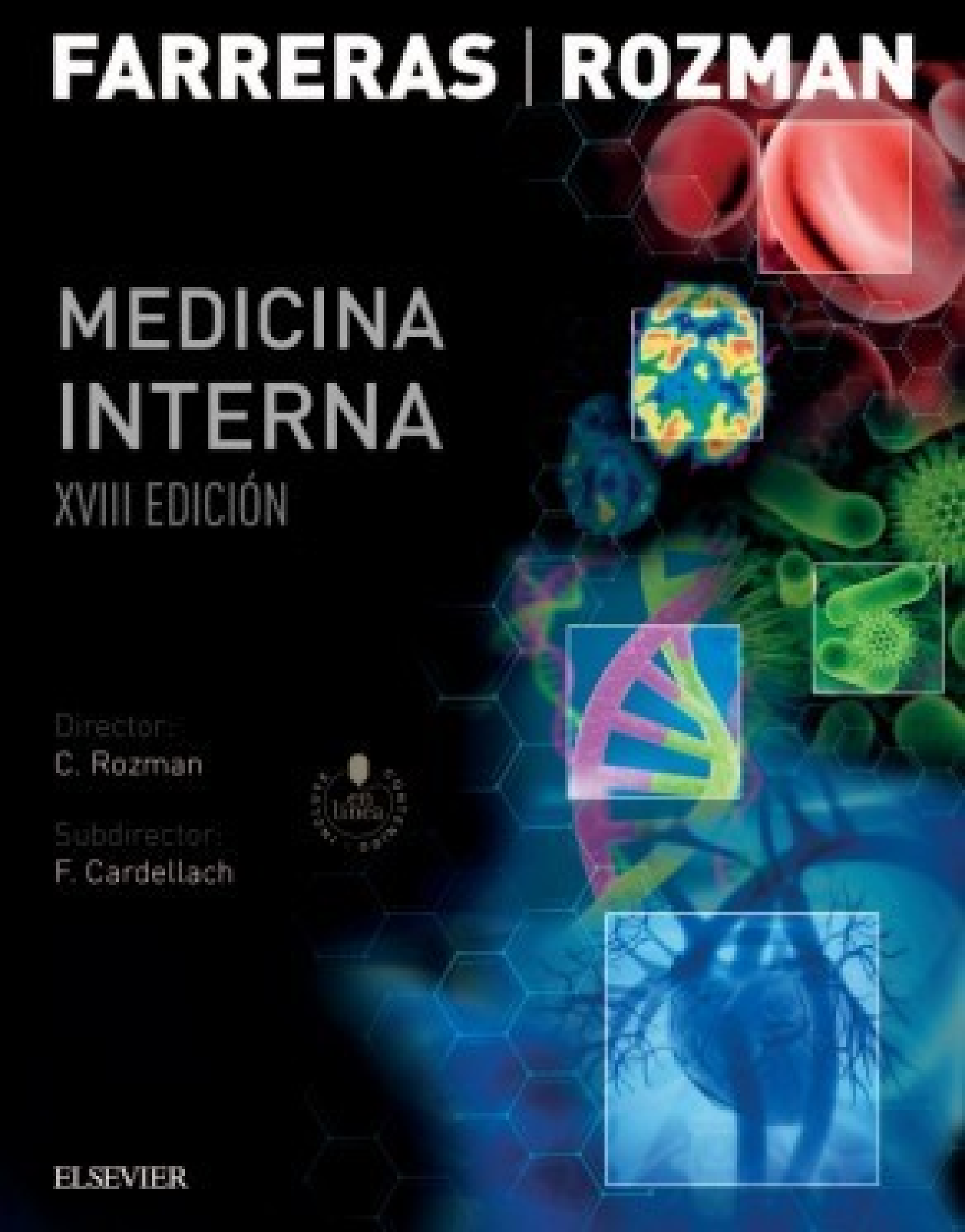
FARRERAS | ROZMAN

MEDICINA INTERNA

XVIII EDICIÓN

Director:
C. Rozman

Subdirector:
F. Cardellach



ELSEVIER

Dedicatoria

A nuestro querido maestro el profesor Pedro Farreras Valentí, uno de los más destacados internistas del siglo XX, impulsor con carácter creativo del libro de texto de medicina interna de más difusión en lengua española, con motivo de la celebración del centenario de su nacimiento.

BY: SÁNCHEZ :)

FARRERAS • ROZMAN

MEDICINA INTERNA

Volumen I

Decimoctava edición

FUNDADO POR	CONTINUADO POR	DIRECTOR (DESDE 1968)	SUBDIRECTOR (DESDE 2003)
A. VON DOMARUS	P. FARRERAS VALENTÍ	C. ROZMAN	F. CARDELLACH LÓPEZ

CONSEJO EDITORIAL		SECRETARIOS DE REDACCIÓN
A. AGUSTÍ	R. GOMIS	J. M.ª NICOLÁS
J. BRUGADA	F. GRAUS	P. CASTRO
J. M.ª CAMPISTOL	S. NOGUÉ	
R. CARMENA	J. M.ª PIQUÉ	
A. CARRERES	R. PUJOL-BORRELL	
J. ESTAPÉ	V. RIAMBAU	
X. ESTIVILL	J. M. RIBERA	
C. FERRÁNDIZ	X. TENA	
J. M.ª GATELL	A. URBANO-ISPÍZUA	
P. GINÈS	M. VALDÉS	

ELSEVIER

ELSEVIER

© 2016 Elsevier España, S.L.U.
Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º
08029 Barcelona, España

Primera edición 1929
Segunda edición 1940
Tercera edición 1949
Cuarta edición 1953
Quinta edición 1956
Sexta edición 1960
Séptima edición 1967
Octava edición 1972
Novena edición 1978
Décima edición 1982
Undécima edición 1988
Duodécima edición 1992
Decimotercera edición 1995
Decimocuarta edición 2000
Decimoquinta edición 2004
Decimosexta edición 2009
Decimoséptima edición 2012
Decimoctava edición 2016

Fotocopiar es un delito (Art. 270 C.P.)

Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores…). El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.

Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones. Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.

Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación y almacenaje de información.

ISBN Obra completa (versión impresa): 978-84-9022-996-5
ISBN Volumen I (versión impresa): 978-84-9022-994-1
ISBN Volumen II (versión impresa): 978-84-9022-995-8
ISBN (versión electrónica): 978-84-9022-997-2

Depósito legal: B 10365-2016

Impreso en España

Advertencia

La dirección y los colaboradores de *Farreras-Rozman*. *Medicina Interna* han cuidado con especial interés que las dosis de los diversos fármacos que figuran en la obra se adaptaran a los conocimientos vigentes. Ante eventuales cambios sobre el particular y la posibilidad de que se hubiera deslizado algún error, se recomienda que el lector efectúe la comprobación oportuna en caso de duda. Esta recomendación reviste singular importancia cuando se trata de fármacos de reciente introducción o poco utilizados. Es responsabilidad ineludible del médico determinar las dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente, en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni la dirección de la obra asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

El Editor

Prólogo a la XVIII edición

Aunque pudiera parecer un tópico, por repetitivo, la aparición de una nueva edición, la XVIII, de una obra como el tratado *Farreras-Rozman. Medicina Interna* es sin duda un motivo de celebración y optimismo de cara al futuro. Efectivamente, en el prólogo de la edición anterior, hace ya cuatro años, en plena crisis económica, constituía un hecho digno de reconocimiento que la editorial Elsevier confiara en el prestigio de esta obra para ocuparse de su difusión en España y Latinoamérica. Muy probablemente, el hecho de que el Farreras-Rozman sea el único en su estilo en el ámbito estatal que merezca esta consideración no está exento de riesgos. El paso de los años ha confirmado el valor y acierto de aquella iniciativa. Aunque la crisis se ha mantenido en toda su cruda realidad durante este tiempo y, como era de esperar, ha afectado también intensamente el mercado editorial, el Farreras-Rozman sigue siendo el tratado de Medicina Interna por excelencia en lengua española. Aunque algunos indicadores macroeconómicos puedan apuntar a perspectivas algo más optimistas en un futuro incierto, la mayoría de expertos coinciden en que en el momento actual la situación real es todavía precaria. Por ello, nuestra primera voluntad en el prólogo de esta XVIII edición es manifestar de nuevo nuestro más profundo agradecimiento a los responsables de Elsevier por su valiente decisión y muestra inequívoca de apoyo a la dirección de la obra y a los colaboradores que contribuyen a hacerla realidad. Esperamos no defraudar esta confianza y que la presente edición sea merecedora del apoyo de los lectores y constituya así el principio del fin de un período realmente difícil en no pocos países del marco europeo.

La XVIII edición del Farreras-Rozman aparece puntualmente a los cuatro años de la anterior, un hecho que de por sí constituye ya un logro digno de mención. Efectivamente, por el convencimiento de su bondad docente en razón de nuestra propia experiencia, deseamos resaltar una vez más que la obra mantiene la fidelidad al formato original, que se caracteriza, a diferencia de otros tratados de medicina interna, por una rigurosa sistematización de los procesos morbosos en sus diversos apartados, lo que facilita enormemente su lectura y aprendizaje. Pero además, en esta ocasión, la dirección de la obra ha considerado oportuno introducir unas novedades en su presentación y contenido que sin duda constituyen una mejora necesaria para seguir manteniendo una competitividad con los libros de texto más prestigiosos de ámbito internacional y que, como nuestro Farreras-Rozman, se han consolidado desde hace ya muchos años entre los profesionales de la medicina y el propio alumnado.

En primer lugar, aunque ello se deba considerar algo intrínseco a cualquier obra de estas características, no hay que restar importancia al principio básico de la necesaria actualización del contenido; esta, lógicamente, puede y debe ser más profunda en unos capítulos que en otros, pero en cualquier caso constituye la primera obligación hacia nuestros lectores.

Una segunda cuestión es la voluntad de potenciar el formato electrónico y facilitar a los lectores el acceso digital, el cual constituye una característica de la obra; efectivamente, las nuevas tecnologías tienen una trayectoria ampliamente consolidada tanto entre los profesionales como en el alumnado de Medicina, por no hacer alusión incluso a los más jóvenes en su etapa previa a la universidad. La accesibilidad inmediata a la información, junto a la comodidad de lectura en papel en un contexto más clásico, pero del todo necesario, es probablemente la combinación más adecuada y aconsejable.

Cuatro años después, el binomio Director y Subdirector al frente del tratado sigue siendo una fórmula sólida que nos enorgullece a ambos. El mantenimiento mayoritario del equipo editorial y de colaboradores también se ha mostrado de gran utilidad, aunque en determinados casos se ha considerado aconsejable realizar algunas modificaciones. Así, en la presente XVIII edición se han llevado a cabo ciertos cambios en los puestos de responsabilidad de algún ámbito de la obra. La enorme labor llevada a cabo, hasta ahora, por los secretarios de redacción Josep M.ª Ribera y Alejandro de la Sierra se traslada a las manos de José M.ª Nicolás y Pedro Castro. El cargo de Secretario de Redacción constituye un apoyo necesario al subdirector y tal relevo obedece únicamente a motivos de índole de necesaria proximidad con la dirección de la obra, además de a razones de carga profesional por parte de los anteriores. Nuestro más profundo agradecimiento a Ribera y a De la Sierra por su excelente dedicación en dicho cargo, aunque ambos permanecen vinculados a la obra. El primero de ellos sigue con la gran responsabilidad de actualizar, como ha hecho con éxito y eficacia durante muchos años, la sección de Autoevaluación. Esta tiene un notable reconocimiento por parte del alumnado. En la presente ocasión se ha ajustado al nuevo formato que se ha establecido para el examen MIR en España, aunque se mantiene el actualmente vigente para Latinoamérica. De igual manera, ambos siguen participando como colaboradores en sus secciones (Hematología y Cardiología, respectivamente), en las cuales han demostrado a lo largo de los años su gran calidad científica.

Por razones muy diversas se ha considerado oportuno proceder a algunos ajustes en los cargos de Coordinadores de Sección y entre los Colaboradores de diversos capítulos. La Dirección agradece profundamente a los que han cesado en sus funciones su fructífera dedicación a nuestra obra y da una cordial bienvenida a los que se estrenan en sus contribuciones al tratado Farreras-Rozman, con la confianza de que lo han hecho con la misma ilusión y eficacia que sus predecesores.

Un dato sustancial en la XVIII edición es la inclusión de un número mayor de Colaboradores Latinoamericanos del ámbito asistencial y universitario, lo cual responde a que uno de los hechos más relevantes y del que nos sentimos más orgullosos es la enorme difusión del Tratado en Latinoamérica, por lo que ello significa de relación entre los miembros de la comunidad científica y docente de habla hispana. Así, en esta XVIII edición el número de Colaboradores de estos países se ha multiplicado por una cifra superior a tres, lo cual refleja nuestra voluntad inequívoca de consolidar esta tendencia atendiendo al elevado nivel en muchos aspectos de la medicina que están alcanzando muchos países del entorno latinoamericano, entre ellos y de una forma sobresaliente, México y Argentina. A este respecto, agradecemos muy profundamente el Prefacio del prestigioso profesor Marcelo José Melero, de la Universidad de Buenos Aires, ya que constituye la primera ocasión en que se incluye un texto de estas características al lado del ya clásico Prólogo de la Dirección de la obra.

Con todo, en la XVIII edición hemos mantenido aproximadamente el mismo número de colaboradores que en la anterior, que sufrió una reducción profunda por motivos editoriales, estratégicos y de contexto económico. Así, en la forma actual, la obra se mantiene a un nivel no demasiado diferente al de los textos similares de ámbito internacional. Al reconocimiento sincero y merecido a los colaboradores del Farreras-Rozman, profesionales de reconocido prestigio en su ámbito, la Dirección de la obra quiere agradecer el enorme esfuerzo requerido para cumplir con un plazo relativamente breve. Hoy en día, una gran parte del valor y prestigio de un libro de texto está condicionada por el acortamiento al máximo del proceso editorial, dentro del cual la pronta elaboración de los manuscritos constituye una característica crucial.

Es de justicia destacar el esfuerzo de imaginación de Elsevier en lo que se refiere a la presentación interior y exterior de la obra. No nos referimos solamente al cuidado escrupuloso de la redacción y la gramática en lengua española, a la que a lo largo de las diversas ediciones hemos prestado especial atención. En efecto, también es muy loable la necesaria y acertada combinación de estilos, colores y tipografías que en esta ocasión se ha introducido, así como el diseño diferenciador entre tablas y cuadros, que hacen muy amena y fácil la lectura. Asimismo, la propuesta de cubierta es original y moderna, características no sólo perfectamente compatibles sino también aconsejables para una obra clásica como el Farreras-Rozman.

Una vez más, nuestro más sincero y profundo agradecimiento a la dirección de Elsevier, especialmente a Joan Juan y Alicia Pérez por su confianza en la obra y apoyo incondicional al proyecto desde el primer momento, pues en ningún caso han ahorrado esfuerzos para conseguir este excelente resultado final. Del mismo modo, nuestro reconocimiento a todo el equipo editorial, con una especial mención a Neus Pérez, Roser Becerra y Raúl Crespo por su tenaz cumplimiento de los tiempos y por su permanente disponibilidad al frente de la gestión editorial de la obra en cualquiera de sus innumerables facetas. Su enorme y permanente voluntad de entrega y ayuda hacia los colaboradores, junto con su profunda capacidad de comprensión con las iniciativas y decisiones de la Dirección, han sido claves para el éxito, una vez más, del resultado final de esta XVIII edición de la obra.

Por último, y sin duda lo más importante por cuanto constituye el motivo final de la existencia de un libro de estas características, deseamos agradecer una vez más la confianza en el mismo por parte de los lectores. Por un lado, todos aquellos profesionales interesados en la Medicina Interna y sus subespecialidades y, por otro, al alumnado de Medicina porque su aceptación del Farreras-Rozman constituye para nosotros una gran responsabilidad, pues es nuestro ferviente deseo que esta obra contribuya a su formación profesional acorde con las necesidades de la sociedad a la que deberán servir.

Ciril Rozman

Francesc Cardellach

Prefacio

«Seríamos peores de lo que somos sin los buenos libros que leímos, más conformistas, menos insumisos y el espíritu crítico, motor del progreso, ni siquiera existiría.»

Mario Vargas Llosa, Premio Nobel de Literatura (2010)

Representa para mí un gran honor que la Dirección de la obra Farreras-Rozman me haya invitado a escribir este prefacio para la XVIII edición de la misma. Es un texto de referencia clásico, el más representativo de la literatura médica en castellano, publicado de manera ininterrumpida desde el año 1929, que se ha constituido en un recurso docente ineludible en la comunidad hispanohablante para la formación de los estudiantes y la actualización de los médicos internistas en actividad.

Mi primer contacto con este clásico de la Medicina Interna fue a través de la VII edición (1967), entonces dirigida por Pedro Farreras Valentí. Yo era un estudiante del curso de grado de la carrera de Medicina y este tratado fue mi libro de texto para el ciclo clínico. Más adelante se transformó en un material de consulta para aspectos específicos de la práctica asistencial. Probablemente, muchos internistas se encuentran, o se encontrarán, reflejados en este itinerario.

Como ya es una tradición en este tratado, los contenidos de las diferentes secciones y capítulos han sido escritos por un grupo selecto de autores de España y Latinoamérica, de alta jerarquía académica, expertos en cada tema, que ponen de manifiesto su capacidad para transmitir la información vigente, de una manera sencilla y comprensible, transformada en conocimiento orientado a los distintos aspectos de la Medicina Interna. Además, la edición impresa está enriquecida por el acceso a los contenidos electrónicos *online,* lo que demuestra que el papel de la hoja del libro y la pantalla del ordenador (del teléfono inteligente o de la tableta) no se contraponen sino que se complementan.

Uno de los hechos más relevantes y meritorios de la XVIII edición de este tratado es la creciente participación de colaboradores latinoamericanos. Esta situación pone de manifiesto la cordial relación existente entre los miembros de la comunidad científica y la significativa difusión del libro en nuestra región. También refleja la voluntad inequívoca de la Dirección de la obra Farreras-Rozman para consolidar estas tendencias teniendo en cuenta el elevado nivel académico y asistencial que, en muchos ámbitos de la medicina, están alcanzando los médicos en los países latinoamericanos. Destaco esta perspectiva del libro que me honro en presentar porque también me parece de gran interés.

Finalmente, sólo nos queda aplaudir la aparición de la XVIII edición de este libro de Medicina Interna, dirigida por el profesor Rozman (continuador de la obra desde 1968) y codirigida por el profesor Cardellach, agradecer a los colaboradores y coordinadores la enriquecedora tarea desarrollada e invitar a los estudiantes y los médicos a participar del placer de su fructífera lectura.

Marcelo J. Melero
Doctor, orientación Medicina Interna
Profesor Titular Consulto de Medicina
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Coordinadores de sección

SECCIÓN		COORDINADOR
I	Fundamentos de la práctica médica	J. M.ª Nicolás Arfelis
II	Enfermedades del aparato digestivo	
	Parte I. Gastroenterología	A. Castells Garangou
	Parte II. Hepatología	X. Forns Bernhardt
III	Cardiología	L. Mont Girbau
IV	Angiología	V. Riambau Alonso
V	Neumología	A. Xaubet Mir
VI	Nefrología	E. Poch López de Briñas
VII	Reumatología y enfermedades sistémicas	
	Parte I. Reumatología	J. M. Nolla Solé
	Parte II. Enfermedades sistémicas	A. Selva O'Callaghan
VIII	Oncología médica	A. Prat
IX	Genética médica	L. A. Pérez Jurado
X	Geriatría	R. Cristòfol Allué
XI	Dermatología en medicina interna	C. Ferrándiz Foraster
XII	Neurología	A. Saiz Hinarejos
XIII	Psiquiatría	J. de Pablo Rabassó
XIV	Hematología	A. López-Guillermo
XV	Metabolismo y nutrición	C. Rey-Joly Barroso
XVI	Endocrinología	A. M.ª Lucas Martín
XVII	Enfermedades infecciosas	J. M.ª Gatell Artigas, A. Urrutia de Diego
	Parte I. Infecciones bacterianas	
	Parte II. Infecciones causadas por hongos	
	Parte III. Infecciones causadas por parásitos	
	Parte IV. Infecciones causadas por virus	
	Parte V. Miscelánea	
XVIII	Toxicología	S. Nogué Xarau
XIX	Enfermedades causadas por agentes físicos	A. Carreres Molas
XX	Inmunología	M. Juan Otero

Colaboradores

Marcos S. Abalovich
Jefe de Servicio de Tiroides, División de Endocrinología, Hospital Carlos G. Durand; Profesor Asociado de Medicina Interna, Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina

Álvaro Agustí García-Navarro
Consultor Sénior, Instituto Clínic de Respiratorio, Hospital Clínic; Profesor Asociado de Neumología, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Carlos Agustí García-Navarro
Consultor Sénior, Servicio de Neumología, Hospital Clínic, Barcelona

Joan Albanell Mestres
Jefe de Servicio de Oncología Médica, Hospital del Mar; Catedrático de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud y de la Vida, Universidad Pompeu Fabra, Barcelona

Luis Alcalá Hernández
Médico Adjunto, Servicio Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas-VIH, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Antonio Alcaraz Asensio
Jefe de Servicio de Urología, Hospital Clínic; Profesor Agregado de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Roberto Alcázar Arroyo
Facultativo Especialista de Área de Nefrología, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid

Víctor Alegre de Miquel
Jefe Clínico de Dermatología, Hospital General Universitario de Valencia; Profesor Titular de Dermatología, Universidad de Valencia

Felicia Alexandra Hanzu
Especialista, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínic; Profesora Asociada de Endocrinología, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Benito Almirante Gragera
Jefe de Servicio, Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Vall d'Hebron; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Carles Alonso Tarrés
Microbiólogo Jefe de Sección; Responsable de Control de Infecciones, Fundació Puigvert; Profesor Asociado, Universidad Pompeu Fabra; Profesor Asociado, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Mercè Alsina Gibert
Consultora, Servicio de Dermatología, Hospital Clínic; Profesora Asociada de Dermatología, Facultad de Medicina, Barcelona

Laia Alsina Manrique de Lara
Adjunta y Coordinadora de la Unidad de Inmunología, Pediatría, Hospital Universitario Sant Joan Déu-Hospital Clínic; Jefa de Estudios y Colaboradora Docente de Inmunoalergia, Hospital Sant Joan de Déu-Universidad de Barcelona, Esplugues de Llobregat, Barcelona

Miriam José Álvarez Martínez
Especialista en Microbiología y Parasitología, Servicio de Microbiología, Hospital Clínic; Profesora Asociada de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona; Investigadora, ISGlobal (Instituto de Salud Global), Barcelona

José Luis Álvarez-Sala Walther
Jefe de Servicio de Neumología, Hospital Clínico San Carlos; Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Juan Ambrosioni Czyrko
Investigador del Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic, Barcelona

Julio Ancochea Bermúdez
Jefe de Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Princesa; Profesor Titular de Neumología y Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

Raúl J. Andrade Bellido
Director de la Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen de la Victoria; Catedrático de Medicina, Universidad de Málaga

Jordi Antón López
Consultor, Unidad de Reumatología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Josep Maria Aran Perramon
Investigador, Laboratorio de Genética Molecular, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Ana Arance Fernández
Especialista Sénior en Oncología Médica, Hospital Clínic; Profesora Colaboradora de Oncología Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Luis Arboleya Rodríguez
Médico Adjunto de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

Antonio Arellano Tolivar
Jefe de Servicio de Oncología Radioterápica, ICO-Badalona, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona; Profesor Asociado de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Manuel Arias Gómez
Jefe de Sección de Neurología, Hospital Clínico Universitario y Facultad de Medicina; Profesor Asociado de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela

M.ª Teresa Arias Loste
Médica Adjunta, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander

Javier Ariza Cardenal
Jefe de Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat; Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Lluís Armengol Dulcet
Director Científico del Laboratorio Clínico y de Investigación qGenomics, Esplugues de Llobregat, Barcelona

Juan Ignacio Aróstegui Gorospe
Consultor, Servicio de Inmunología, Hospital Clínic, Barcelona

Marco Arrese
Jefe de Departamento de Gastroenterología; Profesor Titular, Escuela de Medicina Pontificia, Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile

Vicente Arroyo Pérez
Consultor Sénior, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic; Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Pablo Aschner Montoya
Director Científico de la Asociación Colombiana de Diabetes; Profesor Asociado de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

Laura Audí Parera
Investigadora Sénior, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Fernando Azpiroz Vidaur
Jefe de Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona; Profesor de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Lina Badimon Maestro
Directora; Profesora, Centro de Investigación Cardiovascular, Instituto Catalán de Ciencias Cardiovasculares (CSIC-ICCC), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Jacinto Baena Caparrós
Médico Adjunto; Especialista en Medicina Intensiva, Unidad Especial de Quemados, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Eugenio Ballester Rodés
Consultor, Instituto Clínic de Respiratorio, Hospital Clínic; Profesor Clínico de Neumología y Alergia Respiratoria, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Francisco Javier Ballina García
Profesor Asociado de Ciencias de la Salud, Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo; Jefe de la Unidad de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

Joan Albert Barberà Mir
Consultor Sénior, Servicio de Neumología, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

José Barberán López
Jefe de Servicio de Medicina Interna, Hospital Madrid Universitario Montepríncipe; Departamento de Ciencias Médicas Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad CEU San Pablo, Madrid

Leonor Barile Fabris
Jefa del Departamento de Reumatología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI; Profesora Titular, Curso de Especialización en Reumatología, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México

Joan Bartra Tomás
Especialista Sénior en Alergología, Servicio de Neumología, Instituto Clínic de Respiratorio, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Lluís Bassas Arnau
Jefe de Sección, Servicio de Andrología-Laboratorio de Seminología y Embriología, Fundació Puigvert, Barcelona

Quique Bassat Orellana
Médico Pediatra, ISGlobal (Instituto de Salud Global), Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, ISGlobal, Universidad de Barcelona

Luis Bataller Alberola
Jefe de Sección de Neurología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe; Profesor Asociado Asistencial, Departamento de Medicina, Universidad de Valencia

Mónica Bayés Colomer
Investigadora, Centro Nacional de Análisis Genómico (CNAG), Barcelona

Miquel Bernardo Arroyo
Director de la Unidad de Esquizofrenia, Instituto Clínico de Neurociencias, Hospital Clínic; Profesor Titular de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Pedro Berraondo López
Investigador, Programa de Inmunología e Inmunoterapia, Centro de Investigación Médica Aplicada y Clínica, Universidad de Navarra; Profesor Invitado de Medicina Interna, Universidad de Navarra, Pamplona

Isabel Bielsa Marsol
Facultativa Adjunta de Dermatología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona; Profesora Titular de Dermatología, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Joan Bladé Creixentí
Director de la Unidad de Amiloidosis y Mieloma, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Xavier Blancafort Sansó
Adjunto de Área Básica, Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Área Básica de Salut (ABS) Roquetes Cantera, Barcelona

José Luis Blanco Arévalo
Especialista Sénior, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic-Universidad de Barcelona

Francisco J. Blanco García
Director Científico de la Plataforma de Proteómica, Instituto de Investigación Biomédica (INIBIC), Hospital Teresa Herrera; Reumatólogo, Complejo Hospitalario Universitario La Coruña

José Ignacio Blanes Mompó
Jefe de Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Instituto Cardiovascular, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Rafael Blesa González
Director del Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Profesor Asociado de Medicina, Unidad Docente de Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Andrés Ignacio Bodegas Cañas
Jefe de Sección de Electrofisiología y Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital de Cruces, Bilbao; Profesor Asociado de Patología Médica, Universidad del País Vasco, Baracaldo, Vizcaya

Marta Bodro Marimont
Facultativa Especialista, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic, Barcelona

Susana Boronat Guerrero
Médica Adjunta de Neuropediatría, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona; Facultativa Especialista en Neuropediatría, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Francesc Bosch Albareda
Jefe de Servicio de Hematología, Hospital Universitario Vall d'Hebron; Profesor Asociado, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Jaime Bosch Genover
Consultor Sénior, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic; Director Científico del Servicio de Hepatología, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd); Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Xavier Bosch Genover
Director de la Unidad de Cuidados Cardíacos Agudos, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

José Ángel Bosch Gil
Consultor Sénior, Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron; Catedrático de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Jordi Bosch Mestres
Consultor, Servicio de Microbiología, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Albert Botey Puig
Consultor, Servicio de Nefrología, Hospital Clínic; Profesor Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Emilio Bouza Santiago
Jefe de Servicio de Microbiología Clínica y de la Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón; Catedrático de Microbiología Médica, Departamento de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Concepció Bru Saumell
Consultora Sénior, Servicio de Radiología, Hospital Clínic; Profesora Agregada de Radiología, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Josep Brugada Terradellas
Jefe de Sección de Arritmias, Hospital Clínic, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat; Profesor Agregado, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Miquel Bruguera Cortada
Consultor Sénior, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic; Catedrático Emérito, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Jordi Bruix Tudó
Consultor Sénior, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic; Profesor Agregado de Digestivo, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Luis Bujanda Fernández de Piérola
Profesor Titular de Medicina, Universidad del País Vasco, San Sebastián

María Buti Ferret
Jefa de Sección de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron; Catedrática de Medicina Interna-Hepatología, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Joan Caballería Rovira
Consultor Sénior, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona

Carmen Cabellos Mínguez
Facultativa Especialista en Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat; Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Xavier Calvet Calvo
Médico Adjunto de Gastroenterología, Corporación Sanitaria Universitaria Parc Taulí, Sabadell-Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd); Profesor Titular de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Sonia Calzado Isbert
Médico Adjunto, Área Médica de Urgencias, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona

Magda Campins Martí
Jefa de Servicio, Medicina Preventiva y Epidemiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron; Profesora Asociada de Medicina Preventiva, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Josep M.ª Campistol Plana
Director Médico; Jefe del Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, Institut Clínic de Nefrología y Urología (ICNU), Hospital Clínic; Profesor Agregado, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Miguel del Campo Casanelles
Especialista en Pediatría, Genética Clínica, Unidad de Genética, Hospital Universitario Vall d'Hebron; Profesor Asociado, Universidad Pompeu Fabra, Barcelona

Elías Campo Güerri
Jefe de Sección de Hematopatología, Director de Investigación, Hospital Clínic; Catedrático de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Óscar Campuzano Larrea
Profesor Asociado de Genética, Departamento de Ciencias Médicas, Universidad de Girona

Victoria Campuzano Uceda
Investigadora, Programa de Neurociencias/Ciencias Experimentales y de la Salud, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas; Profesora Asociada al Área de Genética, Universidad Pompeu Fabra, Barcelona

Francesc Cardellach López
Consultor Sénior, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic; Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Rafael Carmena Rodríguez
Director General del Instituto de Investigación Sanitaria (INCLIVA), Hospital Clínico Universitario de Valencia; Profesor Emérito de Medicina, Universidad de Valencia

Francisco Carmona Herrera
Jefe de Servicio de Ginecología, Hospital Clínic; Profesor Titular de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Ángel Carracedo Álvarez
Director de la Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica; Director del Centro Nacional de Genotipado; Director del Grupo de Medicina Genómica; Catedrático de Medicina Legal, Universidad de Santiago de Compostela, La Coruña

Antonio Carrascosa Lezcona
Jefe de Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Vall d'Hebron; Catedrático de Pediatría, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Anna Carreres Molas
Coordinadora de Servicio de Urgencias; Jefa de Servicio, Área Médica de Urgencias, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona; Profesora Colaboradora, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Enric Carreras Pons
Director Médico del Registro de Donantes de Medula Ósea (REDMO), Fundación Josep Carreras Contra la Leucemia, Barcelona

Jordi Casabona i Barbarà
Director Científico del Centro de Estudios Epidemiológicos sobre ETS y sida de Cataluña (CEEISCAT), Instituto Catalán de Oncología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona; Profesor Asociado, Departamento de Epidemiología, Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Jordi Casademont Pou
Jefe de Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Profesor Titular de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Felipe F. Casanueva
Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS); Catedrático de Medicina-Endocrinología, Universidad de Santiago de Compostela, La Coruña

Aleix Cases Amenós
Médico Consultor Sénior, Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Antoni Castells Garangou
Director del Instituto de Enfermedades Digestivas y Metabólicas, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Josefina Castro Fornieles
Directora del Instituto de Neurociencias, Servicio de Psiquiatría y Psicología Infanto-juvenil, Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic; Profesora Agregada de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Pedro Castro Rebollo
Médico Especialista Sénior, Área de Vigilancia Intensiva, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Beatriz Catalán Eraso
Médica Adjunta, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona

Joan A. Caylà Buqueras
Jefe de Servicio de Epidemiología, Agencia de Salud Pública de Barcelona; Profesor Asociado de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Francisco Cervantes Requena
Consultor Sénior, Servicio de Hematología, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Ricardo Cervera Segura
Jefe de Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic; Profesor Agregado, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Carlos Cervera Álvarez
Assistant Professor, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Alberta, Canadá

Ángel Chamorro Sánchez
Director de la Unidad Funcional Patología Vascular Cerebral, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

María Cinta Cid Xutglà
Consultora Sénior, Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic; Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Juan M.ª Cinca Cuscullola
Director del Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Catedrático de Medicina-Cardiología, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Joaquím Coll Daroca
Jefe de Sección de Medicina, Hospital del Mar; Catedrático de Medicina Interna, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

M.ª José Coll Rosell
Especialista en Bioquímica Clínica; Consultora, Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-Instituto de Bioquímica Clínica, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic, Barcelona

Jordi Colmenero Arroyo
Especialista Sénior, Unidad de Trasplante Hepático, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic; Profesor Clínico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Gerardo Conesa Bertrán
Jefe de Servicio de Neurocirugía, Hospital del Mar; Profesor Asociado de Especialidades Quirúrgicas, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Alfredo Corell Almuzara
Profesor Titular de Inmunología, Universidad de Valladolid

Manuel Crespo Casal
Especialista en Medicina Interna, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Vall d'Hebron; Investigador Asociado de Enfermedades Infecciosas, Fundación de Investigación Vall d'Hebron, Barcelona

Gonzalo Crespo Conde
Especialista Sénior, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic; Profesor Clínico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Javier Crespo García
Jefe de Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL); Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander

Ramon Cristòfol Allué
Director del Ámbito Sociosanitario; Jefe de Servicio de Geriatría, Consorcio Sanitario del Maresme/Hospital de Mataró, Barcelona

Joaquín Cubiella Fernández
Facultativo Especialista de Área de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Orense

Manuel Cuenca Estrella
Director del Centro Nacional de Microbiología; Profesor de Investigación de Micología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Josep Dalmau Obrador
Investigador, Institución Catalana de Investigación y Estudios Avanzados (ICREA, Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats), Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic; Profesor de Neurología, Universidad de Pensilvania; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Ester Davant Llauradó
Médica Adjunta, Área Médica de Urgencias, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona

Julio Delgado González
Médico Especialista Sénior, Servicio de Hematología, Hospital Clínic, Barcelona

Jordi Desola Alà
Presidente y Director Médico de la CRIS-Unidad Terapéutica Hiperbárica (UTH), Hospital Sant Joan Despí Moisès Broggi; Profesor de Medicina Subacuática e Hiperbárica, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Fritz Diekmann
Jefe de Sección de Trasplante Renal, Hospital Clínic, Barcelona

Carlos Dolz Abadía
Jefe de Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Son Llatzer; Profesor Contratado de Medicina, Universidad de las Islas Baleares, Palma de Mallorca

José Antonio Domínguez Benítez
Investigador Sénior, Servicio de Microbiología, Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol, Badalona; Profesor Asociado de Genética y Microbiología, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Ángela Domínguez García
Subdirectora Científica del Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP); Catedrática de Medicina Preventiva, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Carmen Domínguez Luengo
Facultativa Especialista en Bioquímica Clínica Genética; Investigadora Sénior, Centro de Investigaciones en Bioquímica y Biología Molecular-Nanomedicina, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

M.ª Ángeles Domínguez Luzón
Jefa de Servicio de Microbiología y Parasitología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat; Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

M.ª Jesús Domínguez Tordable
Médica Adjunta, Área Médica de Urgencias, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona

Joaquín Dopazo Blázquez
Jefe de Departamento de Genómica Computacional, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia

Antonio Dueñas Laita
Jefe de Unidad de Toxicología Clínica, Hospital Universitario Río Hortega; Catedrático de Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid

Carlos Eduardo Durán Rebolledo
Especialista en Nefrología-Medicina Interna, Fundación Valle del Lili, Cali; Coordinador del Programa de Posgrado Clínico de Medicina Interna, Universidad ICESI, Cali; Universidad CES, Medellín, Colombia

Juan Carlos Duró Pujol
Consultor Sénior, Servicio de Reumatología, IDC Salud, Madrid; Clínica del Pilar; Hospital Nen Déu, Barcelona

José Manuel Echevarría Mayo
Jefe de Área de Virología, Centro Nacional de Microbiología; Profesor Honorífico, Facultad de Biología, Universidad Complutense de Madrid

José M.ª Eiros Bouza
Director-Gerente del Hospital Clínico Universitario de Valladolid; Catedrático de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid

José Ignacio Elizalde Frez
Consultor Sénior, Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Pablo Engel Rocamora
Profesor Titular de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Pedro Enrique Cahn
Director Científico de la Fundación Huésped; Profesor de Infectología, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Rafael Enríquez de Salamanca Lorente
Investigador Consultor de Medicina Interna, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre; Catedrático Emérito de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Àngels Escorsell Mañosa
Consultora Sénior, UCI-Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona

Luis Escribano Mora
Investigador Asociado, Servicio Central de Citometría, Centro de Investigación del Cáncer/CSIC, Red Española de Mastocitosis, Universidad de Salamanca

Tania Estapé Madinabeitia
Directora de Psicooncología, Fundación FEFOC; Co-directora del Máster en Psicooncología, Universidad de Barcelona

Jordi Estapé Rodríguez
Catedrático de Oncología; Profesor Emérito; Director Científico, Fundación para la Educación Pública y la Formación Oncológica Continuada Mariantonia Tous i Carbó (FEFOC), Barcelona

Rafael Esteban Mur
Jefe de Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Manel Esteller Badosa
Director de Programa, Programa de Epigenética y Biología del Cáncer (PEBC), Instituto de Investigaciones Biomédicas de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona; Profesor de Genética, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

María Esteve Comas
Jefa de Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Mutua de Terrassa; Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

María Esteve Pardo
Jefa de Sección de Medicina Preventiva, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona; Profesora Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Jordi Esteve Reyner
Consultor Sénior, Jefe de Servicio de Hematología, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Xavier Estivill Pallejà
Director de Medicina Genómica y Personalizada, Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción, Instituto Universitario Quirón Dexeus; Profesor Asociado, Investigador Sénior del Programa de Bioinformática y Genómica, Unidad de Genética y Grupo de Genómica y Enfermedad, Centro de Regulación Genómica, Universidad Pompeu Fabra, Barcelona

Ramón Estruch Riba
Consultor Sénior, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Leo Fainboim
Jefe de Servicio de Inmunogenética, Hospital de Clínicas José de San Martín; Catedrático de Universidad, Instituto de Inmunología Genética y Metabolismo (INIGEM)-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)-Universidad de Buenos Aires, Argentina

Evarist Feliu Frasnedo
Jefe de Servicio de Hematología-Laboratorio, Instituto Catalán de Oncología, Hospital German Trias i Pujol; Catedrático de Medicina-Hematología, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Fernando Fernández Bañares
Médico Adjunto de Gastroenterología, Hospital Universitario Mutua Terrassa, Universidad de Barcelona-Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona

Óscar Fernández Fernández
Jefe de Servicio de Neurología, Hospital Universitario Regional de Málaga; Profesor Honorario de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga

Javier Fernández Gómez
Jefe de Sección UCI Hepática, Hospital Clínic, Barcelona

Jesús Ángel Fernández-Tresguerres Hernández
Catedrático de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Carlos Ferrándiz Foraster
Jefe de Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona; Catedrático de Dermatología, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Miguel Ferrer Monreal
Consultor Sénior, Servicio de Neumología, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Daniel Figuerola Pino
Presidente de la Unidad de Diabetes, Fundación Rossend Carrasco i Formiguera, Barcelona

Cristina Fillat Fonts
Investigadora, Grupo Terapia Génica y Cáncer, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona

Vincent Fonollosa Pla
Jefe Clínico de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona; Catedrático de Medicina Interna, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Eduardo Fonseca Capdevila
Jefe de Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de La Coruña; Profesor Asociado de Dermatología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Santiago de Compostela, La Coruña

Bernat Font Creus
Responsable de la Unidad de Atención al Viajero, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Corporación Sanitaria Parc Taulí, Sabadell, Barcelona

Antonio Fontanellas Romá
Investigador, Centro de Investigación Médica Aplicada, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA); Profesor Contratado Doctor, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona

Xavier Forns Bernhardt
Jefe de la Unidad de Hepatitis, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic; Investigador, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd); Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Claudia Fortuny Guasch
Coordinadora de la Unidad de Infecciones, Área de Pediatría, Hospital Universitario Sant Joan de Déu; Profesora Agregada de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Agustín Franco de Castro
Médico Consultor, Unidad de Diagnóstico Urológico, Servicio de Urología-Instituto Clínico de Nefrología y Urología (ICNU), Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

José G. Franco Vásquez
Psiquiatra Adjunto, Hospital Universitario Instituto Pere Mata; Profesor Titular, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Manuel Fresno Escudero
Catedrático de Microbiología, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Universidad Autónoma de Madrid

Dionicio Ángel Galarza Delgado
Jefe de Departamento de Medicina Interna; Profesor Titular de Medicina Interna y Reumatología, Facultad de Medicina, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, México

Miguel Galicia Paredes
Médico Especialista Sénior, Servicio de Urgencias, Hospital Clínic, Barcelona

Montserrat Gállego Culleré
Profesora Titular de Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Pastora Gallego García de Vinuesa
Jefa de Sección de Cardiología, Unidad de Gestión Clínica Área del Corazón, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Teresa Gárate Ormaechea
Jefa de Sección de Parasitología Tropical, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Manuel García Lareo
Adjunto de Área Básica, Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Atención Primaria La Marina, Institut Català de la Salut, Barcelona

Juan Carlos García Moncó
Jefe de Servicio Neurología, Hospital de Galdakao-Usansolo, Galdakao, Vizcaya

Víctor M. García Nieto
Jefe de la Sección de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria; Profesor Asociado de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

Juan Carlos García-Pagán
Jefe de Sección de Hemodinámica Hepática, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

José Elías García Sánchez
Jefe de Servicio de Microbiología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca; Catedrático de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca

Eduardo Alberto García-Zepeda
Investigador Titular B, Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México

Eduardo Garrido Marín
Profesor Colaborador de Fisiopatología del Ejercicio e Hipobaria, Hospital Universiatrio de Bellvitge, Universidad de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Joaquim Gascón Brustenga
Jefe de Servicio de Salud Internacional, Hospital Clínic; Profesor del Máster Salud Global, ISGlobal (Instituto de Salud Global), Universidad de Barcelona

Josep M.ª Gatell Artigas
Consultor Sénior; Co-director del Proyecto de Investigación de la Vacuna del Sida HIVACAT; Jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas, Instituto Clínico de Medicina y Dermatología, Hospital Clínic; Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Sonia Gaztambide Sáenz
Jefa de Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Cruces, Baracaldo; Profesora Titular de Medicina, Universidad del País Vasco, Leioa, Vizcaya

Pedro Giavina-Bianchi
Professor Associado Livre Docente, Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia, Universidade de São Paulo, Brasil

Blas Gil de Extremera
Director del Departamento de Medicina; Catedrático de Patología y Clínica Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Granada

Montserrat Giménez Pérez
Especialista en Microbiología y Parasitología; Jefa de Área de Infección Sistémica y Nosocomial, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona; Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Pere Ginès Gibert
Jefe de Servicio de Hepatología, Hospital Clínic; Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

M.ª Luisa Girós Blasco
Consultora Sénior, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Sección de Errores Congénitos del Metabolismo, Hospital Clínic, Barcelona

Albert Goday Arnó
Jefe de Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario del Mar; Profesor Titular de Endocrinología, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Héctor Gómez Dantés
Médico Epidemiólogo, Instituto Nacional de Salud Pública de México

Esther Gómez Gil
Consultora Sénior, Servicio de Psiquiatría, Hospital Clínic, Barcelona

Joan Gómez Junyent
Especialista, Servicio de Salud Internacional, Hospital Clínic, Barcelona

José Manuel Gómez Sáez
Investigador del Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Xavier Gómez-Batiste Alentorn
Director del Observatorio Qualy/Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud para Programas Públicos de Cuidados Paliativos, Instituto Catalán de Oncología; Director de Cátedra, Cuidados Paliativos, Universidad de Vic-Universidad Central de Catalunya, Vic, Barcelona

Fernando Gomollón García
Jefe de Sección de Gastroenterología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa; Profesor Asociado de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza

Francesc Xavier González Argenté
Jefe de Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca

José Ramón González Juanatey
Jefe de Servicio de Cardiología y Unidad de Cuidados Coronarios, Hospital Clínico Universitario; Catedrático de Cardiología, Universidad de Santiago de Compostela, La Coruña; Presidente de la Sociedad Española de Cardiología

Jesús González Macías
Jefe de Departamento de Medicina Interna, Hospital Marqués de Valdecilla; Catedrático de Medicina, Departamento de Medicina y Psiquiatría, Universidad de Cantabria, Santander

Julià González Martín
Consultor Sénior, Servicio de Microbiología, Hospital Clínic; Profesor Asociado de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Matías González Tugas
Psiquiatra; Profesor Asociado de la Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile

Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria
Jefe de Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol; Profesor Titular de Pediatría, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Diego Gracia Guillén
Catedrático Emérito, Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia, Universidad Complutense de Madrid

Javier de Gracia Roldán
Jefe de Sección, Servicio de Neumología, Hospital Universitario Vall d'Hebron; Profesor Asociado de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Josep M.ª Grau Junyent
Consultor Sénior, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic; Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Juan José Grau de Castro
Médico Consultor, Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Francesc Graus Ribas
Jefe de Servicio, Hospital Clínic; Profesor Titular de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Antoni Gual Solé
Consultor Sénior; Jefe de Unidad de Conductas Adictivas, Hospital Clínic, Barcelona

Núria Guañabens Gay
Jefa de Servicio de Reumatología, Hospital Clínic; Profesora Agregada de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Helena Guardiola Ponti
Médica Adjunta, Área Médica de Urgencias, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona

Mercè Gurguí Ferrer
Directora de la Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Profesora Titular de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

José M.ª Gutiérrez Julián
Presidente de la Comisión Nacional de Angiología y Cirugía Vascular; Jefe de Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

Fernando Gutiérrez Ponce de León
Psicólogo Clínico, Coordinador del Programa de Trastornos de la Personalidad, Servicio de Psiquiatría y Psicología, Hospital Clínic, Barcelona

Irene Halperin Rabinovich
Consultora, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínic; Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Federico G. Hawkins Carranza
Jefe de Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario 12 de Octubre; Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Miguel T. Hernández García
Jefe de Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias; Profesor Asociado de Hematología/Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

Luis Hernández-Nieto
Ex-Jefe del Departamento de Medicina Interna y del Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias; Profesor Honorario de Hematología/Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

José Ignacio Herrero Santos
Consultor, Unidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra; Profesor Titular de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona

Lourdes Ibáñez Toda
Facultativa Especialista en Endocrinología y Nutrición, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat; Coordinadora, Enfermedades de Origen Fetal, Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM); Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Isabel Illa Sendra
Jefa de Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Servicio Neurología, Hospital Santa Creu i Sant Pau; Catedrática de Neurología/Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Alejandro Iranzo de Riquer
Investigador, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS); Unidad Multidisciplinaria de Trastornos del Sueño, Servicio de Neurología, Hospital Clínic, Barcelona

Dolores Jaraquemada Pérez de Guzmán
Catedrática de Inmunología, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Josep Jové Teixidó
Coordinador Asistencial, Oncología Radioterápica, Instituto Catalán de Oncología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona

Manel Juan Otero
Jefe de Sección de Inmunopatología, Servicio de Inmunología, Hospital Clínic; Profesor Coordinador y Ponente de Máster, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Xavier Juanola Roura
Jefe de Sección de Reumatología, Hospital Universitario Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat; Profesor Asociado de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Jorge Kalil
Director del Instituto Butantan; Presidente de The International Union of Immunological Societies, São Paulo, Brasil

Munther Khamashta
Director del King's College, Lupus Research Unit, Rayne Institute, St. Thomas Hospital, Londres

Jaime Labarca Labarca
Jefe de Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínico Universidad Católica de Chile; Profesor Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile

Amalia Laborde
Directora del Departamento de Toxicología, Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico; Profesora Titular de Toxicología Clínica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

Ángel Lanas Arbeloa
Jefe de Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa; Catedrático de Medicina, Universidad de Zaragoza

Nieves Larrosa Escartín
Médica Adjunta, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron; Profesora Asociada del Departamento de Genética y Microbiología, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Josefina Liñares Louzao
Sénior Docente, Microbiología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat; Profesora Titular de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Antonio Lobo Satué
Catedrático de Psiquiatría; Profesor Emérito, Universidad de Zaragoza

María Carlota Londoño
Investigadora, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Hospital Clínic, Barcelona

Juan Carlos López Bernaldo de Quirós
Consultor Sénior, Unidad de Enfermedades Infecciosas/VIH, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Armando López Guillermo
Médico Consultor Sénior, Servicio de Hematología, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Carlos López Otín
Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular, Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad de Oviedo

José Luis López-Sendón
Jefe de Área del Corazón, Hospital Universitario La Paz; Profesor Honorario de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

Rogelio López-Vélez Pérez
Jefe de Sección, Unidad de Referencia Nacional para Enfermedades Tropicales, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria; Profesor Asociado, Universidad de Alcalá, Madrid

Francisco S. Lozano Sánchez
Jefe de Sección de Cirugía, Hospital Universitario de Salamanca; Catedrático de Cirugía Vascular; Director del Departamento de Cirugía, Universidad de Salamanca

Francisco Lozano Soto
Consultor Sénior, Servicio de Inmunología, Hospital Clínic; Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Anna M.ª Lucas Martín
Jefa de Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona; Profesora Asociada Clínica, Endocrinología-Medicina Interna, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Tomás Lucas Morante
Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Madrid Sanchinarro; Docente Profesor Colaborador Doctor, Servicio/Área de Endocrinología y Nutrición, Universidad CEU San Pablo, Madrid

Pedro Luis Alonso
Director del Programa Mundial para la Malaria de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Carlos Lumbreras Bermejo
Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid

Enrique de Madaria Pascual
Facultativo Especialista de Área, Unidad de Patología Pancreática, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Alicante

Josep Mallolas Masferrer
Consultor Sénior, Servicio de Infecciones, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Juan Mañá Rey
Jefe de Sección de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Álex Marcas Vila
Adjunto de Área Básica; Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Servicio de Atención Primaria Granollers-Mollet, Área Básica de Salut Les Franqueses, Barcelona

Francesc David Marco Reverté
Consultor Sénior; Jefe de Sección de Bacteriología, Servicio de Microbiología, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

M.ª Ángeles Marcos Maeso
Jefa de Sección, Servicio de Microbiología, Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic; Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Ramón M.ª Marrades Sicart
Consultor Sénior, Servicio de Neumología, Hospital Clínic; Profesor Clínico de Neumología, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Lluís Marruecos Sant
Médico Adjunto, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Jaume Marrugat de la Iglesia
Jefe de Grupo de Epidemiología Clínica y Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares, Red de Investigación Cardiovascular Heracles, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona

Cristina Martín Sierra
Médica Especialista, Servicio Médico Mutua Asepeyo, Centro Asistencial Asepeyo, Teruel

Guillermo Martínez Díaz-Guerra
Jefe de Sección, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario 12 de Octubre; Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

José Antonio Martínez Martínez
Consultor Sénior, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Alberto Martínez Vea
Jefe de Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII; Catedrático de Medicina y Cirugía, Universidad Rovira i Virgili, Tarragona

Sergio Martínez Yélamos
Jefe de Sección de Neurología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat; Profesor Asociado de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Miguel J. Martínez Yoldi
Especialista Sénior, Servicio de Microbiología, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Jaume Martorell Pons
Jefe de Sección; Consultor Sénior, Servicio de Inmunología, Hospital Clínic, Barcelona

Jordi Mas Capó
Consultor, Servicio de Microbiología, Hospital Clínic; Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Antoni Mas Ordeig
Consultor Sénior, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona

Lluís Masana Marín
Director de la Unidad de Medicina Vascular y Metabolismo, Hospital Universitario Sant Joan de Reus; Catedrático de Medicina Interna, Universidad Rovira i Virgili, Tarragona

Guillem Masana Montejo
Especialista Sénior, Servicio de Psiquiatría y Psicología, Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic, Barcelona

José Manuel Mascaró Galy
Consultor, Servicio de Dermatología, Hospital Clínic; Profesor Titular de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Lurdes Matas Andreu
Jefa de Sección de Microbiología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona; Profesora Titular, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Joan Maurel
Consultor Sénior, Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínic, Barcelona

Marcelo José Melero
Profesor Consultor Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Ignacio Melero Bermejo
Investigador y Consultor, Programa de Inmunología e Inmunoterapia y Departamento de Oncología, Centro de Investigación Médica Aplicada y Clínica, Universidad de Navarra; Catedrático de Inmunología, Universidad de Navarra, Pamplona

Begoña Mellado González
Consultora Sénior, Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínic, Barcelona

José Mensa Pueyo
Consultor, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic, Barcelona

Jordi Mercé Klein
Médico Adjunto de Cardiología, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII; Profesor Asociado de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Rovira i Virgili, Tarragona

Gaspar Mestres Alomar
Médico Adjunto; Especialista Sénior, Servicio de Cirugía Cardiovascular, Instituto Clínic Cardiovascular, Hospital Clínic; Profesor Clínico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Monteserrat Milà Recasens
Jefa de Sección, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, Barcelona

Carlos Miquel Abbad
Director del Servicio de Cirugía Vascular, Hospital Sagrat Cor; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Ramón Miralles Basseda
Jefe de Sección de Geriatría, Centre Fòrum-Hospital de la Esperanza-Hospital del Mar, Parc de Salut Mar; Profesor Titular, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Manuel Miralles Hernández
Jefe de Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitari i Politècnic La Fe; Profesor Asociado de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia

José M.ª Miró Meda
Consultor Sénior, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic; Investigador, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS); Profesor Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Josep M.ª Mòdol Deltell
Médico Adjunto, Unidad de Observación y Corta Estancia, Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona; Profesor Colaborador, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Xavier Molero Richard
Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Javier Molina Infante
Facultativo Especialista de Área, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres

Laureano Molins López-Rodó
Jefe de Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Clínic y Hospital Sagrat Cor; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Lluís Mont Girbau
Jefe de Sección de Arritmias, Servicio de Cardiología, Instituto Clínic Cardiovascular; Director de la Unidad de Fibrilación Auricular, Hospital Clínic; Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Miguel Ángel Montoro Huguet
Jefe de Sección, Unidad de Gastroenterología y Hepatología, Hospital San Jorge; Profesor Asociado, Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte, Universidad de Zaragoza, Huesca

Josep M.ª Montserrat Canal
Consultor Sénior, Servicio de Respiratorio, Hospital Clínic; Profesor Agregado de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Francisco José Morales-Olivas
Catedrático de Farmacología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia

Indalecio Morán Chorro
Médico Adjunto, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Profesor Asociado de Toxicología Clínica, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Laura Morata Ruiz
Especialista en Enfermedades Infecciosas, Servicio de Infecciones, Hospital Clínic, Barcelona

Ferran Morell Brotad
Neumólogo, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR); Profesor Emérito de Neumología, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

M.ª Asunción Moreno Camacho
Consultora Sénior, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic; Profesora Agregada de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Rosa M.ª Moreno Carriles
Jefa de Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitario La Princesa; Colaboradora Docente de Angiología y Cirugía Vascular, Universidad Autónoma de Madrid

David Moreno Ramírez
Jefe de Servicio, Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Médico-quirúrgica y Venereología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

José Esteban Muñoz García
Consultor Sénior, Servicio de Neurología, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Patricia Muñoz García-Paredes
Jefa de Sección, Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón; Profesora Titular, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

José Muñoz Gutiérrez
Especialista Sénior en Medicina Tropical y Salud Internacional, Hospital Clínic, Barcelona

Montserrat Muñoz Mateu
Consultora, Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínic; Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Álvaro Muñoz Villegas
Catedrático de Epidemiología, Departamento de Epidemiología, School of Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore, Estados Unidos

M.ª África Muxí Pradas
Consultora Sénior, Centro de Diagnóstico por la Imagen, Hospital Clínic; Colaboradora Docente de Medicina Nuclear, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Xavier Navarro Acebes
Catedrático de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Miquel À. Navasa Anadón
Consultor Sénior, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

José M.ª Nicolás Arfelis
Jefe de Sección, Área de Vigilancia Intensiva, Hospital Clínic; Director del Instituto Clínic de Medicina y Dermatología; Profesor Agregado, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Santiago Nogué Xarau
Consultor Sénior, Servicio de Toxicología Clínica, Hospital Clínic; Profesor Titular de Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Joan Nolla Sañas
Jefe Clínico, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital del Mar; Profesor Colaborador de Toxicología Clínica, Facultad de Ciencias de la Salud y de la Vida, Universidad Pompeu Fabra, Barcelona

Joan Miquel Nolla Solé
Jefe de Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat; Profesor Agregado, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Francesca F. Norman
Médica Adjunta, Unidad de Referencia Nacional para Enfermedades Tropicales, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria; Profesora Clínica, Universidad de Alcalá, Madrid

Victor Obach Baurier
Especialista en Neurología, Unidad Funcional de Patología Vascular Cerebral, Hospital Clínic; Colaborador Docente de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Gregorio Tomás Obrador Vera
Nefrólogo, Centro Médico Dalinde; Decano y Profesor Titular de Nefrología; Director de la Facultad de Ciencias de la Salud y Escuela de Medicina de la Universidad Panamericana, Ciudad de México

Elena Oliva Dámaso
Médica Especialista en Nefrología, Unidad de Nefrología Clínica, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas

Alejandro Olivé Marqués
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona

José Ordi Ros
Adjunto de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron; Profesor Asociado de Medicina Interna, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Alberto Ortiz Arduan
Jefe de Servicio de Nefrología, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz; Profesor Titular de Medicina, Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

Raúl Ortiz de Lejarazu Leonardo
Jefe de Servicio de Microbiología e Inmunología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid; Profesor Titular de Microbiología y Parasitología Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid

Marta Ortiz Rivera
Científica Titular, Unidad de Retrovirus y Papilomavirus, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

José Antonio Oteo Revuelta
Jefe de Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital San Pedro-Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR); Profesor Responsable de Fisiología, Universidad de La Rioja, Logroño

Joan de Pablo Rabassó
Jefe de Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona; Profesor Agregado, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Rovira i Virgili, Tarragona

Francesc Palau Martínez
Jefe de Servicio de Medicina Genética y Molecular, Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER), Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona; Director Científico del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER)-Instituto de Salud Carlos III, Madrid; Profesor de Investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC); Profesor Visitante, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Román Pallarés Giner
Jefe de Sección, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat; Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Eduardo Palou Rivera
Consultor; Especialista en Inmunología, Hospital Clínic, Barcelona

Julià Panés Díaz
Jefe de Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Joan Carles Paré Bardera
Consultor Sénior; Ex-Director del Laboratorio de Ecocardiografía, Instituto Clínic Cardiovacular, Hospital Clínic, Barcelona

Albert Parés Darnaculleta
Consultor Sénior, Servicio de Hepatología, Instituto Clínic de Enfermedades Digestivas y Metabólicas, Hospital Clínic; Profesor Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Pascual Parrilla Paricio
Jefe de Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; Catedrático de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia

Mariona Pascal Capdevila
Especialista en Inmunología, Servicio de Inmunología, Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona

Eliseo Pascual Gómez
Jefe de Sección de Reumatología, Hospital General Universitario de Alicante; Catedrático de Medicina, Universidad de Alicante

Julio Pascual Gómez
Director del Área de Neurociencias, Hospital Universitario Central de Asturias; Profesor Titular de Medicina/Neurología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Oviedo

Juan Pedro-Botet Montoya
Jefe de Sección, Responsable de la Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar; Catedrático de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

M.ª Luisa Pedro-Botet Montoya
Facultativa Especialista en Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona; Profesora Titular de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Arturo Pereira Saavedra
Consultor Sénior, Servicio de Hemoterapia y Hemostasia, Hospital Clínic, Barcelona

Javier Pérez Gisbert
Especialista, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa; Profesor Asociado del Aparato Digestivo, Universidad Autónoma de Madrid

Luis Alberto Pérez Jurado
Jefe de Unidad de Genética, Departamento de Ciencias Experimentales y de Salud (CEXS); Catedrático de Genética, Universidad Pompeu Fabra, Barcelona

José Luis Pérez Sáenz
Jefe de Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca

Emilio Pérez Trallero
Jefe de Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián; Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad del País Vasco, Leioa, Vizcaya

César Picado Vallés
Catedrático de Medicina; Profesor Emérito, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona

Albert Picado de Puig
Assistant Research Professor, Instituto de Salud Global de Barcelona

Antonio Picó Alfonso
Jefe de Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Alicante; Profesor Titular del Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Elche

Carlos Pigrau Serrallach
Jefe Clínico del Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Vall d'Hebron; Profesor Titular de Patología Médica, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

M.ª Jesús Pinazo Delgado
Adjunta, Servicio de Salud Internacional, Hospital Clínic; Profesora, Máster de Salud Global, ISGlobal (Instituto de Salud Global)-Universidad de Barcelona

Vicente Pintado García
Facultativo Especialista, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal; Profesor Clínico de Medicina/Enfermedades Infecciosas, Universidad de Alcalá, Madrid

Guillem Pintos Morell
Jefe Clínico de Pediatría, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona; Profesor Asociado de Pediatría, Sección de Nefrología Pediátrica, Genética y Metabolismo, Unidad de Enfermedades Minoritarias, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Daniel José Piñeiro Ibáñez
Jefe de División de la Unidad de Internación, Hospital de Clínicas José de San Martín; Profesor Titular Regular de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Esteban Poch López de Briñas
Consultor Sénior, Servicio de Nefrología, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Guillem Pons Lladó
Jefe de Sección, Unidad de Imagen Cardíaca, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Bernardo A. Pons-Estel
Jefe de Servicio de Reumatología y Enfermedades Autoinmunes, Instituto Cardiovascular de Rosario, Santa Fe, Argentina

Guillermo J. Pons-Estel
Investigador Posdoctoral, Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic; Médico Adjunto, Servicio de Urgencias, Hospital General de Catalunya; Profesor Asociado, Universidad Internacional de Catalunya, Sant Cugat del Vallès, Barcelona

José Manuel Porcel Pérez
Jefe de Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Arnau de Vilanova; Profesor Titular de Medicina, Universidad de Lleida

Margarita Portela Hernández
Médica Adscrita, Departamento de Reumatología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI; Profesora Ayudante, Curso de Especialización en Reumatología, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México

Manuel Praga Terente
Jefe de Servicio de Nefrología, Hospital 12 de Octubre; Profesor Titular de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Aleix Prat
Jefe de Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Manuel Puig Domingo
Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona; Profesor Titular de Endocrinología-Medicina Interna, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Ricardo Pujol Borrell
Jefe de Servicio de Inmunología, Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Hospital Universitario Vall d'Hebron; Catedrático de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Marta Pulido Mestre
Consultora de Edición Médica, Servicios Científico-técnicos, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona

Tomàs Pumarola Suñé
Jefe de Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron; Catedrático de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Enrique Puras Mallagray
Jefe de Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular, Hospital Universitario Quirón; Profesor Asociado, Universidad Europea de Madrid

Luis F. Quintana Porras
Especialista, Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Enrique Quintero Carrión
Jefe de Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias; Catedrático de Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

Gabriel A. Rabinovich
Investigador, Laboratorio de Inmunopatología, Instituto de Biología y Medicina Experimental, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas; Profesor Titular, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Raquel Rabionet Janssen
Investigadora Posdoctoral, Programa de Procesos Inflamatorios y Cardiovasculares, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas; Investigadora Posdoctoral, Programa de Bioinformática y Genómica, Centro de Regulación Genómica, Barcelona

Manuel Ramos Casals
Consultor Sénior, Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Instituto Clínic de Medicina y Dermatología, CELLEX-Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Francisco X. Real Arribas
Jefe de Grupo de Carcinogénesis Epitelial, Programa de Patología Molecular, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid; Catedrático de Biología Celular y Molecular, Instituto Municipal de Investigación Médica, Universidad Pompeu Fabra, Barcelona

M.ª José Rego Castro
Médica Adjunta, Área Médica de Urgencias, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona

Noemi Reguart
Especialista Sénior en Oncología Médica, Hospital Clínic; Profesora Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

José R. Regueiro González
Catedrático de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Jordi Lluís Reverter Calatayud
Médico Adjunto, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol; Profesor Asociado de Endocrinología-Medicina Interna, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Juan Carlos Reverter Calatayud
Jefe de Servicio, Hemoterapia y Hemostasia, Hospital Clínic, Barcelona

Celestino Rey-Joly Barroso
Catedrático de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra; Profesor Emérito de Medicina, Unidad Docente, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona

José Miguel Reyes
Unidad de Oncología, Centro Clínico del Cáncer, Clínica Las Condes, Santiago de Chile

Enrique Reynals de Blasis
Médico de Planta, Departamento Clínico, Hospital Central de Mendoza; Profesor Titular de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina

Vicente Riambau Alonso
Jefe de Sección de Cirugía Vascular, Instituto Clínic Cardiovascular, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

José Manuel Ribera Casado
Catedrático Emérito de Geriatría, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Josep M.ª Ribera Santasusana
Jefe de Servicio, Hematología Clínica, Instituto Catalán de Oncología-Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca Josep Carreras; Profesor Titular de Medicina-Hematología, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Antonia Ribes Rubió
Jefa de Sección de Errores Congénitos del Metabolismo, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, Barcelona

Antoni Rimola Castellá
Consultor Sénior, Servicio de Enfermedades Digestivas; Investigador, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona

Ana del Río Bueno
Especialista Sénior, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic, Barcelona

Neus Robert Boter
Médica Adjunta, Área Médica de Urgencias, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona

Josep Roca Antònio
Epidemiólogo, Unidad de Epidemiología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona; Profesor Asociado del Área de Medicina Preventiva, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Josep Roca Torrent
Jefe de Sección de Neumología, Hospital Clínic; Profesor Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Joan Rodés Teixidor
Miembro del Consejo Científico, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS); Director del Instituto de Investigaciones Sanitarias; Profesor Emérito, Universidad de Barcelona

Jesús Rodríguez Baño
Director de la Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Hospital Universitario Virgen Macarena; Profesor Titular, Universidad de Sevilla

Felipe Rodríguez de Castro
Médico Adjunto, Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín; Catedrático de Medicina, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas

Francisco Rodríguez Panadero
Emérito, Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias (UMQER), Hospital Universitario Virgen del Rocío; Investigador Honorífico, Laboratorio de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)

José Carlos Rodríguez Pérez
Jefe de Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín; Catedrático de Medicina; Profesor, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas

Roberto Rodríguez Roisin
Catedrático de Medicina; Profesor Emérito, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona

Eulàlia Roig Minguell
Directora de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Profesora Asociada de Cardiología, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Ricardo Rojas García
Adjunto de Neurología, Unidad de Patología Neuromuscular, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Manuel Romero Gómez
Catedrático de Medicina, Universidad de Sevilla; Jefe de Servicio; Director de la Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo Intercentros, Hospitales Universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío, Sevilla

Àlex Rovira Cañellas
Jefe de Neurorradiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron; Profesor de Radiología, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Ciril Rozman Borstnar
Catedrático de Medicina Interna; Profesor Emérito, Universidad de Barcelona

María Rozman Jurado
Consultora Sénior, Unidad de Hematopatología, Hospital Clínic; Colaboradora Docente de Hematología, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Ricardo Ruiz Granell
Jefe de Sección de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia

Juan Ruiz Manzano
Jefe de Servicio de Neumología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona; Profesor Titular de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Javier Ruiz Moreno
Coordinador de Calidad del Área de Críticos, Hospital Universitari Sagrat Cor; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Guillermo José Ruiz-Argüelles
Director General de la Clínica Ruiz, Laboratorios Ruiz, Centro de Hematología y Medicina Interna, Puebla, México

Manuel Sabaté Tenas
Jefe de Servicio de Cardiología, Hospital Clínic; Profesor Colaborador, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Albert Saiz Hinarejos
Consultor Sénior, Servicio de Neurología, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Emilio José Salgado García
Médico Especialista Sénior, Servicio de Urgencias, Hospital Clínic; Profesor Asociado de Toxicología, Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Isabel Salinas Vert
Adjunta, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona; Profesora Asociada Clínica de Endocrinología, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Jesús F. San Miguel
Director de Medicina Clínica y Traslacional, Clínica Universidad de Navarra; Catedrático de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona

Marcelo Sánchez González
Jefe de Sección de Radiología Torácica, Radiodiagnóstico CDI, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Ángel Sánchez Rodríguez
Jefe de Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Salamanca; Catedrático de Medicina Interna, Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca

José M.ª Sánchez Tapias
Consultor Sénior, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona

Raimon Sanmartí Sala
Consultor Sénior, Servicio de Reumatología, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Joan Santamaria Cano
Jefe de Sección de Neurología, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Miguel Ángel Sanz Alonso
Jefe de Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe; Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia

Guillermo F. Sanz Santillana
Jefe de Sección de Hematología Clínica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe; Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia

Esteban Saperas Franch
Jefe de Servicio de Digestivo y Endoscopia, Hospital General de Catalunya; Profesor Agregado, Universidad Internacional de Cataluña, Sant Cugat del Vallès, Barcelona

Antonia Segura Egea
Médica Adjunta, Área Médica de Urgencias, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona

Ferrán Segura Porta
Director del Servicio de Enfermedades Infecciosas, Corporación Sanitaria y Universitaria Parc Taulí, Sabadell; Profesor Titular de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Albert Selva O'Callaghan
Médico Adjunto, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron; Profesor Titular de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Lluís Serra Majem
Director del Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias, Complejo Hospitalario Universitario Materno Insular de Las Palmas; Catedrático de Universidad Vinculado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas

Jorge Sierra Gil
Jefe de Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Catedrático de Hematología y Hemoterapia, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Alejandro de la Sierra Iserte
Jefe de Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Mutua Terrassa; Profesor Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Gustavo Adolfo Sierra Romero
Coordinador del Servicio de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Clínica Médica, Hospital Universitario de Brasília; Profesor Asociado II, Núcleo de Medicina Tropical, Facultad de Medicina, Universidad de Brasília, Brasil

Marta Sitges Carreño
Jefa de Sección de Diagnóstico Cardiológico no Invasivo, Hospital Clínic; Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Elsa Solà Vergés
Servicio de Hepatología, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Hospital Clínic, Barcelona

Rafael Solana Lara
Inmunólogo, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Hospital Universitario Reina Sofía; Catedrático de Inmunología, Universidad de Córdoba

Roser Solans Laqué
Consultora Sénior, Unidad de Enfermedades Sistémicas Autoinmunes, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron; Profesora Asociada, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

M.ª Gloria Soldevila Melgarejo
Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Investigadora Titular B, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México

Nieves Sopena Galindo
Facultativa Especialista en Medicina Interna, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona; Profesora Asociada, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Álex Soriano Viladomiu
Consultor de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Dolors Soy Muner
Consultora Sénior, Servicio de Farmacia, Hospital Clínic; Profesora Asociada Médica, Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona

Eduardo M.ª Targarona Soler
Jefe de Unidad de Cirugía Gastrointestinal y Hematológica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Profesor Titular de Cirugía; Acreditación Catedrático (ANECA), Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Alberto Tejedor Jorge
Jefe de Sección, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Gregorio Marañón; Profesor Titular de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Xavier Tena Marsà
Jefe de Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona; Profesor Asociado de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Eduardo de Teresa Galván
Jefe de Servicio de Cardiología, Unidad del Corazón, Hospital Universitario Virgen de la Victoria; Catedrático de Cardiología, Universidad de Málaga

Eduardo Tolosa Sarró
Investigador Principal, Instituto de Neurociencias, Unidad de Parkinson y Trastornos Anormales del Movimiento, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED); Catedrático de Neurología; Profesor Emérito, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona

Jesús Tornero Molina
Jefe de Sección de Reumatología, Hospital Universitario de Guadalajara; Profesor Asociado del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá, Madrid

Pilar Tornos Mas
Jefa Clínica de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron; Profesora Titular de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Roser Torra Balcells
Adjunta, Departamento de Nefrología, Fundació Puigvert; Profesora Asociada de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Julián de la Torre Cisneros
Director de la Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Reina Sofía-Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba; Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Córdoba

José Vicente Torregrosa Prats
Especialista en Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Clínic; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Montserrat Torres Hortal
Unidad de Infecciones y Cáncer, Programa de Recerca de Epidemiología del Cáncer, Instituto Catalán de Oncología, Barcelona

Antonio Torres Martí
Jefe de Sección, Servicio de Neumología, Hospital Clínic; Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Armando Torres Ramírez
Jefe Clínico, Unidad de Investigación y Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de La Laguna; Catedrático de Medicina, Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

Faustino Torrico
Profesor de Medicina, Facultad de Medicina, Catedrático de Infectología, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia

Antoni Trilla García
Jefe de Servicio, Medicina Preventiva y Epidemiología Hospitalaria, Hospital Clínic; Profesor Agregado, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Albert Tuca Rodríguez
Consultor, Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínic, Barcelona

Pere Tudela Hita
Especialista en Medicina Interna, Unidad de Corta Estancia, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona; Profesor Asociado de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Álvaro Urbano Ispizua
Director del Instituto de Enfermedades Hematológicas y Oncológicas, Hospital Clínic; Profesor Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Agustín Urrutia de Diego
Jefe de Sección de Medicina Interna, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona; Profesor Asociado de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Manuel Valdés Miyar
Consultor Sénior, Servicio de Psiquiatría, Instituto Clínico de Neurociencias, Hospital Clínic; Profesor Titular de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

M.ª Eugenia Valls Lolla
Especialista Sénior, Servicio de Microbiología, Hospital Clínic, Barcelona

Josep Valls Solé
Consultor Sénior, Institut Clínic de Neurociencies, Hospital Clínic; Profesor Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Eva C. Vaquero Raya
Médica Adjunta, Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic, Barcelona

Clotilde Vázquez Martínez
Jefa del Departamento de Endocrinología y Nutrición, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz; Profesora Asociada de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

Miguel Ángel Vázquez Zaragoza
Reumatólogo; Médico Adscrito de Reumatología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México

Héctor Verea Hernando
Neumólogo Consultor, Hospital Modelo, HM Hospitales, La Coruña; Ex-Profesor Asociado de Ciencias de la Salud, Hospital Universitario La Coruña, Universidad de Santiago de Compostela, La Coruña

Vicente Vicente García
Jefe de Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer; Catedrático de Medicina, Hematología y Oncología Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia

José E. Vidal
Infectólogo, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Instituto de Infectología Emilio Ribas; Hospital das Clinicas, Facultad de Medicina, Universidad de São Paulo; Profesor de los Programas de Internado y Residencia del Instituto de Infectología Emilio Ribas, São Paulo, Brasil

Antonio Vidal-Puig
Honorary Consultant Metabolic Medicine, Addenbrooke's Hospital, Cambridge University Hospital Trust; Professor of Molecular Nutrition and Metabolism, Wellcome Trust/Medical Research Council-Institute of Metabolic Science, Cambridge, Reino Unido

Eduardo Vieta Pascual
Jefe de Servicio de Psiquiatría y Psicología, Hospital Clínic, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM); Profesor Titular de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Jordi Vila Estapé
Jefe de Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínic; Catedrático de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Eduardo Vilar
Assistant Professor, Clinical Cancer Prevention and GI Medical Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center; Assistant Professor, Human and Molecular Genetics, The University of Texas Graduate School of Biomedical Sciences, Houston, EE.UU.

Miguel Vilardell Tarrés
Jefe de Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron; Catedrático de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Anna Vilella Morató
Médica, Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología, Hospital Clínic; Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Carlos Villabona Artero
Facultativo Especialista, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat; Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Neus Villamor Casas
Consultora Sénior, Unidad de Hematopatología, Hospital Clínic, Barcelona

Teresa Vinuesa Aumedes
Profesora Titular, Unidad de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Nuria Viñolas
Consultora Sénior, Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínic; Profesora Colaboradora, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Joan Lluís Vives Corrons
Jefe de Servicio, Unidad de Eritropatología, Hospital Clínic; Profesor Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Susan M. Webb Youdale
Consultora Sénior, Departamento de Medicina/Servicio Endocrinología, Unidad Docente Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Catedrática de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona

Antonio Xaubet Mir
Ex-Consultor Sénior, Servicio de Neumología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona

Jordi Yagüe Ribes
Jefe de Servicio de Inmunología, Hospital Clínic, Barcelona

Juan José Zarranz Imirizaldu
Jefe de Servicio de Neurología, Hospital de Cruces; Catedrático del Departamento de Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad del País Vasco, Leioa, Vizcaya

Índice de contenido *online*

Autoevaluación por capítulos
Tablas de referencia
Galería de imágenes

Índice de capítulos volumen I

SECCIÓN I FUNDAMENTOS DE LA PRÁCTICA MÉDICA

1 **FUNDAMENTOS DE LA PRÁCTICA MÉDICA**
C. Rozman

Introducción 3
Principios generales del diagnóstico 4

2 **EPIDEMIOLOGÍA**
J. Roca Antònio, Á. Muñoz Villegas

Introducción 6
Métodos para identificar factores de riesgo 6
Diseños básicos de estudios 6
Medidas epidemiológicas 8
Métodos analíticos para evaluar la asociación 12
Conclusión 15

3 **PREVENCIÓN EN LA PRÁCTICA MÉDICA**
A. Trilla García

Introducción 15
Métodos de prevención en el ámbito clínico. Medicina clínica preventiva 16
Estrategias de prevención sanitaria en la Unión Europea y España 18

4 **PRONÓSTICO**
Á. Sánchez Rodríguez

Introducción 20
Concepto 20
Supervivencia de un proceso 21
Pronóstico individual 21

5 **TRATAMIENTO**
Á. Sánchez Rodríguez, F. Morales-Olivas

Principios generales 22
Principios del tratamiento farmacológico 24

6 **ÉTICA MÉDICA**
D. Gracia Guillén

Raíz biológica de la ética 32
Método de la bioética clínica 34
La relación clínica 35
Confines de la vida humana 37
Comités de ética 38

7 **ASPECTOS MÉDICOS DEL PACIENTE QUIRÚRGICO**
J. Casademont Pou, J. M. Porcel Pérez

Introducción 39
Evaluación preoperatoria 40
Problemas perioperatorios seleccionados 42
Complicaciones postoperatorias 44

8 **CUIDADOS PALIATIVOS**
X. Gómez-Batiste Alentorn

Definiciones y conceptos de atención paliativa 45
Identificación de personas con condiciones crónicas evolutivas y pronóstico de vida limitado en los servicios de salud y sociales 45
Principios, instrumentos y aspectos esenciales en atención paliativa: modelos de atención, intervención y organización 46
Principios del tratamiento del dolor y otros síntomas en pacientes con enfermedades avanzadas 47
Atención a la situación de agonía o situación de los últimos días y sedación paliativa 48
Organización de la atención paliativa: medidas generales, servicios y programas de cuidados paliativos. Importancia del trabajo en equipo 49

9 **ENFERMEDADES MÉDICAS DURANTE EL EMBARAZO**
F. Carmona Herrera

Introducción 49
Enfermedades pulmonares 50
Enfermedades endocrinológicas 51
Enfermedades digestivas y hepáticas 51
Enfermedades neurológicas 52
Enfermedades hematológicas 52
Enfermedades infecciosas 53
Enfermedades cardiovasculares 53
Enfermedades autoinmunes 55
Enfermedades dermatológicas 56
Neoplasias 56

10 **FUNDAMENTOS EN LA ATENCIÓN AL ENFERMO CRÍTICO**
J. M.ª Nicolás Arfelis, P. Castro Rebollo, J. Ruiz Moreno

Enfoque histórico de los cuidados intensivos y sus avances tecnológicos 57
El enfermo crítico y la unidad de cuidados intensivos 57
Competencias del médico en la atención a un enfermo crítico 58
La historia clínica en un enfermo crítico 58
Síndrome de cuidados intensivos 59

11 **INFORMACIÓN CIENTÍFICA EN MEDICINA INTERNA**
M. Pulido Mestre

Introducción 60
Fuentes de información y tipos de documentos 60
Bases de datos y estrategias de búsqueda bibliográfica 61
Presente y futuro 62

SECCIÓN II ENFERMEDADES DEL APARATO DIGESTIVO

PARTE I. GASTROENTEROLOGÍA

12 ENFERMEDADES DE LA BOCA
V. Alegre de Miquel

Introducción 68
Patología lingual y gingival 68
Manifestaciones orales de las genodermatosis 69
Infecciones 69
Enfermedades inflamatorias 70
Tumores benignos 72
Precáncer y cáncer 73

13 ENFERMEDADES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES
J. Coll Daroca

Introducción 73
Métodos diagnósticos 73
Trastornos funcionales 74
Anomalías del desarrollo 74
Quistes y mucoceles 74
Sialoadenosis 74
Sialolitiasis 75
Sialoadenitis 75
Trastornos neurológicos 76
Tumores 76
Linfomas 76
Otras enfermedades 76

14 ENFERMEDADES DEL ESÓFAGO
J. Molina Infante, J. I. Elizalde Frez

Síntomas. Pruebas diagnósticas 77
Enfermedad por reflujo gastroesofágico 79
Trastornos motores del esófago 82
Cáncer de esófago 85
Tumores benignos del esófago 88
Esofagitis eosinofílica. Otras enfermedades esofágicas 88

15 ENFERMEDADES DEL ESTÓMAGO Y DEL DUODENO
J. Pérez Gisbert, X. Calvet Calvo, Á. Lanas Arbeloa, J. I. Elizalde Frez, L. Bujanda Fernández de Piérola

Métodos de exploración gastroduodenal 91
Dispepsia 94
Infección por *Helicobacter pylori* 97
Gastritis y gastropatías 100
Úlcera péptica 103
Síndrome de Zollinger-Ellison 109
Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos 110
Tumores gástricos y del duodeno 112
Otras enfermedades y anomalías del estómago y del duodeno 120

16 ENFERMEDADES DEL INTESTINO DELGADO Y DEL COLON: GENERALIDADES
J. Cubiella Fernández

Introducción 122
Pruebas diagnósticas 123
Malformaciones congénitas 124

17 ABDOMEN AGUDO
P. Parrilla Paricio, E. M. Targarona Soler, M. A. Montoro Huguet

Generalidades 124
Apendicitis aguda 128
Obstrucción intestinal 130
Isquemia intestinal 133

18 TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD INTESTINAL
F. Azpiroz Vidaur

Íleo adinámico 136
Seudoobstrucción intestinal crónica 137
Síndrome de Ogilvie 138
Síndrome del intestino irritable y afines 138
Estreñimiento 140
Megacolon 142
Diverticulosis del colon 143

19 SÍNDROME DIARREICO
E. Quintero Carrión, M. A. Montoro Huget

Concepto y clasificación 144
Cuadro clínico 147
Diagnóstico 147
Tratamiento 151

20 MALABSORCIÓN INTESTINAL
M. Esteve Comas

Concepto 155
Evaluación de la absorción y de la función del páncreas y del intestino delgado 155
Pruebas de función ileal 157
Pruebas de sobrecrecimiento bacteriano 157
Malabsorción en situaciones específicas 159
Síndrome de sobrecrecimiento bacteriano intestinal 159
Síndrome del intestino corto 160
Enfermedad de Whipple 161
Esprúe tropical 162
Enfermedad celíaca 162
Abetalipoproteinemia 167
Linfangiectasia intestinal 168
Amiloidosis 168
Alteraciones vasculares 168
Enfermedades endocrinas 168
Malabsorción de hidratos de carbono 169
Otras causas de malabsorción 170

21 ENFERMEDAD INFLAMATORIA DEL INTESTINO
J. Panés Díaz

Concepto 171
Epidemiología 171
Etiología 171
Anatomía patológica 172
Patogenia 173
Cuadro clínico 173
Diagnóstico 176
Diagnóstico diferencial 177
Pronóstico 178
Tratamiento 178
Enfermedad inflamatoria del intestino y embarazo 181

22 TUMORES DEL INTESTINO
A. Castells Garangou

Tumores del intestino delgado 181
Pólipos intestinales 183
Síndromes de poliposis intestinal 184
Cáncer colorrectal 186
Otros tumores del colon 190

23 OTRAS ENFERMEDADES INTESTINALES
C. Dolz Abadía, F. Fernández Bañares

Gastroenteritis eosinófila 191
Alergia alimentaria 192
Úlceras aisladas y difusas del intestino delgado 193
Endometriosis intestinal 194
Neumatosis intestinal 194
Malacoplaquia 195
Úlceras inespecíficas de colon y recto 196
Melanosis *coli* 196
Enteritis y colitis por radiación 197
Colitis colágena y linfocítica 198

24 ENFERMEDADES DEL RECTO Y DEL ANO
F. X. González Argenté

Consideraciones generales 199
Exploración de la región anorrectal 199
Enfermedades anales benignas 200
Enfermedades de transmisión sexual 204
Trastornos del suelo pélvico 205
Síndromes anorrectales dolorosos 205
Tumores anales 206

25 ENFERMEDADES DEL PÁNCREAS
E. de Madaria Pascual, X. Molero Richard, E. C. Vaquero Raya

Métodos de exploración 206
Pancreatitis aguda 208
Pancreatitis crónica 212
Cáncer de páncreas y otros tumores del páncreas exocrino 216
Fibrosis quística y otras alteraciones congénitas 219

26 HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL
E. Saperas Franch

Concepto 223
Hemorragia digestiva alta 223
Hemorragia digestiva baja 226
Hemorragia gastrointestinal oculta 230

27 ENFERMEDADES DEL PERITONEO, DEL MESENTERIO Y DEL EPIPLÓN
F. Gomollón García

Enfermedades del peritoneo 230
Enfermedades del mesenterio y del epiplón 234

PARTE II. HEPATOLOGÍA

28 GENERALIDADES
M. À. Navasa Anadón, M. C. Londoño

Generalidades 239
Evaluación clínica de las enfermedades hepáticas 241
Aproximación al diagnóstico de las hepatopatías 249

29 ICTERICIAS Y ENFERMEDADES DE LAS VÍAS BILIARES
J. I. Herrero Santos

Metabolismo de la bilirrubina 250
Clasificación de las ictericias 250
Alteraciones hereditarias del metabolismo y de la excreción de la bilirrubina 251
Diagnóstico diferencial de las ictericias 252
Colestasis 254
Enfermedades de las vías biliares 257

30 HIPERTENSIÓN PORTAL Y ENFERMEDADES VASCULARES DEL HÍGADO
J. Bosch Genover, J. C. García-Pagán

Hipertensión portal 264
Enfermedades vasculares del hígado 273

31 ASCITIS
V. Arroyo Pérez, P. Ginès Gibert, J. Fernández Gómez

Concepto 277
Patogenia de la ascitis en la cirrosis 277
Fisiopatología de la ascitis y de los trastornos de la función renal en la cirrosis 279
Cuadro clínico y diagnóstico 280
Diagnóstico diferencial 281
Tratamiento 281
Hiponatremia dilucional 283
Síndrome hepatorrenal 283
Peritonitis bacteriana espontánea 284

32 INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA
A. Escorsell Mañosa, A. Mas Ordeig, J. Fernández Gómez

Concepto 286
Definición y presentación 286
Etiología 286
Fisiopatología 286
Cuadro clínico 287
Exploraciones complementarias 287
Diagnóstico 288
Pronóstico 288
Tratamiento y profilaxis 289

33 ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA
M. Romero Gómez

Concepto 291
Patogenia 291
Anatomía patológica 292
Clasificación 292
Cuadro clínico 293
Diagnóstico 293
Tratamiento 295
Pronóstico 296

34 HEPATITIS VÍRICA AGUDA
M. Buti Ferret, R. Esteban Mur

Virus de la hepatitis 296
Respuesta serológica a la infección 297
Epidemiología 298
Anatomía patológica 299
Cuadro clínico 299
Alteraciones bioquímicas 299
Diagnóstico 299
Otras formas clínicas de hepatitis 299
Manifestaciones extrahepáticas 300
Pronóstico 300
Tratamiento 300
Profilaxis 301

35 HEPATITIS VÍRICA CRÓNICA
J. M.ª Sánchez Tapias, X. Forns Bernhardt

Concepto 302
Etiología 302
Patogenia 302
Anatomía patológica 303
Cuadro clínico y diagnóstico de laboratorio 303
Pronóstico 304
Tratamiento 305

36 HEPATOPATÍAS POR TÓXICOS Y MEDICAMENTOS
R. J. Andrade Bellido

Concepto 309
Patogenia 310
Cuadro clínico 312
Diagnóstico 315
Pronóstico 317
Tratamiento 317

37 CIRROSIS HEPÁTICA
P. Ginès Gibert, E. Solà Vergés

Concepto 318
Etiología 318
Patogenia 319
Cuadro clínico 319
Exploraciones complementarias 319
Diagnóstico 320
Pronóstico 321
Tratamiento 321
Causas específicas de cirrosis hepática 322

38 HEPATOPATÍAS AUTOINMUNES Y COLESTASIS CRÓNICAS
A. Parés Darnaculleta, J. Rodés Teixidor

Hepatitis autoinmune 324
Cirrosis biliar primaria 324
Colangitis esclerosante primaria 327
Ductopenia idiopática del adulto 329
Colestasis crónica infantil y juvenil 329
Colestasis recurrente benigna 329
Síndrome de colelitiasis asociada a baja excreción de fosfolípidos (LPAC) 330
Displasia arteriohepática o enfermedad de Alagille 330
Atresia biliar extrahepática 330

39 HEPATOPATÍAS ALCOHÓLICAS
J. Caballería Rovira, A. Parés Darnaculleta

Concepto 331
Epidemiología 331
Patogenia 331
Esteatosis hepática alcohólica 332
Fibrosis hepática alcohólica 333
Hepatitis alcohólica 333
Cirrosis hepática alcohólica 334

40 ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA
J. Crespo García, M. T. Arias Loste

Introducción 335
Epidemiología 335
Etiopatogenia 336
Anatomía patológica 337
Cuadro clínico 337
Diagnóstico 338
Diagnóstico diferencial 339
Pronóstico 339
Tratamiento 339

41 ENFERMEDADES METABÓLICAS DEL HÍGADO
J. Colmenero Arroyo, G. Crespo Conde

Hemocromatosis hereditaria 340
Enfermedad de Wilson (degeneración hepatolenticular) 343
Déficit de α_1-antitripsina 345

42 HÍGADO Y ENFERMEDADES SISTÉMICAS E INFECCIOSAS
M. Bruguera Cortada

Enfermedades del tejido conectivo 346
Enfermedades endocrinas 347
Sarcoidosis 347
Amiloidosis 347
Enfermedades de la sangre 347
Enfermedades infecciosas que afectan al hígado 348

43 TUMORES DEL HÍGADO
J. Bruix Tudó, C. Bru Saumell

Carcinoma hepatocelular 349
Colangiocarcinoma 352
Cistadenocarcinoma 352
Angiosarcoma 352
Hemangioendotelioma epitelioide 352
Hepatoblastoma 353
Metástasis hepáticas 353
Hemangioma 353
Adenoma 353
Hiperplasia nodular focal 353

44 HÍGADO Y EMBARAZO
M. Arrese

Introducción 354
Enfermedades hepáticas propias del embarazo 354
Enfermedades hepáticas preexistentes al embarazo 356
Enfermedades hepáticas concomitantes con el embarazo 357
Embarazo y trasplante hepático 357
Conclusiones 357

45 TRASPLANTE HEPÁTICO
A. Rimola Castellá, X. Forns Bernhardt, M. À. Navasa Anadón

Período pretrasplante 358
Aspectos quirúrgicos más relevantes 359
Período postoperatorio 361
Resultados 365
Perspectivas futuras 365

SECCIÓN III CARDIOLOGÍA

46 EXAMEN CLÍNICO DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR
J. R. González Juanatey, J. Cinca Cuscullola

Anamnesis y exploración física 369
Examen radiológico 377
Electrocardiografía 380

47 MÉTODOS INCRUENTOS DE EXPLORACIÓN CARDÍACA
J. C. Paré Bardera, M. Sitges Carreño, G. Pons Lladó, M.ª Á. Muxí Pradas, A. I. Bodegas Cañas, L. Mont Girbau

Ecocardiografía Doppler 389
Aplicaciones cardíacas de la resonancia magnética y la tomografía computarizada 394
Cardiología nuclear 398
Prueba de esfuerzo 403
Monitorización ambulatoria con Holter 405
Prueba de la tabla basculante 407

48 CATETERISMO CARDÍACO CON FINALIDAD DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA
M. Sabaté Tenas

Cateterismo cardíaco diagnóstico 409
Métodos de revascularización coronaria por vía percutánea 416
Tratamiento percutáneo de las valvulopatías 419
Tratamiento percutáneo de las cardiopatías congénitas 421
Otros tratamientos cardíacos percutáneos 421

49 **MÉTODOS INVASIVOS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ARRITMIAS**
J. Brugada Terradellas, L. Mont Girbau
Estudios electrofisiológicos 422

50 **INSUFICIENCIA CARDÍACA**
E. Roig Minguell
Concepto 424
Etiopatogenia 424
Fisiopatología 425
Cuadro clínico 426
Clasificación funcional de la insuficiencia cardíaca 427
Clasificación según el grado evolutivo de la insuficiencia cardíaca 428
Exploraciones complementarias 428
Tratamiento 429

51 ***SHOCK* CARDIOGÉNICO**
J. L. López-Sendón
Concepto 435
Etiología 435
Fisiopatología y cuadro clínico 436
Diagnóstico 438
Exploraciones complementarias 438
Pronóstico 438
Tratamiento 439

52 **ARRITMIAS CARDÍACAS**
L. Mont Girbau, J. Brugada Terradellas
Activación cardíaca normal. Ritmo sinusal 442
Mecanismos de las arritmias 443
Métodos de estudio de las arritmias cardíacas 443
Clasificación de las arritmias cardíacas 444
Arritmias ventriculares 457
Tratamiento de las arritmias cardíacas 463
Muerte súbita 465
Enfermedades de los canales iónicos 466
Maniobras de reanimación cardiopulmonar 469

53 **SÍNCOPE CARDIOVASCULAR**
R. Ruiz Granell
Concepto 470
Fisiopatología 471
Etiología 471
Cuadro clínico 472
Diagnóstico 472
Pronóstico 474
Tratamiento 474

54 **ATEROSCLEROSIS CORONARIA**
L. Badimon, J. Marrugat, B. Gil Extremera, R. Estruch Riba
Bases fisiopatológicas 475
Epidemiología 477
Factores de riesgo vascular 478
Prevención de las enfermedades cardiovasculares en sujetos con riesgo vascular elevado 480

55 **CARDIOPATÍA ISQUÉMICA**
X. Bosch Genover
Isquemia miocárdica 482
Enfermedad coronaria crónica estable 484
Síndromes coronarios agudos 487
Síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST: angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del ST 490
Angina variante 492
Infarto de miocardio con elevación del segmento ST 493

56 **VALVULOPATÍAS**
P. Tornos Mas, M. Sitges Carreño
Valvulopatía mitral 502
Valvulopatía aórtica 508
Otras valvulopatías 513

57 **MIOCARDIOPATÍAS**
E. de Teresa Galván
Miocardiopatía dilatada 514
Miocardiopatía hipertrófica 518
Miocardiopatía restrictiva 522
Miocardiopatía arritmogénica 522
Miocardiopatía no compactada 523

58 **HIPERTENSIÓN ARTERIAL**
A. de la Sierra Iserte
Definición y clasificación 523
Presión arterial sistólica y diastólica 523
Epidemiología 524
Etiopatogenia de la hipertensión arterial esencial 524
Etiopatogenia de la hipertensión arterial secundaria 525
Evaluación diagnóstica 526
Historia clínica del paciente hipertenso 528
Evaluación de lesión orgánica subclínica 529
Complicaciones de la hipertensión arterial 530
Tratamiento de la hipertensión arterial 530

59 **ENFERMEDADES DEL PERICARDIO**
J. Mercé Klein
Pericarditis aguda 536
Derrame pericárdico y taponamiento cardíaco 538
Pericarditis constrictiva 541
Algunas causas específicas de enfermedad pericárdica 544

60 **ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES DE ORIGEN GENÉTICO**
R. Brugada Terradellas, O. Campuzano Larrea
Introducción 544
Enfermedades genéticas hereditarias 544

61 **CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS**
P. Gallego García de Vinuesa
Epidemiología 549
Etiología 549
Anomalías del desarrollo embriológico 551
Cardiopatías congénitas acianóticas 552
Cardiopatías congénitas cianóticas 557

62 **ENDOCARDITIS INFECCIOSA**
J. M. Miró Meda, P. Tornos Mas
Concepto 560
Patogenia 560
Anatomía patológica 561
Etiología 562
Cuadro clínico 563
Exploraciones complementarias 564
Diagnóstico 566
Pronóstico 567
Tratamiento 567

63 **TUMORES CARDÍACOS**
M. J. Melero, D. J. Piñeiro Ibáñez
Concepto 574
Cuadro clínico 574
Tipos de tumores cardíacos 575
Diagnóstico 576
Pronóstico y tratamiento 576

64 CARDIOPATÍA Y EMBARAZO
D. J. Piñeiro Ibáñez, M. J. Melero

Riesgo materno y fetal 577
Arritmias 577
Valvulopatías 577
Cardiopatías congénitas 578
Tromboembolia venosa 578
Hipertensión pulmonar 578
Miocardiopatías 578
Enfermedad coronaria. Infarto de miocardio 578
Hipertensión arterial 578
Profilaxis de la endocarditis infecciosa 579
Fármacos cardiovasculares y embarazo 579

65 VALORACIÓN DEL RIESGO QUIRÚRGICO DEL PACIENTE CON CARDIOPATÍA
D. J. Piñeiro Ibáñez, M. J. Melero

Valoración del riesgo quirúrgico cardiovascular 579
Determinación de la capacidad funcional 579
Estimación del riesgo cardiovascular 581
Biomarcadores cardíacos, otras pruebas no invasivas y cinecoronariografía preoperatoria 581
Estrategias para reducir el riesgo cardiovascular perioperatorio 581
Enfermedades específicas 581
Anestesia y controles perioperatorios 581

SECCIÓN IV ANGIOLOGÍA

66 INTRODUCCIÓN
V. Riambau Alonso

67 EXPLORACIÓN DEL PACIENTE VASCULAR
C. Miquel Abbad

Anamnesis 585
Exploración física del sistema arterial 585
Maniobras funcionales empleadas en la exploración del sistema arterial 586
Exploración física en enfermedades venosas y linfáticas 587
Maniobras funcionales empleadas en la exploración del sistema venoso 587
Exploración instrumental 587

68 ENFERMEDADES ARTERIALES
M. Miralles Hernández, V. Riambau Alonso, J. M.ª Gutiérrez Julián, V. Obach Baurier, A. Botey Puig

Enfermedades arteriales de las extremidades 590
Enfermedades de la aorta 597
Arteriopatías funcionales 603
Enfermedades de los troncos supraaórticos 607
Enfermedad vasculorrenal 608

69 ENFERMEDADES VENOSAS Y LINFÁTICAS
E. Puras Mallagray, J. I. Blanes Mompo, G. Mestres Alomar, F. S. Lozano Sánchez

Insuficiencia venosa crónica 610
Trombosis venosa 613
Enfermedades de las grandes venas 617
Linfedema 619

70 MALFORMACIONES VASCULARES Y TUMORES VASCULARES
R. M.ª Moreno Carriles

Malformaciones vasculares 621
Tumores vasculares 624

SECCIÓN V NEUMOLOGÍA

71 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
J. L. Álvarez-Sala Walther

Síntomas 629
Signos 630
Anamnesis 631
Exploración física 632

72 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS
M. Sánchez González, J. Roca Torrent, C. Agustí García-Navarro, L. Molins López-Rodó

Diagnóstico por imagen 634
Exploración de la función respiratoria 636
Otras exploraciones complementarias 641

73 ENFERMO RESPIRATORIO CRÍTICO
R. Rodríguez-Roisin, A. Torres Martí, M. Ferrer Monreal

Insuficiencia respiratoria 644
Síndrome de distrés respiratorio agudo 652
Ventilación mecánica 655

74 ENFERMEDADES DE LAS VÍAS AÉREAS
C. Picado Valles, Á. Agustí García-Navarro, R. Rodríguez-Roisin, J. de Gracia Roldán

Rinitis y poliposis nasal 659
Asma bronquial 662
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 671
Bronquiectasias 679
Bronquiolitis 683
Síndrome de bronquiolitis obliterante 684
Obstrucción de las vías aéreas superiores 685
Hiperclaridad pulmonar unilateral 687
Enfisema bulloso 687

75 MALFORMACIONES BRONCOPULMONARES
H. Verea Hernando

Desarrollo embriológico y diagnóstico antenatal 688
Malformaciones traqueobronquiales 688
Displasias pulmonares 688
Enfisema lobular congénito 688
Malformaciones quísticas 689
Malformaciones vasculares 690
Malformaciones complejas 690

76 ENFERMEDADES DIFUSAS DEL PULMÓN
A. Xaubet Mir, F. Morell Brotad, J. Ancochea Bermúdez

Enfermedades intersticiales difusas del pulmón 691
Eosinofilias pulmonares 701
Enfermedades pulmonares de origen ocupacional 704

77 INFECCIONES RESPIRATORIAS
A. Torres Martí, F. Rodríguez de Castro

Bronquitis aguda 710
Neumonía extrahospitalaria 711
Neumonía intrahospitalaria 716
Absceso de pulmón y neumonía necrosante 719

78 ENFERMEDADES VASCULARES DEL PULMÓN
J. A. Barberà Mir, R. Rodríguez-Roisin, E. Ballester Rodés
Hipertensión pulmonar 722
Síndrome hepatopulmonar 727
Tromboembolia pulmonar 728
Formas especiales de tromboembolia pulmonar 732
Vasculitis pulmonares 732
Hemorragia pulmonar difusa 732

79 TUMORES BRONCOPULMONARES
C. Agustí García-Navarro, R. Marrades Sicart, L. Molins López-Rodó
Cáncer de pulmón 733
Otros tumores broncopulmonares malignos 743
Tumores broncopulmonares benignos 744
Metástasis pulmonares 744
Linfangitis carcinomatosa 745
Nódulo pulmonar solitario 745

80 ENFERMEDADES DE LA PLEURA
F. Rodríguez Panadero
Derrame pleural 745
Enfermedades infecciosas de la pleura 747
Enfermedades tumorales de la pleura 749
Neumotórax 753
Otras enfermedades pleurales 753

81 ENFERMEDADES DEL MEDIASTINO
L. Molins López-Rodó
Concepto 756
Etiología 756
Cuadro clínico 756
Diagnóstico 756
Diagnóstico diferencial 757
Quistes 758
Infecciones 758
Neumomediastino 759

82 TRASTORNOS VENTILATORIOS
J. M.ª Montserrat Canal
Síndrome de apneas-hipopneas del sueño 759
Síndrome de hipoventilación alveolar secundaria a obesidad y otras enfermedades de la caja torácica 765
Enfermedades del diafragma y de los músculos respiratorios 768

83 TRASPLANTE PULMONAR
F. Morell Brotad
Generalidades 770
Selección de receptores 770
Tratamiento postoperatorio y complicaciones 770
Resultados 771

SECCIÓN VI NEFROLOGÍA

84 EXPLORACIÓN Y PRINCIPALES SÍNDROMES DEL APARATO EXCRETOR
E. Poch López de Briñas
Análisis de orina 775
Análisis de sangre 777
Pruebas de funcionalismo renal 777
Técnicas de imagen 779
Exploraciones isotópicas 781
Biopsia renal 781
Principales síndromes del aparato excretor 782

85 ALTERACIONES DEL METABOLISMO HIDROSALINO
A. Martínez Vea
Características y composición de los compartimentos corporales 782
Balance hidrosalino y regulación renal 783
Alteraciones del metabolismo del agua (variaciones en el volumen) 784
Alteraciones del metabolismo del sodio (variaciones en la osmolalidad) 789

86 ALTERACIONES DEL METABOLISMO DEL POTASIO
J. M.ª Campistol Plana
Consideraciones fisiológicas 794
Hipopotasemia 795
Hiperpotasemia 797

87 ALTERACIONES DEL METABOLISMO DEL CALCIO, DEL FÓSFORO Y DEL MAGNESIO
J. V. Torregrosa Prats, A. Torres Ramírez
Regulación hormonal del balance calcio-fósforo 799
Hipercalcemia 799
Hipocalcemia 802
Hiperfosforemia 804
Hipofosforemia 805
Hipermagnesemia 806
Hipomagnesemia 806

88 ALTERACIONES DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO
A. Botey Puig
Consideraciones fisiológicas 807
Acidosis metabólica 809
Alcalosis metabólica 812
Acidosis respiratoria 813
Alcalosis respiratoria 814

89 SÍNDROME NEFRÓTICO
R. Alcázar Arroyo
Concepto 815
Etiología y cuadro clínico 815
Fisiopatología 816
Diagnóstico 819
Tratamiento 819

90 INSUFICIENCIA RENAL AGUDA
E. Poch López de Briñas
Concepto, incidencia y clasificación 821
Etiología 821
Fisiopatología 824
Cuadro clínico 825
Exploraciones complementarias 825
Complicaciones 826
Tratamiento 827
Prevención 828
Pronóstico 828

91 ENFERMEDAD Rrenal CRÓNICA
G. T. Obrador Vera

Concepto 829
Frecuencia y etiología 829
Patogenia y fisiopatología 830
Cuadro clínico 831
Diagnóstico 834
Tratamiento 834

92 TRATAMIENTO SUSTITUTIVO DE LA FUNCIÓN RENAL. HEMODIÁLISIS Y DIÁLISIS PERITONEAL
A. Cases Amenós

Introducción 837
Hemodiálisis 837
Diálisis peritoneal 839

93 TRASPLANTE RENAL
J. M.ª Campistol Plana, F. Diekmann

Histocompatibilidad 840
Reacción frente al injerto 841
Donante y receptor 841
Tratamiento inmunodepresor 841
Cuadro clínico del trasplante renal 843
Pronóstico 844

94 NEFROPATÍAS GLOMERULARES PRIMARIAS
M. Praga Terente

Concepto 845
Cuadro clínico 845
Diagnóstico, clasificación y tratamiento general 846
Glomerulonefritis primarias que cursan con síndrome nefrótico 846
Glomerulonefritis primarias con presentación clínica variable 850
Glomerulonefritis primarias que se presentan con síndrome nefrítico o deterioro de la función renal 851
Otras glomerulonefritis 854

95 NEFROPATÍAS GLOMERULARES SECUNDARIAS
L. F. Quintana Porras

Concepto 854
Enfermedades autoinmunes 854
Enfermedades asociadas a depósito glomerular de inmunoglobulinas monoclonales 858
Glomerulonefritis asociadas a infecciones 859
Enfermedades hereditarias 861

96 NEFROPATÍA DIABÉTICA
E. Poch López de Briñas

Concepto y epidemiología 863
Fisiopatología y anatomía patológica 863
Cuadro clínico 863
Pronóstico 864
Tratamiento y prevención 864

97 NEFROPATÍAS DE ORIGEN VASCULAR
A. Botey Puig

Concepto 865
Trastornos de los vasos renales principales 865
Enfermedades vasculares de la microcirculación renal 866
Riñón y embarazo 870

98 INFECCIONES DE LAS VÍAS URINARIAS
J. Mensa Pueyo

Introducción 873
Cistitis y pielonefritis 874
Prostatitis 879

99 NEFROPATÍA OBSTRUCTIVA Y NEFROPATÍA DEL REFLUJO
A. Tejedor Jorge

Nefropatía obstructiva 881
Nefropatía del reflujo 885

100 NEFROPATÍAS INTERSTICIALES
A. Ortiz Arduan

Concepto 888
Nefropatías intersticiales agudas 889
Nefropatías intersticiales crónicas 890

101 NEFROPATÍAS TÓXICAS
C. Durán Rebolledo

Concepto 893
Factores de riesgo de nefrotoxicidad 893
Síndromes clínicos 893
Nefrotoxicidad por fármacos 894

102 ENFERMEDADES DEL TÚBULO RENAL
V. García Nieto, E. Poch López de Briñas

Concepto 898
Glucosuria renal 898
Hiperfosfaturias 898
Hipouricemia de origen renal 899
Aminoacidurias 899
Síndrome oculocerebrorrenal o síndrome de Lowe 902
Acidosis tubular renal 902
Síndrome de Bartter 905
Enfermedad de Gitelman 906
Síndrome de Liddle 907
Hipomagnesemia con hipercalciuria y nefrocalcinosis 907
Diabetes insípida nefrogénica 907

103 MALFORMACIONES CONGÉNITAS Y ENFERMEDADES QUÍSTICAS DEL RIÑÓN
R. Torra Balcells

Malformaciones congénitas del riñón 908
Enfermedades quísticas del riñón 909

104 LITIASIS RENAL
E. Oliva Dámaso, J. C. Rodríguez Pérez

Concepto 913
Epidemiología 913
Etiología y composición 913
Patogenia 914
Cuadro clínico 914
Diagnóstico 914
Exploraciones complementarias 915
Tipos de litiasis 915
Tratamiento 918

105 TUMORES DEL RIÑÓN Y DEL UROTELIO
A. Alcaraz Asensio

Concepto 919
Tumores benignos del riñón 919
Tumores malignos del riñón 920
Tumores uroteliales de pelvis y uréter (carcinomas uroteliales) 923

106 ENFERMEDADES DE LAS VÍAS URINARIAS DE INTERÉS EN MEDICINA INTERNA
A. Franco de Castro
Fibrosis retroperitoneal 924
Obstrucción urinaria 924
Hiperplasia benigna de próstata 925
Enuresis nocturna 926
Vejiga neurógena 927
Incontinencia urinaria 927

107 USO DE FÁRMACOS EN LA INSUFICIENCIA RENAL
D. Soy Muner
Alteración de los procesos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal 928
Estimación del grado de funcionalidad renal 929
Dosificación de fármacos en insuficiencia renal 929
Dosificación de fármacos en pacientes sometidos a técnicas de reemplazo renal 934

SECCIÓN VII REUMATOLOGÍA Y ENFERMEDADES SISTÉMICAS

PARTE I. REUMATOLOGÍA

108 INTRODUCCIÓN
J. M. Nolla Solé
Aproximación al diagnóstico del paciente con enfermedad reumática 940
Principios generales del tratamiento del paciente con enfermedad reumática 940

109 EXPLORACIÓN Y DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD REUMÁTICA
J. M. Nolla Solé
Anamnesis 941
Exploración física del aparato locomotor 942
Exploraciones complementarias 942
Diagnóstico del paciente con enfermedad reumática 943

110 ENFERMEDADES DIFUSAS DEL TEJIDO CONECTIVO
X. Tena Marsà, J. Antón López, A. Olivé Marqués
Artritis reumatoide 945
Artritis idiopática juvenil 952
Enfermedad de Still del adulto 954

111 ESPONDILOARTRITIS
R. Sanmartí Sala, D. Á. Galarza Delgado, X. Juanola Roura, A. Olivé Marqués
Concepto y clasificación 955
Espondilitis anquilosante 956
Artritis psoriásica 960
Artritis reactiva 962
Artritis asociada a la enfermedad inflamatoria del intestino 964
Espondiloartritis indiferenciada 964
Síndrome sapho 964

112 ARTROSIS
F. J. Blanco García, J. Tornero Molina
Artrosis de los miembros 965
Artrosis vertebral 972

113 INFECCIÓN OSTEOARTICULAR
J. M. Nolla Solé, J. Ariza Cardenal
Artritis infecciosa 975
Espondilodiscitis infecciosas 978

114 ARTROPATÍAS MICROCRISTALINAS
E. Pascual Gómez
Gota 980
Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico 987
Enfermedad por depósito de cristales de hidroxiapatita 991
Enfermedad por depósito de cristales de oxalato cálcico 992

115 ENFERMEDADES HEREDITARIAS DEL TEJIDO CONECTIVO
J. C. Duró Pujol
Osteogénesis imperfecta 992
Síndrome de Marfan 993
Síndromes de Ehlers-Danlos 993

116 FORMAS MISCELÁNEAS DE ARTRITIS
L. Arboleya Rodríguez, L. Barile Fabris, M. Portela Hernández, M. Á. Vázquez Zaragoza, J. M. Nolla Solé, R. Sanmartí Sala, X. Tena Marsà
Artropatía neuropática 994
Osteoartropatía hipertrofiante 995
Poliartritis paraneoplásica 996
Síndrome de fascitis palmar y poliartritis 996
Reticulohistiocitosis multicéntrica 996
Reumatismo palindrómico y otros reumatismos intermitentes 997
Sinovitis vellosonodular pigmentada 998
Síndrome de Tietze 998

117 FIBROMIALGIA
F. J. Ballina García
Concepto 999
Epidemiología 999
Etiología 999
Fisiopatología 999
Cuadro clínico 999
Exploraciones complementarias 999
Diagnóstico 999
Pronóstico 1000
Tratamiento 1000

118 REUMATISMOS DE PARTES BLANDAS
X. Juanola Roura
Concepto 1001
Hombro 1001
Codo 1002
Mano y muñeca 1002
Cadera 1003
Rodilla 1003
Pie 1003

119 DOLOR RAQUÍDEO
J. Tornero Molina
Concepto 1004
Evaluación clínica 1004
Situaciones especiales 1004
Tratamiento 1008

120 HIPEROSTOSIS ANQUILOSANTE VERTEBRAL
X. Tena Marsà

Concepto 1008
Etiopatogenia y anatomía patológica 1008
Cuadro clínico 1008
Exploraciones radiológicas 1008
Tratamiento 1009

121 ENFERMEDADES ÓSEAS
J. González Macías, N. Guañabens Gay, J. M. Nolla Solé, L. Arboleya Rodríguez

Generalidades 1009
Osteoporosis 1013
Osteomalacia 1019
Enfermedad de Paget 1022
Displasia fibrosa 1024
Osteosclerosis 1024
Osteonecrosis 1026
Distrofia simpático-refleja 1027

PARTE II. ENFERMEDADES SISTÉMICAS

122 INTRODUCCIÓN
M. Vilardell Tarrés, A. Selva O'Callaghan

123 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
M. Vilardell Tarrés, J. Ordi Ros

Concepto 1031
Etiopatogenia 1031
Anatomía patológica 1032
Cuadro clínico 1032
Exploraciones complementarias 1035
Diagnóstico 1035
Pronóstico 1036
Tratamiento 1037

124 ESCLERODERMIA
M. Vilardell Tarrés, V. Fonollosa Pla

Esclerosis sistémica (esclerodermia) 1038
Fascitis eosinofílica 1042
Cuadros clínicos esclerodérmicos inducidos por sustancias químicas 1042
Síndromes seudoesclerodermiformes 1042

125 SÍNDROME DE SJÖGREN
M. Ramos Casals

Concepto 1042
Etiopatogenia 1042
Cuadro clínico 1043
Exploraciones complementarias 1043
Diagnóstico 1043
Tratamiento 1044

126 ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO Y SÍNDROMES DE SOLAPAMIENTO
R. Cervera Segura

Enfermedad mixta del tejido conectivo 1044
Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo 1045
Síndrome similar al lupus *(lupus-like)* o lupus probable 1045
Síndrome antisintetasa 1045
Síndromes de solapamiento 1045

127 SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO
M. Khamashta

Concepto 1045
Patogenia 1045
Cuadro clínico 1046
Exploraciones complementarias 1046
Diagnóstico 1046
Tratamiento 1046

128 VASCULITIS
J. Á. Bosch Gil, M.ª C. Cid Xutglà, R. Solans Laqué, A. Selva O'Callaghan, R. Cervera Segura, M. Ramos Casals, G. J. Pons-Estel, B. A. Pons-Estel

Generalidades 1047
Vasculitis de grandes vasos 1048
Vasculitis de vaso mediano 1051
Vasculitis de vaso pequeño 1054
Vasculitis de vaso variable (enfermedad de Behçet) 1058
Tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger) 1059
Vasculitis de órgano aislado 1061
Otras vasculitis 1062

129 GRANULOMA DE LA LÍNEA MEDIA
J. Á. Bosch Gil

Concepto 1062
Cuadro clínico 1063
Diagnóstico 1063
Tratamiento 1063

130 PANICULITIS Y OTROS TRASTORNOS DE LA GRASA SUBCUTÁNEA
R. Cervera Segura

Paniculitis 1063
Lipodistrofias 1064

131 POLICONDRITIS RECIDIVANTE
A. Selva O'Callaghan

Concepto 1065
Anatomía patológica 1065
Cuadro clínico 1065
Diagnóstico 1065
Pronóstico 1065
Tratamiento 1065

132 FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR Y OTROS SÍNDROMES HEREDITARIOS DE FIEBRE PERIÓDICA
J. I. Aróstegui Gorospe

Enfermedades autoinflamatorias 1066
Fiebre mediterránea familiar 1066

133 FIBROSIS SISTÉMICAS DE TIPO IDIOPÁTICO. PERIAORTITIS CRÓNICA. ENFERMEDAD RELACIONADA CON IgG_4
M. Ramos Casals, A. Selva O'Callaghan

Concepto 1070
Etiopatogenia 1070
Anatomía patológica 1070
Cuadro clínico 1070
Diagnóstico 1070
Tratamiento 1071

134 SARCOIDOSIS
J. Mañá Rey

Concepto 1071
Epidemiología 1071
Etiología 1071
Patogenia 1071
Cuadro clínico 1071
Exploraciones complementarias 1073
Diagnóstico 1073
Pronóstico y tratamiento 1074

135 **AMILOIDOSIS**
J. M.ª Campistol Plana

Concepto 1075
Formas sistémicas 1075
Formas localizadas 1076
Patogenia 1077
Cuadro clínico 1077
Diagnóstico 1077
Tratamiento 1078

SECCIÓN VIII ONCOLOGÍA MÉDICA

136 **VISIÓN DE CONJUNTO DE LA ONCOLOGÍA MÉDICA**
J. Estapé Rodríguez

Antecedentes históricos 1083

137 **EPIDEMIOLOGÍA Y PREVENCIÓN**
J. M. Reyes, E. Vilar

Epidemiología 1084
Prevención 1085

138 **ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA EN ONCOLOGÍA**
A. Prat, J. Albanell

Plan diagnóstico general 1086
Plan terapéutico general 1086

139 **TRATAMIENTOS MÉDICOS EN ONCOLOGÍA**
M. Muñoz, A. Prat, N. Reguart, J. Maurel, J. Albanell, A. Arance Fernández

Tratamiento hormonal 1087
Tratamientos citotóxicos 1088
Tratamientos antidiana 1090
Tratamientos inmunológicos 1093

140 **ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA EN LOS PRINCIPALES TUMORES SÓLIDOS**
M. Muñoz, A. Prat, J. J. Grau de Castro, N. Viñolas, N. Reguart, E. Vilar, J. Maurel, B. Mellado González, A. Arance Fernández

Cáncer de mama 1094
Cáncer de cabeza y cuello 1098
Cáncer de pulmón 1099
Cáncer colorrectal 1101
Cáncer esofagogástrico 1103
Cáncer de páncreas 1104
Cáncer de próstata 1105
Cáncer de vejiga 1106
Cáncer renal 1107
Tumores germinales de testículo 1108
Melanoma 1109
Tumores cerebrales 1111
Cáncer de ovario 1112
Cáncer de origen desconocido 1113

141 **TRATAMIENTO DE SOPORTE Y PALIATIVO EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO**
A. Tuca, T. Estapé Madinabeitia

Tratamiento de soporte 1114
Tratamiento paliativo 1115
Información, comunicación y calidad de vida 1117

SECCIÓN IX GENÉTICA MÉDICA

142 **BASES MOLECULARES DE LA HERENCIA. GENES Y ENFERMEDAD**
V. Campuzano Uceda, X. Estivill Pallejà

Introducción a la genética 1121
Material genético 1121
Ciclo celular 1124
Modelos de herencia y enfermedad 1126

143 **GENOMA HUMANO: MÉTODOS DE ANÁLISIS**
Ll. Armengol Dulcet, M. Bayés Colomer

Principios del análisis genético 1130
Métodos de análisis genómico 1132
Complejidad del genoma humano 1134

144 **BIOINFORMÁTICA MÉDICA**
J. Dopazo Blázquez

Principios de bioinformática 1139
Herramientas bioinformáticas 1140
Aplicaciones clínicas 1142

145 **GENÉTICA CLÍNICA Y DISMORFOLOGÍA**
M. del Campo Casanelles, L. A. Pérez Jurado

Concepto de genética clínica 1144
Anamnesis personal y familiar 1146
Exploración dismorfológica 1147
Herramientas de apoyo al diagnóstico de enfermedades raras 1150

146 **ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS**
M. Milà Recasens, L. A. Pérez Jurado

Mecanismos de las anomalías cromosómicas 1151
Anomalías cromosómicas numéricas 1151
Anomalías cromosómicas estructurales 1153
Variación estructural polimórfica 1160

147 **EPIGENÉTICA Y ENFERMEDAD**
M. Esteller Badosa

Regulación epigenética del genoma 1162
Impronta genómica 1163
Epigenética del cáncer 1165
Otras enfermedades con componente epigenético 1168

148 **ENFERMEDADES MONOGÉNICAS RARAS**
F. Palau Martínez

Enfermedades raras: conceptos 1170
Enfermedades autosómicas recesivas 1172
Enfermedades autosómicas dominantes 1173
Enfermedades ligadas al cromosoma X 1177
Anticipación genética: del córtex cerebral al músculo 1179
Herencia mitocondrial 1182

149 **GENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES COMPLEJAS**
X. Estivill Pallejà, R. Rabionet Janssen

Herencia multifactorial 1183
Enfermedades mediadas por mecanismos inmunológicos 1185
Enfermedad cardiovascular 1186
Enfermedades mentales 1189

150 GENES, HERENCIA Y CÁNCER
F. X. Real Arribas, C. López Otín

Mecanismos genéticos implicados en el cáncer humano 1191
Genes y vías de señalización implicadas en tumores sólidos esporádicos 1194
Control de la proliferación y muerte celulares 1195
Herencia y cáncer 1197

151 DIAGNÓSTICO Y ASESORAMIENTO GENÉTICO
M. del Campo Casanelles, L. A. Pérez Jurado

Asesoramiento genético 1202
Diagnóstico genético 1204
Detección de portadores 1206
Diagnóstico presintomático 1207
Cribado y diagnóstico genético preconcepcional 1207
Diagnóstico prenatal 1208
Cribado genético neonatal 1210
Análisis genéticos directos al consumidor 1211

152 FARMACOGENÉTICA
Á. Carracedo Álvarez

Farmacogenética y farmacogenómica: introducción y concepto 1211
Farmacología y variabilidad en la respuesta a fármacos 1212
Polimorfismos en proteínas transportadoras y enzimas metabolizadoras 1213
Aplicaciones de la farmacogenética 1214
Técnicas de análisis 1216
Futuro de la farmacogenética 1216

153 TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES GENÉTICAS Y MODELOS DE ENFERMEDAD
C. Fillat Fonts, J. M. Aran Perramon

Medicamentos huérfanos 1217
Terapia génica 1217
Estudios clínicos de terapia génica con medicamentos huérfanos 1221
Terapia génica germinal y somática 1223
Modelos animales de enfermedades humanas 1223

SECCIÓN X GERIATRÍA

154 INTRODUCCIÓN
J. M. Ribera Casado

Conceptos 1229
Aspectos demográficos 1229
Asistencia geriátrica 1231
Envejecimiento 1232

155 ASPECTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS. FRAGILIDAD Y VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL
R. Miralles Basseda

Aspectos diagnósticos 1236
Aspectos terapéuticos 1238
Concepto de fragilidad 1239
Valoración geriátrica integral 1240

156 PROBLEMAS CLÍNICOS MÁS RELEVANTES EN EL PACIENTE GERIÁTRICO
R. Cristòfol Allué

Síndromes geriátricos 1245
Alteración de la movilidad 1249
Caídas 1250
Úlceras por presión 1252
Incontinencia urinaria 1253

157 ASPECTOS ÉTICOS DE LA ASISTENCIA EN GERIATRÍA
J. M. Ribera Casado

Introducción 1254
Aplicabilidad de la «alta tecnología» a la población anciana 1255
Consentimiento informado 1255
Abuso y maltrato del anciano 1255
El tema del «antienvejecimiento» *(antiaging)* 1256
Atención al paciente al final de la vida 1256
Otros aspectos conflictivos 1257

SECCIÓN XI DERMATOLOGÍA EN MEDICINA INTERNA

158 PROCESOS DERMATOLÓGICOS FRECUENTES
C. Ferrándiz Foraster

Dermatosis papuloescamosas 1261
Dermatosis eccematosas 1263
Dermatosis reactivas 1265

159 ENFERMEDADES AMPOLLARES AUTOINMUNES
I. Bielsa Marsol

Enfermedades ampollares intraepidérmicas (pénfigos) 1267
Enfermedades ampollares subepidérmicas 1269

160 MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS DE LAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS
E. Fonseca Capdevila

Prurito 1271
Púrpura 1272
Telangiectasias 1273
Hiperpigmentación 1274
Hipopigmentación 1275
Úlceras 1275
Paniculitis 1277
Vesículas y ampollas 1277
Síndromes esclerodermiformes 1278
Fotosensibilidad 1278
Eritemas, exantemas y pápulas 1278
Lesiones psoriasiformes e hiperqueratosis 1279
Alopecia 1279

161 SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS DE EXPRESIÓN CUTÁNEA
D. Moreno Ramírez

Acantosis *nigricans* maligna 1280
Acroqueratosis paraneoplásica o síndrome de Bazex 1281
Ictiosis adquirida 1281
Eritema *gyratum repens* 1281
Eritema necrolítico migratorio 1281
Pénfigo paraneoplásico 1283
Hipertricosis lanuginosa adquirida 1283

Índice de capítulos volumen II

SECCIÓN XII NEUROLOGÍA

162 ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN DEL PACIENTE CON SINTOMATOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO
J. J. Zarranz Imirizaldu

Estudio clínico del paciente con sintomatología neurológica 1287
Trastornos motores 1289
Trastornos sensitivos 1292
Vértigo 1294
Trastornos del olfato 1295
Trastornos del gusto 1295
Trastornos de la visión 1295
Trastornos oculomotores 1297
Movimientos oculares anormales 1297
Trastornos de las pupilas 1298
Trastornos de las funciones cerebrales superiores 1298
Deterioro cognitivo y demencia 1299
Trastornos de la conciencia 1301

163 PRUEBAS COMPLEMENTARIAS EN NEUROLOGÍA
J. Valls Solé, J. Santamaría Cano, À. Rovira Cañellas

Electrodiagnóstico del sistema nervioso 1304
Neuroimagen del sistema nervioso central 1309

164 TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO
X. Navarro Acebes

Introducción 1318
Clasificación y etiología 1318
Exploración del sistema nervioso autónomo 1318
Cuadro clínico 1319

165 TRASTORNOS DEL SUEÑO
J. Santamaría Cano, A. Iranzo de Riquer

Sueño normal 1321
Trastornos del sueño 1322

166 CEFALEAS Y ALGIAS FACIALES
J. Pascual Gómez

Concepto 1326
Fisiopatología 1326
Diagnóstico 1326
Cefaleas primarias 1327
Cefaleas secundarias 1328
Algias faciales 1329

167 EPILEPSIAS
J. J. Zarranz Imirizaldu

Introducción 1330
Concepto y definiciones 1330
Epidemiología 1330
Etiología 1331
Genética 1331
Fisiopatología 1331
Anatomía patológica 1331
Cuadro clínico 1331
Diagnóstico 1338
Diagnóstico diferencial 1338
Pronóstico 1340
Tratamiento 1340
Trastornos psicológicos y psiquiátricos 1346
Problemas sociales y legales 1347

168 INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
J. C. García-Moncó

Infecciones no víricas 1347
Infecciones víricas 1356

169 ACCIDENTES VASCULARES CEREBRALES
Á. Chamorro Sánchez

Concepto y clasificación 1362

170 TUMORES INTRACRANEALES. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DEL CÁNCER
F. Graus Ribas

Tumores intracraneales 1375
Síndrome de hipertensión intracraneal benigna o seudotumor cerebral 1379
Complicaciones neurológicas del cáncer 1379

171 ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Ó. Fernández Fernández, A. Saiz Hinarejos

Concepto y clasificación 1381
Esclerosis múltiple 1382
Encefalomielitis aguda diseminada 1388
Neuromielitis óptica y espectro clínico relacionado 1390

172 ENCEFALITIS AUTOINMUNES
L. Bataller Alberola, J. Dalmau Obrador

Concepto 1391

Fisiopatología 1391
Cuadro clínico y diagnóstico 1393
Tratamiento 1395

173 ENFERMEDAD DE PARKINSON Y OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO
E. Tolosa Sarró
Enfermedad de Parkinson 1396
Parkinsonismos secundarios o sintomáticos 1401
Parkinsonismos plus 1401
Enfermedad de Huntington 1402
Síndromes distónicos 1403
Síndrome de Gilles de la Tourette 1406
Temblor esencial 1407
Síndromes asociados a neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro 1408

174 ATAXIAS Y PARAPARESIAS ESPÁSTICAS. ENFERMEDADES DE LA NEURONA MOTORA
E. Muñoz García, R. Rojas García
Síndromes atáxicos y paraparesias espásticas 1409
Paraparesias espásticas 1413
Enfermedades de la neurona motora 1414

175 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS DEGENERATIVAS
R. Blesa González, A. Saiz Hinarejos
Enfermedad de Alzheimer 1418
Otras demencias neurodegenerativas 1422
Enfermedades por priones 1424

176 ENFERMEDADES NO DEGENERATIVAS DE LA MÉDULA ESPINAL
S. Martínez Yélamos
Introducción 1425
Principales síndromes medulares 1425
Mielopatías por agentes físicos 1427
Mielopatías inflamatorias e infecciosas 1427
Mielopatías vasculares 1429
Mielopatías compresivas 1430
Mielopatías de origen tóxico o metabólico 1431
Siringomielia 1432

177 TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO Y RAQUIMEDULAR
G. Conesa Bertrán
Traumatismo craneoencefálico 1433
Traumatismo raquimedular 1435

178 ANOMALÍAS DEL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y ENFERMEDADES NEUROCUTÁNEAS
S. Boronat Guerrero
Anomalías del desarrollo del sistema nervioso central 1437
Enfermedades neurocutáneas 1444

179 ENFERMEDADES METABÓLICAS Y CARENCIALES DEL SISTEMA NERVIOSO
M. Arias Gómez
Introducción 1447
Encefalopatía isquémica y anóxica 1447
Encefalopatía secundaria a septicemia 1449
Encefalopatía hepática 1450
Encefalopatía urémica. Complicaciones neurológicas de la diálisis 1450
Encefalopatías endocrinas y metabólicas 1451
Encefalopatías carenciales 1454
Alcohol y sistema nervioso 1455

180 APROXIMACIÓN CLÍNICA AL PACIENTE CON SINTOMATOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO Y MUSCULAR
J. Casademont Pou
Introducción 1457
Anamnesis y exploración física 1458
Exploraciones complementarias 1458

181 MONONEUROPATÍAS
J. Valls Solé
Neuropatías craneales 1461
Neuropatías secundarias a atrapamiento, compresión y otros agentes físicos 1465

182 ENFERMEDADES DE LOS NERVIOS PERIFÉRICOS
J. Casademont Pou, R. Rojas García
Neuropatías adquiridas 1470
Neuropatías hereditarias 1476

183 ENFERMEDADES MUSCULARES
J. M.ª Grau Junyent, J. Casademont Pou, F. Cardellach López
Miopatías inflamatorias 1483
Distrofias musculares 1487
Síndromes miotónicos 1489
Miopatías congénitas 1490
Miopatías tóxicas y miopatías relacionadas con la administración de fármacos 1491
Miopatías metabólicas 1492
Miopatías endocrinas 1494
Síndrome de rabdomiólisis con mioglobinuria 1494
Miopatías mitocondriales 1494

184 ENFERMEDADES DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR: MIASTENIA *GRAVIS* Y SÍNDROMES MIASTÉNICOS
J. M.ª Grau Junyent, I. Illa Sendra
Miastenia *gravis* 1496
Formas especiales de miastenia 1498
Síndromes miasténicos 1498

SECCIÓN XIII PSIQUIATRÍA

185 FUNDAMENTOS PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO EN PSIQUIATRÍA
M. Valdés Miyar, J. de Pablo Rabassó
Psiquiatría y medicina 1503
Clasificación de las enfermedades mentales 1503
Historia clínica en psiquiatría 1503
Exploraciones complementarias en psiquiatría 1504
Aspectos terapéuticos 1504
Enfermedad mental y sufrimiento 1504

186 TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD
M. Valdés Miyar, F. Gutiérrez Ponce de León
Dimensiones básicas de temperamento 1505

Trastornos de la personalidad 1505
Trastornos facticios con síntomas físicos 1506

187 ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNOS RELACIONADOS
M. Bernardo Arroyo
Esquizofrenia 1507
Otros trastornos psicóticos relacionados con la esquizofrenia 1509

188 TRASTORNOS DEPRESIVOS Y BIPOLARES
E. Vieta Pascual
Trastornos depresivos 1509
Trastornos bipolares 1511

189 TRASTORNOS DE ANSIEDAD
G. Masana Montejo
Introducción 1513
Tipos de trastornos de ansiedad 1513

190 TRASTORNOS SEXUALES
E. Gómez Gil
Disfunciones sexuales 1515
Trastornos parafílicos 1516
Disforia de género o trastornos de la identidad de género 1516

191 CONSUMO DE SUSTANCIAS ADICTIVAS
A. Gual Solé
Introducción 1518
Concepto 1518
Epidemiología 1519
Etiología y fisiopatología 1519
Cuadro clínico 1519
Diagnóstico 1520
Tratamiento 1520

192 TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA
J. Castro Fornieles
Anorexia nerviosa 1522
Bulimia nerviosa 1524
Otros trastornos de la alimentación 1526

193 PSIQUIATRÍA PSICOSOMÁTICA
J. de Pablo Rabassó, A. Lobo Satué, M. Valdés Miyar
Concepto de Psicosomática 1526
Psiquiatría psicosomática 1526
Trastornos psicosomáticos 1527

194 *DELIRIUM*
J. G. Franco Vásquez, M. González Tugas
Concepto 1530
Etiología 1530
fisiopatología 1531
Epidemiología 1531
Cuadro clínico 1531
Diagnóstico 1531
Diagnóstico diferencial 1532
Pronóstico 1532
Tratamiento 1532
Profilaxis 1533

SECCIÓN XIV HEMATOLOGÍA

195 FUNDAMENTOS DEL DIAGNÓSTICO HEMATOLÓGICO
M. Rozman Jurado, C. Rozman
Introducción 1537
Anamnesis y exploración física 1537
Hematimetría básica 1539
Morfología de sangre periférica y médula ósea 1541
Estudio inmunofenotípico 1549
Estudios citogenéticos 1550
Estudios genéticos. Biología molecular 1552
Evaluación de la enfermedad residual mínima 1553
Otras exploraciones complementarias 1554

196 ENFERMEDADES DE LA SERIE ROJA: ANEMIAS
M. T. Hernández García, L. Hernández Nieto, A. Pereira Saavedra, J. L. Vives Corrons
Anemia: concepto y clasificación 1558
Anemia posthemorrágica aguda 1558
Anemia ferropénica 1560
Anemias sideroblásticas 1562
Anemias diseritropoyéticas congénitas 1564
Anemias megaloblásticas 1565
Anemia asociada a las enfermedades crónicas 1569
Anemias hemolíticas. Síndrome hemolítico 1570
Anemias hemolíticas congénitas 1572
Anemias hemolíticas adquiridas 1585

197 ENFERMEDADES DEL SISTEMA LEUCOCITARIO
M. Á. Sanz Alonso
Trastornos cuantitativos 1590
Alteraciones morfológicas hereditarias 1595
Trastornos del funcionalismo granulocitario 1596
Inmunodeficiencias secundarias 1599

198 INSUFICIENCIAS MEDULARES
G. J. Ruiz-Argüelles
Aplasia medular 1599
Aplasias congénitas o constitucionales 1602
Insuficiencias medulares selectivas 1602
Hemoglobinuria paroxística nocturna 1603

199 BIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS
M. Rozman Jurado, E. Campo Güerri
Neoplasias mieloides 1605
Neoplasias linfoides 1606

200 NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS
F. Cervantes Requena
Generalidades 1611
Leucemia mieloide crónica 1611
Policitemia vera y otras poliglobulias 1615
Trombocitemia esencial 1618
Mielofibrosis primaria 1619
Otras neoplasias mieloproliferativas crónicas 1622

201 MASTOCITOSIS SISTÉMICAS
L. Escribano Mora
Concepto 1622
Etiopatogenia 1622
Cuadro clínico 1622

Diagnóstico y diagnóstico diferencial 1623
Pronóstico 1623
Tratamiento 1624

202 SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS Y NEOPLASIAS MIELODISPLÁSICAS/ MIELOPROLIFERATIVAS
G. F. Sanz Santillana
Síndromes mielodisplásicos 1624
Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas 1627

203 LEUCEMIAS AGUDAS
Aspectos generales 1629
Leucemia aguda linfoblástica 1631
Leucemia mieloide aguda 1637
Aspectos especiales del tratamiento de las leucemias agudas 1643

204 SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS DE EXPRESIÓN LEUCÉMICA
J. Delgado González
Síndromes linfoproliferativos de estirpe B 1645
Síndromes linfoproliferativos de estirpe T 1651

205 LINFOMAS Y OTRAS ENFERMEDADES GANGLIONARES
A. López Guillermo, F. Bosch Albareda
Linfomas malignos 1654
Linfoma de Hodgkin 1656
Linfomas no hodgkinianos de línea B 1658
Linfomas no hodgkinianos de línea T y NK 1668
Linfomas cutáneos 1668
Linfomas asociados a inmunodeficiencia 1669
Síndromes linfoproliferativos de malignidad incierta 1670
Enfermedades ganglionares no neoplásicas 1670

206 GAMMAPATÍAS MONOCLONALES
J. Bladé Creixenti, J. F. San Miguel Izquierdo
Mieloma múltiple 1672
Macroglobulinemia de Waldenström 1679
Enfermedades de las cadenas pesadas 1679
Gammapatía monoclonal de significado incierto 1680
Amiloidosis primaria 1680

207 ENFERMEDADES DEL SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCÍTICO
N. Villamor Casas
Histiocitosis no neoplásicas 1681
Histiocitosis proliferativas e inflamatorias 1682
Enfermedades malignas de los histiocitos 1684

208 ENFERMEDADES DEL BAZO
E. Feliu Frasnedo
Hipoesplenismo 1685
Esplenomegalia e hiperesplenismo 1688

209 ENFERMEDADES DE LA HEMOSTASIA
J. C. Reverter Calatayud, V. Vicente García
Fisiología y exploración de la hemostasia 1691
Púrpuras angiopáticas 1695
Trombocitopenias 1697
Trombocitopatías 1700
Trastornos congénitos de la coagulación 1703
Trastornos adquiridos de la coagulación 1707
Trombosis 1711
Tratamiento antitrombótico 1714

210 GRUPOS SANGUÍNEOS E INMUNOHEMATOLOGÍA
A. Pereira Saavedra
Sistema ABO 1719
Sistema Rh 1720
Otros sistemas antigénicos de los hematíes 1721
Grupos sanguíneos plaquetarios 1723
Grupos sanguíneos granulocitarios 1723
Pruebas de laboratorio en inmunohematología 1723
Pruebas de compatibilidad transfusional 1725

211 HEMOTERAPIA
A. Pereira Saavedra
Transfusión de hematíes 1726
Transfusión de plaquetas 1726
Transfusión de plasma o componentes del plasma 1727
Alternativas a la transfusión de sangre homóloga 1727
Recambio plasmático masivo 1727
Citaféresis terapéutica 1727
Efectos adversos de la transfusión 1728
Transfusión masiva 1729

212 TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS
Á. Urbano Ispizua, E. Carreras Pons
Principios generales 1730
Complicaciones 1733
Modalidades especiales de trasplante de progenitores hematopoyéticos 1738
Nuevas aplicaciones de la terapia celular 1740

SECCIÓN XV METABOLISMO Y NUTRICIÓN

213 INTRODUCCIÓN. GENERALIDADES
R. Carmena Rodríguez

214 ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS Y DE LOS ÁCIDOS ORGÁNICOS
A. Ribes Rubió
Trastornos del ciclo de la urea 1752
Hiperornitinemias 1753
Trastornos del metabolismo de la fenilalanina y de la tirosina 1753
Trastornos del metabolismo de los aminoácidos sulfurados 1756
Hiperglicinemia no cetósica 1757
Trastornos genéticos del transporte de aminoácidos en la membrana celular 1757
Otros trastornos del metabolismo de los aminoácidos 1758
Acidurias orgánicas en el metabolismo de los aminoácidos ramificados 1758
Deficiencia múltiple de carboxilasas 1759
Aciduria glutárica de tipo I 1759
Otras acidurias orgánicas 1761
Deficiencias de la β-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos 1761

215 ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LAS PURINAS Y PIRIMIDINAS

G. Pintos Morell

Cuadro clínico 1764
Pruebas de laboratorio 1765
Síntesis y degradación de nucleótidos purínicos 1767
Síntesis y degradación de nucleótidos pirimidínicos 1769
Síndromes debidos a alteraciones del ácido desoxirribonucleico mitocondrial 1770

216 PORFIRIAS

R. Enríquez de Salamanca Lorente, A. Fontanellas Romá

Biosíntesis del hemo 1770
Fisiopatología de la excreción de porfirinas 1771
Clasificación de las porfirias 1771
Porfiria eritropoyética congénita o de Günther (MIM 263700) 1772
Protoporfiria eritropoyética (MIM 177000) 1773
Protoporfiria dominante ligada al cromosoma X (MIM 300752) 1773
Porfiria aguda intermitente (MIM 176000) 1773
Porfiria por deficiencia en aminolevulínico-deshidratasa (MIM 125270) 1775
Coproporfiria hereditaria (MIM 121300) 1775
Porfiria *variegata* (MIM 176200) 1775
Porfiria cutánea *tarda* (MIM 176100) 1776

217 ENFERMEDADES POR DEPÓSITO EN LOS LISOSOMAS

M.ª J. Coll Rosell

Concepto 1778
Clasificación 1778
Cuadro clínico 1778
Diagnóstico y exploraciones complementarias 1778
Tratamiento y prevención 1786

218 ENFERMEDADES POR ALTERACIÓN DE LOS PEROXISOMAS

M.ª L. Girós Blasco

Concepto y clasificación 1786
Etiología y patogenia 1787
Cuadro clínico 1787
Diagnóstico 1789
Tratamiento y prevención 1790

219 ALTERACIONES DEL TEJIDO ADIPOSO

A. Vidal-Puig

Lipomas 1791
Lipomatosis simétrica múltiple 1791
Lipodistrofias 1792

220 ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

J. Pedro-Botet Montoya, L. Masana Marín, R. Carmena Rodríguez

Lipoproteínas plasmáticas 1794
Metabolismo de las lipoproteínas 1795
Clasificación de los trastornos del metabolismo de las lipoproteínas 1796
Hipercolesterolemias primarias 1797
Hipertrigliceridemias primarias 1802
Hiperlipemias mixtas primarias 1804
Otras hiperlipoproteinemias 1806
Hipolipoproteinemias primarias 1807
Hiperlipoproteinemias secundarias 1809
Diagnóstico y tratamiento de las hiperlipemias 1812

221 GLUCOGENOSIS Y OTRAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

C. Domínguez Luengo

Trastornos del metabolismo del glucógeno 1817
Trastornos del metabolismo de la galactosa 1818
Trastornos del metabolismo de la fructosa 1823
Otras alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono: deficiencia de L-xilulosa-reductasa o pentosuria esencial 1824

222 DIABETES MELLITUS

D. Figuerola Pino, E. Reynals de Blasis, A. Vidal-Puig, P. Aschner Montoya

Concepto 1824
Clasificación 1824
Prevalencia 1826
Patogenia 1827
Diagnóstico 1831
Cuadro clínico 1833
Complicaciones agudas 1833
Tratamiento de la diabetes mellitus 1838
Complicaciones crónicas 1851
Enfermedad cardiovascular 1858
Pie diabético 1859
Diabetes en situaciones especiales 1860

223 HIPOGLUCEMIA

C. Rey-Joly Barroso

Concepto 1862
Regulación de la glucemia 1862
Clasificación y etiología 1862
Cuadro clínico 1865
Diagnóstico 1865
Tratamiento 1865

224 OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO

A. Vidal-Puig, R. Carmena Rodríguez

Obesidad 1866
Síndrome metabólico 1872

225 NUTRICIÓN

L. Serra Majem, R. Estruch Riba, C. Vázquez Martínez

Requerimientos nutricionales e ingestas recomendadas 1873
Objetivos nutricionales. Impacto de la dieta mediterránea 1877
Malnutrición proteico-energética 1879
Deficiencia y exceso de vitaminas 1881
Trastornos del metabolismo de los oligoelementos 1890
Diagnóstico nutricional 1893
Tratamiento nutricional (soporte nutricional) 1895

SECCIÓN XVI ENDOCRINOLOGÍA

226 CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL SISTEMA ENDOCRINO

F. F. Casanueva

Concepto de hormona 1909
Unión hormona-receptor 1909
Regulación por retroalimentación *(feedback)* negativa 1909
Clasificación de las endocrinopatías 1909
Concepto temporal de las endocrinopatías. Curación o control 1910

227 ENFERMEDADES DEL HIPOTÁLAMO Y DE LA ADENOHIPÓFISIS
F. F. Casanueva, T. Lucas Morante, A. Carrascosa Lezcano

Ejes hormonales hipotálamo-adenohipofisarios 1910
Tumores hipotálamo-hipofisarios. Características generales 1915
Enfermedades de la adenohipófisis 1919

228 ENFERMEDADES DE LA NEUROHIPÓFISIS
J. M. Gómez Sáez, C. Villabona Artero

Introducción 1935
Déficit de hormona arginina-vasopresina: diabetes insípida central 1936
Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética 1937

229 ENFERMEDADES DE LA EPÍFISIS O GLÁNDULA PINEAL
S. M. Webb Youdale

Introducción 1938
Tumores pineales 1939

230 ENFERMEDADES DE LA GLÁNDULA TIROIDES
A. M. Lucas Martín, M. Puig Domingo, J. L. Reverter Calatayud, M. S. Abalovich

Semiología y pruebas diagnósticas 1941
Síndrome del enfermo eutiroideo 1944
Bocio 1945
Trastornos por déficit de yodo 1947
Hipotiroidismo 1948
Hipertiroidismo 1952
Diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea en el embarazo 1959
Tiroiditis 1961
Neoplasias de la glándula tiroides 1964

231 ENFERMEDADES DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES
F. Hawkins Carranza, G. Martínez Díaz-Guerra

Exploración de las glándulas paratiroides 1972
Hiperparatiroidismo primario 1973
Hiperparatiroidismo secundario 1977
Hipoparatiroidismo 1978
Seudohipoparatiroidismo 1979

232 ENFERMEDADES DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES
I. Halperin Rabinovich, F. A. Hanzu

Enfermedades de la corteza suprarrenal 1981
Enfermedades de la médula suprarrenal 1996
Incidentalomas suprarrenales 2000

233 ENFERMEDADES DE LAS GÓNADAS
J. Á. Fernández-Tresguerres Hernández, I. Salinas Vert, L. Bassas Arnau, L. Audí Parera, L. Ibáñez Toda

Enfermedades del ovario 2002
Enfermedades del testículo 2009
Desarrollo sexual diferente o anomalías de la diferenciación sexual 2016
Hirsutismo 2030
Patología de la pubertad 2033

234 PATOLOGÍA MAMARIA
A. Goday Arnó

Ginecomastia 2036
Galactorrea 2038
Hipoplasia e hiperplasia mamarias 2039

235 SÍNDROME CARCINOIDE
S. Gaztambide Sáenz

Concepto 2040
Anatomía patológica 2040
Cuadro clínico 2040
Diagnóstico 2041
Tratamiento 2042
Profilaxis y pronóstico 2042

236 TUMORES ENDOCRINOS MÚLTIPLES DE BASE HEREDOFAMILIAR
S. Gaztambide Sáenz

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN-1 o síndrome de Wermer) 2043
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A (MEN-2A o síndrome de Sipple) 2045
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2B (MEN-2B) 2046

237 SÍNDROMES PLURIGLANDULARES DE NATURALEZA AUTOINMUNITARIA
A. Picó Alfonso

Concepto 2047
Etiología 2047
Cuadro clínico 2047
Diagnóstico 2048
Tratamiento 2048

238 ENDOCRINOPATÍAS PARANEOPLÁSICAS
S. Gaztambide Sáenz

Síndrome de secreción inapropiada o ectópica de hormona corticotropa 2049
Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética 2049
Secreción inapropiada de otras hormonas hipofisarias por tumores no hipotálamo-hipofisarios 2050
Hipercalcemia asociada a neoplasias malignas 2050
Hipoglucemia asociada a neoplasias 2050
Producción ectópica o inapropiada de otras hormonas o factores humorales por neoplasias 2051

SECCIÓN XVII ENFERMEDADES INFECCIOSAS

PARTE I. INFECCIONES BACTERIANAS

239 ENFERMEDADES INFECCIOSAS
J. M.ª Gatell Artigas

240 INFECCIONES BACTERIANAS
F. Marco Reverté, J. Mensa Pueyo

Diagnóstico de las enfermedades infecciosas 2057
Principios generales del tratamiento. Fármacos antibacterianos 2063

241 INFECCIONES ESTAFILOCÓCICAS
L. Morata Ruiz, A. Soriano Viladomiu

Infecciones por *Staphylococcus aureus* 2072
Infección por estafilococos coagulasa negativos 2075

242 INFECCIONES CAUSADAS POR ESTREPTOCOCOS, ENTEROCOCOS Y OTROS COCOS GRAMPOSITIVOS
M. Giménez Pérez, P. Tudela Hita

Infecciones causadas por estreptococos 2078

Infecciones por enterococos 2081
Infecciones causadas por otros cocos grampositivos 2082

243 INFECCIONES NEUMOCÓCICAS
J. Liñares Louzao, R. Pallarés Giner
Etiología 2083
Epidemiología 2083
Patogenia 2083
Cuadro clínico 2084
Tratamiento 2085
Profilaxis 2086
Vacunas antineumocócicas 2087

244 INFECCIONES MENINGOCÓCICAS
C. Cabellos Mínguez
Etiología 2087
Epidemiología 2087
Patogenia 2087
Cuadro clínico 2088
Diagnóstico y tratamiento 2089
Profilaxis 2089

245 INFECCIONES GONOCÓCICAS
L. Matas Andreu, M. Alsina Gibert
Etiopatogenia 2089
Epidemiología 2090
Cuadro clínico 2090
Diagnóstico 2090
Tratamiento 2091
Profilaxis 2091

246 INFECCIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS
B. Almirante Gragera, J. Vila Estapé
Infecciones producidas por enterobacterias patógenas primarias 2092
Infecciones producidas por enterobacterias oportunistas 2097

247 INFECCIONES CAUSADAS POR *PSEUDOMONAS, ACINETOBACTER* Y OTROS BACILOS GRAMNEGATIVOS NO FERMENTADORES (*BURKHOLDERIA, STENOTROPHOMONAS, MORAXELLA, ACHROMOBACTER, ALCALIGENES, COMAMONAS* Y OTROS)
J. A. Martínez Martínez, J. Labarca Labarca, J. Vila Estapé
Infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* 2099
Infecciones causadas por *Acinetobacter* 2102
Infecciones causadas por *Burkholderia* spp. 2103
Infecciones causadas por *Stenotrophomonas maltophilia* 2104
Infecciones causadas por *Moraxella* 2104
Infecciones causadas por *Achromobacter* y *Alcaligenes* 2104
Infecciones causadas por otros bacilos gramnegativos no fermentadores 2104

248 INFECCIONES CAUSADAS POR VIBRIONÁCEAS Y OTRAS BACTERIAS RELACIONADAS
E. Pérez Trallero
Infecciones causadas por *Vibrio* 2105
Infecciones causadas por *Aeromonas* y *Plesiomonas* 2106
Infecciones causadas por *Campylobacter* 2107
Infecciones causadas por *Helicobacter* 2107

249 INFECCIONES CAUSADAS POR *HAEMOPHILUS* Y OTROS BACILOS GRAMNEGATIVOS
M.ª Á. Domínguez Luzón, N. Sopena Galindo
Infecciones causadas por *Haemophilus* 2108

250 BRUCELOSIS
J. Ariza Cardenal
Etiología 2115
Epidemiología 2115
Patogenia y anatomía patológica 2115
Cuadro clínico 2116
Diagnóstico 2117
Pronóstico 2117
Tratamiento 2117
Profilaxis 2118

251 INFECCIONES CAUSADAS POR *LEGIONELLA*
M.ª L. Pedro-Botet Montoya
Etiología 2118
Epidemiología 2118
Patogenia 2119
Cuadro clínico 2119
Diagnóstico 2121
Pronóstico 2121
Tratamiento 2121
Prevención 2122

252 INFECCIONES CAUSADAS POR BACILOS GRAMPOSITIVOS. *LISTERIA, ERYSIPELOTHRIX, BACILLUS, CORYNEBACTERIUM* Y BACTERIAS DIFTEROMÓRFICAS, *RHODOCOCCUS, GARDNERELLA*
C. Pigrau Serrallach
Listeriosis 2122
Infecciones por *Erysipelothrix rhusiopathiae* 2124
Infecciones por *Bacillus* 2124
Infecciones por *Corynebacterium* spp. 2126
Infecciones por *Rhodococcus* spp. 2127
Infecciones por *Gardnerella vaginalis* 2127

253 INFECCIONES CAUSADAS POR BACTERIAS ANAEROBIAS NO ESPORULADAS
N. Larrosa Escartín
Concepto 2128
Clasificación 2128
Patogenia 2128
Cuadro clínico 2128
Diagnóstico 2130
Tratamiento 2131

254 INFECCIONES CAUSADAS POR CLOSTRIDIOS
E. Bouza Santiago, P. Castro Rebollo, L. Alcalá Hernández
Generalidades 2132
Infecciones causadas por *Clostridium difficile* 2132
Tétanos 2135
Botulismo 2138
Otras infecciones por clostridios 2140

255 INFECCIONES CAUSADAS POR *ACTINOMYCES* Y *NOCARDIA*
V. Pintado García
Infecciones causadas por *Actinomyces* 2141
Infecciones causadas por *Nocardia* 2142

256 TUBERCULOSIS Y OTRAS INFECCIONES CAUSADAS POR MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS
J. Ruiz Manzano, J. González Martín, J. A. Domínguez Benítez, J. A. Martínez Martínez, J. A. Caylà Buqueras
Tuberculosis 2144
Infecciones causadas por micobacterias no tuberculosas 2152

257 LEPRA
C. Ferrándiz Foraster
Concepto 2157
Etiopatogenia 2157
Anatomía patológica 2158
Epidemiología 2158
Cuadro clínico 2158
Formas clínicas 2159
Diagnóstico 2159
Pronóstico 2159
Tratamiento 2159
Profilaxis 2160

258 SÍFILIS. TREPONEMATOSIS NO VENÉREAS
M. Alsina Gibert, L. Matas Andreu
Sífilis o lúes 2160
Treponematosis no venéreas 2163

259 LEPTOSPIROSIS
T. Pumarola Suñé
Concepto 2165
Etiología 2165
Epidemiología 2165
Patogenia 2165
Cuadro clínico 2165
Diagnóstico 2167
Tratamiento 2167
Profilaxis 2167

260 ENFERMEDAD DE LYME Y OTRAS BORRELIOSIS
J. C. García-Moncó, J. A. Oteo Revuelta
Enfermedad de Lyme 2167
Fiebre recurrente endémica o transmitida por garrapatas 2170
Fiebre recurrente epidémica (urbana) o transmitida por piojos 2171

261 INFECCIONES CAUSADAS POR MICOPLASMAS Y UREAPLASMAS
J. Bosch Mestres
Etiología 2172
Infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* 2172
Infecciones genitales y neonatales por micoplasmas y ureaplasmas 2173
Diagnóstico 2173
Tratamiento 2174

262 INFECCIONES CAUSADAS POR CLAMIDIAS
J. Bosch Mestres
Etiología 2175
Infecciones causadas por *Chlamydia pneumoniae* 2175
Infecciones causadas por *Chlamydia psittaci* 2176
Infecciones causadas por *Chlamydia trachomatis* 2176
Diagnóstico 2177
Tratamiento 2178

263 FIEBRE BOTONOSA MEDITERRÁNEA Y OTRAS INFECCIONES CAUSADAS POR RICKETTSIAS. FIEBRE Q
F. Segura Porta, B. Font Creus
Concepto 2179
Etiología 2179
Patogenia 2181
Diagnóstico 2181
Grupo de las fiebres manchadas 2181
Fiebres tíficas 2184
Otras infecciones causadas por rickettsias 2186
Fiebre Q 2186

264 INFECCIONES CAUSADAS POR *BARTONELLA* Y *EHRLICHIA*. DONOVANOSIS
F. Segura Porta, J. A. Oteo Revuelta, A. Urrutia de Diego
Infecciones causadas por *Bartonella* 2187
Infecciones por *Ehrlichia* y *Anaplasma* 2188
Donovanosis 2189

PARTE II. INFECCIONES CAUSADAS POR HONGOS

265 INFECCIONES CAUSADAS POR HONGOS
C. Alonso Tarrés
Concepto 2195
Patogenia 2195
Epidemiología 2195
Diagnóstico 2196
Principios generales del tratamiento 2198

266 HISTOPLASMOSIS. BLASTOMICOSIS, COCCIDIOIDOMICOSIS Y OTRAS MICOSIS PROFUNDAS CAUSADAS POR HONGOS PATÓGENOS PRIMARIOS
M. Cuenca Estrella
Histoplasmosis 2199
Blastomicosis 2202
Coccidioidomicosis 2203
Paracoccidioidomicosis 2203

267 ASPERGILOSIS
P. Muñoz García-Paredes
Concepto 2204
Etiología 2204
Epidemiología y patogenia 2205
Anatomía patológica 2205
Cuadro clínico 2205
Diagnóstico 2206
Tratamiento 2206

268 MUCORMICOSIS
E. Bouza Santiago, C. Lumbreras Bermejo
Concepto 2207
Etiología 2207
Patogenia 2208
Anatomía patológica 2208
Cuadro clínico 2208
Diagnóstico 2209
Tratamiento 2209

269 CRIPTOCOCOSIS
N. Sopena Galindo, M.ª L. Pedro-Botet Montoya

Concepto 2210
Etiología 2210
Epidemiología y patogenia 2210
Cuadro clínico y exploraciones complementarias 2211
Diagnóstico 2211
Pronóstico 2212
Tratamiento 2212
Profilaxis 2214

270 CANDIDOSIS
J. de la Torre Cisneros, C. Ferrándiz Foraster

Concepto 2214
Etiología 2214
Epidemiología 2214
Patogenia y factores de riesgo 2214
Cuadro clínico 2215
Tratamiento 2218
Profilaxis 2219
Pronóstico 2219

271 INFECCIONES CAUSADAS POR *PNEUMOCYSTIS JIROVECII*
J. C. López Bernaldo de Quirós, M. J. Álvarez-Martínez, J. M. Miró Meda

Concepto 2219
Etiología 2219
Epidemiología y patogenia 2220
Cuadro clínico 2220
Diagnóstico 2220
Tratamiento 2221
Pronóstico 2222
Profilaxis 2222

272 MICOSIS CUTÁNEAS. MICOSIS SUBCUTÁNEAS. OTRAS INFECCIONES INVASORAS CAUSADAS POR HONGOS Y ALGAS
M. Cuenca Estrella, P. Muñoz García-Paredes

Micosis cutáneas 2223
Micosis subcutáneas 2223
Otras micosis invasivas por levaduras, algas y hongos filamentosos 2226

PARTE III. INFECCIONES CAUSADAS POR PARÁSITOS

273 INFECCIONES CAUSADAS POR PROTOZOOS, HELMINTOS Y ECTOPARÁSITOS
J. E. García Sánchez

Concepto 2235
Patogenia 2235
Epidemiología 2235
Diagnóstico de laboratorio 2236
Principios del tratamiento 2238

274 AMEBIASIS. INFECCIONES CAUSADAS POR AMEBAS DE VIDA LIBRE
R. López-Vélez Pérez, F. F. Norman

Concepto 2239
Etiología y ciclo biológico 2239
Epidemiología 2239
Patogenia e inmunidad 2240
Cuadro clínico 2240
Diagnóstico 2240
Diagnóstico diferencial 2241
Tratamiento 2241
Prevención 2242
Infecciones por amebas de vida libre 2242

275 INFECCIONES INTESTINALES CAUSADAS POR PROTOZOOS Y TRICOMONIASIS
M.ª E. Valls Lolla, T. Vinuesa Aumedes

Infecciones por *Dientamoeba fragilis* 2243
Infecciones por *Balantidium coli* 2243
Infecciones por *Giardia* 2244
Infecciones causadas por *Cryptosporidium* 2245
Infecciones causadas por *Cystoisospora* 2245
Infecciones causadas por *Cyclospora* 2246
Infecciones causadas por *Blastocystis* 2246
Infecciones causadas por *Sarcocystis* 2247
Infecciones causadas por *microsporidios* 2247
Infecciones por *Trichomonas vaginalis* 2248

276 LEISHMANIASIS
A. Picado de Puig, G. A. Sierra Romero

Concepto 2249
Etiopatogenia 2249
Epidemiología 2249
Cuadro clínico 2249
Diagnóstico 2252
Tratamiento y pronóstico 2252
Prevención y control 2253

277 TRIPANOSOMIASIS
M. J. Pinazo Delgado, F. Torrico, J. Gascón Brustenga

Tripanosomiasis humana africana (enfermedad del sueño) 2254
Tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas 2255

278 TOXOPLASMOSIS
M.ª A. Moreno Camacho, J. E. Vidal Bermúdez

Concepto 2257
Etiología y patogenia 2257
Epidemiología 2257
Cuadro clínico 2257
Diagnóstico 2258
Tratamiento 2259
Prevención 2261

279 MALARIA Y BABESIOSIS
Q. Bassat, P. L. Alonso

Malaria 2261
Babesiosis 2269

280 INFECCIONES CAUSADAS POR NEMATODOS INTESTINALES Y CESTODOS
T. Gárate Ormaechea, J. Muñoz Gutiérrez, J. Gómez Junyent

Infecciones causadas por nematodos intestinales 2269
Infecciones causadas por cestodos 2273

281 ESQUISTOSOMIASIS Y OTRAS INFECCIONES CAUSADAS POR TREMATODOS
J. Muñoz Gutiérrez

Esquistosomiasis o bilharziasis 2279
Otras enfermedades causadas por trematodos 2282

282 FILARIASIS E INFECCIONES RELACIONADAS. OTRAS INFECCIONES CAUSADAS POR NEMATODOS TISULARES

J. Mas Capó, J. Muñoz Gutiérrez

Filariasis 2283
Triquinosis o triquinelosis 2287
Toxocariasis 2288
Larva cutánea *migrans* 2289
Angiostrongiloidiasis 2290
Gnatostomiasis 2290
Anisakiasis 2291
Otros nematodos tisulares de interés 2291

283 SARNA, PEDICULOSIS Y OTRAS INFECCIONES CAUSADAS POR ARTRÓPODOS

M. Gállego Culleré, J. M. Mascaró Galy

Sarna o escabiosis 2292
Pediculosis y pitiriasis 2294
Miasis 2295
Papel vectorial de los artrópodos 2297

PARTE IV. INFECCIONES CAUSADAS POR VIRUS

284 INFECCIONES VÍRICAS

T. Pumarola Suñé, J. Mallolas Masferrer

Concepto 2301
Ciclo biológico 2301
Patogenia 2303
Métodos de diagnóstico 2303
Agentes antivíricos 2305

285 INFECCIONES CAUSADAS POR PAPILOMAVIRUS Y POLIOMAVIRUS

J. M. Echevarría Mayo, M. Torres Hortal, M. Ortiz Rivera

Infecciones causadas por papilomavirus 2308
Infecciones causadas por poliomavirus 2310

286 INFECCIONES CAUSADAS POR ADENOVIRUS

J. Mensa Pueyo, F. Marco Reverté

Epidemiología 2312
Cuadro clínico 2312
Diagnóstico 2312
Tratamiento 2312
Prevención 2312

287 INFECCIONES CAUSADAS POR LOS VIRUS DEL HERPES SIMPLE Y DE LA VARICELA-ZÓSTER

M. Crespo Casal

Infecciones causadas por los virus del herpes simple 2313
Infecciones por el virus de la varicela-zóster 2315

288 INFECCIONES CAUSADAS POR EL CITOMEGALOVIRUS Y LOS VIRUS DEL HERPES HUMANO DE TIPOS 6, 7 Y 8

J. L. Pérez Sáenz, C. Cervera Álvarez, M. Bodro Marimont

Infección por citomegalovirus 2317
Infección por el virus del herpes humano de tipo 6 2320
Infección por el virus del herpes humano de tipo 7 2320
Infección por el virus del herpes humano de tipo 8 2321

289 INFECCIONES CAUSADAS POR EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR

M. Gurguí Ferrer

Etiología 2322
Epidemiología 2322
Patogenia 2322
Cuadro clínico 2323

290 INFECCIONES CAUSADAS POR POXVIRUS

M. J. Martínez Yoldi, M. J. Pinazo Delgado

Viruela *(smallpox)* 2326
Viruela de las vacas *(cowpox)* 2327
Viruela del mono *(monkeypox)* 2327
Viruela del camello *(camelpox)* 2327
Virus *orf* 2327
Tanapox 2327
Molusco contagioso 2327

291 INFECCIONES CAUSADAS POR PARVOVIRUS

J. M. Echevarría Mayo, M.ª Á. Marcos Maeso

Infecciones causadas por parvovirus B19 2328

292 POLIOMIELITIS Y OTRAS INFECCIONES CAUSADAS POR ENTEROVIRUS

C. Rodrigo Gonzalo de Liria

Etiología 2330
Clasificación 2330
Epidemiología 2330
Respuesta inmunitaria 2331
Infecciones causadas por poliovirus: poliomielitis 2331
Infecciones causadas por enterovirus no poliomielitis 2332
Infecciones causadas por parechovirus 2334
Diagnóstico de laboratorio de las infecciones causadas por enterovirus 2335
Tratamiento de las infecciones causadas por enterovirus 2335

293 GASTROENTERITIS VÍRICAS

R. Ortiz de Lejarazu Leonardo, J. M.ª Eiros Bouza

Concepto 2335
Etiología 2335
Epidemiología 2337
Patogenia 2337
Cuadro clínico 2338
Diagnóstico 2338
Tratamiento y profilaxis 2339

294 GRIPE

R. Ortiz de Lejarazu Leonardo, T. Pumarola Suñé

Concepto 2339
Etiología 2339
Epidemiología 2340
Patogenia 2341
Cuadro clínico 2341
Diagnóstico 2343
Pronóstico 2343
Vacunación y profilaxis 2344
Tratamiento y quimioprofilaxis 2345

295 OTRAS VIRIASIS RESPIRATORIAS

J. M.ª Eiros Bouza, R. Ortiz de Lejarazu Leonardo

Diagnóstico virológico 2345
Infecciones por *Rinovirus* 2347
Infecciones por *Metaneumovirus* 2347
Infecciones por *Coronavirus* 2348
Infecciones por el virus respiratorio sincitial 2348

Infecciones por virus parainfluenza 2349
Infecciones por *Bocavirus* 2350

296 **SARAMPIÓN, RUBÉOLA Y OTRAS VIRIASIS EXANTEMÁTICAS**
C. Fortuny Guasch
Sarampión 2350
Rubéola 2353
Megaeritema epidémico 2355
Infección por virus del herpes de tipos 6 y 7 2355

297 **PAROTIDITIS**
C. Rodrigo Gonzalo de Liria
Concepto y etiología 2355
Cuadro clínico 2356
Diagnóstico 2356
Pronóstico 2356
Tratamiento 2356
Prevención 2356

298 **DENGUE, FIEBRE AMARILLA, CHIKUNGUNYA Y OTRAS INFECCIONES CAUSADAS POR VIRUS TRANSMITIDOS POR ARTRÓPODOS Y ROEDORES. ENFERMEDAD POR EL VIRUS DEL ÉBOLA. RABIA**
A. Trilla García, M. J. Martínez Yoldi, H. Gómez Dantés, J. M. Echevarría Mayo
Dengue 2357
Fiebre amarilla 2359
Otras fiebres hemorrágicas o con exantema 2360
Fiebre de Marburg y enfermedad por el virus del Ébola 2365
Infecciones por *Arenavirus* 2367
Rabia 2369

299 **INFECCIONES CAUSADAS POR LOS VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA DE TIPOS 1 Y 2**
J. M.ª Gatell Artigas, J. M.ª Miró Meda, T. Pumarola Suñé, P. Cahn
Concepto 2371
Etiología 2372
Historia natural de la infección por el HIV-1 2372
Epidemiología de la infección por el HIV-1 y del sida 2373
Cuadro clínico de la infección por el HIV-1 y del sida 2374
Mortalidad 2378
Diagnóstico de la infección por el HIV y monitorización de la respuesta terapéutica 2378
Aproximación clínica al paciente infectado por el HIV o con sida 2379
Tratamiento 2380
Prevención de la infección por el HIV-1 2382
Estrategias terapéuticas 2383
HIV-2. Similitudes y diferencias con el HIV-1 2383

300 **INFECCIÓN POR OTROS RETROVIRUS HUMANOS: VIRUS LINFOTRÓPICOS DE CÉLULAS T DE TIPOS 1, 2, 3 Y 4**
J. Ambrosioni Czyrko, J. M.ª Miró Meda
Introducción 2385
Concepto 2385
Anatomía patológica 2385
Etiología y etiopatogenia 2385
Epidemiología 2386
Manifestaciones clínicas 2386
Diagnóstico 2387
Tratamiento y pronóstico 2387
Prevención de la transmisión 2387
Virus linfotrópicos de células T de tipos 3 y 4 2387

PARTE V. **MISCELÁNEA**

301 **FIEBRE AGUDA Y FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO**
P. Tudela Hita, A. Urrutia de Diego
Fiebre aguda 2391
Fiebre de origen desconocido 2394

302 **SEPSIS, SEPSIS GRAVE Y *SHOCK* SÉPTICO**
P. Castro Rebollo, J. M. Nicolás Arfelis
Concepto 2397
Epidemiología 2397
Etiología 2397
Patogenia 2397
Cuadro clínico 2397
Exploraciones complementarias 2398
Diagnóstico 2399
Pronóstico 2400
Tratamiento 2400

303 **INFECCIONES DE PIEL Y PARTES BLANDAS**
J. Barberán López
Concepto y clasificación 2402
Etiopatogenia 2402
Cuadro clínico 2403
Diagnóstico 2405
Tratamiento 2406

304 **INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL**
J. Casabona i Barbarà, M. Alsina Gibert, L. Matas Andreu, J. L. Blanco Arévalo
Epidemiología y características generales 2407
Diagnóstico 2408
Cuadro clínico y tratamiento 2409
Prevención y control 2413

305 **INFECCIONES DE LA ESFERA OTORRINOLARINGOLÓGICA**
J. Mensa Pueyo
Resfriado común 2414
Faringitis 2414
Epiglotitis o supraglotitis 2416
Laringitis 2416
Infecciones del pabellón auditivo 2416
Otitis externa 2417
Otitis media 2417
Mastoiditis 2418
Sinusitis 2418
Infección de los espacios profundos del cuello 2419

306 **INFECCIONES RELACIONADAS CON LA ASISTENCIA SANITARIA: MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL**
A. Soriano Viladomiu, A. del Río Bueno, A. Trilla García
Concepto 2419
Etiología y patogenia 2420
Localizaciones principales de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria 2421
Medidas de prevención y control 2423

Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y el diseño, obras y mantenimiento de las instalaciones sanitarias 2426
Revisión del empleo de los agentes antimicrobianos y valoración de sus patrones de resistencia 2426
Brotes y epidemias de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria 2426

307 INFECCIONES RELACIONADAS CON EL USO MÉDICO DE MATERIAL PROTÉSICO
J. Rodríguez Baño, J. Ariza Cardenal

Etiopatogenia 2427
Implicaciones diagnósticas y terapéuticas 2427
Infecciones asociadas a catéteres intravasculares 2427
Infecciones de otros dispositivos intravasculares 2428
Infecciones asociadas a dispositivos ortopédicos 2429
Infecciones asociadas a sistemas de derivación de líquido cefalorraquídeo 2430
Infecciones asociadas a sondas urinarias 2430
Infecciones asociadas a otros dispositivos 2430
Prevención 2431

308 INFECCIONES EN EL PACIENTE CON CÁNCER Y/O INMUNODEPRIMIDO
J. A. Martínez Martínez, C. Cervera Álvarez, M. Bodro Marimont, M.ª A. Moreno Camacho

Concepto 2431
Defectos adquiridos de los mecanismos de defensa e infecciones asociadas 2431
Infecciones en pacientes con neoplasias sólidas y hematológicas 2435
Infecciones en el paciente sometido a un trasplante de órgano sólido 2435
Infecciones en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos 2439

309 CONSEJOS MÉDICOS PARA VIAJEROS
A. Vilella Morató, J. Gascón Brustenga, J. Muñoz Gutiérrez

Estimación de riesgos 2441
Enfermedades prevenibles mediante vacunación 2441
Vacunas de uso sistemático 2441
Vacunas indicadas según el viaje 2442
Vacunas obligatorias 2442

310 RIESGO BIOLÓGICO EN PROFESIONALES SANITARIOS
M. Esteve Pardo

Estrategias de prevención y control de la infección en el personal sanitario 2444

311 PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES TRANSMISIBLES: VACUNACIÓN E INMUNIZACIÓN PASIVA
Á. Domínguez García, M. Campins Martí

Inmunización activa: vacunaciones 2449
Inmunización pasiva: sueros e inmunoglobulinas 2454

SECCIÓN XVIII TOXICOLOGÍA

312 GENERALIDADES
S. Nogué Xarau

Epidemiología de las intoxicaciones y factores causales 2459
Cuadro clínico 2459
Diagnóstico 2459
Tratamiento 2461
Aspectos psiquiátricos y médico-legales 2465

313 INTOXICACIÓN AGUDA POR FÁRMACOS
I. Morán Chorro, L. Marruecos Sant

Psicofármacos 2466
Analgésicos y antiinflamatorios 2468
Antiepilépticos 2469
Otros fármacos 2470

314 INTOXICACIÓN AGUDA POR DROGAS DE ABUSO
M. Galicia Paredes, A. Dueñas Laita

Cocaína 2470
Cannabis 2471
Anfetaminas y derivados anfetamínicos 2471
Gammahidroxibutirato o éxtasis líquido 2472
Opioides y opiáceos 2473
Alucinógenos 2473
Poppers 2474
Research chemicals 2474
Bebidas energizantes 2474

315 INTOXICACIÓN POR PRODUCTOS DOMÉSTICOS
S. Nogué Xarau, E. Salgado García

Introducción 2475
Gases domésticos 2475
Pilas 2476
Termómetros de mercurio 2477
Cáusticos 2477

316 INTOXICACIÓN POR PRODUCTOS AGRÍCOLAS
S. Nogué Xarau, E. Salgado García

Insecticidas 2479
Herbicidas 2482
Rodenticidas 2483

317 INTOXICACIÓN POR PRODUCTOS INDUSTRIALES
J. Nolla Salas, S. Nogué Xarau

Gases, disolventes y sus vapores 2485
Metales 2488

318 INTOXICACIÓN POR PLANTAS Y SETAS
A. Laborde, S. Nogué Xarau

Intoxicación por plantas 2491
Intoxicación por setas 2494

319 INTOXICACIONES POR PICADURA, MORDEDURA O CONTACTO CON ANIMALES VENENOSOS
C. Martín Sierra, S. Nogué Xarau

Introducción 2496
Animales terrestres 2496
Animales marinos 2499

320 OTROS PROCESOS ASOCIADOS A LA EXPOSICIÓN AMBIENTAL DE PRODUCTOS QUÍMICOS
S. Nogué Xarau

Sensibilidad química múltiple 2500

SECCIÓN XIX ENFERMEDADES CAUSADAS POR AGENTES FÍSICOS

321 INTRODUCCIÓN
A. Carreres Molas

322 TRASTORNOS CAUSADOS POR LA CONTAMINACIÓN AMBIENTAL
E. Davant Llauradó, M.ª J. Rego Castro

Concepto 2503
Contaminación atmosférica 2503
Contaminación del agua 2504
Contaminación acústica 2505
Contaminación térmica 2506
Contaminación electromagnética 2506
Cambio climático 2506
Cancerígenos ambientales 2506

323 TRASTORNOS EN MEDIO ACUÁTICO Y SUBACUÁTICO
J. Desola Alà

Introducción 2508
Tipos de Accidentes disbáricos 2508
Diagnóstico diferencial 2510
Tratamiento 2510
Pronóstico 2511
Prevención 2511

324 TRASTORNOS POR EL CALOR Y EL FRÍO
S. Calzado Isbert, H. Guardiola Ponti, M.ª J. Domínguez Tordable, J. M.ª Mòdol Deltell

Alteraciones por altas temperaturas 2511
Alteraciones por bajas temperaturas 2515

325 LESIONES POR RADIACIÓN
A. Arellano Tolivar, J. Jové Teixidó

Lesiones por radiaciones ionizantes 2519
Lesiones por radiaciones no ionizantes 2523

326 LESIONES PROVOCADAS POR LA ELECTRICIDAD
B. Catalán Eraso, M. García Lareo

Concepto 2524
Etiopatogenia 2524
Fisiopatología 2525
Cuadro clínico y diagnóstico 2525
Tratamiento 2526
Prevención 2526
Pronóstico 2527

327 AHOGAMIENTO Y LESIONES POR SUMERSIÓN
A. Carreres Molas, A. Segura Egea

Concepto 2527
Fisiopatología 2527
Cuadro clínico 2528
Diagnóstico y exploraciones complementarias 2528
Tratamiento 2528
Pronóstico 2529
Prevención 2529

328 EFECTOS NOCIVOS DE LA ALTITUD
E. Garrido Marín

Mal de montaña 2530
Edema cerebral de alta altitud 2530
Edema pulmonar de alta altitud 2530
Deterioro psicoorgánico de extrema altitud 2530
Grupos de riesgo para una ascensión a gran altitud 2530

329 TRASTORNOS RELACIONADOS CON ACTIVIDADES PROPIAS DE LA SOCIEDAD ACTUAL
E. Garrido Marín, A. Marcas Vila, X. Blancafort Sansó

Riesgos de la práctica deportiva 2531
Trastornos derivados de la actividad laboral 2532
Problemas que plantean los viajes aéreos 2532
Vuelos espaciales 2533
Cinetosis 2533
Síndrome del edificio enfermo 2534
Lipoatrofia semicircular 2534

330 LESIONES DERIVADAS DE LOS INCENDIOS: QUEMADOS E INTOXICACIÓN POR HUMO
N. Robert Boter, J. Baena Caparrós

Concepto 2535
Clasificación de las lesiones 2535
Fisiopatología 2535
Cuadro clínico 2536
Diagnóstico 2536
Exploraciones complementarias 2536
Tratamiento 2536
Pronóstico 2537

SECCIÓN XX INMUNOLOGÍA

331 SISTEMA INMUNITARIO: INTRODUCCIÓN, PRINCIPALES ELEMENTOS Y RESPUESTA INMUNITARIA
M. Juan Otero, P. Engel Rocamora, F. Lozano Soto, D. Jaraquemada Pérez de Guzmán, E. A. García-Zepeda, M.ª G. Soldevila Melgarejo

Introducción 2541
Órganos del sistema inmunitario: órganos linfoides primarios y secundarios 2542
Células del sistema inmunitario 2544
Receptores del sistema inmunitario 2547
Elementos del sistema inmunitario implicados en la salud y la enfermedad: órganos, células, moléculas 2554

332 RESPUESTA INMUNE A LA INFECCIÓN E INMUNOPATOLOGÍA. INMUNODEFICIENCIAS
M. Juan Otero, M. Fresno Escudero, R. Solana Lara, J. R. Regueiro González, L. Alsina Manrique de Lara

Enfermedades del sistema inmunitario: la respuesta a los microorganismos como paradigma 2581
Infecciones y respuesta inmunitaria 2581
Inmunodeficiencias primarias y secundarias 2587

333 ALERGIA. AUTOINMUNIDAD
M. Pascal Capdevila, J. Bartra Tomás, R. Pujol Borrell, L. Fainboim

Enfermedades por hipersensibilidad e inmunoalérgicas 2595

334 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD A TRAVÉS DEL SISTEMA INMUNITARIO

P. Berraondo López, G. A. Rabinovich, I. Melero Bermejo, E. Palou Rivera, J. Martorell Pons, J. Kalil, P. Giavina-Bianchi, J. Yagüe Ribes

Respuesta inmunitaria frente a tumores 2617
Trasplante y respuesta inmunitaria 2621
Inmunoterapias y sus biomarcadores 2625

335 PRUEBAS INMUNOLÓGICAS DE INTERÉS DIAGNÓSTICO

A. Corell Almuzara, M. Juan Otero

Inmunoanálisis e inmunodetección molecular 2629
Inmunoanálisis revelados por complemento 2634
Pruebas diagnósticas de inmunidad innata 2634
Pruebas diagnósticas de inmunidad adaptativa 2635
Diagnóstico y seguimiento de enfermedades inmunitarias 2638

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

FUNDAMENTOS DE LA PRÁCTICA MÉDICA

Capítulo 1

C. Rozman

INTRODUCCIÓN

La práctica médica está experimentando numerosos cambios a los que debe adaptarse cualquier profesional del ámbito sanitario. Una breve reflexión sobre la realidad actual nos indica que se están implantando conceptos y modalidades que harán nuestra actividad muy diferente de la que era habitual durante el siglo pasado. La época actual se ha venido a llamar «era de la revolución informática», por lo mucho que los recursos de esta índole están invadiendo todas las actividades humanas, incluidos los ámbitos de nuestra profesión. Numerosas empresas editoriales se debaten entre las dudas de si seguir comercializando libros impresos en papel o, por el contrario, apostar definitivamente por el libro electrónico. Las computadoras personales invaden las aulas de la enseñanza. Internet con sus redes sociales es capaz de impulsar movimientos de revuelta política en numerosas partes del mundo. A diferencia de las épocas anteriores en las que dominaba la medicina terapéutica o sanadora, actualmente se hace cada vez mayor énfasis en los aspectos médicos de tipo epidemiológico y preventivo. Están surgiendo numerosas modalidades sanitarias apenas conocidas en el siglo anterior, tales como la cirugía ambulatoria o la hospitalización a domicilio. Por otro lado, un gran capítulo considerado antaño como medicina casi heroica, la trasplantología, se ha consolidado como algo normal. Se está haciendo énfasis sobre la calidad de vida y, en consecuencia, sobre el tratamiento del dolor y los cuidados paliativos. Cada vez adquieren mayor importancia numerosas vertientes de la bioética, así como la intervención de la justicia en relación con la práctica médica. La insuficiencia de recursos obliga a su utilización racional, lo cual ha generado los nuevos modelos de gestión sanitaria y la creciente intervención de factores económicos en nuestra práctica. Por otro lado, parece conveniente que las actuaciones médicas se fundamenten en datos objetivos, lo que ha generado un interesante aunque aún debatido movimiento de «medicina basada en la evidencia». La actividad asistencial no puede dar la espalda a los progresos que se obtienen con la investigación, tanto básica como clínica. Para acceder al conocimiento profesional son de gran trascendencia las fuentes bibliográficas. En la difusión pública de los progresos son muy importantes los medios de comunicación general. Por último, constituye una realidad social nada despreciable la llamada medicina no convencional.

Sin embargo, como contraste con todos estos conceptos, existen principios inmodificados que denominamos fundamentos de la práctica médica, de los que me ocupo brevemente a continuación. Con ellos debería familiarizarse lo más pronto posible el estudiante de medicina, y a ellos debería atender cualquier médico en ejercicio. A mi juicio, tales principios van a conservar su validez no sólo en el siglo XXI, sino siempre.

La profesión médica la ejerce el hombre, es decir, un ser dotado de capacidades para una actuación inteligente, técnicamente idónea y, además, moralmente correcta. Durante su actividad profesional atiende a otro ser humano, caracterizado por una triple complejidad biopsicosocial. Ni el médico debe actuar como un robot ni el paciente debe recibir por parte de él la consideración de un simple organismo enfermo. El primer contacto entre el médico y el paciente es la realización de la historia clínica. Este acto debe ser esencialmente *humano,* durante el cual un ser *humano,* el paciente, refiere sus problemas, motivo de consulta, a otro ser *humano,* el médico. Es muy difícil que este proceso pueda ser efectuado, como pretenden algunos, mediante el ordenador. La realización de la historia clínica es mucho más que una fría recogida de los datos anamnésicos. Constituye un primer contacto entre dos seres humanos, es decir, el establecimiento de la relación paciente-médico, cuya calidad determinará en gran medida la eficacia del acto profesional. El médico no sólo recoge los síntomas subjetivos del enfermo, sino que se orienta acerca de en qué punto influye en dichas molestias el psiquismo del paciente, así como de sus circunstancias sociales, es decir, del entorno familiar, laboral y otros. Al igual que la realización de la historia clínica, en todos los cuidados de su paciente el médico intentará ejercer la atención integral, es decir, en las tres vertientes: biológica, psíquica y social.

¿Cómo debe ser la educación médica pregraduada para que el futuro profesional pueda actuar de acuerdo con estos principios? Junto con la adquisición de conocimientos, debe recibir entrenamiento de habilidades y formación de actitudes. Es evidente que sin unos conocimientos teóricos sólidos no se puede ejercer correctamente nuestra profesión. En el caso de la medicina interna, estos consisten en el estudio sistematizado de las entidades nosológicas en sus diversos apartados: a) concepto; b) etiología; c) fundamentos lesionales y fisiopatológicos; d) cuadro clínico o estudio de síntomas y signos; e) exploración física; f) exploración complementaria (de laboratorio y otras); g) diagnóstico; h) diagnóstico diferencial; i) pronóstico; j) tratamiento, y k) prevención. El objetivo del presente texto es precisamente este estudio sistematizado de las entidades nosológicas más importantes. No obstante, debe quedar claro que ni conociendo de memoria la presente obra se puede estar en posesión de una buena capacitación clínica si no se atiende adecuadamente a las otras dos facetas del proceso educativo, es decir, adquisición de habilidades y formación de actitudes. Entre las habilidades, las más importantes son las que se refieren a la capacidad de realizar una correcta exploración física, es decir, obtener los datos semiológicos más relevantes. Pero para la práctica clínica se requieren también otras habilidades, tales como la capacidad de comunicación, la pericia en algunas técnicas elementales de laboratorio e incluso el aprendizaje de determinadas maniobras terapéuticas. Por último, la competencia clínica será completa sólo cuando junto con los conocimientos y habilidades, el estudiante adquiere la formación idónea en actitudes, para que su actuación se ajuste a los principios éticos. El objetivo del médico es el cuidado de los enfermos. Estos deben ser los protagonistas de nuestra profesión. Toda la actividad del clínico debe estar presidida por un pensamiento central: el bienestar de nuestros pacientes. El ejercicio médico emplea obviamente métodos científicos para resolver sus problemas, pero es evidente también que la práctica clínica no ha de ser tan sólo científicamente perfecta, sino que es preciso que esté impregnada de comprensión humana, madurez y sabiduría para determinar en cada momento qué camino es el más beneficioso para cada paciente.

Debido a una serie de desafíos impuestos por causas externas derivadas de los cambios que está experimentando la sociedad actual, algunas grandes organizaciones de medicina interna han sentado los principios que deberían presidir la práctica médica en el nuevo milenio y que de alguna forma representan los fundamentos perennes de nuestra profesión. Son tres:

1. *Principio de primacía del bienestar del paciente.* Este principio plantea la necesidad de que exista una dedicación absoluta a servir los intereses del paciente. El altruismo contribuye a consolidar la confianza clave que debe existir en toda relación entre médico y paciente. Las fuerzas del mercado, las presiones sociales y las exigencias administrativas no deben poner en peligro este principio.
2. *Principio de autonomía del paciente.* Todo médico debe mostrar respeto por la autonomía de sus pacientes. Los facultativos han de ser honestos con sus pacientes y proporcionarles la información necesaria para que adopten decisiones ponderadas sobre su tratamiento.
3. *Principio de justicia social.* La profesión médica debe promover la justicia en el sistema de atención primaria, incluida la distribución justa de los recursos existentes. Es esencial que los médicos participen

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

activamente en la supresión de la discriminación en la asistencia médica, ya se atenga a motivos raciales, sexuales, socioeconómicos, étnicos, religiosos o de cualquier otra índole social.

PRINCIPIOS GENERALES DEL DIAGNÓSTICO

Una de las facetas más importantes y difíciles del quehacer médico diario es el diagnóstico, razón por la cual le dedicamos un estudio especial. Dicho proceso (tabla 1-1) comienza por una cuidadosa recogida de la anamnesis o *historia clínica,* en la que, junto a numerosos detalles que puedan ser de interés, ocuparán un lugar destacado las molestias subjetivas o *síntomas* que manifieste el paciente. Con frecuencia, una vez finalizada la anamnesis cabe ya aventurar un diagnóstico de sospecha. Inmediatamente se procede a la *exploración física,* es decir, a la recogida mediante los sentidos (vista-inspección, tacto-palpación, oído-auscultación, olfato-olfacción y, en tiempos pasados, incluso el gusto) de los *signos* o datos objetivos, tanto patológicos como normales, que permitan ir configurando el cuadro clínico del enfermo. En el momento en que dicha exploración ha terminado, a menudo la sospecha se ha convertido ya en diagnóstico de presunción o provisional. La fase siguiente consiste en la práctica de un conjunto de *exploraciones complementarias* (datos de laboratorio y técnicas de diagnóstico por imágenes, como radiografías, ecografías, tomografía computarizada [TC] o resonancia magnética [RM], pero también técnicas diversas realizables en gabinetes especiales, como el electrocardiograma [ECG], el electroencefalograma [EEG], la espirometría, la laparoscopia, etc.). El resultado de dichas exploraciones de laboratorio e instrumentales podrá confirmar o no los diagnósticos previamente presumidos, y habitualmente proporcionar el *diagnóstico clínico definitivo.* Con todo, no rara vez este, aunque considerado definitivo, es sólo parcial o incompleto. La fase del diagnóstico o diagnósticos definitivos —y aun dentro de las limitaciones de nuestros conocimientos actuales— se consigue tras el examen *post mortem,* es decir, con el *diagnóstico anatomopatológico.*

En suma, pues, en la elaboración del diagnóstico se siguen los pasos del denominado método clínico. De los *síntomas* que expone el paciente se pasa a la comprobación objetiva de datos, o a la recogida de los *signos,* mediante la exploración física. Los distintos síntomas y signos se agrupan en los *síndromes,* que suelen traducir una alteración anatómica o funcional de un órgano o sistema. Por último, entre las distintas causas capaces de originar un síndrome concreto se llega a precisar con las exploraciones complementarias una posibilidad etiológica y se establece el diagnóstico de *enfermedad* o *entidad nosológica.*

El *proceso diagnóstico* sigue una serie de pasos lógicos con los datos obtenidos a partir del paciente. El médico debe poseer una mente abierta, dispuesta siempre a recibir o detectar cualquier nueva información, la cual, mediante un concatenado proceso de análisis y síntesis, se intentará incluir en el esquema diagnóstico que se está elaborando. Existe una gran similitud entre el método clínico y el método científico. En ambos, a partir de un conjunto de observaciones se elaboran una o varias hipótesis, con lo cual se logra formular en el método científico una teoría, y en el método clínico, un diagnóstico provisional. Uno de los pasos capitales en este proceso consiste en reunir un conjunto de síntomas y signos en los denominados síndromes, que orientan de modo específico sobre el trastorno anatomofuncional de un órgano o sistema concretos. Con ello, las posibilidades diagnósticas quedan muy reducidas, y sólo se trata ya de analizar las distintas causas capaces de provocar dichos trastornos para, mediante las exploraciones físicas o complementarias pertinentes, llegar al diagnóstico clínico definitivo.

Tabla 1-1 Fases del proceso diagnóstico

FASE	TIPO DE DIAGNÓSTICO
Molestias subjetivas: síntomas	Diagnóstico de sospecha
Alteraciones objetivas: signos	Diagnóstico de presunción o provisional
Datos procedentes de exploraciones complementarias	Diagnóstico definitivo
Examen necrópsico	Diagnóstico o diagnósticos anatómicos

La naturaleza del razonamiento diagnóstico se ha ido conociendo mejor merced a las investigaciones en ciencias cognitivas, en ciencias relativas a la toma de decisiones y a los estudios sobre la llamada inteligencia artificial. Así, se reconocen diferentes estrategias de razonamiento, como la probabilística (basada en relaciones estadísticas entre las variables clínicas y la verosimilitud diagnóstica), la causal (consistente en construir un modelo fisiológico y verificar hasta qué punto los hallazgos de un paciente determinado pueden ser explicados mediante él) o la determinística (basada en el empleo de sencillas reglas clínicas, derivadas de la práctica). Con todo, el proceso diagnóstico suele ser complejo, pues emplea partes de diferentes estrategias de razonamiento.

Conviene conocer y atender a un conjunto de *principios,* algunos aparentemente triviales, *que deben presidir la realización de cualquier proceso diagnóstico.*

Una condición absolutamente esencial para que el médico pueda percatarse de los problemas de su paciente es *dedicarle el tiempo suficiente.* Aunque con la práctica el tiempo necesario para realizar una buena anamnesis y exploración física puede reducirse notablemente, si se compara con el que consume el inexperto, dicha reducción no puede quedar por debajo de un mínimo imprescindible.

Otra condición que parece superfluo citar pero que se olvida en demasía es que durante el tiempo dedicado al enfermo hay que prestarle la *suficiente atención,* no sólo para escucharlo, sino para tratar de entenderlo. A menudo, los pacientes utilizan expresiones que tienen para ellos un significado distinto que para el médico o para la población general. Dicho de otro modo: cuando el médico habla con su paciente, debe estar constantemente cerciorándose de que le está entendiendo. Si no basta con escuchar al enfermo, sino que es preciso entenderle, tampoco es suficiente con mirarlo, sino que es imprescindible intentar ver en él cualquier detalle que pueda conducir al diagnóstico. Con ello no se pretende limitar el quehacer diagnóstico únicamente al ejercicio visual. Sería peligroso renunciar a otros muchos métodos que coadyuvan a perfilar mejor el diagnóstico o los diagnósticos de nuestros pacientes. Pero es preciso destacar la gran importancia que encierra una atenta inspección. Es obvio que la capacidad de transformar el simple mirar en la habilidad de ver depende de algunas características innatas. Pero resulta innegable que la *capacidad de observación,* de fijarse en los detalles aparentemente nimios, se puede adquirir, por lo menos en parte, en virtud del ejercicio y de una adecuada disposición. Y prosiguiendo con la capacidad sensorial del explorador, no basta con palpar, sino que es preciso *percibir* o *reconocer* a través del tacto. En relación con este sentido, existen asimismo notables diferencias innatas, pero vale también aquí lo dicho a propósito de la inspección: si el estudiante se ejercita adecuadamente, podrá alcanzar un nivel suficiente de adiestramiento.

Uno de los principios esenciales de la práctica clínica estriba en *dudar de todo,* es decir, tener conciencia sobre la gran dosis de incertidumbre que suele asociarse al ejercicio clínico. Es preciso que todas las hipótesis diagnósticas que el médico vaya elaborando las considere siempre como provisionales o parciales. Conviene que esté siempre dispuesto a modificar su diagnóstico, sea de modo parcial o total. De hecho, el buen clínico comienza a establecer la primera aproximación al diagnóstico apenas entra en contacto con el paciente, puesto que la edad, el sexo y la apariencia externa ya producen en el buen observador una primera impresión. Estas hipótesis diagnósticas iniciales, evidentemente muy poco concretas, se van modulando con confirmaciones y rechazos, a lo largo de la recogida de la anamnesis, y se siguen elaborando en la mente del clínico durante la exploración física. Pero, tras ella —y una vez acabadas las exploraciones complementarias pertinentes y establecido el diagnóstico definitivo—, el buen clínico sigue albergando respecto a este la convicción de que se trata de una conclusión provisional o parcial. Sólo cuando la respuesta a la terapéutica es la esperada, acaba por aceptar que el diagnóstico clínico ha sido correcto.

Un principio de sentido común que debe presidir la actuación diagnóstica del clínico es atender a la *noción de frecuencia* de las enfermedades. No rara vez el estudiante o el médico joven propende a sospechar la existencia del último síndrome o la última rareza clínica que haya leído

en una revista científica o a pensar en la eventualidad etiológica más rara ante un síndrome clínico. Ello no quiere decir que deba cerrarse a las posibilidades diagnósticas raras. Es más, sólo grandes clínicos son capaces de reconocer en su práctica entidades nosológicas que sólo conocen por la bibliografía, sin haber tenido ocasión de observarlas previamente. Pero es absolutamente esencial que el ejercicio clínico sea presidido por el sentido común, y pensar en primer lugar en lo más corriente, para sólo después, una vez descartadas con certeza las entidades más frecuentes, considerar lo raro o incluso lo previamente ignoto.

En muchas ocasiones, particularmente cuando se trata de afecciones muy frecuentes en la práctica diaria, la anamnesis y la exploración física ofrecen datos tan evidentes que el primer diagnóstico no es ya de presunción o provisional, sino definitivo. Pero otras veces la certeza diagnóstica se consigue únicamente mediante la práctica de *exploraciones complementarias,* cuyo uso debe ser presidido también por una serie de normas.

En primer lugar, es preciso *que las exploraciones complementarias merezcan este calificativo* y no constituyan la actividad fundamental del quehacer médico, sino sólo el complemento de un proceso diagnóstico perfectamente estructurado en virtud de la anamnesis y exploración física. Sólo cumplirán estas condiciones cuando tengan intencionalidad, es decir, cuando vayan dirigidas a comprobar o descartar un diagnóstico provisional previamente formulado. Solamente se encuentra lo que se busca; dar palos de ciego solicitando una amplísima batería analítica, radiológica o isotópica sólo suele conducir a que la medicina sea cada vez más cara, a que los documentos clínicos no quepan en los archivos y a que el número de accidentes debidos a las pruebas diagnósticas sea progresivamente más alto.

En los tiempos actuales, y dados los costes crecientes de la medicina, es preciso que el médico se acostumbre a valorar el precio de sus decisiones, y así, ante dos pruebas complementarias de rendimiento similar, se decida siempre por la más económica, principio que seguirá igualmente con respecto a las prescripciones terapéuticas. Pero, aparte de las cuestiones económicas, evidentemente importantes, hay otras consideraciones de trascendencia aún mayor. Al decidir las exploraciones complementarias, el médico debe atender, por encima de todo, al interés del enfermo. Así, es preciso tener en cuenta que el paciente experimenta ya un considerable grado de incomodidad física y psíquica por el hecho de estar enfermo y, por tanto, es imprescindible que el médico no añada nuevas incomodidades con la práctica de exploraciones complementarias que no sean estrictamente necesarias. Asimismo, es muy importante tener en cuenta las cualidades diagnósticas de diversas pruebas, en especial su sensibilidad y especificidad (tabla 1-2).

Una cuestión a menudo olvidada y que en cierto modo guarda relación con lo que se acaba de exponer es la noción de la *jerarquía en las pruebas complementarias.* Es preciso que en todo momento del proceso diagnóstico el médico tenga una clara noción jerárquica de las citadas pruebas, solicitándolas en un orden lógico, de acuerdo con su rendimiento, coste y riesgo. Asimismo, es útil que dentro de lo posible sepa interpretar personalmente los resultados de dichas exploraciones y no tenga que confiar exclusivamente en el dictamen del experto.

En suma, el médico responsable del paciente cuidará con esmero de que las exploraciones complementarias constituyan un escalón coherente con el proceso intelectual que ha de presidir todo el ejercicio clínico.

Tras haber completado las citadas fases del método clínico, se llega a establecer el *diagnóstico definitivo.* No pocas veces son varios los diagnósticos que se formulan. El buen clínico —que siempre duda de todo y está lejos de la autosuficiencia— sabe perfectamente que en medicina nada es definitivo y que sus conclusiones son siempre sólo parciales. Únicamente el examen necrópsico llega a aproximarse al diagnóstico definitivo, aunque incluso esta fase tiene evidentes limitaciones, derivadas del hecho de que el proceso del conocimiento biológico y, por tanto, médico sigue estando lejos de su final.

Hoy en día, cuando está tan de moda propugnar la «medicina basada en la evidencia», deseo subrayar justamente su contrapunto, la incertidumbre. Nunca habrá un número suficiente de estudios epidemiológicos o aleatorizados para que todas las decisiones clínicas puedan basarse en constataciones matemáticas. Nuestra verdad es sólo parcial. En consecuencia, el ejercicio práctico —y este es el componente del arte clínico— es preciso llevarlo a cabo con una notable dosis de incertidumbre. Por tanto, la medicina basada en la evidencia se ha de ampliar con el concepto de medicina basada en la complejidad e incertidumbre. Y, es más, dentro del clima de la nueva relación médico-enfermo, madura y adulta, creo aconsejable que los médicos aprendamos a compartir la incertidumbre con nuestros pacientes.

En enero de 2009, la Fundación Educación Médica publicó un precioso opúsculo bajo el título *El médico del futuro.* A la pregunta: ¿qué tipo de médicos queremos? los autores responden describiendo para el médico deseable en el futuro las 10 características siguientes:

1. Un médico que trate pacientes, no enfermedades, es decir, que adapte las entidades nosológicas al contexto individual del paciente y haga a este partícipe en las decisiones relativas al tratamiento de sus enfermedades.
2. Un médico que adopte una aproximación crítica y sea capaz de ejercer su profesión en circunstancias de ambigüedad e incertidumbre.
3. Un médico comunicativo y empático, capaz de establecer una excelente relación con su enfermo y ganar su confianza.
4. Un médico responsable individual y socialmente, consciente de los límites de la medicina y capaz de comunicar a sus pacientes lo inevitable de la enfermedad y de la muerte.
5. Un médico capaz de tomar buenas decisiones tanto para el enfermo como para el sistema sanitario, es decir, que sepa conciliar los costes y los beneficios.
6. Un médico capaz de liderar un equipo médico y que evite la fragmentación de la atención sanitaria.
7. Un médico competente, capaz y seguro.
8. Un médico honesto y digno de confianza quien mediante la adecuada transparencia resuelva los conflictos de intereses derivados de las influencias externas.
9. Un médico comprometido, tanto con los pacientes como con las organizaciones sanitarias.
10. Un médico que sea ejemplo de profesionalismo, o sea, que sin renunciar a los derechos de disfrutar del merecido descanso y de una vida familiar digna, asuma su profesión con sentido vocacional que impregne todas las facetas de su vida.

Se trata de un bello decálogo al que me sumo con todas mis convicciones.

Tabla 1-2 Tabla de contingencia para la evaluación de las cualidades diagnósticas de un síntoma o una prueba

SÍNTOMAS O PRUEBA	ENFERMEDAD		
	SÍ	NO	TOTAL
Sí	VP	FP	VP + FP
No	FN	VN	FN + VN
Total	VP + FN	FP + VN	

$$Se = \frac{VP}{VP+FN},\ Sp = \frac{VN}{FP+VN},\ Pr+ = \frac{VP}{VP+FF},\ Pr- = \frac{VN}{FN+VN}$$

La sensibilidad representa la probabilidad de presentar una prueba positiva estando enfermo. La especificidad, la de presentar una prueba negativa estando sano. Las predictividades ofrecen la medida adecuada de la capacidad diagnóstica; así, la predictividad positiva es la probabilidad de estar enfermo teniendo una prueba positiva, y la predictividad negativa es la probabilidad de estar sano con una prueba negativa. FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; Pr+: predictividad positiva; Pr−: predictividad negativa; Se: sensibilidad; Sp: especificidad; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Anónimo. La profesión médica en el nuevo milenio: estatutos para la regulación de la práctica médica. Un proyecto de la Fundación ABIM, la Fundación ACP-ASIM y la Federación Europea de Medicina Interna. Med Clin (Barc) 2002;118:704-6.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cardellach F, Grau JM, Rozman C. Compendio de anamnesis y exploración física. Barcelona: Elsevier; 2014.

Fundación Educación Médica. El Médico del Futuro. Barcelona: Fundación Educación Médica; 2009.

Noble Chamberlan E, Ogilvie C. Síntomas y signos en medicina clínica. 9.ª ed. Barcelona: Salvat Editores; 1979.

Oriol Bosch A, Pardell Alenta H. La profesión médica: los retos del Milenio. Monografías Humanitas, n.° 7. Barcelona: Fundación Medicina y Humanidades Médicas; 2004.

Rozman C. Bases semiológicas generales. En: Rozman C, ed. Semiología y métodos de exploración en Medicina. Barcelona: Salvat Editores; 1986.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EPIDEMIOLOGÍA

Capítulo 2

J. Roca Antònio | Á. Muñoz Villegas

INTRODUCCIÓN

La epidemiología estudia la distribución de la enfermedad en la población y los factores que están relacionados con su aparición. Para deducir cuáles son los elementos clave en el desarrollo de la enfermedad, se compara la presencia de la misma en diferentes subgrupos de población con distintas características. Habitualmente se comparan dos tipos de subgrupos, caracterizados porque sus integrantes se diferencian por: a) estar o no expuestos a una circunstancia que, según se sospecha, puede desencadenar la enfermedad o influir en su evolución (p. ej., un parámetro sanguíneo alterado, un conjunto de atenciones médicas, un fármaco, un factor del entorno o una actitud o conducta), o b) tener o no la enfermedad, en cuyo caso se estudian los diversos antecedentes de los dos grupos que podrían explicar la aparición de dicha enfermedad. Cuando la exposición eleva la probabilidad de presentar la enfermedad, se considera un factor de riesgo; si la reduce, se entiende como un factor de protección. Esta forma de proceder define básicamente el método epidemiológico.

En el campo de la medicina clínica, el método epidemiológico ha permitido caracterizar la historia natural de numerosas enfermedades e identificar los factores que influyen en ellas, para permitir al clínico mejorar su capacidad de prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad y de pronóstico de la evolución de un enfermo determinado. Por ejemplo, para evaluar si el tabaco era un factor de riesgo para el cáncer de pulmón se realizaron dos tipos de estudios. En unos se partía de dos grupos de individuos con características similares, uno formado por pacientes con cáncer de pulmón (casos) y otro por personas sin el cáncer (controles). Esta clase de procedimiento se denomina estudio de casos y controles. Se observó que el consumo de tabaco había sido más alto entre los casos que entre los controles, lo que sugería que dicho consumo estaba relacionado con la aparición de la enfermedad. Otros estudios partieron de cohortes de individuos formadas por fumadores (grupo expuesto al tabaco) y no fumadores (grupo no expuesto). Ambos grupos se siguieron durante varios años, y se observó que la frecuencia de aparición de la enfermedad en el primer grupo era mayor que en el segundo. A partir de estos estudios epidemiológicos y de otros muchos con la misma inferencia se documentó el efecto nocivo del tabaco.

En este capítulo se presentarán los conceptos epidemiológicos básicos implicados en el diseño y el análisis de un estudio con el fin de facilitar la lectura y la interpretación de la bibliografía médica.

MÉTODOS PARA IDENTIFICAR FACTORES DE RIESGO

La epidemiología utiliza tres herramientas básicas para determinar los factores de riesgo y los factores pronósticos: a) los tipos de diseños de estudios que permiten obtener datos útiles para realizar inferencias; b) las medidas epidemiológicas que cuantifican la asociación entre una exposición y el desarrollo de la enfermedad, y c) los métodos analíticos que optimizan la elucidación de la información a fin de poder aproximarse a cuál es la asociación entre la enfermedad y sus determinantes.

DISEÑOS BÁSICOS DE ESTUDIOS

Se ha desarrollado una serie de diseños para obtener datos útiles, analizables e interpretables, que pueden ser observacionales o experimentales. En los primeros, el investigador observa cómo se comporta la población de estudio, que suele estar sujeta a múltiples exposiciones. Si existe alguna exposición de especial interés, el investigador debe aplicar métodos analíticos que permitan comparar grupos de población similares, pero que se diferencian en este factor de interés. En los segundos, el investigador interviene un grupo, preferiblemente seleccionado al azar, y compara los eventos que aparecen entre los intervenidos y los no intervenidos. Tal tipo de estudio se conoce como *ensayo clínico* y es el diseño ideal para establecer la eficacia de terapias.

Los estudios observacionales son básicamente de tres tipos: de cohortes, de casos y controles, y transversales. En todos ellos, un *caso* es un individuo que desarrolla o presenta la enfermedad de interés (o un episodio de la misma). Los datos más simples de estos estudios conforman lo que se ha denominado tabla 2 × 2, presentada en la figura 2-1. En los estudios de casos y controles se selecciona un número determinado de casos (que se representan por n_{E+}) y un número similar de controles (individuos similares a los casos, pero sin la enfermedad y que se representan por n_{E-}), y se compara la frecuencia de los antecedentes de exposición en los casos (a/n_{E+}) con la de los controles (b/n_{E-}). En los de cohortes se seleccionan individuos sin la enfermedad de interés, de los cuales n_{X+} están expuestos al factor de interés y n_{X-} no están expuestos; si la proporción de individuos que desarrollan la enfermedad entre los expuestos (a/n_{X+}) es mayor que la de los no expuestos (c/n_{X-}) y los grupos son comparables, se podrá inferir que la exposición es un factor de riesgo. En un estudio *transversal* se selecciona a unos individuos de la población y se observa cuáles de ellos están expuestos (n_{X+}) y cuáles no (n_{X-}), y quiénes presentan (n_{E+}) o no (n_{E-}) la enfermedad. En resumen, en un estudio de cohortes el criterio de selección es la exposición; en uno de casos y controles, la enfermedad, y en uno transversal la población se selecciona sin tener en cuenta su estado con respecto a la enfermedad o la exposición.

En un *ensayo clínico,* el investigador selecciona una serie de individuos e interviene administrando una exposición (típicamente, un fármaco). La característica más importante de un ensayo clínico es que la decisión de quién recibirá la intervención se toma aleatoriamente. Los ensayos clínicos se realizan en condiciones de estricto control, lo que incrementa el cumplimiento terapéutico. Por ello, un medicamento puede ser muy eficaz en los ensayos clínicos y, sin embargo, tener un impacto mínimo en la población al utilizarse habitualmente (efectividad). Los ensayos clínicos deben complementarse con evaluaciones de la efectividad del medicamento. Los estudios observacionales permiten determinar esta efectividad mediante el análisis de la información de los tratamientos recibidos en la comunidad por los individuos del estudio. Aunque, con razón, se ha subrayado que el mejor método para evaluar medicamentos es el basado en ensayos clínicos, no debe olvidarse que los estudios observacionales suelen proporcionar una mejor evaluación de la efectividad.

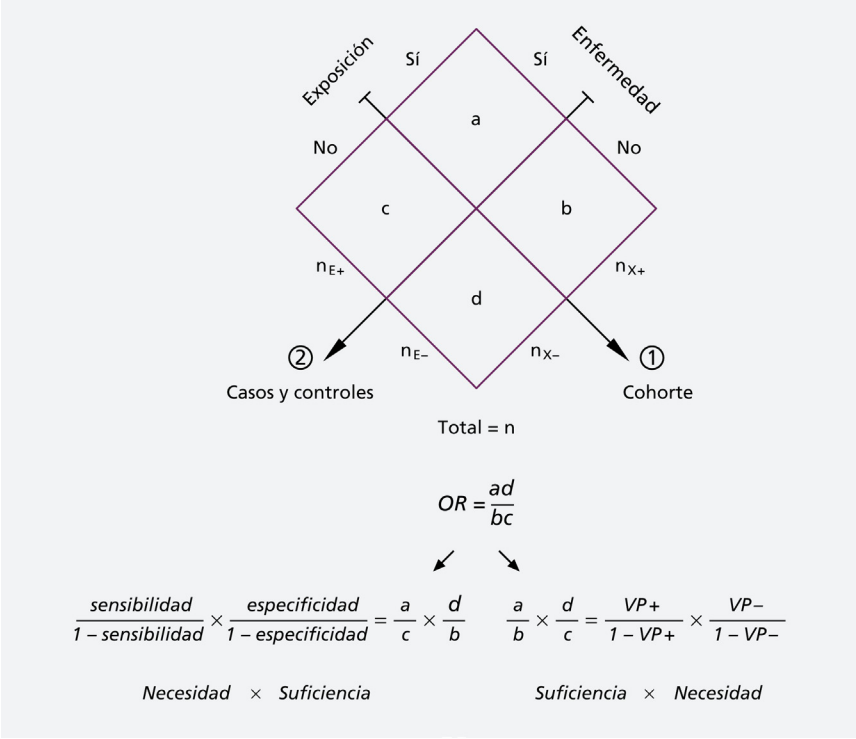


Figura 2-1 Tabla 2 × 2 que resume los datos de un estudio epidemiológico y las dos posibilidades de análisis. Comparando la enfermedad en los expuestos (n_{X+}) y los no expuestos (n_{X-}), como en un estudio de cohortes (dirección de la *flecha 1*) y comparando la exposición en los enfermos (n_{E+}) y los no enfermos (n_{E-}), como en un estudio de casos y controles (dirección de la *flecha 2*). El valor numérico de la *OR* es el mismo independientemente del tipo de abordaje, pero su interpretación es diferente.

ESTUDIOS DE COHORTES

En estos se seleccionan individuos en riesgo de una enfermedad de interés y se realiza un seguimiento en el tiempo registrando quién y cuándo desarrolla la enfermedad. El objetivo principal es identificar los factores que están asociados con una temprana aparición de la enfermedad para tratar de implementar intervenciones o cambios que eviten esa ocurrencia temprana. Según el momento de la recogida de los datos, cabe diferenciar dos tipos de estudios: *prospectivos,* en los que el investigador registra los eventos a medida que se producen, y *retrospectivos* (o históricos), en los que se recogen datos de eventos que ya han sucedido. A diferencia de los de casos y controles y los transversales, los estudios de cohortes permiten estimar la probabilidad de que una persona desarrolle la enfermedad después de diferentes unidades de tiempo (p. ej., 1 año o 5 años). En contraposición, presentan el desafío de que debe seguirse a todos los individuos durante el tiempo de duración del estudio. Aun cuando se utilicen los métodos más rigurosos es prácticamente imposible evitar que se pierda de vista a algunos individuos o que otros se retiren voluntariamente. Además, es habitual que al final del estudio muchos de los participantes no hayan presentado el evento de interés. Los individuos que abandonan el estudio antes de su conclusión *(perdidos de vista)* y aquellos que permanecen libres del evento al final del seguimiento contribuyen con información incompleta acerca del posible desarrollo del evento.

Los estudios de cohorte no sólo proporcionan la esencia de lo que ocurre en el tiempo en una población sino que también se pueden utilizar para generar *estudios con diseños híbridos,* en los cuales se anida un estudio de casos y controles con los datos de un estudio de cohortes. Los diseños híbridos se dirigen en general a enfermedades poco frecuentes, en las que sólo un número reducido de individuos las desarrolla (casos) durante el seguimiento, mientras la gran mayoría permanece inafectada (controles). Por tanto, no es necesario comparar los casos con todos los controles sino con un subconjunto de ellos. En los *casos y controles anidados* se comparan los antecedentes de exposición de los individuos que han desarrollado la enfermedad en la cohorte con los antecedentes de los que no la han desarrollado; en el momento en que se identifica un caso, se extrae aleatoriamente sólo un subgrupo entre el resto de individuos de la cohorte sin la enfermedad en aquel momento. En los *casos-cohorte* se tienen en cuenta todos los casos que aparecen en la cohorte, pero los controles constituyen una muestra aleatoria de los individuos de la misma cohorte. Este enfoque es útil especialmente cuando se desea evaluar la asociación entre una exposición y varias enfermedades (p. ej., diversos tipos de cáncer). A diferencia de los estudios de casos y controles, este diseño permite estimar y comparar directamente la frecuencia con que aparece la enfermedad en los grupos expuestos y no expuestos, con la ventaja con respecto a los estudios de cohorte de que no es necesario conocer la exposición de cada uno de los sujetos de la cohorte, sino sólo la de una muestra de ellos. Los diseños híbridos son útiles cuando para medir la exposición se requieren métodos complejos o costosos y los investigadores cuentan con los recursos necesarios (p. ej., bancos de muestras biológicas) para valorar exposiciones de interés.

ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

En este tipo de estudio se seleccionan individuos con la enfermedad de interés *(casos)* y un grupo similar, pero sin la enfermedad *(controles),* y se comparan los antecedentes de las exposiciones de interés. Si los dos grupos difieren en una o más exposiciones, se concluirá que estas guardan relación con la enfermedad si el estudio no presenta ningún sesgo (v. Precisión y exactitud) y está libre de confusión por otras variables (v. Confusión).

Es muy útil para estudiar los determinantes de las enfermedades poco frecuentes, pero hay que ser muy cuidadoso en tres aspectos: selección del tipo de casos, selección de los controles y medición retrospectiva de la exposición. Si no se manejan correctamente, la estimación resultante de la relación entre exposición y enfermedad puede ser errónea. Conviene seleccionar como casos a personas con la enfermedad reciente (casos incidentes) para garantizar que la exposición fue anterior a la enfermedad y evitar que en la muestra estén infrarrepresentados los casos que fallecen poco después de presentarla. Si se utilizan casos prevalentes y la exposición estudiada es un factor de riesgo que aumenta tanto el riesgo de enfermar como el de defunción, sólo entrarán en el estudio los casos que han sobrevivido durante un tiempo determinado. Se conseguirá así que la asociación entre exposición y enfermedad estimada por el estudio sea menor que la real (sesgo de supervivencia). Los controles han de ser comparables a los casos. Para ello, una estrategia útil consiste en identificar la población que ha generado los casos del estudio y seleccionar los controles entre los individuos no enfermos de esta misma población. De esta forma se garantiza que cualquier control que hubiera desarrollado la enfermedad habría sido un candidato para su inclusión como un caso, y que las exposiciones no

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

relacionadas con la enfermedad se distribuyan de forma similar entre casos y controles. Habitualmente, esto se consigue seleccionando los controles de la población general de donde proceden los casos o entre los enfermos asistidos en el mismo centro que los casos, pero por otros problemas de salud.

Por ejemplo, en el estudio clásico de Doll y Hill (1950) sobre el hábito de fumar y el cáncer de pulmón, al escogerse como casos a pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón en 20 hospitales de Londres se seleccionó como controles a pacientes ingresados en el mismo hospital y en el mismo tiempo en que se había diagnosticado el caso. Tanto en el momento del diseño *(apareamiento)* como en el del análisis *(estratificación y modelos de regresión),* existen métodos para *eliminar* las posibles diferencias entre casos y controles con respecto a exposiciones anteriores, a fin de garantizar que ambos grupos sólo se diferencian en la enfermedad y en las exposiciones relacionadas con ella.

Una vez definida la población origen de los controles, existen dos formas de seleccionarlos: no apareados y apareados. En un *estudio no apareado,* los controles se seleccionan sin ninguna restricción. Por el contrario, en un *estudio apareado,* para cada caso se busca un control similar con respecto a una serie de variables relevantes, como edad, sexo u otras exposiciones que estén muy relacionadas con la enfermedad, denominadas factores de confusión (v. Confusión). De esta forma se garantiza que los casos y los controles sean comparables con respecto a estas exposiciones y que ninguna de ellas aparecerá relacionada con la enfermedad en el estudio (con el apareamiento se ha forzado que la frecuencia de las variables de apareamiento sea igual en los dos grupos).

El otro punto clave es la estimación retrospectiva de la exposición. Es necesario extremar las precauciones para garantizar su validez y, en lo posible, no debe basarse en los recuerdos de los participantes, que no siempre proporcionan estimaciones correctas.

ESTUDIOS TRANSVERSALES

Este tipo de diseño permite estimar la frecuencia de una enfermedad o de una exposición y, en ciertas condiciones, establecer la relación entre exposición y enfermedad. En comparación con uno de cohortes, este diseño es relativamente simple, rápido y poco costoso, y resulta especialmente útil en las fases iniciales de una investigación. Sin embargo, presenta la limitación de que, al medir simultáneamente la enfermedad y la exposición, puede ser difícil establecer la relación temporal entre ambas.

Supóngase, por ejemplo, que se mide la concentración plasmática de vitamina A (exposición) en todos los ingresados durante 1 año en un hospital por cualquier causa y, paralelamente, se determina qué pacientes tienen un cáncer (enfermedad). Si los pacientes con cáncer presentan concentraciones menores de vitamina A, caben dos interpretaciones: a) la vitamina A es un factor protector de cáncer, o b) el cáncer reduce los niveles de vitamina A (la exposición y la enfermedad están medidas simultáneamente, lo que impide determinar si la exposición anteceden a la enfermedad o es su consecuencia). Los datos son compatibles con cualquiera de estas dos conclusiones y, por tanto, estos estudios no son muy útiles para emprender acciones o para guiar políticas. Este problema no aparece si la exposición estudiada no cambia con el tiempo como consecuencia de la enfermedad.

Al incluirse tanto los casos recientes como los más antiguos, el estudio presenta el mismo sesgo de supervivencia que el descrito para los estudios de casos y controles con casos prevalentes: los casos que fallecen rápidamente están infrarrepresentados, con lo que la magnitud de la asociación entre exposición y enfermedad se subestima.

ENSAYOS CLÍNICOS

Es poco fiable establecer el efecto de las terapias a partir de la observación clínica diaria. Los individuos tratados con un determinado fármaco pueden evolucionar mejor simplemente por ser diferentes a los no tratados o a los tratados con otro fármaco, no porque el fármaco sea mejor.

Un ensayo clínico es una modalidad de estudio de cohorte en la que el investigador manipula la exposición, en forma análoga a los experimentos en otros campos del saber. En su forma más simple, el investigador decide al azar quién será expuesto (tratado) y quién no. Al ser el investigador el que decide el tipo de exposición y sus receptores, estos estudios sólo están justificados éticamente para exposiciones posiblemente beneficiosas para el individuo; cuando comportan factores de riesgo, sólo podrán utilizarse diseños observacionales.

Existen varios puntos importantes. En primer lugar, para evitar sesgos el estudio debe realizarse como *doblemente ciego*. Es decir, los enfermos y los investigadores que están en relación con ellos desconocen el tratamiento que recibe cada individuo. En segundo lugar, la asignación de los participantes a un grupo u otro debe realizarse al azar, para evitar que, de forma sistemática, en alguno de los grupos se incluyan los individuos con mayor o menor susceptibilidad de respuesta al tratamiento. El método empleado ha de ser reproducible, estar documentado (para su revisión si surgen problemas) y garantizar que todos los pacientes tienen la misma probabilidad de ser asignados a un determinado grupo. Se recomienda que la asignación se base en una tabla de números aleatorios. No es aceptable una asignación sustentada, por ejemplo, en el número de historia clínica, un número de identidad o la fecha de nacimiento. El objetivo de la asignación aleatoria es evitar sesgos derivados de la forma en que se distribuyen los individuos, pero no garantiza que los grupos sean comparables con respecto a las variables que pudieran influir en el resultado. Finalmente, ante lo crucial de que cada participante siga correctamente el tratamiento (u otra intervención) que le corresponde, es necesario promover continuamente el cumplimiento del mismo y realizar un análisis de la adhesión al protocolo.

MEDIDAS EPIDEMIOLÓGICAS

Una vez realizado el estudio, se estima la frecuencia de la enfermedad (o de la exposición) en diferentes grupos y estas se combinan para inferir la magnitud de la asociación estadística entre la exposición y la enfermedad, y así estimar el efecto de la exposición sobre la salud.

MEDIDAS DE FRECUENCIA

Las medidas de frecuencia de la enfermedad incluyen la *incidencia* y la *prevalencia.* La incidencia se refiere a la aparición de nuevos casos de enfermedad, y la prevalencia alude a los casos de enfermedad que existen en un momento dado (o en un período de tiempo relativamente corto) en una población. Por tanto, un *caso incidente* se entiende como aquel que acaba de contraer la enfermedad, y un *caso prevalente,* el que está enfermo en un momento dado.

Estudios de cohortes

En estos se estima la frecuencia de la enfermedad (u otro evento de salud, como la recidiva o la defunción) en expuestos y no expuestos (o grupos definidos por diferentes grados de la exposición). Las medidas de frecuencia de la enfermedad utilizadas son la *proporción de incidencia (PI),* la *oportunidad de enfermedad*, la *tasa de incidencia* y los *percentiles del tiempo hasta la enfermedad.*

La *proporción de incidencia* es la proporción de personas de una población determinada y sin la enfermedad estudiada que la desarrollan durante un período de tiempo. El Estudio Multicéntrico de Cohortes sobre el sida (MACS) descrito por Kaslow et al. en 1987, reclutó entre 1984 y 1985 a 4943 homosexuales de cuatro ciudades de EE. UU. De los 1665 individuos que entraron en el estudio infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), pero sin haber desarrollado el sida, durante los primeros 4 años de seguimiento 168 presentaron un primer episodio de neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. La *PI* o probabilidad de presentar una neumonía por *P. jiroveci* en 4 años era de:

$$\text{PI en 4 años} = \frac{\text{Número de casos nuevos de enfermedad durante el período de estudio}}{\text{Personas sin la enfermedad al inicio del estudio}} = \frac{168}{1665} = 0{,}10 \quad (1)$$

La *PI* en 4 años fue del 10%: de cada 100 individuos sin la enfermedad al inicio del estudio, 10 desarrollaron una neumonía por *P. jiroveci*. La *PI anual* era del 2,5% (0,1/4 años = 0,025). El numerador de la *PI* son los casos incidentes durante un tiempo especificado y el denominador, las personas que al inicio estaban en riesgo de desarrollar la enfermedad estudiada. Como la fórmula no incluye la longitud del tiempo durante el que han aparecido los casos, esta se ha de especificar al expresar una *PI*; existe, por ejemplo, una gran diferencia entre una *PI* del 10% en 1 año y en 5 años. La *PI* estima el riesgo promedio de una persona de desarrollar la enfermedad. El *riesgo* es la probabilidad de que un individuo sin la enfermedad estudiada la desarrolle durante un período de tiempo dado, con la condición de que no fallezca por otra enfermedad. A menudo, la *PI* recibe simplemente el nombre de *riesgo.*
Una forma alternativa de expresar el riesgo es mediante una *oportunidad* (*odds,* en inglés). La *oportunidad de enfermar (OE)* es la probabilidad de presentar la enfermedad con respecto a la probabilidad de no presentarla. Para el ejemplo anterior, la probabilidad de presentar una neumonía por *P. jiroveci* en 4 años era de 168/1665; al no haber enfermado 1665 − 168 = 1497 individuos, la probabilidad de no presentar la enfermedad era de 1497/1665. Por tanto, la oportunidad de enfermar en estos 4 años se expresaba como:

$$\text{OE en 4 años} = \frac{\text{Probabilidad de presentar neumonía}}{\text{Probabilidad de no presentar neumonía}} = \frac{168/1665}{1497/1665} = \frac{168}{1497} = 0{,}11 \quad (2)$$

Es decir, para cada 11 sujetos que presentaron neumonía en 4 años, 100 no la presentaron. Al igual que en el caso de la *PI,* se ha de especificar la longitud del tiempo durante el que han aparecido los enfermos, ya que el tiempo no está implícito en la fórmula. Como puede observarse, el valor de la proporción de incidencia en 4 años (0,1) y el de la oportunidad de enfermedad (0,11) son muy similares. Cuanto menor sea el riesgo de enfermar, más se asemejarán la *PI* y la oportunidad.
La *tasa de incidencia (TI)* es el número de casos nuevos de enfermedad, por persona y por unidad de tiempo, que ocurren en una población y en un período determinado. Aunque se trata de un concepto algo complejo, para los propósitos de este capítulo será suficiente definirla como la rapidez (promedio) con que aparece una enfermedad determinada en una población. Si se somete a seguimiento durante un período de *t* años a un número de (N_i) individuos sin la enfermedad al inicio y, al final del período, cierto número de ellos (N_f) continúa sin la enfermedad, la tasa de incidencia con que progresa la enfermedad en esta población puede estimarse como:

$$\text{TI} = \frac{\text{Número de casos nuevos de enfermedad durante el período de estudio}}{\frac{N_i + N_f}{2} \times t} \quad (3)$$

El denominador es el promedio del tamaño de la población no enferma (es decir, en riesgo de enfermar) durante el período de estudio ($[N_i + N_f]/2$), multiplicado por la duración del estudio (t). Este denominador, fruto de multiplicar las personas en riesgo por el tiempo de observación, se expresa en unas unidades denominadas *personas-tiempo* (habitualmente personas-año). El denominador de la tasa es las *personas-tiempo* del estudio y la tasa de incidencia es el número de eventos que se producen por *personas-tiempo*. Para el ejemplo anterior, las personas-año fueron 6324 ([1665 + 1497]/2 × 4 años = 6324). El número de casos incidentes en los 4 años era de 168. Por tanto, la tasa de incidencia fue de 168/6324 = 0,027 casos por persona-año.
En los estudios con un seguimiento individual de cada uno de los participantes, es posible conocer el tiempo que ha estado cada individuo en el estudio sin presentar el evento de interés (el denominado *tiempo en riesgo*). En este caso, la *TI* se estima dividiendo el número de eventos por la suma de los tiempos en riesgo de cada individuo:

$$\text{TI} = \frac{\text{Número de casos nuevos de enfermedad durante el período de estudio}}{t_1 + t_2 + \ldots + t_n} \quad (4)$$

El numerador es el mismo que en la ecuación (3). El denominador se calcula sumando para cada participante el tiempo en riesgo. Por ejemplo, si el primer sujeto presentó la enfermedad a los 3 años de entrar en el estudio, t_1 vale 3; si el segundo dejó de acudir a las visitas después del cuarto año, t_2 vale 4, y así sucesivamente. Esta ecuación sólo se diferencia de la (3) por el denominador. Ambas son formas alternativas para calcular las personas-tiempo. El denominador de (3) es una buena aproximación del de la ecuación (4) si los casos se distribuyen de forma uniforme durante el tiempo de estudio.
Generalmente, una tasa se expresa mediante una cifra que tenga al menos un número entero, y para ello puede ser necesario multiplicarla por 100 u otra potencia de 10 más elevada. Si hubiera que multiplicar por 1000, la tasa indicaría el número de casos incidentes por cada 1000 personas sin la enfermedad durante 1 año. Para el ejemplo anterior, la tasa se expresaría como 2,7 casos por 100 personas-año, una cifra muy similar a la proporción de incidencia anual (2,5%).
La diferencia entre *PI* y *TI* consiste en que la primera estima la probabilidad de que un individuo de la población presente la enfermedad en un período determinado, mientras que la segunda mide la rapidez con que aparece la enfermedad en la población. Si se parte de una población previamente sana y en 10 años el 5% de los individuos presenta la enfermedad, el valor de la *PI* no varía si todos los casos han aparecido el primer año o el último, dato de gran relevancia desde el punto de vista de la salud; sin embargo, la *TI,* en el primer caso será mayor, ya que la enfermedad aparece con mayor rapidez.
En muchos estudios clínicos se somete a seguimiento a un grupo de individuos (cohorte) en los que se determina de cada individuo el tiempo de seguimiento y la presencia o no del evento de interés al final del seguimiento (p. ej., enfermedad, curación o defunción). En estos estudios, la *PI* calculada con la ecuación anterior (1) (proporción de casos nuevos) presenta dos problemas. En primer lugar, sólo estima de forma adecuada el riesgo de enfermar, si el tiempo de seguimiento para los que no desarrollan la enfermedad es el mismo y, por tanto, no existen *perdidos de vista* (v. Estudios de cohortes). En los *perdidos de vista* se desconoce el momento en que se desarrolla la enfermedad: son *casos censurados,* ya que la pérdida del seguimiento *censura* al investigador la posibilidad de observar el momento en que el sujeto desarrolla la dolencia. Una de las más importantes funciones de los métodos estadísticos es la utilización adecuada de los datos censurados, la cual se lleva a cabo completando los datos faltantes (no observar eventos en los individuos censurados) a partir de la representatividad que los datos observados (p. ej., eventos) proporcionan.
La estimación del riesgo en presencia de perdidos de vista (es decir, datos censurados) se realiza con métodos de análisis de supervivencia, como el de Kaplan-Meier. La clave de este método reside en estimar la tasa de incidencia para cada tiempo en el que se produce un evento y, bajo el supuesto de que los eventos observados representan aquellos previamente censurados, tales tasas de incidencia son válidas para toda la cohorte y así se deriva la función de supervivencia que se esperaría en ausencia de censuras. Los métodos de análisis de supervivencia se emplean para analizar datos del tipo *tiempo hasta un evento*. Por ejemplo, el tiempo desde el diagnóstico de un cáncer hasta la aparición de una recidiva (o hasta la defunción) o el transcurrido desde el inicio de una terapia hasta la curación. Estos métodos permiten analizar datos con casos censurados y tasas no constantes en el tiempo.
A modo de ejemplo, en la figura 2-2 se representan varias curvas de supervivencia que indican las probabilidades (eje vertical) de no haber desarrollado sida para diferentes tiempos (eje horizontal) transcurridos desde que al sujeto se le determinaron los CD4 y la carga vírica. Las curvas se inician a tiempo cero y sin que ningún miembro de la cohorte haya desarrollado sida (la probabilidad de mantenerse sin sida es de «1», que corresponde a una *PI* inicial de cero). A medida que transcurre el tiempo, la probabilidad de no haber desarrollado el sida disminuye (o lo que es lo mismo, la *PI* aumenta) y la curva va descendiendo.
En la figura 2-3 se presenta otro ejemplo de curvas de supervivencia. Se muestra el tiempo de incubación del sida en diferentes períodos de tiempo para mostrar la mejora de la historia natural de la enfermedad a partir de la segunda mitad de los noventa (momento en que se introdujo la terapia potente). Por ejemplo, a partir de la curva superior de la figura 2-3 se puede deducir que a los 8 años de la infección

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

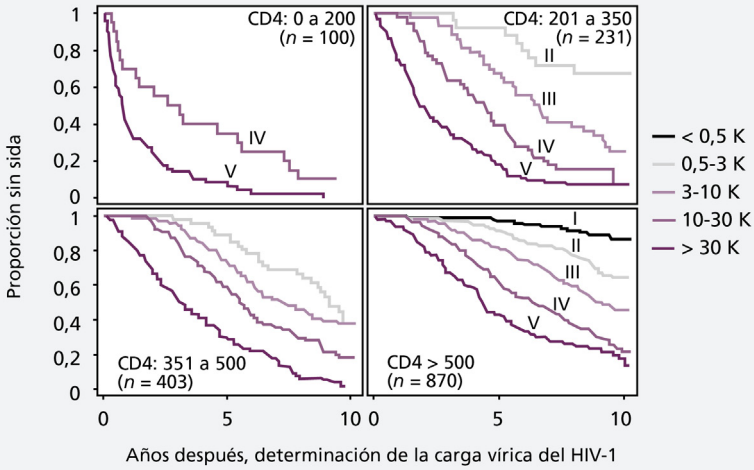


Figura 2-2 Efecto de la carga vírica del HIV (bDNA) según el valor de CD4 en una cohorte de 1604 enfermos. Las curvas de Kaplan-Meier muestran el tiempo sin el sida en función de diferentes niveles de carga vírica en cuatro grupos definidos por el número de linfocitos CD4 (10^6/L) en el inicio. Las cinco categorías de la carga vírica fueron las siguientes: I, 0-500 copias/μL; II, 501-3000 copias/μL; III, 3001-10 000 copias/μL; IV, 10 001-30 000 copias/μL, y V > 30 000 copias/μL. Los números entre paréntesis son los tamaños muestrales de cada grupo al inicio. Se han omitido los grupos que eran demasiado pequeños para proporcionar una estimación. (Reproducido de Mellors JW et al. [1997], con autorización de Ann Intern Med 1997; 126: 950.)

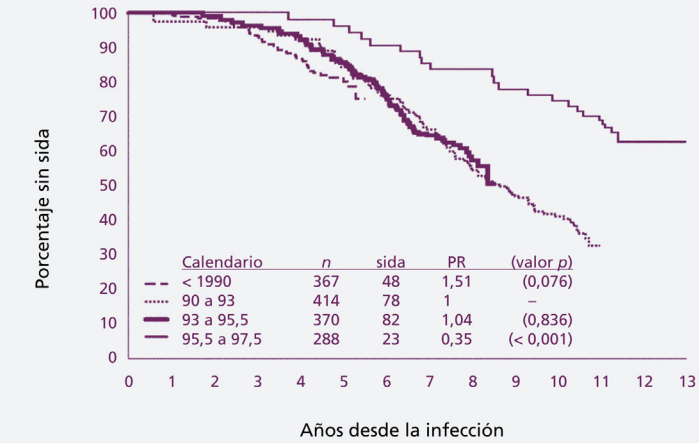


Figura 2-3 Tiempo de incubación del sida según el período en una cohorte de 536 enfermos. Se presenta la estimación de Kaplan-Meier del tiempo de incubación según la diferente utilización de terapias antirretrovíricas (período como variable instrumental). En el eje horizontal se representan los años desde la infección, y en el vertical, la probabilidad (en porcentaje) de estar sin sida. Las curvas representan el porcentaje de sujetos que aún no han desarrollado el sida para diferentes tiempos desde que se adquiere la infección. La curva superior corresponde al período de terapia potente. Las dos curvas centrales corresponden a terapia combinada y monoterapia. En la tabla se presentan los peligros relativos (PR) y sus correspondientes valores de *p*, estimados mediante una regresión de Cox. (Reproducido de Detels R et al. [1998], con autorización de JAMA 1998; 280: 1500.)

aproximadamente un 16% (100 − 84 = 16) de los sujetos habían desarrollado sida. Es decir, la *PI* a los 8 años era del 16%. Esta curva está por encima de las correspondientes a los otros períodos, lo que indica que el riesgo de desarrollar el sida era menor (el tiempo de incubación era más largo y los sujetos en estos años desarrollaban más lentamente el sida). De las curvas inferiores se puede deducir que, transcurridos esos 8 años, alrededor del 40% (100 − 60 = 40) de los pacientes ya había desarrollado la enfermedad. Por tanto, a partir de las curvas de supervivencia pueden estimarse las *PI* para diferentes períodos de tiempo, ya que la supervivencia y el riesgo están íntimamente relacionados. La curva de supervivencia representa la proporción de sujetos que no han presentado el evento de interés durante un determinado período de tiempo (permanecer vivo si se estudia mortalidad o sin sida en este caso). La *PI* es justo lo contrario: la proporción que presentan el evento durante un período determinado. Las curvas de supervivencia estiman la probabilidad de no presentar el evento después de un período determinado y permiten estimar el riesgo en presencia de perdidos de vista.

Las curvas de supervivencia de las figuras 2-2 y 2-3 también permiten deducir otra medida de frecuencia, el *percentil del tiempo hasta la enfermedad*. Este se define como el tiempo que tarda una cohorte para que un determinado porcentaje de individuos desarrolle la enfermedad. El percentil más usado es la mediana, que corresponde al tiempo necesario para que el 50% de los sujetos de la cohorte desarrollen la enfermedad. Como se comentará más adelante (v. Estudios de cohorte, en Medidas de la magnitud de la asociación entre exposición y enfermedad), estos valores se utilizan para estimar una medida de asociación denominada *tiempo relativo*.

Para evitar sesgos al utilizar los métodos de análisis de supervivencia habituales (p. ej., curvas de Kaplan-Meier o regresión de Cox) se requiere que los *perdidos* no sean un grupo especial y que estén representados por los que permanecen en el estudio. En estas condiciones, se puede completar la información que falta en los *perdidos* con la de los que se han seguido durante todo el estudio. Cuando el número de los primeros es elevado, la precisión del estudio queda comprometida; si, además, los *perdidos* constituyen un grupo con características especiales (p. ej., que desarrollen de forma más inminente la enfermedad), se puede incurrir en un error en las conclusiones (sesgo). En este caso hay que utilizar métodos que controlen los factores de selección de los participantes en el estudio.

Estudios de casos y controles

En estos estudios se compara la frecuencia de los antecedentes de exposición entre los casos y los controles. La medida de frecuencia que se utiliza es la *oportunidad de exposición,* que expresa la probabilidad de haber estado expuesto con respecto a la probabilidad de no haberlo estado. Si se utiliza la notación de la figura 2-1, la oportunidad de exposición entre los casos (n_{E+}) es la probabilidad de haber estado expuesto (a/n_{E+}) dividida por la probabilidad de no haber estado expuesto (c/n_{E+}), es decir, (a/n_{E+})/(c/n_{E+}) = a/c. De igual forma, la oportunidad de exposición entre los controles es b/d. En un estudio

sobre la asociación entre la infección por el papilomavirus humano (HPV) y el cáncer de cérvix, de los 1356 enfermos, 1310 estaban infectados por el HPV y 46 no (tabla 2-1). La oportunidad de infección en los casos fue de 1310/46 = 28,5. Es decir, para cada caso no infectado, existían 29 infectados. De los 1292 controles, sólo 202 presentaban antecedentes de infección. La oportunidad de exposición fue de 202/1090 = 0,185, es decir, para cada 100 controles no infectados existían 19 infectados.

Estudios transversales

La medida de frecuencia de la enfermedad utilizada es la *prevalencia (P).* Es la proporción de personas con la enfermedad en un momento dado en una muestra de la población de interés. Estima la probabilidad de que un individuo de la población escogido al azar presente la enfermedad de interés en un momento determinado. De los 4943 participantes del estudio MACS en los que se pudo determinar la presencia de infección por el HIV, 1880 eran seropositivos al HIV en el momento de entrar en el estudio (casos prevalentes); la prevalencia de infección fue *P* = 1880/4943 = 0,38 (el 38% de la población estudiada estaba infectada). La prevalencia, por tanto, se estima dividiendo el número de casos prevalentes (enfermos) por el tamaño de la población estudiada (enfermos y no enfermos).

MEDIDAS DE LA MAGNITUD DE LA ASOCIACIÓN ENTRE EXPOSICIÓN Y ENFERMEDAD

Existe una *asociación estadística* entre una exposición (a un presunto factor pronóstico o de riesgo) y una enfermedad si la frecuencia de la enfermedad en los sujetos expuestos es diferente que la de los no expuestos y esta diferencia es estadísticamente significativa (v. Precisión y exactitud). La fuerza de esta asociación estadística se cuantifica con las *medidas de asociación,* que comparan una medida de frecuencia entre los grupos de interés (expuestos y no expuestos en los estudios de cohorte y enfermos y no enfermos en los de casos y controles).

Estudios de cohorte

La medida de asociación entre exposición y enfermedad utilizada es el *riesgo relativo (RR),* que se obtiene a partir de la incidencia en expuestos y en no expuestos. Aunque la incidencia puede estimarse con la proporción de incidencia y con la tasa de incidencia, en este apartado, y para simplificar, sólo se considerará la proporción de incidencia *(PI).* Según la notación de la figura 2-1, la *PI* en expuestos es a/n_{X+}, y en no expuestos, c/n_{X-}. El RR es:

$$RR = \frac{\text{Incidencia en expuestos}}{\text{Incidencia en no expuestos}} = \frac{PI_{X+}}{PI_{X-}} = \frac{a/n_{X+}}{a/n_{X-}} \qquad (5)$$

Tabla 2-1 *Odds ratio* de la asociación entre la presencia del papilomavirus humano y el cáncer de cérvix y los dos componentes de esta *OR*

	CÁNCER DE CÉRVIX INVASIVO	
	SÍ (CASOS)	**NO (CONTROLES)**
HPV+	1310	202
HPV–	46	1090
Total	1356	1292
OR	$OR = \frac{1310/46}{202/1090} = \frac{28,5}{0,185} = 154$	
Componentes de la *OR*	Necesidad = 1310/46 = 28,5	Suficiencia = 1090/202 = 5,4

HPV: papilomavirus humano.
Datos conjuntos de 11 estudios de casos y controles. Muñoz N et al. N Engl J Med 2003; 348:518-27.

El *RR* indica el número de veces en que la enfermedad es más frecuente en los expuestos en comparación con los no expuestos. En términos de riesgo (probabilidad de que una persona presente la enfermedad en un período de tiempo determinado), el *RR* indica el número de veces que el riesgo es mayor (o menor) en los expuestos con respecto a los no expuestos. Si la exposición y la enfermedad no están relacionadas, la *PI* en expuestos será la misma que en no expuestos, y el valor de *RR* será 1. Si la *PI* es mayor en expuestos (es decir, la exposición es un factor de riesgo o un factor de mal pronóstico), el *RR* será mayor que 1 *(asociación positiva)* y en caso contrario inferior a 1 *(asociación negativa).* Cuanto más asociadas (positiva o negativamente) estén la exposición y la enfermedad, más alejado de 1 estará el valor del *RR.*
En el estudio sobre la neumonía por *P. jiroveci* en sujetos infectados con HIV, la *PI* de neumonía a los 6 meses entre sujetos con unos CD4 menores de 200/μL (grupo expuesto) fue del 8,4%, y del 0,5% entre los que tenían unos CD4 de 201-350/μL (grupo no expuesto). El *RR* fue de 8,4/0,5 = 16,8. Por tanto, el *RR* del grupo expuesto en comparación al grupo no expuesto es de 16,8.
Otra medida de asociación utilizada en los estudios de cohorte es la *odds ratio (OR) de enfermedad.* Se estima dividiendo la oportunidad de enfermar en expuestos, $(a/n_{X+})/(b/n_{X+}) = a/b$, por la de los no expuestos $(c/n_{X-})/(d/n_{X-}) = c/d$ (v. fig. 2-1):

$$OR \text{ de la enfermedad} = \frac{\text{Oportunidad de enfermar en expuestos}}{\text{Oportunidad de enfermar en no expuestos}} = \frac{a/b}{c/d} = \frac{a \times d}{b \times c} \qquad (6)$$

La *OR* de enfermedad indica el número de veces en que la exposición incrementa la oportunidad de enfermar.
En los estudios de cohorte, si de cada participante se conoce su tiempo en riesgo (incluidas las censuras debidas a pérdidas de seguimiento o a individuos que en el momento de realizar el análisis no han desarrollado el evento), los métodos de análisis de supervivencia (p. ej., curvas de Kaplan-Meier o regresión de Cox) permiten estimar otras medidas de asociación, por ejemplo, el *tiempo relativo.* Estos métodos son mejores para extraer la información recogida por los estudios de cohorte.
La regresión de Cox está intrínsecamente ligada a evaluar el efecto de las exposiciones utilizando *RR.* Una limitación de este *RR* es que no permiten cuantificar en qué medida una exposición recorta (si es un factor de riesgo) o alarga (si es factor de protección) los tiempos hasta la enfermedad. Es mucho más impactante comunicar que un tratamiento, por ejemplo, duplica el tiempo sin la enfermedad que indicar que el RR es 0,6. Para cuantificar la extensión o la contracción de los tiempos hasta la enfermedad debido a exposiciones se utiliza el denominado *tiempo relativo,* que se obtiene de los percentiles del tiempo hasta el evento (tiempo que tarda una cohorte para que un determinado porcentaje de individuos desarrollen el evento de interés) presentados anteriormente. Simplificando, el tiempo relativo se estima dividiendo el percentil del tiempo hasta la enfermedad (u otro evento de interés) del grupo expuesto por el correspondiente percentil del grupo no expuesto. Si, por ejemplo, en un estudio de cohorte, para que el 25% sean casos tienen que transcurrir 6 meses en el grupo expuesto y 10 en el grupo no expuesto, el tiempo relativo es de 6/10 = 0,6. Es decir, la exposición acorta en 0,6 veces el tiempo hasta la enfermedad (o el tiempo es un 40% más corto: [0,6 − 1] = −0,4). El tiempo relativo es una medida del decremento o incremento de los percentiles del tiempo en el grupo expuesto en relación con el no expuesto.
Habitualmente, los resultados de los análisis de supervivencia se presentan en términos de RR que expresan la medida de la variación del riesgo en el grupo expuesto en relación con el no expuesto. Es decir, el efecto de la exposición se describe como cambios en el eje vertical de la figura 2-3. En contraste, si se usa el tiempo relativo, el impacto de la exposición se expresa como cambios en el eje horizontal (tiempo) de la figura 2-3. Lo que se está estimando es la distancia horizontal (escala de tiempo) entre la función de supervivencia del grupo expuesto y la del no expuesto. Así, para la figura 2-3, se estimaría la distancia horizontal entre la curva del período 1995 a 1997 y la del grupo de referencia (antes de 1990), que es de unos 3 años. Es decir, el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tiempo de incubación del sida se prolongó unos 3 años con los nuevos tratamientos disponibles a partir de 1995.
Los tiempos relativos se estiman mediante los métodos de supervivencia paramétricos, que son una atractiva alternativa a la regresión de Cox y producen resúmenes mucho más ricos y congruentes con la dinámica de las interacciones biológicas. Por ejemplo, en 2005, Schneider et al. aplicaron métodos paramétricos en lugar de la regresión de Cox, y pudieron demostrar que el tratamiento con la combinación de antirretrovirales para el HIV disponible después del año 2000 multiplicó por 10 los tiempos de supervivencia después de diagnóstico de sida, en comparación con los períodos donde no existía ningún fármaco efectivo contra el HIV (antes de 1989).

Estudios de casos y controles

La fuerza de la asociación estadística entre exposición y enfermedad se estima con la *odds ratio (OR)* de exposición. Esta *OR* se calcula de la misma forma que la *OR* de enfermedad, pero utilizando las oportunidades de exposición en lugar de las de enfermar (v. fig. 2-1, flecha 2). Como ya se ha indicado, la oportunidad de exposición es la probabilidad de haber estado expuesto con respecto a la probabilidad de no haberlo estado. Si se emplea la notación de la figura 2-1, la oportunidad de exposición entre los casos es a/c y entre los controles b/d (v. Estudios de casos y controles, en Medidas de frecuencia). Por tanto, la *OR* de exposición es:

$$OR \text{ de exposición} = \frac{\text{Oportunidad de exposición en casos}}{\text{Oportunidad de exposición en controles}} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a \times d}{b \times c} \quad (7)$$

La *OR* indica el número de veces que es mayor la oportunidad de exposición de los casos en relación con los controles. Si la exposición y la enfermedad no están asociadas, la *OR* valdrá 1. Cuanto más fuerte sea la asociación (positiva o negativa) entre la enfermedad y la exposición, más alejado de 1 estará el valor de *OR*.
Si se compara la ecuación anterior con la (6), se observa que la *OR* de enfermedad estimada con un estudio de cohortes (ad/bc) es idéntica a la *OR* de exposición estimada con un estudio de casos y controles (ad/bc). Es decir, no existe una *OR* de enfermedad y otra *OR* de exposición, sino una única OR con el mismo valor si se utilizan las oportunidades de enfermedad o las de exposición. Por tanto, si se desea estimar la *OR* de enfermedad asociada a una exposición determinada, no siempre es necesario realizar un estudio de cohortes, ya que uno de casos y controles puede proporcionar el mismo resultado de forma más rápida.
En el estudio antes mencionado de la asociación entre infección del HPV y cáncer de cérvix (v. tabla 2-1), 1310 de los casos estaban infectados por el HPV y 46 no. Entre los controles, estas cifras eran 202 y 1090, respectivamente. La *OR* es:

$$OR = \frac{\text{Oportunidad de exposición en casos}}{\text{Oportunidad de exposición en controles}} = \frac{1310/46}{202/1090} = 154 \quad (8)$$

Es decir, la oportunidad de exposición en los casos es 154 veces la de los controles[1]. También se deduce que la oportunidad de enfermedad en los expuestos es 154 veces la de los no expuestos.

Estudios transversales

Para cuantificar la relación entre la exposición y la enfermedad se utiliza la prevalencia relativa *(PR)*, que es el cociente de la prevalencia de la enfermedad en expuestos (P_{X+}) y la prevalencia de enfermedad en los no expuestos (P_{X-}), es decir, $PR = P_{X+}/P_{X-}$. Permite determinar el número de veces en que la prevalencia de la enfermedad es mayor en los individuos expuestos con respecto a los no expuestos. Cuanto más estrecha sea la asociación entre la enfermedad y la exposición, más alejado de 1 estará el valor de *PR*. En estos estudios se usa también la OR. Ofrece la ventaja de que la oportunidad es el parámetro canónico que caracteriza la distribución probabilística del número de casos expuestos en las tablas de contingencia con los márgenes fijos. Este fundamento matemático motivó el desarrollo de la regresión logística, que ha sido un método enormemente útil para la elucidación de las asociaciones entre exposiciones y enfermedades en las ciencias de la salud.

Ensayos clínicos

En los ensayos clínicos, el efecto del fármaco puede estimarse del mismo modo que en los estudios de cohorte (con *RR* u *OR*). Una forma alternativa de cuantificar el efecto consiste en calcular el número de casos que es necesario tratar *(NNT)* para prevenir una defunción (o cualquier otro incidente de salud). Se calcula a partir de la incidencia del evento en los no tratados (I_{X-}) y en los tratados (I_{X+}), o a partir de *RR* e I_{X-}:

$$\text{NNT} = \frac{1}{I_{X-} - I_{X+}} = \frac{1}{I_{X-} \times (1 - \text{RR})} \quad (9)$$

Si en un ensayo clínico en el que el evento que se quiere prevenir es la defunción el *NNT* es, por ejemplo, de 20, esta cifra indica que es necesario tratar a 20 enfermos para evitar una defunción. Tal medida presenta la ventaja de que estima el esfuerzo que debe realizarse para prevenir un evento. La estimación sólo se aplica a una población con un riesgo de enfermar similar al de la población del ensayo clínico.

MÉTODOS ANALÍTICOS PARA EVALUAR LA ASOCIACIÓN

CONCEPTOS IMPLICADOS EN LA EVALUACIÓN DE LA ASOCIACIÓN ENTRE EXPOSICIÓN Y ENFERMEDAD

Si en un estudio los valores del *RR* o la *OR* son muy diferentes de 1, para afirmar que la exposición es un determinante de la enfermedad es necesario evaluar la calidad del estudio, es decir, la precisión y la exactitud. Se evaluará además la existencia de dos fenómenos, llamados confusión e interacción, cuya presencia y descripción inadecuada pueden conducir a inferencias erróneas.

Precisión y exactitud

En los estudios epidemiológicos se suele comparar una proporción de incidencia, una tasa o una oportunidad entre dos grupos. Así, se compara la tasa de mortalidad de un grupo expuesto con la de otro no expuesto. Para que la diferencia entre las tasas pueda interpretarse como un efecto de la exposición, primero el estudio debe ser preciso (con un error aleatorio reducido) y exacto (es decir, sin sesgos).
La precisión depende de la variabilidad biológica (aunque también de la imprecisión de las medidas). Esta es consecuencia de que en los fenómenos biológicos influyen numerosos factores (en su mayoría desconocidos e incontrolables) y se traduce, por ejemplo, en que no todos los fumadores desarrollan un cáncer de pulmón. Es decir, la susceptibilidad a una exposición varía de un individuo a otro, y esta variabilidad debe incluirse en el análisis a través de modelos de la teoría de probabilidades. La variabilidad biológica no puede eliminarse pero debe cuantificarse. Es decir, al concluir que existe una asociación entre la exposición y la enfermedad es necesario estimar la probabilidad de que en la población esta no exista y las diferencias encontradas sean por azar. La estadística permite estimar esta probabilidad. Es posible calcular un valor de *p* mediante una prueba estadística o un intervalo de confianza del parámetro estimado (p. ej., *RR* u *OR*). El valor de *p* determina la probabilidad de observar diferencias entre expuestos y no expuestos, en el supuesto de que la exposición y la enfermedad no estén asociadas (en términos estadísticos, si la hipótesis nula es cierta). Valores de *p* bajos (inferiores a 0,05, o el 5%) indican que, si en la población la exposición

[1]Para simplificar, se está asumiendo que los datos eran independientes, cuando en realidad eran apareados.

no varía el riesgo de enfermar, es poco probable que la magnitud de la diferencia encontrada entre la frecuencia de la enfermedad en expuestos y no expuestos sea debida al azar. En este caso se concluye que la diferencia es estadísticamente significativa y que existe una *asociación estadística* entre la exposición y la enfermedad. La prueba estadística idónea para calcular el valor de *p* depende del tipo de variables que se analizan y de los objetivos del estudio.

En un estudio poco preciso, el investigador analiza una muestra y no identifica una asociación estadística entre la exposición y la enfermedad que realmente existe en la población. Por ejemplo, selecciona una muestra de 100 individuos sin la enfermedad de interés, 50 expuestos y 50 no expuestos. Al final del seguimiento, la *PI* del grupo expuesto es del 20% y la del grupo no expuesto, del 10%. El *RR* es de 20/10 = 2 (el riesgo en expuestos es doble). ¿En la población el riesgo de los expuestos es mayor que el de los no expuestos o si el riesgo es el mismo y, por azar, en la muestra estudiada es diferente? La respuesta la sugiere la estadística. Para este ejemplo, el valor de *p* es de 0,16, lo que indica que, si en la población la exposición no está asociada a la enfermedad (*RR* = 1), la probabilidad de que en una muestra de 100 individuos el riesgo en los expuestos sea, como mínimo, el doble que en los no expuestos es del 16% (*p* = 0,16). Al ser la *p* mayor que 5%, no se descarta que el riesgo tenga el mismo valor en expuestos y no expuestos. Se concluye que no existe asociación estadística entre exposición y enfermedad. Esta conclusión puede ser errónea si el estudio es poco preciso. La precisión aumenta si se selecciona una muestra mayor.

Supóngase que se elige de la misma población a 200 expuestos y 200 no expuestos. Al final del seguimiento, la *PI* del grupo expuesto es del 20% y la del grupo no expuesto del 10%. El *RR* es de 20/10 = 2, y el valor de *p,* de 0,005. Se razonará que, si en la población el riesgo es el mismo en los dos grupos, es muy poco probable que, en una muestra de 400 personas, por puro azar se obtenga que el riesgo en expuestos sea, como mínimo, el doble que en los no expuestos. Se rechazará que el riesgo en expuestos y no expuestos coincida y se concluirá que existe una asociación estadística entre la exposición y la enfermedad. En el primer estudio con 100 individuos no se encontró ninguna asociación estadística, al ser el estudio poco preciso, es decir, con poca *potencia estadística.*

Un *sesgo* es una estimación incorrecta del efecto de una exposición (que puede llegar a identificarse como un factor de riesgo sin serlo) provocada fundamentalmente por un error en el diseño o en la realización del estudio. Básicamente, el sesgo se produce porque en la selección o la posterior participación de los individuos en el estudio influye la exposición o la enfermedad estudiada *(sesgo de selección)* o bien la información se recoge de forma deficiente y se determina de forma incorrecta la exposición o la enfermedad en algunos participantes en el estudio *(sesgo de información).* Los sesgos aparecen por un diseño o realización inadecuados y, si se detectan posteriormente, ya no pueden corregirse en el momento del análisis. Por tanto, debe tenerse en cuenta al planificar el estudio.

Confusión

Si se encuentra una asociación estadística entre una exposición y una enfermedad, debe descartarse que esta no esté provocada o distorsionada por la intervención de una tercera variable o factor de confusión. Así, si se observa una asociación estadística entre la exposición a un producto químico y el cáncer de pulmón (es decir, el cáncer de pulmón es más frecuente entre los expuestos que entre los no expuestos y esta diferencia es estadísticamente significativa), será preciso descartar que la asociación no se deba simplemente a que los expuestos fuman más que los no expuestos.

Para que un tercer factor *confunda* la relación entre la exposición y la enfermedad, en general debe cumplir dos condiciones. Primero, ha de ser un factor de riesgo de la enfermedad. Segundo, debe distribuirse de forma desigual entre expuestos y no expuestos y no ser producto de la propia exposición. Habitualmente, cualquier factor de riesgo (o de protección) que en la muestra estudiada se distribuya de forma desigual entre expuestos y no expuestos (aunque esta distribución desigual no sea estadísticamente significativa) distorsionará la asociación existente entre la exposición y la enfermedad, para disminuirla o aumentarla.

Un ejemplo hipotético de confusión es el que se produciría al estudiar en los homosexuales si el consumo de MDA, una anfetamina, junto con la actividad sexual aumenta la probabilidad de ser seropositivo al HIV. En los análisis iniciales del estudio MACS se observó que los consumidores de MDA tenían más probabilidad de estar infectados que los no consumidores; supóngase que el valor de *OR* era 2,22 (tabla 2-2, grupo I), lo que indica que la oportunidad de estar infectado es dos veces mayor en los homosexuales que consumen MDA. Supóngase también que los que consumen MDA mantienen relaciones anales con mayor frecuencia que los no consumidores. En este caso, la asociación entre consumo de MDA y la infección por el HIV podría deberse, total o parcialmente, a que la frecuencia de las relaciones anales actúan como un factor de confusión. En otras palabras, los individuos que consumen MDA tendrían un mayor riesgo de contagiarse por el HIV simplemente por ser los que mantienen con más frecuencia este tipo de relaciones. Obsérvese que cumpliría las condiciones anteriores: a) la frecuencia de las relaciones anales es un factor de riesgo para la enfermedad (infección por el HIV), es decir, está asociada a la enfermedad [*OR* = (79/50)/(63/108) = 2,7], y b) entre los consumidores de MDA existe una proporción más alta de individuos con relaciones anales frecuentes que entre los no consumidores [*OR* = (117/19)/(12/152) = 78]. Por tanto, el factor de confusión se distribuye de forma desigual entre expuestos y no expuestos (v. tabla 2-2). Cuando se analiza la relación entre MDA e infección por el HIV por separado de acuerdo con la frecuencia de relaciones anales (v. tabla 2-2, grupos II y III), las OR se reducen drásticamente a 1,14 y 1 respectivamente. Es decir, el MDA no es un factor de riesgo cuando se ajusta por la frecuencia de las relaciones (v. Análisis estratificado).

La confusión no se debe a la variabilidad biológica ni a un diseño o recogida inadecuados de los datos (sesgo). Es un fenómeno inherente a los datos, independiente del tamaño de la muestra o del diseño del estudio, y con el que se ha de convivir y controlar. Es un problema de los estudios observacionales que hay que tener en cuenta al diseñarlos. En efecto, si en el estudio se incorporan aquellas variables que pueden actuar como factores de confusión, es posible controlar su efecto en el momento del análisis (v. Análisis estratificado y Modelos de regresión). Si alguna variable no se mide, no se podrá verificar si confunde o no la relación entre exposición y enfermedad. Por tanto, en el momento de

Tabla 2-2 Asociación (tablas 2 × 2) entre el consumo de la anfetamina MDA (exposición) y la seropositividad del HIV (enfermedad) en homosexuales, actuando las relaciones anales traumáticas como factor de confusión (datos hipotéticos)

GRUPO	CONSUMO DE MDA	SEROPOSITIVIDAD AL HIV			OPORTUNIDAD RELATIVA
		SÍ	NO	TOTAL	
I) Global	Sí	79	57	136	$OR = \frac{79/57}{63/101} = 2{,}22$
	No	63	101	164	
II) Con relaciones anales traumáticas	Sí	72	45	117	$OR = \frac{72/45}{7/5} = 1{,}14$
	No	7	5	12	
III) Sin relaciones anales traumáticas	Sí	7	12	19	$OR = \frac{7/12}{56/96} = 1{,}00$
	No	56	96	152	

HIV: virus de la inmunodeficiencia humana.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

diseñar un estudio, es crucial incorporar todos los factores de riego de la enfermedad estudiada, ya que pueden actuar como factores de confusión.

Interacción

El fenómeno de la interacción (o modificación de efecto) se produce cuando un factor de riesgo (o un factor pronóstico) actúa de forma diferente según esté presente o no un tercer factor. En este caso, se dice que el tercer factor modifica el efecto de la exposición. Ejemplos de interacción son el tabaco y el asbesto o las aflatoxinas y el virus de la hepatitis B. Las aflatoxinas (factor de riesgo) producen carcinoma hepatocelular, pero este efecto es distinto según la persona tenga o no una infección crónica por el virus de la hepatitis B (tercer factor). En los HBsAg negativos, el riesgo de presentar un cáncer de hígado en las personas expuestas a las aflatoxinas es 1,9 veces mayor que en las no expuestas. Sin embargo, entre los HBsAg positivos este riesgo es 12,5 veces mayor. Por tanto, la infección por el virus de la hepatitis B modifica la asociación entre las aflatoxinas y el cáncer de hígado. La asociación es mucho más fuerte en los HBsAg positivos (*RR* = 12,5) que entre los HBsAg negativos (*RR* = 1,9). La existencia de una modificación del efecto implica que no es posible predecir la magnitud del efecto de una exposición para un individuo dado si no se conoce el valor que adopta en él el modificador de efecto. Es decir, para predecir el efecto de las aflatoxinas sobre un determinado individuo se ha de conocer si es HBsAg positivo o negativo.

Cuando existe interacción y no se tiene en cuenta, el investigador puede llegar a reportar una fuerte asociación estadística entre una exposición y una enfermedad, y esta puede deberse a que la asociación se ha estudiado en una población que posee un tercer factor que interacciona con la exposición. Tal fue el caso de las aflatoxinas, ya que se comunicó una fuerte asociación entre su consumo y el hepatocarcinoma cuando se debía en parte a que la asociación se había medido en poblaciones con una prevalencia alta de hepatitis B.

La interacción no es ningún error del estudio. Es un fenómeno natural que se debe identificar y describir. Al analizar los datos de un estudio es necesario determinar si existe alguna variable que modifique el efecto de la exposición estudiada.

Evaluación etiológica

Un factor de riesgo puede tener diferentes tipos de relación con el riesgo de enfermar. La exposición puede ser, en mayor o menor grado, un factor necesario, suficiente o ambas cosas a la vez. Una exposición es *necesaria* si a todo cambio en la enfermedad siempre le antecede un cambio en la exposición (pero un cambio en la exposición no provoca forzosamente un cambio en la enfermedad), es *suficiente* cuando a todo cambio en la exposición le sigue necesariamente un cambio en la enfermedad, y es *necesaria y suficiente* si a todo cambio en la exposición le sigue siempre un cambio en la enfermedad y viceversa. Estos conceptos pueden reflejarse en la tabla 2 × 2 de la figura 2-1. Si la exposición es un factor necesario de la enfermedad, esta sólo aparecerá en presencia de la exposición y el número de enfermos entre los no expuestos será cero (v. fig. 2-1, *c* = 0). Si es un factor suficiente, toda persona expuesta desarrollará la enfermedad y no existirá ningún expuesto sin la misma (v. fig. 2-1, *b* = 0). Si la exposición es a la vez un factor necesario y suficiente, tanto *c* como *b* de la figura 2-1 valdrán cero.

La *OR* estima la magnitud de la asociación estadística entre una exposición y una enfermedad. Esta *OR* se puede diseccionar (v. fig. 2-1), en dos términos, uno que cuantifique hasta qué punto la exposición es necesaria para que se desarrolle la enfermedad y otro que cuantifique hasta qué punto es suficiente. Tanto en los estudios de cohorte (v. fig. 2-1, flecha 1) como en los de casos y controles (v. fig. 2-1, flecha 2), la *OR* es el producto de la necesidad y la suficiencia de la exposición en relación con la enfermedad. Esta descomposición de la *OR* permite cuantificar la necesidad y la suficiencia de una exposición. Más aun, en los estudios de cohorte, la suficiencia corresponde a la oportunidad del valor predictivo positivo (= *a*/*b*) y la necesidad corresponde a la oportunidad del valor predictivo negativo (= *d*/*c*). En los de casos y controles, la necesidad corresponde a la oportunidad de la sensibilidad (= *a*/*c*) y la suficiencia, a la oportunidad de la especificidad (= *d*/*b*). Esta disección permite refinar la información proporcionada por la *OR*.

La importancia de realizar esta disección de la *OR* es evidente al analizar la asociación entre el HPV y el cáncer de cérvix. La magnitud de esta asociación es muy elevada (*OR* = 154; v. tabla 2-1). No obstante, cuando se analizan los componentes de la *OR*, se observa que este valor tan elevado lo proporciona casi exclusivamente el hecho de que el HPV es una causa necesaria para la enfermedad, pero en absoluto suficiente. En la tabla 2-1 puede observarse que el valor de la necesidad es de 28,5 y el de la suficiencia de sólo 5,4. Además, muy probablemente, los 46 casos en los que no se detectó el HPV fueron falsos negativos y, en realidad, estaban infectados. Así, un reanálisis posterior de las muestras negativas con métodos más sensibles permitió observar que la prevalencia de infección en los casos era del 99,7%. Por tanto, el número de casos no infectados (*c* de la figura 2-1) sería cero, y la necesidad *(a/c)* infinita. El valor elevado de la *OR* refleja esta elevada necesidad. Así pues, aunque los valores de las casillas *c* o *b* de la tabla 2 × 2 sean pequeños, el valor de la *OR* puede ser elevado, pero los mecanismos de necesidad y suficiencia pueden ser muy diferentes, lo que condiciona la implantación de medidas de salud pública.

MÉTODOS DE ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO

Se comentarán tres métodos utilizados para controlar los factores de confusión y para identificar interacciones: dos clásicos, la estratificación y los modelos de regresión, y otro más reciente, los métodos de inferencia causales.

Análisis estratificado

Estratificar consiste en estudiar la asociación entre la exposición y la enfermedad para cada subgrupo (o *estrato*) de la población estudiada, definido según los valores de la variable de confusión. Volviendo al ejemplo anterior de la asociación entre consumo de MDA e infección por el HIV, si se sospecha que la frecuencia de las relaciones anales constituyen un factor de confusión, se estudiaría la asociación entre el consumo de MDA y la infección por el HIV en los homosexuales que mantienen frecuentemente este tipo de relaciones y en los que no. Los resultados de esta asociación se presentan en la tabla 2-2, grupos II y III. En el grupo II se analiza la asociación entre consumo de MDA y la infección por el HIV en individuos con relaciones anales frecuentes. La *OR* es prácticamente de 1, lo que indica que consumir MDA no aumenta la oportunidad de ser seropositivo al HIV en los homosexuales con relaciones anales frecuentes. En la tabla 2-2, grupo III, se ha realizado el mismo análisis, pero para homosexuales sin frecuentes relaciones anales. El valor de *OR* es de 1, lo que indica que el hecho de ser seropositivo al HIV también es independiente del consumo de MDA en este grupo. Es decir, al analizar la asociación entre consumir MDA y ser portador de HIV en toda la población de homosexuales se observa que las personas que consumen anfetaminas tienen más riesgo de seropositividad (*OR* = 2,22; tabla 2-2, grupo I). Sin embargo, esta asociación desaparece después de realizar el control por el factor de confusión (frecuencia de las relaciones anales). Los valores de *OR* de los grupos II y III representan el efecto nulo del consumo de MDA en la infección por el HIV, que se hace evidente al eliminar con el análisis estratificado el efecto de la frecuencia de relaciones sexuales.

El análisis estratificado también permite evaluar si existe interacción, es decir, si una tercera variable modifica el efecto de la exposición. Se concluye que esta existe si las *OR* calculadas en cada uno de los estratos definidos por los valores del tercer factor son diferentes (existen pruebas estadísticas para evaluar si son o no diferentes). En el ejemplo anterior, si la *OR* en el grupo II de la tabla 2-2 hubiera sido, por ejemplo, de 5, y en el grupo III, de 1, indicaría que el efecto del consumo de MDA es diferente según la frecuencia de las relaciones. Existiría una interacción entre el consumo de MDA y la frecuencia de las relaciones anales o, en otras palabras, estas relaciones modificarían el efecto del consumo de MDA: los homosexuales que consumieran MDA tendrían una oportunidad de infección cinco veces superior con respecto a los que no lo hicieran, pero sólo si mantuvieran frecuentemente relaciones anales (*OR* = 5). Si estas relaciones fuesen poco frecuentes, el consumo de MDA no tendría efecto alguno sobre el riesgo de infección (*OR* = 1). Si al realizarse el análisis estratificado se concluye que no existe interacción (las *OR* de los diferentes estratos son similares), el denominado

método de Mantel-Haenszel permite calcular una *OR* global que está ajustada por la variable de confusión. Esta medida global es un tipo de promedio (un promedio *ponderado*) de las *OR* de cada estrato y, por tanto, su cálculo sólo tiene sentido si las *OR* de los diferentes estratos son homogéneas (ausencia de interacción). Para el ejemplo de la tabla 2-2, la *OR* de Mantel-Haenszel es de 1,05, que es una media ponderada de 1,14 y 1.

La estratificación es muy útil para estimar el efecto de la exposición cuando existe únicamente una variable de confusión. Si existen varias, la estimación del efecto debe realizarse con los métodos de regresión.

Modelos de regresión

Permiten establecer la influencia de cada una de las exposiciones estudiadas (variables *independientes*) sobre la variable de interés, habitualmente la enfermedad (variable *dependiente*), *ajustada* por el efecto de varias variables de confusión (en el mismo sentido por el que en el apartado anterior se estudió el efecto del consumo de MDA sobre el riesgo de infección por el HIV, *ajustado* por el efecto de la frecuencia de las relaciones anales). Por ejemplo, en el estudio de cohortes de *Framingham* se quería determinar la magnitud de la asociación entre los niveles de colesterol y enfermedad coronaria. Sin embargo, existían otros factores de riesgo que tal vez actuarían como factores de confusión, por su posible asociación con niveles elevados de colesterol (la exposición): edad, hipertensión arterial, obesidad, concentración de hemoglobina, consumo de tabaco y signos de hipertrofia ventricular izquierda en el ECG. Para estimar el efecto de los niveles de colesterol sobre el riesgo de enfermedad coronaria ajustado por estos seis posibles factores de confusión, se utilizó un modelo de regresión logística.

Los métodos de regresión permiten estimar el efecto de cada una de las variables citadas, ajustado por el efecto de las demás. En otras palabras, hacen posible valorar el efecto *independiente* de cada una de las variables sobre el riesgo de presentar enfermedad coronaria. En el ejemplo citado, esta regresión también permitió cuantificar el efecto de la hipertensión arterial sobre el riesgo de presentar una enfermedad coronaria, ajustado por el efecto de los niveles de colesterol y de las restantes variables. Existen diversos tipos de regresión, que se elegirán según el tipo de variable de interés que se desee estimar (o variable dependiente).

Métodos causales

El gran desafío en los estudios observacionales es tratar de hacer una mímica de un ensayo clínico de tal forma que grupos expuestos y no expuestos a un factor de interés sean comparables en todo, excepto en lo relativo al factor de interés. Esto se consigue en los ensayos clínicos a través de la asignación aleatoria a la exposición (tratamiento) de interés. Para estudios observacionales, se han desarrollado técnicas para aparear por la propensidad de recibir la exposición de interés, la cual, además, sirve para ponderar los eventos de acuerdo al inverso de la propensidad y así crear poblaciones potenciales que sean comparables. Estos métodos (p. ej., métodos estructurales marginales y método de estimación G) son más complejos que la estratificación y la regresión, pero ofrecen una mayor garantía de comparabilidad y así pueden elevar las inferencias de simplemente asociaciones a causalidad. El lector interesado puede consultar el libro de Hernan y Robins *Causal inference.*

CONCLUSIÓN

Se han presentado los conceptos y los métodos básicos de la epidemiología. Los estudios epidemiológicos contrastan hipótesis específicas con respecto a la asociación entre exposición y enfermedad. Los métodos estadísticos utilizados resumen los datos obtenidos a través de los estimadores que miden la frecuencia relativa de la enfermedad entre expuestos y no expuestos y permiten establecer si existe una asociación estadística entre la exposición y la enfermedad. Debe descartarse que esta asociación estadística y su magnitud puedan deberse a la presencia de algún sesgo, algún factor de confusión o alguna interacción. El análisis estratificado permite evaluar la presencia de confusión o interacción. Los modelos de regresión hacen posible determinar el efecto simultáneo e independiente de varios factores de riesgo o exposiciones que determinan la aparición de la enfermedad en la población. Los métodos causales permiten determinar el efecto causal de una exposición de interés.

El método epidemiológico ha permitido ampliar la comprensión de la enfermedad y proponer acciones concretas para mejorar el estado de salud, tanto individual como de la comunidad. Sin pretender ser exhaustivos, ha desempeñado un papel clave en el conocimiento y la prevención de enfermedades como el cáncer de pulmón, la bronquitis crónica, la infección por el HIV, el síndrome de Reye, las coronariopatías, el síndrome del aceite tóxico o las epidemias de asma de Barcelona por polvo de soja. La gran ventaja del método epidemiológico es que permite proponer medidas preventivas sin necesidad de caracterizar exhaustivamente la fisiopatología subyacente.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Checkley W, Brower RG, Muñoz A. Inference for mutually exclusive competing events through a mixture of generalized gamma distributions. Epidemiology 2010;21:557-65.

Cox C, Chu H, Schneider MF, Muñoz A. Parametric survival analysis and taxonomy of hazard functions for the generalized gamma distribution. Statist Med 2007;26:4352-74.

Detels R, Muñoz A, McFarlane G, Kingsley LA, Margolick JB, Giorgi J. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. JAMA 1998;280:1497-503.

Mellors JW, Margolick JB, Phair JP, Rinaldo CR, Detels R, Jacobson LP, et al. Prognostic Value of HIV-1 RNA, CD4 Cell Count, and CD4 Cell Count Slope for Progression to AIDS and Death in Untreated HIV-1 Infection. JAMA 2007;297:2349-50.

Ross RK, Yuan JM, Yu M, Wogan GN, Qian GS, Tu JT, et al. Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma. Lancet 1992;339:943-6.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

PREVENCIÓN EN LA PRÁCTICA MÉDICA

Capítulo 3

A. Trilla García

INTRODUCCIÓN

La palabra *prevención* se define como la preparación que se lleva a cabo para evitar un riesgo. Médicamente, el término se emplea para definir las actividades que tienen como objetivo evitar las enfermedades, por contraposición al término *curación* o *tratamiento.* Técnicamente, prevención son todas las acciones encaminadas a erradicar, eliminar o minimizar el impacto de las enfermedades y la discapacidad.

El concepto de prevención se define mejor si se consideran distintos niveles de la misma. Estos son, tradicionalmente, la prevención primaria, secundaria y terciaria. Algunos autores consideran también un nivel adicional, denominado *prevención primordial.* Los resultados de varias actividades y estrategias preventivas en salud pública, desarrolladas en el siglo xx, han contribuido a que la esperanza de vida de las personas residentes en países de renta alta haya aumentado más de 30 años, de los que entre 20 y 25 se consideran atribuibles a alguna de las mejoras en salud pública (cuadro 3-1).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 3-1 Estrategias de mayor éxito en salud pública desarrolladas a lo largo del siglo XX

Vacunas
Seguridad en los vehículos de motor
Seguridad laboral
Control de las enfermedades infecciosas
Reducción de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares
Mejora de la salud materno-infantil
Seguridad alimentaria
Planificación familiar
Fluoración del agua potable
Reconocimiento del tabaco como un riesgo para la salud

La *prevención primaria* se dirige a la reducción de la incidencia de una enfermedad, por ejemplo, para que, gracias a la vacunación, no aparezcan casos nuevos de poliomielitis. Los esfuerzos son tanto individuales como comunitarios. Suelen distinguirse dos tipos básicos de actividades de prevención primaria: de *protección de la salud,* que se ejercen sobre el medio ambiente, y de *promoción de la salud y prevención de la enfermedad,* que se llevan a cabo sobre las personas (educación sanitaria, inmunizaciones).

La *prevención secundaria* se dirige a reducir la prevalencia de una enfermedad mediante su detección precoz y la reducción de su duración e impacto (discapacidad). En este caso, el agente o estímulo causante de la enfermedad ya ha aparecido o actuado, por lo que el objetivo básico es tratar de interrumpir su progresión, idealmente en etapas presintomáticas, si esta situación mejora efectivamente el pronóstico de la enfermedad y los resultados en salud. Un ejemplo de este tipo de prevención se encuentra en los programas de detección precoz del cáncer de mama o de colon. Es un área de trabajo de la medicina preventiva.

La *prevención terciaria* se dirige a la reducción del número o impacto de las complicaciones y la discapacidad producida por una enfermedad, una vez que ya ha aparecido. Es un área de trabajo de la rehabilitación.

La *prevención primordial* consiste en un conjunto de acciones o medidas que tratan de inhibir o evitar la aparición y el mantenimiento de condiciones ambientales, económicas, sociales y conductuales que, según se sabe, pueden aumentar el riesgo de enfermedad. Es el objetivo básico de la salud pública y de las políticas de promoción de la salud. Existen medidas de prevención que no son médicas (p. ej., uso de cinturones de seguridad en accidentes de tráfico), motivo por el que la prevención puede definirse como el conjunto de medidas que tienen como objetivo impedir el inicio o el progreso de una enfermedad o discapacidad en cualquier momento de su desarrollo o como cualquier medida que permita reducir la probabilidad de aparición de un trastorno o enfermedad, o bien interrumpir o retrasar su progresión.

Se reconoce también la existencia de la denominada *paradoja de la prevención:* una medida preventiva que comporta grandes beneficios para la comunidad puede no ofrecer ninguna ventaja especial para la mayoría de individuos. Para prevenir una muerte por accidente de tráfico, miles de personas deben llevar puesto el cinturón de seguridad; para reducir la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón, miles de personas deben dejar de fumar, aunque solamente algunas de ellas, expuestas al tabaco, habrían desarrollado una enfermedad que las conduciría a una muerte prematura. La medicina configura así dos grandes ramas conceptuales, la medicina preventiva y la medicina asistencial. Ambas tienen entre sí una relación más que estrecha y están incluidas dentro de la práctica totalidad de sistemas sanitarios.

El concepto de *riesgo* es fundamental para entender la prevención. Riesgo indica la probabilidad de que un evento suceda, por ejemplo, la probabilidad que una persona sufra un infarto de miocardio en un período de tiempo definido (1 año) o a una edad determinada (a los 50 años). Un *factor de riesgo* es cualquier aspecto de nuestra conducta personal o hábitos de vida, exposición a agentes medioambientales o una característica innata o heredada que, de acuerdo con la evidencia epidemiológica, puede asociarse significativamente a una condición relacionada con la salud o a una enfermedad que se considera importante prevenir o evitar. En esta situación se realizan *evaluaciones del riesgo.* Se estima entonces, cualitativa o cuantitativamente, la probabilidad de un efecto adverso que pueda producirse como consecuencia de la exposición a determinados factores de riesgo (p. ej. exposición al papilomavirus humano y cáncer de útero) o de la ausencia de determinadas influencias beneficiosas (p. ej., sedentarismo y enfermedad cardiovascular). Finalmente, se analiza la *relación riesgo/beneficio,* en la que se comparan en una misma escala de medida los resultados positivos esperables (beneficios) y los negativos (riesgos, costes) como resultado de una acción o falta de esta acción relacionada con la salud. En la actualidad, en los países de renta alta, la contaminación del medio ambiente (agua, aire, alimentos) está controlada. Los problemas de salud predominantes son ahora las enfermedades crónicas y los accidentes. En estos países, la prevención de las enfermedades y la mejora de la salud de la población dependen principalmente de medidas de prevención médica (vacunaciones, consejo médico, quimioprofilaxis, quimioprevención y cribados), actividades preventivas que se ejecutan sobre las personas, que se basan en múltiples evidencias científicas aportadas por la investigación biomédica y que llevan a cabo distintos profesionales sanitarios.

MÉTODOS DE PREVENCIÓN EN EL ÁMBITO CLÍNICO. MEDICINA CLÍNICA PREVENTIVA

La *medicina clínica preventiva,* es decir, la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad mediante acciones que inciden sobre las personas, ejecutadas en el ámbito clínico, se lleva a cabo mediante cuatro grandes grupos de acciones preventivas: tres dentro de la prevención primaria (inmunizaciones preventivas, quimioprofilaxis y/o quimioprevención, y educación sanitaria) y una dentro de la prevención secundaria (cribados).

INMUNIZACIONES PREVENTIVAS: VACUNAS

Las inmunizaciones (básicamente las vacunas) son el instrumento más clásico de la medicina preventiva para la prevención y el control de las enfermedades transmisibles (v. sección XVII, Enfermedades infecciosas). Las vacunas suponen, junto a la potabilización del agua y los sistemas de saneamiento de residuos, uno de los avances más importantes en la historia de la humanidad para mejorar nuestra salud y la esperanza de vida. Se estima que gracias a la vacunación sistemática se evitan cada año más de 6 millones de muertes, se ahorra la pérdida de más de 400 millones de años de vida y se evitan más de 750 000 casos de complicaciones invalidantes en niños. A pesar de estos datos, en el siglo XXI mueren todavía cada año 3 millones de niños, la mayoría de ellos en países de renta baja, por enfermedades que, en el resto del mundo, se pueden prevenir fácilmente con vacunas.

La vacunación sistemática de los niños de muchas generaciones, iniciada a mediados del siglo XX, ha permitido en todos los países de la Unión Europea (UE) y de América el control y la eliminación de enfermedades que causaban muerte y discapacidad a millones de personas. En 1980 se declaró oficialmente erradicada la viruela. Es probable que en esta década (2010-2020) se pueda eliminar la poliomielitis en el mundo gracias al esfuerzo específico realizado dentro del programa ampliado de vacunaciones (Expanded Program of Immunization [EPI]). El sarampión, la difteria, el tétanos, las paperas y la rubéola están ya bien controlados en la UE (fig. 3-1), aunque no en otras partes del mundo. Se ha reducido significativamente el número de casos de hepatitis A y B y de sus complicaciones posteriores (cirrosis hepática y cáncer de hígado). Una gran mayoría de ciudadanos de la UE reconocen y aprecian el beneficio de las vacunas y aceptan la información y las recomendaciones relativas a las mismas que efectúan las autoridades sanitarias, los científicos y los profesionales sanitarios. Mantener y fortalecer esta confianza de los ciudadanos en esta medida preventiva es un reto, especialmente ahora, en un entorno en el que las posibles consecuencias de no vacunarse han perdido una buena dosis de objetividad. Dado el éxito de muchas vacunas, las enfermedades frente a las que nos protegen (ya sea individualmente o por la denominada *inmunidad de grupo*) son ahora casi desconocidas. Entre los padres y entre muchos profesionales sanitarios no existe conciencia del riesgo que supone, por ejemplo, el sarampión o la tos ferina para un niño

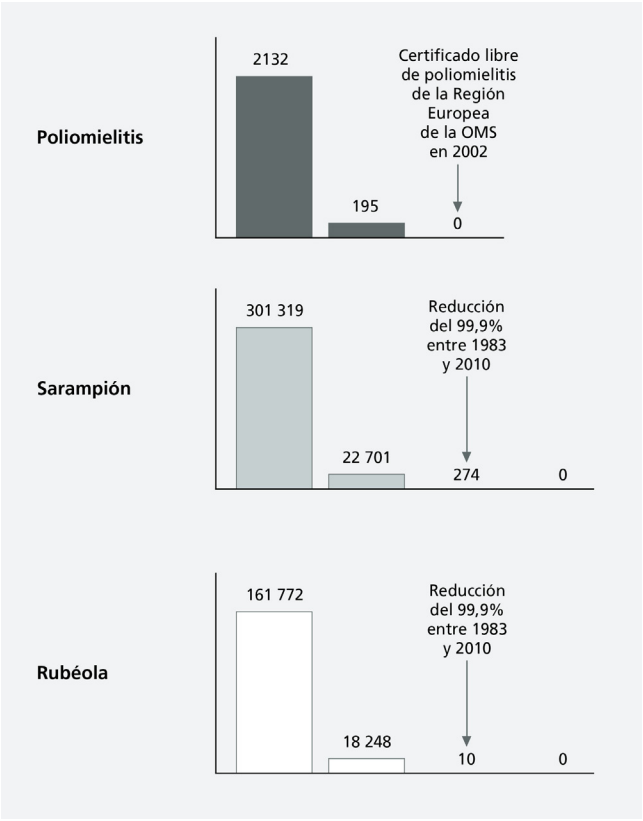


Figura 3-1 Evolución temporal del número de casos de poliomielitis, sarampión y rubéola en España tras la introducción de la vacunación sistemática.

europeo en pleno siglo XXI, por lo que se trivializan los beneficios de la vacunación (efecto denominado *fatiga por la vacunación rutinaria).* Algunos colectivos (religiosos o sociales) y personas o grupos contrarios a la vacunación aprovechan estas circunstancias (buen control de la enfermedad, existencia de inmunidad de grupo) para rechazar las vacunas por «innecesarias». Además, en ocasiones esgrimen la amenaza de supuestos efectos adversos terribles de las vacunas (p. ej., autismo, intoxicación por mercurio) o su supuesta asociación con enfermedades crónicas (p. ej., diabetes, esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes). Frente a todas estas argumentaciones se ha demostrado, repetida y contundentemente, la inexistencia de base científica y la ausencia de evidencias suficientes. Al contrario, las evidencias a favor de la seguridad y eficacia de las vacunas son abrumadoras. Las vacunas, como toda intervención sanitaria, no están exentas de riesgos. Estos pueden ser efectos secundarios (habitualmente leves y de corta duración, como dolor en el punto de inyección, inflamación, ligero malestar o febrícula) o efectos adversos inesperados, que pueden ser graves, pero que son muy poco frecuentes. En la práctica totalidad de vacunas sistemáticas, el balance riesgo/beneficio de la vacunación es extraordinariamente favorable para esta intervención sanitaria, una herramienta básica para la salud pública. El mayor riesgo de las vacunas es, simplemente, el que entraña no vacunarse.

Las vacunas son, además, una de las intervenciones más rentables de las que disponemos. El campo de la investigación en la vacunación se está extendiendo a enfermedades no transmisibles (p. ej., tabaquismo, Alzheimer), a la vez que se ensaya también con *vacunoterapia,* que no previene la enfermedad pero ayuda a su tratamiento y control (p. ej., del HIV o de algunos tipos de cáncer).

QUIMIOPROFILAXIS Y QUIMIOPREVENCIÓN

Este método de prevención se basa en la administración de fármacos (p. ej., antibióticos, ácido acetilsalicílico [aspirina]) o productos biológicos (p. ej., estrógenos, antiestrógenos) a personas asintomáticas como prevención primaria para intentar reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad. En general, el término *quimioprofilaxis* se utiliza cuando el objetivo es la prevención de una enfermedad infecciosa, y *quimioprevención,* si se trata de prevenir una enfermedad crónica. La quimioprofilaxis se estudia en la sección XVII, Enfermedades infecciosas. La quimioprevención tiene un amplio campo de aplicación, especialmente en la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles (p. ej., ácido acetilsalicílico para la prevención del infarto de miocardio en individuos con un alto riesgo de padecer la enfermedad). En los últimos años se han efectuado o están en curso numerosos ensayos controlados para evaluar la eficacia y la seguridad de diversos fármacos en la prevención primaria de diferentes tipos de cáncer, con resultados prometedores (p. ej., dosis bajas de ácido acetilsalicílico para prevención del cáncer de colon).

EDUCACIÓN SANITARIA

La educación sanitaria es el instrumento con mayor potencial para/en medicina clínica preventiva. Los comportamientos y estilos de vida constituyen en la actualidad el principal determinante de la salud en los países de renta alta. En estos países, la promoción de la salud es principalmente una cuestión de comportamientos (p. ej., alimentación, ejercicio físico, sueño). Los estilos de vida representan una de las causas más importantes de numerosas enfermedades crónicas (cardiovasculares, cáncer), de los accidentes (de tráfico o domésticos) y de otros muchos problemas de salud (p. ej., enfermedades de transmisión sexual, drogodependencias, embarazos no deseados). La escuela, los medios de comunicación de masas y los servicios clínicos asistenciales, en especial los de atención primaria, son los principales ámbitos en los que se desarrollan actividades de educación sanitaria. Los responsables de su aplicación son los profesionales sanitarios que, además de su papel activo, tienen un importante papel pasivo o ejemplar como modelos positivos en el caso de hábitos que están extendidos entre la población (p. ej., consumo de tabaco o alcohol).

Entre las medidas preventivas disponibles, las más importantes son las dirigidas a modificar los estilos de vida inadecuados o poco saludables. La prevención primaria mediante el consejo sanitario sobre factores de riesgo tan importantes como el consumo de tabaco, la falta de actividad física, la alimentación desequilibrada, el consumo de alcohol, el consumo de drogas ilegales y la falta de uso del cinturón de seguridad al conducir vehículos, entre otros, tiene mucha importancia para la promoción de la salud y la prevención de las enfermedades.

CRIBADOS

En su concepto más amplio, un programa de cribado *(screening)* se puede definir como la oferta para la aplicación sistemática y voluntaria de uno o varios procedimientos de selección rápida (cuestionario, examen físico, pruebas diagnósticas) a poblaciones de individuos aparentemente sanos (que no se saben enfermos) al objeto de identificar en fases muy tempranas o subclínicas a aquellos que pueden estar enfermos o tienen un riesgo incrementado de sufrir una enfermedad determinada porque presentan un factor de riesgo específico. Una condición básica es que la enfermedad objeto del programa de cribado tenga una prevención o un tratamiento efectivos. Una prueba de cribado no tiene intención diagnóstica, simplemente intenta separar a aquellos individuos que probablemente tengan la enfermedad de aquellos que probablemente no la padezcan.

Cuando la prueba de cribado se aplica a grandes poblaciones no seleccionadas, el proceso se denomina *cribado masivo (mass screening)* o *cribado de población o poblacional.* Actualmente, los programas más efectivos de cribado poblacional se dirigen a grupos definidos y específicos (p. ej., individuos mayores de 50 años de edad).

La medicina clínica emplea las pruebas de cribado en un contexto diferente. Su interés son los pacientes individuales. Cuando un médico busca activamente una enfermedad o un factor de riesgo mediante pruebas de cribado en un paciente que acude a consulta por motivos que no tienen nada que ver con la enfermedad o afección investigada, se afirma que está llevando a cabo una *búsqueda activa de casos (case finding)* o *cribado oportunista.*

El supuesto básico de los cribados consiste en la afirmación según la cual la detección precoz de una enfermedad crónica en una etapa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

presintomática mejora el pronóstico de la afección, al incrementar la expectativa de vida y reducir la mortalidad. Esta no siempre se ha podido demostrar cuando la eficacia de la detección y la intervención precoces se han evaluado mediante estudios experimentales bien diseñados, minimizando la existencia de sesgos. Los conceptos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo son muy importantes para evaluar y entender todos estos programas. Un resultado falso positivo genera a menudo angustia innecesaria en cribados de enfermedades de pronóstico grave, como el cáncer. También es muy importante el riesgo de sobrediagnóstico: detectar alteraciones que razonablemente no van a progresar y a causar enfermedad a largo plazo. Los costes de los programas de cribado, tanto poblacional como oportunista, son habitualmente elevados, por lo que se pueden plantear también problemas de eficiencia en el uso de recursos sanitarios.

El cribado neonatal (alteraciones congénitas del metabolismo), el del cáncer de mama en las mujeres mayores de 50 años, el del cáncer de cuello uterino en mujeres sexualmente activas, el del cáncer colorrectal en varones y mujeres de más de 50 años, el de la hipertensión arterial y el del nivel de colesterol en sangre son ejemplos de programas de cribado efectivos y con buena relación coste/efectividad. En cambio, los cribados poblacionales de cáncer de pulmón o próstata no han demostrado, hasta el presente, su efectividad o una buena relación coste-efectividad.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN SANITARIA EN LA UNIÓN EUROPEA Y ESPAÑA

La prevención se lleva a cabo en la UE tanto en la atención primaria como en la atención especializada. La medicina comunitaria contempla el proceso salud-enfermedad desde una perspectiva colectiva, engloba tanto las actividades curativas como de preservación y promoción de la salud. Incluye también la investigación de los factores ambientales, sociales y de conductas determinantes de la enfermedad. La información y la educación sanitaria resultan imprescindibles para que los ciudadanos contribuyan de forma activa a las acciones de protección, promoción y recuperación de la salud. El objetivo de la medicina clínica preventiva es la constitución y prestación de servicios clínicos, no incluidos en la atención primaria de salud, en los que de forma prioritaria se desarrollen acciones preventivas y de promoción de la salud, enfocadas a individuos y a grupos con riesgo elevado de presentar enfermedades específicas. La medicina clínica preventiva la integran aquellos servicios personales de salud proporcionados en el contexto de la atención más especializada, cuyo objetivo es el mantenimiento de la salud y la reducción del riesgo de enfermedad y, en definitiva, de discapacidad o muerte.

Los rápidos avances tecnológicos alcanzados por la biología molecular y la genética ya hacen posible identificar a individuos portadores de genes anómalos con una especial susceptibilidad a sufrir determinadas enfermedades (p. ej., Alzheimer, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon, esquizofrenia, etc.). Este hecho ha de comportar necesariamente avances en el desarrollo de estrategias y medidas de prevención personalizadas.

En las últimas décadas, los países de la UE han logrado controlar numerosas enfermedades transmisibles gracias a la prevención. El número de casos de enfermedades infecciosas se ha reducido drásticamente. La mayoría de los fallecimientos que se producen ahora en los países de la UE se deben a enfermedades no transmisibles, como el cáncer o las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, los microorganismos se adaptan constantemente, por lo que hay que contemplar siempre la posibilidad de aparición de nuevas infecciones, como ya ocurrió con el HIV/sida en 1980, el síndrome respiratorio agudo grave en 2003, la gripe A (H1N1) pandémica en 2009-2010 o el síndrome respiratorio de Oriente Medio en 2013-2014 (MERS). También debemos hacer frente a otros retos, como la resistencia creciente de los microorganismos a los antibióticos o las infecciones importadas, como, por ejemplo, los casos de infecciones por el virus del Ébola detectados fuera del oeste de África en 2014-2015. En respuesta a esta amenaza persistente que suponen las enfermedades transmisibles, la política de la UE se ha centrado en la vigilancia, la detección y la respuesta rápida, con la creación, por ejemplo, del Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (ECDC).

Las enfermedades crónicas y de alta prevalencia (definidas como aquellas que afectan como mínimo a 50 de cada 100 000 personas) son en conjunto responsables del 85% de las muertes en la UE. Entre ellas figuran las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, los problemas de salud mental, la diabetes, la enfermedad crónica respiratoria y las afecciones musculoesqueléticas. Muchas de estas enfermedades comparten los mismos factores de riesgo y son potencialmente evitables. La UE impulsa un planteamiento global en materia de enfermedades crónicas y de alta prevalencia cuyos objetivos son velar por unas estadísticas nacionales fiables y comparables, apoyar campañas de concienciación y prevención dirigidas de forma activa a los grupos y personas de alto riesgo e integrar sistemáticamente las políticas y actuaciones con vistas a reducir las desigualdades sanitarias. El planteamiento de la UE se basa en integrar las actuaciones sobre los factores de riesgo en varios sectores y hacer esfuerzos por fortalecer los sistemas de salud para una mejor prevención y control. Un ejemplo de esta estrategia es el Plan Interdepartamental de Salud Pública de Cataluña (PINSAP), iniciado en 2014.

Hoy en día, seis de los siete principales factores de riesgo de mortalidad prematura en la UE (hipertensión arterial, hipercolesterolemia, índice de masa corporal elevado, ingesta insuficiente de fruta y verdura, inactividad física y abuso del alcohol) están relacionados con nuestra forma de comer, beber y movernos. El aumento del *sobrepeso* y la *obesidad* en toda Europa son preocupantes. El Libro Blanco de la Comisión Europea sobre la estrategia acerca de la alimentación, el sobrepeso y los problemas de salud relacionados con la obesidad busca reducir los riesgos asociados con la mala alimentación y la escasa actividad física en la UE. Los daños relacionados con el *alcohol* son responsables de más del 7% de los problemas de salud y de las muertes prematuras en la UE. El consumo de alcohol aumenta el riesgo a largo plazo de enfermedades cardiovasculares, hepáticas y cáncer, y el consumo frecuente de grandes cantidades puede dar lugar a dependencia. Cualquier cantidad de alcohol puede ser peligrosa durante el embarazo y cuando se conduce. Los jóvenes están especialmente expuestos a los efectos a corto plazo de la intoxicación etílica, entre los que se incluyen los accidentes y la violencia. Las muertes relacionadas con el alcohol representan en torno al 25% de las muertes de varones jóvenes de edades comprendidas entre 15 y 29 años. Respecto al *tabaco,* aunque el número de fumadores en la UE ha disminuido, aún fuman el 5-30% de los europeos. Una proporción significativa de cánceres y enfermedades cardiovasculares y respiratorias se relaciona con el tabaco, que es el riesgo para la salud más importante entre los evitables en la UE. Más de medio millón de ciudadanos europeos mueren prematuramente cada año a causa del consumo de tabaco. Las pérdidas económicas que ello implica son enormes. La legislación activa es la base de la política de control del tabaco de la UE (Directiva sobre productos del tabaco y Directiva sobre publicidad del tabaco). El *consumo de drogas* es un problema sanitario y social de primer orden en la UE. Muchas formas de consumo se están reduciendo, pero siguen contabilizándose más de 8000 muertes al año relacionadas con la droga en la UE. La incidencia y el tipo de *enfermedades de transmisión sexual* varían mucho entre los distintos Estados de la UE. Sus sistemas de vigilancia difieren en cobertura, exhaustividad y representatividad. La estrategia de la UE se basa en lograr que los datos sean comparables, concienciar de los riesgos de las enfermedades de transmisión sexual, apoyar la prevención de las enfermedades de transmisión sexual y orientar sobre el control de estas enfermedades. Finalmente, además de los beneficios obvios para las personas, una buena *salud mental* es cada vez más importante para el crecimiento económico y el desarrollo social de Europa. La actuación en materia de salud mental se aborda siguiendo las recomendaciones del *Libro Verde: Mejorar la salud mental de la población. Hacia una estrategia de la Unión Europea en materia de salud mental,* como primera respuesta a la declaración de la OMS (Organización Mundial de la Salud) sobre salud mental en Europa.

En España, la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria impulsó el nacimiento y desarrollo del Programa de Actividades

Tabla 3-1 Intervenciones preventivas escalonadas en personas sanas. Cribados

CONDICIÓN	TÉCNICA	EDAD (AÑOS)	SEXO	FRECUENCIA RECOMENDADA
Metabolopatías congénitas	Prueba bioquímica	3-5 (días)	V/M	Única
Hipertensión arterial	Determinación de la presión arterial	14-40	V/M	Cada 5 años
		> 40	V/M	Cada 2 años
Hipercolesterolemia	Colesterol sérico	35-75	V	Cada 5 años
		45-75	M	Cada 5 años
Diabetes	Glucemia	45	V/M	Cada 5 años*
Cáncer de mama	Mamografía	50-70	M	Cada 2 años
Cáncer de cérvix uterino	Citología vaginal (Pap)	25-65	M	Cada 3-5 años
Cáncer de colon y recto	SOH + colonoscopia	50-70	V/M	Cada 2 años

*Si el riesgo vascular es elevado, se recomienda cribado anual.
M: mujeres; Pap: Papanicolaou; SOH: prueba de sangre oculta en heces; V: varones.

Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS), que es actualmente el más arraigado en el ámbito de la atención primaria en todo el país. Mediante la búsqueda activa de casos, los profesionales de los equipos de atención primaria intentan detectar, por medio de la historia clínica, la exploración física y las pruebas pertinentes, enfermedades o factores de riesgo (tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, alimentación desequilibrada, falta de ejercicio físico, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, exceso de peso) no relacionados con los signos y síntomas que han llevado al paciente a su consulta. Según un calendario y un esquema de trabajo preestablecido por expertos en la materia, en función de los problemas de salud existentes en la comunidad y de la eficacia o efectividad de las intervenciones disponibles para su prevención, investigan la posible presencia de un factor de riesgo o enfermedades en su paciente y, si se encuentran, el médico procede a recomendar y tomar las medidas oportunas para su corrección.

En la actualidad, la mayoría de los países de renta alta realiza intervenciones preventivas escalonadas, programadas según un calendario y un paquete de intervenciones preestablecidos, de acuerdo con los problemas de salud prevalentes en la comunidad y la edad y sexo del paciente. Se han abandonado los denominados *chequeos* preventivos, o revisiones rutinarias periódicas, que no presentan una adecuada relación coste-efectividad.

En las tablas 3-1 y 3-2 se exponen algunas de las recomendaciones relativas a los cribados y la educación sanitaria actualmente vigentes en España. Dado que casi toda la población contacta por algún motivo con alguno de los servicios médicos asistenciales en un período de 5 años, se recomienda aprovechar estas visitas para realizar las acciones preventivas indicadas. Sin embargo, este modelo tiene el riesgo de que se produzca la denominada *ley de atención inversa:* las personas de edad avanzada y los más enfermos son quienes más acuden a consulta y, por tanto, es posible que también sean estos los que reciban más acciones preventivas, mientras que los más jóvenes y sanos, que posiblemente serían los más beneficiados por estas medidas, quedan menos cubiertos por el hecho de frecuentar poco las consultas.

Hay todavía amplias zonas, especialmente en África subsahariana, que sufren niveles de enfermedad y muerte totalmente inaceptables y muy superiores a los del resto del mundo. Las causas principales de este exceso de morbididad, discapacidad y muerte son todavía las enfermedades transmisibles. En algunos casos, a pesar de la existencia de instrumentos de prevención y control adecuados (vacunas, mosquiteras, etc.), los países de renta baja no disponen de medios ni tienen la capacidad de aplicarlos. En otros casos, sencillamente no disponemos de buenos instrumentos o intervenciones preventivas. El resultado es que la enfermedad es a la vez causa y consecuencia de la pobreza y de la falta de desarrollo económico suficiente para muchos seres humanos. Enfermedades como el sida, la malaria o la tuberculosis suponen un peso demasiado elevado para muchos países de renta baja con sistemas sanitarios muy débiles, hecho que provoca esta relación causa-efecto entre enfermedad y pobreza. Este círculo sólo podrá romperse, probablemente, cuando se alcance un control y prevención efectivo de estas enfermedades.

Tabla 3-2 Intervenciones preventivas escalonadas en adultos sanos. Educación sanitaria

CONSEJO	EDAD (AÑOS)	FRECUENCIA RECOMENDADA
Dieta saludable	14	Cada 2 años
Ejercicio físico	14	Cada 2 años
Tabaco	10	Cada 2 años
Alcohol	14	Cada 2 años
Accidentes	14	Cada 2 años
ETS	14	Cada 2 años
Higiene bucodental	14	Anual
Vacunas sistemáticas	0	Según calendario vacunal

ETS: enfermedades de transmisión sexual.

La salud del mundo está totalmente globalizada. La máxima de la OMS *«Pensar globalmente y actuar localmente»* tiene plena vigencia, especialmente en la prevención de las enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Comisión Europea. Alcohol and the European Commission. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/alcohol/portal/index_en.htm (Acceso el 31 de mayo de 2015.)

Comisión Europea. Food and Healthy Diet. European Commission. Disponible en: http://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/area/food-healthy-diet (Acceso el 31 de mayo de 2015.)

Comisión Europea. Together for Health. Estrategia de salud de la Unión Europea. Disponible en: http://ec.europa.eu/health-eu/doc/whitepaper_en.pdf (Acceso el 31 de mayo de 2015.)

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/ (Acceso el 31 de mayo de 2015.)

Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Pla Interdepartamental de Salut Pública (PINSAP). Disponible en: http://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/sobre_lagencia/pinsap/pinsap.pdf (Acceso el 31 de mayo de 2015.)

Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Programa de actividades preventivas y de Promoción de la Salud. (PAPPS). Disponible en: http://papps.es/upload/fi le/PAPPS_2014.pdf (Acceso el 31 de mayo de 2015.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

PRONÓSTICO

Capítulo 4

Á. Sánchez Rodríguez

INTRODUCCIÓN

La actividad clínica diaria del médico está fundamentada en tres elementos básicos: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Estas tres actividades se basan en estudios probabilísticos e interrelacionados entre sí. Mientras el médico clínico pone su máxima concentración en el diagnóstico, al paciente le importan tanto su diagnóstico como su tratamiento, sobre todo porque ambos son determinantes del pronóstico. El interés se centra en lo que ha de suceder, cuándo y de qué modo, y en la curación, los posibles riesgos y la tolerancia al tratamiento prescrito.

Aunque el médico deba introducir reservas y limitaciones propias de cada entidad nosológica, una aproximación lo más precisa posible a la evolución y el desenlace de un proceso tiene un impacto en el paciente y su familia. A partir de ese punto, estas personas atribuyen al médico una capacidad superior a la derivada de un buen juicio clínico. Además, en el Código de Ética y Deontología Médica de la Organización Médica Colegial Española (1990, art. 11,1) se propone el pronóstico como exigencia ética y legal.

CONCEPTO

El concepto de *pronóstico* implica los intentos de formular las previsiones respecto a la evolución futura de un proceso patológico que afecta a un individuo enfermo. Es una actividad científica practicada por quienes, dotados del conocimiento preciso y conscientes de sus limitaciones, suponen y justifican una evolución lógica posterior.

El interés que ofrece el pronóstico es múltiple. Resulta útil para el paciente de cara a planificar una estrategia terapéutica, variable según los diferentes grupos pronósticos. Es conveniente para el paciente y sus familiares a la hora de tomar decisiones y es necesario para la investigación, en los ensayos clínicos de intervención aleatorizados, ya que las conclusiones sobre nuevos productos serán válidas si se ha procedido a una estratificación pronóstica adecuada de los diversos grupos analizados para que estos sean comparables entre sí.

El establecimiento de un pronóstico es un acto científico basado en el análisis de una serie de variables que reciben el nombre de *factores pronósticos,* unos vinculados al paciente y otros al proceso patológico. Para aplicar a una variable el concepto de factor pronóstico debe cumplir como mínimo los requisitos de guardar una relación estrecha con el pronóstico de la enfermedad y aportar una información adicional en relación con la que suministran los factores pronósticos conocidos y el método usado para su definición debe ser totalmente reproducible.

Es preciso distinguir entre factores pronósticos y *factores de riesgo.* Los primeros predicen el curso clínico de un proceso una vez que la enfermedad está presente. Los factores de riesgo condicionan la probabilidad de presentar una enfermedad determinada, pueden estar presentes en población sana y aumentan el riesgo de sufrir la enfermedad. Los factores pronósticos facilitan el posible conocimiento de los mecanismos de la enfermedad (etiopatogenia), permiten clasificar a los pacientes en grupos homogéneos, lo que favorece la comparación de pautas terapéuticas (estratificación), facilitan la comparación de resultados terapéuticos entre grupos de pacientes con diferente pronóstico y la selección de la terapéutica más apropiada para cada paciente (terapéutica), y ayudan a determinar las acciones preventivas que se llevarán a cabo (prevención).

Se consideran factores pronósticos la herencia, la edad, el nivel socioeconómico, el nivel de educación formal, el estado mental, la comorbilidad, la gravedad, la curva evolutiva del paciente o la trayectoria clínica, la calidad asistencial, la intervención terapéutica médica o quirúrgica, las tasas de supervivencia, la letalidad, la respuesta, la remisión y la recurrencia. Respecto a la herencia, en la actualidad cada vez más se usan perfiles de expresión genética para orientar el tratamiento y conocer el pronóstico de diversas enfermedades, pero los genotipos suelen depender no sólo de los genes sino también de la interrelación entre factores genéticos y ambientales (epigenética).

Es posible distinguir dos grandes tipos de actividad pronóstica: desde la perspectiva clínica *(parámetros evolutivos)* y en función del objeto de valoración pronóstica *(parámetros selectivos).* Entre los parámetros evolutivos de mayor interés, cuya definición debe ser clara y concreta, adquiere especial importancia la *supervivencia*, o probabilidad de sobrevivir a la enfermedad o a una pauta farmacológica, radioterápica o quirúrgica. A ella se añaden la calidad de vida y la probabilidad de recuperación completa o parcial y el tipo de limitación condicionada por el proceso.

El *pronóstico vital* intenta predecir el estado vital de supervivencia o muerte, inmediato o remoto, y la esperanza de vida del paciente. Si la enfermedad es aguda, procede preguntarse si curará espontáneamente (enfermedad autolimitada) o bajo la influencia del tratamiento, si dejará secuelas o se hará crónica. Cuando la enfermedad es crónica, se valorará su evolución progresiva o si tiene exacerbaciones o remisiones espontáneas y hasta qué punto son controlables. Si se trata de un proceso neoplásico, debe establecerse la posibilidad de control, extensión, recaída o remisión.

Es preciso conocer las limitaciones funcionales impuestas por la enfermedad, la carga social (contagio posible y consecuencias económicas) y el impacto familiar (transmisión hereditaria o contagio, carga emocional, consecuencias económicas).

El pronóstico se clasifica según su formulación y, por la importancia estimada, se denomina leve, moderado, grave, muy grave y fatal o, más brevemente, buen y mal pronóstico. Si el pronóstico se manifiesta abiertamente, se habla de pronóstico explícito, y si se omite o condiciona a contingencias imprevisibles, se considera pronóstico reservado.

Los tipos de actividad pronóstica según el objeto de la valoración pronóstica se pueden clasificar en tres grupos: 1) pronóstico respecto a la *población general* de un país; 2) el referido a un *grupo de individuos* afectados por una enfermedad, y 3) el que afecta a un *individuo concreto* (pronóstico individual).

Respecto a la *población general,* se valora selectivamente la *esperanza de vida*, entendida como la expectativa promedio de supervivencia de un individuo de sexo y edad determinados. Su valor ha aumentado de forma espectacular en los países más desarrollados, a lo que han contribuido medidas económicas, formativas, higiénico-dietéticas, preventivas, terapéuticas, farmacológicas y quirúrgicas. La esperanza de vida prevista para 2020 es mayor en el sexo femenino (87 años) que en el masculino (82 años).

La información sobre la supervivencia general española está disponible a partir de las tablas de mortalidad que periódicamente publica el Instituto Nacional de Estadística. En lo que respecta a la esperanza y la calidad de vida, cada día se realizan estudios más amplios y precisos.

El objetivo fundamental de los servicios sanitarios es mejorar la salud con referencia a la cantidad y la calidad de vida («más años a la vida y más vida a los años»), pero el papel de la medicina para realizar este objetivo es relativo.

Predisposición genética, factores ambientales, estilo de vida y opciones terapéuticas contribuyen decisivamente a los cambios positivos y negativos de la salud. En la actualidad, se analiza la relación coste-efectividad en la aplicación de los recursos frente a los resultados, con el objetivo de mejorar la salud, que puede tipificarse en medidas de efectividad (años de vida ganados, casos evitados, remisión de síntomas, etc.) o de utilidad para los pacientes, sus familiares o para la sociedad

en su conjunto («años de vida ajustados por calidad», conocidos como QALY, siglas de *Quality Adjusted Life Years*). El análisis más completo es el que compara costes y beneficios mediante la valoración de todos los efectos de las alternativas (análisis coste-beneficio [ACB]).

SUPERVIVENCIA DE UN PROCESO

Para analizar la historia natural de la enfermedad y su vinculación con el pronóstico se analiza la supervivencia de un proceso (curvas de supervivencia). Mediante análisis comparativos, en la enfermedad se pueden deducir datos evolutivos, pronósticos y eficacia terapéutica, así como caracterizar el modelo de mortalidad de una enfermedad.

Para evitar todos los inconvenientes que supone el análisis completo del grupo total de estudio, se recurre a los *métodos actuariales,* de los cuales los más usados en el presente son el modelo de Kaplan-Meier y las «tablas de vida». Estos modelos permiten valorar la probabilidad de supervivencia de un grupo de individuos, una vez finalizada la fase total de observación (objetivo final del estudio) o su análisis antes del final del estudio.

El cálculo de la supervivencia actuarial y su representación gráfica (curva de supervivencia) tienen suma importancia en la caracterización del pronóstico global de una enfermedad, pues aportan una serie de datos cualitativos y cuantitativos. Entre ellos, el más expresivo es la denominada *supervivencia mediana* (percentil 50 de la supervivencia), que caracteriza perfectamente la supervivencia global de un grupo si se obvian los valores extremos.

A partir del análisis de las curvas antes referidas es posible obtener la *función de riesgo,* que es la proporción de pacientes que mueren o sufren otra variable, susceptible de estudio mediante ese método, en un intervalo de tiempo sin haber sufrido antes el evento en estudio. Cuando la función de riesgo es constante, se demuestra mejor si se representa la curva en una escala logarítmica en la cual el decremento exponencial queda representado como una línea recta. Se obtiene así, de modo muy aproximado, información de las variaciones de la función de riesgo en la observación de un grupo de individuos. Si la función de riesgo no se modifica a lo largo de la curva porque la mortalidad es constante, es posible establecer relaciones matemáticas entre los parámetros implicados (supervivencia media, supervivencia mediana y función de riesgo).

Para valorar factores pronósticos entre pacientes de distinto sexo, entre diferentes grupos de edad y entre grupos de diversas características clínicas se han desarrollado métodos matemáticos. Entre ellos, el más conocido es el *log-rank test,* mediante el que se puede determinar si existen diferencias significativas entre dos o más curvas de supervivencia entre grupos.

Una predicción pronóstica lo más exacta posible es interesante no sólo como método para conocer la historia natural de la enfermedad, sino porque permite estratificar a los pacientes e individualizar su tratamiento. Para ello se distinguen las variables iniciales, obtenidas en el momento del diagnóstico, y las de tipo evolutivo o dependientes del tiempo, que surgen o se registran en el curso del proceso. Esta apreciación es muy útil para comparar, en los ensayos clínicos, la supervivencia de los pacientes que responden al tratamiento frente a los que no lo hacen.

Cuando se procede al análisis de la supervivencia, en función de las variables dependientes del tiempo, existen dos métodos alternativos: del mojón *(landmark)* y de Mantel-Byar. El primero es aplicable al análisis de la respuesta al tratamiento consistente en seleccionar, en el momento de diseñar el ensayo, un plazo fijo para realizar el análisis después del comienzo de la terapéutica. El análisis se realiza según los métodos actuariales corrientes. El segundo método, preferible al primero, es aplicable no sólo al análisis de la respuesta al tratamiento, sino también a la valoración de otras variables dependientes del tiempo cuyo plazo no está predeterminado.

PRONÓSTICO INDIVIDUAL

El *pronóstico individual* es el más importante en la práctica clínica. En la actualidad existen parámetros pronósticos conocidos que permiten precisar las probabilidades de evolución de cada individuo en relación con distintas situaciones agudas, comunes a diversos procesos o en relación con diferentes entidades nosológicas. Surgen así varios índices pronósticos:

- El paciente crítico, agudo o crónico con patología aguda y las variables predictoras de supervivencia y de calidad al alta son: edad, estado previo de salud, gravedad del proceso actual evaluado en conjunto y experiencia cotejada de la medicina basada en la evidencia. Así, han surgido índices pronósticos dentro de sistemas de estratificación de la gravedad: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation* (APACHE), *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS) y *Therapeutic Intervention Scoring System* (TISS).
- Los procesos oncológicos que comprometen gravemente el pronóstico vital y en los que es muy importante la precisión evolutiva ofrecen otro magnífico ejemplo. El sistema TNM (por las siglas de tumor, nódulo o adenopatía y metástasis) es de gran utilidad clínica y se aplica a la evolución y el pronóstico clínico y terapéutico de muchas neoplasias sólidas y numerosos procesos hematológicos (v. sección VIII, Oncología médica).
- Los modelos de predicción clínica de riesgo (puesta al día, validación externa y valoración de impacto) son cada día más frecuentes en la medicina moderna y en el área cardiovascular en particular. Todo modelo pronóstico debería ser validado y definir su impacto clínico.

En los últimos tiempos ha resurgido de manera notoria el interés por el *pronóstico individual*. Ello se explica por varias razones: *la prevalencia creciente de las enfermedades* crónicas, los cambios en el concepto de salud y su prevención, la autointervención de los pacientes en sus cuidados médicos y la atención a los costes sanitarios (relación coste-efectividad). Los esfuerzos actuales para individualizar el pronóstico no se fundamentan en la forma tradicional de estrecha observación y perspicacia clínica, sino en los *modelos estadísticos* resultantes de la aplicación estricta del modelo científico-matemático. En el desarrollo y evaluación de un sistema de pronóstico con base matemática se distinguen tres factores: desarrollo de un modelo predictivo, evaluación de la calidad de la información aportada y descubrimiento de las consecuencias prácticas.

Los predictores potenciales o variables predictoras candidatas se someten a procesos sucesivos de eliminación mediante análisis univariante (con un examen, una por una, de las variables potencialmente asociadas), junto con las variables predictoras, que muestran asociación significativa. Estas variables se incluyen en técnicas multivariantes para la confirmación de la asociación, y se eliminan aquellas que no alcanzan significación independiente. Los métodos multivariantes más utilizados son el análisis de regresión logística múltiple para puntos finales binarios y el de regresión múltiple de riesgos proporcional. La significación de la diferencia entre las curvas de distintos grupos se estudia mediante el procedimiento estadístico chi-cuadrado de Mantel o la prueba de *log-rank*. La aplicación de una técnica de inteligencia artificial, la de redes nerviosas artificiales, a diversos campos de la medicina (sobre todo en reconocimiento de patrones y predicción de resultados) permite trasladar la inteligencia artificial a los ordenadores personales de los médicos y ayudarles a generar una amplia gama de decisiones.

En la evaluación de la calidad de la información se expone el análisis de la calidad de los datos y las propiedades psicométricas de una medida. Lo que interesa en estudios pronósticos es el coeficiente de correlación intraclase para los datos cuantitativos y el índice de concordancia *kappa* para los categóricos. Se analizan técnicas de valoración de la capacidad predictiva (test de Hosmer) para la calibración y curvas ROC (*receiver operating characteristic,* «curva del receptor operante») para la discriminación. El descubrimiento de las consecuencias prácticas implica una serie de elementos para su validación. Seleccionadas las variables, se analiza cuantitativamente la importancia pronóstica de cada una de ellas y se aíslan las variables que caracterizan a grupos pronósticos concretos.

Así, es posible obtener modelos matemáticos que, una vez comprobada su validez, puedan aplicarse con eficacia y precisión cada vez mayor a la determinación del pronóstico individual. Sin embargo,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

muchos modelos adolecen de falta de credibilidad clínica, precisión, generabilidad y eficacia. La mala aplicación de la estadística puede crear pobres modelos, y a veces no se seleccionan adecuadamente los mejores predictores.

El pronóstico es un elemento básico tras la formulación de un diagnóstico y antecede a la toma de decisiones. Debe tener rigor científico mediante parámetros objetivos y mensurables, comprobados en la medicina basada en la evidencia. No obstante, hay que tener presente que los análisis matemático-estadísticos no eclipsan siempre el arte de la medicina (combinación de conocimientos, intuición, experiencia clínica y buen criterio) que, en un pronóstico individual, puede aportar matices y observaciones que escapan al análisis estadístico más riguroso.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis and diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD statement. Ann Intem Med 2015;162:55-63.

Croft P, Altman DG, Deeks JJ, Dunn KM, Hay AD, Hemingway H, et al. The science of clinical practice: disease diagnosis or patient prognosis? Evidence about "what is likely to happen" should shape clinical practice. BMC Medicine 2015;13:20.

Hemingway H, Riley RD, Altman DG. Ten steps towards improving prognosis research. BMJ 2009;339:b4184.

Moons KG, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognostic and prognostic research; what, why and how? BMJ 2009;338:b375.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRATAMIENTO

Capítulo 5

Á. Sánchez Rodríguez | F. Morales-Olivas

PRINCIPIOS GENERALES

Á. Sánchez Rodríguez

Después de realizar el diagnóstico y el pronóstico que tendrán en cuenta la realidad individual y social completa del paciente, se programa la toma de decisiones y el tratamiento. El tratamiento supone que el médico ha comprendido los efectos globales de una afección sobre la persona enferma, tanto físicos como psíquicos, económicos y sociales, y que no sólo se percata de ellos sino que es sensible ante los mismos. Este enfoque clínico del problema requiere una capacidad de comunicación eficaz con el paciente y con su familia y su entorno social, en una vinculación interpersonal.

El médico debe poseer los conocimientos suficientes de los factores que pueden intervenir en el beneficio de los pacientes en los campos de la prevención, del diagnóstico o de la curación de una enfermedad, definir un pronóstico y, en cualquiera de los casos, establecer una pauta de tratamiento que se inicia en la modificación y el control del estilo de vida: ejercicio físico, alimentación, supresión de sustancias tóxicas, etc. Además, les procurará un apoyo psicológico para el que a veces solamente es necesaria, pero siempre fundamental, una perfecta interrelación médico-enfermo, y prescribirá posteriormente un tratamiento farmacológico selectivo e idóneo, lo que implica conocer la acción, la indicación y los efectos colaterales de la medicación y facilitar una buena adherencia. El modo ideal de desarrollar correctamente la actividad terapéutica consiste en establecer una terapia integral que aplique todos los remedios posibles de forma meditada, ordenada, sucesiva y operativa.

En el entorno actual, el medicamento se ha convertido en el elemento terapéutico más valorado. Muchas de las expectativas que se crean a lo largo de la interacción médico-enfermo se transmiten al medicamento, que aparece a veces mitificado. La prescripción de un medicamento es o puede ser una pieza, en muchos casos, muy importante del complejo y humano acto terapéutico.

Aunque este aspecto se trata ampliamente más adelante, es preciso exponer con brevedad tres aspectos terapéuticos complementarios como son el tratamiento dietético, el tratamiento físico y el apoyo psicológico.

TRATAMIENTO DIETÉTICO

La alimentación es uno de los factores que condicionan con más seguridad e importancia no sólo el desarrollo y el bienestar físico, sino la salud, el rendimiento, la productividad, el desarrollo de las colectividades y sus posibilidades de mejora en el futuro. La *dietética* puede definirse como la interpretación o la aplicación de los principios científicos de la nutrición al ser humano en la salud y en la enfermedad. En este último caso debería hablarse con más propiedad de *dietoterapia*. Alimentación, nutrición y dietética son partes de la ciencia sometidas a continua controversia. En otras partes de esta obra se especifican los detalles correspondientes a numerosos aspectos de la dietética, tanto en lo que respecta a los conocimientos básicos (tipo de alimentos, contenido calórico, composición, etc.) como a su aplicación en situaciones específicas.

Los nutrientes son sustancias que no se sintetizan en el cuerpo y, por tanto, tienen que ser suministradas a través de la dieta. Para mantener una buena salud, el ser humano necesita nutrientes que le proporcionen energía (hidratos de carbono, grasas y proteínas), vitaminas, minerales y agua.

La nutrición suficiente es esencial para la buena salud y para combatir las enfermedades y exige un equilibrio entre aporte y consumo. No está claro cuál es la mejor alimentación, porque obligaría a conocer la composición cualitativa y cuantitativa de los alimentos una vez sometidos a distintos procesos culinarios. Tampoco se ha definido perfectamente si los llamados nutrientes esenciales son los únicos verdaderamente esenciales, ni se ha determinado la cantidad necesaria de vitaminas, las bases de la evaluación del estado nutricional y otros aspectos relacionados. Las necesidades nutricionales dependen de factores como la edad, el sexo, la velocidad de crecimiento, el tamaño y composición corporal, el grado de ejercicio, el clima, la composición de la dieta, el embarazo o lactancia, las enfermedades concomitantes, el tipo y forma de alimentación, el consumo de fármacos, etc.

En la prevención, el tratamiento y la evolución de muchas enfermedades o procesos, y también para facilitar la calidad de vida con una nutrición adecuada, es necesario facilitar una orientación alimentaria o dietética programada *(normas de alimentación)*. Parece claro que numerosas enfermedades alteran las necesidades nutricionales y la tolerancia a los nutrientes por diversos mecanismos: mayor utilización y consumo (malnutrición, fiebre, infección), malabsorción (celiaquía, poscirugía), pérdidas (diarrea crónica, quemaduras), absorción excesiva (hemocromatosis, hipercalcemia), aumento de consumo (hipertiroidismo), alteraciones de metabolización o excreción (enfermedades hepáticas y nefrológicas), etc.

En situaciones clínicas, la valoración nutricional incluye: detección de desnutrición; valoración del régimen alimentario para establecer la presencia o ausencia de desnutrición y sus posibles causas; planificación del tratamiento nutricional más adecuado, y revaloración para asegurar que el plan seleccionado es idóneo.

El médico debe conocer las situaciones clínicas que requieren una atención más selectiva desde el punto de vista de las normas de alimentación como, por ejemplo, las ventajas e indicaciones de una dieta hiposódica en la insuficiencia cardíaca o en la hipertensión arterial, las normas orientativas básicas para un paciente con enfermedad por

reflujo gastroesofágico o úlcera gastroduodenal o patología biliar, las cualidades de una dieta rica en fibra y las normas elementales aconsejables para un paciente con estreñimiento funcional crónico, evitando el uso indiscriminado de laxantes y enemas de limpieza. Es básico que el médico conozca las normas de alimentación de un paciente diabético en distintas situaciones y en el paciente dislipémico o gotoso o con insuficiencia renal crónica, y que transmita los riesgos que se asocian a determinados tipos de alimentación en la enfermedad cardiovascular. Además, debe conocer y difundir los valores de una dieta mediterránea. En los próximos años, como ya está sucediendo de hecho, en la práctica clínica del médico, sea cual sea su especialidad, influirán notablemente las necesidades asistenciales de las personas mayores de 65 años, población que irá en aumento. Por tanto, es esencial conocer los factores que afectan al estado nutricional de las personas de edad avanzada: defectos bucales, factores fisiológicos (gusto, olfato, secreciones digestivas, etc.), estreñimiento y, a veces, malabsorción, factores carenciales (hierro, vitamina B_{12}), comorbilidad asociada, factores socioeconómicos y culturales y normas alimentarias básicas necesarias para estos pacientes. Es igualmente importante conocer y comentar los múltiples problemas de la relación alimentación-obesidad y su repercusión clínica y biológica para intentar incorporar al paciente a unas normas constantes de regulación alimentaria y programa físico. Finalmente, sería aconsejable que el médico conozca consensos o programas de información (no de publicidad) y participe periódicamente en actividades docentes de Servicios de Dietética y Nutrición centrados en problemas relacionados con la alimentación, en el marco de la prevención y el control de la enfermedad.

TRATAMIENTO FÍSICO

Se define *rehabilitación,* según la Organización Mundial de la Salud, como un conjunto coordinado de medidas médicas, sociales, educativas y profesionales destinadas a mejorar una incapacidad o limitación transitoria o crónica de un paciente para facilitar la mayor capacidad e independencia posible y, en consecuencia, mayor calidad de vida. En su aplicación más absoluta exigiría un equipo coordinado multidisciplinar. En este apartado nos centramos en la terapia física (rehabilitación física), que tiene como objetivo mejorar y restaurar la capacidad funcional y la calidad de vida de aquellas personas cuyas condiciones de salud, lesiones o enfermedades limitan su capacidad para moverse, para realizar actividades funcionales y para las actividades de la vida diaria. El médico debe ser práctico y conocer medidas básicas y fácilmente realizables por el paciente en su domicilio aunque, en ocasiones, precise la colaboración familiar. Procesos tan comunes como una lumbalgia, una contractura muscular paravertebral o una periartritis escapulohumeral tienen una mejor respuesta (al menos, complementaria) a una pauta reglada sencilla de medidas físicas que con dosis importantes de medicación antiinflamatoria, con los riesgos inherentes a la misma.

De la misma forma, la indicación del momento en que puede ser útil una cama articulada, los cambios posturales para facilitar la expectoración en pacientes con bronquiectasias y una fisioterapia ventilatoria básica son medidas que un médico generalista debe saber aconsejar. También ha de conocer la pauta progresiva de adaptación física de un infarto de miocardio y las medidas básicas para indicar a un paciente con una polineuropatía. En muchas circunstancias se precisa la indicación de un tratamiento reglado por un médico rehabilitador para establecer, dirigir, coordinar y controlar un problema de rehabilitación modificándolo y adaptándolo de acuerdo con el momento evolutivo. Un médico con espíritu integrador debe saber aconsejar a su paciente las numerosas situaciones que requieren un cumplimiento reglado de terapia física por un profesional especializado, a veces más activa, como en caso de hemiplejía, enfermedades desmielinizantes, enfermedad de Parkinson, artritis reumatoide una fractura vertebral o periférica, o una polineuropatía y en otras ocasiones orientar a una terapia más sencilla pero igualmente necesaria, como la fisioterapia ventilatoria de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de una fibrosis pulmonar o de una intervención torácica. Por otra parte, el médico deberá conocer los posibles efectos colaterales de los tratamientos y determinar hasta cuándo es prudente y/o rentable mantener una pauta de rehabilitación.

En cuanto a la realización activa de una terapia manual, ejercicios físicos, biomecánica y terapia ocupacional, el médico ha de informar al rehabilitador de la edad, la enfermedad básica, la comorbilidad, el tratamiento farmacológico del paciente, etc., para que la programación sea adecuada e individualizada y evitar problemas colaterales. En relación con la posible aplicación de otras técnicas (electroterapia, magnetoterapia, termoterapia, crioterapia, hidroterapia, etc.) facilitará información relativa a la enfermedad del paciente e indicará si es portador de elementos biomecánicos (p. ej., marcapasos). En todo caso, el arte terapéutico no puede prescindir del eficaz concurso y de los efectos terapéuticos del tratamiento físico.

APOYO PSICOLÓGICO

En toda actuación médica, ya sea diagnóstica o, sobre todo, terapéutica, es de gran importancia el apoyo psicológico. En primer lugar, el médico debe intentar curar; si no es posible, se concentrará en aliviar las molestias y mejorar la calidad de vida del paciente y, en su caso, prestará apoyo psicológico (orientar y consolar), para hacer buenas las palabras del profesor Laín Entralgo: «El consuelo del médico, si no cura, al menos alivia».

Para ser completo, el concepto de enfermedad ha de tener en cuenta que la persona no es un simple organismo biológico, sino que engloba el conjunto de sentimientos y actividades simbólicas del pensamiento, la vida y el lenguaje. En un enfoque global de la enfermedad, reconocida la influencia de los estados emocionales en ella y en su evolución, se recomienda el abordaje indisoluble orgánico y psicológico.

La forma en la que una persona se ve afectada por su enfermedad depende de la propia afección, pero también de otras variables como la gravedad de la misma, la repercusión sobre su cuerpo, el tipo de tratamiento requerido en sus diversas formas, y la personalidad y el ambiente (familiar y social) del paciente. El objetivo del apoyo psicológico es facilitar el proceso de cambio que supone padecer una enfermedad e intentar reducir o minimizar ese impacto emocional, disminuir el riesgo de consecuencias psicopatológicas y promover que la persona afectada y su familia se hagan corresponsables de su propio bienestar. El mecanismo de afrontamiento y su disponibilidad se asocian a una mejor adaptación a la enfermedad aguda o crónica, a sus formas de tratamiento y a una mejor calidad de vida. Aceptar y adaptarse a la realidad exige del médico tiempo, estrés, constancia y calidad humana. De este modo facilitará al paciente mayor estabilidad psíquica y física, equilibrio y mejor adherencia terapéutica.

En el apoyo psicológico se plantean distintos niveles de atención, si bien «la psicoterapia verbal» diaria, una interrelación mutua y la vinculación interpersonal médico-paciente no es monopolio del psiquiatra ni de los psicoterapeutas; al contrario, debe ser administrada sabiamente por el médico general durante el ejercicio diario de su profesión. Para casos de mayor complejidad tal vez se requiera la intervención de un profesional de la psicología o de la psiquiatría.

Es necesario conocer con cierta precisión metodológica cuáles son las variables psicológicas principales que pueden facilitar, en circunstancias tan estresantes como se dan en muchas enfermedades, una calidad de vida digna. Las situaciones tal vez difieran notablemente, pero la necesidad de sentir bienestar es inherente al hecho de estar vivos. Una vez más conviene recordar que la acción terapéutica debe ser integral y, por tanto, dirigida al paciente en toda su dimensión como persona.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Allulander C. Generalized anxiety disorder: between new and DSM-5. Psychiatr Clin North Am 2009;32:611-28.

Bhangle SD, Sapru S, Panush RS. Back pain made simple: an approach based on principles and evidence. Cleve Clin J Med 2009;76:393-9.

King JC, Garza C. Harmonization of nutrient intake values. Food Nutr Bull 2007;28:55.

Llorca G. La dignidad de vivir con la enfermedad. La cronicidad como destino. Salamanca: Real Academia de Medicina de Salamanca; 2010.

Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD. The dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requeriments. Washington, Washington: D. C., National Academy Press; 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

F. Morales-Olivas

El tratamiento farmacológico es una de las posibilidades de la terapéutica, la parte de la medicina que se encarga del tratamiento de las enfermedades. La toma de decisiones terapéuticas se basa en la evaluación del paciente y en los datos disponibles sobre la eficacia y la seguridad de las diferentes alternativas. Para comprender los principios del tratamiento farmacológico se deben conocer los aspectos básicos de la farmacología. Esta es la ciencia que estudia los efectos de los fármacos sobre los organismos vivos. Dentro de la farmacología se distingue la *farmacodinamia,* que se ocupa del mecanismo de acción de los fármacos, y la *farmacocinética,* cuyo objetivo es el análisis de los procesos implicados en el paso de los fármacos por el organismo: absorción, distribución, metabolismo o biotransformación y excreción.

FARMACODINAMIA Y FARMACOCINÉTICA

Farmacodinamia

Existen medicamentos muy diversos que se utilizan para el tratamiento de las diferentes enfermedades, pero sus efectos se basan en un principio común, la llegada del fármaco a un sistema biológico con el que interacciona. El fármaco se une a la estructura biológica y produce modificaciones de la fisiología que, una vez amplificadas, dan lugar a los efectos visibles. La existencia de mecanismos de amplificación explica que cantidades muy pequeñas de un fármaco puedan dar lugar a efectos sistémicos. Los sitios de unión de los fármacos son componentes de la membrana, el citosol o el núcleo de la célula. Los principales son: receptores de membrana o nucleares, canales iónicos, enzimas o DNA. Se suele utilizar el término «receptor farmacológico» para referirse a todos ellos. El estudio de las relaciones entre fármaco y receptor mediante el análisis de las curvas dosis-respuesta es uno de los primeros pasos en el estudio de las moléculas que pueden convertirse en medicamentos.

La relación entre fármaco y receptor se valora por la capacidad del fármaco para unirse, propiedad a la que se denomina *afinidad* y cuya medida es la *potencia* del fármaco; y por su capacidad para estimular, generar modificaciones biológicas después de la unión, una propiedad conocida como *actividad intrínseca* y cuya medida nos da la *eficacia* del fármaco. A veces, los conceptos de potencia y eficacia se confunden: un fármaco es más potente que otro cuando produce el mismo efecto con menor dosis. La eficacia relativa se valora comparando los efectos máximos producidos por distintos fármacos en el mismo sistema biológico, de manera que un fármaco es más eficaz que otro si produce mayor efecto con independencia de la dosis utilizada. Muchos fármacos pueden actuar sobre más de un receptor. Se utiliza el término *selectividad* para denominar la preferencia por uno de ellos. La selectividad está relacionada con la afinidad: es más selectivo el fármaco que presenta mayor afinidad por uno de los receptores.

Todos los fármacos tienen afinidad pero algunos pueden estimular además al receptor: son los *agonistas,* mientras que otros se unen pero no estimulan y se llaman *antagonistas.* Los medicamentos pertenecen a una de estas dos categorías y muchos de ellos imitan la acción de sustancias endógenas (opiáceos utilizados como analgésicos, agonistas adrenérgicos empleados en el tratamiento del asma, etc.) o se oponen a la acción de las mismas (antihistamínicos, antagonistas del receptor de la angiotensina II, etc.).

Farmacocinética

Para que un fármaco se una a su receptor y produzca efectos es necesario que llegue al tejido donde debe ejercerlos. En ocasiones es posible aplicar directamente el fármaco en el lugar de acción, como sucede en los antiinflamatorios tópicos. No obstante, lo más frecuente es que el fármaco se introduzca en un compartimento corporal como, por ejemplo, el intestino, desde donde se desplaza al lugar de acción. Se llama *absorción* al proceso de ingreso del fármaco en el organismo que permite su llegada al plasma sanguíneo, y *distribución* al reparto del mismo; el proceso terminará con la eliminación del fármaco que se puede excretar sin modificar, después de su desactivación metabólica o como consecuencia de una combinación de ambos procesos (fig. 5-1).

Farmacocinética clínica

La farmacocinética clínica estudia la relación entre el efecto y la concentración plasmática de un fármaco y proporciona los datos para hacer una dosificación adecuada. No obstante, en muchos fármacos no existe una clara relación entre concentración y efecto, y en otros la medida de las concentraciones plasmáticas presenta dificultades técnicas. Suele existir relación entre efecto y concentración en el lugar de acción, pero no se puede medir.

El objetivo del tratamiento farmacológico, sobre todo cuando es de duración prolongada, es conseguir concentraciones plasmáticas estables del fármaco, que deben quedar dentro de la *ventana o rango terapéutico*, entre la concentración mínima eficaz y la mínima tóxica. Esta situación se denomina *equilibrio estacionario* y su consecución depende de una adecuada *pauta posológica* (fig. 5-2). Las pautas posológicas recomendadas por los fabricantes y aprobadas por las autoridades sanitarias se obtienen por medio de cálculos basados en los parámetros farmacocinéticos obtenidos de estudios en voluntarios sanos. Cuando el medicamento se emplea en condiciones reales hay situaciones fisiológicas o patológicas (p. ej., edad, sexo, embarazo, insuficiencia renal o hepática, etc.) que pueden producir modificaciones farmacocinéticas y obligan a ajustar la pauta.

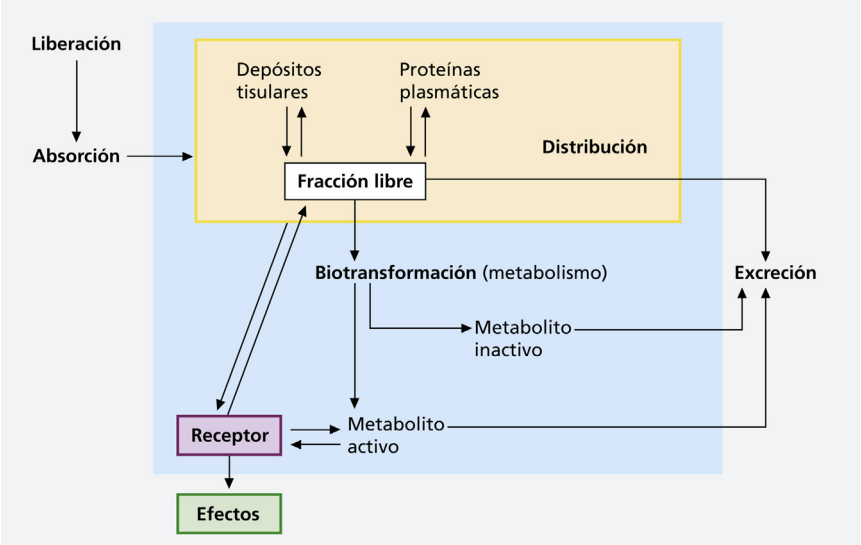


Figura 5-1 Representación gráfica de los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos que dan lugar a la aparición de efectos farmacológicos.

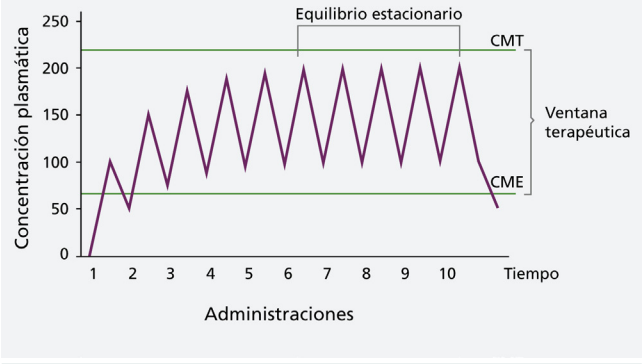


Figura 5-2 Curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo y tras administración repetida por vía no vascular. CME: concentración mínima eficaz; CMT: concentración mínima tóxica.

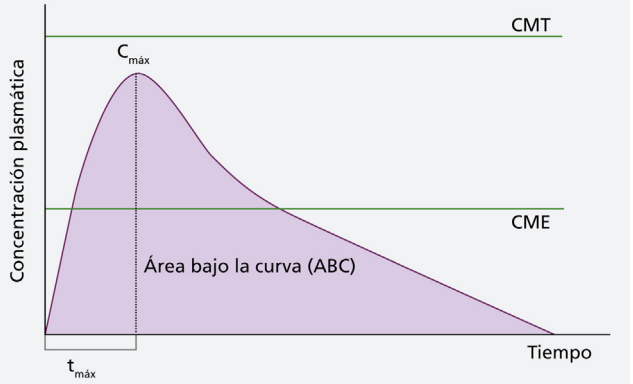


Figura 5-3 Curva de concentración plasmática en función del tiempo tras administración única no vascular. $C_{máx}$: concentración máxima alcanzada; CME: concentración mínima eficaz; CMT: concentración mínima tóxica; $t_{máx}$: tiempo necesario para alcanzar la $C_{máx}$.

Hay cuatro parámetros farmacocinéticos fundamentales: el aclaramiento, que mide la cantidad de fármaco que se elimina por unidad de tiempo; el volumen de distribución, que determina el volumen de líquido en el que se repartiría el fármaco una vez absorbido; la vida media de eliminación, que valora el ritmo con el que un fármaco se elimina, y la biodisponibilidad, que mide la cantidad de fármaco en condiciones de ejercer efecto. Los cuatro se pueden determinar a partir de las concentraciones de fármaco en plasma o en otros líquidos biológicos:

1. *Aclaramiento (CL).* Valora el ritmo de eliminación del fármaco y es el concepto más importante para diseñar pautas posológicas en tratamientos de larga duración. Se define como la cantidad de plasma o de otro líquido biológico que se libera de una sustancia por unidad de tiempo. Lo habitual es valorar el aclaramiento renal que se expresa en mililitros por minuto (mL/min). El aclaramiento total mide la cantidad de fármaco eliminado por todas las vías (intestino, riñón, hígado y otros órganos). Aceptando que la totalidad del fármaco administrado es absorbido, el equilibrio estacionario se obtendrá cuando la tasa de eliminación sea idéntica a la de absorción. La tasa de eliminación suele ser una función lineal, es decir, una fracción constante de la concentración plasmática (cinética de orden 1), pero en situaciones en que las enzimas metabolizadoras o los transportadores implicados en los procesos farmacocinéticos se saturan, la tasa de eliminación se convierte en constante y se elimina la misma cantidad por unidad de tiempo, es decir, la cantidad eliminada no depende de la concentración en el organismo (cinética de orden 0).
2. *Volumen de distribución (V_d).* Es el volumen hipotético de líquido necesario para disolver el fármaco administrado y conseguir una concentración igual a la plasmática. Es un volumen aparente que no se identifica con ningún compartimento fisiológico. Se calcula dividiendo la dosis administrada por la concentración plasmática obtenida, ya que se considera que todo el organismo es un único compartimento hídrico. Se expresa en litros por kilogramo de peso (L/kg de peso), aunque a veces se da el valor en litros, que hay que entender como referido a un adulto de 70 kg. Su valor depende tanto de las características físico-químicas del fármaco como de las condiciones del paciente, con valores diferentes según la edad, el sexo o la presencia de ciertas enfermedades. El volumen de distribución refleja el modo en que se reparte el fármaco en el organismo y hasta qué punto queda en el plasma o llega al agua extracelular e intracelular. Volúmenes inferiores o iguales a 0,07 L/kg (5 L) indican que el fármaco permanece en el plasma, mientras que si son superiores a 0,6 L/kg (42 L), volumen máximo de agua en el adulto joven, indican que el fármaco se fija en los tejidos.
3. *Vida media ($t_{1/2}$).* Es el tiempo necesario para que la concentración plasmática del fármaco se reduzca al 50%. Es útil para calcular el intervalo entre dosis y el tiempo necesario para alcanzar el equilibrio estacionario (en pautas de administración repetida se logra después de 5 vidas medias). Es una función del aclaramiento y del volumen de distribución ($t_{1/2} = 0{,}693 \times V_d/CL$). El valor de la vida media de un fármaco orienta sobre el tiempo durante el cual este permanece en el organismo, pero la información es poco precisa para fármacos con elevado volumen de distribución que desaparecen del plasma para desplazarse a otros compartimentos. Además, cuando el aclaramiento disminuye, por ejemplo por insuficiencia renal, la vida media se alarga. Sólo se puede utilizar el valor de la vida media para predecir la duración del efecto farmacológico en fármacos con relación lineal entre concentración plasmática y efecto, y siempre que se tenga en cuenta también el valor del volumen de distribución.
4. *Biodisponibilidad.* Se define como la cantidad de fármaco que llega a la circulación y está en condiciones de ejercer sus efectos. La administración por vía intravenosa produce una biodisponibilidad del 100%. La obtenida por otras vías se expresa como porcentaje de esta. La biodisponibilidad es un parámetro que depende de las características del fármaco y no guarda relación con la dosis sino que expresa el porcentaje de la misma que llega al plasma tras escapar de los fenómenos de aclaramiento presistémico (eliminación antes de la absorción) y de metabolismo de primer paso (desactivación metabólica por enzimas intestinales o hepáticas). Al medir la biodisponibilidad se diferencia entre cantidad de fármaco que llega al plasma y velocidad con que esto sucede. La primera se determina con el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo (ABC, o AUC en inglés), y la segunda, con el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima ($C_{máx}$) o $t_{máx}$ (fig. 5-3). El valor de la biodisponibilidad influye también en la pauta posológica, pero sobre todo es decisivo en el cálculo de la bioequivalencia. Se dice que dos fármacos son bioequivalentes cuando tienen la misma biodisponibilidad en velocidad y en magnitud. Los medicamentos genéricos deben demostrar que son bioequivalentes con los medicamentos de marca que contienen el mismo principio activo. La bioequivalencia se valora mediante ensayos en voluntarios sanos; como existe variabilidad interindividual se utilizan los valores medios obtenidos en grupos de entre 8 y 20 sujetos, a los que se administra el fármaco en estudio o el control. Se calcula el cociente entre los valores de biodisponibilidad obtenidos en ambos grupos y su intervalo de confianza al 90%, y se consideran bioequivalentes los medicamentos en los que el intervalo de confianza está comprendido entre 0,8 y 1,25.

Monitorización de las concentraciones plasmáticas

La determinación de las concentraciones plasmáticas de un fármaco puede ser utilizada en la práctica clínica para ajustar la pauta posológica. Para que esta determinación sea útil debe existir una buena relación entre concentración y efecto, que este no sea evaluable fácilmente por otros métodos y que el fármaco tenga una ventana terapéutica estrecha. Se utiliza con frecuencia para digoxina, litio, aminoglucósidos, antiepilépticos y antiarrítmicos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El objetivo de la técnica es comprobar que la concentración se encuentra dentro del rango terapéutico. Es importante el momento en que se efectúa la medida. Debería realizarse una vez que el fármaco ha alcanzado el equilibrio estacionario y proceder a la extracción de sangre en el momento anterior a la administración de una dosis para obtener concentraciones mínimas, aunque en ocasiones se buscan los valores máximo y mínimo. Los valores con que se compara proceden de estudios poblacionales, por lo que para fármacos con gran variabilidad de respuesta pueden ser poco útiles. Otras veces, la técnica se utiliza para evaluar la evolución de los niveles en un mismo paciente y para relacionarla con el curso clínico. También puede ser útil en el diagnóstico de intoxicaciones o para investigar posibles reacciones adversas.

INDIVIDUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Para iniciar el tratamiento farmacológico se ha de seleccionar el fármaco más adecuado para la enfermedad que se debe tratar y establecer su pauta posológica (dosis, intervalo entre dosis, vía de administración y duración del tratamiento) de acuerdo con las peculiaridades del paciente. Más tarde ha de valorarse la respuesta y, en su caso, ajustar la pauta.

Las condiciones de uso de los medicamentos son aprobadas por las autoridades sanitarias y la información para su manejo correcto se recoge en la ficha técnica. Un medicamento sólo debería utilizarse de acuerdo con la información contenida en la misma. Cuando se usan los medicamentos en condiciones distintas de las autorizadas *(uso off-label)* se debe solicitar el consentimiento informado del paciente. El Real Decreto 1015/2009 (BOE 20/7/2009) regula la utilización de medicamentos en condiciones especiales, entre las que se encuentra la prescripción en indicaciones no autorizadas. Las fichas técnicas de los medicamentos autorizados en España se pueden consultar en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. El paciente debe ser siempre informado de las decisiones terapéuticas, porque tiene derecho a ello y porque así se fomenta el cumplimiento, especialmente en enfermedades crónicas y en tratamientos prolongados. Se le informará del objetivo del tratamiento, la respuesta que se espera y las posibles reacciones adversas que pueden aparecer, con instrucciones concretas sobre lo que debe hacer si sospecha su existencia.

Variabilidad en la respuesta farmacológica

En la respuesta al tratamiento farmacológico pueden influir factores que dependen del medicamento, del paciente o incluso del ambiente (fig. 5-4). Estos factores modifican los procesos farmacocinéticos y los farmacodinámicos y obligan a introducir cambios en la pauta posológica. Las diferencias interindividuales pueden tener su origen en diferencias genéticas. Así, la existencia de polimorfismos en los genes que regulan enzimas y transportadores implicados en los procesos farmacocinéticos lleva a que estos puedan ser diferentes en distintos individuos y dar lugar a modificaciones en la intensidad y la duración del efecto farmacológico. También existen diferencias interindividuales en aspectos relacionados con el mecanismo de acción, como la densidad o la sensibilidad de los receptores o la existencia de receptores anómalos.

Factores que pueden modificar la respuesta a los fármacos

Factores fisiológicos

Edad

Las diferencias en el funcionamiento de los distintos órganos y sistemas que se dan a lo largo de la vida pueden influir en los procesos farmacocinéticos.

Niños

La farmacocinética en las primeras etapas de la vida es diferente. La absorción oral puede verse modificada porque el pH gástrico es más alto hasta los 3 meses de edad y el vaciado gástrico, más lento hasta los 6. Además, la superficie de absorción intestinal es proporcionalmente mayor que la de adulto. La absorción después de administración intramuscular es lenta y errática debido a diferencias en el flujo muscular y a una menor proporción de masa muscular y grasa subcutánea que en los adultos. La absorción percutánea está aumentada en neonatos y lactantes.

En el neonato, el contenido de agua corporal es muy alto (hasta el 75% para el recién nacido) y disminuye progresivamente durante el primer año de vida para alcanzar valores similares a los del adulto en la adolescencia. Las variaciones en el contenido de agua se traducen en un incremento del volumen de distribución de algunos fármacos, lo que obliga a aumentar su dosis. En el niño, sobre todo en el neonato, hay una menor proporción de proteínas plasmáticas lo que, unido a la presencia de sustancias endógenas libres (bilirrubina y ácidos grasos) que compiten por los sitios de unión de los fármacos, eleva la fracción libre de estos. La proporción de proteínas plasmáticas se iguala a la del adulto al año de vida.

Los procesos de desactivación metabólica por conjugación con ácido glucurónico, cisteína y glutatión maduran lentamente y se normalizan hacia los 3 años. La capacidad metabolizadora de algunas enzimas es baja durante el primer año de vida, pero después se hace incluso mayor que la del adulto, por lo que son necesarias dosis proporcionalmente más altas. La función renal tarda entre 3 y 12 meses en alcanzar la capacidad del adulto; la filtración glomerular madura antes que la secreción tubular. La vida media se incrementa en los recién nacidos, lo que es muy importante para fármacos con margen terapéutico estrecho.

Las respuestas de los niños a los medicamentos pueden diferir de las de los adultos. Así, los anestésicos generales se asocian en ocasiones a una mayor incidencia de reacciones adversas como la hipertermia maligna.

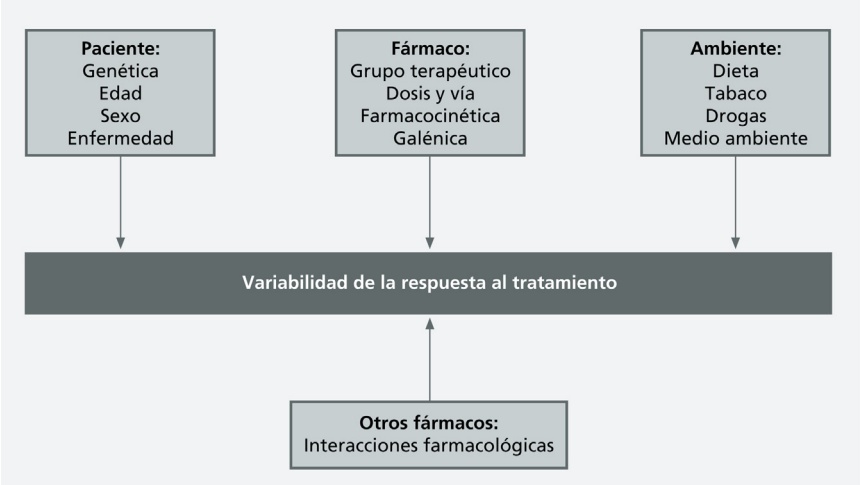


Figura 5-4 Factores que pueden modificar la respuesta al tratamiento farmacológico.

Pueden ser mayor el efecto de parasimpaticomiméticos, opioides o bloqueantes neuromusculares despolarizantes y menor la respuesta a la adrenalina, la atropina o la digoxina, sobre todo en neonatos. También se pueden observar respuestas paradójicas con anfetaminas que originan decaimiento o con fenobarbital y antihistamínicos que producen excitación. Los glucocorticoides o las tetraciclinas pueden alterar el crecimiento.

Ancianos

En los sujetos de edad avanzada disminuye la producción de saliva y el peristaltismo esofágico, lo que facilita que los medicamentos se adhieran a la mucosa para causar lesiones locales. La atrofia de la mucosa y la disminución del flujo sanguíneo y del peristaltismo intestinal pueden reducir la velocidad y la magnitud de la absorción. La pérdida de masa muscular y de agua corporal junto con el aumento de tejido adiposo modifican la distribución de los fármacos para reducir su concentración en unos órganos y aumentarla en otros, según sean lipo- o hidrosolubles.

La masa y el flujo sanguíneo hepáticos disminuyen, por lo que se reduce el aclaramiento y se deteriora el metabolismo oxidativo y el de conjugación, lo que tal vez eleve la concentración plasmática de algunos fármacos (propranolol, verapamilo, lidocaína) y disminuya el efecto de medicamentos que se administran como profármacos.

La función renal se reduce y, con ello, la filtración glomerular y la función tubular, para generar menor excreción renal. Los fármacos que se eliminan inalterados por esta vía pueden acumularse y aumentar sus niveles plasmáticos hasta producir efectos tóxicos. Además, puede haber modificaciones de la sensibilidad o la densidad de algunos receptores. En los ancianos, el efecto de los betabloqueantes es menor que en adultos jóvenes, pero son más susceptibles a los efectos sedantes de las benzodiazepinas y los anticoagulantes orales tienen en ellos un mayor efecto.

Debido a las modificaciones descritas, las dosis del paciente de edad avanzada deberían ser menores que las del adulto joven. Se debería iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis recomendada, para ajustarla según la respuesta.

Sexo

La mayoría de los ensayos clínicos con medicamentos se realizan sólo en varones, y después los resultados se extrapolan a las mujeres. Sin embargo, la mujer presenta características biológicas diferentes, por lo que puede necesitar pautas posológicas distintas. Los cambios hormonales marcan diferencias en la absorción y la metabolización de los medicamentos. En las mujeres, la proporción de grasa corporal es mayor y la de agua menor, por lo cual los fármacos liposolubles tendrán mayor volumen de distribución, vida media más larga y concentraciones plasmáticas más elevadas. Al contrario, la retención de líquidos durante la fase terminal del ciclo menstrual puede provocar la dilución de algunos fármacos, con disminución de las concentraciones plasmáticas.

Se ha observado que las mujeres presentan respuesta aumentada a los antipsicóticos, lo que tal vez se deba a un menor aclaramiento hepático y al efecto antidopaminérgico de los estrógenos. Sin embargo, fármacos como el diazepam, que se metaboliza por oxidación, tienen mayor aclaramiento en mujeres, por lo que podrían ser necesarias dosis más elevadas.

También existen diferencias en la sensibilidad de los receptores. Así, la discinesia tardía por neurolépticos o metoclopramida es más frecuente en mujeres posmenopáusicas porque los receptores dopamínicos son más sensibles. Existe una expresión más acusada de receptores serotoninérgicos y un mayor efecto de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Embarazo

Durante el embarazo, los medicamentos deben ser utilizados con precaución para evitar problemas al feto; además, la gestación supone cambios con capacidad para modificar la respuesta farmacológica. Disminuye la motilidad intestinal y aumenta el tiempo de vaciado gástrico por acción de las hormonas sexuales y por la presión ejercida por el útero sobre el intestino. La secreción ácida disminuye durante los dos primeros trimestres para después aumentar y alcanzar un máximo durante la lactancia.

Se produce un aumento de flujo sanguíneo muscular que puede dar lugar a una mayor absorción de fármacos administrados por vía intramuscular. La hiperventilación provoca incremento en la velocidad de transporte a través de la membrana alveolar, lo que debe tenerse en cuenta al administrar medicamentos por vía inhalatoria. Se produce un incremento del volumen plasmático que se hace más significativo a las 30-40 semanas de gestación, un aumento del flujo sanguíneo renal, pulmonar y uterino y un mayor contenido de agua corporal total, por lo que se eleva el volumen de distribución de algunos fármacos. Las altas concentraciones de progestágenos y estrógenos pueden inducir las enzimas microsómicas hepáticas, lo que rebajaría las concentraciones plasmáticas de algunos fármacos y sus efectos. El aumento del flujo renal incrementa la velocidad de filtración glomerular, con un posible aumento de la excreción de medicamentos como la digoxina, o los antiepilépticos. El pH urinario se alcaliniza, con el incremento consiguiente de la excreción de medicamentos ácidos y una disminución de la de los básicos.

Durante el embarazo también se producen cambios en la respuesta a los fármacos que no son explicables por modificaciones farmacocinéticas. Por ejemplo, se ha observado una reducción de la actividad de la heparina que obliga a la utilización de dosis mayores o una mayor sensibilidad a las acciones hepatotóxicas de las tetraciclinas o eritromicina. La insulina ve incrementada su actividad.

Genética

La variabilidad individual en la respuesta a fármacos se debe en parte a la existencia de polimorfismos genéticos que influyen en el metabolismo, el transporte de sustancias y la activación de los receptores. El metabolismo de los fármacos se produce a través de reacciones de tipo I (oxidación, reducción e hidrólisis) y de tipo II (conjugación). En las primeras, el citocromo P450 (CYP450) desempeña un papel fundamental. Las familias más importantes, relacionadas con la biotransformación de fármacos, son: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4. De ellas sólo algunas presentan polimorfismos.

El CYP2C9 se encarga de la biotransformación de AINE, anticoagulantes, antiepilépticos, antidiabéticos orales y antagonistas de los receptores de leucotrienos. Entre el 2% y el 13% de la población presenta polimorfismos con reducción de la actividad enzimática, lo que puede dar lugar a una mayor frecuencia de reacciones adversas a sustancias con estrecho margen terapéutico.

El CYP2C19 presenta polimorfismos que se traducen en una menor actividad metabolizadora para fármacos como imipramina, diazepam, inhibidores de la bomba de protones e inhibidores de la proteasa.

El CYP2D6 presenta gran cantidad de variantes genéticas que permiten la clasificación de la población en metabolizadores lentos, intermedios, rápidos y ultrarrápidos. Los lentos presentan con mayor frecuencia alteraciones en la respuesta farmacológica por incremento de las concentraciones plasmáticas de antiarrítmicos, antidepresivos, antimuscarínicos o antipsicóticos. Por el contrario, los metabolizadores ultrarrápidos necesitan dosis más elevadas para obtener efecto farmacológico.

El CYP3A4 representa el 30% del total de CYP450 hepático y es prácticamente la única isoenzima presente en el intestino; con frecuencia interviene en interacciones farmacológicas. Metaboliza más de la mitad de los fármacos que sufren biotransformación hepática, entre los que se incluyen antiarrítmicos, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa y de la transcriptasa inversa, macrólidos, hormonas esteroideas, inmunodepresores, calcioantagonistas, estatinas y verapamilo. Aunque no se han descrito polimorfismos, la actividad de esta enzima es muy variable, con diferencias de hasta 20 veces en la población general.

De entre las enzimas implicadas en las reacciones metabólicas de tipo II, las más afectadas por polimorfismos son las metiltransferasas encargadas de reacciones metabólicas de conjugación con un grupo metilo. Por ejemplo, para las S-metiltransferasas que actúan sobre sustancias con grupos sulfhidrilo, como las tiopurinas, existen metabolizadores lentos susceptibles de sufrir reacciones adversas a azatioprina, tioguanina o 6-mercaptopurina.

Los polimorfismos en los transportadores hacen que la misma concentración de fármaco origine respuestas diferentes según la mayor o menor eficacia de dichos transportadores en cada paciente. El mejor estudiado es el sistema de la P-glucoproteína (Pgp), una bomba que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

participa en el aclaramiento presistémico y hace que parte del fármaco administrado se elimine antes de pasar a la circulación general, lo que resulta determinante en la magnitud de la biodisponibilidad. La Pgp no interviene sólo en la absorción; en el SNC puede disminuir la entrada de fármacos al LCR y modificar la distribución, y en el túbulo renal aumenta la excreción, aunque el sentido de su actuación es siempre la disminución de la cantidad de fármaco en condiciones de actuar. La mayor parte de las sustancias sustrato para la Pgp lo son también para el CYP3A4. La Pgp o MDR-1 fue descubierta inicialmente en células tumorales y permite explicar la multirresistencia a antineoplásicos. Según la expresión del gen responsable de la Pgp, que podría ser el mismo que regula el CYP3A4, la excreción de fármacos mediante este sistema será mayor o menor, para determinar falta de eficacia o toxicidad. Existen otros transportadores de fármacos, como la familia de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP), cuya relevancia está menos estudiada. Se ha descrito la posible participación de estos transportadores en la miopatía causada por las estatinas.

Las variaciones genéticas con repercusión en los receptores y otros sitios de acción farmacológica también dan lugar a respuestas distintas a las esperadas. Por ejemplo, fármacos como la primaquina o la nitrofurantoína pueden originar anemia hemolítica como consecuencia de un déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. También hay polimorfismos en los genes responsables de los receptores acoplados a proteínas G, como los betaadrenérgicos o los dopaminérgicos. Los últimos pueden explicar diferencias en los efectos observados con antipsicóticos como la clozapina o la predisposición a sufrir reacciones adversas por el uso de antagonistas dopaminérgicos. Las variantes genéticas en canales iónicos, en particular de potasio, pueden explicar arritmias inducidas por ciertos fármacos. Se ha demostrado que la resistencia a la warfarina se encuentra ligada a una mayor sensibilidad hepática, de base genética, hacia la vitamina K o que la hipertermia maligna por fármacos se presenta de forma autosómica dominante.

Las variantes genéticas no afectan por igual a todos los grupos de población. Se ha descrito que hasta el 5% de los japoneses presentan variaciones que afectan al CYP1A2 para reducir su actividad. El 10% de la población caucásica y el 2% de los orientales tienen reducida la actividad del CYP2C9. El 4% de los caucásicos y más del 20% de los orientales presentan polimorfismos del CYP2C19. Los metabolizadores lentos a través del CYP2D6 suponen un 7% de la población caucásica y sólo un 1% de los orientales, mientras que los metabolizadores ultrarrápidos son en torno al 20% en cualquier población. La mitad de los asiáticos tienen menor capacidad para metabolizar el alcohol debido a una variante genética de una isoforma de la aldehídodeshidrogenasa, por lo que sufren una reacción de tipo disulfiram con sofocos y palpitaciones. La hidrólisis de la succinilcolina (suxametonio) se produce por la colinesterasa, pero en una pequeña proporción de individuos existe una seudocolinesterasa, incapaz de hidrolizarla. Esta alteración no se ha detectado en esquimales ni en indios americanos. En cuanto a la farmacodinamia, los pacientes de raza negra tienen menor sensibilidad a los efectos de los bloqueantes betaadrenérgicos o de los antagonistas del sistema renina-angiotensina y mayor sensibilidad para la anemia hemolítica producida por primaquina. Los pacientes originarios de África y Asia son más susceptibles a los efectos taquicardizantes de la atropina.

Alimentación y otros agentes ambientales

La presencia de alimentos en el tubo digestivo puede aumentar la absorción intestinal de sustancias como diazepam, fenitoína o griseofulvina y disminuir la de amoxicilina, teofilina o tetraciclinas. La dieta hiperproteínica incrementa el metabolismo oxidativo, ya que aumenta la actividad del CYP450, mientras que los hidratos de carbono la reducen. Algunas verduras pueden aumentar el metabolismo oxidativo y las reacciones inactivadoras de glucuronización. Las metilxantinas provocan inducción enzimática del CYP1A2. El zumo de pomelo es responsable de interacciones clínicamente relevantes por inhibir la acción del CYP3A4 intestinal. La carne y los quesos pueden aumentar la excreción renal de sustancias básicas porque acidifican la orina, mientras que la leche y algunos vegetales la alcalinizan y favorecen la eliminación de ácidos.

Los alimentos también pueden modificar la farmacodinamia. Los alimentos ricos en vitamina K pueden reducir el efecto de los anticoagulantes y los ricos en vitamina D, incrementar la toxicidad de la digoxina.

El tabaco y muchos contaminantes ambientales provocan inducción enzimática por acción sobre el CYP1A2, lo que disminuye la respuesta a propranolol, algunos antidepresivos y algunas benzodiazepinas. El alcohol se comporta como inductor o inhibidor enzimático en función de la cantidad consumida y de que el consumo sea agudo o crónico. En ingesta aguda se comporta como inhibidor enzimático para aumentar los niveles plasmáticos de diazepam, fenitoína o warfarina, mientras que el consumo crónico produce inducción enzimática con reducción de las concentraciones de paracetamol, fenitoína o warfarina.

Trastornos orgánicos

Insuficiencia renal

Al ser el riñón el órgano excretor por excelencia, la pérdida de función renal influye en la farmacocinética de numerosas sustancias. La influencia depende del grado de afección, suele ser mínima con aclaramientos de creatinina superiores a 60 mL/min e importante cuando el aclaramiento es inferior a 30 mL/min. Sin embargo, no sólo resultan afectados los procesos de excreción. Con cierta frecuencia, en la insuficiencia renal suelen aparecer náuseas, vómitos o diarrea que disminuyen la absorción oral de fármacos como furosemida, hierro o cloxacilina y aumentan la de propranolol o dihidrocodeína. Se reduce la absorción de calcio al hacerlo los metabolitos de la vitamina D. El volumen de distribución de algunos fármacos está aumentado. La unión a proteínas, especialmente a la albúmina, puede estar reducida, aunque tal vez aumente la unión a la α_1-glucoproteína para el fentanilo o la morfina. El riñón es también un órgano con actividad biotransformadora, que está disminuida para sustancias como la vitamina D, la morfina, la insulina, la isoniazida o anestésicos locales de tipo amida. Además, pueden observarse aumentos en la respuesta a fármacos que se metabolizan en el hígado pero cuyos metabolitos activos se excretan por vía renal.

El proceso que más se modifica es la filtración glomerular y las manifestaciones clínicas se observan sobre todo con fármacos que se excretan de forma inalterada y tienen un estrecho margen terapéutico porque aumenta su vida media y el tiempo necesario para obtener el estado de equilibrio. Puede producirse acumulación del fármaco original y de metabolitos activos, por lo que es imprescindible ajustar las dosis. La toxicidad renal de algunos medicamentos puede exacerbarse. La aparición de modificaciones hidroelectrolíticas da lugar a respuestas alteradas de fármacos como la digoxina, que, en dosis normales, produce toxicidad. Se incrementa el efecto de los anticoagulantes orales y se favorecen las hemorragias digestivas inducidas por AINE. Los efectos depresores centrales del alcohol, las benzodiazepinas o los opioides aumentan, posiblemente por incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. También se incrementa la incidencia de efectos anticolinérgicos de fármacos como los neurolépticos, los antihistamínicos H_1, los antidepresivos tricíclicos o los propios antimuscarínicos.

Insuficiencia hepática

El déficit de función hepática modifica los procesos farmacocinéticos, lo que obliga a reducir las dosis o incluso a contraindicar determinados medicamentos en este tipo de pacientes. En los fármacos con importante fenómeno de primer paso se incrementa la absorción por vía oral, se reduce el volumen de distribución de fármacos liposolubles y aumenta el de los hidrosolubles. Además, hay menor concentración de albúmina y de α_1-glucoproteína, lo que disminuye el grado de unión a proteínas plasmáticas. En cuanto al metabolismo, se ven más afectadas las reacciones de tipo I que las de tipo II.

Los fármacos que se eliminan primordialmente por biotransformación hepática pueden ver incrementadas las concentraciones plasmáticas tanto del producto original como de alguno de sus metabolitos que, en ocasiones, pueden ser tóxicos. También puede aumentar la vida media, lo que prolongaría la duración de los efectos. Todo ello obliga a modificar la pauta de administración para evitar acumulación del fármaco. La mayoría de los fármacos que se excretan por vía biliar sólo ven afectada su eliminación en casos de hepatopatías con gran componente colestásico. En este caso, algunos antineoplásicos o rifampicina llegan a alcanzar concentraciones tóxicas. La excreción

renal se ve alterada en pacientes con cirrosis grave porque se reduce el aclaramiento total de los fármacos que se metabolizan en el hígado y se excretan por vía renal.

Por lo que respecta a los aspectos farmacodinámicos, se observa un mayor efecto de los depresores centrales, como benzodiazepinas u opioides, que se ha relacionado con aumento de la sensibilidad del receptor. Existe mayor riesgo hemorrágico con los anticoagulantes orales por reducción de la síntesis de factores de coagulación; también se ha observado una reducción de los efectos de los diuréticos.

Insuficiencia cardíaca

En la insuficiencia cardíaca se produce una reducción de flujo sanguíneo y de la motilidad intestinal, que reduce a su vez la absorción de sustancias como hidroclorotiazida, antiarrítmicos o diuréticos de asa. La absorción de fármacos que sufren metabolismo de primer paso hepático como opioides, hormonas o betabloqueantes puede estar aumentada. La formación de edemas da lugar a un aumento del volumen de distribución de fármacos hidrosolubles. La reducción del flujo sanguíneo hepático junto con la de la función microsómica disminuye la biotransformación. La excreción renal está reducida por disminución del flujo renal, lo que hace necesario ajustar las dosis, sobre todo de los fármacos que se eliminan de forma inalterada.

La respuesta a digoxina puede estar aumentada por la presencia de un tono simpático elevado. Se incrementa el efecto de los anticoagulantes orales y se desarrolla tolerancia a los betabloqueantes por disminución del número y la sensibilidad de los receptores. El hiperaldosteronismo que acompaña a la insuficiencia cardíaca puede incrementar el efecto de los diuréticos ahorradores de potasio y reducir la de los diuréticos de asa.

Insuficiencia respiratoria

En general, la absorción se mantiene, incluida la inhalatoria. Fármacos ácidos como teofilina se fijan menos a las proteínas plasmáticas para aumentar la fracción libre y, con ello, sus efectos. El metabolismo hepático está disminuido por un menor flujo sanguíneo que se traduce en una capacidad reducida para realizar reacciones de tipo I, especialmente las oxidativas. La capacidad eliminadora de los pulmones para sustancias volátiles está reducida. La función renal disminuye como consecuencia de la reducción del gasto cardíaco y, por tanto, la excreción de fármacos por filtración glomerular es menor. La respuesta a depresores centrales está aumentada por sensibilización de los receptores.

Enfermedades endocrinas

El hipertiroidismo promueve la motilidad gastrointestinal con reducción de la absorción de sustancias como la digoxina, mientras que otras, como el paracetamol, tienen absorción aumentada. Hay incremento del flujo hepático que puede producir un aumento de la metabolización. La excreción biliar de digoxina está aumentada. En la diabetes puede potenciarse la absorción de sustancias administradas por vía subcutánea y reducirse la de las administradas por vía intramuscular, ya que el flujo sanguíneo muscular está reducido y el subcutáneo aumentado. Hay reducción de proteínas plasmáticas, por lo que en fármacos como diazepam, warfarina, y antiepilépticos puede haber un aumento de la fracción libre. La excreción renal puede estar disminuida.

Enfermedades oncológicas

En pacientes neoplásicos se han descrito modificaciones en la farmacocinética que afectan fundamentalmente al volumen de distribución y al aclaramiento. Muchos de estos pacientes tienen hipoproteinemia con disminución de la unión a proteínas e incremento en el volumen de distribución. Se ha descrito incremento del aclaramiento en pacientes con leucemia mieloblástica aguda.

Interacciones farmacológicas

Una interacción farmacológica es la modificación del efecto de un fármaco causada por la administración simultánea o sucesiva de otro fármaco, una hierba medicinal, un alimento o incluso un agente ambiental. Para poder hablar de interacción deben aparecer manifestaciones clínicas que evidencien que la respuesta de uno de los fármacos se ha modificado. Se debe distinguir entre *interacción potencial* (la que puede producirse por las características de fármacos que se administran conjuntamente) e *interacción clínicamente relevante,* que es la que ocurre entre dos fármacos utilizados frecuentemente y obliga a modificar la dosificación de alguno de ellos o a otro tipo de intervención médica. Se ha descrito que entre el 3% y el 20% de los pacientes polimedicados sufren interacciones y que el 10% de los ingresos hospitalarios por reacciones adversas a medicamentos se deben a ellas. Existe un perfil de paciente de riesgo para la aparición de interacciones. El riesgo aumenta con el número de medicamentos administrados, con la edad y con la gravedad de la enfermedad. Tienen mayor riesgo las mujeres y los pacientes con insuficiencia renal o hepática. Además, los fármacos que intervienen más frecuentemente en interacciones farmacológicas tienen también características muy definidas: metabolismo por una vía metabólica única, elevado aclaramiento presistémico, baja biodisponibilidad, ventana terapéutica estrecha y reacciones adversas dosis-dependientes.

Las interacciones farmacológicas se pueden clasificar según diferentes criterios. Por el resultado, se habla de sinergia cuando se produce un aumento del efecto y de antagonismo en caso contrario. Por el mecanismo de producción pueden ser farmacocinéticas o farmacodinámicas, y por sus consecuencias las hay de utilidad terapéutica, causa de fracaso terapéutico o responsables de reacciones adversas. Estas últimas son las más interesantes desde el punto de vista de la clínica diaria y han sido responsables en los últimos años de la retirada de algunos medicamentos.

Aunque se pueden realizar estudios específicos para la detección de interacciones, lo más frecuente es que se conozcan mediante la descripción de casos clínicos. Los médicos deben mostrar una actitud expectante y pensar en la posibilidad de que exista una interacción cuando aparece un cambio evolutivo en un paciente polimedicado al que se ha prescrito un nuevo fármaco. Un buen conocimiento de los medicamentos que se prescriben y de los perfiles de riesgo de pacientes y fármacos ayudan al diagnóstico de interacciones.

Las de mayor relevancia en cuanto a la producción de reacciones adversas son las interacciones farmacocinéticas. En los últimos años ha mejorado el conocimiento de procesos implicados en la producción de interacciones, como el papel de la genética en la biotransformación de los fármacos a través del CYP450 y la importancia de los sistemas de transporte tanto en la absorción como en la excreción, con especial mención a la Pgp y a los OATP (fig. 5-5).

Las mejor estudiadas son las relacionadas con el metabolismo a través del CYP450. El fármaco que se ha de metabolizar es el sustrato para la enzima y cuando otro agente actúa como inductor o inhibidor de esta, se produce la interacción. Los inhibidores reducen la actividad enzimática y elevan la concentración del fármaco, lo que facilita la aparición de reacciones adversas. Los inductores aumentan la actividad del sistema enzimático y reducen la concentración del fármaco activo y la eficacia del mismo. Sin embargo, algunos medicamentos utilizan el sistema CYP450 de los enterocitos para convertirse en metabolitos activos responsables del efecto farmacológico; si la interacción se produce en este paso, los inhibidores impedirán la formación de metabolitos activos y disminuirán el efecto farmacológico mientras que los inductores tendrán efecto contrario.

Muchas de las interacciones farmacológicas con relevancia clínica tienen lugar entre fármacos que se metabolizan por la isoforma CYP3A4. La lista de fármacos que pueden ser sustrato o inhibidores es larga. Entre los inductores se encuentran la rifampicina, los glucocorticoides, la carbamazepina y una hierba medicinal, el hipérico o hierba de San Juan. Entre los inhibidores figuran antifúngicos imidazólicos, antibióticos macrólidos (en especial, claritromicina), inhibidores de la proteasa, diltiazem y cimetidina. Uno de los grupos farmacológicos más afectados por este tipo de interacción es el de las estatinas. La administración conjunta, sobre todo de atorvastatina, lovastatina o simvastatina, con inhibidores potentes favorece la aparición de miopatía.

Las interacciones también se pueden producir por competencia entre dos fármacos por los transportadores. Cuando dos sustancias compiten por la Pgp pueden producirse modificaciones en la absorción o la excreción de alguna de ellas o de ambas. Entre los fármacos que la utilizan se encuentran digoxina, ciclosporina, quinidina, verapamilo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

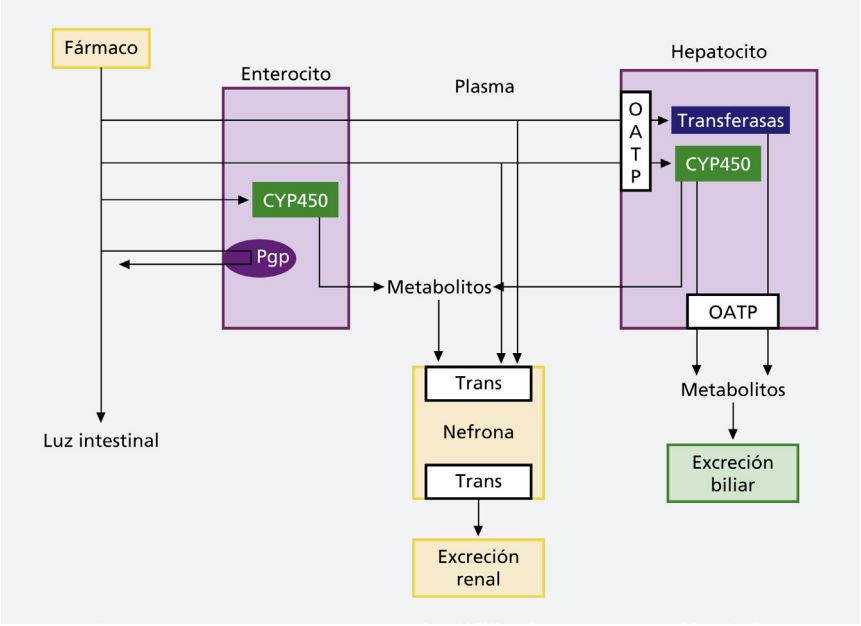


Figura 5-5 Representación esquemática de los lugares donde pueden producirse interacciones farmacológicas de tipo farmacocinético. CYP450: citocromo P450; OATP: polipéptidos transportadores de aniones orgánicos; Pgp: P-glucoproteína; Trans: transportadores (Pgp, OATP u otros).

y algunas estatinas. Si, por ejemplo, se administra una estatina que es sustrato para la Pgp (atorvastatina, lovastatina y simvastatina) junto con otro fármaco que compite con ella por el transportador disminuirá el aclaramiento presistémico de la estatina y aumentarán sus concentraciones plasmáticas y el riesgo de toxicidad.

Los transportadores también juegan un papel importante en la excreción renal y hepática de fármacos. En el riñón participan en el proceso de secreción-reabsorción tubular, mientras que en el hepatocito regulan la entrada de sustancias al mismo y su posterior excreción biliar, generalmente después de ser metabolizadas. El hecho de que varios fármacos utilicen el mismo sistema puede dar lugar a interacciones entre ellos. El OATP1B1 se encuentra en la membrana de los hepatocitos y permite la captación de las estatinas en el hígado. Todas las estatinas son sustrato para este transportador, aunque la fluvastatina lo es en menor medida. La inhibición del transportador disminuye la concentración de la estatina en el hígado y, por tanto, su efecto hipolipemiante; con ello aumenta la concentración plasmática y el riesgo de miopatía. Desde el punto de vista clínico, estas interacciones pueden ser más importantes que las producidas a través del CYP3A4. La ciclosporina, el gemfibrozilo y el ritonavir son inhibidores potentes del OATP1B1. Una situación curiosa es la que se presenta con la rifampicina. Este fármaco es inductor de CYP3A4 y reduce el efecto de otros fármacos que se metabolizan por esta vía, pero además se comporta como inhibidor de OATP1B1. En general actúa como inductor con dosis repetidas, pero puede inhibir el transportador con una sola dosis. La concentración necesaria para inhibir OATP es 10 veces menos que la que se requiere para inducir CYP.

Aunque en la última década se ha caracterizado un buen número de transportadores en humanos y se conoce cómo son utilizados por algunos fármacos, todavía se ignora cuáles son los transportadores empleados por la mayor parte de los mismos. Debe tenerse en cuenta que también existen polimorfismos en los genes que regulan los transportadores. La comprensión de las interacciones con participación de transportadores exige un mejor conocimiento de su fisiología. La ficha técnica de los medicamentos incluye información sobre las interacciones más frecuentes. Existen también bases de datos accesibles de forma gratuita en Internet con información actualizada sobre el tema, como *Medscape* y *Drugs.com.*

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Véase también Diseños básicos de estudios, en el capítulo 2. La farmacología clínica se dedica a la evaluación de los efectos de los medicamentos en los seres humanos. Aunque la terapéutica se dirige al tratamiento de pacientes concretos, la toma de decisiones se basa en la información procedente de estudios sobre grupos de población.

Valoración de la respuesta al tratamiento farmacológico

Si a principios del siglo xx la preocupación era que los medicamentos estuvieran correctamente fabricados, y en los años cincuenta, demostrar su eficacia en enfermedades concretas, a partir de los sesenta y como consecuencia del desastre de la talidomida se hizo patente la necesidad de disponer de procedimientos fiables para investigar la seguridad de los medicamentos antes y después de su comercialización. El triángulo calidad-eficacia-seguridad se ha ampliado para incorporar otro tipo de estudios como los económicos o los de calidad de vida y, sobre todo, se ha modificado el enfoque de la investigación sobre medicamentos, que ha evolucionado desde una perspectiva individual, clínica, hacia una visión poblacional, epidemiológica.

Al valorar los efectos de los medicamentos deben distinguirse tres conceptos que pueden parecer semejantes, aunque aluden a hechos distintos: eficacia, efectividad y eficiencia. Por *eficacia* se entiende la capacidad de un medicamento para producir el efecto deseado en condiciones ideales (ensayo clínico), la *efectividad* es la capacidad de producir ese efecto en condiciones reales de uso clínico y la *eficiencia* considera además los aspectos económicos del tratamiento.

El estudio de los efectos de los fármacos se inicia con el descubrimiento de una molécula con potencial terapéutico; después se evalúan los efectos sobre animales de experimentación y sobre órganos y tejidos aislados. Si la sustancia produce modificaciones biológicas sin toxicidad inaceptable se inicia la investigación en seres humanos mediante la realización de ensayos clínicos. Una vez demostrada la eficacia frente a una enfermedad concreta, se produce la autorización para la comercialización, pero el estudio de los efectos del fármaco debe continuar para valorar la efectividad y la seguridad en condiciones de uso habitual. Los estudios farmacoeconómicos para valorar la eficiencia se realizan también tras la comercialización.

Evaluación de los efectos beneficiosos. Ensayo clínico

El ensayo clínico, método estándar para valorar la eficacia de los medicamentos, fue definido por *sir* Austin Bradford Hill como «un experimento cuidadosa y éticamente diseñado para responder a una pregunta formulada de forma precisa». Esta breve definición incorpora los elementos fundamentales de este tipo de estudio: es experimental, prospectivo y requiere un objetivo concreto y un diseño basado en el método científico. Además, debe respetar los postulados éticos, puesto que se trata de investigación sobre seres humanos.

Los ensayos clínicos están regulados por las autoridades sanitarias que deben autorizar su realización. De acuerdo con el momento en que

Tabla 5-1 Fases del ensayo clínico

FASE	PARTICIPANTES	NÚMERO	OBJETIVOS
I	Voluntarios sanos	25-50	Farmacocinética y seguridad
II	Pacientes seleccionados	50-250	Eficacia, farmacocinética y seguridad
III	Pacientes seleccionados	1500-3000	Eficacia y seguridad comparada
IV	Pacientes seleccionados	> 2000	Eficacia y seguridad en condiciones reales de uso

son realizados y según sus objetivos se clasifican en fases I, II, III y IV (tabla 5-1). Las tres primeras fases se realizan antes de la comercialización del medicamento, y los ensayos en fase IV permiten estudiar la efectividad. Los resultados de las fases III y IV constituyen la fuente de información sobre medicamentos más habitual para los médicos.

El ensayo en fase III consiste en la comparación de los efectos de dos o más tratamientos en grupos homogéneos de individuos a los que se asigna de forma aleatoria el tratamiento en estudio y el de comparación o control, que puede ser un placebo. Para evitar sesgos, el tratamiento debe ser enmascarado, de forma que ni el investigador ni el paciente sabrán cuál recibe este; es lo que se conoce como *ensayo doble ciego.* La realización de ensayos clínicos supone el diseño previo de un protocolo en el que se prevé el número de individuos que participan, sus características, el modo de valorar los resultados y la conducta que ha de seguirse en caso de aparición de acontecimientos adversos. En ocasiones se realizan ensayos sin enmascarar el tratamiento, pero no se puede renunciar a la asignación al azar, que es la característica que hace que el estudio sea experimental. El grupo control es imprescindible para poder decidir si los efectos se deben al tratamiento o a la evolución natural de la enfermedad. Los ensayos en esta fase pueden realizarse en grupos paralelos o cruzados; en este último caso, todos los pacientes reciben los diferentes tratamientos de forma sucesiva.

Los ensayos en fase IV tienen un diseño semejante a los de fase III, pero se realizan después de la comercialización, suelen incluir un número elevado de pacientes y tienen una mayor duración, con el objetivo de valorar la efectividad y la seguridad.

Evaluación de los efectos adversos. Farmacovigilancia

La administración de cualquier medicamento puede producir, junto con los efectos beneficiosos deseados, otros indeseados y perjudiciales para el paciente. La reacción adversa a medicamentos fue definida por la OMS (Organización Mundial de la Salud) como «cualquier efecto no deseado y nocivo para el paciente que se produce con las dosis habitualmente utilizadas para el tratamiento, el diagnóstico o la prevención de una enfermedad o la modificación de una función fisiológica». Son las consecuencias negativas del uso correcto de medicamentos y no deben confundirse con los efectos del uso incorrecto ni con las intoxicaciones.

Cuando se comercializa un nuevo medicamento, este se administra a muchas personas de características variadas y, en general, diferentes de las que tenían los pacientes que participaron en los ensayos clínicos antes de la comercialización. Ello propicia la aparición de reacciones adversas hasta entonces no descritas y justifica la necesidad de los estudios después de la comercialización. La farmacovigilancia se ocupa de la realización de estos estudios y se incluye dentro de una disciplina más amplia, llamada *farmacoepidemiología.* En España la farmacovigilancia está regulada por el Real Decreto 577/2013 (BOE 27/7/2013).

Métodos de estudio de las reacciones adversas

Ensayo clínico

El ensayo clínico, en fases I, II y III, no es un buen método para detectar reacciones adversas. Aunque valora la aparición de estas, presenta limitaciones: el número de sujetos es reducido; participan fundamentalmente varones y, si se incluyen mujeres, no pueden estar embarazadas; se excluyen las edades extremas de la vida y a pacientes con enfermedades concomitantes distintas de la tratada o polimedicados, y suelen tener una duración limitada, en general de pocas semanas. En los ensayos clínicos realizados antes de la comercialización es muy difícil detectar reacciones adversas poco frecuentes (afectan a menos de 1 por cada 1000 pacientes tratados), las que aparecen tras un tratamiento prolongado o sólo en determinados subgrupos de población y las que tienen un largo período de latencia.

El objetivo principal de los ensayos es la valoración de la eficacia de un medicamento y no de su seguridad. A pesar de ello, los ensayos clínicos precomercialización son la única fuente de información sobre reacciones adversas en el momento de lanzar un nuevo medicamento. La evaluación de la seguridad después de la comercialización se realiza mediante estudios observacionales (cuadro 5-1).

Casos y series de casos

Si un profesional sanitario sospecha que un medicamento ha producido una reacción adversa, puede decidir la comunicación del caso o de una serie de casos mediante su publicación en una revista científica. Esto es especialmente importante ante la sospecha de reacciones previamente no descritas. La publicación de casos aislados es útil para generar hipótesis de relación causal entre medicamento y posible efecto adverso. Establecer esta relación es difícil cuando se trata de casos aislados a menos que, como ocurrió con la talidomida, la frecuencia del cuadro clínico sea muy baja y este constituya una auténtica rareza. La principal ventaja del método indicado es la posibilidad de alerta rápida. Entre sus inconvenientes destacan el sesgo inherente al diagnóstico clínico y la producción de falsas alarmas.

Notificación espontánea

Es el sistema de evaluación de reacciones adversas más utilizado. Nació en Gran Bretaña en 1964 y promueve el empleo de un formulario que, por su color, se conoce como *tarjeta amarilla.* En 1968 se convirtió en un programa internacional coordinado por la OMS, en el que toman parte más de 130 países. España participa desde 1984 con una estructura de centros autonómicos dependientes del Ministerio de Sanidad que son la base del Sistema Español de Farmacovigilancia. Las autoridades sanitarias de cada país tutelan la recogida de notificaciones que, una vez procesadas, se integran en una base de datos gestionada por la OMS que contiene más de 11 millones de notificaciones (http://www.who-umc.org). A lo largo de sus más de 50 años de funcionamiento, el programa ha detectado numerosos casos de reacciones adversas previamente desconocidas.

El profesional sanitario que sospecha una reacción adversa puede notificarla mediante la tarjeta amarilla, que contiene la información

Cuadro 5-1 Métodos para el estudio de los efectos de los fármacos en humanos

ESTUDIOS EXPERIMENTALES
Ensayo clínico controlado con asignación aleatoria del tratamiento

ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Descriptivos
Casos y series de casos
Notificación espontánea
Análisis de series temporales

Analíticos
Cohortes
Casos y controles
Monitorización intensiva de pacientes hospitalizados

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mínima necesaria para aplicar criterios de imputabilidad. Posteriormente, tras el análisis conjunto de notificaciones coincidentes, se podrá concluir hasta qué punto el medicamento es responsable de las manifestaciones clínicas, e incluso diseñar estudios específicos.
Los estudios de notificación espontánea son muy útiles para detectar reacciones previamente no conocidas o inesperadas, pero sólo se notifica un pequeño porcentaje de las reacciones que se producen. La notificación permite también elaborar el perfil de reacciones adversas de un fármaco. Es el método de farmacovigilancia menos costoso y más eficaz, ya que está abierto a todos los medicamentos comercializados y al alcance de todos los profesionales sanitarios, lo que permite la rápida generación de alertas sobre seguridad.

Estudio de cohortes

Los estudios de cohortes se basan en la identificación de un grupo de personas (cohorte) tratadas con un medicamento que es supervisado durante un período de tiempo prolongado. Los resultados se obtienen mediante comparación de las tasas de incidencia de las distintas enfermedades con las obtenidas en un grupo no tratado o que recibe otro tratamiento. Suelen ser prospectivos, pero se pueden realizar de forma retrospectiva. El diseño tiene similitud con el ensayo clínico, pero con una diferencia relevante: mientras en los ensayos la asignación del tratamiento es aleatoria, en el de cohortes no. Los resultados se suelen expresar con valores de riesgo absoluto y relativo. Un estudio de este tipo, realizado con las primeras mujeres usuarias de anticonceptivos orales, permitió establecer su perfil de seguridad y modificar su composición.
Como caso especial de los estudios de cohortes cabe citar los de monitorización intensiva realizados en pacientes hospitalizados. En ellos se recogen de forma sistemática los datos clínicos y farmacológicos de pacientes hospitalizados a partir de las historias clínicas y de entrevistas con cuestionarios diseñados específicamente. El programa más conocido es el *Boston Collaborative Drug Surveillance Program* (BCDSP) (http://bcdsp.net), fundado en 1966. Desde entonces ha publicado más de 400 estudios farmacoepidemiológicos.

Estudios de casos y controles

En estos estudios se compara la exposición a medicamentos de pacientes con la enfermedad objeto de estudio (casos) y pacientes que no la padecen (controles). Se aplican al estudio de los factores de riesgo asociados a enfermedades poco frecuentes y la información se obtiene mediante entrevistas estructuradas, realizadas a casos y controles para investigar la exposición a medicamentos antes de la aparición de la enfermedad. Los resultados se expresan mediante el valor de *odds ratio (OR),* una forma especial de cálculo del riesgo relativo. Un estudio de este tipo sirvió para confirmar la relación entre focomelia y talidomida.

Estudios farmacoeconómicos

Los nuevos medicamentos suelen ser al menos tan eficaces como los existentes, pero generalmente más caros. Si sustituyen completamente al tratamiento habitual incrementan el gasto sanitario, por lo cual todo nuevo medicamento debería valorarse desde el punto de vista farmacoeconómico para establecer su eficiencia. La realización de estos estudios antes de la comercialización es muy difícil, ya que se desconoce su efectividad. Lo deseable es hacerlos cuando el medicamento ha sido utilizado en un grupo amplio de pacientes.
Estos estudios evalúan la relación entre el coste del medicamento y los resultados sobre la salud que se obtienen con su uso. Consideran el coste directo, que es el valor monetario del medicamento, y el indirecto, que incluye el valor de la productividad perdida como consecuencia de la morbilidad y la mortalidad ligada a la enfermedad que se trata y el valor de las exploraciones necesarias para evaluar la respuesta farmacológica. Deberían considerarse también los costes intangibles, aunque son de valoración monetaria difícil.
Existen diferentes tipos de estudios farmacoeconómicos. El más útil es el de coste-efectividad, que permite comparaciones entre opciones diferentes con un mismo indicador de efectividad. El coste se evalúa en unidades monetarias y la efectividad, en unidades naturales como el número de muertes evitadas, de días libres de enfermedad o de hospitalizaciones evitadas. Los estudios de coste-utilidad también evalúan el coste en unidades monetarias, pero los efectos sobre la salud (utilidad) lo hacen en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC o QALY, en inglés). Los estudios de coste-beneficio dan valor económico al medicamento y a las consecuencias sobre la salud, ofrecen la ventaja de que comparan magnitudes iguales y tienen el inconveniente de tener que atribuir valor económico a los problemas de salud. Por último, el estudio más sencillo es el llamado *de minimización de costes,* que evalúa el coste de los diferentes medicamentos, suponiendo que los efectos sobre la salud son semejantes para todas las opciones.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: http://www.aemps.gob.es (Acceso el 28 de junio de 2015.)

Fichas técnicas de los medicamentos. Disponible en: http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker y http://www.drugs.com/drug_interactions.php (Acceso el 28 de junio de 2015.)

König J. Uptake transporters of the human OATP family molecular characteristics, substrates, their role in drug-drug interactions, and functional consequences of polymorphisms. Handb Exp Pharmacol 2011;201:1-28.

Sahu RK, Yadav R, Prasad P, Roy A, Chandrakar S. Adverse drug reactions monitoring: prospects and impending challenges for pharmacovigilance. Springerplus 2014;3:695.

Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. N Engl J Med 2011;364:1144-53.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ÉTICA MÉDICA

Capítulo 6

D. Gracia Guillén

RAÍZ BIOLÓGICA DE LA ÉTICA

La vida moral pende de la propia condición biológica del ser humano. Toda realidad biológica busca por necesidad su propia subsistencia. Para ello necesita vivir adaptada al medio. En la evolución animal, esto se consigue mediante el proceso que Darwin denominó *selección natural*. Esta selección la realiza el medio, al penalizar a todos los seres con rasgos poco propicios para la supervivencia en él y seleccionar, por tanto, a los más aptos. Tal es el principio de *supervivencia de los más aptos,* que favorece los rasgos fenotípicos más adecuados y los genes que les sirven de base.

La especie humana es una más dentro del frondoso árbol de la evolución biológica. No obstante, parece extremadamente deficitaria en rasgos fenotípicos sobresalientes, lo que hace pensar que debiera haber sido penalizada por el medio muy pronto hasta incluso desaparecer. El ser humano no corre mucho ni tiene gran vista, ni tampoco una enorme potencia muscular. Además, nace sorprendentemente inmaduro. El único rasgo fenotípico sobresaliente en él es la inteligencia. Aun suponiendo que pueda hablarse de inteligencia animal, no hay duda de que la inteligencia humana es cualitativamente distinta. Hasta tal punto que inaugura un nuevo modo de *adaptación*. Si antes hablábamos de *adaptación al medio,* dado que era el medio el que seleccionaba

a los mejor adaptados, con la aparición de la inteligencia humana ese proceso cambia para transformarse en *adaptación del medio*. En efecto, la inteligencia permite al ser humano alterar el medio y hacerlo apto para sus fines. Ese proceso de *humanización* del medio natural se conoce con el nombre de *cultura*.

HECHOS Y VALORES

La mencionada transformación del medio consiste siempre en lo mismo, en *añadir valor* a las cosas. El ser humano sólo puede interactuar con las cosas valorándolas, y su transformación tiene por objeto añadirles valor, hacerlas más valiosas. El mundo de la cultura es el mundo de los valores. En la naturaleza se observa lo que se han dado en denominar *hechos;* en la cultura hay *valores.* Los valores son distintos de los hechos, pero inseparables de ellos. Cabe decir que los hechos sirven de asiento a los valores. Un hecho es un lienzo pintado por Goya, y un valor la sensación estética que nos produce. Los valores son muchos, y tienen su propia lógica. Los hechos se perciben y los valores se estiman. La estimación es una capacidad mental, como la percepción, la memoria, la imaginación o el pensamiento. Todo ser humano estima y no puede no estimar.

Es frecuente que los profesionales de la medicina sean personas muy expertas en la identificación de los hechos clínicos, pero muy ignorantes en el manejo de los valores implicados en la relación clínica. A veces nos resulta difícil saber si algo es o no un valor. Además, tendemos a pensar que los valores, a diferencia de los hechos, son puramente subjetivos y que sobre ellos no cabe diálogo racional, motivo por el cual no queda sino respetar los de cada cual, por más que nos parezcan erróneos. De hecho, las dos actitudes más frecuentes a propósito de los valores a lo largo de la historia han sido la *impositiva* y la *neutral.* Ambas coinciden en un mismo supuesto: sobre los valores no cabe debate racional posible. Pues bien, la bioética parte de la tesis contraria: piensa que sobre los valores puede y debe discutirse, que cabe deliberar sobre ellos, a fin de que las decisiones sean lo más razonables y prudentes posible. Frente a la imposición y a la inhibición, entra en juego la deliberación.

Los valores no se dan nunca puros en las cosas. La justicia, por ejemplo, no encuentra una plasmación completa en este mundo, ni tampoco la belleza. Ello significa que las cosas son más o menos valiosas, pero no se identifican con los valores. ¿Qué son, pues, estos valores? ¿En qué nos basamos para decir, por ejemplo, que una situación es injusta? ¿Por qué consideramos que la justicia es un valor, que la belleza es otro, y la amistad, y la salud, y la vida?

La manera más sencilla de definir lo que es un valor consiste en realizar un pequeño ejercicio mental para ver si debería o no estar presente en una sociedad de seres humanos bien ordenada. Como las nuestras están mal ordenadas, no existe la justicia, al menos de modo total. Pero parece claro que en una sociedad bien ordenada la justicia debería estar presente, así como la paz, la belleza, la amistad o la salud. Si cualquiera de esas cosas desapareciera de tal sociedad, esta no sería ya la mejor y creeríamos haber perdido algo importante, es decir, algo valioso. Por tanto, esos son valores.

Si todos coincidimos en que en una sociedad bien ordenada deben reinar la paz, la justicia, la belleza, etc., entonces los valores no son tan subjetivos como tradicionalmente se ha pensado. De hecho, compartimos los fundamentales. Hay otros en los que, ciertamente, no todo el mundo estaría de acuerdo. Los primeros pueden elevarse a la categoría de valores exigibles a todos por igual, pero no es posible convertir los otros en normas universales.

DEBERES Y ÉTICA

Por tanto, existen dos mundos, el de los hechos y el de los valores. Ambos van siempre unidos, de tal forma que no es posible separarlos de modo completo. Los hechos ofrecen a los valores un soporte natural. Ahora bien, dado que los valores nunca se hallan plenamente realizados en las cosas, *son ya* en alguna medida, pero *aún no son* lo que *deben ser.* Y es que el objetivo de la ética, el deber, consiste siempre en realizar valores, en hacer que en este mundo se realicen todos ellos lo más posible, la justicia, la paz, la belleza, la salud, la vida.

La ética clínica se ocupa de los deberes del profesional sanitario, pero para ello tiene que partir de los hechos y continuar con el análisis de los valores. Existen tres pasos rigurosamente necesarios en el estudio de cualquier problema ético: la determinación de los hechos, el análisis de los valores implicados y la deliberación sobre los deberes. Este es el orden que debe seguirse en la práctica durante la deliberación de cualquier conflicto ético.

El objetivo de la ética es eminentemente práctico: tomar decisiones correctas. Las decisiones son siempre *concretas,* por lo que han de tener en cuenta no sólo los hechos y los valores involucrados, sino también las circunstancias del caso y las consecuencias previsibles. Esto significa que las normas genéricas no coinciden necesariamente con los deberes concretos. Siempre es posible que el análisis de las circunstancias y la previsión de las consecuencias obliguen a la persona a no seguir la regla general. Un ejemplo se da en el caso de la mentira llamada piadosa, tan bien conocida por los médicos. Todos estaríamos de acuerdo en defender la verdad como valor positivo y en afirmar que *debería* decirse siempre la verdad; pero también somos conscientes de que, en ciertas situaciones, no es posible realizar ese valor, porque puede entrar en conflicto grave con otros; por tanto, no siempre *debe* decirse la verdad, a pesar de que se *debería.*

PRUDENCIA

El hecho de que las decisiones morales sean concretas plantea otro problema. Nunca es posible analizar completamente una situación determinada, ni tener en cuenta todos los factores que pueden resultar relevantes en la decisión. Cuando un conductor de automóvil piensa en adelantar a un camión, ha de tener en cuenta los factores que pueden influir en el éxito o fracaso de su decisión: la prisa que lleva, la velocidad del camión, su longitud, la distancia del que viene de frente, etc. Aun así, nunca tendrá en cuenta todos los factores relevantes. Por ejemplo, no sabrá si el otro conductor va a sufrir un infarto o una pérdida de conocimiento, si se va a dormir, si va a estallar alguna rueda, o tantas cosas más. Esto significa que las decisiones, por definición, no son nunca *ciertas,* sino sólo *probables.*

Las decisiones morales, como las propias decisiones clínicas, que comparten esta misma lógica, están siempre amenazadas por la incertidumbre. De ahí que no sea posible decir que son *verdaderas,* sino sólo *prudentes.* La obligación moral no consiste en no equivocarse, sino en actuar prudentemente. La virtud moral por antonomasia es la *prudencia.* Se puede adelantar un camión imprudentemente y no tener un accidente, y a la inversa, sufrirlo a pesar de haber actuado con prudencia.

DELIBERACIÓN

El procedimiento para la toma de decisiones prudentes se llama *deliberación.* Todos deliberamos, al menos con nosotros mismos, antes de decidir. La deliberación es un procedimiento complejo que exige conocimientos específicos, habilidades precisas y ciertas actitudes. En la mayoría de las ocasiones, la deliberación obliga al intercambio de opiniones entre personas. No podrá hacerlo quien se crea desde el principio en posesión de la verdad, de la solución acertada, o quien piense que los demás no pueden tener razón más que cuando coincidan con él. La deliberación exige humildad intelectual, además de capacidad de escucha y disposición para asumir que los otros pueden ayudarnos a ser más tanto más prudentes cuanto más difieran sus opiniones de las nuestras. Por otra parte, como ejercicio intelectual, la deliberación exige que todos los participantes aporten razones de sus valores, por más que estos no sean, como ya hemos dicho, completamente racionales. Todo ello exige un entrenamiento específico que debería llevarse a cabo durante los años de formación.

La prudencia no exige actuar sólo cuando se tiene certeza sobre algo; muy al contrario, lo prudente es tomar decisiones con incertidumbre. Esto se debe a que un elemento fundamental en la prudencia es la gestión del tiempo. Si un médico de urgencias decidiera no tratar a sus pacientes hasta no disponer de todos los datos de laboratorio y las pruebas complementarias a fin de no equivocarse, no hay duda de que muchos de ellos morirían, y aunque esto último no sucediera, todos pensaríamos que actúa de modo imprudente. No es el más prudente quien, para no asumir riesgos, decide no adelantar al camión e ir tras él hasta llegar al destino. Ahora bien, por más que las decisiones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

prudentes sean por definición inciertas, en ellas ha de reducirse la incertidumbre en la mayor medida posible y en un período de tiempo razonable, al objeto de disminuir el riesgo de error, lo cual sólo puede conseguirse si se aplican procedimientos que organicen el proceso de toma de decisiones y fijen los pasos que deben darse para evitar omisiones graves. Esta es la razón por la que en la ética, al igual que en la clínica, es necesario seguir algunas pautas en el análisis de los casos. De igual modo que la entrevista clínica está estructurada en fases que todo profesional ha de seguir, el análisis de los problemas éticos exige atenerse a unas pautas. De igual modo que en medicina nos enseñan a desconfiar del *ojo clínico,* es decir, de las decisiones que se toman con precipitación y sin haber seguido los pasos de la entrevista clínica, también en ética es preciso recelar del *olfato moral,* propio de quienes basan sus decisiones más en la intuición personal que en el resultado del procedimiento.

MÉTODO DE LA BIOÉTICA CLÍNICA

En el cuadro 6-1 se señalan los pasos de que debe constar el análisis de un problema moral. Es obvio que no resulta necesario recorrerlos uno por uno antes de tomar cualquier decisión, pero sí es conveniente en problemas graves o ante decisiones conflictivas. En los casos más graves es aconsejable, además, que varias personas participen en el análisis. Las diferentes formaciones y experiencias de estas personas enriquecerán el proceso de deliberación, lo que a su vez permitirá que la decisión sea más prudente. Esa es la función de los Comités de Ética Asistencial.
Antes se ha dicho que los valores están sustentados en los hechos y los deberes en los valores, ya que consisten en la realización de estos. De ahí que sea necesario partir de los hechos, después analizar los valores y, finalmente, determinar los deberes. Es conveniente respetar siempre estas tres fases, porque cualquier error en el orden de los hechos clínicos implicará un juicio de hecho (diagnóstico, pronóstico o terapéutico) incorrecto, que se arrastrará durante todo el ulterior análisis de los valores. De igual modo, una identificación defectuosa de los valores sesgará y repercutirá negativamente en la determinación de los deberes.

HISTORIA CLÍNICA

El punto de partida es, naturalmente, un caso concreto, que en la práctica clínica asistencial será generalmente un caso clínico y, por tanto, una historia clínica. De ahí la importancia de una buena historia clínica, resultado de una mejor entrevista clínica. Es conveniente utilizar un modelo de historia clínica suficientemente amplio que dé cabida a los problemas morales. Uno muy recomendable es la *historia clínica por problemas* de Weed, que permite identificar los distintos problemas clínicos de un paciente y, a la vez, incluir la llamada *historia de valores,* fundamental para la ulterior deliberación sobre los deberes. La experiencia demuestra que no es posible abordar el análisis de los problemas éticos de una historia clínica si antes no se han estudiado bien los biológicos. Así, por ejemplo, no tiene sentido plantearse si a un sujeto se le pueden extraer órganos impares para trasplante si antes no hay certeza de que se halla en muerte encefálica, ni discutir los problemas éticos del estado vegetativo permanente si no se ha procedido antes a un cuidadoso diagnóstico del caso. Tampoco puede obtenerse un análisis ético correcto sin explorar adecuadamente los valores del paciente.

Cuadro 6-1 Procedimiento de toma de decisiones en la ética clínica

Primera parte: deliberación sobre los *hechos*
1. Presentación del caso clínico
2. Análisis de los aspectos clínicos del caso (diagnóstico, pronóstico, tratamiento)

Segunda parte: deliberación sobre los *valores*
3. Identificación de los problemas éticos que plantea
4. Elección del problema ético sobre el que se ha de deliberar
5. Identificación de los valores en conflicto en ese problema

Tercera parte: deliberación sobre los *deberes*
6. Identificación de los cursos extremos de acción
7. Búsqueda de los cursos intermedios
8. Elección del curso o de los cursos óptimos de acción

Cuarta parte: pruebas de consistencia de los *cursos óptimos*
9. Prueba de la legalidad: «¿Es legal el curso que has elegido?»
10. Prueba de la publicidad: «¿Estarías dispuesto a defender públicamente el curso que has elegido?»
11. Prueba del tiempo: «¿Tomarías la misma decisión si pudieras retrasarla unas horas o unos días?»

Decisión final

DELIBERACIÓN SOBRE HECHOS Y VALORES

Los dos primeros pasos del procedimiento, ambos relativos a los *hechos,* son idénticos a los de cualquier sesión clínica. Se plantea un caso clínico (primer paso) y se discuten sus problemas diagnósticos, pronósticos y terapéuticos. En el punto tercero comienza lo específico del análisis ético, precisamente porque es ahí donde abandonamos el nivel de los hechos y pasamos al de los *valores.* El objetivo del tercer punto es identificar todos los problemas morales que existan en el caso o que seamos capaces de ver. El término *problema moral* se utiliza aquí en el sentido más amplio posible, entendido como lo que para alguien es problema moral o que alguien considera como tal. Basta con que sea problema para él para que merezca consideración, al menos que sea un problema moral para él, y sólo por ello ya sería digno de atención.
En el paso siguiente, el cuarto, se elige el problema moral que será objeto de análisis. Este ha de ser siempre el de la persona que haya presentado el caso. Es preciso deliberar sobre el problema que ella considere fundamental. Cabría pensar entonces que la identificación de los otros problemas ha sido superflua. Pero la experiencia demuestra lo contrario. Esa identificación sirve cuando menos para que el análisis se centre en un problema sin mezclarse con los demás, salvo en aquello en que se encuentren relacionados. Cuando no se procede así, es frecuente que en el debate cada uno hable de un problema distinto, lo cual hace difícil, si no imposible, llegar a una solución.

CONFLICTOS DE VALOR

Los problemas son siempre concretos y deben expresarse en lenguaje concreto. Existe un problema cuando alguien se niega a una operación quirúrgica o cuando rehúsa alimentarse. En el paso siguiente, el quinto, intentamos identificar los valores en conflicto, es decir, pasamos del lenguaje concreto de los problemas al más abstracto de los valores. Un problema moral se debe siempre a un conflicto de valores. Los valores exigen su realización, y eso es lo que llamamos deberes. Los valores entran en conflicto entre sí, de modo que si optamos por realizar uno será a costa de lesionar otro u otros. En este paso nos limitamos a identificar los valores presentes en el caso y que dan lugar al conflicto. En el ejemplo anterior se habría producido de un conflicto entre un primer valor, el respeto de la decisión de un paciente, y un segundo, la protección de la vida y la salud.

CURSOS DE ACCIÓN

La identificación de los valores en conflicto pone fin a la segunda parte del análisis, la dedicada a los valores. Ahora tenemos que ver qué salidas tiene ese conflicto. Ello nos exige identificar los *cursos de acción* del caso para iniciar la tercera parte del procedimiento, la relativa a los *deberes.* Si una situación no tiene salida, o tiene sólo una, no hay ninguna decisión que tomar. La cuestión surge cuando hay más de un curso de acción posible. La experiencia demuestra que en los conflictos de valores suele haber varios cursos de acción. De ellos, los que la mente ve con mayor facilidad son los cursos extremos. Por eso son los que deben identificarse en primer lugar. En general, los cursos extremos coinciden con la opción por uno de los valores hallados en el paso anterior, con la negación del otro o su lesión completa. Eso hace que, por lo general, no sean prudentes, ya que en ellos se pierde por completo un valor. Como estableció Aristóteles, los cursos más prudentes suelen ser intermedios, lo cual ha pasado a la sabiduría popular en el dicho que afirma que *la virtud está en el medio.*
Una vez identificados los cursos extremos, es necesario buscar todos los posibles cursos intermedios. No es tarea fácil, porque los cursos

intermedios son menos intuitivos que los extremos, y en ello debe ocuparse todo el tiempo que sea necesario. Por pereza mental se tiende a no identificar los cursos intermedios y a convertir la decisión en dicotómica entre los dos cursos extremos. Siempre conviene evitar este peligro. Los conflictos no suelen ser *dilemáticos* (un conflicto con sólo dos salidas, que además son opuestas entre sí) sino *problemáticos* (un conflicto con varias salidas que es preciso analizar).

CURSO ÓPTIMO

Una vez identificados los cursos intermedios, hay que deliberar sobre cuál es el curso moralmente óptimo. Conviene tener en cuenta que la ética no trata de lo bueno, sino de lo óptimo. Toda decisión que no busque el óptimo será inadecuada. No es correcta la decisión de un médico que no administra a su paciente el tratamiento que considera óptimo, ni la de un juez que no dicta la sentencia óptima. Pues bien, en ética sucede lo mismo: cualquier decisión distinta de la óptima es moralmente incorrecta. Lo cual no quiere decir que todo el mundo haya de considerar óptima una misma respuesta o un curso de acción idéntico. Es posible que dos personas distintas identifiquen como óptimos cursos de acción diferentes. El procedimiento de toma de decisiones no tiene por objeto lograr la unanimidad o el consenso, sino asegurar que todas las decisiones, aunque no coincidan entre sí, sean prudentes.

PRUEBAS DE CONSISTENCIA

Una vez elegido el curso óptimo, debe someterse a unas pruebas de consistencia, antes de elevarse a definitivo. La primera es la prueba de la legalidad. Lo que hemos descrito es un procedimiento para el análisis ético de los problemas, no para su enjuiciamiento legal. Por eso la ley aparece sólo al final. Pero suele ser imprudente tomar decisiones ilegales o antijurídicas. Lo mismo sucede con el segundo test, la prueba de la publicidad: ¿se estaría dispuesto a defender la decisión elegida públicamente? Todos estamos dispuestos a adoptar ciertas decisiones con la condición de que no se entere nadie más. Tales decisiones suelen ser imprudentes. Finalmente, la última prueba es la de la temporalidad. Si pensamos que la decisión sería distinta en caso de que pudiéramos retrasarla unas horas o unos días, entonces debe revisarse, ya que probablemente esté motivada por el miedo, la rabia, la ira, etc. Si, por el contrario, el curso elegido como óptimo supera las tres pruebas, puede elevarse a la categoría de definitivo.

Conviene que cada problema moral se someta al mismo proceso analítico. De igual modo que los problemas biológicos se manejan siempre con la misma pauta, la propia de la historia clínica, para el estudio de los problemas morales debe seguirse también un procedimiento siempre idéntico que, en esencia, es el descrito anteriormente.

LA RELACIÓN CLÍNICA

El procedimiento descrito es el que debe seguir todo profesional sanitario en su práctica clínica. Esta tiene por objeto tomar decisiones (diagnósticas, pronósticas y terapéuticas) que merezcan el calificativo de prudentes, y el procedimiento para ello es la deliberación. Frente al viejo paternalismo y a la tesis frecuente de que las decisiones clínicas se toman sólo con datos objetivos o hechos, el profesional tiene que incluir en sus decisiones también valores y deberes, lo que le exige deliberar sobre cada uno de esos elementos.

Como al clínico se le entrena durante sus años de formación en la deliberación sobre los hechos, aquí conviene insistir en la deliberación sobre valores y sobre deberes. No es fácil, porque la dificultan ciertos sesgos psicológicos de tipo inconsciente. El principal sesgo en el orden de los valores está en que la valoraciones directas o inmediatas suelen ser más emocionales que racionales y resultan, por lo general, poco prudentes. Esto tiene enorme importancia en medicina. Es bien conocido el sesgo que consiste en que las personas sanas valoran la situación de las enfermas, o de las ancianas, o de los discapacitados, muy negativamente, desde luego mucho más negativamente de lo que esas personas se valoran a sí mismas. Es el origen de lo que hoy en día se conoce con el nombre de *disability paradox,* habida cuenta de que las personas sanas cambian su propia valoración de las enfermas cuando ellas llegan a esa situación. El único modo de evitar esto, o de reducirlo, es madurar y deliberar sobre los valores en juego en cada situación, algo que el profesional sanitario tiene que hacer con sus pacientes en el proceso de la relación clínica.

La deliberación sobre los deberes y, por tanto, sobre los cursos de acción también exige superar sesgos inconscientes, el principal de los cuales es la tendencia del ser humano a reducir todos los cursos de acción a los dos extremos, de forma que niega inconscientemente la existencia de cursos intermedios y, en consecuencia, reduce los problemas a dilemas. El profesional debe deliberar con el paciente hasta que el curso elegido como óptimo resulte razonable y prudente.

PLANIFICACIÓN ANTICIPADA DE LA ASISTENCIA MÉDICA

El resultado de todo lo anterior es la planificación anticipada de la atención, el nuevo estilo de relación clínica. Se trata de que el profesional o los profesionales planifiquen con el paciente la atención sanitaria previendo las situaciones futuras y tomando decisiones sobre cómo proceder ante sucesos que puedan acaecer. Así pues, se trata de ver la atención sanitaria como un continuo no ocasional, esporádico o fortuito sino planificado. Por atención sanitaria se entiende hoy el cuidado integral y continuado de la salud de una persona. La planificación anticipada es una exigencia inherente al propio desarrollo de la medicina y de la asistencia sanitaria.

La planificación anticipada de la atención médica no consiste en el mero cumplimiento de unos requisitos o en la cumplimentación de unos documentos. En las últimas décadas han ido apareciendo diversos documentos de estructura y valor jurídico, como son los formularios de consentimiento informado, las instrucciones previas, el nombramiento de representantes, etc. Esto ha hecho pensar que la planificación anticipada es el nombre que se ha dado al conjunto de esos documentos que recogen de la voluntad de las personas, con el fin de tener esta en cuenta en la toma de decisiones. Pero la planificación anticipada de la atención no consiste en cumplimentar un conjunto de documentos con valor legal, sino en cambiar el estilo de la relación clínica. Logrado ese cambio, tales documentos darán todo su fruto; sin él, resultarán de muy escasa utilidad.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El consentimiento informado constituye el primer requisito y la base imprescindible de la planificación anticipada de la atención. De hecho, ha sido el primer paso en este proceso. Por ello tiene sentido que, al menos desde el punto de vista ético, se incluya dentro de ese concepto más general. El consentimiento informado no debe entenderse como un simple requisito legal que obliga a cubrir unos mínimos y a cumplimentar unos formularios, sino como el punto central de la nueva ética de la relación clínica, aquella que ha abandonado el paternalismo y busca deliberar con el paciente a fin de que este tome decisiones autónomas y maduras. En tal sentido, el consentimiento informado es el proceso deliberativo entre los profesionales clínicos y los pacientes para que estos, si son capaces y se hallan debidamente informados, puedan decidir de forma libre, voluntaria y prudente sobre las actuaciones referidas a sus cuerpos o su salud.

La expresión *consentimiento informado* indica que una decisión no puede considerarse jurídicamente correcta si no se ha proporcionado la información necesaria a la persona capaz de tomar la decisión o si se le ha coaccionado. Todas las legislaciones exigen que, además, quede constancia escrita, a través de la cumplimentación de unos documentos específicos. La legislación española contempla el consentimiento informado como un requisito indispensable para el libre ejercicio del derecho a la integridad física y moral protegido por el artículo 15 de la Constitución Española, de tal modo que *«el consentimiento del paciente a cualquier intervención sobre su persona es algo inherente, entre otros, a su derecho fundamental a la integridad física»* (Sentencia 37/2011, de 28 de marzo de 2011, del Tribunal Constitucional).

Durante los años ochenta se comprobó que esos requisitos establecidos por el Derecho son condición necesaria de toda decisión autónoma, pero no una condición suficiente; dicho de otro modo, una decisión que cumple todos esos requisitos podría ser considerada autónoma

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

desde el punto de vista legal, pero no necesariamente desde la perspectiva ética. Ello se debe a varios factores. Uno, que se puso en evidencia desde la psiquiatría, es que además de la coacción externa hay que tener en cuenta la coacción interna, que puede privar de autonomía tanto o más que la externa. Eso hizo que empezara a hablarse de *consentimiento válido,* y que se afirmara que no todo consentimiento informado puede calificarse sin más de válido, al menos desde el punto de vista moral.

No se trata sólo de que las personas podemos sufrir alteraciones psicopatológicas, sino también de que ante cualquier amenaza grave el psiquismo humano dispara los llamados mecanismos de defensa del yo, que impiden tomar decisiones verdaderamente autónomas, razonables o prudentes. De ahí la necesidad de acompañar al paciente en las fases de negación, ira o depresión que le han producido la mala noticia de la enfermedad, hasta conseguir que alcance la llamada fase de aceptación, que es sin duda la más madura desde el punto de vista psicológico. Toda mala noticia consiste en la comunicación de una pérdida, y la pérdida genera siempre un proceso de duelo. Sólo a su término, cuando la persona haya sido capaz de aceptar la pérdida y de restablecer su equilibrio psíquico, la decisión podrá considerarse válida.

EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD

Con relativa frecuencia, los profesionales sospechan que los pacientes no están capacitados para decidir sobre cuestiones tan graves como las que se ventilan en la relación clínica. Por eso conviene utilizar alguna escala de evaluación de su competencia (cuadro 6-2). Los médicos han tenido tradicionalmente por incapaces a quienes se oponían a lo que la ciencia médica consideraba indicado. Eso hoy no es correcto. La evaluación de la capacidad debe llevarse a cabo siguiendo el *criterio funcional,* que busca proporcionalidad entre la decisión que se toma y la capacidad que se tiene. Se trata de responder a la pregunta «¿Capaz para qué?».

Nadie es completamente incapaz, salvo que se halle inconsciente o en coma. Un niño pequeño tiene capacidad, aunque muy reducida. Las personas adultas gozan de una capacidad mucho mayor pero no la tienen absoluta, aunque sólo sea porque tienen sus manías, fobias, filias, etc. De ahí que no pueda pedirse una capacidad total a las personas, sino sólo aquella que sea proporcional a la decisión que toman. La escala de James Drane, parte del principio de que la capacidad no es un concepto binario, que se tiene o no se tiene, sino algo que se posee en mayor o menor medida y cuyo disfrute es proporcional al tipo de decisiones que uno puede tomar. Al aumentar la capacidad lo hace también el poder de decidir, y viceversa. Cuando un paciente no tiene capacidad para decidir, deben hacerlo sus familiares y allegados y, en último término, el juez. El médico nunca debe tomar la decisión por el paciente, salvo en casos de extrema urgencia, peligro para la salud pública e imperativo legal.

HISTORIA DE VALORES

Los pacientes necesitan articular o cohonestar sus valores personales con los hechos que les transmiten los profesionales en la fase de información a fin de tomar decisiones. El clínico ha de saber explorar y deliberar no sólo sobre los hechos clínicos sino también sobre los valores en juego, algo para lo que suele carecer de formación.

Las actitudes clásicas ante el mundo del valor han sido dos: imposición e inhibición. La táctica más frecuente a lo largo de la historia occidental ha sido la primera en la que los valores se consideran objetivos y autoevidentes, y la función de las autoridades es imponérselos a los demás, con el objeto de conseguir la homogeneidad que exige el buen orden social. Este modo de pensar ha tenido una dilatada y profunda influencia en medicina. Tal fue siempre la justificación del paternalismo. Los valores objetivos o auténticos son, por supuesto, los del médico, que para eso es la persona formada en la gestión de la enfermedad, de modo que son los únicos que pueden y deben ser tenidos en cuenta. Los valores del paciente carecen de relevancia, porque o bien coinciden con los del profesional, en cuyo caso son superfluos, o se oponen a ellos y entonces deben considerarse erróneos y no pueden tenerse en cuenta.

La actitud neutral o de inhibición, opuesta a la anterior, ha sido la propia del pensamiento liberal a ultranza. Considera que, a diferencia de los hechos, los valores son completamente subjetivos, carecen de racionalidad y no cabe deliberación sobre ellos. Frente a la beligerancia de la posición anterior, aquí se impone la estricta tolerancia. El respeto a la diversidad, es decir, al llamado pluralismo de valores, no tiene otro límite que el establecido por la prudencia, más allá del cual se incurre en el fanatismo, el fundamentalismo o el sectarismo.

Frente a las dos actitudes descritas, cabe una tercera vía en la gestión de los valores. En vez de imposición o de inhibición, deliberación. Los valores no son totalmente racionales, pero estamos obligados a que sean razonables, y razonar sobre ellos es un deber moral de todo ser humano.

Las decisiones en materia de salud no dependen únicamente de criterios clínicos, sino que están condicionadas por las creencias, valores, preferencias y expectativas de vida de las personas. La historia de

Cuadro 6-2 Modelo de evaluación de la competencia

CATEGORÍA 1: PACIENTES CON NIVEL DE CAPACIDAD MÍNIMO

Criterios de capacidad

Conciencia elemental de la propia situación
Asentimiento explícito o implícito a las opciones que se le imponen

Son capaces en esta categoría

Niños, retrasados mentales graves, dementes seniles graves

Son incapaces en esta categoría

Inconscientes, comatosos, individuos en estado vegetativo persistente

Decisiones médicas que pueden tomar

Consentir tratamientos eficaces
Rechazar tratamientos ineficaces

CATEGORÍA 2: PACIENTES CON NIVEL DE CAPACIDAD MEDIANO

Criterios de capacidad

Comprensión de la situación médica y del tratamiento médico
Capacidad de elección basada en opciones personales libremente asumidas

Son capaces en esta categoría

Adolescentes (> 12 años), retrasados mentales leves, ciertos trastornos de personalidad, algunas neurosis

Son incapaces en esta categoría

Trastornos emocionales graves, fobia al tratamiento, alteraciones cognitivas, psicosis

Decisiones médicas que pueden tomar

Consentir tratamientos de eficacia dudosa
Rechazar tratamientos de eficacia dudosa

CATEGORÍA 3: PACIENTES CON NIVEL DE COMPETENCIA ELEVADO

Criterios de capacidad

Comprensión reflexiva y crítica de la enfermedad y el tratamiento
Decisión racional basada en consideraciones relevantes que incluyen creencias y valores sistematizados

Son capaces en esta categoría

Adultos con mayoría de edad legal, enfermos reflexivos y autocríticos, poseedores de mecanismos maduros de compensación

Son incapaces en esta categoría

Enfermos indecisos, cambiantes o ambivalentes, histéricos con defensas neuróticas

Decisiones médicas que pueden tomar

Consentir tratamientos ineficaces
Rechazar tratamientos eficaces

valores *(values history)* es un documento en el que se deja constancia de las preferencias y valores de los pacientes en materia de salud, para que sean tenidos en cuenta y respetados a lo largo de todo el proceso. En ese documento incluirá la actitud general del paciente ante la vida, la salud, la enfermedad, el dolor y la muerte, sus opciones a propósito de la autonomía, la independencia y el control de sí mismo, sus creencias religiosas, el destino del cuerpo tras la muerte, etc.
Mediante la historia de valores el paciente orienta el proceso de toma de decisiones de los profesionales, lo que elimina posibles conflictos y disminuye la incertidumbre y la ansiedad de quienes le tratan. Es recomendable pedir al paciente permiso para comentar y transmitir la historia de valores a los médicos y a los familiares o amigos más cercanos, que presumiblemente le acompañarán durante el proceso asistencial. La historia de valores debe recogerse a raíz del proceso de deliberación con el paciente sobre los valores en juego. Aun así, será preciso revisarla y actualizarla periódicamente. Asimismo, para garantizar su conocimiento y su aplicabilidad conviene incorporar la historia de valores a la historia clínica, como parte del proceso de planificación anticipada de la atención.

INSTRUCCIONES PREVIAS

Las llamadas instrucciones previas son un elemento esencial en proceso de planificación anticipada de la atención. Tienen por objeto la toma de decisiones por parte del paciente sobre su asistencia sanitaria, previendo que más adelante puede no hallarse capacitado para ello. Como en el caso del consentimiento informado, el Derecho establece ciertos requisitos para asegurar la corrección del procedimiento y la salvaguarda de los derechos del paciente.
El hecho de que estas decisiones se tomen con antelación al momento en que tienen que ser aplicadas las convierte en particularmente problemáticas. Recuérdese lo ya dicho a propósito de la *disability paradox.* Cuando el tiempo transcurrido entre la expresión de la voluntad y su aplicación práctica es amplio, surge la duda de si, en la nueva situación, el paciente seguiría queriendo lo mismo que entonces decidió. Esta incertidumbre puede controlarse o atenuarse con la deliberación periódica sobre el contenido de este documento. Aun así, pocas veces la situación real del paciente se corresponderá exactamente con lo previsto en la instrucción previa. Cuando esto ocurre, el profesional tiene serias dudas sobre si debe o no atenerse a lo establecido en el documento. De ahí la necesidad de completar tales documentos con una figura nueva, la del representante.

NOMBRAMIENTO DE REPRESENTANTES

Para dotar de eficacia a las instrucciones previas y completar la planificación anticipada, es usual que el paciente designe a una o varias personas de su confianza como representantes e incluya, por tanto, sus datos en el mencionado documento. El representante no tiene facultad de decisión sobre las situaciones previstas expresamente en el documento de instrucciones previas. Su función es actuar como interlocutor ante el equipo asistencial, garantizando el respeto de los valores del paciente y el cumplimiento de las instrucciones previas. En el ámbito anglosajón, el representante puede tener un mandato general (*power of attorney, enduring power of attorney* o *lasting power of attorney*) o limitado al ámbito sanitario (*health care power of attorney, durable power of attorney for healthcare* o *health care proxy*). La función del representante es tomar decisiones de acuerdo con los valores y preferencias de su representado, según lo que él hubiera decidido en ese momento. El representante ha de llevar a cabo un *juicio sustitutorio (substituted judgment),* poniéndose en el lugar del paciente y respetando en lo posible sus valores y preferencias. Ni que decir tiene que en la deliberación que el profesional ha de llevar a cabo con el paciente antes de que este firme sus instrucciones previas debe tomar parte también el representante.
Cuando los pacientes no se hallan capacitados para tomar decisiones y prestar su consentimiento informado, y además no existen instrucciones previas ni han nombrado a representantes, las decisiones han de adoptarlas otras personas. En el ámbito de la salud las han tomado tradicionalmente los profesionales sanitarios y los familiares o allegados. El Código Civil concede esa facultad a los familiares y otorga prioridad a los más próximos. En este caso, el criterio ya no es el del *juicio sustitutorio* sino el del *mayor beneficio* o *mayor interés* del paciente *(best interest).*

CONFINES DE LA VIDA HUMANA

No todo lo técnicamente posible es éticamente correcto. Esto es particularmente claro en los confines de la vida, donde se concentra la mayor cantidad de problemas éticos y los más complejos. De ahí la necesidad de plantearse las dimensiones éticas de las actuaciones médico-sanitarias en cada uno de los confines, el origen y el final de la vida.
Es frecuente pensar que, en las situaciones en que está en riesgo la vida, los criterios han de ser tan estrictos que, ante cualquier duda, el profesional debe optar por protegerla, incluso contra la voluntad del paciente. Por más que este haya sido el modo clásico de resolver estos problemas, hoy tal forma de actuar no puede considerarse correcta. En primer lugar, porque una cierta incertidumbre es inherente no sólo a los juicios clínicos sino también a los morales. En segundo lugar, la manera de resolver esa incertidumbre no ha ser siempre actuar a favor de la vida, incluso en contra de la voluntad del interesado sino que, al tener en cuenta sus valores y deliberar con él sobre dichos valores en el curso de la relación clínica, deben ser integrados en el proceso de toma de decisiones.

PROBLEMAS ÉTICOS DEL ORIGEN DE LA VIDA

Los problemas en torno al inicio de la vida han existido siempre. Las que hoy denominamos *malformaciones congénitas* fueron conocidas en la Antigüedad como *monstruosidades.* Se consideraba que los monstruos eran el resultado del cruce de mujeres de la especie humana con machos de especies animales o con demonios. En cualquiera de los casos, el producto de la concepción no era por completo humano, sino que se hallaba en un lugar intermedio entre las especies de los dos progenitores. Por otra parte, ciertas enfermedades, como el hipotiroidismo congénito, endémico en amplias zonas de Europa durante la Edad Media, causaban tales trastornos corporales y un retraso mental tan profundo que los sacerdotes se resistían a bautizar a esos niños. Cuando, presionados por los padres, los bautizaban, estos exhibían a sus hijos como *cristianos.* De ahí viene el nombre *cretinismo* con que se conoció tal enfermedad. En cierto modo, los *bárbaros* tenían un estatuto similar y, en otro sentido, los *esclavos.* Tras el descubrimiento de América, esta fue la disputa de Bartolomé de Las Casas y Juan Ginés de Sepúlveda en Valladolid, en los años 1550-51.
Así pues, siempre han existido problemas acerca del comienzo de la vida específicamente humana. En la actualidad ninguna de las situaciones citadas resulta problemática. Pero sí lo son otras surgidas por obra del propio desarrollo de la ciencia. Los avances de la biología molecular, la genética y la biología del desarrollo han permitido conocer como nunca antes las fases iniciales de la vida, hasta hacer posible su manipulación. Así sucede con las técnicas de reproducción asistida, la transferencia de embriones, los diagnósticos preimplantatorio y prenatal, la ingeniería genética, la clonación, etc. Por otra parte, sexualidad y reproducción se han disociado como nunca antes, a consecuencia del uso general de los métodos anticonceptivos. A esto puede añadirse que nuestras sociedades han establecido plazos e indicaciones para la interrupción voluntaria del embarazo. Finalmente, los progresos de la neonatología han hecho viable la vida de fetos muy prematuros. El panorama puede completarse con los progresos en la llamada medicina fetal.

ESTATUTO DEL EMBRIÓN

Todo los problemas éticos del origen de la vida confluyen en uno, generalmente conocido con el nombre *estatuto del embrión.* Se trata de saber si el embrión es ya desde el comienzo un ser humano plenamente constituido o si, por el contrario, hay un período constituyente, que muchas veces se interrumpe por causas naturales, y en otras ocasiones puede serlo por decisiones humanas. Los primeros descubrimientos de la genética molecular, a mediados del siglo XX, hicieron pensar que en el genoma se hallaba contenida toda la información necesaria y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

suficiente para constituir un nuevo ser, de modo que la embriogénesis era un mero proceso de expresión y desarrollo. No obstante, los descubrimientos posteriores han hecho ver que si bien la información genética es necesaria, no resulta suficiente para constituir un nuevo ser, ya que precisa del concurso de otras informaciones, epigenéticas y extragenéticas, procedentes del medio. Esto hace cada vez más verosímil la tesis de la existencia de un período constituyente, sólo tras el cual cabe hablar de un ser humano constituido.

A lo anterior suelen plantearse dos tipos de objeciones. La primera es que, si bien el embrión no es un ser humano en acto, lo es en potencia, ya que tiene la posibilidad de llegar a serlo. Ciertamente, el embrión humano tiene la posibilidad de convertirse en un ser humano, pero eso no significa que tenga la potencia para serlo. La potencia lo es siempre de una sustancia, es decir, de una realidad ya constituida, en tanto que la posibilidad es propia del proceso constituyente. El hecho de que el embrión tenga la posibilidad de convertirse en un ser humano no significa que lo sea potencialmente. La segunda objeción procede de atribuir teleología o finalidad al cigoto. La teleología es el modo en que se interpretó el dinamismo de la naturaleza, y en especial el dinamismo de la vida, desde la Antigüedad hasta la época moderna. Sin embargo, a partir del siglo XVII la teleología desapareció de la ciencia física, cuando Newton fue capaz de interpretar el movimiento de los astros mediante leyes puramente mecánicas, y algo similar sucedió en el XIX en el orden de las ciencias biológicas a consecuencia de la teoría de la evolución de Darwin. De hecho, el genoma no parece ser el resultado de ningún designio teleológico sino del proceso de selección natural de los caracteres biológicos llevado a cabo por el medio sobre los seres vivos.

El debate en torno al estatuto del embrión se ha convertido, en palabras de Dworkin, en *la guerra de religión del siglo XX*. Ello se debe a que, como siempre sucede, se han polarizado las posturas, optando por los cursos extremos, generalmente conocidos con los nombres de *pro-life* y *pro-choice,* en detrimento de los cursos intermedios, que son los óptimos, dado que buscan no lesionar, o hacerlo en la menor cuantía posible, los valores en juego. En los conflictos referentes al inicio de la vida, el curso óptimo suele consistir en la promoción de la responsabilidad en el ejercicio de la sexualidad y el respeto a los embriones, frente a las dos actitudes hoy más frecuentes, la trivialización, por una parte, y la criminalización, por la otra.

PROBLEMAS ÉTICOS DEL FINAL DE LA VIDA

El desarrollo vertiginoso de la medicina en el último medio siglo ha llevado a un cambio radical en el modo de manejar las fases finales de la vida. En el caso de las situaciones agudas y críticas, esto ha dado lugar al nacimiento de la llamada *medicina crítica* o *medicina intensiva,* que busca la recuperación de los pacientes que sufren el fallo de algún órgano vital, mediante el manejo de las llamadas *técnicas de soporte vital.* Cuando, por el contrario, se trata de la fase terminal de procesos crónicos, lo que se busca es la provisión del máximo confort y calidad de los pacientes. Tal ha sido la razón del nacimiento de los *cuidados paliativos.* Los cuidados intensivos y los cuidados paliativos son las dos grandes novedades introducidas en medicina en el manejo de las fases finales de la vida de las personas.

La proximidad de la muerte genera siempre angustia, no sólo en los enfermos sino también en sus cuidadores. La angustia, que es un sentimiento inconsciente e irracional, provoca reacciones de pánico. Una es la llamada *reacción de sobrecogimiento,* en la cual el individuo sufre una inhibición total que le impide llevar a cabo cualquier actividad. En el polo opuesto se sitúa la *reacción de sobresalto,* que se caracteriza por una tempestad de movimientos incoherentes e injustificados. En las fases finales de la vida, sobre todo entre los profesionales, es frecuente esta última reacción, que lleva con frecuencia a agredir al paciente con procedimientos que no van a serle de utilidad y que, sin embargo, le infieren daño o disconfort. La angustia impide actuar con prudencia, porque no deja ver los cursos intermedios de acción y absolutiza los cursos extremos.

CUIDADOS PALIATIVOS

Véase también el capítulo 8, Cuidados paliativos.

Cuando la ética del final de la vida se hace girar en torno al tema de la eutanasia, se está primando un curso extremo en detrimento de los intermedios. Estos han de consistir siempre en la búsqueda de la máxima calidad técnica y humana en la atención a las personas que se hallan en trance de morir. Esto exige, en primer lugar, el control adecuado de sus síntomas; en segundo lugar, darles toda la información necesaria y estar siempre abiertos a la comunicación con el paciente, y, en tercer lugar, prestarles un apoyo emocional adecuado. Toda persona que expresa su deseo de morir está diciendo que vive su situación como peor que la muerte. De ahí que la primera obligación moral no sea atender su deseo, sino hacer lo posible por mejorar su estado, aumentando el confort y la calidad de su vida. Esto obliga a un control adecuado de los síntomas físicos, algo que la medicina no ha desarrollado de modo suficiente en épocas pasadas, y también de los síntomas psíquicos y espirituales, mediante el apoyo psicológico y espiritual.

Algunos síntomas resultan refractarios a los procedimientos estandarizados de control. Cuando esto sucede, y como último recurso, está indicada la disminución del nivel de conciencia, cuando el paciente ha hecho alguna manifestación explícita en tal sentido. Este es el objeto de la llamada sedación paliativa. El hecho de que tal sedación pueda acortar la vida no debe verse como un obstáculo a su uso, a no ser que el paciente haya expresado de modo explícito lo contrario.

La sedación terminal puede utilizarse en enfermos que se hallan cerca del fallecimiento, no sólo ante síntomas físicos refractarios al tratamiento sino también ante otros de carácter psicológico o existencial, siempre que los pacientes consientan en ello o lo pidan de modo explícito. Esto hace que en las fases finales de la vida no tenga sentido seguir hablando de suicidio asistido y de eutanasia. Estas figuras deben quedar limitadas a los casos en que las personas que no se hallan en fase terminal o estén próximas a la muerte.

SUICIDIO ASISTIDO Y EUTANASIA

No es frecuente que quienes gozan de salud o tienen ante sí una esperanza de vida prolongada deseen ponerla fin. De ahí que la mayor parte de los suicidios se deban a razones patológicas, sobre todo a depresiones graves. Ni que decir tiene que, en tales casos, la primera obligación del profesional es ayudar a esas personas a salir de su estado depresivo, ya que en él carecen de capacidad para tomar tal tipo de decisión. Sin embargo, hay un cierto número de suicidios que cabe considerar *lúcidos* o *filosóficos.* Fueron frecuentes en la Antigüedad, y en nuestra época se dan sobre todo en personas cultivadas intelectualmente.

El suicidio es, por definición, una conducta individual e intransitiva, razón por la que en principio no debe involucrar a nadie más. Hay veces en las que, por su propia minusvalía física, los pacientes necesitan el concurso parcial de otras personas, de tal modo que estas les ayuden a preparar el acto, por más que sean ellos solos quienes lo lleven a cabo. Esto es lo que se conoce con el nombre de *suicidio asistido*. Cuando, por el contrario, es otra persona la que pone directa y activamente fin a la vida de un ser humano a petición expresa de este se habla de *eutanasia*.

La causa más frecuente de petición de suicidio asistido y eutanasia es la pérdida crónica de funciones del sistema nervioso periférico, bien por accidentes o a consecuencia de enfermedades neurodegenerativas. Tales pacientes no suelen sufrir dolor físico, pero su dolor psíquico y espiritual puede alcanzar niveles extremos. Como, por otra parte, no se trata de enfermos terminales o en proceso de morir, no cabe hablar en estos casos de sedación terminal o paliativa. Por más que la cuestión de lo que debe hacerse sea objeto de amplio debate, hay consenso en aceptar que se trata de situaciones extraordinarias y que, por tanto, la eutanasia y el suicidio asistido deben verse como excepciones al principio general de respeto a la vida y de promoción de su máxima calidad.

COMITÉS DE ÉTICA

COMITÉS DE ÉTICA ASISTENCIAL

Es muy probable que los actos médico-sanitarios sean hoy de mayor calidad que los de cualquier otra época anterior, no sólo desde el punto de vista técnico, sino también desde el moral. Sin embargo son también, como hemos visto, mucho más conflictivos. En el marco de la relación clínica, a veces el conflicto es tan agudo que ya no hay posibilidad de resolverlo desde dentro de la propia relación. Por ello conviene que las instituciones sanitarias tengan instancias específicas

de resolución de conflictos morales, que además eviten que estos traspasen los límites del ámbito sanitario y lleguen a los tribunales. A tal efecto se han creado los llamados Comités de Ética Asistencial (CEA), compuestos por representantes de los diferentes estamentos sanitarios y por algunos miembros de la comunidad. La función de tales comités que, por lo general, tienen carácter consultivo, no decisorio, es mediar en los conflictos éticos y ayudar a la toma de decisiones en aquellos casos en los que se les pida ayuda o consejo. La razón de que no estén compuestos únicamente por médicos, ni sólo por personal sanitario, sino que incluyan también a representantes de los usuarios es porque las decisiones éticas son correctas si tienen en cuenta los puntos de vista de todos, y no sólo los de algunos. No hay duda de que, en principio, los comités abiertos y plurales son más adecuados para tomar decisiones éticas que los que no lo son. Por eso el problema de los CEA no es que sean plurales sino que no lo sean suficientemente. Por muy amplios que se hagan, nunca podrán estar compuestos más que por un pequeño grupo de personas. De ahí el peligro de que estas actúen teniendo en cuenta sólo los valores de unos pocos (los grupos a los que pertenecen), y no los valores de todos los afectados por la decisión. Para evitarlo, es necesario que procedan siempre de forma metódica en el análisis de los casos, conforme al método ya expuesto, a fin de que sus decisiones sean razonables y prudentes. Este modo de actuación sirve, además, para educar al personal sanitario en la toma de decisiones morales, evitando el incremento de los conflictos y su derivación a los tribunales de justicia, así como para protegerlo cuando los casos llegan a los juzgados. Cuando un CEA, tras madura reflexión y teniendo en cuenta las diferentes perspectivas de los hechos y valores, toma una decisión, es muy difícil que el juez no la asuma como propia. Los métodos de la ética clínica y los comités de ética asistencial ayudan a incrementar la calidad de la asistencia sanitaria, tanto subjetiva como objetiva; es decir, contribuyen al logro de una medicina mejor.

ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Por investigación clínica se entiende aquella llevada a cabo en seres humanos, sanos o enfermos, o en órganos, tejidos o muestras que proceden de ellos. En ello se diferencia de la investigación llamada básica o preclínica, que se realiza en animales, cultivos celulares o de tejidos, diseños de ordenador, etc. La ética médica clásica ha defendido tradicionalmente que el médico sólo puede actuar en el cuerpo del paciente con el objetivo de mejorar su condición o promover su beneficio, y no para aumentar nuestro conocimiento sobre una sustancia o una técnica. De ahí que la investigación clínica prospectiva se considerara inmoral, ya que no cumplía con el único principio ético que entonces se tenía en cuenta, el de *beneficencia.* Esto explica el lentísimo progreso de la medicina durante todos esos siglos.

Las cosas no comenzaron a cambiar hasta comienzos del siglo xx. Ello fue debido a la evidencia cada vez mayor de que la eficacia y seguridad de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos no podía asegurarse si estos no se ensayaban previamente en seres humanos. Ello llevó a establecer una diferencia clara entre investigación clínica y práctica clínica. Empezaron a considerarse *procedimientos clínicos* diagnósticos o terapéuticos aquellos que habían probado su eficacia y seguridad a través de la investigación clínica. Por el contrario, se denominaron *procedimientos experimentales* los que estaban en fase de validar su eficacia y seguridad. Los no validados ni en proceso de validación pasaron a denominarse *procedimientos empíricos.* La necesidad de validación de las prácticas médicas ha dado origen a la *medicina basada en la evidencia.* Como ningún producto se encuentra nunca completamente validado, cada vez adquiere más cuerpo la idea de que todo acto clínico debería ser a la vez un acto de investigación, de modo que la información alcanzada en la práctica clínica sirviera para rectificar los conocimientos existentes y mejorar la seguridad y eficacia de las intervenciones futuras.

Para justificar éticamente la investigación clínica hubo que recurrir a un principio ético distinto del clásico de beneficencia, como fue el de *autonomía.* En las primeras décadas del siglo xx se impuso la tesis de que el riesgo para la salud o la vida de los participantes en la investigación era éticamente justificable si estaban adecuadamente informados de él y lo asumían de forma voluntaria. Así se procedió durante la primera mitad del siglo xx. Con posterioridad a la segunda guerra mundial, y sobre todo a partir de los años setenta, el escándalo provocado por ciertas investigaciones injustificables desde el punto de vista ético llevó a replantear el tema de la ética de la investigación clínica. El documento fundamental en este proceso fue el *Informe Belmont,* hecho público en 1978 y que exigía el respeto de tres principios éticos: 1) el de autonomía, que se hace operativo a través del consentimiento informado; 2) el de beneficencia, que analiza la razón riesgo/beneficio, y 3) el de equidad, que selecciona la muestra entre sujetos adultos y competentes, y con exclusión de todos los grupos de riesgo o pertenecientes a minorías marginales (niños, ancianos, fetos, embarazadas, presos, pobres, etc.).

COMITÉS DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Una de las consecuencias de los nuevos y más exigentes criterios introducidos durante los años setenta fue la generalización de los comités de control de la investigación, denominados en EE. UU. *Institutional Review Boards* (IRB) y, en España, Comités de Ética de la Investigación (CEI). Su único objetivo es proteger a los sujetos en los que se investigan los posibles abusos procedentes tanto de promotores como de investigadores. El dictamen de estos comités es preceptivo para llevar a cabo cualquier tipo de investigación clínica, razón por la cual tienen que revisar los aspectos técnicos y éticos de la investigación y aprobar el protocolo antes de que el proyecto se desarrolle en el centro a que pertenezca el Comité. Además, deben hacer el seguimiento del ensayo, para evitar cualquier conducta incorrecta. Es importante advertir que, a diferencia de los dictámenes de los CEA, los de los CEI tienen carácter preceptivo y vinculante.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Gracia D. Como arqueros al blanco. Madrid: Triacastela; 2004.

Gracia D. Fundamentos de bioética. Madrid: Triacastela; 2008.

Gracia D, Júdez J. Bioética en la práctica clínica. Madrid: Triacastela; 2004.

Gracia D, Rodríguez-Sendín JJ. Guías de ética en la práctica clínica. Vols. 1 a 7. Madrid, Fundación de Ciencias de la Salud, 2005-2014. Disponible en: http://www.fcs.es/publicaciones/publicaciones.html

Simón P. El consentimiento informado. Madrid: Triacastela; 2000.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ASPECTOS MÉDICOS DEL PACIENTE QUIRÚRGICO

Capítulo 7

J. Casademont Pou | J. M. Porcel Pérez

INTRODUCCIÓN

El objetivo de la medicina perioperatoria es conseguir que los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica no se descompensen a causa de problemas médicos preexistentes, no desarrollen complicaciones intrahospitalarias y se recuperen lo más rápidamente posible del acto quirúrgico. Para los casos quirúrgicos poco complejos, esta función puede llevarla a cabo el propio cirujano o el anestesista. No obstante, con el incremento de la edad de los pacientes sometidos a cirugía, el aumento de enfermedades crónicas y la pluripatología, con frecuencia es necesaria la intervención de un consultor médico. Su misión será detectar y tratar los problemas médicos relacionados con la cirugía,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

establecer una gradación del riesgo quirúrgico, optimizar las medicaciones en el período perioperatorio y controlar las complicaciones postoperatorias.
Se deberá ser cuidadoso para no «proteger» en exceso a los pacientes de los supuestos riesgos quirúrgicos y negarles los beneficios de una intervención bien planeada. Esta labor no debería entrar en conflicto con la del cirujano o el anestesista. Por el contrario, la comunicación y la coordinación entre todos los profesionales involucrados en el acto quirúrgico es un elemento clave para que tengan efecto las recomendaciones médicas efectuadas.

EVALUACIÓN PREOPERATORIA

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Las pruebas preoperatorias sólo serán necesarias en sujetos seleccionados en los que la historia o la exploración física prevean anomalías. No se recomienda solicitar de modo sistemático análisis de sangre a los pacientes de menos de 65 años sin comorbilidad que vayan a someterse a una intervención quirúrgica, ya que la probabilidad de encontrar alteraciones inesperadas o que induzcan a cambios en el tratamiento es muy baja. Disponer de evaluaciones previas realizadas en el propio hospital o en el ámbito de la atención primaria o la empresa puede ser de gran ayuda, ya que una prueba que resultó normal en los 4 meses anteriores no debe repetirse. Aunque no hay un consenso absoluto, en la tabla 7-1 se muestra una aproximación a las recomendaciones en función de las circunstancias de cada paciente y del tipo de intervención quirúrgica.

MEDICACIÓN

Es fundamental la obtención de un listado completo de las medicaciones del paciente para decidir cuáles pueden continuarse o han de modificarse o suspenderse antes de la operación. En el segundo supuesto se encuentran los anticoagulantes, los antiagregantes plaquetarios y los antidiabéticos (tabla 7-2). No obstante, puede proseguirse con la mayor parte de las medicaciones que se prescriben por problemas médicos crónicos hasta el día de la intervención, administradas ya sea con una pequeña cantidad de agua o mediante una formulación parenteral; la ingesta oral se reiniciará en el postoperatorio.
La mayoría de los pacientes quirúrgicos anticoagulados lo están por una fibrilación auricular o una prótesis cardíaca mecánica. Algunos procedimientos de cirugía menor (p. ej., extracción de cataratas, cirugía dental o dermatológica menor, endoscopias sin biopsia) se pueden realizar sin necesidad de suspender los compuestos antivitamina K. Por el contrario, en pacientes con alto riesgo de tromboembolia (prótesis mecánica en posición mitral, prótesis aórtica de modelo antiguo, fibrilación auricular reumática o con una puntuación $CHADS_2$ [insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, edad mayor de 75 años, diabetes, ictus] de 5-6, enfermedad tromboembólica venosa [ETV] o ictus en los últimos 3 meses, o algunos estados trombofílicos), la suspensión de los anticoagulantes orales 5 días antes de una operación electiva se debe acompañar de una terapia puente con dosis terapéuticas de heparina de bajo peso molecular (HBPM) por vía subcutánea. La terapia puente con HBPM sería innecesaria (se interrumpirán los compuestos antivitamina K 48-72 h antes de la intervención y se reiniciarán durante las 24 h posteriores a la misma) cuando el riesgo de tromboembolia es bajo (prótesis aórticas modernas sin fibrilación auricular asociada, fibrilación auricular no valvular con puntuación $CHADS_2$ de 0-2 y ausencia de antecedentes de ictus, o un único episodio de ETV acontecido 12 meses antes o más). En situaciones de riesgo moderado de tromboembolia se puede optar por una terapia puente de manera individual. En los pacientes que acaban de sufrir un episodio tromboembólico arterial o venoso, cualquier operación electiva se debe posponer al menos 1 mes e idealmente más allá de los 3 meses.

Tabla 7-1 Indicaciones de las exploraciones complementarias preoperatorias más comunes

EXPLORACIÓN COMPLEMENTARIA	INDICACIONES
Hemograma	Intervención quirúrgica potencialmente hemorrágica (> 500 mL) Historia o síntomas de anemia
Pruebas de coagulación	Historia personal o familiar de diátesis hemorrágica Hemostasia quirúrgica previsiblemente difícil en cirugía mayor Enfermedad hepática Tratamiento anticoagulante Previsión de anestesia regional neuroaxial
Perfil bioquímico básico (electrólitos, creatinina, glucosa)	Sujetos > 60 años sometidos a cirugías de riesgo intermedio o alto (v. tabla 7-3) Diabetes mellitus Antecedentes de enfermedad cardíaca o insuficiencia renal Toma de fármacos que alteran la función renal
Prueba de embarazo	Cirugía electiva en mujeres de edad fértil
Rx de tórax	Sujetos > 50 años con enfermedad pulmonar o cardíaca conocidas, o con síntomas o signos de enfermedad cardiorrespiratoria Sujetos > 50 años que se someten a cirugía torácica, abdominal superior o reparación de aneurisma de aorta abdominal Inmigrantes de países en vías de desarrollo sin Rx de tórax en los últimos 12 meses (para descartar tuberculosis)
ECG	Sujetos > 60 años Pacientes que se someten a una intervención considerada de alto riesgo cardíaco (v. tabla 7-3) Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida que requieran un procedimiento quirúrgico de riesgo intermedio (v. tabla 7-3)
Pruebas de función respiratoria	Sospecha de enfermedad pulmonar obstructiva crónica no diagnosticada Cirugía torácica
Otras (gasometría arterial, análisis de orina, pruebas de función hepática)	Según el tipo de intervención quirúrgica y los antecedentes y síntomas encontrados (v. texto)

ECG: electrocardiograma; Rx: radiografía.

Tabla 7-2 Medicación en el perioperatorio*

MEDICACIÓN	RECOMENDACIÓN
Anticoagulantes orales	Continuar en procedimientos quirúrgicos menores. Suspender los compuestos antivitamina K 5 días antes de una operación mayor electiva y reiniciarlos 12-24 h después de la intervención; los sujetos con alto riesgo de tromboembolia deben recibir HBPM por vía subcutánea como terapia puente (iniciar 36 h después de la última dosis de antivitamina K, administrar la última dosis de HBPM 24 h antes y reiniciarla 24 h después del procedimiento). Los fármacos antitrombina (dabigatrán) o antifactor X (rivaroxabán, apixabán, etc.) se suspenden 1-2 días antes de la intervención (3-5 días si hay insuficiencia renal moderada o se trata de neurocirugía)
Antiagregantes	Continuar con aspirina en sujetos con alto riesgo de complicaciones vasculares perioperatorias (enfermedad coronaria con o sin *stent*, cirugía de revascularización coronaria o periférica). En el resto de los casos, suspender aspirina y clopidogrel 7 días (14 días en neurocirugía) y dipiridamol 4-5 días antes
AINE	Suspender 3 días antes de la operación
Betabloqueantes	Continuar si el paciente los utilizaba; usar la vía i.v. si el estado de ayunas va a ser prolongado. En pacientes con un índice de riesgo cardíaco elevado (≥ 3) que se van a someter a intervención quirúrgica vascular se pueden administrar profilácticamente betabloqueantes (p. ej., bisoprolol o atenolol) desde al menos 1 semana antes de la cirugía
Otras medicaciones cardiovasculares	Continuar los antagonistas del calcio, nitratos, IECA/ARA-II (salvo hipotensión basal) y antiarrítmicos (digoxina, amiodarona). Suspender diuréticos la mañana de la operación para evitar hipotensión y evitarlos los primeros días del postoperatorio
Hipolipemiantes	Continuar estatinas. Suspender fibratos, niacina y colestipol el día antes de la cirugía
Antidiabéticos	Antidiabéticos orales: suspender 12-72 h antes de la cirugía según la vida media del fármaco y el riesgo de hipoglucemia. Insulinas: pautas diversas según la duración del procedimiento; en el caso de insulinas basales o intermedias utilizar el 50-75% de la dosis usual la noche previa a la intervención y la mañana de la operación
Glucocorticoides	Continuar con las dosis usuales, sin necesidad de administrar dosis de estrés suplementarias
Tiroidea	Continuar levotiroxina y antitiroideos
Gastrointestinal	Continuar los antisecretores (antihistamínicos o inhibidores de la bomba de protones)
Neurológica	Continuar los anticonvulsionantes e inhibidores de la acetilcolinesterasa. Suspender antiparkinsonianos 12 h antes de la operación
Psicotrópicos	Continuar las benzodiazepinas y antipsicóticos. Los antidepresivos tricíclicos se pueden continuar o suspender unos días antes de la cirugía. Los inhibidores de la recaptación de la serotonina se suspenden 3 semanas antes de una operación neuroquirúrgica; en el resto de casos se pueden continuar
Reumatológica	Continuar el metotrexato e hidroxicloroquina. Última dosis de colquicina o alopurinol la noche anterior a la operación. Suspender azatioprina 1 semana y leflunomida 2 semanas antes de la intervención. Las terapias biológicas se deben suspender 1-2 semanas antes y reinstaurar 1-2 semanas después de la operación
Antirretrovirales	Suspender el día de la operación y reiniciar posteriormente
Anticonceptivos orales	Continuar en procedimientos con riesgo bajo o moderado de tromboembolia (con profilaxis de ETV). Suspender 4-6 semanas antes de la operación si el riesgo tromboembólico del procedimiento es alto y recomendar métodos anticonceptivos alternativos
Hierbas	Suspender 1 semana (hierba de San Juan —hipérico—, ajo, equinácea, ginseng, sabal *[saw palmetto]*, efedra) o 24-48 h (*Ginkgo biloba*, kava) antes de la intervención. La valeriana se puede continuar hasta el día de la operación en pacientes dependientes

*Si no se indica lo contrario, las medicaciones que se continúan incluyen la mañana de la intervención quirúrgica y se retoman en el postoperatorio coincidiendo con la ingesta oral.
AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; IECA/ARA-II: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina/antagonistas de los receptores de la angiotensina.

EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Entre el 1% y el 6% de los sujetos que se someten a una operación no cardíaca sufren un evento cardíaco mayor en el postoperatorio. Las recomendaciones del *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) para la evaluación preoperatoria del riesgo coronario (fig. 7-1) tienen en consideración la urgencia de la operación, la presencia de un síndrome coronario agudo, el tipo de intervención (tabla 7-3), la capacidad funcional del paciente expresada en equivalentes metabólicos (MET) y la presencia de otros predictores de riesgo definidos por el índice de riesgo cardíaco revisado (IRCR). Si la capacidad funcional es igual o superior a 4 MET (subir un piso de escaleras, caminar en llano a ritmo ligero), es innecesario realizar pruebas cardíacas. El IRCR comprende seis ítems y a cada uno se le asigna un punto: cirugía de riesgo intermedio-alto (v. tabla 7-3), historia de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o ictus, diabetes mellitus tratada con insulina e insuficiencia renal (creatinina superior a 2 mg/dL). Las complicaciones cardíacas se dan en alrededor del 1% de los pacientes que puntúan 0 o 1, pero esta cifra se eleva al 5% o más si existen dos o más factores de riesgo.

Se deberá tener siempre presente que la realización de pruebas de esfuerzo y evaluaciones complejas tendrán sentido si nos van a cambiar la actitud ante el acto quirúrgico o nos permitirán implementar una estrategia de reducción del riesgo. En caso contrario, retardan el acto quirúrgico o incluso impiden que los pacientes se beneficien del mismo.

Se mantendrá la administración de betabloqueantes en los pacientes que ya los consumían, cerciorándose de que la dosis es la adecuada mediante la constatación de una frecuencia cardíaca inferior a 65-70 latidos/min. Aunque es controvertido, opcionalmente se podrían prescribir de forma profiláctica en pacientes de alto riesgo (IRCR igual o superior a 3) o que demuestren isquemia miocárdica en pruebas de esfuerzo, siempre que se disponga de tiempo para su correcta titulación antes de la intervención. Las estatinas tampoco deben suspenderse y su inicio perioperatorio es razonable en pacientes que se someten a cirugía vascular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 7-3 Estratificación del tipo de intervención quirúrgica según el riesgo cardíaco*

RIESGO ALTO (> 5%)	RIESGO INTERMEDIO (1%-5%)	RIESGO BAJO (< 1%)
Intervenciones sobre la aorta y otros vasos grandes	Endarterectomía carotídea	Endoscopias
Operaciones sobre los vasos periféricos	Intervenciones sobre cabeza y cuello	Operaciones de mama
	Operaciones abdominales y torácicas	Operaciones superficiales
	Operaciones ortopédicas	Operaciones de cataratas
	Intervenciones prostáticas	Intervenciones ambulatorias

*Riesgo de muerte de causa cardíaca o de infarto de miocardio no fatal.

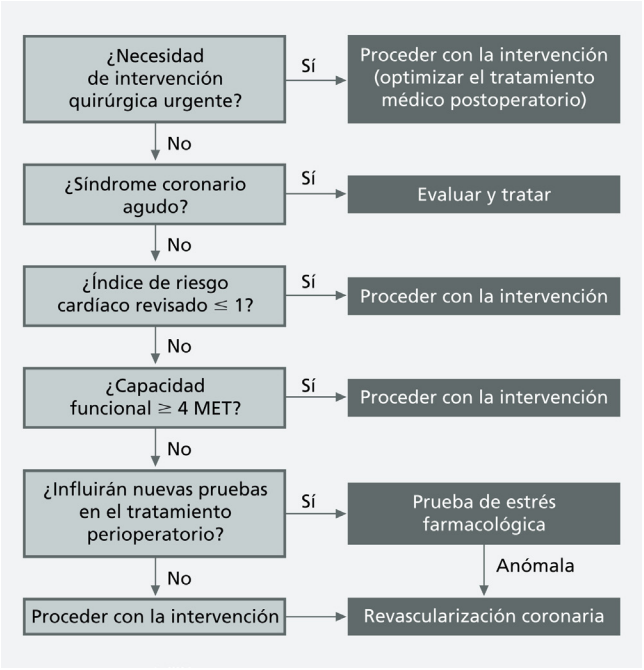


Figura 7-1 Algoritmo de evaluación del riesgo de enfermedad coronaria en intervenciones quirúrgicas no cardíacas. MET: equivalentes metabólicos.

EVALUACIÓN DEL RIESGO RESPIRATORIO

Las complicaciones pulmonares postoperatorias ocurren en el 7% de los pacientes que se someten a una intervención quirúrgica mayor no cardíaca. Consisten en infecciones respiratorias (bronquitis o neumonía), atelectasias, broncoespasmo, embolia pulmonar, exacerbación de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y ventilación mecánica prolongada. Las intervenciones que comportan mayor riesgo son las torácicas, las de abdomen superior y la reparación abierta de aneurismas de aorta abdominal. Por lo que respecta al paciente, son factores predictivos de este tipo de complicaciones la edad avanzada (más de 60 años), la EPOC, la hipertensión pulmonar, la insuficiencia cardíaca, la dependencia funcional, el tabaquismo, el abuso de alcohol y el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS); no así el asma bien controlado, ni la obesidad *per se.*

La obtención sistemática en el preoperatorio de una espirometría, radiografía de tórax o gasometría arterial para intentar predecir el riesgo de complicaciones pulmonares es innecesaria, ya que no ofrece información adicional a la obtenida a través de la exploración clínica. No obstante, se debe realizar una espirometría en los candidatos a una resección pulmonar para estimar la función pulmonar postoperatoria. Los pacientes con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) superior al 80% o con un FEV_1 o transferencia de monóxido de carbono postoperatorios previstos superiores al 60% son operables. En caso contrario, se puede requerir una prueba de caminata en tapiz rodante, una ergometría cardiorrespiratoria o una gammagrafía de perfusión para decidir la operabilidad.

Los pacientes con EPOC deben optimizar su tratamiento antes de la operación. La intervención debe retrasarse si hay una infección respiratoria. El cese del hábito tabáquico 2 meses antes de una intervención electiva y las maniobras de expansión pulmonar (ejercicios de respiración profunda, espirometría incentivada) después de la misma reducen el riesgo de complicaciones pulmonares.

PROBLEMAS PERIOPERATORIOS SELECCIONADOS

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

La hipertensión arterial grave incrementa el riesgo de episodios cardiovasculares en el perioperatorio y cualquier intervención electiva se retrasará en los pacientes con presión arterial basal igual o superior a 180/110 mm Hg. Sin embargo, los sujetos con hipertensión arterial controlada pueden presentar presiones arteriales elevadas el día de la operación por la ansiedad y el estrés, que se pueden controlar con ansiolíticos y que no contraindican el acto quirúrgico. Si se modifican o aumentan las dosis de antihipertensivos, debe procederse con sumo cuidado para no favorecer la hipotensión intraoperatoria. Los pacientes con hipertensión arterial secundaria están expuestos a riesgos concretos que requieren acciones perioperatorias específicas, como es el caso del feocromocitoma, la tirotoxicosis o la insuficiencia renal. El perfil de catecolaminas secretadas en los feocromocitomas guía el uso de fármacos en el perioperatorio: alfabloqueantes si se secreta fundamentalmente noradrenalina y la combinación de alfa- y betabloqueantes cuando el tumor produce mayoritariamente adrenalina o ambas catecolaminas.

La fibrilación auricular es una complicación frecuente, particularmente de las intervenciones cardíacas (30%-50%), que suele aparecer entre el segundo y el cuarto días. En la mayoría de los sujetos, revierte espontáneamente en 24 h. En los pacientes muy sintomáticos, se indicará cardioversión farmacológica (amiodarona) o eléctrica, que tiene éxito en la mayoría de los casos. Cuando la fibrilación dura más de 48 h, se debe indicar anticoagulación con heparina antes de la cardioversión y anticoagulación oral durante 4 semanas después.

La cardiopatía isquémica representa un factor de riesgo de complicaciones perioperatorias y en ocasiones requiere de revascularización. Cualquier cirugía electiva no cardíaca se debería retrasar 2 semanas después de una angioplastia con balón, 4-6 semanas después de la implantación de un *stent* metálico y 6-12 meses después de un *stent* farmacoactivo. Cuando sea imprescindible proceder a una intervención antes de estos lapsos de tiempo, es recomendable mantener la doble antiagregación que llevan estos pacientes para evitar la trombosis del *stent* y, si es imposible por el riesgo de hemorragia, se mantendrá la administración de aspirina en dosis bajas durante todo el perioperatorio y el clopidogrel se suspenderá un mínimo de 5 días antes de la intervención para reanudarse el día después. La excepción son las intervenciones neuroquirúrgicas, las oculares posteriores, las de oído medio o las prostatectomías transuretrales, en las que es obligada la completa suspensión previa de antiagregantes 2 semanas antes, la reintroducción de la aspirina 5 días después y la del clopidogrel entre 10 y 14 días después.

En el infarto de miocardio (IM) con revascularización, los tiempos en los que será posible una intervención quirúrgica serán los mismos. Si tras un IM no se realiza revascularización, se sugiere un tiempo de demora de 6 meses para una operación programada. El 1-5% de los pacientes que se someten a una intervención no cardíaca sufren IM. En el 75% de los casos el IM se desarrolla en las primeras 48 h de la operación y muchos pacientes no manifiestan síntomas de isquemia.

Se debe obtener un electrocardiograma y medir las troponinas séricas si hay signos o síntomas sugestivos de isquemia miocárdica. Sin embargo, es incierta la utilidad del cribado postoperatorio en pacientes asintomáticos.

En el caso de valvulopatía aórtica con estenosis importante que sea sintomática o que se asocie con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 50%, está indicado un recambio valvular aórtico antes de cualquier operación electiva.

ENFERMEDADES ENDOCRINAS

El estrés de la anestesia y la intervención quirúrgica inducen con frecuencia hiperglucemia en pacientes no diabéticos. En estos casos se recomienda mantener unas cifras de glucemia entre 110 y 180 mg/dL. La medición de la hemoglobina A_{1c} ayudará a diferenciar una hiperglucemia de estrés de una diabetes previa no diagnosticada. En los pacientes diabéticos sería razonable mantener las glucemias perioperatorias entre 140 y 200 mg/dL. La metformina se debe suspender 24 h antes y reinstaurarse 24-48 h tras la intervención. Las pautas perioperatorias de insulina pueden ser variables en función del grado de control de la diabetes, el tiempo de ayuno previsto, el uso concomitante de perfusiones glucosadas y los valores obtenidos con la monitorización frecuente de la glucemia.

La obesidad no es un predictor de mortalidad perioperatoria, aunque sí las comorbilidades asociadas, como hipertensión arterial, diabetes o SAHS. Por tanto, no está justificado suspender una operación en un paciente simplemente por el hecho de ser obeso. La obesidad comporta un mayor riesgo de ETV y de infección de la herida quirúrgica en el postoperatorio.

El hipertiroidismo no diagnosticado o infratratado puede precipitar una crisis tirotóxica, que se manifiesta habitualmente en el período intraoperatorio o en las primeras 24 h del postoperatorio. Si se conoce el antecedente, se debe evitar el empleo de anestésicos de acción simpaticomimética. El hipotiroidismo leve o moderado no comporta ningún riesgo quirúrgico significativo.

Un aspecto controvertido es la necesidad o no de suministrar dosis perioperatorias suplementarias de glucocorticoides a pacientes que reciben dicho tratamiento por un motivo distinto a una enfermedad primaria del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. En general, la toma de 5 mg de prednisona (o equivalente) durante cualquier período de tiempo, sobre todo si se administra en días alternos, no produce una inhibición suprarrenal clínicamente significativa. En estas situaciones se prevé una función suprarrenal intacta y se debe mantener la dosis habitual de glucocorticoides. Para el resto de sujetos con posible insuficiencia suprarrenal debida a la administración exógena de glucocorticoides, la mejor evidencia apoya la misma conducta, aunque se recomienda vigilar la aparición de síntomas o signos (hipotensión, náuseas, vómitos) sugestivos de una insuficiencia suprarrenal aguda. Si se decide dar una dosis de glucocorticoides suplementaria a la cantidad habitual que toma el paciente, se recomienda hidrocortisona en dosis de 50 mg i.v. antes de la cirugía, seguidos de 50-100 mg/24 h durante 2 días.

SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

En los pacientes con SAHS (v. cap. 82, Trastornos ventilatorios), la intubación endotraqueal y la ventilación son más difíciles y se pueden presentar numerosas complicaciones postoperatorias, como obstrucción de la vía aérea, atelectasias, hipoxemia, hipercapnia, neumonías, taquiarritmias, isquemia miocárdica y hospitalizaciones prolongadas. Cabe destacar que la mayoría de estos sujetos llegan a la operación sin un diagnóstico previo de SAHS. De ahí la importancia de identificarlos en el preoperatorio mediante una historia clínica, un examen físico y un cuestionario dirigido como el STOP-Bang (cuadro 7-1).

Antes de una intervención programada a un paciente con SAHS se le debe recomendar que pierda peso y se optimizará el tratamiento de su enfermedad mediante la ventilación no invasiva tipo CPAP y de las comorbilidades asociadas. Los pacientes deben llevar su aparato de CPAP al hospital el día de la operación para su empleo en el postoperatorio inmediato. Se ha de reducir al mínimo el uso de sedantes y analgésicos opiáceos y, siempre que sea posible, el paciente adoptará una posición lateral o incorporada, ya que el decúbito supino empeora el SAHS.

Cuadro 7-1 Sistema de puntuación STOP-Bang para detectar SAHS

S = *SNORING*
¿Ronca con intensidad (suficiente para que se escuche a través de la puerta cerrada)?

T = *TIRED*
¿Se siente a menudo cansado, fatigado o somnoliento durante el día?

O = *OBSERVED APNEA*
¿Alguien ha observado que deja de respirar durante el sueño?

P = *PRESSURE*
¿Tiene o está siendo tratado por hipertensión arterial?

B = BODY MASS INDEX
¿Índice de masa corporal > 35 kg/m^2?

A = *AGE*
¿Edad > 50 años?

N = *NECK CIRCUMFERENCE*
¿Circunferencia del cuello > 40 cm?

G = *GENDER*
¿Sexo masculino?

Alto riesgo de SAHS: respuesta positiva a tres o más preguntas.
Bajo riesgo de SAHS: respuesta positiva a dos o menos preguntas.
SAHS: síndrome de apneas-hipopneas del sueño.

CIRROSIS HEPÁTICA

La morbimortalidad de las intervenciones abdominales en pacientes con cirrosis avanzada es elevada. La estratificación del riesgo quirúrgico puede estimarse mediante la puntuación de MELD (más precisa) o el Child-Pugh. La intervención electiva estaría contraindicada en cirróticos con MELD superior a 15 o un Child-Pugh C. Por el contrario, una puntuación MELD inferior a 8, un Child-Pugh A o determinados tipos de intervención (herniorrafia, colecistectomía laparoscópica) implican un riesgo relativamente bajo de mortalidad. Para llegar a la operación en las mejores condiciones posibles, se debe mejorar el estado nutricional preoperatorio, utilizar diuréticos y paracentesis evacuadoras si hay ascitis, y tratar una eventual encefalopatía hepática con lactulosa y rifaximina.

Es particularmente relevante corregir las alteraciones de la coagulación. Se recomienda administrar 10 mg de vitamina K intramuscular antes de la operación si el INR está elevado. Muchos pacientes necesitarán plasma fresco congelado inmediatamente antes y durante la intervención y, ocasionalmente, transfusión de plaquetas si los recuentos son inferiores a 50×10^9/L. El isoflurano es el anestésico volátil de elección; deben evitarse fármacos simpaticomiméticos o con metabolismo hepático (p. ej., benzodiazepinas), y no sobrepasar los 2 g/24 h de paracetamol. Aunque el paciente se recupere bien, permanecerá durante la primera noche después de la intervención en una unidad de vigilancia intensiva. Dos complicaciones postoperatorias específicas son la fuga de ascitis a través de la cicatriz de laparotomía y la ictericia por disfunción hepatocelular.

En consumidores de alcohol se recomendará abstinencia al menos 1 mes antes de una intervención programada. Además, se debe considerar la administración de tiamina (100 mg/24 h p.o. o i.v.) en el período postoperatorio inmediato para prevenir el síndrome de Wernicke-Korsakoff. Los síntomas de abstinencia alcohólica se tratan con benzodiazepinas (p. ej., lorazepam) o clometiazol.

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

El riesgo de sufrir un ictus después de una intervención cardiovascular es de alrededor del 3,5%, aunque se reduce a menos del 1% en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

otro tipo de operaciones. Los procedimientos que conllevan mayor riesgo son la intervención de revascularización coronaria y valvular combinadas y la resección de tumores de cabeza y cuello. No obstante, el factor predictivo más importante es la historia previa de ictus. Aproximadamente un tercio de los ictus postoperatorios son embólicos (fibrilación auricular) y suelen acontecer entre el segundo y el décimo día de la operación. Los pacientes con estenosis carotídea sintomática deberían someterse a una endarterectomía antes de cualquier intervención electiva.

Por otra parte, la presencia de soplos carotídeos asintomáticos no tiene ningún impacto en la evolución de una cirugía general por lo que, salvo que el paciente tenga una historia previa de ictus o se vaya a realizar una cirugía de revascularización coronaria (en esta situación, se podría combinar con una endarterectomía carotídea), no está indicada la realización de una eco-Doppler de troncos supraaórticos. Se recomienda demorar toda operación programada de 4 a 6 semanas desde que se produce un accidente cerebrovascular agudo, para permitir que se recuperen los mecanismos de autorregulación cerebral. En los pacientes con ictus es fundamental mantener la presión arterial perioperatoria lo más cercana posible a la presión basal, para evitar una hipoperfusión cerebral que condicione nuevos episodios de isquemia. En el ictus postoperatorio los trombolíticos estarían contraindicados y en su lugar se deberían considerar procedimientos neurointervencionistas.

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Los objetivos en un paciente con insuficiencia renal crónica que se somete a una intervención quirúrgica son mantener la euvolemia y la perfusión renal (minimizar la hipotensión intraoperatoria) y evitar agentes nefrotóxicos (antiinflamatorios no esteroideos y contrastes radiológicos). Es frecuente que estos sujetos se tengan que someter a una operación cardiovascular o a un trasplante renal. En particular, la reparación urgente de aneurismas de aorta abdominal se complica con lesión renal aguda o necesidad de terapia sustitutiva renal en casi la mitad de los casos. La morbimortalidad perioperatoria de pacientes con insuficiencia renal crónica se debe a enfermedad cardiovascular.

En los individuos con hemodiálisis crónica intermitente se aconseja realizar una sesión dentro de las 24 h previas a la intervención. En aquellos en que no fuera posible por tratarse de una operación urgente, se debe vigilar especialmente la hiperpotasemia en el postoperatorio. El riesgo de sangrado por disfunción plaquetaria en esta población es elevado. Como en el caso de la enfermedad hepática crónica, el fentanilo sería el narcótico de elección en sujetos con insuficiencia renal, en sustitución de morfina o meperidina.

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

Las infecciones postoperatorias y la profilaxis de la endocarditis se desarrollan en otros capítulos.

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Los procedimientos quirúrgicos se asocian a menudo con estasis venosa, lesión de la íntima vascular y activación de la coagulación. Además, el período postoperatorio suele condicionar una inmovilidad significativa. El riesgo de ETV aumenta según las características del paciente (edad avanzada, historia previa de ETV, neoplasia, obesidad o estados de hipercoagulabilidad) y de la intervención quirúrgica (tipo y duración de la anestesia, necesidad de inmovilización). Excepto en los pacientes de bajo riesgo que se someten a procedimientos menores, la tromboprofilaxis farmacológica está indicada en la mayoría de las ocasiones. Se inicia HBPM 12 h o más antes de la operación y la primera dosis postoperatoria se administra 12 h después de la misma. En determinadas circunstancias, como las prótesis de cadera o rodilla o la cirugía oncológica abdominal, la profilaxis no se limita al período de hospitalización, sino que debe extenderse aproximadamente 1 mes. La profilaxis de la ETV postoperatoria con medidas mecánicas (medias de compresión elástica, compresión neumática intermitente) se reserva para intervenciones de alto riesgo hemorrágico (operaciones neuroquirúrgicas, prostatectomía radical, traumatismo mayor). Si se desarrolla una ETV en el postoperatorio y la anticoagulación se considera inaceptable por el riesgo de sangrado, se colocará temporalmente un filtro de vena cava inferior.

ANEMIA

La anemia es un problema común en el perioperatorio, que se relaciona con una mayor mortalidad a corto plazo y morbilidad cardiovascular. Por otro lado, las transfusiones no están exentas de riesgos, como la sobrecarga de volumen en sujetos de edad avanzada o con cardiopatía. La decisión de transfundir depende de factores, como el grado y la rapidez de instauración de la anemia o la existencia de enfermedades cardíacas o pulmonares subyacentes que dificulten los mecanismos de compensación. En general, una hemoglobina de 70 g/L en pacientes estables, asintomáticos y sin cardiopatía isquémica constituye el umbral por debajo del cual se debe plantear una transfusión. La presencia de síntomas o de enfermedad cardiovascular hace prudente elevar dicho punto de corte a 80 g/L. Una unidad o concentrado de hematíes eleva la hemoglobina 10 g/L. Las autotransfusiones (donación autóloga preoperatoria) representan una estrategia para evitar las transfusiones alogénicas en operaciones electivas donde se anticipen pérdidas sanguíneas importantes.

FIEBRE

La fiebre postoperatoria es uno de los problemas más comunes a los que se enfrenta el médico consultor. La anamnesis, la exploración física y el tiempo de aparición de la fiebre en relación con el acto quirúrgico son elementos clave para conocer su etiología. La fiebre se puede clasificar en inmediata, precoz (antes de 48 h), tardía (más allá de 48 h) y retardada (más de 1 mes). La fiebre que aparece de forma inmediata a la operación suele relacionarse con la exposición a fármacos o transfusiones y, más raramente, con una hipertermia maligna inducida por el anestésico.

La fiebre postoperatoria precoz se debe a la respuesta inflamatoria a la intervención o a fármacos y suele resolverse en 2 o 3 días. La fiebre tardía se relaciona comúnmente con infecciones de la herida quirúrgica o abscesos, otras infecciones nosocomiales (orina, catéteres, neumonía, *Clostridium difficile*) o ETV. Finalmente, la fiebre que se desarrolla después de 1 mes del procedimiento puede relacionarse con la infección de productos sanguíneos que ha recibido el paciente (p. ej., citomegalovirus) o con la infección de cuerpos extraños o material protésico por gérmenes indolentes como los estafilococos coagulasa-negativos.

Algunas características del paciente y el tipo de intervención orientan hacia determinadas causas de fiebre no infecciosa como la ETV (obesidad, inmovilización prolongada, operación ortopédica), IM (cardiopatía isquémica previa), pancreatitis aguda (alcoholismo, cirugía gastrointestinal o biliar), colecistitis aguda (reparación de aneurisma aórtico), abstinencia alcohólica, hipertiroidismo (intervención tiroidea o del cuello) o gota (cirugía oncológica).

DELIRIUM

Los pacientes mayores, especialmente si tienen un deterioro cognitivo previo, múltiples comorbilidades o utilizan fármacos psicotrópicos, son muy vulnerables al desarrollo de *delirium* en el postoperatorio. El tipo de anestesia, general o epidural, no es un factor predisponente. El uso de benzodiazepinas de acción prolongada o de meperidina, la abstinencia alcohólica y la suspensión brusca de los inhibidores de la acetilcolinesterasa en pacientes con enfermedad de Alzheimer favorecen la aparición de *delirium*. El tratamiento del *delirium* postoperatorio incluye el control de los factores precipitantes (p. ej., dolor postoperatorio, deshidratación, anemia, infecciones, privación sensorial) junto a determinadas medidas no farmacológicas (p. ej., movilización precoz, reorientación). Si esto fracasa y la agitación sitúa al paciente en riesgo de daño adicional, se utilizarán dosis bajas de haloperidol (0,5-1 mg p.o., i.m. o i.v. al acostarse o cada 4-6 h según necesidades), risperidona (0,50 mg p.o. una o dos veces al día) o quetiapina (25 mg p.o. una o dos veces al día).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Casademont J, Porcel JM, Capdevila JA, Selva A, Montero E. Medicina perioperatoria. Barcelona: Elsevier; 2013.

Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary. Circulation 2014;130:2215-45.

Jackson MB, Mookherjee S, Hamlin NP. The perioperative medicine consult handbook. 2nd ed. Cham: Springer; 2015.

Schenarts PJ. Perioperative management. Surg Clin North Am 2015;95:217-466.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CUIDADOS PALIATIVOS

Capítulo 8

X. Gómez-Batiste Alentorn

DEFINICIONES Y CONCEPTOS DE ATENCIÓN PALIATIVA

El envejecimiento de la población y los avances obtenidos en la supervivencia de los pacientes con enfermedades crónicas evolutivas han elevado de manera exponencial la prevalencia de estas personas en nuestro sistema de salud. En los últimos años se han desarrollado conceptos como el de cronicidad adaptados a enfermedades que, en otros tiempos, se consideraban de aparición aguda, la coexistencia de varias enfermedades crónicas que afectan a un mismo sujeto, también conocida como multimorbilidad, todas ellas frecuentemente asociadas al concepto de dependencia (limitación de la autonomía personal para las actividades básicas o instrumentales de la vida diaria). Recientemente ha tomado cada vez más importancia el concepto de *enfermedad o condición crónica avanzada evolutiva con pronóstico de vida limitado (CCA)*. Este término, más amplio, describe a los pacientes aquejados de una o varias enfermedades o condiciones (multimorbilidad, fragilidad, demencia, dependencia, etc.) crónicas evolutivas que responden de manera limitada a los tratamientos específicos, progresan gradualmente y con frecuentes crisis en la evolución hasta fases o situaciones de enfermedad avanzada y terminal (SEAT), con pronóstico limitado y deterioro progresivo, asociado a impacto físico, emocional, social y espiritual, y mueren a causa de la progresión de la enfermedad. Estos pacientes y sus familias tienen elevadas necesidades y demandas de atención, con frecuentes crisis y dilemas ético-clínicos en la toma de decisiones, alto consumo de fármacos y recursos (especialmente los urgentes) y un elevado coste de su atención sanitaria en los últimos meses de vida.

La atención paliativa se define como el conjunto de medidas que hay que adoptar para responder a sus necesidades, mejorar su calidad de vida y promover la adaptación de personas con CCA y sus familias, con una atención integral (que tenga en cuenta todas sus necesidades, físicas, emocionales, sociales, espirituales, etc.) e integrada (con medidas en todos los servicios actuando de manera integrada).

IDENTIFICACIÓN DE PERSONAS CON CONDICIONES CRÓNICAS EVOLUTIVAS Y PRONÓSTICO DE VIDA LIMITADO EN LOS SERVICIOS DE SALUD Y SOCIALES

En países de nuestro entorno, con expectativas de vida de 78-82 años y tasas de envejecimiento superiores al 15% (con tendencia a crecer hasta el 25% a medio plazo) de la población y con una tasa de mortalidad del 0,9%, las causas más frecuentes de mortalidad (del 75% de la población) son las enfermedades crónicas evolutivas, muy especialmente las neurológicas degenerativas asociadas al envejecimiento y la fragilidad (deterioro cognitivo y demencia), el cáncer, las insuficiencias orgánicas (respiratoria, cardíaca, hepática, renal) y sus complicaciones respectivas. La proporción de cáncer/no cáncer es de 1/2. Así, en España mueren cada año unas 300 000 personas por causa de enfermedades crónicas, y en un sector de 100 000 habitantes, 670 personas fallecerán cada año por estas causas. Si se tiene en cuenta que la prevalencia consiste en el número de personas afectadas simultáneamente por una condición en un período de tiempo, y depende de la mortalidad y del tiempo de duración, al prolongarse la duración de la SEAT habrá más enfermos prevalentes. La prevalencia poblacional para este tipo de pacientes se sitúa en el 1,4% (1,2%-1,6%) de la población general, o 1400/100 000 habitantes (cuadro 8-1).

Para el cribado de personas con CCA entre aquellas personas que tienen enfermedades crónicas avanzadas se dispone del instrumento NECPAL-CCOMS©, que identifica a las que requieren la instauración progresiva de medidas de atención paliativa orientadas a mejorar su calidad de vida (cuadro 8-2). El instrumento NECPAL-CCOMS© no tiene por objetivo establecer el pronóstico ni la indicación de intervención de un equipo especializado, sino identificar a pacientes en SEAT que requieren algún tipo de medida paliativa o introducir un *enfoque paliativo* en su atención.

Los enfermos con CCA cursan con una evolución progresiva y crisis frecuentes. El concepto de *trayectoria clínica* se refiere al curso evolutivo de la enfermedad avanzada, y tiene varios patrones según el tipo de enfermedad (fig. 8-1). La consecuencia más relevante de la enfermedad avanzada con pronóstico de vida limitado es el sufrimiento, debido a la incertidumbre, la difícil adaptación a la progresión y la presencia explícita o implícita de la muerte previsible. Las necesidades de los enfermos y sus familias se incluyen en 10 dimensiones (fig. 8-2), y cada una de ellas requiere una atención específica. Otra de las características consiste en la presencia de síntomas múltiples (con una media de 8-10), multifactoriales, intensos y cambiantes, cuya frecuencia está determinada por el tipo de enfermedad. La evolución progresiva genera también impacto (físico, psicológico y de otros tipos) en pacientes

Cuadro 8-1 Necesidades de atención paliativa en un sector de 100 000 habitantes en España

MORTALIDAD
Fallecen 900 personas
De ellas, 670 (75%) fallecen por enfermedades crónicas evolutivas
Proporción cáncer/no cáncer: 1/2

PREVALENCIA DE PERSONAS CON NECESIDADES DE ATENCIÓN PALIATIVA
1,4%-1,5% de la población: 1400-1500
Proporción cáncer/no cáncer: 1/> 8

OTRAS NECESIDADES
340 personas mayores con multimorbilidad y dependencia
300 personas con demencia
1500 en residencias geriátricas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 8-2 Instrumento NECPAL-CCOMS© de identificación de pacientes con enfermedades avanzadas y necesidades de atención paliativa*

Pregunta «sorpresa» al equipo: «¿Le sorprendería que este enfermo muriese en 1 año?»
Voluntad anticipada de limitación de esfuerzo terapéutico o de intervención paliativa implícita o explícita del enfermo, familia o equipo
Criterios clínicos generales progresivos, no relacionados con procesos agudos intercurrentes
- Declive funcional (medido con escalas funcionales como Barthel o Karnofsky)
- Declive nutricional (pérdida de peso > 10%)
- Declive cognitivo (*minimental status* o test de Pfeiffer)
- Síndromes geriátricos: fragilidad, caídas, disfagia, *delirium*, úlceras por presión, infecciones de repetición

Multimorbilidad (> 2 enfermedades crónicas)
Uso de recursos: > 3 ingresos urgentes en 6 meses
Criterios específicos para cada afección: cáncer, ICC, EPOC, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, enfermedades neurológicas progresivas, sida, otras

*Aplicable a los pacientes con una o varias enfermedades crónicas avanzadas en un servicio de salud o social.
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

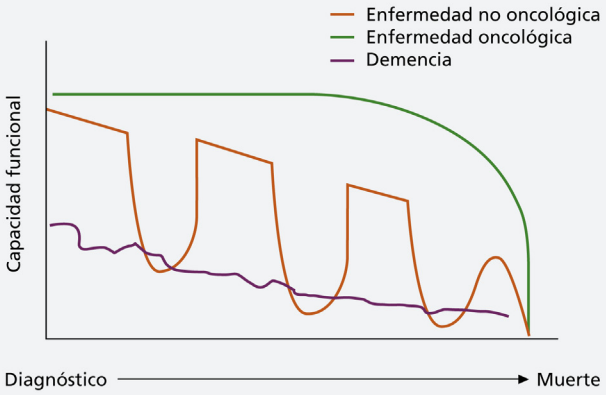


Figura 8-1 Trayectorias clínicas de personas con enfermedades avanzadas.

y familiares, además de en los profesionales de los equipos que les atienden.
Las necesidades de los pacientes pueden clasificarse en elementales o básicas (las que permiten las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, como la alimentación, la movilización o la higiene) o en las que permiten llevarlas a cabo, así como mantener las relaciones sociales básicas. Las necesidades esenciales son aquellas que nos distinguen como personas, y se pueden resumir en las de carácter espiritual-trascendente: espiritualidad, dignidad, autonomía, afecto y esperanza. Estas últimas se acentúan en los pacientes a medida que avanzan y deben ser identificadas y atendidas para una adecuada adaptación a la situación. Las demandas de los pacientes y familiares son sus expresiones de la necesidad, y deben ser también consideradas y atendidas. Mención especial requiere la situación de agonía, caracterizada por un deterioro sostenido, gradual o posterior a una crisis aguda, la pérdida progresiva de actividad y de interés por el entorno y el deterioro gradual de la conciencia; es el estado que precede a la muerte, en horas o días. Los síntomas más frecuentes en la situación de agonía son: debilidad extrema, ausencia de apetito, disminución del interés por el entorno y la actividad, trastornos de orientación y de conciencia, distintas formas de delirio (hipo- o hiperactivo), boca seca y disnea. Son relativamente frecuentes la constipación (con posible fecaloma)

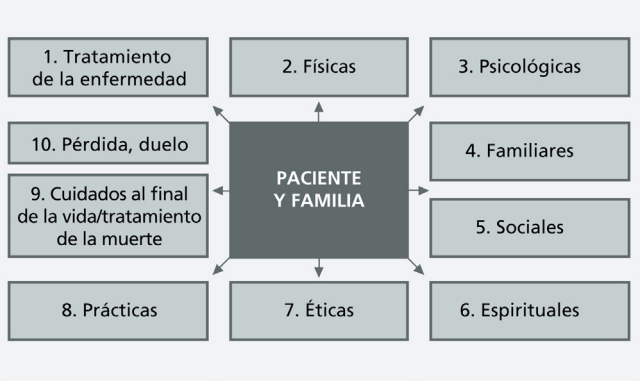


Figura 8-2 Dimensiones de necesidades.

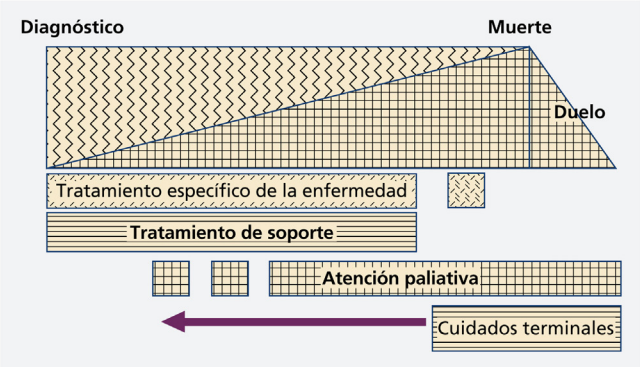


Figura 8-3 Modelo de atención integrado curativo/paliativo.

y la retención urinaria (a veces, combinadas y causantes de *delirium* o agitación).

PRINCIPIOS, INSTRUMENTOS Y ASPECTOS ESENCIALES EN ATENCIÓN PALIATIVA: MODELOS DE ATENCIÓN, INTERVENCIÓN Y ORGANIZACIÓN

Los conceptos clave en la atención integral e integrada de personas con CCA (fig. 8-3) incluyen los del tratamiento específico, que está dedicado al control de la enfermedad (p. ej., quimioterapia antineoplásica); el tratamiento de soporte, que permite el tratamiento específico y limita sus efectos secundarios (p. ej., antieméticos o transfusiones), y el tratamiento paliativo o de atención paliativa, orientado a mejorar la calidad de vida, muy especialmente en las fases avanzadas. Estos tratamientos deben aplicarse de una manera integrada, en la que las medidas paliativas aumentan su proporción e intensidad a medida que avanza la enfermedad. Los cuidados al final de la vida se aplican en fases terminales de la enfermedad (semanas).
La atención paliativa puede definirse como la *evaluación y abordaje sistemáticos* de *necesidades multidimensionales* de pacientes con enfermedades avanzadas practicada por un equipo interdisciplinar competente, con la ética clínica y la planificación de decisiones anticipadas, así como la atención continuada y la gestión de casos como metodologías de trabajo. La *planificación de decisiones anticipadas* consiste en explorar e identificar los valores, preferencias y objetivos del paciente y establecer objetivos y medidas adecuadas a estos, con prevención de escenarios, crisis o situaciones evolutivas previsibles. La *gestión de casos* consiste en añadir a la planificación terapéutica la indicación de recursos idóneos, así como el seguimiento y la atención continuada y urgente.
Los objetivos fundamentales de la atención paliativa son ofrecer el confort y la seguridad que permitan morir en paz, de acuerdo con los valores y preferencias personales de los pacientes, aliviando el sufrimiento y promoviendo la adaptación emocional de pacientes y familias al proceso de enfermedad progresiva.

Los objetivos generales de la atención paliativa consisten en la promoción de calidad de vida, la autonomía y la máxima adaptación al proceso evolutivo, del paciente y sus familiares, de manera que mejore la experiencia, sin precipitar la muerte de forma deliberada ni alargar la vida innecesariamente.

Las *competencias básicas fundamentales* de los profesionales son las de la evaluación y manejo proporcionado de la enfermedad y de su tratamiento, el control de los síntomas y el uso de fármacos, la información y la comunicación, la ética clínica y la planificación de decisiones anticipadas y la metodología de gestión de casos, con la adaptación de la propia organización a sus necesidades, promoviendo la atención continuada, coordinada o integrada de los servicios. A las competencias básicas deben añadirse las actitudes y comportamientos que promueven la atención de excelencia a personas en situación de vulnerabilidad y sufrimiento y que están basadas en los valores y actitudes nucleares de un profesional competente y comprometido, tales como empatía, compasión, compromiso, respeto, confianza, honestidad o congruencia, que son fruto de la aplicación de los valores humanistas de la medicina y que son muy reconocidos por los pacientes y familias.

El modelo de atención y de intervención consiste en el abordaje sistemático de las necesidades multidimensionales, lo que incluye la evaluación, seguida de la elaboración compartida de objetivos, la planificación y realización de las acciones y la monitorización y actualización.

Los pasos de la atención paliativa se basan en los siguientes puntos: identificar necesidades multidimensionales, practicar un modelo de atención impecable, revisar la situación de la enfermedad y los tratamientos, elaborar un plan terapéutico multidimensional y sistemático (cuadro de cuidados), identificar valores y preferencias del enfermo (ética clínica y proceso de decisiones anticipadas), trabajar en equipo, involucrar a la familia y al cuidador principal y realizar gestión de caso, seguimiento, atención continuada y urgente, coordinación y acciones integradas de servicios. Se deben considerar los criterios de intensidad/gravedad y los criterios de progresión. Algunas propuestas de evaluación incluyen el estado funcional (Karnofsky, Barthel, evolución en el tiempo de la pérdida de las actividades de la vida diaria), el estado nutricional (pérdida de peso en el tiempo), el estado cognitivo (*minimental status,* test de Pfeiffer) y el estado de ánimo (escala numérico-verbal [ENV] del estado de ánimo de 0-10).

Un elemento esencial es la evaluación de los síntomas. Para ello se han desarrollado varios instrumentos, entre los que el más utilizado es el cuestionario de evaluación de síntomas de Edmonton (*Edmonton Symptom Assessment Scale* [ESAS]) (tabla 8-1). Además, algunas preguntas básicas permiten identificar percepciones y preocupaciones de los pacientes. Deben aplicarse en el contexto de una relación terapéutica de confianza. Algunos ejemplos serían: «¿Cómo ve la enfermedad y su evolución?» (información y comprensión de la situación); «De lo que hemos hablado de la evolución y el futuro, ¿qué cosas le preocupan más?» (preocupaciones); «De lo que hemos hablado, ¿tiene alguna duda?» (dudas y temas pendientes), y «¿Qué le gustaría que hiciéramos por usted?» (expectativas y demandas).

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO DEL DOLOR Y OTROS SÍNTOMAS EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AVANZADAS

El dolor puede definirse como una experiencia desagradable, sensorial y emocional, asociada a una lesión tisular real o potencial. También se puede definir como una percepción somatopsíquica modulada por el ánimo, el estado emocional y el significado. Existen diversas maneras de describir y clasificar el dolor: agudo o crónico, nociceptivo, neuropático o mixto, continuo o intermitente. El dolor oncológico es uno de los paradigmas de las necesidades de los pacientes.

La estrategia general terapéutica del dolor debe incluir el uso de fármacos (analgésicos y coadyuvantes), las medidas generales y todas aquellas otras que reduzcan su impacto (soporte emocional, comunicación, descanso, etc.). Para indicar un tratamiento analgésico, deberíamos evaluar las características del dolor, determinar sus causas, definir los objetivos terapéuticos graduales, instaurar medidas farmacológicas mediante la combinación de pautas fijas preventivas con las de rescate de las crisis y revisar frecuentemente la evolución.

USO DE FÁRMACOS PARA EL CONTROL DEL DOLOR ONCOLÓGICO

La elección del analgésico depende de la causa (analgésicos o coanalgésicos específicos) y la intensidad (escalera de la OMS [Organización Mundial de la Salud]) del dolor. Los fármacos del primer escalón de la OMS son los llamados analgésicos no opioides, tales como los antiin-

Tabla 8-1 Cuestionario de evaluación de síntomas de Edmonton (ESAS)

SÍNTOMA MÍNIMO	INTENSIDAD											SÍNTOMA MÁXIMO
Nada de dolor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	El peor que se pueda imaginar
Nada cansado (debilidad, agotamiento)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Lo más cansado que se pueda imaginar
Nada somnoliento (adormecido)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Lo más somnoliento que se pueda imaginar
Ninguna náusea	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Las peores náuseas que se pueda imaginar
Ninguna pérdida de apetito	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	El peor apetito que se pueda imaginar
Ninguna dificultad para respirar	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La mayor dificultad para respirar que se pueda imaginar
Ningún desánimo	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Lo más desanimado que se pueda imaginar
Nada nervioso (intranquilidad, ansiedad)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Lo más nervioso que se pueda imaginar
Dormir perfectamente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La mayor dificultad para dormir que se pueda imaginar
Sentirse perfectamente (sensación de bienestar)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Sentirse lo peor que se pueda imaginar
OTROS												
Nada	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Lo peor posible

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

flamatorios no esteroideos (AINE), el paracetamol, el metamizol u otros. El segundo escalón de la OMS está constituido por los opioides débiles, como el tramadol o la codeína. Los opioides potentes son los fármacos de elección para el dolor crónico intenso. Entre ellos, la morfina oral (de acción rápida o de liberación prolongada) es el más adecuado para el inicio de la analgesia, por su efectividad y manejo. Es aconsejable iniciar el tratamiento con dosis bajas, que se aumentarán progresivamente de acuerdo con la respuesta y la tolerancia, prescribiendo una pauta fija regular (cada 4, 8 o 12 h según el preparado), con atención al tratamiento de las crisis y prevención siempre de las yatrogenias más comunes (boca seca, somnolencia, estreñimiento). Es importante destacar que el uso adecuado de morfina y de otros opioides potentes para el control del dolor crónico intenso no causa adicción ni precipita la muerte, ni está necesariamente contraindicado en pacientes con insuficiencia respiratoria.

En caso de falta de respuesta existen alternativas a la morfina oral, tales como la vía subcutánea continua o el uso de otros opioides como fentanilo transdérmico (muy útil para el tratamiento prolongado del dolor estable), metadona, hidromorfona u oxicodona, todas ellas de uso bajo supervisión de un equipo experimentado. Si se produce toxicidad pronunciada (*delirium,* mioclonías, náuseas o vómitos persistentes) es aconsejable reducir las dosis, asegurar la hidratación y valorar el cambio de fármaco, lo que se conoce como *rotación de opioides.* Por su parte, para la prevención de las crisis de dolor se deben identificar las causas desencadenantes y, para su tratamiento, los fármacos de elección son la morfina de acción rápida oral o subcutánea o los preparados de fentanilo de absorción a través de la mucosa bucal o intranasal.

Los coanalgésicos son fármacos indicados para tratar el dolor crónico de manera más específica por su causa. Los más utilizados son los antidepresivos, como amitriptilina para el dolor disestésico continuo; los anticonvulsionantes, como gabapentina, pregabalina o carbamazepina, entre otros, para el dolor neuropático; los anestésicos locales, como mexiletina o lidocaína para el dolor disestésico continuo refractario; los agonistas GABA, como baclofeno para el dolor lancinante refractario, y los antagonistas NMDA, como ketamina, utilizados como fármacos de segunda línea en el dolor neuropático. Otros coanalgésicos de uso corriente son los glucocorticoides, como la dexametasona o la prednisona, que se emplean en el dolor por compresión neurológica, obstrucción intestinal o fenómenos inflamatorios intensos acompañantes; los bisfosfonatos, como zoledronato o pamidronato en las metástasis óseas líticas; los psicoestimulantes, como el metilfenidato cuando se asocia somnolencia o síntomas depresivos, y las benzodiazepinas, como el diazepam, el clonazepam o el midazolam, entre otros, como ansiolíticos o para el dolor neuropático.

MEDIDAS INTERVENCIONISTAS PARA EL CONTROL DEL DOLOR

Alrededor del 5%-10% de los pacientes con cáncer avanzado pueden requerir alguna técnica intervencionista para el control del dolor a lo largo de la evolución de la enfermedad. Estas técnicas resultan especialmente útiles en el dolor incidental o irruptivo de características nociceptivas somáticas, viscerales o con componente neuropático. Su indicación más frecuente se da en el paciente cuya escalada terapéutica previa no consigue controlar el dolor o sus efectos secundarios resultan intolerables. Las más frecuentes son la vía espinal intradural o epidural, los bloqueos neurolíticos de ganglios o plexos nerviosos, las infiltraciones, la cementoplastia vertebral o las técnicas de neuromodulación.

ATENCIÓN A LA SITUACIÓN DE AGONÍA O SITUACIÓN DE LOS ÚLTIMOS DÍAS Y SEDACIÓN PALIATIVA

La atención a la situación de agonía requiere una evaluación concienzuda, la revisión muy frecuente de los objetivos terapéuticos (orientados al confort) y del tratamiento farmacológico y la participación implícita o explícita del paciente y activa de la familia. Es fundamental definir explícitamente los objetivos terapéuticos, simplificándolos y evitando tratamientos innecesarios, así como respetar los valores y preferencias de los pacientes y de su familia. En el caso de la atención hospitalaria es aconsejable disponer de habitación individual que favorezca la intimidad, y promover el acceso y la intervención de la familia. En la atención domiciliaria es fundamental incrementar la frecuencia e intensidad de los cuidados, ofrecer soporte y educación a la familia para los cuidados y la prevención y respuesta a las crisis, y la atención continuada telefónica o presencial. En el momento de la muerte, resulta esencial prever y facilitar un cuidado respetuoso del cuerpo, respetar las reacciones de la familia y facilitar los trámites administrativos (certificados de defunción, etc.).

Los objetivos esenciales de la atención en esta situación están determinados para promover el confort, definido como una percepción subjetiva de bienestar. La mejor forma de promover confort en el enfermo es averiguar, en la medida de lo posible, lo que genera malestar, ya se trate de síntomas determinados, miedos, ciertas informaciones, algunas visitas, etc. La mejor forma de facilitar el confort de la familia es averiguar las necesidades ante la situación y las posibilidades de resolución de las mismas. Otro de los objetivos consiste en la prevención de las crisis. En los últimos días, el margen de maniobra es escaso, por lo que es importante prevenir, en lo posible, síntomas que puedan acontecer. Siempre es aconsejable tener previsto lo que hay que hacer si se producen convulsiones, hemorragia, estertores, etc., así como iniciar el tratamiento de los síntomas lo más precozmente posible. Lo anterior es aplicable tanto a los síntomas físicos como a otros de ámbito psicológico que pueda presentar la familia (agotamiento físico, angustia, claudicación emocional, etc.). Es igualmente importante prevenir el «recuerdo doloroso», entendido como aquella imagen, sonido, comentario, olor u otro estímulo instalado en la memoria de un familiar de un paciente en situación de últimos días que puede evocar tras el fallecimiento del paciente alteraciones en el estado del ánimo. Ocasionalmente, la persistencia de este recuerdo doloroso puede desencadenar un duelo patológico.

La *sedación paliativa* consiste en la disminución deliberada de la conciencia que se practica con el objetivo de responder a síntomas refractarios o a angustia existencial intensa que no hayan podido ser controlados por métodos convencionales. La sedación paliativa tiene por objeto reducir el sufrimiento, sin tener como objetivo acortar la vida, y debe practicarse de manera protocolizada, gradual y con la participación explícita o implícita del paciente. Es aconsejable que sea indicada por un equipo especializado de acuerdo con protocolos institucionales. En casos de duda es recomendable la intervención de comités de ética asistencial.

La sedación puede ser superficial o profunda, continua o intermitente. Cuando la indicación responde a un procedimiento diagnóstico o terapéutico (p. ej., extracción manual de fecaloma o cura de úlceras) o a una crisis ocasional (p. ej., hemorragia), se denomina sedación transitoria. Cuando la indicación se produce ante un síntoma o problema refractario, se denomina sedación paliativa, y si el paciente se halla en situación agónica o de últimos días se habla de sedación paliativa terminal en la agonía o, sencillamente, sedación en la agonía. La sedación es una maniobra terapéutica indicada para prevenir y tratar el disconfort producido por una maniobra diagnóstica o terapéutica o por las circunstancias propias de una enfermedad en fase avanzada o terminal, especialmente en situaciones de agonía, o bien para el tratamiento de un síntoma físico o psicológico que se muestra refractario a otras terapias (p. ej., disnea, *delirium* o angustia extrema). Es importante tener en cuenta que sedación no es sinónimo de coma farmacológico y no tiene nada que ver con una práctica eutanásica. Además, no debe constituir la respuesta al disconfort familiar. Así, antes de indicar una sedación es preciso que se cumplan ciertas garantías éticas, entre las que se incluyen la existencia de un síntoma refractario, bien porque las tentativas terapéuticas previas han fracasado o porque no son apropiadas en el contexto del paciente, o acaso porque el tiempo real de maniobra para tratarlos es insuficiente para garantizar el bienestar del paciente. El objetivo es aliviar el sufrimiento y no se debe disminuir el nivel de conciencia más allá de lo necesario para garantizar el confort del paciente. Requiere el consentimiento explícito o implícito del mismo. Si ello no es posible, se debe intentar que la familia o el cuidador principal informe sobre los valores o deseos que explícita o implícitamente pudo manifestar el paciente ante situaciones parecidas a las actuales.

Para finalizar, todo ello debe quedar consignado en la historia clínica (curso clínico, hojas de enfermería, etc.), de forma que sea siempre posible reconstruir el proceso de toma de decisiones y el tratamiento utilizado. Además ha de garantizarse, por escrito y verbalmente, que la información de la nueva estrategia terapéutica llega a todos los que van a atender al paciente (todos los servicios implicados, turnos y médicos de guardia).

ORGANIZACIÓN DE LA ATENCIÓN PALIATIVA: MEDIDAS GENERALES, SERVICIOS Y PROGRAMAS DE CUIDADOS PALIATIVOS. IMPORTANCIA DEL TRABAJO EN EQUIPO

Las medidas de atención paliativa se desarrollan gradualmente y de manera creciente en la evolución de la enfermedad, con el objetivo de mejorar la calidad de vida y el ajuste emocional de paciente y familia. Pueden aplicarse con distinta intensidad y complejidad en todos los servicios de salud en los que se atienda a personas con enfermedades crónicas avanzadas y a sus familias.

Se denominan *medidas generales de atención paliativa* a las que deben practicarse en todos los servicios para garantizar una atención paliativa de calidad. Las más relevantes consisten en la identificación precoz de los pacientes que requieren atención paliativa, la formación de los profesionales (dolor, síntomas, comunicación, ética y atención planificada, gestión de caso, criterios de derivación), los referentes profesionales de la atención paliativa, la protocolización de situaciones prevalentes, la atención de la familia y el duelo, la planificación de decisiones anticipadas, la gestión de caso, la atención continuada y la accesibilidad, la promoción de la atención domiciliaria y la atención coordinada de recursos. Los *servicios específicos de cuidados paliativos* son aquellos que atienden fundamentalmente a pacientes avanzados-terminales, con un equipo interdisciplinar competente con formación avanzada, que realizan el proceso de atención a enfermos y familias, y que son reconocidos por pacientes y demás servicios, que pueden disponer de uno o varios dispositivos y actuar en distintos lugares del sistema. Pueden ser equipos de soporte (equipos interdisciplinares que actúan para dar apoyo a servicios convencionales) hospitalarios, domiciliarios o transversales en un sector, unidades de cuidados paliativos (camas específicas en hospitales, centros sociosanitarios o residenciales), consultas externas y hospitales de día o sistemas integrales de cuidados paliativos, si intervienen en todos los recursos de un sector.

Las diferentes modalidades de equipos y servicios de cuidados paliativos han demostrado efectividad en la mejora de los síntomas, adaptación emocional y otros parámetros de calidad de vida de pacientes y familias, eficiencia en la provisión (con reducción de costes a expensas de la disminución de ingresos y estancias medias en hospitales, el aumento de la atención domiciliaria y el menor coste de las unidades comparadas con las convencionales de agudos) y satisfacción de pacientes y familias, al mejorar su experiencia de adaptación a la situación. Los *programas públicos de cuidados paliativos* conforman el conjunto de medidas que adopta un gobierno nacional, regional o de sector para desarrollar políticas públicas de cuidados paliativos, con principios de salud pública, visión poblacional y orientación comunitaria, con el objetivo de asegurar la cobertura, equidad, accesibilidad y calidad de los cuidados paliativos, con la implementación conjunta de servicios, medidas generales, accesibilidad de los opioides y formación sistematizada.

Es necesario resaltar que la práctica del *trabajo en equipo interdisciplinar* es fundamental para una atención paliativa de calidad. Los componentes aconsejables de equipos interdisciplinares para la atención paliativa son médicos, enfermeras, psicólogos, trabajadoras sociales, terapeutas ocupacionales, fisioterapeutas, consejeros espirituales y otros que tengan participación específica (especialistas consultores, nutricionistas, farmacéuticos, etc.).

Las razones que hacen imprescindible el trabajo interdisciplinar en la atención paliativa incluyen la multidimensionalidad de las necesidades, la evaluación de todas las necesidades, la elaboración de planes terapéuticos multidimensionales y la complejidad de las intervenciones. Otro factor relevante consiste en la prevención del *burnout* profesional, cuya frecuencia disminuye con la práctica del equipo interdisciplinar. Los factores más relevantes de la efectividad de un equipo son la competencia profesional (formación adecuada) para responder a necesidades y demandas de pacientes y familias, el liderazgo adecuado, la definición de la misión, los valores y objetivos compartidos y la práctica cotidiana del trabajo interdisciplinar, con definición de funciones, respeto y comunicación y soporte adecuados. Las reuniones interdisciplinares, la documentación compartida, la protocolización, la definición común de los objetivos terapéuticos y la evaluación de resultados son las actividades más relevantes de los equipos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Gómez-Batiste X, Espinosa J, Porta-Sales J, Benito E. Modelos de atención, organización y mejora de calidad para la atención de enfermos avanzados terminales y sus familias: la aportación de los cuidados paliativos. Med Clin (Barc) 2010;135:83-9.

Gómez-Batiste X, Martínez-Muñoz M, Blay C, Amblàs J, Vila L, Costa X. Identificación de personas con enfermedades crónicas avanzadas y necesidad de atención paliativa: elaboración del Instrumento NECPAL CCOMS-ICO. Med Clin (Barc) 2013;140:241-5.

Gómez-Batiste X, Pascual A, Espinosa J, Caja C. Diseño, implementación y evaluación de programas públicos de cuidados paliativos. Med Clin (Barc) 2010;135:179-85.

Porta J, Gómez-Batiste X, Tuca A. Control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal. 3.ª ed. Madrid: Grunenthal Pharma; 2013.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES MÉDICAS DURANTE EL EMBARAZO

Capítulo 9

F. Carmona Herrera

INTRODUCCIÓN

La práctica de la medicina en embarazadas es diferente a la que se realiza en no gestantes. En las primeras hay que tener en cuenta a dos pacientes a la vez: la madre y el feto. Cuando nos encontramos ante una embarazada debemos tener siempre en consideración cuatro principios básicos:

1. *El embarazo afecta al curso de la enfermedad.* Los cambios hemodinámicos de la gestación pueden agravar una cardiopatía o el denominado estado diabetógeno del embarazo puede producir diabetes gestacional o aumentar los requerimientos de insulina en diabéticas. Las enfermedades autoinmunes pueden afectarse por mecanismos no bien comprendidos. Además, estos cambios pueden tener lugar no sólo durante el embarazo, sino también durante el puerperio.
2. *La enfermedad afecta al curso del embarazo.* El mecanismo por el cual las enfermedades afectan al curso del embarazo puede variar. Aunque este puede ser importante para entender el proceso individual de una enfermedad, el simple reconocimiento de su existencia es suficiente para mejorar los resultados perinatales.
3. *El embarazo afecta al diagnóstico.* El embarazo predispone a la paciente a diagnósticos erróneos de enfermedades médicas debido a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

diversos factores: 1) el embarazo causa signos y síntomas anormales en una paciente no gestante, lo que hace que, en ocasiones, la diferenciación sea difícil (cuadro 9-1), y 2) la evaluación de los resultados de laboratorio en la gestante puede ser también compleja, ya que algunas pruebas están alteradas por el embarazo y la definición de normalidad durante el embarazo de otras no está realizada. Se ha descrito que algunas pruebas pueden ser falsamente positivas durante la gestación.

4. *El embarazo afecta al tratamiento.* La terapéutica médica durante el embarazo puede diferir de la utilizada en la paciente no embarazada tanto en el tipo de fármacos utilizados como en las dosis. La tabla 9-1 resume la clasificación de la *Food and Drug Administration* (FDA) sobre los efectos teratogénicos de los medicamentos en el embarazo.

Cuadro 9-1 Signos y síntomas, y hallazgos de laboratorio normales durante el embarazo pero anómalos fuera de él

SIGNOS Y SÍNTOMAS
Náuseas y vómitos
Incremento de peso
Aumento del perímetro abdominal
Cambios en el hábito intestinal
Cambios en la frecuencia urinaria
Palpitaciones
Disnea
Modificación del foco cardíaco apical
Desdoblamiento de los ruidos cardíacos
Edema
Taquicardia

HALLAZGOS DE LABORATORIO
Leucocitosis
Incremento de la VSG
Incremento de la fosfatasa alcalina
Determinaciones falsamente positivas de factor reumatoide, VDRL, células LE

LE: lupus eritematoso; VDRL: prueba de serología luética; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Tabla 9-1 Definición de la *Food and Drug Administration* (FDA) de las categorías de medicamentos utilizables durante el embarazo

CATEGORÍA	DEFINICIÓN
A	Estudios controlados en mujeres no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre y la posibilidad de daño fetal parece remota
B	Estudios en animales no indican riesgo para el feto, y no hay estudios controlados en humanos. Los estudios en animales muestran efectos adversos sobre el feto, pero estudios bien controlados no han demostrado riesgo para el feto
C	Algunos estudios han mostrado que el fármaco ejerce efectos teratogénicos o letales para embriones animales pero no hay estudios controlados en mujeres, o no se dispone de estudios ni en animales ni en mujeres
D	Existe evidencia positiva de riesgo fetal humano, pero los beneficios en ciertas situaciones pueden hacer aceptable el uso del fármaco
X	Algunos estudios en animales o en humanos han demostrado anomalías fetales o hay evidencia de riesgo fetal basada en experiencia humana, y el riesgo con la administración del fármaco excede claramente cualquier posible beneficio

ENFERMEDADES PULMONARES

ASMA BRONQUIAL

Es la enfermedad pulmonar más frecuente de la embarazada. Afecta al 7%-10% de las mujeres en edad fértil. El asma es un factor de riesgo para el embarazo, con incremento de los malos resultados fetales como bajo peso al nacer, retraso de crecimiento intrauterino (RCIU), parto prematuro (PP), etc. Es bien conocido el compromiso de la oxigenación fetal cuando la de la madre está muy comprometida o la hipoxemia crónica presentada por los fetos de madres con compromiso crónico de su ventilación. Así, gestantes con volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) del 60%-80% están en riesgo de presentar complicaciones fetales, que alcanza un máximo para cifras inferiores al 60%. El objetivo terapéutico consistirá en mantener la PaO_2 materna por encima del 60 mm Hg y la saturación arterial de oxígeno (SaO_2) igual o superior al 95%.

El esquema de tratamiento debe ser el mismo que en la mujer no gestante, sin olvidar que los glucocorticoides por vía oral se han asociado con incremento de riesgo de PP. Durante el parto es mejor utilizar mórficos que no liberen histamina (fentanilo) en lugar de los que sí lo hacen (meperidina, morfina). Es preferible la anestesia peridural a la general. Debe evitarse el uso de prostaglandina F2α.

TROMBOEMBOLIA PULMONAR

La tromboembolia pulmonar es cinco veces más frecuente en la embarazada y supone una de las causas principales de mortalidad materna en los países desarrollados. Este incremento es debido a los cambios protrombóticos de la gestación unidos al aumento de capacitancia venosa y otros factores, como la compresión de la vena cava que aumenta la estasis venosa en los miembros inferiores. Otros factores de riesgo son la cesárea, el reposo prolongado, el embarazo gemelar, la obesidad y la diabetes pregestacional. El diagnóstico resulta difícil durante la gestación, toda vez que síntomas como la disnea o la taquipnea ya están presentes durante el embarazo. La concentración de dímero D aumenta gradualmente a lo largo del embarazo y su capacidad discriminatoria es baja. La ecografía de los ejes venosos de las extremidades inferiores y la pletismografía son útiles para el diagnóstico de la trombosis venosa profunda. La radiografía de tórax es válida para excluir otras causas. La gammagrafía de ventilación-perfusión es útil para el diagnóstico y es segura para el feto, al igual que la tomografía computarizada (TC) helicoidal, sobre todo si se realiza con protección abdominal.

El tratamiento se basa en la administración de anticoagulantes; el fármaco de elección es la heparina (no fraccionada o la de bajo peso molecular). Este fármaco es seguro para el feto y los riesgos hemorrágicos son similares a los de la población no gestante. El fármaco debe ser administrado a dosis plenas e idealmente se interrumpirá 24 h antes del parto.

NEUMONÍA

La incidencia de neumonía comunitaria es algo superior entre las embarazadas. Los gérmenes implicados con más frecuencia son el neumococo, *Haemophilus,* la clamidia y el micoplasma. El tratamiento antibiótico suele ser empírico y tiene en cuenta los gérmenes más frecuentes, por lo que los fármacos de primera elección son penicilinas, cefalosporinas o macrólidos. El ácido clavulánico no está contraindicado. La vacuna antineumocócica está indicada en embarazadas inmunocomprometidas.

La gravedad de la neumonía gripal es mayor en la mujer embarazada y las hospitalizaciones por influenza aumentan cerca de cinco veces durante el tercer trimestre. Cuando existe viremia, es posible la afección transplacentaria del feto con consecuencias variables (aborto, PP, RCIU, etc.), en general más graves cuando la infección es precoz. Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomienda vacunar a todas las embarazadas después del primer trimestre de la gestación.

TUBERCULOSIS

Su mortalidad es cuatro veces superior durante la gestación que fuera de ella; la tasa de complicaciones obstétricas se multiplica por nueve

en gestantes tuberculosas. El tratamiento es necesario en la mujer con infección confirmada. Es posible la infección fetal transplacentaria, por lo que se recomienda iniciar el tratamiento en cuanto se conozca el diagnóstico. Los principios básicos del tratamiento son los mismos que para la no gestante, si bien la isoniazida puede ser especialmente hepatotóxica durante la gestación. La rifampicina y la isoniazida no son teratogénicas, pero la primera puede provocar hemorragias en el recién nacido; por ello es imprescindible la administración de vitamina K, así como el uso de piridoxina durante el tratamiento con isoniazida. El etambutol y la pirazinamida son seguros durante la gestación. Los aminoglucósidos se han asociado a anomalías fetales y deben reservarse para casos de multirresistencia. La etionamida y la protionamida son teratogénicos.

La infección congénita fetal es una enfermedad grave que puede ocasionar la muerte del recién nacido si no es tratada adecuadamente. Se puede adquirir por vía hematógena o durante el paso por el canal del parto.

HIPERTENSIÓN PULMONAR

Se debe evitar el embarazo por las altas tasas de mortalidad materna observadas (30%-50%), especialmente altas en mujeres con presión en la arteria pulmonar superior a 60 mm Hg. Los efectos sobre el feto también son importantes; la tasa de PP es superior al 50%. Con respecto al tratamiento, el óxido nítrico en la etapa periparto puede ser beneficioso. El tratamiento con epoprostenol o iloprost se ha mostrado útil cuando se decide seguir adelante con el embarazo. El bosentán está contraindicado.

ENFERMEDADES ENDOCRINOLÓGICAS

DIABETES Y EMBARAZO

La diabetes mellitus (DM) es la endocrinopatía que se asocia con más frecuencia al embarazo, ya que aparece en el 5% de las gestantes, más del 90% de las cuales tienen DM gestacional. La gestación es un estado diabetógeno caracterizado por resistencia progresiva a la insulina que es máxima a término. Esto facilita una mayor cantidad de glucosa circulante para su transferencia al feto. Para la detección de la DM gestacional se debe realizar el test de O'Sullivan (test de tolerancia oral a la glucosa, con 50 g) en todas las gestantes como mínimo entre las semanas 24 y 28 de gestación.

Un mal control de la glucemia durante el embarazo y el período preconcepción se asocia a un aumento en la tasa de anomalías congénitas y en la de morbimortalidad perinatal. De hecho, una concentración de hemoglobina A_{1c} superior al 10% en el primer trimestre se relaciona con mucha frecuencia con malformaciones fetales graves. Por tanto, es muy importante aconsejar a las mujeres que planifiquen su gestación y que sólo queden gestantes con hemoglobina A_{1c} inferior al 7% y después de una evaluación cuidadosa de su estado cardiovascular y renal. Las gestantes con DM presentan un riesgo elevado de complicaciones obstétricas como preeclampsia, polihidramnios, macrosomía o muerte intrauterina, que se reducen con un control metabólico adecuado. Se debe recomendar el autocontrol frecuente (cuatro veces al día) de la glucemia. Idealmente, la preprandial debe ser inferior a 5,5 mmol/L y a las 2 h de la ingesta no debe superar los 7 mmol/L. En cada visita se debe controlar la presión arterial y la proteinuria. Si no se presentan complicaciones y la glucemia es normal, se puede continuar con el embarazo hasta el término y permitir el parto espontáneo.

El tratamiento ideal para las gestantes con DM pregestacional es la insulina, cuyas dosis deben ajustarse individualmente. No se aconseja el uso de los análogos de la insulina durante la gestación, pero el uso de los hipoglucemiantes orales es seguro durante el embarazo y en grupos seleccionados de pacientes alcanzan la misma eficacia que la insulina. El tratamiento inicial para las pacientes con DM gestacional es la dieta (30-35 kcal/kg de peso y día) con una composición que incluya un 40%-50% de hidratos de carbono, un 20% de proteínas y un 30%-40% de grasas.

Durante el parto, deben mantenerse concentraciones euglucémicas, lo que es más fácil de conseguir con infusiones continuas de glucosa e insulina.

HIPERTIROIDISMO

El embarazo puede provocar o agravar esta situación, ya que existe una gran similitud entre las cadenas α de la TSH y de la hCG. De hecho, cuando aparece en las primeras fases del embarazo hay que descartar la presencia de una mola. El hipertiroidismo aumenta la tasa de aparición de preeclampsia, pero no la de otras complicaciones maternas; sin embargo, aumenta la morbilidad neonatal. El tratamiento se realiza mediante la administración de tionamidas (propiltiouracilo, metimazol) que inhiben la yodación de la tirosina y, por tanto, la síntesis de hormonas tiroideas. El objetivo es mantener las concentraciones de T_4 en los límites altos de la normalidad. Es posible que durante el posparto sea necesario incrementar la dosis. Las tionamidas atraviesan la placenta y provocan hipotiroidismo en el 1% al 5% de los fetos que, en algunos casos, se acompaña de desarrollo de bocio. No se ha descrito deterioro de la función mental en estos niños; la perdida fetal se reduce muchísimo con su uso y los efectos a largo plazo sobre la descendencia son mínimos.

En algunos casos de hipertiroidismo no diagnosticado, el estímulo del parto u otras circunstancias pueden desencadenar una tormenta tiroidea con mortalidad superior al 25%. Es necesario el tratamiento urgente e intensivo con rehidratación, dosis altas de propiltiouracilo y yoduro sódico. Otros medicamentos que pueden estar indicados son el litio, el propranolol o la dexametasona.

TIROIDITIS POSPARTO

Aparece entre los 3-6 meses del posparto en aproximadamente el 5% de las puérperas, inicialmente con síntomas leves de hipertiroidismo que suelen durar de 1 a 3 meses y se siguen de síntomas, también transitorios, de hipotiroidismo. La etiología parece ser una infiltración linfocítica del tiroides asociada a elevación de anticuerpos antitiroideos. La recuperación espontánea es la norma, aunque son frecuentes las recurrencias en gestaciones posteriores.

ENFERMEDADES DIGESTIVAS Y HEPÁTICAS

NÁUSEAS Y VÓMITOS

La incidencia de náuseas y/o vómitos, durante el primer trimestre supera el 50%. En general es leve y el tratamiento consiste en medidas de soporte con hidratación, comidas frecuentes, poco abundantes, y evitación de los alimentos que precipiten o agraven la clínica. Puede ser útil una combinación de piridoxina y doxilamina.

La hiperémesis gravídica es una entidad grave y poco frecuente asociada con náuseas y vómitos intensos de difícil tratamiento y que ocasiona pérdida de peso, alteraciones hidroelectrolíticas, cetonemia y cetonuria, con deshidratación, hiperpirexia e ictericia. En los casos más graves es necesaria la hospitalización con tratamiento adecuado con metoclopramida u ondansetrón.

REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Es muy frecuente durante la gestación. Ocurre en más del 70% de las gestantes. El 25% lo experimentan diariamente. Es más frecuente después de las comidas y se agrava en decúbito. Puede aparecer en cualquier momento de la gestación, pero es típico del tercer trimestre y mejora después del parto. El tratamiento es sintomático, con medidas dietéticas y antiácidos e inhibidores de la bomba de protones cuando sean necesarios.

APENDICITIS

Es la causa más frecuente de abdomen agudo de causa no obstétrica durante el embarazo (1/1500 embarazos), sin que presente diferencias de frecuencia en cualquiera de los tres trimestres o el puerperio. Los signos y síntomas en la embarazada son similares a los de la no gestante, pero hay que tener en cuenta que los signos de peritonitis pueden no aparecer hasta fases muy avanzadas. El dolor abdominal no siempre se presenta en el punto de McBurney ya que, a medida que el embarazo avanza, el apéndice se mueve en dirección craneal, posterior y lateral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El tratamiento no debe demorarse, dado que el retraso hace que la tasa de perforación intestinal sea más alta que fuera del embarazo, lo que incrementa la morbimortalidad materna y fetal. La intervención quirúrgica no entraña un riesgo especial y no está indicado el tratamiento tocolítico profiláctico ni tampoco la cesárea concomitante.

PANCREATITIS

La asociación con el embarazo es rara. No obstante, cuando aparece en mujeres de menos de 30 años, la mitad de ellas son gestantes. El cuadro clínico es similar al de fuera del embarazo e incluye dolor de inicio súbito en mesogastrio, que puede irradiar al tórax y la espalda y que se puede acompañar de náuseas, vómitos, íleo paralítico y fiebre. El diagnóstico debe basarse en la determinación de lipasas o amilasas en suero y en la ecografía, que demostrará los cambios en el páncreas y permitirá explorar la vía biliar. El tratamiento es similar al de la no embarazada. El pronóstico es bueno cuando el diagnóstico y el inicio del tratamiento son tempranos, aunque si la pancreatitis aparece en el tercer trimestre la tasa de PP puede superar el 50%, sobre todo en casos graves.

HEPATOPATÍAS LIGADAS A LA GESTACIÓN

Véase también el capítulo 44, Hígado y embarazo.

Colestasis intrahepática del embarazo

Es la más frecuente y se caracteriza por prurito intenso e ictericia ocasional. Suele iniciarse en el tercer trimestre. El tratamiento es ácido ursodesoxicólico en los casos graves. Las tasas de PP, RCIU y muerte fetal están aumentadas. Tiene tendencia a recurrir en embarazos posteriores y con el uso de anticonceptivos hormonales.

Esteatosis hepática aguda

Su frecuencia es mayor y su gravedad menor de lo que se pensaba, porque se han reconocido formas más leves que antes no eran diagnosticadas. Suele aparecer en el tercer trimestre, con náuseas, vómitos, malestar y debilidad. Es frecuente la aparición de ictericia, así como dolor en hipocondrio o epigastrio. A medida que la enfermedad progresa, la paciente puede mostrar fallo hepático grave, con coma y coagulopatía. Los análisis de laboratorio muestran alargamiento del tiempo de protrombina, descenso del fibrinógeno, hipoglucemia, elevación de las transaminasas e hiperbilirrubinemia. La ecografía abdominal y la TC ayudan a realizar el diagnóstico, ya que los hallazgos son típicos en ambas exploraciones. La biopsia hepática sólo está indicada en casos dudosos y es definitiva al observarse una infiltración grasa microvesicular de los hepatocitos. El curso característico es hacia la recuperación total después del parto, por lo que el tratamiento consistirá en medidas de sostén y en la finalización de la gestación. El pronóstico fetal depende de la prematuridad. La enfermedad no recurre en otras gestaciones.

Síndrome HELLP

El síndrome HELLP (del inglés *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets*) es una complicación de la preeclampsia en forma de síntomas hepáticos secundarios a depósitos de fibrina en los sinusoides periportales que originan necrosis hepatocítica y focos de hemorragia intrahepática. El cuadro clínico de este síndrome consiste en una elevación de las enzimas hepáticas, hemólisis y plaquetopenia, generalmente en el tercer trimestre, y debe ser diferenciado de la esteatosis hepática y del síndrome hemolítico urémico. El tratamiento es el de la preeclampsia con finalización inmediata de la gestación.

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

EPILEPSIA

El efecto del embarazo es impredecible; el mejor indicador es el estado antes de la gestación: si una paciente tiene una convulsión por mes o más, la posibilidad de que empeore durante la gestación es muy alta. Por el contrario, si la mujer ha permanecido sin crisis durante los 9 meses anteriores al embarazo, la probabilidad de empeorar es de sólo el 25%, y si el período libre de ataques es de más de 2 años, el porcentaje se reduce al 10% de los casos. Una convulsión aislada no incrementa significativamente el riesgo para la madre o el feto; sin embargo, el *status epilepticus* es una amenaza real para la vida de la madre y del feto (30% de mortalidad materna y 50% de mortalidad fetal).

Los hijos de madres epilépticas tienen un riesgo elevado de presentar malformaciones, independientemente de que la madre esté siendo tratada. El riesgo se incrementa con la gravedad de la enfermedad materna y con el número y tipo de fármacos usados. El riesgo de labio leporino es cinco veces superior al de la población general. El de anomalías cardíacas está incrementado en pacientes expuestas a la trimetadiona, y el de defectos abiertos del sistema nervioso central está asociado al uso de ácido valproico, aunque también se ha observado con fenitoína o barbitúricos.

Durante el embarazo debe usarse el mínimo número de fármacos. Es necesaria la suplementación, sobre todo en mujeres que toman ácido valproico, con ácido fólico en dosis de 0,5 a 4 mg/24 h desde el momento en que la mujer suspende las medidas anticonceptivas. Asimismo, se ha de tener en cuenta que los hijos de las madres que toman fenitoína, barbitúricos o primidona pueden tener una alteración de la coagulación dependiente de la vitamina K, por lo que es preciso administrar a las gestantes que tomen alguno de aquellos fármacos un suplemento de 20 mg/24 h de vitamina K durante las 2 últimas semanas del embarazo.

MIASTENIA GRAVIS

El embarazo afecta el curso de la miastenia de manera impredecible, pero la timectomía previa reduce el riesgo de presentar crisis durante el embarazo. Si estas se presentan, el mejor tratamiento es el recambio plasmático. Dado que el miometrio no está afectado, el parto es de curso normal. La anestesia epidural no está contraindicada. El sulfato de magnesio, indicado en casos de preeclampsia, puede precipitar crisis de miastenia. El feto no se afecta por la enfermedad, pero un 12% de los recién nacidos pueden presentar miastenia neonatal debido al paso transplacentario de anticuerpos maternos antirreceptor de acetilcolina (IgG). La remisión espontánea es la norma y ocurre en 2-4 semanas, cuando desaparecen los anticuerpos maternos de la circulación del neonato.

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

ANEMIA

Es la enfermedad hematológica más frecuente e importante por su prevalencia durante la gestación. Se define como un valor de hemoglobina por debajo de 110 g/L durante el primer y tercer trimestre del embarazo y de 105 g/L durante el segundo. Durante el embarazo se producen cambios hematológicos que deben tenerse en cuenta a la hora de evaluar los diferentes estudios diagnósticos. El volumen sanguíneo y el número total de hematíes se elevan durante la gestación, pero el aumento del primero es mucho más marcado, por lo que se produce un descenso por dilución de la hemoglobina, el hematocrito y el recuento de hematíes. Sin embargo, el volumen corpuscular medio y la concentración corpuscular media de hemoglobina no se modifican; de este modo, su evaluación conjunta ayuda a diferenciar la hemodilución gestacional de la ferropenia. Las demandas de hierro se incrementan durante el embarazo, y dado que muchas mujeres tienen depósitos escasos de hierro es frecuente que muchas gestantes desarrollen ferropenia. Los requerimientos de folato se incrementan de manera notable pasando de 50 a 1000 μg/24 h.

Anemia ferropénica

Es la causa más común de anemia en el embarazo. El laboratorio muestra anemia microcítica e hipocromática con depleción de los depósitos de hierro. El tratamiento específico es el sulfato ferroso por vía oral. La respuesta, en forma de reticulocitosis, debería ser observada en 7 a 10 días; la hemoglobina debería aumentar un gramo por semana en las pacientes gravemente afectadas. El tratamiento debe mantenerse durante 4-6 meses para reemplazar los depósitos de hierro.

Anemia megaloblástica

Su etiología más frecuente es el déficit de folatos, aunque debe descartarse el de vitamina B_{12}. En el hemograma destaca la presencia de

anemia macrocítica y normocrómica típicamente asociada a hipersegmentación de los leucocitos polimorfonucleares. El número de reticulocitos es normal o disminuido y puede existir plaquetopenia. El tratamiento consiste en ácido fólico por vía oral, aunque la vía parenteral puede ser necesaria si existe malabsorción. Se debe esperar una respuesta en 48 a 72 h. Si la causa es un déficit de vitamina B_{12}, el tratamiento debería ser la administración parenteral de esta sustancia.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA AUTOINMUNE

Se define como una cantidad de plaquetas inferior a 150×10^9/L con presencia de anticuerpos antiplaquetarios circulantes. Estos anticuerpos son de tipo IgG y pueden atravesar la barrera placentaria y provocar plaquetopenia fetal. No existe correlación entre los títulos de anticuerpos maternos y la afección fetal ni ningún factor que permita predecirla. Los neonatos presentan ocasionalmente episodios leves y transitorios de hemorragia que desaparecen de 1 a 4 semanas después del parto, si bien un 10% de los fetos afectados pueden presentar hemorragias intracraneales, producidas generalmente durante el paso por el canal del parto. Si el recuento de sangre de cordón o de muestra fetal en el momento del parto es superior a 50×10^9/L, se puede permitir el parto vaginal. En caso contrario, la cesárea es obligada.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

INFECCIONES URINARIAS

La estasis urinaria provocada por el embarazo hace que las infecciones de este tracto sean las más frecuentes en la gestante. Entre los cambios que provoca el embarazo y que influyen en la aparición de estasis se cuentan: 1) relajación de la fibra muscular lisa ureteral y vesical; 2) compresión de las porciones distales de los uréteres que provocan hidronefrosis derecha en el 75% de las embarazadas e izquierda en el 30%; 3) expansión de las pelvis y los cálices renales; 4) incremento de la capacidad vesical, y 5) aumento del filtrado glomerular, lo que hace que se incremente el aporte de orina al sistema excretor. Todo ello ocasiona que se aumente la frecuencia de infecciones urinarias en la gestante.
El 2%-10% de las gestantes presentan bacteriuria asintomática; de ellas, hasta el 30% pueden desarrollar pielonefritis a lo largo del embarazo. Probablemente, más del 80% de estos casos se hubieran evitado con la detección y el tratamiento adecuados de la bacteriuria. Por ello se debe practicar un urocultivo a todas las gestantes durante el primer trimestre. Además, en mujeres con otros factores de riesgo para infección se debe practicar un cultivo en cada trimestre. El tratamiento dependerá del resultado del antibiograma, aunque un antiséptico urinario como la fosfomicina suele ser útil en la mayoría de los casos.

ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Gonorrea y clamidiasis

Durante el embarazo, la gonococia se asocia a mayor riesgo de rotura prematura de membranas (RPM), PP, RCIU, muerte fetal y fiebre en el puerperio; además en el posparto pueden aparecer endometritis, endocarditis e incluso artritis. El recién nacido puede presentar conjuntivitis, neumonitis intersticial, bronquitis, meningitis, endocarditis y septicemia. La clamidiasis de la embarazada se asocia a las mismas complicaciones maternas que la gonococia; en el recién nacido presenta manifestaciones menos graves en forma de neumonía y conjuntivitis. El tratamiento de ambas entidades es el mismo que fuera del embarazo y debe incluir la profilaxis ocular del recién nacido mediante la administración tópica de eritromicina.

Herpes genital

La primoinfección materna se asocia a abortos, microcefalia, RCIU, muerte fetal e infección neonatal ya que, aunque la infección transplacentaria es posible (1/3500 embarazos), es mucho más fácil durante el paso por el canal del parto cuando hay lesiones activas (50% de los casos). El herpes neonatal tiene una morbimortalidad elevada. El tratamiento es obligado en casos de primoinfección en cualquier momento del embarazo, pero sobre todo cuando esta se produce a término. El tratamiento es el mismo que el de la mujer no gestante. Se debe practicar una cesárea si existen lesiones activas en el canal del parto. Los recién nacidos expuestos deben ser aislados.

Sífilis

Se trata de una enfermedad sistémica desde el inicio, de evolución crónica, con episodios de agudización. Durante el embarazo puede provocar abortos, PP, muerte fetal y el desarrollo de la enfermedad en el recién nacido (sífilis congénita). La enfermedad es transmisible, si no se trata correctamente, durante gestaciones sucesivas. Las manifestaciones clínicas en el recién nacido varían según el momento del embarazo en que tiene lugar la transmisión al feto. Cuando se produce en el primer trimestre, existen muchas posibilidades de que el recién nacido esté asintomático. La sífilis congénita tiene sintomatología variable, con rinitis hemorrágica, erupción eritematosa papular, condiloma plano, fisuras radiales periorificiales, pénfigo sifilítico, microadenopatías, hepatoesplenomegalia y plaquetopenia. Otras manifestaciones presentes con mayor o menor frecuencia son tibia en sable, gomas, alteraciones articulares y queratitis. Algunas manifestaciones de aparición tardía son los llamados dientes de Hutchinson (incisivos cónicos, pequeños con muescas en la superficie masticadora), nódulos de Parrot, nariz en silla de montar, protuberancia frontal y alteraciones oculares.
El tratamiento de la embarazada se basa en el empleo de penicilina G benzatina. Otros tratamientos no son adecuados para la prevención de la sífilis congénita. Por ello, las embarazadas alérgicas deben ser desensibilizadas. Cuando el tratamiento se realiza en la fase secundaria de la enfermedad existe alta probabilidad de que se desarrolle una reacción de Jarisch-Herxheimer debida a la liberación masiva de treponemas a la circulación.

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Casi 40 millones de personas son portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y la mitad de ellas son mujeres, muchas en edad reproductiva. Más de 3 millones de mujeres infectadas por el HIV dan a luz cada año y en su gran mayoría (más del 75%) lo hacen en África subsahariana, donde ocurre buena parte de las 700 000 nuevas infecciones de niños anuales. La infección por el HIV se asocia a incremento en las tasas de aborto espontáneo, RCIU, PP, corioamnionitis, muerte intraútero y mortalidad neonatal e infantil. Se conoce con seguridad que el embarazo no acelera la progresión de la enfermedad y, en los países desarrollados, la infección por el HIV no es una causa relevante de mortalidad materna como lo es en países del África subsahariana. La transmisión transplacentaria es posible pero muy poco probable.
La mayoría de las infecciones del recién nacido se presentan durante el parto o la lactancia materna. El riesgo es mayor en función de la gravedad de la infección materna, la carga viral, el tiempo de ruptura de membranas, el tipo de parto y otros factores como el PP o la coexistencia de otras infecciones. Las visitas gestacionales constituyen una oportunidad excelente de ofrecer la determinación del HIV. En mujeres con HIV conocido, la programación adecuada de la gestación ayudará a minimizar los efectos adversos. La terapia antirretroviral debe utilizarse durante el embarazo como tratamiento materno y para prevenir y reducir la tasa de transmisión vertical. Los cuadros 9-2 y 9-3 resumen los principales regímenes y recomendaciones actuales. La cesárea electiva antes del inicio del parto es la norma para las muchas gestantes. Sin embargo, se deben discutir los riesgos de esta cirugía en mujeres con viremia indetectable o inferior a 1000 copias/mL ya que se ha demostrado que, en esos casos, la posibilidad de transmisión, incluso con parto vaginal, es muy baja. La lactancia materna está, sin embargo, contraindicada en todos los casos.

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

El embarazo causa importantes cambios en el sistema cardiovascular a los que la gestante sana se adapta sin dificultad; sin embargo, en casos de enfermedad cardíaca grave, el embarazo puede representar un riesgo que puede llegar a ser inasumible. El cuadro 9-4 sintetiza las estimaciones actuales de mortalidad materna en función de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 9-2 Regímenes antirretrovirales para la prevención de la transmisión materno-fetal del HIV

MONOTERAPIA CON ZIDOVUDINA
Desde la semana 18 de gestación si la carga viral es > 6000-10 000 copias/mL
Si la TARV no está indicada en función del estado de salud materno
Si la madre no acepta tomar TARV durante el embarazo
Si está programado el parto mediante cesárea electiva

TARV (≥ 3 FÁRMACOS)*
Cuando está indicada en función del estado de salud materno
Si la carga viral materna basal es > 10 000 copias/mL
Si la carga viral materna basal es < 10 000 copias/mL, pero es necesaria una alternativa a la administración de zidovudina más la práctica de una cesárea electiva
Si se detecta resistencia a la monoterapia

TARV A CORTO PLAZO PARA LA PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN MATERNO-FETAL
Suspender el tratamiento después del parto si la carga viral es < 50 copias/mL
Tener especial consideración con la vida media de cada uno de los componentes para evitar monoterapias no planificadas después de suspender la TARV, especialmente en casos de fármacos que puedan generar resistencias con facilidad

ESTAVUDINA MÁS DIDANOSINA
Esta combinación debe evitarse durante el embarazo siempre que sea posible

TARV DE INICIO PRECONCEPCIÓN
Generalmente se debe continuar durante todo el embarazo

EXPLORACIÓN ECOGRÁFICA DETALLADA
Indicarla en las semanas 20-21 en todos los fetos expuestos a antirretrovirales durante el primer trimestre de la gestación

*Evitar nevirapina si el número de células CD4 es > 250 × 10^6/L.
HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; TARV: terapia antirretroviral.

Cuadro 9-3 Tratamiento profiláctico con zidovudina para prevenir la transmisión materno-fetal del HIV

ANTEPARTO
Zidovudina en dosis de 100 mg p.o. cinco veces al día iniciada después de las 14 semanas de gestación (también es posible administrar 200 mg tres veces al día o 300 mg dos veces al día)

INTRAPARTO
Zidovudina en dosis de carga de 2 mg/kg i.v. durante 1 h, seguida por una infusión continua de 1 mg/kg y hora hasta el parto

POSPARTO (AL LACTANTE)
Zidovudina en dosis de 2 mg/kg en jarabe cada 6 h durante las primeras 4-6 semanas, comenzando 8-12 h después del parto. La mayoría de los recién nacidos necesitan únicamente monoterapia con zidovudina durante 4-6 semanas. La terapia antirretroviral de eficacia elevada puede estar indicada en recién nacidos de madres no tratadas o que, a pesar del tratamiento con terapia antirretroviral de eficacia elevada, presentan viremias detectables

HIV: virus de la inmunodeficiencia humana.

enfermedad de la paciente. El riesgo de descompensación es máximo en tres momentos: al final del segundo trimestre (28-32 semanas); durante el trabajo de parto y el parto (durante las contracciones, la sangre fluye desde la circulación uteroplacentaria hacia la cava); y en el puerperio inmediato (después del alumbramiento e iniciada la retracción uterina, se libera la obstrucción mecánica de la vena cava aumentando el retorno venoso). Otra importante consideración que

Cuadro 9-4 Riesgo de mortalidad por enfermedades cardiovasculares asociado al embarazo

GRUPO 1. MORTALIDAD < 1%
Defectos septales no complicados
Ductus arterioso permeable no complicado
Valvulopatías tricuspídea o pulmonar
Tetralogía de Fallot corregida
Portadoras de válvulas biológicas
Estenosis mitral, en clase de la NYHA I o II

GRUPO 2. MORTALIDAD DEL 5%-15%
Estenosis mitral con fibrilación auricular asociada
Portadoras de válvulas mecánicas
Estenosis mitral, en clase de la NYHA III o IV
Estenosis aórtica
Coartación de la aorta no complicada
Tetralogía de Fallot no corregida y sin complicaciones
Infarto de miocardio previo
Síndrome de Marfan con aorta normal

GRUPO 3. MORTALIDAD DEL 25%-50%
Hipertensión pulmonar
Coartación de la aorta con complicaciones asociadas
Síndrome de Marfan con afectación de la aorta

NYHA: *New York Heart Association.*

Cuadro 9-5 Pacientes con alto riesgo de endocarditis bacteriana

Portadoras de prótesis valvulares
Malformaciones cardíacas congénitas
Shunts sistémico-pulmonares quirúrgicos
Valvulopatías adquiridas
Estenosis subaórtica hipertrófica idiopática
Episodios previos de endocarditis bacteriana
Prolapso de la válvula mitral con insuficiencia asociada

debe tenerse en cuenta en estas pacientes es la necesidad de administrar profilaxis para la endocarditis bacteriana (cuadro 9-5).
El resultado perinatal está en relación con la clase funcional, de tal manera que el PP es del 20% al 30%, y el RCIU, del 10%. Existe además un mayor riesgo de abortos y muertes perinatales, todo ello a expensas de la clase funcional; el riesgo en clases I o II es igual al de la población general. Si existe insuficiencia cardíaca, el riesgo de muerte fetal o de alteraciones en su desarrollo alcanza hasta el 50% en algunas series, debido a la alteración del flujo uteroplacentario.

DEFECTOS SEPTALES

Son las lesiones congénitas que se asocian con más frecuencia al embarazo, en general asintomáticas. El factor pronóstico más importante es el tamaño del defecto septal. Si este es pequeño, no suele provocar problemas, pero los de diámetro mayor se asocian a fallo cardíaco, arritmias e incluso hipertensión pulmonar. Se debe estar atento para evitar las sobrecargas hídricas durante el parto, así como para realizar la profilaxis de la endocarditis adecuada.

VALVULOPATÍAS

Estenosis pulmonar

El principal factor pronóstico en estas pacientes es el grado de obstrucción, más que el lugar exacto de la misma. En general, se tolera bien durante la gestación y la mortalidad materna no está incrementada.

Insuficiencia tricuspídea y pulmonar

Su frecuencia ha aumentado debido a la prevalencia de la endocarditis bacteriana en usuarias de drogas por vía parenteral. El embarazo y el

parto están bien tolerados. Hay que ser cuidadoso con la administración de fluidos durante el parto.

Estenosis mitral

Es la lesión valvular más frecuente durante el embarazo. Produce dificultad en el llenado del ventrículo izquierdo, lo que dificulta la adaptación a las modificaciones hemodinámicas de la gestación y puede desencadenar edema pulmonar. La aparición de taquiarritmias incrementa el riesgo de descompensación. Las pacientes con estenosis mitral suelen llegar al parto ya al máximo de su capacidad de adaptación al aumento del gasto y no pueden acomodarse al incremento de volumen que acontece en el puerperio inmediato, por lo que este es uno de los períodos de máximo riesgo para estas mujeres. Si la paciente llega al embarazo en clase funcional III o IV, son válidas las mismas consideraciones que se han hecho para las pacientes con hipertensión pulmonar.

Estenosis aórtica

Al contrario que en la estenosis de la válvula mitral, las pacientes con estenosis aórtica no desarrollan alteraciones hemodinámicas hasta que el diámetro de la válvula está muy disminuido; el principal problema experimentado por estas pacientes es la resistencia al aumento del gasto, aunque la relativa hipervolemia de la gestación ayuda a minimizarlo. En estas pacientes, el parto es el momento de máximo riesgo y hay que ser especialmente cuidadoso para mantener el gasto cardíaco. La hipotensión secundaria a pérdida hemática excesiva, el bloqueo simpático secundario a la anestesia peridural o el síndrome de compresión de la vena cava pueden ser fatales. Las tasas de mortalidad alcanzan el 17%, y empeoran al aumentar el gradiente de presión.

Insuficiencia mitral y aórtica

Generalmente son bien toleradas. El riesgo principal es la aparición o el empeoramiento de una hipertrofia auricular izquierda que se puede asociar a fibrilación. El prolapso congénito de la válvula mitral es mucho más frecuente y no supone ningún riesgo para la madre o el feto, incluso cuando ocasiona algún grado de insuficiencia. En ambos casos es necesario realizar profilaxis de la endocarditis.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Es un problema relevante por su frecuencia (alrededor del 8% de gestaciones) y su gravedad, ya que se asocia a un buen número de complicaciones maternas y fetales. Se diagnostica cuando la embarazada presenta cifras de presión arterial superiores a 140/90 mm Hg en dos ocasiones diferentes. Durante el embarazo se clasifica en: 1) hipertensión crónica; 2) hipertensión gestacional; 3) preeclampsia, y 4) hipertensión crónica con preeclampsia sobreañadida.

La preeclampsia y la hipertensión gestacionales son estados hipertensivos aparecidos después de la semana 20 de gestación; en la primera se produce proteinuria superior a 300 mg/24 h. En algunas mujeres puede complicarse con una hipertensión crónica preexistente. En ambos casos desaparece después del parto, y los valores tensionales suelen volver a la normalidad en las primeras 2 semanas del puerperio. Esto es especialmente relevante cuando existe preeclampsia, ya que esta enfermedad compromete de manera grave el pronóstico fetal y materno y, en muchas ocasiones, es necesario finalizar la gestación.

Entre el 1% y el 5% de las embarazadas de los países desarrollados presenta hipertensión crónica, generalmente esencial. Se asocia con peores resultados neonatales, aunque estos nunca llegan a ser tan desfavorables como en la preeclampsia. El tratamiento, cuando está indicado en función de las cifras arteriales, se prefiere realizar con fármacos alfa- y betabloqueantes, con inhibidores de los canales del calcio, con hidralazina o con α-metildopa. Es importante la vigilancia estrecha de estas pacientes para detectar precozmente la aparición de una preeclampsia, que empeora notablemente el pronóstico. Las mujeres con cifras más altas de presión y las de mayor tiempo de evolución de la hipertensión son las que tienen mayor riesgo de desarrollar una preeclampsia sobreañadida.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES

El embarazo en mujeres con enfermedades autoinmunes debe planificarse idealmente en un período de remisión de la enfermedad durante el que la paciente necesite poca o ninguna medicación.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El pronóstico de las gestantes con lupus eritematoso sistémico (LES) ha mejorado considerablemente durante los últimos años, de tal manera que la tasa de recién nacidos vivos es prácticamente la misma que en mujeres sanas y la tasa de recurrencias de la enfermedad durante la gestación es equivalente a la observada en pacientes no embarazadas. Sin embargo, las tasas de PP, RCIU y otras son significativamente más altas, por lo que se ha de seguir considerando un embarazo de alto riesgo.

La tasa de brotes en aquellas mujeres que se embarazan en fases de remisión de la enfermedad de al menos 6 meses de duración y en las que no suspenden la medicación necesaria para mantener el LES inactivo es la misma que en mujeres no gestantes. El beneficio de programar la gestación es doble: mejora la salud de la madre y disminuye las tasas de PP, al tiempo que aumenta la probabilidad de dar a luz un recién nacido sano. Hay que recordar que el PP es la complicación más frecuente de las embarazadas con LES, sobre todo en pacientes con nefritis lúpica si está activa al inicio de la gestación. Estas pacientes se exponen más a sufrir brotes y experimentar deterioro de su función renal aunque, de nuevo, si la gestación se produce en fase de remisión, los brotes son leves y la función renal se recupera tras el embarazo.

La presencia de anticuerpos anti-Ro o anti-La (20%-30% de mujeres con LES) es otro importante factor pronóstico fetal, ya que se asocian con el denominado lupus neonatal que puede incluir bloqueo cardíaco congénito (BCC), *rash* cutáneo y anomalías hematológicas. Estas dos últimas manifestaciones son transitorias, mientras que el BCC es permanente y, si es de aparición precoz, puede provocar la muerte fetal o requerir la implantación de un marcapasos en la etapa neonatal. No se conocen los mecanismos exactos por los que se produce el daño cardíaco fetal. La prevalencia del BCC en los hijos de madres portadoras de anti-Ro o anti-La es del 1%-2%, pero el riesgo de recurrencia es mucho más alto (alrededor del 20%) y no parece estar influido por ningún factor, aunque el nacimiento de un feto con *rash* cutáneo multiplica por 6-10 veces el riesgo de aparición de BCC en gestaciones posteriores. Asimismo, niveles más altos de anti-Ro (superior a 50 U/mL) parecen asociarse a riesgo mayor de BCC, aunque esto no sucede con los niveles de anti-La. No existe tratamiento para estos fetos. La única recomendación es la monitorización ecocardiográfica fetal para detectar precozmente la alteración al objeto de intentar frenar la progresión de bloqueo de grado I o II a bloqueo completo mediante el uso de glucocorticoides fluorados como la dexametasona o las inmunoglobulinas i.v. La administración rutinaria a madres portadoras no reduce la incidencia de aparición de BCC.

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

La presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (APL) se asocia a un incremento en las tasas de aborto espontáneo y muerte fetal, lo que forma parte de los criterios diagnósticos del síndrome. A pesar de lo alta que sigue siendo la tasa de complicaciones obstétricas, la gran mayoría de las gestaciones en pacientes con síndrome antifosfolipídico (SAF) acaba con un recién nacido sano si la mujer recibe el tratamiento adecuado.

Entre las complicaciones observadas en estas pacientes se encuentran no sólo los abortos y las muertes fetales recurrentes, sino también tasas más altas de RCIU, preeclampsia y PP, así como trombosis y otras complicaciones médicas. El mecanismo último por el que se producen estas complicaciones no está bien dilucidado, pero parece relacionado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con la reactividad de los APL con la β_2-glucoproteína I expresada por la membrana celular.
El tratamiento se efectúa con aspirina en dosis bajas, heparina de bajo peso molecular, cumarínicos, glucocorticoides e inmunoglobulinas en combinaciones individualizadas para cada paciente en función de la historia obstétrica y de las circunstancias de la gestación actual.

ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS

Durante la gestación ocurren numerosos cambios en la piel debidos a las modificaciones hormonales, metabólicas e inmunológicas observadas en esa época. Entre ellas se cuentan alteraciones pigmentarias (hiperpigmentación, cloasma, estrías), en el pelo (efluvio telógeno, hirsutismo), las uñas (líneas de Beau, onicólisis), actividad glandular (hiperhidrosis, hipertrofia glándulas sebáceas), cambios vasculares (arañas vasculares, eritema palmar, edema, alteraciones gingivales) y otros (molusco fibroso del embarazo). Asimismo, existen algunas alteraciones cutáneas específicas de la gestación.

HERPES GESTACIONAL

Se trata de una erupción pruriginosa, ampollosa, poco frecuente (1/50 000 embarazos) que aparece durante el segundo o el tercer trimestre o justo después del parto, pero puede hacerlo ya en la semana nueve. Tiene tendencia a recurrir en gestaciones ulteriores siempre más precozmente que en las previas y también con los anticonceptivos hormonales. El aspecto de las lesiones es variable y puede incluir, en la misma paciente, pápulas y placas de urticaria, vesículas, ampollas y excoriaciones; son más frecuentes las ampollas. En muchos casos, las lesiones empiezan alrededor del ombligo y se extienden simétricamente al abdomen, primero, y al resto del cuerpo después. Pueden resultar afectadas las palmas y las plantas. Al tratarse de lesiones muy pruriginosas son frecuentes las excoriaciones. Suele curar sin cicatrices, excepto si ha habido infección bacteriana sobreañadida, aunque las zonas afectadas exhiben a veces una hiperpigmentación que desaparece con el tiempo. Puede mejorar al avanzar el embarazo, aunque aparecen brotes periparto y todas las lesiones desaparecen durante los primeros 3 meses del posparto. La tasa de PP aumenta y los recién nacidos pueden presentar un *rash* parecido al de la madre que se resuelve espontáneamente en pocos días. El tratamiento consiste en glucocorticoides tópicos, aunque en ocasiones es necesario su uso sistémico.

PÁPULAS Y PLACAS URTICARIALES DEL EMBARAZO

Su incidencia no se conoce bien pero es relativamente alta; la más frecuente es la dermatosis del embarazo. Se caracteriza por la aparición de un *rash* abdominal muy pruriginoso que se inicia típicamente en zonas donde hay estrías. Es más frecuente en primigestas y en embarazos múltiples. No se conoce su etiología y no se asocia a complicaciones maternas o fetales. No suele recurrir en nuevas gestaciones. El tratamiento consiste en antihistamínicos o corticoides tópicos. Desaparece 1 o 2 semanas después del parto.

NEOPLASIAS

El diagnóstico de cáncer durante la gestación es un desafío clínico que aparece en 1 de cada 1000 gestaciones; los tumores diagnosticados con más frecuencia son los de mama y cérvix uterino, seguidos por melanomas, leucemias y linfomas pero, con la tendencia actual a retrasar la edad del embarazo, es posible que tanto la frecuencia como la distribución de los diferentes tipos de cáncer varíen.
Aunque los síntomas iniciales de los diferentes tipos de tumores no varían con el embarazo, es posible que estos síntomas se confundan con manifestaciones propias de la gestación. La mayoría de las exploraciones y técnicas diagnósticas pueden practicarse en la gestante con seguridad, ya que representan un riesgo limitado tanto para la madre como para el feto. La tabla 9-2 presenta la dosis de radiación recibida por el feto después de ser sometido a diferentes exploraciones radiológicas. Es de destacar que dosis inferiores a 50 cGy son seguras para el feto.
Durante años se creyó que cualquier tipo de tratamiento de una neoplasia durante la gestación era incompatible con un resultado normal del embarazo. Sin embargo, la experiencia disponible en la actualidad confirma que esto no es cierto y que muchos cánceres pueden ser curados durante la gestación. La tabla 9-3 resume las consideraciones generales de tratamiento de la embarazada con cáncer, y la tabla 9-4 muestra las acciones específicas de los quimioterapéuticos sobre el feto.

Tabla 9-2 Dosis de radiación recibida por el feto tras diferentes pruebas diagnósticas

PRUEBA DIAGNÓSTICA	RADIACIÓN FETAL (cGy)
Rx de tórax	0,006
Rx de abdomen	0,15-0,25
Rx de columna lumbar	0,65
Rx de pelvis	0,2-0,35
Rx de cadera	0,13-0,2
Pielografía intravenosa	0,5-0,8
Gastrografía, tránsito intestinal	0,2-0,5
Enema de bario	0,8-1,15
TC craneal	< 0,05
TC torácica	0,6
TC abdominal	0,4
TC pélvica	2,5
Mamografía bilateral	< 0,01
Gammagrafía ósea	0,15
Gammagrafía de ventilación/perfusión	0,35
Angiografía pulmonar con TC helicoidal	0,2

TC: tomografía computarizada; Rx: radiografía.

Tabla 9-3 Consideraciones generales para el tratamiento de la embarazada con cáncer

TRATAMIENTO	CONSIDERACIONES
Intervención quirúrgica	Se puede practicar en cualquier momento del embarazo, aunque deben intentar posponerse las operaciones muy agresivas para la madre, valorando la posibilidad de interrumpir la gestación en caso de urgencia de la intervención
Radioterapia	La regla general es posponerla hasta después de la gestación. Sin embargo, es posible administrarla en las regiones torácica y craneal con protección fetal adecuada. Sólo debe practicarse en centros con experiencia
Quimioterapia	Evitarla durante el primer trimestre de la gestación. El fraccionamiento en dosis semanales permite un control adecuado de la gestación y la interrupción fácil del tratamiento si es necesario. Elegir agentes con la menor toxicidad posible
Agentes hormonales	Deben intentar evitarse
Parto	Debe intentar posponerse hasta que se haya demostrado la viabilidad fetal

Tabla 9-4 Acciones tóxicas específicas de los agentes quimioterápicos sobre el feto

AGENTE	TOXICIDAD FETAL
Alquilantes	14% de malformaciones en el primer trimestre: síndrome de aplasia renal por clorambucilo, paladar hendido, anomalías esqueléticas
Antibióticos antitumorales	Ninguno descrito
Antimetabólicos	Múltiples anomalías: disostosis craneal, hipertelorismo, micrognatia, paladar hendido Contraindicados en el embarazo
Taxanos	Sin datos en el embarazo
Agentes biológicos	Contraindicados en el embarazo
Hormonas	Contraindicadas en el embarazo

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Azizi F, Amouzegar A. Management of hyperthyroidism during pregnancy and lactation. Eur J Endocrinol 2011;164:871-6.

Carmona F, Font J, Cervera R, Muñoz F, Cararach V, Balasch J. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic Lupus erythematosus. A study of 60 cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999;83:137-42.

Castorino K, Jovanovi L. Pregnancy and diabetes management: advances and controversies. Clin Chem 2011;57:221-30.

Czeizel AE, Bánhidy F. Chronic hypertension in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol 2011;23:76-81.

Lishner M. Cancer in pregnancy. Ann Oncol 2003;14(Suppl 3):31-6.

Stek AM. Antiretroviral medications during pregnancy for therapy or prophylaxis. Curr HIV/AIDS Rep 2009;6:68-76.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

FUNDAMENTOS EN LA ATENCIÓN AL ENFERMO CRÍTICO

Capítulo 10

J. M.ª Nicolás Arfelis | P. Castro Rebollo | J. Ruiz Moreno

ENFOQUE HISTÓRICO DE LOS CUIDADOS INTENSIVOS Y SUS AVANCES TECNOLÓGICOS

El inicio de la atención del enfermo crítico puede situarse en la guerra de Crimea (1854-1856), gracias a la iniciativa de la enfermera F. Nightingale. Con la finalidad de atender mejor a los enfermos críticos quirúrgicos por causa bélica, agrupó a estos enfermos en determinadas salas, que se caracterizaban por concentrar más recursos que el resto de las salas del hospital y estar atendidas por un grupo de profesionales especialmente preparados.

La creación de la primera unidad de cuidados intensivos (UCI) data de 1923, en el Hospital Johns Hopkins (Baltimore, Maryland, EE. UU.), donde se puso en marcha la primera sala de recuperación de enfermos neuroquirúrgicos. También es de resaltar que el incendio acaecido en 1942 en la sala de fiestas Coconut Grove, en las afueras de Boston (Massachusetts, EE. UU.), promovió la habilitación de una sala hospitalaria del Massachusetts General Hospital para atender a 39 víctimas por quemaduras; se creó un banco de sangre y un protocolo para atender a enfermos críticos quemados, y además se diseñó un plan para emergencias extrahospitalarias. Bajo esta influencia, en dicha década se crearon otras unidades en hospitales de referencia americanos. En 1958, P. Safar acuñó el término *unidad de cuidados intensivos* (UCI). En ese año, el 25% de los hospitales de EE. UU. con más de 300 camas disponían ya de una UCI. La primera UCI en España se creó en 1966, en la Clínica de la Concepción de Madrid, gracias a la iniciativa de C. Jiménez Díaz.

El desarrollo de las UCI va paralelo a diversos avances tecnológicos y su aplicación clínica. A finales del siglo XIX, H. Dräger (1899) diseñó el primer manorreductor de presión de oxígeno, y el mismo autor, en 1911, desarrolló el primer dispositivo de ventilación a presión positiva intermitente, el Pulmotor, que incorporaba un cilindro de oxígeno o aire comprimido, aplicado al enfermo mediante una mascarilla nasobucal. En 1950, V. R. Bennett diseñó la primera válvula de demanda de oxígeno capaz de elevar la presión durante la inspiración y caer a cero durante la espiración. En otras palabras, se inventó la ventilación a presión positiva intermitente (VPPI). En los años posteriores acaeció la epidemia de poliomielitis, y precisamente el reciente invento de Bennett inspiró a B. Ibsen, quien demostró la efectividad de la VPPI, aplicando la ventilación mediante un balón manual a través de una traqueostomía a enfermos con parálisis bulbar, con un descenso de la mortalidad (el 84% al inicio de la epidemia; el 44% tras el uso del balón); y todo ello gracias a la tan famosa como loable colaboración de estudiantes de medicina que se turnaban para insuflar el balón manual de ventilación a los enfermos. Dos años después, C. G. Engström (1954) diseñó el primer ventilador mecánico tal como lo conocemos hoy en día. Entre otros hitos técnicos acaecidos en la misma década destacan la aportación del desarrollo de la cirugía extracorpórea, la hipotermia en la cirugía cardíaca y la desfibrilación eléctrica en un paro cardiorrespiratorio. Por otro lado, se realizaron avances históricos tecnológicos relacionados con el desarrollo del cateterismo venoso central. S. I. Seldinger (1953) desarrolló la *técnica de Seldinger,* ampliamente usada en la actualidad, en que la colocación de un catéter se realiza a través de un fiador. En 1966, J. Swan y W. Ganz desarrollaron un catéter para ser insertado en la arteria pulmonar, con un globo en su extremo distal que permitía conocer la presión de enclavamiento. Es de resaltar que en 1966, la Academia Nacional de Ciencias y el Consejo Nacional de Investigación de EE. UU. realizaron la primera conferencia sobre reanimación cardiopulmonar (RCP), y 2 años después, P. Safar estableció y protocolizó las bases de la RCP, de posterior aceptación internacional.

EL ENFERMO CRÍTICO Y LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Un estado crítico es una condición caracterizada por la pérdida aguda de la reserva fisiológica, en la cual la vida no puede sostenerse sin intervenciones terapéuticas invasivas. Así, se considera enfermo crítico aquel que se halla en riesgo vital inmediato o potencial, cuya situación clínica es reversible, y que requiere una asistencia especializada y continuada en un área tecnificada. La población de pacientes críticos puede mostrar una gran variedad de patologías, tanto médicas como quirúrgicas, que requieran ser admitidos en la UCI para su diagnóstico y monitorización, y/o el soporte orgánico. Por el contrario, los pacientes en etapas finales de enfermedades incurables no suelen ser admitidos en la UCI, excepto que por la necesidad de cuidados paliativos se requieran medidas de cuidados intensivos, o que se prevea su evolución a muerte cerebral y puedan ser considerados potenciales donantes de órganos.

Más de 5 millones de pacientes son admitidos anualmente en las UCI de EE. UU. Los cinco motivos de ingreso más frecuentes son, en orden decreciente: insuficiencia respiratoria, atención de la patología quirúrgica compleja postoperatoria, síndrome séptico, trastorno de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca. De los pacientes diagnosticados con sepsis grave o *shock* séptico, el 51% van a desarrollar insuficiencia renal aguda, el 18% tendrán insuficiencia respiratoria aguda y el 80% desarrollarán una miopatía o una polineuropatía, lo que suele motivar la atención del paciente en la UCI. Aunque los pacientes en la UCI reciben atención para una gran variedad de estados de enfermedad, las principales causas de muerte en la UCI son la disfunción orgánica múltiple, la insuficiencia cardiovascular y la sepsis (segunda causa principal de muerte en la UCI no coronaria). Las tasas de mortalidad general en los pacientes ingresados en la UCI de adultos se sitúan entre el 10% y el 29%, particularmente elevadas en casos de *shock* séptico con fracaso multiorgánico.

En España, la ocupación por enfermos críticos representa el 4,3% de las camas en funcionamiento en los hospitales de agudos, mientras que en los países anglosajones alcanza el 10% en los hospitales de alta complejidad. De ese total, el 77% se corresponde con camas ubicadas en UCI, distribuyéndose el resto entre camas en unidades de cuidados coronarios (10%), cuidados intensivos neonatales (11%) y quemados (2%).

Se proponen diversos niveles de atención y cuidado a un enfermo crítico:

- *Nivel III* (el más alto), que representa a los pacientes con disfunción de dos o más órganos, que dependen de fármacos y/o dispositivos para soporte hemodinámico, asistencia respiratoria o terapia de reemplazo renal.
- *Nivel II,* que representa a los pacientes que requieren observación frecuente o intervención, incluido el soporte a un órgano, cuidados postoperatorios o los que provienen de niveles más altos de cuidados.
- *Nivel I* (el más bajo), que incluye a los pacientes en riesgo de que su condición se deteriore, o que provienen de un nivel más alto de cuidados, o cuyas necesidades de cuidados pueden ser satisfechas en hospitalización convencional con asesoramiento y apoyo del equipo de cuidados críticos.

Así entonces, la UCI es una unidad o departamento independiente en el hospital que funciona generalmente como una unidad intermedia (no da altas salvo *exitus letalis*), que presta servicios a pacientes que proceden de y/o son dados de alta a los servicios clínicos finales, médicos o quirúrgicos, y para cuyo correcto funcionamiento precisa la integración y coordinación con prácticamente la totalidad de las restantes unidades del hospital. El abordaje clínico a los enfermos críticos es multidisciplinar, pero suele estar bajo la responsabilidad del especialista en medicina intensiva. La UCI tiene una ubicación geográfica delimitada que concentra al personal asistencial y los recursos técnicos, con una conexión espacial y funcional directa con otros servicios del hospital, como el bloque quirúrgico, urgencias, radiodiagnóstico o gabinetes de exploraciones funcionales centrales (hemodinámica, electrofisiología, etc.). Además, la movilización oportuna del equipo de la UCI juega un papel importante para el reconocimiento preciso del deterioro de la condición clínica y la atención a los enfermos agudos en el resto del hospital (extensión del servicio de medicina intensiva con equipos de respuesta rápida). Se ha demostrado que cuando se adoptan protocolos compartidos entre la UCI y otros departamentos del hospital (p. ej., el servicio de urgencias) mejora el rendimiento y disminuye la mortalidad global hospitalaria de pacientes en estado crítico.

Uno de los aspectos inherentes a la medicina intensiva es la utilización de herramientas de gestión clínica, y particularmente indicadores de pronóstico (mortalidad hospitalaria), disfunción orgánica y escalas de intensidad de tratamiento. Tales medidas son útiles para la toma de decisiones clínicas, la estandarización de la investigación y la comparación de la calidad de la atención al paciente a través de UCI. Los cuatro sistemas predictivos comúnmente utilizados, en una enfermedad grave sobrevenida, son el *Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation* (APACHE), el *Simplified Acute Physiologic Score* (SAPS), el *Mortality Prediction Model* (MPM) y el *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA). Asimismo, numerosos aspectos de calidad asistencial son evaluados de forma continuada, y en particular diversas medidas destinadas a la prevención y control de las infecciones, tromboprofilaxis, control glucémico, nutrición adecuada y tratamientos básicos de las enfermedades.

Durante las últimas décadas, numerosos estudios han documentado los beneficios para el cuidado y la evolución de los pacientes críticos cuando los especialistas en cuidados intensivos están dedicados de manera integral a la atención de dichos pacientes. Además del beneficio clínico, la presencia de un médico intensivista dedicado en la UCI ayuda a reducir la estancia del paciente y obtener un uso eficiente de los recursos. Conviene señalar que los costes monetarios de la atención de un enfermo crítico se ha estimado como tres veces los costes de la atención de un paciente de sala general, por lo que la supervisión del rendimiento de la UCI es importante para controlar los costes de hospitalización.

COMPETENCIAS DEL MÉDICO EN LA ATENCIÓN A UN ENFERMO CRÍTICO

La atención a un enfermo crítico requiere conocimientos, habilidades, comportamientos y actitudes. En este ámbito, con el fin de armonizar la formación en medicina intensiva, la *European Society of Intensive Care Medicine* ha elaborado el documento *Competence Based Training programme in Intensive Care medicine for Europe* (CoBaTrICE), que agrupa en 12 dominios las 102 competencias relacionadas con la medicina intensiva, que abarcan, particularmente, aspectos relacionados con la reanimación y el manejo inicial del enfermo grave, la evaluación y el manejo de la enfermedad, intervenciones terapéuticas y de soporte orgánico, procedimientos prácticos, la atención perioperatoria del enfermo crítico, la atención pediátrica, la atención a pacientes terminales, el transporte del enfermo crítico y aspectos relacionados con el profesionalismo.

Así, el médico que atienda a un enfermo crítico debería ser competente en el abordaje de las enfermedades que puedan conducir a una situación de amenaza vital, así como diagnosticar y tratar enfermedades críticas médicas, postoperatorias y traumáticas específicamente referidas: cardiovasculares, respiratorias, neurológicas, renales, gastrointestinales, hematológicas y oncológicas, endocrinas y obstétricas, las cuales se detallan en el resto de secciones de este tratado. Es de particular importancia el manejo del soporte vital avanzado en pacientes adultos, pediatría y traumatología, así como los cuidados posreanimación, sedación y analgesia del paciente; igualmente, el reconocimiento, la evaluación y el tratamiento de las causas, el tipo y la gravedad de la disfunción o el fallo múltiple de órganos, así como el diagnóstico, el control y el tratamiento de las alteraciones agudas del medio interno. Debe conocerse el abordaje diagnóstico y terapéutico del *shock* (en todos sus tipos, cardiogénico y no cardiogénico), síndrome coronario agudo, insuficiencia respiratoria aguda, fallo renal agudo, fallo hepático grave, alteraciones graves de la coagulación y toxicología clínica. En la UCI es relevante, asimismo, el conocimiento de los mecanismos de acción de la sepsis, sus efectos sobre los sistemas orgánicos, el uso de antimicrobianos, las resistencias bacterianas y la política antibiótica.

Por otro lado, el médico intensivista ha de poseer habilidades técnicas en el manejo de la vía aérea, fibrobroncoscopia, ventilación mecánica, monitorización, cateterización arterial y venosa, desfibrilación y cardioversión, estimulación cardíaca con marcapasos, asistencias circulatorias y cardiorrespiratorias, ecografía, centesis, drenajes y sondajes, técnicas de reemplazo renal, etc. Finalmente, ha de desempeñar habilidades relacionales que le permitan afrontar situaciones de crisis, comunicar y saber trabajar en equipo.

LA HISTORIA CLÍNICA EN UN ENFERMO CRÍTICO

Como norma, se considera que la historia clínica debe ser única y compartida entre los profesionales, centros y niveles asistenciales. En lo relativo al diseño, al contenido mínimo, a las garantías y a los usos de la historia clínica, se atenderá a la autonomía del paciente y a los derechos y obligaciones legales en materia de información y de documentación clínica.

Cuando se realiza una historia clínica a un enfermo crítico en la UCI, aparte de los aspectos convencionales, la anamnesis hará hincapié en los siguientes aspectos:

- ¿Cuál es la tipología del paciente admitido? Los pacientes quirúrgicos electivos son generalmente admitidos para su monitorización (vigilancia de aparición de complicaciones) o en espera de reversión de la fisiología perioperatoria anormal. Por contra, los pacientes médicos suelen tener problemas crónicos multisistémicos, que precisan de soporte orgánico. Asimismo, los pacientes intervenidos de urgencia suelen mostrar disfunción orgánica rápidamente progresiva e insuficiencia hemodinámica que requieren esfuerzos de reanimación agresivos.
- ¿Cuál es el motivo de consulta (diagnóstico principal)? ¿Qué comorbilidades padece? ¿Qué complicaciones presenta (diagnósticos secundarios)? Hay que tener en cuenta que la disfunción crónica de órganos vitales (como la EPOC, fibrosis pulmonar, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida) confiere una menor reserva fisiológica que condiciona un peor pronóstico del enfermo. Además, una estancia prolongada en la UCI es un factor de riesgo de presentar complicaciones relacionadas con la asistencia sanitaria que generan más disfunción orgánica.
- ¿Qué mantiene al paciente en la UCI? El paciente puede permanecer por un problema no relacionado con el motivo de consulta original, como dificultad de destete y miopatía.
- ¿Qué objetivos fisiológicos y clínicos se han fijado? La evaluación diaria de cada paciente y la comunicación entre los miembros del equipo (p. ej., estableciendo objetivos comunes) permiten la evaluación de los riesgos del paciente y centran la atención en los cambios que pueden ser preocupantes.

Respecto al examen físico, además de la evaluación del paciente, debe abarcar el entorno y la tecnología que se le aplica. Así, deberemos también observar:

- ¿Se han establecido precauciones de aislamiento de contacto o respiratorio? ¿Qué tipo de monitores o dispositivos están en la habitación (p. ej., ventilador mecánico, máquina para hemodiálisis, balón de contrapulsación intraaórtico)?
- ¿El paciente se mueve, está agitado o está en estado de coma? ¿Tiene el paciente dolor? Hay que determinar el nivel de conciencia (apertura de ojos, respuesta verbal, respuesta a estímulos dolorosos).
- Examinar la cabeza del paciente: ¿están los ojos edematosos, lo que impide su cierre (riesgo de ulceración de la córnea)? ¿Son las pupilas isocóricas y reaccionan a la luz? ¿El paciente tiene un tubo de alimentación? ¿Está el paciente intubado (intubación oral, nasal o traqueal)? Hay que dar un vistazo rápido a la boca para asegurarse de que el tubo endotraqueal no está causando úlcera por presión.
- Examinar el cuello: ¿el paciente tiene una traqueostomía o un collar cervical bien ajustado? Hay que determinar si hay crepitación en la zona supraclavicular (lo que se asocia con neumotórax). ¿Muestra ingurgitación yugular? ¿Tiene colocada una vía central y el aspecto del punto de inserción está infectado?
- Examinar el pecho: ¿muestra apósito o cicatriz de esternotomía o toracotomía? ¿Tiene colocado algún drenaje torácico y muestra salida de líquido o fuga de aire? ¿Se expande el pecho de manera uniforme? ¿Cuál es su mecánica pulmonar? ¿Está el paciente adaptado al ventilador?
- Auscultar los ruidos cardíacos: ¿hay murmullos o evidencia de un roce pericárdico? Auscultar los campos pulmonares en busca de la entrada de aire, crepitaciones y respiración bronquial.
- Examinar los brazos: ¿son de igual tamaño o muestran edema unilateral (sugestivo de trombosis de la vena axilar)? ¿El paciente tiene insertado un catéter arterial? Debe mirarse cuidadosamente la perfusión de los dedos.
- Examinar el abdomen: ¿está distendido, muestra alguna herida y qué aspecto tiene (inflamada, pus)? Y los drenajes: ¿cuál es su débito, características del líquido (seroso, hemático, purulento, bilioso)? Palpar y percutir el abdomen en busca de masas y hepatoesplenomegalia y/o presencia de ascitis.
- Examinar el área de la ingle: ¿existen catéteres femorales? ¿Hay cualquier material que rezume a lo largo del catéter urinario desde el meato uretral, o evidencia de infección por hongos en la zona genital o en los pliegues inguinales? ¿Cuál es el débito urinario y las características de la orina?
- Examinar las extremidades inferiores: ¿tiene el paciente medias de compresión para la tromboprofilaxis? ¿Hay alguna evidencia de trombosis venosa profunda? ¿Muestra edemas en tobillos? ¿Están los dedos moteados o isquémicos?
- Girar al paciente: ¿presenta úlceras por presión? ¿Hay alguna evidencia de infección de piel o tejidos profundos? ¿Se ha colocado una sonda rectal?
- Observar el monitor: ¿cuál es la frecuencia respiratoria? ¿Tiene una saturación arterial de oxígeno normal? ¿Cuál es la frecuencia cardíaca? ¿Qué ritmo cardíaco presenta? ¿Cuál es la presión arterial? ¿Coincide la presión arterial invasiva con la medida de forma no invasiva? ¿Cuál es la presión venosa central? ¿Cuál es el gasto cardíaco?
- Observar el ventilador: ¿qué modalidad ventilatoria está aplicada y qué ajustes tiene? ¿Respira el paciente espontáneamente? ¿Hay respiraciones asincrónicas?
- Repasar el funcionamiento de los dispositivos de neuromonitorización y aquellos que realizan depuración extrarrenal. Mirar todas las bombas de infusión: ¿qué fármacos están pautados? ¿Están funcionando y a qué ritmo?
- Revisar los estudios analíticos que se realizan a pie de cama: gases sanguíneos, glucosa, hematocrito, iones. Consultar el resto de estudios analíticos y microbiológicos.

Tras lo anterior, se procede a la interpretación sistemática de datos y a establecer una lista de problemas, al igual que una historia clínica convencional. Se recomienda elaborar un informe de traslado del paciente cuando este se derive desde la UCI a la sala de hospitalización.

SÍNDROME DE CUIDADOS INTENSIVOS

Muchos de los pacientes que han sobrevivido a la UCI muestran un cuadro de deterioro cognitivo, de salud mental y de función física, conocido como *síndrome de cuidados intensivos.* Se estima una prevalencia de entre una cuarta parte y la mitad de los pacientes dados de alta de la UCI. Entre los factores de riesgo figuran situaciones clínicas preexistentes (p. ej., trastornos neuromusculares, demencia, enfermedad psiquiátrica, condiciones comórbidas) y factores específicos de la UCI (p. ej., ventilación mecánica, *delirium,* sepsis, síndrome de distrés respiratorio agudo). No está claro si factores relacionados con la estancia en la UCI desenmascaran una enfermedad preexistente o si se acelera la enfermedad neuropsicológica preexistente. Los síntomas comunes incluyen debilidad muscular, falta de movilidad, falta de concentración, fatiga, ansiedad y estado de ánimo depresivo. Aunque la recuperación es posible, muchos de los signos y síntomas pueden durar meses o años.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

CoBaTrICE. Competence Based Training programme in Intensive Care medicine for Europe. Disponible en: http://www.cobatrice.org (Acceso el 30 de junio de 2015.)

Greenberg S, Bittner E, eds. Current Concepts in Adult Critical Care. Society of Critical Care Medicine; 2015.

Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper, Canadian Critical Care Trials Group. et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2011;364:1293-304.

Joint Commission Resources. Improving Care in the ICU. Oakbrook, Terrace, IL; 2004.

Valentin A, Ferdinande P, ESICM Working Group on Quality Improvement. Recommendations on basic requirements for intensive care units: structural and organisational aspects. Intensive Care Med 2011;37:1575-87.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFORMACIÓN CIENTÍFICA EN MEDICINA INTERNA

Capítulo 11

M. Pulido Mestre

INTRODUCCIÓN

Cuando una persona enferma acude a un profesional de la medicina confía plenamente en su competencia clínica, la cual está directamente relacionada con el nivel de formación, que a su vez depende indiscutiblemente de tener acceso continuado a información científica de calidad y de disponer del conocimiento suficiente como para seleccionarla, entenderla e integrarla en la práctica diaria. Este proceso de adquisición del conocimiento tiene una doble vertiente: a) saber cuáles son las fuentes de información o de consulta pertinentes, y b) desarrollar las habilidades necesarias para cribar el interés de los documentos recuperados, a fin de poder seleccionar la mejor información científica, es decir, la más válida, la más sólida, la que proporciona un mayor grado de evidencia y la que es más útil, en definitiva, aquella que puede dar garantía de que cada paciente individual pueda recibir la atención adecuada. Actualmente hay que saber, sin embargo, que «estar al día», entendiendo como tal abarcar los avances en su totalidad, es una quimera. El número de artículos publicados a diario en las revistas de medicina en papel o en los diversos formatos electrónicos es tan abrumador que exige el desarrollo de criterios y herramientas que permitan seleccionar la información precisa en cada momento, ya sea para dar respuesta a una pregunta clínica o para planificar y diseñar un estudio de investigación. Asimismo, la información crece aceleradamente y cambia con rapidez. En poco tiempo, parte de los nuevos conocimientos de reciente adquisición estarán obsoletos y hay que buscar otra manera de progresar intelectualmente que sea asequible y pueda combinarse con el quehacer diario de la tarea clínica o investigadora.

FUENTES DE INFORMACIÓN Y TIPOS DE DOCUMENTOS

Las fuentes de información científica en medicina interna, y también en las demás especialidades, se clasifican en general en dos tipos: primarias y secundarias. Las *fuentes primarias* se refieren a los documentos que recogen conocimientos originales, es decir, expuestos por primera vez y procedentes directamente de la actividad científica. Es un amplio epígrafe que incluye, entre otros, artículos de revistas, libros, monografías, informes, folletos, tesinas y memorias que recopilan la actividad clínica e investigadora. Las *fuentes secundarias,* representadas fundamentalmente por las bases de datos bibliográficos, proporcionan acceso a la información contenida en las fuentes primarias. Esta información ha sido ordenada, clasificada y codificada para que el usuario disponga de la versatilidad suficiente como para seleccionar y recuperar de forma instantánea los contenidos de su interés. Además de las bases de datos, las revistas de resúmenes, anuarios, series de revisiones, revistas de índices, grandes tratados y obras de consulta son algunos de sus principales ejemplos. De hecho, las fuentes secundarias son cada vez más indispensables, ya que sin ellas es imposible tener acceso al enorme volumen de nueva información contenida en las fuentes primarias.

Conviene recalcar que la selección de las fuentes de información y las herramientas de búsqueda están relacionadas con el tipo de evidencia o con las pruebas que el profesional de medicina interna pudiera necesitar, a lo que se deben añadir otros factores, como la disponibilidad de tiempo y la accesibilidad. De acuerdo con esta realidad, Haynes ha desarrollado el modelo piramidal de las cinco «S» (del inglés *studies, synthesis, synopses, summaries* y *systems*), de modo que en cada uno de los cinco niveles está representado un tipo de información (ya sea fuente primaria o secundaria), así como las herramientas y los recursos necesarios para su búsqueda. Asimismo, cada nivel contiene una mayor cantidad de información y las estrategias de búsqueda son más complejas que el nivel inmediatamente superior. Por ejemplo, es más difícil buscar y localizar información en el primer nivel representado por los «estudios» que en el nivel de «síntesis», en el que, por ejemplo, estarían situadas las revisiones sistemáticas y los metaanálisis (como fuente de información primaria) o la base de datos de la biblioteca Cochrane (como fuente de información secundaria). Para una estrategia eficiente, es aconsejable iniciar la búsqueda bibliográfica por niveles superiores, bajando de nivel progresivamente en tanto en cuanto la búsqueda no sea provechosa (tabla 11-1). Sería deseable que las bibliotecas universitarias y de los centros sanitarios incorporaran estos recursos tan útiles.

Los documentos (artículos) que se publican en las fuentes primarias (léase revistas biomédicas) son de diversos tipos y es importante que el médico general conozca las diferencias y valore las características de cada uno de ellos. Los *artículos originales* recogen los trabajos de investigación (clínica o experimental) en los que se establece una hipótesis, se diseña el método para efectuar el estudio, se obtienen unos resultados y se establecen unas conclusiones de acuerdo con la interpretación de los hallazgos. El procedimiento o método escogido para llevar a cabo la investigación es un aspecto básico, no sólo para el estudio en cuestión, sino para el lector del trabajo. La fuerza de las conclusiones, las inferencias de causalidad y el grado de la evidencia dependen directamente del diseño epidemiológico. Asimismo, las guías para la lectura crítica se han desarrollado en función del diseño y son específicas para cada uno de ellos (p. ej., para el ensayo clínico aleatorizado y controlado). Las *comunicaciones breves* y las *cartas científicas* publican asimismo trabajos de investigación que, por sus peculiaridades, son susceptibles de ser presentados en documentos de menor extensión (límite de palabras). Las *revisiones sistemáticas* y los *metaanálisis,* así como los *metaanálisis en red,* son tipos documentales que proporcionan un alto grado de evidencia y son de gran utilidad para adquirir información sólida y concluyente. La técnica del metaanálisis mejora la precisión y la potencia estadística de los resultados de ensayos clínicos individuales (generalmente con pequeño tamaño muestral) de acuerdo a comparaciones directas, por ejemplo, de alternativas terapéuticas frente un tratamiento comparador. Los *metaanálisis en red* utilizan técnicas de análisis que permiten incorporar la información procedente de una red de estudios, combinando las comparaciones directas e indirectas entre diversos tratamientos que compiten en la práctica clínica.

Las *guías de práctica clínica* constituyen un conjunto de instrucciones, directrices, afirmaciones o recomendaciones desarrolladas de forma sistemática cuyo propósito es ayudar a en la toma de decisiones sobre la modalidad de asistencia sanitaria apropiada para unas circunstancias clínicas concretas. A pesar de los avances y la consolidación de esta herramienta, los diferentes sistemas para evaluar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones constituyen un aspecto que se presta a confusión. Por ello, un grupo de trabajo internacional, la *Grading of Recommendations Assessment, Development end Evaluation* (GRADE), ha desarrollado una propuesta que consensua un sistema común que supera las imitaciones de los sistemas previos. Cabe resaltar la valoración de la importancia relativa para los clínicos y pacientes de los desenlaces de interés, la clara delimitación entre calidad de la evidencia y graduación de fuerza de la recomendación, la consideración de los valores preferenciales de los pacientes en la formulación de las recomendaciones y la existencia de criterios explícitos para aumentar o disminuir la calidad de la evidencia independientemente del diseño del estudio. El sistema GRADE presta una importancia especial al planteamiento de los desenlaces de interés (clasificados en una escala de nueve puntos) y la evaluación de la calidad (clasificada en cuatro categorías). El sistema GRADE ha sido adoptado por numerosas

Tabla 11-1 Pirámide de Haynes de las cinco «S» y ejemplos de recursos para cada nivel

RECURSOS (EJEMPLOS)	DIRECCIÓN URL
ESTUDIOS *(STUDIES)*: PRIMER NIVEL	
PubMed	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
EMBASE *(Excerpta Medica Database)*	http://embase.com
CINHAL *(Cumulative Index to Nursing & Allied Health)*	https://health.ebsco.com/products/the-cinahl-database
SÍNTESIS *(SYNTHESIS)*: SEGUNDO NIVEL	
Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)	http://www.cochranelibrary.com/cochrane-database-of-systematic-reviews/index.html
SINOPSIS *(SYNOPSES)*: TERCER NIVEL	
EvidenceUpdates from BMJ	https://plus.mcmaster.ca/evidenceupdates
ACP Journal Club	https://acpjc.acponline.org
RESÚMENES *(SUMMARIES)*: CUARTO NIVEL	
BANDOLIER *(Evidence based thincking about health care)*	http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier
National Guidelines Clearinghouse	http://www.guideline.gov
DYNAMED	http://www.dynamed.com/home
SISTEMAS *(SYSTEMS)*: QUINTO NIVEL	
UpToDate	http://www.uptodate.com/es/home
BestBets	http://www.bestbets.org/
BMJ Clinical Evidence	http://clinicalevidence.bmj.com/x/index.html

organizaciones en todo el mundo, algunas tan importantes como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Colaboración Cochrane, el *National Institute of Clinical Excellence* (NICE), el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) o publicaciones como *BMJ Clinical Evidence* o *UpToDate.* En España, el portal de *Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud* (http://www.guiasalud.es) ofrece información de calidad para apoyar las decisiones en salud.

Una de las primeras etapas al desarrollar una guía de práctica clínica, también extensiva al diseño de una investigación y a la búsqueda bibliográfica de información, consiste en la definición de la pregunta, planteada en una forma estructurada, habitualmente utilizando un formato PICO (del inglés *Population, Intervention, Control, Outcome,* «población, intervención, control o comparador, desenlace de interés»). Las *recomendaciones de expertos* y *documentos de consenso* proporcionan directrices para el correcto abordaje de un problema médico. En este sentido, es importante que se describa la metodología de trabajo, incluidos los criterios para la revisión bibliográfica, la síntesis de la evidencia, el método de consenso y la fuerza de las recomendaciones. Por otra parte, ponen de manifiesto las líneas de trabajo para futuras investigaciones y alertan al médico general sobre ciertas prácticas (a veces bien establecidas o de uso habitual) que no se fundamentan en datos de calidad. Otros tipos documentales proporcionan información de alerta, como la *carta al director,* la *nota clínica,* el *editorial,* las *revisiones descriptivas* o los *artículos de opinión.* En las bases de datos bibliográficos se puede buscar información seleccionando «tipo de documento» como límite de la búsqueda.

BASES DE DATOS Y ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Desde el punto de vista de la dispersión bibliográfica, es bien conocido que la información se concentra en un número reducido de revistas. Mayoritariamente se trata de publicaciones periódicas con factor de impacto y de gran difusión, que son con frecuencia órganos de expresión de sociedades científicas de reconocido prestigio. Las revistas de medicina interna correspondientes a este núcleo suelen aplicar efectiva y eficientemente criterios objetivos de evaluación crítica para seleccionar la información relevante a través del proceso de revisión por pares o expertos *(peer review).* La aproximación a la información científica en medicina interna, y por consiguiente el desarrollo e implementación de estrategias eficientes de búsqueda bibliográfica, depende de la finalidad de la búsqueda. Otros condicionantes son el nivel de conocimiento previo sobre una materia determinada, los medios disponibles, la experiencia en el manejo de las bases de datos y el grado de formación en metodología de la investigación, incluidos aspectos epidemiológicos y estadísticos.

En primer lugar, es muy difícil buscar eficientemente la evidencia sin haber incorporado previamente en el plano individual la necesidad de leer artículos de interés como complemento a la actividad clínica cotidiana. Es decir, se ha de haber adquirido el hábito de consultar rutinariamente un determinado núcleo de revistas (no hace falta que sean muchas, tres o cuatro pueden bastar) con el fin de ir siguiendo (semanal o mensualmente, según la periodicidad) las novedades aparecidas en dichas publicaciones. La consulta de los sumarios de las revistas es fácil, gratuita e inmediata, pues basta con acceder a sus portales en Internet o con solicitar la recepción del índice de cada número a través del correo electrónico.

Sin embargo, cuando se trata de hacer una búsqueda de información científica orientada por problemas médicos o cuando conviene acotar los conocimientos actuales para diseñar un estudio de investigación, hay que proceder a la consulta de las bases de datos, teniendo en cuenta: a) el área de cobertura; b) el interés temático; c) la disponibilidad de acceso, y d) la gratuidad de la consulta. A veces es conveniente acudir a consulta con especialistas en documentación médica para recurrir a repertorios específicos. Algunas bases de datos generales, así como otros portales de interés para el especialista de medicina interna, se reseñan en la tabla 11-2.

La recuperación de documentos pertinentes depende de las características de la búsqueda bibliográfica, especialmente del uso de estrategias que definan y limiten el perfil de la búsqueda. En primer lugar, es un error usar términos libres, ya que se recuperarán todos aquellos registros (pueden ser miles) que incluyan el término seleccionado en cualquiera de los campos de la base de datos y es muy probable que, en un alto porcentaje de documentos recuperados, dicha palabra no sea representativa del contenido del artículo. Por ello, es indispensable familiarizarse con los límites disponibles y el uso de operadores booleanos *(AND, NOT, OR)* que establecen la relación entre los términos de búsqueda. Se denominan así por las relaciones lógicas del sistema algebraico definido por primera vez por el matemático inglés George Boole (1815-1864). Se utiliza el operador *AND* (Y) para localizar registros que contengan todos los términos de búsqueda especificados (p. ej., «mitocondrias *AND* tabaco»), el operador *OR* (O) para localizar los registros que contengan cualquiera o todos los registros con los términos especificados (p. ej., «fraude *OR* autoría») y el operador *NOT*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 11-2 Portales de Internet de utilidad para la búsqueda de información científica en medicina interna

NOMBRE	DIRECCIÓN URL	CARACTERÍSTICA SOBRESALIENTE
PubMed/MEDLINE	http://www.ncbi.nlm.nih.gov	Referencias de originales y otros tipos documentales publicados en unas 4000 revistas biomédicas (un 70% con resúmenes)
PubMed Central	http://www.pubmedcentral.nih.gov	Archivo digital de libre acceso y texto completo de unas 350 revistas
ISI Web of Knowledge	http://www.accesowork.fecyt.es Accesible en España a través del convenio con la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT)	Incluye varias bases de datos, como *Current Contents Connect, Science Citation Index Expanded, Web of Science* y *Journal Citation Reports* (factores de impacto de las revistas)
Biblioteca Cochrane	http://www.cochrane.es	Revisiones sistemáticas con las actualizaciones pertinentes de múltiples temas médicos que pueden ser de interés para el especialista de medicina interna
Medscape Internal Medicine de WebMED	http://www.medscape.com/internalmedicine	Actualizaciones, revisiones y múltiples recursos. Muy útil para la formación médica continuada. Se pueden crear perfiles por áreas de interés para recibir *newsletters* por correo electrónico
Raymon H. Mulford Library Universidad de Toledo, Ohio (EE. UU.)	http://www.utoledo.edu/library/mulford/index.html	Esta biblioteca, entre otros recursos, ofrece un enlace para acceder a los portales de más de 3500 revistas biomédicas donde se encuentran las instrucciones para autores
Vademecum	http://www.vademecum.es	Información sobre fármacos e industria farmacéutica
The Physician's Desk Reference	http://www.pdr.net	Guía de terapia farmacológica americana
MedTerms	http://www.medicinet.com	Diccionario médico en inglés con más de 16 000 términos médicos
Merriam-Webster *online*	http://www.m-w.com	Diccionario inglés general, con un apartado de medicina y de español-inglés
Encyclopædia Britannica *online*	http://www.britannica.com	Su diccionario y sus tesauros son de reconocido prestigio
Bibliotecas de hospitales y universidades españolas	Ir a los portales específicos. Pueden estar interconectados	Acceso a muchas revistas electrónicas porque están suscritas. Múltiples recursos: bases de datos específicas, libros electrónicos, tesis, glosarios, diccionarios y enciclopedias, etc.

(NO) para localizar registros que contengan el primer término de la búsqueda pero no el segundo (p. ej., «endotelio *NOT* hipertensión»). Además de los operadores booleanos es necesario conocer el lenguaje propio de cada base de datos, es decir, las palabras clave *(key words)* o términos descriptores asignados a cada registro documental cuando se indiza en la base de datos. Concretamente, en el PubMed (portal de la base de datos MEDLINE desarrollado por el *National Center for Biotechnology Information)* se llaman MeSH *(Medical Subject Headings)* y consisten en uno o varios (generalmente dos) términos principales que pueden combinarse con más de una treintena de «calificadores» *(subheadings)* que permiten agrupar aquellas citas que hacen referencia a un aspecto concreto de un tema determinado. Por ejemplo, si se combinan la palabra clave *«Hypertension, Malignant»* (hipertensión maligna) y el calificador *«prevention & control»* (prevención y control) se recuperarían todos aquellos registros que hicieran referencia a cómo prevenir y controlar la hipertensión maligna.

Asimismo, es fácil acotar por campos. En PubMed, por ejemplo, si se activa la pestaña *Title* (título) o *Title/Abstract* (título/resumen), la búsqueda se circunscribe a los registros que contengan el o los términos seleccionados en el campo del título o del título/resumen. Existen múltiples opciones para hacer que la búsqueda sea lo más eficiente y específica posible, tales como limitar un tipo documental (ensayo clínico, revisión, editorial, carta, metaanálisis, etc.), fechas, idiomas, edades, sexo, número de beca, autor, páginas, volumen, revista, etc. Si uno conoce los autores más productivos de un tema determinado, que a su vez suelen ser los más importantes o representativos, la estrategia de búsqueda por apellido o filiación de autor puede ser fructífera. La posibilidad de reducir la búsqueda por opciones de texto (texto completo y texto completo de acceso libre) es muy interesante. Asimismo, en la opción *Clinical Queries* es posible seleccionar por artículos correspondientes a revisiones sistemáticas.

PRESENTE Y FUTURO

El creciente protagonismo de Internet y de las publicaciones digitales ha roto las barreras de la accesibilidad a la información científica, no sólo para el especialista en medicina interna sino también para cualquier usuario, entre ellos los propios pacientes. El manejo riguroso y eficaz de la información científica requiere un gran esfuerzo de formación en aspectos metodológicos sin los cuales la indefensión del médico general frente al ingente volumen de conocimientos puede llegar a ser casi absoluta. En este sentido, es necesario recordar la importancia de formular adecuadamente la cuestión científica de interés, buscar eficientemente y leer críticamente la evidencia, adaptar o aplicar esta evidencia al problema a resolver y evaluar la resolución del proceso.

A través del portal de *JAMAevidence* (http://jamaevidence.mhmedical.com/) se puede acceder a las guías de lectura crítica de la series *Users' Guides to Medical Literature* que conforman una serie de artículos con las recomendaciones para leer e interpretar artículos relativos a terapéutica, pronóstico y diagnóstico. En España, la organización CASPe *(Critical Appraisal Skills Programme Español),* además de ofrecer un programa de habilidades en lectura crítica (http://www.redcaspe.org), pone a la disposición del usuario una lista de herramientas para la lectura crítica de estudios correspondientes a diferentes diseños metodológicos, lo que incluye el análisis de estudios cualitativos, las revisiones sistemáticas, los estudios de diagnóstico, de casos y controles, de cohortes, ensayos clínicos, reglas de predicción clínica y evaluaciones económicas.

El Centro Cochrane Iberoamericano (http://www.cochrane.es) pone al alcance cursos electrónicos de medicina basada en la evidencia e introducción a las revisiones sistemáticas. Su biblioteca Cochrane Plus (http://www.bibliotecacochrane.com) es de acceso universal y gratuito. Otros metabuscadores (buscadores de buscadores) como las bases

de datos Epistemonikos (http://www.epistemonikos.org/es) y Trip (https://www.tripdatabase.com) son de gran utilidad, especialmente esta última, en la que es posible efectuar la búsqueda por pregunta con formato PICO.

En el contexto de la medicina basada en la evidencia se han establecido niveles de evidencia científica y grados de recomendación en función del diseño de los estudios; los metaanálisis y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados y los ensayos clínicos aleatorizados con riesgo muy bajo de sesgo son los tipos de documentos que proporcionan el nivel más alto de evidencia. Como complemento, las listas de comprobación para autores, revisores y editores de revistas médicas de acuerdo con el diseño de los estudios cumplen la función de facilitar el análisis de los puntos metodológicamente más relevantes. En este sentido, la Red EQUATOR (http://www.espanol.equator-network.org) es una iniciativa encomiable para asegurar la máxima calidad de los manuscritos derivados de los diferentes tipos de estudios. Con frecuencia, los datos de investigaciones válidas y pertinentes quedan desvirtuados por la mala calidad de la redacción. Por ello se han desarrollado guías para la presentación de manuscritos en las que se detalla una serie de ítems que los autores deben comprobar que estén correctamente detallados en el texto del trabajo. Estos recursos dirigidos inicialmente a los autores también son de utilidad para los lectores (y revisores) al poder disponer de pautas para saber cuáles son los aspectos metodológicos indispensables a la hora de valorar un estudio.

La aplicación de nuevas tecnologías permite poner al alcance del profesional de medicina interna un volumen masivo de información científica a través de Internet y sus múltiples aplicaciones, incluidas las redes sociales. El médico general puede disponer de forma inmediata de la información científica contenida en la *World Wide Web* (www), accediendo a la misma a través de la conexión a Internet de ordenadores portátiles potentes, teléfonos inteligentes y tabletas con funciones multimedia. Sin embargo, en entornos remotos o sin medios suficientes, es posible no tener acceso al recurso electrónico o ver comprometida la descarga de imágenes, vídeos o archivos de gran tamaño. Asimismo, los documentos de la *Word Wide Web* pueden ser perecederos y no permanentes y variar sus contenidos, la dirección que los asigna (URL, por *uniform resource locator,* «localizador uniforme de recurso») o desaparecer para siempre del ciberespacio.

En el mundo globalizado e interconectado, la información científica en medicina interna está inmersa en un escenario complejo y cambiante en el que las barreras desaparecen y la tecnología se impone. La información y el conocimiento, y su carencia o disponibilidad en tiempo real, desempeña un papel estratégico y es un factor incuestionable de competitividad. Por otra parte, no es posible buscar y seleccionar la información científica de interés sin que el especialista en medicina interna domine el inglés, tenga pericia en habilidades informáticas, posea conocimientos de bioestadística y adquiera competencia en metodología epidemiológica y lectura crítica. Sin embargo, los datos científicos, basados frecuentemente en mediciones y afirmaciones de probabilidad, aunque rigurosos y válidos, no deberían reemplazar a la intuición y a la experiencia, sino al contrario, la información científica debe servir como instrumento en la toma de decisiones en práctica clínica, en beneficio del mejor cuidado para el paciente.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Alonso-Coello P, Rigau D, Sanabria AJ, Plaza V, Miravitlles M, Martínez L. Calidad y fuerza: el sistema GRADE para la formulación de recomendaciones en las guías de práctica clínica. Arch Bronconeumol 2013;49:261-7.

Cardellach F, Ribera JM, Pulido M. Proceso de revisión por expertos. Deberes, derechos y conflictos de intereses con los autores y editores. En: Dal-Ré R, Carné X, Gracia D, eds. Luces y sombras en la investigación clínica. Madrid: Tricastela; 2013. p. 479-96.

Dupras DM, Ebbert JO. Clinician's guide to new tools and features of PubMed. Mayo Clin Proc 2007;82:480-4.

Pulido M. Nuevas formas de publicación. ¿Dónde van las revistas en papel? Med Clin (Barc) 2015;145:115-7.

Urrutia G, Bonfill X. Revisiones sistemáticas, una herramienta clave para la toma de decisiones clínicas y sanitarias. Rev Esp Salud Publica 2014;88:1-3.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2014;2:CD002252.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/home.htm (Acceso el 5 de septiembre de 2015.)

Altman RB, Flockhart D, Goldstein DB. Principles of pharmacogenetics and pharmacogenomics. Cambridge: University Press; 2012.

Aronson JK. Meyler's side effects of drugs. The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. 15th ed. Amsterdam: Elsevier; 2015.

Bope ET, Kellerman RD. Conn's current therapy 2016. Elsevier; 2015.

Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed New York: McGraw-Hill; 2011.

Cook D, Rocker G. Dying with dignity in the intensive care unit. N Engl J Med 2014;370:2506-14.

Couceiro A. Bioética para clínicos. Madrid: Triacastela; 1999.

European Union. Public Health. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/index_en.htm (Acceso el 5 de septiembre de 2015.)

Flórez Beledo J, Armijo Simón JA, Mediavilla Martínez A. Farmacología humana, 6.ª ed. Masson-Elsevier; 2013.

Goldstein NE, Morrison RS. Evidence-based practice of palliative medicine. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2013.

Gordis L. Epidemiology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2014.

Greer IA, Nelson-Piercy C, Walters B. Maternal medicine: medical problems in pregnancy. Philadelphia: Churchill-Livingstone Elsevier; 2007.

Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, Fallon M, Kaasa S, Portenoy RK. Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford: Oxford University Press; 2011.

Jackson MB, Mookherjee S, Hamlin NP. The perioperative medicine consult handbook, 2nd ed. Springer; 2015.

Jones SS, Rudin RS, Perry T, Shekelle PG. Health information technology: an updated systematic review with a focus on meaningful use. Ann Intern Med 2014;160:48-54.

Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. Lancet 2010;375:594-605.

Kelley AS, Morrison RS. Palliative Care for the Seriously Ill. N Engl J Med 2015;373:747-55.

Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. N Engl J Med 2014;370:2211-8.

Krickeberg K, Pham VT, Pham TMH. Epidemiology key to prevention. New York: Springer-Verlag; 2012.

Kroenke K. A practical and evidence-based approach to common symptoms: a narrative review. Ann Intern Med 2014;161:579-86.

Laín Entralgo P. El médico y el enfermo. Madrid: Triacastela; 2003.

Laporte JR. Principios básicos de investigación clínica, 1993. Disponible en: http://www.icf.uab.es/llibre/Llibre.htm (Acceso el 5 de septiembre de 2015.)

Loftsson T. Essential pharmacokinetics: a primer for pharmaceutical scientists. Academic Press; 2015.

Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. Lancet 2014;384:258-71.

Mattison D. Clinical pharmacology during pregnancy. Elsevier; 2013.

Medical problems in pregnancy. Disponible en: http://emedicine.medscape.com/obstetrics_gynecology#medical (Acceso el 5 de septiembre de 2015.)

Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Estrategia en Cuidados Paliativos del Sistema Nacional de Salud. Actualización 2010-2014. Madrid, 2011. Disponible en: http://www.mspsi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/paliativos/cuidadospaliativos.pdf (Acceso el 5 de septiembre de 2015.)

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2012. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/infsns2012.pdf (Acceso el 5 de septiembre de 2015.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Morales-Olivas FJ, Estañ L. Interacciones medicamentosas. Nuevos aspectos. Med Clin (Barc) 2006;127:269-75.

Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. N Engl J Med 2013;369:448-57.

Nicolás JM, Ruiz J, Jiménez X, Net A. Enfermo crítico y emergencias. Barcelona: Elsevier; 2011.

Oresanya LB, Lyons WL, Finlayson E. Preoperative assessment of the older patient: a narrative review. JAMA 2014;311:2110-20.

Porcel JM, Casademont J, Capdevila JA, Selva-O'Callaghan A. Medicina consultiva. Problemas médicos del paciente quirúrgico. Lleida: Edicions de la Universitat de Lleida; 2009.

Porcel JM, Casademont J, Conthe P, Pinilla B, Pujol R, García-Alegría J. Core competencies in internal medicine. Eur J Intern Med 2012;23: 338-41.

Powrie RO, Greene MF, Camann W. De Swiet's Medical Disorders in Obstetric Practice. 5th ed. Hoboken: Wiley and Blackwell; 2010.

Rivera RA, Nguyen MT, Martinez-Osorio JI, McNeill MF, Ali SK, Mansi IA. Preoperative medical consultation: maximizing its benefits. Am J Surg 2012;204:787-97.

Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. Lancet Infect Dis 2014;14:498-509.

Rosene-Montella K, Keeky E, Barbour LA, Lee RV. Medical care of the pregnant patient. Philadelphia: ACP Press; 2008.

Rothman K, Greenland S, Lash TL. Modern Epidemiology, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.

Seymour CW, Rosengart MR. Septic shock: advances in diagnosis and treatment. JAMA 2015;314:708-17.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DE LA BOCA

Capítulo 12

V. Alegre de Miquel

INTRODUCCIÓN

La mucosa oral forma parte del tracto digestivo superior y en ella pueden manifestarse enfermedades locales o sistémicas. Para la detección y el diagnóstico de la patología oral, debe procederse a un examen metódico, visual y manual de todas las áreas de la mucosa, las encías, el paladar y la lengua.

PATOLOGÍA LINGUAL Y GINGIVAL

LENGUA GEOGRÁFICA

La glositis migratoria o lengua geográfica se caracteriza por la presencia de una o más placas eritematosas, localizadas en la porción central y lateral de la lengua, de bordes elevados, que reflejan áreas con descamación de las papilas linguales. Suele presentar un patrón cambiante que da una imagen geográfica y migratoria. La lengua geográfica puede ser una manifestación oral de la psoriasis. Existe una estrecha relación entre la lengua geográfica y la lengua fisurada, caracterizada por la presencia de un mayor número de canales o pliegues en el dorso de la lengua.

CONDICIÓN DE FORDYCE

Representa una variación de la normalidad. Se caracteriza por la localización ectópica de glándulas sebáceas. Clínicamente, las glándulas sebáceas aparecen como pequeñas lesiones amarillentas que pueden verse aisladas o en grupos localizados en las áreas mucosas de labio.

HIPERPLASIA GINGIVAL

Consiste en el aumento del tamaño de las encías que, en las formas moderadas, puede afectar a las papilas interdentales y, en las graves, consiste en un engrosamiento difuso de toda la encía que cubre las piezas dentales. La mayor parte de los casos se deben a factores locales como la mala alineación dental y una deficiente higiene dental. La hiperplasia gingival se relaciona especialmente con tres grupos de medicaciones: anticonvulsivantes, antagonistas del calcio y ciclosporina que favorecen la proliferación fibroblástica. La hiperplasia gingival también puede observarse como manifestación de una enfermedad sistémica, como leucemias, diabetes, hipotiroidismo, neutropenia cíclica y sida. Se asocia especialmente a la leucemia monocítica, en la que las encías se encuentran infiltradas por células neoplásicas. Existen formas hereditarias, como la fibromatosis gingival hereditaria, que se manifiestan en los primeros años de vida con el desarrollo de áreas fibrosas no hemorrágicas semejantes a las inducidas por medicación.

LENGUA NEGRA VELLOSA

Consiste en una hiperplasia benigna de las papilas filiformes del dorso de la lengua. Clínicamente se observa un área pigmentada y vellosa donde se retienen restos alimentarios, hongos y bacterias cromogénicas responsables de la pigmentación. Existen distintos factores implicados, principalmente toma de antibióticos y antiácidos, sustancias oxidantes y consumo de tabaco. Se trata de una condición benigna y su tratamiento incluye la retirada de los factores desencadenantes, una higiene lingual adecuada y la aplicación tópica de retinoides.

GLOSITIS ATRÓFICA

Se caracteriza clínicamente por la presencia de una lengua depapilada, sonrosada y brillante, con frecuencia asociada a queilitis angular. Se acompaña de sensación de quemazón o dolor de la lengua. Puede estar asociada a diversos déficits, que incluyen la anemia ferropénica (síndrome de Plummer-Vinson), la anemia megaloblástica y otros déficits nutricionales.

MACROGLOSIA

Consiste en el aumento del tamaño de la lengua con respecto a la cavidad bucal. Se caracteriza por una lengua grande en la cual se observan lateralmente las improntas dentales, así como áreas de hemorragia producidas por la masticación. Se observa asociada a tumoraciones linguales como malformaciones vasculares, linfangiomas, neurofibromas o diferentes patologías como síndrome de Down, amiloidosis e hipotiroidismo. El 40% de los pacientes con amiloidosis sistémica desarrolla macroglosia, así como lesiones purpúricas que aparecen tras esfuerzos tanto en la mucosa oral como periorbitales.

ABSCESOS PERIODONTALES Y PERIODONTITIS

Los abscesos periodontales son resultado de la infección aguda de la bolsa periodontal. Son de inicio rápido, dolorosos y drenan pus. Las formas profundas, o periodontitis apical aguda, afectan al ápex dental, cursan con destrucción y reabsorción del hueso y pueden drenar a través de fístulas y alcanzar la superficie cutánea (párulis). La periodontitis consiste en la inflamación de los tejidos gingivales y es la causa más frecuente de pérdida de dientes. Es debida a la infección de la mucosa gingival con la subsiguiente producción de inflamación marginal o gingivitis, desarrollo de bolsas y abscesos periodontales con afección de las estructuras de soporte del diente.

PÉRDIDA FOCAL DEL ESMALTE

Se observa en la bulimia y en la anorexia nerviosa. Existe una pérdida focal del esmalte en la cara posterior de los dientes, producida por los ácidos de los vómitos. Suele coexistir con numerosas caries dentarias.

HALITOSIS

La halitosis o mal aliento se debe en el 85% de los casos a alteraciones de la cavidad oral o nasofaríngea y, menos frecuentemente, a patología respiratoria, digestiva y renal. El origen más frecuente es la acumulación de bacterias y detritus alimentarios en el dorso de la lengua. En la mayoría de los casos, el olor depende de la producción de diversas sustancias volátiles como componentes sulfúricos, metilcaptano y dimetilsulfito.

XEROSTOMÍA

Consiste en la sensación subjetiva de sequedad oral, que puede provocar disfagia, disgeusia y dificultad en la masticación. En su aparición influyen el grado de hidratación del paciente, la presencia de enfermedades orales y el funcionamiento correcto de las glándulas salivales. El flujo de producción de saliva en situaciones de estimulación está en el rango de 1,5-2 mL/min, mientras que en situaciones de reposo es de 0,3-0,4 mL/min. Se establece el diagnóstico de hiposalivación cuando el flujo es de 0,5-0,7 mL/min o menor y de 0,1 mL/min o menor en situaciones de reposo. Diversas patologías de las glándulas salivales, entre ellas sialolitiasis, sialoadenitis o sialoadenosis secundaria a cirrosis, malnutrición, diabetes o sarcoidosis, pueden ser origen de la xerostomía. Otras causas son la radioterapia para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren y situaciones de ansiedad. El tratamiento incluye la ingesta frecuente de agua, la higiene oral, y evitar el tabaco, el alcohol y las medicaciones antihistamínicas y anticolinérgicas.

LESIONES BLANCAS DE LA MUCOSA

En el examen clínico de la mucosa oral es frecuente el hallazgo de lesiones blancas. Su presencia debe plantear diversos diagnósticos diferenciales entre las lesiones hereditarias (leucoedema, *nevus* blanco espongiforme), reactivas (línea alba, hiperqueratosis friccional, estomatitis nicotínica), inflamatorias (lengua geográfica, liquen plano, lupus), infecciosas (candidiasis, papilomas, sífilis, leucoplasia vellosa) o neoplásicas (leucoplasia, carcinoma escamoso). El leucoedema es una variación frecuente de la mucosa oral en la que existe afección bilateral con una opacidad de toda ella. El *nevus blanco espongiforme* es de herencia autosómica dominante y se presenta a modo de placas blancas edematosas bilaterales y simétricas, de consistencia esponjosa. La línea alba es una alteración benigna de la mucosa oral que se presenta como una lesión lineal, bilateral, que aparece en la línea de oclusión dental. Las *hiperqueratosis friccionales* se observan como manchas blancas en la mucosa oral en respuesta a traumatismos repetidos y pueden localizarse en los labios, la cara lateral de la lengua y, con frecuencia, la línea de oclusión dentaria. También pueden aparecer frente a agentes tóxicos, como en la estomatitis nicotínica, que se manifiesta como una decoloración blanquecina del paladar superior en la que es fácil visualizar los orificios de excreción de las glándulas salivales menores.

MANIFESTACIONES ORALES DE LAS GENODERMATOSIS

Un gran número de enfermedades genéticas presenta afección de la mucosa oral. Muchas de ellas tienen, además, complicaciones a largo plazo que pueden afectar a la vida de los pacientes. El diagnóstico correcto y precoz mejora significativamente el curso de estos enfermos.

SÍNDROME DE NEUROMAS MUCOSOS MÚLTIPLES

El síndrome de neoplasias endocrinas múltiples de tipo III, o síndrome de neuromas mucosos múltiples, producido por una mutación del protooncogén *RET* y transmitido por herencia autosómica recesiva, asocia carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma y neuromas mucosos múltiples, que suelen ser el primer signo de la enfermedad. Los pacientes muestran un fenotipo característico, con presencia de labios muy gruesos (macroqueilia), nódulos tumorales en el tercio anterior de la lengua, paladar ojival y caries frecuentes. El estudio histológico de los labios o de las tumoraciones del tercio distal de la lengua demuestra la existencia de neuromas verdaderos.

LENTIGINOSIS FAMILIAR

Constituyen un grupo amplio de síndromes que se manifiestan con lentiginosis orofacial y afectación sistémica, e incluyen el síndrome de Peutz-Jeghers y otros síndromes asociados a mutaciones en *PTEN* (síndrome de Cowden, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba y síndrome de Proteus). El síndrome de Peutz-Jeghers se caracteriza por melanosis mucocutánea (95% de los casos), poliposis del tracto digestivo y un riesgo aumentado de neoplasias malignas del tubo digestivo. Los síndromes de hamartomas asociados a *PTEN* cursan con múltiples manifestaciones mucocutáneas, como triquilemomas múltiples, neuromas cutáneos y papilomatosis oral múltiple.

EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA HEREDITARIA

Conforman un grupo de enfermedades hereditarias debidas a mutaciones en los genes que codifican las proteínas involucradas en las estructuras de unión epidérmicas, y se caracterizan por el desarrollo de ampollas tras pequeños traumatismos mecánicos. Se clasifican en cuatro grupos en relación con la localización de la ampolla: simple (intraepidérmica), juntural (a nivel de la lámina lúcida), distrófica (ampolla por debajo de la lámina densa) y el síndrome de Kindler, caracterizado por fotosensibilidad y desarrollo de ampollas en diversos niveles de la unión dermoepidérmica. Las manifestaciones orales son frecuentes, con el desarrollo de úlceras dolorosas que van dejando cicatrices con evolución hacia la microstomía y anquiloglosia.

INFECCIONES

VIRUS DEL HERPES SIMPLE DE TIPOS 1 Y 2

El tipo 1 es el patógeno primario responsable de las lesiones orales, y el tipo 2, de las lesiones genitales, pero ambos virus pueden causar infecciones en las dos localizaciones. La infección del VHS-1 se adquiere por contacto mucocutáneo directo. En el 90% de los casos, esta primoinfección es asintomática. El 10% de los pacientes desarrolla gingivoestomatitis herpética, con múltiples lesiones vesiculares y ulceradas. Tras la primoinfección, el VHS migra hacia el ganglio trigeminal donde se localiza la infección latente. La infección herpética recurrente representa la reactivación del virus acantonado en el ganglio sensitivo. Se desencadena por estímulos como la radiación solar, el estrés, las manipulaciones dentales y el ciclo menstrual. Se caracteriza por una sintomatología prodrómica de dolor o quemazón y la aparición a las 24-48 h de vesículas agrupadas en racimo, para evolucionar hacia la formación de costras y curación espontánea en un período de 7-10 días. En pacientes con enfermedad dermatológica de base como la dermatitis atópica extensa, el VHS puede presentar una diseminación que se conoce como *eccema herpeticum* o *erupción varioliforme de Kaposi*. Los pacientes inmunodeprimidos pueden tener manifestaciones diferentes de la forma clásica como la afectación del dorso de la lengua o «glositis geométrica herpética» o úlceras orales y periorales de curso crónico. La primoinfección herpética sintomática debe tratarse con aciclovir por vía sistémica. El tratamiento de las formas recurrentes en inmunocompetentes no reduce la duración de los síntomas y la aplicación tópica es de baja eficacia.

VIRUS DE VARICELA-ZÓSTER

La *varicela* (primoinfección por el virus de varicela-zóster) se caracteriza por una erupción de pápulas, vesículas y costras que afectan predominantemente a cara y tronco. Se acompaña de lesiones orales con el desarrollo de vesículas dolorosas que afectan a la mucosa oral, palatal o faríngea. Al igual que en el VHS, el virus se acantona en estado latente en un ganglio sensitivo y varios años después puede producir el herpes zóster, que se caracteriza por la afección del nervio sensitivo, con marcada neuralgia, y cutánea, con desarrollo de vesículas de distribución metameral. El herpes zóster trigeminal puede acompañarse de afección oral con vesículas y úlceras en la cavidad oral precedidas de odontalgia. El síndrome de Ramsay-Hunt, que asocia herpes zóster de los pares craneales VII y VIII, puede acompañarse de vesículas en el paladar y la lengua.

VIRUS DE EPSTEIN-BARR

El EBV, un virus del herpes linfotrópico, es el agente causal de la mononucleosis infecciosa, la leucoplasia vellosa oral y varios tipos de neoplasias epiteliales y linfoides. La leucoplasia vellosa oral consiste en el desarrollo de placas blanquecinas, aterciopeladas, que afectan predominantemente a la cara lateral de la lengua. Se observa casi exclusivamente en pacientes con infección por el HIV —ocasionalmente es el primer signo clínico de la infección—, aunque se han descrito casos asociados a trasplante o insuficiencia renal. Recientemente, la infección por el EBV se ha vinculado con formas agresivas de periodontitis y gingivitis.

VIRUS DEL HERPES DE TIPO 8

La infección por este virus se ha asociado con el sarcoma de Kaposi, una neoplasia vascular que tiene 4 variantes clínicas: clásica, endémica, yatrógena y epidémica relacionada con infección por el HIV.

ENFERMEDAD PIE-MANO-BOCA

Es una enfermedad contagiosa producida por la infección por el virus de Coxsackie A que se adquiere por vía respiratoria o fecal-oral. Se producen cuadros epidérmicos que afectan especialmente a niños menores de 5 años que, tras un período prodrómico, desarrollan fiebre moderada y adenopatías. Se acompaña de vesículas que evolucionan hacia úlceras y lesiones papulovesiculares que afectan a la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

región palmo-plantar y mucosa. Tiene un curso benigno y remite espontáneamente en 2 semanas.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La infección por el HPV es responsable de varias lesiones orales: verruga vulgar, condiloma acuminado e hiperplasia epitelial focal. Las verrugas vulgares son las más frecuentes. Consisten en lesiones verrugosas, blanquecinas y pediculadas de la mucosa oral. Los condilomas acuminados se observan en la mucosa genital, pero pueden transmitirse a la mucosa oral, y se presentan como múltiples pápulas exofíticas pediculadas y sonrosadas. La hiperplasia epitelial focal *(enfermedad de Heck)* es una lesión benigna de la mucosa oral que afecta a niños (frecuente en nativos de América) con presencia de múltiples pápulas verrugosas blanquecinas en labio y cara lateral de la lengua.

GINGIVITIS ULCERATIVA NECROSANTE AGUDA (NOMA, *CANCRUM ORIS*)

Es una enfermedad polimicrobiana de progresión rápida que evoluciona hacia necrosis orofacial extensa. Se observa en áreas de extrema pobreza del África subsahariana, donde coinciden factores de malnutrición, higiene deficiente y, por lo general, se desarrolla tras una infección desencadenante (sarampión, herpes simple, varicela o malaria).

SÍFILIS

La infección por *Treponema pallidum* puede afectar a la mucosa oral en el período prenatal (sífilis congénita) y durante la primoinfección *(chancro sifilítico),* así como en los estadios secundarios y terciarios de la afección. La sífilis congénita tiene múltiples estigmas cutáneos en forma de maxilar corto, dientes de Hutchinson —incisivos en forma de barril, separados y con muescas superficiales—, molares de Mulberry y alteraciones del esmalte con caries precoces, rágades, estomatitis y placas en la mucosa oral. La sífilis primaria oral se caracteriza por el desarrollo, tras 3 semanas de incubación, de una úlcera no dolorosa, acompañada de una adenopatía cervical. En la sífilis secundaria, las lesiones orales aparecen simultáneamente con las lesiones cutáneas y consisten en máculas y placas discretamente elevadas cubiertas por una seudomembrana grisácea. La sífilis terciaria afecta principalmente al paladar y la lengua, en forma de infiltración gomosa con formación de nódulos duros y ulcerados que, en su evolución, pueden ocasionar destrucción ósea.

TUBERCULOSIS

La tuberculosis oral puede ser primaria o secundaria. La forma primaria es infrecuente y se caracteriza por una úlcera indolora con adenopatías. Las lesiones secundarias, asociadas a una tuberculosis pulmonar, se caracterizan por úlceras tórpidas indoloras que afectan a labio o lengua.

ACTINOMICOSIS

La actinomicosis cervicofacial es la forma de infección más frecuente. Causada especialmente por *Actinomyces israelii,* un comensal de la orofaringe, produce la infección cuando se altera la integridad de la mucosa oral. La osteonecrosis inducida por bisfosfonatos está mediada por la infección por actinomices.

CANDIDIASIS

El microorganismo *Candida albicans* se encuentra en la mucosa de más del 40% de los individuos sanos. El desarrollo de procesos infecciosos producidos por este germen se debe más a una disminución de la capacidad de resistencia del individuo que al poder patogénico del mismo. Las formas clínicas son: seudomembranosa o muguet, atrófica, hiperplásica, epidérmica perioral o perleche, estomatitis subprotésica dental y forma mucocutánea crónica. La forma seudomembranosa se caracteriza por el desarrollo de placas que se desprenden fácilmente con el rascado. La forma atrófica se distingue por un eritema con atrofia papilar que afecta especialmente al dorso de la lengua. En la forma hiperplásica se desarrollan placas blanquecinas, hiperqueratósicas, que no se desprenden con facilidad y afecta a la cara lateral de la lengua. La forma epidérmica perioral se caracteriza por el desarrollo de erosiones superficiales y fisuración y afecta a las comisuras labiales. La estomatitis subprotésica dental afecta especialmente al paladar superior con prótesis muy ajustadas y se caracteriza por máculas eritematosas bien delimitadas en las zonas de oclusión. El tratamiento incluye enjuagues de nistatina (100 000 unidades/mL cuatro veces al día) o la administración sistémica de antifúngicos (fluconazol o itraconazol). La candidiasis mucocutánea crónica se caracteriza por infecciones persistentes o recurrentes de la cavidad oral, esófago, mucosa digestiva y genital. Se observa en el contexto de inmunodeficiencias adquiridas (infección por el HIV, diabetes, inmunodepresión) o inmunodeficiencias hereditarias.

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

AFTAS Y ESTOMATITIS AFTOSA RECURRENTE

Las aftas consisten en la presencia de úlceras dolorosas, solitarias o múltiples, de tamaño variable, con un centro friable y amarillento, rodeadas de un halo eritematoso. Pueden presentarse como un proceso agudo, de menos de 6 semanas de evolución, o tener un carácter persistente. Las formas agudas pueden asociarse a traumatismos y medicaciones, así como a infecciones víricas o bacterianas. Cuando las aftas son persistentes o cursan en brotes se habla de *estomatitis aftosa recurrente,* que se clasifica morfológicamente en tres tipos: *minor, major* y herpetiforme. La forma *minor* es la más frecuente. Consiste en ulceraciones dolorosas, únicas o múltiples, menores de 1 cm de diámetro, que curan en menos de 10 días. En la forma *major* (úlceras de Sutton), las úlceras pueden ser de varios centímetros de diámetro, profundas, y afectan a cualquier zona de la mucosa oral. Suelen tener un curso crónico de varias semanas de duración y se acompañan de adenopatías inflamatorias. La forma herpetiforme, la menos frecuente, se caracteriza por el desarrollo de pequeñas vesículas agrupadas.

La estomatitis aftosa recurrente puede presentarse con dos patrones clínicos diferentes: formas simples y complejas. Las formas simples, las más frecuentes, consisten en brotes de úlceras solitarias o en pequeño número (< 10), de pequeño tamaño (< 1 cm), que curan en 1-2 semanas y con baja tendencia a la recurrencia. La etiología se desconoce, y se han descrito factores hereditarios, inmunológicos, hormonales, infecciosos, medicamentosos y situaciones de estrés emocional. También se ha asociado al cese del hábito tabáquico. El tratamiento incluye la aplicación de solución de sucralfato (1 g/10 mL), glucocorticoides tópicos o intralesionales, o AINE sistémicos.

ESTOMATITIS AFTOSA COMPLEJA Y ENFERMEDAD DE BEHÇET

Es una forma de estomatitis aftosa recurrente con tendencia a presentar aftas *major* múltiples, de curso tórpido, con frecuente asociación de úlceras genitales, pero sin afección sistémica. Su presencia debe plantear el diagnóstico diferencial con enfermedades sistémicas que puedan acompañarse del desarrollo de aftas como síndrome de Reiter, enteropatía por gluten, déficits hematológicos, infección por el HIV y, especialmente, enfermedad de Behçet.

La enfermedad de Behçet afecta predominantemente a varones jóvenes y se caracteriza por la presencia de aftas orales, genitales, afección ocular (hipopión, uveítis y trombosis) y lesiones cutáneas. La manifestación inicial suele ser el desarrollo de aftas orales *minor* con un patrón de presentación compleja, con desarrollo de múltiples ulceras y numerosas recidivas. Las lesiones genitales suelen ser similares y afectan al pene y al escroto en el varón, y a la vulva en la mujer. Es característico el desarrollo de patergia (lesiones de vasculitis pustulosa en áreas de inyección). Puede asociarse a lesiones articulares, digestivas, neurológicas (meningitis, déficits motores y alteraciones psiquiátricas) y vasculares como aneurismas y trombosis.

LIQUEN PLANO

Esta enfermedad inflamatoria consiste en una erupción papular, prurítica, de curso crónico que afecta a la piel y las mucosas. Es de causa

desconocida, probablemente resultado de una reacción citotóxica mediada por linfocitos T.
Un tercio de los enfermos desarrolla lesiones orales que pueden ser el único hallazgo. Existen tres formas clínicas de liquen plano oral: reticular, erosivo y atrófico. La forma reticular, la más frecuente, se caracteriza por el desarrollo de lesiones blanquecinas, reticulares y entrelazadas que, por lo general, afectan de forma simétrica a ambas caras de la mucosa yugal, con posible afección del borde bermellón de los labios. Esta forma reticular es, con frecuencia, asintomática.
La forma erosiva es la que produce más síntomas. Se caracteriza por áreas erosivas o úlceras superficiales de tamaño variable, cubiertas por una seudomembrana. La forma atrófica de liquen plano oral desarrolla placas atróficas que producen síntomas tras el contacto con ciertos alimentos y en la limpieza oral.

MUCOSITIS ORAL

Se caracteriza por el desarrollo de lesiones ulceradas en pacientes en tratamiento quimioterápico o radioterápico. Es una de las complicaciones más importantes en el tratamiento del cáncer, afectando al 40%-80% de los pacientes y con elevada morbilidad. Aparece en los primeros días de inicio del tratamiento y suele ceder tras la finalización del mismo. Los síntomas mejoran con enjuagues de suero fisiológico, y la aplicación tópica de jarabes de sucralfato o de lidocaína.

ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL RECEPTOR

Las manifestaciones orales se observan en el 60% de los pacientes receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos. En la fase aguda se manifiesta como una mucositis oral semejante a la observada en tratamientos del cáncer. La afectación en la fase crónica es más frecuente y suele simular otras enfermedades inflamatorias como el liquen plano. Es frecuente la inflamación de glándulas salivales con manifestaciones de tipo síndrome de Sjögren. Los cambios esclerodermiformes periorales pueden limitar la movilidad y apertura oral.

OSTEONECROSIS MANDIBULAR

Consiste en el desarrollo de necrosis ósea afectando al hueso maxilar o mandibular con el desarrollo de úlceras orales dolorosas que se observa en pacientes en tratamiento con bisfosfonatos. Puede producirse de forma espontánea o estar desencadenada por la manipulación dental.

PÉNFIGO VULGAR

Es una enfermedad ampollosa autoinmune que afecta a la piel y las mucosas caracterizada por la presencia de ampollas intraepidérmicas por acantólisis suprabasales, debida a la presencia de Ac dirigidos contra la desmogleína 3, constituyente de los desmosomas.
Más del 25% de los casos se inicia con manifestaciones orales, que en ocasiones conforman el único signo. En la mucosa se observan ulceraciones y erosiones superficiales amplias. Histológicamente se caracteriza por una ampolla intraepidérmica por acantólisis suprabasal. La inmunofluorescencia directa muestra depósitos de IgG en el espacio intercelular. La inmunofluorescencia indirecta muestra Ac circulantes contra la sustancia intercelular en el 80%-90% de los casos, que pueden confirmarse mediante la demostración de Ac antidesmogleína 3.
El pénfigo paraneoplásico, o síndrome paraneoplásico autoinmune multiorgánico, se observa casi exclusivamente en pacientes con neoplasia maligna de origen hematopoyético, siendo la más frecuente el LNH. El hallazgo clínico más constante es una estomatitis resistente al tratamiento con erosiones que afectan a la lengua y al labio.

PENFIGOIDE AMPOLLOSO

Esta enfermedad ampollosa subepidérmica se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas de los hemidesmosomas conocidas como *BP230* y *BP180*. Afecta comúnmente a personas mayores de 60 años que desarrollan lesiones cutáneas y, con menor frecuencia, mucosas. Las lesiones clínicas se caracterizan por máculas eritematosas o urticariformes, pruriginosas, que evolucionan hacia la formación de ampollas. Las ampollas son grandes y tensas. En la mitad de los casos puede estar afectada la mucosa oral, en general de forma leve. El estudio histológico muestra una ampolla subepidérmica, con infiltrado inflamatorio de predominio eosinófilo. La inmunofluorescencia directa muestra depósitos de IgG y C3 lineal en la unión dermoepidérmica. El penfigoide cicatricial o de mucosas es una variante de penfigoide en el que existe predilección por afectación de mucosas y por la tendencia a la curación con cicatriz, lo que ocasiona eventualmente obstrucción de vías aéreas y ceguera. La mucosa oral está afectada con frecuencia por lesiones erosivas extensas que, a menudo, se extienden a las encías, lo que da la imagen de gingivitis descamativa. La mucosa conjuntival es la afectada más frecuentemente, con imagen de una conjuntivitis inespecífica que, en su evolución, puede dar lugar a sinequias, simblefaron, anquiloblefaron y ceguera.

ESTOMATITIS Y QUEILITIS DE CONTACTO

La estomatitis de contacto comprende las reacciones inflamatorias causadas por la acción de sustancias externas. Las estomatitis de contacto pueden ser irritativas o alérgicas. Las irritativas son reacciones inflamatorias causadas por el efecto tóxico directo de la sustancia sin que se desarrolle una reacción inmune; no requieren contacto previo con la sustancia y suele existir una buena relación entre el contacto y el desarrollo de la reacción inflamatoria. La forma alérgica es el resultado de una reacción inflamatoria de hipersensibilidad celular de tipo IV y sólo la desarrollan pacientes previamente sensibilizados al alérgeno determinado. Tras la sensibilización, la reexposición al alérgeno desarrollará la reacción inflamatoria en un plazo de hasta 48 h, con una mala relación temporal entre el contacto y la respuesta inflamatoria.
La sintomatología de las estomatitis de contacto consiste en síntomas subjetivos, como sensación urente, pérdida del sentido del gusto y, con menor frecuencia, prurito. Clínicamente puede observarse el desarrollo de placas de eritema, erosiones y ulceraciones, así como áreas de leucoplaquia. Los agentes responsables de la estomatitis irritativa pueden ser físicos, como el calor (alimentos calientes), o químicos, como el ácido acetilsalicílico, los peróxidos o las soluciones de higiene bucal. Como posibles causas de las estomatitis alérgicas se incluyen los componentes de dentífricos, los antisépticos orales y materiales dentales como metales y productos acrílicos. La amalgama que se utiliza en odontología puede contener metales, como mercurio, oro, níquel, cromo o cobalto. La sensibilización al mercurio contenido en la amalgama de plata es el origen más frecuente de sensibilización a este metal y puede provocar lesiones locales en forma de úlceras o erosiones, o bien lesiones liquenoides de la mucosa localizadas especialmente alrededor de la amalgama.
Las queilitis de contacto son más frecuentes que las estomatitis y se manifiestan clínicamente en forma de áreas secas y fisuradas en el labio, con edema variable. La causa irritativa más frecuente es el hábito de succión de los labios y, dentro de las formas alérgicas, puede existir sensibilización a dentífricos, cosméticos, alimentos y metales (níquel). El síndrome de alergia oral es una de las manifestaciones más frecuentes de la alergia alimentaria. Se caracteriza por edema y prurito, afectando a labios, lengua y paladar que aparecen tras el consumo de ciertos alimentos. Es debido a una reacción alérgica de tipo I mediada por IgE. El diagnóstico se basa en la historia clínica, en pruebas de provocación o test cutáneos.

ERITEMA MULTIFORME

El eritema multiforme es una dermatosis que se observa como complicación de la infección de herpes simple y puede relacionarse también como reacción a ciertas medicaciones (antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos). Puede manifestarse como formas limitadas *(minor),* formas extensas *(major)* y síndrome de Stevens-Johnson. Las formas *minor* y *major* se caracterizan por el desarrollo de brotes de intensidad variable, en ocasiones recurrentes, de pápulas y placas violáceas, en forma de diana, con una distribución preferentemente acral. En la forma más grave o síndrome de Stevens-Johnson existe, además

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

del desarrollo de ampollas cutáneas extensas, marcada afección de mucosas, con lesiones ampollosas, erosivas y muy dolorosas que afectan preferentemente a la mucosa oral y labial.

SÍNDROME DE QUEMAZÓN DE BOCA

Consiste en la sensación urente de la mucosa oral, con una mucosa clínicamente normal. Es un diagnóstico de exclusión. Afecta predominantemente a mujeres de mediana edad. La sensación de quemazón puede estar presente de forma continua o sólo ocasionalmente. Existen varios factores implicados en el desarrollo del síndrome que incluyen trastornos psicológicos o psiquiátricos, xerostomía, déficits nutricionales, estomatitis de contacto, candidiasis, diabetes y defectos en las prótesis dentales. El tratamiento consiste en la utilización de benzodiazepinas y antidepresivos tricíclicos.

GRANULOMATOSIS OROFACIAL

Es un proceso inflamatorio caracterizado por edema de la región facial, con marcada afección labial secundaria a una inflamación granulomatosa. Entre las causas se incluyen sarcoidosis, manifestaciones orales de la enfermedad de Crohn, síndrome de Melkersson-Rosenthal y queilitis granulomatosa. El síndrome de Melkersson-Rosenthal consiste en la tríada —presente en el 25% de los enfermos— de edema orofacial, parálisis facial y lengua fisurada. La parálisis facial es el signo de presentación más frecuente en pacientes con la tríada completa. La queilitis granulomatosa es una variante monosintomática del síndrome. Se caracteriza por un edema difuso y duro de uno o dos labios. El aumento de la utilización de materiales de relleno con fines cosméticos presenta como efecto secundario tardío el desarrollo de granulomas orofaciales que deben diferenciarse de otras causas de granulomas de esta localización.

PIOESTOMATITIS VEGETANTE

Es una manifestación rara mucosa caracterizada por la presencia de múltiples pústulas miliares afectando a la mucosa labial y gingival que evolucionan hacia la ulceración. Su hallazgo es muy específico de enfermedad inflamatoria intestinal y su diagnóstico debe sugerir la realización de un examen digestivo completo.

LUPUS ERITEMATOSO

La afección mucosa en los pacientes con lupus puede producirse tanto en la forma sistémica (20% de los casos) como en la cutánea. Las lesiones que se pueden observar son úlceras orales, placas y queilitis. Las úlceras, más frecuentes en el lupus sistémico, suelen ser dolorosas y a menudo se rodean de un halo eritematoso. Se dan más frecuentemente en las formas iniciales de lupus sistémico y su presencia se considera un criterio diagnóstico. Las placas orales son más propias del lupus crónico discoide. Se trata de placas blanquecinas bien delimitadas, rodeadas de un patrón reticular también blanquecino.

SÍNDROME DE SJÖGREN

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por sequedad ocular (queratoconjuntivitis *sicca*) y xerostomía que con frecuencia se acompaña de afección sistémica. El síndrome de Sjögren puede ser primario o secundario a otra enfermedad autoinmune, especialmente artritis reumatoide y lupus eritematoso. Afecta especialmente a mujeres de mediana edad y se manifiesta con xerostomía y alteraciones en la deglución y en el gusto. Para establecer el diagnóstico debe objetivarse disminución de la salivación y positividad para autoanticuerpos Ro/La, y realizarse una biopsia de glándula salival menor. Los pacientes con síndrome de Sjögren tienen un riesgo de alrededor del 6% de desarrollar linfomas.

ERITEMA NECROLÍTICO MIGRATORIO

Es una dermatosis rara que se observa en pacientes con tumores de páncreas productores de glucagón. Se caracteriza por la presencia de dermatitis transitoria, vesicular, con áreas descamativas de distribución simétrica, y afecta predominantemente a los pliegues. La afección de la mucosa oral es característica, con eritema difuso de la lengua y los labios y dermatitis perioral.

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

Es una enfermedad de causa desconocida que se caracteriza por la proliferación de histiocitos con marcadores de células de Langerhans. Se clasifica en tres tipos según el curso y la extensión de la afección: enfermedad de Letterer-Siwe (forma aguda y diseminada), enfermedad de Hand-Schüller-Christian (forma crónica y progresiva) y granuloma eosinofílico (forma benigna y localizada). La afección de la mucosa oral puede ocurrir en las tres formas clínicas. A veces constituye un hallazgo aislado. Se presenta como un nódulo ulcerado, poco delimitado y de consistencia friable, localizado en los labios o las encías. El estudio histológico de estas lesiones revela una proliferación de los histiocitos característicos, con células grandes, de núcleo irregular y hendido, que expresan el antígeno CD1a y la langerina.

TUMORES BENIGNOS

TORO

El toro o exostosis está entre las lesiones orales más frecuentes. Se observa en el 20%-25% de la población. Consiste en una protuberancia ósea en la mandíbula o el paladar, de consistencia dura y cubierta de mucosa normal.

MUCOCELE

Son tumores quísticos que aparecen frecuentemente en la porción mucosa del labio inferior. Son secundarios a pequeños traumatismos de las glándulas mucosas. Clínicamente, aparecen pequeñas tumoraciones de consistencia quística y color azulado. Cuando afectan a la mucosa sublingual pueden ser de mayor tamaño, en cuyo caso reciben el nombre de *ránula.*

LAGO VENOSO

Es un hallazgo frecuente caracterizado por un nódulo azulado, blando y depresible, localizado preferentemente en labio de personas de edad avanzada.

ÉPULIS

Es un tumor fibroso que se presenta como un nódulo de menos de 1 cm de diámetro, cubierto de mucosa normal, sésil o discretamente pediculado. Puede aparecer en cualquier área de la mucosa oral, aunque es más frecuente en zonas de irritación crónica.

GRANULOMA PIÓGENO

Es un tumor vascular que representa un crecimiento excesivo del tejido de granulación, en respuesta a un pequeño traumatismo localizado en las encías o el dorso de la lengua. Se trata de un nódulo pedunculado, de consistencia blanda y coloración rojiza. Suele crecer rápidamente y presenta hemorragia con facilidad. El granuloma piógeno es más frecuente durante el embarazo (épulis del embarazo).

LESIONES PIGMENTADAS DE LA MUCOSA ORAL

Los melanocitos están presentes en toda la mucosa oral y son responsables de diversos cambios. La pigmentación fisiológica o racial es debida a un aumento de la producción de melanina, afectando de forma difusa a las encías de personas con fototipo oscuro. Las personas con hábito tabáquico desarrollan con frecuencia pigmentación en la encía anterior debido a la estimulación producida por el tabaco. Ciertas medicaciones son responsables de pigmentación difusa de la mucosa oral como las tetraciclinas, que pueden producir pigmentación mucosa y de piezas dentales permanente si se administran a edades tempranas.

La mácula melanótica labial se presenta como una mácula pigmentada homogénea que afecta al labio inferior. La presencia de múltiples lesiones orales y periorificiales es característica de los síndromes de lentiginosis familiar. El tatuaje por amalgama es, junto con la mácula melanótica, el trastorno pigmentario más frecuente. Es debido a la implantación de partículas de amalgama en la mucosa durante los procedimientos dentales.
La proliferación de melanocitos o de células névicas da lugar a un amplio espectro de lesiones tumorales benignas *(nevus)* y al melanoma. El melanoma oral es infrecuente y se caracteriza por ser lesiones grandes e irregulares de pigmentación heterogénea que suelen tener un mal pronóstico por el retraso en su diagnóstico.

HEMANGIOMAS Y MALFORMACIONES VASCULARES

Existen dos tipos de tumoraciones vasculares: hemangiomas y malformaciones vasculares. Los hemangiomas son tumores vasculares benignos que presentan una fase de crecimiento y una de involución. Clínicamente se presentan como placas eritematosas, que evolucionan hacia nódulos de tamaño variable que, en ocasiones, pueden ser grandes. La administración de betabloqueantes orales o tópicos es muy eficaz. Los hemangiomas extensos de cara y cuello pueden estar asociados con múltiples alteraciones que se incluyen bajo el acrónimo de síndrome *PHACE* (malformaciones de la fosa posterior, hemangiomas cervicofaciales, alteraciones arteriales, cardíacas, oculares y hendiduras esternales o abdominales o ectopia *cordis*). Las malformaciones vasculares representan alteraciones en el desarrollo vascular, están presentes desde el nacimiento y crecen con respecto al desarrollo corporal.

PRECÁNCER Y CÁNCER

El factor más importante en el desarrollo de cáncer oral es el consumo de tabaco y alcohol, aunque existen otros factores que pueden estar involucrados en la carcinogénesis, tales como factores dietéticos, infecciones víricas y traumatismos repetidos. En los carcinomas de labio, la radiación ultravioleta tiene un papel relevante en la carcinogénesis.
El *carcinoma oral* puede estar precedido por lesiones que tienen el potencial de desarrollo de un cáncer oral, entre ellas leucoplasia, eritroleucoplasia y queilitis actínica.
La *leucoplasia* se define como una lesión predominantemente blanca, que no puede relacionarse con ninguna patología definida de la mucosa oral. Presenta un riesgo de desarrollo de cáncer de entre el 15% y el 36%, determinado por el grado de displasia presente.
La *eritroleucoplasia* es otra lesión premaligna de la mucosa oral que se manifiesta como una mácula o placa aterciopelada. Presenta un riesgo de transformación maligna superior a la leucoplasia.
La *queilitis actínica* consiste en los cambios labiales como resultado de la exposición excesiva y prolongada a la luz solar. Afecta predominantemente al labio inferior. Clínicamente, la mucosa labial adopta un aspecto blanco-plateado, descamativo, con áreas atróficas.

CARCINOMA ESCAMOSO

El carcinoma escamoso de la cavidad oral ocupa el sexto lugar en frecuencia entre los cánceres. Es la tumoración maligna más frecuente de la mucosa oral y afecta principalmente a varones de 50 a 70 años. Los factores de riesgo más importantes son tabaco, alcohol, mala higiene bucal e infección por el HPV. Tiene una supervivencia del 50%. Este mal pronóstico se relaciona especialmente con un diagnóstico tardío.
Clínicamente, el tumor se presenta como una placa de leucoplasia o eritroleucoplasia que, en su evolución, puede desarrollar un nódulo indurado y doloroso, a menudo ulcerado, de crecimiento lento y progresivo. Se localiza principalmente en la lengua y afecta a la cara ventral y los bordes laterales. También pueden estar afectados el suelo de la boca y el paladar blando. Los carcinomas de labio se manifiestan clínicamente como un nódulo ulcerado que se desarrolla sobre una queilitis actínica.
El tratamiento y el pronóstico dependen del tamaño de la tumoración, el grado de diferenciación e invasión y la localización; por lo general tienen peor pronóstico los localizados en las porciones posteriores de la mucosa oral, mayores de 2 cm, con menor grado de diferenciación y en los casos en que existe invasión perineural. Con frecuencia, los carcinomas orales son multicéntricos, por lo que los pacientes afectados deben someterse a vigilancia continua.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Madani FH, Kuperstein AS. Normal variations of oral anatomy and common oral soft tissue lesions: evaluation and management. Med Clin North Am 2014;98:1281-98.

Thrash B, Patel M, Shah KR, Boland CR, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease. J Am Acad Dermatol 2013;68:211e1-33e.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

Capítulo 13

J. Coll Daroca

INTRODUCCIÓN

Las glándulas salivales están constituidas por tres pares de glándulas mayores (parótidas, submaxilares y sublinguales) y un grupo de 450 a 700 glándulas menores localizadas en la mucosa oral. Su función fundamental es producir y secretar saliva. La secreción salival parotídea llega a la cavidad oral a través del conducto de Stenon, y la secreción maxilar lo hace a través del conducto de Wharton. Normalmente se segregan 1-1,5 L en 24 h. Las glándulas parotídeas, de tipo seroso, participan con el 25% del total de dicha secreción; las submaxilares, de tipo seromucoso, con el 71%; las sublinguales, de tipo mucoso, con el 3%-4%, y las glándulas salivales menores, de tipo seromucoso y mucoso, con una cantidad condicionada por la estimulación alimentaria. La saliva tiene un pH de 6,0-7,0, sus electrólitos más importantes son sodio, potasio y cloro y su principal enzima es la alfaamilasa. La saliva es el medio en el que se desarrolla la flora bacteriana y contribuye a la lubricación y protección de la mucosa oral. Sus alteraciones se han relacionado con caries dentaria y depósito de cálculos dentarios (sarro).

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

En la anamnesis se debe preguntar sobre la existencia de tumefacción glandular y su forma de presentación, unilateral o bilateral, así como sobre la existencia de fiebre, la administración previa de medicamentos y la presencia de otras enfermedades, como diabetes mellitus, o el abuso de alcohol. Se tendrá en cuenta la edad de inicio de las manifestaciones clínicas; así, los tumores parotídeos en recién nacidos y niños pequeños son hemangiomas o linfangiomas y, excepcionalmente, quistes congénitos, mientras que en la edad escolar predomina la infección vírica. La sialoadenosis acontece entre los 30 y los 50 años, mientras que los tumores malignos aparecen después de los 45 años. En la inspección debe objetivarse la existencia o no de asimetrías. En la palpación parotídea se compara el tamaño y la consistencia de las dos glándulas, y se termina con una palpación bimanual o bidigital mediante la colocación de una mano dentro de la cavidad bucal. Esta última maniobra es indispensable para la exploración de las glándulas submaxilares y sublinguales. Mediante la expresión de los conductos de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Stenon o de Wharton es posible observar las características de la saliva producida por las distintas glándulas. Si se excluye una enfermedad inflamatoria, el dolor a la palpación de la parótida suele ser un signo de malignidad. La exploración se completa con una inspección de la cavidad bucal. Seguidamente se enumeran las exploraciones complementarias empleadas en el diagnóstico de las enfermedades de las glándulas salivales.

RADIOGRAFÍA SIMPLE

Las técnicas radiológicas utilizadas son la ortopantomografía y las radiografías desenfiladas de la región submaxilar y parotídea. Para visualizar un cálculo en el conducto de Wharton puede ser útil la radiografía oclusal.

SIALOMETRÍA Y SIALOQUÍMICA

Tienen valor como métodos de investigación en las enfermedades glandulares, aunque su utilidad diagnóstica es escasa. La introducción de la proteómica y la nanotecnología en el análisis de la saliva podrá ayudar a identificar biomarcadores de enfermedad, tanto oral como sistémica.

SIALOGRAFÍA

Su principal aplicación es el diagnóstico de las lesiones del sistema ductal y la sialolitiasis. Para su realización se cateterizan el conducto de Stenon o el de Wharton y se hacen tres radiografías, una antes de la inyección de contraste yodado, otra inmediatamente después y, la tercera, tras su evacuación. La sialografía está contraindicada durante la fase aguda de la enfermedad. En la mayoría de las ocasiones esta técnica puede ser sustituida por una sialografía-RM.

GAMMAGRAFÍA

La gammagrafía con pertecnetato de ^{99}Tc proporciona información sobre el tamaño, la localización y la función de las glándulas salivales. En las enfermedades inflamatorias difusas, la gammagrafía es útil para cuantificar el grado de afección funcional de las glándulas.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

En condiciones normales, las glándulas salivales mayores se identifican fácilmente mediante TC. Esta técnica es de gran utilidad para las enfermedades que afectan al parénquima de la glándula y para confirmar o descartar la extensión de un tumor hacia zonas próximas, aunque no permite establecer un diagnóstico de certeza sobre el tipo de tumor, dado que sustancias mucoides o estructuras lipomatosas pueden simular a las observadas en tumores malignos. La TC se puede completar con la inyección de contraste intravenoso o bien realizarse de manera simultánea a la sialografía para el estudio de los tumores.

RESONANCIA MAGNÉTICA

En ocasiones está indicada en el estudio de los procesos tumorales, sobre todo para delimitar las lesiones y, especialmente, para una definición más precisa de la relación de las estructuras vasculares con el tumor. La sialografía-RM tiene ventajas sobre la sialografía tradicional dado que no emplea medios de contraste y permite una valoración más precisa del sistema ductal.

ULTRASONOGRAFÍA

Sólo la ultrasonografía bidimensional es útil en las afecciones de la parótida. Presenta las ventajas del bajo coste, la ausencia de irradiación y la rapidez, aunque es necesaria una gran experiencia para su correcta interpretación.

BIOPSIA Y CITOLOGÍA

La biopsia de las glándulas salivales mayores está contraindicada por la posibilidad de lesionar estructuras nerviosas, provocar fístulas o diseminar células tumorales. El mejor método es la citología por aspiración de masas tumorales; con este método un citólogo experto puede discernir entre enfermedad benigna y maligna.

TRASTORNOS FUNCIONALES

HIPERSIALORREA (PTIALISMO)

Determinadas alteraciones bucales, como estomatitis, aftas, dolor dentario y trastornos neurológicos que alteren la normal deglución, pueden condicionar un aumento en la secreción de la saliva. En el síndrome de Down y en algunas enfermedades mentales pueden existir falsas sialorreas por dificultad en la deglución.

HIPOSIALIA O ASIALIA

La xerostomía, o sensación de sequedad bucal, aparece cuando se hallan disminuidas la producción o la secreción de saliva. Puede ser fisiológica en personas de edad avanzada o un síntoma atribuible a una enfermedad de las glándulas salivales. Los fármacos con acción anticolinérgica (fundamentalmente, los psicofármacos) provocan una xerostomía que desaparece al retirar la sustancia implicada. La xerostomía puede observarse también en situaciones de ansiedad y deshidratación.

ANOMALÍAS DEL DESARROLLO

Las posibles anomalías en el desarrollo de las glándulas salivales consisten en la existencia de glándulas aberrantes, conductos excretores accesorios, agenesias, hipoplasia, hiperplasias y fístulas relacionadas con anomalías del desarrollo de los arcos branquiales. Se han descrito glándulas ectópicas en las regiones cervical y mandibular y en los ganglios linfáticos.

QUISTES Y MUCOCELES

Se deben diferenciar los quistes verdaderos de los mucoceles o quistes por retención que se localizan en las glándulas salivales menores del labio, la glándula sublingual o la glándula de Blandin-Nuhn, situada en la punta ventral de la lengua. La ránula es una formación quística de paredes gruesas localizada en la porción anterior del suelo de la boca.

SIALOADENOSIS

El término *sialoadenosis* incluye un conjunto de enfermedades no inflamatorias relacionadas con alteraciones metabólicas y secretoras del parénquima glandular. La sialoadenosis representa una reacción de las glándulas salivales a diversas enfermedades endocrinas, como diabetes mellitus de tipo II, obesidad, hipotiroidismo o disfunción gonadal. Se puede asociar también a situaciones de malnutrición, como *kwashiorkor,* beriberi y pelagra, o alcoholismo crónico. En la anorexia nerviosa y en tratamientos con hipotensores o psicofármacos, la tumefacción se atribuye a una sialoadenosis neurógena. Se presenta clínicamente como una tumefacción parotídea recurrente y bilateral. La anatomía patológica definitoria consiste en: a) un aumento de los acinos y de la concentración intracitoplasmática de gránulos secretores; b) cambios atróficos de las células mioepiteliales, y c) degeneración del sistema nervioso autónomo (SNA). Contrariamente a lo observado en las parótidas, los cambios en las glándulas submaxilares, sublinguales y menores son mínimos. La sialoadenosis probablemente no corresponde a una alteración de las glándulas salivales *per se,* sino a un problema de su inervación. La mayoría de los casos que la determinan se acompaña de polineuropatía periférica y trastornos del SNA.

El diagnóstico puede sospecharse por las imágenes de la gammagrafía de las glándulas salivales, que suelen demostrar una disminución en la captación y la excreción del trazador, si bien el diagnóstico definitivo se obtiene por citología, que sólo debe indicarse cuando existan dudas con otras entidades. El tratamiento debe encaminarse a controlar la enfermedad de base o a retirar la medicación responsable. En pacientes con diabetes mellitus bien controladas se ha observado que la tumefacción parotídea no desaparece, lo cual indica probablemente una lesión irreversible del SNA. Sólo en casos extremos y por indicación estética está indicada la parotidectomía subtotal.

SIALOLITIASIS

No se conoce exactamente la etiología en la formación de los cálculos, pero podría estar relacionada con una estasis salival y la precipitación de sales. El diagnóstico es clínico, apoyado en la sialografía o la TC. La localización más frecuente de la litiasis es la glándula submandibular (85% de los casos), seguida de la parótida (10%) y la sublingual (5%). Se han descrito casos de litiasis en las glándulas salivales menores.
La mayoría de los cálculos salivales ocurren en los conductos excretores de las glándulas y, de forma excepcional, en el parénquima. La frecuencia de presentación aumenta con la edad; suelen ser unilaterales y recurrentes. El cuadro clínico consiste en una tumefacción aguda, aparatosa y muy dolorosa de la glándula. Suele aparecer en el momento de la comida, seguido por una disminución gradual de la inflamación. En ocasiones, la sialolitiasis provoca un absceso glandular que requiere desbridamiento. El cálculo de la glándula submandibular puede ser palpable en el conducto de Wharton, mientras que el cálculo parotídeo se localiza mediante palpación bimanual en el conducto de Stenon. La sialolitiasis es excepcional antes de los 15 años. El cálculo parotídeo suele expulsarse en forma espontánea o tras la práctica de sialografía, mientras que el submaxilar requiere exéresis intraoral del cálculo situado en la porción distal del conducto de Wharton. En el cálculo de la glándula submaxilar debe practicarse una submaxilectomía.

SIALOADENITIS

La sialoadenitis corresponde a una inflamación de las glándulas salivales determinada por múltiples etiologías. En su etiopatogenia deben tenerse en cuenta tres factores: a) factores generales del individuo, incluidos sus mecanismos de defensa, ya que de forma casi exclusiva la sialoadenitis infecciosa bacteriana afecta a pacientes con enfermedades crónicas o graves, como diabetes mellitus, o enfermedades caquectizantes, o postoperados; b) factores locales que determinan alteraciones en la formación y secreción de la saliva, y c) factores inmunológicos, ya que las glándulas salivales, como integrantes del sistema glandular exocrino, participan de muchas alteraciones inmunológicas cuya expresión como órgano diana o iniciador de los trastornos inmunológicos aún debe dilucidarse.

■ SIALOADENITIS INFECCIOSA

Sialoadenitis bacteriana

La infección bacteriana de las glándulas salivales tiene un origen canalicular ascendente por gérmenes procedentes de la boca y se localiza casi exclusivamente en la parótida. De forma excepcional puede deberse a una metástasis séptica hematógena o por vía linfática. En pacientes con neoplasias extensas de la boca son infrecuentes los episodios de parotiditis supuradas, mientras que estos suelen presentarse en pacientes en coma o con enfermedades intestinales que se acompañan de una disminución del flujo salival. Por consiguiente, es probable que el factor predisponente más importante sea una alteración en la función o secreción salivales para evitar la colonización ascendente de los gérmenes desde la boca a la parótida. El diagnóstico de la parotiditis supurada se establece fácilmente por la clínica. Su tratamiento consiste en antibioticoterapia más desbridamiento quirúrgico en el caso de formación de abscesos. Otras formas de afección bacteriana, como tuberculosis, sífilis o gonococia, son excepcionales.

Parotiditis crónica recurrente

Se caracteriza por una tumefacción parotídea recurrente, unilateral o bilateral, cuya clínica puede persistir días o semanas con intervalos de meses o años. Durante estos intervalos, la glándula no es palpable o está apenas indurada. En las fases iniciales, la anatomía patológica se caracteriza por lesiones ductales con dilatación de la luz y edema periductal. En estadios más avanzados existe una reacción inflamatoria periductal hasta que finalmente se produce la desaparición de la estructura lobular. Estos episodios corresponden a la parotiditis bacteriana recurrente. El tratamiento en los primeros episodios se basa en antibioticoterapia, y en casos sin resolución se practica parotidectomía. Existe una forma de presentación en niños que se caracteriza por un pronóstico favorable y la desaparición espontánea en la pubertad.

Sialoadenitis vírica

Varios virus pueden afectar a las glándulas salivales. La entidad clínica más frecuente es la infección por el virus de la parotiditis, que afecta fundamentalmente a niños en edad escolar. Sin embargo, tras la introducción de la vacunación, su incidencia ha disminuido. Los virus pueden afectar el tejido salival por varios mecanismos: *absorción vírica primaria a través de la saliva,* en condiciones normales, el sistema inmunitario de las glándulas salivales, y en particular la secreción de IgA, protege frente a los virus; *secreción de virus a la saliva,* existen determinados virus con sialotropismo demostrado, como el de la parotiditis y el citomegalovirus. Otros virus en los que se ha comprobado secreción salivar son virus de Coxsackie, virus ECHO y EBV, el virus de la rubéola, el virus de la influenza y VHB, y *sialoadenitis vírica,* en el curso de una viremia, determinados virus sialotropos, fundamentalmente el de la parotiditis y el citomegalovirus, inducen una reacción inflamatoria glandular. Los otros virus descritos anteriormente como sialotropos pueden, en ocasiones, producir sialoadenitis clínica. Se cree que existe un fenómeno de latencia vírica en las glándulas salivales para el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr. Algunos virus oncogénicos pueden determinar una asociación o una inducción en ciertos tumores glandulares.
El HIV puede afectar a las glándulas salivales, para determinar diversas lesiones. Entre las más características destacan el *síndrome infiltrativo linfocitario difuso* y los *quistes linfoepiteliales.* El primero corresponde a un síndrome con un probable componente autoinmune caracterizado por infiltración difusa visceral por linfocitos T $CD8^+$. Los pacientes pueden presentar un cuadro clínico parecido al observado en el síndrome de Sjögren (hipertrofia parotídea, xerostomía, síndrome seco y neumonitis linfocitaria). Las lesiones quísticas linfoepiteliales pueden remitir con tratamiento antirretroviral, si bien en ocasiones pueden corresponder a la manifestación local de una linfodenopatía generalizada. Se han descrito linfomas asociados a este tipo de lesiones. Los pacientes infectados por el VHC pueden desarrollar una sialoadenitis crónica parecida a la observada en el síndrome de Sjögren, de probable patogenia autoinmune.

■ SIALOADENITIS AUTOINMUNE

Sialoadenitis alérgica

Algunos episodios de sialoadenitis se han relacionado con la acción de complejos antígeno-anticuerpos. Se ha involucrado como alérgenos a productos alimentarios y fármacos, como fenilbutazona, nitrofurantoína y clorhexidina.

Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren es una enfermedad inflamatoria crónica de patogenia autoinmune que afecta a todo el sistema glandular exocrino. Se define por la asociación de queratoconjuntivitis seca y xerostomía (síndrome de Sjögren primario). Cuando existe otra enfermedad autoinmune asociada se denomina *síndrome de Sjögren secundario.* La infiltración linfocitaria y la atrofia acinar de las glándulas salivales, tanto mayores como menores, provocan una clínica de xerostomía (v. cap. 110, Enfermedades difusas del tejido conectivo).

Síndrome de Heerfordt

El síndrome de Heerfordt, o fiebre uveoparotídea, es una forma clínica de sarcoidosis en la que se asocian manifestaciones oculares (iritis, iridociclitis o uveítis), tumefacción de las glándulas lagrimales y tumefacción parotídea bilateral. En ocasiones puede presentarse parálisis facial periférica (v. cap. 134, Sarcoidosis).

Síndrome de Mikulicz

La denominación *síndrome de Mikulicz* debería desaparecer de la terminología médica, dado que ha motivado múltiples confusiones. De hecho, el paciente descrito por Mikulicz correspondía en realidad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

a un paciente con síndrome de Sjögren. Si se conoce bien este hecho, podría reservarse el término a la infiltración de las glándulas salivales mayores en el curso de enfermedades generalizadas, como linfomas, leucemias o tuberculosis.

Otras sialoadenitis autoinmunes

Si bien no se conoce la patogenia de la sialoadenitis observada en los pacientes infectados por el HIV o el VHC, probablemente corresponda a una lesión del sistema glandular exocrino en el contexto de los fenómenos autoinmunes que pueden desarrollar estos agentes infecciosos.

■ OTRAS FORMAS DE SIALOADENITIS

Sialoadenitis por irradiación

El grado de afección glandular depende de la extensión y de la dosis de irradiación; la glándula parotídea es mucho más sensible que la submaxilar. A partir de una dosis de 40-50 Gy se pueden producir lesiones irreversibles, con atrofia de la glándula y xerostomía. Avances en el conocimiento de las distintas terapias con progenitores de células hematopoyéticas podrían aplicarse en pacientes con distintos tipos de xerostomía y mejorar sustancialmente su calidad de vida.

Sialoadenitis electrolítica

Esta entidad clínica afecta a la glándula submaxilar en el 90% de los casos y a la parótida en el 10%. Existe una alteración inicial en el contenido electrolítico de la saliva, que determina un incremento de su viscosidad y una retención mucosa en los conductos terminales. La sialolitiasis correspondería a un estado final de esta disquilia. En la mayoría de los casos estos trastornos no determinan clínica alguna y se diagnostican cuando se presenta una litiasis.

Sialoadenitis crónica esclerosante de la glándula submandibular (tumor de Küttner)

Esta entidad, descrita por Küttner en 1896 y caracterizada por dolor y tumefacción de las glándulas submaxilares, debe distinguirse desde el punto de vista histológico de un verdadero tumor. Si bien su patogenia inicial podría estar relacionada con una obstrucción debida a una sialoadenitis electrolítica, existen datos sugestivos de un origen autoinmune.

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS

■ SÍNDROME DE FREY (SÍNDROME AURICULOTEMPORAL)

Se caracteriza por sudoración y enrojecimiento de la piel de la mejilla tras la estimulación gustatoria o con la masticación. Se observa sobre todo después de intervenciones quirúrgicas en la parótida (10%-15%) y, con menor frecuencia, en recién nacidos después de un parto con fórceps, en lesiones del sistema nervioso central, tras la simpatectomía cervical y en las operaciones con cirugía radical del cuello. La posible explicación de este síndrome sería la regeneración inapropiada del SNA previamente lesionado.

TUMORES

Todas las glándulas salivales pueden resultar afectadas por un tumor. El 80% de los casos corresponden a tumoraciones parotídeas, y el 10%, a tumores submaxilares. Sólo el 1% afectan a las glándulas sublinguales, y el 9% restante, a las glándulas salivales menores; en estas últimas, más del 50% corresponden a tumores de las glándulas palatinas.

Si se consideran las características histológicas, el 20% de los tumores parotídeos, el 45% de los submaxilares y de las glándulas menores, y el 90% de los tumores de las glándulas sublinguales son malignos. Los tumores pueden ser unilaterales, aunque se han descrito también tumores bilaterales con histología idéntica o distinta. Las metástasis en las glándulas salivales son excepcionales, y cuando se producen, en el 45% de los casos corresponden a metástasis de melanomas, y en el 38%, a carcinomas escamosos.

Existen más de 20 tipos de neoplasias benignas o malignas de las glándulas salivales y, al contrario de lo que ocurre en otros cánceres de cabeza y cuello, no se han identificado factores de riesgo específico o carcinógenos en este tipo de tumores, a excepción de las irradiaciones previas.

El tumor más frecuente es el adenoma pleomórfico (tumor mixto benigno). El tumor mixto benigno de parótida se manifiesta clínicamente en forma de nódulo indoloro, situado la mayoría de las veces en el lóbulo superficial de la glándula, debajo de la piel normal, sin ocasionar molestias importantes.

Si predominan los componentes epiteliales y el estroma mixoide, el nódulo es blando, simulando un quiste, mientras que cuando predominan las partes condroides su consistencia es dura.

El tratamiento siempre es quirúrgico, dado que existe la posibilidad de malignización. Este tumor no metastatiza a distancia, pero son frecuentes las recidivas locales. Cuando el tumor está localizado en la glándula submaxilar, se presenta un cuadro clínico similar.

El tumor maligno más frecuente observado en la glándula salival mayor y menor es el carcinoma mucoepidermoide. El 84% de los casos se localiza en la glándula parótida, el 13%, en la glándula submaxilar y el 3%, en la glándula sublingual. La mayoría de los tumores son de bajo grado y los pacientes evolucionan favorablemente tras lobectomía superficial o parotidectomía total. Los tumores localizados en la glándula submaxilar pueden ser más agresivos. Otros tumores malignos son el carcinoma adenoideo quístico y el adenocarcinoma.

Los nuevos avances en la patogénesis molecular de los tumores de glándulas salivales incluyen, como en otros tumores, la descripción de distintos reordenamientos cromosómicos que inducen a una fusión de oncogenes con la consiguiente inducción de tumorogénesis. El carcinoma mucoepidermoide puede presentar la traslocación t(11; 19)(q12; p13) con una fusión respectivamente de los genes *MECT1* y *MAML2.* En el caso del carcinoma adenoideo quístico, la fusión es *MYB-NFIB.* Todos estos datos y otros sobre el comportamiento molecular tendrán gran importancia en el pronóstico y las estrategias terapéuticas de estos tumores.

LINFOMAS

Las glándulas parotídeas y submaxilares tienen una estrecha relación con los ganglios linfáticos paraglandulares e intraglandulares. La mitad, aproximadamente, de la patología linfática suele ser infecciosa, lo que incluye linfadenitis inespecíficas, tuberculosis o toxoplasmosis, y una tercera parte corresponde a linfomas. Alrededor del 40% de los linfomas de cabeza y cuello afecta a las glándulas parotídeas, submaxilares o palatinas. El 10% de las afecciones linfáticas se debe a metástasis.

Los linfomas de las glándulas salivales son aquellos que, en el momento del diagnóstico, no se han extendido más allá de los ganglios intraglandulares o periglandulares y en los cuales no se puede demostrar la existencia de linfoma en otro órgano. Prácticamente todos corresponden a linfomas no hodgkinianos y se localizan en la parótida o en la glándula submaxilar, aunque también se han descrito en las salivales menores.

Los pacientes con síndrome de Sjögren presentan un riesgo relativo 40 veces superior a la población general de desarrollar linfomas tanto intraglandulares como extraglandulares. El tipo más frecuente de linfoma que se desarrolla en las glándulas salivales es el linfoma B de tipo MALT (del inglés *mucosal-associated lymphatic tissue,* «tejido linfoide asociado a mucosa»).

OTRAS ENFERMEDADES

■ FÍSTULAS SALIVALES CUTÁNEAS

Se pueden producir tras lesiones inflamatorias, intervenciones quirúrgicas o lesiones traumáticas del parénquima glandular o del conducto. Si no remiten espontáneamente, el tratamiento quirúrgico es difícil. Existe una forma congénita de fístula cervical debida a una anomalía en los dos primeros arcos branquiales.

■ LIPOMATOSIS

El porcentaje de tejido graso aumenta con la edad. En el caso de adiposis generalizada o diabetes puede existir una lipomatosis intersticial.

AMILOIDOSIS

En la amiloidosis secundaria es posible observar depósito de amiloide, con la consiguiente atrofia parenquimatosa.

FIBROSIS Y ESCLEROSIS

El incremento del tejido conectivo intersticial se debe generalmente a una inflamación previa de la glándula.

LESIONES VASCULARES

Los vasos de las glándulas salivales pueden estar afectados en alteraciones sistémicas, como arteriosclerosis o arteritis. Pueden producirse infartos glandulares por alteraciones isquémicas, tras intervenciones quirúrgicas u oclusiones vasculares.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Fonseca FP, Sena Filho M, Altemani A, Speight PM, Vargas PA. Molecular signature of salivary gland tumors: potential use as diagnostic and prognostic marker. J Oral Pathol Med 2015 May 20.

Kong M, Drill EN, Morris L, Klimstra D, Gonen M, Ghossein R, Katabi N. Prognostic factors in myoepithelial carcinoma of salivary glands: a clinicopathologic study of 48 cases. Am J Surg Pathol 2015;39:931-8.

Stein AP, Britt CJ, Saha S, McCulloch TM, Wieland AM, Harari PM, Hartig GK. Patient and tumor characteristics predictive of primary parotid gland malignancy: a 20-year experience at the University of Wisconsin. Am J Otolaryngol 2015;36:429-34.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DEL ESÓFAGO

Capítulo 14

J. Molina Infante | J. I. Elizalde Frez

SÍNTOMAS. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

J. Molina Infante

SÍNTOMAS ESOFÁGICOS

Pirosis

Es el síntoma esofágico más frecuente y el más común en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Se caracteriza por una sensación de malestar/quemazón retroesternal, que tiene su origen en el epigastrio y que se irradia hacia el cuello. Es un síntoma intermitente que se agrava tras las comidas y el ejercicio físico (aumento contenido gástrico y de la presión intraabdominal), con el decúbito supino (pérdida del efecto compensador de la gravedad) y con ciertos alimentos (café, chocolate, grasas, cítricos, especias, alcohol, bebidas gaseosas), mientras que mejora con la ingesta de alimentos, alcalinos y antiácidos. Aunque la pirosis es el síntoma capital de la ERGE, puede aparecer también en otras patologías (úlcera péptica, obstrucción del vaciamiento gástrico). En ocasiones, puede haber pirosis sin evidencia de reflujo esofagogástrico patológico. Esta situación se ha atribuido a hipersensibilidad esofágica y se denomina *pirosis funcional.*

Regurgitación

Es el retorno del contenido esofágico a la cavidad orofaríngea y la boca, en ausencia de náuseas y/o vómitos precedentes. La regurgitación sólo ocurre cuando hay material gástrico refluido en el cuerpo esofágico que puede atravesar anómalamente el esfínter esofágico superior. La flexión, el decúbito, los eructos y cualquier maniobra que incremente la presión intraabdominal pueden provocar este síntoma. El material regurgitado puede ser deglutido de nuevo o expulsado por boca y/o coanas; infrecuentemente, se produce el paso a vía aérea, con consiguiente tos, crisis asfícticas o procesos infecciosos pulmonares. La rumiación consiste en una conducta patológica donde, de manera voluntaria o inadvertida, el contenido gástrico se regurgita y deglute de manera repetitiva en el período posprandial.

Dolor torácico de origen esofágico

El dolor torácico, localizado en la región retroesternal, puede obedecer a múltiples causas no esofágicas, incluidas cardíacas y pulmonares. La relación del dolor con el esfuerzo, la ausencia de otros síntomas esofágicos o la resolución inmediata tras la administración de nitritos deben hacer sospechar origen coronario, que es el primero que siempre se debe descartar mediante exploraciones complementarias. Entre las causas esofágicas de dolor torácico, la ERGE es la causa más común, siendo menos frecuentes las esofagitis infecciosas o tóxicas, los tumores esofágicos y los trastornos motores esofágicos hipercontráctiles.

Disfagia esofágica

Es una sensación subjetiva de dificultad para el paso del bolo alimenticio a lo largo del esófago y/o del esfínter esofágico inferior, que se produce segundos después de la deglución. La disfagia de reciente aparición, continua y/o progresiva, asociada a pérdida ponderal y/o anemia, es un síntoma de alarma y obliga a la realización temprana de una endoscopia digestiva. Cualquier patología (intrínseca o extrínseca) que disminuya el calibre esofágico (disfagia mecánica) o que altere el peristaltismo y/o la relajación deglutoria del esfínter esofágico inferior (disfagia motora) puede condicionar disfagia. La disfagia mecánica se caracteriza por ser mayor a sólidos y progresiva, no existe dificultad deglutoria para líquidos hasta estadios muy avanzados y la pérdida ponderal corre paralela a la gravedad y etiología de la disfagia. La disfagia motora, en cambio, se caracteriza por ser intermitente, no progresiva e igual para sólidos y líquidos, con pérdida ponderal mínima o nula, excepto en estadios avanzados.

Disfagia orofaríngea o disfagia de transferencia

Se define por la dificultad de trasladar el alimento desde la cavidad oral hasta el esófago proximal, que el paciente suele localizar en la garganta y que se produce de forma inmediata o en el primer segundo de inicio de la deglución. En los casos más graves, se acompaña de regurgitación oral y/o nasal de los alimentos e incluso tos, crisis asfícticas o neumonías por broncoaspiración. La causa más frecuente (80%) son las enfermedades neuromusculares. Su diagnóstico se puede confirmar mediante videofluoroscopia dinámica.

Odinofagia

Se caracteriza por la aparición de dolor cervical con el inicio del acto deglutorio, y la causa más frecuente es la faringoamigdalitis. Las causas esofágicas son debidas a lesiones inflamatorias graves de la mucosa esofágica (cáustica, radiación, lesiones por píldoras, esofagitis infecciosas, ERGE) y a neoplasias esofágicas altas.

Globo esofágico

Se define como una sensación de nudo o cuerpo extraño en la garganta, no dolorosa, no relacionada con la ingesta de alimentos, que frecuentemente mejora con la deglución, sin disfagia ni odinofagia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

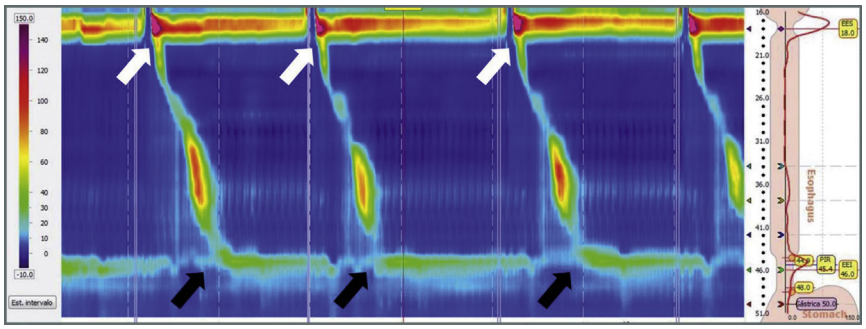


Figura 14-1 Manometría esofágica de alta resolución en la que se observa la respuesta motora normal durante la deglución, que permite el transporte del bolo desde la faringe hasta el estómago. Con la deglución se produce una secuencia coordinada que incluye la contracción faríngea acompañada de la relajación del esfínter esofágico superior (EES) *(flechas blancas),* seguida de una onda peristáltica que se propaga a lo largo del cuerpo esofágico mientras el esfínter esofágico inferior (EEI) permanece relajado *(flechas negras).*

En la actualidad, se considera como un trastorno funcional esofágico y puede estar asociado a la ERGE.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Tratamiento empírico con inhibidores de la bomba de protones

En la actualidad, el diagnóstico de ERGE se puede realizar con síntomas típicos (pirosis y regurgitación) y atípicos (tos, disfonía) y su resolución ulterior tras tratamiento empírico con inhibidores de la bomba de protones (IBP), sin necesidad de realizar exploraciones complementarias. Si estos síntomas se asocian a datos de alarma (disfagia, anemia, pérdida de peso, vómitos), se debe realizar siempre endoscopia precoz para descartar patología maligna o complicaciones de la ERGE.

Endoscopia

Es el mejor método para el diagnóstico de la gran mayoría de las enfermedades esofágicas. De manera diferencial, la endoscopia permite valorar la presencia de lesiones mucosas mínimas o cambios en la coloración de la misma (esófago de Barrett), además de poder tomar biopsias o realizar terapéutica endoscópica (mucosectomía, radiofrecuencia, dilatación de estenosis, tratamiento de lesiones sangrantes).

Radiología con contraste baritado

Esta técnica ha sido reemplazada por la endoscopia y su uso ha quedado restringido al estudio morfológico de los divertículos esofágicos, hernias hiatales antes de la cirugía antirreflujo, así como en la acalasia y las estenosis esofágicas complejas.

Manometría esofágica

La manometría esofágica consiste en la colocación intraesofágica de un catéter sensor de presión con realización de degluciones líquidas de prueba. Los esfínteres esofágicos superior e inferior se observan como regiones de alta presión que se relajan durante la deglución, mientras que el esófago muestra contracciones peristálticas (fig. 14-1). Es la técnica de elección para el diagnóstico de los trastornos de la motilidad esofágica, valorar la integridad peristáltica antes de la cirugía de la ERGE y evaluar causas motoras de dolor torácico de origen esofágico. Además, permite localizar los límites anatómicos del esfínter esofágico inferior, lo cual ayudará a situar adecuadamente los electrodos de registro de pH o impedancia.

pH-metría esofágica

La pH-metría esofágica ambulatoria se utiliza para medir el reflujo gastroesofágico ácido. La monitorización continua del pH durante 24 h o más permite investigar el número de episodios de reflujo ácido (pH inferior a 4), su duración, el momento en que aparecen y su correlación con los síntomas (fig. 14-2). Puede realizarse mediante una sonda transnasal con electrodos incorporados o un sistema telemático en el que el electrodo se fija a la mucosa esofágica mediante endoscopia. La pH-metría esofágica no es útil para el diagnóstico de reflujo alcalino patológico.

Impedanciometría esofágica

La impedanciometría mide los cambios de impedancia (inverso de la conductancia) eléctrica a través de los diversos electrodos de una sonda esofágica. Los contenidos luminales del esófago que entran en contacto con los electrodos disminuyen (líquido) o aumentan (aire) la señal de impedancia y permite determinar la dirección (anterógrado o retrógrado) del bolo esofágico. La combinación de pH-metría e impedanciometría en una única sonda mejora la sensibilidad diagnóstica en el estudio de la ERGE, ya que permite detectar reflujo ácido, débilmente ácido y no ácido (fig. 14-3).

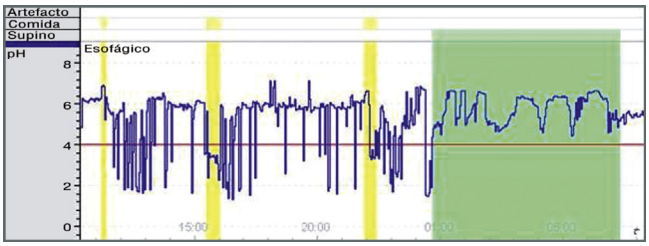


Figura 14-2 pH-metría esofágica de 24 h. Medición continua del pH esofágico con un electrodo situado 5 cm por encima del esfínter esofágico inferior. Se considera reflujo gastroesofágico ácido una caída del pH por debajo de 4. Se aprecian múltiples episodios autolimitados de reflujo gastroesofágico ácido tras las comidas *(fondo amarillo),* que no están presentes durante el decúbito nocturno *(fondo verde).*

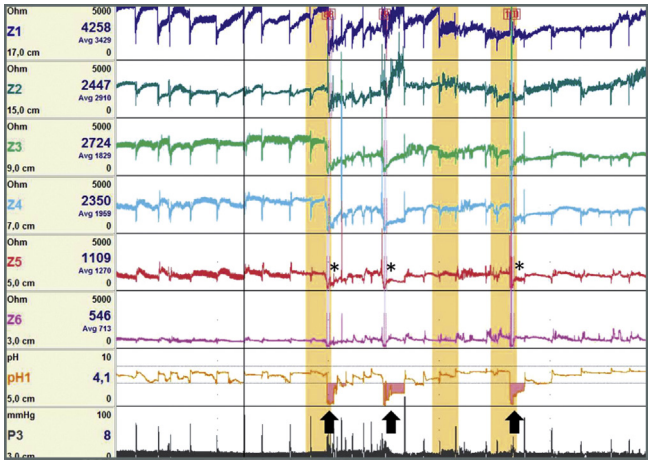


Figura 14-3 Registro mediante impedancia/pH-metría. Se observan tres episodios de reflujo ácido (sensor de pH inferior; *flechas negras*) después de las comidas *(fondo naranja).* De ellos, el segundo y el tercero son episodios de reflujo mixto, gaseoso y líquido, ya que la caída de impedancia *(asteriscos)* va precedida de un pico inducido por el gas.

Ultrasonografía endoscópica

Consiste en la realización mediante endoscopia de una ultrasonografía transmural esofágica y de los órganos que lo rodean. Es útil para valorar la capa de la que dependen los tumores submucosos, así como para la estadificación locorregional del cáncer esofágico. Adicionalmente, se pueden realizar punciones dirigidas de lesiones esofágicas y yuxtaesofágicas para su análisis histológico.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Goyal RK. Enfermedades del esófago. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. Harrison. Principios de Medicina Interna. 16.ª ed. México D. F: McGraw-Hill Interamericana; 2006. p. 1917-24.

Serra Pueyo J, Marín Fernández I. Manometría esofágica de alta resolución con impedancia. En: Lacima G, Serra J, Mínguez M, Accarino A, eds. Tratado de neurogastroenterología y motilidad digestiva: técnicas para el estudio de la función motora y sensorial del tubo digestivo. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014. p. 67-74.

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

J. Molina Infante

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El reflujo o migración retrógrada del contenido gástrico al esófago es un fenómeno fisiológico que acontece en todos los individuos. Por tanto, la ERGE se define como la condición patológica que aparece cuando el reflujo del contenido del estómago produce síntomas molestos y/o complicaciones. Esta definición engloba a todos los pacientes sintomáticos, independientemente de la existencia de lesiones endoscópicas o de la naturaleza del material refluido (ácido/débilmente ácido/alcalino, líquido/sólido/gaseoso). La ERGE es un problema de salud frecuente (15% de la población general española), que típicamente aparece en hombres a partir de la tercera o cuarta década de la vida. Cabe destacar que los síntomas son leves y poco frecuentes (≤ 2 veces a la semana) en el 70% de los pacientes.

FISIOPATOLOGÍA

El reflujo gastroesofágico es un fenómeno fisiológico que acontece principalmente en los períodos posprandiales por relajación del esfínter esofágico inferior (EEI), inducida por la distensión de la cámara gástrica. El reflujo ácido fisiológico es compensado por el pH básico de la saliva deglutida y por el peristaltismo distal esofágico, que acelera el aclaramiento del material refluido, sin producir síntomas ni lesiones. La fisiopatología de la ERGE es multifactorial, pero en términos generales el problema esencial reside en la incontinencia de la barrera de la unión esofagogástrica, que puede estar provocada por diversos motivos: 1) exceso de relajaciones transitorias del EEI. El EEI presenta una contracción tónica sostenida que impide el reflujo y se relaja transitoriamente con la deglución para permitir el paso del bolo alimenticio al estómago. Este es el mecanismo más frecuente en pacientes con esofagitis por reflujo; 2) alteraciones del EEI: hipotonía basal (> 10 mm Hg), acortamiento (< 2 cm) o situación inadecuada (intratorácico por una hernia de hiato), y 3) incremento de la presión intraabdominal, de especial relevancia en pacientes con obesidad central y con determinados movimientos, como agacharse o levantar peso.

Una vez refluido retrógradamente el material gástrico, suele haber una disminución de la motilidad del cuerpo esofágico, lo cual aumenta el tiempo de contacto del material refluido y reduce la resistencia mucosa del esófago. Igualmente, se ha descrito una hipersensibilidad esofágica al reflujo en pacientes con ERGE. La presencia de una hernia de hiato (protrusión del estómago a través de hiato diafragmático) es un factor que puede favorecer la ERGE, ya que condiciona la pérdida del refuerzo de los pilares diafragmáticos, crea un reservorio gástrico supradiafragmático y se asocia a una disminución del tono basal del EEI. Otros factores gástricos que pueden promover la ERGE son la hipersecreción ácida, la disminución del vaciamiento gástrico o la creación de una pequeña cámara supragástrica *(acid pocket)* que se relaciona con la ERGE posprandial. De igual manera, existen factores externos que pueden incrementar el reflujo al disminuir la presión del EEI, como alimentos (comidas grasas, tabaco, alcohol, chocolate, picantes) y fármacos (antagonistas de los canales del calcio, anticolinérgicos, xantinas y benzodiazepinas).

Cuadro 14-1 Clasificación de Montreal para la enfermedad por reflujo gastroesofágico

SÍNDROMES ESOFÁGICOS
- Síndromes sintomáticos
  - Síndrome de reflujo típico
  - Síndrome de dolor torácico
- Síndromes con lesión esofágica
  - Esofagitis por reflujo
  - Estenosis
  - Esófago de Barrett
  - Adenocarcinoma

SÍNDROMES EXTRAESOFÁGICOS
- Síndromes con asociación establecida
  - Tos
  - Laringitis
  - Asma
  - Erosiones dentales
- Síndromes con asociación propuesta
  - Faringitis
  - Sinusitis
  - Fibrosis pulmonar idiopática
  - Otitis media recurrente

SÍNTOMAS

Los síntomas principales del reflujo gastroesofágico son la pirosis retroesternal, la regurgitación ácida y la disfagia. Sin embargo, hay pacientes que presentan síntomas poco característicos, como dolor torácico de origen no cardiológico, laringitis (por reflujo faringoesofágico), tos crónica (debida a microaspiraciones y broncoconstricción mediada por reflejo vagal) y alteraciones del esmalte dental (por reflujo faringoesofágico). Los síntomas típicos de la ERGE se encuentran detallados en Síntomas. Pruebas diagnósticas. Sin embargo, la correlación entre los síntomas y las lesiones mucosas no es uniforme, ya que puede haber pirosis intensa sin lesiones y, a la inversa, lesiones mucosas graves sin síntomas. Por todo ello, la clasificación de Montreal se ha diseñado para dividir la ERGE en dos grupos: síndromes esofágicos (sintomáticos y/o con lesiones), claramente sugestivos de ERGE, y síndromes extraesofágicos, que *a priori* no sugieren origen esofágico de los síntomas (cuadro 14-1). Es importante recordar que el 25%-50% de los pacientes con ERGE pueden tener síntomas dispépticos concomitantes (epigastralgia, distrés posprandial).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la ERGE es fundamentalmente clínico. Se puede establecer a partir de la presencia de síntomas compatibles (pirosis y/o regurgitación ácida), para los que se pautará un tratamiento empírico con antiácidos o IBP. Si los síntomas remiten bajo tratamiento médico, no es necesaria la realización de pruebas complementarias. La remisión de síntomas presumiblemente relacionados con ERGE (pirosis, tos, disfonía) con IBP constituye en la actualidad un criterio diagnóstico de ERGE. Las exploraciones complementarias, y siempre la endoscopia como primera prueba, deben quedar reservadas para determinadas circunstancias clínicas (cuadro 14-2). La endoscopia es la técnica más útil para investigar si existe daño mucoso, establecer su severidad y objetivar las lesiones de mucosas derivadas de la ERGE (fig. 14-4), además de permitir tomar biopsias endoscópicas (confirmación de esófago de Barrett, despistaje de esofagitis eosinofílica) y realizar tratamiento endoscópico (dilatación de estenosis péptica, mucosectomía o radiofrecuencia en el esófago de Barrett). No obstante, es importante destacar que la endoscopia es normal en más del 50% de los pacientes con síntomas típicos de ERGE. El mejor método para documentar la existencia de reflujo ácido patológico y cuantificarlo es la pH-metría esofágica ambulatoria de 24 h. Las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

principales indicaciones para su realización se encuentran desglosadas en el cuadro 14-2. La manometría esofágica no es útil para el diagnóstico de la ERGE, pero permite localizar el EEI para colocar adecuadamente la sonda de pH-metría, evaluar el tono contráctil del EEI y la capacidad propulsiva del cuerpo esofágico. La combinación de pH-metría con impedanciometría permite el estudio del reflujo gastroesofágico no ácido, dado que la pH-metría ambulatoria sólo cuantifica el reflujo ácido. Esta técnica no está disponible rutinariamente y debe ser reservada para pacientes seleccionados no respondedores al tratamiento con IBP.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la ERGE incluye múltiples entidades dependiendo del cuál sea el síntoma principal:

- *Disfagia.* Se deben descartar esofagitis eosinofílica (disfagia intermitente e impactaciones en pacientes jóvenes y atópicos, con infiltración eosinofílica en las biopsias), esofagitis por reflujo y/o estenosis esofágica, cáncer esofágico y trastornos motores.
- *Dolor torácico.* Se deben descartar enfermedad coronaria, esofagitis por medicamentos y trastornos motores.
- *Regurgitación.* Se deben descartar divertículo de Zenker (hombres > 60 años de edad, disfagia concomitante) y trastornos motores específicos (rumiación, eructos supragástricos, aerofagia) con pH-metría asociada a impedanciometría.
- *Pirosis.* Se deben descartar hipersensibilidad esofágica (pirosis asociada a reflujo ácido no patológico) y pirosis funcional (pirosis sin asociación con reflujo) mediante pH-metría asociada a impedanciometría.

Cuadro 14-2 Indicaciones para la realización de endoscopia digestiva alta, pH-metría ambulatoria de 24 h y pH-metría combinada con impedanciometría en pacientes con síntomas sugestivos de enfermedad por reflujo gastroesofágico

ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

Presencia de síntomas de alarma (disfagia, anemia, pérdida de peso, vómitos)

Ausencia de respuesta a tratamiento con dosis plenas de IBP

Estudio previo a cirugía antirreflujo

pH-METRÍA AMBULATORIA 24 H

Documentar la existencia de reflujo ácido patológico en pacientes con *síntomas típicos de ERGE y endoscopia normal, que no responden a tratamiento con IBP*

Documentar la existencia de reflujo ácido patológico en pacientes con síntomas típicos de ERGE y endoscopia normal respondedores a IBP, en el *estudio previo a cirugía antirreflujo*

Documentar la existencia de reflujo ácido patológico en pacientes con *síntomas típicos de ERGE después de una cirugía antirreflujo*

Documentar la existencia de reflujo ácido patológico en pacientes con *síntomas atípicos de ERGE (dolor torácico, asma, tos) que no responden a tratamiento con IBP*

Documentar la eficacia del tratamiento con IBP en pacientes con *lesiones por ERGE (esofagitis por reflujo grave, esófago de Barrett)*

pH-METRÍA E IMPEDANCIOMETRÍA

Documentar la existencia de reflujo patológico no ácido y su correlación con los síntomas, en pacientes con *síntomas típicos de ERGE y pH-metría normal o mínimamente alterada*

TRATAMIENTO

Los objetivos principales del tratamiento son la remisión de los síntomas, la curación de las lesiones esofágicas y el control ulterior de la exposición ácida esofágica en pacientes con ERGE complicada (esofagitis péptica, estenosis esofágica, esófago de Barrett).

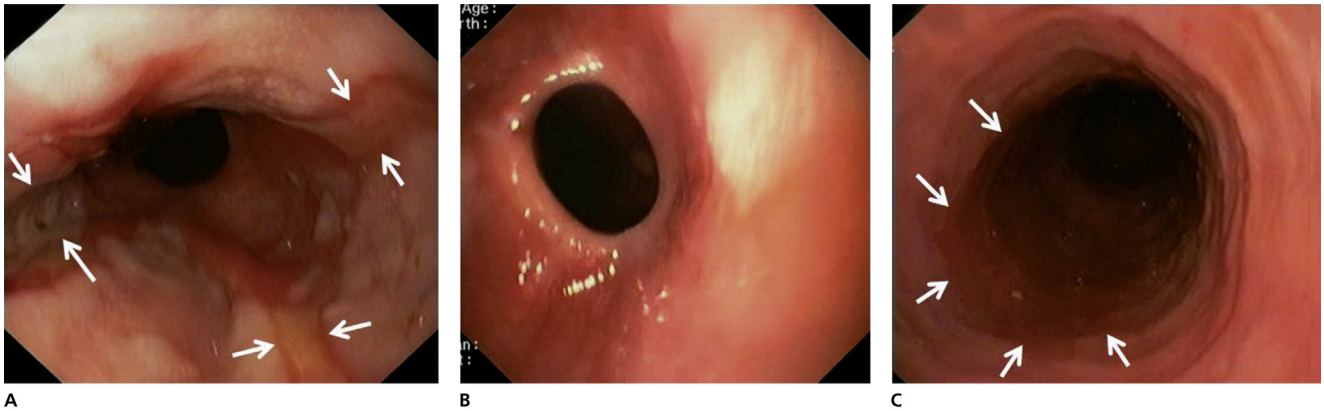
Medidas higiénicas, dietéticas y posturales

Existen unas recomendaciones de estilo de vida que pueden reducir considerablemente los síntomas y la necesidad de IBP, especialmente la pérdida de peso. Debe aconsejarse al paciente que evite los alimentos y los fármacos que favorezcan la incompetencia del EEI, así como abstenerse de tabaco y bebidas alcohólicas/gaseosas. Es fundamental que los individuos obesos y con sobrepeso, especialmente aquellos con ganancia ponderal reciente, reduzcan su peso al menos un 10%. Es necesario corregir también los factores mecánicos que favorecen el reflujo gastroesofágico: evitar comidas copiosas (es mejor repartir la alimentación en cinco comidas poco abundantes) y prendas que compriman el abdomen. En pacientes con síntomas predominantemente nocturnos, se debe evitar la ingesta de alimentos en las 3 h previas a acostarse, dormir sobre el lado izquierdo y elevar el cabecero de la cama con tacos de 15-20 cm.

Tratamiento farmacológico

La piedra angular del tratamiento farmacológico de la ERGE son los IBP, con una eficacia hoy en día comparable a la de la cirugía antirreflujo. Los antiácidos pueden ser de utilidad en pacientes con síntomas leves y ocasionales, dada su rápida acción. Los alginatos nuevos tienen capacidad de mejorar el reflujo ácido posprandial inmediato, al distanciar la cámara ácida supragástrica *(acid pocket)* del esófago, y pueden ser útiles en monoterapia o combinados con IBP en pacientes con respuesta parcial a los mismos. Los procinéticos no han demostrado su utilidad en el tratamiento de la ERGE, y otros fármacos con eficacia antirreflujo (baclofeno) deben restringirse a pacientes seleccionados, no candidatos a cirugía, tras un estudio especializado.

Es importante destacar que los IBP son fármacos eficaces pero imperfectos, dado que reducen, pero no eliminan, la secreción ácida del estómago y no durante 24 h de manera continuada. Además, no influyen sobre la barrera esofagogástrica, por lo que puede haber, bajo



A B C

Figura 14-4 Lesiones esofágicas producidas por la enfermedad por reflujo gastroesofágico. **A.** Esofagitis erosiva por reflujo con úlcera esofágica asociada. **B.** Estenosis esofágica por reflujo. **C.** Esófago de Barrett.

tratamiento con IBP, reflujo mantenido de contenido gástrico débilmente ácido (pH > 4) o alcalino que puede condicionar síntomas. Los IBP se deben administrar en ayunas, al menos 30-60 min antes de la primera comida del día, para una mayor eficacia en la supresión de secreción ácida gástrica, pudiendo fraccionarse la dosis antes de desayuno y cena si los síntomas son diurnos y nocturnos e incluso antes de la cena si son síntomas exclusivamente nocturnos.

Ante un paciente con sospecha clínica de ERGE y sin datos de alarma, se debe indicar un IBP a dosis convencional y evaluar la remisión sintomática a las 4 semanas. En caso de conseguirse, se debe reducir progresivamente la dosis del IBP hasta su eliminación, si es posible, o un tratamiento a demanda según los síntomas. En caso de no haberse conseguido la remisión de los síntomas con dosis estándar de IBP, se puede doblar la dosis o cambiar a un IBP con mayor potencia antisecretora, como esomeprazol. En todos los pacientes no respondedores a IBP deben realizarse exploraciones complementarias (endoscopia digestiva alta +/– pH-metría/impedanciometría de 24 h).

Dado que la ERGE es una enfermedad crónica con tendencia natural a la recidiva, el tratamiento de mantenimiento con IBP suele ser necesario en la mayoría de los pacientes y es imperativo en aquellos pacientes con ERGE complicada (esofagitis por reflujo, estenosis esofágica, esófago de Barrett). La manera de administrar este tratamiento de mantenimiento no está bien establecida (a demanda, en ciclos con descansos periódicos o con la dosis mínima diaria que controle los síntomas). La administración crónica de IBP es considerada segura hoy en día, aunque se deben vigilar los niveles de vitamina B_{12}, magnesio, calcio y vitamina D.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento consiste en restaurar la función antirreflujo de la unión gastroesofágica, lo que implica mantener un segmento del esófago en situación intraabdominal (con reducción de la hernia hiatal si existe) y enrollar el *fundus* gástrico alrededor de la porción inferior del esófago. La funduplicatura quirúrgica es un tratamiento con una eficacia comparable a los IBP para el tratamiento de la ERGE, pudiendo realizarse en la mayoría de los pacientes por vía laparoscópica. Tras la cirugía puede aparecer cierto grado de disfagia, habitualmente transitoria; aunque si la funduplicatura queda excesivamente fruncida, se pueden producir efectos secundarios como disfagia persistente, distensión epigástrica (por dificultad de eructar el aire deglutido) e imposibilidad de vomitar. La funduplicatura quirúrgica está indicada en pacientes que no desean tomar IBP de manera crónica, en los que desarrollan efectos secundarios al tratamiento médico y en aquellos con síntomas nocturnos derivados de un alto volumen de regurgitación (tos, laringitis) que no se controlan ni responden adecuadamente al tratamiento médico. Es importante reseñar que un porcentaje significativo de pacientes (20%-50%) siguen tomando IBP después de la cirugía. Existen datos preliminares muy esperanzadores sobre otros tratamientos menos agresivos, como el tratamiento endoscópico del reflujo (funduplicatura endoscópica) y mínimamente invasivo quirúrgico (brazalete magnético cardial colocado por laparoscopia).

COMPLICACIONES

Las principales complicaciones son la esofagitis por reflujo (incluyendo la úlcera esofágica), la estenosis péptica, el esófago de Barrett y el adenocarcinoma esofágico.

Todo paciente con esofagitis erosiva por reflujo debe realizar tratamiento con dosis altas del IBP durante 8 semanas. Se recomienda control endoscópico para comprobar cicatrización y despistaje de esófago de Barrett en las formas más graves.

Las estenosis esofágicas por ERGE se asocian a reflujo grave y prolongado que, mantenido de manera crónica, induce inflamación submucosa que conduce a desarrollo de estenosis anular por fibrosis. Se presentan clínicamente con disfagia a sólidos, que suele coincidir con una mejoría de la pirosis porque la estenosis actúa como barrera antirreflujo. El tratamiento consiste en resolver la estenosis, con dilatación endoscópica, e impedir el reflujo ácido, habitualmente con IBP de mantenimiento.

El esófago de Barrett consiste en la sustitución del epitelio escamoso normal del esófago por epitelio cilíndrico (característico del estómago) con metaplasia intestinal. Para su diagnóstico es imprescindible la realización de endoscopia con toma de múltiples biopsias para la confirmación histológica. La importancia clínica del esófago de Barrett estriba en su carácter premaligno, con el riesgo potencial de que pueda desarrollarse adenocarcinoma de esófago a partir de la secuencia metaplasia-displasia-adenocarcinoma. Ello hace pertinente un plan de vigilancia y tratamiento especializado (fig. 14-5).

Todo paciente con esófago de Barrett debe tener un control adecuado de la exposición ácida esofágica, ya sea mediante IBP a dosis doble, preferiblemente fraccionada, o mediante cirugía antirreflujo. Actualmente, no es necesario tratamiento endoscópico en pacientes sin displasia, y en pacientes con displasia de bajo grado confirmada se puede optar por tratamiento endoscópico o seguimiento estrecho con biopsias de control cada 6-12 meses. En paciente con displasia

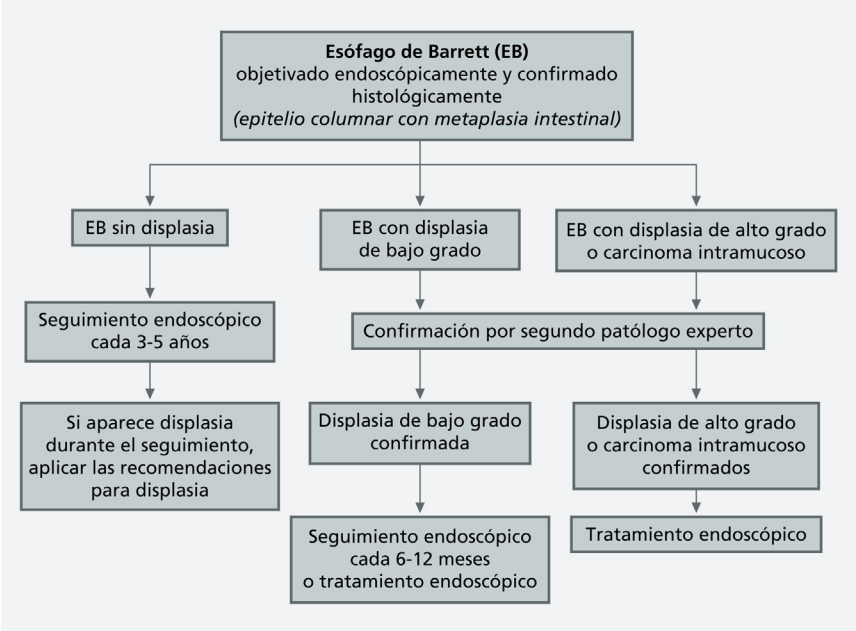


Figura 14-5 Algoritmo para el seguimiento y el tratamiento del esófago de Barrett.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de alto grado y/o carcinoma intramucoso confirmados debe realizarse tratamiento endoscópico (mucosectomía, ablación mediante radiofrecuencia). La esofagectomía debe quedar reservada para pacientes con sospecha de enfermedad extramucosa y en aquellos no respondedores al tratamiento ablativo.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2013;108:308-28.

Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol 2006;101:1900-20.

TRASTORNOS MOTORES DEL ESÓFAGO

J. I. Elizalde Frez

El esófago tiene como labor fundamental propulsar la comida, la bebida y la saliva desde la faringe al estómago, así como *aclarar* de forma rápida y completa el contenido que pueda refluir del estómago. Desde un punto de vista anatómico, en las alteraciones de la motilidad esofágica se pueden diferenciar las que afectan al esfínter esofágico superior (EES) y la hipofaringe de las localizadas en el cuerpo esofágico y la unión esofagogástrica (UEG) —compuesta por el esfínter esofágico inferior (EEI) y el diafragma crural—. En cuanto a la clasificación patogénica, los trastornos motores esofágicos pueden ser primarios o idiopáticos (sin causa conocida) o secundarios a otras enfermedades.

TRASTORNOS MOTORES DEL ESFÍNTER ESOFÁGICO SUPERIOR Y LA HIPOFARINGE

Las alteraciones motoras caracterizadas a este nivel son: a) hipomotilidad faríngea; b) hipertensión del EES; c) relajación incompleta del EES, y d) incoordinación faringoesfinteriana.

Estas alteraciones ponen en riesgo la eficacia y seguridad del proceso deglutorio. Si la deglución no es eficaz se produce disfagia orofaríngea: dificultad de transferir el contenido faríngeo al esófago a través del músculo cricofaríngeo, principal componente del EES. Las causas más frecuentes de disfagia orofaríngea se recogen en el cuadro 14-3. Si la deglución no es segura se puede producir aspiración respiratoria. Ambas condicionan la calidad de vida y pueden ser causa de complicaciones respiratorias y desnutrición.

Cuadro 14-3 Causas de disfagia motora orofaríngea

AFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Accidentes cerebrovasculares
Enfermedad de Parkinson
Esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica
Poliomielitis bulbar
Disautonomía familiar
Tumores con afectación del suelo del IV ventrículo

AFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO
Difteria, tétanos, botulismo
Polineuritis (alcohólica, diabética)
Parálisis del nervio recurrente (yatrógena o tumor mediastínico)

AFECCIONES DE LA PLACA MOTORA
Miastenia grave

AFECCIONES MUSCULARES
Dermatopolimiositis
Distrofia miotónica y otras afecciones musculares degenerativas
Miopatías endocrinas y metabólicas
Causa yatrógena (glucocorticoides, diuréticos, calcitonina)

ORIGEN NO BIEN CONOCIDO
Disfunción del músculo cricofaríngeo

TRASTORNOS MOTORES DEL CUERPO ESOFÁGICO Y DE LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA

Trastornos motores del esófago de tipo primario

Reciben este nombre las alteraciones de la motilidad de los dos tercios inferiores del esófago (con musculatura lisa) de etiología desconocida, no secundarias a otras enfermedades. Las manifestaciones clínicas fundamentales son disfagia y dolor torácico. En la actualidad, su diagnóstico se confirma mediante manometría esofágica de alta resolución y se clasifican dependiendo de los hallazgos obtenidos en el esófago y la UEG (cuadro 14-4).

Acalasia

La acalasia es una enfermedad de etiología desconocida, cuya incidencia es de alrededor de 1 caso por cada 100 000 habitantes y año. Afecta por igual a varones y a mujeres, y puede presentarse a cualquier edad. Su etiología se desconoce pero podrían intervenir factores genéticos, infecciosos y autoinmunes. Se ha supuesto la implicación de factores genéticos debido a que, en ocasiones, la acalasia aparece en la primera infancia, puede presentar una agregación familiar y guarda relación con ciertos determinantes antigénicos HLA. Por su parte, se especula sobre un posible origen infeccioso debido a su gran similitud con la enfermedad de Chagas (producida por el *Trypanosoma cruzi*) y a una supuesta relación con virus de la familia *Herpes viridae*. En cuanto a la importancia de los factores autoinmunes se basa en la presencia de anticuerpos antiplexo mientérico en suero, de infiltrados linfocitarios en tejido, así como en la asociación con enfermedades de clara etiología inmune.

Desde el punto de vista morfológico, existe degeneración y disminución de las células ganglionares del plexo de Auerbach, así como depleción de las células intersticiales de Cajal. La repercusión fisiopatológica es una alteración funcional por disminución de los mecanismos inhibidores de la contracción muscular. De hecho, los neurotransmisores que median la relajación del EEI, péptido intestinal vasoactivo (VIP) y óxido nítrico están ausentes en los pacientes con acalasia. Esta alteración en la inervación del músculo liso esofágico se traduce en una respuesta exagerada frente a los estímulos excitatorios de tipo colinérgico (hipersensibilidad por denervación).

Cuadro clínico

El síntoma fundamental en la mayoría de los casos es la disfagia, tanto para los líquidos como para los sólidos, habitualmente de larga evolución. Algunos pacientes describen que la disfagia empeora cuando existe un estado de tensión emocional o si beben líquidos fríos o con gas. La presencia de dolor torácico opresivo y transfixiante, muy parecido al dolor coronario, es también frecuente. Otro síntoma típico es la regurgitación de alimentos retenidos en el esófago, que puede ser inmediata o tardía, y de saliva, en especial por la noche en decúbito. Los pacientes con acalasia también pueden referir síntomas respiratorios, en particular episodios nocturnos de tos, o neumonías recurrentes, debido a la broncoaspiración del contenido esofágico regurgitado. La disfagia puede conducir a una pérdida de peso y, en casos avanzados, puede comportar anemia, malnutrición y deficiencias vitamínicas.

Cuadro 14-4 Clasificación de los trastornos motores esofágicos primarios (clasificación de Chicago)

Acalasia
- Tipo I
- Tipo II
- Tipo III

Obstrucción al flujo de la unión gastroesofágica
Espasmo esofágico distal
Esófago hipercontráctil
Aperistalsis esofágica
Alteraciones menores de la peristalsis esofágica

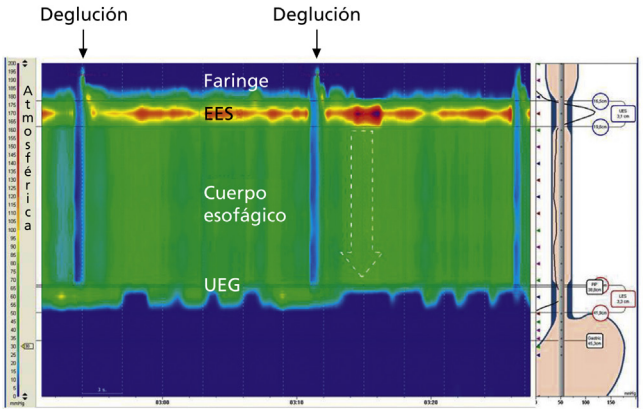


Figura 14-6 Manometría esofágica de alta resolución en la que se observa la respuesta motora en un paciente con acalasia. El eje de ordenadas corresponde, de arriba abajo, a las distintas zonas anatómicas: faringe, esfínter esofágico superior (EES), cuerpo esofágico y unión esofagogástrica (UEG). El eje de abscisas corresponde al tiempo. Con la deglución se produce la contracción faríngea, acompañada de la relajación del EES; en el cuerpo esofágico no aparece una contracción peristáltica sino un aumento simultáneo de la presión; además, la UEG no se relaja. Todo ello dificulta el transporte del bolo desde la faringe hasta el estómago *(flecha)*.

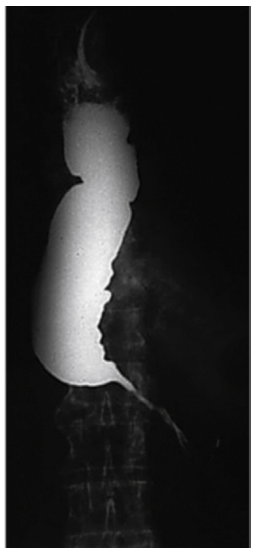


Figura 14-7 Radiografía con contraste en un caso de acalasia en la que se observa un esófago muy dilatado de aspecto sigmoide y afilamiento de la zona cardial.

Diagnóstico

La manometría esofágica de alta resolución es el procedimiento más sensible y específico para el diagnóstico de acalasia (fig. 14-6). Las dos alteraciones motoras fundamentales que caracterizan a la acalasia son: a) relajación incompleta de la UEG tras la deglución (que aumenta la resistencia al flujo esofagogástrico), y b) ausencia de peristaltismo en el cuerpo esofágico (que disminuye la capacidad propulsiva del esófago). Según el patrón de presurización esofágica, además, la manometría de alta resolución permite subclasificar la acalasia en tres tipos (v. cuadro 14-4).

La endoscopia digestiva alta es útil para descartar la presencia de lesiones orgánicas, en particular el carcinoma esofágico, que puedan producir obstrucción del esófago distal y simular una acalasia *(seudoacalasia)*. En la acalasia, la UEG no ofrece resistencia franca al paso del endoscopio u otro tipo de sonda, al contrario de lo que ocurre en casos de carcinoma o estenosis secundaria a esofagitis. Al practicar la endoscopia en pacientes con acalasia es importante introducir el instrumento en el estómago y, mediante retroflexión del endoscopio, observar la región del cardias, ya que el adenocarcinoma del cardias puede infiltrar la pared del esófago y dar una imagen radiológica y unos hallazgos manométricos indistinguibles de la acalasia idiopática. En caso de duda deben tomarse biopsias, así como realizar una ultrasonografía endoscópica para confirmar o descartar la sospecha de neoplasia.

En el examen con papilla baritada el esófago aparece dilatado y termina, en el diafragma, en forma cónica semejante a un pico de ave, cola de ratón o punta de lápiz; esta zona estrecha corresponde a la UEG (fig. 14-7). En los estadios iniciales la radiografía puede ser completamente normal, mientras que en los muy avanzados el esófago está muy dilatado y tortuoso y presenta un aspecto sigmoide. En casos muy avanzados, cada vez menos frecuentes, la acalasia puede sospecharse en una radiografía simple de tórax, que demuestra la dilatación esofágica (reflejada por un ensanchamiento del mediastino) con un nivel líquido de retención esofágica.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con la acalasia tumoral o *seudoacalasia*. Esta sospecha debe extremarse en pacientes mayores de 60 años, con una evolución clínica inferior a 6 meses o con una importante pérdida de peso.

Tratamiento

En la actualidad no existe ningún tratamiento que restaure la actividad motora normal del esófago en los pacientes con acalasia. La finalidad de los tratamientos disponibles es disminuir la presión de la UEG para permitir el paso del bolo alimenticio al estómago. Existen diversos métodos que permiten, en mayor o menor grado, disminuir la resistencia de la UEG.

Los *agentes farmacológicos,* como los nitratos y los bloqueantes de los canales del calcio, disminuyen la presión del EEI y pueden mejorar la disfagia, aunque de forma leve, transitoria y asociada efectos secundarios. Su uso debe limitarse a pacientes en espera de la realización de otro procedimiento o a los escasos individuos cuyo estado general desaconseje otros tratamientos.

La inyección endoscópica de *toxina botulínica* en el EEI de pacientes con acalasia disminuye su presión y mejora los síntomas. Este efecto se basa en su capacidad de inhibir la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas y, por tanto, anular el estímulo colinérgico. Esta técnica tiene la ventaja no tener prácticamente ningún riesgo, pero el principal inconveniente es que su efecto es transitorio, lo que obliga a repetir las inyecciones intraesfinterianas cada 6-24 meses. Su empleo debe restringirse a pacientes ancianos con mal estado general en los que la dilatación endoscópica y la cirugía estén contraindicadas.

La *dilatación neumática* se practica mediante la utilización de sondas provistas de un balón que se distiende una vez se ha situado en la UEG bajo control endoscópico o radiológico. Debido al riesgo de provocar un desgarro esofágico con perforación (aproximadamente en el 2%-4% de las dilataciones), esta técnica debe practicarse en pacientes hospitalizados, en ayunas y previa aspiración del residuo alimentario y de las secreciones retenidas en el esófago. En la mayoría de los centros se contemplan protocolos de dilatación gradual (balones de diámetro creciente) que incluyen de dos a tres sesiones.

La *miotomía de Heller,* operación descrita en 1913 aunque actualmente efectuada por vía laparoscópica, es la técnica quirúrgica de elección. Consiste en la sección longitudinal del EEI. Suele asociarse a una funduplicatura parcial para prevenir el reflujo gastroesofágico. Sus resultados son similares a los obtenidos mediante dilatación endoscópica, con una eficacia a los 5 años superior al 80%.

Recientemente se ha descrito la *miotomía endoscópica peroral* (POEM, del inglés *peroral endoscopic myotomy*), una alternativa endoscópica a la miotomía quirúrgica con resultados muy prometedores, aunque su complejidad técnica ha limitado hasta ahora su difusión a centros altamente especializados.

Obstrucción al flujo de la unión gastroesofágica

Esta entidad recientemente descrita se caracteriza por relajación incompleta del EEI con peristaltismo parcial o totalmente conservado. Cuando no se debe a una causa mecánica (hernia hiatal, estenosis esofágica,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

esofagitis eosinofílica, etc.), suele tratarse de pacientes con fenotipo incompleto de acalasia.

Espasmo esofágico distal

El espasmo esofágico es un trastorno de la motilidad esofágica que cursa clínicamente con disfagia y/o dolor torácico y se manifiesta en la manometría esofágica por ondas simultáneas que alternan con ondas de propagación normal durante las degluciones líquidas. Afecta de forma semejante a varones y mujeres y es más frecuente después de los 50 años.

La etiopatogenia del espasmo esofágico es desconocida, al igual que en la acalasia; sin embargo, guarda cierta relación con esta por varias razones. En primer lugar, algunos casos comparten criterios diagnósticos de espasmo esofágico y de acalasia. En segundo lugar, se ha observado que determinados pacientes con manifestaciones clínicas y manométricas de espasmo esofágico evolucionan ulteriormente hacia la acalasia. En tercer lugar, el esófago afecto de espasmo también puede ser hipersensible (como en la acalasia) a los agentes colinérgicos. En un 30%-50% de los casos puede demostrase la existencia de un reflujo gastroesofágico ácido patológico.

Cuadro clínico

Es muy variable y puede desde producir síntomas graves a pasar completamente inadvertido (en este último caso, el espasmo suele descubrirse de forma casual al practicar, por otro motivo, un examen radiológico con papilla baritada). El dolor retroesternal es una de sus consecuencias clínicas; a veces se irradia a la espalda o hacia los brazos, con una distribución semejante a la de la angina de pecho. El dolor puede aparecer espontáneamente o desencadenarse tras la ingestión de bebidas frías o durante períodos de tensión emocional. El carácter constrictivo del dolor y su localización retroesternal determinan que pueda confundirse a veces con el dolor anginoso. El dolor del espasmo, como el de la angina, puede desaparecer con la administración de nitroglicerina, por lo que este dato es de escaso valor para el diagnóstico diferencial. El otro síntoma característico del espasmo es la disfagia, que puede coincidir o no con el dolor. Suele ser episódica e igual para sólidos y líquidos.

Diagnóstico

La imagen radiológica *en sacacorchos o tirabuzón,* que sugiere contracciones enérgicas y simultáneas en el cuerpo esofágico, es muy característica pero sólo se observa en una minoría de los casos (fig. 14-8). El diagnóstico definitivo del espasmo esofágico se establece mediante el estudio manométrico, que revela más del 20% de las contracciones prematuras. A estos hallazgos pueden asociarse un aumento de la presión y duración de las contracciones del cuerpo esofágico. Al igual que en la acalasia, la utilidad de la endoscopia consiste en descartar procesos orgánicos (neoplasias, esofagitis, anillos) que produzcan secundariamente alteraciones motoras del esófago.

Figura 14-8 Radiografía con contraste en un caso de espasmo esofágico difuso. La radiografía muestra un esófago con imagen en «sacacorchos».

Tratamiento

Varía según la gravedad de los síntomas. En los casos leves puede ser suficiente explicar al paciente el origen de sus molestias y asegurarle que la enfermedad no es peligrosa. Al mismo tiempo se le debe aconsejar que mastique cuidadosamente y evite tragar deprisa. En casos más graves se han utilizado diversos agentes farmacológicos, en particular anticolinérgicos, nitritos y antagonistas del calcio, con resultados variables. En los pacientes que continúan presentando síntomas puede realizarse una dilatación forzada, que puede aliviar la disfagia y mucho menos el dolor, aunque suele ser temporal y, en todo caso, inferior al que se obtiene en la acalasia. Con el mismo objetivo se ha ensayado la inyección de toxina botulínica en la parte distal del esófago y la UEG. Por último, en los casos muy graves se ha realizado una miotomía larga, que es básicamente una miotomía de Heller extendida desde el EEI hasta el punto en que se observan manométricamente signos de espasmo; este procedimiento se completa con una técnica antirreflujo. Los resultados del tratamiento quirúrgico son muy variables, y este debe restringirse a pacientes con buen estado general y síntomas verdaderamente incapacitantes.

Esófago hipercontráctil

Antes se denominaba *esófago en cascanueces* o *peristaltismo esofágico sintomático.* El diagnóstico es manométrico, al registrar sus alteraciones características: las ondas son peristálticas pero de gran amplitud y, además, pueden ser de duración prolongada. El EEI puede estar afecto, a veces de forma aislada. La manifestación clínica más frecuente es el dolor torácico, aunque también puede asociarse a disfagia. Generalmente es de origen primario, pero también puede ser secundario a la existencia de reflujo gastroesofágico. Su tratamiento es farmacológico, similar al del espasmo esofágico difuso. En alguna ocasión mejora con la dilatación endoscópica o la inyección de toxina botulínica. La esofagomiotomía no debe realizarse prácticamente nunca. Cuando el trastorno se presenta en un paciente con ERGE debe ensayarse tratamiento con IBP, solo o asociado a nitritos o antagonistas del calcio.

Aperistalsis esofágica

Se caracteriza por un peristaltismo ausente con presiones residuales adecuadas del EEI. Suelen predominar los síntomas relacionados con el reflujo gastroesofágico, por lo que el tratamiento se basa en la inhibición de la secreción ácida a la que pueden asociarse fármacos procinéticos como metoclopramida o cinitrapida.

Alteraciones menores de la peristalsis esofágica

Entre estas alteraciones, que pueden estar presentes en individuos asintomáticos, se encuentran la motilidad esofágica ineficaz (cuando > 50% de las degluciones son débiles) o el peristaltismo fragmentado. Su significado clínico es todavía incierto.

Trastornos motores del esófago de tipo secundario

Son alteraciones de la motilidad esofágica que tienen como origen enfermedades extraesofágicas (colagenopatías, neuropatías, miopatías) o que se producen como consecuencia de lesiones orgánicas del esófago (esofagitis, estenosis, poscirugía).

Esclerodermia

La esclerosis sistémica progresiva, así como otras colagenopatías, puede afectar al esófago. En el caso de la esclerodermia, esta afección se produce en el 75% de los pacientes a lo largo de su evolución y, de forma característica, compromete la musculatura lisa del órgano. La alteración consiste en hipotensión de la UEG e hipomotilidad de los dos tercios inferiores del esófago. Por tanto, se favorece el reflujo gastroesofágico y se dificulta el tránsito esofágico, lo cual provoca pirosis y disfagia. En los casos graves, la disfagia se intensifica por la existencia de esofagitis, ulceraciones o estenosis secundarias al reflujo.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y las exploraciones diagnósticas (cuando son necesarias) deben dirigirse a establecer la

presencia de reflujo gastroesofágico y sus complicaciones, así como las alteraciones motoras secundarias a la esclerodermia. La endoscopia permite comprobar la posible existencia de esofagitis, estenosis o úlceras esofágicas. Con la manometría esofágica se valora la capacidad funcional del esófago y con la pH-metría esofágica ambulatoria de 24 h se investiga la existencia de reflujo gastroesofágico. La identificación de alteraciones esofágicas en el curso de una esclerodermia es importante desde dos puntos de vista. En primer lugar, ayuda a establecer la posible afección visceral por colagenopatía. En segundo lugar, ante la presencia de una esofagitis por reflujo y la sospecha de esclerodermia, es imprescindible valorar la capacidad funcional del esófago; esto reviste especial importancia si se indica un tratamiento quirúrgico. Por lo demás, el tratamiento es similar al del reflujo gastroesofágico ácido primario, si bien es frecuente la necesidad de una inhibición intensa de la secreción ácida gástrica con dosis doble de IBP debido a la gravedad del reflujo y la alteración del aclaramiento esofágico.

Polimiositis y dermatomiositis

Dado que la polimiositis y la dermatomiositis son unas enfermedades que afectan a la musculatura estriada, las alteraciones que producen en el esófago se manifiestan fundamentalmente en su tercio superior. Consisten en hipomotilidad esofágica junto con hipomotilidad faríngea y disminución de la presión del EES. Sin embargo, en ocasiones la afección se extiende a los dos tercios inferiores del esófago compuestos por musculatura lisa. El cuadro clínico consiste en disfagia orofaríngea, regurgitación nasofaríngea y episodios de aspiración respiratoria.

Enfermedades endocrinas y metabólicas

La *diabetes mellitus* puede producir trastornos motores del esófago, en particular cuando se acompaña de alteraciones del sistema nervioso autónomo. Dichos trastornos se manifiestan en la manometría como una disminución del número de ondas primarias, un aumento de la actividad motora espontánea y una morfología aberrante de las ondas deglutorias. Rara vez estas alteraciones tienen una manifestación clínica relevante.

Se ha descrito que, en ocasiones, las *enfermedades tiroideas* también pueden afectar secundariamente el esófago. En el hipertiroidismo la actividad motora del esófago es excesiva, mientras que en el hipotiroidismo está disminuida. Estas alteraciones revierten tras la normalización de la función tiroidea.

La *amiloidosis* afecta a la capacidad funcional del esófago en aproximadamente el 60% de los pacientes. Su mecanismo patogénico es el depósito de sustancia amiloide en los nervios y músculos esofágicos. Su traducción clínica es variable.

En el *alcoholismo* se ha descrito hipotonía del EEI, hipocontractilidad del cuerpo esofágico tras la deglución y aumento de la actividad motora espontánea.

Enfermedad de Chagas

La enfermedad de Chagas es producida por la infección de *Trypanosoma cruzi*. Es propia de América del Sur pero, debido a las actuales corrientes migratorias, puede observarse en cualquier latitud. En su fase aguda produce fiebre, adenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia; las manifestaciones tardías más frecuentes son insuficiencia cardíaca congestiva y existencia de megacolon y megaesófago. La afección esofágica se debe a la lesión del plexo mientérico. Sus manifestaciones clínicas y el abordaje diagnóstico y terapéutico son semejantes a los de la acalasia.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Boeckxstaens GE, Annese V, Bruley S, Chaussade S, Costantini M, Cuttitta A, et al. Pneumatic dilatation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. N Engl J Med 2011;364:1807-16.

Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJPM, Pandolfino JE. The Chicago classification of esophageal motility disorders, v3.0. Neurogastroenterol Motil 2015;27:160-74.

Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord AJ, Kahrilas PJ. High resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify oesophageal motility disorders. Neurogastroenterol Motil 2009;21:796-806.

Walzer N, Hirano I. Achalasia. Gastroenterol Clin North Am 2008;37:807-25.

CÁNCER DE ESÓFAGO

J. I. Elizalde Frez

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de esófago ocupa el noveno lugar, por orden de frecuencia, entre las neoplasias malignas, si bien en los países en vías de desarrollo alcanza el quinto lugar. Una característica epidemiológica de estos tumores es su gran variabilidad geográfica. Su incidencia en Europa Occidental es aproximadamente de 5 casos por cada 100 000 habitantes. En el sudeste de África y en áreas de Irán y China las tasas de incidencia superan los 100 casos por cada 100 000 habitantes. Predomina en varones, con una relación varón/mujer de 4:1, aunque en las zonas de muy elevada incidencia esta relación se reduce. En cuanto al tipo histológico, la incidencia de la variedad escamosa se mantiene estable, mientras que la del adenocarcinoma de esófago y de cardias ha aumentado sustancialmente, tanto en EE. UU. como en Europa Occidental, desde los años ochenta. El desarrollo de cáncer de esófago es más elevado en pacientes con esofagitis cáustica, esófago de Barrett, acalasia o disfagia sideropénica *(síndrome de Plummer-Vinson)*. También se asocian con el desarrollo de neoplasias de esófago algunas enfermedades sistémicas como la queratosis palmoplantar y la enfermedad celíaca. Los pacientes con tumores de cabeza y cuello, especialmente de la cavidad oral y la faringe, constituyen asimismo un grupo de elevado riesgo para el desarrollo de cáncer de esófago. El consumo de alcohol y tabaco son los factores de riesgo más importantes para el carcinoma escamoso de esófago. En cuanto al adenocarcinoma, diversos estudios han revelado su asociación con la ERGE, el tabaco y la obesidad. Se ha constatado, además, una asociación negativa con la infección por *H. pylori*. Las dietas pobres en verdura fresca y en frutas, la ingesta de bebidas y alimentos excesivamente calientes y la presencia de nitrosaminas en determinados alimentos son también factores de riesgo para ambas variedades histológicas, especialmente en las áreas de mayor incidencia.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El carcinoma escamoso es globalmente la variedad histológica más frecuente. Se postula que el adenocarcinoma, cuyo porcentaje va en aumento, tiene su origen en el esófago de Barrett a través de la secuencia histológica metaplasia intestinal-displasia-adenocarcinoma. Cuando se suman los adenocarcinomas del esófago a los de la unión esofagogástrica (cardias), la proporción de carcinomas escamosos y adenocarcinomas es semejante. Respecto a su localización, el 50% de los cánceres esofágicos se desarrollan en el tercio medio; el 35%, en el tercio distal, y el 15% restante, en el tercio proximal.

La propagación tumoral se hace principalmente por contigüidad y por vía linfática y, en menor grado, por vía hemática. Este comportamiento invasivo se debe a las características anatómicas del esófago, en estrecho contacto con los órganos vecinos, desprovisto de serosa y en posesión de una rica red linfática que alcanza incluso hasta la lámina propia de la mucosa, a diferencia del resto del tubo digestivo. El cáncer de esófago puede afectar por contigüidad al árbol traqueobronquial, la aorta, el pericardio, los nervios recurrentes e incluso el hígado. La diseminación linfática se demuestra en más del 70% de los pacientes, produciendo metástasis en los ganglios mediastínicos, abdominales y cervicales. Se describe como clásica la afección ganglionar localizada en la fosa supraclavicular izquierda *(ganglio de Virchow)*. Cuando el tumor infiltra la mucosa o la submucosa, la prevalencia de metástasis ganglionares es del 2% y del 20%, respectivamente, para superar el 50% cuando alcanza o sobrepasa la capa muscular propia. La propagación linfática, junto con la invasión submucosa, es también responsable de la extensión intraparietal del tumor. La diseminación hemática es más tardía y menos frecuente; sus localizaciones principales son el hígado y el pulmón. Como carcinoma precoz de esófago se considera aquel tumor que infiltra la mucosa o submucosa sin que exista afección ganglionar. El cuadro 14-5 muestra la clasificación TNM del cáncer de esófago y la tabla 14-1, la supervivencia de estos pacientes en función del estadio.

CUADRO CLÍNICO

El síntoma inicial y fundamental para el diagnóstico del cáncer de esófago es la disfagia. Sin embargo, cuando esta aparece, la neoplasia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ya suele estar en fase avanzada. La disfagia es de tipo mecánico, progresiva, al principio para los sólidos y luego también para los líquidos. Muchos pacientes refieren sensación de enclavamiento tras la ingesta de alimentos, en el nivel esternal alto cuando se trata de neoplasias del tercio superior y medio del esófago y en el nivel epigástrico en casos de neoplasias del tercio inferior. Otros síntomas que aparecen en la evolución del tumor son odinofagia, dolor torácico, regurgitación, sialorrea, anorexia y adelgazamiento.

Los tumores en fases avanzadas pueden provocar melena, hematemesis y tos secundaria al desarrollo de una fístula traqueoesofágica. La afección de los nervios recurrentes produce disfonía y la invasión de los nervios simpáticos cervicodorsales origina el *síndrome de Bernard-Horner*. Por otra parte, pueden producirse fístulas aórticas con hemorragia cataclísmica, perforación mediastínica, derrame pleural, ictericia por metástasis, hipercalcemia por metástasis óseas, etc.

DIAGNÓSTICO

Para alcanzar el diagnóstico es necesario realizar una esofagogastroscopia con toma de múltiples biopsias y, en casos de estenosis infranqueables, citología por el método del cepillado. La combinación de estas técnicas logra un rendimiento diagnóstico próximo al 100%. La mucosectomía endoscópica se consolida como una técnica

Cuadro 14-5 Clasificación TNM en el cáncer de esófago (2010)

T. TUMOR PRIMARIO
TX. No evaluado
T0. Sin evidencia de tumor primario
Tis. Displasia de alto grado
T1a. El tumor invade la lámina propia o la *muscularis mucosae*
T1b. El tumor invade la submucosa
T2. El tumor invade la muscular propia
T3. El tumor invade la adventicia
T4a. Tumor resecable que invade pleura, pericardio o diafragma
T4b. Tumor irresecable por invasión de otras estructuras (aorta, tráquea, cuerpos vertebrales)

N. GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES
NX. No evaluado
N0. No se observan metástasis linfáticas regionales
N1. Metástasis en uno o dos ganglios regionales
N2. Metástasis en tres a seis ganglios regionales
N3. Metástasis en siete o más ganglios regionales

M. METÁSTASIS A DISTANCIA
M0. No se observan metástasis a distancia
M1. Metástasis a distancia

Tabla 14-1 Clasificación TNM del cáncer de esófago según el tipo histológico y supervivencia a 5 años

CARCINOMA ESCAMOSO					
	T	**N**	**M**	**GRADO**	**SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS (%)**
Estadio 0	Tis	N0	M0	1, X	70
Estadio IA	T1	N0	M0	1, X	70
Estadio IB	T1	N0	M0	2-3	60
	T2-3	N0	M0	1, X	
Estadio IIA	T2-3	N0	M0	1, X	50-55
	T2-3	N0	M0	2, 3 (tercio distal)	
Estadio IIB	T2-3	N0	M0	2, 3 (superior-medio)	40
	T1-2	N1	M0	—	
Estadio IIIA	T1-2	N2	M0	—	25
	T3	N1	M0	—	
	T4a	N0	M0	—	
Estadio IIIB	T3	N2	M0	—	17
Estadio IIIC	T4a	N1-2	M0	—	15
	T4b	N0-3	M0	—	
	T0-4	N3	M0	—	
Estadio IV	T0-4	N0-3	M1	—	< 5
ADENOCARCINOMA					
	T	**N**	**M**	**GRADO**	**SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS (%)**
Estadio 0	Tis	N0	M0	1, X	82
Estadio IA	T1	N0	M0	1-2, X	78
Estadio IB	T1	N0	M0	3	65
	T2	N0	M0	1-2, X	
Estadio IIA	T2	N0	M0	3	50
Estadio IIB	T3	N0	M0	—	40
	T1-2	N1	M0	—	
Estadio IIIA	T1-2	N2	M0	—	25
	T3	N1x	M0	—	
	T4a	N0	M0	—	
Estadio IIIB	T3	N2	M0	—	17
Estadio IIIC	T4a	N1-2	M0	—	15
	T4b	N0-3	M0	—	
	T1-4	N3	M0	—	
Estadio IV	T1-4	N0-3	M1	—	< 5

fundamental en el diagnóstico diferencial entre la displasia de alto grado y el adenocarcinoma precoz de esófago ya que, a diferencia de una biopsia, ofrece al patólogo una pieza de resección adecuada para establecer con exactitud el grado de infiltración neoplásica. Tras el diagnóstico es fundamental determinar con precisión la extensión de la enfermedad mediante técnicas de imagen con el objetivo de seleccionar la opción terapéutica más apropiada en cada caso y establecer el pronóstico. El punto clave en este proceso es distinguir entre pacientes con enfermedad locorregional y aquellos con extensión sistémica, en los que únicamente se plantearán tratamientos paliativos. La TC multidetector de cuello, tórax y abdomen sigue siendo la mejor técnica de imagen para detectar metástasis a distancia (estadio M). La ultrasonografía endoscópica es, en la actualidad, el método diagnóstico más preciso para establecer el grado de penetración del tumor a través de la pared esofágica (estadio T) y la presencia de adenopatías regionales (estadio N) (fig. 14-9). La punción aspirativa con aguja fina (PAAF) de los ganglios linfáticos guiada por ultrasonografía endoscópica permite obtener material citológico e incrementa la precisión diagnóstica de esta técnica desde el 74%-90% al 87%-100%. En más de un 20% de los casos, la exploración ecoendoscópica puede ser incompleta debido a la existencia de una importante estenosis que impide el paso del endoscopio. Sin embargo, se sabe que en esos casos más del 90% de los tumores ya han sobrepasado la adventicia esofágica (T3, T4) y presentan metástasis ganglionares (N1). La PET con el análogo de la glucosa (^{18}F) fluorodesoxiglucosa (FDG) se ha convertido en una exploración importante en el estudio de extensión del cáncer de esófago ya que permite detectar metástasis a distancia no diagnosticadas previamente por la TC y de esta forma puede llegar a modificar el estadio clínico y el planteamiento terapéutico subsiguiente en alrededor del 4%-28% de los pacientes (fig. 14-10). Las localizaciones más frecuentes de las metástasis detectadas por PET están en el esqueleto, el hígado y los ganglios cervicales. La laparoscopia puede aportar datos diagnósticos adicionales en un 15% de los pacientes con adenocarcinomas del esófago y de la unión esofagogástrica, en especial la presencia de pequeñas metástasis hepáticas o de carcinomatosis peritoneal que habrían pasado inadvertidas en la TC. En tumores del tercio superior y medio del esófago es indispensable realizar una broncoscopia para descartar invasión del árbol traqueobronquial.

Por último, la valoración del estado fisiológico del paciente tras evaluar la función cardiopulmonar, hepática, renal, así como su estado nutricional y de actividad y su nivel de colaboración, son también primordiales para establecer la indicación terapéutica adecuada.

El diagnóstico diferencial del cáncer de esófago debe hacerse principalmente con la estenosis por reflujo gastroesofágico, la estenosis cáustica, el adenocarcinoma gástrico que infiltra el esófago y la acalasia. Ante una disfagia de corta evolución en un paciente mayor de 65 años y pérdida de peso superior a 5 kg en los últimos 6 meses debe dudarse del diagnóstico de acalasia primaria y descartar fehacientemente la presencia de un tumor.

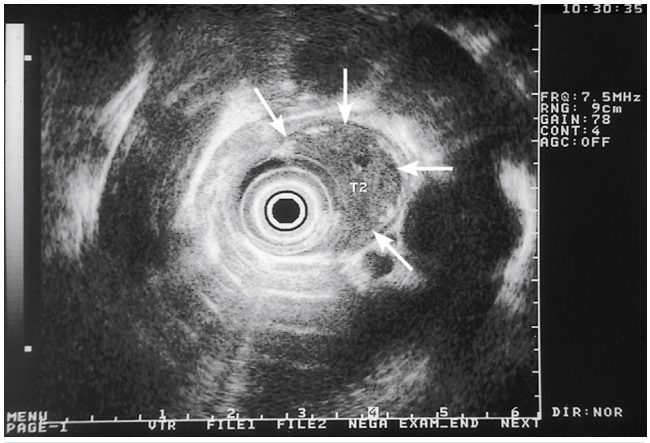


Figura 14-9 Ultrasonografía endoscópica. Cáncer de esófago en estadio T2. Obsérvese el engrosamiento hipoecoico *(flechas)* de la pared del esófago que contacta con la capa hipoecoica más externa *(muscularis propria)* sin sobrepasarla.

TRATAMIENTO

La indicación terapéutica dependerá del tipo histológico, la localización del tumor, el estadio tumoral y el estado general del paciente. En la mayoría de los casos, el cáncer de esófago es, en el momento de su diagnóstico, una enfermedad sistémica. Esto explica el hecho de que menos del 40% de los cánceres de esófago puedan ser resecados quirúrgicamente. La cirugía es el tratamiento de elección en pacientes con tumores en estadios iniciales (T1N0-T2N0), mientras que existe controversia sobre la necesidad o no de añadir quimioterapia o quimiorradioterapia neoadyuvante (preoperatoria) cuando existe afección ganglionar. En pacientes con carcinomas de esófago localmente avanzados (T3-T4N1), el tratamiento quirúrgico únicamente cumple un papel paliativo al aliviar la disfagia, pero sin lograr la curación del paciente (supervivencia a los 5 años > 20%). En estos casos es importante considerar protocolos de tratamiento multimodal, que consisten en la administración de quimioterapia o quimioterapia asociada a radioterapia de forma concomitante, seguida (o no) de esofagectomía. El objetivo buscado es reducir el tamaño del tumor y eliminar las células tumorales de los ganglios linfáticos regionales. Si se cumple este objetivo, podría realizarse una exéresis con pretensión curativa. Diversos protocolos han logrado un porcentaje de respuesta completa (eliminación de todo el tumor) entre el 25% y el 30% de los casos. Es precisamente en este subgrupo de pacientes en el que se ha observado una mejoría significativa de la supervivencia.

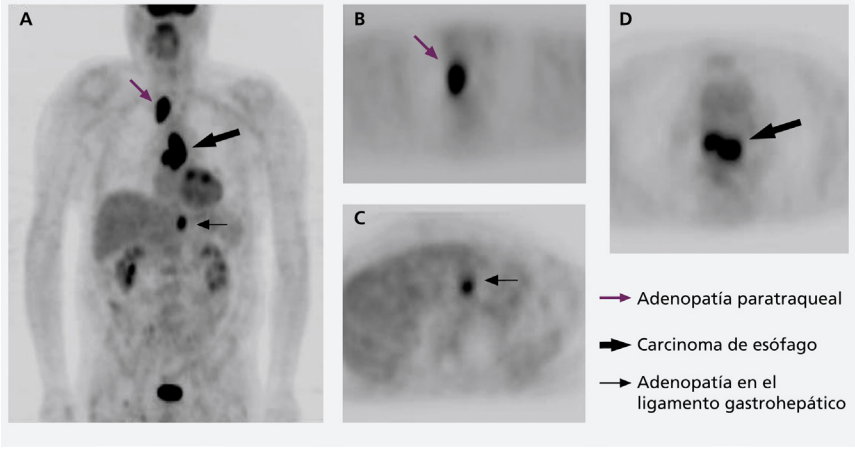


Figura 14-10 Proyecciones coronal **(A)** y axiales **(B-D)** de PET en un paciente con un carcinoma escamoso del tercio medio del esófago *(flecha gruesa negra)* con adenopatía paratraqueal derecha *(flecha fina rosa)* ya detectada por TC y adenopatía en el ligamento gastrohepático *(flecha fina negra)* no identificada previamente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En general, las pautas de quimioterapia incluyen el cisplatino y el 5-fluorouracilo (5-FU) entre los fármacos administrados. Las técnicas quirúrgicas más utilizadas son esofagectomía total o subtotal por vía transtorácica o transhiatal asociada a linfadenectomía del compartimento abdominal y mediastínico, seguida de reconstrucción del tránsito digestivo con el estómago (gastroplastia) o con el colon (coloplastia). Una exéresis quirúrgica con márgenes libres (resección R0) y el número de ganglios afectados incluidos en la pieza quirúrgica constituyen dos de los principales factores pronósticos en pacientes intervenidos quirúrgicamente con pretensión curativa.

En pacientes con un diagnóstico fiable conseguido mediante mucosectomía endoscópica de carcinoma intramucoso sobre esófago de Barrett, la propia mucosectomía diagnóstica puede ser al mismo tiempo terapéutica en casos seleccionados, dado que la posibilidad de afección ganglionar es muy baja (2%). En esta situación debe completarse la erradicación del epitelio metaplásico mediante alguna técnica de ablación endoscópica, entre las que conviene destacar la radiofrecuencia.

A los pacientes con metástasis, con tumores irresecables y también a los que, con neoplasias potencialmente resecables, presentan un estado general deficiente o enfermedades asociadas (cirrosis, cardiopatías graves) se les debe ofrecer un tratamiento paliativo. El objetivo es mejorar su calidad de vida mediante el alivio de la disfagia. La colocación de prótesis metálicas expansibles alivia precozmente la disfagia y mejora la calidad de vida, si bien este procedimiento no está libre de complicaciones. Entre estas destacan la migración de la prótesis, el reflujo gastroesofágico y el sobrecrecimiento tumoral a través de la prótesis con riesgo de ocluirla. Las prótesis expansibles recubiertas evitan esta última complicación y, además, son útiles en los casos de fístulas traqueoesofágicas. El tratamiento con láser Nd-YAG permite labrar un túnel en la zona tumoral, obteniéndose los mejores resultados en pacientes con un *performance status* conservado, estenosis cortas (< 5-8 cm) y tumores de crecimiento más intraluminal que infiltrante. La terapéutica fotodinámica consiste en la aplicación de láser tras la administración de una sustancia química fotosensibilizadora que se concentra en la masa tumoral. Al iluminar la zona tumoral con láser se generan radicales libres de oxígeno que destruyen el tejido tumoral. Esta combinación, aún no disponible en gran número de hospitales, tiene la ventaja de que reduce el número de sesiones de aplicación de láser. Otros tratamientos paliativos como quimiorradioterapia, braquiterapia (asociada o no a radioterapia externa) y quimioterapia se utilizan cada vez con mayor frecuencia. La elección de cualquiera de estas opciones debe establecerse de forma multidisciplinaria; se tendrá siempre en cuenta la previsible supervivencia del paciente y su calidad de vida. La mediana de supervivencia tras estos tratamientos paliativos es de 3-6 meses.

TUMORES BENIGNOS DEL ESÓFAGO

Los *leiomiomas* son, con gran diferencia, los tumores más frecuentes del esófago. Son tumores submucosos que crecen a partir de la capa muscular circular del esófago y que, habitualmente, no provocan síntomas. A veces se manifiestan con disfagia y dolor torácico, sobre todo aquellos con un tamaño superior a 5 cm. En el 80% de los casos se sitúan en el esófago distal. El diagnóstico se realiza mediante examen radiológico y endoscopia. La TC y, sobre todo, la ultrasonografía endoscópica pueden ser de utilidad. La mayoría de estos tumores benignos no precisan tratamiento; la intervención quirúrgica es necesaria cuando la disfagia es intensa. El tratamiento quirúrgico consiste en la enucleación de la tumoración a través de una toracoscopia, laparoscopia o toracotomía, según su localización.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer; 2010.

Mariette C, Piessen G, Thiboulet JP. Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma: role of surgery and other modalities. Lancet Oncol 2007;8:545-53.

Plukker JTh, van Westreenen HL. Staging in oesophageal cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006;20:877-91.

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA. OTRAS ENFERMEDADES ESOFÁGICAS

J. Molina Infante

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

La esofagitis eosinofílica (EoE) es una enfermedad inflamatoria crónica, limitada al esófago, provocada por alérgenos alimentarios/aéreos y caracterizada por la presencia de síntomas esofágicos e infiltración eosinofílica (> 15 eosinófilos por campo de gran aumento) del epitelio esofágico. La EoE característicamente afecta a niños y adultos jóvenes, de sexo masculino (razón 3:1), de raza caucásica y con enfermedades atópicas concomitantes (asma y rinoconjuntivitis estacional) en el 80% de los casos. Su prevalencia actual es de 0,5-1 caso por cada 1000 habitantes, y su incidencia, de 1 caso por cada 10 000 habitantes y año. Actualmente, es la segunda causa más común de esofagitis tras la ERGE y la primera causa de disfagia e impactación alimentaria en niños y adultos jóvenes. Se han barajado diversas hipótesis para justificar el crecimiento exponencial de la EoE en la última década, entre las que destacan cambios tanto en los alérgenos alimentarios/aéreos como en las exposiciones infecciosas en etapas precoces de la vida.

La EoE es una enfermedad crónica y progresiva en la que la presencia de inflamación mantenida por retraso diagnóstico o ausencia de tratamiento incrementa el riesgo de estenosis y complicaciones fibroestenóticas del esófago (esófago de calibre estrecho). Dada su cronopatología, los síntomas dependen de la edad de presentación: en niños menores de 5 años, los síntomas serán rechazo al alimento, vómitos y regurgitación; entre los 5 y 10 años, las manifestaciones clínicas remedan a las de la ERGE (pirosis, epigastralgia, regurgitación, dolor torácico); a partir de la adolescencia, los síntomas cardinales serán la disfagia y la impactación del bolo alimenticio, por la remodelación fibrosa. Puede haber síntomas de ERGE en el 30%-50% de los casos. La endoscopia suele evidenciar en el 80%-90% de los casos de hallazgos característicos (no patognomónicos) de la EoE (fig. 14-11): anillos, surcos longitudinales, exudados blanquecinos, edema mucoso, fragilidad, esófago de calibre estrecho (< 13 mm de diámetro) y estenosis. Independientemente de los hallazgos endoscópicos, siempre se deben tomar biopsias ante la sospecha clínica de EoE.

El diagnóstico de la EoE se basa en la conjunción de datos clínicos e histológicos. La endoscopia es imprescindible para la obtención de biopsias (≥ 2-4 biopsias en dos localizaciones distintas, habitualmente en el esófago distal y proximal). Con la intención de descartar gastroenteritis eosinofílica, se deben tomar biopsias gástricas y duodenales de manera sistemática en niños y ante la existencia de síntomas gastrointestinales en adultos.

Los principales objetivos terapéuticos en la EoE son eliminar los síntomas, la inflamación y las alteraciones fibroestenóticas del esófago. La dilatación endoscópica, con balones o bujías/dilatadores rígidos, incrementa el calibre de la luz esofágica mediante la rotura mecánica de la mucosa y submucosa. Por tanto, este tratamiento siempre se debe combinar con un tratamiento farmacológico o dietético que actúe sobre la inflamación esofágica subyacente. En la figura 14-12 se describe el algoritmo terapéutico para la EoE. La EoE requiere tratamiento de mantenimiento, ya que los síntomas recurren invariablemente tras 6-12 meses de abstinencia terapéutica, si bien la estrategia que se ha de seguir a largo plazo está aún por definir.

Todo paciente con criterios clínicos e histológicos de EoE debe ser reevaluado tras tratamiento con IBP (omeprazol, 20-40 mg/12 h) durante 8 semanas. El 30%-50% de los pacientes con EoE alcanzan la remisión clínica- histológica con IBP y no precisarán tratamientos adicionales. En pacientes no respondedores a IBP, se debe elegir entre corticoides deglutidos (fluticasona, budesonida) o dietas de eliminación, según el perfil y las preferencias del paciente. Después de cualquier tratamiento, se debe repetir la endoscopia a las 6-8 semanas para confirmar la curación de la inflamación, ya que los síntomas no son adecuados para la monitorización de la eficacia del tratamiento. La remisión histológica se consigue en el 50%-80% de los pacientes con ambas estrategias, si bien la eficacia de nuevas formulaciones viscosas

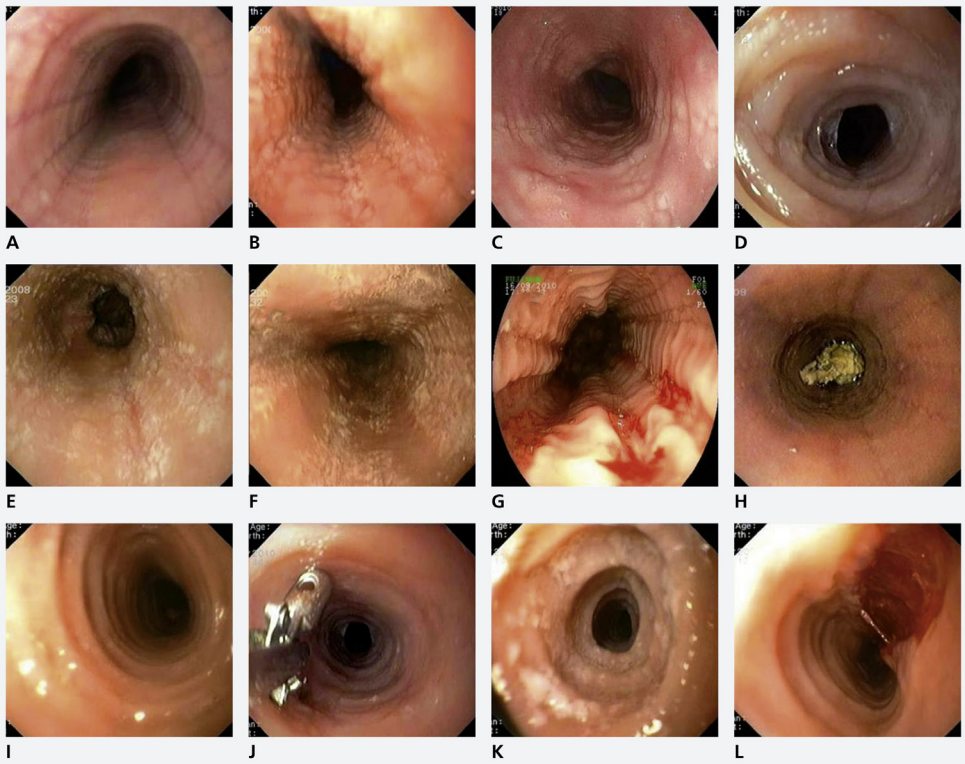


Figura 14-11 Hallazgos endoscópicos característicos de la esofagitis eosinofílica: 1) inflamatorios: fisuras longitudinales **(A),** fisuras profundas con exudados blanquecinos **(B),** mucosa en empedrado edematosa **(C),** edema mucoso **(D),** exudados blanquecinos y eritema **(E)** y exudados **(F),** y 2) fibroestenosantes: esófago corrugado **(G),** impactación de bolo cárnico **(H),** esófago anillado o traquealizado **(I),** esófago de calibre estrecho **(J),** estenosis esofágica **(K)** y desgarro longitudinal espontáneo **(L).**

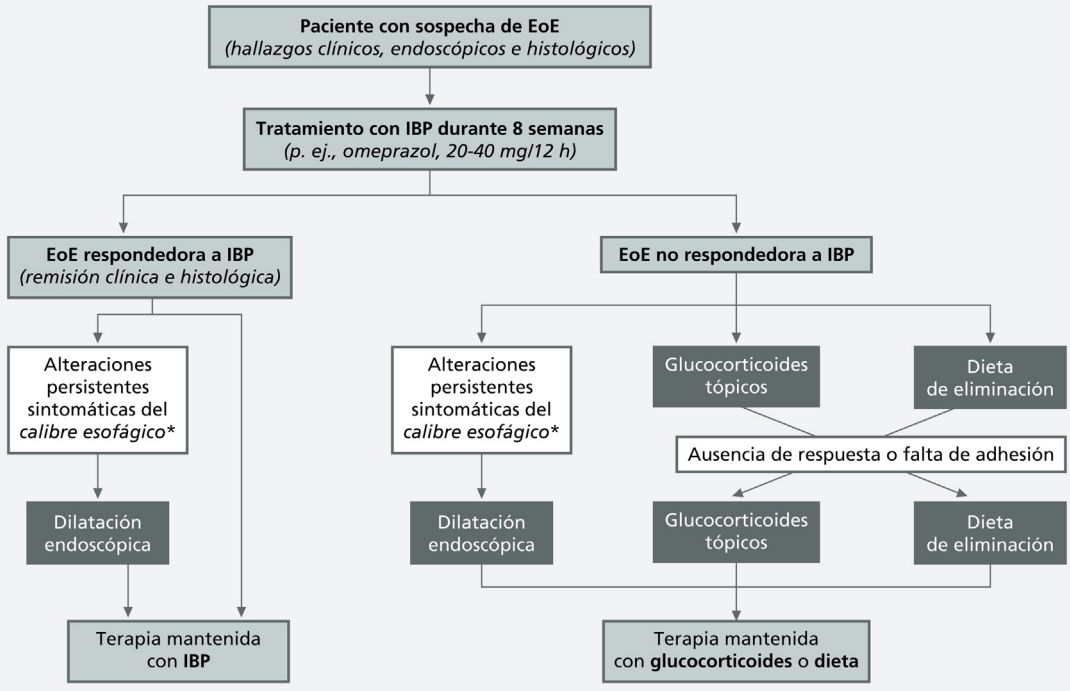


Figura 14-12 Algoritmo escalonado para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica (EoE). *Incluyendo el esófago de calibre estrecho (< 13 mm). IBP: inhibidores de la bomba de protones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

parece cercana al 100%. La dieta de eliminación con mayor eficacia en niños y adultos es la dieta elemental (sustitución de los alimentos por fórmulas basadas en aminoácidos), seguida de las dietas empíricas de cuatro alimentos (leche de vaca, trigo, huevo y legumbres) y de seis alimentos (dieta de cuatro alimentos permitiendo frutos secos y pescado/marisco) y, por último, la dieta basada en los test cutáneos/sanguíneos de sensibilización a alimentos. En pacientes respondedores a dietas de eliminación, siempre se debe realizar reintroducción individualizada de los alimentos retirados, seguida de endoscopia a las 6 semanas, para identificar los alimentos que causan la inflamación y retirarlos permanentemente.

ESOFAGITIS INFECCIOSAS

Suelen diagnosticarse en pacientes inmunodeprimidos, si bien ocasionalmente pueden observarse en pacientes inmunocompetentes o con alteraciones funcionales/estructurales del esófago (acalasia, esclerodermia, estenosis) que predispongan a la estasis alimentaria. Las causas más frecuentes de esofagitis infecciosas son *Candida, citomegalovirus* (CMV) y *virus del herpes simple* (VHS) de tipo 1.

Candidiasis esofágica

Candida albicans es la especie más frecuentemente implicada en esta esofagitis. La enfermedad se asocia casi siempre a candidiasis oral u orofaríngea, pero su ausencia no la descarta. Acontece en pacientes inmunodeprimidos, en tratamiento con esteroides inhalados/deglutidos o con trastornos graves de la motilidad, siendo los síntomas cardinales la odinofagia y el dolor retroesternal a la deglución. El diagnóstico se basa en el aspecto endoscópico del esófago (placas blanquecinas difusas que se desprenden de una mucosa friable) y en la detección de levaduras en las biopsias y/o citología. Aparte de corregir los factores predisponentes, el tratamiento de elección será fluconazol en dosis de 200-400 mg/día durante 2-3 semanas.

Esofagitis herpética

Ocurre mayoritariamente en pacientes inmunocomprometidos (trasplantados de médula y órganos sólidos), aunque se ha descrito ocasionalmente en pacientes sanos. La gran mayoría de las infecciones están provocadas por el VHS de tipo 1, bien tras reactivación de una infección previa o bien por primoinfección viral. Sus manifestaciones clínicas principales son odinofagia, disfagia y fiebre. El aspecto endoscópico característico son úlceras profundas en sacabocados, difusas, entre parches de mucosa sana. El diagnóstico se confirma por biopsia o citología, y el tratamiento de elección es aciclovir 400 mg/8 h durante 7-10 días en pacientes inmunocompetentes y 400 mg/6 h durante 14-21 días en caso de inmunodepresión.

Esofagitis por citomegalovirus

La esofagitis por CMV únicamente acontece en pacientes inmunodeprimidos y sus síntomas principales son fiebre, disfagia/odinofagia e intolerancia oral. Las lesiones en la endoscopia son úlceras longitudinales superficiales, preferencialmente en el tercio esofágico distal. El diagnóstico se confirma por histología, y el tratamiento de elección es valganciclovir oral (900 mg/día) o ganciclovir intravenoso (5 mg/kg de peso al día) durante 3-6 semanas.

Otras esofagitis infecciosas

Se han descrito de manera ocasional otras esofagitis virales (virus de la varicela-zóster, rubéola, HIV) y bacterianas (sifilítica, tuberculosa y por *Actinomyces*). Estas últimas son excepcionales, en el contexto de infecciones sistémicas en pacientes inmunodeprimidos, y pueden producir úlceras profundas y/o estenosis esofágicas. La enfermedad de Chagas, producida por *Trypanosoma cruzi,* un parásito endémico en Sudamérica, se produce por la destrucción progresiva de todos los tejidos mesenquimatosos y las neuronas ganglionares a nivel esofágico, cardíaco e intestinal. Esta enfermedad produce una seudoacalasia esofágica y megaesófago, con disfagia, regurgitaciones y aspiraciones nocturnas frecuentes.

ESOFAGITIS MEDICAMENTOSA

Suele ser provocada por un efecto irritante directo tras un tiempo de contacto anormalmente prolongado del medicamento con la mucosa esofágica, aunque existen fármacos que pueden causar causticación ácida directa (tetraciclina, doxiciclina, sulfato ferroso) o reducir la barrera citoprotectora del esófago (aspirina/antiinflamatorios no esteroideos [AINE]). Se han descrito como factores clave el tamaño de la pastilla, la cantidad de agua ingerida, la postura (si se traga el medicamento inmediatamente antes del decúbito nocturno) y la edad mayor de 50 años (aumento de los trastornos del peristaltismo esofágico). Los fármacos más frecuentemente implicados son antibióticos (tetraciclinas, doxiciclina, clindamicina), aspirina/AINE, bisfosfonatos, quimioterápicos, quinidina, teofilina, cloruro potásico y sulfato ferroso. Los síntomas son dolor torácico agudo, disfagia, odinofagia y sialorrea. En la endoscopia se pueden objetivar úlceras de pequeño tamaño en lugares de estrechamiento fisiológico (impronta del arco aórtico [70%], impronta de la aurícula izquierda o la unión esofagogástrica). La clave del tratamiento es su prevención mediante una adecuada ingesta de agua con el fármaco y favorecer su progresión, mediante alimento y sedestación, en los 30-60 min posteriores a su ingesta.

DIVERTÍCULOS ESOFÁGICOS

Divertículo de Zenker

Se debe a protrusión de la mucosa y submucosa (seudodivertículo) a través del triángulo de Killian, un área de debilidad muscular entre el músculo cricofaríngeo y el constrictor de la faringe. Suele aparecer en hombres entre la séptima y octava década de la vida. Su etiología es desconocida, aunque se ha relacionado con incoordinación entre la prensa muscular faríngea y la relajación del esfínter esofágico superior. La manifestación clínica más precoz es la disfagia orofaríngea y, dependiendo del tamaño y del volumen de saliva, moco y alimento retenido en el mismo, puede condicionar regurgitación, halitosis, aspiraciones broncopulmonares o pérdida de peso/malnutrición en casos de larga evolución. El diagnóstico se realiza con un tránsito baritado. El tratamiento debe ser preferiblemente endoscópico (diverticulotomía o sección de tabique central) en un centro de referencia con experiencia, dado que es mínimamente invasivo y eficaz, si bien se debe valorar la cirugía (miotomía y diverticulectomía) en pacientes con divertículos de gran tamaño, por mala respuesta al tratamiento endoscópico.

Otros divertículos esofágicos

El resto de los divertículos en el esófago suelen estar asociados con trastornos motores del esófago (divertículos por pulsión). Los divertículos epifrénicos suelen situarse en esófago distal y ser asintomáticos, aunque si alcanzan un gran tamaño pueden ocasionar síntomas como disfagia compresiva y regurgitaciones. La seudodiverticulosis intramural esofágica es una anomalía excepcional caracterizada por la presencia de múltiples evaginaciones milimétricas, en «botón de camisa», en la pared esofágica. Es más frecuente en hombres mayores de 60 años y se cree que son la secuela tardía de una esofagitis crónica. La manifestación más frecuente es la disfagia leve e intermitente y carece de tratamiento específico.

ANILLOS Y MEMBRANAS ESOFÁGICOS

Las membranas esofágicas son estructuras adelgazadas que ocluyen parcial o completamente la luz esofágica, más frecuentes en esófago proximal, condicionando disfagia a sólidos y que pueden ser resueltas mediante tratamiento endoscópico en la gran mayoría de los casos. El *síndrome de Plummer-Vinson* o disfagia sideropénica se presenta preferencialmente en mujeres posmenopáusicas y se caracteriza por membranas en esófago superior, glositis, coiloniquia y anemia microcítica e hipocroma. Constituye una condición premaligna para carcinoma escamoso faríngeo/esofágico y es necesario un programa de seguimiento endoscópico. Las membranas también pueden aparecer asociadas a enfermedades dermatológicas (liquen plano, epidermólisis bullosa). El *anillo de Schatzki* es una protrusión mucosa y submucosa, circular y única de la unión esofagogástrica, formada por epitelio

escamoso en su porción superior y columnar en la inferior. Se presenta en sujetos de más de 40 años, mayoritariamente hombres y asociado a la ERGE. Condiciona disfagia a sólidos cuando su calibre es menor de 13 mm.

ESOFAGITIS POR RADIOTERAPIA

La exposición del esófago a radioterapia dirigida a tratar tumores cervicales o torácicos puede causar lesiones agudas, consistentes en denudación de la capa mucosa, que aparece a las 2 semanas del inicio de la radioterapia y puede provocar dolor torácico o disfagia y complicaciones tardías (úlceras esofágicas o estenosis complejas), que aparecen al menos 6 meses tras la radioterapia, por remodelación fibrosa de la submucosa y muscular, que condicionan disfagia grave y suelen requerir dilatación endoscópica.

COMPRESIONES EXTRÍNSECAS DEL ESÓFAGO

El esófago puede verse comprimido por tumores primarios (broncopulmonares, tiroideos, linfáticos, neurogénicos, mediastínicos), metástasis de cualquier origen, crecimiento auricular izquierdo (enfermedad mitral o cardiomegalia masiva) y aneurisma aórtico. Las compresiones por malformaciones vasculares son infrecuentes. La disfagia aórtica se produce por compresión de un gran aneurisma de la aorta torácica, mientras que la disfagia lusoria es la compresión por un nacimiento aberrante de la arteria subclavia derecha en el lado izquierdo del arco aórtico (arteria lusoria). El tratamiento quirúrgico se debe plantear exclusivamente en pacientes con síntomas intratables.

LESIONES TRAUMÁTICAS DEL ESÓFAGO

Síndrome de Mallory-Weiss

Se caracteriza por laceraciones longitudinales de la unión esofagogástrica, tanto de mucosa esofágica distal como gástrica proximal, producidas por arcadas forzadas y vómitos repetidos. Constituye el 5% de las hemorragias digestivas altas, debido al desgarro traumático de arterias en la capa submucosa. Esta entidad es más común en pacientes alcohólicos, con hernia de hiato y con edad mayor de 50 años. El diagnóstico requiere endoscopia precoz, que además permite la intervención terapéutica en caso de sangrado activo.

Hematoma esofágico intramural

Puede ocurrir de forma espontánea en pacientes con trastornos de la hemostasia (cirrosis hepática, toma de anticoagulantes orales) o por impactación de cuerpo extraño, esofagitis medicamentosa o escleroterapia de varices esofágicas. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son dolor retroesternal y hematemesis, y en la endoscopia se pueden observar hematomas submucosos de gran tamaño que protruyen en la luz. Se resuelve de manera espontánea en 1 semana, debiendo suspender los fármacos antiagregantes y anticoagulantes y corregir los trastornos de la hemostasia.

Síndrome de Boerhaave o rotura esofágica de esfuerzo

El síndrome de Boerhaave es una perforación espontánea del esófago causada por un incremento brusco de la presión intraesofágica combinada con una presión intratorácica negativa (p. ej., tras vómitos o arcadas, tos, convulsiones). Suele ocurrir en pacientes sanos, aunque se han descrito casos en pacientes con EoE. La localización más frecuente de la rotura es la cara posterolateral del tercio esofágico distal. El síntoma característico es el dolor torácico retroesternal, si bien las manifestaciones clínicas dependerán de la localización de la perforación, del grado de fuga de contenido al mediastino y del tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro. El diagnóstico se basa en las técnicas de imagen, principalmente TC con contraste hidrosoluble, y requiere medidas precoces universales (dieta absoluta, nutrición parenteral, IBP, antibioterapia de amplio espectro), debiendo optar posteriormente por tratamiento conservador, endoscópico o quirúrgico según la situación del paciente, la experiencia y los medios disponibles.

NECROSIS ESOFÁGICA AGUDA («ESÓFAGO NEGRO»)

Se trata de un síndrome raro caracterizado por una coloración negra circunferencial del esófago, predominantemente a nivel distal, que se detiene en la unión gastroesofágica. Aparece de forma característica en hombres mayores de 65 años y se ha relacionado con isquemia y obstrucción del vaciamiento gástrico en pacientes con enfermedades graves. La manifestación clínica principal es la hemorragia digestiva alta (hematemesis y/o melenas) y suele cursar con buen pronóstico tras dieta absoluta, nutrición parenteral y antibioterapia de amplio espectro, así como el tratamiento de las enfermedades subyacentes.

MUCOSA GÁSTRICA HETEROTÓPICA

Consiste en un pequeño islote (0,5-2 cm) de mucosa gástrica ectópica, que recuerda al esófago de Barrett, inmediatamente por debajo del esfínter esofágico superior. Es mayoritariamente asintomática, pero en algunos casos puede producir síntomas (globo, disfagia) y complicaciones (membranas, estenosis, úlceras), dado que conserva la capacidad de producir ácido. El tratamiento consiste en IBP, ablación endoscópica de la lesión y despistaje y erradicación de la infección por *H. pylori*.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2014;146:1639-48.

Katzka DA. Esophageal diseases caused by medications, trauma and infections. En: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. Gastrointestinal and Liver Disease. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008. p. 937-48.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DEL ESTÓMAGO Y DEL DUODENO

Capítulo 15

J. Pérez Gisbert | X. Calvet Calvo | Á. Lanas Arbeloa | J. I. Elizalde Frez | L. Bujanda Fernández de Piérola

MÉTODOS DE EXPLORACIÓN GASTRODUODENAL

J. Pérez Gisbert

En la actualidad se dispone de una gran variedad de métodos complementarios que ayudan en el diagnóstico y la investigación de las enfermedades gastroduodenales (cuadro 15-1). Estos métodos están basados en la detección de anomalías estructurales o funcionales. La utilización adecuada de dichos métodos debe perseguir el objetivo de conseguir el mayor número de diagnósticos correctos sin someter al paciente a riesgos o molestias innecesarios y, si es posible, con un coste económico mínimo.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física debe formar parte de la evaluación diagnóstica de todos los pacientes. Ha de ser cuidadosa y general, puesto que algunos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 15-1 Exploraciones complementarias en enfermedades gastroduodenales

- Gastroduodenoscopia (biopsia, citología, microbiología)
- Ultrasonografía endoscópica
- Radiología
  - Radiología simple
  - Radiología con contraste baritado
  - Radiología de doble contraste
  - Duodenografía hipotónica
  - Radiología con contraste hidrosoluble
- Ultrasonografía
- Tomografía computarizada
- Gammagrafía con tecnecio
- Arteriografía
- Manometría gástrica y duodenal
- Métodos de estudio del vaciamiento gástrico
  - Gammagrafía con radionúclidos
- Métodos de estudio de la secreción ácida gástrica
  - Quimismo gástrico
  - pH-metría gastroduodenal
  - Comida ficticia
- Determinación del pepsinógeno
  - Pepsinógeno basal
  - Pepsinógeno tras estímulo
- Determinación de péptidos gastrointestinales
  - Gastrina basal
  - Prueba de secretina
  - Prueba de perfusión de calcio
  - Comida de prueba

de los signos más orientativos (p. ej., un *ganglio de Virchow-Troisier* en el adenocarcinoma gástrico) pueden encontrarse a distancia del estómago o del duodeno. No obstante, las enfermedades gastroduodenales no son especialmente ricas en semiología y, de hecho, en la mayoría de los casos, si se exceptúan presentaciones agudas (como la perforación gastroduodenal o la hemorragia digestiva), la exploración física del enfermo suele ser normal. Sin embargo, algunos hallazgos infrecuentes, como una masa epigástrica, chapoteo gástrico, adenopatías periféricas, hepatomegalia, manchas melánicas alrededor de los orificios de las mucosas, etc., pueden ser muy orientativos. En cada una de las entidades se describen los hallazgos más típicos en la exploración física.

ANÁLISIS Y DETERMINACIONES GENERALES

En la mayoría de los casos, las alteraciones analíticas suelen reflejar las consecuencias o complicaciones de la afección gastroduodenal, pero son demasiado inespecíficas para orientar hacia un diagnóstico determinado. Además, la mayoría de los enfermos con trastornos del estómago o duodeno presentan determinaciones analíticas normales. Sin embargo, la analítica general se practica habitualmente como parte integrante del primer estudio del paciente. No es infrecuente detectar anemia microcítica e hipocroma como consecuencia de un sangrado imperceptible por úlcera o neoplasia. También es posible observar anemia macrocítica secundaria a atrofia gástrica.

En sangre periférica también se pueden estudiar diversos marcadores tumorales (v. más adelante Adenocarcinoma gástrico). Sin embargo, la limitada sensibilidad y especificidad de los marcadores disponibles hasta ahora limita mucho su aplicación práctica. Pueden encontrarse anticuerpos antifactor intrínseco y anticuerpos anticélulas parietales en la anemia perniciosa.

ENDOSCOPIA (BIOPSIA, CITOLOGÍA)

Por su alto rendimiento y disponibilidad, la endoscopia es el método de elección ante la sospecha de patología orgánica del estómago y el duodeno. Además permite la obtención de biopsias y muestras citológicas que optimizan su sensibilidad y especificidad. Actualmente, la endoscopia digestiva abarca numerosos procedimientos diagnósticos y terapéuticos (cuadro 15-2).

Cuadro 15-2 Principales usos terapéuticos de la endoscopia en enfermedades gastroduodenales

- Tratamiento endoscópico de lesiones hemorrágicas
  - Esclerosis de varices
  - Colocación de bandas elásticas
- Úlceras hemorrágicas
  - Esclerosis
  - Fotocoagulación
  - Láser
  - Sonda de calor
- Colocación de tubos de gastrostomía
- Colocación de prótesis autoexpandibles
- Dilatación de estenosis
- Polipectomía
- Extracción de cuerpos extraños
- Métodos terapéuticos asociados a la CPRE
  - Esfinterotomía
  - Extracción de cálculos
  - Colocación de sondas nasobiliares
  - Colocación de prótesis
- Diversas técnicas antirreflujo

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

Técnica

La técnica estándar es la gastroduodenoscopia, que se realiza en un solo tiempo diagnóstico que no suele superar los 15 min. Los viejos aparatos de fibra óptica han sido sustituidos por videoendoscopios que permiten la transmisión de imágenes digitalizadas que son visualizadas en un monitor. Tras introducir el aparato de visión axial por la boca, se hace avanzar lentamente explorando de forma sistemática el esófago, el cardias, el cuerpo gástrico, el antro, el canal pilórico, el bulbo y el duodeno, habitualmente hasta la rodilla inferior del mismo, aunque en circunstancias especiales es posible hacer progresar más el aparato. El endoscopista debe prestar atención a la morfología, la coloración de la mucosa y la presencia o la ausencia de lesiones. Posteriormente, se extrae lentamente el aparato y se vuelven a examinar las áreas citadas, sin olvidar realizar las maniobras de anteroversión y retroversión de la cavidad gástrica. Si está indicada por los hallazgos macroscópicos o por la sospecha clínica, es preceptiva la toma de muestras de tejido o contenido gastroduodenal, para su análisis histológico, citológico y microbiológico; todo ello se puede efectuar a través del canal de instrumentación del aparato.

Rendimiento teórico

La gastroduodenoscopia es una técnica con una sensibilidad y una especificidad alta en el diagnóstico de las enfermedades gastroduodenales en las que la mucosa presenta lesiones macroscópicas como ulceraciones, tumores, etc. Su rendimiento es menor en la patología inflamatoria del estómago, donde es decisiva la información histológica.

Riesgos y tolerancia

El riesgo de perforación es mínimo con los instrumentos actuales (< 0,05%) y es de importancia sólo en circunstancias clínicas muy concretas (lesiones por cáusticos, divertículo de Zenker) o bien al practicar técnicas terapéuticas. La frecuencia de complicaciones cardiorrespiratorias significativas no supera el 0,1% de los casos.

Indicaciones

Además de sus indicaciones terapéuticas, que se tratan en los apartados correspondientes, la gastroduodenoscopia es una técnica de primera elección en la evaluación diagnóstica de los pacientes con enfermedades gastroduodenales. Dado el alto rendimiento diagnóstico de esta exploración, la gastroscopia ha sustituido a la radiología en prácticamente todas las circunstancias. De hecho, actualmente se considera que la endoscopia es la técnica inicial de elección en el proceso diagnóstico de las enfermedades gastroduodenales, en

particular si se trata de pacientes mayores de 45-55 años. La experiencia del clínico en cada medio matizará la decisión inicial en cuanto al procedimiento diagnóstico de elección. No obstante, existen algunas circunstancias en las que la realización de una endoscopia alta parece estar estrictamente indicada: a) hemorragia digestiva; b) evaluación de un paciente con síntomas persistentes, en particular si es mayor de 45-55 años; c) evaluación de síntomas en un paciente con cirugía gástrica previa, y d) control y diagnóstico de la úlcera gástrica (en este caso, la gran ventaja de la endoscopia estriba en la posibilidad de obtener muestras histológicas).

Contraindicaciones

La única contraindicación absoluta es la presencia de signos de perforación esofágica, gástrica o duodenal. Debe posponerse la realización de la exploración si la situación cardiorrespiratoria del paciente es muy inestable.

Es preferible evitar la gastroduodenoscopia en los pacientes con una intervención quirúrgica del tracto digestivo alto muy reciente y en los que hayan sufrido episodios de cardiopatía isquémica grave en los días previos. La insuficiencia respiratoria grave puede dificultar la exploración y, en ocasiones, el enfermo debe ser intubado previamente.

La endoscopia alta debe efectuarse con precaución en los enfermos que presenten disfagia, y algunos clínicos opinan que sería recomendable disponer primero de un estudio radiológico, especialmente si la disfagia es orofaríngea. Si se sospecha un divertículo de Zenker, el aparato debe introducirse con gran precaución y bajo visión directa. La gastroscopia es la técnica ideal para evaluar las lesiones por cáusticos, incluso en su fase aguda, pero debe llevarse a cabo con precaución, una vez descartada la perforación, e interrumpirse si se observan lesiones gangrenosas.

ULTRASONOGRAFÍA ENDOSCÓPICA

Es una técnica que emplea transductores ultrasonográficos instalados en el extremo distal del endoscopio. Permite obtener datos sobre las características de la pared gástrica y su utilización está indicada en el diagnóstico de tumores y, muy especialmente, en el estudio de extensión de los tumores malignos. Al igual que la endoscopia convencional, permite la obtención de muestras para el análisis citológico y anatomopatológico.

RADIOGRAFÍAS CON CONTRASTE BARITADO

El estudio radiográfico sin contraste tiene escasa utilidad en la valoración de las afecciones gastroduodenales, con excepción de algunos cuadros infrecuentes como la gastritis enfisematosa. Por ello, siempre se hará referencia a la utilización de contraste baritado.

Técnica

La radiología convencional del estómago y el duodeno se basa en la radioscopia, tras administrar al paciente contraste radiopaco por vía oral, habitualmente sulfato de bario, con la posterior obtención de varias imágenes estáticas para el registro de las lesiones. Primero el paciente toma sólo unos sorbos de la papilla, con lo cual se obtienen imágenes del relieve gástrico, y luego ingiere toda la papilla con el fin de obtener imágenes sucesivas del estómago y del duodeno.

Rendimiento teórico

Para las lesiones de gran tamaño o que han originado una gran distorsión del patrón mucoso normal, la radiología convencional tiene una buena sensibilidad. Sin embargo, la radiología convencional es significativamente menos sensible que la endoscopia en la detección de úlceras gástricas y duodenales y, por supuesto, de carcinomas gástricos precoces.

Riesgos y tolerancia

En general es una técnica bien tolerada y, si se exceptúa su contraindicación evidente en el embarazo, el riesgo debido a la radiación es escaso.

Indicaciones

La radiología ha sido sustituida por la endoscopia en el estudio inicial de la práctica totalidad de las enfermedades gastroduodenales aunque proporcione en algunos casos datos definitivos para el diagnóstico (p. ej., nicho ulceroso en el bulbo duodenal) y, en otros, orientativos (deformidad bulbar). Podría resultar útil en el seguimiento de algunos procesos o en pacientes que rechazan la endoscopia.

Contraindicaciones

Sólo existe una contraindicación relativa si se sospecha una perforación gastroduodenal, en cuyo caso se llevará a cabo radiología simple y, si luego es necesario, radiología con contraste hidrosoluble. No debe realizarse como técnica inicial en el diagnóstico de la hemorragia digestiva alta, puesto que, además de su bajo rendimiento diagnóstico, dificulta la endoscopia.

ESTUDIO DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA

Quimismo gástrico

Esta exploración mide los miliequivalentes presentes en el jugo gástrico en un período basal (secreción ácida basal [BAO]) y la secreción ácida máxima (MAO) después de estimular la secreción gástrica mediante una inyección subcutánea de pentagastrina (6 mg/kg/h). El quimismo gástrico se utiliza esencialmente para el estudio de la aclorhidria, propia de la gastritis atrófica, y para descartar el síndrome de Zollinger-Ellison, aunque hoy en día este diagnóstico suele hacerse mediante otros métodos (v. más adelante Síndrome de Zollinger-Ellison).

En controles sanos, las cifras de BAO son muy variables y oscilan entre 0 y 10 mEq/h. Los valores de MAO oscilan entre 15 y 40 mEq/h en varones y entre 12 y 30 mEq/h en mujeres.

En la *aclorhidria,* las cifras de acidez son casi inexistentes tanto en condiciones basales como tras estímulo con pentagastrina, y el pH siempre es superior a 6. Esta situación se produce en la atrofia de la mucosa fúndica.

En el *síndrome de Zollinger-Ellison,* los valores de BAO suelen ser superiores a 15 mEq/h y, si el paciente ha sufrido alguna intervención quirúrgica por úlcera péptica, superiores a 5 mEq/h. La relación BAO/MAO es mayor de 0,6. Por debajo de 0,4 el diagnóstico de gastrinoma es muy improbable.

Pepsinógeno

Las fracciones del pepsinógeno (I y II) pueden determinarse mediante radioinmunoanálisis. La relación pepsinógeno I/pepsinógeno II se halla disminuida en las atrofias del *fundus* gástrico. Existe una correlación significativa entre el valor del pepsinógeno I en suero y la secreción ácida. El pepsinógeno puede medirse en condiciones basales o bajo estímulo con pentagastrina, comida ficticia u otros fármacos. Dada la incomodidad del estudio de la secreción gástrica, que requiere de la colocación de una sonda nasogástrica, es frecuente utilizar la determinación del pepsinógeno I, que es mucho más cómoda para el paciente, ya que sólo requiere la obtención de una muestra de sangre.

La determinación del pepsinógeno I puede estar indicada como técnica no invasiva para confirmar aquilia gástrica por gastritis atrófica fúndica cuando su valor sea inferior a 20 ng/mL (20 μg/L) y coexista una hipergastrinemia.

ESTUDIO DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

Para el estudio de la motilidad gastrointestinal se han utilizado la radiología, la gammagrafía, la ultrasonografía, la manometría y la electrogastrografía. Al no estar bien definidos los patrones de normalidad ni de alteración, estos métodos no están estandarizados, con lo que su utilidad queda relegada al campo de la investigación, con excepción de los estudios de vaciado gástrico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ESTUDIO DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

Véase más adelante el apartado Infección por *Helicobacter pylori*.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Ginés A, Pellise M, Fernández-Sparrach G, Soria M, Mata A, Membrillo A, et al. Endoscopic ultrasonography in patients with large gastric folds at endocopy and biopsies negative for malignancy: predictors of malignant disease and clinical impact. Am J Gastroenterol 2006;101:64-9.

Gisbert JP, Boixeda D, Vila T, Martín de Argila C, Bermejo F, Al-Mostafa A, De la Serna C. Estudio global de la secreción gástrica en ulcerosos duodenales. Gastrina, pepsinógeno y secreción ácida. Rev Esp Enferm Dig 1995;87:491-7.

Mocellin S, Marchet A, Nitti D. EUS for the staging of gastric cancer: a meta-analysis. Gastrointest Endosc 2011;73:1122-34.

Rossi A, Bersani G, Ricci G, Defabritiis G, Pollino V, Suzzi A, et al. ASGE guidelines for the appropriate use of upper endoscopy: association with endoscopic findings. Gastrointest Endosc 2002;56:714-9.

DISPEPSIA

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

Se entiende por *dispepsia* un conjunto de síntomas que se cree que tienen su origen en el tracto digestivo superior. Cuando se identifica una causa que justifica los síntomas, la dispepsia se denomina *orgánica* y, en caso contrario, *funcional*. Solamente en una minoría de sujetos con dispepsia que son investigados se identifica una causa orgánica y, por tanto, es razonable asumir que la mayoría tendría dispepsia funcional.

Los trastornos funcionales digestivos y, en concreto, la dispepsia funcional, representan un problema sanitario de primera magnitud, fundamentalmente por su elevada prevalencia y el notable consumo de recursos sanitarios que producen. Baste señalar que se ha calculado que, aproximadamente, entre el 20% y el 30% de la población general padece síntomas dispépticos recurrentes. Cerca de la mitad de los pacientes no acude a consulta con su médico, y muchos de ellos optan por la automedicación con antiácidos o antisecretores. Sin embargo, dada su elevada prevalencia, la dispepsia es un motivo de consulta frecuente tanto en Atención Primaria como en Atención Especializada.

Las definiciones de dispepsia son heterogéneas y no existe una totalmente aceptada. La localización del dolor o malestar en la parte central del abdomen superior y/o que los síntomas sean atribuidos al tracto gastrointestinal superior forman parte de todas las definiciones de *dispepsia*. El dolor localizado en hipocondrios no se considera característico de la dispepsia.

Algunas guías de práctica clínica utilizan una definición de *dispepsia* similar a la de Roma III, y hacen una distinción clara entre *dispepsia* y *enfermedad por reflujo gastroesofágico* (ERGE). Sin embargo, otras guías relevantes consideran que esta distinción no es posible en la práctica clínica y prefieren utilizar la definición clásica propuesta en 1988 por Colin-Jones, donde la *dispepsia* se define como «cualquier síntoma que sea atribuible al tracto gastrointestinal superior, incluyendo dolor abdominal o retroesternal, disconfort, pirosis, náuseas y vómitos». La guía de práctica clínica sobre el manejo del paciente con dispepsia elaborada conjuntamente por la Asociación Española de Gastroenterología y la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria se posiciona en esta última línea, con una definición de *dispepsia* más amplia.

Para la definición de *dispepsia funcional*, la mencionada guía sí asume los criterios de Roma III porque son los más utilizados en la actualidad: síntoma o conjunto de síntomas que la mayoría de médicos considera que tienen su origen en la región gastroduodenal, siendo estos síntomas la pesadez posprandial, saciedad precoz, dolor y ardor epigástrico (tabla 15-1).

La diferenciación de la dispepsia funcional en dos variantes (basada en la creencia de que la distinción entre los síntomas inducidos por la comida y los no relacionados con esta es relevante tanto fisiopatológicamente como clínicamente) cobra de nuevo actualidad en la clasificación de Roma III; ahora se denomina a dichas variantes *síndrome de dolor epigástrico* y *síndrome de distrés* o *malestar posprandial*. No obstante, esta subclasificación ha sido criticada por la falta de estabilidad de los síntomas incluso en cortos períodos de tiempo y por la escasa correlación entre los patrones mencionados y los mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

En muchos pacientes con síntomas dispépticos el diagnóstico es sindrómico, al no considerarse necesario realizar exploraciones diagnósticas complementarias. Esta situación clínica se conoce como *dispepsia no investigada*. En cambio, se denomina *dispepsia orgánica* cuando se indican exploraciones diagnósticas, en particular endoscopia digestiva alta, para investigar la etiología, y se identifica alguna causa que justifica los síntomas. Las causas de dispepsia orgánica son múltiples (cuadro 15-3); entre las benignas, las más frecuentes son úlcera péptica y la enfermedad por reflujo gastroesofágico, y entre las malignas, el adenocarcinoma gástrico. La dispepsia funcional es, por tanto, un diagnóstico al que se llega por exclusión de otras enfermedades; exige la existencia de un síndrome clínico compatible y haber excluido enfermedad orgánica, incluida la exploración mediante endoscopia digestiva alta.

Tabla 15-1 Síntomas de dispepsia funcional y su definición

SÍNTOMA	DEFINICIÓN
Dolor epigástrico	Epigástrico se refiere a la región entre el ombligo y la parte baja del esternón y marcado por las líneas medioclaviculares. El dolor se refiere a una sensación subjetiva desagradable
Ardor epigástrico	Epigástrico se refiere a la región entre el ombligo y la parte baja del esternón y marcado por las líneas medioclaviculares. Ardor se refiere a una sensación subjetiva desagradable de calor
Plenitud posprandial	Una sensación desagradable, o molestia, de presencia prolongada de comida en el estómago
Saciedad precoz	Una sensación de que el estómago se llena demasiado pronto después de empezar a ingerir alimentos, desproporcionada con la cantidad de comida que se está ingiriendo, de forma que no se puede terminar de comer

Cuadro 15-3 Causas de dispepsia orgánica

CAUSAS DIGESTIVAS

Más frecuentes

Úlcera péptica gástrica o duodenal
Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Menos frecuentes

Cáncer de esófago o de estómago
Gastroparesia diabética
Enfermedad biliar
Pancreatitis crónica
Cáncer de páncreas
Hepatopatías
Malabsorción intestinal
Lesiones inflamatorias u obstructivas del intestino

CAUSAS EXTRADIGESTIVAS

Hipocalcemia
Hipotiroidismo, hipertiroidismo
Diabetes
Procesos de la pared abdominal
Fármacos (antiinflamatorios no esteroideos, hierro, digoxina, etc.)
Alcohol

DISPEPSIA FUNCIONAL

Epidemiología

La importancia epidemiológica de la dispepsia funcional ha sido difícil de precisar debido fundamentalmente a la variabilidad en el concepto de la misma a lo largo del tiempo. La prevalencia de dispepsia funcional es alta, y se estima que aproximadamente el 20%-30% de la población general refiere haber sufrido síntomas dispépticos en los últimos 6 meses. Es, por tanto, una enfermedad frecuente, con gran impacto social, económico y sanitario.

Etiopatogenia

El concepto de dispepsia funcional ya expresa que su etiopatogenia no se conoce bien. Actualmente se da más importancia a los factores psicológicos y a las alteraciones de la motilidad gástrica, y más recientemente se ha implicado la hipersensibilidad visceral.

Se ha encontrado cierta asociación entre determinados problemas de salud mental, como ansiedad y depresión, y la dispepsia funcional. Algunos síntomas dispépticos, tales como la saciedad precoz o la plenitud posprandial, sugieren la existencia de alteraciones de la motilidad gastrointestinal; en este sentido, aproximadamente un 30% de los pacientes con dispepsia funcional tiene un vaciamiento gástrico enlentecido demostrable mediante estudios isotópicos. También es posible detectar en algunos casos hipomotilidad antral, fracaso de la relajación del *fundus* gástrico tras la ingesta o, menos frecuentemente, alteraciones en la motilidad intestinal. Sin embargo, no hay evidencia de que las alteraciones de la motilidad gastrointestinal sean los factores patogénicos en la aparición de los síntomas. Así, las características, la frecuencia y la intensidad de los síntomas no guardan relación con la presencia o ausencia de trastorno motor.

Hoy en día, se estima que el trastorno de la percepción visceral es un factor de importancia en la génesis de los síntomas dispépticos. La percepción visceral exagerada que se demuestra en estos pacientes podría justificar la existencia de síntomas abdominales en ausencia de hallazgos patológicos. En concreto, existe un aumento de la sensibilidad gástrica a diferentes estímulos, como la distensión, que originarían una percepción anormal.

No está bien establecido el papel de la infección por *Helicobacter pylori* en la génesis de los síntomas de la dispepsia funcional, aunque su importancia parece ser, en todo caso, escasa. A pesar de ello, actualmente se considera que debe haberse descartado la presencia de infección por *Helicobacter pylori* para poder etiquetar una dispepsia como funcional.

Diagnóstico

Como se ha mencionado, el diagnóstico de dispepsia funcional se basa en la presencia de un síndrome clínico compatible que, según los criterios de Roma III, consiste en la presencia de dolor o ardor epigástrico, saciedad precoz o plenitud posprandial, en ausencia de enfermedad orgánica (descartada por endoscopia digestiva alta) que explique los síntomas. Estos criterios deben cumplirse durante los últimos 3 meses, y los síntomas deben haber comenzado al menos 6 meses antes del diagnóstico.

En la dispepsia funcional, a diferencia del síndrome de intestino irritable, los síntomas no mejoran con la defecación ni se asocian a cambios en la frecuencia de las deposiciones y de la consistencia de las heces.

Historia clínica

Una anamnesis cuidadosa permitirá excluir algunas enfermedades en las que pueden existir síntomas característicos de la dispepsia, como es el síndrome de intestino irritable. La anamnesis también permitirá orientar el diagnóstico hacia algunas causas de dispepsia orgánica al recoger información acerca de antecedentes personales de úlcera péptica, ingesta de fármacos, consumo de alcohol, síntomas extradigestivos o cirugía gástrica previa. Es importante investigar la presencia de síntomas o signos de alarma en el momento de la evaluación inicial, como son pérdida de peso, vómitos recurrentes, disfagia o hemorragia digestiva (hematemesis, melenas, anemia). Sin embargo, la precisión del diagnóstico clínico de presunción a partir de la historia clínica es baja, por lo que no es un método fiable para seleccionar a los pacientes con sospecha de patología orgánica. Los pacientes con síntomas de alarma deberán ser estudiados obligatoriamente mediante endoscopia digestiva alta.

La exploración física es normal y, aunque en ocasiones se detecta dolor epigástrico a la palpación, sus características no permiten orientar el diagnóstico. La identificación de una masa abdominal en la exploración física hace imperativa la indicación de exploraciones complementarias para descartar enfermedad orgánica.

Estrategia inicial

Ante un paciente que cumple criterios sintomáticos de dispepsia, el clínico se plantea dos opciones: una intervencionista para investigar la posible existencia de una causa orgánica que justifique los síntomas, y otra más conservadora consistente en indicar directamente un tratamiento empírico. No existe consenso sobre cuál es la estrategia diagnóstico-terapéutica inicial de elección en el paciente con dispepsia. Las tres aproximaciones a la dispepsia no investigada que se han empleado son la realización de una endoscopia, el tratamiento empírico antisecretor y la estrategia *test and treat* (que consiste en la realización de una prueba no agresiva, que no requiera gastroscopia, para evaluar la presencia de *H. pylori,* y administrar tratamiento erradicador si procede). A continuación se revisan dichas estrategias diagnóstico-terapéuticas.

Endoscopia

La realización de endoscopia alta de inicio es obligada cuando existen síntomas de alarma. También es recomendable en los pacientes que inician los síntomas a una edad superior a los 55 años, aunque el punto de corte de edad no se basa en datos concluyentes, así como en los enfermos en quienes ha fracasado el tratamiento empírico o en aquellos que no acepten la incertidumbre diagnóstica.

Tratamiento empírico con antisecretores

Es una estrategia utilizada frecuentemente y tiene un coste bajo. En muchos casos permite un rápido alivio de los síntomas y reduce el número de exploraciones endoscópicas. Tiene la desventaja de retrasar el diagnóstico de patología orgánica en un pequeño grupo de pacientes, si bien las consecuencias perniciosas de dicho retraso no se han establecido claramente. El tratamiento empírico con inhibidores de la bomba de protones (IBP) tiene una eficacia superior al tratamiento con antagonistas de los receptores H_2 y al obtenido con antiácidos. La terapia empírica con IBP es el tratamiento que presenta una mejor relación coste-efectividad cuando la prevalencia de infección por *H. pylori* es muy baja (del 10% o menos).

El problema con la terapia antisecretora empírica en la dispepsia no investigada es que puede promover la curación de úlceras pépticas no diagnosticadas, lo que deja al paciente expuesto al riesgo de la recidiva de la úlcera y complicaciones en el futuro una vez se detenga la supresión de ácido (puesto que la infección por *H. pylori* no habrá sido investigada ni, por tanto, eventualmente tratada). Por otra parte, la reaparición de los síntomas tras la supresión del tratamiento antisecretor es la norma, por lo que el beneficio inicial obtenido con estos fármacos se pierde habitualmente con el tiempo.

Investigar la infección por Helicobacter pylori

La estrategia *test and treat* consiste en realizar, como aproximación inicial al paciente con dispepsia no investigada, una prueba de detección de *H. pylori* (idealmente un test del aliento con urea marcada con ^{13}C o también un test monoclonal de antígeno en heces) y tratamiento erradicador en caso de que se demuestre la infección (fig. 15-1). Esta estrategia ha sido recomendada por la mayoría de las guías de práctica clínica y conferencias de consenso en pacientes dispépticos jóvenes y sin síntomas de alarma. La edad de corte es variable, en parte en dependencia del riesgo basal que tenga la población donde se aplique esta estrategia de padecer un cáncer gástrico.

La aproximación *test and treat* curará la mayoría de las enfermedades ulcerosas pépticas subyacentes y prevendrá futuras enfermedades duodenales y gástricas (incluida probablemente una proporción relevante de adenocarcinomas gástricos), aunque la mayoría de los pacientes infectados con dispepsia funcional no obtendrán ningún beneficio

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

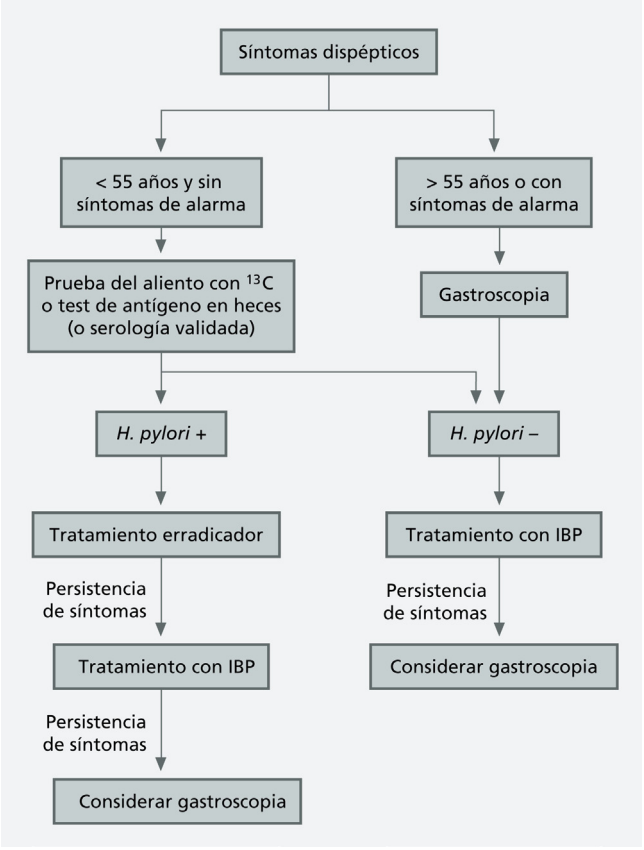


Figura 15-1 Estrategia *test and treat* (diagnosticar y tratar la infección por *H. pylori*) en el paciente con dispepsia. IBP: inhibidores de la bomba de protones.

sintomático. En aquellos en que fracase el tratamiento a pesar de la erradicación de *H. pylori* es razonable administrar un tratamiento con IBP como siguiente paso y, sólo si este último fracasa, valorar la realización de una gastroscopia.

La estrategia *test and treat* se ha mostrado tan efectiva como la endoscopia inicial en el manejo de la dispepsia no investigada. *Test and treat* reduce la utilización de la endoscopia y se compara favorablemente con la gastroscopia inicial en los estudios de coste-efectividad. Comparada con el tratamiento empírico antisecretor, resulta más eficaz y también más coste-efectiva, siempre que la prevalencia de la infección por *H. pylori* en pacientes dispépticos no descienda por debajo del 15%-20%. Las condiciones de alta prevalencia de la infección en nuestro medio son especialmente favorables para la utilización de esta alternativa diagnóstico-terapéutica.

La prueba «indirecta» (que no precisa la realización de endoscopia) para diagnosticar la infección por *H. pylori* debería ser un test del aliento realizado en condiciones óptimas, es decir, con suspensión de los IBP 2 semanas antes de la prueba (con la intención de evitar la inducción de resultados falsos negativos). También podría realizarse un test monoclonal de detección de antígeno en heces.

Pronóstico

La dispepsia funcional es una enfermedad crónica con síntomas persistentes y recidivantes a lo largo de la vida. Es una enfermedad benigna, sin repercusión sobre la esperanza de vida, pero que puede interferir en las actividades de la vida diaria, lo que se traduce en un notable deterioro de la calidad de vida de estos pacientes.

Tratamiento

No todos los pacientes con dispepsia funcional precisan una intervención terapéutica tras el diagnóstico. En ocasiones, una cuidadosa explicación del significado de los síntomas y de la naturaleza benigna de la enfermedad y un mensaje tranquilizador para el paciente acerca de su buen pronóstico vital inducen una mejoría o incluso una remisión de los síntomas dispépticos.

El desconocimiento de la etiología y de la fisiopatología hace que el tratamiento médico de esta enfermedad se sustente en bases poco sólidas; en general es poco efectivo. Una de las características más destacables de la dispepsia funcional es su elevada respuesta al placebo, en ocasiones superior al 50%, lo que hace imprescindible la inclusión de un grupo control en los ensayos clínicos.

Medidas dietéticas

El rendimiento de las modificaciones dietéticas no está bien establecido. De cualquier modo, los pacientes con dispepsia funcional deben recibir orientación para que intenten identificar y eviten los alimentos que desencadenan (repetidamente) los síntomas. En los casos con síntomas posprandiales parece razonable recomendar ingestas poco voluminosas y más frecuentes, así como evitar los alimentos ricos en grasa. Igualmente, parece lógico aconsejar que se eviten el alcohol, el tabaco y la toma de fármacos potencialmente lesivos para el estómago, como son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Fármacos antisecretores

Aunque no parece existir relación entre la secreción ácida gástrica y la frecuencia e intensidad de los síntomas, los fármacos antisecretores se han utilizado con cierta efectividad en los pacientes con dispepsia funcional; en concreto, los IBP en dosis estándar (p. ej., omeprazol 20 mg/día) son más efectivos que el placebo en el tratamiento de la dispepsia funcional.

Aunque la eficacia terapéutica de los IBP ha sido demostrada en diversos ensayos clínicos (que, a su vez, han sido compendiados en varios metaanálisis), es probable que gran parte de este beneficio se explique por la existencia no reconocida de ERGE en algunos pacientes. Además, el dolor epigástrico, pero no los síntomas relacionados con la ingesta alimentaria, son los que parecen responder mejor a los IBP, lo que supone una limitación adicional del tratamiento antisecretor.

Fármacos procinéticos

La utilización de estos fármacos se fundamenta en el papel que se atribuye a las alteraciones de la motilidad en la génesis de los síntomas dispépticos. Existe menor evidencia científica acerca de su eficacia que con los antisecretores; no obstante, los procinéticos también han demostrado mayor efectividad que el placebo en el tratamiento de la dispepsia funcional, si bien los resultados han sido heterogéneos.

Entre los diferentes fármacos procinéticos, la cisaprida aumenta el tono del esfínter esofágico inferior, acelera el vaciamiento gástrico y el tránsito del intestino delgado y, probablemente, mejora la acomodación de *fundus* gástrico. A pesar de la amplia experiencia existente con cisaprida, actualmente su uso está estrictamente limitado por sus potenciales efectos secundarios cardiovasculares, fundamentalmente por la aparición de raras taquiarritmias fatales.

Otros agentes procinéticos, como la domperidona, la metoclopramida o la cinitaprida, aunque menos estudiados que la cisaprida, también parecen tener cierta utilidad en los pacientes con dispepsia funcional. Sin embargo, la metoclopramida atraviesa la barrera hematoencefálica y puede inducir efectos adversos en el sistema nervioso central (SNC). La domperidona es un antagonista de la dopamina que actúa periféricamente, por lo que se asocia con escasos efectos secundarios.

Fármacos antidepresivos

Una alternativa en caso de fracaso del tratamiento con los fármacos antes descritos consiste en indicar antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina) en dosis bajas (no antidepresivas sino antinociceptivas), aunque la eficacia de esta terapia no ha sido suficientemente evaluada. Por otra parte, las actuaciones terapéuticas que incluyen una intervención psicosocial, como la terapia psicodinámica y la de comportamiento cognitivo, podrían ser útiles como alternativa a otros tratamientos en algunos pacientes con dispepsia funcional.

Tratamiento erradicador de Helicobacter pylori

El beneficio del tratamiento erradicador en los pacientes con dispepsia funcional es aún objeto de debate. En este sentido, un metaanálisis

realizado por la Colaboración Cochrane ha demostrado únicamente un 10%, aproximadamente, de reducción relativa del riesgo tras la erradicación de *H. pylori* (comparado con placebo) en los pacientes con dispepsia funcional a los 12 meses de seguimiento, lo que se traduce en un «número necesario a tratar» de, aproximadamente, 15. No obstante, puesto que la desaparición de *H. pylori* puede inducir una remisión sostenida en algunos pacientes con dispepsia funcional, la estrategia de erradicar la infección parece ser coste-efectiva. El tratamiento erradicador, cuando se indica, es idéntico al que se aplica en la úlcera péptica (v. más adelante Infección por *Helicobater pylori*).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Gisbert JP, Calvet X, Ferrándiz J, Mascort J, Alonso-Coello P, Marzo M. Clinical practice guideline on the management of patients with dyspepsia. Update 2012. Gastroenterol Hepatol 2012;35:725e721-38.

Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev 2006;2:CD002096.

Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev 2006;4:CD001960.

Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, et al. Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology 2006;130:1466-79.

Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. Gastroenterology 2005;129:1756-80.

INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

X. Calvet Calvo

El aislamiento de *Helicobacter pylori (H. pylori)* y la descripción de su papel etiológico en la úlcera péptica y el cáncer gástrico son descubrimientos relativamente recientes. Así, *H. pylori* fue cultivado por primera vez en 1983 por Robin Warren y Barry Marshall a partir de biopsias gástricas de pacientes con gastritis crónica. Por este hallazgo les fue concedido el premio Nobel de Medicina en el año 2005. Se trata de una bacteria gramnegativa de forma espiral, de 3,5 µm de longitud y 0,5 µm de grosor, y dotada de flagelos unipolares. Posee una potente actividad ureasa y segrega mucopolisacaridasas y catalasas. *H. pylori* es la causa más frecuente de patología gastroduodenal junto con las lesiones por AINE. La infección por esta bacteria produce una respuesta inflamatoria en la mucosa gástrica en forma de gastritis crónica. A pesar de esta reacción inflamatoria, sólo un 10%-25% de los individuos infectados desarrollan complicaciones. La más frecuente es la úlcera péptica duodenal o gástrica. *H. pylori* es, además, el factor etiológico más importante del adenocarcinoma y el linfoma de tipo MALT (del inglés *mucosal associated lymphoid tissue,* «tejido linfoide asociado a mucosa») gástricos.

EPIDEMIOLOGÍA

Prevalencia de la infección

H. pylori es uno de los patógenos humanos más prevalentes y afecta aproximadamente al 60% de la población mundial. En los países en desarrollo su prevalencia es superior al 80%, mientras que en el norte de Europa o en la población anglosajona de EE. UU. se han descrito prevalencias poblacionales inferiores al 20%. En los países del sur de Europa, entre ellos España, las tasas de infección varían entre el 40% y el 60%. Por otro lado, la prevalencia de la infección es mayor en poblaciones de nivel socioeconómico bajo y con peores condiciones sanitarias. De este modo, aún en países desarrollados, la prevalencia de la infección entre los grupos sociales menos favorecidos, incluida la población inmigrante, es muy alta.

La infección se adquiere habitualmente en la infancia. En países desarrollados la infección aguda en adultos es muy infrecuente, entre el 0,2% y el 1% anual. La curación espontánea es también infrecuente y la infección generalmente persiste de por vida.

La incidencia de infección durante la infancia ha disminuido al mejorar las condiciones sociosanitarias por lo que la prevalencia de *H. pylori* es menor en individuos jóvenes y niños. El reservorio principal de la infección es el estómago humano. La infección se transmite tanto por vía fecal-oral como por vía oral-oral o gástrica-oral. Se desconoce el mecanismo exacto de transmisión. En los países en desarrollo, los estudios epidemiológicos sugieren que la transmisión fecal-oral a través del consumo de agua contaminada es el mecanismo principal de infección. Por el contrario, en los países con un adecuado tratamiento de aguas la vía de transmisión más importante es de persona a persona, en la mayoría de los casos de madres a hijos o entre hermanos. Se han publicado casos de transmisión nosocomial a través de sondas de pH-metría o endoscopios incorrectamente desinfectados.

PATOGENIA

H. pylori posee mecanismos que le permiten no solamente sobrevivir al ácido gástrico sino también proliferar en dicho medio y causar enfermedad gastroduodenal. La infección induce una lesión celular que aumenta la permeabilidad de la mucosa al ácido y desencadena una potente reacción inflamatoria local.

Como sucede con otras infecciones crónicas como la tuberculosis o la sífilis, las manifestaciones de la infección son muy diversas y dependen de la mayor o menor patogenicidad de la cepa de *H. pylori,* las características genéticas del individuo y de factores ambientales. La infección por *H. pylori* es predominantemente extracelular y afecta la superficie mucosa y a la capa de moco gástricas. Sin embargo, se ha demostrado la presencia de bacterias viables en el espacio intracelular, intercelular y en el tejido subyacente a la mucosa gástrica.

Factores bacterianos patogénicos y de colonización

La forma espiral de *H. pylori* junto con la presencia de flagelos en uno de sus polos le permite moverse rápidamente desde la luz gástrica, donde el pH es extremadamente bajo, al interior de la capa de moco y la superficie de la mucosa, donde el pH casi neutro es óptimo para su crecimiento. Este germen se adhiere al epitelio gástrico a través de moléculas de adhesión. Se han descrito tres proteínas: BAbA *(Blood group Antigen binding Adhesin),* OipA *(Outer inflammatory protein Adhesin)* y SabA *(Sialic acid binding Adhesin).* Dichas adhesinas fijan mecánicamente la bacteria a la célula y evitan que sea arrastrada con el moco o el contenido gástrico; además, poseen potencial citotóxico. Se ha relacionado su presencia con la aparición de úlcera duodenal y cáncer gástrico.

La bacteria posee también un cierto número de enzimas que contribuyen a su resistencia al medio externo. Entre ellas destaca una potente ureasa que transforma la urea en dióxido de carbono y amonio. Este amonio produce un microclima alcalino alrededor de la bacteria que le confiere protección ante la acidez gástrica. Las fosfolipasas y las proteasas bacterianas propician la desintegración del moco gástrico. *H. pylori* también produce catalasa y superóxido dismutasa, que constituyen una línea de defensa de la bacteria ante la acción de los leucocitos polimorfonucleares.

Los factores citotóxicos se consideran especialmente importantes en la patogenia de la enfermedad. CagA es el factor citotóxico más conocido y probablemente el más importante. La infección por una cepa que exprese CagA aumenta el grado de inflamación mucosa y el riesgo de úlcera y de cáncer gástrico. Recientemente se ha demostrado la existencia de repeticiones de una secuencia de 5 aminoácidos en el extremo C-terminal de la proteína CagA denominados *motivos EPIYA.* La infección con cepas de *H. pylori* con múltiples repeticiones de EPIYA aumenta la actividad biológica de la proteína y parece ser uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de cáncer gástrico.

La segunda citotoxina en importancia es VacA. Todas las cepas de *Helicobacter* poseen el gen *VacA* que codifica para la proteína vacuolizante (VacA), pero sólo la mitad de las cepas produce la proteína. Las cepas que contienen los alelos s2/m2, producen poca o ninguna citotoxina. Por el contrario, los alelos s1/m1 de VacA se han asociado a la presencia tanto de VacA como de CagA y se consideran de alto potencial para la secreción de factores citotóxicos, específicamente el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) e IL-8.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Respuesta inflamatoria y funcionalismo gastroduodenal

H. pylori desencadena una respuesta inflamatoria e inmune muy potente y compleja. La unión de la bacteria al epitelio induce la secreción de citocinas proinflamatorias, más específicamente IL-1, IL-6, TNF-α y, sobre todo, IL-8 que estimulan el reclutamiento de neutrófilos. También en respuesta a la infección, se produce una respuesta linfoide B local y sistémica, con la síntesis de anticuerpos específicos contra distintas proteínas de la bacteria. Se acumulan en la mucosa gástrica células linfoides de tipo B, que no están presentes en el estómago en condiciones normales y son el sustrato sobre el que se desarrolla el linfoma de tipo MALT gástrico.

El efecto de *H. pylori* sobre la secreción ácida gástrica es muy complejo. Así, las IL-1β, y el TNF-α inhiben la secreción de ácido por las células parietales. Por otro lado, las citocinas proinflamatorias estimulan la secreción de gastrina e inhiben la de somatostatina, de modo que la hipergastrinemia es muy frecuente en los pacientes infectados por esta bacteria. En función del efecto predominante, la secreción ácida puede ser normal o estar reducida o aumentada. Se ha sugerido que en aquellos pacientes en los que se produce hipersecreción de ácido aumentaría el riesgo de úlcera duodenal y en aquellos con una disminución de la secreción ácida el de úlcera gástrica y cáncer gástrico.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La infección por *H. pylori* se asocia a una reacción inflamatoria en la mucosa gástrica. La respuesta inflamatoria puede adoptar dos patrones distintos: la gastritis crónica activa, también denominada *gastritis tipo B,* y la gastritis atrófica multifocal.

Gastritis crónica activa

Se caracteriza por la presencia de un infiltrado inflamatorio crónico por linfocitos y plasmocitos de predominio antral, asociado a un infiltrado inflamatorio por polimorfonucleares. Dicho infiltrado polimorfonuclear es signo de una reacción inflamatoria aguda, pero dado el carácter crónico de la lesión, en este caso es más correcto denominarlo *gastritis activa.* Puede observarse también lesión del epitelio foveolar y depleción de moco, y es muy característica la aparición de folículos linfoides. Generalmente se observa *H. pylori* en la superficie epitelial y en el interior de las glándulas gástricas. El componente activo de la gastritis desaparece rápidamente con la curación de la infección. Sin embargo, el infiltrado inflamatorio crónico y los folículos linfoides pueden persistir durante años.

Gastritis crónica atrófica multifocal

Se relaciona con una infección por *H. pylori* de larga evolución. El infiltrado inflamatorio es difuso y afecta al cuerpo y antro. Además, se observa atrofia glandular y metaplasia de mucosa de tipo intestinal, con vellosidades, células con ribete en cepillo y células de Paneth. La metaplasia intestinal se considera una situación de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal, con una incidencia de cáncer gástrico de aproximadamente el 0,2%-0,5% anual. La erradicación de la infección puede producir una mejoría de la atrofia, pero la metaplasia intestinal raramente desaparece tras la erradicación. Esto podría explicar por qué el efecto preventivo del tratamiento de la infección por *H. pylori* respecto del cáncer gástrico es parcial cuando ya se han desarrollado lesiones histológicas avanzadas. Por el contrario, la erradicación de *H. pylori* previene el desarrollo de neoplasia gástrica en individuos sin atrofia ni metaplasia intestinal.

CUADRO CLÍNICO

La infección por *H. pylori* es, en general, asintomática y, cuando se asocia a síntomas, estos son los de las enfermedades relacionadas: úlcera péptica y sus complicaciones o neoplasia gástrica. Las manifestaciones clínicas de las distintas entidades se describen en los diferentes apartados de este capítulo.

Se ha sugerido que la infección se relaciona con un sinnúmero de enfermedades extradigestivas, desde la enfermedad de Parkinson a la urticaria crónica. De todas las asociaciones descritas, únicamente existe evidencia razonablemente sólida de la relación de la infección con la púrpura trombocitopénica idiopática y con algunos casos de anemia ferropénica refractaria al tratamiento con hierro.

DIAGNÓSTICO

Los métodos diagnósticos para la infección por *H. pylori* se han dividido clásicamente en invasivos (requieren endoscopia diagnóstica) y no invasivos (no requieren endoscopia y son menos agresivos para el paciente).

Preparación para las pruebas diagnósticas para *Helicobacter pylori*

Se ha observado que el tratamiento con antisecretores disminuye la sensibilidad de las pruebas diagnósticas para *H. pylori*. Los IBP causan hasta el 30% de los resultados falsamente negativos, y los antagonistas H_2, hasta el 10%. Dichos fármacos deben suspenderse dos semanas antes de cualquier prueba diagnóstica. Los antiácidos no afectan la fiabilidad de las pruebas diagnósticas y pueden utilizarse para el control sintomático del paciente. Finalmente, los antibióticos también negativizan las pruebas diagnósticas, por lo que deben evitarse durante las 4 semanas previas a cualquier test diagnóstico.

Métodos invasivos

El *test rápido de la ureasa* consiste en la utilización de un medio líquido o sólido rico en urea que contiene un marcador de pH en el que se introduce una o más biopsias gástricas. En caso de que *H. pylori* esté presente en la biopsia, la potente actividad ureasa de la bacteria hidroliza la urea en amonio y CO_2. La liberación de amonio aumenta el pH y produce en minutos un cambio del color del marcador de pH. Su precisión diagnóstica global es ligeramente inferior a la de la histología.

El *estudio histopatológico* de la biopsia tiene sensibilidad y especificidad muy elevadas. En condiciones de práctica clínica se considera suficiente el estudio de dos o más biopsias antrales. Se recomienda utilizar una tinción de Giemsa para evaluar la presencia de *H. pylori* en las biopsias gástricas, ya que la sensibilidad de la tinción con hematoxilina-eosina puede ser menor.

El estudio histopatológico de la biopsia tiene sensibilidad y especificidad ligeramente superiores al test rápido de la ureasa, pero es más caro y el resultado no es inmediato. Ambas alternativas se consideran adecuadas para el diagnóstico inicial de la infección. En cambio, tras el tratamiento erradicador se recomienda comprobar la curación mediante histología o prueba del aliento.

El *cultivo* tiene una baja sensibilidad para detectar la infección. Su mayor ventaja es que permite determinar la susceptibilidad antibiótica de la bacteria.

Pruebas no invasivas

La *serología* es rápida y barata; sin embargo, su sensibilidad y, sobre todo, su especificidad son bajas. Por tanto, no se recomienda la utilización de la serología para el diagnóstico de la infección por *H. pylori,* excepto cuando una validación local previa haya demostrado una adecuada sensibilidad y especificidad. La serología tampoco es útil para el control tras el tratamiento, ya que los anticuerpos circulantes pueden mantenerse positivos durante años tras la curación de la infección.

El *test del aliento con urea marcada con ^{13}C* se realiza del siguiente modo: con el paciente en ayunas, se administra ácido cítrico, lo que mejora la fiabilidad de la prueba al estimular la actividad ureasa de *H. pylori,* lo que inhibe la de otras bacterias. Posteriormente se administra urea marcada con ^{13}C, un isótopo no radioactivo del carbono. Si el estómago está infectado, *H. pylori* degrada la urea en amonio y CO_2. El CO_2 (marcado con ^{13}C) pasa a la sangre y se elimina a través de la respiración. El incremento del ^{13}C en el aire espirado puede detectarse mediante espectrofotometría, lo que permite el diagnóstico. En caso de que el estómago no esté infectado, la urea no se degrada, es absorbida y eliminada por la orina y no se detecta ^{13}C en el aire espirado. El método resulta altamente fiable. Se considera la técnica no invasiva de elección tanto para el diagnóstico inicial como para el control tras el tratamiento de la infección.

La *detección de antígenos de H. pylori en heces* por métodos inmunológicos permite un diagnóstico rápido y fiable de la infección. Los métodos de detección de antígeno fecal mediante ELISA son más eficaces que los métodos inmunocromatográficos rápidos. Asimismo, los kits que utilizan anticuerpos monoclonales son claramente más fiables que aquellos que emplean anticuerpos policlonales. Puede considerarse una alternativa diagnóstica válida cuando no puede realizarse test del aliento.

Existen muy pocos estudios comparativos entre la prueba del aliento y los métodos de determinación de antígeno fecal de *H. pylori*. Los datos disponibles sugieren que la fiabilidad de la detección de antígeno en heces es ligeramente inferior a la del test del aliento.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

De acuerdo con las recomendaciones internacionales más recientes, la infección debe ser tratada en un amplio número de indicaciones. La úlcera péptica y la dispepsia no investigada son las indicaciones más frecuentes (cuadro 15-4).

Tratamiento farmacológico

El tratamiento de la infección por *H. pylori* requiere combinar varios fármacos para conseguir la erradicación de la bacteria. La pauta más utilizada en nuestro medio para el tratamiento inicial es la llamada *triple terapia,* que combina un IBP asociado a claritromicina y un segundo antibiótico, habitualmente amoxicilina o metronidazol de 7 a 10 días. El aumento de las resistencias a antibióticos, especialmente a claritromicina, ha hecho disminuir las tasas de curación con este tratamiento y ha obligado a modificar las recomendaciones sobre el tratamiento inicial. Así, se recomienda utilizar pautas antibióticas más largas y complejas en las áreas en las que la resistencia primaria de *H. pylori* a claritromicina es superior al 15%-20% o las tasas de curación obtenidas con la terapia triple son inaceptablemente bajas.

El cumplimiento terapéutico es también un factor determinante de las tasas de curación. Así, como las pautas de tratamiento para *H. pylori* son complejas, el cumplimiento del tratamiento es a menudo subóptimo. Por ello se debe hacer énfasis en la información a los pacientes y en el seguimiento.

Independientemente del tratamiento inicial elegido, debe tenerse en cuenta el concepto de *estrategia terapéutica:* en el tratamiento de segunda línea nunca deben repetirse antibióticos a los que la bacteria adquiere resistencia secundaria si la pauta inicial fracasa, específicamente claritromicina y levofloxacino. Por el contrario, en los tratamientos de rescate pueden utilizarse amoxicilina, tetraciclina y metronidazol —utilizado en dosis altas— dado que la aparición de resistencias secundarias a estos antibióticos es excepcional. Las recomendaciones de tratamiento se resumen en la figura 15-2. Las dosis y pautas de los tratamientos recomendados se muestran en el cuadro 15-5.

Tratamiento de primera línea

Estudios epidemiológicos sitúan las tasas de resistencia a la claritromicina en España en el 14%. De acuerdo con estos datos, la terapia triple podría ser un tratamiento aceptable en nuestro medio si se utilizan dosis dobles de IBP y tratamientos de 14 días (v. cuadro 15-5).

Cuadro 15-4 Indicaciones del tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*

Dispepsia no investigada
Úlcera gastroduodenal
Duodenitis erosiva
Linfoma de tipo MALT
Resección de un adenocarcinoma gástrico
Familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico
Pacientes que van a requerir tratamiento prolongado con un IBP

IBP: inhibidores de la bomba de protones; MALT: tejido linfoide asociado a mucosa.

Sin embargo, las tasas de resistencia a claritromicina varían en función del área geográfica y de la población y es, por ejemplo, mucho más altas en niños. Por ello, en áreas o poblaciones donde la prevalencia de cepas resistentes a claritromicina es alta o donde se han objetivado tasas de curación inferiores al 80% con la triple terapia se recomienda el uso de terapias cuádruples durante 10-14 días —especialmente el tratamiento concomitante, pero también el tratamiento secuencial o la pauta cuádruple «clásica» con bismuto (v. cuadro 15-5)— como tratamiento de primera línea. Datos de estudios recientes sugieren que los mejores resultados se obtienen utilizando una terapia concomitante optimizada (usando dosis altas de IBP) durante 14 días (v. cuadro 15-5).

Actualmente se recomienda evaluar sistemáticamente la curación tras el tratamiento erradicador por dos motivos. En primer lugar, si la eficacia del tratamiento triple desciende a niveles inaceptables, deberán modificarse las recomendaciones terapéuticas. En segundo lugar, la detección inmediata en caso de fracaso terapéutico permite indicar un segundo tratamiento. Las técnicas de elección para confirmar la erradicación son la prueba del aliento con urea marcada con ^{13}C o el estudio histológico. Las pruebas para confirmar la curación de la infección deben realizarse al menos 4 semanas tras finalizar el tratamiento de erradicación.

Tratamiento de segunda línea

El tratamiento de segunda línea más efectivo y mejor tolerado tras el fracaso de cualquiera de las pautas de tratamiento de primera línea recomendadas es la terapia triple con levofloxacino en lugar de claritromicina junto con amoxicilina y un IBP. Como en el caso de las terapias triples de primera línea se recomiendan dosis elevadas de IBP y de levofloxacino y tratamientos prolongados (v. cuadro 15-5). Estudios recientes sugieren que cuando este tratamiento triple se asocia a subcitrato de bismuto y se utiliza durante 14 días se obtienen tasas de curación por encima del 90%.

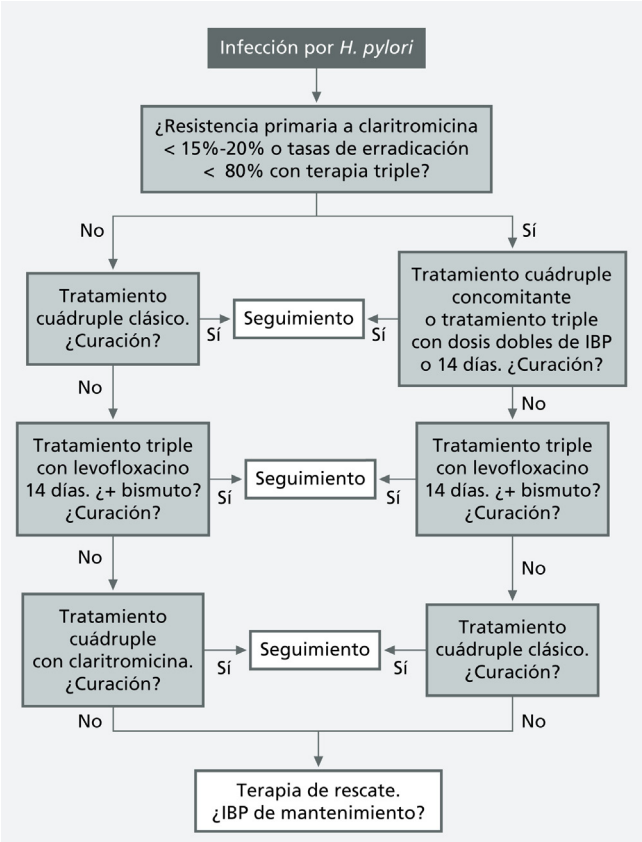


Figura 15-2 Algoritmo de tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. IBP: inhibidores de la bomba de protones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 15-5 Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA
Terapia cuádruple concomitante:
1. IBP cada 12 h
2. Amoxicilina, 1 g/12 h
3. Metronidazol, 500 mg/12 h
4. Claritromicina, 500 mg/12 h

O bien:
Terapia triple:
1. IBP en dosis dobles: 60 mg/12 h de lansoprazol, 40 mg/12 h de omeprazol, 80 mg/12 h de pantoprazol o 40 mg/12 h de rabeprazol o esomeprazol
2. Amoxicilina, 1 g/12 h
3. Claritromicina, 500 mg/12 h

En caso de alergia a amoxicilina, sustituya por metronidazol, 500 mg/12 h
Duración del tratamiento: de 10 a 14 días

ALTERNATIVAS
Terapia cuádruple «clásica» con bismuto:
1. IBP cada 12 h
2. Clorhidrato de tetraciclina, 500 mg/6 h
3. Metronidazol, 500 mg/8 h
4. Subcitrato de bismuto, 120 mg/6 h

Duración del tratamiento: 10-14 días
Tratamiento cuádruple secuencial:
1. IBP cada 12 h durante 10 días
2. Amoxicilina, 1 g/12 h los primeros 5 días
3. Metronidazol, 500 mg/12 h los últimos 5 días
4. Claritromicina, 500 mg/12 h los últimos 5 días

Duración total del tratamiento: 10 días

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA
1. IBP en dosis altas cada 12 h
2. Amoxicilina, 1 g/12 h
3. Levofloxacino, 500 mg/12 h

En caso de alergia a la penicilina, sustituya la amoxicilina por metronidazol, 500 mg/12 h. La adición de 120 mg/12 h de subcitrato de bismuto aumenta las tasas de curación de la infección
Duración del tratamiento: 10-14 días

TRATAMIENTO DE RESCATE
1. IBP en dosis altas cada 12 h
2. Amoxicilina, 1 g/12 h
3. Rifabutina, 150 mg/12 h

Duración del tratamiento: 10-14 días

IBP: inhibidores de la bomba de protones.

Tratamiento de tercera línea
Se administrará como tercera línea de rescate una pauta cuádruple que incluye un IBP, tetraciclina, metronidazol y bismuto si las pautas previas incluían claritromicina y levofloxacino, o una pauta cuádruple con claritromicina o levofloxacino en caso de que alguno de estos antibióticos no se hubiera utilizado previamente. Se recomienda utilizar siempre dosis altas de IBP y de antibióticos y duraciones de al menos 10 días (v. fig. 15-2).

Tratamiento de rescate
Tras un segundo o un tercer intento terapéutico es necesario valorar la necesidad de tratamiento adicional y evitar el encarnizamiento terapéutico. Muchos pacientes pueden ser controlados con IBP de mantenimiento. En caso de que se considere indispensable la erradicación (p. ej., linfoma de tipo MALT o hemorragia digestiva recidivante) se recomienda remitir al paciente a un centro especializado para tratamiento de rescate.
Si se decide realizar tratamiento erradicador de cuarta línea, puede utilizarse una terapia triple con rifabutina (v. cuadro 15-5). Se recomienda restringir este tratamiento al mínimo por el riesgo de efectos adversos potencialmente graves y porque se trata de un antibiótico de reserva para micobacterias.

Otra posibilidad es realizar endoscopia con cultivo y antibiograma y plantear la pauta terapéutica en función de los resultados microbiológicos. Esta opción está disponible en pocos centros. Se debe de tener en cuenta, además, que los datos sobre la correlación de las resistencias *in vivo* e *in vitro* tras varios fracasos terapéuticos son controvertidos y la eficacia del tratamiento de rescate guiado por cultivo no ha sido claramente demostrada.

Efectos secundarios del tratamiento erradicador
Los efectos secundarios más frecuentes del tratamiento son mal sabor de boca, náuseas y vómitos. Más raros son el dolor abdominal, la diarrea o las mialgias. Los tratamientos con levofloxacino pueden causar, de manera excepcional, tendinitis y rotura tendinosa. La rifabutina también se ha relacionado con mielotoxicidad, por lo que este tratamiento debe utilizarse de manera excepcional.
A los pacientes a los que se recomiende tratamiento con subcitrato de bismuto se les debe explicar que presentarán heces de color negro. Esta recomendación es especialmente importante en pacientes con antecedentes de hemorragia digestiva.

GASTRITIS Y GASTROPATÍAS
El término *gastritis* tiene un significado distinto para pacientes, endoscopistas y patólogos. Los primeros lo utilizan como sinónimo de dispepsia, el endoscopista para referirse a la presencia de edema o eritema en la mucosa gástrica y, finalmente, el anatomopatólogo define *gastritis* como la presencia de inflamación observada durante el estudio histológico de la mucosa. Esta acepción última es la correcta y es la que se usa en este texto. En consecuencia, el estudio histológico de la mucosa gástrica es indispensable para el diagnóstico de las gastritis y gastropatías.
En general, el término mencionado se emplea para referirse a la respuesta inflamatoria en la mucosa gástrica. Por el contrario, gastropatía se aplica al daño mucoso secundario a agentes físicos (hipovolemia, congestión mucosa) o químicos (fármacos, alcohol, reflujo biliar, etc.) en ausencia de reacción inflamatoria.
La clasificación de las gastritis y las gastropatías es compleja, y se han propuesto múltiples clasificaciones. El sistema de Sydney representa un esfuerzo para estandarizar la descripción de la gastritis y establecer una clasificación, pero raramente se usa en la práctica. En el presente capítulo se utiliza una aproximación en función de la presentación aguda o crónica, de la prevalencia de los distintos tipos de gastritis y de su etiología (cuadro 15-6).

■ GASTRITIS Y GASTROPATÍAS AGUDAS
Infección aguda por *Helicobacter pylori*
En la infección aguda por *H. pylori* la sintomatología es inespecífica, por lo que raramente se llega a un diagnóstico etiológico. Se conocen las manifestaciones de la infección aguda a través de los casos de infección accidental o de voluntarios autoinfectados. El cuadro clínico consiste en dolor epigástrico y náuseas. La anatomía patológica muestra una extensa infiltración por neutrófilos y se produce una abolición transitoria de la secreción gástrica, que se recupera en unos 3-4 meses. Tras el episodio agudo, en general el cuadro evoluciona a la infección crónica por *H. pylori*.

Lesiones mucosas por estrés
Los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos pueden presentar úlceras o erosiones que, a menudo, son causa de hemorragia. No presentan inflamación en la histología, por lo que la afección es una gastropatía. Los factores de riesgo para las lesiones agudas por estrés son coagulopatía y ventilación mecánica prolongada. La etiopatogenia es multifactorial y combina la hipersecreción gástrica de ácido, especialmente en los pacientes quemados *(úlcera de Curling)* o con traumatismo cerebral *(úlcera de Cushing)*, la isquemia y la pérdida de los mecanismos defensivos de la mucosa. El ácido gástrico tiene un papel relevante, de modo que la profilaxis sistemática con IBP junto con la mejora de los cuidados generales ha disminuido de manera importante la hemorragia por lesiones agudas de la mucosa

gástrica en los pacientes críticos. El tratamiento de la hemorragia requiere dosis altas de IBP —habitualmente omeprazol o esomeprazol i.v.— asociados a tratamiento endoscópico. La arteriografía con embolización puede ser útil en caso de fracaso. La intervención quirúrgica (generalmente una gastrectomía total) tiene una mortalidad muy elevada y debe considerarse como último recurso.

Cuadro 15-6 Clasificación de los diversos tipos de gastritis

GASTRITIS Y GASTROPATÍAS AGUDAS
Infección aguda por *H. pylori*
Lesiones mucosas por estrés
Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos
Otras gastritis/gastropatías agudas:
- Gastritis aguda
  - Vírica
    - Citomegalovirus
    - Virus del herpes
  - Bacteriana
    - Gastritis flemonosa
    - Gastritis aguda necrotizante
    - *Mycobacterium tuberculosis*
    - *Mycobacterium avium intracellulare*
    - Actinomicosis
    - Sífilis
  - Fúngica
    - *Candida* spp.
    - *Histoplasma capsulatum*
  - Parásitos
    - Anisaquiasis
    - Strongyloides stercoralis
    - Criptosporidium
    - Áscaris
- Gastropatías
  - Ácido acetilsalicílico
  - Alcohol
  - Cocaína
  - Cáusticos
  - Radiación
  - Reflujo biliar
  - Isquemia
  - Bezoar
  - Congestión vascular
  - Gastropatía de la hipertensión portal
  - Insuficiencia cardíaca
  - Traumatismo local
  - Sonda nasogástrica
  - Úlceras de Cameron

FORMAS COMUNES DE GASTRITIS CRÓNICAS
Gastritis crónicas asociadas a *H. pylori*
- Gastritis crónica activa
- Gastritis crónica atrófica multifocal

Gastritis atrófica corporal difusa

FORMAS INFRECUENTES DE GASTRITIS CRÓNICAS
Gastritis granulomatosas
- Enfermedad de Crohn
- Sarcoidosis
- Linfoma
- Enfermedad de Whipple
- Histiocitosis de células de Langerhans
- Vasculitis
- Gastritis xantogranulomatosa
- Gastritis granulomatosa idiopática

Gastritis eosinofílica
Gastritis colágena y gastritis linfocítica

GASTRITIS HIPERTRÓFICAS
Enfermedad de Ménétrier
Gastritis hipertrófica hipersecretora
Síndrome de Zollinger-Ellison

Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos

Merece un apartado específico dado que, junto con la infección por *H. pylori,* es una de las causas principales de lesión gastroduodenal (v. más adelante Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos).

Otras causas de gastritis o gastropatía agudas

La infección aguda por virus, bacterias o parásitos es causa infrecuente de sintomatología digestiva asociada a inflamación de la mucosa gástrica. Las infecciones víricas gástricas son cuadros muy raros que aparecen en pacientes inmunodeprimidos. En el caso de las infecciones por citomegalovirus (CMV) o virus del herpes se acompañan de síntomas locales (dolor epigástrico, náuseas y vómitos) y pueden presentar síntomas de infección viral sistémica (fiebre, malestar general, etc.). La gastroscopia suele mostrar ulceraciones múltiples. El diagnóstico se realiza por citología o anatomía patológica que pueden mostrar los signos típicos de la infección por CMV (inclusiones citoplasmáticas) o de virus del herpes (núcleos con aspecto de vidrio deslustrado e inclusiones intranucleares). Las tinciones específicas mediante inmunohistoquímica confirman el diagnóstico. Aunque se recomienda tratamiento antiviral con ganciclovir o foscarnet para la infección por CMV y aciclovir para el virus del herpes, la eficacia de dichos tratamientos no ha sido demostrada.

La infección bacteriana de la mucosa y la submucosa se denomina *gastritis flemonosa*. Una variante extremadamente rara, y a menudo mortal, es la gastritis aguda necrosante o gangrena del estómago. Su tratamiento es la resección o el drenaje quirúrgico asociado a antibióticos en dosis altas. Otras infecciones bacterianas gástricas, todas ellas muy infrecuentes, son la infección por *Mycobacterium tuberculosis* —habitualmente asociada a tuberculosis pulmonar, la infección por *Mycobacterium avium intracellulare* en pacientes con sida, la actinomicosis y la sífilis—. Dentro de los hongos se ha descrito infección por *Candida* spp. y por *Histoplasma capsulatum.*

La infestación gástrica o intestinal aguda por *Anisakis* spp. se produce tras la ingesta de pescado crudo. La infección produce dolor epigástrico agudo y, a menudo, muy intenso, náuseas y ocasionalmente hematemesis. En la endoscopia se observa inflamación local en la zona donde el nematodo penetra en la mucosa gástrica y, a menudo, se puede ver la larva en el interior de la mucosa. La extracción de la larva es curativa y el tratamiento con esteroides asociado a albendazol 400 mg/día durante 3 días o mebendazol 200 mg/día durante 5 días ayuda a reducir la reacción inflamatoria y los síntomas de la infección.

Otras causas de gastropatía aguda son la lesión química de la mucosa (incluida gastropatía por cáusticos) y la radioterapia local. Muy raramente se han descrito infestaciones gástricas por *Strongyloides stercoralis, Criptosporidium* spp. (en pacientes con sida) y áscaris.

Múltiples fármacos y algunos agentes físicos pueden producir gastropatía cuya evolución puede ser tanto aguda como crónica. Entre ellos, además de los AINE figuran ácido acetilsalicílico (AAS), alcohol, cocaína, estrés, radiación, reflujo biliar —especialmente en pacientes con gastrectomía—, isquemia, presencia de un bezoar, congestión vascular (gastropatía de la hipertensión portal, insuficiencia cardíaca, etc.) y traumatismo local (p. ej., por sonda nasogástrica).

Por su frecuencia, merecen una mención especial las denominadas *úlceras de Cameron,* que son ulceraciones longitudinales sobre los pliegues gástricos en pacientes con hernia de hiato gigante y estómago parcialmente intratorácico. Se detectan a menudo en pacientes de edad avanzada y los síntomas más frecuentes son la anemia ferropénica y los síntomas asociados a reflujo gastroesofágico. La etiología de las erosiones se considera traumática, por erosión de la zona apical de los pliegues al rozar entre ellos cuando el estómago se desliza a través del hiato diafragmático con los movimientos respiratorios, la deglución o las maniobras de Valsalva. El tratamiento consiste en la administración de IBP, si es necesario en dosis altas, y suplementos de hierro. La intervención quirúrgica puede ser necesaria en aquellos enfermos que no mejoran con tratamiento médico siempre que el estado general del paciente y sus enfermedades asociadas lo permitan.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

FORMAS COMUNES DE GASTRITIS CRÓNICA

Se distinguen tres tipos principales de gastritis crónica: gastritis crónica activa de predominio antral, gastritis crónica atrófica multifocal que se relaciona con la infección por *H. pylori* (descrita anteriormente) y gastritis atrófica corporal difusa, mucho más rara y de probable etiología autoinmune. La inflamación crónica del estómago suele ser asintomática y, cuando se asocia a síntomas, estos son los de las enfermedades relacionadas: úlcera péptica o neoplasia gástrica en infección por *H. pylori* y anemia perniciosa en gastritis atrófica corporal difusa.

Gastritis atrófica corporal difusa

Es una forma poco común y representa menos del 5% de las gastritis. Se caracteriza por la destrucción, por mecanismos autoinmunes, de las glándulas del cuerpo gástrico. Se ha especulado sobre el posible papel de *H. pylori* en su etiología; aunque este germen no se encuentra presente en las zonas de atrofia, la infección prolongada puede dar lugar a atrofia mucosa extensa. También se ha especulado sobre la posibilidad de que la bacteria desencadene la respuesta autoinmune que lesiona las células epiteliales para dar lugar finalmente a la atrofia de la mucosa. Así, se ha observado una elevada prevalencia de anticuerpos antimucosa gástrica en pacientes con infección por *H. pylori* sin atrofia mucosa.

El cuadro clínico de la gastritis atrófica corporal difusa incluye la presencia de hipoclorhidria o aclorhidria y niveles elevados de gastrina secundarios al déficit de secreción de ácido. Aproximadamente el 50% de los pacientes desarrollan una anemia perniciosa debida al déficit de vitamina B_{12}. Dicho déficit se atribuye a la abolición de la secreción de factor intrínseco, una proteína que es necesaria para la absorción de dicha vitamina. El factor intrínseco se sintetiza en las células parietales situadas en las glándulas corporales y fúndicas. El 50% de los pacientes con gastritis atrófica y el 90% de los que padecen anemia perniciosa presentan anticuerpos anticélula parietal. También se detectan anticuerpos antifactor intrínseco en el 70% de los casos.

La manifestación principal de la anemia perniciosa es la aparición de una anemia macrocítica. El diagnóstico precoz es importante, ya que un retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dar lugar a complicaciones graves, especialmente secuelas neurológicas irreversibles. La enfermedad se asocia a otros trastornos autoinmunes, como tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo y diabetes. El diagnóstico se realiza a partir de la detección de anemia macrocítica y/o de las manifestaciones neurológicas de la enfermedad, y se confirma mediante la determinación de los valores sanguíneos de vitamina B_{12}, que se encuentran por debajo de los normales. Pueden ser útiles también la determinación de los anticuerpos anticélula parietal y las cifras elevadas de gastrina. La endoscopia con biopsia permite confirmar la atrofia glandular extensa y descartar la presencia de displasia, adenocarcinoma o tumor de células neuroendocrinas. Aunque estos pacientes presentan un riesgo 2 o 3 veces superior al de la población general de sufrir dichas neoplasias, la incidencia de neoplasia es muy baja si la endoscopia inicial no muestra displasia, por lo que actualmente se discute si es necesario realizar endoscopias periódicas de seguimiento. El tratamiento de la anemia perniciosa consiste en la administración de vitamina B_{12} parenteral en forma de inyección mensual, tratamiento que generalmente ha de mantenerse de por vida.

FORMAS INFRECUENTES DE GASTRITIS CRÓNICA

Gastritis granulomatosas

El estómago puede verse afectado por diversas enfermedades granulomatosas. El diagnóstico diferencial incluye enfermedad de Crohn —que es la causa más frecuente—, sarcoidosis, linfoma, enfermedad de Whipple, histiocitosis de células de Langerhans, vasculitis, gastritis xantogranulomatosa y gastritis granulomatosa idiopática.

La enfermedad de Crohn gástrica aparece en el contexto de una afección intestinal extensa. Tanto el patrón clínico (dolor epigástrico, náuseas, vómitos) como la imagen endoscópica (úlceras y/o lesiones nodulares) son a menudo inespecíficos. El diagnóstico se realiza mediante la detección de hallazgos sugestivos de enfermedad de Crohn en la biopsia y el tratamiento es el mismo que en la enfermedad de Crohn intestinal. Además del tratamiento convencional de la enfermedad de Crohn, en el caso de afección gástrica los IBP son útiles para el tratamiento.

Gastritis eosinofílica

Forma parte de un raro proceso inflamatorio difuso denominado *gastroenteritis eosinófila* y puede asociarse a otras patologías que cursan con aumento de eosinófilos. La histología revela infiltrados eosinófilos en la mucosa, muscular y serosa. Los síntomas más comunes son náuseas, vómitos, sensación de plenitud posprandial y, en ocasiones, síntomas de anemia crónica por hemorragia secundaria a ulceraciones de la mucosa. El tratamiento con glucocorticoides suele ser útil en el control de los síntomas.

Gastritis colágena y gastritis linfocitaria

La gastritis colágena es una entidad extremadamente rara de la que se han descrito menos de 10 casos. Como en la colitis colágena o el esprúe colágeno, se caracteriza por la presencia de un depósito colágeno en la región subepitelial de la lámina propia del estómago de 20 a 75 µm de grosor. Se manifiesta como dolor abdominal o hemorragia digestiva. La mucosa puede tener un aspecto nodular en la endoscopia y el diagnóstico se realiza por biopsia. Se desconoce si existe tratamiento efectivo, aunque se han ensayado los glucocorticoides.

La gastritis linfocitaria se caracteriza por un denso infiltrado linfocitario por linfocitos T en la mucosa gástrica. A menudo, esto se asocia a la presencia de células plasmáticas y linfocitos en la lámina propia. La etiología de esta entidad es múltiple. Puede tratarse de una manifestación gástrica de la celiaquía o asociarse a la infección por *H. pylori*. Además, en pacientes con adenocarcinoma o linfoma gástrico se ha descrito una mayor prevalencia de gastritis linfocítica en la mucosa no neoplásica. El infiltrado linfocitario suele ser asintomático y los síntomas son los de la enfermedad a la que se asocia la gastritis linfocítica. Por endoscopia puede observarse un engrosamiento de pliegues, nodularidad y presencia de erosiones, lo que se ha denominado clásicamente *gastritis varioliforme*. La gastritis linfocítica responde lentamente a la dieta sin gluten en los casos asociados a celiaquía. Cuando se asocia a infección por *H. pylori,* estudios recientes han demostrado que la erradicación de la bacteria resuelve la gastritis en más del 80% de los casos.

ENFERMEDAD DE MÉNÉTRIER Y OTRAS GASTRITIS HIPERTRÓFICAS

Los pliegues marcadamente engrosados se detectan ocasionalmente en la endoscopia. Las causas más frecuentes son enfermedad péptica y gastritis asociadas a la infección por *H. pylori*. En ocasiones se asocia a entidades mucho más raras, las gastropatías hiperplásicas. Todas ellas se caracterizan por la presencia de pliegues gástricos gigantes asociados a hiperplasia del epitelio gástrico. Incluyen la enfermedad de Ménétrier, la gastritis hipertrófica hipersecretora —que se considera una variante de la enfermedad de Ménétrier— y el síndrome de Zollinger-Ellison. La enfermedad de Ménétrier se asocia a gastropatía con pérdida de proteínas e hipoclorhidria. La variante hipersecretora cursa con secreción ácida normal o elevada e hipertrofia de células principales y parietales, y puede presentar o no pérdida excesiva de proteínas. En la enfermedad de Ménétrier, el engrosamiento de pliegues gástricos se debe a hiperplasia glandular asociada a distintos grados de inflamación. Los pacientes pueden presentar pérdida de peso, edemas por hipoproteinemia, vómitos, anorexia, dispepsia o hemorragia digestiva. Se ha sugerido que la enfermedad se relaciona con un incremento de la producción de factor transformador de crecimiento alfa (TGF-α) o de factor de crecimiento epidérmico (EGF). En niños, se ha relacionado con infección por CMV y secreción de TGF-α. Tanto en pacientes menores de 10 años como en mujeres puérperas, el cuadro puede autolimitarse. Se discute si esta entidad se asocia a un aumento del riesgo de neoplasia gástrica.

En la endoscopia se objetiva la presencia de pliegues hipertróficos irregulares en cuerpo y *fundus,* con un antro respetado. En ocasiones

puede recordar las circunvoluciones cerebrales o adoptar una forma polipoidea. Se requiere una biopsia con un amplio grosor de la mucosa para el diagnóstico. El cuadro histológico evidencia una hiperplasia foveolar con dilatación cística, un grado variable de inflamación y, a menudo, disminución de las células parietales y principales, que son sustituidas por glándulas mucosas.

Dado que se trata de una enfermedad extremadamente rara, se desconoce el tratamiento ideal. Debe erradicarse la infección por *H. pylori,* ya que la curación de la infección puede curar la enfermedad. Los antisecretores son útiles, especialmente en el síndrome de Zollinger-Ellison o en la gastropatía hipertrófica hiperplásica. Se ha sugerido que los antagonistas H_2 y los fármacos anticolinérgicos pueden reducir la permeabilidad de la mucosa y disminuir la pérdida proteica. También se han documentado respuestas ocasionales a ganciclovir (en enfermedad asociada a CMV en niños), corticoides, octreótido, agentes antifibrinolíticos o anticuerpos monoclonales contra el EGF. La cirugía se reserva para los casos con complicaciones graves como hemorragia recidivante, obstrucción, hipoproteinemia refractaria al tratamiento o neoplasia.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Houghton J, Wang TC. Helicobacter pylori and gastric cancer: a new paradigm for inflammation-associated epithelial cancers. Gastroenterology 2005;128:1567-78.

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut 2012;61: 646-64.

Necchi V, Candusso ME, Tava F, Luinetti O, Ventura U, Fiocca R, et al. Intracellular, intercellular, and stromal invasion of gastric mucosa, preneoplastic lesions, and cancer by Helicobacter pylori. Gastroenterology 2007;132: 1009-23.

Suerbam S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2002;347:1175-86.

Wilson KT, Crabtree JE. Immunology of Helicobacter pylori: insights into the failure of the immune response and perspectives on vaccine studies. Gastroenterology 2007;133:288-308.

ÚLCERA PÉPTICA

J. Pérez Gisbert

La úlcera péptica es un defecto de la mucosa gastrointestinal que se extiende a través de la *muscularis mucosae* y que permanece como consecuencia de la actividad de la secreción ácida del jugo gástrico.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la úlcera péptica se estima entre el 5% y el 10% de la población general (esta cifra asciende al 10%-20% si se consideran los individuos infectados por *H. pylori*). La incidencia oscila entre el 0,1% y el 0,3%, pero llega hasta el 1% entre las personas *H. pylori* positivas, lo que representa una tasa de 6 a 10 veces más elevada que la descrita en los individuos no infectados. La úlcera gástrica era la forma más común de úlcera péptica en el siglo pasado. Sin embargo, en la actualidad su incidencia anual es muy inferior a la de la úlcera duodenal, y oscila entre 0,3 y 0,4 por 1000 habitantes. En Europa y EE. UU., su incidencia es la mitad de la de la úlcera duodenal, mientras que en Japón es 5-10 veces más frecuente. Raras veces se presenta antes de los 40 años de edad y su pico de incidencia se sitúa entre los 55 y los 65 años, similar en ambos sexos. La úlcera duodenal alcanzó su máxima prevalencia en los años setenta, y durante los últimos 30 años descendió tanto en Europa como en EE. UU. Su pico de incidencia ocurre a los 45 años, y aunque en el pasado la úlcera duodenal era 2-3 veces más frecuente en varones que en mujeres, datos epidemiológicos más recientes indican que en la actualidad su incidencia es similar en ambos sexos. Esta tendencia refleja la reducción de su incidencia en varones jóvenes y su aumento en las mujeres, así como algunos cambios en la exposición a factores de riesgo. La prevalencia de infección por *H. pylori* y el tratamiento con AINE aumentan con la edad, mientras que el hábito de fumar ha descendido en los varones jóvenes y ha aumentado en las mujeres.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La lesión ulcerosa consiste en una pérdida de sustancia localizada de la mucosa y, en grado variable, de las restantes capas de la pared gástrica o duodenal. La úlcera gástrica suele ser única, redondeada u oval, aunque puede ser lineal, y su diámetro es, en general, menor de 3 cm. Puede aparecer en cualquier porción del estómago, pero en más de la mitad de los casos se localiza a lo largo de la curvatura menor, cerca de la incisura angular, en la unión del cuerpo con el antro gástrico. La úlcera gástrica se asocia a úlcera duodenal en el 10% de los casos. La úlcera duodenal suele tener menos de 2 cm de diámetro y en más del 90% de los casos se localiza en el bulbo duodenal, con mayor frecuencia en la pared anterior. En algunos casos aparecen simultáneamente úlceras en las paredes anterior y posterior (las denominadas *kissing ulcers*). Las úlceras posbulbares se observan más a menudo en los estados hipersecretores, como es el caso del síndrome de Zollinger-Ellison.

Histológicamente, las lesiones de la mucosa gastroduodenal se clasifican en:

- *Erosiones.* Son lesiones superficiales y redondeadas, de menos de 5 mm de diámetro, márgenes poco sobreelevados, fondo pardo o enrojecido y, por lo general, múltiples. Histológicamente, la pérdida de sustancia se limita a la mucosa, donde se observan restos necróticos, fibrina, neutrófilos y hematíes con un infiltrado por polimorfonucleares en la periferia. Por lo común, estas erosiones se curan totalmente sin dejar cicatriz.
- *Úlcera aguda.* Las úlceras agudas son lesiones únicas o múltiples de aspecto similar pero de mayor tamaño que las erosiones. Histológicamente son más profundas que aquellas, y se extienden al menos hasta la *muscularis mucosae.* En el fondo de la úlcera puede observarse algo de tejido de granulación, con escasa reacción fibroblástica. Los epitelios de revestimiento y glandular periférico muestran un aspecto activo debido a que a partir de ellos se produce la regeneración.
- *Úlcera crónica.* El criterio de cronicidad de la úlcera péptica se define por la existencia de fibrosis en su base, que determinará la cicatrización de la zona. Histológicamente penetra en la mucosa, la submucosa y, por lo general, en mayor o menor grado, en la capa muscular. Presenta cuatro capas muy características que, del interior al exterior, son: una capa superficial de exudado fibrinoleucocitario; una capa de tejido necrótico eosinófilo; tejido de granulación muy vascularizado con fibroblastos y abundantes células inflamatorias linfoplasmocitarias y polimorfonucleares; y, por último, una capa de fibrosis de grosor muy variable que con frecuencia contiene arterias de distinto diámetro con material trombótico organizado. La mayoría de las úlceras pépticas se asocia a gastritis crónica por *H. pylori,* lo que no ocurre en las úlceras agudas ni en las úlceras crónicas causadas por AINE o por los estados hipersecretores.

ETIOPATOGENIA

El concepto más admitido para explicar la fisiopatología de la úlcera péptica es que es consecuencia de un desequilibrio entre los factores agresivos y defensivos que regulan la función de la mucosa gástrica. Entre los primeros, la hipersecreción de ácido, gastrina y pepsinógeno se ha considerado clásicamente como el trastorno fisiopatológico fundamental de los pacientes con úlcera duodenal. La importancia de la secreción ácida y de la actividad péptica del jugo gástrico en la patogenia de la úlcera péptica es evidente porque, en ausencia de ácido, no existe úlcera. Asimismo, existe una estrecha correlación entre la eficacia del tratamiento antisecretor (en cuanto a la cicatrización de la úlcera) y la supresión de la acidez gástrica. Hasta hace muy poco tiempo, estas alteraciones fisiopatológicas gástricas se interpretaban como *primarias*. Sin embargo, la demostración de que la infección por *H. pylori* se asocia de forma prácticamente constante con la úlcera duodenal sugiere que las anomalías descritas en la secreción gástrica son, en realidad, *secundarias* en su mayor parte a la infección, más que determinadas genéticamente. Actualmente se reconocen

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 15-7 Etiología de la enfermedad ulcerosa péptica y enfermedades asociadas

CAUSAS MÁS FRECUENTES
H. pylori
Antiinflamatorios no esteroideos
Úlcera por estrés

CAUSAS MÁS RARAS
Hipersecreción ácida
Gastrinoma
Mastocitosis sistémica
Síndromes mieloproliferativos con basofilia
Hiperplasia/hiperfunción de las células G antrales
Infecciones virales: virus del herpes simple de tipo 1, citomegalovirus
Otras posibles infecciones
Obstrucción duodenal (anillo congénito, páncreas anular)
Insuficiencia vascular (cocaína)
Radiación
Quimioterapia (vía arteria hepática)
Amiloidosis de tipo III
Síndrome de Neuhauser (temblor-nistagmo-úlcera)
Porfiria cutánea *tarda* (forma familiar)
Idiopática

cuatro causas fundamentales de la enfermedad ulcerosa: infección por *H. pylori,* consumo de AINE, hipersecreción gástrica (con el síndrome de Zollinger-Ellison como prototipo) y enfermedades de la propia mucosa gastroduodenal. Aunque las dos primeras son, con mucho, las causas más frecuentes de úlcera gastroduodenal, existen otras etiologías menos frecuentes que pueden producir una úlcera péptica, como se resume en el cuadro 15-7.

Secreción ácida y actividad péptica

Desde hace años se conoce que los pacientes con úlcera duodenal presentan, como grupo, una secreción ácida gástrica basal y estimulada elevada, así como una respuesta secretora a la comida más prolongada que los individuos sanos. Esta hipersecreción de ácido se ha atribuido a un incremento en la masa de células parietales, a una hipertonía vagal, a una mayor sensibilidad de las células parietales a los secretagogos o a una alteración de los reflejos inhibitorios en la liberación de gastrina y de la secreción ácida. La secreción ácida en la úlcera gástrica prepilórica y en la úlcera gástrica asociada a úlcera duodenal es similar a la de la úlcera duodenal. En la úlcera gástrica del cuerpo gástrico, la secreción ácida es normal, o incluso baja, y guarda relación con la gravedad de la gastritis subyacente.

Mecanismos defensivos de la barrera mucosa

La mucosa gastroduodenal posee una serie de mecanismos defensivos que contribuyen al mantenimiento de la integridad de la mucosa en el medio ácido del estómago. Los factores que participan en este proceso son la secreción de moco y bicarbonato, el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica y la capacidad de regeneración celular frente a la lesión de la mucosa.

Factores patogénicos

La infección por *H. pylori* y los AINE son, como se ha mencionado, los factores que más comúnmente comprometen la resistencia de la barrera mucosa frente a la actividad acidopéptica.
Nadie duda hoy en día que *H. pylori* representa el principal agente causal de la úlcera gastroduodenal. Sin embargo, la presencia de *H. pylori* no es suficiente por sí misma para provocar la enfermedad ulcerosa péptica. Es decir, el microorganismo sería un factor necesario (en la gran mayoría de los casos), pero no suficiente. Se desconoce el motivo por el cual algunos sujetos infectados por *H. pylori* padecen una úlcera péptica, mientras que en otros únicamente se desencadena una gastritis.
Más llamativo es el hecho de que un microorganismo que coloniza la mucosa gástrica pueda originar una lesión ulcerosa en el duodeno. Para explicar esta aparente paradoja se ha propuesto una hipótesis basada en la metaplasia gástrica localizada en el duodeno, cuya presencia se ha considerado requisito necesario para la colonización duodenal por *H. pylori,* puesto que cuando el microorganismo está presente en el bulbo siempre se localiza sobre islotes de metaplasia gástrica.
Los AINE se tratan con detalle más adelante, en el apartado Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos.

Otros factores

El hábito de fumar retrasa la cicatrización de las úlceras, promueve las recidivas y aumenta el riesgo de complicaciones, pero no es un factor patogénico primario. Los mecanismos implicados en el efecto del tabaquismo sobre la enfermedad ulcerosa se han atribuido al aumento de la secreción ácida basal y estimulada, a alteraciones en el flujo sanguíneo de la mucosa y la motilidad gástrica, y a la reducción de la secreción pancreática de bicarbonato. Aunque el alcohol a altas concentraciones y el estrés pueden provocar el desarrollo de lesiones agudas de la mucosa gastroduodenal, no se ha demostrado que sean factores de riesgo para el desarrollo de úlceras crónicas.

CUADRO CLÍNICO

El síntoma más frecuente de la úlcera péptica es el dolor abdominal. El dolor típico se localiza en el epigastrio y suele describirse como ardor, dolor corrosivo o sensación de «hambre dolorosa». El dolor suele presentar un ritmo horario relacionado con la ingesta alimentaria. Raras veces aparece antes del desayuno, sino que suele hacerlo entre 1 y 3 h después de las comidas y, por lo general, cede con la ingesta de alimentos o con alcalinos. El 50%-90% de los pacientes refiere dolor nocturno. En la mayoría de los casos, la úlcera péptica sigue un curso crónico recidivante, con brotes sintomáticos de varias semanas de duración seguidos de remisiones espontáneas con períodos libres de síntomas de meses o años. La anorexia y la pérdida de peso no son infrecuentes. Las náuseas y los vómitos pueden presentarse, aun en ausencia de estenosis pilórica. A menudo los pacientes refieren otros síntomas dispépticos, como eructos, distensión abdominal, intolerancia a las grasas o pirosis. Aunque esta sintomatología puede constituir un cuadro clínico sugestivo, las características del dolor son inespecíficas y muchos pacientes refieren síntomas atípicos. Asimismo, algunos permanecen asintomáticos y la enfermedad debuta con alguna complicación, como la hemorragia digestiva, situación que no es infrecuente en los pacientes de edad avanzada y en los tratados con AINE.
La exploración física en los pacientes con úlcera no complicada suele ser normal o puede revelar únicamente dolor a la palpación profunda en el epigastrio, hallazgo que es totalmente inespecífico. Sin embargo, el examen físico puede reflejar la existencia de complicaciones. Así, la presencia de palidez cutáneo-mucosa sugiere una hemorragia, la palpación de un abdomen en tabla con signos de irritación peritoneal refleja la existencia de una perforación y la presencia de bazuqueo gástrico en ayunas hará sospechar una estenosis pilórica.
Respecto a la historia natural de la enfermedad ulcerosa, hay que destacar que se trata de una afección relativamente benigna, de curso crónico recidivante, con remisiones y exacerbaciones espontáneas. El 80% de las úlceras duodenales y el 50% de las gástricas recidivarán en el curso de los 12 meses siguientes a la cicatrización (a no ser que se erradique la infección por *H. pylori*), y aproximadamente el 20% de los pacientes sufrirán alguna complicación en el curso de su enfermedad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad ulcerosa péptica incluye dos aspectos esenciales: la identificación de la lesión ulcerosa y el diagnóstico etiológico de la misma.

Diagnóstico endoscópico

La gastroduodenoscopia permite el acceso directo al esófago, el estómago y la primera porción del intestino delgado, lo que hace posible

la visualización de la luz de estas estructuras, la realización de biopsias o la aplicación de medidas terapéuticas. En estudios comparativos, la sensibilidad y especificidad de la endoscopia han sido superiores a las de la radiología en el diagnóstico de la úlcera péptica, por lo que en la actualidad la gastroscopia se considera la exploración de elección para el diagnóstico de esta enfermedad.

La úlcera gástrica benigna suele tener una forma redondeada u oval, en ocasiones lineal, en relación con su proceso de cicatrización. Los márgenes son lisos y regulares, algo engrosados, y a menudo demuestran diversos grados de hiperemia y edema. El fondo es liso, regular y recubierto de fibrina. Los pliegues son regulares, radiados desde el borde del cráter, y se borran con la insuflación. Aspectos endoscópicos sugestivos de malignidad incluyen el engrosamiento o la nodularidad de los márgenes de la úlcera y el engrosamiento, la rigidez, la fusión o la terminación brusca de los pliegues. Sin embargo, el examen endoscópico no permite establecer con seguridad su naturaleza, por lo que deben obtenerse biopsias múltiples de los márgenes de todas las úlceras gástricas independientemente de su aspecto endoscópico. El examen histológico tiene un 5%-10% de falsos negativos, atribuibles sobre todo al pequeño tamaño de las biopsias. Por ello, en todas las úlceras gástricas consideradas benignas tras el estudio histológico debe, además, comprobarse endoscópicamente la cicatrización completa a las 8-12 semanas de tratamiento para confirmar de forma definitiva su carácter benigno.

La malignidad de la úlcera duodenal es excepcional, por lo que no está indicada la obtención de biopsias. Sin embargo, en los pacientes de edad avanzada, que presenten una historia atípica o que no respondan al tratamiento médico hay que considerar la posibilidad de que la úlcera duodenal se deba a un adenocarcinoma del duodeno o de la cabeza del páncreas. En la úlcera duodenal no es necesaria la realización de endoscopia para comprobar su cicatrización al finalizar el tratamiento.

Diagnóstico radiológico

En la actualidad, la gastroduodenoscopia ha desplazado completamente a la radiología en el diagnóstico de la úlcera gastroduodenal, aunque puede ser de alguna utilidad en casos de difícil accesibilidad a la exploración endoscópica. El diagnóstico radiológico de la úlcera péptica requiere la demostración del nicho ulceroso. La úlcera gástrica benigna se proyecta como una imagen «de adición» que sobresale de la luz del estómago. La «mancha suspendida» es la traducción radiológica de una úlcera de la cara anterior o posterior del estómago observada frontalmente. Signos indirectos observados en el examen radiológico de la úlcera gástrica son la convergencia de pliegues en el cráter ulceroso y las deformidades en la zona secundarias a edema, espasmo o retracciones cicatriciales. La nodularidad de los márgenes de la úlcera, el cráter intraluminal y los pliegues irregulares que se fusionan o que terminan en un engrosamiento que no alcanza el borde del cráter sugieren malignidad. El nicho ulceroso duodenal se presenta como una mancha suspendida porque asienta en la cara anterior o posterior del bulbo. Los signos indirectos que pueden sugerir la presencia de úlcera duodenal son la confluencia de pliegues, la excentricidad del píloro y las retracciones cicatriciales con deformidad bulbar seudodiverticular o en forma de trébol.

Análisis de la secreción ácida gástrica

El estudio del quimismo gástrico y la determinación de la gastrinemia y del pepsinógeno se describieron con detalle anteriormente, en el apartado Métodos de exploración gastroduodenal.

En algunos pacientes con úlcera duodenal está indicada la determinación de la gastrinemia para el diagnóstico diferencial de los estados hipersecretores, en especial el síndrome de Zollinger-Ellison. Otras causas de hipergastrinemia son: aquilia gástrica, hiperplasia o hiperfunción de células G, gastropatía hipertrófica hipersecretora, resección intestinal masiva, antro retenido tras intervenciones quirúrgicas sobre el estómago y mastocitosis sistémica.

Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*

El diagnóstico se describió con detalle anteriormente, en el apartado Infección por *Helicobater pylori*.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la úlcera péptica ha de establecerse con otras causas de dispepsia o síntomas abdominales que pueden deberse a alteraciones de la porción proximal del tubo digestivo. Muchos pacientes con úlcera duodenal refieren síntomas típicos de ERGE (pirosis y regurgitación ácida) y se debe tener presente que estas dos enfermedades a menudo se hallan asociadas.

La dispepsia por fármacos, como teofilina, digoxina o antibióticos, o la gastritis aguda erosiva por AINE, cursan con dolor abdominal, náuseas y vómitos y deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la úlcera péptica cuando exista el antecedente de ingesta de dichos fármacos. El café, el alcohol o el tabaco también pueden ser la causa de estos síntomas en algunos pacientes.

El carcinoma gástrico puede manifestarse igualmente con una sintomatología similar a la de la úlcera. En general debe sospecharse su existencia ante un paciente de edad avanzada con una historia corta de epigastralgia de carácter continuo, que empeora con la ingesta de alimentos y se asocia a anorexia y pérdida de peso. Sin embargo, las características clínicas del cáncer gástrico precoz pueden ser indistinguibles de las de la úlcera péptica, con dolor intermitente que calma con la ingesta alimentaria o los antiácidos. Otras infecciones como tuberculosis, sífilis, citomegalovirus o herpes, o enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis o la enfermedad de Crohn, pueden también presentarse con dispepsia y ulceración gastroduodenal. Otras afecciones que deben considerarse en el diagnóstico diferencial son las enfermedades biliares o pancreáticas y la isquemia intestinal.

Por último, existe un elevado porcentaje de pacientes con dispepsia funcional, definida como la dispepsia que no es atribuible a enfermedades orgánicas, alteraciones estructurales y enfermedades metabólicas ni inducida por el alcohol o fármacos, y que se supone relacionada con trastornos de la función del tracto digestivo superior o debida a una percepción anómala del paciente.

En los enfermos con úlcera péptica no relacionada con la infección por *H. pylori* ni el consumo de AINE, ante úlceras refractarias al tratamiento o en pacientes con úlceras recurrentes (a pesar de la eliminación del factor desencadenante) se debe investigar la existencia de otras causas más raras de esta enfermedad.

COMPLICACIONES

Hemorragia digestiva

Es la complicación más frecuente de la úlcera gastroduodenal. Aproximadamente el 10%-20% de los pacientes ulcerosos sufrirán al menos un episodio de hemorragia en la evolución de su enfermedad. La úlcera gastroduodenal es la causa más común de hemorragia digestiva alta y es responsable de aproximadamente la mitad de los ingresos por esta causa en la mayoría de los hospitales.

Perforación

La perforación aguda de la úlcera a la cavidad peritoneal libre es una complicación menos frecuente que la hemorragia y afecta aproximadamente al 5% de los pacientes ulcerosos. La perforación es más frecuente en el varón que en la mujer, y en la úlcera duodenal que en la gástrica. La localización de la perforación de la úlcera duodenal es generalmente la pared anterior de la primera porción del duodeno. La aparición de esta complicación no suele plantear dificultades diagnósticas; en la mayoría de los casos es evidente que el paciente sufre un cuadro grave de peritonitis. El cuadro se inicia con la aparición brusca de dolor intenso («en puñalada») en el epigastrio o en el hemiabdomen superior, seguido rápidamente de signos de irritación peritoneal. El dolor puede irradiarse al hombro derecho por irritación frénica y rápidamente se generaliza a todo el abdomen. La exploración física revela hipersensibilidad abdominal, especialmente en el epigastrio, con rigidez en tabla por contractura de los músculos de la pared abdominal. Los ruidos abdominales suelen estar disminuidos o ausentes. Los casos en los que no se establece el diagnóstico en esta fase inicial evolucionan a una peritonitis, con distensión abdominal, hipovolemia, hipotensión y fiebre. El diagnóstico de sospecha se confirmará mediante la demostración de neumoperitoneo en la radiografía simple

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de abdomen en bipedestación o en decúbito lateral. Sin embargo, su ausencia no descarta la existencia de una perforación, ya que el examen radiológico es normal hasta en el 25% de los casos. Esta complicación está gravada con una elevada mortalidad, que oscila entre el 10% y el 40%.

Penetración

Es la perforación de la úlcera confinada a una estructura vecina. Esta complicación, más frecuente en las úlceras de la cara posterior, ocurre cuando la perforación se establece lentamente y la úlcera se exterioriza penetrando en un órgano vecino. Los órganos más comúnmente afectados son, en orden decreciente de frecuencia, el páncreas, el epiplón, la vía biliar, el hígado, el mesocolon y el colon. La úlcera penetrante puede manifestarse por cambios en los síntomas ulcerosos típicos. El cambio del ritmo del dolor ulceroso con escasa respuesta a la ingesta alimentaria o a los alcalinos, el dolor nocturno y la irradiación a la espalda deben hacer sospechar esta complicación. En general, la úlcera penetrante responde al tratamiento médico. Las complicaciones relacionadas con la penetración de la úlcera son la hemorragia, la anemia, la pérdida de peso y la amilasemia elevada.

Estenosis pilórica

Es una complicación menos frecuente que la hemorragia o la perforación y su incidencia ha disminuido en los últimos años, probablemente debido a un mejor control terapéutico con los modernos antisecretores y, más recientemente, con el tratamiento erradicador de *H. pylori*. Se presenta en el 2% de todas las úlceras; el 90% de los casos de obstrucción son secundarios a úlcera duodenal o del canal pilórico. En la mayoría de los pacientes con estenosis pilórica existen antecedentes de síntomas ulcerosos de larga evolución. La obstrucción se manifiesta por la aparición de vómitos alimentarios de retención. La exploración física suele revelar pérdida de peso o desnutrición, y la exploración abdominal muestra distensión o bazuqueo gástrico en la cuarta parte de los casos. La obstrucción grave con vómitos importantes puede ocasionar también deshidratación con azoemia prerrenal, hipopotasemia y alcalosis metabólica hipoclorémica. La radiografía simple de abdomen puede mostrar un estómago dilatado con contenido líquido y alimentario. La colocación de una sonda nasogástrica confirmará la retención gástrica cuando el aspirado gástrico sea superior a 300 mL al cabo de 4 h de una comida o mayor de 200 mL después de una noche de ayuno. Una vez aspirado el residuo gástrico, la endoscopia permitirá establecer el diagnóstico etiológico de la obstrucción.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de la úlcera péptica son el alivio de los síntomas, la cicatrización de la úlcera y la prevención de las recidivas sintomáticas y de las complicaciones.

Cuidados generales y régimen de vida

En cuanto a la dieta se recomienda que el paciente prescinda solamente de aquellos alimentos y bebidas que le produzcan síntomas. Debe aconsejarse al paciente que no fume y que evite el consumo de AINE.

Tratamiento médico

Tratamiento de la úlcera péptica positiva para Helicobacter pylori

En las úlceras gastroduodenales *H. pylori* positivas, la erradicación del microorganismo se asocia con notables beneficios, como son la aceleración de la cicatrización ulcerosa, la reducción de las recidivas, la prevención de las complicaciones hemorrágicas y la disminución del coste económico. Así, puede lograrse la curación definitiva, y no únicamente la cicatrización temporal, de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal. La posibilidad de modificar, por fin, la historia natural de la enfermedad péptica constituye uno de los avances más importantes de la gastroenterología de las últimas décadas. En el apartado Infección por *Helicobater pylori* se describió con detalle el tratamiento de esta infección.

Tratamiento de la úlcera péptica negativa para Helicobacter pylori

Tratamiento de cicatrización

El tratamiento en la fase aguda de las úlceras no asociadas a la infección por *H. pylori* consiste en la administración de antisecretores. Actualmente, las dos familias de fármacos más comúnmente empleadas son los antagonistas de los receptores H_2 y los IBP. Todos estos fármacos actúan bloqueando con mayor o menor eficacia la secreción de HCl por las células parietales gástricas. En el caso de la úlcera duodenal, las dosis diarias recomendadas en la fase aguda, esto es, para lograr la cicatrización de la lesión ulcerosa son las siguientes: cimetidina (800-1200 mg), ranitidina (300 mg), famotidina (40 mg), nizatidina (300 mg), omeprazol (20 mg), lansoprazol (30 mg), pantoprazol (40 mg), rabeprazol (20 mg) y esomeprazol (20-40 mg). La duración del tratamiento será de 4 semanas con cualquiera de los fármacos descritos. Aunque las tasas de cicatrización ulcerosa con todos ellos son muy elevadas, los IBP son más eficaces que los antagonistas H_2; por ello, actualmente se recomienda el uso de los primeros. En el caso de la úlcera gástrica, los fármacos y las dosis recomendadas son los mismos que los descritos para la úlcera duodenal; sin embargo, se recomienda prolongar el tratamiento hasta completar 6-8 semanas.

Antagonistas de los receptores H_2 de la histamina

Los antagonistas de los receptores H_2 de la histamina son sustancias obtenidas a través de modificaciones de la molécula de histamina. Aunque hasta la actualidad se han desarrollado multitud de antagonistas H_2, los que se han utilizado en la práctica clínica son cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina y roxatidina. Los antagonistas H_2 se absorben bien tras su administración oral y sus niveles plasmáticos máximos se detectan al cabo de 1-3,5 h de su ingesta. Se distribuyen ampliamente en todos los tejidos, cruzan la barrera hematoencefálica, atraviesan la placenta y se secretan por la leche. La cimetidina, la ranitidina y la famotidina se metabolizan en el hígado tras su administración oral. Todos se excretan fundamentalmente por la orina.

La ranitidina (150 mg, dos veces al día) es eficaz en la prevención de las úlceras duodenales asociadas al tratamiento con AINE, pero no ofrece protección frente a las úlceras gástricas. El tratamiento de mantenimiento con antagonistas H_2, en una dosis correspondiente a la mitad de la utilizada en el tratamiento de cicatrización, reduce significativamente las recidivas ulcerosas en comparación con el placebo. Sin embargo, el porcentaje de recidivas ulcerosas tras la supresión del tratamiento de mantenimiento es similar a la observada en pacientes tratados con placebo, lo que indica que este tratamiento antisecretor aislado no modifica la historia natural de la enfermedad ulcerosa.

Estos fármacos son en general muy bien tolerados. Los síntomas gastrointestinales, en particular la diarrea (1%), las náuseas y los vómitos (0,8%), son las reacciones adversas más frecuentes. También están bien demostradas las manifestaciones del SNC, que incluyen confusión mental, mareos y cefalea. La edad avanzada y la insuficiencia renal o hepática pueden aumentar su incidencia. Muy raras veces aparecen ginecomastia e impotencia con la cimetidina en relación con un efecto antiandrogénico. Otras reacciones infrecuentes incluyen nefritis intersticial, fiebre, trombopenia, anemia, leucopenia e hipertransaminasemia. Estas manifestaciones son reversibles tras la supresión del medicamento. La cimetidina y, en menor grado, la ranitidina inhiben el sistema enzimático microsomal citocromo P450 e interfieren, por tanto, en el aclaramiento hepático de medicamentos metabolizados por esta vía. La mayoría de las interacciones farmacológicas origina cambios farmacocinéticos sin repercusión clínica alguna debido al amplio margen terapéutico de estos fármacos. Esta interacción es relevante, debido a su estrecho margen terapéutico, en el caso de la difenilhidantoína, la teofilina, la warfarina y los antidepresivos tricíclicos. A efectos prácticos, sólo en estos casos sería aconsejable la monitorización de los niveles plasmáticos, en especial cuando se realicen cambios en la dosificación de alguno de estos fármacos.

Inhibidores de la bomba de protones

La H^+K^+ATPasa es la enzima responsable del paso final de la secreción ácida por la célula parietal. La inhibición de la bomba de protones produce una potente inhibición de la secreción ácida. El grupo de los IBP está integrado por omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y, más recientemente, esomeprazol. El omeprazol, el primer IBP que

estuvo clínicamente disponible, es un bencimidazol sustituido que se concentra en la célula parietal y se activa en el medio ácido del canalículo secretor. Este metabolito activo es un inhibidor irreversible de la H^+K^+ATPasa y produce una potente y prolongada inhibición de la secreción ácida ante cualquier estímulo. Debido a la inhibición enzimática irreversible, su efecto antisecretor persiste hasta que se sintetiza nueva enzima, proceso que requiere al menos 24 h. Estudios clínicos han demostrado un porcentaje de cicatrización con omeprazol significativamente superior al conseguido por los antagonistas H_2. Con los demás IBP se han descrito unas tasas de cicatrización similares a las alcanzadas con omeprazol. El omeprazol administrado en una sola dosis de 40 mg/día consigue la cicatrización de la mayoría de las úlceras refractarias al tratamiento con antagonistas H_2.

La rápida cicatrización de la úlcera por el omeprazol no modifica la evolución de la enfermedad, y el porcentaje de recidivas tras la supresión del tratamiento es similar al de los antagonistas H_2. Estudios comparativos con placebo o con antagonistas H_2 han demostrado la eficacia del omeprazol a largo plazo en la prevención de las recidivas ulcerosas. La importancia de la hipergastrinemia como consecuencia de la profunda y prolongada inhibición de la secreción gástrica inducida por los IBP ha sido motivo de intensa investigación. Sin embargo, la hipergastrinemia inducida por el omeprazol en el varón es similar a la producida por la vagotomía y permanece estable a largo plazo, a niveles muy inferiores a los descritos en la anemia perniciosa y el síndrome de Zollinger-Ellison. Además, la relevancia clínica de los cambios morfológicos atribuidos a dicho tratamiento (atrofia de la mucosa fúndica y desarrollo de hiperplasia de células endocrinas) no ha sido establecida.

El omeprazol inhibe el citocromo P450 y puede interferir en la disponibilidad de fármacos metabolizados por este sistema, aunque la significación clínica de este efecto farmacocinético ha sido hasta el momento irrelevante.

Fármacos con efecto protector de la mucosa gástrica o con efecto citoprotector y antisecretor

Otros fármacos, como el sucralfato o el acexamato de cinc, se han empleado históricamente por su efecto inhibidor de la secreción ácida gástrica o citoprotector de la mucosa gástrica, pero debido a la posterior aparición de los potentes IBP y el tratamiento erradicador de *H. pylori* han caído en desuso. Por último, las prostaglandinas conservan un papel en la profilaxis de las lesiones gástricas y duodenales en los pacientes que reciben AINE, aunque los IBP se consideran actualmente los fármacos de primera elección para la prevención de las lesiones gastroduodenales causadas por AINE.

Tratamiento antisecretor de mantenimiento

A diferencia de lo que ocurre con el tratamiento erradicador de la infección por *H. pylori,* el tratamiento antisecretor «clásico» no cura, sino que únicamente cicatriza, la úlcera gastroduodenal. De este modo, la mayoría de las úlceras recidivan unos meses o años después de haber finalizado el tratamiento antisecretor aislado. Entre los factores de riesgo de recurrencia ulcerosa péptica se encuentran los siguientes: recidivas ulcerosas frecuentes o especialmente graves, úlceras refractarias, tabaquismo, necesidad de tratamiento continuado con AINE, úlceras gigantes, enfermos que han sufrido complicaciones ulcerosas previas y especialmente recurrentes, necesidad de tratamiento anticoagulante, ancianos y pacientes con enfermedades asociadas graves que pueden hacer peligrosas las complicaciones ulcerosas o el tratamiento quirúrgico. Las indicaciones de tratamiento antisecretor de mantenimiento serían aquellas situaciones en las que, además de existir factores de riesgo de recidiva ulcerosa, se den además las siguientes circunstancias: hasta que se confirme definitivamente la erradicación de *H. pylori* tras haber administrado tratamiento antibiótico, cuando no se logre erradicar la infección tras varios intentos y en los raros casos de pacientes *H. pylori* negativos. Este tratamiento de mantenimiento suele prolongarse durante al menos 1 año y será indefinido en los estados de hipersecreción gástrica. La dosis diaria de los medicamentos para el tratamiento de mantenimiento es, en el caso de los antagonistas de los receptores H_2, la mitad de la empleada para el tratamiento en la fase aguda. En el caso de los IBP, aunque no está bien establecido, se recomienda utilizar en el tratamiento de mantenimiento las mismas dosis que en la fase aguda.

Tratamiento en situaciones especiales

La terapia de la úlcera por hipersecreción gástrica y por AINE se refiere en el síndrome de Zollinger-Ellison y en las úlceras por AINE, respectivamente.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de la úlcera péptica ha quedado prácticamente limitado al tratamiento de urgencia ante la presentación de alguna complicación (hemorragia, perforación o estenosis). En la hemorragia, el tratamiento quirúrgico de urgencia se reserva para los casos de hemorragia masiva o cuando esta es persistente o recidiva tras la intervención hemostática endoscópica. Cuando se ha practicado cirugía de urgencia por úlcera gástrica o duodenal complicada, posteriormente debe investigarse si el paciente está infectado por *H. pylori,* en cuyo caso es conveniente erradicar la infección.

Técnicas quirúrgicas en el tratamiento de la úlcera duodenal

Las técnicas quirúrgicas utilizadas en el tratamiento de la úlcera duodenal son la vagotomía troncular con drenaje, la vagotomía supraselectiva y la vagotomía con antrectomía. La vagotomía troncular altera la motilidad antropilórica y causa estasis gástrica, por lo que debe asociarse siempre a una técnica de drenaje gástrico (piloroplastia o gastroenteroanastomosis). La vagotomía gástrica proximal o supraselectiva consiste en la sección de todas las ramas vagales anteriores y posteriores que inervan el área glandular fúndica del estómago y preservan las ramas antrales (nervios de Latarjet) y las ramas extragástricas (hepáticas y celíacas). La preservación de las ramas antrales garantiza la función motora antropilórica y el correcto vaciamiento gástrico, lo que hace innecesario el procedimiento de drenaje. En el caso de la vagotomía troncular y antrectomía, la continuidad gastrointestinal se restablece mediante una gastroduodenostomía (Billroth I) o una gastroyeyunostomía (Billroth II).

Selección del procedimiento quirúrgico en la úlcera duodenal

Una vez establecida la indicación quirúrgica, la elección debe realizarse entre intervención quirúrgica radical o conservadora. La intervención quirúrgica radical (vagotomía más antrectomía) tiene una mayor eficacia curativa, pero un mayor riesgo quirúrgico y una elevada incidencia de complicaciones crónicas. La operación conservadora (vagotomía supraselectiva) es más fisiológica y su mortalidad operatoria es baja, pero a cambio de una relativamente elevada incidencia de recurrencia de la úlcera. La vagotomía supraselectiva ha demostrado ser un avance quirúrgico en el tratamiento de la úlcera duodenal y, en razón de su mortalidad y morbilidad crónica mínimas, es en la actualidad la intervención de elección para la úlcera duodenal no complicada. Otro argumento a favor de esta técnica es que la úlcera recurrente es una complicación posquirúrgica más fácil de tratar que otras secuelas postoperatorias. La mayoría de las úlceras recurrentes postoperatorias responde al tratamiento médico. La reciente introducción de las operaciones laparoscópicas permite realizar estas técnicas quirúrgicas con una menor morbilidad.

Técnicas quirúrgicas en el tratamiento de la úlcera gástrica

La principal diferencia entre la úlcera gástrica y la duodenal es la dificultad que puede plantearse en la diferenciación entre úlcera gástrica y cáncer gástrico. El riesgo de cáncer gástrico determina una intervención más precoz en la úlcera gástrica. La úlcera gástrica asociada a úlcera duodenal y la úlcera pilórica y prepilórica cursan con secreción ácida normal o aumentada, por lo que desde un punto de vista fisiopatológico deben tratarse de igual modo que la úlcera duodenal. La úlcera gástrica localizada en la curvatura menor, en la unión de las mucosas antral y fúndica, cursa con secreción ácida normal o baja, por lo que el tratamiento quirúrgico de elección es la gastrectomía distal, lo que incluye la úlcera, sin vagotomía, para restablecer la continuidad digestiva mediante anastomosis de tipo Billroth I o Billroth II. La mortalidad operatoria es inferior al 2%, la incidencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de secuelas del 10%-15% y el riesgo de recurrencias, inferior al 5%. La resección en cuña de la úlcera (asociada a la vagotomía troncular con piloroplastia) se asocia a un porcentaje de complicaciones crónicas similar al de la gastrectomía, con un mayor riesgo de recurrencias, por lo que debería reservarse para el tratamiento quirúrgico urgente en pacientes de riesgo elevado.

Complicaciones crónicas de las intervenciones quirúrgicas por úlcera gastroduodenal

Debido a la drástica reducción en el número de pacientes con úlcera gastroduodenal que son sometidos a tratamiento quirúrgico, los problemas derivados de este tipo de intervenciones son hoy en día muy infrecuentes.

Úlcera recurrente postoperatoria

La incidencia de recurrencia ulcerosa postoperatoria es 5-10 veces más frecuente en el varón que en la mujer, y en el 95% de los casos ocurre en pacientes intervenidos por úlcera duodenal. Según el tipo de intervención realizada, la incidencia de recurrencia más baja (< 1%) se obtiene cuando se realiza vagotomía con antrectomía. Con la vagotomía asociada a una técnica de drenaje (piloroplastia o gastroenterostomía) y con la gastrectomía más o menos amplia sin vagotomía, esta incidencia se eleva hasta el 5%-10%, cifra similar a la obtenida con vagotomía supraselectiva. Las causas más frecuentes de recurrencia ulcerosa son la vagotomía incompleta y la resección inadecuada. El tratamiento de la úlcera recurrente postoperatoria debe ser inicialmente médico y dependerá de su etiología. Debe investigarse la presencia de infección por *H. pylori* y tratarla. La indicación de reintervención se establecerá sólo ante la presentación de alguna complicación.

Síndrome de vaciamiento rápido *(dumping)*

El síndrome de *dumping* consiste en un conjunto de síntomas posprandiales vasomotores y gastrointestinales debido al vaciamiento rápido del contenido gástrico en el duodeno o en el yeyuno. Es preciso diferenciar el síndrome de *dumping* precoz del tardío, ya que su fisiopatología es distinta. El síndrome de *dumping* tardío se manifiesta por un cuadro idéntico al de la hipoglucemia insulínica, al cabo de 90-180 min de una comida. Los pacientes presentan lasitud, sudoración, confusión mental e, incluso, pérdida transitoria de conciencia. Este síndrome se atribuye a una hipoglucemia reactiva, por hiperinsulinismo secundario a la hiperglucemia posprandial inmediata, provocada por la rápida absorción de hidratos de carbono. El síndrome de *dumping* precoz es mucho más frecuente y se manifiesta con plenitud epigástrica y fenómenos vasomotores (rubor, palidez, palpitaciones, diaforesis, lasitud), que se presentan durante los primeros 30 min posprandiales. Después pueden aparecer también náuseas, vómitos, molestias abdominales y diarrea. El cuadro puede agravarse por la ingesta de hidratos de carbono o de líquidos que aceleran el vaciamiento gástrico. La incidencia de síndrome de *dumping* grave y persistente es del 7% después de la vagotomía con antrectomía y del 3% tras la vagotomía con drenaje, mientras que no se ha descrito después de la vagotomía supraselectiva. La mayoría de los pacientes mejora con tratamiento conservador. Se recomienda una dieta fraccionada en 5 o 6 tomas diarias. Debe evitarse la ingesta de líquidos durante las comidas, y la dieta ha de ser pobre en hidratos de carbono. Se han utilizado los antagonistas de la serotonina para prevenir los síntomas vasomotores y anticolinérgicos al objeto de retardar el vaciamiento, pero con pobres resultados. Los hidratos de carbono no absorbibles pueden retardar el tránsito y el tiempo de absorción de los hidratos de carbono. Las posibilidades quirúrgicas en este caso consistirán en la reconversión de la anastomosis de tipo Billroth II en Billroth I, que recupera el tránsito duodenal. En la anastomosis de tipo Billroth I puede practicarse una reducción de la boca anastomótica o la interposición de un asa yeyunal isoperistáltica.

Síndrome del asa aferente

Se presenta en pacientes sometidos a una gastroyeyunostomía y se debe a la obstrucción parcial del asa aferente con distensión de la misma por retención de las secreciones biliar y pancreática. Clínicamente se manifiesta por dolor y distensión posprandial en el hemiabdomen superior y vómitos biliosos que calman el dolor. El diagnóstico se establece por la demostración radiológica de un asa aferente dilatada o por la identificación endoscópica de la estenosis.

Gastritis y esofagitis por reflujo alcalino

La gastritis por reflujo alcalino puede manifestarse por dolor epigástrico continuo, en ocasiones con ardor, que empeora con la ingesta y que no se alivia con los alcalinos. Se acompaña de vómitos biliosos que, a diferencia del síndrome del asa aferente, son menos intensos, no se relacionan con las comidas y no alivian el dolor. Además del reflujo biliar se ha sugerido que el sobrecrecimiento bacteriano, secundario a la hipoacidez y la dismotilidad, podría desempeñar un papel en su patogenia. El tratamiento debe ser conservador mediante agentes quelantes de las sales biliares, como la colestiramina, o antiácidos que contienen hidróxido de aluminio. Si no se consigue una mejoría, puede recurrirse a una intervención quirúrgica que evite el reflujo duodenogástrico, como la interposición de un asa isoperistáltica o una Y de Roux. La esofagitis por reflujo alcalino es una complicación poco frecuente. Su sintomatología es similar a la provocada por el reflujo ácido, con pirosis y regurgitación, y las lesiones endoscópicas son idénticas. El antecedente de cirugía gastroduodenal hace sospechar esta posibilidad, que se confirmará mediante pH-metría esofágica.

Diarrea crónica

Puede aparecer después de cualquiera de las técnicas utilizadas para el tratamiento de la úlcera péptica, pero su incidencia es superior en los pacientes sometidos a vagotomía troncular que en los sometidos a vagotomía supraselectiva. Los principales factores implicados en la patogenia de esta complicación son el vaciamiento gástrico rápido con sobrecarga de líquidos, que sobrepasaría la capacidad de absorción intestinal, y la malabsorción de sales biliares, con el paso excesivo de estas sales al colon donde, por su efecto catártico, determinarán una diarrea secretora. El tratamiento que ha resultado más eficaz es la asociación de colestiramina e hidróxido de aluminio, por su acción quelante de las sales biliares. Los espasmolíticos, los antidiarreicos opiáceos y la dieta rica en fibra pueden ser también útiles.

Anemia y alteraciones nutricionales

La anemia se presenta en el 30%-50% de los pacientes operados. Suele deberse a déficit de hierro, vitamina B_{12} o ácido fólico. La ferropenia, probablemente multifactorial (ingesta inadecuada, disminución de la absorción, pérdidas ocultas por estomatitis), es la causa más frecuente. La malabsorción de vitamina B_{12} después de la gastrectomía se debe al déficit de factor intrínseco. Otros factores que pueden contribuir son la insuficiencia pancreática secundaria y el sobrecrecimiento bacteriano. El 30%-40% de los pacientes pierde peso después del tratamiento quirúrgico. La ingesta alimentaria inadecuada, por síntomas posprandiales y vómitos, es el principal factor responsable, aunque la maldigestión puede contribuir en algunos casos. Estudios radiológicos y de densitometría ósea han confirmado también una elevada prevalencia de osteodistrofia (osteoporosis y osteomalacia) después del tratamiento quirúrgico de la úlcera péptica. Estas alteraciones pueden deberse a la ingesta inadecuada o a la malabsorción de calcio y vitamina D.

Cáncer del muñón gástrico

Algunos estudios epidemiológicos han demostrado un aumento de la incidencia de adenocarcinoma gástrico después de la intervención quirúrgica por úlcera péptica. El riesgo de cáncer del muñón gástrico parece aumentar a partir de los 15-20 años de la intervención quirúrgica, aunque existen variaciones geográficas en su prevalencia. Esta prevalencia es elevada en Europa, en especial en los países nórdicos, pero no se ha demostrado en EE. UU. ni en Japón. El seguimiento endoscópico de los pacientes gastrectomizados no es efectivo desde el punto de vista de coste-beneficio y no estaría indicado.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Boparai V, Rajagopalan J, Triadafilopoulos G. Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. Drugs 2008;68:925-47.

Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Erradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients. Cochrane Database Syst Rev 2006;19:CD003840.

Gisbert JP, Calvet X. Helicobacter pylori-negative duodenal ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 2009;15:791-815.

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut 2012;61:646-64.

SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

CONCEPTO

Es un síndrome caracterizado por la existencia de un tumor productor de gastrina (gastrinoma), en general de origen pancreático, que provoca hipersecreción ácida y enfermedad ulcerosa grave.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de este síndrome es muy baja y se calcula entre 0,2 y 3 nuevos casos por millón de habitantes y año. En un 80% de los pacientes se trata de casos esporádicos sin otras asociaciones, pero en el 20% restante forma parte de un síndrome más amplio como es el de neoplasia endocrina múltiple de tipo I (MEN-I), en el que los pacientes presentan tumores de localización paratiroidea o hipofisaria e hipercalcemia.

Los gastrinomas suelen localizarse en el páncreas (especialmente en la cabeza) y con menor frecuencia en la segunda porción duodenal, estómago, bazo o ganglios peripancreáticos. Estos tumores comparten propiedades citoquímicas con otros tumores endocrinos pancreáticos, así como con feocromocitomas, carcinoides y carcinomas medulares de tiroides, lo cual ha llevado a agruparlos en una entidad nosológica única denominada *APUDomas* (del inglés *amine precursor uptake and decarboxylation*). La mitad de los gastrinomas son múltiples y las dos terceras partes son malignos, con posibilidad de metástasis también productoras de gastrina en ganglios linfáticos regionales, hígado, bazo, médula ósea, mediastino, peritoneo y piel.

ETIOPATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

La patogenia de estos tumores es desconocida. Su característica especial es la producción de grandes cantidades de gastrina que puede detectarse en el citoplasma de los tumores (gastrina G-17) y que eleva considerablemente los valores circulantes de esta hormona en su forma G-34. Como consecuencia de la hipergastrinemia, los pacientes presentan un incremento de la densidad de las células parietales y una marcada hipersecreción ácida. Ello se asocia a la aparición de úlceras pépticas con tendencia a ser grandes o múltiples o localizadas en sitios atípicos. El 60%-70% de estas úlceras se localiza en el bulbo duodenal; el 15%, en porciones distales del duodeno; el 10%, en el yeyuno, y el 5%, en el estómago.

Histológicamente, las úlceras son indistinguibles de las lesiones ulcerosas pépticas comunes. En la mucosa gástrica es común hallar hiperplasia de células enterocromafines y eventualmente pequeños tumores carcinoides. En cuanto a los gastrinomas, son tumores compuestos de células pequeñas y redondeadas con núcleos uniformes y con escasas mitosis. En el páncreas, además de los gastrinomas es común hallar hiperplasia de los islotes pancreáticos.

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas y los signos producidos por estos tumores son primariamente debidos a la hipersecreción ácida. Así, más del 90% de los pacientes desarrollan úlceras pépticas en el tracto digestivo superior, y el síntoma inicial más frecuente es el dolor abdominal. El cuadro clínico más frecuente es el de un síndrome ulceroso persistente, con alta tendencia a la recidiva y refractariedad al tratamiento convencional. Las úlceras presentan a menudo complicaciones como perforación o hemorragia y, frecuentemente, se asocian a ERGE.

Otros síntomas frecuentes son diarrea, esteatorrea y pérdida de peso como manifestación de un síndrome de malabsorción-maldigestión debido a la presencia masiva de ácido clorhídrico en el intestino, lo cual precipita los ácidos biliares, inactiva las enzimas pancreáticas y altera la mucosa intestinal. En un 10%-15% de los pacientes la diarrea es la primera manifestación del síndrome en ausencia de enfermedad ulcerosa. Los tumores, al ser de pequeño tamaño, no suelen provocar síntomas y las manifestaciones neoplásicas sólo aparecen en la fase final de la enfermedad, cuando hay diseminación metastásica. El hígado es la localización más frecuente de las metástasis.

DIAGNÓSTICO

La sospecha diagnóstica debe establecerse ante un paciente con una enfermedad ulcerosa grave y resistente al tratamiento médico convencional, una enfermedad ulcerosa que se asocie a diarrea o a hiperparatiroidismo o nefrolitiasis.

El diagnóstico puede realizarse con el quimismo (aunque esta técnica está cayendo en desuso) y con la determinación sérica de gastrina basal y estimulada. Cifras de gastrinemia basal superiores a los 1000 ng/L prácticamente confirman el diagnóstico de la enfermedad. En casos de hipergastrinemia por debajo de esta cifra debe realizarse un test de estimulación con secretina intravenosa. En los pacientes afectos por este síndrome, la gastrinemia se eleva más de 200 ng/L por encima del valor basal 5-10 min postestimulación. Este dato diferencia el síndrome de Zollinger-Ellison de otros síndromes hipersecretores, como es la hiperplasia de células G antrales, la gastritis atrófica con aclorhidria o el antro retenido.

Para el diagnóstico del tumor productor de gastrina puede utilizarse la TC, la RM, la ultrasonografía, la ultrasonografía endoscópica o la angiografía; sin embargo, cada una de estas pruebas diagnósticas no logra identificar más del 30%-35% de los tumores, aunque la suma de todas ellas aumenta el rendimiento diagnóstico. La ultrasonografía endoscópica ofrece un mayor rendimiento, ya que identifica el tumor en el 50%-75% de los casos. Una ventaja adicional de esta última técnica es que permite la obtención de una muestra tumoral para su estudio histológico mediante punción aspirativa con aguja fina. La gammagrafía de receptores de somatostatina (se usa ^{111}In como marcador) ha demostrado ser el método más útil en la detección de gastrinomas de pequeño tamaño, y además es particularmente eficaz en la identificación de metástasis hepáticas y óseas.

PRONÓSTICO

En el síndrome de Zollinger-Ellison aislado, la progresión del tumor suele ser muy lenta y la utilización de los IBP ha disminuido de forma sustancial la mortalidad derivada del síndrome ulceroso, tanto por la reducción de las complicaciones como por la disminución de las indicaciones quirúrgicas. Las supervivencias por encima de los 5 e incluso de los 10 años son frecuentes y se han descrito casos de supervivencia de 20 y 30 años. Por el contrario, el pronóstico de los gastrinomas en el contexto de un síndrome de tipo MEN-I es mucho peor.

TRATAMIENTO

Para el control de la enfermedad ulcerosa deben utilizarse fármacos antisecretores a altas dosis. Las dosis consideradas efectivas son las que reducen la secreción ácida por debajo de los 10 mEq/h en el período de 1-2 h previas a la siguiente dosis de medicación. Los fármacos más efectivos son los IBP utilizados en dosis altas. La dosis media de omeprazol que controla la hipersecreción en la mayoría de estos pacientes es de 60-100 mg/día, aunque en algunos enfermos hay que recurrir a dosis de 100-120 mg/día. Cuando se precisan dosis de 120 mg/día se recomienda dividir la dosis total de omeprazol en dos tomas. El empleo de IBP en dosis altas en estos pacientes ha demostrado ser seguro, sin que se hayan demostrado complicaciones relevantes durante seguimientos de más de 10 años; en concreto, estos fármacos no se asocian con un incremento adicional en la concentración de gastrina sérica, ya elevada debido al propio gastrinoma.

Las indicaciones del tratamiento quirúrgico de la úlcera se limitan a los casos poco comunes de pacientes en los que el tratamiento antisecretor no controla la enfermedad ulcerosa, o en aquellos en que el paciente no acepta o no tolera las altas dosis de medicación. En estos casos, la gastrectomía total es la intervención más definitiva, pero está gravada con una cierta mortalidad y una elevada morbilidad. Una alternativa es la vagotomía gástrica proximal con el fin de poder reducir la dosis de antisecretores. En aquellos pacientes sometidos a laparotomía exploradora en los cuales no se halla el tumor productor de gastrina o en los que la resección no es total, puede aprovecharse la intervención para practicar una vagotomía gástrica proximal con la intención de reducir o eliminar los requerimientos del tratamiento antisecretor.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La diarrea asociada a este síndrome es difícil de tratar. La reducción de la secreción ácida puede mejorarla, pero en algunos casos se trata de una diarrea intratable e invalidante para el paciente. En estos casos puede ser parcialmente útil la administración de somatostatina u octreótido. En cuanto al tratamiento del gastrinoma, no hay opción para la resección quirúrgica en casos de metástasis diseminadas o tumores en el contexto de un síndrome de tipo MEN-I. En casos de tumores únicos no diseminados, la resección quirúrgica es el tratamiento de elección, aunque sólo un 20%-25% de los gastrinomas pueden llegar a ser completamente resecados. Para la delimitación del tumor en el páncreas puede ser útil la ultrasonografía intraoperatoria o la monitorización arterial selectiva de la gastrina basal o tras administración de secretina. En casos inoperables, en pacientes con tumor residual posquirúrgico o con metástasis hepáticas pueden administrarse algunos fármacos con efectos parciales. Los más utilizados son el interferón, los análogos de la somatostatina y los agentes quimioterápicos (como estreptozotocina, 5-fluorouracilo o doxorubicina). La quimioembolización de la arteria hepática es una alternativa a la quimioterapia en pacientes con metástasis hepáticas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Ito T, Igarashi H, Uehara H, Jensen RT. Pharmacotherapy of Zollinger-Ellison syndrome. Expert Opin Pharmacother 2013;14:307-21.

Krampitz GW, Norton JA. Current management of the Zollinger-Ellison syndrome. Adv Surg 2013;47:59-79.

GASTROPATÍA POR ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Á. Lanas Arbeloa

CONCEPTO

El término *gastropatía por antiinflamatorios esteroideos* (AINE) hace referencia a las lesiones que la utilización de estos antiinflamatorios origina en el estómago y en el duodeno. Se debe recordar, no obstante, que los AINE originan también lesiones y complicaciones en el esófago, intestino delgado y grueso. La importancia de estos fármacos viene avalada por su amplia utilización, dadas sus propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Los efectos beneficiosos son, además, extensibles al campo de la profilaxis de las enfermedades vasculares oclusivas (AAS en dosis bajas) y a otros más novedosos, como la profilaxis del cáncer de colon e incluso la enfermedad de Alzheimer, si bien no tienen indicación aprobada para ello.

PATOGENIA

La lesión aguda de la mucosa gástrica parece depender de un efecto tóxico directo sobre la mucosa por efecto del atrapamiento iónico intraepitelial que origina necrosis celular por alteración de la fosforilación oxidativa y, sobre todo, de un efecto sistémico que inhibe la síntesis de prostaglandinas y que origina lesión vascular mediante adhesión de los leucocitos al endotelio vascular del estómago. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas dependientes de la isoenzima COX-1 afecta a varios componentes de defensa de la mucosa gástrica e incluye la disminución del moco y bicarbonato, reducción del flujo de mucosa gástrica y reducción de la proliferación epitelial. La inhibición de otra isoenzima, la COX-2, impide la síntesis de prostaglandinas que median fenómenos de inflamación y es el efecto buscado por los nuevos AINE selectivos para la inhibición de esta isoenzima. Si bien, esta hipótesis ha sido demostrada en cierta manera a la luz de los estudios disponibles, no es menos cierto que hay datos experimentales que sugieren un mecanismo de homeostasis más complejo. En las lesiones del intestino por AINE, los mecanismos involucrados incluyen un aumento de la permeabilidad intestinal que permite la entrada de bacterias, bilis y enzimas intestinales que inducen inflamación y ulteriormente rotura de la barrera mucosa. La circulación enterohepática del fármaco amplifica la lesión.

Los mecanismos por los cuales los AINE inducen complicaciones son todavía poco conocidos. La actividad antiplaquetaria de los mismos puede desempeñar un papel relevante una vez que se ha producido la rotura mucosa. Se sospecha que algunos sujetos tienen una especial sensibilidad para este proceso, ya que presentan una prolongación anormal del tiempo de hemorragia tras la toma de AAS. En la actualidad se señala la posibilidad de diferencias genéticamente determinadas en el metabolismo hepático de AINE o a otros niveles involucrados con los mecanismos de lesión gastrointestinal que pudieran estar asociados a un mayor riesgo de complicaciones gastrointestinales.

FACTORES DE RIESGO

Desde un punto de vista clínico, los factores de riesgo para sufrir una complicación por úlcera péptica asociados al tratamiento de AINE están bien definidos (tabla 15-2). Una historia ulcerosa previa o su complicación, la edad avanzada (se estima que el riesgo se hace significativo a partir de los 60 años, pero es a partir de los 70 cuando el riesgo aumenta de forma notable), dosis elevadas de AINE, uso concomitante de varios AINE o combinaciones de AINE (incluidos los inhibidores de COX-2) con AAS en dosis bajas, glucocorticoides, anticoagulantes (clásicos y nuevos) o antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina aumentan de manera significativa el riesgo de tener una complicación ulcerosa. La combinación de varios de ellos potencia aún más el riesgo. El papel de otros factores, como el sexo masculino, el consumo de tabaco, el alcohol o la patología cardiovascular, es menos evidente. La infección por *H. pylori* parece aumentar el riesgo de úlcera y complicación en el paciente que toma AINE o AAS. Es importante señalar que no todos los AINE confieren el mismo riesgo. Así, entre los más tóxicos se encuentran piroxicam y ketorolaco; entre los menos tóxicos están aceclofenaco, ibuprofeno (en dosis < 1200 mg), diclofenaco y meloxicam en dosis de 7,5 mg/día. Diversos estudios han señalado que la utilización de los inhibidores de COX-2 (celecoxib y etoricoxib) se asocian a reducción de un 50% del riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales altas y úlceras gastroduodenales sintomáticas frente a AINE tradicionales. La reducción del riesgo también parece darse en el tramo digestivo inferior. Los datos más recientes señalan que el uso de celecoxib se asoció a menos eventos de todo el tramo gastrointestinales (alto y bajo) que la combinación de un AINE (diclofenaco) y omeprazol, si se tiene en cuenta la presencia de anemia como un hecho más frecuente asociado

Tabla 15-2 Factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones asociadas a la toma de AINE

ESTABLECIDOS	RIESGO RELATIVO (IC DEL 95%)
Historia ulcerosa	13,5 (10,3-17,7)
Edad	60-79 años: 3 (2,2-4)
	> 79 años: 4,2 (2,3-7,6)
Dosis de AINE	Baja: 2,5 (1,7-3,8)
	Intermedia: 4,5 (3,3-6)
	Alta: 8,6 (5,8-12,6)
Tipo de AINE	Celecoxib: 1,0 (0,4-2,1)
	Aceclofenaco: 2,6 (1,5-4,6)
	Diclofenaco: 3,1 (2,3-4,2)
	Ibuprofeno: 4,1 (3,1-3,3)
	Naproxeno: 7,3 (4,7-11,3)
	Piroxicam: 12,6 (7,8-20,3)
	Ketorolaco: 19,4 (5,2-39,9)
Asociado a glucocorticoides	10,6 (3,2-35,1)
Asociado a anticoagulantes	19,3 (8,2-45,3)
Asociado a AAS	12,7 (7,0-23,0)
Asociado a inhibidores de la recaptación de serotonina	15,6 (6,6-36,6)

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IC: intervalo de confianza.

al consumo de estos fármacos. En cualquier caso, los estudios llevados a cabo con estos fármacos demostraron que su uso se vincula a incremento de riesgo cardiovascular. Este riesgo cardiovascular aumentado se asocia también al uso de la mayoría de AINE clásicos no selectivos (diclofenaco en dosis estándar e ibuprofeno en dosis altas), por los que su uso debe hacerse con cuidado en pacientes con esta enfermedad. Sólo el naproxeno en dosis de 500 mg/12 h parece no asociarse a un incremento del riesgo cardiovascular.

CUADRO CLÍNICO

La mayor parte de los AINE origina lesiones agudas de la mucosa gastroduodenal, como petequias, equimosis y erosiones que son habitualmente asintomáticas y que desaparecen con la utilización continuada del fármaco (mecanismo de adaptación). Desde el punto de vista clínico, estas lesiones no son importantes y de ningún modo presuponen el desarrollo ulterior de lesiones más graves, como son la aparición de úlceras gástricas o duodenales que pueden complicarse con hemorragia y perforación.

No menos del 25% de los pacientes que toman AINE de manera crónica refieren dolor y malestar en el epigastrio, el 10%-30% desarrollan úlceras pépticas que, en su mayoría, son asintomáticas, pero sólo el 4%-8% desarrollan úlceras sintomáticas en un período de 6 a 12 meses de tratamiento. Finalmente, el 1%-2% de los pacientes sufren complicaciones durante ese período de tiempo. La sensibilidad de los síntomas para predecir la existencia de lesiones en la mucosa gastroduodenal es pobre y se sitúa por debajo del 25%. Así, es frecuente ver pacientes con síntomas referidos a epigastrio sin lesiones demostrables en la mucosa gastroduodenal y otros que presentan lesiones y están asintomáticos.

El riesgo de desarrollar una complicación grave como hemorragia o perforación se multiplica aproximadamente por cuatro o cinco entre las personas que toman AINE. En términos absolutos, la magnitud del problema es evidente, pues hasta el 60% de los pacientes que ingresan por hemorragia digestiva han tomado recientemente uno o más AINE o AAS. En la actualidad, los ingresos por complicaciones de úlcera péptica atribuidas al uso de AINE o AAS, incluida su utilización a bajas dosis para prevención cardiovascular, han superado a los ingresos por el mismo motivo atribuidos a la infección por *H. pylori*.

La asociación de AINE con perforación gastrointestinal está también bien establecida. El riesgo de esta complicación se potencia por el consumo concomitante de tabaco y alcohol. Como en el caso de la hemorragia, es importante señalar que la utilización de AINE o AAS se asocia no sólo a complicación del tracto digestivo superior, sino también a desarrollo de perforación del tramo digestivo inferior.

Otra entidad en la que los AINE están involucrados es la de las úlceras refractarias al tratamiento médico y quirúrgico. Con el advenimiento de los nuevos tratamientos, esta condición clínica se ve ya con muy poca frecuencia, pero cuando se da debe considerarse bien la existencia de hipergastrinemia, el cumplimiento adecuado del tratamiento o el uso, a veces subrepticio, de AINE o AAS en dosis altas. Otras complicaciones asociadas al tratamiento de AINE o AAS son la estenosis pilórica o de intestino, la anemia y la diverticulitis.

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

La primera medida que se debe tomar es racionalizar el uso de AINE, ya que se estima que casi la mitad de las prescripciones son inadecuadas. Si se busca sólo el efecto analgésico se deben utilizar fármacos como paracetamol con o sin codeína o metamizol, que tienen una capacidad antiinflamatoria escasa o nula. En caso de utilizar fármacos AINE, hay que recurrir a los menos tóxicos, a la menor dosis y a administrarlos durante el menor tiempo posible.

El segundo aspecto de interés se refiere a la población objeto de profilaxis. Desde un punto de vista coste-efectividad, sólo se debe hacer profilaxis en la población de riesgo con fármacos que han demostrado eficacia en la prevención de complicaciones o de lesiones ulcerosas gástricas y duodenales (cuadro 15-8). Los IBP y misoprostol (200 mg/6-8 h) son los fármacos de elección. La tolerancia es óptima con los antisecretores y menos favorable con misoprostol, que en dosis de 200 mg/6 h se asocia a un elevado número de efectos secundarios como diarrea (20%), que pueden obligar a abandonar el tratamiento y es el motivo fundamental por el cual su uso es casi nulo en la actualidad. La otra alternativa en pacientes de riesgo es la prescripción de inhibidores de COX-2. En este caso, la prescripción no debe acompañarse de gastroprotectores en la mayoría de los supuestos considerados en la población de riesgo. Actualmente la decisión de qué estrategia utilizar debe también considerar la existencia de factores de riesgo cardiovascular. En pacientes sin factores de riesgo gastrointestinal o cardiovascular se deben de utilizar AINE tradicionales sin necesidad de gastroprotección. En pacientes con factores de riesgo gastrointestinal y ausencia de factores de riesgo cardiovascular las opciones son AINE tradicionales más gastroprotección con IBP o inhibidores de la COX-2 sin gastroprotección. Sólo en situaciones de alto riesgo (p. ej., pacientes con historia previa de hemorragia por úlcera) se debe considerar la combinación de ambas estrategias (inhibidor de COX-2 asociado a IBP). En pacientes con riesgo elevado cardiovascular, el AINE recomendado es naproxeno, asociado o no a IBP según riesgo gastrointestinal (tabla 15-3).

Cuadro 15-8 Estrategias en la prevención de complicaciones en pacientes que precisan AINE. Eficacia de los diferentes fármacos en la prevención de úlceras gastroduodenales y complicaciones

GASTROPROTECCIÓN CON AINE
Misoprostol: 200 mg/6-8 h (muy poco utilizada)
Inhibidor de la bomba de protones: dosis estándar
Anti-H_2 en dosis altas (famotidina): 80 mg/día

PRESCRIPCIÓN DE INHIBIDORES DE COX-2
Celecoxib: 200-400 mg/día
Etoricoxib: ≤ 90 mg/día

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; COX-2: ciclooxigenasa 2.

Tabla 15-3 Recomendaciones en prevención de acuerdo con el riesgo individual

	RIESGO GASTROINTESTINAL		
	BAJO	**INTERMEDIO**	**ALTO**
Riesgo cardiovascular alto (toma AAS)	Si toma AAS, el paciente queda excluido de este grupo	Naproxeno + IBP*	Evitar AINE
Riesgo cardiovascular bajo (no toma AAS)	AINE tradicional	1. AINE tradicional + IBP o misoprostol	Inhibidor de COX-2 + IBP
		2. Inhibidor de COX-2	Erradicar *H. pylori* si existe historia ulcerosa previa y hay infección

*En EE. UU. está aceptado por las autoridades sanitarias el uso de inhibidores de la COX-2 al considerar que el riesgo cardiovascular está también presente con los AINE tradicionales. Como norma, deben utilizarse las dosis más bajas posibles y el tiempo más limitado posible. En Europa, los inhibidores de la COX-2 están contraindicados si ha existido un evento cardiovascular previamente. La *European Medicines Agency* (EMA) también ha elevado las precauciones y limitaciones para el uso de diclofenaco e ibuprofeno (en dosis altas) en pacientes con patología cardiovascular. El ibuprofeno no está recomendado si se toma AAS por interacciones que anulan el efecto antiagregante del AAS. El naproxeno es el AINE tradicional recomendado en pacientes con riesgo cardiovascular alto.
AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; COX-2: ciclooxigenasa 2; IBP: inhibidores de la bomba de protones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Una vez que se ha desarrollado una úlcera péptica, la primera medida tomada será retirar el AINE. En estas circunstancias, la úlcera cicatrizará de manera rápida con la terapia antiulcerosa actual. Sin embargo, en un 25% de los casos el AINE deberá mantenerse para controlar la situación inflamatoria. En estas circunstancias, la mejor terapia antiulcerosa son los IBP en dosis estándar. En la mayor parte de los casos la úlcera cicatrizará en 8 semanas. Otras medidas acompañantes pueden incluir, si son factibles, la reducción de la dosis del AINE o cambio a un AINE menos tóxico como los nuevos inhibidores más selectivos de la COX-2. En casos rebeldes se puede duplicar la dosis de IBP, aunque no está claro que sea más eficaz. En cualquier caso, en el 10%-20% de los casos la úlcera no cicatrizará, en cuyo caso hay que mantener la terapia con control endoscópico. Si en un plazo de 3 meses la úlcera no ha cicatrizado, la única medida posible es la retirada del AINE.

Existen pacientes que refieren epigastralgia o síntomas dispépticos moderados o intensos asociados a AINE pero que no tienen lesiones en la endoscopia. Esta situación puede estar presente en el 10% de los enfermos. Los antisecretores, sobre todo los IBP, son beneficiosos en al menos la mitad de ellos, aunque puedan no reducir los síntomas en su totalidad. Otras medidas adicionales son: cambio de AINE por un inhibidor de COX-2, reducción de dosis o el tiempo de su administración. Muchos de estos pacientes abandonan el tratamiento con AINE de manera espontánea.

De manera similar a lo expuesto anteriormente, los pacientes con factores de riesgo gastrointestinal tratados con AAS deben llevar profilaxis con antisecretores, sobre todo IBP, aunque también debe considerarse la famotidina en dosis altas. Se ha señalado la existencia de interacción entre el IBP y el agente antiplaquetario clopidogrel (a menudo coprescrito con AAS) al metabolizarse ambos a través del citocromo P450 hepático. Sin embargo, el único ensayo clínico disponible señala ausencia de incremento de riesgo cardiovascular en pacientes con doble antiagregación (AAS más clopidogrel) con/sin omeprazol y sí un incremento del riesgo gastrointestinal en los pacientes que no toman IBP.

HELICOBACTER PYLORI Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Se ha sugerido la necesidad de tratar la infección por *H. pylori* en sujetos que toman AINE. Los datos disponibles señalan que esta acción terapéutica debe realizarse al menos en pacientes de alto riesgo, sobre todo si existía lesión ulcerosa previa, pero la erradicación no exime de la necesidad de gastroprotección si esta se halla indicada por la presencia de otros factores de riesgo. Igual consideración debe hacerse con los pacientes tratados con AAS en dosis bajas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. N Engl J Med 2010;363:1909-17.

Lanas A, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, García S, Bujanda L, Calvet X, et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:906-12.

Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH, International NSAID Consensus Group. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis—an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. BMC Med 2015;13:55.

TUMORES GÁSTRICOS Y DEL DUODENO

J. I. Elizalde Frez

TUMORES MALIGNOS DEL ESTÓMAGO

La mayoría de los tumores gástricos primarios son malignos y están representados casi en su totalidad por el adenocarcinoma gástrico, habitualmente denominado *cáncer gástrico.* El segundo lugar en frecuencia lo ocupan los linfomas y el resto de neoplasias malignas gástricas corresponde a los carcinoides, tumores mesenquimales y del estroma gastrointestinal (GIST, del inglés *gastrointestinal stromal tumors*). Otros tipos histológicos, como el carcinoma escamoso o el coriocarcinoma, son excepcionales.

Adenocarcinoma gástrico

Concepto y epidemiología

El adenocarcinoma gástrico representa aproximadamente el 90%-95% de todas las neoplasias malignas primarias del estómago. Históricamente y hasta la primera mitad del siglo xx, el adenocarcinoma gástrico constituía la primera causa de muerte por cáncer, pero a partir de 1950 su incidencia ha experimentado un progresivo descenso en todo el mundo, lo que ha permitido que sea superado, en cuanto a letalidad, por el cáncer de pulmón. A pesar de ello, el cáncer gástrico constituye aún un grave problema sociosanitario y es la segunda neoplasia maligna digestiva en cuanto a frecuencia y la primera en cuanto a causa de muerte. Es importante resaltar que existen dos tipos histológicos de adenocarcinoma gástrico (tipo intestinal y tipo difuso) que presentan diferencias notables en cuanto a su epidemiología, etiología, tratamiento y pronóstico.

Por lo que respecta a su distribución, el cáncer gástrico presenta grandes variaciones geográficas. Se registran zonas de alta incidencia, superior a 70 casos por cada 100 000 habitantes/año, en Chile, China, Japón, Colombia, Costa Rica o países del este de Europa. Por el contrario, su incidencia es baja (10 casos por cada 100 000 habitantes/año) en países como Canadá, EE. UU., Australia o Tailandia. España, considerada en su conjunto, ocupa un lugar de riesgo intermedio, con tasas de incidencia de 18 casos por cada 100 000 habitantes/año en varones y 8,4 casos por cada 100 000 habitantes/año en mujeres. Sin embargo, en algunas áreas de Soria y Burgos se registran hasta 80 casos por cada 100 000 habitantes/año. Estas amplias diferencias de incidencia, incluso dentro de una misma provincia, se deben a los cánceres de tipo intestinal, lo que sugiere la importancia de factores ambientales en su desarrollo. En cuanto al adenocarcinoma gástrico de tipo difuso, es menos frecuente, presenta una distribución menos heterogénea y afecta a individuos una década más jóvenes. En conjunto, el adenocarcinoma gástrico predomina en los varones, en una proporción 2:1, y su incidencia aumenta con la edad, de modo que es excepcional antes de los 30 años; la media de edad de diagnóstico se sitúa entre los 65 y 75 años. En zonas de alta incidencia, la media de edad en el momento del diagnóstico se adelanta hasta 10 años, probablemente debido a la aplicación de programas de cribado poblacional sistemático.

Etiología

No existe un único factor o agente implicado en la etiología del cáncer gástrico, sino que su desarrollo es multifactorial, aunque la infección por *H. pylori* desempeña un papel central en su patogenia. De forma similar a lo que ocurre en la carcinogénesis colónica, se ha descrito un modelo secuencial y progresivo para el desarrollo de adenocarcinoma de tipo intestinal basado en la exposición a agentes nocivos (*H. pylori,* factores dietéticos) que comportarían el desarrollo de lesiones premalignas (gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal) y que, eventualmente, podría culminar en el desarrollo de displasia y adenocarcinoma (fig. 15-3). Este modelo, propuesto por Correa et al., se basa en datos epidemiológicos y experimentales aunque, a diferencia de la secuencia adenoma-carcinoma colorrectal, no ha podido ser caracterizado a nivel molecular o mutacional. Por lo que respecta al cáncer gástrico de tipo difuso, hasta el momento no se ha postulado un modelo secuencial similar que explique su desarrollo, aunque se han descrito frecuentes alteraciones genéticas, especialmente en el gen de la E-caderina, que probablemente se hallan implicadas en su patogenia.

Helicobacter pylori

La colonización de la mucosa gástrica por *H. pylori* induce invariablemente una reacción inflamatoria de carácter agudo y difuso en el cuerpo y en el antro que posteriormente evoluciona hacia la cronicidad. Con el tiempo, y a una tasa del 1% al 3% anual, la gastritis crónica progresa a atrofia gástrica, a menudo asociada a metaplasia

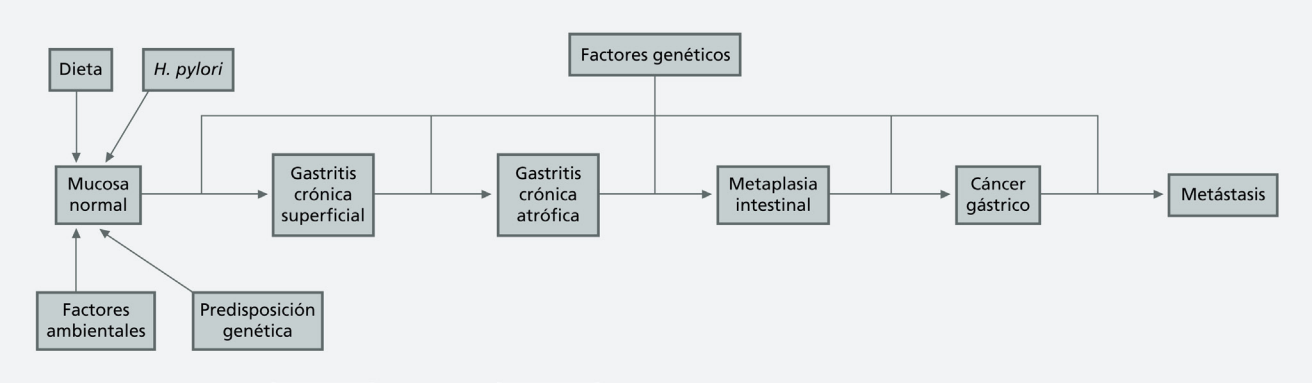


Figura 15-3 Hipótesis patogénica de la carcinogénesis gástrica.

intestinal que, como veremos más adelante, son lesiones premalignas. Diversos estudios epidemiológicos, histopatológicos transversales y estudios serológicos caso-control, efectuados en distintos continentes, establecen una relación entre la infección por *H. pylori* y el desarrollo posterior de cáncer gástrico, sobre todo de tipo intestinal y localización antral.

El riesgo relativo de desarrollar cáncer entre los sujetos infectados por este germen es de 3 a 6 veces superior al de las personas no infectadas. No obstante, se estima que únicamente un 0,5% de los individuos colonizados por *H. pylori* presentará un carcinoma gástrico. La baja incidencia de cáncer gástrico en sujetos infectados ha dificultado la obtención de evidencias directas que avalen el papel de la erradicación de esta infección en la profilaxis de esta neoplasia.

Factores dietéticos y ambientales

Diversos estudios apoyan la relación entre la incidencia de cáncer gástrico y dietas ricas en sal y pobres en frutas frescas y verduras, con escaso aporte de vitaminas A, C y E y micronutrientes como el selenio. La mayor accesibilidad a los frigoríficos domésticos, que permiten la conservación de frutas y verduras al tiempo que disminuye el consumo de ahumados, salazones y encurtidos con posible efecto cancerígeno, ha coincidido con el descenso en la incidencia de cáncer gástrico en las últimas décadas.

También se ha postulado una relación entre el cáncer gástrico y la concentración de nitratos en la dieta y en el agua de consumo, a través de su conversión bacteriana en nitrosaminas. Sin embargo, los resultados de estudios prospectivos no han confirmado esta hipótesis. Otros factores ambientales como el consumo de alcohol o el empleo de aditivos y conservantes de los alimentos no se relacionan significativamente con el desarrollo de cáncer gástrico. Tampoco se ha demostrado que la administración prolongada de medicación antisecretora, como antagonistas H_2 o IBP, favorezca el desarrollo de esta neoplasia. Finalmente, los fumadores, especialmente los que iniciaron el hábito a edades jóvenes, presentan un riesgo para desarrollar esta neoplasia que dobla al de la población general.

Mecanismos genéticos

Existe una tendencia a la agrupación familiar de este tumor independiente de la infección por *H. pylori.* Así, los familiares de primer grado de un paciente con neoplasia de estómago presentan un riesgo relativo entre dos y tres veces superior al de la población control. También presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico los pacientes con formas hereditarias de cáncer colorrectal (poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Lynch, síndrome de Peutz-Jeghers). Recientemente, se ha descrito el síndrome de cáncer gástrico hereditario difuso asociado a mutaciones en el gen de la E-caderina y el síndrome GAPPS (del inglés *gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach*) caracterizado por la presencia de pólipos de glándulas fúndicas proximales con displasia. Ambas entidades, con un patrón de herencia autosómica dominante, se presentan, sin embargo, de forma excepcional.

Las alteraciones genéticas más frecuentes en el cáncer gástrico consisten en fenómenos de pérdida de heterocigosidad (60%-70%) y mutaciones (40%-70%) en el gen supresor de tumores *TP53,* también presentes, aunque con menor frecuencia, en lesiones de metaplasia y displasia gástrica. En una tercera parte de los casos también se observa pérdida de función de otros genes supresores como *APC, MCC* o *DCC* por mecanismos similares. Entre los genes que se hallan sobreexpresados en el cáncer gástrico destacan *VEGF, C-MET* y *COX-2.*

Situaciones premalignas

Gastritis crónica atrófica, metaplasia y displasia. La gastritis crónica atrófica multifocal (gastritis de tipo B) está presente en la casi totalidad de los pacientes con cáncer gástrico de localización no proximal. La gastritis crónica atrófica difusa (tipo A), de etiología autoinmune (anticuerpos frente a célula parietal y factor intrínseco) y asociada a la anemia perniciosa, es mucho menos frecuente y comporta un riesgo menor de malignización. Dentro de la evolución de las gastritis crónicas atróficas, un porcentaje variable de pacientes desarrolla áreas de metaplasia intestinal. Mientras que la metaplasia intestinal completa (tipo I) no aumenta el riesgo de degeneración maligna, la metaplasia intestinal incompleta (tipo II o III), especialmente cuando hay predominio de sulfomucinas (tipo III), se asocia a un riesgo relativo de desarrollar cáncer gástrico de hasta 20. Además del tipo de metaplasia, el riesgo también depende de su extensión. La displasia gástrica es una alteración histológica mucho más infrecuente que la metaplasia. Su clasificación en leve, moderada o grave es, en ocasiones, difícil y poco reproducible. Las formas de displasia leve únicamente requieren confirmación y control evolutivo, que debe ser muy estrecho en las formas moderadas. Las formas de displasia grave se consideran lesiones propiamente neoplásicas que, una vez confirmadas, requieren tratamiento ya que, de lo contrario, entre el 75% y el 100% progresan a cáncer en un plazo inferior a 2 años.

Enfermedad de Ménétrier. Esta forma de gastritis hipertrófica, probablemente ligada a sobreexpresión de receptores de factores de crecimiento, es muy infrecuente y, aunque se ha descrito evolución hacia cáncer gástrico hasta en un 15% de los casos, no se dispone de información adecuada como para establecer medidas específicas de vigilancia.

Pólipos gástricos. Muy infrecuentes (afectan a $< 1\%$ de la población), hasta el 90% de pólipos gástricos son hiperplásicos y presentan un riesgo de degeneración escaso ($< 1\%$), prácticamente nulo cuando no superan 1 cm de diámetro. Por el contrario, los adenomas suponen un riesgo real de malignización ($\leq 10\%$ a los 4 años de seguimiento), por lo que ante su diagnóstico se aconseja la práctica de polipectomía y vigilancia endoscópica periódica.

Esófago de Barrett. Además del adenocarcinoma de esófago distal, la metaplasia de Barrett se relaciona con la aparición de cáncer en el área cardial y subcardial, cuya frecuencia está aumentando en los países desarrollados.

Antecedentes de intervención quirúrgica del estómago. Los pacientes sometidos a gastrectomía (sobre todo de tipo Billroth II aunque, con menor intensidad, también Billroth I) presentan un aumento moderado (1,5-2 veces) del riesgo de desarrollar cáncer en el remanente gástrico, sobre todo transcurridos 15-20 años de la cirugía. Se ha postulado que el reflujo biliar podría participar en la patogenia de esta entidad y, aunque suponen cerca del 5% de los adenocarcinomas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

gástricos, se cree que las posibles estrategias de cribado endoscópico no resultarían coste-efectivas en áreas de baja incidencia.

Inmunodeficiencia común variable. Aunque este proceso sea relativamente raro, entre sus complicaciones digestivas se ha publicado una frecuencia de adenocarcinoma gástrico de hasta un 8%, con aparición en edades tempranas.

Anatomía patológica

Clásicamente el adenocarcinoma gástrico se localizaba preferentemente en la región antral; en orden de frecuencias, también resultan afectados el cuerpo y la zona subcardial y cardial. En los últimos años se ha registrado en todo el mundo un claro aumento de los cánceres gástricos proximales, cardiales o subcardiales, que actualmente suponen más del 40% del total. Dada su trascendencia a la hora de plantear un tratamiento quirúrgico, debe destacarse el frecuente carácter multicéntrico del cáncer gástrico, que llega a presentarse hasta en un 10%-20% de los pacientes.

El cáncer gástrico se clasifica macroscópicamente en formas vegetantes, ulceradas e infiltrantes (Bormann). En el momento del diagnóstico, la neoplasia presenta una forma vegetante en el 40%-50% de los casos y ulcerada en otro 40%-50%, aunque muchos pacientes presentan formas mixtas. En un 5%-10% adopta la forma infiltrante o de *linitis plástica*. Finalmente, en un porcentaje variable de los casos se encuentra el carcinoma superficial o precoz. Estas dos últimas formas de presentación, *linitis plástica* y carcinoma precoz, exhiben características microscópicas, biológicas y pronósticas especiales que se comentan más adelante.

Entre las clasificaciones microscópicas, la más utilizada es la de Lauren, que divide los tumores en intestinales y difusos, con un 10%-20% de formas inclasificables. En el cáncer de tipo intestinal, las células epiteliales tienden a formar estructuras glandulares que recuerdan a las neoplasias colónicas. En la forma difusa, las células tumorales se hallan diseminadas individualmente o en forma de pequeños nidos entre el estroma; es frecuente la presencia de células en anillo de sello. Además de las diferencias morfológicas, los tumores intestinales y difusos muestran distintas características en epidemiología, fisiopatología y pronóstico. Así, el tipo intestinal, aunque es aún el más frecuente, está registrando un importante descenso en su incidencia. Dado que su asiento preferente es el antro, este hecho parece explicar el actual descenso de los tumores de esta localización, con respecto a los más proximales. La forma intestinal tiene una mayor dependencia de factores ambientales y dietéticos, muestra una mayor relación con la infección por *H. pylori* y se origina sobre lesiones preneoplásicas. Es dos veces más frecuente en varones y se diagnostica en edades más avanzadas. Su forma de crecimiento es preferentemente vegetante, citológicamente está mejor diferenciado y su pronóstico es mejor que el tumor difuso.

La *linitis plástica* constituye una forma de crecimiento tumoral infiltrante que ocasionalmente puede afectar a la práctica totalidad del estómago, con propagación a través de la submucosa. Se acompaña de una importante reacción desmoplástica, que produce la típica rigidez de las paredes gástricas. Cursa con rápida producción de metástasis, baja tasa de resecabilidad quirúrgica y mal pronóstico.

El cáncer gástrico superficial o precoz *(early gastric cancer)* se caracteriza por no sobrepasar la submucosa, respetando la capa muscular, y comporta un pronóstico mucho más favorable. Cabe recordar que incluso cuando la neoplasia afecta únicamente a la mucosa y la submucosa puede existir ya diseminación por vía linfática. Según su morfología, la Sociedad Japonesa de Endoscopia Digestiva clasifica estas lesiones en tipo I o protruyente, tipo II o plano y tipo III o excavado. El tipo II se subdivide en a, b o c según se muestre más o menos elevado, plano o deprimido, y pueden establecerse también formas mixtas. El interés de esta clasificación morfológica radica en la posibilidad de seleccionar buenos candidatos para la aplicación de resecciones locales por vía endoscópica. La proporción de tumores superficiales es muy variable según los distintos países, y varía entre un 5%-20%, con un progresivo aumento en las series más recientes. Esta mayor frecuencia de tumores precoces se considera debida a una mayor accesibilidad a las técnicas endoscópicas que permiten su diagnóstico. Así, en Japón, país con alta incidencia de cáncer de estómago, el empleo masivo de programas de detección precoz ha elevado las tasas de cáncer superficial hasta un 60% del total de casos de adenocarcinoma gástrico.

Estadificación histopatológica

El adenocarcinoma, en su crecimiento, puede rebasar los límites anatómicos del estómago e invadir el esófago distal y, más rara vez, el duodeno. Igualmente, puede propagarse por contigüidad a estructuras vecinas como epiplón, diafragma, colon, páncreas, etc., y, cuando sobrepasa la serosa, puede existir diseminación de células neoplásicas por la cavidad peritoneal hasta en el 40%-50% de casos, con posible afección ovárica o del fondo de saco de Douglas. Los ganglios linfáticos regionales están afectos en el momento del diagnóstico en cerca del 50% de los casos; puede haber metástasis linfáticas a distancia en ganglios axilares y supraclavicular izquierdos. Finalmente, se diagnosticará un 20% de los pacientes que presentan ya metástasis por vía hematógena, principalmente en el hígado y menos frecuentemente en pulmón, pleura, hueso y SNC.

En la figura 15-4 y la cuadro 15-9 se representa la estadificación del adenocarcinoma gástrico propuesta por el *American Joint Committee on Cancer*. La clasificación se basa en el modelo TNM y permite estratificar las neoplasias en los siguientes estadios tumorales: 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC y IV (tabla 15-4).

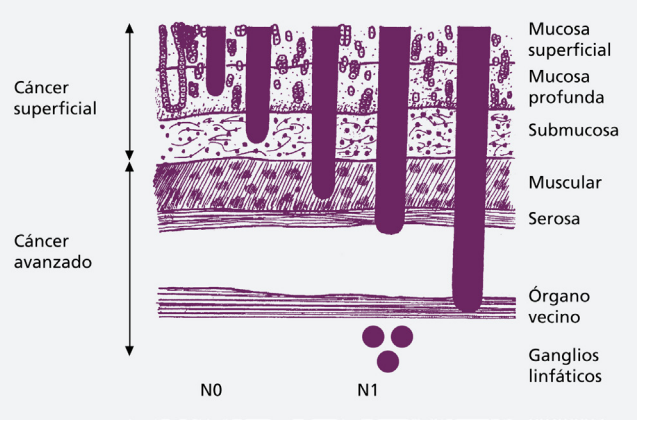


Figura 15-4 Estadificación T del cáncer gástrico según el grado de penetración en el espesor de la pared gástrica.

Cuadro 15-9 Clasificación TNM en el cáncer gástrico (2010)

T. TUMOR PRIMARIO
TX. No evaluado
T0. Sin evidencia de tumor primario
Tis. Carcinoma *in situ:* tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia
T1a. El tumor invade la lámina propia o la *muscularis mucosae*
T1b. El tumor invade la submucosa
T2. El tumor invade la muscular propia
T3. El tumor penetra el tejido conectivo subseroso sin invadir el peritoneo visceral ni estructuras adyacentes
T4a. El tumor invade la serosa (peritoneo visceral)
T4b. El tumor invade estructuras adyacentes (bazo, colon hígado, diafragma, riñón, etc.)

N. GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES
NX. No evaluado
N0. No se observan metástasis linfáticas regionales
N1. Metástasis en 1-2 ganglios regionales
N2. Metástasis en 3-6 ganglios regionales
N3a. Metástasis en 7-15 ganglios regionales
N3b. Metástasis en > 15 ganglios regionales

M. METÁSTASIS A DISTANCIA
M0. No se observan metástasis a distancia
M1. Metástasis a distancia

Tabla 15-4 Estadios en el cáncer gástrico según la clasificación TNM

	T	N	M
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
	T1	N0	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Estadio IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Estadio IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Estadio IIIB	T4b	N0-1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Estadio IIIC	T4b	N2-3	M0
	T4a	N3	M0
Estadio IV	T0-4	N0-3	M1

Cuadro clínico

El cáncer gástrico precoz, dado su pequeño tamaño y su invasión superficial, cursa de forma asintomática en más del 80% de casos; los signos de alarma como anemia, pérdida de peso o anorexia son muy infrecuentes. Por ello, suele pasar desapercibido y sin diagnosticar a no ser que se descubra de forma casual durante una exploración endoscópica indicada para estudio de dispepsia u otros motivos, o en el contexto de programas de cribado. Algunos pacientes, preferentemente cuando presentan formas de tipo deprimido o ulcerado (tipo III de la clasificación japonesa), pueden presentar muy infrecuentemente hemorragia digestiva alta. En general, cuando el cáncer gástrico se manifiesta clínicamente suele existir, por lo menos, infiltración de la capa muscular. De hecho, la mayoría de los pacientes sintomáticos se encuentran en fases relativamente avanzadas de su enfermedad.

Los síntomas y signos habituales son, además de la dispepsia, saciedad precoz, anorexia, repugnancia para la carne, pérdida de peso, vómitos y síndrome anémico, habitualmente secundario a pérdidas crónicas. Los tumores ulcerados pueden manifestarse en forma de hemorragia digestiva alta exteriorizada como hematemesis o melenas. Si existe afección del área antropilórica puede obstaculizarse física o funcionalmente el vaciamiento gástrico, con aparición de los signos típicos de estenosis pilórica (halitosis, vómitos de retención). Los vómitos también pueden aparecer en casos de gastroparesia infiltrativa o por compresión extrínseca en casos de hepatomegalia o carcinomatosis peritoneal. Las lesiones proximales que afectan al área subcardial pueden ocasionar clínica de disfagia por infiltración tumoral (seudoacalasia). Excepcionalmente, una fístula gastrocólica puede dar lugar a diarreas posprandiales o vómitos fecaloideos. La afección ganglionar local no suele causar sintomatología excepto si produce obstrucción de la vía biliar en el hilio hepático. La ictericia también puede ser secundaria a la existencia de metástasis hepáticas. Cuando existe diseminación peritoneal puede desarrollarse ascitis y, ocasionalmente, dolor abdominal y obstrucción intestinal. Otros síntomas, como disnea, dolores óseos o alteraciones neurológicas, son debidos, cuando aparecen, a la presencia de enfermedad diseminada o, menos frecuentemente, a síndromes paraneoplásicos.

En cuanto a la exploración física, el cáncer gástrico superficial no comporta alteraciones significativas. En el cáncer avanzado es habitual encontrarse con un paciente delgado y pálido. Si el tumor está muy desarrollado, se puede apreciar una masa palpable en epigastrio en un tercio de los casos o signos de diseminación a distancia: adenopatía axilar izquierda *(nódulo de Irish),* adenopatía supraclavicular izquierda *(nódulo de Virchow),* infiltración del ombligo *(nódulo de la Hermana María José),* hepatomegalia tumoral, ascitis por siembra peritoneal, presencia de nódulo al tacto rectal por implante peritoneal *(nódulo de Blumer),* masas ováricas por metástasis de Krukenberg y, muy infrecuentemente, manifestaciones paraneoplásicas como *acantosis nigricans,* queratosis seborreica difusa *(signo de Leser-Trelat),* dermatomiositis, estados de hipercoagulabilidad *(síndrome de Trousseau),* neuropatía periférica, anemia hemolítica microangiopática o nefropatía membranosa.

Diagnóstico

La exploración fundamental para el diagnóstico del cáncer de estómago es la endoscopia con toma de biopsias y citología. La mayoría de las guías clínicas recomiendan seleccionar a los pacientes con dispepsia candidatos a estudio endoscópico en función de su edad y la existencia de signos de alarma. Así, los enfermos menores de 45-55 años que presenten dispepsia y no tengan ningún signo de alarma (pérdida de peso, hemorragia digestiva, anemia, alteraciones objetivas en la exploración física, etc.) pueden tratarse de forma empírica por su médico generalista. Cuando los síntomas persisten o recidivan tras el tratamiento, en individuos mayores de 45-55 años y siempre que exista algún signo de alarma debe indicarse una endoscopia.

Endoscopia

El rendimiento diagnóstico ante la sospecha de cáncer gástrico de la exploración visual es superior al 90%. Tras la realización de biopsias, el diagnóstico de certeza supera el 95% (sensibilidad del 96,1% y especificidad del 99,2%), para alcanzar un rendimiento de hasta el 99% al añadir estudio citológico. En el cáncer gástrico superficial, el rendimiento diagnóstico desciende al 90%; pueden alcanzarse tasas del 96% si se repite la exploración en los casos dudosos. Para obtener estos resultados, se debe obtener un mínimo de seis tomas biópsicas, del fondo y los bordes en el caso de lesiones ulceradas. En los tumores vegetantes se aconseja tomar varias muestras de un mismo punto para alcanzar mayor profundidad; en ocasiones se ha de recurrir a efectuar macrobiopsia diatérmica para obtener mayor cantidad de tejido. El empleo de colorantes, como azul de metileno o índigo carmín, para destacar selectivamente las lesiones tumorales todavía se utiliza poco en la práctica habitual, y su uso está limitado a pequeñas lesiones sospechosas de cáncer superficial.

Las imágenes observadas por endoscopia se corresponden con la clasificación macroscópica de Bormann, con tumores vegetantes, ulcerados, infiltrantes y formas mixtas. Aunque el diagnóstico de cáncer sólo puede establecerse mediante estudio histocitológico, son signos endoscópicos sugerentes de malignidad la presencia de ulceraciones irregulares, que se asientan sobre una masa vegetante o una zona infiltrada. Sus contornos suelen estar mal delimitados, con formación de nódulos, y el fondo aparece necrótico o irregular. Los pliegues periulcerosos son rígidos y no llegan a alcanzar el borde de la úlcera. Al biopsiar la mucosa tumoral es muy frecuente apreciar que ha perdido su elasticidad: el fragmento se desprende en bloque, sin formar previamente la imagen en «tienda de campaña» característica de la mucosa normal. El diagnóstico endoscópico es más difícil en las formas infiltrantes de tipo *linitis,* en las que apenas se altera el relieve de la mucosa. En ellas se observa una rigidez, con falta de distensibilidad a la insuflación y ausencia de peristaltismo local. En la *linitis,* al poder ser la infiltración neoplásica predominantemente submucosa, la toma de biopsias superficiales puede dar resultados falsamente negativos. La ultrasonografía endoscópica y/o una macrobiopsia pueden conducir al diagnóstico. El carcinoma precoz ofrece una mayor dificultad diagnóstica ya que, incluso en formas con una mayor extensión, la elevación, depresión o infiltración de la mucosa puede ser mínima. En algunos casos, la lesión sólo se manifiesta por un cambio de color o una sensación de rigidez focal. Para llegar al diagnóstico de carcinoma superficial, conviene biopsiar cualquier lesión, por inocente que sea su

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

aspecto y mínimo su tamaño. Finalmente, debe repetirse la exploración siempre que el estudio histológico o citológico no sea concluyente o no confirme el carácter maligno de una lesión que resultó sospechosa para el endoscopista.

Examen radiológico

El estudio radiológico con contraste oral presenta una sensibilidad y especificidad del 70% y 90%, respectivamente, para el diagnóstico del adenocarcinoma gástrico avanzado, cifras que disminuyen considerablemente en casos de cáncer precoz. Además, la distinción entre una lesión ulcerada benigna y otra maligna puede ser difícil y siempre requiere un estudio endoscópico para confirmación histológica. Por todo ello, en la actualidad el papel de la radiología debe limitarse a proporcionar información complementaria como la medición del tamaño y profundidad de una lesión, la valoración de una estenosis, el vaciamiento gástrico en la *linitis plástica* o para el estudio de posibles fístulas tumorales.

Datos de laboratorio

Son poco útiles para el diagnóstico, ya que no existen alteraciones analíticas específicas para el adenocarcinoma gástrico, aunque es frecuente hallar elevación de la VSG y anemia. Puede existir hipoproteinemia en casos avanzados o colestasis cuando existe diseminación hepática. Otras cuantificaciones analíticas, como el descenso del pepsinógeno I y el aumento de la gastrina, son poco específicas y no han demostrado utilidad clínica. Tampoco se han revelado eficaces para el diagnóstico diversos marcadores tumorales como CA 72-4, CEA y CA 19-9, aunque pueden proporcionar información pronóstica y de utilidad para el seguimiento.

Estudio de extensión

Ante el diagnóstico de cáncer gástrico es fundamental efectuar un estudio de extensión adecuado puesto que las opciones terapéuticas difieren notablemente según el grado de diseminación tumoral. Además, la valoración de la respuesta al tratamiento únicamente podrá efectuarse si se ha caracterizado previamente la situación basal. Las exploraciones complementarias persiguen evaluar con la máxima precisión posible la extensión local, ganglionar y hematógena de la neoplasia. Sin embargo, el estudio de extensión puede limitarse en pacientes con grave afectación del estado general (*performance status* de 3 o 4) en los que los objetivos del tratamiento deben centrarse en el control de síntomas.

Radiografía de tórax

En algunos casos esta sencilla técnica permitirá demostrar la existencia de metástasis pulmonares.

Ultrasonografía abdominal

Por su sencillez, inocuidad, disponibilidad y bajo coste, puede emplearse como técnica inicial para el estudio de extensión. Su mayor inconveniente radica en su variabilidad, que depende de la experiencia del ecografista. Aun así, permite valorar la existencia de metástasis hepáticas, adenopatías tumorales en algunas localizaciones o signos de afectación peritoneal. Además, permite la punción guiada de lesiones para su confirmación histológica. En pacientes con enfermedad diseminada y grave afectación del estado general puede aportar datos suficientes para dar por finalizado el estudio.

Tomografía computarizada abdominal

La TC abdominal multicorte es el método más empleado. Con esta técnica, la pared gástrica se visualiza en tres capas que corresponden a la mucosa, submucosa y muscular-serosa. La presencia de un tumor suele comportar un engrosamiento de la pared mayor de 1 cm, aunque en ocasiones es difícil evaluar adecuadamente su aspecto por falta de distensión gástrica. Su utilidad radica, sobre todo, en la detección de invasión de estructuras adyacentes y metástasis ganglionares, hepáticas y peritoneales, aunque su sensibilidad no supera el 80%; es inferior en lesiones de tamaño inferior a 5-10 mm. Para la evaluación de la afección transmural (T) y ganglionar (N) presenta una precisión inferior, del 30%-50%.

Resonancia magnética

Las ventajas e inconvenientes de la RM son similares a los de la TC, aunque podría ser discretamente más precisa en la evaluación del parámetro T a costa de una menor sensibilidad en la detección de afección ganglionar. En la actualidad no suele emplearse de forma sistemática por sus escasas aportaciones, mayor coste y menor disponibilidad.

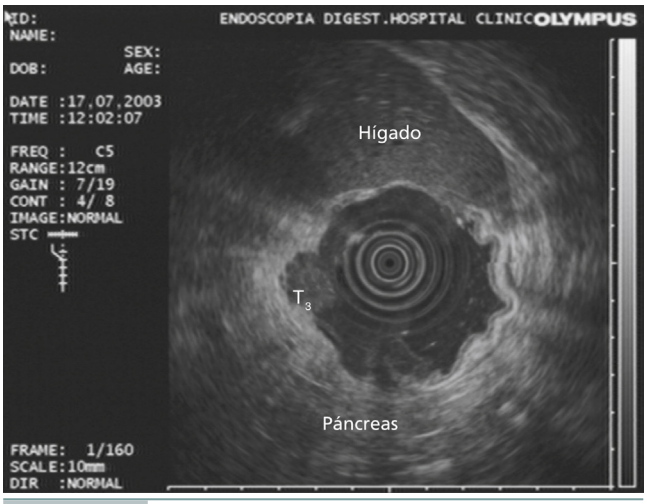


Figura 15-5 Ultrasonografía endoscópica en el adenocarcinoma gástrico. La ecoendoscopia permite delimitar con elevada precisión el grado de penetración tumoral en la pared gástrica y evaluar la presencia de adenopatías locorregionales patológicas. T3 es un tumor que penetra hasta la subserosa sin invadir el peritoneo visceral.

Ultrasonografía endoscópica

Esta técnica es especialmente útil para determinar la profundidad de la penetración tumoral en la pared gástrica (T) y la presencia o no de nódulos locales (N1). Esta exploración divide el espesor de la pared gástrica en cinco capas que alternan hiper- e hipoecogenicidad. Las dos primeras capas corresponden a la mucosa, la tercera a la submucosa, la cuarta a la muscular, y la quinta a la serosa (fig. 15-5).

La ultrasonografía endoscópica es superior a la TC en la estadificación T y N, con una sensibilidad del 85% y 80%, respectivamente. Además, permite evaluar la posible invasión del páncreas, lóbulo hepático izquierdo y adenopatías a distancia (como las paraaórticas o retropancreáticas). Asimismo, es de gran utilidad para confirmar la profundidad de la invasión local en los casos de cáncer superficial (Tis o T1, N0) y de tumores que se propagan a órganos vecinos (T4), que serán difícilmente resecables. También se ha mostrado muy sensible en el diagnóstico de cánceres infiltrativos de tipo *linitis* y en el diagnóstico diferencial con los tumores submucosos. En conjunto, esta técnica es el mejor método para la correcta estadificación prequirúrgica locorregional del cáncer gástrico. Los errores suelen corresponder a sobrevaloración en casos de tumores ulcerados y a infravaloración en lesiones microinfiltrantes. Además, ofrece la posibilidad de practicar punción aspirativa dirigida, para obtener así material para el estudio anatomopatológico de lesiones submucosas infiltrantes y de adenopatías locorregionales, con alta sensibilidad (90%) para la confirmación de malignidad.

Tomografía por emisión de positrones

Esta técnica se encuentra en fase de evaluación para la estadificación del cáncer gástrico. Aunque no sirve para definir la profundidad de invasión tumoral, parece ser muy sensible en la detección de afección ganglionar y de metástasis a distancia. Puede tener importancia para valorar la respuesta al tratamiento.

Laparoscopia

Aunque esta técnica se emplea poco en el estudio de extensión, hasta el 30%-40% de los pacientes con cáncer gástrico presentan metástasis que no han sido detectadas por las técnicas convencionales mencionadas anteriormente (usualmente en el hígado o en el peritoneo). Su rendimiento para confirmar la resecabilidad del tumor llega a ser del 98%. Por ello estaría especialmente indicada en tumores localmente avanzados (T3 o superior), sobre todo en los que afectan al cardias y el área subcardial.

Diagnóstico diferencial

Como se ha mencionado, la clínica inicial del cáncer gástrico puede ser totalmente indistinguible de la ocasionada por la dispepsia funcional, por lo que es imperativo indicar una endoscopia.

En las lesiones gástricas, la endoscopia asociada al estudio histológico proporcionará el diagnóstico diferencial frente a tumores benignos y al resto de los tumores malignos gástricos, incluidas las metástasis. La histología también es clave para diagnosticar correctamente otras entidades infrecuentes que pueden causar lesiones gástricas infiltrantes o ulceradas como la tuberculosis, la sarcoidosis, la amiloidosis o la enfermedad de Crohn.

Por su frecuencia, el principal problema es la diferenciación entre un cáncer ulcerado y una úlcera péptica gástrica. Para evitar errores diagnósticos, y ante toda úlcera gástrica con histología de benignidad, es obligatorio repetir la endoscopia no más de 2 meses después de finalizar el tratamiento para confirmar su cicatrización y obtener nuevas muestras para biopsia y citología en el caso de persistencia de la lesión.

Pronóstico

En conjunto, el cáncer gástrico aún tiene un mal pronóstico, que no se ha modificado sustancialmente en estos últimos años. Entre los diversos factores pronósticos el más importante, con valor predictivo independiente, es la estadificación del tumor según la clasificación TNM. Entre los tumores resecables, el factor pronóstico independiente más relevante es el grado de afección ganglionar. En la tabla 15-5 se representan las supervivencias a los 5 años según el estadio tumoral, que oscilan desde más del 90% del estadio 0 hasta el 5% del estadio IV. Además del estadio tumoral, son factores de mal pronóstico la escasa experiencia del equipo quirúrgico, la localización proximal del tumor, la imposibilidad de resección completa y la *linitis plástica.* También se ha atribuido un peor pronóstico a los casos con valores preoperatorios altos de marcadores tumorales como el CA 72-4, CEA y CA 19-9.

En los pacientes sometidos a gastrectomía subtotal o total no debe olvidarse la aparición de secuelas como el síndrome del asa aferente, síndrome de *dumping,* la diarrea por sobrecrecimiento bacteriano, los déficits de hierro o vitamina B_{12} y la pérdida ponderal. En general, estos pacientes deben recibir aportes adicionales de vitamina B_{12}, así como de enzimas pancreáticas si presentan esteatorrea.

Tratamiento

El tratamiento del cáncer gástrico depende de la situación clínica del paciente *(performance status),* del estadio evolutivo, del tipo histológico y de la localización del tumor.

Cáncer gástrico precoz (Tis o T1)

Cuando afectan sólo a la mucosa (Tis y T1a), se puede plantear un tratamiento conservador basado en la resección mucosa endoscópica en los tumores de tipo intestinal, elevados y menores de 20 mm de diámetro, y aquellos deprimidos menores de 10 mm, sin ulceración. Dado que la incidencia de metástasis ganglionares es del 2%, no parece necesario realizar linfadenectomía. Si está afecta la submucosa (T1b), la intervención convencional es aún el tratamiento estándar. Hasta en un 20% de casos es posible detectar diseminación ganglionar, por lo que es preciso realizar linfadenectomía.

Tabla 15-5 Pronóstico del adenocarcinoma gástrico

ESTADIO TNM	SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS (%)
0	95
IA	70
IB	57
IIA	45
IIB	33
IIIA	20
IIIB	14
IIIC	9
IV	4

Cáncer gástrico localmente avanzado y potencialmente resecable

Cuando no existe diseminación metastásica, el tratamiento de elección es siempre la resección quirúrgica. Se consideran neoplasias localmente avanzadas y potencialmente resecables aquellas que pertenecen a los estadios IB, II, o III, a excepción de las que el tumor primario corresponde a una lesión T4b por invasión de grandes vasos, cabeza pancreática o afección hepática extensa.

La resección quirúrgica representa el único tratamiento potencialmente curativo para el cáncer gástrico. En EE. UU. y Europa, la tasa de resecabilidad media es cercana al 49% y sólo en la mitad de estos casos se puede realizar una gastrectomía con pretensión curativa. Se recomienda la gastrectomía subtotal distal para los adenocarcinomas de tipo intestinal localizados en el tercio distal del estómago, mientras que la gastrectomía total es el procedimiento de elección en tumores del tercio proximal y medio del estómago, así como en pacientes con adenocarcinomas de tipo difuso. Cuando existe invasión de estructuras adyacentes puede practicarse una exéresis de los órganos afectados (páncreas, bazo, colon, hígado). A pesar de que puede aumentar la morbilidad postoperatoria, en todos los casos se recomienda una linfadenectomía D2, que incluye las cadenas ganglionares del primer nivel (paracardiales derechas e izquierdas, curvaturas mayor y menor, suprapilóricas e infrapilóricas) y también las del segundo nivel (cadenas de la arteria gástrica izquierda, hepática común, tronco celíaco, hilio esplénico y arteria esplénica). En algunos casos de elevado riesgo puede limitarse la linfadenectomía a la región D1. Es importante señalar que para poder asegurar una correcta estadificación N, la pieza operatoria debe incluir más de 15 ganglios. El abordaje laparoscópico es posible en casos de cáncer gástrico precoz o incluso en tumores más avanzados. A pesar de realizar una cirugía radical, un elevado porcentaje de casos (35%-50%) presentarán recidiva de la enfermedad, sobre todo peritoneal (34%-46%) o a distancia (26%-31%) y, en menor medida, locorregional (19%-32%). Por ello, suele aconsejarse tratamiento complementario con quimioterapia o radioquimioterapia combinada que puede aplicarse antes (neoadyuvancia) o después (adyuvancia) del tratamiento quirúrgico.

Cáncer gástrico localmente avanzado y/o metastásico no resecable

En estos casos no está indicada la cirugía radical, y se debe recurrir a la cirugía paliativa para el tratamiento de algunas complicaciones, como hemorragia u obstrucción, que no puedan solucionarse por métodos endoscópicos (escleroterapia, ablación por láser, terapia fotodinámica, inserción de prótesis autoexpandibles). En estas situaciones debe intentarse la resección siempre que sea posible, ya que las técnicas derivativas no proporcionan buenos resultados. Existe un amplio consenso a favor de efectuar tratamiento quimioterápico si no existen contraindicaciones y el paciente presenta un estado general conservado. No obstante, no existe ningún esquema de tratamiento que pueda considerarse estándar. Cuando se demuestra sobreexpresión de HER2, el tratamiento con transtuzumab ha demostrado capacidad para mejorar la supervivencia. En determinados casos de enfermedad metastásica avanzada, la radioterapia externa puede paliar alguno de los síntomas, como dolor óseo y hemorragia tumoral.

Profilaxis

En cuanto a prevención primaria, existen evidencias sólidas de que las dietas ricas en vegetales y frutas y la refrigeración de la comida pueden prevenir el desarrollo del cáncer gástrico. La vitamina C también parece ser protectora, así como las dietas ricas en cereales integrales, carotenoides, ajo o té verde. Diversos estudios sugieren que el consumo regular de AAS podría reducir a la mitad el riesgo de cáncer gástrico. En cuanto a la infección por *H. pylori,* de momento no existen vacunas eficaces y tan sólo se aconseja tratamiento erradicador como medida de profilaxis en los familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico o en individuos con antecedentes personales de cáncer gástrico tratado localmente. Las medidas de cribado poblacional, si bien se han mostrado eficaces, tan sólo son aplicables en países que, como Japón, presentan una alta incidencia de cáncer gástrico y cuentan con recursos suficientes. El papel de la vigilancia endoscópica en pacientes con condiciones preneoplásicas es controvertido. Cuando se sospecha

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

un síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario (tres miembros afectados, dos de ellos familiares de primer grado, con afectación de dos generaciones sucesivas y con un caso diagnosticado antes de los 50 años), se debe determinar la presencia de mutaciones en el gen de la E-caderina en el caso índice y, si se demuestra, se puede ofrecer el análisis genético a sus familiares. Puesto que el riesgo de desarrollar una neoplasia gástrica difusa en los portadores de la mutación supera el 70%, se recomienda plantear una gastrectomía total profiláctica a estos individuos o, alternativamente, seguimiento endoscópico intensivo.

Linfoma gástrico

El linfoma gástrico primario es un tumor poco frecuente, que representa el 10% de todos los linfomas y el 5% del total de neoplasias gástricas. Por el contrario, el tracto gastrointestinal es la localización extranodal más habitual de los linfomas no hodgkinianos diseminados, y el estómago es el órgano más frecuentemente afectado. Suele aparecer en la sexta década de la vida, es más frecuente en varones que en mujeres, y se ha observado un aumento de la incidencia de este linfoma en las últimas décadas. El tipo más habitual de linfoma gástrico primario es el linfoma de tipo MALT, o del tejido linfoide asociado a mucosa, y el linfoma difuso de célula B grande. Con menor frecuencia se describen otros tipos como el linfoma del manto, el linfoma de Burkitt y el linfoma folicular.

El linfoma gástrico de tipo MALT es un linfoma de células B de la zona marginal, de comportamiento indolente que presenta unos rasgos clínicos y evolutivos característicos. Con menor frecuencia, también se encuentran en el estómago linfomas difusos de célula B grande, con un comportamiento más agresivo y peor pronóstico que los de tipo MALT. Además, en ocasiones es posible hallar linfomas de tipo MALT con focos de linfoma difuso de célula B grande, lo que sugiere la posible evolución de los linfomas de tipo MALT a linfomas difusos de célula B grande. La localización más frecuente es en el estómago, aunque también se han descrito en pulmón, glándulas salivales, tiroides y mama. En todas estas localizaciones se puede reconocer un proceso inflamatorio de larga evolución, como paso previo a la aparición del linfoma, que provoca la aparición de tejido linfoide en localizaciones donde habitualmente es inexistente. Una característica importante de este tipo de linfoma es la tendencia a permanecer localizado en el órgano afecto durante largos períodos de tiempo, a diferencia de los otros linfomas no hodgkinianos.

Por lo que se refiere al linfoma gástrico, en los últimos años se han acumulado numerosas evidencias que muestran una clara relación etiopatogénica entre la infección por *H. pylori* y el desarrollo del linfoma gástrico de tipo MALT. En primer lugar, numerosos estudios epidemiológicos han mostrado la elevada prevalencia de *H. pylori* en pacientes diagnosticados de linfoma de tipo MALT, mientras otros observan mayor incidencia de linfoma de tipo MALT en áreas geográficas con elevada prevalencia de infección por *H. pylori*. Por otra parte, estudios experimentales han mostrado el efecto estimulador que ejerce *H. pylori* en la proliferación de células de linfoma gástrico. Finalmente, la erradicación de *H. pylori* se sigue de la regresión completa del linfoma de tipo MALT de bajo grado en el 70%-80% de pacientes.

El mecanismo íntimo por el cual la infección por *H. pylori* puede dar lugar a la aparición de un linfoma de tipo MALT no está bien aclarado, pero es probable que intervengan factores ambientales, factores relacionados con el huésped y otros relacionados con el propio germen. Si se considera la elevada prevalencia de la infección por *H. pylori* y la escasa incidencia de linfoma gástrico, es evidente que deben coincidir diferentes factores que favorezcan la transformación. Se ha sugerido que la propia infección por *H. pylori* podría ocasionar la aparición de alteraciones genéticas en algunos de los linfocitos B que proliferan como respuesta a la infección por *H. pylori,* lo que daría lugar a la aparición de una proliferación monoclonal de células linfomatosas. Estudios citogenéticos recientes han mostrado la existencia de alteraciones en gran parte de linfomas de tipo MALT, de las que destaca por su mayor frecuencia la traslocación t(11; 18), que está presente en el 30%-40% de linfomas gástricos de tipo MALT y no se identifica en otros tipos de linfoma no hodgkinianos.

Cuadro clínico y diagnóstico

El linfoma gástrico suele ser asintomático en sus fases iniciales, y cuando ocasiona manifestaciones clínicas estas suelen ser inespecíficas, propias de una dispepsia; en raras ocasiones, se presenta como hemorragia digestiva alta. La gastroscopia permite observar lesiones de la mucosa gástrica que pueden ir desde la simple hiperemia hasta la tumoración gástrica evidente, aunque la lesión más característica es la presencia de pliegues gástricos engrosados y úlcera única o múltiple. El diagnóstico definitivo se obtiene tras el estudio histológico e inmunohistoquímico de las muestras de biopsia obtenidas durante la endoscopia, aunque el carácter submucoso de estas lesiones puede requerir la práctica de macrobiopsias para obtener el diagnóstico.

Una de las características de este tipo de linfomas es su confinamiento en el estómago en el momento del diagnóstico, sobre todo en los linfomas de tipo MALT que muestran una baja capacidad de diseminación a distancia. No obstante, se debe realizar un estudio de extensión, que en este caso será de vital importancia para confirmar la localización exclusivamente gástrica y poder planificar el tratamiento. Este estudio debe incluir analítica general sin olvidar parámetros específicos como son la lactato-deshidrogenasa y la β_2-microglobulina sérica, una correcta exploración orofaríngea para descartar afectación del anillo de Waldeyer, biopsia de médula ósea, TC toracoabdominal y PET para descartar la presencia de adenopatías patológicas o afección de otros órganos. La ultrasonografía endoscópica ha mostrado ser una técnica de gran utilidad en el diagnóstico inicial y el seguimiento del linfoma gástrico, porque proporciona información de la profundidad de afección de la pared gástrica o la presencia de adenopatías perigástricas, lo cual puede ser útil para establecer el pronóstico y valorar la respuesta al tratamiento. Una vez realizado el estudio de extensión se determinará el estadio evolutivo del linfoma (cuadro 15-10).

El pronóstico depende del estadio tumoral, de manera que la supervivencia a los 5 años del linfoma estadio I_E es del 85%, frente al 20% del estadio IV_E. El linfoma gástrico de tipo MALT de bajo grado suele tener un buen pronóstico, con una supervivencia a los 5 años del 90%.

Tratamiento

Debido a la evidente relación que existe entre el linfoma gástrico de tipo MALT y la infección por *H. pylori,* el tratamiento de primera elección es la erradicación de *H. pylori* con una pauta antibiótica convencional, lo cual también puede ser válido para casos seleccionados de linfoma de alto grado (v. anteriormente Infección por *Helicobacter pylori*). Tras confirmar la erradicación de *H. pylori,* la regresión completa del tumor puede demorarse hasta 6 meses, durante los cuales no se ha descrito diseminación del tumor en ningún caso, probablemente debido a su lento crecimiento y baja capacidad de diseminación. Con el tratamiento erradicador se consigue la regresión completa del linfoma en un 80% de casos y la regresión parcial en un 10%. Hay un 10% de pacientes que no responden a este tratamiento, en los cuales pueden concurrir diversos factores como son la presencia de focos de alto grado de malignidad, gran afección de la mucosa gástrica, adenopatías perigástricas patológicas y ciertas mutaciones genéticas de las células linfomatosas. El seguimiento a largo plazo es fundamental en los pacientes con regresión completa del linfoma, porque se han descrito casos de recidiva del linfoma varios años después de su regresión, posiblemente por reinfección por *H. pylori* en algunos casos.

En los pacientes con linfoma de tipo MALT que presentan fracaso del tratamiento erradicador (no se consigue erradicar *H. pylori* o tras la erradicación no se observa la regresión del linfoma) o en aquellos con histología de linfoma difuso de célula B grande, y en los otros tipos de linfomas primarios del estómago, está indicada la quimioterapia

Cuadro 15-10 Clasificación evolutiva del linfoma gástrico

I_E. Afección gástrica sin invasión ganglionar
$II1_E$. Afección gástrica y de los ganglios contiguos al estómago
$II2_E$. Afección gástrica y de ganglios distantes del estómago por debajo del diafragma
III_E. Afección gástrica y de ganglios a ambos lados del diafragma
IV_E. Enfermedad diseminada

con clorambucilo o CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) y, más recientemente, la asociación de fármacos como rituximab. A pesar de los buenos resultados del tratamiento quirúrgico, que consiste en la gastrectomía total, esta opción terapéutica suele utilizarse en pocos casos y sólo cuando han fallado los otros tratamientos.

Tumores mesenquimales. Tumor del estroma gastrointestinal

Los tumores mesenquimales del tracto gastrointestinal son un grupo de neoplasias benignas o malignas de crecimiento submucoso y originadas probablemente a partir de las células intersticiales de Cajal, que se localizan en el estómago en el 70% de casos y a este nivel representan el 2% de los tumores. La terminología de estos tumores ha experimentado recientes revisiones, a partir de las cuales se pueden distinguir tumores de origen muscular (leiomiomas y leiomiosarcomas), tumores de origen neural (schwannomas, neurofibromas, neuroblastoma, ganglioneuroma, paraganglioma), y los tumores del estroma gastrointestinal propiamente dichos o GIST, que se distinguen de los otros por sus características inmunohistoquímicas. No hay diferencias en razón del sexo y suelen diagnosticarse en la quinta o sexta décadas de la vida. Histológicamente, los GIST pueden mostrar una estirpe muscular o neural o ser indiferenciados. A diferencia del resto de los tumores mesenquimales, expresan el antígeno CD117 (parte del receptor c-kit) que se puede demostrar por inmunohistoquímica. El grado de malignidad depende fundamentalmente del tamaño (> 5 cm) y de criterios histológicos como un alto nivel de mitosis (> 10 mitosis por campo de gran aumento).

La mayoría de estos tumores cursan de forma asintomática y suelen descubrirse de forma incidental durante una exploración por otra causa, una intervención quirúrgica o la necropsia. Pueden dar lugar a síntomas gastrointestinales diversos, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, hemorragia digestiva y obstrucción del vaciado gástrico. En los pacientes sintomáticos, la hemorragia digestiva debida a la ulceración del tumor es la forma de presentación más habitual. En otros casos, el diagnóstico se hace al descubrir las metástasis en hígado o peritoneo y más raramente en ganglios linfáticos, hueso y pulmón. La ultrasonografía endoscópica puede ser de gran utilidad en el diagnóstico y en establecer el pronóstico porque ofrece una exploración morfológica del tumor y permite realizar una punción aspirativa para el estudio histológico. La TC es útil para la estadificación del tumor.

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica sin linfadenectomía, debido a la rareza de la extensión ganglionar. En función de la presencia de datos de elevada malignidad, se puede valorar el tratamiento complementario con quimioterapia y radioterapia. Las tasas de supervivencia a los 5 años son del 60% tras intervención quirúrgica aparentemente curativa y del 25% con la operación paliativa. Actualmente, en casos de GIST irresecables o metastatizados que expresan CD117 se utiliza el tratamiento con imatinib, un fármaco inhibidor de la tirosín-cinasa, con excelentes resultados en estudios controlados, de manera que se consigue la respuesta parcial o completa en el 60% de casos y la estabilización del tumor en un 20% adicional. En casos de resistencia primaria o secundaria (que puede observarse hasta en el 50% de los pacientes) pueden utilizarse dosis más elevadas de imatinib u otros inhibidores de la tirosín-cinasa como sunitinib.

Tumor carcinoide

El tumor carcinoide es uno de los tumores neuroendocrinos más frecuentes del tracto digestivo, pero en el estómago sólo asientan un 2%-3% de los mismos y que representan el 0,5% de los tumores gástricos. La lesión se origina en las células *enterocromaffin-like* que segregan neuropéptidos como serotonina, gastrina, somatostatina, catecolaminas, etc. Suelen presentarse entre la sexta y séptima décadas de la vida y son más frecuentes en la mujer. Se distinguen tres tipos de tumores carcinoides gástricos: los tumores de tipo 1 representan el 70%-80% de los carcinoides gástricos, se localizan en el fórnix y cuerpo gástrico, y se asocian con la anemia perniciosa y la atrofia gástrica, por lo que van acompañados de hipergastrinemia; los tumores de tipo 2 representan el 5% de los carcinoides gástricos y se originan en el contexto de la hipergastrinemia secundaria al síndrome de Zollinger-Ellison que aparece en pacientes con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo I; finalmente, los tumores de tipo 3 o esporádicos no se asocian a hipergastrinemia y se caracterizan por una lesión única y grande que suele tener un comportamiento agresivo, con presencia de metástasis en el momento del diagnóstico y, por tanto, posibilidad de presentar un síndrome carcinoide clínico.

Los tumores de tipos 1 y 2 suelen caracterizarse por lesiones pequeñas y múltiples, que se diagnostican en el transcurso de exploraciones endoscópicas realizadas por motivos diversos. El tipo 3 es un tumor agresivo que puede dar síntomas, metástasis y síndrome carcinoide. El síndrome carcinoide se presenta en un 5% de los pacientes, sólo en aquellos que tienen metástasis hepáticas, y se caracteriza por aparición de enrojecimiento facial, dolor abdominal y diarrea.

El diagnóstico se efectúa por endoscopia, con aspecto similar al de una úlcera, masa o pólipo, sin rasgos característicos. Pueden estar elevados los niveles en orina de 5-hidroxiindolacético y serotonina. La gammagrafía para receptores de la serotonina es positiva en el 75% de casos. En la estadificación es útil la ultrasonografía endoscópica para determinar la invasión local, y la TC para identificar metástasis. Los carcinoides de tipos 1 y 2 de menos de 2 cm pueden ser tratados con resección endoscópica y posterior seguimiento, mientras que los tumores de mayor tamaño y las lesiones invasivas requieren gastrectomía total o parcial. Los carcinoides de tipo 3 son más agresivos, por lo que el tratamiento de elección es la gastrectomía con linfadenectomía. En situaciones de enfermedad avanzada con metástasis, la resección del tumor gástrico puede mejorar el estado y la supervivencia del paciente. Las metástasis pueden tratarse con poco resultado mediante quimioterapia (5-fluoruracilo y estreptozocina). El síndrome carcinoide puede tratarse mediante la administración de octreótido o ciproheptadina.

Tumores metastásicos en el estómago

El estómago puede ser lugar de asiento de metástasis provenientes de otros tumores, como los cánceres de mama, pulmón, ovario, colon y testículo. Las metástasis de melanoma suelen presentar una ulceración central que les confiere un aspecto característico. Se debe descartar la posibilidad de metástasis gástricas cuando un paciente con tumor primario conocido presente molestias epigástricas. El diagnóstico se obtendrá mediante gastroscopia con biopsia.

PÓLIPOS GÁSTRICOS

Los pólipos gástricos son lesiones infrecuentes que se diagnostican en el 1% de los individuos sometidos a gastroscopia por diferentes motivos. Pueden ser únicos o múltiples, y, en alguna ocasión, están asociados a otros síndromes polipósicos como la poliposis adenomatosa familiar o el síndrome de Peutz-Jeghers. Se pueden distinguir dos tipos: los pólipos hiperplásicos o inflamatorios frecuentemente asociados a la gastritis por *H. pylori,* que representan el 90% de casos y se caracterizan por su mínimo potencial de degeneración maligna (2%); el 10% restante corresponde a los pólipos adenomatosos. Los pólipos hiperplásicos de glándulas fúndicas se asocian con frecuencia a la poliposis adenomatosa familiar del colon, por lo que su hallazgo obliga a explorar el colon; estas lesiones también pueden observarse, sin embargo, en pacientes tratados con IBP.

Los adenomas gástricos constituyen lesiones auténticamente neoplásicas con elevado potencial de malignización; este es mayor si se superan los 2 cm de tamaño. Pueden presentarse de modo aislado o como parte de una adenomatosis cólica familiar.

El tratamiento de los pólipos sintomáticos (hemorragia, obstrucción) o los de tamaño superior a 2 cm es la resección preferentemente por endoscopia, o por cirugía si son de gran tamaño. Los pólipos menores de 2 cm pueden ser biopsiados inicialmente, y si el estudio histológico muestra cambios adenomatosos deben ser extirpados.

TUMORES DEL DUODENO

Los tumores duodenales son mucho menos frecuentes que los del estómago y colon; los más habituales son los carcinomas, los linfomas y los tumores del estroma gastrointestinal. Dado que la mayoría de sus características clínicas y terapéuticas son similares a las de los tumores de yeyuno e íleon, que se tratarán en otro capítulo, destacaremos tan

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sólo aquellas neoplasias duodenales que muestran rasgos diferenciales: carcinoma duodenal (se excluyen los ampulomas; v. cap. 29, Ictericias y enfermedades de las vías biliares) y pólipos duodenales.

Adenocarcinoma duodenal

El adenocarcinoma primario del intestino delgado es un tumor infrecuente que representa el 2% de los tumores duodenales, y su localización más frecuente es el duodeno en el 55% de casos. Se origina a partir de adenomas o áreas de displasia duodenal y suele diagnosticarse a partir de los 50 años de edad. Los adenomas duodenales pueden encontrarse en el contexto de una poliposis adenomatosa familiar. Dentro del duodeno, el 60% de las lesiones asienta en la región periampular. En sus fases iniciales el tumor no produce síntomas. Posteriormente puede aparecer dolor de características inespecíficas. Los tumores avanzados se manifiestan por un cuadro de vómitos debido a la estenosis de la luz, hemorragia por sangrado tumoral y un cuadro clínico de ictericia o pancreatitis aguda en las lesiones periampulares. El aspecto endoscópico del tumor en sus fases precoces y avanzadas es similar al del cáncer gástrico, y el diagnóstico se realiza mediante la obtención de biopsias y el estudio histológico. Tras el estudio de extensión mediante TC y ultrasonografía endoscópica, el tratamiento es quirúrgico con resección tumoral y limpieza ganglionar. En los tumores de segunda porción, y por imperativos anatómicos, deberá efectuarse una duodenopancreatectomía cefálica o intervención de Whipple. Generalmente se llega al diagnóstico en fases tardías, por lo que la cirugía tiene una resecabilidad del 60%-75%, con una mortalidad operatoria del 6%-12% y una supervivencia media a los 5 años del 20%-35%, que asciende al 45%-55% para la cirugía aparentemente curativa. Una vez más, el factor pronóstico fundamental es el estadio del tumor, seguido por la localización, con un peor pronóstico para las lesiones periampulares. La resección endoscópica puede estar indicada en casos seleccionados de adenocarcinomas superficiales, menores de 2 cm y no invasivos. En los casos inoperables, puede solucionarse la estenosis duodenal mediante la colocación de una prótesis metálica en la luz duodenal o con una gastroenteroanastomosis quirúrgica. El tratamiento paliativo de la ictericia obstructiva puede consistir en la colocación de una prótesis biliar o la realización de una derivación biliodigestiva quirúrgica.

Pólipos duodenales

En la primera porción duodenal son frecuentes los brunneromas o hiperplasia de las glándulas de Brunner, que no deben considerarse como tumores y sólo constituyen un hallazgo exploratorio.
Los pólipos duodenales suelen ser asintomáticos; su manifestación más frecuente es el sangrado. Las lesiones de gran tamaño pueden llegar a dar ocasionalmente un cuadro suboclusivo y las periampulares producir ictericia. Los pólipos pueden ser únicos o múltiples, y presentarse aislados o en el seno de un síndrome polipósico: adenomas en la poliposis adenomatosa familiar y hamartomas en el síndrome de Peutz-Jeghers. En la poliposis adenomatosa familiar se ha comunicado que hasta un 90% de los pacientes puede llegar a tener adenomas en el duodeno, aunque sólo un 5% de ellos desarrollará un cáncer. El adenocarcinoma duodenal es la principal causa de muerte por neoplasia en pacientes con poliposis adenomatosa familiar sometidos a proctocolectomía.
Confirmada también en el duodeno la secuencia de transformación adenoma-carcinoma, está indicada la resección de todos los adenomas duodenales. Esta resección deberá ser quirúrgica en los casos en que el tamaño o la mala accesibilidad a la lesión impidan el tratamiento endoscópico. Posteriormente, los pacientes precisarán seguimiento evolutivo para descartar la aparición de nuevos pólipos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Ahmad A, Govil Y, Frank B. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Am J Gastroenterol 2003;98:975-86.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. American Joint Committee on Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer; 2010.

Ford AC, Forman D, Hunt R, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2014;348:g3174.

Koh TJ, Wang TC. Tumors of the stomach. En: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. Gastrointestinal and Liver Disease. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 829-55.

Leung WK, Ng EKW, Sung JY. Tumors of the stomach. En: Yamada T, ed. Textbook of Gastroenterology. 4th ed. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 2003. p. 1416-40.

OTRAS ENFERMEDADES Y ANOMALÍAS DEL ESTÓMAGO Y DEL DUODENO

L. Bujanda Fernández de Piérola

VÓLVULO GÁSTRICO

El vólvulo gástrico es una afección poco frecuente que consiste en una torsión del estómago sobre sí mismo. Pueden distinguirse tres tipos en función del eje de torsión. El más común es el vólvulo organoaxial, que se produce cuando el estómago rota más de 180° sobre el eje imaginario que une el cardias con el píloro. El cardias y la segunda porción del duodeno se encuentran fijos y actúan como puntos de anclaje, para crear una obstrucción en asa ciega. El vólvulo mesentericoaxial o transversal suele ser parcial (< 180°) y recurrente; su eje une transversalmente el punto medio de las curvaturas mayor y menor del estómago. Un tercer tipo sería la forma mixta de las anteriores.
En la *patogenia* de la torsión están implicados factores predisponentes, como laxitud de ligamentos en el vólvulo primario. En el secundario suelen existir hernia diafragmática paraesofágica, elevación o eventración del hemidiafragma izquierdo y cirugía gástrica previa. El 15%-20% de los vólvulos se producen en niños con defectos congénitos del diafragma, como el orificio de Bochdalek. Como factores desencadenantes actúan el hiperperistaltismo, la aerocolia y la presencia de tumores abdominales y procesos que empujan al estómago hacia arriba. *Clínicamente* se diferencian el *vólvulo agudo* y el *vólvulo crónico.* El agudo suele ser organoaxial con obstrucción y, en ocasiones, estrangulación vascular. Se presenta de forma súbita con dolor epigástrico o torácico intensísimo asociado, en ocasiones, a distensión epigástrica, náuseas o arcadas violentas y persistentes que no se acompañan de vómitos con contenido gástrico, sino que arrojan sólo saliva («vómitos secos») y la imposibilidad de pasar el extremo distal del esófago con la sonda nasogástrica (tríada de Borchardt). Pronto aparecen signos de *shock* y de peritonitis por perforación gástrica. La radiología simple de abdomen y tórax confirma el *diagnóstico* al mostrar el estómago lleno de aire e invertido en la parte superior del abdomen o dentro del tórax en una hernia diafragmática. Ante la sospecha, el tránsito baritado puede confirmar el diagnóstico. El *tratamiento* es quirúrgico y muy urgente. Diferir la intervención significa una mortalidad que, en algunas series, supera el 50%. Cada vez son más los casos resueltos por laparoscopia, en la que se realiza una reducción del vólvulo y una gastropexia a la pared anterior del abdomen. Algunos casos han sido tratados con éxito mediante descompresión endoscópica y/o gastrostomía percutánea endoscópica.
El *vólvulo crónico* puede ser asintomático, pero en general produce dolor epigástrico recurrente poco intenso, distensión abdominal, borborigmos posprandiales y cuadros seudoanginosos debido a la compresión del hemidiafragma izquierdo por el estómago distendido. Puede pasar inadvertido o confundirse con un trastorno funcional hasta que se realiza una radiografía durante un episodio de exacerbación de los síntomas y se observan dos niveles hidroaéreos en el hipocondrio izquierdo. Por lo general, el tratamiento es conservador. La desvolvulación puede conseguirse con la sonda nasogástrica o con el fibrogastroscopio, aunque suele recidivar. En los casos con síntomas más intensos debe recurrirse a la cirugía, si es posible laparoscópica, para realizar una gastropexia y corregir los posibles factores predisponentes.

DILATACIÓN AGUDA DEL ESTÓMAGO

La dilatación aguda del estómago es una forma de íleo paralítico de aparición brusca, que consiste en la pérdida de actividad motora del estómago con imposibilidad de evacuar su contenido. La acumulación

de aire y secreciones conduce a una dilatación progresiva del órgano. Esta afección ha recibido diversas denominaciones, como *dilatación aguda postoperatoria, parálisis gástrica* y *gastroplejía.*

Ha sido una complicación clásica de la cirugía abdominal o pelviana bajo anestesia general, pero también se han observado casos en intervenciones extraabdominales o en técnicas de ablación para el tratamiento de la fibrilación auricular. En la actualidad se observa con menor frecuencia, debido quizá al uso sistemático de la aspiración nasogástrica, el control correcto del equilibrio acidobásico y la manipulación cuidadosa de los tejidos durante las intervenciones. La gastroparesia diabética es otra causa posible de dilatación gástrica como consecuencia de la afección de los plexos autónomos viscerales y del sistema extrínseco de regulación. Algo similar ocurre en la gastroparesia de la amiloidosis primaria, en la hipotensión ortostática y en el síndrome de Shy-Drager (insuficiencia del sistema nervioso autónomo). También se han descrito dilataciones en situaciones de dolor intenso, distrofias musculares, politraumatismos, estrés o tras estimulación laberíntica. La sobredosis de algunos fármacos y la anorexia nerviosa o la bulimia son más raras y a veces no se encuentra una causa aparente. Todas las circunstancias mencionadas conducen a una inhibición de la motilidad gástrica, ya sea de origen neurógeno o metabólico, que impide, en ausencia de obstrucción mecánica, la evacuación del estómago. La rápida acumulación de aire y secreciones origina una enorme dilatación gástrica que puede provocar un *shock* hipovolémico.

Clínicamente, se presenta en forma más o menos brusca. Al principio el paciente refiere molestias en epigastrio, que pronto se transforman en dolores violentos, vómitos copiosos por rebosamiento (sin esfuerzo por parte del paciente) muy cuantiosos y frecuentes (aunque a veces no hay vómitos), distensión abdominal con abombamiento de hipocondrio izquierdo y epigastrio, bazuqueo y disminución de los ruidos peristálticos. El estado general empeora rápidamente y aparecen signos de deshidratación y *shock.*

La confirmación del *diagnóstico* requiere una radiografía simple de abdomen, en la que se aprecia una gran dilatación de la cavidad gástrica con un nivel hidroaéreo. Puede hallarse alcalosis hipoclorémica e hipopotasémica, secundaria a los vómitos, y signos de hemoconcentración por deshidratación. El diagnóstico diferencial obliga a excluir la peritonitis, la obstrucción intestinal alta y la isquemia mesentérica aguda. En ocasiones hay que realizar una endoscopia alta para descartar una obstrucción mecánica como una estenosis de píloro, una neoplasia o una enfermedad ulcerosa.

El *tratamiento* debe aplicarse con urgencia y requiere la aspiración continua por sonda nasogástrica, reposición hidroelectrolítica, control de la glucemia y la administración de fármacos procinéticos (metoclopramida, domperidona o eritromicina). En algunos casos se debe recurrir a la gastrostomía, yeyunostomía o a la resección parcial o total del estómago. No debe olvidarse que, aunque se logre descomprimir el estómago, es posible que se hayan producido fenómenos de necrosis, que conducirán a perforación y peritonitis. Un alto porcentaje de los casos no tratados evoluciona a la muerte.

DIVERTÍCULOS GÁSTRICOS

A diferencia de los divertículos de colon o de duodeno, los de localización gástrica son poco frecuentes, con una prevalencia en estudios autópsicos del 0,01%-0,11%. El 75% se localiza en la cara posterior del cuerpo gástrico (~2 cm por debajo del cardias), el 15% es prepilórico y el 10% restante se ubica entre estas dos áreas. Histológicamente pueden ser divertículos verdaderos, si contienen todas las capas del estómago, o falsos, cuando la mucosa y la submucosa se hernian a través de la capa muscular. Los primeros suelen ser yuxtacardiales y los segundos, yuxtapilóricos.

Se clasifican en congénitos y adquiridos. Los yuxtacardiales se consideran congénitos porque dependen de un punto de menor consistencia muscular en la cara posterior del estómago, donde penetra la arteria gástrica izquierda, que carece de cobertura parietal. El aumento recurrente de la presión intragástrica (tos, vómitos, estenosis pilórica, embarazo o estreñimiento) originará un divertículo por pulsión en el punto de menor resistencia. Los divertículos adquiridos son secundarios a deformidades inflamatorias (úlcera), neoplásicas o cicatriciales del estómago.

En su mayoría, los divertículos gástricos son *clínicamente* asintomáticos. Puede aparecer tras la ingesta dolor o sensación de plenitud, que pueden aliviarse con cambios posturales que faciliten el vaciamiento del divertículo. La complicación más frecuente es la anemia crónica secundaria a hemorragia por erosiones de la mucosa diverticular. También puede producirse una hemorragia masiva, pero es menos frecuente. La perforación y la torsión del divertículo son complicaciones excepcionales y suelen diagnosticarse en la intervención quirúrgica.

El *diagnóstico* se realiza habitualmente por radiología, y el diagnóstico diferencial se plantea con la úlcera penetrante, tumores ulcerados (leiomiosarcoma), hernias diafragmáticas paraesofágicas y divertículos esofágicos epifrénicos. La fibrogastroscopia permite el diagnóstico tanto del divertículo como de sus complicaciones.

Como la mayoría de los divertículos gástricos son asintomáticos, el *tratamiento* debe limitarse a casos muy concretos. Los divertículos muy grandes tienen más posibilidades de causar molestias o complicaciones que pueden requerir tratamiento quirúrgico que puede realizarse por laparoscopia.

DIVERTÍCULOS DE DUODENO

Los divertículos de duodeno son mucho más frecuentes que los de localización gástrica. Su incidencia oscila entre el 6% y el 22% en las series de autopsia. Su tamaño varía entre pocos milímetros y varios centímetros, aunque la mayoría miden entre 1 y 5 cm. Generalmente se localizan en la segunda porción del duodeno próximos a la ampolla de Vater. Con menor frecuencia se localizan en la tercera porción y sólo un 10% asienta en la cuarta.

Pueden ser extraluminales e intraluminales. Los primeros se adquieren al herniarse la mucosa y submucosa por lugares de la pared duodenal donde entran vasos sanguíneos. Los intraluminales son congénitos y se desarrollan en la gestación al fallar la recanalización de células epiteliales que conforman la segunda porción del duodeno.

Clínicamente, los divertículos duodenales suelen ser asintomáticos. Sin embargo, se han publicado casos que han cursado con hemorragia digestiva, sobrecrecimiento bacteriano, perforación, absceso retroperitoneal e incluso con fistulización a colon. Muy raramente se produce diverticulitis aguda, que cursa con dolor epigástrico o periumbilical irradiado a hipocondrio derecho o espalda, fiebre, náuseas y leucocitosis. El diagnóstico, rara vez sospechado, suele realizarse al practicar una TC o una RM de la región. Los divertículos yuxtapapilares se han descrito como causa de pancreatitis aguda y pueden asociarse con cálculos pigmentarios coledocales y los intraluminales suelen producir obstrucción duodenal.

El *diagnóstico* suele realizarse durante una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica o en un estudio radiológico por otro motivo que ofrece una imagen radiológica similar a los divertículos gástricos. Los divertículos intraluminales presentan una imagen radiológica de un fondo de saco ciego lleno de bario cuyo contorno se separa del duodeno por una línea radiotransparente. La endoscopia permite también diagnosticar esta patología, aunque con menor precisión al pasar desapercibidos los divertículos más pequeños.

La mayoría de los divertículos extraluminales no requiere *tratamiento.* En caso de complicaciones graves está indicada la diverticulectomía quirúrgica. Los intraluminales pueden resolverse mediante perforación endoscópica de su fondo con un asa o aguja de diatermia.

BEZOAR

Los bezoares son cuerpos extraños formados por la concreción de vegetales, alimentos (fitobezoares), pelos (tricobezoares) o medicamentos (farmacobezoares), aunque se han descrito concreciones constituidas por goma de mascar, algodón y otros materiales.

El *fitobezoar* está compuesto por fibras vegetales, hojas, piel y pulpa de frutas. Se consideran factores predisponentes la gastrectomía parcial (sobre todo si se asocia a vagotomía), la gastroparesia diabética y cualquier situación que dificulte el vaciado gástrico. Otros factores que pueden contribuir a su formación son la disminución de la secreción de pepsina, la masticación incompleta de los alimentos y el tratamiento con anticolinérgicos o antagonistas H_2.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Entre los síntomas atribuibles al fitobezoar destacan: dolor epigástrico en el 70% de los casos, saciedad precoz, náuseas, vómitos y pérdida de peso. En la mitad de los pacientes es posible palpar una masa dura y desplazable en el hemiabdomen superior. La complicación más frecuente es la úlcera gástrica, que aparece en el 25% de los casos, y la más grave es la perforación. Cuando el bezoar o un fragmento de él pasa al intestino, puede provocar un íleo obstructivo.

El *diagnóstico* puede sospecharse al observar en el tránsito baritado un defecto de repleción móvil, con bario adherido en todo su contorno en forma heterogénea. La endoscopia confirma el diagnóstico.

El *tratamiento* de elección es la disolución enzimática. Esta consiste en la administración de celulasa en forma de una solución de 5 g en 500 mL de agua (con una actividad de 200 UI/g) que el paciente sorbe a través de una pajita durante 20 min, 3 días consecutivos. La asociación de dosis menores de celulasa y *N*-acetilcisteína, junto con una dieta líquida y un gastrocinético, logra la disolución de la mayoría de los fitobezoares en menos de 7 días. Otra posibilidad consiste en efectuar lavados gástricos con soluciones salinas, bicarbonatadas o incluso con zumo de piña o bebidas con contenido de cola. La endoscopia permite la fragmentación del bezoar mediante fórceps, litotriptor, agua y rayos láser. También se ha conseguido la succión del bezoar con endoscopios que disponen de un canal auxiliar de gran tamaño. El tratamiento quirúrgico se reserva para las complicaciones, como perforación u obstrucción. La mortalidad producida por bezoares no tratados es alta, para alcanzar en algunas series el 70%. Una vez resuelto el fitobezoar, debe instaurarse un tratamiento profiláctico que consistirá en modificar la dieta, administrar procinéticos o enzimas de forma intermitente.

El *tricobezoar* es una concreción de pelos que suele aparecer en mujeres jóvenes que practican la tricofagia. Los tricobezoares son negros, por efecto del ácido gástrico, con independencia del color del pelo. A diferencia del fitobezoar, no requieren factores predisponentes gástricos. La agregación progresiva de pelos origina grandes masas que forman un molde del estómago. La clínica es similar a la del fitobezoar, si bien en estos casos es más evidente la masa abdominal (88%). La úlcera gástrica se asocia en el 10% de los casos y puede causar hipoproteinemia o anemia crónica. Algunas veces el tricobezoar es tan grande que ocupa todo el estómago y se prolonga hacia el intestino delgado e incluso el colon, para ocasionar cuadros de oclusión intestinal; es lo que se conoce como *síndrome de Rapunzel.*

Los tricobezoares no responden al tratamiento enzimático. Cuando son pequeños puede intentarse la fragmentación endoscópica, pero en la mayoría de los casos la solución es quirúrgica. Además, es necesario el tratamiento psiquiátrico de la tricofagia.

Los *farmacobezoares* están formados por medicamentos. Entre los fármacos descritos están el sucralfato, preparados a base de psilio, geles de hidróxido de aluminio y goma guar.

CUERPOS EXTRAÑOS GASTROESOFÁGICOS

Su presencia puede ser por ingesta accidental o con finalidad autolesiva. Es más frecuente en niños, personas mayores con prótesis dentales, cuando existen alteraciones anatómicas como estenosis o en pacientes con esofagitis eosinofílica. El *diagnóstico* lo proporciona, en muchas ocasiones, el propio paciente o sus familiares. Otras veces se recogerán síntomas faríngeos o esofágicos previos. Una vez que el cuerpo extraño está en el estómago son pocos o ninguno los síntomas que ocasiona, salvo complicaciones. La endoscopia es la exploración indicada, ya que además de confirmar la existencia del cuerpo extraño permite muchas veces su extracción. Los factores de riesgo que se asocian al desarrollo de complicaciones, úlceras o perforaciones son el tiempo desde la impactación, el tipo de cuerpo extraño y el tamaño.

El *tratamiento* varía según el tipo de objeto ingerido. Si el objeto es romo debe extraerse con pinzas de biopsia o con redes como la de Roth. Si es menor de 2 cm abandona el estómago con rapidez y no causa problemas en otros tramos. Las pilas de cloruro de mercurio o de dióxido de manganeso son peligrosas si existe alguna lesión estenótica donde pueden detenerse, por su capacidad para necrosar la pared del esófago o estómago. En ese caso deben extraerse por endoscopia. Si no existen anomalías, puede vigilarse su tránsito digestivo y actuar en caso de detención. Los objetos punzantes o cortantes deben extraerse lo antes posible con ayuda de tubos auxiliares para evitar la lesión del esófago. En caso de ingesta de envoltorios de látex con cocaína u otras drogas no debe utilizarse el endoscopio, ya que su rotura conduciría a lesiones isquémicas o intoxicaciones. Debe vigilarse su progresión (suelen ser radiopacos) y, en caso de detención, se precisa intervención quirúrgica. En los casos de impactación de alimentos en el esófago sin causa aparente se deben tomar biopsias para descartar la esofagitis eosinofílica.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Gourgiotis S, Vougas V, Germanos S, Baratsis S. Acute gastric volvulus: diagnosis and management over 10 years. Dig Surg 2006;23:169-72.

Iwamuro M, Okada H, Matsueda K, Inaba T, Kusumoto C, Imagawa A, et al. Review of the diagnosis and management of gastrointestinal bezoar. World J Gastrointest Endosc 2015;7:336-45.

Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. Gastroenterology 2004;127:1592-622.

Sperry SL, Crockett SD, Miller CB, Shaheen NJ, Dellon ES. Esophageal foreign-body impactions: epidemiology, time trends, and the impact of the increasing prevalence of eosinophilic esophagitis. Gastrointestinal Endosc 2011;74:985-91.

Yates RB, Hinojosa MW, Wright AS, Pellegrini CA, Oelschlager BK. Laparoscopic gastropexy relieves symptoms of obstructed gastric volvulus in high-operative risk patients. Am J Surg 2015;209:875-80.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DEL INTESTINO DELGADO Y DEL COLON: GENERALIDADES

Capítulo 16

J. Cubiella Fernández

INTRODUCCIÓN

Las funciones primordiales del intestino delgado y del colon están en relación con la digestión, absorción de nutrientes y eliminación de sustancias de desecho. Para realizar estas funciones, el intestino presenta una gran superficie de contacto con el contenido de la luz intestinal. En la luz intestinal no sólo se encuentran los nutrientes, sino también sustancias liberadas por otros órganos para la digestión de los alimentos, residuos del proceso de digestión y absorción y, finalmente, una innumerable flora bacteriana en equilibrio con el contenido intestinal y con la pared intestinal. Dicha pared está compuesta por la mucosa, que actúa al mismo tiempo como barrera y facilitadora de la absorción de nutrientes; por la musculatura lisa, cuya función es propulsar el contenido intestinal hasta su expulsión en forma de heces, y, en muchos tramos, por una serosa que delimita el intestino. Para modular tanto la función absortiva como la motilidad intestinal, existe una tupida red neurohormonal que regula las funciones intestinales. Asimismo, existen mecanismos inmunitarios en la mucosa que incluyen una población de linfocitos y células plasmáticas en las capas del epitelio y la lámina propia reforzados por

cadenas de ganglios linfáticos. Finalmente, la irrigación del intestino se incluye en su mayor parte en la circulación entérica, dirigiéndose el flujo venoso hacia el hígado.

El conjunto de alteraciones en el intestino delgado y el colon provienen de la alteración de la estructura, contenido o función de las diversas partes que los constituyen. Para explorarlos, tenemos a nuestra disposición diversas pruebas que evalúan la estructura (diagnóstico por la imagen, técnicas endoscópicas) o la función (motilidad, absorción) intestinal.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

■ PRUEBAS MORFOLÓGICAS

Diagnóstico por la imagen

Estudio de la luz intestinal

La radiografía simple de abdomen permite evaluar la distribución del gas en el intestino delgado y en el colon. El estudio por la imagen de la luz intestinal, tanto en el intestino delgado como en el colon, se ha realizado mediante pruebas que utilizan contraste baritado: tránsito intestinal (enterografía cuando el contraste se administra por vía oral, enteroclisis cuando se administra a través de una sonda nasoduodenal) y enema opaco, respectivamente. Las pruebas baritadas están siendo desplazadas progresivamente por la introducción de pruebas multicorte, TC y RM, y los contrastes enterales. Actualmente, la enterografía mediante TC o RM es la prueba de elección para la valoración de las anomalías en la luz y la pared del intestino delgado. Por otra parte, aunque la colonografía por TC o RM permite detectar con exactitud pólipos colónicos mayores de 5 mm, su uso sólo se recomienda como alternativa a la colonoscopia cuando esta es incompleta.

Estudio de la pared intestinal y tejidos circundantes

Los hallazgos más frecuentemente detectados son el engrosamiento de pared, alteraciones en la captación, infiltración de la grasa, ascitis, masas inflamatorias o abscesos, fístulas o adenopatías. Actualmente su evaluación se basa en la TC. Aunque la RM tiene un comportamiento diagnóstico similar sin radiación ionizante, requiere más tiempo, tiene peor resolución espacial, está más sujeta a los artefactos asociados a la peristalsis, y el acceso a la técnica es más limitada. Estas limitaciones se reducen en la evaluación del recto y del mesorrecto, por lo que la RM es la técnica de elección en la estadificación de las neoplasias rectales y en la evaluación de las complicaciones de la enfermedad de Crohn perianal.

La principal limitación de la ultrasonografía abdominal para la valoración de la pared intestinal es la interposición del gas. Sin embargo, muchas de las enfermedades del tubo digestivo provocan engrosamiento de la pared y disminución del peristaltismo, con lo que disminuye el contenido de gas. Así, esta exploración puede ser útil en el diagnóstico de procesos inflamatorios. El uso de contrastes ecográficos mejora sensiblemente su utilidad en la evaluación de las lesiones de la pared intestinal. Así, en manos expertas, tiene un rendimiento diagnóstico similar al de la RM. La ultrasonografía endoscópica (USE) permite explorar las distintas capas que conforman la pared del tubo digestivo y las estructuras adyacentes, y realizar estudio citológico de las lesiones mediante punción aspirativa. En el intestino delgado, la USE sólo tiene interés para las lesiones mucosas y submucosas localizadas en la primera y la segunda porción duodenal. En el recto, constituye una técnica fundamental en la estadificación del cáncer de recto y en la evaluación de las complicaciones perianales y/o perirrectales de la enfermedad de Crohn.

La arteriografía es una técnica invasiva que visualiza los vasos. La introducción de la angiografía por TC o RM, con un rendimiento diagnóstico similar al de la arteriografía, ha limitado el uso de esta última al abordaje terapéutico del árbol vascular.

Medicina nuclear

Los procedimientos se basan en la administración de un radiofármaco por vía intravenosa y la cuantificación de la captación en el órgano diana mediante una gammacámara externa. Son exploraciones sencillas con un nivel muy bajo de radiación. Esta técnica tiene diversas indicaciones: hemorragia digestiva baja (hematíes marcados con ^{99m}Tc), evaluación de la actividad y extensión de la enfermedad de Crohn (leucocitos marcados con ^{99m}Tc o ^{111}In), evaluación de abscesos abdominales (^{67}Ga), diagnóstico del divertículo de Meckel (pertecnetato ^{99m}Tc) y de los tumores neuroendocrinos (octreótido).

La PET es un procedimiento de diagnóstico por imagen tridimensional que estudia la perfusión y el metabolismo de los órganos. Asociada a una TC multicorte (TC-PET) permite determinar la naturaleza tumoral de las lesiones sólidas. La utilidad en el cáncer digestivo se basa en su capacidad para la estadificación de la enfermedad a distancia y la detección precoz de recidivas.

Endoscopia

Enteroscopia y cápsula endoscópica

Estas técnicas han supuesto un gran avance para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del intestino delgado. La cápsula endoscópica tiene un diámetro pequeño y puede ingerirse con facilidad. Mediante una pequeña cámara de vídeo en color realiza fotografías que transmite a un grabador portátil. Su única contraindicación formal es la sospecha clínica de obstrucción y/o estenosis intestinal. Las principales indicaciones son: hemorragia digestiva o anemia ferropénica no filiada, sospecha de enfermedad de Crohn y de tumores no identificados por otros métodos diagnósticos y seguimiento de pacientes con síndromes hereditarios que predispongan al desarrollo de lesiones en el intestino delgado. El enteroscopio consiste en un endoscopio de 200 cm de longitud, y permite la obtención de muestras histológicas y la realización de terapéutica. La técnica combinada por vía oral y anal consigue la exploración completa del intestino delgado y del colon en casi la totalidad de los casos. El rendimiento diagnóstico es similar al de la cápsula endoscópica. Sin embargo, es una técnica compleja que requiere sedación y se acompaña de un riesgo no desdeñable de perforación. Por este motivo, su uso se reserva a los pacientes con hallazgos patológicos en la cápsula endoscópica que requieran confirmación histológica o sean susceptibles de tratamiento endoscópico.

Colonoscopia

Es la técnica de elección en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades del colon. Se requiere la eliminación de todo el contenido fecal mediante dietas específicas y laxantes. De modo habitual, permite examinar con detalle la mucosa y alcanzar en más del 90% de los casos el ciego y el íleon terminal. Las indicaciones de esta técnica son la evaluación de síntomas intestinales, el estudio de la anemia ferropénica, el cribado del cáncer colorrectal y la vigilancia en situaciones de alto riesgo (tras resección de pólipos o en la enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras). La resección endoscópica (polipectomía, mucosectomía y disección submucosa) es la técnica terapéutica primordial en la colonoscopia y la responsable última de la prevención del cáncer colorrectal. Diversas técnicas de visualización (cromoendoscopia, magnificación) han mejorado el diagnóstico óptico, permitiendo detectar lesiones planas de difícil visualización con la luz blanca, y la caracterización histológica de las lesiones colónicas basándose en los patrones mucosos y vasculares. Existen contraindicaciones para su realización: el infarto agudo de miocardio reciente, megacolon tóxico, colitis fulminante, embolia pulmonar y perforación intestinal.

■ PRUEBAS FUNCIONALES

Motilidad intestinal

La *manometría anorrectal* es una técnica inocua que estudia la actividad motora del intestino y el estado de contracción y relajación de los esfínteres anales. Evalúa el funcionamiento de las distintas estructuras del suelo de la pelvis que intervienen en la continencia y la defecación. La principal indicación radica en el estudio del estreñimiento crónico, la incontinencia anal y los trastornos del suelo pélvico. Además, es útil en el diagnóstico de la aganglionosis colorrectal o enfermedad de Hirschsprung, que cursa con estreñimiento pertinaz desde la infancia y megacolon secundario.

La *defecografía* es una técnica radiográfica que analiza la dinámica defecatoria mediante la introducción de contraste baritado en el recto

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

y el registro de su expulsión con videorradiografía. En los últimos años se ha sustituido por la defecografía mediante RM.
El *tiempo de tránsito colorrectal* se estudia de forma fiable y sencilla con marcadores radiopacos, administrados por vía oral. Es útil en pacientes con estreñimiento crónico.
La *electromiografía* es una técnica que evalúa la actividad eléctrica del tubo digestivo, tanto en condiciones basales como tras estímulos de determinadas fibras musculares. Su principal aplicación es el análisis del esfínter anal en pacientes con incontinencia.
La *gammagrafía dinámica* consiste en la administración por vía oral de un alimento marcado con un radioisótopo. Analiza el tiempo de tránsito intestinal y requiere administrar material radiactivo, lo que limita el número de exploraciones.

Sensibilidad visceral

Los pacientes con síndrome de intestino irritable asocian con frecuencia hipersensibilidad visceral. Estos pacientes perciben con mucha intensidad estímulos dolorosos o de distensión que apenas capta la población general. Para definir el grado de *hipersensibilidad rectal* se introduce una sonda en el recto con un balón conectado a un barostato electrónico.

Absorción intestinal

Véase el capítulo 19, Síndrome diarreico.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS

ATRESIA INTESTINAL

La atresia intestinal es la causa más frecuente de obstrucción intestinal neonatal. Puede presentarse en cualquier nivel del intestino delgado y es excepcional en el colon. Con frecuencia se asocia a otras malformaciones congénitas. El mecanismo patogénico se relaciona con un defecto de recanalización del tubo digestivo o con trastornos isquémicos segmentarios. En la mayoría de los casos es posible establecer el diagnóstico prenatal mediante ultrasonografía. La clínica variará en función del grado de obstrucción: vómitos de contenido bilioso de aparición más o menos precoces, con un curso constante o intermitente asociados a distensión abdominal. El diagnóstico se establece por la clínica, ultrasonografía y radiografía simple de abdomen. El tratamiento es quirúrgico y se debe tener en cuenta que las atresias pueden ser múltiples.

DUPLICACIONES Y ANOMALÍAS DE LA ROTACIÓN INTESTINAL

Se denomina *duplicaciones digestivas* a las estructuras quísticas que se desarrollan en el período embrionario en íntimo contacto con la pared intestinal en su cara mesentérica. Contienen epitelio digestivo y secretor, y pueden comunicarse directamente con la luz intestinal. Se localizan con mayor frecuencia en el íleon. Las manifestaciones clínicas están relacionadas con el tamaño, la conexión o no con la luz del intestino y las características de la mucosa intraquística. Cuando son grandes pueden detectarse como un tumor palpable y provocar vólvulos y obstrucción intestinal. El diagnóstico se establece por los métodos de imagen habituales. El tratamiento es quirúrgico.
Las malrotaciones intestinales se producen por anomalías en la rotación y fijación del intestino durante los 3 primeros meses de la vida fetal. Pueden provocar obstrucción intestinal en la época neonatal. Los síntomas son muy variables y dependen del grado y la localización. En muchas ocasiones son asintomáticas, si bien existe predisposición para la aparición de vólvulos, hernias paraduodenales o mesocólicas, y obstrucción intestinal. Si producen síntomas, el tratamiento es quirúrgico.

DIVERTÍCULO DE MECKEL

Es la anomalía congénita más frecuente del tubo digestivo y se presenta en el 1%-3% de la población. En la mayoría de los casos no produce ningún síntoma a lo largo de la vida. Se origina por atresia incompleta del conducto onfalomesentérico. Se localiza en el intestino delgado, a unos 80-90 cm de la válvula ileocecal, y en el borde antimesentérico. En más del 50% de los casos, la mucosa que recubre el divertículo es de tipo ileal, y en el resto de los casos predomina la mucosa gástrica o pancreática. Cuando existe mucosa gástrica heterotópica, la secreción de ácido o pepsina puede inducir una úlcera en la base del divertículo o en el intestino adyacente y provocar una hemorragia digestiva. El divertículo de Meckel origina síntomas en alrededor del 25% de los casos y lo más frecuente es que se manifieste antes de los 2 años de vida en forma de hemorragia digestiva baja. No es excepcional que permanezca silente hasta la edad adulta. Además de hemorragia digestiva baja por ulceración del divertículo, se puede expresar clínicamente como diverticulitis aguda, invaginación intestinal, vólvulo y perforación. Su diagnóstico es difícil. El procedimiento de elección es la gammagrafía con ^{99m}Tc, que es captado por la mucosa gástrica ectópica del divertículo. El tratamiento de elección es la cirugía, si produce síntomas.

MALFORMACIONES ANORRECTALES

La mayoría de las anomalías congénitas de la región anorrectal se deben a atresias. En casi todos los casos cursan con síntomas obstructivos distales y fístulas enterourinarias o enterocutáneas. En un porcentaje variable de casos se asocian malformaciones del tracto genitourinario.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Aktas H, Mensink PB. Small bowel diagnostics: current place of small bowel endoscopy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2012;26:209-20.

Murphy KP, McLaughlin PF, O'Connor OJ, Maher MM. Imaging the small bowel. Curr Opin Gastroenterol 2014;30:134-40.

Pickhardt PJ. Recent developments in colorectal imaging. Curr Opin Gastroenterol 2015;31:76-80.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ABDOMEN AGUDO

Capítulo 17

P. Parrilla Paricio | E. M. Targarona Soler | M. A. Montoro Huguet

GENERALIDADES

P. Parrilla Paricio

El término *abdomen agudo* se aplica a cualquier cuadro clínico cuyo síntoma primordial es un dolor abdominal de presentación aguda, con o sin otra sintomatología acompañante. No incluye la exacerbación aguda de una afección crónica, por lo que es necesario que el paciente se encuentre previamente bien. Su etiología es múltiple y no siempre de origen abdominal.

Constituye uno de los motivos más frecuentes de consulta en los servicios de urgencia y, aunque muchos pacientes son portadores de un proceso trivial, puede expresar una situación grave que, con frecuencia, requiere tratamiento quirúrgico urgente y puede poner en peligro la vida del paciente si no se establece un diagnóstico precoz.
Este puede ser muy difícil, incluso para clínicos muy experimentados, especialmente en ancianos, lactantes, mujeres en edad fértil, pacientes inmunodeprimidos, pacientes en el postoperatorio inmediato de cirugía abdominal y mujeres embarazadas.

De entrada, más que un diagnóstico preciso interesa separar los pacientes en tres grupos: abdomen agudo de tipo médico que no necesita cirugía, abdomen agudo quirúrgico y abdomen agudo en observación que debe reevaluarse unas horas después. Si persiste la duda, en general es mejor operar que esperar.

ETIOPATOGENIA

En el cuadro 17-1 se recogen las causas extraabdominales, que suponen menos del 10% de los casos. El cuadro 17-2 muestra la clasificación topográfica del abdomen agudo de origen abdominal. Desde el punto de vista patogénico, el abdomen agudo intraabdominal se clasifica en: inflamatorio, por obstrucción mecánica, isquémico, traumático y por distensión de superficies viscerales.

Abdomen agudo de índole inflamatoria

Provoca un dolor de tipo somático, por irritación del peritoneo. Es un dolor continuo, bien localizado y que aumenta con los movimientos y con los incrementos de presión abdominal (tos, esfuerzos, etc.), por lo que el paciente suele estar quieto. Cuando participa el peritoneo parietal, aparece una contractura refleja de la pared abdominal en la zona afectada cuya intensidad depende del tipo, cuantía y tiempo de contacto del agente irritante con el peritoneo. Esta irritación peritoneal puede producirse por diversos agentes:

- *Contenido gastroduodenal, intestinal o biliar.* Ocurre por perforación o rotura de alguna de estas vísceras. Se produce una peritonitis, inicialmente química, que cursa con dolor muy intenso y gran contractura abdominal, aunque el estado general puede mantenerse aceptable durante algún tiempo.
- *Pus o contenido colónico.* Aparece por perforación apendicular o diverticular, perforaciones de colon, etc. En estos casos, la peritonitis es inicialmente bacteriana. La contractura abdominal es menos intensa que en el caso anterior, pero el estado general se afecta más precozmente, con riesgo de *shock* séptico.
- *Sangre u orina.* Se da en el hemoperitoneo y en la rotura vesical intraperitoneal. La irritación peritoneal es menor que en los casos anteriores; puede faltar la contractura abdominal.

Abdomen agudo por obstrucción mecánica de víscera hueca

En este caso, el dolor es de tipo visceral, mal localizado, no se modifica con los movimientos ni con los incrementos de presión abdominal y, con frecuencia, se acompaña de una reacción vagal (náuseas, vómitos, sudación profusa, hipotensión). Caben tres posibilidades:

1. *Obstrucción intestinal.* El dolor suele localizarse en la región periumbilical o ser difuso. Al principio es intenso y se presenta en crisis, pero a medida que progresa la obstrucción, el intestino se dilata, pierde el tono muscular y el dolor se hace menos intenso y más continuo. Cuando existe estrangulación por compromiso vascular, se irrita el peritoneo y el dolor es continuo y bien localizado. Las causas más frecuentes son: adherencias postoperatorias, hernias abdominales y neoplasias estenosantes de colon.
2. *Obstrucción biliar.* El dolor es cólico, se localiza en hipocondrio derecho y epigastrio e irradia en hemicinturón hacia la espalda y la punta de la escápula derecha aunque, en ocasiones, el paciente lo refiere únicamente en el epigastrio. La causa más frecuente es la litiasis biliar, aunque en el caso del colédoco puede deberse a la presencia de coágulos (hemobilia) o parásitos (hidatidosis, fasciolas, etc.). La obstrucción biliar neoplásica no suele provocar dolor, ya que su instauración es lenta.

Cuadro 17-1 Causas extraabdominales de abdomen agudo y exámenes complementarios empleados en su diagnóstico

PROCESOS TORÁCICOS
Neumonía basal (radiografía de tórax, TC)
Infarto pulmonar (gammagrafía, TC)
Infarto de miocardio (ECG y niveles de creatincinasa)
Pericarditis (ECG y ecocardiograma)
Perforación esofágica (radiografía de tórax y tránsito con contraste yodado)

PROCESOS NEUROLÓGICOS (RADIOGRAFÍAS, TC, RM)
Radiculares (tumores, artrosis, espondilitis, hernia discal, etc.)
Herpes zóster
Tabes dorsal

PROCESOS METABÓLICOS (LABORATORIO)
Cetoacidosis diabética
Uremia
Saturnismo
Porfiria aguda

PROCESOS HEMATOLÓGICOS (LABORATORIO)
Drepanocitosis
Leucemia aguda
Púrpura de Schönlein-Henoch

Cuadro 17-2 Clasificación topográfica del abdomen agudo de origen abdominal

APENDICULAR
Apendicitis aguda*

GASTRODUODENAL
Gastritis aguda
Perforación gastroduodenal*

INTESTINAL
Síndrome del intestino irritable
Enterocolitis
Obstrucción intestinal*
Diverticulitis aguda
Isquemia mesentérica*
Perforación intestinal*
Enfermedad inflamatoria del intestino

HEPATOBILIAR
Cólico hepático
Colecistitis aguda
Colangitis aguda*
Hepatitis aguda
Rotura hepática*
Rotura de un tumor hepático*

PANCREATICOESPLÉNICO
Pancreatitis aguda
Rotura esplénica*

GINECOLÓGICO
Pelviperitonitis
Ovulación dolorosa
Rotura de un embarazo ectópico*
Torsión anexial*
Rotura de endometriosis*
Rotura uterina*

UROLÓGICO
Cólico nefrítico
Pielonefritis aguda
Retención aguda de orina

RETROPERITONEAL
Rotura de un aneurisma aórtico*

DE ORIGEN EN MESENTERIO Y EPIPLÓN
Linfadenitis mesentérica
Torsión de epiplón*

DE ORIGEN EN LA PARED ABDOMINAL
Hematoma de la vaina de los rectos
Mialgia traumática

*Indicación de tratamiento quirúrgico.

SECCIÓN II

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

3. *Obstrucción urinaria.* Cuando se obstruye el uréter, el dolor es cólico e intenso, se localiza a lo largo del trayecto ureteral (fosa lumbar, flanco y fosa ilíaca), se irradia hacia los genitales (testículo o labio mayor) y se acompaña con frecuencia de un gran componente vegetativo y reflejo que puede producir un íleo paralítico. La causa más frecuente es la litiasis renal. En cambio, la retención aguda de orina por obstrucción vesical produce un dolor sordo, localizado en hipogastrio y acompañado de globo vesical.

Abdomen agudo de tipo isquémico

Puede producirse en tres situaciones:

1. *Oclusión vascular mesentérica.* Provoca un dolor abdominal, inicialmente de tipo visceral, localizado de forma poco precisa en la región periumbilical. En estadios iniciales se conserva el peristaltismo (puede haber melenas) y no existe contractura abdominal. En estadios avanzados, con necrosis de la pared intestinal, el dolor es de tipo somático y se acompaña de íleo paralítico, contractura abdominal y afección del estado general con tendencia al *shock.* Sus causas más frecuentes son las cardiopatías embolígenas, la arteriosclerosis (trombosis) y las situaciones de bajo gasto cardíaco. En el caso de la trombosis puede existir historia previa de ángor abdominal. Mucho menos frecuente es la trombosis venosa mesentérica, que se ha relacionado con estados de hipercoagulabilidad y toma de anticonceptivos orales (v. Isquemia intestinal).
2. *Obstrucción intestinal con estrangulación.* Ocurre generalmente por un mecanismo de volvulación relacionado con bridas o adherencias y en las hernias. En la obstrucción de colon con válvula ileocecal competente puede existir necrosis isquémica del ciego por sobredistensión.
3. *Torsión de cualquier órgano intraabdominal.* Las más habituales son: estómago, ovario, trompa y epiplón.

Abdomen agudo de tipo traumático

Es cada vez más frecuente, y puede ser cerrado y abierto (por arma blanca o de fuego). Las posibilidades lesionales son múltiples. Por su frecuencia destacan las lesiones de víscera maciza (hígado y bazo), que producen un cuadro de hemoperitoneo con tendencia al *shock* precoz, y las de víscera hueca (tubo digestivo), que causan un cuadro de peritonitis, con gran dolor y contractura abdominal.

Abdomen agudo por distensión de superficies viscerales

La distensión de la cápsula hepática (hepatitis aguda, síndrome de Budd-Chiari, hematoma subcapsular) o renal (litiasis, tumores) puede provocar un cuadro de abdomen agudo.

■ CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Lo primero es valorar la gravedad del paciente (estado general, respiración, pulso, presión arterial y estado de conciencia) por si necesita alguna medida de reanimación urgente. Una vez estabilizado el enfermo se inicia el proceso diagnóstico, durante el cual es aconsejable no administrar analgésicos ni sedantes, para no enmascarar el cuadro. El primer paso, y el más importante, es realizar una anamnesis y una exploración física meticulosas.

Anamnesis

Dolor abdominal

Es importante valorar la forma de comienzo del dolor, brusca o gradual, su localización e irradiaciones, su carácter somático o visceral, etc. Un dolor de carácter lancinante localizado en el trayecto de un nervio y acompañado de lesiones cutáneas vesiculosas es característico del herpes zóster. Si sólo aparece con determinadas posiciones o movimientos y aumenta al presionar la zona dolorosa, sugiere un origen muscular inflamatorio o traumático, especialmente si se presentó tras realizar ejercicios físicos no habituales. El dolor de origen psicógeno se caracteriza por no ajustarse a ningún patrón doloroso conocido. Suele darse en adolescentes que acuden repetidas veces a los servicios de urgencia y que presentan una gran ansiedad.

Síntomas y signos acompañantes

Náuseas y vómitos. Unas veces, como ocurre en la apendicitis aguda, el cólico biliar o el cólico ureteral, los síntomas y signos acompañantes son de carácter reflejo y se presentan al poco tiempo de comenzar el dolor, aunque siempre después de este. Son de contenido alimenticio, gástrico o biliar y suelen cesar en cuanto se vacía el estómago. En otras ocasiones se producen por un mecanismo tóxico o inflamatorio (gastroenteritis aguda), que acompañan al dolor abdominal hasta la resolución del proceso. Finalmente, en la obstrucción intestinal constituyen, junto con el cierre intestinal y la distensión abdominal, un síntoma fundamental para su diagnóstico. Además, pueden orientar acerca del lugar de la obstrucción: en las obstrucciones altas son precoces y de contenido gástrico o biliar; en cambio, en las obstrucciones bajas son de presentación tardía y de contenido intestinal o fecaloideo.
Alteraciones del hábito intestinal. El abdomen agudo inflamatorio suele cursar con estreñimiento por íleo paralítico, aunque en algunos casos de apendicitis aguda puede haber diarrea. El cierre intestinal completo es característico de la obstrucción intestinal, si bien existen obstrucciones subintrantes en las que el paciente puede ventosear e incluso defecar, como ocurre con el íleo biliar y otras obturaciones. La diarrea es característica de las enterocolitis y si se acompaña de sangre y moco en las heces, puede sugerir una colitis ulcerosa.
Fiebre. La fiebre alta desde el inicio del cuadro, que precede incluso al dolor, debe hacer pensar en gastroenteritis aguda, linfadenitis mesentérica o procesos extraabdominales (neumonía). Aunque posterior al dolor, es un dato clínico precoz en el abdomen agudo infeccioso (apendicitis, diverticulitis, colecistitis, etc.), donde su intensidad se relaciona con el estadio evolutivo del proceso. En cambio, en otras formas de abdomen agudo inflamatorio (perforaciones gastroduodenales, pancreatitis aguda, hemoperitoneo, etc.), así como en el abdomen agudo por obstrucción visceral o por isquemia, la fiebre falta en los estadios iniciales y puede aparecer tardíamente relacionada con complicaciones evolutivas. Si se asocia a escalofríos importantes debe hacer pensar en fiebre de origen biliar (colangitis) o urinario (pielonefritis).
Shock. Si se presenta precozmente, tiene gran interés diagnóstico, ya que anuncia un cuadro grave (hemoperitoneo importante, rotura de aneurisma de aorta abdominal, pancreatitis necrohemorrágica grave o infarto mesentérico masivo, además del infarto de miocardio). En cambio, si aparece tardíamente su utilidad diagnóstica es escasa.
Síntomas ginecológicos. La amenorrea con o sin metrorragia debe hacer pensar en la rotura de un embarazo extrauterino. La leucorrea debe orientar hacia la enfermedad inflamatoria pélvica. Si el dolor ocurre en la mitad del ciclo menstrual hay que descartar una ovulación dolorosa que puede producir un pequeño hemoperitoneo.
Síntomas urológicos. El síndrome miccional es muy frecuente en el cólico ureteral, aunque también se presenta en algunas apendicitis agudas.

Exploración física

Inspección

Un paciente inmóvil sugiere dolor somático por irritación peritoneal; en cambio, un paciente agitado que no deja de moverse sugiere dolor visceral por obstrucción de víscera hueca. La palidez intensa debe hacer pensar en hemoperitoneo. La ictericia orienta hacia la patología hepatobiliar, aunque puede haber subictericia por colestasis intrahepática en sepsis de otro origen.
En las peritonitis se puede apreciar la escasa movilidad de la pared abdominal durante la respiración, que será fundamentalmente torácica. La distensión abdominal sugiere obstrucción intestinal y la equimosis periumbilical *(signo de Cullen)* y en los flancos *(signo de Gray-Turner)* se puede ver en los cuadros de pancreatitis necrohemorrágica y hemoperitoneo.

Palpación

Es fundamental aquilatar si existe defensa muscular voluntaria o una verdadera contractura de la pared abdominal. En ocasiones, la irritación peritoneal, aunque existe, no es suficiente para provocar defensa muscular. Para ponerla de manifiesto es muy útil la maniobra

de descompresión o *signo de Blumberg.* Cuando se presume positiva, para evitar un dolor innecesario puede sustituirse por pequeñas percusiones en la pared abdominal. En los casos sin irritación peritoneal debe explorarse la existencia de dolor a la palpación profunda en determinados puntos: punto de McBurney en la apendicitis aguda, puntos ováricos, etc.
La palpación de una masa abdominal tiene gran valor diagnóstico: absceso-plastrón apendicular (fosa ilíaca derecha), colecistitis aguda (hipocondrio derecho), colección pancreática (epimesogastrio), globo vesical (hipogastrio), invaginación intestinal (variable, generalmente centroabdominal), rotura de aneurisma de aorta abdominal (hipomesogastrio y una o ambas fosas ilíacas), hematoma de la vaina de los rectos, etc.
La palpación abdominal debe incluir necesariamente la exploración de los orificios herniarios para descartar hernias complicadas.

Percusión
Con el paciente en decúbito supino, permite detectar la presencia de neumoperitoneo por la desaparición de la matidez hepática. En los casos de distensión abdominal, permite distinguir si la distensión es por gas o líquido. La matidez cambiante en flancos sugiere líquido libre intraperitoneal.

Auscultación
En la obstrucción intestinal se aprecia aumento del peristaltismo con ruidos metálicos y chapoteo abdominal. El aumento del peristaltismo también se presenta en la gastroenteritis, cuando existe sangre en la luz intestinal, en la porfiria y en el saturnismo. Con estas excepciones, en la mayoría de los casos de abdomen agudo existe hipoperistaltismo como consecuencia de la irritación peritoneal. Es importante auscultar el tórax para descartar patología cardiopulmonar (neumonías, pericarditis, neumotórax, etc.), así como investigar la existencia de soplos vasculares abdominales.

Tacto rectal y vaginal
Dada la posibilidad de que las peritonitis pélvicas cursen sin defensa abdominal evidente, estas exploraciones son indispensables en la valoración de un paciente con abdomen agudo. El tacto rectal permite apreciar dolor o abombamiento del fondo de saco de Douglas (apendicitis o abscesos pélvicos). En las mujeres, el tacto vaginal con o sin palpación bimanual es de gran utilidad para el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria pélvica y masas pélvicas.

Exámenes complementarios

Análisis de sangre
Tanto en el abdomen agudo inflamatorio como en la obstrucción intestinal y en la isquemia mesentérica suele existir leucocitosis con desviación izquierda, aunque pueden faltar, por lo que su ausencia no permite excluir ninguno de estos diagnósticos. El descenso del hematocrito puede ser de gran utilidad cuando se sospecha un hemoperitoneo. La amilasa sérica, además de estar aumentada en la pancreatitis aguda, puede estarlo en otras formas de abdomen agudo (apendicitis aguda, perforación ulcerosa, isquemia mesentérica, etc.).
Otras determinaciones de laboratorio que pueden ayudar al diagnóstico son: enzimas hepáticas y bilirrubina (coledocolitiasis, colangitis, hepatitis aguda, etc.), gasometría arterial (hipoxemia en patología cardiopulmonar, acidosis metabólica en casos de sepsis), troponinas (infarto de miocardio), creatincinasa (CK; isquemia intestinal).

Análisis de orina
Se debe hacer sistemáticamente, con estudio de sedimento y amilasuria. Permite descartar nefropatía grave, infección urinaria y diabetes, así como pancreatitis aguda.

Electrocardiograma
Permite, junto con unas troponinas normales, descartar un infarto de miocardio.

Exámenes radiológicos
En todos los casos debe hacerse una radiografía de tórax que informará de posible patología cardiopulmonar responsable del cuadro abdominal (neumonía, neumotórax, neumomediastino con derrame pleural en perforaciones esofágicas, fracturas costales, etc.) o de signos indirectos de patología abdominal (elevación de un hemidiafragma con derrame pleural en abscesos subfrénicos, borramiento del hemidiafragma izquierdo en hernias traumáticas de diafragma, etc.).
La radiología simple de abdomen también es obligada. En su lectura hay que investigar:

- *Patrón aéreo intestinal.* La dilatación moderada de intestino delgado y colon, con aire en la ampolla rectal, sugiere íleo paralítico generalizado (peritonitis aguda difusa, cólico ureteral); la dilatación moderada de asas limitada a una zona del abdomen sugiere íleo paralítico regional (apendicitis aguda, pancreatitis aguda, isquemia mesentérica, etc.); la dilatación aislada del colon transverso obliga a descartar el megacolon tóxico; la dilatación intensa del intestino delgado con ausencia de gas en colon y recto debe hacer pensar en íleo mecánico yeyunoileal; la dilatación intensa del marco cólico, sobre todo a expensas del ciego, sin aire en el recto, sugiere obstrucción mecánica en el sigma; puede existir afección del intestino delgado cuando la válvula ileocecal es incompetente. Cuando el recto participa de la dilatación de colon hay que pensar en una seudoobstrucción intestinal, etc.
- *Aire libre extraintestinal (neumoperitoneo).* Confirma la sospecha de perforación de víscera hueca. Para ponerlo de manifiesto, la radiografía debe hacerse con el paciente en bipedestación y tras una espera de varios minutos. Si el paciente no puede ponerse de pie, se le coloca en decúbito lateral izquierdo, con el rayo horizontal. Si no se aprecia neumoperitoneo y persiste la sospecha clínica de perforación, se puede colocar una sonda nasogástrica e introducir 200 mL de aire para provocar su salida a la cavidad abdominal (neumogastrografía). La imposibilidad de demostrar el neumoperitoneo no excluye el diagnóstico de perforación. La existencia de aire ectópico puede localizarse en la vía biliar (fístula biliodigestiva), en la pared vesicular (colecistitis enfisematosa), en la pared del intestino (neumatosis quística intestinal), en la vena porta (trombosis mesentérica) o en el seno de un absceso intraabdominal.
- *Calcificaciones patológicas.* Litiasis biliar o urinaria, apendicolitos, calcificaciones pancreáticas, aneurisma aórtico, etc.
- *Fracturas óseas.* En el abdomen agudo traumático, la fractura de los arcos costales se acompaña con frecuencia de lesiones en el hígado o en el bazo. En cambio, la fractura de vértebras lumbares o de pelvis puede producir un hematoma retroperitoneal con íleo paralítico, tendencia al *shock* hipovolémico y posible hemoperitoneo por fisuración del hematoma.
- *Otros hallazgos.* Comprenden efecto de masa (tumores, abscesos), borramiento de la línea del psoas y actitud escoliótica antiálgica, entre otros.

El enema opaco tiene gran utilidad diagnóstica cuando se sospecha obstrucción del colon. En algunos casos (vólvulo de sigma, invaginación) puede ser terapéutico.
La ultrasonografía abdominal constituye la aportación más importante al diagnóstico del abdomen agudo en los últimos años. Si se dispone de ella, debe hacerse en la mayoría de los pacientes ya que, además de rápida, barata e inocua, proporciona información muy fiable en la valoración de litiasis biliar y urinaria, apendicitis aguda, colecistitis aguda, colecciones líquidas y masas intraabdominales, sobre todo a nivel pélvico, existencia de líquido libre intraperitoneal, etc. Ahora bien, su fiabilidad depende mucho de la experiencia del explorador y no es infrecuente tomar decisiones equivocadas basadas en un informe ecográfico erróneo.
La TC y la RM están indicadas cuando se sospecha la rotura de un aneurisma de aorta y para controlar la evolución de una pancreatitis necrohemorrágica y sus complicaciones. También pueden ser útiles en la valoración de masas intraabdominales y para el diagnóstico de algunos procesos inflamatorios, como la diverticulitis aguda y la apendicitis aguda.
La aortografía y arteriografías selectivas de las mesentéricas y el tronco celíaco han sido sustituidas por la angio-TC, que está indicada cuando se sospecha una isquemia mesentérica para confirmar el diagnóstico y valorar posibilidades terapéuticas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Laparoscopia

Cuando los datos clínicos y de exámenes complementarios no permiten un diagnóstico de alta probabilidad, la actitud recomendable es la laparotomía exploradora. Ello implica un porcentaje no despreciable de cirugía innecesaria que, en los casos de dolor en fosa ilíaca derecha con sospecha de apendicitis aguda, oscila entre un 10%-40%. Otra posibilidad de actuación es esperar, mientras se vigila estrechamente la evolución del cuadro clínico, lo que puede suponer riesgos para la seguridad del paciente. Una actitud alternativa sería la realización de una laparoscopia, que permite diagnosticar el origen del cuadro entre el 80%-99% de los casos. Si se trata de un abdomen agudo quirúrgico, se indica la laparotomía, aunque según la experiencia laparoscópica del cirujano y la naturaleza de la lesión (algunas formas de apendicitis aguda, colecistitis aguda, abdomen agudo ginecológico, etc.), la intervención puede continuar por vía laparoscópica.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Golash V, Willson PD. Early laparoscopy as a routine procedure in the management of acute abdominal pain: a review of 1320 patients. Surg Endosc 2005;19:882-5.

Irvin TT. Dolor abdominal: una auditoría quirúrgica de 1190 ingresos urgentes. Br J Surg 1990;3:107-12.

Laing FC, Federle MP, Jeffrey RB, Brown TW. Ultrasonic evaluation of patients with acute right upper quadrant pain. Radiology 1981;140:449-55.

Oto A. MR imaging evaluation of acute abdominal pain during pregnancy. Magn Reson Imaging Clin N Am 2006;14:489-501.

Petterson-Brown S, Eckersley JRT. Laparoscopy as an adjunt to decision making in the acute abdomen. Br J Surg 1986;73:1022-4.

APENDICITIS AGUDA

CONCEPTO

La apendicitis aguda es la urgencia quirúrgica abdominal más frecuente. Constituye alrededor del 60% de los cuadros de abdomen agudo quirúrgico. Entre el 5%-15% de la población padece este cuadro en algún momento de su vida. La máxima incidencia tiene lugar en la segunda y tercera década de la vida, para disminuir en edades extremas. No hay diferencias entre ambos sexos.

Su gravedad ha disminuido paulatinamente a lo largo de este siglo debido, entre otros factores, a un diagnóstico y tratamiento más precoz. Actualmente, la mortalidad global es del 0,1%, y se eleva al 0,6%-5% en los casos de apendicitis perforada que son más frecuentes en lactantes y ancianos, por diagnóstico tardío. La morbilidad sigue siendo alta. Hay complicaciones en el 10% de los casos, y en el 40% de las apendicitis perforadas. La complicación más frecuente es la infección de la herida operatoria.

ETIOPATOGENIA

El mecanismo patogénico fundamental es la obstrucción de la luz apendicular. Su causa más frecuente es la hiperplasia de los folículos linfoides submucosos. En el adulto, el agente obstructor habitual se relaciona con las concreciones fecales (fecalitos). Otras causas más raras son: parásitos (oxiuros, áscaris), cuerpos extraños, restos de alimentos o de bario condensado y tumores que en su crecimiento obstruyen la luz apendicular (tumor carcinoide) o su base (carcinoma de ciego). Sin embargo, esta obstrucción sólo es claramente demostrable en el 30%-40% de los casos, por lo que se ha sugerido que la causa inicial del cuadro podría ser una ulceración en la mucosa apendicular, de posible etiología infecciosa. La obstrucción de la luz apendicular condiciona un aumento de la presión intraluminal por secreciones, un aumento de la proliferación bacteriana y un compromiso de la irrigación vascular que puede provocar necrosis de la pared y perforación.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Se distinguen cuatro estadios evolutivos, que se exponen a continuación.

Apendicitis catarral o mucosa

Se caracteriza por hiperemia, edema y erosiones de la mucosa junto con un infiltrado inflamatorio en la submucosa. El aspecto macroscópico del apéndice es normal.

Apendicitis fibrinosa

El aumento de presión intraluminal condiciona una isquemia de la pared que favorece la proliferación bacteriana en todas las capas. Se observan ulceraciones en la mucosa, infiltrado inflamatorio en submucosa y muscular y una serosa hiperémica recubierta de un exudado fibrinoso.

Apendicitis purulenta

El exudado de la luz se torna purulento y aparecen microabscesos en el espesor de la pared. El apéndice se muestra muy distendido y rígido. Puede existir exudado purulento periapendicular.

Apendicitis gangrenosa

Aparecen zonas de necrosis que provocan la perforación y contaminación purulenta de la cavidad abdominal. Producida la perforación apendicular, existen distintas posibilidades evolutivas:

- *Peritonitis circunscrita.* Es la más frecuente. El organismo intenta delimitar el proceso inflamatorio, por lo que se adhieren asas intestinales, epiplón, peritoneo parietal u otras vísceras vecinas; al bloquearse el foco supurativo, da lugar a un absceso o plastrón apendicular. El absceso está limitado por una pared de nueva formación y contiene pus. Si no se drena, puede fistulizar en la pared abdominal o en alguna víscera vecina (p. ej., el recto). El plastrón está peor limitado que el absceso y no contiene colección purulenta.
- *Peritonitis aguda difusa.* Suele aparecer en personas con defensas generales debilitadas (ancianos o inmunodeprimidos) o locales (niños con epiplón mayor poco desarrollado), así como en los casos de evolución ultrarrápida (apendicitis gangrenosa fulminante) en los que no da tiempo a que se desarrollen adherencias a órganos vecinos.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Síntomas y signos

El síntoma más importante es el dolor abdominal. Inicialmente es de tipo visceral por distensión apendicular, poco intenso y mal localizado en epimesogastrio. Posteriormente (4-6 h más tarde), cuando el peritoneo visceral participa del proceso inflamatorio, el dolor se localiza en la fosa ilíaca derecha y es de carácter somático, continuo, de mayor intensidad; se agrava con los movimientos o los incrementos de presión abdominal. La localización del dolor dependerá de la situación del ciego y de la disposición del apéndice (flanco o hipocondrio derecho en las apendicitis retrocecales altas, hipogástrico en las pélvicas, etc.). Además del dolor abdominal, es característica la existencia de una anorexia total. En el 60%-70% de los casos existen náuseas y vómitos en estas primeras horas, aunque siempre posteriores al inicio del dolor. Si lo preceden, hay que dudar del diagnóstico de apendicitis aguda. Otros datos menos frecuentes son la diarrea en casos de irritación rectosigmoidea y el síndrome miccional cuando se irrita la vejiga urinaria. Por lo que respecta a la exploración física, el estado general del paciente suele ser bueno, aunque en fases avanzadas puede deteriorarse. El paciente suele estar quieto y evita movimientos innecesarios. La temperatura suele alterarse 4-8 h después de iniciarse el cuadro y se eleva ligeramente, entre 37,5 °C-38 °C. Hay que desconfiar del diagnóstico de apendicitis aguda cuando la fiebre precede al dolor o cuando sea superior a 39 °C sin que existan otros datos clínicos, sobre todo de palpación abdominal, sugestivos de una complicación evolutiva.

En la exploración abdominal destaca la presencia de dolor a la palpación en fosa ilíaca derecha, sobre todo en el *punto de McBurney,* aunque el área de máximo dolor varía con la posición y la longitud del apéndice. En el apéndice retrocecal o pélvico, la palpación abdominal puede ser normal. En las apendicitis retrocecales es útil la maniobra

del psoas (dolor a la flexión del muslo). En las apendicitis pélvicas, el tacto rectal evidencia un dolor intenso a la compresión del fondo de saco de Douglas derecho, y en ocasiones se palpa una sensación de masa en dicho nivel. Cuando existe participación del peritoneo parietal aparecen signos de irritación peritoneal, como el *signo de Blumberg,* el *signo de Rovsing* (dolor en fosa ilíaca derecha cuando se percute la fosa ilíaca izquierda) y la contractura muscular del abdomen.
En las formas complicadas existe fiebre alta y afectación del estado general. En los casos de absceso o plastrón apendicular puede palparse una masa con signos inflamatorios en la fosa ilíaca derecha. Cuando existe una peritonitis aguda difusa, el dolor es intenso, generalizado y se acompaña de irritación peritoneal difusa. El estado general está mucho más deteriorado que en el absceso o plastrón, con riesgo de *shock* séptico. Si la sepsis se acompaña de subictericia, hay que descartar una pileflebitis.

Datos de laboratorio

Suele existir leucocitosis moderada con desviación izquierda, aunque este signo puede faltar. En los pacientes de edad avanzada, la presencia de anemia que acompaña al cuadro debe hacer sospechar la existencia de una neoplasia de ciego. Los valores del sedimento de orina suelen ser normales.

Radiografía simple

La radiografía de tórax descarta la existencia de afecciones cardiopulmonares. La radiografía simple de abdomen puede ser normal, aunque puede observarse escoliosis antiálgica, íleo paralítico regional, íleo mecánico por adherencias periapendiculares, efecto de masa en la fosa ilíaca derecha en casos de absceso o plastrón e íleo paralítico generalizado en casos de peritonitis aguda difusa. Excepcionalmente puede apreciarse un apendicolito radiopaco en la fosa ilíaca derecha.

Ultrasonografía abdominal y TC

La utilización durante la última década de exploraciones radiológicas como la ultrasonografía abdominal y la TC en el manejo de pacientes con abdomen agudo, incluida la apendicitis aguda, ha ido en aumento, pudiéndose disminuir con su uso la tasa de apendicectomías no terapéuticas (extirpación de un apéndice macroscópicamente normal). La mayor utilidad de estas exploraciones complementarias se centraría especialmente en pacientes con edades extremas de la vida, mujeres en edad fértil y en pacientes en los que es más probable un cuadro clínico atípico con sintomatología anodina (pacientes con diabetes mellitus, obesidad extrema, inmunodepresión, etc.). En cualquier caso debe seguir vigente la máxima de que ante la sospecha clínica de una apendicitis aguda, la mejor actitud debe ser el abordaje quirúrgico, aunque puedan existir discordancias con los datos aportados por la radiología.
En las formas no complicadas, la ultrasonografía suele ser normal o mostrar un apéndice aumentado de tamaño, engrosado o con una desestructuración de su arquitectura. En fases evolucionadas puede ser útil para la visualización de colecciones líquidas (absceso) o masa inflamatoria en la fosa ilíaca derecha (plastrón). La ultrasonografía con Doppler puede ser útil para descartar una pileflebitis. En casos dudosos, la TC se considera la mejor técnica diagnóstica no invasiva.

CUADROS CLÍNICOS ESPECIALES

Apendicitis aguda en el niño

Es un proceso grave debido a la alta probabilidad de perforación por diagnóstico tardío, ya que en estas edades el cuadro clínico es atípico y no suele pensarse en él por su baja incidencia. El escaso desarrollo del epiplón facilita que se produzca una peritonitis aguda difusa que condiciona la gravedad del cuadro. En el recién nacido aparece como una de las formas de peritonitis neonatal. En el lactante y en el niño hasta los 2 años, el cuadro se asemeja a una gastroenteritis o una infección vírica con repercusión abdominal. Pueden aparecer irritabilidad, vómitos, diarrea, fiebre, flexión de la cadera, etc. Por encima de los 2 años, el diagnóstico suele ser más precoz, ya que los datos clínicos son los habituales.

Apendicitis aguda en el anciano

Es también un proceso grave, con una mortalidad elevada, debido a la gran frecuencia de perforación. En estos casos también suele existir retraso en el diagnóstico, dado que el cuadro clínico suele ser atípico. La fiebre y los vómitos son poco frecuentes y el examen físico puede ser anodino, con discreto dolor en fosa ilíaca derecha, o engañoso, con marcada distensión abdominal por íleo mecánico o paralítico. En otros casos se presenta como una tumoración en fosa ilíaca derecha, con o sin signos inflamatorios, como una obstrucción mecánica del intestino delgado de causa desconocida o como una peritonitis aguda difusa.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La apendicitis aguda se puede confundir con cualquier proceso patológico que curse con dolor abdominal agudo. En casos dudosos es mejor intervenir para extirpar un apéndice normal que esperar a que el cuadro evolucione hacia una de las formas de apendicitis complicada. Además, con frecuencia el error es intrascendente, ya que el proceso responsable es igualmente tributario de cirugía (diverticulitis de Meckel, torsión de epiplón, trompa u ovario, etc.). Los cuadros clínicos que plantean problemas de diagnóstico diferencial con más frecuencia son:

- *En niños:* linfadenitis mesentérica, gastroenteritis aguda, invaginación intestinal y neumonía basal derecha.
- *En adolescentes y en adultos jóvenes:* en ambos sexos, linfadenitis mesentérica, enfermedad de Crohn, cólico ureteral derecho o pielonefritis aguda. En mujeres, patología ginecológica (enfermedad inflamatoria pélvica, rotura de embarazo ectópico, ovulación dolorosa, etc.).
- *En adultos mayores y ancianos:* colecistitis aguda, úlcera perforada, diverticulitis, obstrucción intestinal, isquemia mesentérica, pancreatitis aguda, carcinoma de ciego y torsión de quistes o tumores ováricos.

La apendicitis aguda es prácticamente imposible de diferenciar de algunos procesos, como ocurre con la torsión de epiplón, la diverticulitis de Meckel, la enfermedad de Crohn aguda y algunas formas de abdomen agudo ginecológico.
La linfadenitis mesentérica aguda (inflamación de los ganglios del mesenterio ileal, generalmente secundaria a una infección orofaríngea, de las vías aéreas o intestinales) suele cursar con fiebre alta desde el inicio, con temperaturas superiores a 39 °C con un abdomen sin signos de irritación peritoneal. Suele existir linfocitosis y, en el examen clínico, el punto de máximo dolor se traslada desde la fosa ilíaca derecha hacia la línea media cuando el paciente pasa de decúbito supino a decúbito lateral izquierdo, al desplazarse los ganglios mesentéricos *(signo de Klein).* En cambio, en la apendicitis aguda las adherencias inflamatorias evitan el desplazamiento del órgano y el punto de máximo dolor persiste localizado en la fosa ilíaca derecha.
La gastroenteritis aguda cursa con dolor abdominal de tipo retortijón, vómitos, diarrea acuosa y fiebre alta, sin signos de irritación peritoneal. En la radiografía simple de abdomen pueden verse niveles hidroaéreos en el intestino delgado y grueso. Si después de unas horas de observación no puede descartarse una apendicitis aguda, debe indicarse la exploración quirúrgica.
La invaginación intestinal es más frecuente en niños menores de 2 años, en los que es muy rara la apendicitis. El cuadro consiste en episodios paroxísticos de dolor abdominal, acompañados habitualmente de una pequeña rectorragia y vómitos; puede palparse la morcilla de invaginación en el lado derecho del abdomen. La radiología simple de abdomen, la ultrasonografía y la TC proporcionan datos útiles para diferenciar ambos procesos.
La diverticulitis de Meckel o la que se localiza en un bucle largo de sigma pueden producir un cuadro inflamatorio agudo en fosa ilíaca derecha que no puede diferenciarse del que origina la apendicitis hasta el momento de la exploración quirúrgica.
La enfermedad de Crohn aguda se parece tanto a la apendicitis que uno de los datos clínicos más constantes en dicha enfermedad es la cicatriz de apendicectomía. Puede existir una historia previa de diarrea y dolor abdominal, pero la exploración quirúrgica suele ser necesaria para excluir la apendicitis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El cólico ureteral derecho puede producir dolor en la fosa ilíaca derecha, aunque este suele irradiarse hacia el flanco y la fosa renal derechos o hacia la región inguinal y genitales. Por otra parte, el dolor es de tipo visceral y suele acompañarse de náuseas y vómitos intensos y, en ocasiones, un íleo paralítico importante que puede constituirse en el principal protagonista del cuadro clínico, especialmente en ancianos. Las molestias urinarias (disuria, polaquiuria y tenesmo vesical) son muy frecuentes, así como un examen patológico del sedimento urinario. En los casos dudosos, una ultrasonografía abdominal soluciona el problema diagnóstico.

La enfermedad inflamatoria pélvica cursa con dolor en el bajo vientre que puede localizarse en hipogastrio y en una o las dos fosas ilíacas. Suele existir fiebre alta (39 °C-40 °C) en las primeras 24 h. En el examen clínico pueden existir signos de irritación peritoneal. En el examen vaginal se observa con frecuencia leucorrea purulenta y la movilización del cuello uterino resulta muy dolorosa. La palpación bimanual puede apreciar los anexos engrosados y muy dolorosos. Si, pese a todo lo anterior, persisten dudas, hay que recurrir a la laparotomía exploradora. La ovulación se acompaña a veces de una pequeña hemorragia que irrita el peritoneo, provoca dolor y puede simular una apendicitis. Se presenta hacia la mitad del ciclo menstrual, cede o mejora tras algunas horas de observación y habitualmente existen antecedentes de episodios semejantes. Si persisten dudas, se debe operar.

La rotura de un embarazo ectópico produce un cuadro de inicio brusco caracterizado por dolor intenso en todo el hemiabdomen inferior, aunque en ocasiones es unilateral. Pueden aparecer náuseas y vómitos. El examen clínico evidencia dolor y contractura moderada con descompresión positiva. No suele existir fiebre. La rotura se produce habitualmente entre la 6.ª y 12.ª semana del embarazo, por lo que la paciente puede referir amenorrea, aunque este dato puede faltar o bien referir la paciente una menstruación anormal o muy ligera con ocasión de la última regla. La prueba positiva del embarazo será de gran ayuda diagnóstica. En ocasiones se aprecia un reblandecimiento del cuello del útero con aumento de su tamaño, lo que puede hacer pensar en una amenaza de aborto, aunque en estos casos existe una hemorragia vaginal importante con poco dolor, a diferencia de lo que ocurre en la rotura de un embarazo ectópico, en el que existe intenso dolor y escasa o nula metrorragia. En algunos casos existen signos de *shock* hemorrágico y de presencia de hemoperitoneo (matidez cambiante en flancos, signo de la oleada, etc.).

TRATAMIENTO

Debe ser quirúrgico y urgente en todos los casos para practicar la apendicectomía. Únicamente en enfermos con plastrón apendicular de larga evolución, sin afección del estado general, puede estar indicado el tratamiento conservador, para realizar la apendicectomía diferida, una vez enfriado el proceso. Si existe peritonitis aguda difusa hay que realizar un lavado de toda la cavidad abdominal para evitar abscesos residuales, con ampliación de la incisión si fuera necesario. En casos de apéndice normal, además de realizar la apendicectomía, el cirujano debe explorar el íleon terminal, el aparato genital femenino, el ciego, el sigma, el epiplón, etc. Si existe exudado purulento, es necesario asegurar la ausencia de una perforación gastroduodenal.

El abordaje mínimamente invasivo ha supuesto uno de los avances más importantes en cirugía. La apendicectomía laparoscópica, al margen de un mayor costo asociado, se ha impuesto al abordaje por laparotomía en el tratamiento de la apendicitis aguda, con claras ventajas en mujeres en edad fértil en las que puedan existir dudas diagnósticas, en pacientes obesos y en aquellos con exudado purulento difuso en la cavidad peritoneal donde el lavado del mismo mediante minilaparotomía podría ser dificultoso.

En cuanto al uso de antibióticos, se recomienda la profilaxis antibiótica intravenosa en todos los casos. La administración parenteral de antibióticos durante más de 24 h sólo se recomienda en los casos complicados con gangrena o perforación y en los que presenten peritonitis de cualquier grado. Deben mantenerse hasta que desaparezcan los signos de respuesta inflamatoria sistémica, como fiebre y leucocitosis. Si estos signos persisten más de 7 días, hay que reevaluar el control del foco infeccioso.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Berry J, Malt RA. Appendicitis near its centenary. Ann Surg 1984;200:567-75.

Bundy DG, Byerley JS, Liles EA, Perrin EM, Katznelson J, Rice He. Does this child have appendicitis? JAMA 2007;298:438-51.

SCOAP Collaborative, Cuschieri J, Florence M, Flum DR, Jurkovich GJ, Lin P, et al. Negative appendectomy and imaging accuracy in the Washington State Surgical Care and Outcomes Assessment Program. Ann Surg 2008;248:557-63.

Vasavada P. Ultrasound evaluation of acute abdominal emergencies in infants and children. Radiol Clin North Am 2004;42:445-56.

Wagner PL, Eachempati SR, Soe K, Pieracci FM, Shou J, Barie PS. Defining the current negative appendectomy rate: for whom is preoperative computed tomography making an impact? Surgery 2008;144:276-82.

OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

E. M. Targarona Soler

CONCEPTO

La obstrucción intestinal se define como la dificultad o imposibilidad del paso del contenido intestinal través de la luz del intestino delgado o grueso.

ETIOLOGÍA

La obstrucción intestinal puede ser de origen mecánico, cuando existe una reducción u obliteración total de la luz del intestino, o bien funcional *(íleo paralítico),* como consecuencia de la paralización de la musculatura de la pared intestinal. El íleo paralítico se describe en otro capítulo (v. cap. 18, Trastornos de la motilidad intestinal).

Obstrucción mecánica

Cualquier obstrucción intestinal de tipo mecánico puede tener tres posibles causas: la impactación de un cuerpo extraño, una neoformación a nivel de la pared y la compresión extrínseca de cualquier origen. La anatomía del intestino, en sus dos segmentos principales (intestino delgado y colon), condiciona tanto la distribución etiológica como las manifestaciones clínicas de la oclusión.

Cuerpos extraños

La oclusión mecánica por cuerpos extraños es poco habitual, siendo la localización a nivel del intestino delgado la más frecuentemente observada. La oclusión suele ocurrir a nivel de íleon distal, donde el diámetro del intestino es menor. La etiología más frecuente es un fitobezoar en pacientes con cirugía gástrica previa o un cálculo de gran tamaño *(íleo biliar)* tras la instauración de una fístula duodenal vesicular. A nivel del intestino grueso es menos frecuente y puede ser consecuencia de una impactación fecal.

Lesiones intrínsecas de la pared intestinal

La oclusión intestinal como consecuencia de una lesión intramural puede ser de diferente causa en función del segmento intestinal, siendo mucho más frecuente a nivel colónico que en el intestino delgado.

A nivel del intestino delgado, la obstrucción puede ser de origen congénito (atresia, estenosis o duplicación), por lo que es de observación más habitual en edad pediátrica. Otra etiología es la enfermedad inflamatoria intestinal (en especial, la enfermedad de Crohn) y, menos frecuentemente, la secuela de tratamientos con radioterapia (enteritis actínica). Excepcionalmente es consecuencia de tumores de la pared del intestino delgado (pólipos, adenocarcinoma, tumores del estroma gastrointestinal [GIST, del inglés *gastrointestinal stromal tumors*]). Una forma clínica poco frecuente de oclusión mecánica es la invaginación del intestino delgado o ileocolónica. En el niño, la invaginación puede ser idiopática, mientras que en el adulto suele ser consecuencia de una lesión intraluminal que hace de ariete o de cabeza de invaginación (tumor primario o metastásico, divertículo de Meckel).

La causa más frecuente de oclusión intrínseca en el colon es la neoplasia, seguida de la estenosis posdiverticulitis. Habitualmente, la

obstrucción colónica es más frecuente en el lado izquierdo porque el colon es más estrecho y las lesiones suelen ser escirras.

Lesiones extrínsecas

La causa más frecuente de la oclusión del intestino delgado es la existencia de adherencias intraabdominales en pacientes con antecedentes de cirugía abdominal previa. La oclusión intestinal por adherencias o bridas es prácticamente exclusiva del intestino delgado, siendo excepcional a nivel del intestino grueso. Los procedimientos quirúrgicos que con mayor frecuencia producen adherencias son: apendicectomía (23%), resección colónica (21%) y procedimientos ginecológicos (12%).

La segunda causa más frecuente de oclusión es la incarceración o estrangulamiento de un asa intestinal a nivel de un orificio herniario, bien sea primario (crural, umbilical o inguinal) o adquirido (hernia incisional).

Otra posible etiología es la rotación o vólvulo intestinal. El vólvulo o torsión es la rotación de un segmento intestinal, habitualmente el sigma (aunque también puede ser el ciego o el intestino delgado), alrededor de un eje vascular, provocando el cierre intestinal y, en ocasiones, ocluyendo el flujo sanguíneo y produciendo una isquemia del segmento intestinal. A nivel del intestino grueso, el vólvulo se presenta en episodios intermitentes provocando cuadros de subocclusión. La aparición de un vólvulo suele estar en relación con una anomalía congénita (malrotación intestinal, mesenterio común, colon excesivamente móvil o redundante).

En resumen, las causas más frecuentes de oclusión del intestino delgado en el adulto son las adherencias (60%), las hernias (25%) y las neoplasias (10%), mientras que cuando afectan al intestino grueso son las neoplasias (60%), el vólvulo (20%) y la diverticulitis (10%).

FISIOPATOLOGÍA

La imposibilidad en la progresión del contenido intestinal a nivel de cualquier segmento provoca la acumulación del líquido intestinal y gas en el interior de su luz. Posteriormente se produce un sobrecrecimiento bacteriano con riesgo de traslocación y alteración de la absorción parietal con paso de líquido a luz intestinal, lo que comporta la distensión del intestino y del abdomen. El intestino delgado y el colon permiten acumular una gran cantidad de líquido, que conlleva oliguria y deshidratación por la formación de un tercer espacio. La situación empeora en función del tiempo de evolución y la altura de la oclusión, ya que cuanto más distal sea la oclusión, mayor es el tercer espacio que induce. La aparición de vómitos empeora la deshidratación, con aparición de alteraciones hidroelectrolíticas e hipopotasemia. Si además existe compromiso vascular del segmento afecto, se añaden las consecuencias fisiopatológicas de la isquemia intestinal. Una situación especialmente grave se produce cuando existe un segmento totalmente ocluido o en «asa cerrada», como en el vólvulo de sigma completo o la oclusión de colon con la válvula ileocecal competente, en la que la distensión de la pared puede comportar isquemia y perforación.

CUADRO CLÍNICO

La sospecha clínica de oclusión intestinal es relativamente fácil de establecer con una correcta anamnesis y exploración fiscal del abdomen. Las exploraciones complementarias permitirán localizar el punto de la obstrucción. La dificultad diagnóstica más importante es la identificación de los casos en los que existe compromiso vascular, en los que la indicación quirúrgica es urgente.

Anamnesis

El cuadro clínico de la oclusión intestinal se caracteriza por la aparición de episodios de dolor abdominal acompañado de náuseas, vómitos, distensión abdominal y cierre intestinal. El dolor habitualmente es de tipo cólico (crisis cada 4-5 min), que en fases tardías puede desaparecer. En el caso de que exista compromiso vascular (estrangulación), el dolor se hace constante con períodos de agudización. La historia clínica debe recoger los antecedentes de cirugía abdominal previa o la existencia de sintomatología asociada (cuadro tóxico, rectorragias, etc.).

Exploración física

Durante la exploración inicial debe descartarse la existencia de signos de deshidratación (taquicardia, hipotensión, sequedad de piel y mucosas). A la vez, es necesaria la exploración de la región inguinocrural, el ombligo y cicatrices abdominales previas para descartar la existencia de una hernia incarcerada. El grado de distensión abdominal dependerá del nivel de la oclusión. La palpación abdominal suele provocar un cierto dolorimiento, pero la existencia de reacción peritoneal (signo de Blumberg) o la defensa abdominal sugieren la posibilidad de la estrangulación. La auscultación abdominal se caracteriza por la existencia de hiperperistaltismo y ruidos metálicos. Finalmente, la exploración física debe completarse con un tacto rectal para comprobar la presencia de heces y la ausencia de sangre.

Exploraciones complementarias

Radiografía simple de abdomen

La radiografía simple de abdomen en bipedestación y decúbito supino es la exploración más sencilla con elevado valor diagnóstico. En la radiología simple se puede observar la distensión del intestino delgado con niveles hidroaéreos y el colon vacío. El intestino delgado distendido presenta como características la localización central, además de mostrar las válvulas conniventes. Por el contrario, el colon distendido ocupa las zonas laterales y la parte superior del abdomen. La ausencia de signos característicos se asocia a un valor predictivo muy bajo, por lo que los hallazgos deberán interpretarse en el contexto del cuadro clínico y otras exploraciones complementarias.

Radiografía con contraste

El tránsito gastrointestinal, ya sea con papilla baritada o con contraste soluble, permite identificar el nivel de la obstrucción. Su interés en la evaluación de la obstrucción aguda es limitado, siendo de mayor interés en situación de suboclusión crónica.

En caso de sospecha de oclusión intestinal baja (clínica y radiológica), debe procederse a realizar una TC, la cual se puede completar con una colonografía-TC para confirmar el diagnóstico.

Tomografía computarizada

En la actualidad, la TC es la exploración de mayor rentabilidad diagnóstica ante la sospecha de obstrucción intestinal. Se considera que la TC posee una sensibilidad del 70%-80%, una especificidad del 78% y una precisión diagnóstica del 66%. Es una exploración que se puede realizar de forma rápida, es capaz de establecer la etiología de la oclusión en la mayoría de los casos y ofrecer información adicional (nivel de la oclusión, oclusión en «asa cerrada», estrangulación) (figs. 17-1 y 17-2). La TC permite diferenciar entre una obstrucción mecánica y un íleo paralítico.

Resonancia magnética

La RM posee un gran interés en la delimitación de las características de la pared abdominal, especialmente en la valoración de la enfermedad de Crohn. Tiene una mayor precisión diagnóstica en la visualización de los diferentes segmentos intestinales, así como en la identificación de hallazgos extraluminales (complicaciones extraluminales como abscesos o fístulas). Su utilidad en el diagnóstico de la oclusión aguda es menos relevante, indicándose en casos de alergia al contraste yodado.

Ultrasonografía abdominal

La ultrasonografía abdominal puede ser de interés, pero es una exploración muy dependiente del explorador y de interpretación dificultosa por la interposición de aire. Esta exploración debería ser preferida en pacientes embarazadas, en quienes la exposición a las radiaciones ha de ser limitada al máximo.

Análisis

Cualquier paciente con vómitos o evidencia de pérdida de líquidos con sospecha de obstrucción intestinal debe someterse a una analítica que incluya la determinación de hematocrito, recuento de leucocitos, sodio, cloro, potasio, bicarbonato, creatinina, lactato y equilibrio acidobásico. Estas determinaciones deben realizarse de forma seriada para poder evaluar la calidad del tratamiento y detectar los primeros signos de compromiso vascular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

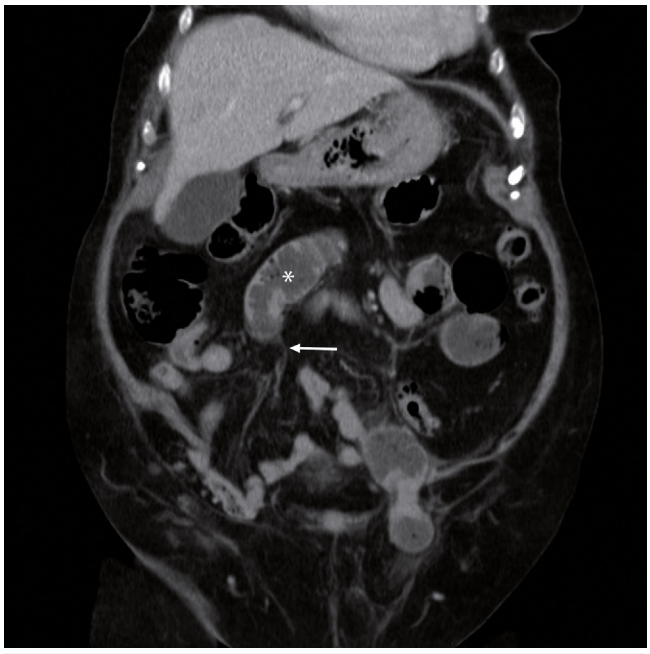


Figura 17-1 TC abdominal en un paciente con oclusión intestinal por bridas. Se observa el cambio de calibre abrupto *(asterisco)* con íleon distal no distendido *(flecha)*.

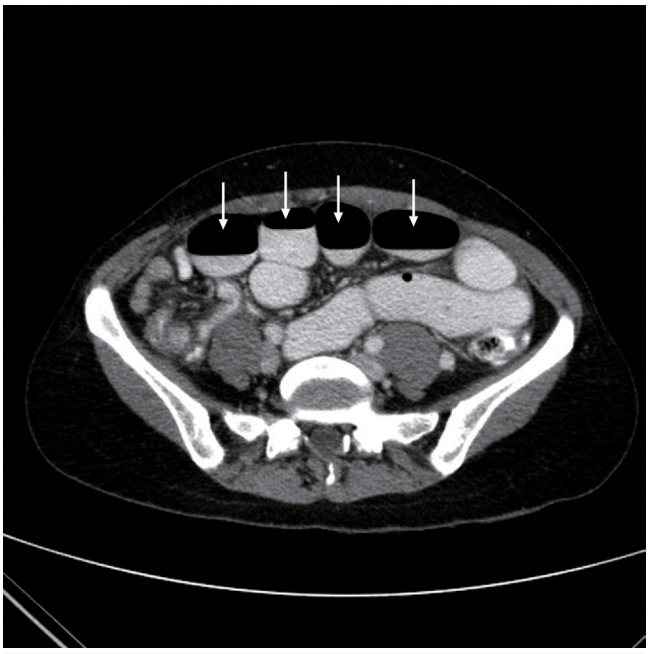


Figura 17-2 TC abdominal con contraste. Oclusión intestinal por hernia inguinal estrangulada. Se observa gran dilatación de las asas del intestino delgado con niveles hidroaéreos *(flechas)*.

TRATAMIENTO

Una vez establecida la orientación diagnóstica de oclusión intestinal, el tratamiento se deberá establecer en función de diversos aspectos: localización de la lesión, situación clínica del paciente y sospecha de compromiso vascular. Independientemente del tipo de tratamiento, las medidas iniciales estarán dirigidas a mejorar su situación hidroelectrolítica y metabólica.

Recuperación del estado general

La primera medida terapéutica es la colocación de una sonda nasogástrica y la aspiración de su contenido. Ello resuelve o mejora la distensión abdominal, evita el vómito y coloca al intestino es situación de reposo. El paciente obstruido suele estar deshidratado, debido a la disminución de la ingesta, la presencia de vómitos y el secuestro en el tercer espacio de líquido intravascular. Por ello, simultáneamente se debe colocar una vía venosa e iniciar la administración de una solución de suero salino, y una sonda urinaria para monitorizar la diuresis.

Tratamiento médico

En la mayoría de los casos, el tratamiento de la oclusión va a ser quirúrgico. Sin embargo, los pacientes que presentan una oclusión por bridas se pueden beneficiar de un tratamiento conservador. En estos pacientes, la aspiración nasogástrica y el reposo digestivo permiten que el asa ocluida pueda desobstruirse espontáneamente y recuperar el tránsito. Esta posibilidad se puede evaluar mediante la administración de contraste hidrosoluble que, por sus características hipertónicas, reduce el edema parietal y favorece la resolución espontánea. En el caso de que el paciente no responda al tratamiento conservador tras 24-48 h o tras la administración de contraste hidrosoluble, la indicación es quirúrgica. Obviamente, esta alternativa obliga a un seguimiento estricto para descartar la existencia de compromiso vascular que requerirá tratamiento quirúrgico inmediato.

Tratamiento quirúrgico

El tipo de intervención quirúrgica variará en función de la localización de la oclusión. En las oclusiones de intestino delgado, los hallazgos intraoperatorios indicarán la opción adecuada. En las oclusiones por bridas o adherencias, la simple sección de la brida o la liberación del intestino solucionarán la oclusión. En el caso de una hernia estrangulada, una vez liberada el asa incarcerada y comprobada su viabilidad, se reparará la hernia de forma simultánea. En el caso de que no se pueda asegurar la viabilidad del segmento intestinal o bien sea evidente la necrosis o la perforación, se requerirá la resección del segmento afecto. La evaluación de la viabilidad del intestino afecto está en función de la experiencia del cirujano, aunque es posible valorar la perfusión intestinal usando verde de indocianina bajo una luz ultravioleta.

El abordaje quirúrgico de los pacientes ocluidos puede ser abierto o por laparoscopia. Mediante laparoscopia se puede realizar el tratamiento definitivo hasta en el 70% de los pacientes. Su ventaja es la menor agresión y menos adherencias postoperatorias.

En el caso de que la oclusión intestinal se localice a nivel colorrectal, las opciones terapéuticas son diversas. En la mayoría de las ocasiones se procederá a la colectomía con pretensión radical si ello es posible técnicamente. Como regla general, las lesiones localizadas en el colon derecho o transverso se tratan mediante hemicolectomía derecha o derecha ampliada y anastomosis primaria si el estado general del paciente lo permite. Cuando la lesión se ubica en tramos más distales, el tratamiento más habitual es la resección colónica y la implantación de una colostomía terminal *(operación de Hartmann),* con posterior reinstauración del tránsito. También es posible la resección colónica con lavado intraoperatorio del colon y anastomosis primaria en casos de pacientes con muy buen estado general y con un equipo quirúrgico bien entrenado. La colostomía derivativa simple es una opción de recurso en pacientes en muy mal estado general. También existe la posibilidad de colocar una endoprótesis por vía endoscópica o radiológica a nivel de la estenosis del colon izquierdo. En el caso de vólvulo de sigma, el primer intento terapéutico es la desvolvulación endoscópica, limitándose la cirugía urgente al fracaso de la misma o en caso de compromiso vascular. La recidiva de la volvulación requiere tratamiento quirúrgico electivo.

EVOLUCIÓN POSTRATAMIENTO

La evolución posoperatoria dependerá de la etiología de la oclusión y de los hallazgos intraoperatorios. En este sentido, un rápido estudio preoperatorio y la correcta indicación y actuación quirúrgica en el caso de que se sospeche el compromiso vascular del intestino se acompañan de mejores resultados clínicos. Así, cuando existe compromiso vascular, la mortalidad de la obstrucción intestinal se encuentra entre el 5% y el 31%, mientras que si este componente no existe la mortalidad se reduce a un 1%.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Di Saverio S, Coccolini F, Galati M, Smerieri N, Biffl WL, Ansaloni L, et al. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction. World J Emergency Surg 2013;8:42.

Diaz JJ Jr, Bokhari F, Mowery NT, Acosta JA, Block EF, Bromberg WJ, et al. Guidelines for management of small bowel obstruction. J Trauma 2008;64:1651-64.

Markogiannakis H, Messaris E, Dardamanis D, Pararas N, Tzertzemelis D, Giannopoulos P, et al. Acute mechanicahl bowel obstruction: clinical presentation, etiology, management and outcome. World J Gastroneterol 2007;13:432-7.

ISQUEMIA INTESTINAL

M. A. Montoro Huguet

CONCEPTO

La isquemia intestinal es la condición clínica que aparece cuando el flujo sanguíneo del territorio mesentérico resulta insuficiente para satisfacer los requerimientos del intestino. Su prevalencia ha aumentado debido al envejecimiento de la población, y en algunas series representa hasta el 5% de la mortalidad hospitalaria. El presente capítulo describe las tres condiciones reconocidas en la guía de práctica clínica de la *American Gastroenterological Association:* 1) isquemia mesentérica aguda (IMA); 2) isquemia mesentérica crónica (IMC), y 3) colitis isquémica.

ANATOMÍA VASCULAR

El eje celíaco, la arteria mesentérica superior (AMS) y la arteria mesentérica inferior (AMI) se encargan de la irrigación del territorio esplácnico (20% del gasto cardíaco).

Del tronco celíaco surgen tres ramas principales: la arteria gástrica izquierda, la hepática común y la esplénica. Estas proporcionan oxígeno y nutrientes al hígado, estómago, parte del páncreas y la porción más proximal del duodeno. Su flujo basal es de 800 cc/min, pero después de una comida se incrementa un 30% (1100 cc/min).

La AMS surge, asimismo, de la aorta anterior y de ella emergen cinco vasos principales: las ramas pancreaticoduodenales anterior y posterior, las arterias cólica media y derecha y las arterias ileocólicas, así como diversas ramas yeyunoileales. Este sistema irriga la parte distal del duodeno, el intestino delgado íntegro y el colon derecho. Su flujo es de 500 cc mL/min, pero se incrementa en un 150% tras una comida, alcanzando volúmenes de 1400 mL/min. Las distintas arcadas vasculares del intestino delgado aseguran la viabilidad de un segmento, a pesar de la oclusión de su rama aferente.

Por su parte, la AMI surge de la aorta, 3-4 cm por encima de su bifurcación, y desde la arteria cólica izquierda se subdivide en una rama ascendente que irriga el colon transverso distal, ángulo esplénico y colon descendente, y una rama descendente de donde surgen las ramas sigmoideas y la arteria rectal superior, que irriga el recto proximal. El recto distal es irrigado por ramas de la arteria ilíaca interna.

La AMI posee un calibre inferior al de la AMS. Algunos sistemas anastomóticos, como la arteria marginal de Drummond y el arco de Riolano, conectan la AMS y la AMI, de particular importancia en condiciones de isquemia.

El hígado recibe el flujo de dos sistemas vasculares: la vena porta, que recoge la sangre procedente de las venas esplénica y mesentérica superior (VMS; 70%-80% del flujo), y la arteria hepática, que aporta el 20%-30% restante. El flujo portal es de 1200 mL/min, alcanzando hasta 2000 mL/min tras una comida. Esta doble vascularización hace al hígado relativamente resistente a la isquemia, salvo en situaciones de bajo gasto. Lo mismo ocurre con el duodeno, que recibe un doble soporte vascular, desde la arteria pancreaticoduodenal superior (procedente del tronco celíaco) e inferior (procedente de la AMS), configurando la arcada pancreaticoduodenal. El recto también recibe un doble soporte vascular, siendo menos vulnerable a la isquemia que el resto del colon.

El 70% del flujo mesentérico se dirige a los planos mucoso y submucoso del intestino, mientras que las capas musculares y la serosa reciben el resto. La red capilar, que está controlada por esfínteres precapilares, regula la distribución sanguínea a nivel tisular. Existe un importante plexo venoso que actúa como reservorio y que, en condiciones especiales (ejercicio), es movilizado a la circulación sistémica.

El flujo vascular está regulado por un conjunto de mecanismos de origen metabólico, miogénico y neurohumoral que permiten adaptarse a las demandas de oxígeno. En situaciones de bajo gasto, estos mecanismos derivan sangre del territorio esplácnico a la circulación general (autotransfusión), garantizando la irrigación de los órganos vitales.

FISIOPATOLOGÍA

El tipo de lesiones que aparecen en el curso de una isquemia intestinal dependen de numerosos factores, incluyendo el tipo de vaso afecto, el grado de oclusión, el mecanismo de la isquemia (oclusiva o no oclusiva), su duración y la presencia de circulación colateral. La mucosa y la submucosa son las capas más vulnerables a los efectos de la hipoxia; de ahí que las lesiones iniciales asienten en la mucosa donde se aprecian áreas de edema y hemorragia submucosa, ulceración y finalmente necrosis. Sólo si la isquemia persiste, la afectación llega a hacerse transmural con posibilidad de perforación, sepsis y peritonitis. Inicialmente, el aporte disminuido de oxígeno causa una depleción del ATP intracelular que altera la homeostasis favoreciendo la retención de agua y electrólitos. Este incremento del volumen intracelular aboca finalmente a un estado de necrosis. Las células necróticas desencadenan una respuesta inflamatoria con liberación de diversas citocinas que, al modificar la permeabilidad de las uniones intercelulares, alteran la función de barrera epitelial, permitiendo la fuga de bacterias a los ganglios linfáticos del mesenterio (traslocación bacteriana). Desde allí se incorporan al torrente circulatorio, siendo causa de bacteriemia. Una vez que se restaura el flujo vascular (reperfusión), el oxígeno entra en el tejido isquémico agravando el daño inflamatorio.

FORMAS CLÍNICAS

Isquemia mesentérica aguda

Surge como consecuencia del déficit de aporte sanguíneo dependiente de la AMS pudiendo afectar, por tanto, al intestino delgado y/o al colon derecho. Representa un tercio de todas las formas de isquemia intestinal, y su evolución suele ser dramática debido a que el diagnóstico suele realizarse tarde, cuando el infarto intestinal es irreversible. Se distinguen los siguientes tipos de IMA:

- *Embolia de la arteria mesentérica superior.* Representa aproximadamente el 50% de los episodios de IMA. La mayoría de los émbolos se originan en la aurícula o ventrículo izquierdos o en una lesión valvular. Las arritmias, la cardioversión y el cateterismo son los factores precipitantes más comunes. Un dolor abdominal de comienzo súbito en estos contextos debería promover la sospecha. Se dice que la embolia es mayor cuando el émbolo se sitúa por encima de la bifurcación de la arteria ileocólica.
- *Trombosis de la arteria mesentérica superior.* Representa el 15% de los casos de IMA y afecta a pacientes con una marcada aterosclerosis. Con frecuencia existe una historia de angina intestinal que precede a la trombosis. Otros factores de riesgo incluyen vasculitis, enfermedades trombogénicas y aneurisma de aorta. Sus efectos suelen ser devastadores.
- *Isquemia mesentérica no oclusiva.* Es responsable del 20%-30% de los episodios de IMA y surge como consecuencia de la vasoconstricción debida al efecto de sustancias vasoactivas liberadas en respuesta a una situación de bajo gasto (*shock,* arritmias, insuficiencia cardíaca). Es importante conocer que esta complicación puede no ser inmediata y aparecer incluso días después de haber desaparecido el factor causal.
- *Trombosis venosa mesentérica.* Incluye tres variantes: aguda, subaguda y crónica. Sólo la primera se comporta clínicamente como una IMA y representa el 10% de los casos. Las formas subagudas cursan con dolor abdominal, pero la velocidad con que se forma el trombo permite el desarrollo de colaterales que evitan el infarto

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

intestinal. Las formas crónicas suelen ser indoloras y, a menudo, se descubren accidentalmente. La trombosis puede tener su origen en un trastorno de la coagulación o aparecer en el contexto de una pileflebitis debida a apendicitis, diverticulitis o pancreatitis.

Diagnóstico

Sospecha clínica

La sobrevida de un paciente con IMA es aproximadamente del 50% cuando el diagnóstico se establece en las primeras 24 h y desciende a menos del 30% cuando aquel se retrasa. Su reconocimiento adquiere una importancia crucial, especialmente en las primeras 12 h, cuando el paciente presenta un dolor abdominal de intensidad extrema que contrasta con la presencia de una exploración abdominal sin signos de alarma. Sólo cuando la oclusión se prolonga, aparece un vasoespasmo, que, al agravar la hipoxia, conduce a la gangrena con peritonitis. En pacientes que permanecen intubados en unidades de cuidados intensivos, los únicos signos de isquemia pueden ser la presencia de una distensión abdominal o una hemorragia gastrointestinal inexplicables o el agravamiento de su estado clínico tras haberse recuperado del bajo gasto. El deterioro cognitivo y la menor sensibilidad visceral del anciano comportan una dificultad añadida.

Datos de laboratorio

El 75% de los pacientes con IMA muestran una leucocitosis con desviación izquierda. La elevación del dímero-D refuerza la hipótesis diagnóstica en un contexto apropiado. La elevación de fosfatasa alcalina, lactato-deshidrogenasa y amilasa, así como la acidosis láctica, refleja la presencia de necrosis.

Radiografía simple de abdomen

Si es normal, no excluye el diagnóstico de IMA. De hecho, el hallazgo de asas dilatadas y/o de *thumbprinting* («huellas digitales») refleja una fase avanzada de la isquemia y una mortalidad > 70%.

Ultrasonografía Doppler

Es útil para identificar signos de trombosis esplenoportal o mesentérica, pero su empleo en las formas arteriales se ve limitado por la variabilidad en el flujo normal de la AMS (300-600 mL/min) y por su dificultad para detectar estenosis más allá de los segmentos proximales de los troncos principales.

Tomografía computarizada abdominal

La TC multidetector permite obtener imágenes de gran precisión, tanto de los vasos de grueso calibre como de los de pequeño y ofrece un rendimiento similar al de la angiografía con una sensibilidad y especificidad del 90%-100%. La administración de contraste está contraindicada en presencia de *shock* o niveles de creatinina mayores de 1,5-2 mg/dL, pudiendo beneficiarse estos casos de angio-RM.

Algoritmo diagnóstico

En ausencia de peritonitis, la exploración de elección es la TC multidetector, que permite, a su vez, excluir otras causas potenciales de dolor abdominal agudo. Si el diagnóstico se confirma, el procedimiento puede ser completado con una angiografía mesentérica intraoperatoria. Colocar un catéter en la AMS en el propio acto operatorio permite iniciar la perfusión intraarterial de vasodilatadores o de agentes trombolíticos. En presencia de peritonitis, cualquier demora viene gravada por la extensión de la necrosis. Tales casos deben ser conducidos al quirófano sin dilación y proceder a la realización de un angiograma intraoperatorio antes de explorar el abdomen.

Tratamiento

En el manejo de un paciente con IMA deben tenerse en cuenta dos axiomas importantes: 1) el tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas hasta que el paciente es conducido al quirófano es un factor determinante de mortalidad, y 2) el vasoespasmo es un hecho común a todas las formas de IMA y es frecuente que se prolongue un tiempo después de restablecer el flujo. Por tanto, la infusión intraarterial de vasodilatadores constituye un valor añadido en este contexto. El tratamiento de la IMA incluye una serie de medidas generales, dirigidas a estabilizar la condición hemodinámica del paciente y evitar la traslocación bacteriana, y un conjunto de medidas específicas para cada una de las formas clínicas.

Embolia de la arteria mesentérica superior

En presencia de peritonitis, la laparotomía es obligada para repermeabilizar el vaso y proceder a la exéresis del tejido necrótico. Si existen áreas de dudosa viabilidad, es preferible revisar el campo operatorio algunas horas después de la repermeabilización *(second look),* ya que la revascularización, la reanimación y la perfusión intraarterial de vasodilatadores permiten rescatar intestino aparentemente infartado, evitando las consecuencias de un intestino corto. En ausencia de peritonitis existen tres alternativas a la cirugía, siempre que se trate de una embolia menor: 1) infusión intraarterial de fármacos vasodilatadores como papaverina; 2) perfusión transcatéter de agentes trombolíticos como urocinasa, y 3) descoagulación sistémica con heparina sódica i.v. Estas terapias también pueden aplicarse en pacientes con embolia mayor (sin peritonitis) y elevado riesgo operatorio.

Trombosis de la arteria mesentérica superior

En presencia de peritonitis debe procederse a la revascularización (no es suficiente la simple trombectomía, sino que debe asociarse una derivación mediante reimplantación de la arteria ocluida, *bypass* o injerto) y realizarse la exéresis del tejido necrótico, siguiendo los mismos principios: infusión intraarterial de vasodilatadores, antes, durante y después de la cirugía, no resecar intestino antes de repermeabilizar el vaso y *second look* en casos seleccionados.

Especial dificultad comporta la actitud en el paciente sin signos peritoneales, ya que los enfermos con oclusiones arterioscleróticas a menudo han desarrollado extensas colaterales para preservar el flujo. Si estas ramas aparecen bien replecionadas en el estudio angiográfico, es improbable que la causa del dolor abdominal tenga su origen en una trombosis de la AMS, y sólo la demostración de un intenso vasoespasmo hace verosímil el diagnóstico. En todo caso, si el riesgo quirúrgico es elevado y no existe peritonitis, puede plantearse la perfusión de agentes trombolíticos o un procedimiento de revascularización no quirúrgico (angioplastia con o sin *stent*).

Isquemia mesentérica no oclusiva

El tratamiento inicial debe ir dirigido a la corrección del factor precipitante. Cualquier intento de mejorar la perfusión resulta estéril si persiste una situación de bajo gasto. La piedra angular del tratamiento se basa en la infusión intraarterial de vasodilatadores. Puede emplearse papaverina, nitroglicerina o alprostadilo (prostaglandina). Estos deben mantenerse hasta 24 h después de haber obtenido un angiograma normal. La aparición de peritonitis es indicación de cirugía.

Trombosis venosa mesentérica

En ausencia de peritonitis, el tratamiento consiste en la descoagulación sistémica con un bolo inicial de 5000 UI de heparina seguido de infusión continua de 1000 UI/h, ajustando la dosis para mantener el TTP alargado 2-2,5 veces respecto al control. Esta pauta se mantiene durante 7-14 días, iniciando posteriormente la administración de cumarínicos al menos durante 6 meses. En presencia de peritonitis resulta obligada la laparotomía. La revascularización puede llevarse a cabo por medio de una trombectomía endovascular por vía anterógrada a través de la AMS, transparietohepática o retrógrada transyugular. Todas ellas están contraindicadas si se sospecha infarto intestinal.

Isquemia mesentérica crónica

Concepto

La IMC surge cuando, en el curso de la digestión, las demandas de oxígeno en el intestino son superiores al flujo real proporcionado por el sistema vascular. Representa menos del 5% de los casos de isquemia intestinal y suele incidir en personas con aterosclerosis. Estos pacientes desarrollan un cuadro clínico característico, denominado *angina intestinal* o *abdominal,* consistente en dolor abdominal posprandial propiciado por el «robo» de flujo vascular procedente del territorio mesentérico hacia el estómago. El dolor aparece precozmente tras la ingesta (< 30 min), incrementándose de modo gradual hasta llegar a desaparecer completamente en el plazo de 2-3 h. Con el paso de las semanas, la sitofobia (miedo a comer) conduce a un adelgazamiento progresivo. Cuando esta tríada (dolor posprandial, sitofobia y adelgazamiento) incide en un anciano con aterosclerosis o en un joven con historia de vasculitis, debe sospecharse siempre IMC. En fases

avanzadas, el dolor llega a hacerse continuo y persistente, una señal inequívoca de que el infarto intestinal está próximo.

Diagnóstico

El diagnóstico exige el cumplimiento de tres criterios: 1) clínica compatible; 2) demostración de obstrucción de los vasos esplácnicos, y 3) exclusión de otras entidades que cursan con dolor posprandial. Estas son, esencialmente, la úlcera péptica o neoplásica penetrada en órganos vecinos, las complicaciones de los cálculos biliares y las enfermedades pancreáticas tales como cáncer o pancreatitis crónica.

La ultrasonografía Doppler, la TC multidetector y la angio-RM proporcionan una alta fiabilidad para el diagnóstico de estenosis cercanas al origen del tronco celíaco y la AMS y, prácticamente, han sustituido a la angiografía. No obstante, esta sigue siendo útil cuando se prevé la necesidad de llevar a cabo terapia endovascular. El diagnóstico es más verosímil si se demuestra la oclusión de al menos dos de los tres vasos principales (principalmente, AMS y tronco celíaco), aunque se han descrito casos de IMC clínicamente relevantes con estenosis aisladas de un vaso, en especial, la AMS.

Tratamiento

Los pacientes que reúnen criterios diagnósticos de IMC requieren una revascularización. La decisión de llevar a cabo el procedimiento con cirugía o con terapia endovascular depende primordialmente del riesgo operatorio y de las condiciones de la anatomía vascular. Los pacientes con elevado riesgo quirúrgico son subsidiarios de angioplastia y/o *stent* (mayor tasa de recidivas), mientras que en los de bajo riesgo depende en gran medida del mapa vascular (los que exhiben una anatomía vascular «favorable» pueden beneficiarse de terapia endovascular, reservando la cirugía para aquellos en quienes la anatomía vascular predice unos malos resultados).

Cuadro 17-3 Formas clínicas de colitis isquémica

COLOPATÍA REVERSIBLE (25%)
Sólo se detectan fenómenos de hemorragia intramural o submucosa y edema. La hemorragia subepitelial se reabsorbe en los primeros 3 días, o bien el epitelio se ulcera y evoluciona a una colitis transitoria
Mortalidad: 0%

COLITIS TRANSITORIA (43%)
Se producen erosión y/o ulceración. Los síntomas asociados se resuelven dentro de las primeras 2 semanas. Pueden persistir úlceras asintomáticas durante varios meses hasta su resolución definitiva
Mortalidad: 3,3%

COLITIS ISQUÉMICA SEGMENTARIA CRÓNICA (18%)
Un segmento aislado del colon aparece ulcerado con síntomas que se prolongan durante más de 2 semanas
Mortalidad: 4,6%

COLITIS GANGRENOSA (9,9%)
Signos de peritonismo en el examen físico sugestivos de infarto. El diagnóstico viene sugerido por la presencia de íleo, fiebre, hipotensión y acidosis metabólica, y se confirma en la laparoscopia, la laparotomía o la necropsia
Mortalidad: 30%

COLITIS FULMINANTE UNIVERSAL (2,5%)
Comienzo súbito con signos de peritonitis rápidamente progresiva
El diagnóstico es confirmado por laparotomía o necropsia
Mortalidad: 90%-100%

Frecuencias y tasas de mortalidad obtenidas del estudio *Colitis isquémica en España* (CIE). Tomado de Montoro et al., 2011.

Colitis isquémica

Concepto

La colitis isquémica es la forma más frecuente de isquemia intestinal (70%) y surge cuando un segmento del colon se ve privado del flujo vascular. Algunas áreas, como la flexura esplénica (punto de Griffith), la unión rectosigmoidea (punto de Sudek) y el colon derecho, son más vulnerables. Su incidencia se estima en 16-20 casos por cada 100 000 habitantes/año. La mayoría de los episodios obedecen a fenómenos transitorios de isquemia no oclusiva en pacientes con aterosclerosis cuyos vasos responden exageradamente a los estímulos vasoconstrictores, siendo frecuente la toma de antiinflamatorios no esteroideos en los días que preceden al episodio. Los pacientes ingresados en UCI con bajo gasto y nutrición enteral constituyen también un grupo de riesgo. Cuando la enfermedad incide en personas jóvenes, debe sospecharse abuso de cocaína, vasculitis o trombofilia. Datos obtenidos del estudio *Colitis isquémica en España* (CIE) han proporcionado información objetiva sobre la prevalencia y mortalidad de las diferentes formas clínicas descritas por Brandt y Boley para esta enfermedad (cuadro 17-3).

Presentación clínica

El índice de sospecha clínica es extremadamente bajo en los servicios de urgencias (24%). Algunas consideraciones deben ser tenidas en cuenta. Algunos enfermos presentan diarrea indolora, con o sin sangre, imitando el curso de una gastroenteritis infecciosa. La típica secuencia (dolor abdominal de comienzo abrupto seguido de urgencia por la defecación y diarrea sanguinolenta) ocurre únicamente en el 50% de los casos, siendo menos frecuente entre las formas gangrenosas (25%). Este hecho debe ser tenido en cuenta, dado que la presencia de un dolor abdominal agudo con rápido deterioro de la condición general, fiebre, distensión abdominal, leucocitosis y acidosis metabólica (sin rectorragia) puede ser una forma de presentación en las formas graves de colitis isquémica.

El patrón de presentación también difiere según la localización del segmento afectado por la isquemia. La rectorragia es más común cuando la isquemia afecta al lado izquierdo del colon (> 80%), pero mucho menos frecuente en los casos con afectación aislada del colon derecho (30%). Finalmente, aunque la rectorragia es un síntoma frecuente, su magnitud no suele ser relevante y menos del 50% de los casos cursan con niveles de hemoglobina menores de 12 g/dL. Una hemorragia de mayor magnitud debería hacer considerar un diagnóstico alternativo (p. ej., diverticulosis).

Diagnóstico

Las formas leves apenas cursan con alteraciones analíticas. Las formas más graves pueden cursar con leucocitosis, anemia, hipoalbuminemia y acidosis metabólica. Se recomienda la realización de una TC abdominal como exploración inicial ante la sospecha clínica. Signos característicos son la presencia de un engrosamiento segmentario de la pared (> 3 mm), de longitud variable, con bordes festoneados e irregulares debidos al edema submucoso. Otros signos como la presencia de gas disecando la pared intestinal *(neumatosis coli)* o en el territorio venoso portal comportan gravedad. En las formas leves-moderadas que pueden cursar con hallazgos inespecíficos, la colonoscopia aporta información de valor para el diagnóstico. Esta debería realizarse de forma precoz (< 24-48 h), sin preparación y con baja insuflación para no agravar la hipoxia. Los hallazgos más típicos incluyen la aparición de nódulos rojo-violáceos (más frecuentes en las primeras 24-48 h) y la existencia de un segmento ulcerado flanqueado por áreas de mucosa indemne. La presencia de signos de gangrena en la mucosa obliga a suspender la exploración. La colonoscopia permite, además, la toma de biopsias tanto de las áreas afectadas como de mucosa normal. La peritonitis constituye una contraindicación formal para la colonoscopia. Brandt y Boley establecieron una clasificación basada en datos clínicos, endoscópicos e histológicos (tabla 17-1).

La angiografía rara vez está indicada en la colitis isquémica. Únicamente debe plantearse cuando la IMA es considerada en el diagnóstico diferencial, lo cual puede ocurrir cuando las lesiones se circunscriben al colon derecho.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras colitis hemorrágicas causadas por *E. coli* enterohemorrágico, la toxina del *Clostridium difficile,* citomegalovirus y gérmenes enteroinvasivos, incluyendo *Entamoeba hystolítica.* Otras causas de colitis hemorrágica incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal, la diverticulosis, la colopatía por antiinflamatorios no esteroideos, la radiación y el cáncer.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 17-1 Criterios de Brandt y Boley para el diagnóstico de colitis isquémica

DIAGNÓSTICO	CLÍNICA	COLONOSCOPIA	ANATOMÍA PATOLÓGICA
Definitivo	+	+	+
Probable	+	+	No disponible o negativa > 24 h
Posible	+	No realizada o negativa > 24 h	No realizada o negativa > 24 h

Tratamiento

Médico

El tratamiento médico se aplica a los pacientes sin peritonitis. Se recomienda reposo intestinal e hidratación endovenosa. La nutrición parenteral se reserva para los casos que no presentan una mejoría significativa en 48-72 h. Es esencial controlar el bajo gasto y retirar los fármacos vasoconstrictores, incluida la digital, si es posible. El empleo de antibióticos para neutralizar la traslocación bacteriana sólo está indicado en formas moderadas-graves. El tratamiento incluye una estrecha monitorización para detectar cualquier signo de deterioro clínico. La acidosis metabólica es un claro indicador de mal pronóstico. Salvo en los casos de colopatía reversible o de colitis transitoria que cursan con *restitutio ad integrum* de las lesiones, para el resto se recomienda una colonoscopia entre 10-14 días después del ingreso con el propósito de certificar la curación de las lesiones o documentar la evolución a una colitis ulcerativa segmentaria crónica (20%). En el último caso, es obligado un seguimiento para determinar si la enfermedad se resuelve, evoluciona a colitis persistente o se complica con una estenosis. Una estenosis sintomática es tributaria de tratamiento endoscópico o cirugía.

Quirúrgico

La cirugía es obligada en las siguientes situaciones: 1) gangrena con peritonitis, hemorragia masiva o pancolitis fulminante; 2) neumoperitoneo visible en las pruebas de imagen o evidencia endoscópica de gangrena, y 3) deterioro clínico significativo tras el tratamiento médico conservador, e incluye las siguientes indicaciones: aparición de signos sugestivos de infarto (marcada leucocitosis, fiebre, íleo, hipotensión o acidosis metabólica), sepsis persistente y refractaria al tratamiento médico y diarrea con sangre y/o colopatía pierdeproteínas (> 10-14 días).

Factores pronósticos y mortalidad

La colitis isquémica es una enfermedad de curso generalmente benigno, con una mortalidad global del 8%-10%. Esta es superior en las formas gangrenosas (30%) y se aproxima al 100% en los casos de pancolitis fulminante. La probabilidad de presentar un curso desfavorable es más alta en presencia de peritonitis, cuando debuta con un cuadro de dolor abdominal agudo sin rectorragia y en los casos de afectación aislada del colon derecho. La presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la aparición tras una sesión de hemodiálisis o en el postoperatorio de una cirugía de reemplazamiento aórtico también agravan el pronóstico. Globalmente, la tasa de recidiva oscila entre el 3% y el 7%. Los pacientes con un episodio que debuta a una edad menor de 55-60 años, sin un factor etiológico claro, requieren un estudio de trombofilia y un estudio cardiológico para descartar cardiopatía estructural o arritmógena.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Brandt LJ, Boley SJ. AGA technical review on intestinal ischemia. American Gastrointestinal Association. Gastroenterology 2000;118:954-68.

Kougias P, Lau D, El Sayed HF, Zhou W, Huynh TT, Lin PH. Determinants of mortality and treatment outcome following surgical interventions for acute mesenteric ischemia. J Vasc Surg 2007;46:467-74.

Montoro M, Brandt LJ, Santolaria S, Gomollón F, Sánchez-Puértolas AB, Vera J, et al. Clinical patterns and outcomes of ischaemic colitis: results of the Working Group for the Study of Ischaemic Colitis in Spain (CIE study). Scand J Gastroenterol 2011;46:236-46.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD INTESTINAL

Capítulo 18

F. Azpiroz Vidaur

Las paredes del intestino delgado y del colon mueven el contenido intraluminal para conseguir la digestión de la ingesta, la absorción de los nutrientes y de otros elementos y, finalmente, la eliminación de residuos. Para llevar a cabo esta función, disponen de un sistema muscular estrechamente controlado por una red neuronal dentro de la propia pared, así como por el sistema nervioso autónomo y central. Las alteraciones de la motilidad intestinal pueden producir trastornos clínicos, como íleo adinámico, seudoobstrucción intestinal y síndrome de Ogilvie. Existen otros cuadros clínicos que tradicionalmente se han atribuido a trastornos de la motilidad intestinal (cuadro 18-1), pero que realmente no tienen una fisiopatología clara.

ÍLEO ADINÁMICO

CONCEPTO

El íleo adinámico es una parálisis intestinal aguda (obstrucción intestinal no mecánica). En casos raros (porfirias, intoxicación por plomo), al comienzo del cuadro se puede producir un aumento de la motilidad intestinal. El íleo adinámico, o paralítico, se produce generalmente de forma refleja por un proceso irritativo sobre todo por procesos intraabdominales con irritación peritoneal, y aquí cabría incluir el íleo asociado a cuadros de abdomen agudo y el íleo postoperatorio; otras causas irritativas pueden ser: procesos retroperitoneales (hematoma, traumatismos vertebrales, afecciones urológicas) y procesos torácicos (neumonías basales, traumatismos costales, infarto de miocardio).

Cuadro 18-1 Procesos incluidos dentro de las alteraciones de la motilidad intestinal

ALTERACIONES OBJETIVABLES DE LA MOTILIDAD
Íleo adinámico
Seudoobstrucción intestinal
Síndrome de Ogilvie

PROCESOS SIN RELACIÓN CLARA
Síndrome del intestino irritable
Estreñimiento
Megacolon
Diverticulosis

El íleo puede deberse también a alteraciones metabólicas (hipopotasemia) y fármacos (especialmente los que tienen efecto sobre el sistema nervioso autónomo).

CUADRO CLÍNICO

El íleo adinámico cursa con detención del tránsito, distensión abdominal, vómitos y ausencia de ruidos intestinales a la exploración. Los pacientes suelen presentar una molestia abdominal por la distensión, pero no dolor de tipo cólico. Generalmente, el proceso de base resulta evidente, aunque a veces la relación causal no se establece a primera vista, como, por ejemplo, en los traumatismos vertebrales.

Un caso especialmente frecuente es el íleo postoperatorio. Tras una intervención abdominal, sobre todo si se ha actuado sobre el tubo digestivo, se produce un período de parálisis intestinal transitoria hasta que el paciente recupera el tránsito. A veces, este período se prolonga más de 24-48 h, lo que constituye un íleo postoperatorio.

TRATAMIENTO

El tratamiento del proceso causal es fundamental. El íleo en sí se debe tratar de forma conservadora con aspiración nasogástrica, reposición hidroelectrolítica e incluso nutrición parenteral si el cuadro se prolonga. No existe ninguna medicación que tenga una efectividad comprobada. Hay que tener siempre presente el diagnóstico diferencial con la obstrucción mecánica (v. Obstrucción intestinal, en cap. 17).

SEUDOOBSTRUCCIÓN INTESTINAL CRÓNICA

CONCEPTO

El síndrome de seudoobstrucción intestinal se define como un cuadro clínico similar al de una obstrucción de intestino, sin que exista ningún tipo de oclusión de la luz intestinal. Clínicamente se puede manifestar por síntomas crónicos, que simulan una obstrucción mecánica parcial del intestino, o como crisis agudas de tipo obstructivo, que se resuelven, pero que a lo largo del tiempo recidivan. El íleo adinámico es similar a un episodio agudo de una seudoobstrucción, pero el íleo es secundario a un proceso agudo y no recidiva si la causa queda solucionada. La seudoobstrucción intestinal es más frecuente de lo que se consideraba hace unos años.

ETIOPATOGENIA

La seudoobstrucción está producida por una alteración de la motilidad del intestino delgado, debida a una alteración de la capacidad contráctil de la pared intestinal (miopatías) o a una alteración del control de la motilidad digestiva (neuropatía). Estas alteraciones pueden ser primarias o secundarias.

Aproximadamente en la mitad de los pacientes, la seudoobstrucción es secundaria a otros procesos, donde los más frecuentes son las enfermedades del colágeno (esclerodermia), la amiloidosis, algunas miopatías somáticas (distrofia miotónica) y enfermedades degenerativas del sistema nervioso (esclerosis sistémica progresiva). En general, estas enfermedades producen una afección neuropática, pero en casos muy evolucionados se puede alterar también la capacidad contráctil intestinal. En principio, cualquier proceso del sistema nervioso autónomo o central, tanto cerebral como vertebral o retroperitoneal (tumores, intervenciones quirúrgicas), puede afectar a los sistemas de control de la motilidad intestinal. La enfermedad de Chagas, que afecta al plexo mientérico (v. Megacolon), puede producir cuadros de seudoobstrucción; era rara fuera de las zonas endémicas, aunque actualmente, debido a las corrientes migratorias, hay que tenerla en cuenta. Los pacientes con neoplasias pueden presentar cuadros seudoobstructivos por varios factores, ya sea por una neuropatía paraneoplásica o debida a la quimioterapia o por la irradiación abdominal. Una causa importante que se debe considerar es la toma de fármacos, especialmente clonidina, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos y opiáceos.

La seudoobstrucción primaria se debe generalmente a una neuropatía del plexo mientérico; las miopatías intestinales primarias son más raras. Se han descrito formas primarias familiares hereditarias, pero son poco conocidas.

CUADRO CLÍNICO

La seudoobstrucción intestinal se puede manifestar con síntomas crónicos, o bien en forma de episodios agudos recidivantes.

Los pacientes con formas agudas presentan un cuadro de obstrucción intestinal con cierre intestinal, distensión abdominal, dolor, náuseas y vómitos, que generalmente precisa ingreso hospitalario de urgencia. Tras un tratamiento conservador, con aspiración nasogástrica e hidratación intravenosa, el cuadro suele evolucionar favorablemente. Cuando se estudia posteriormente al paciente, mediante endoscopia, tránsito intestinal y enema opaco, no se encuentra ninguna causa mecánica. Una vez solucionado el episodio agudo, los pacientes pueden quedar completamente asintomáticos o presentar algún síntoma residual, como distensión abdominal, dolor o alteraciones del hábito deposicional. Los episodios agudos se suelen repetir de forma recidivante, pero la frecuencia con que se presentan varía mucho de un paciente a otro. Si en alguno de los ingresos se llega a realizar una laparotomía, con la idea de hallar una oclusión intestinal, se encuentra el intestino dilatado sin ningún tipo de estenosis. En pacientes con una laparotomía previa es frecuente hallar alguna brida o adherencia a la que se suele atribuir, de forma injustificada, el origen del cuadro.

Los cuadros crónicos suelen presentar, de forma más o menos continua, distensión abdominal, dolor e incluso náuseas y vómitos, que hacen pensar en una oclusión parcial del intestino. No obstante, en el examen endoscópico y en el tránsito intestinal baritado no se encuentra ningún problema mecánico que afecte a la luz intestinal. La intensidad de los síntomas varía mucho de un paciente a otro. Algunos presentan síntomas (distensión y dolor abdominal) que podrían corresponder a un cuadro grave de síndrome del intestino irritable (v. Síndrome del intestino irritable y afines) y mantienen una ingesta calórica y una actividad más o menos normal. En otros casos, los pacientes no toleran una ingesta adecuada e incluso pueden vomitar sus propias secreciones. En algunos casos de seudoobstrucción intestinal se pueden presentar, además, alteraciones de la motilidad en otras partes del tubo digestivo, como esófago, estómago o colon. De hecho, los procesos miopáticos y neuropáticos suelen tener una afección más o menos difusa del tubo digestivo, si bien en general existe un área más alterada que claudica y produce los síntomas clínicos. Existen formas peculiares con dilatación intestinal segmentaria como, por ejemplo, el megaduodeno, que puede interpretarse de forma errónea como un pinzamiento de la tercera porción duodenal entre la aorta y la arteria mesentérica superior, lo que se conocía como *síndrome de la pinza mesentérica.*

DIAGNÓSTICO

En los pacientes con sospecha de seudoobstrucción intestinal por síntomas crónicos o tras un episodio agudo está indicada una manometría intestinal. Mediante sonda intraluminal se mide la presión simultáneamente en distintos puntos del duodeno y el yeyuno. De esta forma se pueden identificar varios tipos de patrones motores anormales, correspondientes a una miopatía, a una neuropatía o a una obstrucción intestinal. En caso de miopatía existe una disminución de la capacidad contráctil intestinal, pero con una organización de la actividad motora normal. En las neuropatías se produce el patrón opuesto: el intestino es capaz de generar contracciones de amplitud normal, pero la actividad está desorganizada. Por último, si existe obstrucción mecánica parcial del intestino, se detecta un patrón de contracciones rítmicas, que corresponden a un peristaltismo de lucha.

Si la manometría es normal, en principio se descarta una alteración de la motilidad, lo que apoya que pueda tratarse de un síndrome funcional como, por ejemplo, el intestino irritable. Sin embargo, no se puede excluir que estos pacientes tengan formas menores de alteración de la motilidad no detectables por manometría. Según la evolución clínica se repite la prueba al cabo de unos meses.

Si la manometría evidencia un patrón de tipo obstructivo, hay que sospechar una oclusión mecánica parcial que habría pasado desapercibida en las exploraciones previas. En estos casos se deberá intentar visualizar el intestino distal mediante entero-RM.

Si se detecta una alteración manométrica de tipo miopático o neuropático hay que determinar si existe una enfermedad de base y si están afectados otros segmentos del tubo digestivo (esófago, estómago,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

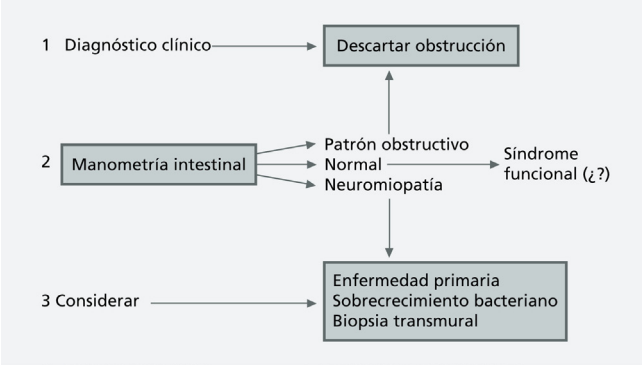


Figura 18-1 Pasos diagnósticos en la seudoobstrucción intestinal. Una vez descartada la obstrucción mecánica *(1)*, se debe realizar una manometría intestinal *(2)*. Si se confirma una alteración de tipo neuromiopático, hay que descartar una enfermedad de base y sobrecrecimiento bacteriano *(3)*; en casos graves se plantea una laparotomía o laparoscopia exploradora con biopsias intestinales.

colon, ano-recto). En casos graves muy seleccionados en los que no se encuentra una causa primaria, es posible confirmar la sospecha de miopatía o neuropatía intestinal primaria por laparoscopia: se realiza una revisión cuidadosa de la cavidad abdominal y, una vez confirmada la ausencia de alteraciones mecánicas, se toman biopsias de todo el grosor de la pared del intestino delgado. El estudio anatomopatológico es complejo y, por tanto, esta intervención sólo se debe programar en centros de referencia.

La seudoobstrucción causa frecuentemente sobrecrecimiento bacteriano (v. cap. 19, Síndrome diarreico, y cap. 20, Malabsorción intestinal), que hay que descartar mediante pruebas específicas (fig. 18-1).

TRATAMIENTO

Los episodios agudos se tratan como un íleo adinámico con reposición hidroelectrolítica y control acidobásico. En caso de náuseas o vómitos se instaura aspiración nasogástrica. Una vez establecido el diagnóstico de seudoobstrucción intestinal, aunque se presenten nuevos episodios agudos, deben evitarse intervenciones quirúrgicas innecesarias. El tratamiento depende de la gravedad del cuadro. En los casos más leves se instaura tratamiento dietético y procinéticos. Si no se tolera la dieta oral, se prueba nutrición enteral, si es necesario con descompresión intestinal asociada. En los casos más graves se precisa nutrición parenteral. Con una actuación adecuada, el intestino suele recuperar su función y los síntomas remiten, aunque se pueden presentar nuevas descompensaciones con recidiva clínica; algunos pacientes presentan cuadros refractarios al tratamiento.

Los pacientes con clínica grave e intolerancia de la ingesta deben ser valorados en centros de referencia, porque su tratamiento es delicado. La nutrición enteral a través de una sonda nasoyeyunal con un ritmo de infusión lento y continuo puede permitir un aporte calórico suficiente. Una vez que se comprueba la tolerancia, se puede implantar quirúrgicamente un catéter intestinal, a la vez que se realiza la toma de biopsias en el momento de la laparotomía (o laparoscopia) diagnóstica. Cuando el paciente no tolera sus propias secreciones es preciso asociar una gastrostomía o una enterostomía de descarga. La resección intestinal puede proporcionar mejoría en caso de dilatación segmentaria, pero generalmente estos procesos son difusos y la intervención puede deteriorar al paciente. La última solución para los casos más graves que no toleran la dieta enteral es la nutrición parenteral a domicilio. Si la intolerancia se hace irreversible, cabría plantearse un trasplante intestinal.

La respuesta al tratamiento y el pronóstico son variables. Algunos pacientes con neuropatía presentan una enfermedad benigna con brotes agudos muy espaciados a lo largo del tiempo, o bien con síntomas crónicos bien tolerados y períodos de remisión. Las alteraciones miopáticas son generalmente graves y, debido a la afección muscular, no suelen responder a los fármacos y suelen seguir un curso progresivo. Con un tratamiento adecuado, los casos graves con intolerancia alimentaria pueden evolucionar favorablemente y reiniciar la dieta oral. En los casos secundarios, el pronóstico también depende de la enfermedad causal.

SÍNDROME DE OGILVIE

El síndrome de Ogilvie es una seudoobstrucción aguda (íleo paralítico) que afecta exclusivamente al colon. En la descripción original, este síndrome se atribuyó a procesos retroperitoneales, pero realmente su etiología puede ser la misma que la del íleo paralítico y la seudoobstrucción. El cuadro cursa con parálisis y distensión del colon, que requiere ingreso y tratamiento urgente. La administración parenteral de fármacos que estimulan la motilidad del colon (neostigmina) puede resolver el cuadro, y en caso contrario hay que realizar una descompresión endoscópica del colon. Si la distensión persiste, y especialmente si la dilatación del ciego sobrepasa radiológicamente los 12 cm, existe riesgo de perforación por isquemia. En este caso habría que plantearse una descompresión quirúrgica de urgencia (colostomía o cecostomía), o una colectomía si se aprecian lesiones isquémicas irreversibles.

SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE Y AFINES

CONCEPTO

En la práctica clínica, un gran número de pacientes presenta molestias abdominales y alteraciones del hábito deposicional, sin que se pueda encontrar mediante exploraciones convencionales una causa que los justifique. De hecho, este tipo de síntomas se presentan en el 10%-20% de la población general, con una incidencia mayor en mujeres; también aparecen en niños. En los últimos años se han desarrollado por consenso unos criterios clínicos, que se revisan periódicamente, para clasificar estos síndromes (criterios de Roma). Estos criterios tienen valor para la realización de estudios de investigación, pero en la clínica sólo tienen un valor orientativo. En esta sección se considerarán conjuntamente tres síndromes, que están relacionados entre sí y que aparentemente se originan en el intestino: intestino irritable, distensión abdominal funcional y dolor abdominal funcional.

El síndrome del intestino irritable supone el 20%-50% de las consultas en gastroenterología y su costo para la sociedad es enorme debido al absentismo laboral, las consultas médicas, las exploraciones diagnósticas muchas veces innecesarias y repetitivas y los tratamientos farmacológicos de eficacia limitada.

ETIOPATOGENIA

No se conoce. Básicamente estos pacientes presentan molestias en respuesta a estímulos intestinales que normalmente pasan inadvertidos. Esta labilidad intestinal se debe a la interacción de dos factores: una alteración de los mecanismos de regulación de la función intestinal y un aumento de la sensibilidad intestinal. En cada caso, los síntomas dependen de las alteraciones reflejas y sensitivas específicas y de los territorios del tubo digestivo afectados. De hecho, este modelo conceptual explica tanto la heterogeneidad de los síntomas como el solapamiento frecuente de varios síndromes funcionales (sobre todo, intestino irritable y dispepsia funcional). El hecho de que no se puedan encontrar alteraciones por los métodos diagnósticos convencionales probablemente se debe a dos factores: por una parte, los métodos actuales no son suficientemente sensibles y, por otra, el síndrome del intestino irritable es heterogéneo. No se conoce cuál es la causa de las alteraciones sensitivas y reflejas, pero se han investigado una serie de mecanismos predisponentes o desencadenantes, que pueden desempeñar un papel importante: factores genéticos, experiencias precoces en la vida, factores psicológicos/cognitivos, factores inmunológicos/infecciosos, hábitos de vida, especialmente la dieta, y el tipo de bacterias existentes en el colon (microbiota intestinal). Es decir, estos factores son el origen de las alteraciones sensitivas y reflejas, que a su vez causan los síntomas. Por otra parte, el mismo tipo de síntomas pueden tener una repercusión en la vida del paciente distinta dependiendo de factores psíquicos, educación, experiencias previas y entorno social. Por tanto, en la etiopatogenia de estos síndromes cabría

Cuadro 18-2 Diagnóstico del síndrome del intestino irritable

Molestia o dolor abdominal recurrente, por lo menos 3 días al mes en los últimos 3 meses, que reúne dos de las siguientes características:
- Alivia con la defecación
- Se asocia con un cambio en la frecuencia deposicional
- Se asocia con un cambio en la consistencia de las heces

Los siguientes síntomas no son esenciales pero suelen ser frecuentes:
- Frecuencia deposicional anormal (> 3 deposiciones/día o < 3 deposiciones/semana)
- Forma de las heces anormal (bolas/duras o sueltas/líquidas)
- Evacuación anormal (esfuerzo, urgencia o sensación de evacuación incompleta)
- Evacuación de moco
- Sensación de distensión abdominal

Criterios de Roma revisados en 2006.

considerar cuatro niveles: los factores predisponentes, las alteraciones sensitivas-reflejas, los síntomas clínicos y su repercusión psicosocial; esta consideración es importante a la hora de plantear el diagnóstico y tratamiento.

CUADRO CLÍNICO

Los pacientes con el síndrome del intestino irritable se caracterizan por presentar de forma crónica o recurrente molestias abdominales asociadas a alteración del hábito deposicional, bien sea estreñimiento, diarrea o alternancia (cuadro 18-2). También son frecuentes otros síntomas asociados de origen extraintestinal. La gravedad de los síntomas es muy variable de un paciente a otro. Los síntomas se pueden producir en forma de brotes aislados o con un curso continuo.

Síntomas abdominales

Las molestias abdominales son muy variables. Frecuentemente se presenta dolor cólico con retortijones y ruidos intestinales (borborigmos), pero también se puede presentar otro tipo de molestias, como opresión, pesadez, pinchazos o distensión abdominal. La distensión abdominal se suele presentar en episodios de varias horas de duración frecuentemente tras la ingesta o hacia el final del día. Estos pacientes suelen atribuir sus molestias a un aumento del gas intestinal y esta noción se suele reforzar porque, además, refieren una dificultad para expulsar gas y alivio de las molestias cuando consiguen evacuarlo. Sin embargo, en estudios específicos no se ha encontrado un aumento real del volumen de gas intestinal. Más bien parece que la distensión se debe a contracción (descenso) del diafragma y relajación de la musculatura abdominal anterior; esta maniobra, que el paciente realiza sin darse cuenta, parece ser una respuesta conductual a la percepción de síntomas abdominales y se puede corregir mediante tratamiento de reeducación. Cuando la distensión abdominal es el síntoma predominante y no se cumplen el resto de los criterios para el diagnóstico de intestino irritable, se aplica el diagnóstico de distensión abdominal funcional.

La intensidad de los síntomas abdominales puede variar desde una pequeña molestia hasta un dolor intenso. Evidentemente, la intensidad de los síntomas es uno de los factores principales, que deciden al paciente a consultar con el médico, aunque también pueden inducir la consulta el miedo a padecer enfermedades peligrosas y las características psicosociales del paciente. Algunos pacientes presentan predominantemente un cuadro de dolor abdominal importante no relacionado con la ingesta, deposición o micción, que se diagnostica como dolor abdominal funcional.

La localización de los síntomas abdominales es muy variable de un paciente a otro e incluso en el mismo paciente.

Alteraciones del hábito deposicional

Los pacientes con síndrome de intestino irritable pueden presentar tendencia al estreñimiento, diarrea o un hábito alternante. En caso de estreñimiento, se puede presentar una disminución de la frecuencia deposicional (< 3 deposiciones/semana), un aumento de la consistencia de las heces (heces duras o incluso caprinas) o una alteración de la evacuación fecal (evacuación difícil o incompleta), frecuentemente con heces acintadas. En caso de diarreas se suelen presentar aumento de la frecuencia deposicional (> 3 deposiciones/día), disminución de la consistencia (heces sueltas o incluso líquidas) y/o urgencia defecatoria, a veces asociada a incontinencia. Puede ser difícil determinar si el paciente tiene realmente estreñimiento o diarrea, porque muchas veces se combinan ambos síntomas. Al inicio de la defecación, las heces pueden ser duras y luego seguirse de una deposición diarreica. La alternancia de estreñimiento y diarrea puede seguir un patrón de varios días o semanas, de forma que períodos de estreñimiento terminan con una o varias deposiciones diarreicas o bien se siguen de unos días con diarrea. La historia natural de la alternancia entre estreñimiento y diarrea es difícil de determinar, especialmente cuando los pacientes toman laxantes. Un síntoma adicional frecuente es la evacuación de moco, a veces muy abundante.

La relación de las molestias abdominales con las alteraciones del hábito deposicional es variable. En pacientes con estreñimiento, las molestias abdominales generalmente aumentan conforme pasan los días sin evacuar y la evacuación suele producir un alivio de los síntomas. Sin embargo, otras veces el dolor abdominal se exacerba cuando existe una evacuación difícil, conforme el paciente repite esfuerzos infructuosos o cuando la evacuación es incompleta con sensación de tenesmo persistente. En los pacientes con diarrea, las molestias abdominales, muchas veces desencadenadas tras la ingesta, se alivian con una deposición diarreica, aunque también la secuencia puede ser inversa, con aparición de las molestias abdominales tras la deposición.

Síntomas extraintestinales

Los pacientes refieren frecuentemente diversas molestias asociadas como, por ejemplo, otros síntomas digestivos (dispepsia funcional, dolor torácico no coronario, síntomas de reflujo esofágico), síntomas urológicos (disuria, polaquiuria, nicturia), ginecológicos (dispareunia, dismenorrea), síntomas extraabdominales (cefalea, lumbalgia, cuadros de fibromialgia) y psicológicos (alteraciones de sueño, agorafobia, depresión, ataques de pánico).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de este síndrome es puramente clínico. Es importante determinar el motivo de la consulta y la repercusión de los síntomas. La exploración física es anodina, a excepción de un dolorimiento a la palpación en el marco cólico, sobre todo en el sigma. Las exploraciones complementarias se realizan para descartar que la causa de los síntomas sea una alteración orgánica, pero no suele ser necesario. En cualquier caso, el estudio del paciente deberá hacerse sólo una vez y no repetirse si no hay un cambio clínico que lo justifique. Así, habrá que estudiar pacientes de más de 50 años, si no han sido estudiados previamente o si se presentan signos de alerta, como por ejemplo aparición del cuadro en pacientes de edad, cambio del curso clínico (curso progresivo), presencia de fiebre, pérdida de peso o signos de hemorragia gastrointestinal. En estos casos debe realizarse una analítica de sangre y una colonoscopia.

A la hora de planear la pauta diagnóstica debe prevalecer el sentido común, y se evitarán exploraciones innecesarias. En general, las exploraciones quedan reservadas para casos menos claros o con síntomas más graves y dependen de la sintomatología del paciente. En caso de estreñimiento (v. Estreñimiento) habrá que considerar la posibilidad de realizar una evaluación de la función anorrectal y revisar cuidadosamente los fármacos que toma el paciente. En caso de diarrea (v. cap. 19, Síndrome diarreico, y cap. 20, Malabsorción intestinal) hay que considerar los siguientes pasos: a) descartar intolerancia a la lactosa, sobre todo si existe distensión abdominal asociada; b) análisis de heces (para determinar presencia de sangre, huevos o parásitos); c) tránsito radiológico de intestino delgado; d) biopsia intestinal, y e) descartar abuso subrepticio de laxantes. En caso de dolor abdominal intenso se puede realizar una TC abdominal; si es negativa, una evaluación psiquiátrica, y menos frecuentemente, pruebas específicas para descartar porfiria, intoxicación por plomo o tabes dorsal. Excepcionalmente, en casos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

refractarios con dolor abdominal y distensión importantes se puede realizar una manometría intestinal para descartar una neuropatía intestinal (v. Seudoobstrucción intestinal crónica).

TRATAMIENTO

El tratamiento comienza con un diagnóstico y una explicación convincente de la naturaleza de los síntomas, mientras se transmite al paciente la idea de que el médico comprende su enfermedad. Conviene aconsejar una regularización de los hábitos de vida y de la dieta y evitar los excesos y el estrés, porque suelen agravar los síntomas. Tradicionalmente se han recomendado los suplementos de fibra, aunque generalmente empeoran los síntomas, sobre todo la distensión abdominal, porque supone una sobrecarga del contenido intestinal que estos pacientes toleran mal. Algunos datos recientes sugieren que los prebióticos (sustancias no absorbibles en el intestino delgado que favorecen la proliferación de microorganismos beneficiosos en la microbiota intestinal) y probióticos (productos con bacterias vivas con efectos beneficiosos para el organismo) podrían ser efectivos en algunos pacientes.

Si fuera necesario un tratamiento farmacológico, se hará en función del síntoma predominante. En caso de constipación, se pueden prescribir laxantes de tipo osmótico; si predomina la distensión abdominal, se pueden ensayar los procinéticos tipo cinitaprida. La diarrea se puede tratar con loperamida o con resincolestiramina. En caso de dolor abdominal se pueden ensayar los espasmolíticos. Cuando se trata de dolor intenso, realmente de cuadros de dolor abdominal funcional, los antidepresivos a dosis bajas (tricíclicos, como amitriptilina, o inhibidores de la recaptación de serotonina, como fluoxetina) pueden ser beneficiosos, porque tienen un efecto analgésico. Cuando se hayan evidenciado trastornos psiquiátricos, habrá que instaurar un tratamiento específico. Dentro del síndrome del intestino irritable se han propuesto una serie de tratamientos alternativos, como técnicas de relajación, biorretroalimentación *(biofeedback),* hipnoterapia y psicoterapia, que han demostrado eficacia en algunos grupos de pacientes. Actualmente están en distintas fases de desarrollo nuevos fármacos con mecanismos de acción específicos, que podrían ser útiles en algunos grupos de pacientes con intestino irritable.

PRONÓSTICO

Es un síndrome benigno que no predispone a ningún otro tipo de enfermedades. La respuesta inicial al tratamiento suele ser buena, ya que el 30% mejora incluso con placebo. Estos pacientes suelen tener una labilidad intestinal y presentar recurrencias en intervalos variables. Los casos leves, que suponen el 70%, generalmente no precisan más que una buena explicación y quizá un tratamiento temporal. La mayoría de estos pacientes mejora y no requiere nuevas consultas. Los pacientes con un síndrome de intensidad moderada, que suponen el 25% de los casos, pueden requerir tratamiento farmacológico. Los pacientes con un síndrome grave suponen menos del 5% de los casos y suelen tener múltiples antecedentes quirúrgicos, en general con un deterioro progresivo. Es importante implicar al propio paciente en el manejo de la enfermedad y hacerle responsable del tratamiento. Si los síntomas son refractarios, el tratamiento debe ir dirigido a mejorar la calidad de vida más que a curar. Estos pacientes suelen precisar antidepresivos por su efecto analgésico. Además, en este grupo es importante realizar una buena evaluación psiquiátrica e instaurar tratamiento específico en caso necesario.

ESTREÑIMIENTO

CONCEPTO

El concepto de *estreñimiento* no es claro y se ha establecido por consenso una definición, que incluye tanto criterios objetivos como subjetivos; para el diagnóstico de estreñimiento se requieren por lo menos dos de los siguientes criterios: esfuerzo defecatorio, sensación de bloqueo anal, maniobras manuales para facilitar la deposición, sensación de evacuación incompleta, heces duras o menos de tres deposiciones a la semana (cuadro 18-3). Los pacientes que presentan estreñimiento asociado a síntomas abdominales se diagnostican como intestino irritable.

Cuadro 18-3 Diagnóstico del estreñimiento

Dos o más de los siguientes criterios presentes en los últimos 3 meses:
- Esfuerzo defecatorio en más de un cuarto de las deposiciones
- Heces duras o en forma de bolas en más de un cuarto de las deposiciones
- Sensación de evacuación incompleta en más de un cuarto de las defecaciones
- Sensación de obstrucción o bloqueo anorrectal en más de un cuarto de las defecaciones
- Maniobras manuales para facilitar la deposición en más de un cuarto de las ocasiones (extracción digital, compresión del suelo pélvico)
- < 3 deposiciones/semana

Además, no se presentan heces sueltas y no existen criterios del síndrome del intestino irritable.

Criterios de Roma revisados en 2006.

El estreñimiento es muy frecuente y afecta aproximadamente al 20% de la población, con una incidencia mucho mayor en mujeres que en varones. En EE. UU. supone el 1,2% de las consultas médicas.

ETIOLOGÍA

El estreñimiento puede ser primario o secundario.

Dentro del *estreñimiento primario* se pueden considerar cuatro posibles causas. En primer lugar cabe citar una dieta inapropiada y un descuido del hábito deposicional, incluso con supresión voluntaria de la defecación. Una segunda causa muy frecuente de estreñimiento primario es la alteración de la función anorrectal. Normalmente, la defecación se produce por una compresión abdominal asociada a una relajación anal, que permite la evacuación del bolo fecal. Muchos pacientes con estreñimiento al intentar evacuar presentan un defecto expulsivo por una relajación anal defectuosa, o incluso una contracción paradójica que dificulta la evacuación. Este tipo de problema se ha denominado *defecación obstructiva, obstrucción funcional de salida, disinergia pelviana, disquecia* o *anismo,* aunque esta terminología no acaba de estar bien definida y puede resultar confusa. En tercer lugar, una causa menos frecuente de estreñimiento es la alteración del tránsito colónico; los casos graves con un enlentecimiento importante se clasifican como inercia colónica. Por último, algunos pacientes tienen una percepción distorsionada de la realidad y están convencidos de padecer estreñimiento importante, aunque en realidad presentan un ritmo deposicional normal sin dificultad expulsiva. Esta cuarta posibilidad es más frecuente de lo que cabría suponer.

En la mayor parte de los enfermos con *estreñimiento secundario,* la enfermedad de base es evidente, por ejemplo, fisura anal, enfermedades neurológicas (traumatismo medular, meningocele, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, accidentes cerebrovasculares, neuropatía autonómica), enfermedades del colágeno, endocrinopatías (hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, diabetes) o ingesta de fármacos (analgésicos, anticolinérgicos, anticonvulsionantes, antidepresivos, antiparkinsonianos, antihipertensivos, opiáceos y fármacos que afectan al sistema nervioso central). El estreñimiento puede deberse también a neuropatías del tubo digestivo, como la enfermedad de Chagas o la enfermedad de Hirschsprung, que prácticamente se observa sólo en niños (v. Megacolon).

CUADRO CLÍNICO

El estreñimiento puede cursar con disminución de la frecuencia deposicional y/o aumento de la consistencia fecal, aunque muchas veces la historia clínica está oscurecida por el uso de laxantes. Los pacientes con defecación obstructiva suelen presentar esfuerzo defecatorio, sensación de bloqueo anal, incluso con necesidad de ayuda manual para la evacuación (extracción digital, compresión

del suelo pélvico), y evacuación incompleta. Hay que tener en cuenta que el esfuerzo defecatorio puede ser difícil de determinar en pacientes que lo padecen desde la infancia, porque les parece normal. Generalmente, el recto está vacío y la llegada del bolo fecal induce sensación de necesidad de evacuar; en caso de defecación obstructiva, la presencia prolongada de heces retenidas en recto inhibe la sensación normal de tenesmo, que los pacientes atribuyen a un tránsito lento.

En los pacientes que realizan inadvertidamente una contracción anal paradójica al intentar evacuar se puede producir una retención de heces en el recto; algunos pacientes, generalmente niños, cuando están distraídos presentan escapes fecales por rebosamiento, lo que se conoce como *encopresis*. Estos pacientes pueden desarrollar un megacolon, y el diagnóstico de sospecha inicial suele ser la enfermedad de Hirschsprung (v. Megacolon).

En algunos casos se produce una retención de masa fecal endurecida en el recto (fecaloma), que puede requerir una fragmentación y extracción manual bajo anestesia. En algunos pacientes con fecaloma se producen deposiciones líquidas (seudodiarrea o diarrea estercorácea), incluso con incontinencia, que pueden confundir el cuadro. El fecaloma puede producir, especialmente en pacientes ancianos, encamados o con deficiencias mentales, una impactación fecal e incluso una ulceración de la pared rectal (úlcera estercorácea).

La evacuación forzada a través de un canal anal mal relajado puede producir un traumatismo con lesiones, sangrado o dolor anal. El sobreesfuerzo defecatorio repetitivo puede producir las siguientes consecuencias: a) hemorroides, por la congestión del plexo hemorroidal; b) rectocele, que es una herniación del tabique recto vaginal con abombamiento de la pared rectal hacia la vagina; c) prolapso rectal, primero interno y que más adelante puede protruir a través del ano; d) daño perineal, sobre todo en mujeres, que se manifiesta con incontinencia urinaria, cistocele o prolapso uterino, y e) neuropatía pudenda por hiperdescenso perineal y estiramiento de los nervios. La debilidad muscular, y más si hay también un componente neuropático, acaba frecuentemente por comprometer la continencia fecal, de forma que la evolución natural del estreñimiento por defecación obstructiva lleva a largo plazo a la incontinencia. Hay que tener en cuenta que, en caso de debilidad muscular, la retención fecal en el recto aumenta el riesgo de incontinencia.

Cuando el estreñimiento es secundario, se suelen recoger en la historia antecedentes o síntomas relacionados con la enfermedad de base. Por ejemplo, el dolor anal persistente que se desencadena con la defecación, corresponde casi inequívocamente a una fisura anal, que se puede evidenciar en la inspección anal. Los pacientes con problemas motores pueden tener estreñimiento, porque carecen de fuerza muscular para hacer una compresión abdominal adecuada.

La importancia clínica del estreñimiento es muy variable. Algunos pacientes tienen un hábito intestinal más o menos normal y sólo aparece estreñimiento en respuesta a factores externos, como viajes, estrés o preocupaciones. Otros pacientes presentan síntomas continuos que, en algunos casos, pueden llegar a ser muy graves.

DIAGNÓSTICO

El estreñimiento se diagnostica por la historia clínica. Siempre hay que revisar cuidadosamente los fármacos que toma el paciente y hacer una exploración física con inspección anal y tacto rectal. En pacientes que no responden a las medidas higiénico-dietéticas se deberá realizar una manometría anorrectal: al medir presiones en distintos puntos del recto y del canal anal, se valoran los factores musculares y neurológicos que determinan la defecación y la continencia. La defecación obstructiva se caracteriza por relajación anal defectuosa durante la maniobra defecatoria, que frecuentemente se asocia a una compresión abdominal excesiva compensatoria. La enfermedad de Hirschsprung se descarta por la presencia del reflejo rectoanal inhibitorio (relajación del esfínter anal interno en respuesta a la distensión rectal). Si el reflejo está ausente se deberán realizar biopsias rectales profundas para confirmar la ausencia de neuronas en el plexo intramural mediante técnicas especiales. En la mujer es importante completar el estudio con una evaluación del suelo perineal. Si la función anorrectal es normal, hay que realizar una medición del tiempo de tránsito colónico mediante marcadores radiopacos, con el fin de determinar si realmente existe un enlentecimiento e identificar el segmento colónico responsable. Esta prueba se realiza con administración oral de pequeños marcadores radiopacos contenidos en una cápsula de gelatina durante 3 días consecutivos y radiografías simples de abdomen al tercer y, eventualmente, al séptimo día. De esta forma se realiza un recuento del número de marcadores en cada segmento del colon, lo que permite calcular la velocidad de tránsito. Sorprendentemente, una proporción considerable de pacientes convencidos de padecer un estreñimiento importante no presenta ninguna alteración objetiva del hábito deposicional con valores normales de tránsito. En pacientes con un defecto expulsivo, la interpretación de esta prueba es incierta, porque la retención fecal condiciona secundariamente un enlentecimiento del tránsito colónico. En cualquier caso, el estreñimiento de causa colónica es relativamente raro y los casos graves de inercia colónica son excepcionales.

La mayor parte de las enfermedades que producen secundariamente estreñimiento suelen resultar evidentes y no requieren exploraciones adicionales. Si existen signos de alerta como, por ejemplo, presencia de sangre en heces o aparición del estreñimiento a partir de los 40 años, está indicado realizar una colonoscopia para descartar patología orgánica, particularmente una neoplasia. En pacientes con estreñimiento importante en los que se han descartado alteraciones anorrectales, y especialmente si se ha evidenciado un enlentecimiento del tránsito colónico, está indicada una analítica general con determinaciones de hormonas tiroideas, calcio y fósforo, para descartar un hipotiroidismo o un hiperparatiroidismo que hayan pasado desapercibidos. En casos excepcionales de inercia colónica, y especialmente si se plantea un tratamiento quirúrgico, se deberán realizar otras pruebas para investigar el intestino delgado, como un tránsito intestinal baritado y una manometría intestinal.

TRATAMIENTO

La mayor parte de los casos de estreñimiento se resuelven con una serie de consejos higiénico-dietéticos tendentes a regularizar el ritmo deposicional. Se aconseja al paciente que regule los hábitos de vida y que intente evacuar siempre que note sensación de llenado rectal (tenesmo fisiológico). La dieta debe ser variada, incluyendo frutas y verduras, por su contenido en azúcares no absorbibles y fibra. Los kiwis parecen especialmente efectivos. El suplemento de agua, una medida muy extendida en el estreñimiento, no tiene ninguna base, ya que el agua se absorbe rápidamente en el intestino delgado y se elimina por la orina. En algunos pacientes, la ingesta de agua por la mañana puede ser efectiva como reflejo condicionado para inducir la evacuación.

Si la ingesta de fibra con la dieta es insuficiente, se puede añadir un suplemento mediante productos dietéticos (pan integral, cereales, salvado) o preparados comerciales (cuadro 18-4). La fibra no se absorbe en el intestino delgado y llega al colon, donde se fermenta por las bacterias colónicas produciendo gas; la cantidad de gas depende de la composición de las bacterias en el colon y, en algunas personas, puede ser elevada y producir molestias. La ingesta de fibra produce una

Cuadro 18-4 Tratamiento farmacológico del estreñimiento

- Fibra
  - Fermentable *(psilium)*
  - No fermentable (metilcelulosa)
- Laxantes osmóticos (lactulosa, lactitol, sorbitol, polietilenglicol)
- Laxantes lubricantes (aceite de parafina)
- Laxantes salinos (hidróxido o citrato de magnesia)
- Laxantes estimulantes
  - Derivados del fenil-metano (fenolftaleína, bisacodilo)
  - Derivados de la antraquinona (cáscara sagrada, sen)
- Laxantes surfactantes (docusato)
- Procinéticos (cinitaprida)
- Medidas locales (supositorios, enemas)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sobrecarga fecal, que es contraproducente en pacientes con defecación obstructiva y que conviene evitar.

Cuando se ha comprobado manométricamente la existencia de una relajación anal defectuosa durante la maniobra defecatoria (defecación obstructiva), se debe intentar un tratamiento de reeducación esfinteriana por técnica de *biofeedback.* Para que el paciente aprenda a corregir la maniobra defecatoria se le proporciona un control de la compresión abdominal y de la contracción anal que realiza al intentar defecar; por ejemplo se le dejará ver en la pantalla de un monitor los registros de la presión anal y abdominal. Con experiencia, los resultados de esta técnica son muy satisfactorios. Este tratamiento se complementa con medidas higiénico-dietéticas y laxantes osmóticos y/o lubricantes en caso necesario.

Los laxantes osmóticos (lactulosa, lactitol, sorbitol, polietilenglicol) son inocuos y suelen resultar efectivos, con lo cual serían los de primera línea. Estos agentes no se absorben, retienen agua por efecto osmótico y disminuyen la consistencia del bolo fecal. En la mayor parte de los casos sólo es necesario un tratamiento a temporadas. Es aconsejable iniciar la toma de laxantes cuando se prevén situaciones que pueden producir períodos de estreñimiento (viajes). En caso necesario se pueden administrar a largo plazo sin efectos secundarios. Algunas de estas sustancias se fermentan por las bacterias colónicas y producen gas que, en algunos pacientes resulta molesto, sobre todo al iniciar el tratamiento. El polietilenglicol no se fermenta y se suele tolerar mejor. En los pacientes con una dificultad expulsiva, como coadyuvante al tratamiento de reeducación, puede ser efectivo añadirles un lubricante, por ejemplo aceite de parafina por vía oral, que no se absorbe y facilita la evacuación del bolo fecal. Los aceites vegetales, por ejemplo el de oliva, se absorben completamente y no llegan a las heces. En el paciente estreñido es importante evitar la retención fecal y, si es necesario, se puede utilizar administración rectal de glicerina como supositorios o en forma líquida. Su efecto no se conoce exactamente, pero parece que estimula las contracciones del colon distal, tiene un efecto osmótico local y lubrifica las heces, con lo cual induce y facilita la evacuación. A veces es útil instruir al paciente para que, si no realiza una deposición durante 2 o 3 días, tome un laxante más potente, por ejemplo un preparado de magnesia (hidróxido o citrato de magnesia), que se absorbe de forma incompleta y produce un flujo osmótico de agua hacia la luz intestinal. En general, una toma de este tipo de laxantes salinos induce la evacuación al cabo de unas horas, pero si no fueran efectivos, cabe recurrir al uso de enemas. En los pacientes que no respondan a las medidas anteriores se pueden utilizar laxantes potentes de tipo estimulante, que incluyen los derivados del difenilmetano (fenolftaleína, bisacodilo) y los derivados de la antraquinona (cáscara sagrada, sena). Estos agentes parecen tener un efecto sobre la inervación del colon con efectos motores y secretores. Se suele desaconsejar su utilización a largo plazo, por la posibilidad de causar un daño de la inervación colónica, lo que se conoce como *colon catártico,* aunque de hecho no existen pruebas concluyentes. Los derivados de la antraquinona producen a largo plazo una pigmentación de la mucosa colónica *(melanosis coli),* que en sí no tiene importancia. Los laxantes de tipo surfactante (docusato) no se absorben, pero pueden ser hepatotóxicos, porque aumentan la absorción de otros agentes. Para el estreñimiento por tránsito colónico lento se pueden utilizar agentes procinéticos del tipo cinitaprida. Actualmente se están desarrollando nuevos fármacos procinéticos o estimulantes de secreción de agua, que pueden ser muy efectivos.

Algunos pacientes presentan cuadros de estreñimiento grave, refractario al tratamiento, que realmente constituyen cuadros de seudoobstrucción colónica. En estos casos, de forma excepcional, cabe plantearse un tratamiento quirúrgico en centros de referencia. El primer paso sería la colocación de un catéter en ciego para poder realizar enemas anterógrados, que tienen más eficacia que el enema retrógrado convencional. El segundo paso sería la colectomía subtotal, previo estudio de la función del intestino delgado mediante manometría y toma de biopsias transmurales a varios niveles del tubo digestivo, para determinar la presencia y extensión de una posible neuropatía o miopatía intestinal. Actualmente las técnicas de miotomía ano-rectal (sección muscular) están desacreditadas.

MEGACOLON

CONCEPTO

El megacolon es un aumento permanente del tamaño o más concretamente del calibre del colon, aunque no existe un criterio exacto para su definición. Dentro de esta sección no se incluyen los tipos de megacolon agudo, como el síndrome de Ogilvie y el megacolon tóxico de la enfermedad inflamatoria del intestino. El megacolon puede ser congénito o adquirido.

ETIOPATOGENIA

El megacolon congénito es la *enfermedad de Hirschsprung,* que consiste en una falta de desarrollo del plexo nervioso intramural (plexo mientérico) en la zona distal del intestino, probablemente por una falta de migración de las células de la cresta neural durante el desarrollo embrionario. La zona intestinal sin plexo, es decir, agangliónica, se localiza en el recto y generalmente afecta también al sigma. De forma más rara puede afectar a segmentos más largos y excepcionalmente a todo el colon. La zona agangliónica no se relaja por falta de inervación inhibitoria y actúa como un segmento obstructivo al tránsito fecal. Como consecuencia, el colon proximal se dilata por retención fecal. Esta enfermedad se detecta en aproximadamente 1 de cada 5000 nacimientos, afecta más a los varones y es de tipo familiar.

En adultos, el megacolon prácticamente siempre es adquirido como consecuencia de una falta de relajación anal con la maniobra defecatoria en la primera infancia (v. Estreñimiento). Como se ha descrito en la sección anterior, estos niños no consiguen evacuar completamente por falta de control anal y la retención fecal persistente durante los primeros meses o años produce una dilatación del colon. De forma mucho menos frecuente se puede producir un megacolon crónico por una alteración de la motilidad colónica, es decir, cuadros de inercia colónica o seudoobstrucción. Una causa de megacolon adquirido cada vez más frecuente en nuestro medio es la enfermedad de Chagas, endémica en algunas zonas de Sudamérica y producida por la infección por *Trypanosoma cruzi,* que mediante una neurotoxina destruye el plexo nervioso entérico y produce una dilatación del colon denervado.

CUADRO CLÍNICO

La enfermedad de Hirschsprung es una enfermedad pediátrica que cursa con estreñimiento grave y que se detecta y se trata quirúrgicamente generalmente tras el nacimiento; la detección en la edad adulta es excepcional. Los pacientes con megacolon adquirido pueden presentar síntomas de estreñimiento o estar totalmente asintomáticos. El aumento del tamaño del colon no tiene en sí mismo ninguna repercusión clínica y, si existe estreñimiento, se suele deber a un defecto expulsivo. En los casos asintomáticos el diagnóstico se hace de forma accidental y posiblemente su causa fue una defecación obstructiva en la primera infancia, que posteriormente se solucionó de forma espontánea. En la palpación abdominal se suelen detectar masas fecales dentro del megacolon, sobre todo si hay estreñimiento, que a veces simulan tumores abdominales.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Ante un megacolon hay que realizar una evaluación de la función anorrectal. Como se ha visto en la sección anterior, la presencia de reflejo recto anal inhibitorio descarta la enfermedad de Hirschsprung. Por el contrario, la ausencia repetida de este reflejo obliga a la realización de una biopsia rectal profunda y estudio por técnicas especiales para la detección de neuronas en el plexo mientérico. Si en una biopsia endoscópica se demuestra la presencia de neuronas, el diagnóstico queda descartado, pero en caso contrario se debe realizar una biopsia de todo el grosor de la pared rectal.

En su mayoría, los casos de megacolon no tienen alteraciones de la inervación y suelen presentar, sobre todo si hay estreñimiento asociado,

una relajación anal defectuosa durante la maniobra defecatoria (v. Estreñimiento). El problema expulsivo se puede solucionar con tratamiento de reeducación por *biofeedback,* pero el tamaño del colon queda permanentemente aumentado. Los casos asintomáticos no suelen presentar alteraciones de la función anorrectal y no requieren más exploraciones. Si existe estreñimiento sin dificultad expulsiva, se medirá el tiempo de tránsito colónico con marcadores radiopacos, para determinar si el megacolon es secundario a una alteración de la motilidad colónica; si el tránsito está muy enlentecido, se establece el diagnóstico de inercia colónica. En estos casos hay que plantearse la realización de una manometría del intestino delgado para determinar si existe una alteración difusa de la motilidad digestiva. La enfermedad de Chagas se puede presentar en inmigrantes latinoamericanos; su diagnóstico se basa en los antecedentes y en la detección de anticuerpos específicos.

DIVERTICULOSIS DEL COLON

CONCEPTO

La diverticulosis del colon consiste en la aparición de unas dilataciones saculares de la pared del colon llamadas *divertículos.* En realidad se trata de seudodivertículos, pequeñas herniaciones (1-2 cm de diámetro) de la mucosa y de la submucosa a través de la capa muscular y recubiertas por serosa. Los divertículos son raros por debajo de los 40 años, pero se presentan aproximadamente en la mitad de la población de la tercera edad, con lo cual pueden considerarse un proceso propio del envejecimiento. La definición de diverticulosis es imprecisa, porque no se han establecido criterios en cuanto al número y distribución de los divertículos. La zona generalmente afecta es el sigma, aunque pueden aparecer divertículos también en otros segmentos proximales e incluso en todo el colon.

ETIOPATOGENIA

Los divertículos se forman en la zona lateral del colon entre el mesenterio y las tenias, justo por los puntos por donde los vasos nutricios atraviesan la capa muscular hacia la submucosa. En la diverticulosis se han involucrado varios factores, como las alteraciones de la motilidad del colon y el consumo bajo en fibra, pero sin una evidencia real. El contenido y la composición de la matriz colágena de la pared del colon parecen desempeñar un papel fundamental: la matriz se deteriora con la edad y en las enfermedades del colágeno, y esto podría explicar la alta incidencia de diverticulosis en estas condiciones.

CUADRO CLÍNICO

El 80% de los individuos con diverticulosis están completamente asintomáticos. El resto presenta síntomas típicos del síndrome del intestino irritable. Se sospecha que estos síntomas se deben en realidad a la coexistencia del síndrome del intestino irritable en pacientes con diverticulosis, más que a los divertículos en sí. Sólo el 5% de los casos presenta complicaciones.

TRATAMIENTO

Generalmente se llega al diagnóstico de forma accidental, al realizar una colonoscopia o enema opaco en un paciente con síndrome del intestino irritable o con sospecha de neoplasia colónica. En casos asintomáticos se ha recomendado aumentar la cantidad de fibra en la dieta, pero sin una base sólida. En pacientes sintomáticos se sigue la misma pauta que en el síndrome del intestino irritable. Las complicaciones requieren un tratamiento específico, que se detalla a continuación.

COMPLICACIONES

La diverticulosis del colon puede presentar tres tipos de complicaciones, generalmente agudas: diverticulitis, hemorragia y perforación.

Diverticulitis

La diverticulitis es la inflamación aguda de un segmento intestinal con divertículos, generalmente el sigma. La inflamación empieza en un divertículo y el proceso se extiende en forma de peridiverticulitis. Algunos brotes son leves y cursan con dolor, generalmente en fosa ilíaca izquierda, a veces incluso sin fiebre ni leucocitosis. Estos casos se pueden tratar de forma ambulatoria con dieta líquida y cobertura antibiótica. Los casos más graves presentan un cuadro de abdomen agudo, similar a una apendicitis pero focalizado en la fosa ilíaca izquierda, con dolor abdominal, fiebre y leucocitosis. El tratamiento inicial es conservador con dieta absoluta, líquidos intravenosos y antibioterapia. El diagnóstico diferencial corresponde al abdomen agudo (v. cap. 17, Abdomen agudo). Generalmente, la edad del paciente, la clínica y la exploración son indicativas y la TC o la ultrasonografía proporcionan el diagnóstico. En caso de que el cuadro no responda al tratamiento conservador y aparezcan signos de irritación peritoneal, deberá plantearse un tratamiento quirúrgico urgente. Generalmente se realiza una resección de la zona intestinal afecta, se cierra el extremo distal y se aboca el extremo proximal al exterior en forma de colostomía (operación de Hartman). Las posibles complicaciones de la diverticulitis son la formación de un absceso, fistulización y a largo plazo la estenosis intestinal por fibrosis del segmento inflamado. Tras un primer episodio de diverticulitis, el riesgo de recidiva es aproximadamente del 25%. Si se produce un segundo episodio, el riesgo de una tercera recidiva es superior al 50% y en estos casos habrá que plantearse una resección de forma electiva del segmento afectado.

Hemorragia

La hemorragia se suele producir por la erosión de la pared de una arteria en el fondo de un divertículo. La hemorragia suele ser aguda y en algunos casos masiva. A pesar de que la diverticulosis suele afectar predominantemente al colon izquierdo, es frecuente que el divertículo sangrante se localice en la zona de la flexura esplénica. En el 80% de los casos, el sangrado cede espontáneamente. Si no fuera así, se seguirá la pauta para el tratamiento de la hemorragia digestiva baja (v. cap. 26, Hemorragia gastrointestinal). Si fallan los procedimientos conservadores, se puede intentar un tratamiento intraarterial (fármaco vasoactivo o embolización), aunque a veces es necesaria una resección quirúrgica para detener la hemorragia. Cuando un paciente ha sangrado, el riesgo de recidiva es aproximadamente del 20%, y ante un segundo sangrado se eleva hasta el 50%, por lo que debe plantearse la resección quirúrgica de forma electiva.

Perforación

La perforación espontánea de un divertículo se produce en el curso de una diverticulitis. La perforación puede ser en la cavidad peritoneal libre y producir un cuadro de abdomen agudo. Si se han producido adherencias de la zona inflamada a órganos vecinos, el divertículo se puede perforar a vagina o a vejiga urinaria; en este último caso se manifiesta con neumaturia. El tratamiento es quirúrgico.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Azpiroz F, Enck P, Whitehead WE. Anorectal functional testing. Review of a collective experience. Am J Gastroenterol 2002;97:232-40.

Fox JM, Stollman NH. Diverticular disease of the colon. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger & Fordtran's: Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management. 8th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2006. p. 2613-32.

Kellow JE, Azpiroz F, Delvaux M, Gebhart CF, Mertz H, Quigley EM, et al. Principles of applied neurogastroenterology: physiology/motility-sensation. En: Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, eds. Rome III: The functional gastrointestinal disorders. 3rd ed. Virginia: Degnon Associates, McLean; 2006. p. 91-160.

Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. Gastroenterology 2006;130:1480-91.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

SÍNDROME DIARREICO

Capítulo 19

E. Quintero Carrión | M. A. Montoro Huget

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

La diarrea se define como la aparición de tres o más deposiciones líquidas al día o como deposiciones mal formadas con un volumen superior a 250 g al día. Es un signo que revela una alteración fisiopatológica de una o varias funciones del intestino (secreción, digestión, absorción o motilidad) y que, en último término, indica un trastorno del transporte intestinal de agua y electrólitos. En condiciones normales, el intestino delgado y el colon absorben el 99% del aporte de líquido diario (~10 L) procedente de la ingesta oral y de las secreciones endógenas. Una reducción del 1% en la absorción intestinal de agua es suficiente para causar diarrea. A su vez, un aumento en la secreción conduce también a un exceso de agua en las heces y a la aparición de diarrea. La diarrea se debe generalmente a un trastorno del transporte de agua en el intestino que lleva a un exceso acuoso en las heces. Desde el punto de vista fisiopatológico, los mecanismos más conocidos de diarrea son: a) presencia de solutos no absorbibles en la luz intestinal (diarrea osmótica); b) inhibición de la absorción activa de iones o la secreción excesiva de iones intestinales (diarrea secretora), y c) origen multifactorial. Este último es el más frecuente y se caracteriza por la liberación de citoquinas generadas por células que participan en la respuesta inmunitaria, mediadores del sistema nervioso entérico y péptidos u hormonas sintetizadas periféricamente.

En la práctica clínica, la diarrea se clasifica según su duración en: aguda (< 14 días), persistente (14-29 días) y crónica (≥ 30 días). En el cuadro 19-1 se resumen las principales causas de diarrea aguda. La gastroenteritis infecciosa es la inflamación o disfunción gastrointestinal producida por un microorganismo o sus toxinas. Se caracteriza por afectar al estómago e intestino delgado, por lo que frecuentemente se acompaña de náuseas, vómitos y dolor abdominal. Las formas de adquisición más frecuentes son por contaminación de alimentos o agua o por contagio persona a persona.

El cuadro 19-2 resume los factores patogénicos relacionados con la gastroenteritis infecciosa. La deshidratación y la malnutrición son responsables de la elevada mortalidad que acompaña a este síndrome en países en vías de desarrollo. Sólo en África, Asia y Latinoamérica se estima que fallecen 5 millones de niños anualmente por esta causa. En EE. UU. se registran más de 250 millones de episodios anuales de diarrea aguda, que son responsables de aproximadamente un millón de hospitalizaciones. En países desarrollados, la mayoría de los episodios de diarrea aguda suelen tener un curso autolimitado, por lo que rara vez se necesita la realización de exploraciones diagnósticas complejas. La *diarrea crónica* se caracteriza por tener una duración superior a los 30 días. La etiología y el pronóstico son muy variables, por lo que frecuentemente es necesario realizar un estudio en profundidad. Las principales causas de diarrea crónica se resumen en el cuadro 19-3. Conceptualmente resulta útil diferenciar los términos *maldigestión* y *malabsorción*. La maldigestión consiste en la alteración en la hidrólisis intraluminal de los nutrientes, mientras que la malabsorción se refiere a la alteración en la absorción mucosa de los mismos.

Cuadro 19-1 Principales causas de diarrea aguda (< 14 días de duración)

INFECCIONES

Virus (Norwalk, rotavirus, adenovirus, citomegalovirus)

Bacterias

- Productoras de toxinas (p. ej., *Escherichia coli, Vibrio cholerae,* estafilococo, *Bacillus cereus*)
- Invasoras (p. ej., *E. coli* invasiva [serotipo O157/H7], *Shigella, Salmonella, Yersinia, Campylobacter, Clostridium difficile*)
- Parásitos (p. ej., *Giardia lamblia, Cryptosporidium, Entamoeba histolytica*)
- Hongos (p. ej., *Candida albicans, Histoplasma*)
- En homosexuales con o sin sida: amebiasis, giardiasis, shigelosis, sífilis rectal, gonorrea rectal, *Campylobacter, Chlamydia trachomatis, Cryptosporidium, Microsporum, Isospora belli,* herpes simple, citomegalovirus, criptococo, adenovirus, *Candida albicans*

FÁRMACOS

Antibióticos *(C. difficile),* laxantes, procinéticos, prostaglandinas, antiácidos magnesiados, digital, diuréticos, colquicina, tiroxina, agentes colinérgicos, quinidina, propranolol, guanetidina, edulcorantes artificiales (sorbitol, manitol), ácido quenodesoxicólico, colestiramina, sulfasalazina

OTRAS CAUSAS

Colitis isquémica
Primer brote de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa
Impacto fecal (falsa diarrea)
Enteritis actínica
Intoxicación por metales pesados

DIARREA AGUDA

Gastroenteritis infecciosa

La contaminación alimentaria por virus o bacterias es la causa más frecuente de diarrea aguda, siendo el *Norovirus* el patógeno más frecuente. Los síntomas de una gastroenteritis infecciosa varían en función de dos factores esenciales: la condición previa del paciente y el mecanismo

Cuadro 19-2 Factores patogénicos en la gastroenteritis infecciosa

FACTORES PREDISPONENTES DEL HUÉSPED

Hipoclorhidria o aclorhidria (p. ej., gastrectomía, tratamiento con fármacos antisecretores que favorecen la infección por *Rotavirus, Giardia lamblia, Vibrio cholerae, Shigella* o *Salmonella*)

Tránsito intestinal defectuoso: p. ej., alteraciones anatómicas (estenosis, asa ciega) o estados de hipomotilidad (diabetes, vagotomía o esclerodermia). Los frenadores de la motilidad (opiáceos, loperamida) aumentan la probabilidad de infecciones por *Salmonella* o *Shigella*

Microflora intestinal alterada por antibioterapia (facilita la infección por *Clostridium difficile* y *Salmonella*)

Inmunidad alterada —los pacientes inmunodeprimidos (p. ej., sida o quimioterapia) tienen un riesgo aumentado de infecciones por microorganismos oportunistas como *Microsporidium, Citomegalovirus* y *Mycobacterium avium intracellulare*—

MECANISMOS MICROBIANOS

Adherencia a la mucosa intestinal (p. ej., *E. coli* enteroadherente y *E. coli* enteropatógeno)

Producción de enterotoxinas (alteran el transporte de agua y electrólitos sin provocar lesión mucosa; p. ej., *Clostridium perfringens, Staphylococcus aureus, Vibrio cholerae, E. coli* enterotoxigénico y *Shigella*)

Producción de citotoxinas (causan inflamación, muerte celular y secreción intestinal: p. ej., *Clostridium difficile,* serotipo O157/H7 de *E. coli* enterohemorrágico y *Shigella*)

Invasión de la mucosa (causan inflamación y daño de la lámina propia, preferentemente en el colon; p. ej., *Shigella, Salmonella, Campylobacter jejuni, Yersinia* enterocolítica y algunas cepas enteroinvasivas de *E. coli*)

de acción del agente causal. El primero de los factores explica en gran medida el impacto de la enfermedad sobre el huésped. Los enfermos debilitados, malnutridos o que presentan inmunodepresión presentan mayor probabilidad de desarrollar complicaciones y necesidad de hospitalización. El segundo factor se relaciona con la naturaleza del agente microbiano y su mecanismo de acción.

Cuadro 19-3 Principales causas de diarrea crónica (≥ 30 días de duración)

TRASTORNO DE LA MOTILIDAD
Síndrome del intestino irritable
Neuropatía diabética

INFECCIONES
Parásitos (p. ej., *Giardia lamblia, Cryptosporidium, Entamoeba histolytica*)
Hongos (p. ej., *Candida albicans, Histoplasma*)
Bacterias (p. ej., *Clostridium difficile, Tropheryma whippelli*)
Virus (p. ej., *Citomegalovirus,* herpes simple)

FÁRMACOS Y ADITIVOS DIETÉTICOS
Antibióticos, laxantes, antiácidos magnesiados, digital, agentes colinérgicos, antihipertensivos, antidiabéticos orales (p. ej., metformina), ácidos biliares, colestiramina, sulfasalazina, suplementos de potasio, prostaglandinas, quimioterápicos, teofilina, AINE y procinéticos
Edulcorantes (p. ej., fructosa, sorbitol, manitol), alcohol, café

DIARREA INFLAMATORIA
Enfermedad de Crohn
Colitis ulcerosa
Colitis microscópica (linfocítica/colágena)
Diverticulitis

SÍNDROMES DE MALABSORCIÓN O MALDIGESTIÓN
Lesión difusa de la mucosa intestinal (p. ej., enfermedad celíaca, linfoma intestinal, enfermedad de Whipple, amiloidosis, gastroenteritis eosinofílica, hipogammaglobulinemia)
Obstrucción linfática (p. ej., linfangiectasia intestinal)
Sobrecrecimiento bacteriano (consumo de nutrientes)
Síndrome de intestino corto (tránsito rápido)
Isquemia mesentérica
Anemia perniciosa o gastrectomía (déficit de cofactores)
Insuficiencia pancreática exocrina (déficit enzimático)
Alteración en la solubilización de las grasas
Reducción en la síntesis de sales biliares (insuficiencia hepatocelular)
Defecto en la secreción de sales biliares (colestasis crónica)
Inactivación de sales biliares (sobrecrecimiento bacteriano)
Pérdida de sales biliares —enfermedad ileal o resección intestinal (síndrome de intestino corto)—

ENDOCRINOPATÍAS
Hipertiroidismo, gastrinoma, carcinoma medular de tiroides, somatostatinoma, vipoma, síndrome carcinoide, feocromocitoma, enfermedad de Addison, mastocitosis

NEOPLASIAS
Cáncer colorrectal
Linfoma

OTRAS CAUSAS
Diarrea secretora idiopática (diarrea epidémica de Brainerd o diarrea esporádica)
Ingesta subrepticia de laxantes
Falsa diarrea (impacto fecal), incontinencia anal
Nutrición enteral
Colitis isquémica
Seudoobstrucción intestinal
Enteritis actínica
Intoxicación por metales pesados (arsénico, plomo, cadmio, mercurio)

La aparición de diarrea aguda que afecta simultáneamente a varios individuos tras una comida sugiere una gastroenteritis infecciosa. En ese caso debe interrogarse con detenimiento la posible relación del comienzo de la diarrea con la ingesta de alimentos contaminados.
La realización de viajes recientes a otros países (diarrea del viajero) es causa frecuente de enteritis por gérmenes como *E. coli* enterotoxigénico, *Campylobacter jejuni, Shigella* y *Salmonella.* Algunos protozoos como *Entamoeba histolytica* y *Cryptosporidium* son menos frecuentes, pero deben ser firmemente considerados cuando el enfermo desarrolla una diarrea de curso prolongado.
Básicamente se distinguen dos categorías de enfermos con gastroenteritis infecciosa, según la diarrea sea o no inflamatoria (tabla 19-1):

1. *Diarrea no inflamatoria.* Estos pacientes suelen presentar diarrea acuosa, a menudo de gran volumen, sin presencia de sangre ni pus en la deposición. Es frecuente la aparición de náuseas y vómitos, así como dolor abdominal de intensidad leve-moderada. La fiebre es inusual. La diarrea de este tipo está mediada por organismos que se adhieren al epitelio de las células del intestino delgado sin causar inflamación en la mucosa. Ello explica que en las heces no se identifiquen leucocitos polimorfonucleares. En la diarrea intervienen enterotoxinas que estimulan la secreción de agua y electrólitos, lo que justifica la pérdida de grandes volúmenes de líquidos y la deshidratación que aparece en algunos casos. Los ejemplos más representativos son los causados por *Norovirus* (50%-80% de las gastroenteritis en adultos) y *E. coli* enterotoxigénico (causa más frecuente de diarrea del viajero). La mayoría de los episodios suelen tener un curso leve y se resuelven espontáneamente en menos de 7 días. En este subgrupo se incluyen también las toxiinfecciones alimentarias provocadas por *Staphylococcus aureus* y *Clostridium perfringens,* organismos que producen neurotoxinas responsables de la aparición de abundantes vómitos. La gastroenteritis por consumo de alimentos contaminados por la forma no invasiva de *Listeria monocytogenes* (p. ej., fiambres, melón o alimentos no pasteurizados) es poco frecuente y no suele asociarse a complicaciones graves. Otros agentes causantes de diarrea no inflamatoria son *Vibrio cholerae, Giardia lamblia* y *Cryptosporidium*.
2. *Diarrea inflamatoria.* Los pacientes con diarrea inflamatoria refieren heces de escaso volumen, acompañadas de moco, sangre y pus en cantidad variable. El dolor abdominal es más intenso y con frecuencia aparecen signos de toxicidad y fiebre. Los microorganismos causantes de diarrea inflamatoria afectan usualmente al colon, y su mecanismo de acción se basa en la producción de citotoxinas y/o en la invasión del epitelio, que se traduce en la ulceración de la mucosa y la detección de abundantes leucocitos polimorfonucleares en las heces. Algunos de los gérmenes implicados más frecuentemente son *Shigella, Salmonella, E. coli* enterohemorrágico, *Yersinia enterocolítica, Clostridium difficile,* la forma invasiva de *Listeria monocytogenes* y *Entamoeba histolytica*. Otros, como *Vibrio parahaemolyticus* y *Aeromonas,* también pueden causar diarrea inflamatoria, aunque la presencia de leucocitos en las heces no es constante. Algunas de estas bacterias son responsables de la aparición de síntomas o signos que reflejan la afección de otros órganos (p. ej., *Listeria monocytogenes* se asocia a meningitis, bacteriemia y pérdida del feto y la mortalidad puede alcanzar un 17%).

La infección por *Clostridium difficile* es la principal causa de colitis seudomembranosa. Se presenta predominantemente en el ámbito hospitalario, afectando a pacientes en tratamiento con antibióticos, pacientes seniles, enfermos con insuficiencia renal crónica o inmunodeprimidos. Recientemente se ha descrito una nueva cepa (Nap1 B1/O27) que expresa la toxina binaria y es especialmente virulenta, describiéndose casos de megacolon tóxico, *shock* y necesidad de colectomía. Esta cepa con frecuencia es resistente a las quinolonas y la clindamicina. Recientemente se ha constatado que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones aumenta el riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados, por lo que se recomienda evitar el uso indiscriminado de estos fármacos. Entre el 15% y el 30% de los pacientes con un primer episodio de infección por *Clostridium difficile* presentan brotes recurrentes. En estos casos se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 19-1 Gastroenteritis infecciosa: agentes causales más frecuentes, modo de transmisión, presentación clínica y complicaciones

AGENTE CAUSAL	VÍA DE TRANSMISIÓN	PRESENTACIÓN CLÍNICA	COMPLICACIONES
DIARREA NO INFLAMATORIA			
Norovirus-like	Contacto con objetos o superficies contaminadas Alimentos contaminados	Predomina la forma leve: diarrea no sanguinolenta, con < 6 deposiciones/día vómitos y dolor abdominal Duración: < 7 días	Poco frecuentes
E. coli enterotoxigénico	Ingestión de agua o alimentos contaminados con restos fecales en países en vías de desarrollo (agente causal más frecuente de la diarrea del viajero) Contacto: de persona a persona	Predomina la forma leve: diarrea no sanguinolenta, dolor cólico abdominal, náuseas y vómitos Duración: < 4 días	Poco frecuentes En formas graves puede producir deshidratación
Staphylococcus aureus	Ingesta de alimentos con toxina termoestable Por vía cutánea (contagio de heridas, quemaduras), vaginal o faríngea	Abundantes vómitos por efecto de neurotoxina, diarrea y dolor cólico abdominal Comienzo en < 6 h tras la ingesta y resolución rápida (24-48 h) Síndrome del choque tóxico (toxina 1)	Poco frecuentes: deshidratación, fiebre, hipotensión, vértigo ortostático, erupción cutánea y fallo renal (síndrome del choque tóxico)
Clostridium perfringens	Ingesta de grandes cantidades de enterotoxina de la cepa de tipo A (carnes, pescados, leche, pasta harina, soja, vegetales)	Diarrea no sanguinolenta, náuseas, vómitos y dolor cólico abdominal Comienzo en 8-12 h tras la ingesta Resolución espontánea en 24 h	Deshidratación en ancianos
Giardia lamblia	Contacto: de persona a persona Por vía sexual (homosexuales) Contaminación de agua y alimentos (frutas y verduras)	Diarrea no sanguinolenta, dolor cólico, flatulencia, febrícula, cefalea Comienzo: en 7-14 días tras el contagio	Poco frecuentes
Listeria monocytogenes (forma no invasiva)	Contaminación de alimentos no pasteurizados (carne enlatada) o melón	Período de incubación de 3-4 semanas Fiebre, diarrea, cefalea, mialgias	Poco frecuentes
Vibrio cholerae	Contaminación de agua y alimentos	Dolor cólico abdominal, taquicardia, hipotensión, somnolencia, oliguria	Deshidratación grave y muerte
DIARREA INFLAMATORIA			
Especies de *Salmonella*	Alimentos contaminados (leche, huevo, carne de pollo o ternera) Contacto con mascotas (reptiles, anfibios)	Variable (diarrea leve o grave) Fiebre, quebranto, delirio	Endocarditis infecciosa Abscesos en huesos, meninges
Campylobacter jejuni	Agua sin higienizar Alimentos contaminados (carne de pollo y aves de corral)	La mayoría, autolimitadas en 2-3 semanas Excepcional: hematoquecia, megacolon	En ancianos e inmunodeprimidos: artritis, celulitis, meningitis
Shigella	Contacto: de persona a persona (centros de día, homosexuales)	Diarrea sanguinolenta en las formas graves Fiebre	Artritis Síndrome urémico-hemolítico (anemia microangiopática, insuficiencia renal y trombocitopenia)
Escherichia coli O157/H7 (*E. coli* enterohemorrágico)	Alimentos contaminados (carne de ternera poco cocinada, agua, leche, frutas, hortalizas)	Ausencia de fiebre y hematoquecia Dolor en la fosa ilíaca derecha (imita la apendicitis aguda)	Síndrome urémico-hemolítico (5%-15%) Mortalidad: 5%
Yersinia enterocolítica	Alimentos contaminados (leche, helados) Contacto con animales domésticos	Variable: desde formas leves hasta ileocolitis invasiva Dolor en el cuadrante inferior derecho del abdomen, fiebre y diarrea (puede sugerir una enfermedad de Crohn)	Poliartritis reactiva (3%) Eritema nudoso o multiforme, pericarditis, tiroiditis y glomerulonefritis
Listeria monocytogenes (forma invasiva)	Contaminación de alimentos no pasteurizados (carne enlatada) o melón	Período de incubación de 3-4 semanas Fiebre, diarrea, cefalea, mialgias	Meningoencefalitis Mortalidad: 17%
Entamoeba histolytica	Contaminación de alimentos o agua Por vía sexual	Variable: formas asintomáticas, leves y graves (diarrea sanguinolenta) Úlceras en colon derecho	Perforación Masa abdominal Megacolon

ha demostrado que el trasplante de microbiota fecal de sujetos sanos al intestino de pacientes infectados (vía enema o colonoscopia) es una alternativa eficaz al tratamiento con antibióticos. Para la prevención de esta infección, el personal facultativo y de enfermería debe extremar las medidas de higiene de aplicación universal.

Dentro de las diarreas de tipo inflamatorio existe un subgrupo de enfermos que presentan frecuentes deposiciones de escaso volumen, constituidas por moco, sangre y pus y que se acompañan de tenesmo, urgencia defecatoria y dolor anorrectal. La presencia de este síndrome debe sugerir la existencia de una proctitis infecciosa, siendo los microorganismos causales más frecuentes la *Shigella,* virus del herpes simple de tipo 2, gonococo, *Treponema pallidum* (sífilis), *Chlamydia venereum* y linfogranuloma venéreo, la mayoría de ellos de transmisión sexual.

DIARREA CRÓNICA

La diarrea crónica o recidivante que comienza antes de los 40 años de edad sin deterioro del estado general del paciente ni alteración analítica suele tener un origen funcional (p. ej., síndrome del intestino irritable). Por el contrario, cuando se acompaña de malnutrición, deterioro del estado general o presencia de productos patológicos (p. ej., sangre, pus), es muy probable una causa orgánica (infecciosa, inflamatoria o tumoral). La presencia de moco es propia de las enteropatías inflamatorias, pero también se observa en tumores del colon y en procesos benignos como el síndrome del intestino irritable. La presentación nocturna suele asociarse a procesos de carácter orgánico y rara vez ocurre en la diarrea funcional.

La diarrea desencadenada por la ingesta de leche o derivados sugiere un déficit de lactasa, mientras que la relacionada con la ingesta de gluten es característica de la enfermedad celíaca. La toma de medicamentos es una causa frecuente de diarrea aguda o crónica (v. cuadros 19-1 y 19-3). La anamnesis sobre la medicación que toma el paciente puede evitar la realización de pruebas diagnósticas innecesarias. La naturaleza exacta de cualquier práctica quirúrgica efectuada en el pasado es fundamental durante la anamnesis. La cirugía previa sobre el aparato digestivo (gastrectomía, resecciones intestinales, vagotomía o *bypass* entérico para el tratamiento de la obesidad mórbida) puede ser causa de sobrecrecimiento bacteriano, malabsorción y diarrea. La enteritis actínica es también causa de diarrea yatrógena. La promiscuidad sexual es causa de diarrea por gérmenes oportunistas (v. cuadro 19-1) en pacientes homosexuales con o sin sida.

CUADRO CLÍNICO

En muchos síndromes diarreicos la presencia de síntomas asociados ayuda a orientar el diagnóstico. Algunos de estos síntomas son los siguientes.

El *dolor abdominal* de tipo cólico en pacientes de edad avanzada con diarrea sanguinolenta sugiere una enteritis isquémica. Cuando estos síntomas aparecen en individuos jóvenes, la etiología más probable es la infección por gérmenes invasores de la mucosa o la enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa). El dolor abdominal es también característico en las diarreas infecciosas agudas producidas por toxinas bacterianas y acompaña la diarrea del síndrome del intestino irritable.

La *distensión abdominal,* la *flatulencia* y los *borborigmos* a menudo son secundarios a la fermentación colónica de hidratos de carbono mal absorbidos. Aunque estos síntomas son inespecíficos y frecuentes en el síndrome del intestino irritable, su aparición 30-90 min después de la ingesta de alimentos ricos en hidratos de carbono puede alertar al médico sobre un posible déficit de disacaridasas.

La aparición de *fiebre* sugiere un proceso orgánico. La fiebre puede estar presente desde el comienzo o presentarse de forma tardía. Este signo puede observarse en el linfoma intestinal, la enfermedad inflamatoria del intestino, las gastroenteritis infecciosas o en enfermedades que cursan con síndrome de malabsorción (p. ej., enfermedad de Whipple).

La *pérdida de peso* es frecuente en pacientes con síndrome de malabsorción, neoplasias y enfermedad inflamatoria del intestino.

Una historia previa de *aftas bucales* recurrentes puede ser indicativa de enfermedad celíaca, de la enfermedad de Crohn o del síndrome de Behçet.

La *espondilitis anquilopoyética* y la *artropatía recidivante* con afección de grandes articulaciones pero sin destrucción ósea sugieren la existencia de una enteropatía inflamatoria (enfermedad inflamatoria intestinal, después de derivaciones quirúrgicas intestinales, o enfermedad de Whipple).

Las *crisis de rubefacción facial* se presentan en pacientes con síndrome carcinoide y en algunos casos de síndrome de Verner-Morrison (vipoma). En pacientes afectados por una gastroenteritis eosinófila suele existir una historia previa de procesos alérgicos, como asma bronquial o edema angioneurótico.

El antecedente de alcoholismo crónico, brotes recurrentes de pancreatitis o resección pancreática amplia, sugiere una insuficiencia pancreática exocrina. A su vez, enfermedades endocrinas, como diabetes mellitus, hipertiroidismo, enfermedad de Addison e hipotiroidismo, pueden ser causa de diarrea crónica (v. cuadro 19-3).

Finalmente, muchos pacientes con síndrome de malabsorción presentan molestias vagas como malestar general o cansancio, pero escasa sintomatología digestiva. Ello es relativamente frecuente en pacientes con enfermedad celíaca que son objeto de estudio por una anemia ferropénica o por alteraciones en las pruebas básicas de laboratorio.

DIAGNÓSTICO

Una anamnesis dirigida y una exploración física completa resultan indispensables para orientar correctamente el diagnóstico y establecer el orden secuencial de exploraciones complementarias necesarias en cada caso en particular.

Los datos obtenidos durante la anamnesis y la exploración física pueden ser suficientes para orientar el diagnóstico sin necesidad de realizar pruebas complementarias. Este es el caso de la mayoría de las diarreas agudas de origen infeccioso, principalmente las producidas por agentes víricos y por enterotoxinas. En países desarrollados, el carácter leve y autolimitado de la mayoría de las gastroenteritis infecciosas hace que estos procesos queden generalmente sin etiquetar. Las diarreas de origen farmacológico, con excepción de las producidas por la ingesta subrepticia de laxantes o diuréticos, suelen diagnosticarse también sin necesidad de exploraciones complementarias; el cuadro se resuelve con la retirada del fármaco responsable. La sospecha de una diarrea por déficit de lactasa puede confirmarse tras la retirada de la leche de la dieta.

EXPLORACIÓN FÍSICA

En el paciente con diarrea aguda se debe evaluar en primer lugar el estado de hidratación. Si la diarrea es voluminosa, se puede acompañar de taquicardia, hipotensión ortostática, pérdida de turgencia de la piel y sequedad en las mucosas, sugiriendo un estado de deshidratación. Cuando esta es grave, puede darse delirio, obnubilación y oliguria.

La fiebre constituye una pista importante para el diagnóstico y debe sugerir infección por una bacteria invasiva *(Salmonella, Shigella, Campylobacter),* virus entéricos u organismos citotóxicos (*Clostridium difficile* o *Entamoeba histolytica*). En los casos graves, la exploración del abdomen puede mostrar distensión, hipersensibilidad y peritonismo. En ocasiones, la exploración proporciona signos relacionados con complicaciones sistémicas como artritis, eritema nudoso, endocarditis, glomerulonefritis y meningitis.

En la mayoría de los pacientes con diarrea crónica, la exploración física suele ser anodina. Ocasionalmente puede aportar datos que sugieren una enfermedad sistémica asociada. El examen de la piel puede mostrar palidez importante secundaria a anemia, hiperqueratosis por déficit de vitamina A o una erupción con vesículas en la superficie de extensión sugestiva de dermatitis herpetiforme que se asocia a celiaquía. La induración de la piel en la cara y las extremidades puede sugerir la existencia de esclerodermia. La pigmentación cutánea hará pensar en la enfermedad de Whipple o en el esprúe idiopático. Las aftas, el eritema nudoso y el pioderma gangrenoso son lesiones que se asocian a la EII. La presencia de acropaquias se observa en pacientes con hepatopatía y en procesos que afectan de forma extensa al intestino delgado (p. ej., enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn). La glositis es una manifestación frecuente en el síndrome de malabsorción y se asocia a un déficit de vitamina B_{12}, folatos o hierro.

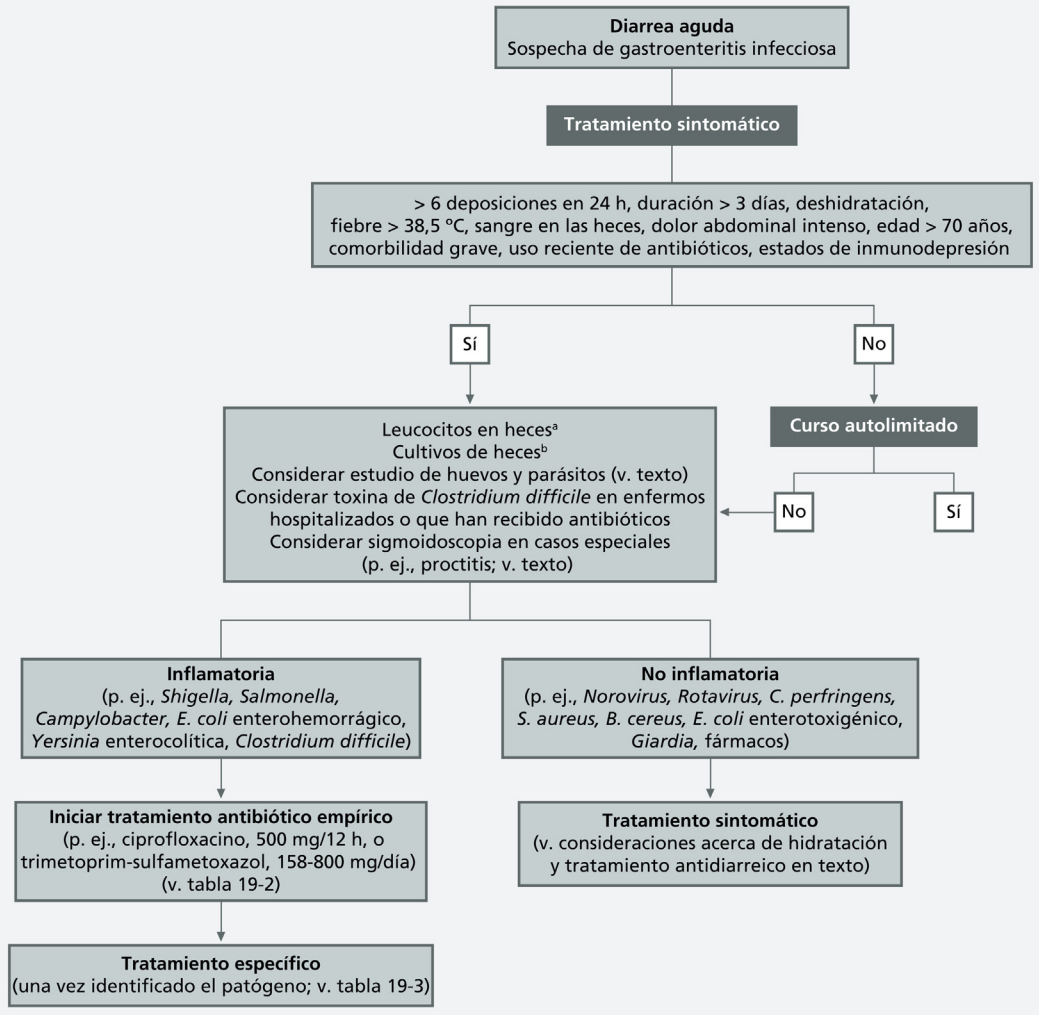
© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La presencia de edemas puede orientar hacia una enteropatía perdedora de proteínas o enfermedades que afectan difusamente al intestino delgado. Un soplo de estenosis pulmonar o insuficiencia tricuspídea puede sugerir un síndrome carcinoide. La asociación de temblor distal y taquicardia obliga a descartar un hipertiroidismo. Una neuropatía periférica es sugestiva de un déficit de vitamina B_{12} o diabetes mellitus. La palpación abdominal en ocasiones puede revelar una masa dolorosa en el flanco o la fosa ilíaca derechos compatible con una ileítis terminal (enfermedad de Crohn, tuberculosis ileocecal o ileítis por *Yersinia*) o con una neoplasia de colon. La inspección anal puede revelar fístulas, fisuras o ulceraciones sugestivas de enfermedad de Crohn. El tacto rectal puede demostrar la presencia de un tumor, un absceso perirrectal o heces impactadas que originan una diarrea paradójica, sobre todo en niños y ancianos.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En la diarrea aguda, las pruebas complementarias deben reservarse para aquellos casos con criterios de diarrea grave o de curso complicado como: 1) diarrea acuosa de gran volumen con síntomas o signos de deshidratación; 2) duración de la diarrea superior a 3 días; 3) diarrea inflamatoria o presencia de sangre en las heces; 4) fiebre > 38,5 °C; 5) dolor abdominal de intensidad relevante; 6) pacientes hospitalizados con sospecha de infección por *Clostridium difficile,* y 7) enfermos con alto riesgo de complicaciones, debido a edades extremas, diabetes o estados de inmunodeficiencia (sida, cáncer, cirrosis hepática o empleo de inmunosupresores). Las investigaciones que pueden ser de utilidad en estos escenarios incluyen una analítica elemental (hemograma y bioquímica, iones, función renal, perfil hepático y hemostasia), examen de leucocitos o lactoferrina en heces, coprocultivo y examen de parásitos y, en algunos casos, rectosigmoidoscopia. En la figura 19-1 se resume el manejo del paciente con sospecha de gastroenteritis infecciosa.

En pacientes con diarrea crónica deben realizarse pruebas complementarias de una forma escalonada (fig. 19-2). En una primera aproximación diagnóstica hay que realizar un examen cualitativo de las heces, un análisis de sangre y, en ocasiones, una endoscopia digestiva (rectosigmoidoscopia, colonoscopia, ileoscopia, enteroscopia o incluso gastroscopia).



[a]Algunos microorganismos enteroinvasivos pueden no cursar con leucocitos en heces (*Shigella, Salmonella, Yersinia, E. coli* enterohemorrágico, *Aeromonas*).
[b]Si se sospecha *E. coli* enterohemorrágico (O157/H7), se ha de comunicar al laboratorio de microbiología, porque requiere medios especiales. *Aeromonas* y *Yersinia* pueden pasarse por alto si no se especifica la necesidad de su aislamiento.

Figura 19-1 Aproximación al paciente con gastroenteritis infecciosa. La mayoría de las gastroenteritis infecciosas tienen un curso autolimitado y no precisan pruebas diagnósticas. Las gastroenteritis no inflamatorias (p. ej., *Norovirus, Rotavirus, C. perfringens, S. aureus, B. cereus, E. coli* enterotoxigénico, *Giardia* o inducida por fármacos) se resuelven mayoritariamente con tratamiento sintomático. Los pacientes que presentan una gastroenteritis infecciosa inflamatoria con criterios de gravedad (signos y síntomas de deshidratación, fiebre ≥ 38,5 °C, dolor abdominal intenso, intolerancia alimentaria) precisan ingreso hospitalario e iniciar tratamiento antibiótico empírico (p. ej., ciprofloxacino, 500 mg/12 h, o trimetoprim-sulfametoxazol, 160-800 mg/12 h) hasta tener el resultado microbiológico del agente causal.

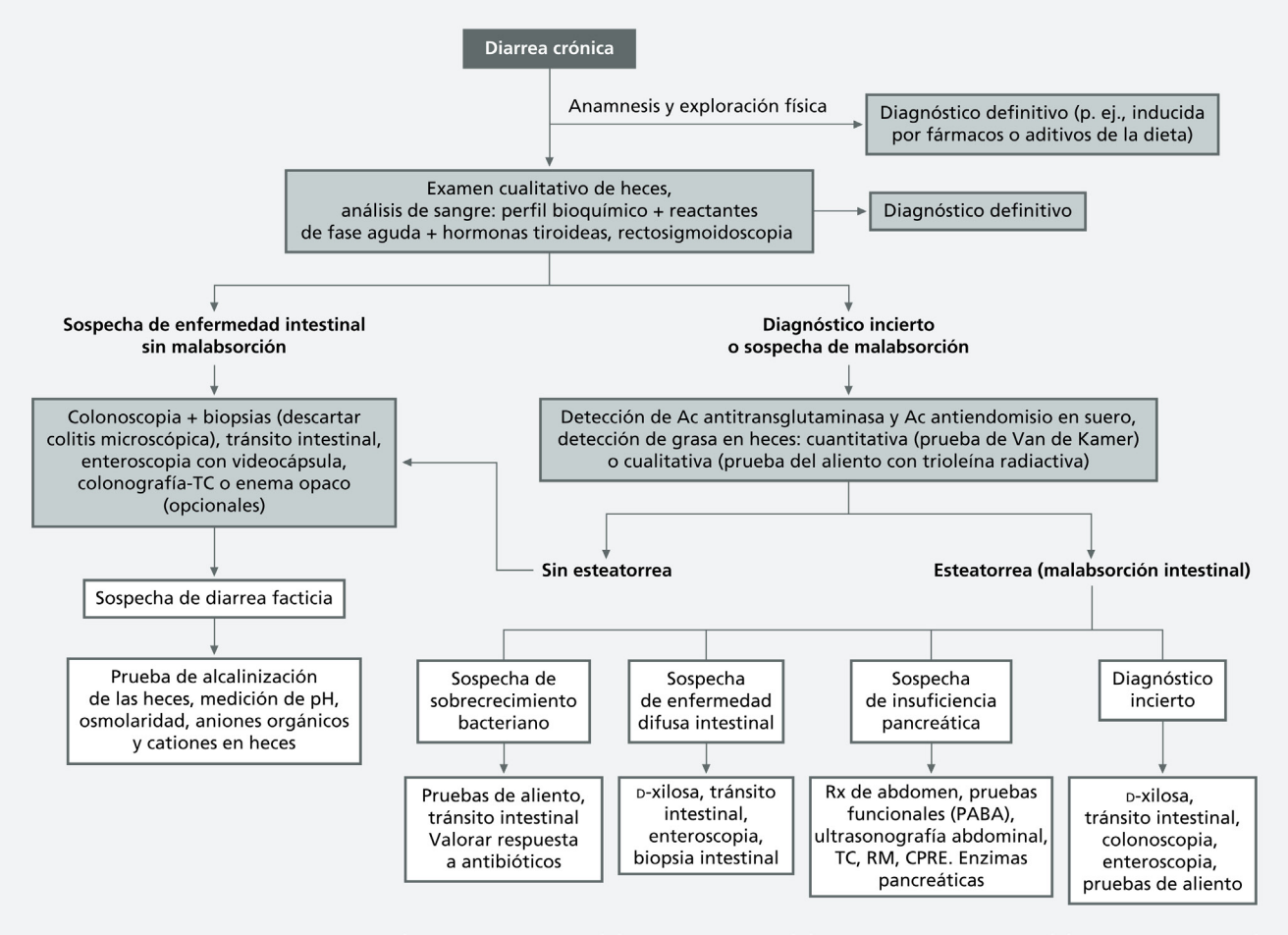


Figura 19-2 Enfoque diagnóstico del paciente con diarrea crónica. La historia clínica y la exploración física detalladas consiguen el diagnóstico definitivo en algunos pacientes sin necesidad de realizar pruebas diagnósticas. En pacientes con productos patológicos en las heces debe realizarse inicialmente un examen cualitativo de heces (v. texto), análisis de sangre y rectosigmoidoscopia. Si después de estas pruebas el diagnóstico es incierto o existe sospecha de malabsorción o maldigestión, debe investigarse la presencia de esteatorrea. En este caso, el orden de pruebas diagnósticas se establece en función del diagnóstico clínico más probable. Cuando las pruebas iniciales sugieren una enfermedad intestinal no asociada a un síndrome de malabsorción, debe procederse al estudio radiológico del intestino grueso y delgado. En la mayoría de los casos es necesario completar el estudio con endoscopia y toma de biopsias para alcanzar el diagnóstico definitivo. Si existe sospecha de diarrea secretora o diarrea facticia (p. ej., dilución voluntaria de heces con orina o agua), deben medirse el pH, la osmolaridad, los aniones orgánicos y los cationes en heces. CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; PABA: ácido paraaminobenzoico.

Examen de heces

Inicialmente se debe estimar el volumen aproximado de la diarrea e identificar la posible presencia de sangre, pus o moco. A continuación debe procederse a la toma de muestras con los siguientes objetivos:

- Descartar la presencia de *leucocitos en las heces.* La detección de polimorfonucleares, mediante tinción de *Wright* o con azul de metileno, indica un proceso inflamatorio de la mucosa colónica, como ocurre en infecciones por microorganismos invasivos (p. ej., *Shigella, Campylobacter, E. coli* invasiva) o en la enfermedad inflamatoria intestinal. Una excepción la constituye la infección por *E. histolytica.* Este parásito, que ulcera la mucosa del colon, destruye los polimorfonucleares circundantes a la lesión, por lo que estos elementos celulares están ausentes en las heces de los pacientes con amebiasis.
- *Examen microscópico en fresco* para identificar huevos o parásitos (p. ej., *E. histolytica* o *Giardia lamblia*) y *coprocultivo,* que permite el diagnóstico de diarreas por gérmenes enteroinvasivos (p. ej., *Salmonella, Shigella, Yersinia* y *Campylobacter*); e identificación de toxina para *Clostridium difficile*.
- *Tinción con Sudán III.* Es una prueba cualitativa simple que resulta útil sólo cuando su resultado es positivo. La tasa de falsos negativos es muy alta cuando la pérdida de grasa en heces es inferior a 10 g/día. Por tanto, tiene una sensibilidad y una especificidad bajas. La tinción con Sudán III detecta específicamente triglicéridos de la dieta y productos derivados de la lipólisis, mientras que las pruebas cuantitativas miden ácidos grasos procedentes tanto de fuentes exógenas como endógenas (ácidos grasos libres, jabones, ésteres de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos). Una prueba de Sudán III positiva obliga a confirmar la esteatorrea mediante la prueba de *Van de Kamer,* test de análisis por reflexión de infrarrojo cercano (NIRA, del inglés *near-infrared analysis*) o la prueba del aliento con trioleína ^{13}C.
- *Biomarcadores fecales:* principalmente la *lactoferrina* y la *calprotectina*. La lactoferrina es una glicoproteína ligada al hierro que se encuentra en los neutrófilos. En los procesos inflamatorios intestinales que cursan con reclutamiento de neutrófilos aumenta su concentración en las heces, mientras que en aquellos en los que predomina la infiltración de monocitos o linfocitos su concentración fecal es normal. La calprotectina es una proteína heterodimérica que está presente en neutrófilos, monocitos y macrófagos. Los niveles de calprotectina fecal se correlacionan con la presencia de neutrófilos fecales en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, en los que se utiliza para monitorizar el tratamiento. También puede ser un marcador útil para diferenciar entre enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome de intestino irritable. Tanto la lactoferrina como la calprotectina fecal son poco útiles para el diagnóstico de la gastroenteritis infecciosa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- En pacientes con sospecha de infección por *Clostridium difficile,* el diagnóstico se confirma mediante análisis de las heces para las toxinas A o B y detección de la enzima glutamato-deshidrogenasa (GDH), ambos con técnica de ELISA. Si estas pruebas no son concluyentes, se puede confirmar mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que amplifica genes específicos de cepas toxigénicas.
- *Prueba de alcalinización de las heces y orina* si se sospecha la ingesta subrepticia de laxantes. Consiste en añadir una gota de hidróxido sódico 1 N a una muestra de 3 mL de orina o del sobrenadante obtenido tras centrifugar una muestra de heces. La prueba es positiva cuando la muestra se torna de color rosa o rojizo, lo que indica la presencia de fenolftaleína.

Análisis de sangre

La bioquímica en sangre periférica no suele aportar datos patognomónicos para el diagnóstico etiológico de la diarrea, pero es útil para descartar o sospechar un síndrome de malabsorción. Debe solicitarse: hemograma completo, VSG, hormonas tiroideas (TSH y T_4 libre), reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, fibrinógeno), proteinograma, tasa de protrombina, niveles séricos de hierro, vitamina B_{12}, ácido fólico, calcio y fosfatasa alcalina.

El hemograma puede mostrar una anemia microcítica que sugiere lesión de la mucosa con pérdidas hemáticas crónicas o malabsorción de hierro, frecuentes en la enfermedad celíaca y otras enfermedades difusas del intestino delgado. La elevación en el suero de los valores de reactantes de fase aguda sugiere la existencia de una enfermedad inflamatoria intestinal. En otras ocasiones, la diarrea se asocia a una anemia macrocítica, lo que sugiere una malabsorción de ácido fólico o de vitamina B_{12}. El déficit de ácido fólico es frecuente en pacientes con esprúe celíaco o tropical y en otros procesos que afectan preferentemente al intestino proximal. El déficit de vitamina B_{12} puede observarse en pacientes con anemia perniciosa, resección o afección del íleon terminal, síndrome posgastrectomía, sobrecrecimiento bacteriano, insuficiencia pancreática exocrina o gastritis atrófica. Un recuento de eosinófilos superior a 500/μL plantea el diagnóstico diferencial entre gastroenteritis eosinófila, parasitosis intestinal, linfoma, vasculitis o consumo de fármacos como ácido acetilsalicílico, sulfamidas, penicilinas y cefalosporinas.

El proteinograma puede revelar una hipoproteinemia secundaria a maldigestión (p. ej., insuficiencia pancreática exocrina), a procesos que afectan la absorción proteica o a una enteropatía perdedora de proteínas.

Una tasa de protrombina prolongada y niveles séricos disminuidos de vitamina B_{12}, ácido fólico, hierro, calcio, fósforo, colesterol y proteínas sugieren un síndrome de malabsorción.

La determinación de anticuerpos séricos antitransglutaminasa o antiendomisio de clase IgA, junto con dosificación de las inmunoglobulinas, permite descartar una enfermedad celíaca. En pacientes con déficit selectivo de IgA se deben determinar los niveles de anticuerpos de tipo IgG. En la enfermedad celíaca no tratada es frecuente la existencia de hipertransaminasemia moderada que revierte al instaurarse una dieta sin gluten.

Pruebas radiológicas

La radiografía simple de abdomen puede ser determinante en el caso de presencia de calcificaciones abdominales diagnósticas de pancreatitis crónica. En el esprúe pueden observarse asas intestinales dilatadas. El tránsito intestinal es útil para detectar lesiones de la mucosa, fístulas, estenosis e intervenciones quirúrgicas previas, como resecciones o derivaciones intestinales. La enterografía por TC o por RM tiene una mayor sensibilidad que el tránsito baritado para detectar lesiones del intestino delgado, siendo especialmente útil para el diagnóstico y el seguimiento de pacientes con enfermedad de Crohn, con la ventaja de que no proporciona radiación ionizante.

Endoscopia

En pacientes con diarrea aguda sanguinolenta debe practicarse una rectosigmoidoscopia. Esta prueba permite visualizar lesiones localizadas en el recto y el colon izquierdo. La toma dirigida de biopsias puede confirmar el diagnóstico etiológico de la diarrea. En ocasiones, el análisis en fresco al microscopio óptico de una extensión de mucosa permite la detección de trofozoítos móviles.

En pacientes con diarrea crónica en el que las pruebas anteriores no hayan aclarado el diagnóstico debe realizarse una colonoscopia con ileoscopia. Este procedimiento permite confirmar el diagnóstico de procesos inflamatorios de la mucosa, tumores o pólipos. En los casos en los que la mucosa colónica tiene una apariencia normal deben tomarse biopsias en distintos tramos para examen histológico, ya que existen enfermedades como la colitis microscópica, la amiloidosis, la enfermedad de Whipple, la colitis granulomatosa y las formas crónicas de esquistosomiasis en las que la mucosa del colon puede ser endoscópicamente normal.

La gastroscopia permite la inspección directa de la mucosa gastroduodenal y la toma de biopsias del duodeno, lo que puede confirmar el diagnóstico de enfermedad celíaca, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad de Crohn, giardiasis, linfoma intestinal, linfangiectasia intestinal, hipogammaglobulinemia, enfermedad de Whipple, abetalipoproteinemia, amiloidosis, mastocitosis e infecciones por micobacterias (hongos o parásitos). También permite realizar un aspirado del contenido intestinal en caso de sospecha de sobrecrecimiento bacteriano o giardiasis.

Cuando las pruebas anteriores resultan negativas, la enteroscopia mediante cápsula permite descartar enfermedad orgánica del intestino delgado. Puede ser útil para el diagnóstico en pacientes con enfermedad celíaca, linfoma intestinal, tumor carcinoide, enfermedad de Whipple o enfermedad de Crohn. Esta técnica está contraindicada en pacientes con obstrucción intestinal.

Pruebas diagnósticas específicas para malabsorción intestinal

Si el diagnóstico es aún incierto después de las pruebas anteriores o existe la sospecha de un síndrome de malabsorción, se programará un segundo grupo de exploraciones cuyo orden preferencial variará de un paciente a otro en función del diagnóstico de presunción establecido. En este sentido, resulta más eficaz practicar exploraciones dirigidas a diagnosticar enfermedades concretas que someter al paciente a una batería de exploraciones preestablecidas que, en muchos casos, son costosas e innecesarias. Estas exploraciones se describen con más detalle en el capítulo 20, Malabsorción intestinal. En esta segunda fase del diagnóstico pueden ser útiles las siguientes pruebas.

Diagnóstico de esteatorrea

Ante la sospecha de malabsorción intestinal, el primer paso es confirmar la presencia de esteatorrea mediante *detección cuantitativa de grasa en heces* (v. cap. 20, Malabsorción intestinal) o *prueba del aliento con trioleína ^{13}C.* Esta última es una prueba cualitativa relativamente sencilla de realizar que tiene una sensibilidad y una especificidad elevadas, que consiste en la medición del ^{13}C en el aire espirado tras la administración de trioleína ^{13}C en una comida de prueba que contiene 60 g de grasa. Los pacientes con malabsorción eliminan menos del 3,5% de la dosis ingerida de trioleína. Esta técnica puede inducir a error en pacientes con diabetes mellitus, obesidad mórbida, hiperlipemia, enfermedades del tiroides, hepatopatía crónica y enfermedades pulmonares. La demostración de esteatorrea confirma la existencia de malabsorción, pero no aporta información sobre la etiología de la diarrea.

Evaluación de la integridad de la mucosa intestinal

La integridad de la mucosa intestinal puede evaluarse mediante la *prueba de la D-xilosa*. La presencia de esteatorrea y prueba de tolerancia a la D-xilosa alterada indica enfermedad difusa de la mucosa intestinal, pero no aporta información sobre la etiología de la lesión. En ese caso es necesario realizar una la biopsia intestinal (v. cap. 20, Malabsorción intestinal).

Evaluación de la malabsorción de vitamina B_{12}

La prueba de Schilling es la técnica más eficaz para evaluar el grado de absorción de vitamina B_{12}. Consiste en la administración oral de una dosis pequeña de vitamina B_{12} radiactiva y de una dosis alta simultánea

por vía intramuscular de vitamina B_{12} no radiactiva (que satura los receptores hepáticos y reduce la captación hepática de vitamina B_{12} radiactiva). Una eliminación urinaria de vitamina B_{12} en las 24 h siguientes inferior al 5% de la dosis administrada confirma la presencia de malabsorción de vitamina B_{12}. La prueba debe entonces repetirse con adición de factor intrínseco. Si se normaliza la excreción urinaria de vitamina B_{12}, la malabsorción es secundaria a un defecto de factor intrínseco, característico de la anemia perniciosa y en pacientes gastrectomizados. Otras causas de malabsorción de vitamina B_{12} son la insuficiencia pancreática exocrina (por déficit de proteasas pancreáticas que facilitan la transferencia de la forma proteica R de vitamina B_{12} a factor intrínseco), el sobrecrecimiento bacteriano (por unión de la vitamina B_{12} a bacterias en la luz intestinal) o por enfermedad o resección del íleon terminal (por la pérdida de receptores del complejo vitamina B_{12}-factor intrínseco en el íleon terminal).

Evaluación de la malabsorción de sales biliares

Aproximadamente el 95% de las sales biliares conjugadas excretadas al duodeno son reabsorbidas en el íleon terminal a través de la circulación enterohepática. Las causas más frecuentes de malabsorción de sales biliares son la enfermedad o resección del íleon terminal, la colecistectomía y la vagotomía troncular. En raras ocasiones, este trastorno es secundario a una anomalía selectiva en el transporte ileal de sales biliares, lo cual se ha relacionado con la patogenia de la diarrea crónica idiopática del adulto.

Aproximadamente el 10% de los pacientes colecistectomizados presentan diarrea. El mecanismo de la diarrea en estos casos es multifactorial, con malabsorción de sales biliares y tránsito intestinal acelerado.

Las técnicas más utilizadas para evaluar la absorción de ácidos biliares es la prueba de *selenio-75-ácido taurocólico marcado* (SeHCAT). Este análogo radiactivo del ácido taurocólico es resistente a la acción de las bacterias intestinales. La técnica consiste en medir la retención del ácido biliar corporal mediante gammagrafía isotópica seriada. En condiciones normales, la circulación enterohepática retiene el 80% de la radiactividad en 24 h, el 50% a las 72 h y el 19% a los 7 días. En los pacientes con malabsorción de sales biliares la retención de SeHCAT es inferior al 5%-10%.

Otra forma de evaluar una posible malabsorción de sales biliares consiste en realizar una prueba terapéutica con colestiramina. La ausencia de respuesta descartaría este diagnóstico. Sin embargo, la resolución de la diarrea a los 3 días de iniciado el tratamiento sugiere, pero no confirma, una malabsorción de sales biliares. La colestiramina puede tener un efecto beneficioso inespecífico en pacientes con diarrea de otra etiología, por lo que una respuesta positiva obliga a realizar la prueba del SeHCAT para confirmar el diagnóstico.

Evaluación del sobrecrecimiento bacteriano

La desconjugación de sales biliares por bacterias grampositivas y gramnegativas intestinales puede ser causa de diarrea. Debe sospecharse en todo paciente con malabsorción, especialmente si es de edad avanzada o existen factores predisponentes como: a) proceso patológico gástrico que permita la colonización bacteriana (aquilia gástrica, gastrectomía); b) enfermedad favorecedora de estasis intestinal (estenosis, síndrome de asa ciega, divertículos e hipomotilidad), y c) comunicaciones entre el intestino delgado y el grueso (fístulas enterocólicas o gastrocólicas, anastomosis quirúrgicas).

El *cultivo del aspirado intestinal* permite cuantificar directamente el crecimiento bacteriano intestinal, pero su realización es técnicamente difícil y se asocia a una tasa elevada de falsos negativos, por lo que ha sido sustituida por la *prueba del aliento de hidrógeno* (v. cap. 20, Malabsorción intestinal).

Evaluación de la malabsorción de hidratos de carbono

La causa más frecuente de malabsorción de hidratos de carbono es la intolerancia a la lactosa. El déficit congénito o adquirido de lactasa intestinal impide el desdoblamiento de lactosa en galactosa y glucosa y, por tanto, su absorción. Estos pacientes suelen presentar diarrea, flatulencia y borborigmos unos 30-60 min tras la ingesta de leche. Estos síntomas no son específicos y frecuentemente los presentan pacientes con síndrome del intestino irritable. En el capítulo 20, Malabsorción intestinal, se describen las pruebas de malabsorción selectiva de los diversos carbohidratos.

Evaluación de la pérdida intestinal de proteínas

El diagnóstico de una enteropatía con pérdida de proteínas debe sospecharse en pacientes con hipoalbuminemia que no padezcan síndrome nefrótico ni hepatopatía. La técnica más utilizada para la detección de proteínas en las heces es la determinación de α_1-antitripsina mediante radioinmunoensayo. Esta proteína no se segrega normalmente en la luz intestinal y resiste la digestión proteolítica. Su detección en heces tras la administración intravenosa indica una pérdida de proteínas por la mucosa intestinal.

Otras pruebas diagnósticas

La presencia de esteatorrea en pacientes con una prueba de D-xilosa o biopsia intestinal normal obliga a realizar pruebas para descartar una insuficiencia pancreática exocrina (v. cap. 20, Malabsorción intestinal). Finalmente, en pacientes en los que se ha descartado patología orgánica gastrointestinal o la ingesta subrepticia de laxantes debe sospecharse un posible tumor endocrino. Los niveles séricos basales de péptido intestinal vasoactivo, gastrina, calcitonina y glucagón pueden orientar el diagnóstico del síndrome de cólera pancreático, síndrome de Zollinger-Ellison, carcinoma medular de tiroides y glucagonoma, respectivamente. Asimismo, la determinación de ácido hidroxiindolacético en orina o de serotonina sérica puede ser de gran ayuda en el diagnóstico del síndrome carcinoide.

TRATAMIENTO

Los principios terapéuticos básicos del síndrome diarreico son: a) reposición de líquidos y electrólitos en caso de deshidratación; b) tratamiento sintomático, y c) tratamiento específico de la causa responsable.

REPOSICIÓN DE LÍQUIDOS Y ELECTRÓLITOS

Los pacientes sin signos apreciables de deshidratación requieren como única medida un aporte líquido en forma de caldos elaborados con hidratos de carbono, zumos, cola o té sin cafeína. Si el enfermo presenta signos de deshidratación moderada, puede recurrirse a la solución para rehidratación oral recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (grado 1A) (3,5 g de cloruro sódico, media cucharadita de café; 2,5 g de bicarbonato sódico, media cucharadita de café; 1,5 g de cloruro potásico, 1/4 de cucharadita de café, y 20 g de glucosa o 40 g de azúcar de mesa, 4 cucharadas de azúcar, por litro de agua). Si la deshidratación es grave, debe recurrirse a la reposición de líquidos vía intravenosa.

DIETA Y SUPLEMENTOS NUTRICIONALES

A medida que el enfermo con diarrea aguda mejora, puede iniciarse paulatinamente una dieta a base de alimentos blandos y astringentes. Algunos alimentos como plátanos, arroz, compota de manzana y galletas ayudan a evitar el consumo de leche en el desayuno.

En pacientes con diarrea recurrente o crónica en los que se sospeche una malabsorción de hidratos de carbono, principalmente un déficit transitorio de lactasa o una intolerancia a la lactosa, debe suprimirse la ingesta de lactosa y sus derivados (salvo el yogur, que contiene betagalactosidasa).

En pacientes con síndrome de malabsorción y diarrea leve, el tratamiento específico de la enfermedad permite, en la mayoría de los casos, mantener una dieta libre. Cuando se asocia pérdida de peso importante, una dieta pobre en grasas y rica en proteínas alivia la sintomatología del paciente y reduce la esteatorrea. En estos casos pueden administrarse triglicéridos de cadena media como sustitutos de las grasas, que no requieren la formación de micelas para su absorción. En ocasiones, la diarrea es producida por el efecto osmótico de productos dietéticos que contienen edulcorantes, como sorbitol, manitol o xilitol, que deben eliminarse de la dieta.

La presencia de una anemia ferropénica requiere el aporte de hierro, mientras que la anemia megaloblástica suele precisar el aporte de ácido fólico oral y de vitamina B_{12} por vía parenteral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

SUSTANCIAS ABSORBENTES

Los coloides hidrófilos solidifican las heces por un mecanismo de absorción de agua y son útiles en pacientes con diarrea leve de origen funcional o por malabsorción de ácidos biliares. Los productos más utilizados son el salvado de trigo, preparados naturales que contienen plantago o mucílagos de semilla de *psyllium* y preparados sintéticos como la metilcelulosa.

ANTIBIÓTICOS Y PROBIÓTICOS

El empleo empírico de antibióticos, antes de conocerse el resultado del coprocultivo, puede resultar eficaz en algunos pacientes con diarrea aguda, principalmente en aquellos que presentan fiebre alta y afección del estado general (tabla 19-2). También puede ser útil en pacientes con diarrea del viajero o ante un brote de diarrea en una comunidad con una elevada prevalencia de infecciones bacterianas o parasitarias. Sin embargo, en algunos casos el tratamiento antibiótico puede prolongar el estado de portador o incrementar el riesgo de precipitar un síndrome urémico-hemolítico, como se ha descrito tras el empleo de quinolonas en las infecciones por el serotipo O157/H7 del *E. coli* enterohemorrágico. Por lo tanto, el hipotético beneficio del tratamiento empírico con antibióticos debe ponderarse con el riesgo de precipitar efectos adversos, alterar la microflora o inducir resistencias. El tratamiento específico para los distintos enteropatógenos implicados en las gastroenteritis infecciosas del adulto se resume en la tabla 19-3.

El tratamiento con probióticos, principalmente determinadas cepas de *Lactobacillus,* puede modificar la flora colónica y favorecer la inmunidad local, pero su uso es controvertido en el tratamiento de la diarrea.

COLESTIRAMINA

Es una resina de intercambio aniónico que se une a los ácidos biliares en la luz intestinal, cambiados por iones cloro, que se absorben. El efecto quelante sobre los ácidos biliares impide la acción secretora de estos sobre la mucosa colónica. Colestiramina es eficaz en las diarreas por malabsorción de sales biliares secundaria a enfermedad o resección del íleon terminal y en la diarrea poscolecistectomía.

DERIVADOS OPIÁCEOS

Actúan sobre los receptores opiáceos mioentéricos para inhibir la motilidad del intestino. Estas sustancias retrasan el vaciamiento gástrico, inhiben la secreción gástrica, pancreática y biliar, estimulan la absorción intestinal de agua y electrólitos y reducen el peristaltismo intestinal.

La loperamida, un derivado de la meperidina, es el más eficaz y el que tiene menos efectos secundarios, por lo que se considera el opiáceo de elección. Se metaboliza tras su primer paso por el hígado y no cruza la barrera hematoencefálica. En la diarrea aguda (gastroenteritis infecciosa) se recomienda una dosis inicial de 4 mg, que puede continuarse con 2 mg después de cada deposición hasta un máximo de

Tabla 19-2 Consideraciones sobre el tratamiento antibiótico empírico en la gastroenteritis infecciosa

INDICACIÓN	RECOMENDACIONES PARA ADULTOS	COMENTARIOS Y ALTERNATIVAS
DIARREA DEL VIAJERO		
Indicada en casos moderados o graves: > 4 deposiciones/24 h o bien fiebre > 38,5 °C Moco, sangre y pus en las heces	Rifaximina, 200 mg/8 h con las comidas (3 días), o Ciprofloxacino, 500 mg/12 h p.o. (1-3 días), o Norfloxacino, 400 mg/12 h p.o. (1-3 días)*, o Levofloxacino, 500 mg/24 h p.o. (1-3 días)*, o Ofloxacino, 200 mg/8 h p.o. (1-3 días)*, o Azitromicina, 1000 mg p.o. en dosis única o bien 500 mg como dosis inicial seguida de 250 mg (1-3 días)*	La rifaximina es eficaz en la diarrea acuosa no disenteriforme (90% de los casos de diarrea del viajero). En los casos de diarrea febril con sangre en las heces, la azitromicina no es tan efectiva como las fluoroquinolonas, pero es efectiva en las cepas de *Campylobacter* resistente a quinolonas El uso indiscriminado de fluoroquinolonas en la diarrea del viajero puede favorecer la aparición de resistencias bacterianas en patógenos implicados en otras infecciones extraintestinales (p. ej., *Streptococcus pneumoniae*)
DIARREA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD		
En cualquiera de las siguientes condiciones: Depleción grave de volumen > 8 deposiciones/día > 1 semana de duración Fiebre > 38,5 °C Diarrea con sangre Sangre oculta y leucocitos PMN en heces Inmunodeprimidos Comorbilidades graves *Grado de recomendación 1A*	Ciprofloxacino, 500 mg/12 h p.o. (3-5 días), o Norfloxacino, 400 mg/12 h p.o. (3-5 días)*, o Levofloxacino, 500 mg/24 h p.o. (3-5 días)*, o Ofloxacino, 200 mg/8 h p.o. (3-5 días)* *Grado de recomendación 1A* (en niños, considerar TMP-SMX)	No emplear fluoroquinolonas ni TMP-SMX si se sospecha infección por *E. coli* productor de toxina *Shiga* (diarrea con sangre en paciente afebril) En pacientes con inmunodepresión o gravemente enfermos, considerar: Azitromicina, 500 mg p.o. una vez al día durante 3 días consecutivos Eritromicina, 500 mg dos veces al día durante 5 días, para cubrir posibles resistencias de *Campylobacter* a quinolonas *Grado de recomendación 1B*
DIARREA NOSOCOMIAL GRAVE		
A la espera de resultados de la toxina de *Clostridium difficile*	Retirar si es posible el antibiótico potencialmente implicado. Metronidazol, 250 mg/6 h p.o. o 500 mg/8 h p.o. (7-10 días)	Si se confirma la presencia de la toxina de *Clostridium difficile,* continuar el tratamiento durante 10 días
DIARREA PERSISTENTE CON SOSPECHA DE INFECCIÓN POR *GIARDIA*		
	Metronidazol 250-750 mg/8 h p.o. (7-10 días)	

*Otras opciones, dependiendo del grado de mejoría clínica.
PMN: polimorfonucleares; TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol.

Tabla 19-3 Tratamiento antimicrobiano para los distintos enteropatógenos implicados en la gastroenteritis infecciosa del adulto

MICROORGANISMO	TRATAMIENTO RECOMENDADO	COMENTARIOS
Shigella	Fluoroquinolona: ciprofloxacino 750 mg/24 h p.o. (3 días) Azitromicina, 500 mg/24 h p.o. (3 días)	Por razones de salud pública, las autoridades recomiendan tratar a los pacientes con cultivo positivo para disminuir el riesgo potencial de transmisión (muy elevado de persona a persona) con independencia de la gravedad del cuadro *S. disenteriae* de tipo 1 requiere 5 días de tratamiento
Salmonella (no tifoidea)	Si la diarrea es grave o hay bacteriemia: levofloxacino, 500 mg/24 h p.o. (u otras fluoroquinolonas en dosis correspondiente) (7-10 días), o ceftriaxona, 1-2 g/24 h i.v. (7-10 días) Prolongar durante 14 días el tratamiento en inmunodeprimidos	No tratar si el paciente presenta buen estado general
Salmonella (fiebre tifoidea)	Levofloxacino, 500 mg/24 h p.o. (u otras fluoroquinolonas en dosis correspondiente) (7-10 días), o ceftriaxona 1-2 g/24 h i.v. (7-10 días) Prolongar durante 14 días el tratamiento en inmunodeprimidos	Incluye a pacientes con bacteriemia
Portador crónico de *Salmonella* tifoidea	Ciprofloxacino, 750 mg/12 h p.o. (4-6 semanas), o norfloxacino, 400 mg/12 h p.o. (4-6 semanas)	Si existe fallo de tratamiento, descartar colelitiasis y considerar colecistectomía
Campylobacter jejuni	Azitromicina, 500 mg/24 h p.o. (3 días), o eritromicina, 500 mg/6 h p.o. (5 días)	Sólo indicado en pacientes graves, embarazadas e inmunodeprimidos, así como en enfermos con diarrea sanguinolenta, fiebre > 38,5 °C, infección extraintestinal, síntomas recidivantes o que se prolongan > 7 días En caso de presentar serias complicaciones sistémicas, se recomienda emplear un aminoglucósido o carbapenem
E. coli productor de toxina *Shiga* O157/H7 (enterohemorrágico)	No dar antibióticos Los casos graves necesitan tratamiento de soporte (incluida diálisis en caso de insuficiencia renal)	Se ha comunicado una mayor probabilidad de síndrome urémico-hemolítico con el empleo de fluoroquinolonas o TMP-SMX. Estos deben evitarse, al igual que el uso de antidiarreicos *grado de recomendación 1A*
E. coli enterotoxigénico (diarrea del viajero)	Pacientes sin fiebre ni diarrea sanguinolenta: rifaximina, 200 mg/8 h p.o. (3 días), o ciprofloxacino, 500 mg/12 h o 750 mg/día (1-3 días) Pacientes con fiebre o diarrea sanguinolenta: azitromicina, 1000 mg p.o. en una dosis	
Aeromonas hidrofila y *Plesiomonas*	Fluoroquinolonas: p. ej., ciprofloxacino, 500 mg/12 h p.o. (3 días), o TMP-SMX, 160-800 mg/12 h p.o. (5 días)	Únicamente se recomienda en casos graves, en estados de inmunodepresión o en edades extremas de la vida
Vibrio cholerae	Doxiciclina, en dosis única de 300 mg p.o., o tetraciclina, 500 mg/6 h p.o. (3 días), o eritromicina, 250 mg/8 h 250 mg p.o. (3 días), o azitromicina, 500 mg/24 h p.o. (3 días), o ciprofloxacino, 500 mg/12 h p.o. (3 días)	
Clostridium difficile		
Primer o segundo brote	Casos leves: metronidazol, 500 mg/8 h (10 días); casos graves: vancomicina, 125 mg/6 h p.o. (8-10 días), o fidaxomicina, 200 mg/12 h p.o. (10 días)	
Infección recurrente	Vancomicina o trasplante de microbiota fecal	
Norovirus o Rotavirus	Hidratación y reposición de electrólitos	
Vibrio parahaemolyticus	Doxiciclina, 300 mg en dosis única p.o., o ciprofloxacino, 500 mg/12 h p.o. (3 días)	Únicamente se recomienda en estados graves, en caso de inmunodepresión o en edades avanzadas de la vida
Citomegalovirus	Ganciclovir, 5 mg/kg/12 h i.v. (14 días), o valganciclovir, 900 mg/12 h p.o. (21 días)	En ocasiones puede ser necesario prolongar el tratamiento

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 19-3 Tratamiento antimicrobiano para los distintos enteropatógenos implicados en la gastroenteritis infecciosa del adulto *(cont.)*

MICROORGANISMO	TRATAMIENTO RECOMENDADO	COMENTARIOS
Giardia	Metronidazol, 250 mg/8 h p.o. (10 días) Como 2.ª elección: tinidazol, 2 g en dosis única p.o., o paromomicina, 25-35 mg/kg de peso cada 8 h p.o. (7 días)	En caso de embarazo, se recomienda paromomicina, salvo que el cuadro sea grave (deshidratación y malabsorción) En tal caso el metronidazol es aún de elección. Son frecuentes las recidivas
Criptosporidiosis	Inmunocompetentes: nitazoxanida, 500 mg/12 h p.o. (3-14 días). Como 2.ª elección puede emplearse TMP-SMX o metronidazol Inmunodeprimidos: la terapia antirretroviral puede ser suficiente. Si persisten los síntomas, nitazoxanida, 1000 mg/12 h p.o. (14-60 días)	El beneficio y la duración de la terapia no están claros, ya que a menudo se resuelve espontáneamente sin tratamiento específico en el huésped inmunocompetente y en infectados por el HIV con CD4 > 150/μL El octreótido puede contribuir al alivio de la diarrea en casos graves
Entamoeba histolytica	Metronidazol, 750 mg/8 h p.o. (7-10 días), + furoato de diloxanida, 500 mg/8 h (10 días), o paromomicina, 25-35 mg/kg de peso cada 8 h (10 días)	
Microsporidium	Albendazol, 400 mg/12 h p.o. (3 meses)	En pacientes con sida, asociar terapia antirretroviral de alto nivel
Isospora belli	TMP-SMX, 160-800 mg/12 h p.o. (10 días) Como 2.ª elección puede emplearse pirimetamina + ácido folínico	
Strongiloidiasis	Ivermectina, 200 μg/kg de peso cada 24 h p.o. (2 días), o albendazol, 400 mg/12 h (7 días)	
Dientamoeba fragilis	Paromomicina 25-35 mg/kg de peso cada 8 h (10 días), o yodoquinol, 650 mg/8 h (20 días)	

TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol.

16 mg. Su empleo no es prudente en casos de diarrea inflamatoria. Si este fármaco no es eficaz, deben probarse otros derivados, como codeína o difenoxilato.

Estos fármacos no deben emplearse en pacientes con diarrea sanguinolenta, fiebre o toxicidad sistémica y su administración debe interrumpirse en pacientes que no mejoran o que empeoran con el tratamiento.

INHIBIDORES DE LAS ENCEFALINASAS

Racecadotrilo es un profármaco del tiorfano, verdadero metabolito activo que inhibe selectivamente la encefalinasa plasmática, enzima responsable de la degradación de las encefalinas naturales. Tiene una potente acción antisecretora intestinal, sin modificar el tiempo de tránsito con escasos efectos adversos. Se administra por vía oral a una dosis de 100 mg/8 h, siendo especialmente útil en niños.

AGENTES α_2-ADRENÉRGICOS

Tienen un potente efecto antisecretor y están indicados principalmente en la diarrea grave secundaria a una neuropatía diabética y en la diarrea por adicción a opiáceos. En estos casos existe una alteración de la regulación del transporte de iones y electrólitos mediado por receptores α_2-adrenérgicos. El más utilizado es clonidina.

SOMATOSTATINA

Posee un importante efecto antidiarreico en pacientes con diarrea secretora producida por factores humorales (tumores endocrinos). Su mecanismo de acción es multifactorial: a) es un potente inhibidor de la secreción celular endocrina; b) aumenta la absorción e inhibe la secreción de agua y electrólitos en la mucosa intestinal, y c) disminuye la actividad contráctil propulsiva y aumenta las contracciones segmentarias intestinales. Octreótido, un análogo de la somatostatina, es unas 70 veces más potente que esta y puede administrarse por vía s.c. (100-1200 mg/día) repartido en tres dosis. Otro análogo es lanreótido, que, con su formulación de liberación prolongada, permite que pueda ser administrado cada 28 días, también por vía s.c., a dosis de 60-120 mg según respuesta.

RIFAXIMINA

Es un antibiótico de amplio espectro, no absorbible, que ofrece un buen perfil de seguridad con escasas interacciones medicamentosas. En dosis de 600 mg al día es eficaz en la profilaxis y el tratamiento de la diarrea del viajero causada por gérmenes no enteroinvasivos, y en el tratamiento de la diarrea asociada al síndrome de intestino irritable.

SUBSALICILATO DE BISMUTO

Es una mezcla insoluble de bismuto trivalente y salicilato. Al desdoblarse en el estómago el bismuto se elimina inalterado por las heces y bloquea los efectos secretores de agentes infecciosos como *Vibrio cholerae, E. coli* enterotóxica, *Salmonella* y *Shigella*. Este fármaco se ha utilizado con éxito especialmente en pacientes con diarrea del viajero y en la diarrea crónica inespecífica.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Dickinson B, Surawicz CM. Infectious diarrhea: an overview. Curr Gastroenterol Rep 2014;16:399.

DuPont HL. Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults. N Engl J Med 2014;370:1532-40.

Fan X, Sellin JH. Review article: small intestinal bacterial overgrowth, bile acid malabsorption and gluten intolerance as possible causes of chronic watery diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:1069-77.

Fernández-Bañares F, Esteve M, Salas A, Alsina M, Farré C, González C, et al. Systematic evaluation of the causes of chronic watery diarrhea with functional characteristics. Am J Gastroenterol 2007;102:2520-8.

González MD, Wilen CB, Burnham CA. Markers of Intestinal Inflammation for the Diagnosis of Infectious Gastroenteritis. Clin Lab Med 2015;35:333-44.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MALABSORCIÓN INTESTINAL

Capítulo 20

M. Esteve Comas

CONCEPTO

Conceptualmente, es útil separar los procesos de digestión de los de absorción. En los primeros, los constituyentes complejos de la comida son convertidos en moléculas simples y, por tanto, se entiende por *maldigestión* la alteración en la hidrólisis de los nutrientes. En cambio, la absorción es el paso de estas moléculas a través del epitelio intestinal por medio de mecanismos activos y pasivos, específicos e inespecíficos. El término *malabsorción* se refiere, por ello, a la alteración en la absorción mucosa de los nutrientes.

La mayoría de las enfermedades que producen malabsorción/maldigestión presentan varios mecanismos fisiopatológicos que contribuyen al desarrollo del cuadro malabsortivo. Los procesos de digestión y absorción comprenden las fases siguientes:

- *Fase luminal.* En ella, las secreciones gástricas, biliares y pancreáticas hidrolizan las grasas, las proteínas y los hidratos de carbono. Un déficit de tales secreciones produce malabsorción y diarrea.
- *Fase mucosa.* Durante esta fase se completa la hidrólisis de los principios inmediatos. Estos se captan por el enterocito y se preparan para su transporte posterior. La lesión de la mucosa intestinal condiciona los trastornos de esta fase.
- *Fase de transporte.* Supone la incorporación de los nutrientes a la circulación sanguínea o linfática. La insuficiencia vascular o la obstrucción linfática impiden el transporte desde la célula intestinal a los órganos donde se llevan a cabo el almacenamiento y el metabolismo.

El cuadro clínico clásico de malabsorción/maldigestión se caracteriza por la presencia de deposiciones abundantes, pastosas, espumosas, con desnutrición, astenia y distensión abdominal. Actualmente este cuadro clínico es muy poco frecuente, ya que los pacientes se diagnostican en fases precoces; es muy habitual que se plantee el diagnóstico diferencial de un cuadro de diarrea crónica acuosa o síntomas gastrointestinales inespecíficos, pérdida de peso, anemia o, simplemente, una alteración de una prueba de laboratorio. Aparte de la clínica digestiva producida por la malabsorción de nutrientes, pueden producirse también manifestaciones extraintestinales que se detallan en la tabla 20-1.

El diagnóstico de la malabsorción/maldigestión se había enfocado clásicamente basándose en el mecanismo fisiopatológico que la origina, con el objeto de intentar discernir si la enfermedad causante afectaba el enterocito, el transporte de nutrientes o el páncreas. Sin embargo, la disponibilidad de más y mejores técnicas de imagen y la mayor facilidad para la obtención de muestras biológicas (sangre o tejido) han hecho que este abordaje diagnóstico haya quedado obsoleto. Además, la malabsorción se produce en algunas enfermedades por más de un mecanismo. Por tanto, desde un punto de vista práctico es más útil plantear el abordaje diagnóstico en función de la sospecha clínica y dirigir las pruebas diagnósticas disponibles basándose en la mejor evidencia científica (fig. 20-1). La lista de causas que ocasionan malabsorción o maldigestión es extensa. En el cuadro 20-1 se detallan las más importantes, separadas en función del mecanismo fisiopatológico subyacente.

EVALUACIÓN DE LA ABSORCIÓN Y DE LA FUNCIÓN DEL PÁNCREAS Y DEL INTESTINO DELGADO

El análisis de los datos de la historia clínica debe ser cuidadoso y debe incluir detalles de la dieta, hábitos tóxicos, fármacos, antecedentes familiares, viajes a países exóticos, etc. La exploración física mostrará alteraciones

Tabla 20-1 Manifestaciones extraintestinales de malabsorción

SISTEMA	MANIFESTACIÓN CLÍNICA	CAUSA
Hematopoyético	Anemia microcítica	Déficit de Fe
	Anemia macrocítica	Déficit de B_{12}, fólico
	Hemorragia	Déficit de vitamina K
Musculoesquelético	Osteoporosis, osteomalacia, fracturas	Malabsorción Ca, vitamina D, hiperparatiroidismo secundario
	Tetania, parestesias	Déficit Ca, Mg y vitamina D
Piel y mucosas	Hematomas espontáneos, equimosis, petequias	Déficit de vitaminas K y C
	Glositis, queilitis, estomatitis	Déficit vitaminas complejo B, vitaminas B_{12} y C, folato y Fe
	Edema	Malabsorción o pérdida intestinal proteica
	Acrodermatitis, dermatitis escamosa	Déficit de Zn y ácidos grasos esenciales
	Hiperqueratosis folicular	Déficit de vitamina A
	Dermatitis hiperpigmentada	Déficit de niacina (pelagra)
	Uñas delgadas con deformación en cuchara	Déficit de Fe
	Dedos en palillo de tambor	Malabsorción grave de nutrientes
Endocrino	Amenorrea, impotencia, infertilidad	Hipopituitarismo secundario, malabsorción proteica e inanición
	Retraso de crecimiento, infantilismo	Malabsorción de nutrientes en niños y adolescentes
	Hiperparatiroidismo secundario	Déficit prolongado de Ca y vitamina D
Nervioso	Xeroftalmía, ceguera nocturna	Déficit de vitamina A
	Neuropatía periférica	Déficit de tiamina y B_{12}
Otros	Cálculos renales	Aumento de absorción colónica de oxalato
	Ascitis	Malabsorción o pérdida intestinal de proteínas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

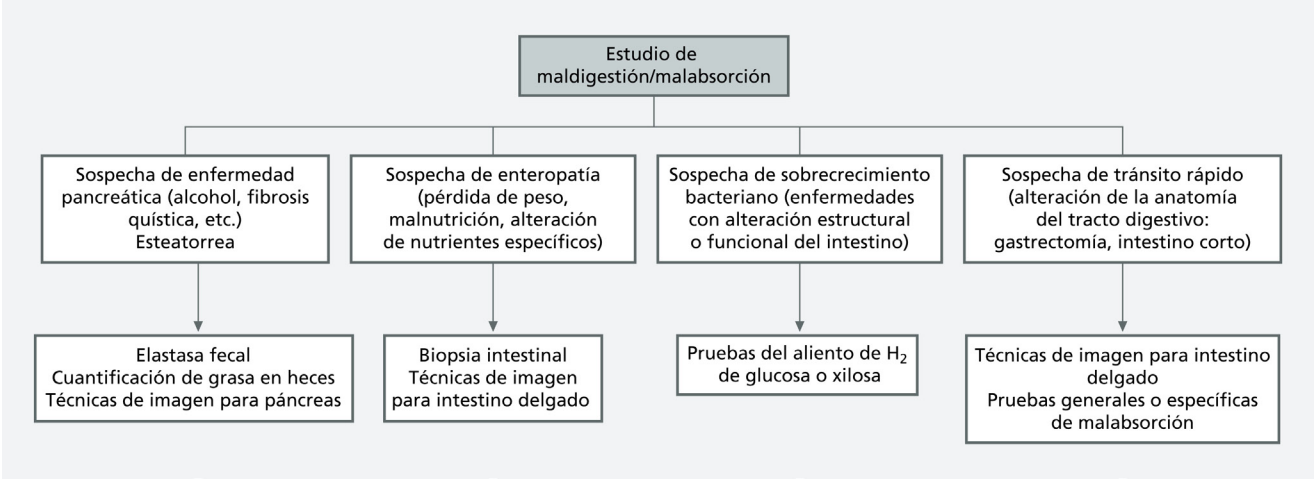


Figura 20-1 Abordaje diagnóstico de la malnutrición/maldigestión.

Cuadro 20-1 Enfermedades que causan malabsorción o maldigestión

I. FASE LUMINAL

Disminución de la disponibilidad de los nutrientes

Deficiencia de cofactores (anemia perniciosa; cirugía gástrica)
Consumo de nutrientes (sobrecrecimiento bacteriano)

Alteración en la solubilización de las grasas

Reducción de la síntesis de sales biliares (enfermedad hepatocelular)
Alteración en la secreción de sales biliares (colestasis crónica)
Inactivación de sales biliares (sobrecrecimiento bacteriano)
Alteración en la liberación de CCK (enfermedad de la mucosa)
Aumento en la pérdida de sales biliares (enfermedad del íleon terminal o resección)

Alteración en la hidrólisis de los nutrientes

Inactivación de lipasas (síndrome de Zollinger-Ellison)
Deficiencia enzimática (insuficiencia pancreática o cáncer pancreático)
Mezcla inapropiada o tránsito rápido (resección o *bypass* intestinal; hipertiroidismo)

II. FASE MUCOSA

Pérdida extensa de mucosa (resección o infarto intestinal)
Enfermedad difusa de la mucosa (celiaquía; esprúe tropical; enfermedad de Crohn; enteritis por radiación; infección —enfermedad de Whipple, enteropatía del sida, otras infecciones intestinales—; fármacos; infiltraciones —mastocitosis, gastroenteritis eosinofílica, amiloidosis—)
Alteración del enterocito (déficit de hidrolasas —lactasa, sacarasa-isomaltasa, trehalasa—; defectos de transporte —cistinuria de Hartnup, captación de folato y vitamina B_{12}—; alteraciones en el procesamiento epitelial —abetalipoproteinemia—)

III. FASE DE TRANSPORTE

Insuficiencia vascular (ateromatosis; vasculitis)
Obstrucción linfática (linfangiectasia intestinal; radiación; pericarditis obstructiva; endometriosis intestinal; linfoma; mesenteritis retráctil; tuberculosis y sarcoidosis mesentérica; enfermedad de Crohn; enfermedad de Whipple)

CCK: colecistocinina.

en los casos graves (edemas, caquexia, manifestaciones extradigestivas, etc.), pero puede ser normal en una gran proporción de pacientes en los que la enfermedad que ocasiona maldigestión/malabsorción es leve y se diagnostica de forma precoz. Las exploraciones que se han de realizar se basarán en la situación clínica y en el conocimiento de la compleja fisiología y fisiopatología de los órganos involucrados.

PRUEBAS GENERALES DE MALABSORCIÓN

Como ya se ha comentado, es poco habitual que la estrategia diagnóstica se inicie con la realización de pruebas generales de malabsorción, pero es importante saber que existen. Evalúan la absorción de grasa y de hidratos de carbono (prueba de la D-xilosa) como paradigma de las pruebas de función pancreática (fase de digestión) y de función del enterocito (fase de absorción), respectivamente.

Detección cuantitativa de grasa en heces

La detección de grasa en heces es poco útil como método de diagnóstico inicial porque puede ser patológica en múltiples enfermedades que afectan la digestión y la absorción, como la enfermedad celíaca (EC), el sobrecrecimiento bacteriano, el síndrome de intestino corto y la enfermedad de Crohn extensa, además de la insuficiencia pancreática. No es útil, por tanto, en el diagnóstico diferencial. Se realiza mediante la ingesta de 100 g de grasa desde 2 días previos al inicio de la recogida de heces, que dura 72 h. Actualmente, la principal utilidad de esta prueba es la evaluación funcional del páncreas cuando se sabe que hay lesión parenquimatosa pancreática, como en el caso de pancreatitis crónica. Una cantidad de grasa fecal mayor de 7 g/día confirma esteatorrea.

Prueba de la D-xilosa

Sirve para distinguir la malabsorción por afectación del enterocito de la maldigestión producida por enfermedades del páncreas. Se administra una dosis de 25 g de D-xilosa en 500 mL de agua y se mide la excreción urinaria durante 5 h. En condiciones normales se excretan más de 4 g. Es una prueba poco específica porque puede estar alterada en el sobrecrecimiento bacteriano y dar falsos positivos en pacientes con insuficiencia renal, ascitis o recogida de orina incompleta. Además, es muy poco sensible para detectar malabsorción leve o moderada, o cuando la afectación del intestino delgado es limitada. Por tanto, igual como ocurre con la detección de grasa en heces, el test de la D-xilosa nunca es el método diagnóstico inicial de la sospecha de enteropatía. Por otra parte, durante el proceso diagnóstico se realiza en escasas ocasiones porque generalmente se llega al diagnóstico de la causa de la enteropatía mediante métodos más específicos.

Pruebas de función pancreática exocrina

Las pruebas para valorar la función exocrina pancreática se exponen con más detalle en el capítulo 25, Enfermedades del páncreas. El patrón oro de la función pancreática exocrina es el test de estimulación con secretina. Sin embargo, es un test invasivo y molesto que requiere la colocación de una sonda con doble luz para la recolección de jugo pancreático en respuesta a la infusión endovenosa de secretina. Mide la producción de bicarbonato y de enzimas pancreáticas. En la práctica

clínica, el test de elastasa fecal es la prueba más utilizada para detectar insuficiencia pancreática y la recomendada en guías de consenso. Es una prueba sencilla, económica y reproducible que determina mediante ELISA la concentración de elastasa pancreática humana. No determina, en cambio, la actividad enzimática en heces y por este motivo es útil sólo para el diagnóstico, pero no para valorar la adherencia al tratamiento sustitutivo, ya que las enzimas que se usan para el tratamiento no son de origen humano. Hay que tener en cuenta que la determinación se realiza en una pequeña muestra de heces sólidas, no de diarrea acuosa (las heces líquidas ocasionan una dilución de la elastasa, lo que puede dar lugar a resultados falsamente bajos). El límite normal de elastasa fecal es más de 200 mg/g de heces, y niveles menores de 100 indican insuficiencia pancreática grave (valores entre 100 y 200 son indicativos de posible pancreatopatía, pero deben evaluarse en el contexto general del paciente).

Aunque las técnicas morfológicas del páncreas no detectan función, es bien sabido que a mayor alteración de la estructura pancreática, mayor alteración se produce de su función. La insuficiencia pancreática con diarrea y esteatorrea sin alteraciones morfológicas es posible, pero rara. Las pruebas más utilizadas para la evaluación morfológica del páncreas son la ultrasonografía endoscópica, TC o colangiopancreatografía-RM. La primera permite, además, la obtención de células o de tejido mediante punción aspiración o biopsia con aguja fina. Las dos últimas son técnicas complementarias para una evaluación más precisa de la estructura, sobre todo los ductos pancreáticos. No existen estudios prospectivos que hayan comparado la sensibilidad y especificidad de estas técnicas para el diagnóstico de pancreatitis crónica. Por tanto, a falta de mayor información, la estrategia diagnóstica dependerá de su disponibilidad en cada centro.

Evaluación de la malabsorción por enteropatía

La malabsorción por enteropatía se produce como consecuencia de lesión del enterocito. El diagnóstico de malabsorción secundaria a enteropatía se realiza con la identificación de la enfermedad causal (tabla 20-2). El diagnóstico se obtiene generalmente mediante biopsia intestinal y técnicas asociadas a la misma y mediante el estudio morfológico del intestino delgado.

La biopsia duodenal (seis muestras: dos del bulbo duodenal y cuatro del duodeno proximal y distal) permite en general llegar al diagnóstico o, al menos, permite detectar la existencia de enteropatía, independientemente de su etiología. En algunos casos, como la amiloidosis o la enfermedad de Whipple, la biopsia duodenal es diagnóstica porque el aspecto histopatológico es característico. En cambio, la lesión intestinal por EC es inespecífica (para cualquiera de los grados de lesión, desde enteritis linfocítica hasta atrofia), por lo que el diagnóstico se debe reforzar o confirmar con otros métodos analíticos (serología, estudio genético, estudio de subpoblaciones linfocitarias) y clínicos (buena respuesta a la dieta sin gluten [DSG]). En cualquier caso, la sospecha de malabsorción por enteropatía obliga a la realización de biopsia intestinal, ya sea para establecer el diagnóstico, ya para determinar el grado de lesión. El contexto clínico (antecedentes epidemiológicos y/o familiares, antecedente de radioterapia en la enteritis por irradiación, trasplante de médula ósea en la enfermedad del injerto contra el receptor, o ingesta de fármacos, etc.) debe orientar el diagnóstico. En la tabla 20-2 se detallan las principales causas de enteropatía que pueden ocasionar malabsorción y los métodos diagnósticos para cada una de ellas. Tradicionalmente, las biopsias de intestino delgado se realizaban por medio de una pequeña cápsula (p. ej., cápsula de Crosby, cápsula de Watson) unida a un tubo flexible radiopaco. En las últimas décadas, esta técnica ha sido progresivamente sustituida por la toma de biopsias mediante endoscopia de duodeno distal y proximal. Aunque con ella las muestras son más pequeñas que las obtenidas con cápsula, este método tiene la ventaja de poder tomar biopsias múltiples. Además, en muchos pacientes con EC u otras enteropatías es posible observar una alteración del aspecto macroscópico de la mucosa duodenal, lo que permite la toma de biopsias dirigidas.

El método de elección para el estudio morfológico del intestino delgado es actualmente la enterografía por RM, ya que tiene una precisión diagnóstica similar a la enterografía por TC, pero la primera no irradia. En caso de no disponer de ninguna de ellas, se puede realizar un tránsito intestinal baritado, si bien son muchas las limitaciones de esta técnica. La precisión diagnóstica del tránsito baritado es menor, porque a diferencia a la enterografía por RM no permite detectar complicaciones extraluminales, produce una irradiación del paciente nada despreciable y los radiólogos más jóvenes tienen una escasa formación en esta técnica, por lo que está quedando obsoleta. Los hallazgos en estas exploraciones indicarán la necesidad de realizar otras como enteroscopia por cápsula endoscópica o enteroscopia de doble balón. La ventaja de esta última, que es más invasiva que la cápsula endoscópica, es que permite la toma de biopsias dirigidas de tramos de intestino delgado no accesibles a la endoscopia convencional.

PRUEBAS DE FUNCIÓN ILEAL

El método diagnóstico más utilizado en Europa para la valoración de la función ileal es el test de selenio-75-ácido taurocólico marcado (SeHCAT). Este test valora, mediante gammagrafía, la retención abdominal de un ácido biliar marcado con selenio (^{75}Se-homotaurocolato) administrado por vía oral y que se absorbe en el íleon. Su precisión diagnóstica es elevada y un valor alterado predice una buena respuesta a los quelantes de ácidos biliares. Una retención corporal del marcador menor de 10%, medida por gammacámara al séptimo día, predice la malabsorción de ácidos biliares con una alta sensibilidad (80%-90%) y especificidad (70%-100%). Los inconvenientes son la exposición a radiaciones y la necesidad de utillaje especializado (v. cap. 19, Síndrome diarreico).

Alterativamente puede utilizarse el test de Schilling, que evalúa la absorción de vitamina B_{12} que también se absorbe selectivamente en el íleon (v. cap. 19, Síndrome diarreico).

PRUEBAS DE SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO

El recuento cuantitativo del aspirado duodenal/yeyunal se considera el patrón oro, pero es difícil de usar de forma asistencial por su complejidad. Alternativamente la prueba que muestra una mejor precisión diagnóstica es la prueba del aliento con ^{14}C/^{13}C D-xilosa, pero hay menos evidencia disponible que con las pruebas del aliento de hidrógeno de glucosa, que es la más utilizada. En condiciones normales, e incluso en situaciones de enteropatía, la glucosa es completamente absorbida en el intestino delgado. Por ello, la aparición de hidrógeno en el aliento por encima de 20 ppm tras la administración oral de 50 g de glucosa se considera indicativa de sobrecrecimiento bacteriano. La sensibilidad de esta prueba se halla entre un 65% a 93%, con una especificidad cercana al 85%. Pueden producirse falsos negativos si el sobrecrecimiento se encuentra limitado a porciones distales del intestino delgado, o si está producido por bacterias no productoras de hidrógeno. Por otro lado, pueden producirse falsos positivos si existe un tránsito intestinal muy acelerado con un paso rápido de glucosa al colon, lo que puede ocurrir en algunos pacientes con antecedentes de cirugía gástrica.

Se ha propuesto la utilización de una prueba terapéutica con antibióticos para el diagnóstico de sobrecrecimiento bacteriano cuando la probabilidad pretest es elevada (causa predisponente clara y presentación clínica apropiada). Pero hay que tener en cuenta que, en general, el sobrecrecimiento bacteriano se debe tratar de forma cíclica y, por tanto, es recomendable disponer de una prueba diagnóstica objetiva.

PRUEBAS DE MALABSORCIÓN SELECTIVA DE DETERMINADOS HIDRATOS DE CARBONO

Los azúcares más frecuentemente implicados en una malabsorción selectiva son la lactosa, la fructosa y el sorbitol, y se considera que existe intolerancia a estos azúcares cuando la malabsorción se acompaña de síntomas. El patrón oro de malabsorción de lactosa es la determinación de la actividad de lactasa en biopsias intestinales, pero este método es poco utilizado porque es un método invasivo y porque puede dar falsos negativos debido a la distribución parcheada de la lactasa en el intestino. Las técnicas diagnósticas más utilizadas, que son sencillas,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 20-2 Métodos diagnósticos de las principales causas de enteropatía que pueden ocasionar malabsorción

ENTIDAD PATOLÓGICA	HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS	TINCIONES ESPECIALES/ BIOLOGÍA MOLECULAR	OTROS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS
Enfermedad celíaca	Enteritis linfocítica a atrofia	Inmunotinción CD3	Serología[1] (S 85%-99%; E 91%-100%) Estudio genético[1] (S 93%; E 77%) Estudio subpoblaciones linfocitarias Patrón citométrico (S 85%; E 100%) Regla de «4 de 5» (v. cuadro 20-4)
Giardiasis	Presencia de *Giardia lamblia:* Mucosa normal (53%-96%) Atrofia (3%) Hiperplasia nodular linfoide (35%) Infiltrado eosinófilo (35%)	No	Detección del parásito en heces: Concentración con FEAC Visión directa huevos o quistes
Esprúe tropical	Enteritis linfocítica a atrofia (habitualmente atrofia subtotal)	Inmunotinción CD3	Respuesta terapéutica a antibióticos, ácido fólico y vitamina B_{12} Serología celiaquía negativa Antecedente epidemiológico
Esprúe colágena	Enteritis linfocítica a atrofia (habitualmente atrofia) Banda colágena > 10 μm	Tricrómico Tenascina	No respuesta a DSG Serología celíaca negativa Respuesta a corticoides Eventual relación con EC refractaria y linfoma (v. debajo)
Enfermedad celíaca refractaria			
Tipo I	Atrofia	Inmunotinción CD3. Fenotipo normal o celíaco	Asegurar DSG Subpoblaciones linfocitarias citometría de flujo Fenotipo normal o fenotipo celíaco
Tipo II	Atrofia	Inmunotinción. Fenotipo aberrante Estudios de clonalidad (PCR)	Citometría de flujo: inmunofenotipo aberrante $CD3\varepsilon^{+}CD8^{-}$ y monoclonalidad Serología para EC negativa (previamente positiva)
Yeyunitis ulcerativa	Enteritis linfocítica a atrofia	Inmunotinción CD3	Cápsula endoscópica
Linfoma T asociado a enteropatía (ETCL)	Atrofia Infiltrado linfoide atípico	Inmunotinción. Fenotipo aberrante Estudios de clonalidad (PCR)	Citometría de flujo: inmunofenotipo aberrante $CD3\varepsilon^{+}CD8^{-}$ y monoclonalidad Cápsula endoscópica
Otros linfomas B y T[2] (p. ej., de tipo MALT)	Hiperplasia linfoide a infiltrado linfoide atípico Lesión no siempre específica o no detectable con biopsias fórceps	Inmunotinción[2] Subpoblaciones, proliferación y apoptosis	Técnicas de imagen: Cápsula endoscópica Enteroscopia de doble balón Pruebas multicorte (TC o RM)
Enteropatía por fármacos-olmesartán	Enteritis linfocítica a atrofia	Inmunotinción CD3	Serología celíaca negativa Estudio genético EC positivo en el 50%-60% Normalización mucosa con la retirada del fármaco
Enfermedad de Whipple	Detección macrófagos Tinción PAS alrededor de *T. whipplei*	Inmunotinción PCR específica *Tropheryma whipplei*	Detección de *T. Whipplei* en fluidos u otros tejidos afectados (sinovial, LCR, heces, etc.)
Amiloidosis	Amiloide en vasos de la submucosa y, eventualmente, en la mucosa	Luz polarizada (rojo Congo)	Inmunohistoquímica para: Proteínas AL (amiloidosis primaria) Proteínas AA (amiloidosis secundaria)

[1]Serología enfermedad celíaca: Ac antiendomiso, Ac antitransglutaminasa, Ac antigliadina deamidada. Los valores de sensibilidad y especificidad se refieren, en general, a la enfermedad celíaca con atrofia. En la enteritis linfocítica por EC, la sensibilidad puede ser tan baja como del 15%.
[2]Clasificación de linfomas B y T según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2008; v. O'Malley et al. The recognition and classification of lymphoproliferative disorders of the gut. Human Pathol 2014;45:899-916).
DSG, dieta sin gluten; E: especificidad; EC, enfermedad celíaca; FEAC: formalin-etil acetato; LCR: líquido cefalorraquídeo; MALT: tejido linfoide asociado a mucosa; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; S: sensibilidad.

no invasivas, económicas y de elevado rendimiento diagnóstico, son el test del aliento de H_2 con lactosa y el test de gaxilosa. El test del aliento se basa en el incremento de H_2 en el aire exhalado (> 20 ppm) tras la ingesta de 50 g de lactosa. El sobrecrecimiento bacteriano y el tránsito intestinal rápido pueden dar posibles falsos positivos. Por el contrario, individuos con flora bacteriana no productora de H_2 (15%-20% de la población) pueden tener malabsorción e intolerancia a la lactosa con un resultado del test negativo. El test de gaxilosa mide la cantidad de xilosa en orina acumulada de 5 h tras la administración oral de 4-galactosil-xilosa, siendo diagnóstico de hipolactasia un valor de xilosuria menor de 37,87 mg.

La aparición de síntomas con un consumo de fructosa de menos de 25-30 g define su intolerancia. La prueba diagnóstica para confirmar la malabsorción de fructosa es el test del aliento de H_2 tras sobrecarga oral de 25 g de fructosa. El sorbitol es un azúcar alcohol presente en algunas frutas y muy utilizado como sustituto del azúcar. El consumo conjunto de sorbitol y fructosa empeora los síntomas secundarios a la malabsorción de fructosa. El diagnóstico se puede

confirmar con el test del aliento de H_2 tras sobrecarga oral de 5 g de sorbitol. Algunos autores prefieren valorar la malabsorción de una mezcla de fructosa más sorbitol en vez de fructosa sola porque reproduce de forma más fidedigna lo que ocurre de forma fisiológica o fisiopatológica con la absorción de estos azúcares en el intestino. El sorbitol actúa como un inhibidor del GLUT-5, que es un transportador facultativo de baja capacidad, responsable de la absorción de la fructosa libre. Por lo tanto, la malabsorción de ambos azúcares, más que producir síntomas aditivos, los potencian. Sin embargo, el principal problema en el diagnóstico tanto de la malabsorción de fructosa como de sorbitol es que todavía no se sabe la dosis correcta y la concentración de fructosa y/o de sorbitol que se debe administrar para diferenciar entre una capacidad normal o anormal de absorción.

MALABSORCIÓN EN SITUACIONES ESPECÍFICAS

MALABSORCIÓN POSGASTRECTOMÍA

Las intervenciones gástricas (antrectomía con anastomosis de tipo Billroth I y II, vagotomía y piloroplastia) pueden producir una esteatorrea que suele ser moderada (menos de 10 g de grasa al día). El origen del trastorno es multifactorial: a) mezcla inadecuada del contenido gástrico con sales biliares y enzimas pancreáticas; b) pérdida de la capacidad de almacenaje gástrico con tránsito rápido; c) insuficiencia pancreática, y d) sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado por estasis. Un 20% de los pacientes que han requerido una gastrectomía con vagotomía desarrollan diarrea que puede durar más de un año. El riesgo es menor después de vagotomía y piloroplastia. La pérdida de células parietales secundaria a la resección gástrica total determina la disminución de la secreción de factor intrínseco, lo que a su vez conduce a una disminución de la absorción de vitamina B_{12} y, en alrededor de un 30% de los casos, déficit de esta vitamina. Dado que el duodeno es el lugar de absorción preferente del hierro y el calcio, en los casos de Billroth II pueden aparecer manifestaciones clínicas debidas al déficit de ambos.

REDUCCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN LUMINAL DE SALES BILIARES

Enfermedades hepáticas y de vías biliares

En pacientes con colestasis intrahepática (p. ej., cirrosis biliar primaria) u obstrucción de la vía biliar extrahepática se reduce la cantidad de sales biliares que alcanzan el duodeno, lo que origina malabsorción, principalmente de calcio y vitaminas liposolubles, y condiciona el desarrollo de osteomalacia.

Interrupción de la circulación y malabsorción de sales biliares

En los casos leves, debidos a resecciones parciales o enfermedad ileal, existe un aumento de flujo de ácidos biliares hacia el colon, lo que provoca diarrea acuosa de intensidad variable (diarrea colerética), pero no se produce esteatorrea ya que existe un aumento de la síntesis hepática de ácidos biliares compensatoria. El tratamiento con colestiramina suele ser eficaz. Cuando la resección de intestino delgado ha sido extensa (más de 100 cm), la malabsorción de ácidos biliares es importante y se produce una malabsorción marcada de ácidos grasos que son la causa de la diarrea. En este caso, los quelantes de ácidos biliares pueden agravar el cuadro. También se produce malabsorción de ácidos biliares y diarrea inducida por ácidos biliares en algunos pacientes con colecistectomía y vagotomía previas, a pesar de tener un íleon terminal intacto. Asimismo, existe una forma idiopática de malabsorción de ácidos biliares en la que el íleon es macroscópica y microscópicamente normal. Se debe probablemente a una alteración en el transporte mucoso de ácidos biliares durante el proceso de reabsorción ileal. Esta entidad es una causa relativamente frecuente de diarrea crónica acuosa en el adulto. El tratamiento con colestiramina en dosis de 4-12 g/día es muy efectivo para controlar la diarrea.

SÍNDROME DE SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO INTESTINAL

CONCEPTO

La luz del intestino delgado proximal tiene normalmente menos de 10^5 bacterias/mL de contenido intestinal, en su mayoría procedentes de la flora orofaríngea deglutida. Existen tres mecanismos fundamentales que impiden una excesiva proliferación bacteriana: 1) secreción de ácido gástrico; 2) peristaltismo intestinal, que arrastra las bacterias hacia tramos más distales, y 3) secreción intraluminal de inmunoglobulinas. El fallo de estos mecanismos condiciona la proliferación bacteriana en el intestino delgado y el establecimiento de una flora semejante a la del colon, en la que predominan los bacteroides y los lactobacilos anaerobios.

ETIOLOGÍA

En el cuadro 20-2 se enumeran las enfermedades asociadas con sobrecrecimiento bacteriano. En su mayoría se caracterizan por la estasis del contenido intestinal como consecuencia de alteraciones en la motilidad, principal factor condicionante de la proliferación bacteriana. No todas las anomalías enumeradas se acompañan indefectiblemente de una proliferación bacteriana intestinal con repercusión clínica. En los ancianos puede aparecer malabsorción con cierta frecuencia, en relación con un trastorno de la motilidad e hiposecreción ácida (agravado con frecuencia por el uso de fármacos inhibidores de la secreción ácida gástrica).

FISIOPATOLOGÍA

El sobrecrecimiento bacteriano produce malabsorción por diversos y complejos mecanismos, y afecta tanto a la absorción de grasas como de hidratos de carbono. En determinadas condiciones de incremento del pH, de estasis o reducción de la velocidad del tránsito intestinal, el recuento de bacterias en el intestino delgado proximal puede cambiar

Cuadro 20-2 Situaciones clínicas asociadas a síndrome de sobrecrecimiento bacteriano intestinal

ALTERACIONES MOTORAS
- Esclerodermia
- Amiloidosis
- Seudoobstrucción
- Vagotomía
- Alteraciones en el complejo motor migratorio interdigestivo
- Diabetes con neuropatía visceral

ANOMALÍAS ESTRUCTURALES
- Divertículos
- Estenosis
  - Enfermedad de Crohn
  - Enfermedad vascular
  - Enteritis por radiación
- Adherencias causantes de obstrucción parcial
- Síndrome de asa aferente (tras gastrectomía Billroth II)
- Anastomosis quirúrgicas término-laterales
- Fístulas
  - Gastrocólicas
  - Yeyunocólicas
  - Yeyunoileales

HIPO O ACLORHIDRIA
- Atrofia gástrica
- Hiposecreción ácida prolongada por inhibidores de la bomba de protones
- Vagotomía y/o gastrectomía

OTRAS SITUACIONES
- Pancreatitis crónica
- Síndromes de inmunodeficiencia
- Cirrosis hepática

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en calidad y cantidad, produciendo cambios microambientales muy importantes. La flora habitual de lactobacilos, enterococos, grampositivos y anaerobios facultativos se puede ver parcialmente sustituida por flora de tipo cólico (coliformes y anaerobios-*Bacteroides* y *Clostridium*). Consecuentemente, se produce un incremento de enzimas como colilamidasas y proteasas. Las colilamidasas desconjugan las sales biliares que son más fácilmente absorbidas por difusión pasiva en el yeyuno proximal, lo que dificulta la generación de micelas, dando lugar a una malabsorción de grasas. El incremento de las proteasas reduce enzimas de la superficie vellositaria, como las disacaridasas, ocasionando malabsorción de hidratos de carbono. Además, las toxinas bacterianas y la acción citotóxica de los ácidos biliares no conjugados pueden producir lesión directa sobre la mucosa intestinal. Se ha observado acortamiento de las vellosidades, hiperplasia de criptas e inflamación en la lámina propia, producidos por las toxinas bacterianas. Esta lesión puede originar malabsorción, pérdidas de sangre y pérdidas de proteína. El sobrecrecimiento bacteriano debe sospecharse en cualquier situación que pueda conllevar una motilidad anormal, ya sea por alteración estructural (estenosis, *bypass,* etc.) o funcional (seudoobstrucción, enteropatía diabética, etc.). Incrementos del pH en duodeno o yeyuno proximal (tratamiento con IBP, gastrectomía, gastritis atrófica) facilitan aún más el sobrecrecimiento bacteriano por la falta de la función bacteriostática del ácido. La malabsorción de vitamina B_{12} es característica de este síndrome y es consecuencia de su consumo, tanto de la forma libre como la unida a factor intrínseco, por la flora intestinal proliferada.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas varían considerablemente y dependen en parte de la enfermedad de base. Con independencia de la causa, las consecuencias clínicas en casos graves son similares: diarrea y esteatorrea, anemia, pérdida de peso y desnutrición. La anemia es megaloblástica y macrocítica o mixta, debido a la falta de vitamina B_{12} y hierro. El déficit de ácido fólico es excepcional, ya que los folatos sintetizados por los gérmenes intestinales pueden ser absorbidos por el huésped. Por el contrario, a veces hay ferropenia debida a malabsorción y pérdidas hemáticas secundarias a lesión mucosa con atrofia y/o ulceración. La flora anormal puede también fermentar los azúcares de la dieta en la luz intestinal, lo que impide su absorción y ocasiona síntomas de distensión abdominal, dolor abdominal y diarrea.

DIAGNÓSTICO

Los antecedentes médicos y quirúrgicos son muy importantes para sospechar el diagnóstico. Las pruebas de laboratorio pueden ser normales en casos leves o mostrar las alteraciones típicas del síndrome de malabsorción; destaca la presencia de anemia, generalmente macrocítica. Los valores séricos de vitamina B_{12} pueden estar disminuidos, mientras que los de ácido fólico tienden a estar elevados. Las técnicas de imagen anteriormente mencionadas pueden revelar la existencia de una alteración estructural predisponente y las pruebas del aliento de $^{14}C/^{13}C$ D-xilosa o glucosa pueden confirmar el diagnóstico.

TRATAMIENTO

Siempre que sea posible debe realizarse la corrección de la enfermedad causal. Lamentablemente, esto no es posible en la mayoría de los casos. Los medicamentos implicados en la inhibición de la motilidad gástrica o de la acidez gástrica deben ser sustituidos siempre que sea posible. La reducción o la eliminación de la flora bacteriana del intestino delgado se consiguen con la administración de antibióticos por vía oral. El tratamiento es empírico y debe cubrir tanto flora aerobia como anaerobia. Los antibióticos más usados son ciprofloxacino, norfloxacino, metronidazol, doxiciclina, amoxicilina-clavulánico y rifaximina. Un tratamiento único durante 7 días puede mejorar los síntomas entre el 46% y el 90% de los pacientes. Se recomienda utilizar antibióticos de baja toxicidad; amoxicilina/clavulánico en dosis de 875/125 mg cada 12 h, norfloxacino 400 mg cada 12 h, metronidazol 250 mg cada 8 h o rifaximina 400 mg cada 8 h durante 7 días son opciones excelentes y propician una remisión que puede durar meses o años. En otros casos, los síntomas recidivan con rapidez y debe recurrirse a tratamiento cíclico con diferentes antibióticos (p. ej., 1 semana de cada 4) o tratamiento continuado.

SÍNDROME DEL INTESTINO CORTO

CONCEPTO

El intestino delgado posee una extensa superficie de absorción, muy superior a la necesaria para mantener una nutrición suficiente. Sin embargo, cuando se realizan resecciones quirúrgicas amplias (más del 50% de la longitud del intestino) o existen lesiones inflamatorias extensas se reduce de forma notable la superficie absortiva y puede aparecer un cuadro clínico de malabsorción cuya gravedad dependerá de dos factores: la longitud de la resección y la zona anatómica resecada. Esta es importante si se tiene en cuenta la especialización funcional de los distintos segmentos intestinales (absorción de hierro, calcio y folatos en el duodeno y el yeyuno proximal, y de ácidos biliares y vitamina B_{12} en el íleon) o la posibilidad de sobrecrecimiento bacteriano si se reseca la válvula ileocecal. En la práctica, el parámetro utilizado en general para definir un síndrome de intestino corto es la presencia de menos de 200 cm de intestino delgado.

ETIOLOGÍA

Las enfermedades más comunes que requieren resecciones masivas del intestino son el infarto mesentérico y la enteritis por radiación. En niños, las anomalías congénitas y las enterocolitis necrotizantes son las causas habituales. La enfermedad de Crohn es actualmente una causa poco frecuente de intestino corto.

FISIOPATOLOGÍA Y CUADRO CLÍNICO

La consecuencia principal de una resección intestinal extensa es la pérdida del área de superficie de absorción, que conduce a la malabsorción de macronutrientes, micronutrientes, electrólitos y agua. En el ser humano normal, más de un 90% de los procesos de digestión y absorción de nutrientes se completan en los primeros 100 cm de yeyuno. Por ello, se considera que los pacientes con síndrome de intestino corto son capaces, en general, de mantener el estado nutricional con alimentación oral si han conservado más de 100 cm de yeyuno. Por el contrario, la mayoría de los pacientes con menos de 100 cm de yeyuno y sin colon requieren nutrición parenteral prolongada. La conservación total o parcial del colon es muy importante para la absorción de nutrientes, ya que el colon es capaz de reabsorber los compuestos (ácidos grasos de cadena corta) producidos durante la fermentación bacteriana de los hidratos de carbono y proteínas malabsorbidos. Se ha estimado que este proceso digestivo permite recuperar hasta 1000 kcal/día de aporte energético. Cuando se efectúa una resección ileal se rompe la circulación enterohepática de ácidos biliares y se desarrolla diarrea colerética o esteatorrea secundarias a malabsorción de ácidos biliares en función de la longitud de la resección (superior o inferior a 100 cm). La diferenciación entre estas dos formas de diarrea tiene implicaciones terapéuticas importantes, ya que la primera responde a la colestiramina, mientras que la segunda puede agravarse con este fármaco y mejora, en cambio, al sustituir la grasa dietética por triglicéridos de cadena media, que se absorben de manera directa. Por otro lado, puede haber grandes pérdidas fecales hidroelectrolíticas si los pacientes ingieren una dieta sin restricciones, en especial si no se pudo preservar la válvula ileocecal y el colon derecho. Con el tiempo se hacen evidentes las consecuencias nutricionales de una malabsorción grave.

Tras una resección masiva, se han descrito cambios adaptativos del intestino restante que facilitan la digestión y la absorción si el paciente sobrevive las primeras semanas; dichos cambios dependen en parte del estímulo proporcionado por la ingesta de alimentos.

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico del síndrome del intestino corto es fundamental el antecedente de cirugía y, si es posible, el conocimiento de la

región anatómica y la longitud resecadas. El tránsito intestinal con bario o las técnicas de imagen sectoriales (entero-TC o entero-RM) son importantes para valorar el estado del intestino que queda tras la resección. Los exámenes de laboratorio y las pruebas generales de malabsorción ayudan a evaluar las consecuencias metabólicas y funcionales de la resección intestinal y la respuesta al tratamiento. Es común el hallazgo de valores plasmáticos disminuidos de calcio, magnesio, cinc y albúmina. La anemia es secundaria a la malabsorción de vitamina B_{12}, hierro y folatos.

TRATAMIENTO

Los pacientes que han sido sometidos a un *bypass* del intestino delgado para tratamiento de la obesidad o han sufrido anastomosis quirúrgicas defectuosas son candidatos a cirugía con el objetivo de restablecer la integridad del tubo digestivo. En las resecciones intestinales amplias e irreversibles es básico el soporte nutricional intensivo tanto con nutrición parenteral como enteral, para corregir los déficits nutricionales, tratar la diarrea/malabsorción y conseguir la adaptación intestinal del intestino remanente (que comportaría la retirada de la nutrición parenteral). Esto último se consigue si se mantiene la ingesta de alimentos por vía oral, para lo cual se utilizan dietas de nutrición enteral específicas especialmente diseñadas, sustitución de la grasa de la dieta por triglicéridos de cadena media y abundante aporte vitamínico y mineral. Para limitar las pérdidas hídricas suele ser necesario utilizar fármacos antidiarreicos (loperamida, difenoxilato, codeína) para reducir el tránsito intestinal, e IBP para disminuir la hipersecreción gástrica. Puede ser necesaria la utilización de colestiramina para tratar la diarrea colerética o de antibióticos para el sobrecrecimiento bacteriano. En pacientes con resección extensa de intestino delgado y colectomía es necesario, con frecuencia, mantener una nutrición parenteral total prolongada, y a veces permanente, en régimen ambulatorio.

Por último, los avances en el trasplante intestinal han sido relevantes y este tratamiento se considera hoy factible para enfermos dependientes de nutrición parenteral o en los que esta no se puede continuar. La supervivencia oscila entre el 70%-80% al cabo de 1 año, y el 50%-60% al cabo de 5 años.

COMPLICACIONES

La nutrición parenteral prolongada puede producir complicaciones como la sepsis por el catéter o la hepatopatía crónica. El espectro de esta última puede variar desde una esteatosis por aporte calórico excesivo hasta colestasis grave y cirrosis. La aparición de hepatopatía se puede prevenir en parte sustituyendo la nutrición parenteral por enteral de forma precoz, siempre que sea posible. Este aspecto es importante porque los nutrientes en el intestino ejercen un efecto trófico y su ausencia produce atrofia y agrava la pérdida de capacidad absortiva útil. La fórmula de nutrición escogida debe ser apropiada. Se recomiendan aquellas que contienen aminoácidos y de triglicéridos de cadena media. El control del sobrecrecimiento bacteriano, la prevención de la sepsis por el catéter y la detección temprana de la colelitiasis son medidas útiles para reducir al mínimo la aparición de hepatopatía.

Aproximadamente en la mitad de los pacientes sometidos a resección de una gran parte del intestino aparece una hipersecreción gástrica que puede causar complicaciones pépticas graves, diarrea y malabsorción. Los valores séricos de gastrina están elevados en estos casos, probablemente por alteración del catabolismo intestinal de la hormona. El tratamiento debe efectuarse con IBP a dosis altas. Está bien demostrado que la malabsorción de ácidos biliares por enfermedad o resección del íleon causa bilis litogénica debido a la disminución de la secreción biliar de ácidos biliares. La incidencia de colelitiasis de colesterol en estas circunstancias es tres veces superior a la de la población general. Los pacientes con esteatorrea importante, en especial si ha habido resección ileal, presentan hiperoxaluria, que determina con frecuencia la formación de cálculos urinarios de oxalato cálcico. Este fenómeno sólo se presenta en los casos en que se ha mantenido la indemnidad del colon, ya que es aquí donde se absorben los oxalatos de la dieta. La dieta con bajo contenido en oxalato, los suplementos orales de calcio y el mantenimiento de diuresis elevadas son útiles para evitar esta complicación.

Por último, se ha descrito raramente en pacientes con intestino corto la aparición de acidosis láctica debida a concentraciones plasmáticas elevadas de D-lactato generado por la flora anaerobia del colon expuesta a altos valores de azúcares malabsorbidos. Esta complicación se trata con bicarbonato, para corregir la acidosis, y dieta absoluta. Para evitar la recidiva se recomienda reducir la ingesta de azúcares refinados. Los antibióticos tienen una dudosa utilidad.

ENFERMEDAD DE WHIPPLE

CONCEPTO

La enfermedad de Whipple es un trastorno sistémico poco frecuente, de etiología bacteriana y patogenia oscura, que puede afectar a numerosos órganos. En la forma clásica existen lesiones histológicas en el tracto gastrointestinal en asociación con manifestaciones clínicas diversas. Otras formas incluyen la endocarditis con hemocultivos negativos y la infección neurológica aislada.

ETIOLOGÍA

La bacteria que causa esta enfermedad se denomina *Tropheryma whippelii*. Aunque el mecanismo fisiopatológico de la infección no es conocido, se ha sugerido la existencia de un trastorno del sistema inmunitario que predispone a la enfermedad, ya que se ha observado una elevada frecuencia de HLA-B27 entre los individuos afectados, y un déficit de producción de interleucina 12 e interferón gamma por las células mononucleares periféricas en estos pacientes, que comporta una función alterada de los macrófagos.

CUADRO CLÍNICO

La presentación clínica más frecuente de la forma clásica de la enfermedad de Whipple es la pérdida de peso asociada a diarrea. Son frecuentes también las manifestaciones extradigestivas como fiebre, artralgias o síntomas neurológicos. Suele aparecer entre la cuarta y sexta década de la vida, con predominio en varones.

Junto con la diarrea, donde las heces tienen aspecto esteatorreico, se observa hemorragia digestiva oculta en el 20%-30% de los pacientes. Puede aparecer dolor abdominal, hepatoesplenomegalia y, ocasionalmente, hepatitis. Cuando se obstruyen los linfáticos como consecuencia de la afección ganglionar mesentérica se produce una pérdida intraluminal de proteínas que conlleva la aparición de edemas y ascitis. Alrededor del 65%-90% de los pacientes presentan síntomas articulares. La artritis no es deformante, suele ser migratoria, afecta al mismo tiempo a articulaciones pequeñas y grandes y se acompaña de signos inflamatorios. Puede ser el síntoma inicial y preceder en varios años a la aparición de la diarrea en hasta el 30% de los casos. Muchos pacientes tienen sólo artralgias, sin hallazgos articulares objetivos. La fiebre es el síntoma más inconstante, presente sólo en la mitad de los pacientes; es intermitente y, habitualmente, no muy alta, pero en casos avanzados puede ser elevada y continua. En ocasiones, la fiebre es el único síntoma durante cierto tiempo, por lo que debe considerarse la enfermedad de Whipple en el diagnóstico diferencial de la fiebre de origen desconocido.

Los síntomas pulmonares, especialmente la tos, son frecuentes. Más raros son el dolor pleurítico y un cuadro semejante a la sarcoidosis que pueden preceder al resto de las manifestaciones. En el corazón suele afectar a las válvulas mitral y aórtica, pero también al miocardio y el pericardio. Clínicamente puede presentarse como una insuficiencia cardíaca congestiva o pericarditis.

La típica tríada de afección neurológica la componen la demencia, la oftalmoplejía y las mioclonías. Se ha descrito una asociación sintomática muy característica, llamada *miorritmia oculomasticatoria,* que consiste en contracciones lentas, rítmicas y sincronizadas de los músculos oculares, faciales u otros. Sin embargo, se produce en menos del 20% de los pacientes. Es más rara la aparición de síntomas de afección hipotalámica tales como insomnio, hiperfagia y polidipsia, y manifestaciones psiquiátricas, nistagmo, convulsiones y ataxia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

DIAGNÓSTICO

La biopsia de duodeno distal demuestra un característico infiltrado difuso de la lámina propia por macrófagos espumosos que se colorean de un rojo característico con la técnica del PAS. Estos macrófagos, con gránulos PAS-positivos en su interior, se observan en la mayoría de los tejidos afectados, como corazón, hígado, bazo, pulmones, riñones, ganglios linfáticos y sistema nervioso central. Sin embargo, estas inclusiones PAS positivas no son específicas de la enfermedad; por ejemplo, pueden observarse en pacientes infectados por el complejo *Mycobacterium avium*. Los bacilos intracelulares pueden demostrarse mediante microscopia electrónica. En la actualidad es posible detectar la secuencia genómica de la bacteria mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La estrategia diagnóstica actual consiste en la valoración de la tinción de PAS y los resultados de la PCR conjuntamente, tanto en la mucosa intestinal como en otros tejidos. Esto es importante porque hay pacientes con lesiones PAS positivas características con PCR negativa, y viceversa.

TRATAMIENTO

El tratamiento antibiótico proporciona una mejoría muy rápida, por lo que las manifestaciones de malabsorción desaparecen en pocas semanas. Sin embargo, las recomendaciones terapéuticas no están basadas en el estudio de la susceptibilidad de la bacteria a diferentes antibióticos y, en este sentido, el régimen antimicrobiano ideal no se ha establecido definitivamente. Se han propuesto distintas pautas antibióticas como, por ejemplo, penicilina G 1,2 MU cada día y estreptomicina 1 g cada día durante 10-14 días por vía parenteral, o meropenem o ceftriaxona i.v. durante 14 días seguido de trimetoprim-sulfametoxazol p.o. durante 12 meses. Sin embargo, también con esta pauta prolongada se han descrito fracasos de tratamiento, así como la aparición de recurrencias. En los pacientes con recurrencias, sobre todo las formas neurológicas que tienen un mal pronóstico, se están probando diversas pautas de antibióticos con resultados esperanzadores.

PRONÓSTICO

Esta enfermedad era invariablemente fatal antes del advenimiento de los antibióticos. Hoy en día, el paciente suele quedar asintomático al cabo de 1-3 meses de tratamiento eficaz. No obstante, debe vigilarse la posibilidad de recidiva que se produce en el 2%-33% de los casos después de una media de 5 años; estas recidivas se caracterizan en general por la afección neurológica.

ESPRÚE TROPICAL

CONCEPTO

El esprúe tropical ha sido definido, clásicamente, como la asociación de una diarrea crónica con malabsorción y deficiencia nutricional, en individuos que residen o que han visitado zonas tropicales, en especial la India, Extremo Oriente y el Caribe. La etiología es desconocida, aunque los datos epidemiológicos sugieren la exposición a un agente infeccioso.

CUADRO CLÍNICO

En general, se inicia tras una diarrea aguda que mejora en una semana pero se sigue de diarrea crónica más leve, con esteatorrea y pérdida de peso progresiva. El estado general está alterado, hay anorexia y se puede llegar a un estado de caquexia. Es frecuente la aparición de glositis, queilitis, aftas bucales, equimosis y edemas carenciales. En algunos casos, tras una enfermedad leve o subclínica, la diarrea crónica y las deficiencias nutricionales pueden iniciarse meses o años después de que el individuo haya abandonado los trópicos. Son frecuentes la anemia ferropénica o megaloblástica (por deficiencia de ácido fólico o vitamina B_{12}), la hipoprotrombinemia y la hipoalbuminemia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial con la EC es la mayor dificultad con la que nos enfrentamos en un paciente con esprúe tropical, ya que estos pacientes muestran en la biopsia duodenal una atrofia de vellosidades que es indistinguible de la que se detecta en pacientes con EC. Sin embargo, a diferencia de la celiaquía no es inhabitual que la mucosa ileal esté más afecta que la mucosa duodenal.

Para que un paciente pueda ser diagnosticado de esprúe tropical deben cumplirse los siguientes criterios: 1) historia de viaje reciente o residencia en un país tropical; 2) atrofia duodenal y evidencia clínica de malabsorción (déficits de micronutrientes como vitamina B_{12}, ácido fólico) y/o diarrea crónica; 3) exclusión de agentes infecciosos, sobre todo parásitos (*Giardia lamblia* o *Cyclospora cayetanensis;* en inmunodeprimidos también debe descartarse la presencia de *Cryptosporidium parvum,* microsporidia e *Isospora belli*); 4) serología de EC negativa con o sin estudio genético de HLA-DQ2/DQ8; 5) no respuesta clínica ni histológica a la DSG, y 6) respuesta clínica e histológica a la suplementación con ácido fólico, vitamina B_{12} y tratamiento con tetraciclinas.

TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en controlar la diarrea mediante el uso de antidiarreicos o derivados opiáceos si es necesario y corregir las deficiencias de vitaminas y minerales mediante la administración de vitamina B_{12}, ácido fólico, hierro y una dieta rica en proteínas y pobre en grasas. La respuesta sintomática al tratamiento con ácido fólico es rápida y espectacular, y se observa muy a menudo en el esprúe tropical y rara vez en otras formas de enteropatía con anemia megaloblástica, por lo que se considera diagnóstica de esta enfermedad. Sin embargo, con estas medidas no desaparece completamente la atrofia vellositaria y persiste la malabsorción. Por ello, se aconseja el tratamiento con antibióticos de amplio espectro. Se han utilizado tetraciclina (250 mg/6 h p.o.) y doxiciclina (100 mg/día p.o.) durante 3 a 6 meses, junto con el suplemento de folatos (5 mg/día). Hay pacientes en los que la respuesta es rápida, con desaparición de la diarrea, mejora del estado nutricional y desaparición de la atrofia de vellosidades en pocas semanas, mientras que en otros debe mantenerse el tratamiento hasta los 6 meses para observar la resolución del proceso. El pronóstico en los viajeros y en los sujetos que abandonan las regiones tropicales es bueno, con una inmensa mayoría que experimenta la recuperación completa y permanente. Sin embargo, existe una tasa de recidivas sustancial en los pacientes tratados que vuelven o permanecen en áreas endémicas de los trópicos.

ENFERMEDAD CELÍACA

CONCEPTO

La EC es una enteropatía autoinmune inducida por la exposición al gluten. La forma de presentación clínica de la enfermedad cambió de forma radical con la introducción de los métodos serológicos de diagnóstico, ya que permitieron realizar el diagnóstico en estadios más tempranos. Estos métodos han permitido saber, además, que es una de las enfermedades de transmisión genética más frecuentes del mundo occidental, con una prevalencia que se sitúa generalmente entre 1:100 a 1:300. Como consecuencia de ello, buena parte del conocimiento disponible sobre la enfermedad en el siglo pasado no es aplicable a la EC contemporánea. Estos cambios han ido paralelos a un mejor conocimiento de su patogénesis, lo que la convierte en uno de los trastornos autoinmunes mejor conocidos de la patología humana. Los descubrimientos patogénicos han permitido obtener métodos diagnósticos precisos (serología y estudio genético) y sirven actualmente de guía para el desarrollo de nuevas terapias.

ETIOPATOGENIA

Las etapas de la respuesta inflamatoria de la EC pueden resumirse de forma simplificada en: 1) lesión directa del epitelio intestinal por parte de proteínas tóxicas del gluten contenidas en trigo, cebada y centeno, mediante un mecanismo de inmunidad innata; 2) modificación de estas proteínas tóxicas por la transglutaminasa tisular, y 3) presentación de estas proteínas a los linfocitos T mediante moléculas de clase II del sistema HLA (HLA-DQ2). La fracción proteica del gluten está formada por prolaminas alcohol-solubles (gliadina, hordeína y

secalina) y gluteninas alcohol-insolubles. Las prolaminas relacionadas con la lesión intestinal tienen un elevado contenido en glutamina (más del 30%) y prolina (más del 15%). Aún existe controversia sobre si proteínas contenidas en la avena son tóxicas o no para los pacientes celíacos. Aunque probablemente no son tóxicas en sí mismas, es muy frecuente que se produzcan contaminaciones cruzadas, por lo que, en general, se desaconseja la ingesta de avena en pacientes celíacos. La estructura general de las familias de proteínas contenidas en el gluten se conoce actualmente con bastante precisión y se sabe también que la gliadina, constituida por grandes moléculas de aminoácidos hidrofóbicos unidos a prolina, bloquea la actividad de las peptidasas intestinales y es resistente a la degradación por parte de las proteasas gástricas y pancreáticas.

La lesión inicial se produce por efecto directo sobre el epitelio intestinal de ciertos péptidos de la gliadina p31-43 y p31-49 que son lesivos a las pocas horas de su administración, lo que implica que se trata de una respuesta de inmunidad innata. Estos péptidos inducen la producción de interleucina 15 (IL-15), citocina clave para la posterior activación de los linfocitos T. A su vez IL-15 induce la expresión de moléculas de estrés como MICA en el epitelio del intestino e incrementa la expresión de receptores NKG2D en los linfocitos intraepiteliales (LIE). La interacción entre MICA/NKG2D da lugar a la muerte directa de los enterocitos y es probablemente el principal mecanismo de atrofia intestinal en la celiaquía. La lesión directa de la gliadina sobre la superficie intestinal afecta también a las uniones intercelulares para ocasionar un incremento de la permeabilidad intestinal, lo que permite el paso fácil de otros péptidos como p57-73. Estos son deamidados por la transglutaminasa localizada en el enterocito, lo que permite su presentación a los linfocitos T a través de células presentadoras de antígeno que expresan moléculas HLA-DQ2. HLA-DQ2 se une a péptidos con aminoácidos, cargados negativamente, situados en posición clave. La transglutaminasa tisular, que constituye el antígeno diana de los anticuerpos antiendomisio, convierte la glutamina en glutamato, lo que genera aminoácidos con carga negativa capaces de unirse a HLA-DQ2. Los anticuerpos antitransglutaminasa reconocen el complejo transglutaminasa-péptidos del trigo y, como se comentará más adelante, son altamente sensibles y específicos para el diagnóstico de EC. Se desconoce en este momento si desempeñan algún papel en la fisiopatología de la lesión intestinal o si son un mero epifenómeno.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La atrofia intestinal, considerada el hallazgo histológico más característico, constituye la lesión extrema de un espectro de lesiones. Según la clasificación de Marsh (1992), la lesión preinfiltrativa (tipo 0) corresponde a individuos genéticamente susceptibles con biopsia intestinal normal (celiaquía latente). En la forma infiltrativa (tipo 1) o enteritis linfocítica, la arquitectura mucosa es normal pero se observa un incremento de linfocitos intraepiteliales (fig. 20-2). La lesión hiperplásica (tipo 2) muestra hipertrofia de criptas e hipoplasia de vellosidades, mientras que la forma destructiva con atrofia de vellosidades (tipo 3) representa el grado extremo de lesión intestinal. Esta lesión se subdividió posteriormente en tres categorías de atrofia: (3A) parcial (3B) subtotal y (3C) total, con lo que refleja lesiones de menor a mayor gravedad (v. fig. 20-2).

Es muy importante tener en cuenta que estas alteraciones histopatológicas no son específicas de la EC y que otras entidades pueden producir alteraciones histológicas similares como la infestación por *Giardia lamblia,* reacciones de hipersensibilidad alimentaria, respuesta del injerto contra el receptor, zonas próximas a infiltración por linfoma, atrofia por fármacos (olmesartán o micofenolato de mofetilo), entre otras.

La motivación del patólogo es fundamental en la observación meticulosa de la biopsia intestinal, sobre todo en las lesiones de tipo infiltrativo o Marsh 1. En estos casos puede ayudar en el diagnóstico la utilización de una inmunotinción con CD3. El límite normal de linfocitos en la mucosa se ha establecido recientemente en 25 por cada 100 células epiteliales. El diagnóstico diferencial en los casos de enteritis linfocítica es aún más amplio que en los pacientes con atrofia e incluye situaciones tan frecuentes como la infección por *H. pylori* o la ingesta de AINE.

CUADRO CLÍNICO

Hasta el 50% de individuos con atrofia vellositaria diagnosticados en programas de cribado se encuentran totalmente asintomáticos y constituyen lo que se conoce como *enfermedad silenciosa.* En la edad pediátrica es mucho más frecuente la forma clásica de la enfermedad, con diarrea, malabsorción, malnutrición y deshidratación. Aun así, este cuadro clínico clásico, que constituía la mayor parte de la enfermedad diagnosticada hace años, se presenta en menos del 50% de los casos pediátricos en la actualidad y es prácticamente inexistente en la edad adulta. La decisión tomada por la *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) en el año 1980, con la recomendación de retrasar la introducción del gluten en la dieta entre los 6-9 meses de vida, evitó la aparición de casos muy graves en lactantes, pero probablemente contribuyó a la aparición de un mayor número de formas monosintomáticas y silenciosas que se desarrollan en un período tardío de la vida. Sin embargo, aún existe controversia sobre el momento más adecuado para la introducción del gluten en la dieta infantil y sobre si esta debe ser progresiva o no. En cualquier caso, el supuesto beneficio de la leche materna en la prevención de la EC no se ha confirmado en un estudio reciente multicéntrico europeo que demuestra, sin lugar a dudas, que no existe este efecto protector en niños de riesgo.

A pesar de que el órgano diana de la respuesta inflamatoria es el intestino, la EC puede considerarse una enfermedad sistémica por la gran variedad de órganos que pueden verse afectados. La mayor parte de estos síntomas aparecen como consecuencia de la malabsorción de nutrientes y se manifiestan generalmente de forma muy selectiva (malabsorción aislada de Fe, Ca, vitamina D, etc.). En otras ocasiones, la clínica puede ser debida a complicaciones de la enfermedad (linfoma u otras neoplasias) o a enfermedades autoinmunes asociadas. Clásicamente, las manifestaciones clínicas de la EC se han clasificado en típicas o atípicas atendiendo a la frecuencia de las mismas. En el cuadro 20-3 se detalla la mayor parte de las manifestaciones clínicas y enfermedades asociadas presentes en la EC. Hay que tener en cuenta que las manifestaciones clínicas no siempre tienen relación con el grado de lesión histológica y que los pacientes con lesiones de tipo Marsh 1 pueden tener tanta sintomatología clínica como los pacientes con atrofia.

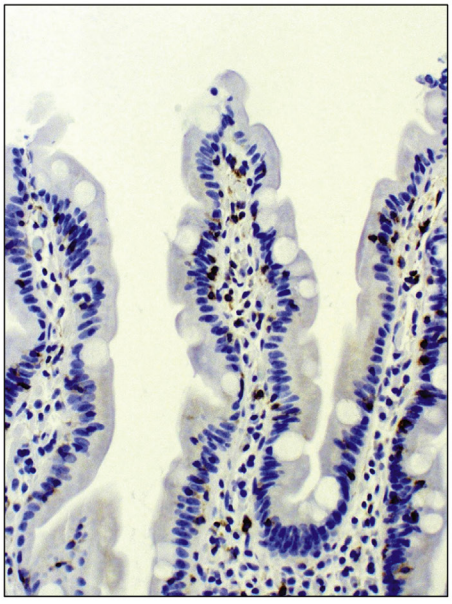
Manifestaciones típicas

En la mayor parte de pacientes sintomáticos pueden identificarse síntomas digestivos, aunque estos no constituyan en muchos casos la forma de presentación clínica predominante. La diarrea, que era el síntoma más frecuente hace 50 años, está presente actualmente en menos del 50% de los pacientes. El cribado sistemático de familiares de primer grado de pacientes celíacos ha permitido establecer que el síntoma digestivo más frecuente en la EC es la distensión abdominal, seguida de la flatulencia y el dolor abdominal. Muchos pacientes presentan síntomas indistinguibles del síndrome de intestino irritable o de la dispepsia funcional. De hecho, muchos pacientes con EC no tienen signos de alarma ni criterios de organicidad. Por este motivo, la Sociedad Americana de Digestivo estableció la necesidad de determinar los autoanticuerpos específicos de la EC en la evaluación inicial de un posible síndrome de intestino irritable.

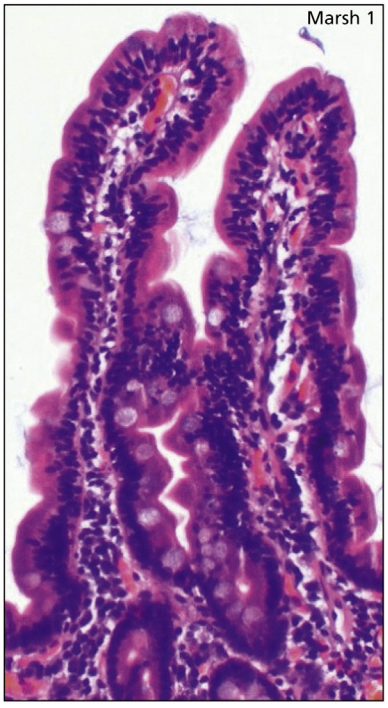
La anemia se produce como consecuencia de la malabsorción de hierro y otros micronutrientes y es la complicación clínica extradigestiva más frecuente tanto del adulto como en la edad pediátrica, y está presente en un tercio de los pacientes en el momento del diagnóstico. Es generalmente microcítica y ferropénica, aunque también puede ser multifactorial con déficit frecuente tanto de ácido fólico como de vitamina B_{12}. Por otra parte, la anemia microcítica constituye el signo guía para el diagnóstico de enfermedad entre el 4% y el 15% de los pacientes.

La alteración de la absorción de micronutrientes en el intestino proximal ocasiona con gran frecuencia malabsorción de calcio y vitamina D y, en consecuencia, una pérdida de la masa ósea que se manifiesta con una mayor prevalencia de osteopenia y osteoporosis y, más raramente, osteomalacia. La prevalencia de fracturas está también aumentada, sobre todo antes del diagnóstico o en pacientes con un mal cumplimiento de la dieta.

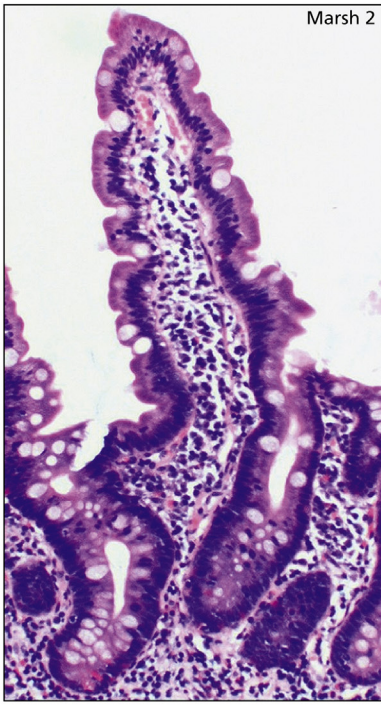
© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



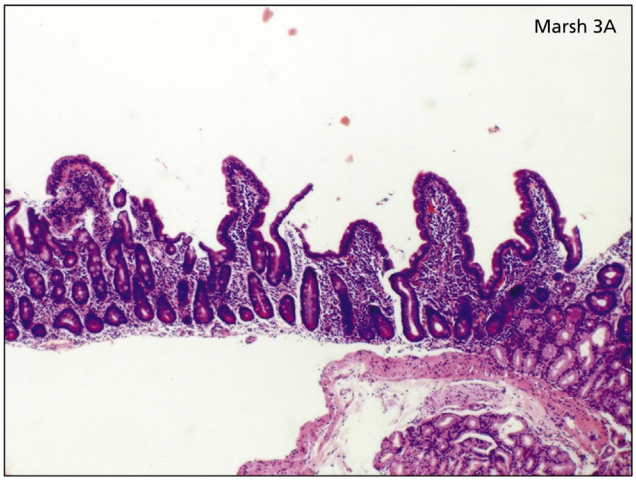
A



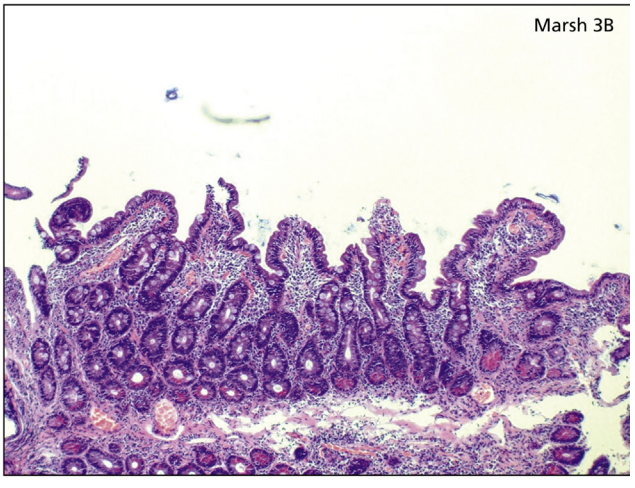
B



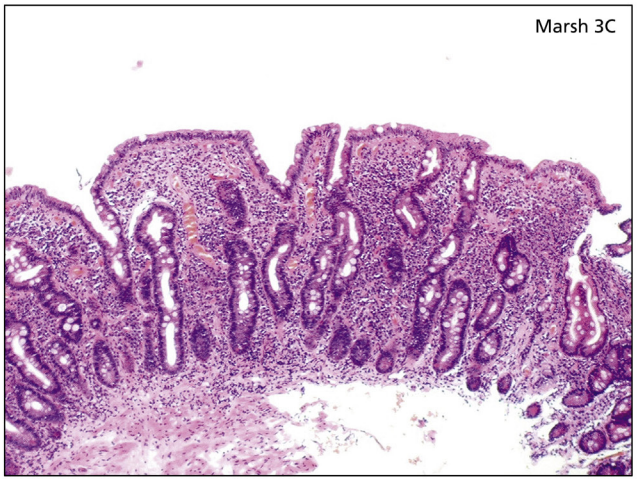
C



D



E



F

Figura 20-2 Clasificación histopatológica de la enfermedad celíaca según Marsh. **A.** Duodeno normal. **B.** Marsh 1: enteritis linfocítica. **C.** Marsh 2: hipertrofia de criptas. **D.** Marsh 3A: atrofia parcial. **E.** Marsh 3B: atrofia subtotal. **F.** Marsh 3C: atrofia total. (Imágenes cedidas por el Dr. Antonio Salas, del Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari Mútua de Terrassa.)

Cuadro 20-3 Manifestaciones clínicas de la enfermedad celíaca y enfermedades asociadas en la edad adulta

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Digestivas
- Distensión
- Flatulencia
- Dolor abdominal
- Diarrea

Hematológicas
- Anemia
- Déficit de factores de la coagulación (vitamina K dependientes)

Hepáticas
- Hepatitis[a]
- Colangitis

Sistema reproductor
- Abortos
- Esterilidad

Síntomas constitucionales
- Astenia
- Pérdida de peso

ENFERMEDADES ASOCIADAS[b]

Enfermedades autoinmunes[c]
- Diabetes mellitus de tipo 1
- Tiroiditis
- Síndrome de Sjögren

Trastornos neurológicos y psiquiátricos
- Ataxia
- Depresión/irritabilidad
- Epilepsia con calcificaciones intracraneales

Neuropatía periférica
Nefropatía de tipo IgA
Dermatitis herpetiforme
Osteopenia/osteoporosis/osteomalacia
Miocardiopatía dilatada

[a]Prevalencia aumentada en hepatitis autoinmune.
[b]Secundarias a enfermedad celíaca no tratada.
[c]Se detallan las más frecuentes.

Cuadro 20-4 Regla de «4 de 5» para el diagnóstico de enfermedad celíaca

1. Síntomas típicos (p. ej., diarrea, retraso de crecimiento, anemia, etc.)
2. Positividad de autoanticuerpos de clase A a títulos elevados (se acepta IgG si hay déficit de IgA; los Ac IgG antigliadina deamidada añaden mayor valor al diagnóstico)
3. Positividad de los genotipos HLA-DQ2 y DQ8
4. Enteropatía en la biopsia intestinal —incluye de Marsh 1 (con serología positiva o asociado a depósitos subepiteliales de IgA) a Marsh 3—
5. Respuesta clínica y serológica a la dieta sin gluten (histológica en pacientes seronegativos)

Modificado de Catasi y Fasano, 2010.

Una tercera parte de los pacientes presentan hipertransaminasemia que desaparece con la DSG, y entre el 4% y el 9% de los casos se diagnostica en el transcurso del estudio de hipertransaminasemia de causa no aclarada, tanto en la edad adulta como en la pediátrica. El mecanismo exacto de la lesión hepática todavía se desconoce.

Manifestaciones atípicas

Son destacables, aunque poco frecuentes, las manifestaciones neurológicas (neuropatía periférica, epilepsia, demencia, etc.) o cutáneas (dermatitis herpetiforme, estomatitis aftosa). La serología de la EC debería estar incluida también en los estudios de infertilidad y abortos y debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la miocardiopatía dilatada de causa no aclarada, que tiene una etiología probablemente carencial.

DIAGNÓSTICO

Criterios diagnósticos

El diagnóstico de EC es relativamente sencillo cuando se cumplen los siguientes criterios: 1) lesión de intestino delgado característica en el examen anatomopatológico; 2) inducción de la remisión clínica con una DSG, y 3) desaparición de los anticuerpos séricos (antiendomisio y antitransglutaminasa) si eran positivos en el momento del diagnóstico, en paralelo con la respuesta clínica a la DSG. Sin embargo, actualmente se sabe que, sobre todo en la edad adulta, la EC puede ser seronegativa y la lesión intestinal más leve que en la edad pediátrica. Además, la lesión intestinal por EC es inespecífica (para cualquiera de los grados de lesión, desde enteritis linfocítica hasta atrofia). El diagnóstico, por tanto, se debe reforzar o confirmar con otros métodos analíticos (estudio genético, estudio de subpoblaciones linfocitarias, transglutaminasa 2 duodenal subepitelial) y clínicos (buena respuesta a la DSG). Ninguno de estos ítems por separado es suficiente para diagnosticar una EC, por lo que se han propuesto reglas diagnósticas basadas en una puntuación, como la regla «4 de 5», propuesta por Catasi y Fasano (cuadro 20-4). Los últimos criterios de la ESPGHAN 2012 aceptan que, en la edad pediátrica, pueda realizarse el diagnóstico de EC sin necesidad de realizar una biopsia intestinal. Para ello debe existir: 1) un cuadro clínico típico (clínica digestiva clásica con o sin manifestaciones extradigestivas); 2) presencia de un estudio genético HLA-DQ2 positivo, y 3) anticuerpos séricos positivos a títulos altos (10 veces o más sobre el límite de normalidad), realizados en laboratorios con estándares de calidad adecuados. Estos criterios no se aceptan en la edad adulta por diversas razones. En primer lugar, la EC de la edad adulta muestra un patrón clínico, serológico e histopatológico atenuado respecto al de la edad pediátrica y es importante saber cuál es el grado de lesión basal para poder valorar la respuesta. Por otra parte y a diferencia de la edad pediátrica, en la edad adulta existe la EC refractaria. El diagnóstico diferencial con otras causas de falta de respuesta a la DSG no siempre es fácil y también por ello es importante disponer de una biopsia basal.

Estudio genético y serología

La participación del sistema HLA en la fisiopatología de la EC está perfectamente definida y explica la asociación genética. El 90% de los pacientes son HLA-DQ2 positivos (codificado por DQA1*05 y DQB1*02), mientras que sólo lo expresan un 20% de los individuos de la población general. El resto de pacientes celíacos poseen variantes genéticas que codifican HLA-DQ8 (DQA1*03 y DQB1*0302) sin HLA-DQ2 (6% del total), o un solo alelo del HLA-DQ2 (DQB1*02 [4% del total] y DQA1*05 [2% del total]). Por tanto, la ausencia de HLA-DQ2 y HLA-DQ8 hace que el diagnóstico de EC sea muy poco probable. Esto implica que el estudio genético es muy útil para delimitar población de riesgo susceptible de evaluación y seguimiento. Los métodos serológicos que deben utilizarse para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad son los anticuerpos antiendomisio y antitransglutaminasa tisular humana IgA. Los anticuerpos antigliadina no deberían utilizarse actualmente debido a su menor precisión diagnóstica; no hay que confundir estos con los anticuerpos antigliadina deamidada de tipo IgA e IgG, que han mostrado una sensibilidad y especificidad prácticamente superponible a los anticuerpos antitransglutaminasa. El uso rutinario de los anticuerpos antiendomisio se halla limitado por la necesidad de utilizar esófago de mono o cordón umbilical humano como sustratos para el análisis de inmunofluorescencia, la necesidad de personal experto, poca sensibilidad en sujetos con déficit de IgA (en los que deben utilizarse anticuerpos de tipo IgG) y la interpretación subjetiva de los resultados. Los anticuerpos antitransglutaminasa tisular humana IgA, en cambio, son fáciles de usar, son automatizables y su interpretación es objetiva. Los test serológicos, no obstante, tienen limitaciones para detectar pacientes con EC leve. Se ha demostrado que su sensibilidad depende de la gravedad de la lesión duodenal, y es del 90%-100% cuando existe una atrofia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

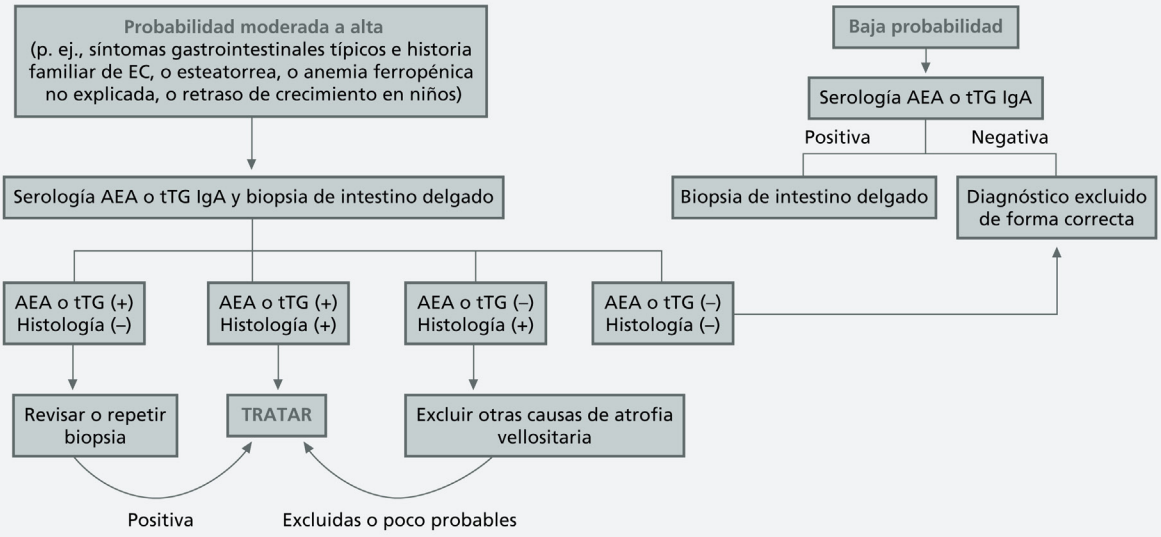


Figura 20-3 Algoritmo diagnóstico de la enfermedad celíaca basado en la serología y biopsia intestinal. AEA: anticuerpos antiendomisio; EC: enfermedad celíaca; tTG: anticuerpos antitransglutaminasa.

vellositaria total/subtotal (Marsh 3C y 3B), del 60%-70% cuando la atrofia es parcial (Marsh 3A) y del 20%-30% cuando no hay atrofia (Marsh 1 y 2). En la figura 20-3 se detalla el algoritmo diagnóstico en virtud del resultado de la serología y biopsia intestinal.

La toma de biopsias en los individuos DQ2 o DQ8 pertenecientes a grupos de riesgo permite identificar los pacientes con EC seronegativa. En este sentido, se detecta todo el espectro de enteropatía sensible al gluten desde las lesiones de tipo Marsh 1 hasta las Marsh 3, sea o no positiva la serología. Esta estrategia permite diagnosticar tres veces más pacientes celíacos entre familiares de primer grado y es probablemente útil aplicada a otros grupos de riesgo.

Estudio de subpoblaciones linfocitarias en duodeno y depósitos subepiteliales de transglutaminasa 2

La evaluación de la densidad de linfocitos intraepiteliales γδ y $CD3^-$ por citometría de flujo en biopsias en fresco ha demostrado una gran utilidad para el diagnóstico de EC seronegativa y/o con arquitectura vellositaria conservada. Los pacientes con EC tienen un incremento del porcentaje de linfocitos γδ y una reducción del porcentaje de linfocitos $CD3^-$ en la mucosa duodenal (patrón citométrico celíaco completo). La presencia de este patrón citométrico en la biopsia duodenal, tanto de pacientes con atrofia como con enteritis linfocítica, tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 100% para el diagnóstico de EC y es muy útil para el diagnóstico de casos dudosos. Recientemente se ha establecido el límite de normalidad para estas subpoblaciones de linfocitos (valores normales linfocitos intraepiteliales γδ < 8,5% y $CD3^-$ > 10%) (fig. 20-4). Estas subpoblaciones linfocitarias pueden evaluarse también mediante técnicas de inmunohistoquímica en biopsias congeladas. La ventaja de la citometría es que es rápida, reproducible y objetiva, y el resultado se obtiene en 4-5 h. La desventaja respecto a la inmunohistoquímica es la utilización de biopsias en fresco, que deben procesarse de inmediato.

Los depósitos intestinales antitranslutaminasa 2 IgA, evaluados por inmunofluorescencia (v. fig. 20-4), han demostrado una sensibilidad del 92% y una especificidad del 87% para el diagnóstico de EC con distintos grados de gravedad histológica y ha demostrado también ser un buen marcador de EC potencial en niños. El principal problema de esta técnica es la inespecificidad para una intensidad de

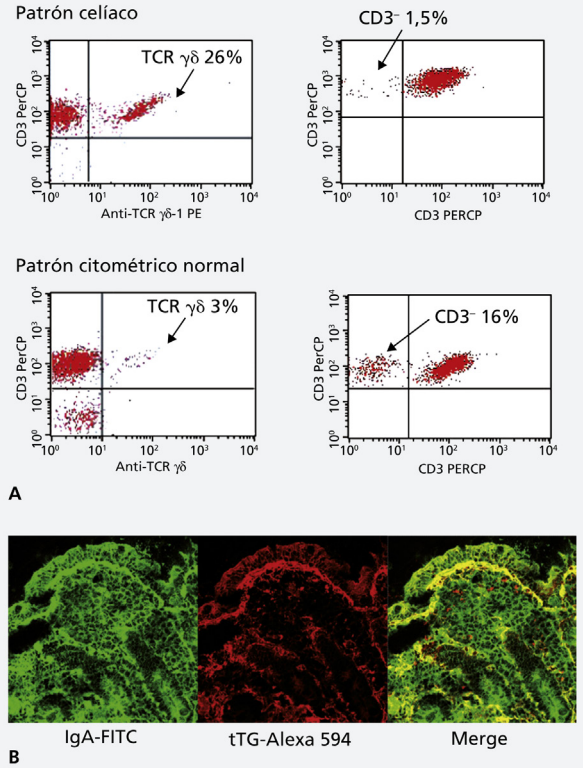


Figura 20-4 **A.** Estudio de subpoblaciones de linfocitos intraepiteliales en duodeno: linfocitos TCR γδ y $CD3^-$ (citometría de flujo). Patrón citométrico celíaco: linfocitos TCR γδ ≥ 8,5% y $CD3^-$ ≤ 10%. **B.** Depósitos subepiteliales de IgA antitransglutaminasa. Inmunofluorescencia para IgA *(verde)* y transglutaminasa 2 (TG2) *(rojo)*. Colocalización de IgA y TG2 *(amarillo-naranja)*. Biopsias duodenales de paciente con atrofia completa y depósitos subepiteliales con intenso marcaje por inmunofluorescencia. (Imágenes cedidas por Anna Carrasco, Laboratorio de Investigación, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Fundació per la Recerca Mutua de Terrassa.)

inmunofluorescencia débilmente positiva, lo que dificulta su interpretación, sobre todo por personal poco experto.
Las últimas recomendaciones de la ESPGHAN consideran también que son celíacos aquellos niños que tienen clínica del espectro celíaco, lesiones duodenales mínimas (Marsh I) y que tienen estos dos marcadores de EC latente o potencial (incremento de subpoblaciones linfocitarias γδ y depósitos intestinales antitranslutaminasa 2 IgA). Este cambio de criterio respecto a las recomendaciones previas de la ESPGHAN es importante porque hasta ahora sólo consideraban EC en presencia de atrofia.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El cribado de la EC debería realizarse en pacientes pertenecientes a grupos de riesgo mediante el uso de serología. En familiares de primer grado es altamente recomendable la determinación de los haplotipos HLA-DQ2 o DQ8 (según el haplotipo del caso índice) y biopsia intestinal en los familiares positivos. La utilidad del cribado de la población general es aún controvertida dado que no se conocen los costos, beneficios y consecuencias de la detección de la enfermedad en comparación con una población control.
El único tratamiento disponible en este momento es la DSG y la mayor parte de las evidencias sugieren que esta debe mantenerse durante toda la vida. El gluten está contenido en el trigo, la cebada, el centeno y, probablemente, la avena. La cantidad máxima de gluten que toleran los pacientes celíacos muestra una cierta variación (0-50 mg/día) y es todavía motivo de debate; por tanto, de momento se aconseja que sea lo más estricta posible. La incorporación de esta dieta exige restricciones importantes en la vida social del paciente y, en ocasiones, dificultades económicas, dado que el precio de los alimentos elaborados sin gluten puede llegar a ser cuatro veces superior. En el cuadro 20-5 se proporcionan unas normas dietéticas básicas. Sin embargo, para garantizar la adherencia estricta y prolongada es aconsejable disponer del soporte de enfermería especializada en dietética y la asesoría que proporcionan las sociedades de celíacos. Deben seguir una DSG todos los pacientes con atrofia, tengan o no síntomas, y los pacientes sintomáticos con enteritis linfocítica. Los pacientes con enteritis linfocítica deben evaluarse con densitometría ósea para descartar osteopenia u osteoporosis, que es tan frecuente como en los pacientes con atrofia. La pérdida de masa ósea en estos pacientes es también una indicación de iniciar DSG. Se desconoce en estos momentos si tienen el mismo riesgo de linfoma y enfermedades autoinmunes que los pacientes con atrofia y, por tanto, no hay argumentos sólidos para recomendar una DSG a los pacientes Marsh 1 totalmente asintomáticos.
Hay que corregir las deficiencias de macro y/o micronutrientes, sobre todo en el momento del diagnóstico. En casos graves, actualmente muy poco frecuentes, puede ser necesario el soporte nutricional artificial (nutrición enteral o mixta —enteral/parenteral—). Hay que corregir los niveles de hierro (preferiblemente por vía oral, y considerar la vía parenteral en caso de intolerancia), ácido fólico y vitamina B_{12}. El déficit de calcio se trata con gluconato cálcico o preparados de calcio activos por vía oral junto con vitaminas liposolubles como vitamina D (30 000 U/día) y vitamina A (50 000 U/día). Puede ser necesaria la corrección de los niveles de magnesio o de vitamina K.
La EC refractaria es una entidad muy poco frecuente. Ante la falta de respuesta a la DSG hay que plantearse antes otras posibilidades más frecuentes, como la ingesta de gluten inadvertida o la existencia de alguna otra enfermedad concomitante como intolerancia a disacáridos, sobrecrecimiento bacteriano o insuficiencia pancreática. La EC refractaria se trata con inmunosupresores (glucocorticoides, azatioprina y, más recientemente, infliximab).
Hay investigaciones en marcha encaminadas a identificar los péptidos que son presentados a los linfocitos T, para la obtención de terapias basadas en la inducción de tolerancia inmunológica y en la modificación genética de los cereales para obtener péptidos no tóxicos.

Cuadro 20-5 Normas generales de una dieta sin gluten

ALIMENTOS PERMITIDOS (NO CONTIENEN GLUTEN CON TODA SEGURIDAD)
Leche y derivados (yogur natural, queso, nata, mantequilla)
Carnes y pescados de cualquier tipo (frescos, no en conserva ni congelados)
Huevos
Arroz, maíz y alimentos a base de harinas de estos cereales
Tapioca, soja
Frutas, verduras, legumbres y hortalizas de cualquier clase (frescos, no en conserva) o sus zumos naturales (no envasados)
Frutos secos (almendras, avellanas, cacahuetes, nueces, etc.)
Patatas, boniatos
Margarina, aceite de todo tipo y cualquier otro tipo de grasa
Sal, pimienta, vinagre
Azúcar, miel
Café (no instantáneo), té, infusiones de hierbas
Agua, vino, refrescos (refresco de cola, tónica)
Pastelería de fabricación casera sin harina de trigo, cebada, centeno o avena

ALIMENTOS PROHIBIDOS (CONTIENEN GLUTEN CON TODA SEGURIDAD)
Pan (incluidas tostadas) y harinas de trigo, cebada, centeno y probablemente avena
Cereales de trigo
Pasteles, galletas, magdalenas, cruasanes, pastas, cocas, turrón o cualquier otro producto de repostería que contenga las harinas citadas
Pasta de sopa o italiana de cualquier tipo. Sémola de trigo
Productos manufacturados (flanes, natillas, helados, jaleas, etc.) que contengan las harinas mencionadas
Productos malteados (leche malteada, malta, sucedáneos del café de tipo Eko®)
Bebidas que contengan cereales (cerveza, güisqui)

PRONÓSTICO

Los pacientes que no tienen una buena adherencia a la dieta presentan un mayor porcentaje de complicaciones. La intolerancia al gluten se considera una situación permanente en el tiempo y, por tanto, la DSG hay que mantenerla durante toda la vida. Sin embargo, hasta en un 20% de los casos puede producirse una regresión de la lesión a pesar de mantener una ingesta normal de gluten; esta evolución hacia la latencia o tolerancia puede ser una situación inestable con reaparición de la lesión al cabo de meses o años. Por otra parte, también puede producirse una progresión desde enteritis linfocítica a atrofia. Esta situación está bien documentada en grupos de riesgo como los familiares de primer grado. Sin embargo, se sabe que la mayor parte de los pacientes con enteritis linfocítica se mantienen en esta situación durante años, representando la forma más frecuente de enteropatía sensible al gluten en la edad adulta.
La complicación más importante relacionada con la escasa adherencia a la dieta es el incremento de mortalidad con respecto a la población general, generalmente debida a neoplasias. La relación entre el linfoma de células T primariamente intestinal (EATL) y la EC no tratada está bien establecida. Sin embargo, la relación entre linfoma de cualquier localización y EC es aún controvertida, y el riesgo de padecer linfoma no parece estar incrementado en pacientes con enfermedad silenciosa o con formas leves de la enfermedad. La pérdida de la densidad mineral ósea es otra complicación bien conocida de la EC, la que ocasiona más morbilidad y revierte con la DSG. No está claro, en cambio, si el incremento de enfermedades autoinmunes es consecuencia de un diagnóstico tardío o de un mal cumplimiento de la dieta debido a una activación inespecífica del sistema inmunitario por incremento del paso de macromoléculas. Es más probable que la asociación con enfermedades sistémicas autoinmunes y organoespecíficas se deba a un factor genético común (antígenos linfocitarios humanos de histocompatibilidad HLA-B8 y HLA-DR3 compartidos).

ABETALIPOPROTEINEMIA

Es una rara afección hereditaria con carácter autosómico recesivo y que se caracteriza por la incapacidad para sintetizar apoproteína B (Apo-B), proteína constitutiva de quilomicrones, lipoproteínas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de muy baja densidad (VLDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL). Debido a ello, las lipoproteínas que contienen Apo-B están ausentes del plasma. Aunque los productos de la digestión de los triglicéridos alimentarios pueden atravesar el enterocito, su inclusión en las VLDL y quilomicrones, así como su salida por la membrana basolateral, está anulada. Como consecuencia, se acumulan en las células epiteliales intestinales, lo que determina una malabsorción exclusiva de grasa, con esteatorrea generalmente leve. A pesar de un ayuno prolongado, la biopsia intestinal revela grandes cantidades de grasa intraepitelial como si se acabara de ingerir una comida rica en triglicéridos.

En la abetalipoproteinemia existe una acusada hipolipemia, con cifras de colesterol inferiores a 100 mg/dL y de triglicéridos por debajo de 30 mg/dL. El suero de estos pacientes carece de quilomicrones, LDL y VLDL. La dislipemia determina alteraciones de la función de las membranas celulares, que se manifiestan con síntomas neuromusculares secundarios a la desmielinización selectiva, en particular de los haces posteriores de la médula espinal. Esto causa pérdida de los reflejos osteotendinosos y ataxia sensorial. La disfunción de las membranas oculares determina la aparición de retinitis pigmentaria atípica, con poca pérdida visual. La alteración de la membrana lipídica de los hematíes conduce a acantocitosis y anemia hemolítica por destrucción prematura de los mismos. La enfermedad se manifiesta dentro del primer año de vida en un niño nacido presuntamente sano, pero que no se desarrolla con normalidad y presenta anorexia, diarrea y distensión abdominal. Durante la niñez aparecen alteraciones neurológicas, y en la adolescencia, retinitis pigmentaria atípica. Las pruebas de laboratorio demuestran malabsorción selectiva de las grasas (la prueba de la D-xilosa es normal) e hipolipemia. El diagnóstico se confirma mediante la biopsia intestinal, que muestra unas vellosidades normales con enterocitos repletos de gotas de grasa.

El tratamiento es empírico, con una dieta de bajo contenido graso y suplementos de triglicéridos de cadena media y vitaminas liposolubles, especialmente la vitamina E, que previene o retarda la progresión de la retinitis y la sintomatología neurológica.

LINFANGIECTASIA INTESTINAL

La linfangiectasia intestinal puede ser primaria, como consecuencia de una malformación congénita de los vasos linfáticos, o secundaria, producida por una obstrucción linfática por traumatismos, tumores, fibrosis retroperitoneal, tuberculosis o enfermedad de Whipple. Los linfáticos proximales a la obstrucción se dilatan y pueden romperse, para verter cantidades importantes de linfa a la luz intestinal. El resultado es una enteropatía que pierde proteínas, con exudación de proteínas plasmáticas y pérdida concomitante de linfocitos. Si la obstrucción afecta a una parte extensa del intestino, se produce una esteatorrea significativa. El examen histológico del intestino revela dilatación de los vasos linfáticos en la mucosa y submucosa, así como edema de la mucosa si la pérdida de proteínas es intensa.

En pacientes con malformaciones congénitas, el cuadro clínico se inicia poco después del nacimiento. Es frecuente el edema asimétrico, que traduce la afección de una o más extremidades, así como el retraso del crecimiento. La forma adquirida se desarrolla más tarde, injertada sobre el cuadro clínico de la enfermedad de base. Las manifestaciones clínicas comunes a ambas formas de presentación son diarrea, pérdida de peso, ascitis quilosa, derrame pleural y edemas periféricos.

En los análisis de laboratorio hay habitualmente esteatorrea, que puede ser grave. La absorción de la D-xilosa es generalmente normal. El hallazgo característico es la hipoproteinemia con niveles bajos de albúmina e hipogammaglobulinemia, debido a un aumento de pérdidas proteicas intestinales. Puede observarse una notable linfopenia, que en pacientes con linfangiectasia congénita se asocia a anergia cutánea a distintos antígenos.

El diagnóstico se realiza con la biopsia intestinal, que muestra vellosidades de tamaño normal pero ensanchadas por el edema y con linfáticos dilatados. La linfangiectasia puede afectar al intestino delgado de forma irregular o, más raramente, estar limitada al colon. Por tanto, la ausencia de linfáticos dilatados en la biopsia no excluye el diagnóstico de linfangiectasia.

La medida terapéutica más eficaz es una dieta pobre en grasa, con suplementos de triglicéridos de cadena media. Estos, a diferencia de los triglicéridos de cadena larga, se absorben por vía portal. Con ello se reduce la pérdida de linfa intraluminal y la esteatorrea. Si la lesión afecta sólo a un segmento, la resección quirúrgica puede ser útil. Aunque la linfopenia y la hipogammaglobulinemia alteran la función inmune, las infecciones no son habituales.

AMILOIDOSIS

La amiloidosis se produce como consecuencia del depósito de sustancia amiloide que se encuentra en las capas musculares, el estroma de la lámina propia y submucosa, la pared de los vasos de la mucosa y submucosa y los nervios intestinales. La amiloidosis puede ser primaria (AL), secundaria (AA) y familiar (AF), y manifestarse con malabsorción. La diarrea y la malabsorción tienen origen multifactorial: tránsito rápido como consecuencia de la neuropatía autonómica, miopatía intestinal, efecto barrera de la sustancia amiloide y sobrecrecimiento bacteriano.

Las técnicas de imagen para valoración del intestino delgado (entero-RM, entero-TC o tránsito baritado) muestran dilatación de asas, engrosamiento de pliegues y lesiones nodulares. En la endoscopia se aprecia un aspecto granular fino, ulceraciones y friabilidad de la mucosa. La demostración histológica de la sustancia amiloide puede lograrse mediante biopsia endoscópica o aspirado de grasa subcutánea, teñidas con rojo Congo. El tratamiento se basa en el empleo de opiáceos u octreótido. Por otra parte, el tratamiento con melfalán y prednisona prolonga significativamente la supervivencia de los pacientes con amiloidosis primaria. Los casos con amiloidosis secundaria deben recibir tratamiento para su enfermedad de base (v. sección XIV, Hematología).

ALTERACIONES VASCULARES

La isquemia intestinal por arteriosclerosis o la vasculitis (lupus, PAN) pueden producir malabsorción como consecuencia de la alteración del transporte y lesión de la mucosa (v. Isquemia intestinal, en cap. 17, Abdomen agudo).

Una entidad peculiar es la *papulosis atrófica maligna* o *enfermedad de Köhlmeier-Degos,* producida por una endovasculitis sistémica de arteriolas intestinales y cutáneas de pequeño y mediano calibre. La sintomatología se inicia por lesiones necróticas cutáneas, seguidas, tras un período variable, de dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso. Se origina fibrosis del retroperitoneo y de la serosa, que produce oclusión de los linfáticos y conduce a malabsorción y aparición de ascitis quilosa. La mitad de los enfermos presentan infarto y perforación intestinal que obligan a la laparotomía. Esta muestra placas blanquecinas en la superficie intestinal que corresponden a infartos subserosos. En las lesiones vasculares evolucionadas se deposita tejido fibroso entre el endotelio y la lámina elástica interna, pero no llega a afectar a todo el espesor de la pared, lo cual la diferencia de la periarteritis nudosa.

ENFERMEDADES ENDOCRINAS

DIABETES MELLITUS

La diarrea crónica es frecuente en pacientes con diabetes mellitus. Se estima que su prevalencia es de un 10%, aunque no existen estudios prospectivos que hayan evaluado este aspecto. Diversos mecanismos pueden estar implicados, ya sean producidos por la disfunción autonómica secundaria a la propia diabetes, por enfermedades asociadas a la diabetes o por el consumo de fármacos antidiabéticos que pueden ocasionar diarrea (metformina, acarbosa).

Las causas asociadas con disfunción autonómica forman el cuadro que se denominó *diarrea diabética* para describir la diarrea no explicada asociada a la diabetes grave. Típicamente, la diarrea diabética es crónica y se produce en pacientes con una historia larga de diabetes mellitus insulinodependiente. La diarrea puede ser muy importante con deposiciones acuosas, voluminosas, a veces acompañadas de tenesmo y que, con frecuencia, se producen de noche y se acompañan de incontinencia (sobre todo en ancianos). Los brotes de diarrea son, en general, episódicos, alternando con deposiciones normales o incluso

estreñimiento. En la mayoría de los pacientes se observa neuropatía periférica y neuropatía autonómica, que incluye hipotensión ortostática, impotencia, eyaculación retrógrada, sudores nocturnos, respuestas pupilares anormales y disfunción de la vejiga urinaria. Algunos enfermos presentan, además, síntomas sugestivos de alteración del vaciado gástrico, es decir, saciedad precoz, distensión, náuseas y vómitos. En algunos pacientes, existe sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado; la diarrea mejora con antibióticos de amplio espectro. La disfunción ano-rectal es relativamente frecuente en pacientes con diabetes. La incontinencia fecal se observa en casi el 20% de los pacientes. Estos pacientes se quejan de «diarrea» aunque el volumen fecal y la consistencia son normales. Asimismo, estudios en el animal de experimentación sugieren que pueden existir alteraciones en la secreción y absorción intestinal debido a modificaciones en la regulación adrenérgica del transporte mucoso de electrólitos y fluidos.

Existen algunas enfermedades causantes de diarrea crónica que se observan con mayor frecuencia en la diabetes mellitus. En primer lugar, la EC que comparte genes de predisposición con la diabetes mellitus de tipo 1; la frecuencia de los antígenos de histocompatibilidad HLA-B8, HLA-DR3 y HLA-DQ8 está aumentada en ambas enfermedades en comparación con la población general. Estudios recientes sugieren que alrededor del 5% de los pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 tienen EC asociada, aunque en general es poco sintomática. Existe controversia sobre si la DSG en pacientes celíacos diabéticos mejora o no el control metabólico de la diabetes, pero en cualquier caso la adherencia es importante para evitar las complicaciones de la EC no controlada. La malabsorción ileal de ácidos biliares, probablemente secundaria a una motilidad ileal acelerada, puede ser causa de diarrea crónica en algunos pacientes con diabetes mellitus, que mejoran con el tratamiento con colestiramina. Un consumo excesivo de alimentos dietéticos para diabéticos, que contienen cantidades importantes de fructosa y sorbitol como edulcorantes, puede originar diarrea crónica en estos pacientes.

El tratamiento debe ir dirigido a la causa de la diarrea. En los pacientes con una causa no aclarada debe intentarse un tratamiento sintomático con loperamida, que disminuye el número de las deposiciones, sobre todo si la diarrea es secundaria a un tránsito intestinal rápido. El octreótido, administrado de forma subcutánea en dosis de 50 a 75 μg/12 h, puede ser útil en estos pacientes; sin embargo, puede inhibir la secreción pancreática exocrina y agravar la malabsorción de nutrientes.

HIPERTIROIDISMO

Alrededor del 25% de los pacientes con hipertiroidismo puede presentar diarrea crónica y malabsorción en ausencia de lesión estructural intestinal, que se atribuye a la hipermotilidad intestinal. El cuadro se resuelve al corregir el estado hipertiroideo. En pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune se observa una prevalencia elevada de celiaquía y cirrosis biliar primaria, ambas causantes de malabsorción, así como de gastritis autoinmune y anemia perniciosa.

MALABSORCIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO

La malabsorción de lactosa producida por un *déficit de lactasa* constituye el arquetipo de la diarrea inducida por malabsorción selectiva de hidratos de carbono.

CONCEPTO Y ETIOPATOGENIA

La lactasa hidroliza el disacárido lactosa en glucosa y galactosa. Existen dos tipos de déficit primario de lactasa: 1) alactasia congénita, entidad rara que consiste en un error congénito en el desarrollo de la lactasa del borde en cepillo de la vellosidad intestinal, y 2) déficit de lactasa propio de niños mayores y adultos. Este último se produce en la mayoría de la población mundial, y es la lactosa, el azúcar de la leche, el hidrato de carbono que con mayor frecuencia es malabsorbido por la población sana. Por otro lado, las formas secundarias de hipolactasia (como las que se observan en la EC, malnutrición, diferentes infecciones del intestino delgado, etc.) deben ser diferenciadas con claridad de las formas primarias.

Déficit primario congénito de lactasa

Es una entidad rara que se hereda de forma autosómica recesiva, con una incidencia de 1:60 000. Existe ausencia total de actividad lactasa en las vellosidades intestinales, mientras que el aspecto histológico de la mucosa es normal. Recientemente, se ha descrito la mutación del gen *LCT* (gen lactasa) responsable de esta entidad. Por tanto, es posible realizar el diagnóstico genético y, consecuentemente, el diagnóstico presintomático de portadores de la mutación.

Déficit primario adquirido de lactasa

En esta entidad, las concentraciones de lactasa aumentan al nacer, pero se produce una disminución progresiva determinada genéticamente. Esta disminución de las concentraciones de lactasa es independiente de la ingesta de leche y puede producirse aunque se ingieran grandes cantidades de leche de forma continuada. La capacidad para mantener concentraciones de lactasa durante toda la vida, como en la infancia, se hereda a través de un gen único, autosómico recesivo, localizado en el cromosoma 2. Recientemente, se ha identificado un polimorfismo en un único nucleótido en el gen de la lactasa (lactasa-florizin hidrolasa) en el cromosoma 2q21-22 que muestra una total asociación con el rasgo de persistencia o no persistencia de lactasa. El genotipo C/C_{-13910} se asocia con el déficit primario adquirido de lactasa (actividad lactasa inferior a 10 U/g proteína) y los genotipos C/T_{-13910} y T/T_{-13910} con la persistencia de lactasa. Se ha mostrado que estos tres genotipos se correlacionan con la intensidad de actividad lactasa en las muestras de intestino delgado.

Existen amplias diferencias geográficas en la prevalencia de hipolactasia que, probablemente, son debidas a factores raciales y genéticos. Dos tercios de la humanidad presentan hipolactasia como un proceso normal en el adulto, por lo cual, la hipolactasia no puede considerarse una enfermedad. En España, existen datos que sugieren la existencia de una incidencia de hipolactasia del 35%-50% de la población adulta sana. Estas cifras situarían a nuestro país en la zona de prevalencia intermedia, similar a otros países mediterráneos, por encima de los del norte de Europa, en los que la prevalencia es menor del 10%, y por debajo de la elevada incidencia en la población negra, israelí, mexicana e india-americana, con cifras mayores del 90%.

Los adultos lactasa-deficientes suelen mantener entre un 10% y un 30% de la actividad lactasa intestinal, y desarrollan síntomas sólo cuando ingieren suficiente lactosa como para sobrepasar los mecanismos compensadores del colon.

Déficit secundario de lactasa

La deficiencia de lactasa puede ser una complicación de numerosas enfermedades del intestino delgado. La lactasa parece ser más susceptible que otras disacaridasas, aunque, cuando la enfermedad de la mucosa intestinal es grave, se produce una reducción global de toda la actividad enzimática del borde en cepillo enterocitario. La recuperación de la enfermedad intestinal conlleva un aumento de la actividad enzimática, aunque, a veces, puede retrasarse semanas e incluso meses.

El *cuadro clínico* es el típico de la malabsorción de hidratos de carbono. Aparece meteorismo, distensión abdominal, dolor abdominal de tipo retortijón, que se sigue de diarrea acuosa. La clínica puede aparecer de forma inmediata tras la ingesta de lácticos; a veces, sin embargo, puede tardar horas. Por ello, muchas veces el paciente no es capaz de relacionar la aparición de la diarrea con la ingesta previa de leche.

La *prueba diagnóstica* más sencilla, sensible y específica es la prueba del aliento de hidrógeno tras la administración de lactosa vía oral. El hallazgo en varios estudios de que un porcentaje de pacientes que se habían diagnosticado a sí mismos de intolerantes a lactosa, en realidad absorbían bien la lactosa apoya la existencia de una intolerancia a la lactosa subjetiva. Ello obliga a la realización de pruebas diagnósticas ante la sospecha clínica de intolerancia a la lactosa, como paso previo antes de indicar una dieta estricta sin lactosa.

La reducción de la ingesta de lactosa es la clave para el *tratamiento* de la intolerancia a la lactosa. Hoy en día existen en el mercado leches con un contenido de lactosa bajo o ausente, lo que permite mantener la ingesta de este alimento, que es una fuente dietética importante de calcio, fósforo y vitamina D.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

OTRAS CAUSAS DE MALABSORCIÓN

DERMOPATÍAS

Dermatitis herpetiforme

Se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas papulovesiculosas, muy pruriginosas, que se distribuyen por la superficie extensora de las extremidades, tronco, nalgas, cuero cabelludo y cuello. Puede observarse un depósito de IgA en la unión dermoepidérmica. Más del 80% de los pacientes presentan lesiones intestinales superponibles a las que aparecen en la EC, pero la mayoría son asintomáticos. Por el contrario, menos del 10% de los enfermos celíacos tienen dermatitis herpetiforme. La dieta exenta de gluten mejora tanto las lesiones dérmicas como las intestinales. Es de destacar que la prevalencia de HLA-B8, HLA-DR3 y HLA-DQ2, así como de los anticuerpos antiendomisio y antitransglutaminasa, es semejante a la descrita en la EC sin lesión dérmica.

Acrodermatitis enteropática

Se trata de una enfermedad caracterizada por lesiones cutáneas de tipo flictenular en zonas periorificiales y acras asociadas a alopecia, diarrea, sintomatología neurológica compleja e inmunodeficiencia variable combinada. La enfermedad se produce por un trastorno congénito de la absorción de cinc, pero también puede aparecer de forma secundaria en cirrosis hepática, pancreatitis crónica, cortocircuito yeyunoileal, enfermedad de Crohn y nutrición parenteral no adecuadamente suplementada. El tratamiento con cinc mejora las lesiones cutáneas y la diarrea.

Mastocitosis

Las manifestaciones dérmicas (urticaria pigmentaria) y sistémicas (taquicardia, asma, acaloramiento y cefalea) son las fundamentales en la mastocitosis. Los síntomas gastrointestinales son menos frecuentes. Sin embargo, a veces pueden aparecer en ausencia de lesiones cutáneas aparentes. La hipersecreción de ácido es la causa de las lesiones ulcerosas pépticas, diarrea y la leve esteatorrea que caracterizan a la sintomatología digestiva. En ocasiones se desarrolla hipertensión portal. Se estima que la liberación desde los mastocitos de histamina y otros mediadores humorales, como prostaglandinas D_2, es el fundamento fisiopatológico del cuadro clínico. La mucosa intestinal muestra infiltración por mastocitos y eosinófilos. En conjunto, las lesiones histológicas son semejantes a las que aparecen en la EC. Los síntomas diarreicos, pero no la malabsorción, mejoran con inhibidores de la secreción ácida. El cromoglicato disódico, anticolinérgicos, glucocorticoides y ciclofosfamida se han usado ocasionalmente con éxito en el tratamiento.

SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

Los pacientes con sida en particular aquellos con deterioro inmunológico más grave, pueden presentar esteatorrea y alteraciones en la absorción de la D-xilosa, casi siempre en relación con infecciones oportunistas intestinales o, con menor frecuencia, con lesiones extensas de sarcoma de Kaposi. Se define como enteropatía asociada al HIV al conjunto de manifestaciones intestinales que, tras una evaluación completa, no puede atribuirse a una causa concreta. Estos pacientes suelen mejorar con tratamiento antirretroviral.

GASTROENTEROPATÍA PROTEINORREICA

Concepto

Este término engloba un amplio grupo de alteraciones que se asocian a una pérdida excesiva de proteínas plasmáticas por el tracto gastrointestinal. Gracias a los estudios con albúmina marcada con ^{131}I se sabe que el depósito corporal normal total de esta proteína es de unos 4,3 g/kg. La vida media de la albúmina es de 20 días y la tasa de síntesis hepática de 0,15 g/kg al día, igual a su degradación. La pérdida intestinal supone el 10% del catabolismo de la albúmina y la gammaglobulina. En pacientes con gastroenteropatía proteinorreica, tanto el depósito total como la vida media de la albúmina están muy disminuidos y la síntesis es normal o ligeramente aumentada.

Etiopatogenia

El flujo transmucoso excesivo de proteínas desde la pared a la luz intestinal puede producirse por tres mecanismos: a) aumento de la permeabilidad celular con lesión mucosa o descamación excesiva del enterocito; b) exudación por inflamación, erosión o ulceración mucosa, y c) obstrucción linfática con rotura de conductos linfáticos y pérdida de linfa intestinal. En el cuadro 20-6 se reseñan las entidades asociadas a gastroenteropatía proteinorreica clasificadas según estos mecanismos fisiopatológicos.

Cuadro clínico

La hipoproteinemia causada por la pérdida intestinal de proteínas se manifiesta por edema relacionado con el descenso de la presión coloidosmótica del plasma, con un aumento de la trasudación a partir del espacio intravascular y retención de sodio por hiperaldosteronismo secundario. El análisis de las proteínas plasmáticas muestra habitualmente reducción no sólo de los valores de albúmina, sino también de gammaglobulinas, fibrinógeno, lipoproteínas, transferrina, α_1-antitripsina y ceruloplasmina. Un dato diferencial del síndrome nefrótico es que las cifras de colesterol sérico suelen hallarse disminuidas.

Diagnóstico

Debe considerarse la posibilidad de gastropatía proteinorreica en todo paciente con hipoproteinemia, con edema o sin él, en el cual se han descartado la malnutrición proteica, la proteinuria y la hepatopatía crónica. Hoy en día la confirmación diagnóstica se fundamenta en la prueba de excreción de α_1-antitripsina. Debido a su actividad intrínseca esta proteína apenas es digerida por las proteasas intestinales y

Cuadro 20-6 Enfermedades asociadas a gastroenteropatía proteinorreica

ENFERMEDAD DE LA MUCOSA SIN EROSIÓN O ULCERACIÓN
Gastroenteritis aguda
Enfermedad celíaca
Gastritis hipertrófica (enfermedad de Ménétrier)
Gastroenteritis eosinofílica
Sobrecrecimiento bacteriano en el intestino
Esprúe tropical
Enfermedad de Whipple
Infestación parasitaria
Vasculitis
Gastroenteropatía asociada a sida

EROSIÓN O ULCERACIÓN DE LA MUCOSA
Enfermedad de las cadenas pesadas alfa
Enfermedad de Crohn
Síndrome carcinoide
Yeyunoileítis ulcerativa idiopática
Linfoma
Colitis ulcerosa
Cáncer de esófago, estómago y colon
Amiloidosis
Enfermedad del injerto contra el receptor

OBSTRUCCIÓN LINFÁTICA
Linfangiectasia intestinal
Linfoma
Enfermedad de Whipple
Pericarditis constrictiva
Enfermedad de Crohn
Fístula enterolinfática
Mesenteritis retráctil

se excreta intacta por las heces. Por tanto, sirve como una medida indirecta de pérdida gastrointestinal de albúmina. El diagnóstico de las lesiones de la mucosa gastrointestinal responsables de la proteinorrea entérica se efectúa con los métodos radiológicos, endoscópicos e histopatológicos habituales.

Tratamiento

El tratamiento específico de la enfermedad causal suele ser efectivo para limitar la pérdida intestinal de proteínas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. Gastroenterology 2003;124:1111-34.

Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. Am J Med 2010;123:691-3.

Gabrielli M, D'Angelo G, Di Rienzo T, Scarpellini E, Ojetti V. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013;17(Suppl 2):30-5.

Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54:136-60.

Moos V, Schneider T. Changing paradigms in Whipple's disease and infection with Tropheryma whipplei. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011;30:1151-8.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDAD INFLAMATORIA DEL INTESTINO

Capítulo 21

J. Panés Díaz

CONCEPTO

El término *enfermedad inflamatoria del intestino* (EII) se utiliza de manera genérica para referirse a enfermedades inflamatorias de tipo crónico que tienen un curso recurrente y son de etiología desconocida. Engloba básicamente la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). La CU es una inflamación del colon que afecta de forma prácticamente constante al recto y se extiende de manera proximal y continua en una longitud variable; aparece un infiltrado inflamatorio mixto en la lámina propia, que altera la arquitectura glandular, con acúmulos de neutrófilos en las criptas que forman microabscesos. La EC puede afectar a cualquier zona del tracto digestivo, aunque de forma predominante aparece sobre el segmento intestinal que circunda a la válvula ileocecal; suele afectar a varios segmentos del tracto gastrointestinal, entre los que se hallan zonas histológicamente normales, la afección del intestino es transmural y el hallazgo más definitivo es la presencia de granulomas. La CU y la EC comparten diversas características epidemiológicas, inmunológicas y clínicas, hasta el punto de que en un 5%-10% de los casos resultan indistinguibles desde el punto de vista diagnóstico y se clasifica como colitis indeterminada.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de CU varía entre 5 y 18 casos por cada 100 000. Las incidencias más altas aparecen en países del norte de Europa, Canadá y EE. UU., mientras que los países del sur de Europa, Asia y África tienen incidencias más bajas. La tasa de prevalencia es unas 15-20 veces la tasa de incidencia. En relación con la edad, la incidencia presenta un pico en el período entre los 20 y los 30 años. Algunos casos se diagnostican en la edad infantil, incluso dentro del primer año de vida. En relación con el sexo, la incidencia es similar en varones y mujeres en diversos países europeos, entre ellos España.

En España, se ha documentado en los últimos años un importante aumento de la tasa de incidencia bruta por 100 000 habitantes de la EII, con un aumento de 4,08 en el período 1954-1993 a 17,17 en el período 2000-2010, y un incremento algo más marcado en la CU (2,64 a 11,47) que en la EC (2,59 a 5,70). No se han observado diferencias en la incidencia o prevalencia de ambas afecciones entre las poblaciones rural y urbana, ni tampoco en relación con el nivel socioeconómico.

ETIOLOGÍA

La etiología de la EII es multifactorial y están implicadas interacciones complejas entre factores genéticos y ambientales.

FACTORES GENÉTICOS

Los estudios epidemiológicos de prevalencia han mostrado una fuerte asociación familiar. La frecuencia de historia familiar oscila entre el 5,5% y el 22,5%. Estudios en gemelos muestran que en la EC existe una concordancia significativamente superior (37% en estudios combinados) en gemelos monocigotos que en gemelos dicigotos (7%). En la CU, el grado de concordancia, tanto en gemelos monocigotos como dicigotos (10% y 3%, respectivamente), sugiere un menor papel de los factores genéticos en comparación con la EC. La gravedad de la enfermedad es similar en los casos familiares que en los esporádicos, y no existe evidencia de anticipación genética. En familias con múltiples miembros afectos se observa una elevada concordancia en el tipo de enfermedad y en la localización, lo que sugiere que tanto la susceptibilidad global como el fenotipo están genéticamente influidos.

En varios estudios de barrido genómico se ha puesto de manifiesto que tanto la EC como la CU son enfermedades poligénicas complejas, y se han descubierto ya 163 genes/*locus* que confieren predisposición para la EII. La mayoría de ellos (110) son genes de susceptibilidad común para la EC y la CU, mientras que 30 confieren susceptibilidad sólo para EC y 23 sólo para CU, lo que sugiere que en la mayoría de los casos son factores no genéticos los que determinan el fenotipo de la EII. Además de las formas poligénicas, que constituyen la mayoría de casos de EII, se han identificado variantes monogénicas que cursan con inflamación intestinal que se inicia muchas veces en la infancia e incluyen la enfermedad granulomatosa crónica, deficiencias en la vía de señalización de IL-10, el síndrome de Hermansky-Pudlak, el síndrome de Wiskott-Aldrich, la enteropatía ligada a X (*immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome,* IPEX) y la deficiencia de mevalonato cinasa.

FACTORES AMBIENTALES

La influencia de los factores ambientales en la etiopatogenia es aún uno de los aspectos más difíciles de establecer. Entre los múltiples factores estudiados, sólo la influencia del tabaquismo y de la apendicectomía ha sido corroborada por diversos estudios. La CU tiende a aparecer en no fumadores y exfumadores, mientras que el tabaco aumenta el riesgo de padecer la EC. Así, en los pacientes fumadores el riesgo relativo de sufrir CU es de 0,26, mientras que el riesgo relativo para la EC es de 3,5. Además, en estos últimos la persistencia del hábito tabáquico se asocia a un mayor número de recurrencias, mayor necesidad de tratamiento inmunodepresor, mayor requerimiento de cirugía y mayor recurrencia de la enfermedad tras la cirugía.

La apendicectomía, especialmente cuando se realiza en edades tempranas, protege frente al desarrollo de CU. Se ha establecido que la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

odds ratio para desarrollarla entre los individuos apendicectomizados es de 0,3, en comparación con los no intervenidos. Por el contrario, no se ha observado ninguna relación entre la práctica de apendicectomía y la EC.

No existen evidencias que liguen la aparición de la EII con determinados componentes de la dieta, ni que un cambio en los hábitos alimenticios altere su evolución. Hasta la actualidad tampoco se ha aportado ninguna evidencia concluyente acerca del posible papel de agentes microbianos específicos, pero se ha comprobado que la aparición de una infección intestinal por gérmenes comunes (p. ej., *Campylobacter, Salmonella,* etc.) se sigue de un incremento del riesgo de iniciar una EII, sobre todo en el año que sigue al proceso infeccioso. La ansiedad, depresión o estrés no constituyen factores de riesgo; el aumento de incidencia de trastornos psiquiátricos en estos pacientes se interpreta como fenómenos reactivos al proceso intestinal crónico.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

COLITIS ULCEROSA

Es una enfermedad que afecta fundamentalmente a la mucosa del colon, con participación casi constante (95% de los casos) de la mucosa rectal y una extensión proximal variable, pero siempre continua. Macroscópicamente la mucosa afectada tiene un aspecto granular e hiperémico, pero no siempre presenta ulceraciones. Cuando estas están presentes comienzan como erosiones superficiales pequeñas que pueden progresar hasta afectar a todo el grosor de la mucosa. Desde el punto de vista microscópico, en la fase de actividad de la enfermedad la mucosa muestra un infiltrado difuso de linfocitos y células plasmáticas con congestión de capilares y vénulas. Se observan también neutrófilos, predominantemente en la luz de las criptas, donde pueden formar pequeños abscesos de cripta. Este hallazgo resulta útil para diferenciar la afección de otros procesos inflamatorios del intestino, como la colitis infecciosa en la que los neutrófilos se acumulan entre las células epiteliales de las criptas más que en la luz de estas (tabla 21-1). Las criptas presentan de forma característica una reducción del número de células mucoides, con distorsión y ramificación en la base. La presencia de eosinófilos puede ser prominente en algunos casos. Cuando la actividad de la enfermedad disminuye, espontáneamente o por el tratamiento, el infiltrado inflamatorio se reduce, los abscesos de cripta desaparecen y la población de células mucoides se recupera. La arquitectura de las criptas, en cambio, permanece alterada, con acortamiento, ramificación o incluso desaparición de las mismas.

Una pequeña proporción de pacientes (~10%) desarrolla una afección de carácter fulminante con dilatación del colon (megacolon tóxico). La pared del colon se adelgaza, y la mucosa se denuda en áreas extensas. El plano muscular expuesto puede presentar fisuras que se extienden hasta la serosa. En esta fase la inflamación abarca todas las capas del colon. La inflamación recurrente puede dar lugar a la aparición de cambios permanentes característicos como son fibrosis, desaparición de las haustras y retracción longitudinal del colon, lo que propicia el aspecto de «cañería de plomo» en la radiología. Después de una ulceración grave de la mucosa la curación puede ser irregular, para dar como resultado la proyección de porciones de la mucosa hacia la luz intestinal (seudopólipos inflamatorios).

ENFERMEDAD DE CROHN

Se caracteriza por una inflamación transmural y segmentaria que puede afectar a cualquier porción del tracto gastrointestinal. La mayoría de pacientes pueden ser clasificados en tres grupos anatómicos según los hallazgos radiológicos y endoscópicos: afección limitada al intestino delgado (30%-40%), afección de intestino delgado y colon (40%-55%) y afección cólica (15%-25%). En el grupo de pacientes con enfermedad en el intestino delgado, más del 90% tienen afección del íleon terminal. La afección perianal (fístulas, fisuras, colgajos cutáneos) se halla presente en una tercera parte de los pacientes y puede acompañar a la afección de cualquier otro nivel, aunque suele asociarse a enfermedad cólica. La del esófago, estómago o duodeno es menos frecuente y habitualmente se asocia a afección intestinal; la enfermedad alta aislada aparece en menos del 1% de los pacientes.

Las ulceraciones más características adoptan un aspecto serpiginoso, con su diámetro mayor orientado según el eje longitudinal. Junto con estas úlceras pueden aparecer otras más superficiales (aftas) a consecuencia de la pérdida de la mucosa de la superficie por encima de un folículo linfoide hiperplásico. Otro patrón ulcerativo característico es la mucosa en «empedrado» en el que el entrecruzamiento de ulceraciones profundas lineales delimita islotes de mucosa inflamada y prominente. Las fisuras profundas que penetran hacia la capa muscular e incluso serosa son características y constituyen la base para la formación de fístulas entre los segmentos lesionados y los órganos de vecindad o la piel. Un hecho característico de la afección intestinal por EC es su carácter segmentario, con áreas de mucosa normal que separan los segmentos afectados, a diferencia de la CU en la que la afección es continua a partir del recto. La alteración histológica inicial y más frecuente en el intestino es la lesión de las criptas, que resultan infiltradas por neutrófilos. Aunque esta lesión es parecida a la observada en la CU, en la EC la distribución de las lesiones es más focal. A diferencia de la CU, en la EC la reducción de células mucoides es menos marcada (v. tabla 21-1). La lesión de la cripta es seguida por la aparición de ulceración microscópica de la mucosa intestinal que recubre los folículos linfoides y por infiltración de la lámina propia por células inflamatorias. Algunos agregados de células histiocitarias se organizan en granulomas no caseificantes que contienen células gigantes multinucleadas. Los granulomas pueden aparecer en cualquier capa de la pared intestinal. Estas lesiones pueden también hallarse en nódulos linfáticos, mesenterio, peritoneo e hígado, como resultado de la extensión de la enfermedad a partir del intestino. Microscópicamente la existencia de granulomas en la EC permite distinguirla de la CU. Aunque la presencia de granulomas es característica, su ausencia no excluye el diagnóstico. De hecho, sólo en el 30% de los pacientes se identifican granulomas típicos. En el resto de los casos se halla sólo una inflamación transmural. La fisuración es otro importante dato microscópico. Las fisuras son hendiduras estrechas que parten de una ulceración superficial y se extienden hacia la submucosa, muscular, y pueden llegar a la serosa. La fibrosis es otro aspecto histológico destacado y puede progresar hasta producir estenosis.

Tabla 21-1 Características histológicas diferenciales de las enfermedades inflamatorias del intestino

CRITERIO	COLITIS ULCEROSA	ENFERMEDAD DE CROHN	OTRAS COLITIS
Inflamación transmural	No	Sí	Según proceso
Atrofia de criptas	Marcada-continua	Segmentaria-leve	Ausente o escasa
Distorsión de criptas	Marcada-continua	Segmentaria-leve	Ausente o escasa
Plasmocitosis basal	Marcada	Segmentaria-leve	Ausente o escasa
Infiltración mononuclear	Marcada-continua	Segmentaria-focal	Leve (neutrófilos)
Metaplasia de células de Paneth distal ángulo hepático	Presente	Segmentaria-leve	Ausente
Depleción mucina	Sí (constante)	Segmentaria	No
Mucina en borde úlcera o en criptas con neutrófilos	Ausente	Presente	Presente
Granulomas	Ausentes	Presentes (50%)	Ausentes o escasos

PATOGENIA

En la CU y la EC, la inflamación intestinal aparece como consecuencia de una respuesta inmunitaria anormal a componentes de la luz intestinal en individuos genéticamente predispuestos. En individuos sanos, la mucosa intestinal se mantiene en un estado de inflamación controlada (fisiológica). El mantenimiento de esta homeostasis requiere una respuesta activa de tolerancia frente a antígenos de la dieta y de la microflora residente, lo que permite conservar la capacidad de responder de forma efectiva frente a patógenos. Errores en la interpretación del estímulo o en la regulación de la respuesta inmunitaria producen un desequilibrio entre factores proinflamatorios y antiinflamatorios.

Alteraciones en diversos factores que mantienen la homeostasis intestinal contribuyen a la aparición de una enfermedad inflamatoria. En primer lugar, la barrera epitelial en pacientes con EC presenta un aumento de la permeabilidad. En segundo lugar, estos pacientes presentan alteraciones en respuestas de la inmunidad innata, cuya base molecular reside en alteraciones en la expresión o activación de los receptores extracelulares *toll-like* (TLR) que resultan activados por componentes específicos de bacterias o virus, y de los receptores intracelulares NOD, activados por componentes de la pared bacteriana. En tercer lugar, existe un ineficaz aclaramiento de bacterias que atraviesan la luz intestinal por alteración en el proceso de autofagia, como indica la asociación de mutaciones en el gen *ATG10L1* implicado en autofagia con la EC. En cuarto lugar, el reconocimiento y el procesamiento de antígenos por parte de las células presentadoras, principalmente células dendríticas y también células epiteliales, se halla alterado, de forma que hacen un reconocimiento incorrecto de la flora comensal e inducen una activación de la inmunidad adquirida en lugar de inducir tolerancia. En quinto lugar se activan procesos de la inmunidad adquirida en la que participan poblaciones de células T, que están dominadas por un fenotipo T_H1, T_H17 o T_H2, así como células B productoras de inmunoglobulinas A y G. Finalmente, se ha observado una deficiente activación de células T/B reguladoras. En términos simplistas, la CU parece exhibir un perfil de citocinas tipo T_H2, y la EC un perfil T_H1-T_H17, aunque en realidad existe un solapamiento complejo y significativo entre las dos formas de enfermedad.

CUADRO CLÍNICO

COLITIS ULCEROSA

Las principales manifestaciones clínicas son la diarrea con sangre, la urgencia defecatoria y el dolor abdominal. En general, la intensidad de los síntomas y signos se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Es habitual que los síntomas hayan estado presentes durante semanas, incluso meses, cuando el paciente consulta, lo que pone de relieve el inicio insidioso característico de la enfermedad. En otros casos su comienzo puede ser más agudo, a semejanza de un cuadro infeccioso. Por último, algunos pacientes refieren una historia de episodios intermitentes, autolimitados, de diarrea con sangre que han sido suficientemente leves como para no realizar una consulta médica.

La afección rectal es casi constante y responsable de la aparición de urgencia defecatoria y tenesmo. Cuando la afección es sólo rectal, las heces pueden ser normales e incluso existir estreñimiento. En estos casos, la emisión de sangre sola o manchando la superficie de las heces puede ser confundida con un sangrado hemorroidal, pero el paciente con proctitis presenta a menudo también emisión de moco teñido de sangre. Si la afección es extensa y grave, las deposiciones son líquidas y frecuentes, contienen sangre y moco, raramente pus, y puede aparecer además dolor abdominal. Los brotes de intensidad moderada o grave pueden asociarse a síntomas sistémicos con afectación del estado general.

Los signos físicos son inespecíficos. En los casos leves la exploración es normal, y en los graves puede apreciarse distensión abdominal y dolor a la palpación a lo largo del trayecto del colon. En los casos más graves se detecta fiebre, taquicardia e incluso hipotensión. Los datos de laboratorio son un reflejo de la intensidad de la inflamación y de la pérdida sanguínea. Puede detectarse anemia ferropénica por pérdidas crónicas. En los casos moderados y graves suele haber leucocitosis con neutrofilia y una elevación de la proteína C reactiva y de la VSG. En la enfermedad grave es común la hipoalbuminemia, que es un reflejo de la disminución de la ingesta y de la pérdida entérica de esta proteína a través de la mucosa ulcerada. Las alteraciones de los electrólitos, sobre todo hipopotasemia, están relacionadas con la intensidad de la diarrea.

El conjunto de síntomas y signos de la enfermedad, junto con exploraciones complementarias sencillas (hemoglobina, proteína C reactiva, VSG) y radiológicas (radiografía simple de abdomen), permiten establecer con fiabilidad índices de gravedad del cuadro. Uno de los más utilizados es el basado en los criterios de Truelove y Witts (tabla 21-2).

En el momento del diagnóstico inicial, un 45% de los pacientes tienen enfermedad distal, limitada al recto o rectosigma, un 35% presentan una afección hasta el colon descendente y un 20% tienen una colitis extensa. Si bien se trata de un proceso recurrente, el curso de la enfermedad a lo largo del tiempo está relacionado con la gravedad y extensión de la inflamación en el momento del diagnóstico. En los casos menos graves, con afección limitada al recto, la enfermedad suele permanecer confinada a esta zona y no extenderse en el 70% de los casos. En el 30% restante, el proceso se extiende en dirección más proximal en algún momento de la evolución; cuando esto ocurre, la enfermedad puede adquirir un curso grave y refractario al tratamiento. En un 10% de los casos puede adquirir un curso fulminante con afección de todo el colon, dilatación y perforación (megacolon tóxico) que se describe más adelante.

ENFERMEDAD DE CROHN

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: diarrea (habitualmente sin sangre), dolor abdominal, fiebre, astenia y pérdida de peso. Aparte de estos síntomas resultantes de la afección del intestino, pueden existir otras manifestaciones derivadas de la extensión de la inflamación

Tabla 21-2 Criterios para evaluar la gravedad de la colitis ulcerosa

FACTOR	LEVE	GRAVE	FULMINANTE
Deposiciones (n/día)	< 4	> 6	> 10
Sangre en heces	Intermitente	Frecuente	Constante
Temperatura (°C)	Normal	> 37,5	> 37,5
Pulso (latidos/min)	Normal	> 90	> 90
Hemoglobina	Normal	< 75% normal	Necesidad transfusión
VSG	< 30	> 30	> 30
Radiografía de abdomen	Normal	Aire, edema pared colon	Dilatación colon
Exploración abdomen	Negativa	Dolor palpación	Distensión

Basado en los criterios de Truelove y Witts. El brote moderado incluye características de leve y grave.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

a los órganos vecinos. La diarrea sólo se acompaña de sangre en los casos en que el colon distal está afectado, lo que ocurre en menos de la mitad de los pacientes. Algunos pacientes (1%-2% de los casos) pueden presentar una hemorragia masiva, que puede ser recurrente. El dolor es a menudo de tipo cólico, en muchas ocasiones con carácter suboclusivo (empeora tras la ingesta y mejora con las deposiciones), y se localiza habitualmente en la fosa ilíaca derecha. La fiebre puede constituir otra manifestación del proceso inflamatorio, aunque la fiebre alta obliga a descartar una complicación séptica (perforación, absceso). La pérdida de peso es común, aunque no constante, y suele situarse en un 10%-20% del peso corporal. Es consecuencia de la anorexia, diarrea y sitofobia, y raramente atribuible a malabsorción. La afección del íleon terminal puede dar lugar a la formación de una masa inflamatoria en la fosa ilíaca derecha fácilmente palpable.

En algunos pacientes los síntomas más llamativos son los relacionados con la afección perianal y perineal, caracterizada por fisuras, fístulas y abscesos. Las complicaciones perianales aparecen en una tercera parte de los pacientes en algún momento de la evolución de la enfermedad y se asocian en la mayoría de ellos a existencia de enfermedad cólica. La fisura anal es la complicación más frecuente; en general se trata de fisuras más amplias, menos profundas y no tan dolorosas como las fisuras idiopáticas. Suelen situarse en la línea media, anterior y/o posterior; raramente son laterales. En el margen anal pueden existir apéndices (colgajos) cutáneos, de coloración azulada o rosácea, que aparecen como engrosamientos de la piel en el extremo distal de una fisura, o bien como prominencias edematosas localizadas. Las fístulas perianales suelen ser profundas, múltiples y con varios orificios de salida en la zona perineal. Los abscesos perianales se manifiestan como dolor perianal y fiebre.

Se han elaborado diversos índices para evaluar de forma objetiva la actividad del proceso. Uno de los más utilizados es el *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) (tabla 21-3), que permite distinguir entre enfermedad inactiva (CDAI < 150), brote leve (150-220), moderado (220-450) y grave (> 450).

Las características clínicas más relevantes de la EC y los elementos diferenciales con la CU se resumen en la tabla 21-4.

Patrones fenotípicos de la enfermedad de Crohn

Habitualmente al inicio presenta manifestaciones propias de una inflamación aguda o crónica *(patrón inflamatorio)*. En el curso de la evolución, la enfermedad puede adquirir otras características y evolucionar hacia un patrón fibroestenótico-obstructivo o un patrón penetrante-fistuloso. En pocos pacientes la enfermedad comienza con un patrón estenosante o fistulizante.

El patrón inflamatorio corresponde al conjunto de características descritas anteriormente, con brotes de la enfermedad que se manifiestan por diarrea, dolor abdominal y afección del estado general.

El *patrón estenosante* puede tener varias formas. En las primeras fases del proceso, la combinación de edema y espasmo produce manifestaciones obstructivas intermitentes, principalmente en el período posprandial. Con el tiempo, esta inflamación persistente puede dar lugar a la aparición de lesiones fibroestenóticas que ocasionan repetidos episodios de obstrucción aguda, desencadenados por brotes de la enfermedad en los que se añade un componente inflamatorio. Finalmente, puede aparecer una estenosis fija con un componente predominantemente fibrótico.

En el *patrón fistulizante* se forman tractos que comunican la luz intestinal con estructuras vecinas, como consecuencia de la inflamación y ulceración transmural con afección hasta la serosa. El trayecto de las fístulas puede ser muy variable. Pueden terminar de forma ciega, para producir un absceso abdominal que se manifiesta por dolor, fiebre alta y una masa palpable dolorosa. Si el tracto penetra hacia asas intestinales vecinas se forman fístulas entero-entéricas, habitualmente ileoileales, ileocecales o ileosigmoideas. Estas fístulas cursan de forma relativamente asintomática y se descubren en el curso de exploraciones radiológicas o de la cirugía. Pueden ser causa de malabsorción cuando se establecen entre porciones proximales y distales del intestino (yeyunocólicas), debido la alteración del tránsito y al sobrecrecimiento bacteriano. Menos frecuentes pero más graves son las fístulas duodenocólicas o gastrocólicas. Las fístulas del intestino pueden también penetrar órganos vecinos como la vejiga o la vagina. Las fístulas enterovesicales

Tabla 21-3 Crohn's Disease Activity Index (CDAI)[a]

VARIABLE	FACTOR MULTIPLICADOR
N.° de deposiciones[b]	2
Dolor abdominal (0: ninguno; 1 o 2: intermedio; 3: intenso)[b]	5
Estado general (0: bueno; 1, 2 o 3: intermedio; 4: malo)[b]	7
N.° de complicaciones: Artralgia o artritis Iritis o uveítis Eritema nudoso, pioderma gangrenoso o estomatitis aftosa Fisura, fístula o absceso anal Fístula en otra localización Fiebre (> 37,8 °C) en semana previa	20
Uso opiáceos para control diarrea (0: no; 1: sí)	30
Masa abdominal (0: no; 2: dudosa; 5: presente)	10
Diferencia del hematocrito con respecto al valor normal (47 – hematocrito [varones], 42 – hematocrito [mujeres])	6
Porcentaje de desviación de peso estándar	1

[a]Una puntuación de 450, brote grave.
[b]Para deposiciones, dolor abdominal y estado general la puntuación es la suma de cada síntoma durante los últimos 7 días (multiplicado por el correspondiente factor).

Tabla 21-4 Características clínicas y bioquímicas diferenciales de la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC)

	CU	EC
SÍNTOMAS		
Dolor	Ocasional	Frecuente
Vómitos	Raro	Ocasional
Diarrea	Frecuente	Frecuente
Diarrea con sangre	Común	Infrecuente
Tenesmo	Común	Infrecuente
Pérdida de peso	Mínima	Frecuente
SIGNOS		
Fisura anal	Raro	Frecuente
Fístula perianal	Raro	Frecuente
Masa abdominal palpable	Ausente	Frecuente
COMPLICACIONES		
Hemorragia	Frecuente	Ocasional
Colangitis esclerosante	Aumentada	Rara
Colelitiasis	No aumentada	Aumentada
Nefrolitiasis	No aumentada	Aumentada
PRESENCIA DE ANTICUERPOS		
Anticitoplasma de los neutrófilos	Común	Raro
Anti-*Sacharomyces cerevisiae*	Raro	Común

se manifiestan con disuria o infecciones urinarias recurrentes; con menor frecuencia aparece neumaturia o fecaluria. Aproximadamente la mitad de los pacientes con fístula enterovesical presentan un absceso intraabdominal asociado que requerirá drenaje quirúrgico. Las fístulas enterovaginales dan lugar a dispareunia y/o flujo fecaloideo. Deben distinguirse de las rectovaginales, más frecuentes, que aparecen como extensión en profundidad de una úlcera rectal o del canal anal. Algunas fístulas con largo trayecto pueden alcanzar la piel. Estas fístulas enterocutáneas siguen los planos de menor resistencia. En enfermos que han sido operados, drenan a través de la herida quirúrgica. Más raramente, en ausencia de cirugía previa, pueden drenar a través de la *fascia* relativamente delgada a nivel umbilical, o bien establecer un trayecto a lo largo del psoas hasta el flanco o periné.

COMPLICACIONES

Megacolon tóxico

El megacolon tóxico es una complicación grave característica de la CU, aunque también puede darse en la EC. Suele surgir en los primeros brotes de la enfermedad. Aparece en el 2% de los casos de CU, pero su prevalencia aumenta hasta el 10% en enfermos que requieren hospitalización. En ocasiones, la causa desencadenante está relacionada con la práctica de una colonoscopia, el uso excesivo de opiáceos o anticolinérgicos, o la hipopotasemia concomitante. La principal complicación del megacolon tóxico es la perforación intestinal, que aumenta la mortalidad.

Entre las manifestaciones clínicas cabe destacar la fiebre, taquicardia, distensión y dolor abdominal, que suele ser difuso. A veces se observa dolor a la descompresión. Los ruidos intestinales se encuentran disminuidos. En sus formas más graves puede existir hipotensión.

Lo único necesario para establecer el diagnóstico es una radiografía simple de abdomen. La dilatación del colon es el signo patognomónico de esta complicación, con un diámetro habitualmente entre 8 y 9 cm. La dilatación superior a 6,5 cm indica la presencia de ulceración por debajo de la capa muscular y debe considerarse como límite para el diagnóstico. La ulceración grave denuda la mucosa para dejar islotes residuales de mucosa edematosa. El edema submucoso da lugar a un engrosamiento aparente de la pared intestinal en la radiografía, con nódulos marginales. El patrón de haustras desaparece como consecuencia de la inflamación. La dilatación puede restringirse a un segmento o ser generalizada; normalmente se hace más aparente en el colon transverso. La perforación intraperitoneal es la complicación más grave. El primer signo de perforación inminente es la neumatosis lineal que sigue en paralelo la pared intestinal, observada comúnmente en primer lugar en el colon sigmoide. Este hallazgo puede seguirse rápidamente de perforación intraperitoneal libre o localizada. La mortalidad global alcanza el 20% y se incrementa al 50% si se produce perforación intestinal.

Cáncer colorrectal

Los pacientes con EII tienen un riesgo más elevado de padecer cáncer colorrectal que la población general. Entre diversos factores de riesgo para el desarrollo de cáncer, el más destacado es la asociación a colangitis esclerosante primaria; influyen, además, la duración y la extensión de la enfermedad y los antecedentes de cáncer de colon en familiares de primer grado. El riesgo empieza a aumentar a partir de los 8-10 años del diagnóstico y crece de forma exponencial a partir de entonces. En pacientes con colangitis esclerosante primaria el riesgo se halla aumentado desde el momento del diagnóstico. Los pacientes con colitis extensa tienen un mayor riesgo relativo (4,3-29) en comparación con los que presentan colitis izquierda (1,5-3). La afección limitada al recto no se asocia a un mayor riesgo de cáncer. En la EC, la afección de más del 30% de la superficie colónica constituye en factor de riesgo para el cáncer de colon, mientras que la afección de intestino delgado incrementa el riesgo de adenocarcinoma en esta localización.

La displasia asociada a la EII se define como una proliferación inequívocamente neoplásica del epitelio confinado a la membrana basal y sin invasión de la lámina propia. Su clasificación se limita a dos grados: displasia de bajo grado y de alto grado. El hallazgo de displasia sugiere una alta probabilidad de que exista un cáncer invasivo concomitante o de que se desarrolle en el futuro. En el 43%-62% de los casos con displasia de alto grado se detecta un carcinoma en la pieza de colectomía. En la displasia de bajo grado esta asociación es menos importante, pero no despreciable (19%). En los pacientes en los que las biopsias de colon no muestran displasia, la probabilidad de que sean portadores de un carcinoma es muy baja. Los programas de detección precoz deben basarse en el uso de cromoendoscopia, que facilita la identificación de las zonas displásicas y la toma de biopsias dirigidas, ya que la realización de múltiples biopsias de mucosa aparentemente normal tiene un rendimiento muy bajo. Estas exploraciones deberían iniciarse 8-10 años después de establecido el diagnóstico de la EII. Las recomendaciones sobre la periodicidad con que deben realizarse varían, pero en general se acepta que deberían efectuarse cada 3 a 5 años. Los pacientes con colangitis esclerosante asociada deberían ser explorados anualmente, dado el elevado riesgo de padecer cáncer en este subgrupo de pacientes.

Los enfermos en los que se detecta displasia de alto grado deben ser colectomizados. Las lesiones sobreelevadas con displasia de bajo grado pueden ser tratadas mediante resección endoscópica si la mucosa circundante a la lesión se halla libre de cambios displásicos. Para las lesiones planas con displasia de bajo grado debe considerarse la colectomía, o bien mucosectomía endoscópica con vigilancia a los 6 meses.

MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES

Aunque estas afecciones son primariamente gastrointestinales, aparecen manifestaciones extraintestinales en algún momento de la evolución hasta en un 30% de los pacientes, y hay una tendencia en algunos casos a que su presentación sea múltiple. Estas manifestaciones pueden ser osteoarticulares, dermatológicas, orales, oculares, renales, hepáticas y sistémicas (amiloidosis, complicaciones tromboembólicas).

La artropatía periférica aparece en un 5%-20% de pacientes afectados de EII, con más frecuencia en la EC que en la CU. El riesgo de desarrollar artropatía periférica se incrementa con la extensión de la enfermedad cólica y con la presencia de complicaciones como abscesos, enfermedad perianal, eritema nudoso, estomatitis, uveítis y pioderma gangrenoso. Generalmente aparece tras el inicio de los síntomas intestinales.

La artropatía axial es menos frecuente que la periférica. Su curso es independiente de la actividad de la enfermedad. Se divide en espondilitis anquilosante y sacroileítis. La espondilitis anquilosante suele estar asociada (50%-70% de los casos) a positividad para HLA-B27 y las manifestaciones clínicas no se diferencian de la enfermedad no asociada a patología intestinal inflamatoria. En la población general la prevalencia de espondilitis anquilopoyética es del 0,25%-1%, con un predominio de mujeres (3:1), mientras que en la población con EII la prevalencia es del 1%-6%, sin predominancia de sexo (1:1). La sacroileítis aislada puede ser asintomática, y se observan cambios en la RM hasta en un 30% de los pacientes con EII. La mayoría de los pacientes son HLA-B27 negativos y no suelen progresar hacia espondilitis anquilosante.

Las manifestaciones dermatológicas más características son el eritema nudoso y el pioderma gangrenoso. El eritema nudoso se observa con mayor frecuencia en la EC cólica que en la CU, y es más prevalente entre mujeres y en enfermos jóvenes. Los episodios de eritema nudoso tienen un curso paralelo a la inflamación intestinal. El pioderma gangrenoso es la lesión dermatológica más grave. Es más frecuente en pacientes con CU y de edad avanzada. Tiene escasa relación con la actividad de la enfermedad intestinal y habitualmente se diagnostica años después de la misma. Hasta el 50% de los pacientes con pioderma gangrenoso tienen una EII no diagnosticada. La lesión suele aparecer en áreas de traumatismo previo y comienza con dolor en un área localizada en la que después aparece una formación pustulosa que da lugar a la formación de un absceso estéril que drena espontáneamente y deja una lesión ulcerosa de 2 a 4 cm. En pacientes portadores de ostomías, las lesiones de pioderma pueden aparecer en el área circundante al estoma. Además, pueden aparecer lesiones dermatológicas secundarias a la medicación como, por ejemplo, la erupción maculopapular o urticaria tras la toma de sulfasalacina o mesalazina, o lesiones psoriasiformes en pacientes tratados con fármacos anti-TNF.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las lesiones de la mucosa oral son principalmente la estomatitis aftosa y la pioestomatitis vegetante. La estomatitis aftosa es más frecuente en la EC. Su presencia tiene una clara relación con la actividad de la enfermedad intestinal. Habitualmente se trata de lesiones indoloras. La pioestomatitis vegetante se caracteriza por la presencia de placas eritematosas y friables que pueden asociarse a abscesos asépticos. Se cree que representa una forma mucosa del pioderma gangrenoso.
Las principales complicaciones oculares son la uveítis anterior, la episcleritis y la conjuntivitis. Su incidencia oscila entre el 2% y el 11% de los casos. Pueden aparecer episodios recurrentes, en general de modo paralelo a la EII, y en el caso de la uveítis, asociados a HLA-B27.
La incidencia de nefrolitiasis está aumentada y se estima que oscila entre el 2% y el 10%. Los factores implicados en su desarrollo son la presencia de ileostomía permanente, la afección ileal grave y la resección ileal extensa.
Se ha descrito una amplia variedad de anomalías hepáticas. Algunas, como la esteatosis, son transitorias y se han relacionado con la malnutrición proteicocalórica y el tratamiento concomitante con glucocorticoides. Otras, como los granulomas asociados a la EC, cursan de forma totalmente asintomática. La colangitis esclerosante primaria constituye la complicación hepatobiliar más frecuente. Clásicamente se ha observado en la CU (2,4%-7,5% de los casos), pero con menor frecuencia (1,2% de los casos) aparece también en la EC. Por otra parte, en más del 80% de los enfermos con colangitis esclerosante se demuestra una EII. El colangiocarcinoma se presenta en el 1% de los casos de CU de más de 10-15 años de evolución. Aparece entre la tercera y la cuarta décadas de la vida. La mayoría de las veces se asienta sobre una colangitis esclerosante primaria de larga evolución.
La amiloidosis es una complicación sistémica poco frecuente, pero con una elevada morbimortalidad. Se observa con más frecuencia en la EC cólica (0,9%) que en la CU (0,07%). El riñón es el órgano más frecuentemente afectado y el que tiene una mayor implicación pronóstica. La incidencia de complicaciones tromboembólicas clínicamente significativas es del 1,3%. A pesar de su baja incidencia, constituyen una importante causa de muerte, ya que el 25% de los enfermos fallece durante el episodio agudo. Entre las manifestaciones extraintestinales menos frecuentes se incluyen: anemia hemolítica Coombs positiva, pleuropericarditis, neuropatías, miopatías e hipertiroidismo.

DIAGNÓSTICO

No existe ningún dato patognomónico para establecer el diagnóstico de CU o EC, que se debe basar en un conjunto de datos clínicos, de laboratorio, exploraciones radiológicas, endoscopia y el análisis histológico de muestras biópsicas.

DATOS DE LABORATORIO

Son necesarios para detectar posibles alteraciones hematológicas o bioquímicas, y para valorar la actividad de la enfermedad. Las fases activas suelen acompañarse de aumentos de la VSG y de la proteína C reactiva, leucocitosis y trombocitosis. De estos, el marcador habitualmente utilizado es la proteína C reactiva, que cuenta con una sensibilidad del 50% en la CU y del 70% en la EC. Por tanto, la normalidad de este marcador no asegura la ausencia de actividad de la enfermedad. Las pérdidas hemáticas en heces o un bloqueo medular del hierro debido a la presencia de inflamación crónica pueden ocasionar anemia microcítica hipocroma. El hallazgo de anemia macrocítica sugiere afección del íleon terminal, con malabsorción secundaria de vitamina B_{12}. Los niveles de albúmina sérica suelen estar disminuidos en períodos de actividad grave, debido a malnutrición, a un estado hipercatabólico y a pérdidas proteicas por el tubo digestivo. Las pruebas de función hepática muestran colestasis en los casos de malnutrición o colangitis esclerosante primaria.
El laboratorio puede ayudar en el diagnóstico diferencial entre EC y CU mediante la determinación de anticuerpos perinucleares anticitoplasma de los neutrófilos (p-ANCA) y los anticuerpos anti-*Sacharomyces cerevisiase*. La positividad de los primeros se asocia a la CU y la de los segundos, a la EC. El patrón p-ANCA positivo, anti-*Sacharomyces* negativo es sugestivo de CU, y el inverso de EC.
La determinación en heces de calprotectina, una proteína muy abundante en el citoplasma de los neutrófilos, tiene una alta sensibilidad y especificidad en el momento del diagnóstico para distinguir la EII de la patología funcional, y durante el seguimiento para la detección de actividad subclínica. La precisión diagnóstica de este biomarcador es superior a la de la proteína C reactiva.

EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA

En la CU, la radiografía simple de abdomen puede aportar datos indicativos sobre la extensión de la enfermedad, ya que los segmentos de colon con enfermedad activa en general no contienen restos fecales. En casos de muy larga evolución el diámetro del colon se estrecha y desaparecen las haustras, para dar lugar a un patrón en «tubo de plomo». Por el contrario, una dilatación significativa (diámetro superior a 6,5 cm) en un paciente con enfermedad activa indica la presencia de megacolon; en estos pacientes está contraindicada la práctica de una colonoscopia.
En la EC, las pruebas de imagen seccional (ultrasonografía, TC y RM) tienen una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de las lesiones inflamatorias, tanto del intestino delgado como del colon. Dada la necesidad de reiterar estas exploraciones a lo largo del tiempo para la evaluación de síntomas sugestivos de actividad debe evitarse el uso de la TC por el riesgo de la radiación, especialmente en una población joven. La RM es menos dependiente del operador que la ultrasonografía y su uso para la evaluación de la actividad de la enfermedad es cada vez más generalizado; se ha convertido en la técnica de primera elección para la exploración del intestino delgado, así como para la detección de complicaciones como estenosis, fístulas y abscesos. Las lesiones inflamatorias más características de la EC en la RM son engrosamiento mural, presencia de edema e hipercaptación de contraste y la presencia de ulceraciones (fig. 21-1).

Figura 21-1 RM abdominal. Imagen obtenida tras administración de contraste oral (sin señal en T1) e intravenoso. Se observa un engrosamiento e hipercaptación de las paredes del colon ascendente y transverso *(flechas gruesas),* con presencia de ulceraciones profundas en este último *(flechas finas).*

ENDOSCOPIA

Es la técnica más sensible para evaluar los detalles de la mucosa, y permite además la toma de biopsias para establecer un diagnóstico con mayor seguridad. La colonoscopia proporciona una valiosa información para distinguir la EC de la CU, y también en el diagnóstico diferencial de estas con otras entidades. En el momento de realizar el diagnóstico, la colonoscopia debe ser completa e incluir ileoscopia, ya que el conocimiento de la localización y extensión de las lesiones es imprescindible para guiar las opciones terapéuticas.

En la CU activa el aspecto más típico es el de una mucosa eritematosa, friable y de superficie granular, con pérdida del patrón vascular normal. En los brotes más graves se observan ulceraciones, que siempre aparecen sobre áreas de mucosa inflamada. Las lesiones se inician en el recto y se extienden a partir de aquí de una forma homogénea hasta una altura que puede ser el ciego. La presencia de un recto endoscópicamente normal constituye un fuerte argumento en contra de la CU, a menos que el paciente haya recibido tratamiento tópico recientemente o padezca una colangitis esclerosante asociada. El íleon terminal es habitualmente normal. Pueden aparecer lesiones polipoideas que corresponden a seudopólipos o pólipos de tipo inflamatorio. En los casos de larga evolución se observa un estrechamiento de la luz y una pérdida de haustras.

En la EC, las lesiones mucosas son de distribución salteada, asimétrica y heterogénea. Las úlceras están circundadas por mucosa de aspecto normal, con preservación del patrón vascular. El carácter transmural de la inflamación propicia la aparición de úlceras profundas, en «sacabocados», que contrastan con las úlceras más superficiales de la CU. Las ulceraciones lineales o serpiginosas, alineadas según el eje longitudinal del colon, y el patrón «en empedrado» son característicos, así como las aftas, que no se observan en la CU. En la EC, las áreas afectas se hallan separadas por otras de mucosa normal, un punto que debe ser confirmado mediante la histología. El recto está indemne en el 50% de los casos y la afección del intestino delgado permite diferenciar con seguridad la EC de la CU.

En ocasiones, cuando la afección de la EC se limita al colon, puede tener una apariencia endoscópica muy similar a la CU, y no existe ningún signo endoscópico específico que permita hacer el diagnóstico definitivo de una u otra, si bien algunas características de las lesiones pueden ser orientativas. Cabe destacar dos: 1) en la CU las úlceras nunca aparecen sobre una mucosa de aspecto normal, y 2) el patrón «en empedrado» se observa sólo en la EC.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE COLITIS ULCEROSA Y ENFERMEDAD DE CROHN

A pesar de que ambas entidades tienen aspectos similares, existen numerosos criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos y anatomopatológicos que permiten su diferenciación. Suele considerarse que un paciente está afecto por EC cuando, junto con una clínica compatible, existe una endoscopia e histología positiva que demuestra una afectación discontinua, o la presencia de granulomas no caseificantes o de fisuras, con relativa preservación de células mucoides. También se considera que las formas sin afección rectal comprobada o con afección aislada del intestino delgado son propias de este proceso. Para la CU se considera definitiva la existencia de una clínica compatible, con lesiones de distribución continua y la presencia de una histología sugestiva. A pesar de todo, un pequeño grupo de pacientes no se puede catalogar por cumplir criterios de ambas entidades. En este caso se habla de *EII no catalogada.* El seguimiento clínico de estos pacientes suele permitir su ulterior catalogación más precisa. Cuando la duda diagnóstica persiste tras analizar una pieza de colectomía, el término empleado es *colitis indeterminada.*

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA DEL INTESTINO

En los pacientes con un brote agudo de colitis y antecedentes de EII, en la mayor parte de los casos será suficiente excluir una causa infecciosa como responsable de los síntomas, pero en los pacientes en que no se conozcan antecedentes de enfermedades intestinales el diagnóstico es más complejo. En la mayoría de los casos el diagnóstico diferencial se plantea con las infecciones intestinales. El cuadro clínico de las colitis por *Salmonella, Shigella* y *Campylobacter* es a menudo indistinguible de la EII. Endoscópicamente pueden observarse cambios inflamatorios leves, y en los casos más graves de *Salmonella* y *Shigella* puede haber grandes úlceras recubiertas de fibrina. El diagnóstico se basa en el cultivo en medios adecuados. *Yersinia enterocolitica* es un agente que produce ileítis aguda, aunque también puede ocasionar una colitis; cura de manera espontánea, a veces con una reacción granulomatosa. Hay una serie de procesos infecciosos que pueden dar lugar a la aparición de una proctitis aguda, indistinguible de la proctitis ulcerosa idiopática, incluyendo gonorrea, linfogranuloma venéreo y amebiasis. Algunas cepas de *Chlamydia* (no *Chlamydia trachomatis*) pueden producir una proctitis granulomatosa muy parecida a la EC.

La *tuberculosis intestinal* puede aparecer en un paciente con afección pulmonar conocida, pero en ocasiones surge en enfermos sin otra localización de infección micobacteriana o incluso como infección primaria. La tuberculosis intestinal se localiza predominantemente en la región ileal y el colon ascendente. Endoscópicamente destacan dos aspectos característicos: lesiones hipertróficas y ulceración. El diagnóstico se basa en la histología y el cultivo de las muestras de biopsia.

La *apendicitis aguda* puede ser clínicamente similar a la ileítis aguda, aunque suele cursar sin diarrea y evoluciona con mayor rapidez. En caso de duda entre ambas entidades es preferible operar, ya que la intervención no empeora el curso de la EC, mientras que el retraso en la intervención en una apendicitis aguda puede causar complicaciones como gangrena o perforación apendicular.

La *amebiasis* puede presentarse con diarrea con sangre y por sigmoidoscopia resulta indistinguible de la CU o la EC, aunque de forma característica aparecen úlceras con bordes mal definidos. El diagnóstico se establece mediante la búsqueda del parásito en muestras frescas de heces.

La *actinomicosis* puede afectar a veces la región ileocecal y provoca una masa inflamatoria con necrosis, fibrosis intensa y formación de fístulas. En la microscopia pueden verse grupos de hifas con infiltración leucocitaria asociada.

La *colitis por citomegalovirus* se presenta casi exclusivamente en los pacientes con inmunodeficiencias o bajo tratamiento inmunodepresor. Se trata habitualmente de una pancolitis, con lesiones que van de pequeñas vesículas y erosiones hasta úlceras profundas que pueden confluir. El diagnóstico se confirma mediante biopsias de mucosa que demuestran las inclusiones características.

La colitis por *Clostridium difficile* se caracteriza endoscópicamente por seudomembranas blanco-amarillentas que se superponen a una mucosa muy eritematosa, pero en las formas más leves puede haber sólo edema y eritema. En la mayor parte de los casos, la colitis se localiza en la región rectosigmoidea. El diagnóstico se confirma por la presencia de la citotoxina en heces. La presencia de *C. difficile* en heces no es diagnóstica, ya que no todas las cepas producen la citotoxina.

Los pacientes que son tratados con irradiación abdominal, sobre todo en neoplasias ginecológicas o de próstata, pueden presentar entre las 2 y las 4 semanas de tratamiento una *colitis actínica* que se manifiesta con diarrea, en ocasiones con sangre y tenesmo. En este estadio, la sigmoidoscopia demuestra presencia de úlceras y friabilidad de la mucosa. Esta alteración de carácter agudo suele ser reversible. Una minoría de pacientes desarrolla una lesión crónica que se inicia varios meses después de la irradiación en forma de diarrea, enterorragia, dolor abdominal, suboclusión intestinal o incontinencia fecal. La endoscopia suele mostrar múltiples telangiectasias, discreta ulceración y estenosis. Los hallazgos histológicos son inespecíficos, aunque es frecuente la presencia de trombosis microvascular.

En los pacientes ancianos y en aquellos con antecedentes de episodios isquémicos en otros órganos, la presencia de dolor abdominal y enterorragia debe hacer sospechar el diagnóstico de *colitis isquémica.* Esta se acompaña en ocasiones de diarrea. En las radiografías de abdomen es típica, aunque no patognomónica, la aparición de «huellas digitales»,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ocasionadas por la presencia de hemorragia intramural. El diagnóstico se basa en la angio-TC y la endoscopia. Algunas *vasculitis,* entre las que se incluyen la enfermedad de Behçet y la granulomatosis de Wegener, pueden provocar también colitis.

Otras afecciones del colon con manifestaciones clínicas que simulan la enfermedad inflamatoria incluyen la *colitis colágena* y la *colitis linfocítica.* Estas entidades se manifiestan como diarrea crónica acuosa y dolor abdominal, pero la endoscopia resulta normal, por lo que se han englobado bajo el término *colitis microscópica*. La característica histológica que define la colitis colágena es la presencia de una banda irregular de colágeno por debajo del epitelio de superficie en continuidad con la membrana basal, con un grosor igual o mayor a 10 µ, que atrapa capilares superficiales y que presenta un borde inferior irregular y desflecado. En cuanto a la colitis linfocítica, el criterio específico es la presencia de un número de linfocitos intraepiteliales > 20 por 100 células epiteliales y ausencia de engrosamiento de la banda colágena subepitelial.

PRONÓSTICO

En los primeros 5 años tras el diagnóstico la mitad de los pacientes con CU experimentan un progresivo descenso en la actividad de la enfermedad, un 1%-10% un agravamiento del curso y un 30%-40% una actividad crónica persistente con reiteradas recurrencias. Una tercera parte de los pacientes con colitis distal progresan a formas más extensas. En conjunto, los pacientes con CU tienen una expectativa de vida normal.

En pacientes con EC, si bien la localización anatómica de las lesiones permanece bastante constante a lo largo del tiempo, el comportamiento de la enfermedad varía considerablemente. A los 20 años de evolución de la enfermedad se habrá producido un cambio del fenotipo a patrón penetrante en el 70% de los casos y estenosante en un 15%. El 13%-20% de los pacientes con EC tienen una enfermedad crónicamente activa, el 67%-73% tiene una actividad intermitente y sólo el 10%-13% mantiene la remisión durante años. Tras 20 años el 70% de los pacientes habrán requerido algún tipo de intervención quirúrgica. La esperanza de vida de estos pacientes está ligeramente reducida.

TRATAMIENTO

Estas enfermedades no tienen un tratamiento curativo, pero es posible suprimir de manera efectiva la inflamación intestinal y lograr la curación de las lesiones mucosas en una considerable proporción de pacientes mediante tratamiento médico. El tratamiento debe ser individualizado según las características de la enfermedad, fundamentalmente la localización de las lesiones, la gravedad del brote y la respuesta a tratamientos previos y concomitantes. En la figura 21-2 se resume el algoritmo terapéutico para la CU y en la figura 21-3, para la EC.

TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCEROSA

Proctitis y proctosigmoiditis

En pacientes con proctitis o proctosigmoiditis leve o moderada, con lesiones que no se extienden más allá de 30 cm del margen anal (afectación distal), el tratamiento tópico es más eficaz que la administración oral del mismo fármaco. El tratamiento inicial de elección es la mesalazina, que puede ser administrada en forma de supositorios (en la proctitis) o como enemas o espuma (en la proctosigmoiditis). La dosis óptima para la inducción de la remisión es de 1-4 g/día. Los glucocorticoides tópicos (p. ej., triamcinolona espuma rectal) ofrecen una alternativa a la administración local de mesalazina, aunque son menos eficaces que esta. Sólo un estudio ha evaluado la eficacia del tratamiento combinado tópico de glucocorticoides-mesalazina y mesalazina sola; la combinación es superior sólo discretamente a la monoterapia, por lo que puede ensayarse en pacientes con una respuesta incompleta a la mesalazina tópica. Una vez conseguida la remisión, los pacientes deben realizar tratamiento de mantenimiento para evitar la recurrencia, con mesalazina tópica en forma de supositorios (1 g) o enemas (1 g) administrados en días alternos.

Colitis izquierda y colitis extensa leve o moderada

En los enfermos con CU leve o moderada con una extensión de más de 30 cm, el tratamiento inicial de elección es la mesalazina por vía

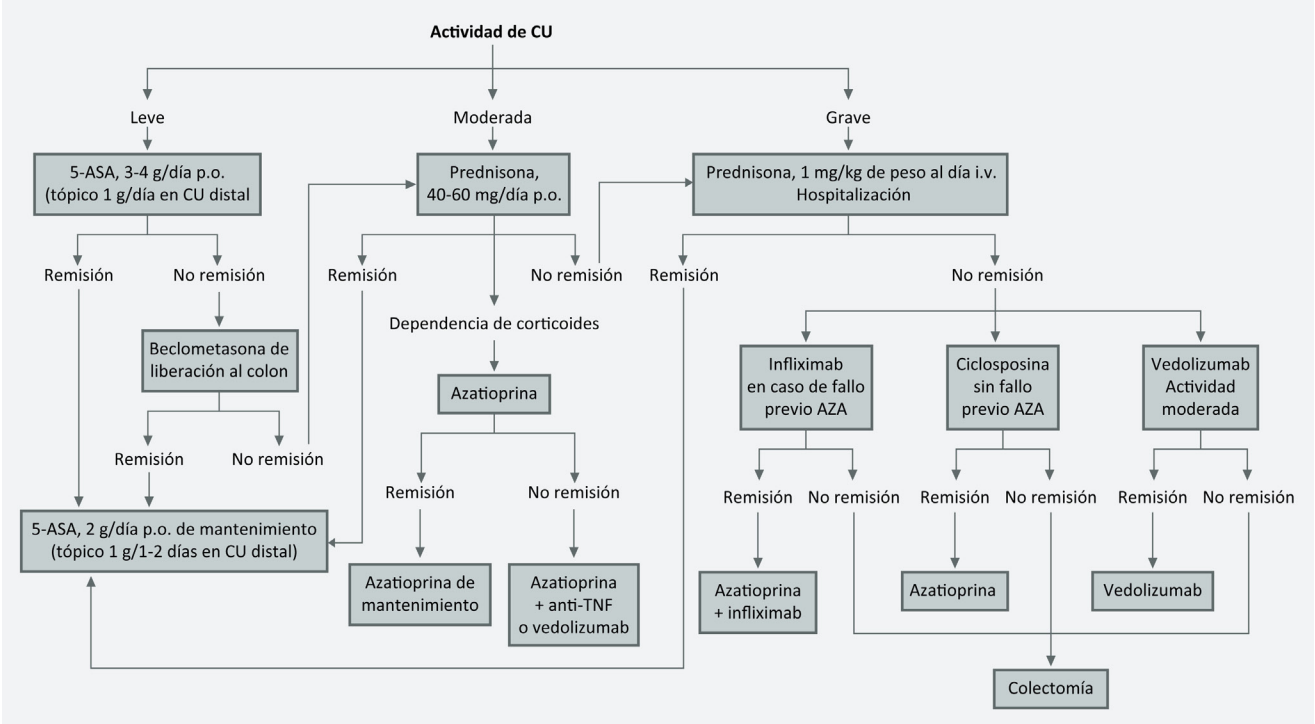


Figura 21-2 Algoritmo terapéutico de la colitis ulcerosa (CU) según la gravedad. Anti-TNF-α: anticuerpos del factor de necrosis tumoral alfa; 5-ASA, aminosalicilatos; AZA, azatioprina; BGN: bacilos gramnegativos; CMV: citomegalovirus.

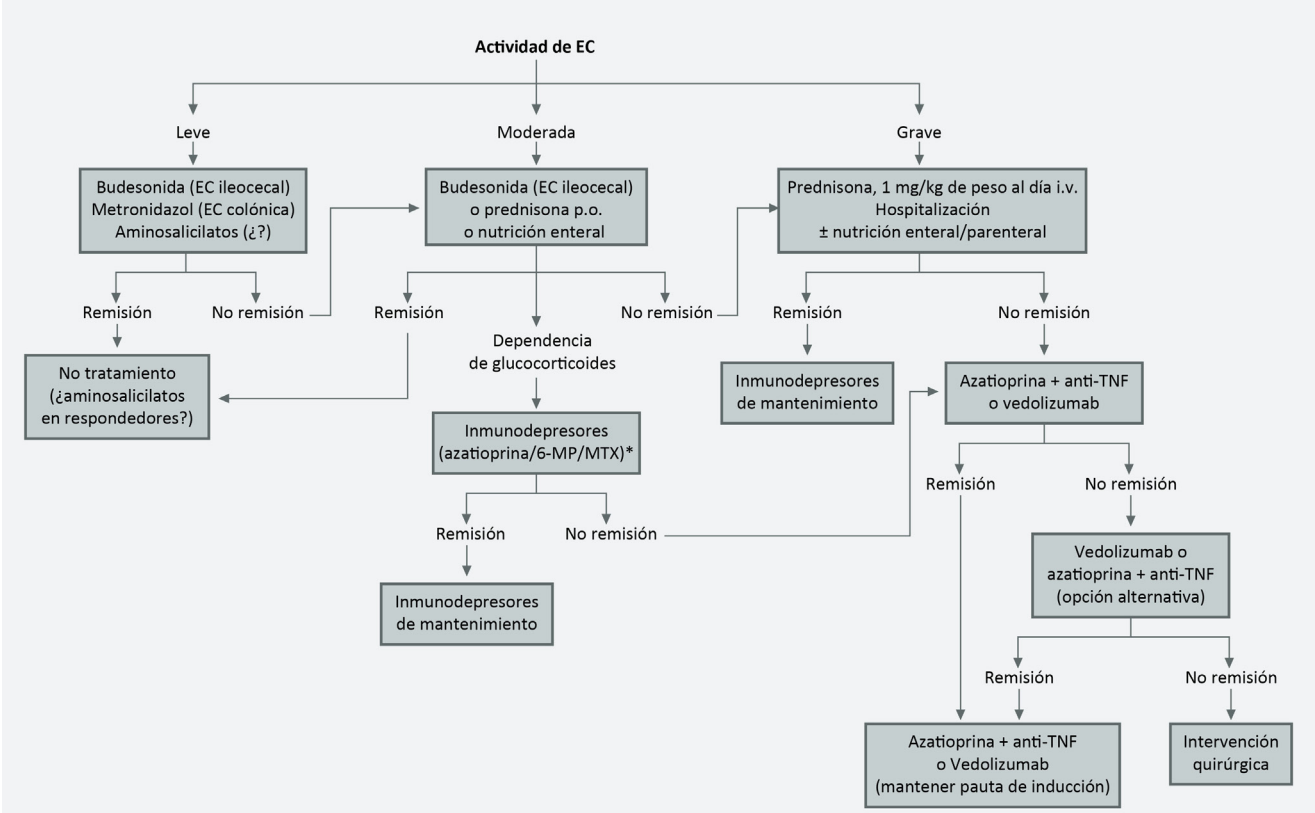


Figura 21-3 Algoritmo terapéutico de la enfermedad de Crohn (EC) según gravedad. 6-MP: 6-mercaptopurina; MTX: metotrexato.

oral, administrada en forma de preparado de liberación retardada (envolturas pH-dependientes, enlace a moléculas biodegradables, matrices de liberación retardada). Aunque un enema de 60 mL puede llegar a cubrir todo el colon izquierdo, la distribución de los enemas tiene una amplia variación interindividual y es más seguro asumir que si la afectación excede los 30 cm es necesario hacer tratamiento por vía oral. La inducción de la remisión es dosis-dependiente, y hay que administrar al menos 3 g/día para lograr este objetivo. La mesalazina ha sustituido a la sulfasalacina por su menor riesgo de efectos secundarios, sobre todo intolerancia gástrica, erupción cutánea, azoospermia y reacciones lupoides. El efecto terapéutico debe observarse en el plazo de 2-4 semanas y la dosis de inducción debe mantenerse durante períodos de 6-8 semanas. Los pacientes que no responden al tratamiento con mesalazina deben ser tratados con glucocorticoides; la dosis inicial debe ser equivalente a 0,75 mg/kg de prednisona administrados en dosis única matutina, y ha de reducirse de forma progresiva hasta suprimir el fármaco en 8-12 semanas. En pacientes con brotes leves o moderados puede utilizarse un corticoide de liberación controlada (p. ej., beclometasona, 5-10 mg al día) para minimizar los efectos adversos sistémicos de los corticoides. Cuando no se obtiene una respuesta adecuada a los glucocorticoides en el plazo de 5-7 días debe iniciarse tratamiento de tercera línea con ciclosporina (2-4 mg/kg al día i.v. u 8-15 mg/kg al día p.o.), o con un fármaco biológico incluyendo los anticuerpos anti-TNF-α (infliximab, adalimumab o golimumab), o un anticuerpo antiintegrina $\alpha_4\beta_7$, que inhibe el reclutamiento de leucocitos hacia el intestino inflamado (vedolizumab). Si con un fármaco de tercera línea no se obtiene respuesta en un plazo de 2 semanas, se debe considerar la colectomía. La utilización consecutiva de fármacos de tercera línea se asocia a un elevado riesgo de complicaciones.

Una vez alcanzada la remisión clínica se debe iniciar tratamiento de mantenimiento, ya que de lo contrario la mitad de los pacientes presentarán una recidiva dentro del año que sigue a la inducción de la remisión. En pacientes que han respondido al tratamiento con mesalazina o glucocorticoides, el tratamiento de mantenimiento se basará en la administración de mesalazina a dosis de 2 g al día, que reduce la probabilidad de recidiva a la mitad. En los pacientes que han respondido a la ciclosporina, el mantenimiento debe basarse en la administración del inmunodepresor azatioprina (2,5 mg/kg al día) o 6-mercaptopurina (1,5 mg/kg al día), ya que la ciclosporina no es eficaz para mantener la remisión a largo plazo. Cuando se ha utilizado un anticuerpo anti-TNF o un anticuerpo antiintegrina para inducir la remisión y se ha obtenido respuesta, esta puede ser mantenida mediante la administración continuada del mismo fármaco biológico. El tratamiento combinado con azatioprina e infliximab ha mostrado mayor eficacia que la monoterapia con uno de estos fármacos.

Colitis ulcerosa grave

Los pacientes con enfermedad grave deben ser hospitalizados. Se debe practicar una radiografía simple de abdomen para descartar la presencia de megacolon tóxico, un coprocultivo, estudio de parásitos y el análisis de la toxina de *Clostridium difficile* en heces para excluir infecciones concomitantes. El tratamiento inicial consiste en la administración de prednisona en dosis de 1 mg/kg por vía i.v. Si no se obtiene una respuesta en un período de 3-5 días, debe iniciarse tratamiento de tercera línea con ciclosporina i.v. (2-4 mg/kg al día) si el paciente no ha presentado fracaso previo a azatioprina como tratamiento de mantenimiento, o con el anticuerpo anti-TNF infliximab (5 mg/kg, semanas 0, 2 y 6), ya que este es el único fármaco biológico que ha sido ensayado en la CU grave. Alternativamente se puede considerar también la colectomía. Es crucial no demorar la introducción de estos fármacos de tercera línea en pacientes con un brote grave de CU con respuesta inadecuada a los glucocorticoides ya que el riesgo de complicaciones y de mortalidad no es despreciable. Asimismo, tras la introducción de medicación de tercera línea, la vigilancia de estos pacientes debe ser estrecha ya que el porcentaje de respuestas en esta situación clínica se sitúa en torno al 50%, por lo que la mitad de los pacientes requerirán finalmente ser operados. Los pacientes con megacolon tóxico requieren

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

a menudo intervención quirúrgica urgente. Cuando no hay signos de infección ni peritonismo, y el estado del paciente lo permite, puede hacerse inicialmente tratamiento médico, pero la falta de respuesta en un período de 24-48 h es indicación de intervención quirúrgica. Por lo que se refiere al tratamiento de mantenimiento en respondedores, se seguirá la misma pauta que la indicada en el apartado anterior.

Colitis crónica activa o corticodependiente

Algunos pacientes presentan una actividad crónica persistente, o experimentan recurrencias al disminuir o inmediatamente después de retirar los glucocorticoides (corticodependencia). El tratamiento con azatioprina (2,5 mg/kg al día) o mercaptopurina (1,5 mg/kg al día) es eficaz en estas situaciones hasta lograr la remisión de la enfermedad y facilitar la retirada completa de los glucocorticoides en la mitad de los pacientes. El inicio del efecto tarda habitualmente 2-3 meses, por lo que se debe hacer una lenta retirada de los glucocorticoides a lo largo de este período de tiempo. Los pacientes deben ser sometidos a frecuentes controles de hemograma, inicialmente cada 3 semanas y después cada 3-4 meses. La determinación de la actividad tiopurina-metil-transferasa es útil para identificar a los pacientes con baja actividad del enzima (0,3% de la población) y que desarrollan toxicidad medular al administrar el fármaco. Una vez iniciado este tratamiento debe mantenerse al menos 4 años, ya que su interrupción se asocia a un elevado índice de recurrencias.

Infliximab y vedolizumab constituyen también alternativas terapéuticas eficaces en pacientes con enfermedad crónica activa o corticodependiente, tanto para la inducción como para el mantenimiento de la remisión. El tratamiento combinado con infliximab y azatioprina resulta también más eficaz en esta situación clínica.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

La elección del tratamiento para la EC viene determinada básicamente por la localización de la enfermedad, la gravedad, la presencia de manifestaciones extraintestinales y el curso de la misma a lo largo del tiempo. Otros factores que han de considerarse son el estado de nutrición y, en la infancia o adolescencia, el crecimiento.

Enfermedad ileal, ileocólica o cólica

En los brotes leves de la enfermedad se puede iniciar el tratamiento con un preparado de mesalazina. La sulfasalacina no es eficaz en el tratamiento de la ileítis, probablemente por el requerimiento de las bacterias del colon para activar el fármaco (romper el enlace azo de la mitad sulfamida con el salicilato). Para inducir la remisión, estos fármacos deben emplearse a dosis altas (4 g/día) y aun así la eficacia es muy baja, claramente inferior a la de los glucocorticoides, incluida la budesonida. El metronidazol (10-20 mg/kg) tiene una eficacia similar a los preparados de mesalazina en el tratamiento de los pacientes con ileocolitis o colitis leve o moderada, pero no es tan eficaz en casos de ileítis. La respuesta al tratamiento en estos pacientes debe evaluarse a las 2-4 semanas. El tratamiento debe mantenerse hasta que se logre la remisión o se considere que ha fracasado. Los pacientes sin respuesta deben ser tratados como la enfermedad moderada.

Los pacientes con EC y actividad moderada y los que no responden al tratamiento de un brote leve con mesalazina deben ser tratados con prednisona 40-60 mg al día. Cuando el paciente inicia la respuesta, esta dosis se reduce paulatinamente a lo largo de un período de 2-3 meses. La formulación de budesonida con cubierta entérica a dosis de 9 mg/día tiene una eficacia similar a 40 mg de prednisona para el tratamiento de la enfermedad ileal o de íleon y colon derecho, pero no debe utilizarse en el tratamiento de la EC de otra localización, ya que la liberación del fármaco se produce sólo en esta región. Los efectos secundarios de budesonida son considerablemente menores que los asociados a la administración de 40 mg de prednisona, aunque puede producir algún grado de supresión suprarrenal. La budesonida es más eficaz que los preparados de mesalazina para el tratamiento de la EC ileocólica leve o moderada. La asociación de preparados de mesalazina al tratamiento con glucocorticoides no aumenta la eficacia.

Las dietas elementales o poliméricas tienen una eficacia demostrada para la inducción de la remisión en la EC, y constituyen una alternativa a los corticoides, por lo que son utilizadas en el tratamiento de la EC pediátrica. El cumplimiento del tratamiento es difícil en adultos. La recurrencia de la actividad inflamatoria al interrumpir la dieta es alta.

Los pacientes con síntomas persistentes a pesar del tratamiento con glucocorticoides, y los que presentan un cuadro grave, con fiebre, vómitos, evidencia de obstrucción intestinal, signos de irritación peritoneal, desnutrición marcada o evidencia de absceso deben ser hospitalizados. Debe administrarse terapia de soporte con corrección de los desequilibrios hidroelectrolíticos por vía parenteral. Se puede mantener la dieta oral en todos los casos que no exista oclusión intestinal o dolor abdominal intenso con la ingesta; en estos casos se interrumpe la dieta y se inicia alimentación parenteral. La oclusión intestinal puede deberse a estenosis inflamatoria o fibrosis. La lesión estenótica puede responder inicialmente a los glucocorticoides si tienen un componente inflamatorio asociado, pero los síntomas recurren a menudo al reducir la dosis de glucocorticoides, y en estos casos debe considerarse la opción quirúrgica. En los pacientes con enfermedad grave se debe administrar prednisona por vía parenteral a dosis de 1 mg/kg. Los pacientes que no responden a los glucocorticoides pueden responder al tratamiento con anticuerpos anti-TNF o antiintegrina $\alpha_4\beta_7$ (v. Enfermedad corticorresistente, a continuación).

Enfermedad corticodependiente y corticorresistente

Independientemente de la localización de la enfermedad, dos grupos de pacientes constituyen situaciones clínicas de difícil aproximación: aquellos que no responden a dosis adecuadas de glucocorticoides (corticorresistentes) y los que presentan un nuevo brote de actividad inflamatoria al disminuir la dosis o retirar dicho fármaco (corticodependientes). El primer eslabón en el tratamiento de la enfermedad corticorresistente con actividad leve o moderada o enfermedad corticodependiente es la introducción de azatioprina (2,5 mg/kg) o 6-mercaptopurina (1,5 mg/kg). Debe tenerse en cuenta que el inicio de la respuesta a estos fármacos tarda entre 2 y 3 meses, por lo que en casos de corticodependencia deberían mantenerse los glucocorticoides durante los primeros meses. El metotrexato (25 mg/semana subcutáneo) es también eficaz para el tratamiento de la EC corticodependiente o corticorresistente y en el mantenimiento de la remisión (15 mg/semana subcutáneo). El efecto del metotrexato es más rápido que el de las tiopurinas, hasta alcanzar una eficacia plena a la semana 12, y permite el inicio de la reducción de la dosis de glucocorticoides a partir de la segunda semana de tratamiento.

En pacientes corticorresistentes o en situación de corticodependencia en la que sea preferible evitar los esteroides debe utilizarse cualquiera de los anticuerpos anti-TNF-α que han mostrado eficacia en la EC: infliximab (5 mg/kg, semanas 0, 2 y 6, y después cada 8 semanas), o adalimumab (160 mg semana 0, 80 mg semana 2, y después 40 mg cada 2 semanas); o bien utilizar un anticuerpo antiintegrina $\alpha_4\beta_7$ (vedolizumab 300 mg, semanas 0, 2 y 6, y después cada 8 semanas). En pacientes con enfermedad corticodependiente la combinación de un anticuerpo anti-TNF-α con un inmunodepresor resulta más eficaz que la asociación de azatioprina y glucocorticoides para la inducción y mantenimiento de la remisión a los 12 meses, por lo que el tratamiento combinado es preferible a la monoterapia con uno de estos fármacos. Los pacientes que a pesar del tratamiento inmunodepresor mantienen actividad de la enfermedad, y los casos con brotes graves en los que no es posible aguardar el tiempo que tarda en iniciar su efecto el tratamiento con estos fármacos, se pueden beneficiar del tratamiento con un anticuerpo anti-TNF-α o un anticuerpo antiintegrina $\alpha_4\beta_7$ según las pautas descritas anteriormente.

Entre los efectos secundarios asociados a la administración de inmunodepresores debe destacarse el aumento del riesgo de infecciones. En pacientes que vayan a ser tratados con anticuerpos anti-TNF o antiintegrina $\alpha_4\beta_7$, debe descartarse especialmente la presencia de procesos sépticos y tuberculosis activa o latente, y tratar estos procesos antes de iniciar el tratamiento con el fármaco biológico.

Enfermedad perianal

Los abscesos perianales o perirrectales requieren drenaje quirúrgico. Las lesiones perianales no supurativas responden, en general, al tratamiento con metronidazol aislado o en combinación con ciprofloxacino. Dada la tendencia a la recurrencia de las lesiones perianales, muchos pacientes precisan azatioprina para el mantenimiento de la remisión. Los pacientes con enfermedad perianal fistulosa que no responden al tratamiento con antibióticos e inmunodepresores deben ser tratados con un anticuerpo anti-TNF-α según las pautas descritas previamente. La administración de dosis repetidas de infliximab o adalimumab es también eficaz para mantener la respuesta. Antes de realizar tratamiento con un anti-TNF es imprescindible descartar la presencia de colecciones sépticas perianales mediante ultrasonografía endoscópica o RM. La eficacia de vedolizumab para el tratamiento de la EC perianal no ha sido demostrada.

Tratamiento de mantenimiento

Ni sulfasalacina ni mesalazina son eficaces para mantener la remisión inducida mediante tratamiento con glucocorticoides en la EC, mientras que sí lo son azatioprina y mercaptopurina. Estos fármacos disminuyen el requerimiento de glucocorticoides y mantienen la remisión, aunque los riesgos asociados a la administración de inmunodepresores (infecciones, procesos linfoproliferativos, fotosensibilidad), aconsejan restringir su uso a los pacientes con enfermedad crónica activa o corticodependiente.

Dado el elevado número de pacientes que presentan una recurrencia de la EC tras la intervención quirúrgica, los pacientes operados deberían recibir tratamiento para prevenirla. El tratamiento con sulfasalacina o mesalazina durante 3 años a dosis de 3 g/día tiene un efecto muy modesto sobre el riesgo de recurrencia posquirúrgica. El tratamiento con metronidazol a dosis de 20 mg/kg durante un año reduce la recurrencia posquirúrgica, pero la administración del fármaco durante períodos más prolongados puede asociarse a un elevado riesgo de neurotoxicidad. Diversas evidencias indican que azatioprina y mercaptopurina tienen una elevada eficacia en el mantenimiento de la remisión tras la intervención quirúrgica, mayor que los preparados de mesalazina. En pacientes que han presentado un curso notablemente grave de la enfermedad antes de la cirugía puede considerarse el tratamiento de mantenimiento con un fármaco anti-TNF. La recurrencia de lesiones precede en el tiempo a la recurrencia clínica (síntomas), por lo que tras la cirugía de resección es aconsejable realizar una endoscopia para valorar la recurrencia de lesiones a los 6-12 meses de la intervención e intensificar el tratamiento en caso de recurrencia. El tabaquismo tiene un efecto nocivo en el curso de la EC y favorece la recurrencia, por lo que se debe aconsejar el abandono de este hábito.

Tratamiento quirúrgico

La resección quirúrgica del intestino inflamado no cura la EC, salvo en el caso de la colectomía en pacientes con enfermedad limitada al colon. Sin embargo, hasta dos terceras partes de los pacientes requerirán intervención para el tratamiento de perforación, hemorragia, oclusión persistente o recurrente, abscesos (no drenables por vía percutánea) o enfermedad grave que no responde al tratamiento médico.

La posibilidad de reducir el riesgo de recurrencia posquirúrgica con un tratamiento médico de mantenimiento hace injustificable la prolongación de tratamientos médicos que no logran el control de la enfermedad con el fin de «evitar la intervención quirúrgica». El objetivo primario del tratamiento en la EC es recuperar el estado de salud y bienestar. La opción de tratamiento médico es aceptable si consigue estos objetivos. De lo contrario, ni el paciente ni el médico deben contemplar la operación como un «fracaso», cuando para una proporción importante de pacientes constituye la opción que logrará el control de la enfermedad de forma más rápida, segura y eficaz.

En pacientes graves refractarios al tratamiento médico, en los que la intervención quirúrgica no puede ser contemplada por la extensión o la localización de las lesiones, puede considerarse el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos como una alternativa terapéutica capaz de inducir la remisión en un alto porcentaje de pacientes, aunque comporta un notable riesgo y toxicidad.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA DEL INTESTINO Y EMBARAZO

La mayoría de enfermas con EII son jóvenes y desean tener descendencia. Como es lógico, muchas pacientes están intranquilas con respecto a su tratamiento antes de la concepción y durante el embarazo. El factor de riesgo más importante para el aborto en la EII es la propia actividad inflamatoria. El objetivo del tratamiento médico es, por tanto, mantener la remisión. La mesalazina es un fármaco seguro durante el embarazo y la prednisona se asocia sólo a un incremento marginal del riesgo de malformaciones congénitas (sobre todo labio leporino y/o paladar hendido). Metotrexato es teratogénico, por lo que se debe aconsejar a los pacientes (tanto varones como mujeres) que pospongan la concepción hasta 3 meses después de haber abandonado este tratamiento. Azatioprina y mercaptopurina no son teratogénicas en mujeres, tanto antes de la concepción como durante el embarazo, y es preferible mantener este tratamiento en pacientes con historia de EII grave o con frecuentes recurrencias. No hay datos sobre la existencia de malformaciones congénitas como resultado del uso de azatioprina en varones. Por último, los anticuerpos anti-TNF parecen seguros durante el embarazo, y se eliminan en muy reducida cantidad por la leche materna, por lo que pueden ser mantenidos durante el embarazo y lactancia.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. J Crohns Colitis 2012;6:965-90.

Panés J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. J Crohns Colitis 2013;7:556-85.

Van Assche G, Dignass A, Panés J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease. J Crohns Colitis 2010;4:7-27.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TUMORES DEL INTESTINO

Capítulo 22

A. Castells Garangou

TUMORES DEL INTESTINO DELGADO

■ TUMORES BENIGNOS

Los tumores benignos del intestino delgado pueden ser asintomáticos y su diagnóstico se realiza en la mayoría de las ocasiones de forma incidental en una laparotomía, en un estudio necrópsico o en el transcurso de alguna exploración diagnóstica indicada por motivos ajenos. Su incidencia es similar en varones y mujeres, y pueden diagnosticarse a cualquier edad, aunque es más frecuente que se detecten en edades avanzadas. Cuando ocasionan síntomas, los más frecuentes son los derivados de la obstrucción que producen al tránsito intestinal por sí

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mismos o al provocar una invaginación. En este caso se manifiestan con dolor abdominal intermitente de tipo cólico y distensión abdominal. Otra forma de presentación clínica es la hemorragia digestiva aguda o, con mayor frecuencia, anemia crónica por pérdidas ocultas de sangre en las heces.

A diferencia de los tumores benignos de colon, fácilmente detectables tanto por colonoscopia como por radiología con bario, los del intestino delgado suelen ser de difícil diagnóstico y pueden pasar inadvertidos en la exploración radiológica convencional. La enteroclisis mejora el rendimiento diagnóstico de la radiología aunque, en la actualidad, los métodos diagnósticos de elección son la cápsula endoscópica, la enteroscopia y la entero-RM.

Los tumores benignos del intestino delgado representan algo menos del 5% del conjunto de tumores del tubo digestivo. Los adenomas, leiomiomas y lipomas son los más frecuentes, mientras que de forma excepcional pueden encontrarse también hamartomas, fibromas, angiomas y tumores neurogénicos.

Los adenomas más frecuentes del intestino delgado son los adenomas de las glándulas de Brunner, que son formas localizadas de hiperplasia, los adenomas de células insulares, que se producen como consecuencia del desarrollo heterotópico de tumores pancreáticos, y los adenomas papilares polipoideos, frecuentes en el íleon; en una cuarta parte de estos últimos pueden detectarse signos de transformación neoplásica, especialmente cuando su tamaño es grande.

Los leiomiomas son los segundos tumores benignos en orden de frecuencia en el intestino delgado y pueden hallarse en cualquier localización. Inciden por igual en ambos sexos y suelen diagnosticarse en edades avanzadas por síntomas de obstrucción intestinal o hemorragia.

Los lipomas representan el 8%-20% de todos los tumores benignos del intestino delgado y se localizan predominantemente en el íleon. Su tamaño en el momento del diagnóstico suele ser grande, y los síntomas son similares a los de otros tumores benignos.

TUMORES MALIGNOS

Los tumores malignos más frecuentes del intestino delgado son adenocarcinoma, linfoma, sarcoma y carcinoide. De forma excepcional pueden encontrarse tumores metastásicos, en especial secundarios a melanoma, cáncer de mama o hipernefroma.

Adenocarcinoma intestinal

Es el tumor maligno más común del intestino delgado y suele originarse en un adenoma. En más del 90% de los casos se localizan en el duodeno distal y en la parte proximal del yeyuno. Su frecuencia es mayor en varones en la sexta década de la vida. La incidencia del adenocarcinoma intestinal aumenta en pacientes afectos de determinadas enfermedades intestinales. Así, en la enfermedad de Crohn existe un riesgo relativamente elevado de padecer este tumor, en particular en la zona afecta; el riesgo de degeneración neoplásica es mayor en los pacientes a los que se ha practicado una derivación de la zona inflamatoria estenosada. En la poliposis adenomatosa familiar, en el síndrome de Peutz-Jeghers y en el síndrome de Lynch, la incidencia de adenocarcinoma del intestino delgado es también más elevada que en la población general.

Este tumor suele afectar a un segmento intestinal corto, con crecimiento anular y tendencia a la estenosis y la ulceración. La obstrucción intestinal y la hemorragia macroscópica u oculta son los síntomas más frecuentes. Los adenocarcinomas duodenales localizados en la proximidad de la ampolla de Vater suelen provocar ictericia obstructiva clínicamente indistinguible de la causada por otros tumores periampulares (v. cap. 29, Ictericias y enfermedades de las vías biliares). La endoscopia con biopsia suele ser diagnóstica en el adenocarcinoma duodenal, aunque la radiología convencional con bario suele ser muy sugestiva (fig. 22-1). En localizaciones más distales, la radiología convencional con bario, la enteroclisis o la entero-RM suelen mostrar un segmento intestinal estenosado, irregular, con pérdida completa del patrón mucoso y dilatación preestenótica. Aunque puede observarse nodulación o ulceración, estos signos son más frecuentes en los linfomas y leiomiosarcomas. La cápsula endoscópica facilita la identificación de estas lesiones, mientras que la enteroscopia permite la confirmación histológica mediante toma de biopsias. La TC o la ultrasonografía son útiles cuando la masa tumoral es grande y, además, proporcionan datos sobre la posible invasión de órganos adyacentes.

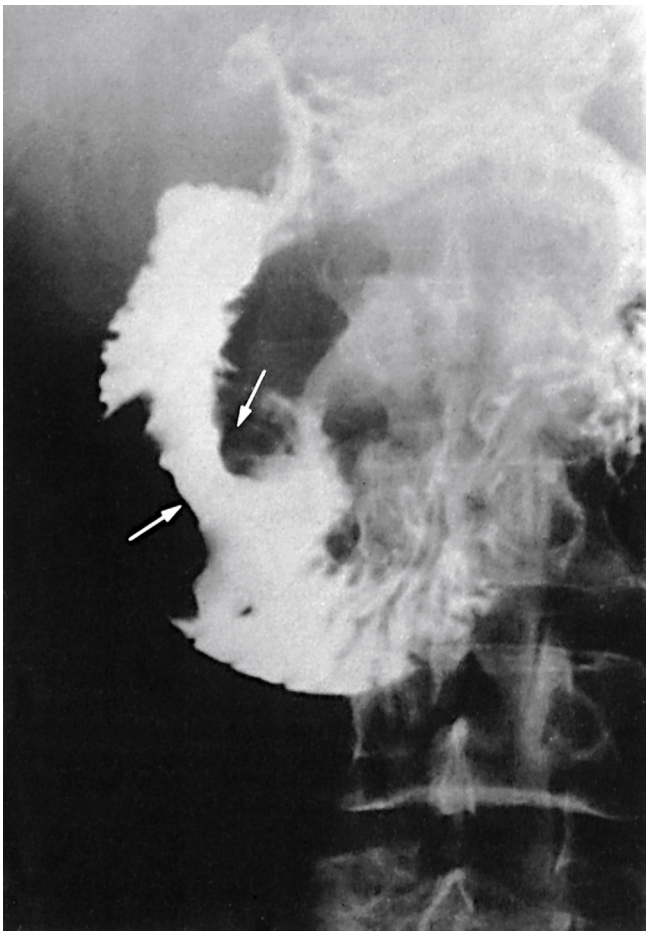


Figura 22-1 Aspecto radiológico característico del cáncer duodenal, con estenosis irregular de bordes sobreelevados (imagen «en servilletero») en la segunda porción *(flechas)*.

El tratamiento es quirúrgico y requiere la práctica de resecciones amplias del segmento afectado, incluido el mesenterio y zonas linfáticas contiguas. El pronóstico es malo, puesto que alrededor del 80% de los casos tiene diseminación metastásica en el momento del diagnóstico. La supervivencia a los 5 años es inferior al 20% después de la resección quirúrgica. La utilidad de la quimioterapia o la radioterapia no está bien establecida.

Linfoma intestinal

El linfoma primario de intestino delgado tiene su origen en el tejido linfoide de la mucosa y submucosa y, en su mayoría, corresponde a linfoma de células B grandes. Para considerarlo primario debe cumplir los siguientes requisitos: a) ausencia de ganglios palpables; b) ausencia de linfoadenopatía mediastínica en la radiografía de tórax; c) extensión de sangre periférica normal; d) afección exclusiva de intestino y ganglios linfáticos regionales en la laparotomía, y e) hígado y bazo no afectados, a excepción del compromiso por contigüidad.

El linfoma intestinal primario representa un espectro de distintas entidades que incluye linfoma del tejido linfoide asociado a mucosa (MALT), poliposis linfomatoide, linfoma de células T asociado a enteropatía y enfermedad linfoproliferativa del intestino delgado. El linfoma de tipo MALT suele afectar al estómago y es infrecuente en el intestino; su rasgo distintivo es la lesión linfoepitelial formada por invasión de la mucosa por células semejantes a centrocitos (v. Tumores gástricos y del duodeno, en cap. 15). La poliposis linfomatoide es un tipo infrecuente de linfoma primario que se caracteriza por la presencia de lesiones polipoideas extensas en diferentes regiones

gastrointestinales. Histológicamente afecta a la mucosa y la submucosa, y se caracteriza por linfocitos atípicos con origen en las zonas del manto de los folículos. Los linfomas asociados a enteropatía tienen su origen, a diferencia del resto de linfomas, en células T y se caracterizan por atrofia vellositaria, plasmocitosis de la lámina propia e incremento de linfocitos intraepiteliales. Esta enfermedad linfomatosa se diagnostica en el 7%-12% de los pacientes con celiaquía. La enfermedad inmunoproliferativa del intestino (también llamado *linfoma mediterráneo*) es una enfermedad casi exclusiva de árabes y judíos del área mediterránea. Afecta de forma difusa al intestino delgado y se caracteriza por infiltración de linfocitos y células plasmáticas de la lámina propia. Se asocia a infección intestinal por diversos microorganismos y parásitos, y a la aparición de un clon productor de una cadena pesada ligada a (IgA).
Los síntomas del linfoma intestinal dependen de la localización y extensión del tumor. El cuadro clínico de los linfomas localizados no difiere del de otras neoplasias del intestino delgado. Suelen presentarse con dolor abdominal de tipo cólico, náuseas, vómitos, pérdida de peso, alteración del ritmo intestinal y, a menudo, síndrome anémico. La perforación intestinal causada por la tendencia ulcerativa del crecimiento tumoral se produce en el 20%-25% de los casos. Dadas las características del crecimiento de este tumor, con poca tendencia a ocluir la luz intestinal, los síntomas de obstrucción completa suelen ser más tardíos que en otras neoplasias. Es frecuente la hemorragia, en general de forma intermitente y poco cuantiosa, que origina anemia ferropénica por pérdidas crónicas. En los linfomas difusos que se diagnostican en los países occidentales la afección predomina por lo general en el íleon, mientras que en la enfermedad inmunoproliferativa intestinal la afección suele ser más intensa en el duodeno y el yeyuno. En ambos casos, los síntomas más frecuentes son mal estado general, fiebre, dolor abdominal y síntomas de malabsorción, como diarrea, pérdida de peso, edemas y anemia. En el síndrome inmunoproliferativo es muy frecuente hallar una acropaquia manifiesta en la exploración física.
A menudo resulta difícil establecer el diagnóstico. La radiografía con contraste puede proporcionar un alto índice de sospecha de esta neoplasia. En el linfoma localizado suele apreciarse una masa infiltrante que no reduce excesivamente la luz intestinal. El diagnóstico diferencial radiológico debe hacerse con la enfermedad de Crohn, otras neoplasias y la tuberculosis en casos con afección de la región ileocecal. En el linfoma difuso, la imagen radiológica puede ser similar a la del esprúe, con fragmentación y floculación de la columna de bario, o bien puede observarse engrosamiento de los pliegues intestinales junto con infiltración transmural de la pared y defectos nodulares múltiples, con un patrón radiológico similar al de otras enfermedades del intestino (linfangiectasia intestinal, hiperplasia nodular linfoide, amiloidosis, etc.). La gastroduodenoscopia es útil en el linfoma de localización duodenal, pero en el linfoma difuso debe recurrirse a la toma de biopsias mediante enteroscopia, que suelen proporcionar el diagnóstico en el 60% de los casos.
En el diagnóstico de linfoma difuso son útiles las pruebas genéricas de malabsorción (grasa en heces, d-xilosa) y las específicas de sobrecrecimiento. En este tipo de linfomas se detecta habitualmente un notable incremento de la actividad de la fosfatasa alcalina del suero.
Aproximadamente en el 40% de los pacientes con enfermedad inmunoproliferativa del intestino se detectan cadenas pesadas de inmunoglobulinas en sangre y orina, así como una banda anómala entre las α_2-globulinas y las β-globulinas.
Antes de decidir el tratamiento es necesario determinar el estadio de la enfermedad, para establecer el pronóstico y delimitar la utilidad de la cirugía. Para ello debe recurrirse a la laparotomía o laparoscopia, la biopsia hepática y el estudio de la médula ósea.
Existe controversia respecto a las indicaciones del tratamiento quirúrgico en el linfoma intestinal localizado. Así, deben intervenirse los linfomas que provocan obstrucción, perforación o hemorragia, mientras que en los linfomas no complicados, con tumor de pequeño tamaño, histología de bajo grado y ausencia de diseminación, pueden tratarse con quimiorradioterapia. En los tumores de mayor tamaño y extensión suele ser precisa la cirugía. Como complemento del tratamiento quirúrgico puede indicarse la poliquimioterapia de tipo CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona; v. sección XIV, Hematología).
En el linfoma difuso con malabsorción, las medidas sustitutivas con triglicéridos de cadena media, suplementos de hierro y vitaminas mejoran la desnutrición habitual en estos pacientes. En la enfermedad inmunoproliferativa se han descrito buenas respuestas al tratamiento con tetraciclinas, a dosis de 2 g/día, administradas durante períodos prolongados. Este hecho refleja probablemente la mejoría del síndrome de sobrecrecimiento bacteriano asociado.

Sarcomas

Los sarcomas son tumores malignos mesenquimales de origen diverso (leiomiosarcoma, fibrosarcoma, liposarcoma, angiosarcoma y neurofibrosarcoma). El más frecuente es el leiomiosarcoma, que representa el 20% de todos los tumores malignos del intestino delgado. Se localiza preferentemente en la pared del yeyuno y del íleon. Se presenta con igual incidencia en ambos sexos y suele diagnosticarse entre la quinta y la séptima década de la vida. Por lo general, los leiomiosarcomas son tumores de gran tamaño, con tendencia a la ulceración central.
Los síntomas son superponibles a los de otros tumores localizados en el intestino delgado, con dolor cólico abdominal y, a menudo, hemorragia. Debido a su gran tamaño, en ocasiones se detecta una masa en la palpación abdominal.
En la radiografía con bario suele observarse una masa de notable tamaño que desplaza las asas intestinales próximas y que presenta a menudo un cráter ulceroso en su parte central. Debido a su localización yeyunal o ileal, el diagnóstico histológico suele obtenerse mediante enteroscopia, aunque en ocasiones es necesario recurrir a la laparoscopia o, incluso, a la laparotomía. El único tratamiento útil es la resección quirúrgica. La quimioterapia no parece ser efectiva en este tipo de tumor. La supervivencia a los 5 años es de alrededor del 50%.

Tumor carcinoide

Su cuadro clínico se describe con detalle en el capítulo 235, Síndrome carcinoide.

PÓLIPOS INTESTINALES

Se denomina *pólipo intestinal* a todo tumor circunscrito que protruye desde la pared a la luz intestinal. La definición obedece, por tanto, a una descripción macroscópica, con independencia de sus características histológicas. Según la superficie de fijación a la pared intestinal, los pólipos pueden ser pediculados, sésiles o planos. Según el número de lesiones se clasifican en únicos o múltiples; cuando el número es muy elevado (más de 100) se habla de *poliposis intestinal,* que constituye una entidad nosológica diferenciada (v. Síndromes de poliposis intestinal). Aunque su localización más frecuente es el intestino grueso, también pueden hallarse en cualquier otro sector del tubo digestivo.
Según sus características histológicas, los pólipos colónicos se clasifican en adenomas (67%), pólipos hiperplásicos (11%) y una miscelánea (22%) que incluye pólipos inflamatorios, juveniles, mucosos, hamartomatosos y otras lesiones no mucosas.

■ PÓLIPOS ADENOMATOSOS

Concepto

Los pólipos adenomatosos o adenomas colorrectales constituyen una familia de neoplasias mucosas con diversidad de apariencia externa pero que comparten características genéticas, fenotípicas y evolutivas esenciales. Histológicamente se definen como una proliferación no invasiva de células epiteliales y se clasifican en: adenomas tubulares (85%), tubulovellosos (10%) y vellosos (5%). En función de las anormalidades citológicas y estructurales pueden presentar displasia de bajo o alto grado (cuadro 22-1). Esta última situación corresponde al carcinoma intraepitelial (anteriormente denominado *carcinoma in situ*), en el cual los focos neoplásicos no superan la capa *muscularis mucosae* y, por tanto, su capacidad de diseminación es nula. Es importante diferenciar esta entidad del pólipo maligno, que representa un adenoma en el que se ha originado un adenocarcinoma que infiltra hasta la capa submucosa y, consecuentemente, constituye un carcinoma invasivo precoz (pT1 de la clasificación TNM).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 22-1 Características de los pólipos adenomatosos detectados en el transcurso de una primera exploración colonoscópica

TIPO HISTOPATOLÓGICO
Tubulares: 87%
Tubulovellosos: 8%
Vellosos: 5%

TAMAÑO
< 5 mm: 38%
6-10 mm: 36%
> 10 mm: 26%

PRESENCIA DE ALTERACIONES HISTOPATOLÓGICAS GRAVES
Displasia de alto grado: 6%
Carcinoma invasivo: 1,5%

El tamaño de los pólipos adenomatosos oscila entre protrusiones de 1-2 mm y tumoraciones de 10 cm. Son raros en el intestino delgado, pero muy frecuentes en el colon. Su incidencia aumenta con la edad y es más elevada en los países occidentales que en los países en vías de desarrollo.
Diversos estudios epidemiológicos y de intervención han demostrado de manera inequívoca que el adenoma colónico constituye una lesión premaligna. Además, se han identificado la mayoría de las alteraciones genéticas que participan en la secuencia adenoma-carcinoma (v. Cáncer colorrectal). La probabilidad de transformación carcinomatosa de un adenoma aumenta con el tamaño de la lesión y con la proporción del componente velloso. Así, mientras que en los adenomas tubulares menores de 5 mm el riesgo de hallar un área de displasia de alto grado es inferior al 0,1%, en los pólipos vellosos mayores de 1 cm este supera el 40%.

Cuadro clínico

La difusión que han alcanzado las exploraciones endoscópicas ha comportado un cambio en la historia natural de los pólipos adenomatosos. En la actualidad, la mayoría se detecta en el transcurso de colonoscopias indicadas por motivos diversos o para el cribado del cáncer colorrectal (CCR), y corresponden a adenomas tubulares de pequeño tamaño, los cuales no tienen traducción clínica. En los casos sintomáticos, la presencia de anemia por pérdidas de sangre oculta en heces y la rectorragia constituyen las manifestaciones clínicas más frecuentes. Los adenomas localizados en el recto, a menudo adenomas vellosos en pacientes de edad avanzada, suelen manifestarse con tenesmo y emisión rectal de sangre y moco (seudodiarrea). En ocasiones, los adenomas vellosos liberan cantidades elevadas de moco rico en potasio que pueden conducir a hipopotasemia y alcalosis metabólica.

Diagnóstico

El método diagnóstico de elección es la colonoscopia, que permite determinar el número y el tamaño de los pólipos, obtener muestras de biopsia para su examen histológico y efectuar la polipectomía. A pesar de su elevada precisión diagnóstica, se estima que un 15% de las lesiones menores de 1 cm puede pasar desapercibido en una única exploración efectuada por un endoscopista experimentado. Como alternativa a la colonoscopia puede efectuarse una colonografía por TC o RM.

Tratamiento

El tratamiento de elección es la polipectomía endoscópica. Sin embargo, según el número de pólipos, su tamaño e histología puede ser necesaria la resección quirúrgica.
Si mediante colonoscopia se extirpa un adenoma cuyo examen histológico revela la presencia de displasia de alto grado o carcinoma intramucoso (esta última condición se corresponde a pTis de la clasificación TNM), la resección endoscópica puede considerarse suficiente, dado que la afección está limitada a la mucosa. Por el contrario, cuando se demuestra la existencia de un carcinoma invasivo (afección de la submucosa, pT1), habitualmente debe procederse a la resección quirúrgica con colectomía segmentaria. Tan sólo cuando el carcinoma es de bajo grado, no existe evidencia de afección vascular o linfática, y el margen de resección está libre de tumor, el tratamiento endoscópico puede considerarse suficiente.
Los pacientes con adenomas con áreas de carcinoma invasivo tratados únicamente con polipectomía endoscópica deben someterse a re-evaluación a las 4-12 semanas mediante colonoscopia y biopsia de la zona de inserción para confirmar la radicalidad de la resección. Asimismo, en los adenomas de gran tamaño que han requerido una resección fragmentada también es recomendable efectuar esta re-evaluación endoscópica con la misma finalidad.

Vigilancia pospolipectomía

Los pacientes que han desarrollado un adenoma colorrectal tienen mayor probabilidad de presentar otras lesiones durante el seguimiento. Este hecho es más frecuente cuando el pólipo inicial es múltiple o se trata de un adenoma avanzado (> 1 cm, con componente velloso o con displasia de alto grado). Por ello, una vez comprobada la extirpación de todas las lesiones, los pacientes deben participar en un programa de vigilancia endoscópica mediante colonoscopia completa. La periodicidad de esta exploración dependerá de las características del adenoma. En general, cuando se trata de adenomas múltiples (> 2) o de un adenoma avanzado, se recomienda efectuar la colonoscopia a los 3 años de la exploración basal. Por el contrario, si tan sólo se detectaron uno o dos adenomas no avanzados, el intervalo entre exploraciones puede ser de 5-10 años.

PÓLIPOS HIPERPLÁSICOS

Los pólipos hiperplásicos constituyen el 10%-30% de todos los pólipos colónicos identificados mediante colonoscopia o en estudios necrópsicos. Son más frecuentes en personas de edad avanzada y suelen localizarse en la parte distal del colon y en el recto. Su aspecto macroscópico es indistinguible del de los adenomas, pero microscópicamente se comprueban criptas elongadas de contornos aserrados y un epitelio con ausencia total de atipias. Dada la elevada prevalencia de pólipos adenomatosos e hiperplásicos en el recto y sigma, no constituye una rareza observar la presencia simultánea de ambos tipos de lesiones.
Tradicionalmente, los pólipos hiperplásicos se han considerado lesiones benignas sin riesgo de transformación neoplásica. Sin embargo, en la actualidad se acepta que forman parte de un grupo más amplio, los pólipos serrados, los cuales incluyen varios subtipos de lesiones que comparten un aspecto histológico en dientes de sierra y que algunos de ellos pueden degenerar en CCR a través de la denominada *vía serrada.* Así, durante la última década, ha habido un cambio en el paradigma de que sólo los adenomas son precursores de esta neoplasia, fundamentado en tres observaciones. En primer lugar, el síndrome de poliposis serrada (v. Síndromes de poliposis intestinal), una entidad poco frecuente caracterizada por la presencia de numerosos pólipos serrados, se ha asociado definitivamente con el desarrollo de CCR. En segundo lugar, se ha establecido una relación clínica y molecular entre los pólipos serrados y el CCR esporádico. En este sentido, los pólipos serrados, en especial los adenomas serrados sésiles, se encuentran habitualmente localizados en el colon proximal y comparten características moleculares con los tumores esporádicos con inestabilidad de microsatélites. Estas características incluyen una mayor frecuencia de metilación en diversos genes supresores de tumor y la presencia de mutaciones en el gen *BRAF,* dos rasgos somáticos que representan la base molecular de la «vía serrada». Por último, los pacientes con pólipos serrados de gran tamaño y proximales presentan un mayor riesgo de neoplasia colorrectal, lo cual podría tener implicaciones en las estrategias de vigilancia.

SÍNDROMES DE POLIPOSIS INTESTINAL

Los síndromes de poliposis intestinal pueden clasificarse en dos grandes categorías según sean o no hereditarios (cuadro 22-2). A su vez, los primeros pueden subdividirse, atendiendo a la estirpe histológica de los pólipos, en adenomatosos o hamartomatosos.

Cuadro 22-2 Síndromes de poliposis intestinal

HEREDITARIOS
Pólipos adenomatosos
- Poliposis adenomatosa familiar (clásica)
- Poliposis adenomatosa familiar atenuada
- Síndrome de Gardner
- Síndrome de Turcot
- Poliposis asociada al gen *MYH*

Pólipos hamartomatosos
- Poliposis juvenil
- Síndrome de Peutz-Jeghers

Poliposis neurofibromatosa
Enfermedad de Cowden
Síndrome de Ruvalcaba-Riley

NO HEREDITARIOS
Síndrome de Cronkhite-Canada
Síndrome de poliposis serrada
Poliposis inflamatoria
Hiperplasia nodular linfoide
Poliposis linfomatosa

■ POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

Concepto

Se trata de una enfermedad hereditaria autosómica dominante caracterizada por la presencia de múltiples pólipos adenomatosos (> 100) distribuidos a lo largo de todo el intestino grueso. El diagnóstico suele hacerse entre la segunda y la cuarta década de la vida. En el intestino se encuentran las tres variedades de adenomas, en general de pequeño tamaño (< 5 mm) y cubriendo la mucosa de modo difuso.
La poliposis adenomatosa familiar es una enfermedad con un alto potencial de malignización, de manera que si no se efectúa el tratamiento quirúrgico, la práctica totalidad de pacientes desarrollará un carcinoma colorrectal antes de los 50 años de edad.

Etiopatogenia

En la actualidad está bien establecido que el gen *APC,* localizado en el brazo largo del cromosoma 5, es el responsable de la poliposis adenomatosa familiar. La presencia de mutaciones germinales en este gen ha permitido el diagnóstico molecular de la enfermedad y, consecuentemente, su aplicación en el cribado familiar de la misma. La distribución de las mutaciones en *APC* es muy heterogénea, aunque en su mayoría introducen prematuramente un codón de terminación, lo que resulta en la síntesis de una proteína truncada. Además, existe una correlación genotipo-fenotipo de tal forma que la localización de la mutación condiciona el espectro clínico de la enfermedad. En este sentido, se ha descrito una variante denominada *poliposis adenomatosa familiar atenuada* que se caracteriza por un inicio más tardío y un menor número de pólipos localizados de manera preferente en el colon derecho, y cuya alteración molecular consistiría en la presencia de mutaciones en el extremo 5' UTR del gen *APC*.
Alrededor del 40% de los pacientes presenta lesiones gastroduodenales asociadas como hipertrofia glandular fúndica, adenomas o pólipos hiperplásicos. Además, es muy frecuente la existencia de hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, osteomas en maxilares, cráneo y huesos largos, quistes epidermoides, tumores desmoides y, más raramente, tumores de tiroides y fibrosis mesentérica. La asociación de lesiones extraintestinales con la presencia de poliposis en el colon se conoce como *síndrome de Gardner,* el cual forma parte del espectro clínico de la poliposis adenomatosa familiar al compartir la misma base genética (mutaciones germinales en el gen *APC*).

Cuadro clínico

Suele ser inespecífico. Los síntomas más frecuentes son rectorragia o hematoquecia, dolor abdominal y diarrea. Sin embargo, las manifestaciones de esta enfermedad no se limitan al colon y el recto, sino que pueden deberse a la existencia de manifestaciones extracolónicas, en especial adenomas duodenales periampulares.

Diagnóstico

El diagnóstico se establecerse por endoscopia y requiere la comprobación histológica de la naturaleza adenomatosa de la lesión. Dada la posible existencia de manifestaciones extracolónicas, una vez establecido el diagnóstico es conveniente efectuar diversas exploraciones, como gastroduodenoscopia y ortopantomografía, a fin de descartar la existencia de pólipos gastroduodenales o quistes dentarios, respectivamente.

Tratamiento

Es siempre quirúrgico y debe realizarse sin demora en los pacientes que hayan sobrepasado los 25 años de edad. Si en el recto hay escasos pólipos, puede indicarse una colectomía total con anastomosis ileorrectal y seguimiento periódico mediante endoscopia y exéresis de los pólipos que puedan aparecer en el recto. Si el número de pólipos rectales es elevado, es preferible practicar una proctocolectomía total con reservorio ileoanal.
En diversos estudios se ha demostrado una regresión de los adenomas colorrectales con el tratamiento prolongado con antiinflamatorios no esteroideos, en especial sulindaco y celecoxib. En estos trabajos se ha observado una disminución significativa del número y el tamaño de los pólipos, aunque la interrupción del tratamiento provoca la reaparición de las lesiones. Además, existen diversas evidencias que sugieren que la administración de estos fármacos, a pesar de promover la regresión de los pólipos, no comporta la desaparición absoluta del riesgo de transformación neoplásica, por lo que en la actualidad únicamente está aceptada su utilización como terapia adyuvante en pacientes con pólipos en el remanente rectal y nunca como alternativa a la cirugía.

Cribado

El tiempo transcurrido entre la aparición de los pólipos y el desarrollo de carcinoma es aproximadamente de unos 10 años, por lo que es fundamental efectuar un diagnóstico precoz mediante el estudio de todos los miembros de la familia. Para ello, la estrategia más habitual consiste en efectuar una vigilancia endoscópica mediante sigmoidoscopia o colonoscopia anual a partir de los 13-15 años de edad. Si se sospecha una poliposis adenomatosa familiar atenuada, es conveniente realizar una colonoscopia completa debido a la tendencia a presentar pólipos en el colon derecho. La identificación del gen *APC* como responsable de esta enfermedad ha permitido desarrollar técnicas moleculares para el diagnóstico presintomático de la misma. Estos procedimientos hacen posible la racionalización del cribado familiar, de manera que el seguimiento endoscópico puede centrarse sólo en los miembros portadores de mutaciones y, por tanto, en riesgo de desarrollar la enfermedad.

■ SÍNDROME DE TURCOT

Esta enfermedad hereditaria autosómica recesiva fue inicialmente descrita como la asociación de poliposis adenomatosa familiar y tumores del sistema nervioso central. Sin embargo, recientemente se ha descrito la presencia de mutaciones germinales tanto en el gen *APC* como en genes responsables de la reparación del DNA (en especial *MSH2, MLH1* y *PMS2*). De esta manera, los tumores del sistema nervioso central, generalmente gliomas malignos o meduloblastomas, deberían incluirse entre las lesiones asociadas a la poliposis adenomatosa familiar (síndrome de Turcot de tipo 2) y al CCR hereditario no ligado a poliposis (síndrome de Turcot de tipo 1) (v. Cáncer colorrectal). El número de adenomas suele ser menor que en los casos de poliposis adenomatosa familiar y el tratamiento es el mismo que para esta enfermedad.

■ POLIPOSIS ASOCIADA AL GEN *MYH*

Recientemente se han descrito mutaciones germinales en el gen *MYH* en pacientes con múltiples adenomas colorrectales (habitualmente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con un fenotipo de poliposis adenomatosa atenuada) sin mutación identificada en *APC* y que presentan un patrón de herencia autosómico recesivo. Esta entidad puede llegar a constituir hasta el 10% de las poliposis adenomatosas clásicas y el 40% de las atenuadas. La presencia de mutaciones en este gen, el cual está implicado en la reparación del DNA a través de la escisión de bases, comporta el acúmulo de transversiones G:C → T:A en el gen *APC* a nivel somático. Las dos variantes más comunes son las mutaciones de cambio de sentido Y165C y la G382D, las cuales representan más del 80% de las descritas en población caucásica. La edad media de presentación es 50 años, y en más del 50% de los casos se asocia la presencia de CCR. Las manifestaciones extracolónicas (adenomas duodenales, quistes dermoides, osteomas) son poco frecuentes.

SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

Consiste en la asociación de pólipos gastrointestinales múltiples de tipo hamartomatoso con pigmentación melánica de la mucosa bucal, labios, manos, pies y, en ocasiones, región perianal. Las lesiones polipoideas son de diferentes tamaños y se encuentran distribuidas difusamente por todo el tubo digestivo, con predominio en el intestino delgado. Histológicamente se caracterizan por poseer un eje conectivo fino y muy ramificado que contiene músculo liso y les confiere un aspecto arborescente. Si bien es una enfermedad hereditaria asociada a mutaciones en el gen *STK11* (también denominado *LKB1*), en dos tercios de los casos no se hallan otros familiares afectados de este síndrome.
Las pigmentaciones melánicas características se hallan presentes en las mucosas desde el nacimiento, mientras que las de la piel acostumbran a aparecer durante la pubertad. El síntoma predominante es el dolor abdominal recidivante de tipo cólico, debido a episodios intermitentes de invaginación intestinal provocados por los pólipos que aparecen en la primera década de la vida. Aunque los pólipos hamartomatosos del síndrome de Peutz-Jeghers no tienen capacidad de degeneración, se ha descrito una incidencia de neoplasias digestivas superior a la de la población general. Dada la distribución difusa de la poliposis, no está indicado el tratamiento quirúrgico. Sin embargo, en ocasiones es necesario efectuar una resección intestinal segmentaria debido a episodios de invaginación intestinal.

POLIPOSIS JUVENIL

Esta enfermedad, de presentación durante la infancia, se caracteriza por la existencia de pólipos hamartomatosos que afectan invariablemente al recto y, en ocasiones, al colon. Los pólipos presentan un tamaño en general superior a 2 cm y se distinguen por contener glándulas con dilatación quística y un infiltrado inflamatorio en la lámina propia. Los síntomas, que pueden deberse a invaginación, hemorragia o prolapso del pólipo por el ano, suelen manifestarse a partir de los 5 años de edad. A pesar de que estas lesiones no poseen potencial de malignización intrínseco, en un elevado porcentaje de casos (10%-60%) se asocia a neoplasias gastrointestinales. Recientemente, se han identificado mutaciones germinales en dos genes (*SMAD4* y *BMPR1A*), los cuales estarían implicados en su patogenia. El tratamiento consiste en la escisión endoscópica. La resección quirúrgica sólo está indicada en casos de hemorragia grave, obstrucción intestinal o invaginación.

POLIPOSIS NEUROFIBROMATOSA (ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN)

Esta enfermedad sistémica puede afectar el tubo digestivo con presencia de neurofibromas submucosos susceptibles de degenerar. Presenta un patrón hereditario autosómico dominante y se debe a mutaciones en el gen *NF1*. En general, los pólipos intestinales son asintomáticos, aunque se han descrito casos de hemorragia, perforación y oclusión intestinal.

ENFERMEDAD DE COWDEN

Es un síndrome de poliposis hereditario caracterizado por la presencia de múltiples hamartomas en la piel y las mucosas y debido a la existencia de mutaciones en el gen *PTEN*. Los pólipos intestinales son de tipo hamartomatoso y no sufren transformación maligna, pero la enfermedad se asocia a cáncer de tiroides y enfermedad fibroquística y cáncer de mama.

SÍNDROME DE CRONKHITE-CANADA

Se trata de una enfermedad rara, no familiar, caracterizada por poliposis gastrointestinal difusa, hiperpigmentación cutánea, onicodistrofia y alopecia. Se manifiesta en la edad media de la vida con anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, diarrea, que puede contener moco y sangre, y un cuadro de malabsorción con esteatorrea y pérdida proteica por heces que determina hipoalbuminemia y edemas. Los pólipos presentan una morfología inflamatoria y quística similar a la de los pólipos juveniles y no suelen degenerar. El tratamiento consiste en medidas de soporte, con nutrición enteral o parenteral si es necesario; se han descrito respuestas terapéuticas positivas a la administración de antibióticos, glucocorticoides y anabolizantes.

SÍNDROME DE POLIPOSIS SERRADA

Se trata de una entidad de reciente descripción, también denominada *síndrome de poliposis hiperplásica,* caracterizada por la presencia de múltiples y/o grandes pólipos hiperplásicos y que se asocia a un incremento del riesgo de CCR. La definición actualmente aceptada contempla: 1) presencia de 5 o más pólipos serrados proximales al colon sigmoide, dos de ellos de tamaño superior a 1 cm; 2) presencia de más de 20 pólipos serrados de cualquier tamaño distribuidos por todo el colon, o 3) presencia de pólipos serrados proximales al sigma, con independencia del número, en un individuo con un familiar de primer grado afecto por poliposis serrada. A pesar de que a menudo existen antecedentes familiares, es una enfermedad compleja y heterogénea con diversidad de patrones de herencia y de la que se desconoce su patogenia.
En la actualidad, está plenamente aceptado que el síndrome de poliposis serrada se asocia a un riesgo incrementado de CCR, aunque la magnitud de dicho incremento no está bien establecida. En la serie más extensa, que incluye el seguimiento endoscópico de 77 pacientes, se estima una prevalencia de esta neoplasia del 35% y un riesgo acumulado de desarrollarla del 7% a los 5 años.
Se ha sugerido una actitud clínica similar a la de la poliposis adenomatosa familiar. Cuando se asocia a la presencia de CCR, se recomienda realizar una colectomía total con anastomosis ileorrectal para eliminar el riesgo de lesiones metacrónicas. En ausencia de cáncer, puede intentarse el control endoscópico siempre que sea posible efectuar la extirpación de todos los pólipos mayores de 5 mm y una vigilancia pospolipectomía estricta cada 1-2 años. Cuando no sea posible, debe indicarse el tratamiento quirúrgico.

CÁNCER COLORRECTAL

CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

El CCR es una de las neoplasias más frecuentes en los países occidentales, el tercero en varones después del cáncer de próstata y de pulmón y el segundo en mujeres tras el de mama. Además, cuando se consideran conjuntamente ambos sexos pasa a ser el tumor maligno más frecuente, con una incidencia de 30-50 casos/100 000 habitantes. Asimismo, y a pesar del avance experimentado en los últimos años con respecto a su tratamiento, constituye la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer.
Este tumor aparece con mayor frecuencia entre la quinta y la séptima década de la vida. En un pequeño porcentaje de casos, el diagnóstico se efectúa en edades inferiores a los 40 años, habitualmente en el contexto de formas hereditarias. El cáncer de recto es más frecuente en varones, mientras que el de colon derecho afecta más a mujeres.

PATOGENIA

Existen múltiples evidencias que apoyan la participación de factores tanto genéticos como ambientales en la patogenia del CCR (fig. 22-2). En las formas hereditarias, ha sido posible identificar el gen *APC* como el responsable de la poliposis adenomatosa familiar, la cual se asocia

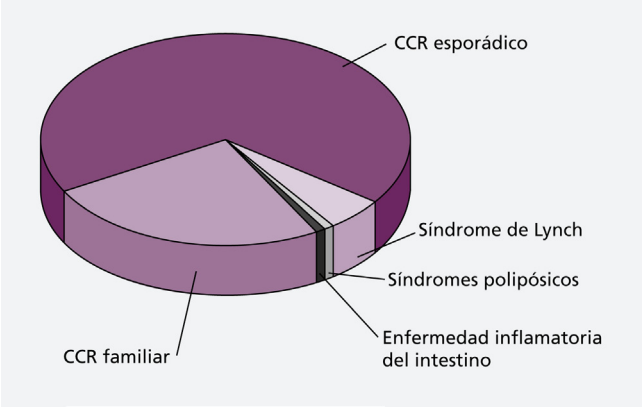


Figura 22-2 Distribución del cáncer colorrectal (CCR) en función de los diversos factores patogénicos.

de forma casi invariable al desarrollo de CCR si no se efectúa una adecuada profilaxis (v. Poliposis adenomatosa familiar). De manera similar, ha sido posible determinar algunos de los genes responsables del síndrome de Lynch, la causa más frecuente de CCR hereditario. Esta entidad presenta un patrón autosómico dominante y se caracteriza por el desarrollo precoz (habitualmente antes de los 50 años de edad) de un CCR, con predominio en el colon derecho, y una elevada tendencia a presentar lesiones sincrónicas o metacrónicas, así como neoplasias de otro origen (endometrio, estómago, páncreas, sistema urinario, ovario, vías biliares, intestino delgado, cerebro y piel). Histológicamente se caracteriza por la presencia de abundante moco y un bajo grado de diferenciación celular. Desde un punto de vista molecular, esta entidad se caracteriza por la existencia de múltiples mutaciones somáticas que afectan de manera preferente a fragmentos repetitivos de DNA (microsatélites) distribuidos a lo largo del genoma. Este fenómeno, denominado *inestabilidad de microsatélites,* traduce la acumulación de errores en la replicación del DNA, los cuales son consecuencia de mutaciones en los genes responsables de su reparación. La identificación de mutaciones germinales en estos genes —*MLH1* (45%), *MSH2* (40%), *MSH6* (10%) y *PMS2* (menos del 5%)— ha permitido definir la base genética de esta enfermedad. El diagnóstico de esta forma de cáncer hereditario se establece a partir de la historia familiar y su definición se basa en los criterios de Ámsterdam I y II (cuadro 22-3). Para facilitar su identificación se han descrito los criterios de Bethesda, recientemente revisados, los cuales pretenden seleccionar un subgrupo de pacientes con CCR con una elevada probabilidad de presentar alteración del sistema de reparación del DNA, en los cuales estaría indicado efectuar un análisis de inestabilidad de microsatélites o inmunohistoquímica para las proteínas reparadoras (v. cuadro 22-3). Sin embargo, recientemente se ha propuesto la realización sistemática de estos análisis en cualquier paciente con CCR, con el fin de aumentar la sensibilidad para la detección del síndrome de Lynch. En aquellos casos en los que se confirme la alteración por alguna de estas técnicas debería descartarse la presencia de mutaciones germinales en los genes correspondientes.

Por otro lado, dentro de las formas hereditarias, recientemente se ha implicado al gen *MYH,* que es responsable del 1% del total de casos de CCR. Esta entidad presenta un patrón de herencia autosómico recesivo, lo cual indica que es necesaria la inactivación de ambos alelos (mutaciones bialélicas) para que se desarrolle el tumor. Su identificación se fundamenta en criterios clínicos, por lo que debe sospecharse el mismo cuando se efectúa el diagnóstico de CCR antes de los 50 años de edad o ante la presencia de más de 15 adenomas colorrectales sincrónicos. Es controvertido el riesgo asociado a las mutaciones monoalélicas en el gen *MYH,* aunque, si existe, este es bajo.

En el CCR esporádico, diversos estudios han establecido algunas de las alteraciones genéticas que acontecen a nivel somático a lo largo de la secuencia adenoma-carcinoma (fig. 22-3). En este modelo secuencial, el desarrollo de este cáncer refleja la activación de determinados oncogenes *(KRAS)* y la inhibición de diversos genes supresores (*APC, SMAD4* y *TP53,* entre otros).

Por otra parte, en estos pacientes es habitual hallar la presencia de antecedentes familiares de esta neoplasia. Este subgrupo, al que se tiende a denominar *CCR familiar* para así distinguirlo de las formas inequívocamente hereditarias, representa el 25%-30% del total de casos de cáncer de colon y recto (v. fig. 22-2). En la actualidad no se conoce el mecanismo responsable de esta agregación familiar, aunque probablemente constituye un trastorno genético complejo en el que la carga genética (mutaciones de baja penetrancia o polimorfismos) definiría la susceptibilidad para la transformación neoplásica, mientras que los factores ambientales modularían dicha susceptibilidad para determinar qué individuos finalmente desarrollarán la enfermedad.

Cuadro 22-3 Criterios para el diagnóstico del síndrome de Lynch

CRITERIOS DE ÁMSTERDAM I
Tres o más familiares afectados de cáncer colorrectal, uno de ellos de primer grado de los otros dos, y
Afección de dos generaciones sucesivas, y
Como mínimo en un caso el diagnóstico de cáncer colorrectal se efectuó antes de los 50 años de edad

CRITERIOS DE ÁMSTERDAM II
Tres o más familiares afectados de cáncer colorrectal u otras neoplasias relacionadas (endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal), uno de ellos de primer grado de los otros dos, y
Afección de dos generaciones sucesivas, y
Como mínimo en un caso el diagnóstico de la neoplasia se efectuó antes de los 50 años de edad

CRITERIOS DE BETHESDA REVISADOS
Cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años, o
Cáncer colorrectal sincrónico o metacrónico u otra neoplasia asociada al síndrome de Lynch (endometrio, estómago, ovario, páncreas, urinario, cerebro, intestino delgado), con independencia de la edad, o
Cáncer colorrectal con infiltración linfocitaria, células en anillo de sello o crecimiento medular diagnosticado antes de los 60 años, o
Cáncer colorrectal y uno o más familiares de 1.° grado con una neoplasia asociada al síndrome de Lynch diagnosticada antes de los 50 años, o
Cáncer colorrectal y dos o más familiares de 1.° o 2.° grado con una neoplasia asociada al síndrome de Lynch, con independencia de la edad

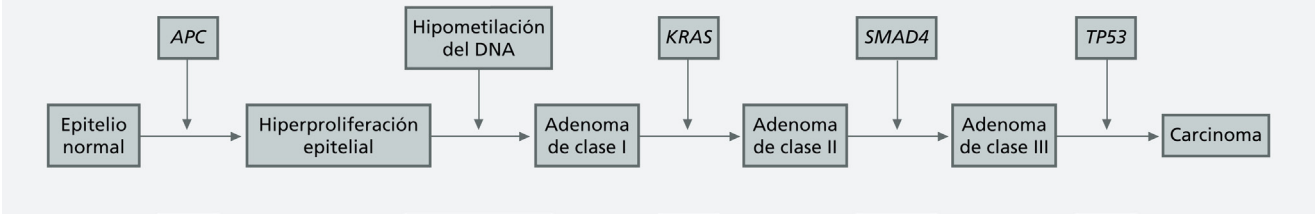


Figura 22-3 Alteraciones génicas involucradas en la patogenia del cáncer colorrectal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El papel exacto de los factores ambientales en el desarrollo del CCR no está bien definido. En general, se ha sugerido la participación de diversos factores dietéticos, entre los cuales destacan macronutrientes (grasas de origen animal, fibra vegetal, alcohol) y micronutrientes (calcio, selenio, vitamina C). Así, existe una correlación positiva entre la incidencia de CCR y el consumo de carne, mientras que recientemente se ha cuestionado el papel protector de la fibra.

GRUPOS DE RIESGO

En los países occidentales, el riesgo global de desarrollar CCR a lo largo de la vida es del 5%. Sin embargo, existen diversos grupos que presentan un riesgo incrementado debido a características epidemiológicas y patogénicas propias, como:

- *Síndrome de Lynch* (v. Patogenia).
- *Poliposis adenomatosa familiar* (v. Poliposis adenomatosa familiar).
- *Antecedentes familiares de CCR.* Si se excluyen las formas hereditarias mencionadas anteriormente, los individuos con antecedentes familiares de CCR presentan un riesgo de padecer esta enfermedad entre dos y cuatro veces superior al de la población general, en función del número de familiares afectados, el grado de parentesco y la edad de diagnóstico de la neoplasia.
- *Enfermedad inflamatoria del intestino.* Los individuos afectados de CU o EC con afección colónica extensa y de larga evolución presentan un riesgo incrementado de CCR (v. cap. 21, Enfermedad inflamatoria del intestino).
- *Antecedente personal de CCR.* El diagnóstico de esta neoplasia comporta un mayor riesgo de presentar una segunda neoplasia en esta localización, ya sea de manera sincrónica o a lo largo del seguimiento (metacrónica).
- *Antecedente personal de adenoma colorrectal.* En la actualidad está bien establecido que el adenoma colorrectal constituye una lesión premaligna. La probabilidad de transformación carcinomatosa aumenta con el tamaño de la lesión y con la proporción del componente velloso (v. Pólipos adenomatosos).
- *Antecedente personal de otras neoplasias.* Diversas neoplasias, entre ellas las de endometrio y ovario, constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de una segunda neoplasia de localización colorrectal, posiblemente en el contexto del síndrome de Lynch.
- *Edad.* El riesgo de padecer CCR antes de los 50 años es bajo. A partir de esta edad, el riesgo aumenta exponencialmente; la incidencia se duplica con cada década.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Alrededor del 95% de los CCR son adenocarcinomas. En la unión anorrectal es posible hallar carcinomas de células escamosas o carcinomas originados a partir del epitelio de transición (carcinoma cloacogénico).

La extensión del tumor a través de la pared intestinal y a órganos vecinos, de interés pronóstico evidente, fue clasificada en diversos estadios por Dukes y posteriormente modificada por Astler y Coller (cuadro 22-4), aunque actualmente está siendo sustituida por la clasificación TNM.

Cuadro 22-4 Grado de invasión del cáncer colorrectal*

Estadio A: extensión limitada a la mucosa y la submucosa
Estadio B_1: penetración parcial de la muscular propia
Estadio B_2: penetración completa de la muscular propia
Estadio C_1: igual que B_1 más presencia de ganglios linfáticos metastásicos
Estadio C_2: igual que B_2 más presencia de ganglios linfáticos metastásicos
Estadio D_1: infiltración de órganos vecinos
Estadio D_2: metástasis a distancia

*Clasificación de Dukes, modificada por Astler y Coller.

Las vías de diseminación más frecuente del CCR son:

- *Linfática,* que suele ocurrir progresivamente según un orden anatómico ascendente en los ganglios que acompañan a los vasos cólicos. Alrededor del 40% de los casos presenta afección ganglionar en el momento del diagnóstico.
- *Hematógena,* a través de los vasos de la pared colorrectal y, mediante el drenaje venoso portal, al hígado, que es el órgano más frecuentemente afectado por metástasis en el cáncer de colon. Los tumores del tercio inferior del recto drenan en la cava inferior, por lo cual pueden causar metástasis pulmonares, óseas, cerebrales, etc., en ausencia de metástasis hepáticas.
- *Por contigüidad,* que puede determinar invasión o fistulización de órganos vecinos como asas intestinales, vejiga urinaria, vagina, etc.
- *Peritoneal,* poco frecuente pero de pronóstico infausto.

CUADRO CLÍNICO

El CCR no suele dar síntomas hasta fases avanzadas. Ello condiciona que, fuera de los programas de cribado, la mayoría de los pacientes presenten tumores que han invadido toda la pared intestinal o han afectado a los ganglios locorregionales. La forma de presentación varía según la localización del tumor. Los tumores del colon izquierdo se manifiestan en general en forma de rectorragia o cambios en el ritmo deposicional (estreñimiento o falsa diarrea), condicionados por la reducción de la luz del colon. El crecimiento del tumor hasta ocluir la luz intestinal puede provocar un cuadro agudo de obstrucción intestinal con dolor cólico, distensión abdominal, vómitos y cierre intestinal. Los tumores del colon derecho suelen causar hemorragia oculta y los síntomas referidos por el paciente son los atribuibles a la anemia crónica secundaria. Excepto cuando se afecta la válvula ileocecal, los tumores de esta localización no comportan obstrucción intestinal. No es infrecuente que se detecte una masa en la exploración del cuadrante inferior derecho del abdomen. Una complicación poco frecuente del cáncer de colon pero que empeora el pronóstico es la perforación intestinal, la cual provoca una peritonitis fecal o la formación de un absceso. El cáncer de recto puede comportar un síndrome anorrectal, con urgencia rectal, tenesmo y diarrea con moco y sangre (seudodiarrea). Cuando su extensión rebasa los confines de la pared rectal, el paciente puede aquejar síntomas urinarios atribuibles a invasión vesical, como hematuria y polaquiuria. Si se ha establecido una fístula rectovesical, hay neumaturia e infecciones urinarias recidivantes.

Además de los síntomas locales, el CCR causa a menudo síntomas generales, como astenia, anorexia, pérdida de peso o fiebre. Pueden aparecer síntomas secundarios a la presencia de metástasis a distancia, como ictericia, trastornos neurológicos, dolores óseos, disnea por diseminación pulmonar, etc. La ascitis es frecuente si hay carcinomatosis peritoneal.

Por otra parte, la exploración física se dirige a determinar el estado nutricional, detectar palidez secundaria a anemia crónica y buscar masas abdominales, hepatomegalia, adenopatías o signos de obstrucción intestinal. Es evidente la importancia del tacto rectal, que descubrirá la mayoría de los tumores rectales y permitirá conocer su tamaño, grado de fijación e invasión a estructuras adyacentes.

DIAGNÓSTICO

El CCR debe sospecharse ante todo paciente que presenta cambios en el ritmo deposicional, rectorragia o hematoquecia, o bien anemia crónica por pérdidas ocultas en heces. Las enfermedades que se incluyen en el diagnóstico diferencial con el CCR son: otras neoplasias, enfermedad inflamatoria del intestino, diverticulitis, tuberculosis intestinal, colitis actínica, isquémica o infecciosa, y angiodisplasia.

Ante la sospecha de CCR es imperativo practicar una colonoscopia que, además de objetivar el tumor, permitirá tomar biopsias para su diagnóstico histológico y descartar la presencia de lesiones sincrónicas. En caso de tumores estenosantes que no permitan la progresión del endoscopio es recomendable completar la exploración con una colonografía por TC o RM (fig. 22-4).

El diagnóstico de CCR, en los casos que se presenta de manera aguda con síntomas de obstrucción o perforación intestinal, se realizará mediante

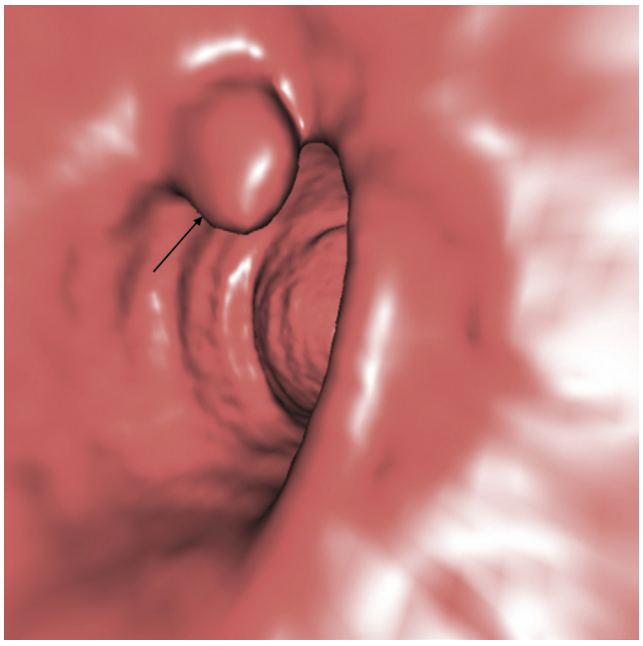


Figura 22-4 Imagen radiológica obtenida por colonografía-TC de un pólipo colorrectal *(flecha)* sincrónico en un paciente con una estenosis secundaria a un carcinoma situado en sigma.

laparotomía, si bien en el primer caso puede ser de ayuda la realización previa de un enema opaco con contraste soluble a baja presión, aunque debe ser evitado siempre que sea posible. Una vez establecido el diagnóstico, y dado que un elevado porcentaje de pacientes presenta diseminación local o a distancia en aquel momento, debe efectuarse la estadificación del tumor. Las exploraciones complementarias para el diagnóstico de extensión incluyen la radiografía o TC torácico con el fin de descartar metástasis pulmonares y la ultrasonografía o TC abdominal para investigar la existencia de metástasis hepáticas. La precisión diagnóstica de ambas técnicas para esta finalidad es similar, mientras que la de la TC es superior en la determinación de la afección mesentérica, ganglionar y pélvica, por lo que se recomienda esta última. Otras exploraciones, como la gammagrafía ósea, la cistoscopia o la ultrasonografía ginecológica, sólo deben realizarse cuando exista sospecha de afección de un determinado órgano a partir de los datos de la anamnesis o la exploración física.

En las neoplasias rectales, la ultrasonografía endoscópica y la RM rectal permiten conocer el grado de infiltración de la pared intestinal y la existencia de adenopatías locales. En la identificación de metástasis hepáticas de pequeño tamaño es útil la ultrasonografía intraoperatoria. Por último, en los pacientes con metástasis potencialmente resecables puede ser útil la PET con el fin de descartar otros focos neoplásicos.

La determinación de los valores séricos del antígeno carcinoembrionario (CEA) tiene sensibilidad y especificidad reducidas para el diagnóstico del CCR. Sin embargo, posee valor pronóstico en el momento del diagnóstico y su monitorización es útil para el seguimiento de los pacientes tras la resección quirúrgica (v. Prevención).

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección del CCR es la intervención quirúrgica. La resección con finalidad curativa debe incluir el segmento cólico afectado por la neoplasia, con ampliación de unos 4-5 cm de intestino sano en cada uno de los extremos, y los ganglios linfáticos regionales. El tipo de tratamiento quirúrgico varía según la localización tumoral y la presencia o ausencia de complicaciones asociadas (perforación, obstrucción). En los tumores situados en el ciego y el colon ascendente resulta obligado efectuar una hemicolectomía derecha con ileotransversostomía, mientras que en el hemicolon izquierdo puede efectuarse una resección segmentaria o hemicolectomía izquierda. En el cáncer de recto, la resección del segmento afecto y la anastomosis terminoterminal es siempre la intervención deseable, lo cual depende de la distancia que separa el tumor del margen anal. Así, y aunque la seguridad de la anastomosis ha mejorado notablemente con el uso de la sutura mecánica, en ocasiones debe procederse a la amputación anal y a la instauración de una colostomía definitiva (operación de Miles). En los casos de laparotomía urgente por perforación u obstrucción con compromiso vascular de una neoplasia de colon izquierdo, la resección colónica debe acompañarse de una colostomía de descarga provisional (operación de Hartmann). En ocasiones es posible efectuar un lavado quirúrgico que permita la realización de una anastomosis terminoterminal.

La introducción de la cirugía laparoscópica ha permitido que la práctica totalidad de las intervenciones mencionadas pueda realizarse por esta vía de abordaje, con garantías de efectuar una resección oncológicamente adecuada. Así, se ha demostrado que la cirugía laparoscópica se asocia a una menor morbilidad y estancia hospitalaria, y permite obtener una supervivencia y recurrencia como mínimo similares a las de la intervención de tipo convencional.

En los pacientes en los que la resección quirúrgica ha sido radical y no hay evidencias de diseminación a otros órganos es conveniente efectuar un tratamiento complementario con el fin de reducir la tasa de recidivas locales o a distancia y, consecuentemente, mejorar la supervivencia. El tratamiento complementario incluye quimioterapia y radioterapia. En lo que respecta al cáncer de colon, la administración intravenosa de 5-fluorouracilo (5-FU) modulado con ácido folínico mejora tanto el intervalo libre de enfermedad como la supervivencia de los pacientes con lesiones en estadios B_2 y C de Dukes (estadios TNM II y III). De manera similar, en los pacientes con cáncer de recto, la radioterapia, ya sea preoperatoria o postoperatoria, asociada a la quimioterapia favorece el control local de la enfermedad e incrementa la supervivencia.

El tratamiento del CCR con diseminación metastásica se basa en la quimioterapia. Diversos estudios demuestran que la administración i.v. de 5-FU modulado con ácido folínico aumenta significativamente la supervivencia de los pacientes con enfermedad diseminada. Además, su administración precoz enlentece la progresión de la enfermedad, prolonga la duración del período asintomático y, en consecuencia, mejora la calidad de vida. La administración de 5-FU en infusión continua consigue una mayor tasa de respuestas (> 30%) con una buena tolerancia. La combinación de 5-FU con oxaliplatino o irinotecán consigue una respuesta antitumoral superior al 5-FU de forma aislada, tanto en pacientes no tratados previamente (primera línea) como en aquellos que han progresado al 5-FU. Más recientemente, se ha descrito el efecto beneficioso de añadir la administración de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) —bevacizumab— o el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) —cetuximab— al tratamiento con 5-FU, capecitabina, irinotecán u oxaliplatino.

En los pacientes en los que las metástasis hepáticas constituyen el único foco tumoral es conveniente plantearse su resección quirúrgica. La indicación dependerá de las posibilidades de realizar una extirpación radical del tumor primario, del número de nódulos y su localización y del estado general del paciente. En general, la mayoría de los grupos considera candidatos a resección quirúrgica de las metástasis a aquellos pacientes en los que se confirma la ausencia de diseminación extrahepática y que presentan un número limitado de adenopatías (habitualmente menos de cuatro). En estas mismas condiciones, una alternativa terapéutica a la resección quirúrgica en pacientes con contraindicaciones para la operación es la ablación mediante radiofrecuencia. Esta técnica consiste en la punción del tumor con una aguja fina bajo control ultrasonográfico continuo y la generación de calor mediante un aparato generador de ondas de radiofrecuencia, con lo que se consigue la destrucción del nódulo.

PRONÓSTICO

La supervivencia global de los pacientes con CCR tras una resección quirúrgica radical es del 40% a los 5 años, aproximadamente, siendo el estadio tumoral el principal factor que condiciona su pronóstico (tabla 22-1). Otros factores adicionales que se han descrito asociados a un peor pronóstico son: edad (diagnóstico antes de los 40 años o después de los 70 años), presencia de complicaciones relacionadas con el tumor (perforación, obstrucción) o enfermedades asociadas, estado general del paciente, tamaño del tumor, afección de órganos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 22-1 Supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal en función del estadio evolutivo del tumor en el momento del diagnóstico

ESTADIO DE DUKES	SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS
A	80%-100%
B_1	65%-85%
B_2	45%-75%
C_1	45%-55%
C_2	15%-25%
D	< 5%

adyacentes, grado de diferenciación, invasión vascular, linfática o perineural, concentración sérica de CEA basal, y presencia de aneuploidía, sobreexpresión de *TP53*, pérdidas alélicas en el cromosoma 18q, inestabilidad de microsatélites o mutaciones somáticas en el gen *BRAF*.

PREVENCIÓN

El mayor conocimiento de la historia natural y de los factores patogénicos implicados en el CCR ha permitido la instauración de programas preventivos dirigidos a evitar su aparición (prevención primaria), detectarlo precozmente (prevención secundaria) o minimizar su impacto en el pronóstico del paciente (prevención terciaria).

Prevención primaria

La profilaxis primaria pretende atenuar o eliminar los factores implicados en el desarrollo de esta neoplasia. Estas medidas consistirán fundamentalmente en modificaciones de la dieta, la quimioprofilaxis y el consejo genético. Entre las primeras, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda disminuir el consumo de grasas (preferiblemente por debajo del 20% del total calórico), aumentar el aporte de fibra (25 g al día, como mínimo) y evitar un consumo excesivo de calorías y el sobrepeso. Por otra parte, en diversos estudios se ha demostrado que la administración crónica de ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos reduce la incidencia de adenomas y CCR. Aunque el efecto antiproliferativo y proapoptótico de estos fármacos está bien establecido, se desconoce el beneficio neto de la quimioprofilaxis. Por último, en las formas hereditarias de CCR es posible efectuar consejo genético y diagnóstico presintomático en los familiares a riesgo.

Prevención secundaria: programas de cribado

El objetivo fundamental de los programas de cribado es la prevención del CCR o, eventualmente, su detección precoz con el fin de mejorar el pronóstico asociado al mismo. Estos programas son específicos para cada grupo de riesgo y se basan, fundamentalmente, en la detección de sangre oculta en heces mediante métodos enzimáticos (prueba del guayaco) o inmunológicos y en técnicas endoscópicas (sigmoidoscopia o colonoscopia).

En los individuos de más de 50 años sin otros factores predisponentes (población de riesgo medio), diversos estudios controlados y aleatorizados han demostrado inequívocamente que el cribado mediante detección de sangre oculta en heces o sigmoidoscopia se asocia a una disminución de la mortalidad por CCR. La eficacia de la colonoscopia como estrategia de cribado primaria se apoya en evidencias indirectas y estudios observacionales. Es recomendable que estas estrategias de cribado se realicen en el contexto de programas poblacionales.

En el síndrome de Lynch está bien establecido que la práctica de una colonoscopia cada 1-2 años (a partir de los 25-30 años de edad, o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afectado más joven) mejora el pronóstico de estos pacientes. De manera similar, la mayoría de los autores recomienda incluir los individuos con familiares de primer grado afectados de CCR en programas de cribado mediante colonoscopia. La periodicidad y la edad de inicio de las exploraciones endoscópicas dependerán del grado de agregación familiar.

Prevención terciaria: programas de vigilancia

La profilaxis terciaria va dirigida a minimizar el impacto de las lesiones colorrectales ya detectadas sobre el pronóstico de los pacientes que las han presentado, y se basa en los programas de vigilancia postratamiento. Estas medidas persiguen la detección precoz de una eventual recidiva neoplásica o de lesiones metacrónicas en aquellos individuos que han desarrollado un adenoma (v. Pólipos adenomatosos) o CCR, o presentan afección de la mucosa colorrectal (enfermedad inflamatoria del intestino).

En cuanto al CCR, está bien establecido que los programas de vigilancia postoperatoria favorecen la detección de lesiones en estadios iniciales y que ello repercute en un aumento de la supervivencia. Sin embargo, no se conoce con exactitud qué exploraciones deberían incluir ni su periodicidad. Diversos estudios aleatorizados y observacionales, así como dos metaanálisis, demuestran el beneficio de la realización periódica de controles clínicos, la determinación de los valores séricos de CEA y la colonoscopia, mientras que es más controvertida la utilidad de las pruebas radiológicas (ultrasonografía y TC abdominal y radiografía de tórax).

La determinación sérica del CEA es tal vez el método más eficaz y con una mejor relación coste-beneficio en la vigilancia postratamiento. La elevación de los valores de CEA tras la intervención hace sospechar la existencia de recurrencia del tumor, siendo el primer signo de recidiva en el 60% de los casos. No obstante, su utilidad se halla limitada por una reducida sensibilidad en la detección de recidivas locorregionales (40%), la presencia de elevaciones transitorias de naturaleza no bien establecida y, finalmente, una elevada proporción de resultados falso-positivos debida a diversos factores. Una elevación significativa del CEA obliga a efectuar diversas exploraciones (colonoscopia, TC toracoabdominal, etc.) dirigidas a detectar la posible recidiva tumoral. En esta circunstancia, la PET puede ser de gran utilidad.

Finalmente, los individuos afectados por una enfermedad inflamatoria del intestino con afección colónica de larga evolución (pancolitis de más de 8 años o colitis izquierda de más de 15 años) pueden beneficiarse de vigilancia endoscópica mediante la realización de una colonoscopia cada 1-2 años, con toma de múltiples biopsias tanto de la mucosa de aspecto normal como de las áreas con alteraciones macroscópicas (irregularidades, placas, estenosis, etc.) (v. cap. 21, Enfermedad inflamatoria del intestino). La utilización de técnicas endoscópicas avanzadas (en especial, la cromoendoscopia) aumenta el rendimiento de la vigilancia endoscópica al permitir dirigir las biopsias a las áreas presumiblemente afectas.

OTROS TUMORES DEL COLON

Otros tumores, como lipomas, neurofibromas, leiomiomas, leiomiosarcomas, linfomas y carcinoides, rara vez se asientan en el intestino grueso. También de forma excepcional, tumores de otras localizaciones (ovario, mama, próstata, melanoma, etc.) pueden metastatizar en el colon. La mayoría de estos tumores son asintomáticos y se detectan de manera casual en una exploración radiológica o endoscópica del colon. Cuando dan síntomas locales, estos son indistinguibles de los del cáncer de colon (obstrucción, hemorragia, alteración del ritmo de las deposiciones). El diagnóstico es histológico. Los casos sintomáticos se tratan mediante resección quirúrgica del segmento afectado.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Castells A, Castellví-Bel S, Balaguer F. Concepts in familial colorectal cancer: where do we stand and what is the future? Gastroenterology 2009;137:404-9.

Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taurá P, Piqué JM, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of nonmetastatic colon cancer: a randomised trial. Lancet 2002;359:2224-9.

Moreira L, Balaguer F, Lindor N, de la Chapelle A, Hampel H, Aaltonen LA, et al. Strategy for the identification of Lynch syndrome in colorectal cancer patients: results from an international, multicenter, population-based, pooled-data analysis. JAMA 2012;308:1555-65.

Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanas A, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical test in colorectal cancer screening. N Engl J Med 2012;366:697-706.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

OTRAS ENFERMEDADES INTESTINALES

Capítulo 23

C. Dolz Abadía | F. Fernández Bañares

GASTROENTERITIS EOSINÓFILA

C. Dolz Abadía

CONCEPTO

El término *gastroenteritis eosinófila* engloba un conjunto de enfermedades que incluyen la gastritis, la enteritis y la colitis eosinófila. La etiopatogenia es desconocida. La sintomatología depende del grado de invasión del infiltrado eosinófilo en las capas intestinales y de su extensión. El diagnóstico lo establece el estudio histológico de un territorio lesionado, y el tratamiento es efectivo en la inmensa mayoría de los casos. Esta entidad se diferencia de la *esofagitis eosinofílica* (v. cap. 14, Enfermedades del esófago) en que en esta última la enfermedad se encuentra limitada al esófago y no hay infiltración eosinofílica gastroenterocolónica.

ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia no está bien establecida. Se sospecha que puede estar relacionada con bases alérgicas porque la mitad de los pacientes tienen asociadas otras enfermedades alérgicas. Algunos pacientes presentan niveles elevados de IgE, y otros presentan anticuerpos IgE contra alimentos específicos. Sin embargo, no se ha podido determinar de forma reproducible una relación entre determinados alimentos y la aparición de síntomas. Una vez que se acumulan los eosinófilos, estos se activan de forma anómala, se desgranulan y liberan proteínas citotóxicas que producen lesiones histológicas. La desgranulación de los eosinófilos depende de la estimulación de determinadas citocinas como las IL-3 e IL-5 y el denominado *factor estimulante de las colonias granulocíticas-macrófagos* y, sobre todo, otras sustancias con actividad de quimiotaxis específica como la eotaxina, que perpetúan la lesión.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La gastroenteritis eosinófila puede afectar a cualquiera de las cuatro capas intestinales en forma de edema y de un infiltrado inflamatorio constituido casi exclusivamente por eosinófilos; su número es igual o superior a 20-25 por campo. La afección sobre la capa mucosa, la capa muscular, así como el segmento intestinal afectado, conferirá diferentes variantes clínicas. Las lesiones afectan con mayor frecuencia el intestino delgado y el estómago.

CUADRO CLÍNICO

La manifestación clínica más frecuente es el dolor abdominal cólico, náuseas, vómitos, diarrea y pérdida de peso. Otras manifestaciones pueden ser anemia ferropénica, malabsorción, retraso del crecimiento, amenorrea, etc. Las manifestaciones clínicas dependerán del segmento afectado y de las capas intestinales involucradas, de tal forma que cuando la afección predominante reside en la mucosa aparecerá diarrea y pérdida de peso, mientras que si la afección predominante se asienta en la capa muscular aparecerá dolor abdominal, náuseas y vómitos. Cuando predomina la afectación de la capa muscular pueden presentarse casos de disfagia por seudoacalasia o estenosis esofágica, vómitos por alteración del vaciamiento gástrico por estenosis antropilórica, distensión abdominal por estenosis de intestino delgado o de colon. En los casos en que el infiltrado eosinófilo afecta a la serosa y la subserosa puede aparecer ascitis cuya celularidad será marcadamente eosinófila.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

El recuento periférico de eosinófilos está elevado en la mayoría de los pacientes con valores de eosinófilos entre el 5% y el 35%, aunque no existe eosinofilia periférica en el 20% de los casos. Los pacientes con malabsorción pueden presentar un test de D-xilosa patológico, una excreción fecal de grasas aumentada, ferropenia, hipoprotrombinemia, hipoalbuminemia por enteropatía perdedora de proteínas y test de sangre oculta en heces positivo. El diagnóstico se fundamenta en la endoscopia alta en el 80% de los casos, que muestra pliegues engrosados, hiperemia mucosa, erosiones y nodularidad cuando la afección es gástrica y duodenal, y úlceras aftoides cuando es colónica o ileal. Se recomienda tomar varias biopsias (no menos de cinco) de áreas lesionadas y de áreas sanas, dado que estas también pueden presentar lesiones histológicas específicas. Cuando la afección predomina en la capa muscular los estudios radiológicos baritados pueden mostrar estenosis, dilataciones e irregularidades, especialmente en el antro y en los primeros tramos del intestino delgado. En estos casos las biopsias endoscópicas, que abarcan únicamente la capa mucosa, pueden no ofrecer el diagnóstico; por ello es necesaria una biopsia transmural obtenida por laparoscopia. Cuando la afección alcanza la subserosa, la paracentesis mostrará una eosinofilia en el 88% de los casos y la laparoscopia podrá confirmar los hallazgos. La ultrasonografía o la TC abdominal podrán complementar el estudio y excluyen otras enfermedades, por lo que es recomendable realizarlas en todos los casos.

DIAGNÓSTICO

La gastroenteritis eosinófila debe sospecharse en todo paciente con síntomas gastrointestinales asociados a eosinofilia periférica. El diagnóstico definitivo se basa en la demostración de una infiltración eosinófila de la pared del tracto gastrointestinal en ausencia de infiltración eosinófila extradigestiva. La endoscopia digestiva alta o baja y la toma de biopsias constituyen el método diagnóstico de elección. Cuando la sospecha sea elevada y las biopsias endoscópicas no sean demostrativas deberá obtenerse una biopsia transmural. En los casos con afección subserosa, el diagnóstico lo establecerá la paracentesis.
El *diagnóstico diferencial* debe establecerse en primer lugar con el síndrome del intestino irritable, dada la elevada incidencia de esta enfermedad y la coincidencia de algunos de sus síntomas. A continuación deben descartarse mediante estudios microbiológicos parásitos como *Ancylostoma, Anisakis, Ascaris, Strongyloides, Toxocara, Trichuris, Capillaria* y *Trichinella.* De forma especial debe diferenciarse la infestación por *Ancylostoma caninum,* dada la similitud clínica y de lesión histológica con la gastroenteritis eosinófila. Otras enfermedades que deben considerarse son: linfoma, adenocarcinoma gastrointestinal, enfermedad de Crohn, enfermedad de Ménétrier, enfermedad de Whipple, poliarteritis nudosa, síndrome hipereosinofílico, granuloma eosinofílico y vasculitis de Churg-Strauss. Finalmente, existen fármacos que pueden producir síntomas gastrointestinales y eosinofilia periférica: ácido acetilsalicílico, sulfonamidas, penicilina y cefalosporinas.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la gastroenteritis eosinófila es bueno en general. Existen casos de remisión espontánea y también pacientes no tratados que evolucionan hacia formas graves de malnutrición y malabsorción. Los pacientes sintomáticos, cuando son tratados, responden favorablemente. Sin embargo, pueden existir fases de reagudización una vez conseguida la remisión.

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

En pacientes con diarrea leve el tratamiento con antidiarreicos, como la loperamida, puede ser suficiente. En pacientes más sintomáticos, el tratamiento de elección son los glucocorticoides (prednisona) en dosis de 20-40 mg/día durante 2 semanas, con independencia del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tipo de afección predominante, mucosa, muscular o subserosa. Una vez conseguida la remisión, la prednisona debe ser retirada de forma gradual durante 2 semanas más. En casos con recidiva, el tratamiento debe prolongarse durante varios meses en dosis de 5-10 mg/día. Se han descrito otras opciones terapéuticas en series pequeñas o casos puntuales que utilizan budesonida, azatioprina, cromoglicato sódico, ketotifeno montelukast, tosilato de suplatast y anticuerpos anti-IL-5. La respuesta a la eliminación de determinados alimentos potencialmente intolerantes o alérgenos es, por lo general, poco efectiva.

ALERGIA ALIMENTARIA

CONCEPTO

Con el término *alergia alimentaria* se define un conjunto de respuestas inmunitarias adversas desencadenadas por determinadas proteínas de los alimentos (v. sección XX, Inmunología). Existen numerosos tipos de alergias alimentarias, cada una con su manifestación clínica y patogenia particular. La alergia alimentaria es un problema creciente; se estima que la alergia afecta al 6%-8% de la población infantil y al 3%-4% de los adultos. Las alergias alimentarias se clasifican patogénicamente en aquellas mediadas por IgE y aquellas en las que la IgE no participa. Las alergias alimentarias mediadas por IgE desencadenan síntomas tras la ingesta de alimentos de forma rápida, por lo general a los pocos minutos. Los síntomas pueden afectar a varios órganos, como la piel en forma de urticaria y angioedema, mucosas en forma de rinoconjuntivitis y, finalmente, como anafilaxis gastrointestinal. Por el contrario, las alergias alimentarias no mediadas por IgE presentan los síntomas de forma subaguda o crónica y por lo general se localizan en el tracto gastrointestinal.

ETIOPATOGENIA

En personas genéticamente predispuestas, determinados antígenos alimentarios desencadenan una respuesta inmunitaria consistente en una producción exagerada de IgE. Estos anticuerpos, a su vez, pueden provocar la liberación de histamina, interleucinas y prostaglandinas por parte de mastocitos y de basófilos circulantes. Los alimentos que provocan una alergia alimentaria mediada por IgE son, por orden de frecuencia, la leche, el huevo, el cacahuete, el trigo, la soja, el pescado, el marisco y la nuez. Fenómenos de hipersensibilidad de tipo IV pueden provocar alergia alimentaria no mediada por IgE, en la que el inicio de la sintomatología ocurre horas o días después de la ingestión del supuesto alérgeno. Los alimentos que provocan una alergia alimentaria no mediada por IgE son, por orden de frecuencia, la leche, el huevo, la soja, el trigo, la cebada, la patata, el plátano, el pescado y el marisco.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El hallazgo histológico característico es un intenso infiltrado por eosinófilos y mastocitos en el epitelio de superficie y lámina propia de la mucosa del tracto gastrointestinal. La localización anatómica de este infiltrado define el cuadro clínico resultante (gastroenteritis eosinófila alérgica, proctocolitis eosinofílica). Existen otras entidades de alergia alimentaria que presentan alteraciones histológicas en las que no predomina el infiltrado eosinófilo; este es el caso de la enteropatía inducida por proteínas alimentarias, que se caracteriza por un infiltrado formado por linfocitos $CD4^+$ en la lámina propia y linfocitos $CD8^+$ en el epitelio de superficie, o de la enfermedad celíaca, caracterizada por atrofia de las vellosidades intestinales.

CUADRO CLÍNICO

La sintomatología clínica de la alergia alimentaria mediada por la IgE se caracteriza por urticaria y angioedema que aparece a los pocos minutos de la ingesta. En ocasiones, la urticaria aparece tras el contacto del alimento con la piel del paciente. La conjuntivitis, congestión nasal, estornudos y rinorrea son también muy frecuentes e inmediatos. Los síntomas gastrointestinales se caracterizan por dolor cólico abdominal, vómitos y diarrea. Es frecuente la aparición muy precoz de síntomas leves en la cavidad oral representados por hinchazón y prurito de labios, lengua, paladar y garganta tras la ingesta de alimentos tales como manzana, pera, fresas, zanahoria, apio, etc., para conformar el denominado *síndrome alérgico oral.* En los casos más graves se unen a los síntomas comentados hipotensión, arritmia cardíaca, *shock* e incluso muerte, dentro de un cuadro denominado *anafilaxis generalizada.*
En los casos de alergia alimentaria no mediados por IgE, los síntomas digestivos son de instauración subaguda o crónica. Las entidades incluidas en este tipo de alergia serían: enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, esofagoenteropatías producidas por proteínas de la dieta (entre ellas la enfermedad celíaca) y proctocolitis eosinofílicas producidas por proteínas de la dieta.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

La base del diagnóstico en un paciente con alergia alimentaria consiste en la demostración de reacciones mediadas por IgE tras la aplicación cutánea de antígenos específicos. Una segunda prueba diagnóstica consiste en la determinación de anticuerpos IgE específicos, cuantificados en suero mediante técnicas de radioalergoadsorción (RAST). Por lo general, no está indicado realizar una endoscopia tras un episodio de alergia alimentaria, pero si se realiza, se aprecia la mucosa intestinal de aspecto edematoso e hiperémico, con secreción de moco aumentada y, ocasionalmente, un patrón petequial. La endoscopia permite la obtención de muestras de biopsia de mucosa gastrointestinal para el estudio histológico.

DIAGNÓSTICO

La historia clínica es básica en el diagnóstico de alergia alimentaria. La realización de una exposición oral con el supuesto alérgeno según un método de doble ciego controlado con placebo es el método de elección para confirmar el diagnóstico. Para identificar el alérgeno es necesario realizar test cutáneos o mucosos específicos y test serológicos (prueba de radioalergoadsorción, RAST), seguidos por una dieta que excluya el alérgeno durante al menos 2 semanas y una reexposición oral posterior. Tanto en el caso de los test cutáneos como en el de los mucosos, la respuesta se considera positiva cuando aparece una zona de induración y eritema de al menos 3 mm de diámetro en los 20 minutos siguientes a la inyección. En caso de sospecha de una reacción alérgica no mediada por IgE o de una gastroenteritis alérgica eosinofílica, es necesaria la realización de estudios endoscópicos con biopsia. El protocolo diagnóstico de los cuadros de alergia alimentaria se muestra en la figura 23-1.
El *diagnóstico diferencial* debe establecerse con déficits enzimáticos (como el déficit de lactasa), enfermedades metabólicas, ingesta de tóxicos, infecciones gastrointestinales, situaciones patológicas que se asocian a maldigestión o malabsorción como enfermedades pancreáticas, hepatobiliares, resecciones quirúrgicas, etc. También existen reacciones adversas a aditivos alimentarios que no son propiamente alergias alimentarias. Algunos alimentos pueden precipitar migraña, pero no lo hacen a través de mecanismos alérgicos sino de determinadas propiedades de sus constituyentes.

PRONÓSTICO

El pronóstico a largo plazo de las alergias alimentarias es favorable. La mayoría de los casos que se desarrollan en los primeros meses de vida desaparece a los 3-5 años, excepto posiblemente los de hipersensibilidad a alérgenos potentes como los cacahuetes, las nueces o los mariscos. La alergia alimentaria que se inicia en niños mayores o adultos desaparece con menos frecuencia.

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

Una vez que se ha identificado el alérgeno, el único tratamiento que se ha mostrado eficaz es su estricta eliminación de la dieta. Para ello, es de suma importancia prestar especial atención a comidas en las que el alérgeno pueda estar «oculto» (precocinados, comidas en restaurantes, etc.). El tratamiento medicamentoso con antihistamínicos H_1 y H_2, adrenalina o glucocorticoides es de utilidad en las reacciones anafilácticas. El tratamiento crónico con cromoglicato sódico, ketotifeno o antihistamínicos H_1 puede ser de utilidad en la prevención de la

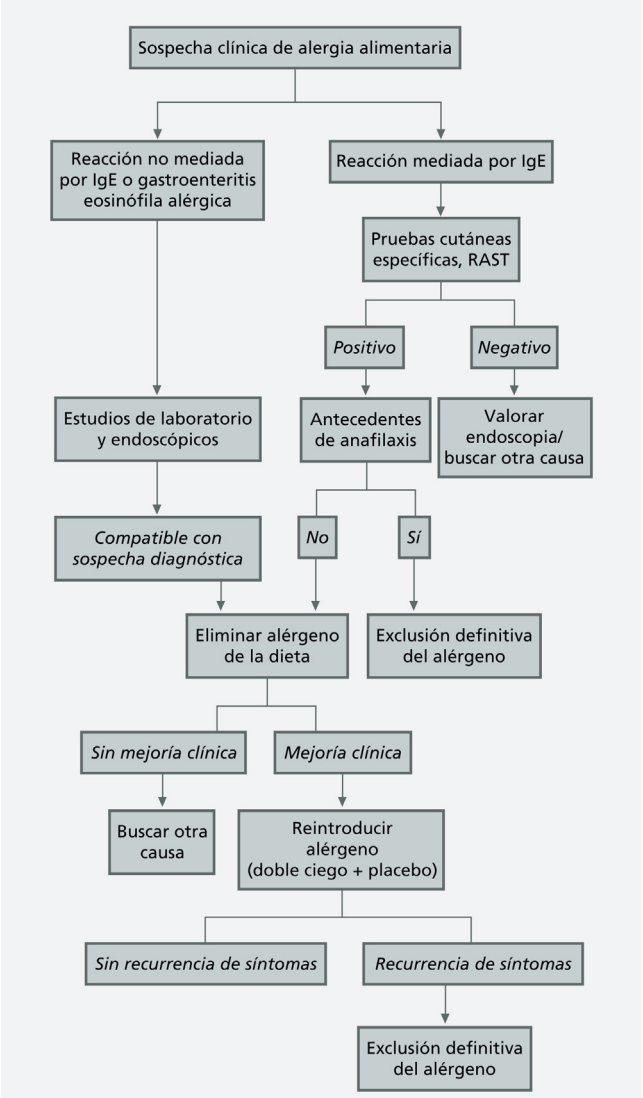


Figura 23-1 Protocolo diagnóstico de la alergia alimentaria. IgE: inmunoglobulina E; RAST: prueba de radioalergoadsorción.

respuesta alérgica. La inmunoterapia o habituación al alérgeno es eficaz en algunos casos. También se ha demostrado el efecto positivo de la terapia con bacterias probióticas, como distintas cepas de lactobacilos. La prevención del desarrollo de hipersensibilidad alimentaria debe comenzar ya en la mujer embarazada, que debe realizar durante el embarazo y la lactancia una dieta variada sin consumo excesivo de ningún alimento.

ÚLCERAS AISLADAS Y DIFUSAS DEL INTESTINO DELGADO

CONCEPTO

Las úlceras solitarias o difusas de yeyuno e íleon son poco frecuentes, y la causa principal son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de pacientes con dolor abdominal, obstrucción intestinal, hemorragia o perforación.

ETIOPATOGENIA

Las posibles causas de las úlceras de intestino delgado se resumen en la cuadro 23-1, y entre ellas destacan por su frecuencia los AINE. Con la excepción de las úlceras asociadas a enfermedades específicas, existe un número relativamente frecuente de úlceras de intestino delgado de etiopatogenia desconocida.

Cuadro 23-1 Causas de úlceras aisladas y difusas de intestino delgado

Fármacos
AINE
Potasio
Infecciones
Tuberculosis
Citomegalovirus
Parásitos
Campylobacter
Enfermedades inflamatorias
Enfermedad de Crohn
Lupus eritematoso sistémico
Enfermedad celíaca
Causas idiopáticas
Úlcera primaria
Síndrome de Behçet
Radiación
Causas vasculares
Vasculitis
Amiloidosis
Isquemia mesentérica
Causas metabólicas
Uremia
Hipersecreción ácida
Síndrome de Zollinger-Ellison
Divertículo de Meckel
Causas neoplásicas
Linfoma
Adenocarcinoma
Melanoma
Causas tóxicas
Clostridium perfringens
Arsénico

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

La lesión inducida por cloruro potásico se debe a la alta concentración de potasio en la región en la que se disuelven los comprimidos. Los AINE tienen un mecanismo de acción complejo, en el que destacan el efecto inhibidor de las prostaglandinas citoprotectoras, alteraciones en el flujo sanguíneo intestinal, un incremento en la permeabilidad intestinal y la subsiguiente invasión de factores luminales. El daño mucoso conduce a inflamación y úlcera, seguido por cambios reparativos fibróticos y posible formación de estenosis. Estas lesiones son menos probables con la utilización de AINE inhibidores selectivos de COX-2.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las úlceras pueden ser únicas o múltiples y afectan con mayor frecuencia al íleon que al yeyuno. Aparecen como lesiones redondeadas u ovaladas, habitualmente sin reacción inflamatoria circundante, que pueden llegar a formar estructuras diafragmáticas que pueden estenosar la luz intestinal.

CUADRO CLÍNICO

Las úlceras del intestino delgado cursan frecuentemente de modo asintomático y se manifiestan raramente con una complicación como anemia ferropénica, obstrucción intestinal, perforación o hemorragia digestiva aguda. La formación de diafragmas concéntricos y finos asociados a úlceras es característica de los AINE y pueden ser causa de obstrucción intestinal. Los casos sintomáticos secundarios a AINE son más prevalentes en personas de edad avanzada.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Los estudios radiológicos con contraste baritado o enterografía por TC o RM permiten evidenciar la presencia de estenosis intestinal y, en ocasiones, úlceras si su tamaño es suficientemente grande. La cápsula endoscópica es un método útil, pero no permite obtener muestras

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

histológicas. El estudio endoscópico del intestino delgado mediante enteroscopia consigue establecer el diagnóstico en la mayoría de los pacientes y tomar biopsias.

DIAGNÓSTICO

La sospecha clínica es fundamental. El diagnóstico se basa en los estudios radiológicos en casos no complicados o en la visualización directa de la úlcera mediante enteroscopia o cápsula endoscópica.

PRONÓSTICO

El hecho de que la mayoría de las úlceras intestinales se diagnostique por una complicación agrava el pronóstico. Las hemorragias graves, la perforación y la estenosis requieren tratamiento quirúrgico, con riesgo de recidiva escaso.

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

En caso de complicación, el tratamiento de elección es habitualmente la resección quirúrgica de la zona ulcerada. Cualquier fármaco potencialmente causante de la lesión debe suspenderse. Los pacientes que requieren tratamiento con AINE y que presentan un riesgo elevado de úlcera deben realizar profilaxis medicamentosa con el análogo sintético de la prostaglandina misoprostol o utilizar AINE del tipo inhibidores selectivos de COX-2.

ENDOMETRIOSIS INTESTINAL

CONCEPTO

La endometriosis intestinal se define como la presencia de tejido de endometrio en el intestino y afecta básicamente a la capa serosa. Las localizaciones más frecuentes son la región rectosigmoidea, el apéndice y la región ileocecal.

ETIOLOGÍA

La etiología de la endometriosis es desconocida. Las dos hipótesis más aceptadas se refieren a la llegada a la cavidad peritoneal de tejido endometrial viable a través de las trompas de Falopio en el contexto de una menstruación retrógrada o al desarrollo de una metaplasia endometrial.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El endometrio heterotópico se asienta habitualmente en la superficie serosa del intestino y, en ocasiones, puede invadir la totalidad de la pared y alcanzar la mucosa. Las hemorragias cíclicas de este tejido ectópico pueden llevar al desarrollo de adherencias entre asas intestinales.

CUADRO CLÍNICO

La endometriosis cursa usualmente de forma asintomática. La forma de presentación clínica más frecuente es el dolor abdominal recurrente, que puede estar asociado a náuseas, vómitos, proctalgia y alteración del hábito intestinal. Cuando el tejido endometrial invade toda la pared intestinal puede perforarla o causar hemorragias intestinales, habitualmente en forma de rectorragias que, si bien son periódicas, no suelen fluctuar con los niveles hormonales circulantes.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

La colonoscopia puede demostrar la presencia de una lesión nodular submucosa que comprime la luz o de una lesión de color rojo oscuro que infiltra la mucosa. Un enema opaco de doble contraste puede también poner de manifiesto la presencia de una masa submucosa o de una estenosis más o menos irregular por adherencias fibrosas. La laparoscopia permite la visualización directa de los implantes rojos oscuros y la toma de biopsias de la serosa afecta.

DIAGNÓSTICO

La endometriosis intestinal se diagnostica frecuentemente en el contexto de una intervención quirúrgica. Este cuadro debe sospecharse en mujeres en edad fértil que relatan episodios recurrentes de dolor abdominal asociados a síntomas intestinales y, frecuentemente, ginecológicos. La colonoscopia y el enema opaco pueden ser de utilidad al apoyar la sospecha diagnóstica, pero el único método que permite alcanzar el diagnóstico en la mayoría de los casos es la exploración laparoscópica.

El *diagnóstico diferencial* clínico más frecuente es el síndrome del intestino irritable. Es preciso diferenciar los hallazgos radiológicos de masa o estenosis irregular de carcinoma, diverticulitis, enfermedad de Crohn, isquemia crónica y tumores intramurales benignos.

PRONÓSTICO

El pronóstico es habitualmente favorable y muy raramente ocasiona hemorragias profusas o perforación intestinal que puedan poner en peligro la vida de las pacientes. Aunque de forma excepcional, es posible la degeneración a adenocarcinoma.

TRATAMIENTO

El tratamiento médico más eficaz lo constituye la administración de danazol o de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas. En ambos casos se consigue una marcada disminución de la liberación endógena de FSH y LH. El uso de anovulatorios orales también se ha mostrado eficaz en el control de los síntomas, pero su efecto sobre la progresión de la endometriosis es desconocido. También pueden utilizarse los AINE como tratamiento sintomático. En casos graves, fundamentalmente en los complicados con hemorragias clínicamente relevantes, perforación o adherencias, está indicada la resección quirúrgica. Un tratamiento alternativo es la ablación del tejido endometrial ectópico mediante láser laparoscópico.

NEUMATOSIS INTESTINAL

CONCEPTO

Por neumatosis intestinal se define la presencia de gas en la pared del intestino delgado y grueso. No es una enfermedad por sí misma, sino un signo semiológico, y su trascendencia clínica dependerá de la enfermedad de base que la ha originado. El cuadro 23-2 indica las enfermedades asociadas a neumatosis intestinal.

ETIOPATOGENIA

Probablemente existen varios mecanismos involucrados en la neumatosis intestinal. Se han propuesto tres teorías etiopatogénicas: la teoría mecánica, la teoría de la producción bacteriana de gas y la teoría del gas pulmonar. La teoría mecánica defiende que el gas de la luz intestinal puede penetrar en la pared por un aumento de la presión intraluminal en pacientes con barrera mucosa conservada. La teoría de la producción bacteriana apoya que el gas intramural intestinal procede de una invasión directa a través de la pared intestinal por bacterias productoras de gas. La teoría del origen pulmonar postula que el gas intestinal intramural es secundario a fluctuaciones en la presión intraabdominal producidas por la enfermedad pulmonar obstructiva. Esta teoría es muy cuestionada.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La acumulación de gas puede confinarse a la capa mucosa, submucosa, subserosa o a todas ellas a la vez. Su diámetro varía desde algunos milímetros hasta varios centímetros. Estas acumulaciones de gas son verdaderos seudoquistes de gas, pues carecen de pared con epitelio propio. Histológicamente están delimitados por células aplanadas o por una reacción granulomatosa con células gigantes. La mucosa, la submucosa y el tejido conectivo circundante presentan habitualmente cambios inflamatorios crónicos con progresión hacia fibrosis.

CUADRO CLÍNICO

La mayoría de los pacientes están asintomáticos. Cuando aparecen síntomas, pueden ser originados por la propia presencia del gas o

Cuadro 23-2 Enfermedades asociadas a neumatosis intestinal

ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Asma
Fibrosis quística
Ventilación mecánica

ENFERMEDADES DE LA MUCOSA
Úlcera gastroduodenal
Enfermedad de Crohn
Colitis ulcerosa
Cáusticos
Rotura de divertículo

CATÁSTROFES ABDOMINALES
Isquemia intestinal
Perforación intestinal
Obstrucción intestinal
Enterocolitis necrosante
Tiflitis

PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS
Colonoscopia
Esofagogastroduodenoscopia
Escleroterapia
Colocación de prótesis biliar

INFECCIONES
Clostridium difficile
Tuberculosis
Enfermedad de Whipple
Enteropatías asociadas al HIV

ENFERMEDADES QUE AFECTAN A LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL
Diabetes *mellitus*
Esclerodermia
Enfermedad de Hirschsprung
Seudoobstrucción intestinal
Bypass yeyunoileal
Estenosis/obstrucción pilórica

OTRAS SITUACIONES
Sida
Glucocorticoides
Quimioterapia
Enfermedades linfoproliferativas
Trasplante de progenitores hematopoyéticos
Amiloidosis
Conectivopatías

por la enfermedad subyacente que ha producido la acumulación de gas. Los síntomas dependerán del tramo intestinal afectado. Cuando la neumatosis afecta al intestino delgado se manifiesta en forma de vómitos, distensión abdominal, pérdida de peso, dolor abdominal y diarrea. Cuando la neumatosis afecta al colon se manifiesta con diarrea, hematoquecia, dolor abdominal, distensión abdominal o estreñimiento.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En la mayoría de las ocasiones se diagnostica mediante una radiografía simple de abdomen. El gas intramural puede adoptar una disposición lineal, curvilínea o circular. Los estudios radiológicos con contraste demuestran defectos de repleción intraluminales producidos por la protrusión del gas. El estudio mediante TC o RM puede ofrecer la ventaja de detectar la acumulación de gas y la enfermedad subyacente que la ha producido. La neumatosis colónica puede ponerse de manifiesto mediante colonoscopia, en la que se observan protrusiones mucosas pálidas, redondeadas y blandas, que producen prominencia en la luz y que pueden semejar pólipos. La toma de biopsias de estas lesiones provoca un desinflado inmediato muy característico.

DIAGNÓSTICO

Frecuentemente, el diagnóstico es casual en un paciente en el que se realiza una radiografía simple de abdomen o un estudio radiológico con contraste baritado. Los hallazgos endoscópicos acostumbran a ser también fortuitos en pacientes asintomáticos o paucisintomáticos. Probablemente la TC es la exploración diagnóstica más rentable en la neumatosis intestinal.
El *diagnóstico diferencial* del aspecto radiológico de la neumatosis intestinal debe hacerse con pólipos, síndromes polipósicos, colitis quística profunda, enfermedad inflamatoria del intestino y quistes enterógenos. La endoscopia puede ayudar a confirmar el diagnóstico.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la neumatosis intestinal está directamente asociado con el de la enfermedad de base. Cuando esta no es una enfermedad grave, las colecciones intramurales de gas se resuelven espontáneamente, con un pronóstico bueno.

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

El tratamiento de la neumatosis intestinal es el de su enfermedad de base. Complicaciones muy raras, como la necrosis de la pared intestinal, suponen una emergencia quirúrgica. Cuando la enfermedad de base no requiere abordaje quirúrgico, la administración de oxígeno por mascarilla al 55%-75% y un flujo de unos 8 L/min durante 1-2 semanas, con PaO_2 de 200 a 300 mm Hg, ha resultado eficaz en el tratamiento de la neumatosis al disminuir la presión parcial de otros gases como el N_2 en sangre periférica.
El tratamiento con metronidazol (500 mg tres veces al día por vía oral durante 3 meses) puede ser eficaz al actuar sobre poblaciones bacterianas anaerobias productoras de gas intestinal. Con el fin de disminuir la producción de H_2 por la flora colónica puede evitarse la ingesta de hidratos de carbono no reabsorbibles.

MALACOPLAQUIA

CONCEPTO

La malacoplaquia es una enfermedad granulomatosa crónica. Se caracteriza por tumores constituidos por agregados de histiocitos (histiocitos de von Hansemann) con inclusiones patognomónicas denominadas *cuerpos de Michaelis-Gutmann.* Puede afectar a varios órganos como el pulmón, el cerebro, las glándulas suprarrenales, el páncreas y el hueso, aunque con mayor frecuencia afecta el tracto genitourinario. Se han descrito pocos casos de afección digestiva, fundamentalmente en la región rectosigmoidea y en el colon proximal, que en ocasiones se asocia a cáncer de colon.

ETIOPATOGENIA

Aunque la causa de la malacoplaquia es desconocida, para su desarrollo se requiere la presencia de una enfermedad debilitante o una disfunción inmunológica. La mayoría de los casos presentan una infección crónica por *E. coli.* Se cree que un defecto en la destrucción de microorganismos contenidos en los lisosomas de los macrófagos puede ser la base etiopatogénica.

CUADRO CLÍNICO

Puede cursar con dolor abdominal, diarrea, hematoquecia, fiebre y pérdida de peso. La exploración física puede descubrir una masa rectal o abdominal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

La colonoscopia puede evidenciar placas amarillentas, sésiles o polipoideas, ulceradas en rectosigma, o bien una lesión difusa del colon característica de pacientes inmunodeprimidos, o también lesiones focales que pueden estar asociadas a pólipo adenomatoso o cáncer de colon.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

DIAGNÓSTICO

La biopsia confirma el diagnóstico y descarta una neoplasia subyacente. Los hallazgos característicos son los histiocitos de von Hansemann con inclusiones intracitoplásmicas patognomónicas denominadas *cuerpos de Michaelis-Gutmann*.
El *diagnóstico diferencial* debe establecerse desde el punto de vista histopatológico, con la enfermedad de Whipple, las micosis, la lepra, el sarcoma de células reticuladas y la infección por *Mycobacterium avium-intracellulare.*

PRONÓSTICO

Las enfermedades de base, inmunodepresión y desnutrición condicionan el pronóstico de la enfermedad. Se recomienda efectuar estudio de afección genitourinaria y descartar un cáncer colorrectal. Los pacientes que reciben medicación inmunodepresora pueden mejorar al suspender los fármacos.

TRATAMIENTO

Los antibióticos como el trimetoprim-sulfametoxazol y ciprofloxacino han dado buenos resultados en el tratamiento de la malacoplaquia. En buena parte el tratamiento es el de su enfermedad de base. Las lesiones localizadas pueden tratarse mediante escisión o fulguración endoscópica. La resección quirúrgica está justificada en casos asociados a carcinoma o hemorragia grave que no ceden con terapéutica endoscópica.

ÚLCERAS INESPECÍFICAS DE COLON Y RECTO

CONCEPTO

Las úlceras inespecíficas de colon y recto son habitualmente solitarias y afectan por orden de frecuencia a ciego, colon ascendente y región rectosigmoidea.

ETIOLOGÍA

La causa de las úlceras inespecíficas de colon es desconocida, aunque la causa más probable es daño isquémico secundario a trombosis microvascular. Las úlceras rectales se asocian básicamente a una contracción inadecuada del suelo pélvico con o sin prolapso rectal.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Macroscópicamente, los bordes de las úlceras están ligeramente sobreelevados y edematosos, con un cráter de profundidad variable. El estudio histológico revela una ulceración inespecífica, con una capa necrótica en su base e infiltración por linfocitos, células plasmáticas y fibroblastos.
Las úlceras solitarias del recto presentan características histológicas propias: obliteración de la lámina propia por proliferación fibromuscular, migración de fibroblastos y fibras musculares entre las criptas, engrosamiento de la *muscularis mucosae,* distorsión de las criptas glandulares e infiltración colágena de la lámina propia.

CUADRO CLÍNICO

Las úlceras de colon causan habitualmente dolor abdominal y alteración del hábito intestinal y pueden manifestarse clínicamente como perforación o hemorragia. El síntoma más frecuente de las úlceras de recto es la hemorragia, asociada ocasionalmente a tenesmo y dolor cólico.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

La colonoscopia permite la visión directa de la úlcera de fondo blanquecino y bordes eritematosos, así como la toma de biopsias para su diagnóstico histológico. El enema opaco con doble contraste pone de manifiesto la presencia de una lesión ulcerada. En la úlcera solitaria de recto, la manometría anorrectal y la defecografía puede detectar una disfunción del suelo pélvico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa fundamentalmente en el hallazgo colonoscópico. El estudio histológico permite excluir otras etiologías específicas. Las úlceras inespecíficas de colon y recto deben diferenciarse de neoplasias, infecciones, enfermedad inflamatoria del intestino y colitis isquémica.

PRONÓSTICO

Las úlceras de colon curan, en general, espontáneamente, mientras que las de recto suelen presentar un curso crónico. Las hemorragias no suelen ser lo suficientemente importantes como para requerir transfusión sanguínea. El riesgo de malignización es nulo.

TRATAMIENTO

Las úlceras de colon requieren habitualmente una actitud expectante, de modo que la resección quirúrgica queda limitada a los casos de perforación, absceso o hemorragia grave. En el caso de las úlceras rectales puede intentarse el tratamiento con supositorios de 5-ASA o glucocorticoides, asociados a una dieta rica en fibra para evitar el estreñimiento, todo ello con escasos resultados. Cuando se establece asociación entre úlcera rectal y disfunción de la motilidad del suelo pélvico, está indicada su reparación quirúrgica.

MELANOSIS *COLI*

CONCEPTO

La melanosis *coli* es una condición benigna caracterizada por una pigmentación oscura de la mucosa colónica como consecuencia del uso crónico de laxantes como las antraquinonas (cáscara sagrada, áloe, sen y frángula).

ETIOPATOGENIA

La melanosis *coli* es un marcador inespecífico de muerte celular del epitelio colónico por apoptosis, cuya causa es el efecto tóxico de la antraquinona. Las células apoptóticas son fagocitadas por macrófagos, cuyos lisosomas convierten los restos celulares en lipofuscina.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El pigmento de la melanosis *coli* está constituido por lipofuscina que se acumula en los macrófagos situados en la lámina propia y *muscularis mucosae.*

CUADRO CLÍNICO

Cursa de forma asintomática. Su aparición se produce de modo característico en pacientes que, por su estreñimiento crónico, utilizan los laxantes citados anteriormente.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

El estudio colonoscópico revela la presencia de la pigmentación marrón o negruzca del epitelio colónico, más intensa en el ciego y el colon proximal. Las áreas oscuras presentan formas poliédricas, divididas por finas líneas de color claro.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico suele ser casual en el contexto de una colonoscopia. Cuando aparecen pólipos hiperplásicos o adenomatosos en la melanosis *coli,* se distinguen con extraordinaria nitidez, gracias al contraste oscuro que ofrece la mucosa melanótica circundante.

PRONÓSTICO

Se trata de un proceso benigno y reversible; la pigmentación suele desaparecer en la gran mayoría de los casos por completo si se suspenden los laxantes que la han provocado. La incidencia de lesiones neoplásicas no está aumentada.

TRATAMIENTO

No es necesario un tratamiento específico. Se recomienda sustituir las antraquinonas por medidas dietéticas y laxantes igualmente efectivos pero sin efectos secundarios.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Daneshjoo R, J Talley N. Eosinophilic gastroenteritis. Curr Gastroenterol Rep 2002;4:366-72.

Fortun PJ, Hawkey CJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. Curr Opin Gastroenterol 2005;21:169-75.

Sampsonon HA Update on food allergy. J Allergy Clin Immunol 2004;113: 805-19.

ENTERITIS Y COLITIS POR RADIACIÓN

F. Fernández Bañares

CONCEPTO

Se denomina *enteritis y colitis por radiación* al proceso inflamatorio que se produce en el intestino y el colon tras la exposición a la radiación. Se espera que la incidencia de esta entidad continúe aumentando en los próximos años en paralelo con el aumento del uso de radioterapia en los cánceres de la pelvis.

ETIOPATOGENIA

Los factores de riesgo de enteritis por radiación incluyen los que están relacionados con el paciente y aquellos relacionados con el tratamiento. Los factores del paciente incluyen la cirugía abdominal o pélvica previa, un bajo índice de masa corporal, la existencia concomitante de enfermedad cardiovascular, aterosclerosis o diabetes, la edad avanzada, el sexo femenino y el tabaquismo. Los factores de riesgo relacionados con el tratamiento incluyen la dosis de radiación utilizada y su esquema de fraccionamiento, así como el volumen de intestino delgado en el campo de radiación y el uso concomitante de quimioterapia.

Enteritis aguda por radiación

Se cree que la enteritis aguda por radiación es una consecuencia de la exposición directa del epitelio intestinal, formado por células que se dividen rápidamente, en especial las células madre en las criptas, a los efectos citotóxicos de la radiación. La inflamación intestinal resultante interfiere en la función de barrera intestinal y puede conducir a la traslocación de bacterias luminales. La alteración del endotelio en la microvasculatura que irriga el intestino es también un factor contribuyente. La diarrea experimentada por la mayoría de los pacientes se cree que es el resultado de la combinación de una supresión de la bomba Na^+/K^+, la intolerancia a la lactosa y la alteración de la motilidad intestinal que conduce a un sobrecrecimiento bacteriano.

Enteritis crónica por radiación

La enteritis crónica por radiación, por otra parte, se caracteriza por endarteritis obliterante progresiva. Esta vasculitis oclusiva provoca isquemia tisular, que a su vez ocasiona una fibrosis submucosa exagerada. La fibrosis está mediada por TGF-β y empeora la isquemia existente, contribuyendo a cronificar el problema. En respuesta a estos procesos se forman telangiectasias y dilatación de linfáticos, que completan el cuadro microscópico. Macroscópicamente, la enteritis crónica por radiación se manifiesta por la formación de estenosis, fístulas, abscesos locales, perforación y hemorragia. Otros aspectos adicionales son la alteración de la motilidad y la malabsorción.

CUADRO CLÍNICO

La mayoría de los pacientes que presentan una enteritis por radiación han recibido o están recibiendo radioterapia pélvica por un cáncer de órganos pélvicos ginecológicos, recto o próstata. De ahí que los órganos intestinales afectados sean el recto y las asas de intestino delgado ubicadas en la cavidad pélvica.

La enteritis por radiación puede presentarse ya sea como un síndrome agudo o como uno crónico. La forma aguda se presenta al cabo de horas o días tras la exposición a la radiación y, por lo general, se resuelve en unas semanas. La presentación clásica incluye náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y tenesmo. La forma crónica puede presentarse entre 2 meses y hasta 30 años después de la exposición. Las manifestaciones clínicas difieren, pero pueden incluir dolor abdominal, malabsorción, diarrea, caquexia, sangrado intestinal, obstrucción e incluso perforación.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enteritis por radiación se basa en el antecedente de radioterapia, los síntomas sugestivos y los hallazgos en las pruebas complementarias. Se utiliza un enfoque dirigido por los síntomas para guiar las pruebas invasivas necesarias para investigar los mismos. La enterografía por resonancia magnética (entero-RM) o por tomografía computarizada (entero-TC) son las pruebas iniciales de elección cuando se sospecha una enteritis crónica por radiación. La entero-RM permitirá encontrar anomalías en la luz intestinal sin necesidad de exponer al paciente a radiación adicional. Los hallazgos son inespecíficos y revelan inflamación intestinal segmentaria. Estos incluyen engrosamiento del intestino, hiperrealce de la mucosa, trabeculación de la grasa mesentérica y estenosis luminal. La endoscopia digestiva alta puede ser útil para excluir otras posibilidades, mientras que la ileocolonoscopia o la enteroscopia ofrecen el valor añadido de la visualización directa. Cuando todos los estudios son negativos, la cápsula enteroscópica es uno de los mejores métodos para alcanzar el diagnóstico y descubrir pequeñas estenosis no detectadas por otras pruebas. Se recomienda administrar previamente una cápsula biodegradable para valorar la permeabilidad intestinal y evitar la impactación de la cápsula real. La malabsorción de sales biliares, el sobrecrecimiento bacteriano y la malabsorción de azúcares acompañan a menudo a la enteritis crónica por radiación (v. Diarrea crónica, en cap. 19).

El *diagnóstico diferencial* se plantea con las enfermedades que asocian síntomas de oclusión intestinal, malabsorción e inflamación intestinal. Entre ellas estarían: bridas posquirúrgicas, síndromes de malabsorción, enfermedad de Crohn, linfoma, isquemia mesentérica, colitis ulcerosa, colitis isquémica y cáncer colorrectal.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la enteritis por radiación es variable. La mortalidad precoz se debe a la recurrencia del cáncer que motivó la radioterapia. La supervivencia en los casos sin recurrencia del cáncer es del 70% a los 5 años. Sin embargo, la mayoría de los pacientes manifiestan síntomas a lo largo de su vida. La proctitis por radiación (proctitis actínica) tiene mejor pronóstico, ya que, en muchos casos, el tratamiento endoscópico es efectivo.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Se pueden intentar modificaciones de la dieta (eliminar el exceso de fibra y grasas) para aliviar los síntomas. Los pacientes que presentan intolerancia a la lactosa deben seguir una dieta sin lactosa. Los agentes antidiarreicos, como la loperamida, aumentan el tiempo de tránsito y pueden ofrecer alivio. La colestiramina sigue siendo el tratamiento de elección en los pacientes con diarrea por malabsorción de ácidos biliares, mientras que se pueden prescribir antibióticos para tratar el sobrecrecimiento bacteriano confirmado. La nutrición enteral o parenteral es también una ayuda aceptable cuando no se alcanzan las necesidades energéticas diarias con la dieta habitual.

Las estenosis, fístulas, perforaciones y obstrucción son indicaciones de tratamiento quirúrgico. Sin embargo, la cirugía en estos pacientes tiene una tasa alta de complicaciones, sobre todo por fuga de anastomosis, lo que hace que la derivación sea una opción que considerar enfrente de la resección-anastomosis. Algunos estudios apoyan los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tratamientos endoscópicos en pacientes de alto riesgo (dilatación de estenosis, colocación de endoprótesis para cierre de fístulas), con el fin de evitar la cirugía y la alta morbilidad y mortalidad asociadas. A pesar de las mejoras en la prevención y en el tratamiento médico de la enteritis por radiación, la necesidad de tratamiento quirúrgico no ha disminuido (un tercio de los pacientes lo requerirán). La proctitis por radiación responde en el 80%-90% de los casos al tratamiento endoscópico realizado mediante electrocoagulación con argón plasma. Este tratamiento tiene menor efectividad en los casos más graves. El tratamiento con formalina puede ser eficaz en algunos casos.

Como medidas de prevención de la enteritis por radiación se han descrito métodos para determinar la cantidad de intestino delgado en la pelvis y utilizar esta información para modificar los campos de radiación. Asimismo, existen diferentes estrategias para dirigir la radiación lejos de los tejidos sanos, ya sea mediante la mejora de la planificación y sistemas de administración, o maniobras físicas como el uso de escudos físicos. También se han utilizado técnicas quirúrgicas para desplazar el intestino delgado fuera del campo de radiación.

A pesar de algunos resultados preliminares prometedores, no existe en la actualidad ningún fármaco con evidencia científica suficiente para su utilización en la práctica clínica, capaz de prevenir o tratar la enteritis por radiación.

COLITIS COLÁGENA Y LINFOCÍTICA

CONCEPTO

Colitis colágena (CC) y *colitis linfocítica* (CL) son dos entidades incluidas bajo el término genérico de *colitis microscópica* (CM), que describe una forma de enfermedad inflamatoria intestinal con curso crónico y recidivante caracterizada por la tríada: 1) diarrea acuosa sin sangre, crónica o intermitente; 2) mucosa colónica macroscópicamente normal o casi normal, y 3) hallazgos histopatológicos característicos en la mucosa del colon.

ETIOPATOGENIA

Aunque la etiología es desconocida, se trata probablemente de una respuesta anómala a antígenos intraluminales. En este sentido se ha observado que la derivación del tránsito fecal con una ileostomía reduce, e incluso normaliza, los cambios histopatológicos característicos de la CC. Después de cerrar la ileostomía y reconstruir el tránsito fecal, recidivan los síntomas clínicos y las anomalías histopatológicas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los criterios morfológicos comunes para el diagnóstico de la CC y CL son: 1) infiltrado inflamatorio crónico en la lámina propia, compuesto fundamentalmente por linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. La presencia de algunos neutrófilos no excluye el diagnóstico, pero no se observan abscesos crípticos ni existe distorsión de la arquitectura glandular; 2) lesión del epitelio de superficie, con aplanamiento de las células, pérdida de polaridad de los núcleos y vacuolización citoplasmática, pudiendo llegar a desprenderse totalmente el epitelio en algunas zonas, y 3) aumento del número de linfocitos intraepiteliales (normal, < 7 por cada 100 cada células epiteliales). Los criterios específicos son: 1) CC, presencia adicional de una banda irregular de colágeno inmediatamente por debajo del epitelio de superficie de la mucosa del colon, con un grosor igual o mayor a 10 μ en la tinción con tricrómico, y 2) CL, un número de linfocitos intraepiteliales > 20 por cada 100 células epiteliales y ausencia de engrosamiento de la banda colágena subepitelial (< 10 μ).

CUADRO CLÍNICO

La sospecha clínica de una colitis microscópica debe realizarse ante pacientes con diarrea crónica acuosa sin sangre. Aunque es más frecuente en mujeres mayores de 60 años, también puede verse en hombres y en personas jóvenes. La diarrea varía desde formas leves y autolimitadas a formas graves y refractarias al tratamiento médico, que requieren cirugía. Además de la diarrea, pueden existir meteorismo, dolor abdominal, urgencia e incontinencia fecal y pérdida de peso. Este cuadro clínico es, en general, superponible a una diarrea funcional o a un síndrome de intestino irritable, y la analítica general suele ser normal. Pueden existir enfermedades autoinmunes asociadas, siendo las más frecuentes enfermedad celíaca, tiroiditis autoinmune, artritis reumatoide u otras poliartritis.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

La colonoscopia no demuestra ninguna alteración, ya que se trata de una enfermedad diagnosticada en los estudios microscópicos de la mucosa colónica. Los estudios radiológicos también son normales.

DIAGNÓSTICO

La toma de biopsias escalonadas de un colon macroscópicamente normal en todo paciente con diarrea crónica acuosa sin sangre es el estándar de oro para el diagnóstico de CC y CL. Esta práctica rutinaria permite diagnosticar CM en alrededor del 12% de los pacientes con diarrea crónica acuosa sin sangre remitidos para la práctica de una colonoscopia, cifra que alcanza el 20% en mujeres mayores de 50 años o en hombres mayores de 70 años. Los criterios histopatológicos diagnósticos han demostrado ser consistentes y presentar una excelente reproducibilidad inter- e intraindividual.

El diagnóstico diferencial debe realizarse de forma especial con el síndrome del intestino irritable y con otras causas de diarrea crónica acuosa sin sangre.

PRONÓSTICO

La CC y la CL tienen un curso crónico recidivante, aunque se han descrito casos de remisión espontánea. Por otro lado, la colitis microscópica no se ha asociado a un aumento de la mortalidad y no parece existir un potencial maligno.

TRATAMIENTO

Algunos pacientes pueden mejorar con tratamiento sintomático (antidiarreicos y agentes formadores de masa). Deben suprimirse fármacos que podrían ser el origen de la diarrea (antiinflamatorios no esteroideos, sertralina, lansoprazol, entre otros) y valorar factores dietéticos que pueden contribuir a la diarrea (lactosa, fructosa, sorbitol, exceso de ingesta de cafeína o alcohol). En la mayoría de los casos es necesario un tratamiento específico. En los pacientes que no responden al tratamiento es necesario descartar la existencia concomitante de enfermedad celíaca o enfermedades del tiroides, que pueden ser causa de diarrea crónica.

Los ensayos clínicos controlados con placebo y los resultados de los metaanálisis sugieren que la budesonida (9 mg/día) es un tratamiento efectivo en la CC y CL, induciendo la remisión clínica en el 80% de los pacientes. Pueden ser necesarios tratamientos con dosis bajas de budesonida (3 mg/día) para mantener la remisión. Algunos pacientes refractarios a la budesonida pueden mejorar con inmunosupresores como azatioprina o metotrexato, aunque la evidencia es limitada. La utilización de infliximab y adalimumab en pacientes resistentes a múltiples fármacos es anecdótica, aunque con buenos resultados. En caso de síntomas graves, incapacitantes y refractarios al tratamiento farmacológico podría estar indicado el tratamiento quirúrgico mediante una ileostomía o la realización de una proctocolectomía total con ileostomía.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Harb AH, Fadel CA, Sharara AI. Radiation enteritis. Curr Gastroenterol Rep 2014;16:383.

Münch A, Aust D, Bohr J, Bonderup O, Fernández Bañares F, Hjortswang H, et al.; European Microscopic Colitis Group (EMCG). Microscopic colitis: current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. J Crohns Colitis 2012;6:932-45.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DEL RECTO Y DEL ANO

Capítulo 24

F. X. González Argenté

CONSIDERACIONES GENERALES

La región anorrectal ejerce dos funciones básicas: regular la continencia y favorecer la defecación. En condiciones de reposo, el canal anal se mantiene permanentemente cerrado por la acción tónica de la musculatura esfinteriana que lo circunda y establece una «barrera presiva» con respecto al recto de 50-100 mm Hg. La defecación consiste en un complejo fenómeno que integra varios mecanismos bajo el control del sistema nervioso. La defecación se inicia tras la llegada de heces al recto. La distensión rectal que provoca produce un aumento de la presión intraluminal que estimula los receptores ubicados en su pared y en los músculos del suelo pélvico, y es interpretada como un deseo consciente de defecar. La distensión rectal desencadena el llamado *reflejo rectoanal inhibitorio* que consiste en la relajación del esfínter anal interno (EAI), con lo que se produce la apertura del canal anal superior. Este mecanismo permite la exposición del material intrarrectal con la mucosa anal que, con una alta sensibilidad, es capaz de discriminar las características físico-químicas (gases, sólidos, líquidos). Este mecanismo, llamado *de muestra,* se asocia a la contracción rápida de la musculatura estriada, que mantiene cerradas las zonas media y distal del canal anal, y evita el escape.
A partir de aquí, pueden producirse dos situaciones:

1. Si las condiciones sociales no son propicias para la defecación y esta es diferida, el individuo contrae voluntariamente la musculatura estriada del esfínter anal externo (EAE) para permitir que el recto se adapte a su contenido dadas sus propiedades de acomodación (distensibilidad rectal), con lo que se produce la recuperación de la contracción del EAI.
2. Si se decide la defecación, el individuo adopta la posición de sentado o cuclillas, con lo que se abre el ángulo anorrectal. Se produce un aumento de forma consciente de la presión intraabdominal y la intrarrectal. Como consecuencia se produce un descenso del suelo pélvico y el contenido rectal es expulsado por transmisión directa de la presión abdominal previa relajación del suelo pélvico (EAI, EAE y el músculo *puborrectalis*), con lo que puede producirse la defecación sin esfuerzo. La posterior contracción del EAE y el *puborrectalis* restaura el tono del EAI y cierra el canal anal. Todos estos movimientos son complejos y están sometidos a mecanismos sensitivo-motores voluntarios y reflejos, así como a factores sociales de aprendizaje.

La exploración física de la región anorrectal junto con una adecuada anamnesis dirigida permite llegar a una orientación diagnóstica correcta en un gran porcentaje de pacientes sin necesidad de recurrir a exploraciones complementarias.

EXPLORACIÓN DE LA REGIÓN ANORRECTAL

La región anorrectal es fácilmente accesible al estudio morfológico mediante la inspección anal, el tacto rectal y la exploración instrumental. La posición del paciente debe ser aquella en que el médico esté más familiarizado, pero es recomendable la posición lateral de Sims o la genupectoral. Consistirá en inspección, palpación, tacto rectal, anuscopia o rectosigmoidoscopia.

INSPECCIÓN ANAL Y PALPACIÓN

La piel perianal y el ano deben observarse con una luz potente. Se separarán las nalgas con suavidad, tanto en reposo como durante el esfuerzo defecatorio. Así, será posible descubrir lesiones dermatológicas, cicatrices, orificios fistulosos, fisuras, hemorroides, tumores, etc. También puede obtenerse información neurológica de la zona, ya que la tos y la estimulación perianal producen una contracción refleja de la musculatura estriada que puede estar abolida en diferentes neuropatías. Generalmente, la existencia de descenso perineal, prolapso mucoso rectal, rectocele o cistocele se logran observar mejor si el paciente realiza una maniobra de esfuerzo defecatorio o Valsalva en cuclillas o en el aseo. Con la palpación perianal se pueden explorar zonas induradas, dolorosas, trayectos fistulosos o sospechar una sección de cabos esfinterianos.

TACTO RECTAL

Debe efectuarse con el dedo índice enguantado y bien lubricado, después de explicar la exploración al paciente. El dedo se introduce lentamente, apoyado en la comisura anterior del margen anal. Se debe revisar de modo sistemático el canal anal circunferencialmente, la mucosa rectal y las estructuras perirrectales. Se puede obtener información acerca del tono esfinteriano en reposo y tras contracción voluntaria, así como de la existencia de anomalías estructurales (estenosis, fístulas, abscesos, tumores, etc.) y de las características de las heces (sangre, moco, pus, fecalomas).

ANUSCOPIA

Permite el examen visual de los últimos 10 cm del recto y del canal anal. La introducción debe ser suave y siempre con el obturador bien lubricado. Es el procedimiento más útil para el diagnóstico de los procesos no funcionales del canal anal. En la mayoría de los casos es posible el diagnóstico de úlceras rectales y tumores distales del recto. Se debe asociar, si es necesario, a la toma de biopsias y maniobras instrumentales sencillas (en trayectos fistulosos, esfuerzo defecatorio, existencia de prolapso mucoso, etc.).

RECTOSIGMOIDOSCOPIA RÍGIDA

Es una de las técnicas de mayor valor en la patología anorrectal. Se puede llegar a examinar hasta unos 20-25 cm del margen anal externo; nunca se debe hacer progresar sin tener visión directa. Se complementa con la práctica de biopsias, toma de muestras para cultivo e instrumentación terapéutica. Permite el estudio meticuloso de todo el recto y su práctica es útil sobre todo para el diagnóstico de neoplasias y proctosigmoiditis.

EXPLORACIÓN COMPLEMENTARIA MORFOLÓGICA Y FUNCIONAL

Dicho estudio incluye una serie de pruebas musculares y neurológicas específicas que ayudan a diferenciar las posibles causas de la enfermedad y a plantear un tratamiento dirigido. Existen varias técnicas que investigan la dinámica sensitivo-motora anorrectal y permiten diagnosticar, valorar y/o tratar alteraciones funcionales del recto y del ano que pueden producir incontinencia, estreñimiento o molestias de la región anorrectal.

MANOMETRÍA ANORRECTAL

La manometría permite objetivar las presiones generadas por los esfínteres anales en reposo y en contracción voluntaria, lo que permite analizar los componentes liso y estriado del complejo esfinteriano, la longitud de la zona presiva, la sensibilidad rectal a la distensión, la distensibilidad o *compliance* rectal, y la presencia o ausencia del reflejo rectoanal inhibitorio. El canal anal está rodeado por un EAI, compuesto de músculo liso, que produce una contracción tónica mantenida

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

continuamente a excepción de breves relajaciones episódicas. A su alrededor se encuentra el EAE, músculo estriado que permite realizar en momentos críticos una contracción voluntaria adicional. Para valorar los esfínteres se mide la presión en distintos puntos del canal anal desde el recto hasta el margen anal, primero en reposo, para valorar el tono del EAI, y luego, tras pedir al paciente que realice una contracción voluntaria, para valorar la función del EAE. Es un método útil para la diferenciación de las diversas alteraciones motoras causantes de incontinencia anal y estreñimiento distal. Al final de la exploración se realiza el estudio de la sensibilidad rectal mediante instilación de volúmenes crecientes de suero para distender un balón intrarrectal y, posteriormente, la prueba de la expulsión del balón que valora la capacidad expulsiva de los pacientes con estreñimiento distal.
Mediante el equipo de manometría también se puede realizar procedimiento de *biofeedback* para la reeducación esfinteriana en diferentes trastornos anorrectales.

PRUEBAS ELECTROFISIOLÓGICAS

La electromiografía permite el registro de la actividad eléctrica de la musculatura esfinteriana estriada, mientras que el tiempo de latencia del nervio pudendo proporciona información cuantitativa sobre el daño del nervio pudendo. Ambas técnicas permiten evaluar la integridad del sistema neuromuscular, sobre todo en estudios de incontinencia, y orienta hacia la etiología y localización de una lesión muscular o nerviosa.

DEFECOGRAFÍA

La maniobra defecatoria se puede registrar mediante videorradiología. Se trata de la valoración radiológica dinámica del vaciamiento rectal. La indicación principal de esta prueba radiológica es el estudio dinámico de las entidades que intervienen en la patología del suelo de la pelvis, como rectocele, enterocele, prolapso rectal completo o de mucosa y, en general, el estudio del estreñimiento de causa distal. La defecografía proporciona imágenes anatómicas, pero tiene poca utilidad clínica si la interpretación no se correlaciona adecuadamente con la valoración funcional.

ULTRASONOGRAFÍA INTRAANAL E INTRARRECTAL

Es de gran importancia como método diagnóstico. Mediante un transductor ultrasonográfico de 360°, permite obtener imágenes circunferenciales de las estructuras anatómicas del canal anal, EAI, EAE y músculo puborrectal, con suficiente nitidez para evaluar lesiones estructurales, así como trayectos fistulosos o abscesos. La ultrasonografía del canal anal es fundamental para valorar la integridad anatómica de los esfínteres en los estudios de incontinencia por lesiones esfinterianas no sospechadas en mujeres con antecedentes obstétricos y en pacientes con antecedentes de cirugía proctológica. Hace posible cuantificar los grados de separación de los cabos esfinterianos y permite una valoración postoperatoria de la integridad de la reparación. Está indicada en pacientes con incontinencia anal, sospecha de colecciones de canal anal y pacientes con dolor anal no filiado.
La ultrasonografía rectal se realiza mediante el transductor situado en el recto, con el fin de ver las diferentes capas de la pared rectal. Está indicada, fundamentalmente, en el estudio de extensión en pacientes con neoplasia de recto. Facilita el conocimiento del nivel de invasión de la pared rectal, la afección de órganos adyacentes, la localización de adenopatías perirrectales (75%) y la detección precoz de recidivas tras su resección. Esta técnica, junto con la RM, permite identificar a los pacientes con cáncer de recto que se beneficiarán de la radioterapia preoperatoria y establecer un patrón morfológico previo al tratamiento que es útil para valorar las modificaciones del tumor tras la radiación.

ENFERMEDADES ANALES BENIGNAS

ENFERMEDAD HEMORROIDAL

Concepto, clasificación y etiología

Las hemorroides son estructuras anatómicas normales que recubren el canal anal. Forman unas almohadillas vasculares compuestas por arteriolas, venas, músculo liso, tejido conectivo y elástico recubiertas por mucosa y submucosa. Su función consiste en permitir el cierre hermético del canal anal. En condiciones de reposo, las hemorroides actúan como una válvula de cierre y contribuyen a la continencia, sobre todo de gases y líquidos. Se distribuyen circunferencialmente a lo largo del canal anal y están situadas en tres posiciones primarias: anterior derecha, posterior derecha y lateral izquierda, aunque también pueden existir entre ellas complejos hemorroidales secundarios.
La enfermedad hemorroidal surge cuando los plexos hemorroidales aumentan de tamaño, originan manifestaciones clínicas y pueden prolapsarse a través del canal anal. El crecimiento del plexo hemorroidal superior origina las hemorroides internas, que se sitúan por encima de la línea dentada, se hallan recubiertas por mucosa y epitelio columnar. El crecimiento del plexo hemorroidal inferior da lugar a las hemorroides externas, que se localizan por debajo de la mencionada línea y están recubiertas por epitelio escamoso, anodermo o piel; la combinación de ambos tipos de hemorroides constituye las denominadas *hemorroides mixtas* y es posible como consecuencia de la existencia de anastomosis libres entre los dos plexos hemorroidales (fig. 24-1 A).
A su vez, las hemorroides internas se clasifican en cuatro grados basados en su prolapso: 1) hemorroides de primer grado, cuando se proyecta algo sobre la luz del canal anal; 2) hemorroides de segundo grado, que se prolapsan a través del canal anal durante la defecación pero se reducen de forma espontánea; 3) hemorroides de tercer grado, cuando el prolapso requiere reducción manual, y 4) hemorroides de cuarto grado, si son irreducibles.

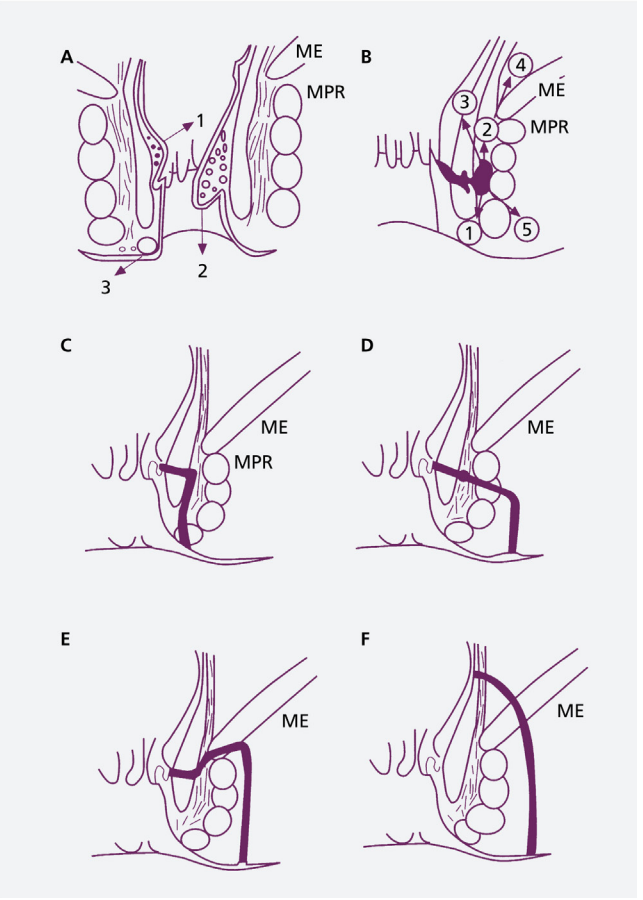


Figura 24-1 Representación esquemática de algunas alteraciones anorrectales. **A.** Hemorroides: hemorroide interna *(1)*, hemorroide interna prolapsada *(2)* y hemorroide externa trombosada *(3)*. **B.** Abscesos anorrectales y principales vías de propagación: absceso perianal *(1)*, absceso interesfinteriano *(2)*, absceso submucoso *(3)*, absceso pelvirrectal o del espacio supraelevador *(4)* y absceso isquiorrectal *(5)*. **C.** Fístula interesfinteriana. **D.** Fístula transesfinteriana. **E.** Fístula supraesfinteriana. **F.** Fístula extraesfinteriana. ME: músculo elevador; MPR: músculo puborrectal.

Los factores que determinan el crecimiento de las hemorroides y su prolapso no se conocen con exactitud, pero pueden participar aquellos que favorecen un debilitamiento de los mecanismos de anclaje (estroma fibroelástico y músculo liso) y/o un incremento de la presión en el interior de aquellas. Así, se postulan como predisponentes el estreñimiento, el esfuerzo defecatorio intenso y crónico, el permanecer sentado prolongadamente en el sanitario, la diarrea, las condiciones que aumentan la presión intraabdominal (embarazo, ascitis y lesiones pélvicas ocupantes de espacio) y la historia familiar de enfermedad hemorroidal. La hipertensión portal no parece ser un factor importante, aunque los pacientes con este trastorno pueden desarrollar varices rectales que se sitúan varios centímetros por encima de la línea dentada, proximalmente a las hemorroides internas.

Cuadro clínico y diagnóstico

Tradicionalmente se atribuye a las hemorroides cinco manifestaciones clínicas: rectorragias, prolapso, prurito, ensuciamiento y dolor. La hemorragia puede estar presente en todos los grados hemorroidales, suele aparecer en relación con la defecación y su intensidad es variable. La sangre es roja y brillante e inmediatamente después de la defecación. Cuando tiene un carácter crónico puede ocasionar la aparición de una anemia ferropénica. Aunque las hemorroides internas son la causa más frecuente de hemorragia anorrectal, la presencia de este signo no debe atribuirse a hemorroides hasta que se descarten otras causas de rectorragias (en particular, neoplásicas e inflamatorias). Por ello se aconseja realizar una colonoscopia diagnóstica a todo paciente que acuda por rectorragia, en especial, si existen factores de riesgo de cáncer.

El prolapso hemorroidal suele ser el síntoma que motiva la consulta en pacientes que sufren hemorroides de tercer y cuarto grado. Su presencia suele asociarse a otros síntomas como malestar perianal, prurito anal o manchado mucoso. El prolapso hemorroidal debe diferenciarse del prolapso mucoso, el prolapso rectal completo, los colgajos cutáneos anales (repliegues cutáneos perianales que suelen ser secuelas de hemorroides externas trombosadas) o la hipertrofia de las papilas anales. El dolor no suele ser un síntoma frecuente de hemorroides internas, salvo si se produce una crisis hemorroidal aguda. Por este motivo, su presencia obliga a descartar otras alteraciones anales coexistentes, como fisura anal, abscesos y fístulas anales, coccigodinia, infección herpética u otras lesiones dermatológicas que cursen con fisuras o ulceraciones. El dolor anal es intenso cuando las hemorroides sufren una crisis aguda, donde puede observarse prolapso hemorroidal, signos inflamatorios, presencia de trombosis e, incluso, ulceraciones.

La presentación clínica habitual de las *hemorroides externas* es la trombosis hemorroidal, que se caracteriza por la aparición repentina de dolor anal constante, agravado por la defecación, alcanza su máxima intensidad a los 2 o 3 días y desaparece de forma progresiva en 1 semana, aproximadamente. La inspección anal demuestra la presencia en el margen anal, por debajo de la línea dentada, de uno o varios nódulos subcutáneos, dolorosos, de coloración azulada, que se corresponden a coágulos intravasculares y que están recubiertos de piel edematosa, en ocasiones ulcerada por la salida parcial de un trombo.

Tratamiento

El tratamiento de las hemorroides internas sintomáticas varía de acuerdo con su grado evolutivo e incluye medidas conservadoras (dieta y modificación del estilo de vida), instrumentales o quirúrgicas.

La recomendación más extendida para el tratamiento médico de las hemorroides internas es el consumo de una dieta abundante en fibra dirigida a reducir la consistencia fecal y el esfuerzo defecatorio; puede ser suplementada con agentes formadores de bolo fecal. Esta medida suele ser suficiente en las hemorroides de primer grado y en las de segundo grado de menor tamaño. Otras medidas, como los baños de asiento, el uso tópico de analgésicos o corticoides y el control de la diarrea, pueden proporcionar una mejoría del dolor y prurito al reducir la inflamación. La administración oral de fracción flavonoica purificada y micronizada (diosmina, 90%, más hesperidina, 10%) mejora el tono venoso y el drenaje linfático, y normaliza la permeabilidad capilar; puede ser empleada con seguridad en las fases avanzadas del embarazo.

Los tratamientos instrumentales están fundamentados en reforzar los mecanismos de sujeción para promover la inflamación y posterior fibrosis del tejido hemorroidal, con la correspondiente fijación de este al tejido muscular subyacente. Los «métodos de fijación» actualmente más utilizados son: esclerosis hemorroidal para las hemorroides de primer y segundo grado y ligadura con bandas elásticas para las hemorroides de segundo y tercer grado.

El tratamiento quirúrgico se reserva para los pacientes con hemorroides de tercer y cuarto grado que no hayan respondido al tratamiento conservador. Puede realizarse una hemorroidectomía, que consiste en la escisión del tejido hemorroidal, o una hemorroidopexia, cuya finalidad no es la resección del tejido hemorroidal sino la exéresis de parte del prolapso mucoso y la fijación del mismo en el interior del canal anal mediante un dispositivo de autosutura.

La *trombosis hemorroidal* externa, cuando produzca importante sintomatología dolorosa y necrosis tisular, puede tratarse mediante hemorroidectomía, aunque el tratamiento suele ser médico, ya que la mayoría se resuelve espontáneamente en una semana con la administración de analgésicos, la reducción de la consistencia fecal y la aplicación de baños de asiento con agua templada. No se aconseja la apertura de las hemorroides y la extracción del coágulo.

SINUS PILONIDAL

Es un proceso frecuente caracterizado por la presencia de inclusiones epidérmicas en la dermis del pliegue interglúteo, en la línea media posterior de la región sacra. Se acepta su origen adquirido por la obstrucción de un folículo piloso o la inclusión de pelos y la posterior reacción inflamatoria-infecciosa a cuerpo extraño.

Acostumbra a ser asintomático hasta que se infecta y desarrolla abscesos que fistulizan por la línea media o por continuidad. Hay que realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías perianales, como el absceso perianal o la fístula perianal.

El tratamiento es quirúrgico. En caso de absceso se realiza un tratamiento urgente que incluye el desbridamiento y drenaje. En una segunda fase se realiza el tratamiento electivo, que consiste en una escisión y cierre primario o bien una marsupialización.

HIDROSADENITIS PERINEAL

La hidrosadenitis es una infección crónica de la piel y del tejido celular subcutáneo que tiene su origen en las glándulas sudoríparas apocrinas, las cuales se concentran a partir de la pubertad en las axilas, las ingles y el periné. La enfermedad se origina por la obstrucción de estas glándulas con sobreinfección de las secreciones acumuladas. El tratamiento médico con antisépticos locales y antibioticoterapia sistémica puede controlar las crisis agudas, pero el tratamiento definitivo es quirúrgico con escisiones en bloque seguidas de cicatrización por segunda intención o de reconstrucciones a base de colgajos o injertos.

PRURITO ANAL

El prurito anal es un síntoma frecuente (1%-5% de la población) caracterizado por crisis, fundamentalmente nocturnas, de picor o quemazón en la región anal y perianal. Es más frecuente que se presente en varones y su origen suele ser multifactorial, por lo que el estudio sistemático es de gran importancia. La región perineal posee una elevada densidad de receptores para el picor y de glándulas sudoríparas (exocrinas y apocrinas) y, dada su localización profunda en la hendidura interglútea, puede considerarse un área cerrada con una temperatura, una humedad y un pH superiores a los del resto de la superficie corporal, en donde se acumulan con facilidad restos orgánicos, moco rectal y sudor. Estos factores actúan por irritación de la zona o por estímulo directo sobre los receptores sensitivos que han sido identificados como fibras amielínicas de tipo C. Existen multitud de procesos que pueden provocar prurito anal (cuadro 24-1). No obstante, en el 50% de los casos es idiopático; en estos pacientes, en los que no es posible identificar una causa, el prurito puede estar causado por alteraciones psicológicas o por episodios menores de incontinencia de heces o moco.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 24-1 Principales causas de prurito anal

ENFERMEDADES ANORRECTALES
Hemorroides, colgajos cutáneos anales, prolapso rectal, incontinencia anal, fístula y fisura anales, criptitis y papilitis, proctitis, carcinoma anal, adenoma velloso, lesiones anales premalignas (enfermedad de Bowen, enfermedad de Paget), carcinoma rectal

INFECCIONES E INFESTACIONES
Bacterias *(Staphylococcus aureus, Corynebacterium minutissimum),* virus *(Molluscum contagiosum,* condiloma acuminado, herpes simple, herpes zóster), hongos (candidiasis), parasitosis (parásitos intestinales, *Pediculus pubis,* sarna), infecciones genitourinarias (herpes anogenital, gonococia, sífilis secundaria)

CAUSAS YATRÓGENAS
Antibióticos orales (tetraciclina, eritromicina, lincomicina), laxantes (parafina), productos locales (ungüentos, desodorantes, polvos, jabones, supositorios, anestésicos tópicos, glucocorticoides tópicos, lanolina)

ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS
Psoriasis, eccema atópico, dermatitis seborreica, liquen plano, dermatitis atrófica, dermatitis de contacto
Enfermedades sistémicas
Diabetes mellitus, uremia, ictericia colestásica

OTRAS CAUSAS
Higiene insuficiente o excesiva, aumento de la temperatura y la humedad (ropa ajustada, clima caluroso, obesidad, ejercicio físico), dieta (café, té, chocolate, colas, leche, cerveza, vino, cítricos, tomates)

El prurito suele localizarse en la zona perianal y su rafe medio, aunque a veces puede extenderse a toda la región perineal y afectar al escroto o a la vulva. Es de naturaleza cíclica, con intervalos asintomáticos que pueden ser prolongados. Su predominio nocturno se debe a que el aumento de la temperatura perineal que se produce durante la permanencia en la cama disminuye el umbral sensitivo para el picor. El prurito puede llegar a ser muy intenso, lo que origina la aparición de un círculo vicioso de picor-lesiones por rascado (con o sin infección sobreañadida) con aumento de picor; en general, el prurito intenso suele ser de origen psicógeno, mientras que el moderado es más indicativo de la etiología orgánica. Las formas más intensas de prurito determinan la aparición de insomnio y, como consecuencia, ansiedad o depresión.
El *diagnóstico* requiere descartar todas las causas de prurito mediante una cuidadosa anamnesis, una exploración clínica general y especial de la región anal y perineal, determinaciones analíticas apropiadas (es importante descartar la presencia de diabetes mellitus o insuficiencia renal crónica), exámenes microbiológicos (cultivo de exudados y coprocultivo en busca de parásitos) y la práctica de una rectosigmoidoscopia. En las mujeres se debe realizar una exploración básica de la vulva y de la vagina, ya que hay infecciones que, por continuidad, pueden ocasionar prurito. Entre las pruebas complementarias pueden ayudar el cultivo de exudados, la citología y el cultivo de raspados de lesiones cutáneas. Debe valorarse la realización de una interconsulta dermatológica y la biopsia de las lesiones anales identificadas.
El *tratamiento* debe dirigirse en primer lugar a eliminar cualquier causa que se haya identificado (infecciones, dermatosis o agentes irritantes). Además, deben tratarse los síntomas agudos para detener el círculo vicioso del picor-lesiones por rascado-picor, mediante las siguientes recomendaciones terapéuticas: a) tranquilizar al paciente y mantener una higiene anal adecuada; b) suspender los antibióticos, agentes tópicos o laxantes que esté utilizando, así como cualquier alimento o bebida que pueda desencadenar la sintomatología (el café está frecuentemente involucrado); c) evitar la utilización de prendas de vestir muy ajustadas o abrigadas para impedir el aumento excesivo de la temperatura perineal y evitar las lesiones por rascado; d) mantener el área perineal limpia y seca mediante baños de asiento varias veces al día (sobre todo tras la defecación y no usar papel higiénico; se utilizará jabón simple y agua o con una solución de permanganato potásico al 1:8000 si existe excesiva humedad perineal, seguido de un secado cuidadoso de la zona); e) el uso de glucocorticoides tópicos debe limitarse a situaciones en las que exista un claro componente inflamatorio crónico, aunque debe evitarse el uso prolongado, ya que puede empeorar la sintomatología al originar atrofia cutánea (es posible emplear acetato de triamcinolona al 0,5% durante 2 o 3 semanas), y f) la inyección intradérmica de azul de metileno, que produce una destrucción nerviosa, y la aplicación tópica de capsaicina al 0,006% se han mostrado eficaces para mejorar el prurito refractario en caso de que no se encuentre una causa definida, aunque la experiencia con estos procedimientos es muy limitada.

FISURA ANAL

La fisura anal es una lesión muy frecuente. Consiste en un desgarro longitudinal de la piel que recubre la porción del canal anal distal a la línea dentada y origina un dolor intenso con la defecación. Hay dos formas típicas de fisura anal: la primaria o idiopática aparece en individuos sanos y no se asocia a ningún tipo de enfermedad; la secundaria se detecta en pacientes que sufren otro proceso. La mayoría de las fisuras primarias se localizan en la línea media posterior (90%), al ser esta una zona del canal anal más susceptible al traumatismo y a la isquemia de la mucosa. Sólo algunas fisuras primarias (2% en los varones y 10% en las mujeres) se producen en la comisura anterior. Las fisuras secundarias a otras enfermedades (enfermedad de Crohn, proctitis, leucemia, carcinoma, tuberculosis, sífilis, infección por el HIV, penetración anal) aparecen con frecuencia en posiciones más laterales.
El estreñimiento y el traumatismo del canal anal producido por la defecación forzada de heces duras son las causas más comunes de fisura anal; en algunos pacientes se asocia a un hábito diarreico. En su evolución clínica puede adoptar dos formas en función del tiempo de evolución: aguda o crónica. La *fisura anal aguda* consiste en un desgarro superficial, mientras que la *fisura anal crónica* es la evolución de la fisura aguda a una ulceración isquémica consecutiva a la hipertonía del EAI que determina un déficit de perfusión de la comisura posterior al comprimir los vasos sanguíneos que lo atraviesan. La *manifestación clínica* principal de las fisuras aguda y crónica es la proctalgia, en forma de dolor anal agudo e intenso que se produce durante la defecación y que puede persistir hasta varias horas tras la misma. Otras manifestaciones son las rectorragias que se presentan en el 80% de los casos; el prurito anal, en el 45%, y la secreción mucosa anal, en el 5%.
El *diagnóstico* se realiza mediante la anamnesis y la inspección anal. La fisura anal aguda se presenta como un pequeño desgarro longitudinal y superficial con una base enrojecida que sangra fácilmente. La fisura anal crónica aparece como un desgarro profundo, de aspecto ulcerativo, con bordes redondeados y fibrosos, en cuyo fondo se observan las fibras blanquecinas transversales de la porción superficial del EAI; suele acompañarse de la presencia de un colgajo cutáneo edematoso en el extremo distal de la fisura (hemorroide centinela) y del engrosamiento del tejido anal en el extremo proximal de la fisura (papila anal hipertrofiada).
El tacto rectal, donde suele apreciarse una hipertonía esfinteriana, y la anuscopia permiten realizar el *diagnóstico diferencial* con procesos que produzcan proctalgia, como unas hemorroides trombosadas o los abscesos anales. Sin embargo, dada la naturaleza tan dolorosa de la fisura anal, estas exploraciones deben practicarse tras la aplicación de un anestésico local e incluso, en algunos pacientes, con anestesia general. Las fisuras localizadas lateralmente, múltiples, poco sintomáticas o refractarias obligan a descartar otros trastornos.
El *tratamiento* inicial de la fisura anal es conservador, dirigido a corregir el hábito defecatorio y la hipertonía esfinteriana. Consiste en el reblandecimiento de las heces mediante una dieta rica en residuos, suplementos de fibra dietética o algún laxante suave, y en baños de asiento con agua tibia efectuados 2 o 3 veces al día para favorecer la relajación del EAI. El dolor anal puede mejorarse mediante el uso tópico de preparados anestésicos, aplicados preferentemente antes de la defecación.
Con este régimen terapéutico, las fisuras agudas suelen curar en 4-8 semanas. Las crónicas requieren generalmente alguna medida

terapéutica adicional dirigida a suprimir la hipertonía del EAI. La esfinterotomía lateral interna es el tratamiento quirúrgico más eficaz para el tratamiento de la fisura anal crónica; este procedimiento proporciona buenos resultados, pero conlleva una tasa no despreciable de trastornos de la continencia, que puede alcanzar un 60%, y es más acusada en mujeres. Por ello, con el objetivo de evitar la cirugía, se ha desarrollado con éxito el tratamiento tópico con fármacos que disminuyen el tono del EAI de forma transitoria y reversible, como son las sustancias liberadoras de óxido nítrico (nitroglicerina, dinitrato de isosorbida) o los antagonistas del calcio (nifedipino, diltiazem). La toxina botulínica inyectada directamente en el EAI (esfinterotomía química) produce un bloqueo de la placa motora mediante la inhibición de la liberación presináptica de acetilcolina y, como consecuencia, una parálisis muscular durante 3-4 meses que disminuye la hipertonía esfinteriana; consigue tasas de curación alrededor del 65%. En la actualidad se aconseja iniciar el tratamiento de la fisura anal crónica, tras el fracaso de las medidas conservadoras, con medidas farmacológicas tópicas y reservar la cirugía para aquellos pacientes en los que estas fracasen.

ABSCESOS ANORRECTALES Y FÍSTULAS ANALES

En la mayoría de las ocasiones, los abscesos y las fístulas anales se consideran estadios sucesivos de una enfermedad supurativa. El absceso anorrectal constituye la manifestación aguda de la infección anorrectal y consiste en una colección purulenta localizada en los espacios adyacentes al recto-ano. La fístula perianal es el paso a la cronicidad del mismo proceso y consiste en la comunicación entre el canal anal y la piel perianal.

Absceso anorrectal

El canal anal está formado por dos cilindros musculares, uno situado por dentro (EAI formado por fibras musculares lisas) y el cilindro externo (EAE formado por fibras musculares estriadas). Esta estructura anatómica permite diferenciar dos espacios disecables en toda su extensión: el submucoso y el interesfinteriano. Por fuera del EAE y por debajo del músculo elevador se encuentra una extensión de tejido graso conocida como *espacio isquiorrectal* (v. fig. 24-1).

Las *causas* de los abscesos perianales pueden ser múltiples. En general se acepta que la mayoría de los casos se producen por etiología criptoglandular, con la infección de alguna cripta anal de la mucosa y su ulterior propagación en el espacio situado entre los esfínteres anales interno y externo. Desde aquí, la infección puede propagarse en una o varias direcciones para dar lugar a diferentes tipos de abscesos. Estos se clasifican de acuerdo con su localización en los espacios anatómicos anorrectales (fig. 24-1 B). La propagación más frecuente es en sentido distal, hacia el margen anal, donde se origina el *absceso perianal.* Dependiendo de la propagación del absceso a los espacios perianales se denominan *perianales, submucosos, interesfinterianos, isquiorrectales* y *pelvirrectales.* En ocasiones, los abscesos pelvirrectales e isquiorrectales presentan una propagación perirrectal hacia el lado contrario y provocan un *absceso en herradura.* El más frecuente es el absceso perianal.

Los pacientes con enfermedad de Crohn, trastornos hematológicos o inmunodeprimidos están más predispuestos a la formación de abscesos anorrectales. Otras causas incluyen la tuberculosis, la actinomicosis, los traumatismos, los cuerpos extraños y la cirugía anal.

La localización y el tamaño del absceso determinan la intensidad de los *signos* y *síntomas*. Los signos de la exploración física de un absceso anorrectal son eritema, induración, dolor a la palpación y, en ocasiones, supuración por el canal anal. La fiebre es frecuente en los abscesos de gran tamaño. En los superficiales son más evidentes los signos de dolor, tumor e inflamación. Los abscesos profundos suelen tener un inicio más insidioso, manifestado a menudo con síntomas rectales. Los abscesos pelvirrectales pueden producir dolor en los cuadrantes abdominales inferiores y escalofríos o síntomas urinarios, mientras los isquiorrectales pueden dar lugar a dolor glúteo.

El *diagnóstico* se realiza mediante la exploración física, la inspección anal y el tacto rectal, que ponen de manifiesto la existencia de una masa inflamatoria muy dolorosa, que puede fluctuar o no con la presión. La ultrasonografía rectal, la TC y la RM son técnicas diagnósticas útiles en casos dudosos.

El *tratamiento* de los abscesos anorrectales es el drenaje quirúrgico, y deberá efectuarse con la mayor brevedad posible, aunque no exista fluctuación franca; se realizará evacuación y drenaje de la colección purulenta. El intento de solucionar la enfermedad con antibióticos sólo consigue retrasar la intervención quirúrgica. En la cirugía debe considerarse la relación de la colección con el aparato esfinteriano para evitar lesiones durante el drenaje. En los abscesos isquioanales y en herradura se precisan varias incisiones para su correcto drenaje.

La utilización conjunta de antibióticos está indicada en caso de inmunodepresión, diabetes, presencia de signos de infección sistémica o celulitis extensa.

Fístula anal

Las fístulas anales son trayectos fibrosos ubicados en la región perineal, poseen un revestimiento interno compuesto por tejido de granulación y se extienden desde un orificio interno o primario, localizado en el canal anal o en el recto, hasta uno o varios orificios externos o secundarios, situados en la piel de la región perianal. Las fístulas anales se clasifican según la relación del trayecto fistuloso con las estructuras musculares del canal anal (clasificación de Parks) en *interesfinterianas, transesfinterianas, supraesfinterianas* y *extraesfinterianas* (fig. 24-1 C-F).

En su mayoría, las fístulas anales se producen como consecuencia del paso a la cronicidad de un absceso anorrectal; con menor frecuencia pueden ser secundarias a otras causas: fisura anal (infecciones, tuberculosis, actinomicosis, linfogranuloma venéreo), enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), traumatismos (cirugía, cuerpos extraños, empalamiento), neoplasias (carcinoma, leucemia) o radioterapia.

Las fístulas también se clasifican como simples o complejas. Se consideran fístulas complejas aquellas cuyo tratamiento conlleva un mayor número de recidivas o de trastornos de la continencia. En este grupo se incluyen las fístulas con trayecto paralelo al recto (transesfinterianas altas y supraesfinterianas), aquellas que acontecen en pacientes con factores de riesgo de incontinencia, las recidivadas y las que sufren los pacientes con enfermedad de Crohn.

El paciente suele referir el antecedente de un absceso anorrectal que drenó de forma espontánea o mediante cirugía, y la persistencia de la supuración acompañada en ocasiones de eliminación de material mucosanguinolento e incluso fecal. El dolor se presenta si el trayecto fistuloso se cierra, y desaparece cuando se instaura la supuración. La inspección anal revela la presencia de uno o varios orificios externos, y en el tacto rectal se suele palpar una induración longitudinal correspondiente al trayecto fistuloso. El orificio interno puede detectarse mediante anuscopia e instilación de agua oxigenada a través del orificio externo. La rectosigmoidoscopia se realiza para descartar cualquier proceso rectal, en particular una enfermedad de Crohn. El diagnóstico de las fístulas complejas puede requerir otras exploraciones de imagen como la ultrasonografía anal o rectal, TC o RM.

El *tratamiento* de las fístulas anales es quirúrgico mediante fistulotomía para las fístulas simples y de localización baja. En las fístulas altas o complejas la fistulotomía puede conllevar la sección de una parte importante de los esfínteres y, por tanto, una alta tasa de incontinencia, por ello hay que realizar otros procedimientos más complejos como un colgajo de avance intrarrectal, la ligadura del trayecto en el espacio interesfinteriano o la colocación de sedales laxos de drenaje. Las fístulas secundarias requieren tratamiento etiológico.

Las *fístulas rectovaginales* representan menos del 5% de las fístulas anales. En su mayoría se extienden desde la línea dentada hasta la vagina. Generalmente se producen por lesiones perineales durante el parto, aunque también pueden ser secundarias a otras causas (traumatismos, enfermedad de Crohn, carcinoma, radioterapia, etc.). La eliminación vaginal de aire y, en ocasiones, de heces es su principal manifestación clínica; la incontinencia anal se asocia a fístulas rectovaginales si coexiste lesión esfinteriana. El tratamiento es quirúrgico y, en ocasiones, puede ser complejo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 24-1 Características clínicas y etiológicas de proctitis y proctocolitis por transmisión sexual

SÍNDROME	SÍNTOMAS	AGENTES INFECCIOSOS
Proctitis (últimos 15 cm del recto)	Dolor rectoanal Secreción mucopurulenta Tenesmo rectal Tendencia al estreñimiento	*Neisseria gonorrhoeae* VHS *Chlamydia trachomatis*, inmunotipo no LGV *Treponema pallidum* Citomegalovirus
Proctocolitis (recto, más allá de los 15 cm, y sigma)	Dolor cólico abdominal Tendencia a la diarrea Síntomas de proctitis	*Campylobacter* *Shigella* *Salmonella, Entamoeba histolytica, Clostridium difficile, Chlamydia trachomatis*, inmunotipo LGV, citomegalovirus

LGV: linfogranuloma venéreo; VHS: virus del herpes simple.

ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

El comportamiento sexual es el factor más importante, entre adultos, de la transmisión de enfermedades infecciosas (bacterianas, víricas y protozoarias) y, en este sentido, se ha constatado el aumento de la incidencia de enfermedades infecciosas entéricas entre los homosexuales durante los últimos 20 años; entre ellas se incluyen proctitis, proctocolitis y enteritis. A pesar de esta denominación genérica no conviene olvidar que estos procesos no están relacionados directamente con la orientación sexual (homosexual o heterosexual) del paciente, sino que dependen de las prácticas sexuales (coito anal receptivo, contactos oroanales y manipulación anal con posterior traslado del inóculo a la boca), la elevada promiscuidad y la escasa utilización del preservativo. No es infrecuente la existencia conjunta de distintos tipos de infección por agentes de transmisión sexual. Los pacientes con proctitis/proctocolitis de transmisión sexual presentan con frecuencia infección por el HIV. Hay que sospechar la patogenia de estas infecciones cuando los episodios infecciosos aparecen de forma reiterativa en pacientes de 20 a 40 años; el cuadro clínico puede catalogarse etiológicamente en alrededor del 80% de los pacientes. Las infecciones bacterianas más frecuentes son la gonorrea y por *Chlamydia trachomatis* (serotipos D-K); entre las infecciones víricas destacan el HIV y el papilomavirus humano (HPV). En la tabla 24-1 se exponen las características clínicas y los agentes etiológicos más frecuentes de las proctitis y proctocolitis por transmisión sexual. En cuanto al tratamiento, hay que indicar que no sólo debe ser tratado específicamente el paciente que acude a consulta, sino que debe intentarse detectar al paciente portador para ser también tratado y cortar así la cadena infecciosa.

En la figura 24-2 se muestra la actitud ante la sospecha de proctitis o proctocolitis de transmisión sexual más frecuente. Una vez confirmado el diagnóstico debe imponerse el tratamiento específico para cada tipo de infección, pero es importante insistir en una serie de medidas preventivas generales, especialmente la utilización de preservativos, y de educación sexual para evitar nuevas infecciones.

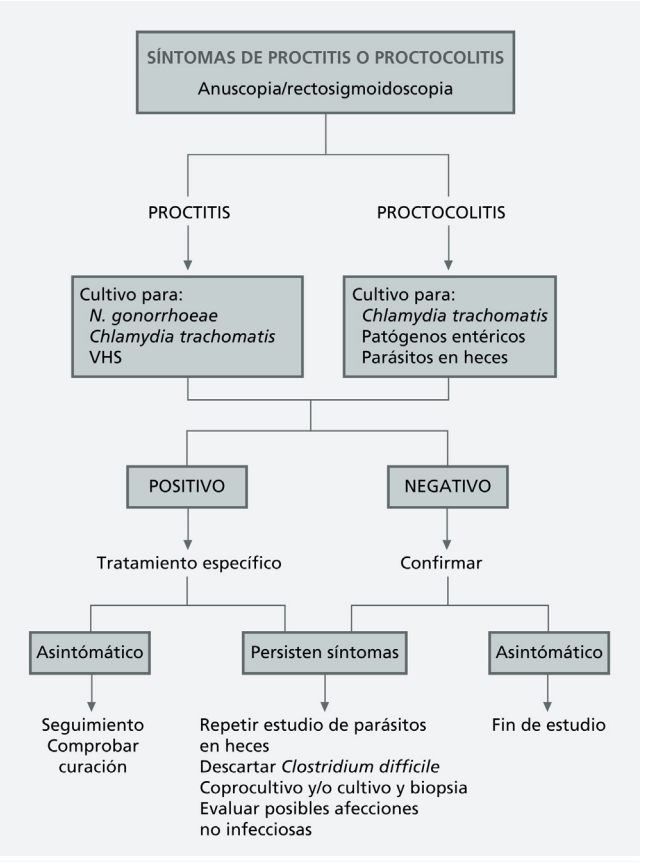


Figura 24-2 Algoritmo para el tratamiento de pacientes con sospecha de enfermedades infecciosas rectoanales de transmisión sexual. VHS: virus del herpes simple.

PROCTITIS

Se caracteriza por la presencia de síntomas rectoanales asociados a lesiones limitadas a los 15 cm del recto distal que pueden detectarse mediante rectosigmoidoscopia; la inoculación infecciosa se realiza directamente en el curso del coito anal receptivo. La sintomatología puede variar según el agente infeccioso y el tipo de lesión, pero es importante recordar que puede simular los síntomas de una enfermedad inflamatoria del intestino. Las manifestaciones clínicas de proctitis por agente de transmisión sexual son: dolor o *disconfort* rectoanal, expulsión de productos rectoanales (purulentos, mucosos o sanguinolentos), tenesmo, urgencia defecatoria, rectorragias y estreñimiento; pueden cursar con fiebre. Las infecciones aisladas sintomáticas más frecuentes son gonorrea (30%), clamidias (19%), herpes (16%) y sífilis (2%).

El diagnóstico suele realizarse por la demostración del agente patógeno, mediante tinción de Gram o cultivo en el material rectal obtenido por escobillón. La rectosigmoidoscopia orienta según el aspecto de las lesiones. El tratamiento será el específico para cada tipo de agente infeccioso.

PROCTOCOLITIS

Los gérmenes responsables de la proctocolitis son invasores y, a menudo, producen úlceras circunscritas rectosigmoideas con moco y pus. Las manifestaciones clínicas son más evidentes (v. tabla 24-1) y pueden acompañarse de síntomas generales (fiebre, escalofríos, mialgias, vómitos). El diagnóstico de las proctocolitis por *Shigella* (generalmente *S. sonnei* y *S. flexneri*), *Salmonella* (sobre todo, *S. enteritidis*) y *Campylobacter* se basa en el cuadro clínico, la visión endoscópica y el cultivo de heces. La infección por estos gérmenes no se ha considerado clásicamente como infecciones de transmisión sexual, ya que suelen transmitirse por vía oroanal, aunque también se ha comprobado la transmisión sexual en varones homosexuales.

La proctocolitis por *E. histolytica* es asintomática en el 50% de las ocasiones y su diagnóstico se basa en la demostración del parásito en las heces o en la biopsia de una lesión rectal. El tratamiento específico para cada una de ellas depende de la sensibilidad particular a los distintos antibióticos.

TRASTORNOS DEL SUELO PÉLVICO

INCONTINENCIA ANAL

Se define como la pérdida de la capacidad de controlar voluntariamente la liberación de contenido fecal o gas. Se considera que tiene una prevalencia entre 1%-10% de la población adulta, y alcanza hasta el 50% en los geriátricos. Muchas veces se asocia a incontinencia urinaria.
El *diagnóstico,* las características y la intensidad se establecen por la anamnesis. La gravedad de la incontinencia se puntúa con escalas; la más empleada es la de Wexner, que evalúa 5 características de la incontinencia (gas, líquidos, sólidos, necesidad de usar compresa y la alteración de la vida social).
Las *causas* son muy diversas y en muchos pacientes suele ser multifactorial. Pueden dividirse en: 1) lesiones de los esfínteres anales secundarias a desgarros obstétricos, traumatismos quirúrgicos, accidentes; 2) lesiones o neuropatías del nervio pudendo por traumatismos reiterados que lesionan el nervio, esfuerzos evacuatorios o partos complejos, y 3) alteraciones mixtas de la sensibilidad y distensibilidad rectal por enfermedad inflamatoria rectal, o proctitis actínica.
La *exploración clínica* revela en la mayoría de los casos alteraciones morfológico-estructurales de la piel perianal y del canal anal (cicatrices, estenosis, ano entreabierto, prolapso mucoso o completo), junto con lesiones de la piel debidas al escape (dermatitis). En el tacto rectal y en la manometría anorrectal suele detectarse una disminución del tono del canal tanto en reposo (debilidad del EAI) como tras contracción voluntaria (debilidad del EAE). La ultrasonografía anal es necesaria para el estudio de la integridad de los esfínteres anales. El estudio funcional con manometría, electromiografía y técnicas de sensibilidad rectal es fundamental para conocer los diferentes mecanismos de continencia afectados y establecer actitudes terapéuticas específicas.
El tratamiento se basa en: a) medidas generales, corrección del hábito defecatorio con dietas astringentes y antidiarreicos (loperamida, difenoxilato o fosfato de codeína) y utilización de paños de contención, con lo que se consigue mejoría en el 11%-47% de los casos; b) tratamiento rehabilitador mediante programas de aprendizaje basados en ejercicios de la musculatura esfinteriana coordinados con estímulos de percepción rectal *(biofeedback),* con mejoras en el 63%-90% de los pacientes, y c) tratamiento quirúrgico, con varias opciones quirúrgicas (esfinteroplastia, neuroestimulación de raíces sacras o del nervio tibial posterior) y que se reserva para los pacientes en los que las medidas anteriores son insuficientes.

PROLAPSO RECTAL

El prolapso rectal completo o procidencia consiste en la protrusión de la pared rectal completa a través del canal anal. Debe distinguirse del prolapso mucoso, en el que sólo protruye la mucosa, y del prolapso rectal interno o intususcepción, en el que la porción superior del recto o el sigma se prolapsan dentro de la ampolla rectal sin alcanzar el orificio anal. El prolapso rectal completo es más frecuente en mujeres y se caracteriza porque los pliegues del prolapso son circunferenciales. En el prolapso mucoso, los pliegues son radiales. Al principio aparece sólo durante el esfuerzo de la defecación, pero luego lo hace con la tos, esfuerzos o simplemente con la bipedestación. Los síntomas se deben al prolapso *per se* e incluyen malestar perianal, sensación de evacuación incompleta, tenesmo y manchado de contenido fecal, moco y, en ocasiones, sangre. Por lo general, se asocia a debilidad esfinteriana, de los músculos del suelo pélvico y, en el 26%-80% de los casos, a incontinencia fecal. Las complicaciones que pueden suceder en el contexto de un prolapso rectal son la incarceración, la ulceración o la hemorragia.
El *diagnóstico* se realiza con la inspección visual del periné en reposo y tras un esfuerzo defecatorio, para observar la protrusión al exterior del recto con una mucosa típicamente enrojecida.
En los niños, el *tratamiento* inicial debe ser siempre conservador mediante la reducción manual del prolapso y medidas correctoras del esfuerzo defecatorio. En los adultos, el tratamiento es quirúrgico y se basa en la aplicación de diferentes técnicas quirúrgicas que pueden realizarse por vía perineal o abdominal. Las técnicas abdominales tienen menor tasa de recidiva y persiguen la fijación del recto (rectopexia) con o sin resección intestinal. En el prolapso rectal interno (intususcepción), el diagnóstico es más complejo y exige una rectoscopia y la realización de una defecografía para observar la protrusión en el momento del esfuerzo defecatorio. Predomina en las mujeres y el síntoma más frecuente es la sensación de evacuación incompleta; además, los pacientes pueden presentar tenesmo, pesadez rectal, sensación de llenado pélvico y dolor en la pelvis. El tratamiento de la intususcepción no está plenamente establecido, sino que dependerá del grado de sintomatología y de su respuesta al tratamiento médico con medidas higiénico-dietéticas y farmacológicas.

SÍNDROMES ANORRECTALES DOLOROSOS

SÍNDROME DE LA ÚLCERA SOLITARIA DEL RECTO

Es una afección benigna que consiste en la presencia de una úlcera única o, a veces, múltiple situada en la cara anterior del recto a 6-10 cm del margen anal cuya etiología se desconoce. Los *síntomas* son rectorragias, tenesmo, sensación de obstrucción anal o evacuación incompleta, esfuerzo excesivo en la defecación y dolor en la región anal-perineal. Es una afección crónica benigna e infrecuente que aparece sobre todo en adultos jóvenes, con preferencia del sexo femenino. Mediante rectoscopia se observa la úlcera, por lo general en la pared anterior del recto, rodeada de una mucosa eritematosa. La biopsia permitirá descartar tumores, enfermedad inflamatoria del intestino, proctitis infecciosas, endometriosis o úlceras estercoráceas. La *causa* de la úlcera podría ser debida a la lesión isquémica o traumática de la mucosa prolapsada durante los esfuerzos reiterados de defecación. Se cree que existe una anomalía de la evacuación rectal donde se produce un prolapso mucoso anterior cuyo enclavamiento en el canal anal alto y su atrapamiento por los esfínteres puede producir lesión isquémica y ulceración crónica. La defecografía puede evidenciar distintos signos como intususcepción rectal, descenso perineal excesivo, contracción paradójica del músculo puborrectal o del EAE durante la defecación y prolapso mucoso rectal.
El *tratamiento* de esta supuesta alteración funcional es complicado. Deben agotarse siempre las medidas conservadoras dirigidas a evitar el esfuerzo defecatorio y a conseguir una defecación regular mediante laxantes de masa y medidas educadoras. Menos del 40% de los pacientes mejorará con este tratamiento. La utilización de glucocorticoides o 5-ASA tópicos no parece tener ningún efecto beneficioso. Cuando fracase el tratamiento educativo e higiénico-dietético se deben utilizar técnicas de reeducación y rehabilitación del suelo pélvico *(biofeedback)* dirigidas a conseguir una defecación sin excesivo esfuerzo. Si los síntomas son graves se recurre a la intervención quirúrgica; la elevación y fijación del recto (rectopexia) obtiene buenos resultados.

SÍNDROME DEL ELEVADOR DEL ANO

Se trata de una entidad en la que existe dolor en la zona alta del recto, que el paciente describe como una sensación de peso, ardor u ocupación, y que empeora con los movimientos defecatorios; se cree que está originado por espasmos de los músculos elevadores del ano. Es más frecuente en la mujer. Se considera que los pacientes con esta entidad deben presentar hipertonía y dolor en la lazada del músculo puborrectal durante la tracción del mismo al realizar el tacto rectal, en ausencia de otras causas de dolor rectal como isquemia, enfermedad inflamatoria del intestino, criptitis, abscesos, fisura, hemorroides o úlcera solitaria de recto. En la palpación rectal se detecta dolor intenso reproducible al traccionar el músculo puborrectal. Aunque no se ha contrastado ningún tratamiento con grupos de control, parecen eficaces los ejercicios de *biofeedback,* la estimulación electrogalvánica, los relajantes musculares sistémicos, el masaje digital de los elevadores del ano y los baños de asiento.

PROCTALGIA FUGAZ

Se define como un dolor anorrectal súbito, intenso y episódico, de escasa duración (segundos o minutos), que desaparece totalmente y se presenta predominantemente por la noche (incluso despierta al paciente). Se estima una prevalencia alrededor del 14% de la población general, aunque pocos pacientes acuden al médico. Los episodios son infrecuentes (menos de cinco veces al año en el 50% de pacientes) pero muy molestos (interrumpen la actividad cotidiana). Entre episodios no

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

existe dolor anorrectal. Aunque se desconoce el origen del dolor, una de las posibilidades es que se deba a crisis contráctiles de la musculatura lisa del canal anal. Dado que el dolor es de muy corta duración y su aparición es caprichosa, no requiere tratamiento específico. Las crisis suelen mejorar con presión firme del ano o con masaje del músculo puborrectal. Como norma general se debe dar una explicación razonable y tranquilizadora al paciente acerca de la posible causa del dolor; pueden ser efectivos los agonistas adrenérgicos inhalados (salbutamol), los nitritos tópicos y los relajantes musculares para reducir las crisis.

TUMORES ANALES

El término *cáncer de ano* engloba las neoplasias del canal anal y el carcinoma de piel perianal. Los tumores anales son poco frecuentes y representan menos del 1,5% de los cánceres digestivos, aunque su incidencia está aumentando. Según el tipo de epitelio de la zona donde se originan, pueden observarse diferentes tipos de tumores anales; los más frecuentes son los carcinomas epidermoides o escamosos, que pueden tener distintos tipos histológicos: carcinomas cloacogénicos, adenocarcinomas mucosecretores, basocelulares y transicionales.

Los *carcinomas anales* presentan apariencias histológicas diversas, según su localización anatómica por encima o por debajo de la línea dentada; los más frecuentes son los carcinomas epidermoides y los cloacogénicos. El crecimiento tumoral se realiza hacia el recto y las estructuras vecinas (tabique rectovaginal, vagina, próstata); la diseminación linfática de los tumores situados por encima de la línea pectínea ocurre en los ganglios de la grasa perirrectal y paravertebral, mientras que los tumores situados por debajo de la misma lo hacen a ganglios femorales e inguinales. Las metástasis a distancia se observan en el 40% de los pacientes en el momento del fallecimiento y se localizan en hígado, pulmones y huesos. Se ha especulado acerca de la existencia de lesiones anales precancerosas, especialmente *neoplasia anal intraepitelial* y *condiloma gigante (tumor de Bushke-Loewenstein)*. Se ha comenzado a relacionar este tipo tumoral con ciertas prácticas sexuales, especialmente el coito anal, e infecciones transmitidas sexualmente (condilomas acuminados en región perianal). El 80% de los cánceres de ano contienen DNA del HPV, sobre todo de los tipos 16 y 18, lo que sugiere una relación causal entre el virus y la enfermedad. También se ha relacionado patogénicamente con otras infecciones de transmisión sexual (virus del herpes simple de tipo 2 y *Chlamydia*), mientras que los datos son contradictorios en torno al papel del HIV. Se recomienda un examen con anuscopia y citología anal de las poblaciones de riesgo elevado.

En las etapas iniciales suele ser asintomático o presentar síntomas inespecíficos, lo que motiva que hasta un 80% sea diagnosticado como proceso benigno. Las *manifestaciones clínicas* más frecuentes son dolor anal y hemorragia (50% de los pacientes); otros síntomas son sensación de masa perianal, prurito, secreción mucosa, etc. Si los tumores infiltran los esfínteres anales pueden provocar incontinencia anal, y si lo hacen hacia el tabique rectovaginal ocasionan secreción vaginal e incluso fistulización.

En la exploración se objetiva una lesión de consistencia dura, irregular y habitualmente ulcerada. La anuscopia permite matizar las características de la tumoración y la realización de una biopsia. La colonoscopia puede descartar otras lesiones en el colon. La ultrasonografía anal se utiliza para determinar la infiltración de las estructuras anales y perianales, mientras que la TC y la RM permiten visualizar la extensión regional, adenopatías pélvicas y metástasis a distancia. La biopsia de las lesiones (en ocasiones se tiene que realizar bajo anestesia) consigue el diagnóstico histológico cierto. El pronóstico del cáncer anal se relaciona con el estadio TNM (T1 = tumor inferior a 2 cm, T2 = tumor entre 2-5 cm, T3 = tumor mayor de 5 cm, T4 = tumor que invade estructuras profundas u órganos vecinos; N0 = ausencia de afectación ganglionar, N1 = afectación de ganglios inguinales ipsolaterales, N2 = afectación unilateral de ganglios hipogástricos y/o inguinales, N3: afectación bilateral de ganglios hipogástricos, inguinales y/o perirrectales; M0 = no metástasis a distancia, M1 = metástasis a distancia). El *tratamiento* del cáncer anal ha sufrido un cambio radical en los últimos años; en la actualidad se basa en la quimioterapia y en la radioterapia, mientras que los procedimientos quirúrgicos representan una opción de segunda línea. El esquema terapéutico estándar es la combinación de radioterapia y quimioterapia con 5-FU y mitomicina C. Las dosis de radioterapia recomendadas son de 45 Gy. Se debe realizar una evaluación quirúrgica a las 4-6 semanas de finalizar la radioterapia si el tumor no ha desaparecido. El tamaño del tumor es el factor pronóstico más importante. Con este tratamiento se consigue una desaparición del tumor (confirmada histológicamente) en el 80% de los pacientes; si el tumor inicial es inferior a 3 cm recidiva en menos del 10% de los casos, mientras que si el tumor es mayor de 5 cm no alcanza el 50%. La cirugía de rescate está indicada en los pacientes con enfermedad residual a los 6 meses del seguimiento y en aquellos en los que recidiva la enfermedad.

Los *tumores anales no epidermoides* son mucho más raros e incluyen distintas formas histopatológicas: *enfermedad de Paget,* extremadamente infrecuente; *melanoma anal,* que sólo representa el 1%-3% de los tumores anales, y *adenocarcinoma* (3%), que en ocasiones se inicia verdaderamente en la zona más distal del recto y sólo puede relacionarse estrictamente con el canal anal cuando se trata de un carcinoma de las glándulas anales o si se trata de un adenocarcinoma mucinoso que se puede originar sobre una fístula anal crónica.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

De Miguel Velasco M, Oteiza Martínez F. Hemorroides. En: Parrilla P, Landa JI, eds. Cirugía AEC. 2.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 559-605.

Milito G, Cadeddu F, Muzi MG, Nigro C, Farinon AM. Haemorrhoidectomy with LigaSure vs conventional excisional techniques: meta-analysis of randomized controlled trials. Colorectal Dis 2010;12:85-93.

Ortiz H. Cirugía colorrectal. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. 2.ª ed. Madrid: Arán Ediciones; 2012.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DEL PÁNCREAS

Capítulo 25

E. de Madaria Pascual | X. Molero Richard | E. C. Vaquero Raya

MÉTODOS DE EXPLORACIÓN

E. de Madaria Pascual

ENZIMAS PANCREÁTICAS SÉRICAS

La determinación sérica de amilasa es muy útil en el diagnóstico de la pancreatitis aguda. Las isoformas pancreática y salival se pueden diferenciar analíticamente, aunque en general el cuadro clínico es suficiente para discriminar el origen de su elevación. La amilasa puede estar crónicamente elevada de forma leve por insuficiencia renal crónica, alcoholismo, presencia de macroamilasemia (agregación de amilasas en sangre por anticuerpos u otras moléculas), algunos fármacos, ciertas neoplasias (incluyendo la pancreática) o de forma idiopática. La hipertrigliceridemia se asocia a unos niveles falsamente disminuidos de amilasa sérica. Cualquier causa de abdomen agudo puede elevar la amilasa sérica, así como la gastroenteritis aguda, brote de enfermedad inflamatoria intestinal, cetoacidosis diabética y cuadros ginecológicos (v. Pancreatitis aguda).

La lipasa es una enzima más específica que la amilasa en el diagnóstico de pancreatitis aguda. Además, su disminución sérica es más lenta, por lo que casos evolucionados pueden mostrar una lipasa elevada con amilasa normal. También se eleva en la insuficiencia renal y en la patología aguda de causa digestiva, pero no en los problemas ginecológicos o salivales.

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN PANCREÁTICA EXOCRINA

La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) es la situación en la que la alteración de la función pancreática se asocia a una incapacidad del páncreas para realizar un proceso de digestión normal. Aunque la secreción pancreática participa en la hidrólisis de hidratos de carbono y proteínas, la grasa es el componente de la dieta que más precisa del jugo pancreático para su digestión, por lo que en caso de IPE la principal consecuencia es la esteatorrea.

Hay dos tipos fundamentales de pruebas para la detección de IPE: los test directos, que consisten en la medición de la secreción pancreática exocrina mediante intubación duodenal, y los indirectos, basados en la determinación de enzimas pancreáticas en heces o de las consecuencias de tener una secreción exocrina disminuida.

Test directos

Los test directos se basan en la colocación de una sonda cuyo extremo se localiza en la segunda porción duodenal. Dado que la secreción pancreática es muy variable, se debe estimular el páncreas exocrino con secretagogos como la secretina y/o colecistoquinina intravenosas, o bien mediante una comida estandarizada (test de Lundh). Se mide el volumen de jugo pancreático y la concentración de bicarbonato y/o enzimas pancreáticas. Estas técnicas están prácticamente abandonadas por varios motivos: no están estandarizadas, son molestas para el paciente y consumen mucho tiempo y recursos. Durante mucho tiempo se consideraron como patrón oro para el diagnóstico de IPE. En los últimos años se ha desarrollado un test directo basado en endoscopia, restringido a investigación clínica.

Test indirectos

Determinación de grasa fecal y coeficiente de absorción de grasa (CAG). Para la cuantificación de grasa fecal se administra al paciente una dieta con 100 g de grasa al día y se recogen las heces de 3 días. La forma clásica de determinar grasa fecal se denomina *método de van de Kamer,* aunque actualmente se utiliza también el método de análisis por reflexión de infrarrojo cercano (NIRA, del inglés *near-infrared analysis*), más rápido y menos desagradable para el personal de laboratorio. Más de 7 g de grasa al día en heces se considera patológico y más de 14 g es clínicamente significativo. El CAG se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{CAG}(\%) = 100(\text{grasa de la dieta [g]} - \text{excreción de grasa fecal [g]/grasa de la dieta [g]})$$

El CAG en población sana suele ser ≥ 90%. Actualmente el CAG se considera el patrón oro de IPE por algunos expertos, ya que supone una IPE clínicamente relevante, aunque hay que señalar que no es específico: muchas causas de malabsorción de origen no pancreático pueden asociarse a esteatorrea.

Medición de enzimas pancreáticas en heces. La elastasa fecal es el método de diagnóstico de IPE más extendido en la actualidad. Se trata de una enzima que se secreta por el páncreas, se mantiene estable durante el proceso digestivo y no tiende a degradarse una vez obtenida la muestra. Se mide en una muestra puntual de heces, no precisa un período de recogida, como es el caso de la grasa fecal. Niveles mayores de 200 mg/g de heces son normales. La relación entre elastasa fecal y esteatorrea en pacientes con resección pancreática no es tan buena (falsos negativos más frecuentes), ya que en pacientes operados hay otros factores que influyen en la IPE, además de la secreción pancreática.

Test de aliento con triglicéridos marcados. Consiste en administrar triglicéridos marcados con un isótopo de carbono (^{13}C). Al llegar al duodeno, si hay una cantidad suficiente de enzimas pancreáticas, los triglicéridos serán hidrolizados, absorbidos y metabolizados en el hígado. Ello produce un aumento de $^{13}CO_2$ que se expulsa en el aliento. Así, una recuperación baja de CO_2 marcado en el aliento (< 29%) se asocia a IPE.

PRUEBAS DE IMAGEN

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

Mediante endoscopia se accede al duodeno y se canula el sistema ductal pancreático y/o biliar. La inyección de contraste nos permite valorar el sistema ductal pancreático. Actualmente no se usa como prueba puramente diagnóstica, dado que se asocia a yatrogenia importante (pancreatitis aguda tras colangiopancreatografía retrógrada endoscópica [CPRE], sangrado, perforación), estando prácticamente relegada a finalidades terapéuticas.

Ultrasonografía abdominal

Muchas veces es la prueba inicial en el paciente con patología pancreática, dados su alta disponibilidad, su fácil y rápida realización y su bajo precio. La obesidad y la presencia de aire en el duodeno limitan la capacidad de la ultrasonografía de explorar el páncreas en muchos pacientes. Permite diagnosticar colelitiasis en las pancreatitis agudas, el seguimiento de colecciones, y el diagnóstico inicial de pancreatitis crónica y neoplasias pancreáticas, pero con menor sensibilidad que otras pruebas de imagen como TAC, RM o ultrasonografía endoscópica. Su utilidad en la estadificación del cáncer de páncreas está limitada a la detección de metástasis hepáticas.

Tomografía computarizada

La TC helicoidal multidetector tiene una alta sensibilidad y especificidad para lesiones pancreáticas. En el estudio de masas pancreáticas se realizan cortes finos, administrando contraste en tres fases: arterial, portal y una fase intermedia entre ambas. Es una técnica excelente para la estadificación de neoplasias pancreáticas, y es el estándar para el diagnóstico diferencial de pancreatitis aguda, la detección de necrosis pancreática y otras complicaciones de esta enfermedad. Es útil para detectar calcificaciones y dilatación moderada a importante del sistema ductal en pancreatitis crónica. La TC no es una técnica potente para detectar litiasis biliar o para el análisis detallado de la vía biliar o pancreática. La TC supone irradiar considerablemente al paciente y la administración de contraste que se asocia a reacciones alérgicas y a insuficiencia renal.

Resonancia magnética y colangiopancreatografía por resonancia magnética

La RM no irradia al paciente y obtiene imágenes de calidad del parénquima (RM con gadolinio) y del sistema ductal biliar y pancreático (colangiopancreatografía por RM). Es muy útil para la detección de coledocolitiasis y estenosis/roturas del sistema ductal en pancreatitis aguda, para el estudio detallado del sistema ductal en pancreatitis crónica y para el diagnóstico diferencial y seguimiento de las lesiones quísticas pancreáticas. La visualización del sistema ductal pancreático se mejora con la administración de secretina. La RM no supera a la TC en la estadificación del cáncer de páncreas (en general, se utiliza más la TC). La RM tiene como inconveniente que precisa la colaboración del paciente, de forma que estados de agitación, demencia o disminución de la conciencia se asocian a imágenes artefactadas. El gadolinio puede asociarse a reacciones alérgicas y a fibrosis retroperitoneal en caso de presencia de insuficiencia renal. Muchos pacientes tienen intolerancia a los equipos de RM cerrados por claustrofobia.

Ultrasonografía endoscópica

La ultrasonografía endoscópica permite la evaluación detallada del sistema ductal pancreático y del parénquima. Además, permite la toma de muestras biológicas (punción aspiración con aguja fina de quistes y lesiones sólidas, biopsias) y la visualización directa del área

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de la papila. Hoy en día tiene un papel importante en el estudio de la etiología de la pancreatitis aguda (detecta microlitiasis vesicular no visible por ultrasonografía convencional, también coledocolitiasis y tumores de pequeño tamaño), en el diagnóstico de lesiones quísticas pancreáticas, en el diagnóstico de la pancreatitis crónica en sus fases más iniciales (que pueden no tener alteraciones morfológicas en otras pruebas como TC y RM) y en el diagnóstico y estadificación de las neoplasias sólidas pancreáticas. Es una técnica no exenta de posibles complicaciones (pancreatitis o sangrado pospunción, problemas por la sedación, complicaciones generales de la endoscopia alta), aunque de forma mucho menos frecuente que en la CPRE.

Otras técnicas de imagen

La PET con el trazador 18-fluorodesoxiglucosa se ha propuesto como método para estadificar el cáncer de páncreas, en concreto para la detección de actividad metabólica de metástasis tumorales que no sean visibles en pruebas convencionales. Las lesiones inflamatorias (pancreatitis crónica) pueden dar falsos positivos y su utilidad en cáncer de páncreas está por determinar, por lo que actualmente no se puede recomendar su uso rutinario. La escintigrafía de receptores de somatostatina, *octreoscan* o gammagrafía con octreótido marcado permite detectar el tumor primario y metástasis de tumores neuroendocrinos que expresen el receptor de somatostatina. Su papel actual es menor que en el pasado, ya que con la mejora tecnológica de la TC y RM ha hecho que estas tengan mayor sensibilidad que el *octreoscan,* aunque sigue siendo útil en casos particulares.

PANCREATITIS AGUDA

■ CONCEPTO

La pancreatitis aguda (PAg) es un proceso inflamatorio agudo del páncreas, caracterizado por un espectro clínico notablemente amplio. La PAg es muy frecuente, siendo la enfermedad del aparato digestivo que ocasiona un mayor número de ingresos hospitalarios.

■ ETIOLOGÍA

La etiología de la PAg se resume en el cuadro 25-1. La causa más frecuente en España es la asociada a litiasis biliar (60% de los casos), seguida por las etiologías alcohólica, idiopática y causas misceláneas (~13% cada una).

Litiasis biliar

Los factores predisponentes a litiasis biliar se tratan en el capítulo 29, Ictericias y enfermedades de las vías biliares. La litiasis biliar, generalmente formada en la vesícula, puede enclavarse en colédoco distal obstruyendo la salida del flujo pancreático y favoreciendo el desarrollo de esta enfermedad. El barro biliar, la microlitiasis, los pólipos o la colesterolosis vesicular también son causa de PAg.

Alcohol y tabaco

El alcohol aumenta el riesgo de PAg de forma dosis-dependiente, así como el de pancreatitis crónica. Se precisa un consumo de alcohol por encima de 50 g diarios durante 5 años para desarrollar una PAg. El tabaco se asocia a PAg y pancreatitis crónica de forma independiente del alcohol.

Pancreatitis poscolangiopancreatografía retrógrada endoscópica

Tras una CPRE, el 2%-10% de los pacientes desarrollan una PAg. El riesgo de PAg post-CPRE está aumentado en pacientes con sospecha de disfunción del esfínter de Oddi, con antecedente de PAg recurrente o PAg post-CPRE previa, jóvenes, mujeres y pacientes con bilirrubina normal.

Cuadro 25-1 Etiología de la pancreatitis aguda

OBSTRUCTIVA
- Litiasis biliar
- Colesterolosis-pólipos de vesícula biliar
- Tumores de páncreas y periampulares
- Disfunción del esfínter de Oddi
- Obstrucción duodenal, divertículo duodenal periampular
- Anomalías embriológicas
  - Páncreas *divisum* (controvertido)
  - Anomalía de la unión pancreatobiliar
  - Quistes de duplicación duodenal
- Parásitos
  - *Ascaris lumbricoides*

TÓXICA
- Alcohol
- Tabaco
- Picadura de escorpión
- Organofosforados

FARMACOLÓGICA
- Ácido valproico
- Azatioprina y 6-mercaptopurina
- Bloqueantes de los canales de calcio
- Diclofenaco
- Didanosina
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensinógeno
- Metronidazol

METABÓLICA
- Hipercalcemia
  - Hiperparatiroidismo primario
- Hipertrigliceridemia

INFECCIOSA
- Virus
  - Virus de la hepatitis B
  - CMV
  - Virus de Cocksackie
  - Virus de las paperas
  - VHS
  - HIV
  - Virus de la varicela-zóster
- Bacterias
  - *Mycoplasma*
  - *Legionella*
  - *Leptospira*
  - *Salmonella*
- Hongos
  - *Aspergillus*
- Parásitos
  - Toxoplasma
  - *Cryptosporidium*

YATRÓGENA
- Poscolangiopancreatografía retrógrada endoscópica
- Enteroscopia de balón simple o doble
- Poscolangiografía transparietohepática
- Pospunción pancreática
- Posquirúrgica

GENÉTICA
- Hereditaria
  - Mutación de *PRSS-1*
- Otras mutaciones predisponentes
  - *SPINK-1*
  - *CFTR*
  - *CTRC*

OTRAS
- Pancreatitis autoinmune
- Diálisis
- Trasplante renal
- Vasculitis
- Isquémica
- Postraumática

Hipertrigliceridemia

En general, se precisan unos niveles de triglicéridos en sangre mayores de 1000 mg/dL.

Tumores

Las neoplasias quísticas pueden asociarse a PAg. El adenocarcinoma de páncreas puede debutar con una PAg, lo que constituye un reto diagnóstico; se debe descartar mediante pruebas de imagen en pacientes mayores de 50 años con PAg idiopática, particularmente si refieren pérdida de peso, diabetes de inicio reciente y/o molestias abdominales de semanas o meses de evolución.

Fármacos

A pesar de que la lista de fármacos supuestamente asociados a PAg es superior, sólo unos pocos tienen una relación etiológica definitiva con la PAg. Se han seleccionado en el cuadro 25-1 aquellos fármacos para los que hay más evidencia.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La PAg conlleva la infiltración del páncreas por macrófagos y polimorfonucleares. Desde el punto de vista anatomopatológico hay dos tipos de PAg: a) PAg intersticial o edematosa: consiste en el aumento difuso o localizado del páncreas debido a edema inflamatorio, siendo su pronóstico excelente, y b) PAg necrosante: entre un 5% y 10% de los pacientes con PAg tienen necrosis del parénquima pancreático, de la grasa peripancreática o de ambos; la PAg necrosante se asocia a manifestaciones sistémicas con mayor frecuencia que la intersticial.

ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

Tras el insulto inicial, probablemente se produce una elevación sostenida de calcio en la célula acinar. Ello se asocia a alteraciones de orgánulos, incluyendo disfunción mitocondrial y autofagia, y de forma paralela se producen dos eventos: 1) activación intraacinar de tripsinógeno a tripsina, responsable del daño acinar precoz, y 2) activación del factor nuclear kappa B, que mediaría la respuesta inflamatoria local y sistémica. Los cambios producidos por estos fenómenos en la microcirculación pancreática pueden conllevar, si son manifiestos, necrosis glandular. La muerte de células acinares por necrosis es detectada por macrófagos y células presentadoras de antígenos, con la consiguiente liberación de mediadores y la infiltración por más macrófagos y leucocitos polimorfonucleares. Una liberación importante de enzimas pancreáticas y citoquinas se asocia a síntomas sistémicos, como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS; tabla 25-1). La PAg se asocia a un aumento de la permeabilidad vascular, con el paso de líquido y proteínas a los tejidos (síndrome de fuga vascular). Cuando la liberación de enzimas, citoquinas proinflamatorias y el síndrome de fuga vascular son masivos y descontrolados, puede haber disfunción de órganos vitales: a) fallo renal y/o circulatorio por hemoconcentración secundaria a secuestro de fluidos, depresión cardíaca y disminución del tono vascular, y b) fallo respiratorio multifactorial (restrictivo por derrame pleural y colecciones abdominales, o síndrome de distrés respiratorio del adulto por edema alveolar y afectación del surfactante por las enzimas pancreáticas). La infección de colecciones necróticas parece producirse tras la colonización de tejidos desvitalizados por bacterias que han traslocado desde el tubo digestivo. En la PAg, la presencia de colecciones retroperitoneales, edema visceral, ventilación mecánica, ascitis, íleo paralítico se puede asociar a un aumento de la presión intraabdominal; cuando se superan los 12 mm Hg, se habla de *hipertensión intraabdominal*. La hipertensión intraabdominal se puede asociar a fallo orgánico al comprometer la perfusión de órganos y producir restricción respiratoria. El síndrome compartimental abdominal se define como una presión intraabdominal mayor de 20 mm Hg que se asocia a fallo orgánico de nueva aparición.

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico típico de la enfermedad es el de un dolor en la parte superior del abdomen (puede sentirse en epigastrio o hipocondrio derecho o izquierdo) irradiado en cinturón a flancos o espalda. Son muy frecuentes los vómitos en las primeras horas. Algunos pacientes desarrollan un íleo paralítico. En los casos de origen biliar, el paciente puede referir cólicos biliares previos o síntomas de colangitis asociada, como sensación febril y tiritona. En los pacientes alcohólicos se pueden superponer síntomas de privación. Hay una serie de manifestaciones raras, propias de cuadros graves, que se dan en las primeras horas o días de ingreso, como la hipocalcemia sintomática, la aparición de hematoma periumbilical (signo de Cullen) o en los laterales del abdomen (signo de Grey-Turner), la retinopatía de Purtscher, paniculitis subcutánea o la encefalopatía pancreática (cuadro confusional multifactorial).

Tabla 25-1 Sistemas de predicción de gravedad*

CLÍNICOS-ANALÍTICOS			RADIOLÓGICOS (TC)	
CRITERIOS DE SRIS	**CRITERIOS DE RANSON**	**BISAP**	**SISTEMA DE BALTHAZAR**	***CT-SCORE***
Frecuencia cardíaca > 90 latidos/min Temperatura central < 36 °C o > 38 °C Leucocitos < 4000 o > 12 000 por mm^3 o > 10% formas inmaduras (bandas) Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/min o pCO_2 < 32 mm Hg	Al ingreso: Edad > 55 años Leucocitos > 16 000/mL Glucosa > 200 mg/dL LDH > 350 UI/L AST > 250 UI/L Dentro de las primeras 48 h: Disminución de hematocrito > 10% Aumento de BUN > 5 mg/dL Calcio < 8 mg/dL PaO_2 < 60 mm Hg Déficit de bases > 4 mEq/L Secuestro de fluidos > 6 L	BUN > 25 mg/dL (urea > 54 mg/dL) Alteración del estado mental Criterios de SRIS (≥ 2) Edad > 60 años Derrame pleural	A: páncreas normal B: páncreas aumentado de tamaño C: rarefacción de grasa peripancreática D: presencia de una colección peripancreática E: presencia de > 1 colección peripancreática	Consiste en la suma de puntos de: Sistema de Balthazar A: 0 B: 1 C: 2 D: 3 E: 4 Necrosis pancreática No: 0 0%-30%: 2 30%-50%: 4 >50%: 6

*El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) se padece si se cumplen dos o más criterios. En los criterios de Ranson se determinan variables basales y dentro de las primeras 48 h de ingreso. El punto de corte para la predicción de gravedad es: Ranson ≥ 3 criterios; BISAP ≥ 3 criterios; D y E en sistema de Balthazar, y *CT-score* > 5.
BUN: nitrógeno ureico en sangre; LDH: lactato-deshidrogenasa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 25-2 Complicaciones locales y fallo orgánico según la revisión de la clasificación de Atlanta

TIPO DE COMPLICACIÓN	COMPLICACIÓN	DEFINICIÓN
Locales	Colección aguda de fluido peripancreático	Colección de líquido peripancreática sin presencia de necrosis (homogénea en pruebas de imagen)*, sin pared definida (< 4 semanas de evolución). Tendencia a reabsorción
	Seudoquiste	Colección de líquido peripancreática sin presencia de necrosis (homogénea en pruebas de imagen)*, con pared definida (> 4 semanas de evolución). Ocurre por persistencia de CAFP o por rotura de sistema ductal pancreático no asociado a necrosis
	Colección necrótica aguda	Colección en el seno de necrosis pancreática y/o peripancreática (heterogénea en pruebas de imagen)*, sin pared definida (< 4 semanas de evolución). Puede asociarse a disrupción del sistema ductal
	Necrosis tabicada	Colección necrótica (heterogénea en pruebas de imagen)*, con pared definida (> 4 semanas de evolución). Puede asociarse a disrupción del sistema ductal
	Obstrucción a la salida gástrica	Dificultad para el vaciamiento gástrico por colecciones o por afectación inflamatoria gástrica o duodenal
	Trombosis de vena esplénica y/ portal	Trombosis de vena esplénica y/o porta por compresión por colecciones o afectación inflamatoria de las mismas. También se puede afectar la vena mesentérica superior o inferior
	Necrosis colónica	Necrosis colónica en el seno de pancreatitis aguda moderada a grave
Fallo orgánico	Respiratorio	$PaO_2/FiO_2 < 300$
	Renal	Creatinina ≥ 1,9 mg/dL
	Circulatorio	Presión arterial sistólica < 90 mm Hg que no responde a la administración de fluidos

*La TC puede subestimar la presencia de necrosis/restos semisólidos en las colecciones, por lo que la ultrasonografía convencional o endoscópica y la RM son más útiles para su detección.
CAFP: colección aguda de fluido peripancreático.

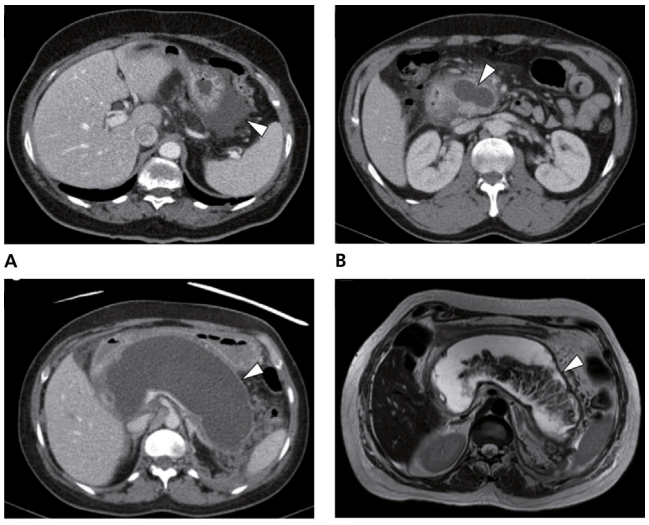


Figura 25-1 Complicaciones locales en pruebas de imagen *(puntas de flecha)*. **A.** TC que muestra colección aguda de fluido peripancreático (< 4 semanas). **B.** TC con colección necrótica aguda (necrosis en cabeza de páncreas; < 4 semanas). **C.** Necrosis tabicada (> 4 semanas) objetivada por TC, con apariencia de falsa homogeneidad. **D.** RM de la misma paciente que en **C,** en la que se objetiva tejido necrótico en el seno de la colección.

Complicaciones locales y sistémicas, y gravedad

En 2013 se publicó la revisión de la clasificación de Atlanta. En ella se definen las diferentes complicaciones de la PAg (tabla 25-2; v. ejemplos de complicaciones locales en la fig. 25-1), así como una útil clasificación de gravedad (cuadro 25-2) validada en población española. En general, se puede afirmar que una PAg leve (sin complicaciones) tiene un curso muy favorable y se da en el 67%-69% de los pacientes; la moderada se asocia a mayor morbilidad (28%-30% de los casos), y la grave, a máxima morbilidad y a riesgo de mortalidad (4%-6% de los pacientes, con una mortalidad del 30%-80%). Las diferentes colecciones definidas en la tabla 25-2 pueden dar síntomas al comprimir el tubo digestivo (intolerancia oral) o la vía biliar (ictericia), pueden asociarse a dolor o se pueden infectar. La infección es más frecuente en el caso de colecciones necróticas y se debe sospechar ante la persistencia del SRIS más allá de la primera semana de evolución o bien ante la aparición de un SRIS *de novo.* La disrupción del sistema ductal pancreático, generalmente por necrosis pancreática, puede dar lugar a la fuga de jugo pancreático (síndrome del ducto desconectado). La trombosis de las venas esplénica, mesentérica o porta puede asociarse al desarrollo de hipertensión portal izquierda, aunque es raro el sangrado por varices esofagogástricas. La necrosis colónica, de origen isquémico, es rara, pero puede ser letal. El desarrollo de un seudoaneurisma consiste en la erosión de un vaso sanguíneo por las enzimas pancreáticas y/o el proceso inflamatorio generalmente en el seno de una colección; si el seudoaneurisma se rompe, puede dar lugar a una hemorragia exanguinante, aunque es una complicación infrecuente.

Cuadro 25-2 Clasificación de gravedad de pancreatitis aguda (revisión de la clasificación de Atlanta)[a]

LEVE
Ausencia de fallo orgánico, ausencia de complicaciones locales ni sistémicas

MODERADA
Fallo orgánico que se resuelve en 48 h (transitorio) y/o complicaciones locales o sistémicas[b]

GRAVE
Fallo orgánico de duración > 48 h (persistente)

[a]Las definiciones de *fallo orgánico* y *complicaciones locales* se detallan en la tabla 25-2.
[b]Complicación sistémica: exacerbación de comorbilidad preexistente, excluyendo el fallo orgánico que dure > 48 h (p. ej., ángor o enfermedad pulmonar crónica precipitadas o empeoradas por la pancreatitis aguda).

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico de pancreatitis aguda

Se considera que un paciente padece una PAg cuando cumple al menos dos de los siguientes tres criterios: 1) elevación de amilasa y/o lipasa en sangre mayor de tres veces el límite superior de la normalidad (v. Métodos de exploración); 2) presencia de dolor abdominal típico, y 3) pruebas de imagen compatibles con PAg. Si el paciente cumple los dos primeros criterios, no es necesario solicitar pruebas de imagen complementarias en urgencias. Sin embargo, ante unas enzimas normales en sangre o en caso de manifestaciones atípicas conviene descartar otras entidades (tabla 25-3).

Diagnóstico etiológico

El primer escalón en el diagnóstico etiológico de la PAg debe incluir: a) anamnesis; b) analítica: calcio, triglicéridos y transaminasas, así como marcadores de etilismo (gammaglutamil-transpeptidasa, volumen corpuscular medio), y c) ultrasonografía abdominal. La etiología biliar se debe sospechar ante una elevación de transaminasas significativa durante las primeras 48 h.

En caso de un primer escalón negativo, la prueba más útil es la ultrasonografía endoscópica con muy buena sensibilidad para la detección de barro/microlitiasis vesicular, pancreatitis crónica y tumores. En caso de PAg recurrente idiopática tras ultrasonografía endoscópica normal, se puede realizar una colangio-RM (preferiblemente con secretina) y/o TC abdominal para detectar lesiones o malformaciones. Finalmente, en casos seleccionados, se puede realizar un estudio genético y/u otras técnicas (cada vez menos usadas) como la manometría del esfínter de Oddi o el análisis microscópico de la bilis.

PRONÓSTICO

La predicción precoz de la gravedad es útil para decidir el ingreso del paciente en una unidad de cuidados intermedios o intensivos. Hay que diferenciar entre gravedad (v. cuadro 25-2) y predicción de gravedad (predecir precozmente si el paciente tendrá un cuadro grave antes de que cumpla los criterios de gravedad). Hay una serie de variables simples asociadas a una peor evolución: edad avanzada, índice de masa corporal mayor de 30 kg/m^2, presencia de hematocrito mayor de 44% y/o urea mayor de 43 mg/dL (nitrógeno ureico en sangre > 20 mg/dL) en urgencias o que aumentan durante las primeras 24 h, proteína C reactiva (PCR) mayor de 150 mg/L (15 mg/dL) a las 48-72 h del ingreso y presencia de derrame pleural o infiltrados en la radiografía de tórax. La presencia de criterios SRIS (v. tabla 25-1) y, sobre todo, su persistencia durante más de 48 h se asocian a peor evolución. En la tabla 25-1 se describen otros sistemas de predicción de la gravedad que, en general, tienen un alto valor predictivo negativo (si no predicen gravedad, el paciente en general tendrá un curso leve), pero bajo valor predictivo positivo (si predicen gravedad, una proporción relativamente alta de pacientes tendrá un curso leve). El APACHE-II es un sistema complejo de predicción de gravedad dado el número de variables necesarias para su cálculo, muy validado para PAg, pero que no es claramente superior a otros sistemas más sencillos (v. tabla 25-1). La realización de TC con finalidad pronóstica sólo se debe considerar en pacientes con mala evolución: SRIS persistente, PCR mayor de 150 mg/L a las 48-72 h, Ranson o BISAP elevados, dolor persistente, fiebre, etc. Una TC realizada antes del tercer día de evolución puede subestimar las complicaciones locales. La necrosis pancreática se objetiva en la TC como una falta de realce de la glándula tras la administración de contraste intravenoso. La realización de TC de seguimiento estará determinada por la utilidad esperada de dicha prueba; si no va a variar la forma de tratar al paciente, no se debe exponerlo a la radiación y al contraste propios de la prueba.

TRATAMIENTO

Tratamiento de soporte y sintomático

Tras el ingreso, se debe monitorizar al paciente de forma clínica (constantes vitales, saturación de O_2, diuresis) y analítica (calcio, función renal, glucosa, hematocrito, PCR, leucocitos). En caso de predicción de gravedad o aparición de fallo orgánico se debe evaluar la posibilidad de traslado a unidad de cuidados intermedios o intensivos. En la PAg leve, el paciente no tiene necesidades aumentadas de fluidoterapia, por lo que pueden recibir entre 2,5 y 4 L diarios. En la PAg moderada y grave, sin embargo, existe un secuestro de fluidos que puede ser muy marcado, debido al SRIS (taquipnea, sudoración), íleo paralítico, vómitos, formación de colecciones, etc. Todo ello conlleva una hipovolemia que se manifiesta como hemoconcentración, oligoanuria (la medición de la diuresis es esencial en el manejo precoz de la PAg) y, más raramente, insuficiencia renal y/o *shock*. Por ello, en pacientes con hemoconcentración (hematocrito > 44%), oliguria (< 0,5-1 mL/kg de peso por hora), taquicardia, hipotensión y/o elevación de urea-creatinina se debe administrar fluidoterapia agresiva. Se ha sugerido como pauta de fluidoterapia en estos casos 5-10 mL/kg de peso por hora hasta estabilizar al paciente. El fluido probablemente más adecuado es el Ringer lactato, que se ha asociado a menor respuesta inflamatoria comparado con el suero salino. En caso de fallo renal, respiratorio o *shock* rebeldes puede ser necesaria la hemodiálisis, ventilación mecánica y/o administración de aminas. El dolor debe ser eficazmente tratado. No hay una pauta analgésica basada en la evidencia; en España se utiliza de forma muy frecuente el metamizol y opiáceos. En casos de dolor muy intenso se puede usar analgesia epidural. En casos leves se puede iniciar la ingesta oral en cuanto el paciente no tenga dolor y presente peristaltismo, o bien si el

Tabla 25-3 Diagnóstico diferencial del dolor abdominal con aumento de enzimas pancreáticas

MANIFESTACIONES	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS
Fiebre elevada y tiritona	Colangitis aguda	Analítica (bioquímica hepática)*, ultrasonografía como primera exploración; colangio-RM/ultrasonografía endoscópica/CPRE de forma individualizada
Defensa en hipocondrio derecho/signo de Murphy	Colecistitis aguda	Ultrasonografía abdominal
Signos peritoneales	Perforación de víscera hueca	TC abdominal
Factores cardiovasculares marcados, arteriopatía periférica	Isquemia mesentérica aguda	TC abdominal (incluida angio-TC), arteriografía
Dolor en hemiabdomen inferior (mujer)	Patología aguda ginecológica	Lipasa en sangre (en general, normal). Ultrasonografía transvaginal
Diarrea aguda o crónica	Gastroenteritis aguda, enfermedad inflamatoria intestinal	Estudio microbiológico en heces, colonoscopia si la diarrea es crónica
Glucemia elevada	Cetoacidosis diabética	TC abdominal (posible coexistencia de cetoacidosis y pancreatitis), estudio y manejo urgente de cetoacidosis diabética

*Bioquímica hepática: aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa, gammaglutamil-transpeptidasa, fosfatasa alcalina, y bilirrubina total y directa.
CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

paciente lo solicita. Hasta muy recientemente se aconsejaba la nutrición enteral por sonda nasogástrica o nasoyeyunal en PAg con predicción de gravedad; sin embargo, un estudio aleatorizado reciente no ha demostrado ventajas de la nutrición enteral por sonda nasoyeyunal precoz (< 24 h) respecto a la nutrición oral a partir del tercer día de ingreso si el paciente tolera la ingesta. Así, la tendencia actual es instaurar nutrición enteral nasogástrica o nasoyeyunal si no hay adecuada tolerancia a la reintroducción de la dieta. Se debe valorar la anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular en los pacientes con PAg, para evitar la enfermedad tromboembólica pulmonar y quizá la trombosis de venas peripancreáticas. En caso de colangitis aguda está indicada una CPRE urgente. En caso de coledocolitiasis en PAg sin colangitis, en general se difiere la CPRE hasta que el paciente esté recuperado.

Tratamiento de las colecciones

A la hora de manejar las colecciones hay que tener en cuenta diversos factores: a) clínica: no se tratan las colecciones asintomáticas; en caso de síntomas sin sospecha de infección (intolerancia oral, ictericia, dolor) se recomienda tratamiento conservador, reservando el drenaje para pacientes con síntomas refractarios; b) tipo de colección: la presencia de necrosis en la colección dificulta su resolución mediante drenaje simple y puede sobreinfectarse tras este, siendo en ocasiones necesaria la necrosectomía endoscópica o quirúrgica para la resolución del cuadro; c) tiempo de evolución: las colecciones desarrollan una pared fibrosa tras 4 semanas; además, con el tiempo tienden a licuarse, por lo que se tiende a esperar al menos 4 semanas para proceder a su drenaje; d) presencia de infección: se recomienda el drenaje de las colecciones infectadas. En el pasado se utilizaba la punción-aspiración con aguja fina guiada por ultrasonografía o TC, con realización de Gram y cultivo del material obtenido para diagnosticar la infección previo a su drenaje, pero actualmente la tendencia es que si la sospecha de infección es alta y se descartan otros focos se proceda directamente al drenaje, y e) integridad del sistema ductal: si hay ruptura del sistema ductal, puede ser precisa la colocación de prótesis pancreática mediante CPRE para facilitar la recanalización del jugo pancreático.
El drenaje simple de una colección se puede hacer por endoscopia y/o percutáneo. La necrosectomía (retirada de restos necróticos del interior de la colección) se puede hacer por endoscopia (acceso a la cavidad a través del estómago), por cirugía mínimamente invasiva (generalmente por vía lumbar: desbridamiento retroperitoneal videoasistido) o mediante cirugía abierta (procedimiento que cada vez se realiza menos por asociarse a más complicaciones y secuelas que los anteriores).
En resumen, ante una colección necrótica sintomática rebelde al tratamiento médico o con alta sospecha de infección, daremos tratamiento médico si es posible durante al menos 4 semanas; si tras este período no se ha solucionado, se procede al drenaje simple por endoscopia o percutáneo; si a pesar de ello hay síntomas o sepsis persistente se procederá a la necrosectomía endoscópica o quirúrgica.

Tratamiento de otras complicaciones locales

Aunque no haya estudios controlados, en caso de presión intraabdominal mayor de 25 mm Hg de forma sostenida y fallo orgánico de nueva aparición se ha de barajar tratamiento invasivo mediante drenaje de la ascitis o de las colecciones o cirugía descompresiva. La trombosis de venas peripancreáticas se debe tratar con anticoagulación precoz para evitar su cronificación. Los seudoaneurismas se tratan mediante arteriografía con embolización, reservando la cirugía para el paciente con hemorragia exanguinante.

PROFILAXIS

En pacientes con PAg biliar se recomienda realizar una colecistectomía lo antes posible para disminuir el riesgo de recidiva, salvo si hay complicaciones locales, en cuyo caso se espera al menos 6 semanas antes de plantearla. En pacientes con mucha comorbilidad se puede prevenir la recidiva de PAg biliar mediante una esfinterotomía sin realización de colecistectomía, aunque ello no protege de otras complicaciones por litiasis vesicular. Cuando la PAg se debe a alcohol y/o tabaco, se debe prohibir con firmeza su consumo.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Acevedo-Piedra NG, Moya-Hoyo N, Rey-Riveiro M, Gil S, Sempere L, Martínez J, Lluís F, et al. Validation of the determinant-based classification and revision of the Atlanta classification systems for acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:311-6.

Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Acute Pancreatitis Classification Working Group. et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013;62:102-11.

Freeman ML, Werner J, van Santvoort HC, Baron TH, Besselink MG, Windsor JA, et al. International Multidisciplinary Panel of Speakers and Moderators. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. Pancreas 2012;41:1176-94.

Van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, Dutch Pancreatitis Study Group. et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. N Engl J Med 2010;362:1491-502.

PANCREATITIS CRÓNICA

X. Molero Richard

CONCEPTO

La pancreatitis crónica es un proceso inflamatorio crónico benigno del páncreas que conduce al desarrollo de fibrosis y a la pérdida del parénquima exocrino y endocrino (atrofia). Se le asigna una incidencia de 5-12 casos por cada 100 000 habitantes/año y una prevalencia de 30-40 casos por cada 100 000 habitantes.

ETIOLOGÍA

La enfermedad se produce por la acción de uno o más factores (cuadro 25-3) que actúan sobre individuos con una predisposición individual determinada. Entre estos factores destacan el consumo de alcohol y tabaco, mutaciones genéticas (particularmente de *CFTR* y *SPINK1*), obstrucción, autoinmunidad y causas idiopáticas. La asociación de factores aumenta notablemente el riesgo de desarrollar pancreatitis crónica.
El tabaco y el alcohol son dos tóxicos de consumo frecuente en nuestro medio, a menudo combinados, pero sólo un pequeño porcentaje de individuos desarrollan la enfermedad. El riesgo aumenta en relación con la cantidad consumida y el tiempo de exposición. Algunas mutaciones en el gen del tripsinógeno catiónico *(PRSS1)* confieren a la tripsina una ganancia de actividad y ocasionan la forma mejor caracterizada de pancreatitis crónica hereditaria, aunque de baja incidencia en nuestro medio. Un porcentaje elevado de pacientes con pancreatitis crónica idiopática, alcohólica o juvenil presentan mutaciones en el gen de la fibrosis quística *(CFTR)*. Otros genes cuyas mutaciones confieren susceptibilidad elevada para el desarrollo de pancreatitis crónica son *SPINK1, carboxipeptidasa A1* y *quimotripsina C*. La asociación de mutaciones (p. ej., *CFTR* y *SPINK1*) aumenta considerablemente el riesgo. Por otro lado, tabaco, alcohol y autoinmunidad pueden reducir la expresión y la función de la proteína CFTR en ausencia de mutaciones del gen.
La obstrucción del drenaje ductal, ya sea por tumor o por lesión cicatricial secundaria a traumatismo o pancreatitis necrotizante, favorece el desarrollo de pancreatitis crónica. No existe consenso en aceptar la disfunción del esfínter de Oddi o el páncreas *divisum* como causas aisladas de pancreatitis crónica.
La pancreatitis autoinmune es una forma especial de pancreatitis crónica cuya incidencia en nuestro medio no se conoce con precisión. Se describen dos formas diferentes, tipo I y tipo II (que algunos autores consideran enfermedades no relacionadas), que comparten algunas características histológicas y una buena respuesta al tratamiento con corticoides. Las pancreatitis autoinmunes evolucionadas son indistinguibles de otras formas de pancreatitis crónica.
En el 10%-20% de los pacientes no se puede identificar ningún factor causal (pancreatitis idiopática).

Cuadro 25-3 Factores de riesgo asociados a pancreatitis crónica: TIGAR-O

TÓXICA
Alcohol
Tabaco
Hipercalcemia
Hiperlipidemia (controvertido)
Insuficiencia renal crónica
Fármacos (¿fenacetina?)
Tóxicos (veneno de escorpión)

IDIOPÁTICA
Inicio precoz
Inicio tardío
Tropical
Otros

GENÉTICA
Tripsinógeno catiónico *(PRSS1)*
SPINK-1
CFTR
Quimotripsina C
Déficit de α_1-antitripsina (posible)
Carboxipeptidasa A1 (CPA1)

AUTOINMUNE
Pancreatitis autoinmune aislada
Asociada (síndrome Sjögren, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria)

RECURRENTE Y GRAVE
Pancreatitis aguda posnecrótica
Pancreatitis aguda recurrente
Isquemia
Posradiación

OBSTRUCTIVA
Páncreas *divisum* (controvertido)
Disfunción del esfínter de Oddi (controvertido)
Obstrucción ductal
Lesiones postraumáticas
Lesiones periampulares

CUADRO CLÍNICO Y COMPLICACIONES

Las principales manifestaciones clínicas son el dolor abdominal y la insuficiencia pancreática exocrina y/o endocrina, si bien no es infrecuente la presentación en forma de brote agudo de pancreatitis o de complicaciones de la enfermedad.

El dolor pancreático es el síntoma que con mayor frecuencia requiere atención médica y afecta de forma grave la calidad de vida de estos pacientes. Puede ser continuo o intermitente y presentarse en forma de brotes de pancreatitis. El típico dolor pancreático es intenso, se localiza en epigastrio, irradia a ambos flancos y se agrava con la ingesta. Puede referirse hacia la espalda. Pueden aparecer vómitos, pero si estos son mantenidos se ha de descartar un síndrome de obstrucción del vaciamiento gástrico por úlcera duodenal acompañante o por estenosis duodenal. En algunos pacientes, el dolor abdominal no es un síntoma relevante o puede faltar por completo.

Cuando el páncreas claudica de sus funciones, aparecen signos de insuficiencia pancreática exocrina y endocrina. Los pacientes presentan grados muy variables de maldigestión-malnutrición que se correlacionan con la fase evolutiva de la enfermedad. El espectro abarca desde esteatorrea franca con pérdida de peso (que contrasta con la ausencia de anorexia) hasta déficits parciales aislados de vitaminas o micronutrientes con su sintomatología asociada. En un paciente con pancreatitis crónica siempre se ha de evaluar su grado de maldigestión y cuantificar posibles déficits de vitaminas A, D, E, K, B_6 y B_{12} y de micronutrientes como magnesio y cinc.

Estudios quirúrgicos sugieren que aparece diabetes mellitus cuando el 80%-90% del páncreas está destruido. Sin embargo, otros factores intervienen en la génesis de diabetes, como inflamación, autoinmunidad, alteraciones genéticas o enolismo. La diabetes asociada a pancreatitis crónica se ha llegado a denominar *pancreatopriva* y es de difícil tratamiento por asociarse a otros déficits endocrinos como glucagón. Tras algunas intervenciones terapéuticas (resolución de una obstrucción, abstinencia alcohólica, pancreatitis autoinmunes), la diabetes puede mejorar parcialmente.

Los pacientes con pancreatitis crónica tienden a desarrollar un gran número de complicaciones, que llegan a dominar el cuadro clínico. Pueden aparecer seudoquistes y problemas relacionados, como dolor, fístulas, infección, ruptura, hemorragia intraquística, trombosis venosa, formación de seudoaneurismas arteriales o compresión de órganos vecinos. El proceso fibroinflamatorio pancreático puede afectar al colédoco provocando estenosis, dilatación de vías biliares y colestasis. Si la fibrosis afecta al duodeno, aparecerán vómitos y dolor abdominal secundario a obstrucción del vaciamiento gástrico. Si se produce estenosis de colon transverso, pueden aparecer dolor y distensión abdominal.

Las complicaciones vasculares incluyen hemorragia digestiva o intraabdominal por erosión vascular directa y trombosis esplénica y/o mesentérico-portal con hipertensión portal segmentaria y aparición de varices esofágicas. En pacientes con pancreatitis crónica evolucionada pueden producirse fracturas patológicas por osteoporosis y ascitis pancreática hiperproteica que empeora el grado de desnutrición del paciente. En ocasiones debe realizarse el diagnóstico diferencial con la cirrosis hepática (paciente enólico con varices esofágicas, ascitis, hipoalbuminemia y tiempo de protrombina bajo).

La pancreatitis crónica conlleva un riesgo elevado de desarrollar cáncer de páncreas, que aumenta con la edad. Esta eventualidad es de difícil diagnóstico y se ha de mantener un alto índice de sospecha en los años siguientes al diagnóstico de pancreatitis crónica, ante la aparición de nueva sintomatología y/o descompensación de una diabetes bien controlada. Además, el cáncer puede ser el factor desencadenante de brotes de pancreatitis.

DIAGNÓSTICO

En pocas ocasiones se dispone de la anatomía patológica, por lo que el diagnóstico se basa en la presencia de una clínica compatible y de unas alteraciones morfológicas demostrables mediante técnicas de imagen (TC, RM, ultrasonografía endoscópica [USE]). Aun así, las alteraciones morfológicas pueden no existir o ser de dudosa interpretación y la clínica ser silente o poco sintomática, por lo que a veces es necesario demostrar alteraciones funcionales que suscriban el diagnóstico. El mayor problema es establecer el diagnóstico cuando los cambios morfológicos son mínimos en pacientes con sintomatología sugestiva, a menudo con dolor abdominal de causa no aclarada. Además, es imperativo poder diferenciar cáncer de páncreas de pancreatitis crónica, y pancreatitis aguda de brote inflamatorio de pancreatitis crónica y sus complicaciones.

Anatomía patológica

Debería ser la herramienta fundamental para el diagnóstico, pero las dificultades que comporta su realización y la naturaleza a veces parcheada de las lesiones hacen que su uso prequirúrgico sea muy limitado. La anatomía patológica puede confirmar la presencia de pancreatitis crónica (afectación difusa o parcheada en forma de fibrosis, atrofia y variable infiltrado inflamatorio crónico) y descartar la presencia de cáncer, pero es excepcional que sea útil para establecer un diagnóstico etiológico, salvo en el caso de las pancreatitis autoinmunes.

Alteraciones morfológicas en técnicas de imagen

Se han formulado criterios diagnósticos de pancreatitis crónica mediante TC, RM, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y USE, lo que refleja la ausencia de una única prueba con alta sensibilidad y especificidad, en especial en las fases iniciales de la enfermedad. Tanto TC (multidetectores) como RM con contraste (gadolinio), con o sin infusión de secretina (para valorar mejor el árbol ductal), y USE (con o sin contraste, o con elastografía) han

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

experimentado mejorías técnicas notables que permiten realizar un diagnóstico más preciso. Su utilidad real está todavía por determinar. Las alteraciones morfológicas que se describen en la pancreatitis crónica son calcificaciones parenquimatosas difusas, calcificaciones ductales, lobularidad del parénquima, atrofia glandular, dilatación del conducto principal y ramas secundarias, estenosis o irregularidad del conducto principal e hipointensidad del parénquima en RM (T1). Pueden identificarse complicaciones (seudoquistes, trombosis esplénica, estenosis de colédoco intrapancreático, seudoaneurisma arterial, etc.) que globalmente son poco específicas. Ocasionalmente, el páncreas puede tener una apariencia normal. La USE suele identificar lesiones en fases más tempranas. Algunas alteraciones morfológicas, especialmente la atrofia parenquimatosa, pueden estar presentes en pacientes ancianos sin que exista otra evidencia de pancreatitis crónica.

Alteraciones funcionales

Varios procedimientos pueden evaluar la función pancreática. Son útiles para establecer el diagnóstico de pancreatitis crónica, para estratificar a los pacientes según su grado de afectación y para monitorizar la efectividad del tratamiento. Valores de amilasa, lipasa o tripsina en sangre bajos, especialmente si se presentan combinados, pueden apoyar un diagnóstico de sospecha basado en la sintomatología del paciente o en pruebas de imagen de resultado dudoso. Sin embargo, para establecer el diagnóstico de pancreatitis crónica en ausencia de imágenes concluyentes, la prueba de función pancreática más sensible y específica es el examen de la secreción pancreática tras estimulación con secretina o CCK. No obstante, esta prueba se realiza en muy pocos centros debido a su complejidad. En EE. UU. se ha puesto en práctica una modificación que utiliza el endoscopio como herramienta de aspiración de jugo pancreático, pero su empleo se limita a pocos centros. Pruebas indirectas de función pancreática son la determinación de grasa fecal, de elastasa fecal y la prueba del aliento con triglicéridos mezclados, pero todas ellas tienen niveles de sensibilidad y especificidad limitados.

Pancreatitis hereditaria

Se define como la forma de pancreatitis que afecta a dos o más individuos en dos o más generaciones de una familia. Algunos autores añaden a esta definición las pancreatitis asociadas a la presencia de mutaciones patogénicas germinales. Los genes en los que se han descrito mutaciones asociadas a pancreatitis hereditaria son *PRSS1, SPINK1* y *CFTR*. El cuadro clínico se inicia generalmente en la primera o segunda década de la vida, puede cursar en forma de brotes de pancreatitis aguda, debutar como pancreatitis crónica o incluso como cáncer de páncreas. La incidencia de cáncer de páncreas en pacientes con mutaciones de *PRSS1* es muy elevada, especialmente a partir de los 60 años. El tratamiento es similar a otras pancreatitis y es necesario realizar un programa de cribado de cáncer de páncreas a partir de los 50 años.

Pancreatitis autoinmune

El diagnóstico de esta entidad es complejo. La forma tipo II o ductocéntrica se presenta en pacientes más jóvenes (10-50 años), con enfermedad limitada a páncreas y colédoco intrapancreático (aunque ocasionalmente puede acompañarse de colitis ulcerosa) en forma de masa pancreática o brotes de pancreatitis aguda, responde bien a corticoides (o cirugía resectiva) y tiene poca tendencia a recidivar. Por contra, la forma tipo I afecta a individuos de más edad (40-80 años), se presenta como un aumento difuso o circunscrito de páncreas (o ambas cosas) y puede afectar a otros órganos como vía biliar, hígado, duodeno, estómago, esófago, glándulas salivales, riñones, pulmón, etc. en forma de infiltración linfoplasmocitaria tisular. Aproximadamente el 60% de las formas tipo I tienen niveles de IgG4 elevados en plasma, así como de otros autoanticuerpos (antinucleares, antimúsculo liso o antianhidrasa carbónica II). En casos en que se disponga de histología, esta es característica y puede suscribir el diagnóstico por la presencia de infiltración linfoplasmocitaria periductal, flebitis obliterativa, fibrosis densa y aumento de células con IgG4 (tipo I) o lesiones granulocíticas epiteloideas (tipo II) en ausencia de neoplasia. Para ayudar al diagnóstico, se han establecido una serie de criterios que agrupan datos de imagen parenquimatosa y ductal, histológicos, de afectación de otros órganos, de laboratorio y de respuesta a glucocorticoides.

TRATAMIENTO

Tratamiento etiológico

Los pacientes que dejan de beber y de fumar tienen un mejor pronóstico. La resolución de una obstrucción ductal también se acompaña de una mejor evolución. Actualmente no disponemos de tratamientos específicos que reviertan las anomalías derivadas de las alteraciones genéticas asociadas a pancreatitis crónica.

El tratamiento adecuado de pancreatitis autoinmune puede resolver los síntomas y revertir lesiones morfológicas. Se aconseja 30-40 mg/día de prednisolona durante 4-8 semanas para posteriormente disminuir la dosis a razón de 5 mg/día cada 1-2 semanas, en función de la respuesta clínica, bioquímica y morfológica. Los pacientes deben iniciar una mejoría objetivable en 2-4 semanas o el diagnóstico debe ser cuestionado. Algunos pacientes necesitan una dosis de mantenimiento de 5-10 mg/día. Si se discontinúan los corticoides, las recidivas son frecuentes en el tipo I. En estos casos se han evaluado tratamientos con azatioprina a largo plazo o con rituximab.

Tratamiento del dolor (fig. 25-2)

El dolor es de intensidad variable, a menudo intermitente y en ocasiones se requieren analgésicos potentes. Se debe tratar el dolor con los fármacos efectivos e iniciar una investigación sobre posibles causas de dolor que pudieran necesitar una actuación específica (cuadro 25-4). Si no se identifican causas específicas tratables y el dolor no se controla con analgésicos, se puede plantear cirugía descompresiva de derivación (p. ej., pancreaticoyeyunostomías) o de resección (p. ej., pancreatectomía cefálica). En caso de que se decida la opción de descompresión o drenaje ductal, es aceptable considerar primero un tratamiento endoscópico conservador y evaluar los resultados antes de realizar una intervención quirúrgica mutilante.

Tratamiento farmacológico

Emplear dosis eficaces a intervalos adecuados y ajustar las dosis a la intensidad del dolor, empezando con paracetamol 500 a 1000 mg cada 4-6 h (≤ 4 g/día). Su toxicidad hepática es mayor en pacientes alcohólicos. Una alternativa es metamizol (0,5-2 g/6-8 h, con un máximo diario de 8 g), pero se han descrito discrasias sanguíneas (trombopenia, agranulocitosis) que limitan su uso. Los antiinflamatorios no esteroideos son efectivos, pero pueden inducir lesiones gastroduodenales e insuficiencia renal, por lo que no se aconseja su empleo prolongado.

La potencia analgésica de paracetamol se incrementa asociado a codeína (60 mg/4-6 h) o tramadol (50-150 mg/4-6 h). Tramadol afecta menos la motilidad digestiva. La adición de pregabalina (25-75 mg/día) se ha mostrado parcialmente eficaz en reducir el dolor en pacientes seleccionados.

Si aun así no se controla el dolor agudo, se pueden indicar opiáceos mayores, como morfina oral 10-40 mg/4 h, ajustando siempre la dosis a la intensidad del dolor. Como alternativas: morfina MST, 10-40 mg/8-12 h; oxicodona, 10-40 mg/12 h, o buprenorfina, 0,2-0,4 mg/6-8 h sublingual o 0,3-0,6 mg/6-8 h i.m. La petidina (meperidina) no presenta ventajas sobre la morfina y, sin embargo, produce un compuesto neurotóxico que se acumula, en especial en presencia de insuficiencia renal. Su uso continuado no está justificado. Dado que la intensidad de dolor es variable y muchas veces intermitente, no se aconseja el uso de opiáceos de liberación prolongada por riesgo de habituación.

Investigar y resolver las causas del dolor

Causas no pancreáticas de dolor abdominal que pueden asociarse a pancreatitis crónica son úlcera péptica, litiasis biliar, estenosis duodenal o colónica y alteraciones de la motilidad digestiva. En ausencia de litiasis o colangitis, la estenosis coledocal no se considera causa de dolor. Complicaciones pancreáticas que inducen dolor son los seudoquistes

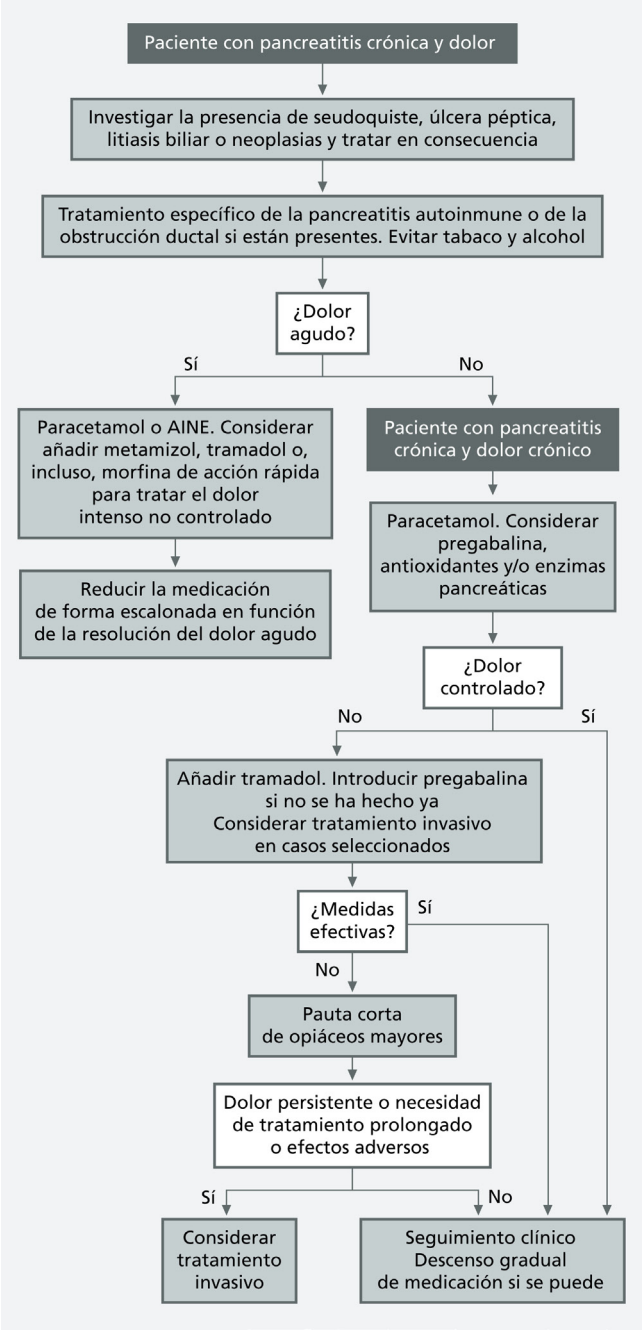


Figura 25-2 Tratamiento del dolor en los pacientes con pancreatitis crónica.

y sus complicaciones (hemorragia, infección, ruptura, etc.), neoplasias sólidas o quísticas y hemorragia intraductal o intraquística.

Tratamiento a largo plazo

Aparte de tratar factores etiológicos conocidos, los antioxidantes pueden resultar beneficiosos en pacientes con pancreatitis crónica y dolor, especialmente en pacientes no fumadores.

La utilidad del tratamiento con enzimas pancreáticos ha sido muy debatida. Se acepta hacer un tratamiento de prueba de 2 meses, pero la recomendación de su empleo no es muy fuerte.

Tratamiento quirúrgico

Las opciones quirúrgicas se plantean cuando el tratamiento médico ha fracasado o el paciente necesita opiáceos de forma continuada. Las podemos dividir en dos grandes grupos: intervenciones de derivación e intervenciones de resección. Para realizar intervenciones de derivación

Cuadro 25-4 Complicaciones que se asocian a pancreatitis crónica y que pueden causar o exacerbar el dolor

- Brote agudo de pancreatitis
- Seudoquiste y complicaciones asociadas (hemorragia, infección, ruptura, compresión)
- Obstrucción ductal
- Hemorragia intraductal *(hemosuccus pancreaticus)*[a]
- Estenosis duodenal y dificultad de vaciamiento gástrico
- Úlcera duodenal y litiasis biliar[b]
- Estenosis colónica
- Colangitis aguda[c]
- Neoplasias sólidas o quísticas[d]
- Dismotilidad digestiva

[a]Cursa con dolor en el 50% de los casos.
[b]Enfermedades asociadas frecuentes a pancreatitis crónica.
[c]La simple dilatación del colédoco sin presencia de colangitis o litiasis no se considera responsable del dolor abdominal.
[d]Entre el 4% y el 6% de los pacientes con pancreatitis crónica desarrollarán un cáncer de páncreas.

efectivas (que en centros experimentados suelen comportar menor morbimortalidad), se necesita que el conducto principal esté dilatado en toda su extensión. Los resultados son mejores que la colocación de endoprótesis por vía endoscópica, que debe reservarse para pacientes con alto riesgo quirúrgico. La litotricia extracorpórea se podría aplicar en pacientes con dolor y calcificaciones que obstruyan el conducto principal.

Las modalidades quirúrgicas exeréticas tienen buenos resultados a largo plazo.

Anulación de la transmisión neural

Una alternativa a los tratamientos endoscópicos y quirúrgicos son las intervenciones sobre la transmisión neural del dolor. En general, los resultados son satisfactorios en los primeros 6 meses, pero su efectividad disminuye con el tiempo y es un procedimiento no exento de efectos secundarios. Se utilizan dos modalidades: 1) bloqueo o neurólisis del plexo celíaco, y 2) esplacnicectomía toracoscópica. En la primera modalidad se hace avanzar una aguja (dirigida por TC o USE) hacia el plexo celíaco, donde se infunde bupivacaína y corticoides (bloqueo) o bupivacaína y alcoholización (neurólisis). En el caso de la esplacnicectomía toracoscópica se seccionan los haces neurales a nivel del tórax.

Tratamiento de la insuficiencia exocrina

Está justificado iniciar tratamiento enzimático sustitutivo en pacientes con esteatorrea sintomática. En ausencia de síntomas (pérdida de peso, dolor abdominal cólico) pero con evidencia de insuficiencia exocrina también se puede indicar tratamiento enzimático, pero el grado de recomendación es menor. Se recomienda emplear no menos de 30 000 UI de lipasa por comida completa con suplementos vitamínicos y minerales según el déficit hallado. La respuesta al tratamiento se evaluará mediante control de peso, parámetros nutricionales, vitaminas liposolubles y valoración de síntomas, más que con la monitorización de la grasa fecal. La prueba del aliento con triglicéridos mezclados puede ser útil para monitorizar el tratamiento, pero tiene escasa aplicabilidad clínica práctica. Si existe esteatorrea importante o malnutrición evidente, se puede sustituir parcialmente el aporte de lípidos por triglicéridos de cadena media de fácil absorción. Si la respuesta al tratamiento sustitutivo no es óptima, se debe considerar incrementar la dosis de enzimas, administrar inhibidores de la bomba de protones para inhibir la secreción ácida y descartar sobrecrecimiento bacteriano, en especial si existe cirugía pancreática previa.

Algunos pacientes tienen pruebas de función consideradas aceptables y parámetros nutricionales adecuados, pero presentan déficits parciales de elementos como ferritina, prealbúmina, calcio, magnesio, cinc, selenio, tiamina, vitaminas B_6 y B_{12}, ácido fólico y vitaminas liposolubles (A, D, E, K), algunos de los cuales son corregibles con tratamiento enzimático.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tratamiento de otras complicaciones

Diabetes mellitus. Los pacientes con pancreatitis crónica acaban por tener una reserva endocrina deficitaria. Por ello, los hipoglicemiantes orales no funcionan muy bien y los pacientes tienen tendencia a la hipoglicemia por déficit concomitante de glucagón (en especial tras pancreatectomías totales). Es prudente tolerar un cierto grado de hiperglicemia. Se recomienda una dieta con glúcidos de absorción lenta y una adecuada dosis de suplementos enzimáticos.

Seudoquistes. Tienen el potencial de presentar gran número de complicaciones (a veces mortales), pero el abordaje terapéutico de seudoquistes asintomáticos es motivo de debate. Existe consenso en intervenir los sintomáticos o los que crecen. Antes de aplicar tratamientos invasivos, hay que descartar la presencia de complicaciones vasculares o de hemorragia. Existen aproximaciones endoscópicas de drenaje que ofrecen buenos resultados. El tratamiento quirúrgico está indicado en caso de fallo del tratamiento endoscópico.

Compresión de colédoco. Se recomienda cirugía derivativa (colédocoenterostomía) siempre que exista colestasis persistente o colangitis repetidas.

Estenosis duodenal o colónica. La solución más empleada es la cirugía. Recientemente se han colocado con éxito prótesis autoexpandibles.

Complicaciones vasculares hemorrágicas. El proceso inflamatorio pancreático o un seudoquiste pueden causar erosión vascular y hemorragia intraquística hacia el tracto digestivo o a cavidad abdominal. La arteriografía con embolización consigue la hemostasia en más del 90% de los casos, facilitando una posible intervención quirúrgica posterior.

Hemorragia digestiva por hipertensión portal. El 20% de los pacientes que presentan varices esofágicas por hipertensión portal segmentaria secundaria a trombosis esplénica o portal pueden sangrar. Inicialmente los pacientes pueden responder a un programa de esclerosis o de colocación de bandas, pero a la larga pueden necesitar una solución quirúrgica. Se debe evaluar la permeabilidad de todo el árbol portal. Si sólo existe trombosis esplénica que condiciona sangrado digestivo por varices, está recomendado realizar esplenectomía. En caso de trombosis combinadas (portomesentérica y esplénica) se debe ser muy cuidadoso y buscar vías alternativas de drenaje del territorio portal. En ocasiones se ha conseguido realizar trombectomía portal con colocación de prótesis autoexpandibles transhepáticas (TIPS, del inglés *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*).

Ascitis pancreática. Habitualmente se resuelve restableciendo la continuidad anatómica del conducto principal mediante endoprótesis. En pancreatitis crónicas muy evolucionadas puede que no se identifique una estenosis bien definida de Wirsung y la ascitis se produzca por sufusión del jugo pancreático a través de lesiones pequeñas múltiples del árbol ductal. En estos casos, la endoprótesis suele fallar y se recomienda cirugía resectiva.

CRIBADO Y SEGUIMIENTO DE CÁNCER DE PÁNCREAS

Se considera que los pacientes con pancreatitis crónica tienen un riesgo entre 4 y 19 veces mayor que la población general para desarrollar cáncer de páncreas. Además, un elevado número de pacientes con diagnóstico reciente de pancreatitis crónica serán diagnosticados de cáncer de páncreas en los 2 años siguientes. Estas evidencias han hecho proponer la realización de seguimiento clínico con pruebas de imagen (RM o USE) a estos pacientes para poder establecer un diagnóstico precoz, aunque no se ha alcanzado un consenso debido a las dificultades que plantea la correcta identificación de lesiones de pequeño tamaño.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Ahmed Ali U, Jens S, Busch OR, Keus F, van Goor H, Gooszen HG, Boermeester MA. Antioxidants for pain in chronic pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 2014;8:CD008945.

Ahmed Ali U, Pahlplatz JM, Nealon WH, van Goor H, Gooszen HG, Boermeester MA. Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 2015;3:CD007884.

Catalano MF, Sahai A, Levy M, Romagnuolo J, Wiersema M, Brugge W, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. Gastrointest Endosc 2009;69:1251-61.

O'Neill E, Hammond N, Miller FH. MR imaging of the pancreas. Radiol Clin North Am 2014;52:757-77.

CÁNCER DE PÁNCREAS Y OTROS TUMORES DEL PÁNCREAS EXOCRINO

E. C. Vaquero Raya

La Organización Mundial de Salud (OMS) clasifica los tumores pancreáticos en epiteliales, mesenquimales, linfomas y tumores secundarios (cuadro 25-5). Esta sección tratará el adenocarcinoma ductal

Cuadro 25-5 Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los tumores de páncreas (2010)

TUMORES EPITELIALES
- Lesiones benignas
  - Cistoadenoma acinar
  - Cistoadenoma seroso
- Lesiones premalignas
  - Neoplasia intraepitelial pancreática de grado 3 (PanIN-3)
  - NMPI con displasia leve o moderada
  - NMPI con displasia grave
  - Neoplasia tubulopapilar intraductal (NTPI)
  - Neoplasia quística mucinosa con displasia leve o moderada
  - Neoplasia quística mucinosa con displasia grave
- Lesiones malignas
  - Adenocarcinoma ductal
  - Carcinoma adenoescamoso
  - Adenocarcinoma mucinoso
  - Carcinoma hepatoide
  - Carcinoma medular
  - Carcinoma de células en anillo de sello
  - Carcinoma indiferenciado
  - Carcinoma indiferenciado con células gigantes de tipo osteoclástico
  - Carcinoma de células acinares
  - Cistoadenocarcinoma de células acinares
  - NMPI con adenocarcinoma invasivo
  - Carcinoma acinar-ductal mixto
  - Carcinoma acinar-neuroendocrino mixto
  - Carcinoma ductal-neuroendocrino mixto
  - Neoplasia quística mucinosa con adenocarcinoma invasivo
  - Pancreatoblastoma
  - Cistoadenocarcinoma seroso
  - Neoplasia sólida seudopapilar
- Neoplasias neuroendocrinas
  - Microadenoma neuroendocrino
  - Tumor neuroendocrino G1/carcinoide y tumor neuroendocrino G2
  - Carcinoma neuroendocrino
  - Carcinoma neuroendocrino de célula pequeña
  - Carcinoma neuroendocrino de célula grande
  - Tumor neuroendocrino productor de serotonina
  - Gastrinoma, glucagonoma, insulinoma, somatostatinoma, vipoma

TUMORES MESENQUIMALES
- Linfangioma
- Lipoma
- Tumor fibroso solitario
- Sarcoma de Erwin
- Tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas
- Neoplasia de células epitelioides perivasculares

LINFOMAS
- Linfoma difuso de células B grandes

TUMORES SECUNDARIOS
- Metástasis e invasión local de tumores de otros órganos

NMPI: neoplasia mucinosa papilar intraductal.

de páncreas (ADP) y algunos aspectos relevantes de otros tumores pancreáticos.

ADENOCARCINOMA DUCTAL DE PÁNCREAS

Epidemiología

El ADP, y sus subtipos histológicos, representa el 85% de las neoplasias pancreáticas en adultos. Cada año se diagnostican unos 233 000 nuevos casos en todo el mundo, el 60% de ellos en países desarrollados. En España se diagnostican unos 4000 casos nuevos al año, siendo su incidencia actual en torno a 6 casos/100 000 habitantes/año. En Occidente representa la cuarta causa de muerte por neoplasia en varones y la quinta en mujeres. Es algo más frecuente en hombres (ratio 1,3:1) y en la raza negra. Su aparición aumenta con la edad, con un claro incremento a partir de los 50 años y un pico de incidencia entre los 65 y los 75 años.

Factores de riesgo

El *tabaco,* la *obesidad,* la *diabetes mellitus* de tipo 2 de reciente diagnóstico y la *pancreatitis crónica* son factores asociados al desarrollo de cáncer de páncreas, en tanto que el alcohol y el café no se han podido relacionar de manera fehaciente con esta enfermedad. En el 5%-10% de los casos de ADP existe *riesgo hereditario* asociado a alguna de las siguientes situaciones: 1) enfermedades hereditarias asociadas a inflamación crónica (pancreatitis hereditaria, fibrosis quística); 2) síndromes con predisposición tumoral hereditaria (síndrome de Peutz-Jeghers, melanoma lunar múltiple atípico familiar, cáncer de mama familiar con mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2,* ataxia-telangiectasia, síndrome de Lynch, poliposis adenomatosa familiar), y 3) cáncer de páncreas hereditario (≥ 2 familiares de primer grado o ≥ 3 familiares de cualquier grado en ausencia de otros síndromes hereditarios).

Anatomía patológica

El 70% de los ADP se localizan en la cabeza del páncreas y el resto, en el cuerpo o la cola. *Macroscópicamente,* se trata de masas sólidas (10% de los casos son quísticos), de consistencia dura y coloración blanquecina. El tumor suele extenderse al espacio retroperitoneal y tejidos vecinos, y casi todos infiltran la grasa peripancreática. Son frecuentes las metástasis en hígado, pulmones, peritoneo y ganglios linfáticos regionales y, en ocasiones, en suprarrenales, riñón, hueso, cerebro y piel.

En cuanto a los *hallazgos microscópicos,* es característica la existencia de estroma desmoplásico muy abundante (90% de la masa tumoral) en el que se hallan inmersas las estructuras glandulares neoplásicas. La mayoría son adenocarcinomas moderadamente o mal diferenciados. El tipo *pancreatobiliar* es el más frecuente y en un 5%-10% de los casos son de tipo *intestinal.* Otras variantes histológicas menos frecuentes son el *carcinoma adenoescamoso,* el *mucinoso* o *coloide,* con *células en anillo de sello,* el *ductal-endocrino mixto* y el *anaplásico*.

Etiopatogenia

El ADP es el resultado de la acumulación de mutaciones genéticas sucesivas originadas en el epitelio acinar o ductal pancreático. Los cambios genéticos e histológicos se desarrollan secuencialmente a partir de lesiones precursoras conocidas como *neoplasia intraepitelial pancreática* (PanIN, del inglés *pancreatic intraepithelial neoplasia*). Paralelamente se acumulan mutaciones en el oncogén *KRAS* (presente en el 90% de los casos) y en genes supresores de tumores como *CDKN2A* (95%), *p53* (50%-75%) y *DPC4 (SMAD4)* (55%).

Cuadro clínico

La colestasis obstructiva por compresión del colédoco es un síntoma frecuente en los ADP localizados en cabeza de páncreas. Los tumores de cuerpo y cola pancreática son de presentación más insidiosa, por lo que su diagnóstico es más tardío. El dolor epigástrico intenso, irradiado en cinturón o hacia la espalda, es un síntoma frecuente. En ocasiones provoca síntomas vagos, como dolor abdominal leve, náuseas, astenia, anorexia y pérdida de peso, que pueden no levantar sospecha durante meses. El 40%-50% de los pacientes presentan diabetes mellitus al inicio del diagnóstico, y hasta el 80% desarrollan diabetes durante la evolución de la neoplasia. El 3% de los casos de ADP debutan como una pancreatitis aguda.

Manifestaciones menos frecuentes incluyen la trombosis venosa superficial, paniculitis (sobre todo en el carcinoma acinar), penfigoide bulloso, diarrea y trastornos psiquiátricos (ansiedad, depresión).

Los signos hallados en la exploración física incluyen ictericia, hepatomegalia, masa abdominal, *signo de Courvoisier* (distensión y palpación de la vesícula), caquexia, ascitis y edemas.

Diagnóstico

Análisis de sangre

En pacientes con ictericia existen parámetros de colestasis (aumento de la bilirrubina, fosfatasa alcalina, transaminasas). En ocasiones existe elevación de amilasa y lipasa.

Marcadores tumorales

El marcador utilizado es el CA 19-9, el cual posee una sensibilidad del 70%-90% y una especificidad del 68%-92%. No es un marcador específico de ADP y puede estar elevado en otras neoplasias y en enfermedades bilipancreáticas no neoplásicas, como la pancreatitis crónica o la ictericia obstructiva. La sensibilidad está en relación con el tamaño tumoral, de modo que esta es limitada en tumores pequeños. En individuos con fenotipo Lewis negativo (5%-10% de la población), este marcador es falsamente negativo. El CA 19-9 es útil para valorar la respuesta terapéutica y para la identificación precoz de recurrencia tumoral tras el tratamiento, pero no está indicado para su cribado.

Técnicas de imagen

La *ultrasonografía abdominal* puede ser útil en el estudio inicial de pacientes con ictericia. La imagen típica es una masa hipoecoica, hipovascular, de márgenes mal definidos. Su sensibilidad es del 95% para tumores grandes (> 3 cm) y ofrece buen rendimiento para identificar dilatación de la vía biliar, del conducto de Wirsung y metástasis hepáticas.

La *TC multicorte* con administración de contraste es la técnica de elección en el diagnóstico y estadificación de ADP. La imagen característica es la de una masa hipointensa o, en ocasiones, isointensa. Signos secundarios incluyen la dilatación del conducto de Wirsung y con amputación abrupta en la masa pancreática, la atrofia glandular y la dilatación del colédoco.

La *ultrasonografía endoscópica (USE)* permite detectar lesiones de 2-3 mm. La sensibilidad y especificad son superiores al 95%, y su valor predictivo negativo es muy elevado. Además, permite obtener muestra tumoral mediante punción.

La *colangiopancreatografía por RM* no aporta beneficio adicional a la TC en el diagnóstico de ADP. Puede ser útil en casos de alergia al contraste utilizado en la TC o cuando los resultados de la TC y la USE son indeterminados.

La *PET* proporciona información sobre la actividad metabólica del tumor tras administración de un análogo radiactivo de la glucosa. En combinación con la TC (PET-TC) puede ser útil en la detección de metástasis y de recidiva tumoral.

Confirmación citológica

La obtención de muestra citológica está indicada en todos los pacientes con tumor irresecable o *borderline* antes de iniciar tratamiento con quimio y/o radioterapia. La citología puede obtenerse mediante punción aspirativa a partir de metástasis, habitualmente hepáticas, o de la lesión pancreática. Si el tumor es resecable, no es necesaria la confirmación citológica salvo en caso de duda diagnóstica con otro tipo de lesión, como pueden ser el linfoma, la pancreatitis autoinmune o una metástasis al páncreas de otro órgano.

Estadificación

El diagnóstico de extensión es fundamental para determinar la resecabilidad de la lesión. Para ello se utiliza la clasificación TNM, la cual clasifica el tumor en estadio I o II (tumor localizado, resecable), estadio III

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TUMOR PRIMARIO (T)
- **T0** Sin evidencia de tumor
- **Tis** Carcinoma *in situ* (incluye PanIN III)
- **T1** Tumor intrapancreático ≤ 2 cm
- **T2** Tumor intrapancreático ≥ 2 cm
- **T3** Tumor que se extiende más allá del páncreas sin afectar el TC ni la AMS
- **T4** Tumor que afecta al TC o a la AMS (irresecable)

GANGLIOS LINFÁTICOS (N)
- **N0** Sin afectación ganglionar
- **N1** Ganglios linfáticos afectados

METÁSTASIS A DISTANCIA (M)
- **M0** Sin metástasis
- **M1** Existen metástasis

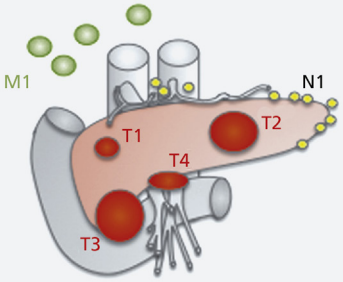


Figura 25-3 Estadificación TNM del adenocarcinoma de páncreas establecida por el *American Joint Committee on Cancer*. AMS: arteria mesentérica superior; TC: tronco celíaco.

(localmente avanzado, no resecable) o estadio IV (metastásico, no resecable). T1, T2 y T3 son tumores resecables en tanto que los T4, en los que la arteria mesentérica superior o el tronco celíaco están afectados, son tumores irresecables. La afectación de la vena mesentérica superior, la vena porta o la vena esplénica se clasifica como T3 por ser estructuras vasculares que pueden ser resecadas y reconstruidas. La existencia de ganglios linfáticos con afectación neoplásica clasifica el tumor en N1 y la existencia de metástasis en otros órganos, en M1 (fig. 25-3). El 5% de los ADP son tumores *borderline,* que corresponden a lesiones que contactan con la arteria mesentérica superior en 180° o menos, que envuelven o comprimen la arteria hepática sin alcanzar el tronco celíaco o que ocluyen el tronco venoso mesentérico-portal en un segmento corto que permite su reconstrucción.

Diagnóstico diferencial

La pancreatitis crónica y la pancreatitis autoinmune pueden ocasionar dolor abdominal y masa pancreática difícil de diferenciar del ADP. Diversos tumores abdominales no pancreáticos (linfoma, carcinoma gástrico e intestinal, etc.) y patologías benignas, como la úlcera gastroduodenal, que cursan con dolor abdominal entran también en el diagnóstico diferencial. Cuando la presentación es en forma de ictericia, deben considerarse otras causas de obstrucción de la vía biliar (p. ej., colelitiasis, colangiocarcinoma) y enfermedades hepáticas.

Pronóstico

La supervivencia a los 5 años se sitúa en torno al 5%. Según la extensión inicial del tumor, la supervivencia es de 12-20 meses en el ADP localizado y resecado quirúrgicamente (< 20% de los casos), de 6-10 meses en el ADP localmente avanzado (40% de los casos) y de 3-6 meses en el ADP metastásico (30%-40% de los casos). Los factores que se asocian a un mejor pronóstico son un tamaño tumoral menor de 3 cm, la ausencia de invasión ganglionar y perineural, la existencia de márgenes de resección libres de neoplasia y la alta diferenciación tumoral.

Tratamiento

La opción terapéutica está en función de la extensión del tumor. La indicación en pacientes con *ADP localizado* es la resección quirúrgica del tumor seguida de quimioterapia adyuvante con gemcitabina o 5-fluoracilo. En el *ADP localmente avanzado* está indicado el tratamiento quimioterápico con gemcitabina o 5-fluoracilo, con o sin radioterapia. En los tumores *borderline* se recomienda tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia para reducir la masa tumoral y valorar posteriormente la posibilidad de cirugía. En el *ADP metastásico* la opción es la quimioterapia con gemcitabina, *Nab*-paclitaxel más gemcitabina o folfirinox (combinación de oxaliplatino, irinotecán, fluorouracilo y leucovorina). Estas dos últimas pautas son más efectivas que gemcitabina en monoterapia, pero, dada su mayor toxicidad, su uso queda limitado a pacientes con buen estado general.

OTROS TUMORES DEL PÁNCREAS EXOCRINO

Neoplasias quísticas

Representan el 5% de las neoplasias exocrinas del páncreas. Deben diferenciarse de otras lesiones quísticas como son seudoquistes, quistes congénitos y tumores sólidos quistificados por degeneración durante su crecimiento.

Neoplasia mucinosa papilar intraductal

Se trata de una lesión premaligna formada por células epiteliales mucosecretoras originadas en los ductos pancreáticos. Pueden ser lesiones únicas o multifocales y afectar a cualquier parte del páncreas. Por lo general, son hallazgos incidentales en una prueba de imagen abdominal, aunque pueden ocasionar pancreatitis aguda, dolor abdominal, ictericia o clínica derivada de la malignización de la lesión. El diagnóstico se realiza mediante prueba de imagen tras identificar dilatación del conducto de Wirsung en las neoplasias mucinosas papilares intraductales (NMPI) de conducto principal o la existencia de uno o más quistes que comunican con el sistema ductal en las NMPI de conducto secundario (fig. 25-4). La obtención

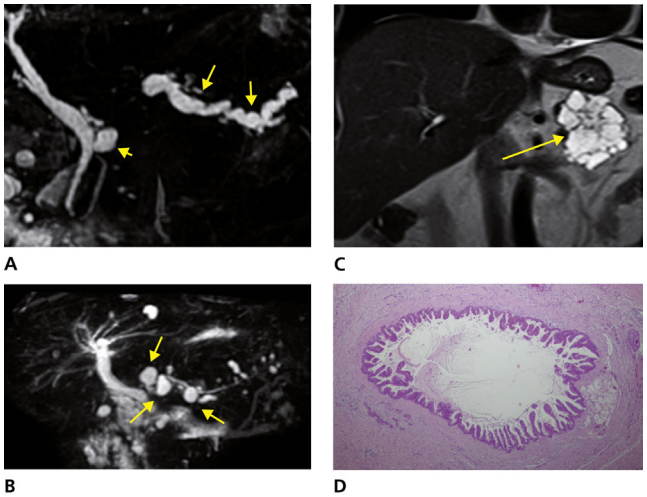


Figura 25-4 Neoplasias quísticas del páncreas. **A-C.** Imágenes obtenidas por colangiopancreatografía por RM: neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI) mixta, con dilatación del conducto de Wirsung *(flechas)* y quistes de conducto secundario *(punta de flecha)* **(A);** NMPI de conducto secundario multifocal, con múltiples quistes periféricos comunicados con el sistema ductal pancreático **(B),** y cistoadenoma seroso microquístico con patrón en panal de abeja **(C). D.** Aspecto microscópico característico de una NMPI que presenta proliferación papilar epitelial en un conducto pancreático. (Imagen cedida por el Dr. J. A. Bombí, Hospital Clínic.)

mediante punción de líquido claro de aspecto filante y la existencia de moco y células mucosecretoras en el líquido aspirado corroboran el diagnóstico. La resección del tumor está indicada cuando existe riesgo de malignización, lo cual ocurre en caso de afectación del conducto principal y en las NMPI de conducto secundario mayores de 3 cm, con nódulos murales sólidos, con células atípicas o que causen síntomas.

Neoplasia quística mucinosa

Son lesiones premalignas que afectan casi siempre a mujeres, por lo general de mediana edad (40 años), y que se localizan en el 90% de los casos en la cola del páncreas. A diferencia de la NMPI, no muestran comunicación con el sistema ductal pancreático. Poseen un epitelio columnar productor de mucina característicamente rodeado de una pared gruesa de estroma ovárico denso. La imagen radiológica característica es un quiste único de pared gruesa en cuerpo o cola de páncreas, por lo general con septos y, ocasionalmente, con calcificaciones y nódulos. Se recomienda la resección quirúrgica por el riesgo de degeneración.

Cistoadenoma seroso

Son lesiones benignas de crecimiento lento que afectan predominantemente a mujeres (75% de los casos), a menudo entre la quinta y la sexta décadas de la vida. En el 50%-70% de los casos se localizan en el cuerpo o la cola del páncreas. El 90% son microquísticos, formados por múltiples quistes milimétricos, con una calcificación central, que asemeja un «panal de abeja» (v. fig. 25-4). Existen variantes oligoquísticas, macroquísticas y mixtas. Los pacientes con síndrome de von Hippel-Lindau pueden presentar múltiples cistoadenomas serosos oligoquísticos. Dado su carácter benigno, no está indicada su resección quirúrgica a no ser que cause síntomas.

Tumor sólido seudopapilar

Es una lesión poco frecuente que afecta predominantemente a mujeres (> 80%) de entre 20 y 40 años, y pueden localizarse en cualquier parte del páncreas. A menudo son hallazgos incidentales, pero pueden causar síntomas como dolor, pancreatitis, ictericia, masa palpable o complicaciones por rotura del quiste. Radiológicamente se distinguen como una masa heterogénea bien delimitada con áreas sólidas y quísticas. La mayoría son benignos, pero el 8%-15% de los casos pueden presentar un comportamiento maligno. El tratamiento es la resección quirúrgica.

Carcinoma de células acinares

Representan el 1%-2% de los tumores exocrinos de páncreas. Afecta predominantemente a hombres y son de gran agresividad. Puede ocasionar síndrome paraneoplásico por hipersecreción de lipasa y dar lugar a paniculitis por esteatonecrosis y poliartritis.

Pancreatoblastoma

Es una neoplasia maligna que se presenta en la edad infantil, habitualmente antes de los 4 años. Pueden localizarse en cualquier lugar del páncreas y alcanzar gran tamaño. Aunque son tumores agresivos, tienen un curso menos desalentador que el ADP y puede conseguirse la curación tras la resección quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. Tumours of the pancreas. En: World Health Organization, ed. Classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. p. 304-13.

Navarro S, Vaquero E, Maurel J, Bombí JA, De Juan C, Feliú J, et al. Recomendaciones para el diagnóstico, la estadificación y el tratamiento del cáncer de páncreas. Med Clin (Barc) 2010;134:643-55 (parte I); 134: 692-702 (parte II).

Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, et al. International Association of Pancreatology. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. Pancreatology 2012;12:183-97.

FIBROSIS QUÍSTICA Y OTRAS ALTERACIONES CONGÉNITAS

X. Molero Richard

CONCEPTO

La fibrosis quística (FQ) clásica es una enfermedad autosómica recesiva que en población caucásica presenta una frecuencia de 1/2000-3000 nacimientos vivos, con una prevalencia de portadores que llega al 4%-5%. La frecuencia en poblaciones no caucásicas es menor. La FQ clásica tenía una alta mortalidad infantil, pero ya en 2013 la esperanza de vida media superó los 40 años.

Es una enfermedad fibroinflamatoria destructiva y progresiva, de ritmo evolutivo impredecible, que afecta a pulmón y vías respiratorias superiores, senos paranasales, glándulas sudoríparas, páncreas, tracto gastrointestinal, hígado, vías biliares, aparato reproductor y óseo. La ausencia de proteína CFTR *(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)* o la marcada y permanente supresión de su función reproducen el fenotipo patológico.

Se consideran tres tipos de FQ:

Fibrosis quística clásica. Enfermedad en uno o más órganos diana típicos y concentración de cloro en sudor de 60 mEq/L o mayor en dos determinaciones consecutivas realizadas en una unidad acreditada.

Fibrosis quística atípica (no clásica). Criterios semejantes a la forma clásica, pero con concentración de cloro en sudor normal o intermedia (30-60 mEq/L) en presencia de dos mutaciones patogénicas en cada alelo del gen. La diferencia de potencial nasal transmembrana suele ser patológica. Este término se ha empleado también para definir enfermedad limitada a un solo órgano sin afectación pulmonar grave.

Enfermedad relacionada con CFTR. Afectación de órganos diana (bronquiectasias idiopáticas, pancreatitis crónica idiopática, rinosinusitis crónica, aspergilosis broncopulmonar alérgica e hipoazoospermia), habitualmente de presentación aislada, en pacientes con concentración de cloro en sudor normal portadores de una mutación en un solo alelo del gen.

DATOS GENÉTICOS

El gen *CFTR* codifica una proteína que actúa como un canal transportador de aniones, especialmente cloro, pero también de bicarbonato. La proteína CFTR se identifica en la membrana plasmática de células epiteliales, pero también en macrófagos, polimorfonucleares, linfocitos, células endoteliales y fibroblastos. Mutaciones patogénicas en ambos alelos se asocian al fenotipo FQ. Hasta la actualidad se han descrito unas 2000 mutaciones, aunque muchas de ellas no patogénicas. La mutación más frecuente en FQ clásica es la F508d, presente en el 60% de los alelos.

Los pacientes con la misma combinación alélica presentan una expresión fenotípica variable, tanto en gravedad como en extensión y pronóstico de la enfermedad, fenómeno que depende de la acción de genes modificadores o de factores epigénicos y ambientales individuales. Existen mutaciones de *CFTR* que inducen enfermedad pancreática con mínima o nula afectación pulmonar.

Función de CFTR. CFTR controla el flujo de aniones transmembrana y, en particular, el de cloro. Por sí sola o en asociación a otros transportadores, también controla la secreción de bicarbonato. Algunas mutaciones del gen (*R74Q, R75Q, R117H, R170H, L967S, L997F, D1152H, S1235R* y *D1270N*) inducen una alteración en la secreción de bicarbonato sin afectar particularmente la secreción de cloro y se asocian al desarrollo de pancreatitis crónica, rinosinusitis e infertilidad masculina, pero no inducen FQ clásica y el test de sudor suele ser normal.

CUADRO CLÍNICO

La FQ clásica es una enfermedad multisistémica de irregular presentación, cuyos síntomas suelen manifestarse en edad infantil, pero hasta un 5%-10% de los casos se diagnostican en edad adulta. Estos pacientes presentan con mayor frecuencia síntomas digestivos, diabetes mellitus e infertilidad, suelen ser portadores de mutaciones poco frecuentes, conservan mejor función pancreática y tienen concentraciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de cloro en sudor más bajas. La aplicación de programas de cribado neonatal hace que el 60% de los niños se diagnostiquen en fases asintomáticas. Los que presentan síntomas lo hacen en forma de íleon meconial, síntomas respiratorios y bajo crecimiento.

Manifestaciones respiratorias

La afectación pulmonar progresiva es la mayor causa de morbimortalidad. En un período de tiempo variable, los pacientes acaban desarrollando infección crónica del tracto respiratorio que conduce a insuficiencia respiratoria con un ritmo de progresión impredecible. La afectación característica es la de neumopatía obstructiva crónica, detectable incluso en ausencia de síntomas, cuya causa inicial se piensa que es la impactación bronquiolar de secreción mucosa espesa. La inflamación crónica y la destrucción tisular acaban produciendo bronquiectasias e insuficiencia respiratoria.

Los pacientes presentan tos recurrente con secreción purulenta variable y episodios agudos de bronquitis con taquipnea, disnea y sibilantes. Con la evolución, la tos se vuelve persistente, productiva y a veces paroxística, y se acompaña de atrapamiento aéreo progresivo, disnea, anorexia y pérdida de peso. Algunos pacientes desarrollan dedos «en palillo de tambor». Pueden presentar neumotórax espontáneo y hemoptisis, que en ocasiones son masivas y requieren embolización arterial. Hasta el 70% de los pacientes tienen apneas del sueño. La hiperreactividad bronquial a veces se relaciona a aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Las alteraciones en la ventilación/perfusión pueden llevar a hipoxemia, inicialmente sólo evidente tras ejercicio físico o durante el sueño. La hipoxemia crónica conduce a hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*. Las bacterias que suelen colonizar las secreciones bronquiales son *Haemophilus influenzae* (más frecuente en niños), *Staphylococcus aureus, Pseudomona aeruginosa* y *Burkholderia* spp. El moco también puede colonizarse por micobacterias atípicas y por hongos como *Aspergillus*. La mayor parte de los pacientes presentan afectación variable de senos paranasales, algunos en forma de rinosinusitis crónica y pólipos nasales hasta en un 30%.

Las exploraciones radiológicas mostrarán signos de atrapamiento aéreo, refuerzo broncovascular, bronquiectasias y opacificación de senos paranasales.

Las pruebas de función respiratoria son anormales antes de la aparición de síntomas. El deterioro de estas se asocia al grado de inflamación e infección, y lo hace con un patrón obstructivo. La relación volumen residual con capacidad pulmonar total aumenta al tiempo que disminuye el volumen forzado espiratorio, el volumen forzado espiratorio en 1 s y su relación con la capacidad vital forzada. Estas pruebas pueden mejorar con tratamiento de la infección bacteriana, pero tienden a empeorar a un ritmo impredecible que puede ser constante, en escalones o rápidamente progresivo tras un período de estabilidad.

Manifestaciones digestivas

Páncreas

El 85% de los pacientes con FQ clásica tienen insuficiencia pancreática exocrina (sólo 50% al nacimiento) que ocasiona esteatorrea, retraso del crecimiento y bajo peso. Si no se trata, aparecen hipoalbuminemia, edemas, alteraciones electrolíticas, anemia y déficit de vitaminas liposolubles. Los pacientes con FQ tienen riesgo elevado de pancreatitis aguda, sobre todo si conservan la función pancreática.

En la FQ se pueden desarrollar pequeños quistes pancreáticos múltiples que, en ocasiones, llegan a ser de gran tamaño (10-15 cm).

La claudicación del páncreas endocrino aumenta con la edad y da lugar a una forma especial de diabetes.

Tracto gastrointestinal

La afectación gastrointestinal es variable y variada. Sus manifestaciones aumentan con la edad y son una causa creciente de morbilidad. Las entidades más relevantes son íleo meconial, síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID), estreñimiento, prolapso rectal, gastroparesia y dismotilidad intestinal, enfermedad por reflujo esofagogástrico (ERGE), sobrecrecimiento bacteriano y alteraciones de la mucosa de intestino delgado.

La ERGE puede llegar a afectar al 90% de los pacientes con enfermedad pulmonar grave, pero sólo es sintomática (pirosis, regurgitación alimentaria) en el 30%-40%. Se cree que tiene responsabilidad en la progresión de la enfermedad pulmonar debido a microaspiraciones y broncoespasmo. El diagnóstico se hace basándose en síntomas y en la respuesta al tratamiento. A veces se necesita manometría esofágica o impedanciometría. El esófago de Barrett es más prevalente en pacientes con FQ, así como el cáncer de esófago (riesgo ×2,8).

El íleo meconial es una entidad neonatal (10% de los niños con FQ) causada por obstrucción a nivel de íleon terminal por meconio endurecido. Puede acompañarse de microcolon. El íleo meconial es complejo cuando aparecen complicaciones como perforación, peritonitis, atresia intestinal o vólvulo.

El SOID se caracteriza por obstrucción completa o incompleta del área ileocecal debida a contenido fecal endurecido. En el estreñimiento, las heces se acumulan desde el sigma, pero ambos, SOID y estreñimiento, a menudo coinciden. Afecta al 10%-47% de los pacientes con FQ clásica, sobre todo adolescentes y adultos jóvenes. Son factores de riesgo un genotipo grave, insuficiencia pancreática exocrina, deshidratación y episodios previos de SOID. En la patogénesis se cree que interviene la viscosidad aumentada de las secreciones intestinales y una alteración de la motilidad. SOID se presenta como dolor abdominal cólico en fosa ilíaca derecha que puede ser intenso e intermitente, distensión abdominal, anorexia y pérdida de peso. Si la obstrucción es completa, aparecen vómitos. No existen datos clínicos ni radiológicos ni histológicos patognomónicos, por lo que el diagnóstico se establece por una clínica compatible, masa abdominal palpable y bolas fecales en íleon terminal y/o colon proximal en la radiografía simple o TC. La pared intestinal puede estar engrosada y fibrosa por fenómenos inflamatorios repetidos, llegando a estenosar la luz intestinal. El diagnóstico diferencial se hace con estreñimiento crónico (afecta a un 50% de los pacientes), invaginación, apendicitis aguda, vólvulo, enfermedad de Crohn, enfermedad ovárica y neoplasias. La invaginación intestinal no es excepcional, mientras que la apendicitis aguda tiene una presentación atípica.

Hasta el 35% de los pacientes tienen sobrecrecimiento bacteriano que puede agravar la malnutrición y malabsorción de grasas. Es causa de dolor abdominal, hinchazón, diarrea, dispepsia y pérdida de peso. El diagnóstico se establece mediante test del aliento con glucosa o tras tratamiento empírico con antibióticos.

En la mucosa del intestino delgado se han descrito lesiones inflamatorias diversas, incluyendo ulceraciones y enteropatía inflamatoria con atrofia vellositaria parcial.

La FQ parece asociarse a enfermedad celíaca y enfermedad de Crohn, pero esta relación no está bien establecida. Por otro lado, los pacientes con FQ tienen un riesgo elevado de desarrollar cáncer gastrointestinal y hepatobiliar.

Hígado y vías biliares

La afección puede variar desde discreta elevación de transaminasas hasta cirrosis biliar inicialmente focal y frecuente aparición de hipertensión portal con hemorragia digestiva recurrente que a menudo requiere trasplante hepático. Entre el 25% y el 70% de los pacientes presentan esteatosis hepática y pueden desarrollar estenosis de la vía biliar principal (que, en ocasiones, asemeja una colangitis esclerosante primaria) y litiasis canalicular con o sin colangitis aguda asociada. La afectación hepática grave es más prevalente en la infancia y tiene tendencia a una rápida progresión. El 12% de los pacientes tienen litiasis biliar.

Aparato reproductor

Más del 95% de los varones sufren infertilidad. Es común la ausencia de conductos deferentes.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus relacionada con FQ es una forma particular de diabetes y constituye una complicación importante. Su incidencia aumenta con la edad, afectando al 45%-50% de los pacientes de más de 30 años. Existe deficiencia de insulina por destrucción de islotes

(y deficiencia de glucagón), pero también resistencia a insulina en relación con fenómenos inflamatorios locales y con la progresión de la enfermedad pulmonar. Ello comporta un deterioro de la función pulmonar, estado nutricional, infecciones respiratorias, enfermedad hepática y disminución de la supervivencia. Además, se asocia a complicaciones microvasculares (retinopatía, neuropatía, nefropatía) y gastroenteropatía. La mejor prueba diagnóstica es el test de tolerancia oral a glucosa midiendo glicemia en ayunas, a la hora y a las 2 h de administrar 75 g de glucosa. La hemoglobina glicosilada y los síntomas tienen poca sensibilidad diagnóstica.

Enfermedad ósea

Los pacientes con FQ tienen un riesgo elevado de osteoporosis que aumenta con la edad (presente hasta en el 75% de adultos), de fracturas y de cifoescoliosis.

Afectación renal

La litiasis renal y la nefrocalcinosis son frecuentes, posiblemente secundarias a hiperoxaluria por malabsorción intestinal de lípidos.

Trombosis venosa

Es especialmente frecuente en presencia de un catéter venoso central.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de FQ se ha de diferenciar del diagnóstico de las patologías que la componen y que inducen la sospecha diagnóstica (broncopatía obstructiva, insuficiencia pancreática, diabetes, infertilidad). Se acepta el diagnóstico de FQ cuando se cumplen los dos criterios siguientes: 1) clínica compatible en al menos un órgano diana, y 2) evidencia de disfunción de CFTR (concentración de cloro en sudor > 60 mEq/L en dos determinaciones realizadas en centros acreditados, o detección de dos mutaciones patogénicas en cada alelo, o potencial nasal anormal).

La concentración de cloro en sudor es normal cuando es < 29 mEq/L y un resultado intermedio cuando está entre 29 y 59 mEq/L. En pacientes con clínica compatible, estudio de mutaciones comunes negativo y test del sudor intermedio se ha de realizar un análisis extendido de mutaciones que cubra todo el gen.

Para identificar clínica silente en órganos diana, se pueden realizar determinaciones de elastasa fecal en búsqueda de insuficiencia pancreática, sobrecarga oral de glucosa para descartar diabetes, pruebas de función respiratoria y cultivos de esputo, TC para identificar bronquiectasias, signos de pancreatitis crónica o afectación de senos paranasales y seminograma en búsqueda de azoospermia.

El diagnóstico diferencial ha de hacerse con inmunodeficiencias que favorezcan infecciones paranasales y bronquiales, con la discinesia ciliar primaria y con el síndrome de Shwachman-Diamond.

TRATAMIENTO

Actualmente no disponemos de un tratamiento que cure la FQ entendida como una unidad patológica. Sin embargo, el ivacaftor corrige el defecto funcional del canal aniónico CFTR alterado por determinadas mutaciones restableciendo muchas anomalías propias de FQ, como la concentración de cloro en sudor, la frecuencia de infecciones e incluso la diabetes, aunque su precio es muy elevado.

El tratamiento de FQ se dirige a tratar los órganos afectos y a prevenir las complicaciones, pero algunas medidas generales pueden ser beneficiosas. Así, los pacientes con FQ tienen un déficit marcado de antioxidantes y vitaminas liposolubles debido tanto a absorción deficiente como a elevado consumo, por lo que su suplementación parece ser beneficiosa. De igual forma, el entrenamiento físico aeróbico moderado tiene un efecto positivo.

Tratamiento de la enfermedad pulmonar

Los antibióticos son esenciales y deben emplearse cuando se sospeche sobreinfección aguda (a veces sólo detectable por empeoramiento brusco la función pulmonar) y tras obtener cultivos de esputo. Azitromicina se puede recomendar como tratamiento crónico (3 veces/semana) debido a sus efectos antibióticos y antiinflamatorios. El tratamiento crónico con antibióticos inhalados también está recomendado cuando existe colonización por *Staphiloccocus aureus* o *Pseudomona aeruginosa*.

La mayoría de los pacientes muestran mejoría respiratoria tras tratamiento con broncodilatadores, que se reservan para las agudizaciones. Algunos se plantean en administración continuada (salbutamol, salmeterol, bromuro de ipratropio).

Para reducir la viscosidad del esputo, mejorar la expectoración y eliminar tapones de moco purulentos, se propone el uso de dornasa inhalada (endonucleasa) o suero salino hipertónico. Como estrategia complementaria se aplican fisioterapia respiratoria y ejercicio aeróbico. Los pacientes que presentan hipercapnia y apneas nocturnas necesitan ventilación con presión positiva no invasiva nocturna.

El trasplante pulmonar bilateral es una opción para pacientes con deterioro progresivo y grave de la función pulmonar, con una predicción de supervivencia a 5 años inferior al 30%. Esta predicción se basa en un volumen espirado durante el primer segundo (FEV_1) menor del 30% o rápidamente reducido, distancia caminando en 6 min menor de 400 m, desarrollo de hipertensión pulmonar fuera de un episodio de exacerbación hipoxémica y deterioro clínico manifiesto con complicaciones (neumotórax, hemoptisis graves, episodios de insuficiencia respiratoria aguda grave, empeoramiento de parámetros nutricionales). La supervivencia media tras trasplante pulmonar en adultos es de 8 años.

Tratamiento de las manifestaciones digestivas

El tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina se basa en la administración de enzimas pancreáticas. Se recomienda administrar 40 000-80 000 unidades de lipasa por comida principal y la mitad en otras comidas. Los objetivos deben ser el mantenimiento o ganancia de peso y la ausencia de déficits vitamínicos y de micronutrientes. Si no se cumplen, se puede añadir un inhibidor de la bomba de protones, descartar sobrecrecimiento bacteriano y/o aumentar las dosis de enzimas. En caso de ERGE se administran inhibidores de la bomba de protones en dosis plenas. No se han de restringir las grasas ni aconsejar reducir peso.

Para el SOID incompleto se recomienda una buena rehidratación oral y laxantes basados en polietilenglicol. En formas completas o con vómitos se prefiere emplear enemas hiperosmolares (gastrografina) e hidratación endovenosa. Si no se resuelve, se han de evaluar opciones quirúrgicas. Tras el episodio agudo, la administración crónica de laxantes con polietilenglicol (mejor sin electrólitos) y una buena hidratación previenen las recidivas.

El estreñimiento crónico se trata también con laxantes basados en polietilenglicol, y senósidos o bisacodilo como segunda opción.

Tratamiento de la diabetes mellitus

Se inicia con la detección precoz mediante pruebas de sobrecarga oral de glucosa anuales. El tratamiento se basa en insulina, que algunos centros recomiendan iniciar si la prueba de sobrecarga de glucosa es patológica (glicemia a las 2 h > 200 mg/dL), aunque la glicemia en ayunas sea normal. Los objetivos son mantener la hemoglobina glicosilada lo más baja posible y dosificar insulina en función de la glicemia en ayunas y la determinada 1 h tras la ingesta. Las dosis suelen ser más bajas que en la diabetes mellitus tipo 1, para evitar hipoglicemia asociada a déficit de glucagón. Se recomiendan controles anuales de las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía).

Aspectos nutricionales

El índice de masa corporal es un buen indicador del estado nutricional. En adultos debe ser inferior a 22 en mujeres y menor de 23 en hombres. Si no se consigue este objetivo con una correcta administración de enzimas pancreáticas, es razonable administrar suplementos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nutricionales por vía oral e incluso por vía enteral. Se deben monitorizar vitaminas liposolubles (A, D, E, K), vitaminas B_1, B_6 y B_{12} y micronutrientes (cinc, magnesio) y suplementarlos en caso de déficits.

OTRAS ENFERMEDADES CONGÉNITAS DEL PÁNCREAS

Páncreas *divisum*

Es la anomalía congénita más frecuente (5%-7% de la población general). Es consecuencia de un defecto en la fusión embriológica del páncreas ventral y dorsal que hace que el drenaje de la parte más voluminosa de la glándula (páncreas dorsal) se realice a través del conducto de Santorini y la papila *minor,* ambos de menor calibre, mientras que el proceso uncinado drena a través del esfínter de Oddi. Puede ser completo o incompleto (15%) y asociarse a un esfínter de Oddi hipertónico.

Tan sólo el 5% de los pacientes desarrollan síntomas, lo que ha llevado a dudar de su patogenicidad. Sin embargo, algunos pacientes con pancreatitis recurrentes pueden mejorar tras una esfinterotomía de la papila *minor* o cirugía. Las pancreatitis suelen ser leves, pero se pueden asociar a complicaciones como cálculos o seudoquistes y evolucionar hacia pancreatitis crónica. Por otro lado, los pacientes con pancreatitis y páncreas *divisum* tienen una alta frecuencia de disfunción de CFTR y posiblemente una sensibilidad aumentada al tabaco, alcohol y fármacos.

El diagnóstico se realiza mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica o RM con secretina. Para descartar una obstrucción ductal, se debe canular la papila *minor* y observar el páncreas dorsal. Pero lo que se busca es demostrar una alteración funcional del drenaje a través de la papila *minor.* La TC apoya este concepto si se identifican signos de pancreatitis crónica en todo el páncreas, excepto en el páncreas ventral. Mediante ultrasonografía o RM se puede medir la dilatación del conducto principal tras infusión de un bolo de secretina (si persiste más de 15 min se considera que hay un defecto expulsivo funcional). La dilatación yuxtapapilar del conducto se denomina *santorinicele* y sugiere páncreas *divisum* con repercusión funcional. Excepcionalmente la presión de la papila *minor* es hipertónica (> 40 mm Hg).

Las opciones terapéuticas incluyen dilatación de la papila *minor* o papilotomía y colocación de prótesis endoscópica temporal sólo en pacientes que presentan pancreatitis recurrentes, pancreatitis graves o signos de pancreatitis crónica limitados al páncreas dorsal y/o con dolor continuo.

Páncreas anular

Anomalía congénita rara caracterizada por la presencia de un anillo pancreático abrazando la segunda porción duodenal. La prevalencia es de 5-15 casos por cada 100 000 adultos. Se ha asociado a síndrome de Down, atresia esofágica y duodenal, páncreas *divisum,* ano imperforado y divertículo de Meckel.

El páncreas anular puede ser completo o incompleto. La mayoría de los pacientes (70%) están asintomáticos. Los niños refieren síntomas de obstrucción duodenal: vómitos, intolerancia alimentaria y distensión abdominal. En adultos es más frecuente el dolor abdominal crónico, las náuseas, la plenitud posprandial y los vómitos. A veces presentan úlcera duodenal, pancreatitis aguda y crónica o ictericia.

El diagnóstico se establece mediante pruebas de imagen (TC o RM), pero los niños suelen requerir reparación quirúrgica de la obstrucción duodenal, que también es diagnóstica. Se aplica cirugía derivativa a pacientes sintomáticos.

Páncreas ectópico y distrofia quística duodenal

Páncreas ectópico es la presencia de tejido pancreático fuera del páncreas, más frecuentemente en antro gástrico o duodeno. Se presenta como un nódulo submucoso umbilicado de 3-5 cm, generalmente asintomático. El tejido ectópico periduodenal puede inflamarse y evolucionar hacia una formación nodular o quística, generando una forma especial denominada *pancreatitis del surco* o *distrofia quística duodenal.* El diagnóstico más preciso lo aporta la ultrasonografía endoscópica. Requiere intervención quirúrgica si se mantiene sintomático.

Agenesia pancreática

Anomalía infrecuente y letal. Sin embargo, agenesias parciales de páncreas dorsal o ventral pueden ser asintomáticas.

Quistes congénitos o hereditarios

Son poco comunes. Pueden ser únicos, múltiples y asociarse a otras anomalías congénitas. Si son grandes, se presentan como masa abdominal dolorosa que comprime órganos vecinos. Contienen líquido rico en enzimas pancreáticas.

La enfermedad poliquística pancreática primaria es rara y generalmente asintomática, pero se puede asociar a tumores del sistema nervioso central y de la retina.

La poliquistosis renal puede asociarse a quistes pancreáticos, a veces múltiples.

Existen quistes serosos en el síndrome de von Hippel-Lindau, que pueden acompañarse de tumores neuroendocrinos.

Malformación arteriovenosa congénita

Patología infrecuente en la que se desarrolla un conglomerado de *shunts* arteriovenosos en ausencia de estructuras capilares. Puede causar isquemia local e hipertensión portal con hemorragia por ruptura de varices esofágicas o por úlcera duodenal. A veces presenta dolor abdominal e ictericia obstructiva. Pueden asociarse a malformaciones arteriovenosas en duodeno, yeyuno, íleon y colon o a la enfermedad de Rendu-Osler-Weber.

Otras enfermedades congénitas que cursan con insuficiencia pancreática exocrina

Síndrome de Shwachman-Diamond

Es una rara enfermedad autosómica recesiva de variable expresión fenotípica. Mutaciones en el gen *Shwachman-Bodian-Diamond Syndrome (SBDS)* son causales de este síndrome, pero en un 10% no se detectan. Se caracteriza por insuficiencia pancreática exocrina e insuficiencia medular. Se suele acompañar de anomalías en el esqueleto (talla baja, disostosis metafisarias, distrofias torácicas, displasia dental), hepáticas (hepatomegalia, elevación de aspartato aminotransferasa, fibrosis hepática) o anomalías en la respuesta inmunitaria.

Los pacientes pueden presentar esteatorrea (86%), retraso de crecimiento e infecciones recurrentes y, en ocasiones, leucemia aguda mielocítica o anemia aplásica. Niveles bajos de amilasa pancreática en sangre y de tripsina son marcadores sensibles de la enfermedad. En pruebas de imagen se observa lipomatosis o un páncreas de pequeño tamaño. La elastasa fecal puede ser normal. La función pancreática mejora con la edad.

Existe neutropenia en el 98% de los casos (puede ser intermitente), anemia (42%), trombocitopenia (34%) o pancitopenia (19%). El diagnóstico se basa en la clínica y se confirma con la genotipación.

Se deben administrar suplementos enzimáticos pancreáticos, vitaminas liposolubles y antibióticos para las infecciones intercurrentes. Se ha propuesto el trasplante de médula ósea.

Síndrome de Johanson-Blizzard

Es una enfermedad congénita que cursa con insuficiencia pancreática exocrina, hipoplasia del ala nasal y defectos del cuero cabelludo, sordera, hipotiroidismo, retraso de crecimiento, ausencia de dientes permanentes, malformaciones urogenitales y ano imperforado.

Síndrome de Pearson

Está causado por deleciones en el DNA mitocondrial. Presenta insuficiencia pancreática exocrina con fibrosis pancreática y anemia sideroblástica.

Déficit congénito de lipasa

Suele tratarse de un déficit congénito aislado que cursa con esteatorrea pancreática y elastasa fecal normal. Los déficits nutricionales no suelen ser de gran magnitud. Requiere tratamiento con enzimas pancreáticas y corrección de déficits vitamínicos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Borowitz D, Gelfond D. Intestinal complications of cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2013;19:676-80.

Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Døevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. N Engl J Med 2011;365:1663-72.

Rowland M, Gallagher C, Gallagher CG, Laoide RÓ, Canny G, Broderick AM, et al. Outcome in patients with cystic fibrosis liver disease. J Cyst Fibros 2015;14:120-6.

Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med 2015;373:220-31.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL

Capítulo 26

E. Saperas Franch

CONCEPTO

La hemorragia digestiva es aún una de las principales causas de ingreso hospitalario por enfermedades del tracto gastrointestinal. La hemorragia gastrointestinal abarca desde la hemorragia aguda, con una pérdida visible de sangre, hasta la hemorragia crónica oculta, en la que se producen pequeñas pérdidas hemáticas de forma continuada que no originan cambios en el aspecto de las heces y sólo se detectan mediante un reactivo o por cuantificación de las pérdidas hemáticas mediante radioisótopos. La hemorragia digestiva aguda puede manifestarse de diferentes maneras:

- *Hematemesis* o vómito de sangre. Puede ser en forma de sangre fresca rutilante o rojo oscuro, lo que indica una hemorragia activa, o de restos hemáticos oscuros similares al «poso de café», lo que indica habitualmente que la hemorragia ha cesado o que su débito es muy bajo.
- *Melena.* Es la salida de sangre por el ano, en forma de una deposición de color negro brillante, pastosa y maloliente. Suele indicar un origen alto de la hemorragia y se debe a la transformación de la hemoglobina en hematina en el tracto gastrointestinal.
- *Hematoquecia.* Es la emisión de sangre por el ano en forma de sangre fresca rutilante o de sangre rojo vinoso oscuro, que acompaña a la deposición o se presenta de forma aislada. La *rectorragia* es la emisión de sangre fresca rutilante y suele tener un origen rectal o en tramos distales del colon.
- *Manifestaciones de hipovolemia o anemia.* Algunos pacientes pueden presentar hipotensión ortostática, lipotimia, *shock* hipovolémico, disnea o angina, antes de que se haya producido la exteriorización de sangre por el tubo digestivo.

La hemorragia digestiva aguda se acompaña de una importante repercusión sistémica y el objetivo inicial del tratamiento es la estabilización hemodinámica mediante la reposición de la volemia y la corrección de la anemia mediante transfusión sanguínea si es necesario. Hasta en un 20% de los casos la hemorragia es persistente o recidiva tras el ingreso en el hospital y será necesaria la intervención terapéutica. Avances en los últimos años, fundamentalmente por el desarrollo de la terapéutica endoscópica, han permitido mejorar el pronóstico de estos pacientes, como refleja la estabilización de la mortalidad, a pesar del aumento progresivo del porcentaje de pacientes de edad avanzada con enfermedades graves asociadas.

HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA

CONCEPTO

La hemorragia digestiva alta (HDA) es la que tiene su origen en una lesión situada por encima del ángulo de Treitz. La HDA es una urgencia frecuente, con una incidencia anual de 50-150 casos por 100 000 habitantes. La mortalidad relacionada con esta circunstancia se concentra en pacientes de edad avanzada y enfermedades graves asociadas y, sobre todo, en los que presentan la recidiva de la hemorragia durante el ingreso hospitalario. Esta mortalidad se ha mantenido estable en los últimos años, con unos valores en general inferiores al 5%, probablemente debido a la mejora en el tratamiento de estos pacientes y al desarrollo de la endoscopia terapéutica que reduce tanto la recidiva hemorrágica como la necesidad de cirugía urgente.

ETIOLOGÍA

En la tabla 26-1 se indican las causas más frecuentes y su prevalencia aproximada. La causa más frecuente es la úlcera gastroduodenal, responsable de casi la mitad de los casos. La segunda causa es la rotura de varices esofagogástricas en pacientes con hipertensión portal (v. cap. 30, Hipertensión portal y enfermedades vasculares del hígado).

El *síndrome de Mallory-Weiss* consiste en una o varias laceraciones longitudinales en la unión esofagogástrica. Habitualmente se presenta en forma de hematemesis de sangre fresca, después de haber presentado vómitos alimentarios o biliosos.

Las *erosiones* de la mucosa gástrica son causadas por ingesta de fármacos potencialmente ulcerogénicos (ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos [AINE]), o bien aparecen en el contexto de la gastritis hemorrágica en pacientes graves hospitalizados y en situación de estrés por quemaduras extensas, traumatismo craneoencefálico, insuficiencia respiratoria con ventilación mecánica, alteraciones graves de la coagulación o *shock* séptico.

La *lesión de Dieulafoy* se caracteriza por la presencia de una arteria anómala de calibre grueso que atraviesa la submucosa del estómago y discurre en contacto con la mucosa, por lo que pequeñas roturas de esta capa pueden ocasionar la erosión de la arteria y la consiguiente hemorragia. Suele localizarse en el *fundus* o cuerpo gástrico y se manifiesta típicamente por una hemorragia masiva intermitente.

Otras causas de hemorragia menos frecuentes incluyen lesiones como esofagitis, angiodisplasia, tumores benignos y malignos, fístula aortoentérica, hemobilia, *hemosuccus* pancreático y diátesis hemorrágica.

Tabla 26-1 Etiología más frecuente de la hemorragia digestiva alta

ETIOLOGÍA	FRECUENCIA (%)
Úlcera péptica gastroduodenal	40-50
Varices esofagogástricas	15-25
Erosiones gástricas y duodenales	10-15
Síndrome de Mallory-Weiss	5-15
Esofagitis	5-10
Tumores	3-4
Angiodisplasia	2-3
Enfermedad de Dieulafoy	1-2

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CUADRO CLÍNICO

La anamnesis se dirige a conocer la forma de presentación de la hemorragia y los antecedentes patológicos del paciente. Las características de la hemorragia pueden orientar sobre la magnitud de la pérdida hemática. Así, una hematemesis de sangre fresca o manifestaciones de hipovolemia sugieren una pérdida de sangre de al menos 1000-1500 mL, mientras que el vómito en «poso de café» suele indicar que la hemorragia ha cesado o su débito es muy bajo. Se debe preguntar al paciente sobre posibles hábitos tóxicos (alcohol), ingesta de fármacos gastrolesivos, antiagregantes o anticoagulantes orales, historia previa de dispepsia, úlcera gastroduodenal o hepatopatía crónica. La exploración física permitirá detectar palidez de piel y mucosas, masas abdominales, visceromegalias, ascitis, así como estigmas de hepatopatía crónica o lesiones cutáneas asociadas a lesiones gastrointestinales potencialmente hemorrágicas. Mediante el tacto rectal se puede confirmar la presencia de melenas.
Durante esta fase es fundamental realizar una evaluación de la *situación hemodinámica* del paciente, mediante la determinación de la presión arterial, frecuencia cardíaca, signos de mala perfusión periférica y diuresis. Ello permitirá estimar la cuantía de la pérdida hemática según el siguiente esquema:

- *Hipovolemia leve.* Presión arterial sistólica (PAS) superior a 100 mm Hg, frecuencia cardíaca inferior a 100 ppm, discreta vasoconstricción periférica. Pérdida estimada de hasta un 10% de la volemia.
- *Hipovolemia moderada.* PAS superior a 100 mm Hg, frecuencia cardíaca superior a 100 ppm. Se estima una pérdida de un 10%-25% de la volemia.
- *Hipovolemia grave.* PAS inferior a 100 mm Hg, frecuencia cardíaca superior a 100 ppm, signos de hipoperfusión periférica, anuria. Pérdida del 25%-35% de la volemia.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Endoscopia digestiva alta

La gastroscopia es la exploración de elección para el diagnóstico de la HDA por su alta rentabilidad diagnóstica, valor pronóstico y potencial terapéutico. La gastroscopia identifica la lesión causante de la hemorragia en más del 90% de los casos. Además, permite estimar el riesgo de recidiva y de mortalidad sobre la base del tipo de lesión y la presencia de signos de hemorragia reciente sobre la lesión. La gastroscopia está indicada en todos los casos de HDA. En general, debería realizarse en cuanto se hayan iniciado las medidas de reanimación y el paciente se encuentre en una situación estable. En la mayoría de los casos es aconsejable realizarla en las primeras 8 h de inicio de la hemorragia. Un retraso superior a 24 h después de la última manifestación de hemorragia supone una reducción notable de su rentabilidad diagnóstica. En los casos excepcionales de hemorragia masiva con hipovolemia grave, en los que se establece la indicación de cirugía urgente, debe realizarse la endoscopia intraoperatoria, ya que no es fácil para el cirujano identificar la lesión mediante la inspección visual y manual.

Otras exploraciones diagnósticas

En casos excepcionales en los que la gastroscopia no puede identificar la lesión hemorrágica se debe recurrir a otras exploraciones diagnósticas, como la arteriografía selectiva de tronco celíaco y/o arteria mesentérica superior.

PRONÓSTICO

La recidiva de la hemorragia es el principal factor pronóstico de mortalidad. Son factores predictivos, tanto de recidiva como de mortalidad, la edad avanzada, la presencia de enfermedades asociadas y las características de la hemorragia (tipo, localización, tamaño de la lesión y, sobre todo, los signos endoscópicos de hemorragia reciente).

Factores clínicos

Los pacientes mayores de 60 años tienen mayor incidencia de recidiva de la hemorragia y de mortalidad (14%-39%), mientras que en los pacientes menores de 60 años la mortalidad es prácticamente nula.

La mortalidad aumenta y se concentra en pacientes con enfermedades asociadas, como cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, diabetes mellitus, alteraciones neurológicas y neoplasias. Los pacientes que presentan una HDA durante el ingreso hospitalario por otros motivos tienen una mayor mortalidad.
Asimismo, la mortalidad y la recidiva son más elevadas en aquellos pacientes con hemorragia grave, caracterizada por la presentación en forma de hematemesis o la presencia de *shock* hipovolémico. La concentración de hemoglobina inferior a 10 g/dL y la mayor necesidad de transfusión también se asocian a un peor pronóstico.

Criterios endoscópicos

Tipo, localización y tamaño de la lesión hemorrágica

Hay lesiones que muy raramente ocasionan recidiva, como el síndrome de Mallory-Weiss y las erosiones gástricas. Por el contrario, la hemorragia por úlcera gastroduodenal tiende a recidivar con mayor frecuencia. Tienen mayor riesgo de recidiva las hemorragias ocasionadas por úlceras situadas en la parte alta de la pequeña curvatura gástrica y en la cara posterior del bulbo duodenal. Ello es debido probablemente a que en estas localizaciones es más fácil que la úlcera erosione una arteria importante (arteria gástrica izquierda y arteria gastroduodenal, respectivamente), y también a que ofrecen mayor dificultad técnica para realizar un tratamiento endoscópico adecuado. En las úlceras de gran tamaño (> 2 cm de diámetro), la hemorragia tiene una mayor tendencia a recidivar.

Signos endoscópicos de hemorragia reciente.
La identificación de los denominados *signos de hemorragia reciente* predice el riesgo de recidiva del episodio hemorrágico. Las características de estos signos endoscópicos son:

- *Hemorragia activa.* Puede ser en forma de babeo o de chorro de origen arterial. En los casos en que cede espontáneamente, la incidencia de recidiva es muy alta (55%), y en algunos estudios alcanza prácticamente el 100%.
- *Vaso visible sin hemorragia.* Consiste en una pequeña formación protruyente de color rojizo en la base de la úlcera que corresponde a un vaso arterial exteriorizado que hace prominencia en la luz gástrica o duodenal. La presencia de un vaso visible en la base de la úlcera indica que se trata de una lesión de alto riesgo de recidiva, con una media del 43%, aunque hay estudios que muestran recidiva en el 100% de los casos.
- *Coágulo adherido sobre la úlcera.* Se aplica presencia de un coágulo de gran tamaño que oculta prácticamente la lesión ulcerosa. Estudios recientes muestran una incidencia de recidiva hemorrágica del 35%.
- *Restos de hematina.* Consiste en la presencia de restos hemáticos oscuros sobre la lesión ulcerosa. Indica una lesión de bajo riesgo de recidiva (5%-10%).

En ausencia de signos de hemorragia reciente, el riesgo de recidiva es mínimo, situado alrededor del 2% (del 0% al 5%).

Índices pronósticos

Diversos índices pronósticos que valoran de forma conjunta estos factores clínicos y endoscópicos permiten estimar de forma más precisa el riesgo de recidiva y de mortalidad al ingreso del paciente. Uno de los índices pronósticos más conocidos es el de Rockall, que combina cinco variables obtenibles fácilmente en el ingreso: edad, estado hemodinámico, presencia de enfermedades graves asociadas, tipo de lesión responsable de la hemorragia y presencia de signos de hemorragia reciente. De acuerdo con este sistema de puntuación se puede estratificar a los pacientes con HDA en grupos de riesgo de recidiva de la hemorragia y mortalidad bajo, intermedio o alto y determinar las necesidades asistenciales y la duración del ingreso.

TRATAMIENTO

Medidas generales

Después de una anamnesis y una exploración física inicial con evaluación del estado hemodinámico del paciente, se inician las medidas de reanimación. Para ello, en todos los pacientes con HDA se colocarán uno o dos catéteres venosos periféricos de grueso calibre, mediante los cuales se iniciará la reposición de la volemia, tras la extracción de muestras de sangre para analítica de urgencia (hemograma y fórmula leucocitaria, coagulación, glucemia, urea, creatinina e ionograma) y sangre en reserva. En los pacientes con hemorragia grave y en los pacientes de alto riesgo se realizará además cateterización de una vía central para la monitorización de la presión venosa central y colocación de sonda vesical para control de diuresis. La reposición de la volemia se realizará mediante la administración de soluciones cristaloides (glucosado o salino al 0,9%) o expansores plasmáticos en caso de *shock* o PAS inferior a 100 mm Hg. La transfusión de concentrados de hematíes debería ser restrictiva para evitar los posibles inconvenientes de la transfusión, como alteración de la coagulación y de la oxigenación de los tejidos y efecto inmunodepresor.

Aunque no existe un criterio absoluto, en general la transfusión sanguínea está indicada cuando el hematocrito es inferior al 25% o con hemoglobina inferior a 8 g/dL. Sin embargo, en pacientes jóvenes sin enfermedades asociadas se puede evitar hasta hemoglobina de 7 g/dL, mientras que en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad vascular cerebral es aconsejable mantener la hemoglobina alrededor de 10 g/dL. Cuando se indica la transfusión se deben realizar siempre pruebas cruzadas. Sólo en situaciones excepcionales de hemorragia masiva se puede indicar la transfusión sanguínea urgente (sangre isogrupo) sin pruebas cruzadas.

La colocación de una sonda nasogástrica es una medida de utilidad para vaciar el estómago de sangre y evitar la broncoaspiración con el vómito. Aunque no es necesaria en la mayoría de los casos, se aconseja en los pacientes con hemorragia grave con signos endoscópicos de alto riesgo de recidiva de la hemorragia, hasta que se cumplan criterios de hemorragia limitada. También se colocará sonda nasogástrica cuando sea necesario administrar tratamientos como laxantes (profilaxis de encefalopatía) o antibióticos (profilaxis de infecciones) en pacientes con encefalopatía hepática.

Es habitual dejar a los pacientes en ayunas para evitar dificultades en caso de recidiva hemorrágica que obligue a nueva endoscopia o intervención quirúrgica urgente. Esta medida es aconsejable durante las primeras 24 h en los pacientes con lesiones de alto riesgo de recidiva, mientras que en pacientes con lesiones de bajo riesgo se puede iniciar de forma precoz la alimentación oral después de realizar la endoscopia. Los pacientes con hemorragia digestiva con *shock* hipovolémico deberían ingresar en una unidad de cuidados intensivos. Ello también debería aplicarse a pacientes con lesiones de alto riesgo de recidiva en los que se ha realizado tratamiento endoscópico y en aquellos que presentan enfermedades asociadas que aconsejan un mayor control. La duración total del ingreso hospitalario de un paciente depende fundamentalmente de la gravedad de la hemorragia, de las características endoscópicas de la lesión sangrante y de las características del paciente (edad, enfermedades asociadas). Los pacientes con bajo riesgo de recidiva (pacientes jóvenes con úlceras limpias que no han presentado inestabilidad hemodinámica) pueden ser dados de alta en 24 h. Los pacientes con mayor riesgo de recidiva (úlceras con signos de hemorragia reciente que han recibido terapéutica endoscópica, hemorragia grave y pacientes ancianos con enfermedades asociadas) pueden ser dados de alta hospitalaria a los 4-5 días de su ingreso, ya que el riesgo de recidiva es mínimo a partir del cuarto día y siempre que la situación clínica del paciente lo permita.

Tratamiento específico de la lesión hemorrágica

Varices esofagogástricas y gastropatía de la hipertensión portal

Véase el capítulo 30, Hipertensión portal y enfermedades vasculares del hígado.

Úlcera péptica gastroduodenal

El tratamiento hemostático endoscópico ha sido uno de los mayores avances en el tratamiento de la hemorragia digestiva por úlcera péptica gastroduodenal. Numerosos estudios y dos metaanálisis han demostrado que el tratamiento endoscópico reduce significativamente la recidiva de la hemorragia y la necesidad de operación quirúrgica urgente. Por ello, la terapia endoscópica se considera el tratamiento de elección de la úlcera péptica gastroduodenal que presente hemorragia activa, vaso visible sin hemorragia activa o coágulo adherido. La incidencia de recidiva tras un tratamiento endoscópico adecuado es del 15%-20%. Se ha identificado una serie de variables que se asocian a un mayor riesgo de fracaso del tratamiento endoscópico: presentación con *shock,* enfermedades asociadas graves, úlceras de más de 2 cm, úlceras localizadas en la parte alta de la pequeña curvatura gástrica o en la cara posterior del bulbo duodenal y hemorragia activa en la endoscopia diagnóstica.

Las diversas técnicas hemostáticas disponibles (inyección, coagulación o mecánicas) han demostrado una eficacia similar al reducir tanto la recidiva hemorrágica como la necesidad de operación.

Las técnicas de inyección consisten en la inyección en la base de la úlcera de adrenalina diluida (1:10 000) u otras sustancias como son polidocanol, alcohol absoluto, suero salino o una combinación de ellas. La más utilizada es la inyección de una solución de adrenalina al 1:10 000 sola o asociada con polidocanol al 1%, y es ampliamente utilizada por su disponibilidad en la mayoría de centros, simplicidad de aplicación y seguridad.

Las técnicas de coagulación consisten en la aplicación de calor. Se pueden dividir en métodos de contacto, como la electrocoagulación monopolar o bipolar, y métodos que no requieren el contacto con la úlcera, como el láser Nd-YAG y la coagulación con gas argón. Actualmente, los más utilizados son la electrocoagulación multipolar y la coagulación con gas argón por el menor riesgo de complicaciones, principalmente de perforación.

Las técnicas mecánicas consisten en la aplicación de clips hemostáticos o bandas elásticas. Aunque todavía no se dispone de una amplia experiencia, estudios recientes sugieren una elevada eficacia en el tratamiento de la HDA.

El tratamiento endoscópico combinado, que utiliza de forma secuencial dos técnicas (p. ej., inyección de adrenalina seguida de una modalidad térmica o mecánica), también ha sido evaluado. En úlceras con hemorragia activa, la inyección de adrenalina puede conseguir la hemostasia o al menos reducir la hemorragia, lo que permite una mejor identificación del vaso responsable y facilita la coagulación o colocación de clips. Numerosos estudios y un metaanálisis confirman que el tratamiento combinado reduce significativamente la recidiva de la hemorragia, la necesidad de intervención quirúrgica urgente y la mortalidad, y se considera el tratamiento de elección de la úlcera hemorrágica de alto riesgo.

Más recientemente, nuevas técnicas hemostáticas como la aplicación tópica de agentes hemostáticos o un innovador clip (Ovesco®) que se coloca premontado en el extremo del endoscopio de manera similar al sistema de bandas elásticas que se emplea en la ligadura de varices esofágicas han obtenido resultados iniciales prometedores. La eficacia de estos tratamientos como procedimiento de rescate tras fracaso del tratamiento endoscópico inicial deberá ser comprobada en estudios prospectivos comparativos con otros tratamientos antes de que se puedan establecer recomendaciones precisas de su utilización.

El tratamiento farmacológico de la hemorragia por úlcera gastroduodenal se basa en la utilización de fármacos antisecretores, cuyo objetivo es aumentar y mantener el pH gástrico, idealmente con valores superiores a 6, para optimizar los mecanismos hemostáticos en la lesión.

Los IBP (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol) tienen un efecto antisecretor más potente que los antagonistas de los receptores H_2 de la histamina y un efecto beneficioso en el tratamiento de la hemorragia por úlcera gastroduodenal. Tras el tratamiento endoscópico de úlceras de alto riesgo, el tratamiento adyuvante con omeprazol i.v. (pulso de 80 mg seguido de perfusión continua a 8 mg/h durante 3 días) o por vía oral (40 mg/12 h durante 5 días) reduce las recidivas y la necesidad de intervención quirúrgica y retratamiento endoscópico comparado con controles con sólo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tratamiento endoscópico. Aunque globalmente no existen diferencias en la mortalidad, esta es inferior en el subgrupo de pacientes de más alto riesgo (hemorragia activa y vaso visible sin hemorragia). Probablemente, este efecto beneficioso puede obtenerse con cualquiera de los IBP disponibles en la actualidad, si bien la dosis óptima y la vía de administración para el tratamiento de la HDA por úlcera no han sido bien establecidas. El tratamiento i.v. en altas dosis parece recomendable en pacientes de alto riesgo, mientras que en los de bajo riesgo probablemente no es necesario. El tratamiento oral con omeprazol probablemente requiere una dosificación diaria doble.

Si se produce una recidiva hemorrágica, el tratamiento endoscópico es el de elección en los pacientes que no hayan recibido tratamiento endoscópico en el episodio inicial de hemorragia. Asimismo, en los pacientes en los que ya se ha realizado tratamiento endoscópico hay que considerar en primer lugar la posibilidad de realizar un segundo tratamiento endoscópico, ya que este consigue evitar el tratamiento quirúrgico en más del 70% de los pacientes.

El tratamiento endoscópico ha condicionado que en muy pocos casos sea necesaria la cirugía urgente (< 4% en series recientes). Actualmente, el tratamiento quirúrgico urgente está indicado en los pacientes con hemorragia masiva o en aquellos en los que ha fracasado la terapéutica endoscópica. En este último caso, el tratamiento quirúrgico se reserva para los pacientes que presentan recidiva hemorrágica asociada a hipovolemia grave (PAS < 100 mm Hg, y FC > 100 ppm) o cuando la recidiva se presenta en úlceras de tamaño superior a 2 cm o en ciertas localizaciones, como la cara posterior del bulbo duodenal, que hacen menos probable la eficacia del tratamiento endoscópico. Asimismo, la cirugía de urgencia está indicada siempre en la recidiva hemorrágica después de un segundo tratamiento endoscópico.

La técnica quirúrgica empleada dependerá del tamaño y localización de la úlcera. En la úlcera gástrica se recomienda la sutura simple o una «resección en cuña» de la lesión, o bien una gastrectomía parcial y reconstrucción del tránsito intestinal con una gastroenteroanastomosis en «Y» de Roux. Si la úlcera está situada en la parte alta del estómago, puede ser necesaria la ligadura de la arteria gástrica izquierda para asegurar la hemostasia. Para la úlcera duodenal se practicará duodenotomía y sutura de la úlcera, seguido de cierre longitudinal o de piloroplastia. En este último caso se debe realizar una vagotomía troncular. Si hay dudas sobre la hemostasia, se debería ligar la arteria gastroduodenal.

El tratamiento angiográfico es una opción terapéutica cuando la arteriografía demuestra la hemorragia activa. La embolización superselectiva del vaso ha mejorado la seguridad de este procedimiento y ha reducido el riesgo de isquemia intestinal. Series recientes indican que la eficacia hemostática es aproximadamente del 90%, con un riesgo de recidiva muy bajo y un porcentaje de complicaciones que se situaría alrededor del 10%. La eficacia de este tratamiento como procedimiento de rescate tras el fracaso del tratamiento endoscópico inicial, sugerida en estudios retrospectivos comparativos con la cirugía, deberá ser comprobada en estudios prospectivos controlados comparando ambas modalidades. Por el momento, esta técnica se reserva para los pacientes de elevado riesgo quirúrgico por comorbilidad grave.

En todos los pacientes con hemorragia por úlcera gastroduodenal se debe determinar la presencia de infección por *H. pylori.* En caso de positividad será necesario realizar tratamiento erradicador, que puede iniciarse tan pronto el paciente inicie la ingesta oral, ya que reduce de forma marcada la incidencia de recidiva de la lesión ulcerosa a largo plazo.

Síndrome de Mallory-Weiss

El tratamiento antisecretor con un IBP administrado cada 12 h logrará una rápida curación de estas lesiones. El tratamiento endoscópico aporta también un beneficio si se aplica a lesiones con signos de hemorragia reciente, como los descritos para las lesiones ulcerosas. Si el tratamiento endoscópico resulta ineficaz, debe recurrirse a sutura quirúrgica o embolización arterial.

Esofagitis

La esofagitis puede provocar hemorragia por sangrado difuso de la mucosa o como consecuencia de úlceras esofágicas. Habitualmente se manifiesta por hemorragia crónica con pérdida de sangre oculta en heces y anemia crónica, y menos frecuentemente por HDA aguda. Cuando se presenta con hematemesis o melenas, la hemorragia suele limitarse con tratamiento médico y se acompaña de una mortalidad muy baja o nula. El tratamiento se basa en la administración de un IBP cada 12 h para inhibir la acidez gástrica y lograr una rápida curación de la esofagitis. El tratamiento endoscópico es de primera elección si la úlcera esofágica muestra algún signo de hemorragia reciente, al igual que se describió para la úlcera gastroduodenal.

Lesiones de la mucosa gástrica

La hemorragia debida a erosiones de la mucosa gástrica con el antecedente de ingesta de fármacos como AINE suele autolimitarse y su mortalidad es prácticamente nula. Se puede tratar con un IBP en la dosis convencional.

Otra situación por completo distinta, y en general mucho más grave, es la gastritis hemorrágica difusa en pacientes ingresados con enfermedades graves, como sepsis, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, politraumatismo o quemaduras extensas. La administración de sucralfato, antagonistas-H_2 o IBP es eficaz para prevenir la gastritis hemorrágica en pacientes graves.

Angiodisplasia gástrica

Las malformaciones vasculares representan el 2%-3% de los ingresos por HDA. Estas lesiones pueden presentarse en pacientes con enfermedades asociadas, como estenosis aórtica o insuficiencia renal, o como parte de una enfermedad hereditaria del tipo Rendu-Osler-Weber. En lesiones únicas o en escaso número, el tratamiento de primera elección es la terapéutica endoscópica.

Lesión de Dieulafoy

Es una arteria anómala que protruye a la luz gástrica y que suele provocar hemorragias masivas. El tratamiento endoscópico es altamente eficaz. En caso de persistencia o recidiva de la hemorragia puede ser necesario el tratamiento quirúrgico. En este caso se realizaría una resección en cuña de la lesión o una gastrectomía parcial.

Tumores

Los tumores benignos y malignos de la zona gastroduodenal son responsables de una pequeña proporción (3%-4%) de los episodios de HDA aguda. El tratamiento varía en relación con la localización y el tipo de tumor, pero en general debe practicarse un tratamiento quirúrgico o endoscópico.

Fístula aortoentérica

Se puede formar una fístula entre cualquier estructura arterial y el tracto digestivo. En la mayoría de los casos son fístulas que afectan al duodeno, causan hemorragia masiva asociada a una mortalidad muy elevada y se presentan generalmente en pacientes con prótesis aórticas. La endoscopia digestiva y la arteriografía confirman el diagnóstico de sospecha en la mayoría de los casos. El tratamiento puede ser quirúrgico o endovascular.

Hemobilia

Las causas de fístulas vasculobiliares incluyen los traumatismos, la biopsia hepática, los tumores, el aneurisma de la arteria hepática y la litiasis biliar. La presentación clásica de la hemobilia es en forma de HDA asociada a cólico biliar e ictericia. El diagnóstico se establece mediante endoscopia, al observar la salida de sangre a través de la ampolla de Vater o mediante la arteriografía. El tratamiento de elección es la embolización selectiva de la arteria hepática o la ligadura quirúrgica. La salida de sangre a través de la papila puede también ocurrir por rotura de un seudoaneurisma situado en el interior de un seudoquiste pancreático, comunicado con el conducto de Wirsung. Este tipo de hemorragia recibe el nombre de *hemosucus pancreático.* Su tratamiento es quirúrgico.

HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA

■ CONCEPTO

La hemorragia digestiva baja (HDB) se define como la hemorragia que tiene su origen en el tracto digestivo distal al ángulo de Treitz.

Se manifiesta en forma de hematoquecia, aunque en ocasiones puede hacerlo en forma de melenas. La HDB es un motivo de ingreso en el hospital cada vez más frecuente, en particular en pacientes de edad avanzada. Su incidencia anual se estima en aproximadamente 33 casos por 100 000 habitantes. La HDB representaba el 20%-25% de todas las hemorragias digestivas. Sin embargo, su incidencia parece estar en aumento, lo que, junto con la tendencia a la reducción de la HDA, está ocasionando que las tasas de HDA y HDB tiendan a converger.

ETIOLOGÍA

Como muestra el cuadro 26-1, la HDB tiene su origen en la zona colorrectal en el 90% de los casos, y en el intestino delgado sólo en un 10%. Las causas varían con la edad. En niños y adultos jóvenes, el divertículo de Meckel debe ser siempre considerado. En adultos y ancianos, excluida la patología anorrectal, los divertículos, los pólipos y tumores, las colitis isquémica, infecciosa o inflamatoria y la angiodisplasia de colon son las causas más comunes. Otras causas, como las úlceras entéricas por AINE u otra etiología (enfermedad de Crohn, isquémica), los divertículos yeyunales, la fístula aortoentérica, hemobilia o hemorragia pancreática, son mucho más infrecuentes.

Diverticulosis colónica

Aunque se estima que solamente un 5% de los pacientes con enfermedad diverticular del colon sufrirá esta complicación, su elevada prevalencia en los países occidentales determina que sea una de las causas más frecuentes de hemorragia de colon. La hemorragia por divertículos es autolimitada en un 80% de los pacientes. Tras un primer episodio de hemorragia por divertículos, esta puede recurrir hasta en un 25% de los casos a los 4 años. El tratamiento hemostático endoscópico puede ser eficaz cuando se identifica hemorragia activa o signos de hemorragia reciente. El tratamiento quirúrgico debe reservarse para los pacientes con hemorragia persistente o recurrente en los que ha fallado el tratamiento endoscópico, mientras que la embolización arterial es una alternativa para los pacientes con alto riesgo quirúrgico.

Angiodisplasia intestinal

Esta entidad se presenta en general en pacientes de edad superior a 60 años con enfermedades asociadas, más frecuentemente cardiovasculares o insuficiencia renal. Histológicamente consiste en acúmulos de vasos dilatados en la mucosa y la submucosa de la pared intestinal que se identifican más frecuentemente en el ciego y colon ascendente. La hemorragia digestiva por angiodisplasia puede ser crónica oculta o aguda visible recurrente. El diagnóstico se realiza mediante endoscopia o arteriografía. En la endoscopia se visualizan lesiones vasculares rojizas de pequeño tamaño, planas o poco sobreelevadas, lo que permite mostrar con frecuencia el entramado vascular. Los hallazgos angiográficos característicos consisten en la presencia de acúmulos de vasos sanguíneos hipertróficos y visualización precoz de una vena de retorno de gran calibre que se mantiene opacificada en fases tardías.

Ninguno de los tratamientos farmacológicos ensayados tiene una eficacia clara. El tratamiento hormonal con estrógenos y progestágenos no se ha mostrado eficaz para prevenir la recidiva. La posible eficacia de los análogos de la somatostatina o de los fármacos antiangiogénicos deberá ser comprobada en estudios controlados. El tratamiento endoscópico consigue la hemostasia de la hemorragia activa, pero su eficacia en la prevención de las recidivas a largo plazo no ha sido totalmente establecida. El tratamiento quirúrgico, que consiste en la resección intestinal segmentaria, debe reservarse para pacientes con hemorragia grave o con múltiples recidivas a pesar del tratamiento conservador.

Cuadro 26-1 Etiología más frecuente de la hemorragia digestiva baja

COLON Y RECTO (90%)
Divertículos
Angiodisplasia
Pólipos/tumores y pospolipectomía
Enfermedad inflamatoria del intestino
Colitis isquémica, infecciosa o actínica
Hemorroides

INTESTINO DELGADO (10%)
Angiodisplasia
Tumores
Úlceras por antiinflamatorios no esteroideos
Enfermedad de Crohn
Enteritis isquémica o infecciosa
Divertículo de Meckel
Divertículos de yeyuno
Fístula aortoentérica

Colitis

La colitis isquémica es una causa de hemorragia digestiva baja cada vez más frecuente, debido probablemente al envejecimiento de la población y al aumento de pacientes de edad avanzada con enfermedades cardiovasculares asociadas. En general, se presenta en ancianos con arteriosclerosis. La causa es una reducción brusca y, normalmente, transitoria del flujo sanguíneo mesentérico por hipotensión, bajo gasto o vasoespasmo. Las vasculitis y algunos fármacos o drogas son causas más infrecuentes.

El cuadro suele presentarse con dolor abdominal agudo seguido de rectorragia y diarrea, autolimitadas en casi todos los casos. La exploración endoscópica es muy sugestiva, al mostrar una lesión segmentaria con hemorragia submucosa y mucosa edematosa y ulcerada.

La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn y las colitis infecciosas, incluida la colitis seudomembranosa, también pueden cursar con hemorragia digestiva aguda, en general autolimitada y, muy raramente, masiva.

Tumores

Los tumores, tanto benignos como malignos, rara vez causan hemorragia aguda grave. Son mucho más frecuentes las pérdidas hemáticas crónicas o hemorragias agudas intermitentes leves. El diagnóstico de un tumor sangrante en el colon puede efectuarse fácilmente mediante colonoscopia, mientras que en el intestino delgado su detección requerirá la cápsula endoscópica o la arteriografía. El tratamiento es habitualmente quirúrgico, si bien muchos adenomas colónicos responsables de hemorragias pueden resecarse en la colonoscopia. La hemorragia pospolipectomía es una complicación que ocurre en el 0,2%-1,8% de las polipectomías endoscópicas, y representa hasta un 8% de las HDB.

La hemorragia aguda inmediata tras la polipectomía es debida a hemostasia inadecuada de los vasos del tallo del pólipo. La hemorragia puede ser también diferida y ocurrir hasta 14 días después de la polipectomía. El tamaño del pólipo es el principal factor de riesgo de hemorragia pospolipectomía inmediata o diferida, mientras que el tratamiento con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de hemorragia diferida.

Divertículo de Meckel

La ulceración de la mucosa gástrica ectópica en un divertículo intestinal puede causar hemorragia digestiva baja recidivante o anemia crónica por microhemorragia. La gammagrafía con ^{99m}Tc suele localizar esta lesión. Puede considerarse que la hemorragia se debe al divertículo de Meckel cuando el punto por donde se produce la hemorragia es localizado por la arteriografía o la gammagrafía con hematíes marcados, siempre y cuando esta sea la única lesión potencialmente responsable hallada después de la gastroscopia y colonoscopia. El tratamiento consiste en la resección quirúrgica.

Otras lesiones

Las características peculiares de la pérdida sanguínea causada por las hemorroides y el fácil acceso a la zona anorrectal permiten que el diagnóstico diferencial con otras lesiones sea relativamente fácil. Cuando la hemorragia es importante o recurrente debe practicarse tratamiento endoscópico o quirúrgico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las úlceras solitarias del recto pueden ser causa de hemorragia y se asocian con estasis fecal rectal prolongada en pacientes inmovilizados por traumatismos, accidente vascular cerebral o demencia. También pueden verse afectados adultos jóvenes (v. cap. 24, Enfermedades del recto y del ano).

CUADRO CLÍNICO

La anamnesis y exploración física pueden aportar datos que contribuyen a orientar la causa de la hemorragia. Como se ha mencionado anteriormente, la edad puede ser orientativa. Otro dato que puede orientar sobre el origen de la hemorragia es su forma de presentación y la sintomatología acompañante. La HDB suele manifestarse en forma de hematoquecia. No obstante, el aspecto puede ser de melena en casos de hemorragia procedente de tramos altos del intestino delgado o en hemorragias de bajo débito procedentes del colon derecho. Por otra parte, algunas hemorragias altas se manifiestan como hematoquecia, por lo que debe tenerse en cuenta esta posibilidad durante el proceso diagnóstico de una hemorragia baja (hasta un 10% de las hemorragias supuestamente bajas tienen en realidad un origen alto).

La presencia de dolor abdominal acompañante puede sugerir una etiología isquémica o inflamatoria, mientras que los divertículos y la angiodisplasia suelen causar hemorragia indolora. El dolor anal suele acompañar a la hemorragia producida por una fisura anal. La hemorragia acompañada de diarrea sugiere enfermedad inflamatoria del intestino o infección, mientras que el estreñimiento puede asociarse a hemorroides, úlcera rectal o tumor. El cambio del ritmo deposicional junto con rectorragias debe hacer sospechar un proceso neoplásico, sobre todo en pacientes mayores de 50 años.

La exploración física puede revelar la presencia de masas abdominales o visceromegalias, adenopatías o nódulo umbilical, así como demostrar estigmas de hepatopatía crónica o lesiones cutáneas típicas asociadas a lesiones gastrointestinales potencialmente sangrantes, como angiomas en mucosa oral o labios en pacientes con enfermedad de Rendu-Osler. El tacto rectal debe formar parte de la exploración física de todos estos pacientes. En una primera fase es imprescindible una buena inspección de la zona anal en busca de hemorroides y fisuras. Con la exploración digital se deben buscar masas o irregularidades, al tiempo que se permitirá investigar el aspecto de las heces y la presencia de sangre.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Anuscopia-rectoscopia

Permite descartar hemorroides y fisura anal como causa de la rectorragia, así como otros procesos localizados en el recto, como neoplasia o úlcera. Sin embargo, no es conveniente conformarse con este diagnóstico, por lo que es obligado explorar la totalidad del colon mediante colonoscopia.

Colonoscopia

La colonoscopia se considera la exploración inicial de elección para el diagnóstico de la HDB por su sensibilidad y seguridad y por su potencial terapéutico. La colonoscopia permite aplicar un tratamiento hemostático en aquellas lesiones que muestran signos de hemorragia reciente. Su realización está indicada en todos los casos tras la estabilización hemodinámica del paciente y la correcta preparación del colon. La colonoscopia consigue identificar lesiones potencialmente hemorrágicas en el 53%-97% de los casos. Sin embargo, a menudo no es posible asegurar que la lesión observada sea la causa porque esta no presenta hemorragia activa o signos de hemorragia reciente. La colonoscopia urgente puede aumentar la rentabilidad, al conseguir una mayor proporción de diagnósticos definitivos, y reducir la estancia hospitalaria, las recidivas y la necesidad de cirugía.

Radioisótopos

La gammagrafía con hematíes marcados con ^{99m}Tc es una exploración no invasiva que puede detectar la hemorragia activa con un débito inferior al de la arteriografía. Esta exploración identifica sangrado activo en, aproximadamente, el 20%-40% de los pacientes y, en general, se utiliza para la selección de los pacientes con hemorragia activa candidatos a arteriografía.

La gammagrafía con pertecnetato de ^{99m}Tc detecta la presencia de mucosa gástrica ectópica y es la técnica de elección para el diagnóstico del divertículo de Meckel. Esta exploración tiene una sensibilidad del 85% al 90%. El pretratamiento con antagonistas de los receptores H_2 de histamina, pentagastrina o somatostatina puede aumentar la captación de pertecnetato por la mucosa gástrica ectópica y aumentar la sensibilidad de la exploración.

Arteriografía

Puede demostrar extravasación de contraste cuando exista hemorragia activa con un débito superior a 0,5 mL/min. La arteriografía mesentérica selectiva identifica el origen de la hemorragia intestinal aproximadamente en la mitad de los pacientes. Esta sensibilidad aumenta hasta el 61%-72% en pacientes con hemorragia activa con compromiso hemodinámico y se reduce hasta un 14% cuando la hemorragia se ha autolimitado. Esta exploración también puede diagnosticar lesiones no sangrantes al demostrar el patrón vascular anómalo característico de la angiodisplasia o tumores. Una ventaja adicional de la arteriografía es su potencial terapéutico mediante embolización selectiva del vaso con hemorragia activa. El mayor inconveniente de la arteriografía es el riesgo de complicaciones potencialmente graves, que se presentan hasta en el 11% de los casos, principalmente en relación con la punción arterial o insuficiencia renal o reacciones alérgicas por la administración intravenosa de contraste.

Tomografía computarizada

La TC helicoidal o multicorte con administración intravenosa de contraste puede demostrar hemorragia activa, así como distintas lesiones potencialmente hemorrágicas, entre ellas tumores o pólipos, divertículos, varices colónicas, colitis o angiodisplasia.

En series no controladas, su sensibilidad es superior al 60%. Si se confirma su eficacia sería una alternativa atractiva por su amplia disponibilidad en la mayoría de los hospitales y porque es una exploración no invasiva que no requiere preparación y se puede realizar rápidamente durante el episodio hemorrágico sin los riesgos de la angiografía percutánea convencional.

Enteroscopia

La *enteroscopia por pulsión* ha sido, durante años, el procedimiento más utilizado para la exploración endoscópica de la mucosa del intestino delgado. A pesar de que esta exploración permite únicamente la exploración de duodeno y yeyuno proximal, su rentabilidad para el diagnóstico de la hemorragia digestiva oscila entre el 30% y el 60%. Se dispone ahora de nuevas técnicas para la evaluación endoscópica del intestino delgado.

La *cápsula endoscópica* es una cámara en forma de cápsula que, tras la deglución por el paciente, avanza por el peristaltismo y permite el examen endoscópico de la totalidad del tracto digestivo. Numerosos estudios han confirmado la superioridad de esta exploración para el diagnóstico de la hemorragia de intestino delgado en comparación con otras modalidades convencionales, entre ellos exámenes radiológicos con bario, enteroscopia por pulsión y arteriografía. En dos metaanálisis, la rentabilidad de la cápsula para el diagnóstico de lesiones significativas es un 30% superior a la de la enteroscopia por pulsión. Sus principales inconvenientes son su capacidad limitada para localizar con precisión la lesión identificada y que no permite aplicar tratamiento.

La *enteroscopia asistida por balón* es otra técnica no sólo para el diagnóstico sino también para el tratamiento de las lesiones del intestino delgado. Esta técnica utiliza un balón (enteroscopia con balón único) o dos balones (enteroscopia de doble balón) que mediante el hinchado y deshinchado alternativo consigue el avance y la exploración de tramos más distales del intestino delgado. Otra opción es la *enteroscopia espiroidea,* que utiliza un sobretubo en espiral para conseguir el avance del endoscopio. Mediante estas técnicas es posible explorar la totalidad del intestino delgado. Se alcanza el íleon terminal en un examen por vía oral en algunos casos, o bien mediante el examen combinado por vía oral seguido del examen rectal a través del colon para completar el examen de la porción de íleon distal. Mediante el uso de distintos accesorios a través del canal operativo del enteroscopio, esta técnica

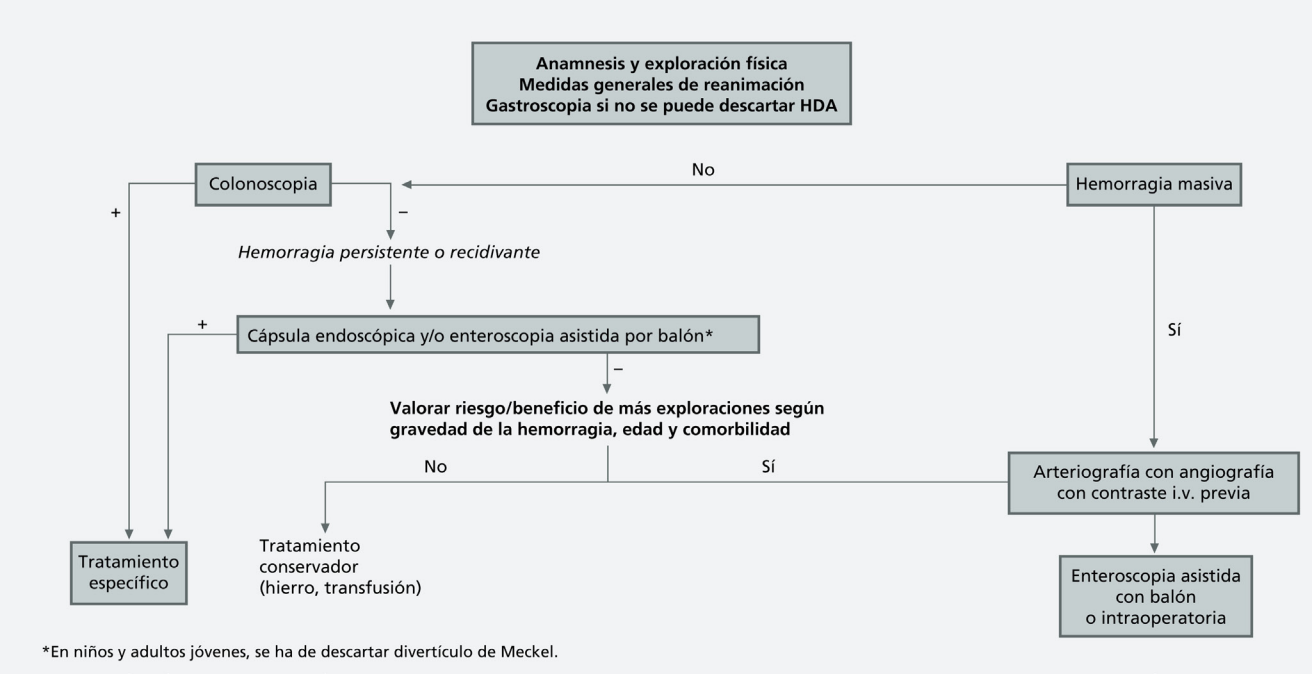


Figura 26-1 Algoritmo para la evaluación de los pacientes con hemorragia digestiva baja de presentación aguda. HDA: hemorragia digestiva alta.

permite realizar el tratamiento hemostático de lesiones con hemorragia, la dilatación de estenosis o la polipectomía, y evita la intervención quirúrgica. Los estudios disponibles sugieren que su rentabilidad diagnóstica es similar o algo superior a la de la cápsula. Sin embargo, al tratarse de un procedimiento más laborioso y prolongado y que requiere una mayor demanda de recursos humanos, en general se reserva para la reevaluación y/o tratamiento de lesiones identificadas por la cápsula. Los riesgos de esta exploración son los de la endoscopia, entre ellos los asociados a la sedación, la hemorragia y la perforación, con complicaciones específicas de la enteroscopia como la pancreatitis aguda o el íleo paralítico que ocurren en menos de un 1% de los casos. La *enteroscopia intraoperatoria* se realiza en el curso de una laparotomía exploradora y mediante la introducción del endoscopio a través de una o más enterotomías y con la ayuda del cirujano el endoscopio se hace progresar hasta la válvula ileocecal. Tiene un alto rendimiento y consigue la identificación de lesiones en el 70%-100% de los pacientes. Sin embargo, su elevada morbilidad, con laceraciones de la mucosa, hematoma de pared intestinal, hemorragia mesentérica, íleo prolongado, isquemia intestinal y perforación hasta en un 5%, limita su utilización y este procedimiento se reserva generalmente como última opción en pacientes seleccionados con hemorragia persistente en los que no se ha podido establecer el diagnóstico por otros medios.

DIAGNÓSTICO

Rectorragia leve y moderada

La rectorragia leve/moderada sin repercusión hemodinámica ni descenso de la hemoglobina no requiere ingreso hospitalario, y el estudio etiológico puede realizarse de forma ambulatoria. La anuscopia o rectoscopia permitirá detectar hemorroides o fisura anal como causa de la hemorragia. En pacientes mayores de 40 años de edad o con signos de alarma (pérdida de peso, cambio del ritmo deposicional) es necesaria la realización de colonoscopia para descartar enfermedad neoplásica.

Rectorragia o hematoquecia grave

Los pacientes con hemorragia grave deberán ser hospitalizados. Se debe valorar el estado hemodinámico y efectuar la anamnesis y exploración física que permita orientar la posible etiología y descartar patología anorrectal benigna.

Aunque no existe una modalidad única para el diagnóstico de la hemorragia digestiva baja, como se muestra en la figura 26-1, la colonoscopia es actualmente la exploración inicial de elección en la mayoría de los pacientes por su eficacia, seguridad y potencial terapéutico. La colonoscopia se realizará tras la gastroscopia si no es posible excluir con seguridad el origen alto, porque hasta el 10% de las hemorragias digestivas supuestamente bajas tienen un origen alto. Para conseguir la máxima eficacia diagnóstica, será imprescindible una correcta limpieza del colon. La baja prevalencia de signos de hemorragia es una limitación de la colonoscopia, ya que no permite asegurar que es la causa de la hemorragia, que es esencial para el tratamiento apropiado. En pacientes con hemorragia masiva con repercusión hemodinámica (frecuencia cardíaca mayor de 100 ppm o PAS menor de 100 mm Hg), la arteriografía selectiva con eventual enteroscopia asistida por balón o intraoperatoria puede ser necesaria, dado que la colonoscopia está limitada por la imposibilidad de conseguir una correcta preparación del colon. La angiografía por TC con contraste intravenoso parece equivalente en la detección de hemorragia digestiva aguda y permite la selección de los pacientes con hemorragia activa que pueden beneficiarse de arteriografía selectiva y tratamiento angiográfico.

Con el término *hemorragia digestiva de origen incierto* se define la hemorragia persistente o recurrente cuyo origen no ha podido ser establecido tras la exploración endoscópica gastroduodenal y del colon. Cuando el origen de la hemorragia digestiva no es aparente tras la gastroscopia y la colonoscopia, se sospecha que el intestino delgado es el origen de la hemorragia. En niños y adultos jóvenes hay que explorar en primer lugar la posibilidad de hemorragia por divertículo de Meckel, mediante gammagrafía con pertecnetato de ^{99m}Tc. Si la gammagrafía es negativa y en pacientes adultos, la estrategia diagnóstica estará condicionada por la actividad y la gravedad de la hemorragia.

En la hemorragia recurrente autolimitada y en la hemorragia persistente de bajo débito la cápsula endoscópica es, por su eficacia diagnóstica y su seguridad, la opción inicial más razonable para la exploración del intestino delgado. La enteroscopia asistida por balón se reserva, en general, para los casos en los que la cápsula no haya podido establecer el diagnóstico o para el tratamiento de lesiones identificadas por la cápsula. En pacientes con hemorragia persistente grave o si estas exploraciones son negativas, se debe valorar la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

necesidad de arteriografía selectiva con angiografía por TC previa. Si esta exploración es diagnóstica, puede ensayarse tratamiento mediante embolización arterial o, en último término, indicar cirugía urgente. Si la arteriografía es negativa debe valorarse la enteroscopia asistida por balón o enteroscopia intraoperatoria. Esta decisión se basa, además de en la actividad de la hemorragia, en factores como la edad avanzada y la presencia de enfermedades asociadas, ya que en estos casos el riesgo de la exploración exhaustiva puede superar al del tratamiento conservador, si este permite una buena calidad de vida.

TRATAMIENTO

Independientemente de la causa de la hemorragia, el objetivo inicial del tratamiento es la reanimación y el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica con reposición de la volemia y la corrección de la anemia mediante transfusión sanguínea. Posteriormente, el tratamiento debe ser individualizado dependiendo de la causa, la gravedad y la evolución de la hemorragia y de factores como la edad y la comorbilidad. En la mayoría de los casos, la HDB es autolimitada y el tratamiento conservador es suficiente. Sin embargo, hasta en un 20% de los casos la hemorragia es persistente o recidivante y será necesaria la intervención terapéutica.

Aunque clásicamente la hemorragia persistente se ha controlado mediante resección quirúrgica, los avances endoscópicos y angiográficos ofrecen en la actualidad nuevas opciones terapéuticas. El tratamiento quirúrgico se reserva, en general, para los pacientes con hemorragia persistente en los que no se ha podido conseguir la hemostasia con otras técnicas. Aunque no existen criterios absolutos, la gravedad de la hemorragia, determinada por la persistencia de la hemorragia, la repercusión hemodinámica y/o los elevados requerimientos de transfusión sanguínea, es el factor principal para establecer la necesidad de tratamiento quirúrgico de urgencia. Sin embargo, otros factores como el riesgo quirúrgico individual por la edad avanzada y comorbilidad también contribuyen a esta decisión.

Los resultados del tratamiento quirúrgico son variables y dependen esencialmente del diagnóstico de certeza del origen del sangrado. Cuando se ha identificado con seguridad el origen del sangrado, la resección segmentaria es una opción correcta, ya que se asocia a un bajo riesgo de recidiva y mortalidad. Por el contrario, cuando no es posible establecer con seguridad el origen de la hemorragia, la colectomía subtotal es el tratamiento de elección.

HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL OCULTA

El término *hemorragia oculta* alude a la presencia de sangre oculta en heces y/o anemia ferropénica. Estos pacientes generalmente se identifican mediante pruebas para la detección de sangre oculta en heces (SOH), por anemia ferropénica en analítica de rutina o, más excepcionalmente, por manifestaciones del síndrome anémico. El método más sencillo para la detección de hemorragia gastrointestinal oculta es la prueba del guayaco en heces. Sin embargo, los resultados obtenidos con esta prueba deben interpretarse con precaución, dado que son frecuentes tanto los resultados falsos positivos como los falsos negativos. Los falsos positivos pueden proceder de la ingesta de alimentos con actividad peroxidasa, como ciertos vegetales (tomate, rábano, zanahoria) y medicamentos que contienen hierro. Los falsos negativos se explican por el hecho de que la hemorragia digestiva crónica suele ser intermitente. Los test de SOH inmunoquímicos (SOH-I) se basan en una reacción antígeno-anticuerpo que detecta específicamente hemoglobina humana en las heces con mayor sensibilidad que el test de guayaco, para la detección de adenomas avanzados y cáncer colorrectal, por lo que han reemplazado a este último en el cribado de este tumor.

Los resultados de numerosos estudios muestran que las causas de hemorragia crónica oculta se localizan tan frecuentemente en el tracto esofagogastroduodenal como en el colon. El hallazgo de lesiones sincrónicas gastroduodenales y en el colon ocurre aproximadamente en el 6% de los pacientes.

En pacientes adultos, alrededor del 8% de las pérdidas sanguíneas ocultas por el tubo digestivo pueden atribuirse a la ingesta de salicilatos o AINE. Las causas más frecuentes de hemorragia oculta son la esofagitis por reflujo grado III-IV, la hernia de hiato de gran volumen, la úlcera gastroduodenal, el cáncer gástrico y las lesiones vasculares. Las lesiones de colon más frecuentes en la hemorragia oculta son el cáncer de colon, los pólipos y la angiodisplasia. Las neoplasias constituyen la causa de alrededor del 5% de todos los casos de hemorragia digestiva oculta, pero representan un porcentaje mucho más elevado si sólo se consideran los pacientes mayores de 60 años. La angiodisplasia y los tumores son también las causas más frecuentes de intestino delgado.

Para el diagnóstico de la hemorragia crónica oculta se ha propuesto la colonoscopia y la gastroscopia para todos los pacientes. A pesar del examen endoscópico, el origen de la hemorragia oculta queda inexplicado hasta en un 52% de los casos. Si la colonoscopia y la gastroscopia son negativas, se aconseja realizar ferroterapia, ya que la anemia se resolverá y no recurrirá en la mayoría de los casos (entre un 71%-95% según las series). La exploración de intestino delgado está indicada en los pacientes con síntomas persistentes o en los que alguna evidencia clínica lo justifique.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cappell MS. Therapeutic endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010;7:214-29.

Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Pérez-Aisa MA, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. Am J Gastroenterol 2009;104:1633-41.

Lhewa DY, Strate LL. Pros and cons of colonoscopy in management of acute lower gastrointestinal bleeding. World J Gastroenterol 2012;18:1185-90.

Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Fleischer DE, Hara AK, Heigh RI, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding. Am J Gastroenterol 2005;100:2407-18.

Wong TC, Wong KT, Chiu PW, Teoh AY, Yu SC, Au KW, Lau JY. A comparison of angiographic embolization with surgery after failed endoscopic hemostasis to bleeding peptic ulcers. Gastrointest Endosc 2011;73:900-8.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DEL PERITONEO, DEL MESENTERIO Y DEL EPIPLÓN

Capítulo 27

F. Gomollón García

ENFERMEDADES DEL PERITONEO

Las enfermedades peritoneales se pueden agrupar en tres grandes apartados: a) peritonitis; b) tumores peritoneales, y c) otras afecciones peritoneales poco frecuentes (cuadro 27-1). La ascitis se expone en el capítulo 29, Ictericias y enfermedades de las vías biliares, y capítulo 30, Hipertensión portal y enfermedades vasculares del hígado.

PERITONITIS

Peritonitis bacteriana secundaria

Se produce como consecuencia de la contaminación de la cavidad peritoneal por gérmenes procedentes del tracto gastrointestinal, el árbol biliar, el páncreas o el aparato genitourinario, o al paso de los mismos de los tejidos inflamados o por la perforación espontánea o traumática

Cuadro 27-1 Enfermedades del peritoneo

PERITONITIS

Infecciosas

Peritonitis bacteriana secundaria
Absceso peritoneal
Peritonitis asociada a la diálisis peritoneal
Peritonitis bacteriana espontánea
Peritonitis en la enfermedad inflamatoria pélvica
Peritonitis tuberculosa
Peritonitis en los enfermos de sida e inmunodeprimidos
Peritonitis micótica y parasitaria

No infecciosas

Peritonitis granulomatosas
Enfermedades del tejido conectivo y vasculitis
Fiebre mediterránea familiar

TUMORES PERITONEALES

Mesotelioma
Tumores metastásicos (carcinomatosis)
Seudomixoma peritoneal

ENFERMEDADES PERITONEALES POCO FRECUENTES

Peritonitis eosinofílica
Endometriosis
Leiomiomatosis múltiple
Lipomatosis pélvica

de estas vísceras. En otras ocasiones se debe a la ruptura de abscesos intraabdominales o a la contaminación externa por heridas o traumatismos penetrantes. La peritonitis consecutiva a la perforación del tracto digestivo es, en la gran mayoría de los casos, una infección polimicrobiana constituida por gérmenes gramnegativos aerobios (el más frecuente, *Escherichia coli*) y anaerobios (especie predominante, *Bacteroides fragilis*). No todos los agentes infecciosos tienen la misma patogenicidad, y *E. coli* destaca por su capacidad de producir bacteriemia. Las peritonitis de origen hospitalario, especialmente aquellas que siguen a una intervención y/o estancia en una unidad de cuidados intensivos, presentan con frecuencia contaminación por *Pseudomonas* spp., *Enterococcus* spp., *Staphylococcus,* especialmente resistentes a la meticilina, u hongos, en cuyo caso es más común la resistencia a los antibióticos (o antifúngicos) utilizados habitualmente. Se llama *peritonitis químicas* a las ocasionadas por agentes no bacterianos, aunque posteriormente se siguen siempre de contaminación por microorganismos. Las sustancias que habitualmente las producen son el contenido gástrico, el jugo pancreático, la bilis, la sangre, la orina y el bario. La gravedad de la infección peritoneal depende de numerosos factores, como la localización de la perforación (gástrica y duodenal de menor inóculo y la contaminación más tardía frente a intestino delgado y grueso, con mayor carga bacteriana y predominio de anaerobios) y el lugar donde sucede la infección: comunitaria frente a la hospitalaria más grave. Sin embargo, el determinante fundamental de la gravedad es la duración del cuadro antes de instituir el tratamiento adecuado, que suele ser quirúrgico.

El *dolor* intenso y de presentación brusca es el síntoma más frecuente e importante, si bien puede ser poco intenso, o incluso estar ausente en pacientes muy jóvenes, ancianos, psicóticos o enfermos tratados con glucocorticoides, con ascitis, o en tratamiento antibiótico previo. Su localización depende de la enfermedad causal y del carácter difuso o localizado de la inflamación: en las peritonitis generalizadas suele localizarse al principio en relación con el proceso causal para luego extenderse al resto del abdomen. El dolor empeora con los movimientos y con la respiración, por lo que es habitual encontrar al paciente inmóvil, con respiración rápida y superficial y con las rodillas flexionadas. La presencia de dolor de hombros sugiere que la inflamación afecta al peritoneo diafragmático. Además suele haber distensión abdominal, anorexia, náuseas, vómitos y cierre intestinal. Generalmente hay fiebre de 38 °C-40 °C, taquicardia e hipotensión. En las peritonitis generalizadas el *shock* suele estar presente. Los ruidos intestinales están disminuidos o ausentes, existe sensibilidad abdominal y contractura muscular involuntaria. La exploración física debe completarse con el examen rectal y vaginal, para detectar sensibilidad o masas en la región pelviana (v. cap. 17, Abdomen agudo). Los resultados del *laboratorio* muestran habitualmente leucocitosis con neutrofilia, hemoconcentración y acidosis metabólica.

En la *radiografía simple de abdomen* suele existir dilatación de asas intestinales. En caso de perforación se encuentra neumoperitoneo sólo en el 60%-75% de los enfermos, por lo que su ausencia en absoluto descarta el diagnóstico. La *TC* es más sensible (> 95%) y, por tanto, tiene un valor predictivo negativo mayor; actualmente es la técnica diagnóstica de elección, al revelar a menudo la etiología del proceso o demostrar un absceso. El *diagnóstico diferencial* con la peritonitis bacteriana espontánea (primaria) en pacientes con cirrosis hepática puede ser difícil de realizar sobre la base exclusivamente de los datos clínicos. La presencia de un líquido ascítico notablemente neutrofílico (> 10 000/μL), el carácter polimicrobiano de la infección, una concentración de proteínas totales mayor de 10 g/L, con una diferencia seroascítica de albúmina inferior a 1,1, el descenso de los niveles de glucosa y el aumento de la lactato-deshidrogenasa son datos a favor de la peritonitis secundaria.

El *tratamiento principal* de la peritonitis bacteriana secundaria consiste en la intervención quirúrgica, si es posible con acceso laparoscópico, que tiene como objetivos básicos el control de la causa de la infección y el drenaje de la cavidad abdominal. Son también puntos clave la reposición de la volemia, la corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas y la analgesia. La administración empírica de antibióticos debe iniciarse de forma precoz, sin perjuicio de obtener previamente muestras para cultivo (hemocultivo habitualmente). Según los antecedentes del paciente y de los patrones de resistencia locales se puede elegir entre varias opciones: piperacilina y tazobactam; un carbapenem (imipenem o meropenem); una combinación de ciprofloxacino y metronidazol; aztreonam y clindamicina, o bien un aminoglucósido y metronidazol (o clindamicina). El tratamiento de la infección por *Candida albicans* con fluconazol, o en casos seleccionados anfotericina B o caspofungina, debe realizarse en casos con infecciones abdominales recurrentes tras tratamiento antibiótico, en pacientes inmunodeprimidos y en abscesos candidiásicos. A pesar de los nuevos tratamientos antibióticos, la peritonitis secundaria tiene una elevada morbimortalidad. Los factores que influyen en la supervivencia son la demora en el diagnóstico y el tratamiento, el lugar de la perforación, la infección postoperatoria, el estado nutricional, la afección multiorgánica y la edad. La mortalidad por perforación libre del colon se sitúa entre el 20% y el 40%, mientras que la debida a una perforación ulcerosa es inferior al 10%.

Absceso intraperitoneal

Se trata de una colección encapsulada de tejido necrótico, gérmenes, leucocitos y líquido peritoneal, localizada en uno de los espacios de la cavidad peritoneal o entre asas intestinales y epiplón, que contribuyen junto con el tejido fibroso a formar su pared. Se origina como resultado de la evolución de una peritonitis generalizada o como consecuencia de la localización eficaz de una enfermedad contigua. Sus causas más frecuentes son apendicitis, diverticulitis, pancreatitis, lesiones del árbol biliar, úlcera péptica perforada, cirugía abdominal previa, traumatismos y, especialmente, la enfermedad de Crohn. La bacteriología es polimicrobiana, similar a la descrita anteriormente en la peritonitis.

Aunque el *cuadro clínico* está constituido por dolor abdominal, fiebre, afección del estado general y, menos a menudo, masa palpable, estos hallazgos no siempre están presentes, por lo que se debe mantener un alto índice de sospecha, especialmente en el postoperatorio de cirugía abdominal. La fiebre, con frecuencia en picos y precedida de escalofríos, es el síntoma común e inicial. Los abscesos que no están en contacto con el peritoneo parietal provocan un dolor visceral mal definido que no se acompaña de signos de irritación peritoneal, y en aquellos situados entre las asas intestinales, el espacio subfrénico o la pelvis es difícil o imposible detectar la presencia de masa abdominal. En los abscesos pelvianos, el examen rectal o vaginal puede revelar la existencia de dolor o masa sensible. Los abscesos subfrénicos ocasionan a veces dolor de hombros e hipo por irritación diafragmática, los situados en la proximidad del colon pueden ocasionar diarrea, y los que están en contacto con la vejiga, disuria o polaquiuria.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Entre los datos de *laboratorio* habitualmente destaca leucocitosis, no siempre presente, y anemia normocítica. Aunque hay a veces hallazgos en la radiología simple, su valor predictivo negativo es claramente insuficiente, por lo que la *ultrasonografía* y, especialmente, la *TC* abdominales constituyen las técnicas diagnósticas más adecuadas. Habitualmente se prefiere la TC por cuanto tiene mayor sensibilidad diagnóstica, superior al 95%, y no resulta interferida por la interposición de gas, heridas operatorias o drenajes, ofrece una completa y rápida evaluación del abdomen y pelvis, y es el mejor procedimiento para visualizar los abscesos subdiafragmáticos, retroperitoneales y centroabdominales. Ambas técnicas ofrecen la posibilidad de realizar punciones dirigidas para confirmar el diagnóstico. Las ultrasonografías transvaginal y rectal son de gran eficacia en el estudio de los abscesos pélvicos.

El *tratamiento* del absceso intraperitoneal consiste en su drenaje asociado a antibioterapia apropiada y seguimiento riguroso posterior para garantizar su resolución. El abordaje quirúrgico, otrora obligatorio, se reserva hoy para los fracasos del drenaje percutáneo guiado por ultrasonografía y/o TC que tiene éxito entre el 75%-90%, con baja tasa de complicaciones; o para cuando hay entidades asociadas que requieren cirugía. El régimen antibiótico aconsejado es similar al de la peritonitis bacteriana secundaria.

Peritonitis asociada a diálisis peritoneal

Esta forma de peritonitis secundaria es la complicación más frecuente de la diálisis peritoneal. Su incidencia aproximada es de 1,4 episodios por enfermo y año. La infección ocurre generalmente a través de la luz del catéter o por su trayecto por el orificio de salida o túnel subcutáneo. Esto justifica que sean las bacterias habituales de la piel, como *Staphylococcus epidermidis* y *aureus* y *Streptococcus viridans,* las responsables de alrededor del 80% de los casos. Otras vías de contaminación son la hematógena y la traslocación bacteriana intestinal. Las bacterias gramnegativas (*E. coli* y *P. aeruginosa*) constituyen el segundo grupo de gérmenes en orden de frecuencia. En raras ocasiones puede deberse a microorganismos anaerobios (cuando la infección es polimicrobiana debe sospecharse perforación intestinal u otra enfermedad intraabdominal), y sobre todo en pacientes inmunodeprimidos con peritonitis recurrente o tratamientos antibióticos de amplio espectro previos, la infección puede estar causada por micobacterias, *Candida* u otros hongos.

El *cuadro clínico* se define por la presencia de fiebre, dolor, sensibilidad abdominal (80%) y leucocitosis. Existen pacientes asintomáticos en los que la infección sólo se pone de manifiesto por la turbidez del líquido peritoneal, dato presente en el 98% de los casos. La presencia de un líquido turbio, con un recuento superior a 100 leucocitos/dL, de los que más del 50% son polimorfonucleares, sugiere fuertemente el diagnóstico. Este se confirmará por la presencia de los gérmenes en el cultivo del líquido ascítico, más eficiente si se lleva a cabo en medio para hemocultivo.

El *tratamiento* consiste en la administración intraperitoneal de antibióticos, asociada en algunos casos a su prescripción oral o intravenosa. Habitualmente se emplean vancomicina, teicoplanina y cefalosporinas de tercera generación. Las tasas de respuesta oscilan entre el 82% y el 100%, y la mortalidad es inferior al 1%. Si después de 5 días los cultivos son todavía positivos, se recomienda retirar el catéter, especialmente si existe también infección del orificio de salida del catéter por el mismo germen.

Peritonitis bacteriana espontánea

Véase el capítulo 31, Ascitis.

Peritonitis en la enfermedad inflamatoria pélvica

La peritonitis en la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) es secundaria a la contaminación de la cavidad peritoneal a partir de una infección ascendente del aparato genital femenino. En la mayoría de los casos, la infección se transmite sexualmente, y en más de las tres cuartas partes los microorganismos son *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis.* Los síntomas y signos suelen limitarse a la pelvis (dolor hipogástrico, hipersensibilidad anexial, leucorrea), pero también pueden ser generalizados con fiebre, dolor y sensibilidad abdominal. Las mujeres con EIP aguda pueden presentar perihepatitis, que constituye el *síndrome de Fitz-Hugh-Curtis.* Este cuadro clínico se caracteriza por dolor y sensibilidad en hipocondrio derecho asociados o no a flujo vaginal, ascitis, roce hepático y fiebre. El líquido ascítico es rico en leucocitos y tiene una elevada concentración de proteínas. La biopsia endometrial, la laparoscopia y la constatación de la infección por gérmenes característicos son los procedimientos que conducen al diagnóstico. Como tratamiento se han propuesto diversas combinaciones de antibióticos, entre las cuales la asociación de cefoxitina (2 g/6 h i.v.) y doxiciclina (100 mg/12 h p.o. o i.v.) se ha mostrado muy eficaz.

Peritonitis tuberculosa

Aunque se trata de una enfermedad poco común en los países occidentales, representa el 4%-11% de las formas extrapulmonares de la tuberculosis, y en España ocupa la tercera causa de ascitis después de la cirrótica y la neoplásica. Además, en los últimos años su frecuencia ha aumentado debido al incremento de la inmigración desde zonas endémicas y al mayor número de personas infectadas por HIV y de pacientes inmunodeprimidos o sometidos a terapia inmunomoduladora, por ejemplo, con el uso de anticuerpos anti-TNF-α. En esta «nueva tuberculosis», las manifestaciones extrapulmonares de la enfermedad son más frecuentes y pueden presentarse hasta en el 50% de los casos. La tuberculosis peritoneal es siempre secundaria y aparece como consecuencia de: a) la reactivación de un foco peritoneal latente resultante de una siembra hematógena anterior; b) la diseminación hematógena de una tuberculosis pulmonar activa o miliar generalizada, y c) la extensión por contigüidad desde un foco adyacente a la cavidad peritoneal (intestino, adenopatías, aparato genital femenino).

El *cuadro clínico* se define por sensación de distensión abdominal (82%), fiebre (74%), dolor y sensibilidad abdominal (58%) y un síndrome tóxico general con anorexia y pérdida de peso (62%). La ascitis es el hallazgo físico más frecuente y se encuentra en más del 95% de los casos. La prueba de la reacción cutánea a la tuberculina es negativa en alrededor del 30% de los pacientes. La radiografía de tórax detecta lesiones pulmonares o pleurales en aproximadamente la mitad de los enfermos. Por ello, sólo mantener un alto índice de sospecha puede ayudar al diagnóstico. El *análisis del líquido ascítico* muestra, de forma característica, una elevada concentración de proteínas totales (> 30 g/L), con una diferencia seroascítica de albúmina inferior a 1,1 y aumento de leucocitos (1000-3000/μL), con claro predominio de linfocitos, que suele ser superior al 75%. La determinación de la enzima adenosindesaminasa (ADA) ha mostrado una sensibilidad y especificidad del 100%, y 96%, respectivamente, para un nivel de corte superior a 33 U/L, aunque estos resultados no han sido tan brillantes en estudios realizados en países no endémicos (occidentales), y en pacientes cirróticos la sensibilidad de la prueba parece ser menor. Es frecuente una elevación de los niveles de CA 125, que puede dificultar el diagnóstico diferencial con el tumor ovárico. La tinción de Ziehl es positiva en el 3%-5% de los pacientes y el cultivo tradicional, además de lento (4-8 semanas), es poco sensible (20%). El mejor rendimiento se obtiene combinando la determinación de ADA con los nuevos métodos basados en ensayos inmunológicos y/o determinaciones mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) *multiplex.*

La ultrasonografía y la TC son exploraciones que ofrecen hallazgos inespecíficos como ascitis de alta densidad, presencia de adenopatías mesentéricas y engrosamiento del mesenterio y epiplón. Sin embargo, la técnica más eficaz es la laparoscopia. La visión de la cavidad peritoneal permite el diagnóstico hasta en el 95% de los casos, porcentaje que aumenta prácticamente al 100% con la toma de biopsias para estudio histológico. En presencia de ascitis, el *diagnóstico diferencial* se plantea fundamentalmente con las ascitis malignas consecutivas a neoplasias peritoneales primarias o secundarias, especialmente ováricas. En este caso, una citología positiva para malignidad o la realización de una laparoscopia, si el examen anterior fuese negativo, establecerán el diagnóstico. La peritonitis tuberculosa es

especialmente frecuente en la cirrosis hepática, sobre todo alcohólica, y en estos pacientes su diagnóstico es más difícil, pues la incidencia de dolor abdominal, fiebre y tuberculina positiva es menor. Por otra parte, las características del líquido ascítico no siempre son las habituales de esta enfermedad, y este líquido puede presentar un nivel bajo en proteínas, un menor predominio linfocitario y una sensibilidad inferior para la ADA. En estos casos es necesario un alto grado de sospecha clínica para poner en marcha los exámenes complementarios (laparoscopia) que permitan un diagnóstico.
El *tratamiento* es el mismo que el utilizado para la tuberculosis pulmonar. Si se realiza de forma precoz, el porcentaje de éxitos es muy elevado y el de recaídas, inferior al 5%.

Peritonitis en enfermos de sida y otros pacientes inmunodeprimidos

En los enfermos con sida y en inmunodeprimidos, el peritoneo puede infectarse por un gran número de gérmenes como CMV, *Pneumocystis jiroveci, Microsporidia, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum* y micobacterias (*M. tuberculosis* y *M. avium-intracellulare*). También son más frecuentes que en la población general las neoplasias como linfomas no hodgkinianos y sarcoma de Kaposi. Estos procesos se manifiestan clínicamente por dolor abdominal, fiebre y ascitis, que se caracteriza por su elevado contenido proteico. En estos pacientes es frecuente la enfermedad hepática crónica (virus de la hepatitis B, C y D, y alcoholismo), por lo que la ascitis puede deberse también a hipertensión portal y presentar su patrón analítico característico y el riesgo de desarrollar peritonitis bacteriana espontánea. Alrededor del 6% de los enfermos con sida explorados ecográficamente tiene ascitis de uno u otro origen, por lo que es prácticamente obligado descartar en estos pacientes todas las causas que pueden dar lugar a este síndrome.

Otras peritonitis

La *peritonitis micótica* se observa cada vez más a menudo, y en la mayoría de los casos se debe a una infección causada por *C. albicans*. En raras ocasiones se han descrito peritonitis por *Histoplasma capsulatum, Cryptococcus neoformans* o *Coccidioides immitis.* La candidiasis peritoneal es habitualmente secundaria a contaminación por perforación del tracto gastrointestinal, cirugía o el uso de catéteres permanentes (diálisis peritoneal). Los estados de inmunodeficiencia favorecen su aparición. *Candida* puede aislarse tras la inyección de líquido ascítico en frascos de hemocultivo. El tratamiento consiste en la eliminación del foco causal y en la administración de anfotericina B, fluconazol o caspofungina.
Se han descrito casos excepcionales de *peritonitis parasitaria* en esquistosomiasis, oxiuriasis, ascaridiasis, amebiasis y estrongiloidiasis. Aunque rara, la hidatidosis peritoneal todavía existe en nuestro país. Las manifestaciones clínicas más habituales son dolor, palpación de masas abdominales y reacciones anafilácticas. El tratamiento médico es poco efectivo y, siempre que sea posible, debe procederse a la intervención quirúrgica.
Las denominadas *peritonitis granulomatosas* son el resultado de la respuesta inflamatoria peritoneal a una gran variedad de estímulos como agentes infecciosos (micobacterias, hongos o parásitos) o cuerpos extraños (bario, polvos de talco o de almidón procedentes de guantes quirúrgicos). Excepcionalmente pueden presentarse en la sarcoidosis o la enfermedad de Crohn. La peritonitis por polvo de almidón se caracteriza por un cuadro de dolor, sensibilidad abdominal, febrícula y, en ocasiones, ascitis que aparece a las 2-4 semanas de la intervención quirúrgica para remitir de forma espontánea en 10-14 días. Su incidencia ha disminuido drásticamente con el uso de otros lubrificantes para los guantes quirúrgicos. La peritonitis puede ser una manifestación clínica poco común del *lupus eritematoso sistémico* y de la *esclerodermia,* y es excepcional en las *vasculitis* como la poliarteritis nudosa, la vasculitis granulomatosa de Churg-Strauss o el síndrome de Schönlein-Henoch. La *fiebre mediterránea familiar* se caracteriza por episodios recurrentes de fiebre y poliserositis, entre las cuales la peritonitis es prácticamente constante a lo largo de su curso evolutivo.

TUMORES PERITONEALES

Mesotelioma

Este tumor procede del mesotelio o del tejido conectivo subepitelial. La gran mayoría de los mesoteliomas peritoneales son malignos e histológicamente se distinguen tres tipos: epiteliales (67% de los casos), sarcomatoides (7%) y formas mixtas (26%). Predominan en el varón (4:1) y su máxima incidencia ocurre entre los 50-75 años. Su aparición está asociada, en la mayoría de los casos (70%-80%), a la exposición al asbesto, con un tiempo medio de latencia de 30-40 años.
Los *síntomas* más comunes son dolor, distensión abdominal, ascitis (90%) y masas abdominales, a los que pueden añadirse manifestaciones de obstrucción intestinal, pérdida de peso y fiebre. La presencia de alteraciones pleuropulmonares originadas por el asbesto es frecuente y su demostración por radiología o TC torácica sirve para sugerir el diagnóstico. La ultrasonografía, la TC o la RM pueden poner de manifiesto ascitis, masas intraabdominales y nódulos peritoneales. La TC y la RM son capaces, además, de demostrar la existencia de engrosamiento peritoneal y mesentérico y la ausencia habitual de invasión local o metastásica a distancia, aunque el diagnóstico debe confirmarse histológicamente. El *tratamiento* no está estandarizado y la cirugía, la quimioterapia o la radioterapia aisladas son poco efectivas. Se consideraba que su evolución era inevitablemente mortal, con una supervivencia media de sólo 8 a 12 meses, y casos excepcionales de sobrevida más prolongada. Sin embargo, el uso de cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal en centros de referencia ha mejorado claramente el pronóstico, con algunas series con una supervivencia superior al 50% a los 5 años.

Tumores metastásicos (carcinomatosis peritoneal)

La afección metastásica del peritoneo es un hecho frecuente, lo que condiciona que sea el tumor peritoneal más común. Las neoplasias que habitualmente originan siembras peritoneales son los carcinomas digestivos (colon, estómago, páncreas) y del aparato genital femenino (ovario y endometrio). Entre las extraabdominales predominan los cánceres de mama y pulmón. Otras neoplasias que pueden raramente metastatizar en el peritoneo son sarcomas, linfomas, leucemias y mielomas. Los hallazgos clínicos más frecuentes son la ascitis y el dolor abdominal difuso, y los síntomas de obstrucción intestinal. La paracentesis es de gran utilidad diagnóstica. La existencia de ascitis hemorrágica (5%-10%) es sugerente pero no diagnóstica. El análisis del líquido ascítico suele tener una alta celularidad, con predominio de hematíes y unos leucocitos entre 2000-3000/μL. La concentración de proteínas es superior a 25 g/L y la diferencia seroascítica de albúmina, inferior a 1,1/L. La citología es positiva para malignidad en el 93%-100% de los casos y tiene una alta especificidad, por lo que constituye el examen más rentable. El CA 125 puede estar desproporcionadamente elevado en el cáncer de ovario y sugerir este diagnóstico. La obstrucción neoplásica de los conductos linfáticos ocasiona una ascitis quilosa. La ultrasonografía, la TC y la RM son de gran utilidad para confirmar la presencia de ascitis y pueden orientar hacia la malignidad. En algunos casos, la PET puede ser la única técnica capaz de detectar metástasis peritoneales. Si las exploraciones anteriores no son concluyentes, especialmente cuando la citología es negativa, la laparoscopia con toma de biopsia dirigida establecerá el diagnóstico definitivo.
La carcinomatosis peritoneal es indicativa de neoplasia avanzada diseminada y, en consecuencia, su pronóstico es malo. El tratamiento va fundamentalmente encaminado a prolongar la supervivencia y reducir la ascitis y malestar que ocasiona. Los diuréticos no son efectivos en estos pacientes. La paracentesis de importantes cantidades de líquido ascítico se tolera bien y alivia transitoriamente las molestias abdominales. La intervención quirúrgica puede estar indicada para paliar las complicaciones, como obstrucción intestinal. En casos seleccionados, y especialmente en algunos centros de referencia, diferentes procedimientos de peritonectomía y resecciones viscerales, junto con quimioterapia intraperitoneal y sistémica, han obtenido buenos resultados para erradicar las lesiones peritoneales y controlar el tumor

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

primario y las recurrencias, especialmente en los tumores ováricos y, en ocasiones, en tumores de origen digestivo.

Seudomixoma peritoneal (tumores mucinosos peritoneales)

El seudomixoma es una forma especial de tumor peritoneal caracterizado por la presencia, dentro de la cavidad abdominal, de un material gelatinoso constituido por mucina. El término *seudomixoma peritoneal* debe reservarse para el grupo de pacientes en los que la mucina extracelular y la fibrosis reactiva resultan de la ruptura y diseminación no invasiva de un adenoma mucinoso apendicular. Estos enfermos deben diferenciarse de aquellos pacientes con ascitis mucinosa procedente de la diseminación de carcinomas invasivos con alto grado de malignidad (carcinomatosis mucinosa peritoneal) y de carcinomas bien diferenciados de bajo grado de malignidad y poco invasivos del aparato digestivo (apéndice, colon, intestino delgado, estómago) o del ovario. Esta separación es importante porque conlleva consecuencias pronósticas y terapéuticas. La supervivencia a los 5 años en cada uno de estos grupos es de alrededor del 84,7% y 38%, respectivamente. El curso clínico del seudomixoma peritoneal y de los carcinomas mucinosos de baja malignidad (difíciles de separar histológica y clínicamente) es lento e indolente, y está definido por la presencia de distensión abdominal progresiva. En la zona apendicular u ovárica se puede palpar una masa tumoral. Los hallazgos ecográficos y, sobre todo, de la TC abdominal son muy útiles para sugerir el diagnóstico y para indicar y planificar la cirugía. El diagnóstico definitivo se establece por laparoscopia o laparotomía al demostrar la ascitis gelatinosa característica. El tratamiento indicado es la extirpación del tumor, que puede ser extraordinariamente laboriosa, acompañada de irrigación copiosa del peritoneo con dextrano. Recientes publicaciones de series observacionales refieren buenos resultados con una operación citorreductora (peritonectomía y resección visceral adaptada a cada caso), seguida de quimioterapia intraperitoneal, con supervivencias superiores al 80% a los 5 años.

Otras enfermedades peritoneales

En la *gastroenteritis eosinófila* se puede afectar, infrecuentemente, el peritoneo, con presencia de una ascitis con un elevado número de eosinófilos, por lo general superior al 50%. La comunicación del aparato genital femenino con la cavidad peritoneal a través de las trompas justifica la presencia esporádica de implantes endometriales *(endometriosis),* probablemente por un mecanismo de menstruación retrógrada (v. cap. 23, Otras enfermedades intestinales). Este proceso, que puede ocasionar dolor pélvico crónico, no suele tener habitualmente relevancia por sus manifestaciones clínicas, pero puede plantear problemas de diagnóstico diferencial con otros tumores peritoneales. La laparoscopia, con toma de biopsia, es de gran utilidad diagnóstica y terapéutica.

La cavidad peritoneal puede también ser asiento excepcional de tumores benignos de fibras musculares lisas (leiomiomatosis múltiple), de implantes esplénicos postraumáticos (esplenosis) o de depósitos de grasa normal localizados en los espacios perirrectal o perivesical (lipomatosis pélvica).

ENFERMEDADES DEL MESENTERIO Y DEL EPIPLÓN

HEMORRAGIA MESENTÉRICA

Suele tener como causa el tratamiento anticoagulante crónico o traumatismos abdominales. La clínica consiste en dolor, síntomas obstructivos y masa abdominal palpable. La radiología con contraste puede demostrar separación y desplazamiento de las asas intestinales y signos de hemorragia submucosa. La ultrasonografía y la TC abdominal revelan la presencia de una masa originada por la colección hemática. Su carácter homogéneo e hiperdenso en la fase inicial es muy sugestivo de esta lesión en la TC. El tratamiento consiste en la supresión de la medicación anticoagulante. Algunos hematomas traumáticos requieren intervención quirúrgica.

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DEL MESENTERIO

Estas enfermedades son probablemente aspectos diferentes de un mismo espectro inflamatorio crónico inespecífico del mesenterio. La paniculitis mesentérica representa la fase inflamatoria del tejido adiposo, y la mesenteritis retráctil, el estadio fibrótico final. A estos dos procesos hay que añadir la fibrosis retroperitoneal con la que frecuentemente se solapan clínica e histológicamente.

La *paniculitis mesentérica* se manifiesta como un engrosamiento del mesenterio, que aparece infiltrado de forma difusa o en forma de una masa única o múltiple. Microscópicamente existe inflamación crónica, infiltración y necrosis grasa con macrófagos cargados de lípidos, fibrosis y, en ocasiones, calcificación. En la *mesenteritis retráctil,* el mesenterio está engrosado y retraído por la fibrosis y presenta frecuentes adherencias con el peritoneo. La retracción mesentérica hacia su raíz puede causar angulaciones y estenosis de las asas intestinales, trombosis venosa y obstrucción de los vasos linfáticos. En el microscopio se encuentran proliferación de tejido fibroso, calcificaciones, escaso componente inflamatorio y disminución de la grasa mesentérica.

Estas enfermedades inciden con mayor frecuencia en la mujer y suelen presentarse en la edad adulta. El síntoma más constante es el dolor abdominal, al que con frecuencia se asocian vómitos, pérdida de peso, fiebre y alteraciones del hábito intestinal. El hallazgo físico más común es la presencia de una masa abdominal sensible. En la mesenteritis retráctil pueden añadirse síntomas y signos de obstrucción intestinal y ureteral. La interrupción del drenaje linfático puede ocasionar enteropatía perdedora de proteínas o, incluso, ascitis quilosa. La TC y la RM pueden establecer el diagnóstico y facilitar la toma de biopsia. Sin embargo, la laparoscopia o la laparotomía son las que permiten realizar el diagnóstico definitivo. Los glucocorticoides e inmunodepresores (azatioprina y ciclosporina) han sido eficaces en raras ocasiones. Se han comunicado casos aislados de respuesta a la progesterona, tal vez por un efecto antifibrogénico. La intervención quirúrgica se reserva para establecer el diagnóstico (si no se ha efectuado por otros procedimientos) y resolver complicaciones como la obstrucción intestinal y ureteral.

TORSIÓN E INFARTO DEL EPIPLÓN

La *torsión del epiplón* mayor es una rara afección que suele presentarse en la edad adulta y cuyo síntoma principal es la existencia de dolor localizado en el hemiabdomen derecho, en el 80% de los casos, en el cuadrante inferior. Alrededor de la mitad de estos pacientes presenta náuseas, vómitos, fiebre, masa palpable y leucocitosis. En algunos casos puede haber signos de irritación peritoneal. Con este cuadro clínico puede hacerse el diagnóstico erróneo de apendicitis o colecistitis aguda, y someter al paciente a laparotomía de urgencia, para encontrarse un epiplón con edema, ingurgitación vascular y, habitualmente, gangrena. La exéresis del omento es curativa.

El *infarto del epiplón* predomina en niños y adultos jóvenes y tiene expresión clínica similar, que suele también conducir al diagnóstico erróneo de apendicitis o colecistitis aguda. La laparotomía revela un epiplón engrosado con un área infartada, por lo general en su lado derecho. El tratamiento consiste en la extirpación del segmento necrosado.

QUISTES Y TUMORES DEL MESENTERIO Y DEL EPIPLÓN

Los *quistes* son formaciones poco comunes que se localizan en el mesenterio con una frecuencia cinco veces mayor que en el epiplón. En la mayoría de los casos se trata de quistes linfáticos de origen embrionario (linfangiomas) resultantes del crecimiento progresivo de tejido linfático congénitamente malformado. En algunos quistes se ha invocado un origen traumático, infeccioso o neoplásico. Su sintomatología es inespecífica, y puede ser aguda si hay alguna complicación local (hemorragia). Se diagnostican por ultrasonografía y/o TC. El tratamiento consiste en la extirpación completa de la lesión.

Los *tumores primarios* del mesenterio y del epiplón son excepcionales e histológicamente pueden derivar de cualquier elemento celular que

los constituye. Alrededor de 2/3 de los tumores son benignos. La lesión tumoral benigna más frecuente es el fibroma, seguida del leiomioma y el lipoma. Entre los tumores malignos los más comunes son el fibrosarcoma y el leiomiosarcoma. Los síntomas son inespecíficos y el diagnóstico se basa en el estudio anatomopatológico de la lesión. El único tratamiento eficaz es la resección quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Lee J, Kim SM, Park SJ, Lee SO, Choi SH, Kim YS, et al. A rapid and non-invasive 2-step algorithm for diagnosis of tuberculous peritonitis using a T cell-based assay on peripheral blood and peritoneal fluid mononuclear cells together with peritoneal fluid adenosine deaminase. J Infect 2015;70:356-66.

Moran B, Cecil T, Chandrakumaran K, Arnold S, Mohamed F, Venkatasubramaniam A. The results of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 1200 patients with peritoneal malignacy. Colorectal Dis 2015;17:772-8.

Wyers SG, Matthews JB. Surgical peritonitis and other diseases of the peritoneum, mesentery, omentum and diaphragm. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisneger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2016. p. 636-48.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P, International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Ann Intern Med 2010;152:101-13.

Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. Lancet 2012;380:1590-605.

Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. N Engl J Med 2015;372:1441-52.

Bechara R, Inoue H. Recent advancement of therapeutic endoscopy in the esophageal benign diseases. World J Gastrointest Endosc 2015;7:481-95.

Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon E, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. J Cyst Fibros 2011;10(Suppl 2):S86-102.

Bradley PJ, Guntinas-Lichius O, eds. Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management. Stuttgard-New York: Thieme Verlag; 2011.

Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ. Chronic pancreatitis. Lancet 2011;377:1184-97.

Brandt LJ, Feuerstadt, Longstreth GF, Boley S. American College of Gastroenterology clinical guideline: epidemiology, risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and management of colon ischemia. Am J Gastroenterol 2015;110:18-44.

Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. Lancet 2014;383:1490-502.

Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, Collette L, Sainato A, Cionini L, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol 2015;16:200-7.

Castells A, Giardiello FM. Familial colorectal cancer screening: so close, so far. Gastroenterology 2013;144:492-4.

Castells A, Marzo-Castillejo M, Mascort JJ, Amador FJ, Andreu M, Bellas B, et al. Prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2009. Gastroenterol Hepatol 2009;32:717e1-717e58.

Ciofu O, Lykkesfeldt J. Antioxidant supplementation for lung disease in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2014;8:CD007020.

Clark MA, Hartley A, Geh JI. Cancer of the anal canal. Lancet Oncol 2004;5:149-57.

Cohen DJ, Leichman L. Controversies in the treatment of local and locally advanced gastric and esophageal cancers. J Clin Oncol 2015;33:1754-9.

Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M, ECFS. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros 2011;10(Suppl 2):S24-8.

Conwell DL, Lee LS, Yadav D, Longnecker DS, Miller FH, Mortele KJ, et al. American Pancreatic Association practice guidelines in chronic pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. Pancreas 2014;43:1143-62.

Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of Helicobacter pylori. Gastroenterology 2007;133:659-72.

Delaney B, Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Qume M. Initial management strategies for dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev 2005;4:CD001961.

Dellon ES, Liacouras CA. Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2014;147:1238-54.

Dequeker E, Stuhrmann M, Morris MA, Casals T, Castellani C, Claustres M, et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders—updated European recommendations. Eur J Hum Genet 2009;17:51-65.

Dror Y, Donadieu J, Koglmeier J, Dodge J, Toiviainen-Salo S, Makitie O, et al. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. Ann N Y Acad Sci 2011;1242:40-55.

Fogel EL, Sherman S. ERCP for gallstone pancreatitis. N Engl J Med 2014;370:150-7.

Ghosh T, Lewis DI, Axon AT, Everett SM. Review article: methods of measuring gastric acid secretion. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:768-81.

Gisbert JP, Calvet X. Helicobacter pylori "test-and-treat" strategy for management of dyspepsia: a comprehensive review. Clin Transl Gastroenterol 2013;4:e32.

Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L, et al. III Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection. Gastroenterol Hepatol 2013;36:40-374.

Halland M, Katzka D, Iyer PG. Recent developments in pathogenesis, diagnosis and therapy of Barrett's esophagus. World J Gastroenterol 2015;21:6479-90.

Haller W, Ledder O, Lewindon PJ, Couper R, Gaskin KJ, Oliver M. Cystic fibrosis: an update for clinicians. Part 1: Nutrition and gastrointestinal complications. J Gastroenterol Hepatol 2014;29:1344-55.

Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. Lancet 2013;382:973-83.

Juckett G, Trivedi R. Evaluation of chronic diarrhea. Am Fam Physician 2011;84:1119-26.

Kaz AM, Grady WM, Stachler MD, Bass AJ. Genetic and epigenetic alterations in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. Gastroenterol Clin North Am 2015;44:473-89.

Kent AJ, Banks MR. Pharmacological management of diarrhea. Gastroenterol Clin North Am 2010;39:495-507.

Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. N Engl J Med 1999;340:858-68.

Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, McQuaid KR, Subramanian V, Soetikno R. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2015;148:639-51.

Lanas A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquivias G, Pérez-Aísa A, et al. Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos: documento de consenso elaborado por expertos nominados por tres sociedades científicas (SER-SEC-AEG). Gastroenterol Hepatol 2014;37:107-27.

Ledder O, Haller W, Couper RT, Lewindon P, Oliver M. Cystic fibrosis: an update for clinicians. Part 2: hepatobiliary and pancreatic manifestations. J Gastroenterol Hepatol 2014;29:1954-62.

Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding. Cochrane collaboration meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clin Proc 2007;82:286-96.

Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. Gut 2014;63:1210-28.

Lynch HT, De La Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med 2003;348:919-32.

Lyon C, Clark DC. Diagnosis of acute abdominal pain in older patients. Am Farm Physician 2006;74:1537-44.

Maisonneuve P, Marshall BC, Knapp EA, Lowenfels AB. Cancer risk in cystic fibrosis: a 20-year nationwide study from the United States. J Natl Cancer Inst 2013;105:122-9.

Mariette C, Piessen G, Triboulet JP. Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma: role of surgery and other modalities. Lancet Oncol 2007;8:545-53.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Markar SR, Wiggins T, Ni M, Steyerberg EW, Van Lanschot JJ, Sasako M, Hanna GB. Assessment of the quality of surgery within randomised controlled trials for the treatment of gastro-oesophageal cancer: a systematic review. Lancet Oncol 2015;16:e23-31.

Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. N Engl J Med 2005;352:476-87.

Montoro M, García-Pagán JC, Castells A, Gomollón F, Mearin F, Panés J, eds. Problemas comunes en la práctica clínica. Gastroenterología y hepatología. Madrid: Jarpyo Editores; 2012.

Montravers P, Dupont H, Leone M, Constantin JM, Merters PM, Laterre PF, et al. Management of intra-abdominal infections. Guidelines for management of intra-abdominal infections. Anaesth Crit Care Pain Med 2015;34:117-30.

Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2014;15(Suppl 20):65-76.

Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. Lancet Oncol 2015;16:e60-70.

Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. Lancet 2012;380:1606-19.

Paleri V, Staines K, Sloan P, Douglas A, Wilson J. Evaluation of oral ulceration in primary care. BMJ 2010;340:1234-9.

Pandolfino JE, Ghosh SK, Rice J, Clarke JO, Kwiatek MA, Kahrilas PJ. Classifying esophageal motility by pressure topography characteristics: a study of 400 patients and 75 controls. Am J Gastroenterol 2008;103:27-37.

Pardi DS, Kelly CP. Microscopic colitis. Gastroenterology 2011;140:1155-65.

Pasricha PJ. Future directions in the treatment of gastroparesis. Gastroenterol Clin North Am 2015;44:185-9.

Paulson AS, Tran Cao HS, Tempero MA, Lowy AM. Therapeutic advances in pancreatic cancer. Gastroenterology 2013;144:1316-26.

Quintero E, Nicolás D. Tumores gástricos. En: Ponce J, ed. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Barcelona: SCM; 2006. p. 129-40.

Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B. American Gastroenterological Association Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. Gastroenterology 2007;133:1697-717.

Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome. JAMA 2010;304:452-60.

Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK, eds. Oral Pathology: Clinical-Pathologic Correlations. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.

Runge TM, Abrams JA, Shaheen NJ. Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. Gastroenterol Clin North Am 2015;44:203-31.

Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal carcinoma. N Engl J Med 2014;371:2499-509.

Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. N Engl J Med 2014;371:1039-49.

Sah RP, Garg P, Saluja AK. Pathogenic mechanisms of acute pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol 2012;28:507-15.

Scheiman JM, Hwang JH, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. Gastroenterology 2015;148:824-48.

Serra-Pueyo J. Update on gastroesophageal reflux disease. Gastroenterol Hepatol 2014;37:73-82.

Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. Pancreas 2011;40:352-8.

Spechler SJ, Souza RF. Barrett's esophagus. N Engl J Med 2014;371:836-45.

Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of cystic fibrosis lung disease. N Engl J Med 2015;372:351-62.

Sugawa C, Ono H, Taleb M, Lucas CE. Endoscopic management of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract: a review. World J Gastrointest Endosc 2014;16:475-81.

Tong J, Zheng Q, Zhang C, Lo R, Shen J, Ran Z. Incidence, prevalence, and temporal trends of microscopic colitis: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2015;110:265-76.

van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 2012;366:2074-84.

Vasen HFA, Tomlinson I, Castells A. Personalised clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes based on the underlying gene defect. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015;12:88-97.

Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. Lancet 2011;378:607-20.

Wenzl HH. Diarrhea in chronic inflammatory bowel diseases. Gastroenterol Clin North Am 2012;41:651-75.

Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. Gastroenterology 2006;130:1872-85.

Wittekind C, Greene FL, Hutter RVP, eds. TM Atlas. 5th ed. Berlin: Springer; 2004.

Working Group IAPAPAAPG. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatology 2013;13:e1-15.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

GENERALIDADES

Capítulo 28

M. À. Navasa Anadón | M. C. Londoño

GENERALIDADES

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con enfermedades hepáticas son muy diversas, y van desde el paciente asintomático con alteraciones en los análisis de laboratorio a la insuficiencia hepática rápidamente progresiva. Este amplio espectro de manifestaciones clínicas tiene que ver con la gran variedad de procesos fisiopatológicos que pueden afectar al hígado y, en parte, a la gran capacidad de reserva funcional del mismo, lo que puede enmascarar una lesión relativamente importante. Aproximadamente un 40% de los pacientes con cirrosis hepática son asintomáticos, pero una vez que aparecen los síntomas el pronóstico es malo. La cirrosis y la enfermedad hepática crónica fueron responsables del 1,2% de las defunciones en España en 2011, con una tasa de mortalidad de 10 por cada 100 000 habitantes.

ANATOMÍA

Anatomía macroscópica

El hígado, la víscera de mayor tamaño del organismo, pesa en el adulto unos 1500 g. Ocupa una posición fundamental, pues se halla interpuesto entre la corriente sanguínea que proviene del intestino y el resto del organismo. La mayor parte del hígado se aloja debajo de la cúpula diafragmática derecha. Su cara anterior está protegida por las últimas costillas, y su borde anterior aflora por debajo del reborde costal. Separada por el diafragma, su cara superior está en relación con la pleura y el pulmón derecho; su cara inferior se relaciona con el colon derecho, el duodeno y el páncreas, y su cara posterior, con el riñón derecho. Está dividido en dos lóbulos, derecho e izquierdo, delimitados por la dicotomía en el hilio hepático de los vasos aferentes (vena porta y arteria hepática). Visto por su cara inferior, se distinguen otros dos lóbulos de menor tamaño, el lóbulo caudado y el lóbulo cuadrado. Toda su superficie está recubierta por una doble membrana fibrosa, el peritoneo visceral y la cápsula de Glisson.

La vascularización se realiza a través de la vena porta y la arteria hepática. La vena porta proporciona entre el 65% y el 85% de la sangre que llega al hígado, con una concentración de oxígeno algo inferior a la de la sangre arterial, pero muy superior a la de la sangre venosa. Por ello, la oxigenación de las células hepáticas depende en un 50% del sistema portal. El 50% restante depende de la arteria hepática, que proporciona al hígado entre el 20% y el 35% de la sangre que llega al hígado. La sangre portal procede del bazo y del intestino, a través de la vena esplénica y la vena mesentérica superior, respectivamente. La sangre arterial procede de la arteria hepática, que es una rama del tronco celíaco. Estos grandes vasos penetran en el hígado por el hilio hepático, donde cada uno de ellos se divide en dos ramas, derecha e izquierda, destinadas a la irrigación de ambos lóbulos, en cuyo interior se produce una dicotomía sucesiva en ramas cada vez más pequeñas que terminan en una red vascular común, el sinusoide hepático. El drenaje venoso se lleva a cabo por las venas suprahepáticas que desembocan en la vena cava inferior, cerca del punto de entrada de esta en la aurícula derecha. La anatomía vascular arterial y venosa permite reconocer la existencia de ocho segmentos (de gran interés en cirugía hepática). El segmento I corresponde al lóbulo de Spiegel; los segmentos II y III, al lóbulo izquierdo; el IV, al lóbulo caudado, y los segmentos V-VIII, al lóbulo derecho.

En el hilio hepático se halla la confluencia de los conductos biliares derecho e izquierdo, que forman el conducto hepático común.

Los vasos linfáticos intrahepáticos terminan en ganglios del hilio y abocan luego al conducto torácico.

Anatomía microscópica

La unidad microscópica clásica del hígado es el lobulillo hepático, concepto introducido por Kiernan (1833) a partir del estudio del hígado de cerdo. Cada lobulillo tiene un aspecto piriforme, en cuyo centro se dispone la vena central, tributaria de las venas suprahepáticas, y en su periferia los espacios porta, que contienen ramas de la vena porta y la arteria hepática, y el conducto biliar. Entre ambos sistemas vasculares se extienden las columnas o trabéculas de células hepáticas y los sinusoides intercelulares. Desde los espacios porta, las ramas terminales de la vena porta y de la arteria hepática envían la sangre hacia los sinusoides, de los cuales pasa a las venas centrolobulillares debido al gradiente tensional entre ambos territorios (fig. 28-1). La masa hepática total está formada por el conjunto de estas unidades estructurales. La unidad estructural y funcional es el ácino centrado por un espacio porta, con una rama portal y una arterial, que aportan sangre a los sinusoides de distintos lobulillos, con las venas centrolobulillares dispuestas en la periferia (fig. 28-2).

FUNCIONES METABÓLICAS DEL HÍGADO

Metabolismo de la bilirrubina

La bilirrubina es un tetrapirrol lineal liposoluble que procede del metabolismo del hem. El 85% proviene de la hemoglobina de los hematíes circulantes maduros, destruidos en el sistema reticulohistiocitario. En la conversión del hem de la hemoglobina en bilirrubina intervienen dos enzimas. La hemooxigenasa microsomal convierte el hem en biliverdina y la reductasa citosólica reduce esta última en bilirrubina. La globina y el hierro de la hemoglobina se eliminan cuando la primera pasa a la circulación sanguínea, y el segundo, al hígado en forma de depósito. El 15% de la bilirrubina restante procede del catabolismo de hemoproteínas tisulares, como mioglobina, catalasas y citocromos, en particular el citocromo P_{450}, y de la destrucción en la médula ósea de hematíes inmaduros.

Una vez formada, la bilirrubina pasa a la circulación sanguínea y se une a la albúmina, que mantiene la bilirrubina en el espacio extravascular. Esta unión es reversible y, en el sinusoide hepático, el complejo albúmina-bilirrubina se disocia. La albúmina permanece en el espacio extravascular y la bilirrubina es captada por el hepatocito por la acción de dos proteínas citoplasmáticas, Y (ligandina) y Z, en un proceso de difusión facilitada. Aunque ambas captan la bilirrubina, la proteína Y actúa preferentemente si la concentración plasmática es normal, y la Z, cuando existe hiperbilirrubinemia. La captación de la bilirrubina es independiente de su conjugación.

La bilirrubina *se conjuga* en el retículo endoplásmico y se transforma en glucurónido de bilirrubina. Esta esterificación se realiza gracias a la transferencia de glucurónido procedente del ácido uridindifosfatoglucurónido (UDPGA) a la bilirrubina, en presencia de una enzima, la glucuroniltransferasa, que actúa como catalizador.

En el hombre, el principal pigmento biliar que se encuentra en la bilis es el diglucurónido de bilirrubina (80% de todo el pigmento), que se forma secuencialmente a partir del monoglucurónido, reacción catalizada igualmente por la glucuroniltransferasa. De esta forma, la bilirrubina libre o no conjugada, sustancia tóxica y liposoluble, se transforma, al conjugarse, en un producto atóxico y soluble en agua, capaz de ser eliminado por la bilis.

Una vez convertida en un pigmento hidrosoluble, la bilirrubina es excretada de la célula hepática al canalículo biliar para formar parte de la bilis. Los hepatocitos elaboran bilis mediante un proceso de filtración osmótica que incluye los siguientes pasos: a) se produce el transporte transcelular activo de los aniones; b) las cargas negativas de las uniones estrechas impiden la difusión retrógrada de los aniones; c) los cationes como el sodio siguen pasivamente a través de las uniones estrechas, y d) el agua sigue pasivamente de forma transcelular o paracelular para mantener la bilis isotónica. El metabolismo de las sales

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

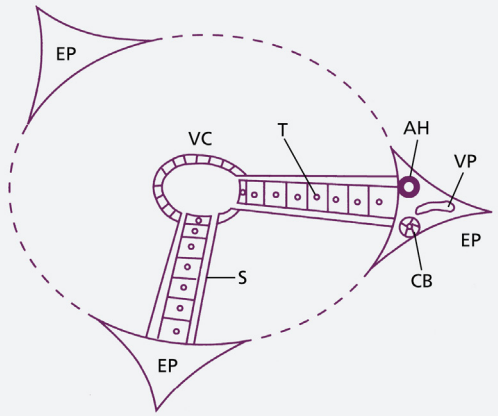


Figura 28-1 Estructura del lobulillo hepático (Kiernan). AH: rama portal de la arteria hepática; CB: conductillo biliar; EP: espacio porta; S: sinusoide; T: trabécula de células hepáticas; VC: vena centrolobulillar; VP: rama de la vena porta.

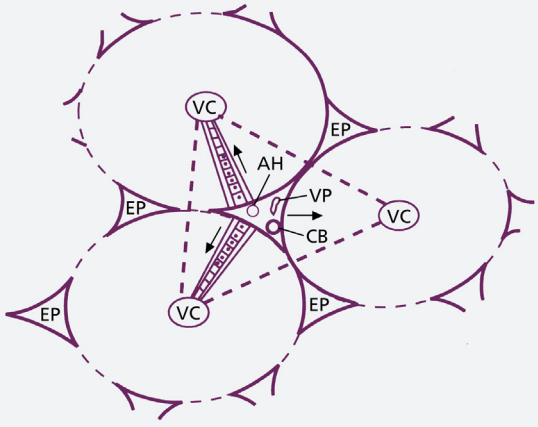


Figura 28-2 Ácino hepático (Rappaport). (Véase explicación de las abreviaturas en la figura 28-1.)

biliares, junto a la composición, formación y secreción biliar, se describen en el capítulo 29, Ictericias y enfermedades de las vías biliares. La bilirrubina excretada por la bilis alcanza el intestino por las vías biliares. En su interior, la bilirrubina conjugada se transforma *de novo* en bilirrubina libre, la cual es absorbida por la mucosa enteral y, mediante un mecanismo de difusión pasiva, alcanza el sistema venoso portal, llega al hígado y es reexcretada por la bilis. De esta forma se establece la circulación enterohepática de la bilirrubina. Parte de la fracción conjugada se transforma por la acción de las bacterias intestinales en estercobilinógeno, el cual es, en parte, reabsorbido por el colon, pasa a la circulación general y es reexcretado por el hígado a la bilis. La circulación enterohepática de la bilirrubina y la del estercobilinógeno son muy escasas. Diariamente se eliminan por las heces 100-200 mg del último. Una cantidad muy pequeña, que no puede ser reexcretada por el hígado normal, es eliminada por la orina en forma de urobilinógeno (menos de 4 mg/día). Estas dos sustancias son oxidadas hasta formar productos químicamente iguales, la urobilina y la estercobilina (fig. 28-3).

Metabolismo de los aminoácidos y de las proteínas

En condiciones normales, el hígado cataboliza más de la mitad de los aminoácidos exógenos, procedentes de la hidrólisis de las proteínas y

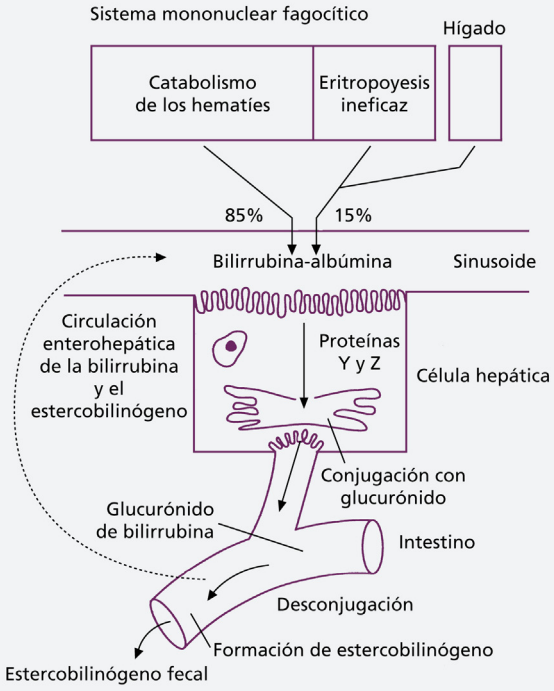


Figura 28-3 Metabolismo de la bilirrubina.

de los péptidos alimentarios, que se transforman en urea. Otra fracción de aminoácidos exógenos es utilizada por el hígado para sintetizar proteínas, y el resto pasa a la circulación general para difundirse rápidamente en el espacio extracelular y facilitar su captación por las células de los diferentes tejidos y sistemas de la economía.

El hígado constituye precisamente uno de los reservorios más importantes de aminoácidos libres; de este modo se asegura la síntesis de las proteínas que emplea para su propia estructura y función secretora, de las enzimas de membrana, cuya continua renovación permite regular numerosas reacciones metabólicas, y de todas las proteínas plasmáticas (albúmina sérica, fibrinógeno, protrombina, haptoglobina, glucoproteínas, transferrina, ceruloplasmina), excepto las inmunoglobulinas, que son sintetizadas por las células plasmáticas.

La proteína plasmática más abundante y mejor conocida es la albúmina. Su síntesis se produce en la célula hepática. La secreción de la albúmina al plasma se efectúa por la acción contráctil del aparato microtubular de la célula, que dirige hacia la membrana sinusoidal las vesículas derivadas del aparato de Golgi que contienen albúmina. La producción diaria normal de albúmina sérica es de 11-14 g y su vida media, de 20-26 días.

Metabolismo de los hidratos de carbono

El hígado interviene de una forma directa en el metabolismo de los hidratos de carbono de tres formas: 1) retiene los azúcares procedentes de la alimentación y transforma la glucosa en glucógeno para poder almacenarla en el interior de la célula hepática (glucogenogénesis); 2) en ausencia de glucosa es capaz de transformar los aminoácidos y los lípidos en glucógeno (glucogenoneogénesis), y 3) puede despolimerizar el glucógeno en glucosa (glucogenólisis) y luego transformar esta en ácido pirúvico (glucólisis).

El papel del hígado en el metabolismo de los hidratos de carbono en el período de ayuno es diferente del de la fase posprandial. El ayuno determina una disminución de la secreción de insulina, por lo que la captación de glucosa dependiente de la insulina en el músculo, el tejido adiposo y el hígado cesa por completo. Sin embargo, la del cerebro, las células sanguíneas y la médula renal debe continuar para satisfacer sus necesidades energéticas. Esta homeostasia de la glucosa se mantiene durante el ayuno gracias a que el hígado produce glucosa a medida que

es utilizada por los tejidos. En la fase posprandial, la glucosa procedente de la dieta se metaboliza y se distribuye por diferentes tejidos. El 15% del total de la glucosa ingerida es utilizado por los tejidos adiposo y muscular, una cuarta parte pasa directamente al cerebro y a la médula renal, y el resto es captado por el hígado, donde se acumula en forma de glucógeno. Otros monosacáridos, como la fructosa y la galactosa, son convertidos por el hígado en glucosa y, posteriormente, en glucógeno.

Metabolismo de los lípidos

La grasa ingerida, formada en su mayor parte por triglicéridos, es hidrolizada en la luz intestinal y los productos lipolíticos (ácidos grasos y monoglicéridos) y el colesterol, tanto exógeno (procedente de la dieta) como endógeno (procedente de la bilis y de la descamación epitelial intestinal), es solubilizado en el medio acuoso intestinal por las micelas formadas por las sales biliares, lo que facilita su absorción por la mucosa del intestino.

En la mucosa intestinal, los ácidos grasos absorbidos son transformados de nuevo en triglicéridos, y una parte del colesterol es esterificada. Estos lípidos insolubles son emulsionados en partículas estables, gracias a una envoltura monomolecular formada por fosfolípidos, apoproteínas y una pequeña parte de colesterol libre. Estas partículas, los quilomicrones, son segregadas en la linfa intestinal para su transporte a la circulación general durante los períodos postabsortivos.

Los triglicéridos exógenos transportados en los quilomicrones están destinados a los tejidos periféricos, sobre todo adiposo y muscular, corazón y grandes vasos, y glándula mamaria en períodos de lactancia. El endotelio capilar de estos tejidos sintetiza una enzima, la lipoproteín-lipasa, que hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones en la misma superficie capilar. Los ácidos grasos formados son incorporados por las células tisulares como fuente de energía o, en el caso del tejido adiposo, para regenerar triglicéridos y almacenarlos.

El hígado sintetiza ácidos grasos a partir de precursores hidrocarbonados. La lipogénesis en los hepatocitos depende de la autorregulación ejercida por la llegada al hígado de ácidos grasos, tanto exógenos como endógenos. Los ácidos grasos hepáticos se destinan a la oxidación como fuente de energía para el metabolismo celular, la esterificación del colesterol hepático, la síntesis de fosfolípidos y la resíntesis de triglicéridos para su depósito y para su secreción al plasma en las prebetalipoproteínas o lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

Si bien todas las células del organismo son capaces de sintetizar colesterol, el hígado y, en menor cuantía, el intestino son los órganos que producen la mayor parte. El colesterol se forma a partir del acetato y es la enzima limitante en la cadena sintética es la hidroximetilglutaril-CoA-reductasa; esta enzima está sujeta a un servocontrol que depende, por una parte, de la cantidad de colesterol que llega al hígado procedente del intestino y, por otra, del colesterol endógeno captado por los hepatocitos. Asimismo, el colesterol es el único sustrato a partir del cual se forman los ácidos biliares, por lo que las necesidades de sales biliares modularán en parte la síntesis del colesterol. Además, puesto que la absorción del colesterol de la dieta depende de la presencia de sales biliares en la luz intestinal, estas controlan también de forma indirecta la síntesis de aquel al determinar la cantidad de colesterol intestinal que se absorbe y alcanza finalmente el hígado. El colesterol hepático se destina a la incorporación en la estructura de las membranas celulares hepáticas, al catabolismo de las sales biliares, a la excreción por la bilis y a la esterificación para su almacenamiento como colesterol esterificado.

Metabolismo de las sales biliares

El metabolismo de las sales biliares, junto a la composición, formación y secreción biliar, se describen en el capítulo 29, Ictericias y enfermedades de las vías biliares.

Metabolismo de los fármacos

Hay muchos factores que influyen en el metabolismo hepático de los fármacos, como edad, sexo, excreción biliar, circulación enterohepática, flora intestinal, estado nutricional y ciertas hormonas. Algunas sustancias, como el PAS, son capaces de inhibir la acción del sistema enzimático de la monoaminooxidasa al competir con el citocromo P_{450}. Las enfermedades agudas o crónicas del hígado producen un descenso acusado de la actividad del sistema enzimático monoaminooxidasa por la destrucción de sus componentes, en particular del citocromo P_{450}. Probablemente, los factores genéticos desempeñan un papel importante en las variaciones individuales del metabolismo de algunos fármacos. El metabolismo hepático de los fármacos se describe detalladamente en el capítulo 36, Hepatopatías por tóxicos y medicamentos.

FUNCIÓN FAGOCITARIA DEL HÍGADO

La función más importante y conocida de las células de Kupffer es la fagocitosis. Estas células constituyen el 80%-90% del sistema reticulohistiocitario, también denominado *sistema mononuclear fagocítico.* Los elementos susceptibles de ser fagocitados por las células de Kupffer son bacterias, virus y macromoléculas extrañas al organismo. La fagocitosis tiene dos fases. La primera, muy rápida, consiste en la adherencia de las partículas fagocitables a la superficie de las células de Kupffer. Este proceso resulta potenciado por la presencia de anticuerpos específicos o de sustancias inespecíficas (opsoninas) previamente unidas a las partículas. La segunda fase, más lenta, es la fagocitosis propiamente dicha, en la que las partículas penetran en el interior de la célula para ser digeridas.

Además, las células de Kupffer poseen otras funciones. Así, tienen la capacidad de eliminar antígenos solubles circulantes, inmunocomplejos de gran tamaño y poco solubles y endotoxina, intervienen en el metabolismo de los glucocorticoides y de diversos fármacos, pueden sintetizar urea y aclarar del plasma quilomicrones y colesterol. Asimismo, pueden secretar proteasas, factores estimulantes de la leucopoyesis, el componente C4 del complemento sérico y la eritropoyetina en los individuos anéfricos, así como radicales de oxígeno activos, diversos mediadores, TNF, PAF, interferón y *eicosanoides.*

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS

En la mayoría de los casos, una enfermedad hepática se sospecha por alteraciones en los análisis, o por signos y síntomas derivados de la necrosis hepática y de la fibrosis. Estas alteraciones pueden ser inespecíficas, por lo que a menudo se requiere una evaluación más extensa para establecer el grado de lesión hepática, sus causas y su tratamiento.

ANAMNESIS

La evaluación de una enfermedad hepática requiere un detallado estudio de los factores de riesgo. Los factores demográficos se utilizan para establecer las probabilidades de padecer un tipo u otro de enfermedad. Los varones de menos de 20 años de edad tienen mayor riesgo de presentar una hepatitis aguda viral, pero conforme pasa el tiempo el alcohol, la hepatitis crónica o las enfermedades biliares son los diagnósticos más comunes. A partir de los 55 años, la cirrosis y las neoplasias hepatobiliares son los diagnósticos más frecuentes. Las mujeres se ven afectadas por las mismas enfermedades, pero tienen una mayor probabilidad de padecer una hepatitis autoinmune tanto en la juventud como en la edad media de la vida, o una cirrosis biliar primaria si tienen más de 40 años.

La historia familiar también puede identificar factores de riesgo, como es el caso de las enfermedades hepáticas de origen genético: hemocromatosis, déficit de α_1-antitripsina o enfermedad de Wilson. En general una historia familiar de enfermedad hepática indica origen genético o causa viral (transmisión vertical o riesgo compartido a la exposición). Los hábitos personales constituyen un apartado importante de la historia clínica. El consumo de alcohol debe indagarse siempre. Se considera que para un varón el consumo diario de 60-80 g durante 10 años se asocia a riesgo de desarrollo de cirrosis, aunque la susceptibilidad puede ser muy variable. En las mujeres, 20 g de alcohol diario confieren el mismo riesgo de cirrosis. La homosexualidad en los varones confiere un riesgo elevado para padecer infecciones crónicas víricas (hepatitis crónica), al igual que la utilización de drogas por vía parenteral. Es también importante conocer las intervenciones médicas anteriores como, por ejemplo, operaciones quirúrgicas, transfusiones de sangre, hemodiálisis y medicamentos habituales (tabla 28-1).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 28-1 Factores de riesgo de enfermedad hepática

FACTORES DE RIESGO	ENFERMEDAD HEPÁTICA ASOCIADA
Historia familiar	Hemocromatosis Enfermedad de Wilson Déficit de α_1-antitripsina Fibrosis quística
Consumo de alcohol > 60-80 g/día	Hígado graso alcohólico Hepatitis alcohólica Cirrosis
Hiperlipidemia, diabetes, obesidad	Hígado graso Esteatohepatitis no alcohólica Cirrosis
Medicaciones	Lesiones inducidas por fármacos
Conductas de riesgo	Hepatitis B y C
Viajes al extranjero	Hepatitis A, B y E
Colitis ulcerosa	Colangitis esclerosante primaria
Historia de ictericia o hepatitis	Hepatitis viral Hepatitis autoinmune Cirrosis
Intervención quirúrgica hepatobiliar	Lesiones de la vía biliar Coledocolitiasis residual

EXPLORACIÓN FÍSICA

Los signos detectables por exploración en las enfermedades hepáticas provienen de la pérdida de masa hepatocitaria, de la obstrucción biliar o del desarrollo de hipertensión portal. Sin embargo, muchas de las enfermedades crónicas del hígado pueden tener un curso silente y la falta de signos no implica la ausencia de enfermedad. La inspección puede proporcionar numerosos datos de interés. En algunos casos revela la existencia de una ictericia que el propio paciente ignoraba. Muchos pacientes con cirrosis hepática presentan alguno o varios de los denominados *estigmas cutáneos de hepatopatía crónica,* como uñas blancas o sin lúnula, eritema palmar, telangiectasias y arañas vasculares, así como hipertrofia parotídea, contractura palmar de Dupuytren o signos de hipogonadismo, como disminución del vello axilar y pubiano, atrofia testicular o ginecomastia. La inspección de la piel puede sugerir el diagnóstico de hemocromatosis primaria (hiperpigmentación pardusca) o de porfiria cutánea tarda (comedones, hipertricosis, fragilidad cutánea). El aspecto de la facies puede poner en la pista de alguno de los síndromes de colestasis crónica infantil, y el examen de los ojos puede mostrar un anillo corneal de Kayser-Fleischer en pacientes con enfermedad de Wilson. La inspección del abdomen puede revelar una elevación del hipocondrio derecho en casos de gran hepatomegalia, así como la presencia de ascitis, hernias o circulación colateral abdominal. La palpación abdominal permite reconocer el tamaño, la consistencia, la sensibilidad y las características de la superficie o del borde hepático. Ante un hígado muy agrandado, palpable hasta el ombligo cabe sospechar un tumor, un linfoma, una amiloidosis, un hígado cardíaco o una cirrosis. Es posible comprobar la disminución del tamaño de una hepatomegalia cuando mejora la insuficiencia cardíaca responsable, se desobstruye una ictericia colestásica extrahepática, se soluciona una hepatitis tóxica o vírica o se logra que retrograde una esteatosis hepática. En la forma fulminante o subaguda de la hepatitis vírica, el hígado puede reducirse rápidamente de tamaño, con desaparición, incluso, de su matidez. También puede encontrarse esplenomegalia en pacientes con hipertensión portal o algunas infecciones crónicas (malaria, leishmaniosis, entre otras). La percusión del abdomen permite detectar la presencia de ascitis y en algunos casos ayuda a determinar el tamaño del hígado o del bazo.

En algunos casos de ictericia obstructiva extrahepática puede palparse una vesícula biliar distendida (signo de Courvoisier-Terrier), que es sospechosa de neoplasia de cabeza de páncreas o de tumor de la ampolla de Vater.

En ocasiones puede auscultarse un soplo en el hipocondrio derecho, que puede deberse a una fístula arteriovenosa tras una biopsia hepática, a una hepatitis alcohólica o a un carcinoma hepático hipervascularizado.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Pruebas hepáticas

El hígado se halla implicado en la mayoría de los procesos metabólicos del organismo, por lo que muchas de las denominadas *pruebas de función hepática* no pueden considerarse pruebas funcionales, ya que su alteración sólo indica la existencia de una lesión hepatobiliar. Otras pruebas, como la excreción de colorantes, galactosa y ácidos biliares, analizan el estado de una o varias funciones hepáticas y pueden considerarse funcionales.

Bilirrubina

En los individuos sanos, la bilirrubinemia es inferior a 1 mg/dL (18 µmol/L) y las cifras de bilirrubina conjugada son inferiores a 0,4 mg/dL (8 µmol/L). La hiperbilirrubinemia por aumento de la fracción no conjugada se debe a la sobreproducción de bilirrubina por hemólisis, eritropoyesis ineficaz o depende de un defecto de la conjugación de la bilirrubina, como ocurre en la ictericia fisiológica del recién nacido y en los síndromes de Gilbert y de Crigler-Najjar. El ejercicio físico violento o el aporte calórico insuficiente puede producir un aumento de la bilirrubina no conjugada sin que exista una enfermedad hepática subyacente. Por el contrario, una hiperbilirrubinemia de la fracción conjugada indica un trastorno de la función excretora hepática, hecho que ocurre en algunos trastornos congénitos, como los síndromes de Dubin-Johnson y de Rotor, y en las colestasis, intrahepáticas y extrahepáticas. La hiperbilirrubinemia mixta se observa en procesos (hepatitis, cirrosis) en los que se alteran simultáneamente varios de los mecanismos del metabolismo y excreción de la bilirrubina.

Enzimas hepáticas

El hígado contiene un gran número de enzimas, pero las que tienen mayor interés clínico son las transaminasas, la fosfatasa alcalina y la gammaglutamil-transpeptidasa (GGT).

Transaminasas

Son enzimas que transfieren un aminoácido a un cetoácido aceptor, lo que da lugar a aminoácidos distintos de los originales. En el hígado se han detectado no menos de 60 reacciones de transaminación, pero las únicas transaminasas con valor clínico son la aspartato aminotransferasa o transaminasa glutámico-oxalacética (ASAT o GOT) y la alanino aminotransferasa o transaminasa glutámico-pirúvica (ALAT o GPT). Estas enzimas no son específicas del hígado y se hallan también en músculo, corazón, páncreas y cerebro. La ASAT está constituida por dos isoenzimas, una citoplasmática y otra mitocondrial, mientras que la ALAT es exclusivamente citoplasmática.

Las concentraciones normales de estas enzimas en plasma traducen la normal destrucción de las células que las contienen, y sus valores séricos dependen de la técnica empleada para su determinación (0-22 U o 0-0,58 µkat/L para ASAT y ALAT con el Sistema Internacional). El cociente normal ASAT/ALAT es de aproximadamente 1,3.

En todas las enfermedades hepáticas que cursan con necrosis celular existe hipertransaminasemia, más elevada cuanto más intensa sea la lesión. Las hepatitis víricas y tóxicas, y más raramente la insuficiencia cardíaca de instauración súbita y el hígado de *shock,* suelen producir niveles más de 10 veces superiores a los normales y un cociente ASAT/ALAT inferior a la unidad. El hallazgo de una elevación moderada de las transaminasas (menos de 10 veces los valores normales) es más difícil de interpretar y puede corresponder a una hepatitis crónica, a una hepatitis aguda de poca intensidad, a la fase de regresión de una hepatitis aguda, pero también a una cirrosis, a una enfermedad biliar o a muchos otros procesos. Un cociente ASAT/ALAT superior a 2 con hipertransaminasemia moderada sugiere una hepatopatía alcohólica y se debe, en parte, al déficit de piridoxina (cofactor enzimático de la ALAT) de estos pacientes.

Fosfatasa alcalina

Corresponde a un grupo de enzimas cuya función se centra en la hidrólisis de las uniones éster del ácido ortofosfórico a pH alcalino. Su situación en la membrana celular sugiere que intervienen en el transporte de sustancias a través de ella. La fosfatasa alcalina sérica tiene varios orígenes (hígado, riñón, placenta, intestino, huesos, leucocitos),

aunque las fuentes más importantes son el hígado, los huesos y el intestino. Durante el crecimiento, los niveles séricos son altos debido al aumento de la fracción ósea, que traduce la actividad osteoblástica en el hueso. Lo mismo ocurre durante el embarazo, sobre todo en el tercer trimestre, en el que las elevaciones se deben a fosfatasa alcalina de origen placentario. Los valores séricos dependen del método empleado para su determinación (40-190 U/L [optimizado]; 0,5-2 μkat/L).
Para establecer el origen del aumento de la fosfatasa alcalina se recurre a la separación electroforética de sus isoenzimas. Otro método consiste en la determinación de las fracciones termoestable (hepática) y termolábil. La modificación de la proporción de ambas fracciones permite conocer cuál es la responsable de la elevación de los niveles séricos. Sin embargo, en la práctica es suficiente efectuar una valoración indirecta mucho más sencilla, consistente en la determinación de otras enzimas que se elevan en caso de colestasis, como la GGT o la 5-nucleotidasa. El aumento de fosfatasa alcalina de origen hepático revela obstrucción biliar intrahepática o extrahepática, con ictericia o sin ella, o la existencia de un proceso hepático expansivo, infiltrativo o de naturaleza granulomatosa.

Gammaglutamil-transpeptidasa

La GGT cataliza la transferencia de grupos gammaglutamil de un péptido a otro o de un péptido a un aminoácido. El tejido más rico en esta enzima es el riñón, seguido del páncreas, el hígado, el bazo y el pulmón. En las células se localiza en las membranas, fundamentalmente del retículo endoplásmico liso, en los microsomas, en la fracción soluble del citoplasma y en los conductillos biliares. Los valores séricos normales de GGT difieren en ambos sexos y son más elevados en los varones (28 U/L o 0,50 μkat/L) que en las mujeres (18 U/L o 0,35 μkat/L).
La GGT aumenta en la mayoría de las enfermedades del hígado, por lo que su especificidad es escasa. Los aumentos más importantes se observan en procesos tumorales, en la colestasis intrahepática o extrahepática y cuando se entra en contacto con productos que causan hiperactividad mitocondrial (inducción enzimática), como algunos insecticidas, tóxicos como el alcohol y fármacos como fenobarbital, antiepilépticos y warfarina. La GGT es un parámetro útil para el control de los pacientes alcohólicos crónicos. La GGT no se eleva por la exposición aguda al alcohol, pero la interrupción del consumo de alcohol, en ausencia de otras causas de inducción enzimática, es seguida de una reducción de los valores plasmáticos de GGT, hasta normalizarse completamente al cabo de 6-8 semanas.

Proteínas plasmáticas

El hígado ocupa un papel central en la síntesis de proteínas, por lo que sus enfermedades modifican el espectro seroproteico. Las alteraciones del proteinograma en las hepatopatías agudas son similares a las que aparecen en el curso de procesos infecciosos agudos que asientan en otro órgano, y consisten en un aumento de proteínas reactivas de la fase aguda. El descenso de albúmina sérica traduce insuficiencia hepatocelular. En la cirrosis hepática descompensada, la concentración plasmática de albúmina sérica suele estar disminuida. Sin embargo, dado que su vida media es de unos 20 días, su determinación no es útil para el diagnóstico de insuficiencia hepática aguda grave.
En las enfermedades crónicas del hígado es frecuente hallar un aumento policlonal de la gammaglobulina; ello traduce un estímulo antigénico constante, debido al paso de antígenos no depurados por el hígado que llegan a la circulación sistémica a través de las anastomosis portosistémicas. La IgM aumenta en la cirrosis biliar primaria, la IgG en la hepatitis autoinmune y la IgA en las hepatopatías alcohólicas. En pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología, también se produce un aumento de los niveles de IgG.

Lípidos

El colesterol sanguíneo aumenta en las colestasis, probablemente a consecuencia de la imposibilidad de su excreción biliar y de un mayor estímulo de su síntesis hepática. En la cirrosis hepática avanzada, el colesterol, en especial en su porción esterificada, disminuye dada su síntesis disminuida y a consecuencia de la malnutrición.
Los triglicéridos plasmáticos aumentan en la colestasis, en la diabetes y en el alcoholismo crónico con afección hepática o sin ella.

Pruebas de coagulación

El hígado es el responsable de la síntesis de la mayoría de los factores de la coagulación, elimina los factores de la coagulación activados (tromboplastina) y, como órgano integrante en el sistema mononuclear fagocítico, regula el metabolismo del factor VIII (globulina antihemofílica). Por todo ello, es frecuente que en ciertas enfermedades hepáticas se produzca un descenso de los factores de la coagulación, un aumento del factor VII y, en ocasiones, hiperfibrinólisis. Además, es frecuente la trombocitopenia, probablemente por secuestro esplénico, y en hepatopatías avanzadas también se ha demostrado la existencia de trombopatía por un defecto de adherencia y agregación plaquetarias.
Las pruebas de coagulación son particularmente útiles en las enfermedades agudas del hígado, ya que la vida media de las proteínas que intervienen en el proceso de la coagulación es muy corta, por lo que reflejan más fielmente que otras pruebas de función hepática el grado de insuficiencia hepatocelular.
La determinación de la tasa de protrombina (tiempo de Quick) constituye un índice sensible de la función de síntesis hepática, aunque su disminución puede deberse también a la reducción del aporte de vitamina K al hígado por malabsorción intestinal, o a un consumo periférico aumentado, en caso de coagulación intravascular diseminada o de fibrinólisis primaria. Para determinar si el alargamiento del tiempo de Quick se debe a la malabsorción de la vitamina K, se administra una dosis única de 10 mg y se repite la determinación de la tasa de protrombina al día siguiente. Un aumento superior al 30% indica que la malabsorción es la causa de la alteración del tiempo de Quick.
En las hepatopatías agudas graves la tasa de protrombina puede ser muy baja, inferior al 20%. En la hepatitis aguda vírica o tóxica, los descensos pueden ser intensos al inicio de la enfermedad, aunque generalmente a los pocos días retornan a la normalidad. Asimismo, en las hepatopatías crónicas con insuficiencia hepatocelular es frecuente detectar grados variables de hipoprotrombinemia. En la colestasis, la tasa de protrombina puede estar disminuida por déficit de absorción de vitamina K.

Excreción de colorantes y aclaramiento

El análisis de la eliminación plasmática de ciertos colorantes, como la bromosulftaleína (BSF), el verde de indocianina y el rosa de Bengala, se ha empleado en el estudio de las enfermedades hepáticas. Su interés diagnóstico ha disminuido con el desarrollo de los métodos de diagnóstico por la imagen. El aclaramiento plasmático de la BSF puede ser útil en el diagnóstico de la enfermedad de Dubin-Johnson, en la que se comprueba un ascenso de la concentración plasmática del colorante a partir de los 30 min. La alteración del aclaramiento de galactosa y de la prueba del aliento con aminopirina-^{14}C se correlaciona con el grado de insuficiencia hepatocelular, por lo que estas pruebas han sido utilizadas en investigación clínica.

Otras pruebas hepáticas

Los ácidos biliares séricos son sintetizados exclusivamente en el hígado a partir del colesterol y se relacionan con la circulación enterohepática. En condiciones normales, sólo pequeñas cantidades escapan al mecanismo de captación hepática y pasan a la circulación general. En ayunas se hallan las concentraciones plasmáticas más bajas, y esta cifra aumenta después de las comidas.
Los ácidos biliares séricos están elevados en todas las hepatopatías difusas, en un fenómeno que es más intenso en los períodos posprandiales, en especial si existen anastomosis portosistémicas espontáneas o quirúrgicas. Las concentraciones más elevadas se alcanzan en los síndromes colestásicos. Su valor clínico es escaso.
En el estudio de algunas enfermedades del hígado se emplean otras pruebas de gran utilidad: amoniemia, determinación del hierro sérico, ferritina, ceruloplasmina, cupremia y cupruria, anticuerpos antihísticos no organoespecíficos (antinucleares, antimitocondriales, antimúsculo liso) marcadores de los virus de la hepatitis, α-fetoproteína y α_1-antitripsina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Estudios morfológicos del hígado y de las vías biliares

Ecografía

La utilización de los ultrasonidos para el estudio del hígado y de la vía biliar ha alcanzado una gran difusión. La técnica tiene un coste bajo, se realiza en pocos minutos, no produce efectos secundarios ni requiere una preparación especial, excepto el ayuno cuando se desea realizar un estudio de la vesícula biliar. La experiencia del explorador es fundamental, ya que la información que se obtiene es dinámica y, por tanto, no evaluable de igual modo por un segundo observador o a partir de las imágenes estáticas obtenidas.

La ecografía es la técnica instrumental más adecuada en términos de coste-efectividad para el estudio inicial de todos los pacientes en quienes se sospeche una afección hepatobiliar por la presencia de hepatomegalia, ascitis, ictericia, alteraciones de la analítica hepática, dolor en el hipocondrio derecho, etc.

Constituye, además, la técnica de elección para la detección precoz del carcinoma hepatocelular en la cirrosis hepática o el seguimiento de pacientes en que deba repetirse el estudio de forma secuencial (respuesta a tratamientos percutáneos, trasplante hepático), ya que la repetición periódica del examen ecográfico no presenta contraindicaciones.

Su sensibilidad en el diagnóstico de lesiones difusas es variable (aproximadamente del 70% en la cirrosis hepática) e identifica correctamente las esteatosis y las cirrosis bien establecidas, así como los signos de hipertensión portal. Es útil en el diagnóstico de lesiones focales, si bien en su caracterización sólo es equiparable a la TC y RM en el caso en que se utilicen contrastes ecográficos.

En el diagnóstico diferencial de las ictericias se distingue la presencia de dilatación de la vía biliar intrahepática en el 98% de los casos, si bien el diagnóstico etiológico de la obstrucción sólo se consigue entre el 62% y el 80% de los casos, según las series, debido fundamentalmente a la dificultad para valorar la porción distal del colédoco y la cabeza del páncreas cuando existe interferencia de gas intestinal.

En el diagnóstico de la litiasis biliar, su precisión es de alrededor del 97%, con algún falso negativo si los cálculos son de pequeño tamaño o están situados en el infundíbulo (fig. 28-4). Raras veces se producen falsos positivos. También permite detectar fácilmente las complicaciones de la colelitiasis: colecistitis o *hidrops* vesicular (fig. 28-5). Las neoplasias vesiculares no suelen diagnosticarse en una fase precoz, sino por lo general cuando hay infiltración hepática de la proximidad, si bien la presencia de lesiones polipoideas en la pared vesicular de 1 cm o más debe hacer sospechar una neoplasia en fase inicial y recomendar, por tanto, la colecistectomía.

La ecografía permite el control continuo de la introducción de las agujas de punción, por lo que es el método óptimo para dirigir tanto las punciones diagnósticas (punción con aguja fina de tumores, quistes o abscesos y punción biopsia para el diagnóstico de hepatopatías

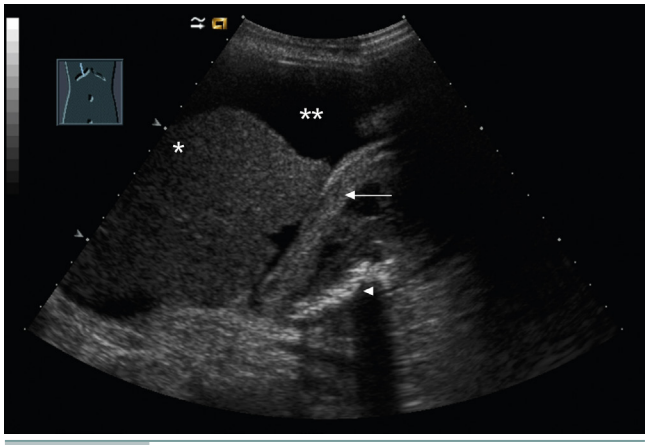


Figura 28-4 Corte ecográfico en hipocondrio derecho. Hígado pequeño e irregular, sugestivo de cirrosis *(asterisco)*. Vesícula biliar de paredes engrosadas *(flecha)* y litiasis *(punta de flecha)*. Ascitis *(doble asterisco)*.

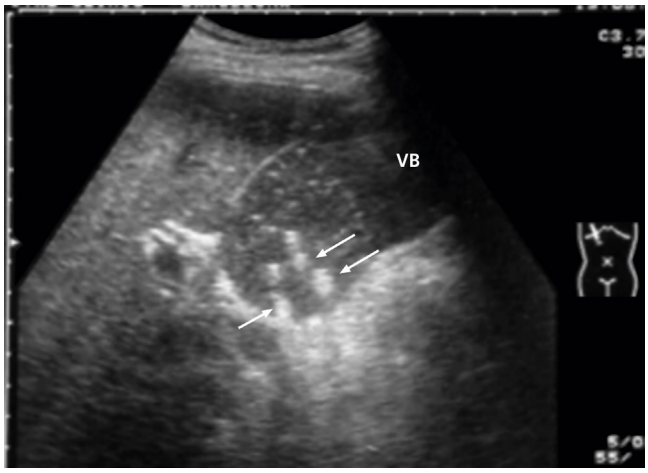


Figura 28-5 Ecografía (corte intercostal). *Hidrops* con barro biliar y microlitiasis *(flechas)*. VB: vesícula biliar.

difusas), como las punciones terapéuticas (tratamiento esclerosante de tumores y quistes hepáticos, radiofrecuencia, drenajes de abscesos y colecistotomías).

La asociación de la imagen obtenida por ultrasonidos con el estudio Doppler permite identificar las estructuras vasculares; su permeabilidad precisa la dirección del flujo si el flujo es arterial o venoso y, en estructuras vasculares grandes como la vena porta, permite la cuantificación del mismo. Esta técnica está indicada para valorar las estructuras vasculares hepáticas en los pacientes en los que se sospeche compromiso de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari) o de la circulación portal (trombosis, hipertensión, valoración de las anastomosis portosistémicas), así como en el estudio de la arteria hepática (fístulas arteriovenosas, trasplante hepático). Tiene especial interés el uso de la ecografía Doppler en el postrasplante inmediato, ya que permite detectar las complicaciones vasculares, cuyo diagnóstico en fase precoz permitiría indicar tratamientos dirigidos a preservar el flujo arterial o portal y evitar la pérdida del injerto. En el seguimiento de los pacientes trasplantados permite valorar cambios en la vía biliar, en la ecoestructura o la recidiva tumoral.

Recientemente se han desarrollado contrastes específicos para ecografía, basados en la presencia de microburbujas de gas estabilizadas, que a través de los filtros pulmonares se distribuyen por todo el organismo. En su paso incrementan la señal Doppler y permiten, mediante programas específicos, identificar las diferentes fases de vascularización: arterial, venosa y tardía. Su utilidad en el diagnóstico y caracterización de lesiones focales hepáticas ya está demostrada, pero además se usa actualmente en la valoración de áreas de infarto (hepático o esplénico) y en las lesiones polipoideas vesiculares, así como en el estudio de las estructuras vasculares.

La ecografía 3D es una innovación técnica que no tiene por el momento una aplicación clara en el estudio hepatobiliar.

Tomografía computarizada

La obtención de imágenes en la TC está basada en la reconstrucción matemática de los datos obtenidos por unos detectores que se desplazan junto al tubo generador de Rx alrededor del eje axial y analizan la absorción de los rayos X por las estructuras corporales, lo que permite la obtención de imágenes anatómicas de gran calidad.

Los avances tecnológicos actuales consisten en la adquisición continua de la información durante el desplazamiento en espiral del conjunto tubo-Rx-detectores, lo que constituye la denominada *TC espiral o helicoidal*. Esta mejora tecnológica ha comportado una adquisición más rápida, con posibilidad de estudiar la perfusión total hepática en diferentes fases (arterial, portal, tardía) y un aumento de la capacidad de detección de lesiones focales, ya que los cortes de reconstrucción obtenidos son más finos y continuos. La introducción de TC multicortes, en las que la adquisición de la imagen se hace con más detectores y con múltiples cortes simultáneamente, ha facilitado la realización de reconstrucciones volumétricas y tridimensionales.

El procedimiento se lleva a cabo con el paciente en ayunas y se utiliza contraste yodado o agua por vía oral, para opacificar el tubo digestivo, y contraste intravenoso, que facilita la diferenciación de los tejidos normales y patológicos según su vascularización. Muy raramente se utiliza contraste de eliminación biliar.

La TC permite el estudio sistematizado del hígado y de los órganos vecinos y hace posible diferenciar y caracterizar las lesiones focales, detectar dilataciones de la vía biliar o valorar la permeabilidad vascular, por lo que sus indicaciones son muy amplias y superponibles a las de la ecografía. Sin embargo, en razón de su mayor coste, la irradiación que produce sólo debe realizarse en pacientes seleccionados, en quienes la ecografía no haya permitido asegurar o completar el diagnóstico.

La TC está especialmente indicada en la caracterización y estadiaje de los tumores, ya que permite identificar un mayor número de lesiones que la ecografía, así como determinar la presencia de lesiones en órganos vecinos. Su realización será imprescindible en pacientes candidatos a cirugía de resección o en la definición de las posibilidades terapéuticas de los pacientes oncológicos.

En las lesiones sólidas, la TC revela la existencia de áreas de densidad diferente, y la administración de contraste yodado no iónico y la adquisición de imágenes en las diferentes fases arterial, portal y tardía permiten el diagnóstico diferencial de los tumores benignos y malignos, con una precisión diagnóstica variable según el tipo de tumor.

La TC multicorte ha incrementado la capacidad de detectar pequeñas lesiones tumorales y las posibilidades de reconstrucción de las imágenes permiten el estudio del árbol vascular con gran precisión (angio-TC).

La TC identifica la dilatación de la vía biliar intrahepática como estructuras tubulares que no captan contraste. En los sucesivos cortes tomográficos puede seguirse el colédoco hasta la ampolla de Vater, lo que permite, en los procesos obstructivos, establecer su nivel y el diagnóstico etiológico entre el 85% y el 97% de los casos, según las series. Para contrastar la vía biliar debe administrarse contraste específico, pero esta exploración sólo tiene interés si se sospecha la enfermedad de Caroli.

En el estudio de la vesícula biliar se identifican el tamaño, el grosor de la pared, la presencia de litiasis y sus complicaciones: colecistitis y tumores. El uso de contraste permite el diagnóstico de los tumores primarios de la vesícula.

En el curso de una TC pueden efectuarse punciones o drenajes de lesiones tumorales o quísticas, pero este procedimiento es técnicamente más difícil que si se realiza por ecografía, por lo que debe reservarse para las lesiones que no se localizan correctamente por ultrasonidos, como las lesiones hepáticas muy posteriores o subdiafragmáticas.

Resonancia magnética

Si bien las imágenes de TC y RM parecen inicialmente similares, su obtención se basa en características físicas muy diferentes: la TC refleja la capacidad de los tejidos para absorber los fotones de rayos X transmitidos a través del tejido, mientras que la señal de RM refleja los tiempos de relajación de los protones nucleares sometidos al estímulo de un campo magnético y, por tanto, depende no sólo de la densidad nuclear de los tejidos sino, lo que es más importante, de su naturaleza bioquímica. Al no utilizar contraste yodado, representa la alternativa de la TC en los pacientes con alergias. La evolución tecnológica de la RM con la utilización de equipos de alto campo, ha disminuido el tiempo de adquisición de la imagen al mejorar la calidad y la definición de las imágenes.

La adquisición de la imagen es volumétrica y presenta como ventaja respecto a otras técnicas la no irradiación y la posibilidad de adquisición y recomposición tridimensional.

Existen diferentes secuencias de estimulación que permiten la caracterización de los componentes de las lesiones, de modo que en el curso del estudio del hígado se utilizarán secuencias T1, T2 o técnicas angiográficas. Actualmente se emplean secuencias para valorar la difusión en determinadas zonas titulares, lo que parece proporcionar un aumento de sensibilidad para la caracterización de las metástasis.

En el curso de la RM suele utilizarse contraste de gadolinio (Gd), que tiene distribución vascular e intersticial, lo que permite mejorar las imágenes vasculares (angio-RM) y caracterizar las lesiones focales según su comportamiento con el contraste de modo análogo a lo observado con la TC. Existen además los denominados *contrastes organoespecíficos,* a base de manganeso (Mn) o bien de hierro, que se han propuesto para mejorar el diagnóstico de los tumores. Sin embargo, su rendimiento es escaso en los tumores de pequeño tamaño y, por tanto, normalmente el uso de un compuesto de Gd es suficiente.

La RM tiene un rendimiento similar a la TC en el diagnóstico de metástasis hepáticas, y es superior en los tumores hipervasculares de pequeño tamaño o en presencia de esteatosis hepática. Los angiomas presentan un patrón característico con hiperseñal en T2, que permite diferenciarlos de otras lesiones focales con una precisión diagnóstica superior a cualquiera de las restantes técnicas de imagen. Mediante RM se identifica también la existencia de grasa o hierro en el parénquima, por lo que ofrece información en los casos de esteatosis y hemocromatosis.

Los nuevos equipos de RM permiten estudiar con gran precisión la vía biliar. Así, la colangio-RM permite reconstruir en longitudinal toda la imagen de la vía y, por tanto, identificar perfectamente el lugar de la obstrucción y, en la mayoría de los casos, la etiología de la misma.

Asimismo, las estructuras vasculares se objetivan mejor con los equipos nuevos, de modo que se aumenta la aplicabilidad de la angio-RM, que ofrece buenos resultados en el estudio de las venas suprahepáticas, la vena porta y la arteria hepática.

Dadas sus características de adquisición tridimensional, la RM se utiliza en el cálculo del volumen en los donantes de hígado, así como en el estudio de la vía biliar y la vascularización del hígado candidato a donante.

Los principales inconvenientes de la RM son su coste elevado, la contraindicación absoluta en pacientes con determinado tipo de prótesis, clips metálicos o marcapasos y la claustrofobia.

Medicina nuclear

Comprende técnicas que ofrecen más información funcional que anatómica, ya que obtienen las imágenes generadas por las radiaciones gamma producidas por un radiofármaco específico inyectado previamente al paciente. A pesar de las mejorías tecnológicas como la SPECT, sus indicaciones han variado en los últimos años debido a las aplicaciones de otras técnicas de imagen como la ecografía, la TC o la RM. La tomografía por emisión de positrones (PET) es la innovación más reciente que incrementa las posibilidades de la medicina nuclear en relación con el diagnóstico.

Los radiofármacos son sustancias marcadas con un isótopo radiactivo, captadas por el hígado y que, según su naturaleza, se depositan en el sistema reticuloendotelial, en los hepatocitos, en las células tumorales y en las tumoraciones vasculares o son eliminadas por vía biliar.

Gammagrafía hepática con coloides

Se basa en la administración de partículas de coloide marcadas con ^{99m}Tc, que se deposita en las células del sistema mononuclear fagocítico (SMF). Tiene escasas indicaciones en la actualidad, ya que la ecografía, la TC y RM han desplazado las indicaciones previas.

Gammagrafía vascular

El marcado de los hematíes permite identificar las estructuras vasculares. Está especialmente indicada en el diagnóstico de los hemangiomas hepáticos, en los que se demuestra la acumulación de hematíes en la lesión. La especificidad de esta técnica es muy elevada, aunque sólo para lesiones mayores de 2 cm, por lo que su aplicabilidad ha sido superada por la RM.

Estudio de la vía biliar

Se basa en el marcaje con ^{99m}Tc de derivados del ácido iminodiacético (IDA), los cuales son captados por las células hepáticas y eliminados por la bilis. Por este motivo suelen acumularse en los tumores hepáticos, en los que puede existir una buena captación del trazador y una acumulación debido a la imposibilidad de los hepatocitos patológicos de eliminar el radiofármaco.

En general, las técnicas de medicina nuclear consisten en estudios de bajo coste, que producen una irradiación mínima y no requieren preparación, pero precisan un equipo costoso y una instalación específica, por lo que no están disponibles en todos los centros. Actualmente, estas técnicas han sido reemplazadas prácticamente por completo por la TC y la RM.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tomografía por emisión de positrones

En el campo de la patología hepática, esta nueva tecnología, asociada o no a la TC, se utiliza en la detección de metástasis hepáticas y en el estadiaje en general de tumores. La utilización de flúor-desoxiglucosa, que se acumula en proporción a la actividad metabólica de las células, permitirá identificar las lesiones metastásicas como áreas de gran captación. Simultáneamente, si existe infiltración tumoral ganglionar o en otros territorios del cuerpo humano, podrán detectarse también zonas de hipercaptación. El uso simultáneo de la TC o la fusión de imágenes permite identificar estas zonas de hipercaptación en sus exactas relaciones anatómicas.

En la actualidad se considera indicada siempre que, con marcadores tumorales elevados, las otras técnicas de imagen no han demostrado la presencia de tumor. La sensibilidad para identificar estos focos de hiperactividad metabólica es muy alta y permite la detección de metástasis de 0,4 cm. Por el momento no se ha demostrado su utilidad en la detección del carcinoma hepatocelular: es positiva en tumores de tamaño avanzado, cuando las demás técnicas de imagen son también positivas.

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es un método endoscópico radiológico que consiste en la canulación de la papila de Vater bajo control endoscópico, con un catéter dirigido a través de un endoscopio especialmente diseñado, con inyección directa de contraste radiológico hidrosoluble en las vías biliares y en los conductos excretores del páncreas.

El método está indicado cuando interesa conocer el estado anatómico global de las vías biliares y del páncreas exocrino, cuando la ecografía, la colangio-RM o la TC no han permitido establecer el diagnóstico, cuando existe disparidad entre estas y los datos clínico-biológicos o cuando, a pesar de disponer del diagnóstico sindrómico de obstrucción biliar, el riesgo individual del paciente aconseje obtener, con la mayor objetividad, más datos con respecto a la situación exacta del nivel de obstáculo al flujo biliar y sobre su naturaleza. Es indispensable cuando no se ha podido determinar con seguridad por otros métodos si la colestasis es extrahepática o intrahepática, en especial ante sospecha de colangitis esclerosante, quiste de colédoco y coledococele. También debe efectuarse en los pacientes con colestasis extrahepática que presentan riesgo para la cirugía (edad extrema o enfermedades asociadas) y en los que se considere que pueden beneficiarse del tratamiento endoscópico (como papilotomía y extracción de cálculos o colocación de drenaje biliar interno). Los aspectos terapéuticos constituyen actualmente la indicación más importante de la CPRE (extracción de cálculos de la vía biliar, dilatación de estenosis, cepillado de lesiones tumorales, etc.).

Las contraindicaciones para la exploración son las estenosis de esófago, estómago o duodeno y la cirugía derivativa intestinal que impida acceder a la desembocadura de las vías biliares en el intestino. La sospecha de enfermedad de Caroli (dilatación congénita de las vías biliares intrahepáticas) o de seudoquiste pancreático tiene el riesgo de infección de las cavidades biliares en el primer caso y del contenido del seudoquiste en el segundo, por lo que deben valorarse especialmente las ventajas de su aplicación.

Las complicaciones se limitan a la elevación muy frecuente, pero asintomática y transitoria —amilasa y lipasa— en plasma y orina. Con una frecuencia del 0,5%-5% se producen pancreatitis agudas y, cuando aparecen, en general tienen un curso benigno. Por ello, es conveniente mantener ingresados durante unas horas a los pacientes sometidos a esta exploración. Raras veces aparecen complicaciones infecciosas. La colangitis o la bacteriemia después de la canulación de las vías biliares suelen producirse en pacientes con obstrucción del árbol biliar o del conducto de Wirsung, cuando el contraste supera el obstáculo.

Las complicaciones de la papilotomía son las mismas que para la CPRE con carácter diagnóstico, a las que se debe añadir la posibilidad de perforar la ventana duodenal y la hemorragia. La mortalidad de la papilotomía es de alrededor del 0,5% y la morbilidad se sitúa entre el 5% y el 10%.

Colangioscopia

La colangioscopia permite la visualización directa del árbol biliar y la realización de biopsias dirigidas sobre las lesiones sospechosas cuando el diagnóstico definitivo no ha podido realizarse mediante CPRE. Aunque la información actual sobre esta técnica es escasa, los resultados parecen prometedores.

Colangiografía transparietohepática

La colangiografía transparietohepática (CTPH) consiste en la inyección directa de contraste yodado hidrosoluble en las vías biliares intrahepáticas, a través de una aguja introducida por punción percutánea y que atraviesa el parénquima hepático hasta la zona próxima al hilio. Su capacidad diagnóstica se basa en la interpretación de las imágenes obtenidas después de rellenar la vía biliar con contraste en caso de que existan alteraciones en la morfología, el calibre y la disposición del árbol biliar o que se detecten alteraciones en el interior de los conductos (cálculos, masas tumorales, fenómenos de compresión, parásitos). La exploración radiológica puede asociarse a maniobras terapéuticas como la colocación de drenajes externos temporales, útiles para la descompresión preoperatoria de las vías biliares dilatadas o la colocación de drenajes internos.

Si se dispone de ultrasonidos y de la posibilidad de realizar CPRE, las indicaciones de la CTPH diagnóstica son muy limitadas. Cuando está contraindicada la práctica de una CPRE o esta haya fracasado, es la técnica de elección para el drenaje de la vía biliar.

La posibilidad de canular la vía biliar es próxima al 100% cuando existe dilatación del árbol biliar intrahepático, pero en caso contrario es mucho menor, entre el 50% y el 70% de los casos. La interpretación de las imágenes radiológicas, una vez obtenida la colangiografía, ofrece una precisión diagnóstica del orden del 95%.

Son contraindicaciones de la exploración una tasa de protrombina inferior al 40%-50% y un recuento de plaquetas inferior a 70×10^9/L, por el riesgo de hemorragia intraperitoneal. También son contraindicaciones absolutas la hipersensibilidad al contraste yodado, la colangitis aguda y la sospecha de quistes o abscesos hepáticos. La presencia de ascitis, que puede sobreinfectarse, y la insuficiencia renal grave, que puede empeorar por la inyección del contraste, constituyen contraindicaciones relativas.

Las complicaciones de la técnica se elevan al 5%-12% de los casos con ictericia y dilatación biliar. El riesgo de bacteriemia se reduce si se recurre a la antibioticoterapia profiláctica. Otras complicaciones menos frecuentes son las comunicaciones arteriovenosas y la hemobilia.

Laparoscopia

La laparoscopia consiste en el examen visual de la cavidad peritoneal mediante un instrumento óptico denominado *laparoscopio,* de calibre reducido y provisto de un sistema de iluminación, que se introduce a través de una pequeña incisión en la pared abdominal. Para permitir el movimiento del laparoscopio es necesario producir un neumoperitoneo que convierta la cavidad peritoneal en un espacio real mediante la insuflación de gas, que puede ser aire, a través de la pared del abdomen. La laparoscopia puede completarse con la toma de biopsias de distintos órganos o de la serosa mediante pinzas o agujas apropiadas. Actualmente, esta técnica se utiliza principalmente como método de acceso quirúrgico al abdomen.

La laparoscopia puede realizarse en cualquier proceso intraabdominal que pueda tener expresión macroscópica y en el cual otras técnicas no permitan obtener el diagnóstico con suficiente seguridad. Las indicaciones electivas más importantes se refieren a las afecciones hepáticas, en especial hepatoesplenomegalia y la sospecha de hígado tumoral, incluidos los linfomas. En algunos casos, la práctica de una laparoscopia diagnóstica puede variar la estadificación de pacientes neoplásicos y la estrategia terapéutica. Por último, la laparoscopia se puede utilizar en el diagnóstico de la ascitis y los síndromes de hipertensión portal de naturaleza no aclarada por otras técnicas.

El número total de complicaciones es escaso, del 0,42%, y la mortalidad, del 0,1% de los casos. La morbimortalidad puede aumentar si entre los pacientes a los que se practica la exploración laparoscópica se incluyen aquellos que presentan un riesgo excesivo para la realización de la biopsia hepática a ciegas.

Biopsia hepática

La biopsia hepática consiste en la obtención de un fragmento de tejido hepático para examen histopatológico, cultivo bacteriológico u otro tipo de estudios. Puede realizarse en el curso de una laparotomía o

mediante cateterización transyugular de una de las venas suprahepáticas, pero el procedimiento más habitual consiste en la obtención de tejido hepático por punción directa del hígado a través de la piel (biopsia percutánea). Esta puede realizarse por aspiración, con una aguja de Menghini, o por corte, con agujas de tipo Tru-Cut. En la actualidad se utilizan con frecuencia agujas automáticas basadas en uno u otro método, y la realización de la biopsia se hace bajo control ecográfico, lo que disminuye la morbilidad de la técnica. El mayor tamaño de la muestra obtenida comporta una mejor precisión en el diagnóstico anatomopatológico (idealmente debe tener una longitud de 2 cm), por lo que la biopsia con aguja de corte de 14 G y control ecográfico ofrece las mayores garantías para obtener una muestra significativa.

En las afecciones del hígado la indicación de biopsia suele establecerse para el diagnóstico de pacientes cuya anamnesis, exploración física y datos de laboratorio permitan suponer la existencia de una enfermedad hepática no diagnosticable por métodos no invasivos. Así, está indicada en las hipertransaminasemias prolongadas (> 6 meses), en el estudio de las hepatomegalias, para conocer la repercusión del consumo excesivo de alcohol y en el diagnóstico y el control terapéutico de las enfermedades por depósito de metales y de los pacientes sometidos a trasplante de órganos, o el estudio de la afección del hígado en enfermedades sistémicas y en los linfomas. La mejoría de las técnicas de imagen y el uso del FibroScan® para el seguimiento de las hepatitis crónicas ha disminuido notablemente la necesidad de biopsia.

Tanto los trastornos de la hemostasia (tasa de protrombina inferior al 50% y plaquetas inferiores a 50×10^9/L) como la falta de cooperación del paciente impiden la realización de la biopsia hepática percutánea. También son contraindicaciones la existencia de procesos infecciosos en la zona de punción, la ictericia obstructiva con dilatación de las vías biliares intrahepáticas y algunas afecciones generales, como insuficiencia cardíaca o respiratoria descompensadas. Las complicaciones más graves son la peritonitis biliar y el hemoperitoneo. Otra mucho más rara es la punción de vísceras huecas. Si la biopsia se realiza con control ecográfico, las complicaciones se reducen a las hemorrágicas: hemoperitoneo, hemotórax por lesión de vaso intercostal, fístula arteriovenosa, hematoma parietal o hemobilia. La morbilidad de la biopsia hepática es aproximadamente del 0,25% y la mortalidad, del 0,015%-0,16%.

Para el diagnóstico de lesiones focales hepáticas suelen utilizarse agujas finas con obtención de material por corte o por aspiración. El riesgo de complicaciones es mucho menor y la rentabilidad, muy elevada.

La biopsia a través de la cateterización transyugular permite obtener muestras en pacientes con alteraciones importantes de la coagulación o ascitis que contraindican la realización de la biopsia percutánea. A su vez, esta técnica permite obtener el gradiente de presión entre la vena porta y la vena suprahepática, la determinación del gasto cardíaco y de las presiones cardiopulmonares. La tasa de complicaciones de este tipo de biopsias es baja (1,3%-7,1%) y generalmente están relacionadas con el sitio de la punción en el cuello (dolor o hematoma). Otras complicaciones muy infrecuentes (< 0,5%) incluyen perforación de la cápsula hepática con hemoperitoneo, neumotórax, perforación de la vena cava o fístulas arteriovenosas.

Angiografía hepática

La exploración angiográfica del hígado incluye la práctica de arteriografías selectivas mediante técnicas de sustracción digital del tronco celíaco y de la mesentérica superior, con la obtención de fases arteriales, capilares y venosas con los retornos esplenoportal y mesentérico-portal. Al aspecto diagnóstico básico de la angiografía en las enfermedades hepáticas, especialmente enfermedades vasculares y tumorales, se han añadido en los últimos años las técnicas terapéuticas percutáneas, que aprovechan la colocación intraarterial de los catéteres para la práctica de embolizaciones, perfusión de fármacos o procedimientos desobstructivos vasculares.

En el contexto de las afecciones vasculares hepáticas es fundamental recordar que el hígado recibe un aporte sanguíneo doble, a través de la vena porta, que suministra un 70% del débito, y de la arteria hepática, que aporta el 30% restante. Merced a esta circunstancia, el hígado puede resistir importantes oclusiones arteriales, como ligaduras o embolizaciones, con escasa repercusión clínica. También es importante el conocimiento de la existencia de las redes anastomóticas entre el tronco celíaco, la mesentérica superior, y entre esta y la mesentérica inferior. Dichas anastomosis se realizan a través de las arcadas pancreático-duodenales y de la arteria marginal del colon o arcada de Riolano. Estas anastomosis determinan que las estenosis u obstrucciones de las arterias digestivas deben valorarse con mucha precaución por tener a veces muy poca o nula repercusión clínica.

La angiografía diagnóstica hepática reviste especial interés en el estudio de los tumores hepáticos, la hipertensión portal, las enfermedades vasculares y los traumatismos.

En los pacientes con tumoraciones hepáticas, habitualmente identificadas por ecografía o por TC, la angiografía permite confirmar el diagnóstico, conocer los límites de la lesión y descartar la existencia de tumor en otras localizaciones. Además, la información angiográfica de la vascularización del tumor puede ser de gran interés para planificar el tratamiento quirúrgico o la embolización percutánea.

La embolización de ramas arteriales se utiliza a menudo en el tratamiento de las malformaciones y lesiones traumáticas vasculares y del carcinoma hepatocelular o de las metástasis que no pueden tratarse con procedimientos curativos. Consiste en la oclusión de la arteria aferente a la lesión, mediante catéteres colocados muy selectivamente, a través de los cuales se introducen materiales embolizantes, como esponja de gelatina, materiales plásticos o espirales metálicos de diversas medidas y configuraciones. En el caso de los tumores, es posible asimismo administrar de forma muy selectiva quimioterápicos o radiofármacos con el itrio-90 para aumentar el efecto antitumoral del procedimiento (quimioembolización o radioembolización).

La angiografía terapéutica de las enfermedades del hígado también incluye la embolización de las varices esofágicas, que puede hacerse por vía transyugular o transhepática, en casos muy seleccionados, aunque rara vez se utiliza este procedimiento. En el campo de la hipertensión portal, también se realizan *shunts* sistémico-portales, entre vena suprahepática y porta, mediante acceso percutáneo transyugular (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt,* TIPS).

El papel de la angiografía hepática en el trasplante hepático empieza en la realización de estudios previos para realizar un mapa vascular, especialmente importante en el trasplante de donante vivo. En las complicaciones después del trasplante debe hacerse angiografía siempre que por la clínica o por los controles con Doppler se sospeche estenosis u oclusión de la arteria hepática. En los casos de estenosis se puede realizar una angioplastia por vía percutánea, mientras que en la obstrucción ofrece a veces buenos resultados la aplicación de fibrinolíticos *in situ* a través de un cateterismo selectivo. Mucho más raras son las estenosis de la vena porta postrasplante, que también pueden ser diagnosticadas y tratadas mediante técnicas percutáneas.

Valoración no invasiva del grado de fibrosis hepática

Elastografía hepática

Esta prueba consiste en la medición de la velocidad con que se transmiten sonidos de baja frecuencia (65 Hz) a través del tejido hepático. La vibración de poca amplitud y breve se emite con un sistema vibrador y se capta con un transductor de ecografía montado en el eje del vibrador (FibroScan®). La velocidad de propagación de la onda tiene una buena correlación con la rigidez del parénquima hepático: a mayor rigidez, mayor velocidad de propagación y, por lo tanto, valor más elevado de la elastografía hepática, que indica un mayor grado de fibrosis hepática. La técnica es rápida, fácil de aprender, reproducible, y aporta información de una proporción de tejido aproximadamente 100 veces mayor que la biopsia y, por lo tanto, tiene una menor probabilidad de error de muestreo. En la práctica deben realizarse unas 10 medidas consecutivas en unos 5 min. La media se expresa en kilopascales (kPa) y los valores oscilan entre 2 y 75 kPa. Para que la valoración sea confiable, se requiere un 60% de mediciones válidas y un rango intercuartílico menor al 30%. Se considera que, para fibrosis grado II, III y IV, los valores medios son de 7,1, 9,5 y 12,5 kPa (fig. 28-6). Recientemente, además, se ha evidenciado que el valor de la elastografía hepática se asocia con el riesgo de desarrollar complicaciones de la cirrosis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

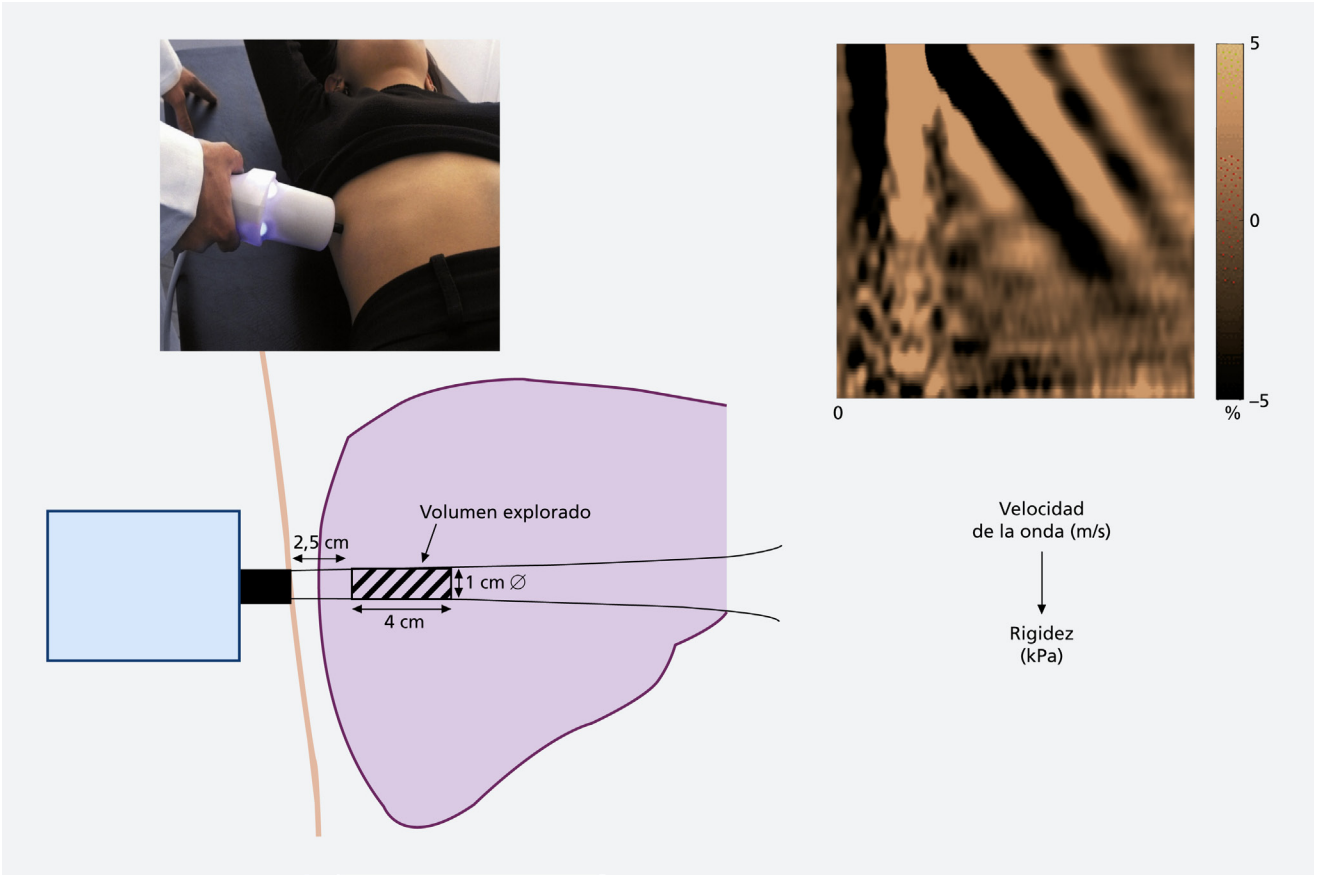


Figura 28-6 Elastografía hepática. Determinación de la rigidez hepática y su relación con el grado de fibrosis.

(17-23 kPa) y hepatocarcinoma (> 10 kPa) en pacientes con cirrosis hepática. En pacientes receptores de trasplante hepático, esta técnica (≥ 8,74 kPa) ha demostrado tener una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de hipertensión portal (GPVH ≥ 6 mm Hg).
La principal limitación de esta técnica es que en el 15%-20% de los pacientes, el resultado es no es valorable, generalmente por la presencia de obesidad.

ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse Imaging)

Es una nueva técnica que proporciona información sobre la elasticidad del tejido en tiempo real. Consiste en la transmisión de pulsos acústicos de corta duración (~262 μs) que producen ondas que se propagan a través del tejido y generan mínimos desplazamientos. La velocidad de desplazamiento se mide en una proporción del parénquima de 10 mm de largo por 6 mm de ancho. La ventaja de esta técnica es que viene integrada en un ecógrafo convencional, lo que permite seleccionar adecuadamente el mejor sitio para realizar la medición. Algunos estudios recientes han demostrado que esta técnica tiene una sensibilidad y una especificidad similares a las de la elastografía hepática en la detección de fibrosis hepática y cirrosis.

Otras

Otras técnicas de imagen utilizadas en la evaluación de la fibrosis hepática son la elastografía por resonancia magnética y la elastografía *shear-wave*. En la primera, la determinación de la fibrosis se realiza mediante la sincronización de secuencias de imagen con la aplicación de ondas acústicas en el tejido. Aunque tiene alguna ventaja técnica sobre la elastografía convencional (no requiere ventana acústica, no se afecta por la presencia de obesidad), es más costosa y laboriosa. Sin embargo, podría utilizarse en pacientes que requieran una resonancia magnética por otras razones. La elastografía *shear-wave* permite la determinación de la fibrosis en tiempo real. Aunque en los primeros estudios parece ser mejor que la elastografía convencional, se requiere realizar más estudios para validar esta técnica.

Tabla 28-2 Marcadores serológicos de fibrosis hepática

ÍNDICE	MARCADORES
Fibrotest	GGT, haptoglobina, bilirrubina, apolipoproteína A, α_2-macroglobulina
Forns	Edad, GGT, colesterol, plaquetas
APRI	ASAT, plaquetas
Sud	ASAT, colesterol, HOMA, edad, consumo enólico
HALT-C	ASAT, plaquetas, INR
FIB-4	Edad, ALAT, ASAT, plaquetas (pacientes coinfectados)

ALAT: alanino aminotransferasa; ASAT: aspartato aminotransferasa; GGT: gammaglutamil-transpeptidasa; HOMA: *Homeostasis Model Assessment*.

Marcadores de fibrosis

Análisis de sangre sistemáticos

Desde un punto de vista teórico, la utilización de análisis sistemáticos como marcadores indirectos del grado o estadio de fibrosis hepática es muy atractiva (tabla 28-2). Estos marcadores no tienen relación directa con la fisiopatología de la producción o degradación de colágena en el hígado, sino que miden o reflejan las consecuencias del depósito de fibra en el órgano. La mayoría de los métodos basados en test habituales identifican o excluyen con mayor o menor fiabilidad

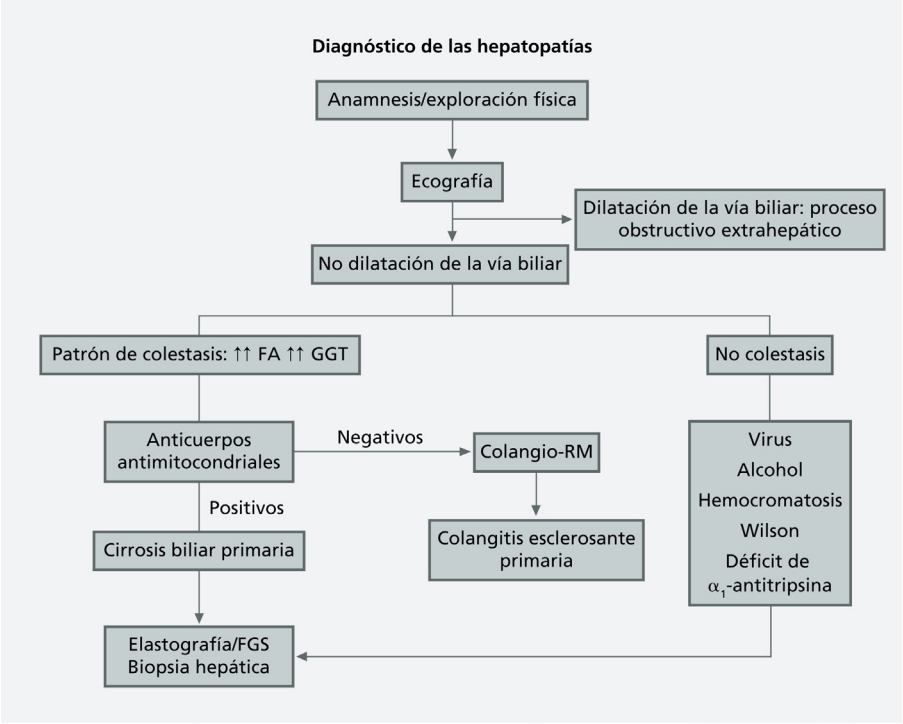


Figura 28-7 Algoritmo diagnóstico de las hepatopatías. FA: fosfatasa alcalina; FGS: fibrogastroscopia; GGT: gammaglutamil-transpeptidasa.

la existencia de enfermedad hepática avanzada. En pacientes con hepatitis crónica C se han propuesto varias escalas de parámetros *(scores)* que combinan diferentes marcadores, como la edad del paciente, la cifra de plaquetas, el ratio AST/ALT y el tiempo de protrombina. El principal problema de estas escalas es que no son suficientemente sensibles para identificar a pacientes con poca fibrosis (estadios 0-2).

Biomarcadores de fibrosis

La identificación de las células estrelladas ha sido clave en el conocimiento del proceso de respuesta a la reacción inflamatoria en el hígado. La activación de las células estrelladas, que se caracteriza por la transformación de las células quiescentes en proliferativas, fibrogénicas y en miofibroblastos, constituye el suceso principal en la fibrogénesis hepática. La fibrosis progresa cuando se produce un desequilibrio entre la degradación y la producción de la matriz extracelular. Aunque se trata de una reacción local del hígado ante una lesión crónica, los niveles séricos de citocinas fibrogénicas, de proteínas de la matriz extracelular y los productos de degradación se encuentran muy elevados en los casos de fibrosis importante (fibrosis en puente o cirrosis). Los biomarcadores más comúnmente utilizados miden productos de síntesis o degradación de la matriz extracelular (ácido hialurónico), enzimas que regulan su producción o modificación (TIMP) y citocinas profibrogénicas (TGF-β1). La combinación de varios marcadores incrementa la precisión diagnóstica. Una de las combinaciones más utilizadas en la actualidad es la del ELF *(enhanced liver fibrosis),* que combina la determinación de ácido hialurónico, TIMP-I y el propéptido del procolágeno tipo III (PIIINP). El ELF ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad en la determinación de fibrosis significativa o cirrosis. Además, es especialmente útil cuando se combina con otras técnicas no invasivas de evaluación de la fibrosis hepática como la elastografía.

APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO DE LAS HEPATOPATÍAS

En realidad, la historia clínica y la exploración física y las pruebas analítica y de imagen se combinan para establecer inicialmente unas posibilidades diagnósticas y alcanzar finalmente el diagnóstico definitivo. En la figura 28-7 se propone un algoritmo secuencial del diagnóstico de las hepatopatías. La historia clínica y la exploración física son esenciales para el enfoque diagnóstico. Los análisis habituales indican la existencia o ausencia de un patrón de colestasis (aumento de FA y GGT). Una ecografía realizada por personal experimentado indicará si existe o no dilatación de la vía biliar, además de informar sobre posibles lesiones ocupantes de espacio, nodularidad del hígado o presencia de ascitis, por ejemplo. En función de los diferentes hallazgos el diagnóstico progresa y, finalmente, se procede a la estadificación.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Boyer TD, Manns MP, Wright T, Sanyal AJ. Zakim and Boyer's Hepatology: A textbook of liver disease. Philadelphia: Saunders; 2011.

Carrión J, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gelabert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fi brosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. Liver Transpl 2006;12:1791-8.

Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. Gastroenterology 2012;142:1293-302.

Dooley JS, Lok A, Heathcote J. Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System. 12th ed. Oxford: Wiley-Blackwell Publishing Ltd; 2011.

Feldman M, Friedman LS, Brandt L. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management, Expert Consult Premium Edition. Philadelphia: Saunders; 2015.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ICTERICIAS Y ENFERMEDADES DE LAS VÍAS BILIARES

Capítulo 29

J. I. Herrero Santos

METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

Ictericia es la coloración amarillenta de piel, mucosas y fluidos corporales debida al exceso de bilirrubina. Clínicamente es detectable si la bilirrubinemia es superior a 2-3 mg/dL (34-51 μmol/L). Cuando es incipiente se detecta mejor en el paladar o la esclerótica; cuando la ictericia es prolongada, la piel toma coloración verdosa, por la oxidación de bilirrubina a biliverdina. Debe distinguirse de otras causas de coloración amarillenta de la piel en las que no se encuentra pigmentación amarillenta escleral.

La bilirrubina procede del catabolismo del grupo heme, principalmente de la lisis de hematíes senescentes en el sistema reticulohistiocitario. La bilirrubina no conjugada pasa al torrente sanguíneo y circula unida no covalentemente a la albúmina. En el sinusoide hepático, la bilirrubina se libera de la albúmina y difunde de forma pasiva al hepatocito a través de transportadores no bien caracterizados, donde se une a la glutatión-S-transferasa, que evita su reflujo al plasma. En el retículo endoplásmico es transformada por la B-UGT (bilirrubina-uridindifosfato-glucuroniltransferasa) en bilirrubina conjugada (bilirrubina monoglucurónido [20%] y diglucurónido [80%]), que se excreta a la bilis por MRP2 y otros transportadores, situados en el polo canalicular del hepatocito. La flora de la luz intestinal reduce parte de la bilirrubina y la transforma en urobilinógeno y estercobilinógeno, que se eliminan por las heces.

La bilirrubina conjugada es hidrosoluble, se filtra por el riñón y su aumento produce una coloración oscura de la orina (coluria). La bilirrubina no conjugada es liposoluble y circula unida a la albúmina, por lo que su aumento no ocasiona coluria. La falta de pigmentos biliares provoca la despigmentación completa (acolia) o incompleta (hipocolia) de las heces. El exceso de eliminación fecal de bilirrubina conjugada ocasiona hiperpigmentación fecal (pleiocromía). Cuando existe una elevación prolongada de la bilirrubina conjugada, esta se une covalentemente a la albúmina (δ-bilirrubina); esto hace que los niveles de bilirrubina permanezcan elevados durante semanas, a pesar de que se resuelva la causa de la ictericia (por la prolongada vida media de la albúmina).

La bilirrubina tiene una acción antioxidante, que puede ser beneficiosa. Sin embargo, los niveles muy elevados de bilirrubina no conjugada, por encima de 20 mg/dL (340 μmol/L), son tóxicos en el recién nacido. Provoca encefalopatía por depósito en el SNC, que puede ocasionar desde pequeñas alteraciones hasta encefalopatía grave (querníctero). El riesgo de encefalopatía grave por bilirrubina es mayor en niños pequeños, prematuros, con acidosis, sepsis o hipoxia o si se usan fármacos que compiten con la bilirrubina en su unión a la albúmina, como las sulfamidas y los salicilatos.

CLASIFICACIÓN DE LAS ICTERICIAS

La clasificación se ofrece en el cuadro 29-1.

Cuadro 29-1 Clasificación de las ictericias

ALTERACIÓN AISLADA DEL METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA
- Aumento de la producción
  - Hemólisis
  - Eritropoyesis ineficaz
- Disminución de la eliminación hepática
  - Déficit en la captación
  - Alteración en la conjugación de la bilirrubina
  - Déficit de excreción canalicular

ENFERMEDAD HEPATOBILIAR
- Alteración de la función hepatocelular
  - Lesión hepatocelular aguda o subaguda
  - Enfermedad hepatocelular crónica
- Enfermedades hepáticas de predominio colestásico
  - No obstructivas
  - Obstructivas
- Obstrucción de la vía biliar extrahepática (colestasis extrahepática)

■ ALTERACIONES AISLADAS DEL METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

Aumento de la producción de bilirrubina

Hemólisis

La hemólisis produce un incremento en la producción de bilirrubina; cuando se supera la capacidad hepática de captación y conjugación, se produce una hiperbilirrubinemia en la que predomina la fracción no conjugada. Los valores de bilirrubina raramente son superiores a 4 mg/dL (68 μmol/L).

Se asocia a anemia (excepto si la hemólisis está compensada), reticulocitosis, hipersideremia, disminución de los niveles plasmáticos de haptoglobina y de la vida media eritrocitaria. En casos de hemólisis de larga evolución, aumenta la incidencia de litiasis biliar de bilirrubinato cálcico, con riesgo de ictericia obstructiva. Las transfusiones de grandes volúmenes de concentrados de hematíes almacenados, cuya vida media está reducida, o la reabsorción de grandes hematomas, pueden causar ictericia.

Eritropoyesis ineficaz

La destrucción intramedular de precursores eritrocitarios incrementa la bilirrubina no conjugada, con anemia e hipersideremia, pero sin disminución de la vida media eritrocitaria.

Disminución de la eliminación hepática

Déficit en la captación hepática

Algunos fármacos, como rifampicina, probenecid, sulfamidas, warfarina, antiinflamatorios no esteroideos o medios de contraste radiológico, pueden competir con la bilirrubina no conjugada por su unión no covalente a la albúmina y producir una ligera hiperbilirrubinemia.

Alteración en la conjugación de la bilirrubina

El síndrome de Crigler-Najjar se debe a un déficit de B-UGT. En el síndrome de Gilbert también existe una menor actividad de B-UGT. La ictericia neonatal, presente en el 50% de los recién nacidos sanos en los primeros días de vida, es la causa más frecuente de hiperbilirrubinemia no conjugada. Habitualmente, los niveles de bilirrubina que se alcanzan son 5-6 mg/dL (85-102 μmol/L), pero un 5% puede superar 15 mg/dL (255 μmol/L). Sus causas principales son la mayor producción de bilirrubina tras el nacimiento (mayor en el caso de enfermedad hemolítica del recién nacido), la escasa actividad B-UGT (más frecuente en prematuros), un aumento en la circulación enterohepática de bilirrubina y la disminución de la captación hepática de bilirrubina. La lactancia materna la favorece, por la β-glucuronidasa de la leche materna, que desconjuga la bilirrubina y favorece su reabsorción intestinal. En el síndrome de Lucey-Driscoll existe un inhibidor de la B-UGT en el suero materno.

Déficit de excreción canalicular

En los síndromes de Dubin-Johnson y de Rotor existen alteraciones selectivas de la excreción de la bilirrubina y de otros aniones orgánicos, sin otras alteraciones de la función hepática.

Tabla 29-1 Diferencias entre ictericia hepatocelular e ictericia colestásica

	ICTERICIA HEPATOCELULAR	ICTERICIA COLESTÁSICA
Clínica	Mal estado general, anorexia	Prurito
	Factores epidemiológicos	Xantelasmas
	Signos de insuficiencia hepatocelular	Esteatorrea (frecuentemente asintomática), edemas, ascitis, encefalopatía
Laboratorio	↑ Transaminasas > ↑ fosfatasa alcalina	↑ Fosfatasa alcalina > ↑ transaminasas
		↑ Gammaglutamil-transpeptidasa
	↓ Tasa de protrombina que no mejora con vitamina K parenteral	↓ Tasa de protrombina que mejora con vitamina K parenteral
	↑ Bilirrubina no conjugada y conjugada	↑ Bilirrubina conjugada > no conjugada

ENFERMEDAD HEPATOBILIAR

En las enfermedades hepatobiliares, la hiperbilirrubinemia puede ser de origen hepatocelular (por fracaso global de la función hepática) o colestásico (por incapacidad para la formación de bilis o para la excreción biliar). También existen formas mixtas. Así, por ejemplo, en enfermedades colestásicas, como la cirrosis biliar primaria, la progresión de la enfermedad produce un componente de insuficiencia hepatocelular. En afecciones hepatocelulares más puras existe también una colestasis funcional, como en algunas hepatitis agudas, o anatómica, como en la cirrosis hepática, en la que existe compresión de los conductos biliares intrahepáticos por los nódulos de regeneración.

Ciertos rasgos clínicos, analíticos e histológicos diferencian la ictericia hepatocelular de la colestásica (tabla 29-1). Clínicamente, el síndrome colestásico se caracteriza sobre todo por el prurito, a diferencia de la ictericia hepatocelular, que suele acompañarse de signos de insuficiencia hepática. En las ictericias de origen hepatocelular suele existir hipertransaminasemia como consecuencia de la necrosis hepatocitaria, mientras que en las ictericias colestásicas predomina una elevación de fosfatasa alcalina, gammaglutamil-transpeptidasa (GGT), 5-nucleotidasa y colesterol. En la colestasis, la malabsorción de grasas y de vitamina K provoca un alargamiento del tiempo de protrombina que se corrige con la administración parenteral de vitamina K; en las ictericias de causa hepatocelular el aumento del tiempo de protrombina se debe a insuficiencia hepatocitaria y no se corrige tras la administración de vitamina K. En la ictericia hepatocelular existen alteraciones en la captación, conjugación y excreción de bilirrubina, por lo que aumentan bilirrubina conjugada y no conjugada. Sin embargo, en la colestasis pura únicamente está alterada la excreción, por lo que aumenta sólo la bilirrubina conjugada (y discretamente la bilirrubina no conjugada por competición en la captación).

ALTERACIONES HEREDITARIAS DEL METABOLISMO Y DE LA EXCRECIÓN DE LA BILIRRUBINA

Se esquematizan en la tabla 29-2.

SÍNDROME DE CRIGLER-NAJJAR

Es un déficit congénito de B-UGT. Según su gravedad, existen dos tipos, con diferente pronóstico.

Tipo I

Se debe a mutaciones homocigotas en el exón *A1* del gen *UGT1,* que codifica la B-UGT (situado en el cromosoma 2). La actividad B-UGT es nula. Cursa por lo general con bilirrubinemia superior a 20 mg/dL (340 μmol/L), a base de bilirrubina indirecta, desde el nacimiento, y causa la muerte por querníctero en el primer año de vida. La biopsia hepática es normal. Su tratamiento es el trasplante hepático o de hepatocitos y debe realizarse antes del desarrollo de querníctero; entre tanto, la fototerapia o la plasmaféresis pueden evitar el daño. El tratamiento con fosfato cálcico y carbonato cálcico por vía oral puede secuestrar la bilirrubina no conjugada en el tubo digestivo.

Tipo II (síndrome de Arias)

Se debe a una mutación en ambos alelos del gen *UGT1A1,* de forma que al menos uno de ellos codifica una proteína con muy escasa actividad enzimática, que puede aumentar con el uso de fenobarbital u otros inductores enzimáticos. En ocasiones existe una mutación heterocigota en el gen *UGT1A1,* junto con una mutación en su promotor. Los pacientes presentan hiperbilirrubinemia no conjugada oscilante entre 6 y 20 mg/dL (100-340 μmol/L), que puede aumentar en los procesos infecciosos o con el ayuno. Raras veces se produce querníctero, pero se han descrito episodios de encefalopatía reversible en las agudizaciones. La biopsia hepática es normal. A diferencia del tipo I, en el que la bilis (obtenida por aspirado duodenal) es pálida y la concentración de bilirrubina es casi nula y no conjugada, en el tipo II existen cantidades apreciables de bilirrubina, aunque predomina la forma monoglucuronizada. El tratamiento con fenobarbital disminuye la hiperbilirrubinemia al menos un 30%, mientras que en el tipo I es totalmente ineficaz. La fototerapia también es efectiva.

ENFERMEDAD DE GILBERT

Afecta al 2%-10% de la población. Cursa con una ligera hiperbilirrubinemia no conjugada crónica e intermitente, habitualmente 2-4 mg/dL (34-68 μmol/L), que aumenta con el ayuno, la deshidratación, el estrés, el ejercicio físico, la menstruación y con enfermedades intercurrentes. La mayoría de los casos son asintomáticos, pero no son infrecuentes la astenia o las molestias abdominales vagas. Se asocia a una mutación homocigota en el gen promotor de la *UGTA1,* de forma que disminuye la actividad de B-UGT al 30%-50% de lo normal. Esta alteración genética se encuentra en el 30% de la población (por tanto, es homocigota en el 9% aproximadamente). La bilis tiene una proporción aumentada de bilirrubina monoglucuronizada, pero predomina la forma diglucuronizada. El diagnóstico no requiere pruebas invasivas o de provocación, pero sí la exclusión de hemólisis o de hepatopatía. La esperanza de vida es normal. La administración de fenobarbital normaliza la concentración de bilirrubina, pero la enfermedad no requiere tratamiento. Debe tenerse en cuenta que estos pacientes metabolizan más lentamente los fármacos que son glucuronizados (como paracetamol, algunos antirretrovirales como atazanavir e indinavir, propofol e irinotecán), lo que obliga a ajustar su dosificación.

SÍNDROME DE DUBIN-JOHNSON

Se debe a una mutación del gen *MRP2,* por lo que se produce un déficit de MRP2, responsable del transporte de la bilirrubina y de otros aniones orgánicos a través de la membrana canalicular del hepatocito. Los niveles de bilirrubina fluctúan en torno a 2-5 mg/dL (34-85 μmol/L), pero pueden alcanzar 20 mg/dL (340 μmol/L) a base de bilirrubina conjugada y aumentar con el estrés, las infecciones, el embarazo o los contraceptivos orales. Los pacientes habitualmente están asintomáticos, pero pueden referir astenia o molestias abdominales vagas y raramente puede hallarse hepatomegalia o esplenomegalia. Existe una alteración en la eliminación urinaria de coproporfirinas exclusiva de esta enfermedad: la cantidad total

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 29-2 Alteraciones hereditarias del metabolismo y la excreción de bilirrubina

	SÍNDROME DE CRIGLER-NAJJAR TIPO I	SÍNDROME DE CRIGLER-NAJJAR TIPO II	ENFERMEDAD DE GILBERT	SÍNDROME DE DUBIN-JOHNSON	SÍNDROME DE ROTOR
Incidencia	Muy raro	Raro	2%-7%	Raro	Raro
Herencia recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica
Defecto bioquímico	No actividad B-UGT	↓↓ Actividad B-UGT	↓ Actividad B-UGT	No actividad MRP2	Alteración recaptación bilirrubina
Concentración de bilirrubina	> 20 mg/dL (no conjugada)	10-20 mg/dL (no conjugada)	2-4 mg/dL (no conjugada)	2-5 mg/dL (conjugada)	2-5 mg/dL (conjugada)
Modificadores	No	↓ Con fenobarbital	↓ Con fenobarbital ↑ Con ayuno o ácido nicotínico	↑ Con estrógenos	No
Test de BSF	Normal	Normal	Ligera retención en 30% (45 min)	Normal o ligera retención (45 min) Reflujo (90 min)	Retención > 25% (45 min)
Biopsia hepática	Normal	Normal	Normal/↑ Lipofuscina	Pigmento en hepatocitos centrolobulillares	Normal
Bilis	↓↓ Bilirrubina (no conjugada)	↓ Bilirrubina (monoglucuronato)	↑ Bilirrubina monoglucuronato		
Coproporfirinas en orina				Coproporfirina I > III	↑ Coproporfirinas totales ↑ Coproporfirina I (ligero)
Pronóstico	Malo (querníctero)	Habitualmente bueno	Bueno	Bueno	Bueno
Tratamiento	Trasplante hepático Fototerapia Plasmaféresis	Fenobarbital (si es necesario)	Innecesario (¿ajustar dosis fármacos?)	Innecesario (evitar estrógenos)	Innecesario

BSF: bromosulftaleína; B-UGT: bilirrubina-uridindifosfato-glucuroniltransferasa.

es normal, pero el isómero I supone más del 80% del total (habitualmente, el 75% de las coproporfirinas urinarias son del isómero III). En la prueba de bromosulftaleína (BSF), 45 min después de su administración intravenosa, la concentración plasmática de BSF es normal o mínimamente elevada, pero aumenta por reflujo a los 90 min. En la colecistografía oral, el hígado capta el contraste, pero no se observa la vesícula biliar; sin embargo, la vía biliar puede verse con ácido dimetiliminodiacético (HIDA) marcado con ^{99m}Tc. El hígado es de color negro debido a la acumulación de un pigmento en los lisosomas, en los hepatocitos centrolobulillares. Este pigmento puede desaparecer, si el paciente sufre una hepatitis viral. El diagnóstico, en un paciente con hiperbilirrubinemia conjugada crónica y función hepática normal, se confirma por los hallazgos del estudio de coproporfirinas urinarias. El pronóstico es bueno y la enfermedad no requiere tratamiento; únicamente se recomienda evitar los tratamientos con estrógenos.

SÍNDROME DE ROTOR

Se caracteriza por un defecto en el almacenamiento hepático de bilirrubina, por mutaciones o deleciones en los genes codificantes de las proteínas transportadoras OATP1B1 y OATP1B3, que disminuyen la recaptación hepatocitaria de bilirrubina. Es asintomático y cursa con hiperbilirrubinemia conjugada fluctuante, habitualmente inferior a 10 mg/dL (170 µmol/L). La administración de BSF se sigue de una retención superior al 25% a los 45 min, sin aumento secundario a los 90 min. La colecistografía oral permite la visualización de la vesícula biliar, pero no se observa el hígado ni la vía biliar en estudios realizados con HIDA-^{99m}Tc. Existe un importante incremento en la eliminación urinaria de coproporfirinas, con un ligero aumento de la proporción del isómero I. El hígado es morfológicamente normal. Su pronóstico es excelente y no requiere tratamiento.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS ICTERICIAS

El enfoque inicial en el diagnóstico diferencial de las ictericias debe basarse en la anamnesis y la exploración física. Esta evaluación, apoyada en las pruebas analíticas básicas, tiene una sensibilidad diagnóstica de hasta el 90% para la detección de una obstrucción biliar extrahepática.

ANAMNESIS

La forma de presentación de la ictericia puede orientar el diagnóstico. En la hepatitis aguda suele ser brusca y progresiva; en la coledocolitiasis, brusca y oscilante; en las colestasis crónicas, de progresión muy lenta, y en las neoplasias de cabeza de páncreas, relativamente rápida. La coluria indica la existencia de hiperbilirrubinemia conjugada. Puede encontrarse acolia en la obstrucción biliar y en la primera semana de una hepatitis aguda. En la coledocolitiasis la acolia suele ser intermitente y en las neoplasias, continua. El prurito es frecuente en las enfermedades colestásicas, aunque también puede estar presente en las hepatopatías con afección predominantemente hepatocelular.
Los pródromos y la sintomatología acompañante también tienen interés. Las hepatitis víricas van precedidas con frecuencia de malestar general, anorexia, náuseas o molestias abdominales. La pérdida de peso orienta hacia una etiología neoplásica, una elevada ingesta etílica o una hepatopatía terminal. La asociación de fiebre y escalofríos sugiere colangitis, hepatitis vírica, origen farmacológico o etílico o leptospirosis icterohemorrágica. El dolor en el hipocondrio derecho sugiere litiasis biliar. El dolor del cáncer de páncreas suele ser sordo e irradiado a la espalda, aumenta en decúbito supino y mejora con la flexión del tronco. La asociación de urticaria debe hacer sospechar la posibilidad de una hidatidosis hepática complicada.
Es importante investigar la ingesta de alcohol y de fármacos potencialmente hepatotóxicos, así como los antecedentes epidemiológicos

de posibles fuentes de contagio de hepatitis víricas. El antecedente de otros fenómenos autoinmunes sugiere una hepatitis crónica autoinmune o una cirrosis biliar primaria.
Una historia familiar de ictericia leve puede sugerir síndrome de Gilbert, anemia hemolítica congénita, síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor o colestasis recurrente intrahepática.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La presencia de ascitis, circulación colateral abdominal, eritema palmar o arañas vasculares suele indicar la existencia de cirrosis hepática. Las lesiones de punciones venosas o tatuajes pueden sugerir una hepatitis vírica por inoculación parenteral. Las lesiones de rascado, xantomas o xantelasmas orientan hacia una colestasis crónica.
La palpación del abdomen puede revelar la existencia de hepatomegalia, cuyas características a veces orientan hacia la existencia de una hepatitis aguda, de una hepatopatía crónica o de un hígado tumoral. La palpación de una vesícula biliar distendida e indolora *(signo de Courvoisier-Terrier)* es muy característica de las lesiones neoplásicas localizadas por debajo de la unión del cístico y el hepático común, como cáncer de páncreas y, más raras veces, ampuloma.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

La hiperbilirrubinemia aislada, sin alteración de las demás pruebas de función hepática (transaminasas, fosfatasa alcalina, GGT, albúmina, tiempo de protrombina), es típica de enfermedad hemolítica, eritropoyesis ineficaz o alteraciones aisladas del metabolismo de la bilirrubina.
Elevaciones extremas de las concentraciones séricas de transaminasas (más de 1000 U/L) son típicas de hepatitis aguda tóxica o vírica. Puede producirse una elevación de las transaminasas del orden de 500 U/L en la obstrucción biliar litiásica, habitualmente de pocos días de duración. En las hepatopatías de origen etílico el cociente GOT/GPT suele ser superior a 2.
En los pacientes con colestasis, las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina, GGT, colesterol y lípidos totales están elevadas. Elevaciones muy marcadas de fosfatasa alcalina (más de 10 veces el límite normal superior) se producen en las colestasis por lesión de conductos intrahepáticos (cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria), enfermedades granulomatosas y colangiocarcinoma.
En las hepatopatías colestásicas es frecuente el alargamiento del tiempo de protrombina, que se corrige con la administración de vitamina K por vía parenteral; esta corrección no ocurre en casos de disfunción hepatocelular grave, aguda o crónica. La hipoalbuminemia sugiere un proceso crónico, como cirrosis o cáncer.
La anemia es frecuente en casos de hemólisis, eritropoyesis ineficaz, neoplasia, infecciones crónicas o cirrosis. La elevación de la LDH, el descenso de la haptoglobina y la presencia de hemosiderinuria sugieren hemólisis. Una anemia asociada a una disminución del recuento reticulocitario debe hacer pensar en una eritropoyesis ineficaz.
El hiperesplenismo que acompaña a la cirrosis a menudo cursa con trombocitopenia o pancitopenia leve. La leucocitosis con neutrofilia debe hacer pensar en hepatitis alcohólica, colangitis, hepatitis tóxica, leptospirosis y, en ocasiones, en enfermedades neoplásicas. Puede encontrarse eosinofilia en las enfermedades parasitarias o de origen farmacológico y en los linfomas.
La realización de otros estudios de laboratorio debe orientarse por la evaluación inicial, en función de la sospecha diagnóstica. El diagnóstico de hepatitis aguda por virus B requiere la positividad del HBsAg y/o de IgM anti-HBc. Los anticuerpos anti-VHC pueden ser negativos al inicio de la hepatitis aguda por virus C. En la hepatitis A se positiviza la IgM frente al virus A.
Más del 90% de los pacientes con cirrosis biliar primaria tienen anticuerpos antimitocondriales en suero y, con frecuencia, elevación de la concentración de IgM. Los pacientes con hepatitis crónica autoinmune muestran a menudo positividad para anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso o antimicrosomas de hígado y riñón, así como elevación de la IgG.
La elevación de α-fetoproteína orienta hacia el hepatocarcinoma. En los tumores de origen pancreático o digestivo y en los colangiocarcinomas es común la elevación del antígeno carcinoembrionario (CEA) o del CA 19.9.

EXPLORACIONES INSTRUMENTALES

Ecografía abdominal

La ecografía es rápida, segura, efectiva, barata y transportable. Permite apreciar la dilatación de la vía biliar en más del 95% de los casos de colestasis obstructiva extrahepática, detectar el lugar de obstrucción en el 80% de los casos y su causa, en el 40%; asimismo, permite descubrir cálculos biliares. Sin embargo, es incapaz de detectar dilatación de la vía biliar en la tercera parte de los casos de obstrucción biliar litiásica si esta es incompleta, si la exploración se realiza muy precozmente o en pacientes con colangitis esclerosante o cirrosis. En pacientes colecistectomizados puede apreciarse una dilatación de la vía biliar en ausencia de enfermedad. En individuos obesos o con íleo, la ecografía ofrece unas imágenes de peor calidad. El patrón ecográfico del hígado puede sugerir la presencia de cirrosis o detectar metástasis u otras lesiones focales.

Tomografía computarizada (TC)

La TC permite descubrir la dilatación biliar en más del 95% de los casos. Es superior a la ecografía para localizar la obstrucción y su causa, sobre todo en caso de lesiones pancreáticas. Si la clínica es muy sugestiva de obstrucción de la vía biliar, puede ser preferible la TC a la ecografía porque ofrece mayor información acerca de la localización y la causa de la obstrucción, pero es menos sensible que la ecografía para la detección de enfermedad litiásica, porque sólo demuestra las litiasis cálcicas. Sus principales desventajas son que no es transportable, que emite radiaciones ionizantes y la posibilidad de nefrotoxicidad e hipersensibilidad asociadas al contraste intravenoso.

Colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM)

La CPRM es más sensible que la TC en el diagnóstico de la obstrucción biliar, sobre todo para litiasis biliar y lesiones benignas pancreáticas. Además, evita el uso de radiaciones ionizantes y de contraste yodado intravenoso. Sus principales inconvenientes son el precio, el requerimiento de mayor tiempo de exploración y la mala tolerancia en pacientes con claustrofobia. No puede utilizarse en pacientes con marcapasos, desfibriladores o con ciertos tipos de cuerpos extraños metálicos.

Ecoendoscopia

Esta técnica combina la visualización endoscópica con la ecografía. Su sensibilidad en el diagnóstico de las obstrucciones biliares litiásicas o tumorales es superior a la de la TC y comparable a la de la CPRM. En los pacientes con cáncer de páncreas permite valorar la extensión local de la enfermedad (presencia de adenopatías y valoración de la infiltración vascular) igual o mejor que la TC. Además, permite la punción de la lesión y de adenopatías para la confirmación citológica del diagnóstico, con una baja incidencia de complicaciones.

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)

Es una técnica CPRE invasiva, con 95% de sensibilidad y de especificidad en el diagnóstico de la obstrucción biliar. Permite detectar el lugar y la naturaleza de la obstrucción en el 90% de los casos y puede ser terapéutica (papilotomía, extracción de cálculos, colocación de drenajes biliares).

Colangiografía transparietohepática (CTPH)

Es equiparable a la CPRE en cuanto a eficacia diagnóstica y permite realizar drenaje biliar externo, por lo que es preferible en las obstrucciones altas de la vía biliar. Depende menos que la CPRE del examinador, aunque sí de la presencia o la ausencia de dilatación de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

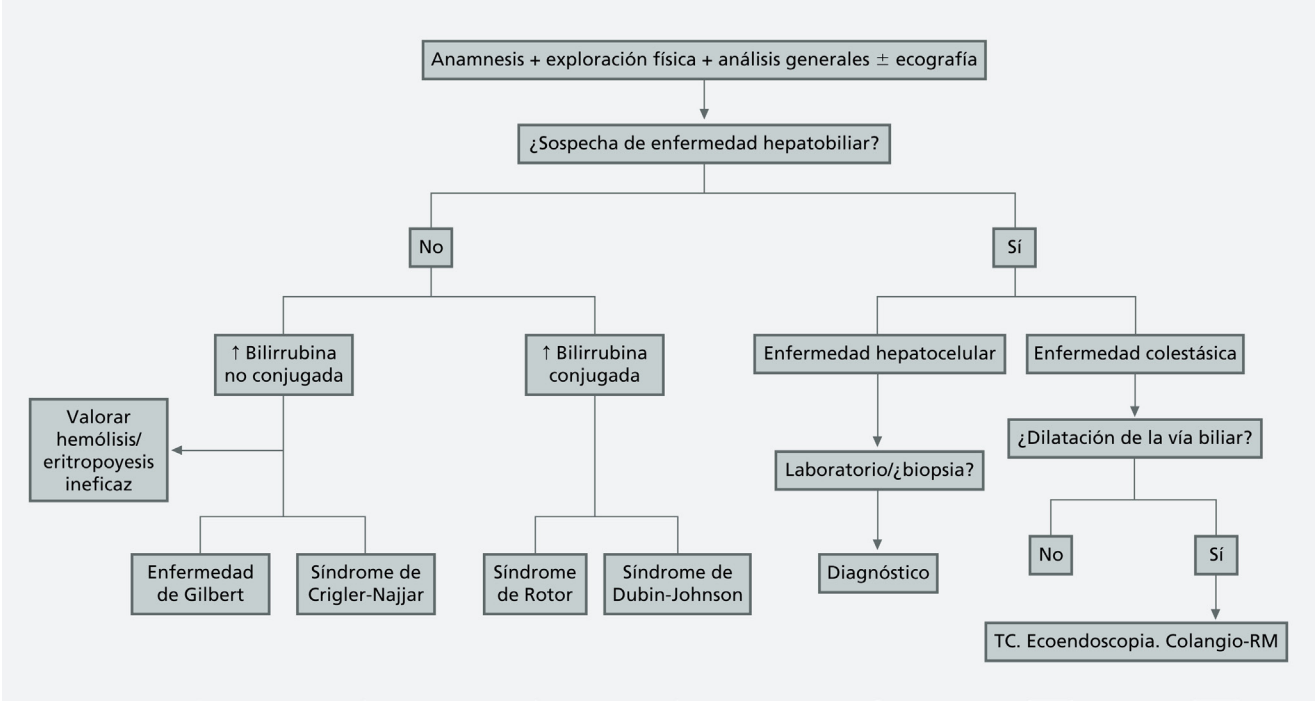


Figura 29-1 Algoritmo diagnóstico de la ictericia.

vía biliar. Está contraindicada en presencia de gran ascitis, coagulopatía importante o hidatidosis hepática.

Gammagrafía hepatobiliar

La gammagrafía de la vía biliar tiene un escaso papel en la actualidad para el estudio de la ictericia, porque es más cara y ofrece una peor resolución anatómica que las exploraciones radiológicas. Puede tener cierta utilidad en el diagnóstico de la colecistitis aguda, donde puede evidenciarse la obstrucción del cístico; en la detección de fístulas biliares posquirúrgicas o postraumáticas; en la evaluación de la ictericia neonatal, para descartar una atresia biliar; y en el diagnóstico de una ictericia obstructiva extrahepática no asociada a dilatación de la vía biliar.

Otras exploraciones

Debe realizarse biopsia hepática cuando se sospecha una enfermedad hepatocelular difusa o colestasis intrahepática de etiología no clara. Es especialmente útil en la hepatitis alcohólica, la hepatitis crónica, la cirrosis biliar primaria y las enfermedades sistémicas que afectan el hígado (amiloidosis, sarcoidosis, etc.). También puede ser útil en las hepatopatías por fármacos. Antes de realizar una biopsia hepática debe descartarse una obstrucción biliar extrahepática, porque entraña el riesgo de peritonitis biliar. Si se detecta una masa hepática o pancreática, puede estar indicado su estudio por medio de punción con aguja fina realizada con control ecográfico o de TC. La laparoscopia ha sido casi completamente sustituida por las técnicas de imagen. La laparotomía únicamente se lleva a cabo para realizar un tratamiento previamente diseñado.

ESQUEMA DIAGNÓSTICO DE LA ICTERICIA

La evaluación inicial incluye anamnesis, exploración física completa, estudios de laboratorio generales y habitualmente una ecografía abdominal (fig. 29-1). La orientación diagnóstica será distinta en casos de hiperbilirrubinemia aislada o asociada a otros datos sugestivos de hepatopatía.

Una hiperbilirrubinemia conjugada aislada se encuentra en los síndromes de Rotor o de Dubin-Johnson. En los pacientes con hiperbilirrubinemia no conjugada debe valorarse la posibilidad de una hemólisis. Apoyan este diagnóstico el incremento en el recuento de reticulocitos, la anemia (no siempre presente), el descenso de la haptoglobina, el aumento de la LDH y la disminución de la vida media eritrocitaria. Si no hay hemólisis, debe descartarse una diseritropoyesis, en la que la vida media eritrocitaria y el recuento de reticulocitos son normales, pero existe cierto grado de anemia y, en ocasiones, un descenso de la haptoglobina. Si estos estudios son normales y el paciente no consume fármacos que pueden ser responsables, el diagnóstico se limita al síndrome de Gilbert y al síndrome de Crigler-Najjar, más raro y propio de la infancia, en el que los niveles de bilirrubina suelen ser siempre mayores de 5 mg/dL (85 μmol/L).

Los pacientes con hiperbilirrubinemia mixta, elevación de las transaminasas superior a la de fosfatasa alcalina, disminución de la tasa de protrombina que no se corrige con vitamina K parenteral y hallazgos clínicos sugestivos, probablemente sufren una enfermedad hepatocelular. Serán necesarios otros datos de laboratorio para esclarecer la naturaleza de la hepatopatía. Si la clínica o el hallazgo de una lesión focal en la ecografía abdominal hacen sospechar una enfermedad neoplásica, debe realizarse una TC abdominal y toma de material para estudio anatomopatológico, orientada por ecografía o TC. Si no se objetiva una lesión focal ni un consumo de medicación potencialmente hepatotóxica, se ha de efectuar una biopsia hepática en los casos con evolución crónica o atípica. En general, no es necesario realizar biopsia hepática en la enfermedad hepatocelular aguda que evoluciona favorablemente.

Ante un cuadro de colestasis debe valorarse si existe dilatación de la vía biliar por medio de ecografía y/o TC. Si la vía biliar está dilatada, se realizarán ecoendoscopia o CPRM en función de la sospecha diagnóstica y los medios disponibles. Si se sospecha patología tumoral, se prefiere la ecoendoscopia, que permite un estadiaje local de la enfermedad tumoral y la punción de la lesión para su diagnóstico anatomopatológico. Si se sospecha patología litiásica, la CPRM puede confirmarla de forma no invasiva. Las técnicas invasivas (CPRE o CTPH) quedan reservadas para los casos en que permitan tratar la obstrucción biliar (papilotomía, extracción de cálculos, colocación de prótesis o drenajes biliares). Si no existe dilatación de la vía biliar, puede realizarse una biopsia hepática o adoptar una actitud expectante en función de la situación clínica y de los resultados de los estudios de laboratorio.

COLESTASIS

CONCEPTO

Es un impedimento total o parcial para la llegada de bilis al duodeno, ya sea por incapacidad para su formación o para su flujo, causado por

una gran variedad de enfermedades cuyas manifestaciones clínicas, analíticas y anatomopatológicas pueden ser parecidas. Aunque habitualmente la colestasis se acompaña de ictericia, algunos pacientes no presentan hiperbilirrubinemia.

ETIOLOGÍA

En función de la localización de la alteración al flujo biliar, las colestasis pueden clasificarse en intrahepáticas (no obstructivas u obstructivas) o extrahepáticas.

Colestasis intrahepática

No obstructiva

La toxicidad farmacológica es una causa frecuente. Destacan por su frecuencia: clorpromacina, eritromicina, sulfamidas, sulfonilureas, antiinflamatorios no esteroides, esteroides anabolizantes 17-α-alquilados y anovulatorios y, algunos fármacos de uso común, como amoxicilina-clavulánico o captopril.

Algunas hepatitis víricas agudas, especialmente por virus A y E, presentan, tras la fase aguda, un síndrome colestásico que en general no empeora el pronóstico y puede durar varios meses. En algunos casos de hepatitis alcohólica puede haber colestasis importante.

Las infecciones, sobre todo por bacilos gramnegativos, pueden ocasionar colestasis funcional y ligera hipertransaminasemia sin prurito. Esta complicación es más frecuente en recién nacidos y hepatópatas, tiene cierto paralelismo con la gravedad de la infección pero no empeora el pronóstico y se resuelve rápida y completamente al mejorar la infección.

La *colestasis benigna postoperatoria* se caracteriza por la aparición de ictericia, 1-10 días después de una intervención quirúrgica mayor, con incremento de fosfatasa alcalina y ligera hipertransaminasemia. La biopsia hepática, habitualmente innecesaria, muestra colestasis, sin inflamación ni necrosis. Es autolimitada y no empeora el pronóstico. Su diagnóstico requiere la exclusión de otras causas de disfunción hepática postoperatoria, como hipoxia, hipotensión o sepsis.

La *colestasis benigna recurrente del embarazo* es un trastorno genético debido a mutaciones de MDR3 y, probablemente, también de otros transportadores canaliculares. Cursa con prurito y, en ocasiones, ictericia ligera. Sucede típicamente en el tercer trimestre y se resuelve en las primeras 2 semanas tras el parto. El pronóstico de la madre es bueno, pero se asocia a un mayor riesgo de distrés respiratorio del recién nacido, parto prematuro y muerte neonatal. Recurre en embarazos posteriores (60%-70%) o presentarse en caso de consumo de anticonceptivos hormonales, sobre todo los que contienen combinaciones de estrógenos y progestágenos. El ácido ursodesoxicólico (AUDC) mejora los síntomas y disminuye el riesgo de pérdida fetal.

La nutrición parenteral puede causar esteatosis hepática, colestasis e inflamación portal y favorece la formación de litiasis biliar. Puede aparecer ictericia tras su administración durante 3-4 semanas, cuando los lípidos representan más del 60% del aporte calórico diario.

El 3%-10% de los pacientes con linfoma presenta ictericia por infiltración hepática, por obstrucción biliar extrahepática, por toxicidad del tratamiento quimioterápico o como fenómeno paraneoplásico. Hasta el 10% de los pacientes con hipernefroma no metastásico sufre un síndrome paraneoplásico, con colestasis y hallazgos histopatológicos inespecíficos, que remite tras la nefrectomía.

El 25%-75% de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva tiene hiperbilirrubinemia, con ictericia en el 10%-20% de los casos. En el hipertiroidismo puede producirse colestasis, en ocasiones relacionada con el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva.

La amiloidosis hepática produce generalmente un cuadro de hepatomegalia anictérica, aunque en ocasiones puede causar ictericia colestásica por infiltración. Con cierta frecuencia, el déficit de α_1-antitripsina ocasiona hepatitis colestásica neonatal. En la protoporfiria eritrocítica se produce colestasis funcional, o por la precipitación intracanalicular de cristales de protoporfirina.

El *síndrome de Aagenae* (linfedema hereditario con colestasis recurrente) es una rara enfermedad autosómica recesiva caracterizada por linfedema crónico en extremidades inferiores y colestasis a partir del primer mes de vida, que se prolonga hasta la edad de 1-6 años. En el *síndrome de Zellweger (síndrome cerebrohepatorrenal)* existe una alteración en los peroxisomas hepáticos que impide la oxidación de los ácidos biliares. Los pacientes mueren poco después del nacimiento. En la colestasis intrahepática familiar progresiva se produce una colestasis grave con hepatomegalia y/o esplenomegalia desde la infancia. Puede evolucionar hacia una cirrosis biliar secundaria y cursar con remisiones espontáneas y recurrencias. Hay tres formas (PFIC-1, 2 y 3; con valores de GGT normales en las dos primeras y elevados en la última) que se deben a mutaciones de los transportadores hepatocanaliculares *FIC-1* (enfermedad de Byler), *BSEP* y *MDR3,* respectivamente. Aunque estos trastornos son propios de la infancia, se han descrito cuadros de cirrosis colestásica criptogenética en el adulto por mutaciones de *MDR3*. Su evolución tras el trasplante hepático es favorable.

La *colestasis benigna recurrente idiopática* es un trastorno infrecuente, autosómico recesivo. Cursa en brotes de semanas-meses de duración; el primero de ellos sucede en la adolescencia y puede precipitarse por tratamiento estrogénico. Los brotes suelen estar precedidos por una fase preictérica de 2-4 semanas en la que existe malestar general, anorexia y prurito. La biopsia hepática revela una importante colestasis centrolobulillar sin infiltrado inflamatorio ni fibrosis. Entre los brotes, los estudios bioquímicos e histológicos son normales. En general, su pronóstico es bueno. Los estudios familiares sugieren una herencia recesiva. Se ha asociado a mutaciones en FIC-1 y BSEP. El tratamiento es sintomático.

Obstructiva

En la cirrosis biliar primaria se produce un infiltrado inflamatorio crónico, a veces granulomatoso, de los espacios porta, alrededor de los conductos biliares interlobulares, que los destruye. Otras enfermedades que cursan con una reacción inflamatoria y destrucción de los pequeños conductos biliares son el rechazo del injerto hepático y la reacción crónica del injerto contra el receptor, que ocurre tras el trasplante de médula ósea y, con menor frecuencia, tras el trasplante de órganos sólidos distintos del hígado. La colangitis autoinmune es una entidad similar a la cirrosis biliar primaria, de la que se distingue por presentar títulos elevados de anticuerpos antinucleares, en lugar de los anticuerpos antimitocondriales característicos de aquella. Aproximadamente el 10% de los pacientes con sarcoidosis hepática presenta hallazgos similares.

Las enfermedades granulomatosas del hígado suelen causar colestasis anictérica. El diagnóstico diferencial de las granulomatosis hepáticas incluye múltiples enfermedades. Las que causan ictericia más frecuentemente son la tuberculosis y la sarcoidosis.

En la colangitis esclerosante primaria existen pequeñas estenosis biliares que alternan con dilataciones en todo el árbol biliar. En el 50% de los casos se asocia a enfermedad inflamatoria intestinal, sobre todo a colitis ulcerosa. Los hallazgos histopatológicos son variables entre una hepatitis crónica activa y los más característicos de pericolangitis (inflamación y/o fibrosis periductular). Puede ocasionar colestasis anictérica durante años, pero suele evolucionar hacia la colestasis grave, con cirrosis e insuficiencia hepática. Puede complicarse con el desarrollo de colangitis bacteriana y colangiocarcinoma (15%). En la enfermedad asociada a IgG_4 puede producirse una colangitis esclerosante similar a la colangitis esclerosante primaria, que puede mejorar con la administración de glucocorticoides. Existen formas secundarias de colangitis esclerosante, tras el desarrollo de colangitis infecciosa recurrente y tras quimioterapia intraarterial con 5-fluorodesoxiuridina. En el sida pueden producirse hallazgos similares, en relación con infecciones por citomegalovirus y *Cryptosporidium.*

La infiltración hepática por tumores primitivos o metastásicos o por lesiones no neoplásicas, como abscesos múltiples, provoca un síndrome colestásico por compresión de las vías biliares intrahepáticas. La ictericia franca no es frecuente, porque requiere una infiltración importante.

La poliquistosis hepática puede ocasionar colestasis por compresión intrahepática de la vía biliar. La enfermedad de Caroli (dilatación congénita de la vía biliar intrahepática) puede cursar con colangitis de repetición y con formación de cálculos biliares pigmentarios intrahepáticos. En la fibrosis quística puede producirse obstrucción de las vías biliares intrahepáticas por un depósito de material eosinófilo, pero es más frecuente la estenosis biliar secundaria a la enfermedad pancreática.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 29-2 Causas de colestasis extrahepática

BENIGNA
Litiasis
Pancreatitis aguda y crónica
Estenosis posquirúrgica
Colangitis esclerosante primaria y secundaria
Malformaciones congénitas
Parasitosis
Tumores benignos de la vía biliar principal
Hemobilia
Enfermedades duodenales

MALIGNA
Cáncer de páncreas
Colangiocarcinoma
Ampuloma
Cáncer de vesícula biliar
Compresión o infiltración por tumor o adenopatías

Este síndrome colestásico puede causar una cirrosis biliar, aunque el pronóstico está más condicionado por la afección pulmonar.
El *síndrome de Alagille* es una enfermedad autosómica dominante con penetrancia variable. Se observa un número escaso de conductos biliares interlobulillares, lo que causa colestasis clínicamente evidente en los primeros meses de vida. Se asocia a dismorfia facial y otras manifestaciones congénitas, sobre todo cardiovasculares.

Colestasis extrahepática

Benigna

La litiasis de la vía biliar y sus complicaciones (v. más adelante) constituyen la principal causa de obstrucción biliar benigna.
En la pancreatitis aguda, el edema de la cabeza del páncreas puede comprimir la vía biliar (cuadro 29-2). En la pancreatitis crónica el tejido cicatricial del páncreas puede englobar la porción intrapancreática del colédoco; también puede producirse una compresión de la vía biliar por un seudoquiste.
Las estenosis posquirúrgicas son causas frecuentes de obstrucción biliar (v. cuadro 29-2). Su incidencia es del 0,2-0,35 tras la colecistectomía abierta y 0,4%-0,6% tras la colecistectomía laparoscópica. La colangitis esclerosante primaria con afección exclusivamente extrahepática es una causa poco común de estenosis biliar.
Entre las malformaciones congénitas que causan obstrucción de la vía biliar con mayor frecuencia se encuentran la atresia biliar extrahepática y los quistes de colédoco. Algunas infecciones parasitarias, como la hidatidosis, *Fasciola hepatica* o *Ascaris lumbricoides* pueden producir una obstrucción biliar. Los tumores benignos de la vía biliar extrahepática son infrecuentes y generalmente asintomáticos, salvo que produzcan obstrucción biliar o colangitis. Por lo común su diagnóstico se establece en el curso de la cirugía. La hemobilia, que generalmente se debe a un traumatismo hepático, ocasiona dolor, cólico biliar, ictericia obstructiva y sangrado digestivo (rectorragia o melena). Algunas enfermedades duodenales (úlcera péptica, infección de un divertículo, enfermedad de Crohn o enteritis eosinofílica) pueden afectar a la ampolla de Vater y causar obstrucción biliar.

Maligna

La neoplasia que más frecuentemente provoca obstrucción de la vía biliar es el adenocarcinoma de páncreas. Los tumores biliares (colangiocarcinoma, ampulosa y carcinoma de vesícula biliar) producen frecuentemente ictericia. Los tumores hepáticos primitivos o las adenopatías del hilio hepático pueden provocar obstrucción de la vía biliar extrahepática por compresión o infiltración.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Morfológicamente, la colestasis puede definirse como la presencia de pigmentos biliares en el tejido hepático. Independientemente de su causa, se observan moldes biliares canaliculares centrolobulillares y pigmento biliar inicialmente en los hepatocitos y más tarde en las células de Kupffer; algunos hepatocitos aparecen tumefactos, con degeneración plumosa. En colestasis prolongadas se produce acumulación de cobre intrahepatocitario, sobre todo en áreas periportales y necrosis de hepatocitos aislados; también puede desarrollarse una respuesta inflamatoria, fibrosis centrolobulillar y proliferación de conductos biliares. En las colestasis extrahepáticas pueden apreciarse extravasación de bilis de los conductos biliares e infartos biliares. La cirrosis biliar que se produce tras colestasis prolongadas se caracteriza por coalescencia de las bandas de tejido fibroso y regeneración de hepatocitos para formar nódulos de contornos polilobulados.

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas más característicos del síndrome colestásico son ictericia, coluria, acolia y prurito. La intensidad de la ictericia es variable y en algunos casos puede faltar, sobre todo en el inicio de ciertas colestasis crónicas. La coluria generalmente precede a la ictericia y, en casos de colestasis crónica, puede desaparecer al producirse una unión covalente entre la albúmina y la bilirrubina que impide su filtrado glomerular. La acolia se produce únicamente si existe obstrucción biliar completa. El prurito suele ser más intenso por la noche y dificulta el sueño. A menudo es más intenso en las palmas de las manos y las plantas de los pies. En general, es paralelo al grado de colestasis, aunque desaparece en fases terminales. La inspección de la piel puede revelar lesiones por rascado.
En los pacientes con colestasis prolongada pueden encontrarse hiperpigmentación cutánea secundaria al rascado y xantelasmas y xantomas, por el incremento de los niveles de colesterol.
La ausencia de sales biliares en el tubo intestinal dificulta la absorción de grasas y vitaminas liposolubles y ocasiona esteatorrea. La hipovitaminosis A se acompaña de hemeralopía y sequedad cutáneomucosa; la hipovitaminosis D, de osteoporosis y osteomalacia, con el consiguiente riesgo de aplastamientos vertebrales y otras fracturas. La hipovitaminosis K se asocia a coagulopatía, con alargamiento del tiempo de protrombina. La hipovitaminosis E puede causar afección neuromuscular degenerativa en niños caracterizada por arreflexia, oftalmoplejía, ataxia cerebelosa, neuropatía periférica y degeneración cordonal posterior, que más raramente puede afectar a adultos.
La acumulación de cobre debida a su deficiente eliminación biliar no provoca lesión hepática ni neurológica, aunque puede verse un anillo de Kayser-Fleischer.
En la colestasis se produce una situación hemodinámica similar a la de la cirrosis hepática, con circulación hiperdinámica, disminución de las resistencias periféricas, menor reactividad cardiovascular, bradicardia relativa e hipotensión. Estos trastornos son más notorios cuando el paciente es intervenido quirúrgicamente. También existe vasoconstricción renal, al menos cortical, y disfunción tubular, que ocasiona un incremento en la natriuresis y una incapacidad para concentrar la orina. Estas alteraciones funcionales del riñón explican su sensibilidad a la hipotensión y la hipoxia y la frecuencia con que se produce insuficiencia renal postoperatoria.

TRATAMIENTO

La ictericia importante se asocia con riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal, en relación con la tendencia a la inestabilidad hemodinámica de los enfermos con colestasis. Como estos trastornos se han relacionado con la circulación de endotoxina de origen intestinal, se ha sugerido que la descontaminación intestinal selectiva podría ser útil para prevenir la disfunción renal. Además, está indicada la profilaxis antibiótica preoperatoria (o previa a medidas intervencionistas). Otras medidas destinadas a mantener la función renal incluyen: mantener una buena hidratación, evitar la hipotensión arterial y eludir el uso de fármacos nefrotóxicos y de AINE, que inhiben la síntesis de prostaglandinas.
En colestasis graves, causantes de esteatorrea, debe restringirse la ingesta de grasas a 30-40 g/día e indicar suplementos con triglicéridos de cadena media, que se absorben sin necesidad de sales biliares. Deben administrarse suplementos de vitaminas liposolubles por vía parenteral u oral.

El tratamiento de la osteopenia, en relación con la colestasis crónica, debe incluir la ingesta de 1,5 g/día de calcio y suplementos orales de vitamina D (1000 UI/día). También son eficaces los bisfosfonatos (como el alendronato). Asimismo, es recomendable la exposición solar, que favorece la formación de vitamina D.

El prurito asociado a la colestasis se trata inicialmente con colestiramina en dosis de 4-16 g/día (4 g antes de las comidas). Su efecto antipruriginoso tarda varios días en ser evidente. Puede provocar un empeoramiento en la absorción de grasas, malabsorción de otros fármacos que sean administrados concomitantemente y acidosis hiperclorémica a dosis elevadas. El tratamiento puede ser mal tolerado por su sabor desagradable y su intolerancia digestiva.

Si la colestiramina es ineficaz o no se tolera, pueden utilizarse rifampicina (150-600 mg/día), naltrexona (25-50 mg/día) o sertralina (75-100 mg/día). En pacientes con prurito refractario al tratamiento médico, la fototerapia, la plasmaféresis o la diálisis con albúmina producen un alivio temporal. En los casos de prurito rebelde puede estar indicado el trasplante hepático.

ENFERMEDADES DE LAS VÍAS BILIARES

GENERALIDADES

Anatomía

La bilis fluye desde los hepatocitos al duodeno a través de las vías biliares. Los canalículos biliares están formados por hepatocitos adyacentes, confluyen en los colangíolos y conductos progresivamente mayores hasta dar lugar a los conductos hepáticos derecho e izquierdo, que se unen en el hilio para formar el conducto hepático común. El conducto cístico procede de la vesícula biliar, se une al hepático común y dan lugar al colédoco, que desemboca en el duodeno, junto con el conducto de Wirsung, en la ampolla de Vater, donde se encuentra el esfínter de Oddi.

Las células del epitelio biliar, que recubren todo este árbol modifican la bilis mediante secreción y absorción de agua y electrólitos. Las vías biliares principales tienen una pared muscular, que responde a influjos neurohumorales; su tono y su contractilidad varían para regular el llenado y vaciamiento vesiculares y el paso de bilis al intestino.

Fisiología

Composición y formación de la bilis

La bilis es una mezcla de solutos orgánicos e inorgánicos. Los principales solutos orgánicos son los ácidos biliares, lecitina y otros fosfolípidos y colesterol. También contiene bilirrubina conjugada y proteínas, como albúmina e inmunoglobulina A y metabolitos de hormonas y fármacos. Los solutos inorgánicos son electrólitos.

La bilis se forma en la membrana canalicular de los hepatocitos, donde se localizan varias proteínas transportadoras, responsables de la secreción de los lípidos biliares y aniones orgánicos, como BSEP, MDR1, MDR3, FIC-1, MRP2, ABCG5/G8 y transportadores de aniones inorgánicos, como el intercambiador cloro/bicarbonato (AE2).

Metabolismo hepático del colesterol

El hígado es el órgano central en el metabolismo del colesterol. Los hepatocitos captan colesterol procedente de las lipoproteínas gracias a receptores localizados en el polo sinusoidal. Por otro lado, tras esterificarlo, por acción de la enzima acetilcoenzima A-colesterol-acetiltransferasa (ACAT), lo exporta a la sangre en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y lo secreta a la bilis en forma de colesterol o de ácidos biliares, gracias a transportadores del polo canalicular.

Metabolismo de los ácidos biliares

Los ácidos biliares primarios (cólico y quenodesoxicólico) se sintetizan en el hígado a partir del colesterol, conjugados con glicina o taurina. En la bilis, facilitan la excreción de colesterol, para hacerlo más soluble. Además, en el tubo digestivo, son necesarios para la absorción de la grasa y las vitaminas liposolubles, gracias a la formación de micelas. Posteriormente, son reabsorbidos en el intestino delgado por difusión pasiva y, sobre todo, por transporte activo en el íleon terminal. Una pequeña parte de las sales biliares pasa al colon, donde son desconjugadas y dan lugar a los ácidos biliares secundarios (desoxicólico y litocólico), que son reabsorbidos. Se establece así una circulación enterohepática de los ácidos biliares excretados por el hígado y reabsorbidos en el 95% en el tubo digestivo, para ser devueltos al hígado por la circulación portal.

Durante el ayuno, el esfínter de Oddi está contraído y ofrece resistencia al paso de la bilis al duodeno, lo que facilita el llenado de la vesícula biliar. En la vesícula se reabsorben agua y electrólitos, para formar una bilis más concentrada. Al inicio de la digestión, se libera colecistocinina (CCK) por la mucosa duodenal. La CCK produce una contracción de la vesícula biliar y una relajación del esfínter de Oddi, que permiten el paso de la bilis al duodeno. Además, el paso del ácido gástrico al duodeno promueve la liberación de secretina, que induce la secreción activa de agua y bicarbonato por los conductos biliares, lo que facilita el paso de la bilis al tubo digestivo.

LITIASIS BILIAR Y SUS COMPLICACIONES

Epidemiología

Los cálculos biliares suponen una patología muy frecuente en los países occidentales. Su prevalencia en la población mayor de 40 años es del 8% en varones y del 20% en mujeres y aumenta con la edad. No obstante, la colelitiasis es asintomática en más de la mitad de los casos.

Patogenia

Los cálculos biliares se forman por la sobresaturación de la bilis, de forma que se precipitan elementos sólidos. Existen dos tipos de cálculos: pigmentarios (formados fundamentalmente por bilirrubinato cálcico, representan un 20% de los cálculos en los países occidentales) y de colesterol. Existen cálculos mixtos, en los que predomina el colesterol. Los cálculos pigmentarios se producen por la presencia en la bilis de cantidades anormalmente altas de bilirrubina no conjugada (no hidrosoluble), en situaciones como enfermedades hemolíticas o la cirrosis. En cuanto a los cálculos de colesterol, el factor predisponente más importante para la formación de litiasis es la hipersecreción de colesterol, situación que se da en la obesidad o en las dietas hipercalóricas y ricas en colesterol o en las personas tratadas con fibratos; también los estrógenos (naturales o contraceptivos orales) aumentan la secreción de colesterol a la bilis y disminuyen la secreción de sales biliares. Además, existen factores individuales no bien conocidos, ya que en las personas con colelitiasis, el aumento del colesterol en la dieta aumenta la secreción biliar de colesterol; este aumento no se produce en las personas sin colelitiasis. Otro factor contribuyente a la formación de litiasis es la hipomotilidad de la vesícula biliar: los pacientes con colelitiasis tienen un mayor volumen de la vesícula en ayunas y un menor vaciamiento tras la ingesta (mayor volumen residual). Algunos factores que pueden disminuir la contracción de la vesícula son el ayuno, la nutrición parenteral y el embarazo.

Formas de presentación clínica

Colelitiasis asintomática

Gracias al uso creciente de la ecografía, es frecuente diagnosticar colelitiasis a pacientes que no han tenido síntomas. La mayoría de ellos permanecerán asintomáticos: sólo un 1%-2% desarrollan síntomas o complicaciones cada año.

A pesar de la baja morbilidad y mortalidad de la colecistectomía laparoscópica, no se considera indicado el tratamiento quirúrgico de los pacientes con colelitiasis asintomática. Únicamente se recomienda la colecistectomía en los pacientes que tengan una vesícula en porcelana (con calcificación de su pared) o si los cálculos son mayores de 2 cm de diámetro, porque tienen un mayor riesgo de carcinoma de la vesícula biliar.

Cólico biliar y dispepsia biliar

- *Cólico biliar.* La manifestación sintomática más frecuente de la colelitiasis es el cólico biliar. Se produce por una obstrucción del cístico o del colédoco por la litiasis. Se trata de un dolor súbito, frecuentemente posprandial (sobre todo tras la ingesta de grasas o tras la ingesta después de un largo período de ayuno), de características no cólicas, localizado en hipocondrio derecho o epigastrio, en ocasiones irradiado al hombro derecho o región interescapular. Frecuentemente se acompaña de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

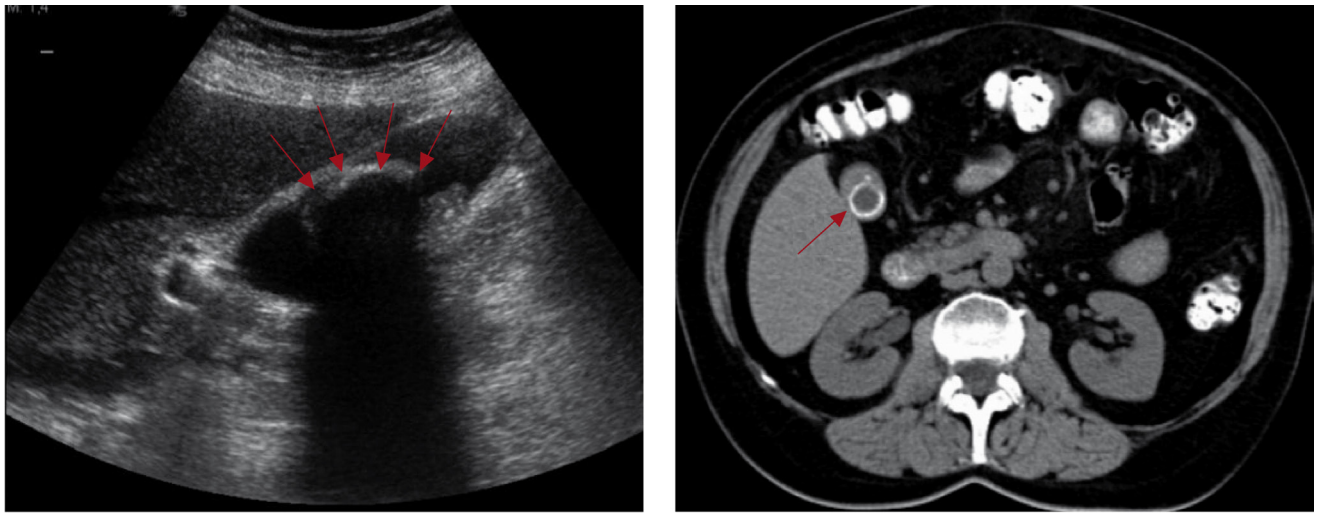


Figura 29-2 **A.** Ecografía abdominal. Imagen característica de una colelitiasis de 4 cm en el interior de la vesícula, visible como una imagen lineal curva ecogénica *(flechas)* y sombra acústica posterior. **B.** TC abdominal. La *flecha* indica la presencia de una colelitiasis con contenido cálcico. (Imágenes cedidas por el Dr. A. Benito, Servicio de Radiología, Clínica Universidad de Navarra.)

náuseas y vómitos. El episodio suele durar unas horas. Si la duración es mayor de 5-6 h hay que sospechar la posibilidad de una complicación, como una colecistitis aguda. La existencia de fiebre también es sugestiva de complicaciones (colecistitis, colangitis, pancreatitis). Tras un primer cólico biliar, es frecuente que se produzcan nuevos cólicos, pero la duración del intervalo hasta el siguiente es impredecible.

- *Dispepsia biliar.* Se trata de una sensación de plenitud epigástrica, dispepsia, aerofagia o flatulencia tras la ingesta, sobre todo tras comidas ricas en grasa. En la mayoría de los casos no tiene relación con la colelitiasis (de hecho, puede presentarse en pacientes sin colelitiasis) y en muchos casos mejora con antiácidos o medidas dietéticas.
- *Diagnóstico.* En el cólico biliar no se encuentran alteraciones en las pruebas de laboratorio, salvo cuando existe una obstrucción del colédoco, en la que pueden encontrarse elevaciones de transaminasas, GGT, fosfatasa alcalina y, en ocasiones, bilirrubina. La radiografía simple de abdomen suele tener poca utilidad, porque sólo un 20% de las litiasis biliares son radioopacas. La exploración de elección es la ecografía, que detecta los cálculos biliares con menos de un 5% de falsos positivos (fig. 29-2); sin embargo, hay que tener en cuenta que el hallazgo de cálculos biliares no implica que los síntomas del paciente sean debidos a un cólico biliar. En los casos en los que la sospecha clínica es alta, pueden ser útiles el drenaje biliar (para buscar la presencia de cristales de colesterol) y la ecoendoscopia. Es posible valorar la función de la vesícula (en pacientes en los que se plantea tratamiento con litotricia) con ecografía o con colecistografía oral. En estos pacientes, la TC puede ser útil para descartar que se trate de litiasis cálcicas (fig. 29-3).
- *Tratamiento en la fase aguda.* El tratamiento del cólico biliar es sintomático: se usarán analgésicos y espasmolíticos. Como analgésicos, se pueden utilizar los antiinflamatorios no esteroideos. Si fuera preciso el uso de opiáceos, es preferible la meperidina, que no aumenta el tono del esfínter de Oddi.
- *Tratamiento definitivo.* En la colelitiasis sintomática (causante de cólico biliar), el tratamiento de elección es la colecistectomía. En la dispepsia biliar, no existe indicación de tratamiento quirúrgico, porque en la mayoría de los casos, la sintomatología persiste tras la intervención.
- *Tratamiento quirúrgico.* Hoy en día el abordaje de elección es por laparoscopia, porque supone una menor necesidad de analgesia postoperatoria y de hospitalización. La incidencia de complicaciones es baja (alrededor del 4%). Las complicaciones más frecuentes son hematoma en el lecho de la vesícula e infección postoperatoria. Puede producirse ictericia por daño en la vía biliar (fístula o estenosis) o por la existencia de litiasis en el colédoco que haya pasado inadvertida. La complicación más temida tras una colecistectomía laparoscópica es la lesión de la vía biliar principal, que en ocasiones se acompaña también de daño de la arteria hepática. Aproximadamente un 10%-15% de los pacientes tienen sintomatología abdominal después de la colecistectomía (síndrome poscolecistectomía). La persistencia de la sintomatología previa a la intervención quirúrgica puede ser la consecuencia de una mala indicación, como sucede en los casos de dispepsia biliar.
- *Tratamiento no quirúrgico.* El tratamiento no quirúrgico de la colelitiasis se usa muy poco por la sencillez de la colecistectomía laparoscópica y porque, al persistir los factores que causan la litiasis, la recidiva de la litiasis tras el tratamiento no quirúrgico es muy frecuente. El AUDC (a dosis de 10 mg/kg de peso y día, dividido en tres tomas) reduce la secreción biliar de colesterol y lo hace más soluble. Puede utilizarse

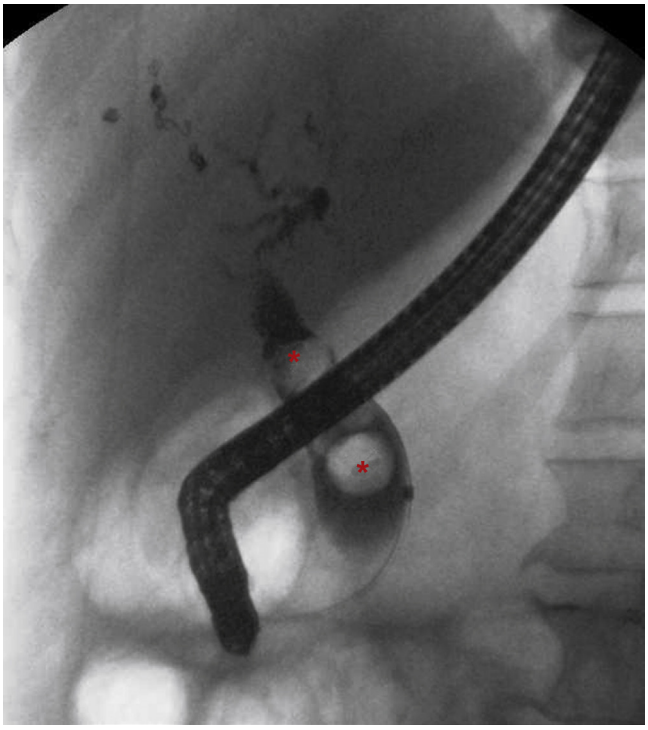


Figura 29-3 Colangiografía endoscópica (CPRE) en la que se observa la vía biliar extrahepática dilatada, con cálculos de gran tamaño en su interior *(asteriscos).* (Imagen cedida por el Dr. J. C. Súbtil, Servicio de Digestivo, Clínica Universidad de Navarra.)

este tratamiento en pacientes con cálculos no calcificados menores de 10 mm, con vesícula funcionante. A pesar de prolongar el tratamiento hasta 2 años, menos del 50% tiene éxito. En los pacientes en los que el tratamiento disuelve los cálculos, la litiasis recidiva en el 50% en 5 años, por lo que algunos recomiendan hacer tratamiento con AUDC a una dosis de 300 mg/día para evitarlo. La litotricia extracorpórea con ondas de choque se usa, en combinación con el tratamiento con AUDC, en pacientes con alto riesgo quirúrgico o con coledocolitiasis que no han podido ser extraídas por vía endoscópica. Sólo puede utilizarse en pacientes con cálculos no calcificados, menores de 2 cm y con vesícula biliar funcionante.

Colecistitis aguda

La colecistitis aguda es una inflamación aguda de la vesícula biliar, a la que contribuyen tres factores. 1) Una inflamación mecánica, causada por la distensión de la vesícula, que da lugar a una isquemia de la mucosa; 2) una inflamación química, por degradación de solutos en la bilis, y 3) una inflamación bacteriana: los cultivos de la bilis son positivos hasta en el 85% de las colecistitis agudas; las bacterias que se aíslan más frecuentemente son *Escherichia coli, Klebsiella* y *Streptococcus* y, entre los anaerobios, *Clostridium* y *Bacteroides.*

El 90% de las colecistitis agudas son secundarias a litiasis biliar. Sin embargo, hay un 10% de colecistitis alitiásicas. En ellas son más frecuentes las complicaciones, como la perforación o la gangrena, y la mortalidad es mayor (10%-50%, frente a 1% en colecistitis litiásica). Las colecistitis alitiásicas se producen en pacientes con traumatismos, ayuno prolongado, postoperatorio, nutrición parenteral total, diabetes, infecciones *(Leptospira, Salmonella, Vibrio cholerae, Treponema pallidum, Actinomyces, Mycobacterium tuberculosis, Citomegalovirus)* o en asociación a enfermedades sistémicas, como sarcoidosis o vasculitis.

- *Cuadro clínico.* Inicialmente, la colecistitis se manifiesta como un cólico biliar, con dolor abdominal, náuseas y vómitos. Debe pensarse en el desarrollo de una colecistitis cuando la duración del dolor abdominal es mayor de 6 h. Frecuentemente cursa con febrícula o fiebre (hasta 38 °C), en ocasiones acompañada de escalofríos. Si la fiebre es mayor, hay que sospechar el desarrollo de complicaciones supurativas, como empiema vesicular y absceso perivesicular. Ocasionalmente se produce ictericia, que suele ser leve, salvo en el síndrome de Mirizzi, en el que se produce una impactación de un cálculo en el cuello de la vesícula o en el cístico, para comprimir el colédoco, lo que produce ictericia obstructiva. En la exploración física encontraremos dolor en hipocondrio derecho a la palpación abdominal, que es máximo al inspirar profundamente; el signo de Murphy consiste en la inhibición de la inspiración profunda por dolor, mientras el explorador palpa el hipocondrio derecho. En la tercera parte de los casos podemos palpar la vesícula distendida. Es frecuente que exista íleo paralítico y dolor a la descompresión abdominal en hipocondrio derecho, pero es raro que haya signos de peritonismo generalizado, salvo que existan complicaciones.
- *Complicaciones.* El empiema vesicular es la consecuencia de la infección persistente de la bilis retenida en la vesícula. Se asocia a un elevado riesgo de sepsis por organismos gramnegativos y perforación de la vesícula. La colecistitis enfisematosa es un cuadro de mayor gravedad que la colecistitis aguda habitual. Es más frecuente en pacientes diabéticos. Tiene una mortalidad del 15%-25%. La perforación de la vesícula da lugar a una peritonitis biliar y tiene una elevada mortalidad. Se puede producir la fistulización desde la vesícula al tubo digestivo, sobre todo al duodeno, el ángulo hepático del colon y el estómago. Estas fístulas colecistoentéricas pueden ser poco sintomáticas o dar lugar a un íleo biliar, cuando un gran cálculo obstruye el tubo digestivo (habitualmente en la válvula ileocecal).
- *Diagnóstico.* En los estudios de laboratorio se encuentran habitualmente, leucocitosis, neutrofilia y desviación a la izquierda y elevación de la proteína C reactiva. Habitualmente, las pruebas de función hepática están moderadamente alteradas. La ecografía es la técnica con mayor rendimiento diagnóstico, muestra una vesícula distendida, con la pared engrosada, líquido perivesicular y dolor al presionar la vesícula con el transductor ecográfico; además, objetivará litiasis biliar en el 90% de los casos.
- *Tratamiento.* Aunque la cirugía es esencial en el tratamiento de la colecistitis aguda, inicialmente es imprescindible estabilizar al paciente. Debe evitarse la ingesta oral y colocar una sonda nasogástrica bajo aspiración, iniciar fluidoterapia y tratamiento analgésico con antiinflamatorios no esteroideos o meperidina. Debe iniciarse tratamiento antibiótico, habitualmente con cefalosporinas (como cefazolina, cefoxitina o ceftriaxona) o fluoroquinolonas (como ciprofloxacino o levofloxacino). En pacientes graves, que estuvieran hospitalizados o recibieran antibióticos, se recomienda piperacilina-tazobactam o un carbapenémico (imipenem, ertapenem o meropenem). El tratamiento de elección de la colecistitis aguda es la colecistectomía, habitualmente por vía laparoscópica. Debe llevarse a cabo precozmente (en las primeras 72 h). Si se retrasa, la inflamación dificulta la identificación de las estructuras del hilio hepático, por lo que aumenta el riesgo de complicaciones postoperatorias. La mortalidad quirúrgica es menor del 1%, pero aumenta hasta 10%-15% en pacientes con otras enfermedades o con mal estado general. Debe retrasarse la cirugía en los pacientes en los que el diagnóstico de colecistitis sea dudoso o en aquellos con mal estado general en los que la cirugía supone un riesgo importante. En estos últimos, debe realizarse una colecistostomía y, una vez pasado el cuadro agudo, la colecistectomía.

Colecistitis crónica

Está causada por una irritación de la vesícula por cálculos y, posiblemente, por brotes repetidos de colecistitis subaguda o aguda. Puede ser asintomática o progresar a una colecistitis aguda o sus complicaciones.

Coledocolitiasis

Aproximadamente un 10%-15% de los pacientes con colelitiasis sintomática tiene coledocolitiasis, por paso de cálculos desde la vesícula. También existen coledocolitiasis por formación de cálculos en el colédoco, habitualmente cálculos pigmentarios en enfermedades parasitarias, colangitis de repetición, alteraciones congénitas (como la enfermedad de Caroli), estenosis biliares o mutaciones de *MDR3,* en las que existe una disminución de la excreción biliar de fosfolípidos.

- *Cuadro clínico.* La coledocolitiasis puede ser asintomática, el cálculo puede pasar espontáneamente al duodeno, pero habitualmente produce un cuadro de cólico biliar o alguna de sus complicaciones. Cuando se produce una obstrucción gradual e incompleta, da lugar a una colestasis, que puede ser indolora. Sin embargo, cuando se produce una obstrucción aguda y completa, aparece un dolor en hipocondrio derecho, habitualmente referido a la espalda (por dilatación del colédoco o por la coexistencia de un cuadro de pancreatitis aguda, por impactación del cálculo en la ampolla de Vater), junto con el cuadro característico de obstrucción biliar (ictericia, coluria, acolia y prurito).
- *Diagnóstico.* Algunos datos clínicos sugieren una obstrucción biliar por litiasis (frente a una obstrucción maligna): a) la litiasis produce dolor abdominal con mayor frecuencia; b) en la coledocolitiasis la ictericia suele ser fluctuante (porque la obstrucción biliar no es completa), y c) el signo de Courvoisier-Terrier (palpación de la vesícula biliar distendida) es más frecuente en las obstrucciones malignas, ya que en la patología litiásica es frecuente que exista cierto grado de colecistitis crónica, que impide la distensión de la vesícula. La exploración abdominal en la coledocolitiasis suele ser anodina, aunque en ocasiones puede encontrarse una hepatomegalia dolorosa. En el contexto de un cólico biliar, debe sospecharse una coledocolitiasis, si los niveles de bilirrubina son mayores de 5 mg/dL (85 μmol/L), aunque no suelen superar 15 mg/dL (255 μmol/L). Los niveles de fosfatasa alcalina y GGT están elevados. Los niveles de transaminasas pueden aumentar mucho en las fases iniciales (incluso, por encima de 1000 UI/L), pero disminuyen rápidamente. La ecografía es la primera exploración instrumental que debe realizarse. Habitualmente encuentra la vía biliar dilatada y, frecuentemente puede encontrar litiasis en el colédoco. No obstante, la ecografía tiene sus limitaciones para explorar la vía biliar extrahepática. Si la ecografía no detecta litiasis, debe hacerse una CPRM o una ecoendoscopia (v. fig. 29-3), que confirmen la sospecha diagnóstica. Si se confirma el diagnóstico, la CPRE (fig. 29-4) permite hacer una esfinterotomía y la extracción de los cálculos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

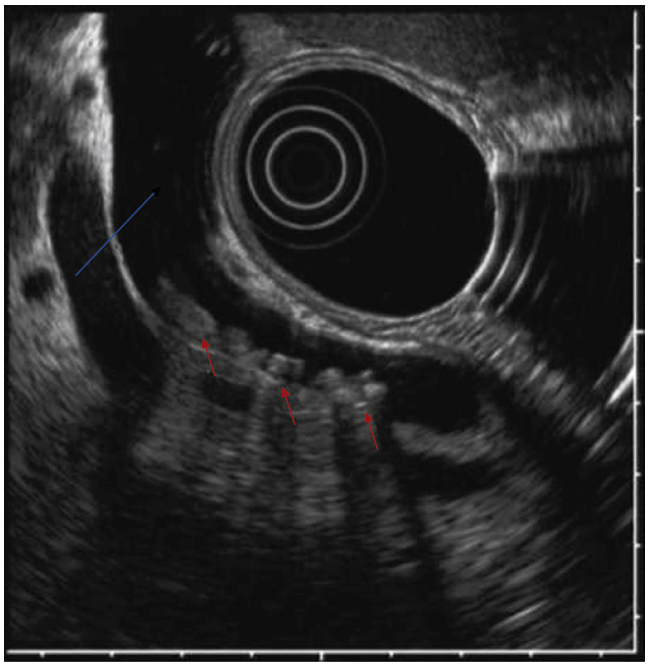


Figura 29-4 Ecoendoscopia en la que se aprecia la vía biliar dilatada *(flecha azul),* con varias pequeñas litiasis *(flechas rojas)* en la cara más declive del colédoco intrapancreático. Imagen tomada desde el ápice del bulbo duodenal. (Imagen cedida por el Dr. J. C. Súbtil, Servicio de Digestivo, Clínica Universidad de Navarra.)

- *Tratamiento.* El tratamiento de la coledocolitiasis consiste en la extracción de cálculos y colecistectomía. Si el paciente tiene una historia de ictericia obstructiva o pancreatitis, alteración de las pruebas hepáticas o un cálculo coledociano con dilatación de la vía biliar, es preferible realizar una CPRE, con esfinterotomía y extracción de cálculos y posteriormente una colecistectomía laparoscópica. También puede explorarse la vía biliar durante la colecistectomía y realizar la CPRE tras la colecistectomía, si es necesario. En caso de que no se hayan extraído todos los cálculos (empedramientos coledocianos o litiasis intrahepáticas) puede ser preciso realizar una derivación biliodigestiva.

Colangitis

El desarrollo de una infección de la vía biliar requiere la existencia de una obstrucción, al menos parcial, al flujo biliar. Clásicamente, las colangitis se deben a patología litiásica, pero cada vez son más frecuentemente debidas a patología neoplásica o secundarias a manipulaciones de la vía biliar. Las bacterias implicadas en la colangitis con más frecuencia son las mismas que producen colecistitis aguda: *E. coli, Klebsiella* y *Streptococcus, Clostridium* y *Bacteroides.* La colangitis es un cuadro con una mortalidad elevada de hasta el 15%-35%.

- *Cuadro clínico.* El cuadro clínico clásico de la colangitis es la *tríada de Charcot:* fiebre, dolor abdominal e ictericia. Cuando a la tríada mencionada se suman hipotensión y alteración del estado mental, se habla de la *péntada de Reynolds,* que se asocia a una elevada mortalidad. Las alteraciones de laboratorio típicas son las de un cuadro de colestasis, junto con leucocitosis y neutrofilia propias de una infección bacteriana.
- *Tratamiento.* Se basa en tres pilares: tratamiento general, antibioterapia y drenaje de la vía biliar. El tratamiento general debe incluir una adecuada hidratación y una monitorización que permita detectar la posible evolución hacia un *shock* séptico. El tratamiento antibiótico debe cubrir las bacterias más frecuentemente responsables de la infección. Entre las distintas alternativas se incluyen cefalosporinas, quinolonas asociadas a metronidazol, un carbapenémico (ertapenem, imipenem o meropenem) o piperacilina-tazobactam. El drenaje biliar debe ser urgente si hay signos de gravedad (hipotensión o confusión) o si la fiebre persiste a pesar del tratamiento antibiótico. El tratamiento de elección es CPRE, con esfinterotomía y extracción de cálculos (a veces acompañada de litotricia), o CTPH. En caso de que no se eliminen todos los cálculos, debe realizarse tratamiento quirúrgico (una vez solucionado el problema agudo): colecistectomía, coledocotomía y drenaje biliar a través de un tubo en T de Kehr, o derivación biliodigestiva.

Cirrosis biliar secundaria

Las obstrucciones biliares o colangitis de repetición pueden producir una colangitis esclerosante secundaria. Las lesiones inflamatorias de repetición dan lugar a fibrosis y estenosis de la vía biliar. Al igual que en la colangitis esclerosante primaria, se puede producir un cuadro de cirrosis biliar, con hipertensión portal e insuficiencia hepática, que puede ser progresivo a pesar de la resolución de la obstrucción biliar.

■ ALTERACIONES CONGÉNITAS DE LA VÍA BILIAR

Alteraciones congénitas de la vesícula biliar

Pueden encontrarse alteraciones en el número (agenesia o duplicaciones), el tamaño (atrófica o gigante), la posición o la forma (divertículos) de la vesícula biliar. En la vesícula en gorro frigio existe un tabique que separa el cuello del fondo de la vesícula; esta malformación no tiene trascendencia patológica.

Atresia e hipoplasia de las vías biliares

Se trata de una malformación que afecta a las vías biliares extrahepáticas e intrahepáticas de mayor tamaño. Da lugar a una ictericia obstructiva en el primer mes de vida. La sospecha diagnóstica puede confirmarse mediante una colangiografía intraoperatoria. El tratamiento debe ser quirúrgico, con drenaje de la vía biliar al tubo digestivo por medio de una portoenterostomía de Kasai. Sin embargo, muchos pacientes desarrollan una colestasis crónica que evoluciona hacia la cirrosis biliar secundaria, con hipertensión portal. En esta situación, puede ser preciso el trasplante hepático. La atresia de vías biliares es una de las principales indicaciones de trasplante hepático en la infancia.

Quistes de colédoco

Son alteraciones congénitas de la vía biliar. Pueden causar cólicos biliares, colangitis u obstrucción biliar; también pueden presentarse como una masa palpable en hipocondrio derecho. Además, son un factor de riesgo para el desarrollo de colangiocarcinoma. El diagnóstico puede sospecharse por ecografía o TC y confirmarse por CPRM. El tratamiento es quirúrgico: resección del quiste y anastomosis biliodigestiva.

Enfermedad de Caroli

Es una enfermedad congénita que consiste en la dilatación sacular de conductos biliares intrahepáticos. Se manifiesta como obstrucción biliar o colangitis por litiasis o barro biliar. Existen dos formas: en la primera, existen únicamente quistes biliares mientras en la segunda los quistes se asocian a fibrosis hepática congénita y ectasia pielocalicial renal. En esta segunda forma, suelen producirse complicaciones de la hipertensión portal antes de que se produzcan complicaciones biliares. Pueden producirse episodios recurrentes de colangitis, con desarrollo de abscesos intrahepáticos, cirrosis biliar secundaria y colangiocarcinoma. Los estudios de imagen (ecografía, TC o CPRM) muestran la presencia de dilataciones quísticas de la vía biliar intrahepática.
En casos iniciales, el tratamiento con AUDC puede evitar el desarrollo de litiasis o disolver los cálculos. La litiasis intrahepática puede tratarse por litotricia colangioscópica percutánea intrahepática (técnica muy sofisticada y disponible en muy pocos hospitales). En las colangitis, además del tratamiento antibiótico, suele ser necesario el drenaje quirúrgico. En ocasiones, la resección de los segmentos afectados o el trasplante hepático son el tratamiento definitivo.

■ TUMORES DE LAS VÍAS BILIARES

Colangiocarcinoma

Concepto y etiología

Es un adenocarcinoma originado en el epitelio de los conductos biliares. Representa el 10%-20% de los tumores hepáticos primarios. Su incidencia en los países occidentales es de 2-6 casos por 100 000 habitantes/año, y está aumentando; es más frecuente en el sudeste asiático,

en relación con parasitosis crónicas endémicas. La edad de presentación más habitual es 50-70 años.

Se trata de un tumor muy agresivo, con una mediana de supervivencia desde el diagnóstico de 6 meses. Puede clasificarse, según su localización, en intrahepático, extrahepático hiliar y extrahepático distal. Los tumores localizados en la región perihiliar, también denominados *tumores de Klatskin,* son los más frecuentes (60%-80%) y afectan a la bifurcación entre los conductos hepáticos derecho e izquierdo.

Se ha relacionado con enfermedades que producen inflamación de los conductos biliares, como colangitis esclerosante primaria, quistes coledocianos, enfermedad de Caroli y litiasis intrahepática. Las infecciones parasitarias por *Clonorchis sinensis* causan inflamación crónica del epitelio biliar y son una causa frecuente de colangiocarcinoma en países asiáticos. También se ha encontrado una mayor incidencia de colangiocarcinoma en pacientes con cirrosis hepática. No obstante, en la mayoría no existe una enfermedad predisponente.

Cuadro clínico

El colangiocarcinoma cursa habitualmente de forma silente hasta que la enfermedad se halla en un estadio avanzado. Los síntomas más frecuentes son la ictericia (90%), que suele ser progresiva, pérdida de peso y dolor abdominal (35%), prurito (26%) y colangitis aguda (10%). La ictericia suele ser relativamente tardía, salvo que el tumor afecte la vía biliar principal, porque la falta de excreción biliar de un lóbulo hepático se ve compensada por una mayor excreción del lóbulo hepático no afectado. Los colangiocarcinomas de la ampolla de Vater o ampulomas producen un cuadro de ictericia obstructiva indolora similar al del carcinoma de cabeza de páncreas y el adenocarcinoma duodenal. Los ampulomas pueden sufrir hemorragias intermitentes y causar anemia ferropénica. En la exploración destacan la ictericia y la palpación de una hepatomegalia lisa e indolora. Según la localización del tumor y la permeabilidad o no del conducto cístico puede palparse la vesícula biliar distendida *(signo de Courvoisier).*

Exploraciones complementarias

Las pruebas de laboratorio son típicas de un cuadro de colestasis, con elevación de bilirrubina, fosfatasa alcalina y GGT. El marcador tumoral que más frecuentemente se altera es el CA 19.9. Cuando es mayor de 100 U/mL, tiene una sensibilidad del 75% y una especificidad del 80% para el diagnóstico de colangiocarcinoma en pacientes con colangitis esclerosante primaria. Los niveles de α-fetoproteína son normales. Las distintas técnicas de imagen son imprescindibles para el diagnóstico y para decidir el tratamiento a seguir. Deben precisar su localización, nivel de obstrucción de la vía biliar y posible afección vascular o de los ganglios linfáticos hiliares.

La ecografía tiene una rentabilidad diagnóstica limitada, pero puede ser útil para detectar la vía biliar dilatada por encima del nivel de obstrucción tumoral; el uso del Doppler puede valorar la permeabilidad arterial y portal. La TC no detecta bien la lesión tumoral, pero detecta el nivel de obstrucción biliar y es útil para evaluar la posible existencia de invasión vascular o adenopatías sospechosas. Además, permite medir el volumen de los lóbulos hepáticos, que puede ser importante para la planificación del tratamiento quirúrgico.

La CPRM puede ver mejor la lesión tumoral y su extensión. Permite una buena valoración de la vía biliar y del árbol vascular (fig. 29-5).

La ecoendoscopia ofrece un buen estudio de los conductos biliares y detecta la presencia de invasión vascular. Además, puede servir como guía para realizar punción para estudio citológico de la lesión neoplásica y de adenopatías sospechosas.

La CPRE detecta el nivel de la obstrucción biliar, pero no siempre indica la extensión longitudinal del tumor. Permite obtener muestras de bilis para su estudio citológico (fig. 29-6). La tomografía de emisión de positrones (PET) no es útil para la detección de las lesiones infiltrantes, pero sí para las lesiones nodulares, y puede detectar metástasis a distancia. Sus imágenes son difíciles de interpretar en los pacientes con colangitis esclerosante primaria.

Estadiaje

Los colangiocarcinomas del hilio hepático o tumores de Klatskin tienen un estadiaje específico, la clasificación de Bismuth, de acuerdo con el segmento de vía biliar afectado:

- I. Limitado al conducto hepático común.
- II. Afecta a la bifurcación del conducto hepático, sin afectar a conductos intrahepáticos secundarios.

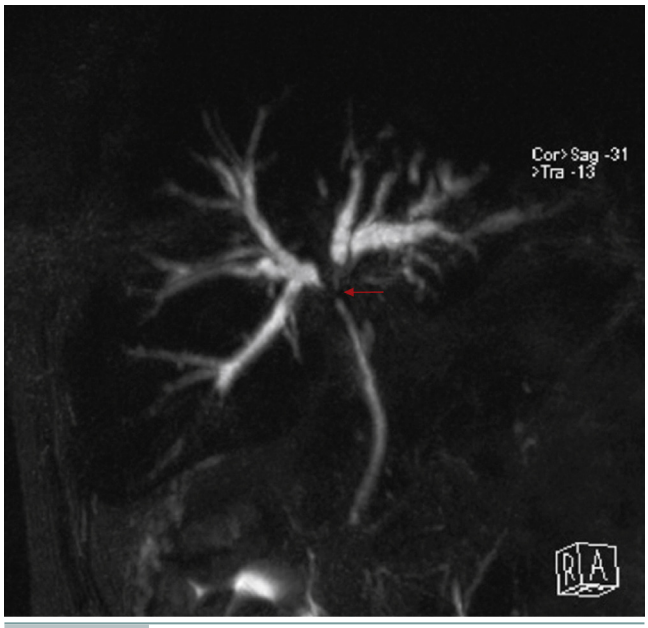


Figura 29-5 Colangiografía por RM. Imagen característica de un colangiocarcinoma *(flecha)* de la confluencia de la vía biliar que provoca una estenosis de la porción central de las vías biliares izquierda y derecha y de la parte más craneal de la vía biliar común. También se aprecia una discreta dilatación retrógrada de la vía biliar intrahepática en ambos lóbulos hepáticos. (Imagen cedida por el Dr. A. Benito, Servicio de Radiología, Clínica Universidad de Navarra.)

Figura 29-6 Colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) de un paciente con colangitis esclerosante primaria y colangiocarcinoma. Se aprecia una irregularidad generalizada de la vía intra- y extrahepática y dos estenosis dominantes *(flechas).*

- IIIa. Se extiende hacia la vía biliar intrahepática secundaria derecha.
- IIIb. Se extiende hacia la vía biliar intrahepática secundaria izquierda.
- IV. Se extiende hacia la vía biliar intrahepática secundaria bilateral.

En cuanto a la clasificación de la extensión tumoral, la más utilizada es la clasificación AJCC-TNM:

- Estadio I: T1N0M0. Limitado a la mucosa o muscular.
- Estadio II: T2N0M0. Invade el tejido conectivo perimuscular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- Estadio III: T1-2N1M0. Afección ganglionar local.
- Estadio IVA: T3N0-1M0. Invasión de estructuras adyacentes.
- Estadio IVB: T1-3N0-1M1. Metástasis a distancia.

Tratamiento

El único tratamiento potencialmente curativo del colangiocarcinoma es el quirúrgico. Sin embargo, este tratamiento es aplicable en pocos casos y, tras la resección, la recidiva tumoral es frecuente. Hasta el 50% de los pacientes con colangiocarcinoma que se operan, son irresecables. Para intentar evitar esta situación puede utilizarse la laparoscopia previamente, que puede detectar metástasis peritoneales o hepáticas y realizar una exploración ecográfica.

En los pacientes con un tumor en estadio de Bismuth I o II, sin afección vascular ni ganglionar se puede llevar a cabo una resección de la lesión tumoral y linfadenectomía, frecuentemente acompañada de la resección del lóbulo caudado. Si el margen quirúrgico no está libre de tumor, puede ser necesaria una lobectomía. En los pacientes con un tumor en estadio III de Bismuth, debe realizarse lobectomía, lo que incluye la resección del lóbulo caudado y linfadenectomía. Antes de la intervención quirúrgica pueden ser útiles el drenaje biliar y la embolización portal del lóbulo hepático que se va a resecar, para intentar conseguir la hipertrofia del lóbulo contralateral. La mortalidad postoperatoria es de hasta un 10%. La supervivencia a los 5 años de la intervención puede alcanzar hasta el 20%-40%, según el grado de diferenciación tumoral, la invasión local (ganglionar y perineural) y los márgenes de resección.

El trasplante hepático no está indicado en los pacientes con colangiocarcinoma, porque el riesgo de recidiva tumoral es muy alto. Sin embargo, algunas series recientes han conseguido supervivencias de hasta el 70% a los 5 años del trasplante, en pacientes muy seleccionados, mediante un protocolo de radioterapia y quimioterapia anteriores al trasplante.

En los pacientes que no son candidatos a resección hepática, debe drenarse la vía biliar por medio de CPRE o CTPH. La eficacia de estas técnicas en conseguir el drenaje de la vía biliar es similar a la de la cirugía, pero con menor morbilidad y mortalidad. El drenaje biliar eficaz mejora la calidad de vida de estos pacientes, pero las prótesis se obstruyen con frecuencia, recurriendo el problema.

La radioterapia, sola o en combinación con quimioterapia, puede mejorar la supervivencia en pacientes con tumores irresecables. Los quimioterápicos más usados son 5-fluorouracilo, gemcitabina y cisplatino.

Carcinoma de vesícula biliar

Concepto

Es un tumor infrecuente (2-4 casos por 100 000 habitantes/año). Se asocia a la litiasis biliar, que está presente en el 70%-90% de los pacientes con carcinoma de vesícula. El riesgo de malignización en los pacientes con colelitiasis está en torno al 1%. Este riesgo es mayor en pacientes con litiasis grandes (mayores de 3 cm) o en los que tienen vesícula en porcelana, en la que existe una calcificación de la pared de la vesícula. En la vesícula en porcelana la incidencia de malignización está en torno al 10%. Existe una mayor prevalencia de tumores de vesícula en otras enfermedades en las que existe una inflamación crónica (como la colangitis esclerosante primaria), en relación con la exposición a tóxicos químicos y en ciertos síndromes hereditarios, como el síndrome de Gardner, neurofibromatosis tipo I y el cáncer hereditario de colon no polipósico.

Histológicamente, el cáncer de vesícula es un adenocarcinoma en la mayoría de los casos. Tiende a progresar localmente e invade los tejidos vecinos, por lo que suele presentarse en forma de grandes masas que infiltran el pedículo hepático y el hígado. También se extiende por vía linfática a los ganglios regionales. Por todo ello, en el momento del diagnóstico suele tratarse de masas irresecables.

Cuadro clínico

Los síntomas de presentación son inespecíficos y muchas veces superponibles a los de los pacientes con colelitiasis. Los síntomas más frecuentes son dolor (80%), síndrome general (70%) e ictericia (50%).

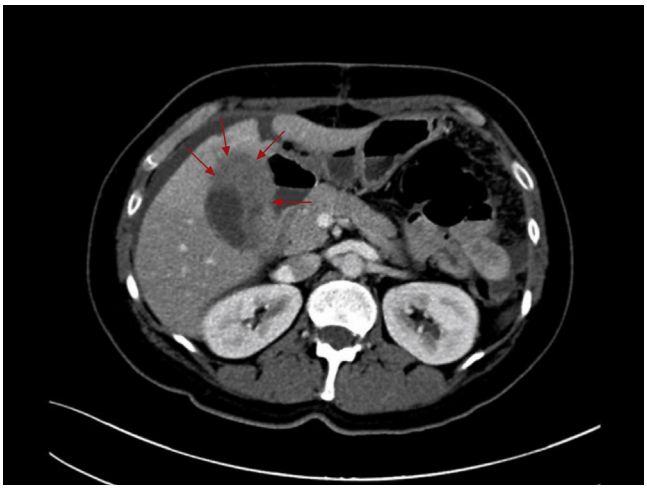


Figura 29-7 TC de abdomen superior con contraste intravenoso. Engrosamiento excéntrico e irregular de la pared de la vesícula biliar *(flechas)* correspondiente a un paciente con un adenocarcinoma de vesícula biliar. (Imagen cedida por el Dr. A. Benito, Servicio de Radiología, Clínica Universidad de Navarra.)

En ocasiones se presenta como una colecistitis, como una masa palpable o como una ictericia obstructiva por invasión del colédoco. Hoy en día, el 50% son un hallazgo incidental del estudio anatomopatológico de la vesícula tras una colecistectomía.

Exploraciones complementarias

Los datos de laboratorio son característicos de pacientes con enfermedad avanzada: anemia, hipoalbuminemia y leucocitosis. Las concentraciones de bilirrubina, GGT y fosfatasa alcalina suelen estar elevadas. El CA 19.9 y el CEA pueden estar elevados, sobre todo el primero de ellos.

La ecografía puede mostrar soluciones de continuidad o masas polipoides en la mucosa, o engrosamiento de la pared similar a la de una colecistitis aguda. En fases avanzadas puede mostrar una masa invasiva en lugar de la vesícula. El uso del Doppler puede permitir valorar si existe afección vascular. La TC (fig. 29-7) y la RM ofrecen importante información acerca del nivel de obstrucción de la vía biliar, la invasión local, la diseminación ganglionar o la invasión peritoneal. La ecoendoscopia ofrece información sobre la profundidad de la afección de la pared de la vesícula y la afección vascular o ganglionar. También puede permitir la punción para diagnóstico citológico.

Estadiaje

La clasificación más usada para estadiaje del carcinoma de la vesícula biliar es la de la AJCC-TNM:

- Estadio 0: TisN0M0. Carcinoma *in situ*.
- Estadio IA: T1N0M0. El tumor invade la lámina propia (T1a) o la muscular (T1b).
- Estadio II: T2N0M0. Invasión del tejido conectivo perimuscular.
- Estadio IIIA: T3N0M0. Perfora la serosa (peritoneo visceral) y/o invade el hígado y/u otro órgano adyacente.
- Estadio IIIB: T1-3N1M0. Metástasis en ganglios regionales.
- Estadio IVA: T4N0-1M0. Invade la vena porta, arteria hepática o múltiples órganos o estructuras extrahepáticas.
- Estadio IVB: cualquier TN2M0, cualquier T o cualquier N M1. Metástasis a adenopatías periaórticas, pericava, de arteria mesentérica superior o tronco celíaco o a distancia.

Tratamiento

El único tratamiento con intención curativa del carcinoma de vesícula es el tratamiento quirúrgico. Sin embargo, menos de la mitad de los pacientes son candidatos a cirugía.

En los pacientes con Tis o T1a, el único tratamiento que se precisa es una colecistectomía. Sin embargo, en los pacientes con T1b o mayor, o si el estudio histológico muestra tumor en los márgenes de resección,

debe descartarse la presencia de metástasis a distancia y una segunda cirugía que incluya resección hepática parcial, linfadenectomía y posiblemente también resección de la vía biliar. En los pacientes con T2-T4, tras realizar una resección con intención curativa, la radioterapia adyuvante (habitualmente asociada a quimioterapia) puede ofrecer unas mejores tasas de supervivencia.

En los pacientes con tumores irresecables, que tienen buen estado general, la quimioterapia puede ofrecer un aumento en la supervivencia. Los quimioterápicos más utilizados son 5-fluorouracilo, gemcitabina, cisplatino, oxaliplatino, capecitabina y cetuximab.

Globalmente, el pronóstico del carcinoma de vesícula biliar es malo. La supervivencia a los 5 años de los pacientes con enfermedad localizada es del 40%; si existe enfermedad localmente avanzada, del 15%; y, cuando existe enfermedad a distancia, menor del 10%.

Prevención

En ausencia de enfermedad tumoral conocida, está indicada la colecistectomía en tres situaciones en las que existe un elevado riesgo de desarrollo de carcinoma de vesícula biliar: la vesícula de porcelana, la existencia de litiasis mayores de 3 cm y los pólipos de vesícula mayores de 1 cm en pacientes mayores de 50 años. En la vesícula en porcelana, el riesgo de que exista un carcinoma de vesícula en el momento de la colecistectomía es especialmente elevado cuando las calcificaciones son irregulares (a diferencia de la clásica vesícula en porcelana en la que las calcificaciones son homogéneas en toda su pared). Por ello, en estos casos se recomienda no realizar la colecistectomía por vía laparoscópica, sino abierta.

TUMORES BENIGNOS Y SEUDOTUMORES DE LA VESÍCULA BILIAR

El uso generalizado de la ecografía hace que se detecten con frecuencia lesiones de la vesícula biliar, denominadas genéricamente *pólipos.* Incluyen pólipos tumorales, como los adenomas, y lesiones seudotumorales, como los pólipos de colesterol, que son cúmulos subepiteliales de macrófagos cargados de lípidos, o la adenomiomatosis. La ecografía tiene un 7% de falsos positivos y un 10% de falsos negativos, estos últimos porque los pólipos pueden estar enmascarados por litiasis biliares concomitantes.

Adenomas y papilomas

Son verdaderos tumores epiteliales benignos, infrecuentes y habitualmente asociados a colelitiasis. En la ecografía son pequeñas lesiones ecogénicas dependientes de la pared de la vesícula, sin la sombra acústica característica de las litiasis. Los adenomas pueden malignizarse, pero no pueden distinguirse de otros pólipos por la ecografía. Las posibilidades de que un pólipo vesicular sea maligno aumentan con la edad, si hay litiasis biliar asociada, cuando es un pólipo único y, sobre todo, con el mayor tamaño. Clásicamente, se ha considerado indicada la colecistectomía en pacientes mayores de 50 años con pólipos mayores de 10 mm, o cuando se asocia a una colangitis esclerosante primaria. Algunos pólipos de menor tamaño pueden ser malignos, por lo que algunos autores recomiendan realizar una colecistectomía siempre que existan pólipos mayores de 6 mm. En los pacientes con pólipos menores, se aconseja seguimiento por ecografía e indicar la colecistectomía si se constata su aumento de tamaño, cosa que sucede en un 10% de los casos.

Adenomiomatosis

Es una lesión reactiva secundaria a litiasis y/o inflamación. Consiste en músculo liso hiperplásico mezclado con ductos epiteliales. Es una lesión infrecuente, que tiende a localizarse en el fondo de la vesícula. En la ecografía se encuentra un engrosamiento de la pared de la vesícula, con divertículos. Se recomienda su seguimiento por medio de ecografía para descartar adenomas o cáncer de la vesícula biliar.

Pólipos de colesterol

Aproximadamente, el 50% de los pólipos de vesícula son pólipos de colesterol. Se trata de engrosamientos de la pared de la vesícula, formados por macrófagos cargados de colesterol en la lámina propia. En la ecografía aparecen como pequeños engrosamientos focales hiperecogénicos de la pared de la vesícula, sin sombra pero con interferencia acústica posterior. No tienen ninguna trascendencia patológica. Frecuentemente son múltiples y suelen ser menores de 10 mm. Habitualmente son asintomáticos.

OTRAS CAUSAS DE OBSTRUCCIÓN DE LA VÍA BILIAR

Colangitis esclerosante primaria

Esta entidad se describe en el capítulo 38, Hepatopatías autoinmunes y colestasis crónicas.

Hemobilia

El sangrado hacia la vía biliar puede deberse a un traumatismo hepático, tumores hepáticos o biliares, abscesos hepáticos, infecciones parasitarias, coledocolitiasis, rotura de un aneurisma de la arteria hepática o de la biopsia hepática u otras maniobras invasivas hepáticas o de la vía biliar. Clínicamente cursa como un cólico biliar, ictericia obstructiva y hemorragia digestiva alta. Si el sangrado no cesa espontáneamente, debe realizarse una embolización de la arteria hepática.

Pancreatitis crónica

La pancreatitis crónica puede causar una ictericia obstructiva porque el tejido cicatricial del páncreas englobe la porción intrapancreática del colédoco o por compresión de la vía biliar por un seudoquiste.

Parasitosis

La rotura de un quiste hidatídico a la vía biliar puede causar dolor cólico biliar, ictericia y colangitis. También puede producirse la invasión del colédoco por *Ascaris, Fasciola* o *Filaria.* La infección por *C. sinensis* se asocia a episodios recidivantes de colangitis y a cálculos pigmentarios distribuidos de forma difusa por todo el árbol biliar.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

EASL clinical practice guidelines: management of cholestatis liver diseases. J Hepatol 2009;51:237-67.

Fernández-Esparrach G, Ginès A, Pellisé M, Bordas JM. Papel de la ultrasonografía endoscópica en el estudio de las colestasis extrahepáticas. Gastroenterol Hepatol 2002;25:633-8.

Lidofsky SD. Jaundice. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver diseases. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2010. p. 323-35.

Overby DW, Apelgren KN, Richardson W, Fanelli R. SAGES guidelines for the clinical application of laparoscopic biliary tract surgery. Surg Endoscopy 2010;24:2368-86.

Vivas I, Cano D, Bilbao JI. Colangiocarcinoma hiliar (tumor de Klatskin). Abordaje radiológico: diagnóstico, estadiaje y drenaje de la vía biliar. Gastroenterol Hepatol 2010;9:106-12.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

HIPERTENSIÓN PORTAL Y ENFERMEDADES VASCULARES DEL HÍGADO

Capítulo 30

J. Bosch Genover | J. C. García-Pagán

HIPERTENSIÓN PORTAL

CONCEPTO

La hipertensión portal se define como el incremento de la presión hidrostática en el interior del sistema venoso portal. Este incremento determina que el gradiente de presión entre la vena porta y la vena cava se eleve por encima del límite normal (2-5 mm Hg). El aumento sostenido de la presión portal da lugar al desarrollo de circulación colateral, que deriva una parte del flujo sanguíneo portal a la circulación sistémica sin pasar por el hígado (cortocircuito o *shunt* portosistémico), y que incluye las varices esofágicas.

La trascendencia de este síndrome, muy frecuente en el curso de las enfermedades crónicas del hígado, está determinada por sus graves complicaciones, que representan la primera causa de muerte y de trasplante hepático en la cirrosis: hemorragia digestiva por rotura de varices esofagogástricas y por gastropatía de la hipertensión portal, circulación hiperdinámica, ascitis, peritonitis bacteriana, síndrome hepatorrenal, encefalopatía hepática, sepsis, trastornos en el metabolismo de los fármacos y sustancias endógenas normalmente depuradas por el hígado, síndrome hepatopulmonar, hipertensión portopulmonar, cardiomiopatía, esplenomegalia e hiperesplenismo.

Para comprender el mecanismo y las consecuencias fisiopatológicas y clínicas de la hipertensión portal es necesario conocer la anatomía y la fisiología de la circulación esplácnica, las cuales se compendian a continuación.

RECUERDO ANATÓMICO

El hígado es el único órgano de la cavidad abdominal que tiene un doble sistema de aporte sanguíneo, la vena porta y la arteria hepática. La sangre procedente de ambos sistemas se mezcla en los sinusoides hepáticos. El efluyente venoso del hígado es recogido por las venas hepáticas terminales (centrolobulillares) que confluyen en las venas suprahepáticas, que desembocan en la vena cava inferior, cerca del diafragma.

El flujo sanguíneo hepático, en condiciones normales, es de alrededor de 1500 mL/min (o el 25% del gasto cardíaco). La arteria hepática, procedente usualmente del tronco celíaco, aporta aproximadamente un tercio del flujo sanguíneo y la mitad del oxígeno utilizable por el hígado; el resto lo suministra la vena porta. Las ramificaciones terciarias de la arteria hepática transcurren por los tractos portales, desde los cuales da lugar a un plexo capilar peribiliar, que irriga los dúctulos biliares, y a pequeñas ramas que conducen a los sinusoides.

La vena porta es el tronco final formado por la unión de las venas esplénica y mesentérica, y conduce al hígado la sangre procedente del bazo, el páncreas, el estómago, el duodeno, el intestino y el mesenterio. En el interior del hígado, la vena porta se divide en dos ramas principales que van a irrigar el lóbulo hepático derecho e izquierdo. Estas ramas dan lugar a ramificaciones menores, que circulan por los tractos portales junto con las ramas de la arteria hepática y los canalículos biliares. Desde ahí, estas ramas irrigan los sinusoides, donde el flujo portal se mezcla con el flujo arterial hepático. El flujo arterial hepático está acoplado al flujo portal, y aumenta cuando disminuye el flujo portal *(buffer response),* con lo que se reducen al mínimo los cambios en el aporte sanguíneo hepático frente a cambios de flujo portal.

Cuando existe hipertensión portal, una proporción sustancial del flujo portal no llega al hígado puesto que es derivado a la circulación sistémica a través de una extensa red de colaterales. El aumento de la presión portal promueve la formación de esta circulación colateral portosistémica, por dos mecanismos; la dilatación de comunicaciones preexistentes pero funcionalmente cerradas y por formación de nuevos vasos por procesos de angiogénesis. Existen varios sistemas anastomóticos entre el territorio portal y el de la vena cava (fig. 30-1). Entre ellos los más importantes son colaterales ascendentes que, a partir de la vena coronaria estomáquica y venas gástricas cortas, dan lugar a las varices esofágicas y drenan en su mayoría en la vena ácigos. Otro sistema colateral importante es el derivado de los remanentes de la circulación fetal (venas umbilicales y paraumbilicales, canal de Arancio) que comunican la rama izquierda de la porta con el sistema de la vena cava inferior y que sólo se dilatan cuando la hipertensión portal es de origen intrahepático.

FISIOPATOLOGÍA

En cualquier sistema hemodinámico, el gradiente de presión (P) entre los dos extremos de un vaso es directamente proporcional al flujo sanguíneo (Q) que circula por el mismo y a la resistencia (R) que se opone a este flujo. Esta relación viene definida por la ley de Ohm:

$$GPP = Q \times R$$

En la circulación portal, el GPP o gradiente de presión portal representa el gradiente de presión entre la vena porta y las venas suprahepáticas, Q es el flujo sanguíneo portal, y R, la resistencia al flujo portal ejercida por la vena porta y la circulación intrahepática (fig. 30-2). Por tanto, el gradiente de presión portal puede aumentar como consecuencia de un aumento del flujo portal o de la resistencia vascular —a cualquier nivel del territorio portal— o por una combinación de ambos factores. La resistencia vascular no es mesurable, pero puede calcularse a partir de la medición simultánea del flujo sanguíneo y del gradiente de

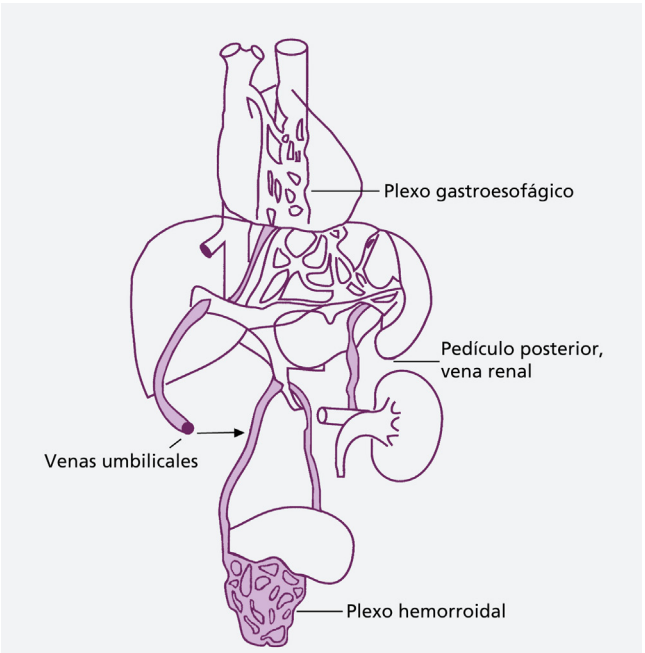


Figura 30-1 Esquema de la circulación portal y de los principales sistemas anastomóticos portosistémicos. Las colaterales ascendentes drenan por la vena ácigos en la vena cava superior y en la hipertensión portal forman las varices gastroesofágicas. Las colaterales posteriores y descendentes drenan en la vena cava inferior.

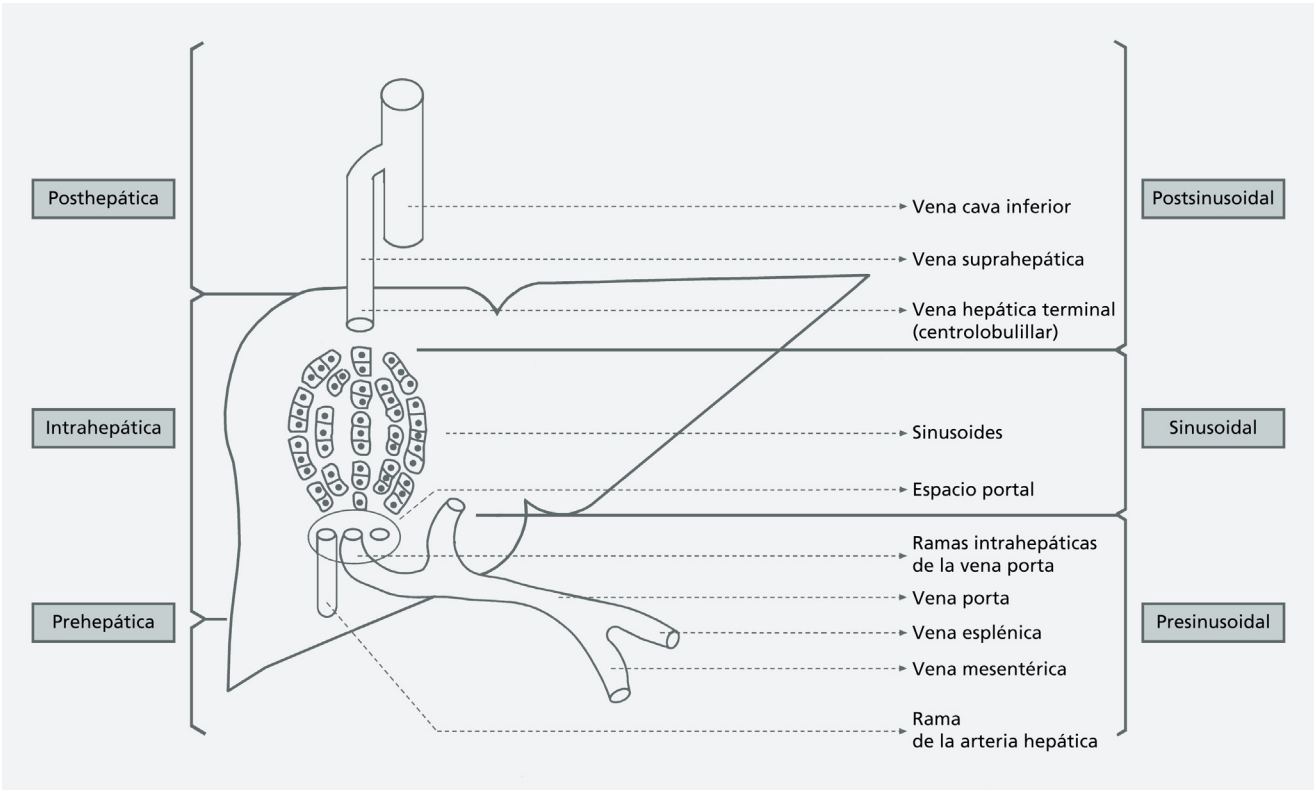


Figura 30-2 Esquema que ilustra la etiología y la clasificación de la hipertensión portal. Esta puede clasificarse en función de si el aumento de resistencia ocurre antes, en el interior o después del hígado *(izquierda)* o de acuerdo con los resultados del estudio hemodinámico *(derecha)*. Cuando el aumento de resistencia es anterior al lecho sinusoidal, la presión suprahepática enclavada (que refleja la presión sinusoidal) es normal, en tanto que esta se eleva muy por encima de la presión suprahepática libre cuando el aumento de resistencia vascular asienta en los sinusoides. En las lesiones postsinusoidales aumentan tanto la presión suprahepática libre como la enclavada.

presión. Diversos factores influyen en la resistencia vascular. Estos se expresan matemáticamente por la ecuación:

$$R = (8 \times \mu \times l)/r^4$$

en la que μ es el coeficiente de viscosidad de la sangre, l, la longitud del vaso, y r, su radio. Dado que la longitud de los vasos y la viscosidad de la sangre se mantienen relativamente constantes, el factor que más influye en la resistencia vascular es el radio del vaso. Una pequeña disminución del calibre de los vasos puede provocar un aumento acusado de la resistencia vascular y del gradiente de presión.

En condiciones normales, la circulación hepática tiene una elevada compliancia, por lo que grandes aumentos del flujo sanguíneo sólo ocasionan pequeñas variaciones en el gradiente de presión. Ello es debido a la capacidad de la circulación hepática para relajarse en respuesta a aumentos de flujo, que depende de la integridad del endotelio vascular. Por ello, en la inmensa mayoría de las situaciones clínicas el factor inicial que provoca la aparición de hipertensión portal es un *aumento de la resistencia vascular;* la única excepción es la existencia de fístulas arteriovenosas en el territorio portal (intraesplénicas, aortoportales o intrahepáticas). Según el lugar donde se asiente tal aumento de la resistencia vascular, cabe distinguir hipertensiones portales de origen prehepático, intrahepático o posthepático.

Una vez que se ha producido la elevación de la presión portal, esta promueve el desarrollo de circulación colateral. En este momento aparece un importante *incremento del flujo sanguíneo* por el sistema venoso portal, que agrava la hipertensión portal. Esto constituye la base racional para el uso de fármacos que reducen el flujo sanguíneo en el tratamiento de la hipertensión portal.

La elevación del flujo sanguíneo portal se debe a una vasodilatación arteriolar esplácnica, ocasionada por una excesiva producción de sustancias vasodilatadoras donde desempeña un papel primordial el NO producido por la enzima sintasa endotelial de óxido nítrico (eNOS). Ello se acompaña de una reducción de la sensibilidad vascular a vasoconstrictores, lo que explica que exista vasodilatación a pesar de la activación de sistemas vasoconstrictores y de que la vasodilatación esplácnica sea tan intensa que se acompañe de vasodilatación sistémica, con hipotensión arterial. La vasodilatación periférica ocasiona retención de sodio y agua, lo que determina un aumento del volumen plasmático (además de explicar la formación de ascitis). Esta *hipervolemia* contribuye a mantener el estado circulatorio hipercinético en la cirrosis.

El *aumento de la resistencia vascular hepática* no es sólo consecuencia de las alteraciones de la estructura hepática causadas por la enfermedad, sino que tiene un componente dinámico, debido a un aumento del tono vascular hepático (por constricción del músculo liso vascular de las vénulas portales y de las células estrelladas hepáticas perisinusoidales). Una producción insuficiente de óxido nítrico en la microcirculación hepática, junto con un aumento de la producción de vasoconstrictores como tromboxano A_2 y del tono adrenérgico *(disfunción endotelial intrahepática)* explican hasta un tercio de la elevación de la resistencia vascular hepática en la cirrosis. Este concepto constituye la base para el uso de fármacos vasodilatadores en el tratamiento de la hipertensión portal. Sin embargo, los vasodilatadores actuales tienen un efecto sistémico más o menos marcado, por lo que pueden agravar la vasodilatación periférica y la retención de sodio en la cirrosis. Se ha demostrado recientemente que las estatinas pueden mejorar la disfunción endotelial hepática en la cirrosis, en la preservación de injertos hepáticos, frente a lesiones por isquemia/reperfusión, y a sepsis, lo que ha llevado a explorar su uso terapéutico en la cirrosis. Asimismo, estos fármacos tienen efecto antifibrosante.

MÉTODOS DE EXPLORACIÓN

En el diagnóstico y evaluación de la hipertensión portal se usan diversas técnicas. Unas van dirigidas a medir la presión portal, mientras que otras permiten la visualización del sistema venoso portocolateral, la valoración del flujo sanguíneo portal y colateral y el grado de cortocircuito portosistémico. En general, la evaluación de la hipertensión portal exige utilizar varias de estas técnicas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

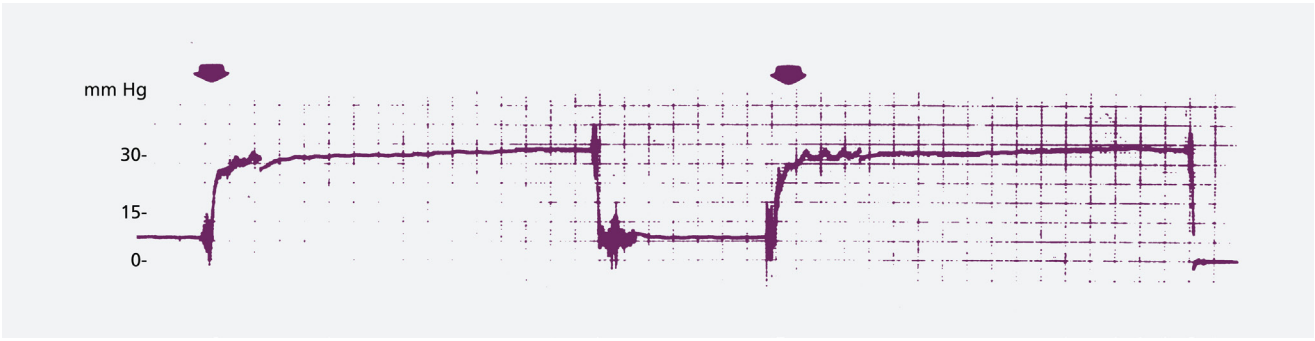


Figura 30-3 Mediciones repetidas de las presiones suprahepáticas enclavada y libre mediante catéter-balón. Al insuflar el balón *(flecha)* se registra la presión enclavada y, al deshincharlo, la presión libre. El trazado corresponde a un paciente con cirrosis alcohólica e hipertensión portal sinusoidal.

Medición de la presión portal

Hoy por hoy, las técnicas para medir la presión portal son invasivas, por lo que se limitan al ámbito hospitalario.

Cateterismo de venas suprahepáticas. Clasificación hemodinámica de la hipertensión portal

El cateterismo de las venas suprahepáticas es la técnica más simple y con menor riesgo en la evaluación hemodinámica de la hipertensión portal. Consiste en la cateterización bajo control fluoroscópico de una vena suprahepática; con el catéter en el interior de la vena suprahepática no más distal de 2-3 cm de su *ostium* con la vena cava inferior —sin ocluirla— se registra la presión suprahepática libre (PSL). A continuación se ocluye la luz de la vena suprahepática y se registra la presión suprahepática enclavada (PSE) (fig. 30-3). La diferencia entre ambas representa el gradiente de presión en las venas suprahepáticas (GPP), fiel exponente de la presión portal en la cirrosis. La oclusión de la vena suprahepática puede realizarse avanzando el catéter a fondo hasta ocluir con el catéter la luz. No obstante, es preferible la oclusión de la vena por medio de catéteres-balón (con hinchado del balón), ya que proporciona medidas más reproducibles y precisas. Por su simplicidad, escaso riesgo y la riqueza de información que proporciona, el cateterismo de las venas suprahepáticas con medición del GPP debe ser siempre la primera técnica empleada en el estudio hemodinámico de un paciente con hipertensión portal. Hasta tal punto es cierto que la hipertensión portal se clasifica de acuerdo con los resultados obtenidos en esta exploración.

La PSE refleja la presión en los sinusoides hepáticos. Ello se debe a que, al ocluir la vena suprahepática, se detiene el flujo sanguíneo y la columna de sangre inmovilizada recoge la presión existente en el territorio vascular inmediatamente anterior, los sinusoides hepáticos. Por este motivo, a la PSE se la denomina también *presión sinusoidal.* En condiciones normales, la presión sinusoidal es ligeramente inferior (~1 mm Hg) a la presión portal. Cuando existen procesos que distorsionan la microcirculación hepática, para aumentar la resistencia vascular en los sinusoides y en las vénulas hepáticas, la presión sinusoidal se eleva y, como consecuencia, aumenta la presión portal, que es idéntica a la PSE *(hipertensión portal intrahepática sinusoidal).* Sin embargo, si la alteración de la arquitectura hepática afecta de forma predominante a las pequeñas ramas de la vena porta, como ocurre en la esquistosomiasis, la presión sinusoidal no se eleva, a pesar de que la presión portal esté aumentada *(hipertensión portal intrahepática presinusoidal).* La única forma de cirrosis que puede cursar con hipertensión portal presinusoidal es la cirrosis biliar primaria en estadios iniciales.

En los individuos sanos, el GPP es de 1-5 mm Hg. Valores superiores a 5 mm Hg indican la existencia de hipertensión portal sinusoidal. Un gradiente superior a 10 mm Hg indica una hipertensión portal clínicamente significativa (asociada a riesgo de formación de colaterales y complicaciones clínicas). La determinación del GPP es de gran utilidad clínica, no sólo en el diagnóstico de la hipertensión portal, sino también en el seguimiento del tratamiento médico y como marcador del pronóstico de estos pacientes.

Punción esplénica

Consiste en medir la presión en los sinusoides esplénicos, mediante la punción percutánea del bazo con aguja fina. La presión esplénica refleja estrechamente la presión portal (a la que sobrepasa en 0,5-1 mm Hg). Por su riesgo, en la actualidad sólo se usa en animales de experimentación.

Cateterismo de la vena porta

El cateterismo de la vena porta se puede efectuar quirúrgicamente (lo que se usa sólo en el transcurso de intervenciones abdominales) o percutáneamente, a través de: a) repermeabilización de la vena umbilical o paraumbilical, poco usado pues requiere una pequeña intervención; b) punción portal transhepática bajo control ecográfico con aguja fina; entraña escaso riesgo en pacientes con una coagulación adecuada, y c) cateterismo portal transhepático por vía yugular. En este caso, tras la punción percutánea de la vena yugular interna se avanza bajo control fluoroscópico una aguja de punción-biopsia hepática transyugular por la vena suprahepática derecha, para puncionar el parénquima hepático en dirección al hilio hasta alcanzar la vena porta. Esta técnica es más difícil que la anterior, pero tiene la ventaja de que permite obtener portografías de calidad y practicar una derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI o TIPS).

Métodos de imagen

Ecografía

La ecografía, sobre todo asociada a técnicas de Doppler, es muy útil en la valoración de la hipertensión portal y es la primera técnica a utilizar, pues permite observar con una elevada precisión si existen o no malformaciones o trombosis en el eje esplenoportal. Asimismo, ofrece una información valiosa sobre el tamaño del bazo, la presencia de ascitis y de colaterales y sobre la existencia de hepatopatía asociada. Asimismo, un diámetro portal superior a 12 mm con ausencia de variaciones respiratorias y un bazo igual o mayor de 13 cm son signos muy sugestivos de hipertensión portal.

La ecografía es también útil para verificar la permeabilidad de la DPPI o de una derivación quirúrgica y permite medir el flujo portal por Doppler. El uso de contraste ecográfico puede aumentar su precisión en el estudio de trombosis portal y puede usarse para evaluar la microcirculación (perfusión tisular) hepática. El estudio dinámico de la reperfusión hepática se ha utilizado para la evaluación no invasiva del gradiente de presión portal, con buenos resultados en estudios piloto.

Endoscopia

Es esencial practicar una esofagogastroscopia en todo paciente de quien se sospecha hipertensión portal. Ello permite efectuar el diagnóstico de la presencia de varices y una valoración semicuantitativa de su tamaño y de la posible presencia sobre las mismas de zonas de mayor adelgazamiento de la pared, los denominados *signos rojos.* La endoscopia permite además observar la existencia de varices gástricas o de gastropatía de la hipertensión portal, que con frecuencia coinciden con la presencia de varices esofágicas.

Ecografía endoscópica
También conocida como *endosonografía.* Su mayor aplicación es el diagnóstico de varices gástricas en aquellos casos en los que la endoscopia convencional no permita el diagnóstico diferencial de pliegues gástricos.

Cápsula endoscópica esofágica
Su capacidad diagnóstica es algo inferior a la de la endoscopia convencional y no permite valorar bien el tamaño de las varices. Su mayor ventaja es que es más cómoda para el paciente que la endoscopia oral. No obstante, su elevado costo hace que por el momento tenga poca aplicabilidad.

Angiografía
La mayor utilidad de esta técnica estriba en la valoración de pacientes con sospecha de trombosis portal o de las venas hepáticas y en la evaluación preoperatoria.
Las técnicas más usadas son las no invasivas, como la angio-RM y la TC de alta adquisición. En ocasiones aún se utilizan las *portografías de retorno* (la vena porta se visualiza en la fase de retorno venoso de angiografías de las arterias esplénica y mesentérica superior). También se pueden efectuar portografías por cateterización directa de la vena porta, ya sea por vía percutánea o transyugular. Esta técnica suele reservarse para los casos en que es necesario además actuar terapéuticamente, por medio de una DPPI. Además, durante el cateterismo de venas suprahepáticas se puede obtener una portografía retrógrada con CO_2 como medio de contraste radiológico. Al ser el CO_2 muy difusible, al inyectarlo a presión con el catéter «enclavado» en la vena suprahepática, difunde retrógradamente a la vena porta y permite su visualización angiográfica en un porcentaje muy elevado de pacientes.

Determinación del flujo sanguíneo hepático
La medición del flujo sanguíneo hepático (FSH) representa la suma del flujo sanguíneo portal y de la arteria hepática. Cuando existe hipertensión portal, el desarrollo de la circulación colateral determina que gran parte del flujo portal no alcance el hígado (flujo colateral). Por este motivo, en pacientes con hipertensión portal la determinación del FSH tiene una utilidad limitada, puesto que no permite diferenciar la cantidad de sangre que aporta la arteria hepática de la que suministra la vena porta y no ofrece información alguna sobre la magnitud del flujo sanguíneo colateral. Su determinación permite, sin embargo, valorar el grado de alteración de la perfusión hepática y correlacionarlo con alteraciones metabólicas.
El FSH se puede medir en el hombre por varios métodos. El más usado es el basado en el aclaramiento plasmático y la extracción hepática del verde de indocianina, un colorante que sólo se elimina por el hígado. El método requiere la cateterización de las venas suprahepáticas.
El FSH se puede determinar de forma incruenta en individuos normales mediante el estudio de la biodisponibilidad de sustancias con elevada captación hepática. La más adecuada es la medición del aclaramiento extrarrenal del sorbitol.

Determinación del flujo sanguíneo portal
El flujo sanguíneo de la vena porta puede medirse por varios métodos: a) en el curso de una laparotomía, con medidores de flujo electromagnéticos o ultrasónicos de tiempo de tránsito, y b) por técnicas de dilución de indicadores (curvas de dilución), durante un cateterismo combinado de la arteria mesentérica superior, la vena porta y las venas suprahepáticas. Estas técnicas se usan sólo en estudios especiales.
La ecografía Doppler permite evaluar en forma incruenta el flujo sanguíneo portal. Su mayor limitación es que las mediciones efectuadas tienen excesiva variabilidad, lo que hace que sea más fiable la información cualitativa que proporcionan (dirección y velocidad de flujo) que la cuantitativa.

Determinación del flujo sanguíneo de la vena ácigos
El método se basa en el hecho bien conocido de que la mayoría de las colaterales gastroesofágicas —que incluyen las varices esofágicas— drena en la vena ácigos. El flujo sanguíneo de la vena ácigos representa, por tanto, un índice del flujo sanguíneo a través de las colaterales gastroesofágicas en pacientes con hipertensión portal y se halla muy aumentado en la hipertensión portal. Se puede medir el flujo de la vena ácigos en forma no invasiva por técnicas de resonancia magnética.

ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN
Numerosas enfermedades pueden causar hipertensión portal (cuadro 30-1). Esta se clasifica de acuerdo con la localización de la lesión que la origina y con los resultados del cateterismo de venas suprahepáticas (tabla 30-1). Se denomina *hipertensión portal presinusoidal* a la que cursa con una PSE normal. En este caso se distinguen dos subgrupos: *prehepática,* cuando la lesión asienta en el eje esplenoportal, y *hepática* (o intrahepática), cuando la origina una enfermedad del hígado.
La causa más frecuente de *hipertensión portal prehepática* es la trombosis esplenoportal (v. más adelante). En la hipertensión portal prehepática, la presión está aumentada en el bazo y en el segmento de la vena porta anterior a la lesión. Cuando se halla afectada únicamente la vena esplénica se origina una hipertensión portal *segmentaria,* cuyo reconocimiento es importante pues en estos casos la esplenectomía es curativa.
Otro tipo de hipertensión portal con PSE normal es la *hipertensión portal presinusoidal intrahepática,* originada por enfermedades hepáticas que afectan a las ramificaciones intrahepáticas de la vena porta (en el interior del espacio porta), sin distorsionar la circulación por los sinusoides. El paradigma de esta lesión lo constituye la esquistosomiasis hepática, en la que el huevo del parásito emboliza en las ramas portales intrahepáticas, para formar un granuloma con intensa fibrosis portal. También pueden ocasionar este tipo de hipertensión portal otras granulomatosis hepáticas, como la tuberculosis, la sarcoidosis y la cirrosis

Cuadro 30-1 Causas de hipertensión portal

PREHEPÁTICAS
Trombosis de la vena esplénica
Trombosis portal
Cavernomatosis de la vena porta

INTRAHEPÁTICAS
Transformación nodular parcial
Hiperplasia nodular regenerativa
Fibrosis hepática congénita
Peliosis hepática
Poliquistosis hepática
Esquistosomiasis
Hipertensión portal idiopática
Hipervitaminosis A
Intoxicación por arsénico, sulfato de cobre y monómero de cloruro de vinilo
Sarcoidosis
Tuberculosis
Cirrosis biliar primaria
Amiloidosis
Mastocitosis
Enfermedad de Rendu-Osler-Weber
Enfermedades hematológicas
Esteatosis hepática del embarazo
Hepatitis vírica grave
Hepatitis crónica activa
Cirrosis no alcohólicas
Cirrosis hepática alcohólica
Hepatitis alcohólica
Enfermedad venooclusiva
Carcinoma hepatocelular
Tumores metastásicos

POSTHEPÁTICAS
Síndrome de Budd-Chiari
Malformaciones congénitas y trombosis de la vena cava inferior
Pericarditis constrictiva
Estenosis e insuficiencia tricuspídeas

OTRAS CAUSAS
Fístulas arteriovenosas esplénicas, aortoportales y de la arteria hepática

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 30-1 Clasificación de la hipertensión portal

TIPO	CAUSAS MÁS FRECUENTES	DATOS HEMODINÁMICOS	DIAGNÓSTICO	PRINCIPAL MANIFESTACIÓN CLÍNICA
PRESINUSOIDAL				
Prehepática	Trombosis y malformaciones esplenoportales	PSE y PSL normales	Ecografía	HDA (varices gástricas)
		PP y PE elevadas	Angiografía	
Intrahepática	Granulomatosis hepáticas	PSE y PSL normales	Biopsia hepática	HDA (VE)
	Hipertensión portal idiopática	PP y PE elevadas		
Mixta (sinusoidal y presinusoidal) (siempre intrahepática)	10% cirrosis no alcohólicas	PSL normal	Biopsia hepática	HDA (VE), ascitis
	Fases avanzadas de HP presinusoidales intrahepáticas	Aumento de PSE, PP y PE PSE < PP		
SINUSOIDAL				
Siempre intrahepática	Hepatitis alcohólica	PSL normal, PSE elevada PSE = PP	Biopsia hepática	HDA (VE), ascitis, encefalopatía
	Cirrosis alcohólica			
	Otras cirrosis			
POSTSINUSOIDAL				
Intrahepática	Trombosis de las venas suprahepáticas	PVCI normal	Cateterismo	Ascitis
		Aumento de PSL, PSE, PP y PE		
Posthepática	Trombosis y malformaciones de la vena cava	Elevación de PVCI, PSL, PSE, PP y PE	Cateterismo	Ascitis

HDA: hemorragia digestiva alta; HP: hipertensión portal; PE: presión esplénica; PP: presión portal; PSE: presión suprahepática enclavada; PSL: presión suprahepática libre; PVCI: presión de la vena cava inferior; VE: varices esofágicas.

biliar primaria en estadios iniciales. La *hipertensión portal idiopática* es probablemente la causa más frecuente de este tipo de hipertensión portal en Europa (v. más adelante).

La *fibrosis hepática congénita* también cursa con hipertensión portal presinusoidal debido a la existencia de amplias bandas de tejido fibroso que engloban los espacios porta.

El siguiente tipo de hipertensión portal es la *hipertensión portal sinusoidal.* Esta es siempre de origen intrahepático y cursa con una PSE elevada y una PSL normal, de forma que el GPP es superior a 5 mm Hg (v. fig. 30-3). La presión portal es prácticamente idéntica a la PSE. Este tipo de hipertensión portal es el más frecuente, puesto que es el que se observa en la *cirrosis hepática*. Otras enfermedades del hígado —sin cirrosis— también la originan, como la hepatitis alcohólica, las hepatitis agudas graves (fulminantes y subfulminantes) y algunas hepatopatías tóxicas (intoxicación por vitamina A y por metotrexato).

Las enfermedades que causan obliteración sinusoidal, como el *síndrome de obstrucción sinusoidal* y la hepatotoxicidad por irradiación, cursan con un patrón hemodinámico de hipertensión portal sinusoidal.

La designación *hipertensión portal postsinusoidal* se reserva para los casos en que el aumento de la presión portal se debe a una obstrucción a la salida de sangre del hígado. En estos casos, la PSL está elevada, al igual que la PSE y la presión portal, y todas ellas cursan con un cuadro histológico de congestión pasiva del hígado. Según la localización del obstáculo puede ser *intrahepática,* cuyo paradigma es la trombosis de las venas suprahepáticas *(síndrome de Budd-Chiari),* o *posthepática,* cuyo paradigma lo constituyen la pericarditis constrictiva y los casos de malformaciones congénitas y de trombosis de la vena cava inferior en su segmento torácico. La hipertensión portal postsinusoidal cursa con una presión sinusoidal elevada y se asocia a ascitis importante.

Otras causas de hipertensión portal. En algunas ocasiones la hipertensión portal se debe a la existencia de una *fístula arteriovenosa* (AV) en el territorio esplenoportal. Estas suelen ser consecuencia de heridas punzantes, lesiones quirúrgicas, y en el interior del hígado, a biopsias hepáticas. El carcinoma hepatocelular tiene con frecuencia fístulas AV en su interior.

CUADRO CLÍNICO

La hemorragia por varices esofágicas es una de las más graves complicaciones de la hipertensión portal. La clínica, el diagnóstico y el tratamiento de esta complicación se analizan en detalle más adelante.

La hipertensión portal es un factor *sine qua non* para la formación de ascitis, que aparece como consecuencia del aumento de la presión portal, la insuficiencia hepática y la vasodilatación sistémica.

La hipertensión portal avanzada se asocia característicamente a un aumento del gasto cardíaco y disminución de la presión arterial, con marcada reducción de la resistencia vascular periférica. Esta *circulación hiperdinámica* es responsable de algunas manifestaciones clínicas, como el pulso saltón, la piel caliente y la taquicardia, y desencadena una serie de respuestas neurohumorales dirigidas a mantener la presión arterial en niveles normales, como la activación del sistema nervioso simpático, del sistema renina-angiotensina-aldosterona y ADH, implicados en la fisiopatología de la ascitis y de los trastornos de la función renal en la cirrosis hepática.

La privación de flujo portal al hígado debido a la formación de colaterales portosistémicas determina atrofia hepática. Por otra parte, por los cortocircuitos portosistémicos pasan a la circulación general numerosas sustancias normalmente metabolizadas por el hígado. Ello favorece la aparición de circulación hipercinética, encefalopatía hepática, así como de bacteriemia, y es responsable del aumento de la concentración en sangre periférica de insulina, hormonas esteroideas y de fármacos administrados por vía oral.

El aumento de la presión portal también determina que el bazo aumente de tamaño. La esplenomegalia se asocia a menudo a trastornos hematológicos, como trombocitopenia y leucopenia. Es excepcional que la gravedad de estas alteraciones requiera esplenectomía, embolización de la arteria esplénica o administración de factores estimuladores de la trombopoyesis. La esplenomegalia, además de un componente «congestivo» tiene otro angiopoyético.

La formación de colaterales puede efectuarse por la pared anterior del abdomen, para constituir la circulación colateral abdominal.

HISTORIA NATURAL DE LAS VARICES ESOFÁGICAS

Formación y dilatación de las varices esofágicas

Las varices esofágicas están ya presentes en cerca del 50% de los casos en el momento del diagnóstico de cirrosis. Los pacientes sin varices en la primera endoscopia se hallan expuestos a desarrollarlas más adelante, lo que ocurre en el 85% de los casos, con una incidencia anual de alrededor del 6%. El incremento de la presión portal es el factor que promueve la aparición de varices gastroesofágicas. Para que se formen varices esofágicas el gradiente de presión portal debe elevarse por encima de 10 mm Hg (por ello, por encima de este valor se denomina *hipertensión portal clínicamente significativa*). No todos los pacientes con un gradiente de presión portal superior a 10 mm Hg tienen varices; sin embargo, los que no las presentan tienen un elevado riesgo de desarrollarlas en el futuro. Por ello el riesgo de presentar varices será nulo, no siendo necesario realizar una fibrogastroscopia para evaluar su presencia, si el GPP es inferior a 10 mm Hg.
El segundo factor que lleva a la aparición de colaterales portosistémicas es un proceso de angiogénesis dependiente de VEGF y de PDGF (factores de crecimiento vascular derivado de endotelio y plaquetas, respectivamente). El bloqueo de estos factores angiogénicos previene en más de un 50% la formación de circulación colateral en modelos experimentales, por lo que pueden representar una diana terapéutica en el futuro próximo.
La formación de varices esofágicas está favorecida por factores anatómicos: en la unión gastroesofágica la circulación venosa del esófago confluye y sigue un trayecto submucoso; ello, junto con la ausencia de tejido de sostén, la presión negativa intratorácica (que aumenta en la inspiración) y la existencia de venas perforantes que comunican las varices con las colaterales periesofágicas, facilita que las colaterales se conviertan en venas varicosas.
Una vez formadas, las varices crecen por dos factores: por el aumento de la presión en su interior y por el mantenimiento de un elevado flujo sanguíneo. La dilatación de las varices desempeña un papel crítico al aumentar el riesgo de hemorragia. El riesgo de las varices pequeñas de pasar a medianas/grandes se estima de un 12% anual.

Mecanismo de rotura de las varices: tensión de la pared de la variz

El principal mecanismo que conduce a la rotura de las varices es el incremento de la presión intravariceal (directamente dependiente de la presión portal). Múltiples estudios han demostrado que el GPP debe elevarse por encima de 12 mm Hg para que se produzca la hemorragia. Este concepto es importante porque identifica un objetivo claro en la terapéutica farmacológica: en efecto, si se logra disminuir la presión portal por debajo de 12 mm Hg, se elimina el riesgo de hemorragia por varices. Una reducción de esta magnitud puede prevenir también otras complicaciones de la hipertensión portal, como la aparición de ascitis y la misma formación de varices esofágicas.
Es conveniente destacar que el factor más importante en la rotura de las varices no es el aumento de la presión de la variz *per se,* sino que su pared ejerza una tensión excesiva. Cuando esta tensión sobrepasa un punto crítico (punto de rotura), las varices se rompen. De acuerdo con la ley de Laplace, la tensión de la pared de las varices se puede expresar por la ecuación:

$$\text{Tensión pared variceal} = \frac{(\text{Gradiente de presión transmural} \times \text{radio})}{\text{Grosor de la pared}}$$

Esta ecuación destaca un hecho importante: el aumento de tamaño de las varices y el adelgazamiento de su pared multiplican el efecto nocivo del incremento de la presión de la variz al acercar la tensión de la pared al punto de rotura. Ello explica que las varices grandes se rompan con mayor frecuencia que las pequeñas y que la presencia en la pared de las varices de signos endoscópicos que traducen un menor grosor de aquella, como los «signos rojos», se acompaña de un mayor riesgo de hemorragia. Así, entre los pacientes con varices, alrededor del 20% experimenta el primer episodio hemorrágico a los 2 años de seguimiento. En pacientes con varices grandes u otros signos de riesgo, la incidencia de hemorragia alcanza el 30%, mientras que es inferior a la mitad en pacientes con varices pequeñas en ausencia de estos factores. Como se esquematiza en la figura 30-4, la presión, el tamaño y el grosor de la pared de las varices se hallan íntimamente interrelacionados. Entre ellos, el más importante es el aumento de la presión portal y, por consiguiente, de la presión dentro de la variz. Recientemente se ha comprobado también que un GPP superior a 20 mm Hg se acompaña de un mal pronóstico de la hemorragia.
El grado de insuficiencia hepatocelular, valorado por la clasificación de Child-Pugh, se correlaciona también con el riesgo y severidad de hemorragia.
La mortalidad del episodio hemorrágico es de alrededor del 15%. La mortalidad es especialmente elevada en los pacientes con insuficiencia hepática acusada, cuya valoración clínica suele efectuarse por la clasificación de Child-Pugh (v. cap. 37, Cirrosis hepática). Mientras que en los pacientes del grupo A la mortalidad es prácticamente nula, en los del grupo C supera el 30%. El grupo B tiene un pronóstico intermedio. El pronóstico se hace más sombrío cuando coexisten enfermedades graves (especialmente, un carcinoma hepatocelular, sepsis, insuficiencia renal o una hepatitis alcohólica) o cuando el paciente desarrolla una recidiva hemorrágica precoz (dentro de la primera semana del ingreso), lo que sucede en un 20%-30% de los casos. Dada la elevada frecuencia con que la hemorragia se reanuda en los primeros días del ingreso, se ha adoptado por consenso la definición de que el episodio hemorrágico tiene una duración de 5 días. Se considera como mortalidad por hemorragia la ocurrida en las 6 semanas posteriores a su inicio.
Entre los supervivientes al primer episodio hemorrágico, la recidiva es muy frecuente: esta ocurre (antes de 2 años) en el 72% de los casos; en la mayoría, en los primeros 6 meses tras la hemorragia inicial.

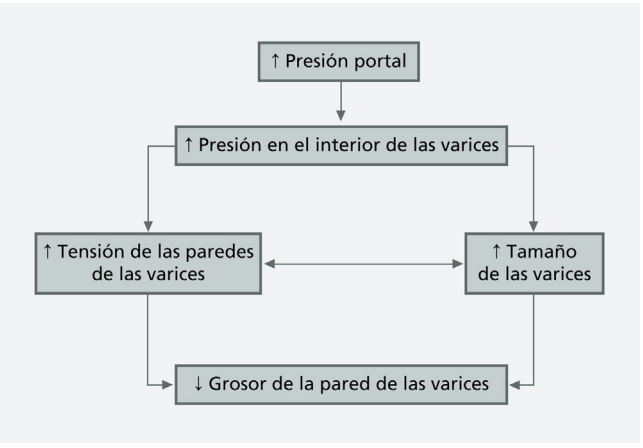


Figura 30-4 Interacción de los distintos factores que determinan la tensión a que está sometida la pared de las varices esofágicas.

Diagnóstico

El diagnóstico debe hacerse por fibrogastroscopia de urgencia, que debe practicarse dentro de las primeras 12 h de la llegada al hospital. La utilización de eritromicina, como procinético, a dosis de 150-250 mg i.v. de 10 a 20 min antes de la endoscopia, podría mejorar su capacidad diagnóstica al disminuir los restos hemáticos en el estómago. Se considera que la hemorragia ha sido provocada por varices si se observa salida de sangre por las varices (en chorro o babeante) o un coágulo de fibrina sobre ellas. Si las varices están limpias, en ausencia de otras lesiones, se asume que el origen de la hemorragia ha sido su rotura. Siempre que el endoscopista esté capacitado, se recomienda realizar tratamiento endoscópico de urgencia durante la endoscopia inicial.

Tratamiento de la hemorragia activa

Medidas generales

El tratamiento debe efectuarse en condiciones adecuadas a la gravedad de esta complicación. Ello sólo es posible en unidades de vigilancia intensiva. Este es un aspecto esencial del tratamiento, particularmente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en pacientes de elevado riesgo (grado C de Child-Pugh o con un GPP superior a 20 mm Hg). El cuidado del paciente se facilita si es llevado a cabo por un equipo que comprenda hepatólogo clínico, endoscopista, cirujano y reanimador, integrados en unidades especializadas y según protocolos terapéuticos predefinidos.

El tratamiento comprende la reposición de la volemia, la profilaxis de complicaciones secundarias a la hemorragia y la hemostasia de la lesión sangrante.

La *reposición de la volemia* requiere colocar un catéter para medir la presión venosa central y una cánula intravenosa de grueso calibre, que permita la transfusión rápida si esta es necesaria. Se debe contactar con el banco de sangre para que disponga de 2 unidades de sangre (concentrado de hematíes) con pruebas cruzadas ya determinadas, preparadas para ser transfundidas en cualquier momento. Actualmente se recomienda aplicar una política restrictiva de transfusión de sangre, no transfundiendo si el hematocrito es superior a 21% (hemoglobina > 7 g/dL), a menos que el paciente tenga una cardiopatía isquémica o sangre en forma torrencial. Se usa la perfusión de expansores plasmáticos (coloides) para mantener una presión arterial sistólica superior a 90 mm Hg y una frecuencia cardíaca inferior a 100 latidos/min. Una reposición excesiva de la volemia puede agravar la hipertensión portal y reanudar la hemorragia si esta se había detenido. No existen evidencias de que transfundir plasma fresco o concentrado de plaquetas mejore el pronóstico.

Profilaxis de las complicaciones

Es muy importante administrar antibióticos profilácticos desde el ingreso y durante los 5 días siguientes con el fin de prevenir la aparición de infecciones por gérmenes entéricos, particularmente la peritonitis bacteriana espontánea. Por sí sola, la administración de antibióticos reduce la mortalidad asociada a la hemorragia por varices. Se pueden usar quinolonas por vía oral o antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa, que además puede prevenir las neumonías por aspiración, muy frecuentes en estos pacientes. Esta última opción es la más adecuada en pacientes con fallo hepático avanzado dada la gran frecuencia de resistencia a quinolonas. Otras complicaciones frecuentes son la aparición de insuficiencia renal y respiratoria, cuya profilaxis consiste en una adecuada reposición de la volemia y en proteger la vía aérea (especialmente ante exploraciones/tratamientos endoscópicos y en caso de pacientes con disminución del estado cognitivo). La encefalopatía hepática es una complicación frecuente en los pacientes cirróticos con hemorragia digestiva. La profilaxis de esta complicación se basa en eliminar la sangre del tubo digestivo (aspirado del contenido gástrico, enemas de limpieza) y administrar lactulosa/lactitol por sonda nasogástrica.

Tratamiento hemostático

Tratamiento farmacológico

Los tratamientos farmacológicos tienen la ventaja de no requerir personal especializado para su uso, por lo que pueden administrarse muy precozmente, antes de la endoscopia de urgencia. Un estudio demostró que la inyección de terlipresina en el domicilio del paciente y durante su traslado al hospital reducía la mortalidad de la hemorragia por varices en los pacientes del grupo C de Child-Pugh, en comparación con los pacientes tratados con un placebo, a pesar de que ambos grupos recibieron escleroterapia de urgencia a su llegada al hospital. Así, el tratamiento farmacológico debe ser instituido lo antes posible, a la llegada del paciente al hospital o incluso antes (durante el traslado). El tratamiento se debe mantener un mínimo de 2 días (posiblemente por 5 días) incluso tras practicar tratamiento endoscópico con ligadura con bandas.

Existen varias alternativas farmacológicas. La sustancia que se introdujo primero fue la *vasopresina,* que ha sido sustituida con gran ventaja por su análogo, *terlipresina*. Esta es un potente vasoconstrictor del territorio vascular esplácnico de acción prolongada, que ocasiona una notable reducción del flujo sanguíneo y de la presión portal. El efecto vasoconstrictor no se limita al territorio esplácnico, por lo que no debe usarse en pacientes con cardiopatía isquémica o hipertensión arterial. La terlipresina, al disminuir la vasodilatación esplácnica y sistémica, mejora la hipovolemia efectiva y la función renal en pacientes con ascitis y síndrome hepatorrenal. La *terlipresina* se administra en inyecciones i.v. de 2 mg/4 h durante 24 h, y se puede mantener entre 1 y 4 días a mitad de dosis para prevenir la recidiva hemorrágica precoz. En ambientes adecuados se puede administrar en infusión i.v. continua, a razón de 6-10 mg/24 h. Varios estudios han demostrado su elevada eficacia, que alcanza alrededor del 80% a las 24 h y del 70% a los 5 días.

La *somatostatina* es una hormona endógena que inhibe la secreción de hormona de crecimiento y de la mayoría de las hormonas vasodilatadoras gastrointestinales. Principalmente por este mecanismo disminuye el flujo sanguíneo y la presión portal, con pocos efectos sistémicos. La somatostatina se emplea clínicamente en forma de perfusión i.v. continua, a razón de 250-500 μg/h, en períodos de 2 a 5 días. La perfusión debe estar precedida por la inyección de un pulso i.v. de 250 μg, que es aconsejable repetir siempre que se sospeche que se ha interrumpido involuntariamente la infusión (al cambiar o ajustar la bomba de infusión, al medir la presión venosa, etc.). La eficacia es mayor con una dosis doble de la convencional (500 μg/h); esta es la aconsejada en todos los casos excepto en Child A sin sangrado activo ni enfermedades concomitantes. La somatostatina logra resultados satisfactorios en cerca del 70% de los casos a los 5 días.

El *octreótido* y el *vapreótido* son análogos sintéticos de somatostatina de vida media prolongada y que retienen algunos de sus efectos, especialmente la inhibición de la secreción gastrointestinal de péptidos vasodilatadores. Por este motivo se han utilizado en la hemorragia por varices (50 μg/h, i.v.). Un reciente estudio en más de 750 pacientes ha mostrado una eficacia similar de terlipresina, somatostatina y octreótido utilizados antes de la ligadura endoscópica de las varices. Por ello, se recomienda utilizar cualquiera de estas tres alternativas farmacológicas.

Tratamiento endoscópico

La *ligadura endoscópica de las varices mediante bandas elásticas* es la técnica endoscópica de elección por su menor riesgo y mayor eficacia que la escleroterapia. La primera sesión se efectúa tan pronto como es posible tras el ingreso del paciente después de haber iniciado uno de los tratamientos farmacológicos previamente mencionados. La segunda sesión suele efectuarse entre 2 y 4 semanas después de la primera, con el objeto de prevenir recidivas precoces, cuya aparición es frecuente y acarrea un mal pronóstico. En el caso excepcional de que la ligadura no sea técnicamente posible, se puede utilizar la *escleroterapia endoscópica.* Esta consiste en la inyección dentro de la variz o justo al lado de la misma bajo control endoscópico de diversas sustancias esclerosantes (polidocanol al 1%-2%, etanolamina al 5%) que persiguen obliterar las varices esofágicas a través de provocar su trombosis y/o una reacción inflamatoria a su alrededor.

Las técnicas endoscópicas son eficaces en un elevado porcentaje de pacientes (80%-90%) pero requieren personal muy cualificado, pues pueden ocasionar numerosas complicaciones, especialmente cuando se realizan en condiciones no óptimas. Las más frecuentes son las úlceras esofágicas, que pueden causar hemorragias y perforación del esófago, estenosis esofágica, sepsis y complicaciones respiratorias. La mortalidad de la técnica, en el tratamiento urgente de la hemorragia, alcanza el 5%.

El tratamiento endoscópico es tan eficaz como el farmacológico. Basado en estudios que comparan la asociación de ambos tratamientos con uno solo de ellos, la recomendación actual es combinar tratamiento farmacológico y endoscópico en todos los pacientes.

Taponamiento esofágico

El taponamiento esofágico se utiliza cuando ha fracasado el tratamiento previamente mencionado (farmacológico y endoscópico), para ganar tiempo hasta que sea posible la DPPI o la cirugía de urgencia. La *sonda de Sengstaken-Blakemore* está provista de dos balones (gástrico y esofágico), el primero para ser impactado en el cardias y el segundo para comprimir directamente las varices. La *sonda de Linton-Nachlas,* variedad de la anterior, está provista de un solo balón de gran capacidad (600 mL), el cual, una vez insuflado, se impacta en el cardias mediante una tracción continua, con lo que la circulación submucosa queda interrumpida, intentando dejar exangües las varices hemorrágicas. Ambos tipos de balón poseen una gran eficacia (del 70%-90%), para lograr una hemostasia primaria, aunque aproximadamente en la mitad

de los casos se produce una recidiva al desinflar el balón, que no debe mantenerse inflado más de 24 h. Entre las numerosas complicaciones descritas las más graves son la neumonía por aspiración y la rotura del esófago. Por ello, el taponamiento esofágico debe emplearse sólo como medida temporal y debe ser llevado a cabo por personal experto y en condiciones que permitan una estricta vigilancia. Datos recientes muestran que la utilización de *stents* esofágicos recubiertos autoexpandibles, diseñados específicamente para el tratamiento de las hemorragias por varices esofágicas refractarias al tratamiento, es una alternativa igual de eficaz y con menos efectos secundarios graves que el balón de Sengstaken y por ello debería ser el tratamiento de elección en esta situación.

Derivaciones portosistémicas. DPPI

La *derivación portosistémica percutánea intrahepática* (DPPI), más conocida como *TIPS,* acrónimo de las iniciales de su denominación anglosajona *(transjugular intrahepatic portosystemic shunt),* ha sustituido prácticamente a la cirugía derivativa, tanto en situaciones de urgencia como electivas. La DPPI consiste en la creación de una derivación portosistémica intrahepática de diámetro prefijado («calibrada») por métodos de radiología intervencionista. Dado que este procedimiento no requiere una laparotomía puede utilizarse incluso en pacientes con insuficiencia hepática avanzada (hasta 13 puntos en la escala de Child-Pugh). El procedimiento comienza por la cateterización de la vena suprahepática a través de la vena yugular interna derecha. Por medio de un equipo de punción transvenosa, se perfora el parénquima hepático bajo control ecográfico hasta alcanzar una rama portal intrahepática. Una vez cateterizada la vena porta y tras la medición de presiones y determinación de gradientes, se procede a dilatar el tracto parenquimatoso mediante un balón de angioplastia. Finalmente, se coloca una prótesis metálica de 8-10 mm de diámetro, que evita que se cierre la comunicación portosistémica establecida a través del parénquima hepático (fig. 30-5). El uso de prótesis recubiertas con PTFE (politetrafluoroetileno) se asocia a una tasa muy baja de oclusión/estenosis.
La DPPI hasta la actualidad se indicaba exclusivamente como técnica de rescate en aquellos pacientes con una hemorragia por varices esofagogástricas que no ha cesado con tratamiento médico y endoscópico, o si recidiva de forma precoz (dentro de la primera semana) especialmente en pacientes pertenecientes a los grupos B y C de la clasificación de Child-Pugh. No obstante, datos recientes recomiendan el uso inicial de la DPPI para el control de la hemorragia y prevención posterior de recidiva en pacientes que son identificados como de alto riesgo de fracasar el tratamiento combinado farmacológico y endoscópico. En tales pacientes de alto riesgo, definido como pertenecientes al grado C de Child (menos de 14 puntos) o grado B pero con hemorragia activa en la endoscopia a pesar del tratamiento con fármacos vasoactivos, un reciente estudio controlado demostró que la práctica precoz de la DPPI (dentro de las primeras 24-72 h del ingreso) logró un mejor control del episodio hemorrágico y un aumento significativo de la supervivencia en comparación con el grupo de pacientes que recibió tratamiento estándar.
El procedimiento *per se* entraña una serie de riesgos potenciales: hemoperitoneo, hemobilia, lesiones vasculares, lo que exige que únicamente sea realizada por personal muy cualificado. Asimismo, como cualquier derivación portosistémica conlleva el riesgo de ocasionar encefalopatía hepática. Esta aparece en un 30% de los pacientes, y en un 5% es lo suficientemente grave como para requerir reducir el diámetro de la DPPI u ocluirla. El riesgo aumenta en pacientes mayores de 65 años, bilirrubina superior a 3 mg/dL o insuficiencia renal.
La intervención quirúrgica derivativa, especialmente las anastomosis portocava terminolaterales, son muy eficaces para detener la hemorragia y prevenir nuevos episodios de hemorragia. No obstante, estas intervenciones tienen una mortalidad quirúrgica asociada, elevado riesgo de encefalopatía y la posibilidad de empeorar la función hepática al disminuir notablemente el FSH. Las anastomosis esplenorrenales selectivas y las centrales (mesocava) con injerto de Gore-Tex® de pequeño diámetro se han usado en forma alternativa, pues pretenden lograr una menor derivación de sangre portal (derivación «selectiva» o «calibrada») para tener un menor riesgo de encefalopatía que la anastomosis portocava tradicional. Ello sólo se consigue parcialmente. La cirugía derivativa comporta un riesgo elevado en los pacientes con insuficiencia hepática avanzada, en los cuales la mortalidad puede llegar al 50%. La disponibilidad de la DPPI ha llevado a que las anastomosis portosistémicas quirúrgicas se utilicen de forma excepcional.

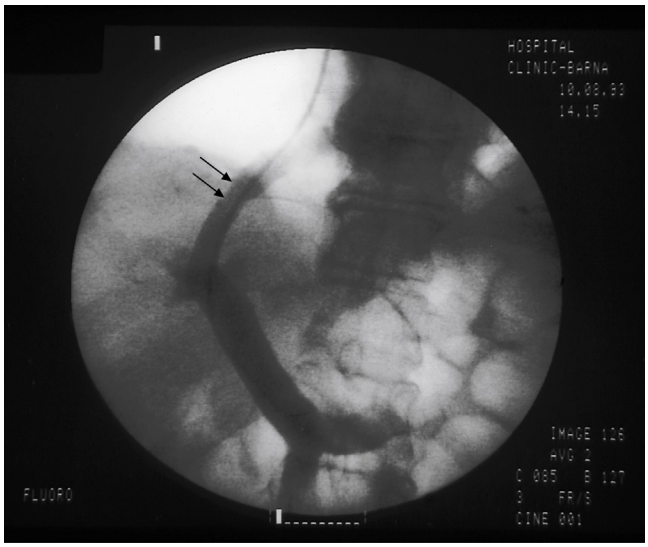


Figura 30-5 Portografía a través de una derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI o TIPS). La mayor parte del flujo portal es derivado por la anastomosis intrahepática entre la rama derecha de la vena porta y la vena suprahepática derecha. El trayecto intraparenquimatoso y la vena suprahepática están recubiertos con una prótesis metálica autoexpandible *(flechas)* para mantener la permeabilidad de la DPPI.

Transección esofágica

La transección esofágica mediante aparatos de autosutura *(stappler)* es una intervención quirúrgica relativamente sencilla y rápida que, aunque entraña mayor riesgo de recidivas tardías que las derivaciones portosistémicas, puede ser la única opción en pacientes con trombosis esplenoportal que padezcan hemorragias incoercibles con el tratamiento farmacológico o endoscópico.

Tratamiento profiláctico

El objetivo del tratamiento profiláctico es prevenir la aparición de la primera hemorragia por rotura de varices en pacientes que nunca han sangrado y, de esta forma, prolongar la supervivencia de los pacientes.

Selección de pacientes candidatos

Los pacientes con mayor riesgo de hemorragia son los que presentan varices de mayor tamaño, con «signos rojos» en su pared y un grado avanzado de insuficiencia hepática. A efectos prácticos, todos los pacientes con varices deben recibir tratamiento profiláctico, excepto los pacientes grado A de Child-Pugh con varices pequeñas (grado I) y sin signos rojos.
La mayor parte de estos pacientes se detectan en fase de cirrosis compensada (antes de que la cirrosis haya dado complicaciones). En estos pacientes la causa más frecuente de descompensación no es la hemorragia, sino la aparición de ascitis. Por ello, el objetivo del tratamiento no debe ser sólo prevenir la hemorragia, sino prevenir cualquier tipo de descompensación. Si bien todavía no se dispone de estudios realizados con este diseño, se ha demostrado que a este fin es mucho más adecuado el tratamiento farmacológico que el endoscópico.

Tratamiento farmacológico

Numerosos estudios clínicos y su metaanálisis han demostrado la eficacia de los betabloqueantes no cardioselectivos (propranolol, nadolol, carvedilol) para prevenir el primer episodio de hemorragia por rotura de varices esofágicas. Este tratamiento reduce a cerca de la mitad el número de hemorragias en el seguimiento y es bastante bien tolerado: sólo un 15% de los pacientes experimenta efectos secundarios que requieran reducir la dosis o abandonar el tratamiento. Ningún

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

estudio ha mostrado efectos secundarios mortales. Los más comunes son cansancio, bradicardia, disnea, broncoespasmo, insomnio, apatía y disfunción eréctil. Se ha sugerido que la interrupción brusca del tratamiento puede favorecer la aparición de hemorragia por un fenómeno de «rebote». Aunque esto no se ha demostrado, es importante que el paciente comprenda la necesidad de tomar regularmente la medicación y de disminuir en forma gradual la dosis (o la frecuencia de administración) en caso de que sea necesario interrumpir el tratamiento.
Los betabloqueantes no selectivos se emplean a dosis crecientes según la tolerancia clínica y ha de vigilarse que la frecuencia cardíaca no disminuya a menos de 55 latidos/min y la presión arterial sistólica a menos de 90-100 mm Hg. La dosis inicial de propranolol es de 20 mg dos veces al día. La dosis media es de 60 mg dos veces al día, y la máxima 160 mg dos veces al día. Para el nadolol la dosis inicial es 20 mg/día, la media de 60 mg/día y la máxima 240 mg/día. Finalmente, para el carvedilol —un betabloqueante no cardioselectivo que aúna en la misma molécula un efecto bloqueante α-adrenérgico, por lo que tiene un mayor efecto reduciendo la presión portal—, la dosis inicial es 6,25 mg/día, la media es de 12,5 mg/día y la máxima recomendada de 25 mg/día. Datos recientes sugieren que este último fármaco sería el de elección en pacientes compensados.
El tratamiento farmacológico no sólo previene la aparición de hemorragia, sino que cuando reduce suficientemente la presión portal (por debajo de 12 mm Hg o > 20% del valor basal) reduce también la aparición de ascitis, peritonitis bacteriana y encefalopatía hepática.

Tratamiento endoscópico

La *escleroterapia* se evaluó en 17 estudios clínicos con distribución aleatoria. Los resultados fueron muy divergentes, y los estudios más rigurosos no mostraron ventajas con respecto a no tratar a los pacientes. Ello, junto con el riesgo de complicaciones y la disponibilidad de un tratamiento farmacológico seguro, barato y eficaz, ha llevado a que se abandonara la escleroterapia profiláctica.
Por el contrario, los estudios de evaluación de la *ligadura endoscópica de las varices con bandas elásticas (banding)* muestran que esta es eficaz en esta indicación. Los estudios comparativos frente al tratamiento con betabloqueantes no cardioselectivos no muestran diferencias concluyentes. La ligadura endoscópica se asocia a menor incidencia de hemorragia por varices, pero su coste es muy superior, no hay ninguna mejora en la sobrevida y el tratamiento tiene un mayor riesgo de complicaciones, incluso mortales. Por otra parte, el beneficio en términos de incidencia de hemorragia ha sido cuestionado, pues sólo se han observado en estudios de baja calidad o no publicados, con corto número de pacientes y seguidos por poco tiempo. Por este motivo, se recomienda restringir el tratamiento con ligadura a pacientes de muy alto riesgo y/o que no puedan recibir o no toleren el tratamiento farmacológico.
No se recomienda la combinación de tratamiento farmacológico más ligadura endoscópica en la profilaxis primaria.
El único dato hasta el momento que permite predecir la eficacia del tratamiento es la medición del GPP: ninguno de los pacientes cuyo gradiente se había reducido a cifras de 12 mm Hg o inferiores presentó hemorragia; asimismo, en dichos pacientes se comprobó una disminución significativa del tamaño de las varices esofágicas y una prolongación de la supervivencia. Sin embargo, la eficacia del tratamiento es tan grande (reducción del riesgo del 50%) que en la práctica no resulta efectivo por su coste evaluar la respuesta del GPP en todos los pacientes.
Alrededor del 15% de los pacientes cirróticos tiene contraindicaciones absolutas o relativas a los betabloqueantes y un 15% no los tolera satisfactoriamente. En estos casos el tratamiento con 5-mononitrato de isosorbide aislado no se ha demostrado eficaz, por lo que el único tratamiento que puede usarse es la ligadura endoscópica.

Pacientes sin varices o con varices sin signos de riesgo de hemorragia

Estos pacientes no tienen un riesgo significativo de presentar hemorragia a corto plazo y, por tanto, no requieren un tratamiento inmediato. Sin embargo, ello no significa que estén libres de desarrollar varices voluminosas y de sufrir una hemorragia en el futuro, lo cual obliga a instaurar un seguimiento. Es importante destacar que si el gradiente de presión portal es inferior a 10 mm Hg, el paciente no desarrollará varices a corto plazo, por lo que es posible diferir una nueva evaluación hasta 3 años si la causa de la enfermedad hepática ha desaparecido (es decir, abstinencia alcohólica, tratamiento de una infección por virus de la hepatitis B o C) o cada 2 años si esta persiste.
En pacientes con varices pequeñas, el riesgo de desarrollar varices voluminosas es del 25% a los 2 años. El tratamiento betabloqueante puede disminuir el riesgo de progresión, aunque esta no es una indicación establecida. Si no se inicia tratamiento, es prudente efectuar endoscopias de seguimiento con intervalos más cortos. Por lo general, los enfermos aceptan bien un control bianual si se ha resuelto el agente causante de la enfermedad hepática o anual si esta persiste. Si los controles endoscópicos se hacen con sedación, la aceptabilidad es casi del 100%.

Prevención de la recidiva hemorrágica (tratamiento electivo o profilaxis secundaria)

El objetivo del tratamiento electivo es evitar la aparición de recidivas hemorrágicas en el paciente que acaba de superar un episodio de hemorragia.

Tratamiento farmacológico

Los betabloqueantes no selectivos son muy eficaces en la reducción del riesgo de recidiva hemorrágica. El efecto beneficioso de estos se debe a su capacidad para provocar un descenso de la presión portal y de las varices esofágicas. Cuando el GPP se reduce por debajo de 12 mm Hg, la protección frente a nuevas hemorragias es prácticamente absoluta y cuando se reduce por lo menos en un 20% del valor basal el riesgo residual de nuevas hemorragias es pequeño. Sin embargo, ello sólo se consigue en alrededor de un tercio de los casos con propranolol o nadolol, hasta en un 40%-50% al asociar a estos 5-mononitrato de isosorbide, a dosis de 20 mg/12 h por vía oral y hasta en un 50%-60% de los casos con carvedilol, por lo que sería necesario practicar mediciones repetidas del GPP para conocer si se ha conseguido una reducción suficiente de la presión portal. Desgraciadamente, los métodos no invasivos, como la eco-Doppler, carecen de valor a este efecto. Sin embargo, datos recientes muestran que un descenso del GPP igual o mayor al 10% a los 15 min de administrar propranolol por infusión i.v. también permite seleccionar una población de pacientes en los que el tratamiento crónico con betabloqueantes es muy eficaz, con la ventaja de que esta evaluación se hace con sólo un estudio hemodinámico.
Una ventaja adicional del tratamiento farmacológico es que los pacientes con buena respuesta hemodinámica muestran otros efectos beneficiosos: además de la protección frente al riesgo de hemorragia, se reduce muy significativamente el riesgo de ascitis, peritonitis bacteriana y síndrome hepatorrenal, y se incrementa la supervivencia.

Tratamiento endoscópico

La ligadura endoscópica con bandas elásticas ha reemplazado a la escleroterapia por su menor riesgo y mayor eficiencia. Este tratamiento se hace en forma de sesiones repetidas, a intervalos de 2-4 semanas hasta conseguir erradicar o disminuir sensiblemente el número y el tamaño de las varices. Suelen ser precisas tres sesiones de ligadura endoscópica, que se repiten en caso de que los controles endoscópicos sucesivos demuestren la reaparición de las varices. Estos controles se efectúan inicialmente a los 3 y 6 meses, y luego a intervalos anuales.
Esta técnica es de indudable eficacia. Sus limitaciones principales estriban en el carácter transitorio de su efecto (la reaparición de las varices es frecuente y obliga a repetir el tratamiento) y en las molestias y complicaciones que pueden ocasionar. Por fortuna, las complicaciones mayores (hemorragia, perforación o estenosis esofágica, ulceraciones) son relativamente poco frecuentes.

Tratamiento combinado

La asociación de tratamiento farmacológico y endoscópico (ligadura con bandas) consigue mejores resultados que la ligadura aislada, y es el tratamiento actualmente recomendado para la profilaxis secundaria cuando no se tienen facilidades para medir la respuesta del GPP al tratamiento farmacológico.

Derivaciones portosistémicas. DPPI

Como ya hemos mencionado previamente, el tratamiento derivativo más utilizado actualmente es la *DPPI* (o TIPS, acrónimo de su nombre inglés *transjugular intrahepaticportalsystemic shunt*) con prótesis recubiertas con PTFE. En la actualidad la DPPI se reserva para aquellos pacientes en los que ha fracasado el tratamiento combinado con fármacos y ligadura endoscópica. Sin embargo, como ya se ha mencionado previamente, en pacientes con alto riesgo de fracaso del tratamiento médico-endoscópico la DPPI sería la mejor opción de tratamiento del episodio agudo y al mismo tiempo para prevenir la recidiva hemorrágica.

OTRAS CAUSAS DE HEMORRAGIA DIGESTIVA EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PORTAL

Los pacientes con hipertensión portal a menudo presentan hemorragias por lesiones distintas a las varices esofagogástricas, lo que hace necesaria la endoscopia de urgencia para su diagnóstico.

Gastropatía de la hipertensión portal

Esta entidad se caracteriza por una dilatación difusa de los vasos de la mucosa gástrica. La lesión adopta dos patrones endoscópicos: la gastropatía «severa» se caracteriza por la presencia de múltiples manchas rojas de pequeño tamaño, planas, localizadas en el cuerpo y en el antro gástrico, algunas de las cuales rezuman sangre. En la forma «leve», la mucosa muestra un patrón «en mosaico», con zonas lineales más pálidas que rodean mucosa de aspecto hiperémico, o un cierto grado de hiperemia difusa («en sarampión»). Estudios experimentales y clínicos han revelado un aumento del flujo de la mucosa gástrica.
Clínicamente la gastropatía de la hipertensión portal puede manifestarse (raramente) como episodios hemorrágicos francos, en general en forma de melenas, o, más a menudo, ocasionar pérdidas ocultas y anemia ferropénica crónica, que requiere transfusiones repetidas y terapéutica marcial continuada.
El único tratamiento de eficacia comprobada es la administración continuada de propranolol. En algunas ocasiones se ha utilizado con éxito la coagulación endoscópica con plasma de Argón y/o la ligadura endoscópica de la mucosa cuando el tratamiento con propranolol ha fracasado. Los antiácidos, los inhibidores de los receptores H_2 y el sucralfato carecen de utilidad en estos enfermos. Una variante del síndrome lo constituye el hallazgo de lesiones similares en el colon *(colopatía hipertensiva).* En raras ocasiones estos pacientes presentan hemorragias tan frecuentes y refractarias como para requerir una DPPI, que suele ser muy eficaz para controlar la hemorragia.

Erosiones agudas de la mucosa gástrica

Los pacientes cirróticos descompensados, en particular los que presentan ascitis e insuficiencia renal, peritonitis bacteriana espontánea e insuficiencia respiratoria aguda, pueden padecer hemorragias por erosiones agudas de la mucosa gástrica (gastritis erosiva). Estas se producen también en pacientes que ingieren antiinflamatorios no esteroideos. La administración de fármacos antisecretores puede prevenir la aparición de estas lesiones en situaciones de alto riesgo; sin embargo, estos tratamientos podrían incrementar el riesgo de peritonitis bacteriana espontánea.
La hemorragia producida por las erosiones gástricas agudas raras veces es masiva. Debe tratarse en forma conservadora, y es importante la corrección adecuada de la complicación subyacente y administrar antisecretores.

Varices ectópicas

Aunque en la mayoría de los enfermos la hipertensión portal determina la aparición de varices esofagogástricas, algunos pacientes desarrollan varices en lugares inusuales, para constituir las denominadas *varices ectópicas.* En general se asocian a varices esofágicas, pero en ocasiones representan la única manifestación de la hipertensión portal.
Se han descrito la aparición y la rotura de varices ectópicas de localizaciones muy diversas. Hay descripciones anecdóticas de casos de varices bronquiales, vaginales, vesicales, coledocales y vesiculares. Sin embargo, la localización más frecuente de las varices ectópicas es en bocas anastomóticas de enteroanastomosis (27%), duodeno (18%), yeyuno e íleon (18%), colon (15%), recto (9%) y peritoneo (10%). La hemorragia por rotura de varices ectópicas puede ocasionar, pues, manifestaciones atípicas (hemobilia, hematuria, hemoperitoneo, rectorragias). La prevalencia global de varices ectópicas es del 1%-3% en los enfermos cirróticos, pero mucho más alta en los pacientes con hipertensión portal prehepática (20%-30%). El desarrollo de varices ectópicas se favorece por intervenciones abdominales previas.
Una forma de manifestación peculiar de las varices ectópicas en pacientes con hipertensión portal prehepática es en forma de colestasis y dilatación de la vía biliar al ser comprendida la vía biliar en un cavernoma portal *(colangiopatía portal).*
En estos enfermos se han ensayado a menudo tratamientos quirúrgicos, ya sea resección del paquete varicoso o anastomosis portosistémicas. Estos pacientes también pueden recibir un tratamiento más conservador, como la terapéutica farmacológica, la ligadura con bandas elásticas o, al igual que en las varices del *fundus* gástrico, mediante la «obturación» de las varices por inyección endoscópica de bucrilato o de trombina.

ENFERMEDADES VASCULARES DEL HÍGADO

Este nombre agrupa una serie de enfermedades producidas por una alteración del aflujo, del drenaje venoso hepático, o de los vasos intrahepáticos, que en la mayoría de los casos pueden dan lugar a hipertensión portal.

HÍGADO CARDÍACO O DE ESTASIS

Este término engloba todas las alteraciones orgánicas y funcionales del hígado que aparecen cuando existe una dificultad al retorno venoso, ocasionada por insuficiencia cardíaca congestiva, la pericarditis constrictiva o la enfermedad valvular tricuspídea grave. La repercusión en el hígado depende más de la intensidad y la duración del trastorno circulatorio que de su etiología.
Debido a la congestión venosa se produce una dilatación de las venas centrales hepáticas. A medida que los episodios de descompensación cardíaca se repiten, se producen zonas de necrosis centrolobulillar, con la consiguiente fibrosis cicatricial, que puede extenderse y establecer puentes entre las venas centrales de lobulillos vecinos. Al final de este proceso, las áreas periportales son las únicas en el parénquima hepático no sustituidas por tejido fibroso (imagen de cirrosis invertida). La congestión hepática causa hepatomegalia de estasis, que suele ser dolorosa debido a la distensión de la cápsula de Glisson. En ocasiones puede existir una ictericia moderada. Puede aparecer ascitis, que suele ser rica en proteínas. Existe reflujo hepatoyugular. La esplenomegalia no es infrecuente. Los síntomas neurológicos de confusión, letargo y coma de los enfermos cardíacos están íntimamente relacionados con la anoxia cerebral, aunque se ha señalado la existencia de una verdadera encefalopatía hepática sin cirrosis. Las manifestaciones clínicas pueden mimetizar a las de la cirrosis sin que se hallen lesiones estructurales hepáticas avanzadas. Las alteraciones de laboratorio son inespecíficas. Las transaminasas suelen estar elevadas, al igual que la fosfatasa alcalina y la gammaglutamil-transpeptidasa. La tasa de protrombina a menudo es ligeramente baja.
La anamnesis, la exploración física, la radiografía de tórax y el ECG suelen ser suficientes para establecer el diagnóstico. La ecografía puede mostrar unas venas suprahepáticas aumentadas de tamaño. En ocasiones, el planteamiento de técnicas terapéuticas como el recambio valvular o el trasplante cardíaco va a obligar a establecer un diagnóstico preciso del grado de afección hepática. En estos casos el cateterismo de venas suprahepáticas para determinar presiones, que mostrará una hipertensión portal postsinusoidal, y una biopsia hepática transyugular, que disminuye el riesgo de hemoperitoneo de la biopsia percutánea en un hígado congestivo, será de gran ayuda.

HÍGADO DE *SHOCK* O ISQUÉMICO

La hepatitis isquémica puede producirse en el curso de todo tipo de *shock,* aunque las descripciones iniciales correspondieron a estados de bajo gasto cardíaco por infarto agudo de miocardio. Cuando la isquemia es intensa y prolongada se produce una necrosis coagulativa con un componente hemorrágico en las zonas centrolobulillares. Clínicamente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la lesión puede ser silente o manifestarse por diversos grados de citólisis, incluso en forma de insuficiencia hepática aguda grave, con ictericia, encefalopatía y descenso de la tasa de protrombina. Esto último es más frecuente si coexiste un cierto grado de congestión venosa hepática. La diferenciación con una hepatitis aguda vírica se basa en los antecedentes de un estado de bajo gasto cardíaco y la negatividad de los marcadores víricos. Las transaminasas se elevan con rapidez a cifras superiores a las 1000 UI/L. Si la necrosis no es masiva y el estado de *shock* se corrige, el cuadro clínico evoluciona muy rápidamente y las alteraciones biológicas se normalizan en pocos días. Este hecho permite en ocasiones diferenciar las hepatitis isquémicas de las víricas, cuya resolución es más lenta. El tratamiento es el de la enfermedad causal.

SÍNDROME DE BUDD-CHIARI

Concepto

El síndrome de Budd-Chiari (SBC) se define como el conjunto de manifestaciones derivadas de la obstrucción al flujo venoso hepático, independientemente del nivel de la obstrucción, que puede localizarse desde las vénulas hepáticas de pequeño tamaño hasta la entrada de la vena cava inferior en la auricular derecha.

Etiología

El SBC puede clasificarse en primario o secundario. En el SBC primario, la obstrucción se origina sobre una lesión primaria de la pared venosa o por una trombosis venosa primaria, mientras que en el secundario se produce por invasión tumoral o compresión de las venas. En más del 90% de los pacientes con SBC primario se halla uno o más factores trombofílicos subyacentes; los síndromes mieloproliferativos son la causa individual más frecuente (50%). El diagnóstico de los mismos se ha visto facilitado por el test genético de la mutación V617F del gen *JAK2* y de la calreticulina. El cuadro 30-2 muestra una lista de causas descritas de SBC.

Cuadro clínico

La forma de presentación es característicamente heterogénea y puede variar desde la ausencia de signos y síntomas hasta un cuadro de fallo hepático fulminante con encefalopatía. En algunos pacientes, el cuadro se presenta de forma insidiosa, mientras que en otros el cuadro se instaura en el transcurso de días o semanas. Las complicaciones más graves son: la hemorragia gastrointestinal secundaria a hipertensión portal, la ascitis, habitualmente refractaria con desarrollo de insuficiencia renal inducida por diuréticos, y el deterioro de la función hepatocelular. El SBC debe sospecharse en pacientes con ascitis y hepatomegalia dolorosa, hepatopatía crónica con leve alteración de la función hepática y ascitis intratable, insuficiencia hepática aguda con hepatomegalia y en pacientes con una enfermedad protrombótica y alteración hepática. Muchos pacientes con el tiempo desarrollan nódulos de hiperplasia nodular regenerativa que pueden ser múltiples. Estos nódulos plantean el diagnóstico diferencial con el carcinoma hepatocelular, que también pueden desarrollar estos pacientes.

Diagnóstico

El diagnóstico de SBC queda demostrado tras evidenciar, de forma inequívoca, la existencia de una obstrucción al flujo venoso hepático. La US-Doppler es todavía la técnica de elección, que realizada por un facultativo experimentado obtiene el diagnóstico en la mayoría de los casos. La angio-TC o angio-RM son útiles en casos equívocos. La flebografía con canulación retrógrada de las venas suprahepáticas es útil para evaluar la extensión de la obstrucción al flujo y permitiría obtener una biopsia hepática en casos para descartar otros procesos como la enfermedad sinusoidal oclusiva o una enfermedad hepática de otra causa. En aproximadamente un 15% de los casos puede existir trombosis portal concomitante. Estos pacientes tienen un peor pronóstico.

Tratamiento

El tratamiento del SBC se basa en tres pilares: tratamiento de las manifestaciones clínicas, control de la enfermedad trombofílica subyacente y corrección de la obstrucción al flujo.

Cuadro 30-2 Factores etiológicos de síndrome de Budd-Chiari (SBC)

TROMBÓTICAS
- Síndromes mieloproliferativos
  - Policitemia vera
  - Trombocitemia esencial
  - Mielofibrosis
  - Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Trastornos trombofílicos
  - Síndrome antifosfolipídico
  - Déficit de proteína S
  - Déficit de proteína C
  - Mutación factor V Leiden (resistencia proteína C activada)
  - Déficit de antitrombina III
  - Hipoplasminogenemia
  - Déficit de activador tisular plasminógeno o aumento inhibidor del t-PA
  - Mutación del gen protrombina
  - Hiperhomocisteinemia
- Otras
  - Embarazo y posparto
  - Uso de anticonceptivos orales
  - Enfermedad de Behçet
  - Colitis ulcerosa
  - Enfermedades autoinmunes (LES, etc.)

NO TROMBÓTICAS
- Membranas en VCI
- Tumorales
  - Hepatocarcinoma
  - Carcinoma de células renales
  - Angio- y rabdomiosarcoma
- Trauma
  - Estenosis de la VCI postrauma
  - Herniación hepática postrauma
  - Laceración de la VCI
  - Hematoma hepático con compresión
- Enfermedades infecciosas
  - Filariasis
  - Hidatidosis
- Posnefrectomía bilateral en PRAD
- Quistes hepáticos simples masivos

LES: lupus eritematoso sistémico; PRAD: poliquistosis renal autosómica dominante; t-PA: activador hístico del plasminógeno; VCI: vena cava inferior.

Inicialmente, los pacientes sintomáticos deben ser tratados con los mismos esquemas que los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas. La ascitis debería ser tratada con diuréticos o paracentesis (con expansión de la volemia) y, si existen varices en la fibrogastroscopia, debe realizarse profilaxis farmacológica. Además, se debe realizar tratamiento con *anticoagulante* en todos los pacientes con SBC, independientemente del factor etiológico responsable. Aquellos pacientes que no presentan mejoría o que desarrollan complicaciones graves, a pesar del tratamiento médico, deberán ser considerados enfermos subsidiarios de intentar corregir en ellos la obstrucción al flujo sanguíneo. Se han utilizado diferentes técnicas para lograr restablecer el aflujo venoso hepático: trombólisis, angioplastia percutánea e intervención quirúrgica. La experiencia con *trombólisis* para aquellos casos con trombosis aguda es todavía limitada y la interpretación correcta de los resultados publicados es difícil debido a la variabilidad de las indicaciones y de procedimientos utilizados.

La *angioplastia percutánea* está indicada en aquellos pacientes (menos del 20% en la series occidentales) en los que la obstrucción al flujo venoso hepático está producida por una estenosis corta de las venas suprahepáticas o de vena cava inferior. Se puede colocar una prótesis para evitar la reestenosis o reservar esta medida para estenosis recurrentes. Esta técnica es atractiva porque lograría restablecer el drenaje fisiológico de las venas suprahepáticas. En el resto de pacientes debe

considerarse la realización de un tratamiento derivativo. Durante mucho tiempo, la intervención de elección ha sido la anastomosis portocava laterolateral. La compresión de la vena cava inferior por la hipertrofia del lóbulo caudado puede dificultar la eficacia descompresiva de la anastomosis, aunque la única situación que contraindica totalmente la realización de una anastomosis portocava laterolateral o mesocava es la obstrucción completa de la vena cava inferior.
La DPPI mediante prótesis recubiertas ofrece la ventaja de una menor morbimortalidad, una fácil colocación, la superación de la estenosis de la cava provocada por la hipertrofia del caudado y un fácil tratamiento de las estenosis tardías mediante la colocación de nuevos *stents* si fuera necesario, y por todo ello es la técnica derivativa de elección. Se requiere un entrenamiento especial para su realización ya que la realización de una DPPI en pacientes con Budd-Chiari es habitualmente más compleja que en pacientes con cirrosis hepática.
El trasplante estaría indicado en aquellos pacientes con una enfermedad hepática terminal o en los que la DPPI haya fracasado, o en pacientes con SBC fulminante.

SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL

El síndrome de obstrucción sinusoidal hepática (SOS), previamente conocido como *enfermedad venooclusiva del hígado,* fue descrito inicialmente en Jamaica y en la India asociado a la intoxicación aguda o crónica por alcaloides de la pirrolicidina. En la actualidad el SOS se ha asociado con más de 20 fármacos/tóxicos diferentes, lo que incluye dosis estándar de algunos inmunodepresores y quimioterápicos.
El SOS se produce como consecuencia directa de la toxicidad del tratamiento en las células endoteliales sinusoidales. El hallazgo histológico característico es la pérdida de la integridad de la pared sinusoidal con la consecuente obstrucción sinusoidal congestiva y ocasionalmente se asocia a fibrosis perisinusoidal y fibrótica de las venas hepáticas centrilobulares.
Si bien, en el contexto de los trasplantes hematopoyéticos, la incidencia de SOS ha disminuido debido a la mejora en las técnicas de acondicionamiento, esta ha aumentado en otras situaciones como trasplantes de órganos sólidos, enfermedades inflamatorias que requieren tratamiento inmunodepresor y pacientes con metástasis hepáticas colorrectales tratados con quimioterapia.
El SOS es especialmente frecuente en hígados que tengan una especial susceptibilidad, como son pacientes con antecedente de hepatitis virales o tóxicas. Las manifestaciones clásicas del SOS descritas en el curso de los trasplantes hematopoyéticos son dolor en el hipocondrio derecho, hepatomegalia, ascitis progresiva o aumento de peso superior al 5% del valor basal y signos de insuficiencia hepatocelular. No obstante, el cuadro puede ser mucho menos florido y diagnosticarse en una biopsia hepática practicada en el estudio de una alteración hepática más o menos grave en el contexto de las situaciones previamente descritas.
En el SOS asociado a trasplantes hematopoyéticos, el cateterismo de venas suprahepáticas puede ser de gran ayuda. En pacientes sin hepatopatía previa, un gradiente de presión portal superior a 10 mm Hg es muy específico (mayor de 90%) y moderadamente sensible (60%) de SOS. El valor del cateterismo de venas suprahepáticas no se ha evaluado adecuadamente en SOS asociados a otras entidades. El cateterismo de venas suprahepáticas permite además la práctica de biopsia hepática en aquellos pacientes con graves alteraciones de la hemostasia.
La gravedad del SOS es variable. En general, el SOS suele resolverse en el 50%-80% de los casos. Aquellos pacientes que fallecen lo suelen hacer no por fallo hepático, sino por un fallo multiorgánico.
Las estrategias para prevenir el desarrollo de SOS se basan en identificar los pacientes de mayor riesgo y evitar exponer estos a pautas de tratamiento quimioterápico o inmunodepresor agresivo. El tratamiento del SOS es fundamentalmente sintomático y de soporte. La administración de defibrótido ha mostrado resultados prometedores en pacientes graves. La utilización de la DPPI controla la ascitis, pero no ha mostrado mejorar la supervivencia.

OCLUSIÓN DE LA ARTERIA HEPÁTICA

La arteria hepática suministra al hígado el 20%-35% del flujo hepático total y el 50% de sus requerimientos de oxígeno. En la actualidad la causa más frecuente de oclusión de la arteria hepática es su trombosis en el postrasplante hepático inmediato. Otras posibles causas son por lesión quirúrgica, arteritis primitiva, embolia o invasión neoplásica. Su repercusión sobre el parénquima depende del grado de preservación del flujo portal. Si este se encuentra muy disminuido, puede producirse un infarto hepático, como consecuencia de la isquemia tisular. En aproximadamente un 50% de los casos de trombosis de la arteria hepática en el trasplante hepático se desarrolla una necrosis del hígado fulminante o una fuga biliar retardada. No obstante, la presentación clínica más característica es la bacteriemia recidivante sin aparente focalidad. La necrosis hepática puede no aparecer cuando la trombosis arterial es gradual, lo que permite la formación de colaterales.
La realización de forma sistemática en el postoperatorio inmediato del trasplante de estudios ultrasónicos con Doppler permite efectuar un diagnóstico rápido y preciso que deberá confirmarse mediante arteriografía. La trombectomía con reconstrucción arterial inmediata es una excelente solución quirúrgica para aquellos casos en los que el diagnóstico precoz permite salvar el injerto con lesiones parenquimatosas todavía reversibles. Sin embargo, cuando el injerto presenta ya lesiones irreversibles el tratamiento de elección es el retrasplante.

ANEURISMA DE LA ARTERIA HEPÁTICA

El aneurisma de la arteria hepática es un proceso raro, si bien representa un 20% de todos los aneurismas arteriales esplácnicos. Los aneurismas pueden ser intra- o extrahepáticos (25% y 75% de los casos, respectivamente). Su tamaño es variable y puede oscilar desde menos de 1 cm hasta 10 cm. Los aneurismas pueden desarrollarse en pacientes con arteriosclerosis, infecciones sistémicas (principalmente, endocarditis bacteriana), poliarteritis nudosa, sífilis, tuberculosis, procesos sépticos intraabdominales o ser consecuencia de un traumatismo (incluida biopsia). En otras ocasiones, estos aneurismas pueden ser congénitos o presentarse en el contexto de enfermedades que se asocian con anomalías vasculares difusas y aneurismas múltiples (síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos, enfermedad de Rendu-Osler).
Suelen ser asintomáticos o manifestarse por dolor en el hipocondrio derecho o ictericia por compresión de las vías biliares o causar hemofilia por rotura en el interior de las vías biliares.
El diagnóstico se establece mediante arteriografía selectiva, ecografía y/o TC, en el curso de intervenciones quirúrgicas o en la necropsia. El tratamiento puede ser por radiología vascular intervencionista o quirúrgico.

ANEURISMA DE LA VENA PORTA

Estos aneurismas, en ocasiones de gran tamaño, se han llegado a confundir con quistes y tumores hepáticos. La mayoría de los casos descritos correspondían a pacientes con hipertensión portal por cirrosis hepática. La malformación cursa sin manifestaciones clínicas, pero es importante conocerla para evitar errores diagnósticos y, sobre todo, para no dañar el aneurisma con exploraciones instrumentales.

FÍSTULAS ARTERIOVENOSAS EN EL TERRITORIO PORTAL

Las fístulas arterioportales (de la arteria hepática, esplénica o mesentérica al sistema venoso portal) son poco frecuentes. Únicas o múltiples, su etiología puede ser traumática, yatrógena (fístulas secundarias a biopsia hepática), neoplásica (usualmente carcinoma primitivo de hígado) o congénita. En la enfermedad de Rendu-Osler-Weber pueden hallarse fístulas múltiples.
Cuando son de pequeño tamaño suelen ser asintomáticas y su hallazgo, casual. Aunque pueden provocar hipertensión portal por hiperaflujo. En pacientes cirróticos, la aparición de una fístula arterioportal (ya sea tras la biopsia hepática o por desarrollo de hepatocarcinoma) suele provocar un súbito empeoramiento de la hipertensión portal, manifestado en forma de hemorragia por varices o ascitis refractaria.
La ecografía con Doppler, la angio-TC o la angio-RM permiten el diagnóstico que se confirma con la angiografía terapéutica.
Por sus consecuencias potenciales se recomienda su tratamiento incluso cuando constituyen un hallazgo casual. La embolización en el curso de la angiografía puede ser curativa, pero en ocasiones la oclusión es incompleta, por lo que hay que recurrir a la corrección quirúrgica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TROMBOSIS DEL EJE ESPLENOPORTAL

Concepto

La trombosis del eje esplenoportal (TVP) reciente puede complicarse con una isquemia o necrosis intestinal. Sin embargo, en múltiples ocasiones el fenómeno agudo pasa inadvertido y el paciente no es diagnosticado hasta que la vena trombosada es sustituida por multitud de pequeños canales tortuosos, lo cual genera la denominada *transformación cavernomatosa de la vena porta* (circulación colateral hepatopetal) y aparecen signos de hipertensión portal. El término *trombosis venosa portal* debería restringirse a cuando la trombosis afecta únicamente al tronco portal para extenderse o no a las ramas portales intrahepáticas. Se prefiere el término *trombosis del eje esplenoportal* cuando la trombosis se extiende a la vena esplénica, a la vena mesentérica superior o a la vena mesentérica inferior.

Etiología

Tras un estudio extensivo en un 70% de los casos se identifica una causa definida. De estos, en aproximadamente un 60% de los casos se identifican factores trombogénicos sistémicos (v. cuadro 30-2), y en el 40% factores locales (pileflebitis, cateterización de la vena umbilical en recién nacidos). Frecuentemente hallaremos varios de estos factores que, al interaccionar, promoverán el desarrollo de trombosis. La cirrosis hepática con y sin carcinoma primitivo de hígado también puede complicarse con el desarrollo de trombosis portal. Aproximadamente un 30% de los casos de TVP permanecen como idiopáticos.

Cuadro clínico

El diagnóstico de una cavernomatosis portal es con frecuencia un hallazgo fortuito durante el estudio de un paciente con trombopenia, esplenomegalia o con signos de hipertensión portal detectados por endoscopia e incluso por una ecografía abdominal indicada por otro motivo. La hemorragia por varices esofágicas, gástricas o intestinales es una forma de presentación frecuente. Menos frecuentemente los pacientes pueden presentar síntomas biliares (dolor, ictericia obstructiva o episodios de colangitis), incluso como forma de presentación. Esta complicación, conocida con el nombre de *colangiopatía portal,* es consecuencia del desarrollo de circulación colateral, capaz de comprimir la vía biliar extrahepática. La aparición de ascitis es poco frecuente, generalmente leve o transitoria tras un proceso infeccioso o hemorragia gastrointestinal. En caso de dificultad en su control es conveniente descartar otras posibles causas. También puede presentarse encefalopatía hepática, especialmente en pacientes adultos, por lo general asociada a algún factor desencadenante y debida a las amplias comunicaciones portosistémicas. No obstante, si se busca de forma intencionada es frecuente el hallazgo de encefalopatía mínima.

La trombosis recurrente, que delata la existencia de una patología protrombótica subyacente, es frecuente si no se realiza un tratamiento anticoagulante. Las pruebas de función hepática son usualmente normales, aunque no es infrecuente hallar un descenso en el tiempo de protrombina cuya causa no está aclarada, y suele haber leucopenia y trombocitopenia por hiperesplenismo. Estas complicaciones pueden hacer confundir a veces el cuadro clínico con una cirrosis.

Diagnóstico

La ecografía con Doppler pulsado es muy útil para el diagnóstico. La angio-RM y la angio-TC son indispensables para evaluar la extensión de la trombosis del eje esplenoportal y han sustituido de forma prácticamente completa a la arteriografía del tronco celíaco y mesentérica superior con retorno venoso. El conocer la posible extensión de la trombosis a los diferentes segmentos del eje esplenoportal es esencial para evaluar la posibilidad de realizar una intervención quirúrgica derivativa como tratamiento de una hemorragia gastrointestinal por hipertensión portal.

Tratamiento

En la cavernomatosis portal establecida con presencia de varices esofagogástricas, el uso de betabloqueantes o terapia endoscópica como profilaxis primaria o secundaria de la hemorragia gastrointestinal son recomendables, puesto que han demostrado ser eficaces y disminuyen el riesgo de estas complicaciones en enfermos cirróticos.

No hay estudios que evalúen cuál es la mejor terapia en la hemorragia por varices gastroesofágicas. Parece razonable aplicar a estos pacientes las mismas recomendaciones que para enfermos cirróticos con fármacos vasoconstrictores y/o tratamientos endoscópicos. En caso de fracaso del tratamiento médico o endoscópico, la posible realización de anastomosis quirúrgicas derivativas de rescate deberá individualizarse.

Si bien no existen estudios, recomendamos tratar la colangiopatía que curse de forma asintomática, excepto por colestasis, con ácido ursodesoxicólico. Si la obstrucción se ve complicada con la existencia de litiasis coledocal, en ocasiones es suficiente con la práctica de esfinterotomía y extracción del cálculo por CPRE. Si persiste la obstrucción o no hay evidencias de litiasis coledocal, la esfinterotomía *per se* no suele ser resolutiva y debe considerarse el tratamiento mediante derivación quirúrgica o con prótesis insertadas mediante CPRE, que tendrán que recambiarse de forma periódica para evitar su obstrucción; este método es preferible, ya que se acompaña de menor morbimortalidad en estos pacientes.

La enfermedad procoagulante subyacente debe ser tratada en cuanto se haga el diagnóstico. Ello no aumenta el riesgo de presentar nuevos episodios de sangrado gastrointestinal, ni su gravedad. La anticoagulación se recomienda en dos circunstancias: 1) entidad procoagulante de base con alto riesgo de recurrencia trombótica, diagnosticada con pruebas específicas o con antecedente (personal o familiar) de trombosis venosa profunda, y 2) bajo riesgo de sangrado, evaluado por ausencia de hemorragia previa y de otros factores de riesgo. Los pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o con varices esofágicas de riesgo son tributarios de recibir tratamiento anticoagulante una vez se haya instaurado tratamiento profiláctico con betabloqueantes o tratamiento endoscópico.

TROMBOSIS DE LA VENA ESPLÉNICA

La trombosis aislada de la vena esplénica causa una hipertensión portal segmentaria, limitada al territorio esplénico. Las causas son especialmente el carcinoma pancreático y la pancreatitis crónica. El tratamiento consiste en la esplenectomía, que suele ser curativa.

HIPERTENSIÓN PORTAL IDIOPÁTICA

Esta enfermedad, descrita por primera vez en India y Japón, consiste en la existencia de hipertensión portal sin obstáculo aparente en la circulación portal y con histología hepática prácticamente normal, a excepción de pequeños cambios en los espacios porta, los cuales muestran con frecuencia una ligera fibrosis que justifica el nombre de *esclerosis hepatoportal* con el que también se designa a esta enfermedad. Esta lesión y la oclusión de pequeñas ramas de la vena porta intrahepática explican que la enfermedad se ajuste a un patrón hemodinámico presinusoidal. El cateterismo de las venas suprahepáticas puede revelar una alteración muy característica: la existencia de múltiples comunicaciones entre venas suprahepáticas. Clínicamente, estos pacientes cursan con esplenomegalia acusada y episodios repetidos de hemorragia por rotura de varices esofágicas, que son relativamente bien tolerados y permiten una supervivencia prolongada. Con el paso de los años, la lesión desborda el ámbito del espacio portal; en este momento, la PSE se eleva —aunque menos que la presión portal— y pueden aparecer ascitis y signos de insuficiencia hepatocelular. La etiología del proceso es desconocida, probablemente multifactorial. Diversos tóxicos (arsénico, sulfato de cobre, cloruro de vinilo) provocan cuadros muy similares, cuando no indistinguibles, de esta «hipertensión portal no cirrótica». Asimismo, se ha sugerido que algunos fármacos, como la azatioprina, también pueden ocasionarlos. La comprobación de que la enfermedad se puede producir experimentalmente en roedores por la inyección intraportal de microorganismos sugiere que podría tener una etiología infecciosa y explicar quizá la elevada incidencia de esta enfermedad en la India y sudeste asiático. También se ha

descrito el desarrollo de hipertensión portal idiopática en pacientes con infección de larga evolución por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) controlada con medicación antirretroviral. Aunque los mecanismos fisiopatológicos que llevan a esta alteración no se conocen bien, se han atribuido a la posible toxicidad endotelial de los antirretrovirales didanosina y estavudina. La trombosis portal es una complicación muy frecuente en los pacientes con hipertensión portal idiopática, especialmente en aquellas asociadas a la infección por el HIV.

La *hiperplasia nodular regenerativa* es una enfermedad en la que el hígado adquiere un aspecto nodular macroscópicamente indistinguible de la cirrosis, pero en el que la biopsia muestra que los nódulos no se hallan separados por tejido fibroso y que también cursa con este patrón hemodinámico. Se asocia con frecuencia a trastornos circulatorios intrahepáticos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, García-Pagán JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009;6:573-82.

García-Pagán JC, Bosch J. Endoscopic band ligation in the treatment of portal hypertension. Nature Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2005;2:526-35.

García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. N Engl J Med 2010;362:2370-9.

García-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. N Engl J Med 2010;362:823-32.

Groszmann RJ, García-Tsao G, Bosch J. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. New Engl J Med 2005;353:2254-61.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ASCITIS

Capítulo 31

V. Arroyo Pérez | P. Ginès Gibert | J. Fernández Gómez

CONCEPTO

La ascitis se define como la presencia de líquido en la cavidad peritoneal. La etiología más común de la ascitis la constituyen las enfermedades hepáticas que cursan con hipertensión portal, en especial la cirrosis hepática y, con menor frecuencia, la hepatitis alcohólica, el síndrome de Budd-Chiari y la hiperplasia nodular regenerativa.

No obstante, procesos que afectan al peritoneo, como la carcinomatosis peritoneal o la peritonitis tuberculosa, u otras enfermedades, como insuficiencia cardíaca, pericarditis constrictiva, pancreatitis aguda y crónica, síndrome nefrótico o tumores benignos de ovario, entre otros, pueden ser también causa de ascitis. A continuación se considera la ascitis de origen cirrótico, que es, sin duda, la más frecuente e importante. La descripción general del síndrome ascítico se incluye entre las enfermedades del peritoneo.

PATOGENIA DE LA ASCITIS EN LA CIRROSIS

En su desarrollo intervienen dos tipos de trastornos: trastornos de la función renal e hipertensión portal y alteraciones hemodinámicas de la circulación general (disfunción cardiocirculatoria).

TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN RENAL

El trastorno más característico y condición *sine qua non* para el desarrollo de ascitis es la retención de sodio. En animales de experimentación se ha demostrado que la retención de sodio precede a la aparición de ascitis. No obstante, la prueba más importante de la relevancia del papel de la retención de sodio en pacientes con cirrosis y ascitis consiste en que en la mayoría de las ocasiones la ascitis desaparece al reducir la cantidad de sodio en la dieta y aumentar la excreción renal de sodio mediante la administración de diuréticos. La retención renal de sodio se realiza simultáneamente con agua y este sodio y agua retenidos en el riñón se acumulan en la cavidad peritoneal junto con proteínas y otras sustancias en forma de ascitis.

La intensidad de la retención de sodio no es uniforme, sino que varía de unos pacientes a otros. Algunos enfermos tienen una excreción urinaria de sodio relativamente elevada, mientras que en otros dicha excreción es muy baja y puede llegar a ser incluso nula (fig. 31-1). Los pacientes con intensa retención de sodio requieren en general dosis más elevadas de diuréticos, presentan con mayor frecuencia una ascitis resistente al tratamiento diurético y tienen una supervivencia más corta en comparación con los pacientes con retención renal de sodio menos intensa.

El factor más importante responsable de la retención renal de sodio en la cirrosis es un aumento de la reabsorción tubular de este ion, dado que ocurre en presencia de un filtrado glomerular normal o poco reducido. En los pacientes cirróticos con insuficiencia renal (filtrado glomerular inferior a 40 mL/min), la intensidad de la retención de sodio suele ser mayor que en los pacientes sin insuficiencia renal puesto que, además del aumento de reabsorción tubular de sodio, existe una disminución de la cantidad de sodio filtrada.

La generación de agua libre en el riñón se efectúa en la rama ascendente del asa de Henle, donde se reabsorbe cloro y sodio sin una reabsorción concomitante de agua. Esto genera un líquido tubular hipotónico que alcanza el túbulo distal y colector. El riñón genera constantemente una orina hipotónica en la rama ascendente del asa de Henle. Si un individuo realiza una ingesta importante de agua, esta inhibe la secreción de hormona antidiurética, el túbulo distal y colector se vuelve impermeable al agua, y la hipotonicidad de la orina generada en el asa de Henle se mantiene, y se elimina una orina final con osmolaridad baja, inferior a la osmolaridad plasmática. Lo contrario sucede si existe un déficit de agua. La secreción de hormona antidiurética se activa, se absorbe agua en el túbulo distal y colector, que está rodeado de un ambiente hipertónico (médula renal), y se elimina una orina concentrada. Este es el mecanismo a través del cual el riñón regula la excreción de agua libre y mantiene una osmolaridad extracelular estable. En la cirrosis hepática con ascitis, además de retención renal de sodio suele existir también una alteración de intensidad variable de la capacidad renal de excretar agua libre de solutos. La capacidad renal de excretar agua libre se explora por la medida del incremento del volumen urinario tras administrar una sobrecarga acuosa de 1500 mL en 1 h (aclaramiento de agua libre). Algunos pacientes tienen una capacidad de excretar agua libre normal (aclaramiento de agua libre de aproximadamente 10 mL/min) (v. fig. 31-1); en otros, la alteración de la capacidad de excreción de agua libre de solutos es moderadamente baja. Por último, en algunos pacientes el trastorno es tan intenso que son incapaces de eliminar el agua que ingieren de forma normal con la dieta y presentan hiponatremia e hipoosmolaridad espontáneas. Esta hiponatremia se denomina *dilucional* o *hipervolémica,* ya que ocurre

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

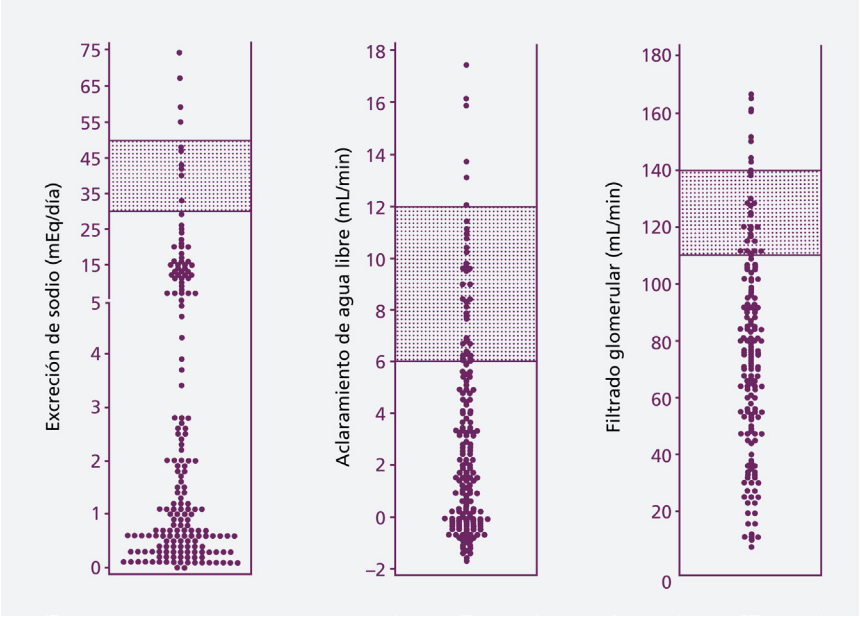


Figura 31-1 Excreción urinaria de sodio, aclaramiento de agua libre tras sobrecarga acuosa (suero glucosado 5%, 20 mL/kg i.v.) y filtrado glomerular en una serie de pacientes con cirrosis y ascitis en condiciones de dieta hiposódica (40 mEq/día) y en ausencia de tratamiento diurético. Las zonas sombreadas representan los valores de normalidad en sujetos sanos en dieta hiposódica (40 mEq/día).

en el contexto de un aumento corporal de sodio debido a la presencia de ascitis y/o edemas y es debida a una dilución por una retención desproporcionada de agua. Por estos motivos, la hiponatremia dilucional de la cirrosis debe tratarse mediante restricción acuosa o aumentando la capacidad renal de excretar agua libre. La administración de soluciones endovenosas con alto contenido en sodio no se recomienda ya que sólo mejora de forma transitoria la hiponatremia y comporta un aumento de la cantidad de sodio retenida y de la formación de ascitis.

El tercer tipo de trastorno de la función renal que puede ocurrir en los pacientes con cirrosis y ascitis es una vasoconstricción renal que determina una reducción del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular. La intensidad de dicha vasoconstricción oscila desde reducciones ligeras del filtrado glomerular que sólo se manifiestan por un aumento muy discreto de las cifras de BUN/urea y creatinina sérica, hasta reducciones muy intensas del filtrado glomerular (hasta niveles inferiores a 40 mL/min), situación que se denomina *síndrome hepatorrenal* o *insuficiencia renal funcional* (v. fig. 31-1), que se produce en fases muy avanzadas de la enfermedad.

HIPERTENSIÓN PORTAL Y DISFUNCIÓN CARDIOCIRCULATORIA

La hipertensión portal es una condición indispensable para el desarrollo de ascitis en las enfermedades hepáticas. La hipertensión portal no sólo ocasiona un aumento de la resistencia al flujo sanguíneo en el territorio portal, sino que también produce cambios notables en la circulación arterial esplácnica que consisten en una intensa vasodilatación arterial (probablemente por efecto de un aumento de la síntesis de óxido nítrico y otras sustancias vasodilatadoras) que ocasiona un aumento del aflujo sanguíneo al sistema portal.

La cirrosis hepática determina cambios importantes en la microcirculación hepática y esplácnica que desempeñan un papel determinante en la formación de ascitis. En condiciones normales, la microcirculación hepática se caracteriza por la existencia de sinusoides, capilares especializados con gran número de fenestraciones y sin membrana basal, lo que determina su elevada permeabilidad a sustancias de alto peso molecular. Como consecuencia, el intercambio de fluidos entre el sinusoide y el espacio intersticial hepático depende prácticamente sólo de cambios en la presión hidrostática, sin contribución alguna de la presión oncótica. Cualquier pequeño aumento de la presión sinusoidal se traduce en el paso del líquido rico en proteínas desde la luz del sinusoide al espacio intersticial. Existen dos mecanismos para regular el volumen de líquido intersticial hepático y evitar así un excesivo aumento de volumen y presión en el interior del hígado. En primer lugar, el exceso de líquido intersticial es drenado de forma muy eficaz por medio de los linfáticos hacia la circulación sistémica a través del conducto linfático torácico. Cuando existe hipertensión portal, el flujo del conducto torácico puede llegar a ser incluso 20 veces superior al flujo normal, que es de aproximadamente 1 L/día. En segundo lugar, el exceso de líquido intersticial puede escapar directamente a la cavidad peritoneal a través de la superficie hepática y ocasionar la formación de ascitis. Este parece ser el origen de la ascitis en la hipertensión portal de origen postsinusoidal, tanto en modelos experimentales de bloqueo parcial de la vena cava inferior o de las venas suprahepáticas como en los pacientes con pericarditis constrictiva o síndrome de Budd-Chiari. Los capilares esplácnicos, a diferencia de los sinusoides hepáticos, son muy poco permeables a las proteínas plasmáticas y, en condiciones normales, parecen disponer de un mecanismo de autorregulación de la presión capilar, de forma que variaciones de la presión portal son amortiguadas por cambios en el tono muscular de la vascularización precapilar y poscapilar.

La cirrosis determina cambios importantes en la microcirculación hepática y esplácnica que modifican el efecto de la hipertensión portal sobre la extravasación de líquido en ambos territorios. En primer lugar, en la cirrosis existe una capilarización de los sinusoides hepáticos que se caracteriza por una notable disminución del número de fenestraciones y un depósito de colágeno entre las células endoteliales y los hepatocitos. Esta transformación de los sinusoides hepáticos, además de dificultar el contacto entre la sangre y los hepatocitos, disminuye la importancia de la presión sinusoidal como factor clave de la dinámica de fluidos en el sinusoide y reduce la concentración de proteínas en la linfa hepática. En este sentido, es importante destacar que la concentración de proteínas en la ascitis que se desarrolla en la cirrosis suele ser inferior a la que se observa en enfermedades con hipertensión portal postsinusoidal. En segundo lugar, la vasodilatación arterial esplácnica presente en la cirrosis altera la capacidad de autorregulación de los capilares esplácnicos. Ello condiciona que un elevado flujo de sangre a alta presión alcance los capilares esplácnicos, un aumento de la presión hidrostática endocapilar y un incremento de la superficie de filtración. Todo ello favorece la trasudación de líquido del capilar al espacio intersticial y, presumiblemente, a la cavidad peritoneal. Ello explica el frecuente edema intersticial de las capas mucosas, muscular y serosa del intestino de los pacientes cirróticos. En resumen, pues, la ascitis en la cirrosis hepática procede probablemente tanto de la circulación hepática como de la esplácnica.

La hipertensión portal de la cirrosis determina también cambios relevantes en la circulación sistémica que inicialmente consiste en un estado circulatorio hiperdinámico caracterizado por un aumento del volumen plasmático y del gasto cardíaco y reducción de las resistencias vasculares sistémicas secundaria a la vasodilatación esplácnica. En estadios avanzados de la enfermedad, el trastorno circulatorio es

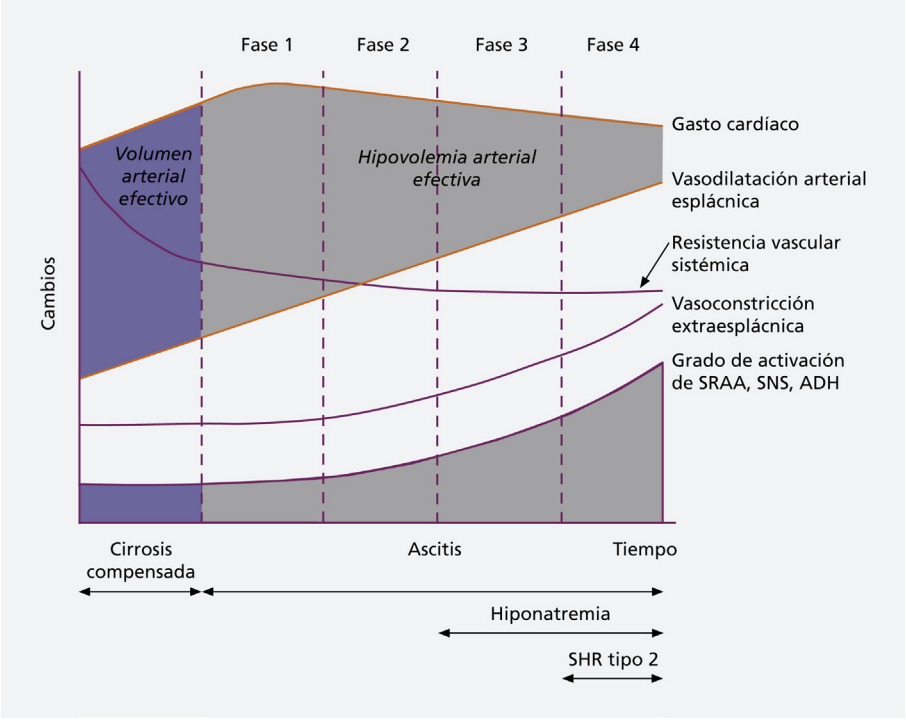


Figura 31-2 Disfunción circulatoria en la cirrosis. Teoría de la vasodilatación periférica. Dos mecanismos serían los responsables primarios de la disfunción circulatoria. En primer lugar, una vasodilatación esplácnica progresiva secundaria a la hipertensión portal. En estadios iniciales de la enfermedad, el volumen circulatorio efectivo se mantiene normal por episodios transitorios de retención de sodio y agua que producen hipervolemia y aumento de gasto cardíaco (cirrosis hepática compensada). La enfermedad se descompensa y aparece ascitis cuando el gasto cardíaco no puede compensar la vasodilatación esplácnica progresiva. El segundo mecanismo es una disfunción cardíaca que determina un descenso progresivo del gasto cardíaco. La hipotensión arterial secundaria a ambos mecanismos se compensa por una activación de los sistemas vasoactivos endógenos. Estos sistemas, sin embargo, producen retención de sodio y agua, y ascitis, disminución de la capacidad renal de excretar agua libre y vasoconstricción extraesplácnica y renal, y síndrome hepatorrenal. ADH: hormona antidiurética; SHR: síndrome hepatorrenal; SNS: sistema nervioso simpático; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

más complejo. Existe una activación de sistemas vasoconstrictores endógenos (sistema renina-angiotensina, sistema nervioso simpático y hormona antidiurética) para mantener una presión arterial comprometida por una vasodilatación arterial esplácnica más intensa. Por otra parte, el aumento del gasto cardíaco observado en los estadios iniciales de la cirrosis, que constituye otro mecanismo importante para mantener la presión arterial, disminuye de una forma progresiva como consecuencia de una disfunción cardíaca (cardiomiopatía cirrótica) y en estadios muy avanzados puede llegar a valores infranormales. La fisiopatología de esta cardiomiopatía cirrótica es compleja. Existe una disfunción sistólica y diastólica, probablemente secundaria a hipertrofia ventricular y fibrosis miocárdica. Por otra parte, la función cronotropa del corazón está muy comprometida y los pacientes no desarrollan taquicardia a pesar de una activación intensa del sistema nervioso simpático. Este trastorno hemodinámico sistémico desempeña un papel clave en la patogenia de la ascitis y de la disfunción renal en la cirrosis.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ASCITIS Y DE LOS TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN RENAL EN LA CIRROSIS

Los trastornos de la función renal de la cirrosis son secundarios a alteraciones de sistemas neurohormonales endógenos. El sistema renina-angiotensina-aldosterona, que estimula la reabsorción de sodio principalmente en el túbulo distal y colector, y el sistema nervioso simpático, que aumenta la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, están activados en la cirrosis con ascitis y, en particular, en el síndrome hepatorrenal.

La concentración plasmática de hormona antidiurética se encuentra también elevada, no disminuye de una forma adecuada tras la administración de una sobrecarga acuosa, y desempeña un papel muy importante en la patogenia de la retención de agua libre de solutos y el desarrollo subsiguiente de hiponatremia dilucional.

La síntesis renal de prostaglandina E_2 y de prostaciclina (PGI_2) está elevada en la mayoría de los pacientes cirróticos con ascitis sin insuficiencia renal y es muy baja en el síndrome hepatorrenal (insuficiencia renal funcional de la cirrosis secundaria a una intensa vasoconstricción renal). Si se tiene en cuenta que las prostaglandinas son antagonistas del efecto vasoconstrictor de la angiotensina II y del sistema nervioso simpático y también del efecto tubular de la hormona antidiurética, es lógico suponer que el aumento de la producción renal de prostaglandinas en los pacientes sin insuficiencia renal es un mecanismo homeostático dirigido a mantener el flujo sanguíneo renal, el filtrado glomerular y la excreción acuosa en sus límites normales. De hecho, la administración de antiinflamatorios no esteroides (que son inhibidores de la síntesis de prostaglandinas) a pacientes cirróticos con ascitis produce insuficiencia renal e hiponatremia dilucional.

La teoría fisiopatológica que mejor explica la secuencia de hechos que ocurren en los pacientes cirróticos con ascitis es la denominada *teoría de la vasodilatación arterial* (fig. 31-2). Según esta teoría, la hipertensión portal, por mecanismos relacionados con un aumento de la síntesis de sustancias vasodilatadoras en la circulación esplácnica, en especial óxido nítrico, produce una vasodilatación arterial esplácnica, que ocasiona una reducción del volumen arterial efectivo e hipotensión arterial. Esta vasodilatación arterial esplácnica progresa durante el curso de la enfermedad. Inicialmente, cuando la cirrosis hepática se mantiene compensada (ausencia de ascitis) la función circulatoria (presión arterial) se regula mediante episodios transitorios de retención renal de sodio y agua que determinan un aumento de la volemia, del gasto cardíaco y de la frecuencia cardíaca. Este estado circulatorio se conoce con el nombre de *circulación hiperdinámica de la cirrosis.* Sin embargo, llega un momento en que el gasto cardíaco no puede aumentar más. De hecho, disminuye a lo largo de la enfermedad, en relación con una disfunción cardíaca. La homeostasis de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

circulación sistémica (presión arterial), por tanto, ha de mantenerse a través de una activación de los sistemas vasoconstrictores endógenos (sistemas renina-angiotensina-aldosterona y nervioso simpático y hormona antidiurética), los cuales devolverían la presión arterial a sus límites normales o casi normales fundamentalmente por su acción vasoconstrictora.

Desde un punto de vista evolutivo, el curso de la cirrosis hepática puede subdividirse en dos fases que se diferencian en el grado de deterioro circulatorio. Inicialmente, la enfermedad permanece asintomática durante un largo período de tiempo (más de 10 años). Es lo que se conoce con el nombre de *cirrosis hepática compensada.* Al comienzo de esta fase, los pacientes tienen una excelente función hepática y presión portal normal o ligeramente elevada. Más adelante, la fibrosis hepática progresa y los pacientes desarrollan hipertensión portal clara. En esta fase ya existe vasodilatación arterial esplácnica. Sin embargo, la enfermedad continúa y se mantiene compensada. La homeostasis de la función circulatoria se produce sobre todo gracias a la expansión del volumen circulante (aumento de la volemia y del gasto cardíaco), el cual, al rellenar el árbol vascular dilatado, suprime los estímulos que activan los sistemas vasoactivos endógenos y normaliza el metabolismo renal de sodio y agua. En esta fase existe, por tanto, hipertensión portal moderada, volumen plasmático e índice cardíaco altos, resistencias periféricas disminuidas, concentraciones plasmáticas de renina y noradrenalina normales y capacidad renal de excretar sodio también normal. Sin embargo, a medida que la enfermedad hepática avanza y la hipertensión portal se hace más acusada, estos mecanismos compensadores no son capaces de normalizar la función circulatoria. En primer lugar, la vasodilatación esplácnica es cada vez más importante y se produce ascitis, un hecho que impide una expansión adecuada de la volemia. Por otra parte, el deterioro progresivo de la función cardíaca contribuye a la disfunción circulatoria. En estos pacientes, por tanto, los sistemas vasoconstrictores han de permanecer activados para mantener la presión arterial, para perpetuar la retención renal de sodio y agua y la formación de ascitis (cirrosis hepática descompensada).

Una vez que la enfermedad se ha descompensado, la probabilidad de supervivencia es corta (50% a los 3 años). No obstante, la cirrosis hepática descompensada se puede subdividir en cuatro grandes períodos evolutivos. En el período inicial (fase 1), los pacientes presentan una disfunción cardiocirculatoria moderada, activación del sistema renina-angiotensina y del sistema nervioso simpático normal o ligeramente alta, retención moderada de sodio y fácil respuesta al tratamiento diurético (fig. 31-3). La incidencia de complicaciones es baja y la probabilidad de supervivencia a los 6 meses, relativamente alta. En fases más avanzadas, cuando el trastorno circulatorio es más intenso, la activación del sistema renina-angiotensina y del sistema nervioso simpático nervioso es evidente. En esta fase 2, la retención renal de sodio es intensa y los pacientes necesitan dosis altas de diuréticos para mantenerse sin ascitis. La incidencia de complicaciones, especialmente de infecciones, es elevada y los pacientes tienen una probabilidad de supervivencia más baja. Cuando la disfunción circulatoria ya es muy intensa, además de activarse los sistemas renina-angiotensina y nervioso simpático que producen retención renal de sodio, se estimula la secreción de hormona antidiurética, retención de agua libre e hiponatremia dilucional (fase 3). La probabilidad de supervivencia de los pacientes cirróticos con ascitis e hiponatremia dilucional es baja debido a su predisposición a desarrollar complicaciones, especialmente encefalopatía hepática, infecciones bacterianas y síndrome hepatorrenal tipo 1. La hipertensión portal en estos pacientes es elevada y están, por tanto, predispuestos a desarrollar hemorragia por varices esofagogástricas. Finalmente, en la fase más extrema de la enfermedad (fase 4), la disfunción circulatoria y la activación de los sistemas vasoconstrictores son tan marcadas que determinan una vasoconstricción intensa de las arterias renales y de otros territorios vasculares extraesplácnicos (músculo y piel, cerebro). La vasoconstricción renal conduce a un descenso de la perfusión renal y del filtrado glomerular (síndrome hepatorrenal tipo 2). La incidencia de complicaciones en estos pacientes es muy alta y la probabilidad de supervivencia muy corta. Los pacientes con síndrome hepatorrenal tipo 2 responden mal a los diuréticos y presentan ascitis refractaria.

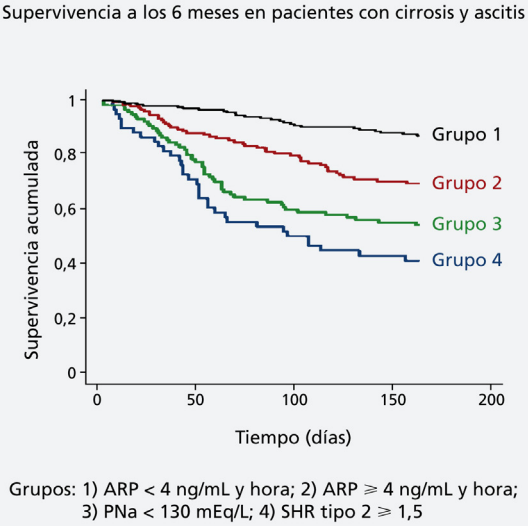


Figura 31-3 Supervivencia a los 6 meses en pacientes con cirrosis y ascitis. La disfunción circulatoria y renal de la cirrosis tiene importantes implicaciones pronósticas. ARP: actividad renina plasmática; PNa: concentración plasmática de sodio; SHR: síndrome hepatorrenal.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Si la cantidad de líquido ascítico es pequeña, los pacientes no suelen presentar síntomas específicos en relación con la ascitis y su presencia puede pasar inadvertida en la exploración física. Si existen dudas, la ecografía es de gran utilidad diagnóstica. Cuando la ascitis es abundante, los pacientes suelen quejarse fundamentalmente de la incomodidad causada por la distensión abdominal. En estos casos, la ascitis es fácilmente detectable por percusión abdominal, y se aprecia una matidez en los flancos y el hipogastrio, que se desplaza cuando el paciente se sitúa en decúbito lateral. En algunos pacientes, la acumulación de líquido es tan importante que la actividad física y la función respiratoria pueden verse comprometidas. El aumento de la presión intraabdominal puede ocasionar la aparición de hernias inguinales y umbilical, que pueden producir complicaciones como estrangulación o perforación. Con frecuencia, la ascitis se acompaña de la presencia de edema, de predominio en las extremidades inferiores. El derrame pleural, generalmente de moderada cantidad y localizado en el hemitórax derecho, es también frecuente; en algunos casos es masivo, resistente al tratamiento y puede ocurrir en ausencia de ascitis clínicamente detectable. En este último caso se debe a la existencia de anomalías anatómicas en el diafragma que causan una comunicación entre las cavidades peritoneal y pleural. Otras manifestaciones clínicas frecuentes en pacientes con ascitis son anorexia y malnutrición.

La evaluación del paciente con cirrosis y ascitis (cuadro 31-1) debe incluir el estudio de la función hepática mediante las pruebas bioquímicas habituales, la práctica de una ecografía abdominal para descartar la presencia de un carcinoma hepatocelular y evaluar el sistema venoso portal y una endoscopia digestiva alta para valorar si existen varices esofagogástricas o gastropatía asociada a la hipertensión portal. En los pacientes cuya ascitis representa la primera manifestación de hepatopatía puede realizarse una biopsia hepática para obtener confirmación histológica de la enfermedad; sin embargo, si los hallazgos de la exploración física, las pruebas de laboratorio y la ecografía abdominal (parénquima difusamente heterogéneo, bordes hepáticos nodulares y/o signos de hipertensión portal) son muy sugestivos de la presencia de cirrosis hepática, la biopsia no es necesaria. Cuando se considere indicada, la biopsia debe ser realizada, bien por vía percutánea, tras la eliminación de la ascitis, o bien por vía transyugular antes de eliminar la ascitis, dado que el procedimiento puede verse dificultado por la existencia de líquido intraabdominal. En los pacientes con intensa alteración de las pruebas de coagulación debe optarse por la realización

Cuadro 31-1 Evaluación de los pacientes con cirrosis y ascitis

EVALUACIÓN GENERAL
Exploración física
Pruebas de función hepática
Ecografía abdominal
Fibrogastroscopia
FibroScan/biopsia hepática (v. texto)

EVALUACIÓN DEL LÍQUIDO ASCÍTICO
Glucosa, proteínas totales, recuento celular y cultivo

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL Y CIRCULATORIA
Presión arterial sistólica, diastólica y media
Creatinina sérica
Electrólitos séricos
Sedimento urinario y proteinuria
Excreción urinaria de sodio (orina de 24 h)

de una biopsia hepática por vía transyugular, para evitar el riesgo de un hemoperitoneo.
La evaluación de la función renal y circulatoria en los pacientes con cirrosis y ascitis es de gran importancia para establecer el pronóstico y predecir la respuesta al tratamiento. Dicha evaluación debe realizarse en condiciones de dieta hiposódica y tras un mínimo de 4 días sin haber recibido diuréticos. Debe medirse el volumen urinario, la concentración de sodio en orina de 24 h, así como la creatinina sérica. En los pacientes con insuficiencia renal (creatinina superior a 1,5 mg/dL) debe realizarse una determinación de proteinuria y sedimento de orina y una ecografía renal para excluir la existencia de una enfermedad renal parenquimatosa. Por último, debe medirse la presión arterial como índice del grado de alteración de la hemodinámica sistémica.
En todos los pacientes con ascitis debe realizarse una paracentesis diagnóstica para cultivar el líquido ascítico y determinar su contenido en proteínas y células. La concentración total de proteínas del líquido ascítico es en general baja en los pacientes con cirrosis, inferior a 15 g/L en el 60% de los casos. Sin embargo, en algunos casos (alrededor del 10%) puede superar los 25 g/L. La concentración de proteínas en el líquido ascítico es un factor importante en la cirrosis, puesto que los pacientes con una concentración inferior a 10-15 g/L tienen una mayor probabilidad de desarrollar peritonitis bacteriana espontánea durante la evolución de la enfermedad y una menor supervivencia que los pacientes con concentración superior de proteínas. El número de hematíes en el líquido ascítico suele ser bajo (inferior a 1000/μL), aunque en algunos pacientes puede observarse ascitis hemática (más de 50 000/μL); en estos pacientes debe descartarse la presencia de un carcinoma hepatocelular superficial que sangre al interior de la cavidad peritoneal. En la mayoría de los pacientes existen menos de 500 leucocitos/μL; los mononucleares son las células predominantes (más del 75%). La presencia de más de 250 polimorfonucleares/μm^3 es indicativa de una peritonitis bacteriana y obliga a iniciar tratamiento antibiótico empírico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entre las enfermedades no hepáticas que pueden causar ascitis destacan por su frecuencia la insuficiencia cardíaca y las neoplasias. En el primer caso el contenido de proteínas de la ascitis suele ser elevado (superior a 25 g/L) y la ecografía abdominal suele mostrar dilatación de venas suprahepáticas. La existencia de ingurgitación yugular constituye un signo físico muy útil indicativo del posible origen cardíaco de una ascitis y debe valorarse en todos los pacientes con ascitis.
La invasión neoplásica del peritoneo provoca la exudación de líquido que suele ser rico en proteínas (generalmente más de 25 g/L). El diagnóstico se realiza fundamentalmente a través del examen citológico del líquido ascítico, que es positivo en un 60%-90% de los casos. Se ha sugerido que el colesterol, la fibronectina o la concentración de LDH en el líquido ascítico pueden ser marcadores de carcinomatosis peritoneal. Si los exámenes citológicos son repetidamente negativos y desea descartarse de forma definitiva una carcinomatosis peritoneal, deberá recurrirse a la laparoscopia con biopsia del peritoneo. La TC puede ser útil cuando existe sospecha de carcinomatosis peritoneal.
Otras causas menos frecuentes de ascitis son la tuberculosis peritoneal y la ascitis pancreática. El líquido ascítico en la tuberculosis peritoneal contiene abundante celularidad de predominio linfocitario, tiene una elevada concentración de la enzima adenosín-desaminasa y generalmente es rico en proteínas. El cultivo del líquido con frecuencia es negativo. La confirmación diagnóstica debe realizarse mediante laparoscopia y biopsia del peritoneo en busca de granulomas tuberculosos.
En la ascitis pancreática el líquido ascítico es muy rico en amilasas y lipasas, por lo que el diagnóstico suele ser fácil. La TC o RM abdominales y la pancreatografía retrógrada son útiles para definir la lesión responsable.

TRATAMIENTO

ASPECTOS GENERALES

El objetivo del tratamiento de la ascitis y/o edema en la cirrosis consiste en reducir las molestias del paciente ocasionadas por la distensión abdominal y el edema de las extremidades inferiores. Además, la disminución de la cantidad de líquido peritoneal reduce el riesgo de complicaciones relacionadas, como las hernias de la pared abdominal. Las medidas terapéuticas de estos pacientes, por tanto, deben orientarse a reducir la cantidad de ascitis y edema y a prevenir su reacumulación tras el tratamiento. A continuación se exponen las medidas terapéuticas más utilizadas en el tratamiento de la ascitis en la cirrosis hepática.
La *restricción de sodio* en la dieta es importante dado que la cantidad de fluido retenido depende del balance entre el sodio ingerido y el excretado en la orina; si el primero es superior al segundo, los pacientes acumulan ascitis y/o edema; por el contrario, si la excreción de sodio es superior a la ingesta, la ascitis y/o el edema disminuyen. Dado que el sodio es retenido isoosmóticamente en el riñón, un balance positivo (ingesta de sodio menos excreción de sodio) de 130-140 mEq de sodio representa un aumento de un litro de líquido extracelular y, por ende, un aumento de 1 kg de peso corporal. La reducción del contenido de sodio en la dieta a 80 mEq/día (lo cual se consigue si no se añade sal a la comida y se evitan los alimentos ricos en sodio; una dieta habitual contiene entre 150 y 350 mEq/día de sodio) es suficiente para conseguir un balance negativo de sodio con la consiguiente disminución de la ascitis y edema en los pacientes con retención de sodio poco importante (5%-20% de los pacientes cirróticos con ascitis). En los pacientes con retención marcada de sodio, esta restricción dietética no es suficiente por sí sola, pero reduce la cantidad del líquido acumulado. Estos pacientes necesitarían, teóricamente, una mayor restricción de sodio. Sin embargo, las dietas con intensa restricción de sodio son de muy difícil cumplimiento y además pueden empeorar el estado nutricional de los pacientes.
La *paracentesis terapéutica* (evacuadora) asociada a la expansión del volumen plasmático constituye en la actualidad el método de elección para el tratamiento de los pacientes con ascitis de gran volumen. Se trata de un método más rápido y eficaz que los diuréticos para la eliminación de la ascitis y produce un menor número de complicaciones. Además, reduce el coste global del tratamiento, puesto que los pacientes no requieren hospitalizaciones prolongadas y pueden ser tratados de forma ambulatoria. La paracentesis terapéutica debe ser realizada en condiciones de estricta esterilidad en la fosa ilíaca izquierda, con agujas diseñadas especialmente y con ayuda de un aspirador, lo que permite la evacuación rápida de la ascitis; debe realizarse junto con expansión del volumen plasmático para prevenir efectos adversos sobre la función circulatoria, consistentes en reducción del volumen arterial efectivo y activación de los sistemas vasoconstrictores. Una vez desarrollada, esta alteración circulatoria no es reversible espontáneamente y tiene un efecto negativo sobre la evolución de la enfermedad, dado que comporta un deterioro de la función renal, peor respuesta al tratamiento diurético y, en especial, una disminución de la supervivencia a largo plazo. La causa de dicha alteración circulatoria no parece ser debida a hipovolemia real, sino a una acentuación de la vasodilatación arterial que ocasionaría una disminución del volumen arterial efectivo, ya de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

por sí reducido en los pacientes con ascitis. El único método que hasta ahora se ha mostrado eficaz para prevenir la disfunción circulatoria tras la paracentesis terapéutica es la administración de expansores plasmáticos. La albúmina es más eficaz que los expansores sintéticos, como el dextrano-70 o el hidroxietil-almidón. En los pacientes tratados con albúmina, el riesgo de disfunción circulatoria posparacentesis es muy bajo e independiente del volumen de ascitis extraído. Por el contrario, en aquellos tratados con expansores sintéticos el riesgo aumenta de forma proporcional al volumen de ascitis extraído. Cuando se extraen menos de 5 L de ascitis, la albúmina y los expansores sintéticos son igualmente eficaces. Sin embargo, la albúmina, a dosis de 8 g/L de ascitis extraída, es el expansor de elección cuando se extraen más de 5 L. La mitad de la dosis de albúmina se administra inmediatamente después de la paracentesis y la otra mitad 2-4 h más tarde.

Las complicaciones locales de la paracentesis terapéutica son poco frecuentes cuando se utiliza una técnica adecuada. En algunos pacientes, en particular en los que se realiza una paracentesis parcial o los que presentan edema de pared abdominal, puede producirse salida de líquido ascítico por el punto de punción o edema subcutáneo. Esta complicación puede evitarse con una paracentesis total, es decir, mediante la extracción de la máxima cantidad de líquido ascítico posible, en lugar de realizar paracentesis parciales. Se recomendará a los pacientes que permanezcan en cama recostados sobre el lado derecho durante un mínimo de 2 h tras la paracentesis. La hemorragia por el punto de punción o el hematoma de pared abdominal son complicaciones poco frecuentes (menos del 2% de los casos) y en general autolimitadas. No obstante, en pacientes con alteración muy marcada de la coagulación (tiempo de protrombina inferior al 40% y recuento de plaquetas menor de 40×10^9/L) la incidencia puede ser mayor, por lo que debe valorarse el riesgo/beneficio en cada caso.

Los *diuréticos* aumentan la excreción renal de sodio al reducir su reabsorción en el túbulo renal, por lo que facilitan la obtención de un balance negativo de sodio y la consiguiente reducción en la ascitis y los edemas. Los diuréticos utilizados más comúnmente son los antagonistas de la aldosterona, en especial la espironolactona, que inhiben la reabsorción de sodio en el túbulo colector cortical. Se administra con frecuencia en combinación con diuréticos de asa, en especial furosemida, que inhiben el cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ en el asa de Henle. La respuesta al tratamiento debe evaluarse de forma regular mediante la determinación del peso corporal, el volumen urinario y la excreción de sodio en orina de 24 h. En pacientes no hospitalizados, el control periódico del peso suele ser suficiente para valorar la respuesta. Cuando los diuréticos se administran para eliminar la ascitis, el objetivo del tratamiento es conseguir una pérdida de peso entre 300-500 g/día, si no hay edemas periféricos, y 800-1000 g/día, en caso de que estén presentes. Pérdidas mayores de peso tienen el riesgo de producir una disminución del volumen intravascular e insuficiencia renal prerrenal. La administración de diuréticos de asa de forma aislada y la falta de cumplimiento de la dieta hiposódica son causas frecuentes de ausencia de respuesta al tratamiento diurético en la práctica clínica. Esta última situación debe sospecharse cuando el peso y la ascitis no disminuyen a pesar de que la excreción de sodio es superior a la cantidad de sodio prescrita con la dieta. Cuando la ascitis ha disminuido de forma marcada, debe reducirse la dosis de diuréticos hasta conseguir un balance neutro de sodio. Las complicaciones del tratamiento diurético son frecuentes e incluyen insuficiencia renal, encefalopatía hepática, hiponatremia, alteraciones del potasio, ginecomastia y calambres musculares. El tipo clásico de insuficiencia renal inducida por diuréticos es debido a una reducción del volumen intravascular y suele ocurrir en los pacientes que presentan una respuesta muy positiva al tratamiento con una intensa pérdida de peso. La función renal mejora rápidamente tras la inhibición del tratamiento diurético. Por otro lado, algunos pacientes tratados con diuréticos pueden desarrollar también insuficiencia renal moderada o empeoramiento de una insuficiencia renal preexistente en ausencia de un balance negativo de sodio.

En la actualidad, las indicaciones del tratamiento diurético en la cirrosis son las siguientes: 1) ascitis de escaso volumen no susceptible de paracentesis terapéutica; 2) ascitis de gran volumen que no puede ser eliminada completamente por paracentesis debido a adherencias intraperitoneales, o edema de pared abdominal, por ejemplo; 3) prevención de la reacumulación de ascitis tras la paracentesis terapéutica, y 4) pacientes con edemas sin ascitis.

La *derivación portosistémica percutánea intrahepática* (DPPI, también conocida como TIPS *[transjugular intrahepatic portosystemic shunt]*) es un método terapéutico con el que se consigue reducir la presión portal por medio de la colocación por vía transyugular de una prótesis intrahepática entre la vena porta y una vena suprahepática. La DPPI mejora la excreción de sodio y facilita la respuesta al tratamiento diurético en los pacientes con ascitis refractaria. La DPPI constituye un método muy eficaz para tratar la ascitis refractaria. Los problemas de la DPPI son la obstrucción o disfunción de la prótesis, el desarrollo de encefalopatía, el empeoramiento de la función hepática debido a la disminución de la perfusión hepática y su elevado coste económico.

El *trasplante hepático* debe ser considerado un tratamiento potencial para los pacientes con cirrosis y ascitis puesto que su probabilidad de supervivencia a largo plazo es muy inferior a la que presentan los pacientes con cirrosis tratados con trasplante hepático (20% frente a 70% a los 5 años, respectivamente). No obstante, dado que la evolución de los pacientes con ascitis es muy variable, no todos deben ser considerados candidatos a trasplante.

GUÍA PRÁCTICA DE TRATAMIENTO

Los pacientes con cirrosis y ascitis pueden clasificarse en tres patrones clínicos según la intensidad de la ascitis y la gravedad de los trastornos de función renal.

Patrón A: ascitis ligera o moderada

Corresponde en general a los pacientes con retención de sodio moderada, sin alteración de la capacidad renal de excretar agua libre de solutos y con perfusión renal normal. En consecuencia, la excreción de sodio es baja en relación con la ingesta pero no está muy reducida y las concentraciones séricas de sodio y creatinina son normales. La mayoría de estos pacientes pueden ser tratados de forma ambulatoria (excepto si presentan otro tipo de complicaciones de su enfermedad hepática que requiera ingreso hospitalario) con restricción moderada de sodio en la dieta (aproximadamente 80 mEq/día) y dosis bajas-moderadas de espironolactona (25-200 mg/día). Los diuréticos de asa no están indicados en estos pacientes dado que existe el riesgo de producir una natriuresis excesiva que cause un balance negativo de sodio demasiado intenso, hipovolemia e insuficiencia renal. Su utilización debe restringirse a los pacientes que presenten edemas periféricos importantes. Una vez que la ascitis y los edemas han disminuido o desaparecido, la dosis de diuréticos debe reducirse aproximadamente a la mitad como dosis de mantenimiento para evitar la recidiva. Sólo una minoría de los pacientes con este patrón de ascitis no responde al tratamiento diurético. La principal causa de falta de respuesta al tratamiento es el incumplimiento de la dieta hiposódica y/o del tratamiento diurético.

Patrón B: ascitis de gran volumen

Este patrón clínico corresponde en general a pacientes con una retención de sodio intensa (excreción de sodio inferior a 10 mEq/L), con frecuencia asociada a una alteración de la capacidad renal de excretar agua libre de solutos (este trastorno puede no ser detectable en la práctica clínica a menos que se determine la excreción de agua tras sobrecarga acuosa). En un pequeño porcentaje de casos dicha alteración es intensa y ocasiona una disminución de los niveles séricos de sodio que pueden llegar a cumplir el criterio de hiponatremia dilucional (sodio sérico inferior a 130 mEq/L). La mayoría de los pacientes tiene una perfusión renal normal o moderadamente reducida, por lo que la concentración sérica de creatinina es normal o sólo ligeramente aumentada.

El tratamiento de elección en estos pacientes es la paracentesis total (extracción de toda la ascitis en una única paracentesis) asociada a la administración de albúmina por vía endovenosa (8 g/L). Tras la paracentesis, debe iniciarse tratamiento diurético con el objetivo de aumentar la excreción de sodio y prevenir la reacumulación de ascitis. Debido a la intensa retención de sodio que presentan estos pacientes, las dosis iniciales de diuréticos deben ser moderadamente

altas (espironolactona, 100-200 mg/día, y furosemida, 40-80 mg/día), para adaptarlas posteriormente de forma individual de acuerdo con la respuesta natriurética obtenida.

Patrón C: ascitis refractaria

La mayoría de los pacientes con ascitis refractaria presenta una retención de sodio muy intensa y una alteración muy importante de la capacidad renal de excretar agua libre, que origina hiponatremia dilucional en muchos casos. Además, es muy frecuente que exista una reducción muy marcada del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular, que ocasiona un aumento de la creatinina sérica. Un tercio de los pacientes con ascitis refractaria presenta un síndrome hepatorrenal tipo 2. La principal diferencia entre los pacientes del patrón B y el C es que en los primeros la excreción de sodio puede ser aumentada farmacológicamente mediante la administración de diuréticos, mientras que los segundos no responden al tratamiento diurético o presentan efectos secundarios que impiden la utilización de una dosis eficaz.

El tratamiento de elección para estos pacientes es la paracentesis terapéutica con administración de albúmina. Dado el carácter recidivante de la ascitis, los pacientes deben ser tratados con paracentesis repetidas en régimen de hospital de día. La dieta hiposódica estricta es importante para minimizar en lo posible el balance positivo de sodio y retrasar la reaparición de la ascitis. Los diuréticos pueden mantenerse si se comprueba que tienen un efecto significativo sobre la excreción de sodio (sodio urinario superior a 30 mEq/día) y no inducen complicaciones. En aquellos pacientes que no toleran hospitalizaciones repetidas para la realización de paracentesis o en los que este tratamiento esté contraindicado, la ascitis refractaria puede ser controlada mediante la inserción de una DPPI. Al reducir la presión portal, mejora la disfunción circulatoria y renal y la respuesta a los diuréticos. Algunos pacientes tratados mediante este procedimiento pueden incluso mantenerse sin ascitis con dieta normosódica y sin diuréticos. El problema más frecuente es un aumento en la probabilidad de desarrollar episodios de encefalopatía hepática.

HIPONATREMIA DILUCIONAL

CONCEPTO

La hiponatremia dilucional o hipervolémica se define como una reducción de la concentración sérica de sodio por debajo de 130 mEq/L en el contexto de un aumento del volumen de líquido extracelular por la presencia de ascitis y/o edemas. Los pacientes que presentan una concentración de sodio entre 130 y 135 mEq/L no se incluyen en la definición, pero su concentración sérica de sodio es inferior a la normal y tienen un elevado riesgo de desarrollo de hiponatremia dilucional. La hiponatremia dilucional debe distinguirse de la hiponatremia real o hipovolémica que se caracteriza por disminución de la concentración sérica de sodio en el contexto de signos de deshidratación, ausencia de ascitis y edemas e insuficiencia renal por hipovolemia. Este tipo de hiponatremia suele ocurrir en el contexto de administración de dosis demasiado elevadas de diuréticos que producen un balance muy negativo de sodio y se corrige mediante la interrupción del tratamiento diurético y la administración de sodio por vía oral o endovenosa.

PATOGENIA

La hiponatremia dilucional es frecuente en los pacientes con cirrosis y ascitis y en su patogenia interviene, entre otros factores, un aumento de la secreción de hormona antidiurética debido a la reducción del volumen arterial efectivo que presentan los pacientes con cirrosis avanzada. Los niveles elevados de hormona antidiurética determinan un aumento de la reabsorción de agua libre de solutos a través de la estimulación de los receptores V2 situados en el polo luminal de las células de túbulo colector renal. El efecto de la hormona antidiurética determina que los pacientes presenten una retención de agua en proporción superior a la que retendrían si el agua sólo se retuviera isotónicamente en relación con el sodio, lo cual condiciona una disminución de la concentración de sodio en plasma por efecto dilucional a pesar de la existencia de un aumento importante de la cantidad de sodio del organismo. La hiponatremia dilucional puede aparecer espontáneamente, pero en muchas ocasiones está relacionada con la administración de diuréticos, infecciones bacterianas, hemorragia digestiva o administración de fluidos hipotónicos en una cantidad superior a la capacidad del paciente para excretar agua libre de solutos.

CUADRO CLÍNICO

En pacientes con hiponatremia dilucional debida a enfermedades distintas de la cirrosis hepática, la hiponatremia suele cursar con alteraciones neurológicas de intensidad variable, que pueden llegar a la muerte del paciente por edema cerebral y están relacionadas con la hipoosmolaridad plasmática y el subsiguiente paso de líquido del espacio extracelular al intracelular. En pacientes con cirrosis hepática la hiponatremia se desarrolla en general de forma lenta, lo que determina que el cerebro pueda adaptarse a la nueva situación, de forma que raramente se observan casos de pacientes con síntomas neurológicos agudos relacionados con la hiponatremia. En cambio, estudios recientes sugieren que la hiponatremia predispone al desarrollo de encefalopatía hepática. Además, la concentración sérica de sodio es un buen marcador pronóstico en la cirrosis hepática, de forma que los pacientes con hiponatremia tienen una mortalidad más elevada en comparación con los pacientes sin hiponatremia. Por último, en pacientes candidatos a trasplante hepático la hiponatremia comporta un aumento de la morbimortalidad postrasplante. Por tanto, es importante evitar la hiponatremia dilucional en la medida de lo posible.

TRATAMIENTO

En la actualidad no existe ningún tratamiento disponible eficaz para el tratamiento de la hiponatremia dilucional. Los pacientes deben realizar una restricción de la ingesta de líquido a 1000-1500 mL/día. Esta medida es poco eficaz para tratar la hiponatremia, pero puede evitar el progresivo descenso de la concentración sérica de sodio. Diversos estudios clínicos han evaluado la eficacia de una nueva familia de fármacos, denominados *acuaréticos* o *vaptanos,* que antagonizan selectivamente los receptores V2 de la hormona antidiurética. Los resultados iniciales indican que, aunque estos fármacos mejoran la hiponatremia dilucional e incrementan la diuresis, su administración no previene las descompensaciones clínicas ni mejora la supervivencia de los pacientes. Su empleo se ha asociado, asimismo, al desarrollo de efectos adversos relevantes: aumento de transaminasas, hipernatremia, insuficiencia renal y mielinólisis, entre otros. Su utilización en la actualidad debe individualizarse. Los resultados de nuevos estudios fase 3 definirán el papel real de los vaptanos en el paciente cirrótico con hiponatremia dilucional.

SÍNDROME HEPATORRENAL

CONCEPTO

Este síndrome representa el extremo final del espectro de alteraciones de función renal en la cirrosis y se caracteriza por una alteración muy intensa de la función circulatoria, con hipotensión arterial y reducción de las resistencias vasculares sistémicas, que conduce a una intensa vasoconstricción de la circulación renal.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Se distinguen dos tipos clínicos distintos de síndrome hepatorrenal. El tipo 1 se caracteriza por un empeoramiento rápidamente progresivo de la función renal definido como un aumento igual o superior al 100% de la creatinina sérica inicial hasta un valor superior a 2,5 mg/dL en un período inferior a 2 semanas. La insuficiencia renal se acompaña de oligoanuria, retención de sodio intensa e hiponatremia dilucional. En algunos casos el síndrome hepatorrenal tipo 1 coincide con algún factor precipitante, en especial un episodio de peritonitis bacteriana

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

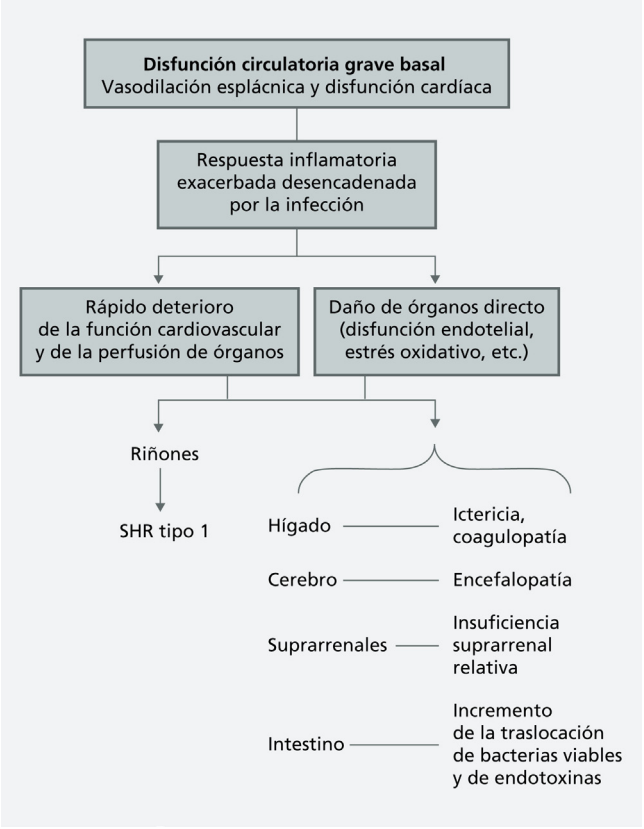


Figura 31-4 Fisiopatología del fracaso hepático agudo sobre crónico (ACLF) en pacientes con infecciones bacterianas. Este síndrome aparece en pacientes que presentan una disfunción circulatoria intensa y en los que la infección (PBE, neumonía, etc.) produce un síndrome inflamatorio pronunciado con elevadas concentraciones plasmáticas de citocinas. La liberación masiva de vasodilatadores inducida por la infección determina un rápido empeoramiento de la función cardiovascular, de la perfusión de órganos y probablemente daño directo sobre diferentes órganos y sistemas. La consecuencia de este trastorno es un fracaso multiorgánico y la muerte en un corto espacio de tiempo. SHR: síndrome hepatorrenal.

espontánea, mientras que en otros ocurre sin causa desencadenante aparente. Los pacientes suelen estar en muy mal estado general y la supervivencia media es muy corta (inferior a 2 semanas) debido a un fracaso multiorgánico (fig. 31-4). El síndrome hepatorrenal tipo 1 se considera en la actualidad un tipo de fracaso hepático agudo sobre crónico o *acute-on-chronic liver failure* (ACLF), un síndrome frecuente (lo desarrollan un 30% de los pacientes ingresados como consecuencia de una descompensación), recientemente redefinido, que se caracteriza por el rápido desarrollo de fracaso(s) de órgano(s), con o sin un factor precipitante, y que se asocia a una elevada mortalidad a corto plazo (33% al mes y 51% a los 3 meses).

Los pacientes con síndrome hepatorrenal tipo 2 presentan una alteración menos marcada de la función renal (creatinina sérica en general entre 1,5 y 2,5 mg/dL) y un estado general mejor conservado. Si no hay complicaciones como infecciones, la insuficiencia renal del síndrome hepatorrenal tipo 2 es estable. La consecuencia clínica más importante de este tipo clínico es la ascitis refractaria.

El diagnóstico de síndrome hepatorrenal se basa en la demostración de una disminución importante del filtrado glomerular (creatinina sérica superior a 1,5 mg/dL) junto con la exclusión de otras causas que pueden ocasionar insuficiencia renal en los pacientes con cirrosis, como la insuficiencia renal prerrenal debida a depleción del volumen intravascular (p. ej., por tratamiento diurético), necrosis tubular aguda por *shock* séptico o hipovolémico, administración de fármacos nefrotóxicos (en especial AINE y aminoglucósidos) y glomerulonefritis (cuadro 31-2).

Cuadro 31-2 Criterios diagnósticos de síndrome hepatorrenal

- Filtrado glomerular bajo, estimado por una creatinina sérica superior a 1,5 mg/dL en ausencia de tratamiento diurético
- Ausencia de *shock*, pérdida de fluidos o administración de fármacos nefrotóxicos
- Falta de mejoría persistente de la función renal (disminución de la creatinina sérica a un valor igual o inferior a 1,5 mg/dL después de la retirada del tratamiento diurético y expansión del volumen plasmático con albúmina 20% [1 g/kg de peso])
- Proteinuria inferior a 500 mg/día y ausencia de cambios ecográficos sugestivos de uropatía obstructiva o enfermedad parenquimatosa renal

Reproducido de Salerno et al. Gut 2007;56:1310-8.

TRATAMIENTO

El tratamiento actual del síndrome hepatorrenal se basa en la administración de fármacos vasoconstrictores, en particular los análogos de la vasopresina (preferentemente la terlipresina) en combinación con albúmina. La base racional para la utilización de los fármacos vasoactivos es producir un efecto vasoconstrictor sobre la circulación esplácnica que se halla muy vasodilatada en los pacientes con síndrome hepatorrenal. Esta vasoconstricción produce una mejoría del volumen arterial efectivo y una inhibición de la actividad de los sistemas vasoconstrictores endógenos (sistema renina-angiotensina y sistema nervioso simpático) que son los responsables últimos de la vasoconstricción renal. Este efecto de los vasoconstrictores mejora cuando se administran junto con albúmina. La administración de terlipresina (1-2 mg/4-6 h i.v.) produce una reversión del síndrome hepatorrenal en aproximadamente el 40% de los pacientes tratados. Los principales efectos secundarios de la terlipresina son de tipo isquémico, por lo que debe controlarse a los pacientes de forma estricta para su detección precoz. La administración del fármaco vasoconstrictor se interrumpe cuando la creatinina ha disminuido por debajo de 1,5 mg/dL, lo que ocurre después de una media de 7 días de administración, o bien en caso de falta de respuesta. En los pacientes con respuesta, la recidiva del síndrome hepatorrenal ocurre en un 15% de los casos en un período variable de tiempo tras la suspensión del fármaco. La mejoría de la función renal obtenida mediante la administración de vasoconstrictores mejora la supervivencia de los pacientes. Los fármacos agonistas α-adrenérgicos, como la noradrenalina o la midodrina, parecen tener una eficacia similar a la de la terlipresina, pero existe todavía poca información en relación con su utilización en el tratamiento del síndrome hepatorrenal. Otros tratamientos ampliamente utilizados durante muchos años en pacientes con síndrome hepatorrenal, como la administración de dopamina o la hemodiálisis, no han demostrado su utilidad. La utilización de la DPPI parece mejorar la función renal en pacientes con síndrome hepatorrenal aunque la información de que se dispone en el momento actual es muy limitada. En los pacientes sin contraindicaciones, el tratamiento de elección es el trasplante hepático. Por desgracia, un porcentaje importante de pacientes fallece antes de la realización del trasplante, en especial los que presentan el síndrome hepatorrenal tipo 1. La administración de vasoconstrictores a estos pacientes puede prolongar su supervivencia y permitir que alcancen el trasplante.

PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA

CONCEPTO

Es una complicación frecuente y grave de los pacientes con cirrosis y ascitis que se caracteriza por una infección del líquido ascítico en ausencia de una causa intraabdominal que la justifique (inflamación o perforación de vísceras abdominales). Los pacientes con cirrosis e hidrotórax pueden desarrollar también una infección espontánea del líquido pleural que tiene una patogenia idéntica a la de la peritonitis bacteriana espontánea y debe tratarse de igual forma.

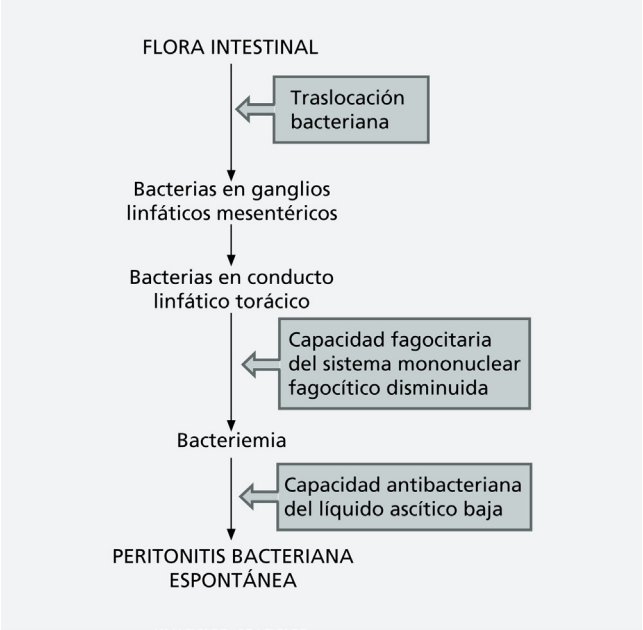


Figura 31-5 Patogenia de la peritonitis bacteriana espontánea en la cirrosis.

PATOGENIA

La peritonitis bacteriana espontánea es una infección de origen endógeno. Se debe a paso de bacterias desde la luz intestinal a la circulación sistémica, un fenómeno conocido con el nombre de *traslocación bacteriana.* Existen tres factores importantes en este proceso (fig. 31-5): en primer lugar, una hipomotilidad intestinal que facilita el desarrollo de un sobrecrecimiento bacteriano; en segundo lugar, una alteración de la barrera mucosa intestinal que facilita el paso de bacterias al espacio intersticial submucoso, y, por último, una diminución de la actividad antibacteriana de los linfocitos y los macrófagos intestinales. La hiperactividad nerviosa simpática secundaria a la disfunción circulatoria desempeña un papel importante en estos trastornos. Las bacterias, una vez traslocadas, pasan a los linfáticos intestinales, el conducto torácico y el torrente circulatorio. Las células de Kupffer constituyen un componente esencial del sistema mononuclear-fagocítico. En los pacientes con cirrosis avanzada existe una disfunción de estas células, lo cual facilita el desarrollo de bacteriemia persistente y la colonización bacteriana en el líquido ascítico. Este último proceso se ve favorecido por una disminución de los mecanismos defensivos locales (reducción de la capacidad bactericida del líquido ascítico debida a una baja concentración de factores opsonizantes). La concentración de proteínas en líquido ascítico es un indicador de la concentración de estos factores antibacterianos. Ello explica que los pacientes con una concentración de proteínas en líquido ascítico baja estén predispuestos a desarrollar una peritonitis bacteriana espontánea. Además de las bacterias localizadas en el tubo digestivo, otras procedentes de distintas localizaciones (aparato respiratorio o urinario) pueden alcanzar también el líquido ascítico por vía hematógena y producir una peritonitis bacteriana espontánea.

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico es muy variable e incluye desde las manifestaciones típicas de peritonitis, con dolor abdominal espontáneo que aumenta al palpar el abdomen, descompresión abdominal dolorosa, fiebre y/o escalofríos e íleo paralítico, hasta casos asintomáticos o paucisintomáticos. En otras ocasiones se manifiesta por un empeoramiento de la función hepática, encefalopatía y/o insuficiencia renal. Por último, en ocasiones la peritonitis bacteriana espontánea puede comenzar clínicamente en forma de *shock* séptico. Dado este espectro clínico tan variable y su elevada frecuencia, es recomendable analizar el líquido ascítico de forma sistemática en todos los pacientes que ingresan en el hospital con ascitis y también en aquellos ya hospitalizados que desarrollen fiebre, síntomas sugestivos de peritonitis, encefalopatía o empeoramiento de la función hepática o renal.

DIAGNÓSTICO

Se basa en la demostración de ≥ 250 polimorfonucleares/μL en el líquido ascítico. La positividad del cultivo del líquido ascítico no es un requisito para su diagnóstico, puesto que es negativo en un porcentaje elevado de casos debido a que la concentración de bacterias en el líquido suele ser muy baja. La rentabilidad de los cultivos mejora si se inocula líquido ascítico en frascos de hemocultivo inmediatamente tras la paracentesis; a pesar de ello, resulta negativo en un 40%-60% de casos. Los gérmenes responsables con mayor frecuencia son las bacterias gramnegativas de origen intestinal, en especial *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* y los estreptococos no enterococos. Estas bacterias habitualmente son sensibles a antibióticos β-lactámicos. No obstante, cada vez se aíslan con mayor frecuencia bacterias multirresistentes, en particular en pacientes que desarrollan una peritonitis bacteriana espontánea en el hospital.

TRATAMIENTO

El tratamiento antibiótico debe iniciarse en cuanto se confirma la existencia de un recuento absoluto de polimorfonucleares en el líquido ascítico igual o superior a 250/μL, sin esperar a obtener los resultados de los cultivos del líquido ascítico o hemocultivos (cuadro 31-3). Los antibióticos de elección en la peritonitis bacteriana espontánea adquirida en la comunidad son las cefalosporinas de tercera generación, como la cefotaxima o la ceftriaxona, que se administran a dosis de 2 g/8-12 h y 1 g/24 h, respectivamente. En pacientes con peritonitis bacteriana espontánea desarrollada durante la hospitalización existe una alta incidencia de infecciones por bacterias multirresistentes, aunque el patrón de multirresistencia difiere entre regiones e incluso entre centros hospitalarios. La asociación de meropenem y teicoplanina es una combinación eficaz para el tratamiento empírico de peritonitis bacteriana espontánea intrahospitalaria en nuestra área, ya que cubre las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y el *Enterococcus faecium* (sensible a glicopéptidos). Los aminoglucósidos están contraindicados en la cirrosis con ascitis por el elevado riesgo de nefrotoxicidad. El tratamiento antibiótico debe mantenerse hasta la desaparición de los síntomas y signos de infección y normalización del hemograma y recuento de polimorfonucleares del líquido ascítico.

La curación se obtiene en aproximadamente el 90% de los casos. A pesar de ello, la mortalidad hospitalaria de estos pacientes es elevada, alrededor del 30%, debido al desarrollo de insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF: síndrome hepatorrenal, insuficiencia hepática, encefalopatía hepática grave y coagulopatía) u otras complicaciones

Cuadro 31-3 Recomendaciones para el tratamiento de la peritonitis bacteriana espontánea

- El diagnóstico se basa en la existencia de ≥ 250/μL polimorfonucleares en el líquido ascítico
- Iniciar inmediatamente tratamiento antibiótico. Los antibióticos de elección son las cefalosporinas de tercera generación (p. ej., cefotaxima 2 g/8-12 h o ceftriaxona 1 g/24 h i.v.). En la PBE nosocomial han de administrarse antibióticos que sean eficaces contra bacterias multirresistentes (v. texto)
- Soporte circulatorio mediante albúmina i.v. para prevenir el desarrollo de SHR tipo 1
- Mantener el tratamiento antibiótico hasta la desaparición de los signos de infección y la reducción de la cifra de polimorfonucleares por debajo de 250/μL
- Iniciar tratamiento profiláctico con norfloxacino 400 mg/día una vez resuelta la peritonitis

PBE: peritonitis bacteriana espontánea; SHR: síndrome hepatorrenal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

asociadas, como la hemorragia digestiva. El desarrollo de síndrome hepatorrenal es un signo de mal pronóstico. El síndrome hepatorrenal puede prevenirse mediante soporte circulatorio con albúmina por vía endovenosa a razón de 1,5 g/kg de peso en el momento del diagnóstico seguido de 1 g/kg a los 2 días del diagnóstico de la infección. Este tratamiento no sólo reduce el riesgo de desarrollo de síndrome hepatorrenal, sino que reduce la mortalidad hospitalaria.

La supervivencia a largo plazo de los pacientes que han superado un primer episodio de peritonitis bacteriana espontánea es en general corta, de forma que deben ser evaluados para trasplante hepático si no existen contraindicaciones. La recidiva de la peritonitis es frecuente en estos pacientes.

PREVENCIÓN

No todos los pacientes con ascitis presentan el mismo riesgo de desarrollar una PBE. Aquellos con mayor riesgo son los que han superado un primer episodio de peritonitis: la probabilidad de recidiva es de aproximadamente un 80% al año de la curación del primer episodio. De entre aquellos con ascitis sin antecedentes de PBE, los que presentan un mayor riesgo de desarrollar el primer episodio son los pacientes con hemorragia digestiva alta y los que presentan una concentración baja de proteínas en el líquido ascítico (inferior a 10-15 g/L) y cierto grado de disfunción hepática o renal (detallada posteriormente).

La profilaxis se basa en la administración de antibióticos que reducen la cantidad de bacterias gramnegativas aerobias en la flora intestinal (descontaminación intestinal selectiva). En los pacientes que han superado un primer episodio de PBE, la administración continuada de norfloxacino (400 mg/día/p.o.) disminuye de forma muy notable la probabilidad de recidiva. En aquellos pacientes con cirrosis hepática y hemorragia digestiva, la administración de norfloxacino (400 mg/12 h/p.o.) o antibióticos por vía endovenosa, como ceftriaxona, durante el episodio hemorrágico (5-7 días) reduce también el riesgo de peritonitis. Por último, en los pacientes cuya ascitis presenta una baja concentración de proteínas y que además presentan signos de insuficiencia hepática y/o renal moderada/severa, la profilaxis antibiótica con norfloxacino (400 mg/día) a largo plazo reduce de forma significativa el riesgo de desarrollar el primer episodio de PBE y síndrome hepatorrenal y mejora la supervivencia de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginès P, EASL-CLIF Consortium CANONIC Study. Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome that will re-classify cirrhosis. J Hepatol 2015;62(1 Suppl):S131-43.

EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2010;53:397-417.

Ginès P, Cárdenas A. The management of ascites and hyponatremia in cirrhosis. Semin Liver Dis 2008;28:43-58.

Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. N Engl J Med 2004;350:1646-54.

Jalan R, Fernández J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. J Hepatol 2014;60:1310-24.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA

Capítulo 32

A. Escorsell Mañosa | A. Mas Ordeig | J. Fernández Gómez

CONCEPTO

La mayoría de las lesiones hepáticas agudas cursan sin signos de insuficiencia hepatocelular. Excepcionalmente pueden presentarse en forma de una *insuficiencia hepática aguda grave* (IHAG), denominada también *hepatitis fulminante* o *fallo hepático fulminante.* Su incidencia es muy baja, entre 1,4 y 10 casos/1 000 000 habitantes y año en España y en el global de los países desarrollados, respectivamente. Se asocia a una elevada mortalidad que, en los últimos 20 años, se ha reducido drásticamente con la introducción del trasplante hepático urgente (THU).

DEFINICIÓN Y PRESENTACIÓN

La IHAG se define por la aparición de insuficiencia hepática en el contexto de una hepatopatía aguda sobre hígado previamente sano. No obstante, incluye tres patologías en las que el cuadro es la manifestación aguda de una hepatopatía crónica: enfermedad de Wilson, reactivación del VHB o transmisión vertical de este mismo virus sobre hígado no cirrótico, y la hepatitis autoinmune como primera manifestación de una hepatopatía del mismo origen. Los criterios diagnósticos de la IHAG son:

- Aparición del cuadro en las últimas 26 semanas.
- Reducción de la tasa de protrombina por debajo del 40% (o INR superior a 1,5).
- Desarrollo de encefalopatía hepática (de cualquier grado).

ETIOLOGÍA

Las posibles causas de IHAG se especifican en el cuadro 32-1. La frecuencia de cada una de ellas varía ampliamente de unas zonas geográficas a otras: la IHAG causada por sobredosis de paracetamol representa más del 60% de los casos en el Reino Unido y menos del 3% en nuestro medio, donde las causas más frecuentes son el VHB y los fármacos, ya sean por toxicidad predecible y dosis-dependiente (paracetamol), o por mecanismos de hipersensibilidad o idiosincrasia. Entre estos últimos predominan los tuberculostáticos, los antiepilépticos y ciertos antibióticos. En el 20%-30% de los casos no es posible identificar la causa del cuadro, a pesar de una búsqueda exhaustiva. Se denominan *IHAG criptogenéticas.* En este subgrupo, algunos autores han detectado la presencia de metabolitos de paracetamol («aductos»), en niveles similares a los que se observan en pacientes con IHAG secundaria a la ingesta de este fármaco, o marcadores de autoinmunidad.

FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo del daño hepático depende de la causa de la IHAG: exceso de respuesta inmune en las hepatitis por VHB con lisis masiva de los hepatocitos infectados, aparición de un metabolito tóxico cuando se satura el metabolismo habitual (paracetamol), inhibición de la síntesis de RNA y muerte celular (amatoxinas), alteraciones mitocondriales en la esteatosis del embarazo, sustitución del tejido hepático normal en la infiltración neoplásica o lesiones isquémicas en el hígado de *shock.* Los casos de IHAG por fármacos no hepatotóxicos directos

Cuadro 32-1 Causas de insuficiencia hepática aguda grave

VIRUS
Hepatitis aguda por VHA, VHB, VHC (excepcional), VHD (coinfección VHB y VHD; superinfección VHD en portador de HBsAg) y VHE
Infecciones agudas por virus no hepatotropos: herpes simple I y II, varicela-zóster, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpesvirus de tipo 6, parvovirus, adenovirus, virus de la fiebre hemorrágica y virus de Coxsackie B

FÁRMACOS
Paracetamol (sobredosis; dosis terapéuticas en pacientes alcohólicos, desnutridos o bajo tratamiento con inductores enzimáticos)
Antibióticos: isoniazida, pirazinamida, tetraciclinas, amoxicilina-clavulánico
Halotano y derivados
Antidepresivos: inhibidores de la MAO, derivados imidazopiridínicos, etc.
Antiinflamatorios no esteroideos
Antitiroideos
Otros: hidantoínas, α-metildopa, ketoconazol, anfetaminas, sulfonamidas, etc.

TÓXICOS
Setas del grupo *Amanita: A. phalloides, A. verna* y *Lepiota*
Disolventes industriales: hidrocarburos clorados (tetracloruro de carbono, tricloroetileno), fósforo blanco
Toxinas de origen vegetal
Drogas ilegales: cocaína, éxtasis (3,4-metilén-dioximetanfetamina)
Otros: medicina tradicional china, chaparral, otros productos «naturales»

PATOLOGÍA VASCULAR
Hepatitis isquémica: hígado de *shock,* insuficiencia cardíaca
Ligadura de la arteria hepática (en especial si coexiste trombosis portal)
Síndrome de Budd-Chiari (forma aguda)

OTRAS
Embarazo: esteatosis masiva, eclampsia, síndrome HELLP (del inglés *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets*)
Hipertermia, golpe de calor
Infiltración tumoral masiva (por neoplasias sólidas, linfomas, leucemias)
Enfermedad de Wilson
Síndrome de Reye (en niños y adultos)
Trastornos del ciclo de la urea
Hepatitis crónica autoinmune (como forma de presentación)
Posthepatectomía parcial
Causas indeterminadas o criptogenética

se atribuyen a la presencia de productos tóxicos por un metabolismo singular del paciente (origen idiosincrásico), mientras que en los que cursan con fiebre, *rash* cutáneo y eosinofilia el fármaco actuaría como un hapteno que se uniría a ciertas proteínas propias del individuo causando la lesión hepática por un mecanismo inmunoalérgico.
La gran mayoría de los mecanismos de daño hepático en la IHAG son comunes a cualquier hepatopatía aguda; el hecho de que cursen de forma asintomática o paucisintomática, como una hepatitis aguda de curso benigno, como una hepatitis con criterios de gravedad o como una verdadera IHAG, depende de la severidad de la lesión hepática, que a su vez depende de factores que en muchas ocasiones pueden ser modificables. Así, ciertas actuaciones médicas pueden acelerar la progresión de la lesión y agravar la insuficiencia hepatocelular (p. ej., persistencia de la ingesta del tóxico o fármaco, tratamientos extemporáneos que empeoran todavía más la lesión hepática) o disminuirla y/o impedirla (como sería la corrección rápida de las alteraciones hemodinámicas locales mediante un TIPS urgente en el síndrome de Budd-Chiari, o las sistémicas en el hígado de *shock,* o la retirada del fármaco o tóxico causante, o evitar tratamientos con otros fármacos hepatotóxicos, o la administración precoz del tratamiento específico si lo hubiera).

Cuando la IHAG se ha establecido, la profunda alteración de la función hepática conlleva la aparición de importantes alteraciones a múltiples niveles del organismo que explican la aparición de las distintas manifestaciones clínicas y analíticas, tanto las que se derivan de la insuficiencia hepática propiamente dicha (ictericia, hipoprotrombinemia, encefalopatía hepática) como las complicaciones «extrahepáticas». Los mecanismos fisiopatológicos de las complicaciones más habituales y graves se resumen a continuación:

- La insuficiencia renal puede deberse a la misma causa que la hepática (en casos de tóxico hepático y renal), a mecanismos similares a los descritos en el síndrome hepatorrenal de la cirrosis, especialmente en los casos de hepatitis subaguda, a una necrosis tubular aguda secundaria a sepsis o hipotensión, o al uso de fármacos nefrotóxicos.
- Las infecciones bacterianas y fúngicas se atribuyen, además de a los mecanismos habituales en los pacientes críticos, a cambios específicos como déficit de fibronectina y complemento por ausencia de síntesis hepática, ausencia de función kupfferiana y alteraciones de la función leucocitaria.
- El edema cerebral y su consecuencia más grave, la hipertensión endocraneana, son debidos al aumento de agua intraestrocitaria causada por la hiperamoniemia, secundaria a la incapacidad hepática para metabolizar el amonio. Los astrocitos son las únicas células cerebrales capaces de metabolizar este compuesto, transformándolo en glutamina, lo que provoca un aumento de la osmolaridad intracelular que se compensa con la entrada de agua al interior de estas células. Probablemente exista también un aumento del flujo cerebral que contribuye a aumentar el grado de edema.

CUADRO CLÍNICO

Aparte de la presencia de EH, la clínica dependerá de la causa de la IHAG. Ejemplos de ello son la presencia de pródromos habituales en una hepatitis aguda vírica, la aparición de dolor abdominal y ascitis en un síndrome de Budd-Chiari, un cuadro diarreico agudo seguido de un corto período asintomático y posteriores signos de afección hepática y renal en una intoxicación por *Amanita phalloides* o el curso subagudo con eosinofilia, fiebre y erupción cutánea de algunos casos de IHAG por hipersensibilidad a fármacos.
Es muy importante realizar una anamnesis exhaustiva, al paciente y/o a sus familiares, en busca de posibles datos que orienten hacia la causa, como adicción a drogas por vía parenteral o conductas sexuales de riesgo, ingesta de fármacos, en especial aquellos que se han iniciado recientemente, y de otras sustancias como drogas (cocaína, éxtasis) o plantas supuestamente medicinales. La exploración física detectará los signos de EH en sus diferentes grados, ictericia más o menos intensa, y signos específicos de la etiología, si existen.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Encontraremos las alteraciones analíticas habituales en cualquier enfermedad hepática aguda: hiperbilirrubinemia más o menos importante según el tiempo de evolución del cuadro, notable aumento de transaminasas (excepto en la IHAG por disfunción mitocondrial) y cifras variables de fosfatasa alcalina y gammaglutamil-transpeptidasa. Ante una IHAG deben efectuarse pruebas estándar de función hepática y renal, equilibrio hidroelectrolítico, hemograma, marcadores de infección aguda por virus de la hepatitis A, B, C y E, y ecografía abdominal con Doppler para evaluar tanto el aspecto del hígado como la permeabilidad de los vasos, hemocultivos y urocultivo, así como una evaluación cardiorrespiratoria estándar (necesaria, entre otras cosas, para detectar la presencia de trastornos cardíacos o pulmonares con vistas a un eventual THU). Determinadas pruebas deben realizarse cuando se sospeche una causa concreta, como determinación de α-amanitina en orina *(A. phalloides)* o paracetamol sérico (en caso de dudas sobre la ingesta de este fármaco), autoanticuerpos (hepatitis autoinmune), metabolismo del cobre (enfermedad de Wilson) o serología frente a virus no hepatotropos (herpes, CMV, parvovirus, EBV) (v. cuadro 32-1).
En casos de diagnóstico no aclarado debe recurrirse al *examen anatomopatológico,* mediante la realización de una biopsia hepática por

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

vía transyugular, ya que una biopsia hepática percutánea está contraindicada en estos pacientes por la grave alteración de la coagulación. Durante el seguimiento deben realizarse con una frecuencia al menos diaria determinaciones de función hepática, renal, equilibrio ácido-base e iones plasmáticos. La exploración física ha de realizarse al menos dos veces al día. La necesidad de otras exploraciones complementarias y su frecuencia dependerán de la evolución de cada caso.

El aspecto macroscópico del hígado suele ser el descrito clásicamente como *atrofia amarilla aguda del hígado,* nombre con el que era conocida la IHAG. En cambio, en el síndrome de Budd-Chiari, en el hígado de *shock* por insuficiencia cardíaca derecha o en la infiltración neoplásica del hígado existe una notable hepatomegalia. En los cuadros subfulminantes/subagudos, el aspecto macroscópico del hígado puede ser similar al de una cirrosis macronodular.

El sustrato anatomopatológico también depende de la etiología y está en relación con el mecanismo lesional. En los casos debidos a virus, tóxicos o criptogenéticas existen una necrosis y una desaparición casi total de los hepatocitos (necrosis masiva o submasiva del hígado), los cuales se hallan sustituidos por infiltrado inflamatorio, con presencia de eosinófilos en algunos casos de reacciones a fármacos. La estructura reticulínica está colapsada, y en la periferia del lobulillo cabe observar proliferación seudocanalicular. En el síndrome de Budd-Chiari y en la hepatitis isquémica, la necrosis celular predomina en el área centrolobulillar, con dilatación sinusoidal y hemorragia. En la esteatosis aguda del embarazo, el síndrome de Reye y la hepatotoxicidad por algunos fármacos, la lesión consiste en una microvesiculación grasa del citoplasma celular que afecta a la gran mayoría de los hepatocitos. Por último, en los casos debidos a infiltración tumoral se observa con frecuencia una invasión masiva de los sinusoides por células de origen neoplásico.

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME

El diagnóstico de IHAG se basa en la presencia de cualquier grado de encefalopatía hepática (EH), asociada a una tasa de protrombina baja (inferior al 40% o INR > 1,5), en ausencia de una enfermedad hepática crónica. En algunos países, para su definición se usa el factor V en lugar de la protrombina. El intervalo entre la aparición de los primeros signos de hepatopatía (ictericia) y la EH permite distinguir entre diversos cursos clínicos: fulminante y subfulminante (menor o mayor de 15 días), o hiperagudo, agudo y subagudo (tiempo ictericia-EH inferior a 1 semana, entre 1 y 4 y más de 4 semanas, respectivamente). Debe descartarse la hipoprotrombinemia causada por déficit de vitamina K o en el contexto de una coagulación intravascular diseminada (CID) y que las alteraciones neurológicas se deban a tóxicos exógenos, a lesiones estructurales o a patologías sistémicas como una microangiopatía trombótica.

Es importante distinguir una IHAG de una agudización de una hepatopatía crónica previa, como sería una hepatopatía tóxico-medicamentosa que provocara un empeoramiento de una cirrosis hepática. No obstante, y como ya se ha mencionado, dentro del concepto de IHAG se aceptan situaciones en las que existe una lesión hepática previa clínicamente silente como una enfermedad de Wilson o una hepatitis autoinmune.

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Tiene un interés pronóstico muy claro: la IHAG por paracetamol tiene una supervivencia sin necesidad de THU superior al 50%-60%, mientras que en la enfermedad de Wilson, en las reacciones a fármacos o en los casos criptogenéticos la mortalidad sin THU es superior al 90%. Además, existen medidas terapéuticas para ciertas situaciones e indicaciones específicas y contraindicaciones para el THU según la causa.

DIAGNÓSTICO DE LAS COMPLICACIONES EXTRAHEPÁTICAS

Además de la presencia de EH y el desarrollo de edema cerebral e hipertensión endocraneana (v. cap. 33, Encefalopatía hepática) y de la coagulopatía, en la IHAG aparecen con elevada frecuencia alteraciones extrahepáticas atribuibles al cese de la síntesis de proteínas, la disfunción del sistema inmune y/o el aclaramiento reducido de toxinas endógenas. Las más importantes por su gravedad y frecuencia son:

- *Insuficiencia renal.* Producida por alteraciones similares a las del síndrome hepatorrenal de la cirrosis, lesión orgánica (fármacos y/o hipoperfusión renal por hipotensión arterial) o por la misma causa tóxica que provoca la lesión hepática. El diagnóstico diferencial se establece siguiendo los mismos criterios que en la cirrosis hepática (v. cap. 37, Cirrosis hepática). En la IHAG, las cifras de urea o BUN no reflejan el grado de insuficiencia renal, puesto que su síntesis hepática está disminuida. Es muy importante un control estricto de la diuresis, con sondaje vesical en todos los casos.
- *Infecciones bacterianas y fúngicas.* Frecuentes en todo paciente crítico, en la IHAG su incidencia es aún mayor por la presencia de alteraciones específicas como disfunción leucocitaria, disminución del complemento sérico y/o deficiente función kupfferiana. Pueden observarse en diferentes niveles: urinarias, respiratorias en forma de neumonías que pueden cursar con insuficiencia respiratoria grave, bacteriemias, sepsis sin foco, con o sin signos de *shock* séptico e incluso peritonitis bacteriana espontánea en los casos subagudos que pueden cursar con ascitis. Es frecuente la presencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, a veces sin signos de infección, y que se asocia a un peor pronóstico.
- *Estado circulatorio hiperdinámico.* Se caracteriza por un gasto cardíaco elevado y resistencias vasculares sistémicas y presión arterial disminuidas, similares a las que se observan en la cirrosis avanzada y posiblemente debidas a mecanismos parecidos. La sepsis puede desempeñar un papel adicional.
- *Alteraciones metabólicas.* Es frecuente la presencia inicial de alcalosis respiratoria (excepto en casos debidos a paracetamol, en los que la acidosis metabólica es la regla). Puede detectarse hiponatremia, causada por la administración de soluciones hipotónicas, que puede agravar el edema cerebral. Es posible observar hipofosfatemia secundaria al consumo de este mineral en el proceso de regeneración hepática, lo que se ha asociado a un mejor pronóstico en la IHAG por paracetamol. La hipoglucemia es debida a las escasas reservas de glucógeno del hígado, la casi nula capacidad de gluconeogénesis y, probablemente, un déficit de degradación hepática de la insulina circulante. En pacientes con EH avanzada puede pasar desapercibida.
- *Otras.* Cabe citar insuficiencia suprarrenal relativa, pancreatitis aguda (hallazgo necrópsico frecuente) o hiperamilasemia (que puede complicar hasta el 80% de las IHAG por paracetamol), anemia aplásica o lesión pulmonar aguda de origen multifactorial.

En función del curso clínico, la incidencia de una u otra complicación puede variar. Así, el edema cerebral/hipertensión endocraneana es frecuente en los casos fulminantes/hiperagudos, con enclavamiento amigdalar y muerte del paciente; mientras que es raro en los subfulminantes/subagudos. En estos es más común la presencia de sepsis, insuficiencia renal y fracaso multiorgánico.

PRONÓSTICO

En los últimos años hemos asistido a un aumento de la supervivencia global de los pacientes con IHAG, a pesar de que la supervivencia libre de trasplante sigue siendo baja, en especial en los pacientes que presentan criterios de THU (supervivencia libre de trasplante inferior al 10%). Las mayores tasas de supervivencia se observan en pacientes con hepatitis aguda grave que no llegan a desarrollar encefalopatía (supervivencia > 80%), en los pacientes con IHAG que reciben un THU (> 75% a los 5 años) y en los que presentan grados de EH leves (I-II) al ingreso (supervivencia libre de trasplante entre el 28% y el 67%). El aumento de supervivencia global se relaciona con diversos factores entre los que destacan:

- El reconocimiento y traslado precoz de estos pacientes, incluso antes de presentar EH, a centros especializados.
- El desarrollo de tratamientos específicos para etiologías tan frecuentes como el paracetamol o las infecciones víricas.
- La mejoría en el manejo global de estos pacientes en unidades de cuidados intensivos especializadas.
- La reducción de complicaciones observadas tanto en el acto quirúrgico del THU como en su postoperatorio inmediato.

El pronóstico se relaciona fundamentalmente con la etiología del cuadro. Otros factores predictivos de mortalidad son el curso clínico

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

(mejor pronóstico cuanto menor es el intervalo ictericia-EH), la edad (peor por debajo de 10 años y por encima de 40), el grado máximo de EH alcanzado o el desarrollo de ciertas complicaciones extrahepáticas (sepsis, insuficiencia renal). Se han identificado algunos biomarcadores predictivos de mortalidad como el fosfato sérico en casos de IHAG por paracetamol (mejor pronóstico cuanto más bajo), las concentraciones de α_1-fetoproteína (mejor cuanto más altas, ya que indicarían una tendencia a la regeneración hepática), y otros. Más recientemente se ha descrito que el MELD (*Model for End-stage Liver Disease;* v. cap. 45, Trasplante hepático), o algunas modificaciones del mismo tendrían un elevado poder discriminativo de mortalidad. Algunos de estos factores pronósticos se emplean para indicar el trasplante urgente.

La gran mayoría de los pacientes que sobreviven a un cuadro de IHAG suelen recuperar rápidamente una estructura y función hepática normales. De hecho, la reversibilidad del cuadro es otra característica de este síndrome.

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

En la tabla 32-1 se esquematizan la profilaxis y el tratamiento de las complicaciones más frecuentes. Debemos insistir en que la primera medida terapéutica, tras diagnosticar el cuadro, es el traslado del paciente a una unidad especializada.

El enfoque terapéutico se basa en cuatro aspectos distintos: monitorización general, tratamientos específicos, profilaxis y tratamiento de las complicaciones extrahepáticas, y valoración de los criterios para THU.

MEDIDAS GENERALES

La presencia de una hepatopatía aguda que cursa sin EH, pero con una protrombina baja (cercana al 40%), obliga al traslado urgente a un centro que disponga de posibilidades de realizar un THU. Esto es aún más importante cuando se detectan signos de EH (IHAG ya constituida).

Ante la sospecha de un cuadro de IHAG deben suspenderse todos los fármacos que el paciente recibía previamente (excepto el tratamiento hormonal sustitutivo si fuera el caso). Además, es importante evitar realizar maniobras que empeoren más la insuficiencia hepatocelular o la encefalopatía (p. ej., administrar sedantes). La única medida general aconsejable durante el traslado del paciente es la perfusión de glucosa hipertónica (por el riesgo de hipoglicemia).

El nivel de monitorización, en UCI, dependerá del grado de encefalopatía y de la presencia (o sospecha) de las complicaciones extrahepáticas antes mencionadas. No existen evidencias de que el tratamiento convencional de la EH (disacáridos o antibióticos no absorbibles por vía oral) sea útil en la IHAG, aunque se suelen utilizar de forma empírica. Los enemas de lactulosa están contraindicados por el riesgo de aumentar el edema cerebral. La dieta que deben recibir estos pacientes no está bien definida. Se recomienda dieta oral si el grado de EH lo permite; en caso contrario debe recurrirse a dieta por sonda nasogástrica o excepcionalmente a nutrición parenteral. En cualquier caso es recomendable mantener al paciente en dieta absoluta durante las primeras 24-48 h tras el desarrollo de encefalopatía, ya que su progresión puede ser extremadamente rápida. Los pacientes con EH grado III-IV deben ser intubados y ventilados mecánicamente.

Se ha demostrado que la administración de *N*-acetilcisteína, a las dosis empleadas en la intoxicación por paracetamol, mejora la supervivencia libre de trasplante en casos de IHAG de cualquier etiología, con grados bajos de EH (I-II) en comparación con el placebo. Desafortunadamente, la *N*-acetilcisteína no resultó eficaz en casos de EH más avanzada (grados III-IV). Por ello se considera una medida terapéutica de instauración precoz (EH I-II) en la IHAG.

TRATAMIENTO ETIOLÓGICO

La precocidad del tratamiento etiológico es fundamental (una vez establecida una necrosis hepática masiva o si el paciente se halla en EH profunda, la mayoría de las medidas, excepto el THU, resultarán fútiles). En los capítulos que describen las enfermedades hepáticas capaces de causar una IHAG se comentan más ampliamente las medidas terapéuticas específicas de cada una de ellas: *N*-acetilcisteína (paracetamol), glucocorticoides (hepatitis autoinmune), recambio plasmático (enfermedad de Wilson), interrupción del embarazo (esteatosis del embarazo), antídotos específicos *(A. phalloides),* aciclovir (herpes), antivirales contra el VHB (análogos de nucleósidos/nucleótidos).

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES EXTRAHEPÁTICAS

La profilaxis y el tratamiento de las complicaciones extrahepáticas son muy complejos. Basándose en los datos clínicos y las exploraciones complementarias antes mencionadas, pueden resumirse en los siguientes puntos.

Insuficiencia renal

Puede complicar hasta el 50% de los casos de IHAG. Para evitar su aparición, es recomendable evitar fármacos nefrotóxicos o alteraciones hemodinámicas que deterioren la función renal. En caso de insuficiencia renal establecida, deben iniciarse de forma precoz métodos de depuración extrarrenal continua, claramente preferibles a

Tabla 32-1 Resumen de las medidas profilácticas y terapéuticas de las complicaciones de la insuficiencia hepática aguda grave

PROBLEMA	PROFILAXIS	TRATAMIENTO
Manejo general	Monitorización en UCI Glucosa hipertónica (10%-20%) Intubación orotraqueal si EH III-IV	*N*-acetilcisteína en EH grado I-II
Edema cerebral	Evitar hiperhidratación Evitar hiponatremia No estímulos nociceptivos Elevar cabezal de la cama Control de la agitación (sedación) Tratar la fiebre Medir amoniemia Fenitoína si crisis comiciales Colocar sensor de PIC en casos indicados	Si PIC > 15-20 mm Hg o signos clínicos de hipertensión endocraneal: Terapia hiperosmolar Forzar diuresis Hiperventilación mecánica Indometacina i.v. Coma barbitúrico Hipotermia (33-34 °C)
Insuficiencia renal	Evitar hipotensión arterial Evitar nefrotóxicos	Técnicas de continua depuración extrarrenal
Infecciones	Cultivos seriados (sangre, orina, secreciones respiratorias) Medidas para evitar infecciones Descontaminación intestinal selectiva	Antibioterapia empírica a la espera de cultivos Asociar antifúngicos (en especial casos subagudos)
Hemorragias	No administrar factores de la coagulación de modo sistemático Profilaxis úlcera de estrés (inhibidores de la bomba de protones o antihistamínicos H2)	Plasma fresco congelado o concentrados de factores de la coagulación únicamente ante hemorragia significativa o antes de maniobras invasivas (sensor de PIC)

EH: encefalopatía hepática.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la hemodiálisis discontinua convencional, ya que son mejor tolerados hemodinámicamente, previniendo así acentuaciones de la presión intracraneal y cambios bruscos de la natremia.

Alteraciones hemodinámicas

Puede observarse tanto una situación de circulación hiperdinámica como inestabilidad hemodinámica o *shock* constituido. En este último caso puede ser de utilidad la colocación de un catéter en arteria pulmonar (Swan-Ganz) para monitorizar el gasto cardíaco y las resistencias periféricas, administrar expansores de la volemia según los datos obtenidos y/o fármacos vasoactivos en perfusión continua (noradrenalina como fármaco vasopresor de elección) y adecuar las dosis a la respuesta hemodinámica. En casos refractarios se ensayará la administración de hidrocortisona (50 mg/6 h i.v.) para corregir una posible insuficiencia suprarrenal relativa que se asocia a *shock* refractario y a resistencia al efecto de fármacos vasoconstrictores.

Alteraciones hidroelectrolíticas

Se corregirán en especial la hipoglucemia (administración de glucosa hipertónica i.v. según glucemia horaria) y la hiponatremia (por su efecto perjudicial en el edema cerebral). También se corregirán la hipocalemia, la hipofosfatemia y la hipomagnesemia. Como se ha comentado, es frecuente la alcalosis respiratoria, excepto en la IHAG por paracetamol, que cursa con acidosis metabólica.

Hemorragias

La importante alteración de la coagulación por déficit de síntesis hepática de factores puede favorecer la aparición de complicaciones hemorrágicas, que, sin embargo, son muy poco frecuentes. Es muy importante evitar la administración profiláctica de plasma fresco o concentrados de factores de la coagulación, ya que esta medida no ha mostrado ninguna eficacia, puede ser perjudicial (al inducir hipervolemia) e impide una valoración correcta de la necesidad de THU (v. más adelante). El uso de plasma fresco o de concentrados de factores de la coagulación debe restringirse a los casos que cursen con hemorragias clínicamente significativas o antes de la realización de maniobras agresivas (p. ej., inserción de un sensor de presión intracraneal [PIC]).

Infecciones bacterianas y fúngicas (sepsis/SIRS)

Debe sospecharse su presencia ante un empeoramiento de la EH o la aparición de otras complicaciones. Como ya hemos comentado, deben realizarse cultivos ante la más mínima sospecha o duda de infección bacteriana. En los primeros días (1-4) de una IHAG predominan las infecciones por gérmenes grampositivos, seguidos después por los gramnegativos (primera semana) y a partir de esta pueden aparecer infecciones fúngicas. Es importante iniciar antibioterapia sistémica precoz (con cefalosporinas de tercera generación a la espera de los cultivos), junto con antifúngicos en casos subfulminantes, ante la mínima sospecha de proceso séptico. Debe evitarse en lo posible el uso de antibióticos/antifúngicos nefrotóxicos. La descontaminación intestinal selectiva con norfloxacino puede ser eficaz para disminuir el riesgo de infección por gérmenes gramnegativos.

Edema cerebral

Muchos centros utilizan un sensor de PIC para la monitorización de la hipertensión endocraneana. Su uso permite estimar la presión de perfusión cerebral (presión arterial media menos PIC), que debe intentar mantenerse por encima de 50-60 mm Hg (valores normales de PIC < 15-20 mm Hg). La colocación de un sensor de PIC es controvertida. De hecho, no parece aumentar la supervivencia de los pacientes, aunque sí permite dirigir y racionalizar el tratamiento en pacientes de alto riesgo. Estos pacientes serían aquellos con: amoniemia elevada (un amonio > 100 μmol/L se asocia a un alto riesgo de hipertensión endocraneana y > 200 μmol/L implica su presencia), EH avanzada (grados III-IV), insuficiencia renal aguda y/o necesidad de fármacos vasoactivos. En este sentido, los expertos recomiendan la colocación de un sensor de PIC en pacientes que cumplan criterios de THU, los que presenten convulsiones o anomalías pupilares, los que reúnan tres o más criterios de SIRS, presenten una amoniemia arterial > 150 μmol/L o hiponatremia, los que requieran vasopresores o los que presenten alteraciones del flujo cerebral valorado por saturación de oxígeno del bulbo de la vena yugular o Doppler cerebral. Los sensores deberán ser epidurales/extradurales.

Las medidas profilácticas de edema cerebral e hipertensión endocraneana se resumen en: correcto drenaje venoso (cabezal incorporado, cabeza semiflexionada); evitar estímulos nociceptivos y controlar la agitación (sedación); evitar la hiponatremia (sodio sérico entre 145 y 155 mEq/L), prevenir hipo- e hiperglicemia, evitar fiebre e hiperhidratación; y administrar fenitoína si aparecen crisis comiciales confirmadas por electroencefalograma.

Dentro de las medidas terapéuticas de la hipertensión intracraneana se describen las de primer y las de segundo nivel. Dentro de las primeras, destacar: relajantes musculares; terapia hiperosmolar (si la osmolaridad es < 320 mOsm/L) con manitol o suero salino hipertónico (en caso de hipotensión o hiponatremia); depuración extrarrenal si no existe respuesta a la terapia hiperosmolar o esta se halla contraindicada; e hiperventilación moderada (pCO_2 25-30 mm Hg, nunca < 25 mm Hg). Las medidas de segundo nivel, indicadas cuando las de primer nivel no consiguen mantener la presión de perfusión cerebral en los márgenes de seguridad (PIC < 20 mm Hg), consisten en: 1) la administración de indometacina que ocasiona vasoconstricción cerebral; 2) el coma barbitúrico o sedación profunda, y 3) la hipotermia hasta temperaturas centrales de 33-34 °C, con el paciente ventilado mecánicamente, sedado y paralizado, y controlando el posible desarrollo de infecciones, arritmias o coagulopatía grave.

TRASPLANTE HEPÁTICO URGENTE

El THU ha supuesto un importante cambio en el pronóstico de los pacientes con IHAG. No obstante, no todos los pacientes con IHAG son tributarios de trasplante. En este sentido existen tres situaciones distintas:

1. Pacientes con elevadas posibilidades de supervivencia sin trasplante, es decir, aquellos que no cumplen los criterios de THU (v. cap. 45, Trasplante hepático). Un trasplante innecesario gasta un órgano, útil para otro paciente, y provoca una nueva patología en el receptor (por los inmunosupresores).
2. Pacientes con indicación de THU pero en los que existen contraindicaciones para el mismo, que pueden depender de la causa (p. ej., infiltración neoplásica), de la presencia de otras enfermedades orgánicas previas o de la aparición durante la espera de complicaciones extrahepáticas con pronóstico muy grave como sepsis con *shock,* hipertensión endocraneana incontrolable o situación de fallo multiorgánico. En estos casos, la mortalidad es superior al 90%-95%.
3. Pacientes que cumplen criterios de THU, no tienen contraindicaciones para el mismo y reciben trasplante. La supervivencia de este grupo es superior al 70% al año en la mayoría de las series.

En ocasiones, saber si el paciente va a requerir un THU para sobrevivir es francamente difícil y, en especial en los casos hiperagudos, el tiempo entre indicar dicho trasplante «demasiado pronto» o «demasiado tarde» es muy corto. En la mayoría de los países existe un sistema que se denomina *alerta 0,* mediante el cual el primer órgano disponible se ofrece a casos de IHAG. En España, este tiempo suele ser muy corto (inferior a 24 horas en más del 75% de casos). Aun así, un porcentaje no despreciable de pacientes fallece en lista de espera. En zonas con mayor tiempo de espera puede ser adecuado valorar la posibilidad de un trasplante de donante vivo.

Los criterios de THU más usados en la IHAG son ampliamente conocidos (cuadro 32-2). En algunos casos (sobredosis de paracetamol, IHAG por VHA o por *A. phalloides*) se han descrito criterios específicos. Por otro lado, existen estudios destinados a «refinar» estas indicaciones mediante el uso de otros parámetros como el lactato o fosfato séricos, en especial en los casos debidos a paracetamol. También se ha propuesto sustituir los criterios más usados en el mundo (los descritos por el King's College Hospital de Londres en 1989) por otros *scores* como APACHE II o MELD o modificaciones de este último.

Durante el tiempo de espera hasta el trasplante deben mantenerse todas las medidas terapéuticas y los procesos diagnósticos. Dada la posibilidad de que el curso clínico sufra rápidas e importantes modificaciones deben reevaluarse con frecuencia (como mínimo 2-3

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 32-2 Criterios de indicación de trasplante hepático urgente en la IHAG

CRITERIOS DEL KING'S COLLEGE (IHAG POR PARACETAMOL)
pH arterial < 7,3 tras una resucitación con volumen adecuada
o
Combinación de EH III o IV, creatinina sérica ≥ 300 mmol/L e INR > 6,5

CRITERIOS DEL KING'S COLLEGE (IHAG NO POR PARACETAMOL)
Cualquier grado de EH y tiempo de protrombina > 100 s (INR ≥ 6,5)
o
Cualquier grado de EH y tres de los siguientes criterios: edad < 10 o > 40 años, etiología desconocida o por fármacos, intervalo ictericia-EH > 7 días, INR > 3,5, bilirrubina ≥ 300 mmol/L

CRITERIOS DE CLICHY
Presencia de EH grado III o IV
y
Edad < 30 años y factor V < 20%
Edad > 30 años y factor V < 30%

CRITERIOS DEL HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA
EH grado III o IV
En hepatitis subagudas: ausencia de mejoría evidente o empeoramiento del cuadro con tratamiento convencional

EH: encefalopatía hepática; IHAG: insuficiencia hepática aguda grave; INR: razón internacional normalizada.
Extraído de O'Grady J, Alexander G, Hayllar K, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989;97:439-45. Copyright Elsevier.

veces al día) la persistencia de los criterios de indicación del THU o la existencia de complicaciones que lo contraindiquen.
El curso intraoperatorio de un THU no suele diferir del de un trasplante electivo realizado en un paciente con cirrosis; las diferencias más notables se refieren a que la hepatectomía es más sencilla (porque en los casos fulminantes/agudos no hay hipertensión portal y en los casos subfulminantes/subagudos, en los que sí suele existir, el grado de circulación colateral es mínimo o inexistente). Por otro lado, el edema cerebral puede generar problemas durante la intervención y por ello la posible hipertensión intracraneana debe ser controlada estrechamente y tratada, al igual que en las primeras horas del postoperatorio.
Como alternativa al trasplante convencional existe el trasplante auxiliar, que consiste en realizar una hepatectomía parcial del hígado nativo, colocando en su lugar un órgano reducido y manteniendo la inmunosupresión hasta que existan evidencias de función del hígado propio. Al suspender aquella, el hígado trasplantado se atrofia y así se evita la inmunosupresión permanente. Los resultados, hasta la fecha, han resultado poco esperanzadores.

OTRAS MEDIDAS

Otros procedimientos basados igualmente en la capacidad de restitución *ad integrum* del hígado nativo en los casos de IHAG es el uso de los sistemas de soporte hepático artificial o bioartificial. Estudios realizados con hemodiálisis convencional o con perfusión de la sangre de pacientes con IHAG a través de resinas o de carbón activado en los años ochenta del pasado siglo no mostraron ninguna eficacia. Todavía existen algunos grupos que realizan recambio plasmático de alto volumen en la IHAG, y un estudio reciente muestra que la supervivencia libre de trasplante fue superior al tratamiento convencional. El sistema MARS (diálisis contra albúmina) puede ser una buena alternativa, no sólo para intentar evitar un THU, sino también como sistema «puente» que permita llegar al trasplante en mejores condiciones o alcanzar la regeneración hepática. Un estudio multicéntrico realizado en Francia en casos de IHAG con indicación de THU no mostró diferencias significativas en los pacientes tratados con MARS y los que recibieron tratamiento convencional. En un subanálisis, los pacientes que recibieron tres tratamientos o más con MARS mostraron una supervivencia sin trasplante superior a la que se obtuvo con tratamiento convencional, lo cual parece sugerir que una aplicación más precoz de MARS podría resultar de utilidad para evitar el THU. En nuestro centro hemos realizado MARS en pacientes con indicación de THU, pero con contraindicación al mismo (p. ej., posthepatectomía parcial por metástasis) con supervivencias superiores a las esperadas en este grupo de mal pronóstico.
Los sistemas de soporte hepático «bioartificial», es decir, aquellos que contienen células hepáticas vivas y biológicamente activas en contenedores extracorpóreos a través de los cuales se pasa la sangre o el plasma de los pacientes, son obviamente más complejos que los sistemas artificiales. Los resultados son todavía preliminares y contradictorios. Lo mismo puede afirmarse del trasplante de hepatocitos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, Auzinger G, Sizer E, Wendon J. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. Hepatology 2007;46:1844-52.

Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. NEJM 2013;396:2525-34.

Escorsell A, Mas A, De la Mata M. Spanish Group for the Study of Acute Liver Failure. Acute Liver Failure in Spain: analysis of 267 cases. Liver Transpl 2007;13:1389-95.

Lee WM, Larson AM, Stravitz RT. AASLD position paper: the management of acute liver failure. Update 2011. Hepatology; 2011.

Saliba F, Camus C, Durand F, Mathurin P, Letierce A, Delafosse B, et al. Albumin dialysis with a non-cell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2013;159:522-31.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Capítulo 33

M. Romero Gómez

CONCEPTO

La encefalopatía hepática (EH) es un complejo síndrome neuropsiquiátrico que acontece en pacientes con disfunción hepática grave (aguda o crónica) o que presentan grandes comunicaciones portosistémicas. Se estima que la incidencia de EH en pacientes con cirrosis hepática compensada se sitúa alrededor del 30% a los 5 años y se acompaña de una baja supervivencia, de forma que tras un episodio de EH la mortalidad es superior al 75% a los 3 años. Por todo ello, la EH se considera una indicación de trasplante hepático en el paciente cirrótico.

PATOGENIA

La EH acontece como resultado de una situación de hiperamoniemia junto con la existencia de inflamación sistémica en pacientes con disfunción hepática o grandes comunicaciones portosistémicas. Se consideran *factores predisponentes:* a) la insuficiencia hepática,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

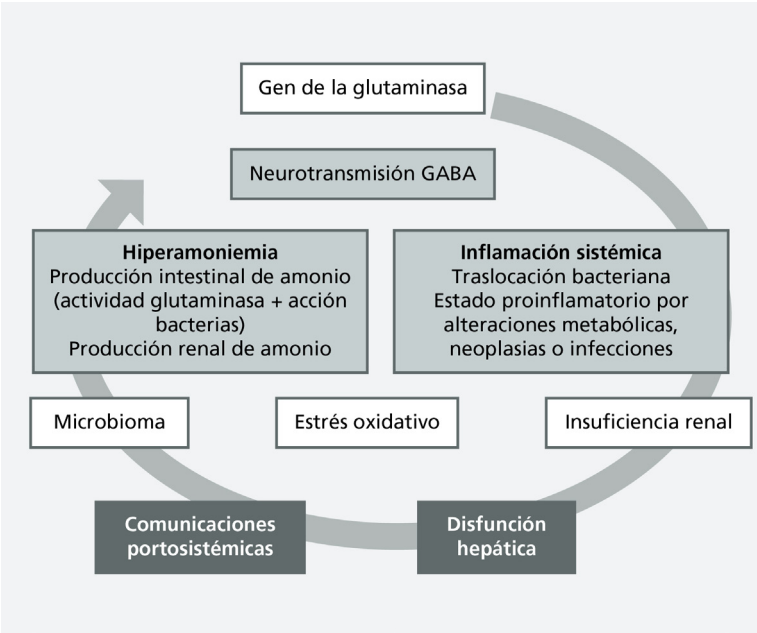


Figura 33-1 Esquema de la fisiopatología de la EH: papel del amonio, la inflamación, la neurotransmisión GABA, la disfunción hepática y las comunicaciones portosistémicas moduladas por la microbiota y las alteraciones genéticas.

tanto aguda (fallo hepático fulminante) como crónica (cirrosis hepática), y b) las comunicaciones portosistémicas (estructuras vasculares que comunican el sistema portomesentérico con la vena cava), tanto espontáneas como debidas a cirugía o colocación de DPPI (derivación percutánea portosistémica intrahepática). Los *factores determinantes* de la aparición de EH son la hiperamoniemia, la inflamación y la neurotransmisión mediada por GABA (ácido γ-aminobutírico). La producción de amonio tiene lugar en el intestino, principalmente por la actividad de la enzima glutaminasa, que desdobla la glutamina en glutamato y amonio, así como por la acción de las bacterias intestinales sobre los productos nitrogenados. En condiciones normales, el amonio es detoxificado en el hígado mediante el ciclo de la urea, pero en los pacientes cirróticos la actividad de este ciclo está muy disminuida, siendo el músculo el órgano encargado de la detoxificación mediante la síntesis de glutamina por acción de la enzima glutamina sintetasa. El amonio circulante puede atravesar la barrera hematoencefálica y activar la microglía, lo que conduce a un edema en los astrocitos por el efecto combinado de las citocinas proinflamatorias, los radicales libres de oxígeno, la hiponatremia y el efecto añadido de las sustancias derivadas de las benzodiazepinas naturales (1,4 benzodiazepinas halogenadas que se encuentran en plantas y pueden ser producidas por la flora intestinal). Todo este repertorio se materializa en una alteración de la función astrocito-neurona y el deterioro de la neurotransmisión. La detoxificación del amonio mediante la síntesis de glutamina se transforma en un arma de doble filo, ya que, aunque disminuye el amonio circulante, genera una acumulación de glutamina que puede metabolizarse por la enzima glutaminasa y volver a producir amonio y radicales libres. Este fenómeno se ha denominado *hipótesis del caballo de Troya de la glutamina.*

Los *factores desencadenantes* asociados a los determinantes son: a) los relacionados con un aumento de la producción de amonio a nivel intestinal: hemorragia digestiva, estreñimiento, ingesta proteica excesiva, aumento de la actividad glutaminasa intestinal y actividad bacteriana frente a productos nitrogenados; b) los relacionados con un aumento de la producción de amonio a nivel renal: deshidratación, disfunción renal por diuréticos, hipopotasemia e hiponatremia; c) los relacionados con la aparición de inflamación sistémica: traslocación bacteriana e infecciones como peritonitis bacteriana espontánea, neumonías e infecciones del tracto urinario, inflamación secundaria a neoplasias (sobre todo hepatocarcinoma) y, por último, inflamación asociada al síndrome metabólico y a la resistencia a la insulina, y d) aumento de la neurotransmisión GABA que favorece la neuroinhibición característica de la EH, promovida por sustancias benzodiazepínicas naturales y el consumo de benzodiazepinas exógenas. Finalmente, las alteraciones genéticas pueden influir en el riesgo de desarrollar EH. Así, un microsatélite (repetición de un número de veces de un triplete de bases) en el promotor del gen de la glutaminasa se ha asociado a un incremento del riesgo de desarrollar encefalopatía (fig. 33-1).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El principal hallazgo histológico en el cerebro de pacientes con cirrosis y episodios de encefalopatía son los astrocitos Alzheimer tipo 2, células de gran tamaño con núcleo pálido y un gran nucléolo como manifestación del edema astrocitario. Además, en pacientes con EH crónica pueden identificarse atrofia cerebral y pérdida neuronal. En las formas de EH aguda dominan los signos de hipertensión intracraneal y edema cerebral.

CLASIFICACIÓN

La EH se ha clasificado según los factores predisponentes en: a) EH tipo A (la que acontece en pacientes con fallo hepático fulminante); b) EH tipo B (que tiene lugar en pacientes con grandes comunicaciones portosistémicas), y c) EH tipo C (que acontece en pacientes con cirrosis hepática). En pacientes con cirrosis la encefalopatía puede cursar de forma aguda, crónica o mínima. La EH tipo C aguda se caracteriza por la aparición súbita y posterior resolución de los síntomas y signos de encefalopatía. En la EH tipo C crónica, los signos y síntomas de encefalopatía no se resuelven y persisten en el tiempo en mayor o menor grado. Por último, la EH mínima se caracteriza por la presencia de alteraciones en los estudios neurofisiológicos o en los test psicométricos en pacientes con cirrosis hepática y exploración neurológica normal.

Según las manifestaciones clínicas psiquiátricas y neurológicas, los pacientes se clasifican en EH grado 0 (normal), EH mínima (exploración neurológica normal con alteraciones en los test psicométricos o las pruebas neurofisológicas), grado 1 (disforia, irritabilidad y ansiedad junto con pérdida de destreza para realizar tareas finas), grado 2 (trastorno de personalidad junto con la aparición de asterixis o *flapping,* ataxia y bradilalia junto con apatía, fatiga y letargia), grado 3 (marcada agresividad y desorientación temporoespacial junto con la aparición de *clonus* e intensa somnolencia) y grado 4 (caracterizado por la presencia de coma y datos de hipertensión craneal) (tabla 33-1).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 33-1 Criterios diagnósticos de encefalopatía hepática de West Haven

	NIVEL DE CONCIENCIA	SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS	SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS
Grado 0	Normal	Normal	Ninguno
EHM	Normal	Alteración sólo advertida por test psicométricos	Ninguno
Grado 1	Lentitud mental	Disforia, irritabilidad, ansiedad	Alteración de la destreza manual
Grado 2	Fatiga, apatía, letargia	Trastorno de personalidad, leve desorientación temporoespacial	*Flapping*, ataxia, bradilalia
Grado 3	Somnolencia	Agresividad, marcada desorientación temporoespacial	*Clonus*, asterixis
Grado 4	Coma	No valorable	Signos de hipertensión craneal

EHM: encefalopatía hepática mínima.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de la EH son muy heterogéneas y variadas, ocupando todo el espectro desde enfermedades psiquiátricas hasta trastornos neurológicos irreversibles. Las manifestaciones clínicas psiquiátricas incluyen las alteraciones de la conducta, que oscilan desde cambios inespecíficos en el carácter hasta la agresividad autóloga o heteróloga, la depresión, así como episodios de hipomanía o de esquizofrenia paranoide. Las manifestaciones clínicas neurológicas de la EH se deben a la afectación del área mental y el área motora, mientras que el área sensorial queda respetada. En la exploración clínica, la EH se caracteriza por una afectación variable de la conciencia, la personalidad, la capacidad intelectual y el habla, así como por la presencia de *fetor* hepático (olor característico por la presencia de mercaptanos en el aire espirado), alteraciones neuromusculares como asterixis o *flapping tremor* (pérdida postural por hipoxemia articular secundaria a la afectación del tracto reticular que puede evidenciarse en las muñecas, tobillos o incluso la lengua), hipertonía, torpeza en la realización de movimientos rápidos, ataxia e hiperreflexia profunda tendinosa. Puede detectarse hipomimia y disartria, aunque la afectación de los pares craneales es excepcional. La afectación del *nivel de conciencia* se inicia como hipersomnia e inversión del ciclo vigilia-sueño, y progresando a apatía, somnolencia, obnubilación, delirio y coma. Los *cambios de personalidad* incluyen irritabilidad y euforia, que en ocasiones sugiere afectación frontal. El deterioro de la *capacidad intelectual* se manifiesta por apraxia construccional y conducta inapropiada. Por último, *el habla* se torna lenta, monótona y perseverante. Se han descrito signos extrapiramidales leves o moderados en la mitad de los pacientes con cirrosis hepática, siendo más prevalentes estos signos en pacientes con EH mínima, en forma de acinesia y rigidez. Los síntomas motores de la EH son reversibles, de manera que su persistencia puede poner de manifiesto un cuadro de degeneración hepatocerebral adquirida, que, aunque raro, puede manifestarse por mielopatía hepática, parkinsonismo o incluso por síntomas neurológicos focales como crisis epilépticas o demencia. La *mielopatía hepática* provoca paraparesia espástica progresiva, hiperreflexia, reflejo cutáneo plantar extensor y dificultades en deambulación, con sensibilidad conservada. Debe hacerse diagnóstico diferencial con otras causas de mielopatías crónicas espásticas. Su patogenia no está aclarada, pero se ha relacionado con la existencia de comunicaciones portosistémicas. Se produce desmielinización simétrica del tracto corticoespinal lateral, iniciándose a nivel cervical. Los primeros signos de espasticidad a menudo coinciden con cuadro de EH, pero no mejoran con el tratamiento. Este cuadro sólo mejora con el trasplante hepático, sobre todo si se indica de forma precoz tras el diagnóstico de mielopatía hepática. Los signos de parkinsonismo, distonías y alteraciones cognitivas son independientes de la etiología de la cirrosis hepática, pero se correlaciona con el grado de comunicaciones portosistémicas, el número de episodios de EH y los niveles de amonio. El parkinsonismo se inicia insidiosamente, progresa de manera rápida y posteriormente cronifica permaneciendo estable. Las manifestaciones extrapiramidales típicas son el síndrome rígido-acinético, que es bilateral y simétrico; el temblor postural, pero no de reposo; y el deterioro precoz de la postura y la marcha. En los pacientes con enfermedad de Parkinson se deteriora la velocidad de todo el movimiento, mientras que en los pacientes cirróticos con parkinsonismo se deteriora la velocidad de inicio del movimiento. Las distonías más frecuentemente descritas han sido los movimientos orofaciales, siendo la corea poco frecuente, así como la implicación de los miembros. Se han comunicado casos aislados de otras manifestaciones neurológicas de la EH, como el estatus epiléptico, que puede ser diferenciado por la escasa respuesta a antiepilépticos, la pronta recuperación tras el tratamiento dirigido a la EH y las alteraciones en el electroencefalograma. Aunque el desarrollo de convulsiones es excepcional, se han detectado anormalidades epileptiformes en el registro del electroencefalograma hasta en el 15% de los cirróticos candidatos a trasplante hepático.

DIAGNÓSTICO

En el caso de que aparezcan las manifestaciones clínicas típicas de EH en un paciente con cirrosis hepática, el diagnóstico es sencillo y es, por lo tanto, clínico. No existe ninguna alteración patognomónica de esta entidad y por ello debe realizarse un diagnóstico de exclusión. No obstante, la valoración del estado mental, la detección de asterixis durante la exploración clínica, la presencia de niveles elevados de amonio y la respuesta al tratamiento con fármacos que reducen la hiperamoniemia avalan fuertemente la sospecha de EH. Así también en pacientes con EH suelen estar elevados los reactantes de fase aguda por la inflamación sistémica, alteradas las pruebas de función hepática como descenso de los niveles de protrombina y albúmina y aumento de las cifras de bilirrubina, y podemos encontrar datos de alteración de la función renal como el incremento de los niveles de creatinina.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- El diagnóstico de la EH mínima se basa en los *test psicométricos* que evalúan la actividad motora fina y la atención. La batería de test más útil consiste en la combinación del test de conexión numérica A (TCN-A), test de conexión numérica B (TCN-B), test de la clave de números (CN), test de la línea quebrada y el test de la serie de puntos, denominados en conjunto *Psycometric Hepatic Encephalopathy Score* (PHES) (fig. 33-2). Se realizan con papel y lápiz en un tiempo limitado y corto. En el test de la clave numérica se adjudica un símbolo a los números del 1 al 9 y el paciente debe repetir esos símbolos en una serie de números colocados de forma aleatoria. El test de conexión numérica tipo A consiste en relacionar 25 números de forma correlativa. El test de conexión numérica tipo B intercala números con letras del alfabeto. En el test de puntos seriados hay que colocar un punto en el centro de los círculos alineados, lo más centrado y lo más rápidamente posible. El test de la línea quebrada consiste en dibujar una línea en varias direcciones entre otras dos previamente dibujadas. Se considera que el paciente padece EH mínima si la puntuación obtenida es menor o igual a –4 puntos (lo que indica una desviación de 4 desviaciones estándar respecto a los controles sanos emparejados según edad y sexo).
- El uso de *técnicas neurofisiológicas* incluye el estudio de la frecuencia crítica de parpadeo y los potenciales evocados,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Test	Descripción
Test de conexión numérica A (TCN-A)	Números aleatorizadamente dispersos que tienen que ser conectados unos con otros en orden en el menor tiempo posible
Test de conexión numérica B (TCN-B)	Números y letras aleatorizadamente dispersos que tienen que ser conectados en series alternas (1-A-2-B, etc.) en el menor tiempo posible
Test de la línea quebrada	Una línea que debe ser trazada en el menor tiempo posible
Test de símbolos y números	El paciente recibe una hoja donde cada dígito (del 1 al 9) es asignado a un símbolo. Bajo cada número hay que anotar el símbolo correspondiente en un tiempo dado
Test de puntos seriados	Cubos con varios diseños en cada cara que tienen que ser colocados hacia arriba formando un diseño único en un tiempo dado

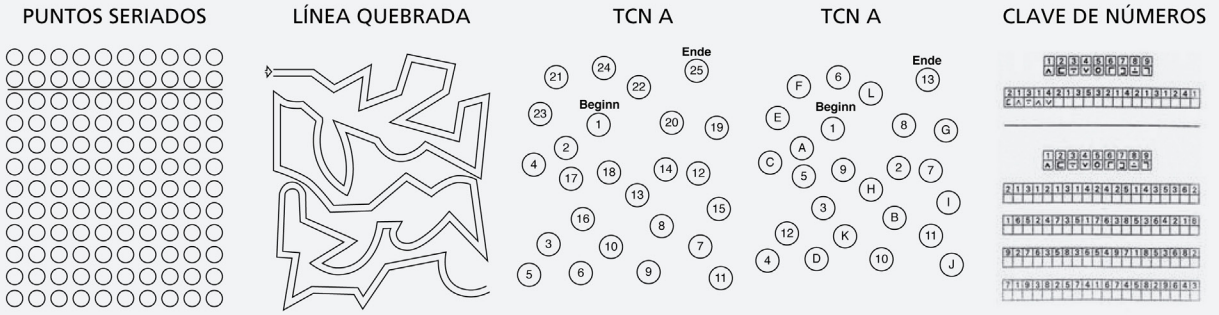


Figura 33-2 Test psicométricos empleados en el diagnóstico de la EH mínima: batería PHES *(Psychometric Hepatic Encephalopathy Score)*, que incluye el test de puntos seriados, el test de la línea quebrada, el test de conexión numérica A, el test de conexión numérica B y la clave de números.

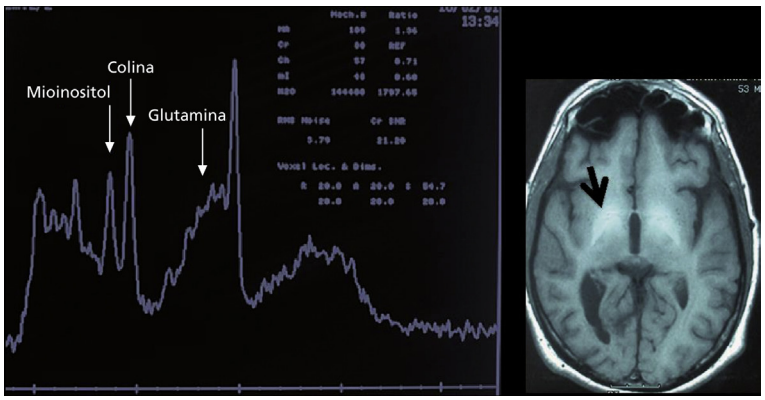


Figura 33-3 En la resonancia magnética espectroscópica 1H se aprecia un descenso del mioinositol y de la colina y un incremento de la concentración de glutamina. En la resonancia magnética cerebral es característica la lesión hiperintensa en fase T1 en los ganglios basales *(flecha negra)*.

que permiten diagnosticar correctamente la presencia de EH mínima. La prueba consiste en colocar en el campo visual del paciente una luz que parpadea a una elevada frecuencia, de manera que se ve un foco de luz constante. De forma progresiva disminuye la frecuencia de parpadeo de la luz, por lo que pasa a apreciarse como una luz intermitente. El sujeto debe identificar el momento en el que la luz deja de ser continua y pasa a intermitente. La disminución de la atención que caracteriza a la EH mínima provoca una disminución del umbral de detección del parpadeo de la luz. Se considera que existe EH mínima cuando la frecuencia crítica de parpadeo es inferior a 39 Hz. Los potenciales evocados son señales eléctricas registradas por electrodos extracelulares generadas tras la estimulación adecuada de tejidos excitables. Existen tres tipos: potenciales evocados visuales (PEV), potenciales evocados auditivos de tronco (BAEP) y potenciales evocados somatosensitivos (PES), además de un modo endógeno que permite la detección de potenciales retardados (onda P300) auditivos y visuales. El electroencefalograma muestra las características ondas theta (ondas θ), que reflejan un enlentecimiento del patrón de ondas cerebrales. El electroencefalograma puede realizarse en pacientes con cualquier grado de EH y puede ser útil en su monitorización.

- Las *técnicas de neuroimagen* incluyen la resonancia magnética cerebral y la resonancia magnética espectroscópica. La resonancia magnética cerebral en pacientes cirróticos revela una señal hiperintensa bilateral y simétrica a nivel de los ganglios basales en las imágenes potenciadas en T1. Está relacionada con la existencia de comunicaciones portosistémicas y su causa podría ser el depósito de manganeso. La resonancia magnética espectroscópica permite detectar la concentración cerebral de ciertos metabolitos que pueden estar implicados en la alteración de la neurotransmisión. La triada característica consiste en el descenso de la concentración de mioinositol y colina, junto con el aumento del complejo glutamina/glutamato (fig. 33-3).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En algunas situaciones, el diagnóstico de la EH requiere la exclusión de otras causas de encefalopatía como la sepsis, la uremia o la hipercapnia, así como las situaciones de hiponatremia o la coexistencia de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

alteraciones neurológicas o psiquiátricas específicas. Tanto la sepsis como la insuficiencia renal o la hiponatremia pueden ser causa de encefalopatía metabólica o factor precipitante de un episodio de EH. La presencia de disfunción hepática y unos niveles elevados de amonio, así como la respuesta clínica a agentes que disminuyen la hiperamoniemia, avalan el diagnóstico de EH. Las imágenes de resonancia magnética cerebral descartan la presencia de lesiones neurológicas focales.

TRATAMIENTO

El manejo terapéutico de un paciente con EH incluye medidas encaminadas a mantener permeable la vía respiratoria y las constantes hemodinámicas, así como equilibrar los trastornos hidroelectrolíticos y los niveles de glucemia. Los pacientes con deterioro del nivel de conciencia deben ingresar en una unidad de cuidados intensivos. Un objetivo fundamental es la identificación y corrección de los factores desencadenantes como infecciones, hemorragia digestiva y consumo de fármacos hipnóticos o diuréticos, así como añadir tiamina en caso de sospecha de abuso de alcohol.

Las medidas específicas van encaminadas a la disminución de la producción de amonio o al aumento de su eliminación.

DISACÁRIDOS NO ABSORBIBLES

La lactulosa (β-galactósido-fructosa) y el lactitol (β-galactósido-sorbitol) son los tratamientos de elección y los más usados en práctica clínica. La eficacia clínica de lactulosa y de lactitol es la misma; sin embargo, lactitol parece ser mejor tolerado, debido a un mejor sabor y a que produce menos meteorismo. La lactulosa es metabolizada por las bacterias colónicas en ácido acético y ácido láctico, los cuales acidifican el medio (reduciendo el pH) y, por consiguiente, impiden el crecimiento de las bacterias productoras de amonio. A este efecto acidificador se suma su efecto catártico y laxante (eliminando otro posible desencadenante, como es el estreñimiento) y la reducción de consumo de glutamina en la mucosa intestinal. La lactulosa se ha mostrado efectiva en mejorar la calidad de vida en pacientes con EH, pues consigue una mejoría en test psicométricos, evita la aparición de episodios de EH clínica y reduce los niveles de amonio. También se ha mostrado superior al placebo en la prevención de episodios de EH (20% con lactulosa frente al 47% con placebo) tanto en profilaxis primaria como en profilaxis secundaria (tras un episodio de EH). La dosis empleada es 15-60 mL 2 o 3 veces cada 24 h, hasta conseguir 2-3 deposiciones blandas al día. Los efectos secundarios más comunes son la alteración de la percepción del gusto y el meteorismo.

ANTIBIÓTICOS

El objetivo del uso de antibióticos es reducir la producción de amonio en el intestino, eliminando las bacterias con actividad ureasa, y disminuir la traslocación bacteriana y la respuesta inflamatoria sistémica. El primer antibiótico utilizado fue la neomicina, que actúa uniéndose a la unidad 30s del ribosoma e inhibe la síntesis proteica. A pesar de su baja absorción (4%), no representan la mejor opción debido a su ototoxicidad y nefrotoxicidad (incrementadas en pacientes con mala función hepática). El metronidazol se ha mostrado tan eficaz como la neomicina, pero su elevada absorción y su neurotoxicidad, junto con su metabolismo hepático (lo que incrementa el riesgo de toxicidad en enfermedad hepática), hacen inadecuado su uso. La rifaximina es un antibiótico oral de amplio espectro, activo frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, aerobias y anaerobias y escasamente absorbible, lo que se asocia a una ausencia de efectos secundarios relevantes y de resistencias. La rifaximina se une a la subunidad β de la RNA-polimerasa, por lo que inhibe el DNA bacteriano y la síntesis proteica. Una ventaja fundamental es su rapidez de acción, ya que ocasiona una disminución importante de la flora bacteriana pocos días después de iniciar su uso. La rifaximina mejora los resultados de los test psicométricos, la calidad de vida, la habilidad en la conducción y sobre todo es útil en la profilaxis secundaria, ya que previene episodios de EH. La dosis aconsejada es de 550 mg cada 12 h durante 6 meses.

PROBIÓTICOS

Los probióticos son microorganismos vivos, no patógenos, que están presentes en la comida y modifican la flora bacteriana intestinal (promueven la colonización de bacterias sin actividad ureasa), lo que se traduce en una mejora de la respuesta inflamatoria y en una reducción de la producción intestinal de amonio. Son muy bien tolerados y los efectos adversos son escasos. Se han utilizado múltiples cepas de bacterias como *Lactobacillus* (*L. paracasei, L. plantarum, L. acidophilus* y *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*), *Bifidobacterium* (*B. longum, B. breve* y *B. infantis*) o incluso *Streptococcus thermophilus*. La capacidad de estos preparados para modificar la microbiota es desconocida. Aunque en algunos estudios se ha observado que los probióticos son capaces de alterar la producción de ácidos grasos de cadena corta, de disminuir el nivel de endotoxinas y mejorar la función hepática, su utilidad en el tratamiento de la EH en pacientes cirróticos no ha sido demostrada.

TERAPIA NUTRICIONAL

El consumo en exceso de proteínas se ha considerado un factor desencadenante de EH y durante años se recomendaba una dieta hipoproteica como base de las opciones terapéuticas. La reducción de la ingesta proteica disminuye la masa muscular y, por tanto, la capacidad de eliminar amonio fuera del hígado (en pacientes cirróticos, la mayoría del amonio es eliminado por el músculo). Córdoba et al. observaron que la restricción de proteínas no mejoraba la evolución clínica de la EH. Actualmente, se recomienda la ingesta de proteínas de 1-1,2 g/kg de peso al día para pacientes con EH, preferentemente con proteínas de origen vegetal (por tener menos aminoácidos aromáticos, que empeoran la EH). El estado nutricional puede mejorarse mediante la ingesta de aminoácidos de cadena ramificada (valina, leucina, isoleucina). El grupo amino de estos aminoácidos se utiliza para formar glutamato y para detoxificar amonio a través de la producción de glutamina (vía glutamina sintetasa). En concreto, la leucina disminuye la degradación muscular, lo cual (según hemos visto) es crucial en pacientes con disfunción hepática. La L-ornitina-L-aspartato (LOLA) estimula el ciclo de la urea y la síntesis proteica en el músculo. Ambas moléculas, al producir glutamato, activan la síntesis de glutamina y la detoxificación de amonio. Puede ser administrada de forma oral o intravenosa (más efectiva, pero menos segura). Se ha mostrado superior al placebo en mejorar la capacidad mental y en disminuir la hiperamonemia. En un metaanálisis que evaluó la utilidad de LOLA en la EH se demostró su utilidad en los grados I y II, no así en los grados avanzados de EH III y IV. El tratamiento consiste en 6 g de dosis oral 3 veces al día.

FLUMACENIL

Se trata de un antagonista del receptor de las benzodiazepinas utilizado para bloquear el efecto de las sustancias benzodiazepínicas naturales. Se trata de un producto seguro y muy eficaz en casos de encefalopatía desencadenada por benzodiazepinas.

EMBOLIZACIÓN DE COMUNICACIONES PORTOSISTÉMICAS

La presencia de grandes comunicaciones portosistémicas es causa en ocasiones de EH persistente. La embolización de estas comunicaciones mediante abordaje endovascular puede mejorar el control de la EH en dos tercios de los pacientes, pero este procedimiento puede acompañarse de complicaciones graves en pacientes con disfunción hepática grave.

DIÁLISIS DE ALBÚMINA (MARS)

En casos de EH grado III y grado IV que no responden a las medidas anteriormente comentadas se puede utilizar la diálisis de albúmina (MARS), ya que mejora el grado de EH.

TRASPLANTE HEPÁTICO

En pacientes con cirrosis hepática que desarrollan un episodio de EH se debe indicar trasplante hepático e incluir al paciente en lista de espera. Así también los pacientes con EH, disfunción hepática grave y fallo multiorgánico pueden beneficiarse del trasplante hepático. Por último, los pacientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

con hepatitis aguda grave que desarrollan EH serán candidatos a trasplante hepático cuando se acompañe de graves trastornos de la coagulación.

TRATAMIENTOS EN FASE DE EXPERIMENTACIÓN

La L-ornitina-fenilacetato combina el efecto de L-ornitina, que estimula la síntesis de glutamina en el músculo, con el efecto del fenilacetato, que facilita la excreción de la glutamina en forma de fenilacetilglutamina por la orina, evitando la acumulación de glutamina y su posible utilización en la producción de amonio (impide el efecto caballo de Troya). El glicerol-fenilbutirato y el fenilbutirato sódico también aumentan la producción de fenilacetato y la ulterior síntesis de fenilacetilglutamina, que será excretada en la orina con el consiguiente descenso de la concentración de amonio plasmático.

PRONÓSTICO

La EH mínima es la antesala para el desarrollo de episodios de EH aguda, de forma que el principal objetivo del tratamiento de la EH mínima es evitar la aparición de episodios de EH aguda. La supervivencia después de un episodio de EH aguda es inferior al 25% a los 3 años. Además, el seguimiento a largo plazo ha demostrado que la EH mínima (valorada mediante la medición de la frecuencia crítica de parpadeo) se asocia a una menor supervivencia a los 5 y 10 años. La edad, la EH y la disfunción hepática son los tres pilares que definen el pronóstico y la supervivencia del paciente con cirrosis hepática.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Córdoba J. New assessment of Hepatic Encephalopathy. J Hepatol 2011; 54:1030-40.

Romero-Gómez M, Jover M, Del Campo J, Royo J, Hoyas E, Galán J, et al. Variations in the promoter region of the glutaminase gene and the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a cohort study. Ann Intern Med 2010;153:281-8.

Romero-Gómez M, Montagnese S, Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. J Hepatol 2015;62:437-47.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

HEPATITIS VÍRICA AGUDA

Capítulo 34

M. Buti Ferret | R. Esteban Mur

La hepatitis vírica aguda es una enfermedad infecciosa del hígado causada por distintos virus y caracterizada por necrosis hepatocelular e inflamación. El cuadro clínico y las lesiones histológicas causadas por los diferentes agentes etiológicos son prácticamente idénticos, aunque existen diferencias en el mecanismo de transmisión, el período de incubación y la evolución y, sobre todo, en los marcadores serológicos que permiten reconocer el agente responsable.

VIRUS DE LA HEPATITIS

En la actualidad se conocen cinco tipos etiológicos de hepatitis vírica causada por virus hepatotropos: hepatitis A, hepatitis B, hepatitis D (delta), hepatitis C y hepatitis E (tabla 34-1). Otros virus pueden afectar al hígado y causar en ocasiones manifestaciones de hepatitis, aunque estos agentes afectan primariamente a otros órganos. Entre ellos se incluyen el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus, el virus del herpes simple, el virus de la varicela-zóster y el parvovirus B19.

VIRUS DE LA HEPATITIS A

Pertenece al género Heparnavirus de la familia de los Picornavirus. Posee 27 nm de diámetro, carece de envoltura y contiene un RNA lineal de 7474 nucleótidos y un único antígeno (HAAg). El RNA codifica una poliproteína de 2227 aminoácidos de la que se derivan las cuatro proteínas del nucleocápside y varias proteínas no estructurales. Se replica en el citoplasma de los hepatocitos.
El virus se excreta por la bilis y está presente en las heces de los pacientes infectados al final del período de incubación y los primeros días después de la aparición de los síntomas.

VIRUS DE LA HEPATITIS B

El VHB pertenece a la familia de los Hepadnavirus, junto con el virus de la hepatitis de la marmota, el de la hepatitis de la ardilla terrera y el de la hepatitis del pato de Pekín. Se caracterizan por poseer una envoltura lipoproteica (antígeno de superficie de la hepatitis B, HBsAg) y un nucleocápside (antígeno del *core* de la hepatitis B, HBcAg). En el interior de esta se sitúa una doble cadena helicoidal de DNA de 3,2 kb y una DNA-polimerasa. La infección por el VHB determina la producción en el hígado de viriones completos de 42 nm de diámetro denominados *partículas de DANE,* que liberan a la sangre HBsAg, HBcAg, un antígeno soluble relacionado con el HBcAg llamado *antígeno e* (HBeAg), y DNA-VHB. Además, se producen una gran cantidad de partículas incompletas (con capacidad inmunogénica pero no infecciosa) constituidas exclusivamente por HBsAg.
El DNA del VHB posee cuatro genes, *S, C, P* y *X,* cada uno de los cuales codifica la síntesis de una proteína vírica distinta: HBsAg, HBcAg, DNA-polimerasa y la proteína X, que están involucradas en el proceso de replicación del virus. El VHB se replica utilizando un RNA mediante una transcripción reversa empleando un RNA intermedio. Debido a que la RNA polimerasa carece de actividad correctora de errores, las mutaciones son muy frecuentes y explican la elevada heterogeneidad del VHB. La tasa estimada de mutaciones del genoma de los hepanavirus es de 2×10 (4) bases/sustituciones/sitio/año. EL VHB se clasifica en 10 genotipos (A a J), basados en una divergencia entre grupos del 8% o más en la secuencia nucleotídica completa. Los genotipos del VHB pueden influenciar la evolución clínica, la tasa de seroconversión a anti-HBe, los patrones de mutaciones en las regiones del pre-*core* y *core* y la respuesta al interferón. Existen mutantes debidas a cambios en la posición de nucleótidos en el genoma del virus. Unas se localizan en el gen *S,* y determinan cambios en la antigenicidad del HBsAg; y otras, en el gen *C,* y determinan la no producción de HBeAg.

VIRUS DE LA HEPATITIS D

Es un virus defectivo que requiere del VHB para ser infeccioso y expresarse. El virus de la hepatitis delta (VHD) es una partícula esférica de 37 nm, recubierta por HBsAg, cuyo interior contiene antígeno delta (HDAg) y una molécula de RNA de muy pequeño tamaño, 1,7 kb. Las características de este virus son similares a las de los virus RNA satélites de las plantas y precisa para su replicación de una polimerasa del huésped al que infecta.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 34-1 Características de las hepatitis A, B, D, C y E

CARACTERÍSTICA	HEPATITIS A	HEPATITIS B	HEPATITIS D	HEPATITIS C	HEPATITIS E
Agente	Heparnavirus	Hepadnavirus	Virus D	Flavivirus	Hepeviridae
Antígenos	HAAg	HBsAg HBcAg HBeAg	HDAg HBsAg		
Genoma	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
Incubación (días)	15-45	40-180	30-140	15-160	14-180
Transmisión	Fecal-oral	Parenteral Contacto íntimo	Parenteral Contacto íntimo	Parenteral Carne contaminada	Fecal-oral
Cronicidad	No	< 5%	Coinfección: rara Sobreinfección: constante	> 70%	Rara, sólo en sujetos no inmunocompetentes
Transmisión experimental	Mono tití	Chimpancé	Chimpancé	Chimpancé	Chimpancé

DNA: ácido desoxirribonucleico; HAAg: antígeno del virus de la hepatitis A; HBcAg: antígeno del *core* de la hepatitis B; HBeAg: antígeno e de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; HDAg: antígeno delta de la hepatitis; RNA: ácido ribonucleico.

VIRUS DE LA HEPATITIS C

Se trata de un virus de 50-60 nm de diámetro, provisto de una envoltura lipídica y con un genoma RNA de una sola cadena constituido por unos 10 000 nucleótidos. El RNA vírico codifica una poliproteína precursora de la que se derivan por fragmentación enzimática tres proteínas estructurales (*core* y dos proteínas de envoltura) y cinco no estructurales. El virus se clasifica en la familia de los flavivirus.

VIRUS DE LA HEPATITIS E

EL VHE pertenece a la familia de los Hepeviridae. Su forma es icosahédrica, mide 32 nm de diámetro y está desprovisto de envoltura. Su genoma está constituido por una cadena simple de RNA de 8,5 kb y contiene tres marcos de lectura abiertos que codifican proteínas estructurales y no estructurales. Se conocen cinco genotipos diferentes del VHE. Los genotipos 1 y 2 infectan sólo a humanos y son los responsables de los brotes epidémicos de hepatitis E, mientras que los genotipos 3 y 4 pueden infectar tanto a humanos como a animales. El genotipo 5 sólo infecta a las aves.

RESPUESTA SEROLÓGICA A LA INFECCIÓN

VIRUS DE LA HEPATITIS A

En las personas infectadas se desarrollan precozmente anticuerpos contra el HAAg (anti-VHA) de clase IgM y de clase IgG. Los primeros (IgM anti-VHA) permanecen en la sangre a título elevado durante toda la fase aguda de la enfermedad y persisten entre 3 y 12 meses después de la curación. Los anticuerpos de clase IgG persisten indefinidamente y confieren inmunidad permanente ante nuevos contactos con el virus.

VIRUS DE LA HEPATITIS B

Después de la infección por el VHB aparecen en la sangre, durante el período de incubación, HBsAg, HBeAg, DNA del VHB. Los títulos de estos marcadores víricos aumentan progresivamente hasta la aparición de los síntomas y la elevación de las transaminasas, para luego decaer. Cuando la infección sigue un curso favorable hacia la curación, el HBeAg y el DNA del VHB se vuelven indetectables semanas antes de que desaparezca el HBsAg. En algunos pacientes con hepatitis B (5%-10%), el HBsAg desaparece muy precozmente del suero, de modo que no puede identificarse en el momento de aparecer los síntomas o en que el paciente es examinado.

Simultáneamente a la presentación de los primeros síntomas aparecen en la sangre anticuerpos contra el HBcAg (anti-HBc) de las clases IgM e IgG. Los anticuerpos anti-HBc de clase IgM pueden ser en ocasiones el único marcador de infección aguda y se detectan de forma transitoria en las infecciones autolimitadas (durante 3-9 meses desde el inicio de la infección), mientras que los anticuerpos anti-HBc de clase IgG persisten durante toda la vida.

El anticuerpo contra el HBsAg (anti-HBs) no suele detectarse durante la fase de enfermedad activa, aunque haya desaparecido el HBsAg, sino que se identifica semanas o meses más tarde, de modo que existe un período después de la resolución de una hepatitis B durante el cual no se detecta ninguno de los dos marcadores (período ventana). Este período es más corto en los pacientes con depuración más rápida del HBsAg. En el 5%-12% de las personas que curan después de una hepatitis B no se forman anti-HBs.

Menos del 5% de los pacientes inmunocompetentes con una hepatitis B adquirida en la edad adulta desarrolla una infección persistente. Esta proporción aumenta en los pacientes con inmunodeficiencia natural (ancianos) o adquirida (hemodiálisis, HIV). En los casos de cronificación de la infección, el HBsAg y los marcadores que indican replicación del VHB, como el HBeAg y el DNA-VHB, persisten en la sangre junto con los signos clínicos y bioquímicos de enfermedad (hepatitis crónica). La persistencia de la fase de replicación del VHB es variable (años). Cuando cesa de modo espontáneo debido al control inmune de la infección o como consecuencia del tratamiento con fármacos de acción antivírica, desaparecen o se suprimen de la sangre el DNA-VHB y el HBeAg, aunque se detecta aún HBsAg. Esta situación de interrupción o de muy baja replicación viral (DNA-VHB < 2000 UI/mL) constituye el estado de portador «sano» del HBsAg. La persistencia de HBsAg se atribuye a la síntesis continuada del antígeno por los hepatocitos debido a la integración del gen del VHB que codifica para esta proteína en el genoma de los hepatocitos del huésped.

VIRUS DE LA HEPATITIS D

La infección puede ocurrir en dos circunstancias distintas: a) infección simultánea por VHB y VHD en un individuo que no había tenido previamente contacto alguno con el VHB (coinfección), y b) infección delta en un portador de HBsAg (sobreinfección). En ambos casos se sumarán los cambios serológicos propios de la hepatitis B con los característicos de la infección, que consisten en la aparición en la sangre durante un breve período de tiempo (días) del HDA, seguido de la aparición de una respuesta en forma de anticuerpos anti-HD IgM e IgG.

La coinfección por el VHB y el VHD induce una hepatitis aguda autolimitada, habitualmente con resolución hacia la curación, aunque puede causar una lesión hepática extensa que se manifieste como una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

hepatitis fulminante. La eliminación del VHB impide la persistencia de la infección delta y determina la curación.
Cuando la infección delta ocurre en un portador crónico de HBsAg, se produce un cuadro clínico similar al de la coinfección. La infección delta tiene, casi indefectiblemente, en estos casos una evolución a la cronicidad, para inducir una enfermedad hepática progresiva. En caso de sobreinfección delta de un paciente con hepatopatía crónica por el VHB se identifican en la sangre los marcadores de infección activa por este virus junto con anti-HD y RNA-VHD.

VIRUS DE LA HEPATITIS C

La infección por VHC induce la formación de anticuerpos contra las diferentes proteínas del virus. Estos anticuerpos aparecen después del inicio de la hepatitis aguda y persisten tanto en los pacientes que evolucionan a la cronicidad (más del 70%) como en los casos que curan. El RNA-VHC en la sangre suele detectarse más precozmente que los anticuerpos anti-VHC, por lo que es el mejor marcador de infección aguda. En los casos que evolucionan a la curación, el RNA-VHC suele desaparecer durante los primeros 3-6 meses. Su persistencia más allá de 6 meses indica evolución a la cronicidad e infección activa.

VIRUS DE LA HEPATITIS E

La infección por VHE induce la formación de anticuerpos anti-VHE de clase IgM e IgG, así como la presencia de RNA del VHE en la sangre. En la fase aguda se detectan anticuerpos anti-IgIgM y RNA-VHE que desaparecen en pocos meses en los casos de evolución autolimitada, que suelen ser la mayoría. En ocasiones, en sujetos inmunodeprimidos, especialmente trasplantados renales o hepáticos, así como excepcionalmente en sujetos no inmunocompetentes, la infección puede evolucionar a la cronicidad persistiendo los anticuerpos anti-VHE IgM y el RNA-VHE. En los casos de curación, al cabo de años pueden no detectarse los anticuerpos anti-VHE de tipo IgG, ello podría ser debido a que estos desaparecen o a las limitaciones de los test diagnósticos disponibles.

EPIDEMIOLOGÍA

HEPATITIS A

La transmisión del VHA se produce por vía fecal-oral, ya sea por contacto persona a persona o por contaminación de agua o alimentos con materias fecales que contienen virus. El primer mecanismo ocurre en niños y personas con hábitos higiénicos insuficientes en relación con el lavado deficiente de las manos. El segundo es responsable de brotes epidémicos.
El período de infectividad se inicia entre 3 y 12 días antes de la aparición de los síntomas y suele persistir hasta el acmé de elevación de las transaminasas (pocos días después de iniciados los síntomas).
No se han identificado portadores crónicos del VHA, por lo que la infección se transmite sólo a partir de personas con infección aguda, sintomática o asintomática. En los países mediterráneos la hepatitis A ha dejado de ser una enfermedad de la infancia y la adolescencia para afectar más bien a los adultos jóvenes, ya que menos del 20% de las personas de 20 años tienen anticuerpos anti-VHA, indicativo de una infección pasada. Los factores de riesgo más comunes para contraer una hepatitis A en los adultos son el consumo de moluscos crudos o al vapor, los viajes a regiones poco desarrolladas y tener hijos en guarderías. En los países más desarrollados la infección es menos prevalente, de modo que existe una gran proporción de adultos predispuestos (anti-VHA-negativos). En los países poco desarrollados la infección se adquiere en la primera infancia por consumo de aguja contaminada.

HEPATITIS B

La transmisión del VHB se produce fundamentalmente por vía parenteral y por vía sexual. Su frecuencia ha disminuido mucho en los países con programas de vacunación universal. Los recién nacidos de mujeres con infección activa por el VHB se infectan (más del 90%) en el momento del nacimiento si no son protegidos adecuadamente, probablemente por contacto de las mucosas con sangre contaminada (transmisión vertical). El virus no está presente en las heces, por lo que no existe transmisión fecal-oral.
Las personas más expuestas a contraer una hepatitis B son las que presentan mayores oportunidades de inoculación percutánea con material contaminado, como los drogadictos que utilizan la vía intravenosa, el personal sanitario y los pacientes hemodializados, así como las personas con vida sexual promiscua, prostitutas y homosexuales masculinos, y los que conviven con personas con infección crónica por el VHB.
La hepatitis B postransfusional es excepcional en los países desarrollados debido a la exclusión de los donantes HBsAg-positivos. Podría aparecer sólo si los niveles de HBsAg fueran tan bajos que no hubieran podido ser detectados con los métodos de examen habituales. La determinación de DNA del VHB en los donantes, tal como se efectúa en algunos países, elimina el riesgo de hepatitis B postransfusional.
La infección puede transmitirse a partir de individuos con infección aguda, sintomática o asintomática, o de portadores crónicos del virus. El factor asociado con mayor riesgo de transmisión del VHB es la elevada replicación viral, es decir, elevados niveles de DNA del VHB. Los sujetos con niveles séricos de DNA del VHB $>> 10^7$ UI/mL son los que tienen mayor riesgo de transmisión de la infección por VHB.
La epidemiologia de la infección por VHB ha cambiado radicalmente en los últimos 30 años debido a la introducción de programas de vacunación antihepatitis B en la mayoría de los países. Una revisión reciente estima la prevalencia de hepatitis B a nivel mundial entre 1990 y 2005. La prevalencia global estimada es de 3,7% en el año 2005, lo que supone que 240 millones de sujetos están infectados por el VHB, siendo más frecuente en varones que en mujeres. En España, la prevalencia calculada de infección por VHB es inferior al 1%, siendo más elevada en varones y en sujetos de > 40 años y claramente inferior en niños y adolescentes, ya que la inmensa mayoría están vacunados. Las regiones con una prevalencia más elevada de VHB son el sudeste asiático, Mongolia, algunas zonas del África subsahariana y la cuenca del Amazonas, con una prevalencia > al 5%. Rumanía y Albania son los países con una prevalencia más elevada de Europa, del 5% y el 9%, respectivamente. Los movimientos migratorios han contribuido a modificar los grupos de riesgo de infección por VHB, siendo más frecuentes en sujetos pertenecientes a áreas donde la infección es endémica.

HEPATITIS D

Al estar el VHD íntimamente ligado al VHB, su transmisión se efectúa por los mismos mecanismos que los de este virus, percutáneo y permucoso. En las zonas de mayor endemia de esta infección, la misma se transmite probablemente como consecuencia de la exposición a fluidos corporales a través del contacto próximo o íntimo, mientras que en los países donde el grado de endemia es bajo, la infección predomina en usuarios de drogas por vía parenteral. La transmisión vertical es posible, pero ocurre con muy escasa frecuencia. El reservorio fundamental de la infección delta lo constituyen los pacientes que han desarrollado una infección delta crónica.

HEPATITIS C

La infección por el virus C está extendida por todo el mundo y es especialmente prevalente en algunas zonas de África, donde puede llegar a afectar a más del 20% de la población. Se transmite fundamentalmente por vía parenteral, a partir de transfusiones de sangre o hemoderivados (antes de 1990) y uso de jeringuillas contaminadas, aunque también ocurre en personas sin estos antecedentes. Muchas de estas personas tienen antecedentes de hospitalización, tanto médica como quirúrgica, por lo que se sospecha la importancia de la transmisión nosocomial. La transmisión sexual es posible pero excepcional. La transmisión vertical del VHC es muy poco frecuente (inferior al 5%), aunque es más probable si la madre está coinfectada por el HIV (20%). En bastantes casos no se descubre ninguno de los mecanismos de transmisión mencionados.

HEPATITIS E

La transmisión es por vía fecal-oral. Se ha observado en forma de epidemias transmitidas por consumo de agua contaminada en el

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

subcontinente índico, el sudeste asiático, África oriental, occidental y del norte y en México, donde esta forma de hepatitis es endémica. En los países desarrollados se observan casos esporádicos en individuos procedentes de áreas endémicas y también casos autóctonos, relacionados con la ingestión de carne de cerdo u otros animales poco cocinada en los cuales la hepatitis E se considera una zoonosis. También se han descrito casos de hepatitis aguda E postransfusional y en sujetos trasplantados de órganos sólidos.

El período de incubación es de unas 6 semanas (2-9). La forma ictérica suele ocurrir en jóvenes y adultos, de 15 a 40 años, y determina una alta mortalidad (20%) en las mujeres embarazadas en los casos epidémicos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la hepatitis aguda común coexisten en el hígado alteraciones hepatocelulares de carácter degenerativo, signos inflamatorios y fenómenos de regeneración celular. Los cambios degenerativos de los hepatocitos y las necrosis celulares se hallan dispersos en los lobulillos. Las necrosis celulares pueden ser, según su extensión, unicelulares, focales o confluentes. En los pacientes con hepatitis grave o fulminante la necrosis se extiende por la mayoría (multilobular) o la totalidad del parénquima (masiva).

La reacción inflamatoria se localiza en los espacios porta, en los sinusoides y en las áreas con necrosis. Los espacios porta están expandidos por un infiltrado celular compuesto por linfocitos y algunos eosinófilos. En los sinusoides se aprecia un aumento de la celularidad constituida por linfocitos y macrófagos y una hipertrofia de las células de Kupffer. En las áreas de necrosis, los hepatocitos lisados están sustituidos por agregados de linfocitos y macrófagos.

CUADRO CLÍNICO

La expresión clínica de la hepatitis vírica aguda es muy variada, sin diferencias específicas atribuibles al tipo de virus causal. El curso clínico de la enfermedad en su forma común consta de cuatro períodos: incubación, pródromos, estado y convalecencia.

El período de incubación es el intervalo entre la exposición al virus y la aparición de los primeros síntomas. Varía según el agente etiológico (v. tabla 34-1) y, probablemente, según la cantidad de viriones del inóculo; se acorta al aumentar esta.

El período prodrómico comprende el tiempo en el que el paciente presenta síntomas antes de la aparición de ictericia; por lo común, su duración es de 3-5 días, pero puede durar varias semanas o incluso no estar presente. En general, el paciente se encuentra cansado, inapetente, con pérdida de su capacidad olfatoria, que en los fumadores condiciona una inapetencia por el tabaco. A veces hay náuseas y vómitos. Muchos pacientes refieren dolor en el hipocondrio derecho, junto con una sensación de distensión abdominal, y otros presentan diarrea. En ocasiones hay cefalea, que puede asociarse a un exantema urticariforme. En la hepatitis A con frecuencia aparece fiebre, que puede alcanzar los 39 °C, no acompañada de escalofríos, de 1 o 2 días de duración.

El diagnóstico de hepatitis rara vez se sospecha hasta que el paciente observa un cambio de coloración de la orina, que adquiere un tono oscuro parecido al de la Coca-Cola, así como cierta decoloración de las heces. Por esta razón no se efectúa el diagnóstico en la mayoría de las hepatitis anictéricas.

Cuando aparece la ictericia, el paciente suele encontrarse, paradójicamente, mejor, ya que desaparecen la mayoría de los síntomas presentes durante el período prodrómico; sin embargo, persisten la astenia y la laxitud. La intensidad de la ictericia es variable y puede oscilar desde una leve coloración amarillenta de las escleróticas hasta un intenso color amarillo verdoso de piel y mucosas.

La duración de la ictericia varía entre 2 y 6 semanas. Durante este tiempo el paciente suele perder peso, incluso sin que exista anorexia y con un contenido calórico de la alimentación suficiente. Con la disminución de la ictericia se comprueba una recuperación de la sensación de bienestar y del apetito, así como una normalización del color de la orina y de las heces.

El período de convalecencia se inicia con la desaparición de la ictericia. Con frecuencia el paciente se halla todavía asténico y se fatiga después de escasa actividad física, y no es raro que refiera molestias en el hipocondrio derecho.

La exploración física revela, además de la ictericia, una hepatomegalia moderada, blanda y ligeramente sensible en la mayoría de los pacientes y esplenomegalia en el 10%-25% de los casos.

ALTERACIONES BIOQUÍMICAS

Las alteraciones más constantes son la elevación de la bilirrubinemia, con incremento de ambas fracciones, y el aumento de la actividad de las aminotransferasas séricas (transaminasas). Estas se hallan habitualmente 20-40 veces por encima de los valores normales, con mayor actividad de la alanino aminotransferasa (ALT) que de la aspartato aminotransferasa (AST). La actividad de la fosfatasa alcalina es normal o está moderadamente aumentada, así como la de la gammaglutamil-transpeptidasa; la VSG y el proteinograma son habitualmente normales, al igual que el hemograma y las pruebas de coagulación.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hepatitis aguda suele establecerse por criterios clínicos y se basa en la historia y las alteraciones analíticas, en especial el inicio agudo del cuadro y la elevación de las transaminasas; raras veces debe recurrirse a la biopsia hepática.

El diagnóstico etiológico exige la determinación de los marcadores serológicos de infección por los virus de la hepatitis A, B, C y D. Deberían efectuarse los siguientes exámenes: IgM anti-VHA, HBsAg, IgM anti-HBc, DNA-VHB, anti-VHC, RNA-VHD, anti-HD y RNA-VHE e IgM anti-VHE (tabla 34-2).

El diagnóstico de hepatitis A se fundamenta en la positividad del IgM anti-VHA. Debe tenerse en cuenta que esta reacción puede ser positiva hasta 12 meses después de una hepatitis A, por lo que en pacientes con dos episodios de hepatitis próximos en el tiempo es poco informativa.

La hepatitis B suele diagnosticarse por la positividad de HBsAg y/o IgM anti-HBc. No obstante, los resultados de este examen pueden inducir a error en determinadas ocasiones, como sucede en los casos de hepatitis B aguda que ya han depurado el HBsAg cuando se efectúa el examen, o en los casos de hepatitis causada por otro agente en un portador crónico de HBsAg. Por esta razón es conveniente investigar en el suero la presencia de IgM anti-HBc, que se halla en títulos elevados en la hepatitis aguda B pero no en los portadores crónicos.

El diagnóstico de la infección por el VHD suele basarse en la positividad de anti-HD en pacientes HBsAg-positivos. Cuando al mismo tiempo se detecta positividad para IgM anti-HBc puede diagnosticarse una coinfección por VHB y VHD. Cuando esta última determinación es negativa puede considerarse que se trata de una sobreinfección por el VHD de un portador de HBsAg. En los casos anti-HD positivo debe determinarse el RNA-VHD, aunque no existen métodos comerciales estandarizados.

El diagnóstico de hepatitis aguda C suele basarse en la presencia del RNA-VHC. En las fases muy iniciales puede ser el único marcador, detectándose al cabo de unas semanas anticuerpos anti-VHC.

El diagnóstico de hepatitis aguda E se realiza por la positividad del RNA-VHE y/o anticuerpos IgM anti-VHE. Ambos parámetros suelen guardar una buena correlación.

OTRAS FORMAS CLÍNICAS DE HEPATITIS

HEPATITIS ANICTÉRICA

Sus manifestaciones clínicas son similares a las de la hepatitis ictérica, de modo que sólo se diferencia de ella por la ausencia de ictericia. Posee

Tabla 34-2 Criterios para el diagnóstico serológico en la hepatitis aguda

HEPATITIS AGUDA	MARCADOR SEROLÓGICO	MARCADOR VIROLÓGICO
VHC	Anti-VHC±	RNA-VHC+
VHE	IgM anti-VHE+	RNA-VHE+

Anti-VHC: anticuerpos contra el virus de la hepatitis C; anti-VHE: anticuerpos contra el virus de la hepatitis E.

SECCIÓN II

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

mayor tendencia a evolucionar hacia la cronicidad que la hepatitis ictérica, tanto en la hepatitis B como en la hepatitis C.

HEPATITIS COLESTÁSICA

En algunos pacientes, la ictericia adquiere un carácter colestásico con coluria intensa, acolia y prurito. En general, la duración de los síntomas es más prolongada que en las formas de curso común, aunque su pronóstico suele ser bueno. Es frecuente en la hepatitis A, especialmente en los adultos. Estos casos pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial con las colestasis extrahepáticas y con las inducidas por fármacos.

HEPATITIS PROLONGADA

En ocasiones la enfermedad muestra inicialmente un curso común, pero después de la desaparición de la ictericia, las transaminasas persisten elevadas, incluso durante varios meses. Algunos casos presentan recurrencia de la enfermedad cuando todos los síntomas ya han desaparecido y las transaminasas se han normalizado. Por lo común, la recidiva se manifiesta sólo por una nueva elevación de las transaminasas, pero a veces aparece ictericia, que incluso puede ser más acentuada que la del episodio inicial. En la hepatitis A se calcula que las recaídas ocurren en el 5%-8% de los casos. Siempre evolucionan a la curación. En la hepatitis C, la recurrencia entraña un elevado riesgo de evolución a la cronicidad.

HEPATITIS GRAVE

Este término se aplica a los casos de hepatitis ictérica que presentan manifestaciones de enfermedad grave, como ascitis o gran afección del estado general, sin llegar a reunir los criterios de hepatitis fulminante. En ocasiones, estos signos se hallan ya presentes al inicio del cuadro y en otros aparecen semanas más tarde.

El examen histológico del hígado muestra necrosis multilobulillares o necrosis extensas que se distribuyen para formar puentes entre los espacios porta y las venas centrolobulillares. Algunos pacientes progresan a una insuficiencia hepática grave y fallecen en la fase aguda (hepatitis subfulminantes). Otros presentan una mejoría aparente y evolucionan a una cirrosis hepática. En menos casos se aprecia una restitución a la normalidad de las pruebas hepáticas y la histología.

HEPATITIS FULMINANTE

Constituye la complicación más temida y más grave de la hepatitis vírica aguda y se debe a una necrosis masiva o submasiva del parénquima hepático. Su incidencia es de unos 2 casos por 1000 hepatitis ictéricas. Es muy infrecuente en la hepatitis A de los niños, pero ocurre algo más a menudo (1%) en las hepatitis A de los adultos, y más en la hepatitis B, en particular si existe una coinfección por el VHD. No se han observado casos de hepatitis fulminantes causadas por VHC. En pacientes embarazadas se han descrito casos de hepatitis fulminante por el VHE.

En algunos casos, los síntomas de insuficiencia hepatocelular grave se manifiestan al inicio del cuadro clínico, incluso antes del establecimiento de la ictericia, pero en otros la enfermedad comienza como una hepatitis común, de forma que la ictericia y las manifestaciones de mal estado general se intensifican a los pocos días. Aparecen entonces vómitos, *fetor* y signos de encefalopatía hepática. Los exámenes biológicos muestran las alteraciones propias de la hepatitis, pero destaca que los valores de protrombina no sobrepasen el 20%. La mortalidad de esta complicación es superior al 70% de los casos. La muerte suele deberse a hipoglucemia, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal o edema cerebral.

MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS

En algunos pacientes con hepatitis aguda de curso común aparecen signos de enfermedad extrahepática asociados a la clínica propia de la hepatitis. Son más frecuentes en la hepatitis B, aunque su incidencia está decreciendo. Estas manifestaciones pueden aparecer durante la fase prodrómica o durante el período de estado como consecuencia del depósito en distintas estructuras de inmunocomplejos, formados por antígenos víricos y sus anticuerpos correspondientes y complemento. Las más comunes son artralgias y artritis y un exantema cutáneo urticariforme. Las primeras se atribuyen al depósito de inmunocomplejos en la sinovial, y el segundo, al depósito en los pequeños vasos de la dermis.

Complicaciones menos frecuentes debidas al mismo mecanismo patogénico son la glomerulonefritis extramembranosa, la poliarteritis nudosa, la pleuritis exudativa y la acrodermatitis infantil papular de Gianotti-Crosti. Esta última se asocia a hepatitis B anictérica.

El VHC se ha asociado a la glomerulonefritis extramembranosa, a la crioglobulinemia mixta esencial, a la porfiria cutánea *tarda* y al linfoma de células B, aunque sólo en pacientes con infección crónica.

El VHE se ha asociado excepcionalmente con manifestaciones extrahepáticas como manifestaciones neurológicas (encefalitis, ataxia, neuritis braquial y síndrome de Guillain-Barré), manifestaciones hematológicas (aplasia medular y trombocitopenia), manifestaciones musculares (miopatía proximal y miositis necrotizante) y manifestaciones renales (nefropatía IgA y glomerulonefritis membranoproliferativa).

PRONÓSTICO

El pronóstico de la hepatitis vírica suele ser bueno en la mayoría de los casos. El criterio de curación es la normalización de las transaminasas, por lo que se debe considerar que los valores altos indican actividad de la enfermedad. En el caso de la hepatitis aguda B se requiere la desaparición del HBsAg, y en los casos de hepatitis aguda C y E la negativización del RNA-VHC y RNA-VHE, respectivamente.

El riesgo de evolución a la cronicidad de una hepatitis aguda es distinto para cada tipo etiológico. Es nulo en la hepatitis A, de alrededor del 5% en las hepatitis B en individuos inmunocompetentes, del orden del 50% al 70% en las hepatitis C y es poco frecuente pero posible en la hepatitis E en individuos inmunodeprimidos. Se conocen algunos, pero no todos, los factores que predisponen a la evolución a la cronicidad de la hepatitis B. Así, las hepatitis anictéricas entrañan mayor riesgo que las ictéricas, y el estado de inmunodeficiencia inducida por la terapéutica con glucocorticoides o quimioterapia o causada por otra enfermedad (insuficiencia renal) o infección por el HIV favorece la transición a la cronicidad de una hepatitis B. La edad en la que se adquiere la infección es un determinante fundamental, como indica el hecho de que el 90%-95% de los recién nacidos infectados por el VHB desarrolla una infección crónica, mientras que sólo lo hace el 20% de los niños de más edad y menos del 5% de los adultos.

La probabilidad de evolución a la cronicidad de la hepatitis C se ha observado más a menudo en sujetos con hepatitis aguda asintomática y anictérica, varones, de edad avanzada y con poliformismo genético en el gen IL28B (CT o TT). Sin embargo, ninguno de estos factores predicen de forma fiable la evolución a la cronicidad.

La hepatitis E es autolimitada en los sujetos inmunocompetentes, pero puede cursar a la cronicidad en los inmunodeprimidos, especialmente en los pacientes que han sido sometidos al trasplante de un órgano sólido y reciben inmunosupresión con tacrolimus.

Los pacientes afectos de cirrosis hepática de cualquier etiología presentan una morbilidad y una mortalidad superiores si adquieren una hepatitis aguda, especialmente por VHA y VHE.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico de las hepatitis A y E. Se recomienda tratamiento sintomático. En los pacientes con hepatitis aguda grave y/o de evolución fulminante independientemente del origen etiológico es aconsejable remitirlos para su evaluación a un centro que disponga de trasplante hepático.

Los sujetos con hepatitis B en general no requieren tratamiento; sin embargo, los pacientes con formas graves y fulminantes pueden beneficiarse de tratamiento antiviral oral. Esta recomendación está basada en escasos pacientes tratados con lamivudina. No obstante, el tratamiento recomendado debería ser entecavir o tenofovir, al igual que en los pacientes con hepatitis crónica B. La duración del tratamiento no está bien establecida, aunque se considera que debería continuarse hasta la seroconversión a anti-HBs en caso de negativización del HBsAg o

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

al menos 12 meses después de las seroconversión a anti-HBe si no se produce la eliminación del HBsAg.
En los pacientes con hepatitis C debe considerarse el tratamiento antiviral para prevenir la elevada progresión a la cronicidad (50%-90%). La monoterapia con interferón pegilado (IFN pegilado-α2a, 180 μg/semana o IFN pegilado-α2b, 1,5 μg/kg/semana) durante 12 semanas produce tasas de curación superiores al 90% independientemente del genotipo viral. La combinación de interferón pegilado y ribavirina no aumenta las tasas de curación y sólo debería considerase en sujetos coinfectados por el HIV. No existen resultados con tratamientos con agentes antivirales directos, pero hay estudios en curso y muy probablemente los resultados serán excelentes. El momento de iniciar el tratamiento no está bien establecido. Algunos estudios sugieren determinar el RNA-VHC a las 4 semanas del diagnóstico y si este persiste positivo iniciar tratamiento para el VHC.
En general los pacientes con hepatitis E no requieren tratamiento, excepto en casos de hepatitis aguda grave en sujetos no inmunocompetentes o trasplantados de órganos sólidos. En estos casos, la ribavirina es capaz de inhibir la replicación viral. La ribavirina se ha administrado a dosis de entre 400 y 1000 mg diarios durante períodos variables, entre 10 días y 24 semanas, negativizando el RNA-VHE en todos los pacientes, aunque un 20% de los casos presentan recaídas al interrumpir el tratamiento. La pauta más utilizada ha sido la de 600 mg durante 12 semanas, especialmente en pacientes con hepatitis crónicas por VHE. Sin embargo, se requieren más estudios para definir la dosis y duración más adecuada de este fármaco. Excepcionalmente, también se ha utilizado interferón para el tratamiento de las hepatitis crónicas E, siendo la tasa de curación similar a la observada con ribavirina, pero con mayores efectos adversos.
La hospitalización raras veces es necesaria en la hepatitis vírica aguda de curso normal. El reposo en cama está recomendado en el período de máxima astenia, pero luego es innecesario.
La dieta en la hepatitis vírica ha sido objeto de una mitificación excesiva. Ni las dietas hipercalóricas ni la restricción abusiva de grasas están justificadas. En la fase inicial, cuando la anorexia, las náuseas y los vómitos pueden plantear dificultades para la alimentación; los zumos de frutas azucarados y las bebidas gaseosas suelen ser mejor tolerados que los alimentos sólidos. El mismo paciente debe regular la composición de la dieta y evitar los alimentos que no tolere.
La abstinencia de alcohol debe recomendarse por lo menos 6 meses después de la curación clínica de la enfermedad, aunque no hay demostración objetiva de que pequeñas cantidades ejerzan un efecto nocivo.
En la fase inicial de la enfermedad podrán administrarse hipnóticos de eliminación rápida del tipo fenobarbital, en caso de insomnio ocasionado por el reposo y la inactividad diurna; antieméticos del tipo de las ortopramidas, si las náuseas y los vómitos impiden una alimentación oral, así como laxantes suaves (supositorios de glicerina o enemas de agua caliente), si el estreñimiento constituye un problema.
No es absolutamente indispensable que las mujeres que toman contraceptivos orales interrumpan la medicación si adquieren una hepatitis, aunque su administración implica la posibilidad de que aumente la intensidad de la ictericia.

PROFILAXIS

La prevención de la hepatitis vírica incluye la adopción de medidas encaminadas a interrumpir la cadena de transmisión de la infección y la aplicación de métodos de inmunoprofilaxis, tanto pasiva con el empleo de gammaglobulina como activa con la administración de vacunas.

NORMAS HIGIÉNICAS Y SANITARIAS

Prevención de la hepatitis transmitida por contacto de persona a persona

Numerosos casos de hepatitis A se transmiten por vía fecal-oral, en general por la introducción en la boca de los dedos o de objetos (lápices, cigarrillos, vasos) contaminados con partículas fecales procedentes de algún individuo infectado. Esto justifica la mayor incidencia de hepatitis A en los niños y, por consiguiente, la necesidad de extremar las medidas higiénicas entre los convivientes con pacientes con hepatitis. Cuando se da un caso en una guardería infantil, es conveniente vacunar frente al VHA a los niños y al personal de la guardería si no han sido previamente inmunizados.
En las hepatitis agudas A debe recomendarse no compartir los útiles de aseo personal del paciente, como peine, cepillo de dientes, cortaúñas, maquinilla de afeitar y toallas, puesto que pueden constituir un vehículo de difusión parenteral inaparente de sangre contaminada. Además, si se considera que el VHB se ha detectado en la saliva, el semen y el flujo menstrual, debe recomendarse al paciente que se abstenga de mantener contactos que pueden facilitar la difusión del virus. La ropa o las superficies manchadas con sangre del paciente deben ser enérgica e inmediatamente desinfectadas. Para las primeras basta la ebullición y para las segundas, el empleo de lejía.

Prevención de la hepatitis transmitida por alimentos y aguas contaminadas

La prevención de epidemias de hepatitis A y E transmitidas por el agua exige las mismas medidas sanitarias de control de los suministros de agua que las aplicadas para evitar la fiebre tifoidea y la gastroenteritis. Asimismo, debe aconsejarse la máxima higiene y vacunar frente a la hepatitis A a los manipuladores de alimentos.

Prevención de la hepatitis postransfusional

El riesgo de hepatitis postransfusional es actualmente mínimo con los métodos de selección de los donantes mediante las determinaciones de HBsAg, de anti-VHC, de DNA del VHB y de RNA del VHC.

Prevención de la hepatitis por inoculación

La esterilización adecuada de todo instrumental que erosiona o penetra en la piel o las mucosas del paciente o que ha estado en contacto con sangre u otros fluidos orgánicos es esencial para eliminar la posibilidad de transmisión de la hepatitis de persona a persona. Esta consideración debe aplicarse a todo el material médico o quirúrgico no desechable. En la práctica se pueden considerar efectivos la ebullición durante 20 o 30 min, el calor seco a 160 °C durante 60 min y/o el autoclave a 150 °C durante 30 min.
El instrumental que pueda deteriorarse por el calor debe ser esterilizado con óxido de etileno (5-10 g/L durante 6-10 h a 60 °C con un grado de humedad del 20%-30%). Si es posible, debe exigirse que el material sea de un solo uso, en particular para la administración de medicación parenteral. Debe evitarse la contaminación de los viales multidosis de heparina, utilizados en muchos hospitales, ya que son una fuente de brotes epidémicos, especialmente de hepatitis aguda C.
Las actuaciones dirigidas a los usuarios de drogas por vía parenteral (repartir jeringuillas, educación) son útiles para reducir la incidencia de hepatitis en este grupo de población.

INMUNIZACIÓN PASIVA-ACTIVA

La primera comprende el uso de preparados de gammaglobulina que contienen anticuerpos protectores contra cada agente vírico. El efecto preventivo es de breve duración (semanas) y persiste mientras queda una tasa adecuada de anticuerpos en la sangre.
Para la protección de las personas susceptibles de contraer una hepatitis A, la vacuna antihepatitis A es la mejor medida profiláctica, ya que produce inmunidad duradera. La inmunoglobulina sérica de tipo IgG puede administrarse lo más precozmente posible a los contactos domésticos de los pacientes con hepatitis A, pero produce una protección transitoria mientras que la vacunación produce inmunidad duradera. La inmunoprofilaxis pasiva de la hepatitis B se efectúa con preparados de gammaglobulina elaborados a partir del plasma de personas con títulos altos de anti-HBs (gammaglobulina antihepatitis B). Debe administrarse, en situaciones de postexposición, a las personas que carecen de marcadores serológicos del VHB después de inoculación parenteral accidental con material contaminado (personal sanitario) y a los recién nacidos de madres con HBsAg. La gammaglobulina debería administrarse antes de transcurridas 12 h del contacto. En los adultos se administra en dos dosis de 5 mL, con un intervalo de 4 semanas, y a los recién nacidos, en una dosis única de 0,5 mL seguida de una pauta de vacuna antihepatitis B.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

En las situaciones de preexposición la profilaxis con gammaglobulina antihepatitis B es poco útil, ya que para garantizar una protección continuada debería administrarse sistemáticamente una dosis cada mes, lo cual es caro, poco práctico y no está desprovisto de riesgos.
La gammaglobulina no es útil en la prevención de la hepatitis C, ya que no se conocen anticuerpos neutralizantes frente a este virus.
La inmunoprofilaxis activa consiste en la administración de vacuna. En el momento actual se dispone de vacunas contra la hepatitis B obtenidas mediante técnica de ingeniería genética y de una vacuna frente a la hepatitis A obtenida de virus muertos.
La vacuna de la hepatitis A se administra de modo universal a los niños en algunos países y comunidades autónomas. Además está recomendada para los adultos que deban efectuar viajes internacionales, varones homosexuales, hemofílicos, drogadictos, personal de guarderías infantiles y trabajadores en contacto con aguas residuales no depuradas.
La vacuna de la hepatitis B se administra de forma universal a los recién nacidos y adolescentes en caso de que no hayan sido previamente vacunados. Además, es recomendable su administración en las personas adultas con elevado riesgo de contraer la infección. Entre ellas se incluyen el personal sanitario, los pacientes en hemodiálisis periódica, los hemofílicos, los cónyuges de pacientes con infección crónica por VHB, las personas de gran promiscuidad sexual y los usuarios de drogas por vía parenteral. Los pacientes con hepatitis crónica C son también un grupo de pacientes en quienes es conveniente administrar las vacunas de la hepatitis A y B si carecen de anticuerpos protectores, ya que se ha demostrado que una hepatitis aguda sobre una hepatitis crónica comporta un elevado riesgo de causar una necrosis hepática masiva.
Los hijos recién nacidos de mujeres HBsAg deben ser protegidos con gammaglobulina específica y vacuna en las primeras horas de vida.
Existe una vacuna eficaz para prevenir la hepatitis E comercializada en China. No existen datos sobre la utilización de gammaglobulina para prevenir la hepatitis E postexposición. No se dispone todavía de vacunas para la prevención de la hepatitis C ni de la hepatitis delta.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Aggarwal R, Hepatitis E. Historical, contemporary and future perspectives. J Gastroenterol Hepatol 2011;26(Suppl 1):72-82.

Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J, et al. Hepatitis E. Lancet 2012;379:2477-88.

Lavanchy D. Evolving epidemiology of Hepatitis C Virus. Clin Microbiol Infect 2011;17:107-15.

Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology 2009;50:661-72.

Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM, Hepatitis C. Lancet 2015;385: 1124-35.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

HEPATITIS VÍRICA CRÓNICA

Capítulo 35

J. M.ª Sánchez Tapias | X. Forns Bernhardt

CONCEPTO

La hepatitis vírica crónica es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado causada por una infección vírica persistente. Su sustrato morfológico se caracteriza por la asociación de fenómenos inflamatorios, necrosis celular y, en muchos casos, fibrosis. Incide en ambos sexos y en todos los grupos de edad, pero existen diferencias que dependen del virus responsable. La hepatitis crónica suele seguir un curso silente y puede autolimitarse o permanecer estable durante largo tiempo, pero también puede progresar hacia la cirrosis y, menos frecuentemente, acompañarse del desarrollo de un carcinoma hepatocelular, especialmente en presencia de cirrosis.

ETIOLOGÍA

Es debida a alguno de los virus de la hepatitis B, C, D o, raramente, E. Algunos pacientes están coinfectados por más de uno de estos virus o por el HIV. El diagnóstico etiológico se realiza mediante la determinación de marcadores serológicos específicos, mientras que los datos clínicos, bioquímicos e histopatológicos suelen orientar poco al diagnóstico.
La infección crónica por el virus de la hepatitis B, que se identifica por la positividad persistente del HBsAg en el suero, es responsable de una proporción de casos que varía según el área geográfica. En la cuenca mediterránea representa menos del 10% de la totalidad de las hepatitis crónicas. Es más frecuente en los varones y en determinados grupos de riesgo, como los homosexuales masculinos, los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), los hijos de madres portadoras del virus y los individuos inmunodeprimidos. También es frecuente en los inmigrantes procedentes de áreas de alta endemicidad: China, África subsahariana y países del este de Europa, principalmente. En los pacientes con hepatitis crónica B es esencial valorar el estado replicativo del virus B, investigar la presencia de formas mutantes y descartar la existencia de una sobreinfección por el virus D. La infección crónica por el virus D, poco frecuente actualmente, sólo se produce en pacientes que también están infectados por el virus B y se diagnostica por la presencia de antígeno δ en el tejido hepático o de RNA-VHD o de títulos elevados de anti-δ en el suero. Se observa con preferencia, aunque no exclusivamente, en UDVP. La infección por el virus C, que se identifica por la presencia de anticuerpos específicos y de RNA del virus en el suero, es, con mucho, la causa más frecuente de hepatitis crónica e incide especialmente en pacientes con antecedentes de posible inoculación parenteral (transfundidos, UDVP) pero también es frecuente en personas sin tales antecedentes. La prevalencia de la infección crónica por el virus de la hepatitis C en España es de alrededor del 2%. La hepatitis crónica por virus E es rara y se ha descrito en trasplantados.
En el diagnóstico diferencial de la hepatitis crónica vírica se deben considerar otras enfermedades que causan inflamación hepática crónica como son la hepatitis autoinmune, la enfermedad hepática alcohólica, la esteatohepatitis no alcohólica, la enfermedad de Wilson, la hemocromatosis o el déficit de α_1-antitripsina.

PATOGENIA

En la *hepatitis crónica por virus B* se cree que la actividad de la enfermedad está en relación con el ataque inmunitario mediado, en este caso, por linfocitos T citotóxicos contra los hepatocitos, en cuyo interior se replica el virus B y en cuya membrana se expresan antígenos víricos, fundamentalmente el antígeno del *core*. Dado que el virus B no es citopático por sí mismo, para que la enfermedad se mantenga activa parece necesaria la existencia tanto de replicación vírica como de algún grado de respuesta inmune frente a ella. Por esta razón, la desaparición de la actividad replicativa se acompaña de la atenuación de la actividad inflamatoria y, por el contrario, los individuos inmunodeprimidos pueden presentar replicación vírica intensa con escasas lesiones inflamatorias. Las razones que determinan la cronificación de la infección sólo en algunas de las personas infectadas no se conocen

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

bien; podrían consistir en defectos de la producción de interferón o de ciertos anticuerpos neutralizantes de la capacidad infectiva del virus B. La patogenia de las *hepatitis crónicas por virus D* y *C* no es bien conocida. Si bien se ha sugerido que estos virus podrían ser directamente citopáticos, es probable que los mecanismos inmunitarios también intervengan en la génesis de la lesión hepática. En el caso de la hepatitis C el daño hepatocelular está mediado en parte por mecanismos de citotoxicidad linfocitaria. La larga duración de la infección se cree debida a la extraordinaria capacidad del virus C para eludir continuamente la acción del sistema inmunitario gracias a la sucesiva aparición de mutaciones en las regiones genéticas del virus que codifican componentes expuestos al ataque inmunitario.

La progresión de la fibrosis comporta el empeoramiento de la enfermedad. En muchos pacientes con hepatitis crónica existe un aumento de la fibrogénesis, que está en relación con una activación de las células estrelladas mediada por diversas citocinas que se producen como consecuencia de los fenómenos inflamatorios subyacentes.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La principal utilidad clínica de la biopsia hepática es informar sobre el grado de actividad necroinflamatoria, la extensión de la fibrosis hepática y la presencia de otras lesiones como esteatosis o depósito férrico. Los cambios histológicos afectan a los espacios porta, a los lobulillos y a la separación entre ambos o región periportal. La arquitectura hepática puede estar conservada o presentar alteraciones. La distribución de las lesiones puede no ser homogénea por todo el hígado, por lo que es posible que una biopsia hepática proporcione información errónea (error de muestra).

Los cambios portales consisten en un aumento del tamaño y del contenido celular de los espacios porta, que presentan un infiltrado inflamatorio constituido por células mononucleadas. En la hepatitis C se pueden observar cúmulos de linfocitos con aspecto de folículos linfoides o cambios displásicos del epitelio de los conductos biliares. Los espacios porta pueden presentar fibrosis, cuya intensidad es muy variable; en algunos casos está ausente, mientras que en otros consiste en un depósito de fibras colágenas que se expanden hacia el interior del lobulillo y pueden alcanzar los espacios porta vecinos o la vena centrolobulillar, para formar puentes fibrosos. Los puentes de fibrosis distorsionan la arquitectura del hígado, indican un estadio avanzado de la enfermedad y preceden al establecimiento de la cirrosis.

En el lobulillo existen cambios de los hepatocitos en forma de degeneración eosinófila y de esteatosis, pero el más característico es la necrosis hepatocelular. Esta puede ser por apoptosis o mediada por linfocitos, que aparecen en íntimo contacto con los hepatocitos necróticos. La necrosis puede afectar a pequeños grupos de hepatocitos diseminados por el parénquima (necrosis focal) o a zonas más amplias, en forma de necrosis confluente, que pueden extenderse por lobulillos enteros (necrosis multilobulillar). Frecuentemente, en particular en la hepatitis C, se observa un aumento del número de células mononucleadas en la luz del sinusoide. En la hepatitis B, el citoplasma de algunos hepatocitos puede presentar un aspecto deslustrado, como de vidrio esmerilado, debido al depósito de HBsAg. Las tinciones inmunohistoquímicas pueden detectar antígeno del *core* del virus B, que indica actividad replicativa de este agente, o bien del antígeno, que revela infección por el virus D. Las técnicas de estudio del virus C en el tejido hepático son difíciles y no se utilizan en la práctica clínica.

El contorno del espacio porta aparece nítido en muchos casos, pero también es muy frecuente que en la región periportal aparezcan fenómenos inflamatorios y de necrosis hepatocelular, conocidos como *necrosis erosiva marginal* o *necrosis parcelar periférica,* muy característicos de la hepatitis crónica. Puede afectar a sectores más o menos amplios del margen portal y penetrar más o menos profundamente en el lobulillo e indica actividad de la enfermedad. En ocasiones, la necrosis erosiva marginal se extiende hasta la vena central o hasta los espacios porta contiguos, en forma de puentes de necrosis, que confieren un peor pronóstico. La clasificación actual de la hepatitis crónica tiene en cuenta la intensidad de la actividad necroinflamatoria (o *grado*) y la localización y extensión de la fibrosis (o *estadio*). Ambos conceptos pueden ser evaluados semicuantitativamente, lo que permite estimar más objetivamente la actividad de la enfermedad, medida por el grado, y su potencial progresión, definida por el estadio. Existen varios baremos para cuantificar por separado cada una de las lesiones elementales características, lo cual permite estimar la gravedad de la enfermedad, efectuar comparaciones entre pacientes y evaluar más objetivamente la evolución de la enfermedad o la efectividad del tratamiento. El más utilizado es el METAVIR.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Con algunas excepciones, las manifestaciones clínicas son comunes a las distintas variedades histológicas y etiológicas. La mayoría de los pacientes con hepatitis crónica están asintomáticos y la enfermedad se identifica al explorar al paciente por otro motivo, como un examen de salud, una donación voluntaria de sangre o alguna enfermedad intercurrente. La elevación de las transaminasas es el dato que suele revelar la existencia de una enfermedad hepática. En otros casos, el diagnóstico se establece al comprobar la persistencia de elevación de las transaminasas tras un episodio de hepatitis aguda aparentemente resuelto. Algunos pacientes acuden al médico debido a la presencia de astenia, dolorimiento en el hipocondrio derecho u otras molestias poco específicas. Solamente en los casos más graves o más avanzados existen manifestaciones propias de enfermedad hepática, como ictericia o ascitis. Algunos pacientes presentan manifestaciones extrahepáticas, como artralgias, fiebre, lesiones cutáneas, tiroiditis, enfermedad renal o fibrosis pulmonar.

La exploración física suele ser normal, aunque puede hallarse una hepatomegalia moderada, en particular en estadios avanzados y de evolución cirrógena, en los que se pueden observar estigmas cutáneos de hepatopatía crónica. En unos pocos pacientes con infección crónica por el virus B se asocian diversas alteraciones producidas por el depósito de inmunocomplejos HBsAg/anti-HBs sobre estructuras vasculares, como la membrana basal del glomérulo renal o la pared de arterias de pequeño y mediano calibre, que ocasiona la aparición de glomerulonefritis o de poliarteritis nudosa, respectivamente. La infección crónica por el virus C es la causa más frecuente de crioglobulinemia mixta, antes denominada *esencial,* pero, aunque la crioglobulinemia es frecuente en la hepatitis crónica C, son relativamente pocos los pacientes que desarrollan las manifestaciones clínicas asociadas a la misma.

En los exámenes de laboratorio, la alteración más constante es la elevación de las transaminasas, que habitualmente es moderada y pocas veces supera en 8-10 veces los valores normales. Tal elevación suele fluctuar a lo largo de la enfermedad; por lo general suele ser más acusada en las formas más graves, pero existe gran variabilidad individual, lo cual impide valorar la gravedad en función de este dato analítico. El cociente ASAT/ALAT es habitualmente inferior a 1, a diferencia de la hepatitis alcohólica. Las demás pruebas hepáticas por lo común son normales, con excepción de la gammaglutamil-transpeptidasa y de la gammaglobulina, que están elevadas en algunos pacientes. La bilirrubina es normal o está ligeramente elevada y en algunas hepatitis leves existe una elevación moderada de su fracción no conjugada. El hemograma es normal, pero algunos pacientes con estadios avanzados y más frecuentemente en la hepatitis C presentan trombocitopenia, cuya naturaleza no está perfectamente establecida. Su presencia puede sugerir la existencia de cirrosis. Un 20% de los pacientes con hepatitis crónica vírica presentan autoanticuerpos, habitualmente a título más modesto que el que se observa en las hepatitis autoinmunes.

La determinación en el suero del HBsAg y de los anticuerpos anti-VHC y anti-VHD es esencial para efectuar el diagnóstico etiológico. La determinación del anticuerpo contra el antígeno del *core* del virus B (anti-HBc) posee escaso valor diagnóstico. En los pacientes menores de 40 años se debe excluir la enfermedad de Wilson mediante el estudio del metabolismo del cobre. La determinación de la ferritina plasmática posee poca utilidad clínica.

En los pacientes con hepatitis crónica por virus B es importante examinar el sistema antigénico HBe mediante la determinación del HBeAg y de su anticuerpo, anti-HBe, ya que las formas con HBeAg positivo o negativo tienen un comportamiento evolutivo diferente y su tratamiento puede ser distinto. También es imprescindible cuantificar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la actividad replicativa del virus mediante la determinación de la concentración de DNA-VHB en el suero, para lo que se dispone de diversas técnicas, muy sensibles y precisas, basadas en procedimientos de biología molecular. También es posible cuantificar el HBsAg en el suero, identificar el genotipo del virus B y detectar la presencia de ciertas mutaciones en el genoma del virus, pero la utilidad en la clínica de estas determinaciones es menor

En los pacientes con anti-VHC positivo se debe confirmar la presencia de viremia y cuantificarla mediante la determinación del RNA-VHC en el suero, así como identificar el genotipo del virus responsable. En España, el genotipo 1 es el más prevalente (70%), seguido de los genotipos 3, 4, y 2. El nivel de la viremia y el genotipo del virus no se relacionan estrechamente con la gravedad de la enfermedad ni con su evolución natural, pero la determinación de estos marcadores es imprescindible para decidir y guiar el tratamiento. Recientemente se ha descrito que ciertos polimorfismos genéticos en la región IL28B del cromosoma 19, próxima al gen que codifica el interferón λ-3, se asocian con la respuesta al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en pacientes infectados por el genotipo 1 del virus C. La determinación del genotipo IL28B fue útil para adoptar decisiones acerca de tratamientos basados en interferón, pero su utilidad con respecto al tratamiento con los nuevos fármacos con acción antiviral directa es mucho menor.

Entre los exámenes instrumentales, las técnicas de imagen como la ecografía, la TC o la RM no aportan datos significativos para el diagnóstico o para evaluar la gravedad de la hepatitis crónica, pero pueden ayudar a excluir otras enfermedades o sugerir la presencia de cirrosis. En los pacientes con hepatitis crónica y fibrosis hepática avanzada, particularmente si han alcanzado el estadio de cirrosis, es esencial practicar ecografías semestralmente a fin de identificar precozmente el desarrollo de un carcinoma hepatocelular.

Existen varios procedimientos no invasivos para evaluar la gravedad de la fibrosis hepática. El más utilizado, la elastometría hepática, se basa en la medida de la elasticidad del tejido hepático mediante ultrasonidos. La elasticidad hepática guarda relación con la intensidad de la fibrosis hepática, de forma que en los pacientes con fibrosis avanzada o con cirrosis el hígado es más rígido que en los pacientes con fibrosis leve o ausente. La elastometría proporciona información generalmente fiable para valorar el estadio evolutivo de la enfermedad, aunque algunos factores como la inflamación hepática intensa, la colestasis, la congestión pasiva o la obesidad pueden dificultar la interpretación de los resultados. Su realización es muy simple e inocua y su costo es bajo, por lo que puede repetirse cuantas veces se considere necesario para valorar la evolución de la enfermedad y, posiblemente, también la efectividad a largo plazo del tratamiento.

Para estimar la gravedad de la fibrosis hepática se han descrito otros procedimientos no invasivos basados en fórmulas matemáticas simples que incluyen datos clínicos o analíticos de fácil obtención y son útiles sobre todo para detectar, con fiabilidad razonable, la presencia de cirrosis o para descartar la existencia de fibrosis significativa. Estos procedimientos, al igual que la elastometría, están mejor validados en la hepatitis C.

La biopsia hepática fue útil en el pasado para confirmar el diagnóstico y para valorar la intensidad de los cambios inflamatorios y la extensión de la fibrosis. Sin embargo, por ser un procedimiento caro y no exento de riesgos su realización no es necesaria habitualmente, aunque puede tener interés en algunos casos, especialmente en pacientes con hepatitis crónica por virus B o cuando se sospeche la coexistencia de algún proceso distinto como la enfermedad hepática alcohólica, la esteatohepatitis no alcohólica o la hepatitis autoinmune, entre otros.

PRONÓSTICO

La evolución de la hepatitis crónica vírica es distinta según cuál sea el virus responsable.

HEPATITIS CRÓNICA B

La hepatitis crónica por virus B es una enfermedad muy heterogénea debido a que a lo largo de su evolución ocurren importantes cambios, cuya aparición, intensidad y consecuencias difieren considerablemente de unos pacientes a otros. A grandes rasgos se pueden distinguir tres períodos sucesivos en la evolución de la infección crónica por el virus B. El primer período, denominado *de inmunotolerancia,* se caracteriza por la existencia de escasa reactividad del sistema inmune contra la infección, lo que permite que el virus se replique muy activamente, por lo que los niveles de DNA-VHB en el suero están muy elevados. Al propio tiempo las transaminasas son normales o casi normales y el hígado presenta pocas lesiones. Típicamente el HBeAg es positivo en el suero. Este período, cuya duración es sumamente variable, va seguido por una fase en la que se produce una activación de la inmunidad frente al virus B que conduce al período denominado *de inmunoeliminación,* en el que aparecen lesiones necroinflamatorias en el hígado, ascienden las transaminasas y descienden los niveles de DNA-VHB en el suero.

En la mayoría de las ocasiones, la actividad inmunitaria frente al virus B es eficaz y consigue controlar la replicación del virus, en cuyo caso los niveles de DNA-VHB descienden a niveles muy bajos o indetectables, las transaminasas se normalizan y el HBeAg desaparece para dejar paso a la positividad de anti-HBe. Este proceso, denominado *seroconversión HBe,* es un hito importante en la historia natural de la infección, que conduce al estado de portador inactivo del VHB, anteriormente denominado *portador sano,* caracterizado por la normalidad de las transaminasas, los niveles muy bajos de DNA-VHB en el suero y la positividad de anti-HBe, con HBsAg positivo y en ausencia de lesiones hepáticas significativas. La tasa anual de seroconversión HBe espontánea es del 1%-20%. Es mayor en los niños y adolescentes y más rara en los homosexuales masculinos e inmunodeprimidos. El estado de portador inactivo del VHB obedece a la existencia de una mínima actividad replicativa del virus, se mantiene habitualmente durante muchos años y tiene un buen pronóstico. No obstante, los pacientes deben ser controlados porque la infección puede reactivarse en algunos casos. Es raro que la hepatitis B se reactive espontáneamente pero, por el contrario, la reactivación es frecuente en portadores inactivos que reciben tratamientos inmunodepresores por enfermedades neoplásicas, hematológicas o de otra naturaleza, especialmente si dichos tratamientos incluyen glucocorticoides o rituximab. En una pequeña proporción de los portadores inactivos se llega a negativizar el HBsAg y aparecen anticuerpos anti-HBs. En el suero y/o en el hígado de algunas personas con HBsAg negativo es posible detectar pequeñas cantidades de DNA-VHB, situación que se denomina *infección oculta* por virus B, cuya trascendencia clínica no es bien conocida, aunque parece escasa. La infección oculta puede convertirse en una infección activa, a veces grave, si el sujeto recibe tratamientos inmunodepresores pero este problema es menos frecuente que la reactivación de la hepatitis B en los portadores inactivos descrita anteriormente.

En una proporción significativa de casos la actividad del sistema inmune es lo suficientemente intensa para ocasionar lesiones hepáticas, pero no es capaz de controlar adecuadamente la replicación del virus, por lo que la enfermedad se mantiene activa mucho tiempo. Estos pacientes presentan transaminasas elevadas de forma persistente o intermitente, positividad continuada de HBeAg y niveles de viremia moderados o francamente altos y en su hígado existen lesiones necroinflamatorias y fibrosis activas, por lo que están en riesgo de que la enfermedad empeore y alcance el estadio de cirrosis. Si esta situación se mantiene existe un alto riesgo de que aparezcan manifestaciones graves de enfermedad hepática que pueden conducir a la muerte a corto plazo.

En algunos pacientes con infección crónica por el virus B, la actividad inflamatoria persiste en ausencia de positividad del HBeAg. Este fenómeno puede explicarse por la existencia de una sobreinfección por virus D o por virus C, pero la mayoría de las veces se debe a la presencia de infección por formas mutantes del virus B, denominadas *HBe-menos,* que presentan ciertas mutaciones del genoma vírico que impiden la producción de HBeAg por los hepatocitos infectados. La hepatitis crónica B con HBeAg negativo es muy frecuente en el área mediterránea y en Oriente y constituye actualmente la forma más común de hepatitis crónica B en nuestro medio. Por el contrario, es menos frecuente en países anglosajones y en Sudamérica. Estas diferencias están relacionadas con la distinta distribución geográfica de los genotipos del virus B, algunos de los cuales permiten la aparición de formas mutantes HBe-menos.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

A diferencia de la hepatitis B con HBeAg positivo, la hepatitis crónica B con anti-HBe positivo incide en sujetos de mayor edad y presenta escasa tendencia a remitir espontáneamente por completo. Cursa a menudo con brotes repetidos de reactivación, con picos de transaminasas y concentraciones elevadas de DNA vírico en el suero, intercalados con períodos de remisión. La evolución de esta forma de hepatitis crónica suele ser menos favorable que la de la hepatitis crónica B con HBeAg positivo, por lo que la presencia de fibrosis hepática avanzada o de cirrosis en el momento del diagnóstico es frecuente en estos pacientes. Esto es así porque la aparición de mutaciones HBe-menos es un fenómeno relativamente tardío de la historia natural de la infección crónica por el virus B. No obstante, muchos pacientes con hepatitis crónica HBeAg negativo presentan una evolución relativamente benigna a lo largo de los años, con niveles modestos de replicación viral, escasa actividad inflamatoria y escasa empeoramiento de la fibrosis hepática. Su distinción de los verdaderos portadores inactivos del virus B puede ser difícil y requiere el seguimiento cuidados del paciente durante un tiempo prolongado.

HEPATITIS CRÓNICA D

Casi siempre ocurre tras la sobreinfección por el virus D de un portador crónico del virus B. Se manifiesta por un episodio de hepatitis aguda, que puede ser grave o fulminante, y da paso a una hepatitis crónica con mayor actividad que la existente previamente. Aunque la hepatitis crónica delta cursa con pocas manifestaciones clínicas, su remisión espontánea es poco frecuente. El desarrollo de cirrosis es más común y más precoz que en la hepatitis crónica B, pero también es frecuente que los pacientes permanezcan asintomáticos muchos años.

HEPATITIS CRÓNICA C

La evolución de las hepatitis crónicas por virus C es variable. Cursa también con escasas manifestaciones clínicas, pero las transaminasas se mantienen elevadas durante largo tiempo y, en algunos pacientes, presentan valores fluctuantes e incluso largos períodos de normalidad. Las hepatitis crónicas C aparentan ser benignas porque los pacientes se mantienen asintomáticos o con síntomas mínimos e inespecíficos durante mucho tiempo. Sin embargo, en un número de enfermos no bien determinado, aunque probablemente no inferior a un tercio de los casos, se comprueba el desarrollo de una cirrosis hepática al cabo de muchos años, probablemente más de 20. Los enfermos con cirrosis ya establecida pueden permanecer asintomáticos durante mucho tiempo, pero también es posible que presenten manifestaciones de descompensación por el desarrollo de hipertensión portal. También es posible que en estos pacientes aparezca un cáncer primitivo de hígado, por lo que deben ser controlados periódicamente mediante ecografía. A lo largo de tan prolongada evolución se detecta habitualmente la presencia en el suero de RNA específico del virus C, como expresión de la replicación continuada del virus en el hígado, pero la concentración de RNA-VHC sérico no guarda relación con la gravedad de la enfermedad hepática.

En la hepatitis crónica C, la actividad replicativa del virus se mantiene relativamente constante durante muchos años, sin presentar las grandes fluctuaciones que a menudo ocurren en la hepatitis B. No se conoce perfectamente por qué razones la evolución a largo plazo es más desfavorable en unos pacientes que en otros, pero se han identificado diversos factores que se asocian a una progresión más rápida de la fibrosis hepática. Entre ellos se encuentran el consumo de alcohol, incluso en cantidades no excesivas, la adquisición de la infección a una edad avanzada, la coinfección con el HIV, factores raciales (la hepatitis C evoluciona peor en afroamericanos e hispanos que en caucásicos), el exceso de peso y la resistencia a la insulina. El genotipo del virus no es un determinante esencial de la evolución de la hepatitis crónica C, aunque algún estudio sugiere un empeoramiento más rápido de la fibrosis en pacientes infectados por el genotipo 3.

TRATAMIENTO

MEDIDAS GENERALES

El tratamiento de la hepatitis vírica crónica está experimentando profundos cambios como consecuencia de la disponibilidad de nuevos fármacos. Aunque se han producido avances muy importantes, el tratamiento de esta enfermedad, y particularmente el de la hepatitis C, aún es objeto de intensa investigación.

Dado que la hepatitis crónica es una enfermedad heterogénea, es necesaria una valoración cuidadosa de cada paciente antes de decidir el tratamiento. No obstante, una serie de normas son comunes a todos los enfermos, que deben ser estimulados a desarrollar una actividad lo más normal posible, con una alimentación amplia y variada, si bien es necesario evitar el consumo excesivo de alcohol. En los pacientes obesos con hepatitis C la pérdida de peso puede aportar beneficios.

HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS B

El principal objetivo del tratamiento de la hepatitis crónica B es controlar la replicación del virus, lo cual determina el cese de la actividad inflamatoria, la detención de la progresión de la enfermedad y la regresión más o menos completa de las lesiones hepáticas. El objetivo ideal, la erradicación completa de la infección, rara vez se alcanza porque el virus B posee mecanismos de latencia (formación de moléculas de DNAccc [circular covalente cerrado] en las células infectadas) que escapan a la acción de los fármacos disponibles actualmente. Está autorizado el empleo de dos tipos de fármacos: el interferón α (pegilado o no) y algunos análogos de nucleósidos (lamivudina, entecavir, telbivudina) o de nucleótidos (adefovir y tenofovir), aunque otros fármacos están en estudio. En pacientes con hepatitis B, el interferón α estimula la actividad del sistema inmunitario contra los hepatocitos infectados y, además, posee acción antiviral. Debido a que ocasiona numerosos efectos adversos, la mayoría de los pacientes no lo toleran bien, por lo que el tratamiento con interferón debe tener una duración limitada. Los análogos de nucleósidos o de nucleótidos actúan directamente contra el virus y bloquean la síntesis de su cadena de DNA, lo que reduce sustancialmente la replicación viral. Se administran por vía oral en una sola toma diaria y su tolerancia es excelente, lo que permite prolongar el tratamiento durante mucho tiempo. Sin embargo la prolongación del tratamiento puede inducir la aparición de mutaciones en el genoma viral que confieren resistencia al fármaco, hecho que comporta la pérdida de los beneficios del tratamiento. El riesgo de resistencia es alto frente a lamivudina, intermedio frente a adefovir o telbivudina, muy bajo frente a entecavir y no se ha descrito frente a tenofovir. Entecavir y tenofovir posen además mayor potencia antiviral, por lo que actualmente se les considera como los fármacos de primera elección para el tratamiento de la hepatitis B.

El tratamiento de la hepatitis B adolece de inconvenientes, pero su utilización adecuada permite resolver situaciones graves y mejorar la evolución de los pacientes menos graves. Su eficacia es escasa en pacientes con tolerancia inmunológica a la infección, no está indicado en los portadores inactivos bien documentados y es cuestionable en pacientes con hepatitis leve y estable. Es algo distinto según el estado del sistema antigénico HBe.

Hepatitis crónica con HBeAg positivo

En la hepatitis crónica con HBeAg positivo el interferón α acelera la seroconversión a anti-HBe y la transición al estado de portador inactivo y, a largo plazo, aumenta modestamente la tasa de negativización del HBsAg. El tratamiento consiste en la administración semanal de interferón α pegilado durante 48 semanas. Aproximadamente el 30% de los pacientes con hepatitis crónica HBeAg positivo responden satisfactoriamente al interferón y la buena respuesta se observa preferentemente en los pacientes con transaminasas más elevadas y niveles relativamente bajos de replicación del virus o con infección por genotipo A o B, mientras que los pacientes en fase de inmunotolerancia rara vez responden al tratamiento. En los pacientes con cirrosis debe usarse con mucha precaución y está contraindicado en la cirrosis descompensada.

Los análogos de nucleósidos o de nucleótidos son bien tolerados e inducen un descenso de la replicación viral, tanto más marcado y rápido cuanto mayor es la potencia antiviral de cada fármaco. No obstante, la tasa de negativización del HBeAg conseguida tras 1 año de tratamiento con cualquiera de ellos es bastante similar, de alrededor del 20%. Los pacientes con transaminasas más elevadas tienen más

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

posibilidades de responder favorablemente. La excelente tolerancia permite prolongar el tratamiento durante años, lo que incrementa la posibilidad de seroconversión HBe, pero esta estrategia tiene el riesgo de que el virus desarrolle resistencia al fármaco por lo que únicamente debe contemplarse si se utilizan fármacos con bajo riesgo de resistencia (tenofovir, entecavir). El tratamiento debe mantenerse al menos 6 meses una vez se ha documentado la seroconversión a anti-HBe, hecho que suele ir acompañado de una remisión duradera de la enfermedad. Pueden ocurrir reactivaciones tardías, por lo que es preciso prolongar el control de forma indefinida o hasta que se produzca la seroconversión HBs, que es poco frecuente.

Hepatitis crónica con HBeAg negativo

La actividad replicativa del virus B es generalmente menor en estos pacientes que en los pacientes con HBeAg positivo. No obstante, el tratamiento de la hepatitis crónica con HBeAg negativo es difícil, principalmente por su marcada tendencia a recidivar si se interrumpe la terapia antiviral.

La tasa de respuesta bioquímica y virológica al interferón α administrado durante 1 año es muy elevada y está especialmente bien documentada con el interferón pegilado. Sin embargo, la recaída al suspender el tratamiento es muy frecuente y sólo una minoría de los pacientes tratados mantienen una remisión duradera. No se dispone de datos que permitan identificar a los pacientes que podrían mantenerse en remisión tras un tratamiento de duración limitada. Además, el tratamiento con interferón generalmente no es bien tolerado.

El tratamiento con análogos de nucleósidos o nucleótidos es bien tolerado y la mayoría de los pacientes responden favorablemente, con descenso del DNA-VHB a niveles indetectables o muy bajos, normalización de las transaminasas y mejoría histológica. Sin embargo, los beneficios se mantienen pocas veces si se interrumpe la administración del fármaco. De hecho, la duración óptima del tratamiento no ha sido establecida y es posible que el fármaco deba ser administrado durante un tiempo indefinido una vez iniciado el tratamiento. La prolongación del tratamiento puede comportar problemas de resistencia, que dificultan el manejo del paciente e incrementan el costo del tratamiento. Estas dificultades pueden minimizarse si se emplean fármacos con bajo riesgo de resistencia. Por otra parte, no se dispone de datos acerca de la seguridad de estos fármacos a largo plazo. Por todo ello parece razonable iniciar el tratamiento únicamente en aquellos pacientes que presenten enfermedad avanzada o moderadamente avanzada según criterios clínicos, virológicos e histológicos. En los pacientes con hepatitis leve la indicación del tratamiento es menos clara, pero estos pacientes deben ser controlados estrechamente.

Pacientes con cirrosis por virus B

Los pacientes con cirrosis por virus B están en riesgo de presentar complicaciones, particularmente si aún presentan evidencias de replicación activa del virus y más aún si presentan signos clínicos de descompensación. En estos pacientes el interferón, por su acción inmunoestimulante, puede incrementar la necrosis de hepatocitos infectados y empeorar la evolución, por lo que en general no se aconseja su uso y está contraindicado en pacientes clínicamente descompensados. Por el contrario, el tratamiento con análogos es eficaz para prevenir la aparición de complicaciones en pacientes compensados y mejorar la función hepática y el pronóstico en los descompensados. Se ha descrito la regresión de la cirrosis en una elevada proporción de pacientes con cirrosis compensada tratados con análogos durante varios años, y algunos estudios sugieren que el uso de estos fármacos puede disminuir la incidencia de carcinoma hepatocelular. El buen control de la replicación del virus B con estos fármacos minimiza la recurrencia de la infección tras el trasplante hepático, circunstancia con consecuencias catastróficas hace unos pocos años.

Los pacientes con infección crónica por virus B están en riesgo de desarrollar un carcinoma hepatocelular. El riesgo es especialmente elevado en pacientes con cirrosis, incluso si la actividad de la enfermedad está controlada. En los pacientes no cirróticos el riesgo es menor pero no despreciable, sobre todo en varones, si existen antecedentes familiares o si la infección es de larga duración, así como en pacientes procedentes de áreas de alta endemicidad. Los controles periódicos mediante ecografía abdominal permiten detectar precozmente la presencia de tumor y deben efectuarse rigurosamente en todos los pacientes en riesgo.

HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS D

No existe ningún tratamiento satisfactorio en esta situación. El interferón, administrado durante 1 año o 2, sólo es eficaz en una minoría de pacientes. Los análogos de nucleósidos o nucleótidos activos frente al virus B no son útiles, puesto que la replicación del virus B ya está reprimida en la mayoría de los pacientes con sobreinfección por virus D.

HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C

La hepatitis crónica C es un problema con importantes implicaciones sanitarias por su elevada prevalencia y, a menudo, por sus graves consecuencias. Su tratamiento ha sido, y es, objeto de intensa investigación porque los fármacos utilizados hasta ahora ofrecían resultados poco satisfactorios ya que su eficacia era relativamente baja y sus efectos adversos muy frecuentes, hecho que condicionaba una baja aplicabilidad, particularmente en los pacientes con enfermedad más avanzada y más necesitados de tratamiento. Por el contrario, muy recientemente se han introducido una serie de nuevos fármacos que, utilizados en diversas combinaciones, inhiben rápida, profunda y definitivamente la replicación del virus C. En general, la tolerancia a estos fármacos es excelente, lo que permite aplicarlos incluso a pacientes intratables en épocas recientes. Desafortunadamente, su elevado costo obliga a establecer prioridades para su empleo.

A diferencia de la hepatitis B, la infección por virus C puede ser erradicada definitivamente. La supresión de la infección comporta notables beneficios clínicos que están particularmente bien documentados en pacientes con cirrosis pero que también son evidentes en pacientes con hepatitis crónica menos avanzada. La efectividad del tratamiento se evalúa por la respuesta virológica, basada en la medición en el suero del RNA vírico mediante técnicas muy sensibles de biología molecular. La respuesta virológica sostenida se define por la ausencia de RNA-VHC detectable en el suero a las 12 semanas de haber concluido el tratamiento y, en términos prácticos, equivale a la curación de la infección. En pocos pacientes, el tratamiento no consigue que el RNA-VHC se negativice (pacientes no respondedores) y en otros casos el RNA-VHC se hace indetectable mientras el paciente recibe tratamiento pero reaparece inmediatamente después de interrumpirlo (pacientes con recaída). En raras ocasiones, el RNA-VHC reaparece en el suero durante el tratamiento *(breakthrough)*. Con los nuevos fármacos, estas respuestas desfavorables son poco frecuentes.

Interferón α pegilado y ribavirina

El tratamiento de la hepatitis crónica C se basó durante muchos años en la administración de interferón α pegilado y ribavirina. El interferón pegilado es una formulación farmacéutica que retrasa la eliminación del fármaco y permite que el interferón administrado se mantenga a un nivel adecuado con una sola inyección subcutánea semanal. El interferón tiene un efecto antiviral indirecto mediado por la estimulación de varios genes intracelulares que interfieren en el ciclo biológico del virus C. Sus efectos adversos son muy numerosos y frecuentes.

La ribavirina es un análogo de los nucleósidos con actividad frente a diversos virus, aunque en el caso de la hepatitis C se cree que su eficacia terapéutica está en relación más bien con sus propiedades inmunomoduladoras (estimula la respuesta Th1), aunque también ejerce una cierta actividad directa frente al virus C. Se administra por vía oral, a dosis de 800 a 1400 mg al día, según el peso del paciente, Con frecuencia ocasiona hemólisis que puede dar lugar a anemia, de gravedad variable, que puede dificultar el empleo del fármaco.

El tratamiento con interferón pegilado y ribavirina lograba la curación de la infección en alrededor del 50% de los pacientes tratados. Los pacientes con genotipo 2 y 3 respondían más frecuentemente que los infectados con genotipo 1 o 4. La tasa de curación guardaba una relación inversa con la gravedad de la fibrosis hepática y era muy baja en pacientes con cirrosis, es decir, el tratamiento era mucho menos eficaz en los pacientes que

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

más lo necesitaban. Este tratamiento debía ser administrado durante un tiempo prolongado, entre 24 y 72 semanas, dependiendo del genotipo del virus y de la respuesta virológica inicial. La combinación de interferón y ribavirina tenía diversas contraindicaciones que no permitían iniciar el tratamiento en muchos casos y sus efectos adversos hacían del mismo un proceso difícil de soportar y a menudo obligaban a suspenderlo. Las combinaciones de nuevos fármacos con acción antiviral directa han conducido al abandono del tratamiento clásico con interferón y ribavirina en los países en que aquellos están disponibles.

Fármacos con acción antiviral directa

Gracias a los avances en el conocimiento del ciclo biológico del virus C y a la disponibilidad de técnicas para estudiarlo *in vitro* (replicones, cultivos celulares) ha sido posible identificar muchas moléculas capaces de inhibir selectivamente distintas funciones del genoma del virus C que son esenciales para su replicación. Algunas de estas moléculas son apropiadas para el uso clínico. El cuadro 35-1 muestra los fármacos con acción antiviral directa contra el virus C que ya han sido autorizados o que lo serán próximamente, clasificados según su mecanismo de acción.

Cuadro 35-1 Fármacos con acción antiviral directa disponibles para el tratamiento de la hepatitis C

INHIBIDORES DE LA PROTEASA
Boceprevir
Telaprevir
Simeprevir
Paritaprevir
Asunaprevir*
Grazoprevir*

INHIBIDORES DE NS5A
Daclatasvir
Ledipasvir
Ombitasvir
Elbasvir*
Velpatasvir*

INHIBIDORES DE LA POLIMERASA
Nucleósidos
Sofosbuvir

No nucleósidos
Dasabuvir
Beclabuvir*

*No autorizados todavía para su utilización crónica.

Estos fármacos se administran por vía oral y generalmente son muy bien tolerados. Ninguno de ellos puede ser utilizado en forma de monoterapia, que facilitaría la aparición de mutantes resistentes, sino que deben ser administrados en forma de combinaciones dobles o triples que bloquean la replicación del virus al incidir simultáneamente en distintos puntos de su ciclo biológico. También pueden ser administrados en combinación con interferón pegilado y ribavirina. La tabla 35-1 resume las principales combinaciones de fármacos que pueden ser utilizadas actualmente en el tratamiento de la hepatitis C. La elección de una u otra depende sobre todo del genotipo del virus C y, en el caso del genotipo 1, también del subtipo 1a o 1b. Asimismo, son importantes otros factores como la posibilidad de que el paciente pueda recibir (y esté dispuesto) interferón o no, como la disponibilidad de fármacos, así como los condicionantes económicos, ya que el costo de una u otra combinación puede variar significativamente. Existe, por tanto, un amplio abanico de posibilidades terapéuticas que permite elegir la que mejor convenga a las circunstancias de cada paciente.

En comparación con los antiguos tratamientos con interferón y ribavirina, los tratamientos basados en el empleo de los nuevos agentes antivirales directos, especialmente si se utilizan en combinaciones libres de interferón, ofrecen un gran número de ventajas. La más notable es que las tasas de curación de la infección se aproximan o alcanzan el 100%, aunque son algo menores en los pacientes con cirrosis. La tolerancia al tratamiento es excelente, lo que permite tratar a cualquier tipo de paciente. Su administración es simple y la duración del tratamiento es corta, lo que facilita el cumplimiento terapéutico. Aunque la información disponible es reducida, parece que estas ventajas también alcanzan a los pacientes con cirrosis descompensada, si bien el beneficio de la erradicación de la infección en pacientes descompensados, si no va seguida de un trasplante hepático, es todavía poco conocida (los primeros estudios indican que en una proporción importante de pacientes mejoran la función hepática con la erradicación del virus). El elevado precio constituye actualmente el principal inconveniente de estos medicamentos.

Los fármacos con acción antiviral directa pueden interactuar en mayor o menor medida con numerosos medicamentos, a menudo de uso común, así como con algunos derivados herbáceos. Antes de iniciar el tratamiento, es necesario revisar el historial terapéutico del paciente para identificar posibles interacciones que puedan obligar a usar algunos medicamentos con precaución, a modificar su dosificación o incluso a evitar su empleo.

El tratamiento puede efectuarse utilizando alguno de los agentes con acción antiviral directa en combinación con interferón pegilado y ribavirina o bien de forma exclusivamente oral mediante la combinación de dos o tres de ellos junto con ribavirina o sin ella. En la tabla 35-1 se resumen las principales características de las diferentes pautas terapéuticas disponibles.

Tabla 35-1 Principales características de los regímenes terapéuticos con agentes de acción directa contra el virus de la hepatitis C

RÉGIMEN TERAPÉUTICO	APLICABILIDAD SEGÚN EL GENOTIPO VIRAL	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (SEMANAS)	TASA DE RVS (%)	
			NO CIRROSIS	CIRROSIS
CON INTERFERÓN				
Simeprevir + PR	1, 4	24 o 48	73-84	60
Sofosbuvir + PR	Todos	12	80-90	70-80
SIN INTERFERÓN				
Sofosbuvir + ledipasvir ± RBV	1, 4, 5, 6	8, 12 o 24	96-99	95-98
Paritaprevir/ ritonavir + ombitasvir + dasabuvir ± RBV	1	12 o 24	90-99	92-99
Paritaprevir/ ritonavir + ombitasvir + RBV	4	12 o 24	100	No evaluado
Sofosbuvir + RBV	2	12 o 20	88-100	82-89
Sofosbuvir + simeprevir ± RBV	1, 4	12 o 24	93-96	75-87
Sofosbuvir + daclatasvir	Todos	12 o 24	89-100	70

PR: interferón pegilado + ribavirina; RBV: ribavirina; RVS: respuesta virológica sostenida.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Un concepto que se debe tener presente es que el desarrollo de la farmacopea frente al virus C está en continua y rápida evolución, por lo que es previsible que los esquemas terapéuticos actuales no estén plenamente vigentes dentro de poco tiempo.

Regímenes con interferón pegilado y ribavirina

La introducción de los inhibidores de la proteasa boceprevir y telaprevir, los dos primeros agentes con acción antiviral directa en ser utilizados en clínica, supuso el inicio del cambio en el tratamiento de la hepatitis C. En combinación con interferón pegilado y ribavirina ofrecían unos resultados significativamente superiores a los obtenidos con la combinación clásica de interferón pegilado y ribavirina, aunque claramente insatisfactorios en pacientes con fibrosis hepática avanzada y en pacientes con respuesta parcial o nula a tratamientos previos. Puesto que, además, ocasionan numerosos y frecuentes efectos adversos, a veces graves, su uso ha dejado de estar recomendado.

Simeprevir (otro inhibidor de la proteasa viral) puede administrarse con interferón pegilado y ribavirina en pacientes con genotipo 1 o 4. Su eficacia es aceptable, aunque menos en pacientes con cirrosis. En comparación con otras opciones, esta combinación adolece de inconvenientes: el período de tratamiento (24 o 48 semanas) es más largo, la administración prolongada de interferón más ribavirina ocasiona problemas de aceptabilidad y de tolerancia y simeprevir puede ocasionar algunos problemas dermatológicos, generalmente leves, así como elevación transitoria de la bilirrubina libre.

Sofosbuvir en combinación con interferón pegilado y ribavirina puede administrarse a pacientes infectados con cualquier genotipo. Ofrece una alta tasa de eficacia y la duración del tratamiento es de 12 semanas solamente, hecho que puede aliviar los inconvenientes derivados del uso conjunto con interferón pegilado y ribavirina. Sofosbuvir es bien tolerado.

Regímenes sin interferón

Se caracterizan por su fácil administración, alta eficacia, generalmente superior al 90%, y excelente tolerancia. Algunos de los regímenes disponibles también son altamente eficaces en pacientes en los que han fallado tratamientos previos, incluyendo los basados en interferón pegilado y ribavirina en combinación con boceprevir o telaprevir. Tienen el importante inconveniente de que su costo es muy elevado. Virtualmente todos los pacientes responden de forma rápida, de manera que el RNA-VHC casi siempre es indetectable tras unas pocas semanas de tratamiento. La tasa de recaídas es muy baja, lo que hace difícil identificar *a priori* a los pacientes que no van a mantener la respuesta virológica al finalizar el tratamiento. Por ello, a diferencia de los tratamientos con interferón, no se han podido establecer reglas para interrumpir precozmente el tratamiento en pacientes que no presentaran respuesta sostenida. En los pacientes que recaen es frecuente detectar mutaciones que confieren resistencia a los fármacos empleados, pero la presencia de tales mutaciones antes del inicio tratamiento no está claramente relacionada con el fracaso del mismo.

Sofosbuvir más ledipasvir se formulan juntos en una sola tableta que se administra una vez al día, lo que facilita el cumplimiento terapéutico. No se recomienda su uso en pacientes con genotipo 2 o 3, pero sí en pacientes con genotipos 1 y 4. En pacientes sin cirrosis la duración del tratamiento es de 12 semanas solamente, mientras que en pacientes con cirrosis se recomienda añadir ribavirina o prolongar el tratamiento a 24 semanas, o ambas cosas si existen factores predictivos de mala respuesta. En pacientes muy seleccionados, con genotipo 1b, escasa fibrosis y baja viremia, 8 semanas de tratamiento pueden ser suficientes. La combinación sofosbuvir y ledipasvir se ha utilizado con éxito en pacientes con cirrosis descompensada.

Otros regímenes combinan paritaprevir/ritonavir y ombitasvir, que se formulan en una cápsula, para su administración en pacientes con genotipo 4 o en combinación con dasabuvir en pacientes con genotipo 1. Estos regímenes no están recomendados en pacientes con otros genotipos. En los pacientes con genotipo 1b se administran durante 12 semanas, junto con ribavirina si existe cirrosis. En los pacientes con genotipo 1a se administra siempre con ribavirina durante 12 o 24 semanas en pacientes con cirrosis. En pacientes con genotipo 4 el tratamiento siempre debe incluir ribavirina y prolongarse durante 12 o 24 semanas en los pacientes con cirrosis. Puesto que estas combinaciones incluyen varios fármacos, es particularmente importante revisar las posibles interacciones con otros medicamentos antes de iniciar el tratamiento.

Sofosbuvir y ribavirina constituyen una combinación simple y bien tolerada que conforman el tratamiento de elección pacientes infectados con genotipo 2. Se administra durante 12 semanas, pero el tratamiento debe prolongarse durante 16 o 20 semanas si existe cirrosis. También es muy eficaz si se administra durante 24 semanas en pacientes con genotipo 3, aunque para este genotipo existen otras opciones que parecen más convenientes.

La combinación de sofosbuvir y simeprevir ha sido muy utilizada antes de que se dispusiera de otras opciones de introducción más reciente. Está indicada en pacientes infectados con genotipo 1 o 4. Su administración es simple: un comprimido diario de cada fármaco, que se administran durante 12 semanas en los pacientes sin cirrosis. Si existe cirrosis, es necesario añadir ribavirina o extender el tratamiento a 24 semanas.

La combinación de sofosbuvir con daclatasvir puede ser utilizada frente a todos los genotipos y tiene especial interés en el tratamiento de la infección por genotipo 3, en que otras combinaciones son menos satisfactorias. Su administración, un comprimido de cada fármaco al día, es muy simple y la tolerancia es excelente. En ausencia de cirrosis se administra durante 12 semanas, sin ribavirina. En los pacientes con cirrosis infectados con genotipo 1, 4, 5 o 6 se administra durante 12 semanas junto con ribavirina o durante 24 semanas sin ribavirina. En los pacientes con cirrosis y genotipo 3 se debe añadir ribavirina y extender el tratamiento a 24 semanas, mientras que un tratamiento de 12 semanas sin ribavirina es suficiente en los pacientes con cirrosis y genotipo 2.

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO

Idealmente el tratamiento estaría indicado en todos los pacientes con hepatitis crónica C. Sin embargo, en la práctica, este objetivo es todavía inalcanzable por razones logísticas y económicas. Por este motivo se han elaborado criterios para que el tratamiento se administre de forma prioritaria a los pacientes con mayor riesgo de presentar complicaciones a corto o medio plazo, así como a sujetos con riesgo sustancial de transmitir la enfermedad (cuadro 35-2).

Cuadro 35-2 Criterios para la priorización del tratamiento en la hepatitis crónica C

- Pacientes con fibrosis hepática avanzada (F3 o F4) o con cirrosis descompensada
- Pacientes en lista de trasplante o trasplantados con recurrencia de la infección
- Pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B o con el de la inmunodeficiencia humana
- Pacientes con manifestaciones extrahepáticas graves: vasculitis crioglobulinémica, nefropatía asociada a la infección por virus C, linfoma no hodgkiniano o con astenia incapacitante
- Personas con riesgo sustancial de transmitir la infección: usuarios activos de drogas por vía intravenosa, homosexuales masculinos promiscuos, pacientes en hemodiálisis, individuos encarcelados, personal sanitario que realice procedimientos invasivos
- El tratamiento puede estar justificado en pacientes con fibrosis hepática moderada (F2)
- En pacientes con enfermedad hepática mínima o ausente, la indicación de tratamiento y su inicio deben evaluarse de forma individualizada
- El tratamiento no está indicado en personas con enfermedades no hepáticas que impliquen una disminución de la supervivencia

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES

Los pacientes con *cirrosis descompensada,* en los que el interferón está contraindicado, pueden ahora ser tratados con antivirales directos, aunque la información disponible es limitada, especialmente en paciente en estadio Child C. Se han utilizado las combinaciones de sofosbuvir con ribavirina, con ledipasvir o con daclatasvir (útil en pacientes con genotipo 3) y también la combinación de grazoprevir con elbasvir, todas ellas con ribavirina si el paciente la admite. La tasa de respuesta virológica es muy aceptable, superior al 80%, y el tratamiento es bien tolerado en general. Los parámetros bioquímicos de función hepática mejoran en la mayoría de los pacientes con respuesta virológica, pero todavía es pronto para evaluar los efectos beneficiosos a medio o largo plazo sobre la supervivencia o sobre la aparición de complicaciones. Estos pacientes deberían ser asistidos en centros con experiencia en el manejo de enfermos graves y con facilidades para el trasplante hepático.

En los pacientes *coinfectados con el virus de la hepatitis B,* el tratamiento debe contemplar ambas infecciones y ajustarse a la situación individual, que puede ser muy variable. Las pautas terapéuticas no difieren de las recomendadas para los pacientes monoinfectados.

En los pacientes *coinfectados con el HIV,* las indicaciones de tratamiento y las pautas terapéuticas son las mismas que en los no coinfectados y los resultados del tratamiento son similares. En esta población es esencial prestar atención a las posibles interacciones con los fármacos utilizados para el tratamiento de la infección por el HIV.

En los pacientes con *enfermedad renal,* el sofosbuvir está contraindicado o se debe utilizar con cautela si el filtrado glomerular es inferior a 30 mL/min. La ribavirina puede causar hemólisis importante y debe ser utilizada con gran precaución o evitada. En pacientes con insuficiencia renal avanzada o en hemodiálisis, el impacto de la infección por el virus C puede ser relativamente modesto, por lo que la decisión de tratar la hepatitis C se debe contemplar en el contexto de cada paciente. En cambio, la erradicación del virus C es importante en candidatos a recibir un trasplante renal porque la inmunosupresión puede tener efectos deletéreos sobre el hígado de estos pacientes. Se dispone de poca información acerca del tratamiento en esta situación. La combinación de simeprevir con daclatasvir puede ser una opción, pero algunos datos indican que la combinación de grazoprevir y elbasvir, aún no disponible, proporciona excelentes resultados, al menos en pacientes con genotipo 1.

En pacientes con *enfermedades extrahepáticas* relacionadas con la infección crónica por el virus C (vasculitis sistémica crioglobulinémica, enfermedad renal, linfoma no hodgkiniano) es verosímil que la erradicación del virus C con los nuevos antivirales sea beneficiosa, pero este extremo todavía no está bien documentado. El tratamiento está indicado si la afectación extrahepática es relevante.

Los pacientes en que *han fallado tratamientos previos* constituyen una población muy heterogénea y su manejo puede ser difícil. En los pacientes que no respondieron al tratamiento clásico con interferón pegilado y ribavirina la tasa de respuesta a las nuevas combinaciones de fármacos orales es muy elevada, similar a la observada en pacientes *naïve.* En los pacientes que no respondieron a la triple terapia con interferón pegilado, ribavirina y boceprevir, telaprevir o simeprevir se obtienen tasas de respuesta superiores al 80% al ser re-tratados con sofosbuvir y simeprevir y aún más elevadas, del 90 a 100%, tras retratamientos con sofosbuvir y daclatasvir o ledipasvir, o con grazoprevir y elbasvir.

Los pacientes en quienes ha fallado un tratamiento que incluyó alguno de los antivirales de introducción más reciente son, afortunadamente, poco numerosos, pero plantean un problema difícil, puesto que la información disponible es aún escasa. El fallo del tratamiento es debido habitualmente a la aparición de resistencia a causa de mutaciones en las regiones del genoma viral que son la diana de los fármacos implicados. El retratamiento requiere, por tanto, considerar la posible existencia de mutantes resistentes y seleccionar fármacos sin resistencia cruzada. Las combinaciones basadas en sofosbuvir, que posee una alta barrera genética, pueden ser las más apropiadas para el retratamiento de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Buti M, García-Samaniego J, Prieto M, Rodríguez M, Sánchez-Tapias JM, Suárez E, et al. Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012). Gastroenterol Hepatol 2012;35:512-28.

EASL Clinical Practice Guidelines. EASL recommendations on the treatment of hepatitis C 2015. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2015 Apr 21; doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.025.

EASL Clinical Practice Guidelines. Management of chronic hepatitis B virus infection. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2012;57:167-85.

EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2014;60:392-420.

EASL-ALEHClinical Practice Guidelines. Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol 2015 April 21; doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.006.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

HEPATOPATÍAS POR TÓXICOS Y MEDICAMENTOS

Capítulo 36

R. J. Andrade Bellido

CONCEPTO

Entre las reacciones adversas originadas por xenobióticos (sustancias con actividad biológica de origen externo que incluyen no sólo a los medicamentos, sino también a productos de la medicina alternativa y complementaria, remedios de herboristería y suplementos dietéticos), las hepáticas representan sólo una fracción mínima, pero su frecuencia no es despreciable. Los fármacos producen toxicidad hepática de forma predecible y reproducible en modelos animales (p. ej., paracetamol) o, lo que sucede en una inmensa mayoría de los casos, con dosis consideradas terapéuticas en casos aislados, y por tanto no predecible ni reproducible, representando una forma peculiar de reacción o «idiosincrasia» al fármaco.

Aunque la incidencia real de hepatotoxicidad en la práctica clínica es desconocida, se cree que únicamente una minoría (la punta del iceberg) de los casos es identificada. De hecho, en un estudio poblacional prospectivo realizado en Islandia la incidencia cruda anual de reacciones hepáticas a fármacos hallada fue de 19,1 casos por 100 000 habitantes, una incidencia superior a la de otras enfermedades hepáticas tales como la hepatitis autoinmune o la cirrosis biliar primaria e incluso a la hepatitis C, siendo en parte la explicación de esta inesperada incidencia la inclusión de una elevada proporción de casos asintomáticos detectados por médicos entrenados para el reconocimiento de esta reacción adversa. Al infradiagnóstico de la hepatotoxicidad contribuye sin duda el hecho de que este debe hacerse todavía hoy por descarte de otras causas de enfermedad hepática, ya que aún no se han conseguido identificar marcadores específicos de lesión hepática tóxica. Se estima, no obstante, que en algunos países occidentales la hepatotoxicidad representa del 2% al 5% de todas las enfermedades del hígado, del 4% al 10% de todos los ingresos hospitalarios por

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ictericia y supone del 20% al 50% de los casos de fracaso hepático fulminante. Los agentes antibacterianos, los antiinflamatorios no esteroideos y los anticonvulsivantes ocupan los primeros lugares en la lista de grupos terapéuticos incriminados en reacciones hepatotóxicas. Amoxicilina-ácido clavulánico encabeza en términos absolutos la relación de compuestos causantes de hepatotoxicidad. Sin embargo, la frecuencia con la que un fármaco determinado provoca hepatotoxicidad idiosincrásica es desconocida, dado que, aunque el número de casos pudiese estimarse de manera aproximada (numerador de la ecuación), no es posible por lo general calcular el número de sujetos expuestos al medicamento (denominador).

PATOGENIA

El hígado desempeña un papel primordial en la biotransformación de las sustancias químicas, incluidos los medicamentos. La mayoría de los tóxicos, por ser lipofílicos, difunden al interior de las células a través de las membranas fosfolipídicas e interfieren en el metabolismo celular o lesionan estructuras vitales. El hígado participa de forma decisiva en la anulación de la toxicidad de tales sustancias. Mediante diversas transformaciones las hace hidrosolubles, lo cual dificulta su entrada en otras células y facilita su excreción con la bilis o la orina.

BIOTRANSFORMACIÓN HEPÁTICA DE XENOBIÓTICOS Y FACTORES DE SUSCEPTIBILIDAD A LA HEPATOTOXICIDAD IDIOSINCRÁSICA

La biotransformación hepática de xenobióticos se produce en tres fases sucesivas. La primera se lleva a cabo en el retículo endoplásmico liso, donde existen enzimas de la superfamilia de los citocromos P_{450} (CYP) y del sistema microsomal monooxigenasa que introducen radicales hidrófilos en esas sustancias, mediante procesos de oxidación, hidroxilación e hidrólisis. Estos procesos son inespecíficos, por lo que intervienen en la transformación de múltiples xenobióticos. Este fenómeno ayuda a entender algunas de las interacciones entre fármacos. La eficacia de esta primera fase no es completa. Por el contrario, es frecuente que genere algunos metabolitos aún más reactivos y tóxicos que el original. Por esta razón, el proceso de desintoxicación requiere una segunda fase que neutralice definitivamente dichos metabolitos mediante la producción de conjugados, que son hidrosolubles, en general carecen de reactividad y toxicidad y se eliminan fácilmente por vía biliar (con la participación de proteínas transportadoras canaliculares) o renal. Esta segunda fase de la biotransformación se realiza tanto en los microsomas como en el citosol y en las mitocondrias, con la participación de glucuroniltransferasas, GSH-*S*-transferasas, sulfotransferasas, *N*-acetiltransferasas, etc. Las enzimas CYP desempeñan un papel esencial en la biotransformación de xenobióticos. Su expresión está determinada genéticamente, aunque intervienen también otros factores, tales como la edad, el sexo, el estado nutricional, las enfermedades asociadas (diabetes mellitus, hipotiroidismo, hepatopatía previa) y la toma de otros fármacos. Existe una tercera fase en la que transportadores de membrana, principalmente *ABCC2, ABCC4* y *ABCB11* (este último que codifica la bomba exportadora de sales biliares [BSEP]), desempeñarían un papel destacado tanto en el control de la captación y excreción celular de xenobióticos activos o de sus productos conjugados como del flujo adecuado de sales biliares al canalículo. Estos transportadores exhiben polimorfismos genéticos funcionales que pueden en teoría contribuir a la retención del xenobiótico nativo o sus metabolitos reactivos, o bien hacer más vulnerables al transportador al efecto directo de algunos fármacos (p. ej., BSEP), con la consiguiente retención de sales biliares citotóxicas. El carácter genético de la expresión de las enzimas de fase I, II y III y la aparente rareza de las reacciones hepatotóxicas idiosincrásicas sugieren que sólo algunos individuos con variantes genéticas infrecuentes y simultáneas de algunos genes implicados en el metabolismo de los fármacos, en presencia de determinados factores ambientales, desarrollen lesión hepática tóxica, como se ha demostrado en estudios de genes candidatos seleccionados por su potencial participación en la biotransformación y eliminación hepática de xenobióticos.

Si bien los factores genéticos son probablemente los determinantes principales en el riesgo de hepatotoxicidad idiosincrásica, es evidente que algunos otros factores tanto del huésped como del fármaco son acompañantes necesarios. Entre los factores del huésped, se ha sugerido que la edad avanzada, el sexo femenino y las comorbilidades, entre otros, incrementarían el riesgo. Sobre este particular, sin embargo, hay algunos mitos y pocos hechos contrastados. En los Registros Español y Americano (DILIN) de Hepatotoxicidad, la distribución de casos por edad y sexo es similar. La diabetes, aunque no incrementa el riesgo de sufrir hepatotoxicidad, se asocia a mayor riesgo de mortalidad en sujetos que sufren una reacción hepatotóxica. Otros factores de riesgo son inherentes a las propiedades fisicoquímicas de los medicamentos. Por ejemplo, la dosis total diaria del compuesto influye en el riesgo de toxicidad idiosincrásica. Hay una relación lineal entre dosis diaria (> 50 mg) y metabolismo hepático > 50% y riesgo de hepatotoxicidad idiosincrásica, incluyendo fallo hepático y trasplante hepático. La utilización de un fármaco a dosis altas (dosis diaria > 100 mg/día) y con elevada lipofilicidad (requiere de metabolismo hepático) resulta en el máximo perfil de riesgo; ha sido denominada *regla de 2* y se encuentra entre una mayoría de fármacos con toxicidad hepática demostrada, probablemente por la propensión de este tipo de compuestos a generar metabolitos reactivos durante su metabolismo hepático. Por otra parte, la mayoría de los agentes que *in vitro* muestran capacidad inhibitoria sobre BSEP se han retirado del mercado o han sufrido advertencias por hepatotoxicidad.

MECANISMOS DE HEPATOTOXICIDAD IDIOSINCRÁSICA: HIPÓTESIS UNIFICADA

Los avances habidos en farmacogenómica con el uso de modernas plataformas bioinformáticas han permitido realizar análisis amplios del genoma (GWAS) en pacientes con hepatotoxicidad idiosincrásica. Dichos estudios GWAS, sin hipótesis *a priori,* no han identificado polimorfismos de genes que gobiernan las fases I, II y III y, sin embargo, han revelado de forma reiterada alelos y haplotipos en la región HLA del cromosoma 6 (de clase II y clase I) asociados al riesgo de hepatotoxicidad idiosincrásica por fármacos tales como flucloxacilina, amoxicilina-clavulánico, ximelagatrán o lumiracoxib, lo que ha modificado la concepción mecanística de la hepatotoxicidad idiosincrásica. La hipótesis más aceptada hasta fecha reciente dictaba que los metabolitos tóxicos generados y acumulados por la conjunción de varios factores (un fármaco con propiedades fisicoquímicas de riesgo en individuos genéticamente susceptibles, y en presencia de factores ambientales propicios) se unirían covalentemente a proteínas celulares, provocando lesión del DNA, de organelas —incluyendo la mitocondria—, estrés oxidativo, muerte celular y una respuesta del sistema inmune innato que culminaría en la lesión hepática. En una parte de estos individuos, los neoantígenos formados inducirían una respuesta del sistema inmune adaptativo mediante su presentación por las moléculas HLA de clase II que provocaría la característica reacción de *hipersensibilidad* con fiebre, exantema, eosinofilia o manifestaciones autoinmunes similares a la hepatitis autoinmune, con aparición de autoanticuerpos (antinucleares, antimúsculo liso). El resto de los sujetos sin dichas manifestaciones sufrirían una reacción de *idiosincrasia metabólica* sin participación del sistema inmune adaptativo. Aunque un daño mitocondrial puede explicar la toxicidad de algunos fármacos (p. ej., amiodarona, ácido valproico o inhibidores de la transcriptasa inversa), los hallazgos de los estudios GWAS sugieren que una vez que se produjese la exposición inicial a los metabolitos reactivos (determinado por las reacciones de fase I, II y III) el sistema inmune adaptativo desempeña un papel primordial desde el principio en sujetos portadores de los alelos HLA de riesgo, incluso en aquellos sin evidencia de manifestaciones inmunes. Por su parte, el sistema inmune innato (interleucinas y otras citocinas), también bajo control genético con variantes polimórficas identificadas en sujetos con toxicidad hepática idiosincrásica, podría ejercer un efecto dual, coestimulando al sistema inmune adaptativo inicialmente y modulando posteriormente la inflamación y la regeneración hepáticas, lo que limitaría o amplificaría el daño según predominase un efecto u otro (fig. 36-1). En apoyo del papel central de la respuesta inmune

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

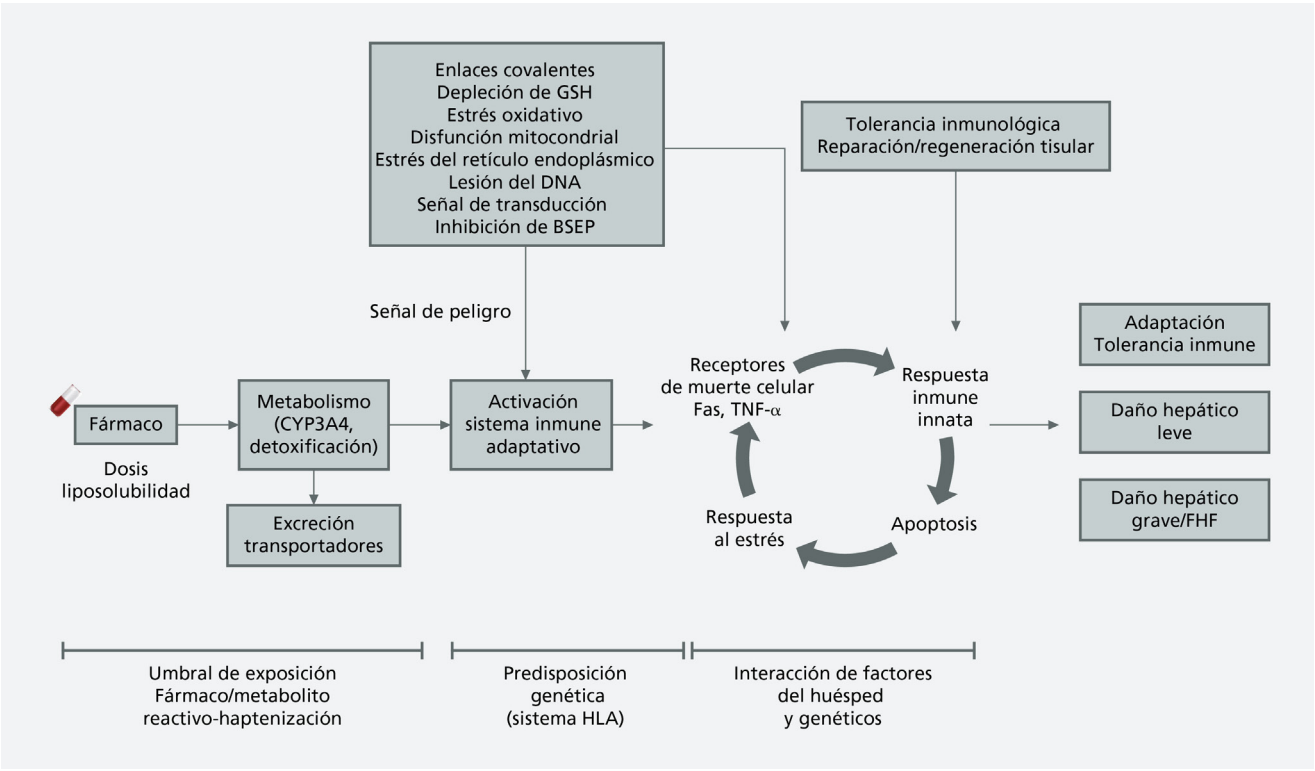


Figura 36-1 Mecanismos de hepatotoxicidad idiosincrásica. BSEP: bomba transportadora de sales biliares; FHF: fallo hepático fulminante; GSH: glutatión; TNF-α: factor de necrosis tumoral α.

adaptativa está el hecho de que también en sujetos que se *adaptan* se ha encontrado una mayor prevalencia de alelos HLA de riesgo (p. ej., lumiracoxib). La adaptación es un fenómeno bien conocido que supone que los fármacos que producen lesión hepática tóxica ocasionan un daño de menor entidad caracterizado por elevaciones asintomáticas de las transaminasas en una proporción aún mayor de individuos expuestos y que se resuelve espontáneamente incluso aunque el tratamiento se mantenga. Actualmente, y basándose en los hallazgos de los estudios GWAS, esta alteración de menor entidad que no progresa a lesión hepática franca se cree que estaría determinada en muchos casos por la respuesta del sistema inmune adaptativo en sujetos predispuestos, con desarrollo posterior de *tolerancia*.

Las consecuencias de estas agresiones son variadas e incluyen la degeneración grasa (macro y microvesicular), la necrosis hepatocelular y la colestasis. Aunque cada fármaco tiende a producir un patrón de lesión hepática relativamente constante, un mismo medicamento puede inducir distintas expresiones clínico-patológicas de hepatotoxicidad. Factores genéticos, tales como los alelos del sistema mayor de histocompatibilidad HLA de la clase II, DRB*15 y DQB*06, y adquiridos, como la edad avanzada, parecen favorecer la expresión de la hepatotoxicidad en forma colestásica.

MECANISMOS MOLECULARES DE LESIÓN HEPÁTICA PREDECIBLE

Las lesiones hepáticas *predecibles* pueden ser producidas directamente por el xenobiótico o a través de algún metabolito surgido en el curso de su biotransformación hepática.

Toxicidad directa por el propio xenobiótico

En estos casos el agente tóxico altera directamente y de forma irreversible estructuras subcelulares que son fundamentales para la vida celular, por ejemplo, las mitocondrias, la membrana plasmática o el citoesqueleto, o alteran procesos metabólicos que son vitales (depleción de ATP, UTP, inactivación de enzimas). Estas lesiones interfieren en la generación de energía, modifican las propiedades fisicoquímicas de las membranas, despolimerizan la actina o anulan el gradiente químico existente entre ambos lados de las membranas. Ejemplos de este tipo de tóxicos son el tetracloruro de carbono, las sales de hierro y cobre y el fósforo.

Toxicidad indirecta a través de metabolitos reactivos del xenobiótico

A este tipo de tóxicos pertenecen la mayoría de los agentes químicos causantes de lesiones hepáticas. La lesión no es provocada directamente por el fármaco o sustancia química a la que se expone el organismo, sino por metabolitos reactivos electrofílicos formados durante su biotransformación hepática. Estos metabolitos reactivos tienden a unirse a macromoléculas que contienen grupos nucleofílicos, por ejemplo, a grupos tiólicos. Las consecuencias de esta unión son variadas, según la importancia funcional que para la célula tengan las macromoléculas a las que se hayan unido esos metabolitos. Entre las moléculas a las que se pueden fijar figuran proteínas de las membranas celulares, esqueleto celular, factores de transcripción, sistemas proteolíticos e incluso el DNA. Las alteraciones de estas y otras moléculas pueden ser incompatibles con la vida celular o iniciar la carcinogénesis (aflatoxina B_1). El glutatión (GSH) desempeña un papel muy importante en la protección de las células frente a los metabolitos electrofílicos, ya que representa el 90% de la reserva celular de grupos tiólicos y se fija a estos metabolitos y los neutraliza. Las lesiones hepatocelulares se inician cuando se agotan las reservas de GSH por la exposición a gran cantidad de sustancias electrofílicas. Al igual que las lesiones provocadas por los tóxicos directos, su gravedad se relaciona con la dosis del tóxico generado, se producen en todos los sujetos expuestos, se pueden reproducir en el animal de experimentación y aparecen tras un período de incubación muy breve. Ejemplo de este tipo de lesiones son las producidas por el *paracetamol*. El paracetamol es un analgésico con un margen terapéutico muy amplio, pero cuando las dosis ingeridas exceden un umbral de seguridad provoca, en una elevada proporción de casos, necrosis de la zona central del ácino hepático, que puede ser grave e incluso seguir un curso fulminante. Ello es debido a una saturación de los sistemas de depuración y a la generación subsiguiente por la vía del citocromo P-450 2E1 (CYP2E1) de un metabolito intermedio altamente reactivo: la *N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina (NAPQI). Estos metabolitos se unen a macromoléculas celulares, principalmente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

proteínas de la membrana celular y mitocondrial, que son esenciales para la vida celular. Además, estos metabolitos son también causa de estrés oxidativo. Inicialmente el GSH depura la NAPQI, pero finalmente las reservas se agotan y se produce la lesión. No obstante, la variabilidad individual con la que una dosis tóxica provoca lesión es también amplia y ello parece depender de factores tanto ambientales como genéticos. La depleción de GSH, que provoca la desnutrición, y el consumo crónico de alcohol, que induce la actividad del CYPE1, reducirían el umbral de dosis tóxica produciendo con mayor frecuencia episodios de «infortunio terapéutico» (toxicidad por dosis elevadas en rango terapéutico).

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de la hepatotoxicidad por xenobióticos son muy variadas pero, a menudo, indistinguibles de las producidas por otras variedades de enfermedad hepática. Pueden ser de curso agudo o crónico, y su gravedad oscilar entre leve y asintomática y grave e incluso fulminante (ictericia intensa, descenso de la actividad de protrombina a menos del 50%, encefalopatía). Las manifestaciones de la toxicidad pueden ser exclusivamente hepáticas, pero también formar parte de un síndrome complejo sistémico (fiebre, urticaria, eosinofilia, artralgias) o multiorgánico (riñón, corazón, sistema nervioso).

HEPATOTOXICIDAD AGUDA

Es la forma más habitual de presentación clínica e incluye tanto los episodios que se resuelven en un corto plazo de tiempo como aquellos en los que la lesión progresa hacia el fracaso hepático agudo grave. En el momento actual existe un consenso amplio respecto a que la mejor forma de definir la lesión hepática tóxica es mediante el uso de los valores de aminotransferasas séricas y de bilirrubina. Así, podría decirse que hay hepatotoxicidad cuando en presencia de un fármaco sospechoso y sin otra explicación aparente se detectan alguna de las siguientes anomalías: a) aumento de la ALAT (GPT) más de 5 veces el límite superior normal; b) aumento de la fosfatasa alcalina más de 2 veces el límite superior normal, o c) aumento de la ALAT (GPT) más de 3 veces el límite superior normal conjuntamente con un aumento de la bilirrubina sérica total más de 2 veces el límite superior normal. El tipo de lesión resultante se clasificará en función de la relación entre el incremento de ALAT/fosfatasa alcalina, en hepatocelular, colestásica o mixta. En la práctica clínica, la toxicidad hepatocelular representa aproximadamente un 55%, la colestásica un 21% y la mixta un 25% de los casos. Estos patrones pueden no coincidir simétricamente con las lesiones estructurales en el hígado, determinadas por la biopsia hepática.

Toxicidad hepatocelular

Los aumentos predominantes de la ALAT sobre los de la fosfatasa alcalina indican toxicidad preferentemente hepatocelular. Expresadas las tasas séricas de ambas enzimas en número de veces el límite superior normal, en estos casos el cociente ALAT/fosfatasa alcalina es siempre igual o superior a 5. Las tasas séricas de ALAT con frecuencia se elevan 10 a 500 veces el límite superior normal.

Estos cambios analíticos son precoces y pueden detectarse en individuos asintomáticos, pero también pueden acompañar a síntomas similares a los que se presentan en las hepatitis agudas víricas (astenia, anorexia, náuseas, ictericia). Cuando la lesión provocada por el tóxico es grave, el síndrome clínico es el de la insuficiencia hepática aguda fulminante y puede ser mortal si no se efectúa un trasplante hepático urgente. La relación de xenobióticos que pueden originar estos cuadros clínico-analíticos es muy extensa.

Las células hepáticas presentan degeneración hidrópica o acidofílica que pueden progresar a la muerte por necrosis o por apoptosis *(cuerpos de Councilman),* respectivamente. La distribución y la magnitud de las lesiones hepatocelulares pueden ser muy variadas para un mismo agente, y oscilan entre necrosis focales, aisladas y dispersas por el lobulillo, hasta masivas, con situaciones intermedias zonales o en puentes.

Toxicidad hepatocelular predecible

La aparición de las manifestaciones referidas es, en algunos casos, predecible. Es decir, aparecen en todos los casos en que la dosis del tóxico haya superado unos valores determinados y el período de latencia entre la exposición y la aparición de los signos de toxicidad suele ser muy breve.

Las lesiones provocadas por *paracetamol* son representativas de las determinadas por un amplio grupo de sustancias químicas incluidas en el apartado de lesiones agudas hepatocelulares predecibles de la tabla 36-1. Histológicamente se encuentran necrosis hepatocelulares más o menos extensas que comprometen preferentemente el área 3 del lobulillo. Dosis de paracetamol de 15-25 g pueden producir lesiones hepáticas graves, incluso mortales, si bien existen factores que descienden este umbral de toxicidad. Este es el caso del alcoholismo y de la toma previa de isoniazida. En estas circunstancias, dosis de 4 a 10 g pueden producir lesiones graves. Se trata de lesiones necróticas zonales, en el área 3 (que es donde existe mayor concentración de CYP), que pueden extenderse a la totalidad del lobulillo. La intoxicación por paracetamol es más frecuente en algunos países (Reino Unido y países escandinavos), en la mayoría de los casos provocada con fines suicidas, pero también por sobredosificación no intencionada. A las 12 a 24 h de la ingesta del tóxico, los pacientes refieren sudoración, náuseas y vómitos, pero este cuadro inicial suele ceder espontáneamente. Hacia el tercer o cuarto día aparecen con intensidad variable ictericia, coluria, hemorragia, oliguria, hipoglucemia, acidosis metabólica, encefalopatía y colapso hepático con reducción de su tamaño. El 6%-25% de los pacientes fallecen a los 4-18 días después de la intoxicación, en general por afección renal, miocárdica o hepática. Este riesgo es especialmente elevado cuando el tiempo de protrombina es el doble del control, la bilirrubinemia supera los 4 mg/dL o hay encefalopatía o hipoglucemia.

Toxicidad hepatocelular no predecible

Los fármacos pertenecientes a este grupo (v. tabla 36-1) originan signos de toxicidad sólo en algunos individuos aislados entre los muchos expuestos. Aunque el clásico concepto de *idiosincrasia* incluye una absoluta independencia de la dosis, en la práctica es necesaria una dosis mínima (alrededor de 10 mg) incluso para producir una reacción alérgica y esto también sería trasladable a las reacciones hepatotóxicas no predecibles. Estas reacciones adversas afectan menos frecuentemente a los niños. Habitualmente existe un período de latencia entre la exposición al tóxico y la aparición de las manifestaciones de toxicidad. Las lesiones son indistinguibles de las que se encuentran en la hepatitis aguda vírica e incluyen necrosis de células hepáticas aisladas o extensas, confluentes, que forma puentes porto-portales, porto-centrales o masivas, acompañadas de infiltrados inflamatorios. Es sugestiva de causa tóxica la frecuencia de eosinófilos, los granulomas y la degeneración grasa microvacuolar. El cuadro clínico puede simular al de una hepatitis aguda vírica (náuseas, vómitos, anorexia, molestias abdominales, coluria e ictericia) precedido por otro inespecífico de fiebre, erupción, artralgias y adenopatías. Todo ello suele regresar rápidamente tras la supresión del agente causal. La ingesta mantenida o repetida puede originar cuadros graves de insuficiencia hepática (ictericia, encefalopatía, coagulopatía), incluso mortales, en especial en mayores de 50 años.

La *fenitoína* es un ejemplo de fármaco que produce hepatotoxicidad frecuentemente con manifestaciones inmunoalérgicas. La frecuencia probablemente no supera 1/10 000 sujetos expuestos. La toxicidad es posible en niños, aunque rara, y ambos sexos están igualmente predispuestos. La lesión se desarrolla tras 1-8 semanas de tratamiento y, a veces, tras haberlo suspendido. La mortalidad oscila entre el 10%-40% de los casos. La reacción suele comenzar con exantema urticarial y exfoliativo, fiebre, anorexia, artralgias, mialgias, adenopatías y hepatomegalia seguidas de ictericia. En ocasiones aparecen necrólisis epidérmica y lesiones renales. No es raro que existan linfocitosis, linfocitos atípicos y eosinofilia. Algunos sujetos desarrollan insuficiencia renal y rabdomiólisis. Un cuadro parecido puede presentarse con otros fármacos (v. tabla 36-1).

La *isoniazida* representa un ejemplo de hepatotoxicidad no predecible por metabolización anormal del fármaco. Entre el 10% y el 30% de los individuos expuestos a la isoniazida pueden tener elevaciones transitorias (2 a 3 meses) de las transaminasas que, en la mayoría de las ocasiones, se resuelve (adaptación) a pesar de continuar el tratamiento. Sólo en el 0,1%-3% de los pacientes se desarrolla hepatitis. Los

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 36-1 Lesiones hepáticas inducidas por xenobióticos

LESIONES	AGENTE RESPONSABLE
LESIONES AGUDAS	
Hepatocelulares	
Necrosis e inflamación	
Predecibles (hepatotóxicos intrínsecos)	Ácido nicotínico, ácido valproico, ácido acetilsalicílico, ciclofosfamida, cobre, cocaína, didanosina, etoximetilenedioximetanfetamina (éxtasis), fósforo, hierro, paracetamol, tetraciclinas, tetracloruro de carbono
No predecibles (hepatotóxicos por idiosincrasia)	
Hepatitis con datos de inmunoalergia	α-metildopa, amodiaquina, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, ciprofloxacino, etretinato, fenindiona, fenitoína, minociclina, nifedipino, nitrofurantoína, sulfonamidas, sulfosalazina, verapamilo
Hepatitis sin datos de inmunoalergia (idiosincrasia metabólica)	Captopril, dantroleno, disulfiram, etionamida, isoniazida, ketoconazol, labetalol, nicotinamida, PAS, pirazinamida, rifampicina
Hepatitis granulomatosas	α-metildopa, alopurinol, carbamazepina, fenilbutazona, fenitoína, hidralazina, quinidina
Esteatosis	
Esteatosis macrovesicular	Glucocorticoides, etanol, metotrexato
Esteatosis microvesicular	Ácido acetilsalicílico, ácido valproico, amiodarona, L-asparraginasa, fósforo, hierro, tetraciclinas
Biliares	
Colestasis simple o sin hepatitis (canalicular)	Anovulatorios, esteroides androgénicos y anabólicos
Colestasis con hepatitis (hepatocanalicular)	Amitriptilina, amoxicilina-ácido clavulánico, azatioprina, captopril, ciprofloxacino, clorpromacina, cloxacilina, dicloxacilina, estolato de eritromicina, fenilbutazona, flucloxacilina, gliblenclamida, ibuprofeno, imipramina, ketoconazol, nitrofurantoína, oxacilina, piroxicam, sulfonamidas, sulindac, tolacemida, tolbutamida, troleandomicina
Vasculares	
Peliosis hepática y dilatación sinusoidal	Anovulatorios, arsénico, azatioprina, cloruro de vinilo, danazol, dióxido de torio, esteroides androgénicos y anabólicos, tamoxifeno, 6-tioguanina, vitamina A
Enfermedad venooclusiva del hígado	Alcaloides de pirrolicidina (senecio, crotalaria), arsénico, azatioprina, busulfán, ciclofosfamida, dióxido de torio, fluximida y otros antineoplásicos, mitomicina, 6-tioguanina, uretano
Síndrome de Budd-Chiari	Alcaloides de pirrolicidina, anovulatorios, antineoplásicos, azatioprina, dacarbacina, dióxido de torio
LESIONES CRÓNICAS	
Hepatocelulares	
Hepatitis crónica	Amoxicilina-ácido clavulánico, α-metildopa, diclofenaco, estatinas (atorvastatina, fluvastatina), etretinato, ebrotidina, antihipertensivos (ARA-II), isoniazida, minociclina, nitrofurantoína, propiltiouracilo, sulfonamidas
Fosfolipoidosis	Amiodarona, amitriptilina, cloroquina, clorpromacina, 4,4'-dietilaminoetoxihexestrol, estrógenos sintéticos, imipramina
Esteatohepatitis no alcohólica	Amiodarona, estrógenos, nifedipino, glucocorticoides, 4,4'-dietilaminoetoxihexestrol
Fibrosis hepática	Arsénico (licor de Fowler), azatioprina, cloruro de vinilo, dióxido de torio, hipervitaminosis A, metotrexato, sales de cobre
Cirrosis hepática	Véanse las lesiones crónicas anteriores
Esclerosis hepatoportal	Antineoplásicos, arsénico, azatioprina, cloruro de vinilo, 6-mercaptopurina, metotrexato, vitamina A
Biliares	
Síndrome de los conductillos biliares evanescentes	Tolbutamida, clorpromazina, tiabendazol, metiltestosterona, flucloxacilina
Tipo colangitis esclerosante	Escolicidas intrabiliares (formaldehído), 5'-fluorodesoxiuridina
Vasculares	
	Véase anteriormente en esta tabla Lesiones agudas vasculares

pacientes tratados simultáneamente con pirazinamida o rifampicina están más predispuestos. También el alcohol, la infección por el virus B, C y el HIV, la malnutrición y los anestésicos potencian su toxicidad. La toxicidad de la isoniazida parece relacionada con la formación de una acetilhidracina que posteriormente es oxidada por el citocromo P_{450} en diversos metabolitos tóxicos. Además, la isoniazida se puede hidrolizar en hidracina y ácido isonicotínico, de los cuales el primero es un hepatotóxico directo. Existe una predisposición genética, ya que los sujetos que son acetiladores lentos (presentan dos variantes alélicas defectivas de la *N*-acetiltransferasa 2, *NAT2*4* y **12*) exhiben un riesgo mayor de hepatotoxicidad frente a los homocigotos o heterocigotos para dicha enzima; lo mismo sucede con los pacientes homocigotos para el *CYP2E1* c1/c1 por isoniazida comparados con los portadores de las variantes alélicas mutantes *CYP2E1* c2/c2 o c2/c1. En los individuos menores de 20 años, la toxicidad por isoniazida es rara, pero aumenta con la edad (2,3% en mayores de 50 años). El cuadro clínico puede ser similar al de la hepatitis vírica aguda, con aparición de síntomas (anorexia, náuseas, vómitos, cansancio) a los 2

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

o 3 meses de tratamiento, que persisten de 1 a 4 semanas antes de que se observe la ictericia. En algunos pacientes este cuadro se presenta con un retraso de hasta 12 meses tras el inicio del tratamiento. Toda la sintomatología remite si se suspende la medicación en la fase inicial de la sintomatología, antes de la aparición de la ictericia, mientras que la mortalidad en los pacientes que desarrollan ictericia se eleva al 10%. Con fines preventivos se deben determinar las transaminasas cada 4 semanas y, en el caso de que se detecten aumentos y estos no superen 5 veces el valor normal o 3 veces el valor normal en sujetos con síntomas acompañantes, dicha determinación debe realizarse semanalmente. Si el aumento progresa en las circunstancias mencionadas debe retirarse el fármaco. Se han descrito reacciones tóxicas similares a las de la isoniazida con otros fármacos (v. tabla 36-1).

Degeneración grasa

En ocasiones, los cambios hepatocelulares provocados por xenobióticos son de tipo graso por acumulación de triglicéridos en el citoplasma. Su distribución e intensidad es variable (focal, zonal, difusa) y su disposición dentro de las células puede ser: a) *macrovesicular,* en cuyo caso los triglicéridos forman una gran vacuola que desplaza al núcleo hacia la periferia celular, o b) *microvesicular,* en cuyo caso las células hepáticas están repletas de pequeñas vesículas grasas que no desplazan al núcleo de su posición central. El ejemplo mejor conocido de *degeneración grasa macrovacuolar* es la hepatopatía alcohólica.

Las *tetraciclinas* representan un ejemplo de fármacos que producen *degeneración grasa microvacuolar* por un mecanismo de toxicidad directa que se relaciona con la dosis empleada o, con más exactitud, con sus niveles en sangre. Por esta razón, cabe esperar su aparición cuando se administra en dosis superiores a 2 g por vía oral o de 500-700 mg por vía intravenosa. Existe un claro predominio de mujeres entre los afectados. En el embarazo o la insuficiencia renal los efectos tóxicos se manifiestan con dosis más bajas. Este antibiótico se acumula en las mitocondrias, en las que inhiben la β-oxidación de los ácidos grasos y bloquea la síntesis de proteínas, por lo que se dificulta la salida de triglicéridos del hígado en forma de VLDL. La consecuencia es una esteatosis microvacuolar, más intensa en las células centrolobulillares, con escasa reacción inflamatoria.

Toxicidad colestásica

En estos casos, la afección hepática se manifiesta por aumentos predominantes de la fosfatasa alcalina y de otras enzimas de colestasis. El cociente ALAT/fosfatasa alcalina es igual o inferior a 2 y los niveles séricos de fosfatasa en sangre son, al menos, el doble del límite superior normal. Las lesiones histológicas pueden ser de varios tipos. En el tipo simple o *colestasis sin hepatitis* no existen signos de lesión hepatocelular ni inflamación. En los capilares biliares hay trombos biliares y en las células hepáticas impregnación biliar. Estos cambios son más patentes en la zona centrolobulillar. En el tipo *colestasis con hepatitis,* además de los signos de colestasis del tipo anterior, existen cambios inflamatorios y degenerativos hepatocelulares. Las células hepáticas muestran degeneración hidrópica o acidófila, mitosis y anisocitosis. Los espacios porta se hallan infiltrados por células mononucleares y eosinófilos. Los fármacos más representativos de este grupo se detallan a continuación.

Esteroides anovulatorios

Representan un ejemplo de fármacos causantes de *colestasis simple,* sin componente inflamatorio hepatocelular. La toxicidad se inicia tras 2-6 meses de tratamiento y se manifiesta con prurito, coluria e ictericia leve. En raras ocasiones la ictericia es intensa y se prolonga durante meses a pesar de suprimir el fármaco. Puede haber aumentos ligeros de las transaminasas, pero habitualmente se mantienen normales. Por el contrario, existen aumentos variables de las concentraciones séricas de bilirrubina conjugada y de fosfatasa alcalina. Sólo algunas de las muchas mujeres expuestas a este tratamiento desarrollan toxicidad (1/10 000; 1/4000 en Chile y países escandinavos), lo que sugiere que en su patogenia intervienen factores genéticos. Muchas de estas mujeres desarrollan un cuadro similar o prurito a lo largo del tercer trimestre del embarazo. Se trata de una lesión de buen pronóstico que cede con la supresión del fármaco. Cuadros similares se pueden presentar durante el tratamiento con esteroides androgénicos 17-α-alquilados (anabolizantes), ciclosporina y tamoxifeno. Los anabolizantes utilizados de forma clandestina e ilícita para incrementar la musculación producen con frecuencia cuadros colestásicos y hepatocelulares con ictericia intensa y en ocasiones insuficiencia renal asociada.

Amoxicilina-ácido clavulánico

La amoxicilina asociada con un inhibidor de la β-lactamasa representa un ejemplo de colestasis con hepatitis asociada (colestasis hepatocanalicular). Cursa con inflamación portal usualmente prominente —con o sin eosinófilos— y grados variables de necrosis periportal y lobular. A pesar de que el riesgo de toxicidad hepática se estima en 1/100 000 sujetos expuestos, debido a su amplísima utilización, es la causa actualmente más frecuente de hepatitis tóxica idiosincrásica en Occidente. Aunque los síntomas se inician tras un período de latencia variable, a menudo aparecen varias semanas después (hasta 8) de la interrupción del tratamiento En los pacientes mayores de 55 años, el cuadro dominante suele ser el de colestasis, con niveles séricos de bilirrubina conjugada y de fosfatasas alcalinas muy elevadas y en menor grado de las transaminasas. Por el contrario, en los pacientes más jóvenes o con un tratamiento más corto (1 semana), lo que domina es el patrón hepatocelular agudo. Aunque en la mayoría de los casos la evolución es favorable, el 3% sufren formas graves o fulminantes, y en el 4% las alteraciones de la bioquímica hepática pueden persistir durante mucho tiempo. Eritromicina, troleandomicina, clorpromacina, otras fenotiazinas y una larga lista de fármacos (v. tabla 36-1) pueden producir un cuadro similar. Las lesiones colestásicas agudas originadas por estos fármacos pueden en ocasiones evolucionar hacia la cronicidad y provocar cuadros histológicos similares a los de la cirrosis biliar primaria.

Toxicidad aguda mixta

En este caso están elevadas tanto las transaminasas como la fosfatasa alcalina. El cociente ALAT/fosfatasa alcalina se sitúa entre 2 y 5. En realidad, muchos de los fármacos incluidos en los dos grupos anteriores pueden provocar toxicidad mixta (v. tabla 36-1). El cuadro clínico se inicia a los 5-14 días del comienzo del tratamiento y puede recordar al de la hepatitis aguda colestásica, acompañada en ocasiones de manifestaciones de hipersensibilidad. Histológicamente, existen grados variables de necrosis hepatocelulares, colestasis e infiltrados portales con frecuentes eosinófilos.

Hepatotoxicidad aguda vascular

Síndrome de Budd-Chiari

Algunos xenobióticos expresan su potencial tóxico por un cuadro agudo de trombosis de las venas suprahepáticas, que causa la muerte en 1-2 semanas; en algunos casos, la lesión cursa de forma crónica y los pacientes presentan dolor en el hipocondrio derecho, hepatomegalia dolorosa, ascitis, esplenomegalia y otros signos de hipertensión portal. Este síndrome se ha descrito sobre todo durante el tratamiento con anovulatorios orales, preferentemente en pacientes con la mutación del factor V de Leiden o con deficiencias de las proteínas C, S y antitrombina.

Enfermedad venooclusiva del hígado

Un cuadro clínico parecido (hepatomegalia dolorosa, ictericia y ascitis) ha sido descrito en diversos países tropicales entre tomadores de alcaloides de pirrolicidina (senecio, *heliotropium* y crotalaria) en forma de infusiones, así como también en relación con el empleo de diversos agentes citostáticos (v. tabla 36-1). Se debe a que la vena eferente aparece ocluida por una proliferación fibrosa subendotelial y rodeada por necrosis hepatocitarias en el área 3. Los alcaloides pirrolicidínicos contienen una toxina hepática, la monocrotalina, que durante su oxidación por el CYP genera un derivado pirrol que consume GSH y origina necrosis hepatocitaria, pero especialmente de la célula endotelial sinusoidal. En algunos casos cursa de forma aguda, progresiva y mortal; en otros, regresa con la supresión del tóxico y, finalmente, en algunos evoluciona de forma crónica y se manifiesta con el cuadro clínico de la cirrosis hepática.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Peliosis hepática

En este caso existen cavidades más o menos amplias ocupadas por sangre. Los esteroides anovulatorios, androgénicos y anabolizantes, entre otros (v. tabla 36-1), se han relacionado con la peliosis hepática. Cuando estas lagunas hemáticas son pequeñas o se limitan a dilataciones sinusoidales, suelen ser totalmente asintomáticas e indetectables con medios incruentos. Sin embargo, cuando son mayores de 1-2 cm pueden reconocerse mediante técnicas de imagen como lesiones focales de contenido líquido o hemático. En ocasiones, se descubren por las complicaciones graves que originan, en especial hemoperitoneo.
En la *dilatación sinusoidal,* cuya patogenia está probablemente relacionada con la peliosis, los sinusoides del área 1 están dilatados.

HEPATOTOXICIDAD CRÓNICA

En este apartado se incluyen tanto aquellos síndromes hepáticos crónicos en el momento del diagnóstico (hepatitis autoinmune, fibrosis, cirrosis, esteatohepatitis), como los cuadros agudos que persisten tras la interrupción de la exposición, más de 3 meses para la de tipo hepatocelular y más de 6 meses para las colestásicas y mixtas. En muchos de estos casos, la persistencia indica únicamente una resolución más prolongada de la lesión y no autentica cronicidad. Actualmente, se acepta por consenso que debería considerarse crónica la persistencia de las alteraciones por un tiempo mayor de 1 año. La biopsia suele poner de manifiesto lesiones de naturaleza muy diferente (v. tabla 36-1).

Lesiones hepatocelulares

Hepatitis crónica

Presumiblemente se producen porque la hepatotoxicidad cursa de forma subclínica y anictérica, lo que justifica que se continúe la exposición al tóxico a pesar de existir daño hepático. En otros casos, la lesión se perpetuaría por un mecanismo inmune. En realidad, los fármacos pueden producir hepatitis con manifestaciones autoinmunes. En estos casos, la supresión del agente responsable suele detener el proceso y, eventualmente, puede favorecer su regresión. En otros casos también podrían despertar una hepatitis autoinmune *de novo* que, posteriormente, sigue un curso independiente de la retirada del agente inductor. Histopatológicamente se asemejan a la hepatitis crónica activa vírica o autoinmune (v. tabla 36-1). La α-metildopa, la nitrofurantoína, la minociclina, la indometacina, el diclofenaco y los antagonistas del factor de necrosis tumoral α (infliximab) son fármacos representativos de este tipo de lesión hepática (v. tabla 36-1).

Esteatohepatitis no alcohólica y fosfolipidosis

En la tabla 36-1 se detallan los agentes constantes de estas entidades. En ocasiones el xenobiótico origina cambios muy similares a los producidos por el alcohol (degeneración grasa macrovacuolar e hidrópica, cuerpos de Mallory, infiltrados mixtos con polimorfonucleares y fibrosis). Este es el caso de la amiodarona, un fármaco antianginoso y antiarrítmico que origina diversas lesiones hepáticas, entre las que figuran las alteraciones de las pruebas hepáticas (15%-80%), cuadro de insuficiencia hepática aguda, lesiones superponibles a las de la hepatopatía alcohólica y ocasionalmente granulomas y en muchos casos (15%-50%) se descubre la lesión, en fase cirrótica, ya que puede desarrollarse de forma totalmente asintomática. Para que esto ocurra, en general, se requiere la toma del fármaco durante al menos 1 año (media, 21 meses). Durante ese tiempo, la amiodarona se acumula en el hígado, hasta llegar a representar el 1% del peso de todo el órgano. Por esta razón, la supresión del fármaco no frena la evolución de las lesiones. Algunos pacientes presentan anorexia, náuseas, vómitos, debilidad, pérdida de peso y hepatomegalia.
El mecanismo es la acumulación del fármaco en las mitocondrias y la inhibición de la β-oxidación de los ácidos grasos. Tras su biotransformación, estos fármacos entran en los lisosomas e inhiben a las fosfolipidasas. Por ello, se acumulan fosfolípidos en los lisosomas *(fosfolipidosis).*

Fibrosis y cirrosis hepáticas

Pueden ser residuales a lesiones hepatocelulares repetidas o secundarias a hepatitis crónica activa, a esteatohepatitis no alcohólica, a lesiones biliares crónicas o a vasculares congestivas. Sin embargo, algunos tóxicos, como el metotrexato o la vitamina A, inducen lesiones fibróticas primarias, no secundarias a la inflamación. La toxicidad del *metotrexato* puede pasar inadvertida clínica y analíticamente. Por esta razón, se debe realizar biopsia hepática: a) antes de iniciar el tratamiento, si existe historia de alcoholismo o de otra enfermedad hepática; b) cuando en al menos 6 de 12 determinaciones se encuentran elevadas las transaminasas o descendida la albúmina sérica; c) si las transaminasas son anormales en tres o más determinaciones a lo largo de 3 años sucesivos, y d) se han administrado más de 4 g de metotrexato. Si la biopsia muestra fibrosis moderada o cirrosis debe suspenderse la medicación. Esta medicación no debe administrarse si existe etilismo o no hay intención de abandonar la bebida. Para evitar la biopsia se ha propuesto determinar las tasas séricas del péptido aminoterminal del colágeno III y la realización periódica de una elastografía de transición (FibroScan), pero el valor diagnóstico real de estas pruebas aún no se ha demostrado. La biopsia hepática suele mostrar degeneración hidrópica, esteatosis y necrosis, hiperplasia de las células estrelladas, fibrosis y cirrosis hepática. Su toxicidad está ligada a la dosis total administrada y al intervalo existente entre las dosis. Cuando se superan los 3 g de dosis acumulativa, el riesgo de lesiones histológicas es del 30%, aunque sólo en el 3% de los casos estas lesiones son importantes. Se ha demostrado que es más tóxico administrar pequeñas dosis diarias de este fármaco que una dosis única semanal más alta (5-15 mg). La toxicidad de estas dosis únicas semanales no está aún clarificada por falta de estudios controlados. Además, la edad, el etilismo, la diabetes, la obesidad y la existencia de una hepatopatía previa aumentan la sensibilidad a este fármaco. El riesgo de fibrosis hepática es mayor en la psoriasis que en la artritis reumatoide.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de toxicidad hepática por paracetamol se basa en la historia previa de sobredosis, detección de niveles plasmáticos de paracetamol y niveles marcadamente elevados de transaminasas con alteraciones variables del tiempo de protrombina. Hay, no obstante, casos de lesión hepática con una historia atípica (dosis elevadas continuadas, presentación tardía o incapacidad de obtener una historia de exposición). En todos los posibles escenarios, sin embargo, y debido a la existencia de un antídoto, es crucial detectar la lesión hepática lo más precozmente posible. Existen nuevos biomarcadores seleccionados por su implicación potencial en las vías de lesión por paracetamol tales como micro-RNA-122 (miR-122; elevada especificidad hepática), HMGB1 (marcador de necrosis), queratina 18 de cadena completa y escindida por caspasas (marcadores de necrosis y apoptosis, respectivamente) que se correlacionan con los picos de ALT e INR, demuestran una elevada sensibilidad y especificidad (superior a los niveles plasmáticos y a las enzimas hepáticas) en identificar lesión hepática en pacientes con sobredosis del compuesto y, lo que es más importante, son capaces de detectar la lesión hepática muy precozmente, cuando los niveles de transaminasas son aún normales. No obstante, dichos biomarcadores todavía no han sido implementados en práctica clínica. La hepatotoxicidad idiosincrásica es muy compleja y los agentes implicados muy numerosos, por lo que la búsqueda de biomarcadores mecanísticos y diagnósticos es aún incipiente. Tres tecnologías —metabolómica, transcriptómica y proteómica— están siendo exploradas con la finalidad de identificar biomarcadores más precoces, sensibles y específicos que la ALAT, basándose en el hecho de que antes de que ocurra lesión hepática manifiesta el hígado libera ciertas señales como los recientemente identificados DAMP (patrones moleculares asociados al daño). Los marcadores genéticos, por su alto valor predictivo negativo (su ausencia disminuye la probabilidad de hepatotoxicidad), podrían ser usados con finalidad diagnóstica en casos específicos (p. ej., un sujeto en el que se baraja la posibilidad de una hepatitis secundaria a amoxicilina-clavulánico en el que podría descartarse este diagnóstico si carece de los alelos de riesgo). No obstante, este abordaje es inaccesible o no es aplicable en la mayoría de los escenarios clínicos.
Debido a que no existen marcadores específicos de hepatotoxicidad idiosincrásica, el diagnóstico de esta variedad de hepatopatía se basa en la relación circunstancial entre la exposición a un medicamento o tóxico y la ausencia de explicaciones alternativas (fig. 36-2). Ante la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

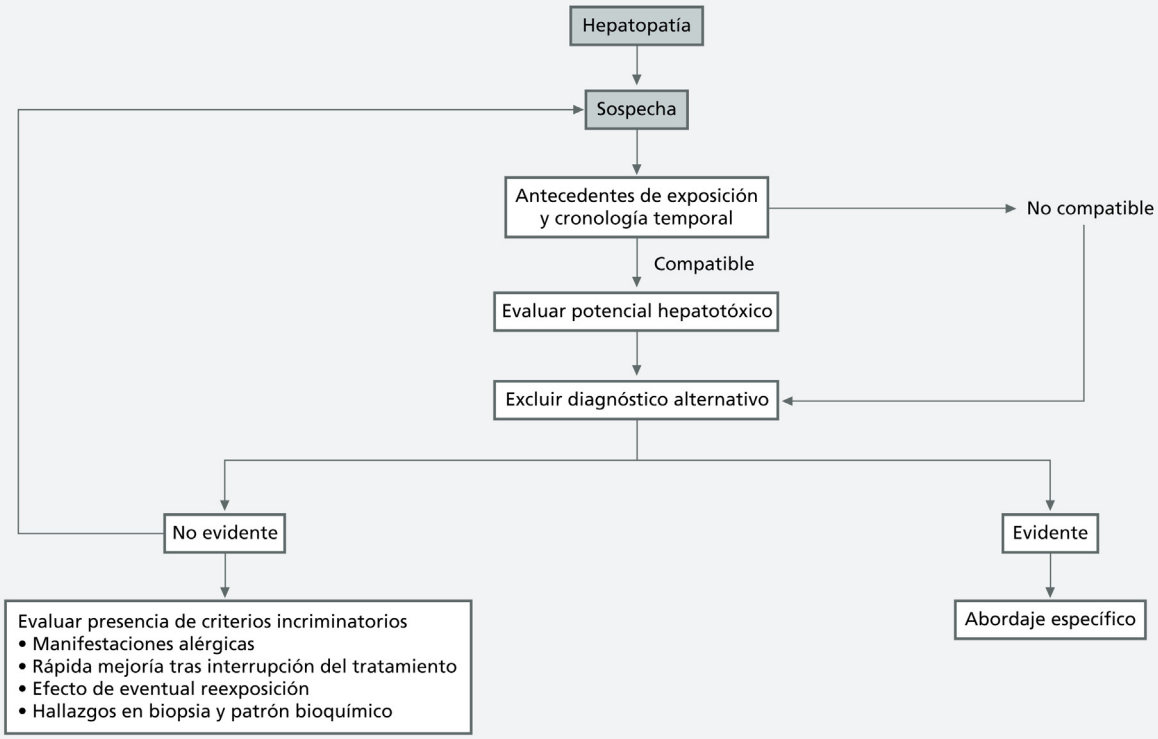


Figura 36-2 Abordaje diagnóstico secuencial de una sospecha de hepatotoxicidad.

aparición de alguno de los síndromes clínico-analíticos descritos, en el curso de un tratamiento farmacológico o de la exposición a algún tóxico, se deben realizar todas las exploraciones complementarias que permitan descartar otras causas no tóxicas de enfermedad hepática. En concreto, se debe excluir la hepatopatía alcohólica (ASAT/ALAT superior a 2; volumen corpuscular medio eritrocitario elevado; gamma-glutamil-transpeptidasa elevada, transferrina deficiente en hidratos de carbono), las hepatitis virales y enfermedades hepáticas metabólicas, autoinmunes, isquémicas o congestivas, así como la obstrucción biliar extrahepática (tabla 36-2). El virus de la hepatitis E es una causa creciente de hepatitis aguda en Occidente y debe ser cribado si la serología viral A, B y C es negativa, ya que se estima que entre un 3%-12% de las hepatitis atribuidas a xenobióticos son, en realidad, hepatitis E. Si todas estas causas son excluidas, la posibilidad de que se trate de una lesión hepática inducida por xenobióticos se incrementa. Al analizar los tóxicos potencialmente responsables de la enfermedad hepática no se debe olvidar la exposición a las llamadas *medicinas alternativas y complementarias* (vitaminas, hierbas, suplementos dietéticos, infusiones) o a contaminantes de alimentos y del agua, etc., mediante anamnesis a familiares u otras personas conocedoras del paciente, de sus costumbres y de su entorno. La lista de fármacos involucrados en hepatotoxicidad es muy numerosa, aunque el potencial de producir lesión hepática varía. Algunos medicamentos han sido utilizados durante décadas y parecen relativamente seguros. El potencial de causar lesión hepática es dudoso o ambiguo para otros muchos fármacos según la información disponible. Puede recurrirse a las bases de datos de fármacos hepatotóxicos tales como LIVERTOX, puesta a punto por el *National Institute of Health* (http://www.livertox.nih.gov/), o la del *Spanish DILI Registry* (http://www.spanishdili.uma.es). Cuando el paciente está tomando un fármaco de reciente comercialización, los datos acerca del potencial hepatotóxico del medicamento, de existir, se encuentran en los ensayos clínicos de registro.

La relación causal del tóxico químico con la lesión hepática es mucho más probable cuando esta aparece entre 5 y 90 días tras el inicio de la exposición que cuando lo hace antes del quinto día de tratamiento, tras 90 días de exposición, o dentro de los 15 días siguientes a la supresión del presunto tóxico. Si el cuadro corresponde a una colestasis, el período de tiempo desde la interrupción del tratamiento hasta la aparición de los primeros síntomas puede ser más prolongado, aunque rara vez mayor de 1 mes. Excepcionalmente, una reacción hepatotóxica puede originarse tras tratamientos muy prolongados (superior a 1 año) o más de 1 mes después de la interrupción del tratamiento (amoxicilina-ácido clavulánico). Se puede considerar incompatible la lesión hepática con la toma del agente químico cuando los signos de lesión hepática se inician fuera de los plazos señalados (particularmente cuando han transcurrido más de 2 meses tras la supresión) o cuando dichos signos existían ya antes de la exposición. La presencia de fiebre, exantema y eosinofilia puede sugerir hipersensibilidad a fármacos, aunque dichas manifestaciones se encuentran presentes en un 23% de los casos. Aunque los fármacos suelen tener una determinada «firma» de inducir hepatotoxicidad (en período de latencia y patrón bioquímico de lesión) con frecuencia un mismo medicamento produce diferentes patrones de un paciente a otro (v. tabla 36-1).

La supresión del fármaco habitualmente es seguida por la regresión de las manifestaciones de toxicidad aguda, si bien en casos de síndromes colestásicos la mejoría puede retrasarse. Con el fin de confirmar la relación causal de la lesión hepática con el supuesto tóxico se podría recurrir a la readministración del fármaco y a analizar la respuesta. Se considera que la respuesta es favorable a dicha relación causal cuando las alteraciones de las pruebas hepáticas (un aumento de ALAT o fosfatasa alcalina al doble de su valor normal para la lesión hepatocelular y colestásica, respectivamente) aparecen en los primeros 15 días de tratamiento. Sin embargo, la readministración está formalmente contraindicada en casos de hepatitis aguda citolítica con manifestaciones de hipersensibilidad asociadas, ya que la reacción provocada es habitualmente de mayor gravedad que el episodio inicial. Además, la cantidad de fármaco requerida para provocar la reacción es desconocida. Arbitrariamente se utiliza una única dosis del compuesto sospechoso, pero razonablemente serían necesarias varias dosis del medicamento para reproducir el daño hepático producido por la acumulación de derivados tóxicos. Tales falsos negativos a la reexposición han sido demostrados con isoniazida, pero serían probablemente aplicables a muchos otros fármacos. Finalmente, una prueba de reexposición debe reservarse sólo para los casos en que la toma del medicamento sea

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 36-2 Principales causas de enfermedades hepáticas que investigar antes de considerar un diagnóstico de hepatotoxicidad

PRUEBA/SITUACIÓN CLÍNICA	ENFERMEDAD	COMENTARIO
Serología viral IgM anti-VHA IgM anti-HBc IgM anti-VHD Anti-VHC, RNA-VHC IgM anti-VHE, RNA-VHE IgM-CMV, RNA-CMV IgM-EBV	Hepatitis virales	Más frecuente en jóvenes Indagar factores de riesgo Similar tendencia a la resolución que hepatotoxicidad
Serología bacteriana (si hay fiebre persistente, diarrea) *Salmonella, Campylobacter, Listeria, Coxiella*	Hepatitis bacterianas	Sintomatología sistémica
Serología sífilis	Sífilis secundaria	Múltiples parejas sexuales. Concentraciones fosfatasas alcalinas desproporcionadamente elevadas
Autoanticuerpos (ANA, ANCA, AMA, ASMA, anti-LKM-1)	Hepatitis autoinmune Cirrosis biliar primaria	Sexo femenino. Curso ambiguo tras retirada del fármaco. Enfermedades autoinmunes asociadas
Ceruloplasmina, cobre en orina (pacientes < 40 años)	Enfermedad de Wilson	Descartar siempre en pacientes jóvenes
α_1-antitripsina	Déficit de α_1-antitripsina	Enfermedad pulmonar asociada
Saturación de transferrina (en lesión hepatocelular anictérica)	Hemocromatosis	Lesión hepatocelular anictérica. Mujeres edad avanzada y varones edad media
Hipotensión mantenida, *shock*, insuficiencia cardíaca derecha o congestiva	Hepatitis isquémica Estasis hepática	Enfermedad vascular, cardiopatía. Ancianos. Concentraciones desproporcionadamente elevadas de AST (en el hígado isquémico)
Dolor abdominal cólico, técnicas de imagen: radiológicas/endoscópicas (ecografía abdominal, TC, colangio-RM, CPRE)	Obstrucción biliar	Dolor abdominal intenso, asociado o no a ictericia. Fiebre. Patrón mixto o colestásico

AMA: anticuerpos antimitocondriales; ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (perinuclear); anti-HBc: hepatitis B *core* anticuerpos; anti-LKM-1: hígado-riñón anticuerpos microsómicos tipo 1; anti-VHA: hepatitis A anticuerpo; anti-VHC: hepatitis C anticuerpos; anti-VHD: hepatitis δ anticuerpos; anti-VHE: hepatitis δ anticuerpos; ASMA: anticuerpos antimúsculo liso; CMV: citomegalovirus; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; EBV: virus de Epstein-Barr; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

obligada y no existan sustitutos (isoniazida) y siempre con el debido consentimiento informado del paciente. En la actualidad no se dispone de pruebas *in vitro* de suficiente precisión que permitan reconocer la sensibilidad a un determinado fármaco. La determinación de la concentración en sangre del fármaco ayuda sólo en unos pocos casos (paracetamol, ácido acetilsalicílico). La biopsia, aunque no proporciona información concluyente (patognomónica), puede ayudar a orientar el cuadro clínico, especialmente cuando otro diagnóstico es posible (hepatopatía alcohólica en bebedores que se exponen a un fármaco sospechoso, sospecha de hepatotoxicidad sobre enfermedad hepática previa) y para definir el tipo de lesión en reacciones hepatotóxicas inusuales (p. ej., vasculares), o cuando el fármaco sospechoso no ha sido implicado previamente en hepatotoxicidad. También puede ser necesaria la biopsia para descartar o comprobar que un determinado medicamento está causando lesión tóxica sin expresividad clínica (metotrexato, amiodarona).

La integración de toda la información disponible permitiría, asimismo, evaluar de forma probabilística la causalidad de un medicamento o tóxico mediante la aplicación de la escala diagnóstica de CIOMS/RUCAM. Dicha escala diferencia las reacciones en hepatocelular o colestásica/mixta puntuándolas de forma diferente en algunos de sus apartados. El clínico debe contestar las diversas cuestiones pertinentes a la cronología de la reacción (tiempo de latencia y evolución de la bioquímica hepática tras la supresión del tratamiento), factores de riesgo (alcohol y embarazo, este último sólo para las reacciones colestásicas/mixtas), comedicación, exclusión de causas alternativas, información previa de la toxicidad hepática del fármaco bajo sospecha y respuesta a una nueva exposición al compuesto (si ha existido), todo ello con una puntuación predeterminada en función de la información disponible. En muchos casos falta información para contestar a algunas de las preguntas. Esta circunstancia, aunque puede reducir la puntuación final obtenida, no invalida el uso de la escala. La única limitación para el uso de la escala de CIOMS/RUCAM sería la carencia de información precisa para establecer la cronología de la exposición al fármaco (o los fármacos) en relación con el inicio de la reacción.

PRONÓSTICO

El pronóstico inmediato de las reacciones hepatotóxicas depende de la extensión de la necrosis. La lesión hepatocelular aguda con ictericia asociada (que traduce una importante disfunción hepática) comporta un peor pronóstico que la colestásica-mixta con una mortalidad o su marcador subrogado (el trasplante hepático) de un 10% de promedio. Otras variables demográficas, tales como sexo femenino, diabetes mellitus, recuento plaquetario disminuido y niveles bajos de albúmina y elevados de bilirrubina total y de ASAT, así como un cociente AST/ALT > 1,5, se asocian de manera independiente con un mal pronóstico a corto plazo. Los pacientes con enfermedad hepática subyacente que sufren un episodio de hepatotoxicidad aguda tienen un mayor riesgo de mortalidad, aunque por causas no hepáticas, probablemente porque tienen también mayor prevalencia de diabetes y enfermedad cardiovascular. Con respecto a la historia natural de los pacientes con hepatotoxicidad que sobreviven a la fase aguda, los patrones colestásicos/mixtos agudos parecen tener mayor tendencia a la persistencia que el tipo hepatocelular, aunque entre estos últimos la gravedad de la lesión residual es mayor y la evolución a la cronicidad es más frecuente con los episodios de hepatotoxicidad inducidos por algunos fármacos como los grupos farmacológicos cardiovascular (estatinas y antihipertensivos ARA-II) y antiinfecciosos (amoxicilina-clavulánico).

TRATAMIENTO

La principal medida terapéutica en una sospecha de hepatotoxicidad es la inmediata supresión de cualquier tratamiento farmacológico no esencial, ya que la continuación del fármaco responsable de la hepatotoxicidad podría determinar una mayor probabilidad de evolución fulminante o crónica. La hospitalización es aconsejable para los pacientes con sospecha de hepatotoxicidad que muestren un fenotipo de mayor riesgo de evolución fulminante (lesión hepatocelular con ictericia), para aquellos con ictericia franca y/o con manifestaciones de hipersensibilidad prominentes y para los que presentan afectación de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

otros órganos. Un algoritmo que utiliza la AST y la bilirrubina al inicio del cuadro clínico ha mostrado una elevada sensibilidad y especificidad para predecir evolución fulminante. Los pacientes con criterios de fallo hepático agudo en progresión (INR > 1,5, encefalopatía) deben ser trasladados a un centro de trasplante. Los resultados obtenidos con el trasplante hepático son, en términos de supervivencia, superponibles a los obtenidos con otras indicaciones.

La *N*-acetilcisteína, que actúa reponiendo los depósitos de GSH, es el tratamiento de elección de la toxicidad hepática por paracetamol, pero para que sea efectiva debe administrarse durante las primeras 24 h tras la intoxicación. El nomograma de Rumack, que usa los niveles plasmáticos de paracetamol en relación con el tiempo transcurrido desde la exposición para calcular la necesidad de tratamiento, únicamente tiene validez cuando la sobredosificación ha ocurrido en un único punto temporal, pero es inútil para la toxicidad que ocurre por dosis altas repetidas. La *N*-acetilcisteína, probablemente por sus propiedades antioxidantes, ha mostrado también una discreta eficacia, aunque modesta, en reducir la necesidad de trasplante en el fallo hepático agudo de causa tóxica idiosincrásica siempre que se administre en los grados iniciales de encefalopatía. Los corticoides, aunque ocasionalmente se utilizan y parecen justificados en pacientes con hepatotoxicidad y manifestaciones de hipersensibilidad y en aquellos con rasgos de autoinmunidad, han sido ineficaces en ensayos clínicos controlados. Debido a que no existe antídoto para la toxicidad hepática por fármacos, el tratamiento se circunscribe a las medidas terapéuticas sintomáticas que se emplean en otras variedades de enfermedad hepática. El prurito puede ser una manifestación prominente en casos de colestasis, debiendo emplearse como primera alternativa las resinas de intercambio (resincolestiramina) y la rifampicina como segunda línea de tratamiento. Los suplementos de vitaminas liposolubles estarían, asimismo, indicados en la colestasis crónica. El ácido ursodesoxicólico, en estudios no controlados, parece ser beneficioso en casos de colestasis prolongada y ductopenia. La profilaxis de la hepatotoxicidad incluye una información adecuada al paciente sobre los riesgos de fármacos con potencial tóxico. La determinación regular del perfil hepático podría ser útil para identificar alteraciones en fase asintomática y suspender el tratamiento, pero no es aplicable a las reacciones con base alérgica (por su corto período de latencia), y con excepción de la terapia antituberculosa no ha demostrado ser eficaz en la práctica clínica, por su escaso cumplimiento.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, García-Muñoz B, Borraz Y, Pachkoria K, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. Hepatology 2006;44:1581-8.

Antoine DJ, Dear JW, Lewis PS, Platt V, Coyle J, Masson M, et al. Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen-induced acute liver injury at first presentation to hospital. Hepatology 2013;58:777-87.

Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, et al. Intravenous n-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. Gastroenterology 2009;137:856-64.

Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, García-Cortes M, Fernández MC, Romero-Gomez M, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. Hepatology 2009;49:2001-9.

Robles-Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Stephens C, Medina-Cáliz I, González-Jimenez A, et al. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. Gastroenterology 2014;147:109-18.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CIRROSIS HEPÁTICA

Capítulo 37

P. Ginès Gibert | E. Solà Vergés

CONCEPTO

La cirrosis se define histopatológicamente como una alteración difusa del parénquima hepático caracterizada por una fibrosis hepática intensa junto con áreas nodulares de hepatocitos, de tamaño variable, denominadas *nódulos de regeneración.* La cirrosis puede ser consecuencia de un gran número de factores etiológicos que producen inflamación crónica del hígado. En la inmensa mayoría de las ocasiones, la cirrosis hepática es una enfermedad irreversible. No obstante, se han descrito casos de reversibilidad de la cirrosis hepática en pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis C tras la eliminación del virus mediante tratamiento antiviral, o cuando se elimina el factor etiológico, como en algunos casos de pacientes con hemocromatosis o de cirrosis de origen biliar cuando se consigue eliminar la causa de la obstrucción. La cirrosis hepática es una enfermedad grave que se acompaña de una alta morbilidad y mortalidad. En las fases iniciales, la cirrosis es asintomática o produce síntomas inespecíficos. En esta fase, el pronóstico es bueno y se habla de *cirrosis compensada.* En fases más avanzadas, la cirrosis puede producir una gran variedad de complicaciones y se denomina *cirrosis descompensada.* Las complicaciones de la cirrosis son debidas en su mayor parte a la hipertensión portal, ocasionada por una dificultad para la circulación del flujo venoso a través del hígado, y a la insuficiencia hepática, secundaria a la disfunción y/o disminución del número de hepatocitos. Además, la cirrosis predispone al desarrollo de carcinoma hepatocelular y debe considerarse, por tanto, una enfermedad preneoplásica. La cirrosis descompensada suele tener mal pronóstico y el único tratamiento curativo es el trasplante hepático.

La cirrosis hepática constituye en la actualidad un problema de salud de extraordinaria importancia en muchas áreas del mundo, incluidos la mayoría de los países europeos. La cirrosis se halla entre las diez primeras causas de muerte en personas adultas en todo el mundo. Además, la cirrosis es la séptima causa de años de vida perdidos ajustados por la discapacidad, por detrás de enfermedades tan relevantes como la diabetes, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y las enfermedades cardiovasculares.

ETIOLOGÍA

En España, las causas más frecuentes de cirrosis hepática en los adultos son la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) seguida del consumo excesivo de alcohol, la esteatosis hepática no alcohólica y la infección por el virus de la hepatitis B (VHB). Causas menos frecuentes son la cirrosis biliar primaria, la hemocromatosis, la hepatitis autoinmune, la enfermedad de Wilson y la colangitis esclerosante primaria, entre otras (cuadro 37-1). En ocasiones, un mismo paciente puede presentar más de un factor etiológico de cirrosis. A continuación se describen las características clínicas comunes a la cirrosis causada por distintas etiologías. En la parte final del capítulo se describen algunas características específicas de las causas más frecuentes de cirrosis hepática.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 37-1 Principales causas de cirrosis hepática

- Alcohol
- Infecciones virales
  - Hepatitis C
  - Hepatitis B
  - Esteatohepatitis no alcohólica
- Enfermedades autoinmunes
  - Hepatitis autoinmune
  - Cirrosis biliar primaria
  - Colangitis esclerosante primaria
  - Enfermedades vasculares
  - Insuficiencia cardíaca congestiva
  - Enfermedad venooclusiva
- Enfermedades genéticas
  - Enfermedad de Wilson
  - Hemocromatosis
  - Déficit de α_1-antitripsina
  - Enfermedad por depósito de glucógeno tipo IV
  - Tirosinemia
  - Tóxicos
  - Fármacos (p. ej., metotrexato, α-metildopa, amiodarona)
  - Intoxicación por vitamina A
- Otras
  - Cirrosis biliar secundaria
  - Cirrosis criptogénica

PATOGENIA

La cirrosis es la fase más avanzada de las enfermedades hepáticas caracterizadas por inflamación crónica y fibrosis hepática progresiva. La fibrosis es consecuencia de la reparación mantenida del tejido hepático secundaria a una lesión necroinflamatoria. La persistencia prolongada de la inflamación produce un aumento del número de células estrelladas hepáticas que se activan y secretan grandes cantidades de colágeno. La fibrosis hepática avanzada altera la microcirculación hepática y produce áreas isquémicas y el desarrollo posterior de nódulos de regeneración. El depósito progresivo de colágeno produce un aumento de la resistencia intrahepática al flujo portal, que determina el desarrollo de hipertensión portal y posterior disfunción circulatoria sistémica que caracteriza a la cirrosis.

CUADRO CLÍNICO

En la fase de *cirrosis compensada,* la enfermedad es asintomática o produce síntomas inespecíficos como astenia y/o anorexia ligeras. En muchos casos, la enfermedad se diagnostica de forma casual al descubrir la existencia de signos sugestivos en la exploración física (arañas vasculares, eritema palmar, circulación colateral abdominal), alteraciones analíticas, marcadores serológicos positivos de los virus de la hepatitis o alteraciones ecográficas típicas en exploraciones realizadas por otros motivos. En otros casos, la cirrosis se diagnostica durante el seguimiento de pacientes con hepatopatías crónicas de larga evolución y de causa conocida, en especial alcoholismo o infección por VHC o VHB. En la fase de *cirrosis descompensada,* la mayoría de los pacientes presentan complicaciones clínicas secundarias a la hipertensión portal y/o a la insuficiencia hepatocelular. La forma más frecuente de presentación de la cirrosis descompensada es la ascitis y los edemas. En otros casos, la enfermedad se presenta con una hemorragia digestiva por varices esofágicas. En fases más avanzadas de la enfermedad, los pacientes suelen presentar encefalopatía hepática e infecciones bacterianas. La insuficiencia hepatocelular intensa se acompaña de ictericia. En pacientes con cirrosis alcohólica pueden aparecer manifestaciones extrahepáticas derivadas de la afectación cardíaca o neurológica. La coexistencia de enfermedad pancreática es rara en estos pacientes. En la cirrosis descompensada es frecuente la desnutrición y la atrofia muscular.

La cirrosis hepática descompensada puede asociarse a otras manifestaciones clínicas. La prevalencia de diabetes es elevada y se caracteriza por hiperinsulinemia, hiperglucagonemia y resistencia periférica a la acción de la insulina. En algunos pacientes, la hiperglucemia es moderada y se controla únicamente con dieta, mientras que en otros es intensa y requiere la administración de antidiabéticos orales o insulina. La gran mayoría de los pacientes con cirrosis presentan un estado circulatorio hiperdinámico, caracterizado por reducción de las resistencias vasculares sistémicas, aumento del gasto cardíaco y disminución de la presión arterial, en especial en los pacientes con ascitis. Esta alteración circulatoria es asintomática en la mayoría de los casos. Algunos pacientes pueden presentar manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca debidas a la existencia de la denominada *miocardiopatía cirrótica.* Un pequeño porcentaje de pacientes con cirrosis desarrolla síndrome hepatopulmonar debido a la existencia de vasodilatación pulmonar y/o comunicaciones arteriovenosas pulmonares. Este síndrome se caracteriza por hipoxemia en condiciones basales, que empeora en ortostatismo (ortodeoxia). La hipertensión pulmonar puede también observarse en algunos pacientes con cirrosis hepática (hipertensión portopulmonar), pero es menos frecuente que el síndrome hepatopulmonar. Finalmente, el desarrollo de carcinoma hepatocelular (hepatocarcinoma o carcinoma primitivo de hígado) es muy frecuente en la cirrosis. La incidencia es particularmente elevada en los pacientes con infección por VHC y hemocromatosis. También lo es en los pacientes con cirrosis debida a infección por VHB, en especial en los países asiáticos y africanos. La incidencia de hepatocarcinoma es inferior en pacientes con cirrosis alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica y cirrosis biliar primaria. No obstante, todos los pacientes con cirrosis de cualquier causa deben ser incluidos en un programa de cribaje con realización de ecografías abdominales cada 6 meses con el fin de diagnosticar precozmente el carcinoma hepatocelular.

La *exploración física* puede ser normal en fases iniciales de la cirrosis. No obstante, en la mayoría de los pacientes se detecta una hepatomegalia de consistencia aumentada y bordes duros, en especial en epigastrio. La esplenomegalia es menos frecuente. En fases avanzadas, la hepatomegalia suele desaparecer. El signo cutáneo más frecuente son las arañas vasculares en el territorio de la vena cava superior, junto con telangiectasias y eritema palmar. En algunos pacientes puede observarse fragilidad ungueal y dedos en palillo de tambor. En pacientes con cirrosis de origen alcohólico son frecuentes la hipertrofia parotídea y la contractura palmar de Dupuytren. En casos de cirrosis hepática avanzada es común observar ictericia, ascitis y edemas en extremidades inferiores. En enfermos con cirrosis avanzada es frecuente la atrofia muscular, la atrofia testicular y la ginecomastia. En ambos sexos suelen existir trastornos de la distribución del vello, con disminución o pérdida del vello en axilas y pubis. Estos cambios son más característicos en el varón, en quien el vello adopta una distribución feminoide. La hiperpigmentación cutánea puede observarse en la hemocromatosis y en la cirrosis biliar primaria avanzadas. En esta última son típicos los xantelasmas y los xantomas. En los casos de cirrosis avanzada, el paciente suele presentar signos neuropsiquiátricos debidos a la encefalopatía hepática, como asterixis, bradipsiquia, alteraciones de conducta, alteraciones del sueño y signos de parkinsonismo.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio suelen estar alteradas en los pacientes con cirrosis. Los niveles séricos de AST (GOT) suelen estar elevados, pero los valores superiores a 300 U/L son infrecuentes. Es común que el cociente AST/ALT (GOT/GPT) sea mayor que 1. En pacientes con cirrosis compensada, la concentración sérica de bilirrubina suele ser normal o sólo ligeramente elevada (inferior a 3 mg/dL; 51 µmol/L), mientras que está elevada en la mayoría de los pacientes con cirrosis descompensada. El aumento de la bilirrubina suele ocurrir a base de sus dos fracciones, lo que traduce un trastorno tanto de su captación y conjugación como de su eliminación. Cuando existe un predominio claro de la fracción no conjugada sobre la conjugada debe descartarse la existencia de una anemia hemolítica asociada. En las cirrosis de causa no biliar, la fosfatasa alcalina suele ser normal o poco elevada (en general, inferior a dos veces el valor normal). En un paciente con cirrosis, un aumento importante de la fosfatasa alcalina (superior a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

dos veces el valor normal) debe hacer sospechar la existencia de una cirrosis de origen biliar (cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, cirrosis biliar secundaria) o de un carcinoma hepatocelular avanzado. Los valores de gammaglutamil-transpeptidasa se elevan cuando hay colestasis o en los pacientes alcohólicos con ingesta activa de alcohol. Muchos pacientes con cirrosis descompensada presentan una hipergammaglobulinemia policlonal debida probablemente a la estimulación de los linfocitos por antígenos de origen intestinal (la mayoría de ellos bacterianos) que llegan a la circulación sistémica al no ser depurados por las células de Kupffer hepáticas debido a la existencia de anastomosis portosistémicas intra- o extrahepáticas.

El descenso de la tasa de protrombina, la hipoalbuminemia y el descenso del colesterol, sobre todo en su fracción esterificada, traducen el déficit en las funciones de síntesis de la célula hepática y se observan en las fases avanzadas de la enfermedad. En los estadios iniciales, estas pruebas están poco alteradas o son incluso normales. Los trastornos de la coagulación suelen ser llamativos. La mayoría de los factores de la coagulación son sintetizados por el hígado, por lo que su concentración plasmática suele hallarse disminuida en la cirrosis, en especial en pacientes con cirrosis descompensada. Al tratarse de un déficit de síntesis, los factores dependientes de la vitamina K (protrombina, proconvertina y factor IX) no se elevan al administrar esta vitamina.

La anemia es muy frecuente en pacientes con cirrosis descompensada. Puede ser debida a una o varias de las siguientes causas: a) pérdida crónica de sangre por el tubo digestivo, en cuyo caso tiene las características de una anemia microcítica hipocrómica; b) déficit de ácido fólico o acción tóxica directa del alcohol sobre la médula ósea, en cuyo caso la anemia es macrocítica; c) hemólisis, en cuyo caso existe reticulocitosis, aumento de lactato-deshidrogenasa y, a veces, de hiperbilirrubinemia no conjugada, y d) hiperesplenismo, acompañado de trombocitopenia y leucopenia.

PRUEBAS DE IMAGEN Y ENDOSCOPIA DIGESTIVA

La exploración más útil y con un mejor perfil de coste-eficacia es la ecografía abdominal junto con la técnica del Doppler. La ecografía permite detectar signos sugestivos de cirrosis como alteración de la ecoestructura hepática junto con bordes irregulares. Además, permite detectar la presencia de ascitis y de signos de hipertensión portal, como colaterales portosistémicas y esplenomegalia. La ecografía permite además detectar esteatosis hepática, así como la permeabilidad de la vena porta y/o dilatación de la vía biliar. La técnica Doppler permite evaluar las características del flujo portal, como la velocidad y la dirección del flujo. En enfermos con cirrosis avanzada, el flujo portal es lento y es posible hallar incluso un flujo hepatofugal. El desarrollo de trombosis portal es frecuente durante la evolución de la cirrosis y debe detectarse de forma precoz para poder tratarla con éxito. Finalmente, la ecografía es útil en la detección precoz del carcinoma hepatocelular. La utilización de contraste ecográfico permite estimar la vascularización de nódulos hepáticos, lo que ayuda al diagnóstico diferencial entre nódulo de regeneración y carcinoma hepatocelular. Los estudios dinámicos con TC y RM son útiles para la evaluación de los pacientes con cirrosis, pero se utilizan con menor frecuencia que la ecografía por ser más complejos y tener un coste elevado. La TC y la RM no están indicadas ni en el estudio inicial ni en el seguimiento de los pacientes con cirrosis. Estas técnicas de imagen se usan para confirmar los casos en los que existe sospecha de hepatocarcinoma o de trombosis de la vena porta tras la práctica de una ecografía.

En todos los pacientes con cirrosis debe investigarse la presencia de varices esofagogástricas o de gastropatía de la hipertensión portal mediante fibrogastroscopia en el momento del diagnóstico de la enfermedad. Si el paciente no presenta varices se recomienda repetir la fibrogastroscopia cada 2 años.

BIOPSIA HEPÁTICA

La biopsia hepática es la prueba diagnóstica que permite confirmar la existencia de una cirrosis hepática al detectar fibrosis asociada a nódulos de regeneración. El examen histológico hepático puede además orientar sobre la causa de la cirrosis en algunos casos. Sin embargo, en las fases terminales de la cirrosis los hallazgos histológicos suelen ser comunes en las distintas etiologías, de forma que no suele ser útil para establecer el diagnóstico diferencial de la etiología de la cirrosis, excepto en algunos casos muy particulares como la hemocromatosis. La biopsia hepática suele realizarse de forma percutánea cuando no existe ascitis y el recuento de plaquetas es mayor de 50×10^9/L y la INR es mayor de 1,5. Cuando exista una de estas alteraciones y se considere necesario realizar una biopsia hepática, debe hacerse por vía transyugular, lo que además permite medir la presión de las venas suprahepáticas y estimar así la presión portal a través de determinar el gradiente de presión portal. A pesar de que la biopsia hepática se considera la prueba de oro en el diagnóstico de la cirrosis, presenta dos inconvenientes. El primero deriva de sus posibles complicaciones (en especial, hematoma hepático o hemoperitoneo) que, aunque poco frecuentes, pueden ser graves en algunas ocasiones. El segundo se relaciona con los posibles falsos negativos por una muestra insuficiente o porque se obtenga el tejido de un área muy fibrosa o con poca afectación por la enfermedad.

MEDICIÓN NO INVASIVA DE LA FIBROSIS

En los últimos años se han descrito numerosos métodos no invasivos para la estimación de la fibrosis hepática con la finalidad de sustituir a la biopsia para realizar el diagnóstico de cirrosis. Algunos se basan en la determinación de parámetros en suero, ya sea relacionados con la síntesis de tejido fibroso o de función hepática. Otros se basan en la estimación de la cantidad de tejido fibroso en el hígado a través de técnicas que miden la rigidez hepática. De todos los métodos no invasivos, el que tiene una mayor precisión diagnóstica es la elastografía hepática transitoria. Este método estima la cantidad de tejido fibroso hepático mediante la medición de la velocidad de propagación de una onda en el interior del hígado. No puede realizarse en pacientes con ascitis. Este método se ha validado en especial en pacientes con infección crónica por VHC, pero es aplicable a cirrosis de todas las etiologías. Valores de elastografía transitoria superiores a 14 KPa son altamente sugestivos de cirrosis hepática.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la *cirrosis descompensada* suele ser sencillo. Se basa en una combinación de hallazgos exploratorios, complicaciones características (ascitis, encefalopatía, hemorragia por varices), alteraciones analíticas típicas (plaquetopenia, leucopenia, disminución del tiempo de Quick, hipergammaglobulinemia), alteraciones ecográficas compatibles con el diagnóstico de cirrosis (borde hepático irregular, signos de hipertensión portal) y/o presencia de varices esofagogástricas en la fibrogastroscopia. En los casos en que se cumpla esta combinación de factores la biopsia hepática no es necesaria. No obstante, la biopsia puede ser necesaria cuando existan dudas sobre el diagnóstico de cirrosis o sobre su etiología (como en algunos casos de sospecha no confirmada de alcoholismo, hemocromatosis o hepatitis autoinmune).

El diagnóstico de la *cirrosis compensada* se basa en la presencia de alteraciones analíticas y ecográficas típicas. Algunos pacientes no presentan varices. La determinación de la rigidez hepática mediante elastografía transitoria es muy útil para apoyar el diagnóstico. La biopsia se utiliza cada vez con menor frecuencia para el diagnóstico de la cirrosis compensada.

Una vez diagnosticada la cirrosis, debe investigarse su etiología (tabla 37-1). El diagnóstico de la causa de la cirrosis es importante puesto que el tratamiento etiológico puede mejorar el curso de la enfermedad, tal como ocurre en la infección por VHC, infección por VHB, hemocromatosis, enfermedad alcohólica, enfermedad de Wilson o hepatitis autoinmune. Otras veces, el conocimiento de la etiología permite precisar mejor el pronóstico o determinar la adopción de ciertas medidas profilácticas o terapéuticas en los familiares, como en el caso de la infección por VHB.

El *diagnóstico diferencial* debe establecerse con enfermedades que pueden producir manifestaciones clínicas y alteraciones analíticas similares a las de la cirrosis, en especial insuficiencia cardíaca, pericarditis constrictiva, síndrome de Budd-Chiari, infiltración neoplásica difusa del hígado o hiperplasia nodular regenerativa. En los pacientes con ascitis es importante excluir enfermedades peritoneales, como la carcinomatosis peritoneal o la peritonitis tuberculosa.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 37-1 Pruebas diagnósticas para la identificación de la causa de la cirrosis.

CAUSA	PRUEBA DIAGNÓSTICA
Alcohol	Historia clínica (también de familiares), alcoholurias, hallazgos histopatológicos
Virus de la hepatitis C	Anticuerpos anti-VHC y RNA-VHC
Virus de la hepatitis B	HBsAg y DNA del VHB
Virus de la hepatitis D	Anti-δ IgM o IgG
Hepatitis autoinmune	Anticuerpos antitisulares (ANA, LKM, AML), hipergammaglobulinemia, hallazgos histológicos
Cirrosis biliar primaria	Colestasis, AMA, hallazgos histológicos
Colangitis esclerosante primaria	Colestasis, alteraciones vías biliares (colangio-RM o CPRE), ANCA, presencia de colitis ulcerosa, hallazgos histológicos
Enfermedad de Wilson	Ceruloplasmina sérica, anillo de Kayser-Fleischer, concentración de cobre en tejido hepático, estudios genéticos
Hemocromatosis	Ferritina sérica, índice de saturación transferrina, capacidad de ligado del hierro, concentración de hierro en tejido hepático, estudios genéticos (gen *HFE*)
Esteatohepatitis no alcohólica	Presencia o antecedentes de síndrome metabólico, hallazgos histológicos

AMA: anticuerpos antimitocondriales; AML: anticuerpos antimúsculo liso; ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos; anti-VHC: hepatitis C anticuerpos; CPRE: colangiografía endoscópica retrógrada; DNA: ácido desoxirribonucleico; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (antígeno Australia); LKM: anticuerpos antimicrosomas de hígado-riñón; RM: resonancia magnética; RNA: ácido ribonucleico; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

Tabla 37-2 Clasificaciones pronósticas de la cirrosis hepática

CLASIFICACIÓN DE CHILD-PUGH[a]

	1 punto	*2 puntos*	*3 puntos*
Bilirrubina (mg/dL)	< 2	2-3	> 3
Albúmina (g/L)	> 32	28-32	< 28
Tasa de protrombina (%)	> 50	30-50	< 30
Ascitis	Ausente	Moderada	Abundante
Encefalopatía	Ausente	Grado I-II	Grado III-IV

A: 5-6 puntos; B: 7-9 puntos; C: 10-15 puntos.

MELD *(MODEL FOR END STAGE LIVER DISEASE)*[b]

9,57
Ln(creatinina) + 3,78
Ln(bilirrubina) + 11,2
Ln(INR) + 6,43

Consideraciones:
- Los valores van de 6 a 40
- El valor mínimo es 1 para cada una de las variables
- Se usa para pacientes mayores de 12 años
- Si el paciente ha sido sometido a diálisis durante la semana anterior, el valor de creatinina a considerar es 4 mg/dL

Puede calcularse en www.aeeh.org o www.mayo.clinic.org/meld

[a]La clasificación original de *Child* incluía la valoración del estado nutricional, como excelente, bueno o malo, en vez de la tasa de protrombina.
[b]Corrección de la bilirrubina en pacientes con cirrosis biliar primaria: 4 mg/dL (1 punto); 4-10 mg/dL (2 puntos); 10 mg/dL (3 puntos).
Tomado de R. N. H. Pugh et al., 1973.

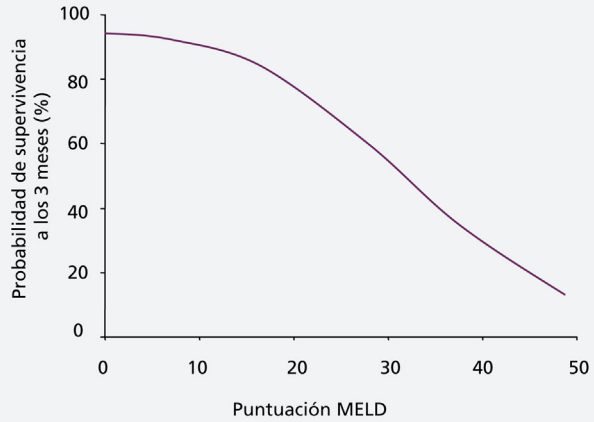


Figura 37-1 Probabilidad de supervivencia a los 3 meses en función de la puntuación de MELD en pacientes con cirrosis hepática. (Reproducido de Londoño M et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. Gut 2007;56:1283-90.)

PRONÓSTICO

La supervivencia de los pacientes con cirrosis hepática compensada es relativamente prolongada, entre el 50% y el 70% a los 10 años. Una vez que la cirrosis se ha descompensado, la probabilidad de supervivencia a los 3 años es inferior al 50%. Las causas más frecuentes de muerte son el denominado *síndrome de insuficiencia hepática aguda sobre crónica* (*acute-on-chronic liver failure,* en inglés), que corresponde a un fracaso multiorgánico en general desencadenado por infecciones bacterianas, y el hepatocarcinoma. El pronóstico de los pacientes con cirrosis se evalúa mediante la clasificación de Child-Pugh o la puntuación de MELD (tabla 37-2 y fig. 37-1). El método terapéutico ideal para mejorar el pronóstico de los pacientes con cirrosis descompensada es el trasplante hepático. No obstante, este método no puede utilizarse en los pacientes que presentan contraindicaciones, como edad muy avanzada, enfermedades asociadas graves o alcoholismo activo, entre otras. Por otra parte, la desaparición del agente causal (p. ej., abstinencia alcohólica, tratamiento antiviral efectivo, etc.) puede compensar la cirrosis y, por tanto, mejorar el pronóstico sin necesidad de trasplante.

TRATAMIENTO

En este apartado se describe el tratamiento general de la cirrosis compensada. El tratamiento de las distintas complicaciones de la cirrosis hepática se detalla en otros capítulos. En los pacientes con varices esofágicas de tamaño medio o grande que nunca han sufrido una hemorragia digestiva debe iniciarse profilaxis primaria de la hemorragia digestiva mediante administración de betabloqueantes no selectivos (propranolol o nadolol). Los pacientes con intolerancia o contraindicación a los betabloqueantes deben ser tratados mediante ligadura de las varices por vía endoscópica. Los pacientes con varices esofágicas pequeñas y signos de riesgo (p. ej., puntos rojos en las varices) o que pertenezcan al grupo C de la clasificación de Child-Pugh tienen un riesgo elevado de hemorragia, por lo que también en ellos debe realizarse profilaxis primaria para la hemorragia. En cambio, en los pacientes con varices pequeñas pero sin signos de riesgo y Child-Pugh A/B los beneficios de la profilaxis primaria no están demostrados y no debe realizarse.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

El paciente con cirrosis compensada debe seguir una dieta equilibrada, evitar el sobrepeso y no ingerir bebidas alcohólicas. El reposo no es necesario y muchos pacientes pueden llevar a cabo una actividad laboral y social normal. Se recomienda evitar los AINE por el riesgo de provocar ascitis e insuficiencia renal. Las benzodiazepinas deben administrarse con mucha precaución por el riesgo de desencadenar una encefalopatía hepática, en especial en los pacientes con signos analíticos de insuficiencia hepática. En pacientes alcohólicos puede ser útil la administración de vitaminas del complejo B y de ácido fólico en caso de anemia megaloblástica. La diátesis hemorrágica por hipoprotrombinemia no suele responder a la administración de vitamina K, ya que no se debe a una malabsorción de esta, sino a un déficit de síntesis de factores de la coagulación debido a la insuficiencia hepática. En casos de pacientes con cirrosis de origen biliar que se asocian a colestasis crónica se recomienda la administración de vitaminas liposolubles A, D, E y K.

El trasplante hepático no está indicado para la cirrosis hepática compensada, excepto si existe un carcinoma hepatocelular. Las indicaciones fundamentales de trasplante hepático en los pacientes con cirrosis son el desarrollo de insuficiencia hepatocelular y las complicaciones clínicas (en especial, ascitis, encefalopatía, hiponatremia dilucional, síndrome hepatorrenal, infecciones bacterianas graves), así como el desarrollo de carcinoma hepatocelular.

CAUSAS ESPECÍFICAS DE CIRROSIS HEPÁTICA

CIRROSIS HEPÁTICA POR VIRUS DE LA HEPATITIS C

La cirrosis aparece después de una infección por VHC de larga evolución (fig. 37-2). Aproximadamente la mitad de los pacientes tienen antecedentes de transfusión sanguínea previa a 1989, año en que se descubrió el VHC y se dispuso de métodos serológicos para la determinación de la presencia del virus en la sangre, u otros antecedentes epidemiológicos, como administración de drogas por vía parenteral. El diagnóstico de cirrosis por VHC se realiza por métodos convencionales junto con la positividad del anticuerpo contra el virus C (anti-VHC) y el RNA-VHC. Como se ha comentado con anterioridad, la elastografía hepática es muy útil para el diagnóstico no invasivo de cirrosis en estos pacientes. En algunos enfermos, la infección crónica por el VHC es desconocida en el momento del diagnóstico de cirrosis, mientras que en otros se conoce la existencia de una infección por VHC de larga evolución. Factores como el consumo de alcohol, la obesidad o la coinfección por el HIV aceleran la progresión a cirrosis (v. fig. 37-2). Los hallazgos analíticos más frecuentes en los pacientes con cirrosis compensada son trombocitopenia, hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia. Los valores de transaminasas suelen ser ligeramente elevados o normales. En los pacientes con cirrosis compensada, la incidencia anual de descompensación se estima en alrededor del 8%. La ascitis y el carcinoma hepatocelular son las complicaciones que se observan con mayor frecuencia, seguidas de la encefalopatía y la hemorragia por varices. La probabilidad de descompensación es más frecuente en pacientes con plaquetopenia. En los pacientes con cirrosis compensada de edad no muy avanzada y sin enfermedades graves asociadas debe considerarse el tratamiento antiviral. En los últimos años ha habido un rápido avance respecto al tratamiento para el VHC. Hasta el año 2011 el único tratamiento disponible era la combinación de interferón pegilado (pegIFN) y ribavirina, con tasas de curación inferiores al 50%. En 2011 aparecieron los antivirales directos (DAA) de primera generación, telaprevir y boceprevir. Estos fármacos, en combinación con pegIFN y ribavirina, permitieron aumentar la eficacia del tratamiento hasta 65%-70%, aunque se asociaban a una frecuencia no despreciable de efectos secundarios. Desde el año 2014 están disponibles los nuevos DAA, como el sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir o, más recientemente, la combinación de paritaprevir/r, dasabuvir y ombitsavir. Con estos nuevos fármacos, actualmente existe la posibilidad de utilizar pautas de tratamiento libres de interferón, consiguiendo tasas de eficacia de alrededor del 90% con muy pocos efectos secundarios. La eliminación del virus en pacientes con cirrosis frena la progresión de la enfermedad y evita la descompensación pero, en cambio, no elimina de forma completa la probabilidad de desarrollo de carcinoma hepatocelular, por lo que estos pacientes deben ser vigilados periódicamente con ecografías para el diagnóstico precoz del cáncer.

CIRROSIS HEPÁTICA ALCOHÓLICA

El consumo crónico de alcohol es, junto con la infección crónica por VHC, la causa más frecuente de cirrosis en los países occidentales (ambas causas representan aproximadamente el 80% de todos los casos en España). Se considera que la ingesta de alcohol necesaria para desarrollar una cirrosis es de 1 g de alcohol/kg de peso y día durante períodos prolongados de tiempo (en general, superiores a 10 años). Las mujeres están más predispuestas a desarrollar enfermedad hepática crónica con ingestas menores de alcohol que los varones. En la mayoría de los casos, el diagnóstico de cirrosis alcohólica se realiza tras la aparición de complicaciones. La ascitis es la complicación inicial más frecuente, seguida de la hemorragia por varices y la encefalopatía. En una minoría de casos, la enfermedad se diagnostica en fase compensada tras la detección de alteraciones analíticas. El diagnóstico de cirrosis alcohólica se realiza por los métodos habituales, descritos con anterioridad, junto con la confirmación de consumo elevado de alcohol. La biopsia hepática es útil para confirmar el diagnóstico etiológico en casos dudosos. Es frecuente la asociación de cirrosis alcohólica junto con hepatitis alcohólica aguda.

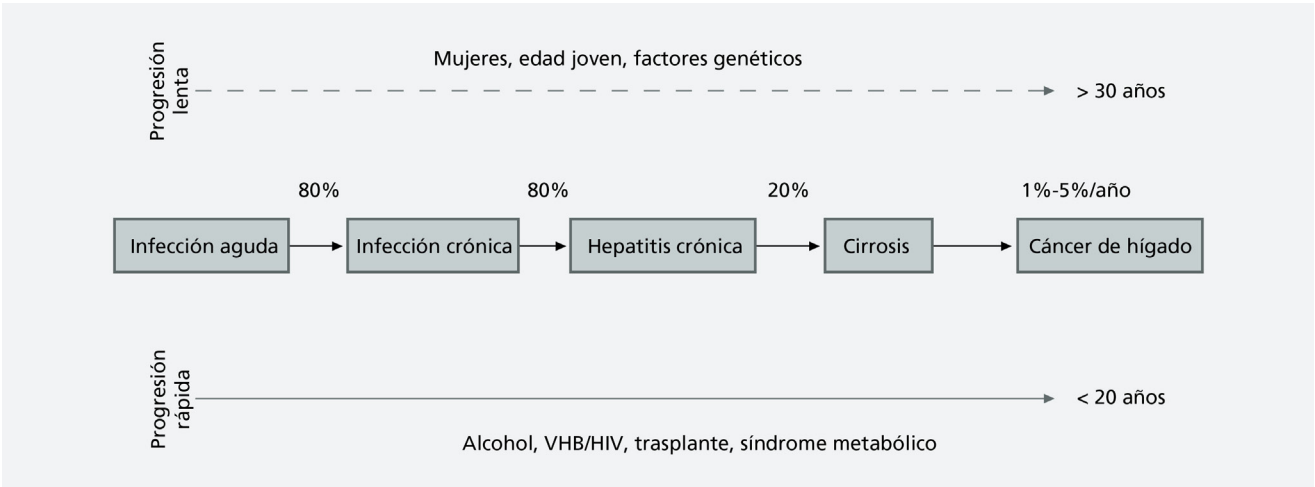


Figura 37-2 Historia natural de la hepatopatía crónica por virus de la hepatitis C y factores que influyen en la progresión de la enfermedad. HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; VHB: virus de la hepatitis B. *Trasplante* se refiere a pacientes que han recibido un trasplante de hígado debido a una cirrosis por virus de la hepatitis C.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

El pronóstico es malo en pacientes con cirrosis descompensada que no abandonan el consumo de alcohol. En pacientes abstinentes es frecuente observar que la enfermedad se compensa tras un período de varios meses de abstinencia y puede mantenerse compensada durante períodos muy prolongados de tiempo. En todos los pacientes es esencial un abordaje psicológico y promover la abstinencia alcohólica mediante un seguimiento psicológico y médico estrecho.

CIRROSIS HEPÁTICA POR VIRUS DE LA HEPATITIS B

La infección por VHB es la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en el mundo, en particular en los países asiáticos y africanos. En España, la prevalencia de la infección por VHB es moderada. Este hecho, junto con la aplicación de la vacunación universal, hace que la incidencia de la enfermedad haya disminuido mucho en los últimos años. No obstante, la inmigración de personas procedentes de países de elevada prevalencia ha compensado la disminución de la incidencia en la población autóctona. A pesar de ello, la cirrosis por VHB no es muy frecuente en nuestro país. El diagnóstico se realiza por los métodos habituales junto con la detección de antígeno de superficie del VHB (HBsAg). El estado inmunológico y la edad en el momento de la infección son los factores más importantes para el desarrollo de una infección crónica. La infección que ocurre en el período perinatal se convierte en crónica en aproximadamente un 90% de los casos, frente a menos de un 5% si la infección ocurre en la edad adulta. La replicación del virus no es constante en todos los pacientes con cirrosis, de forma que en algunos pacientes el DNA del VHB es negativo. Los pacientes con replicación viral activa (positividad del DNA-VHB), tanto con cirrosis compensada como descompensada, independientemente de los niveles de carga viral y del valor de transaminasas, deben ser tratados con análogos de los nucleósidos que inhiben la replicación del VHB. Los fármacos de elección son el tenofovir o el entecavir. El tratamiento antiviral reduce la probabilidad de progresión de la enfermedad y de desarrollo de carcinoma hepatocelular, aunque no lo elimina completamente, por lo que los pacientes deben ser controlados con ecografías periódicas. Los pacientes con cirrosis y con DNA-VHB negativo no deben recibir tratamiento antiviral excepto en el caso de que se produzca una reactivación de la replicación viral.

CIRROSIS HEPÁTICA POR ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

Su incidencia está aumentando en todos los países occidentales debido al aumento de la prevalencia de la obesidad y la diabetes, que son factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. En algunos pacientes, el diagnóstico de cirrosis se hace tras largos años de esteatohepatitis, mientras que en otros el diagnóstico se realiza en el momento en que se produce una descompensación de la cirrosis. En los pacientes en que se desconoce la existencia previa de una esteatohepatitis no alcohólica, el diagnóstico se realiza sobre la base de la existencia de factores de riesgo junto con ausencia de otros factores etiológicos de cirrosis, ya que en muchas ocasiones, cuando existe cirrosis, han desaparecido los signos histológicos característicos de esteatohepatitis no alcohólica como esteatosis e inflamación hepática. La cirrosis por esteatohepatitis no alcohólica se asocia también a carcinoma hepatocelular si bien con menor frecuencia que en el caso de la cirrosis por VHC. El tratamiento de la cirrosis por esteatohepatitis no alcohólica se basa inicialmente en controlar las comorbilidades metabólicas asociadas como obesidad, diabetes mellitus y dislipemia. En la actualidad no se dispone de ningún tratamiento específico eficaz para el tratamiento de este tipo de cirrosis. Las alteraciones cardiovasculares son una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en estos pacientes.

CIRROSIS POR HEMOCROMATOSIS

En la hemocromatosis el diagnóstico se realiza por la existencia de alteraciones típicas de cirrosis junto con aumento de la saturación de la transferrina y concentración sérica de ferritina muy elevada. En nuestro medio, la mayoría de los casos son debidos a la mutación homocigota *C282Y* del gen *HFE* de la hemocromatosis, cuya determinación es fundamental para el diagnóstico. En la actualidad, la mayor parte de los casos de cirrosis por hemocromatosis se diagnostican en fase compensada. El diagnóstico puede confirmarse con la biopsia hepática y la determinación de la concentración de hierro en tejido hepático. El tratamiento específico de la cirrosis por hemocromatosis es la eliminación del exceso de hierro corporal mediante sangrías periódicas o aféresis eritrocitaria. Este tratamiento detiene la progresión de la enfermedad y mejora de forma muy importante la supervivencia.

CIRROSIS POR ENFERMEDAD DE WILSON

La cirrosis hepática por enfermedad de Wilson debe sospecharse en adolescentes o adultos jóvenes con cirrosis en ausencia de alcoholismo y marcadores serológicos de VHB y VHC o autoinmunidad. El diagnóstico se sospecha por una baja concentración de ceruloplasmina y se confirma por una elevada concentración de cobre en el tejido hepático. El tratamiento específico consiste en la administración de d-penicilamina o sales de cinc.

CIRROSIS BILIARES

Las cirrosis de origen biliar deben sospecharse en pacientes con cirrosis que presentan alteraciones analíticas indicativas de colestasis (aumento de la fosfatasa alcalina y de la gammaglutamil-transpeptidasa), que en algunas ocasiones pueden asociarse a síntomas típicos de obstrucción biliar (ictericia, coluria, hipocolia y/o prurito). Las más frecuentes son la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria. La cirrosis biliar primaria debe tratarse con ácido ursodesoxicólico, que mejora la supervivencia de la enfermedad. En cambio, la colangitis esclerosante primaria no tiene tratamiento específico.

CIRROSIS POR HEPATITIS AUTOINMUNE

La hepatitis autoinmune es una causa poco frecuente de cirrosis hepática pero que, a menudo, no es diagnosticada. La cirrosis se produce tras diversos episodios agudos de inflamación hepática que suelen cursar a lo largo de varios años y muchos de ellos pueden ser asintomáticos, aunque otros presentan una clínica típica de hepatitis aguda. El diagnóstico se basa en la combinación de alteraciones analíticas típicas, positividad de anticuerpos antitisulares, sobre todo antinucleares y antimúsculo liso, y hallazgos histológicos característicos. El tratamiento consiste en la administración de glucocorticoides solos o en combinación con azatioprina. Los pacientes con cirrosis descompensada que no responden a tratamiento inmunosupresor deben ser tratados con trasplante hepático si no presentan contraindicaciones para este procedimiento.

CIRROSIS DE OTRAS CAUSAS

Otras causas menos frecuentes de cirrosis hepática se describen en el cuadro 37-1.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cárdenas A, Solà E, Graupera I, Ginès P. Cirrhosis and its complications. En: ACP Medicine. American College of Physicians. June 2013.

EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol 2015. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006.

EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. J Hepatol 2015. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.025.

Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. Gastroenterology 2002;123:1367-89.

Guha IN, Iredale JP. Clinical and diagnostic aspects of cirrhosis. En: Rodés J, Benhamou JP, Blei A, Reichen J, Rizzetto M, eds. Textbook of Hepatology. From Basic Science to Clinical Practice. 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2007. p. 604-19.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

HEPATOPATÍAS AUTOINMUNES Y COLESTASIS CRÓNICAS

Capítulo 38

A. Parés Darnaculleta | J. Rodés Teixidor

Las hepatopatías autoinmunes comprenden tres entidades, dos de las cuales se manifiestan principalmente por colestasis crónica (cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria) y otra por hepatitis crónica (hepatitis autoinmune). En las tres hay alteraciones de la autoinmunidad que probablemente juegan un papel importante en la patogenia, y se caracterizan por la presencia de anticuerpos antitisulares no específicos de órgano. Además, en algunos casos comparten alteraciones clínicas, analíticas e inmunológicas, para dar lugar a los síndromes de solapamiento.

HEPATITIS AUTOINMUNE

CONCEPTO

La hepatitis autoinmune es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado de causa desconocida, caracterizada por una pérdida de tolerancia frente a los hepatocitos que conduce a la destrucción del parénquima hepático. Hay una hepatitis de interfase en el examen histológico, la hipergammaglobulinemia y los autoanticuerpos antitisulares. Se presenta en niños y adultos de todas las edades y es más prevalente en mujeres. En Europa se estima una incidencia de 1,9 casos/100 000 personas/año y una prevalencia 16,9 casos/100 000 personas.

ETIOPATOGENIA

La causa es desconocida pero se relaciona con fenómenos de autoinmunidad. La hipótesis actual es que la enfermedad se desencadenaría por un agente ambiental en sujetos predispuestos genéticamente, por una disminución de las células T reguladoras que facilitarían el daño de los hepatocitos. La relación con ciertos antígenos de histocompatibilidad de clase II no está completamente esclarecida pero la enfermedad es más frecuente en sujetos HLA DR3.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los hallazgos son inespecíficos pero, en general, hay un infiltrado portal monocitario, con ocasionales eosinófilos y con hepatitis de interfase. Suele haber células plasmáticas, y pueden observarse rosetas de hepatocitos y células gigantes multinucleadas. También se aprecia hepatitis lobular, necrosis centrolobular y afección de los pequeños conductos biliares. La enfermedad puede progresar hasta la cirrosis.

CUADRO CLÍNICO

La hepatitis autoinmune tiene una gran variabilidad clínica, desde pacientes asintomáticos a otros con insuficiencia hepática aguda grave. Los pacientes asintomáticos suelen identificarse tras exámenes de rutina por un aumento de transaminasas, pero también hay pacientes que pueden presentarse con una forma aguda con importante ictericia y signos de insuficiencia hepatocelular. La mayoría de los pacientes se presentan con una variedad de síntomas inespecíficos leves o graves, como astenia y anorexia, o con manifestaciones de enfermedades extrahepáticas, también de naturaleza autoinmune. El examen físico puede ser normal o puede haber hepatomegalia y esplenomegalia y signos de hepatopatía crónica, según la progresión de la enfermedad. Algunos pacientes tienen una cirrosis en el momento del diagnóstico. Existe una amplia variedad de enfermedades autoinmunes que se asocian a la hepatitis autoinmune como anemia hemolítica, diabetes tipo I, artritis reumatoide y tiroiditis, entre otras, así como un síndrome poliglandular autoinmune que aparece generalmente en niños.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Hay un aumento de transaminasas variable, pero en ocasiones muy importante, similar a una hepatitis aguda de etiología vírica. También hay grados más o menos intensos de hiperbilirrubinemia y, en algunos pacientes, un componente colestásico con aumento de fosfatasa alcalina y gammaglutamil-transferasa. Es característico, aunque no universal, el aumento de gammaglobulinas, especialmente la IgG, y la presencia de anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y anti-LKM1, con títulos superiores a 1/40. También pueden detectarse anticuerpos anticitosol y anti-SLA/LP *(specific liver antigen/liver pancreas).* En raras ocasiones, y más en los síndromes de solapamiento, pueden detectarse anticuerpos antimitocondriales.

Según los anticuerpos, la hepatitis autoinmune se clasifica en tipo I, asociada a anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso, y tipo II, a anti-LKM. Esta segunda forma es más frecuente en niños.

DIAGNÓSTICO

Se basa en la exclusión de otras causas de hepatopatía, fundamentalmente de etiología viral o inducida por fármacos, en pacientes con hipertransaminasemia, presencia de autoanticuerpos, aumento de gammaglobulinas y, primordialmente, de IgG. El diagnóstico diferencial con otras hepatopatías autoinmunes se fundamenta en la ausencia de anticuerpos antimitocondriales y otros antinucleares específicos de cirrosis biliar primaria (gp210 y Sp100), en la normalidad de la colangiorresonancia y, en ocasiones, por la biopsia hepática. Hay unos índices con variables clínicas, analíticas, inmunológicas y la respuesta terapéutica a inmunosupresores que facilitan el diagnóstico. En aproximadamente el 10% de los pacientes hay síndromes de solapamiento con cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria.

PRONÓSTICO

Es muy variable y depende de la gravedad de la enfermedad en el momento del diagnóstico y de la respuesta terapéutica a los inmunosupresores. Eventualmente puede evolucionar a una cirrosis y tener los problemas secundarios a hipertensión portal. En raras ocasiones pueden desarrollar un carcinoma hepatocelular.

TRATAMIENTO

Se basa en la administración de inmunodepresores: monoterapia con prednisona o tratamiento combinado de prednisona y azatioprina. El tratamiento inmunodepresor inicial consiste en monoterapia con prednisona 1 mg/kg de peso y día (50-60 mg/día) durante 1-2 semanas y, si se obtiene respuesta terapéutica y las transaminasas han disminuido, se comienza a bajar gradualmente la dosis (5-10 mg por semana) hasta 10-15 mg/día. Cuando hay comorbilidades se recomienda comenzar el tratamiento combinado con prednisona a dosis más bajas (20-30 mg/día) y azatioprina a una dosis de 1-2 mg/kg de peso y día. La duración del tratamiento depende de la respuesta, que se define por el descenso o normalización de transaminasas y gammaglobulinas. En ocasiones, el tratamiento es permanente, ya que hay una elevada probabilidad de recidiva tras la supresión de los fármacos. El tipo II suele necesitar tratamiento permanente. Cuando no hay respuesta terapéutica a los anteriores fármacos puede ensayarse budesonida (hasta 9 mg/día) con resultados similares a la prednisona, o bien micofenolato mofetilo, ciclosporina o tacrolimus, con resultados inciertos. Si la enfermedad progresa puede ser necesario el trasplante hepático.

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

CONCEPTO

La cirrosis biliar primaria es una enfermedad hepática poco frecuente que afecta preferentemente al sexo femenino y que cursa con un cuadro

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de colestasis crónica. Se ha observado en todas las etnias y su prevalencia ha ido en aumento debido al mejor conocimiento de la enfermedad con sus formas asintomáticas; puede alcanzar prevalencias que superan los 300/1 000 000 habitantes en áreas específicas. Aunque el término *cirrosis* no es el más idóneo, ya que sólo se alcanza esta condición en las fases más avanzadas, se sigue utilizando para nombrar la enfermedad.

ETIOPATOGENIA

La causa de la cirrosis biliar primaria es desconocida, pero la presencia de importantes alteraciones tanto de la inmunidad celular como humoral sugiere una patogenia autoinmune que se apoyaría en una predisposición genética. La cirrosis biliar primaria se ha descrito entre familiares y hay una cierta asociación con antígenos del sistema de histocompatibilidad. La frecuente asociación con otras enfermedades de carácter autoinmune y ciertas similitudes con la enfermedad crónica del injerto contra el receptor también se han utilizado para sustentar la patogenia autoinmune.

La destrucción del epitelio de los pequeños conductos biliares intrahepáticos está causada por linfocitos T citotóxicos dirigidos contra antígenos todavía no caracterizados expresados en la membrana de las células ductales junto a antígenos del sistema HLA. Estos antígenos no caracterizados tienen una similitud con el complejo de la piruvatocinasa de la membrana interna de las mitocondrias, y explicaría la presencia de anticuerpos antimitocondriales. Se ha sugerido que un agente etiológico desconocido sería el iniciador de la alteración del epitelio biliar, y se ha observado la presencia de reactividad cruzada entre los anticuerpos antimitocondriales y ciertas bacterias gramnegativas y micobacterias. También se ha señalado la posible participación de virus y xenobióticos ambientales como desencadenantes del proceso. En la figura 38-1 se señala la posible cascada de hechos que conducirían a la lesión del endotelio biliar.

La deficiente función de los linfocitos T supresores permitiría la persistencia de la agresión sobre el epitelio de los conductos biliares. La lesión biliar se produciría de modo continuado pero imperceptible a lo largo del tiempo, con destrucción de los conductos e interrupción de la secreción biliar. La incapacidad de los conductos biliares para regenerarse explica la irreversibilidad de la lesión histológica y la acumulación progresiva en los hepatocitos de sustancias tóxicas, como ciertos ácidos biliares, que contribuyen a la lesión del parénquima hepático.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Se considera que hay cuatro estadios morfológicos bien definidos y que existe una buena correlación entre el progreso de la enfermedad y el estadio histológico (fig. 38-2). En el estadio I hay lesión portal. Se caracteriza por inflamación y agrandamiento del espacio porta, con escasa o nula inflamación periportal. En este estadio también es posible observar una lesión ductal muy característica, patognomónica de la enfermedad, que consiste en la rotura y necrosis de las células del epitelio ductal de los conductos biliares septales e interlobulillares. Alrededor de los conductos biliares destruidos se agrupan linfocitos y células plasmáticas. Con frecuencia se observan granulomas epitelioides alrededor de los canales biliares o en los lobulillos. En el estadio II, la lesión es además periportal. Los espacios porta son grandes y estrellados, y contienen un infiltrado inflamatorio que erosiona la membrana limitante. También es posible observar granulomas, destrucción de los conductos biliares y proliferación ductular. Uno de los aspectos más característicos de este estadio es la reducción del número de conductos biliares portales y la presencia de numerosos dúctulos neoformados en la zona periportal. En el siguiente estadio (III) hay fibrosis septal. En raras ocasiones pueden verse todavía granulomas y lesión de los conductos biliares. Finalmente, el estadio de cirrosis (IV) se caracteriza porque aparecen ya nódulos de regeneración. El dato histológico que puede sugerir el diagnóstico de cirrosis biliar primaria es que en los tabiques fibrosos sea muy infrecuente hallar conductos biliares preexistentes.

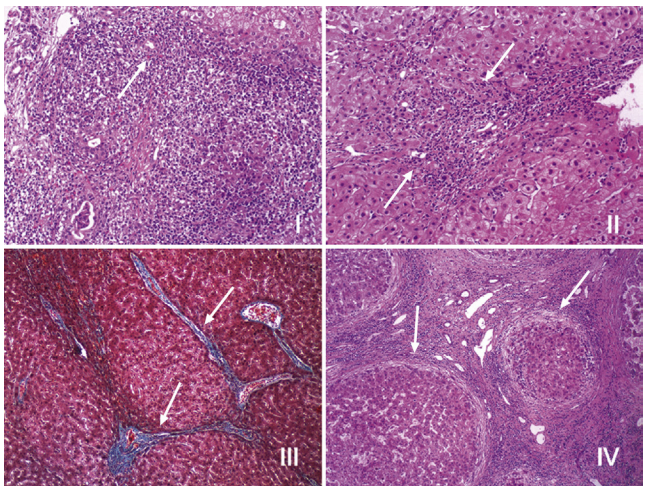


Figura 38-2 La cirrosis biliar primaria presenta cuatro estadios histológicos (I a IV), generalmente progresivos, hasta llegar a la fase de cirrosis. En el estadio I, la lesión es portal afectando al conductillo biliar y, ocasionalmente, se observa un infiltrado con formación de granulomas. En el estadio II la inflamación es periportal, y el estadio III se caracteriza por la presencia de puentes fibrosis entre espacios porta. Finalmente, en el estadio IV hay nódulos de regeneración.

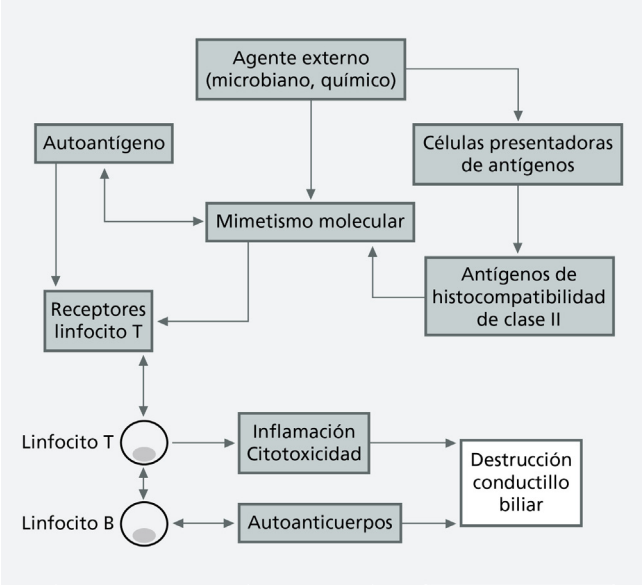


Figura 38-1 Esquema de la patogenia de la cirrosis biliar primaria.

CUADRO CLÍNICO

La enfermedad afecta sobre todo a mujeres de 35-60 años de edad. La proporción de mujeres/varones es de 9:1. No se ha descrito en la infancia. El inicio de la enfermedad es variable y ha cambiado en los últimos años (fig. 38-3). La mayoría de los casos se descubren casualmente por el hallazgo, en un examen médico sistemático, de un aumento de la fosfatasa alcalina (formas asintomáticas). Menos frecuentemente, el comienzo es insidioso, similar al de otras enfermedades crónicas del hígado. En ciertos pacientes la clínica inicial remeda a la de la hepatitis autoinmune, y en otros a la de la cirrosis hepática. En ocasiones, la enfermedad se pone de manifiesto por prurito e ictericia en el embarazo o tras la ingesta de anovulatorios.

En las formas sintomáticas la manifestación más característica es el prurito. Inicialmente suele localizarse en palmas de las manos y plantas de los pies, para extenderse luego por todo el cuerpo. Cuando es muy intenso impide conciliar el sueño. El mecanismo que determina su aparición es desconocido. También es frecuente la astenia. La ictericia está ausente en las fases iniciales y, en general, sólo se presenta en las fases avanzadas; en raras ocasiones tiene un tinte verdínico (v. fig. 38-3).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

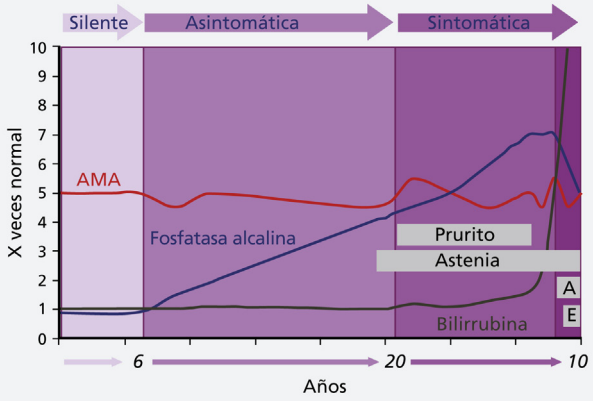


Figura 38-3 La cirrosis biliar primaria se caracteriza por presentarse en varias formas, generalmente progresivas. Inicialmente hay una fase silente, con la presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA) y sin anomalías bioquímicas. En la fase asintomática hay una colestasis bioquímica, pero no ictericia. La fase sintomática se caracteriza por prurito y astenia, y hay una fase terminal con un aumento muy notable de la bilirrubina y presencia de ascitis *(A)*, y encefalopatía hepática *(E)*.

Tabla 38-1 Enfermedades asociadas a la cirrosis biliar primaria

ENFERMEDAD	FRECUENCIA (%)	MECANISMO
Síndrome de Sjögren	70-95	Autoinmune
Tiroiditis autoinmune	10-25	Autoinmune
Síndrome CREST	5-15	Autoinmune
Artritis reumatoide	5-10	Autoinmune
Vasculitis	5	Autoinmune
Dermatomiositis	5	Autoinmune
Enfermedad celíaca	ND	ND
Enfermedad inflamatoria del intestino	ND	Autoinmune
Anemia hemolítica	ND	Autoinmune
Fibrosis pulmonar	2-4	
Litiasis biliar	30-40	Trastorno del metabolismo de los ácidos biliares
Acidosis tubular renal	20-45	¿Depósito de cobre en túbulos renales?

CREST: síndrome de calcinosis-Raynaud-disfunción esofágica-esclerodactilia-telangiectasias; ND: no hay datos.

Cuando el prurito es intenso aparecen lesiones por rascado y un aumento de la pigmentación cutánea en las zonas accesibles. En este sentido, es muy característico el signo de la mariposa, que consiste en la presencia de una zona de color más claro en el centro de la espalda, en forma de alas de mariposa, alrededor de la cual la piel aparece hiperpigmentada por efecto del rascado. Con el tiempo, la piel se oscurece y adquiere un aspecto rugoso y áspero al tacto. Debido a la colestasis crónica puede haber hiperlipemia que se asocia a xantelasmas, y xantomas planos y tuberosos. Los xantomas planos son más frecuentes en las palmas de las manos, el cuello, el tronco y el surco inframamario; en cambio, los xantomas tuberosos se localizan sobre todo en codos, rodillas y tendón de Aquiles. Estas lesiones aparecen en forma lenta y progresiva durante el transcurso de la enfermedad y suelen disminuir o incluso desaparecer en las últimas fases, cuando ya se ha establecido una insuficiencia hepatocelular. Estas manifestaciones cutáneas únicamente se observan en los casos más floridos, que en la actualidad son muy poco frecuentes ya que la enfermedad suele ser asintomática.

A medida que el cuadro clínico progresa, hay hepatomegalia. La esplenomegalia es frecuente y puede encontrarse ya al comienzo del cuadro clínico; su presencia no siempre indica la existencia de hipertensión portal. Cuando la colestasis es muy intensa puede haber esteatorrea, incluso en ausencia de ictericia. El descenso de la secreción de los ácidos biliares es el responsable de la malabsorción intestinal y puede ocasionar una importante pérdida de peso. La osteoporosis es muy frecuente, y se relaciona con la duración de la colestasis, con la malabsorción intestinal de calcio y con el estado posmenopáusico. Su patogenia es compleja y, por una parte, hay una deficiente función osteoblástica y, por otra, un aumento de la reabsorción ósea. La osteoporosis es un factor de riesgo de fracturas por fragilidad ante traumatismos mínimos con aplastamientos vertebrales dorsolumbares y fracturas costales.

La hipertensión portal puede observarse en los estadios precirróticos, pero en general aparece en las fases avanzadas (estadios III y IV). La ascitis, los edemas en extremidades inferiores y la encefalopatía hepática sólo aparecen en los últimos estadios de la enfermedad, cuando la cirrosis ya está establecida. En raras ocasiones y en pacientes con fases avanzadas aparecen dolores intensos en las puntas de los dedos de las manos y de los pies, acompañados de un trastorno de la sensibilidad y de la conducción nerviosa debido a una neuropatía periférica por invasión xantomatosa de la vaina de los nervios.

La incidencia de *enfermedades* o *síndromes asociados* en la cirrosis biliar primaria es muy elevada, particularmente el síndrome de Sjögren y los trastornos tiroideos. También se asocia con una frecuencia variable de síndrome de calcinosis-Raynaud-disfunción esofágica-esclerodactilia-telangiectasias (CREST) fibrosis pulmonar, acidosis tubular renal, vasculitis y polimialgia reumática. Algunas de estas enfermedades son de carácter autoinmune, otras se presentan como consecuencia de los trastornos metabólicos inducidos por la propia colestasis y, finalmente, otras más están inducidas por un mecanismo patogénico desconocido (tabla 38-1).

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las alteraciones bioquímicas más comunes de la cirrosis biliar primaria consisten en un patrón de colestasis. Hay un aumento de fosfatasa alcalina, gammaglutamil-transpeptidasa, lípidos totales, colesterol y ácidos biliares. También hay aumento de bilirrubina conjugada en formas sintomáticas y con intensa colestasis. No hay correlación entre los valores de bilirrubina y de fosfatasa alcalina. El colesterol, aumentado en esta enfermedad, no representa un factor de riesgo de afección cardiovascular. Existe además una discreta elevación de las transaminasas y una VSG muy acelerada. Puede haber hipergammaglobulinemia y es característico el aumento de la IgM. La IgG suele estar también aumentada, mientras que la IgA permanece normal.

Una de las pruebas más elementales para el diagnóstico es la determinación de los anticuerpos antimitocondriales (AMA), dirigidos frente al complejo de la piruvatocinasa mitocondrial. Los pacientes con cirrosis biliar primaria reaccionan con el tipo M2. Estos se encuentran en el 90%-95% de los casos y son patognomónicos de la enfermedad. También pueden hallarse anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso. Los anticuerpos antinucleares con patrón en anillo (gp210) y punteado nuclear múltiple (sp100), característicos de la enfermedad, se detectan en aproximadamente un tercio de los pacientes y tienen valor para el diagnóstico en los casos sin anticuerpos antimitocondriales.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe sospecharse ante cualquier paciente de mediana edad, en especial una mujer, que presente prurito, con ictericia o sin ella. El aumento de la fosfatasa alcalina y de la IgM, la presencia de anticuerpos antimitocondriales y/o antinucleares específicos (gp210 o sp100) y una histología hepática sugestiva establecen el diagnóstico con plena seguridad. Una colestasis bioquímica y positividad de los anticuerpos antimitocondriales, en ausencia de colestasis de otra etiología, es suficiente para el diagnóstico de la enfermedad sin necesidad de biopsia. En algunos casos con clínica escasa o con anticuerpos antimitocondriales negativos es obligado descartar la existencia de otros procesos.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 38-2 Diagnóstico diferencial de las colestasis crónicas autoinmunes

	CIRROSIS BILIAR PRIMARIA	COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA	HEPATITIS AUTOINMUNE COLESTÁSICA
Infancia	No	Sí	Sí
% de mujeres	95	40	60
Asociación HLA B8, DR3	+	+	+++
Colitis ulcerosa/enfermedad de Crohn	−/+	+++	−/+
Autoanticuerpo	AMA	(ANCA)	ANA/LKM

AMA: anticuerpos antimitocondriales; ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos; LKM: anticuerpos antimicrosomas de hígado-riñón.

El *diagnóstico diferencial* debe plantearse con una *colestasis obstructiva extrahepática.* La ecografía es el procedimiento fundamental para el diagnóstico, ya que pone en evidencia la ausencia de dilatación de las vías biliares intrahepáticas o extrahepáticas. Si el estudio ecográfico no es definitivo se aconseja realizar una colangiorresonancia o, excepcionalmente, una colangiografía retrógrada endoscópica que, en caso de cirrosis biliar primaria, demuestran una vía biliar principal permeable y unos conductos biliares intrahepáticos normales.

En los pacientes con colestasis crónica con anticuerpos antimitocondriales negativos debe establecerse el diagnóstico diferencial con la *colangitis esclerosante primaria* y con algunas formas colestásicas de hepatitis autoinmune (tabla 38-2). El diagnóstico diferencial de la cirrosis biliar primaria también debe plantearse con la sarcoidosis y la ductopenia idiopática del adulto.

PRONÓSTICO

Es variable, según las manifestaciones clínicas, y ha cambiado sustancialmente con el tratamiento con ácido ursodesoxicólico. Las formas asintomáticas tienen un mejor pronóstico, con una supervivencia media excelente, similar a la de la población general de la misma edad y sexo si hay buena respuesta terapéutica. Las formas sintomáticas tienen una peor supervivencia, pero también ha mejorado considerablemente con la respuesta al tratamiento. Las formas ductopénicas con una intensa colestasis tienen mal pronóstico. Una vez aparecida la ictericia, la vida media de estos pacientes apenas supera los 5 años. Asimismo, la presencia de hipertensión portal es un signo de mal pronóstico. Una hiperbilirrubinemia superior a 10 mg/dL (170 μmol/L) también indica un pronóstico grave; la supervivencia en estos casos no suele sobrepasar el año. La aparición de ascitis y de encefalopatía hepática indica un pronóstico mortal a muy corto plazo. Otros signos que sugieren una evolución grave son: pérdida importante de peso, disminución o desaparición del prurito y de los xantomas y xantelasmas, y descenso de la albúmina, del colesterol y de la protrombina. La hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas puede aparecer en fases menos avanzadas de la enfermedad y puede controlarse con medidas similares a las aplicadas en otras enfermedades hepáticas. Se ha referido un buen curso en los pacientes sometidos a una anastomosis esplenorrenal o portocava, por lo que la hemorragia varicial por sí sola no es una indicación de trasplante. La incidencia de carcinoma hepatocelular es similar a la observada en cirrosis de otras etiologías, y la degeneración cancerosa únicamente se observa en los estadios avanzados de la enfermedad.

TRATAMIENTO

Estos pacientes pueden realizar una actividad física normal mientras su estado general se lo permita, y no es necesario que estén sometidos a una dieta especial. El tratamiento específico de la enfermedad consiste en la administración de ácido ursodesoxicólico en dosis de 13-15 mg/kg de peso y día de por vida. Con ello se consigue un claro efecto beneficioso sobre la bioquímica con descensos acusados de la fosfatasa alcalina, y tras períodos prolongados un descenso de los niveles de gammaglobulinas y de IgM. El tratamiento retrasa la progresión histológica de la enfermedad, por lo que está más indicado en los estadios iniciales, y se ha asociado con un aumento de la supervivencia. Los pacientes que manifiestan una buena respuesta bioquímica al cabo de 1 año de tratamiento tienen una supervivencia similar a la de la población general de la misma edad y sexo. Cuando no hay respuesta se ha propuesto un tratamiento combinado con otros agentes, tales como budesonida, fibratos o nuevos ácidos biliares de síntesis.

El trasplante hepático está indicado cuando hay signos de mal pronóstico a corto plazo (hiperbilirrubinemia superior a 8 mg/dL [136 μmol/L]), ascitis y encefalopatía hepática. La supervivencia al año es del 75%-90%, y el 90% de los pacientes que sobreviven tienen una calidad de vida muy aceptable.

Cuando hay una colestasis marcada deben administrarse suplementos nutricionales con vitamina A, 50 000 UI/15 días por p.o. Si la protrombina está disminuida se administra vitamina K. Cuando existe una notable malabsorción intestinal, hay que administrar triglicéridos de cadena media p.o. Además, se recomiendan suplementos de vitamina D, 266 μg/15 días p.o. y gluconato cálcico, 1,5 g/día p.o. Para tratar la osteopenia se recomienda administrar bisfosfonatos. El prurito suele mejorar con colestiramina, sustancia que retiene las sales biliares en el intestino e impide su reabsorción. La disminución del prurito no suele observarse hasta transcurridos unos días. La colestiramina, a dosis de 12 g/día, es particularmente eficaz en los estadios iniciales de la enfermedad; sin embargo, a medida que esta progresa y a pesar de aumentar la dosis, el prurito persiste con la misma intensidad. El empleo de rifampicina, 5 mg/kg de peso, se ha mostrado muy eficaz para controlar el prurito, aunque en algunos casos puede ocasionar una hepatitis tóxica. En casos rebeldes se puede utilizar naltrexona, sertralina, o bien diálisis con albúmina.

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

CONCEPTO

Es una enfermedad poco frecuente, de etiología desconocida, caracterizada por una reacción inflamatoria del árbol biliar asociada a fibrosis obliterativa, que se manifiesta clínicamente por un cuadro de colestasis crónica. La prevalencia de la enfermedad en España era muy baja, pero ha aumentado últimamente debido al mejor conocimiento de la misma. En el 10%-20% de los casos afecta exclusivamente la vía biliar extrahepática, y en el resto también los conductos biliares intrahepáticos. Suele asociarse a enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente a colitis ulcerosa.

ETIOPATOGENIA

Es desconocida, pero se han detectado diferentes factores genéticos y adquiridos, tóxicos o infecciosos, que podrían jugar un papel patogénico. La hipótesis de un agente tóxico o infeccioso se ha basado en la frecuente asociación con una colitis ulcerosa y en la aparición de cuadros de colangitis en pacientes con infección crónica de la vía biliar por citomegalovirus. También se ha sugerido que algunos retrovirus podrían estar implicados en el inicio de la enfermedad y se ha especulado acerca de que la lesión biliar podría ser debida al paso de ácidos biliares tóxicos o a la presencia de bacterias de origen intestinal. Se ha propuesto que la enfermedad se iniciaría por una respuesta inmunogénica a productos de la pared bacteriana, que daría lugar a la producción de factor de necrosis tumoral α (TNF-α). El aumento de esta citocina a nivel peribiliar atraería neutrófilos, monocitos, macrófagos y linfocitos, e iniciaría el proceso inflamatorio. En

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

consecuencia se produciría una fibrosis concéntrica que daría lugar a una atrofia del endotelio biliar secundario a la isquemia. La pérdida paulatina de los conductos biliares produciría colestasis progresiva, fibrosis y cirrosis biliar.

En la patogenia de la enfermedad intervienen factores genéticos e inmunológicos. Se ha demostrado una asociación con distintos antígenos de histocompatibilidad. También se ha observado una estrecha asociación de la colangitis esclerosante con un alelo del TNF-α que confiere predisposición para padecer la enfermedad en los pacientes DRB1*0301.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En el tejido hepático se observan depósitos de pigmento biliar en los hepatocitos, así como edema e infiltración portal por leucocitos polimorfonucleares que se asocia a proliferación de dúctulos biliares. Son cambios poco específicos que pueden confundirse con una colestasis extrahepática. En ocasiones se observa un ligero infiltrado linfocitario alrededor de los conductos biliares (pericolangitis). La lesión que permite establecer el diagnóstico de colangitis esclerosante es el hallazgo de una fibrosis concéntrica centrada por los conductos biliares que conduce a la obliteración progresiva y, finalmente, a la sustitución de los conductos por tejido conjuntivo. Sin embargo, lo más frecuente es la afección de las grandes vías biliares tanto intra- como extrahepáticas, con estenosis y dilataciones saculares.

CUADRO CLÍNICO

Aproximadamente el 70% de los pacientes con colangitis esclerosante padece una enfermedad inflamatoria del intestino, particularmente una colitis ulcerosa. La colangitis esclerosante suele afectar a individuos jóvenes, entre 30 y 50 años, aunque puede presentarse en la infancia. Predomina en los varones. En muchos casos la enfermedad es asintomática. En las formas sintomáticas, la manifestación inicial más frecuente es la ictericia acompañada de prurito y dolor abdominal esporádico difuso o localizado en el hipocondrio derecho. Otras veces se manifiesta como una cirrosis hepática.

Los exámenes de laboratorio revelan cambios de colestasis, como elevación de la fosfatasa alcalina e hiperbilirrubinemia. Difiere de la cirrosis biliar primaria, por la negatividad de los anticuerpos antimitocondriales y por su curso a menudo fluctuante, con remisiones y exacerbaciones espontáneas. Al igual que en esta enfermedad, el diagnóstico puede efectuarse en fase asintomática, en pacientes con colestasis anictérica, es decir, con elevación de las enzimas de colestasis como única alteración bioquímica. En una proporción variable se detectan anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos, que son indicadores inespecíficos de la enfermedad, pues también se observan en la colitis ulcerosa.

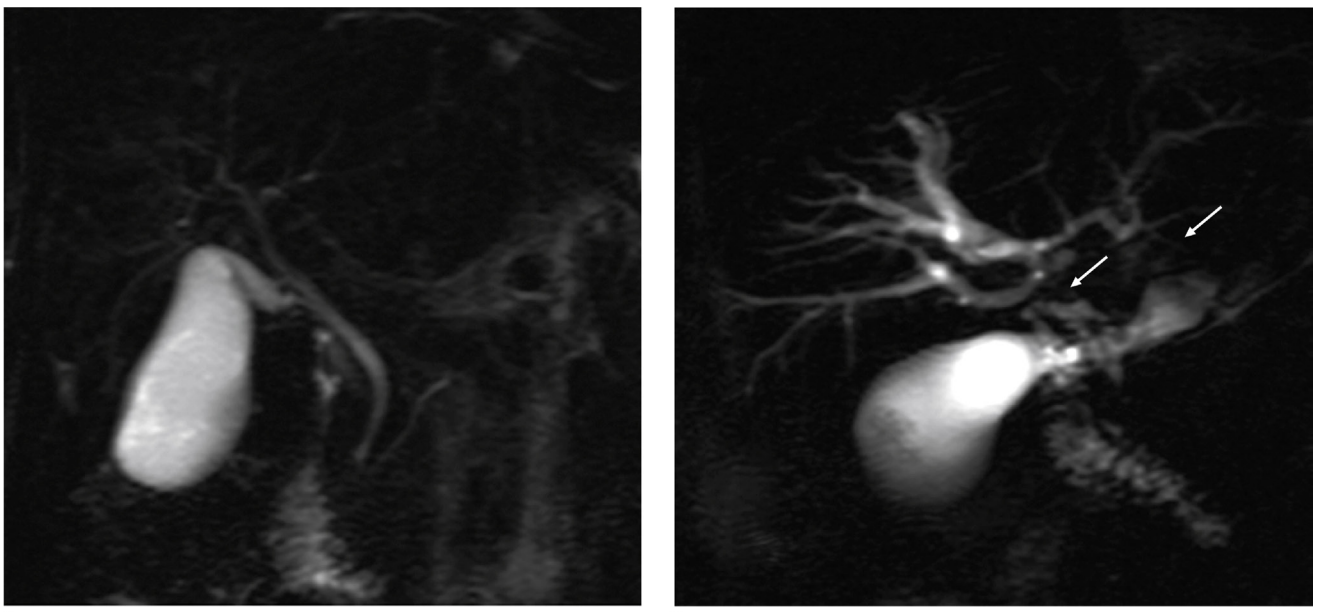
En la colangitis esclerosante asociada a colitis ulcerosa, la sintomatología intestinal suele preceder en meses o años a la clínica biliar, y esta puede persistir a pesar de la proctocolectomía. No hay paralelismo entre los brotes de la colitis ulcerosa y las exacerbaciones de la colangitis esclerosante.

DIAGNÓSTICO

Se basa en la demostración de estenosis y dilataciones saculares alternantes en la vía biliar, visibles en la colangiografía retrógrada o en la colangiorresonancia magnética (fig. 38-4). En ocasiones es posible observar una lesión estenótica única. En estos casos, el diagnóstico de certeza exige la exclusión del colangiocarcinoma y la ausencia de antecedentes de cirugía sobre la vía biliar en casos de coledocolitiasis, que podría ser responsable de una retracción fibrosa de la pared biliar secundaria a colangitis o al traumatismo operatorio *(colangitis esclerosante secundaria).* En un 5% de los casos la enfermedad se localiza exclusivamente en los pequeños conductos biliares intrahepáticos. Esta lesión raramente progresa a las vías de mayor calibre, y suele tener un curso más benigno, si bien las manifestaciones clínicas son similares a la forma común. También se han referido formas asociadas a pancreatitis autoinmune y aumento de IgG_4, con buena respuesta a la prednisona, y a veces simulando un tumor de páncreas. Datos recientes indican que la colangiopatía asociada a aumento de IgG_4 y a una pancreatitis autoinmune sería una nueva entidad.

PRONÓSTICO

La enfermedad sigue un curso progresivo, aunque con frecuencia tiene períodos asintomáticos de duración prolongada. La supervivencia media de los pacientes oscila entre 10 y 15 años desde el diagnóstico de la enfermedad. Las formas asintomáticas tienen un mejor pronóstico, aunque la supervivencia es inferior a la de la población general. La enfermedad asintomática tiene, no obstante, un curso progresivo y aparecen síntomas de colestasis crónica tales como prurito, molestias abdominales e ictericia, y manifestaciones de hipertensión portal



A B

Figura 38-4 Colangiorresonancia en la colangitis esclerosante primaria. Cuando no se observan alteraciones **(A)** deben hacerse otras pruebas como una biopsia hepática o una colangiografía retrógrada endoscópica. Sin embargo, lo más frecuente es que se observen dilataciones y estenosis de las vías biliares intra- y extrahepáticas *(flechas)* **(B).**

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 38-3 Síndromes con colestasis intrahepática infantil crónica

SÍNDROME	ALTERACIÓN GENÉTICA/*LOCUS*	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	GGT	EVOLUCIÓN
Displasia arteriohepática Síndrome de Alagille	Autosómico dominante Gen *JAG1* que codifica para una proteína de la membrana celular que contribuye a la morfogénesis de la vía biliar Cromosoma: 20p12	Inicio neonatal y desaparición ulterior de la ictericia Manifestaciones extrahepáticas frecuentes (*facies* característica, estenosis pulmonar periférica, embriotoxón posterior, dedos cortos, malformaciones vertebrales) Escasez de conductillos biliares	Elevada	Benigna Cirrosis en el 14% de los casos
CIFP-1 Enfermedad de Byler	Autosómico recesivo Gen *ATP8B1* que codifica para una ATPasa transportadora a través de la membrana celular Cromosoma: 18q21-22	Aparición de ictericia en los primeros meses de vida, que luego persiste Desarrollo tardío de consecuencias de la colestasis crónica (raquitismo, anillo de Kayser-Fleischer)	Normal	Fallecimiento en la infancia o la adolescencia Afección intestinal y pancreática
CIFP-2	Autosómico recesivo Gen *ABCB11* que codifica para un transportador de membrana ATP dependiente (bomba exportadora de sales biliares) Cromosoma: 2q24	Ictericia en los primeros meses con intenso prurito y retraso de crecimiento	Normal	Cirrosis antes de los 10 años
CIFP-3	Autosómico recesivo Gen *ABCB4* que codifica para un transportador de membrana ATP dependiente y facilita la excreción de fosfatidilcolina Cromosoma: 7q21	Colestasis neonatal y cirrosis «criptogenética» en el adulto	Elevada	
Colestasis-linfedema Síndrome de Aagenaes	Autosómico recesivo Gen localizado en el cromosoma 15	Inicio neonatal. Curso en brotes de la ictericia. Linfedema de piernas	Elevada	

CIFP: colestasis intrahepática familiar progresiva; GGT: gammaglutamil-transpeptidasa.

como esplenomegalia, ascitis y varices esofágicas. En los pacientes sintomáticos la supervivencia media oscila entre los 7 y los 9 años.
Entre el 8% y el 18% de los pacientes con colangitis esclerosante desarrollan un colangiocarcinoma, neoplasia que comporta muy mal pronóstico, con una supervivencia media inferior al año. La edad, los niveles de bilirrubina, la albúmina, las transaminasas, la hemorragia varicial, el estadio histológico avanzado y la existencia de enfermedad inflamatoria del intestino se han asociado a un mal pronóstico. Los criterios para indicar el trasplante son similares a los de la cirrosis biliar primaria, además de los episodios de colangitis bacteriana recurrente.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico eficaz. Estos pacientes deben tratarse con medidas sustitutivas como la administración de vitaminas liposolubles, calcio y triglicéridos de cadena media. La colestiramina es útil para combatir el prurito, así como la rifampicina o la naltrexona o, en casos rebeldes, la diálisis con albúmina. El ácido ursodesoxicólico en dosis de 20 mg/kg de peso y día se ha mostrado eficaz para disminuir la intensidad de la colestasis y la progresión de las lesiones, aunque no aumenta la esperanza de vida. Deben evitarse dosis superiores a 25 mg/kg de peso y día porque se asocia a mal pronóstico. En algunos pacientes con estenosis segmentaria se puede dilatar con balones adecuados o con la colocación de prótesis temporales. En los pacientes con episodios frecuentes de colangitis bacteriana se recomienda profilaxis con antibióticos.
El trasplante hepático es beneficioso, con una supervivencia esperable del 80%-90% en el primer año y del 60%-80% a los 5 años. El trasplante está contraindicado cuando hay un colangiocarcinoma.

DUCTOPENIA IDIOPÁTICA DEL ADULTO

Consiste en la ausencia de conductos biliares interlobulares en más del 50% o al menos en diez espacios porta, sin evidencias de otras enfermedades colestásicas crónicas. Como su nombre indica, la causa de este trastorno es desconocida y suele aparecer en individuos en la segunda o tercera décadas de la vida, quizá como una forma retrasada de ductopenia infantil. Sin embargo, puede aparecer en edades avanzadas y puede ser progresiva.

COLESTASIS CRÓNICA INFANTIL Y JUVENIL

Las colestasis crónicas familiares progresivas son trastornos hereditarios que están relacionados con defectos genéticos en transportadores canaliculares específicos. Las mutaciones y su consiguiente pérdida de expresión o funcionalidad dan lugar a las formas definidas de colestasis familiar progresiva y también a la colestasis intrahepática recurrente benigna. En la tabla 38-3 se señalan las características diferenciales de los síndromes de colestasis intrahepática infantil.
El inicio del cuadro clínico se produce en los primeros meses de vida en forma de ictericia y prurito. En algunos adopta un curso recurrente con episodios de ictericia cada vez menos frecuentes hasta alcanzar la edad adulta; en otros, la ictericia desaparece en un plazo de tiempo variable, con persistencia sólo de las alteraciones biológicas, y, por último, en otros la colestasis progresa hasta el fallecimiento. Las colestasis crónicas familiares tipo 1 y tipo 2 se caracterizan por la normalidad de la gammaglutamil-transferasa debido a que la bilis carece de capacidad detergente.
Los cambios histológicos en el hígado son comunes y consisten en depósitos de pigmento biliar y reducción del número y el calibre de los conductos biliares portales, que se atribuye al fallo de la secreción biliar, más que a una lesión primaria. En la mayoría de los pacientes no se aprecia progresividad de las lesiones histológicas, pero algunos desarrollan una cirrosis hepática de tipo biliar.

COLESTASIS RECURRENTE BENIGNA

Esta enfermedad es debida a una mutación del gen *ATP8B1* que codifica una proteína de la familia de las ATPasas tipo P, que altera el transporte de aminofosfolípidos y ácidos biliares, al igual que la colestasis crónica familiar progresiva tipo 1. El trastorno genético está localizado en el brazo corto del cromosoma 18. Clínicamente se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

caracteriza por episodios recurrentes de ictericia colestásica y prurito intenso. La edad de presentación es variable y oscila entre 1 y 27 años. Si se exceptúan los múltiples episodios de ictericia con prurito intenso, coluria y acolia, las manifestaciones clínicas son poco aparentes y, en ningún caso, se asocian a dolor o fiebre. La duración de cada uno de los episodios suele ser prolongada y oscila entre 3 y 4 meses. En ciertos casos existe anorexia, malabsorción intestinal con esteatorrea y, como consecuencia, pérdida de peso que se recupera al remitir el cuadro clínico. Las alteraciones digestivas se explican en parte por el defecto del mismo transportador en las células intestinales y pancreáticas. Se desconocen los factores responsables del inicio de un episodio, aunque se ha relacionado con procesos virales intercurrentes.

En la analítica se comprueba un aumento de la bilirrubina conjugada, que puede alcanzar 40 mg/dL (680 μmol/L), y de la fosfatasa alcalina. La gammaglutamil-transferasa es normal o muy poco elevada. La histología hepática pone de manifiesto una colestasis de intensidad variable asociada a una infiltración portal que suele desaparecer cuando remite el cuadro clínico.

El pronóstico es bueno, aunque los episodios sean frecuentes. En ningún caso se ha podido comprobar la aparición de fibrosis ni otros cambios morfológicos.

El tratamiento es sintomático y consiste en la administración de colestiramina a dosis de 12 g/día. Se ha señalado que la rifampicina además de mejorar el prurito puede terminar el episodio de colestasis, particularmente cuando se asocia con simvastatina para reducir la síntesis de colesterol. El empleo de ácido ursodesoxicólico, en dosis de 15 mg/kg de peso, también puede ser útil en estos pacientes. En caso de persistencia del prurito puede ensayarse plasmaféresis o diálisis con albúmina.

SÍNDROME DE COLELITIASIS ASOCIADA A BAJA EXCRECIÓN DE FOSFOLÍPIDOS (LPAC)

Se caracteriza por la asociación de mutaciones del gen *ABCB4,* baja concentración de fosfolípidos biliares y colelitiasis sintomática y recurrente. Se debe a un defecto en la función de *ABCB4* que ocasiona una reducida excreción biliar de fosfolípidos y aumento de la litogenicidad. Es poco frecuente y corresponde a un subgrupo de pacientes con colelitiasis sintomática recurrente, incluso después de la colecistectomía, y microlitiasis a lo largo del árbol biliar que se detecta por ecografía. El tratamiento y la prevención de nuevos cálculos biliares consisten en la administración de ácido ursodesoxicólico. En algunos casos, la enfermedad puede progresar y requerir un trasplante hepático.

DISPLASIA ARTERIOHEPÁTICA O ENFERMEDAD DE ALAGILLE

Es una enfermedad de herencia autosómica dominante, caracterizada por la escasez de conductos biliares intrahepáticos, alteraciones cardíacas, defectos vertebrales, embriotoxón posterior y una facies peculiar con abombamiento de la frente, mentón prominente e hipertelorismo. Con menos frecuencia se observan otras anomalías. La patogenia de las lesiones hepáticas es desconocida por el momento, aunque hay una alteración genética caracterizada por deleciones en el brazo corto del cromosoma 20. Más concretamente, en una proporción importante de pacientes se han descrito mutaciones en el gen *JAG1* que codifica un ligando de un receptor transmembrana involucrado en los procesos de diferenciación celular y morfogénesis durante el desarrollo embrionario. La displasia arteriohepática es la colestasis crónica infantil más frecuente, que suele perdurar hasta la edad adulta. En esta entidad, la ictericia suele aparecer en el período neonatal y debe hacerse el diagnóstico diferencial con la atresia biliar. La analítica muestra hiperbilirrubinemia, aunque no de forma invariable, hipercolesterolemia y un aumento de fosfatasa alcalina y gammaglutamil-transferasa. Hay elevación de los ácidos biliares. Las transaminasas están moderadamente elevadas. El prurito es muy intenso y característico y se observa en la mayoría de los casos después de los 3 años de edad. Los xantomas también son muy frecuentes y se modifican según la persistencia e intensidad de la colestasis. Existen formas más leves de la enfermedad que pueden detectarse en pacientes que consultan por anomalías extrahepáticas. De hecho, existe una notable variabilidad fenotípica en la expresión de la enfermedad, y en un 30% de los casos no se ha observado la mutación característica, lo cual indicaría que deben asociarse otros factores para que se exprese la afección hepática.

En la muestra de tejido hepático se observa una arquitectura normal, aunque en algunos casos puede existir fibrosis. Se ha observado una disminución del número de conductos biliares en los espacios porta.

La mayoría de los pacientes presenta una evolución favorable. Entre el 10% y el 50% de los pacientes desarrolla hipertensión portal y cirrosis, que normalmente aparece a partir de los 12 años. En los casos con buena evolución, la ictericia desaparece en la infancia, pero persiste una discreta colestasis bioquímica.

El tratamiento es sintomático para disminuir el prurito. El ácido ursodesoxicólico mejora la colestasis. Hasta en un 50% de casos está indicado el trasplante hepático.

ATRESIA BILIAR EXTRAHEPÁTICA

La atresia de las vías biliares extrahepáticas es una enfermedad poco frecuente, pero es la causa de colestasis más común de la primera infancia (1 caso por cada 15 000 nacimientos). Se caracteriza por una esclerosis progresiva con obliteración y destrucción o ausencia total o parcial de la vía biliar extrahepática. Según la localización y la extensión de las lesiones pueden distinguirse varios tipos de atresia, algunos con obliteración distal del conducto biliar principal y formación de un quiste hiliar que puede facilitar la corrección quirúrgica. La forma más frecuente es, sin embargo, la que afecta al hilio hepático (95% de los casos). Según el período de aparición existen dos tipos de atresia biliar: el tipo fetal, que se caracteriza por ictericia desde el nacimiento y que suele estar asociado a otras anomalías congénitas, y el perinatal, en el que se puede observar un período sin ictericia tras la desaparición de la ictericia fisiológica.

No se conoce la causa de esta enfermedad, pero hay una estrecha asociación con agentes virales de la familia de los reovirus, tanto por estudios serológicos como por detección de partículas y RNA viral. En la etiopatogenia también se ha contemplado la exposición materna a algún tóxico, defectos de la morfogénesis e incluso mecanismos autoinmunes. Las manifestaciones clínicas iniciales son las de una colestasis neonatal. Los niños presentan ictericia, hepatomegalia notable y también esplenomegalia, quizá por hipertensión portal, pero la aparición precoz de ascitis es muy rara. El estado general y el peso se mantienen relativamente bien durante los primeros 2 meses. Aproximadamente el 15% de niños tienen *situs inverso.* Si no se diagnostica precozmente pueden aparecer manifestaciones secundarias a la colestasis crónica con prurito intenso, ictericia verdínica y signos de desnutrición. El aspecto hipotrófico del niño contrasta con la protuberancia del abdomen a causa de la hepatoesplenomegalia y la ascitis.

El tratamiento habitual consiste en la hepatoportoyeyunostomía u operación de Kasai, en la que se anastomosa un asa yeyunal en Y de Roux con una porción de tejido hepático en el hilio. La intervención es laboriosa y presenta numerosas complicaciones, inmediatas y tardías, y para conseguir mejores resultados debe realizarse entre el segundo y el tercer mes del nacimiento. Cuando la intervención fracasa debe realizarse un trasplante hepático que se asocia a una supervivencia del 90% al cabo de 1 año.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

EASL Clinical Practice Guidelines. Management of Cholestasic Liver Diseases. J Hepatol 2009;51:237-67.

Lindor KD, Gershwin ME, Poupon P, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary Biliary Cirrhosis. Hepatology 2009;50:291-308.

Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology 2010;51:2193-213.

Parés A. Colangitis esclerosante primaria. Diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Gastroenterol Hepatol 2011;34:41-52.

Parés A. Old and novel therapies for primary biliary cirrhosis. Semin Liver Dis 2014;34:341-51.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

HEPATOPATÍAS ALCOHÓLICAS

Capítulo 39

J. Caballería Rovira | A. Parés Darnaculleta

CONCEPTO

La asociación entre el consumo crónico de bebidas alcohólicas y el desarrollo de enfermedades hepáticas es conocida desde la antigüedad, aunque hasta hace unas décadas se consideraba que la enfermedad hepática era consecuencia de las deficiencias nutricionales que suelen asociarse al alcoholismo, más que debida al efecto tóxico directo del etanol. En la actualidad existen suficientes datos epidemiológicos, clínicos y experimentales que permiten afirmar que, aunque existan otros factores que pueden contribuir a sus efectos tóxicos, el consumo crónico de alcohol es el responsable del desarrollo de la lesión hepática.

EPIDEMIOLOGÍA

El consumo de bebidas alcohólicas constituye un problema médico importante, con notables repercusiones socioeconómicas. En España, al igual que en el resto de los países de su entorno, el consumo de alcohol se incrementó desde 1952 hasta 1976 para pasar de 8 a 14,2 L de alcohol puro por habitante y año. A partir de esta fecha se observó una disminución del consumo, que se estabilizó e incluso aumentó ligeramente en los últimos años, siendo de 11,4 L en el año 2011. Asimismo, en nuestro país el consumo tradicional de vino ha disminuido, frente a un aumento notable del de cerveza y destilados. Otros hechos epidemiológicos remarcables son el aumento del consumo de alcohol entre las mujeres, la edad cada vez más temprana en que se inicia el consumo de alcohol y el patrón de consumo, de manera que ha aumentado mucho el consumo de cantidades importantes de alcohol en pocas horas durante los fines de semana. Por ello se ha producido un aumento marcado de los episodios de embriaguez entre los adolescentes, con las consecuencias sociales y médicas que comporta.

Los resultados de distintos estudios epidemiológicos indican que existe una clara relación entre consumo de alcohol y lesión hepática. Asimismo, existe una correlación directa muy estrecha entre la tasa anual de mortalidad por cirrosis y el consumo de alcohol por habitante. La tasa de mortalidad por cirrosis aumentó hasta comienzos de 1980 para luego iniciar un lento descenso, paralelo a la disminución del consumo de alcohol por habitante y año. Así, entre 1980 y 1990 se ha pasado de una mortalidad por cirrosis de 32,1 a 28,9 casos por 100 000 varones y de 13 a 11,9 casos por 100 000 mujeres.

Se ha intentado establecer el consumo de riesgo para el desarrollo de una enfermedad hepática, aunque es difícil ya que, aparte de la cantidad, también interviene la duración y quizá el tipo de bebida y el patrón de consumo. En los primeros estudios realizados por Pequignot y sus colaboradores se estableció que el riesgo de desarrollar una cirrosis comenzaba con un consumo de 80 g/día para los varones y de 60 g/día para las mujeres, durante un período superior a 10 años. Sobre la base de los datos de la bibliografía, se considera consumo de riesgo para el desarrollo de lesión hepática 60 g/día en los varones y 40 g/día en las mujeres, aunque algunos autores rebajan esta cantidad a 40 y 20 g/día, respectivamente. Actualmente existe la tendencia a calcular la ingesta de alcohol en unidades de bebida estándar (UBE). Cada UBE corresponde a 10 g de alcohol; se considera de escaso riesgo la ingesta semanal de 21 UBE en varones y 14 UBE en mujeres.

PATOGENIA

El alcohol se absorbe rápidamente en el estómago y el intestino delgado, y alrededor del 90% es metabolizado en el hígado, mientras que el resto es eliminado por los riñones o a través de los pulmones. En el interior de la célula hepática, el alcohol es oxidado a acetaldehído y, en una segunda reacción, el acetaldehído se oxida a acetato. Este proceso está catalizado por la alcohol-deshidrogenasa y la acetaldehído-deshidrogenasa citoplasmáticas, respectivamente, que utilizan la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) como cofactor. Otras vías metabólicas son el sistema microsomal, relacionado con el citocromo P450 y las catalasas de los peroxisomas. Durante el metabolismo del alcohol se genera un exceso de equivalentes reducidos en forma de NADH. Los cambios en el potencial *redox* en el hígado inhiben la oxidación de los ácidos grasos para dar lugar al depósito de grasa.

En los alcohólicos existe un aumento de la permeabilidad intestinal y, en consecuencia, se produce un incremento de la endotoxina circulante. La endotoxina activa las células de Kupffer, que desempeñan un papel fundamental en la patogenia de la hepatopatía alcohólica. Uno de los principales mecanismos involucrados en el desarrollo y la progresión de la hepatopatía alcohólica es el estrés oxidativo originado por una producción excesiva de radicales libres. El estrés oxidativo ocasiona una depleción de los sistemas antioxidantes del hepatocito como vitamina A, vitamina E y, especialmente, glutatión mitocondrial, lo que altera el balance entre *S*-adenosilmetionina y *S*-adenosilhomocisteína y produce peroxidación lipídica. Los productos resultantes de la peroxidación lipídica, junto con el acetaldehído y diversas proteínas, dan lugar a la formación de neoantígenos que favorecen la respuesta inmune. El estrés oxidativo también estimula la liberación, por parte de las células de Kupffer y de los hepatocitos, de citocinas (interleucina 6 y 8, factor de necrosis tumoral α y factor transformador de crecimiento β, factor de crecimiento derivado de las plaquetas) con actividad proinflamatoria y fibrogénica que también favorecen el daño hepático. Existe asimismo un incremento de la apoptosis debido a la activación de las caspasas (fig. 39-1).

Desde las fases iniciales de la hepatopatía alcohólica se produce la activación y proliferación de las células estrelladas localizadas en el espacio de Disse, que se transforman en miofibroblastos capaces de sintetizar colágeno, el cual se deposita alrededor de las venas centrales y acaba por formar los nódulos de regeneración.

Existen evidencias que indican que, aparte de la cantidad, el tipo de bebida y la forma de beber pueden influir en el desarrollo de las lesiones y se ha sugerido que la ingesta de cerveza o destilados se asocia con mayor frecuencia con las enfermedades hepáticas que la ingesta de vino; lo mismo sucede al beber fuera de las comidas.

Las mujeres desarrollan lesiones hepáticas graves con una ingesta de alcohol más baja y de menor duración que los varones. Después de la ingesta, la concentración en sangre de alcohol es más elevada en las mujeres, debido a una menor actividad de la alcohol-deshidrogenasa gástrica, a una mayor proporción de la grasa corporal (con lo que el volumen de distribución del alcohol es menor) y a cambios en la absorción relacionados con el ciclo menstrual.

Se ha sugerido que algunos factores genéticos podrían favorecer el desarrollo de una hepatopatía alcohólica. A pesar de los numerosos estudios realizados no se ha podido establecer una asociación entre la enfermedad hepática alcohólica y los antígenos del sistema HLA. Tampoco existen datos convincentes, al menos en la población occidental, sobre la posible influencia del polimorfismo de las enzimas que intervienen en el metabolismo del alcohol (alcohol-deshidrogenasa, aldehído-deshidrogenasa y citocromo P450). En cambio, se ha observado que la actividad de estas enzimas está disminuida en los pacientes con una enfermedad hepática avanzada, lo que sugiere que la menor actividad sería una causa y no la consecuencia de la enfermedad hepática.

La malnutrición calórico-proteica es muy frecuente en los alcohólicos y su intensidad se relaciona con la gravedad de las lesiones. La dieta inadecuada es la principal causa de malnutrición, pero el alcohol puede interferir en la digestión, la absorción y el metabolismo de los principios inmediatos, las vitaminas y los oligoelementos. Los pacientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

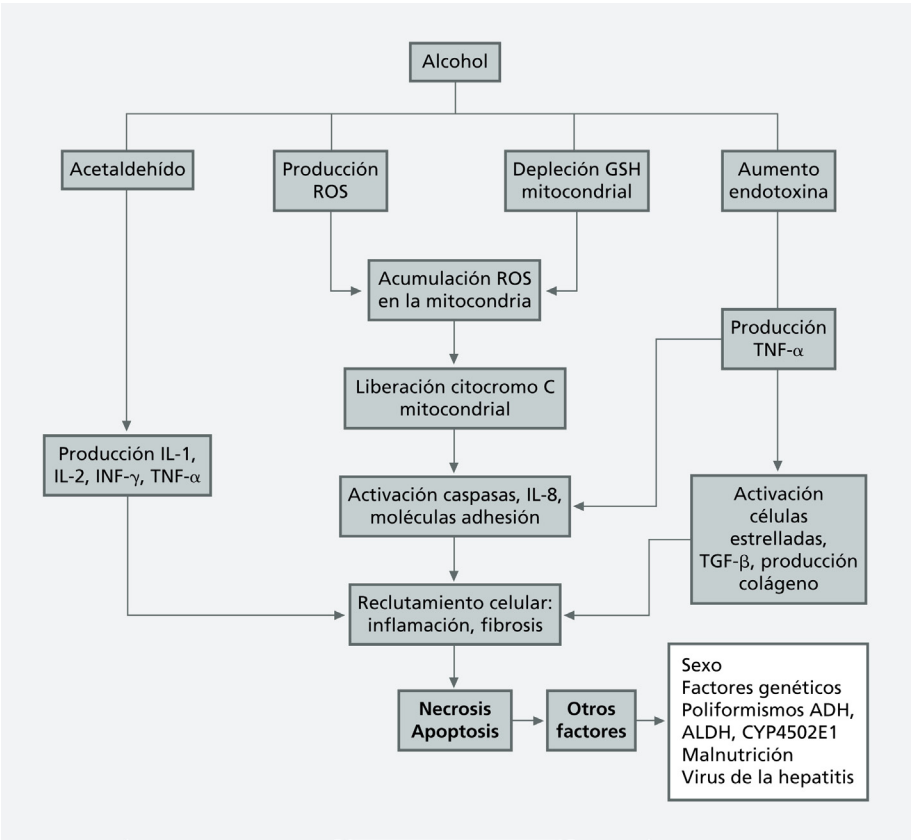


Figura 39-1 Patogenia de la hepatopatía alcohólica. ADH: alcohol-deshidrogenasa; ALDH: acetaldehído-deshidrogenasa; ROS: radicales libres del oxígeno.

con hepatitis alcohólica presentan un consumo menor de calorías no alcohólicas, especialmente proteínas e hidratos de carbono, que aquellos sin lesiones hepáticas o lesiones iniciales. Recientemente se ha demostrado que el sobrepeso y la obesidad favorecen el desarrollo de lesiones hepáticas en los alcohólicos.

Existe un claro sinergismo entre las hepatitis crónicas virales y el consumo de alcohol, lo que favorece el desarrollo de lesiones hepáticas más avanzadas. En los alcohólicos crónicos con lesión hepática se ha observado un aumento de la prevalencia de anticuerpos antivirus C, en relación directa con la gravedad de la lesión, lo que sugiere que el virus de la hepatitis C puede contribuir al desarrollo de las lesiones hepáticas en los alcohólicos.

ESTEATOSIS HEPÁTICA ALCOHÓLICA

CONCEPTO

La esteatosis hepática se produce como consecuencia de los cambios en el metabolismo de los lípidos ocasionados por el alcohol. El depósito de grasa en el citoplasma de los hepatocitos es la lesión hepática más frecuente y se observa en la mayoría de los alcohólicos, como lesión única o asociada a otras alteraciones más graves.

PATOGENIA

En la patogenia de la esteatosis interviene tanto un mayor aporte de los sustratos necesarios para la síntesis hepática de lípidos como un incremento de la actividad de las enzimas que intervienen en dicha síntesis. El etanol favorece el transporte de ácidos grasos al hígado no sólo a partir del tejido adiposo, sino también del intestino delgado. Además, durante la oxidación del etanol se forman equivalentes reducidos y dos moléculas de carbono que pueden ser utilizadas para la síntesis de lípidos, mientras que los cambios en el estado *redox* inhiben la oxidación de los ácidos grasos. La ingestión crónica de etanol incrementa la actividad de varias enzimas que intervienen en la síntesis de triglicéridos y fosfolípidos. Finalmente, en el alcoholismo crónico existe una alteración de los microtúbulos que dificulta la excreción de lipoproteínas al torrente sanguíneo.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La lesión elemental consiste en la aparición de vacuolas de grasa de distinto tamaño en el interior del hepatocito. Estas vacuolas se unen progresivamente hasta formar una gran vacuola sin membrana que ocupa todo el citoplasma y desplaza al núcleo hacia la periferia de la célula. En ocasiones se produce lesión celular, ya sea por la distensión que provoca la vacuola o por una alteración en las membranas celulares, que induce una respuesta inflamatoria con la participación de linfocitos y macrófagos, para constituir los lipogranulomas. La esteatosis se localiza preferentemente en las áreas centrolobulillares, aunque puede ocupar todo el lobulillo (fig. 39-2).

Existe una forma especial de esteatosis en los alcohólicos que se caracteriza por la presencia de múltiples vacuolas grasas de pequeño tamaño en el citoplasma celular que no suelen desplazar al núcleo. Esta lesión, denominada *esteatosis microvesicular alcohólica,* se distribuye con preferencia en los hepatocitos situados alrededor de la vena central y se acompaña de una sintomatología más florida, con acusados trastornos del metabolismo de los lípidos. La prevalencia de esta lesión es baja y refleja probablemente una mayor lesión celular. La esteatosis microvesicular alcohólica suele asociarse a esteatosis de vacuolas grandes, a lesiones de hepatitis alcohólica y a una colestasis más o menos intensa.

CUADRO CLÍNICO

La esteatosis hepática aislada suele ser asintomática y manifestarse sólo por una hepatomegalia blanda e indolora. Las pruebas biológicas son inespecíficas. Los datos más constantes son una elevación de la gammaglutamil-transpeptidasa (GGT) y pequeños aumentos de las transaminasas. A menudo se asocia a otras lesiones hepáticas, como fibrosis, hepatitis alcohólica o cirrosis, en cuyo caso la sintomatología depende de la lesión asociada.

La esteatosis hepática masiva tiene mayor repercusión clínica, ya que puede presentarse con manifestaciones de insuficiencia hepática grave, descenso del tiempo de protrombina y encefalopatía hepática. Es habitual que estos pacientes tengan una colestasis intensa, tanto clínica como histopatológica. La esteatosis microvesicular se presenta con

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

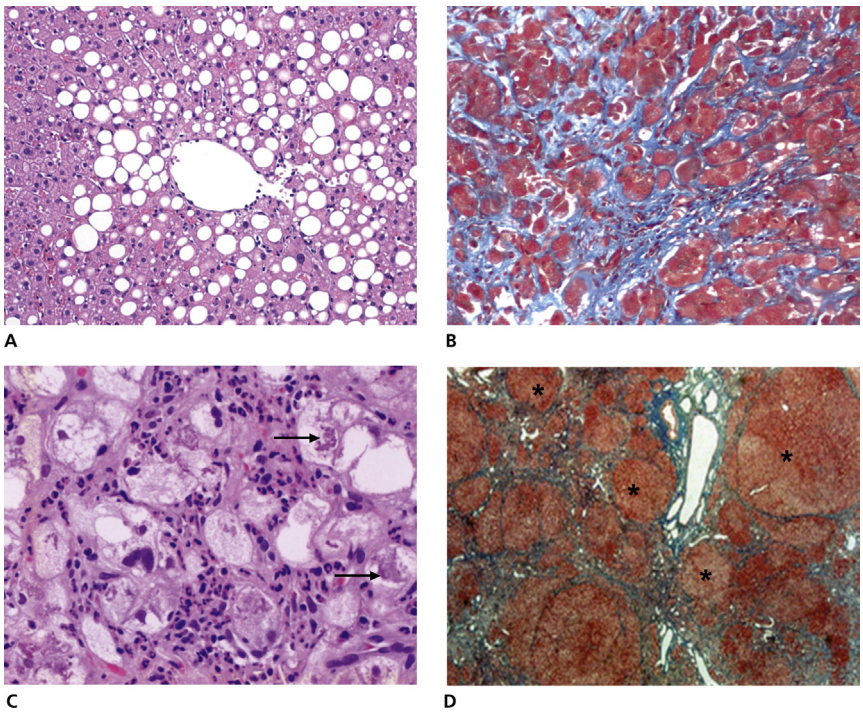


Figura 39-2 Lesiones hepáticas producidas por el alcohol: **A.** Esteatosis hepática: macrovacuolas de grasa. **B.** Fibrosis hepática: bandas de tejido conectivo *(en azul).* **C.** Hepatitis alcohólica: infiltrado de polimorfonucleares e hialina de Mallory *(flechas).* **D.** Cirrosis hepática: presencia de nódulos *(asteriscos)* rodeados de septos fibrosos.

sintomatología inespecífica, como astenia, anorexia, pérdida de peso, náuseas, vómitos y, en ocasiones, dolor abdominal. La hepatomegalia es constante y la ictericia, frecuente. Las alteraciones de los lípidos séricos son prácticamente constantes, con aumento de las concentraciones de triglicéridos y colesterol. En la mitad de los casos se comprueba un alargamiento importante del tiempo de protrombina y una hiperbilirrubinemia conjugada.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

El pronóstico de la esteatosis hepática alcohólica sin otras lesiones asociadas es, por lo general, favorable, pues la abstinencia de alcohol y la administración de una dieta equilibrada con suplementos vitamínicos conducen a la remisión de las lesiones. En la esteatosis masiva se han descrito casos con una rápida evolución hacia la muerte cuando desarrollan encefalopatía. La esteatosis microvesicular suele recuperarse con la abstinencia, aunque se han descrito algunos casos con colestasis intensa y alteración acusada de la función hepática, que pueden fallecer en poco tiempo.

La posible evolución de la esteatosis alcohólica a cirrosis hepática ha sido motivo de discusión durante muchos años. Si bien la esteatosis simple tiene un buen pronóstico, la evolución puede ser menos favorable en los pacientes que siguen bebiendo y que, además, tienen otras lesiones histológicas, especialmente fibrosis en el área 3 del ácino hepático, ya sea perivenular o sinusoidal.

FIBROSIS HEPÁTICA ALCOHÓLICA

La fibrosis hepática sin lesiones de hepatitis alcohólica, sin esteatosis y sin cirrosis no es una entidad clínico-patológica suficientemente reconocida. Sin embargo, se ha observado que existe un número creciente de pacientes alcohólicos que presentan un aumento del colágeno hepático como única lesión histológica. Se había sugerido que la fibrosis sería un proceso pasivo que dependería del colapso de zonas necrosadas tras una hepatitis alcohólica, pero en la actualidad se considera que es consecuencia del aumento de la actividad fibrogénica hepática. Las manifestaciones clínicas de la fibrosis hepática son más acusadas que las de los pacientes con cambios mínimos o con esteatosis, pero menos intensas que las de la hepatitis alcohólica. Muchos pacientes tienen trastornos generales inespecíficos y hepatomegalia y, en una proporción menor, ictericia. En los análisis destaca una hipertransaminasemia. La evolución de la fibrosis hepática es poco conocida, pero se considera que la fibrosis pericelular y el engrosamiento de la pared de las venas terminales podrían tener un papel importante en la progresión a la cirrosis.

HEPATITIS ALCOHÓLICA

CONCEPTO

El término *hepatitis alcohólica,* utilizado inicialmente para describir un síndrome clínico-patológico, define unas alteraciones morfológicas que se asocian a manifestaciones clínicas muy variables, las cuales abarcan desde cuadros asintomáticos hasta otros de insuficiencia hepatocelular grave con ictericia, ascitis y encefalopatía hepática.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La hepatitis alcohólica se caracteriza por la existencia de áreas de necrosis celular, con un infiltrado inflamatorio constituido por leucocitos polimorfonucleares, en general de localización centrolobulillar. En estas áreas de necrosis los hepatocitos son grandes y presentan un citoplasma claro, en cuyo interior se observan agregados de un material homogéneo, intensamente acidófilo, de límites irregulares y de localización perinuclear, que reciben el nombre de *hialina alcohólica* o *cuerpos de Mallory,* y están constituidos por una agregación de fibrillas de naturaleza proteica. Estas lesiones pueden asociarse a esteatosis, fibrosis o cirrosis. La localización preferentemente centrolobulillar de las lesiones explica la observación de colagenización reparativa de esta área y el desarrollo de hipertensión portal. A veces puede observarse una proliferación periportal de conductillos biliares alrededor de los cuales existe un infiltrado inflamatorio de neutrófilos que se asocia a una intensa colestasis. Estos datos morfológicos obligan a descartar una obstrucción de las vías biliares extrahepáticas.

CUADRO CLÍNICO

El espectro clínico de la hepatitis alcohólica es muy amplio y comprende desde formas asintomáticas hasta formas fulminantes con insuficiencia hepatocelular. Por lo general se trata de alcohólicos crónicos que, en el curso de un período de intensificación de su ingesta alcohólica, presentan astenia, anorexia, náuseas y vómitos. Al cabo de pocos días aparece dolor abdominal de predominio en hipocondrio derecho y epigastrio, ictericia y fiebre. La palpación del abdomen permite comprobar una hepatomegalia dolorosa. El resto de la exploración

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

muestra, a menudo, otros estigmas de alcoholismo, como hipertrofia parotídea, neuritis periférica, lengua carencial e, incluso, estigmas de hábito cirrótico. Los exámenes biológicos revelan signos discretos de insuficiencia hepatocelular, con transaminasas ligeramente elevadas, que rara vez sobrepasan las 300 U/L (5000 μKat/L). Casi siempre la ASAT es superior a la ALAT, con cociente ASAT/ALAT habitualmente mayor de 1,5. La GGT suele estar muy elevada. Asimismo, por lo común se hallan presentes signos de colestasis, con hiperbilirrubinemia conjugada y elevación de la fosfatasa alcalina. La anemia macrocítica es secundaria al alcoholismo y a carencias nutritivas. En la hepatitis alcohólica se observan con frecuencia trombocitopenia y leucocitosis con desviación a la izquierda. En estos casos hay que descartar una infección concomitante. Algunos de estos pacientes desarrollan rápidamente signos de insuficiencia hepatocelular y fallecen durante el ingreso por infecciones y/o síndrome hepatorrenal.

Las manifestaciones clínicas de la hepatitis alcohólica sugieren a veces un abdomen agudo, como una colecistitis, una colangitis o un absceso hepático. En otras ocasiones, la hepatitis alcohólica se manifiesta como una colestasis muy intensa, de instauración brusca, que simula una etiología obstructiva, lo que puede dificultar el diagnóstico. En ocasiones predominan las manifestaciones propias de una hepatopatía crónica, particularmente las que son consecuencia de una hipertensión portal como ascitis, hemorragia digestiva por varices esofágicas y encefalopatía. En estos casos es frecuente que ya exista una cirrosis o un aumento de colágeno en las áreas centrolobulillares, lo que probablemente explica la hipertensión portal. En raras ocasiones la hepatitis alcohólica puede asociarse a esteatosis masiva, hemólisis e hiperlipemia transitoria, para constituir el *síndrome de Zieve.* El aumento de los lípidos sanguíneos se produce sobre todo por los triglicéridos, lo que explica que el plasma adquiera un aspecto latescente.

PRONÓSTICO

La mortalidad inmediata de la hepatitis alcohólica oscila entre el 10% y el 25% de los casos; esta variabilidad se halla determinada por la distinta gravedad de los pacientes incluidos en cada serie. Una hiperbilirrubinemia superior a 12 mg/dL (205,2 μmol/L), un tiempo de protrombina inferior al 50% y la presencia de encefalopatía hepática y de insuficiencia renal son indicadores de la mala evolución de la enfermedad, ya que la mayoría de los pacientes con uno o más de estos trastornos fallecen en un corto período de tiempo, por lo general durante su estancia hospitalaria. Basados en las cifras de bilirrubina, tiempo de protrombina, función renal y edad, se han descrito varios índices que sirven para establecer el pronóstico e indicar el tratamiento. En muchos casos, la hepatitis alcohólica se presenta en pacientes que ya tienen una cirrosis. Cuando todavía no existe una cirrosis, se ha demostrado que la persistencia del consumo de alcohol, la extensión de la lesión hepática en la biopsia inicial y el sexo femenino son factores que contribuyen al desarrollo de la misma.

TRATAMIENTO

Abstinencia

Aunque existen varios factores de predisposición individual que influyen en la progresión de la hepatitis alcohólica, la persistencia de la ingesta alcohólica desempeña un papel fundamental en la evolución de la enfermedad, aunque algunas mujeres desarrollan una cirrosis a pesar de la abstinencia. Por ello es importante iniciar el tratamiento de deshabituación alcohólica durante la hospitalización para seguir en régimen ambulatorio durante al menos 2 años.

Medidas generales

En el tratamiento de la hepatitis alcohólica es fundamental aplicar de manera precoz, sobre todo en las formas graves que requieren hospitalización, una serie de medidas de carácter general que por sí solas permiten reducir sensiblemente la mortalidad inmediata de estos pacientes. A menudo, los enfermos afectados por una hepatitis alcohólica ingresan con signos acusados de deshidratación y desnutrición. La rehidratación, la corrección de los trastornos electrolíticos y el aporte calórico suficiente son capaces de mejorar notablemente el estado general del enfermo. También es importante el tratamiento adecuado de las infecciones y de otras complicaciones (ascitis, encefalopatía y hemorragia digestiva) muy frecuentes en estos pacientes. Es conveniente administrar vitamina K, así como preparados polivitamínicos del complejo B, en particular tiamina, niacina y fosfato de piridoxal. Por último, se debe prevenir y tratar el síndrome de abstinencia.

Tratamiento específico

A medida que se ha conocido mejor la patogenia de la hepatitis alcohólica, se han ensayado diversos tratamientos: glucocorticoides, esteroides anabolizantes, nutrición con aminoácidos, antitiroideos, hormonas hepatotróficas (insulina y glucagón), antifibrogénicos (colquicina, D-penicilamina), cianidanol y silimarina. Los resultados obtenidos hasta el momento con la mayoría de estos fármacos son negativos o contradictorios, por lo que muchos de ellos han sido abandonados. Los únicos tratamientos que han mostrado algún efecto son los glucocorticoides y los suplementos nutricionales. En este sentido, en los pacientes con una hepatitis alcohólica grave que no presentan contraindicaciones las guías clínicas recomiendan el tratamiento con prednisona, prednisolona o metilprednisolona en dosis equivalente a 40 mg de prednisona, administrados p.o. en una dosis única por la mañana durante 4 semanas, seguido de una pauta descendente durante otras 2 semanas (20 y 10 mg/día, respectivamente).

Antes de iniciar el tratamiento es importante seleccionar a los pacientes con una hepatitis alcohólica grave, que son los que se pueden beneficiar del mismo, para lo cual existen varios índices de gravedad que incluyen, entre otros parámetros, la bilirrubina y la tasa de protrombina. También es importante evaluar la respuesta inicial, ya que los pacientes en los que no se observa respuesta a los 7 días no suelen responder y, en ellos, la prolongación del tratamiento sólo favorece las complicaciones, especialmente las infecciones. Asimismo, es conveniente que estos pacientes consuman al menos 30 kcal/kg y de 1 a 1,5 g/kg de proteínas al día. Para ello debe administrarse suplementos nutricionales y, en caso necesario, instaurarse una pauta de nutrición enteral o parenteral.

La pentoxifilina constituye una alternativa a los glucocorticoides. La pentoxifilina disminuye la concentración de TNF-α y su administración en dosis de 1200 mg/día durante 4 semanas en pacientes con hepatitis alcohólica grave consiguió una disminución significativa de la mortalidad a corto plazo, debido a una menor incidencia de síndrome hepatorrenal. Aunque las guías clínicas siguen recomendando la pentoxifilina en los pacientes con contraindicaciones a los glucocorticoides, estudios recientes no han confirmado un efecto beneficioso de este fármaco. Otros fármacos capaces de inhibir al TNF-α (infliximab, etanercept) han sido abandonados por la elevada incidencia de efectos adversos graves, incluso mortales, especialmente sepsis. Diferentes antioxidantes, entre los que destaca la *N*-acetilcisteína, también se han propuesto como coadyuvantes de los glucocorticoides. Sistemas artificiales de soporte hepático como el sistema de recirculación con adsorbentes moleculares, que consiste básicamente en una diálisis de la sangre del paciente frente a una solución de albúmina, se han utilizado en series cortas de pacientes.

La posibilidad del trasplante hepático en los pacientes con una hepatitis alcohólica grave se ha considerado a raíz de los buenos resultados de un estudio francés en pacientes muy seleccionados en relación con la conciencia de dependencia de alcohol y con un buen soporte sociofamiliar. Sin embargo, esta indicación sigue sin ser aceptada en la mayoría de los centros.

CIRROSIS HEPÁTICA ALCOHÓLICA

La cirrosis hepática alcohólica presenta las mismas *manifestaciones clínicas* que la cirrosis de otra etiología, aunque además son frecuentes las alteraciones ligadas al alcoholismo. En este sentido son más evidentes los signos de desnutrición e hipovitaminosis, la hipertrofia parotídea y la retracción palmar de Dupuytren, así como las manifestaciones extrahepáticas de alcoholismo crónico, como polineuropatía, trastornos de conducta o cuadros delirantes indicativos de un síndrome de abstinencia.

La *evolución* de la cirrosis alcohólica es variable, pero en general la supervivencia depende de la prosecución o el abandono del consumo

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

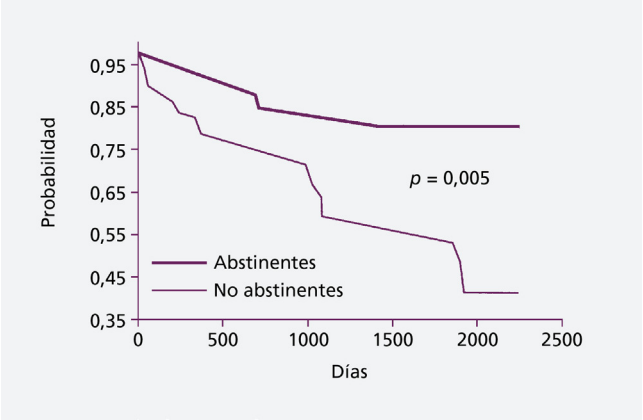


Figura 39-3 Probabilidad de supervivencia de los enfermos con hepatopatía alcohólica según la persistencia o no de la ingesta de alcohol.

de bebidas alcohólicas (fig. 39-3). Actualmente existen suficientes estudios que demuestran una mayor supervivencia y un retraso en la aparición de complicaciones en los pacientes con cirrosis que dejan de beber. En aquellos que presentan un rápido empeoramiento de su estado general tras un período de estabilidad debe considerarse la posibilidad de que hayan desarrollado un carcinoma hepatocelular.

Los signos de mal *pronóstico* son el incremento de la ictericia en ausencia de una obstrucción extrahepática o de una hepatitis alcohólica, la presencia de ascitis refractaria al tratamiento diurético, el desarrollo de una encefalopatía, la hemorragia digestiva por rotura de varices esofagogástricas y la aparición de un síndrome hepatorrenal. De todas formas, la cirrosis hepática compensada en un enfermo que no presenta episodios de hepatitis alcohólica y se mantiene abstinente tiene una supervivencia acumulada media relativamente prolongada, que puede llegar a ser de casi 10 años.

El *tratamiento* de la cirrosis consiste fundamentalmente en el tratamiento de sus complicaciones. Estudios experimentales efectuados en los últimos años han demostrado que algunas sustancias, como la *S*-adenosilmetionina y la fosfatidilcolina, son capaces de disminuir el daño hepático producido por el alcohol y de retrasar el desarrollo de fibrosis. La *S*-adenosilmetionina actuaría mediante la normalización del metabolismo de la metionina y el restablecimiento de los niveles hepáticos de glutatión y de otros sistemas antioxidantes. Por su parte, la fosfatidilcolina también tendría un efecto antioxidante, aparte de estimular la acción de las colagenasas. Un estudio controlado en pacientes con cirrosis alcohólica ha mostrado una mejoría de la supervivencia en los pacientes tratados con *S*-adenosilmetionina, mientras que los efectos de la fosfatidilcolina en la cirrosis alcohólica parecen relacionados más con la abstinencia que con el fármaco.

El trasplante hepático es una opción terapéutica a tener en cuenta en el tratamiento de la cirrosis alcohólica avanzada. Después de muchos años de controversia la cirrosis alcohólica está bien aceptada como una de las indicaciones de trasplante hepático y, de hecho, es la segunda indicación más frecuente de trasplante tras las enfermedades relacionadas con el virus de la hepatitis C. La indicación de trasplante hepático en estos pacientes debe establecerse una vez transcurrido un período de abstinencia de al menos 6 meses y en los pacientes que tengan conciencia clara de su dependencia del alcohol y un buen soporte sociofamiliar. Con una buena selección la supervivencia al año de estos pacientes es de alrededor del 80%, similar a la de la cirrosis de otra etiología, con una tasa de recidiva de la ingesta de alcohol, al menos significativa, relativamente baja.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. J Hepatol 2012;57:399-420.

Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. Gastroenterology 2011;141:1572-85.

Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. N Engl J Med 2009;360:2758-69.

O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. Hepatology 2010;51:307-28.

Singal AK, Shah VH. Alcoholic hepatitis: prognostic models and treatment. Gastroenterol Clin N Am 2011;40:611-39.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

Capítulo 40

J. Crespo García | M. T. Arias Loste

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática por depósito de grasa (EHDG) engloba un amplio espectro de lesiones hepáticas, cuyo denominador común es la presencia de un acúmulo ectópico de grasa en el hígado conocido como *esteatosis hepática*. Aunque la asociación existente entre obesidad y diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) con la presencia de esteatosis hepática es conocida desde principios del siglo pasado, no es hasta 1980 cuando aparecen las primeras referencias a una forma de esteatohepatitis que, aunque remeda a la presente en el enfermo alcohólico, aparece en sujetos sin este antecedente. Desde entonces, la prevalencia de EHDG ha experimentado un crecimiento exponencial en los países desarrollados, en paralelo a la epidemia de obesidad y síndrome metabólico. Según la Organización Mundial de la Salud, en el año 2014, más de 1900 millones de adultos y 42 millones de niños tenían sobrepeso. Estos datos ponen de manifiesto un problema global de salud pública que se traduce en un aumento en la incidencia de la patología crónica asociada a la obesidad, siendo la EHDG el reflejo de esta en el hígado.

EPIDEMIOLOGÍA

INCIDENCIA Y PREVALENCIA EN LA POBLACIÓN GENERAL

La EHDG se ha establecido como la primera causa de hepatopatía en el mundo occidental, con una prevalencia en torno al 20% en la población general. Existen pocos estudios sobre la incidencia de EHDG. En Japón, se han publicado tasas de incidencia de 31 a 86 nuevos casos por 1000 personas/año. En Europa, Reino Unido ha registrado incidencias de 29 casos por 1000 personas/año y en Italia de 19 por 1000 personas/año. La EHDG es más frecuente entre los varones, aumenta con la edad y existen diferencias raciales, siendo más frecuente entre los blancos de origen hispano. Del total de pacientes con EHDG, un 10%-20% presenta una lesión compatible con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y un 2% con cirrosis. La indicación de trasplante hepático asociado a EHDG se ha triplicado en la última década en EE. UU., constituyendo hoy en día la segunda causa de inclusión en lista en este país y la única indicación en aumento.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 40-1 Factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad hepática por depósito de grasa de causa no alcohólica

FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS
Obesidad
Dislipemia
Resistencia a la insulina/diabetes mellitus tipo 2
Síndrome metabólico

FACTORES DE RIESGO EMERGENTES
Síndrome apneas-hipopneas del sueño
Síndrome de ovario poliquístico
Hipotiroidismo
Hipogonadismo
Hipopituitarismo

Extraído de Chalasani et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Am J Gastroenterol 2012;107:811-26. doi: 10.1038/ajg.2012.128.

PREVALENCIA EN DIFERENTES GRUPOS DE RIESGO

La EHDG presenta una fuerte asociación con la obesidad, la resistencia a la insulina (RI) y el síndrome metabólico. Los factores de riesgo asociados al desarrollo de EHDG se resumen en el cuadro 40-1. La obesidad central constituye un predictor de esteatosis, y tanto el IMC como el perímetro abdominal y el grado de adiposidad visceral han demostrado tener una relación directamente proporcional con la presencia de EHDG. Más del 90% de los obesos mórbidos presentan EHDG, siendo esta afectación en forma de esteatohepatitis en un tercio de los casos y de cirrosis en un 5%-10%. En diabéticos tipo 2 (DM2), la prevalencia puede llegar hasta el 70%, mientras que el riesgo de presentar RI en los pacientes con EHDG es 9 veces mayor que el de la población general. Por otro lado, es frecuente en la EHDG la presencia de dislipemia aterogénica. En los últimos años se ha descrito la asociación entre EHDG y otros factores de riesgo independientes de los factores clásicos de riesgo cardiovascular anteriormente mencionados.

ETIOPATOGENIA

El acúmulo de grasa intrahepatocitario, en forma predominantemente de triglicéridos, es la piedra angular de la EHDG y por lo general tiene un curso benigno. En menos de un 25% de los casos, este depósito se va a acompañar de un grado variable de inflamación y daño hepatocelular, con el consiguiente riesgo de progresión de la enfermedad hepática. Por qué unos casos progresan a formas más graves y otros permanecen estables en forma de esteatosis simple es desconocido. Clásicamente se ha aceptado la *teoría del doble impacto,* según la cual la enfermedad seguiría dos etapas: una inicial, con un acúmulo excesivo de triglicéridos en el hepatocito que supondría el desarrollo de la esteatosis; y, tras esto, una segunda noxa, responsable del desarrollo de inflamación y daño celular y, por lo tanto, de EHNA. De este modo, el diferente espectro de lesiones dentro de la EHDG se explica de un modo secuencial dentro de la historia natural de una única enfermedad. En la actualidad es más aceptada la *teoría de impactos múltiples paralelos,* en la cual se postula que la inflamación y el daño hepatocelular pueden llegar a preceder al desarrollo de esteatosis en el tiempo, respondiendo este hecho a la aparición de múltiples noxas, procedentes fundamentalmente de dos lugares: el intestino y el tejido adiposo.

DESARROLLO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA

La forma principal de almacenamiento de lípidos en el hepatocito es en forma de triglicéridos, que se sintetizan a partir de ácidos grasos libres. Sin embargo, la esteatosis hepática puede deberse también al acúmulo de otros lípidos. La acumulación de triglicéridos depende de la disponibilidad de ácidos grasos libres en el hepatocito, que proceden de tres fuentes. La primera y mayoritaria proviene de ácidos grasos plasmáticos no esterificados, que a su vez derivan de la lipólisis del tejido adiposo. Cuando la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo se sobrepasa, situación que se observa frecuentemente en la obesidad, se produce un aumento en la movilización de ácidos grasos libres. Esta situación se puede ver agravada en los casos de RI, pues es esta hormona la encargada de inhibir la lipólisis en el adipocito. La segunda fuente de ácidos grasos libres proviene de la lipogénesis *de novo* intrahepatocitaria, de donde derivan aproximadamente una cuarta parte de estos ácidos grasos. Recientemente se ha demostrado que los fenómenos de lipogénesis están aumentados de manera significativa en los pacientes con EHDG, lo que probablemente responde a un fenómeno derivado del hiperinsulinismo. Por último, un 15% de los ácidos grasos proceden directamente de la dieta.

Estos ácidos grasos libres van a seguir tres rutas a nivel del hepatocito: 1) oxidación mitocondrial; 2) síntesis de triglicéridos y almacenamiento en forma de vacuolas lipídicas, y 3) acoplamiento y eliminación como VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad, por sus siglas en inglés). Por lo tanto, los mecanismos subyacentes al desarrollo de hígado graso pueden responder no sólo a un aumento en las diferentes fuentes de aporte de ácidos grasos libres en el hepatocito, sino también a una disminución en su oxidación mitocondrial o en su eliminación en forma de VLDL. A pesar de representar la forma predominante de almacenamiento de grasa, los triglicéridos han demostrado tener un efecto citoprotector, al contrario de otros lípidos como el colesterol o los ácidos grasos libres, que sí presentan un efecto lipotóxico.

MEDIADORES DE LESIÓN HEPÁTICA DE ORIGEN INTESTINAL

La microbiota intestinal desempeña un papel clave tanto en la obesidad como en el síndrome metabólico. Sus interacciones con el sistema inmune a nivel intestinal son claves en el metabolismo energético, el almacenamiento de grasa y en los fenómenos de inflamación sistémica asociados a la obesidad que conllevan el desarrollo de RI. Así, se ha comprobado cómo cambios en la composición habitual del microbioma intestinal, conocidos como *disbiosis,* se relacionan con el desarrollo de EHNA. La disbiosis modifica la absorción de algunos nutrientes y su metabolismo y, además, aumenta la permeabilidad de la pared intestinal favoreciendo la traslocación de diferentes componentes bacterianos. De este modo se produce una endotoxinemia secundaria al aumento plasmático de lipopolisacárido (LPS) de origen endoluminal. Tanto las dietas ricas en grasa como en fructosa se han relacionado con un aumento en la concentración plasmática de LPS, que es reconocido por el sistema inmune innato a través de sus receptores de tipo *toll* (TLR), concretamente el TLR4. La activación de la vía de señalización dependiente de TLR4 conlleva una respuesta inflamatoria que se asocia tanto al desarrollo de RI como de EHNA.

MEDIADORES DE LESIÓN HEPÁTICA ORIGINADOS EN EL TEJIDO ADIPOSO

La RI es un elemento clave en la patogenia de la esteatosis, pero el aumento en los depósitos de grasa también es capaz de promover RI, generándose de este modo un círculo vicioso. Así, la expansión del tejido adiposo, fundamentalmente el visceral, promueve un estado proinflamatorio crónico de bajo grado en este tejido que responde a varios mecanismos fisiopatológicos, entre los que destacan la hipoxia y el estrés oxidativo, y que conllevan la secreción de citocinas proinflamatorias, característicamente IL-6 y TNF-α. El tejido adiposo visceral se comporta como un órgano metabólicamente activo con actividad endocrina y paracrina. En el paciente obeso se produce una disregulación en la liberación de diferentes péptidos bioactivos conocidos como *adipoquinas,* que regulan la homeostasis dentro de este tejido. Así, existe una disminución en adipoquinas con efecto antiinflamatorio, como la adiponectina, mientras que se produce un aumento en la secreción de leptina. La leptina desencadena una respuesta proinflamatoria y profibrogénica a través de su interacción con diferentes elementos de la inmunidad innata y adaptativa, además de ejercer un efecto anorexizante. Sin embargo, en el paciente obeso los niveles permanentemente elevados de leptina acaban condicionando una resistencia a esta hormona a nivel del sistema nervioso central, perdiéndose este efecto sobre el apetito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

FACTORES GENÉTICOS

La asociación entre un polimorfismo (SNP) en el gen *patatin-like phospholipase domain containing 3 (PNPLA3)* y la EHDG fue descrita por Romeo mediante un GWAS *(genome wide association study)* realizado en más de 2100 pacientes de diferentes razas. Este SNP se asocia con la presencia de EHDG y su severidad de manera independiente a la coexistencia de obesidad o síndrome metabólico. Además, se encuentra más frecuentemente representado en la población hispánica, lo que explica las diferencias étnicas de prevalencia. Existen otras asociaciones genéticas relevantes que implican diferentes mecanismos patogénicos, como genes implicados con RI (IRS-1 y ENPP-1), con estrés oxidativo (SOD2), ciclo celular (CDKN1A), fibrosis (KLF6) y metabolismo de ácidos grasos (FADS1).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El diagnóstico histológico de EHDG requiere de la presencia de un acúmulo anómalo de triglicéridos en el hígado, sin que exista un consumo de alcohol que lo justifique. Este acúmulo debe suponer al menos un 5% del parénquima hepático y se manifiesta generalmente en forma de esteatosis macrovesicular, con una o varias vesículas de grasa en el citoplasma del hepatocito que harán desplazarse al núcleo periféricamente. Aunque con menor frecuencia, la esteatosis puede presentarse ocasionalmente en forma de microvesículas dispersas por el citoplasma, lo que tiene implicaciones pronósticas, pues se asocia con un mayor grado de lesión histológica. En estadios iniciales, los hepatocitos afectados tienden a concentrarse alrededor de la vena centrolobulillar (zona 3). En estadios avanzados, la afectación suele ser panacinar.

Son característicos diversos hallazgos histológicos, entre los que se incluyen, además de la esteatosis, la inflamación lobulillar o portal y el daño hepatocitario generalmente en forma de balonización. La degeneración balonizante es consecuencia del daño celular secundario a estrés oxidativo, que conlleva rotura de los microtúbulos y la consiguiente pérdida de la estructura normal del citoesqueleto. Por este motivo, los hepatocitos aparecen agrandados, con núcleo hipercromático y citoplasma de aspecto floculado, pálido y con bordes irregulares. Son frecuentes otros hallazgos como la presencia de megamitocondrias, cuerpos de Mallory-Denk o hepatocitos apoptóticos. La inflamación es más prominente a nivel lobulillar que a nivel portal y tiene un componente mixto, con predominio generalmente de mononucleares y agregados de células de Kupffer. Estas últimas están íntimamente implicadas en la progresión de la fibrosis. Ocasionalmente pueden aparecer también polimorfonucleares, aunque, si su presencia es muy prominente, se debe investigar la etiología alcohólica. Hasta en casi la mitad de los casos de EHNA se aprecian depósitos de hierro de carácter leve.

El patrón de distribución de la fibrosis es inicialmente perisinusoidal, localizado en zona 3, con un patrón denominado *pericelular*. En estadio cirrótico, la fibrosis perisinusoidal puede desaparecer, así como el infiltrado inflamatorio o la esteatosis, lo que puede dificultar el diagnóstico. Brunt definió y graduó los criterios histológicos presentes en la EHDG y, posteriormente, Kleine propuso un sistema de clasificación histológica de actividad mediante el cual poder establecer el diagnóstico de EHNA (fig. 40-1 y tabla 40-1).

CUADRO CLÍNICO

La EHDG es generalmente asintomática, incluso en fases avanzadas. En estos casos generalmente se llega al diagnóstico ante un hallazgo casual analítico dentro de un examen de salud, o bien la detección de esteatosis en una prueba de imagen hecha con otro fin. De existir sintomatología, esta es por lo general leve e inespecífica, siendo frecuentes la astenia y las molestias abdominales, especialmente en hipocondrio derecho. El hallazgo más frecuente en la exploración física es la hepatomegalia. En los pacientes con una enfermedad avanzada se pueden encontrar estigmas de hepatopatía crónica, mientras que la esplenomegalia o la ascitis son exclusivas de la cirrosis con hipertensión portal.

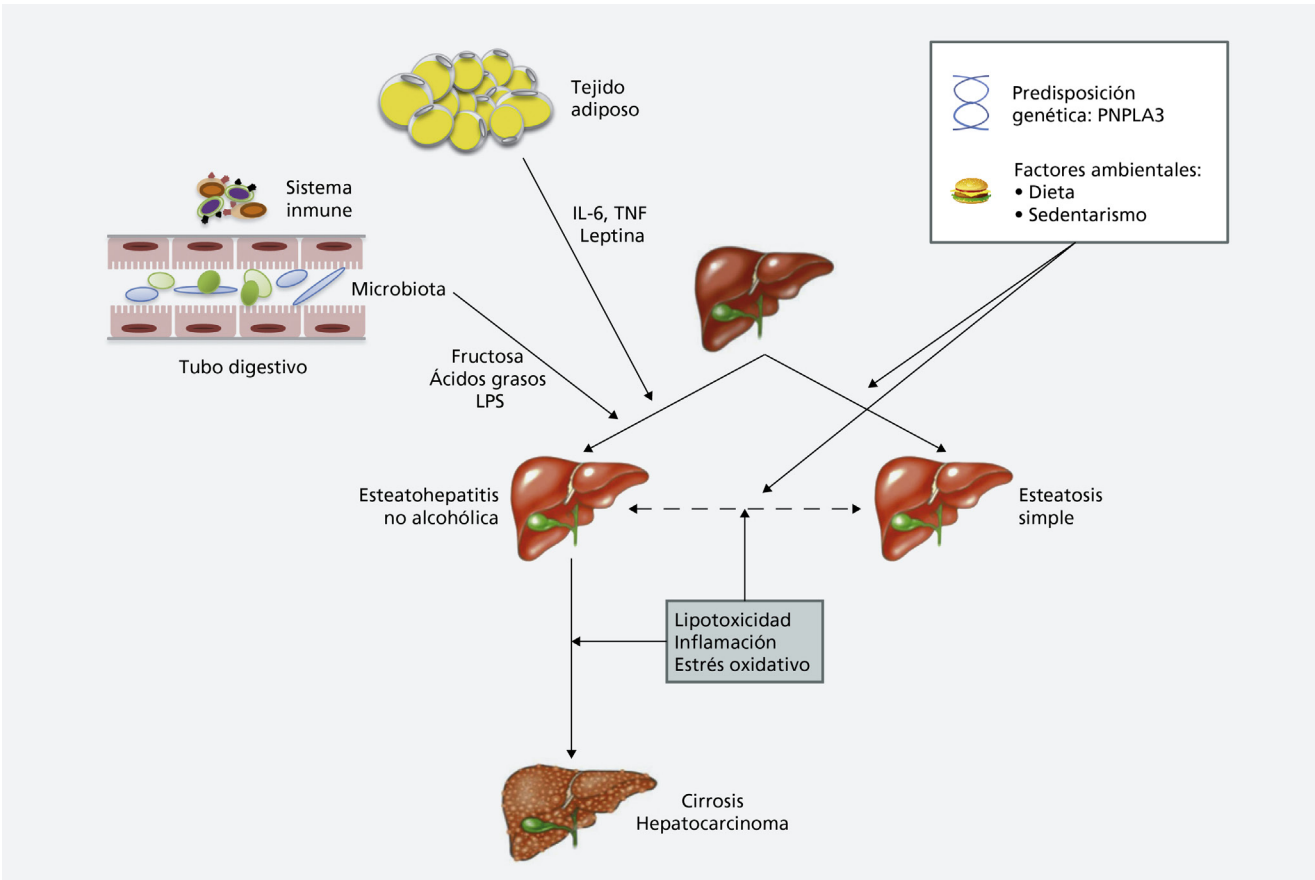


Figura 40-1 Esquema de los posibles mecanismos patogénicos de la enfermedad hepática por depósito de grasa de causa no alcohólica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 40-1 Criterios de puntuación y clasificación histológicas de actividad de Brunt y Kleine

CLASIFICACIÓN DE HALLAZGOS HISTOLÓGICOS DE BRUNT	
Grado de esteatosis	***Puntuación***
Afecta a menos del 5% de hepatocitos	0
Entre el 5% y el 33%	1
Entre el 33% y el 66%	2
Superior al 66% de hepatocitos	3
Grado de inflamación lobular	
Ningún foco	0
< 2 focos por campo × 200	1
2-4 focos por campo × 200	2
> 4 focos por campo × 200	3
Grado de balonización hepatocitaria	
Ninguna	0
Pocos hepatocitos balonizados	1
Balonización prominente	2
ÍNDICE DE ACTIVIDAD DE EHDG DE KLEINE	
0-2 puntos	Descartar diagnóstico de EHNA
3-4 puntos	Diagnóstico posible o *borderline*
5-8 puntos	Diagnóstico definitivo

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO DE GRASA

Evaluación inicial

Para poder establecer el diagnóstico inicial de EHDG, se deben cumplir los siguientes criterios: 1) demostración histológica o mediante prueba de imagen de la presencia de un acúmulo de grasa en el tejido hepático; 2) descartar un consumo de alcohol significativo (superior a 30 g de alcohol diarios en varones o 20 g en el caso de las mujeres); 3) exclusión de la presencia de otras causas secundarias de esteatosis hepática, y 4) exclusión de otras causas de hepatopatía crónica concomitantes.

Frecuentemente los pacientes con EHDG presentan unas pruebas de función hepáticas normales o mínimamente alteradas, con predominio de GPT frente a GOT. De observarse una ratio invertida entre GOT y GPT, deberá descartarse la etiología alcohólica. Otro hallazgo analítico frecuente es la elevación de los niveles plasmáticos de ferritina, que no traduce necesariamente un aumento en los depósitos hepáticos de hierro. Se deberá excluir esta posibilidad mediante biopsia hepática cuando la ferritina esté persistente y significativamente elevada en el tiempo, y se acompañe de un incremento del índice de saturación de la transferrina, especialmente en el contexto de una mutación C282Y en homocigosis o heterocigosis en el gen HFE. Se deberá actuar de manera similar ante la presencia de títulos séricos elevados de autoanticuerpos. Su presencia es frecuente dentro de la EHDG y se considera un epifenómeno. Dado que desde hace unos meses disponemos de tratamiento para la enfermedad por depósito de ésteres de colesterol (una forma de esteatohepatitis particularmente severa), no debemos olvidar pensar en esta entidad (y solicitar su diagnóstico a través de la medición de la actividad de la lipasa ácida) en pacientes con esteatosis de predominio microvesicular, especialmente si presentan una dislipemia aterogénica. El cribado asintomático en busca de EHDG dentro de los grupos de riesgo o entre familiares no se ha demostrado que sea coste-efectivo y, por lo tanto, no está actualmente recomendado. Cuando el diagnóstico de esteatosis se realiza de forma casual, si no existe sintomatología ni alteración en las pruebas de función hepática, lo aconsejable es valorar la posible coexistencia de un síndrome metabólico y excluir otras causas de esteatosis como el alcohol o fármacos esteatogénicos. Cuando el diagnóstico casual se dé en pacientes con síntomas o hallazgos analíticos atribuibles a hepatopatía crónica, el manejo será el mismo que en aquellos con sospecha diagnóstica previa.

Métodos no invasivos de diagnóstico

Es importante diferenciar una esteatosis simple de la EHNA, así como identificar los pacientes con fibrosis significativa, pues son los que tienen mayor riesgo de progresar hacia cirrosis, fallo hepático y hepatocarcinoma. Aunque el método de elección para evaluar el grado de lesión histológica sigue siendo la biopsia hepática, la alta prevalencia en la población general de EHDG y las limitaciones, costes y riesgos que conllevan su realización desaconsejan su utilización de forma sistemática. Por este motivo, se han desarrollado métodos no invasivos de diagnóstico tanto de esteatosis como de EHNA y de fibrosis. En la práctica habitual, la ecografía es la técnica inicial de cribado de esteatosis. Su amplia disponibilidad, bajo coste y sencillez la hacen la técnica ideal como primera aproximación en el diagnóstico. La esteatosis aumenta la ecogenicidad del hígado, que aparece brillante en comparación con la corteza renal y el bazo. La sensibilidad de esta técnica oscila entre el 60%-94%, y la especificidad es del 84%-95%. La esteatosis puede ser diagnosticada también mediante TC, aunque su coste y la exposición a radiación hacen su uso desaconsejable. Está en desarrollo un *software* que facilite el diagnóstico de la esteatosis por RM convencional. La resonancia magnética espectroscópica permite diagnosticar y cuantificar los depósitos de triglicéridos, incluso en cantidades bajas, lo que la convierte en la técnica más sensible en el diagnóstico de esteatosis. Su empleo en la clínica está limitado por su coste y duración. Recientemente se ha desarrollado un nuevo parámetro de graduación de la esteatosis conocido como CAP (del inglés *controlled attenuation parameter*). El CAP mide el grado de atenuación de ultrasonidos que genera la grasa mediante una técnica basada en el control de la vibración en la elastografía de transición. Por último, varios test serológicos basados en biomarcadores se han desarrollado para el diagnóstico de esteatosis, pero su empleo no está extendido.

Actualmente no se dispone de ninguna prueba de imagen en la clínica capaz de diferenciar la esteatosis simple de la EHNA. Respecto a los métodos serológicos, la determinación de citoqueratina 18, marcador de apoptosis, es la más validada, aunque su rendimiento diagnóstico es modesto.

La técnica más extendida en el diagnóstico de la fibrosis hepática es la elastografía de transición (FibroScan®). La elastografía mide la velocidad de propagación de ondas de baja frecuencia a través del parénquima hepático. Esta velocidad está directamente relacionada con el grado de rigidez del tejido. Las ventajas que aporta esta técnica son la rapidez, la inmediatez en los resultados y la capacidad de realizarse en la propia consulta. Esta técnica, no obstante, ha sido inicialmente validada en pacientes con infección crónica por VHC, mientras que son menos los estudios en EHDG y en muchas ocasiones han empleado puntos de corte diferentes para delimitar un resultado compatible con un nivel de fibrosis avanzado. Otra técnica basada en la medición de la elasticidad hepática desarrollada recientemente es el ARFI (del inglés *acoustic radiation force impulse*). Aunque por el momento hay pocos estudios que hayan evaluado su utilidad en pacientes con EHDG, su gran ventaja frente a otras técnicas es que se puede acoplar de manera sencilla en los ecógrafos comerciales. Por otro lado, la resonancia magnética puede medir también la elasticidad hepática. Por último, existen diferentes fórmulas basadas en marcadores serológicos y parámetros clínicos o antropométricos para predecir la presencia de fibrosis avanzada en EHDG. De estas, la más estudiada y validada es el *NAFLD fibrosis score,* que emplea la edad, el índice de masa corporal, la presencia de RI, la ratio GOT/GPT, el número de plaquetas y la concentración de albúmina sérica en su cálculo. Es una herramienta útil en la toma de decisiones en práctica clínica habitual.

Biopsia hepática. Indicaciones

La biopsia hepática sigue siendo el *patrón oro* en el diagnóstico de la EHNA, debido a las limitaciones de las técnicas no invasivas para

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

discriminar entre esteatosis simple y EHNA. No obstante, presenta limitaciones debidas a fallos en el muestreo, variabilidad interobservador, costes y morbilidad. A pesar de esto, se debe indicar su realización en tres escenarios: a) sospecha de enfermedad hepática avanzada; b) imposibilidad para descartar la presencia de otras entidades concomitantes con rasgos comunes con la EHDG (sobrecarga férrica de hierro o positividad de autoanticuerpos), y c) elevación persistente de los niveles de transaminasas en pacientes con pruebas de imagen no concluyentes para esteatosis.

EVALUACIÓN DE COMORBILIDADES ASOCIADAS

La morbimortalidad asociada a la EHDG no se limita únicamente a su afectación hepática, sino que se trata de una enfermedad con un comportamiento multisistémico. En este sentido, se debe descartar en estos pacientes la coexistencia de comorbilidades propias del síndrome metabólico, con especial atención a la presencia de DM2, cuyo riesgo se duplica en esta población. La comorbilidad asociada a la EHDG incluye también el desarrollo de enfermedad renal crónica, síndrome de apnea-hipopneas del sueño, osteoporosis, psoriasis, cáncer colorrectal o diferentes endocrinopatías como el síndrome del ovario poliquístico.

Valoración del riesgo cardiovascular

Existe un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares independiente de la presencia de otros factores de riesgo clásicos en la EHDG. Esto se debe a la presencia de manifestaciones subclínicas de aterosclerosis y disfunción endotelial, como el incremento del grosor íntima-media carotídeo, aumento en la calcificación arterial coronaria, alteración de la vasodilatación mediada por flujo, rigidez arterial o inflamación de la arteria carotídea. Aunque en la actualidad el cribado de riesgo cardiovascular en EHDG no está incluido en las guías de manejo clínico y, por tanto, su uso no está extendido, es importante conocer que existen diferentes técnicas no invasivas y sencillas para ello. Entre ellas, la medición del índice tobillo-brazo, la ecografía carotídea o la tomografía computarizada y la resonancia magnética de alta resolución para la detección de placas ateromatosas.

Valoración de la resistencia a la insulina

La técnica diagnóstica de referencia de RI es el pinzamiento euglicémico hiperinsulinémico, aunque este procedimiento es caro y complejo, por lo que no se utiliza de forma rutinaria. La sensibilidad a la insulina también puede estimarse de manera dinámica analizando las curvas de respuesta de glucosa e insulina tras la administración intravenosa de glucosa. Frente a estos modelos, se han desarrollado otras formas de medición estática de RI basados en las cifras basales de glucosa e insulina en ayunas entre los cuales destacan el HOMA-IR *(Homeostatic model assessment)* o el índice QUICKI *(Quantitative insulin sensitivity check index)*. Aunque son técnicas sencillas y de bajo coste, tienen una baja reproducibilidad y no son aplicables en enfermos tratados con insulina o con un mal control de la DM2.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las causas secundarias de esteatosis hepática se resumen en el cuadro 40-2. Es importante realizar un diagnóstico diferencial que incluya diferentes causas de hepatopatía crónica con acúmulo de grasa secundario, así como otras enfermedades sistémicas que pueden causar esteatosis.

PRONÓSTICO

En general, los pacientes con EHDG tienen una mortalidad a los 15 años un 34%-69% mayor que la población general. La principal causa de muerte, sin embargo, no es de causa hepática, que está relegada a la tercera posición, sino cardiovascular seguida de diferentes tipos de cáncer. Los pacientes con EHDG tienen el doble de mortalidad por enfermedad cardiovascular que la población general.

Cuadro 40-2 Diagnóstico diferencial de enfermedad hepática por depósito de grasa de causa no alcohólica

ENFERMEDADES HEPÁTICAS CON DEPÓSITO DE GRASA SECUNDARIO
Consumo excesivo de alcohol
Enfermedad de Wilson
Hepatitis crónica C
Hepatotoxicidad mediada por fármacos
Hígado graso agudo del embarazo

OTRAS CONDICIONES CON DEPÓSITO DE GRASA SECUNDARIO
Lipodistrofia
Inanición
Derivación yeyunoileal
Nutrición parenteral total
Abetalipoproteinemia
Errores innatos del metabolismo
Golpe de calor
Síndrome de Reye
Síndrome HELLP (del inglés *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets*)

Desde el punto de vista hepático, la EHDG tiene un curso evolutivo lento. Mientras que la esteatosis hepática es considerada prácticamente una entidad estática, con un riesgo muy bajo de desarrollar fibrosis, los enfermos con EHNA son los que se tienen riesgo de progresar a formas más graves. La progresión esperada de la fibrosis en EHNA es también lenta, avanzando de un estadio de fibrosis a otro en un plazo de 6 a 15 años. Aproximadamente un 20% de los casos de EHNA presentan una progresión más rápida, lo que se asocia con RI, hipertensión, obesidad central o edad avanzada. Sin embargo, el mejor predictor evolutivo de la enfermedad es la presencia de necroinflamación o fibrosis.
Los pacientes con EHDG pueden desarrollar complicaciones como el hepatocarcinoma incluso en ausencia de cirrosis. La tasa de mortalidad acumulada por hepatocarcinoma en EHDG no cirrótica es del 3% en 20 años, mientras que en los cirróticos llega hasta el 12% en un período de entre 3 y 12 años. En general, se estima que la EHDG está detrás de entre un 15%-30% de todos los casos de hepatocarcinomas.

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO DE LA ESTEATOSIS SIMPLE

Dado que la esteatosis simple no se asocia con progresión de la enfermedad desde el punto de vista hepático, estos pacientes no precisan seguimiento en consulta especializada de hepatología. Se recomienda evaluar la presencia de factores de riesgo cardiovascular. No existe indicación en estos casos para inicio de tratamiento farmacológico específico; sin embargo, sí son recomendables modificaciones en el estilo de vida.

TRATAMIENTO DE LA EHNA Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADOS

Modificación del estilo de vida

Una dieta hipocalórica y actividad física regular que favorezcan una pérdida de peso gradual y mantenida son el primer escalón terapéutico en la EHDG. Una pérdida de entre el 3% y el 5% del peso corporal mejora la esteatosis, mientras que para mejorar la necroinflamación se requieren pérdidas de al menos un 10%. La realización de ejercicio continuado 2-3 veces semanales durante al menos entre 6 meses y 1 año mejora la histología hepática de manera independiente a la pérdida ponderal. Se debe eliminar el consumo de alcohol especialmente en pacientes obesos y cirróticos. El consumo de café está permitido por su efecto beneficioso a nivel de la progresión de la lesión histológica y el control metabólico. El empleo concomitante de fármacos como el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Orlistat (inhibidor de la lipasa entérica) para promover la pérdida de peso no aporta beneficios frente al cumplimiento de una correcta dieta y ejercicio físico, por lo que su uso no está recomendado.

Agentes sensibilizantes a la insulina, hipolipemiantes y antihipertensivos

El empleo de antidiabéticos orales en EHDG debe limitarse a los casos en los que se asocie un diagnóstico de RI. En este contexto, no existe evidencia en la actualidad para priorizar un fármaco sobre otro. La pioglitazona es eficaz en el control del metabolismo glucídico, mejoría de la esteatosis y la necroinflamación, aunque no así de la fibrosis hepática. Sin embargo, se debe tener precaución en su empleo puesto que su uso se ha asociado con ganancia de peso no revertida con la suspensión del fármaco, así como con un riesgo aumentado de insuficiencia cardíaca congestiva, fracturas óseas o cáncer de vejiga tras 2 años de tratamiento. La metformina es muy eficaz en el control del metabolismo glucídico y adicionalmente mejora el perfil lipídico y favorece la pérdida de peso. Sin embargo, no ha demostrado mejorar la histología hepática en estos enfermos.

Dado que la principal causa de muerte en EHDG es de origen cardiovascular, es importante el tratamiento de posibles dislipemias. Aunque el uso de estatinas pueda asociarse con un incremento en las concentraciones plasmáticas de transaminasas, la aparición de hepatotoxicidad grave asociada a su uso es excepcional y no existe evidencia de que los pacientes con EHDG tengan un mayor riesgo de presentarla. Por lo tanto, su empleo está recomendado en aquellos pacientes con EHDG que asocien dislipemia.

Los ARA-II presentan adicionalmente un efecto beneficioso a nivel de la histología hepática, lo que los convierte en los fármacos de elección en los pacientes con EHDG e hipertensión arterial. Dentro de este grupo, Losartán ha demostrado capacidad de reducir la fibrosis hepática y Telmisartán, además, es capaz de reducir la esteatosis y mejorar la RI.

CIRUGÍA BARIÁTRICA

La cirugía bariátrica constituye una alternativa terapéutica cuando fracasan las medidas anteriores para promover la pérdida de peso y mejorar el control metabólico en obesidad mórbida. Estudios específicos en estos pacientes, excluyendo casos de cirrosis, han demostrado que, además, mejora la esteatosis, la necroinflamación y la fibrosis en la mayoría de los casos.

AGENTES DE ACCIÓN DIRECTA HEPÁTICA

Dado que el estrés oxidativo es uno de los factores patogénicos clave en el desarrollo de la EHDG, los agentes antioxidantes como la vitamina E han sido ampliamente estudiados. Su administración en pacientes no diabéticos con confirmación histológica de EHNA es eficaz en la mejoría histológica de la lesión hepática, por lo que su uso se recomienda como primera línea farmacológica en este subgrupo. Sin embargo, su uso no está exento de efectos secundarios y ciertos riesgos, por lo que no está recomendado en pacientes diabéticos, en EHDG sin confirmación histológica, en EHNA con cirrosis o cirrosis criptogénica.

La pentoxifilina se ha mostrado eficaz tanto a nivel histológico como en la pérdida de peso, por lo que es un fármaco prometedor en el manejo de EHDG, aunque son necesarios más estudios. Otros fármacos como el ácido ursodesoxicólico no han demostrado beneficio a nivel histológico.

En la actualidad existen numerosas líneas de investigación con nuevas moléculas para el tratamiento de la EHDG. Entre estas, cabe destacar el uso de probióticos o nuevas moléculas sensibilizadoras de la insulina con acción adicional antiinflamatoria y antifibrótica. Dentro de estas últimas han mostrado resultados prometedores tanto los agonistas del receptor X farnesoide (FXR) como el ácido obeticólico o los fármacos agonistas de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) α/δ. Por último, un nuevo abordaje terapéutico, el tratamiento con simtuzumab (un anticuerpo monoclonal que inhibe la lisil-oxidasa 2), está en evaluación.

TRASPLANTE HEPÁTICO EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO DE GRASA

El trasplante hepático es una opción terapéutica en los casos de EHDG en fase de cirrosis descompensada. Es importante tener en cuenta que los pacientes en lista de espera de trasplante hepático por EHDG tienden a ser de mayor edad y con mayor número de comorbilidades metabólicas e índice de masa corporal que en otras etiologías. Esto conlleva una mayor probabilidad de problemas metabólicos y renales tras el trasplante, a pesar de lo cual la supervivencia global es similar a la de otras etiologías. La enfermedad puede recidivar en el injerto. Casi la mitad de los pacientes presentan esteatosis a los 5 años del trasplante, mientras que la EHNA recidiva en menos del 10%. Los factores de riesgo para esta recurrencia son tanto la persistencia de los factores de riesgo como el empleo prolongado de corticoides tras el trasplante. No se ha encontrado asociación con la presencia de esteatosis en el donante.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002;346:1221-31.

Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. J Hepatol 2015; 62(1 Suppl):S47-64.

Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2005;41:1313-21.

Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. Hepatology 2010;52:1836-46.

Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss via Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology 2015; Epub 2015/04/14.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES METABÓLICAS DEL HÍGADO

Capítulo 41

J. Colmenero Arroyo | G. Crespo Conde

Las enfermedades metabólicas más significativas que pueden afectar al hígado se relacionan en el cuadro 41-1. Casi siempre son hereditarias y ocasionan lesiones progresivas que abocan generalmente a cirrosis. Suelen manifestarse en la infancia y se engloban dentro de los errores congénitos del metabolismo. Nos referiremos en este capítulo a la hemocromatosis hereditaria, que se diagnostica en el adulto, y a la enfermedad de Wilson.

HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

CONCEPTO

La hemocromatosis es un trastorno del metabolismo del hierro (Fe) caracterizado por un depósito tisular excesivo de este metal que resulta en el daño de diversos órganos. El término *hemocromatosis* fue

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 41-1 Enfermedades metabólicas que afectan al hígado

- Alteración en el metabolismo del hierro-hemocromatosis
- Alteración en el metabolismo del cobre-enfermedad de Wilson
- Déficit de α_1-antitripsina
- Alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono
  - Intolerancia hereditaria a la fructosa
  - Galactosemia
- Alteraciones del ciclo de la urea
  - Colestasis intrahepática neonatal por déficit de citrina
  - Citrulinemia del adulto tipo 2
- Glucogenosis tipos I, III, IV, VI y IX
- Mucopolisacaridosis I, II, III, IV y VII
- Alteraciones del metabolismo nitrogenado
- Trastornos en el metabolismo de aminoácidos ramificados
  - Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
  - Acidura metilmalónica y acidemia propiónica
- Tirosinemia tipo I
- Cistinosis
- Alteraciones del metabolismo de los lípidos-hipercolesterolemia familiar
- Enfermedad de Gaucher
- Enfermedad de Niemann-Pick
- Enfermedad por acumulación de ésteres de colesterol
- Enfermedad de Wolman (acúmulo de ésteres de colesterol)
- Lipodistrofia
- Colestasis intrahepáticas familiares
  - Colestasis familiar progresiva tipo 1 (enfermedad de Byler) y colestasis intrahepática recurrente benigna tipo 1 (BRIC tipo 1)
  - Colestasis familiar progresiva tipo 2 y colestasis recurrente benigna familiar tipo 2 (BRIC tipo 2)
  - Colestasis familiar progresiva tipo 3 (déficit de MRDR3)
- Trastornos en la síntesis de los ácidos biliares
- Trastornos del peroxisoma-síndrome cerebrohepatorrenal de Zellweger
- Displasia arteriohepática (síndrome de Alagille)
- Linfedema hereditario con colestasis recurrente (colestasis tipo noruego o síndrome de Aagenaes)
- Síndrome THCA (ácido trihidroxicolestanoico)
- Alteraciones del metabolismo de las porfirinas (porfirias)
- Fibrosis quística
- Trastornos en la cadena respiratoria mitocondrial

propuesto en 1889 por el patólogo alemán Von Recklinghausen, que describió la tinción broncínea de los órganos debido a un pigmento sanguíneo en pacientes que se presentaban con diabetes, cirrosis y pigmentación cutánea. No fue hasta 1935 cuando se estableció su carácter hereditario y su relación con el depósito excesivo de hierro en los órganos. Hay que distinguir la hemocromatosis hereditaria (HH) de las hemosiderosis adquiridas o secundarias a diversas causas: anemias por eritropoyesis ineficaz e inflamatorias (talasemias, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemias sideroblásticas), transfusiones repetidas, administración parenteral excesiva de Fe o hepatopatías crónicas (hepatopatía alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis crónica C, anastomosis portocava, porfiria cutánea tarda). La HH es uno de los trastornos hereditarios más frecuentes, afectando a entre el 0,3% y el 1,2% de los individuos de origen caucásico, y su herencia es autosómica recesiva de penetrancia variable. Se caracteriza por un aumento lento y progresivo de los depósitos de Fe secundario a una absorción intestinal excesiva del mismo y, a diferencia de algunas hemosiderosis secundarias que ocasionan alteraciones morfológicas en edades precoces, las consecuencias del acúmulo de Fe en los tejidos en la HH suelen aparecer a edades medias de la vida.

Se han descrito cuatro tipos de HH, causadas por mutaciones en diferentes genes que intervienen en el metabolismo del Fe. La HH tipo 1 es, sin duda, la más frecuente y se debe a una mutación homocigota en el gen *HFE*. El resto de las formas de la enfermedad (HH tipo 2, debida a una mutación del gen de la hemojuvelina; HH tipo 3, causada por mutación del receptor 2 de la transferrina; y HH tipo 4, debida a mutación del gen de la ferroportina y que es la única forma cuya herencia es autosómica dominante) son muy infrecuentes, por lo que en este capítulo nos referiremos de manera general a la HH tipo 1.

ETIOPATOGENIA

La hepcidina desempeña un papel central en la patogenia de la HH. Se trata de un péptido producido en el hígado que regula el paso del Fe absorbido en la luz intestinal desde los enterocitos al torrente sanguíneo. La hepcidina circulante actúa uniéndose a la ferroportina, que se expresa en las células intestinales y que es la encargada de hacer pasar el Fe al torrente sanguíneo. Tras su unión a la hepcidina, la ferroportina se internaliza en el enterocito y se degrada. Así se reduce la capacidad del enterocito de exportar Fe a la sangre, siendo el resultado final de la acción de la hepcidina una disminución global de la absorción de Fe y, por tanto, de los depósitos férricos del organismo. La hepcidina se secreta en respuesta al balance global de Fe del organismo, así como en respuesta a estímulos inflamatorios. Cuando hay exceso de Fe aumenta la síntesis de hepcidina, la ferroportina se internaliza en la célula intestinal y no permite la absorción del Fe de la dieta que ha penetrado en el citoplasma de estas células. Contrariamente, en caso de anemia por falta de Fe se reduce la síntesis de hepcidina, lo que ocasiona el aumento de la absorción de Fe intestinal. Las mutaciones asociadas a las HH tipo 1, 2 y 3 causan una producción alterada de hepcidina que se acompaña de una absorción excesiva de hierro, el cual se acumula en los hepatocitos y demás células diana. En la HH tipo 4 la causa es la producción insuficiente de ferroportina, lo que determina el bloqueo del hierro en el citoplasma de los macrófagos y de las células intestinales, para impedir su paso a la sangre. En las hemosiderosis adquiridas la hepcidina también tiene un papel importante, ya que situaciones como eritropoyesis ineficaz, hipoxia, estados inflamatorios o enfermedades hepáticas crónicas se asocian a una producción deficiente de hepcidina, lo que determina una absorción intestinal aumentada de hierro.

El exceso de hierro en el hígado ocasiona peroxidación de los ácidos grasos de los fosfolípidos de las membranas, para provocar disfunción mitocondrial e incremento de la fragilidad lisosomal con liberación de hidrolasas. El Fe directamente, y la peroxidación lipídica *per se* o a través de citocinas liberadas, inducen fibrosis. Estos mismos factores pueden condicionar alteraciones en el DNA, que, en presencia de cirrosis, podrían favorecer la aparición de hepatocarcinoma, cuya frecuencia en la HH es de 200 veces la de la población general.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En las HH tipo 1, 2 y 3, el Fe se acumula en forma de hemosiderina en los hepatocitos, siguiendo un gradiente porto-central: inicialmente se deposita en el citoplasma de los hepatocitos periportales y a medida que aumenta el depósito se acumula en los hepatocitos más alejados de los espacios porta. El Fe retenido estimula la síntesis de tejido fibroso, de inicio portal, que acaba por configurar una cirrosis, con escasa reacción inflamatoria. En la HH tipo IV el depósito de hemosiderina se localiza en las células de Kupffer y otros macrófagos y no en los hepatocitos, de modo similar a lo que sucede en la hemosiderosis de la inflamación crónica, y en las hemosiderosis por aporte excesivo de Fe, transfusiones o tratamiento oral. En algunas hemosiderosis secundarias, como la de las hepatopatías crónicas, el depósito de hemosiderina es mixto, de hepatocitos y macrófagos.

También se encuentran depósitos de Fe y fibrosis en páncreas exocrino y endocrino, miocardio, tiroides, glándulas suprarrenales y adenohipófisis, así como en las sinoviales de las articulaciones. En testículo existen alteraciones histológicas, si bien no se detectan depósitos de Fe. La piel muestra incremento de melanina en la epidermis basal y de hemosiderina en los macrófagos y glándulas sudoríparas. Destaca la escasez de Fe en bazo y médula ósea.

CUADRO CLÍNICO

Los pacientes con HH raramente desarrollan síntomas antes de los 40 años, y las mujeres tienden a presentar clínica de manera más tardía debido a las pérdidas menstruales, que actúan compensando

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la absorción excesiva a nivel intestinal. En la HH se observan manifestaciones clínicas derivadas de la afectación del hígado y de otros órganos, además de alteraciones bioquímicas específicas.

La afectación hepática más frecuente suele ser una elevación moderada de transaminasas, inespecífica e indistinguible de la que aparece en otras hepatopatías, y en ocasiones se detecta dolor en hipocondrio derecho o epigastrio de carácter continuo y sin clara explicación. Con la progresión del depósito de Fe se puede desarrollar fibrosis hepática en el 10%-25% de los pacientes, mientras que la cirrosis aproximadamente aparece en el 6% de los pacientes con HH. Por tanto, los pacientes pueden presentar complicaciones de la cirrosis (ascitis, encefalopatía, hemorragia por varices). Además, la hepatomegalia aparece en el 90% de los casos con cirrosis establecida (70% en los precirróticos), siendo el hallazgo más común en la exploración física.

Es frecuente la intolerancia a la glucosa. Entre el 15% y el 25% de los pacientes con HH presentan diabetes mellitus, porcentaje que aumenta a aproximadamente el 70% en los pacientes cirróticos con HH. La mayor parte de los casos son insulinodependientes, y las manifestaciones vasculares aparecen con igual frecuencia que en otros tipos de diabetes. Existe alta prevalencia en familiares de primer grado. En el varón puede aparecer disminución temprana de potencia y libido y, a veces, ginecomastia, aunque con mayor frecuencia en cirrosis ya establecida, debido a hipogonadismo hipogonadotrófico. En la mujer se observa a menudo amenorrea.

La miocardiopatía dilatada con disfunción sistólica es una presentación clásica de la HH, habitualmente con manifestación clínica en forma de insuficiencia cardíaca. El depósito de Fe en el tejido de conducción puede ocasionar además arritmias, y se ha descrito también pericarditis constrictiva asociada al acúmulo de Fe en el pericardio. La afectación cardíaca puede ser una manifestación precoz de la enfermedad, y es la causa más frecuente de mortalidad en jóvenes con sobrecarga de Fe en general.

La afectación articular es frecuente, encontrándose en aproximadamente dos tercios de los pacientes con HH. La manifestación más frecuente son las artralgias, que aparecen como síntoma inicial en aproximadamente el 50% de los pacientes. De manera habitual aparece osteoartritis, que se asocia a depósitos de pirofosfato cálcico y no de Fe y tiende a afectar de forma simétrica a las dos primeras articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, y menos veces a rodilla, muñeca y columna vertebral. El dolor y la rigidez preceden habitualmente a los signos inflamatorios. Aproximadamente la mitad de los pacientes con artropatía presentan signos radiológicos de condrocalcinosis. No dependen de la existencia o no de cirrosis, y a veces mejoran con tratamiento de depleción de Fe.

La hiperpigmentación puede aparecer en el 90% de los pacientes, sobre todo en partes expuestas, y se debe al depósito de melanina en la capa basal de la epidermis y hemosiderina en las glándulas sudoríparas.

Existe cierta predisposición a infecciones en los pacientes con cualquier tipo de sobrecarga férrica que puede deberse a una mayor biodisponibilidad de Fe por las bacterias, aunque también se han encontrado alteraciones inmunológicas que parecen corregirse con flebotomías. Uno de los gérmenes más implicados ha sido *Yersinia enterocolitica.*

A raíz del conocimiento de la mutación que ocasiona la HH tipo 1, y teniendo en cuenta también la historia natural progresiva de la enfermedad, se ha propuesto su clasificación en varios estadios clínicos: 1) predisposición genética a la sobrecarga férrica, sin anormalidades clínicas ni bioquímicas con la excepción de aumento aislado de la saturación de la transferrina; 2) evidencia bioquímica de sobrecarga de Fe (elevación de ferritina) sin manifestaciones clínicas; 3) síntomas clínicos tempranos (astenia, impotencia, artralgias), y 4) lesiones orgánicas derivadas del acúmulo de Fe (cirrosis, miocardiopatía, diabetes, artritis destructiva).

DIAGNÓSTICO

La sospecha clínica debe establecerse ante pacientes de cualquier sexo, habitualmente en edad media de la vida, con astenia crónica y/o artralgias y/o incremento discreto o moderado de transaminasas, en general con hepatomegalia, así como ante la existencia de miocardiopatía de causa no aclarada. En estos casos, el primer paso debe ser la investigación de una posible elevación de la sideremia. La saturación de la transferrina es el método más sensible para ello, de manera que un valor de saturación de transferrina superior al 45% es altamente sugestivo de HH y debe hacer continuar el estudio. Si bien los valores de ferritina sérica están habitualmente elevados, la ferritina puede presentar falsos positivos debido a elevaciones por estados proinflamatorios y, por tanto, el marcador inicial más fiable debe ser la saturación de transferrina. En caso de HH sintomática, el aumento de ferritina suele ser muy pronunciado, habitualmente superior a 1000 μg/L; en casos asintomáticos, los incrementos son mucho menores (200-500 μg/L). Clásicamente, el diagnóstico de la enfermedad se ha realizado mediante biopsia hepática con tinción de Perls, gracias al cual se observan los gránulos de hemosiderina. La biopsia permite cuantificar el Fe en μg/g de tejido seco (normal 300-1400 μg/g). En HH asintomática, los valores suelen oscilar entre 2000-4000 μg/g, mientras que en los casos clínicamente expresivos aumentan hasta 6000-18 000 μg/g. Asimismo, la biopsia hepática permite estudiar la afectación hepática y determinar la presencia de cirrosis. No obstante, el desarrollo de estudios genéticos para el diagnóstico de la HH y la disponibilidad de métodos no invasivos como la elastografía para estimar el grado de daño hepático han relegado a la biopsia hepática a casos puntuales.

Respecto a las técnicas de imagen, la resonancia magnética (RM) es la exploración más sensible y específica para realizar una estimación aproximada del contenido hepático de Fe.

Actualmente el diagnóstico de la HH se realiza mediante el estudio de la mutación C282Y del gen *HFE,* que en homocigosis permite establecer con seguridad el diagnóstico de HH tipo 1 y está presente en aproximadamente el 90% de los casos de HH. La presencia de la mutación en heterocigosis no representa un aumento de riesgo de HH. La otra mutación relevante del gen *HFE* es la H63D, que sin embargo solamente causa sobrecarga férrica cuando aparece en heterocigosis compuesta con C282Y, si bien esta forma de heterocigosis compuesta C282Y/H63D se considera de bajo riesgo de progresión de la enfermedad. En caso de individuos afectos debe realizarse estudio familiar: se recomienda estudio de los familiares de primer grado a partir de los 10 años de edad, si bien la investigación de la mutación en los hijos puede ser sustituida por la del otro progenitor biológico, ya que si este no la presenta, el máximo riesgo de aquellos es que sean heterocigotos. En el diagnóstico diferencial de los pacientes con sobrecarga férrica que no presentan mutación del gen *HFE* han de tenerse en cuenta otras situaciones de sobrecarga de Fe, como algunas anemias (talasemia, anemias sideroblásticas y diseritropoyéticas) o las secundarias a enfermedades hepáticas (enfermedad hepática alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis vírica crónica, sobre todo C, y porfiria cutánea tarda). Si se descartan todas ellas deberá considerarse la posibilidad de una HH infrecuente, como la HH tipo 2, 3 o 4, cuyo diagnóstico sólo se puede hacer mediante el examen de los genes responsables de cada una de estas enfermedades.

PRONÓSTICO

En ausencia de cirrosis y diabetes, las flebotomías han mejorado notablemente la esperanza de vida, que con esta técnica es similar a la de la población general. Si existe cirrosis y/o diabetes, la supervivencia a los 5 y 10 años es del 90% y 70%, respectivamente. La cardiopatía es una de las causas más comunes de muerte en pacientes jóvenes con sobrecarga de Fe, aunque las flebotomías hacen que esta complicación sea relativamente rara. Los pacientes con cirrosis hemocromatósica tienen un riesgo elevado de desarrollo de carcinoma hepatocelular, cuya incidencia anual en pacientes con cirrosis por HH es aproximadamente del 4%. El riesgo de carcinoma hepatocelular persiste a pesar de las flebotomías en pacientes con cirrosis; sin embargo, las flebotomías en estadios más precoces podrían prevenir el desarrollo de carcinoma hepatocelular. En los pacientes con cirrosis debe recomendarse una ecografía cada 6 meses para poder detectar precozmente el desarrollo de un carcinoma hepatocelular.

TRATAMIENTO

Las flebotomías constituyen el tratamiento esencial de la HH. Se extraen unos 500 mL (equivalente a 250 mg de Fe), cada 1 o 2 semanas hasta que la saturación de transferrina se sitúa alrededor del 30% y la ferritina, alrededor de 50 μg/L. En este momento, las flebotomías pueden redu-

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

cirse a 2 a 4 por año, para mantener la ferritina entre 50 y 100 µg/L. El control de las flebotomías se hará simplemente con el hematocrito y la determinación de ferritina puede llevarse a cabo cada 10 o 12 flebotomías. Las flebotomías mejoran la función hepática (aunque difícilmente cuando el tratamiento se inicia en fase de cirrosis descompensada), permiten aliviar la astenia y el dolor en el hipocondrio derecho, y, además, mejoran el control de la diabetes y la disfunción cardíaca. En cambio, el hipogonadismo y la artropatía establecida difícilmente se modifican. Es importante conocer que, cuando el tratamiento se inicia antes del desarrollo de cirrosis, se frena de manera clara la progresión de la enfermedad hepática a estadios terminales y el desarrollo de hepatocarcinoma. El ácido ascórbico, que se solía administrar para favorecer la eliminación de Fe, debe evitarse, pues al movilizar los depósitos de Fe puede provocar cardiotoxicidad grave. Si las sangrías estuvieran contraindicadas (enfermedad coronaria, anemia, insuficiencia cardíaca congestiva) o no pudieran efectuarse se deberá considera el uso de quelantes del Fe, como deferasirox o desferroxamina. También deben tratarse las restantes manifestaciones de la enfermedad, fundamentalmente la diabetes, la cardiopatía y la insuficiencia gonadal, así como las complicaciones de la cirrosis. Las indicaciones del trasplante de hígado son similares a las de otros tipos de cirrosis.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2011;54:328-43.

Chanprasert S, Scaglia F. Adult liver disorders caused by inborn errors of metabolism: review and update. Mol Genet Metab 2015;114:1-10.

EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. J Hepatol 2010; 53:3-22.

Ekanayake D, Roddick C, Powell LW. Recent advances in hemochromatosis: a 2015 update. Hepatol Int 2015;9:174-82.

Siddique A, Kowdley KV. Review article: the iron overload syndromes. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:876-93.

ENFERMEDAD DE WILSON (DEGENERACIÓN HEPATOLENTICULAR)

CONCEPTO

La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo del cobre (Cu) que comporta una disminución de la excreción biliar de este metal provocando una acumulación de Cu en primer lugar en el hígado y secundariamente en otros órganos. Es una enfermedad poco frecuente, con una prevalencia de 15-30 casos por millón y una distribución geográfica bastante uniforme. Se estima que la tasa de portadores heterocigotos es de aproximadamente 1:90 personas.

PATOGENIA

El cobre forma parte de la dieta normal y se absorbe mayoritariamente en el intestino delgado y es captado por los hepatocitos. El exceso de cobre es eliminado principalmente a través de la excreción biliar. La EW es debida a una mutación homocigota o heterocigota compuesta del gen *ATP7B,* localizado en el brazo largo del cromosoma 13. El gen *ATPB* se expresa primariamente en el hígado, por lo que el trasplante hepático corrige completamente este defecto del metabolismo del Cu. Se han descrito más de 300 mutaciones, lo que dificulta el diagnóstico genético y, de hecho, la mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos. El gen *ATPB* codifica una ATPasa tipo P transportadora de Cu que es necesaria para el transporte intrahepatocitario del Cu a través del aparato de Golgi, para su incorporación a la ceruloplasmina y para su excreción por el polo canalicular biliar del hepatocito. La falta de incorporación del Cu durante la biosíntesis de la ceruloplasmina, el principal transportador sérico de Cu, provoca que esta molécula sea rápidamente degradada y sus niveles sanguíneos se hallen reducidos, mientras que la fracción libre de Cu sérico se encuentra incrementada. La acumulación progresiva de Cu en el hepatocito provoca daño tisular hepático. Además, el Cu hepatocitario se libera de forma intermitente al torrente circulatorio y se deposita fácilmente en otros órganos y tejidos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los hallazgos histológicos en la biopsia hepática son inespecíficos, remedando en algunos casos esteatohepatitis alcohólica o hepatitis autoinmune. Inicialmente se observan vacuolas de glucógeno en los núcleos de los hepatocitos y esteatosis moderada de predominio periportal. A medida que la enfermedad progresa se observan cambios similares de hepatitis crónica, con fibrosis periportal hasta llegar finalmente a una cirrosis macro y micronodular. La tinción de Cu por técnicas histoquímicas es de escasa fiabilidad, porque da numerosos falsos negativos especialmente en estadios iniciales. En cambio, el contenido hepático de Cu es muy elevado desde fases iniciales, por lo que su medición resulta útil en el diagnóstico de esta enfermedad. En el sistema nervioso aparecen degeneración y cavitación de ganglios basales, especialmente en putamen, *globus pallidus,* algo menos en caudado y el tálamo, y aún menos en el córtex frontal, tronco cerebral y cerebelo.

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas no suelen aparecer antes de los 5 años de edad, y en general lo hacen en edad escolar, durante la adolescencia o en la etapa adulta joven. Es poco frecuente su aparición después de los 40 años, si bien se han observado en pacientes de más de 70 años.

La EW puede presentarse: a) como una enfermedad hepática asintomática; b) como una hepatopatía descompensada; c) como una hepatitis fulminante; d) como una enfermedad neurológica, o e) como una enfermedad psiquiátrica.

Generalmente existe una elevación asintomática de las transaminasas, a veces asociada a astenia, molestias en hipocondrio derecho, cambios en el comportamiento o en el rendimiento escolar, o es diagnosticada casualmente a un niño o adolescente asintomático. Clínicamente es hepatitis crónica, que en ocasiones puede debutar como una hepatitis aguda autolimitada e incluso presentarse de inicio como una cirrosis con signos de hipertensión portal. La primera manifestación de la EW puede ser una complicación de la cirrosis, especialmente hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas.

La EW puede manifestarse de forma infrecuente (5%) como una hepatitis fulminante. Esta etiología debe descartarse necesariamente en pacientes jóvenes, sobre todo mujeres, con hepatitis fulminante de causa desconocida. En la hepatitis fulminante por EW la elevación de transaminasas suele ser inferior a otras causas de hepatitis fulminante, suele existir un predominio de ASAT, la fosfatasa alcalina es normal o baja, y existe una marcada elevación del Cu sérico y especialmente del Cu urinario. Esta presentación frecuentemente se acompaña de esplenomegalia, ya que suele aparecer en pacientes con cirrosis establecida y anillo corneal. Además, la hepatitis fulminante por EW suele acompañarse característicamente por anemia hemolítica con test de Coombs negativo. Esta hemólisis está provocada por el efecto tóxico sobre los hematíes del Cu liberado de las células hepáticas necrosadas. Los *síntomas neurológicos* son muy frecuentes. Aparecen generalmente más tarde que los síntomas hepáticos, habitualmente a partir de la segunda o tercera década y casi se asocian de forma invariable a depósito de Cu en la córnea responsable del característico anillo de Kayser-Fleischer. La presencia de este anillo coexiste habitualmente con hepatopatía avanzada, casi siempre cirrosis. El cuadro neurológico es muy variado: puede ser de tipo parkinsoniano, discinético o incluso imitar una esclerosis múltiple (ataxia, temblor). La disartria, el temblor distal y la escritura con letra muy pequeña (micrografía) son manifestaciones muy comunes. Las funciones cognitivas superiores están respetadas.

Hasta en un 30% de los casos existen *manifestaciones psiquiátricas* diversas, como depresión, pérdida del control emocional, mal rendimiento escolar, a veces sin clínica neurológica. La presencia de alteración del perfil hepático o coexistencia de síntomas neurológicos en un psiquiátrico con mala respuesta a psicofármacos obliga a considerar la posibilidad de una EW.

La *afección ocular* característica de la EW es la existencia del *anillo de Kayser-Fleischer*. Es un anillo marronáceo, localizado en la esclera alrededor de la córnea, y generalmente sólo se observa mediante lámpara de hendidura. Está causado por el depósito de Cu en la membrana de Descemet y está presente en más del 95% de los casos con síntomas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

neuropsiquiátricos. Frecuentemente está ausente en asintomáticos o en los que sólo presentan afección hepática. No es patognomónico de EW y puede aparecer en situaciones de colestasis crónica. Menos frecuente es un tipo de catarata posterior denominada *en girasol.*

El depósito de Cu se asocia también a *otras manifestaciones*, como una hemólisis aguda intravascular, que suele coexistir con incremento notable de Cu en plasma y en orina. La hemólisis es habitualmente transitoria y autolimitada. Se aconseja que en un adolescente con hemólisis con test de Coombs negativo se considere el diagnóstico de EW. Rara vez aparecen lesiones en el túbulo proximal por depósito de Cu que ocasionan un síndrome de Fanconi y acidosis tubular distal, con mayor incidencia de cálculos renales y microhematuria.

DIAGNÓSTICO

La prueba diagnóstica que confirma el diagnóstico de EW es el examen del gen *ATP7B.* No obstante, no está disponible en todos los centros, por lo que el diagnóstico clínico se suele efectuar inicialmente mediante análisis bioquímicos que documentan un depósito exceso de Cu en órganos y tejidos. Valores bajos de ceruloplasmina (inferiores a 20 mg/dL) y una cupruria elevada (superior a 40 μg/24 h) en un paciente con hipertransaminasemia apoyan el diagnóstico. La presencia de anillo de Kayser-Fleischer y de manifestaciones neurológicas refuerza el diagnóstico y hace innecesaria la medición de Cu hepático. En los pacientes sin anillo de Kayser-Fleischer, ni manifestaciones neurológicas, y en quienes no se puede efectuar el examen genético, el diagnóstico de seguridad de EW exige efectuar una biopsia hepática. Una concentración de Cu en tejido hepático seco superior a 250 μg/g es diagnóstica de EW (la cuantificación normal es inferior a 55 μg/g de tejido hepático). Debe recordarse, no obstante, que las enfermedades colestásicas también incrementan de forma muy notable el contenido hepático de Cu. En el cuadro 41-2 se describe un sistema de puntuación creado por un panel de expertos y que facilita el diagnóstico de la enfermedad.

El Cu sérico *total* está disminuido en la mayoría de los pacientes con EW por debajo de 80 μg/dL (12,6 μmol/L), ya que la mayor parte del Cu sérico es el unido a la ceruloplasmina y esta se encuentra muy disminuida en la EW. La excepción es la hepatitis fulminante, en la que el Cu sérico está muy elevado. En cambio, el Cu libre (no unido a la ceruloplasmina) está elevado en la EW y supera el rango de normalidad (5 a 12 μg/dL o 0,8-1,9 μmol/L). El Cu libre puede calcularse restando del Cu total el unido a ceruloplasmina (0,047 μmol por cada mg de ceruloplasmina). Debe recordarse que la normalidad de los valores de ceruloplasmina no excluye el diagnóstico de EW.

Las técnicas de imagen (especialmente RM) pueden detectar el depósito de Cu en los ganglios basales del SNC.

Dada la eficacia del tratamiento, es fundamental realizar el diagnóstico precoz y todos los hermanos deben ser sometidos a cribado mediante examen genético si existe una mutación identificable. En todos se deben realizar cribado mediante perfil hepático, niveles de ceruloplasmina y cupruria de 24 h, así como examen oftalmológico. En caso de duda, se recomienda realizar biopsia hepática con cuantificación de Cu hepático. El cribado no debe realizarse antes de los 3 o 4 años de edad.

Cuadro 41-2 Sistema de puntuación para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson

Anillo de Kayser-Fleischer	2
Síntomas neurológicos	
Graves	2
Leves	1
Ceruloplasmina	
10-20 mg/dL	1
< 10 mg/dL	2
Cupruria	
1-2 veces > N	1
> 2 veces > N	2
Cobre intrahepático	
> 250 μg/g	2
20-250	1
< 50	−1
Anemia hemolítica	
Coombs negativo	1
Mutación gen *ATP7B*	
2 alelos	4
1 alelo	1

Índice desarrollado en reunión internacional de expertos en EW (Leipzig, 2011). Cuatro puntos o más es diagnóstico de enfermedad de Wilson.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es eliminar el depósito de Cu mediante agentes quelantes o impedir su absorción y posterior acúmulo mediante la administración de cinc:

- *Medicamentos quelantes del Cu: D-penicilamina y trientina.* Ambos se combinan con el Cu y se eliminan por la orina provocando un balance negativo de Cu, por lo que la excreción urinaria de Cu es útil para monitorizar su uso. La *D-penicilamina* se administra en dosis de 1000 mg/día en dos o cuatro tomas 1 h antes de las comidas. Es un fármaco muy efectivo, pero se acompaña de efectos adversos: hipersensibilidad, mielosupresión o nefrotoxicidad en más del 25% de los pacientes. El más común es una reacción de hipersensibilidad que aparece en los primeros días de tratamiento, con fiebre, erupción cutánea y adenopatías. Este cuadro obliga a suspender la penicilamina y a administrar glucocorticoides. Se puede reintroducir la penicilamina a dosis crecientes con suplementación de glucocorticoides o sustituir el tratamiento por trientina. En todos los casos debe suplementarse el tratamiento con piridoxina, ya que la D-penicilamina interfiere en su acción. El efecto indeseable más temido es el empeoramiento de los síntomas neurológicos, a menudo grave e irreversible, que se puede observar hasta en el 50% de los pacientes con clínica neurológica. Este agravamiento se atribuye a la movilización del Cu intrahepático del tejido cerebral. La *trientina,* que se administra a la misma dosis y de la misma manera que la D-penicilamina, es igual de potente y eficaz que la D-penicilamina. En cambio, tiene una mejor tolerancia y menor incidencia de agravamiento de los síntomas neurológicos (20% de los pacientes neurológicos empeoran) comparado con la D-penicilamina. La trientina no está comercializada en España, pero puede conseguirse como tratamiento de uso compasivo para los que no toleran la D-penicilamina. Cualquiera de los dos fármacos quelantes es, por tanto, útil para tratar la EW con expresividad hepática, sin existir estudios comparativos. La normalización de los enzimas séricos se observa 6-12 meses después de iniciar el tratamiento quelante, aunque en algunos pacientes tarda más, y en algunos la normalización nunca se llega a producir. La mejoría de los síntomas neurológicos es más tardía (hasta 3 años). El tratamiento quelante de Cu debe mantenerse de por vida en los pacientes con EW. Su interrupción puede seguirse de un empeoramiento rápido de la enfermedad hepática, e incluso precipitar una hepatitis fulminante. Una excreción urinaria de Cu elevada indica buen cumplimiento del tratamiento.
- *Cinc.* Los preparados de acetato o sulfato de cinc por vía oral interfieren en la absorción de Cu desde el tracto gastrointestinal. El cinc induce la producción de metalotioneína hepatocitaria, unas proteínas intracelulares que fijan el Cu con mayor apetencia que el propio cinc. De este modo, el Cu de la dieta queda retenido en las células intestinales y no pasa a la circulación portal, siendo eliminado por las heces cuando se descaman las células intestinales. Adicionalmente, el cinc también incrementa la síntesis de metalotioneína intrahepatocitaria, y esta fija el exceso de Cu en un compuesto no tóxico. La excreción urinaria de Cu no aumenta en

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

los pacientes que toman cinc. El cinc es un medicamento desprovisto de efectos secundarios, que se administra a la dosis de 150 mg/día en tres dosis, media hora antes de las comidas y durante toda la vida. En niños menores de 16 años la dosis es de 25 mg de cinc cada 8 h. A diferencia de los pacientes con EW en tratamiento quelante, los pacientes en tratamiento con cinc pueden acabar normalizando la cupruria como consecuencia del descenso del acúmulo corporal de Cu. Si la cupruria se eleva nuevamente, debe pensarse en un fallo en el cumplimiento. Las transaminasas tardan mucho más tiempo en normalizarse con el cinc que con el tratamiento con D-penicilamina. El cinc se utiliza como primer tratamiento en los pacientes asintomáticos y en los pacientes neurológicos.

- *Trasplante hepático.* Está justificado en los pacientes en los que la enfermedad comienza con una insuficiencia hepática aguda grave y en los que presentan alguna complicación de su cirrosis hepática, como ascitis o hemorragia digestiva, en los que fracasa el tratamiento quelante. El trasplante hepático obtiene una supervivencia al año de 90% en los pacientes trasplantados por una cirrosis descompensada y del 70%-75% por hepatitis fulminante. El trasplante hepático no está justificado en los pacientes que presentan únicamente síntomas neurológicos o psiquiátricos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bruguera M, Abraldes JG. Problemas frecuentes en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Wilson. Gastroenterol Hepatol 2013;36:316-25.

Chanprasert S, Scaglia F. Adult liver disorders caused by inborn errors of metabolism: review and update. Molecular Genetics and Metabolism 2015;14:1-10.

Diagnosis and treatment of Wilsońs disease: an update. AASLD practice guidelines. Robert EA and Schilsky ML. Hepatology 2008; 74: 2089-111.

EASL Clinical Practice Guidelines. Wilson's disease European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2012;56:671-85.

DÉFICIT DE α_1-ANTITRIPSINA

CONCEPTO

La α_1-antitripsina (AAT) es una glucoproteína sérica inhibidora de las proteasas, miembro de la familia de las serinproteasas *(SERPIN),* sintetizada principalmente en los hepatocitos y que una vez liberada al torrente sanguíneo actúa principalmente sobre la elastasa de los neutrófilos. Las mutaciones del gen de la AAT *(SERPINA1),* ubicado en el cromosoma 14, son relativamente frecuentes (1 de cada 2000-3000 nacimientos) y la enfermedad se hereda como un trastorno autosómico recesivo. Cada alelo del gen SERPINA1 contribuye al 50% del total de la proteína circulante. La molécula normal se designa como PiM (Pi significa proteasa inhibidor, M corresponde al alelo normal). Las variantes PiS y PiZ son debidas a mutaciones del gen que conllevan, respectivamente, una disminución en los niveles séricos de AAT circulante del 50%-60% y el 10%-20% respecto a los valores normales.

PATOGENIA

La patogenia de esta enfermedad consiste en una alteración en la producción hepatocitaria de AAT y la incapacidad para su excreción al plasma por los hepatocitos. Este defecto comporta dos consecuencias: 1) la acumulación de AAT en el retículo endoplasmático de los hepatocitos, que favorece el desarrollo de daño hepático probablemente a través de mecanismos de daño mitocondrial, y 2) la disminución de su concentración plasmática, que acarrea una predisposición a desarrollar enfisema pulmonar.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

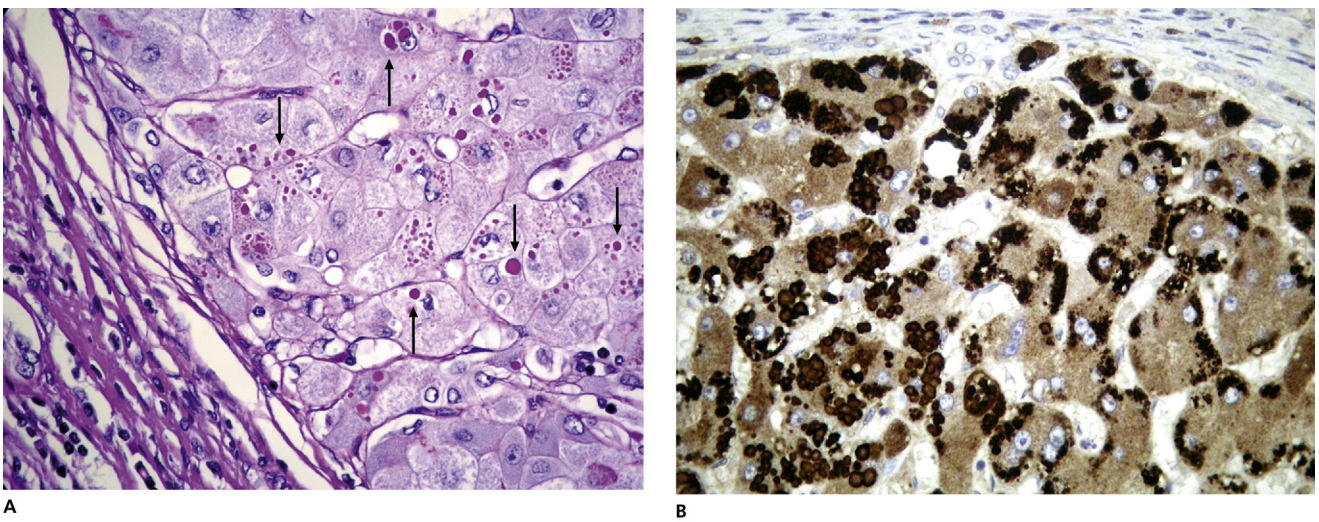
A nivel hepático se observan depósitos hepatocitarios de AAT en forma de glóbulos citoplasmáticos, múltiples y de tamaño menor al núcleo, de predominio periportal. Estos glóbulos se tiñen con la tinción de PAS y son resistentes a la digestión con diastasa. Los pacientes heterocigotos presentan estos glóbulos sin daño hepático (fig. 41-1). El parénquima muestra colestasis, diferentes grados de daño hepatocelular y fibrosis que progresan a lo largo de los años hasta la cirrosis hepática.

CUADRO CLÍNICO HEPÁTICO Y PULMONAR

La expresividad clínica es muy variable según el estado homocigoto o heterocigoto de cada una de las mutaciones. Un 10% de los casos presentan una hepatitis neonatal, la mayoría de los cuales se recuperan. La forma más frecuente de presentación es una alteración del perfil hepático con o sin colestasis. No obstante, una pequeña proporción (2%-4%) de los casos desarrollan a lo largo de los años daño crónico, llegando a presentarse como una cirrosis establecida e incluso carcinoma hepatocelular en la edad adulta. Un 15% de los adultos varones PiZZ de 50-60 años tienen cirrosis. No hay evidencia de que los heterocigotos PiMZ o PiSZ tengan mayor riesgo de enfermedad hepática. En ocasiones aparece como factor sinérgico en la progresión a cirrosis hepática de otras etiologías de enfermedad hepática (alcohol, virus C). La enfermedad pulmonar en forma de enfisema aparece en la edad adulta, avanzada la edad media, especialmente en personas que han sido fumadoras.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del déficit de AAT se basa en la cuantificación de la AAT sérico circulante. Es frecuente detectar una cuantificación baja de gammaglobulina α_1 en el proteinograma. No obstante, debe recordarse



A B

Figura 41-1 Imagen histológica del déficit de α_1-antitripsina en el hígado. **A.** La α_1-antitripsina queda retenida en el citoplasma de los hepatocitos periportales en forma de múltiples cuerpos de inclusión citoplasmáticos de aspecto globular *(flechas).* **B.** La tinción inmunohistoquímica con anticuerpos anti-α_1-antitripsina revela un mayor acúmulo que las técnicas colorimétricas. (Imágenes cedidas por cortesía del Dr. M. Bruguera.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

que AAT es un reactante de fase aguda y pueden existir falsos negativos. Es útil determinar el fenotipo mediante *isoelectric focusing*, ya que sólo los casos con alelo Z en estado homocigoto (PiZZ) y quizá los PiSZ cursan con enfermedad pulmonar o hepática. Se puede determinar si existe la mutación del gen que produce la molécula PiZ, consistente en la sustitución de lisina por glutamato en la posición 342.

TRATAMIENTO

No se dispone de tratamiento específico para la enfermedad hepática. El trasplante hepático es el tratamiento de elección en la cirrosis avanzada descompensada.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Chanprasert S, Scaglia F. Adult liver disorders caused by inborn errors of metabolism: review and update. Mol Genet Metab 2015;114:1-10.

Fairbanks KD, Tavill AS. Liver disease in alpha 1-antitrypsin deficiency: A review. Am J Gastroenterol 2008;103:2136-41.

Nelson DR, Teckman J, Di Bisceglie AM, Brenner DA. Diagnosis and management of patients with α1-antitrypsin (A1AT) deficiency. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:575-80.

Silverman EK, Sandhaus RA. Alpha1-antitrypsin deficiency. New Engl J Med 2009;160:2749-57.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

HÍGADO Y ENFERMEDADES SISTÉMICAS E INFECCIOSAS

Capítulo 42

M. Bruguera Cortada

El hígado se afecta en un gran número de enfermedades sistémicas. En la mayoría de las ocasiones la afectación hepática se comprueba en pacientes ya diagnosticados o durante el primer examen que permite el diagnóstico de la enfermedad sistémica. En menos ocasiones las alteraciones hepáticas constituyen la primera manifestación, o la más expresiva, de la enfermedad sistémica. El daño hepático puede ser debido a causas muy diversas, como infiltración por las mismas lesiones que causan la enfermedad sistémica, como es el caso de algunas hemopatías, o en la amiloidosis o la sarcoidosis. También puede ser causado por reacciones de carácter inmune, alteraciones vasculares o efectos hormonales.

ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO

Son las que con mayor frecuencia se asocian a alteraciones hepáticas, por lo general de escasa trascendencia clínica.

ARTRITIS REUMATOIDEA

A menudo se comprueba una elevación discreta de las enzimas hepáticas, unas veces debido al tratamiento (antiinflamatorios no esteroideos, sales de oro, metotrexato) y otras relacionado con la actividad de la enfermedad. Usualmente es de carácter benigno, aunque algunos pacientes con síndrome de Felty, que es una artritis reumatoide con esplenomegalia y neutropenia, presentan hipertensión portal secundaria a una hiperplasia nodular regenerativa.

LUPUS ERITEMATOSO

Entre el 25% y el 50% de los pacientes presentan una moderada elevación de las transaminasas de causa no determinada. La biopsia hepática en estos casos es normal o muestra cambios inespecíficos.

POLIMIALGIA REUMÁTICA

Aproximadamente un tercio de los pacientes muestran elevación de las fosfatasas alcalinas. En algunos de estos casos, la biopsia hepática muestra la presencia de granulomas.

POLIARTERITIS

Los estudios angiográficos muestran lesiones de arteritis en el hígado en aproximadamente la mitad de los pacientes con poliarteritis. Habitualmente son asintomáticas, aunque en algunas ocasiones causan infartos y pueden inducir una hiperplasia nodular regenerativa. Del 10% al 20% de los casos están infectados por el virus de la hepatitis B, habitualmente con replicación viral, y se atribuye la vasculitis al depósito de inmunocomplejos entre HBsAg y su anticuerpo en la pared de los vasos arteriales. El tratamiento antiviral puede inducir la remisión de la poliarteritis.

ESCLERODERMIA

Muy raramente se acompaña de alteraciones hepáticas. Sólo una variante de esclerodermia, el síndrome de calcinosis-Raynaud-disfunción esofágica-esclerodactilia-telangiectasias (CREST), se asocia frecuentemente a cirrosis biliar primaria, que puede reconocerse por la positividad de los anticuerpos antimitocondriales (AMA).

SÍNDROME DE SJÖGREN

El síndrome de Sjögren secundario se asocia con mayor frecuencia a daño hepático (40%-70% de los casos) que el primario (5-10%). La enfermedad hepática presente con mayor frecuencia en el síndrome de Sjögren es la cirrosis biliar primaria.

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

Se trata de un síndrome que determina una predisposición a las trombosis de repetición, tanto arteriales como venosas, y cursa con anticuerpos antifosfolipídicos y anticardiolipinas. Es una causa frecuente de síndrome de Budd-Chiari, que generalmente constituye la primera manifestación del síndrome. También se ha señalado una mayor incidencia de hiperplasia nodular regenerativa y también de síndrome HELLP (del inglés *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets*), que puede comportar mayor gravedad que en las pacientes sin este síndrome.

SÍNDROME DE STILL DEL ADULTO

Es un cuadro clínico caracterizado por fiebre alta, precedida por un episodio de faringitis, acompañada de artritis, *rash* evanescente y afectación multiorgánica. Frecuentemente se acompaña de hepatomegalia y elevación de las transaminasas y las fosfatasas alcalinas, especialmente en los períodos de actividad de la enfermedad. Es de destacar que cursa con ferritinas muy elevadas, sin depósito de hierro.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ENFERMEDADES ENDOCRINAS

HIPERTIROIDISMO

Un tercio de los pacientes presentan elevaciones notables de las transaminasas, que, junto con la astenia que causa la hiperfunción tiroidea, induce a pensar en el diagnóstico de hepatitis. En algunos casos de tirotoxicosis, se acompaña de ictericia. Debe tenerse en cuenta que el tratamiento con propiltiouracilo y con metimazol puede inducir una hepatitis tóxica.

HIPOTIROIDISMO

Se observa elevación de las transaminasas, generalmente modesta, en el 60%-80% de los casos, que se corrige con el tratamiento sustitutivo. Algunos pacientes presentan ascitis rica en proteínas, sin hipertensión portal ni congestión hepática por insuficiencia cardíaca. Se considera que es una manifestación del mixedema, a través de un mecanismo no identificado. En los pacientes hipotiroideos con elevación de transaminasas y/o fosfatasas alcalinas conviene examinar si están afectos de una hepatitis autoinmune (positividad de anticuerpos antinucleares) o una cirrosis biliar primaria (positividad de AMA).

INSUFICIENCIA CORTICOSUPRARRENAL

Raramente la enfermedad de Addison es causa de hipertransaminasemia, a veces de notable magnitud, que desaparece con tratamiento sustitutivo.

DIABETES MELLITUS

La lesión hepática más habitual en la diabetes tipo 2 es la enfermedad del hígado graso no alcohólico, ya sea en forma de una esteatosis simple o de una esteatohepatitis. En los diabéticos con alteración de las pruebas hepáticas debe considerarse también la posibilidad de una hepatitis tóxica relacionada con los antidiabéticos orales. Generalmente se presenta en forma de una hepatitis aguda. En algunos pacientes con diabetes tipo 2 que reciben tratamiento con insulina y tienen elevación de la GGT y de las fosfatasas alcalinas, con transaminasas normales o mínimamente elevadas, se observa en la biopsia hepática un depósito de colágeno en los espacios de Disse, que generalmente no se acompaña de esteatosis, y se ha denominado *hepatosclerosis diabética.* Incide en pacientes con enfermedad microvascular en otros tejidos, por lo que se ha considerado como una manifestación en el hígado de la microangiopatía diabética.

Los pacientes con una diabetes tipo 1 mal controlada, con episodios frecuentes de hipoglicemia con cetoacidosis, que alternan con otros de hiperglicemia marcada o prolongada, con frecuencia presentan episodios cíclicos de hepatitis aguda, generalmente anictérica, con elevación de las transaminasas de 10 a 30 veces los valores altos de la normalidad. La biopsia hepática muestra una clarificación del citoplasma de los hepatocitos, sin necrosis ni inflamación, debido a su elevado contenido en glucógeno, por lo que este cuadro se denomina *glucogenosis hepática adquirida.*

SARCOIDOSIS

La manifestación de afectación hepática en la sarcoidosis es la presencia de granulomas epitelioides, que tienen tendencia a la coalescencia y pueden estar en fases evolutivas distintas, que van de la acumulación de células epitelioides (etapa inicial) hasta la fibrosis (etapa final). Ocurre en más del 80% de los pacientes. Esta es la razón por la que algunos pacientes con sospecha clínica de esta enfermedad son sometidos a biopsia hepática en caso de necesitar confirmación diagnóstica. Sólo un tercio de los pacientes presentan elevación de las fosfatasas alcalinas, generalmente moderada.

La afectación hepática de la sarcoidosis es asintomática, excepto los raros casos que cursan con hipertensión portal, debida a la infiltración granulomatosa de las ramas venosas portales. Se manifiesta por una elevación de las fosfatasas alcalinas. Se ha descrito alguna observación de sarcoidosis con síndrome de Budd-Chiari.

AMILOIDOSIS

La afectación hepática es muy frecuente (> 80% de los casos) en la amiloidosis primaria y menos en la amiloidosis secundaria. Consiste en un depósito de sustancia amiloide, que es un material proteico fibrilar insoluble, en el espacio de Disse de los sinusoides y en la pared de las ramas arteriales y venosas de los espacios porta. Es asintomática hasta que la intensidad del depósito de amiloide causa una notable reducción de la masa hepática funcionante, con aparición de hipertensión portal, generalmente en forma de ascitis, y de insuficiencia hepatocelular. La insuficiencia cardíaca causada por el depósito de amiloide en el corazón y el síndrome nefrótico pueden contribuir a la formación de ascitis.

La amiloidosis hepática determina un aumento del tamaño del hígado y de la fosfatasa alcalina. No suele ser conveniente efectuar una biopsia hepática diagnóstica, puesto que se puede comprobar amiloide en otros órganos o efectuar una biopsia de grasa subcutánea. La biopsia comporta riesgo de hemorragia por infiltración amiloidea de los vasos sanguíneos.

La amiloidosis polineuropática familiar por mutación del gen de la transtiretina no se asocia a depósito hepático de amiloide, sino a depósito en los nervios, pero los pacientes con este tipo de amiloidosis deben someterse a un trasplante hepático para eliminar el tejido donde se produce la amiloide y detener la progresión de la enfermedad. El órgano extirpado puede trasplantarse a un paciente, ya que es normofuncionante.

ENFERMEDADES DE LA SANGRE

La afectación hepática es muy específica para cada hemopatía. Es importante conocerla, ya que no raramente la afectación hepática es la primera manifestación de la hemopatía.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS

La repercusión hepática más común es la hemosiderosis macrofágica secundaria a la hemólisis. Habitualmente es asintomática y benigna. Únicamente puede progresar a cirrosis la hemosiderosis de las anemias por eritropoyesis ineficaz como sucede en la talasemia, en la que hay un aumento de la absorción intestinal de hierro. Muchos pacientes con anemia tienen una hepatitis C adquirida por transfusiones recibidas antes del reconocimiento del virus (1989).

La drepanocitosis afecta a pacientes de etnia negra y cursa en forma de anemia hemolítica crónica y episodios recurrentes de oclusión vascular, que producen infartos en distintos tejidos. Algunos pacientes presentan crisis hepáticas (fiebre, ictericia, dolor en hipocondrio derecho) con hipertransaminasemia del rango de las hepatitis víricas. Estas crisis deben distinguirse de una obstrucción biliar, ya que esta enfermedad determina un aumento de la frecuencia de litiasis biliar.

La hemoglobinuria paroxística nocturna es causa de síndrome de Budd-Chiari. Los pacientes con drepanocitosis pueden presentar, además, ataques agudos con dolor abdominal, fiebre e ictericia.

ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS

La frecuencia de afectación hepática es muy elevada tanto en las leucemias agudas como en las crónicas, en casi todas las leucemias linfoblásticas y en tres cuartas partes de las mieloides. También es variable su expresividad clínica, que va desde una alteración de las pruebas hepáticas a una insuficiencia hepatocelular, según la extensión de la infiltración hepática. La biopsia hepática es útil, especialmente cuando la afectación hepática es la primera manifestación de la enfermedad. La aplicación de tinciones inmunohistoquímicas puede facilitar el diagnóstico.

LINFOMA DE HODGKIN

La infiltración hepática ocurre en el 14% de los casos, con mayor frecuencia en estadios III y IV que en estadios I y II. Frecuentemente las pruebas hepáticas son normales. A veces hay una elevación de las fosfatasas alcalinas por razones no determinadas, ya que se corresponde con la existencia de infiltración hepática por el linfoma.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Algunos pacientes se presentan con una colestasis febril, en cuya biopsia hepática se ve una ductopenia, a menudo sin infiltración tumoral, que se atribuye al daño provocado por linfocinas del tumor sobre el epitelio biliar. Raramente se observan episodios de obstrucción extrahepática causada por ganglios grandes que comprimen la vía biliar extrahepática a nivel del hilio.

LINFOMA NO HODGKINIANO

La afectación hepática es más frecuente que en el linfoma de Hodgkin. A veces el tumor debuta como una insuficiencia hepática grave que cursa con acidosis láctica y hepatomegalia. Otras veces se manifiesta por una infiltración hepática por el linfoma con poca expresividad clínica. Es más común el linfoma de células B que los linfomas T.

MIELOFIBROSIS PRIMARIA

La afectación hepática en forma de focos de hematopoyesis extramedular es constante y se manifiesta por hepatoesplenomegalia. En menos del 10% de los casos cursa con hipertensión portal debida a la fibrosis y a la infiltración sinusoidal. La esplenectomía puede seguirse de una insuficiencia hepática grave con mortalidad del 10%-20% de los casos.

MIELOMA MÚLTIPLE

Algunos pacientes con mieloma presentan una infiltración hepática, preferentemente sinusoidal, de células plasmáticas atípicas. En estos casos se observa hepatomegalia y aumento de las enzimas hepáticas. Aparece ictericia en un tercio de los casos con infiltración hepática, y en una proporción similar hacen ascitis. Estas manifestaciones pueden ser debidas al propio mieloma o al depósito de sustancia amiloide o al depósito de cadenas ligeras.

MASTOCITOSIS SISTÉMICA

Cursa con hepatomegalia, adenopatías y lesión cutánea. El diagnóstico exige una biopsia hepática, con identificación de una infiltración por mastocitos, que se reconocen por su positividad a CD25 y a la triptasa.

SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA (SÍNDROME HEMATOFAGOCÍTICO)

Se trata de una enfermedad de la regulación inmune consistente en una actividad deprimida o ausente de los linfocitos T citotóxicos y de las células NK, con una hiperactivación de los macrófagos determinada por citocinas liberadas por linfocitos T. Histológicamente se caracteriza por una infiltración multisistémica por histiocitos que no poseen carácter neoplásico y fagocitan hematíes y clínicamente por fiebre elevada, fatiga, ictericia, hepatoesplenomegalia, disfunción hepática (2/3 de los casos), pancitopenia e hiperferritinemia.

ENFERMEDAD HEPÁTICA DESPUÉS DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Muchos pacientes desarrollan en las semanas que siguen al trasplante complicaciones específicas, como la enfermedad del injerto contra el receptor o enfermedad venooclusiva. Menos frecuentemente son asiento de infecciones oportunistas, bacterianas, fúngicas o víricas.

REACTIVACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B

La reactivación de una infección latente por el virus de la hepatitis B, caracterizada por la positividad de HBsAg con negatividad de DNA-VHB negativo, puede ocurrir en cualquier enfermedad hematológica tratada con quimioterapia o con anticuerpos monoclonales. Se manifiesta como una hepatitis aguda, usualmente con negatividad de IgM anti-HBc, que tiene una tasa de mortalidad muy elevada a pesar del tratamiento con antivirales. Puede prevenirse si se administra lamivudina 1 semana antes de iniciar el tratamiento de la hemopatía y se mantiene hasta varios meses después de haberlo finalizado.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS QUE AFECTAN AL HÍGADO

PACIENTES SIN ENFERMEDAD HEPÁTICA PREVIA

Las manifestaciones de la afectación hepática en el curso de una infección sistémica son las propias de la infección más ictericia y hepatomegalia en las formas más graves y alteración de las pruebas hepáticas en las formas menos graves. Estas consisten en una elevación, generalmente moderada, de las transaminasas y de las fosfatasas alcalinas. El daño hepático es la consecuencia de la llegada al hígado de los patógenos por invasión biliar o sanguínea o de endotoxinas bacterianas. Cuando las alteraciones hepáticas ya están presentes en el momento en que el paciente es visto por el médico, estas deben atribuirse a la causa del síndrome febril, que habitualmente es una infección, aunque deben descartarse otras posibles causas de fiebre, no infecciosa, que vayan acompañada de alteración hepática, como la hepatitis alcohólica aguda o algunas enfermedades sistémicas, como vasculitis, el linfoma de Hodgkin o la enfermedad de Still del adulto. La alteración de las pruebas hepáticas que se descubre durante el tratamiento en pacientes infectados, que no estaba presente al inicio del cuadro clínico, debe en principio atribuirse a un efecto tóxico de la medicación. Los antibióticos, especialmente el amoxiclavulánico y las fluoroquinolonas, son una causa relativamente frecuente de daño hepático.

El número de enfermedades infecciosas que pueden causar alteración de las pruebas hepáticas es muy elevado (cuadro 42-1). La lesión hepática es generalmente modesta, y a menudo inespecífica, aunque en algunas infecciones puede identificarse en el hígado el agente responsable o cambios histológicos que poseen bastante especificidad. Las que causan una enfermedad con mayor expresividad clínica, especialmente en forma de ictericia, son menos, como la leptospirosis, las hepatitis por virus no hepatotropos y las sepsis tanto causadas por gérmenes gramnegativos como grampositivos.

Para confirmar la presencia de una infección en un paciente febril, debe seguirse una sistemática que incluye exámenes serológicos para detectar la naturaleza del agente infeccioso, una radiografía de tórax para descartar una neumonía o una tuberculosis y una ecografía abdominal para descartar un absceso hepático o patología biliar. Algunos

Cuadro 42-1 Agentes infecciosos que causan enfermedades que pueden acompañarse de elevación de las enzimas hepáticas (transaminasas y/o fosfatasas alcalinas)

VIRUS
Virus de la hepatitis A
Virus de Epstein-Barr
Citomegalovirus
Parvovirus B19
Virus de la varicela

BACTERIAS
Entéricas *(Salmonella, Yersinia)*
Brucella
Micobacterias
Espiroquetas *(Leptospira, Treponema)*
Rickettsia
Listeria
Con afectación pulmonar (neumococo, *Legionella, Mycoplasma*)
Gonococo y clamidias
Bartonella

PARÁSITOS
Esquistosoma
Leishmania
Plasmodium
Toxoplasma
Toxocara
Fasciola

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

hallazgos en el examen físico o analítico del paciente pueden orientar hacia una determinada patología, como el hallazgo de neutrofilia o de eosinofilia, que sugiere una infección bacteriana o parasitara, respectivamente, de una esplenomegalia que sugiere un kala-azar, el exantema maculopapuloso generalizado con afectación palmoplantar propio del secundarismo luético o el dolor en hipocondrio derecho en una mujer que obliga a descartar una perihepatitis gonocócica o por clamidias (síndrome de Fitz-Curtis).

Si el síndrome febril persiste durante más de 1 semana y las pruebas efectuadas, incluyendo un TAC abdominal para investigar la presencia de adenopatías mesentéricas, sugestivas de la existencia de un linfoma, no dan información útil está justificada la práctica de una biopsia hepática.

En una biopsia hepática efectuada para el diagnóstico de un síndrome febril prolongado, el informe del patólogo debe hacer constar si las lesiones histológicas más características de algunas infecciones están o no presentes en el espécimen examinado, como la presencia de granulomas epitelioides, que obligan a buscar una tuberculosis, una esquistosomiasis o una brucelosis. En la fiebre Q suele haber granulomas tipo donut, con una vacuola clara central y un aro periférico de necrosis fibrinoide. En el kala-azar suelen detectarse trofozoítos de *Leishmania donovani* en el interior de macrófagos sinusoidales, y en la malaria puede verse un pigmento negro formado por hemozoína en las células de Kupffer. En la infección por *Bartonella henselae* (enfermedad por arañazo de gato) se ha descrito la existencia de áreas de peliosis que contienen un material mixoide en el que pueden identificar las bacterias. En algunas parasitosis, como en las infecciones por fasciola hepática o en las toxocariasis, el hígado puede mostrar granulomas muy ricos en eosinófilos o áreas de necrosis por donde las larvas han atravesado el parénquima, que contienen cristales de Charcot-Leyden. En muchos casos la biopsia sólo muestra cambios leves e inespecíficos, como algunas necrosis focales o una hiperplasia kupfferiana, y en algunos casos hemofagocitosis.

PACIENTE CON ENFERMEDAD HEPÁTICA PREVIA

En las personas afectas de una enfermedad hepática poco grave, la expresión clínica de una infección bacteriana no difiere de la que ocurre en pacientes que tenían un hígado sano cuando se infectaron. En los pacientes cirróticos, las infecciones bacterianas comportan mayor gravedad y se asocian a una elevada mortalidad. La mejor caracterizada de ellas es la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), que se trata en el capítulo 31, Ascitis. Otras infecciones que deben ser tenidas en cuenta por su frecuencia y potencial gravedad son las infecciones respiratorias, las infecciones urinarias, las bacteriemias y la celulitis.

Infecciones respiratorias

Su incidencia oscila entre el 5% y el 10% de los cirróticos hospitalizados. Son infecciones graves y de elevada mortalidad, especialmente las neumonías adquiridas en el hospital, cuando se han producido por aspiración. La causa más frecuente de las neumonías extrahospitalarias es el neumococo, mientras que en las hospitalarias son más frecuentes los bacilos gramnegativos (enterobacterias y *Pseudomonas*) y los estafilococos.

Un tipo especial de infección es el empiema, que aparece cuando se infecta un derrame pleural, complicación frecuente en los cirróticos con ascitis, y que debe manejarse con los mismos criterios que la PBE.

Infecciones urinarias

Son habitualmente causadas por gérmenes gramnegativos, y a menudo asintomáticas, pero pueden ser causa de bacteriemias y de PBE. Su reconocimiento en exámenes periódicos exige un tratamiento precoz.

Bacteriemias

Su incidencia oscila entre el 1% y el 10% de los pacientes hospitalizados. A veces son causadas por maniobras terapéuticas, como la colocación de catéteres, y son debidas a cocos grampositivos, y otras son espontáneas, causadas por gérmenes gramnegativos de procedencia intestinal, que han alcanzado la circulación a través de un proceso de traslocación bacteriana.

Celulitis

Es una infección de la piel que se extiende en profundidad a la dermis y los tejidos subcutáneos. Se caracteriza por una zona de piel roja, caliente y dolorosa. Suele ser la consecuencia de la sobreinfección bacteriana de una herida o una úlcera. En ocasiones tiene un origen endógeno por contigüidad o por vía hematógena. Su incidencia está entre el 8% y el 11% de los pacientes y su mortalidad alcanza el 20%. Puede ser debida a gérmenes grampositivos (estreptococos y estafilococos) o gramnegativos *(Escherichia coli, Klebsiella).*

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TUMORES DEL HÍGADO

Capítulo 43

J. Bruix Tudó | C. Bru Saumell

Los tumores originados en los tejidos del hígado se denominan *tumores hepáticos primitivos,* benignos o malignos, mientras que los que afectan a este órgano pero están originados en otros órganos constituyen los *tumores hepáticos secundarios o metástasis hepáticas* (tabla 43-1). Lesiones focales como los quistes simples o la peliosis hepática no pueden catalogarse propiamente de tumores hepáticos. Los *quistes simples* constituyen un hallazgo ecográfico relativamente frecuente, acostumbran a ser asintomáticos y no requieren tratamiento; en casos excepcionales puede estar justificado su drenaje y alcoholización por vía percutánea bajo control ecográfico o incluso mediante cirugía laparoscópica. La *peliosis hepática* es una lesión muy infrecuente consistente en la formación de cavidades tapizadas por hepatocitos y que contiene sangre; habitualmente es asintomática, no induce alteraciones analíticas y su aparición se ha relacionado con hemopatías malignas o con la administración de fármacos como los anabolizantes o la azatioprina.

En la edad infantil, los tumores más comunes son los primarios, fundamentalmente el hepatoblastoma, mientras que en la edad adulta son más frecuentes las metástasis; el carcinoma hepatocelular es el tumor primitivo más prevalente. El hemangioma es el tumor hepático benigno más común, mientras que los restantes son muy infrecuentes.

CARCINOMA HEPATOCELULAR

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa el 80%-90% de los tumores hepáticos primarios malignos. A escala mundial constituye la sexta neoplasia en frecuencia y la tercera como causa de muerte. Existen importantes variaciones geográficas en su incidencia, que oscila entre 2 y más de 40 casos/100 000 habitantes. España pertenece a un área de incidencia y mortalidad intermedias, con una tasa bruta de 10,8/100 000 habitantes. El norte de Europa y el continente americano poseen una incidencia menor, aunque en los últimos años se ha constatado un aumento progresivo. Finalmente, el África subsahariana y el sudeste asiático constituyen áreas de alta incidencia. La causa de estas diferencias geográficas está en relación con los factores oncogénicos que intervienen en su desarrollo. Los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 43-1 Clasificación de los tumores hepáticos primarios

	EPITELIALES	MESENQUIMATOSOS	GERMINALES
Benignos	Adenoma hepático	Hemangioma	Teratoma benigno
	Hiperplasia nodular focal	Hamartoma Fibroma	
Malignos	Carcinoma hepatocelular	Angiosarcoma	Teratoma maligno
	Colangiocarcinoma	Hemangioendotelioma epitelioide	
	Cistadenocarcinoma	Leiomiosarcoma	
	Hepatoblastoma	Otros sarcomas	

portadores sanos de virus de la hepatitis o pacientes con hepatitis crónica con escasa fibrosis hepática presentan un mínimo incremento del riesgo para CHC. En países desarrollados, el CHC se asienta sobre una cirrosis hepática en más del 90% de los casos. Se ha descrito la implantación tumoral sobre cirrosis de cualquier etiología y cuanto mayor es su tiempo de evolución y más intenso el deterioro funcional, más alto es el riesgo de que el tumor se desarrolle. La cirrosis hepática relacionada con infección viral, alcoholismo y hemocromatosis posee el mayor riesgo oncogénico. La coinfección por el HIV aumenta el riesgo. Recientemente se ha reconocido la posible importancia de la hepatopatía asociada al síndrome metabólico (esteatohepatitis no alcohólica) como causa de cirrosis y, en último término, de CHC. En un 5% de los pacientes con cirrosis hepática compensada se detecta un CHC si se exploran intencionadamente, y este porcentaje supera el 15% si se exploran pacientes con hemorragia por varices esofágicas y/o descompensación de su hepatopatía. Por último, la probabilidad de pacientes cirróticos de desarrollar un CHC a los 5 años puede superar el 15%-20%. Por el contrario, si no se ha desarrollado la cirrosis hepática la incidencia es baja.

ETIOLOGÍA

Virus de la hepatitis B (VHB)

La infección crónica por VHB afecta a 380 millones de individuos en todo el mundo. Existe una coincidencia geográfica entre las áreas de alta incidencia de CHC y las zonas con una gran tasa de penetración del VHB. Está demostrado que la infección crónica por el VHB aumenta el riesgo de desarrollar un CHC, mientras que la implantación de campañas de vacunación frente a este agente disminuye la incidencia de esta neoplasia. Su mecanismo oncogénico se cree relacionado con la integración del DNA vírico en el genoma del hepatocito.

Virus de la hepatitis C (VHC)

Actualmente cerca de 170 millones de individuos tienen una infección por el VHC en todo el mundo, y, al igual que ocurre con el VHB, existen importantes diferencias geográficas en su prevalencia. En España, más del 70% de los pacientes con CHC presentan anticuerpos frente al VHC. Su acción oncogénica se alcanzaría por unión de proteínas víricas a factores de transcripción y/o por el daño oxidativo del DNA debido al proceso crónico de inflamación/reparación hepática.

Alcohol

La ingesta excesiva de alcohol induce lesión hepática que puede dar lugar a cirrosis. En esta circunstancia se adquiere riesgo elevado de CHC, al igual que ocurre con cualquier etiología de la cirrosis: hemocromatosis hereditaria, cirrosis biliar primaria, etc. La combinación de ingesta de alcohol con infección viral ejerce una acción oncogénica sinérgica.

Aflatoxina

Este potente hepatocarcinógeno es producido por *Aspergillus flavus* y *A. parasiticus,* hongos que requieren humedad y calor para su crecimiento y que a menudo contaminan los alimentos almacenados en estas condiciones. Así, en algunos países donde la incidencia del CHC es elevada se han hallado altas concentraciones de aflatoxina en muestras de mandioca, maíz y cacahuete. Su mecanismo de acción no se conoce, pero se ha propuesto que su metabolización hepática daría lugar a un epóxido que, al fijarse a las bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos, alteraría la replicación o la transcripción del DNA. Hay que tener en cuenta que en los países con alta contaminación por aflatoxina existe también una elevada prevalencia de infección vírica y, por tanto, no es posible delimitar la importancia de cada uno de estos factores. El reconocimiento de alteraciones de *P53* específicas para este tóxico y la implantación de programas de vacunación frente al VHB deben esclarecer la importancia de cada uno de ellos.

Hormonas sexuales

El CHC es más frecuente en el varón. Se ha sugerido que ello sería debido a una diferente respuesta a la inflamación. El desarrollo de este tumor tras la administración prolongada de andrógenos apoya un posible papel de estas sustancias. Los anticonceptivos orales no aumentan el riesgo.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El CHC se ha *clasificado,* en función de su aspecto, en tres formas: nodular, masivo y difuso. Asimismo, se ha propuesto una clasificación que atiende a su forma de crecimiento, en tres tipos: expansivo, infiltrativo y multifocal. El carcinoma de tipo expansivo posee una seudocápsula reticulínica, que permite una distinción nítida entre el tumor y el parénquima vecino. A medida que el tumor progresa se pueden detectar pequeños nódulos satélites cercanos al nódulo inicial. El tipo infiltrativo es infrecuente; sus márgenes son más indefinidos y los nódulos de regeneración de la hepatopatía subyacente son sustituidos progresivamente por parénquima tumoral. Por último, los tumores multifocales se caracterizan por la presencia de múltiples nódulos neoplásicos de tamaño similar distribuidos por todo el hígado lo que, según se ha sugerido, puede apoyar su posible origen multicéntrico.

La progresión tumoral da lugar a infiltración de la vena porta en un porcentaje elevado de pacientes, incluso si se hallan asintomáticos. La invasión portal microscópica es infrecuente (< 20%) en tumores de tamaño inferior a 2 cm. La infiltración de la vía biliar es infrecuente.

Desde el punto de vista *microscópico,* habitualmente está formado por células de características similares a los hepatocitos normales, con grados variables de anaplasia o de pleomorfismo. Por lo general, las células conservan su aspecto poliédrico y su citoplasma eosinófilo granular, con disminución de la relación citoplasma-núcleo. Este es grande, oval y con nucléolo destacado. Las células pueden presentar un citoplasma claro o contener bilis, grasa, glucógeno o hialina de Mallory. Los tumores de pequeño tamaño (menos de 2 cm) acostumbran a ser bien diferenciados, lo que dificulta su diagnóstico en material tisular obtenido por punción con aguja fina.

En función de la disposición celular y la presencia de estroma fibroso se distinguen los tipos trabecular, acinar, esclerosante y fibrolamelar. Esta última variedad es infrecuente y se suele asentar sobre un hígado sano en personas jóvenes y predomina en el sexo femenino. Las células son poco atípicas, de citoplasma eosinófilo, y se disponen en nidos o cordones separados por láminas de colágeno.

CUADRO CLÍNICO

En España aparece preferentemente en la sexta década de la vida, mientras que en las áreas de alta incidencia su aparición es más temprana. Existe un predominio del sexo masculino, con una relación varón/mujer de 3:1. Dado que el CHC se asienta sobre una cirrosis en la mayoría

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de los casos, los síntomas y los hallazgos de la exploración física son a menudo indistinguibles de los de la cirrosis (ictericia, ascitis, encefalopatía), según su magnitud del estadio evolutivo en que se diagnostique el tumor. En estadios avanzados es frecuente la aparición de dolor en hipocondrio derecho y síndrome constitucional. En menos del 1% de los casos la primera manifestación es un hemoperitoneo secundario a la rotura del tumor en la cavidad peritoneal o un dolor mecánico debido a metástasis óseas. Debe remarcarse que, con la implantación de programas de detección precoz de esta neoplasia, la proporción de pacientes diagnosticados en fase asintomática supera el 60%-70%.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Cuando el tumor se diagnostica precozmente, el patrón analítico es indistinguible del observado en los pacientes con hepatopatía crónica. Al progresar se instaura una colestasis anictérica, que en estadios finales se asocia a signos de fallo hepatocelular. El único marcador tumoral de que se dispone es la α-fetoproteína. No obstante, su sensibilidad para detección precoz y/o confirmación diagnóstica es escasa. Menos del 10% de los tumores de pequeño tamaño presentan incrementos valorables y únicamente la mitad de los avanzados alcanzan concentración superior a 400 ng/mL. Debe tenerse en cuenta que episodios de reactivación viral pueden inducir aumentos de α-fetoproteína (AFP), y que en pacientes con colangiocarcinoma o afección metastásica de origen intestinal o testicular pueden detectarse incrementos de AFP. Por tanto, la AFP posee una escasa sensibilidad diagnóstica y una especificidad subóptima y no se recomienda como prueba de *screening* o de diagnóstico. Otros posibles marcadores tumorales han sido poco rentables y sólo la des-γ-carboxiprotrombina ha alcanzado una sensibilidad diagnóstica similar a la de la AFP.

DIAGNÓSTICO

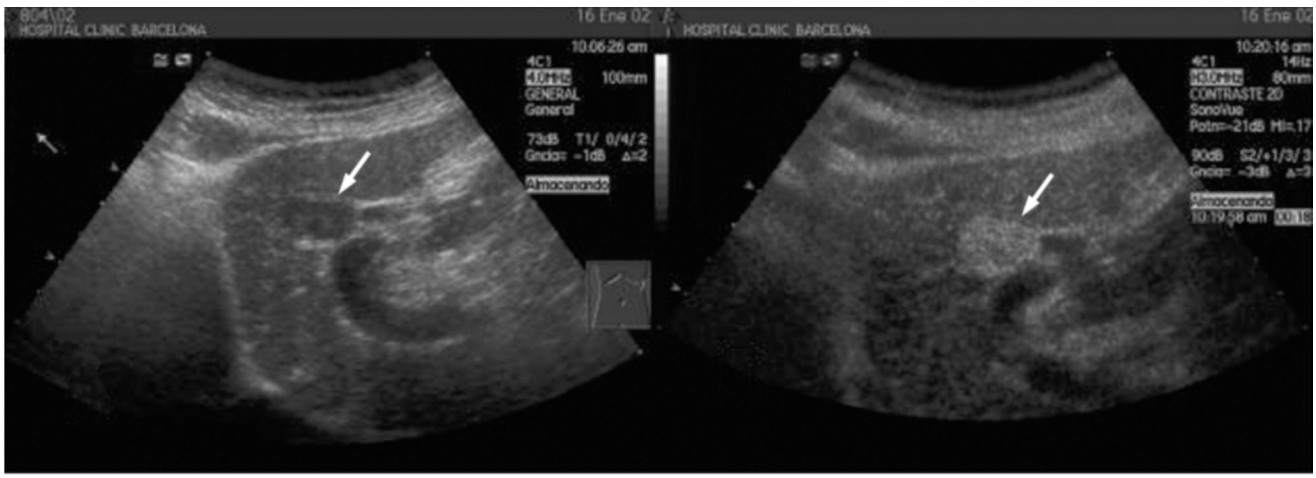
El diagnóstico a raíz de manifestaciones clínicas refleja una fase avanzada de la enfermedad. La introducción de la ecografía como técnica de seguimiento de los pacientes con cirrosis ha cambiado la estrategia diagnóstica y las posibilidades terapéuticas. En la población de riesgo, es decir, los pacientes con cirrosis hepática, deben establecerse programas de detección precoz basados en la realización de ecografías periódicas (cada 6 meses) siempre que fueran a ser tratados si se detectase un CHC. En los casos en los que se detecta una lesión focal intrahepática está indicado efectuar otras exploraciones encaminadas a catalogar su naturaleza benigna o maligna. El patrón ecográfico típico del CHC es el de un nódulo hipoecoico (fig. 43-1), si bien puede ser hiperecogénico o isoecogénico. La mayoría de los tumores de tamaño superior a 2 cm son hipervasculares; esta característica puede identificarse mediante el empleo de contraste ecográfico. Los nódulos menores de 10 mm son de muy difícil catalogación y se aconseja efectuar seguimiento cada 3 meses con objeto de iniciar exploraciones invasivas cuando su rentabilidad diagnóstica sea adecuada. Debe señalarse que, aun tratándose de un CHC, el crecimiento puede ser muy lento y, por tanto, la estabilidad del tamaño nodular durante incluso más de 12 meses no descarta su naturaleza tumoral. En nódulos de tamaño superior a 10 mm que se asientan sobre un hígado cirrótico se puede establecer el diagnóstico mediante biopsia o por el reconocimiento de un patrón vascular específico caracterizado por hipervascularización arterial con lavado en fase venosa. La técnica óptima para esta valoración es la resonancia magnética y si ella no es factible se puede utilizar la TC. En cualquier caso, la evaluación mediante imagen debe efectuarse en centros de referencia con adecuada experiencia. Si no existe este patrón de hipercaptación arterial seguida de lavado en fase venosa debe confirmarse el diagnóstico mediante biopsia con aguja fina, habitualmente bajo control ecográfico. La extensión de la enfermedad se evalúa mediante la TC o la RM.
En los pacientes no incluidos en programas de detección precoz y que presentan descompensación de su hepatopatía, es necesario descartar un CHC. La primera exploración que se debe realizar es la ecografía. La identificación de una lesión focal justifica la aplicación de la estrategia diagnóstica antes detallada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El CHC debe diferenciarse de cualquier otra lesión focal intrahepática benigna o maligna, para lo que resulta fundamental la punción-biopsia hepática y/o la utilización de técnicas de imagen de alta calidad. El diagnóstico diferencial fundamental incluye el hemangioma atípico, las lesiones preneoplásicas (nódulos displásicos) y las lesiones malignas hipervasculares (metástasis de tumores neuroendocrinos y otros). Cuando el estudio ecográfico revele una lesión hiperecogénica y se sospeche un hemangioma, su diagnóstico se puede confirmar mediante ecografía con contraste o mediante RM. En un paciente con cirrosis debe sospecharse siempre un CHC independientemente del patrón ecográfico. La hiperecogenicidad puede ser debida a degeneración grasa y, por tanto, ante la detección de un nódulo > 10 mm debe efectuarse una RM.

PRONÓSTICO

El pronóstico depende del estadio evolutivo en que se diagnostique el tumor, de la capacidad funcional del hígado sobre el que se asienta y de la posibilidad de aplicar tratamiento radical. Las series antiguas con una mayoría de pacientes en fase avanzada describían una supervivencia media inferior a 4 meses. Esta expectativa se observa en pacientes con fallo hepático correspondiente al estadio Child-Pugh C y/o con tumores extensos asociados a síndrome constitucional y postración superior al 50% del tiempo diurno (*performance status* [PS] superior a 2). Por el contrario, en pacientes asintomáticos con tumores detectados en fase inicial (nódulos únicos o hasta un máximo de tres nódulos de tamaño menor



A B

Figura 43-1 Ultrasonografía abdominal. **A.** Lesión hipoecoica de pequeño tamaño en paciente cirrótico *(flecha)*. **B.** Tras la administración de contraste se observa aumento de ecogenicidad que indica vascularización arterial *(flecha)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de 3 cm), la aplicación de tratamientos curativos permite superar el 70% de supervivencia a los 5 años. Por último, en los pacientes con tumores de gran tamaño o multinodulares (fase intermedia) la supervivencia a los 3 años oscila entre el 20% y el 50%, incluso sin aplicar tratamiento.

TRATAMIENTO

Tratamiento quirúrgico

Las dos opciones principales de tratamiento quirúrgico son el trasplante y la resección. Se consideran candidatos a resección los pacientes con CHC único, sin evidencias de invasión vascular o diseminación extrahepática, en los cuales la función hepática se halla preservada y no existe hipertensión portal. Con este criterio, la supervivencia a los 5 años supera el 70%, aunque se asocia a una elevada tasa de recidivas (más del 50% a los 3 años), para cuya prevención no se dispone de tratamiento eficaz. El trasplante no se ve limitado por la función hepática y ofrece una supervivencia similar con menor tasa de recidivas (inferior al 20%) en pacientes con tumores únicos de tamaño igual o inferior a 5 cm o con un máximo de tres nódulos de tamaño igual o inferior a 3 cm. No obstante, su aplicabilidad se ve limitada por la escasez de donantes, lo que induce un tiempo de espera entre indicación y tratamiento durante el cual la neoplasia puede progresar e impedir el procedimiento. El tratamiento adyuvante por técnicas percutáneas puede demorar la progresión tumoral. Recientemente se han desarrollado programas de donante vivo que pueden obviar la espera de un donante cadavérico. La tasa de recidiva en tumores que exceden los límites antes señalados supera el 30% a los 5 años, con lo que la supervivencia se deteriora. Recientemente se ha propuesto expandir los criterios de extensión tumoral para indicar el trasplante. No obstante, no existe una base sólida para definir los nuevos límites y, en cualquier caso, el gran problema del trasplante es cómo utilizar adecuadamente los escasos órganos de que se dispone para asegurar una supervivencia excelente. Al mismo tiempo debe recordarse que durante el seguimiento postrasplante es frecuente asistir a la reinfección viral del órgano trasplantado (particularmente por el virus de la hepatitis C), lo que puede inducir nuevamente la aparición de cirrosis con morbimortalidad asociada. La disponibilidad de tratamiento altamente eficaz para este virus debe mejorar el pronóstico de los pacientes afectos de esta infección.

Tratamiento locorregional

Suele considerarse en aquellos pacientes que no son candidatos a tratamiento quirúrgico y que no han alcanzado una fase terminal. Si se trata de un tumor único de tamaño inferior a 3 cm, la ablación percutánea mediante radiofrecuencia, microondas o inyección de alcohol etílico suele lograr la necrosis completa de la lesión. Los efectos secundarios son leves y la supervivencia a los 5 años puede alcanzar el 50%, con una tasa de recidivas similar a la de la resección quirúrgica. En pacientes asintomáticos con tumores de mayor tamaño o multifocales la opción a considerar es la quimioembolización arterial. Consiste en la obstrucción del flujo arterial al tumor con inyección selectiva previa de quimioterapia. La tasa de respuestas supera el 50% y ello se asocia a un incremento de la supervivencia.

Tratamiento sistémico

La quimioterapia sistémica o intraarterial, la irradiación externa, el interferón, el bloqueo androgénico o estrogénico poseen una eficacia marginal o nula y pueden asociarse a toxicidad inaceptable. Por tanto, no deben indicarse como tratamiento paliativo. Se han evaluado múltiples agentes basados en la identificación de dianas moleculares que son clave en la transmisión de señales críticas para la progresión tumoral. Únicamente el sorafenib, un inhibidor no selectivo de múltiples cinasas con efecto sobre Raf, VEGF y PDGF, se asocia a una demora en la progresión tumoral, lo que se traduce en un incremento significativo de la supervivencia.

COLANGIOCARCINOMA

Representa el 10%-20% de los tumores hepáticos malignos y afecta a adultos de ambos sexos entre la sexta y séptima década de la vida. Los pacientes con colangitis esclerosante, enfermedad de Caroli y otras enfermedades asociadas a inflamación en la vía biliar presentan un riesgo aumentado para esta neoplasia. Su aparición también se relaciona con la infección por *Opistorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis*. En los últimos años ha aumentado la detección de colangiocarcinoma intrahepático.
Se trata de un adenocarcinoma originado en el epitelio de los conductos biliares. Puede tener una localización intrahepática periférica, hiliar *(tumor de Klatskin)* o bien en el colédoco o vesícula biliar. Se trata de una tumoración firme, gris-blanquecina, formada por células cuboides o cilíndricas, de citoplasma eosinófilo y granular, que adoptan un patrón tubular o glandular y crecen en el seno de un abundante estroma fibroso que ocupa la parte central del tumor. Con frecuencia, las células tumorales producen moco.
Sus manifestaciones clínicas son inespecíficas, con dolor en el hipocondrio derecho y síndrome tóxico. En los casos de afección hiliar, que son los más frecuentes, la ictericia aparece precozmente En el 50% de los casos existen metástasis, que afectan fundamentalmente a ganglios abdominales y, en fases más avanzadas, a pulmón y esqueleto.
La ecografía, la TC o la RM revelan dilatación de la vía biliar asociada a una masa de pequeño tamaño en el hilio, o bien la presencia de una masa intrahepática con captación arterial en anillo y acúmulo de contraste en la parte central en las fases tardías, tanto en TC como RM. En los tumores hiliares, la colangiopancreatografía retrógrada confirma la localización del proceso obstructivo y durante la misma se pueden obtener muestras para examen citológico y aplicar tratamiento paliativo mediante colocación de una prótesis a través de la tumoración y lograr así un drenaje biliar interno. Cuando ello no es posible, puede colocarse un drenaje biliar externo o interno por vía percutánea. Cuando la lesión es intrahepática o en situación hiliar, el tratamiento de elección es quirúrgico si no existe cirrosis. En los pacientes tratados mediante trasplante, la recidiva de la enfermedad es muy frecuente, por lo que no se acepta como tratamiento convencional de esta neoplasia. La quimioterapia puede ser de utilidad en los pacientes con enfermedad no terminal.
El pronóstico de esta neoplasia es malo, con una mediana de supervivencia de unos 6 meses. Si se consigue la resección quirúrgica o la descompresión de la vía biliar, la supervivencia es algo superior.

CISTADENOCARCINOMA

Es un tumor muy infrecuente. Habitualmente se descubre por ecografía como una masa poliquística intrahepática de paredes gruesas e irregulares, en un paciente con dolor en el hipocondrio derecho y síndrome tóxico. El diagnóstico diferencial debe establecerse con el quiste hidatídico, mediante estudios serológicos, y con el cistoadenoma. En la punción de la lesión quística se obtiene un líquido serohemático que hace sospechar el diagnóstico. Dado que es un tumor de crecimiento lento y que metastatiza tardíamente, debe intentarse siempre la resección quirúrgica.

ANGIOSARCOMA

Es una neoplasia muy infrecuente que predomina en el sexo masculino. Su desarrollo se relacionaba décadas atrás con administración de Thorotrast®, ingestión de arsénico y contacto con cloruro de polivinilo. Clínicamente se sospecha por la presencia de dolor en el hipocondrio derecho asociado a un síndrome tóxico, si bien en ocasiones puede iniciarse como un hemoperitoneo o acompañarse de trombocitopenia, anemia hemolítica o coagulopatía por consumo. La ecografía revela una tumoración unifocal o multifocal de contenido heterogéneo; en la TC o la RM se constata una tumoración hipervascular. El tratamiento es quirúrgico y el pronóstico, malo a corto plazo.

HEMANGIOENDOTELIOMA EPITELIOIDE

Se trata de un tumor mesenquimatoso infrecuente, de crecimiento lento, con abundante estroma fibroso y compuesto por células de estirpe endotelial, las cuales se reconocen por tinción positiva para el factor VIII. Suele reconocerse como un tumor múltiple o único de gran tamaño. Las técnicas de imagen son inespecíficas y se requiere una punción-biopsia para su diagnóstico. Puede afectar simultáneamente a pulmón, bazo, hueso y partes blandas. La única opción terapéutica radica en la resección quirúrgica o el trasplante hepático.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

HEPATOBLASTOMA

Afecta casi de forma exclusiva a niños menores de 5 años y se manifiesta por un síndrome tóxico asociado a distensión abdominal. La pubertad precoz es su manifestación paraneoplásica más característica. En la analítica puede existir anemia y trombocitosis, y la AFP está elevada en el 90% de los casos. El diagnóstico se establece por biopsia y ecografía, TC o RM. Existen dos patrones anatomopatológicos: epitelial (constituido por hepatocitos de aspecto embrionario o fetal) y mixto (contiene además elementos mesenquimatosos, como tejido óseo). El tratamiento de elección es la resección quirúrgica o el trasplante.

METÁSTASIS HEPÁTICAS

Son frecuentes en el curso de diversas neoplasias: cáncer colorrectal, pulmón, mama, carcinoma de células renales, páncreas y tumores neuroendocrinos. Pueden ser asintomáticas o bien manifestarse en forma de hepatomegalia, dolor en el hipocondrio derecho, asociado a síndrome tóxico, y en la analítica se detecta un patrón colestásico de intensidad variable. Muy raramente, las metástasis pueden simular clínicamente una hepatopatía crónica o una insuficiencia hepática aguda grave debido a infiltración hepática masiva. Por lo común se detectan por ecografía, TC o RM y se confirman, en caso necesario, por punción biopsia. El pronóstico y el tratamiento de los pacientes con metástasis hepáticas dependen de la neoplasia primaria y del estadio del tumor. En las secundarias a cáncer de origen digestivo puede estar indicada la resección quirúrgica o ablación en función de su número y localización.

HEMANGIOMA

Es el tumor benigno más frecuente, y afecta a un 4% de la población. Habitualmente se trata de un tumor de pequeño tamaño, único o múltiple, pero en ocasiones puede llegar a ser gigante. Se reconoce como una tumoración rojo-azulada, de límites bien definidos y consistencia esponjosa, que puede aflorar a la superficie hepática. Histológicamente se observan canales vasculares tapizados de células endoteliales, separados por tabiques fibrosos. Durante su evolución pueden trombosarse, con la consiguiente fibrosis, y pueden observarse calcificaciones. Por lo general son asintomáticos y se detectan de forma casual, aunque en casos excepcionales pueden inducir molestias abdominales. Ante la presencia de hemoperitoneo debe descartarse un angiosarcoma. Los hemangiomas de gran tamaño en niños pueden ocasionar una anemia hemolítica microangiopática.
La ecografía suele evidenciar una imagen hiperecogénica, bien delimitada, sin cápsula, que no desplaza las estructuras vasculares. Las exploraciones dinámicas con inyección de contraste (ecografía con contraste, TC y RM) muestran captación periférica nodular de contraste en fase arterial debido a la arteria nutricia del tumor y un llenado progresivo de contraste en fases muy tardías hasta llegar a la isodensidad con el resto del parénquima. Cuando son de gran tamaño, adquieren un aspecto heterogéneo difícil de diferenciar de otros tumores. La RM (fig. 43-2) presenta una hiperintensidad muy marcada en T2 característica. Su pronóstico es excelente, por lo que raramente está justificado el tratamiento.

ADENOMA

Se trata de un tumor benigno que afecta fundamentalmente al sexo femenino. Su desarrollo puede relacionarse con el empleo de anticonceptivos orales y de anabolizantes. Suele ser un tumor único, aunque en ocasiones es múltiple y de tamaño variable. Se compone de hepatocitos normales que forman láminas o nódulos, sin contener espacios porta o venas centrales. La imagen radiológica con contraste puede sugerir el diagnóstico, pero en ocasiones se precisa biopsia con aguja gruesa para confirmarlo. Clínicamente se manifiesta, generalmente cuando alcanza un tamaño superior a los 5 cm, por dolor en el hipocondrio derecho o *shock* hipovolémico secundario a hemorragia intraperitoneal, aunque también puede mantenerse silente. El diagnóstico diferencial fundamental es con la hiperplasia nodular focal. El riesgo de hemorragia, su potencial riesgo oncogénico y la dificultad en establecer claramente el diagnóstico justifican su resección quirúrgica. Fuera de la zona adenomatosa es frecuente hallar áreas de dilatación sinusoidal o de peliosis (v. cap. 36, Hepatopatías por tóxicos y medicamentos).

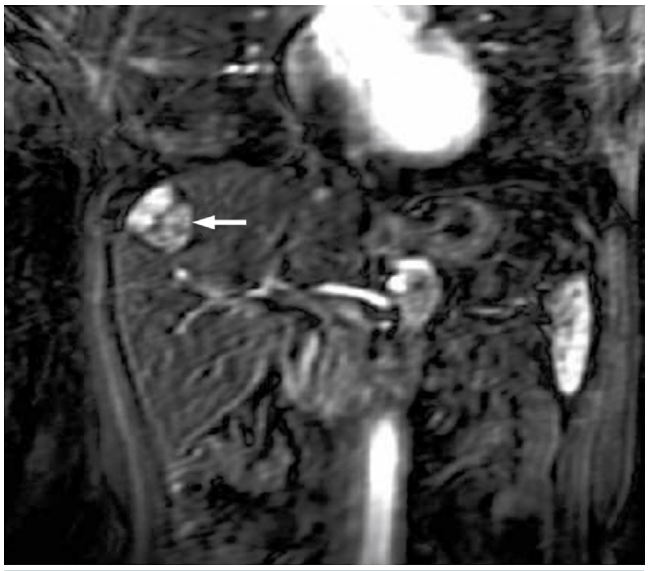


Figura 43-2 Resonancia magnética. Tumoración localizada en el lóbulo derecho del hígado *(flecha),* claramente hiperintensa en T2, característica de hemangioma.

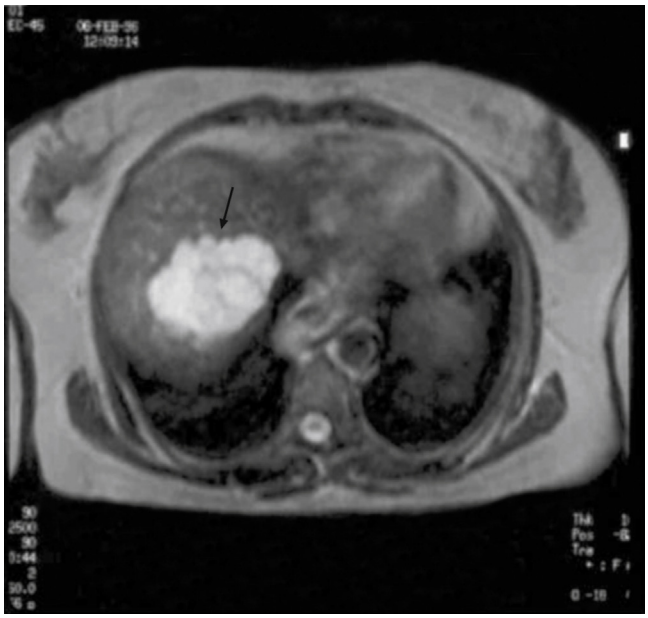


Figura 43-3 Resonancia magnética. Lesión hipervascular, hipercaptante en fase arterial con imagen estrellada central (en «rueda de carro») sugestiva de hiperplasia nodular focal *(flecha).*

HIPERPLASIA NODULAR FOCAL

Es una tumoración hipervascular poco frecuente, aunque no tan rara como el adenoma hepático. En general es una masa única, aunque en el 15% de los casos es multifocal. No es propiamente un tumor, dado que no posee actividad proliferativa, y se ha sugerido su relación con una malformación arterial que induciría una hiperplasia hepatocitaria perivascular.
De hecho, está formada por hepatocitos de aspecto normal dispuestos alrededor de una fibrosis central estrellada y que contiene conductillos biliares y canales vasculares en su interior. Esta fibrosis le confiere un aspecto característico en la ecografía, la TC y la RM (fig. 43-3), cuando logra identificarse (50% de los casos). Es una lesión hipervascular en todas las fases, lo que permite sospechar el diagnóstico también en ausencia de la fibrosis central. La biopsia hepática con aguja gruesa permite habitualmente confirmar el diagnóstico. La utilización de contraste organoespecífico en RM permite establecer el diagnóstico, ya que los hepatocitos captan dichas sustancias, lo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

que no ocurre en tumores malignos. En la analítica puede existir una ligera colestasis. No requiere tratamiento, si bien en ocasiones está indicada la resección debido a la dificultad para establecer el diagnóstico diferencial con el adenoma.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bruix J, Berk P. Hepatocellular Carcinoma: Current Evidence and Future Research. Sem Liv Dis 2014;34:4.

Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology 2011;53:1020-2.

EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012; 56(4): 908-43. doi: S0168-8278(11)00873-7 [pii] 10.1016/j.jhep.2011.12.001.

Forner A, Ayuso C, Isabel Real M, Sastre J, Robles R, Sangro B, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Med Clin (Barc) 2009;132:272-87.

Kojiro M. Pathology of Hepatocellular Carcinoma. Londres: Wiley-Blackwell; 2006.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

HÍGADO Y EMBARAZO

Capítulo 44

M. Arrese

INTRODUCCIÓN

Durante el embarazo el organismo experimenta cambios fisiológicos significativos en la mayoría de los órganos y sistemas, incluyendo el hígado, aunque el impacto del embarazo sobre este último órgano es relativamente menor en magnitud, y dichos cambios se circunscriben a variaciones en la actividad de enzimas metabolizadoras de drogas y otros xenobióticos, a cambios en los sistemas de transporte hepatobiliar y a alteraciones de la motilidad vesicular. Además, durante el embarazo se producen cambios en los niveles séricos de algunas variables de laboratorio comúnmente utilizadas para evaluar la indemnidad celular y la función hepática. Entre otros cambios, se observa una discreta disminución en los niveles séricos de aminotransferasas (aspartato aminotransferasa [AST] y alanino aminotransferasa [ALT]), de la enzima canalicular gammaglutamil-transpeptidasa (GGT) y de albúmina, esencialmente debida a hemodilución. Por otra parte, los niveles séricos de fosfatasas alcalinas se elevan progresivamente durante el embarazo entre 2 a 4 veces el valor normal, debido a la producción placentaria de una isoenzima. Estos cambios deben ser entonces tenidos en cuenta en el momento de valorar los exámenes de laboratorio en la mujer embarazada.

Las enfermedades hepáticas observadas durante la gestación pueden ser clasificadas en tres grupos bien definidos: 1) enfermedades hepáticas propias o únicas del embarazo; 2) enfermedades hepáticas preexistentes que, conocidas o no, se pueden exacerbar o manifestar por vez primera durante el embarazo, y 3) enfermedades hepáticas o biliares que ocurren concomitantemente con el embarazo (cuadro 44-1). El diagnóstico precoz y el adecuado manejo clínico de estas pacientes son cruciales para evitar la ocurrencia de morbimortalidad materna y/o fetal. A continuación se revisan en forma sucinta los principales aspectos de estos tres grupos de enfermedades.

ENFERMEDADES HEPÁTICAS PROPIAS DEL EMBARAZO

HIPEREMESIS GRAVÍDICA

Las náuseas y vómitos durante el primer trimestre son frecuentes en las embarazadas, pudiendo afectar hasta al 80% de las mujeres. La hiperemesis gravídica (HG) se define como la presencia de vómitos persistentes durante el primer trimestre (típicamente entre la semana 4 y 10) que se asocian con una pérdida de peso ≥ 5% del peso corporal preembarazo, deshidratación y cetosis. Ocurre en un 0,3%-2,0% de los embarazos y es un diagnóstico de exclusión. La fisiopatología exacta de esta condición se desconoce, sin embargo, se postula que influyen factores genéticos, hormonales, inmunológicos, alteraciones de vaciamiento gástrico y cambios en el sistema nervioso autónomo. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de HG se cuentan los siguientes: obesidad, diabetes preexistente, embarazo molar, embarazo múltiple, tirotoxicosis y comorbilidad psiquiátrica.

El compromiso hepático en la HG ocurre en el 50%-60% de los casos y consiste en aumento generalmente leve de los niveles séricos de ALT y AST, con predominio de la primera. Se han reportado, sin embargo, casos con incrementos de hasta 20 veces el valor normal de AST/ALT. Usualmente la HG se resuelve espontáneamente antes de la semana 20, aunque cerca de un 10% de las pacientes persisten con sintomatología hasta el parto. El tratamiento es de soporte e incluye una adecuada hidratación y nutrición endovenosa en caso de ser necesario. Algunos autores recomiendan la suplementación de tiamina si el cuadro es persistente. Se deben evitar los factores precipitantes de las náuseas y recomendar dieta fraccionada, de pequeño volumen, alta en carbohidratos y baja en grasas. Los antieméticos de uso común

Cuadro 44-1 Clasificación de las enfermedades hepáticas durante el embarazo

ENFERMEDADES HEPÁTICAS PROPIAS DEL EMBARAZO
Hiperemesis gravídica
Colestasis intrahepática del embarazo
Preeclampsia, eclampsia y síndrome de HELLP (del inglés *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets*)
Hígado graso agudo del embarazo
ENFERMEDADES HEPÁTICAS PREEXISTENTES AL EMBARAZO
Hepatitis viral (B y C)
Hepatitis autoinmune
Colangitis esclerosante primaria (CEP)
Cirrosis biliar primaria (CBP)
Enfermedad de Wilson
Cirrosis
ENFERMEDADES HEPÁTICAS CONCOMITANTES CON EL EMBARAZO
Hepatitis viral
Litiasis biliar
Síndrome de Budd-Chiari
Trasplante hepático

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

(metoclopramida, ondansetrón) son seguros en el embarazo y el papel de los corticoides es controvertido.

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) se caracteriza por la aparición de prurito y un aumento de los niveles séricos de ácidos biliares típicamente durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Los niveles de AST y ALT pueden elevarse en forma significativa, aunque en raras ocasiones más de 10 veces el valor normal. La GGT se encuentra típicamente baja y la ictericia es infrecuente. El factor de riesgo más importante es la etnia, habiéndose reportado cifras de prevalencia considerables (4%-28% de los embarazos) en Chile y en países escandinavos (4%-28%). En las últimas décadas, la prevalencia de la CIE se ha reducido considerablemente en estos países posiblemente debido a cambios ambientales cuya naturaleza no ha sido precisada. En EE. UU., la prevalencia varía de acuerdo con la etnia de 0,3% a 5,6%, y en Europa se estima que entre el 0,1% y 1,5% de los embarazos se complican con CIE. Otros factores de riesgo para CIE son: edad materna avanzada (≥ 35 años), historia personal de uso de anticonceptivos orales e historia personal y familiar de CIE.
La fisiopatología de la CIE no se conoce completamente, pero se cree que es multifactorial, con factores genéticos, hormonales (determinados por altos niveles de estrógenos y progesterona) y ambientales (de naturaleza no precisada, pero sugeridos por la existencia de variabilidad estacional y cambios en la prevalencia de la enfermedad), que determinan alteración en el transporte hepatobiliar. Se han vinculado variantes genéticas de transportadores hepatobiliares específicos como el transportador canalicular de fosfolípidos *(ABCB4)* o el transportador canalicular de sales biliares *(ABCB11)* a la génesis de la enfermedad o a una expresión fenotípica más severa.
La presentación clínica de la CIE se caracteriza principalmente por prurito palmoplantar que puede generalizarse. Usualmente inicia en la semana 25, pero en algunos casos su aparición es más precoz. Otros síntomas acompañantes pueden ser: anorexia, fatiga, diarrea y esteatorrea por malabsorción y alteración del tiempo de protrombina por deficiencia de vitamina K. La ictericia se observa en el 10%-25% de los casos y ocurre a las 2-4 semanas posteriores al inicio del prurito. El diagnóstico se realiza mediante la medición de concentración sérica de ácidos biliares en ayuno. Se pueden producir elevaciones de las transaminasas, en ocasiones notables. La biopsia hepática es rara vez necesaria, pero los hallazgos histológicos descritos consisten en leve colestasis centrolobulillar con espacios porta preservados, inflamación mínima o ausente y trombos biliares en los canalículos.
La CIE se asocia a riesgos fetales bien conocidos, incluyendo insuficiencia placentaria, parto prematuro y muerte intrauterina. Se ha sugerido que cuanto más severa es la CIE, mayores son los riesgos para el feto, y se ha propuesto la medición de los niveles de sales biliares séricas para clasificar la CIE como riesgosa o no si los niveles superan los 40 μm/L. En general se considera que la CIE es una enfermedad benigna para la madre, aunque estudios retrospectivos recientes han mostrado que estas pacientes tendrían un mayor riesgo de desarrollar enfermedad hepática en el largo plazo. Esta observación requiere de mayor validación, ya que existe la posibilidad de que exacerbe una enfermedad hepática preexistente y esta se manifieste más tarde en la vida de la paciente. Por definición, la CIE se presenta exclusivamente en el embarazo en ausencia de enfermedad hepática fuera de la gestación.
El tratamiento de elección es el empleo de ácido ursodesoxicólico (AUDC) en dosis de 10-15 mg/kg de peso corporal, lo que disminuye los síntomas y las alteraciones bioquímicas sin efectos adversos para la madre ni el feto. Se ha reportado que el empleo de AUDC reduce el riesgo de parto prematuro y podría disminuir la mortalidad fetal. El manejo obstétrico involucra la vigilancia activa del feto y la eventual resolución del embarazo una vez alcanzada la madurez fetal particularmente en las formas más severas de la enfermedad (ictericia o niveles elevados de sales biliares séricas). La CIE normalmente se resuelve después del parto, pero tiende a recurrir en los siguientes embarazos, habiéndose reportado cifras de hasta el 70% de recurrencia en las gestaciones subsiguientes.

PREECLAMPSIA, ECLAMPSIA Y SÍNDROME DE HELLP

La patología hipertensiva del embarazo representa una alteración multisistémica que puede comprometer el hígado. La preeclampsia se caracteriza por hipertensión (presión sistólica ≥ 140 mm Hg o diastólica ≥ 90 mm Hg) y proteinuria (≥ 300 mg/24 h) que ocurren después de las 20 semanas de embarazo en una paciente previamente normotensa. Afecta a entre el 5% y el 10% de las embarazadas y puede ser grave en hasta el 25% de los casos. La eclampsia se define por la presencia de convulsiones o alteración de conciencia en una paciente con preeclampsia o hipertensión gestacional.
El compromiso hepático en la preeclampsia no es frecuente, sin embargo, cuando este ocurre es un indicador de gravedad. Por ello, su presencia debe hacer plantear la interrupción del embarazo. Los mecanismos por los que se afecta el hígado en la preeclampsia incluyen vasoconstricción del territorio vascular hepático y depósito de fibrina en el lecho vascular hepático. Aunque no está indicado realizar una biopsia hepática, casos clínicos reportados muestran la presencia de hemorragia periportal y lesiones isquémicas, además de esteatosis microvesicular. El diagnóstico se debe sospechar ante la presencia de dolor en hipocondrio derecho o epigástrico, asociado a una elevación de la concentración de ALT/AST de entre 10 y 20 veces y a un aumento de los niveles séricos de fosfatasas alcalinas. Los niveles séricos de bilirrubina usualmente se mantienen normales o discretamente elevados. Las alteraciones de laboratorio normalmente se resuelven 2 semanas después del parto.
En los casos más graves, la coagulación intravascular local puede producir necrosis hemorrágica, la que en ocasiones se manifiesta como hematomas intrahepáticos y subcapsulares. Una tríada específica consiste en la asociación de anemia hemolítica microangiopática, elevación de ALT/AST y trombocitopenia ($< 100 \times 10^9$/L), que configura el llamado *síndrome de HELLP* (del inglés Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets). Clínicamente este síndrome se manifiesta por la aparición de dolor en el hipocondrio derecho o epigastrio, de inicio súbito y gran intensidad, asociado a descenso del hematocrito. El desarrollo de hematomas subcapsulares es frecuente, pudiendo dar origen a la ocurrencia de una hemorragia intraperitoneal por desgarro de la cápsula.
El síndrome HELLP complica entre un 10%-20% de los casos de preeclampsia/eclampsia grave y entre un 0,2%-0,6% de todos los embarazos. Antiguamente se creía que el síndrome HELLP era la manifestación hepática más grave de la preeclampsia; sin embargo, cerca de un 20% de los pacientes con HELLP no tienen hipertensión ni proteinuria, por lo que actualmente se considera que son dos enfermedades distintas que comparten características comunes. Los factores de riesgo conocidos para desarrollo del síndrome de HELLP son la edad materna avanzada, la etnia caucásica y la multiparidad. Para establecer el diagnóstico, además de un recuento celular sanguíneo completo, un frotis y una bioquímica hepática, se puede observar un aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) y la reducción en los niveles séricos de haptoglobina, debido a la ocurrencia de hemólisis. Además, en pacientes afectadas se debe considerar la realización de una técnica de imagen del abdomen para determinar la presencia de hematomas subcapsulares o intraparenquimatosos. La mortalidad materna asociada al síndrome de HELLP es de aproximadamente el 3%, por lo que estas pacientes deben ser manejadas en una unidad de pacientes críticos con vigilancia cercana de la coagulación y evaluación seriada de la función hepática.
La mayoría de los síndromes de HELLP se resuelven con el parto, sin embargo, existen casos más graves que requerirán monitorización y terapia de soporte por más de 72 h. La presencia de sangrado hepático persistente de un hematoma hepático, la ruptura hepática o el fallo hepático agudo son indicaciones de cirugía hepática de urgencia (resección de hígado necrótico, sutura de cápsula, ligadura de la arteria hepática o empaquetamiento *[packing]* del hígado) y, en casos seleccionados, de trasplante hepático. La mortalidad de la ruptura hepática es 10%-60% y 50% para el feto y la madre, respectivamente. La sobrevida postrasplante hepático es del 88% a 5 años y del 65% a 10 años.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

HÍGADO GRASO AGUDO DEL EMBARAZO

El hígado graso agudo del embarazo (HGAE) es una enfermedad infrecuente caracterizada por esteatosis hepática microvesicular, usualmente centrolobulillar, que ocurre en el tercer trimestre y que se manifiesta como encefalopatía y fallo hepático. No se han observado características étnicas o geográficas distintivas. Cerca de la mitad de los casos ocurren en nulíparas y también hay una mayor incidencia en embarazos gemelares. Se postula que el daño hepático en el HGAE se vincula a la acumulación intracelular de ácidos grasos de cadena larga debido a un defecto en la β-oxidación mitocondrial.

Clínicamente el HGAE se presenta con náuseas, anorexia, cefalea, vómitos y dolor abdominal, seguidos a los pocos días por encefalopatía e ictericia en las formas graves. En el laboratorio destaca hiperbilirrubinemia y elevación de las aminotransferasas (rara vez superior a 500 UI/L), hiperuricemia y coagulopatía. Además, usualmente se puede observar fallo renal, acidosis metabólica, leucocitosis, anemia e hiperamoniemia. La ocurrencia de hipoglicemia es un signo de mal pronóstico. El diagnóstico diferencial debe ser hecho con otras causas de hepatitis aguda y puede sospecharse mediante ecografía, al observar signos sugerentes de esteatosis, pero solamente puede confirmarse mediante examen histológico. La biopsia hepática debe ser realizada preferentemente por vía transyugular para evitar complicaciones hemorrágicas. El tratamiento consiste en tomar medidas de soporte general y en la interrupción del embarazo. Los cambios histológicos resuelven en entre unos días y unas semanas posparto; sin embargo, algunas madres pueden desarrollar una fase colestásica posterior que dura más de 4 semanas.

Históricamente la mortalidad materna y fetal era del 5% y el 25% respectivamente; no obstante, reportes más recientes han mostrado una disminución de esas cifras, con mortalidades maternas y fetales del 1,7% y del 10,4%, respectivamente. Esta notable reducción se explica probablemente por el reconocimiento de formas menos graves, que se curan espontáneamente, y porque la inducción precoz del parto en las más graves evita la progresión de la enfermedad. La enfermedad parece no recurrir en embarazos sucesivos.

ENFERMEDADES HEPÁTICAS PREEXISTENTES AL EMBARAZO

HEPATITIS B

La prevalencia de infección por virus de la hepatitis B (VHB) varía de forma importante entre las poblaciones, llegando a más del 10% en poblaciones endémicas (China, África, Sudamérica). Aproximadamente 350 millones de personas son portadoras crónicas de VHB en el mundo. Existen dos formas de transmisión: horizontal (por contacto cercano o sexual con una persona infectada) y vertical (de la madre al hijo durante el período perinatal). No hay evidencia de que el parto por cesárea disminuya la transmisión vertical, y algunos niños pueden ser infectados *in utero.* La transmisión vertical se asocia con altas tasas de infección crónica (85%-95% frente a sólo 5%-10% en la transmisión horizontal). La carga viral en el suero de la madre durante el parto es de alta relevancia para la transmisión al recién nacido con tasas de transmisión del 80%-90% en pacientes con cargas virales elevadas y de 10%-30% cuando es indetectable.

En la mayoría de los países actualmente se realiza tamizaje con antígeno de superficie de VHB (HBsAg) rutinariamente a todas las mujeres embarazadas. Todos los neonatos de madres HBsAg-positivas deben recibir gammaglobulina específica contra la hepatitis B durante las primeras 12 h y la primera dosis de vacuna de la hepatitis B. Esta estrategia es efectiva en cerca del 90% de las madres con antígeno e (HBeAg) negativo. El uso de lamivudina o tenofovir desde la semana 32 es considerado seguro durante la gestación y disminuye de forma significativa las tasas de transmisión vertical en pacientes con altas cargas virales. Otros agentes como telbivudina o tenofovir podrían ser usados, pero su seguridad durante el embarazo está menos establecida.

No existe contraindicación para la lactancia materna en madres con infección crónica por VHB. La vacunación universal de todos los recién nacidos es necesaria para lograr la erradicación de la infección por VHB y ha sido adoptada por cerca del 90% de los países a nivel mundial.

HEPATITIS C

La prevalencia mundial de infección por virus de la hepatitis C (VHC) en mujeres embarazadas está entre un 1% y un 8%. La transmisión vertical durante el parto es de aproximadamente el 5%-10% en madres con RNA de VHC positivo y puede ser hasta del 22% en madres coinfectadas con VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana. Cargas virales elevadas en la madre y un tiempo prolongado entre la ruptura de membranas y el parto (≥ 6 h) se asocian a mayores tasas de infección. No hay consenso respecto a la mejor vía de parto y tampoco intervenciones efectivas para disminuir la transmisión vertical. El empleo de agentes antivirales como el interferón pegilado y la ribavirina está contraindicado, mientras que la información sobre los nuevos agentes (inhibidores de proteasas) es insuficiente para hacer recomendaciones. La transmisión neonatal es rara. No hay evidencias de que la ruta de resolución del embarazo (cesárea o parto vaginal) afecte la transmisión.

Los recién nacidos de madres infectadas con VHC deben ser testeados para infección después de los 18 meses de edad. La lactancia se considera segura; sin embargo, el RNA del VHC es detectable en la lecha materna, por lo que existe un riesgo teórico de transmisión.

HEPATITIS AUTOINMUNE

La hepatitis autoinmune (HAI) predispone a infertilidad; no obstante, con adecuado control de la enfermedad se puede lograr el embarazo. Las pacientes con HAI tienen mayor riesgo de parto prematuro; sin embargo, los resultados son similares a los de la población general con patología crónica. En todo caso, se recomienda evitar el embarazo hasta que la enfermedad esté adecuadamente controlada con la terapia. La enfermedad tiende a mejorar durante el embarazo, pero una activación puede conllevar alta morbimortalidad para madre y feto. Existe controversia respecto a mantener, disminuir o suspender la terapia inmunosupresora. Tanto la prednisona como la azatioprina se pueden usar durante el embarazo. Mientras la prednisona se considera segura, la azatioprina se clasifica en categoría D de la FDA (evidencia positiva de riesgo fetal); aunque el riesgo es bajo, algunos autores recomiendan no modificar la terapia durante el embarazo y otros sugieren evitar la azatioprina y emplear una terapia basada en esteroides. Se han reportado reactivaciones de la HAI (12%-86%) después del parto, por lo que se recomienda monitorizar frecuentemente los niveles de AST/ALT durante el puerperio.

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA Y CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

La colangitis esclerosante primaria (CEP) y la cirrosis biliar primaria (CBP) son enfermedades colestásicas crónicas que predisponen a la infertilidad y, en consecuencia, la información sobre su curso durante el embarazo es escasa. Dado que los estrógenos favorecen la colestasis, en pacientes con CBP el prurito podría empeorar durante el embarazo. Se sugiere realizar una endoscopia digestiva alta antes de un embarazo o en el segundo trimestre para evaluar la presencia de várices esofágicas y eventualmente realizar tratamiento profiláctico, ya que la expansión del volumen circulante en el embarazo aumenta la presión portal. Las pacientes con CBP y CEP pueden continuar utilizando AUDC, el cual ha demostrado mejoría en el prurito durante el embarazo.

ENFERMEDAD DE WILSON

La enfermedad de Wilson es una alteración multisistémica autosómica-recesiva del metabolismo del cobre resultado de mutaciones en ATP7B, un gen que codifica para una proteína involucrada en el transporte de cobre. La enfermedad se caracteriza por la acumulación

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de cobre en el hígado, el cerebro y otros órganos. Usualmente se presenta en la juventud, pero se han reportado casos entre los 3 y los 72 años.
El diagnóstico de la enfermedad de Wilson durante el embarazo es complejo por la multiplicidad de presentaciones. Debe prestarse atención a las pacientes con hemólisis, fallo hepático agudo y alteraciones neurológicas, que pueden ser catalogadas erróneamente como síndrome de HELLP. Durante el embarazo, los niveles séricos de cobre pueden aumentar, llevando a activación de la enfermedad. El tratamiento se basa en la quelación de cobre con penicilamina, la cual debe ser continuada durante el embarazo y reducirla en el tercer trimestre en 25%-50% para favorecer la curación de heridas en la eventualidad de una cesárea.

CIRROSIS HEPÁTICA

El embarazo rara vez ocurre en pacientes con cirrosis hepática, debido a que la enfermedad es infrecuente en pacientes en edad fértil y a que las pacientes frecuentemente experimentan amenorrea por anovulación crónica. Sin embargo, el embarazo exitoso es posible en pacientes cirróticas bien compensadas, con hipertensión portal leve o sin hipertensión portal. Se han reportado complicaciones maternas y fetales en un 50% de los casos y mortalidad materna en cerca de un 10%. La complicación más frecuente es la hemorragia variceal (15%-25% sin hipertensión portal previa y 50% en aquellas con hipertensión portal previa). El riesgo de sangrado aumenta con el tiempo de embarazo y es máximo durante el parto. Adicionalmente, se ha descrito ruptura de aneurisma de arteria esplénica en el 2,6% de los casos. La hemorragia posparto continúa siendo una importante causa de morbimortalidad en este grupo de pacientes. Las complicaciones fetales incluyen parto prematuro (50%), muerte perinatal (18%) y aborto espontáneo (40%).
Todas las embarazadas portadoras de cirrosis deben ser evaluadas con endoscopia digestiva alta, idealmente antes del embarazo y en el segundo trimestre. Los betabloqueantes no selectivos podrían ser usados durante el embarazo; sin embargo, traspasan la placenta, por lo que los neonatos deben ser monitorizados por riesgo de bradicardia e hipoglicemia. Los vasoconstrictores en caso de hemorragia aguda variceal son de categoría B, pero pueden precipitar isquemia o desprendimiento placentario. Se debe preferir el parto vaginal, excepto en aquellas con várices grandes.

ENFERMEDADES HEPÁTICAS CONCOMITANTES CON EL EMBARAZO

HEPATITIS VIRAL

Las hepatitis virales agudas son la primera causa de ictericia en el embarazo. Los principales agentes causales son virus de las hepatitis A, B, C, D y E, virus herpes simple, virus Epstein-Barr y citomegalovirus. La mayoría tiene un curso benigno durante el embarazo, excepto la hepatitis E y el herpes simple. La hepatitis aguda por virus E, que es endémica en zonas de Asia, África, Oriente Medio y Centroamérica, tiene un curso más grave durante el embarazo, especialmente en el tercer trimestre, con tasas de mortalidad de hasta un 15%-25% en comparación con el 0,1% en hombres o mujeres no embarazadas. Las razones no se conocen completamente y el manejo es de soporte, ya que el parto no cambia la evolución de la madre.
La hepatitis por virus herpes simple es una enfermedad infrecuente, pero que puede ser muy grave cuando la infección primaria ocurre en el embarazo, asociándose a un riesgo del 40% de fallo hepático agudo y muerte. Las pacientes usualmente evolucionan sin ictericia y con lesiones mucocutáneas (50%), en caso de presentarse en el momento del parto se debe evaluar la cesárea.

LITIASIS BILIAR

Durante el embarazo ocurren cambios fisiológicos que favorecen la litogénesis. La bilis se sobresatura de colesterol y ocurre una disminución de la contractilidad vesicular que favorece la formación de cálculos. En caso de producirse litiasis sintomática, pancreatitis biliar o colangitis se debe manejar igual que en una paciente no embarazada. La colecistectomía laparoscópica parece ser segura en el segundo trimestre. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica es un procedimiento seguro para coledocolitiasis.

SÍNDROME DE BUDD-CHIARI

El embarazo y el posparto son estados protrombóticos. Por ello, durante el embarazo y el puerperio pueden observarse patologías vasculares como el síndrome de Budd-Chiari particularmente en pacientes con estados de trombofilia subyacente. La oclusión trombótica de las venas suprahepáticas determina una congestión sinusoidal y necrosis de los hepatocitos alrededor de la vena central, que se manifiesta por dolor abdominal, ascitis y hepatomegalia. El diagnóstico se establece por imágenes (ultrasonografía o resonancia magnética). El tratamiento se basa en la anticoagulación y ocasionalmente se emplean procedimientos de radiología intervencional.

EMBARAZO Y TRASPLANTE HEPÁTICO

En pacientes sometidas a trasplante hepático se sugiere postergar el embarazo durante el primer año postrasplante, período durante el cual se ha documentado mayor riesgo de parto prematuro, bajo peso de nacimiento y aumento de la incidencia de rechazo agudo. Aproximadamente un 70% de los embarazos después de 1 año del trasplante llegan a término. Respecto a la inmunosupresión no existe consenso, ya que todos los fármacos pasan la barrera placentaria, se recomienda discontinuar el micofenolato mofetil en las mujeres que planean un embarazo, pudiendo continuarse con ciclosporina, tacrolimus y azatioprina.
El trasplante hepático puede ser realizado con éxito durante el embarazo, pero el riesgo de mortalidad fetal es significativo, aunque hay reportes de sobrevida fetal y partos exitosos postrasplante.

CONCLUSIONES

Las enfermedades hepáticas durante el embarazo comprenden un amplio espectro de alteraciones en ocasiones de gravedad suficiente para amenazar la vida de la madre y el feto. Existe información insuficiente sobre la fisiopatología de muchas de ellas, por lo que se requiere mayor investigación al respecto. Las pacientes embarazadas con enfermedad hepática deben ser manejadas por equipos multidisciplinarios y en centros de alta complejidad que cuenten con la posibilidad de ofrecer cirugía hepatobiliar avanzada y trasplante hepático.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Arrese M, Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past and present riddle. Ann Hepatol 2006;5:202-5.

Mufti AR, Reau N. Liver disease in pregnancy. Clin Liver Dis 2012;16:247-69.

Pan C, Perumalswami PV. Pregnancy-related liver diseases. Clin Liver Dis 2011;15:199-208.

Van der Woude CJ, Metselaar HJ, Danese S. Management of gastrointestinal and liver diseases during pregnancy. Gut 2014;63:1014-23.

Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Obstet Gynecol 2014;124:120-33.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRASPLANTE HEPÁTICO

Capítulo 45

A. Rimola Castellá | X. Forns Bernhardt | M. À. Navasa Anadón

En la actualidad, el trasplante hepático (TH) está considerado como la terapéutica de elección en los pacientes con hepatopatías crónicas graves y en la mayoría de los enfermos con insuficiencia hepática aguda. En numerosos países del mundo existen centros donde se realizan trasplantes hepáticos, con obtención de resultados satisfactorios. En este capítulo, centrado únicamente en pacientes adultos, se exponen el período pretrasplante, los aspectos quirúrgicos más relevantes y el período postoperatorio.

PERÍODO PRETRASPLANTE

SELECCIÓN DE PACIENTES CANDIDATOS PARA TRASPLANTE HEPÁTICO

A pesar de que el TH es la opción terapéutica de elección en la inmensa mayoría de los pacientes con enfermedades hepáticas graves e irreversibles, en la práctica esta terapéutica solamente puede aplicarse a un número limitado de casos debido a que el número de pacientes candidatos a TH es muy superior al de donantes de hígado. Ello hace necesaria la selección de dichos candidatos, en la que hay que considerar los aspectos que se detallan a continuación.

Indicaciones

En términos generales, cualquier hepatopatía grave, irreversible y sin tratamiento alternativo eficaz es tributaria de TH. No obstante, las principales indicaciones de TH corresponden a las cuatro categorías siguientes: cirrosis, tumores hepáticos, enfermedades colestásicas crónicas e insuficiencia hepática aguda (cuadro 45-1). En España, la indicación de TH más frecuente en pacientes adultos es la cirrosis por virus de la hepatitis C (casi el 50% de los pacientes presentan esta enfermedad). Alrededor del 20%-25% de los pacientes receptores de TH presentan hepatocarcinoma, casi siempre asociado a cirrosis.

Cuadro 45-1 Principales indicaciones del trasplante hepático

CIRROSIS
Infección por virus de la hepatitis B y C
Alcohólica
Autoinmune
Criptogénica

TUMORES HEPÁTICOS
Carcinoma hepatocelular
Metástasis tumores neuroendocrinos

ENFERMEDADES COLESTÁSICAS CRÓNICAS
Cirrosis biliar primaria
Colangitis esclerosante primaria

INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA
Hepatitis vírica grave
Hepatitis tóxico-medicamentosa grave
Insuficiencia hepática aguda de causa indeterminada

ENFERMEDADES METABÓLICAS
Con afección estructural del hígado: hemocromatosis, enfermedad de Wilson, déficit de α_1-antitripsina, esteatohepatitis
Sin afección estructural del hígado pero con afección de otros órganos o sistemas: polineuropatía amiloidótica familiar, hiperoxaluria primaria tipo I

OTRAS ENFERMEDADES
Síndrome de Budd-Chiari
Poliquistosis hepática

Momento de la indicación del trasplante

En pacientes con hepatopatías no tumorales, el momento adecuado para indicar el TH se establece cuando el trasplante representa un beneficio real, de forma que la probabilidad de supervivencia con TH sea claramente superior a la probabilidad de supervivencia con tratamiento conservador. La esperanza de vida con tratamiento conservador se puede estimar sobre la base de estudios de la historia natural y factores pronósticos en distintas hepatopatías, a partir de los cuales se han establecido los criterios habitualmente usados para determinar el momento adecuado de la indicación del TH (cuadro 45-2). El momento adecuado para el TH en pacientes con hepatocarcinoma coincide con el del diagnóstico, porque la resección quirúrgica o el trasplante son las mejores alternativas terapéuticas. Sin embargo, dado el riesgo elevado de recidiva tumoral postrasplante que aumenta conforme se incrementa la extensión tumoral, la indicación de TH se restringe a hepatocarcinomas poco extensos, sin invasión vascular y sin metástasis extrahepáticas (v. cuadro 45-2).

Contraindicaciones

Existen circunstancias que contraindican el TH de forma absoluta por imposibilidad técnica del procedimiento quirúrgico (p. ej., trombosis completa de la vena porta del receptor que impida la anastomosis entre esta y la vena porta del injerto) o por problemas extrahepáticos con mal pronóstico a corto plazo (p. ej., neoplasia extrahepática inextirpable). Otras circunstancias constituyen contraindicaciones relativas porque

Cuadro 45-2 Criterios de indicación de trasplante hepático en distintas hepatopatías

CIRROSIS
Un signo mayor de descompensación hepática, asociado a Child-Pugh ≥ 8 y/o MELD ≥ 12*
Otros criterios: síndrome hepatopulmonar, hipertensión portopulmonar

HEPATOCARCINOMA
Un nódulo < 5 cm, o 2-3 nódulos < 3 cm
Ausencia de invasión vascular macroscópica
Ausencia de metástasis extrahepáticas

COLESTASIS CRÓNICAS
Ictericia intensa
Ascitis
Encefalopatía hepática
Prurito resistente al tratamiento
Colangitis bacteriana de repetición en colangitis esclerosante primaria

INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA
Encefalopatía hepática profunda (grados III-IV)
Déficit marcado de factores de la coagulación de síntesis hepática
Formas evolutivas subfulminantes o subagudas sin mejoría evidente en días o semanas, respectivamente
En intoxicación por paracetamol: acidosis metabólica

OTRAS ENFERMEDADES U OTRAS FORMAS DE PRESENTACIÓN
Indicación de trasplante generalmente individualizada

*Child-Pugh y MELD son dos clasificaciones del grado de cirrosis.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 45-3 Contraindicaciones para el trasplante hepático

CONTRAINDICACIONES GENERALES ABSOLUTAS
Trombosis portal completa[a]
Adherencias peritoneales masivas (intervención quirúrgica previa, peritonitis)
Enfermedades extrahepáticas graves o mortales a corto plazo[b]

CONTRAINDICACIONES GENERALES RELATIVAS
Edad avanzada[b]
Enfermedades extrahepáticas de gravedad moderada[c]
Infecciones graves (contraindicaciones transitorias limitadas al tiempo que dura la infección)[d]
Estadio extremadamente avanzado de la hepatopatía, con riesgo quirúrgico inaceptable
Antecedente de neoplasia extrahepática con probabilidad elevada de recidiva tumoral
Ausencia de apoyo familiar adecuado y/o escasa posibilidad de seguir los controles y tratamiento necesarios postrasplante

CONTRAINDICACIONES ESPECIALES EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR
Tumor demasiado extenso[e]
Un nódulo > 5 cm
Dos o tres nódulos, con algún nódulo > 3 cm
Más de tres nódulos o tumor difuso
Invasión vascular macroscópica[f]
Metástasis extrahepáticas[g]

CONTRAINDICACIONES ESPECIALES EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B
DNA del virus B detectable en suero a pesar de tratamiento antiviral

CONTRAINDICACIONES ESPECIALES EN PACIENTES ALCOHÓLICOS O CON TOXICOMANÍAS
Alcoholismo o toxicomanía activos o con poco tiempo de abstinencia[g]
Deterioro neuropsicológico avanzado
Otras circunstancias sociofamiliares desfavorables, múltiples fracasos para mantener la abstinencia de tóxicos

[a]En algunos pacientes existen alternativas quirúrgicas que permiten la realización del trasplante.
[b]Existe la posibilidad de trasplantes combinados de hígado y otros órganos.
[c]El límite de edad en España suele ser 65-70 años.
[d]Los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana son aceptados para TH cuando no presentan sida, tienen tratamiento antirretroviral eficaz y muestran cifras de linfocitos $CD4^+ > 100/\mu L$.
[e]Estos criterios de extensión tumoral para contraindicar el TH están ampliamente consensuados. No obstante, algunos centros aceptan pacientes con hepatocarcinomas más extensos, aunque el riesgo de recidiva tumoral postrasplante es mayor y, por tanto, la expectativa de supervivencia menor.
[f]Contraindicaciones consideradas como absolutas por la práctica totalidad de autores.
[g]Menos de 6 meses de abstinencia alcohólica en la mayoría de los centros de trasplante. Para las restantes toxicomanías, el tiempo mínimo de abstinencia no está bien establecido, aunque es de 2 años para la mayor parte de centros españoles.

aumentan de forma importante el riesgo de mortalidad y, por tanto, el riesgo de pérdida del injerto hepático; ello puede representar una contraindicación para el trasplante en el contexto actual de escasez de donantes de hígado. Finalmente, en pacientes con determinadas enfermedades, como hepatocarcinoma, hepatopatías por virus B o alcoholismo u otras toxicomanías pueden existir contraindicaciones específicas debido a que se asocian con riesgo elevado de recidiva postrasplante de la enfermedad. Las principales contraindicaciones para el TH se exponen en el cuadro 45-3.

Evaluación de los candidatos

Los pacientes candidatos a TH deben ser evaluados de forma minuciosa mediante numerosas pruebas para confirmar el diagnóstico de la hepatopatía y su estadio evolutivo, establecer la probabilidad de supervivencia con y sin TH e investigar la posible existencia de contraindicaciones. La decisión de aceptar o rechazar a estos pacientes para trasplante suele ser tomada por los Comités de TH, formados por el conjunto de los facultativos del equipo médico-quirúrgico del TH. En caso de aceptación, los pacientes son registrados en la lista de espera de TH del centro que los ha evaluado, así como en la lista de espera de las organizaciones sanitarias pertinentes.

PRIORIZACIÓN DE PACIENTES EN LISTA DE ESPERA

Los pacientes con insuficiencia hepática aguda tienen prioridad absoluta para el primer donante de hígado que surja en el estado español, lo que suele ocurrir en pocas horas o días. Los restantes pacientes, que constituyen la inmensa mayoría de los enfermos en lista de espera de TH, son considerados no urgentes o electivos. La priorización de estos pacientes electivos suele basarse en el orden cronológico de entrada en lista o en la gravedad de los pacientes. El primer método da mayor importancia al tiempo que se permanece en lista de espera y es de fácil aplicación, pero implica un mayor riesgo de mortalidad de los pacientes graves que lleven poco tiempo en lista de espera. El segundo método prioriza al paciente más grave por encima de los demás, lo que puede reducir el riesgo de mortalidad pretrasplante pero comportar una mayor tasa de morbimortalidad postrasplante. La priorización por gravedad se suele basar en el MELD *(Model for End-Stage Liver Disease) score,* calculado a partir de tres parámetros objetivos y fáciles de obtener: bilirrubina sérica, creatinina sérica y protrombina plasmática (determinada como INR, *international normalized ratio*). El MELD *score* se ha mostrado muy eficaz en predecir el pronóstico a corto plazo de pacientes con cirrosis, de forma que se pueden ordenar los pacientes de la lista de espera de mayor a menor gravedad de acuerdo con su puntuación de MELD. A los pacientes con indicación de trasplante distinta de cirrosis (p. ej., hepatocarcinoma) o a los pacientes cirróticos con indicaciones especiales de TH (p. ej., síndrome hepatopulmonar) se les otorga una puntuación extra de MELD en función de la gravedad estimada. Hay grupos de trasplante que utilizan sistemas de priorización mixtos, que contemplan tanto el tiempo en lista como la gravedad.
A pesar del empleo de los sistemas de priorización descritos, alrededor del 10% de los pacientes en lista de espera de TH en España fallecen o son excluidos de la lista por empeoramiento importante que hace inaceptable la opción del trasplante (p. ej., por progresión tumoral excesiva).

ASPECTOS QUIRÚRGICOS MÁS RELEVANTES

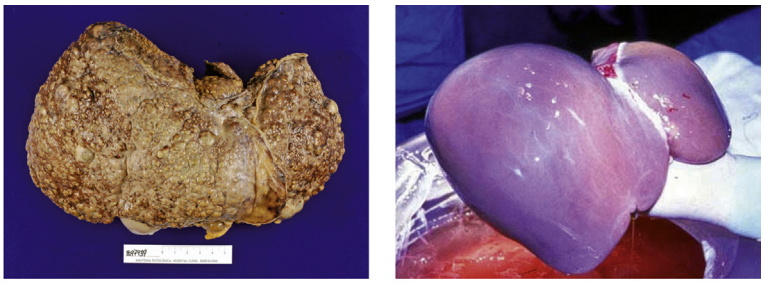
La práctica totalidad de los trasplantes hepáticos realizados en la actualidad son ortotópicos, es decir, implican la extirpación del hígado enfermo del paciente (explante hepático; fig. 45-1 A) y la implantación del hígado de un donante (injerto hepático; fig. 45-1 B) en el mismo lugar anatómico.

DONANTE CADÁVER

En la gran mayoría de los trasplantes de hígado se utilizan injertos procedentes de donantes cadavéricos. Clásicamente, los donantes deben reunir los siguientes requisitos: a) muerte cerebral, que en la mayoría de los casos ocurre por traumatismo craneoencefálico o hemorragia cerebral; b) mantenimiento de las funciones cardiocirculatorias y de oxigenación indispensables para asegurar la viabilidad de los órganos susceptibles de ser trasplantados; c) ausencia de enfermedades transmisibles microbiológicas o neoplásicas; d) función hepática normal o poco alterada, y e) ausencia de alteraciones morfológicas que impidan el trasplante o pongan en peligro la viabilidad del injerto (p. ej., arteriosclerosis que pudiera comprometer el flujo sanguíneo de la arteria hepática). Para aumentar el número de injertos hepáticos, en los últimos años se ha procedido a aceptar hígados de donantes con criterios expandidos, llamados también *donantes subóptimos* o *marginales,* porque presentan características que reducen la probabilidad de que los injertos sean viables. Las características más destacables son edad avanzada (p. ej., donantes mayores de 65 años), esteatosis hepática (p. ej., que afecte al 25%-30% de hepatocitos), estancia prolongada en cuidados intensivos, inestabilidad hemodinámica (o, incluso, con períodos cortos de asistolia), dosis elevadas de fármacos vasoactivos, elevaciones moderadas de enzimas hepáticas, infección quiescente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.



A B

Figura 45-1 **A.** Hígado cirrótico de un receptor de trasplante hepático tras su exéresis. **B.** Injerto hepático de donante cadáver antes de ser implantado en un receptor de trasplante. Obsérvense la superficie rugosa del hígado cirrótico **(A)** y la superficie lisa del sano **(B)**.

por virus de la hepatitis B (v. más adelante) e infección por virus de la hepatitis C (estos injertos sólo son utilizables en receptores infectados también por este virus).

Las únicas compatibilidades requeridas entre el donante y el receptor de un TH son la ausencia de disparidad importante en el peso corporal y la compatibilidad del grupo sanguíneo ABO, aunque esta última puede ser obviada en algunos receptores con insuficiencia hepática aguda.

La extracción del hígado del donante casi siempre se realiza de forma concomitante con la de otros órganos, como riñones, corazón y, con menor frecuencia, páncreas, intestino y pulmones. El hígado ha de ser extraído mediante una cuidadosa técnica quirúrgica y mantenido a 4 °C en soluciones especiales de preservación de órganos. El hígado sólo puede permanecer en esta situación, denominada de *isquemia fría,* durante unas horas (habitualmente menos de 10 h), después de las cuales ha de ser implantado en el receptor. Un período de isquemia fría más prolongado se considera una característica que convierte al donante en «subóptimo».

INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA EN EL RECEPTOR

La operación en el receptor del TH es una intervención quirúrgica agresiva y requiere una gran preparación técnica del equipo quirúrgico-anestésico, por lo que se considera una de las operaciones más complejas y difíciles que se realizan en la actualidad. En ocasiones, la hemorragia intraoperatoria y los requerimientos transfusionales pueden ser muy elevados. La intervención quirúrgica comporta las fases que se exponen a continuación.

Exéresis del hígado nativo del paciente

Las principales dificultades quirúrgicas de esta fase dependen fundamentalmente del grado de circulación colateral portosistémica y de la posible existencia de adherencias por procesos quirúrgicos o inflamatorios previos.

Fase anhepática

Suele durar alrededor de 1 h. Durante esta fase pueden aparecer problemas metabólicos debido a la ausencia del hígado y alteraciones hemodinámicas derivadas de la técnica clásica del trasplante que incluye el pinzamiento y posterior sección de la vena cava inferior y de la vena porta. Las alteraciones hemodinámicas se caracterizan por una disminución del retorno venoso al corazón y del gasto cardíaco que, junto con un bloqueo del drenaje venoso renal, en ocasiones contribuye al desarrollo de insuficiencia renal postoperatoria. Por ello, en la actualidad, la mayoría de los cirujanos de nuestro medio realiza una variante técnica (técnica de *piggyback*) que incluye la preservación de la vena cava inferior, con o sin anastomosis portocava transitoria, que evita o minimiza dichos trastornos hemodinámicos. Otra alternativa es el uso de una anastomosis *(bypass)* venovenosa entre el territorio de las venas cava inferior y porta y el de la vena cava superior durante la fase anhepática.

Implantación del injerto

Incluye las correspondientes anastomosis de todos los conductos seccionados durante la hepatectomía: a) vena cava inferior, con interposición terminoterminal si se ha extirpado la vena cava retrohepática del receptor, o anastomosis terminolateral en la raíz de las venas suprahepáticas si se ha preservado la vena cava inferior del receptor; b) vena porta; c) arteria hepática, y d) vía biliar, mediante colédococoledocostomía terminoterminal en la mayoría de los casos o, menos frecuentemente, hepático-yeyunostomía. Después de la reperfusión sanguínea del injerto, algunos pacientes desarrollan un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con hiperfibrinólisis, vasodilatación y afección de distintos órganos extrahepáticos, en cuya patogenia interviene la liberación de diversas citocinas y activador tisular de plasminógeno activado por el hígado.

OTRAS MODALIDADES QUIRÚRGICAS DE TRASPLANTE HEPÁTICO

Estas modalidades tienen como objetivo aumentar el número de injertos hepáticos.

Trasplante secuencial o «en dominó»

Esta variante técnica permite que, con un injerto de un único donante, se puedan trasplantar dos pacientes adultos. El primer paciente, que recibe el injerto del donante, es un paciente con polineuropatía amiloidótica familiar. Esta es una enfermedad genética con indemnidad anatómica y funcional del hígado a excepción de la síntesis hepática de transtirretina anómala, que adquiere características de amiloide y que se deposita especialmente en los nervios, para provocar una polineuropatía progresiva, irreversible y mortal. El hígado de este paciente, a su vez, se aprovecha para trasplante a un segundo paciente, de edad relativamente avanzada, con la presunción de que el desarrollo de la amiloidosis con manifestaciones clínicas en este segundo receptor no ocurrirá nunca o aparecerá al cabo de muchos años después del trasplante.

Trasplante con injertos parciales

Los trasplantes hepáticos parciales son posibles debido a la gran capacidad de regeneración del hígado. Una modalidad es la *técnica dividida (split technique),* que consiste en el trasplante de dos fragmentos de un solo hígado a dos receptores distintos: el lóbulo hepático izquierdo se trasplanta a un niño y el lóbulo derecho a un adulto. Una posibilidad de la *split technique,* muy poco utilizada hasta la actualidad y con resultados aún inciertos, es el trasplante a dos receptores adultos.

Otra modalidad es el *TH con donante vivo,* en el que se utiliza el lóbulo izquierdo del donante para trasplantar a un niño o el lóbulo derecho para trasplantar a un adulto. El TH con donante vivo podría representar, al menos en teoría, la solución más idónea para paliar el importante déficit de hígados para trasplante. También es útil para acelerar el trasplante ante el progresivo aumento del número de pacientes en lista de espera y del tiempo en esta lista, con el consiguiente riesgo de que los pacientes mueran en lista o lleguen al trasplante en condiciones precarias, lo que puede asociarse a mayor mortalidad postoperatoria. Es importante señalar que el riesgo para el donante vivo es bajo, con una probabilidad de muerte de alrededor del 2 por 1000 y una tasa de complicaciones de alrededor del 15%. El único inconveniente significativo para el receptor es una mayor incidencia de complicaciones biliares.

Finalmente, otra modalidad quirúrgica de trasplante con injerto parcial es el *TH auxiliar* (en posición heterotópica sin realizar la exéresis del hígado nativo del paciente receptor, o en posición ortotópica después de una hepatectomía parcial del hígado nativo). El TH auxiliar se ha

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

aplicado a pacientes con insuficiencia hepática aguda en quienes la posibilidad de que su propio hígado se recupere funcional y estructuralmente es elevada, de forma que el trasplante auxiliar representa un método de mantenimiento temporal del funcionalismo hepático. No obstante, el TH auxiliar es muy poco utilizado por su gran complejidad técnica.

PERÍODO POSTOPERATORIO

Los pacientes receptores de TH presentan numerosas complicaciones.

COMPLICACIONES DEL INJERTO

Se refieren en el cuadro 45-4.

Disfunción primaria

Como consecuencia de la inevitable fase de isquemia del injerto durante la donación y su posterior reperfusión, el hígado trasplantado presenta siempre un cierto grado de necrosis y disfunción durante los primeros días o semanas del período postrasplante, lo que constituye la llamada *lesión por isquemia-reperfusión,* de intensidad muy variable. La mayoría de los pacientes presenta una necrosis discreta con aumento moderado de transaminasas (aproximadamente entre 200 y 1000 U/L) y bilirrubina y descenso también moderado de la tasa de protrombina y del flujo biliar. En la mayoría de los casos, estas alteraciones se resuelven en unos días, aunque algunos pacientes pueden desarrollar un cuadro de colestasis hepatocanalicular de unas semanas de duración. Si la lesión de isquemia-reperfusión es muy intensa, el nuevo hígado puede presentar necrosis y alteración funcional graves, para dar lugar a la llamada *disfunción primaria del injerto,* con una supervivencia inferior a la de los pacientes sin esta complicación. El grado máximo de disfunción primaria del injerto conduce al fracaso del mismo, llamado *fallo primario del injerto.* El fallo primario del injerto ocurre en alrededor del 2%-5% de los pacientes, cursa con necrosis hepática masiva o submasiva, gran elevación de las transaminasas (habitualmente, más de 5000 U/L) y descenso muy acusado de factores de coagulación, y causa la muerte del paciente a menos que este sea sometido urgentemente a un retrasplante. El uso de injertos de donantes con criterios expandidos o «subóptimos» se asocia a un aumento notable del riesgo de disfunción primaria y fallo primario del injerto.

Cuadro 45-4 Complicaciones más frecuentes del injerto hepático

Disfunción primaria del injerto (en su grado máximo: fallo primario del injerto)
Rechazo agudo o crónico
Complicaciones vasculares
Trombosis de la arteria hepática
Mal funcionamiento del drenaje venoso hepático
Complicaciones biliares
Fugas y fístulas
Estenosis
Recidiva de la enfermedad pretrasplante
Hepatitis por virus C
Infección por virus B
Hepatocarcinoma
Enfermedades autoinmunes
Cirrosis biliar primaria
Colangitis esclerosante primaria
Hepatitis autoinmune
Alcoholismo y hepatopatías por ingesta de alcohol
Otras: síndrome de Budd-Chiari, esteatohepatitis no alcohólica
Hepatitis B *de novo*
Hepatitis autoinmune *de novo*
Esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica *de novo*
Hepatotoxicidad farmacológica

Rechazo

El *rechazo* del órgano trasplantado ocurre como consecuencia de la respuesta inmunitaria fisiológica contra el aloinjerto. Los dos tipos más importantes de rechazo en el TH son el rechazo celular agudo y el rechazo crónico. En la actualidad, alrededor del 20%-25% de los receptores de TH desarrolla rechazo celular agudo, el cual suele aparecer dentro del primer mes postrasplante y se manifiesta como un cuadro mixto de citólisis y colestasis. El diagnóstico preciso de rechazo celular agudo ha de obtenerse mediante biopsia hepática, en la cual se observan fundamentalmente tres tipos de lesiones: infiltrado inflamatorio portal mixto (predominio de linfocitos, pero también con otros tipos de leucocitos, especialmente eosinófilos), inflamación de la pared de las ramas venosas (endotelitis) portales y centrolobulillares y lesión del epitelio de los conductos biliares interlobulillares. Con tratamiento adecuado, la mayor parte de los rechazos celulares agudos se soluciona completamente, de forma que sólo el 1%-2% de los pacientes con TH presenta rechazo refractario al tratamiento, en cuyo caso la única alternativa terapéutica es el retrasplante.

El rechazo crónico aparece más tardíamente y puede presentarse en forma de dos modalidades histológicas, que suelen darse combinadas: a) *arteriopatía obliterativa* o rechazo vascular crónico, que consiste en la proliferación de células musculares lisas y macrófagos cargados de lípidos en la íntima arterial, con oclusión progresiva de la luz vascular, aunque con pocas o nulas manifestaciones clínicas y analíticas debido a la doble circulación arterial y portal del hígado, y b) *ductopenia* causada por una degeneración y desaparición gradual de los conductos biliares interlobulillares, que produce un cuadro de colestasis intensa y progresiva, con tratamiento poco eficaz, y cuya única alternativa terapéutica es el retrasplante en una proporción notable de casos. En la mayoría de las ocasiones, el rechazo crónico ductopénico es la consecuencia de un rechazo celular agudo no solucionado correctamente. La incidencia de rechazo crónico es del 1%-2%.

Para evitar la aparición del rechazo y tratarlo si aparece, los pacientes con TH han de recibir tratamiento inmunodepresor, el cual puede dividirse en dos tipos: tratamiento de base y tratamiento del rechazo. El primero tiene como objetivo evitar la aparición de rechazo y consiste en la administración de distintos fármacos, entre los que existen dos, tacrolimus y ciclosporina, que se consideran fundamentales. Su mecanismo de acción se basa en su potente efecto inhibidor de la calcineurina linfocitaria, una molécula esencial para la síntesis de interleucina 2, que es una citocina importante para el desarrollo de rechazo. Por su mecanismo de acción, tacrolimus y ciclosporina se denominan *inhibidores de calcineurina.* Otros fármacos, como glucocorticoides, micofenolato, azatioprina, sirolimus, everolimus, anticuerpos antilinfocitarios y anticuerpos anti-CD25, son considerados productos inmunodepresores coadyuvantes. Aunque en los pacientes con TH se pueden usar distintos regímenes inmunodepresores, en los primeros meses después del trasplante se suelen administrar de dos a cuatro fármacos (uno fundamental y de uno a tres coadyuvantes), seguido de una progresiva reducción en el número y la dosis de los mismos, de forma que, a lo largo del tiempo, la mayoría de los pacientes acaba por recibir un solo fármaco fundamental (tacrolimus o ciclosporina) en dosis bajas, lo que se asocia a grados poco intensos de inmunodepresión. No obstante, debido a la elevada toxicidad de estos fármacos, especialmente de los inhibidores de calcineurina, los regímenes finalmente administrados se apartan de lo descrito en una proporción notablemente elevada de pacientes. Así, por ejemplo, en períodos tardíos después del trasplante, alrededor de la mitad de los pacientes reciben dosis muy reducidas o nulas de inhibidores de calcineurina junto con dosis medianas o bajas de algún fármaco coadyuvante.

Otro aspecto digno de mención es la tendencia de los pacientes receptores de TH a tolerar su injerto. En fases tardías postrasplante, alrededor del 20% de los pacientes adecuadamente seleccionados puede presentar una función normal de su injerto sin recibir tratamiento inmunodepresor.

Los casos que, a pesar del tratamiento inmunodepresor de base, desarrollan rechazo celular agudo deben recibir tratamiento antirrechazo. Cuando el rechazo es de intensidad leve o moderada, la primera medida terapéutica suele consistir en el incremento del tratamiento inmunodepresor de base. En los casos de rechazo celular agudo de intensidad grave o en los de intensidad leve-moderada que no

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

responden al incremento de la inmunodepresión de base, se suele administrar una o dos tandas de corta duración con dosis elevadas de glucocorticoides. La inmensa mayoría de los episodios de rechazo celular agudo se resuelven con estas medidas.

Complicaciones vasculares

La trombosis de la arteria hepática es la más frecuente, con una incidencia de alrededor del 3%. Aunque la trombosis arterial puede cursar de forma asintomática, es frecuente que provoque necrosis hepática importante (masiva o en forma de infartos que, posteriormente, pueden abscesificarse) o necrosis de la vía biliar con posterior cicatrización y formación de estenosis generalmente múltiples. La trombosis arterial con alguna o varias de las complicaciones descritas es motivo de retrasplante en una proporción elevada de casos. Otra complicación vascular digna de mención es la dificultad del drenaje venoso hepático, habitualmente debido a problemas anastomóticos en la cava inferior, con desarrollo de ascitis como principal manifestación clínica. Más raramente puede observarse trombosis portal.

Complicaciones biliares

Son relativamente frecuentes (10%-20% de los casos) y consisten principalmente en: a) fugas o fístulas biliares por la anastomosis biliar o a través del orificio de inserción del drenaje biliar externo (en los casos en los que se usa este procedimiento), que dan lugar a colecciones biliares intraabdominales *(bilomas),* y b) estenosis de las vías biliares. Las estenosis pueden afectar a la anastomosis biliar (estenosis anastomóticas) o a cualquier otro nivel del tracto biliar (estenosis no anastomóticas). Las estenosis anastomóticas (fig. 45-2 A) suelen ser tratadas con dilataciones y/o colocación de prótesis endobiliares por vía endoscópica o percutánea. Las no anastomóticas son debidas generalmente a problemas isquémicos durante la preservación del injerto o por trombosis arterial postoperatoria (ya mencionada anteriormente), suelen ser múltiples y pueden ser causa de colestasis y colangitis de repetición que pueden llegar a requerir retrasplante (fig. 45-2 B).

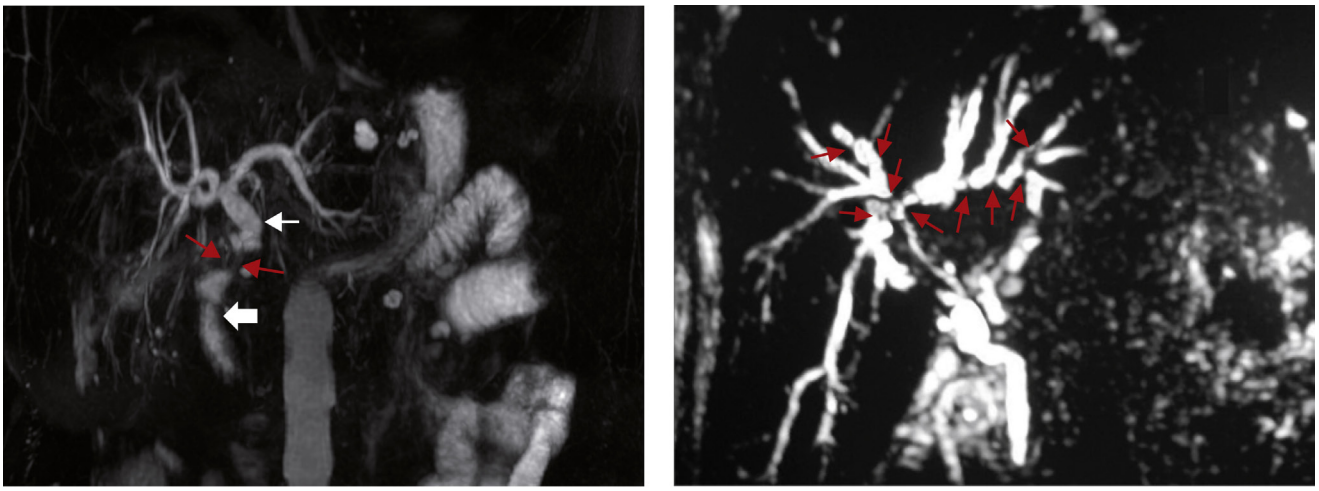
Recidiva de hepatitis C

La recidiva postrasplante de la enfermedad que motivó el TH se ha descrito en numerosas hepatopatías (v. cuadro 45-4). No obstante, esta complicación es especialmente relevante en los pacientes trasplantados por hepatopatías por virus de la hepatitis C (cirrosis y hepatocarcinoma). La recidiva de la infección por virus C en el injerto es prácticamente universal y ocurre a partir de virus presentes en la sangre, aunque también puede ocurrir a partir de virus procedentes de células extrahepáticas infectadas del paciente. La recidiva de la infección por virus C se asocia a aparición de hepatitis aguda seguida de hepatitis crónica del injerto en la mayoría de los pacientes. La hepatitis C en pacientes con TH evoluciona de forma más rápida que en pacientes no trasplantados, de manera que al cabo de 5 años del trasplante la probabilidad de desarrollar cirrosis en el injerto es de alrededor del 30%. Por otra parte, el 5%-10% de los pacientes presentan una variedad de recidiva de hepatitis C con componente colestásico marcado, cuya evolución suele ser especialmente rápida. En bastantes de estos casos, se observa además fibrosis perisinusoidal, lo que configura la llamada *hepatitis colestásica fibrosante,* entidad que se asocia a una muy alta mortalidad.

Se asume que la rápida progresión de la recidiva de hepatitis C está relacionada principalmente con la inmunodepresión, aunque también pueden influir otros factores, como utilización de donantes de edad avanzada, infección por CMV, rechazo y tratamientos con dosis elevadas de glucocorticoides o anticuerpos antilinfocitarios. La utilización de un lóbulo hepático derecho de donante vivo también podría asociarse a una recidiva más grave, especialmente durante la «curva de aprendizaje» de la técnica, dado que es cuando se acumulan más complicaciones biliares (es posible que la combinación de hepatitis C y colestasis favorezcan la progresión de la fibrosis).

El fenómeno más destacable en la recidiva de hepatitis C es la fibrosis acelerada del injerto, que hace que alrededor de un tercio de los pacientes presenten fibrosis significativa al año del trasplante (p. ej., estadio 2 de la escala METAVIR y/o hipertensión portal, con un gradiente de presión portal igual o superior a 6 mm Hg). En estos pacientes, la pérdida del injerto por cirrosis es muy frecuente. Un aspecto muy importante de la recidiva de hepatitis C es la identificación de la intensidad de la fibrosis. Habitualmente, el estadio de fibrosis se establece mediante biopsia hepática, que, en pacientes con recidiva de hepatitis C, debería realizarse de forma periódica para estimar su progresión. La escasa representatividad de la biopsia (representa sólo un pequeño fragmento de tejido hepático) hace de la medición de la presión portal una alternativa muy útil. Sin embargo, la biopsia hepática y la hemodinámica hepática son técnicas invasivas y su realización periódica tiene inconvenientes. Recientemente se han descrito diversos métodos no invasivos de cuantificación de la fibrosis hepática, entre los que destaca la elastografía de transición. Esta técnica se basa en la emisión de una onda corta que viaja a través del parénquima hepático a diferente velocidad en función de la elasticidad del tejido (cuanto más rígido, más rápido).

El tratamiento antiviral de la hepatitis C en el peritrasplante ha cambiado radicalmente en los últimos 2 años, a raíz de la aparición de



A B

Figura 45-2 **A.** RM con colangiografía en un paciente con trasplante hepático realizado 11 meses antes. Se observa estenosis biliar *(flechas rojas)* en el lugar de la anastomosis entre el colédoco del receptor *(flecha blanca fina)* y el conducto hepático común del donante *(flecha blanca gruesa).* **B.** RM con colangiografía en un paciente que había recibido un trasplante hepático 3 meses antes y que presentó trombosis de la arteria hepática al tercer día postrasplante. Se observan múltiples estenosis *(flechas)* en la vía biliar del injerto.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

nuevos fármacos orales de acción directa (v. cap. 35, Hepatitis vírica crónica). Por tanto, la utilización de interferón en este contexto está actualmente contraindicada. La excelente tolerancia de los nuevos antivirales directos y su eficacia elevada hacen que el tratamiento de la hepatitis C en esta situación se pueda plantear tanto en pacientes en lista de espera de trasplante como tras el trasplante. En pacientes en lista de espera, el objetivo del tratamiento sería doble: en primer lugar, conseguir la negativización del RNA-VHC y prevenir por tanto la infección del injerto y, en segundo lugar, mejorar la función hepática. En estos momentos existen datos que demuestran que el tratamiento con sofosbuvir y ribavirina, administrado a pacientes en lista de espera, es capaz de prevenir la infección del injerto por el VHC, especialmente si los pacientes se mantienen con un RNA-VHC indetectable durante más de 1 mes antes del trasplante. Existen ya otras pautas orales que han demostrado una eficacia muy elevada en pacientes con cirrosis compensada y descompensada. La combinación de sofosbuvir y ledipasvir, asociada a ribavirina, y administrada durante 12 semanas es capaz de curar la infección en más del 95% de los pacientes con cirrosis compensada y del 85% de los pacientes con cirrosis descompensada. En estos últimos parece que se produce una mejoría de la función hepatocelular y en algunos pacientes podría condicionar la salida de la lista de espera de trasplante, aunque este último aspecto requiere de un seguimiento más largo de los pacientes. En cuanto al tratamiento de la hepatitis C postrasplante, las nuevas combinaciones de fármacos antivirales han demostrado también una elevada eficacia, con tasas de curación superiores al 90% incluso en formas graves de la infección. La combinación de sofosbuvir y ribavirina con ledipasvir, daclatasvir o simeprevir se ha utilizado en ensayos clínicos y en la vida real y se ha demostrado eficaz y segura. Es importante tener en cuenta que en algunos casos pueden producirse interacciones entre estos antivirales y algunos fármacos que se administran a pacientes trasplantados. A título de ejemplo, simeprevir interacciona con ciclosporina, y esta combinación no es recomendable.

En aquellos pacientes que no se han tratado, la recidiva de hepatitis C puede progresar hasta producir el fracaso del injerto, con evolución a cirrosis o hepatitis graves que cursan con insuficiencia hepática y/o hipertensión portal. El retrasplante sería la alternativa terapéutica en estas situaciones: hasta ahora, el retrasplante se realizaba en un número limitado de pacientes por el riesgo quirúrgico incrementado del retrasplante en sí mismo, las frecuentes comorbilidades que presentan estos pacientes (v. Complicaciones extrahepáticas) y el riesgo intrínseco de recidiva de hepatitis C en el siguiente injerto. Este último aspecto ya no debe tenerse en cuenta, pues el tratamiento con fármacos antivirales orales, ya sea antes o después del trasplante, consigue elevadas tasas de curación. Es muy posible que en los próximos años la recidiva de hepatitis C deje de ser la primera causa de muerte tardía en el TH. Actualmente, los pacientes que reciben un TH por hepatopatías por virus C presentan una disminución de supervivencia de aproximadamente el 15% a los 10 años del trasplante en comparación con los pacientes trasplantados por otras enfermedades, pero en el futuro las supervivencias aumentarán de forma significativa, tal y como ocurrió en su momento con el virus de la hepatitis B.

Recidiva de infección por virus B

La infección del hígado trasplantado por virus B puede ocurrir a partir de los virus B presentes en la circulación sanguínea del paciente en el momento del trasplante, y también a partir de virus procedentes de células extrahepáticas infectadas del propio receptor. Esta complicación debe prevenirse mediante la administración prolongada de inmunoprofilaxis pasiva con dosis elevadas de gammaglobulina hiperinmune antihepatitis B y quimioprofilaxis con fármacos antivirales (lamivudina, adefovir y, más recientemente, entecavir y tenofovir). La gammaglobulina hiperinmune aporta gran cantidad de anticuerpos anti-HBs, que permiten la neutralización de la práctica totalidad de virus B circulantes, mientras que los antivirales impiden la replicación del virus en las células extrahepáticas infectadas del receptor y en el injerto hepático, en caso de que algún virus hubiera alcanzado a este. Con estas medidas, la incidencia actual de recidiva de infección por virus B es inferior al 5%.

Recidiva de hepatocarcinoma

El hepatocarcinoma puede reaparecer en el receptor por crecimiento de micrometástasis extrahepáticas inadvertidas antes del trasplante o por invasión secundaria del injerto por células neoplásicas procedentes de metástasis extrahepáticas. La recidiva tumoral suele detectarse dentro de los primeros años del trasplante, tiene una evolución muy rápida debido a la inmunodepresión farmacológica y casi siempre se asocia a la muerte del paciente. El riesgo de esta complicación es variable, según los criterios utilizados en la selección de los candidatos para trasplante. Si se aplican los criterios expuestos en el cuadro 45-2, la incidencia de recidiva tumoral es muy baja, de alrededor del 5%, pero conforme se van ampliando dichos criterios, la tasa de recidiva aumenta de forma proporcional, hasta llegar a cifras inaceptables en el contexto actual de escasez de donantes.

Otras complicaciones del injerto

Los receptores de TH pueden presentar hepatitis B *de novo,* que suele ser causada por reactivación de virus B latentes existentes en los injertos hepáticos de donantes que habían presentado infecciones pasadas y aparentemente curadas por este virus. La reactivación viral es causada por la inmunodepresión. La existencia de virus B latentes en los donantes de órganos puede ser reconocida por la positividad de anticuerpos anti-HB *core* tipo IgG, pero con negatividad de HBsAg (el marcador sérico de infección activa). La administración profiláctica de lamivudina, con o sin gammaglobulina hiperinmune antihepatitis B, a receptores de hígados de donantes anti-HB *core* positivo ha eliminado prácticamente esta complicación.

Otra complicación es la aparición de hepatitis autoinmune *de novo* después del TH, de significado y patogenia inciertos, pero que puede asociarse a disfunción importante del injerto. Al igual que en pacientes no trasplantados, la hepatitis autoinmune *de novo* precisa tratamiento con glucocorticoides, frecuentemente asociados con azatioprina.

Como consecuencia de determinadas complicaciones extrahepáticas que ocurren con notable frecuencia en estos enfermos, especialmente diabetes, hipertrigliceridemia y obesidad (v. más adelante), los pacientes pueden presentar esteatosis en el injerto, que, en ocasiones, progresa a esteatohepatitis no alcohólica.

Debido al elevado número de medicamentos que han de recibir, los pacientes con TH pueden presentar hepatotoxicidad farmacológica.

Retrasplante hepático

Un número relativamente importante de las complicaciones anteriormente descritas provoca disfunción grave del injerto que puede causar la muerte del paciente o requerir un retrasplante. Alrededor del 5%-10% de los trasplantes que se realizan actualmente corresponden a retrasplantes. Sus indicaciones más frecuentes son los problemas técnicos (fallo primario del injerto o complicaciones arteriales y biliares), la recidiva de infección por virus de la hepatitis C y, en menor medida, el rechazo.

COMPLICACIONES EXTRAHEPÁTICAS

Los pacientes con TH presentan numerosas complicaciones extrahepáticas (cuadro 45-5) que, en su mayoría, están relacionadas con la administración de fármacos inmunodepresores.

Infecciones

Son las complicaciones más comunes (50%-70%) y constituyen la primera causa de muerte en pacientes con TH. Desde el punto de vista cronológico se distinguen tres períodos: el primer mes postrasplante, meses 2-6 y más allá de los 6 meses. Desde el punto de vista patogénico, las infecciones pueden ser de dos tipos. Unas están relacionadas principalmente con la intervención quirúrgica y maniobras invasivas asociadas a la misma: infecciones de la herida quirúrgica, bacteriemias e infecciones respiratorias, urinarias y por catéter endovenoso, de etiología predominantemente bacteriana, especialmente por enterobacterias, *Pseudomonas* spp. y estafilococos. Estas infecciones aparecen principalmente durante el postoperatorio inmediato y en su génesis también pueden influir las deficiencias

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 45-5 Principales complicaciones extrahepáticas en pacientes con trasplante hepático

- Infecciones
  - Bacterianas (principalmente bacilos gramnegativos y estafilococos)
    - Herida quirúrgica (cutánea o intraabdominal)
    - Bacteriemias
    - Respiratorias
    - Vías biliares
    - Urinarias
    - Catéter intravenoso
    - Otras: micobacterias
  - Víricas: citomegalovirus, herpesvirus, virus de Epstein-Barr, varicela-zóster
  - Fúngicas: *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *P. jirovecii*
- Tumores *de novo*
  - Linfomas no hodgkinianos, especialmente de células B
  - Epitelioma cutáneo
  - Carcinoma de vejiga urinaria
  - Carcinoma de cuello de útero
  - Carcinoma orofaríngeo
  - Cáncer de pulmón
- Insuficiencia renal
- Hipertensión arterial
- Complicaciones metabólicas
  - Diabetes mellitus
  - Obesidad
  - Hiperlipidemia: hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia
  - Síndrome metabólico
- Otras
  - Enfermedad cardiovascular
  - Complicaciones neurológicas
  - Osteoporosis
  - Complicaciones respiratorias no infecciosas
  - Mielotoxicidad
  - Alteraciones del aspecto físico

inmunitarias relacionadas con la hepatopatía previa al trasplante o determinadas complicaciones quirúrgicas (p. ej., infección de bilomas secundarios a fugas biliares). El segundo tipo de infecciones son las causadas por gérmenes oportunistas, en cuya patogenia intervienen fundamentalmente los defectos de la inmunidad celular asociada a la administración de fármacos inmunodepresores y entre las que destacan las siguientes: a) infecciones fúngicas, especialmente por *Candida* spp. y, en menor medida, *Aspergillus* spp. y *P. jirovecii;* b) infecciones víricas, en particular por citomegalovirus (CMV), herpesvirus y virus de la varicela-zóster, y c) infecciones por determinadas bacterias en las que el déficit inmunológico desempeña un papel fundamental, como la tuberculosis. Las infecciones por microorganismos oportunistas suelen observarse a partir del primer mes postrasplante. Su incidencia puede aumentar en caso de rechazo que requiera dosis elevadas de inmunodepresores.

Por ello, todos los pacientes trasplantados reciben en mayor o menor medida distintas profilaxis antiinfecciosas: a) profilaxis antibacteriana perioperatoria, iniciada en la inducción anestésica hasta 12-24 h del postoperatorio; b) antifúngicos tópicos, administrados durante los primeros meses para prevenir las infecciones digestivas por *Candida* spp., y c) cotrimoxazol como profilaxis frente a *P. jirovecii* y toxoplasma. Asimismo, en pacientes con riesgo incrementado de determinadas infecciones también se utilizan las siguientes medidas profilácticas: a) antifúngicos azólicos, especialmente fluconazol, para prevenir candidiasis diseminadas (p. ej., en pacientes con tratamientos antibacterianos o inmunodepresión muy intensa por tratamiento de un episodio de rechazo); b) anfotericina B o equinocandinas para prevenir infecciones por hongos filamentosos (p. ej., en pacientes con hospitalización pretrasplante prolongada en cuidados intensivos); c) ganciclovir o valganciclovir para prevenir la infección por CMV en enfermos con riesgo especialmente elevado (p. ej., pacientes seronegativos antes del trasplante o receptores de re-TH); d) isoniazida en pacientes con antecedentes de tuberculosis y/o intradermorreacción a la tuberculina positiva, y e) algunos equipos de trasplante también prescriben descontaminación intestinal selectiva en las primeras semanas postrasplante. Después del sexto mes, las infecciones y su incidencia dependen del grado de inmunodepresión de cada paciente y pueden ser similares a la población general en pacientes con dosis bajas de inmunodepresores.

Tumores *de novo*

Son una causa frecuente de muerte tardía en pacientes con TH. En relación con la población general, los pacientes con TH presentan un riesgo aumentado de epitelioma cutáneo, linfomas (especialmente de células B) y cáncer de orofaringe, pulmón, vejiga urinaria y cuello uterino. Ya que una buena parte de estos tumores se relacionan con infecciones por virus (p. ej., virus de Epstein-Barr en linfomas y cáncer orofaríngeo, o papilomavirus en el cáncer cutáneo y de cuello uterino), es lógico pensar que la inmunodepresión farmacológica de estos pacientes desempeña un papel preponderante en su patogenia. Por el contrario, los pacientes trasplantados no presentan un riesgo especialmente elevado para otros tumores, muy comunes en la población general, como cáncer de mama, próstata o colon (con la excepción de neoplasia de colon en pacientes trasplantados por colangitis esclerosante primaria y que también presenten colitis ulcerosa). La probabilidad de tumores *de novo* después del TH es de alrededor del 20% a los 10 años del trasplante.

Insuficiencia renal

Su incidencia es de alrededor del 60%, y puede ser precoz (dentro de los primeros días del trasplante) o tardía. En la patogenia de la insuficiencia renal precoz intervienen distintos factores, especialmente la existencia de insuficiencia renal pretrasplante, alteraciones hemodinámicas perioperatorias y administración de fármacos potencialmente nefrotóxicos, como tacrolimus y ciclosporina, y otros (p. ej., anfotericina B).

La insuficiencia renal postrasplante tardía es debida fundamentalmente a la administración de tacrolimus o ciclosporina. La nefrotoxicidad de estos fármacos se relaciona con su potente acción vasoconstrictora y profibrótica renal. También pueden influir otras circunstancias que son frecuentes en pacientes con TH, como diabetes, hipertensión arterial o crioglobulinemia relacionada con infección por virus de la hepatitis C. Alrededor del 5% de los pacientes acaba por desarrollar insuficiencia renal progresiva con necesidad de diálisis y/o trasplante renal. Debido a que tacrolimus y ciclosporina desempeñan un papel relevante en la mayoría de los casos de insuficiencia renal después del TH, estos fármacos han de ser sustituidos parcial o totalmente por otros productos inmunodepresores no nefrotóxicos en una proporción notable de pacientes.

Otro aspecto que merece consideración es la posibilidad de empeoramiento de la insuficiencia renal por procesos intercurrentes, como pérdida de volumen extracelular por vómitos o diarreas (en muchas ocasiones relacionados con cuadros aparentemente banales), infecciones o administración de otros fármacos potencialmente nefrotóxicos, que pueden llegar a desencadenar insuficiencia renal grave.

Hipertensión arterial

Aproximadamente, el 50% de los pacientes con TH presentan hipertensión arterial. Se estima que esta complicación es tres veces más frecuente en pacientes con TH que en la población general de edad y sexo similares. En su patogenia desempeña un papel importante la administración de ciclosporina y tacrolimus, por su efecto vasoconstrictor y, en menor medida, la administración de corticoides, por su efecto mineralocorticoideo favorecedor de retención renal de sodio y agua.

Complicaciones metabólicas

Los pacientes con TH presentan con frecuencia diabetes mellitus, relacionada en gran parte con los siguientes factores: a) administración de corticoides, que provocan aumento de la resistencia a la insulina; b) administración de tacrolimus y, en menor medida, ciclosporina, ya

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

que ambos fármacos reducen la síntesis y/o excreción de insulina, y c) existencia de diabetes previa al trasplante, que suele persistir después del mismo. La incidencia de diabetes mellitus postrasplante es de alrededor del 25% en períodos precoces después del trasplante y del 10%-15% en fases más tardías. Una proporción notable de pacientes requiere administración de insulina.

La obesidad también es frecuente en los pacientes con TH (incidencia del 20%-30%). Ello se debe fundamentalmente al incremento de la ingesta secundario a la mejoría importante del estado general, a la liberación de dietas pretrasplante y al sedentarismo, una actitud que, en muchos casos, fue adquirida por pérdida del hábito del ejercicio físico en fases previas al trasplante.

El 30%-40% de los pacientes con TH presentan hiperlipidemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o ambas). Su patogenia está relacionada predominantemente con la administración de determinados inmunodepresores, especialmente glucocorticoides, ciclosporina, sirolimus y everolimus, y con los mismos factores favorecedores de obesidad, antes mencionados.

Debido a que la hiperglucemia, la hiperlipidemia, la obesidad y la hipertensión son componentes importantes del síndrome metabólico, en años recientes este síndrome es reconocido en un número creciente de pacientes con TH.

Otras complicaciones extrahepáticas

Los pacientes con TH presentan un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular, que se ha estimado en unas tres veces mayor que el de la población general. La probabilidad de desarrollar algún evento cardiovascular mayor (isquemia coronaria, accidente vascular cerebral, muerte súbita o arteriopatía vascular periférica grave) en pacientes con TH es de alrededor del 10% a los 10 años del trasplante. Ello está relacionado con la elevada incidencia de factores de riesgo, como hipertensión arterial, diabetes, hiperlipidemia y obesidad. Debido a este hecho, la enfermedad cardiovascular es especialmente frecuente en pacientes trasplantados con síndrome metabólico. La enfermedad cardiovascular es una causa importante de mortalidad tardía.

Las complicaciones neurológicas también son frecuentes en los pacientes con TH. Son debidas fundamentalmente a neurotoxicidad por tacrolimus o ciclosporina. Aunque las manifestaciones clínicas de neurotoxicidad por estos fármacos pueden ser muy variadas, las más relevantes, por la frecuencia de su presentación o gravedad, son: a) temblor; b) convulsiones; c) cuadros abigarrados de encefalopatía, con trastornos motores y de conciencia y mutismo, en cuya patogenia también pueden intervenir otros factores (p. ej., corrección rápida de hiponatremia, administración de mórficos o encefalopatía hepática crónica o recidivante pretrasplante), y d) otras, como cefalea e insomnio.

Otras complicaciones extrahepáticas de interés son: a) osteoporosis, relacionada especialmente con patología pretrasplante y administración de corticoides postrasplante y que se asocia a fracturas patológicas y presentación frecuente de dolores óseos con menoscabo significativo de la calidad de vida; b) complicaciones respiratorias no infecciosas, como derrame pleural o distrés respiratorio, especialmente durante el período postoperatorio inmediato; c) depresión de la médula ósea por acción tóxica de diversos inmunodepresores, como micofenolato, azatioprina, sirolimus o everolimus, y d) alteraciones del aspecto físico, como hirsutismo, aspecto cushingoide e hipertrofia gingival, secundarias a efectos adversos de algunos inmunodepresores, especialmente glucocorticoides y ciclosporina.

RESULTADOS

A pesar del elevado número de complicaciones que presentan los pacientes con TH, su supervivencia es buena. En la actualidad, la supervivencia es de alrededor del 85% al año del trasplante; del 70%, a los 5 años, y del 60%, a los 10 años. Es importante señalar que la supervivencia de estos pacientes ha experimentado un ascenso gradual a lo largo de los últimos años. Así, según el Registro Español de Trasplante Hepático, la supervivencia al año del trasplante fue del 70% en los pacientes trasplantados durante el período 1984-1990, del 81% durante el período 1991-1999, y del 86% durante el período 2000-2008.

En períodos precoces postrasplante (p. ej., dentro del primer año), las causas más frecuentes de mortalidad son las infecciones y problemas quirúrgicos. En períodos más tardíos, las causas predominantes de muerte son la recidiva de la enfermedad previa al trasplante (especialmente de la hepatitis C), enfermedad cardiovascular y tumores *de novo*.

La calidad de vida de los pacientes supervivientes es buena o satisfactoria en la mayoría de los casos. No obstante, debido a las numerosas complicaciones, aproximadamente el 10%-20% de los pacientes tiene una calidad de vida mediocre o mala. Por otra parte, hay que indicar que la reinserción sociofamiliar no se alcanza adecuadamente en alrededor del 25% de casos. La reinserción laboral es aún más problemática debido a la edad relativamente avanzada de una buena parte de los receptores del trasplante (edad media de aproximadamente 55-60 años).

PERSPECTIVAS FUTURAS

Actualmente los tres problemas principales del TH son: a) el escaso número de injertos en relación con el elevado número de pacientes candidatos a esta terapéutica; b) la recidiva de la infección del virus de la hepatitis C por su frecuencia y gravedad (aunque en el futuro dejará de ser un problema relevante), y c) los efectos secundarios adversos de los fármacos inmunodepresores. Frente al primer problema, en la década actual sólo se vislumbran dos posibilidades, ambas aún de tipo experimental: mejorías técnicas en la preservación de órganos para trasplante con objeto de aprovechar órganos que actualmente se desechan (p. ej., hígados con esteatosis importante) y la obtención de injertos a partir de hígados de cadáver (o cerdo) a los que se aplicaría un proceso de descelularización, con aislamiento de la matriz extracelular y posterior repoblación de la misma a partir de células del receptor. En relación con la recidiva de la infección por virus C, se esperan avances terapéuticos con la utilización de fármacos antivirales más eficaces. Finalmente, la introducción de nuevos productos inmunodepresores o la optimización de los regímenes inmunodepresores actuales probablemente permitirán una reducción significativa de complicaciones postrasplante, con un efecto beneficioso en la supervivencia, especialmente a largo plazo, y en la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Berenguer J, Parrilla P. Trasplante hepático. 2.ª ed. Madrid: Elsevier España; 2007.

Busuttil RW, Klintmalm GK. Transplantation of the liver. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2005.

Documento de consenso de la sociedad española de trasplante hepático. Acceso al trasplante hepático, indicaciones controvertidas, priorización de la lista de espera e indicadores de calidad. Gastroenterol Hepatol 2008;31:82-91.

Documento de consenso de la sociedad española de trasplante hepático. Lista de espera, trasplante pediátrico e indicadores de calidad. Gastroenterol Hepatol 2009;32:702-16.

Killenberg PG, Clavien J-P. Medical care of the liver transplant patient. 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2006.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury (DILI). Clin Pharmacol Ther 2011;89:806-15.

Bartolozzi C, Lencioni R, eds. Liver Malignancies. Diagnostic and Interventional RadiologyBerlin: Springer-Verlag; 1999.

De Franchis R, Baveno V. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol 2010;53:762-8.

EASL Clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2010;53:397-417.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

EASL Clinical Practice Guidelines. EASL recommendations on the treatment of hepatitis C 2015. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2015. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.025.

EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. European Association For The Study Of The Liver. J Hepatol 2009;50:227-42.

Fontana R, Seef L, Andrade RJ, Björnsson E, Day CP, Serrano J, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. Hepatology 2010;52:730-42.

Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. Semin Liver Dis 2010;30:61-74.

Gallagher MC, Dooley JS. Extrahepatic biliary obstruction: systemic effects, diagnosis and management. En: Rodés J, Benhamou JP, Blei A, Reichen J, Rizzetto M, eds. Textbook of clinical hepatology from basic science to clinical practice. 3rd ed. Oxford: Blackwell; 2007.

García-Pagán JC, Seijo S, Bosch J. Portal and Splenic Vein Thrombosis. En: Boyer T, Sanyal A, Zakim, Boyer's Hepatology, eds. A Textbook of Liver Disease. New York: Elsevier; 2011.

Herrero JI, Prieto J. Metabolismo de la bilirrubina y sus trastornos. En: Berenguer J, ed. Gastroenterología y Hepatología. 3.ª ed. Madrid: Elsevier Science; 2002. p. 585-90.

Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. Nat Rev Drug Discov 2005;4:489-99.

Lee PL, Beutler E. Regulation of hepcidin and iron-overload disease. Annu Rev Pathol Mech Dis 2009;4:489-515.

Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, García-Cortés M, Fernández MC, Romero-Gómez M, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. Hepatology 2009;49:2001-9.

Mehta G, Abraldes JG, Bosch J. Developments and controversies in the management of oesophageal and gastric varices. Gut 2010;59:701-75.

Quiroga J. Bile salts, bile flow and cholestasis. En: Prieto J, Rodés J, Shafritz DA, eds. Hepatobiliary diseases. Berlin: Springer Verlag; 1992. p. 201-80.

Seijo-Ríos S, Tandón P, Bosch J, García-Pagán JC. En: DeLeve LD, García-Tsao G, eds. Budd-Chiari syndrome. Vascular Liver Disease. Mechanisms and Management. New York: Springer; 2011. p. 197-211.

U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hemochromatosis: recommendation statement. Am Fam Physician 2007;75:1696-8.

Zimmerman HJ. Hepatotoxicity. The adverse effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EXAMEN CLÍNICO DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Capítulo 46

J. R. González Juanatey | J. Cinca Cuscullola

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

J. R. González Juanatey

El desarrollo de nuevos métodos diagnósticos que permitan orientar el diagnóstico clínico no debe nunca suplir a una correcta anamnesis y exploración física y, con ello, se ha de hacer un uso racional de la tecnología. En la historia clínica dirigida hacia el estudio de patología cardiovascular se deben recoger datos sobre los antecedentes personales y familiares del paciente relacionados con los factores de riesgo y con enfermedades cardiovasculares, así como comorbilidades, con especial atención a las que puedan asociarse con aquellas o influir en las decisiones terapéuticas (p. ej., enfermedades bronquiales, digestivas, cerebrovasculares, etc.). Además, se indagará la presencia de síntomas y signos típicos, entre los cuales los más relevantes son los descritos a continuación.

DISNEA

La disnea puede definirse como sensación de falta de aire, y se considera patológica cuando aparece en reposo o con un nivel de esfuerzo inferior al esperado. Es el síntoma fundamental de las enfermedades cardíacas y respiratorias, aunque también puede observarse en situaciones como ansiedad, obesidad, falta de entrenamiento o anemia. Según la causa que la genere, la disnea puede presentarse de forma aguda (edema agudo pulmonar, asma, traumatismo torácico, embolia pulmonar, neumotórax espontáneo, ansiedad/hiperventilación) o crónica (enfermedades cardiovasculares, pulmonares pleurales o de la pared torácica, anemia).

Fisiopatología (fig. 46.1)

La disnea que aparece en enfermedades cardiovasculares se produce en aquellas entidades en las que el llenado de las cavidades izquierdas se produce con dificultad. El aumento de presión telediastólica del ventrículo izquierdo (PTDVI) se transmite retrógradamente hacia las venas y capilares pulmonares (hipertensión venocapilar). La elevación de presión hidrostática a nivel del capilar pulmonar produce trasudación de líquido inicialmente al intersticio (presión intracapilar 18-25 mm Hg) engrosando la membrana alveolocapilar y dificultando el intercambio gaseoso. Si el incremento de presión se mantiene (presión intracapilar 25 mm Hg) o este se produce de forma aguda, el trasudado puede alcanzar el espacio alveolar (edema alveolar). En condiciones normales, el líquido trasudado es drenado por el sistema linfático local y por eso no se acumula; cuando la formación de trasudado es mayor a la capacidad de drenaje y, sobre todo, cuando este ocurre de forma aguda, se producirá acumulación de líquido.

Tipos

Un paciente con enfermedad cardiovascular puede presentar diferentes tipos de disnea, que se detallan a continuación.

Disnea de esfuerzo

La disnea de esfuerzo es la sensación de dificultad respiratoria que aparece con esfuerzos de intensidad menor a lo esperable. Es la manifestación más frecuente de la insuficiencia cardíaca izquierda o de patología de la válvula mitral, también puede ser manifestación de isquémica miocárdica. En relación con la intensidad del esfuerzo que genera la sensación de dificultad respiratoria, esta es clasificada en cuatro estadios por la *New York Heart Association* (NYHA) (v. cap. 50, Insuficiencia cardíaca).

Ortopnea

Es la disnea que aparece en posición de decúbito y que obliga al paciente a aumentar el número de almohadas con el fin de paliar la sensación de ahogo. Se debe a que en decúbito se produce una redistribución de la sangre desde las extremidades inferiores y circulación esplácnica, incrementando el volumen sanguíneo intratorácico y la presión del capilar pulmonar y también disminuyendo la capacidad vital. Además, la elevación del diafragma contribuye a limitar aún más la ventilación y, en conjunto, todos estos fenómenos alteran el intercambio gaseoso, para generar la disnea. En la práctica clínica podemos valorar el grado y la progresión de ortopnea interrogando el número de almohadas que utiliza el paciente.

Disnea paroxística nocturna

Se caracteriza por crisis de disnea aguda que ocurre 2 a 4 h después de acostarse, de unos 10-30 min de duración, que despiertan al paciente y le obligan a incorporarse en la cama o ir en busca de aire a la ventana. Suele producirse en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada o avanzada. Entre los mecanismos que la provocan se encuentran el aumento del volumen intratorácico de sangre en posición de decúbito, la disminución de los impulsos adrenérgicos al ventrículo izquierdo y la depresión nocturna, normal, del centro respiratorio.

Disnea de reposo

Asociada a signos de hipoxia, se da en el edema agudo pulmonar y requiere una intervención terapéutica urgente. Se debe a la ocupación de los espacios alveolares por el líquido de trasudación de los capilares pulmonares que se produce en situaciones de insuficiencia cardíaca izquierda aguda secundaria a síndrome coronario agudo, crisis hipertensiva, insuficiencia valvular mitral aguda y arritmias rápidas del tipo fibrilación auricular, de forma especial en los casos en los que el llenado ventricular se encuentra limitado, entre otras.

DOLOR TORÁCICO

Es una de las manifestaciones cardinales de la patología cardiovascular. Requiere un estudio cuidadoso para poder descartar aquellos procesos que cursan con dolor torácico asociados a un elevado riesgo de muerte. Existen múltiples causas extracardíacas que pueden cursar con dolor torácico, procedentes del aparato respiratorio, digestivo u osteomuscular y de origen psicógeno (fig. 46-2).

Es preciso evaluar exhaustivamente las características del dolor, como son su localización e irradiación, el tipo, la duración, los factores desencadenantes o agravantes y los que lo alivian. Una adecuada anamnesis es esencial para el diagnóstico diferencial. A continuación, se exponen las enfermedades cardiovasculares más relevantes que originan dolor precordial.

Cardiopatía isquémica

El *dolor torácico* secundario a la isquemia del miocardio se define como angina de pecho. Se desencadena al alterarse el equilibrio entre el aporte y la demanda miocárdica de oxígeno. Así, en la angina crónica estable, la estenosis fija producida por una placa de ateroma en la arteria coronaria limita el aporte de sangre e impide un incremento adecuado del flujo con el aumento del trabajo cardíaco (una lesión normalmente es restrictiva al flujo cuando reduce el diámetro del vaso > 70%). Los síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto de miocardio) se deben a estenosis dinámicas variables, ya sea por un trombo, por un espasmo o por una combinación de ambos (fig. 46-3). Un fallo de la vasodilatación coronaria periférica, una reducida capacidad del transporte de oxígeno por la sangre y una presión de perfusión coronaria baja pueden agravar el aporte ya disminuido. En cuanto a la demanda miocárdica de oxígeno, esta se incrementa con aumentos de la frecuencia cardíaca, de la contractilidad miocárdica o de la tensión de la pared ventricular izquierda.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

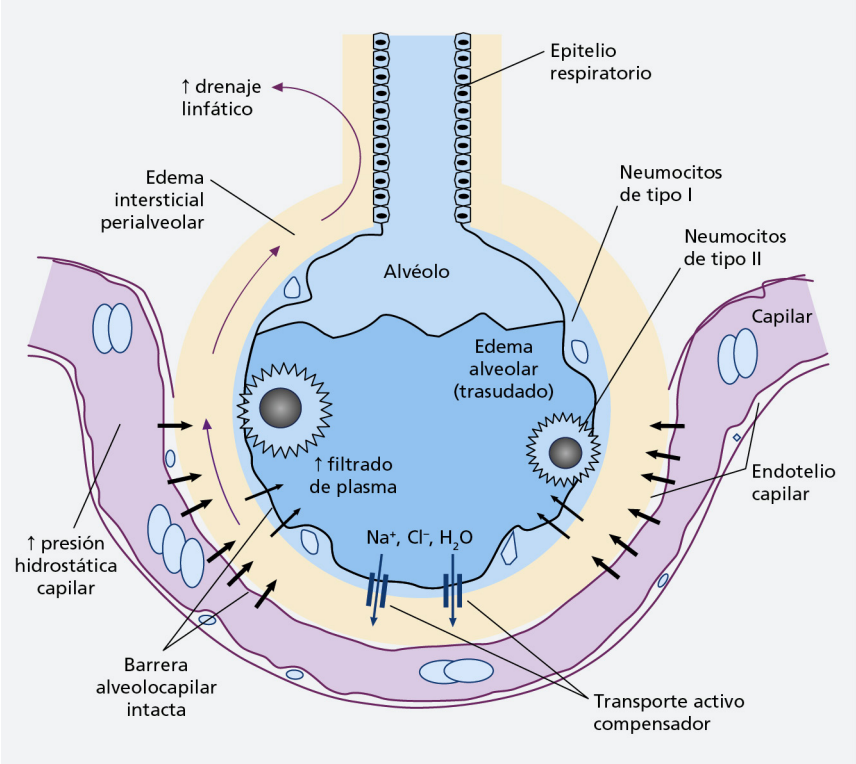


Figura 46-1 Patogenia del edema pulmonar cardiogénico. El mecanismo iniciador es el aumento de la presión hidrostática venocapilar pulmonar. En consecuencia, existe un aumento del filtrado plasmático al intersticio y al espacio alveolar que no se compensa por el drenaje linfático intersticial. La acumulación de líquido en el alvéolo pone en marcha mecanismos de transporte activo de sodio, cloro y agua a través de bombas localizadas en los neumocitos de tipos 1 y 2, y acuaporinas hacia el espacio intersticial. El epitelio alveolar y el endotelio capilar permanecen intactos en el edema cardiogénico, a diferencia del no cardiogénico.

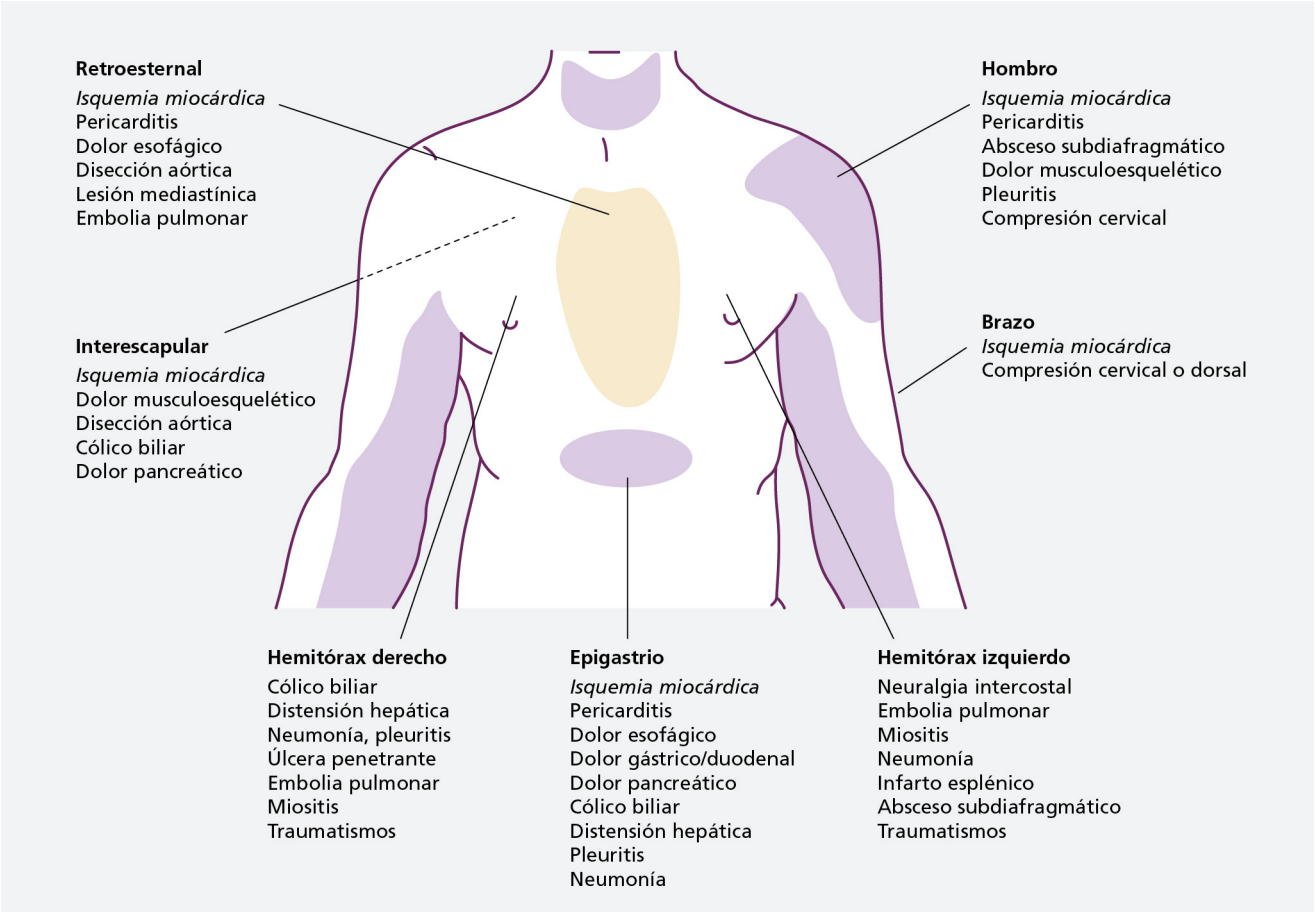


Figura 46-2 Posibles causas de dolor torácico en relación con su localización.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

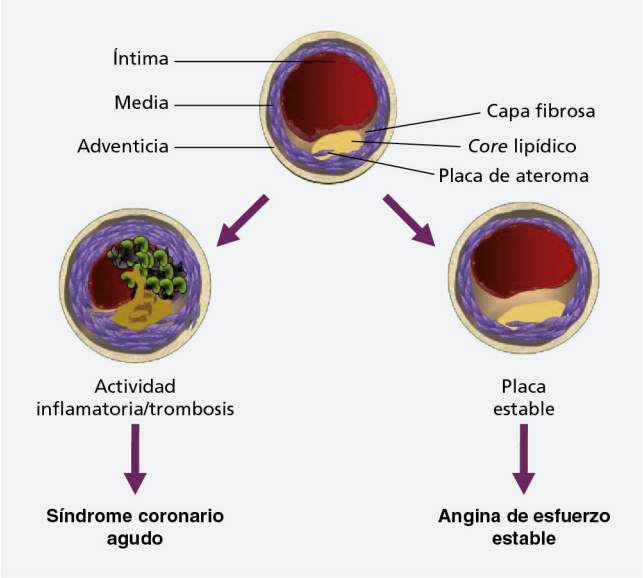


Figura 46-3 Una placa de ateroma es estable cuando presenta una gruesa capa fibrosa y un *core* (núcleo) lipídico relativamente pequeño, crece paulatinamente para ocluir la luz del vaso y provoca angina durante la actividad física (angina de esfuerzo estable), generalmente cuando la obstrucción luminal supera el 70%. Cuando la capa fibrosa se ulcera o se rompe, se forma un trombo fibrinoplaquetario sobre la placa que ocluye la luz del vaso de forma brusca y provoca un síndrome coronario agudo: angina inestable (si la recanalización se produce precozmente) o infarto de miocardio (cuando no existe recanalización o es tardía). Estas placas vulnerables pueden permanecer silentes, dado que la oclusión de la luz del vaso es insignificante, y presentarse con un síndrome coronario agudo.

Clínicamente, el dolor típico de la angina se caracteriza por su localización retroesternal, su carácter opresivo, su relación con el ejercicio o las emociones y su cese con el reposo o la administración de nitroglicerina sublingual. En algunos casos, la angina puede tener una presentación clínica atípica. Cuando el dolor es prolongado y no cede con el reposo y la nitroglicerina sublingual, puede estar relacionado con un síndrome coronario agudo.

En ocasiones, la angina se presenta con una localización fuera del tórax, como un dolor en el brazo, más frecuentemente en el izquierdo, en las muñecas, en el cuello o en las mandíbulas. El dolor muy localizado, en un área menor de 3 cm de diámetro y el que se reproduce a la presión sobre la piel o un punto muy concreto de la pared torácica, no suele tener un origen isquémico. La irradiación del dolor al brazo izquierdo es típica del dolor isquémico. La irradiación al cuello y a las mandíbulas en más típica del infarto. La duración del dolor en la angina de pecho suele ser breve, entre 2 y 10 min, aunque, si es sólo de pocos segundos, es poco probable que sea de origen isquémico. Cuando el dolor típico de la angina aparece en reposo o se prolonga por más de 10 min, debe hacer sospechar una angina inestable o un infarto.

La angina de pecho típicamente se desencadena con el esfuerzo, y más frecuentemente por la mañana, cuando hace frío y asociada a comidas copiosas. Los episodios de angina sin relación con el esfuerzo deben hacer pensar en vasoespasmo como posible mecanismo.

Pericarditis aguda

El dolor torácico es el síntoma más frecuente de la pericarditis aguda. Se localiza a nivel precordial o retroesternal, en ocasiones lateralizado hace el hemitórax izquierdo. Cronológicamente se instaura de forma rápida, en horas o pocos días, no tan brusca como el dolor del infarto agudo de miocardio. Aparece en reposo y no se modifica con el ejercicio. Presenta irradiaciones típicamente a la región supraclavicular, sobre todo a nivel de los trapecios. Los pacientes definen el dolor con una cualidad pleurítica («como un cuchillo») y se exacerba con los movimientos torácicos y del tronco, empeorando en decúbito y aliviados con la sedestación. La intensidad del dolor que refieren los pacientes es variable entre pacientes, habitualmente de intensidad ligera a moderada. Algunos pacientes pueden definir el dolor como opresivo, recordando al dolor de la cardiopatía isquémica.

Disección aórtica

El dolor se origina por la expansión del aneurisma, que estimula las terminaciones nerviosas de la adventicia y suele presentarse repentinamente como un dolor de gran intensidad que, de forma característica, se irradia a la espalda y a la región interescapular. Tiende a desplazarse en el sentido en el que progresa la disección.

Embolia pulmonar

El dolor torácico de la embolia pulmonar masiva se debe a la distensión de la arteria pulmonar secundaria a la hipertensión pulmonar. Suele ser de instauración súbita, frecuentemente se acompaña de disnea y puede modificarse con los movimientos respiratorios. Si se produce infarto pulmonar, puede irritar la superficie pleural adyacente y causar dolor horas e incluso días más tarde.

Palpitaciones

Son la percepción consciente y desagradable de los latidos cardíacos y se describen como un golpeteo o pinchazos en el tórax, sensación de latidos en el cuello, o saltos o falta de latido. Pueden aparecer en las situaciones que se exponen a continuación.

Palpitaciones en ausencia de enfermedad cardíaca

Suelen aparecer en personas totalmente sanas bajo presión emocional o como manifestación de ansiedad. Si las palpitaciones son rápidas, pueden ser el reflejo de una taquicardia sinusal banal, cuyo inicio y final suelen ser graduales e insidiosos.

Palpitaciones secundarias a arritmias

No siempre reflejan enfermedad. Las arritmias que producen palpitaciones con más frecuencia son: 1) extrasístoles, que se perciben como falta de algún latido o un latido adicional, en algunos casos de mayor intensidad; 2) taquicardia paroxística supraventricular, de inicio y terminación típicamente súbitos, lo que el paciente puede identificar junto con la regularidad y rapidez de los latidos, y 3) fibrilación auricular, en la que las palpitaciones son rápidas y típicamente irregulares.

Palpitaciones secundarias a alteraciones hemodinámicas

Las palpitaciones pueden ser la manifestación de contracciones ventriculares hiperdinámicas que se producen en situaciones de aumento del volumen sistólico de sangre (insuficiencias valvulares, cortocircuitos o fístulas intracardíacas y extracardíacas, bradicardia) o en circunstancias de circulación hipercinética, como embarazo, síndrome carcinoide y feocromocitoma.

SÍNCOPE

El síncope se define como una pérdida transitoria del conocimiento debida a una hipoperfusión cerebral global transitoria caracterizada por ser de inicio rápido, duración corta y recuperación espontánea completa. Debemos diferenciar el síncope de otras causas de pérdida transitoria del conocimiento que pueden ser traumáticas o no traumáticas (crisis epiléptico, psicógeno, patología vascular cerebral, otras). La anamnesis tiene una gran importancia para el diagnóstico diferencial del síncope.

Fisiopatológicamente la característica común del síncope es una caída de la presión arterial sistémica con una reducción global del flujo sanguíneo cerebral.

La presión arterial viene determinada por dos componentes: el gasto cardíaco y las resistencias vasculares periféricas; descensos transitorios en cualquiera de ellos o en ambos pueden desencadenar un síncope. Podemos definir tres grupos fisiopatológicos de síncope: síncope debido a hipotensión ortostática, síncope reflejo (vasodepresor, cardioinhibitorio o mixto) y síncope cardiovascular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Episodios de hipoperfusión cerebral de 6-8 s son suficientes para causar una pérdida transitoria del conocimiento.
El síncope típico es breve, habitualmente, de escasos segundos de duración. De manera excepcional el síncope puede ser más prolongado, de minutos de duración, dificultando en estos casos el diagnóstico diferencial.
La presencia de desencadenantes nos ayudará en el diagnóstico y la caracterización del tipo de síncope. Así la identificación de estímulos dolorosos, ortostatismo previo, bipedestación prolongada u otros, previos al síncope, establecerán la sospecha diagnóstica de síncope y de su mecanismo fisiopatológico subyacente. La recuperación del conocimiento suele ser rápida y completa.
No es infrecuente la amnesia retrógrada del síncope, siendo de gran valor la interrogación de testigos.
En ocasiones, el paciente puede percibir sensaciones que preceden el síncope inminente denominadas *pródromos.* Cuando esta percepción no se sucede de síncope, comúnmente se denomina *presíncope.*

CIANOSIS

La cianosis se define como una coloración azulada de piel y mucosas, debida a un aumento en la cantidad de hemoglobina reducida, o de pigmentos anormales de hemoglobina, en la sangre que perfunde esos tejidos. El momento de su aparición puede orientar hacia su posible causa. Cabe distinguir dos tipos: cianosis central y periférica.

Cianosis central

Se debe a la caída de la saturación arterial de oxígeno (habitualmente < 85%) y aparece en cardiopatías congénitas con cortocircuito derecha-izquierda o bien en enfermedades pulmonares en las que la sangre, al pasar por los pulmones, no se oxigena suficientemente. Se puede detectar en mucosas, en las conjuntivas, en la cara interna de los labios y en las mejillas o la lengua. No suele desaparecer al frotar o calentar la piel.

Cianosis periférica

Aparece cuando el flujo sanguíneo a través de la piel se encuentra enlentecido o disminuido, lo que sucede con la exposición al frío, en pacientes con *shock,* insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad vascular periférica. Se debe a una excesiva extracción de oxígeno por los tejidos. Existe, además, vasoconstricción cutánea, especialmente en las zonas descubiertas, que favorece la aparición de la cianosis. La piel de las partes acras y superficiales (dedos, mejillas, nariz) se encuentra pálida y fría. Tiende a desaparecer al calentar la superficie afecta. Si se presenta en una sola extremidad, se debe sospechar oclusión arterial o venosa.

EDEMAS

Los edemas son el aumento del volumen de líquido extracelular en el espacio intersticial. La sensación que experimenta el paciente es de hinchazón y se hacen detectables en la exploración física (aparición de fóvea en la zona de presión digital) cuando ya se han retenido unos 5 L de líquido. Antes de su aparición, el edema cardíaco está precedido por oliguria y aumento de peso.

Etiología

En general, los edemas generalizados pueden tener un origen cardíaco, hepático o renal. La presencia de otros síntomas de insuficiencia cardíaca acompañantes, como la disnea de esfuerzo con intolerancia al decúbito, así como la presencia signos en la exploración física de aumento de la presión venosa central (PVC), de crecimiento cardíaco o cianosis de periferia, sugiere un origen cardíaco. La causa más frecuente de edemas en extremidades inferiores es la insuficiencia venosa crónica, que suele acompañarse de venas varicosas, pigmentación oscura de la piel o úlceras mediales.

Fisiopatología

En el desarrollo del edema en la insuficiencia cardíaca intervienen varios factores. En la insuficiencia cardíaca del lado derecho, o del izquierdo evolucionada (insuficiencia cardíaca global), se produce un aumento de la PVC que favorece la trasudación de plasma en las zonas declive. En la insuficiencia cardíaca izquierda, además, el bajo gasto cardíaco y la reducida presión de perfusión renal estimulan la secreción de renina en el aparato yuxtaglomerular, a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y aumentará la retención de líquido y sodio por el riñón. En los casos avanzados, la reducción del volumen sanguíneo circulante eficaz estimula la liberación de la hormona antidiurética, lo que incrementa aún más la retención hídrica.

Localización

Depende sobre todo de la acción de la gravedad: en los pacientes con movilidad conservada se localiza en las extremidades inferiores, y en los encamados, en la zona sacra.
Cuando la acumulación del líquido es excesiva, puede aparecer en la cavidad peritoneal (ascitis) o de forma generalizada (anasarca) y en membranas serosas (derrame pericárdico, derrame pleural). La anasarca puede verse en insuficiencia cardíaca muy evolucionada, si bien no es frecuente en ausencia de hipoalbuminemia.

OTROS SÍNTOMAS

La tos de origen cardíaco suele ser seca, irritativa, nocturna y con expectoración rosada en el caso de edema de pulmón. La hemoptisis, cuando es secundaria a procesos cardiovasculares, se produce por los siguientes mecanismos: hipertensión venosa pulmonar (estenosis mitral o insuficiencia cardíaca), infarto e hipertensión pulmonar (embolia pulmonar) y rotura arterial (aneurismas arteriales, fístulas arteriovenosas). Mayoritariamente se debe a enfermedad pulmonar.
La nicturia es frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada. La pérdida de peso se observa en los estadios finales de la insuficiencia cardíaca crónica y es un signo de mal pronóstico. El cansancio, la fatiga o la debilidad aparecen en la insuficiencia cardíaca avanzada y en otras situaciones de bajo gasto. La confusión mental es también secundaria a bajo gasto cardíaco. Los síntomas digestivos como náuseas, anorexia y dolor en el hipocondrio derecho se deben a congestión hepática secundaria a insuficiencia cardíaca derecha.
El síndrome de platipnea-ortodeoxia es una causa rara de disnea; los pacientes presentan con el ortostatismo disnea (platipnea) y desaturación (ortodeoxia). Puede ocurrir en presencia de un *shunt* intracardíaco, siendo la comunicación interauricular el defecto cardíaco más común; otros posibles mecanismos de este síndrome son el *shunt* vascular o parenquimatoso pulmonar.
La *bendopnea,* o disnea al inclinarse hacia delante, es un síntoma frecuente de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Un reciente estudio ha descrito su mecanismo fisiopatológico, observándose mediante cateterización derecha un aumento en las presiones de llenado en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca que referían disnea a los 30 s tras inclinarse hacia delante.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Inspección

Inspección general

La inspección visual del paciente aporta una información de extraordinario valor clínico; además de la impresión sobre su estado general, se deben apreciar la coloración de la piel y las mucosas (palidez, cianosis, ictericia, etc.), la constitución física (desproporción en la longitud de los miembros superiores, deformidades torácicas como *pectus excavatum,* obesidad abdominal, etc.) y las alteraciones mucocutáneas (xantomas, arco corneal senil, acropaquia, nevos, etc.).

Inspección del pulso venoso

El estudio de la presión venosa yugular permite estimar a pie de cama el estado de volumen del paciente.
El flujo venoso hacia el corazón derecho presenta una muy escasa pulsatilidad que se acentúa en las venas centrales. La vena yugular externa, en particular la derecha, por su proximidad a la aurícula derecha, es un buen reflejo de sus características hemodinámicas, que, a su vez, dependen de la estructura y función ventricular derecha, de la situación del saco pericárdico, de la hemodinámica y función

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

pulmonar y, en cierta medida, de la estructura y función del corazón izquierdo. La inspección yugular debe llevarse a cabo con el paciente en decúbito semiincorporado a unos 45°.

En condiciones normales, la vena yugular puede no observarse o insinuarse en el cuello por encima de la clavícula; se debe a que su presión normal no suele exceder los 5-6 mm Hg, que equivale a una columna de sangre de 5-6 cm, que es la distancia entre el techo de la aurícula derecha y el origen del cuello. La yugular distendida se debe a un incremento de la presión en su interior que puede estimarse mediante la suma de su distancia vertical en el cuello más 5-6 cm.

La ingurgitación yugular se observa en pacientes con insuficiencia cardíaca (habitualmente derecha en el contexto del *cor pulmonale,* insuficiencia cardíaca global o enfermedades del corazón izquierdo asociadas a hipertensión pulmonar) o procesos que afectan al pericardio (derrame pericárdico/taponamiento cardíaco o pericarditis constrictiva). La presencia de vena yugular externa izquierda aisladamente ingurgitada puede verse por compresión de la vena innominada por una estructura intratorácica (p. ej., aorta aneurismática) o ante la presencia de una vena cava superior izquierda persistente. El aumento de la PVC en ausencia de pulsatilidad podrá hacernos sospechar un síndrome de vena cava superior.

En pacientes con incremento de la presión venosa sin alteraciones en la configuración del pulso, es posible observar a la inspección visual dos ondas positivas separadas por dos «valles» de presión. La primera onda positiva *a* refleja la sístole auricular, se origina por transmisión retrógrada de la presión y precede de forma inmediata al 1.er ruido cardíaco; aunque imposible de visualizar, va seguida de otra onda positiva *c,* debido al desplazamiento auricular del plano auriculoventricular derecho durante la sístole ventricular isovolumétrica; se sigue de un valle sistólico *x* en relación con la relajación auricular y con el descenso del plano de la válvula tricúspide ejercido por la sístole ventricular. Se continúa con una segunda onda positiva *v* asociada al retorno venoso auricular y cuyo vértice coincide con la apertura de la válvula tricúspide y, por tanto, se inscribe inmediatamente tras el 2.° ruido, para completarse el ciclo con un segundo valle diastólico *y* relacionado con el paso de sangre de la aurícula al ventrículo.

Entre las alteraciones en el contorno pulsátil yugular se encuentran:

Cambios en la configuración de la onda a (fig. 46-4). No se observa en pacientes con fibrilación auricular al no existir una contracción efectiva de dichas cámaras cardíacas y en la que se aprecia, según la frecuencia de la respuesta ventricular, un valle diastólico precedido por una onda *v* con un ritmo irregular. Por el contrario, la amplitud de la onda *a* está incrementada en la estenosis tricuspídea, hipertrofia ventricular derecha secundaria a estenosis valvular pulmonar o hipertensión pulmonar; la aurícula derecha realiza una contracción enérgica para mantener el llenado. Pueden observarse ondas *a* «en cañón» en el bloqueo auriculoventricular completo de amplitud incrementada debido a una contracción auricular contra una válvula tricúspide cerrada; pueden detectarse en taquicardias ventriculares o siendo típicamente rítmicas en las taquicardias reentrantes nodales («signo de la rana»), percibidos por los pacientes como latidos rítmicos en el cuello.

Incremento de la amplitud y posición en el ciclo cardíaco de la onda v (v. fig. 46-4). Es característico de la insuficiencia tricuspídea, el cierre incompleto de la válvula provoca un flujo sistólico del ventrículo a la aurícula derecha en el contexto de la insuficiencia cardíaca derecha. Otra situación en la que puede observarse una *onda v* prominente es la presencia de una comunicación interauricular con cortocircuito izquierda-derecha.

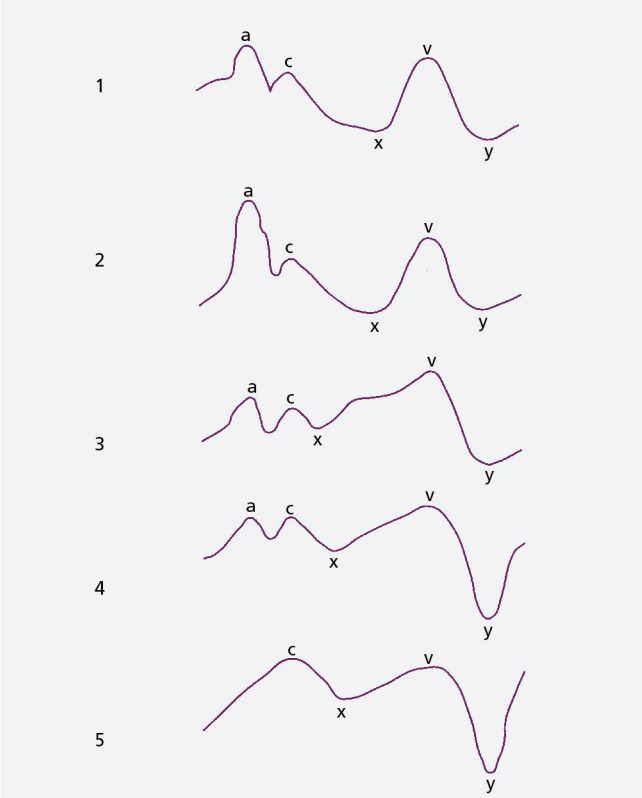


Figura 46-4 Pulso venoso yugular. *1.* Patrón normal. *2.* Onda *a* dominante: se da en situaciones en las que hay mayor resistencia al llenado del ventrículo derecho, como estenosis tricuspídea, estenosis pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, bloqueo auriculoventricular completo, etc. *3.* Onda *v* dominante: se produce en la insuficiencia tricuspídea, cuando esta es intensa, desaparece el valle *x* y se acentúa el valle *x*. *4.* Seno *x* profundo: típico de la pericarditis constrictiva y de la insuficiencia grave del ventrículo derecho, se caracteriza por un descenso rápido y profundo con un ascenso rápido a la línea basal. *5.* Onda *cv,* ausencia de la onda *a*: se observa en la fibrilación auricular.

Palpación

Palpación del pulso arterial

Constituye un reflejo de la onda de flujo/presión arterial que depende de los factores relacionados con el volumen y las características hemodinámicas del flujo a través del vaso y de la transmisión de la onda de presión a lo largo de su pared, condicionadas de forma crítica por sus propiedades físicas (rigidez/distensibilidad). La morfología del contorno del pulso arterial viene determinada por la fusión del flujo pulsátil sistólico anterógrado y del pulso reflejado desde las arterias periféricas.

El pulso carotídeo normal comienza con la evección sistólica, presenta una velocidad de ascenso rápido seguido de un descenso más lento en el que se observa una escotadura que refleja el cierre de la válvula aórtica (onda dicrótica).

La palpación carotídea ocupa un lugar central en la exploración física cardiovascular, junto con la femoral, radial o humeral. Deben distinguirse la amplitud y las características de la onda del pulso, así como su frecuencia y su ritmo con la frecuencia cardíaca.

En condiciones normales, el ritmo de la onda de pulso es regular; una irregularidad completa sugiere fibrilación auricular, y la presencia de latidos irregulares esporádicos se relaciona con extrasístoles.

Diversas situaciones se acompañan de cambios en la amplitud y velocidades de ascenso y descenso. En ancianos, la amplitud del pulso suele aumentar debido a un sistema vascular rígido y frecuentemente asociado a hipertensión sistólica aislada. También se incrementa en estados hiperdinámicos y en la insuficiencia aórtica, en la que, además de un incremento en la amplitud, suele percibirse una onda con velocidades de ascenso y descenso rápidas, fenómenos relacionados con el volumen regurgitante ventricular y con la reducción de las resistencias sistémicas (*pulso en «martillo de agua»* o de *Corrigan*).

Puede observarse un pulso de amplitud disminuida en situaciones de hipovolemia o reducción del volumen latido en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Un pulso de amplitud disminuida, ascenso lento, vibrado y retrasado *(pulso parvus* y *tardus)* es típico de la estenosis aórtica y suele acompañarse de la palpación de un frémito en el hueco supraesternal, aunque puede ser difícil de percibir en ancianos con estenosis aórtica

SECCIÓN III

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

e incremento marcado de la rigidez carotídea. Otros patrones de pulso carotídeo son el pulso con dos ondas sistólicas *(bisferiens):* una primera rápida que, tras un descenso, se continúa con una segunda, correspondiente a la fase final de la eyección; suele observarse en la doble lesión aórtica, en la insuficiencia aórtica grave y también puede observarse en la miocardiopatía hipertrofia obstructiva. El *pulso dicrótico* presenta una doble onda sistólica y diastólica al hacerse palpable la onda dicrótica de reflexión, puede observarse en la sepsis o en la contrapulsación aórtica.

El *pulso alternante* es un patrón que puede observarse en pacientes con insuficiencia cardíaca grave y se debe a la alternancia de la fuerza de contracción ventricular izquierda.

La presión arterial se mide en la práctica clínica diaria mediante esfigmomanómetros calibrados.

Al menos en la primera visita se debe determinar en ambos brazos. Una diferencia mayor de 10 mm Hg se puede asociar a la presencia de enfermedades arteriales. Tan sólo en procedimientos especiales se recurre a la determinación intraarterial.

En el *pulso paradójico* se observa una marcada reducción inspiratoria de la amplitud que se aprecia a la palpación; en condiciones normales, durante la inspiración puede observarse una reducción de la presión arterial sistólica de hasta 10 mm Hg.

Palpación precordial

Se ha de identificar el choque del ápex cardíaco y de impulsos o vibraciones torácicas anormales. El choque del ápex ventricular izquierdo se debe a su retracción durante la sístole y, además de su identificación, debe definirse su localización, intensidad y área. La exploración mediante palpación del ápex se realiza con el paciente en decúbito supino o preferentemente en decúbito lateral izquierdo (posición de Pachón). Aunque existe una amplia variación interindividual, suele localizarse en el 5.° espacio intercostal izquierdo sobre la línea clavicular media, identificándose un único levantamiento protosistólico.

En los pacientes con incremento de la presión sistólica ventricular izquierda (hipertensión arterial y estenosis aórtica) es habitual observar un choque sostenido que dura toda la sístole y con una intensidad aumentada, de localización habitualmente normal y con un ligero aumento de su área. En los pacientes con dilatación ventricular suele apreciarse un choque desplazado hacia abajo y la izquierda de área incrementada, de intensidad aumentada en pacientes con función sistólica mantenida y disminuida en aquellos con disfunción ventricular y/o insuficiencia cardíaca. En los sujetos con sobrecarga ventricular derecha suele palparse un impulso sistólico paraesternal derecho e incluso debajo de la apófisis xifoides. En los pacientes con hipertensión arterial pulmonar suele apreciarse un impulso sistólico en el foco pulmonar (2.° espacio intercostal izquierdo adherido al esternón). El 4.° ruido puede hacerse palpable en situaciones donde existe un aumento de la rigidez del ventrículo izquierdo que dificulta su llenado (hipertrofia ventricular izquierda, estenosis aórtica, infarto de miocardio), y es reflejo de una contracción auricular enérgica; palparemos un levantamiento apical presistólico. El 3.er ruido también puede ser identificado como un levantamiento protodiastólico en presencia de cardiomegalia e insuficiencia cardíaca. Podremos detectar un doble levantamiento sistólico cuando existan áreas de pared ventricular discinéticas o aneurismáticas, en las que levantamiento apical normal puede ir seguido de un segundo levantamiento sistólico de diferente localización que traduce el abombamiento sistólico del área discinética o aneurismática.

Con la palpación del tórax es posible valorar las características del 1.er y 2.° ruidos cardíacos, así como identificar la presencia de chasquidos de apertura valvulares y frémitos como reflejo de la presencia de soplos, en particular eyectivos. La presencia de un frémito sistólico en el área aórtica y en el hueco supraesternal es característica de la estenosis aórtica.

En pacientes con estenosis valvular pulmonar, hipertensión pulmonar y *ductus* arterioso permeable es posible palpar un frémito en el foco pulmonar y sus proximidades.

Auscultación cardíaca

La auscultación cardíaca realizada de forma correcta constituye una gran ayuda diagnóstica en un gran número de cardiopatías. Su dominio requiere un adecuado entrenamiento clínico. Se lleva a cabo con un fonendoscopio, que consta de una membrana y una campana; con la primera se perciben mejor los sonidos de alta frecuencia (soplos sistólicos, 1.er y 2.° ruido, chasquidos y clics, así como roces pericárdicos); con la campana se identifican los sonidos de bajas frecuencias (soplos diastólicos de llenado y 3.er y 4.° ruidos). La tabla 46-1 resume los tipos y las características de los ruidos cardíacos. La identificación de los ruidos cardíacos normales que determinan la sístole y la diástole es la base de la auscultación. El 1.er ruido determina el inicio de la sístole, coincide con el pulso carotídeo y tiene una menor duración que la diástole.

En el tórax existen áreas favorables para la auscultación selectiva de cada válvula del corazón (fig. 46-5). Se describen así un foco aórtico, uno aórtico accesorio, uno pulmonar, uno mitral y uno tricuspídeo. Estas zonas no son exclusivas: los soplos sistólicos aórticos se escuchan en el foco aórtico, pero también en el aórtico accesorio y en el mitral, e incluso en las carótidas; es lo que se denomina *área aórtica.* Los soplos diastólicos aórticos se escuchan mejor en el foco aórtico accesorio, con el paciente inclinado hacia delante y en apnea postespiratoria.

Los soplos pulmonares son los más localizados, restringidos a los focos pulmonar y aórtico accesorio. Los soplos mitrales se oyen en el foco mitral y se irradian hacia la axila; los tricuspídeos, en el foco tricuspídeo, a la derecha del esternón y también en la punta.

Ruidos cardíacos

Aunque en su génesis participa un gran número de fenómenos, en el primero influyen, de forma preferente, el cierre mitral y el tricuspídeo, y en el segundo, el aórtico y el pulmonar.

Tabla 46-1 Tipos y características de los ruidos cardíacos

RUIDO	LOCALIZACIÓN EN EL CICLO CARDÍACO	MECANISMO	IMPLICACIÓN CLÍNICA
4.° ruido	Presistólico, antes del 1.er ruido	Contracción enérgica de aurícula	Patológico. HTA, alteración de la distensibilidad del VI o del VD
1.er ruido	Inicio de la sístole ventricular	Cierre de válvulas AV	Fisiológico si es normal
Clics mesotelesistólicos	Mesotelesistólicos	Desplazamiento posterior hacia aurícula de valvas mitrales (posterior)	Patológicos. Aislados o antes de soplos sistólicos por insuficiencia mitral
2.° ruido	Fin de la sístole	Cierre de válvulas sigmoideas, aórtica y pulmonar	Fisiológico si es normal
Chasquidos de apertura	Inicio de la diástole, después del 2.° ruido. Inicio de la sístole, después del 1.er ruido	Apertura de la válvula AV enferma (reumática), aperturas sigmoideas enfermas	Patológicos. Estenosis mitral y tricuspídea. Estenosis aórtica y pulmonar
3.er ruido	Protodiastólico	Distensión ventricular súbita en la fase de llenado rápido	Fisiológico en niños y adultos jóvenes. Patológico en el resto

AV: auriculoventricular; HTA: hipertensión arterial; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

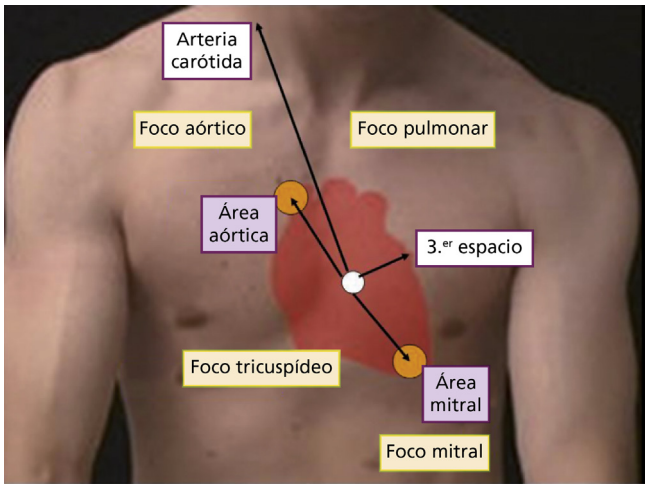


Figura 46-5 Localización de las áreas auscultatorias. Foco aórtico: 2.° espacio intercostal derecho en el borde paraesternal. Foco aórtico accesorio: 3.er espacio intercostal izquierdo en el borde paraesternal. Foco pulmonar: 2.° espacio intercostal izquierdo en el borde paraesternal. Foco mitral: 5.° espacio intercostal izquierdo en la línea media clavicular. Foco tricuspídeo: 5.° espacio intercostal en el borde paraesternal izquierdo.

Primer ruido

En condiciones de normalidad, está formado por dos componentes que pueden percibirse a la auscultación: el primero corresponde al cierre mitral, y el segundo, al tricuspídeo, y se conoce como *desdoblamiento fisiológico.* En pacientes con bloqueo de la rama derecha se aprecia un desdoblamiento marcado del 1.er ruido cardíaco. En presencia de bloqueo de la rama izquierda o estenosis mitral se puede auscultar un 1.er ruido único o con desdoblamiento paradójico o invertido debido al retraso en el cierre mitral, en el primer caso por retraso en la transmisión ventricular izquierda del impulso eléctrico y en el segundo por una mayor duración de la diástole del corazón izquierdo. Su intensidad, además de la configuración torácica, depende de la velocidad de cierre y de la estructura de las valvas, de forma que aumenta en pacientes con valvas rígidas (p. ej., estenosis mitral) o en aquellos con estados circulatorios hipercinéticos con valvas más abiertas durante la diástole. En pacientes con fibrilación auricular la intensidad del 1.er ruido variará en función de la duración de la diástole, siendo el 1.er ruido más intenso cuando está precedido por diástoles cortas, donde la contracción ventricular sobreviene con las valvas en su máxima apertura, y siendo menos intenso cuando la diástole precedente es larga (fig. 46-6).

Segundo ruido

El 2.° ruido depende del cierre de las válvulas sigmoideas, se identifican dos componentes: el cierre de la válvula aórtica, más intenso y precoz en condiciones normales, y el cierre de la válvula pulmonar. El desdoblamiento fisiológico es más evidente que el del 1.er ruido, en particular durante la inspiración, en la que el cierre pulmonar se retrasa debido a una mayor duración de la sístole ventricular derecha a consecuencia de un incremento de su llenado por un mayor retorno venoso. Durante la espiración, el 2.° ruido tiende a hacerse único debido a la reducción del retorno venoso. Una exageración del desdoblamiento fisiológico con persistencia durante la espiración se observa en cardiopatías que retrasan o prolongan la duración de la sístole ventricular derecha, como en pacientes con bloqueo de la rama derecha, estenosis pulmonar e hipertensión arterial pulmonar, así como en cardiopatías que adelantan el cierre aórtico, como la insuficiencia mitral y la comunicación interventricular. El desdoblamiento fijo del 2.° ruido, es decir, que no se modifica durante el ciclo respiratorio, puede verse en sujetos con comunicación interauricular; la falta de integridad del tabique interauricular hace que se pierda la independencia hemodinámica de las cámaras izquierdas y derechas, manteniéndose unos flujos de llenado ventriculares constantes durante el ciclo respiratorio. En situaciones con retraso del cierre aórtico, puede percibirse un 2.° ruido único o con desdoblamiento paradójico, es máximo en espiración y desaparece en inspiración; se observa en situaciones que prolongan la duración de la eyección

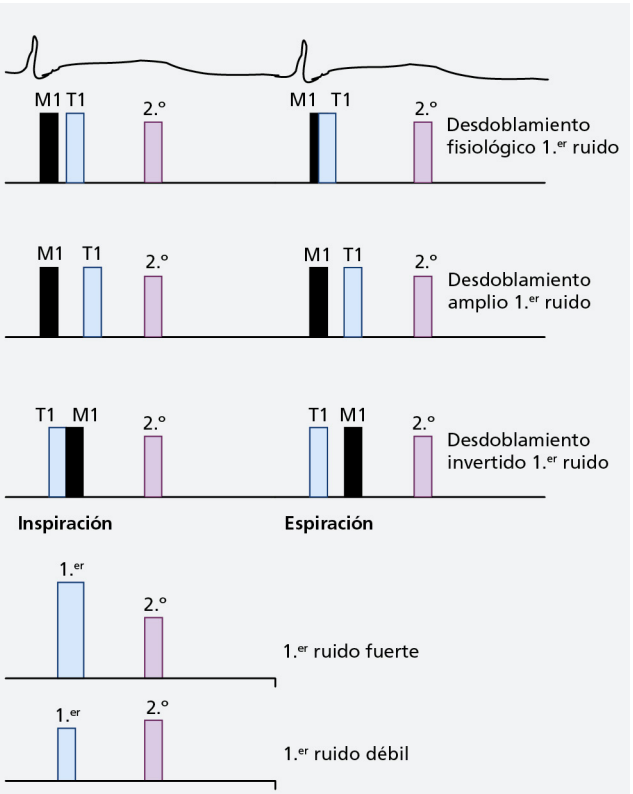


Figura 46-6 Características del 1.er ruido en individuos sanos y pacientes con diferentes enfermedades cardíacas, así como su relación con los movimientos respiratorios.

ventricular izquierda, como en el bloqueo completo de rama izquierda o también en la estenosis aórtica, en la hipertensión arterial sistémica y en el *ductus* arterioso persistente. La intensidad del 2.° ruido depende fundamentalmente de la tensión diastólica aórtica y pulmonar; por ello el 2.° ruido fuerte es un hallazgo casi constante en la hipertensión arterial sistémica y pulmonar. La ausencia del componente pulmonar del 2.° ruido se observa en la atresia pulmonar, el *truncus* arterioso, la tetralogía de Fallot y la estenosis pulmonar grave, y está atenuado en la estenosis pulmonar moderada. El componente aórtico está atenuado en estenosis e insuficiencias aórticas graves y puede llegar a desaparecer (fig. 46-7).

Ruidos cardíacos anormales

Existen ruidos cardíacos cuya presencia se considera patológica, como el caso del 4.° ruido, y otros que pueden ser fisiológicos o patológicos, como el 3.er ruido. Los «clics» sistólicos acompañan los casos de prolapso valvular mitral, y los chasquidos de apertura denotan afectación orgánica de la válvula que los origina. En la tabla 46-1 se resumen los tipos de ruidos cardíacos, así como su significado fisiopatológico y clínico.

Soplos cardíacos

Los soplos cardíacos son el resultado de la turbulencia generada por una corriente sanguínea que circula a gran velocidad. Cuando esta turbulencia es audible da lugar a los soplos, y cuando es palpable, a frémitos. Existen tres factores fundamentales en la producción de turbulencia responsable de los soplos: 1) aumento de flujo, con dirección normal, a través de válvulas normales o anormales; 2) corriente anterógrada, con dirección normal, a través de válvula estenosada, irregular, o hacia un vaso dilatado, y 3) corriente retrógrada, con dirección invertida, a través de una válvula insuficiente o un defecto congénito. Los soplos, como cualquier vibración sonora, tienen cuatro características acústicas: intensidad, tono o frecuencia, timbre o cualidad, y longitud o duración. Estas características permiten clasificarlos de diferentes formas:

- *Por su intensidad.* Grado I: débil, no se oye en los primeros segundos de la auscultación; grado II: claro, sin frémito; grado III: fuerte, con frémito, y grado IV: muy fuerte, se oye sin aplicar el estetoscopio.

SECCIÓN III

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

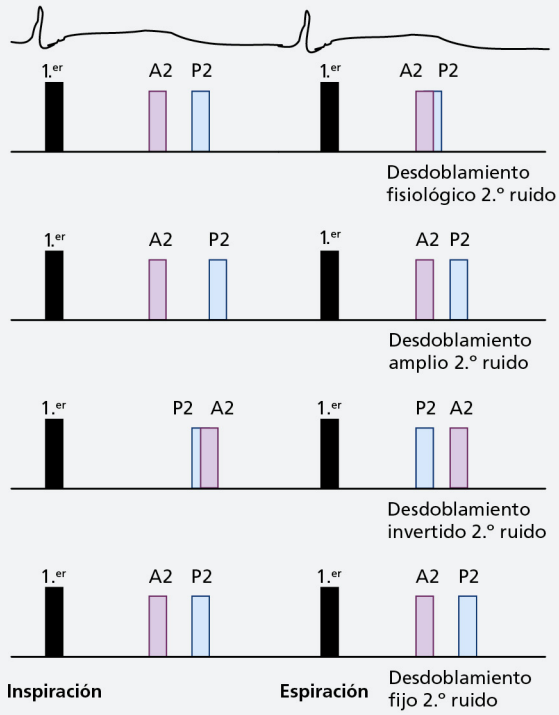


Figura 46-7 Desdoblamiento del 2.° ruido cardíaco y su modificación según diversas circunstancias (v. explicación en el texto).

- *Por su tono.* Alta frecuencia o agudos. Baja frecuencia o graves.
- *Por su timbre* (difícil de valorar con el estetoscopio). Timbre musical cuando son muy regulares y de alta frecuencia. Aspirativos, los débiles de alta frecuencia (insuficiencia aórtica y pulmonar). Retumbante, los de baja frecuencia (estenosis mitral). Rudo, el de la estenosis aórtica.
- *Por su duración.* Indicador de la gravedad de la lesión subyacente. Según su posición en el ciclo cardíaco, se pueden clasificar en sistólicos, diastólicos y continuos.
- *Por su localización en el ciclo cardíaco.* Mesosistólicos, holosistólicos, protodiastólicos, mesodiastólicos y presistólicos o telediastólicos (cuadro 46-1 y fig. 46-8).

Cuadro 46-1 Tipos de soplos según su localización en el ciclo cardíaco

MESOSISTÓLICOS, EYECTIVOS O ROMBOIDALES

Aórticos

Obstructivo
Supravalvular (estenosis supraaórtica, coartación)
Valvular (estenosis aórtica, esclerosis aórtica)
Subvalvular (miocardiopatía hipertrófica obstructiva)
Hiperaflujo (insuficiencia aórtica, estados hipercinéticos, bloqueo auriculoventricular)
Dilatación de aorta ascendente (ateroma, aortitis, aneurisma)

Pulmonares

Obstructivos
Supravalvular (estenosis arteria pulmonar)
Valvular (estenosis pulmonar)
Subvalvular (estenosis infundibular)
Hiperaflujo (estados hipercinéticos, comunicaciones izquierda-derecha)
Dilatación de arteria pulmonar

HOLOSISTÓLICOS O DE REGURGITACIÓN

Insuficiencia de válvulas auriculoventriculares
Comunicación interventricular

PROTODIASTÓLICOS

Regurgitación aórtica

Valvular (reumática, postendocarditis, postraumática, posvalvulotomía)
Dilatación del anillo (disección aórtica, anulectasia, hipertensión arterial, necrosis quística de la media)
Ensanchamiento de comisuras (sífilis)
Congénita (bicúspide)

Regurgitación pulmonar

Valvular (posvalvulotomía, postendocarditis, postraumática, reumática, carcinoide)
Dilatación del anillo (hipertensión pulmonar, síndrome de Marfan)
Congénita

MESODIASTÓLICOS Y PRESISTÓLICOS

Estenosis mitral
Fiebre reumática aguda (Carey-Coombs)
Aumento de flujo a través de válvula mitral no estenótica
Estenosis tricuspídea
Aumento de flujo a través de válvula tricúspide no estenótica

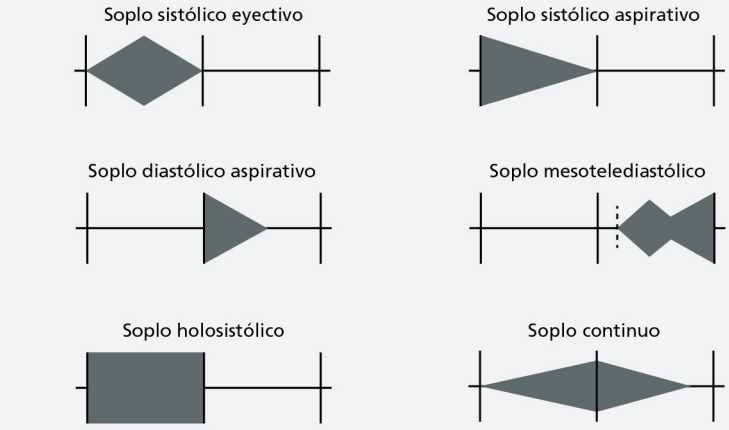


Figura 46-8 Esquema del registro fonocardiográfico de los principales soplos cardíacos.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 46-2 Tipos de soplos y maniobras que facilitan su auscultación

TIPO DE SOPLO	MANIOBRA
Soplos aórticos, continuos y roce pericárdico	Apnea postespiratoria, paciente inclinado hacia delante
Soplos tricuspídeos	Inspiración y apnea postinspiratoria
Soplos mitrales	Espiración, tras esfuerzo, maniobra de Valsalva y con paciente en decúbito lateral izquierdo

Los soplos sistólicos se pueden clasificar en función de su tiempo de inicio y finalización en mesosistólicos y holosistólicos. Los primeros son de forma romboidal y tienen carácter eyectivo, mientras que los segundos ocupan toda la sístole, con un timbre aspirativo, y son llamados también *de regurgitación*. Al igual que en los soplos sistólicos, los diastólicos se pueden clasificar en función del tiempo de inicio y finalización de los mismos en protodiastólicos, secundarios a regurgitación valvular aórtica o pulmonar, y mesodiastólicos y presistólicos, provocados por flujo a través de las válvulas auriculoventriculares. La tabla 46-2 resume los principales tipos de soplos cardíacos y las maniobras que facilitan su auscultación.

EXAMEN RADIOLÓGICO

La *radiografía de tórax* es aún una de las pruebas que, por su relación coste-eficacia, se usa prácticamente de forma sistemática para el diagnóstico inicial de enfermedad cardiorrespiratoria. A pesar de recoger muchos aspectos anatómicos y fisiológicos, el análisis adecuado no es siempre fácil y requiere experiencia por parte del profesional, así como datos clínicos que ayuden a orientar la interpretación de los hallazgos radiológicos. Hay que tener en cuenta que la constitución física de cada individuo, su edad, la posición durante la toma de imágenes, la fase de la respiración y el del ciclo cardíaco influyen en las características de la silueta cardiopericárdica.

Desde el punto de vista técnico, idealmente la radiografía de tórax se ha de obtener en bipedestación, en inspiración profunda; las proyecciones posteroanterior (el pecho apoyado sobre la placa radiográfica) y lateral (el lado izquierdo apoyado sobre la radiografía) son las usadas más comúnmente. Sin embargo, una limitación de la radiografía de tórax se da en los pacientes encamados, en los que las imágenes se han de tomar con un radiógrafo portátil en una proyección anteroposterior. En estos casos se produce una mayor divergencia de los rayos, al encontrarse las estructuras cardíacas más próximas al tubo, con la consiguiente magnificación de la silueta cardiopericárdica en las imágenes adquiridas. Otros inconvenientes de la radiografía portátil residen en que el grado de inspiración suele ser menor que en bipedestación y en la existencia de un mayor tiempo de exposición, que, añadido a las características técnicas de los tubos portátiles, aumenta la radiación recibida por el paciente. Signos como cardiomegalia (aumento de la silueta cardiopericárdica) e incluso edema intersticial o neumotórax son frecuentemente difíciles de interpretar con fiabilidad. En general, la radiografía de tórax portátil es apropiada para el estudio de la localización de dispositivos implantables (marcapasos o desfibriladores), del tubo endotraqueal, de desplazamientos del mediastino o del edema agudo de pulmón.

Para la adecuada interpretación de la radiografía de tórax es fundamental un abordaje sistemático, partiendo de la anatomía, seguido de la fisiología y, finalmente, describiendo los hallazgos patológicos.

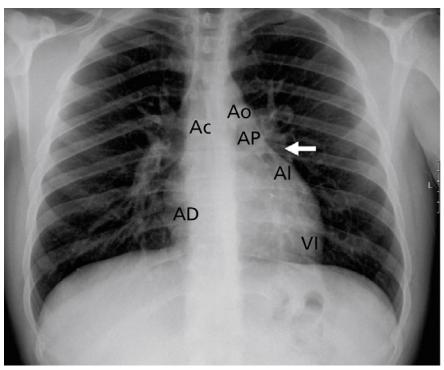
ESTUDIO RADIOLÓGICO DEL TÓRAX NORMAL

Silueta cardiopericárdica

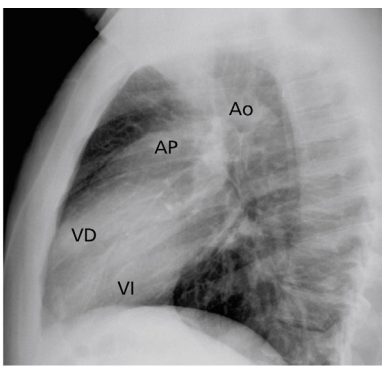
Se necesitan distintas proyecciones para obtener una información completa de las estructuras endotorácicas tridimensionales en unas imágenes bidimensionales. Las más empleadas, como se comentó previamente, son la posteroanterior y la lateral. Las proyecciones oblicuas (anteriores derecha e izquierda), así como la papilla radiopaca en el esófago para el estudio de las estructuras cardiovasculares, se usan raramente en la actualidad, ya que se opta por otras técnicas de imagen para un estudio más detallado de las estructuras torácicas.

Proyección posteroanterior

La silueta cardiopericárdica ocupa una posición central, superpuesta sobre la columna vertebral, con la punta cardíaca dirigida hacia la izquierda. Sus bordes laterales son nítidos, mientras que el inferior no es identificable debido a que se continúa con el diafragma. En el borde derecho encontramos, de arriba abajo, la aorta ascendente, la prominencia de la vena ácigos, la vena cava superior, la aurícula derecha y en ocasiones puede verse la vena cava inferior si la radiografía se ha tomado en inspiración profunda (fig. 46-9). Como se observa en la figura 46-9, el borde derecho está constituido, de arriba abajo, por la vena cava superior, la aurícula derecha y, algunas veces, la vena cava inferior si la radiografía se ha tomado en inspiración muy profunda. El borde de la vena cava superior es recto, mientras que el de la aurícula derecha es convexo y ocupa la mayor parte del borde derecho. El último centímetro junto al diafragma puede ser rectilíneo al visualizarse la vena cava inferior. En la salida del bronquio principal derecho puede verse una ligera prominencia hacia la derecha, que corresponde a la vena ácigos. La parte superior del borde izquierdo, ligeramente cóncavo, está formada por la arteria subclavia izquierda y se sigue hacia abajo con un borde convexo formado por la parte más posterior del arco aórtico. Este botón aórtico termina hacia abajo en una pequeña indentación pulmonar situada algo por encima del borde superior del bronquio principal izquierdo, denominada *ventana aortopulmonar*. Sigue el borde de la arteria pulmonar principal izquierda, que es recto o ligeramente convexo. La orejuela izquierda forma a continuación un borde recto o apenas cóncavo que se continúa de forma casi imperceptible con el borde convexo del



A



B

Figura 46-9 Radiografía de tórax en condiciones de normalidad. **A.** Proyección posteroanterior (la *flecha* señala la orejuela). **B.** Proyección lateral. Ac: ácigos; AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; Ao: aorta; AP: arteria pulmonar; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ventrículo izquierdo, que llega hasta el diafragma. A ambos lados de la silueta, en los ángulos cardiofrénicos pueden observarse en ocasiones las almohadillas adiposas, más frecuentes del lado izquierdo. Las del ángulo derecho pueden requerir el diagnóstico diferencial con masas cardíacas.

La relación entre el diámetro horizontal máximo de la silueta cardíaca y el interior de la cavidad torácica, medidos en el diafragma, o *índice cardiotorácico,* debe ser igual o inferior a 0,5. Un índice superior a 0,5 refleja un aumento de tamaño de la silueta cardiopericárdica, habitualmente cardiomegalia (también puede ser por derrame pericárdico), aunque otras condiciones como presencia de almohadillas grasas pericárdicas, *pectus excavatum* o ausencia de pericardio, así como radiografías realizadas con poca inspiración pueden incrementar falsamente la silueta.

Proyección lateral

En la figura 46-9 se observa que el borde anterior de la silueta cardiopericárdica en esta proyección está formado en sentido descendente por el cayado aórtico, el tracto de salida del ventrículo derecho y la cámara de esta cavidad. El arco aórtico y el tracto de salida ventricular derecho están separados de la pared posterior del esternón por un espacio radiotransparente ocupado por los pulmones. La pared del ventrículo derecho contacta con el esternón en el tercio inferior del borde anterior. A veces es posible visualizar el borde superior de la silueta cardiovascular formado por el arco aórtico. El borde inferior del arco aórtico limita por arriba un espacio algo más transparente denominado *ventana aortopulmonar,* de forma semilunar, cuyo límite inferior está formado por la arteria pulmonar principal izquierda. El borde posterior de la silueta cardiovascular no se identifica fácilmente, a menos que se opacifique el esófago. El borde posterior y superior lo forma la aurícula izquierda, ligeramente convexa hacia atrás. El tercio inferior lo constituye la convexidad más marcada y más fácilmente visible del ventrículo izquierdo. De 1 a 2 cm por encima del diafragma el borde posterior se hace recto y corresponde a la vena cava inferior. En esta proyección, además, se puede visualizar el pericardio como una línea muy estrecha radiopaca entre el borde anterior del ventrículo derecho y la pared esternal, delimitado por la grasa retroesternal y la epicárdica, ambas muy radiotransparentes.

Circulación pulmonar y pulmones

Su estudio se lleva a cabo en bipedestación y en proyección posteroanterior. Para la evaluación de la vascularización pulmonar, es recomendable observar la zona media de los pulmones, es decir, el tercio medio entre los hilos y la periferia; corresponde a arterias de tercer y cuarto orden, tienen suficiente tamaño para poder ser visualizadas en condiciones normales y presentan unos bordes nítidos (interfase de densidad aire y agua). Los vasos pulmonares presentan un doble gradiente en su aspecto radiológico. Se hacen progresivamente más pequeños y, por tanto, menos visibles a medida que están más lejos de los hilios (es frecuente que los pequeños vasos localizados en los tercios externos de los pulmones no se aprecien). Por otro lado, dado que en bipedestación, por el efecto de la gravedad, el flujo pulmonar aumenta desde los vértices hasta las bases, los vasos pulmonares pueden no visualizarse en la región apical de los pulmones. Por otra parte, mientras, en los vértices pulmonares, las venas y las arterias transcurren de forma paralela, en los territorios más bajos basalmente se cruzan, de modo que las venas presentan una trayectoria más horizontal, en dirección a la aurícula izquierda.

En cuanto a los ángulos costofrénicos, en condiciones normales son agudos y se delimitan perfectamente en ambas proyecciones; la lateral es más apropiada para diferenciar los ángulos posterior y anterior. La pleura, adherida a la parrilla costal, es difícil de visualizar.

■ ESTUDIO RADIOLÓGICO DEL TÓRAX EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Una forma adecuada de evaluar una radiografía de tórax es la aplicación de una sistemática en la observación que puede ser individual, aunque, en primer lugar, sería apropiado valorar aspectos técnicos, como la presencia de rotación, el grado de inspiración, la calidad de la imagen, etc. Además, es muy útil la comparación con radiografías previas para una correcta interpretación, dado que imágenes radiológicas similares pueden tener distinto significado, según se trate de imágenes *de novo* o crónicas (p. ej., ensanchamiento mediastínico secundario a aneurisma aórtico o bocio intratorácico, etc.).

Silueta cardiopericárdica

Aumento global de la silueta

Ante un índice cardiotorácico mayor de 0,5, tras haber descartado causas técnicas o fisiológicas, la etiología más frecuente es la cardiomegalia secundaria a dilatación de las cavidades izquierdas o biventricular que presentan el problema de diagnóstico diferencial con el derrame pericárdico (fig. 46-10). Clásicamente, la imagen de un derrame pericárdico masivo se describe como «en botella», con rectificación de los bordes, aunque esta imagen no es específica y, ante la sospecha, es adecuado completar el estudio con otras técnicas de imagen.

Crecimiento de las distintas cámaras cardíacas

Las cámaras cardíacas pueden aumentar su tamaño radiológico por hipertrofia de sus paredes o por dilatación de su cavidad. En las aurículas, dada la estrechez de sus paredes, cualquier crecimiento radiológico siempre se debe a dilatación de la cavidad correspondiente. La hipertrofia aislada de la pared ventricular causa crecimiento radiológico cuando esta es intensa.

Cuando una cámara cardíaca crece, siempre lo hace, en primer lugar, hacia los lados de menor resistencia y comprime o desplaza las estructuras extracardíacas próximas. Cuando tropieza con alguna estructura rígida que no puede superar, ha de empujar al resto de las cámaras cardíacas para crecer. Si se tiene presente esta norma, es posible deducir los signos radiológicos más importantes de los crecimientos de las distintas cámaras.

Crecimiento auricular derecho

El crecimiento aislado de esta cavidad es bastante infrecuente y muy difícil de valorar por medio de radiografía simple. Suele causar ocupación del espacio retroesternal en la proyección lateral. En la enfermedad de Ebstein que cursa con dilatación marcada de la aurícula derecha, se observa una imagen de «corazón en caja», asociada a disminución de la circulación pulmonar.

Crecimiento ventricular derecho

A medida que crece el ventrículo derecho, su zona de contacto con el esternón se amplía. Posteriormente, aquel choca con la pared esternal, rechaza hacia atrás el ventrículo izquierdo y rota hacia la izquierda, con lo que puede llegar a constituir el borde izquierdo de la silueta cardíaca en la proyección posteroanterior. En la proyección lateral, en condiciones normales, las estructuras cardíacas ocupan el tercio inferior del espacio retroesternal (desde la apófisis xifoides hasta el hueco supraesternal). El crecimiento del ventrículo derecho hace que se amplíe cranealmente la sombra cardíaca en dirección hacia arriba, para superar el tercio del dicho espacio.

Crecimiento auricular izquierdo

Existen tres signos radiológicos asociados al crecimiento de la aurícula izquierda. El primero consiste en la aparición de una convexidad en el borde cardiopericárdico izquierdo en la proyección posteroanterior, entre la arteria pulmonar y el borde del ventrículo izquierdo, donde en condiciones normales veríamos una concavidad correspondiente a la orejuela izquierda. En segundo lugar, en sentido craneal provoca la elevación del bronquio principal izquierdo, lo que da lugar a una ampliación del ángulo de la carina. En tercer lugar, al expandirse hacia atrás, provoca una desviación focal de la aorta torácica hacia la izquierda. En la proyección lateral, el crecimiento de la aurícula izquierda se identifica como una profusión focal en el borde posterior. En crecimientos muy marcados de esta cavidad, se aprecia el doble contorno del borde cardiopericárdico derecho en la proyección frontal. En adultos, un crecimiento auricular izquierdo aislado puede verse en la estenosis mitral.

Crecimiento ventricular izquierdo

Al crecer el ventrículo izquierdo, su borde libre se desplaza hacia la izquierda, hacia abajo y hacia atrás. En la proyección posteroanterior se produce un desplazamiento hacia la izquierda y en sentido caudal

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

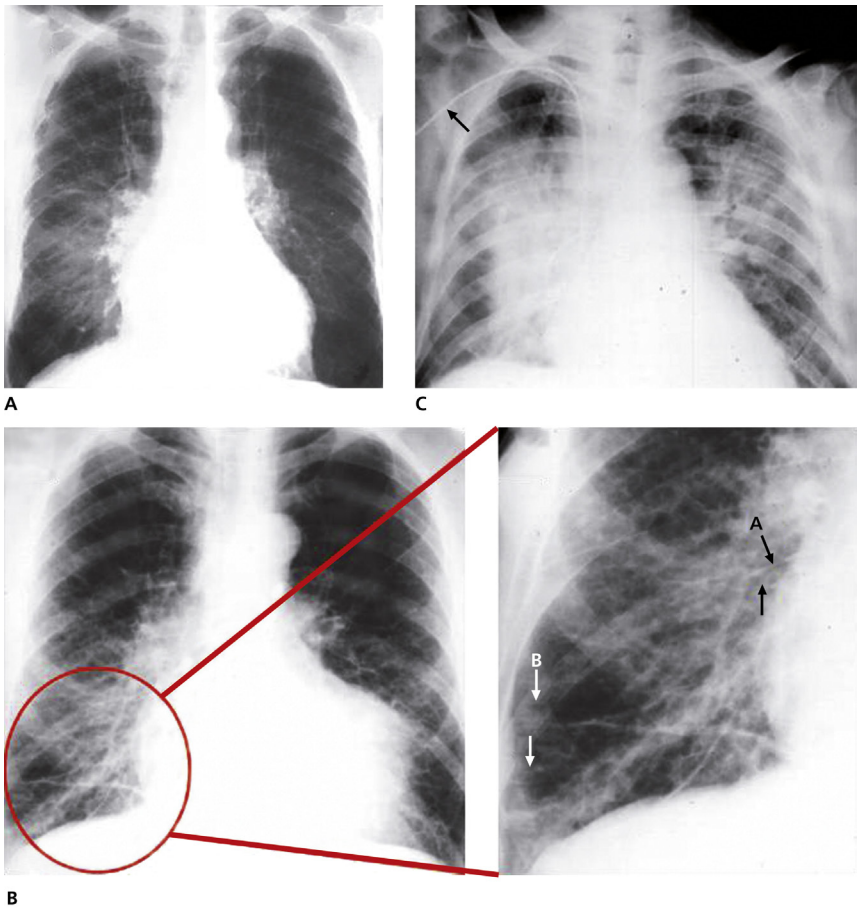


Figura 46-10 Radiografía de tórax en pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda. Se representan distintos grados de congestión pulmonar. **A.** Hipertensión venocapilar: se caracteriza por la clara apreciación de los vasos en los vértices pulmonares que, en condiciones normales, habitualmente no son visibles por el efecto de la gravedad. **B.** Edema intersticial: opacidad difusa de predominio en las bases con una peor delimitación de los vasos por la presencia de líquido perivascular. En la imagen magnificada se aprecian las líneas B (periféricas y perpendiculares a la pleura) y A (en los hilios, en forma radial). **C.** Edema alveolar: caracterizado por la presencia de opacidades algodonosas, bilaterales, de predominio perihiliar, con un patrón en «alas de mariposa». Además, se puede visualizar un catéter localizado en la vena subclavia, con la punta en la vena cava superior *(flecha)*.

del tercio inferior del borde izquierdo de la silueta cardiovascular, en ocasiones, y desplaza la cámara gástrica. En la proyección lateral, el tercio inferior del borde posterior de la silueta cardíaca se desplaza hacia atrás y hacia abajo para impedir la visualización de la vena cava inferior.

Enfermedades del pericardio

En condiciones normales, el pericardio habitualmente no se aprecia en una radiología simple. Se puede visualizar en presencia de derrame pericárdico o cuando está calcificado. La calcificación pericárdica suele ser fina, lineal, según el contorno de dicha membrana, y se observa mejor en la proyección lateral. Por lo común, es altamente sugestiva de pericarditis constrictiva, aunque no es patognomónica. La ausencia congénita o posquirúrgica del pericardio puede alterar la apariencia de la silueta cardiopericárdica y se ha de tener presente en la interpretación de los hallazgos.

Alteraciones de la circulación pulmonar

Hipertensión venosa o congestión pulmonar

A medida que aumenta la presión venocapilar pulmonar, por lo general como consecuencia de insuficiencia cardíaca izquierda, los vasos pulmonares más próximos a los vértices, que normalmente están colapsados en bipedestación, se mantienen abiertos. Los vasos de las bases pulmonares aparecen ahora relativamente menos prominentes que los que están más cerca de los vértices, lo que se conoce como *redistribución vascular.* Al aumentar aún más la presión hidrostática capilar, se produce edema intersticial, que conduce a una peor definición de los vasos en las bases por edema perivascular y a la visualización de los tabiques interlobulillares en forma de *líneas de Kerley.* Estas líneas estrechas, de 1-2 cm, se observan en las bases pulmonares perpendicularmente a la pleura parietal (líneas de tipo B) y, con menor frecuencia, en forma radial a la altura de los hilios (líneas de tipo A) o distribuidas de forma reticular en las bases (líneas de tipo C). El drenaje del intersticio es realizado por los vasos linfáticos, que también drenan el líquido pleural; cuando el acúmulo del líquido en el espacio intersticial supera la capacidad del drenaje linfático, este puede acumularse a nivel de las cisuras interlobulares, que se harán visibles, así como en el espacio pleural (derrame pleural). El edema intersticial puede provocar un aumento inespecífico de la densidad radiológica en el hilio. Cuando la congestión venosa pulmonar llega a provocar edema alveolar se manifiesta por imágenes algodonosas, especialmente en las bases y en las zonas perihiliares en los pacientes en bipedestación, que se propagan hacia los vértices a medida que la congestión es mayor (fig. 46-11).

Hipertensión arterial pulmonar

Cuando aumenta la presión en el árbol arterial pulmonar, las arterias pulmonares de mayor tamaño se dilatan, mientras que las más periféricas, al ser más musculares, lo hacen menos o incluso sufren un proceso de vasoconstricción reactiva. Por tanto, las arterias de los hilios están dilatadas, mientras que las periféricas, las más próximas a la pared pleural, apenas son visibles. La arteria pulmonar izquierda se hace más marcada en el borde izquierdo de la silueta cardiovascular en proyección posteroanterior. Puede sospecharse un origen poscapilar de la hipertensión pulmonar cuando coexistan signos de congestión venosa pulmonar.

Aumento del flujo pulmonar o plétora pulmonar

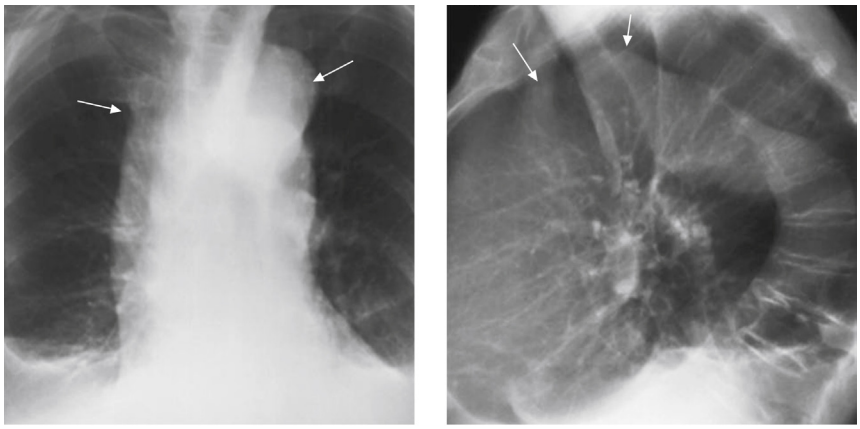
El aumento del flujo pulmonar se acompaña de la dilatación de todos los vasos pulmonares, tanto de los centrales como de los periféricos. Cuando se llega a producir hipertensión pulmonar secundaria al aumento del flujo (síndrome de Eisenmenger), se dilatan aún más las arterias pulmonares centrales, al tiempo que se hacen menos visibles las periféricas.

Disminución del flujo pulmonar

La disminución del flujo pulmonar conduce a una disminución del calibre de los vasos pulmonares, tanto de los centrales como de los periféricos, que se hacen menos visibles, con un aumento de la transparencia radiológica de los campos pulmonares. Cuando la disminución del flujo es de origen cardíaco, estos cambios son homogéneos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.



A B

Figura 46-11 Aneurisma de la aorta ascendente en un paciente con insuficiencia aórtica y derrame pleural bilateral. **A.** Proyección posteroanterior en la que se aprecia un botón aórtico prominente y ensanchamiento del mediastino superior *(flechas)*. **B.** Proyección lateral en la que se visualiza mejor el tamaño de la aorta ascendente *(flechas)*.

en todo el pulmón. La disminución del flujo en zonas concretas del pulmón orienta hacia la posibilidad de embolia pulmonar (signo de Westermark) o de alteraciones del parénquima pulmonar.

Alteraciones de los grandes vasos

Es importante tener en cuenta que la radiología simple no es el método diagnóstico idóneo para el estudio de enfermedad vascular, especialmente de la aórtica aguda, como la disección o rotura traumática, potencialmente mortales, en las que la radiología retrasa innecesariamente el diagnóstico. Las angiografías por tomografía computarizada (angio-TC) o por resonancia magnética (angio-RM) son los métodos diagnósticos de elección en estos casos.

En condiciones de normalidad, la única porción de la aorta visible en la proyección posteroanterior es el botón aórtico, que constituye la parte más superior del borde izquierdo de la silueta cardiopericárdica; el resto de la aorta torácica está situado en el mediastino, sin poder visualizarla con claridad. El desarrollo de aterosclerosis se asocia a la elongación y dilatación de la aorta, que se manifiesta por la aparición, en la proyección frontal, de una convexidad en el mediastino superior derecho (por afección de la aorta ascendente) y por la visualización de la aorta en el lado izquierdo de la columna vertebral (por afección de la aorta descendente). Estos hallazgos son inespecíficos y pueden aparecer también en los aneurismas de la aorta torácica, cuya manifestación radiológica más frecuente en las radiografías posteroanteriores es el ensanchamiento del mediastino superior (v. fig. 46-11). Otros signos indirectos de aneurisma en dicha proyección, independientemente de su etiología, son la compresión y el desplazamiento de la tráquea y del esófago hacia atrás y hacia la izquierda si está afectada la aorta ascendente, y hacia delante y hacia la derecha si la afección es de la porción descendente.

La dilatación de la arteria pulmonar principal, observada, por ejemplo, en los casos de estenosis de la válvula pulmonar por efecto del flujo turbulento de sangre al pasar por la válvula estenótica, se suele acompañar de la de la arteria pulmonar izquierda por razones anatómicas, y se manifiesta radiológicamente por un hilio vascular izquierdo prominente en la proyección frontal y por un marcado tracto de salida del ventrículo derecho en la lateral.

Dispositivos implantables

La radiografía simple es especialmente útil en cirugía u otras intervenciones (implantes de dispositivos, y/o valvulares) para evaluar posibles complicaciones clínicas (neumotórax, hidroneumotórax, etc.) y técnicas (migración, rotura de electrodos, etc.) del procedimiento. En el caso de marcapasos y/o desfibriladores implantables, se ha de valorar cuidadosamente la posición de los electrodos (han de localizarse en la pared anterolateral de la aurícula derecha o en el *septum* auricular en el caso de fijación activa y en el ápex del ventrículo derecho o en el *septum* ventricular en el caso de fijación activa) y del generador.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Abbara S, Walker TG. Diagnostic Imaging: Cardiovascular. Salt Lake City: Amirsys Inc; 2008.

Breen JF, Callahan MJ. Cardiac Radiography. En: Murphy JG, ed. Mayo Clinic Cardiology. Rochester: Mayo Clinic Scientific Press; 2007, 205.

Marano R, Liguori C, Savino G, Merlino B, Natale L, Bonomo L. Cardiac silhouette findings and mediastinal lines and stripes: radiograph and CT scan correlation. Chest 2011;139:1186-96.

Sharma S, Bhargava A, Krishnakumar R, Rajani M. Can pulmonary venous hypertension be graded by the chest radiograph? Clin Radiol 1998;53:899.

Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD, et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. JACC Heart Fail 2014;2:24-31.

ELECTROCARDIOGRAFÍA

J. Cinca Cuscullola

BASES ELECTROFISIOLÓGICAS DEL ELECTROCARDIOGRAMA

El ECG es el registro externo de las variaciones de potencial que se generan en el corazón durante el ciclo cardíaco gracias a que los órganos y tejidos intratorácicos permiten una adecuada conductividad eléctrica. Transcurrido casi un siglo desde que Willem Einthoven recibiera el premio Nobel de Medicina (1924) por la invención y el desarrollo del ECG, este sigue siendo uno de los instrumentos diagnósticos más importantes de la Medicina porque aporta una valiosa información fisiopatológica, diagnóstica y pronóstica de las enfermedades del corazón.

Procesos de excitación y activación del corazón

Desde el punto de vista eléctrico, el ciclo cardíaco tiene tres fases: 1) despolarización; 2) repolarización, y 3) estado de reposo. La despolarización del miocardio se produce gracias a la apertura de los canales de sodio de la membrana y la entrada masiva de este ion. La corriente entrante de sodio desplaza el potencial de membrana desde su valor en reposo de aproximadamente –90 mV a valores positivos y genera la fase 0 del potencial de acción (fig. 46-12 A). Este cambio brusco de potencial tiene la suficiente energía para provocar la excitación de las células adyacentes, y estas, a su vez, la excitación secuencial (frente de activación) de todo el tejido miocárdico. La activación eléctrica miocárdica es visible en el ECG gracias a que las diferencias de potencial intracelular existente entre las células excitadas (positivo) y las que todavía están en reposo (negativo) generan una corriente extracelular que es detectable a distancia. La correspondencia entre el potencial de acción y el ECG periférico se ilustra gráficamente en la figura 46-12 A. Por convención internacional, los sistemas de registro del ECG están configurados de forma que, cuando el frente de activación se dirige

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

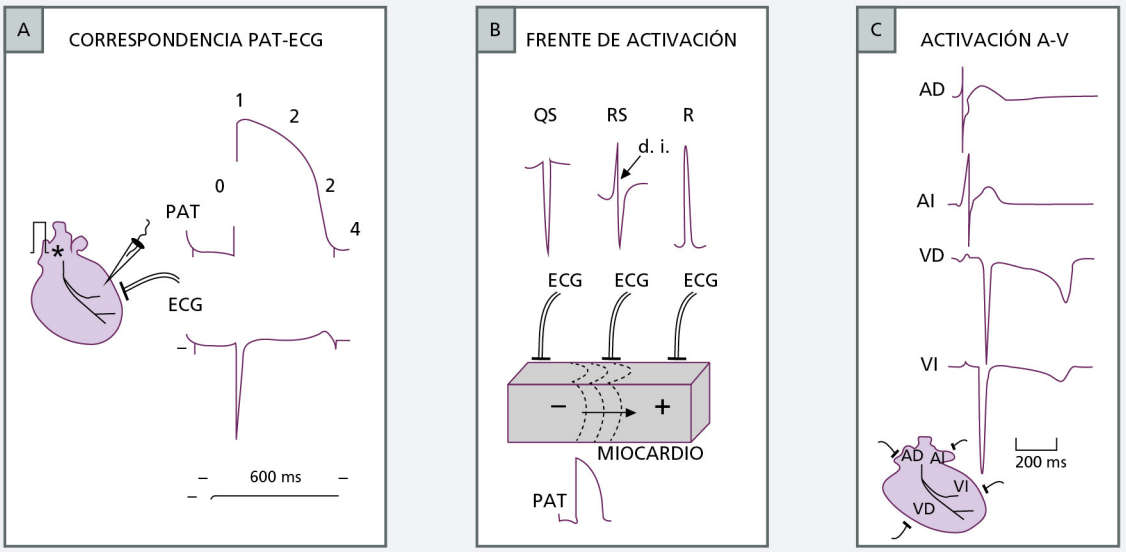


Figura 46-12 **A.** Registro simultáneo del potencial de acción transmembrana (PAT) medido con microelectrodos de vidrio y del electrograma local contiguo (ECG) en el epicardio del ventrículo izquierdo (modelo porcino) para observar la correlación entre ambos. Ritmo: estimulación auricular a 600 ms. **B.** Morfología de los electrogramas locales según la posición del electrodo explorador con respecto al frente de activación. En la cola del frente se registra el complejo QS; en su paso por el electrodo, un complejo RS (la deflexión intrínseca se señala con *d. i.*), y por delante del frente, una onda R predominante. **C.** Electrogramas epicárdicos de las aurículas y de los ventrículos en un modelo porcino para ilustrar su interrelación. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; ms: milisegundos; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

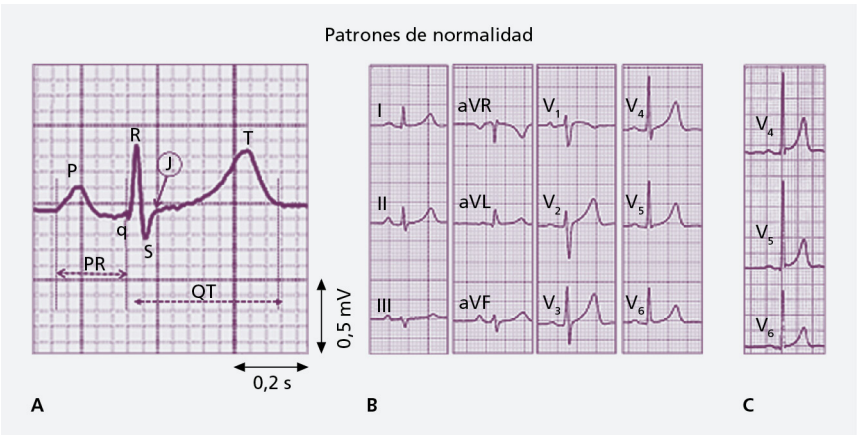


Figura 46-13 **A.** Registro del ECG ampliado para observar las deflexiones e intervalos. Velocidad de registro 25 mm/s y amplitud 10 mm/mV. **B.** ECG normal correspondiente a un sujeto sano joven. **C.** Derivaciones precordiales que muestran el patrón de repolarización precoz.

hacia el electrodo explorador, se inscribe una onda positiva (onda R), mientras que su alejamiento da lugar a una onda negativa (onda S). Cuando el frente cruza la posición del electrodo, se registra un cambio brusco desde la polaridad positiva (R) a la negativa (S), que da lugar a la denominada *deflexión intrínseca* o *intrinsecoide* (fig. 46-12 B). Cuando el electrodo está en contacto directo con el tejido miocárdico, el frente de activación da lugar a un complejo QRS, tanto en la aurícula como en el ventrículo (fig. 46-12 C). Sin embargo, cuando la actividad se registra a través de las derivaciones del ECG periférico, la activación auricular origina una onda (onda P) que es de menor voltaje y mayor duración que el QRS ventricular (fig. 46-13 A). En situaciones patológicas en las que el frente de activación se genera en un foco ectópico arritmogénico, la morfología del complejo QRS cambiará notablemente. Asimismo, el enlentecimiento del frente de activación que se produce en presencia de hipertrofia miocárdica o bloqueo de conducción a través del tejido específico (ramas del haz de His) producirá un ensanchamiento del complejo QRS. Los fármacos que deprimen la corriente de sodio, como los antiarrítmicos del grupo I, enlentecen el frente de activación y producirán también un ensanchamiento del QRS.

Cuando la despolarización desplaza el potencial de membrana a valores positivos, se inicia el proceso de recuperación (fases 1, 2 y 3 del potencial de acción) producido por corrientes de salida de potasio y entrada de calcio. Las fases 1 y 2 del potencial de acción se corresponden con el segmento ST del ECG, y la fase 3, a la onda T (v. fig. 46-12 A). En condiciones normales, el segmento ST es isoeléctrico, debido a que durante la fase 2 todas las células alcanzan valores similares de potencial de membrana similares y, por tanto, no se crean corrientes por diferencias de potencial. Cuando el potencial de membrana alcanza el valor de reposo previo a la excitación, la célula lo mantiene indefinidamente hasta que acontece una nueva excitación. El mantenimiento del potencial de reposo es un proceso activo que consume mucha energía y requiere la actuación continua de bombas iónicas, que mantienen la concentración intracelular de iones contra gradiente.

A diferencia de las células miocárdicas, las células del nodo sinusal se activan por corrientes de calcio y no mantienen el potencial de reposo constante, sino que presentan una despolarización diastólica espontánea por acción de la corriente I_f. Cuando esta despolarización alcanza un valor crítico (umbral de excitabilidad), se genera un nuevo potencial de acción que se propaga al resto del corazón. La despolarización

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

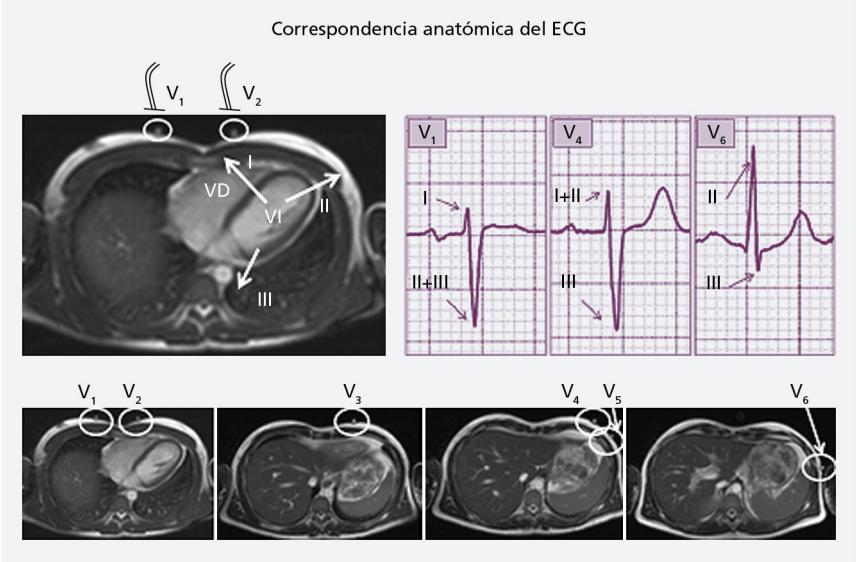


Figura 46-14 Cortes axiales de la RM cardíaca en derivaciones precordiales en un sujeto sano (las marcas dentro de los *círculos blancos* indican la posición de los electrodos) al objeto de visualizar la relación anatómica del ECG con las cámaras cardíacas. Obsérvese que las derivaciones V_4-V_6 registran complejos QRS normales, a pesar de que se hallan por debajo del plano sagital del corazón. Las *flechas* I, II y III indican la dirección virtual de los tres vectores de la despolarización ventricular y su repercusión en la génesis del complejo QRS en las derivaciones precordiales.

espontánea es la base del automatismo propio del nodo sinusal que lo convierte así en el marcapasos fisiológico del corazón. El nodo sinusal tiene una rica inervación autonómica que modula la frecuencia de descarga a través de los neurotransmisores noradrenalina y acetilcolina que producen aceleración (taquicardia) o enlentecimiento (bradicardia), respectivamente.

Activación global del corazón

Las células del nodo sinusal situadas en la región alta de la aurícula derecha inician la despolarización del miocardio auricular, de forma que se genera un frente de activación que recorre la aurícula derecha en sentido cráneo-caudal y se extiende rápidamente a la aurícula izquierda gracias a fascículos de conducción preferenciales. Tras completar la activación auricular, el frente se dirige a los ventrículos por la única conexión eléctrica posible, que es el tejido específico de conducción constituido por el nodo auriculoventricular (AV), el haz de His con sus ramas derecha e izquierda y, finalmente, las fibras de Purkinje. La activación de los ventrículos se inicia en las porciones basal y media izquierda del tabique interventricular, desde donde se extiende a la pared libre, a la región apical y, finalmente, a las partes basales del corazón para dar lugar a los vectores I, II y III, respectivamente (fig. 46-14).

Eje eléctrico

El eje eléctrico del corazón es la dirección espacial que sigue el vector resultante de los múltiples frentes de despolarización y repolarización cardíacos. Así, el vector resultante de la despolarización auricular y ventricular se representa, respectivamente, por los ejes de la onda P (ÂP) y del QRS (ÂQRS). El vector resultante de la repolarización ventricular se representa por el eje de la onda T (ÂT). La repolarización auricular no es visible al ECG, ya que coincide con la inscripción del segmento PR y del complejo QRS (v. fig. 46-12 C). Por tanto, el eje de la onda T de las aurículas no se puede calcular. El ÂP normal oscila entre +30° y +70°; el ÂQRS, entre 0° y +90°, y el ÂT, entre 0° y +70°. En la tabla 46-3 se ilustra un cálculo rápido del ÂQRS en el plano de las derivaciones bipolares.

DERIVACIONES Y DEFLEXIONES DEL ELECTROCARDIOGRAMA

Derivaciones del electrocardiograma

El ECG convencional consta de 12 derivaciones o puntos de referencia desde donde se registran las variaciones de potencial generados por el corazón. Existen tres derivaciones de extremidades (VR, VL y VF), seis precordiales (de V_1 a V_6) y tres bipolares (I, II y III). En la tabla 46-4 se describe la posición de los electrodos correspondiente a cada derivación, el potencial que registran y el área anatómica del corazón que exploran. Cada una de las derivaciones recoge la diferencia de potencial entre el electrodo explorador y un potencial de referencia. Inicialmente, el potencial de referencia se obtuvo mediante la conexión simultánea de las derivaciones R, L y F (central terminal de Wilson). Posteriormente, Goldberger utilizó como potencial de referencia el resultante de unir sólo dos derivaciones, con lo que aumentaba el voltaje del QRS. Esta modificación se expresa con la letra *a* (del inglés *augmented*) precediendo el nombre de la derivación: aVR, aVL o aVF. El potencial registrado por un electrodo depende de la distancia de este con respecto al corazón y del ángulo que forman los bordes del frente de activación con el electrodo (teoría del ángulo sólido). Gracias a esta circunstancia, se explica que se obtenga un ECG aunque los electrodos no estén anatómicamente situados frente al corazón. La figura 46-14 demuestra cómo, en un sujeto normal, la colocación estándar de los electrodos precordiales hace que las derivaciones V_4-V_6 no queden en el plano sagital del corazón y, a pesar de ello, se puedan registrar complejos QRS normales.

Tabla 46-3 Posición del eje eléctrico del QRS

QRS EN DI	QRS EN DII	QRS EN DIII	POSICIÓN DEL EJE
R	R	R	+60°, normal
R	R	S	+0°, normal
R	R/S	S	−30°, izquierda
R	S	S	−60°, izquierda
R/S	S	S	−90°, izquierda
R/S	R	R	+90°, normal
S	R	R	+120°, derecha
S	R/S	R	+150°, derecha
S	S	R	+180°, derecha

Deflexiones del electrocardiograma

La activación normal del corazón se refleja en el ECG por la inscripción secuencial de tres deflexiones (onda P, complejo QRS y onda T) separadas por dos intervalos planos o isoeléctricos (intervalo PR y segmento ST) (v. fig. 46-13 A).

Onda P

Se produce por la despolarización de ambas aurículas. La parte inicial de la onda P corresponde predominantemente a la activación de la aurícula derecha, mientras que la porción media-terminal de la misma correspondería a la aurícula izquierda. Dada la dirección cráneo-caudal del frente de activación auricular, la onda P de origen sinusal es positiva en DII, DIII y aVF. La duración de la onda P normal no supera los 0,1 s y su amplitud no es mayor de 0,25 mV (2,5 mm).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Intervalo PR (o PQ)

Abarca desde el inicio de la onda P hasta el inicio del complejo QRS y refleja el tiempo transcurrido desde el comienzo de la despolarización auricular hasta el inicio de la activación ventricular. El paso del frente de activación a través del nodo AV y del sistema His-Purkinje no es visible al ECG y, por este motivo, el intervalo entre el final de la onda P y el inicio del QRS es plano o isoeléctrico. La duración normal del PR es de 0,12 a 0,2 s.

Tabla 46-4 Derivaciones del ECG convencional

DENOMINACIÓN	POSICIÓN DEL ELECTRODO	ÁREA CARDÍACA EXPLORADA
VR	Muñeca derecha	Intracavitaria
VL	Muñeca izquierda	Lateral
VF	Tobillo izquierdo	Inferior
V_1	Borde esternal derecho/4.° EIC	Septal/VD
V_2	Borde esternal izquierdo/4.° EIC	Septal
V_3	Punto intermedio entre V_2 y V_4	Anterior al VI
V_4	Línea medioclavicular/5.° EIC	Anterior al VI
V_5	Línea axilar anterior/5.° EIC	Anterior/apical al VI
V_6	Línea axilar media/5.° EIC	Anterior/apical al VI
V_3R	Simétrica a V_3 al lado derecho	VD
V_4R	Simétrica a V_4 al lado derecho	VD
I	Diferencia de potencial VL-VR	Lateral
II	Diferencia de potencial VF-VR	Inferior
III	Diferencia de potencial VF-VL	Inferior

EIC: espacio intercostal; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Complejo QRS

Refleja la activación global de ambos ventrículos. El inicio de la activación en el *septum* da lugar al 1.er vector, mientras que la activación de la pared libre y de la base dan lugar al 2.° y 3.er vector (v. fig. 46-14). La morfología del complejo ventricular varía según la derivación. Así, en DI es un complejo qRs, en aVR, un complejo QS, y en V_1, un complejo r/S. Las ondas q de DI y r de V_1 reflejan el primer vector septal (v. fig. 46-14). La duración normal del complejo QRS no excede los 0,1 s y su amplitud no sobrepasa los 2,5 mV (25 mm).

Segmento ST

Refleja la fase de repolarización lenta (fase 2 del potencial de acción transmembrana) y abarca desde el final del QRS (punto J) hasta el inicio de la onda T. En condiciones normales, el segmento ST es plano o isoeléctrico, ya que durante este período no se generan diferencias regionales de potencial. Por el contrario, en presencia de isquemia miocárdica (fig. 46-15), el potencial de reposo de las células isquémicas pierde negatividad (despolarización de la membrana) y así se generan gradientes de potencial durante la fase 2 entre las células isquémicas y las sanas. Estas diferencias de potencial originan corrientes anormales (corrientes de lesión) que en el ECG se detectan como desviación (elevación o descenso) del segmento ST (v. fig. 46-15). El grado de ascenso o descenso del segmento ST se mide en el punto J (v. fig. 46-13 A).

Onda T

Corresponde a la fase de repolarización celular (fase 3 del potencial de acción) y se refleja en forma de una onda positiva en todas las derivaciones excepto en aVR, que es negativa (fig. 46-13 B). La onda T se genera porque en esta fase de la repolarización cardíaca existen diferencias regionales de potencial, aunque todavía no se sabe si en el corazón humano estas diferencias tienen lugar entre el epicardio y el endocardio, entre la base y el ápex o entre todas estas regiones. La polaridad de la onda T se invierte en presencia de isquemia miocárdica, hipertrofia, dilatación ventricular, trastornos de conducción y en el curso alteraciones neurológicas, como en la hipertensión endocraneal.

Intervalo QT

Refleja el tiempo total de activación y repolarización de los ventrículos, y abarca desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T. La duración del intervalo QT guarda una cierta relación con la duración del potencial de acción de las células miocárdicas circundantes y varía con la frecuencia cardíaca (se acorta con la taquicardia y se alarga en presencia de bradicardia). Debido a la dependencia de la frecuencia cardíaca, la valoración del intervalo QT requiere aplicar fórmulas de corrección. Una de ellas es la de Bazzet, que resulta de dividir el

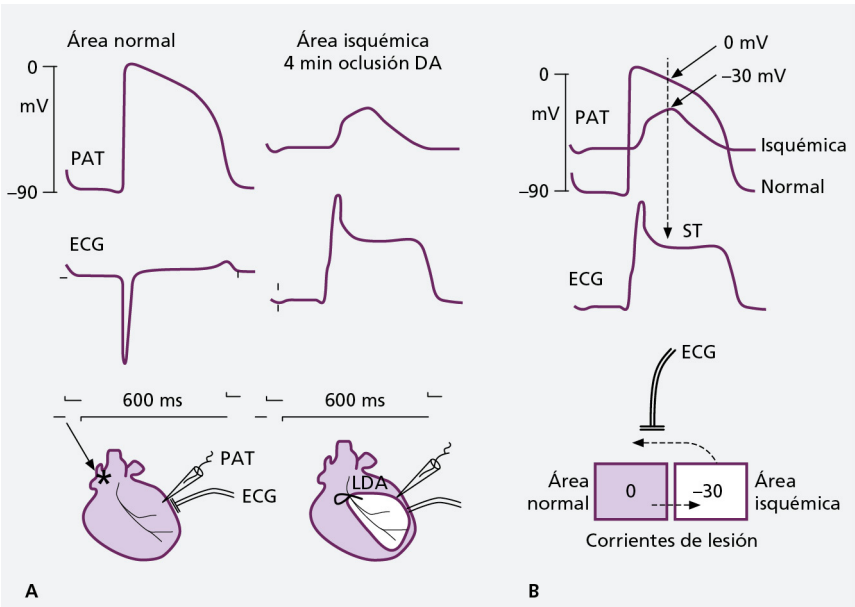


Figura 46-15 Preparación experimental igual a la de la figura 46-1 en situación basal y tras 4 min de oclusión de la arteria coronaria descendente anterior **(A).** Obsérvese que la isquemia induce pérdida de potencial de reposo (despolarización de la membrana), la cual genera diferencias de potencial y corrientes de lesión entre el miocardio sano e isquémico, responsables de la elevación del segmento ST **(B).** DA: arteria coronaria descendente anterior; LDA: arteria descendente anterior izquierda; ms: milisegundos; mV: milivoltios; PAT: potencial de acción transmembrana.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

intervalo QT por la raíz cuadrada del intervalo RR. El alargamiento del intervalo QT puede ser de origen congénito, pero en la mayoría de los casos es secundario a alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hipocalcemia, hipomagnesemia) o diversos fármacos. Los síndromes de QT largo se asocian a arritmias ventriculares potencialmente malignas.

ELECTROCARDIOGRAMA NORMAL

Se considera que un ECG es normal (v. fig. 46-13 B) cuando cumple todos los criterios siguientes: 1) ritmo de origen sinusal reconocido por la presencia de ondas P positivas en DI, DII y aVF, y negativa en aVR; 2) intervalo PR de duración comprendida entre 0,12 y 0,2 s; 3) complejo QRS de duración inferior a 0,12 s con morfología r/S en V_1 y sin ondas q patológicas; 4) segmento ST (punto J) isoeléctrico, aunque existe una variante de la normalidad, denominada *repolarización precoz,* en la que el punto J está ligeramente elevado en derivaciones de la cara inferior o en precordiales (fig. 46-13 C), y 5) onda T positiva en todas las derivaciones, excepto en aVR que es negativa. En personas jóvenes, la onda T de V_1 puede ser ligeramente negativa. En la tabla 46-5 se resumen los criterios de normalidad del ECG.

ELECTROCARDIOGRAMA EN CONDICIONES DE ANORMALIDAD

Dilatación e hipertrofia de las aurículas

La dilatación y/o hipertrofia de las aurículas se manifiesta al ECG por el aumento de la duración y/o de la amplitud de la onda P. La causa más frecuente de crecimiento de la aurícula derecha es la hipertensión arterial pulmonar secundaria (onda P *pulmonale*). Se caracteriza por onda P picuda de amplitud superior a 0,25 mV (2,5 mm) en DII (fig. 46-16 A). Además, el crecimiento de la aurícula derecha puede dar un complejo qR en V_1 por rotación de esta cavidad hacia la posición del electrodo (v. fig. 46-16 A). Las causas más frecuentes de dilatación de la aurícula izquierda son la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca y las enfermedades de la válvula mitral. En estas circunstancias, la onda P presenta una duración superior a 0,12 s en DII y una morfología positiva-negativa (bifásica) en V_1 con componente negativo lento (v. fig. 46-16 A) llamada también *P mitrale.* Cuando aparece bloqueo avanzado de la conducción interauricular la onda P tiene una polaridad positiva-negativa en DII, DIII y aVF. Cuando la sobrecarga de presión intrauricular cesa bruscamente, por ejemplo tras la dilatación de la válvula mitral con catéter-balón (valvuloplastia), la duración de la onda P puede normalizarse inmediatamente. El crecimiento auricular predispone a la generación de arritmias auriculares como la fibrilación y el flúter auricular.

Tabla 46-5 Criterios de normalidad del ECG

VARIABLE	CRITERIO DE NORMALIDAD	ESPECIFICACIÓN
Ritmo	Sinusal	P positiva I-II-VF
Onda P	Precede cada QRS	P < 0,12 s; < 0,25 mV
Intervalo PR	Isoeléctrico	PR 0,12-0,2 s
Complejo QRS	Estrecho y sigue a cada onda P	QRS < 0,1 s; < 2,8 mV (V_5)
Q de necrosis	Ausente	Q < 0,04 s, ausente en V_1
Segmento ST	Isoeléctrico	Punto J isoeléctrico
Onda T	Positiva	Negativa en aVR

Dilatación e hipertrofia de los ventrículos

Las causas más frecuentes de dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho son la hipertensión arterial pulmonar, el infarto de miocardio del ventrículo derecho y la tromboembolia pulmonar. La sensibilidad del ECG para el diagnóstico de hipertrofia ventricular derecha es muy baja, pero su especificidad es alta. Los patrones diagnósticos de mayor sensibilidad son: 1) suma del voltaje (amplitud) de la onda R en V_1 + voltaje de la onda S en V_5-V_6 superior a 1,1 mV (11 mm) (v. fig. 46-16 B); 2) amplitud de la onda S en V_5-V_6 superior a 0,7 mV (7 mm); 3) desviación del eje de QRS más allá de 110°, y 4) patrón S1S2S3.

La dilatación y la hipertrofia del ventrículo izquierdo ocurren con mayor frecuencia en la hipertensión arterial, las miocardiopatías, la valvulopatía aórtica y el infarto de miocardio. La especificidad del ECG para el diagnóstico de crecimiento y sobrecarga del ventrículo izquierdo suele ser superior al 80%, mientras que la sensibilidad se sitúa tan sólo en torno al 30%. El patrón electrocardiográfico se caracteriza por alteraciones del QRS y del segmento ST (fig. 46-17 A). Las primeras consisten en el ensanchamiento y aumento de voltaje debido a que la hipertrofia produce un enlentecimiento de la conducción intraventricular y un mayor reclutamiento de células eléctricamente activas. El segmento ST muestra depresión secundaria a la alteración de la repolarización que acompaña a la hipertrofia. La onda T en las fases iniciales puede ser positiva picuda y, posteriormente, puede aparecer negativa asimétrica (lo que se denomina *patrón de sobrecarga sistólica*). Cuando la presión intraventricular se reduce, por ejemplo tras la reparación quirúrgica de una estenosis aórtica, la negativización de la onda T puede desaparecer (fig. 46-17 B).

En largas series de pacientes hipertensos vivos y en series necrópsicas se ha observado que los criterios de hipertrofia con mayor sensibilidad son: 1) índice de Sokolow: S en V_1 + R en V_5-V_6 mayor de 3,8 mV (38 mm); 2) doble producto del índice de Cornell: (S en V_3 + R en aVL) × duración del QRS en milisegundos superior a 2440; 3) índice de Gubner, R en DI + S en DIII mayor de 2,5 mV (25 mm), y 4) puntuación de Romhilt-Estes superior a 4 puntos. La puntuación se distribuye en varios conceptos: criterios de voltaje, 3 puntos (R o S en

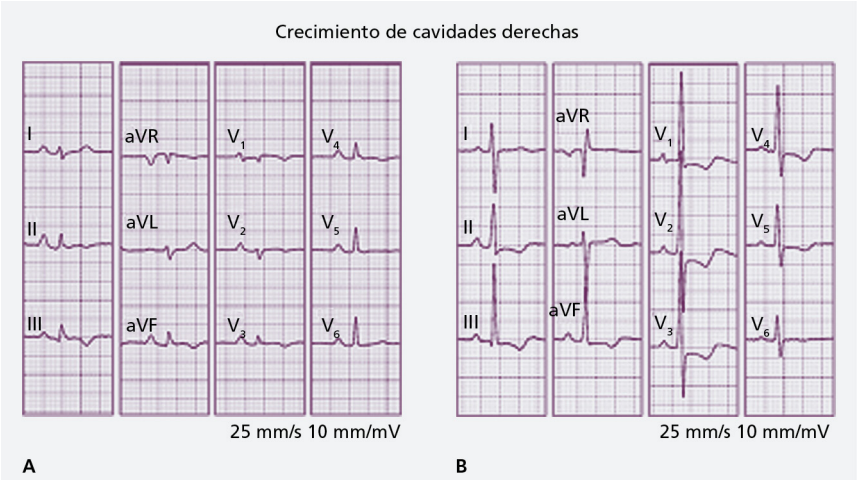


Figura 46-16 **A.** ECG de 12 derivaciones que muestra criterios de crecimiento de la aurícula derecha (P picuda > 0,25 mV) en un paciente con enfermedad de Ebstein. **B.** ECG con patrón de crecimiento y sobrecarga del ventrículo derecho (eje a la derecha, $RV_1 + SV_5 > 1,1$ mV). mV: milivoltio.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

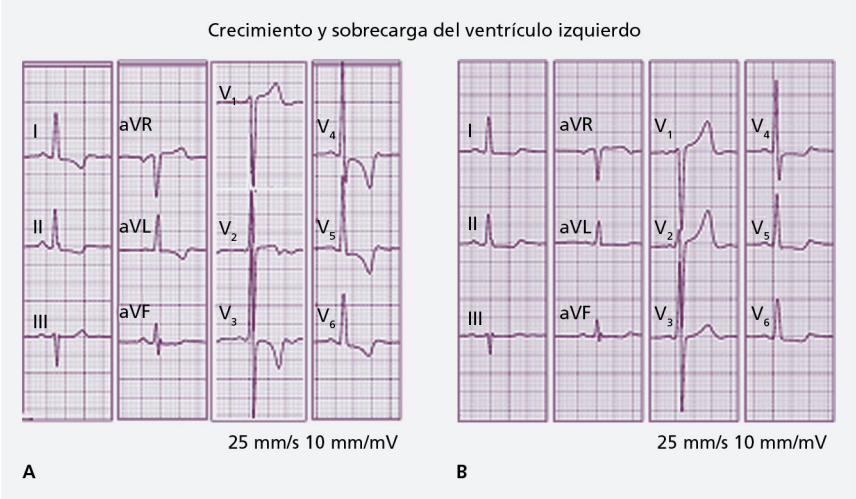


Figura 46-17 **A.** ECG de 12 derivaciones que muestra un patrón de crecimiento y sobrecarga de presión del ventrículo izquierdo ($SV_1 + RV_5 > 3,8$ mV, y ondas T negativas) en un paciente con estenosis aórtica grave. **B.** ECG del mismo paciente 6 meses después de la intervención quirúrgica valvular que muestra la desaparición de las ondas T negativas y una disminución de la amplitud de la onda R al normalizarse la presión intraventricular. mV: milivoltio.

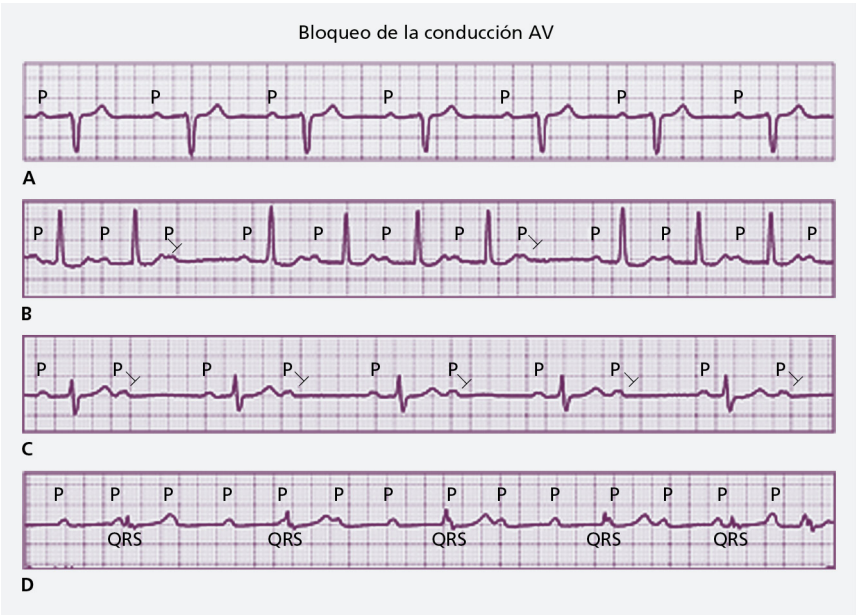


Figura 46-18 **A.** Bloqueo auriculoventricular (AV) de 1.er grado (duración del PR > 0,2 s). **B.** Bloqueo AV de 2.° grado de tipo Wenckebach. **C.** Bloqueo AV de tipo 2:1. **D.** Bloqueo AV de grado avanzado con disociación AV.

derivaciones de las extremidades mayor de 2 mV [20 mm], S en V_1 o V_2 mayor de 3 mV [30 mm] o R en V_5-V_6 mayor de 3 mV [30 mm]); criterios de sobrecarga, 3 puntos; crecimiento de la aurícula izquierda, 3 puntos; desviación del eje de QRS más allá de –30°, 2 puntos; complejo QRS ancho, 1 punto, y deflexión intrinsecoide en V_5-V_6 superior a 0,05 s, 1 punto.

Trastornos de la conducción intranodal

El nodo AV conecta eléctricamente las aurículas y los ventrículos y, por tanto, es una estructura de paso obligado del frente de activación cardíaco. Su función principal es impedir que el ritmo de los ventrículos alcance frecuencias excesivamente elevadas, especialmente en presencia de arritmias auriculares rápidas como la fibrilación y el flúter auricular. El potencial de acción de las células del nodo AV se inicia por la entrada de calcio, y tiene un ascenso lento y una menor amplitud en comparación con las células miocárdicas. En presencia de taquicardia se enlentece la fase de ascenso del potencial de acción, lo que condiciona un retardo progresivo e incluso el bloqueo de la conducción intranodal. En condiciones patológicas como, por ejemplo, en la infiltración y fibrosis del nodo AV o en presencia de fármacos como la digital y betabloqueantes, se puede producir un bloqueo de la conducción AV. Se distinguen tres grados de bloqueo intranodal (fig. 46-18):

1. *Bloqueo AV de 1.er grado.* Se manifiesta por un alargamiento del intervalo PR más allá de 0,2 s (v. fig. 46-18 A).
2. *Bloqueo AV de 2.° grado.* Se caracteriza por el bloqueo de una onda P. Existen dos tipos: 1) bloqueo de tipo Mobitz I o de Wenckebach, que se caracteriza porque el intervalo PR de los latidos previos a la onda P bloqueada se alarga progresivamente (v. fig. 46-18 B), y 2) bloqueo de tipo Mobitz II, en el que los latidos precedentes a la onda P bloqueada no presentan alargamiento del PR.
3. *Bloqueo AV 2:1.* Se distingue por el bloqueo de una de cada dos ondas P (v. fig. 46-18 C).
4. *Bloqueo AV de 3.er grado.* Existe una disociación completa entre el ritmo auricular y el ventricular por bloqueo de todas las ondas P (v. fig. 46-18 D).

Trastornos de la conducción intraventricular

En este apartado se incluyen los trastornos de la conducción que afectan a las ramas derecha e izquierda del haz de His y a las subdivisiones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

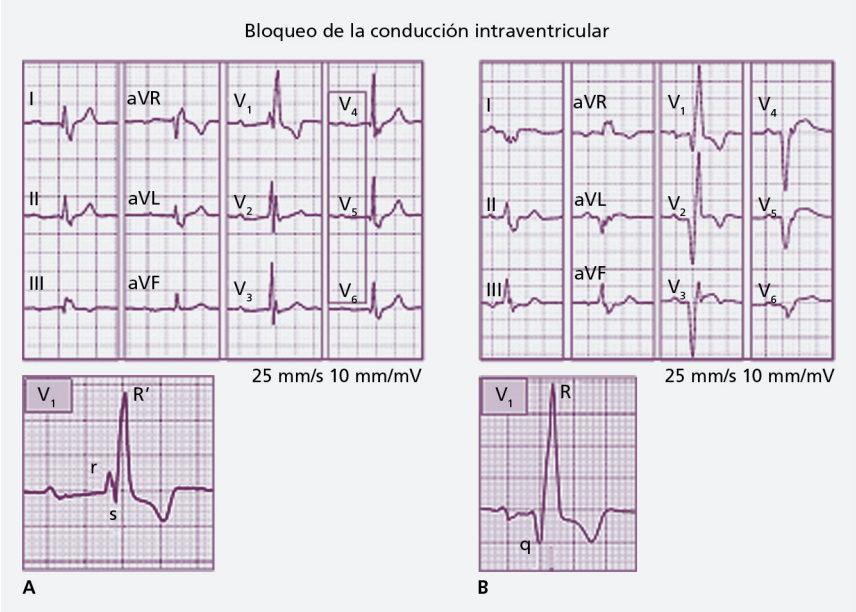


Figura 46-19 **A.** ECG de 12 derivaciones que muestra un patrón de bloqueo avanzado de la rama derecha del haz de His (QRS ancho, rSR′ en V_1 y onda S empastada en DI y V_6). **B.** Bloqueo de la rama derecha en un paciente con infarto anteroseptal. Obsérvese la pérdida del primer vector debido a la necrosis, por lo que desaparece la onda r inicial en V_1 y resulta un patrón qR′. mV: milivoltio.

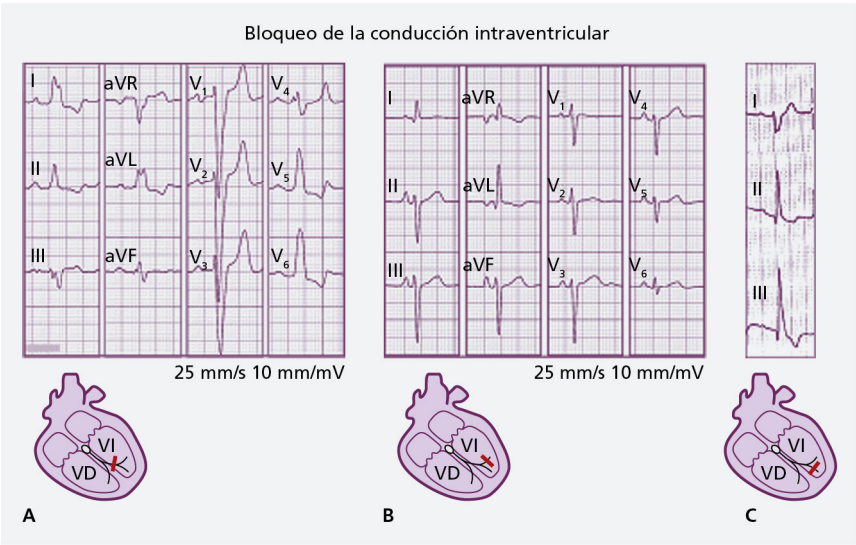


Figura 46-20 **A.** ECG de 12 derivaciones que muestra un patrón de bloqueo de la rama izquierda del haz de His (QRS ancho con melladura central en DI, aVL y alteración secundaria del ST) y crecimiento de la aurícula izquierda (duración de P > 0,12 s, bifásica con componente negativo lento en V_1). **B.** ECG de 12 derivaciones que muestra un patrón de bloqueo de la subdivisión anterosuperior de la rama izquierda (desviación de ÂQRS a la izquierda, qR en DI y aVL, r terminal en aVR). **C.** Derivaciones bipolares en un paciente con patrón de bloqueo de la subdivisión posteroinferior de la rama izquierda del haz de His (desviación del eje a la derecha) y bloqueo de la rama derecha (QRS ancho y onda S empastada en DI). mV: milivoltio.

(anterosuperior y posteroinferior) de esta última. El trastorno de conducción intraventricular puede afectar simultáneamente a dos o más estructuras (bloqueo bi- o trifascicular).

Bloqueo de la rama derecha del haz de His

Se produce por la alteración estructural de las fibras de la rama derecha o por sobrecarga de presión del ventrículo derecho en situaciones como tromboembolia pulmonar o hipertensión pulmonar. El diagnóstico electrocardiográfico se basa en el hecho de que el ventrículo derecho se activa con retraso. En consecuencia, tal como ilustra la figura 46-19 A, se produce: 1) un alargamiento de la duración total del QRS (≥ 0,12 s), y 2) presencia de potenciales del ventrículo derecho en la parte final del QRS que dan lugar a una segunda onda R (R') en la derivación V_1 y ondas S empastadas en DI, aVL, V_5 y V_6. Cuando el trastorno de conducción es de grado ligero, la segunda onda r es de menor voltaje (complejo rSr'). Cuando el bloqueo de la rama derecha acontece en pacientes con infarto de miocardio anteroseptal, la onda r inicial que generaba el primer vector septal, ausente ahora por la necrosis, desaparece y da lugar a un patrón qR (fig. 46-19 B).

Bloqueo de la rama izquierda del haz de His

Se produce por alteración estructural de las fibras de la rama izquierda. Es muy frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. El diagnóstico electrocardiográfico se basa en el retardo que se produce en la activación del ventrículo izquierdo, lo que da lugar a: 1) alargamiento de la duración del QRS (más allá de 0,12 s); 2) melladuras en la parte central del QRS, y 3) disminución del voltaje del primer vector septal para dar lugar a una onda r pequeña o inexistente en V_1-V_2 (fig. 46-20 A). La onda T cambia de polaridad, siendo ahora positiva en aVR y negativa en DI, aVL y V_5-V_6.

Bloqueo de las subdivisiones de la rama izquierda del haz de His

Se produce por la alteración de la conducción a la altura de las subdivisiones de la rama izquierda. El bloqueo de la conducción en el fascículo anterosuperior se caracteriza por: 1) preservación de la duración total del QRS; 2) desviación del eje del QRS (ÂQRS) a la izquierda entre –45° y –75° (complejos rS en DII/DIII); 3) qR en DI y aVL, y 4) r terminal

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

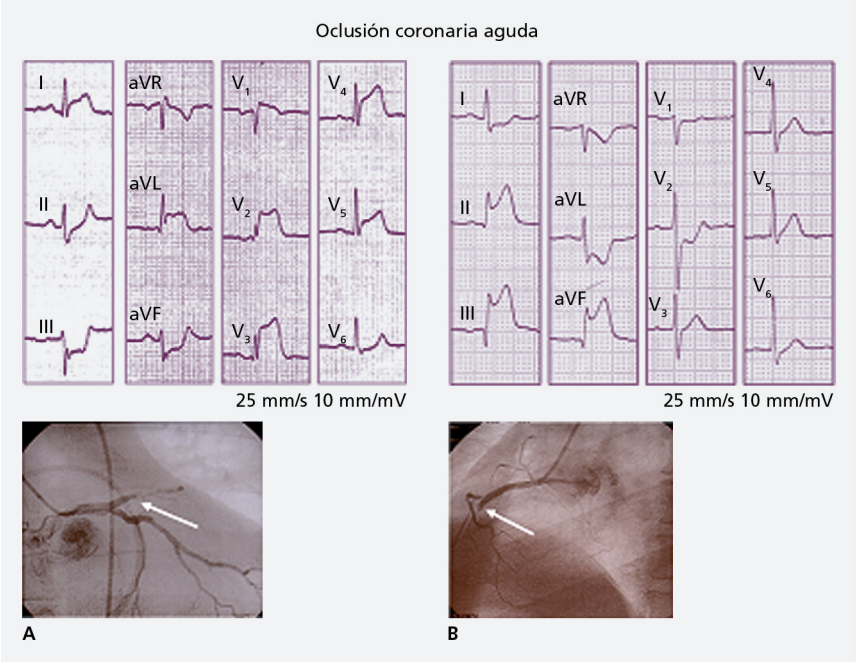


Figura 46-21 **A.** ECG de 12 derivaciones que muestra un patrón de isquemia miocárdica aguda transmural (complejos monofásicos en aVL, V_2-V_4) por oclusión trombótica de la arteria descendente anterior (*flecha* en la imagen de la angiografía coronaria al pie del ECG). **B.** ECG de 12 derivaciones que muestra un patrón de isquemia miocárdica aguda transmural (complejos monofásicos en DII, DIII y aVF) por oclusión trombótica de la arteria coronaria derecha (*flecha* en la imagen de la angiografía coronaria al pie del ECG). Obsérvese la presencia de complejos con depresión del segmento ST (imagen especular) en los dos casos. mV: milivoltio.

en aVR (fig. 46-20 B). El bloqueo de la subdivisión posteroinferior se caracteriza por: 1) preservación de la duración del QRS; 2) desviación de ÂQRS a la derecha entre +90° y 140° (complejos rS en DI/DII); 3) RS en DI y aVL, y 4) qR en DII, DIII y aVF (fig. 46-20 C).

Isquemia miocárdica

La isquemia miocárdica se puede producir por una disminución de la perfusión coronaria, por un aumento anormal del consumo de oxígeno del miocardio o por ambas situaciones. La interrupción aguda del flujo coronario es casi siempre el resultado de una complicación trombótica de una placa aterosclerótica y ocasiona un infarto agudo de miocardio. La interrupción total del flujo da lugar a un infarto transmural, mientras que la interrupción subtotal ocasionaría una lesión miocárdica no transmural (subendocárdica).

Isquemia miocárdica transmural

La isquemia miocárdica produce dos efectos electrofisiológicos fundamentales: 1) pérdida del potencial de reposo transmembrana que evoluciona hacia valores positivos (despolarización), y 2) enlentecimiento del frente de activación en el miocardio isquémico. La despolarización de la membrana origina diferencias de potencial entre el área sana y la isquémica que son responsables de la aparición de corrientes de lesión *(injury currents),* que se reflejan en el ECG como una elevación del segmento ST (v. fig. 46-15). Por otro lado, el enlentecimiento de la conducción local produce ensanchamiento del QRS en las derivaciones de la zona isquémica. El resultado final de estos dos efectos es la aparición de los denominados *complejos monofásicos* (QRS ancho con R predominante y elevación del ST), que son diagnósticos de isquemia miocárdica transmural (v. derivaciones V_2, V_3, V_4 en la figura 46-21 A, y DII, III a VF en la figura 46-21 B). Cuando los complejos monofásicos aparecen en derivaciones precordiales, indica que la isquemia afecta la cara anterior (v. fig. 46-21 A), mientras que cuando aparecen en DII, DIII y aVF indica que la isquemia afecta la cara inferior del corazón (v. fig. 46-21 B). Es importante señalar que las derivaciones enfrentadas a regiones sanas alejadas de la zona del infarto pueden mostrar depresión del segmento ST por proyección pasiva del campo eléctrico generado en la zona isquémica (cambios recíprocos o especulares del segmento ST) (v. derivaciones DII, DIII, aVF y V_6 en el caso de un infarto anterior de la figura 46-21 A, y DI, aVL y V_2 en el caso de isquemia inferior de la figura 46-21 B). La oclusión de la coronaria derecha se acompaña siempre de depresión recíproca del ST en derivaciones precordiales, mientras que en el caso de la oclusión de la coronaria descendente anterior los cambios recíprocos aparecen sólo cuando la oclusión coronaria es proximal.

Si la oclusión coronaria persiste, se instaura una lesión irreversible que en el ECG se manifiesta por complejos con onda q profunda (complejos QS) y onda T negativa.

Isquemia miocárdica no transmural

Cuando la interrupción del flujo coronario es incompleta, las zonas más vulnerables corresponden a las regiones subendocárdicas. En estos casos, si se obtuvieran registros locales directamente en el endocardio, se detectarían complejos monofásicos, pero en el caso del ECG periférico la isquemia subendocárdica da lugar a un patrón de depresión del segmento ST o también ondas T negativas simétricas (fig. 46-22 A y B).

Pericarditis

El patrón electrocardiográfico puede simular el de la isquemia miocárdica aguda y, por tanto, es un reto para el diagnóstico diferencial entre ambas situaciones. Tal como indica la figura 46-23 A y B, el ECG en la pericarditis muestra: 1) una elevación difusa del segmento ST, que afecta a derivaciones de distintas áreas del corazón (DI, DII, aVL, V_4, V_5, V_6) y, por tanto, no tributarias de una arteria coronaria; 2) la ausencia de complejos monofásicos, y 3) la depresión del segmento PR que refleja de forma indirecta la alteración del segmento ST de los electrogramas auriculares (fig. 46-23 C).

PATRONES ELECTROCARDIOGRÁFICOS DE CLAVE DIAGNÓSTICA

Existen situaciones clínicas que pueden ser identificadas mediante el análisis de una sola derivación del ECG. La figura 46-24 resume algunos ejemplos de patrones de clave diagnóstica:

- *Bloqueo de la rama izquierda del haz de His.* QRS ancho con melladura central y depresión secundaria del ST en DI (v. fig. 46-24 A).
- *Bloqueo avanzado de la rama derecha del haz de His.* QRS ancho con patrón rSR' y depresión del ST en V_1 (v. fig. 46-24 B).
- *Síndrome de Brugada* (alteración de la repolarización por afectación de la corriente de sodio). Complejo rRr' con elevación del segmento ST en forma de «silla de montar» en V_1 (v. fig. 46-24 C).
- *Crecimiento y sobrecarga ventricular.* Complejo R predominante sin ensanchamiento del QRS y depresión secundaria del ST (v. fig. 46-24 D).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

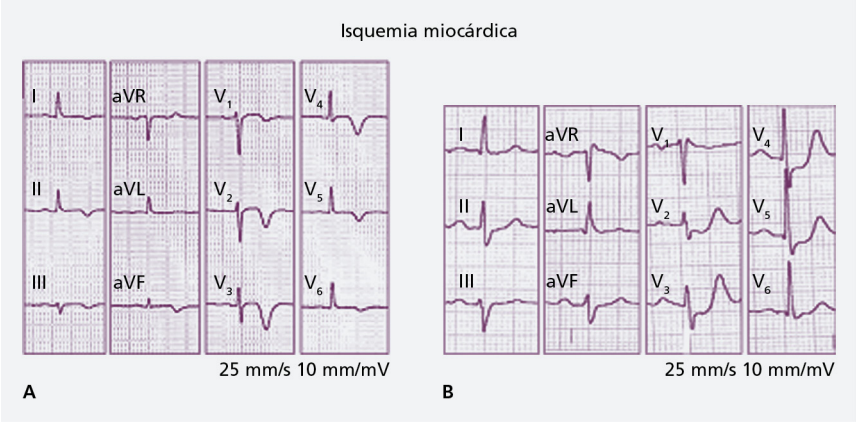


Figura 46-22 **A.** ECG de 12 derivaciones que muestra un patrón de isquemia miocárdica aguda no transmural (ondas T negativas simétricas en precordiales) en un paciente con estenosis del 90% en la arteria descendente anterior. **B.** ECG de 12 derivaciones que muestra un patrón de isquemia miocárdica aguda no transmural *difusa* (depresión del segmento ST en precordiales y ascenso en aVR) en un paciente con obstrucción trombótica subtotal de la arteria circunfleja. mV: milivoltio.

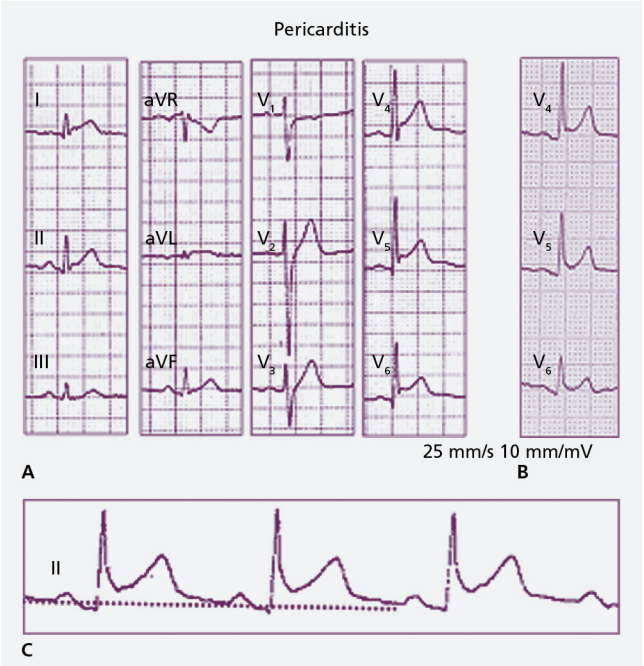


Figura 46-23 **A y B.** ECG que muestra la elevación del segmento ST en dos pacientes distintos con pericarditis aguda. **C.** Depresión del segmento PR en el paciente de A. mV: milivoltio.

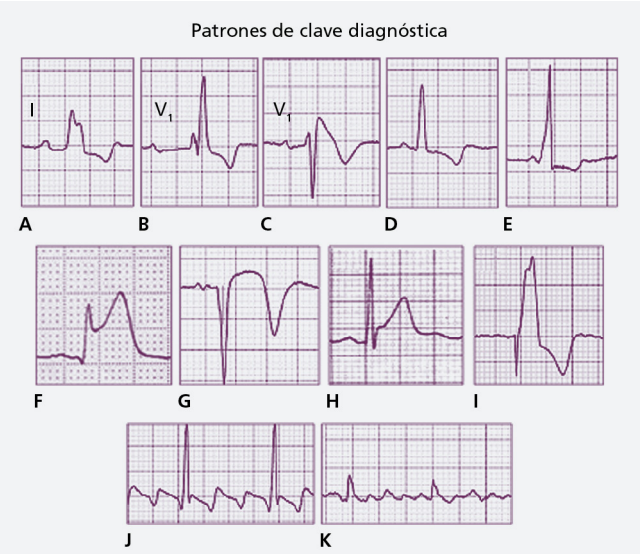


Figura 46-24 **A.** Bloqueo de la rama izquierda del haz de His. **B.** Bloqueo de la rama derecha del haz de His. **C.** Síndrome de Brugada. **D.** Crecimiento y sobrecarga ventricular. **E.** Preexcitación ventricular (síndrome de Wolf-Parkinson-White). **F.** Complejo monofásico de isquemia miocárdica aguda transmural. **G.** Infarto transmural en fase subaguda. **H.** Pericarditis. **I.** Ritmo de marcapasos ventricular. **J.** Aleteo (flúter) auricular. **K.** Fibrilación auricular.

- *Preexcitación ventricular debida a la existencia de una vía accesoria de conducción AV (síndrome de Wolff-Parkinson-White).* PR corto (< 0,12 s) con empastamiento inicial del QRS (onda δ; v. fig. 46-24 E).
- *Isquemia miocárdica aguda transmural.* Complejo R alta predominante con elevación del ST (complejo monofásico) (v. fig. 46-24 F).
- *Fase subaguda de un infarto de miocardio transmural.* Complejo QS con elevación del ST y onda T negativa simétrica (v. fig. 46-24 G).
- *Pericarditis.* Complejo QRS estrecho con elevación del segmento ST y preservación de la onda S (v. fig. 46-24 H).
- *Estimulación eléctrica a través de un marcapasos ventricular.* Complejo QRS ancho precedido de una espícula (v. fig. 46-24 I).
- *Aleteo (flúter) auricular.* Actividad auricular rápida en forma de ondas en «diente de sierra» (v. fig. 46-24 J).
- *Fibrilación auricular.* Actividad auricular desorganizada en la que no se identifican ondas P (v. fig. 46-24 K).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cinca J, Janse MJ, Morena H, Candell J, Valle V, Durrer D. Mechanism and time course of the early electrical changes during acute coronary artery occlusion. An attempt to correlate the early ECG changes in man to the cellular electrophysiology in the pig. Chest 1980;77:499-505.

Macfarlane PW. Lead systems. En: Macfarlane PW, Van Oosterom A, Kligfield P, Janse MJ, Camm J, eds. Comprehensive electrocardiology. London: Springer-Verlag; 2011. p. 377-425.

Noriega FJ, Vives-Borrás M, Solé-González E, García-Picart J, Arzamendi D, Cinca J. Influence of the extent of coronary atherosclerotic disease on ST-segment changes induced by ST elevation myocardial infarction. Am J Cardiol 2014;113:757-64.

Wellens HJJ, Conover M. The ECG in acute ST segment elevation myocardial infarction. En: Wellens HJJ, Conover M, eds. The ECG in emergency decision making. St. Louis: Saunders/Elsevier; 2006. p. 1-60.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MÉTODOS INCRUENTOS DE EXPLORACIÓN CARDÍACA

Capítulo 47

J. C. Paré Bardera | M. Sitges Carreño | G. Pons Lladó | M.ª Á. Muxí Pradas | A. I. Bodegas Cañas | L. Mont Girbau

ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER

J. C. Paré Bardera, M. Sitges Carreño

En la actualidad se dispone de diversas técnicas de exploración cardíaca que no requieren la introducción de catéteres en el sistema vascular, por lo que se denominan *técnicas incruentas.* Su rápido desarrollo tecnológico ha sido paralelo al de la informática, lo que ha permitido una exactitud cada vez mayor, e incluso en algunas enfermedades, superior a la del cateterismo cardíaco, con molestias mínimas o nulas para los pacientes, así como su cada vez mayor expansión en la práctica clínica. Entre estas técnicas incruentas destacan la ecocardiografía Doppler, las técnicas isotópicas o de cardiología nuclear, la tomografía computarizada, la resonancia magnética, la prueba de esfuerzo y la monitorización continua del ECG por el sistema Holter.

El ECG y la radiografía simple de tórax, aunque en un sentido estricto son técnicas incruentas, dada su simplicidad, se consideran actualmente integrantes de la exploración básica de los pacientes y se estudian en un capítulo 46, Examen clínico del sistema cardiovascular.

La ecocardiografía es una técnica incruenta que permite observar las estructuras cardíacas y estudiar su función mediante la utilización de ultrasonidos. Como se verá más adelante, en esta denominación se incluyen varias modalidades que se complementan y que han hecho de la técnica un instrumento indispensable en la evaluación integral del paciente con sospecha o con diagnóstico de enfermedad cardiovascular. Entre sus rasgos característicos destaca el hecho de que no se ha descrito ningún efecto adverso con los niveles de energía ultrasónica utilizados: entre 2 y 7 MHz. La inocuidad, unida a su naturaleza incruenta, facilita su aplicación con fines diagnósticos o de investigación sobre grandes grupos de población. Sus limitaciones derivan de la deficiente transmisión del ultrasonido por el aire, lo que dificulta la obtención de una buena calidad de imagen en los pacientes afectos de neumopatías crónicas u obesidad mórbida. Esta limitación se ha superado con la aplicación de la técnica a través de transductores que se introducen a través de la cavidad bucal por vía transesofágica para aprovechar la íntima relación entre el esófago y el corazón. También se ha visto solucionada en parte, con la incorporación de la ecocardiografía con contraste, mediante el uso de sustancias ecopotenciadoras (agregados de microburbujas que se administran por vía intravenosa y sin contenido yodado), en especial para la opacificación de la cavidad ventricular y la estimación de la función global cardíaca. Sin embargo, hay que tener presente que se trata de una técnica que depende del operador y, por tanto, la calidad del examen estará determinada en gran parte por la habilidad y la experiencia de la persona que adquiera e interprete las imágenes, que debe estar muy familiarizada con la anatomía cardíaca y con la indicación clínica objeto de la exploración.

PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS ULTRASONIDOS

El sonido es una vibración mecánica en un medio físico, como el aire o el agua, que cuando estimula el órgano del oído produce la sensación de audición. Los ultrasonidos son ondas de sonido con frecuencias superiores a 20 000 ciclos/s que sobrepasan las que puede detectar el oído humano (1 ciclo/s = 1 Hz). Se generan por la estimulación eléctrica de cristales piezoeléctricos que se hallan situados en los transductores que se aplican al tórax para realizar la exploración. Los cristales piezoeléctricos tienen la capacidad de convertir la energía eléctrica en energía vibratoria de la misma frecuencia, y viceversa; por tanto, el transductor actúa como emisor y como receptor de ultrasonidos.

Los ultrasonidos presentan características que los hacen muy útiles en su aplicación como método de diagnóstico. Así, pueden dirigirse en forma de haz, son reflejados por estructuras de pequeño tamaño y muy próximas entre sí, y siguen las leyes de la óptica en lo que se refiere a transmisión, reflexión y refracción. La velocidad de propagación de los mismos depende de la densidad y de las propiedades elásticas del medio que cruzan y, por ello, se transmiten con mayor rapidez al atravesar un tejido que cuando se transmiten por el aire. Para los tejidos blandos del cuerpo humano, dicha velocidad es bastante constante y se considera de 1540 m/s. Midiendo el tiempo que transcurre desde la emisión del ultrasonido hasta la recepción del eco puede conocerse la distancia a la que se halla el objeto estudiado, si se considera una velocidad de propagación uniforme.

ECOCARDIOGRAFÍA MODO M, BIDIMENSIONAL Y DOPPLER

Existen varias modalidades principales de aplicación de los ultrasonidos para el estudio del corazón y los grandes vasos. La primera es la ecocardiografía de una dimensión para interfases en movimiento, denominada *modo M,* que consiste en dirigir el haz de ultrasonido hacia las estructuras cardíacas y recoger así imágenes de los ecos reflejados. El tiempo transcurrido desde la emisión del ultrasonido hasta la recepción del eco se convierte en una representación gráfica de las distancias entre cada interfase y el transductor. Si se desplaza el haz de ultrasonido a través de un sector, en un barrido similar al que realiza una pantalla de radar, se obtiene la segunda modalidad, denominada *ecocardiografía bidimensional* (eco-2D), que permite el estudio de la anatomía cardíaca por planos de dos dimensiones y en movimiento real.

Las dos técnicas descritas deben considerarse complementarias en la valoración global del corazón. Así, aunque el estudio con modo M tiene la limitación de la falta de resolución lateral y de la escasa orientación espacial de las estructuras, su resolución axial es excelente y proporciona una imagen de límites precisos que permite efectuar medidas muy exactas de las distancias entre interfases. Por ello, aún se utiliza para determinar las dimensiones de las cavidades y los espesores de las paredes del ventrículo izquierdo y para analizar sus movimientos durante el ciclo cardíaco, al igual que el de las estructuras valvulares. De estas dimensiones se pueden derivar cálculos, como los volúmenes y la masa del ventrículo izquierdo. La técnica bidimensional, en cambio, proporciona imágenes de casi todas las estructuras cardíacas y una excelente orientación espacial debido a la buena resolución lateral, pero con menor resolución axial.

La técnica de Doppler, aplicación del efecto descrito por el físico austríaco Johann Christian Doppler a mediados del siglo XIX, registra el cambio de frecuencia que experimenta el ultrasonido transmitido al reflejarse con el objeto en movimiento, en este caso las células sanguíneas. Conociendo el cambio de frecuencia entre la velocidad del ultrasonido que emitimos y el que recibimos, podemos calcular la velocidad del «objeto» que se mueve (en este caso, las células sanguíneas), así como la dirección de su movimiento. De esta forma, podemos calcular la velocidad y dirección de los flujos de sangre dentro del corazón.

Si el análisis Doppler se efectúa con la estimulación de un solo cristal que actúa de emisor y de receptor y se analizan los ecos reflejados desde una distancia determinada del transductor, constituye la modalidad de Doppler denominada de *onda pulsada.* Este tiene la propiedad de poder localizar la señal en cualquier punto del corazón y el inconveniente de no lograr el estudio de flujos con velocidades elevadas al estar limitado por la frecuencia de repetición de impulsos. La otra modalidad es la denominada *Doppler continuo.* En ella se utilizan dos cristales, uno que emite de forma continua y otro que recibe simultáneamente los ecos provenientes de todas las estructuras existentes a través del paso de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ultrasonidos. No tiene, por tanto, resolución en profundidad, pero en cambio puede determinar las altas velocidades de los flujos transvalvulares en las válvulas estenóticas o regurgitantes. Existe también otra modalidad de Doppler pulsado, que se incorpora a las imágenes de eco-2D y que se conoce como *Doppler codificado en color* o también *Doppler color.* Consiste en el análisis no de un volumen de muestra, sino de múltiples volúmenes de muestra en cada una de las líneas del sector de imagen bidimensional y codifica la dirección y la velocidad del flujo en color, con una representación en forma de mapa de colores en el interior de la imagen bidimensional. Por convención, el flujo laminar que se acerca al transductor se representa en rojo, y el flujo que se aleja, en azul. Los flujos turbulentos aparecen como mezcla de color rojo, azul, amarillo y verde, que proporcionan una característica imagen en «mosaico», cuya detección significa que el espectro de velocidades es muy amplio y que las partículas tienen múltiples direcciones, sinónimo de flujo turbulento y, por tanto, anómalo.

La relación entre la velocidad de los flujos y el gradiente de presión que se establece entre los extremos en una estenosis está determinada por la ecuación de Bernoulli, cuya formulación simplificada es la siguiente:

$$P1 - P2 = 4v^2$$

donde $P_1 - P_2$ es el gradiente de presión a los dos lados de una estenosis (en milímetros de mercurio) y v es la velocidad del flujo (en metros por segundo).

En los últimos años la técnica de Doppler también se utiliza como método para cuantificar la función miocárdica regional con la medida de la velocidad del tejido miocárdico a partir del Doppler tisular (DTI), que tiene aplicaciones clínicas en la valoración de la función diastólica y de la mecánica cardíaca. El Doppler tisular utiliza los mismos principios del Doppler pulsado, pero aplicado al miocardio en vez de a las células sanguíneas. Por tanto, determina en vez de la velocidad de los flujos intracardíacos, la del tejido miocárdico; de ahí puede derivarse también la deformación miocárdica, que es un índice de contractilidad menos dependiente de las condiciones hemodinámicas y que evita el arrastre pasivo de un determinado segmento miocárdico por los adyacentes. La velocidad y la deformación miocárdica *(strain y strain rate)* también pueden determinarse a partir de las imágenes de eco-2D mediante el corregistro de marcadores acústicos que existen de forma espontánea en el miocardio *(speckle tracking).*

Finalmente, se dispone ya de técnica adecuada para realizar ecocardiografía tridimensional (eco-3D) en tiempo real. Ello ha sido posible gracias al desarrollo de transductores matriciales que son capaces de registrar todo un volumen de tejido y que, por tanto, devuelven una imagen volumétrica tridimensional. Esta aplicación permite la mejor comprensión de las relaciones espaciales de las estructuras cardíacas y es especialmente útil para la visualización de estructuras valvulares y para el apoyo al intervencionismo cardíaco por vía percutánea.

EXAMEN ECOCARDIOGRÁFICO

La exploración ecocardiográfica, para la que no se requiere preparación alguna del paciente, se inicia con el paciente en ligero decúbito lateral izquierdo para acercar el corazón a la pared torácica, con el tronco elevado unos 30°. Se aplica el transductor sobre la piel en las zonas denominadas *ventanas acústicas,* que son las regiones del tórax desde las que puede alcanzarse el corazón sin interposición del aire de los pulmones, como el borde paraesternal izquierdo entre los espacios intercostales tercero a quinto (ventana paraesternal), el punto de máximo impulso del ápex ventricular izquierdo (ventana apical) y el espacio subcostal (ventana subcostal o subxifoide). Cuando el examen transtorácico es impracticable o existe una indicación específica se utiliza la ventana transesofágica, que consiste en introducir por la boca un fibroscopio con un pequeño transductor montado en su extremo, que realiza las mismas modalidades de ecocardiografía que los transductores transtorácicos. A través del esófago y de la cámara gástrica, el acceso del ultrasonido al corazón es idóneo, puesto que la proximidad permite utilizar transductores de altas frecuencias (5 MHz), con lo que la resolución mejora, además de no existir interposición aérea.

El examen ecocardiográfico se basa en la aplicación de las distintas modalidades descritas previamente con el fin de obtener la información más completa posible. Para ello se sigue un orden meticuloso que incluye la obtención por modo M, guiado por la imagen bidimensional, de las dimensiones de las cavidades ventriculares y de la aurícula izquierda, los grosores del tabique y de la pared posterior del ventrículo izquierdo y el diámetro transversal de la aorta. La eco-2D da una visión anatómica desde los distintos planos de estudio y analiza la morfología y la dinámica de las cavidades cardíacas y de las válvulas, a la vez que informa de la existencia de masas intracavitarias y de derrame pericárdico La técnica de Doppler color completa el examen ecocardiográfico con la detección rápida y sensible de los flujos anómalos, tanto aquellos debidos a regurgitaciones valvulares como aquellos que son consecuencia de cortocircuitos intracavitarios. La exploración continúa con la aplicación de la técnica de Doppler pulsado y continuo, que resulta muy útil para evaluar la gravedad de las estenosis y de las insuficiencias valvulares, para la determinación de las presiones intracavitarias y para la valoración de la función diastólica del ventrículo izquierdo. La determinación de gradientes transvalvulares se realiza con técnica de Doppler continuo, ya que la mayoría de las velocidades generadas en una estenosis escapan a las posibilidades del Doppler pulsado y la cuantificación de las regurgitaciones se efectúa con la modalidad de Doppler color. La función diastólica del ventrículo izquierdo se analiza a través de la curva de velocidad del flujo transmitral que refleja las fases del llenado ventricular, así como el flujo de llenado de las venas pulmonares y la velocidad del movimiento longitudinal del ventrículo izquierdo. El examen con Doppler se obtiene desde las mismas ventanas de acceso que la eco-2D y se guía, si es posible, por los mapas de flujo de color para lograr una buena alineación entre el haz de ultrasonidos y el flujo que se va a analizar. Este último aspecto es esencial para determinar de forma precisa los valores máximos de velocidad de los distintos flujos analizados y, por tanto, para estimar adecuadamente los gradientes de presión entre dos cavidades cardíacas.

APLICACIONES CLÍNICAS

Valvulopatías

La ecocardiografía ha demostrado ampliamente su utilidad en la evaluación de la morfología y función valvular, permitiendo confirmar el diagnóstico de enfermedad valvular y cuantificar la importancia de las lesiones.

Estenosis mitral

La estenosis mitral reumática puede diagnosticarse con precisión al apreciar la fusión de sus comisuras y el engrosamiento de los velos de la válvula que se arquean al abrirse en diástole (fig. 47-1 A). Se ha demostrado una buena correlación de la planimetría del orificio de apertura en el plano paraesternal transversal con el área determinada en el estudio hemodinámico a través de la fórmula de Gorlin. Además, las características morfológicas de la válvula y del aparato subvalvular evaluadas por eco-2D han demostrado ser el mejor factor predictivo del resultado de la valvuloplastia mitral percutánea. De igual forma, el gradiente medio determinado por Doppler se correlaciona bien con el obtenido simultáneamente en el cateterismo cardíaco. La valoración de su gravedad se completa con la determinación del área mitral a través de la caída del gradiente transvalvular tras la apertura valvular. El tiempo que tarda en disminuir el gradiente transvalvular a la mitad, o tiempo de hemipresión (THP), guarda una estrecha relación con el tamaño del orificio de apertura mitral (fig. 47-1 B). Esta medida ha sido validada por numerosos estudios que han demostrado que en su valor no influyen situaciones en las que varía el flujo a través del orificio estenótico. Sólo existen dos situaciones en las que su valor puede ser inexacto: en los casos con insuficiencia aórtica importante asociada e inmediatamente después de la valvuloplastia mitral.

Estenosis aórtica

La estenosis aórtica tanto congénita como del adulto, al igual que otras causas de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, como las estenosis aórticas subvalvulares fijas, se diagnostica con precisión por eco-2D, pero la cuantificación de su importancia se realiza por Doppler. El gradiente transvalvular aislado no permite una correcta evaluación de la intensidad de la estenosis al depender del flujo transvalvular y, al igual que en la estenosis mitral, se debe conocer también el área valvular. Esta se obtiene de la combinación de datos obtenidos del examen

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

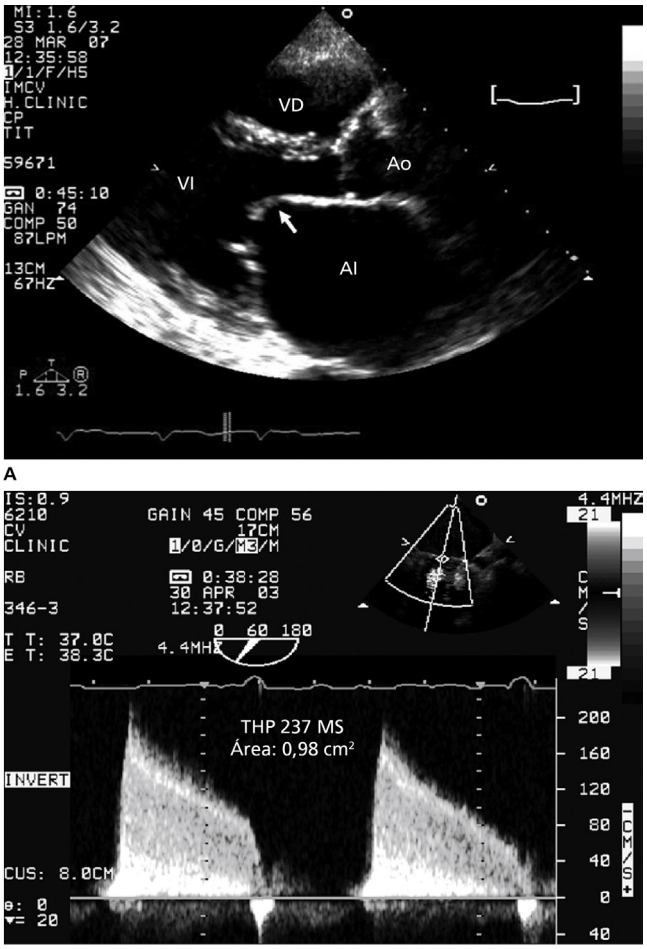


Figura 47-1 **A.** Ecocardiografía bidimensional, plano paraesternal longitudinal de una estenosis mitral. Se observa el engrosamiento del borde libre de ambas valvas de la mitral y el arqueamiento en cúpula diastólica de la valva anterior *(flecha),* característico de esta afección. Es también llamativa la dilatación de la aurícula izquierda (AI). **B.** Registro de Doppler continuo de las velocidades del flujo a través de una estenosis mitral desde la posición apical del transductor guiado por la imagen bidimensional *(imagen superior).* Puede apreciarse un aumento de la velocidad diastólica inicial, con una caída lenta y progresiva, lo que origina una prolongación del tiempo de reducción a la mitad del gradiente de presión calculado a partir de dicha velocidad. Su valor es de 237 ms, lo que corresponde a un área efectiva de 0,98 cm^2. Ao: aorta; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

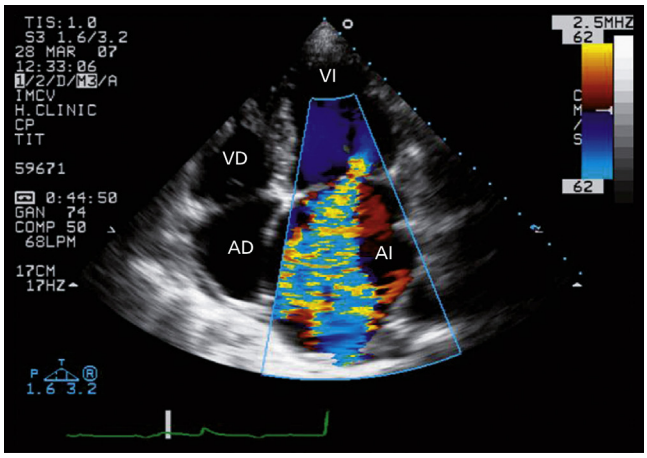


Figura 47-2 Imagen de las cuatro cavidades obtenida desde el plano apical con estudio de Doppler color y tomada al final de la sístole en un paciente con insuficiencia mitral. Puede observarse un flujo turbulento (patrón «mosaico») en el interior de la aurícula izquierda. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

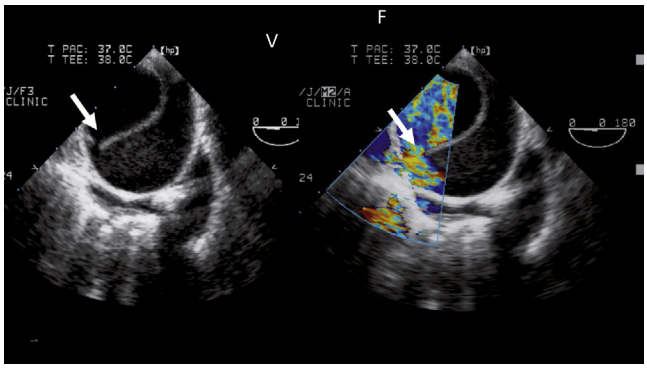


Figura 47-3 Ecocardiograma transesofágico de un paciente con aneurisma disecante de aorta en el que se observa un corte transversal de la aorta torácica descendente con la íntima desprendida *(flecha izquierda).* El estudio con Doppler color descubre un punto de entrada en la falsa luz por un flujo turbulento *(flecha derecha)* que comunica la verdadera luz con la falsa luz.

eco-2D y de Doppler, por la «ecuación de continuidad», principio que establece que en sístole el volumen de flujo sanguíneo que atraviesa el tracto de salida del ventrículo izquierdo es el mismo que el que atraviesa la válvula aórtica. Así, el producto del área del tracto de salida del ventrículo izquierdo por la velocidad en dicho punto equivale al producto del área valvular aórtica por la velocidad a través de la válvula ($A_1 \times V_1 = A_2 \times V_2$). Los términos de la primera parte de la ecuación pueden determinarse por eco-2D y por Doppler pulsado, y la velocidad a través de la estenosis, por Doppler continuo, por lo que sólo queda por despejar el área valvular. La correlación con los valores obtenidos por cateterismo mediante aplicación de la fórmula de Gorlin es muy buena.

Insuficiencia mitral

Su presencia se diagnostica mediante la técnica de Doppler y particularmente con la Doppler color, mientras que la ecocardiografía modo M y eco-2D informan sobre las causas y los mecanismos que la provocan, como la afección reumática, la cardiopatía isquémica, las miocardiopatías y la enfermedad degenerativa-mixomatosa. El Doppler color detecta con una sensibilidad y una especificidad próximas al 100% la presencia de insuficiencia mitral por la aparición de un flujo turbulento en el punto de cierre de la válvula y en el interior de la aurícula izquierda en sístole (fig. 47-2). La valoración del grado de insuficiencia se efectúa básicamente a través de la cuantificación del área de flujo turbulento en el interior de la aurícula izquierda en diversos planos. Este método es sólo semicuantitativo y tiene diversas limitaciones, como la de los chorros excéntricos que se «pegan» a la pared de la aurícula, que tienden a subestimarse, o cuando se trata de valorar regurgitaciones de prótesis en posición mitral por vía transtorácica. Finalmente, con ecocardiografía Doppler puede cuantificarse el tamaño del orificio regurgitante mitral ya sea por métodos de Doppler cuantitativo (que calcula el volumen latido a nivel de las válvulas mitral y aórtica) o por el del flujo convergente proximal o PISA.

Insuficiencia aórtica

La insuficiencia aórtica se detecta por Doppler con la misma sensibilidad que la insuficiencia mitral, al aparecer un flujo diastólico turbulento originado en el punto de cierre de la válvula y en el interior del ventrículo izquierdo. Su grado puede estimarse mediante el ancho del flujo regurgitante y su relación con el tamaño del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Proporciona información la eco-2D, que estudia la válvula y confirma si es bicúspide, si existe calcificación, vegetaciones o si hay dilatación de la raíz. El diagnóstico de aneurisma disecante de aorta, difícil por vía transtorácica, ha mejorado notablemente con la técnica transesofágica, que ofrece excelentes imágenes de la aorta en cortes transversales (fig. 47-3) y longitudinales, tanto de la porción ascendente como descendente de la aorta torácica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Valvulopatía tricuspídea

La afección tricuspídea se estudia con precisión por ecocardiografía y se utiliza: a) para el diagnóstico de su afección reumática, del que puede derivarse una actuación quirúrgica; b) para descartar la existencia de vegetaciones, y c) para valorar la presencia de insuficiencia, muy frecuente en la población normal y más en cualquier otra forma de cardiopatía o hipertensión pulmonar. Esta elevada prevalencia permite en la mayoría de los pacientes el cálculo por Doppler de la presión sistólica en el ventrículo derecho, que sólo es posible si existe insuficiencia tricuspídea. Así, en presencia de insuficiencia tricuspídea, la diferencia de presiones que se establece entre el ventrículo derecho y la aurícula derecha en sístole se determina a través de la velocidad del chorro de insuficiencia tricuspídea, mediante la aplicación de la ecuación de Bernoulli. Si se estima la presión de la aurícula derecha (habitualmente 5-10 mm Hg), es posible conocer la presión sistólica del ventrículo derecho, que, en ausencia de estenosis pulmonar, es la misma que la presión sistólica de la arteria pulmonar.

Prótesis valvulares

El examen ecocardiográfico se utiliza para evaluar la función de las prótesis, a la vez que permite su seguimiento. En cualquier tipo de prótesis es posible la determinación de los gradientes transprotésicos y de las áreas de apertura efectivas, por los métodos previamente descritos para las válvulas nativas. En las prótesis biológicas es posible estudiar su morfología y función, que pueden variar con su degeneración, a la vez que aumenta el gradiente transvalvular. De las prótesis mecánicas se puede analizar el movimiento del oclusor mediante modo M y eco-2D, pero sus componentes metálicos originan intensas reverberaciones que dificultan la exploración desde algunas ventanas transtorácicas, al enmascarar la señal de Doppler en las zonas donde se interponen dichas estructuras metálicas. La exploración transesofágica, al permitir estudiar las prótesis desde la aurícula izquierda, evita la «sombra acústica» que producen a la transmisión del ultrasonido y permite detectar la presencia de regurgitaciones, ya sea por pequeñas fugas periprotésicas o por dehiscencias del anillo de implantación. También puede diagnosticar la trombosis protésica, que es otra causa de disfunción. La aplicación de la eco-3D complementa el estudio bidimensional y es especialmente útil en la monitorización de intervenciones sobre las válvulas, ya sean percutáneas o quirúrgicas.

Miocardiopatías

El ecocardiograma proporciona datos anatómicos y de función miocárdica, por lo que tiene gran valor en el diagnóstico y el seguimiento de las miocardiopatías.

La miocardiopatía dilatada se caracteriza por dilatación del ventrículo izquierdo, que adopta una forma esférica con paredes de grosor normal y contractilidad difusamente reducida. En casos avanzados pueden aparecer signos de bajo gasto cardíaco, como escasa apertura de las sigmoideas aórticas.

La miocardiopatía hipertrófica se caracteriza por un aumento del grosor de las paredes del ventrículo izquierdo, que puede ser localizado o difuso, con su cavidad de tamaño normal o reducido y con parámetros de función sistólica normales o aumentados (fig. 47-4). La existencia de una obstrucción dinámica intraventricular se identifica por la aparición de un movimiento anómalo en dirección anterior de la válvula mitral, que se desplaza hacia el tabique en sístole, conocido como *movimiento sistólico anterior*. El gradiente de presión provocado por este movimiento se puede medir con Doppler y ofrece un registro característico con aumento de la velocidad del flujo, que se acelera a medida que avanza la sístole y cuyas variaciones pueden apreciarse con maniobras de provocación como la de Valsalva.

La miocardiopatía restrictiva, más infrecuente que las anteriores, se caracteriza por un ventrículo izquierdo de tamaño y de motilidad normales y un grosor por lo general aumentado, con un movimiento del tabique que se desplaza bruscamente al inicio de la diástole y dibuja una hendidura similar a la que se puede observar en la constricción pericárdica.

Cardiopatía isquémica

La oclusión de una arteria coronaria se sigue del cese inmediato de la contracción en la zona de miocardio irrigada por dicha arteria. En esta observación se basa la utilización de las anomalías de la motilidad segmentaria analizadas por ecocardiografía como un marcador temprano y sensible de la isquemia miocárdica, tanto en el infarto de miocardio como en los episodios de isquemia transitoria provocada por el ejercicio o por fármacos en la técnica de eco de estrés. Así, las dos características que definen la isquemia miocárdica son: la disminución de la amplitud y de la velocidad de excursión del endocardio y la pérdida del engrosamiento sistólico, que pueden analizarse con gran precisión por modo M y con mayor resolución espacial mediante eco-2D. Estudios realizados en pacientes con infarto agudo de miocardio han demostrado que los pacientes con menos alteraciones de la motilidad analizada por eco-2D tienen mejor pronóstico, tanto en la fase precoz como durante el seguimiento.

La ecocardiografía combinada con la técnica de Doppler desempeña un papel esencial en el diagnóstico de las complicaciones mecánicas del infarto de miocardio. La principal de ellas es la rotura miocárdica, ya sea de la pared libre, del tabique interventricular o del músculo papilar. Pero también es útil en la detección de aneurismas o de seudoaneurismas ventriculares, así como de trombos intraventriculares desarrollados sobre zonas acinéticas del miocardio ventricular, que requieren tratamiento anticoagulante para reducir el riesgo de embolias. Los trombos intraventriculares están presentes en el 25%-30% de los infartos anteriores y se diagnostican al observar una masa densa adherida al endocardio de zonas acinéticas, habitualmente desde los planos apicales (fig. 47-5).

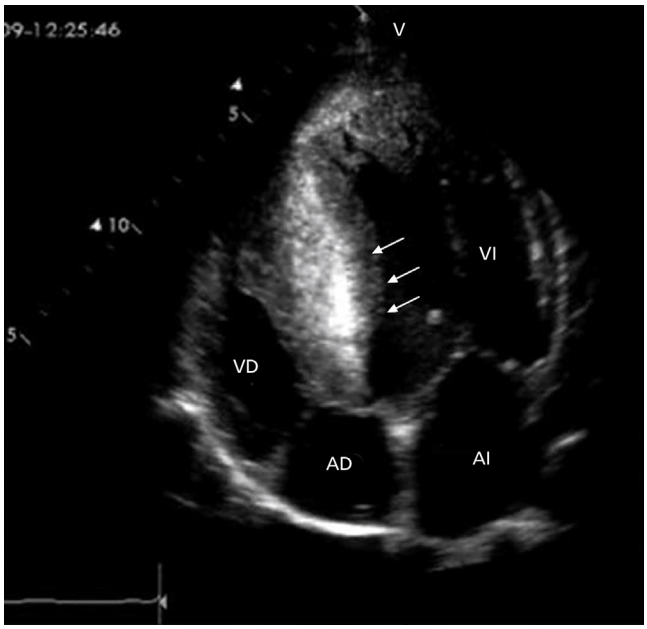


Figura 47-4 Miocardiopatía hipertrófica en una ecocardiografía bidimensional desde el plano apical de las cuatro cavidades. Destaca la importante hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI), al que afecta de manera asimétrica, con predominio en el *septum* interventricular *(flechas)*. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VD: ventrículo derecho.

Ecocardiografía de estrés

La prueba de esfuerzo sobre cinta sin fin o sobre bicicleta ergométrica es un procedimiento habitualmente utilizado para provocar un aumento de la demanda miocárdica y detectar mediante ECG la isquemia que no se manifiesta en reposo. Sin embargo, el ECG tiene limitaciones que reducen su aplicación, como son: bloqueo de la rama izquierda del haz de His, hipertrofia ventricular izquierda, síndrome de preexcitación, infarto previo y alteraciones de la repolarización. Además, la edad cada vez mayor de la población que padece cardiopatía isquémica conlleva una dificultad también creciente en realizar esfuerzo físico por limitaciones articulares o vasculares. Por dicho motivo se han añadido al ECG, técnicas de imagen que aportan sensibilidad y especificidad al ECG convencional. La provocación de isquemia o el aumento de la demanda miocárdica puede realizarse

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

mediante ejercicio físico o, si este no es posible, mediante administración de fármacos como dobutamina o dipiridamol. El estudio ecocardiográfico de los ventrículos en reposo y durante la provocación permite observar la aparición de disminución de su contracción en caso de existir isquemia y su recuperación cuando esta cede. Además, el ecocardiograma de ejercicio puede utilizarse para evaluar el impacto hemodinámico de algunas enfermedades valvulares, especialmente en aquellos pacientes con disfunciones valvulares importantes que refieren pocos síntomas. Finalmente, el ecocardiograma de estrés farmacológico con dobutamina permite estudiar la reserva contráctil en pacientes con disfunción ventricular y concretamente en aquellos con enfermedad coronaria la viabilidad miocárdica.

Enfermedades del pericardio

La ecocardiografía es la técnica más útil en la detección de derrame pericárdico. La eco-2D informa de su distribución en el saco pericárdico (fig. 47-6) y de su cuantía y permite la distinción con el derrame pleural, a la vez que es de utilidad en la valoración de su impacto hemodinámico. Permite confirmar la sospecha clínica de taponamiento, siendo el signo ecocardiográfico más específico el colapso diastólico mantenido del ventrículo derecho. Aun así, este puede no estar presente en casos de derrame localizado por adherencias, como ocurre en el postoperatorio de las intervenciones quirúrgicas sobre el corazón.

El diagnóstico de constricción pericárdica puede apoyarse en el hallazgo de un brusco movimiento hacia delante del tabique interventricular al inicio de la diástole, seguido de un breve movimiento hacia atrás (hendidura protodiastólica) registrado por modo M y visible también en la eco-2D. Como ya se ha mencionado, este signo también puede apreciarse en la restricción miocárdica, por lo que no es específico de constricción. El registro de la velocidad del flujo transmitral por Doppler pulsado en la pericarditis constrictiva muestra una onda de llenado muy rápido y de final abrupto que es característica también de la miocardiopatía restrictiva, pero típicamente existen variaciones cíclicas en las ondas de llenado de cavidades derechas e izquierdas con la respiración en el taponamiento y en la constricción que no se aprecian en pacientes con restricción. Finalmente, las velocidades del anillo mitral determinadas por Doppler tisular permiten distinguir la pericarditis constrictiva (velocidades anulares normales o elevadas) de la miocardiopatía restrictiva (velocidades anulares disminuidas).

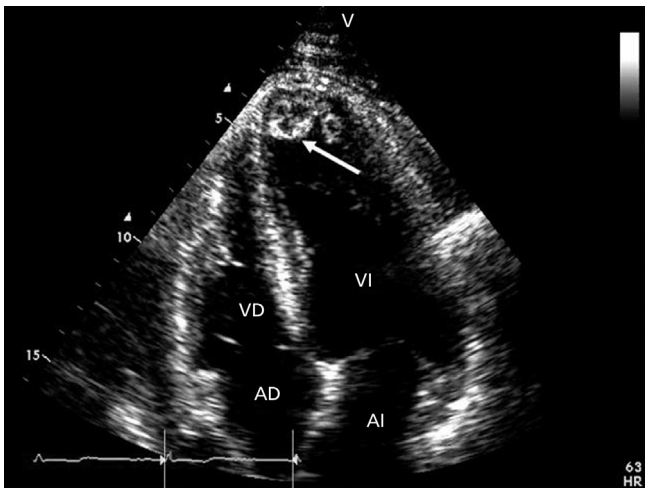


Figura 47-5 Gran trombo *(flecha)* adherido al ápex del ventrículo izquierdo (VI) de un paciente con infarto de miocardio de localización anterior, visto por ecocardiografía bidimensional desde un plano apical de las cuatro cavidades. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VD: ventrículo derecho.

Masas cardíacas

La ecocardiografía es también la técnica de elección para el diagnóstico de las masas intracavitarias, a la vez que informa sobre su localización, forma, tamaño y movilidad. Las vegetaciones se diagnostican con mucha precisión con la técnica transesofágica, con una sensibilidad y una especificidad superiores al 95%. Además de diagnosticar la lesión anatómica de la endocarditis infecciosa, la ecocardiografía añade información referente a sus complicaciones y extensión perianular. De igual forma, la vía transesofágica permite la observación de zonas no accesibles a la técnica eco-2D, como la orejuela auricular izquierda, aumentando así la capacidad de detectar trombos y otras fuentes embolígenas. De los tumores cardíacos el más frecuente es el mixoma. Puede localizarse en las cuatro cavidades, pero el más frecuente es el de aurícula izquierda. En su mayoría son móviles, y en el examen eco-2D ofrece la espectacular imagen de una masa de gran tamaño, característicamente anclada en el tabique interauricular (fig. 47-7).

Cardiopatías congénitas

La aplicación conjunta de la eco-2D y del Doppler color permite realizar el diagnóstico con elevada sensibilidad y especificidad tanto de los cortocircuitos (fig. 47-8) como de las lesiones obstructivas y de la configuración cardíaca.

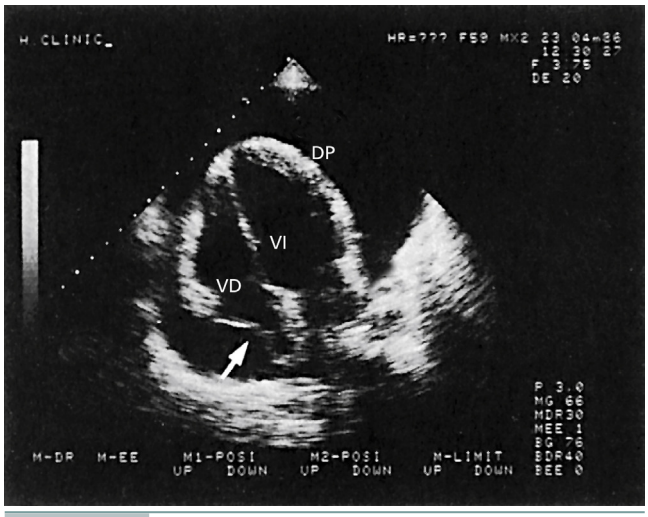


Figura 47-6 Derrame pericárdico (DP) que rodea toda la silueta cardíaca y comprime la aurícula derecha (AD; *flecha*), lo que traduce cierto compromiso hemodinámico. AI: aurícula izquierda; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

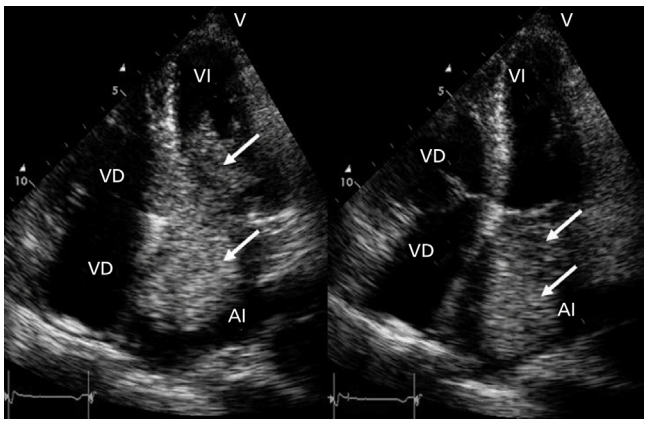


Figura 47-7 Imagen apical de las cuatro cavidades de un mixoma móvil de aurícula izquierda (AI) de gran tamaño (6 cm de longitud; *flechas*). Está adherido al *septum* interauricular y se introduce en diástole a través de la válvula mitral en la cavidad ventricular izquierda *(imagen izquierda)* para volver al interior de la AI en sístole *(imagen derecha)*. AD: aurícula derecha; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

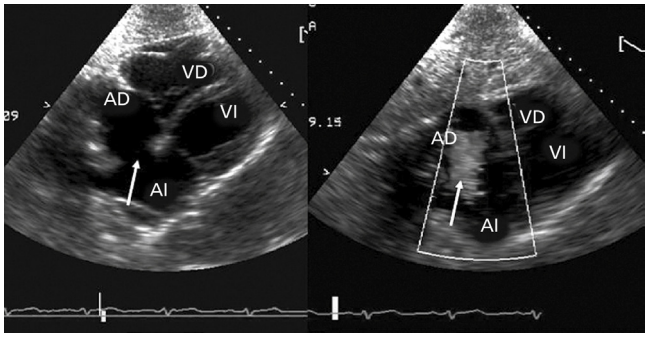


Figura 47-8 Ecocardiografía bidimensional desde el plano subcostal de una comunicación interauricular. Puede observarse un amplio defecto del tabique interauricular *(flecha)* que comunica las aurículas izquierda (AI) y derecha (AD) *(imagen izquierda),* con flujo de sangre desde la AI hacia la AD *(imagen derecha)* detectado con Doppler color *(flecha).*

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

European Society of Cardiology. Textbook of Cardiovascular Imaging. London: Springer-Verlag; 2010.

García Fernández MA, Zamorano J. Procedimientos en Ecocardiografía. Madrid: McGraw-Hill; 2004.

Oh JK, Seward JB. The Echo Manual. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

Otto CM, Schwaegler RG, Freeman R, eds. Echocardiography Review Guide. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2011.

Sitges M, Paré C. Ecocardiografía en el paciente crítico. En: Nicolás JM, Ruiz Moreno J, Jiménez Fábrega X, Castel À, eds. Enfermo crítico y emergencias. Barcelona: Elsevier; 2010.

APLICACIONES CARDÍACAS DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA Y LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

G. Pons Lladó

La RM aplicada al estudio de las enfermedades cardíacas, o cardio-RM (CRM), y la cardio-TC (CTC) han demostrado un valor añadido real sobre el resto de técnicas de exploración cardiológica, por lo que se han convertido en recursos diagnósticos de primer orden. El aspecto diferencial de estas técnicas con respecto a las convencionales, como la angiohemodinámica o la ecocardiografía, reside en su capacidad de ofrecer imágenes del corazón y grandes vasos de forma incruenta, en cualquier orientación, con un amplio campo de visión, sin interferencias debidas a otras estructuras y, lo que es más importante, con una alta resolución y contraste entre los diferentes tejidos. Especialmente destacable es el carácter único de ambas en aspectos determinantes, como es la información sobre caracterización tisular miocárdica, en el caso de la CRM, o la disponibilidad de una angiografía coronaria verdaderamente incruenta, en el de la CTC. Estos recursos permiten contemplar hoy en día estrategias más eficientes de los procesos diagnósticos en cardiología.

CARDIORRESONANCIA MAGNÉTICA

La CRM ofrece una amplia variedad de secuencias de aplicación en estudios cardíacos (cuadro 47-1), con las que es posible diseñar exámenes adecuados a las cuestiones clínicas que pueda plantear cualquier tipo de cardiopatía.

Secuencias estáticas

Proporcionan imágenes estáticas (en una misma fase del ciclo cardíaco) con una alta resolución y un nítido contraste entre las diferentes estructuras, pudiendo potenciarse además en diferentes tiempos del proceso de formación de la señal de resonancia magnética (T1, T2, T2′), que son característicos de cada tejido y ofrecen información sobre la composición tisular (presencia de tejido adiposo, edema, infiltración miocárdica) (fig. 47-9). La identificación de las características de los tejidos tiene su mayor interés en la detección de la presencia de necrosis o fibrosis cicatricial miocárdica, lo cual es factible por medio de secuencias estáticas especiales diseñadas para detectar la presencia de contraste paramagnético (gadolinio) administrado previamente; la diferente cinética del gadolinio entre el miocardio sano, de donde ha sido lavado a los 10 min, y el miocardio necrosado, cicatricial, o sometido a sustitución fibrosa, en el que persiste, permite que, transcurrido ese tiempo, se vean realzados los segmentos miocárdicos afectos, por contraposición con aquellos sanos (fig. 47-10). El avance tecnológico que ha permitido disponer de secuencias de alta resolución, con capacidad de reconstrucción en 3D, hace factible el estudio anatómico de las arterias coronarias, con una estrategia de adquisición y de análisis similar a la CTC, pero con resultados por el momento no comparables.

Secuencias dinámicas

Estas secuencias adquieren imágenes en múltiples fases del ciclo cardíaco y ofrecen información funcional, bien sobre dinámica contráctil

Cuadro 47-1 Secuencias de RM de aplicación en estudios cardíacos

Estáticas nativas («sangre negra», edema)
Estáticas de contraste (realce tardío de gadolinio)
Estáticas de alta resolución tridimensional (angiografía coronaria por cardio-RM)
Dinámicas de función (cine de cardio-RM)
Dinámicas de flujo
Dinámicas de perfusión
Dinámicas de angio-RM

Figura 47-9 **A.** Secuencia de «sangre negra» que muestra un área de alta intensidad de señal *(flecha)* correspondiente a una infiltración lipomatosa de una cicatriz de antiguo infarto anteroseptal. **B.** Secuencia de edema que muestra una región de alta intensidad de señal *(flecha)* en la pared inferior del ventrículo izquierdo e indica la presencia de edema tisular en un caso de infarto de miocardio. **C.** Secuencia de mapa de T1 donde se puede determinar directamente el valor de este parámetro en cualquier región de interés *(flecha),* el cual se halla en relación con el volumen del espacio extracelular.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

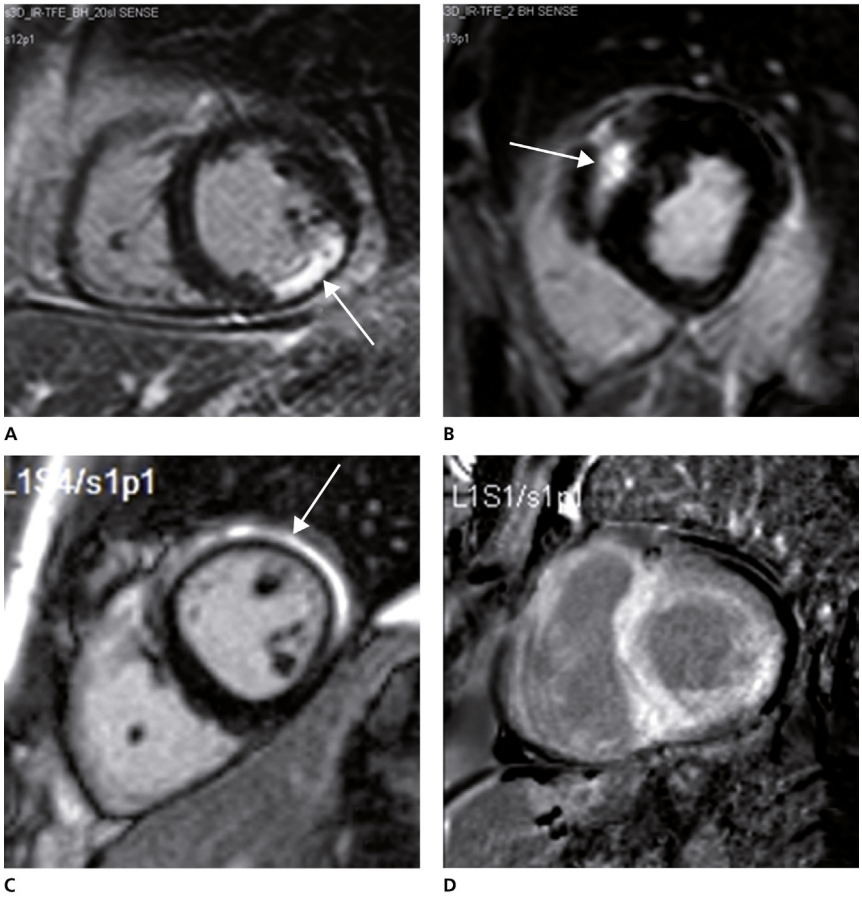


Figura 47-10 Secuencias de realce tardío de gadolinio que muestran retención de contraste *(flechas)* en casos de necrosis miocárdica inferolateral: fibrosis intramiocárdica en una miocardiopatía hipertrófica **(A),** fibrosis inflamatoria subepicárdica **(B),** característica de la miocarditis aguda **(C)** y retención miocárdica difusa debida a infiltración amiloidea miocárdica **(D).**

ventricular, o bien sobre cuantificación de flujos. Reconstruidas dichas imágenes en forma de asa continua, se pueden reproducir en formato de cine, lo que permite su análisis cualitativo y cuantitativo. Asimismo, es posible obtener series de imágenes durante la administración de contraste, con información sobre perfusión miocárdica de primer paso, o bien una angiografía de determinadas estructuras vasculares con posibilidad de reconstrucción 3D (fig. 47-11).

Indicaciones de la cardiorresonancia magnética

Existen guías de práctica clínica en las que se revisan los datos disponibles sobre la utilidad diagnóstica de la CRM y que contienen recomendaciones para su práctica. A continuación se detallan aquellas situaciones clínicas en que existe acuerdo para considerar a la técnica como indicada.

Cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica es un proceso de especial trascendencia en la cardiología actual, cuya elevada incidencia obliga a una revisión continuada de las estrategias que se han de aplicar en su diagnóstico. Los recursos de que dispone el clínico son variados, todos ellos de probada utilidad y con indicaciones bien sustentadas en las guías. Hay que considerar, no obstante, la información completa que ofrece la CRM cuando se aprovechan todos sus recursos, en cuanto a función ventricular, global y regional, presencia y cuantificación de necrosis y detección de isquemia inducible. Adicionalmente, la combinación de estudios de función y de contraste tardío permite la detección de regiones miocárdicas en condiciones de «hibernación» o «aturdimiento» como aquellas que muestran disfunción regional y necrosis miocárdica ausente o bien limitada a la región subendocárdica, y que son, por tanto, potencialmente recuperables («viables»), bien tras revascularización o bien espontáneamente. El carácter integral de todo este cuerpo de información, junto con la independencia de las características del paciente para obtener imágenes fiables, la ausencia de radiación ionizante, y su carácter no invasivo, hace que la CRM sea superior al resto de las técnicas, incluso combinadas, permitiendo una máxima eficiencia en el proceso diagnóstico de la cardiopatía isquémica.

Las indicaciones de CRM en cardiopatía isquémica pueden resumirse en tres situaciones clínicas concretas: 1) estudio de isquemia inducible en pacientes asintomáticos con riesgo alto de enfermedad arterial coronaria, o bien con lesiones coronarias demostradas aparentemente silentes; 2) estudio de isquemia inducible en pacientes sintomáticos con riesgo pretest de enfermedad coronaria al menos intermedio, y 3) estudio tras síndrome coronario agudo al objeto de: a) diagnóstico diferencial si procede; b) estatificación pronóstica en cuanto a tamaño de infarto, función ventricular residual y potencial viabilidad, y/o c) detección de isquemia residual.

Miocardiopatías e insuficiencia cardíaca

Las enfermedades del miocardio y su frecuente expresión clínica en forma del cuadro de insuficiencia cardíaca son también una causa frecuente por la que se indica un estudio de CRM. Las ventajas principales de la CRM en este apartado son, por un lado, su exactitud, fiabilidad y reproducibilidad en el estudio morfológico y funcional ventricular y, por otro, su aportación única en cuanto a la detección de fibrosis intramiocárdica cicatricial por medio de los estudios de contraste tardío. Esta información es trascendente por cuanto el hallazgo de fibrosis miocárdica tiene de valor diagnóstico diferencial, dado el carácter distintivo de alguno de los patrones de realce tardío, de estratificación pronóstica, y también como hallazgo indicativo de sustrato orgánico, particularmente en pacientes con arritmias ventriculares graves. En la práctica, en las enfermedades del miocardio se solicita un estudio de CRM al objeto de: 1) establecer el diagnóstico en caso de limitación en el estudio ecocardiográfico; 2) aun con un estudio eco determinante, para estratificar el pronóstico por medio de la detección de fibrosis miocárdica, y 3) para detectar procesos específicos, como la displasia ventricular izquierda, la miocarditis o las enfermedades por depósito miocárdico de hierro, en los que la CRM muestra hallazgos característicos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

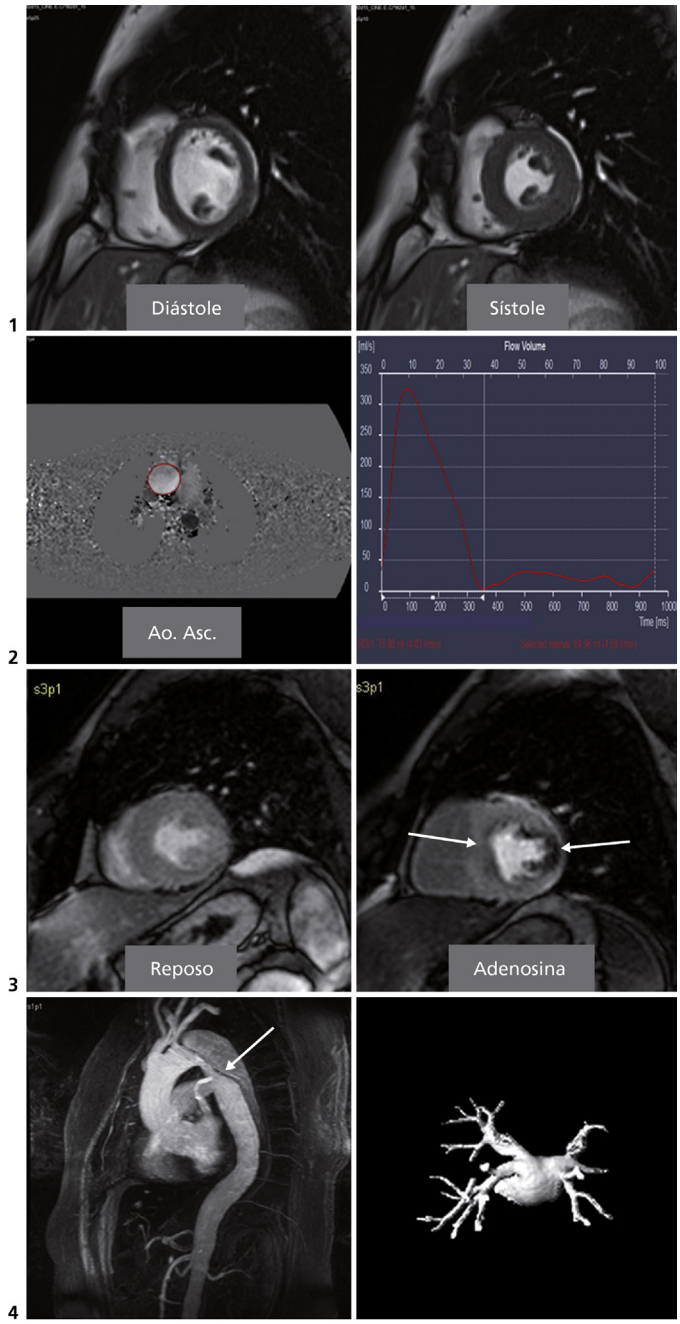


Figura 47-11 *Fila 1.* Imágenes diastólica y sistólica de una secuencia de cine de cardio-RM sobre un eje corto del ventrículo izquierdo. *Fila 2.* Secuencia de flujo con determinación de mapa de velocidades en aorta ascendente. *Fila 3.* Imágenes de una secuencia de perfusión en reposo y durante estrés con adenosina que demuestra la inducción de defectos *(flechas)* en territorios lateral y, menos intenso, septal. *Fila 4.* Angio-RM de contraste en proyección de intensidades máximas en un caso de disección aórtica *(flecha, en el panel izquierdo)* y reconstrucción tridimensional de un estudio de venas pulmonares *(panel derecho).*

Enfermedades valvulares

Los recursos de la ecocardiografía-Doppler en el estudio de las enfermedades valvulares superan, en su conjunto, a los de la CRM. Por ello la técnica se considera como secundaria, por lo que se utilizará sólo en aquellos casos en que exista limitación —o datos contradictorios— en el estudio ultrasónico. La aportación de la CRM reside principalmente en la determinación del volumen regurgitante de una lesión valvular por medio de secuencias de flujo, especialmente fiable en el caso de la insuficiencia de las válvulas sigmoideas.

Enfermedades adquiridas de la aorta

En este apartado, la CRM sí es decididamente ventajosa con respecto a las demás técnicas. Pese a ello, en el caso del diagnóstico de síndrome aórtico agudo no se utiliza con frecuencia, por razones de estrategia. Sí es la técnica de elección, en cambio, en el seguimiento de la patología crónica, especialmente en los controles periódicos de casos con dilatación aneurismática de aorta. En estos pacientes, la CRM permite evitar la irradiación e incluso la administración de contraste, ya que la obtención de secuencias orientadas ortogonalmente con el vaso, en localizaciones predeterminadas, permite efectuar las medidas de su diámetro de forma fiable.

Enfermedades del pericardio, masas y tumores cardíacos

El papel de la CRM es de primer orden en el estudio del pericardio, y existe acuerdo en que la técnica está indicada en: 1) los casos de pericarditis aguda de curso atípico, complicada o recurrente; 2) el derrame pericárdico complejo o localizado, y 3) la pericarditis constrictiva. En todas estas situaciones, los recursos de la CRM en cuanto a análisis morfológico, cuantificación del derrame y determinación de proceso inflamatorio activo pericárdico son de inestimable ayuda en el proceso diagnóstico. En el caso de las masas y tumores cardíacos, la CRM se halla indicada sistemáticamente, dado su potencial para la localización del proceso, su extensión y la caracterización de los componentes de la lesión.

Cardiopatías congénitas

Las enfermedades congénitas del corazón y los grandes vasos forman capítulo aparte en cuanto al papel de la CRM, que es hoy en día técnica de primer orden, al combinar secuencias para estudios morfológico, de función, de flujo y angiográfico, con lo cual la información diagnóstica sobre prácticamente cualquier tipo de malformación congénita puede ser muy completa, complementando idealmente a la ecocardiografía en los centros especializados. Aunque dichos centros suelen tener a su cargo los procesos de diagnóstico y seguimiento de los pacientes, existen situaciones en que un centro de CRM no especializado en cardiología infantil puede recibir solicitudes por sospecha o confirmación de anomalía congénita en un paciente adulto: 1) origen anómalo de arterias coronarias; 2) coartación de aorta, y 3) cortocircuito izquierda-derecha.

CARDIOTOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La CTC se ha desarrollado a partir de la introducción de la TC con múltiples detectores (TCMD), dada su demostrada capacidad de ofrecer imágenes de la pared y la luz de los vasos coronarios con una adecuada calidad para el diagnóstico de la presencia, extensión y gravedad de la enfermedad arterial coronaria. El interés por la CTC se ha visto potenciado con el rápido avance tecnológico, con la disponibilidad de equipos de hasta 320 detectores, capaces de acortar sensiblemente el tiempo preciso para adquirir una serie de cortes tomográficos axiales de muy pequeño grosor (0,5 mm) en número suficiente como para cubrir toda la extensión de la región cardíaca y de los grandes vasos. Con este tipo de equipos es posible hoy en día adquirir un volumen torácico que incluya estas estructuras cardíacas en un intervalo de tiempo inferior a 1 s, es decir, en un solo latido cardíaco. Si se realiza dicha adquisición en apnea y se sincroniza con la señal electrocardiográfica, es posible disponer, finalmente, de un verdadero volumen en 3D, compuesto por dichos cortes, sobre el que realizar posteriormente reconstrucciones a voluntad para examinar en detalle los vasos coronarios. El inconveniente de la TCMD es la emisión de radiación que absorbe el paciente durante su práctica, aunque en los equipos más recientes esta se ha reducido sensiblemente, por lo que se puede decir que actualmente es inferior la irradiación de un estudio de TCMD cardíaca que la de una angiografía coronaria diagnóstica convencional.

Detección y cuantificación de calcio arterial coronario

Se trata de una aplicación de sencilla realización, ya que no precisa inyección de contraste y supone una baja dosis de radiación.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

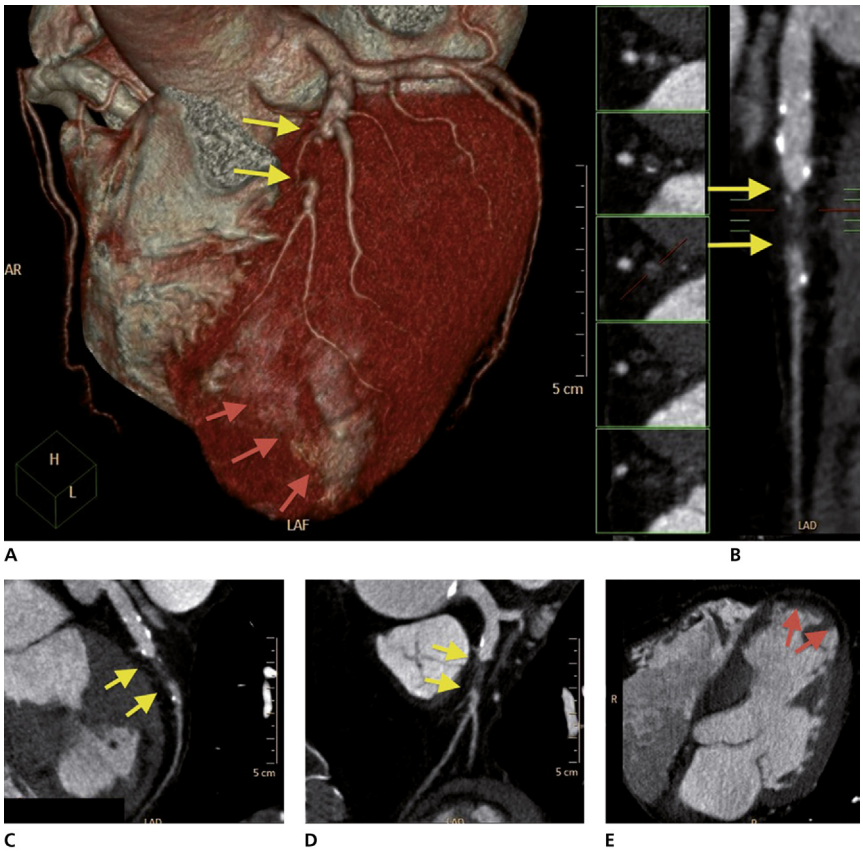


Figura 47-12 Estudio cardíaco de TC con múltiples detectores (TCMD). Se presenta una imagen de la reconstrucción tridimensional **(A)** que muestra una lesión oclusiva *(flechas amarillas)* de la arteria descendente anterior media, así como un área de irregularidad, protrusión y cambio de densidad de la pared miocárdica en la región anteroapical *(flechas rojas)*, probablemente debida a infarto previo. Las reconstrucciones multiplanares en distintas orientaciones **(B-D)** permiten definir con exactitud la localización y la extensión de la lesión coronaria oclusiva *(flechas amarillas)*, así como su composición fibroadiposa, no calcificada, dada la baja densidad de la señal del material oclusivo. En **E** se muestra un plano longitudinal del ventrículo izquierdo en el que se aprecian el adelgazamiento y el abombamiento de la pared de la región apical, con imagen de defecto de perfusión del contraste *(flechas rojas)*.

Proporciona imágenes en las que, gracias a la distintiva alta atenuación de los rayos X por parte del calcio, es posible detectar de forma sensible su presencia en el trayecto de los vasos arteriales coronarios. Además, y gracias a un sistema de cuantificación dependiente del número, volumen y la densidad de las calcificaciones, es posible determinar el denominado *score de Agatston,* que representa una forma de graduación de la carga aterosclerótica arterial coronaria, sabido que la presencia de calcio es indicativa de una lesión vascular de dicha naturaleza.

Angiografía coronaria no invasiva

Se trata de la aportación más destacada de la TCMD, si bien requiere la administración de contraste yodado, a efectos de permitir la visualización de la luz vascular, e implica una emisión de radiación mayor a la del estudio de calcio, pero totalmente asumible en los equipos más modernos. La información que proporciona, no obstante, es única, ya que permite, de forma no invasiva, un análisis completo de la luz de las arterias coronarias, de su pared y de la presencia y características de las lesiones ateroscleróticas, así como también de otros posibles hallazgos en las estructuras cardiovasculares (fig. 47-12). Los estudios de comparación con la angiografía coronaria convencional han demostrado un adecuado valor diagnóstico de la TCMD en la detección de lesiones coronarias significativas.

Indicaciones de la cardiotomografía computarizada

Determinación de riesgo coronario en individuos asintomáticos

Si bien el perfil de riesgo de individuos asintomáticos se establece por medio de las tablas de factores de riesgo, se ha demostrado que la consideración del *score* de calcio determinado por TCMD permite refinar notablemente el perfil individual, lo que es particularmente útil en individuos de riesgo intermedio. No hay, en cambio, indicación establecida en la actualidad para un estudio de angiografía coronaria no invasiva en individuos asintomáticos, si bien las guías de práctica clínica la consideran como una opción en la estratificación de riesgo en el grupo de alto riesgo.

Diagnóstico de enfermedad arterial coronaria

La necesidad de confirmar o descartar la presencia de enfermedad obstructiva coronaria se presenta con frecuencia en pacientes cuyos síntomas clínicos y datos de exploraciones básicas no resultan concluyentes. Es en esta situación donde la angiografía coronaria no invasiva por TCMD encuentra su indicación más definida, en particular por su alto valor predictivo negativo, que permite descartar con rapidez y fiabilidad el diagnóstico en caso de un estudio normal. Las guías de práctica clínica la consideran como apropiada en aquellos pacientes con sospecha clínica de riesgo intermedio de enfermedad arterial coronaria, incluso como alternativa a la ergometría convencional o a cualquiera de los otros métodos de detección de isquemia. De forma más particular, la técnica se halla indicada en el estudio de la permeabilidad de injertos aortocoronarios en pacientes con reaparición de clínica de dolor torácico, así como en aquellos que van a ser sometidos a cirugía cardíaca no coronaria, en los que puede sustituir ventajosamente al cateterismo invasivo preoperatorio convencional.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Almehmadi F, Joncas SX, Nevis I, Zahrani M, Bokhari M, Stirrat J, et al. Prevalence of myocardial fibrosis patterns in patients with systolic dysfunction. Prognostic significance for the prediction of sudden cardiac arrest or appropriate implantable cardiac defibrillator therapy. Circ Cardiovas Imaging 2014;7:593-600.

Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings. Results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes): an international multicenter registry of 23854 patients without known coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2011;58:849-60.

Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013;34:2949-3003.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Neglia D, Rovai S, Caselli C, Pietila M, Teresinska A, Aguadé-Bruix S, et al. Detection of significant coronary artery disease by noninvasive anatomical and functional imaging. Circ Cardiovasc Imaging 2015;8:e002179.

Takx RAP, Blomberg BA, El Aidi H, Habets J, de Jong PA, Nagel E, et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analyisis. Circ Cardiovasc Imaging 2015;8:e002666.

CARDIOLOGÍA NUCLEAR

M.ª Á. Muxí Pradas

La medicina nuclear es una especialidad médica que obtiene imágenes diagnósticas o trata distintas patologías tras la inyección de un trazador radiactivo o radiotrazador específico para el órgano o sistema que se ha de estudiar o tratar. La obtención de las imágenes comienza con la inyección endovenosa del radiotrazador, compuesto en su mayoría por una sustancia con propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas adecuadas para el proceso fisiopatológico que queremos estudiar y por un isótopo radioactivo, que es el que nos posibilita la obtención de imágenes. Dado que prácticamente cualquier sustancia, receptor o diana, a nivel tisular o molecular, se puede unir a un isótopo para estudiar posteriormente su comportamiento en un paciente, localizándola y cuantificando su grado de captación, la cardiología nuclear es una técnica de imagen molecular *per se*.

Las exploraciones más habituales en cardiología nuclear se resumen en la tabla 47-1. El proceso fisiopatológico por estudiar determina el radiotrazador que se debe inyectar, mientras que su comportamiento y la energía que emite condicionan el nombre de la prueba. Tras la inyección de un trazador emisor de positrones se obtiene una tomografía por emisión de positrones o PET (del inglés *positron emission tomography*); tras la inyección de un trazador emisor de fotones gamma se obtiene una gammagrafía o una tomogammagrafía, también llamada *SPECT* (del inglés *single photon emission computed tomography*). Por último, si el trazador inyectado está indicado para el estudio de la perfusión miocárdica, el estudio será una gammagrafía, una SPECT o una PET de perfusión. El elemento diferenciador de estas pruebas es que la información que aporta es básicamente funcional. No obstante, actualmente existe la posibilidad de fusionar nuestras imágenes con las obtenidas mediante otras técnicas diagnósticas más morfológicas (imagen híbrida), utilizando un único tomógrafo que combina las dos tecnologías o utilizando programas de fusión de imágenes provenientes de dos pruebas independientes.

PERFUSIÓN MIOCÁRDICA

La tomogammagrafía miocárdica de perfusión (SPECT de perfusión) se utiliza desde los años ochenta. Su utilidad radica en que identifica correctamente la existencia o no de una cardiopatía isquémica, localizándola y valorando su extensión e intensidad. La PET, además, permite la cuantificación absoluta del flujo coronario, pero su utilización está muy limitada. El protocolo diagnóstico de los estudios de perfusión más habitual compara dos situaciones clínicas: la perfusión en esfuerzo y la perfusión en reposo.

Tomografía con emisores de positrones

La PET de perfusión es el único método que permite la cuantificación de forma directa y no invasiva del flujo coronario en términos absolutos (mL/min por gramo), con una definición precisa del flujo coronario de reserva y del flujo regional. Los radiotrazadores indicados en los estudios de perfusión se dividen en: 1) los que difunden libremente, como el agua marcada con ^{15}O (^{15}O –H_2O), y 2) los que son extraídos por el miocardio, como el rubidio-82 (^{82}Rb) o el amonio marcado con ^{13}N (^{13}N-NH_3). El ^{82}Rb es un producto degenerador que se puede comprar y utilizar en cualquier servicio de medicina nuclear, pero actualmente no está comercializado. El ^{13}N-NH_3 y el ^{15}O –H_2O son productos de vida media muy corta (9,96 min y 2,07 min, respectivamente), que sólo pueden ser utilizados en centros que dispongan de un ciclotrón para su síntesis. Debido a la poca disponibilidad de los trazadores, la PET de perfusión sólo puede realizarse en algunos centros, estando reservada para la investigación o para situaciones clínicas muy seleccionadas, como por ejemplo en pacientes con enfermedad multivaso «balanceada», donde la imagen de la SPECT de perfusión puede ser normal pero la cuantificación del flujo está disminuida.

Tomogammagrafía miocárdica

La SPECT de perfusión es una técnica con unos valores de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico o valoración pronóstica de la cardiopatía isquémica de alrededor del 90%. Está indicada en pacientes con: 1) discrepancias entre la clínica y la prueba de esfuerzo; 2) prueba de esfuerzo con alteración del ECG basal o no concluyente o no realizable (farmacológica); 3) indicación de intervención quirúrgica de riesgo en los que se necesita descartar la posibilidad de una enfermedad coronaria; 4) cardiopatía isquémica conocida en los que se requiera una valoración pronóstica, y 5) lesiones coronarias en las que interesa conocer su repercusión funcional o cuál es la lesión culpable.

Tabla 47-1 Exploraciones más habituales en cardiología nuclear

PROCESO FISIOPATOLÓGICO	RADIOFÁRMACO	RADIONÚCLIDO	ADQUISICIÓN
Perfusión miocárdica	Cloruro de talio	^{201}Tl	Tomogammagrafía (SPECT). En ocasiones sincronizado con el ECG (*gated*-SPECT)
	Isonitrilos (metoxi-isobutil-isonitrilo)	^{99m}Tc	
	Tetrofosmina	^{99m}Tc	
	Amoníaco	^{13}N	PET. En ocasiones, sincronizado con el ECG (*gated*-PET)
	Agua	^{15}O	
	Rubidio-82	^{82}Rb	
Función ventricular	Hematíes	^{99m}Tc	Ventriculografía en equilibrio sincronizada con el ECG. En ocasiones, *gated*-SPECT
	DTPA o cualquier compuesto con ^{99m}Tc	^{99m}Tc	Ventriculografía de primer paso
Lesión miocárdica	Pirofosfatos y difosfonatos	^{99m}Tc	Gammagrafía o tomogammagrafía (SPECT)
Metabolismo miocárdico	Ácidos grasos	^{123}I	Tomogammagrafía (SPECT)
	Ácidos grasos (PET)	^{11}C	PET
	Desoxiglucosa (PET)	^{18}F	
Inervación simpática	Metayodobencil-guanidina	^{123}I	Gammagrafía o tomogammagrafía (SPECT)

DTPA: ácido dietilentriaminopentaacético.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Los trazadores de perfusión actualmente disponibles son: el talio-201 (^{201}Tl) en forma de cloruro y los isonitrilos o la tetrofosmina marcados con tecnecio-99m (^{99m}Tc).

Estudios con ^{201}Tl-cloruro

El ^{201}Tl-cloruro tiene un comportamiento muy similar al del catión potasio, pero su energía de emisión gamma es subóptima para la obtención de imágenes de alta calidad. Tras su administración intravenosa, su cinética se divide en dos fases: la distribución inicial y la redistribución. En un principio, en condiciones de integridad celular, se produce un rápido aclaramiento sanguíneo, siendo su captación miocárdica inicial dependiente de la perfusión regional y de la eficacia de extracción del miocardio. La entrada del ^{201}Tl en el miocito es por transporte activo, a través de la membrana, mediante la bomba de Na^+-K^+-ATPasa. Una vez se alcanza la máxima concentración intracelular, comienza un retorno progresivo o lavado de este hacia el torrente sanguíneo, que se explica por el equilibrio que se establece entre los territorios que presentan diferentes concentraciones. El espacio intravascular pierde ^{201}Tl, debido a la eliminación renal o biliar, y el espacio intracelular intenta equilibrar esta pérdida. Los territorios mejor irrigados tienen una mayor concentración, por lo que presentan un lavado mucho más rápido que los territorios isquémicos. Este lavado más rápido en las zonas bien irrigadas junto con la acumulación tardía de ^{201}Tl en las áreas hipoperfundidas determinan el llamado *fenómeno de redistribución,* que se caracteriza por que una zona de menor captación inicial (o defecto de perfusión) en las imágenes de esfuerzo se normaliza o aumenta su captación relativa al repetir la adquisición horas más tarde. La adquisición de las imágenes debe comenzar entre 5 y 10 min después de la inyección del ^{201}Tl, en el momento del máximo esfuerzo. Tras un período de 3-4 h se repite la detección (imágenes de redistribución) y se obtienen las imágenes correspondientes a la perfusión en reposo. Su captación pulmonar en las imágenes de esfuerzo se asocia a función ventricular disminuida y enfermedad coronaria severa.

Estudios con compuestos marcados con ^{99m}Tc

Los radiotrazadores tecneciados han ido sustituyendo progresivamente en la práctica clínica al ^{201}Tl. Los motivos son: 1) la mejor calidad de las imágenes obtenidas; 2) la menor dosimetría que determinan en el paciente, y 3) su mayor disponibilidad. Estos radiotrazadores quedan fijados en el miocardio, sin fenómeno de redistribución significativo, por lo que es necesario administrar dos inyecciones separadas en el tiempo, el mismo día o en días separados, para realizar un estudio de perfusión combinado, en esfuerzo y en reposo. La adquisición de las imágenes se realiza entre los 30 min y las 3 h después de la inyección. Estos trazadores son compuestos lipófilos con gran afinidad miocárdica, cuya captación se realiza por difusión a través de la membrana celular, con posterior incorporación mitocondrial, de forma también proporcional al flujo coronario. Su excreción hepatobiliar y su paso a intestino pueden ocasionar la presencia de actividad extracardíaca, que de estar muy próxima al miocardio puede enmascarar defectos de perfusión y dificultarnos el diagnóstico final.

Patrones gammagráficos

Las imágenes obtenidas se presentan comparando el esfuerzo con el reposo, tras una idéntica delineación y reorientación de los dos estudios. Se han adoptado tres planos de cortes (fig. 47-13), determinados por tres ejes: el eje corto (EC), el eje largo horizontal (ELH) y el eje largo vertical (ELV). Existen distintos programas comerciales que facilitan la interpretación y análisis de las imágenes, de forma sencilla, fiable y totalmente automática, a partir de la formación de una imagen bidimensional o tridimensional, que resume toda la información obtenida en los cortes. La imagen bidimensional o mapa polar se forma, principalmente, a partir de los cortes de EC y permite la cuantificación automática de los defectos de perfusión (fig. 47-14).

En situación de normalidad se visualiza principalmente el ventrículo izquierdo, dado que es el que tiene mayor grosor miocárdico, y se observa una distribución del radiotrazador homogénea (v. fig. 47-14). Un estudio patológico es aquel en el que se delimitan zonas con menor captación (defectos de perfusión) (v. fig. 47-14). Existen tres patrones patológicos: 1) reversibilidad total (el defecto que se observa en esfuerzo desaparece en las imágenes tardías o de reposo y traduce la existencia de una isquemia miocárdica); 2) reversibilidad parcial (el defecto que se observa en esfuerzo mejora parcialmente en las imágenes tardías o de reposo y traduce la existencia de una isquemia más grave o de una isquemia periinfarto), y 3) reversibilidad nula (el defecto es idéntico en esfuerzo y en reposo y traduce la existencia de una necrosis o de una isquemia muy grave). En algunos estudios existen defectos fijos o persistentes, de intensidad leve y que no se asocian con defectos de motilidad, que se consideran secundarios a atenuación y que carecen de significación patológica. Estos defectos, mayoritariamente, se localizan en la cara inferior en los hombres (atenuación diafragmática) y en la región anterolateral en las mujeres (atenuación mamaria). Destacar que la existencia de un patrón gammagráfico u otro, la intensidad de la isquemia y el tamaño del defecto o su localización son características de la imagen que tienen claras connotaciones pronósticas.

FUNCIÓN VENTRICULAR

El parámetro de referencia para el cálculo de la función ventricular es la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo o derecho, que representa el porcentaje de sangre que es eyectado en cada latido. Este cálculo requiere, en la mayoría de los casos, de la sincronización entre la adquisición de las imágenes y el trazado electrocardiográfico (estudios sincronizados o estudios *gated*), de forma que se puedan asociar las imágenes a los distintos momentos del ciclo cardíaco. El ciclo cardíaco se divide en un número concreto de fracciones de tiempo y se adquiere una imagen distinta para cada una de estas fracciones temporales. Este proceso se repite durante muchos ciclos, para finalmente calcularse un ciclo cardíaco promedio, cuyo análisis permite valorar el tamaño, la forma y la motilidad de las cavidades cardíacas, así como cuantificar la función ventricular.

Las técnicas que valoran la función ventricular son: la *gated*-SPECT de perfusión miocárdica, la ventriculografía isotópica en equilibrio y la ventriculografía isotópica de primer paso. La correlación de la FE determinada por las distintas técnicas es excelente, si bien el límite inferior de la normalidad difiere, siendo para el ventrículo izquierdo de: un 45%-50% para la gated-SPECT de perfusión miocárdica, un 50% para la ventriculografía isotópica en equilibrio y un 55% para la ventriculografía isotópica de primer paso.

Gated-SPECT de perfusión miocárdica

Las mejoras técnicas de los últimos años han hecho posible que se pueda combinar la adquisición tomográfica (SPECT) con la sincronización con el ECG, es la denominada *técnica de gated-SPECT*. Si el trazador utilizado es un trazador de perfusión, tendremos un *gated*-SPECT de perfusión miocárdica (fig. 47-15), que nos permite evaluar simultáneamente perfusión y función del ventrículo izquierdo, de un modo prácticamente automático y sin suponer ninguna maniobra adicional para el paciente. La información obtenida del ventrículo izquierdo incluye la valoración de la perfusión miocárdica, el movimiento de pared, el engrosamiento sistólico de la pared, los volúmenes ventriculares y la FE. En la actualidad, la adquisición *gated* se utiliza de forma sistemática en todos los estudios de perfusión, excepto en los estudios de redistribución con ^{201}Tl.

Ventriculografía isotópica en equilibrio

La ventriculografía isotópica es la técnica de medicina nuclear más utilizada para el cálculo de la función ventricular cuando no se requiere información relativa a la perfusión. Se basa en el principio de que la actividad detectada en cada ventrículo, en los distintos momentos del ciclo cardíaco, es proporcional a su volumen. La ventriculografía puede obtenerse de dos maneras: en equilibrio, que es el método más frecuente, y de primer paso.

El fundamento de la ventriculografía en equilibrio es la homogeneización vascular de un trazador, habitualmente hematíes autólogos marcados o albúmina marcada con ^{99m}Tc, que no difunden fuera del espacio vascular. La actividad contenida en cada ventrículo es proporcional a la sangre que contiene; los cambios en la actividad ventricular a lo largo del ciclo cardíaco reflejan los cambios de volumen y esto permite el cálculo de la FE. Al finalizar la adquisición, se procesa el estudio

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

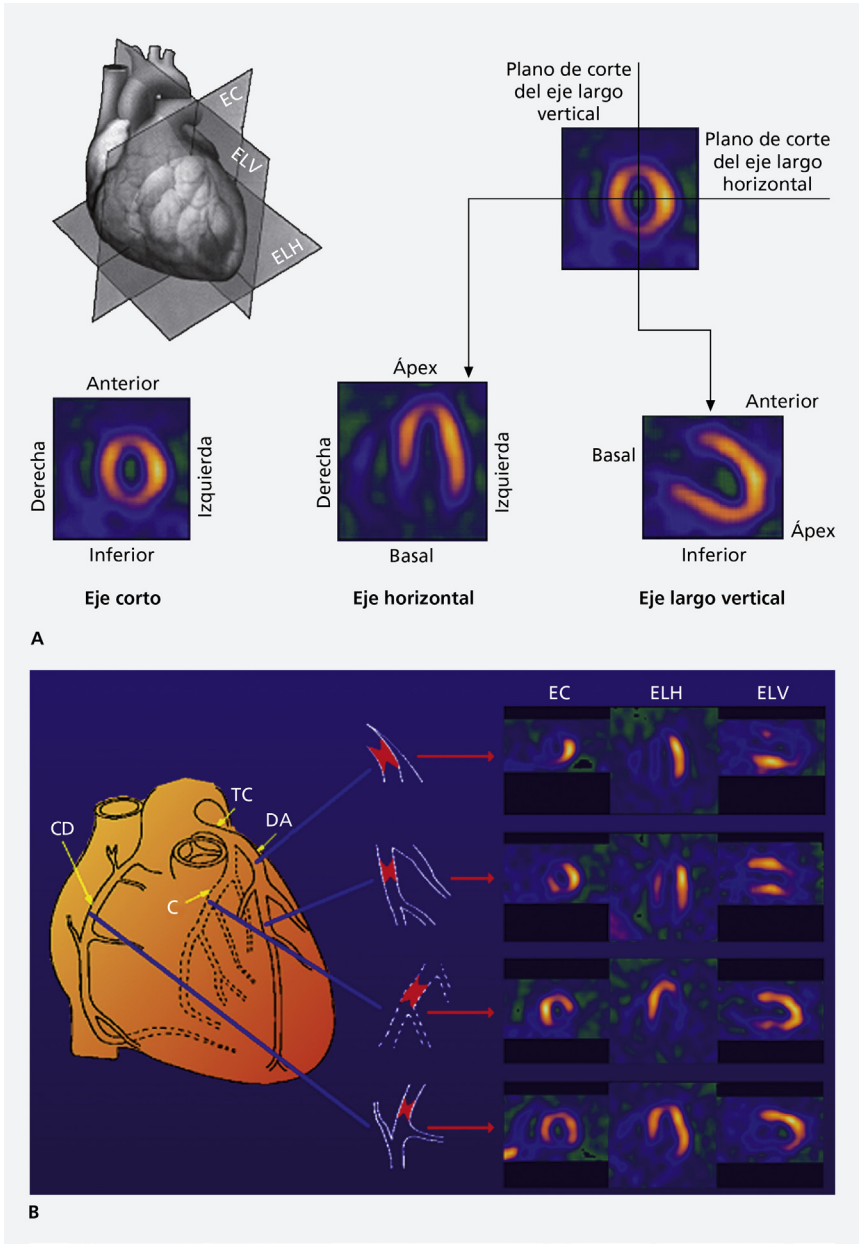


Figura 47-13 Tomogammagrafía (SPECT) miocárdica de perfusión. **A.** Esquema de la reorientación espacial de los ejes del corazón al realizar la reconstrucción. **B.** Localización de los defectos de perfusión obtenidos al inyectar el radiotrazador durante la oclusión de las principales arterias coronarias con un balón de angioplastia. *De arriba abajo:* arteria descendente anterior (DA) proximal, DA media (por debajo de la primera septal), arteria circunfleja (C) proximal y arteria coronaria derecha (CD). EC: eje corto; ELH: eje largo horizontal; ELV: eje largo vertical; TC: tronco común. (Por cortesía del Dr. J. Candell, Servicio de Cardiología, Hospital Vall d'Hebron.)

y se delimitan unas áreas de interés que dibujan los ventrículos y un área de fondo, fuera del corazón (fig. 47-16). A partir de la actividad detectada en estas áreas, de una forma prácticamente automática, se calcula la FE ventricular según la siguiente fórmula:

$$FE = \frac{(\text{Actividad en diástole} - \text{actividad de fondo}) - (\text{Actividad en sístole} - \text{actividad de fondo})}{(\text{Actividad en diástole} - \text{actividad de fondo})}$$

La ventriculografía isotópica en equilibrio es una prueba muy robusta debido a: 1) la alta correlación de sus parámetros con los determinados por hemodinámica; 2) su excelente reproducibilidad intra- e interobservador e interensayo, y 3) el hecho de que los datos se obtienen a partir de la adquisición de muchos ciclos cardíacos.

Ventriculografía isotópica de primer paso

En la ventriculografía de primer paso se obtienen imágenes secuenciales durante el primer paso del trazador a través de las cavidades cardíacas, habitualmente 30-40 s. El trazador utilizado es ^{99m}Tc-DTPA, aunque también puede utilizarse un trazador de perfusión u otro trazador marcado con ^{99m}Tc. El factor más limitante es la inyección, que debe ser en embolada. En las imágenes secuenciales obtenidas se sigue el trayecto de la dosis radiactiva desde su llegada al corazón por la vena cava superior hasta su paso por cavidades derechas, pulmones, cavidades izquierdas y su salida por la aorta. La delimitación de áreas de interés sobre ambos ventrículos permite obtener curvas actividad/tiempo y calcular la FE. Su principal indicación es la identificación y cuantificación de los cortocircuitos izquierda-derecha, en los que el bolo vuelve a cavidades derechas desde el ventrículo izquierdo, en lugar de seguir su camino normal hacia la circulación sistémica, y pasa por los pulmones una segunda vez. También se pueden analizar los cortocircuitos derecha-izquierda, si bien en estos casos también es eficaz realizar un estudio de perfusión pulmonar con macroagregados de albúmina. En condiciones normales, los macroagregados quedan atrapados en los capilares y arteriolas precapilares de la circulación pulmonar; en pacientes con cortocircuitos derecha-izquierda, el trazador pasa del corazón derecho al izquierdo, saltándose el filtro pulmonar, lo que condiciona que se visualizarán órganos altamente vascularizados (cerebro, riñones y bazo), que no se visualizarían en condiciones normales.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

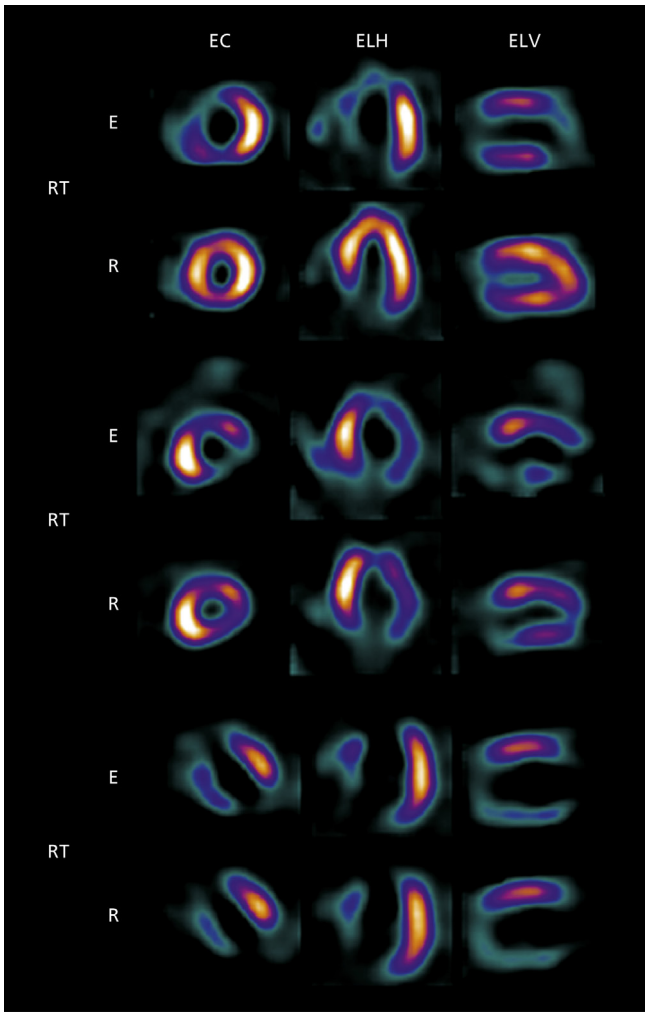


Figura 47-14 Tomogammagrafía (SPECT) miocárdica de perfusión en esfuerzo (E) y reposo (R). Diferentes estudios patológicos. En la *parte superior,* defecto anteroseptal y apical postesfuerzo con reversibilidad total (RT) en reposo. En el *centro,* defecto inferolateral postesfuerzo con reversibilidad parcial (RP). En la *parte inferior,* defecto inferior y apical postesfuerzo con reversibilidad nula (RN). EC: eje corto; ELH: eje largo horizontal; ELV: eje largo vertical.

OTRAS EXPLORACIONES CARDÍACAS

Lesión miocárdica activa

Actualmente sólo existe un tipo de radiofármaco que es captado por el tejido miocárdico lesionado, los pirofosfatos y difosfonatos marcados con ^{99m}Tc. Los estudios con estos trazadores estaban indicados cuando el diagnóstico de infarto agudo de miocardio no podía establecerse con los criterios habituales, en miocardiopatías, en miocarditis y en lesiones por toxicidad, pero actualmente su utilización se limita a casos de amiloidosis. Hasta un tercio de los sujetos con amiloidosis primaria de cadenas ligeras presentan captación de fosfatos a nivel cardíaco, lo que puede ayudar a establecer el diagnóstico diferencial entre los distintos tipos de amiloidosis cardíaca.

Viabilidad miocárdica

Es imprescindible detectar la viabilidad miocárdica, es decir, a aquellos pacientes con un grave defecto de contractilidad (acinesia o discinesia) que con un tratamiento revascularizador pueden mejorar su función ventricular. Los trazadores idóneos para identificar el miocardio viable son los que se incorporan al miocardio vivo, incluso en condiciones de intensa reducción del flujo. El método mayoritariamente considerado como de referencia es la PET. El estudio ideal combina un estudio PET de perfusión con un estudio PET de metabolismo con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (^{18}F-FDG). El patrón característico de viabilidad se caracteriza por la presencia de segmentos crónicamente acinéticos con baja captación de trazadores de flujo, pero con incorporación conservada de sustratos energéticos (fig. 47-17), mientras que los segmentos no viables presentan baja captación de trazadores de flujo y de metabolismo. En los estudios de perfusión miocárdica con ^{201}Tl se ha observado que puede existir tejido miocárdico viable, aunque no haya redistribución alguna a las 3 h. Por este motivo, en estos casos se adquiere una gammagrafía entre las 12 h y las 24 h de la inyección de ^{201}Tl o se administra una reinyección. En los estudios con compuestos tecneciados, los criterios de viabilidad miocárdica son: 1) la presencia de isquemia; 2) la captación superior al 30%-50% con respecto a la máxima, y 3) la evidencia de engrosamiento en la *gated*-SPECT. La utilización de nitratos, previa a la inyección del trazador de perfusión, o la administración de dosis bajas de dobutamina durante la adquisición de la *gated*-SPECT de perfusión mejoran el rendimiento diagnóstico de estas técnicas para la detección de viabilidad. Por último, dadas la facilidad de realizar estudios de metabolismo PET con ^{18}F-FDG, el mismo trazador utilizado en oncología, y la dificultad de los estudios de perfusión PET, en la clínica se están realizando protocolos combinados con *gated*-SPECT de perfusión con trazadores tecneciados y PET de metabolismo (v. fig. 47-17).

Inervación simpática

La gammagrafía o la tomogammagrafía con ^{123}I-metayodobencilguanidina (^{123}I-mIBG), análogo de la norepinefrina, es la única técnica no PET capaz de cuantificar *in vivo* la función simpática miocárdica (fig. 47-18). Tras su inyección, el trazador se acumula en: médula

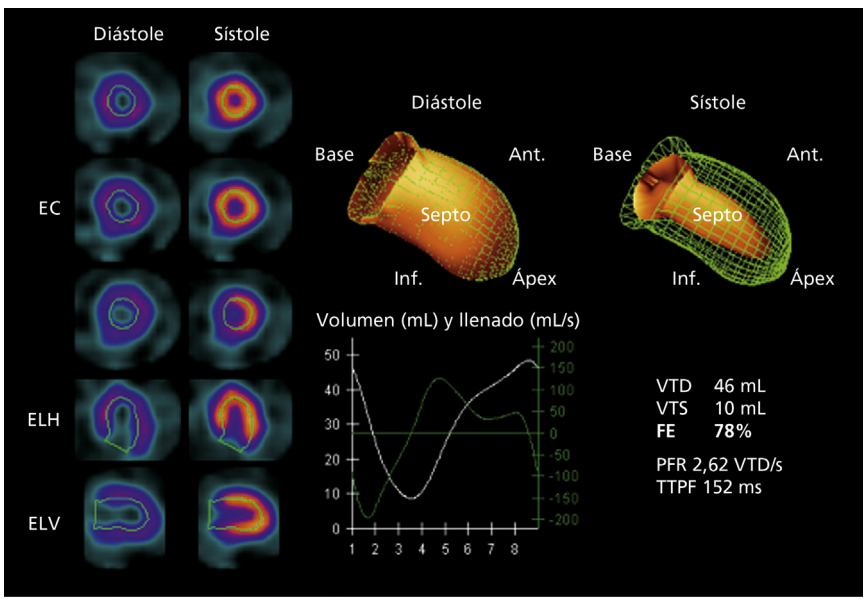


Figura 47-15 *Gated*-SPECT de perfusión miocárdica. *A la izquierda*: cortes seleccionados en telediástole y telesístole. *Arriba a la derecha:* imágenes de contorno endocárdico con superposición de la malla de telediástole en la proyección oblicua anterior derecha. *Abajo a la derecha:* curva de volumen y los valores cuantitativos calculados. EC: eje corto; FE: fracción de eyección; ELH: eje largo horizontal; ELV: eje largo vertical; PFR: pico de llenado *(peak filling rate);* TTPF: tiempo al pico de llenado *(time to peak filling rate);* VTD: volumen telediastólico; VTS: volumen telesistólico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

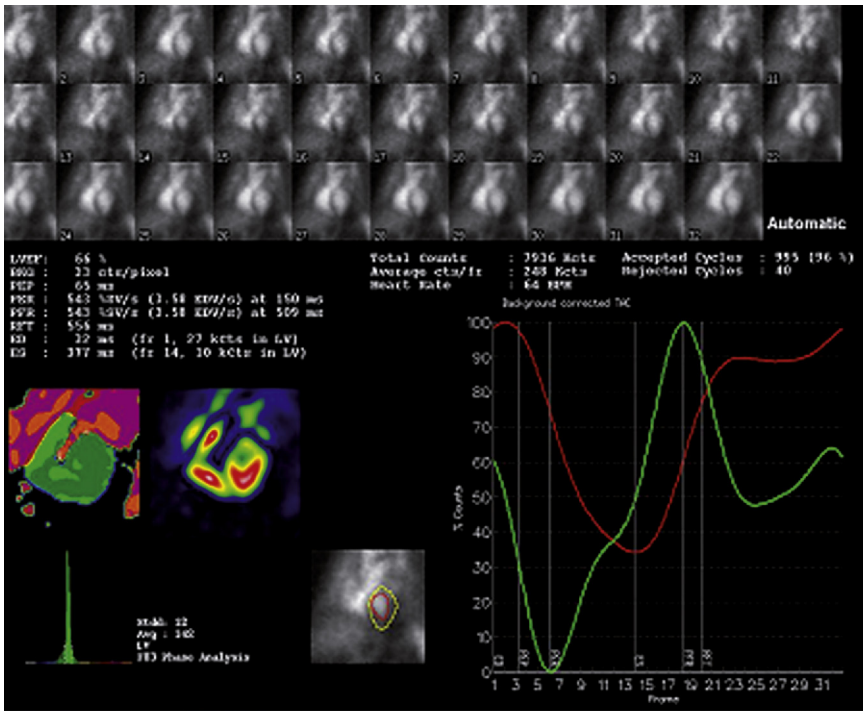


Figura 47-16 Formato de presentación de los resultados de la ventriculografía isotópica en equilibrio de un paciente con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) normal (64%). **A.** Imágenes de ambos ventrículos en la proyección oblicua anterior izquierda a lo largo del ciclo cardíaco promedio, donde se visualizan los cambios de volumen ventricular. **B.** Regiones de interés (ROI) en ventrículo izquierdo en diástole *(azul)* y en sístole *(amarillo);* región de interés por fuera del corazón o región de fondo *(verde).* **C.** Curva de actividad en el tiempo del ventrículo izquierdo.

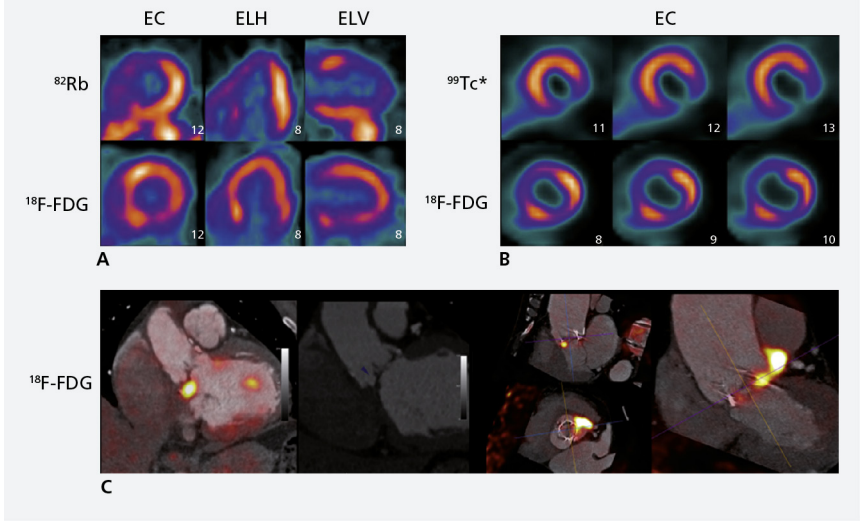


Figura 47-17 **A.** PET de flujo miocárdico en reposo con rubidio-82 (^{82}Rb) y de metabolismo miocárdico con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (^{18}F-FDG). Patrón de viabilidad en los cortes tomográficos seleccionados. Se observa un defecto de flujo en las regiones anterior, septal y apical sin defecto de metabolismo. **B.** SPECT de perfusión en reposo con trazador tecneciado y de metabolismo miocárdico con ^{18}F-FDG. Patrón de viabilidad en los cortes tomográficos seleccionados. Se observa un defecto de perfusión inferolateral con metabolismo conservado. **C.** PET de metabolismo miocárdico con ^{18}F-FDG en pacientes con infección de la prótesis valvular aórtica. EC: eje corto; ELH: eje largo horizontal; ELV: eje largo vertical. (Por cortesía del Dr. S. Aguadé, Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Vall d'Hebron.)

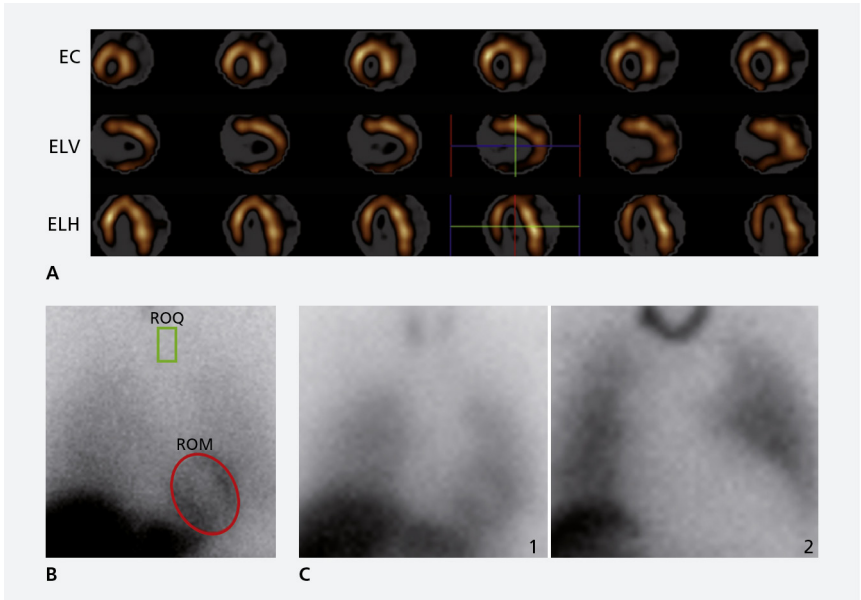


Figura 47-18 Gammagrafías de inervación cardíaca con ^{123}I-metayodobencilguanidina (^{123}I-mIBG). **A.** Tomogammagrafía que muestra una inervación cardíaca normal. **B.** Regiones de interés (ROI) en el corazón *(rojo)* y en el mediastino superior *(verde)* para el cálculo del índice corazón/mediastino. **C.** Captación anómala. *1.* Disminución de la inervación miocárdica discreta. *2.* Disminución de la inervación muy acusada en un paciente con insuficiencia cardíaca, cardiomegalia y un índice corazón/mediastino de 1,1. ROM: región de interés miocardio; ROQ: región de interés mediastino.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

suprarrenal, el corazón y los pulmones. Las imágenes se adquieren a los 15-25 min y a las 4 h postinyección. Posteriormente, se calcula la relación o índice entre la actividad cardíaca y el mediastino (punto de corte normal mayor de 1,6) y el lavado miocárdico *(washout),* que se determina valorando la captación miocárdica de las imágenes tardías en relación con las precoces (normal: 35 ± 7%). Un índice corazón/mediastino inferior a 1,6 se asocia a: 1) un peor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca; 2) una mayor probabilidad de desarrollar arritmias severas, y 3) la existencia de una enfermedad de Parkinson en pacientes con trastornos del movimiento.

Estudios de infección

En los últimos años se están implementando los estudios PET/TC de metabolismo con ^{18}F-FDG para el diagnóstico de la infección en pacientes con sospecha de émbolos sépticos o portadores de prótesis valvulares, tubos vasculares y/o dispositivos intracardíacos (marcapasos, desfibriladores, etc.). Los resultados son muy prometedores, si bien la experiencia es todavía escasa.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Di Carli M, Lipton MJ. Cardiac PET and PET/CT Imaging. Boston: Springer; 2007.

Iskandrian AE, García EV. Nuclear Cardiac Imaging. Principles and Applications. New York: Oxford University Press; 2008.

Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging-Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2003;108:1404-18.

Martín Moreiras J, Cruz González I. Manual de imagen en cardiología. Barcelona: Ediciones Pulso; 2011.

Zaret BL, Beller GA. Clinical Nuclear Cardiology. State of the Art and Future Directions. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.

PRUEBA DE ESFUERZO

A. I. Bodegas Cañas

El ejercicio constituye una prueba para descubrir las alteraciones cardiovasculares no presentes en el reposo. El aumento de la demanda de oxígeno del miocardio por encima de lo que puede aportar la circulación patológica coronaria puede desencadenar isquemia. La finalidad de una prueba de esfuerzo es inducir isquemia mediante un aumento de la demanda miocárdica con el ejercicio.

TIPOS DE PRUEBAS DE ESFUERZO

La bicicleta ergométrica y el tapiz rodante *(treadmill)* son los dos métodos más utilizados en las pruebas de esfuerzo. La realizada en bicicleta ergométrica consiste en el ejercicio rítmico de las piernas si se pedalea contra una resistencia. En la realizada sobre *treadmill* el paciente camina sobre una cinta movida por un motor cuya velocidad y pendientes son regulables. Es el tipo de ejercicio más fácil (andar o correr) y también el más fisiológico.

La mayoría de los protocolos de las pruebas de esfuerzo constan de varias etapas o estadios (multietapas) con esfuerzo creciente y aumento progresivo de la carga en cada estadio. El protocolo de Bruce es el más empleado (tabla 47-2). Existen otros, como el de Naughton o el de Sheffield.

TERMINACIÓN DE LA PRUEBA DE ESFUERZO

Las pruebas de esfuerzo basadas en ejercicio dinámico pueden ser máximas o submáximas. Las submáximas se caracterizan porque su terminación se predetermina por alcanzar un porcentaje (85%-90%) de la frecuencia cardíaca máxima teórica calculada para cada individuo. No se ha demostrado que las pruebas submáximas sean más seguras y tienen la gran desventaja de estimar pobremente la capacidad funcional. Las pruebas máximas son las que concluyen cuando aparecen síntomas como disnea, fatiga intensa, dolor precordial, signos clínicos de bajo gasto o anormalidades en el ECG, independientemente de que el paciente esté en tratamiento con fármacos con efecto sobre el cronotropismo. Si se alcanza la frecuencia cardíaca máxima puede estimarse el consumo de oxígeno y compararlo con los valores normales esperados. Otros índices, como la capacidad funcional aerobia, también pueden calcularse a partir de nomogramas. Además de su mejor reproducibilidad, el elevado trabajo cardíaco alcanzado en una prueba de esfuerzo máxima puede permitir la demostración de isquemia miocárdica en los casos en que niveles de trabajo cardíaco serían insuficientes para ponerla de manifiesto. La prueba de esfuerzo máxima limitada por síntomas mediante el uso del protocolo de Bruce es la más empleada (v. tabla 47-2).

INDICACIONES

En pacientes con dolor torácico, en particular cuando no tiene un carácter típico, y sospecha de cardiopatía isquémica, la prueba de esfuerzo ayuda a hacer el diagnóstico. En casos de enfermedad coronaria conocida, la prueba de esfuerzo es útil para decidir una opción terapéutica, valorar los resultados de un determinado tratamiento médico o quirúrgico y estimar el pronóstico.

Después de un infarto de miocardio, la prueba de esfuerzo permite cuantificar la actividad física que deben realizar los pacientes y también si son candidatos a la realización de una coronariografía. En la población general asintomática, la prueba de esfuerzo está más discutida, al ser la prevalencia de la enfermedad más baja y mayor la probabilidad de falsos positivos. Sin embargo, recientemente se ha enfatizado sobre su utilidad en pacientes de riesgo alto o intermedio.

MÉTODOS

Se debe hacer con ropa y calzado adecuado. No se debe comer durante las 2-3 h previas. Antes de su inicio hay que interrogar y explorar a los pacientes para descartar una contraindicación absoluta (cuadro 47-2). Todos los equipos de pruebas de esfuerzo actuales monitorizan las 12 derivaciones convencionales del ECG. Se deben obtener trazados en

Tabla 47-2 Protocolo de Bruce

ESTADIO	VELOCIDAD (millas/h)*	PENDIENTE (%)	TIEMPO (min)	VO_2MÁX. APROXIMADO (mL/kg por min)
1	1,7	10	3	18
2	2,5	12	3	25
3	3,4	14	3	34
4	4,2	16	3	46
5	5	18	3	55
6	5,5	20	3	—
7	6	22	3	—

*1 milla = 1600 m.
VO_2máx.: volumen de oxígeno máximo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 47-2 Contraindicaciones absolutas de la prueba de esfuerzo

- Infarto de miocardio (< 3-4 días de evolución)
- Angina inestable no estabilizada con tratamiento médico
- Miocarditis y pericarditis agudas
- Arritmias cardíacas incontroladas que producen síntomas o alteraciones hemodinámicas
- Insuficiencia cardíaca sintomática no controlada
- Estenosis aórtica grave sintomática
- Estenosis significativa conocida del tronco común de la arteria coronaria principal izquierda
- Hipertensión arterial > 200/110 mm Hg
- Infección aguda
- Hipertiroidismo
- Anemia intensa
- Embolia pulmonar reciente
- Disección aórtica
- Incapacidad física o psíquica para realizar la prueba de esfuerzo

reposo, en decúbito y en bipedestación, para valorar cambios de la repolarización, cada 3 min durante el esfuerzo, en el momento del máximo esfuerzo, en cada minuto de la recuperación y si se produce alguna alteración o síntoma.

SEGURIDAD Y RIESGO

Existe una tasa de mortalidad de 1 por cada 10 000-50 000 habitantes y una morbilidad que requiere hospitalización en 2 casos por cada 10 000 pacientes.

INTERPRETACIÓN

Se deben valorar las alteraciones electrocardiográficas, la aparición de arritmias, los cambios hemodinámicos y la capacidad funcional.

Cambios eléctricos que indican isquemia

Descenso del segmento ST

La prueba es eléctricamente positiva cuando se produce un descenso horizontal o descendente del segmento ST igual o mayor de 1 mm en comparación con el ECG en reposo, medido a los 80 ms del punto J (unión del complejo QRS con el segmento ST) (fig. 47-19). El descenso del segmento ST de pendiente ascendente no se admite como criterio de positividad.

Ascenso del segmento ST

Una prueba también es eléctricamente positiva cuando se produce un ascenso del segmento ST igual o mayor que 1 mm. Si ocurre en las derivaciones que muestran un infarto de miocardio previo, se debe atribuir a la existencia de discinesia. En ausencia de infarto previo, el ascenso del segmento ST indica isquemia transmural grave por enfermedad coronaria grave o vasoespasmo coronario desencadenado por el ejercicio.

Aparición de arritmias

Por su riesgo potencial y sus implicaciones pronósticas, las arritmias ventriculares son las que tienen mayor trascendencia. En algunos casos, la isquemia puede ser la causa de dichas arritmias, aunque la simpaticotonía inducida por el esfuerzo y la vagotonía postesfuerzo también pueden inducir su aparición. Las apariciones de arritmias aisladas durante el esfuerzo tienen baja sensibilidad diagnóstica, pero no las arritmias graves que acompañan al descenso del segmento ST, sobre todo la taquicardia ventricular, que tienen un alto valor predictivo de enfermedad coronaria grave y mala función sistólica ventricular.

Cambios hemodinámicos durante el esfuerzo

El escaso aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial sistólica debe hacer sospechar enfermedad coronaria grave y mala función sistólica ventricular. También puede hacer sospechar enfermedad del nodo sinusal. Si la presión arterial sistólica no aumenta más de 10 mm Hg durante el esfuerzo o no alcanza los 110 mm Hg se considera mal pronóstico.

Según el documento de consenso sobre la miocardiopatía hipertrófica obstructiva, una respuesta anormal de la presión arterial constituye un factor de riesgo para la muerte súbita cardíaca. Esta respuesta anormal se definió como una respuesta atenuada o hipotensa. Se consideró que tenía mayor valor predictivo en los pacientes de menos de 50 años de edad.

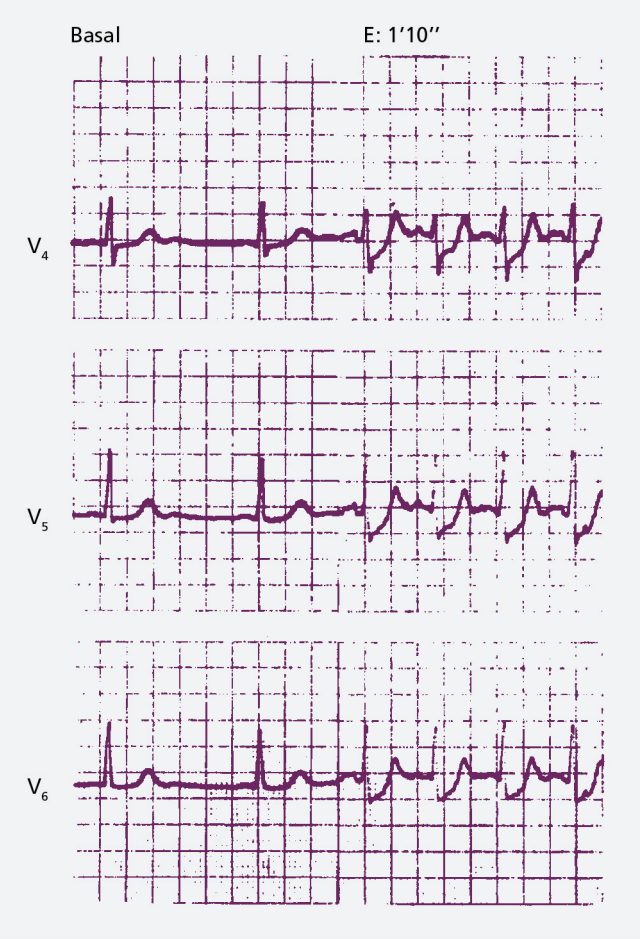


Figura 47-19 Paciente de 51 años con lesión de tres vasos. Prueba de esfuerzo precozmente positiva con descenso del segmento ST de 3 mm en las derivaciones V_4, V_5 y V_6 desde el primer minuto de ejercicio. E: esfuerzo.

Valoración de la capacidad funcional

El método más exacto para valorar la capacidad funcional es la determinación directa del volumen máximo de oxígeno (VO_2máx.; expresado en mililitros por kilogramo de peso por minuto) alcanzado durante la prueba. En la práctica clínica se emplean tablas que estiman de manera indirecta el VO_2máx. alcanzado según la edad y el sexo del paciente o el esfuerzo realizado.

Los gastos energéticos que corresponden a cada estadio de un determinado protocolo, calculados previamente, se expresan en equivalentes metabólicos (MET; 1 MET es el gasto energético realizado por un varón de edad media, sentado y despierto = 3,5 mL de O_2/kg de peso por minuto = 1,2 cal/min), lo que permite comparar los resultados obtenidos con diferentes protocolos. La capacidad funcional debe expresarse en MET, independientemente del protocolo que se utilice. Las personas sanas sedentarias pueden alcanzar entre 8 y 12 MET, según la edad, mientras que los entrenados pueden alcanzar los 15-16 y los deportistas de élite superar los 18-20 MET. Según estos gastos energéticos alcanzados durante la prueba de esfuerzo y según su sexo y edad, los pacientes pueden clasificarse en clase funcional I (7-10 MET), clase funcional II (5-7 MET) y clase funcional III (3-5 MET).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

APLICACIÓN CLÍNICA DE LOS RESULTADOS

En los pacientes con sospecha de enfermedad coronaria el objetivo más importante de la ergometría es el diagnóstico. Si la enfermedad está demostrada, la finalidad principal es la valoración pronóstica.
El índice de Duke se calcula según la siguiente fórmula: ID = min ejercicio − (5 × máx. descenso de ST) − (4 × índice de angina), donde el índice de angina vale 0 si no hay síntomas, 1 con ángor típico y 2 si el dolor obliga a detener la prueba. Una puntuación igual o superior a 5 implica una mortalidad cardíaca al año menor del 0,5% frente al 7% cuando es igual o superior a 11. El índice de recuperación de la frecuencia cardíaca es la diferencia entre la máxima frecuencia cardíaca alcanzada en el pico del esfuerzo y la frecuencia cardíaca en el primer minuto de la recuperación; es anormal si esta diferencia es menor o igual a 12 latidos. Los pacientes con un índice anormal tienen una mortalidad del 19% a los 6 años frente a una mortalidad del 6% en los que lo tienen normal.

PRUEBA DE ESFUERZO DESPUÉS DE UN INFARTO

Tras un infarto de miocardio, los determinantes del pronóstico son la función sistólica ventricular, la gravedad de las lesiones coronarias y la inestabilidad eléctrica. El objetivo de las pruebas diagnósticas, incluida la de esfuerzo, es cuantificar la isquemia residual y el grado de disfunción ventricular; es decir, el pronóstico.
Deben valorarse todos los índices de potencial disfunción ventricular y de isquemia miocárdica: nivel de carga alcanzada, frecuencia cardíaca, presión arterial, magnitud, extensión y localización del descenso del segmento ST y aparición de signos o síntomas (angina, cuartos ruidos, estertores, etc.) y los nuevos índices o marcadores pronósticos (índices de Duke, cronotropo y de recuperación de la frecuencia cardíaca).

Bajo riesgo

Se incluye en este grupo a los pacientes que alcanzan una carga igual o superior a 4 MET, una presión arterial de 110 mm Hg o mayor, una frecuencia cardíaca de 130 latidos/min o una frecuencia submáxima sin angina ni cambios isquémicos del ECG (fig. 47-20).

Alto riesgo

En este grupo se incluyen los pacientes con: a) descenso del segmento ST durante el ejercicio mayor de 2 mm con una carga de 4 MET o menos; b) alcanzar un nivel de carga igual o menor a 4 MET en ausencia de enfermedad pulmonar o limitación ortopédica, y c) incapacidad de alcanzar una presión arterial de 110 mm Hg o descenso de esta durante el ejercicio. En estos casos está indicada la coronariografía para seleccionar a los pacientes que puedan beneficiarse de revascularización miocárdica.

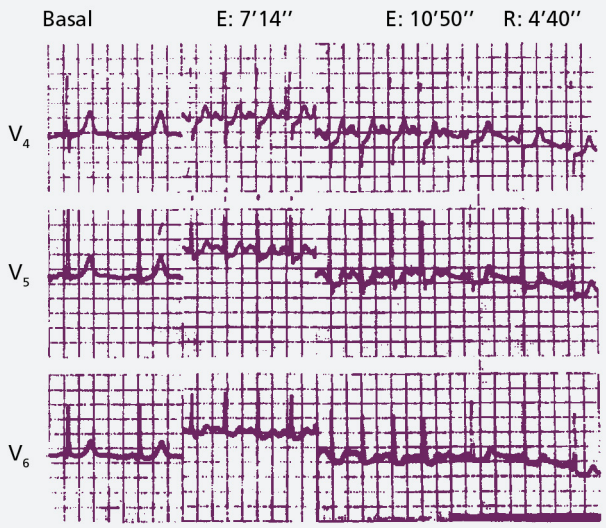


Figura 47-20 Prueba de esfuerzo de bajo riesgo en un paciente de 58 años con lesión de un solo vaso (estenosis del 90% de la arteria circunfleja). La positividad eléctrica (descenso del ST de 1,5 mm) aparece tardíamente, en el estadio III de la prueba de Bruce (minuto 7 del ejercicio). E: esfuerzo; R: reposo.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden Ch, Budaj A, et al. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. Guía de Práctica Clínica de la ESC 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. Rev Esp Cardiol 2014;67:135e1-135e81.

Morise AP. Exercise testing in nonatherosclerotic heart disease. Hypertrophic cardiomyopathy, valvular heart disease, and arrhythmias. Circulation 2011;123:216-25.

Myers J, Arena R, Franklin B, Pina I, Kraus WE, McInnis K, Balady GJ. - American Heart Association Committee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology, the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism, and the Council on Cardiovascular Nursing. Recommendations for clinical exercise laboratories: a scientific from the American Heart Association. Circulation 2009;119:3144.

Thomson WR, Gordon NF, Pescatello LS. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.

MONITORIZACIÓN AMBULATORIA CON HOLTER

El registro del ECG ambulatorio fue introducido en cardiología por Norman Jefferis Holter en 1961. El primer sistema de monitorización por Holter se comercializó por Bruce del Mar en 1963. Desde entonces esta técnica ha tenido un continuo desarrollo tecnológico, desde 1 a 12 canales. Habitualmente la monitorización ambulatoria con Holter se ha utilizado en el registro continuo del ECG de 24 a 48 h; sin embargo, la emergencia de Internet, el wifi y la transmisión por banda ancha ha introducido esta tecnología en el mundo digital. A este desarrollo se han añadido los ordenadores personales, los microordenadores y la capacidad de archivar en la Nube.

TÉCNICA DE REGISTRO

La monitorización continua ambulatoria del ECG durante 24 a 48 h comúnmente se ha obtenido mediante un dispositivo registrador que almacena la señal latido a latido y analiza los datos por un sistema de reproducción Holter al concluir el examen. Este proceso ha evolucionado a lo largo de más de medio siglo con mejoras progresivas y un aumento de su capacidad que permite analizar una variedad de mediciones electrofisiológicas. En 1963 se comenzó con una señal analógica visualizada en un osciloscopio y en nuestros días el desarrollo de la tecnología del Holter ha progresado hasta la era digital. Esta evolución, que originalmente era una grabadora de un solo canal que recibía una señal de telemetría señal, actualmente es una grabadora de hasta 12 canales que almacena sus señales en una tarjeta *flash* de memoria RAM de estado sólido o dispositivo de almacenamiento microchip. Del mismo modo, los sistemas de análisis de Holter, que comenzaron con dispositivos de tubo electrónicos para visualizar una superposición de la señal de la onda, han evolucionado a una impresora que utiliza una variedad de formas de analizar la señal y una impresora láser con un código de colores para facilitar el reconocimiento de los eventos.

Indicaciones

Inicialmente la monitorización con Holter se utilizaba sólo en el diagnóstico de las arritmias cardíacas. Posteriormente sus aplicaciones se han ampliado al estudio de la isquemia miocárdica durante la vida diaria, la evaluación del funcionamiento de los marcapasos, el estudio de la variabilidad de los intervalos RR y del QT y la valoración de la eficacia del tratamiento antiisquémico (fig. 47-21) y antiarrítmico.
En las Guías de Práctica Clínica se clasifica como clase I a los pacientes/condiciones en los que existe un acuerdo general de que la monitorización con Holter aporta una información útil y fiable. En la clase II se incluyen los pacientes/situaciones donde existen evidencias a favor y en contra de su utilización, y en la clase III, las situaciones en las que existe acuerdo general sobre la no utilidad del Holter.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

VALORACIÓN DE LOS SÍNTOMAS QUE PUEDEN DEBERSE A TRASTORNOS DEL RITMO CARDÍACO

En función de la clase, se han de valorar los siguientes síntomas:

- *Clase I:* pacientes con presíncope, síncope, mareos y palpitaciones en los cuales la causa no está clara.
- *Clase II:* breves episodios de fatiga, dolor torácico o episodios neurológicos de presentación episódica, que sugieren relación con trastornos del ritmo.
- *Clase III:* otros síntomas sin relación con trastornos del ritmo.

La monitorización con Holter es muy útil en el diagnóstico de la enfermedad del nódulo sinusal (fig. 47-22), y las extrasístoles supraventriculares y ventriculares en personas con o sin cardiopatía (fig. 47-23).

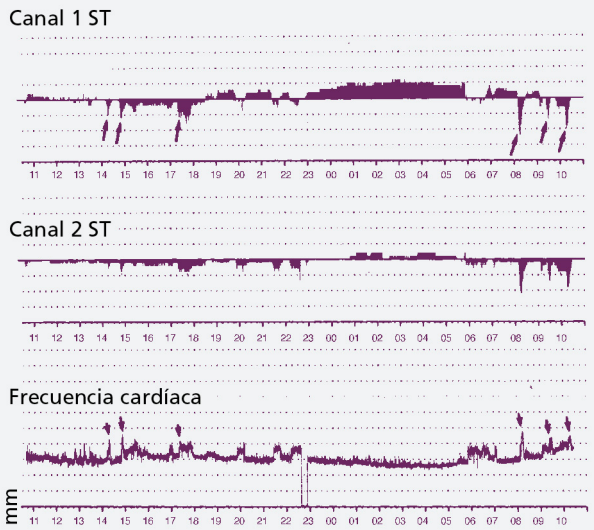


Figura 47-21 Curvas de tendencia del ST y de la frecuencia cardíaca de un paciente sometido a monitorización con Holter, en la que se registran, a lo largo de las 24 h de grabación, los cambios del ST en dos canales (1 y 2) y la frecuencia cardíaca. Pueden observarse numerosos episodios de depresión del ST mayores de 1 mm, registrados en los canales 1 *(flechas)* y 2 a diferentes horas del día, muchos de los cuales coinciden con un aumento de la frecuencia cardíaca *(flechas).* Cuando es necesario o existe alguna duda, el equipo de lectura permite obtener un trazo normal a 25 mm/s de velocidad y una calibración de 1 cm/mV a cualquier hora de la grabación. (Reproducida con autorización a partir de Marín Huerta E, Rodríguez Padial L. Silent myocardial ischemia (II). Diagnostic methods, prognostic significance and treatment. Rev Esp Cardiol 1988;41:355-72.)

Figura 47-22 Trazado electrocardiográfico de un paciente con enfermedad del nódulo sinusal que muestra dos latidos sinusales (N) seguidos de una pausa de 4,5 s y un escape nodal (E).

Figura 47-23 Registro de Holter de un varón de 35 años, sin cardiopatía, en el que se indicó la prueba por extrasístoles ventriculares frecuentes en un ECG de control. Se observan extrasístoles ventriculares *(asteriscos)* frecuentes, aisladas y en bigeminismo.

VALORACIÓN DEL RIESGO EN PACIENTES CON O SIN SÍNTOMAS DE ARRITMIAS

En función de la clase, se han de valorar los siguientes síntomas:

- *Clase I:* 1) pacientes después de un infarto de miocardio con disfunción ventricular izquierda, y 2) pacientes con miocardiopatía hipertrófica con o sin síntomas.
- *Clase II:* 1) pacientes con enfermedad coronaria estable, o pacientes revascularizados, con datos clínicos de disfunción ventricular izquierda o arritmias; 2) pacientes con QT largo; 3) pacientes con síndrome de Wolf-Parkinson-White; 4) pacientes con valvulopatía aórtica y síntomas sugestivos de arritmias, y 5) pacientes con miocardiopatía dilatada y síntomas sugestivos de arritmias.

En pacientes con una cicatriz de infarto y disfunción ventricular izquierda la monitorización con Holter es obligada por el alto riesgo de muerte súbita por arritmias ventriculares malignas.

RECOMENDACIONES PARA EL REGISTRO AMBULATORIO POR HOLTER EN PACIENTES CON SOSPECHA DE ARRITMIAS VENTRICULARES

En función de la clase, se establecen las siguientes recomendaciones:

- *Clase IA:* para aclarar el diagnóstico mediante la detección de arritmias, cambios del intervalo QT, valoración de la alternancia de la onda T, o cambios en el intervalo ST, para evaluar el riesgo o evaluar la terapia.
- *Clase IB:* 1) cuando los síntomas son esporádicos, para establecer si son causados por arritmias, y 2) en los síntomas esporádicos cuando una correlación no pueda ser establecida por los diagnósticos convencionales.

REGISTRO AMBULATORIO POR HOLTER DE LA ONDA T Y VALORACIÓN DEL RIESGO DE MUERTE SÚBITA

La identificación de las personas en riesgo de muerte súbita cardíaca sigue siendo un reto importante. El principal marcador no invasivo es la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Sin embargo, una buena parte de los pacientes que presentan muerte súbita tienen la fracción de eyección conservada. Se ha demostrado la utilidad de la alternancia de la onda T en la predicción de la mortalidad cardiovascular y en valorar el riesgo de muerte súbita, al reflejar el grado heterogeneidad de la repolarización y las perturbaciones del transporte del calcio intracelular. La monitorización de la onda T alternante, latido a latido, o la variación de su morfología en el registro ambulatorio del ECG es un enfoque atractivo por motivos científicos y clínicos.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ÍNDICE DE LA VARIABILIDAD DEL INTERVALO QT

En los últimos años se ha utilizado el índice de variabilidad del intervalo QT como método de estratificar el riesgo cardiovascular en ciertos sujetos con enfermedad cardiovascular. Es una medida no invasiva de labilidad de la repolarización ventricular y evalúa el sistema nervioso autónomo. La monitorización ambulatoria del Holter permite evaluar latido a latido esta variabilidad en la duración de la onda T y el intervalo QT en el ECG de superficie.

DETECCIÓN Y ESTUDIO DE LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA

La aplicación de la monitorización electrocardiográfica ambulatoria con Holter para la detección y el estudio de la isquemia miocárdica, principalmente de la que no se acompaña de síntomas (isquemia silente), es más reciente que su uso en el estudio de las arritmias. Cuando se utiliza el Holter es importante tener en cuenta que para diagnosticar un episodio de isquemia deben cumplirse los criterios de Cohn, que son los más aceptados en la actualidad: descenso del segmento ST de al menos 1 mm, medido a 80 ms del punto J, de más de 1 min de duración y separado, como mínimo, por 1 min de otros episodios registrados durante la grabación (regla de los tres unos) (v. fig. 47-21).

EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES CON MARCAPASOS Y DESFIBRILADORES

El Holter es útil para el estudio del paciente portador de un marcapasos, que permite analizar su funcionamiento, detectar posibles fallos tanto del sensado como de la estimulación y saber si los síntomas presentados por estos pacientes se deben a fallos del marcapasos o a otras causas.

VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA

La variabilidad de la frecuencia cardíaca se utiliza para evaluar la influencia simpática y vagal sobre el corazón y para identificar pacientes con un mayor riesgo de episodios cardiovasculares o muerte. Los cambios de latido a latido de la frecuencia cardíaca o en la longitud del ciclo (intervalos RR) pueden proporcionar una información útil para el diagnóstico de ciertas situaciones patológicas.Nuevos sistemas para la monitorización ambulatorios del electrocardiograma
A pesar de la utilidad de la monitorización ambulatoria del ECG por Holter en la cardiología clínica, los problemas de la baja probabilidad diagnóstica, además de los inconvenientes de una actividad física, han motivado el desarrollo de dispositivos ultraportátiles. Aunque el «estándar de oro» para la evaluación de alteraciones del ritmo cardíaco sigue siendo el registro en 12 derivaciones del Holter, hay un creciente interés en los dispositivos portátiles de monitorización, que brindan la oportunidad de evaluar el ritmo cardíaco en entorno real, como el lugar de trabajo, el deporte o el hogar. Tras una miniaturización radical y rediseño para incluir una comunicación inalámbrica y una impermeabilización se ha diseñado un sistema de parche para conectar estos dispositivos directamente a la piel. Son los denominados *monitores tipo parche,* que permiten el registro del ECG entre 14-21 días. Otro sistema de reciente desarrollo es el modelo de «camiseta» de monitorización ambulatoria, que permite el registro de su ECG de 24 h durante más de 1 mes.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Kennedy HL. Use of long-term (Holter) electrocardiographic recordings. En: Zipes DP, Jalife J, eds. Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 772-92.

Zareba W, Kennedy HL, Katritsis DG, Siontis GCM, Camm AJ, Rosero SZ, et al. Ambulatory ECG monitoring: clinical practice and research applications. Progress in Cardiovascular Diseases 2013;56:125-229.

Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation 2006;114:e385-484.

PRUEBA DE LA TABLA BASCULANTE

L. Mont Girbau

El síncope vasovagal o neurocardiogénico es la causa más frecuente de síncope (alrededor del 50% de todos los episodios sincopales) (v. cap. 53, Síncope cardiovascular). Puede provocarse por estrés emocional, dolor intenso, fatiga, miedo. En otros casos se produce en el contexto de una hipotensión ortostática o de disautonomía. Sin embargo, en un porcentaje importante de pacientes el síncope se presenta sin un desencadenante claro, lo que dificulta la realización de un diagnóstico correcto. La introducción de la prueba de la tabla basculante *(head up tilt test)* por Kenny et al. en 1986 en la evaluación del síncope de origen desconocido ha supuesto una ayuda importante en el proceso diagnóstico.

INDICACIONES

Se recomienda la práctica de una prueba de tabla basculante en los pacientes con síncope recurrente de causa desconocida cuando se han descartado otras causas de síncope potencialmente graves. También es aconsejable su práctica en un primer episodio si este ha causado un traumatismo, si se ha producido en una situación de riesgo (p. ej., mientras se conduce) o si se da en pacientes con profesiones de riesgo (conductores, pilotos, albañiles, etc.). Cuando la etiología de los síncopes es claramente vasovagal (síncopes nocturnos durante la micción, síncopes con la práctica de extracciones sanguíneas), la realización de la prueba de tabla basculante no es necesaria, ya que el diagnóstico se queda claramente establecido mediante la anamnesis.

METODOLOGÍA

La realización de una prueba de tabla basculante sirve para demostrar la predisposición del sujeto a padecer síncopes vasovagales. La presencia de una hipotensión o bradicardia intensa durante la prueba de basculación se acepta como equivalente a la presencia de síncope vasovagal espontáneo.
Existen básicamente dos formas de realizar la prueba de la tabla basculante: la prueba con ortostatismo prolongado sólo o con la administración de fármacos que potencian la reacción vagal: isoproterenol o nitroglicerina sublingual. Su utilización acorta la duración de la prueba sin alterar su sensibilidad ni su especificidad. La basculación debe realizarse con el paciente en ayunas y se puede colocar una vía venosa para la administración de suero o fármacos. A pesar del bajo riesgo del procedimiento se han publicado casos de reacciones vagales graves que han requerido maniobras de reanimación; por ello, la basculación debe realizarse en un ambiente en el que se disponga de material de reanimación y deben estar presentes una enfermera y un médico. Primero se procede a monitorizar el ECG de manera continua. Es recomendable la monitorización incruenta continua de la presión arterial mediante un manguito digital. Si no se dispone de ella, se realizan tomas de presión frecuente (cada 5 min) o en función de los síntomas.
El paciente se coloca en decúbito sobre una mesa radiológica o una mesa especialmente diseñada con una plataforma sobre la que reposar los pies (fig. 47-24) y se asegura al paciente mediante un cinturón. Tras un período de decúbito entre 10 y 15 min, se procede a colocar al paciente en ortostatismo con una inclinación entre 60° y 80°. Los protocolos que no incluyen estimulación farmacológica se prolongan hasta 45 min. Cuando se realiza estimulación farmacológica se recomienda mantener el ortostatismo pasivo de 10 a 30 min y a continuación iniciar una perfusión de isoproterenol, o la administración de nitroglicerina sublingual durante 15 a 20 min. La dosis empleada es la de 1 a 5 mg/min hasta conseguir un aumento del 20% al 25%

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

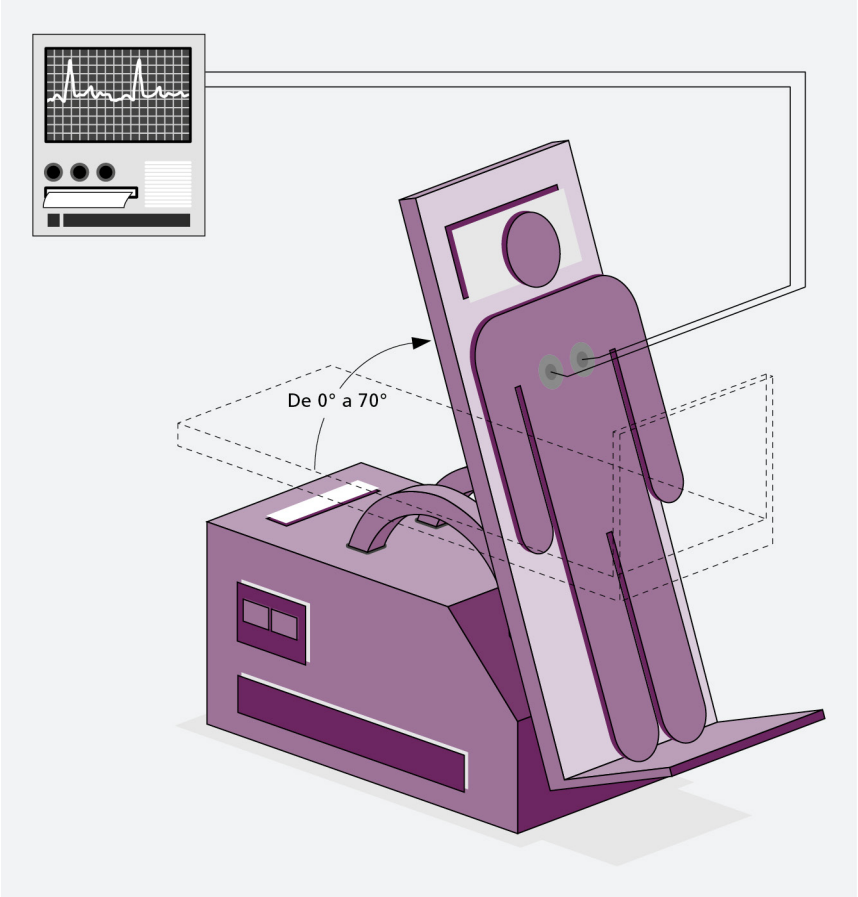


Figura 47-24 Esquema de la prueba de basculación. El paciente se coloca en ortostatismo pasivo entre 60° y 80°. Se mantiene al paciente con monitorización electrocardiográfica continua y control frecuente de la presión arterial.

en la frecuencia cardíaca. O la administración de 1 *puf* sublingual de nitroglicerina (aproximadamente, 10 mg sublingual). En caso de existencia de cardiopatía isquémica o miocardiopatía hipertrófica no se recomienda el uso de isoproterenol. Si se produce una hipotensión (presión arterial igual o inferior a 70 mm Hg) o bradicardia (40 o menos latidos/min) que reproduce los síntomas del paciente, se finaliza la prueba y se considera que se ha producido una reacción vasovagal diagnóstica y se coloca al paciente nuevamente en decúbito. Habitualmente, el enfermo se recupera rápidamente al volver al decúbito. Generalmente se consideran tres tipos de respuesta: 1) una respuesta cardioinhibidora pura con la aparición de una pausa sinusal o bloqueo AV; 2) una respuesta vasodepresora pura con hipotensión sin bradicardia, y 3) un tercer tipo de respuesta mixta con vasodepresión y cardioinhibición.

INTERPRETACIÓN

La provocación de una respuesta vasovagal durante la prueba de basculación no significa necesariamente que la causa de los cuadros sincopales sea vasovagal. Tampoco excluye definitivamente este diagnóstico una prueba negativa. Ello se debe a que la sensibilidad y la especificidad de la prueba no son del 100%. Por ello, la interpretación del resultado se deberá realizar mediante valoración del contexto del paciente.
La sensibilidad exacta de la prueba es difícil de establecer, puesto que no existe un «patrón oro» de referencia, pero se puede situar entre el 60% y el 80%. Por otro lado, la especificidad de esta prueba es de alrededor del 90% en pacientes sin antecedentes de cuadros vasovagales. Hay que valorar, sin embargo, que una respuesta vagal puede producirse en cualquier individuo si el estímulo es suficientemente intenso. Por tanto, lo que pone de manifiesto una respuesta positiva a la basculación es una sensibilidad exagerada a un reflejo fisiológico. Siempre se debe considerar la prueba de basculación como una ayuda al diagnóstico, pero especialmente en pacientes con cardiopatía se deben considerar otras alternativas diagnósticas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Brignole M, Menozzi C, Bartoletti A, Giada F, Lagi A, Ungar A, et al. A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals. Eur Heart J 2006;27:76-82.

Grubb BP. Neurocardiogenic syncope. En: Grubb BP, Olhansky B, eds. Syncope: Mechanisms and Management. New York: Futura Publishing; 1998. p. 73-106.

Moya A, Permanyer G, Sagristà J, Carne X, Rius T, Mont L, et al. Limitations of head-up tilt test for evaluating the efficacy of therapeutic interventions in patients with vasovagal syncope. J Am Coll Cardiol 1995;25:65-9.

Moya A, Sutton R, Ammirati F. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2009;30:2631-71.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CATETERISMO CARDÍACO CON FINALIDAD DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

Capítulo 48

M. Sabaté Tenas

CATETERISMO CARDÍACO DIAGNÓSTICO

El cateterismo cardíaco consiste en la introducción de catéteres dentro de los vasos y cavidades cardíacas con el objeto de registrar y analizar sus presiones calcular el gasto cardíaco, estudiar la anatomía de las arterias coronarias, evaluar el funcionalismo ventricular y de las válvulas cardíacas y estudiar la presencia de defectos congénitos intracardíacos. Los catéteres se pueden introducir a través de una vía arterial o de una venosa mediante un complejo equipo radiológico en el laboratorio de hemodinámica cardíaca (fig. 48-1).

TÉCNICA DEL CATETERISMO CARDÍACO

Esta exploración se realiza en el laboratorio de hemodinámica en condiciones de esterilidad, con el paciente en ayunas de al menos 6 h y despierto, bajo sedación suave con diazepam (5-10 mg). La introducción de los catéteres en el sistema arterial o venoso se realiza por punción percutánea con una aguja según la técnica de Seldinger (fig. 48-2), previa anestesia local. Una vez pinchada la arteria o vena con la aguja, se pasa por su interior una guía metálica flexible, sobre la cual se coloca un introductor, generalmente de 6 French (2 mm de diámetro), por el que avanzarán los catéteres que se requieran según la exploración que se desea realizar (fig. 48-3). Cuando se pretende explorar las cavidades cardíacas izquierdas o las arterias coronarias, los catéteres se introducen a través de una arteria periférica, normalmente femoral o radial. Si se desea estudiar las cavidades derechas deberá puncionarse una vena periférica normalmente la vena femoral, yugular, subclavia o braquial.

Figura 48-1 Imagen de un laboratorio de hemodinámica cardíaca con el arco móvil de rayos X, las pantallas y la mesa sobre la que se coloca el paciente durante la exploración.

Durante el cateterismo izquierdo, clásicamente, por defecto se utilizaba la arteria femoral (fig. 48-4), al tener mayor tamaño que la radial, ser más cómoda para el manejo del operador, estar más alejada del haz directo de rayos X, permitir la introducción de catéteres de mayor tamaño (p. ej., 8F; 2,68 mm) y presentar una mayor facilidad de repunción en caso necesario. Sin embargo, con la punción femoral se requiere reposo tras el procedimiento (≥ 12 h) y existe una tasa de complicaciones vasculares no menospreciable, como hemorragias, seudoaneurismas, fístulas arteriovenosas o incluso hematoma retroperitoneal, especialmente con el uso de fármacos antitrombóticos potentes como los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa o tienopiridinas como clopidogrel, ticagrelor o prasugrel.

Todo ello ha llevado a desarrollar otras técnicas de acceso arterial como es la punción radial. La miniaturización de los catéteres (4F-6F), la posibilidad de una deambulación inmediata tras el cateterismo y una menor tasa de complicaciones vasculares han facilitado que muchos operadores hayan adoptado esta técnica como de elección en el laboratorio de hemodinámica. Antes de puncionar la arteria radial debe comprobarse la permeabilidad del arco palmar mediante el *test de Allen* (figs. 48-5 y 48-6). Una vez colocado el introductor arterial se hacen avanzar los catéteres sobre una guía metálica flexible hasta el corazón, lo que hace posible el registro de presiones, la obtención de muestras de sangre y la inyección de material de contraste para opacificar las estructuras que se han de estudiar (angiografía).

El cateterismo cardíaco abarca diversas exploraciones que combinan distintas técnicas según el problema específico que se desea valorar. La exploración más frecuente es la coronariografía selectiva combinada con ventriculografía para analizar la anatomía de las arterias coronarias y el funcionalismo del ventrículo izquierdo en pacientes con cardiopa-

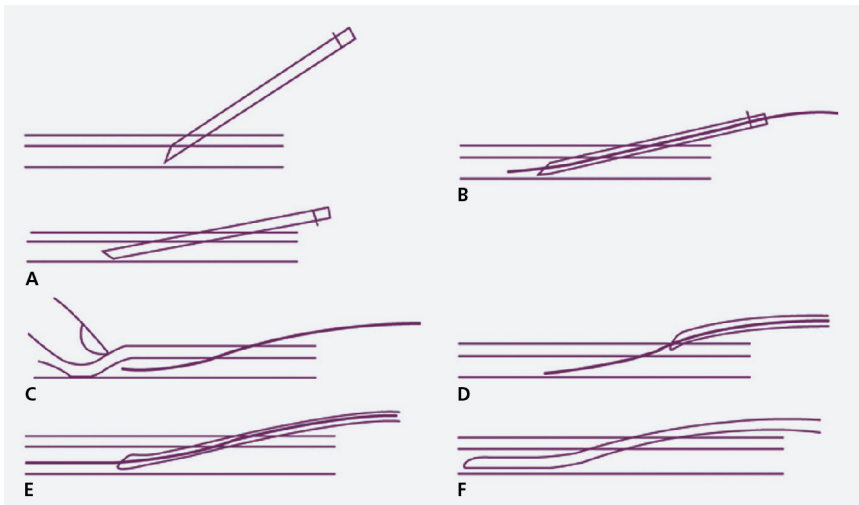


Figura 48-2 Técnica de Seldinger para la punción arterial. **A.** Se punciona la arteria sólo por su cara anterior con una aguja de punción. **B.** A través de la aguja, al salir la sangre procedente de la arteria se avanza una guía metálica. **C.** Se retira la aguja, con la guía metálica en posición, y se comprime la arteria para evitar la formación de un hematoma. **D** y **E.** Se avanza sobre la guía metálica el catéter introductor (que servirá para la introducción de catéteres para las diferentes exploraciones). **F.** Una vez posicionado se podrá retirar la guía metálica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

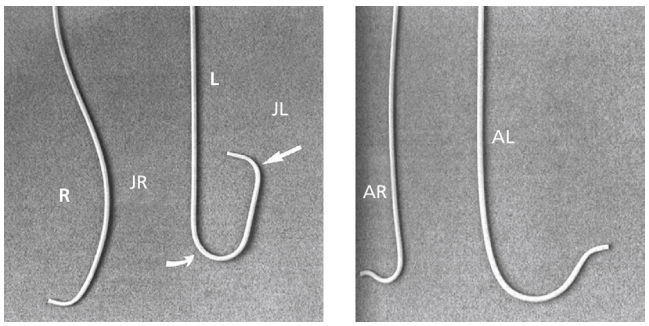


Figura 48-3 Catéteres con diferentes curvas para el sondaje de las arterias coronarias. AL: catéter Amplatz *left;* AR: catéter Amplatz *right*; JL: catéter Judkins *left;* JR: catéter Judkins *right.* (*left:* izquierdo; *right:* derecho).

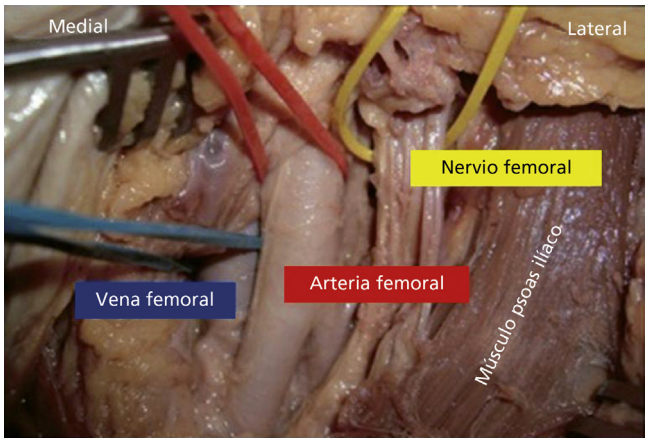


Figura 48-4 Imagen de la vena, arteria y nervio femoral.

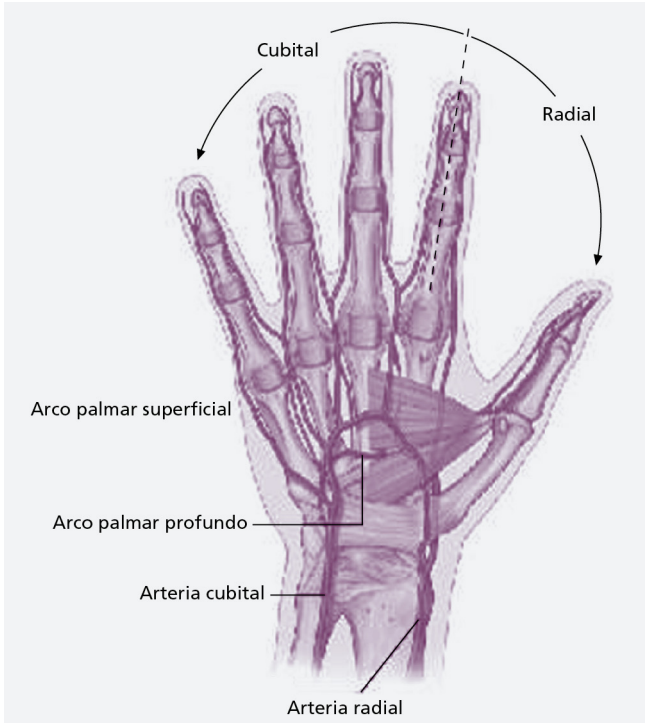


Figura 48-5 Imagen anatómica del arco palmar.

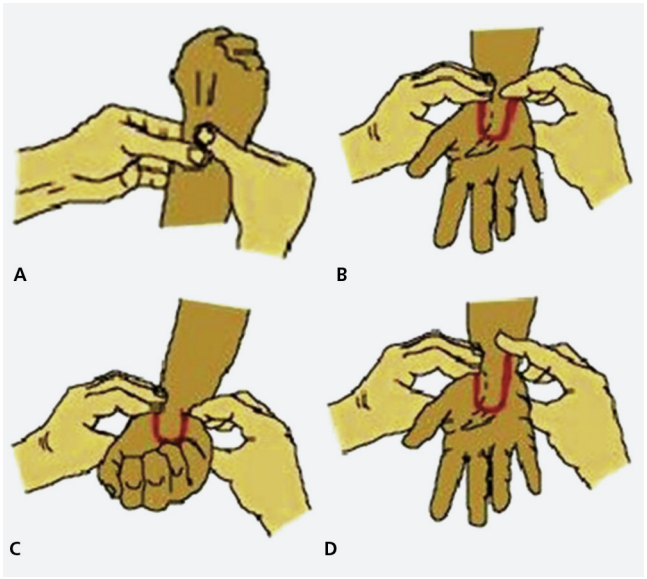


Figura 48-6 Test de Allen modificado. **A.** Con la mano alzada y el puño cerrado, se comprimen la arteria radial y la cubital (permite el drenado de la sangre de la mano). **B** y **C.** Se baja la mano y se abre el puño mientras se mantienen comprimidas ambas arterias. Se visualiza el color de la palma de la mano blanco. **D.** Seguidamente se descomprime la cubital. La palma de la mano debe recuperar el color en menos de 6 s. Esto confirmaría la permeabilidad tanto de la arteria cubital como del arco palmar.

tía isquémica. Además de la anatomía coronaria, puede estudiarse la repercusión hemodinámica (presencia de isquemia) y la morfología de la aterosclerosis mediante técnicas intracoronarias como son el cálculo de la reserva de flujo fraccionado («guía de presión»), el flujo de reserva coronario (Doppler), la ecografía intracoronaria y la tomografía de coherencia óptica. En segundo lugar se emplea el cateterismo de las cavidades derechas e izquierdas combinado con la determinación del gasto cardíaco, evaluación de gradientes (diferencias de presión entre cavidades) y la ventriculografía o la aortografía para el estudio de las enfermedades valvulares, los defectos congénitos y las miocardiopatías. Finalmente, mediante cateterismo cardíaco puede llevarse a cabo otra técnica diagnóstica menos frecuente como es la biopsia endomiocárdica, para el diagnóstico de algunas miocardiopatías o del rechazo tras el trasplante cardíaco.

CORONARIOGRAFÍA SELECTIVA Y VENTRICULOGRAFÍA

Su indicación fundamental es el estudio de la cardiopatía isquémica. Para realizar una coronariografía se introduce un catéter en las arterias coronarias a través de una arteria periférica mediante punción percutánea. Los catéteres se hacen avanzar sobre una guía metálica flexible hasta la raíz aórtica, donde tienen su origen las arterias coronarias en los senos de Valsalva. Existen varios tipos de catéteres con formas distintas para cada arteria coronaria (v. fig. 48-3). Los catéteres son radiopacos, lo que permite manipularlos bajo control radiológico para que su punta entre selectivamente en la arteria coronaria. La inyección de contraste yodado a través del catéter opacifica el árbol coronario y permite el análisis detallado de la luz de las arterias coronarias. La complejidad de las lesiones ateromatosas y la abundancia de la red coronaria obliga a practicar varias proyecciones en distintos ángulos para evitar la superposición de los vasos y analizar de forma precisa la morfología de las lesiones (fig. 48-7). El grado de gravedad de las estenosis coronarias se mide por lo general de forma visual por el porcentaje de disminución de la luz en la estenosis en relación con las zonas adyacentes consideradas sanas del mismo segmento. También puede realizarse la medida de la obstrucción coronaria de forma semiautomática por medio de un *software* de análisis coronario cuantitativo. Las estenosis que reducen el diámetro de la luz del vaso en menos del

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

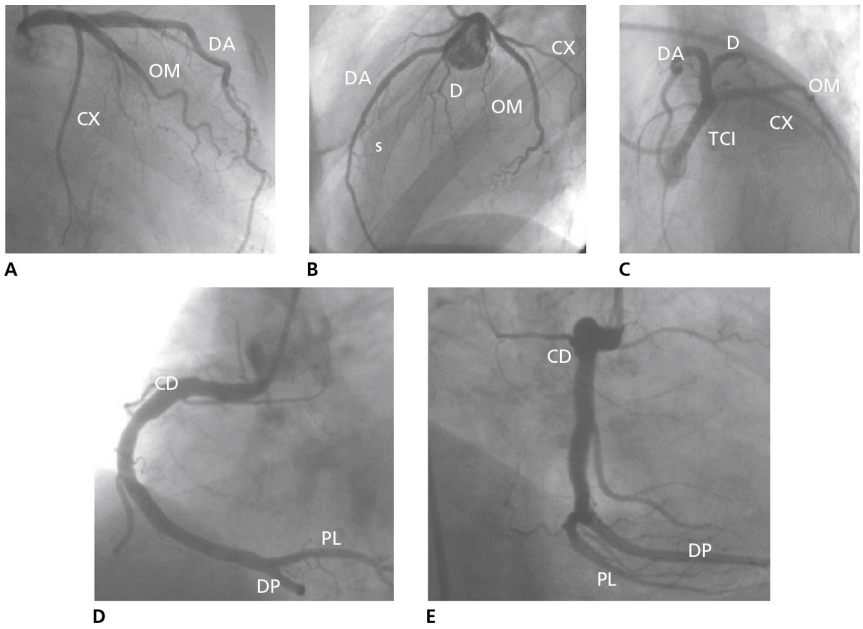


Figura 48-7 Imágenes angiográficas de las arterias coronarias desde diferentes ángulos. **A.** Coronaria izquierda vista en proyección oblicua anterior derecha (30°). **B.** Coronaria izquierda vista en oblicua anterior izquierda-lateral (90°). **C.** Coronaria izquierda vista en oblicua anterior izquierda (50°) con inclinación caudal (20°). **D.** Coronaria derecha vista en proyección oblicua anterior izquierda (45°). **E.** Coronaria derecha vista en oblicua anterior derecha (30°). CD: coronaria derecha; CX: arteria circunfleja; D: arteria diagonal; DA: arteria descendente anterior; DP: rama descendente posterior; OM: arteria obtusa marginal; PL: rama posterolateral; S: rama septal; TCI: tronco común izquierdo.

Figura 48-8 Estenosis de la coronaria derecha en su segmento medio *(flecha)*.

50% no se consideran obstructivas. A partir del 50% de obstrucción, aumenta progresivamente la resistencia al flujo coronario. Por encima del 70% se considera que el grado de estenosis y su repercusión en el flujo coronario son significativos (fig. 48-8). Además, la coronariografía permite evaluar la presencia de anomalías coronarias congénitas como, por ejemplo, fístulas coronarias o nacimiento anómalo de alguna arteria coronaria. Asimismo, es posible evaluar la permeabilidad y la funcionalidad de los injertos aortocoronarios (injertografía) en pacientes con cirugía coronaria previa.

Tras la coronariografía se practica la ventriculografía mediante el avance de un catéter en el interior del ventrículo izquierdo. Después de medir y registrar las presiones del ventrículo izquierdo, se administran a través del catéter 30-40 mL de contraste con un inyector que opacifica la cavidad ventricular a lo largo de varios ciclos cardíacos. El análisis del perfil de la cavidad ventricular izquierda en la telediástole y en la telesístole de un mismo ciclo cardíaco permite calcular los volúmenes ventriculares, así como la *fracción de eyección* (volumen telediastólico — volumen telesistólico/volumen telediastólico), uno de los parámetros más importantes para estimar la función ventricular. En condiciones normales, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es superior al 50%. Además de la contractilidad global, es posible estudiar la *contractilidad segmentaria* o regional, lo que permite un análisis más preciso de la función ventricular (fig. 48-9). La ventriculografía también permite detectar la presencia de insuficiencia mitral que se observa fácilmente al visualizar un escape de contraste del ventrículo hacia la aurícula izquierda.

Los datos de la coronariografía y la ventriculografía, junto con la clínica del paciente, permiten precisar la extensión, la gravedad y la repercusión de la enfermedad coronaria, estratificar el riesgo de los pacientes y adoptar la decisión terapéutica más adecuada, ya sea cirugía coronaria, angioplastia percutánea o tratamiento médico. En ocasiones, la coronariografía por sí sola no permite diagnosticar la gravedad de la estenosis coronarias (estenosis en el límite de la significación 40%-60%, solapamiento de ramas, bifurcaciones, placas excéntricas, ostiales, etc.). En esos casos se puede recurrir a técnicas invasivas para caracterizar mejor la repercusión funcional de las estenosis coronarias. La evaluación fisiológica o funcional se basa en la práctica en el análisis de la presión a través del sistema arterial coronario. Se basa en el principio de que la presión en el nivel aórtico no debería variar a lo largo del segmento coronario epicárdico, ni siquiera en máxima hiperemia. Así, una diferencia de presión entre el segmento distal de una arteria coronaria y la aorta apuntará a la existencia de un incremento de resistencia epicárdica. El flujo de reserva fraccional (FRF) se basa en este principio y se calcula como el cociente entre la presión en el nivel coronario distal en relación con la presión aórtica calculada en máxima hiperemia (p. ej., tras inyección endovenosa o intracoronaria de adenosina). Un FRF normal sería igual o cercano a 1. Por el contrario, un FRF se considera anormal y, por tanto, capaz de inducir isquemia cuando el valor está por debajo de 0,75-0,8. Para calcular el FRF se debe colocar un alambre-guía que lleva acoplado un sensor de presión, distal a la obstrucción en estudio, y medir simultáneamente la presión aórtica y coronaria durante la infusión de adenosina (fig. 48-10). Dado que la adenosina tiene algunos inconvenientes (broncoespasmo, bradicardia) recientemente, se está validando el flujo de reserva instantáneo (iFR, del inglés *instantaneous wave-free ratio*), que mide el gradiente de presión entre la porción distal a la estenosis y la aorta en la fase diastólica del ciclo cardíaco (cuando no existen interferencias con ondas de presión). Esta técnica tendría ventaja de no necesitar la administración de adenosina y poder medir el gradiente de presión sin necesidad de obtener máxima hiperemia.

Se puede llevar a cabo el análisis morfológico de la obstrucción coronaria mediante la inserción intracoronaria de una sonda miniaturizada de ecografía (que utiliza ultrasonidos). Esta técnica permite la identificación de la composición de la placa aterosclerótica (placa fibrosa, calcificada, lipídica, trombótica) y la cuantificación del área

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

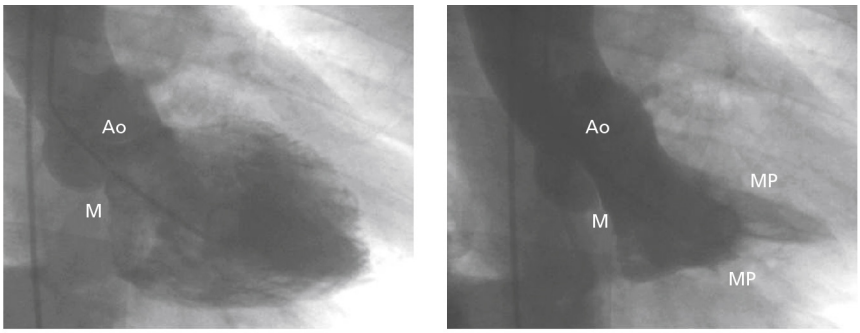


Figura 48-9 **A.** Imagen de ventriculografía en proyección oblicua anterior derecha en telediástole. **B.** Imagen en telesístole. Ao: aorta; M: válvula mitral; MP: impronta de los músculos papilares.

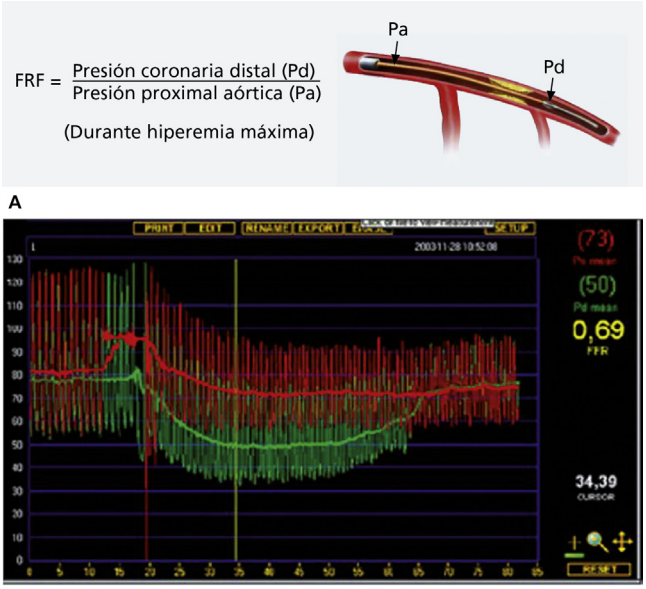


Figura 48-10 **A.** El flujo de reserva fraccional (FRF) se calcula con medida simultánea de la presión distal a la estenosis (Pd) y la de la aorta (Pa) en máxima hiperemia (tras la administración de adenosina) y el cálculo del cociente entre ambas presiones. Un valor de FRF inferior a 0,75 se considera funcionalmente significativo y, por tanto, inductor de isquemia. **B.** Curvas de presión (fásica y media) en la aorta *(en rojo)* y distal a una estenosis *(en verde)*. Tras la inyección de adenosina las dos curvas se separan (la curva de la Pd cae) y se obtiene un FRF de 0,69 y, por tanto, significativo, es decir, la estenosis estudiada provoca isquemia.

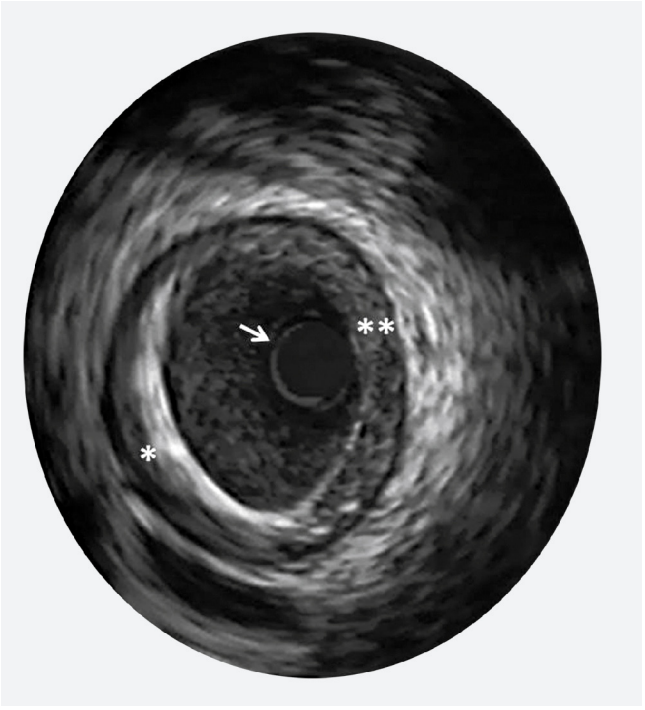


Figura 48-11 Imagen de ecografía intracoronaria. Se puede identificar la luz del vaso dentro de la cual está el catéter de ecografía representado *(flecha)* y la pared con placa aterosclerótica con componente fibrótico *(asterisco)* y lipídico *(doble asterisco)*.

luminal residual (figs. 48-11 y 48-12). Clásicamente, se considera un área luminal inferior a 4 mm^2 (o 6 mm^2 en tronco común) junto con un porcentaje de estenosis de al menos un 70% como inductora de isquemia. Recientemente, se ha desarrollado la técnica de la tomografía de coherencia óptica (que utiliza luz infrarroja) con mayor resolución, que permite analizar con mayor detalle la íntima del vaso y los dispositivos implantados a nivel intracoronario (p. ej., *stents*) (fig. 48-13).

CATETERISMO DERECHO E IZQUIERDO

El cateterismo cardíaco (de cavidades derechas e izquierdas) puede llevarse a cabo para el diagnóstico de otras enfermedades cardíacas (distintas a la cardiopatía isquémica) como son las enfermedades valvulares, las miocardiopatías, las enfermedades del pericardio, las comunicaciones intracardíacas y las cardiopatías congénitas. No obstante, con los avances actuales en ecocardiografía y el desarrollo de otras técnicas como la RM cardíaca (RMC), este método diagnóstico invasivo está cada vez en más desuso. Esta técnica combina cuatro aspectos: a) registro de las presiones; b) angiografía de las cavidades cardíacas y de los grandes vasos; c) cálculo del gasto cardíaco, y d) análisis oximétrico. A continuación se detallan los datos que se analizan durante este procedimiento.

Registro de las curvas de presión

La medición de presiones se realiza mediante catéteres llenos de suero salino conectados a transductores de presión. El transductor transforma la energía mecánica de la onda de presión en una señal eléctrica que se representa gráficamente en una pantalla y se registra en papel milimetrado. Existen tres tipos de curvas de presión con morfología completamente distinta (fig. 48-14), cuyos valores normales se expresan en la tabla 48-1. Así, se registra en la vena cava, en la aurícula derecha, en el ventrículo derecho y en la arteria pulmonar, donde se puede medir la presión también a nivel capilar pulmonar con el catéter enclavado (presión capilar pulmonar, equivalente a la presión de la aurícula izquierda).

Curva de presión auricular o venosa

El perfil de curvas de presión a nivel auricular (fig. 48-15) muestra dos ondas positivas (*a* y *v*) y dos ondas negativas o colapsos (*x* e *y*). La onda *a* se produce con la contracción auricular al final de la diástole; le sigue el colapso *x* (colapso sistólico), que refleja la relajación auricular y se ve interrumpido por la onda *c*, provocada por el cierre de la válvula tricúspide o mitral. Al colapso *x* le sigue la onda *v*, producida por el retorno venoso que llena la aurícula durante la sístole ventricular. Al principio de la diástole se abren las válvulas auriculoventriculares

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

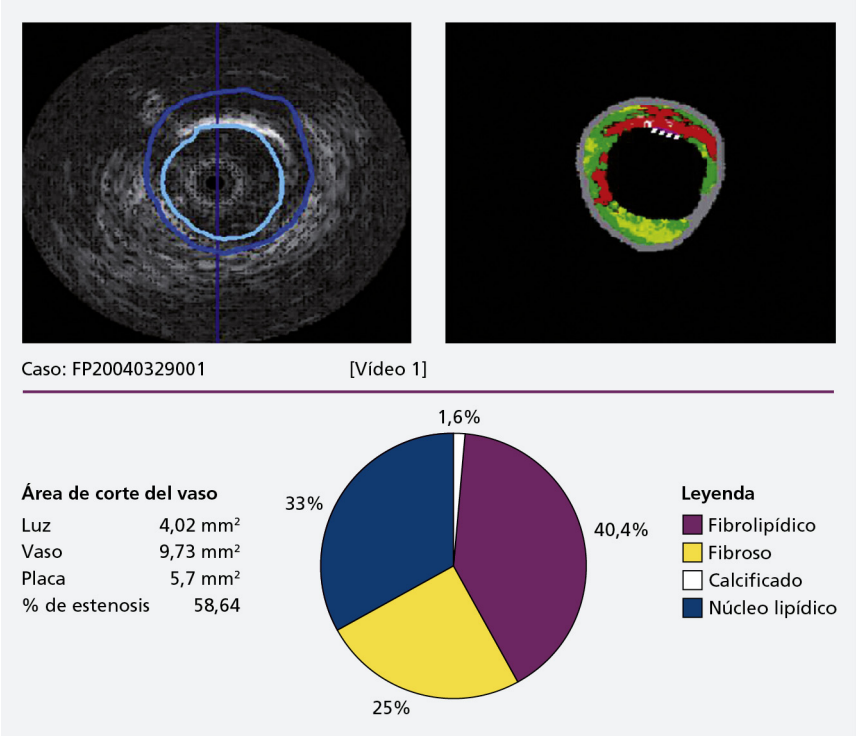


Figura 48-12 Ejemplo de *software* que permite cuantificar el área de la placa aterosclerótica así como de sus distintos componentes (lipídico, fibrótico, fibrolipídico y calcificado).

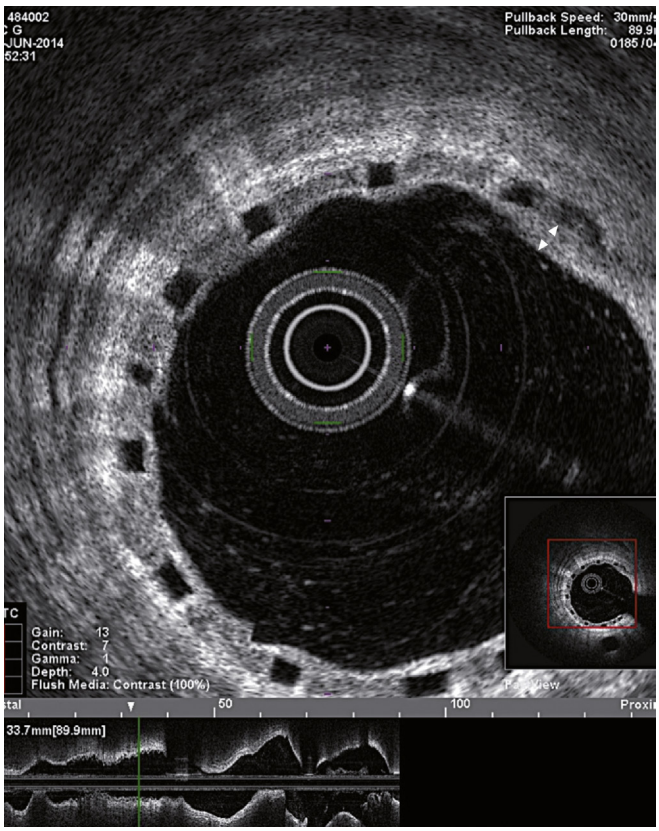


Figura 48-13 Imagen de tomografía de coherencia óptica. *Arriba.* Corte seccional de una arteria coronaria donde se ha implantado un dispositivo bioabsorbible. Las *flechas* indican los *struts* (anclajes metálicos) del dispositivo. La *doble flecha* indica el grosor del recubrimiento neointimal. *Abajo.* Reconstrucción tridimensional del vaso coronario tratado.

(AV) y la sangre pasa al ventrículo, con lo que disminuye la presión en la aurícula para producir el colapso diastólico *y.* La contracción de la aurícula en la última parte de la diástole genera una nueva onda *a.* En este tipo de presiones se analiza la morfología de las ondas y se mide el pico de las ondas positivas (*a* y *v*) y el promedio o presión media de las ondas de varios ciclos. La presión media de la aurícula izquierda es generalmente mayor que la de la aurícula derecha. La onda *v* es más alta que la onda *a* en la aurícula izquierda, mientras que en la aurícula derecha sucede lo contrario.

Curva de presión ventricular

Se registra en ambos ventrículos. Al inicio de la diástole, la curva de presión ventricular muestra un colapso (coincidente con el colapso *y* de la presión auricular) en cuyo nadir se mide la presión protodiastólica del ventrículo. Durante la diástole se produce el llenado de los ventrículos, y la curva de presión es ascendente, y termina con una onda *a* positiva, superponible a la onda *a* de la presión auricular. El final de la onda *a* es el punto en el que se mide la presión telediastólica del ventrículo y coincide con el pico de la onda R del ECG. Al inicio de la sístole, con las válvulas aún cerradas, la presión ventricular aumenta rápidamente (fase de contracción isovolumétrica) hasta que excede la presión arterial y se abren las válvulas semilunares (pulmonar y aórtica) al inicio de la fase de eyección. En esta fase, la presión ventricular aumenta hasta alcanzar su máximo, punto en el que se mide la presión sistólica máxima o presión *pico.* A partir de este punto, la presión desciende rápidamente y se produce el cierre de las válvulas semilunares y la fase de relajación isovolumétrica. En el trazado de la curva de presión ventricular se analizan, además de su morfología, los valores de la presión sistólica máxima o pico y de la presión protodiastólica y telediastólica. En condiciones normales, tanto la presión media de la aurícula izquierda como la de la presión pulmonar enclavada coinciden con la presión telediastólica del ventrículo izquierdo.

Curva de presión arterial

Se obtiene en las arterias sistémicas y en las pulmonares. Al inicio de la fase de eyección, la presión arterial aumenta rápidamente y sigue un trazado idéntico a la del ventrículo, hasta alcanzar un punto máximo en el que se mide la presión arterial sistólica. A partir de este punto se produce un descenso rápido hasta el cierre de la válvula en el nadir de la incisura dícrota, tras la cual se produce la onda dícrota por el rebote de la sangre de la arteria contra la válvula cerrada al final de la fase de eyección. La presión arterial diastólica se mide en el punto más bajo de la curva, justo antes de la apertura de las válvulas.

Cuando las válvulas semilunares y las válvulas AV están abiertas en sus respectivos ciclos, la presión entre la cámara proximal y la cámara

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

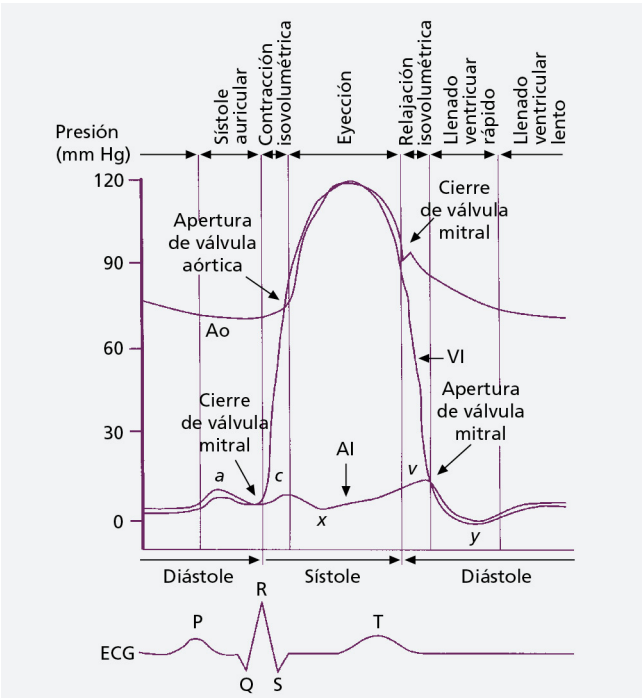


Figura 48-14 Ciclo cardíaco. La gráfica muestra las curvas de presión del ventrículo izquierdo (VI), de la aorta ascendente (Ao) y de la aurícula izquierda (AI). Las líneas verticales dividen las distintas fases de los períodos sistólico y diastólico del ciclo cardíaco expresados en la parte superior de la gráfica. Las ondas *a*, *c* y *v*, y los descensos *x* e *y* corresponden al pulso venoso.

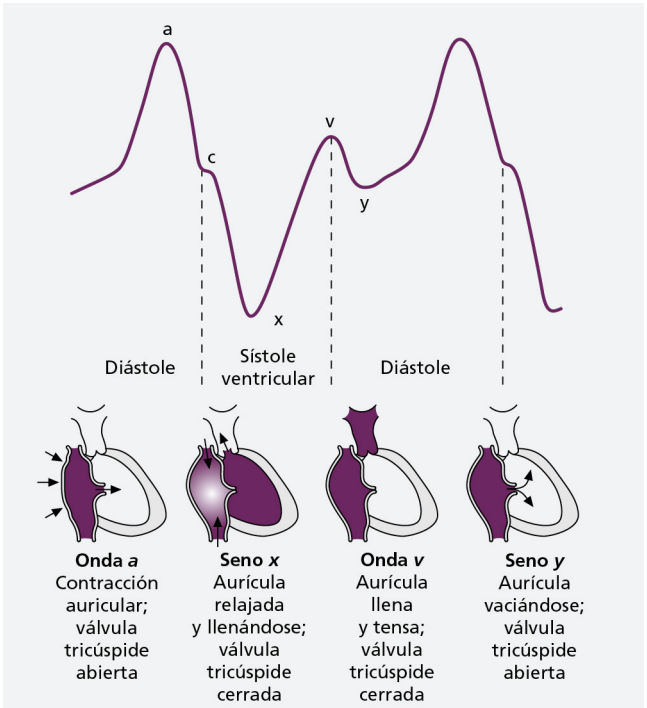


Figura 48-15 Curvas del pulso venoso y representación esquemática de cómo se producen.

distal a las válvulas es idéntica. En la estenosis de las válvulas aórtica o pulmonar la presión de la cámara proximal (ventrículo) durante la sístole es mayor que la registrada en la cámara distal (arteria). Además, la curva de presión de la arteria aumenta más lentamente y su punto máximo está retrasado con respecto a la curva normal. Cuando existe una estenosis en las válvulas AV, la presión en la aurícula es superior a la del ventrículo durante la diástole. Esta diferencia de presión entre la cámara proximal y la distal causada por las estenosis valvulares se denomina *gradiente* (fig. 48-16).

Gasto cardíaco

El *gasto cardíaco* se define como la cantidad total de sangre expelida por el corazón en la unidad de tiempo y se expresa en litros por minuto (L/min). El *índice cardíaco* es el gasto cardíaco referido a la superficie corporal y se expresa en L/min por m^2. El *volumen latido* o *volumen de eyección* (mL/latidos) es el volumen de sangre expelido por el corazón en cada latido, y el *índice volumen latido* (mL/latidos por m^2), su relación con la superficie corporal. Los valores normales de estos parámetros se expresan en la tabla 48-1. Los métodos empleados para el cálculo del gasto cardíaco se basan en el *principio de Fick*, según el cual la cantidad de una sustancia extraída o liberada por un órgano situado en el torrente circulatorio es el producto del flujo sanguíneo en dicho

Tabla 48-1 Parámetros hemodinámicos normales

PRESIONES INTRACARDÍACAS Y DE LOS GRANDES VASOS (mm Hg)					
	ONDA		MEDIA	SISTÓLICA	TELEDIASTÓLICA
	A	V			
Aurícula derecha	2-8	2-8	0-6		
Ventrículo derecho				15-30	0-8
Arteria pulmonar			7-20	16-32	4-12
Capilar pulmonar	4-15	5-20	2-12		
Aurícula izquierda	4-15	5-20	2-12		
Ventrículo izquierdo				100-160	2-12
Arteria aorta			70-105	100-160	60-90
GASTO CARDÍACO Y PARÁMETROS RELACIONADOS					
Gasto cardíaco 4-7 L/min					
Índice cardíaco 2,5-3,7 L/min/m^2					
Índice volumen latido 30-60 mL/latidos por m^2					
RESISTENCIAS VASCULARES					
Resistencia pulmonar total (RPT) 60-250 dinas × s × cm^{-5}					
Resistencia vascular sistémica (RVS) 750-1500 dinas × s × cm^{-5}					
Relación RPT/RVS 0,05-0,25					

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

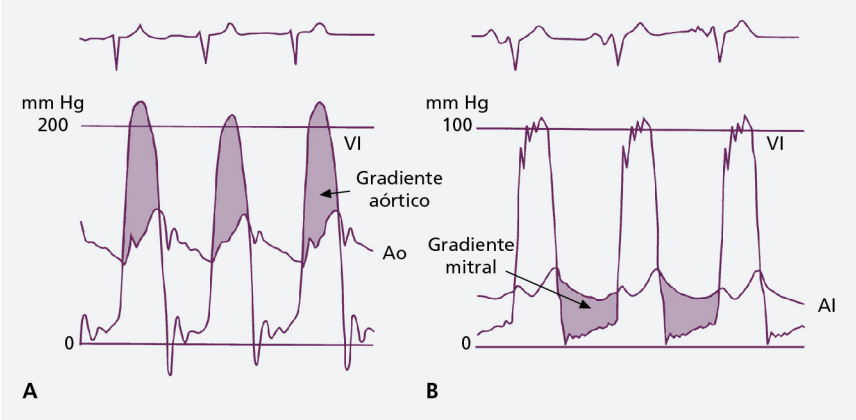


Figura 48-16 **A.** Registro simultáneo de las presiones del ventrículo izquierdo (VI) y de la aorta (Ao) en un caso de estenosis aórtica. En sístole la presión del VI es superior a la de la Ao, con lo que determina la aparición de un gradiente de presión entre ambos *(zona sombreada)*. **B.** Registro simultáneo de las presiones del VI y de la aurícula izquierda (AI) en un caso de estenosis mitral reumática. Obsérvese el gradiente de presión entre ambas cavidades cardíacas.

órgano por la diferencia entre las concentraciones de esa sustancia en la circulación de entrada (arterial) y la de salida (venosa). El método directo de Fick y la termodilución son las dos técnicas que han tenido una mayor difusión por su sencillez e inocuidad.

Método directo de Fick

En este método, la sustancia o indicador es el oxígeno, y el gasto cardíaco (GC) se calcula a partir de la ecuación:

$$\text{GC (L/min)} = \frac{\text{Consumo de } O_2 \text{ (mL/min)}}{\text{Diferencia arteriovenosa de } O_2 \text{ (vol\%)} \times 10 \text{ (mL/L)}}$$

El consumo de O_2 se determina a partir del contenido de O_2 del aire ambiente que inspira el paciente y del aire espirado recogido a través de una boquilla en un recipiente (saco de Douglas o espirómetro de Tissot). Si se conoce el volumen de aire espirado en 1 min y la diferencia entre el contenido de O_2 (en% en volumen) entre el aire ambiente y el espirado, se calcula el consumo de O_2. La diferencia arteriovenosa de O_2 del circuito pulmonar se obtiene restando del contenido de O_2 de la sangre arterial el de la arteria pulmonar. En ausencia de comunicaciones intracardíacas, el gasto del circuito pulmonar es idéntico al del sistémico. Existe un método automatizado para el cálculo del consumo de O_2, menos engorroso que el método directo de Fick y de aceptable fiabilidad: el *método polarográfico (metabolic rate meter)*. Con este método, una campana de plexiglás cubre la cabeza del paciente y recoge el aire espirado que es conducido al aparato de medición para el cálculo automático del consumo de O_2.

Método de la termodilución

Este método sigue también el principio de Fick, pero en lugar de O_2 se emplean los cambios de temperatura para el cálculo del gasto cardíaco. Se inyectan 10 mL de suero frío en la luz proximal de un *catéter de Swan-Ganz* (aurícula derecha) y se registran los cambios térmicos mediante un sensor de temperatura en el extremo distal del catéter (arteria pulmonar). Se emplea un pequeño ordenador que ofrece la lectura digital del cálculo, en este caso, del gasto cardíaco pulmonar, en escasos segundos. En presencia de regurgitaciones valvulares y de cortocircuitos intracardíacos, la sangre recircula y se producen errores importantes en el cálculo del gasto cardíaco con este método, por lo que no resulta válido en estas circunstancias.

Análisis oximétrico

El estudio de la saturación o del contenido de O_2 en muestras de sangre de las cavidades cardíacas y grandes vasos permite detectar y cuantificar las comunicaciones intracardíacas, indicación principal de esta técnica. En estado de reposo, el contenido de O_2 de la sangre arterial es de 19 vol% y el de la sangre venosa de 15 vol%. Las muestras de sangre arterial se obtienen de la arteria aorta o del ventrículo izquierdo, y las venosas de las venas cava, la aurícula y el ventrículo derechos y la arteria pulmonar. Cuando existe una comunicación izquierda-derecha, la sangre del circuito arterial pasa al venoso y se produce un aumento del contenido de O_2 en este último a partir del lugar de la comunicación. Se diagnostica una comunicación interauricular cuando el contenido de O_2 de la sangre de la aurícula y el ventrículo derechos o de la arteria pulmonar es igual o superior en 2 vol% al contenido de O_2 de las venas cava. En la comunicación interventricular basta que el salto oximétrico entre la aurícula derecha y el ventrículo derecho o la arteria pulmonar sea superior a 1 vol% para su diagnóstico. La magnitud de la comunicación se cuantifica a través de la fórmula del gasto cardíaco, mediante la relación entre el gasto pulmonar ($\dot{Q}p$) y el gasto sistémico ($\dot{Q}s$):

$$\dot{Q}p = \frac{\text{Consumo de } O_2 \text{ (mL/min)}}{\text{Vol\% } O_2 \text{arterial} - \text{Vol\% } O_2 \text{AP}}$$

$$\dot{Q}s = \frac{\text{Consumo de } O_2 \text{ (mL/min)}}{\text{Vol\% } O_2 \text{arterial} - \text{Vol\% } O_2 \text{SVM}}$$

donde *AP* es arteria pulmonar y *SVM* es sangre venosa mixta (3 veces el vol% de O_2 de la vena cava superior + 1 vez el vol% de O_2 de la vena cava inferior, dividido entre 4).

La relación $\dot{Q}p/\dot{Q}s$ es igual a 1 en condiciones normales. Se considera que una comunicación izquierda-derecha es moderada cuando la relación [td:mi_3] es superior a 1,5, y grave cuando es mayor a 2; en este último caso constituye una indicación de cierre de la comunicación mediante cirugía o percutáneamente con un dispositivo que se introduce a través de la vena femoral y despliega un disco a uno y otro lado de la comunicación, para cerrarla.

Resistencias vasculares

La resistencia que ofrece una circulación determinada depende del flujo que pasa a su través y de la diferencia o caída de presión entre la entrada y la salida de esta circulación. Las fórmulas para el cálculo de las resistencias vasculares son:

$$\text{Resistencia pulmonar total} = \frac{(\text{AP} - \text{AI})}{\text{GC}}$$

$$\text{Resistencia sistémica} = \frac{(\text{AO} - \text{AD})}{\text{GC}}$$

donde *AP, AI, AO* y *AD* son las presiones medias de la arteria pulmonar, la aurícula izquierda (o capilar pulmonar), la aorta y la aurícula derecha, respectivamente, y *GC* es el gasto cardíaco.

La determinación de las resistencias pulmonares, en especial la relación resistencia pulmonar/resistencia sistémica, es útil para valorar el riesgo de la cirugía cardíaca y la operabilidad de las comunicaciones intracardíacas. En la tabla 48-1 se exponen los valores normales de las resistencias vasculares.

Cálculo de las áreas valvulares

El área de las válvulas cardíacas estenóticas se calcula a partir del gradiente de presión y del gasto cardíaco mediante la *fórmula de Gorlin y Gorlin:*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

$$\text{Área valvular} = \frac{\text{Flujo valvular (mL/s)}}{C \times \sqrt{\text{Gradiente transvalvular}}}$$

La constante empírica C tiene un valor de 44,3 para la válvula aórtica y de 37,7 para la mitral. El flujo (en mL/s) que pasa a través de la válvula estenótica se calcula a partir de estos parámetros:

$$\text{Flujo (mL/s)} = \frac{\text{Gasto cardíaco (mL/min)}}{\text{PLD (s/min) o PES (s/min)}}$$

El período de llenado diastólico (PLD) expresa el tiempo durante el cual permanece abierta la válvula mitral (fase de llenado ventricular) en 1 min. El período de eyección sistólico (PES) es el tiempo que permanece abierta la válvula aórtica durante 1 min. Ambos se obtienen de las curvas de presión simultáneas del ventrículo izquierdo y de la aurícula izquierda o de la arteria aorta, respectivamente.

La estenosis mitral se considera crítica o grave cuando el área valvular es inferior a 1 cm^2 y leve cuando es superior a 1,5 cm^2; las formas intermedias son moderadas. La estenosis aórtica se considera crítica cuando el área valvular es inferior a 0,7 cm^2 en un paciente de tamaño medio, lo que equivale a un índice valvular de 0,4 cm^2/m^2. La fórmula de Gorlin proporciona resultados erróneos cuando se asocia una regurgitación de grado moderado o grave a la estenosis valvular y en las situaciones de bajo gasto cardíaco.

Angiografía

La inyección de contraste en el ventrículo permite, además de estudiar la función ventricular, detectar la insuficiencia de las válvulas AV. El análisis del chorro de contraste que regurgita a la aurícula en sístole y el grado de opacificación de la aurícula sirven para cuantificar la magnitud de la insuficiencia en una escala cualitativa que va de 1+ para las insuficiencias ligeras a 4+ para las intensas. La ventriculografía izquierda está indicada en las enfermedades que afectan al ventrículo (miocardiopatías de cualquier etiología), en las valvulopatías y en las cardiopatías congénitas (p. ej., comunicación interventricular, estenosis subaórtica) y como parte sistemática del estudio de la cardiopatía isquémica. La aortografía permite detectar y cuantificar la insuficiencia aórtica y analizar la morfología de la válvula aórtica y de la aorta. Está indicada en el estudio de la valvulopatía aórtica, de las enfermedades de la aorta (aneurisma, disección) y en ciertas anomalías congénitas (coartación, conducto arterioso persistente, estenosis supravalvular). La angiografía de la arteria pulmonar tiene como principal indicación la tromboembolia pulmonar.

OTRAS TÉCNICAS

El *cateterismo transeptal* se practica con una aguja metálica larga *(Brockenbrough)* que se introduce a través de un catéter por la vena femoral. La punción del septo o tabique interauricular con la aguja hace posible el paso del catéter desde la aurícula derecha hasta la aurícula izquierda y el ventrículo a través de la válvula mitral. Esta técnica se emplea en el estudio de las valvulopatías cuando no es posible acceder al ventrículo izquierdo por vía retrógrada y en la valvuloplastia mitral percutánea para dilatar la válvula mitral estenótica.

La *biopsia endomiocárdica* permite la obtención de pequeñas muestras de músculo cardíaco mediante un catéter con un biotomo montado en su extremo distal. Se aplica en el estudio del rechazo al trasplante cardíaco y en el diagnóstico de las miocardiopatías.

MÉTODOS DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA POR VÍA PERCUTÁNEA

La hemodinámica cardíaca ha experimentado un extraordinario desarrollo en las últimas décadas, para avanzar desde un papel meramente diagnóstico a una vertiente terapéutica cada vez más importante. Fruto de este cambio nace la Cardiología Intervencionista o terapéutica del catéter, que se inicia con la angioplastia con balón, sigue con los *stent* coronarios metálicos y más recientemente con los *stent* liberadores de fármaco o *stent* farmacoactivos, cuyas técnicas se describen cronológicamente en el presente capítulo. En la actualidad, la intervención coronaria por vía percutánea es el método de revascularización coronaria más empleado en el mundo, por delante de la cirugía coronaria.

ANGIOPLASTIA CON BALÓN

En 1977, Andreas Gruentzig introdujo la angioplastia coronaria, un método no quirúrgico de revascularización miocárdica que actúa directamente sobre la placa de ateroma responsable de los síntomas de isquemia. La angioplastia consiste en la dilatación de las estenosis coronarias mediante un catéter-balón y se practica, al igual que la coronariografía diagnóstica, por vía percutánea (femoral o radial) con anestesia local y el paciente despierto, bajo sedación suave. Este método es menos agresivo que la cirugía coronaria y necesita un menor período de hospitalización, generalmente de 24 h.

Para realizar la angioplastia se requiere canular de forma selectiva la arteria coronaria a tratar con un catéter. Por su interior se hace avanzar una guía metálica que es fina, flexible y radiopaca en su parte distal, cuyo desplazamiento se controla mediante rayos X. Al alcanzar el extremo distal del catéter se hace avanzar la guía en el interior de la arteria coronaria y se pasa a través de la estenosis, con la punta lo más distal posible en la arteria a tratar. Sobre esta guía, y a modo de raíl, se hace avanzar el catéter de angioplastia que tiene en su extremo distal un balón con un marcador radiopaco en cada uno de sus extremos, lo que permite monitorizar su avance y posición mediante control radiológico. Una vez que el balón se sitúa a través de la lesión, se expande con una solución de contraste yodado diluido, y la presión de inflado se controla con un manómetro. Se realizan hinchados sucesivos del balón con un aumento progresivo de la presión de distensión hasta conseguir la dilatación eficaz de la estenosis coronaria (fig. 48-17). El mecanismo de acción de la angioplastia coronaria es multifactorial. Además de comprimir la placa de ateroma y dilatar la pared arterial, la expansión del balón provoca roturas y fracturas de la placa que crean

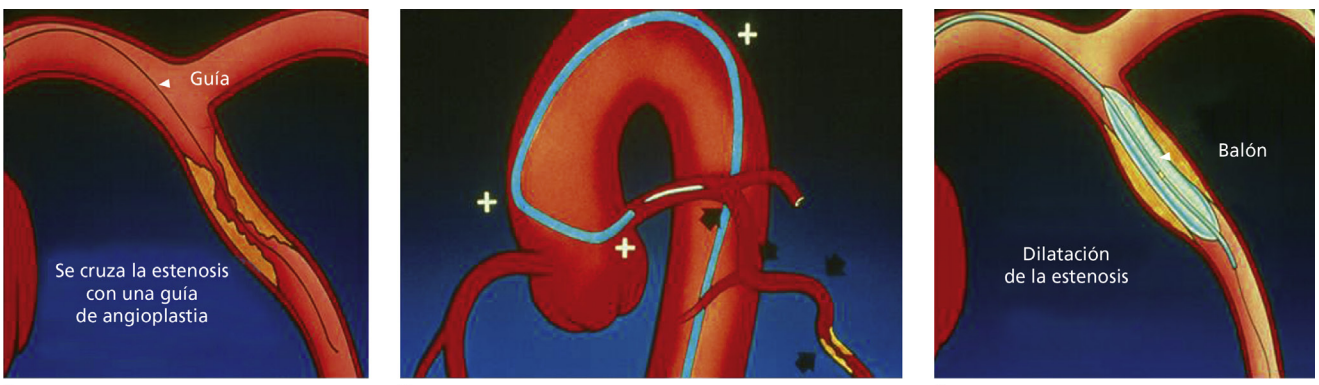


Figura 48-17 Angioplastia con balón. **A.** Se atraviesa la estenosis con una guía de angioplastia. **B.** Sobre la guía se posiciona en la estenosis un balón de dilatación. **C.** Se infla en balón y se dilata la estenosis.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

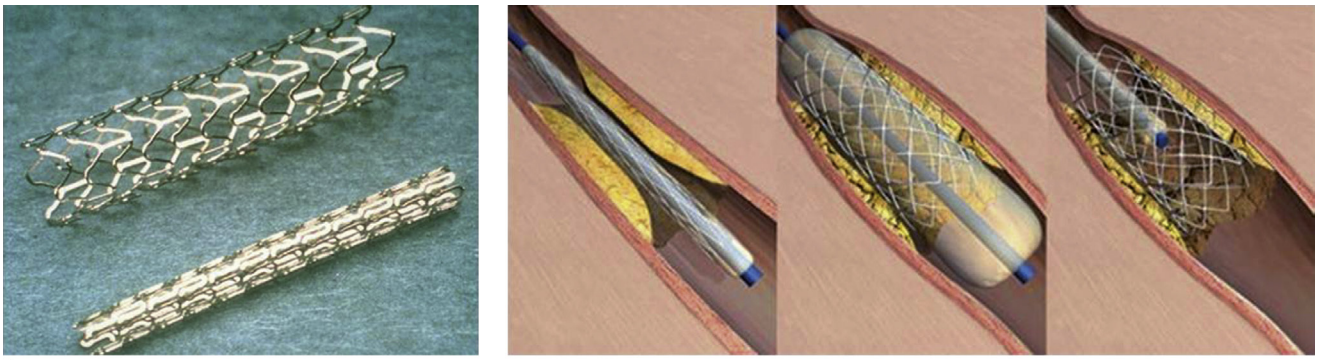


Figura 48-18 **A.** Imagen de un *stent* coronario plegado y desplegado. **B.** Técnica de la implantación: el *stent* está montado sobre un balón de dilatación. Al dilatarse el balón, se expande el *stent* que queda implantado en la estenosis coronaria.

canales adicionales para el paso de la sangre, lo que incrementa la luz interna de la arteria.

Las complicaciones de la angioplastia son inherentes a su mecanismo de acción. La expansión del balón en la placa de ateroma provoca en ocasiones una rotura excesiva de los componentes de la placa y de la pared arterial (disección) que puede llegar a obstruir el flujo coronario y desembocar en la oclusión aguda de la arteria. En general, la angioplastia presenta una mortalidad inferior al 1%, una tasa de infarto de miocardio no fatal del 3%-5% y una necesidad de intervención quirúrgica coronaria urgente en torno al 2%-3%.

Además de la oclusión aguda del vaso coronario, la angioplastia con balón presenta un inconveniente a largo plazo: la reestenosis. Este fenómeno consiste en la reobstrucción coronaria (> 50% del diámetro del vaso) en el lugar de la dilatación previa. La reestenosis es un fenómeno dependiente del tiempo que se produce normalmente dentro de los primeros 6 meses de la angioplastia, y que se observa en la angiografía de control hasta en el 30%-40% de los pacientes tratados (reestenosis angiográfica), aunque sólo induce síntomas en un 15%-20% de los pacientes (reestenosis clínica). El mecanismo de esta reobstrucción se debe a retroceso elástico agudo del vaso, constricción vascular tardía (retracción vascular o remodelado negativo del vaso) y, en parte, al desarrollo de hiperplasia neointimal (crecimiento del volumen de placa intravascular).

STENT CORONARIO

Con la finalidad de reducir y tratar las complicaciones agudas derivadas de la angioplastia coronaria con catéter balón (oclusión aguda del vaso por disección), aparecieron en los años noventa las denominadas *endoprótesis coronarias* o *stents.*

El *stent* es una estructura metálica fenestrada de forma cilíndrica que, una vez expandida, tiene una gran resistencia al colapso (fuerza radial). Se fabrica a partir de un cilindro, inicialmente de acero inoxidable, y la geometría del *stent* se consigue mediante corte por láser (fig. 48-18 A).

El material del que se ha compuesto el *stent* ha variado con el tiempo con objeto de mejorar su flexibilidad, radiopacidad, perfil de cruce de las obstrucciones y empuje. En la actualidad existen diferentes aleaciones de metales como el cromo-cobalto o el cromo-platino, que han mejorado las características de los *stents* de acero inoxidable. El *stent* se monta plegado sobre un balón de angioplastia que, al hincharse, expande la prótesis metálica en el lugar de la lesión. Una vez colocada la prótesis, el balón se deshincha y se retira (fig. 48-18 B). El *stent* es resistente al colapso y proporciona un soporte estructural a la pared de la arteria que sería equivalente al de las traviesas de una mina que impiden el desplome de sus paredes.

El *stent* coronario ha reducido drásticamente la tasa de oclusiones coronarias agudas. Asimismo, secundariamente se vio que disminuía la tasa de reestenosis coronaria tanto angiográfica como clínica a cifras del 20% y el 10%-15%, respectivamente. Dado que es un cuerpo extraño metálico y trombogénico, debe mantenerse un tratamiento con antiagregantes tras su implantación: aspirina (100 mg/día) de forma crónica como a todo paciente con cardiopatía isquémica, asociada a una tienopiridina (ticlopidina, clopidogrel o recientemente prasugrel o ticagrelor) durante el tiempo que tarda el *stent* en recubrirse de neoendotelio (4-8 semanas). Con el *stent* se ha reducido la tasa de reestenosis, al evitar tanto el retroceso elástico como la constricción tardía del vaso (el metal evita que el vaso se retraiga). Sin embargo, no se consigue impedir el crecimiento neointimal excesivo *intra-stent,* secundario al barotraumatismo que se produce durante la implantación y a estímulos inflamatorios. Sobre todo, este exceso de crecimiento intra-*stent* (fig. 48-19) se puede visualizar en pacientes diabéticos, con enfermedad difusa y en *stents* de pequeño calibre y largos (diámetro < 3 mm, y longitud > 20 mm). Por su facilidad de empleo y las ventajas que presenta sobre la angioplastia con balón, el *stent* se ha convertido en el principal método de revascularización y se emplea en más del 90% de las intervenciones coronarias por vía percutánea. La angioplastia sólo con balón ha quedado confinada en la actualidad a la predilatación de las estenosis coronarias para permitir el paso del *stent,* a la posdilatación del *stent* cuando no se ha conseguido una expansión adecuada tras su implante y cuando el implante del *stent* no resulta factible como en lesiones en arterias de muy pequeño calibre (< 2 mm).

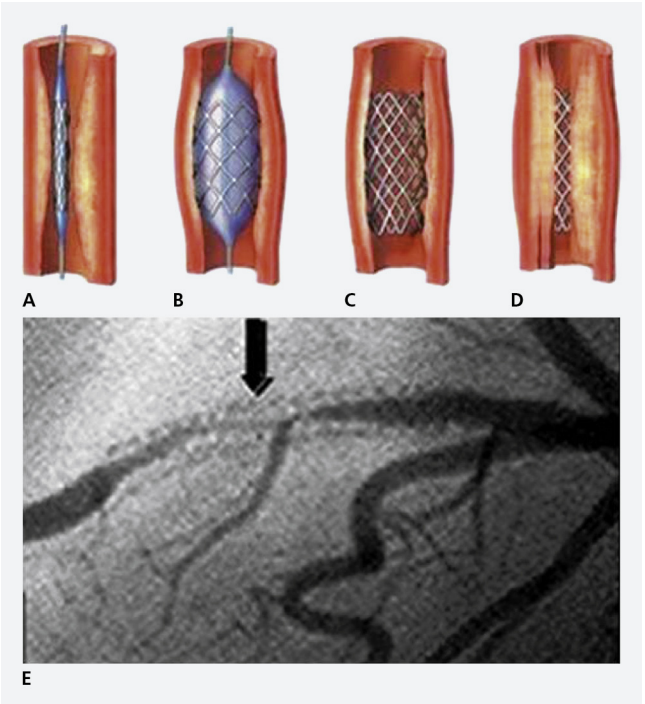


Figura 48-19 **A.** *Stent* posicionado en el lugar de la estenosis. **B.** Dilatación del *stent* montado sobre el balón de angioplastia. **C.** Resultado tras la implantación. **D.** Imagen del crecimiento neointimal para producir reestenosis intra-*stent.* **E.** Imagen angiográfica de una reestenosis intra-*stent (flecha).* Se objetiva una reducción de la luz coronaria dentro de la malla del *stent.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Para combatir la proliferación endotelial causante de la reestenosis intra-*stent* se ha desarrollado en el inicio de este nuevo milenio una nueva generación de *stents* coronarios: los *stents* liberadores de fármacos o farmacoactivos.

STENT FARMACOACTIVO

Estas endoprótesis se han desarrollado con el objeto de inhibir el crecimiento neointimal causante de la reestenosis intra-*stent*. Las primeras generaciones de estos dispositivos consistían en el mismo armazón metálico que el de los *stent* convencionales de acero inoxidable, el cual se recubría con un *polímero* elástico que puede expandirse junto con el metal sin romperse. Los *polímeros* son macromoléculas que se producen por la unión de moléculas más pequeñas denominadas *monómeros,* que constituyen enormes cadenas de formas muy diversas mediante un proceso de polimerización. A estos *polímeros* se les adiciona un fármaco con potencial antiinflamatorio y antiproliferativo a través de uniones no covalentes (uniones iónicas o de hidrógeno) o mediante uniones covalentes con puentes de sulfuro o carbono-carbono. Una vez que se expande el *stent,* el *polímero* y el fármaco que contiene quedan en contacto con la pared arterial. El fármaco se libera de forma controlada y sostenida por difusión pasiva a la pared de la arteria, con una liberación rápida en los primeros 5-10 días y sostenida en los días posteriores (entre 30 y 60 días). Los fármacos que se usan en los *stent* farmacoactivos inhiben eficazmente las fases de inflamación, proliferación y migración de células musculares lisas y de células endoteliales que se activan tras el traumatismo mecánico del *stent* sobre la pared de la arteria. Aunque se ha investigado un gran número de fármacos antiproliferativos, dos tipos de fármacos, la rapamicina o sirolimus y sus derivados (everolimus, biolimus, zotarolimus) y el paclitaxel, son los que se han mostrado más eficaces en los ensayos clínicos. La rapamicina es un macrólido derivado del hongo *Streptomyces* que se descubrió en la isla de Pascua (Rapa Nui). Es un fármaco con efecto inmunodepresor, antiproliferativo y antiinflamatorio que se emplea por vía oral en el tratamiento del rechazo del trasplante renal. El paclitaxel es un derivado del taxol que se obtiene de la hoja del árbol *Taxus brevifolia.* Es un potente fármaco antiproliferativo que se emplea en el tratamiento de diversas neoplasias (ovario, pulmón). Las dosis de fármaco que se emplean en los *stent* farmacoactivos son pequeñas y, aunque su concentración local es alta, no se han observado efectos de tipo sistémico. El *stent* con sirolimus fue el primero disponible. Los ensayos clínicos han demostrado la eficacia antiproliferativa de este dispositivo frente al *stent* metálico convencional, con marcada reducción de la tasa de reestenosis y de segundas reintervenciones, que al año de seguimiento es inferior al 10% en términos absolutos, independientemente del tamaño de la arteria y de la longitud de la lesión tratada. Este beneficio también se extiende a los pacientes diabéticos.

El *stent* farmacoactivo con paclitaxel también se ha mostrado muy superior al metálico convencional en la reducción de la reestenosis angiográfica y clínica. La disponibilidad de estos dispositivos ha permitido el abordaje de lesiones más complejas que las tratadas con los *stents* metálicos convencionales (pacientes diabéticos, lesiones largas, vasos pequeños, lesiones bifurcadas, oclusiones crónicas, lesiones del tronco común de la coronaria izquierda y enfermedad multivaso). El mayor inconveniente del *stent* farmacoactivo es su potente efecto antiproliferativo que hace que tarde más tiempo en endotelizarse que el metálico convencional. Por este motivo, es imperativo mantener el tratamiento antiagregante plaquetario con una tienopiridina asociada a ácido acetilsalicílico durante un tiempo mínimo de 6 meses y recomendable de 12 meses. La interrupción prematura del tratamiento puede acarrear la trombosis del *dispositivo* con complicaciones graves para el paciente. La imposibilidad de seguir este tratamiento es una contraindicación absoluta para el empleo de los *stents* farmacoactivos. Aunque poco frecuentes (0,5% cada año), se han producido casos de trombosis tardía de estos *stent* más allá de los 6-12 meses tras su implante que podrían estar en relación con fenómenos inflamatorios por hipersensibilidad producidos por el polímero sobre la pared arterial. Por este motivo, las nuevas generaciones de *stents* farmacoactivos (con everolimus, biolimus, zotarolimus, etc.) presentan novedades tecnológicas que los hacen menos trombogénicos y menos proinflamatorios, como son los polímeros estables más biocompatibles, o polímeros biodegradables o ausencia total de polímero (con el fármaco directamente sobre el metal del *stent*). Con estos avances es posible llegar a tener en un futuro *stent* sin la necesidad imperiosa de terapia antiagregante doble antiagregación a largo plazo (> 6 meses).

DISPOSITIVOS COMPLETAMENTE BIOABSORBIBLES

En lo que a la plataforma concierne, la próxima gran evolución y revolución en el mundo de los *stent* farmacoactivos la constituyen los *dispositivos* no metálicos, de materiales completamente reabsorbibles (p. ej., ácido poliláctico). Estos dispositivos *(vascular scaffolds)* que están en fase de desarrollo y ya se empiezan a utilizar en clínica tendrían la ventaja de realizar la función aguda del *stent* metálico (andamiaje de la pared del vaso), permitirían la administración de fármacos durante su degradación y desaparecerían en el plazo de 2-3 años, dejando atrás únicamente el vaso nativo, sin metal en su pared. Eventualmente, el vaso tratado podría recuperar su funcionalidad.

Balón farmacoactivo

Otra forma de liberar fármacos con capacidad antiproliferativa (paclitaxel o rapamicina) sin necesidad de implantar *stent* sería a través de balones de angioplastia porosos (balón farmacoactivo). Al hinchar el balón, el fármaco se liberaría a través de estos poros a la pared vascular y ejercería su acción antirreestenótica. Su indicación sería el tratamiento de reestenosis intra-*stent* (para evitar una nueva implantación de *stent* intra-*stent*) o la angioplastia sobre vasos muy pequeños (< 2 mm) donde no se puede implantar un *stent.*

OTRAS TÉCNICAS COADYUVANTES DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

Tratamiento de las lesiones calcificadas

La presencia de *calcio* en las lesiones coronarias aumenta con la edad de los pacientes. Igualmente, las lesiones aortoostiales (coronaria derecha, tronco común de la coronaria izquierda) y las lesiones localizadas en el *ostium* de la arteria descendente anterior suelen tener un mayor contenido de fibras colágenas que las hacen más resistentes a la dilatación con catéter balón convencional. En presencia de placas fibróticas, o muy calcificadas, el balón no consigue dilatar la placa, lo que hace inviable la posterior colocación de un *stent.* En estas circunstancias es necesario recurrir a técnicas que permitan modificar la placa de ateroma para conseguir la expansión adecuada del *stent.* Entre estas técnicas destacan la aterectomía rotacional (o Rotablator™ Rotational Atherectomy System) y el balón de corte.

La *aterectomía rotacional* se realizará con un catéter cuyo extremo distal tiene una pequeña oliva metálica (con un diámetro que oscila entre 1,25 y 2,50 mm), recubierta por fragmentos microscópicos de diamante embebidos en el metal, que constituyen una superficie abrasiva. El catéter se conecta a una turbina que hacer rotar el catéter y la oliva abrasiva hasta 200 000 rpm. El contacto de la superficie abrasiva del catéter en giro a alta velocidad contra la placa de ateroma, pulveriza sus componentes de mayor dureza, para generar micropartículas que son arrastradas por la corriente sanguínea y pasan a través de la microcirculación. La aterectomía rotacional facilita la dilatación posterior con balón y el implante de un *stent*. El *balón de corte* es un balón de angioplastia fabricado con un material altamente resistente a la rotura, que tiene en su superficie microcuchillas longitudinales plegadas en el balón. Cuando el balón se expande, las microcuchillas se abren y crean cortes longitudinales en la placa que facilitan la dilatación de la lesión.

Tratamiento de lesiones con trombo

En el caso de que exista presencia de *trombo* en las arterias coronarias (p. ej., en el infarto de miocardio), la angioplastia con balón podría favorecer su fractura y posterior embolización hacia los segmentos más distales de la coronaria. En ese caso se utilizan catéteres de aspiración manual del trombo *(catéteres de trombectomía)* antes de la implantación del *stent* (fig. 48-20). Su indicación principal la constituye la angioplastia realizada en las primeras horas (< 12 h) de un infarto agudo de miocardio *(angioplastia primaria)* o cuando se visualice trombo intracoronario en cualquier otra circunstancia.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

INDICACIONES DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA

Los avances técnicos que han aparecido en los últimos años impulsan un cambio en el paradigma de la revascularización coronaria. Hoy en día, la angioplastia con implantación de *stent* es el método más común de revascularización. En 2013 (datos del Registro Nacional de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista), se llevaron a cabo en España 65 912 procedimientos percutáneos (con 99 417 *stents* implantados). En el 64% de los procedimientos se implantó *stent* farmacoactivo. Las indicaciones de revascularización se dan globalmente en pacientes con lesiones significativas (estenosis > 70%) en una o varias arterias coronarias epicárdicas y que: a) tienen crisis de angina que no responden adecuadamente al tratamiento médico; b) se hallan bajo tratamiento médico y presentan evidencia de isquemia miocárdica en las distintas pruebas no invasivas (prueba de esfuerzo, gammagrafía cardíaca, ecocardiograma de estrés); c) sufren un síndrome coronario agudo (con o sin elevación del segmento ST); d) presentan episodios recurrentes de angina tras un infarto de miocardio; e) han sido reanimados de un episodio de paro cardíaco o taquicardia ventricular sostenida, y f) han de ser sometidos a una intervención quirúrgica no cardíaca de alto riesgo y muestran angina o signos de isquemia.

En general, desde el punto de vista anatómico, en pacientes con enfermedad de uno o dos vasos se podría indicar angioplastia con *stent,* y en pacientes con enfermedad de tronco común y/o tres vasos con afectación difusa y compleja, la intervención quirúrgica de revascularización sería la mejor estrategia. Para situaciones intermedias (tronco común o enfermedad de tres vasos simple) podría elegirse cualquiera de las dos técnicas. En situaciones clínicas urgentes/emergentes (p. ej., infarto con elevación del ST), el cateterismo y la eventual angioplastia de la arteria responsable deben realizarse de forma inmediata. En situaciones clínicas más estabilizadas, para decidir sobre el tipo de revascularización es primordial la interacción entre el cardiólogo clínico, el cardiólogo intervencionista y el cirujano cardíaco para valorar no sólo la anatomía coronaria del paciente sino también las áreas de isquemia o viabilidad subsidiarias de revascularización y las comorbilidades que presenta el paciente, todo ello con la intención de tomar la mejor decisión terapéutica.

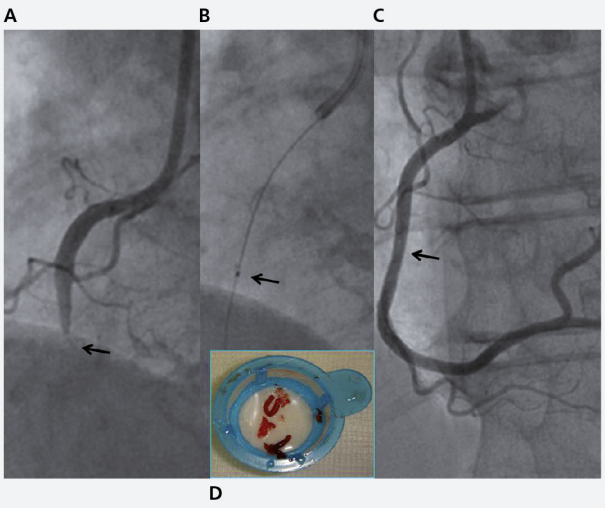


Figura 48-20 **A.** Oclusión trombótica *(flecha)* de la coronaria derecha en el seno de un infarto de miocardio con elevación del segmento ST. **B.** Se atraviesa la oclusión y por medio de un catéter de aspiración *(flecha)* se consigue recanalizar la arteria. **C.** Resultado final tras la implantación de un *stent* en el lugar de la oclusión *(flecha).* **D.** Material trombótico recogido con el catéter de aspiración.

TRATAMIENTO PERCUTÁNEO DE LAS VALVULOPATÍAS

La comisurotomía y el recambio valvular quirúrgicos han sido tradicionalmente los únicos métodos terapéuticos en el tratamiento de las estenosis valvulares. Sin embargo, el desarrollo de las técnicas de dilatación de las válvulas estenóticas por vía percutánea mediante catéter-balón o *valvuloplastia* ha modificado las perspectivas terapéuticas en este campo. Recientemente se ha iniciado la técnica de implante de válvulas pulmonar y aórtica y el tratamiento de la insuficiencia mitral por vía percutánea.

VALVULOPLASTIA MITRAL

La técnica de la valvuloplastia como alternativa a la cirugía en el tratamiento de la estenosis mitral fue introducida por Inoue en 1982. Desde entonces, esta técnica ha experimentado una amplia difusión y una progresiva aceptación en todo el mundo, cimentadas en unos resultados a corto y a largo plazo comparables a la comisurotomía quirúrgica.

Para acceder a la válvula mitral por vía percutánea es preceptivo practicar un *cateterismo transeptal,* que permite el paso de un catéter balón o de dos balones desde la vena femoral hasta la válvula estenótica a través del tabique interauricular. El hinchado manual de los balones a través de la válvula estenótica produce la separación de las comisuras fusionadas, mecanismo de acción principal de la valvuloplastia (fig. 48-21). Tras la valvuloplastia se observa un descenso de la presión de la aurícula izquierda y una reducción del gradiente mitral medio. El área valvular mitral aumenta en un 100%, hasta alcanzar un área final media de 2 cm^2.

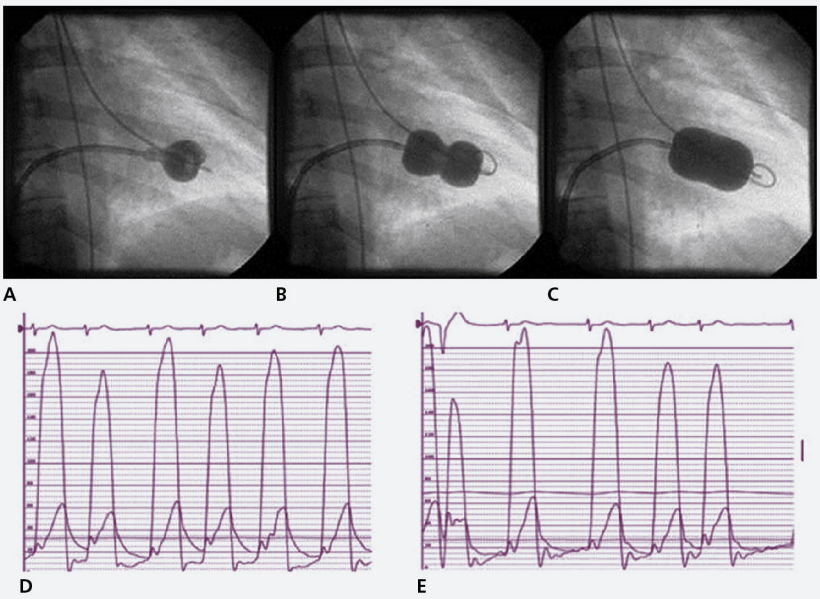


Figura 48-21 **A.** Secuencia de la dilatación mitral con balón. Obsérvese la muesca que se produce en el balón durante la dilatación **(B)** hasta que cede **(C)** y se consigue un buen resultado funcional. **D.** Gradiente mitral prevalvuloplastia. **E.** Reducción del gradiente mitral posvalvuloplastia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Los candidatos ideales para la valvuloplastia mitral son pacientes con estenosis mitral pura o asociada a un grado mínimo de regurgitación cuya válvula es todavía flexible y no está calcificada. La herramienta clave que permite la adecuada selección de los candidatos para la valvuloplastia mitral es la ecocardiografía, ya que cuantifica objetivamente el grado de alteración valvular. Se analizan cuatro parámetros: movilidad, engrosamiento y calcificación de las valvas y deformación del aparato subvalvular. Para cada uno de estos parámetros se asigna una puntuación de 1 a 4; las puntuaciones más altas representan un mayor grado de alteración. La suma de la puntuación de los cuatro parámetros con intervalo posible desde 4 para las válvulas con afección mínima hasta 16 para las más desestructuradas refleja el grado de alteración morfológica global del aparato valvular. Los pacientes con una puntuación ecocardiográfica inferior a 8, generalmente más jóvenes y menos sintomáticos, son los candidatos ideales para la valvuloplastia mitral. En aquellos con puntuaciones más altas, el porcentaje de resultados óptimos es menor, aunque aceptable. Sin embargo, en los pacientes con puntuación ecocardiográfica igual o mayor de 11, reflejo de una válvula mitral muy desestructurada y calcificada, es poco probable alcanzar un resultado óptimo.

Las contraindicaciones para la valvuloplastia mitral son: presencia de trombo en la aurícula izquierda, regurgitación mitral de grado moderado a intenso (≥ grado 2), presencia de otra afección cardíaca concomitante como enfermedad coronaria significativa o compromiso de la válvula aórtica que requieran un tratamiento quirúrgico y, por último, la imposibilidad de practicar el cateterismo transeptal (deformidad torácica, alteraciones de la coagulación).

VALVULOPLASTIA AÓRTICA

La estenosis aórtica degenerativa o senil es la valvulopatía del adulto, más frecuente en los países desarrollados. Su prevalencia ha aumentado por el progresivo envejecimiento de la población. La técnica de la valvuloplastia aórtica fue introducida por Cribier en el año 1985 como tratamiento alternativo a la intervención quirúrgica en pacientes con estenosis aórtica grave de edad avanzada, con alto riesgo de mortalidad operatoria.

La valvuloplastia aórtica se realiza por vía retrógrada mediante el avance de un balón de 18-20 mm de diámetro hasta la válvula aórtica estenótica a través de la arteria femoral. El inflado del balón a través de la válvula produce la fractura de los nódulos de calcio, lo que aumenta la movilidad de los velos y permite una mejor apertura durante la sístole. La expansión del balón también produce una dilatación o estiramiento de la estructura valvular que tiene un efecto temporal, ya que la retracción elástica anula el aumento en área obtenido por este mecanismo. Como cabe esperar de la especial anatomía de la estenosis aórtica degenerativa, la valvuloplastia tiene una eficacia limitada, con un incremento en área muy inferior al que se obtiene con la intervención quirúrgica, y una elevada morbimortalidad. En la actualidad, la valvuloplastia aórtica como técnica aislada tiene un papel muy limitado a ciertos escenarios: pacientes críticos, en *shock* cardiogénico en los que es factible revertir esta situación crítica con la valvuloplastia, como puente a un recambio valvular aórtico. En la actualidad básicamente se lleva a cabo como preparación a la implantación percutánea de la válvula aórtica.

VALVULOPLASTIA PULMONAR

La estenosis pulmonar es una de las cardiopatías congénitas más frecuentes. La mayoría de los pacientes se diagnostican y tratan en la edad infantil. Sin embargo, no es infrecuente que en algunos pacientes el diagnóstico o el tratamiento se retrasen a la adolescencia o a la etapa de adulto. En la forma más frecuente de estenosis pulmonar congénita los velos pulmonares están engrosados y las comisuras fusionadas en grado variable.

El método tradicional para el tratamiento de la estenosis pulmonar ha sido la cirugía hasta la introducción de la valvuloplastia con balón por Kan en 1982. Los resultados obtenidos a lo largo de estos años han hecho de la valvuloplastia la técnica de elección en la estenosis pulmonar, excepto en pacientes con válvulas muy displásicas.

Las recomendaciones para la valvuloplastia pulmonar son las mismas que las fijadas para la cirugía: pacientes con estenosis pulmonar sintomática; pacientes asintomáticos con estenosis pulmonar al menos moderada (gradiente en reposo > 50 mm Hg), con ausencia de regurgitación pulmonar o displasia valvular graves.

La valvuloplastia pulmonar se realiza por vía venosa a través de la vena femoral derecha, mediante el avance de un catéter de valvuloplastia hasta la válvula estenótica. El tamaño del balón debe ser de 1,1 a 1,2 veces el diámetro del anillo pulmonar. Se realizan de 2 a 3 dilataciones hasta que la muesca de la estenosis en el perfil del balón hinchado desaparece. Aunque las series publicadas en pacientes adultos con estenosis pulmonar recogen un número reducido de casos, los buenos resultados de la técnica son el común denominador en todas ellas.

RECAMBIO VALVULAR PERCUTÁNEO

En el año 2000, Bonhoeffer realizó el primer implante de válvula pulmonar bovina suturada en el centro de un *stent,* por vía percutánea, a través de la vena femoral. En 2002, Cribier realizó el primer implante humano de una válvula aórtica de pericardio equino suturada en el centro de un *stent* de acero inoxidable montado sobre un balón. El acceso de estas válvulas al corazón puede ser por vía femoral, subclavia, axilar o transapical (incisión en la punta del corazón a través de una minitoracotomía). En resumen, la técnica consiste en dilatar la válvula estenótica con un balón de valvuloplastia y avanzar el *stent* con la prótesis plegada sobre el balón hasta la válvula aórtica. Bajo taquicardización inducida por un marcapasos provisional (a una frecuencia de 180-200 latidos/min para conseguir un paro real del movimiento cardíaco durante unos segundos) se expande el balón, abriéndose el *stent* y las valvas originalmente comprimidas en su interior. La válvula protésica queda en el centro del *stent* (fig. 48-22). Esta técnica ha demostrado su eficacia en pacientes que hasta la actualidad eran inoperables de manera convencional o tiene alto riesgo quirúrgico. Existen diferentes modelos de válvulas percutáneas de uso clínico en la actualidad. Estudios recientes han demostrado una excelente durabilidad de estas válvulas a 5 años de seguimiento. Dentro de unos pocos años, esta técnica puede llegar a ser una alternativa real en pacientes que son considerados buenos candidatos quirúrgicos de forma convencional.

TRATAMIENTO PERCUTÁNEO DE LA INSUFICIENCIA MITRAL

El tratamiento de la insuficiencia mitral de forma percutánea se ha desarrollado en los últimos años. Se lleva a cabo mediante la implantación de un «clip» que reduce el orificio regurgitante al acercar los velos anterior y posterior de la válvula mitral (fig. 48-23). Se realiza de forma percutánea a través de la vena femoral, punción transeptal y guiados mediante ecocardiografía transesofágica. Las indicaciones actuales se ciñen a pacientes con insuficiencia mitral grave funcional

A B

Figura 48-22 Implantación percutánea de una prótesis aórtica. **A.** Por vía retrógrada se atraviesa la estenosis valvular y tras dilatar con balón (valvuloplastia aórtica) se posiciona la válvula. **B.** Se implanta para obtener la imagen angiográfica del *stent* expandido dentro del cual están los velos valvulares.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

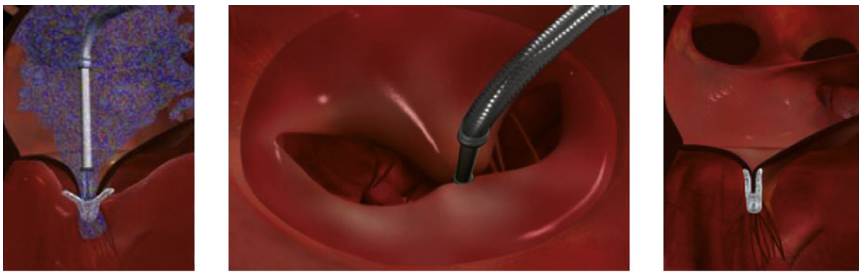


Figura 48-23 Colocación de un *clip mitral*. **A.** Se posiciona el clip a través de la válvula desde la aurícula izquierda a la cual se ha accedido desde la aurícula derecha por punción transeptal. **B.** Se consigue acercar los velos anterior y posterior de la mitral, con lo que se forma un doble orificio mitral. **C.** Resultado final tras la colocación del clip mitral, con lo que se consigue una reducción de la insuficiencia mitral.

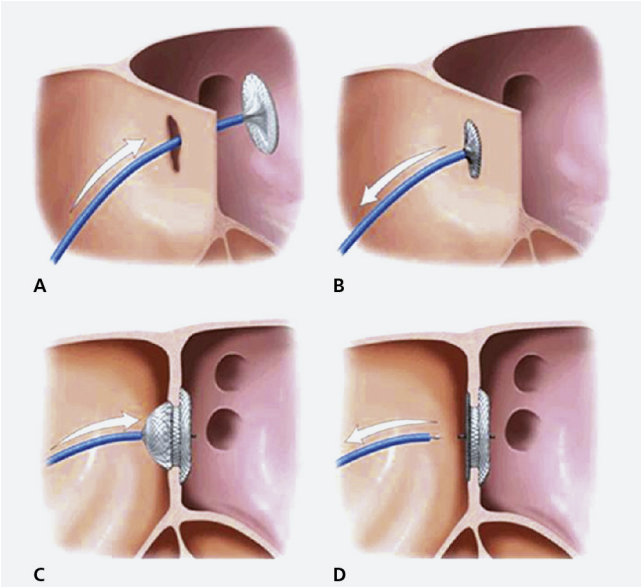


Figura 48-24 Implantación de un dispositivo de cierre interauricular. **A.** Se atraviesa el orificio y se abre la parte auricular izquierda. **B.** Se retira el catéter hasta notar una resistencia y entonces se abre la parte del dispositivo correspondiente a la aurícula derecha. **C.** Se confirma la correcta disposición de ambas partes. **D.** Liberación del dispositivo.

o isquémica o degenerativa, que son malos candidatos quirúrgicos y con características ecocardiográficas muy específicas que posibiliten la implantación del «clip» mitral. Está en desarrollo y todavía en fase experimental el reemplazo valvular mitral percutáneo.

TRATAMIENTO PERCUTÁNEO DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Mediante cateterismo cardíaco pueden tratarse defectos congénitos como la comunicación interauricular, *foramen* oval permeable, *ductus* arterioso, comunicación interventricular y otras anomalías como la coartación de aorta. La comunicación interauricular e interventricular y el *ductus* arterioso deben tratarse cuando condicionen un *shunt* significativo izquierda-derecha. Normalmente, su tratamiento consiste en cerrar el orificio mediante la implantación de un dispositivo o prótesis (fig. 48-24). Se accede al corazón por vía venosa y/o arterial y, mediante ayuda ecocardiográfica, se puede implantar el dispositivo de forma correcta.

La indicación de cierre del *foramen* oval permeable es más controvertida. Normalmente se indica en pacientes jóvenes con uno o varios accidentes vasculares cerebrales y evidencia de *foramen* oval permeable, *shunt* derecha-izquierda con maniobras de Valsalva y/o aneurisma del septo interauricular. El procedimiento es similar al del cierre de una comunicación interauricular. El tratamiento de la coartación aórtica sintomática (hipertensión y gradiente significativo transcoartación) consiste en la implantación a través de la arteria femoral de un *stent* en la aorta en el lugar de la coartación.

OTROS TRATAMIENTOS CARDÍACOS PERCUTÁNEOS

Los avances de la cardiología intervencionista en el campo de la cardiopatía estructural han sido muy importantes en los últimos años, como ha quedado reflejado en el apartado anterior. Además de los defectos congénitos, mediante técnicas complejas puede llevarse a cabo el *cierre de la orejuela de la aurícula izquierda*. Las indicaciones de esta técnica se limitan a pacientes con fibrilación auricular no reumática con indicación de recibir tratamiento anticoagulante pero que tengan intolerancia o complicación del mismo. El cierre de la orejuela (por ser el origen del 90% de los coágulos que se forman en pacientes con fibrilación auricular) podría permitir suprimir este tratamiento anticoagulante.

Otra alteración adquirida es el *leak* u *orificio paravalvular* en pacientes portadores de prótesis valvulares quirúrgicas. El cierre mediante dispositivos percutáneos está indicado en aquellos pacientes portadores de estos *leaks* con síntomas relacionas con los mismos (hemólisis, insuficiencia valvular sintomática) en los que una reintervención quirúrgica es de muy alto riesgo.

Otra posibilidad de tratamiento es la *oclusión de fístulas coronarias* que drenen a otras cavidades o estructuras (arteria pulmonar, ventrículo) que condicionen isquemia por robo coronario mediante inserción de *coils* con capacidad trombogénica. Casos seleccionados de miocardiopatía hipertrófica obstructiva pueden requerir un tratamiento percutáneo mediante la inyección de alcohol a través de la arteria septal que irriga el septo hipertrófico. Con dicha *«ablación» septal* se produce un infarto localizado del septo hipertrófico que, al dejar de moverse, permite la disminución del gradiente intraventricular.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2014;35:2541-619.

Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, et al. PARTNER trial investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. Lancet 2015;385:2485-91. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60290-2.

Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Partner Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med 2010;363:1597-607.

Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. PARTNER 1 trial investigators, Akin J. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. Lancet 2015;385:2477-84. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60308-7.

Sabaté M. Percutaneous Cardiac Interventions: Tips and Tricks of New Techniques beyond Stenting. Toulouse: Europa Edition; 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MÉTODOS INVASIVOS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ARRITMIAS

Capítulo 49

J. Brugada Terradellas | L. Mont Girbau

ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS

El estudio electrofisiológico es un procedimiento invasivo destinado a estudiar los trastornos del ritmo cardíaco. El procedimiento se realiza bajo sedación ligera y anestesia local. Mediante control radioscópico se introducen uno o varios catéteres multipolares por vía arterial o venosa que servirán para registrar los potenciales eléctricos en las cavidades auriculares y ventriculares, en la zona del haz de His y sus ramas y para estimular eléctricamente las distintas cavidades cardíacas. Los estudios se realizan con un objetivo *diagnóstico,* a fin de obtener información sobre el tipo de arritmia y sus mecanismos electrofisiológicos, y con un objetivo *terapéutico,* mediante la interrupción de la arritmia con estimulación eléctrica, la evaluación de los efectos de distintos tratamientos farmacológicos y eléctricos sobre la arritmia y mediante la ablación por radiofrecuencia de tejido miocárdico que interviene en la perpetuación de la arritmia.

ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS CON FINALIDAD DIAGNÓSTICA

Bloqueo auriculoventricular

En pacientes con bloqueo auriculoventricular (AV), el estudio electrofisiológico está indicado en los casos en los que el ECG de superficie no permite determinar con exactitud el nivel del bloqueo. El estudio indica si el bloqueo se sitúa en la zona del nódulo AV (bloqueo suprahisiano), en el tronco del haz de His (bloqueo intrahisiano) o por debajo de dicho haz (bloqueo infrahisiano) (fig. 49-1). Esta división no es sólo anatómica, sino que determina el curso clínico del bloqueo y la necesidad o no de implantar un marcapasos definitivo. Los pacientes con bloqueo intrahisiano e infrahisiano presentan una mayor tendencia al bloqueo AV completo que los pacientes con bloqueo suprahisiano y requieren la implantación de marcapasos definitivo para prevenir la aparición de episodios de bradicardia o asistolia.

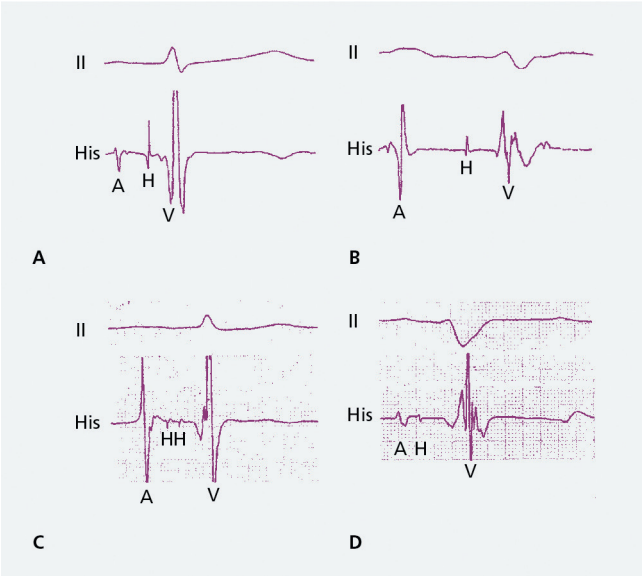


Figura 49-1 Derivación DII del ECG de superficie y registro intracavitario de la zona del nódulo auriculoventricular (His) obtenidos en cuatro pacientes. **A.** Conducción auriculoventricular normal con un intervalo AH de 100 ms y un intervalo HV de 40 ms. **B.** Bloqueo suprahisiano de primer grado (intervalo AH de 210 ms) y bloqueo infrahisiano de primer grado (intervalo HV de 65 ms). **C.** Bloqueo de conducción intrahisiano. Existe un desdoblamiento de la actividad del haz de His. **D.** Bloqueo de conducción infrahisiano de primer grado. El intervalo HV mide 70 ms y el intervalo AH es normal. A: auriculograma; H: hisiograma; V: ventriculograma.

Anomalías de la conducción intraventricular

En estos casos, el estudio electrofisiológico proporciona información sobre el estado de la conducción infrahisiana a partir de la duración del intervalo His-ventrículo (HV). Los pacientes con anomalía de la conducción intraventricular e intervalo HV prolongado (más de 55 ms) tienen mayor progresión hacia el bloqueo trifascicular (equivalente del bloqueo AV completo). Cuanto mayor es la duración del intervalo HV de base, más alta es la posibilidad de progresión hacia el bloqueo trifascicular. En casos dudosos se utilizan fármacos, como la ajmalina o la procainamida, para poner en evidencia anomalías latentes.

Disfunción del nódulo sinusal

La disfunción del nódulo sinusal es una de las causas de episodios presincopales o sincopales. La demostración de bradicardias sinusales extremas o de pausas sinusales durante los síntomas es prácticamente diagnóstica de disfunción sinusal sintomática y no requiere otras exploraciones. Sin embargo, dado el carácter paroxístico de los síntomas, es excepcional poder relacionar el episodio sincopal con un registro ECG. Por ello, en pacientes en quienes se sospecha una disfunción del nódulo sinusal está indicada la realización de un estudio electrofisiológico para poner de manifiesto dicha anomalía. La técnica más ampliamente utilizada consiste en estimular durante 60 s la aurícula con una frecuencia superior a la frecuencia de base. Al parar bruscamente la estimulación, el nódulo sinusal tarda cierto tiempo en recuperar su automatismo. El tiempo entre el último latido estimulado y el primer latido espontáneo recibe el nombre de *tiempo de recuperación sinusal.* Si a dicho período se le resta el ciclo de base, se obtiene el tiempo de recuperación sinusal corregido. En condiciones normales dicho intervalo es inferior a 525 ms. En pacientes con disfunción del nódulo sinusal este período está alargado.

Taquicardias

En pacientes con palpitaciones no documentadas o taquicardias, el estudio electrofisiológico está dirigido a reproducir la arritmia mediante la estimulación eléctrica programada. Ello permite diagnosticar el tipo de arritmia, estudiar las estructuras responsables de esta, determinar la posibilidad de que aparezcan arritmias graves en la evolución clínica y obtener información sobre el mejor tratamiento posible. En general, los estudios electrofisiológicos están indicados en pacientes con episodios recurrentes y sintomáticos de taquicardia supraventricular o ventricular. Asimismo, están indicados siempre que existan dudas sobre el origen de la arritmia, en particular para diferenciar una taquicardia ventricular de una taquicardia supraventricular con aberrancia en la conducción. Por último, los estudios electrofisiológicos están indicados siempre que se considere una opción terapéutica no farmacológica (ablación por radiofrecuencia, desfibrilador implantable).

Síncope de origen desconocido

Los estudios electrofisiológicos deben considerarse en los pacientes con síncopes de repetición y en quienes no se puede identificar su causa a pesar de la historia clínica, el ECG, el registro ECG ambulatorio y el examen clínico tanto cardiovascular como neurológico. El estudio está especialmente indicado si el paciente tiene alguna forma de cardiopatía estructural, ya que la mortalidad al año en pacientes con síncope y cardiopatía de base es superior al 20%, mientras que es inferior al 5% en pacientes sin cardiopatía de base. En estos casos, el estudio pretende poner de manifiesto una de las tres causas arrítmicas de síncope (bloqueo AV paroxístico, enfermedad del nódulo sinusal o crisis de taquiarritmia) y, al mismo tiempo, reproducir la sintomatología del paciente.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Palpitaciones no demostradas

En pacientes con crisis de palpitaciones sin documentación de ECG de arritmia, el estudio electrofisiológico tiene como finalidad la inducción de la arritmia clínica (fig. 49-2).

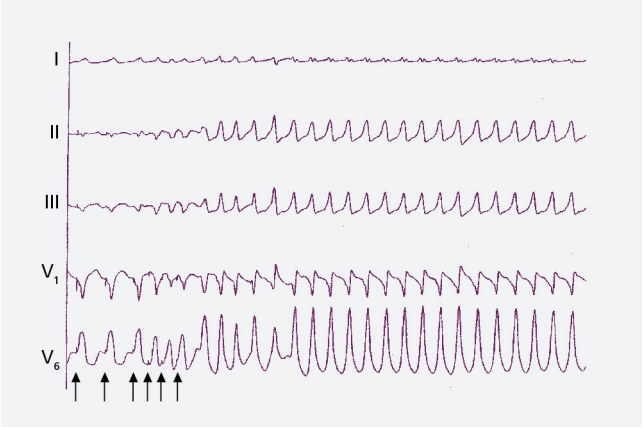


Figura 49-2 Derivaciones I, II, III, V_1 y V_6 del ECG de superficie. La estimulación eléctrica programada ventricular *(flechas)* desencadena una taquicardia ventricular sostenida y monomórfica en un paciente con antecedentes de infarto de miocardio antiguo y episodios sincopales de repetición que nunca se habían podido demostrar. Al inducir la arritmia el paciente sufrió una pérdida de conocimiento similar a las que presentaba clínicamente. El estudio electrofisiológico demostró así el origen de sus episodios sincopales.

ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS CON FINALIDAD TERAPÉUTICA

Ablación con catéter

La ablación de las arritmias cardíacas mediante el uso de catéteres, mediante aplicación de energía de radiofrecuencia, crioablación u otras energías alternativas, ha cambiado de forma radical el tratamiento de pacientes con taquicardias. La utilización de la ablación se basa en la presencia en cada arritmia de un sustrato anatómico que es indispensable para el inicio o la perpetuación de la arritmia.

La destrucción de este sustrato mediante radiofrecuencia u otras formas de energía evita la aparición de la arritmia. La radiofrecuencia se suministra a través de un catéter que se ha introducido por vía venosa o arterial femoral y que está en contacto con el tejido endocárdico que se desea destruir. Por ejemplo, en el caso de taquicardias en el síndrome de Wolff-Parkinson-White, la zona que ha de destruirse es la vía accesoria AV. Una vez localizada la vía accesoria y con el catéter en contacto con la misma, la administración de radiofrecuencia producirá una lesión en la zona de contacto y, por tanto, la destrucción de la vía accesoria. La ablación mediante radiofrecuencia es muy efectiva para eliminar la mayoría de las arritmias basadas en un mecanismo de reentrada o por automatismo anormal (fig. 49-3). Los detalles de su utilización en cada arritmia se especifican en la sección de arritmias cardíacas (v. cap. 52, Arritmias cardíacas). En los últimos años se ha desarrollado una técnica dirigida a la ablación de la fibrilación auricular mediante radiofrecuencia (fig. 49-4).

La ablación está dirigida al aislamiento de las venas pulmonares y crea lesiones circulares alrededor de dichas venas. Mediante la aplicación de dichas líneas de ablación se aísla la actividad eléctrica en la zona

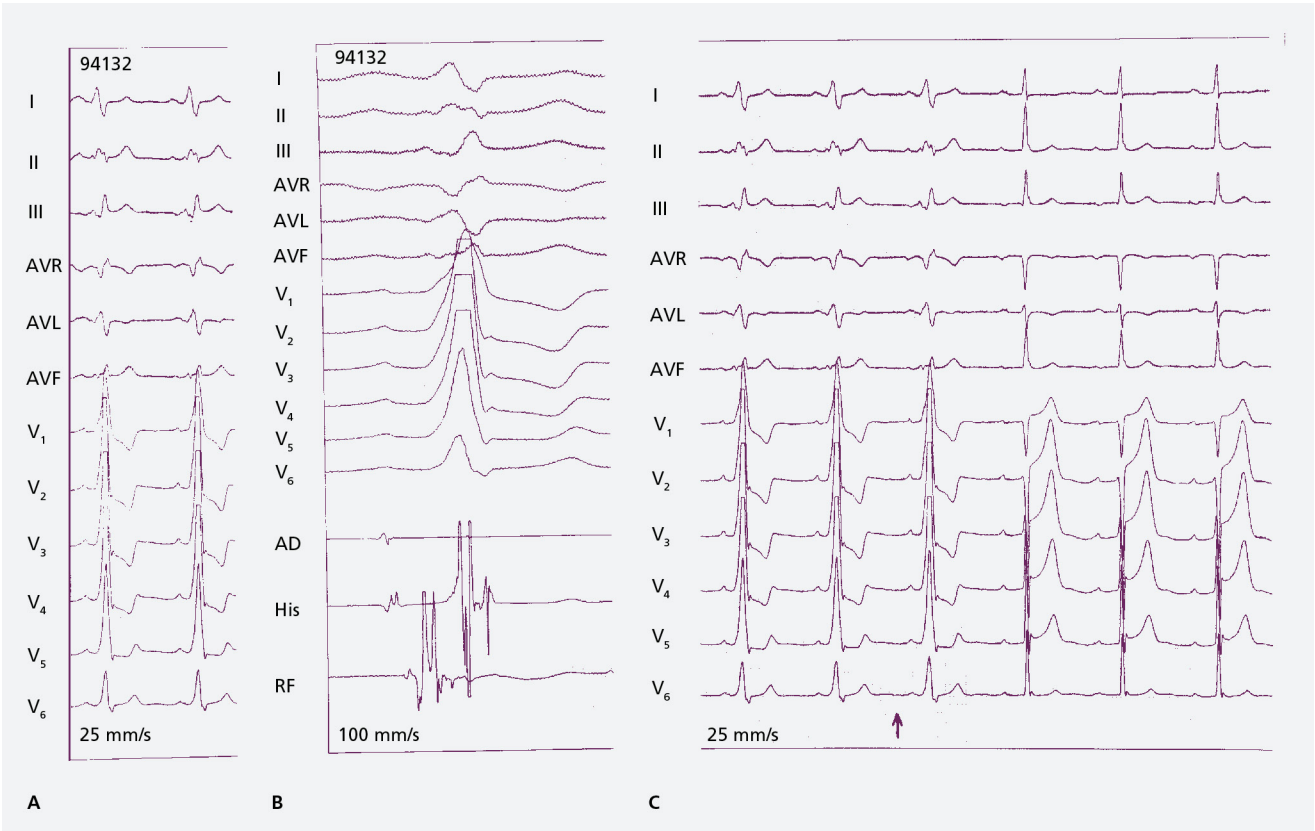


Figura 49-3 **A.** ECG de 12 derivaciones que muestra un ritmo sinusal con un patrón de preexcitación ventricular con intervalo PR corto, complejo QRS ancho y onda delta. **B.** ECG de 12 derivaciones y electrogramas intracavitarios obtenidos en la aurícula derecha (AD), His y en el anillo AV izquierdo (RF). **C.** La aplicación de la radiofrecuencia *(flecha)* resulta en la normalización y desaparición inmediata de la preexcitación ventricular, con alargamiento del intervalo PR, afinamiento del complejo QRS y desaparición de la onda delta.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

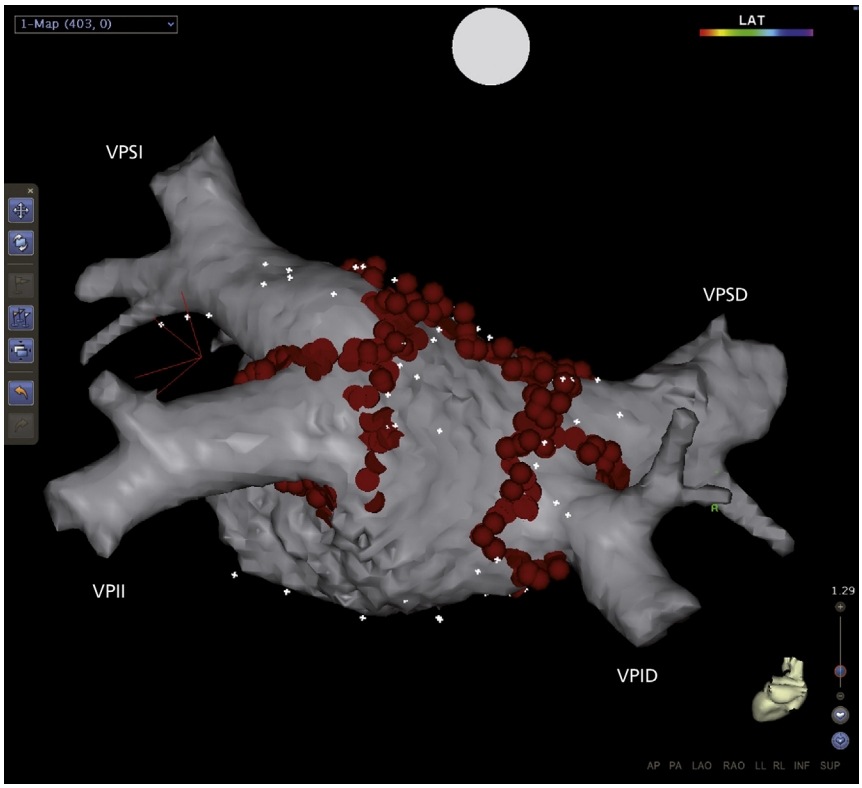


Figura 49-4 Imagen de la aurícula izquierda con las correspondientes venas pulmonares. Se observan las líneas de ablación con radiofrecuencia que cercan las venas pulmonares. VPID: vena pulmonar inferior derecha; VPII: vena pulmonar inferior izquierda; VPSD: vena pulmonar superior derecha; VPSI: vena pulmonar superior izquierda.

limítrofe entre venas pulmonares y aurícula, que se ha mostrado crítica para la perpetuación de la fibrilación auricular. Dicha técnica tiene un porcentaje de éxito superior al 80%, que es variable en función de la cronicidad de la arritmia. Si las técnicas de ablación no resultan eficaces en el control de la fibrilación auricular, se puede optar por crear un bloqueo completo de la conducción AV y colocar un marcapasos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

García Civera R, Ruiz Granell R, Morell Cabeolo S, Sanjuán Máñez R, Martínez León J, Botella Solana S, eds. Electrofisiología clínica y ablación. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España; 1999.

Mont L, Pérez-Villacastín J, eds. Fibrilación y flutter auricular. Barcelona: Marge Medicabooks; 2007.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INSUFICIENCIA CARDÍACA

Capítulo 50

E. Roig Minguell

CONCEPTO

La insuficiencia cardíaca (IC) se define como la situación en que el corazón es incapaz de suplir las demandas metabólicas del organismo o, caso de lograrlo, es a expensas de un aumento de las presiones de llenado ventricular. Aunque la IC implica el fracaso de la función de bomba del corazón, sus manifestaciones clínicas dependen de la repercusión hemodinámica que determina en otros órganos.

ETIOPATOGENIA

INSUFICIENCIA CARDÍACA POR DISFUNCIÓN VENTRICULAR SISTÓLICA

Cuando la IC se debe a la disminución de la función de bomba del corazón, se dice que es secundaria a disfunción sistólica. En este caso existe un déficit de la contractilidad del miocardio. Este déficit es el resultado de la afección directa del músculo cardíaco, como sucede en la cardiomiopatía dilatada o después de un infarto de miocardio, o puede ser secundario a una sobrecarga impuesta al corazón como consecuencia de una lesión valvular o de una hipertensión arterial de larga evolución.

INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FUNCIÓN VENTRICULAR PRESERVADA

La causa más frecuente de IC con fracción de eyección preservada es la disfunción diastólica. En este caso existe una alteración de la distensibilidad y relajación ventricular que dificulta el llenado ventricular. Debido a la rigidez de la pared ventricular se produce un aumento precoz de la presión intraventricular con acortamiento de la fase de llenado rápido. En esta situación, la contracción auricular es básica para completar el llenado ventricular. En la disfunción diastólica la función contráctil está conservada. Las causas más frecuentes de disfunción

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

diastólica son la hipertensión arterial, la cardiomiopatía hipertrófica y la cardiomiopatía restrictiva. También pueden observarse diferentes grados de disfunción diastólica en la cardiopatía isquémica o asociados a disfunción sistólica. La IC con función ventricular preservada también puede ser secundaria a alteraciones valvulares (insuficiencia, estenosis), malformaciones congénitas o a otras patologías cardíacas como tumores cardíacos o incluso ciertas arritmias rápidas.

CAUSAS EXTRACARDÍACAS

Finalmente, la IC puede darse a consecuencia de causas extracardíacas como la afección pericárdica, la anemia, alteraciones del tiroides o ciertas hipovitaminosis.

FISIOPATOLOGÍA

Aunque, en casos especiales, el gasto cardíaco puede estar aumentado (anemia, beriberi, hipertiroidismo o fístulas arteriovenosas), en la mayoría de los pacientes con IC el gasto cardíaco está disminuido.

Con el descenso del gasto cardíaco se activa una serie de mecanismos de compensación, de manera que, aun con una afectación importante de la capacidad contráctil, el corazón puede mantener un gasto cardíaco adecuado, al menos en reposo. El primer mecanismo de compensación consiste en un aumento de la precarga —de acuerdo con la ley de Frank-Starling—, de manera que el mayor volumen residual y el aumento de la presión telediastólica incrementan la fuerza de la contracción y el volumen de eyección del latido siguiente, aunque ello se consigue a expensas de una congestión retrógrada, según se indica en la figura 50-1. En esta se relaciona el gasto cardíaco (eje de ordenadas) con la presión telediastólica del ventrículo izquierdo como expresión de la precarga (eje de abscisas). La curva superior representa la situación normal y la inferior corresponde a una depresión del estado contráctil del corazón. Cuando esto ocurre, para una determinada presión de llenado ventricular (P_1), el gasto disminuye; en la gráfica se ha pasado del punto 1 al punto 1'. En esta nueva situación el gasto sería demasiado bajo para satisfacer las necesidades metabólicas del organismo y aparecerían signos de mala perfusión tisular. El aumento del volumen residual, producto de la disminución de la fracción de eyección y la retención de líquidos, eleva el volumen telediastólico del ventrículo y, en consecuencia, la precarga (P_2). El resultado será un incremento del gasto (punto 2) a un nivel próximo al de partida (punto 1). El precio que hay que pagar por ello es la aparición de signos congestivos, disnea e incluso edema pulmonar. La hipertrofia, o aumento de la masa ventricular, es una forma de compensación frente a una sobrecarga mantenida.

Cuando el corazón es incapaz de garantizar un gasto cardíaco adecuado en reposo, los vasos de resistencia mantienen la presión sistémica y distribuyen preferentemente el flujo sanguíneo a las áreas vitales como el cerebro y el propio corazón. Para ello se ponen en marcha mecanismos neurohormonales de compensación como son el aumento del tono simpático y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (fig. 50-2). En la IC se ha comprobado, en efecto, un aumento de la actividad simpática que tiende a aumentar la contractilidad y la frecuencia cardíacas y favorece la vasoconstricción periférica. Este aumento de activación adrenérgica, a la larga, es la causa de la reducción del número de receptores β-adrenérgicos del miocardio, de manera que existe una respuesta simpática atenuada, sobre todo durante el ejercicio. Por otro lado, la disminución de la presión de perfusión renal, el mismo aumento de la actividad simpática y la reducción del aporte de sodio a la mácula densa estimulan la secreción de renina. Esta enzima activa el paso del angiotensinógeno, liberado por el hígado, a angiotensina I, que por acción de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) pasa a angiotensina II, un potente vasoconstrictor. Entre otras acciones, la angiotensina II activa la liberación de aldosterona responsable de la retención de Na y agua e interacciona con el sistema simpático para aumentar el tono vascular. Este mecanismo puede causar un excesivo aumento de la poscarga, retención de sal y líquidos, alteraciones electrolíticas y arritmias. La vasopresina es una hormona hipofisaria que también se halla activada en la IC y que, al tener un papel importante en la regulación del aclaramiento de agua libre, contribuye a reducir su excreción y, en consecuencia, favorece la hiposmolaridad. Estos mecanismos compensadores se manifiestan en el sistema venoso por un aumento de la presión venosa secundario a la hipervolemia, y en el sistema arterial por un aumento de las resistencias periféricas. Para compensar la vasoconstricción debida a la activación simpática y del sistema renina-angiotensina, se estimulan otras hormonas con efecto vasodilatador como son los péptidos natriuréticos. Existen tres tipos de péptidos, el péptido natriurético C o endotelial, el auricular que se libera cuando aumenta la tensión de estiramiento de la aurícula derecha y el péptido natriurético cerebral (BNP) que lo hace cuando aumenta la tensión de la pared del ventrículo izquierdo. Ambos dan lugar a vasodilatación y natriuresis, en un intento por contrarrestar los efectos maladaptativos inducidos por la activación neurohormonal.

Con el tiempo estos mecanismos de compensación empeoran la función ventricular. Así, el aumento sostenido de la poscarga reduce aún más la fracción de eyección y, en consecuencia, el gasto cardíaco, mientras que el aumento del volumen residual aumenta las presiones de llenado (precarga). En definitiva, la historia natural de la IC congestiva es la de un empeoramiento progresivo.

FACTORES DESENCADENANTES

Tan importante como el reconocimiento de la cardiopatía de base es la identificación de las causas desencadenantes de la IC. Una cardiopatía cualquiera, congénita o adquirida, puede existir durante muchos años y acompañarse de escasas o nulas manifestaciones clínicas. Estas pueden

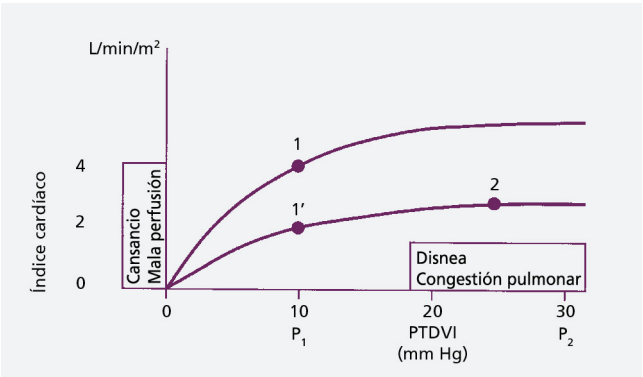


Figura 50-1 Relación entre el gasto cardíaco *(ordenadas)* y la presión telediastólica de llenado del ventrículo izquierdo (PTDVI) como expresión de la precarga *(abscisas)*. (V. explicación en el texto.)

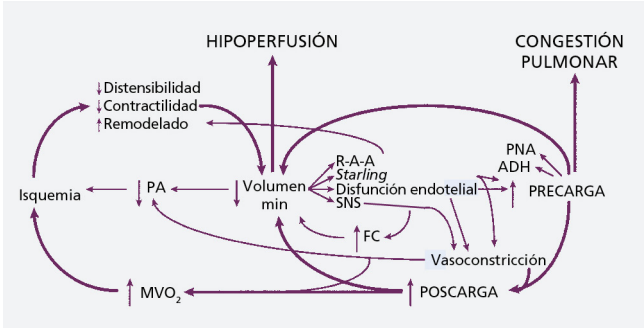


Figura 50-2 Con la disminución del gasto cardíaco se ponen en marcha mecanismos de compensación como son el aumento del tono simpático y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, los cuales inducen un aumento de la poscarga y de la precarga, lo que incrementa el trabajo cardíaco y, a la larga, la disfunción ventricular. ADH: vasopresina; FC: frecuencia cardíaca; MVO_2: consumo de O_2; PA: presión arterial; PNA: péptido natriurético atrial; R-A-A: renina-angiotensina-aldosterona; SNS: sistema nervioso simpático.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

presentarse por primera vez en coincidencia con algún proceso agudo intercurrente que sobrecarga un miocardio lesionado de forma crónica. Seguidamente se analizan las causas desencadenantes más habituales.

Arritmias

Los mecanismos que explican el papel determinante de las arritmias en la IC incluyen: la reducción del tiempo de llenado ventricular y la hipocontractilidad secundaria a taquicardia incesante (taquicardiomiopatía) o fibrilación auricular con frecuencia ventricular rápida, que es una de las causas más frecuentes de descompensación. La disociación de la contracción auricular y ventricular, la pérdida del sincronismo de la contracción ventricular (bloqueos de rama) y los ritmos lentos como en el bloqueo auriculoventricular (AV) también pueden desencadenar IC.

Infecciones

La congestión pulmonar puede facilitar el desarrollo de infecciones respiratorias, si bien cualquier infección puede desencadenar IC. La asociación de fiebre, taquicardia, hipoxemia y aumento de las demandas metabólicas es determinante de la sobrecarga. En la endocarditis bacteriana la destrucción valvular puede provocar IC aguda.

Hipertensión arterial

La elevación brusca y excesiva de las cifras tensionales, como sucede en algunos casos de hipertensión arterial de causa renal o por abandono de la medicación antihipertensiva, puede provocar IC aguda. La hipertensión arterial de larga evolución es la causa más frecuente de hipertrofia ventricular, aunque también puede provocar disfunción ventricular grave; en ambos casos puede causar IC crónica.

Tromboembolia pulmonar

El gasto cardíaco bajo, la estasis circulatoria y la inactividad física favorecen la trombosis venosa profunda, con el consiguiente riesgo de embolia pulmonar. La tromboembolia pulmonar, tanto aguda como crónica, aumenta la presión de las arterias pulmonares, lo que, a su vez, contribuye a dilatar el corazón derecho, empeora la disfunción ventricular derecha y disminuye el gasto cardíaco.

Anemia

El descenso de la capacidad de transporte de oxígeno en la anemia determina que el aumento de las necesidades de oxígeno por parte de los tejidos sólo pueda satisfacerse con un incremento del gasto, lo que puede desencadenar IC aun con un corazón normal. Si existe cardiopatía previa, puede empeorar notablemente los síntomas y se asocia a peor pronóstico, especialmente cuando existe insuficiencia renal concomitante.

Fármacos

Los AINE pueden empeorar la función renal, aumentar la retención de líquidos y agravar la IC. Fármacos con acción inotrópica negativa como el verapamilo pueden desencadenar IC en la disfunción ventricular grave. La administración de glucocorticoides, que causan retención de líquido, de algunos antidiabéticos orales, como las glitazonas, o de algunos antidepresivos también puede dar lugar a IC.

Infarto de miocardio

Un infarto reciente puede desencadenar IC, sobre todo si es extenso. En este caso puede provocar un *shock* cardiogénico, situación de extrema gravedad o un edema agudo de pulmón. También si es pequeño, cuando se asocia a zonas extensas de isquemia periinfarto o determina la ruptura del músculo papilar o del *septum* interventricular.

Estados circulatorios hipercinéticos

Procesos febriles, el embarazo y la tirotoxicosis pueden desencadenar IC, sobre todo si existe una cardiopatía previa.

FORMAS DE PRESENTACIÓN

La IC puede ser aguda o crónica. La IC aguda se define como la que presenta un inicio o empeoramiento rápido de los síntomas que requiere tratamiento urgente. Las causas más frecuentes son la crisis hipertensiva, el infarto de miocardio, la ruptura valvular (mitral o aórtica) o una miocarditis; la IC crónica sigue un curso más lento y es la más comúnmente observada, se desarrolla en pacientes con valvulopatías, cardiomiopatías y cardiopatía isquémica o hipertensiva de larga evolución.

Insuficiencia cardíaca aguda

El edema agudo de pulmón es la forma más grave de IC aguda y se debe a una elevación importante, generalmente súbita, de la presión capilar pulmonar. Cursa con dificultad respiratoria extrema que se debe al paso de líquido al alvéolo pulmonar; hay abundantes estertores audibles incluso a distancia en ambos campos pulmonares y puede existir broncoespasmo asociado. Si no se trata rápidamente, puede ser mortal. El cuadro clásico es inconfundible: el paciente presenta una ansiedad extrema, necesita estar incorporado, transpira en abundancia, está pálido y frío, la respiración es rápida y se acompaña de tiraje, tos y expectoración rosada.

Insuficiencia cardíaca crónica

Suele asociarse a signos congestivos que son consecuencia del fallo ventricular derecho aislado o, más frecuentemente, secundarios a fallo izquierdo. La manifestación clínica más importante es la disnea de esfuerzo. Es importante destacar que cuando un enfermo con IC por disfunción izquierda desarrolla una insuficiencia ventricular derecha, las formas más graves de disnea tienden a disminuir en intensidad y frecuencia, puesto que la incapacidad del ventrículo derecho para aumentar el volumen minuto evita la sobrecarga de líquido en el pulmón. En este caso, la sensación disneica es menor y suelen predominar los signos congestivos como hepatomegalia, edemas e incluso ascitis.

CUADRO CLÍNICO

El fallo de la función de bomba del corazón no produce en sí síntoma alguno. Las manifestaciones clínicas de la IC resultan del trastorno ocasionado en la función de otros órganos.

SÍNTOMAS

Disnea

Traduce el aumento del esfuerzo requerido para la respiración y es el síntoma más frecuente del fallo ventricular izquierdo. Al principio se observa sólo durante el ejercicio importante. A medida que la IC progresa, esfuerzos cada vez menores ocasionan disnea que, en fases más avanzadas, puede darse incluso en reposo. La disnea es secundaria, como se ha indicado, a la elevación de la presión de llenado ventricular izquierdo, que determina un aumento de la presión media de la aurícula y de las presiones venosa y capilar pulmonares. Al elevarse la presión venosa pulmonar por encima del límite máximo de la normalidad (12 mm Hg), las venas pulmonares se distienden y, cuando se alcanza la presión oncótica del plasma (25-30 mm Hg), hay trasudación del líquido capilar al espacio intersticial. En estas condiciones puede producirse edema intersticial que reduce la distensibilidad del pulmón. El oxígeno consumido en el acto de respirar aumenta a causa del mayor trabajo realizado durante la inspiración; ello, unido a la reducción del aporte de oxígeno, contribuye a la sensación de falta de aire.

Ortopnea

El paciente que refiere ortopnea, es decir, disnea de decúbito, utiliza con frecuencia varias almohadas para dormir; y la sensación subjetiva de ahogo disminuye al incorporarse. En los casos de IC avanzada el paciente no puede descansar acostado y debe permanecer semisentado toda la noche.

Disnea paroxística nocturna

El término *disnea paroxística nocturna* se refiere a los episodios de disnea aguda que despiertan al paciente. Suele aliviarse cuando el

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

paciente se incorpora y deja las piernas colgando fuera de la cama para disminuir el retorno venoso. Algunos pacientes encuentran alivio al sentarse frente a una ventana abierta.

Asma cardíaca

No es otra cosa que el broncoespasmo secundario a la propia IC, el edema peribronquial suele ser la causa. Puede aparecer con el esfuerzo u ocurrir de forma espontánea de noche.

Tos

Otros síntomas, como la tos, pueden ser una expresión de IC izquierda, en particular cuando se presenta con el primo-decúbito; en general, esta tos no es productiva.

Nicturia

Con frecuencia, el sueño es interrumpido por la necesidad de orinar. Hay que tener en cuenta que en la IC la cantidad de orina emitida por la noche es relativamente mayor que la diurna (nicturia).

Sudoración

En algunos casos hay sudoración abundante debido a que el calor no se disipa adecuadamente por la vasoconstricción cutánea. En otros puede ser una manifestación de bajo gasto cardíaco.

Fatiga o cansancio

La sensación de fatiga o debilidad muscular es inespecífica, pero son síntomas comunes de IC que dependen de la reducción del gasto cardíaco y de la disfunción endotelial que limita el flujo a las extremidades durante el ejercicio. La fatiga extrema puede confundirse en ocasiones con cuadros de depresión.

Hepatalgia

La hepatomegalia congestiva puede producir dolor en el hipocondrio derecho o en el epigastrio, descrito por el enfermo como sensación de pesadez. Esta molestia, atribuida a la distensión de la cápsula hepática, puede ser muy acusada si el hígado aumenta de tamaño con rapidez, como en la insuficiencia ventricular derecha aguda.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Inspección

En reposo, los pacientes con IC ligera o moderada suelen presentar un aspecto normal. Sin embargo, pueden manifestar disnea con el ejercicio o al adoptar el decúbito. En la IC aguda, el aspecto del enfermo es de gravedad, el pulso suele ser rápido y su amplitud está disminuida. Los pacientes con IC avanzada se muestran fatigados y disneicos, y su presión arterial suele ser baja. La reducción del gasto cardíaco ocasiona vasoconstricción, que se manifiesta por palidez y frialdad de las extremidades y, por último, por cianosis. En los últimos estadios de la IC puede producirse un estado de caquexia cuyo origen suele ser multifactorial. Pueden contribuir al mismo una mayor activación neurohormonal, el aumento de citocinas circulantes, especialmente del factor de necrosis tumoral, la reducción de las hormonas anabólicas, la enteropatía con pérdida de proteínas y la disminución de la ingesta por inapetencia.

Auscultación pulmonar

En la auscultación pulmonar suelen detectarse estertores de estasis que se producen como resultado de la trasudación del contenido capilar al alvéolo pulmonar. Se trata de estertores húmedos, de carácter crepitante, simétricos, que se auscultan durante la inspiración y no se modifican con la tos. Se detectan sobre todo en el plano posterior del tórax y en las bases pulmonares, aunque a veces son más difusos, como en el edema agudo de pulmón. A veces, la congestión bronquial puede determinar la aparición de sibilancias.

Signos congestivos

En la IC crónica suele haber signos de congestión que se manifiestan cuando se produce disfunción ventricular derecha, tanto aislada como secundaria al fallo izquierdo. El aumento de la presión venosa sistémica se detecta fácilmente mediante inspección de las venas yugulares, cuya distensión es una buena aproximación a la presión de la aurícula derecha. Cuando el fallo ventricular derecho es ligero, el pulso venoso yugular puede ser normal, aunque se eleva al comprimir de forma sostenida (durante 1 min) la región periumbilical (reflujo hepatoyugular). La hepatomegalia de estasis suele preceder al desarrollo de edemas. Si se ha producido rápidamente o es reciente, la palpación del borde hepático, en general liso, resulta dolorosa. En cambio, la palpación del hígado de estasis crónica puede ser absolutamente indolora. En ocasiones (insuficiencia tricuspídea grave) es pulsátil. Cuando la hipertensión venosa es grave y prolongada puede producirse también esplenomegalia. La presencia de reflujo hepatoyugular, que es un signo útil en el diagnóstico diferencial de las hepatomegalias, pone a la vez de manifiesto congestión hepática y la incapacidad del ventrículo derecho de asumir el aumento transitorio del retorno venoso. El edema suele ser simétrico y se localiza en las partes declives. Por ello, en el enfermo ambulatorio aparece primero en la región maleolar, en particular al final del día, mientras que en el paciente encamado suele localizarse en la región sacra.

En la IC de larga evolución, los edemas pueden generalizarse y aparecer ascitis (con frecuencia exudativa) y, en casos extremos, edema en la pared abdominal y en los genitales. La presencia de ascitis indica en general hipertensión venosa de larga evolución. En los pacientes con lesiones de la válvula tricúspide y en la pericarditis constrictiva, la ascitis es más frecuente que el edema subcutáneo. El edema periférico crónico se acompaña de induración y aumento de la pigmentación de la piel del área pretibial. La retención de líquido puede manifestarse inicialmente por un aumento del peso corporal. El derrame pleural puede ocurrir lo mismo en la IC derecha como en la izquierda, ya que las venas pleurales drenan tanto en el circuito venoso sistémico como en el pulmonar.

Manifestaciones cardíacas

En general, la IC por disfunción sistólica se acompaña de cardiomegalia, mientras que en la disfunción diastólica o en la pericarditis constrictiva el tamaño del corazón suele ser normal. En el primer caso, dado que el ventrículo izquierdo es el más comúnmente afectado, la palpación revelará un desplazamiento del ápex a la izquierda. El crecimiento del ventrículo derecho se reconoce por la palpación de un latido enérgico junto al borde esternal izquierdo. El ruido de galope ventricular (tercer ruido), aunque no es específico, constituye un valioso dato de IC cuando se detecta. En las sobrecargas de volumen (insuficiencia mitral y aórtica y cortocircuitos de izquierda a derecha) la auscultación de un tercer ruido no debe homologarse necesariamente a IC. El galope auricular (cuarto ruido) es un indicador menos específico de IC. Suele acompañar a las sobrecargas de presión y se origina como consecuencia de una contracción auricular enérgica, que ha de vencer la resistencia ejercida por un ventrículo rígido. La presencia de soplos sistólicos, de insuficiencia mitral y tricúspide, es secundaria a la dilatación del ventrículo correspondiente. La hipertensión pulmonar secundaria al fallo izquierdo es responsable del aumento de intensidad del componente pulmonar del segundo ruido, que puede exceder la del componente aórtico.

CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

La *New York Heart Association* (NYHA) estableció una clasificación funcional de los pacientes atendiendo al nivel de esfuerzo físico requerido para la producción de síntomas. A pesar de sus limitaciones, esta clasificación es útil, pues permite comparar grupos de pacientes, así como un determinado paciente consigo mismo a lo largo del tiempo:

- *Clase I.* No hay limitaciones. La actividad física habitual no produce fatiga excesiva, disnea ni palpitaciones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

- *Clase II.* Limitación ligera de la actividad física. El enfermo no presenta síntomas en reposo. La actividad física habitual produce fatiga, disnea, palpitaciones o angina.
- *Clase III.* Limitación notable de la actividad física. Aunque en reposo no hay síntomas, estos se manifiestan con niveles bajos de actividad física.
- *Clase IV.* Incapacidad de llevar a cabo actividades en ausencia de síntomas. Estos pueden estar presentes incluso en reposo.
- La clase funcional de un paciente puede variar a lo largo del seguimiento y mejorar en respuesta al tratamiento.

CLASIFICACIÓN SEGÚN EL GRADO EVOLUTIVO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Se establece la siguiente clasificación:

- *IC en fase A.* Incluye los pacientes con factores de riesgo de presentar IC, como hipertensión arterial, diabetes mellitus o dislipemia. Iniciar medidas de prevención.
- *IC en fase B.* Incluye los pacientes con alteración orgánica cardíaca, ya sea disfunción sistólica o diastólica, pero que todavía no han presentado signos ni síntomas de IC. Iniciar tratamiento para retrasar la aparición de los síntomas.
- *IC en fase C.* Incluye los pacientes con afectación cardíaca que presentan o han presentado síntomas y signos de IC. Deben recibir tratamiento para mejorar los síntomas y el pronóstico de la IC.
- *IC en fase D.* Incluye los pacientes con IC avanzada, con síntomas refractarios al tratamiento médico e importante incapacidad para las actividades diarias más comunes. Son candidatos a trasplante cardíaco, asistencia ventricular (AV) o medidas paliativas.

La IC avanzada suele asociarse a diversos grados de insuficiencia renal *(síndrome cardiorrenal)* que es de causa multifactorial. El bajo gasto cardíaco puede reducir la perfusión renal, la activación neurohormonal causa vasoconstricción tanto de la arteriola aferente como de la eferente, el aumento de la presión venosa también dificulta la perfusión del riñón y finalmente, comorbilidades como la diabetes mellitus o la hipertensión arterial pueden contribuir a la aparición de insuficiencia renal. La importancia del síndrome cardiorrenal se debe a que su presencia empeora notablemente el pronóstico y los síntomas de la IC y también dificulta su tratamiento, ya que el aumento de la creatinina sérica obliga a reducir la dosis de inhibidor de la ECA (IECA) y además favorece la resistencia a los diuréticos. La anemia asociada a la insuficiencia renal puede agravar los síntomas de la IC.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

EXAMEN RADIOLÓGICO

La radiografía de tórax permite apreciar el tamaño y la configuración de la silueta cardíaca. Cuando hay cardiomegalia, el índice cardiotorácico está aumentado. La congestión pulmonar se detecta fácilmente en la radiografía de tórax. En condiciones normales, debido al efecto de la presión hidrostática, las venas de los lóbulos inferiores son más prominentes que las apicales en bipedestación. La relación entre el tamaño de las venas apicales y basales se altera cuando se produce hipertensión pulmonar; en tales circunstancias, las venas de las porciones superiores aparecen distendidas en relación con las de los lóbulos inferiores. El aumento de la presión arterial pulmonar se manifestará por la dilatación de las sombras hiliares correspondientes a cada una de las arterias pulmonares, derecha e izquierda. El edema intersticial se produce por la acumulación de líquido alrededor del capilar pulmonar. Con la acumulación de líquido, los tabiques interlobulillares situados en la periferia del pulmón se hacen visibles, en particular en los lóbulos de la base. Aparecen entonces como densidades lineales bien definidas, en general horizontales, próximas a la superficie pleural y con una longitud de 1-3 cm *(líneas B de Kerley)*. Las líneas más largas que se extienden desde el hilio hacia la periferia en las porciones alta y media del pulmón *(líneas A de Kerley)* corresponden a las conexiones interlobulares existentes a este nivel. Cuando el líquido se acumula en los espacios interlobulares puede remedar un tumor (imágenes seudotumorales), una neumonía o un infarto pulmonar. La desaparición de estas imágenes con el tratamiento diurético confirma su origen. El edema alveolar se reconoce sin dificultad, ya que determina la aparición de la imagen característica «en alas de mariposa», constituida por exudados confluentes en los hilios pulmonares. El borramiento de los ángulos costofrénicos o costovertebrales sugiere la existencia de derrame pleural o una elevación del hemidiafragma correspondiente.

EXÁMENES DE LABORATORIO

El análisis de orina puede mostrar una proteinuria discreta. El nitrógeno ureico y la creatinina pueden elevarse ligeramente. La disfunción hepática se manifiesta por un aumento ligero de la bilirrubina y de las enzimas hepáticas: aspartato-aminotransferasa (AST), alanina- aminotransferasa (ALT), gamma-glutamiltransferasa (GGT) y lactato-deshidrogenasa (LDH). En casos de congestión hepática aguda las cifras de bilirrubina y las enzimas hepáticas pueden elevarse muy significativamente. El ionograma es normal, aunque la restricción de sodio y la incapacidad para excretar agua pueden conducir a una hiponatremia por dilución. El tratamiento diurético prolongado y la activación neurohormonal pueden inducir hiponatremia en ausencia de congestión. La administración de diuréticos también puede causar hipopotasemia, efecto que queda minimizado si se asocia al tratamiento un IECA o antagonista de la aldosterona. Debe también analizarse la tirotropina para descartar hiper- o hipotiroidismo.

Las concentraciones plasmáticas elevadas de péptido natriurético cerebral (BNP o NT-pro-BNP) son útiles para el diagnóstico de IC. Los valores en plasma de BNP aumentan cuando aumenta la presión telediastólica ventricular izquierda, por lo que se encuentran elevados en la IC descompensada. Una concentración normal o baja de BNP en un paciente sin tratamiento hace poco probable el diagnóstico de IC, por lo que es especialmente útil para establecer el diagnóstico diferencial con otras causas de disnea. Hay que tener presente que pacientes con IC compensada o con tratamiento pueden tener valores de BNP próximos a la normalidad; las cifras de BNP muy elevadas en estos pacientes constituyen un signo de mal pronóstico.

ELECTROCARDIOGRAMA

No hay datos electrocardiográficos específicos de IC, aunque el trazado de estos pacientes suele ser siempre anormal debido a la gravedad de la cardiopatía de base.

ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER

Es la técnica básica para confirmar y establecer la causa etiológica de la IC, además de ser útil para valorar la gravedad de la disfunción ventricular. Permite apreciar la anatomía y la función cardíaca con gran fidelidad y distinguir entre disfunción diastólica y sistólica. Es útil para determinar la presencia de hipertrofia ventricular y valorar si hay obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo en caso de miocardiopatía hipertrófica obstructiva, así como para valorar la infiltración miocárdica típica de la miocardiopatía restrictiva. La existencia de trabeculación ventricular anómala permite diagnosticar la *miocardiopatía no compactada*. Es además la técnica de elección para estudiar cardiopatías congénitas y valvulares. Permite analizar la morfología valvular y establecer el diagnóstico y gravedad de las alteraciones valvulares, tanto en caso de insuficiencia como de estenosis. La vía transesofágica permite detectar verrugas, rotura de cuerdas u otras alteraciones valvulares y es básica para el diagnóstico de endocarditis bacteriana, tumores cardíacos, cortocircuitos y otras anomalías menos frecuentes que pueden ser causa de IC.

El diagnóstico de disfunción diastólica se establece cuando la IC se asocia a función ventricular preservada y existe evidencia de alteración de la relajación. Esta se manifiesta inicialmente por una disminución de la velocidad pico transmitral y una disminución del cociente E/A. Cuando la disfunción es grave existe un patrón restrictivo con

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

elevación de la velocidad E pico, un tiempo de desaceleración acortado (< 160 ms) y un aumento de la relación E/A. En las fases intermedias existe lo que se denomina *patrón seudonormalizado,* ya que el cociente E/A y el tiempo de desaceleración pueden ser normales. En este caso el Doppler tisular permite demostrar una reducción de la velocidad pico E'; cuando la relación E/E' es superior a 15, es indicativo de aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo. La disfunción diastólica suele ir acompañada de dilatación auricular y, cuando se asocia a hipertensión arterial, de hipertrofia ventricular.

La reducción de la fracción de eyección define la disfunción sistólica, que en ocasiones puede ser asintomática, como después de un infarto de miocardio, pero que generalmente se asocia a IC sintomática. El aumento de los diámetros ventriculares y la reducción de la excursión diastólica de la válvula mitral (como expresión de un gasto cardíaco bajo) se observan en fases avanzadas de la enfermedad, en las que también existen patrones de llenado ventricular de tipo restrictivo, generalmente asociados a un peor pronóstico. La valoración de la gravedad de la hipertensión pulmonar, posible siempre que exista insuficiencia tricuspídea, constituye un dato adicional que permite establecer la gravedad de la IC. El análisis de la motilidad ventricular permite el diagnóstico de infarto de miocardio y aneurisma ventricular, aunque en la cardiopatía isquémica grave, con reducción intensa de la motilidad global, es difícil establecer el diagnóstico diferencial con la miocardiopatía dilatada idiopática.

RESONANCIA MAGNÉTICA

Esta técnica permite el estudio anatómico y funcional del corazón con gran precisión, por lo que su uso se ha incrementado en los últimos años en detrimento de las técnicas isotópicas. Se utiliza para valorar la anatomía, función, remodelado y masa ventricular. Permite diagnosticar la existencia de no compactación, analizar las estructuras valvulares y es especialmente útil en las cardiopatías congénitas complejas por su gran precisión anatómica. Con la administración de gadolinio i.v. podemos ver si hay realce tardío de gadolinio y valorar la extensión de un infarto de miocardio, el miocardio viable residual y la presencia de fibrosis miocárdica.

VENTRICULOGRAFÍA ISOTÓPICA

Permite la determinación de la fracción de eyección y los volúmenes ventriculares, aunque es menos precisa que el ecocardiograma y la RM.

CATETERISMO CARDÍACO

En general, el diagnóstico de IC no requiere la práctica de un cateterismo cardíaco. Sin embargo, la introducción de un catéter de Swan-Ganz está justificada en caso de inestabilidad hemodinámica. La posibilidad de medir el gasto cardíaco y las presiones de llenado de ambos ventrículos es útil en el *shock* cardiogénico para valorar la eficacia del tratamiento y, en fases avanzadas, para valorar la reversibilidad de la hipertensión pulmonar antes de proceder a un trasplante de corazón. La coronariografía, aunque no suele ser necesaria, puede resultar aconsejable en pacientes con IC de causa no filiada, ya que permite detectar la existencia de cardiopatía isquémica subclínica susceptible de mejorar con revascularización. La biopsia endomiocárdica suele aportar escasa información diagnóstica y debería reservarse para aquellos casos con IC aguda no filiada con sospecha de miocarditis aguda o miocardiopatía infiltrativa.

REGISTRO DE HOLTER

No es de utilidad para el diagnóstico de IC. Puede ser útil para detectar episodios de fibrilación auricular paroxística asintomáticos o arritmias ventriculares graves.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es doble: mejorar los síntomas y el pronóstico de la IC. Con las medidas generales de control consideradas clásicas y el tratamiento recomendado en las Guías de Tratamiento de la IC de la *European Society of Cardiology* y *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC) se consigue mejorar los síntomas y reducir la mortalidad.

MEDIDAS GENERALES

Ejercicio

En los pacientes con IC descompensada se aconseja el reposo hasta la mejoría. Los pacientes estables con IC crónica suelen adaptar la actividad física a sus posibilidades. Actualmente se aconseja mantener un cierto nivel de ejercicio de forma habitual, ya que con el ejercicio mejoran la perfusión periférica y la capacidad funcional del paciente. Es aconsejable caminar (de tres a cinco veces por semana, ~20-30 min), siempre evitando los esfuerzos isométricos o extenuantes. Son muy recomendables los programas de rehabilitación controlados.

Supresión del hábito tabáquico

Suprimir el hábito tabáquico debe ser una de las primeras recomendaciones, ya que la nicotina aumenta la vasoconstricción periférica y el consumo de oxígeno miocárdico, y puede agravar la disnea.

Dieta

La reducción de peso del paciente obeso forma parte del tratamiento de la IC, puesto que el sobrepeso aumenta el trabajo del corazón. Por la misma razón debe reducirse el consumo de alcohol que, además, es un tóxico miocárdico. La disminución de la ingesta de sal en los pacientes con IC ligera puede aliviar los síntomas. En los casos de IC grave, el control de la ingesta de sodio ha de ser estricto, aun cuando se empleen de forma concomitante diuréticos.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca con disfunción ventricular

Cuando la IC se debe a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, el tratamiento debe iniciarse cuando la fracción de eyección sea inferior al 45%-50%, aunque el paciente se halle asintomático (fases B y C de IC de la AHA/ACC), los fármacos de elección son un IECA o un antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA) en caso de contraindicación al IECA, acompañado de un bloqueante β-adrenérgico y un diurético. Si a pesar de este tratamiento persisten los síntomas (clases funcionales II a IV), debe añadirse un antagonista de la aldosterona: eplerenona o espironolactona.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Constituyen la primera línea de tratamiento de la IC en pacientes con reducción de la fracción de eyección, tanto asintomáticos como si presentan síntomas de congestión o sólo disnea de esfuerzo. De hecho, todos los pacientes con IC deben recibir tratamiento con un IECA si no existen contraindicaciones para el mismo. Estos fármacos se introdujeron en el tratamiento de la IC como vasodilatadores, ya que reducen la precarga, la poscarga y aumentan el gasto cardíaco sin aumentar la frecuencia cardíaca. El beneficio más importante se debe a su capacidad para atenuar la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como para modular la activación simpática. Además, evitan la degradación de las bradicininas, que tienen efectos vasodilatadores y son responsables de la aparición de tos irritativa.

En pacientes con depresión de la función ventricular y síntomas de IC, los IECA mejoran la sintomatología, disminuyen el número de hospitalizaciones y reducen la mortalidad. Se ha demostrado que mejoran el pronóstico después de un infarto de miocardio, sobre todo cuando existe disfunción ventricular residual. Así, los pacientes tratados con IECA tienen menos ingresos por IC descompensada, menor incidencia de reinfarto y menor mortalidad. Los efectos adversos más frecuentes son la hipotensión, el aumento de creatinina sérica, la hiperpotasemia, el angioedema y la tos. Con frecuencia es difícil diferenciar la tos irritativa secundaria a insuficiencia ventricular izquierda de la provocada por los IECA. La tos suele ser bien tolerada por el paciente, aunque en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

algunos casos puede obligar a la suspensión del fármaco. Debe evitarse la diuresis excesiva asociada al inicio del tratamiento, ya que favorece la hipotensión, y han de vigilarse estrechamente los niveles séricos de potasio siempre que se asocien a diuréticos ahorradores de potasio. Si surgen efectos adversos, siempre hay que valorar si desaparecen al reducir la dosis, antes de retirar definitivamente el fármaco. Las contraindicaciones de los IECA son la existencia de estenosis bilateral de la arteria renal y la sensibilización, ya que puede producir angioedema. Los IECA disponibles y su dosificación recomendada se resumen en la tabla 50-1.

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

Estos fármacos bloquean de forma selectiva el receptor AT_1 y evitan así los efectos derivados de la unión de la angiotensina II con el receptor. Al igual que los IECA, inhiben el sistema renina-angiotensina, por lo que tienen efectos similares, aunque a diferencia de ellos no evitan la degradación de las bradicininas. Así se explica por qué la tos no constituye un efecto secundario de los ARA. Comparativamente a los IECA, los ARA no reducen en mayor medida la mortalidad, por lo que los IECA son todavía el primer fármaco que elegir. No obstante, se acepta seguir el tratamiento con ARA si el paciente ya lo tomaba antes del diagnóstico de IC. Están indicados siempre que existan contraindicaciones para los IECA. También pueden producir hiperpotasemia e hipotensión arterial, aunque en general son bien tolerados. No es aconsejable la asociación de ambos fármacos, junto con antagonistas de la aldosterona por el alto riesgo de hiperpotasemia, hipotensión y deterioro de la función renal. Los agentes más utilizados son el valsartán, losartán y el candesartán cilexetil (tabla 50-2).

Recientemente, un nuevo fármaco (LCZ696) inhibidor de la angiotensina y la neprilisina ha logrado reducir tanto la mortalidad global como los ingresos hospitalarios por IC descompensada, comparado con enalapril.

Bloqueantes β-adrenérgicos

Están indicados en la IC por disfunción ventricular izquierda. Reducen los efectos adversos del aumento de la activación simpática, disminuyen la frecuencia cardíaca y el trabajo del corazón. Se ha demostrado que los bloqueantes β-adrenérgicos mejoran la fracción de eyección y limitan el remodelado ventricular, la activación neurohormonal y las arritmias. Cuando se administran conjuntamente con los IECA se consigue un bloqueo del sistema neurohormonal más completo, por lo que forman parte del tratamiento de primera línea de la IC crónica. Hoy está ampliamente demostrado que los bloqueantes β reducen la mortalidad (tanto la mortalidad global como la muerte súbita), la morbilidad y el número de reingresos por IC descompensada. Los bloqueantes β-adrenérgicos, en general, son bien tolerados incluso en pacientes con IC avanzada, en los que se ha observado una importante mejoría del pronóstico. No obstante, hay que tener cautela al administrar estos agentes en pacientes en los que la retención hídrica no esté totalmente controlada; aún están contraindicados en la insuficiencia ventricular izquierda aguda, en la disfunción valvular grave no corregida quirúrgicamente y en los trastornos de la conducción que cursan con bloqueo AV. En pacientes con disfunción ventricular izquierda estable sin signos de descompensación deben iniciarse en dosis bajas, sin olvidar que la mejoría clínica no se hace evidente hasta transcurrido al menos 1 mes de tratamiento. Durante los primeros días pueden incluso empeorar los síntomas, lo que en algunos casos hace necesario aumentar temporalmente la dosis de diurético.

Las propiedades de los diferentes bloqueantes β-adrenérgicos utilizados en el tratamiento de la IC se muestran en la tabla 50-3. El más utilizado es el carvedilol, que no es cardioselectivo y tiene además un cierto efecto vasodilatador. Entre los cardioselectivos, se recomiendan el metoprolol, el bisoprolol y el nebivolol. Los bloqueantes β-adrenérgicos deben iniciarse en dosis bajas para luego aumentar poco a poco según tolerancia hasta la dosis máxima terapéutica (v. tabla 50-3). Cuando un paciente que está en tratamiento con β-bloqueantes presenta una descompensación de su IC la dosis debe reducirse; se aconseja no retirar el tratamiento totalmente, salvo en casos de IC grave con compromiso hemodinámico.

Diuréticos

En la actualidad se dispone de una amplia gama de diuréticos y para su elección deben tenerse en cuenta la gravedad de la IC. Conviene evitar el tratamiento excesivo y, en particular, la hipovolemia resultante que puede reducir el gasto cardíaco y alterar la función renal. Además, los diuréticos estimulan la liberación de renina, y, por tanto, aumentan la activación neurohormonal. Por ello, deben asociarse siempre que sea posible, a IECA y bloqueantes β-adrenérgicos y una vez estabilizado el paciente deben reducirse a la mínima dosis necesaria para evitar la congestión. Aunque son muy eficaces para mejorar los síntomas, con la excepción de los antagonistas de la aldosterona, no se dispone de estudios que hayan analizado su impacto sobre el pronóstico. Las dosis de los diferentes diuréticos se muestran en la tabla 50-4.

Tiazidas

La clorotiazida y la hidroclorotiazida se emplean a menudo en razón de su eficacia por vía oral que permite, al menos en la IC ligera, menor rigidez en el control de la ingesta de sal. Debido a que favorecen el intercambio sodio-potasio hay que vigilar el riego de caliuria aumentada. Por ello, la administración de tiazidas, si no se asocia a un IECA, debe acompañarse de suplementos de potasio o de diuréticos ahorradores de potasio. Las tiazidas disminuyen el flujo renal, hecho que se ha de tener presente cuando la función renal está comprometida.

Tabla 50-1 Dosis recomendadas de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

FÁRMACO	DOSIS INICIAL	DOSIS OBJETIVO	DOSIS MÁXIMA
Captopril	6,25 mg/8-12 h	150 mg/día	300 mg/día
Enalapril	2,5 mg/día	20 mg/día	40 mg/día
Ramipril	1,25 mg/día	10 mg/día	10 mg/día
Quinapril	2,5 mg/día	20 mg/día	40 mg/día
Lisinopril	2,5 mg/día	20 mg/día	40 mg/día

Tabla 50-2 Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II)

FÁRMACO	DOSIS DIARIA (mg)
CON EFECTOS DOCUMENTADOS SOBRE REDUCCIÓN DE MORTALIDAD/HOSPITALIZACIONES	
Candesartán cilexetil	4-32
Valsartán	80-320
OTROS DISPONIBLES	
Losartán	50-100
Irbesartán	150-300
Telmisartán	40-80

Tabla 50-3 Dosis recomendadas de bloqueantes β-adrenérgicos

FÁRMACO	DOSIS INICIAL (mg)	DOSIS OBJETIVO (mg)
Carvedilol	3,125/12 h	25/12 h
Bisoprolol	1,25/24 h	10/24 h
Succinato de metoprolol	25/12 h	100/12 h
Nebivolol	1,25/24 h	10/24 h

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 50-4 Diuréticos

GRAVEDAD DE LA CONGESTIÓN	DIURÉTICO	DOSIS (mg/día)	EFECTO MÁXIMO
Leve-moderada	Hidroclorotiazida, o	25-50 (p.o.)	4 h
	Furosemida, o	20-40 (p.o.)	1-2 h
	Torasemida, o	5-10 (p.o.)	2 h
	Bumetanida	0,5-1 (p.o.)	1-3 h
Grave	Furosemida, o	40-100 (p.o. o i.v.)	30 min
		5-40 mg/h infusión	
	Torasemida, o	20-100 (p.o. o i.v.)	60 min
	Bumetanida	1- 4 (p.o. o i.v.)	15-45 min
	Espironolactona	25-100	72 h
	Eplerenona	25-50	1,5 h

Diuréticos de asa

Actúan en el asa de Henle, tienen un efecto diurético muy potente. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la reabsorción del ion cloro en el limbo ascendente del asa de Henle, con un aumento de la excreción de sodio y agua. Al contrario que las tiazidas, aumentan el flujo renal y, al igual que ellas, inhiben débilmente la anhidrasa carbónica en el túbulo proximal. También pueden causar hipopotasemia, hiponatremia, hiperuricemia e hiperglucemia. Son eficaces tanto por vía oral como por vía intravenosa, y están indicados en cualquier forma de IC; por su rapidez de acción, son particularmente útiles en el edema agudo de pulmón. La furosemida tiene cierto efecto vasodilatador venoso, que se manifiesta ya pocos minutos después de su administración, y puede ser de interés en el tratamiento de la IC aguda. Este diurético es ototóxico, en particular cuando se administra a altas dosis en pacientes con insuficiencia renal, y también puede ocasionar pancreatitis aguda. La torasemida tiene mejor biodisponibilidad que la furosemida y produce menor urgencia miccional, por lo que se tolera mejor. Cuando hay resistencia a los diuréticos, estos pueden administrarse de forma i.v. continua. Otro diurético de este grupo, aunque menos usado, es la bumetanida, que puede administrase también p.o. e i.v.

Aunque entre los efectos secundarios de las tiazidas y diuréticos de asa hay que mencionar la hipopotasemia, en la actualidad suele ser poco frecuente debido al tratamiento concomitante con IECA o ARA-II, que retienen potasio. Con todo, puede aún darse cuando los diuréticos se administran por vía i.v. y en dosis altas, o bien cuando el paciente no recibe IECA o ARA-II. Los suplementos de potasio pueden administrarse p.o. o i.v. (60- 120 mEq de potasio en 500 mL de solución glucosada al 5% en 4 h). Los diuréticos pueden producir alcalosis hipoclorémica, secundaria a la eliminación de sodio, que acarrea un aumento de la excreción de cloruros y favorece la reabsorción de bicarbonatos, se trata con acetazolamida 0,5 mg i.v. Aunque es poco frecuente, la administración prolongada de diuréticos en dosis altas puede producir hiponatremia, especialmente si se asocia a una restricción drástica de sodio. Por el contrario, la hiponatremia por dilución, presente en algunos casos de IC grave, es un signo de mal pronóstico, que se suele acompañar de oliguria y edemas generalizados; su tratamiento no es fácil, debe procederse ante todo a reducir el aporte hídrico y de sal, al tiempo que se instaura el tratamiento diurético.

Antagonistas de la aldosterona

Su indicación inicial como diuréticos ha quedado sobrepasada por su importante efecto sobre la reducción de la mortalidad en la IC. El mecanismo por el que ejerce esta acción beneficiosa está poco esclarecido. Inhiben los receptores de la aldosterona y los receptores mineralocorticoides (MC), y la espironolactona inhibe además los receptores de la progesterona, mientras que la eplerenona no. Como diuréticos antagonizan competitivamente la acción de la aldosterona sobre el túbulo distal, lo que favorece la excreción de sodio y agua y la retención de potasio. Se han asociado a reducción de los marcadores de degradación del colágeno y a mejoría del remodelado ventricular, lo cual puede explicar su impacto sobre el pronóstico de la IC. La espironolactona, asociada a los IECA reduce la mortalidad de los pacientes con IC avanzada (clase funcional III y IV). Por su bloqueo no selectivo de los receptores MC, puede producir ginecomastia o mastalgia. La eplerenona, añadida al tratamiento habitual (IECA y β-bloqueantes), ha demostrado capacidad para reducir la mortalidad global en pacientes con diabetes mellitus o disfunción ventricular e IC después de un infarto de miocardio y recientemente, también se ha confirmado este efecto beneficioso sobre la mortalidad en pacientes con FE inferior al 30%, en clase funcional II, con un ingreso previo de causa cardiovascular

Con la asociación de IECA y antagonistas de la aldosterona hay que vigilar la aparición de hiperpotasemia que puede llegar a ser grave (igual o superior a 6 mEq/dL) en un 2% de los pacientes. Se recomienda realizar control del potasio sérico 1 semana después de iniciar el tratamiento, al cabo de 1 mes y cada 4 meses.

Antagonistas de la vasopresina

Constituyen un nuevo tipo de diuréticos que inactivan los receptores V_2 de la vasopresina. El tolvaptán, el agente más representativo de este grupo, es muy eficaz para reducir los edemas ya que produce una diuresis importante a expensas de aumentar la excreción de agua libre. Aunque no ha demostrado mejorar el pronóstico de la IC, ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la hiponatremia por dilución refractaria a las medidas habituales.

Digitálicos

Potencian la acción vagal sobre el corazón y disminuyen el grado de activación neurohormonal. El efecto inotrópico es consecuencia de la inhibición de la ATPasa de la membrana, con lo que se bloquea la bomba de sodio, con un aumento de la concentración intracelular de sodio y también de calcio. La disminución del potencial de reposo favorece la aparición de extrasístoles. La digital alarga el período refractario funcional de la unión AV; gracias a ello disminuye la respuesta ventricular en la fibrilación y el flúter. El aumento de la excitabilidad del miocardio explica las arritmias producidas por toxicidad. La utilidad de la digital en la IC del paciente en ritmo sinusal es aún motivo de controversia, ello se debe a la falta de estudios que demuestren mejoría del pronóstico de estos enfermos. En realidad, la digoxina no ha demostrado reducir la mortalidad de pacientes con IC que están en ritmo sinusal, aunque sí se reduce el número de reingresos por IC descompensada. Por ello, la digital ha quedado relegada al control de la frecuencia cardíaca en pacientes con fibrilación/flúter auricular o en la IC con persistencia de síntomas a pesar de IECA o ARA, β-bloqueantes, antagonistas de la aldosterona y diuréticos. En pacientes con disfunción ventricular el beneficio mayor se consigue a concentraciones plasmáticas, inferiores a 1 ng/mL para las mujeres y a 1,3 ng/mL para los varones; en concentraciones más elevadas, aunque no lleguen a ser tóxicas, puede aumentar la mortalidad, especialmente en la cardiopatía isquémica. De hecho, se ha demostrado que la digoxina en dosis bajas tiene un efecto beneficioso modulador de la actividad neurohormonal, mientras que en dosis altas puede predominar el efecto arritmogénico. La dosis diaria de digoxina es de 0,25 mg. Cuando se desea un efecto rápido, generalmente para frenar la fibrilación auricular, es necesario administrar la dosis de saturación, ya que sin ella no se consigue el efecto terapéutico hasta pasados varios días. Su excreción es básicamente renal, por lo que en caso de insuficiencia renal debe reducirse la dosis. Los valores de toxicidad para la digoxina son superiores a 2 ng/mL. El beneficio de la digital es escaso o nulo en la insuficiencia cardíaca con función ventricular preservada y en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva en ritmo sinusal está

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

contraindicada (por el peligro de agravar la obstrucción), así como en el bloqueo AV de segundo y tercer grado.
La intoxicación digitálica en la actualidad es poco frecuente ya que su uso ha disminuido notablemente en el tratamiento de la IC. Los signos clínicos de intoxicación digitálica incluyen náuseas, vómitos y alteraciones de la visión. Pueden aparecer arritmias las más comunes son la extrasistolia ventricular, el bloqueo AV y la taquicardia auricular no paroxística con bloqueo AV variable.

Inhibidores de la corriente I_f del nodo sinusal

El fármaco representativo es la ivabradina, que es un inhibidor específico de la corriente I_f del nodo sinusal, por lo que su efecto se basa en reducir la frecuencia cardíaca. Con ello se reduce el trabajo del corazón, por lo que también se utiliza como antianginoso. En pacientes con IC por disfunción ventricular izquierda (FE < 35%) de origen isquémico, en ritmo sinusal y con una frecuencia cardíaca mayor de 70 latidos/min se ha asociado una reducción de los ingresos hospitalarios por IC, sin modificar la mortalidad cardiovascular. La ivabradina puede ser útil para bajar la frecuencia cardíaca de forma más rápida mientras se realiza la titulación de los β-bloqueantes, que siguen siendo los fármacos de primera elección. En general, la ivabradina se administra en aquellos casos con frecuencia cardíaca elevada a pesar de recibir β-bloqueantes en dosis optimizadas o cuando existe intolerancia a los mismos.

Vasodilatadores orales

El objetivo del tratamiento vasodilatador en la IC es la reducción de la precarga y de la poscarga, con el fin de disminuir la congestión venosa y aumentar el gasto cardíaco. En la IC crónica, pese a mejorar los síntomas, son menos efectivos que los IECA, quizá porque a largo plazo promueven la activación neurohormonal. Su indicación se reduce a casos con contraindicaciones para los IECA o ARA-II. Los más utilizados son, en combinación, hidralazina (300 mg/día) como vasodilatador arterial y dinitrato de isosorbida (20 mg/8 h) como vasodilatador venoso. Esta combinación asociada al tratamiento convencional redujo la mortalidad en pacientes afroamericanos con disfunción ventricular izquierda sintomática. Un inconveniente del uso de la hidralazina es el desarrollo de un síndrome similar al lupus, frecuente cuando se sobrepasan los 200 mg/día. Además, tanto la hidralazina como los nitratos producen un efecto de tolerancia.

Corrección de la anemia y ferropenia

La anemia puede agravar los síntomas en la IC avanzada. Aunque suele ser de causa multifactorial, su corrección con aporte de hierro, si existe ferropenia, y eritropoyetina, si se asocia a insuficiencia renal, puede mejorar los síntomas. La corrección de la ferropenia, aunque no se asocie a anemia, también mejora la capacidad de esfuerzo. El Fe puede administrarse p.o. o i.v. No hay estudios que demuestren que la corrección de la anemia reduzca la mortalidad.

Antiarrítmicos

A excepción de la amiodarona, estos fármacos están contraindicados en la IC, puesto que deprimen la contractilidad y no reducen la mortalidad. La amiodarona puede considerarse en pacientes portadores de un desfibrilador implantable cuando persisten arritmias ventriculares a pesar del tratamiento optimizado de la IC o para mantener el ritmo sinusal después de un cardioversión por fibrilación auricular. Se administra en dosis de impregnación de 200 mg/8 h; la dosis de mantenimiento es de 200 mg/día. Tiene múltiples efectos secundarios que deben vigilarse: depósitos corneales, hiperpigmentación cutánea, fibrosis pulmonar e hipo o hipertiroidismo. La dronedarona, que es similar a la amiodarona pero con menos efectos secundarios, está contraindicada en la IC.

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

Se reserva para los pacientes con fibrilación auricular, paroxística, persistente o permanente (según la escala de $CHDS_2DS_2$-VASc), en, los pacientes con antecedentes de embolia previa o en los que se ha detectado un trombo intraventricular móvil.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA POR DISFUNCIÓN DIASTÓLICA

El tratamiento de la IC por disfunción diastólica puede diferir en algunos aspectos del que se recomienda generalmente al paciente con déficit de la función sistólica. Así, aunque en caso de congestión pulmonar también deben darse diuréticos y vasodilatadores, la reducción excesiva de la precarga puede determinar en este caso una caída drástica del gasto cardíaco y ocasionar hipotensión arterial. Por lo que se refiere a la etiología, es preceptivo prevenir la isquemia, alcanzar un buen control de la presión arterial en la hipertensión arterial y reducir la hipertrofia. La contribución de la contracción auricular al llenado del ventrículo es fundamental en estos pacientes, por lo que debe mantenerse o, en su caso, restaurarse el ritmo sinusal. Cuando se instaura una fibrilación auricular, es básico mantener frecuencias cardíacas controladas para evitar la aparición de IC. Como parte del tratamiento se deben evitar los factores precipitantes. En el hipertenso mal controlado no es infrecuente la aparición de un edema agudo de pulmón de rápida instauración, complicación grave que se asocia a una alta mortalidad y que puede evitarse con un buen control de la hipertensión. Tanto los IECA como los ARA-II están indicados por su efecto antihipertensivo y porque reducen la hipertrofia ventricular; también mejoran la relajación y la distensibilidad ventricular. Los bloqueantes β-adrenérgicos mejoran la relajación cardíaca y reducen la frecuencia cardíaca, efecto deseable ya que alarga la diástole y mejora el llenado ventricular. Los antagonistas del calcio también mejoran la distensibilidad, reducen la hipertrofia ventricular y algunos tienen efecto bradicardizante, tres mecanismos que mejoran la disfunción diastólica en el paciente hipertenso.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA

La IC aguda tiene diferentes formas de presentación en las que se incluye el edema agudo de pulmón, la IC *de novo,* la descompensación de la IC crónica y el *shock* cardiogénico. El objetivo del tratamiento es mejorar los síntomas, conseguir una buena oxigenación y restablecer la estabilidad hemodinámica, además de reducir la mortalidad (cuadro 50-1).

Tratamiento del edema agudo de pulmón

El edema agudo de pulmón secundario al fallo ventricular izquierdo constituye una urgencia médica, ya que pone en peligro la vida del paciente. Por ello, el tratamiento debe instaurarse sin dilación. El paciente ha de mantenerse incorporado, lo que tiende a reducir el retorno venoso al corazón. Debe administrarse morfina por vía s.c. (10-15 mg) o i.v. (5 mg inyectados lentamente, en 2-3 min). El efecto beneficioso de la morfina se debe a su acción vasodilatadora pulmonar y sistémica, y a la reducción del trabajo respiratorio y del estrés del paciente. Para mejorar la hipoxemia conviene administrar oxígeno, preferentemente con presión

Cuadro 50-1 Tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda por disfunción sistólica

TRATAMIENTO INICIAL
Oxígeno/CPAP
Furosemida/vasodilatador

TRATAMIENTO SEGÚN LA EVALUACIÓN CLÍNICA REALIZADA POR INESTABILIDAD HEMODINÁMICA
PAS > 100 mm Hg: vasodilatador (nitroglicerina o nitroprusiato)
PAS: 85-100 mm Hg: vasodilatador y/o inotrópicos (dobutamina, milrinona, levosimendán)
PAS < 85 mm Hg: descartar hipovolemia; administrar inotrópicos y/o dopamina y/o noradrenalina

PAS: presión arterial sistólica.
ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2012;14:803-69.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

positiva (CPAP o BiPAP); esta reduce el edema alveolar, disminuye el retorno venoso sistémico y, en consecuencia, reduce la presión capilar pulmonar. Si la presión arterial está elevada o es normal debe iniciarse un vasodilatador i.v. y administrarse un diurético enérgico (40-60 mg i.v. de furosemida). Si el paciente presenta fibrilación auricular rápida debe controlarse la frecuencia cardíaca.

Vasodilatadores intravenosos

Los vasodilatadores por vía i.v. que se utilizan en la IC aguda son fundamentalmente el nitroprusiato y la nitroglicerina. Sus efectos hemodinámicos varían según el territorio sobre el que actúan. Así, los vasodilatadores venosos reducen las presiones de llenado de ambos ventrículos sin modificar sustancialmente el índice cardíaco ni la presión arterial; los vasodilatadores arteriales actúan sobre las resistencias vasculares sistémicas, con lo que se eleva el volumen expulsado en cada latido y se reduce la presión de llenado ventricular y, en consecuencia, la presión capilar pulmonar.

En el edema agudo de pulmón los vasodilatadores endovenosos deben iniciarse de forma precoz, ya que son muy eficaces para reducir las presiones de llenado ventricular. En pacientes normotensos o hipertensos se elegirá el nitroprusiato sódico, un vasodilatador arterial cuyo efecto está mediado por la formación local de óxido nítrico; la nitroglicerina, vasodilatador venoso, se reserva para los casos con presión arterial límite dado su menor efecto hipotensor. El nitroprusiato se inicia a 10-20 μg/min, para aumentar 20 μg/min cada 5-15 min hasta obtener mejoría clínica; la dosis máxima, de 300 μg/min, raramente se alcanza. La nitroglicerina i.v. suele iniciarse en dosis bajas, de 20-30 μg/min, y aumentarse 10-20 μg/min cada 5-10 min, hasta la dosis máxima de 400 μg/min. Si el paciente se encuentra hipotenso pueden asociarse inotrópicos i.v. El nesiritida, un BNP recombinante humano, es un nuevo vasodilatador, que reduce la presión del capilar pulmonar, mejora el gasto cardíaco y aumenta la natriuresis. A pesar de sus efectos hemodinámicos beneficiosos, se le ha relacionado con mayor incidencia de insuficiencia renal. Recientemente la serelaxina i.v., una forma recombinante de la relaxina-2 humana, se ha mostrado eficaz en pacientes con IC aguda para mejorar los signos y síntomas de IC, al reducir las presiones intracavitarias y mejorar la disnea, sin afectar a la función renal.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA AGUDIZADA

El paciente acusa menos disnea que en el edema agudo de pulmón debido a que el deterioro de los síntomas, por lo general, es progresivo. Suele acompañarse de signos de congestión como ingurgitación yugular, hepatomegalia y edemas maleolares. Para la rápida mejoría de los síntomas congestivos debe administrarse un diurético i.v. y seguir con el tratamiento farmacológico previo con IECA/ARA y β-bloqueantes. No es necesario retirar los β-bloqueantes, basta con reducir su dosis, aunque en las descompensaciones con compromiso hemodinámico grave puede ser necesario pararlos. Una vez compensado el paciente debe reiniciarse el tratamiento β-bloqueante con aumento progresivo de las dosis hasta las máximas toleradas. Si el paciente presenta hipotensión intensa y signos de bajo gasto cardíaco pueden administrarse simpaticomométicos i.v., aunque es aconsejable retirarlos al alcanzar la estabilidad hemodinámica. Las perfusiones intermitentes de inotrópicos positivos están contraindicadas, ya que se han asociado a un aumento de la mortalidad.

Tratamiento del *shock* cardiogénico

Es la forma más grave de IC, se acompaña de hipotensión arterial y signos de bajo gasto con oliguria, sudación, taquicardia y frialdad acra. El aspecto del paciente es de extrema gravedad, con disnea, de distinta intensidad, hipoxemia y cianosis. Las presiones intracavitarias suelen estar elevadas y el gasto cardíaco gravemente reducido. Para mejorar la perfusión tisular y la presión arterial debe iniciarse tratamiento inotrópico positivo. Simultáneamente, si la presión arterial lo permite, deben administrarse también vasodilatadores i.v. para reducir las presiones de llenado y mejorar el gasto cardíaco. Es importante mejorar la oxigenación y reducir la acidosis metabólica. Aunque la respuesta a los diuréticos puede ser variable, es necesario darlos por vía i.v. para mantener la diuresis. Si la oliguria persiste, puede administrarse en perfusión continua; el más utilizado es la furosemida i.v. (1 g/24 h). La mejoría clínica se asocia a normalización de la presión arterial, aumento de la diuresis y mejoría de la perfusión periférica.

Fármacos inotrópicos

Las aminas simpaticomiméticas tienen su mayor campo de aplicación en los estados de *shock* cardiogénico, aunque también se han demostrado útiles en situaciones transitorias de bajo gasto por depresión de la contractilidad (como en la fase aguda del infarto de miocardio o tras una intervención a corazón abierto). Actúan a través de la estimulación de los receptores β-adrenérgicos, y aumentan el AMP cíclico intracelular, lo cual favorece la entrada de calcio al interior de la célula, y se eleva así la contractilidad y, también, el riesgo de arritmias.

Dopamina

Es un precursor natural de la noradrenalina que en dosis bajas (< 4 μg/kg de peso por minuto) por estimulación de los receptores específicos dopaminérgicos dilata los vasos sanguíneos renales y mesentéricos, con lo que aumenta el flujo sanguíneo de estos territorios. En dosis moderadas, de 3-8 μg/kg de peso por minuto es un agonista parcial de los receptores β miocárdicos, lo que aumenta la contractilidad y la frecuencia cardíaca. En dosis más altas (5-20 μg/kg de peso por minuto) presenta un efecto α-adrenérgico manifiesto y provoca vasoconstricción y aumento de la presión arterial.

Dobutamina

Es una catecolamina sintética que estimula sobre todo los receptores β_1, β_2 y α. Posee una fuerte acción inotrópica positiva y es menos taquicardizante que la dopamina, por lo que aumenta menos el consumo de O_2; además, mejora el gasto cardíaco al producir vasodilatación periférica. Se inicia en dosis de 2 μg/kg de peso por minuto, con un aumento progresivo de 1-2 μg/kg de peso por minuto cada 5-30 min hasta alcanzar los objetivos terapéuticos. Es útil en el tratamiento de la IC descompensada con compromiso hemodinámico y en el *shock* cardiogénico. Con la utilización prolongada pierde efectividad, debido a un efecto de tolerancia; además, puede agravar la IC, ya que incrementan el trabajo del corazón, e inducir arritmias.

Noradrenalina

Está indicada en el *shock* refractario, con hipotensión mantenida y en aquellos casos en que el *shock* cursa con resistencias periféricas bajas o con un componente inflamatorio marcado. En el *shock* cardiogénico, la noradrenalina comparado con la dopamina, se ha asociado a menor mortalidad y menos efectos adversos. La perfusión i.v. de noradrenalina se inicia en dosis de 8-12 μg/min, seguida de dosis de mantenimiento de 2-4 μg/min.

Milrinona

A diferencia de otros simpaticomiméticos inhibe la fosfodiesterasa, que es la enzima que degrada el APMc. Debido a ello aumenta la contractilidad y tiene efecto vasodilatador, mejora la fracción de eyección, el gasto cardíaco y reduce las presiones de llenado ventricular. Puede causar hipotensión sistémica y arritmias. Se administran dosis de 25-50 μg/kg en pulso, seguidas de una perfusión a 0,75 μg/kg de peso por minuto.

Levosimendán

El levosimendán es un agente inotrópico positivo que no aumenta la concentración de calcio intracelular. Su mecanismo de acción se basa en que mejora la sensibilización de la troponina por el calcio y optimiza la interacción actina-miosina. Además, debido a que abre los canales de potasio de las células musculares lisas vasculares, produce vasodilatación. Mejora las presiones de llenado ventricular y el gasto cardíaco, aunque puede producir hipotensión arterial. Si se requiere un efecto rápido debe administrarse un pulso inicial de 24 μg/kg en 10 min, seguido de una perfusión durante 24 h de 0,1 μg/kg de peso

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

por minuto, que puede aumentarse a 0,2 μg/kg de peso por minuto según la respuesta obtenida. Su eliminación es rápida, pero persisten metabolitos activos circulantes que tienen una vida media larga, por lo que su acción hemodinámica puede persistir hasta dos semanas. Se aconseja no repetir su administración antes de 15 días.

Tratamiento no farmacológico

Resincronización

Aproximadamente una tercera parte de los pacientes con IC por disfunción ventricular izquierda presenta trastornos de la conducción de tipo bloqueo completo de rama izquierda del haz de His. En su presencia la pared lateral del ventrículo izquierdo se contrae de forma retrasada respecto al *septum,* para crear una asincronía intraventricular e interventricular. La falta de sincronía en la contracción ventricular afecta de forma negativa la función ventricular y agrava los síntomas. Con el objetivo de reducirla se desarrollaron los marcapasos tricamerales, que disponen de un electrodo que se coloca en la aurícula derecha, otro en el ventrículo derecho y un tercero que, a través del seno coronario, se aloja en una vena lateral, lo que permite estimular la pared lateral del ventrículo izquierdo. Con esta forma de activación se reduce de forma significativa la asincronía ventricular, mejora la eficacia de la contracción ventricular, la fracción de eyección y la capacidad funcional. Esta modalidad de marcapasos puede asociarse a un desfibrilador implantable. El implante de un marcapasos resincronizador ha demostrado reducir la mortalidad global en pacientes con IC avanzada y bloqueo de rama izquierda del haz de His. Por ello, se recomienda su implante, asociado o no a desfibrilador, como tratamiento de la IC en pacientes en clase funcional III–IV de la NYHA con tratamiento médico optimizado, en ritmo sinusal, con FE igual o inferior al 35% e intervalo QRS igual o mayor de 120 ms, siempre que no se hallen en la fase terminal de la enfermedad o tengan comorbilidades que puedan acortar la supervivencia. En pacientes con las mismas características (FE ≤ 30%) pero menos sintomáticos (clase funcional II) también reduce la mortalidad y los reingresos por IC. Los pacientes con QRS muy ancho (≥ 150 ms), aunque no tengan morfología de bloqueo completo de rama izquierda del haz de His, en casos seleccionados también pueden beneficiarse de la resincronización, aunque todavía es una decisión controvertida. Hay que resaltar que el implante de un marcapasos de este tipo no es una técnica sencilla y requiere tiempo y personal experimentado. Otro problema importante lo constituyen los pacientes considerados no respondedores (alrededor de un tercio), aquellos que a pesar de cumplir los criterios de asincronía no mejoran clínicamente después de la implantación del marcapasos tricameral. Los factores asociados a mayor riesgo de poca respuesta son la cardiopatía isquémica, especialmente si existe necrosis posterolateral y la presencia de dilatación ventricular e insuficiencia mitral importantes, así como dificultad para la correcta colocación del cable izquierdo a través del seno coronario. Por otro lado, hay que mencionar que con la resincronización la función ventricular en algunos casos puede llegar a normalizarse. Aunque en pacientes en fibrilación auricular también se ha observado mejoría de los síntomas, no hay datos sobre el efecto de esta intervención sobre el pronóstico. En este caso deberíamos asegurar al menos un 40% de sensado del marcapasos, por lo que se recomienda reducir la frecuencia cardíaca hasta que aparezca el ritmo del marcapasos. Cuando ello no se consigue farmacológicamente, debería considerase la ablación del nodo AV. Finalmente, en cualquier paciente con importante disfunción ventricular (FE < 35%) que requiera un marcapasos si se anticipa que el porcentaje de sensado será alto debería implantarse un marcapasos resincronizador para evitar hospitalizaciones por IC.

Desfibrilador implantable

El desfibrilador implantable ha permitido reducir la muerte súbita en pacientes con cardiopatía isquémica y disfunción ventricular. Su indicación es clara en la prevención secundaria, cuando existen antecedentes de síncope, taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular previa. Como prevención primaria, debe plantearse su inserción en pacientes con depresión profunda de la función ventricular (FE < 35%-30%), tratamiento médico optimizado, en ausencia de infarto reciente (en los últimos 40 días), y con una expectativa de vida superior al año.

Ultrafiltración

Este proceso consiste en la producción de agua plasmática a partir del paso de la sangre a través de una membrana semipermeable en respuesta a un gradiente de presión a través de esta última. Reduce la precarga mejora la respuesta diurética y corrige la hiponatremia, además de mejorar el gasto cardíaco y reducir la sobrecarga de líquidos. Entre los efectos adversos cabe resaltar la dificultad para ajustar la tasa de repleción intravascular, por lo que puede producirse hipotensión. Está indicada en la IC con edemas generalizados, cuando existe refractariedad a los diuréticos

Asistencia ventricular

Los dispositivos de AV ayudan a propulsar la sangre, de forma que suplen la reducción de función contráctil del corazón. Pueden implantarse en el ventrículo izquierdo, en el derecho o en ambos y pueden ser de corta (4 semanas) o larga duración (años). Los de corta duración están indicados en pacientes en *shock* cardiogénico refractario y fallo multiorgánico, presumiblemente recuperable (miocarditis fulminante), y, sobre todo, como puente al trasplante cardíaco. Los de larga duración se implantan de forma transitoria como puente al trasplante o de forma definitiva si hay contraindicaciones para el mismo. Están indicados en la IC avanzada refractaria al tratamiento habitual. La clasificación Intermacs define en diferentes perfiles de gravedad la IC avanzada y puede ayudar a seleccionar adecuadamente estos pacientes:

- *Perfil 1. Shock* cardiogénico crítico, con hipotensión arterial, signos de hipoperfusión periférica en forma de: oliguria, acidosis metabólica y frialdad distal. Con pobre respuesta a los inotrópicos i.v. y al balón de contrapulsación aórtico. En este perfil, una AV de corta duración debería implantarse en cuestión de horas para restablecer la estabilidad hemodinámica y como puente al trasplante cardíaco.
- *Perfil 2.* Deterioro progresivo de la IC a pesar de tratamiento optimizado y soporte inotrópico. Una AV de media-larga duración debería implantarse en cuestión de días.
- *Perfil 3.* Estable pero en tratamiento con inotrópicos i.v. que no se pueden retirar sin causar deterioro clínico o con una asistencia circulatoria de corto plazo. Una AV de media-larga duración podría implantarse en cuestión de semanas.
- *Perfil 4.* Descompensaciones recurrentes de la IC avanzada. Una AV de media-larga duración podría implantarse en cuestión de semanas o meses.
- *Perfil 5.* Disnea a cualquier esfuerzo con intolerancia al ejercicio físico. Estable en reposo. La indicación de AV debe considerarse de forma individualizada en cada paciente.
- *Perfil 6.* Disnea a pequeños esfuerzos con fatiga que aparece a los pocos minutos de hacer ejercicio. La indicación de AV debe considerarse de forma individualizada en cada paciente.
- *Perfil 7.* Disnea de pequeños-medianos esfuerzos clase funcional III de la NYHA. No está indicada una AV.

Los dispositivos de tercera generación que proporcionan un flujo continuo tienen un mejor perfil, son de menor tamaño, más fáciles de implantar, presentan menos complicaciones y ofrecen mejor supervivencia. Se implantan internalizadas (quedando sólo el cable de la batería en contacto con el exterior), por lo que se han reducido notablemente las infecciones. Otras complicaciones son un riesgo de sangrado aumentado y de embolias, por lo que se requiere un buen control de la anticoagulación. La supervivencia al mes es del 95%; al año, del 80%, y a los 2 años, del 69%. Debido a la reducción del número de trasplantes cardíacos, el tiempo en lista de espera se ha alargado; esto condiciona que algunos pacientes sufran un deterioro progresivo durante la espera o incluso fallezcan. El implante de estos dispositivos puede permitir llegar al trasplante en mejores condiciones.

Trasplante cardíaco

El trasplante cardíaco es el tratamiento de elección de la IC refractaria siempre que no existan contraindicaciones para el mismo. La

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

supervivencia al mes, al año y a los 5 años es del 87%, 77% y 65%, respectivamente, siempre mejores que las que corresponderían a la historia natural de la IC terminal. Además, el trasplante mejora la calidad de vida y consigue una mayor rehabilitación funcional. El mejor control del rechazo ha mejorado la expectativa de vida, que se sitúa en una media superior a los 10 años. Las indicaciones del trasplante cardíaco han variado poco en los últimos años: el paciente debe encontrarse en IC grave e irreversible a pesar de la optimización del tratamiento, haber agotado toda posibilidad de otros tratamientos quirúrgicos y, por supuesto, con una corta expectativa de vida (mortalidad superior al 50% al año). Las contraindicaciones para el trasplante son la hipertensión arterial pulmonar irreversible, la enfermedad pulmonar avanzada, la diabetes mellitus insulinodependiente difícil de controlar o con afectación multiorgánica grave y la coexistencia de enfermedades extracardíacas potencialmente letales. Existen contraindicaciones relativas como un infarto pulmonar reciente, infecciones activas o el *ulcus* gástrico activo, procesos todos que una vez solucionados no contraindican *per se* el trasplante cardíaco.

Para evitar el rechazo el paciente debe recibir tratamiento inmunodepresor de por vida. Este suele ser triple con glucocorticoides, anticalcineurínicos (ciclosporina o tacrolimus) y antiproliferativos (micofenolato mofetilo, azatioprina, inhibidores m-TOR). El rechazo puede ser agudo o crónico. El rechazo agudo es el más frecuente en los primeros meses, y se diagnostica por biopsia endomiocárdica del ventrículo derecho; puede ser asintomático o causar síntomas inespecíficos, como febrícula, mal estado general y cansancio. Si es grave requiere tratamiento con glucocorticoides i.v. El rechazo crónico puede manifestarse como vasculopatía del injerto o como rechazo mediado por anticuerpos. La vasculopatía del injerto suele aparecer a partir del primer año con una incidencia anual del 5%. Aunque los factores de riesgo coronario clásicos pueden influir en su aparición, esta se basa en una reacción inflamatoria de origen inmunológico que se inicia en el endotelio y acaba por producir una hiperplasia de la íntima de las arterias coronarias. Las lesiones pueden ser difusas o focales, en este caso puede realizarse revascularización coronaria, aunque es un tratamiento siempre paliativo. A largo plazo suele causar IC, muerte súbita y es la causa más frecuente de retrasplante cardíaco. El rechazo mediado por anticuerpos es menos frecuente, pero suele ser grave, ya que puede deteriorar la función ventricular del injerto. Su tratamiento son bolos de corticoides, recambio plasmático (plasmaféresis) y rituximab. Además del rechazo crónico, a largo plazo puede darse una mayor incidencia de cáncer, y como efectos secundarios de la inmunodepresión siempre existe un riesgo aumentado de infecciones y de insuficiencia renal.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant 2010;29:914-56.

Feldman D, Pamboukian S, Teuteberg J, Task Force Chairs. 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: Executive summary. J Heart Lung Transplant 2013;32:157-87.

Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk J, Blair J, Cleland J, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. Eur J Heart Fail 2010;12:423-33.

Ronco C, Haapio M, House A, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. J Am Coll Cardiol 2008;52:1527-39.

Yancy CW, Writing Committee Members. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013;128:1-206.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

SHOCK CARDIOGÉNICO

Capítulo 51

J. L. López-Sendón

CONCEPTO

Se define como *shock* o choque la situación clínica y hemodinámica correspondiente a un estado de disminución general y grave de la perfusión tisular. La falta de aporte de oxígeno y sustratos metabólicos y el acúmulo de metabolitos tóxicos producen daño celular que puede llegar a ser irreversible. Hipotensión y *shock* no son sinónimos; el *shock* generalmente se acompaña de hipotensión grave, pero algunos enfermos previamente hipertensos pueden presentar las alteraciones de perfusión tisular del *shock* con cifras de presión arterial en límites «normales». Por otra parte, puede existir hipotensión importante con perfusión tisular normal si los mecanismos de compensación son adecuados.

Para cumplir el criterio de *shock* cardiogénico se necesita, además, confirmar que existe una causa cardíaca que justifique la situación clínica y excluir los posibles factores relacionados con otro tipo de *shock,* si bien en las formas avanzadas existe un colapso cardiovascular generalizado.

ETIOLOGÍA

La etiología del *shock* es múltiple. El aporte de sangre a los tejidos depende del volumen de sangre expulsado por el corazón (volumen minuto) y de las resistencias vasculares sistémicas. Las alteraciones graves de estos dos parámetros pueden conducir a una situación de hipoperfusión periférica grave o *shock.* En el cuadro 51-1 se señalan las causas principales de *shock,* que pueden agruparse en cuatro tipos: a) disminución del volumen circulante *(shock hipovolémico),* como sucede en las hemorragias importantes, en los pacientes con quemaduras graves o en las diarreas graves; b) cardíacas, entre las que se incluyen la pérdida de función contráctil del miocardio *(shock cardiogénico),* como sucede en el infarto de miocardio (IM) o en las miocarditis, y alteraciones mecánicas como la insuficiencia mitral o aórtica; c) obstrucción al flujo sanguíneo como en la embolia pulmonar masiva y en el taponamiento cardíaco, y d) disfunción vasomotora por pérdida del tono vascular *(shock neurogénico)* o alteración de la microcirculación sanguínea. Se describen a continuación.

ALTERACIONES DE LA CONTRACTILIDAD MIOCÁRDICA

La pérdida de masa muscular es la causa principal del *shock* cardiogénico en el IM, que es además la causa más frecuente de *shock* cardiogénico. Un 5%-10% de los pacientes con infarto sufren esta complicación; de ellos, el 50% ya presenta *shock* al ingresar en el hospital y el resto suele presentarse en las primeras 48 h de evolución. En la fase aguda del infarto, el *shock* es más frecuente en los pacientes de edad avanzada, mujeres, diabéticos, con infarto previo y con infartos extensos y afecta a más del 40% de la masa ventricular. La ausencia de tratamiento de reperfusión (angioplastia o trombólisis) durante las primeras horas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 51-1 Factores etiológicos del *shock*

DISMINUCIÓN DEL VOLUMEN CIRCULANTE (HIPOVOLEMIA)
Pérdida de sangre
- Hemorragias

Pérdida de volumen plasmático
- Quemaduras
- Peritonitis
- Aumento de la permeabilidad capilar (sepsis)

Pérdida de agua y electrólitos
- Diaforesis
- Vómitos
- Diarreas
- Uso excesivo de diuréticos

CAUSAS CARDÍACAS
Pérdida de la función contráctil del miocardio (*shock* cardiogénico)
- Infarto de miocardio/isquemia miocárdica/miocardio aturdido
- Miocarditis
- Descompensación de insuficiencia cardíaca grave de cualquier etiología
- Lesión miocárdica tras intervención quirúrgica sobre el corazón

Factores cardíacos mecánicos
- Insuficiencia aórtica o mitral agudas
- Rotura del tabique interventricular

Arritmias
- Taquicardia o bradicardia graves

OBSTRUCCIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO
Embolia pulmonar, taponamiento cardíaco, aneurisma disecante de aorta, disfunción de prótesis cardíacas (trombos), obstrucción de las cavas, neumotórax, mixomas

DISFUNCIÓN VASOMOTORA
Pérdida del tono vasomotor (*shock* neurogénico): anafilaxia, fármacos (vasodilatadores, barbitúricos), lesión medular, dolor
Insuficiencia de la microcirculación: anafilaxia, sepsis (*shock* séptico)

de evolución del infarto, también es un factor relacionado con mayor probabilidad de *shock* cardiogénico.
Otras enfermedades con alteración primaria de la contractilidad miocárdica, como las miocarditis, también pueden acompañarse de *shock* por déficit de contractilidad miocárdica. Aunque asociada a una mortalidad elevada, la insuficiencia cardíaca y *shock* asociado a miocarditis aguda puede ser reversible, con recuperación parcial o total de la función ventricular en un período de tiempo variable. Pacientes con diversas formas de miocardiopatía y, en general, con cualquier tipo de cardiopatía también pueden ser causa de *shock* cardiogénico como expresión máxima de insuficiencia cardíaca, generalmente descompensada por factores asociados o precipitantes.

ALTERACIONES DE LA MECÁNICA CARDÍACA

Existen diversos factores que pueden contribuir al desarrollo del *shock* cardiogénico o ser la causa principal del mismo, incluso en ausencia de alteraciones importantes de la contractilidad miocárdica:

- *Rotura del tabique interventricular.* Ocurre aproximadamente en el 1% de los enfermos con IM y su evolución natural es hacia el *shock* en la mayoría de los casos.
- *Insuficiencia valvular aguda.* La rotura del músculo papilar ocurre en menos del 0,5% de los enfermos con IM y se acompaña casi siempre de *shock* de instauración brusca y refractario al tratamiento médico. Puede existir insuficiencia mitral grave secundaria a disfunción del músculo papilar sin rotura del mismo, situación que también puede ser una causa contribuyente de *shock*. Traumatismos y endocarditis son otra causa relativamente frecuente de rotura del aparato valvular mitral. La insuficiencia aórtica aguda grave, secundaria a endocarditis, disección de aorta o rotura valvular, es una causa poco frecuente de *shock*.
- *Taponamiento cardíaco.* Aunque puede ser secundario a pericarditis de cualquier etiología, existen dos situaciones en las que un derrame agudo se acompaña casi siempre de taponamiento: la disección de aorta con rotura a la cavidad pericárdica y la rotura cardíaca durante el IM.
- *Embolia pulmonar.* Muy raro en el IM, es frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica de cualquier etiología y puede originar o contribuir al *shock*.
- *Infarto de ventrículo derecho.* Es la causa de *shock* en el 2%-5% de los pacientes con IM.
- *Obstrucción protésica.* La obstrucción aguda de cualquier prótesis mecánica puede originar una situación de *shock*.

FACTORES CONTRIBUYENTES

Los más importantes son los siguientes:

- *Hipovolemia.* Puede ser secundaria a vómitos, diaforesis profusa, empleo excesivo o inadecuado de diuréticos, hiperventilación, fiebre, restricción de líquidos, etc.
- *Arritmias.* Taquicardias o bradicardias de cualquier origen.
- *Fármacos.* Algunos fármacos, como los sedantes y los vasodilatadores, pueden provocar hipotensión importante que puede conducir por sí misma a una situación de *shock;* otros, como los antagonistas del calcio, pueden deprimir la contractilidad y agravar una situación de insuficiencia cardíaca previa.
- *Dolor.* El dolor y el estrés durante las primeras horas de evolución del IM pueden ser un factor contribuyente importante.
- *Isquemia miocárdica.* En el IM existen otros dos factores: isquemia miocárdica en zonas no necróticas y miocardio aturdido o temporalmente no contráctil después de isquemia grave.

FISIOPATOLOGÍA Y CUADRO CLÍNICO

El *shock* cardiogénico es la manifestación extrema de insuficiencia cardíaca, en la que los mecanismos de compensación han resultado insuficientes para mantener el aporte sanguíneo adecuado a las necesidades mínimas vitales de nutrición tisular. Los mecanismos de compensación pueden incluso ejercer un efecto deletéreo.

MECANISMOS DE COMPENSACIÓN

La reducción inicial de la presión arterial y del volumen minuto activan un complejo mecanismo de compensación o de reserva cardiocirculatoria para compensar las alteraciones iniciales de la insuficiencia cardíaca (cuadro 51-2). Hay tres tipos de mecanismos de compensación: cardíacos, periféricos y mixtos.
Entre los mecanismos de compensación cardíacos están la dilatación e hipertrofia ventricular, donde esta última es irrelevante en las formas agudas de insuficiencia cardíaca como el *shock*.
Los mecanismos de compensación periféricos tienen una actuación inmediata frente a la disminución de la presión arterial o el volumen

Cuadro 51-2 Mecanismos de compensación en el *shock*

CARDÍACOS
Dilatación ventricular

PERIFÉRICOS
Redistribución del flujo sanguíneo
Aumento de la volemia
Aumento de la extracción de O_2
Metabolismo anaerobio

MIXTOS/ACTIVACIÓN NEUROHORMONAL
Sistema renina-angiotensina-aldosterona
Arginina-vasopresina
Péptido natriurético auricular
Factor relajante endotelial, óxido nítrico
Endotelinas
Citocinas (factor de necrosis tumoral)

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

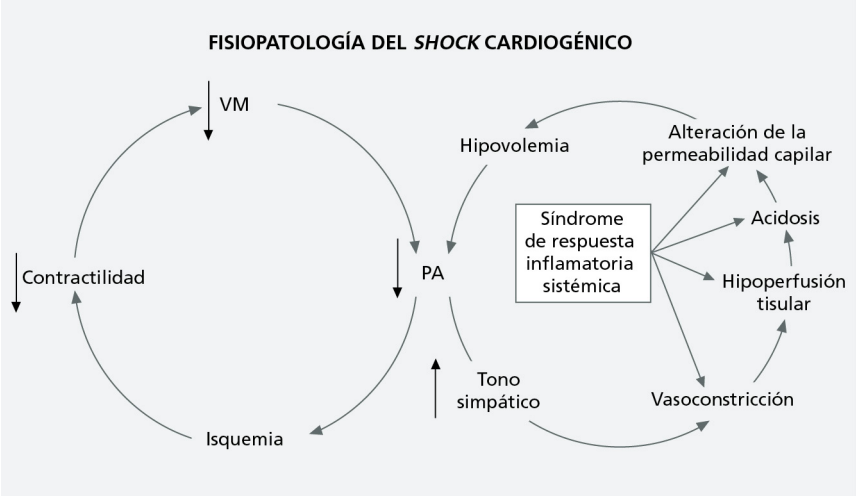


Figura 51-1 Fisiopatología del *shock* en la fase irreversible. PA: presión arterial; VM: volumen minuto.

minuto e incluyen: a) la redistribución del flujo sanguíneo mediado por el sistema nervioso simpático, con objeto de mantener el flujo sanguíneo a órganos vitales como el corazón y cerebro, en detrimento del flujo a músculos, piel, territorio esplácnico y riñón; b) aumento de la extracción de oxígeno a nivel tisular, y c) aumento del metabolismo anaerobio.

La activación neurohormonal incluye fundamentalmente: a) el aumento del tono simpático y descarga adrenérgica, y b) la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, menos relevante en la insuficiencia cardíaca aguda. El aumento del tono simpático ejerce su efecto a través del neurotransmisor norepinefrina (estimulante α y β) que produce un aumento de la contractilidad y frecuencia cardíaca, vasoconstricción arterial selectiva de músculos, piel y tejido esplácnico con aumento de las resistencias periféricas (poscarga) y vasoconstricción venosa con aumento del retorno venoso al corazón (aumento de la precarga).

Componente inflamatorio en el *shock* cardiogénico

En los pacientes con *shock,* especialmente en los estadios avanzados, existe un marcado componente inflamatorio. El denominado *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica* se caracteriza por una vasodilatación, un aumento de la permeabilidad capilar y una elevación de los marcadores de inflamación: temperatura corporal, leucocitosis, aumento de proteína C reactiva, óxido nítrico, interleucinas, factor de necrosis tumoral, y está condicionado por la mala perfusión tisular, que a su vez agrava la perfusión tisular y coronaria y el deterioro de la función ventricular.

Grados evolutivos de *shock*

En la evolución del *shock* cardiogénico existen tres fases evolutivas bastante bien definidas desde el punto de vista fisiopatológico, pero sin una separación clínica precisa:

1. *Fase de hipotensión compensada.* En los estadios iniciales de hipoperfusión periférica los mecanismos compensadores, fundamentalmente la taquicardia y el aumento de las resistencias vasculares sistémicas logran mantener cifras normales de presión arterial y perfusión tisular.
2. *Fase de hipotensión e hipoperfusión periférica.* En un segundo estadio, cuando se mantiene la causa etiológica que produce hipoperfusión periférica, los mecanismos compensadores pueden resultar insuficientes o incluso perjudiciales. El aumento de la precarga produce congestión pulmonar sin aumentar el volumen minuto cuando la contractilidad está muy deprimida. El aumento de las resistencias vasculares, que tiene como objeto mantener una presión arterial adecuada y redistribuir el flujo sanguíneo a los órganos vitales, supone una dificultad para el vaciamiento del corazón, con lo que disminuye más el volumen minuto y la perfusión periférica. Las manifestaciones más importantes dependen de la redistribución del flujo sanguíneo a órganos vitales, con el consiguiente deterioro de los más hipoperfundidos.
3. *Fase de daño celular irreversible.* El tercer estadio corresponde a una disminución máxima del volumen minuto, presión arterial y perfusión tisular con isquemia prolongada que produce lesiones celulares irreversibles en distintos órganos. Los mecanismos de compensación resultan todavía más perjudiciales y originan mayor reducción de la perfusión periférica, con lo que se produce acidosis metabólica importante, relajación de los esfínteres precapilares, vasodilatación debido a un aumento en la producción de óxido nítrico y alteraciones de la permeabilidad capilar. Esta última permite la extravasación de plasma al espacio intersticial, con lo que aumenta la hipovolemia (fig. 51-1). Se produce reabsorción de toxinas y bacterias intestinales, reacciones antígeno-anticuerpo, microtrombos y agregados de plaquetas; la rotura de la membrana de los lisosomas produce liberación de enzimas lisosómicas con capacidad proteolítica. Todos los órganos sufren lesiones graves; por su precocidad e importancia destacan las renales y las cardíacas.

AFECCIÓN ORGÁNICA

Riñón

La hipotensión y la vasoconstricción compensadora disminuyen el flujo renal y, por tanto, la filtración glomerular. La hipoperfusión prolongada origina necrosis tubular, con alteraciones de la función renal.

Corazón

La hipotensión y el aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo originan hipoperfusión miocárdica, que agrava la isquemia, con el consiguiente empeoramiento de la función contráctil del músculo, lo que contribuye a perpetuar el *shock*. A la depresión miocárdica contribuyen la acidosis y otros factores tóxicos.

Pulmón

El aumento de la presión capilar pulmonar secundaria a insuficiencia cardíaca produce congestión pulmonar y edema de pulmón, lo que dificulta el intercambio gaseoso y contribuye a la hipoxia general. La hipoperfusión pulmonar altera la permeabilidad capilar y facilita la extravasación de líquido al espacio intersticial y alveolar. Disminuye además la producción de surfactante, lo que favorece la formación de atelectasias y cortocircuitos funcionales. El conjunto de estas alteraciones recibe el nombre de pulmón húmedo de *shock*.

Hígado

La disminución del flujo portal y la hipoxia general altera la función hepática y llega a producir necrosis del hepatocito. Ello se traduce en elevación de las enzimas hepáticas y ocasionalmente aumento de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la bilirrubina. En las fases avanzadas se producen alteraciones de la coagulación debido a la falta de producción hepática de factores relacionados con la misma. En formas avanzadas de *shock*, las alteraciones de la coagulación pueden producir hemorragias y trombosis intravascular.

DIAGNÓSTICO

El *shock* es un síndrome clínico y, aunque no existe un consenso unánime en la definición clínica de *shock,* la más aceptada incluye los siguientes componentes:

- Presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg durante más de 30 min o necesidad de empleo de catecolaminas i.v. para mantener una cifra de presión arterial mayor de 90 mm Hg.
- Dicha presión arterial debe acompañarse de al menos uno de los siguientes criterios de hipoperfusión periférica:
  - Obnubilación o confusión mental
  - Piel fría y húmeda
  - Oliguria: < 30 mL/h
  - Lactato sérico mayor de 20 mol/L h^{-1}

La valoración clínica debe ser completa, lo que incluye auscultación pulmonar (la presencia de estertores sugiere congestión o edema pulmonar) y cardíaca (la presencia de soplos exige descartar lesiones valvulares agudas o rotura del tabique interventricular).

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

DATOS DE LABORATORIO

En el *shock* existe una profunda alteración metabólica provocada por la hipoperfusión tisular periférica. Ya se señaló que uno de los parámetros claves es la determinación de lactato sérico. La hipoxia tisular aumenta la producción de ácido láctico, que se traduce por acidosis metabólica (pH ≤ 7,35 con disminución del exceso de bases). Puede existir hipoxemia, mientras que la $PaCO_2$ puede ser normal. La hiperglucemia es muy frecuente y puede ser importante, incluso en enfermos no diabéticos. El aumento de la glucemia es secundario a la descarga de catecolaminas y al déficit de producción de insulina a causa de la hipoperfusión pancreática. En los estados más avanzados de *shock* es frecuente la presencia de alteraciones de la coagulación y de la función de las plaquetas, y puede desencadenarse un estado de coagulación intravascular diseminada que contribuye a producir mayor alteración de la hipoperfusión tisular y puede acompañarse de fenómenos hemorrágicos. El tratamiento consiste en la anticoagulación del enfermo. Otras alteraciones son consecuencia de las lesiones en diversos órganos: aumento de la creatinina por fracaso renal, alteraciones electrolíticas, aumento de la bilirrubina, troponina, CK, enzimas pancreáticas y hepáticas. Están alterados además numerosos marcadores de inflamación, entre ellos leucocitosis y aumento de interleucinas.

ELECTROCARDIOGRAMA

No existen alteraciones específicas del *shock* cardiogénico, pero el ECG siempre es anormal y ayuda en el diagnóstico de la causa del *shock*, fundamentalmente el IM.

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

Rara vez es normal. Los datos más relevantes son la presencia de cardiomegalia y signos de congestión pulmonar o edema de pulmón.

ECOCARDIOGRAMA

La información anatómica y funcional que proporciona un estudio ecocardiográfico es decisiva para el diagnóstico correcto de muchas de las causas del *shock,* como es la valoración de las alteraciones de la contracción ventricular, taponamiento cardíaco, roturas ventriculares o alteraciones valvulares graves. Por ello, siempre está indicado en todos los pacientes con hipotensión acusada o sospecha clínica de *shock.*

MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA

La monitorización hemodinámica pone de manifiesto las alteraciones que confirman el diagnóstico; ayuda a establecer el diagnóstico diferencial entre los distintos tipos de *shock*; permite conocer las causas o factores desencadenantes más importantes, aunque su uso sistemático en esta situación no ha demostrado que ofrezca un beneficio sobre el pronóstico. Se entiende por monitorización hemodinámica la monitorización invasiva de la presión arterial y la implantación del catéter de Swan-Ganz en la arteria pulmonar.

Con el catéter de Swan-Ganz pueden registrarse el volumen minuto y las presiones de aurícula derecha, arteria y capilar pulmonares. La presión de la aurícula derecha permite valorar la existencia de hipovolemia, infarto de ventrículo derecho o taponamiento cardíaco. La presión de la arteria y el capilar pulmonares permite valorar el grado de congestión pulmonar y descartar la presencia de embolias pulmonares como causa del *shock.* El volumen minuto indica el grado de hipoperfusión periférica. El volumen minuto varía en cada individuo de acuerdo con su peso y talla, por lo que es muy conveniente expresarlo en relación con estos dos parámetros (índice cardíaco = volumen minuto/superficie corporal). En la tabla 51-1 se indican las características hemodinámicas principales en las diferentes formas de *shock.*

La implantación de una vía arterial tiene por objeto el control continuo de la presión intraarterial, más fiable que la determinación por esfigmomanometría, generalmente difícil de obtener en el paciente con *shock.* Además, permite la extracción de muestras de sangre para análisis de oximetrías, pH, etc., sin necesidad de nuevas punciones arteriales y a través de las mismas no se administran fármacos.

PRONÓSTICO

La mayor dificultad en la valoración pronóstica y en el enfoque terapéutico del *shock* cardiogénico reside en la falta de un criterio de diagnóstico uniforme. Aunque el *shock* cardiogénico se define como una forma grave de hipoperfusión periférica secundaria a disminución de la contractilidad miocárdica, desde el punto de vista clínico es una entidad relativamente ambigua, caracterizada por la presencia de hipotensión arterial, oliguria y signos de hipoperfusión tisular como se indicó anteriormente. En otros estudios se intenta diferenciar el concepto de *shock cardiogénico* como el grado más grave de insuficiencia cardíaca y se exige la demostración de un aumento de la presión de llenado ventricular (> 18 mm Hg), disminución del volumen minuto (< 2 L/min por m^2), reducción de la presión arterial (PAS < 90 mm Hg) y algún signo de hipoperfusión tisular, en ausencia de alteraciones del ritmo y otros factores contribuyentes al deterioro hemodinámico, pero las alteraciones hemodinámicas constituyen un espectro continuo y los límites que marcan el estado de *shock* son variables y un poco arbitrarios.

A pesar de estas dificultades, la mortalidad asociada a las formas más graves de insuficiencia cardíaca aguda es superior al 80%. En las descripciones clásicas del IM la mortalidad en los pacientes en clase funcional IV (*shock* cardiogénico) alcanzaba el 80%, lo que contrasta con las cifras de mortalidad observadas en los otros grupos funcionales: inferior a 5%, 15% y 30%, respectivamente para las clases I (sin insuficiencia cardíaca), II (insuficiencia cardíaca ligera-moderada) y III (edema de pulmón).

FACTORES PRONÓSTICOS

El pronóstico del paciente en *shock* cardiogénico depende de varios factores y conlleva mal pronóstico en los casos siguientes: a) la gravedad del deterioro hemodinámico; b) el tiempo de evolución de *shock*; c) la presencia de lesiones tisulares en distintos órganos (fallo multiorgánico); d) edad avanzada (> 70 años); e) la imposibilidad de identificar o corregir factores contribuyentes, y f) la causa que origina el *shock*.

El *shock* cardiogénico propiamente dicho tiene una mortalidad superior al 60% mediante el empleo del tratamiento más adecuado. El *shock* cardiogénico secundario a infarto de ventrículo derecho tiene algo más favorable. Otras formas de *shock,* secundarias a rotura del

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 51-1 Datos hemodinámicos más representativos en las causas principales asociadas al *shock* cardiogénico

	PA	PAD	PCP	IC	OBSERVACIONES
Normal	110-140	0-10	5-12	≥ 2,4	
***Shock* hipovolémico**	↓↓	↓	↓	↓↓	Mejora con líquidos
***Shock* cardiogénico**	↓↓	↑↑	↑↑	↓↓	No mejora con líquidos
					Valorar cateterismo
Infarto del ventrículo derecho	↓	↑↑	=	↓	PAD = PCP
					Seno y > x
					Puede mejorar con líquidos
Taponamiento cardíaco	↓↓	↑↑	=	↓	Seno y < x
					Pericardiocentesis. IQ
Rotura de tabique IV	↓	↑	↑	↑↑	Soplo llamativo
					Ecodiagnóstico
					Cirugía
Rotura/insuficiencia mitral	↓	↑	↑↑	↓	Ecodiagnóstico. IQ
Embolia pulmonar	↓	↑↑	=	↓	Gradiente PCP/PAPd Anticoagulación

IC: índice cardíaco; IQ: intervención quirúrgica; IV: interventricular; PA: presión arterial; PAD: presión en aurícula derecha; PAPd: presión arterial pulmonar diastólica; PCP: presión capilar pulmonar.

tabique interventricular, de un músculo papilar o de la pared ventricular, se asocian a una mortalidad variable según las posibilidades de tratamiento quirúrgico.

TRATAMIENTO

El tratamiento del *shock* cardiogénico es complejo y debe ser individualizado en todos los casos. A pesar del mal pronóstico no debe considerarse una situación intratable, ya que los enfermos supervivientes lo son gracias al establecimiento del tratamiento adecuado y en muchas ocasiones la simple corrección de factores desencadenantes mejora o hace desaparecer la situación de *shock*. El paciente debe ingresar en una unidad coronaria o de cuidados intensivos, y en el cuadro 51-3 se indican los controles básicos en el *shock*.

TRATAMIENTO DE LAS CAUSAS DEL *SHOCK*

La identificación y corrección de la causa principal del *shock* es fundamental, aunque no siempre es fácil o incluso posible. Cuando la causa principal del *shock* es una patología aguda, por ejemplo una oclusión coronaria aguda que origina un IM, la reperfusión precoz del territorio miocárdico isquémico puede revertir la situación de *shock*.

Cuadro 51-3 Monitorización del enfermo en *shock*

- Vigilancia en unidad coronaria o cuidados intensivos
- Monitorización electrocardiográfica continua
  - ECG completo cada 8 h
  - Ecocardiograma urgente
  - Sonda vesical
  - Diuresis horaria, control de sodio en orina
- Analítica
  - Gases sanguíneos y pH, mínimo cada 8 h
  - Iones, urea, creatinina, glucemia, coagulación, mínimo cada 24 h
  - Catéter de Swan-Ganz (controles variables según respuesta)
  - Presión de aurícula derecha
  - Presión de arteria pulmonar
  - Presión capilar pulmonar
  - Volumen minuto
  - Resistencias periféricas
  - Vía intraarterial (monitorización continua de presión arterial)
  - Cateterismo cardíaco (en pacientes seleccionados)

Reperfusión miocárdica

El tratamiento más racional del *shock* cardiogénico en el paciente con IM consiste en revascularizar el territorio isquémico responsable del déficit de contractilidad antes de que la isquemia miocárdica produzca lesiones irreversibles. El tiempo es esencial en el éxito del tratamiento. La reperfusión en las primeras 3 h tras la oclusión coronaria se asocia con la mayor mejoría clínica; después de 12 h de evolución la eficacia es más cuestionable, pero debe considerarse individualmente. Hay tres tipos de terapéutica de reperfusión miocárdica: trombólisis, angioplastia y cirugía. En general, la angioplastia coronaria es el procedimiento de elección, si bien en muchas ocasiones no es posible realizarla sin demora. Por ello, la trombólisis puede considerarse todavía el procedimiento inicial de tratamiento de reperfusión si la demora en realizar un cateterismo cardíaco supera los 90 min desde el diagnóstico de infarto agudo de miocardio; posteriormente puede realizarse angioplastia coronaria o cirugía si los resultados de la trombólisis no han sido satisfactorios.

Trombólisis

La terapéutica trombolítica precoz (antes de las primeras 6 h de evolución) en el paciente con IM disminuye el área del infarto, mejora la función ventricular y reduce la mortalidad a corto y largo plazo. El tratamiento fibrinolítico permite disminuir la incidencia de *shock* cardiogénico, pero se desconoce si mejora el pronóstico de los pacientes que presentan *shock* antes de recibir el tratamiento. El *shock* no constituye contraindicación para la trombólisis, por lo que sería un tratamiento racional cuando han transcurrido menos de 12 h de evolución de los síntomas del infarto y siempre que no pueda realizarse un cateterismo en menos de 120 min.

Angioplastia coronaria

La angioplastia coronaria transluminal percutánea consiste en la introducción de un catéter-balón en la arteria coronaria y en el inflado del balón sobre la zona estenótica, que permite dilatar eficazmente la arteria responsable de la isquemia. Esta forma de revascularización

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

miocárdica es la más recomendada y la más utilizada como tratamiento del *shock* cardiogénico durante la fase aguda del IM. La eficacia de la angioplastia para mejorar el pronóstico está relacionada con la edad del paciente, con un tiempo de evolución de los síntomas de IM inferior a 6 h y con la gravedad de las lesiones en las arterias coronarias.

Cirugía de revascularización

La cirugía de revascularización fue empleada con éxito en pacientes con *shock* en las primeras 6 h de evolución del IM. Actualmente, la cirugía sólo está indicada en pacientes seleccionados con lesiones no adecuadas para revascularización percutánea.

En términos generales, en pacientes con IM y *shock* cardiogénico se considera que la actitud más correcta es la práctica de un cateterismo urgente. En presencia de lesión de uno o dos vasos, la angioplastia es el procedimiento de revascularización más aconsejable. En los pacientes con lesiones del tronco común de la arteria coronaria izquierda o lesión de tres vasos debe considerarse la posibilidad de revascularización quirúrgica, aunque si esta conlleva una demora importante (horas), ha de considerarse la revascularización percutánea también en estos casos.

TRATAMIENTO DE LOS FACTORES DESENCADENANTES/CONTRIBUYENTES AL ESTADO DE *SHOCK*

La identificación y corrección precoz de los factores cardíacos y extracardíacos «corregibles» que contribuyen al estado de *shock* constituye la orientación terapéutica más eficaz.

Hipovolemia

La hipovolemia es la causa corregible más frecuente en los enfermos con *shock* post-IM. La efectividad del tratamiento (administración de líquidos: suero salino, expansores del plasma) está en relación con las cifras de precarga ventricular basales (presión capilar pulmonar). Cuanto más baja es la presión capilar pulmonar en condiciones basales, mayor es la posibilidad de que su aumento administrando líquidos mejore el volumen minuto. La administración de líquidos está indicada en todos los enfermos con hipotensión sintomática que no presenten signos clínicos de congestión pulmonar, si bien la monitorización hemodinámica permite ajustar la cantidad necesaria para mantener las cifras de presión capilar pulmonar que se relacionen con el mayor aumento del volumen minuto sin producir síntomas de congestión pulmonar, habitualmente entre 15 y 20 mm Hg.

Hipoxemia y acidosis

Deben detectarse y corregirse adecuadamente. Si la situación del paciente no mejora es necesario considerar la posibilidad de intubación orotraqueal y ventilación mecánica.

Arritmias

Las arritmias más frecuentes contribuyentes al estado de *shock* son: a) bloqueos auriculoventriculares, en cuyo caso se indica la implantación de un marcapaso temporal por vía endovenosa, y b) taquicardias, ventriculares o supraventriculares. Si es posible establecer el origen de la taquicardia, en las ventriculares está indicada la administración de lidocaína, la amiodarona o la procainamida. Cuando la taquicardia es supraventricular, el ATP, amiodarona o procainamida pueden considerarse los fármacos de elección. En la fibrilación auricular con respuesta rápida puede utilizarse digoxina. Están contraindicados los fármacos con efecto inotrópico negativo potente (p. ej., verapamilo, diltiacem, betabloqueantes). Si no se controla la arritmia, está indicada la cardioversión urgente.

Infarto del ventrículo derecho

Con frecuencia esta es la causa de *shock* en ausencia de deterioro grave de la contractilidad del ventrículo izquierdo. Las alteraciones hemodinámicas están caracterizadas por aumento de la presión auricular derecha que, en los casos de *shock*, es igual o superior a la presión capilar pulmonar y presenta una morfología característica, similar a la de la pericarditis constrictiva (seno «y» más profundo que el seno «x»). En estos casos la situación de *shock* está condicionada por la inefectividad de la contracción del ventrículo derecho y la distorsión de la geometría del ventrículo izquierdo originada por el aumento de la presión en las cavidades derechas.

En las formas más graves de *shock,* el retorno sanguíneo a las cavidades izquierdas se realiza de forma pasiva, por el mero gradiente de presión entre el ventrículo derecho y la aurícula izquierda a través del lecho vascular pulmonar de baja resistencia. La monitorización hemodinámica es obligada, para determinar la cifra de presión de llenado ventricular derecha óptima (la que se acompaña de un mayor aumento del volumen-minuto en ausencia de congestión pulmonar importante). El aporte importante de líquido puede no acompañarse de una mejoría del enfermo por dos motivos: distorsión de la geometría ventricular izquierda y cortocircuito derecha-izquierda en casos con *foramen* oval permeable.

Taponamiento cardíaco

Las alteraciones hemodinámicas en el taponamiento cardíaco son secundarias al aumento de la presión en la cavidad pericárdica que pueden confundirse con una situación de *shock* cardiogénico. En el paciente cardiópata, el taponamiento cardíaco es raro, pero durante la fase aguda del infarto su incidencia alcanza el 2% del total de los enfermos y es secundario a rotura de la pared libre ventricular.

La hemorragia en la cavidad pericárdica produce un grado variable de deterioro hemodinámico similar al del *shock* cardiogénico (hipotensión arterial, reducción del volumen minuto y aumento de la presión de llenado ventricular) y el enfermo sobrevive durante horas o incluso días. En estos casos, la administración de fármacos inotrópicos puede mejorar ligeramente la situación hemodinámica, pero el único tratamiento correcto es el quirúrgico. El diagnóstico se basa en la identificación hemodinámica y ecocardiográfica del taponamiento. Hemodinámicamente, el taponamiento se caracteriza por la elevación de la presión auricular derecha, que alcanza cifras similares a la presión capilar pulmonar, con una morfología característica en la curva de presión auricular: seno «x» profundo y seno «y» borrado. Este patrón típico nunca se acompaña de *dip-plateau* en la curva de presión ventricular derecha. La ecocardiografía permite identificar la presencia de derrame pericárdico importante y signos de aumento de presión intrapericárdica: compresión de las paredes de aurícula y ventrículo derechos. El tratamiento consiste en el drenaje pericárdico urgente y, en caso de derrame hemorrágico, está indicada la intervención quirúrgica, también urgente. En la rotura de la pared libre ventricular el tratamiento quirúrgico es efectivo, lo que permite la supervivencia a largo plazo de más de la mitad de los pacientes.

Rotura del tabique interventricular

La rotura del tabique interventricular es una complicación poco frecuente del IM, pero generalmente provoca un deterioro hemodinámico importante y su presencia debe descartarse en todos los pacientes con *shock*. El diagnóstico de la comunicación interventricular es sencillo. La presencia de un soplo sistólico en mesocardio es la norma; la obtención de muestras de sangre en la aurícula derecha y arteria pulmonar permite comprobar un gradiente oximétrico y el cálculo del cortocircuito izquierdo derecho. En el estudio ecocardiográfico-Doppler se puede visualizar la comunicación interventricular en el 90% de las ocasiones. Cuando la rotura del tabique interventricular se acompaña de insuficiencia cardíaca grave o *shock* el único tratamiento efectivo es el quirúrgico. Los resultados quirúrgicos están condicionados por el grado de deterioro de la contractilidad segmentaria de ambos ventrículos, la edad del paciente y la presencia de fracaso multiorgánico.

Disfunción de músculos papilares/insuficiencia mitral

La rotura del aparato valvular mitral puede ser secundaria a isquemia, traumatismos o endocarditis infecciosa, y casi siempre produce un cuadro de insuficiencia cardíaca grave o *shock*. Su incidencia es muy baja y el diagnóstico se realiza con relativa facilidad al demostrar mediante ecocardiografía la rotura de parte del aparato subvalvular.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Obstrucción protésica

La obstrucción protésica es una complicación rara de las prótesis valvulares, especialmente las metálicas monodisco y generalmente por la formación de trombos sobre la prótesis. El diagnóstico debe sospecharse en presencia de insuficiencia cardíaca aguda en pacientes con prótesis valvulares en los que siempre está indicado un estudio ecocardiográfico transtorácico y transesofágico. El tratamiento quirúrgico es la opción terapéutica más frecuente, aunque están descritos casos de buen resultado con trombólisis sistémica. En raras ocasiones la causa del *shock* en pacientes con prótesis es secundaria a dehiscencias protésicas e insuficiencia mitral masiva.

CORRECCIÓN DE LAS ALTERACIONES HEMODINÁMICAS

Fármacos

En el *shock* cardiogénico la administración de estimulantes beta (dopamina, dobutamina, noradrenalina), inhibidores de la fosfodiesterasa (amrinona, milrinona) y sensibilizadores del calcio (levosimendán) administrados de forma aislada, en combinación o asociados a vasodilatadores (nitroglicerina, nitroprusiato, levosimendán) o vasoconstrictores, aumentan el volumen minuto y mejoran las condiciones de precarga ventricular, y en muchos enfermos la mejoría clínica es evidente. Sin embargo, con ninguno de estos fármacos ha podido comprobarse una mejoría del pronóstico. En la tabla 51-2 se indican los fármacos más utilizados. Si la situación predominante es la hipoperfusión periférica y no existe una hipotensión muy marcada, la dobutamina, el levosimendán o la milrinona probablemente sean los fármacos de elección. En el caso de una hipotensión grave, es preferible el empleo de noradrenalina sobre dopamina por su menor taquicardización y probablemente por sus mejores resultados en la evolución clínica. En pacientes con hipotensión arterial los fármacos vasodilatadores (nitroglicerina, nitroprusiato, levosimendán) son mal tolerados y en ocasiones pueden agravar el *shock*.

Asistencia circulatoria mecánica

La ineficacia del tratamiento médico en muchos pacientes con *shock* cardiogénico ha estimulado la investigación de sistemas de ayuda circulatoria mecánica que permiten mejorar la situación hemodinámica del enfermo, bien de forma definitiva o temporal, mientras no se realiza una corrección quirúrgica o un trasplante cardíaco o es posible la corrección de la causa principal del *shock*. La contrapulsación intraaórtica es el método más empleado.

Contrapulsación intraaórtica

Consiste en el inflado y desinflado de un balón intraaórtico, de 25-50 mL, sincrónicamente con la diástole y sístole. El catéter con el balón se introduce a través de la arteria femoral y se sitúa en la aorta descendente. El inflado del balón durante la diástole eleva la presión aórtica y aumenta la perfusión coronaria. El desinflado brusco durante la sístole facilita el vaciado del ventrículo izquierdo (disminución de la poscarga) (fig. 51-2). Estos efectos se traducen en una mejoría importante de los distintos parámetros de función ventricular. A pesar de ello, su empleo en pacientes con *shock* cardiogénico generalmente se restringe a tres grupos de pacientes: a) enfermos con cardiopatías potencialmente reversibles (p. ej., miocarditis agudas y *shock* poscirugía cardíaca); b) asociados a la revascularización miocárdica y corrección quirúrgica de una complicación mecánica en espera de la recuperación de la contractilidad, y c) como puente al trasplante cardíaco.

La contrapulsación intraaórtica mejora los parámetros hemodinámicos, pero en ningún estudio ha podido demostrarse beneficio clínico, por lo que su empleo rutinario no está indicado.

Sistema extracorpóreo de oxigenador de membrana

En esta forma de soporte circulatorio mecánico (oxigenación por membrana extracorpórea [ECMO, del inglés *extracorporeal membrane oxygenation*]) se emplea un sistema de circulación extracorpórea con canulación de vena y arteria femoral o yugular y carótida. Su utilización está restringida a pacientes con hipoxemia severa acompañante al *shock*

Tabla 51-2 Fármacos en el tratamiento del *shock*

FÁRMACO	ACCIONES	INDICACIONES	DOSIS	EFECTOS SECUNDARIOS
CATECOLAMINAS				
Dopamina	Dosis baja: vasodilatador	Oliguria	0,5-2 μg/kg de peso por minuto	
	Dosis media: estimulante β	Hipotensión	2-5 μg/kg de peso por minuto	Taquicardia
	Dosis alta: estimulante α	Hipotensión	5-15 μg/kg de peso por minuto	Arritmias, vasoconstricción
Dobutamina	Estimulante β	Hipotensión	1-15 μg/kg de peso por minuto	Menos arritmogénico
Noradrenalina	Estimulante α y β	Escasa	2-8 μg/min	Vasoconstricción
	Vasoconstricción potente	Fracaso otros fármacos		Arritmias, taquicardia
OTROS INOTRÓPICOS				
Milrinona	Inotrópico inhibidor fosfodiesterasa	Fracaso catecolaminas	5-10 μg/kg de peso por minuto	Trombocitopenia
	Vasodilatación mixta ligera	General		
Digital	Inotrópico, estimulación vagal	Fibrilación auricular	Inicial: 0,50 mg Mantenimiento 0,25 mg/24 h	Bloqueos, arritmias
VASODILATADORES				
Nitroglicerina	Vasodilatador venoso predominante	PA conservada	5-100 μg/min	Hipotensión
	Reduce edema pulmonar	PCP elevada		
	Mejora isquemia miocárdica	Isquemia miocárdica		
Nitroprusiato	Vasodilatador mixto arterial y venoso, de acción directa	PA conservada PCP elevada	1-8 μg/kg de peso por minuto	Hipotensión

PA: presión arterial; PCP: presión capilar pulmonar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

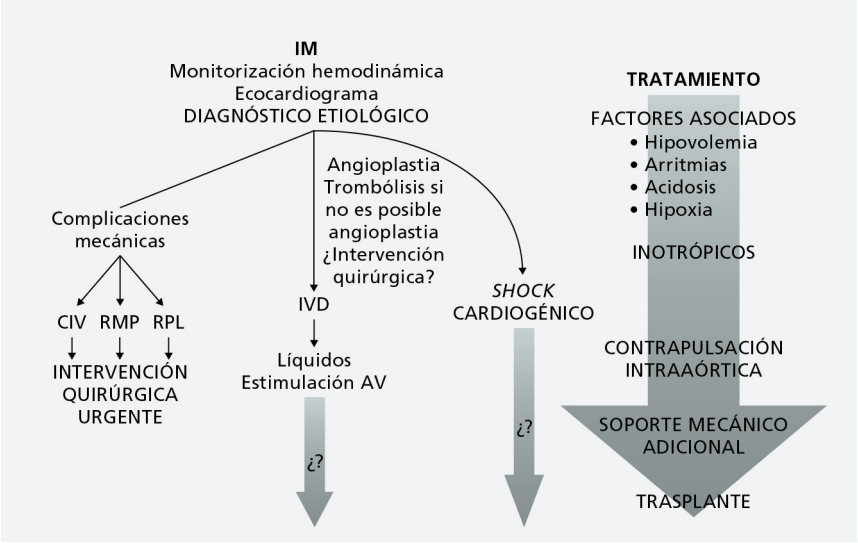


Figura 51-2 Tratamiento del *shock* cardiogénico. AV: auriculoventricular; CIV: comunicación interventricular; IM: infarto de miocardio; IVD: infarto del ventrículo derecho: RMP: rotura del músculo papilar; RPL: rotura de la pared libre.

y la evidencia del beneficio clínico real es muy escasa. Su duración es limitada y con los equipos actuales generalmente menos de 30 días.

Asistencia circulatoria quirúrgica

Consisten en bombas de flujo mecánicas conectadas externamente en paralelo a la circulación del ventrículo derecho, izquierdo o ambos, pulsátiles o de flujo continuo. Su empleo exige la práctica de una esternotomía y permiten prolongar la ayuda circulatoria durante días hasta meses según el modelo; en espera de un trasplante cardíaco está aceptado. Su utilización como terapia definitiva es escasa pero su empleo se incrementa en la actualidad. Se han documentado enfermos que han sobrevivido hasta 7 años y pacientes en los que estos dispositivos han podido retirarse por recuperación del ventrículo.

Sistemas de asistencia ventricular percutánea

Actualmente se han desarrollado diversos modelos de asistencia circulatoria parcial mediante una bomba centrífuga y cánulas para realizar circuitos de descarga del ventrículo izquierdo (Impella®, Cancion®, TandemHeart®). Pueden ser implantados de forma percutánea y son capaces de suministrar un soporte circulatorio superior al del balón intraaórtico como medida de soporte durante breves períodos de tiempo (días). Su impacto sobre el pronóstico en pacientes con IM complicado con *shock* cardiogénico todavía no está establecido.

Trasplante cardíaco

En algunos pacientes seleccionados puede considerarse la posibilidad del trasplante cardíaco urgente. Estos pacientes deben reunir unas características determinadas, entre ellas edad inferior a 65 años, ausencia de contraindicaciones y situación funcional grave sin respuesta, especialmente al tratamiento convencional del *shock* cardiogénico. En algunos casos, el trasplante cardíaco es el único tratamiento eficaz que permite la supervivencia con buena calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Dzavik V, Buller CE, Aylward P, et al. Early revascularization and long term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. JAMA 2006;205:2511-8.

Kirkpatrick JN, Wieselthaler G, Strueber M, St John Sutton MG, Rame JE. Ventricular assist devices for treatment of acute heart failure and chronic heart failure. Heart 2015;101:1091-6. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306789.

López-Sendón J, López de Sá E. Mechanical complications of myocardial infarction. En: Tubaro M, Vranckx P, eds. The European Society of Cardiology Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care. Oxford: Oxford University Press; 2015. p. 398-408.

McMurray J, Adamopoulos S, Anker S, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012;33:1787-847.

Thiele H, Ohman EM, Desch S, Eitel I, de Waha S. Management of cardiogenic shock. Eur Heart J 2015;36:1223-30. doi: 10.1093/eurheartj/ehv051.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ARRITMIAS CARDÍACAS

Capítulo 52

L. Mont Girbau | J. Brugada Terradellas

Bajo el nombre *arritmias cardíacas* se engloban los trastornos del ritmo del corazón (cuadro 52-1), que a su vez se subdividen en dos grandes grupos: taquiarritmias, es decir, arritmias por aumento de la actividad eléctrica, y bradiarritmias, causadas por una disminución de la actividad eléctrica del corazón. Dentro de cada una de estas categorías existen trastornos benignos, que no representan ningún riesgo para el paciente, y otros de extrema gravedad tales como la taquicardia ventricular o el bloqueo auriculoventricular completo, que exigen una actuación médica inmediata para salvar la vida del paciente. Por ello es importante identificar estos trastornos, en los que una actuación médica rápida y correcta puede ser decisiva.

ACTIVACIÓN CARDÍACA NORMAL. RITMO SINUSAL

En condiciones normales, la activación del corazón se inicia en el nódulo sinusal, al poseer este el mayor grado de automatismo. La onda de activación así iniciada se propaga desde la parte alta de la aurícula

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

derecha hacia el resto de la aurícula derecha e izquierda, para conformar la despolarización auricular, expresada en el electrocardiograma (ECG) como la onda P. La frecuencia a la cual el nódulo sinusal se despolariza espontáneamente depende del propio automatismo del nódulo sinusal y de la influencia que sobre él ejerce el sistema nervioso autónomo. Una vez sobrepasado el nódulo AV, el impulso llega al haz de His, donde la velocidad de conducción es máxima; entonces, la onda de activación avanza rápidamente a través de las ramas y del tejido de Purkinje hasta el tejido muscular del ventrículo y se produce la activación ventricular que corresponde al complejo QRS del ECG.

MECANISMOS DE LAS ARRITMIAS

AUTOMATISMO ANORMAL

En ciertas circunstancias, como la isquemia o las alteraciones en el equilibrio electrolítico, pueden aparecer los llamados *automatismos anormales,* que se desarrollan en fibras cardíacas normalmente desprovistas de automatismo. Estos automatismos anormales pueden sobrepasar la frecuencia del automatismo sinusal normal y constituirse así en marcapasos dominante.

ACTIVIDADES ELÉCTRICAS DESENCADENADAS

Son despolarizaciones eléctricas anormales que se originan siempre precedidas de un potencial de acción (fig. 52-1). Se presentan como oscilaciones en el potencial de membrana (los llamados *pospotenciales*), ya sea durante la fase de repolarización inicial *(pospotenciales precoces)* o en la fase final de la repolarización *(pospotenciales tardíos).* Este mecanismo sería responsable de la aparición de las llamadas *torsade de pointes* y de arritmias asociadas a la intoxicación digitálica.

BLOQUEOS DE LA CONDUCCIÓN

La propagación del impulso eléctrico requiere que las células tengan un potencial de acción adecuado en voltaje y rapidez. La presencia de anomalías electrolíticas, isquemia o trastornos degenerativos en las células puede producir una alteración del potencial de acción celular y provocar que este sea ineficaz para propagar el impulso eléctrico. En estas circunstancias, la transmisión del impulso se bloquea y la conducción se interrumpe. Los bloqueos pueden ser fijos (por alteración estructural permanente de las células), transitorios (por la presencia de trastornos reversibles como la isquemia) o funcionales (porque en presencia de un ritmo rápido, el impulso llega a las células cuando estas están todavía en período refractario y no pueden transmitir el impulso).

ARRITMIAS POR REENTRADA

La reentrada es el mecanismo más frecuente de arritmia cardíaca. Es el responsable de la mayoría de las extrasístoles y taquicardias paroxísticas supraventriculares y ventriculares. La reentrada implica la reactivación

Figura 52-1 Potencial de acción transmembrana de una célula nodal *(izquierda)* y de una célula del miocardio ventricular *(derecha).* La célula nodal tiene un potencial de acción lento y una despolarización espontánea en la fase 4. La célula miocárdica tiene un potencial de acción rápido y no presenta despolarización espontánea en la fase 4. Em (mV): potencial de acción transmembrana (milivoltios).

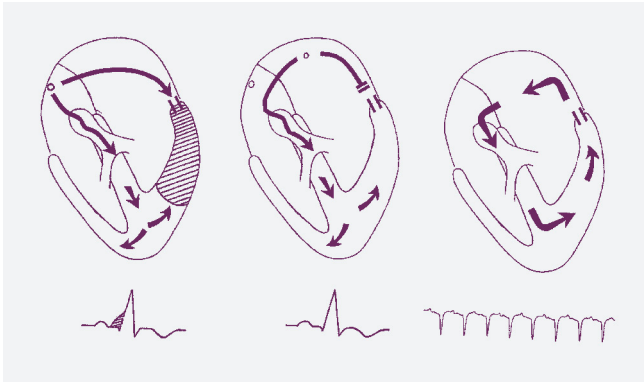


Figura 52-2 Secuencia de inicio de una reentrada en un paciente con un síndrome de Wolff-Parkinson-White. A la izquierda se muestra un latido sinusal que se conduce a los ventrículos de forma simultánea a través del nodo auriculoventricular (AV) y de una vía accesoria AV lateral izquierda. El resultado es un intervalo PR corto, una onda delta y un complejo QRS ensanchado. En el centro se muestra extrasístole auricular que encuentra la vía accesoria en período refractario y se conduce exclusivamente a través del nodo AV (bloqueo unidireccional). El intervalo PR y el complejo QRS se han normalizado al desaparecer la onda delta. El impulso conducido a través del nodo AV llega a la inserción ventricular de la vía accesoria una vez que esta ha recuperado la excitabilidad, con lo que puede pasar en dirección retrógrada desde los ventrículos a las aurículas para iniciar la reentrada.

de una zona del miocardio por el mismo impulso eléctrico a través de una vía alternativa. Para que se produzca una reentrada son precisas diversas circunstancias. Por un lado debe existir un circuito eléctrico potencial formado por dos brazos. Debe aparecer un bloqueo unidireccional en uno de los brazos y una conducción suficientemente lenta a través del otro brazo para que la zona proximal al bloqueo unidireccional recupere la excitabilidad y pueda así reactivarse de forma retrógrada. El ejemplo clásico de reentrada es el constituido por el síndrome de Wolff-Parkinson-White. En él existen dos vías de conducción AV, el nódulo AV y una vía accesoria AV. En ritmo sinusal, el impulso se conduce desde las aurículas hacia los ventrículos de forma simultánea a través de ambas vías. Un impulso eléctrico prematuro (extrasístole supraventricular) puede bloquearse en sentido AV en la vía accesoria y ser conducido exclusivamente de forma lenta hacia los ventrículos a través del nódulo AV. La activación retardada del ventrículo permite que la vía accesoria haya recuperado su excitabilidad. Al llegar el impulso a la zona de la vía accesoria, esta puede activarse de forma retrógrada para producir una conducción en sentido ventriculoauricular y reiniciarse así un nuevo ciclo cardíaco. La perpetuación de este mecanismo da lugar a la aparición de una taquicardia paroxística por reentrada (fig. 52-2).

MÉTODOS DE ESTUDIO DE LAS ARRITMIAS CARDÍACAS

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La mayoría de las arritmias cardíacas puede presentarse de forma paroxística y autolimitada, lo que dificulta su diagnóstico si no se estudia al paciente en el momento del episodio arrítmico. Asimismo, las consecuencias clínicas de una arritmia pueden ser muy variadas y su repercusión hemodinámica está relacionada no sólo con la arritmia en sí, sino también con el estado del miocardio. En general, las arritmias producen varios tipos de síntomas: palpitaciones, síncopes, insuficiencia cardíaca, angina o muerte súbita. La correcta anamnesis de las palpitaciones permite sospechar el tipo de arritmia y es importante interrogar sobre la frecuencia del pulso durante la crisis, la regularidad, la forma y circunstancias de inicio y terminación, la duración de la crisis y los síntomas acompañantes. Las palpitaciones aisladas, irregulares, repetitivas o no y que se acompañan de sensación de vacío epigástrico representan en general extrasístoles aislados. Las palpitaciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

en crisis o continuas, rápidas, regulares, de inicio súbito, a veces en relación con cambios de postura (agacharse), de terminación súbita espontáneamente o al realizar maniobras vagales, indican un episodio de taquicardia paroxística. De ellas, la más frecuente es la taquicardia por reentrada nodal, que se reconoce clínicamente por la percepción por parte del paciente de palpitaciones en el cuello que son visibles a la exploración (es el llamado *signo de la rana,* por la distensión rápida y rítmica de las venas yugulares). Estas palpitaciones son consecuencia del reflujo yugular que se produce en cada contracción cardíaca al ocurrir simultáneamente la contracción auricular y ventricular. Las palpitaciones en crisis o continuas, rápidas pero irregulares, indican casi de forma universal la presencia de una fibrilación auricular. Finalmente, la presencia de palpitaciones en crisis, de inicio lento, en general en relación con situaciones de estrés o angustia y que se agravan a medida que dura la crisis, indican en general la presencia de una taquicardia sinusal. Es importante destacar que las taquicardias ventriculares que ocurren en corazones con infarto de miocardio previo en general no se presentan necesariamente como crisis de palpitaciones, sino como un episodio de insuficiencia cardíaca, angina o síncope. Por ello, ante la presencia de un síncope en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, hay que descartar la posibilidad de que se trate de una taquicardia ventricular autolimitada.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Sin duda alguna, la exploración complementaria que permite hacer el diagnóstico definitivo del tipo de arritmia cardíaca es el ECG obtenido durante la crisis. El diagnóstico diferencial electrocardiográfico de las arritmias se hará al describir cada una de ellas. Es importante, sin embargo, dar unos consejos generales como son el que se registre, siempre que la situación hemodinámica del paciente lo permita, un ECG completo de 12 derivaciones durante la crisis, que el ECG sea de buena calidad y que se obtenga un ECG de forma continua al realizar maniobras terapéuticas (maniobras vagales, administración de fármacos, etc.), para documentar los cambios producidos por los mismos y, eventualmente, la terminación de la arritmia. Dado el carácter paroxístico de la mayoría de las arritmias, no siempre es posible obtener un registro ECG en el momento de la crisis. Por esta razón se utilizan diversas exploraciones complementarias tendentes a reproducir los síntomas del paciente. Entre ellas cabe destacar la prueba de esfuerzo, en caso de que la arritmia se presente durante el ejercicio físico; la monitorización ambulatoria de Holter que, mediante el registro continuo del ECG durante 24-48 h, pretende recoger episodios arrítmicos que se puedan producir en este período; la prueba de basculación, que intenta reproducir los síncopes de origen vasovagal, y el estudio electrofisiológico que persigue estudiar la actividad eléctrica cardíaca mediante la introducción de catéteres por vía venosa o arterial hasta las cavidades cardíacas e intenta desencadenar las taquicardias que pueda presentar el paciente mediante la provocación de extrasístoles (v. cap. 47, Métodos incruentos de exploración cardíaca, y cap. 49, Métodos invasivos de diagnóstico y tratamiento de arritmias).

CLASIFICACIÓN DE LAS ARRITMIAS CARDÍACAS

De acuerdo con su frecuencia, las arritmias cardíacas se clasifican en bradiarritmias y taquiarritmias. A partir de esta división simple, se subclasifican según el lugar de origen de la arritmia y su fisiopatología y aspecto electrocadiográfico (v. cuadro 52-1).

Cuadro 52-1 Clasificación de las arritmias cardíacas

TAQUIARRITMIAS

Supraventriculares

- Taquicardia sinusal
- Extrasistolia auricular
- Síndrome de Wolff-Parkinson-White
- Taquicardia supraventricular
  - Taquicardia auricular
    - Reentrada perisinusal
    - Taquicardia auricular focal
  - Taquicardia por reentrada nodal
    - Común
    - No común
  - Taquicardia por reentrada AV
    - Ortodrómica con una vía accesoria AV
    - Antidrómica con una vía accesoria AV
    - Taquicardia reciprocante incesante de la unión AV
  - Taquicardia automática de la unión AV
- Flúter auricular o macrorreentrada auricular
  - Ístmico o dependiente del istmo cavo-tricuspídeo (horario y antihorario)
  - Atípico o macrorreentrada auricular
  - Taquicardia incisional
- Fibrilación auricular

Ventriculares

- Extrasistolia ventricular
- Ritmo idioventricular acelerado
- Taquicardia ventricular monomórfica
- Taquicardia ventricular polimórfica
  - *Torsade de pointes*
  - Otras
- Fibrilación ventricular

BRADIARRITMIAS

- Trastornos del automatismo sinusal
  - Enfermedad del nodo sinusal extrínseca
  - Disfunción sinusal intrínseca
- Trastornos de la conducción AV
  - Bloqueo AV
- Hipersensibilidad del seno carotídeo

BRADIARRITMIAS

Disfunción sinusal extrínseca

Concepto

El nodo sinusal es el marcapasos dominante, dado que su ritmo de descarga intrínseco es el más elevado. Recibe abundante inervación autonómica y es el responsable de la aceleración cardíaca que se presenta durante el ejercicio y del enlentecimiento de la frecuencia durante el reposo. En adultos el ritmo sinusal en reposo oscila entre 60 y 100 latidos/min. Sin embargo, existe una gran variabilidad entre individuos.

Etiología

Cuando la bradicardia sinusal se da durante el sueño en individuos jóvenes se considera una alteración fisiológica secundaria a un aumento del tono vagal. Existen diversas enfermedades que se acompañan de bradicardia sinusal, como la anorexia nerviosa, el mixedema, la hipotermia, la ictericia o la hipertensión intracraneal. En el síncope neurocardiogénico se pueden observar pausas sinusales o bloqueo AV secundario a la respuesta vagal. También diversos fármacos, como betabloqueantes, amiodarona, morfina, reserpina, diltiazem y verapamilo, provocan bradicardia sinusal. Finalmente, cualquier reacción vagal al vómito, al dolor o a manipulaciones quirúrgicas puede provocar bradicardia sinusal extrema, incluso asistolia. Las pausas sintomáticas se pueden observar en pacientes que presentan síncopes o presíncopes de origen vasovagal, a veces sin un desencadenante aparente, por inadaptación al ortostatismo o hipertonía vagal idiopática.

Cuadro clínico

La bradicardia sinusal puede cursar de manera asintomática o provocar hipotensión, presíncope o síncope, intolerancia al esfuerzo e incluso insuficiencia cardíaca.

Tratamiento

En ausencia de síntomas no es necesario establecer ningún tratamiento. En la bradicardia sinusal secundaria procede tratar la causa desencadenante, El tratamiento de los síncopes vasovagales se detalla en el capítulo correspondiente.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Disfunción intrínseca del nodo sinusal

Concepto

Se conoce con este término un síndrome caracterizado por síncope, presíncope, fatiga o insuficiencia cardíaca secundaria a bradicardia sinusal debida a alteraciones estructurales del nodo sinusal.

Diagnóstico electrocardiográfico

Las manifestaciones electrocardiográficas más frecuentes son la bradicardia sinusal persistente o las pausas sinusales o bloqueo sinoauricular y episodios de taquiarritmias auriculares como fibrilación y flúter auricular o taquicardia auricular. Las pausas sinusales se manifiestan como cese súbito de la actividad sinusal que puede finalizar con la aparición de un nuevo latido sinusal o con la aparición de un ritmo de escape (fig. 52-3).

Etiología

Se presenta habitualmente en personas de edad avanzada y se considera secundaria a una degeneración del tejido del nodo sinusal que comporta una disminución del automatismo. Acostumbra a acompañarse de una inhibición de los marcapasos subsidiarios, de manera que la ausencia de ritmos de escape adecuados cuando se produce la inhibición sinusal contribuye a la aparición de síntomas. Las alteraciones anatómicas que se han descrito en este síndrome son muy variadas. Se han referido en presencia de fibrosis auricular difusa o en el contexto de aterosclerosis. Su forma más común es la degenerativa, pero se ha asociado a enfermedades cardíacas como infarto de miocardio, colagenosis, amiloidosis senil y miocarditis.

Cuadro clínico

La disfunción sinusal se manifiesta habitualmente por crisis de mareo, inestabilidad, presíncope o síncope. Estos síntomas se deben habitualmente a la presencia súbita de pausas sinusales prolongadas (más de 3 s). Otras veces la disfunción sinusal cursa con síntomas inespecíficos como fatiga, intolerancia al esfuerzo o insuficiencia cardíaca. En ocasiones se detecta una insuficiente taquicardización al esfuerzo. Es frecuente la asociación de bradicardia sinusal con crisis de taquicardia auricular, fibrilación auricular y flúter auricular, para provocar el llamado *síndrome bradicardia-taquicardia.* En estos casos, los cuadros sincopales aparecen por la pausa sinusal que se observa en el momento de cesar la taquicardia Muchas veces, los cuadros sincopales aparecen tras el inicio de un tratamiento antiarrítmico por las crisis de taquicardia con amiodarona o digital. En este caso existía una disfunción sinusal larvada que se ha agravado con el tratamiento.

Diagnóstico

Muchas personas ancianas padecen un cierto grado de disfunción sinusal con bradicardia pero, sin embargo, se hallan asintomáticas. Por ello, el diagnóstico se basa en establecer la relación entre los síntomas y la bradicardia o las pausas observadas en el ECG. Cuando el diagnóstico no es evidente en el ECG, este se puede establecer mediante el registro de ECG de 24 h (Holter). La presencia de bradicardia persistente durante todo el registro sin taquicardización durante la actividad física, así como la presencia de pausas sinusales superiores a 3 s, permiten establecer el diagnóstico. Cuando no se alcanza el diagnóstico mediante métodos incruentos es necesario practicar un estudio electrofisiológico que puede confirmar el diagnóstico.

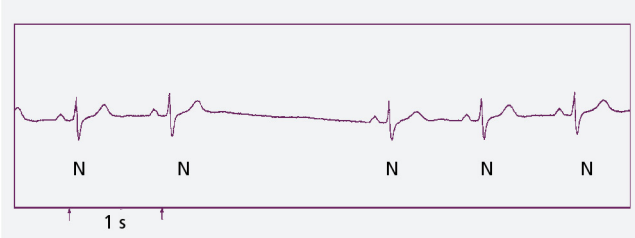


Figura 52-3 Pausa sinusal de 2,5 s en un paciente con disfunción del nodo sinusal.

Tratamiento

En la disfunción sinusal sintomática, el tratamiento de elección es el implante de un marcapasos permanente.

Trastornos de la conducción auriculoventricular

Concepto

El impulso generado en el nodo sinusal despolariza el tejido auricular y posteriormente se transmite a los ventrículos a través del tejido específico de conducción. La aparición de trastornos en la conducción del impulso a través de este sistema de conducción determina la aparición del bloqueo cardíaco (onda P no seguida de QRS), que puede comportar la aparición de síncope y eventualmente asistolia. El bloqueo del impulso cardíaco se puede localizar en el nodo AV, en el haz de His o en sus ramas. La posibilidad de registrar el potencial eléctrico que genera la activación del haz de His mediante técnicas electrofisiológicas permite conocer con exactitud la localización del bloqueo (fig. 52-4). Cuando se sitúa en el nodo AV se denomina *bloqueo suprahisiano;* si se produce en las ramas del haz de His, se califica de infrahisiano. Más raramente, el bloqueo se puede localizar en el propio haz de His.

Diagnóstico electrocardiográfico

Se distinguen bloqueo de primer, segundo y tercer grados, que corresponden a un deterioro progresivo en la conducción:

- *Bloqueo auriculoventricular de primer grado.* Es debido a un retraso en la conducción AV, pero todos los impulsos eléctricos se conducen al ventrículo. El ECG muestra ondas P sinusales seguidas en todos los casos por un complejo QRS pero con un intervalo

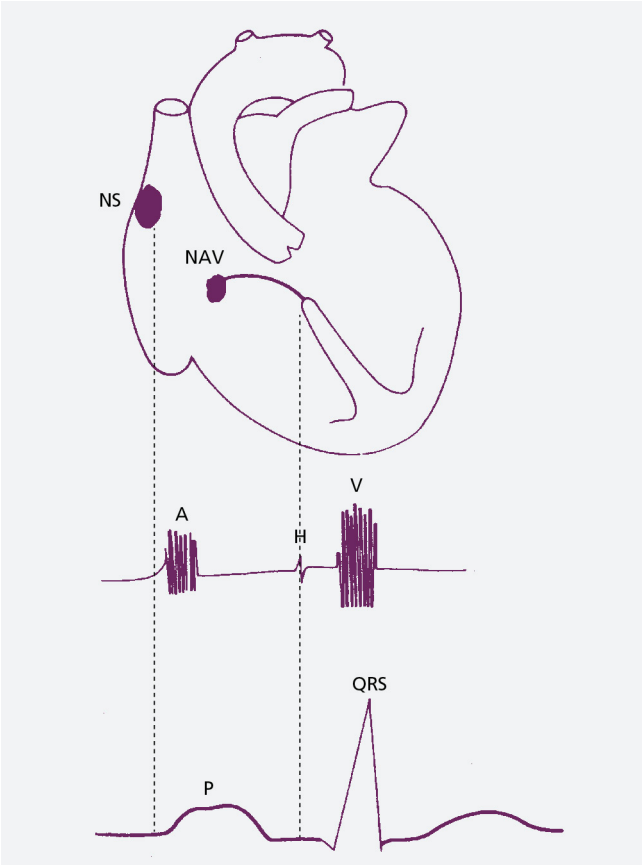


Figura 52-4 Esquema de la conducción auriculoventricular que muestra el registro intracavitario obtenido a través de un catéter situado sobre el haz de His. A: señal auricular intracavitaria; H: señal intracavitaria del haz de His; NAV: nódulo auriculoventricular; NS: nódulo sinusal; V: señal ventricular intracavitaria.

SECCIÓN III

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

PR superior a 0,20 s (fig. 52-5). En presencia de un complejo QRS de duración normal, el retraso de la conducción se localiza habitualmente en el nodo AV. Cuando el bloqueo se produce a nivel infrahisiano, la duración del QRS está prolongada.

- *Bloqueo auriculoventricular de segundo grado.* Se caracteriza porque algunos impulsos auriculares se bloquean, de manera que el ECG muestra ondas P que algunas veces no van seguidas del complejo QRS correspondiente. Se distinguen tres tipos: a) Wenckebach o Mobitz I; b) Mobitz II, y c) bloqueo de segundo grado avanzado. El bloqueo de segundo grado de tipo Wenckebach se caracteriza por un alargamiento progresivo del tiempo de conducción hasta que un impulso se bloquea, lo que se traduce en el ECG en un alargamiento progresivo del intervalo PR hasta que una onda P no va seguida de QRS (fig. 52-6). Este tipo de bloqueo se localiza prácticamente siempre en el nodo AV y se asocia a un QRS de duración normal. En el bloqueo de segundo grado Mobitz de tipo II se produce un fallo súbito e inesperado de la conducción, sin alargamiento previo del intervalo PR (fig. 52-7). En general, es de localización infrahisiana y se asocia a un QRS prolongado. Es importante reconocer este tipo de bloqueo por su alta incidencia de progresión a bloqueo completo con un ritmo de escape inadecuado. El bloqueo AV de segundo grado avanzado se caracteriza porque se bloquean la mitad o más de las ondas P. En realidad no constituye una variedad distinta a las anteriores, sino un grado más avanzado de cualquiera de ellas.
- *Bloqueo auriculoventricular de tercer grado*. Consiste en la interrupción completa de la conducción entre aurículas y ventrículos. El ECG mostrará ondas P rítmicas de origen sinusal y complejos QRS a una frecuencia inferior con un ritmo regular totalmente independiente del ritmo auricular (fig. 52-8). Si el ritmo de escape es suprahisiano, el complejo QRS será de configuración y duración normal y su frecuencia oscilará entre 40 y 60 latidos/min. Por el contrario, si se trata de un ritmo de escape infrahisiano, el complejo QRS será ancho y de frecuencia inferior a 40 latidos/min.

Etiología

Dado que el nodo AV recibe una extensa inervación simpática y parasimpática, en situaciones de predominio vagal se puede presentar un retraso en la conducción AV en individuos normales. Así, la presencia de bloqueo AV de segundo grado de tipo Wenckebach durante el reposo es un hallazgo frecuente en deportistas. Por otro lado, hasta un 5% de los individuos puede presentar un intervalo PR alargado en ausencia de enfermedad y sin que ello predisponga a la aparición de bloqueo completo.

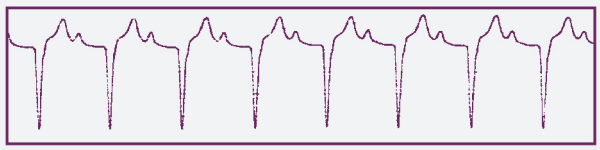


Figura 52-5 Bloqueo auriculoventricular de primer grado (PR = 0,26 s) suprahisiano (duración del QRS < 0,11 s).

El bloqueo AV puede ser congénito o acompañar a determinadas cardiopatías congénitas como la transposición de los grandes vasos o la enfermedad de Ebstein. Algunos fármacos como digital, amiodarona, diltiazem, verapamilo o betabloqueantes actúan sobre el nodo AV y pueden producir bloqueo AV de diferente grado que puede remitir al suspender el fármaco. Por otro lado, en el infarto inferior se puede observar bloqueo AV de diverso grado en la fase aguda que tiende a remitir al pasar unos días. En el síncope neurocardiogénico se pueden producir pausas sinusales o bloqueo AV en relación con la estimulación vagal (p. ej., en la hipersensibilidad del seno carotídeo; fig. 52-9).
Los bloqueos infrahisianos se deben habitualmente a una alteración estructural de las ramas del tejido específico de conducción. Su causa más frecuente es una degeneración y esclerosis del tejido de conducción *(enfermedad de Lenègre).* También puede tener su origen en una calcificación que se extiende a partir de estructuras vecinas como la válvula aórtica, presumiblemente ligada al envejecimiento *(enfermedad de Lev).* En otros casos se produce en el infarto anterior por necrosis del tabique. Así pues, muchos pacientes presentan una enfermedad progresiva del tejido de conducción y a menudo la aparición de bloqueo AV está precedida por la presencia durante años de bloqueos de rama y fasciculares. Algunas enfermedades como sarcoidosis y colagenosis (esclerodermia) pueden afectar la conducción AV por infiltración del tejido específico. El mismo proceso se puede presentar en miocarditis y en distrofias musculares como distrofia miotónica o enfermedad de Steinert.

Cuadro clínico

La sintomatología del bloqueo AV depende fundamentalmente de la frecuencia ventricular. En los bloqueos de primer grado y en gran parte de los de segundo grado el paciente se halla asintomático, así como en los

Figura 52-7 Bloqueo auriculoventricular de segundo grado de tipo II (Mobitz II). Registro de ECG de 12 derivaciones y señal intracavitaria a 100 mm/s. Obsérvese un QRS ensanchado con bloqueo de rama derecha y hemibloqueo anterior. Se aprecia una onda P bloqueada. En el registro intracavitario se objetiva una señal correspondiente a la aurícula y al haz de His sin respuesta ventricular, lo que indica que el bloqueo se produce por debajo del haz de His. AD: auriculograma de aurícula derecha.

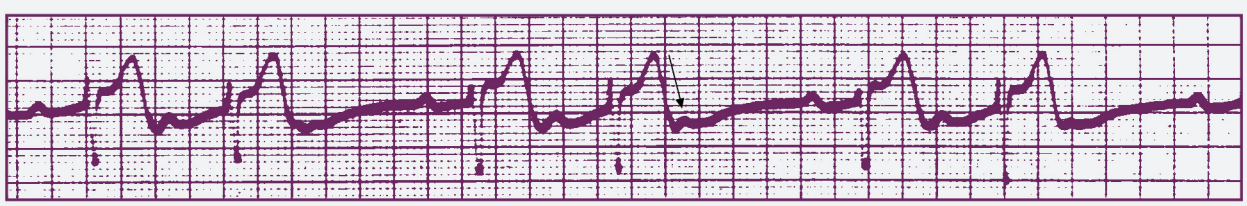


Figura 52-6 Bloqueo auriculoventricular de segundo grado de tipo I (Wenckebach). El PR se alarga de manera progresiva hasta que se produce el bloqueo de una onda P *(flecha).* El tipo de bloqueo y la duración del QRS sugieren que el trastorno de la conducción se localiza por encima del haz de His.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

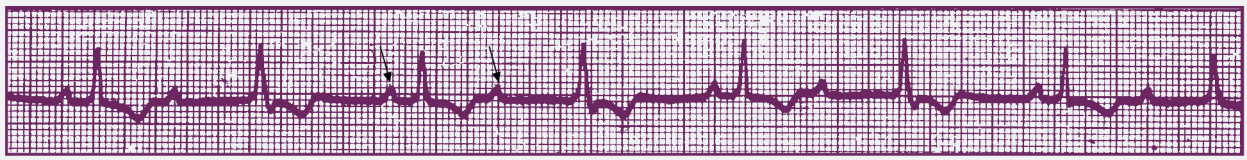


Figura 52-8 Bloqueo auriculoventricular de tercer grado. Obsérvese el ritmo sinusal regular *(flechas)* independiente del ritmo nodal de escape, también regular, pero más lento.

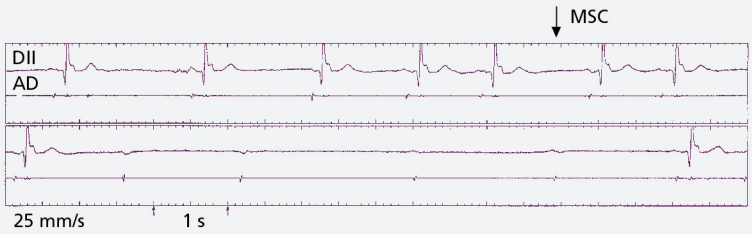


Figura 52-9 Bloqueo auriculoventricular completo con una pausa de 8 s en respuesta al masaje del seno carotídeo (MSC) en un paciente con hipersensibilidad del seno carotídeo. AD: aurícula derecha.

de tercer grado si el ritmo de escape es adecuado. Si la frecuencia ventricular es lenta, aparecen signos de bajo gasto como mareo, presíncope, síncope, angina e insuficiencia cardíaca. Cuando el bloqueo se instaura de manera súbita, se produce un período de asistolia hasta que aparece un ritmo de escape; ello conduce a un cuadro sincopal que se acompaña a veces de convulsiones y relajación de esfínteres y que se denomina *crisis de Stokes-Adams*. En cualquier caso, en presencia de bloqueo AV se debe plantear el riesgo de progresión a bloqueo completo y la probabilidad de que exista un ritmo de escape adecuado que depende del nivel del sistema de conducción en el que se produce el bloqueo (suprahisiano o infrahisiano).

Diagnóstico electrofisiológico

Los pacientes que presentan bloqueo AV de segundo grado o completo deben recibir un marcapasos definitivo. Sin embargo, existen situaciones en las que será imprescindible la realización de un estudio electrofisiológico para establecer el diagnóstico y la indicación de marcapasos definitivo. Así, en los enfermos que presentan síncope y bloqueo de rama o bloqueo bifascicular en el ECG, la demostración de un intervalo H-V prolongado o la aparición de bloqueo infrahisiano tras la administración de flecainida son indicación de marcapasos definitivo previa exclusión de otras causas de síncope.

Tratamiento

Tratamiento farmacológico. Se utiliza en casos de bloqueo agudo. La atropina en dosis de 0,5 a 2 mg i.v. es útil si el bloqueo es suprahisiano. En caso de bloqueo infrahisiano se debe utilizar isoproterenol en dosis de 1 a 4 mg/min i.v., que acostumbra a aumentar el ritmo de los marcapasos subsidiarios.

Marcapasos temporales. La utilización de un marcapasos temporal permite estabilizar al paciente y valorar posteriormente la necesidad de implantar un marcapasos permanente.

Marcapasos permanentes. Este tipo de estimulación se indica cuando existen bradicardias sintomáticas que no se deben a causas reversibles o autolimitadas.

Hipersensibilidad del seno carotídeo

Concepto

La hipersensibilidad del seno carotídeo es una causa frecuente de síncope, especialmente en ancianos. Ya en 1927 Hering demostró que la bradicardia, el bloqueo AV y la hipotensión que se producía con el masaje sobre la carótida eran resultado de la estimulación del seno carotídeo. Una respuesta exagerada a la estimulación del seno carotídeo puede ser causa de síncopes de repetición.

Etiología

La enfermedad aterosclerótica de la arteria carótida, así como la cirugía del cuello, tumores o radioterapia administrada en esta zona pueden condicionar la aparición de estos síntomas.

Fisiopatología

El seno carotídeo está formado por un grupo de barorreceptores y terminaciones nerviosas situadas en el origen de la arteria carótida interna. El estímulo generado por la estimulación sobre los barorreceptores se transmite a través del nervio glosofaríngeo hasta el núcleo del tracto solitario que controla el nervio vago. La respuesta vagal provoca bradicardia, bloqueo AV e hipotensión.

Cuadro clínico

Aunque clásicamente se describía como la presencia de síncope en relación con alguna maniobra de presión sobre el seno carotídeo (afeitarse, giros de la cabeza), muchos episodios sincopales en los que se objetiva hipersensibilidad del seno carotídeo no aparecen relacionados con manipulación del cuello.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza en un paciente que presenta cuadros sincopales relacionados o no con una enfermedad del cuello o con los movimientos del mismo y en el que además se objetiva una respuesta patológica al masaje del seno carotídeo. El masaje se realiza con el paciente en decúbito supino con el cuello ligeramente extendido. Se deben auscultar ambas carótidas para excluir soplos. Se realiza una presión sobre la carótida bajo el ángulo de la mandíbula durante 5 s. Se debe realizar sobre ambos lados, pero no simultáneamente.

La respuesta normal al masaje es una bradicardia. La presencia de una pausa superior a 3 s por bradicardia sinusal o bloqueo AV se considera como una respuesta anómala (v. fig. 52-9).

Tratamiento

El tratamiento de elección es la estimulación cardíaca mediante un marcapasos bicameral. Algunos pacientes que muestran un componente vasodepresor pueden presentar cuadros sincopales a pesar de la colocación del marcapasos.

ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES

Se consideran arritmias supraventriculares todas aquellas que se sustentan sobre alguna estructura situada por encima del haz de His, por contraposición a las arritmias ventriculares que utilizan estructuras

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ventriculares. Esta división clínica resulta útil desde el punto de vista etiológico, pronóstico y terapéutico. La principal característica común a la mayoría de las taquiarritmias supraventriculares es que la activación ventricular se produce a través del sistema específico de conducción; por ello, el complejo QRS del electrocardiograma presenta la misma morfología que en ritmo sinusal. Existen dos situaciones en las que no se cumple esta regla: la primera, cuando existe aberrancia en la conducción debido a la aparición de bloqueo de rama funcional, y la segunda, si se produce activación del ventrículo a través de una vía accesoria en una taquicardia antidrómica.

Taquicardia sinusal

Concepto

Es una taquicardia en la que la activación se inicia en el nodo sinusal con una frecuencia en el adulto superior a 100 latidos/min. En general se debe a una aceleración del automatismo normal. No acostumbra a superar los 150 latidos/min, mientras durante el ejercicio o en niños puede llegar hasta frecuencias más altas, alrededor de 200 latidos/min.

Diagnóstico electrocardiográfico

El diagnóstico electrocardiográfico se basa en la identificación de ondas P sinusales (activación craneocaudal con positividad en DII, DIII y aVF) regulares y con una frecuencia superior a 100 latidos/min (fig. 52-10). Habitualmente, los complejos QRS son normales excepto si existe bloqueo de rama o preexcitación. El masaje del seno carotídeo lentifica de manera progresiva y transitoria la frecuencia cardíaca.

Etiología

La taquicardia sinusal raramente es una arritmia primaria y en general representa una respuesta fisiológica al ejercicio o a las emociones. Otras veces se debe a alguna condición subyacente como fiebre, hipovolemia, anemia, insuficiencia cardíaca, hipertiroidismo, feocromocitoma, *shock* o tromboembolia pulmonar, entre otras. También puede originarse por la acción de diversos fármacos, sobre todo estimulantes adrenérgicos (adrenalina, isoproterenol) o vagolíticos (atropina) y de diversas drogas como tabaco, café, cocaína y anfetaminas.

Cuadro clínico

En general es una arritmia bien tolerada que se manifiesta en ocasiones como palpitaciones de inicio y final gradual. En individuos con ansiedad puede causar alarma y motivar una consulta.

Tratamiento

El tratamiento siempre debe dirigirse a investigar la causa desencadenante y tratarla. Cuando es una arritmia primaria en la que no se identifica una causa desencadenante se pueden utilizar los betabloqueantes como fármacos de elección.

Extrasistolia auricular

Concepto

Las extrasístoles son arritmias muy frecuentes y se definen como latidos anticipados de origen ectópico que se observan en un 60% de los registros de Holter en adultos normales. Las extrasístoles supraventriculares pueden tener su origen en las aurículas o en la unión AV.

Diagnóstico electrocardiográfico

Se basa en la aparición de ondas P prematuras que difieren de la morfología de la P sinusal (fig. 52-11). Normalmente, las ondas P conducen a los ventrículos. El intervalo P-R se prolonga según la prematuridad de la extrasístole debido a las propiedades de conducción decremental (es decir, a mayor precocidad del estímulo, menor velocidad de conducción) del nodo AV. En ocasiones, estas extrasístoles se bloquean en el nodo AV si debido a la precocidad esta estructura se halla en período refractario, de manera que se observa la onda P extrasistólica bloqueada (fig. 52-12). Después de la extrasístole se observa una pausa de duración superior al ciclo P-P basal que se denomina *compensatoria.* La pausa acostumbra a ser incompleta, es decir, la distancia entre la P sinusal que precede a la extrasístole y la P que sigue a aquella es inferior al doble de un ciclo sinusal. Ello se debe a que existe una despolarización del nodo sinusal por parte de la extrasístole. Las extrasístoles ventriculares suelen tener una pausa compensatoria completa. Independientemente de su origen, las extrasístoles pueden presentarse de manera aislada, sin un patrón definido, mientras que otras veces se alternan un latido sinusal y una extrasístole, lo que se denomina *bigeminismo.* La sucesión de dos latidos sinusales con una extrasístole se llama *trigeminismo.* La sucesión de dos extrasístoles consecutivas se denomina *pareja* y a partir de tres complejos extrasistólicos consecutivos recibe el nombre de *taquicardia.*

Etiología

Las extrasístoles supraventriculares ocurren muy a menudo en individuos sanos, especialmente en momentos de ansiedad o por un consumo elevado de tabaco, alcohol o café. También pueden deberse a cualquier afección cardíaca que conduzca a una dilatación auricular o a un estado hiperadrenérgico.

Figura 52-10 Taquicardia sinusal.

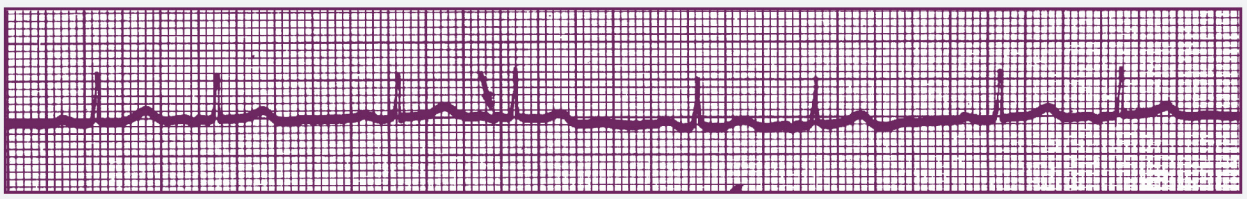


Figura 52-11 Bigeminismo auricular: latidos anticipados precedidos de una onda P anormal *(flecha)* y un QRS de morfología normal.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Figura 52-12 Extrasístole auricular con conducción aberrante *(flecha)* y bloqueada *(asterisco)*. En la primera, una de las ramas del haz de His se halla en período refractario. En la segunda, la onda P, muy prematura, se inscribe simultáneamente a la onda T del latido precedente y halla el nodo auriculoventricular en período refractario.

Cuadro clínico

A menudo cursan de manera asintomática y son hallazgos casuales en la exploración o en el ECG. A veces se presentan como palpitaciones o pausas que llegan a causar ansiedad. Las extrasístoles aisladas no provocan un trastorno hemodinámico apreciable y su único peligro es que actúen como desencadenante de taquiarritmias supraventriculares como flúter o fibrilación auricular. Por otro lado, cuando se presentan en forma de bigeminismo continuo con bloqueo de la extrasístole conducen a una bradicardia sostenida que puede ser sintomática.

Tratamiento

En general, las extrasístoles auriculares no requieren tratamiento, excepto cuando son muy frecuentes y causan ansiedad. Es conveniente suspender el consumo de tabaco, alcohol y café. En ocasiones, la administración de benzodiazepinas por la noche puede suprimir la arritmia. Se pueden ensayar también los fármacos betabloqueantes. El uso de otros fármacos antiarrítmicos como propafenona, sotalol o amiodarona debe restringirse a pacientes muy sintomáticos no controlables con otras terapéuticas. Si la extrasistolia es muy frecuente y se demuestra que es causa de taquiarritmias auriculares sostenidas, se puede practicar un procedimiento de ablación del foco arritmogénico con radiofrecuencia.

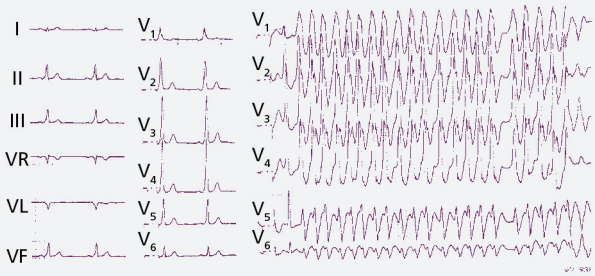


Figura 52-13 El panel de la derecha muestra el ECG durante ritmo sinusal en el síndrome de Wolff-Parkinson-White. Se aprecia un intervalo P-R corto y un complejo QRS ancho con un empastamiento inicial que corresponde a la onda delta producida por la activación precoz del ventrículo a través de la vía anómala. La onda delta positiva en V_1 y negativa en aVL es diagnóstico de una vía accesoria de localización izquierda. El panel muestra el ECG durante una crisis de fibrilación auricular en el mismo paciente. El QRS se presenta más ensanchado debido a que predomina la activación a través de la vía accesoria.

Síndrome de preexcitación (Wolff-Parkinson-White)

Concepto

El anillo AV está formado por tejido fibroso que no puede conducir el estímulo eléctrico. De esta forma, en condiciones normales el nodo AV y el fascículo de His constituyen la única vía por la que el impulso eléctrico puede progresar de las aurículas a los ventrículos, y a la inversa. Dado que el nodo AV presenta una conducción lenta, el estímulo se lentifica cuando lo atraviesa, por lo que en el individuo normal el ECG muestra un intervalo PR relativamente largo (0,12 a 0,20 s), con una separación clara entre la activación auricular (onda P) y la ventricular (complejo QRS). Algunos individuos presentan conexiones anatómicas anómalas de células musculares epicárdicas que saltan el anillo fibroso entre aurículas y ventrículos. Estas vías pueden tener capacidad para conducir el impulso por vía anterógrada, lo que da lugar a la típica imagen de preexcitación en el ECG (fig. 52-13) y también capacidad de conducción retrógrada que produce crisis de taquicardia. La asociación de preexcitación en el ECG y crisis de taquicardia es el llamado *síndrome de Wolff-Parkinson-White* (WPW). Las vías anómalas pueden tener capacidad de conducción sólo en un sentido (anterógrado o retrógrado). En el segundo caso se denominan *ocultas,* pues el ECG es normal en ritmo sinusal y, sin embargo, el paciente presenta crisis de taquicardia supraventricular por reentrada a través de la vía accesoria.

Diagnóstico electrocardiográfico

El haz anómalo o fascículo de Kent permite que el impulso eléctrico alcance rápidamente los ventrículos. La activación ventricular se inicia en un punto del ventrículo distinto del tejido específico de conducción. El frente de activación también atraviesa el nodo AV y el haz de His y se produce un complejo de fusión entre el frente de onda que ha iniciado la despolarización ventricular en un sitio anómalo y el frente de onda que ha seguido el trayecto normal. Ello da lugar al típico patrón de preexcitación ventricular con un intervalo P-R corto, una activación inicial lenta que se traduce en un empastamiento de la parte inicial del QRS (onda delta) y un trastorno de la repolarización. La anchura del QRS y la altura y duración de la onda delta dependen de la velocidad de conducción, de la localización del haz anómalo y de la velocidad de conducción a través del sistema específico (v. fig. 52-13). El paciente con una vía accesoria se puede presentar en taquicardia supraventricular. En este caso, el impulso se conduce por vía anterógrada a través del sistema AV normal y retrógrada a través de la vía accesoria (v. más adelante Taquicardia supraventricular).

Etiología

El síndrome de WPW es consecuencia de la existencia de una vía anómala; por tanto, es una enfermedad congénita. La prevalencia de este síndrome es del 0,1 al 3 por cada 1000 ECG. Esta anomalía se asocia ocasionalmente a la implantación baja de la válvula tricúspide o a enfermedad de Ebstein.

Cuadro clínico

La preexcitación en el ECG puede constituir un hallazgo electrocardiográfico en un ECG sistemático y cursar de manera asintomática durante toda la vida del paciente. Sin embargo, en estos individuos se observa una alta incidencia de taquiarritmias que oscila entre el 12% y el 80%. La más frecuente es la taquicardia paroxística supraventricular, seguida de la fibrilación auricular que a menudo se produce como consecuencia de la primera. La sintomatología se describe en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

el apartado Taquicardia supraventricular. La fibrilación auricular (v. fig. 52-13) es menos frecuente que la taquicardia por reentrada; sin embargo, es potencialmente peligrosa dado que puede desembocar en fibrilación ventricular y causar muerte súbita. Cuanto más alta es la frecuencia cardíaca alcanzada, mayor es la posibilidad de que se produzca una fibrilación ventricular, especialmente si los intervalos R-R son menores a 200 ms. Los pacientes asintomáticos tienen un riesgo de presentar arritmias de un 2% por año. Sin embargo, hasta en el 30% de ellos la preexcitación podría desaparecer a lo largo de la vida. Se calcula que la probabilidad de presentar muerte súbita en pacientes asintomáticos es del 1 por 1000 por año. Por otro lado, en un 30% de pacientes recuperados de muerte súbita por un síndrome de WPW, esta fue la primera manifestación clínica de la enfermedad.

Tratamiento

El paciente asintomático puede presentar una preexcitación intermitente o que desaparece durante el esfuerzo; en tal caso se considera de bajo riesgo. Cuando no se dan estas premisas, se aconseja la práctica de un estudio electrofisiológico para determinar el riesgo de muerte súbita según el período refractario de la vía accesoria. En cualquier caso, dado que el procedimiento de ablación añade sólo un mínimo riesgo al estudio electrofisiológico, es una práctica frecuente realizar la ablación durante el estudio electrofisiológico si las condiciones de conducción y la localización de la vía lo hacen aconsejable (fig. 52-14). El tratamiento de las crisis de taquicardia se comenta en el apartado Taquicardia supraventricular. Si el paciente presenta fibrilación auricular, se deben administrar fármacos de la clase I como ajmalina, procainamida o flecainida endovenosa, que bloquean la conducción a través de la vía accesoria. Si existe compromiso hemodinámico, se debe practicar una cardioversión urgente previa sedación profunda. El uso de fármacos que bloquean la conducción en el nodo AV como digital o verapamilo está contraindicado. Estos fármacos disminuyen el número de impulsos que pasan por el nodo AV y de esta forma disminuyen la penetración oculta retrógrada en la vía accesoria. Con ello facilitan la conducción anterógrada por la vía y aumentan la frecuencia ventricular, para provocar a veces la fibrilación ventricular.

Taquicardia supraventricular

Concepto

Bajo esta denominación sindrómica se agrupan las taquicardias regulares que requieren para su mantenimiento alguna estructura situada por encima de la bifurcación del fascículo de His. El flúter auricular o las taquicardias macrorreentrantes, aun cuando se ajustarían a esta definición, se consideran en otro apartado debido a sus especiales características y a que requieren un tratamiento distinto. Según su forma de presentación, las taquicardias supraventriculares se dividen en paroxísticas e incesantes (que se hallan presentes más del 50% del día). También se pueden clasificar, según su duración, en sostenidas cuando duran más de 30 s o no sostenidas si duran menos. Las taquicardias supraventriculares más frecuentes son las paroxísticas.

Diagnóstico electrocardiográfico

Su diagnóstico electrocardiográfico se basa en la presencia de un QRS estrecho cuando la activación ventricular se produce a través de las dos ramas del tejido específico de conducción. El mecanismo subyacente se puede establecer atendiendo a la forma de la onda P y a su relación con el QRS (fig. 52-15), aun cuando la visualización de la onda P requiere a menudo una cierta experiencia. Se pueden dividir en tres tipos según el mecanismo: taquicardias auriculares, que suponen un 10% del total; taquicardias por reentrada intranodal, y taquicardias mediadas por una vía accesoria, que suponen el 90% restante. Las taquicardias supraventriculares se agrupan en esta denominación sindrómica porque, aunque se deben a distintos mecanismos, comparten en gran medida las características clínicas y el tratamiento.

Figura 52-14 Desaparición progresiva de la preexcitación tras el inicio de la aplicación de radiofrecuencia (RF) *(flecha),* hasta la normalización del electrocardiograma.

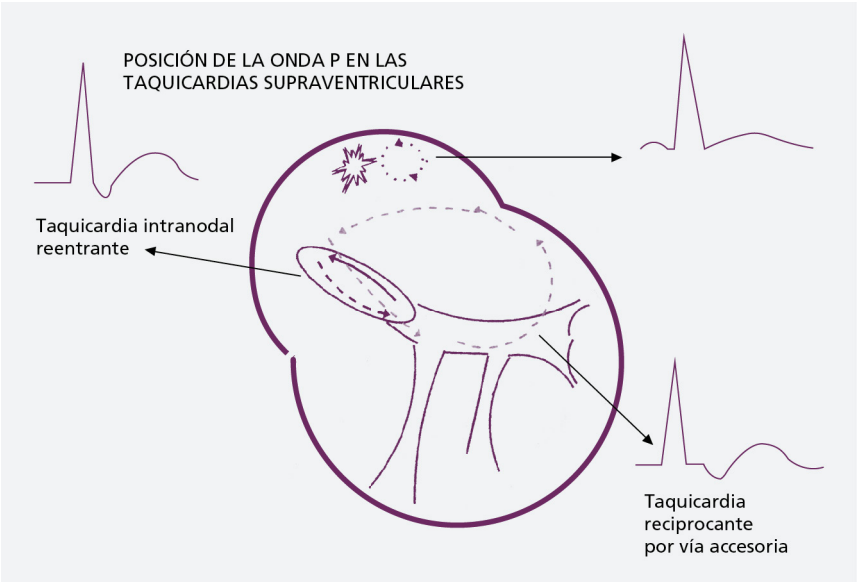


Figura 52-15 Relación entre la onda P y el complejo QRS según el tipo de taquicardia supraventricular. En la taquicardia por reentrada intranodal típica, la onda P retrógrada se inscribe al final del QRS. En la taquicardia por reentrada a través de una vía accesoria, la onda P retrógrada se inscribe unos 120 ms tras el inicio del QRS. En la taquicardia auricular la relación entre la onda P y el QRS es variable según el retraso que se presente en el nodo auriculoventricular.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro clínico

Este tipo de taquicardias aparece habitualmente en personas sin cardiopatía y se relaciona con anomalías en la conducción del estímulo eléctrico, pero no con cardiopatías estructurales. Cuando son paroxísticas se presentan como crisis de palpitaciones, ansiedad, dolor torácico, disnea o síncope. A menudo el diagnóstico no se sospecha, puesto que el paciente acude al médico cuando la crisis ya ha finalizado. Es frecuente que se establezca el diagnóstico erróneo de crisis de ansiedad o ataque de pánico. En casos excepcionales se presentan como taquicardias incesantes. En esta situación suele presentarse como una miocardiopatía dilatada después de que el paciente permanezca meses o años en taquicardia. Este síndrome se ha denominado *taquicardiomiopatía.* Hay que destacar que el cuadro de dilatación cardíaca es reversible al curar la taquicardia. A continuación se describen específicamente cada uno de los mecanismos de taquicardia supraventricular.

Tipos

Taquicardias auriculares

Según su mecanismo, las taquicardias auriculares se dividen en taquicardias por reentrada y taquicardias focales. El diagnóstico electrocardiográfico depende de la identificación de las ondas P y de su morfología (v. fig. 52-15). La relación entre las ondas P y el QRS es variable, ya que depende del tiempo de conducción a través del nodo (intervalo P-R), que se alarga progresivamente en función de la frecuencia de la taquicardia. Cuando se objetivan más ondas P que complejos QRS, es decir, presencia de disociación AV, se puede establecer el diagnóstico definitivo de taquicardia auricular y se puede excluir definitivamente una vía accesoria como causa de la taquicardia (fig. 52-16). La morfología de la onda P da la clave de la localización de la taquicardia. Así, por ejemplo, una activación caudocraneal (ondas P negativas en cara inferior) indica un origen en la parte inferior y septal de la taquicardia (fig. 52-17), mientras que una onda P positiva en V_1 y negativa en DI señalará un origen en aurícula izquierda.

Taquicardia auricular por reentrada sinusal

Se inicia mediante extrasístoles auriculares y se debe a una reentrada en la zona perisinusal. El diagnóstico se establece al observar una taquicardia paroxística con una onda P de morfología idéntica a la sinusal. Se da en pacientes sin cardiopatía, pero es mucho menos frecuente que la taquicardia por reentrada intranodal. Se puede ensayar el tratamiento con betabloqueantes; sin embargo, el tratamiento de ablación con radiofrecuencia es muy efectivo.

Taquicardia por reentrada intraauricular

Se da también en pacientes sin cardiopatía y su mecanismo es sugerido por ser inducibles mediante estimulación y por poder ser encarriladas durante estudio electrofisiológico. Las taquicardias son típicamente paroxísticas. La localización es muy variable. La respuesta al tratamiento farmacológico es pobre.

Taquicardias auriculares automáticas

Se deben a un foco automático que descarga impulsos a una frecuencia superior a la sinusal. Las taquicardias de este tipo son a menudo incesantes, es decir, están presentes la mayor parte del día de manera continua o en rachas muy frecuentes. En niños pueden estar presentes desde el nacimiento y pasar desapercibidas hasta que se produce una taquicardiomiopatía con dilatación ventricular e insuficiencia cardíaca. El diagnóstico se establece durante el estudio electrofisiológico mediante el estudio de la respuesta a la estimulación. A menudo existe variación en la frecuencia cardíaca de la taquicardia con aceleración al inicio y desaceleración previa a la terminación. La morfología de la onda P indicará el origen de la taquicardia. El tratamiento con ablación con radiofrecuencia es altamente efectivo excepto si existen múltiples focos. Por otro lado, la respuesta al tratamiento farmacológico es limitada.

Taquicardia auricular multifocal

Se ha denominado también *ritmo auricular caótico.* Se trata de una arritmia poco frecuente que se observa en pacientes de edad avanzada o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se caracteriza por un ritmo auricular a una frecuencia entre 100 y 130 latidos/min y ondas P de al menos tres formas diferentes (fig. 52-18). A menudo evoluciona hacia fibrilación auricular y su tratamiento se dirige a mejorar la situación de la enfermedad de base. El tratamiento antiarrítmico es poco eficaz.

Taquicardia por reentrada intranodal

Concepto. Se trata del mecanismo más frecuente de taquicardia supraventricular y afecta de manera predominante a mujeres (80%). Aunque puede observarse en niños, es más frecuente a partir de los 15-20 años, con una máxima incidencia en la edad media de la vida.

Figura 52-17 Taquicardia auricular originada en la zona inferoseptal. Se observan ondas P negativas en DII, DIII y aVF.

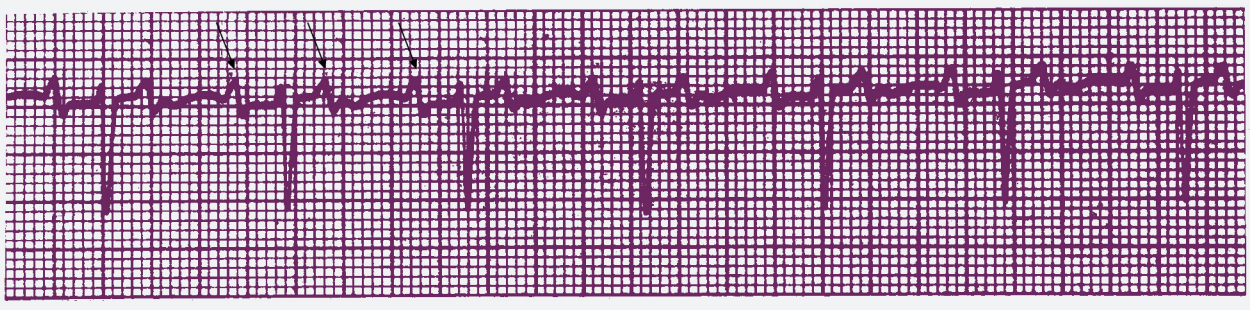


Figura 52-16 Taquicardia auricular con bloqueo: ondas P *(flechas)* a una frecuencia de 160 latidos/min y complejos QRS a 80 latidos/min.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

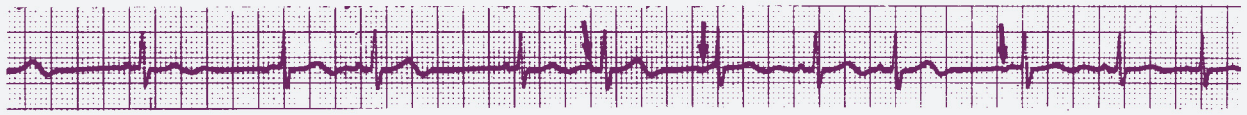


Figura 52-18 Taquicardia auricular multifocal. Se observan ondas P de distintas morfologías.

Diagnóstico electrocardiográfico. Se presenta habitualmente como una taquicardia paroxística, regular, con QRS estrecho y una frecuencia entre 120 y 250 latidos/min. En el ECG se observa típicamente una onda P retrógrada negativa en las derivaciones inferiores que se halla fusionada con la parte terminal del QRS. En ocasiones no se observa la onda P, puesto que queda escondida al superponerse con el QRS (fig. 52-19).

Etiología. La taquicardia se debe a la existencia de una doble vía nodal que permite el establecimiento de un circuito de reentrada. La vía rápida presenta conducción rápida y un período refractario más largo que la vía de conducción lenta. La taquicardia se desencadena por una extrasístole auricular que se bloquea en la vía rápida y transita por la vía de conducción lenta (P-R largo) (fig. 52-20).

Cuadro clínico. Además de por palpitaciones, dolor torácico, ansiedad o síncope, la taquicardia intranodal se caracteriza por la sensación de palpitación en el cuello debida a que la contracción auricular tiene lugar simultáneamente a la ventricular, para crear un reflujo en el pulso yugular que produce las ondas «a» visibles en el pulso yugular (signo de la rana). En ocasiones, la taquicardia nodal se produce en el mismo circuito pero en sentido inverso, para dar lugar a la taquicardia nodal no común. En esta situación, el ECG muestra una onda P retrógrada, negativa en derivaciones inferiores, situada antes del QRS con P-R más corto que el R-P.

Tratamiento. El tratamiento de elección en la taquicardia intranodal es la ablación con radiofrecuencia si la taquicardia se presenta de manera recurrente. La efectividad del procedimiento es superior al 95% y el riesgo de complicación del procedimiento es muy bajo. La principal complicación reportada es el desarrollo de bloqueo AV, que se puede presentar en un 1% de los casos.

Taquicardia por reentrada por una vía accesoria

La taquicardia más frecuente en pacientes con vías anómalas es la que utiliza el sistema AV de conducción como brazo anterógrado de la taquicardia y la vía accesoria, como brazo retrógrado, para dar lugar a la llamada *taquicardia ortodrómica* (v. fig. 52-2), caracterizada en el ECG por una taquicardia con QRS estrecho (o ancho si existe bloqueo de rama funcional) en la que a menudo se identifica una onda P retrógrada situada unos 120 ms tras el inicio del QRS (fig. 52-21). En un 5% de los casos, especialmente si existe más de una vía accesoria, se presenta la llamada *taquicardia antidrómica,* que

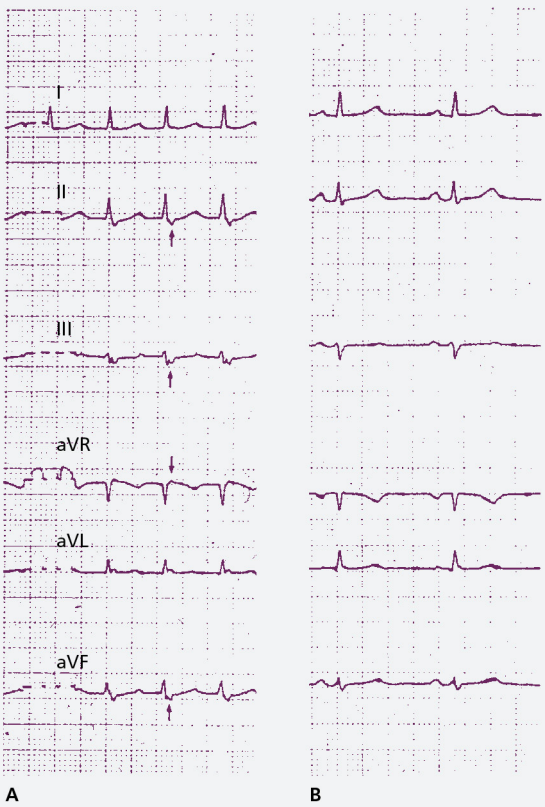


Figura 52-19 En el panel **A** se muestra el ECG durante taquicardia por reentrada intranodal. Se observa una onda P retrógrada, negativa en derivaciones inferiores, que se inscribe en la parte terminal del QRS *(flecha).* En el panel **B** se muestra el ECG en ritmo sinusal. Compárese la desaparición de la P retrógrada en relación con el ECG durante la taquicardia.

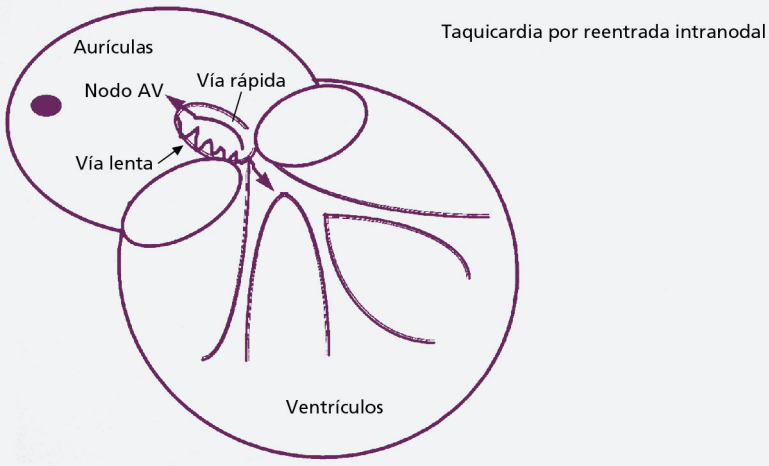


Figura 52-20 Esquema del circuito de la taquicardia intranodal. El nodo auriculoventricular (AV) se halla disociado en dos vías funcionales. La vía rápida tiene una conducción rápida y un período refractario más largo que la vía lenta. La presencia de extrasístole auricular se bloquea en la vía rápida y conduce en dirección retrógrada por la vía rápida para iniciar la taquicardia.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

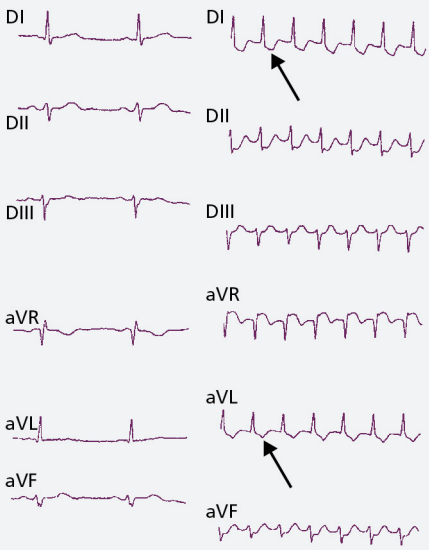


Figura 52-21 El panel de la izquierda muestra el ECG durante ritmo sinusal. En el panel de la derecha se observa una taquicardia supraventricular en el mismo paciente. Las *flechas* muestran una onda P retrógrada que se inscribe sobre la onda T y que permite establecer el diagnóstico de taquicardia reentrante por una vía accesoria oculta.

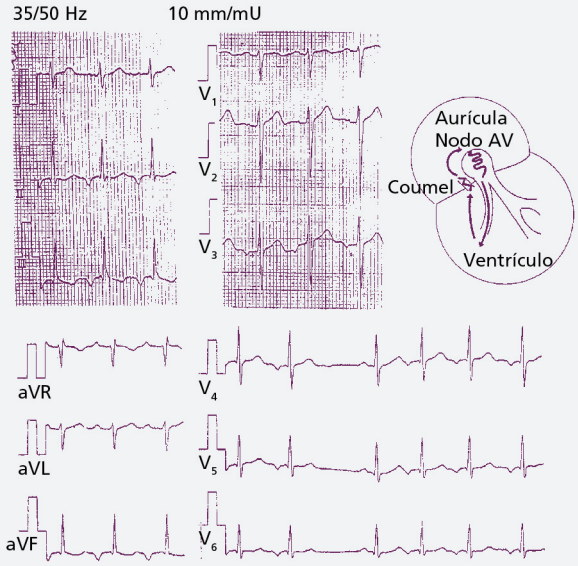


Figura 52-22 Taquicardia por reentrada a través de una vía accesoria de conducción lenta (taquicardia paroxística supraventricular de Coumel). Obsérvese una onda P retrógrada negativa en derivaciones inferiores, situada al final de la onda T. El esquema muestra el circuito de reentrada en estas taquicardias. En la *parte inferior derecha* de la figura se observa la interrupción espontánea de la taquicardia durante un latido y la reanudación inmediata de la taquicardia. AV: auriculoventricular.

utiliza una vía accesoria como brazo anterógrado del circuito y otra vía accesoria o el sistema específico de conducción como brazo retrógrado. Las taquicardias mediadas por vías accesorias son típicamente de presentación paroxística

Existen vías accesorias con conducción lenta y decremental (es decir, que presentan unas características de conducción parecidas al nodo AV). Las vías accesorias ocultas con conducción lenta dan lugar a taquicardia incesante lenta, que se halla presente durante la mayor parte del tiempo y que a menudo se diagnostica cuando aparece *taquicardiomiopatía*. En su mayoría se sitúan en la zona posteroseptal de la aurícula derecha y provocan un patrón electrocardiográfico típico (fig. 52-22).

Otro tipo de vía accesoria especial es el constituido por las vías accesorias nodofasciculares y auriculofasciculares. Se trata de vías anómalas con conducción decremental que conectan el nodo AV o la aurícula derecha con la rama derecha, para dar lugar a taquicardia antidrómica con morfología de bloqueo de rama izquierda típico.

Tratamiento de las taquicardias supraventriculares

Tratamiento agudo

Como en más del 90% de los casos de taquicardia paroxística el nodo AV forma parte del circuito de reentrada, el tratamiento agudo se dirige a conseguir el bloqueo de la onda reentrante en el nodo AV, lo que provoca la interrupción inmediata de la taquicardia. Si no estuviera implicado el nodo AV (p. ej., en taquicardias auriculares), el bloqueo transitorio del estímulo a nivel nodal permitirá establecer el diagnóstico electrocardiográfico, ya que facilitará la visualización de las ondas P previamente no visibles y demostrará la existencia de disociación AV.

El tratamiento de estas taquicardias se inicia siempre con maniobras vagales, entre las cuales la más utilizada es el masaje del seno carotídeo. Siempre que sea posible, el masaje del seno carotídeo debe realizarse bajo control electrocardiográfico porque puede ayudar a establecer el diagnóstico. El paciente debe estar en decúbito supino con la cabeza en extensión y ligeramente girada hacia el lado contralateral al masaje. El masaje se efectuará alternativamente en cada lado Se aplicará la presión sobre la bifurcación de la carótida justo debajo del ángulo de la mandíbula durante unos 5 s. En ocasiones es útil practicar la maniobra de Valsalva juntamente con el masaje del seno carotídeo.

El fármaco de elección para yugular las crisis de taquicardia es la adenosina, que provoca un bloqueo transitorio en la conducción AV. Se administra en forma de bolo de 3 a 12 mg i.v. en dosis progresivas cada 2-3 min hasta obtener el cese de la taquicardia o alcanzar la dosis máxima. La terminación de la taquicardia se asocia a una pausa sinusal prolongada o a bloqueo AV transitorio de segundos de duración. El segundo fármaco a utilizar es el verapamilo en bolo de 5 a 10 mg. Su efecto es más prolongado que el de la adenosina. Debido a su cronotropismo e inotropismo negativo se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, disfunción sinusal o en los tratados crónicamente con betabloqueantes. Por otro lado, su utilización está contraindicada en pacientes con taquicardia ventricular puesto que frecuentemente conduce a un deterioro hemodinámico que puede provocar parada cardiorrespiratoria. La necesidad de utilizar otros fármacos es excepcional y se aplica en taquicardias auriculares o taquicardias mediadas por vías accesorias. En estos casos se puede administrar flecainida, procainamida o amiodarona i.v. La cardioversión eléctrica debe reservarse para los casos en que exista compromiso hemodinámico que aconseje la terminación inmediata de la arritmia.

Tratamiento crónico

Actualmente la ablación de la taquicardia mediante radiofrecuencia se considera el tratamiento de elección en la mayoría de los casos. En algunos enfermos con crisis muy esporádicas y bien toleradas se puede plantear una conducta expectante.

Taquicardia automática de la unión auriculoventricular

Se trata de una arritmia producida por automatismo o actividad desencadenada en el nodo AV. Se puede observar en la intoxicación digitálica, por un exceso de catecolaminas endógeno o exógeno o, típicamente, en niños tras cirugía cardíaca. La taquicardia es incesante y no se suprime con estimulación ni cardioversión. Se diagnostica por la presencia de un QRS estrecho de morfología normal sin relación con las ondas P.

El tratamiento está dirigido al control de la causa desencadenante. Cuando se observa en la intoxicación digitálica hay que suspender dicho fármaco. En ocasiones puede ser útil la administración de betabloqueantes. En niños en el postoperatorio de cirugía cardíaca es una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

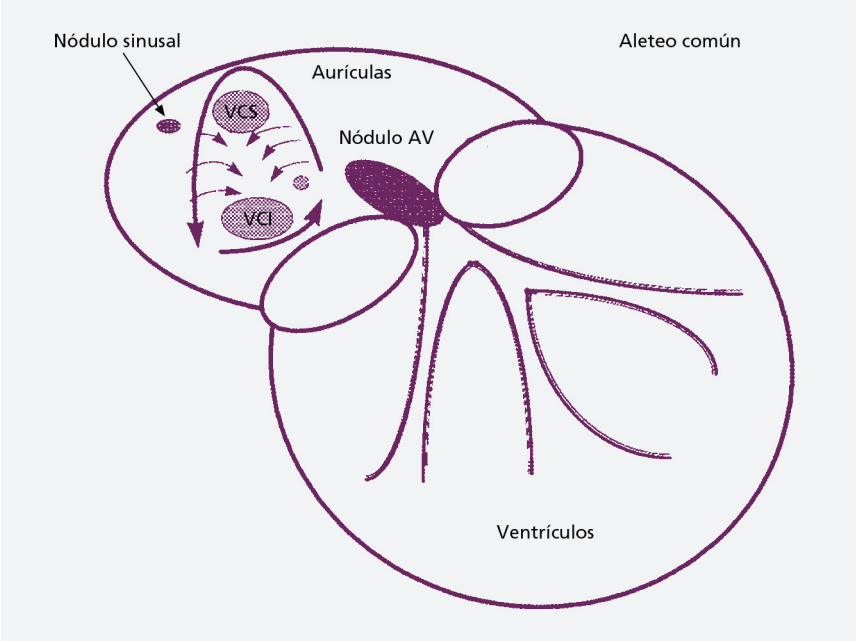


Figura 52-23 Esquema del circuito de reentrada en el flúter común. El estímulo circula en sentido inverso a las agujas del reloj, en sentido caudocraneal en el *septum* interauricular y en sentido craneocaudal en la cara lateral. El estímulo circula alrededor de la desembocadura de la vena cava inferior (VCI) a través del istmo cavotricuspídeo. AV: auriculoventricular; VCS: vena cava superior.

arritmia especialmente grave, dado que condiciona la aparición de insuficiencia cardíaca. En casos rebeldes al tratamiento se ha ensayado la hipotermia para controlar la arritmia.

Flúter auricular común y taquicardias auriculares macrorreentrantes

Se denominaba *flúter* o *aleteo auricular* a una arritmia auricular rápida (aproximadamente 300 latidos/min a nivel auricular), que sugería durante la visión directa de la aurícula, el aleteo rápido de las alas de mariposa y con un patrón electrocardiográfico concreto. Esta arritmia se denomina actualmente *flúter común.* Sin embargo, dentro de la denominación de *flúter* a menudo se engloban otras arritmias auriculares que comparten un mecanismo macrorreentrante auricular. Esta arritmia ocurre frecuentemente en pacientes con cardiopatía orgánica, hipertensión arterial o enfermedad pulmonar crónica o edad avanzada. A diferencia de la fibrilación auricular, consiste en una actividad auricular rítmica, estable y continua debida a una macrorreentrada auricular, que aparece generalmente por la existencia de dilatación y fibrosis auricular.

Flúter común o ístmico

Concepto

El flúter común, que muestra el patrón electrocardiográfico típico, se define electrofisiológicamente como una macrorreentrada en la aurícula derecha en la que la onda de reentrada gira alrededor de la válvula tricúspide. En la mayoría de los casos el giro se produce en sentido antihorario, de manera que la pared lateral se activa de manera craneocaudal para alcanzar la región del istmo cavotricuspídeo entre la entrada de la vena cava y el anillo tricuspídeo y propagarse posteriormente de manera caudocraneal en el *septum* hasta alcanzar el techo de la aurícula derecha (fig. 52-23). Existe también el flúter común horario, en el que la dirección del frente de activación es la contraria a la descrita. El flúter común es una arritmia menos frecuente que la fibrilación auricular, pero plantea problemas en el tratamiento por su carácter recurrente y por la dificultad de controlar la frecuencia ventricular.

Diagnóstico electrocardiográfico

El flúter común antihorario presenta un patrón electrocardiográfico de una taquicardia auricular regular a una frecuencia aproximada de 300 latidos auriculares por minuto; con una onda monomórfica, que se manifiesta en las derivaciones inferiores (DII, DIII y aVF) por una deflexión negativa rápida, seguida de un ascenso positivo

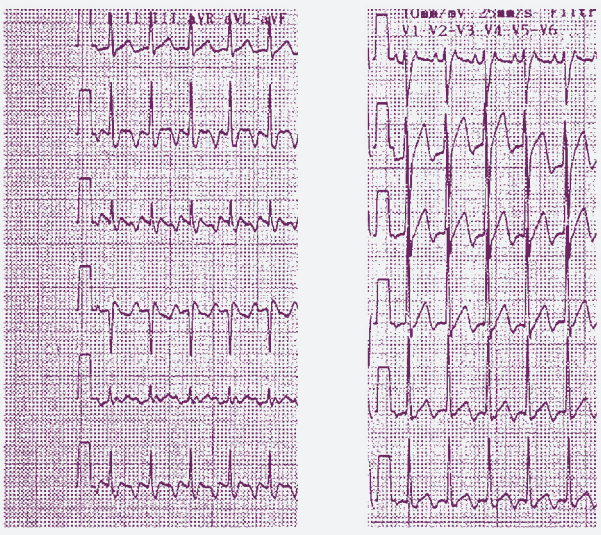


Figura 52-24 ECG de 12 derivaciones en un flúter común. Obsérvese el patrón en dientes de sierra en las derivaciones inferiores.

rápido y a continuación una meseta lentamente descendente hasta llegar nuevamente a la deflexión negativa. Este patrón da lugar a la morfología llamada *en dientes de sierra* (fig. 52-24). Frecuentemente, el nodo AV filtra 1 de cada 2 impulsos auriculares y los ventrículos laten a 150 latidos/min. Con maniobras vagales o fármacos que enlentecen la conducción AV se consigue aumentar el grado de bloqueo y aparecen ritmos ventriculares a 100, 75, 60 latidos/min, etc. Si por medio de algún antiarrítmico, como flecainida o propafenona, se enlentece la frecuencia auricular del flúter hasta menos de 250 latidos/min, se puede presentar un aumento súbito de la frecuencia debido a una conducción 1:1 a los ventrículos, lo cual desemboca a veces en un colapso hemodinámico y fibrilación ventricular.

Etiología

El flúter puede aparecer en individuos sanos sin cardiopatía aparente, a menudo practicantes de deportes de resistencia. Sin embargo, más frecuentemente se asocia a hipertensión arterial, edad avanzada, enfermedad pulmonar crónica, cardiopatía coronaria, reumática o

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

miocardiopatías. En ocasiones existe un factor precipitante como pericarditis o hipertiroidismo.

Cuadro clínico

A veces puede no causar síntomas durante largos períodos de tiempo. Más frecuentemente se manifiesta como crisis de palpitaciones rápidas y regulares. Otras veces su primera manifestación puede ser una embolia arterial o insuficiencia cardíaca por el desarrollo de *taquicardiomiopatía* secundaria a la taquicardia crónica incesante.

Tratamiento

Se procederá a reversión a ritmo sinusal. La reversión espontánea del flúter es poco frecuente. Los métodos para revertir la arritmia son la cardioversión eléctrica sincronizada a 50 o 100 julios y la sobreestimulación eléctrica mediante un electrocatéter situado en la aurícula derecha. La conversión farmacológica es poco eficaz. A pesar de que el riesgo embolígeno es menor que en la fibrilación auricular, se recomienda seguir la pauta de anticoagulación propuesta para la fibrilación auricular.

Prevención de recurrencias

En pacientes con un solo episodio sin cardiopatía puede ser recomendable observar la frecuencia de repetición de las crisis antes de iniciar la administración de antiarrítmicos de forma crónica. Los tratamientos farmacológicos preventivos son los mismos que los utilizados en la fibrilación auricular e incluyen flecainida y propafenona en ausencia de cardiopatía estructural, siempre asociadas a un fármaco que aumente la refractariedad del nodo AV como betabloqueantes, diltiazem o verapamilo. También se puede utilizar sotalol o amiodarona cuando exista cardiopatía.

Ablación del circuito del flúter

El tratamiento de elección es la interrupción del circuito de reentrada mediante la ablación con radiofrecuencia del istmo cavotricuspídeo.

Tratamiento anticoagulante

A pesar de que el flúter se ha considerado como una arritmia de bajo riesgo embolígeno, existen numerosas evidencias de que el riesgo es similar al de la fibrilación auricular. Las guías terapéuticas sugieren aplicar la misma pauta recomendada en la fibrilación auricular en caso de flúter tanto crónico como paroxístico.

Flúter atípico o taquicardias macrorreentrantes auriculares

Por analogía electrocardiográfica (ondas regulares a una frecuencia entre 250 y 300 latidos/min), cualquier otra taquicardia macrorreentrante auricular se denomina frecuentemente *flúter atípico.* La morfología de las ondas P es variable, según la localización del circuito de reentrada. Aparece frecuentemente en aurículas dilatadas y fibróticas y su control farmacológico es difícil. Se puede intentar un tratamiento ablativo, mediante sistemas de mapeo auricular tridimensional, dada la dificultad para localizar el circuito de reentrada. En pacientes ancianos o con aurículas muy dilatadas, una opción de tratamiento es la ablación del nodo auriculoventricular, previa colocación de marcapasos. Con el advenimiento de la ablación de fibrilación auricular, ha aumentado la frecuencia de flúter atípico de la aurícula izquierda, secundario a la ablación. Las líneas de ablación de la fibrilación auricular presentan discontinuidades que pueden crear un nuevo circuito reentrante de un 5% a 10% de los pacientes. El tratamiento es la ablación del circuito.

Taquicardia auricular incisional

En pacientes intervenidos por cardiopatías congénitas se pueden presentar las llamadas *taquicardias incisionales.* Se trata de taquicardias auriculares por una macrorreentrada alrededor de una cicatriz de atriotomía o de un parche para la corrección de alguna anomalía. El tratamiento con ablación es complejo, pero las nuevas técnicas de mapeo con reconstrucción tridimensional de las cavidades cardíacas permiten un tratamiento eficaz en muchos casos.

Fibrilación auricular

Concepto

La fibrilación auricular es la arritmia sostenida más frecuente. Consiste en la desorganización total de la actividad eléctrica de la aurícula y ausencia de contracción auricular. El mecanismo fisiopatológico consiste en la coexistencia de múltiples frentes de onda eléctricos que cambian constantemente de dirección y dan como resultado una activación auricular caótica. El nodo auriculoventricular actúa como filtro de la actividad eléctrica proveniente de la aurícula y deja pasar sólo parte de los impulsos eléctricos hacia los ventrículos. Por ello, la actividad ventricular es irregular y varía en función de la refractariedad del nodo auriculoventricular.

Diagnóstico electrocardiográfico

La activación rápida e irregular de las aurículas se traduce en el ECG convencional en la ausencia de ondas P y en la sustitución de estas por una actividad desorganizada que modifica la línea de base (fig. 52-25). En algunas ocasiones, el voltaje de las llamadas *ondas f de fibrilación* es mayor y en algunas derivaciones estas adquieren una cierta regularidad que puede llegar a simular un flúter (v. fig. 52-25 B). Además, destaca en el ECG la irregularidad del ritmo ventricular. En pacientes que no han recibido tratamiento, la frecuencia ventricular acostumbra a oscilar entre 100 y 160 latidos/min. En enfermos tratados o en los que presentan bloqueo AV de diverso grado, la respuesta ventricular es más lenta y puede llegar al bloqueo completo con ritmo de escape que se diagnostica por un ritmo regular y lento con QRS ancho.

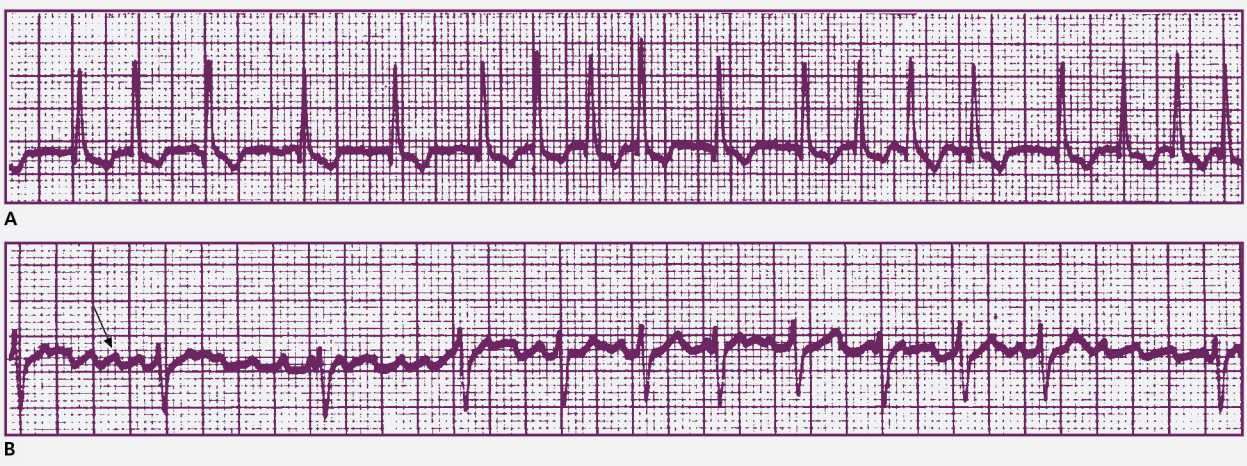


Figura 52-25 **A.** Fibrilación auricular rápida. Obsérvese la irregularidad de los ciclos (intervalos RR) característica de esta arritmia. **B.** Fibrilación auricular en el tratamiento con digital. Se pueden observar claramente las ondas «f» *(flecha).*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

También se puede observar un ritmo ventricular regular y rápido a más de 100 latidos/min por taquicardia de la unión AV. En ambos casos debe sospecharse una intoxicación digitálica.

Etiología

La principal causa de fibrilación auricular es el envejecimiento. En personas de edad media se asocia a hipertensión y a la práctica de deportes de resistencia. Además se asocia a cualquier tipo de cardiopatía, tales como la cardiopatía reumática, isquémica, hipertensiva, la miocardiopatía hipertrófica y la insuficiencia cardíaca. La fibrilación auricular se asocia también al *cor pulmonale.* También se presenta en hipertiroidismo e hipotiroidismo. Por otro lado, puede ser parte del llamado *síndrome bradicardia-taquicardia* generalmente en ancianos, en el que taquiarritmias auriculares se asocian con disfunción sinusal y bradicardia extrema. Ocasionalmente se han descrito casos de fibrilación auricular familiar. La fibrilación auricular puede ser también consecuencia de una taquicardia supraventricular que finalmente desorganiza la conducción auricular.

Clasificación

Según el consenso de las sociedades de cardiología europeas y norteamericanas, la fibrilación auricular debe clasificarse desde un punto de vista clínico en:

- *Primer episodio de fibrilación auricular.* Esta categoría pone de manifiesto que el paciente es visto por primera vez en fibrilación y, por tanto, es difícil de establecer si presentará nuevos episodios y su riesgo de recurrencia.
- *Fibrilación auricular persistente.* Se distingue porque el paciente permanece en fibrilación auricular más allá de 7 días, y en general requiere una cardioversión eléctrica o farmacológica.
- *Fibrilación auricular paroxística.* Es la que se autolimita en un período de 7 días o menos si se somete a cardioversión eléctrica o farmacológica antes de los 7 días.
- *Fibrilación auricular persistente de larga duración.* Pacientes con FA continua durante más de 1 año.
- *Fibrilación auricular permanente.* Son aquellos pacientes en que se ha tomado la decisión de define como fibrilación en la que se ha decidido no intentar el retorno a ritmo sinusal en general por la escasa probabilidad de éxito, pero puede ser también por decisión del paciente y el médico tratante.

Cuadro clínico

A pesar de que en ocasiones la fibrilación auricular puede ser asintomática durante largos períodos de tiempo, las repercusiones clínicas son múltiples: a) la frecuencia ventricular excesiva puede precipitar insuficiencia cardíaca o angina de pecho; b) la pérdida de la contracción auricular facilita la formación de trombos auriculares que provocan fenómenos embólicos; c) la pausa sinusal en el momento de cesar la crisis de fibrilación puede condicionar la aparición de síncope; d) la pérdida de la contribución auricular a la contracción cardíaca puede empeorar la insuficiencia cardíaca o causar fatiga y disnea; e) la persistencia de un ritmo ventricular rápido puede provocar el desarrollo de *taquicardiomiopatía* secundaria a la taquicardia, y f) las crisis de palpitaciones repetidas pueden crear una ansiedad y una molestia insoportable para el paciente.

La exploración física permite en general establecer el diagnóstico, ya que el pulso arterial es completamente irregular y rápido, excepto cuando el paciente ha recibido tratamiento. El primer ruido cardíaco varía de intensidad constantemente y en el pulso yugular se comprueba la ausencia de ondas *a.*

Tratamiento

En el tratamiento de la fibrilación auricular hay que considerar tres aspectos: reversión a ritmo sinusal, prevención de las recurrencias y prevención de las complicaciones.

Reversión a ritmo sinusal

Para el restablecimiento del ritmo sinusal se puede realizar la cardioversión eléctrica o farmacológica. Si existen causas precipitantes como tirotoxicosis, fiebre, neumonía, embolia pulmonar o pericarditis, el tratamiento debe dirigirse a tratar el factor desencadenante.

Una vez descartadas estas causas precipitantes se deben valorar en primer lugar las consecuencias hemodinámicas del episodio. Los pacientes en los que la fibrilación provoca un trastorno hemodinámico grave (miocardiopatía hipertrófica, síndrome de Wolff-Parkinson-White, postoperatorio de cirugía cardíaca, infarto de miocardio) deben recibir un tratamiento que restablezca lo antes posible la estabilidad hemodinámica. El método más rápido es la cardioversión eléctrica sincronizada. Sin embargo, en ocasiones se produce una recaída inmediata tras la cardioversión. En este caso es recomendable iniciar tratamiento con amiodarona i.v. Si la situación clínica lo permite, es preferible el control farmacológico de la frecuencia ventricular, para evaluar a continuación la necesidad de cardioversión.

Antigüedad del episodio

Se considera de inicio reciente la que tiene una duración inferior a 48 h. En este caso, la posibilidad de embolización tras la cardioversión es baja y no se necesita terapia anticoagulante prolongada antes de la cardioversión. Por otro lado, la posibilidad de la reversión espontánea a ritmo sinusal es muy alta (aproximadamente del 70% en las primeras 24 h). Por el contrario, cuando el episodio tenga más de 48 h de duración se deberá instaurar el tratamiento anticoagulante durante 3 semanas antes de la cardioversión y 4 semanas después. Una pauta alternativa puede ser la práctica de una ecocardiografía transesofágica previa a la cardioversión. Sin embargo, ello no elimina la necesidad de anticoagulantes tras la cardioversión.

Control de la frecuencia cardíaca

En pacientes con insuficiencia cardíaca o función ventricular disminuida se puede conseguir mediante digitalización i.v. En pacientes con buena función ventricular la primera opción será el uso de fármacos betabloqueantes o antagonistas del calcio (verapamilo o diltiazem).

Si la fibrilación auricular es de menos de 48 h, es aconsejable la cardioversión eléctrica tras unas horas de observación. En caso de una fibrilación de más de 48 h y menos de 1 año, se inicia la terapia anticoagulante y el tratamiento antiarrítmico vía oral que deberá mantenerse crónicamente (tabla 52-1). A la vez, se cita al paciente a las 3 semanas para realizar la cardioversión de manera programada y ambulatoria. La tasa de restablecimiento del ritmo sinusal mediante la cardioversión es superior al 90%.

Una vez restablecido el ritmo sinusal, el objetivo debe ser su mantenimiento a largo plazo. En pacientes que han presentado un solo episodio o que presentan episodios muy ocasionales es preferible no iniciar ningún tratamiento antiarrítmico. Los fármacos más utilizados son los de clase IC, como propafenona (450-900 mg/día) y flecainida (200-400 mg/día), siempre que no exista cardiopatía estructural. Por otro lado, dichos fármacos deben asociarse a otros que aumenten la refractariedad del nodo AV, tales como betabloqueantes o antagonistas del calcio, al objeto de evitar, en caso de flúter, una conducción 1:1 a los ventrículos. También se puede utilizar dronedarona que, además de mantener el ritmo sinusal, controla la frecuencia en caso de recaída. En pacientes con hipertrofia severa, disfunción ventricular o insuficiencia cardíaca el fármaco de elección es la amiodarona en dosis de 200 a 400 mg/día. También se puede utilizar sotalol (160-320 mg/día) si no existe contraindicación a los betabloqueantes. La probabilidad de recurrencia al año se sitúa alrededor del 50%. Dada la limitada eficacia del tratamiento farmacológico, hoy día se aconseja la práctica de ablación con radiofrecuencia en los pacientes refractarios. La técnica consiste en el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares en la aurícula izquierda, acompañada a menudo de la realización de líneas de ablación en el techo de la aurícula izquierda y el istmo entre la válvula mitral y la vena pulmonar inferior (v. cap. 49, Métodos invasivos de diagnóstico y tratamiento de arritmias). Dicha técnica tiene buenos resultados en pacientes con fibrilación auricular paroxística o persistente. Sin embargo, tiene resultados más pobres en fibrilación permanente de larga evolución (más de 1 año). Cuando no se logra el mantenimiento del ritmo sinusal, ni un buen control de la frecuencia cardíaca, se puede optar por el implante de un marcapasos y la interrupción de la conducción AV mediante ablación con radiofrecuencia.

Prevención de las complicaciones

En primer lugar se debe considerar la necesidad de iniciar un tratamiento anticoagulante tanto en pacientes con fibrilación auricular crónica como paroxística. En cualquier paciente con cardiopatía

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 52-1 Clasificación, vida media, dosis y efectos colaterales de los principales fármacos antiarrítmicos

FÁRMACO	CLASE	VIDA MEDIA	DOSIS	EFECTOS COLATERALES
Quinidina	IA	5-9 h	0,6-1 g/día p.o.	Gastrointestinales, *torsade de pointes*
Procainamida	IA	3-5 h	100 mg/min i.v., máx. 1 g Mantenimiento 2-4 mg/min	Fiebre, ANA +, leucopenia, arritmias
Lidocaína	IB	2 h	1 mg/kg i.v. repetir en 5 min Mantenimiento 2-4 mg/min	Obnubilación, convulsiones, paro respiratorio
Mexiletina	IB	10 h	200-300 mg 8 h/p.o.	Temblor, nistagmo
Propafenona	IC	5-8 h	150-300 mg 8 h/p.o. 1-2 mg/kg i.v.	Arritmias
Flecainida	IC	20 h	100-200 mg/12 h p.o. 2 mg/kg i.v.	Insuficiencia cardíaca, arritmias
Propranolol	II	4-6 h	0,1-0,2 mg/kg i.v. 80-480 mg/día p.o.	Broncoespasmo, bradicardia, hipotensión
Amiodarona	III	15-105 días	200-600 mg/día p.o. 5-10 mg/kg i.v.	Neumonitis, bradicardia, sensibilidad cutánea, hipo-/hipertiroidismo
Sotalol	III	10-15 h	160-640 mg/día p.o.	Bradicardia, insuficiencia cardíaca
Verapamilo	IV	3-8 h	5-10 mg/i.v. en 1 min 80-120 mg/8 h p.o.	Hipotensión, estreñimiento

reumática, o en presencia de factores de riesgo embólico como en todos los pacientes con antecedentes cardioembólicos Se debe iniciar tratamiento anticoagulante. Existen diversas clasificaciones de factores de riesgo; la más utilizada es la clasificación de CHADS-VASC promovida por las guías de la *European Society of Cardiology*. Los factores de riesgo son: a) edad superior a 75 años; b) diabetes mellitas; c) hipertensión arterial; d) insuficiencia cardíaca; e) embolia previa; f) sexo femenino, y g) enfermedad vascular periférica. En pacientes con uno solo de los factores mencionados, la indicación deberá individualizarse salvo en el caso del antecedente embólico, según el riesgo de hemorragia y la posibilidad de realizar controles adecuados. En pacientes sin ninguno de dichos factores se puede administrar aspirina en dosis de entre 80 y 325 mg o no dar ningún fármaco antitrombótico.

En pacientes con fibrilación auricular permanente en los que no se considera adecuado intentar la reversión a ritmo sinusal deberá establecerse un tratamiento que permita un control adecuado de la frecuencia cardíaca. De acuerdo con la pauta comentada en el tratamiento de fase aguda, en casos con insuficiencia cardíaca la digoxina es el fármaco más apropiado. Sin embargo, la digoxina ejerce un buen control de la frecuencia cardíaca en reposo pero no durante el ejercicio, por lo que en ausencia de insuficiencia cardíaca es preferible la utilización de betabloqueantes o de antagonistas del calcio.

ARRITMIAS VENTRICULARES

EXTRASISTOLIA VENTRICULAR

Concepto

Se denomina *extrasistolia ventricular* a la presencia de un latido cardíaco prematuro con respecto al latido normal y que se origina por debajo del haz de His. El mecanismo habitual por el cual se origina este latido es una microrreentrada en el tejido miocárdico, aunque a veces se han implicado fenómenos de automatismo anormal.

Cuadro clínico

La extrasistolia ventricular se puede presentar de forma aislada, en formas repetitivas (dobletes) o de manera regular intercalada entre varios latidos sinusales (bigeminismo, trigeminismo, etc.) (fig. 52-26). Habitualmente, el paciente refiere una sensación de latido vigoroso o «vacío» en el epigastrio que se corresponde con la contracción que sigue al latido prematuro. En caso de formas repetitivas muy frecuentes, el paciente puede referir sensación de mareo o presíncope. En pacientes con cardiopatía estructural grave la extrasistolia es habitualmente asintomática.

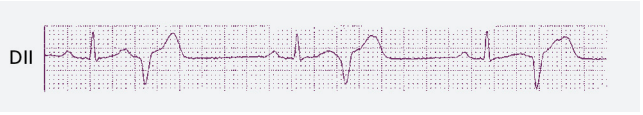


Figura 52-26 Bigeminismo ventricular. Obsérvese la presencia de un latido ventricular después de cada latido sinusal.

Diagnóstico electrocardiográfico

Se reconoce que un latido prematuro es de origen ventricular cuando el complejo QRS es ancho (igual o mayor que 120 ms) y no se precede de una onda P de despolarización auricular. La activación a partir de un lugar del ventrículo, distinto del tejido normal de conducción, hace que la despolarización tenga lugar de forma anómala, más lenta, y por ello el complejo QRS se ensancha.

Exploraciones complementarias

En un paciente con extrasístoles ventriculares es importante descartar la presencia de cardiopatía estructural mediante exploraciones incruentas como el ecocardiograma. Asimismo, la realización de una prueba de esfuerzo puede ser útil para valorar la respuesta de las mismas. En general, en pacientes sin cardiopatía las extrasístoles tienden a desaparecer durante el ejercicio, mientras que suelen agravarse en aquellos con cardiopatía de base.

Pronóstico

Tal como se ha comentado, en pacientes sin cardiopatía estructural, la presencia de extrasístoles ventriculares no tiene implicaciones pronósticas. En los afectados por cardiopatía, su presencia tiende a indicar la gravedad de la misma y, por ello, es necesario incluir esta información en la estratificación del riesgo para cada paciente (v. Muerte súbita).

Tratamiento

En pacientes sin cardiopatía no está indicado el tratamiento antiarrítmico para eliminar la extrasistolia. Únicamente en el caso de que el paciente presente síntomas relacionados con la misma debe plantearse la necesidad de un tratamiento sintomático que se basará inicialmente en la eliminación de factores desencadenantes (café, tabaco, alcohol). Si a pesar de ello persisten los síntomas, se puede intentar un tratamiento ansiolítico. En caso de persistencia de los síntomas, la única medicación antiarrítmica indicada son los betabloqueantes. En el tratamiento de extrasístoles benignas no debe utilizarse ningún otro fármaco antiarrítmico, dada la posibilidad de aparición de efectos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

proarrítmicos graves (v. más adelante Tratamiento farmacológico). En pacientes con cardiopatía estructural debe valorarse la necesidad de tratamiento según el riesgo de desarrollar arritmias más graves (v. Tratamiento no farmacológico). En este grupo de pacientes se ha demostrado claramente que la administración de fármacos antiarrítmicos de la clase I (v. tabla 52-1) es nociva. Si a pesar de las medidas antes expuestas persisten los síntomas, puede utilizarse la amiodarona como tratamiento antiarrítmico, dado su bajo potencial arritmogénico.

RITMO IDIOVENTRICULAR ACELERADO

Concepto

Se denomina *ritmo idioventricular acelerado* (RIVA) a la presencia de un ritmo cardíaco entre 60 y 100 latidos/min cuyo origen se sitúa por debajo del haz de His.

Etiología

El RIVA se origina por la presencia de un automatismo anormal en el ventrículo con una frecuencia de descarga superior a la del nódulo sinusal. En estas circunstancias, el RIVA compite con el nódulo sinusal para el control del ritmo de los ventrículos. Puede ocurrir en la fase aguda del infarto de miocardio y en coincidencia con la reperfusión de la arteria ocluida (arritmias de reperfusión), por lo que tendría un valor pronóstico favorable en la evolución del infarto. Puede ocurrir también en pacientes sin enfermedad de base y con predominio vagal (deportistas), en cuyo caso no tiene significación pronóstica adversa.

Diagnóstico electrocardiográfico

El RIVA se reconoce en el ECG por la presencia de varios latidos sucesivos de origen ventricular (con el complejo QRS ancho y no precedidos de ondas P), a una frecuencia entre 60 y 100 por minuto (fig. 52-27). Al acelerarse la frecuencia sinusal, ya sea espontáneamente o mediante el ejercicio físico o la administración de atropina, reaparece el ritmo sinusal y este vuelve a dominar el ritmo cardíaco. No requiere tratamiento específico.

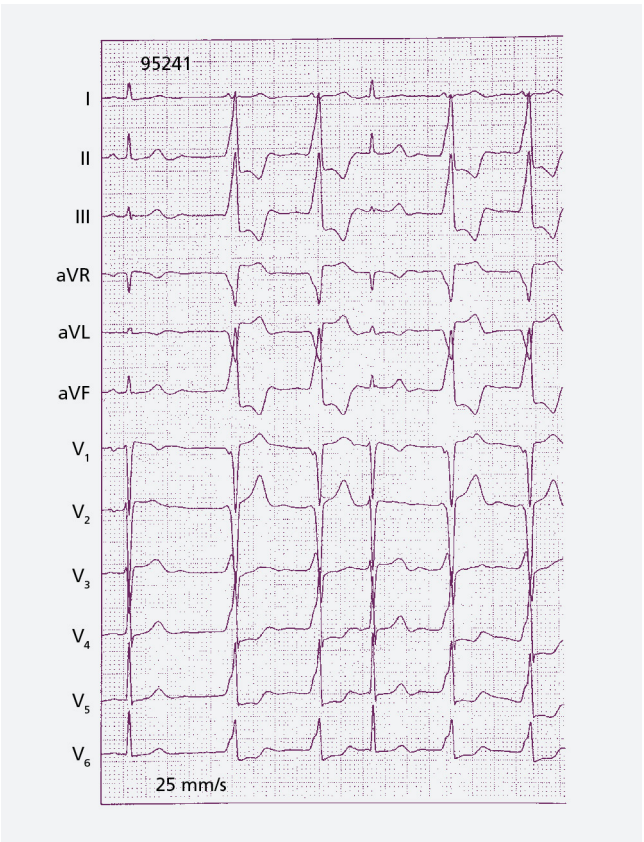


Figura 52-27 Ritmo idioventricular acelerado. Los latidos ventriculares tienen una frecuencia de 80/min y compiten con el ritmo sinusal de base.

TAQUICARDIA VENTRICULAR

Concepto

Se denomina *taquicardia ventricular* a la presencia de un ritmo cardíaco a una frecuencia superior a 100 latidos/min y cuyo origen se sitúa por debajo del haz de His.

Clasificación

Las taquicardias ventriculares se clasifican según la duración, la morfología del ECG y la etiología. La *taquicardia ventricular no sostenida* es la que tiene tres o más latidos consecutivos de taquicardia ventricular y una duración inferior a 30 s. Se llama *taquicardia ventricular sostenida* a la que persiste durante más de 30 s o que requiere cardioversión urgente por mala tolerancia hemodinámica. Si los latidos ventriculares consecutivos tienen un complejo QRS de idéntica morfología, se habla de *taquicardia ventricular monomórfica,* mientras que si la morfología de los sucesivos complejos QRS varía continuamente, se usa el término *taquicardia ventricular polimórfica.*

Etiología

La principal etiología de la taquicardia ventricular es la cardiopatía isquémica; sin embargo, puede ocurrir como complicación en prácticamente todas las afecciones cardíacas, entre ellas la miocardiopatía dilatada e hipertrófica, las valvulopatías, las cardiopatías congénitas, la displasia arritmogénica del ventrículo derecho, las enfermedades sistémicas con afección cardíaca (sarcoidosis, amiloidosis), la enfermedad de Chagas, los tumores cardíacos y algunas formas de distrofia miotónica. La taquicardia ventricular puede ocurrir igualmente como complicación de un tratamiento antiarrítmico (proarritmia), en enfermedades hereditarias como el síndrome del QT largo, síndrome del QT corto, taquicardia ventricular familiar catecolaminérgica o el síndrome de Brugada, en el postoperatorio cardíaco y en casos de intoxicación digitálica. Finalmente, existe un grupo de taquicardias ventriculares que aparecen en pacientes sin cardiopatía estructural demostrable denominadas *idiopáticas.*

Las taquicardias ventriculares aparecen fundamentalmente por la presencia de un mecanismo de reentrada (cardiopatía isquémica, displasia arritmogénica del ventrículo derecho, miocardiopatías, enfermedades sistémicas); sin embargo, también se han implicado otros mecanismos como el automatismo anormal (taquicardia ventricular idiopática del tracto de salida del ventrículo derecho) o los pospotenciales (intoxicación digitálica).

Cuadro clínico

La presentación clínica de la taquicardia ventricular es muy variable y depende del tipo de taquicardia, de su frecuencia y del estado del miocardio ventricular. Así, en pacientes sin cardiopatía estructural y con taquicardia ventricular monomórfica, la arritmia se presenta en forma de palpitaciones regulares, mientras que en una taquicardia ventricular rápida en un paciente con antecedentes de infarto de miocardio grave la primera manifestación clínica puede ser la muerte súbita. Dado que las manifestaciones y el pronóstico dependen en gran medida de la enfermedad subyacente, se analizarán las mismas en cada apartado.

TAQUICARDIA VENTRICULAR MONOMÓRFICA EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Concepto

La cardiopatía isquémica es la etiología principal de las taquicardias ventriculares. La taquicardia ventricular monomórfica aparece fundamentalmente como complicación en la fase crónica del infarto y excepcionalmente en la fase aguda, en donde la arritmia tiende a ser polimórfica. El mecanismo en la fase crónica es por reentrada en la zona limítrofe del infarto, donde coexisten células normales y células infartadas, para crear así el sustrato para la formación de circuitos eléctricos.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro clínico

En pacientes con taquicardia ventricular monomórfica las manifestaciones clínicas tienen relación con la duración y la frecuencia de la arritmia y con el grado de afección del miocardio. Así, la presencia de una taquicardia ventricular monomórfica no sostenida puede ser totalmente asintomática o producir un episodio sincopal del cual el paciente se recupera al cesar la arritmia. En cambio, la presencia de una taquicardia ventricular monomórfica sostenida puede desencadenar insuficiencia cardíaca, angina hemodinámica, un cuadro sincopal o incluso una parada cardiocirculatoria. En ocasiones, un episodio relativamente bien tolerado de taquicardia ventricular puede evolucionar hacia una parada cardiocirculatoria al persistir la arritmia y desencadenar una fibrilación ventricular. Los pacientes raramente refieren palpitaciones, posiblemente debido al mal estado del miocardio que impide la contracción vigorosa de los ventrículos necesaria para que la palpitación sea percibida por el enfermo. Por otro lado, muchas taquicardias ventriculares monomórficas sostenidas cursan sin alteración hemodinámica grave.

Diagnóstico electrocardiográfico

El diagnóstico electrocardiográfico de taquicardia ventricular monomórfica se basa en la presencia de tres o más latidos consecutivos idénticos en morfología, de origen ventricular, a una frecuencia superior a los 100 latidos/min. El origen ventricular de la arritmia implica la presencia de un complejo QRS ancho (igual o superior a 120 ms) y sin actividad auricular previa. Dado que el lugar de origen depende del territorio infartado, no existen morfologías exclusivas en este contexto. En general, la activación ectópica ventricular no atraviesa el nódulo AV y, por ello, las aurículas se activan todavía a partir del nódulo sinusal a una frecuencia inferior a la de la taquicardia, con existencia de la denominada *disociación AV,* un signo patognomónico de que la taquicardia es de origen ventricular. El diagnóstico de la disociación AV se establece si existen ondas P normales que siguen un ritmo independiente del de los complejos QRS, si se observan las denominadas *capturas* (un latido de origen sinusal encuentra al nódulo AV fuera del período refractario y puede activar o «capturar» los ventrículos durante la taquicardia) o si existen los denominados *complejos de fusión,* que representan la activación simultánea de los ventrículos a partir del foco ectópico y del nódulo AV por captura de este (fig. 52-28). En caso de taquicardia ventricular lenta, puede existir conducción del impulso desde el ventrículo hacia las aurículas a través del nódulo AV, de modo que una onda P retrógrada sigue al complejo QRS.

Diagnóstico diferencial electrocardiográfico

Si bien todas las taquicardias ventriculares presentan un complejo QRS ancho, no todas las taquicardias con complejo QRS ancho son ventriculares. Existen ciertas circunstancias en las cuales una taquicardia supraventricular puede presentar un complejo QRS ancho: presencia de un bloqueo de rama asociado, ya sea orgánico o funcional, y presencia de una conducción antidrómica desde la aurícula al ventrículo a través de una vía accesoria AV (v. Síndrome de Wolff-Parkinson-White). Existen criterios electrocardiográficos que permiten un abordaje diagnóstico práctico basado en unos criterios que se aplican de forma escalonada (tabla 52-2). Sin embargo, en pacientes con cardiopatía estructural o antecedentes de infarto de miocardio el diagnóstico más probable es siempre la taquicardia ventricular y hay que evitar la administración errónea de verapamilo al confundirla con una taquicardia supraventricular, ya que puede desencadenar hipotensión y *shock* cardiogénico.

Exploraciones complementarias

En la evaluación de un paciente que ha padecido una taquicardia ventricular monomórfica en el contexto de cardiopatía isquémica es importante obtener información sobre el estado del miocardio (ecocardiograma) y de las arterias coronarias (coronariografía), el estado funcional de la circulación coronaria (prueba de esfuerzo) y el estado eléctrico del corazón (estudio electrofisiológico). A partir de estos datos podrá planificarse la estrategia terapéutica con la pretensión de tratar no sólo la arritmia en sí, sino la enfermedad isquémica. El estudio electrofisiológico sirve para desencadenar, mediante la estimulación eléctrica programada, las arritmias que presenta el paciente a través de la valoración del tipo, la frecuencia, la tolerancia, la respuesta a fármacos y la estimulación eléctrica. Asimismo, en ciertos casos durante el estudio electrofisiológico es posible realizar la ablación de la taquicardia (v. cap. 51, Métodos invasivos de diagnóstico y tratamiento de arritmias).

Tabla 52-2 Diagnóstico diferencial electrocardiográfico de una taquicardia con complejo QRS ancho

PASO 1. ¿HAY AUSENCIA DE COMPLEJO RS EN TODAS LAS DERIVACIONES PRECORDIALES?	
Sí	No
Taquicardia ventricular	Paso siguiente
PASO 2. ¿MIDE EL COMPLEJO RS (INICIO DE LA R A NADIR DE LA S) MÁS DE 100 MS?	
Sí	No
Taquicardia ventricular	Paso siguiente
PASO 3. ¿EXISTE DISOCIACIÓN AURICULOVENTRICULAR?	
Sí	No
Taquicardia ventricular	Paso siguiente
PASO 4. ¿HAY UNA MORFOLOGÍA DEL COMPLEJO QRS SUGESTIVA DE TAQUICARDIA VENTRICULAR EN V_1 Y EN V_6?	
Sí	No
Taquicardia ventricular	Taquicardia supraventricular y aberrancia

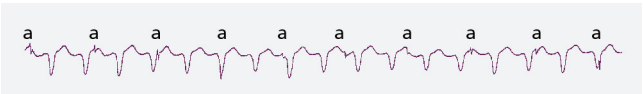


Figura 52-28 Derivación V_1 del electrocardiograma registrada simultáneamente con una derivación auricular en un paciente con taquicardia ventricular y disociación AV. Obsérvese la presencia de más complejos QRS que ondas auriculares (a).

Pronóstico

La presencia de una taquicardia ventricular monomórfica sostenida en la fase crónica de un infarto de miocardio es un signo de mal pronóstico. Sólo los pacientes con taquicardia ventricular monomórfica bien tolerada, con función ventricular conservada, tienen un pronóstico más benigno. En ellos pueden ensayarse tratamientos farmacológicos o de ablación. En los demás casos habrá que considerar el implante de un desfibrilador automático como único método eficaz para la prevención de la muerte súbita.

Tratamiento

El tratamiento de las taquicardias ventriculares monomórficas se puede dividir en dos apartados. Por un lado, el tratamiento del episodio agudo de taquicardia y, por otro, el tratamiento a largo plazo. Para el tratamiento de la fase aguda la medida más efectiva es la realización de una cardioversión eléctrica externa, cuando existe compromiso hemodinámico. En caso de que la arritmia sea aceptablemente tolerada por el paciente se puede realizar tratamiento farmacológico intravenoso. Una buena opción es la administración de procainamida intravenosa a la dosis de 10 mg/kg de peso en bolo lento a 100 mg/min. La respuesta habitual es el enlentecimiento progresivo de la arritmia hasta su terminación. Hay que monitorizar la presión sanguínea por el riesgo de hipotensión y no sobrepasar en ningún caso la dosis máxima de 1 g. Si no fuera efectivo, es aconsejable realizar cardioversión eléctrica externa antes que combinar un segundo fármaco. El tratamiento a largo plazo implica, por un lado, el control de las recurrencias y, por otro, la prevención de la muerte súbita. Tal como se ha comentado anteriormente, una valoración global del estado de su cardiopatía es indispensable para definir la estrategia terapéutica. En pacientes con buena función ventricular y taquicardia ventricular bien tolerada cabe ensayar la amiodarona o el sotalol. En casos seleccionados se puede intentar la ablación con radiofrecuencia del circuito. En general, para el control de la arritmia deben combinarse varios tratamientos (la llamada *terapia*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

híbrida), que son: desfibrilador automático, fármacos y ablación. En pacientes con alto riesgo de muerte súbita, el tratamiento preventivo más eficaz es la implantación de un desfibrilador automático.

TAQUICARDIA VENTRICULAR MONOMÓRFICA EN LA MIOCARDIOPATÍA DILATADA

Concepto

La miocardiopatía dilatada es posiblemente la segunda causa más frecuente de taquicardia ventricular. Las alteraciones estructurales debidas a la enfermedad crean el sustrato para los circuitos de reentrada.

Cuadro clínico

A diferencia de otras afecciones y como consecuencia de la disfunción ventricular izquierda, habitualmente la taquicardia se tolera muy mal y puede llevar fácilmente a deterioro hemodinámico, fibrilación ventricular y muerte súbita. Las exploraciones complementarias se destinan a conocer el estado del miocardio y a valorar el estado electrofisiológico. En el estudio se inducen habitualmente distintos tipos de taquicardias ventriculares monomórficas, polimórficas y también fibrilación ventricular, que indica una grave afección del miocardio. En caso de taquicardia ventricular monomórfica es muy importante estudiar la posibilidad de que se trate de una taquicardia ventricular por reentrada entre las ramas del haz de His. Este tipo de taquicardia ventricular, casi exclusivo de la miocardiopatía dilatada, ocurre por la presencia simultánea de alteraciones en la conducción en las ramas del haz de His y dilatación de las cavidades cardíacas. La importancia de este hallazgo estriba en que la ablación de una de las ramas (en general la derecha) permite eliminar de forma relativamente fácil el circuito de reentrada y curar la arritmia.

Diagnóstico electrocardiográfico

La taquicardia ventricular en la miocardiopatía dilatada puede adoptar cualquier morfología en función del lugar de origen de la misma, aunque habitualmente proviene del ventrículo izquierdo. La taquicardia ventricular por reentrada entre las ramas del haz de His tiene en cambio una morfología característica de bloqueo de rama izquierda.

Pronóstico

La presencia de taquicardias ventriculares en la miocardiopatía dilatada es un signo de muy mal pronóstico. Más del 60% de los pacientes con este tipo de arritmias fallece súbitamente en los meses que siguen al episodio, a pesar de administrar tratamiento farmacológico.

Tratamiento

Dado el mal pronóstico en estos pacientes, es indispensable una actitud intervencionista. Si existe indicación y posibilidad de trasplante cardíaco, este debe realizarse lo antes posible. En los demás casos, la única protección eficaz es el implante de un desfibrilador automático. En algunos centros se preconiza la implantación como paso previo al trasplante.

TAQUICARDIA VENTRICULAR EN LA DISPLASIA ARRITMOGÉNICA DEL VENTRÍCULO DERECHO

Concepto

La displasia arritmogénica del ventrículo derecho es una entidad de origen genético. Esta enfermedad afecta predominantemente al ventrículo derecho, aunque no de forma exclusiva, y consiste en la sustitución del tejido miocárdico por tejido fibroadiposo. Ello conlleva la presencia de aneurismas, zonas discinéticas e islotes de tejido miocárdico sano en medio del tejido dañado y que se sitúan en el llamado *triángulo de la displasia* (ápex, tracto de salida y zona subtricuspídea). En este contexto pueden existir múltiples circuitos de reentrada entre el tejido sano y el tejido enfermo.

Cuadro clínico

La manifestación clásica de la displasia arritmogénica es la presencia en pacientes relativamente jóvenes de arritmias ventriculares que se originan en el ventrículo derecho. Estas arritmias pueden ser taquicardias ventriculares no sostenidas o fibrilación ventricular, aunque el cuadro típico es la presencia de taquicardias ventriculares monomórficas sostenidas relativamente bien toleradas. Ocasionalmente aparece trastorno hemodinámico, síncope e incluso muerte súbita. Las taquicardias aparecen a menudo desencadenadas por el ejercicio físico. En formas graves de la enfermedad puede aparecer insuficiencia ventricular derecha.

Exploraciones complementarias

La enfermedad se diagnostica habitualmente a partir de un episodio de taquicardia ventricular sostenida monomórfica en un paciente sin cardiopatía estructural aparente. El electrocardiograma en ritmo sinusal puede mostrar alteraciones de la repolarización en las derivaciones precordiales derechas y, en casos extremos, las llamadas *ondas épsilon,* que indican activación retardada del ventrículo derecho enfermo. El ecocardiograma evidencia dilatación del ventrículo derecho, aneurismas y alteraciones segmentarias de la motilidad. La ventriculografía derecha y la resonancia magnética confirman la alteración funcional y anatómica del ventrículo derecho. La biopsia miocárdica, aunque no se realiza habitualmente, muestra las alteraciones estructurales descritas.

Diagnóstico

Ante un paciente con un cuadro clínico de taquicardia ventricular con origen en el ventrículo derecho y exploraciones complementarias sugestivas no hay duda acerca del diagnóstico de displasia. Sin embargo, recientemente se ha intentado implicar a la displasia en la mayoría de las muertes súbitas en pacientes jóvenes sin cardiopatía estructural aparente, sobre la base de alteraciones estructurales recogidas en las necropsias. La presencia de tejido adiposo es un fenómeno normal en el corazón sano y no implica necesariamente la presencia de displasia.

Diagnóstico electrocardiográfico

La taquicardia ventricular de la displasia es típicamente una taquicardia con origen en el ventrículo derecho y, por tanto, tiene morfología de bloqueo de rama izquierda (complejo QRS predominantemente negativo en la derivación V_1). Como se ha comentado, es habitual que existan diversas morfologías que indican la presencia de circuitos múltiples en el ventrículo derecho. En presencia de una taquicardia ventricular sostenida monomórfica en un paciente joven sin cardiopatía aparente debe considerarse el diagnóstico de displasia. Si el paciente presenta más de una morfología de taquicardia, todas ellas provenientes del ventrículo derecho, el diagnóstico es prácticamente seguro (fig. 52-29).

Pronóstico

Los pacientes presentan una alta incidencia de recurrencia de sus arritmias, y en los casos sin afección del ventrículo izquierdo y con buena tolerancia inicial a las taquicardias el pronóstico es bueno a medio plazo. En los enfermos con taquicardias mal toleradas hemodinámicamente o con afección del ventrículo izquierdo el pronóstico es peor.

Tratamiento

El tratamiento tiene como objetivo la prevención de nuevos episodios de taquicardia ventricular y de la muerte súbita. Para la prevención de las recurrencias se dispone de dos tratamientos: el tratamiento antiarrítmico, habitualmente sotalol, amiodarona o en algunos casos flecainida, que disminuye el número de episodios, y la ablación con radiofrecuencia, que permite destruir el circuito de la taquicardia en un 65% de los casos. Habitualmente, el paciente presenta en el seguimiento otros focos de taquicardia que deben abordarse a medida que aparecen. En general, la terapia farmacológica y la de ablación con radiofrecuencia se combinan según el curso clínico. Cuando hay riesgo de muerte súbita (taquicardia ventricular mal tolerada, fibrilación ventricular o disfunción ventricular izquierda asociada) debe implantarse un desfibrilador automático combinado con tratamiento farmacológico y ablativo para evitar en lo posible la muerte súbita. En los casos con insuficiencia ventricular derecha refractaria, el paciente debe incluirse en un programa de trasplante cardíaco.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

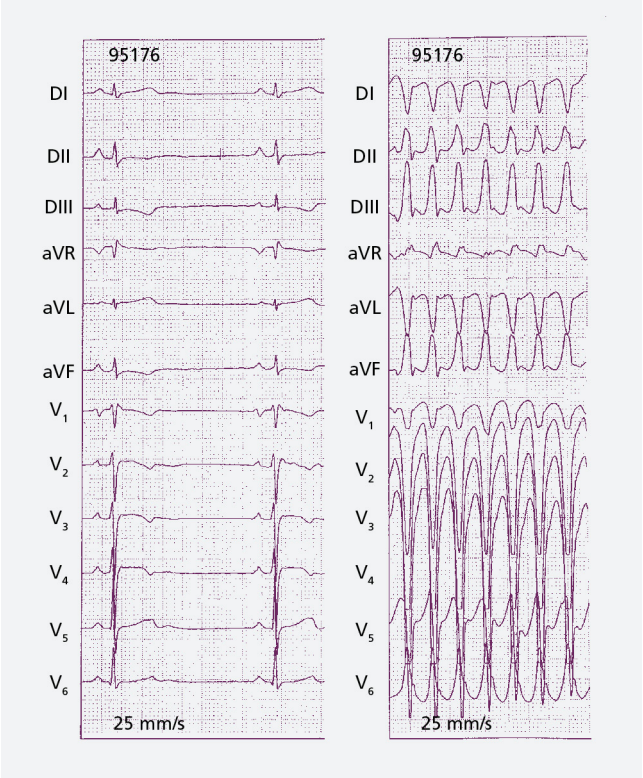


Figura 52-29 ECG de 12 derivaciones en ritmo sinusal *(izquierda)* y durante una taquicardia ventricular en un paciente afecto de una displasia arritmogénica del ventrículo derecho. En ritmo sinusal se observan ondas T negativas en las derivaciones precordiales derechas. En taquicardia se observa una morfología de bloqueo de rama izquierda (QRS negativo en V_1), lo que sugiere que la taquicardia se inicia en el ventrículo derecho.

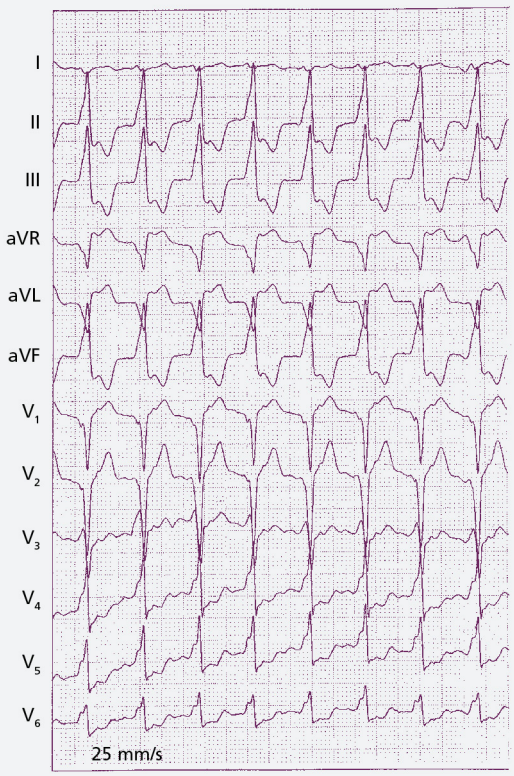


Figura 52-30 ECG de 12 derivaciones que muestra una taquicardia con complejo QRS ancho (0,16 s), morfología de bloqueo de rama izquierda (QRS negativo en V_1) y eje eléctrico inferior en el plano frontal. Este ECG es característico de las taquicardias ventriculares con origen en el tracto de salida del ventrículo derecho.

TAQUICARDIA VENTRICULAR IDIOPÁTICA DEL TRACTO DE SALIDA DEL VENTRÍCULO DERECHO

Concepto

Esta es una entidad muy bien definida que ocurre en pacientes sin cardiopatía estructural aparente y que se manifiesta por la presencia de taquicardias ventriculares monomórficas cuyo origen se sitúa en el tracto de salida del ventrículo derecho y ocasionalmente del ventrículo izquierdo. Desde el punto de vista clínico se diferencian dos cuadros: uno con taquicardias ventriculares no sostenidas y repetitivas intercaladas en el ritmo sinusal y otro con taquicardias ventriculares paroxísticas. En ambos casos, la morfología de la arritmia es idéntica con aspecto de bloqueo de rama izquierda (lo que indica un origen en el ventrículo derecho) y eje eléctrico inferior (lo que indica una activación desde la parte superior hacia el ápex) (fig. 52-30). Se ha propuesto que el mecanismo involucrado en esta arritmia sería un automatismo anormal.

Cuadro clínico

El paciente refiere en general sensación de palpitaciones recurrentes o paroxísticas que en ocasiones se acompañan de síncope y que ocurren frecuentemente asociadas con el ejercicio físico. En algunos pacientes con la forma no sostenida repetitiva, la arritmia es totalmente asintomática a pesar de su presencia permanente en el registro ambulatorio. En estos casos la persistencia durante años de ritmos ventriculares rápidos a lo largo de la mayor parte del día puede llevar al deterioro de la función ventricular a través de la llamada *taquicardiomiopatía.*

Exploraciones complementarias

La práctica de un ecocardiograma permite descartar la presencia de cardiopatía estructural, especialmente una displasia de ventrículo derecho. La prueba de esfuerzo y el registro de Holter permiten evaluar la respuesta al tratamiento farmacológico. El estudio electrofisiológico está dirigido a realizar un procedimiento de ablación con radiofrecuencia del foco arritmogénico en aquellos casos en que este se pueda localizar, ya que es relativamente frecuente que la arritmia no pueda inducirse durante el estudio a pesar de utilizar fármacos provocadores como el isoproterenol.

Diagnóstico

El diagnóstico es básicamente electrocardiográfico al reconocer el patrón típico de la taquicardia en sus dos formas de presentación y la exclusión de cardiopatía estructural en las exploraciones complementarias. El pronóstico de esta arritmia es benigno, aunque la recurrencia de la misma es muy alta a pesar del tratamiento farmacológico.

Tratamiento

Dado su buen pronóstico a largo plazo, en las formas no sostenidas repetitivas asintomáticas posiblemente la mejor opción es la abstención terapéutica, y sólo el desarrollo de disfunción ventricular izquierda advertiría sobre la necesidad de un tratamiento más agresivo. En casos con buena tolerancia puede ensayarse un tratamiento farmacológico con betabloqueantes o sotalol. Si el paciente tolera mal sus arritmias, una buena opción es la ablación con radiofrecuencia, que permite la curación de la misma en un alto porcentaje de los casos.

TAQUICARDIA VENTRICULAR IDIOPÁTICA FASCICULAR IZQUIERDA

Concepto

Se trata de una entidad clínico-electrocardiográfica que ocurre en pacientes jóvenes sin cardiopatía estructural aparente y con episodios paroxísticos de una taquicardia ventricular que se origina en los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

fascículos de la rama izquierda del haz de His. El mecanismo responsable de la taquicardia es posiblemente una reentrada entre los fascículos.

Cuadro clínico

El paciente presenta crisis de palpitaciones paroxísticas, sin relación con el ejercicio físico, que en ocasiones pueden acompañarse de síncope al inicio de las mismas.

Exploraciones complementarias

Pretenden excluir patología estructural (ecocardiograma) y valorar la respuesta a los tratamientos de la arritmia (Holter, estudio electrofisiológico). Durante el estudio electrofisiológico, la arritmia suele ser inducible con la aplicación de extraestímulos y puede localizarse la zona de origen de la misma. En el 90% de los casos se origina en el fascículo posterior de la rama izquierda del haz de His y en el 10% restante en el fascículo anterior.

Diagnóstico

El diagnóstico es básicamente electrocardiográfico. En el caso típico, el paciente presenta una taquicardia monomórfica regular con morfología de bloqueo de rama derecha y eje desviado a la izquierda. Al originarse en los fascículos de conducción, el complejo QRS es relativamente estrecho (0,12-0,14 s) y puede confundirse con taquicardia supraventricular con aberrancia en la conducción. En general, un análisis detallado del ECG permite observar disociación AV, lo que permite realizar el diagnóstico de taquicardia ventricular (fig. 52-31).

Tratamiento

La taquicardia fascicular es la única arritmia ventricular que responde al verapamilo intravenoso, hecho que contribuye a confundir todavía más el cuadro con una arritmia supraventricular. A largo plazo, el tratamiento se basa en la prevención de recurrencias que puede realizarse con verapamilo oral, que es eficaz en un 50% de los casos; también se han ensayado otros tratamientos, como flecainida o amiodarona. La ablación con radiofrecuencia permite la curación definitiva en más del 90% de los pacientes.

OTROS TIPOS DE TAQUICARDIA VENTRICULAR MONOMÓRFICA

Diversas entidades pueden complicarse en su evolución con la aparición de taquicardias ventriculares monomórficas, entre ellas el prolapso de la válvula mitral, las enfermedades sistémicas como la amiloidosis o la sarcoidosis, la enfermedad de Steinert, el postoperatorio de cirugía cardíaca, algunos tumores cardíacos como el rabdomioma, la miocarditis y la enfermedad de Chagas, especialmente en América del Sur, donde representa la primera causa de taquicardia ventricular. En cada una de estas circunstancias el diagnóstico debe hacerse en función de la valoración clínica global; el pronóstico dependerá en gran medida de la presencia de disfunción ventricular y el tratamiento deberá individualizarse para cada entidad en función del riesgo de muerte súbita.

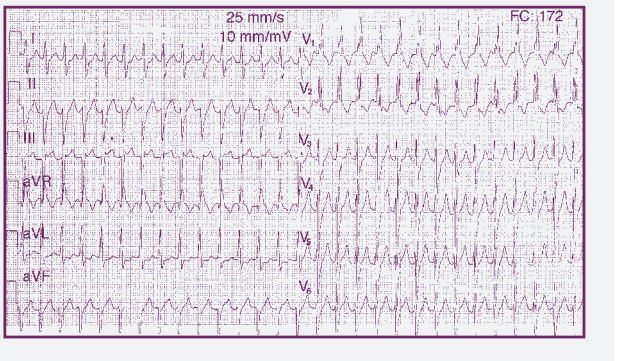


Figura 52-31 ECG de 12 derivaciones que muestra una taquicardia con complejo QRS ancho (0,12 s), morfología de bloqueo de rama derecha (QRS positivo en V_1) y eje eléctrico desviado a la izquierda en el plano frontal. Obsérvese en V_1 la presencia de ondas P disociadas de la actividad ventricular. Este ECG es característico de las taquicardias ventriculares fasciculares.

TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMÓRFICA

La taquicardia ventricular polimórfica se define como un ritmo cardíaco con una frecuencia superior a 100 latidos/min, cuyo origen se sitúa por debajo del haz de His y cuyos complejos QRS varían continuamente en morfología. En general, la taquicardia ventricular polimórfica tiene peor tolerancia clínica que la monomórfica, dado que la contracción ventricular se realiza de forma anárquica y es menos efectiva hemodinámicamente. Si la taquicardia dura lo suficiente, el paciente pierde el conocimiento. Si persiste durante unos minutos o se transforma en una fibrilación ventricular, el paciente puede presentar una parada cardiorrespiratoria y la muerte.

Torsade de pointes

La *torsade de pointes* es una taquicardia ventricular polimórfica muy rápida (entre 200 y 250 latidos/min) que se caracteriza por presentar unos complejos QRS de configuración variable cuyo eje cambia de dirección alrededor de la línea de base (por eso también llamada *taquicardia helicoidal*) (fig. 52-32). Esta taquicardia suele aparecer en el contexto del llamado *síndrome del QT largo,* ya sea congénito o adquirido (v. más adelante Muerte súbita y cap. 60, Enfermedades cardiovasculares de origen genético). Clínicamente cursa con episodios autolimitados, a menudo sincopales, y que pueden en algunos casos degenerar en una fibrilación ventricular y la muerte del paciente. Las formas adquiridas del síndrome del QT largo están relacionadas básicamente con la administración de fármacos como quinidina, procainamida, sotalol, amiodarona o antidepresivos tricíclicos, dietas proteicas líquidas e insecticidas. La presencia concomitante de bradicardia y de hipopotasemia e hipomagnesemia como consecuencia de diarrea o tratamiento diurético agrava el cuadro y favorece la aparición de las *torsade de pointes.* El tratamiento del episodio agudo requiere a menudo la implantación de un marcapasos temporal o la administración de catecolaminas para acelerar la frecuencia cardíaca. La administración de magnesio intravenoso es efectiva en muchos casos para terminar los episodios. En las formas adquiridas, raramente se precisa tratamiento crónico una vez resueltos los desequilibrios hidroelectrolíticos y eliminado el fármaco causante.

Taquicardia ventricular polimórfica en la isquemia aguda del miocardio

La presencia de un episodio isquémico agudo desencadena una serie de cambios electrofisiológicos en las células afectadas y provoca la aparición de arritmias ventriculares, en general polimórficas, y que pueden inducir una fibrilación ventricular y la muerte del paciente. De hecho, la primera causa de muerte súbita en el mundo occidental es la fibrilación ventricular en el contexto de un accidente isquémico agudo. En caso de que el paciente pueda ser recuperado, este tipo de arritmias en la fase aguda no tienen implicación pronóstica ulterior y no está indicado realizar un estudio electrofisiológico. El tratamiento de las mismas es la cardioversión externa urgente en caso de fibrilación ventricular o la administración de lidocaína durante las primeras 24-48 h del infarto en caso de arritmias no sostenidas y repetitivas.

Figura 52-32 Derivación II del ECG de superficie que muestra un ritmo sinusal con extrasístoles ventriculares aisladas, en parejas y finalmente un episodio de *torsade de pointes*. Obsérvese el alargamiento del intervalo QT en los complejos sinusales y el cambio de morfología de los complejos QRS durante la *torsade de pointes*.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Otras taquicardias ventriculares de tipo polimórfico

En la evolución de la mayoría de las enfermedades cardíacas puede aparecer taquicardia ventricular polimórfica como complicación grave. En general, la presencia de la misma es un indicador de muy mal pronóstico y un precursor de la evolución hacia una fibrilación ventricular y muerte del paciente. El mecanismo de estas taquicardias es una reentrada caótica en el miocardio ventricular con pérdida de la función bomba del ventrículo y deterioro hemodinámico grave. El tratamiento deberá individualizarse en cada caso, aunque en general será agresivo y tendente a evitar la muerte súbita del paciente mediante fármacos antiarrítmicos o la implantación de un desfibrilador automático; por otro lado, se deberá optimizar el tratamiento de la enfermedad de base (trasplante cardíaco, intervención quirúrgica de revascularización, operación valvular).

FIBRILACIÓN VENTRICULAR

La fibrilación ventricular consiste en la presencia de un ritmo ventricular rápido (más de 250 latidos/min), irregular, de morfología caótica y que lleva irremediablemente a pérdida total de la contracción cardíaca, alteración hemodinámica y muerte del paciente (fig. 52-33). La fibrilación ventricular es el resultado de la activación de los ventrículos a través de numerosos frentes de onda eléctricos simultáneos, en lo que se han llamado *reentradas funcionales.* La fibrilación ventricular es el ritmo final identificado en la mayoría de los pacientes que sufren una muerte súbita y puede aparecer como complicación en prácticamente todo tipo de patología cardíaca. Se ha comentado ya su presencia en la fase aguda del infarto de miocardio (fibrilación ventricular primaria), en la cual no tiene implicaciones adversas a largo plazo, y en las diversas cardiopatías estructurales, en donde es un signo de muy mal pronóstico. En aproximadamente un 5% de los pacientes, la fibrilación ventricular aparece sin que exista evidencia de cardiopatía estructural. En estos casos recibe el nombre de *fibrilación ventricular idiopática.*

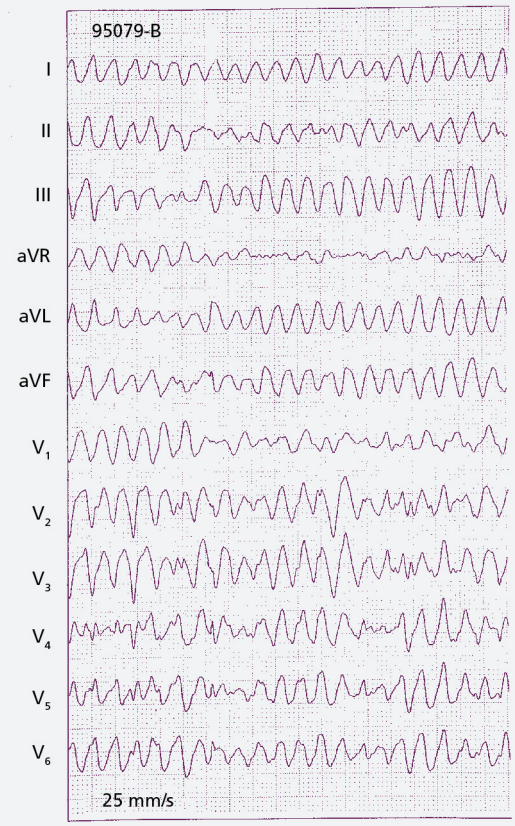


Figura 52-33 ECG de 12 derivaciones durante un episodio de fibrilación ventricular. Obsérvese la actividad eléctrica caótica en todas las derivaciones.

TRATAMIENTO DE LAS ARRITMIAS CARDÍACAS

Los tratamientos antiarrítmicos se dividen en dos apartados: farmacológicos y no farmacológicos. Los primeros tuvieron su máximo auge en los años ochenta, cuando se desarrolló un número considerable de ellos.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Clásicamente, los fármacos antiarrítmicos se han dividido en cuatro categorías según sus efectos electrofisiológicos (v. tabla 52-1). En la clase I se sitúan los fármacos con una acción predominante sobre el canal de sodio, y su efecto principal es la reducción de la velocidad de ascenso del potencial de acción y, por tanto, un enlentecimiento en la conducción del impulso eléctrico en las células dependientes del sodio (células musculares auriculares y ventriculares y células del tejido de conducción). Este no es un grupo homogéneo de fármacos y, de acuerdo con su efecto sobre la duración del potencial de acción, se ha dividido en tres subgrupos: IA, IB y IC. En el subgrupo IA se encuentran la quinidina y la procainamida, en el IB están la lidocaína y la mexiletina y en el IC se incluyen la flecainida y la propafenona. Los fármacos del grupo II incluyen a los bloqueadores β-adrenérgicos, entre ellos el propranolol, el metoprolol y el atenolol. En la clase III aparecen los fármacos que prolongan la duración del potencial de acción, normalmente por un efecto sobre los canales de potasio, entre ellos la amiodarona, la dronedarona y el sotalol. Finalmente, la clase IV está constituida por los fármacos antagonistas del calcio como el verapamilo o el diltiazem. Muchos fármacos no pueden encuadrarse en una sola categoría, al poseer efectos comunes a varias de ellas. Así, la dronedarona y la amiodarona poseen efectos propios de las cuatro clases, y el sotalol, los de clases II y III. A pesar de ello, esta clasificación es útil para el clínico y ayuda a una mejor elección del fármaco ideal en cada caso. Hay que agregar que en esta clasificación no se incluyen otros fármacos con efectos antiarrítmicos probados y de gran utilidad en ciertas circunstancias, como la atropina, la digoxina, el ATP, el magnesio o el isoproterenol. En la tabla 52-1 se exponen los efectos electrofisiológicos, la farmacocinética, las dosis y los efectos secundarios de los fármacos. La utilización de fármacos antiarrítmicos se ha visto en gran parte limitada por sus efectos indeseables. Por un lado, la mayoría de ellos tiene un efecto inotrópico negativo. Por otro lado, los fármacos antiarrítmicos pueden provocar un efecto contrario al esperado e inducir la aparición de otras arritmias, algunas de ellas graves e incluso mortales; es el llamado *efecto proarrítmico.* Son especialmente proarrítmicos los fármacos de las clases IA, IC y III.

Indicaciones

El tratamiento curativo de la mayoría de las arritmias mediante la ablación con radiofrecuencia ha desplazado a los fármacos a una segunda línea. En todas las arritmias susceptibles de tratamiento de forma definitiva con ablación, los fármacos se emplean sólo en el episodio, y eventualmente en la prevención crónica si la ablación no es efectiva o la rechaza el paciente. En el tratamiento del episodio agudo, el ATP y el verapamilo i.v. son los fármacos de elección en caso de taquicardia supraventricular. Si existe taquicardia ventricular, el fármaco de elección es la procainamida i.v., excepto en el contexto de un infarto de miocardio, en el cual se utilizará la lidocaína i.v. Si el paciente presenta una fibrilación o un flúter auricular, los fármacos que se utilizarán en la fase aguda son la flecainida, la procainamida, el sotalol o la amiodarona para terminar el episodio y betabloqueantes, digoxina o antagonistas del calcio si el efecto deseado es el bloqueo de la conducción a través del nódulo AV para controlar la frecuencia ventricular. Ya se ha comentado la utilidad del magnesio intravenoso o del isoproterenol en el caso de *torsade de pointes* y debe añadirse la utilidad de la atropina o del isoproterenol si existe bradicardia producida por disfunción del nódulo sinusal o bloqueo AV. Es importante destacar que la administración de varios fármacos simultáneamente por vía intravenosa en un mismo paciente puede aumentar de forma significativa el riesgo de que aparezcan efectos proarrítmicos. Por ello, si no se consigue terminar un episodio agudo de arritmia con un fármaco, es importante antes de suministrar un segundo fármaco plantearse la conveniencia de practicar una cardioversión eléctrica. En el tratamiento crónico de las arritmias, los fármacos están indicados para reducir el número de recurrencias, en caso de que no se pueda o el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

paciente no quiera utilizar la ablación como tratamiento curativo. Así, los fármacos de las clases IA, IC, II, III y IV están indicados en la prevención de las taquicardias supraventriculares paroxísticas a excepción del síndrome de Wolff-Parkinson-White, en el cual están contraindicados los fármacos de clases II y IV. La digoxina puede ser útil en algunos casos de taquicardia por reentrada nodal. Para la prevención de los episodios de fibrilación y flúter auricular paroxístico se pueden utilizar los fármacos de las clases IA, IC, II y III, que también pueden usarse en pacientes con arritmias ventriculares. La elección del fármaco dependerá de la experiencia y del conocimiento sobre el mismo, del tipo de arritmia, de las circunstancias de su aparición, de la presencia y el tipo de cardiopatía estructural y del riesgo de efectos secundarios, especialmente la proarritmia.

■ TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Marcapasos permanente

Un estímulo eléctrico aplicado al corazón produce la despolarización de sus fibras y origina una contracción cardíaca. Los marcapasos son generadores de impulsos eléctricos que, convenientemente conectados con el corazón mediante un electrocatéter, transmiten estos impulsos y provocan la contracción cardíaca. En función de la cámara cardíaca que esté en contacto con el electrodo se producirá una despolarización auricular, ventricular o ambas. El marcapasos tiene una serie de parámetros básicos programables como son la frecuencia de descarga de los impulsos, la amplitud de dichos impulsos y la respuesta del marcapasos ante la detección de una contracción espontánea del corazón. El marcapasos se puede implantar de forma temporal para resolver una arritmia transitoria, o de forma permanente en caso de que la arritmia sea persistente. En la implantación permanente el generador se sitúa debajo de la piel en la zona pectoral y se conecta al corazón a través del electrocatéter insertado por vía venosa cefálica o subclavia. Los marcapasos se clasifican en función de un código internacional de tres letras que identifica la cámara estimulada (A: aurícula, V: ventrículo, D: ambas), la cámara en la que se produce detección y la respuesta del marcapasos ante una contracción espontánea (O: sin efecto, I: inhibición, T: *trigger* o activación). Recientemente se ha añadido una cuarta letra que indica funciones complementarias como la multiprogramabilidad (M), la adaptación de frecuencia (R) o la función antitaquicardia (T). Así, un marcapasos VVIR indica que estimula al ventrículo (V), detecta la actividad del ventrículo (V), se inhibe en caso de detectar actividad espontánea (I) y presenta una frecuencia adaptable a las necesidades del paciente mediante un sensor de actividad física (R). La evolución tecnológica que ha acompañado al desarrollo de los marcapasos ha permitido disponer de marcapasos multiprogramables, que estimulan y detectan la actividad en aurículas y ventrículos y que permiten adaptarse a las necesidades de cada paciente y reproducen con gran precisión la actividad eléctrica normal del corazón (fig. 52-34).

Indicaciones de los marcapasos permanentes

Las indicaciones clásicas incluyen a pacientes con disfunción sinusal sintomática, bloqueo AV crónico de tercer grado, bloqueos bifasciculares con intervalo PR largo y episodios sincopales, síncope vasovagal maligno y, en general, cualquier bradiarritmia crónica con repercusión sintomática. En la disfunción ventricular con retraso en la conducción interventricular por un bloqueo de la rama izquierda la estimulación biventricular permite un mejor sincronismo en la activación ventricular y una mejora en la función sistólica.

Cardioversión externa

Basados en el mismo principio de la desfibrilación eléctrica, los desfibriladores eléctricos externos son dispositivos que permiten aplicar descargas de alta energía a través de la superficie de la pared torácica. El desfibrilador incluye un sistema de sincronización que permite aplicar la descarga durante la activación ventricular (complejo QRS), con lo que se evita la llamada *fase vulnerable,* en donde la descarga podría inducir una fibrilación ventricular. La descarga se aplica a través de dos parches en contacto con la pared torácica (habitualmente en el ápex y en el segundo espacio intercostal derecho). La cardioversión es dolorosa y debe aplicarse con anestesia general si el paciente no ha perdido la conciencia debido a la arritmia.

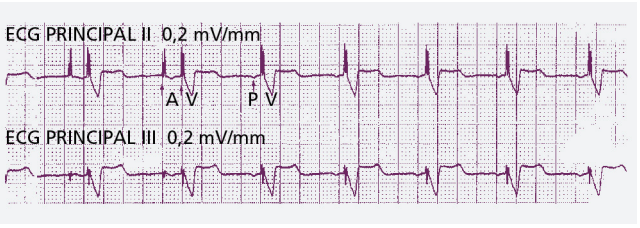


Figura 52-34 Registro obtenido en un paciente portador de marcapasos DDD (doble estimulación [bicameral], doble monitoreo, doble respuesta del marcapasos). En la parte izquierda se observa estimulación auricular (A) y ventricular (V). En la parte derecha aparece ritmo auricular propio sensado por el marcapasos (P) y seguido de estimulación ventricular sincrónica (V).

Indicaciones de la cardioversión eléctrica

La cardioversión eléctrica externa está indicada de forma urgente en arritmias ventriculares que provocan alteración hemodinámica. En general se trata de taquicardias ventriculares rápidas o fibrilación ventricular, y la cardioversión debe realizarse de forma urgente. De forma electiva, la cardioversión puede realizarse en pacientes con fibrilación o flúter auricular en quienes se intenta recuperar el ritmo sinusal.

Estimulación eléctrica programada

La utilización de estímulos eléctricos introducidos durante un episodio de taquicardia por reentrada permite la captura del circuito eléctrico y, en general, la terminación de la arritmia. Esta técnica puede utilizarse en episodios agudos de arritmia por reentrada supraventricular o ventricular, bien tolerada, sin que se requiera cardioversión eléctrica externa y en la cual ha fallado o no puede utilizarse un tratamiento farmacológico. Se introduce un catéter multipolar en la cámara elegida (normalmente, aurícula o ventrículo derechos) y se suministran estímulos eléctricos acoplados al ritmo espontáneo hasta capturar y terminar la arritmia. Esta técnica es indolora y sólo requiere anestesia local en el lugar de la punción venosa. Está indicada en pacientes con flúter auricular y en ciertos casos de taquicardia ventricular recurrente.

■ TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

A medida que otros tratamientos no farmacológicos han ganado terreno en el tratamiento de las arritmias, la cirugía se ha abandonado en la mayoría de los centros. Actualmente, la cirugía queda reservada para casos rebeldes a la ablación con radiofrecuencia y a algunos casos de taquicardia ventricular asociada a aneurisma ventricular resecable quirúrgicamente. También existen técnicas quirúrgicas como la cirugía del laberinto (Maze) para el tratamiento de la fibrilación auricular o la crioablación o la radiofrecuencia aplicada alrededor de las venas pulmonares para prevenir la fibrilación auricular. En algunos centros, estas técnicas se realizan de forma asociada a la cirugía cardíaca de recambio valvular o de *bypass* aortocoronario.

Ablación con radiofrecuencia

La ablación con radiofrecuencia ha representado sin duda alguna el mayor avance terapéutico en el campo de las arritmias cardíacas. Se basa en el principio de que cada arritmia precisa un sustrato arritmogénico concreto. La localización y destrucción de este sustrato permite la curación de la arritmia (v. cap. 49, Métodos invasivos de diagnóstico y tratamiento de arritmias).

Desfibrilador automático implantable

Una descarga eléctrica de alta energía produce una despolarización de las fibras miocárdicas e interrumpe momentáneamente su actividad eléctrica, con lo que facilita que el nódulo sinusal reinicie su actividad de marcapasos fisiológico. Si la descarga se aplica en el momento en que el paciente está en fibrilación ventricular, actúa como tratamiento desfibrilador y el corazón recupera su actividad eléctrica normal. A partir de este principio se han desarrollado los llamados *desfibriladores automáticos implantables,* que realizan las funciones de un marcapasos y además tienen la posibilidad de suministrar descargas de alta energía. Los desfibriladores se desarrollaron en clínica a principios de los años ochenta y

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

han sufrido una evolución tecnológica muy rápida. En la actualidad son dispositivos ligeramente mayores que los marcapasos permanentes, que se implantan de forma similar en la zona pectoral, con capacidad para funcionar durante unos 7 años, y que incluyen todos los tratamientos más sofisticados de los marcapasos comunes, además de una función antitaquicardia y una función de desfibrilador. La función antitaquicardia se obtiene mediante la utilización de estímulos eléctricos programados que, al aplicarse durante una taquicardia ventricular monomórfica, permiten su captura y terminación de forma indolora para el paciente. La función de desfibrilación se realiza mediante la administración de choques de alta energía que, aplicados durante un episodio de fibrilación ventricular o taquicardia ventricular rápida, permiten la terminación de la misma y la recuperación de la competencia hemodinámica del ventrículo (fig. 52-35). Así, cuando el paciente sufre una fibrilación ventricular, la descarga eléctrica suministrada por el dispositivo evita la muerte súbita. Los desfibriladores automáticos poseen una sofisticada tecnología para la detección de las arritmias ventriculares y para su discriminación de otras arritmias supraventriculares no tributarias del tratamiento desfibrilador. A pesar de ello, no es infrecuente que se produzcan los denominados *choques inapropiados,* cuando el paciente presenta una arritmia supraventricular.

Indicaciones del desfibrilador automático implantable

El desfibrilador está indicado en todas aquellas situaciones en que se sospecha que existe un alto riesgo de muerte súbita por arritmia. Numerosos estudios han intentado definir qué subgrupos de pacientes estarían en esta situación. Los datos actuales sugieren que el desfibrilador está indicado en los pacientes que han sufrido fibrilación ventricular y en los que se descarte una causa aguda corregible. También está indicado en los pacientes que presentan taquicardias ventriculares sostenidas en presencia de disfunción ventricular, tanto para mejorar su pronóstico vital como para mejorar su calidad de vida, para interrumpir los episodios de taquicardia. Por otro lado, existen indicaciones profilácticas del desfibrilador en individuos de alto riesgo de desarrollar muerte súbita, por ejemplo, en los pacientes con fracción de eyección menor del 30% tras sufrir un infarto de miocardio.
Se considera una contraindicación del implante de un desfibrilador la limitación en la esperanza de vida del paciente por la presencia de una enfermedad grave concomitante o también las arritmias muy frecuentes que harían actuar al dispositivo muy a menudo, mediante administración de múltiples choques, con la consiguiente intolerancia por parte del paciente y el agotamiento rápido de la batería.

MUERTE SÚBITA

Se define como la que ocurre por causas naturales, inesperada en el tiempo y en su forma de presentación, precedida por la pérdida brusca de la consciencia y que se produce dentro de la primera hora tras el inicio de los síntomas. Representa alrededor del 10% del total de las muertes. En el 88% de los casos, la muerte súbita se debe a una causa cardíaca y se habla entonces de muerte súbita cardíaca, en una persona con o sin antecedentes de cardiopatía conocida. Prácticamente todas las cardiopatías estructurales pueden provocar muerte súbita, con claro predominio (superior al 80%) de la cardiopatía isquémica, aunque la miocardiopatía hipertrófica, la miocardiopatía dilatada o la displasia del ventrículo derecho son también responsables de un buen número de muertes súbitas cardíacas. Mención aparte merecen las denominadas *enfermedades de los canales iónicos cardíacos* (síndrome del QT largo, síndrome del QT corto, síndrome de Brugada o taquicardia polimórfica familiar catecolaminérgica), todas ellas de origen genético. En un número reducido de casos (inferior al 5%), la muerte súbita aparece en el contexto de un proceso extracardíaco grave como una embolia pulmonar o una hemorragia cerebral o digestiva masiva. Finalmente, en un 5% de los casos no se encuentra enfermedad asociada alguna.
La muerte súbita cardíaca se produce por la falta de bombeo de sangre por parte del corazón. En la mayoría de los casos este fallo de bombeo se debe a la presencia de una arritmia ventricular rápida (fibrilación ventricular o taquicardia ventricular) (fig. 52-36). En menor medida, las arritmias ventriculares lentas (asistolia, disociación electromecánica)

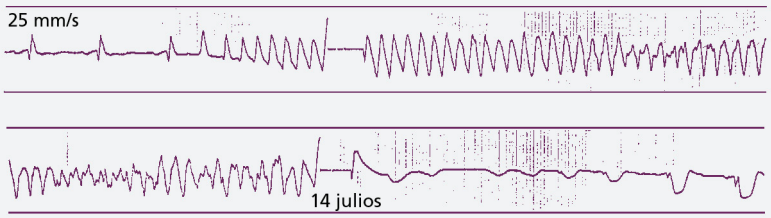


Figura 52-35 Registro obtenido a partir de la memoria de un desfibrilador automático implantable. El paciente está en ritmo sinusal y la presencia de extrasístole ventricular desencadena un episodio de taquicardia ventricular muy rápida que degenera en fibrilación ventricular. El desfibrilador reconoce la arritmia y descarga un choque eléctrico de 15 julios para que el paciente recupere el ritmo sinusal.

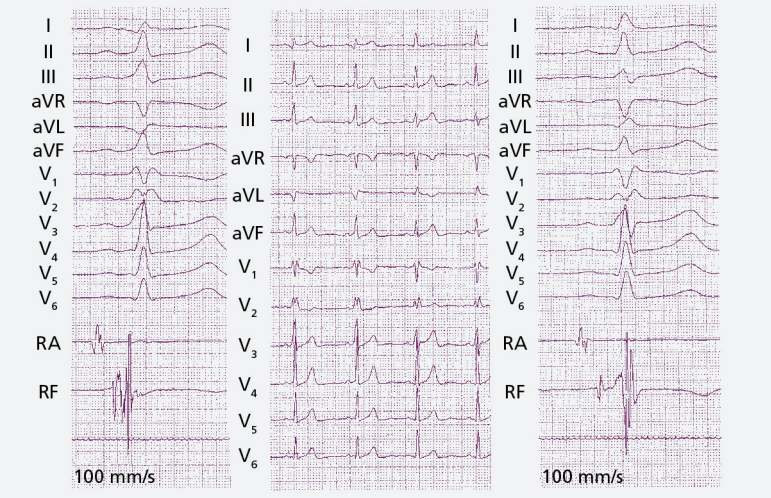


Figura 52-36 En la *izquierda,* ECG de 12 derivaciones y registros eléctricos obtenidos en la aurícula derecha (RA) y en el anillo AV izquierdo (RF). En ritmo sinusal se observa una preexcitación ventricular (intervalo PR corto, onda delta, complejo QRS ancho). En el registro obtenido en el anillo AV izquierdo se observa que la actividad auricular y la ventricular son prácticamente simultáneas, lo que indica la proximidad del lugar de inserción de la vía accesoria. En el panel *central* se muestra el ECG de 12 derivaciones en el momento de aplicación de la energía de radiofrecuencia. Los dos primeros complejos muestran preexcitación ventricular. El tercer complejo muestra normalización del ECG, para indicar que la vía accesoria acaba de ser destruida. El registro en el anillo AV izquierdo (RF en el panel de la *derecha*) muestra ahora que las actividades auricular y ventricular se han separado.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

pueden también ser responsables del episodio final, sobre todo en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. En general, los pacientes en los que la muerte súbita está relacionada con un infarto agudo de miocardio, la arritmia final es la fibrilación ventricular primaria. En cambio, en los pacientes que no presentan infarto agudo de miocardio en el momento de la muerte súbita, la arritmia final más común es una taquicardia ventricular sostenida que finalmente desencadena una fibrilación ventricular.

MUERTE SÚBITA EN PRESENCIA DE UNA CARDIOPATÍA ESTRUCTURAL

La cardiopatía isquémica representa la causa principal de muerte súbita cardíaca y en ella hay que distinguir claramente dos situaciones: a) la muerte súbita en el contexto de un accidente coronario agudo (infarto agudo de miocardio) en el transcurso del cual aparece una fibrilación ventricular primaria, y b) la muerte súbita en la cardiopatía isquémica crónica (infarto de miocardio antiguo), en los que la muerte súbita se produce como consecuencia de la aparición de arritmias ventriculares alrededor de la cicatriz postinfarto.

La miocardiopatía dilatada aparece como una causa cada vez más frecuente de muerte súbita cardíaca al haberse prolongado la esperanza de vida de la población y aumentado la supervivencia de las distintas patologías cardíacas que pueden finalmente desencadenar una miocardiopatía dilatada. La dilatación cardíaca, la desestructuración anatómica y las alteraciones en el automatismo y en la conducción de la actividad eléctrica pueden producir arritmias ventriculares, en general polimórficas, muy mal toleradas hemodinámicamente y responsables finalmente de la muerte súbita.

En la población más joven, la muerte súbita cardíaca puede ser consecuencia de la miocardiopatía hipertrófica (sobre todo en deportistas) y, en menor medida, de otras enfermedades como la displasia arritmogénica de ventrículo derecho, la preexcitación de tipo Wolff-Parkinson-White o las anomalías congénitas de las coronarias.

En la mayoría de los pacientes con cardiopatía estructural podemos identificar marcadores de riesgo de presentar una muerte súbita. Cuanto más grave sea la enfermedad estructural y cuanto más afectado esté el miocardio ventricular, más probabilidades existen de que el paciente presente una muerte súbita. Así, en los pacientes con cardiopatía isquémica o miocardiopatía dilatada el riesgo de muerte súbita se relaciona con la presencia y el grado de disfunción ventricular izquierda (especialmente si se acompaña de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca) y de inestabilidad eléctrica (arritmias ventriculares espontáneas). En estos casos, además de la exploración física y la anamnesis para valorar la presencia o no de insuficiencia cardíaca o de síntomas previos de bajo gasto como el síncope o presíncope, distintos estudios como la ecocardiografía para valorar la función ventricular, el Holter para valorar la presencia de arritmias espontáneas o el estudio electrofisiológico para valorar la presencia de arritmias inducibles pueden ser útiles para identificar pacientes de riesgo. En los pacientes con miocardiopatía hipertrófica los marcadores de riesgo son la presencia de síntomas de bajo gasto cardíaco previos (síncope), una historia familiar de muerte súbita relacionada con la enfermedad, una hipertrofia septal muy importante (superior a 25 mm), la presencia de hipotensión durante el ejercicio o la presencia de arritmias ventriculares espontáneas. En los pacientes con displasia del ventrículo derecho los marcadores de riesgo se relacionan con la presencia de síntomas previos de arritmias ventriculares, sobre todo si han sido sincopales o mal toleradas hemodinámicamente y con la presencia de afectación del ventrículo izquierdo.

Sin embargo, el gran reto está en la identificación de pacientes con riesgo de muerte súbita pero sin cardiopatía estructural conocida. Un 40% de los infartos agudos de miocardio presentan una muerte súbita cardíaca en los minutos iniciales del episodio isquémico y la inmensa mayoría de ellos nunca llega al hospital. En aproximadamente la mitad de estos pacientes la muerte súbita es la primera manifestación de su cardiopatía isquémica y no han sido reconocidos previamente como portadores de enfermedad coronaria. Probablemente la mayoría hubieran podido ser identificados como pacientes de riesgo por la presencia en ellos de los llamados *factores de riesgo para la cardiopatía isquémica* (tabaquismo, sedentarismo, dieta inadecuada, hipertensión arterial, diabetes y alteraciones lipídicas). Su control y tratamiento es probablemente la mejor prevención de la muerte súbita en la población general.

PREVENCIÓN DE LA MUERTE SÚBITA EN PACIENTES DE RIESGO

Existen diversas estrategias para prevenir la muerte súbita en pacientes con cardiopatía estructural y alto riesgo de muerte súbita cardíaca. Por un lado, fármacos como los betabloqueantes han mostrado ser eficaces en reducir la muerte súbita postinfarto de miocardio. En otros casos se puede realizar una ablación con radiofrecuencia de los circuitos de reentrada que producen la taquicardia ventricular y eliminar el sustrato responsable de las mismas. Sin embargo, el tratamiento más efectivo de la muerte súbita por arritmias ventriculares malignas es la cardioversión eléctrica. Desde hace años disponemos de los llamados *desfibriladores automáticos implantables* (v. fig. 52-35), aparatos que, conectados mediante un electrodo al corazón, analizan de forma constante la actividad eléctrica cardíaca. En caso de detección de arritmias ventriculares rápidas, mandan una terapia eléctrica al corazón, ya sea mediante impulsos eléctricos o mediante un choque eléctrico para restablecer el ritmo cardíaco adecuado. Estos desfibriladores implantables están indicados en pacientes con riesgo alto de muerte súbita por arritmias ventriculares rápidas y con una esperanza de vida razonable. Las indicaciones aceptadas actualmente incluyen a pacientes con arritmias ventriculares malignas documentadas sin causa reversible, pacientes con disfunción ventricular severa y signos de insuficiencia cardíaca y pacientes postinfarto de miocardio y disfunción ventricular grave. Es importante señalar que el manejo de los pacientes con riesgo de muerte súbita debe realizarse en unidades de referencia que puedan ofrecer todas las opciones disponibles, farmacológicas o no farmacológicas (desfibrilador implantable, ablación, fármacos, etc.).

MUERTE SÚBITA EN AUSENCIA DE CARDIOPATÍA ESTRUCTURAL

Alrededor de un 10% de los enfermos que mueren de manera súbita e inesperada o son resucitados de una fibrilación ventricular no tienen enfermedad cardíaca estructural demostrable. Estos pacientes son más jóvenes que los que mueren súbitamente a causa de un infarto de miocardio o cardiopatía congestiva. En estas circunstancias hay que considerar dos cuadros: 1) enfermedades de los canales iónicos (síndrome de Brugada, síndrome del QT largo, síndrome del QT corto y taquicardia ventricular familiar catecolaminérgica, y 2) síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW). Cuando se han excluido estas causas y no hay una etiología clara de la fibrilación ventricular se habla de fibrilación ventricular idiopática. El síndrome de WPW se discute en el apartado Síndrome de preexcitación (Wolff-Parkinson-White) de este capítulo.

ENFERMEDADES DE LOS CANALES IÓNICOS

Existen enfermedades genéticamente determinadas que afectan a los canales iónicos cardíacos. Estas enfermedades se deben a la presencia de mutaciones que modifican la estructura y la función de los canales. Según el canal afectado y del tipo de disfunción del mismo se han identificado distintas enfermedades con manifestaciones clínicas características. La consecuencia final en todas ellas es la posibilidad de que aparezcan arritmias ventriculares malignas (taquicardia ventricular polimórfica o fibrilación ventricular) y como resultado se produzca una muerte súbita cardíaca.

SÍNDROME DE BRUGADA

El síndrome de Brugada es un cuadro clínico consistente en episodios de síncope o muerte súbita en pacientes con un corazón estructuralmente normal y con un patrón electrocardiográfico diagnóstico que se muestra en la figura 52-37 A, y se caracteriza por una elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales V_1 a V_3, con una morfología que se asemeja a un bloqueo de rama derecha. Los episodios de síncope y de muerte súbita se deben a crisis de taquicardia ventricular polimórfica (fig. 52-37 B).

Etiología

Este síndrome está determinado genéticamente. En alrededor del 60% de los pacientes existe una historia familiar de muerte súbita o se encuentran familiares con el mismo ECG. La transmisión es de tipo autosómico dominante. La incidencia es mucho mayor en varones

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Figura 52-37 **A.** Electrocardiograma típico del síndrome de Brugada, con elevación del segmento ST y un patrón que se parece a un bloqueo de rama derecha en las derivaciones precordiales V_1 a V_3 *(flechas).* **B.** Arritmias ventriculares polimórficas que aparecen en este síndrome y que son responsables de síncope cuando no son sostenidas, o de muerte súbita cuando persisten y no se yugulan rápidamente con un choque eléctrico externo.

(8:1). Los defectos genéticos conocidos se localizan en el cromosoma 3 y afectan al canal de sodio y provocan un cierre prematuro del canal. Existen formas muy evidentes con el ECG fácilmente diagnosticable, pero hay otras menos claras, con manifestaciones en el ECG intermitentes. El *síndrome completo* se caracteriza por un patrón electrocardiográfico de bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST en las derivaciones V_1 a V_3 (v. fig. 52-37) y la aparición de episodios de taquicardia ventricular polimórfica. Las taquicardias citadas causan episodios de síncope cuando terminan espontáneamente, y la muerte súbita arrítmica, cuando persisten y no son terminadas con un choque eléctrico externo. Hay *pacientes asintomáticos* en quienes el ECG típico del síndrome se encuentra por casualidad. En otros enfermos el ECG típico se descubre cuando se registra como parte del estudio sistemático a causa de la muerte súbita de un familiar portador del cuadro. Existen también pacientes sintomáticos en los que inicialmente se había hecho un diagnóstico de síncope de causa desconocida o síncope vasovagal o un diagnóstico de fibrilación ventricular idiopática, en quienes el síndrome se reconoce sólo después de un largo seguimiento cuando el ECG cambia espontáneamente de un aspecto normal a claramente patológico. Lo mismo ocurre con otros pacientes enfermos para los que la administración de fármacos antiarrítmicos desenmascara el síndrome.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico es relativamente fácil cuando se descubre un ECG típico en un paciente reanimado tras muerte súbita. La elevación del segmento ST en las derivaciones V_1 a V_3 con el patrón de bloqueo de rama derecha es característica. El patrón es totalmente distinto del observado en la isquemia aguda del tabique, en la pericarditis, en el caso de formación de aneurisma ventricular e incluso en las llamadas *variantes normales,* como la repolarización precoz.

Los pacientes con *síncope de origen desconocido* deben ser sometidos a una prueba de ajmalina, procainamida o flecainida i.v. para descartar este síndrome. La imagen del ECG es variable con el tiempo, según la actividad del sistema nervioso autónomo y de la administración de medicamentos. La estimulación adrenérgica disminuye la elevación del segmento ST, mientras que la estimulación vagal la aumenta. La administración de fármacos de la clase Ia, Ic y III también produce un aumento de la elevación del ST. El ECG típico puede desaparecer (normalizarse) durante la evolución. En tales casos es posible poner de manifiesto las anomalías con la administración de ajmalina, procainamida o flecainida.

Pronóstico y tratamiento

El síndrome de Brugada es una enfermedad grave. En los pacientes que sufren síncope y en los pacientes recuperados de una casi muerte súbita la incidencia de un nuevo episodio de fibrilación ventricular es muy alta: un tercio de estos enfermos presenta una recurrencia en los primeros 2 años. El pronóstico de los casos asintomáticos es malo en los pacientes varones, con un ECG característico de forma espontánea, y con arritmias ventriculares malignas inducibles en el estudio electrofisiológico. Estos datos tienen gran relevancia para el tratamiento de pacientes tanto sintomáticos como asintomáticos, ya que los fármacos antiarrítmicos no previenen la recurrencia de las arritmias ventriculares. El pronóstico es excelente cuando se les implanta un desfibrilador. El desfibrilador reconoce y termina de modo eficaz los episodios de fibrilación ventricular. Desde el punto de vista pronóstico parecen existir tres grupos de pacientes: 1) los sintomáticos en quienes hay que implantar un desfibrilador; 2) los asintomáticos con o sin historia familiar de muerte súbita, con ECG basal anormal y con arritmias inducibles con el estudio electrofisiológico, también candidatos al desfibrilador, y 3) los asintomáticos sin historia familiar de muerte súbita y no inducibles, en quienes probablemente no es necesario ningún tratamiento. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que estas estrategias pueden cambiar en el futuro según los resultados del seguimiento a largo plazo.

SÍNDROME DEL QT LARGO

Concepto

El síndrome del QT largo es una enfermedad genéticamente determinada, se caracteriza por episodios de síncope o muerte súbita causados

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

por una taquicardia ventricular polimórfica conocida como *torsade de pointes.* El ECG muestra una prolongación del intervalo QT.

Etiología

Se conocen dos variantes clínicas del síndrome: con sordera congénita asociada *(síndrome de Jervell-Lange-Nielsen),* poco frecuente (2/millón), y sin ella *(síndrome de Romano-Ward),* más frecuente (1/5000). Desde el punto de vista genético se han descrito hasta 10 tipos distintos en función del gen afectado (la mayoría de ellos codifican subunidades de los canales de potasio y de sodio cardíacos).

Las arritmias ventriculares se originan por gradientes eléctricos debidos a las diferencias en la duración de la repolarización entre zonas ventriculares adyacentes.

Cuadro clínico

Consiste en el desarrollo de arritmias ventriculares y síncope o muerte súbita en el contexto de un intervalo QT prolongado en el ECG (fig. 52-38). Recientemente se han descrito asociaciones de síndrome de QT largo con parálisis osteomuscular periódica (síndrome de Andersen) o con deficiencia inmunitaria, anomalías cognitivas, autismo y membranas interdigitales (síndrome de Timothy), causado por mutaciones en uno de los canales de calcio.

La forma de presentación de las arritmias se ha relacionado con el defecto genético causante de la enfermedad. Así, en el síndrome del QT largo de tipo 1 (35% de los casos) por afectación del canal de potasio Iks, los síntomas aparecen al realizar ejercicio o al estimular el simpático y de forma característica al lanzarse a una piscina. En el síndrome del QT largo de tipo 2 (30% de los casos) por afectación del canal de potasio Ikr, las arritmias aparecen en respuesta a estrés emocional o estímulos auditivos súbitos (despertador). En el síndrome del QT largo de tipo 3 (10% de los casos) por afectación del canal de sodio cardíaco INa, las arritmias malignas aparecen de forma característica en reposo (sueño) o bradicardia. Las otras formas son menos prevalentes y no tienen características clínicas específicas en cuanto a la forma de presentación de las arritmias ventriculares.

Diagnóstico

Los antecedentes familiares de muerte súbita son cruciales para el diagnóstico y la estratificación de riesgo. La medición del intervalo QT se realiza desde el inicio del complejo QRS (inicio onda Q) hasta el final de la onda T (v. fig. 52-38). Clásicamente se ha determinado que las derivaciones más útiles son la derivación II o V_5. La duración del intervalo QT se corrige por la frecuencia mediante la fórmula de Bazett (QT dividido por la raíz cuadrada del intervalo RR expresado en segundos). Se considera anormal un intervalo QT corregido superior a 440 en varones y 460 en mujeres. En casos dudosos es útil utilizar el registro de Holter para valorar las variaciones del intervalo QT durante el registro, o la prueba de esfuerzo en donde a menudo se observa un efecto paradójico de alargamiento del intervalo QT con el ejercicio en lugar de acortarse.

Pronóstico y tratamiento

La incidencia de muerte súbita parece variar entre las distintas familias, probablemente según el tipo de defecto genético, duración del intervalo QTc, la edad y la respuesta al tratamiento.

En general se debe considerar un paciente de alto riesgo si el síndrome del QT largo se asocia a sordera congénita, síncope recurrente, antecedentes familiares de muerte súbita, intervalo QTc mayor de 500 ms, bloqueo AV 2:1, alternancia eléctrica de la onda T o genotipo de síndrome de QT largo de tipo 3.

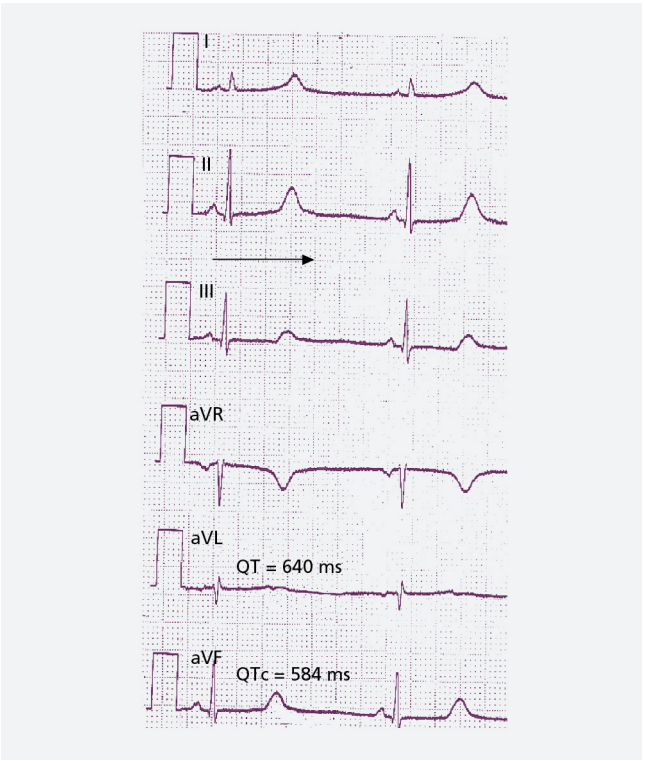


Figura 52-38 ECG donde se muestran las derivaciones estándar en un paciente con síndrome de QT largo congénito.

El tratamiento inicial incluye los betabloqueantes a todos los pacientes con diagnóstico de síndromes del QT largo, que va a ser especialmente beneficioso en los síndromes de tipos 1 y 2 y menos en el síndrome de tipo 3. En pacientes con episodios repetitivos de *torsade de pointes* debe utilizarse un desfibrilador implantable para evitar la muerte súbita. Con la estelectomía izquierda (destrucción del ganglio estrellado) se ha reducido la incidencia de arritmias ventriculares en los pacientes con síndrome de tipo 1 pero sin abolir la muerte súbita completamente y no se han obtenido los resultados que se habían esperado en los otros tipos. Como con otras enfermedades determinadas genéticamente, la biología molecular dará en el futuro las respuestas correctas de cómo tratar esta enfermedad.

OTRAS ENFERMEDADES DE LOS CANALES IÓNICOS GENÉTICAMENTE DETERMINADAS

Muy recientemente se han descrito dos nuevas enfermedades genéticamente determinadas que afectan a los canales iónicos cardíacos y que son responsables de muerte súbita por aparición de arritmias ventriculares malignas. Se trata del síndrome del QT corto y de la taquicardia ventricular polimórfica familiar catecolaminérgica. La prevalencia de ambas enfermedades es muy baja. En el síndrome del QT corto se han descrito mutaciones en tres genes que codifican canales de potasio cardíacos y que producen, a diferencia de las mutaciones que causan un síndrome del QT largo, un aumento en la función del canal con acortamiento del tiempo necesario para la repolarización cardíaca y consecuentemente un acortamiento del intervalo QT (fig. 52-39). El resultado final es la presencia de un gradiente eléctrico que puede

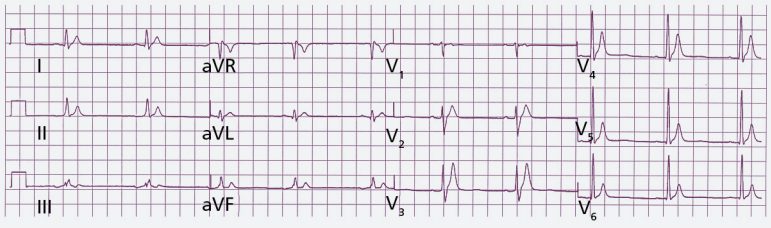


Figura 52-39 ECG de 12 derivaciones que muestra un intervalo QT corto congénito. QT de 240 ms.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

producir reexcitación del tejido cardíaco y arritmias ventriculares malignas. En la taquicardia ventricular polimórfica familiar catecolaminérgica, las familias presentan arritmias ventriculares malignas polimórficas siempre en relación con el ejercicio físico y la hiperactividad simpática. La enfermedad se debe a mutaciones en el receptor de la rianodina, que participa en los procesos de activación y contracción del músculo cardíaco a través del transporte del calcio.

MANIOBRAS DE REANIMACIÓN CARDIOPULMONAR

Se denomina *maniobras de reanimación* a aquellas destinadas a mantener en vida a un paciente que ha sufrido un paro cardíaco, hasta que se pueda instaurar el tratamiento definitivo del mismo. Las maniobras consisten en la combinación de ventilación y circulación artificial.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE

La primera maniobra que hay que realizar en caso de que un paciente yazca en el suelo con un posible paro cardíaco es la de comprobar que efectivamente está inconsciente. Para ello le llamamos y le sacudimos vigorosamente. Si no responde, inmediatamente, se coloca al paciente en decúbito supino y se procede a verificar que la vía aérea está permeable y comprobar si respira espontáneamente. Durante la pérdida de la consciencia, la relajación de la musculatura provoca que la lengua caiga hacia atrás y provoque la obstrucción de las vías respiratorias. La extensión de las vías aéreas mediante la colocación de una mano en la frente y la otra debajo de la nuca consigue habitualmente mantener la vía respiratoria permeable (fig. 52-40).

Una vez que las vías respiratorias están libres hay que saber si la víctima respira por sí misma, para lo cual se acercan la mejilla y el oído a la boca y la nariz del paciente; de esta forma puede percibirse fácilmente si el paciente exhala aire, mientras se observa si se mueve el tórax, lo que confirmará también la existencia de respiración espontánea.

Si el paciente no respira espontáneamente, se llamará en busca de ayuda al número de emergencias, actualmente el 112 para todo el territorio europeo. Una vez hecho esto se debe intentar, en primer lugar, la reanimación mediante un golpe precordial. Ocasionalmente, se ha documentado la finalización de una taquicardia ventricular o una asistolia mediante este método, que consiste en golpear firmemente con el puño en la unión de los tercios medio e inferior del esternón desde una altura de unos 20-25 cm sobre el tórax. Si el paciente no recupera la conciencia, deberán iniciarse las maniobras de ventilación y circulación.

MANIOBRAS DE CIRCULACIÓN

Las maniobras de circulación se realizan mediante el masaje cardíaco externo. Para realizar las compresiones del tórax, la víctima debe estar en decúbito supino, sin almohada y en una superficie dura, con el reanimador de rodillas a la altura del tórax. La correcta posición de las manos es esencial para minimizar los posibles accidentes; incluso cuando se hace de forma correcta, el masaje cardíaco puede ocasionar lesiones (rotura de una costilla, contusión del hígado o de los pulmones). La compresión debe realizarse sobre la mitad inferior del esternón, pero no en el apéndice xifoides. Se sitúa el talón de la mano derecha encima de la izquierda y se entrelazan los dedos de ambas para alejarlos de la pared torácica durante la compresión y evitar así que lesionen las costillas. Durante el masaje se debe ejercer fuerza suficiente para deprimir unos 3-6 cm la pared del tórax, para lo que se apoya el propio peso sobre los talones de las manos y se mantienen los brazos estirados. Sin mover las manos de su posición se libera la presión para permitir que el corazón se llene de nuevo de sangre. El número de compresiones por minuto debe ser de 80-100. Cada 30 compresiones deben intercalarse dos ventilaciones rápidas de no más de 1 s de duración. Es importante asegurarse de que las maniobras de reanimación son efectivas; para ello se comprueba si el paciente recupera el pulso y la respiración después del primer minuto de reanimación. Cuando dos reanimadores asisten el paro cardiorrespiratorio, uno se asegura de la permeabilidad de las vías respiratorias y realiza la ventilación artificial, mientras el otro efectúa las compresiones.

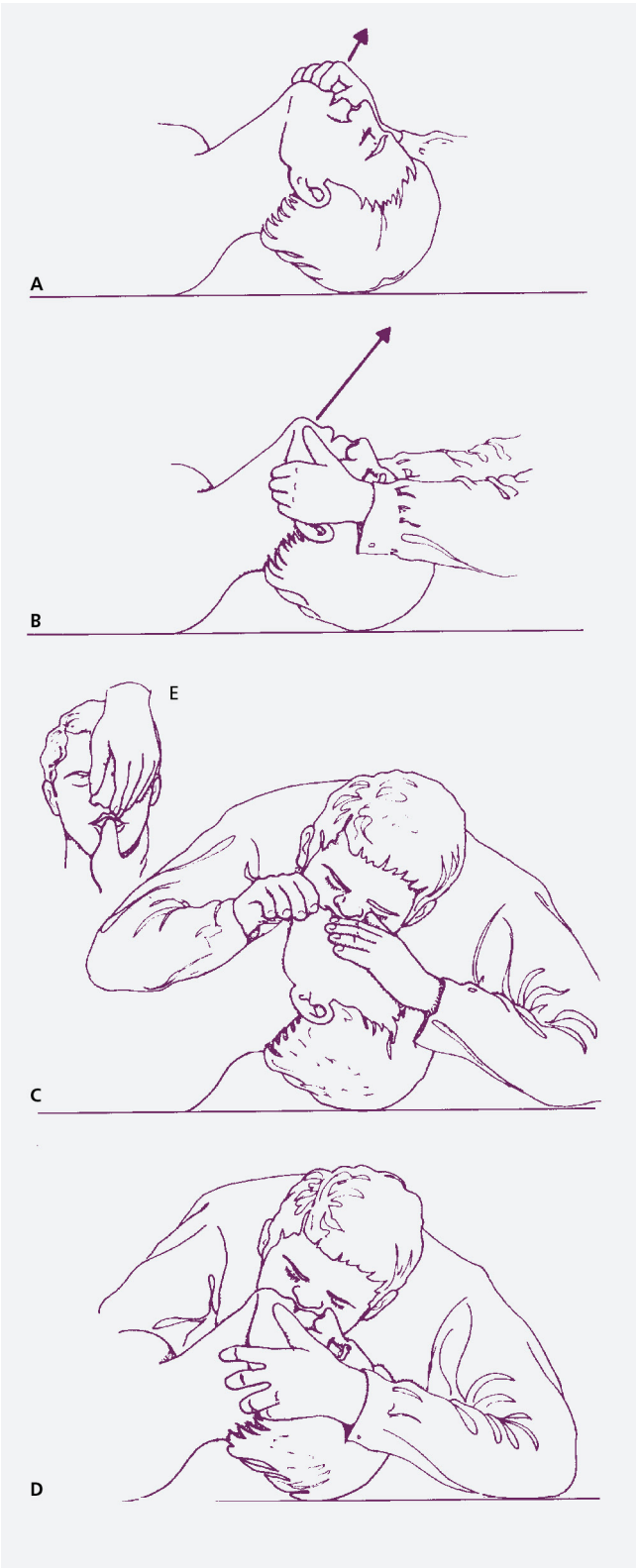


Figura 52-40 **A** y **B.** Tracción hacia delante del maxilar inferior con la cabeza hacia atrás, para dejar expeditas las fauces y evitar que la base de la lengua caiga hacia atrás y ocluya la laringe. **C** y **D.** Respiración boca-boca con presión positiva. El reanimador insufla el pulmón de asfíctico y este se expande. Cuando el socorrista inspira aire para reinsuflarlo, el enfermo experimenta la espiración pasiva. **E.** Si es necesario, puede tirarse de la lengua.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

VENTILACIÓN ARTIFICIAL

Si no existe signo alguno de respiración, el reanimador debe actuar inmediatamente para proveer de oxígeno a la víctima, mediante la respiración boca a boca o, si fuese posible, con una mascarilla. Para realizar la respiración boca a boca hay que mantener abiertas las vías respiratorias, mediante la colocación de una mano debajo de la nuca y la otra en la frente, de forma que los dedos pulgar e índice puedan pinzar la nariz. Se inspira y a continuación se exhala dentro de la boca de la víctima, de modo que los labios queden bien sellados alrededor de la boca del paciente: la cantidad de aire y la fuerza con que se introduce deben ser suficientes para elevar el tórax de la víctima en cada insuflación. A continuación se levanta la boca rápidamente, justo el tiempo de tomar aire de nuevo, y se repite la ventilación. Estas dos ventilaciones deben realizarse de forma que obliguen a los pulmones a expandirse por completo; las siguientes se darán a un ritmo de 12/min, lo que significa una ventilación cada 5 s.

En ocasiones se dispone de una mascarilla para realizar la respiración artificial y pueden evitarse los inconvenientes de la respiración boca a boca; no obstante, su utilización requiere experiencia para conseguir una ventilación adecuada. El reanimador se sitúa por detrás de la víctima, a la cabecera, y extiende al máximo el cuello del paciente, colocando la mascarilla sobre su cara, con la base entre la barbilla y el labio inferior, y el vértice encima de la nariz. Con los dedos se fija la máscara a la cara, de forma que no se escape el aire y al mismo tiempo se mantenga el cuello en extensión. Con la otra mano se comprime el balón una vez cada 5 s en el caso de paro respiratorio o una vez cada 5 compresiones en el caso de paro cardiorrespiratorio. Durante la ventilación con Ambú®, un tubo de Mayo facilita la apertura de las vías aéreas.

TRATAMIENTO AVANZADO

El tratamiento definitivo del paro cardiocirculatorio consiste en el diagnóstico de la arritmia que lo ha provocado y su corrección; ello sólo es posible cuando se cuenta con un electrocardiógrafo o un desfibrilador con un monitor incorporado. La figura 52-41 muestra las pautas de tratamiento recomendadas para cada una de las tres situaciones habituales. De igual forma, es necesario colocar una vía venosa para administrar la medicación necesaria y corregir la acidosis, que en ocasiones es el motivo del fracaso del tratamiento. Si el paciente no se recupera rápidamente, puede ser necesario colocar un tubo endotraqueal para asegurar una ventilación correcta. Incluso cuando el pulso y la respiración se reanudan enseguida, el paciente debe considerarse de alto riesgo y candidato a un nuevo paro; por consiguiente, debe mantenerse en una UCI durante, al menos, 48 h o hasta que la situación se estabilice.

Una vez que el paciente se ha recuperado del paro cardiorrespiratorio, el riesgo de una recurrencia es elevado.

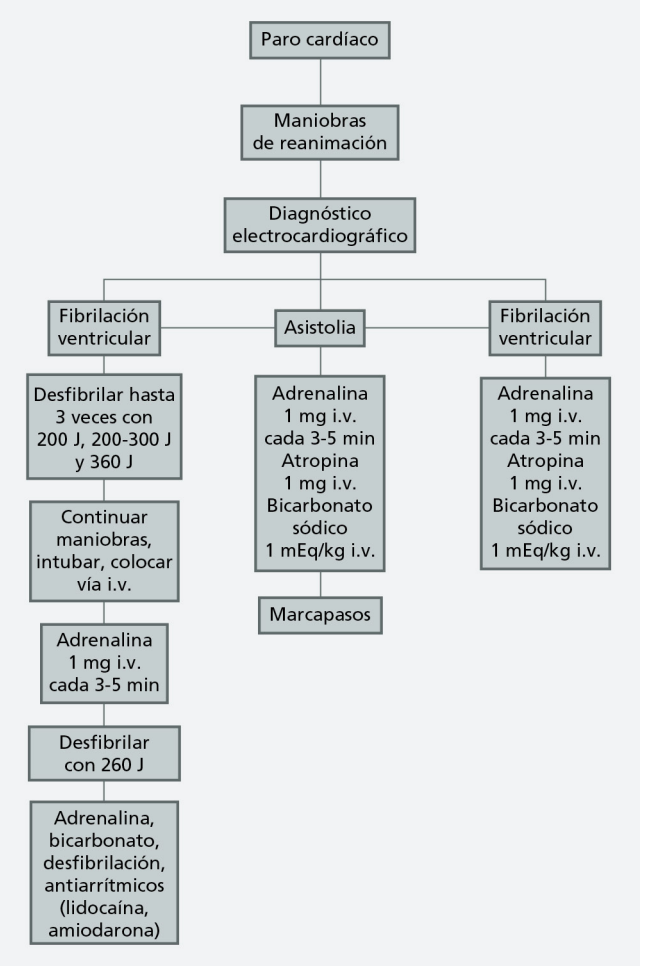


Figura 52-41 Pautas de tratamiento en el paro cardíaco.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. J Am Coll Cardiol 1992;20:1391-6.

Brugada P, Brugada J, Mont L, Smeets J, Andries EW. New criteria for differential diagnosis of VT. Circulation 1991;83:1649-59.

Calvo N, Arbelo E, Berruezo A, Mont L, Tolosana JM, Brugada J, eds. Manual de Electrofisiología clínica y ablación. Barcelona: Marge Medica Books; 2011.

Mont L, Brugada J, eds. A Practical Approach to Clinical Arrhyhtmology. Barcelona: Marge Medica Books; 2010.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

SÍNCOPE CARDIOVASCULAR

Capítulo 53

R. Ruiz Granell

CONCEPTO

Las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología definen el síncope como la pérdida transitoria de conciencia debida a hipoperfusión cerebral global transitoria y que se caracteriza por un comienzo rápido, una corta duración y una recuperación espontánea y completa. La inclusión del mecanismo, la hipoperfusión cerebral global, en la definición permite distinguir el síncope de otras pérdidas transitorias de conciencia no sincopales. Por tanto, otros trastornos en los que hay alteración de conciencia, pero esta no es debida a hipoperfusión cerebral global, como, por ejemplo, la epilepsia, las alteraciones metabólicas (hipoglucemia, hipoxia, hiperventilación con hipocapnia), las intoxicaciones, los accidentes isquémicos transitorios del territorio vertebrobasilar o la concusión tras un golpe no deben considerarse síncopes. Del mismo

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

modo, aquellas condiciones en las que no hay alteración de la conciencia, como la cataplexia, el *drop attack,* las caídas, el accidente isquémico transitorio carotídeo o el seudosíncope psicogénico, no deben considerarse síncopes. El término *presíncope* se utiliza para describir episodios bruscos de enturbiamiento de conciencia e inestabilidad, de los que el paciente se recupera rápidamente sin llegar a la pérdida completa de conciencia. No está aclarado completamente el significado del presíncope y existen algunas dudas en el sentido de que es posible que el mecanismo subyacente no sea el mismo que el del síncope.

El síncope es un cuadro clínico común. Alrededor del 20% de la población adulta ha sufrido en algún momento de su vida un cuadro sincopal; pero sólo algo más de la mitad de los pacientes con una pérdida transitoria de conciencia busca asistencia médica. En torno al 1% de las visitas en atención primaria son ocasionadas por pérdidas transitorias de conciencia, como también lo son en torno al 1% de las asistencias en un servicio hospitalario de urgencias; la mitad de los mismos son episodios sincopales verdaderos.

FISIOPATOLOGÍA

El síncope se debe a una caída brusca del flujo cerebral global que produce un déficit transitorio del metabolismo cerebral. En un amplio rango de presiones arteriales sistémicas, la constricción o la dilatación de los vasos cerebrales constituye un fenómeno de autorregulación que mantiene el flujo cerebral adecuado para sus necesidades. Cuando se produce una caída de la presión arterial media por debajo de 60 mm Hg, la autorregulación cerebral es incapaz de mantener el flujo, y un descenso crítico de este determina la aparición de disfunción cerebral y pérdida de conciencia. A esta situación de hipoperfusión cerebral global puede llegarse por una disminución crítica del gasto cardíaco, por unas resistencias periféricas inadecuadas o por una combinación de ambas.

ETIOLOGÍA

Como se muestra en el cuadro 53-1, las causas del síncope son múltiples e incluyen desde procesos triviales hasta otros muy graves capaces de poner en peligro la vida del paciente. El síncope mediado por el sistema nervioso es relativamente más frecuente entre pacientes más jóvenes y atendidos en atención primaria, mientras que la hipotensión ortostática lo es entre los pacientes más ancianos; el síncope cardíaco es más frecuente a partir de los 50 años. La proporción de pacientes que quedan sin diagnóstico de la causa del síncope oscila entre el 5% y el 20% y desciende conforme los pacientes son atendidos en centros más especializados; es mínima en las unidades específicas de atención al paciente con síncope.

SÍNCOPE CARDÍACO

El descenso brusco del volumen minuto o gasto cardíaco, o la incapacidad de incrementarlo durante el ejercicio debido a la presencia de una alteración cardíaca, constituye la base fisiopatológica del síncope cardíaco. La alteración básica puede ser una arritmia, un proceso obstructivo o la aparición de una disfunción mecánica aguda.

El síncope arrítmico es el más frecuente. Tanto las bradiarritmias como las taquiarritmias pueden provocar síncope; las arritmias sincopales más comunes son, en orden decreciente de frecuencia, el bloqueo auriculoventricular (AV), las taquicardias ventriculares, la disfunción sinusal y las taquicardias supraventriculares.

El síncope del bloqueo AV constituye el denominado *síndrome de Stokes-Adams.* Generalmente, el síncope ocurre en el momento de aparición de un bloqueo AV completo infrahisiano debido a la asistolia que se produce hasta que se ponen en marcha los marcapasos subsidiarios. Más raras veces, el síncope es consecuencia de un bloqueo completo hemodinámicamente estable por depresión de los automatismos subsidiarios o por aparición de taquicardias ventriculares del tipo *torsade de pointes* debidas a la inestabilidad eléctrica asociada a la bradicardia.

El síncope es el síntoma clínico dominante hasta en el 70% de los casos diagnosticados de síndrome del nódulo sinusal enfermo. El mecanismo del síncope en estos casos es la asistolia causada por una pausa o paro sinusal prolongado de aparición espontánea o tras el cese de una taquiarritmia auricular (síndrome taquicardia-bradicardia).

Cuadro 53-1 Clasificación etiológica del síncope

SÍNCOPE REFLEJO O MEDIADO POR EL SISTEMA NERVIOSO
- Vasovagal típico
  - Mediado por estrés emocional (miedo, dolor, instrumentación, visión de sangre, etc.)
  - Mediado por estrés ortostático
- Situacionales
  - Deglutorio, miccional, defecatorio, neuralgia del par IX, postesfuerzo, posprandial, etc.
- Síndrome del seno carotídeo
- Formas atípicas

SÍNCOPE CARDÍACO O CARDIOVASCULAR
- Arrítmico
  - Bradicardias: disfunción sinusal primaria o secundaria, bloqueo auriculoventricular
  - Taquicardias: taquicardia supraventricular y ventricular (idiopática, asociada a cardiopatías o a canalopatías)
  - Disfunción de marcapasos/desfibrilador automático implantable
- Asociado a cardiopatía estructural (puede ser reflejo, arrítmico, obstructivo o asociado a disfunción ventricular aguda)
  - Cardiopatía isquémica
  - Cardiopatía valvular o disfunción de prótesis valvulares
  - Taponamiento pericárdico
  - Masas cardíacas (tumor, trombo)
  - Miocardiopatía dilatada
  - Miocardiopatía hipertrófica
  - Displasia del ventrículo derecho
  - Anomalías congénitas de las arterias coronarias
- Enfermedad vascular aórtica/pulmonar
  - Disección aórtica
  - Embolia pulmonar
  - Hipertensión pulmonar

SÍNCOPE POR HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA
- Funcional
- Depleción de volumen: hemorragia, diarrea, deshidratación, enfermedad de Addison
- Fármacos y drogas: alcohol, vasodilatadores, diuréticos, fenotiazinas, antidepresivos
- Neurológica
  - Fallo autonómico primario: neuropatía autonómica aguda, fallo autonómico puro (síndrome de Bradbury-Eggleston), atrofia multisistémica (síndrome de Shy-Drager), enfermedad de Parkinson con fallo autonómico, demencia de cuerpos de Lewy
  - Fallo autonómico secundario: neuropatías alcohólica, diabética, urémica o amiloidea, traumatismo espinal, infección HIV, síndromes paraneoplásicos, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, enfermedad de Chagas, deficiencia del factor de crecimiento nervioso, deficiencia de dopamina-β-hidroxilasa

OTROS TIPOS
- Otras formas de hipotensión: tumores con secreción de sustancias vasoactivas (carcinoide, mastocitosis)
- Mixtos: tusígeno, risa, hiperventilación, síncopes autoprovocados

La aparición de síncope en el curso de taquiarritmias depende del desarrollo de una hipotensión acusada y duradera. La producción de esta hipotensión depende de múltiples factores, entre los que cabe destacar la frecuencia de la taquicardia, la relación AV durante esta, la función ventricular previa, la postura del paciente al inicio del episodio y la capacidad de regulación tensional dependiente del sistema vegetativo.

El síncope obstructivo se presenta típicamente como un síncope durante el esfuerzo, en cardiopatías con obstrucción grave que afectan tanto al lado izquierdo como al derecho del corazón. En estos casos, la vasodilatación periférica que se produce durante el ejercicio no se acompaña del incremento apropiado del gasto cardíaco (limitado por la obstrucción). En consecuencia, la presión arterial cae y se produce el síncope. Por otra parte, en pacientes con estenosis aórtica con hipertrofia y presiones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ventriculares elevadas, el aumento de contractilidad derivado de la estimulación simpática durante el ejercicio puede activar los mecanorreceptores cardíacos, para dar lugar a una mayor vasodilatación a través del reflejo de Bezold-Jarisch. El síncope de esfuerzo puede aparecer en el 40% de los pacientes con estenosis aórtica grave y es un marcador de mal pronóstico. En pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva, la obstrucción al flujo puede ser la causa de un síncope de esfuerzo; sin embargo, en estos pacientes, el síncope puede también ser consecuencia de la alteración hemodinámica secundaria a taquiarritmias supraventriculares o ventriculares. En individuos jóvenes con miocardiopatía obstructiva, la aparición de síncope se asocia a un incremento del riesgo de muerte súbita. Ciertos procesos que provocan una disfunción cardíaca aguda pueden llegar a producir un cuadro sincopal. Así puede ocurrir en el taponamiento cardíaco, la disección aórtica y la embolia pulmonar. En pacientes con infarto agudo de miocardio, el síncope puede ser uno de los síntomas iniciales en un pequeño porcentaje de casos.

SÍNCOPE POR HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA

Con el paso del decúbito a la bipedestación se produce un desplazamiento del volumen circulante, de forma que 500-700 mL de sangre quedan retenidos en las extremidades inferiores y los vasos del área esplácnica, lo que determina una reducción del retorno venoso y del gasto cardíaco. En estas circunstancias, el mantenimiento de la presión arterial se logra a partir de la estimulación de los barorreceptores carotídeos y cardiopulmonares que, a través de un complejo arco reflejo, provocan la estimulación simpática y la inhibición vagal, lo que resulta en vasoconstricción periférica y aumento de la frecuencia cardíaca. Cuando el reflejo barorreceptor falla o es incapaz de mantener una presión arterial adecuada se produce el cuadro de hipotensión ortostática, que puede llegar a provocar un síncope cuando el paciente se incorpora.

Para investigar la presencia de hipotensión ortostática se determina la presión arterial en decúbito y se repite la determinación inmediatamente y después de 2 min de adoptar la bipedestación mientras el paciente permanece de pie. En general, se considera que existe hipotensión ortostática cuando se detecta una caída de 20 mm Hg o más en la presión sistólica o de 15 mm Hg o más en la diastólica. No obstante, este hecho es bastante común en pacientes de edad avanzada, por lo que el diagnóstico de síncope por hipotensión ortostática requiere: a) una anamnesis sugestiva (síncope o presíncope al incorporarse), y b) pruebas tensionales positivas, sobre todo si se reproducen total o parcialmente los síntomas. Las causas de hipotensión ortostática son múltiples y abarcan desde alteraciones funcionales hasta procesos neurológicos graves que afectan al arco reflejo barorreceptor. En la práctica diaria, la causa más común de hipotensión ortostática es la reducción del volumen intravascular (hemorragia, deshidratación) y los efectos adversos de numerosos fármacos (hipotensores, diuréticos, betabloqueantes, vasodilatadores, fenotiazinas, derivados tricíclicos). Los ancianos son particularmente vulnerables debido a la menor sensibilidad barorreceptora, la fisiosclerosis arterial y la existencia de un flujo cerebral disminuido. La hipotensión ortostática es una manifestación importante de disfunción del sistema nervioso autónomo que puede ser secundaria a numerosas enfermedades (diabetes mellitus, neuropatía alcohólica, síndrome de Guillain-Barré) o a una alteración idiopática en los síndromes de Bradbury-Eggleston (fallo autónomo puro) o de Shy-Drager (fallo autónomo con atrofia multisistémica).

SÍNCOPES REFLEJOS O MEDIADOS POR EL SISTEMA NERVIOSO. SÍNCOPE VASOVAGAL

El término *síncope vasovagal* consiste en un síncope reflejo caracterizado fisiopatológicamente por la asociación, en mayor o menor grado, de estimulación vagal e inhibición simpática, que da como resultado bradicardia e hipotensión. A lo largo del tiempo, síncopes fisiopatológicamente semejantes al descrito por Lewis han recibido numerosas denominaciones, como *síncope vasodepresor, síncope emocional, lipotimia común, síncope mediado neurológicamente* o *síncope neurocardíaco.*

El síncope vasovagal es el más frecuente en la población general. En su forma típica se desencadena por emociones, dolor, calor, aglomeraciones, vista de sangre o diversos procedimientos médicos. La pérdida de conciencia puede ir precedida de una breve fase de malestar general, con palidez, sudación y sensación nauseosa, entre otros. Recientemente se ha descrito la existencia de síncopes recurrentes con características fisiopatológicas semejantes al síncope vasovagal, que se producen en ausencia de desencadenantes típicos mientras el paciente está en posición erecta. Por la brusquedad de su aparición y la aparente ausencia de desencadenantes, los pacientes con este tipo de síncopes suelen requerir mayor esfuerzo diagnóstico.

El mecanismo fisiopatológico del síncope vasovagal no está aclarado. Generalmente se acepta que el síncope se produce por un mecanismo reflejo cuya respuesta eferente está caracterizada por inhibición simpática y estimulación vagal con producción brusca de hipotensión y bradicardia. El origen y las vías aferentes de este reflejo son más discutibles. La teoría más aceptada es que una primera fase de estimulación simpática (emoción, temor, ortostatismo prolongado, etc.) da lugar a hipercontractilidad cardíaca en un ventrículo con un volumen disminuido y produce la estimulación de los mecanorreceptores ventriculares inervados por fibras vagales aferentes (fibras C). Estas fibras conectan en el bulbo con el núcleo del tracto solitario y producen una fuerte estimulación del núcleo motor del vago y una inhibición de los núcleos simpáticos situados en la médula ventrolateral. El resultado de este reflejo, denominado *reflejo de Bezold-Jarisch,* es la aparición brusca de bradicardia e hipotensión.

La hipersensibilidad del seno carotídeo puede dar lugar a cuadros sincopales. Este caso representa una exageración patológica del reflejo barorreceptor, de forma que la estimulación carotídea da lugar a bradicardia e hipotensión. La hipersensibilidad del seno carotídeo se diagnostica cuando, como respuesta al masaje del seno, se produce una asistolia superior a 3 s o una caída de la presión sistólica superior a 50 mm Hg. Otros síncopes reflejos son los denominados *síncopes situacionales* desencadenados por la deglución, la micción o la defecación. Actualmente se tiende a englobar el síncope vasovagal y los distintos síncopes reflejos bajo la denominación de *síncopes mediados neurológicamente* o *neuromediados.*

CUADRO CLÍNICO

La pérdida de conciencia característica del síncope puede instaurarse bruscamente, sin ningún tipo de pródromos, o ir precedida de un breve período de malestar general, con mareo, sensación nauseosa, sudación y pérdida progresiva de la visión. En algunas formas etiológicas pueden existir síntomas previos de dolor precordial (síncope provocado por un episodio cardíaco isquémico) o de otras localizaciones (aneurisma disecante de aorta, embolia pulmonar, síncope vasovagal desencadenado por episodios dolorosos), palpitaciones rápidas (síncope arrítmico, pero también en algunos casos síncopes de otras etiologías), etc.

La pérdida de conciencia se acompaña de pérdida del tono muscular y caída al suelo si el paciente se encuentra de pie. Es frecuente que el síncope provoque distintos tipos de traumatismo, que en ocasiones pueden ser graves. La duración de la pérdida de conciencia es breve, en general unos segundos o minutos. Pérdidas de conciencia más prolongadas (> 5 min) deben alertar sobre otros procesos. Durante la pérdida de conciencia el paciente permanece inmóvil, en general pálido, con respiración perceptible. Si la pérdida de conocimiento se prolonga, puede aparecer un espasmo o contracción tónica, en ocasiones seguida de una o dos contracciones clónicas (algunos autores han denominado a este cuadro *síncope convulsivo*).

La exploración física en el momento del episodio sincopal es variable y depende de la causa. El pulso puede ser rápido por taquicardias o lento por bradicardias, mientras que en la mayoría de los casos la presión arterial está muy disminuida. La recuperación de la conciencia es completa y no existen secuelas neurológicas, aunque el paciente puede relatar un estado de debilidad tras el episodio.

DIAGNÓSTICO

EVALUACIÓN INICIAL

Ante un paciente que ha sufrido una pérdida de conciencia transitoria, el médico debe plantearse las siguientes preguntas: ¿es la pérdida de conciencia atribuible a un síncope?, ¿existen datos clínicos que sugieren el diagnóstico etiológico?, ¿hay riesgo de complicaciones cardiovasculares o muerte?

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 53-2 Criterios de riesgo que aconsejan ingreso hospitalario o evaluación rápida del paciente

CARDIOPATÍA ESTRUCTURAL GRAVE
Infarto de miocardio previo
Disfunción sistólica de ventrículo izquierdo
Insuficiencia cardíaca

DATOS CLÍNICOS
Historia familiar de muerte súbita
Síncope durante el esfuerzo
Síncope en decúbito
Palpitaciones durante el síncope

DATOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS
Bradicardia sinusal inapropiada (<50 latidos/min) o pausas en ausencia de medicación bradicardizante o entrenamiento físico
Taquicardia ventricular no sostenida
Bloqueo bifascicular o trastornos de conducción intraventricular con QRS > 120 ms
Preexcitación
Intervalo QT prolongado o corto
Patrón ECG de tipo I de Brugada
Hallazgos sugerentes de displasia de ventrículo derecho (ondas T negativas de V1 a V3, ondas ε)

COMORBILIDADES
Anemia intensa
Alteraciones hidroelectrolíticas graves

Varias alteraciones pueden confundirse con un verdadero síncope. La pérdida de conciencia que acompaña a ciertas crisis epilépticas suele ser de mayor duración y puede ir precedida de algún tipo de alucinación sensorial previa (aura). La pérdida de conciencia debida a epilepsia se asocia a convulsiones. El cuadro convulsivo de la epilepsia puede adoptar formas tónicas, clónicas o tonicoclónicas. La recuperación tras un ataque epiléptico se sigue de un estado confusional más o menos prolongado. Otras alteraciones, como la cataplexia, los *drop attacks* o el llamado *seudosíncope psicógeno,* no dan lugar a una verdadera pérdida de conciencia.

El diagnóstico diferencial de las causas etiológicas puede ser muy difícil cuando, como ocurre en la mayoría de los casos, el paciente acude a consulta médica en las intercrisis. El primer escalón diagnóstico lo constituyen la anamnesis, la exploración física, la práctica de un ECG y, si no existen contraindicaciones, la realización de masaje del seno carotídeo y pruebas tensionales ortostáticas. Este escalón es el más importante de toda la evaluación. Con los datos obtenidos, el médico debe ser capaz de: a) establecer si el paciente ha sufrido un verdadero síncope; b) diagnosticar los síncopes vasovagales con desencadenantes típicos, la hipotensión ortostática, los síncopes reflejos asociados a distintas situaciones (deglutorio, defecatorio), algunos síncopes arrítmicos evidentes en el ECG (bloqueo AV, bradiarritmias, taquiarritmias) y la existencia de hipersensibilidad del seno carotídeo; c) diagnosticar o sospechar la existencia de cardiopatía o enfermedad neurológica y solicitar las pruebas complementarias necesarias para confirmar el diagnóstico; d) valorar el estado neuropsíquico del paciente y la posible contribución farmacológica o tóxica en el desencadenamiento del síncope, y e) decidir si el paciente debe o no ser hospitalizado. El cuadro 53-2 muestra los criterios de riesgo que aconsejan el ingreso o la rápida evaluación del paciente.

La realización de un ECG forma parte de la evaluación inicial del paciente con síncope. Aparte de aquellos casos en los que puede documentarse una arritmia como causa inmediata del síncope, la presencia de ciertas anomalías en el ECG son sugestivas de un síncope arrítmico. Entre estas cabe destacar: 1) presencia de bloqueos de rama (fundamentalmente de bloqueos bi- o trifasciculares) que sugieren la presencia de bloqueo AV paroxístico; 2) presencia de bloqueo de segundo grado de tipo Möbitz II; 3) bradicardia asintomática o bloqueos sinoauriculares; 4) preexcitación; 5) presencia de un intervalo QT prolongado; 6) un «patrón» de bloqueo de rama derecha con elevación del ST de V_1 a V_3 (síndrome de Brugada), y 7) ondas T negativas en precordiales derechas sugestivas de displasia arritmogénica de ventrículo derecho.

Si en la evaluación clínica existe sospecha de cardiopatía, pueden ser necesarias algunas pruebas, como el ecocardiograma, test de esfuerzo y, más raramente, el cateterismo cardíaco, para confirmar el diagnóstico. Los registros de Holter convencionales tienen valor diagnóstico positivo o negativo para la detección del síncope arrítmico cuando un episodio de pérdida de conciencia se produce durante el registro. Desgraciadamente, este hecho es excepcional, lo que limita la utilidad de esta técnica. En pacientes con síncope en los que no se han detectado signos clínicos de afección neurológica, la práctica de exploraciones neurológicas especiales (EEG, TC craneal, RM, etc.) no tiene ningún valor diagnóstico.

Pruebas especiales

Estudio electrofisiológico

La estimulación programada del corazón asociada a diversos registros simultáneos del ECG de superficie y de electrogramas intracavitarios constituye la base de los estudios electrofisiológicos. En pacientes con síncope, estos estudios tienen los siguientes objetivos:

- Evaluar el estado de la función sinusal mediante determinación del tiempo de recuperación sinusal.
- Evaluar el estado de la conducción AV con un análisis de sus distintos componentes mediante el registro del hisiograma, respuesta de la conducción al aumento de frecuencia producido por estimulación auricular y, eventualmente, a ciertos fármacos con acción depresora sobre la conducción AV.
- Desencadenar taquicardias supraventriculares o ventriculares, mediante estimulación programada del corazón.

Como en todas las pruebas diagnósticas, el valor de los estudios electrofisiológicos en pacientes con síncope depende fundamentalmente de la prevalencia del síncope arrítmico en el grupo sometido a estudio. Si los estudios electrofisiológicos se utilizan en series generales de síncope, su valor diagnóstico será bajo. Si, en cambio, se efectúan en pacientes con alto grado de sospecha de síncope arrítmico, el valor diagnóstico será alto.

Prueba de la tabla basculante

La prueba de la tabla basculante es una prueba de provocación consistente en mantener al paciente en completa inmovilidad en una tabla basculante con una pendiente entre 60° y 75° (v. cap. 47, Métodos incruentos de exploración cardíaca). La utilización de fármacos como el isoproterenol o la nitroglicerina sublingual aumenta la tasa de positividades y reduce el tiempo de basculación necesario para la provocación del síncope. El cuadro sincopal desencadenado por esta prueba es semejante al observado durante los síncopes vasovagales típicos y, en general, se pueden observar tres tipos de respuesta: a) vasodepresora (caída brusca de la presión arterial sin gran alteración de la frecuencia cardíaca); b) cardioinhibidora (caída brusca de la presión arterial asociada a caída de la frecuencia cardíaca < 40 latidos/min e incluso a asistolias de > 3 s), y c) mixta (caída brusca de la presión arterial y también de la frecuencia pero no < 40 latidos/min). No parece que el tipo de respuesta en la tabla basculante reproduzca el producido durante un episodio sincopal espontáneo.

Holter implantable

Recientemente se ha introducido el llamado *Holter implantable* (fig. 53-1) que, básicamente, es un registrador de sucesos de pequeño tamaño que se implanta subcutáneamente y permite la monitorización del ECG durante largos períodos de tiempo (entre 1 y 3 años) sin la incomodidad de los electrodos y los cables externos. La monitorización prolongada con estos aparatos permite detectar los síncopes arrítmicos y también los mecanismos bradiarrítmicos de los síncopes mediados por el sistema nervioso, así como descartar el síncope arrítmico si el paciente presenta un episodio sincopal sin alteraciones concomitantes en el ECG, por lo que se considera una herramienta de gran valor en el estudio del síncope.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

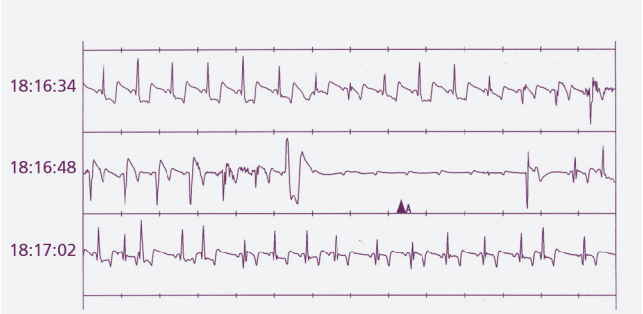


Figura 53-1 Registro electrocardiográfico obtenido mediante un sistema de Holter insertable (Reveal®, Medtronic) en un paciente con síncopes recurrentes, bloqueo bifascicular en el ECG basal y estudio electrofisiológico negativo. En la tira del medio se aprecia la aparición de un bloqueo auriculoventricular (AV) de alto grado paroxístico (7 ondas P consecutivas no conducidas a los ventrículos), que provoca una asistolia ventricular de más de 6 s, resuelta con un latido de escape ventricular. Este hallazgo permite diagnosticar el bloqueo AV paroxístico como la causa de los episodios sincopales del paciente.

Estratificación de las pruebas diagnósticas

Para conseguir un mejor rendimiento de las distintas pruebas utilizadas en el diagnóstico del síncope, estas deben realizarse de forma escalonada. Con la evaluación inicial es posible diagnosticar entre el 20% y el 30% de los casos vistos en las consultas hospitalarias. La mayoría de los casos restantes pertenece a dos categorías: a) síncopes debidos a arritmias paroxísticas no detectadas y b) síncopes debidos a reacciones vasovagales en ausencia de desencadenantes específicos. Si existen datos que sugieren un origen arrítmico del síncope (v. cuadro 53-2), la investigación debería continuarse con la práctica de un estudio electrofisiológico. La utilización de un Holter implantable en los casos no diagnosticados por estos métodos puede incrementar más aún la capacidad diagnóstica de este protocolo.

En los pacientes sin cardiopatía y sin los datos de sospecha de síncope arrítmico comentados anteriormente, la monitorización prolongada ha mostrado de forma consistente hallazgos sugerentes de síncope neuromediado, por lo que en estos casos no se precisarían más pruebas diagnósticas. Sólo cuando los episodios son muy frecuentes, invalidantes, ocurren en pacientes con actividades de riesgo o provocan daño corporal grave debería comprobarse el mecanismo del síncope; probablemente la monitorización con Holter implantable es la mejor herramienta para conseguirlo.

PRONÓSTICO

El variado espectro etiológico del síncope, que abarca desde procesos benignos hasta otros potencialmente letales, es responsable de la gran variabilidad en el pronóstico individual de los pacientes con síncope. Es más, aun dentro de grupos etiológicos específicos el pronóstico puede verse modificado por factores individuales, como la edad, los procesos asociados o el estado funcional del paciente. En diversas series hospitalarias de síncope, la mortalidad global varía entre el 5% y el 15%, mientras que la incidencia de muerte súbita oscila entre el 2,3% y el 7,8%. La edad inferior a 30 años y la etiología no cardiovascular o desconocida (tras una evaluación completa) del síncope son marcadores de buen pronóstico. El síncope de origen cardíaco, especialmente en individuos de edad avanzada, entraña el peor pronóstico. En general, las cifras estimadas de mortalidad en 1 año son del 18% al 33% en síncopes de causa cardíaca, del 0% al 12% en los de causa no cardíaca y del 6% en los de causa desconocida.

TRATAMIENTO

El tratamiento del síncope es el de los procesos etiológicos que lo causan. Si el paciente es visto durante el episodio sincopal, debe procederse a: a) asegurar que no se encuentra en situación de paro cardiorrespiratorio; b) colocar al paciente en posición de decúbito supino con la cabeza baja y las piernas elevadas, y c) realizar una exploración clínica inmediata lo más completa posible a fin de intentar determinar el mecanismo sincopal.

La sospecha de síncope debido a procesos cardiológicos agudos (arritmias, cardiopatía isquémica, aneurisma disecante de aorta, taponamiento) debe motivar el ingreso hospitalario urgente. Igualmente, deberían ser ingresados aquellos pacientes en que se sospeche síncope arrítmico o de causa cardíaca (v. cuadro 53-1).

La presencia de síncope durante el esfuerzo en pacientes con cardiopatía obstructiva requiere una evaluación completa para el tratamiento quirúrgico de la obstrucción. De la misma manera, cuando una arritmia origina episodios sincopales debe plantearse un tratamiento específico y «agresivo» (marcapasos, desfibrilador implantable, ablación, cirugía).

En la hipotensión ortostática, la búsqueda y retirada de fármacos que puedan contribuir a ella es esencial. En los casos debidos a alteraciones neurológicas generalizadas o localizadas en el arco reflejo barorreceptor el tratamiento es complejo y, a veces, ineficaz.

El síncope vasovagal recurrente plantea importantes problemas para su prevención. En este sentido, las principales medidas son: 1) tranquilizar al paciente a la vez que se le explica la naturaleza generalmente benigna del cuadro; 2) evitar los desencadenantes conocidos; 3) si no existe alguna contraindicación, liberalizar la ingesta de agua y sal; 4) evitar el consumo excesivo de alcohol; 5) en casos que requieran medicación hipotensora, ajustar/disminuir las dosis, y 6) en casos con síntomas premonitorios, el paciente debe aprender a efectuar ciertas maniobras para intentar yugular las crisis (cruce de piernas y tensión de los músculos de los glúteos, contracción isométrica de las manos o de los brazos, adoptar la posición de decúbito, etc.).

Aunque se han usado diversos fármacos en la prevención del síncope vasovagal (vagolíticos, betabloqueantes, fármacos α-adrenérgicos, inhibidores de la recaptación de la serotonina, etc.) hasta el momento no existen pruebas irrefutables de su utilidad. Igualmente, algunos estudios sugieren que el uso de marcapasos bicamerales es capaz de disminuir el número de episodios sincopales en pacientes con síncopes de tipo cardioinhibidor. No obstante, mientras no se disponga de datos más contrastados, la indicación de estimulación cardíaca debería reservarse para pacientes adultos con episodios recidivantes graves en los que hayan fracasado otras terapéuticas y en los que se hayan documentado asistolias graves como causa de los episodios sincopales.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Azocar D, Ruiz Granell R, Ferrero A, Martínez Brotons A, Izquierdo M, Domínguez E, et al. Síncope y bloqueo de rama. Rendimiento del uso escalonado del estudio electrofisiológico y de la monitorización electrocardiográfica prolongada. Rev Esp Cardiol 2011;64:213-9.

García Civera R, Ruiz Granell R, Morell Cabedo S, Llacer Escorihuela A. Síncope: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Valencia: NGR; 2008.

García Civera R, Ruiz Granell R, Morell Cabedo S, Sanjuán Máñez R, Ferrero A, Martínez Brotons A, et al. Significance of tilt table testing in patients with suspected arrhythmic syncope and negative electrophysiologic study. J Cardiovasc Electrophysiol 2005;16:938-42.

Moya A, García-Civera R, Croci F, Menozzi C, Brugada J, Ammirati F, et al. On behalf of the Bradycardia detection in Bundle Branch Block (B4) study. Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block. Eur Heart J 2011;32:1535-41.

Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2009;30:2631-71.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ATEROSCLEROSIS CORONARIA

Capítulo 54

L. Badimon | J. Marrugat | B. Gil Extremera | R. Estruch Riba

BASES FISIOPATOLÓGICAS

L. Badimon

La aterosclerosis, enfermedad arterial que afecta a la capa íntima de las arterias de mediano y gran calibre, se caracteriza por la acumulación de material lipídico, y elementos celulares, sobre todo macrófagos y células musculares lisas (CML) en la capa íntima de las arterias. En la actualidad la hipótesis vigente sobre el origen de la aterosclerosis considera que es una respuesta inflamatoria especializada a diferentes formas de lesión de la pared. El carácter crónico del proceso inflamatorio conduce a la formación de placas que en fases avanzadas pueden ocluir las arterias (fig. 54-1).

La acumulación de lipoproteínas plasmáticas, especialmente lipoproteínas de baja densidad (LDL), parece ser uno de los primeros episodios asociado al desarrollo de lesiones ateroscleróticas. Las LDL retenidas en la pared sufren procesos de agregación y oxidación, y generan productos con actividad quimiotáctica para los monocitos circulantes y las CML de la túnica media. Los monocitos son atraídos hacia la pared de los vasos, atraviesan el endotelio y, una vez en la íntima, se diferencian a macrófagos donde captan LDL modificadas (LDLm). La captación de LDLm se produce a través de los receptores *scavenger,* que no están sometidos a regulación, de modo que los macrófagos se cargan de lípidos y derivan a células espumosas (fig. 54-2). La acumulación de células espumosas en la íntima produce las estrías grasas, lesión más incipiente de la clasificación de la *American Heart Association* (AHA) que categoriza las lesiones ateroscleróticas en fases VIII o estadios.

En la aterogénesis intervienen múltiples factores que regulan la respuesta inflamatoria y la proliferación celular, y es un proceso además regulado hemodinámicamente por el flujo local en zonas discretas de las arterias. El resultado es una respuesta fibroproliferativa que hace evolucionar la estría grasa a placa aterosclerótica más compleja. En esta evolución desempeña un papel clave la proliferación de las CML y la acumulación de proteínas de matriz extracelular que estas sintetizan y secretan. El tejido conectivo sintetizado por estas células forma una cubierta fibrosa, que en las lesiones avanzadas recubre el resto de componentes de la placa. Los síndromes coronarios agudos se producen por la rotura de las placas o por su erosión (70% y 30% de los casos, respectivamente). La rotura o ulceración y la erosión de las placas provoca la formación de trombos, que pueden dar origen a complicaciones clínicas o contribuir al crecimiento de la placa de forma asintomática. Un mecanismo adicional que confiere riesgo de rotura a las placas arterioscleróticas es la angiogénesis que se produce en lesiones avanzadas con microvasos inestables que sufren roturas y hemorragias intraplaca.

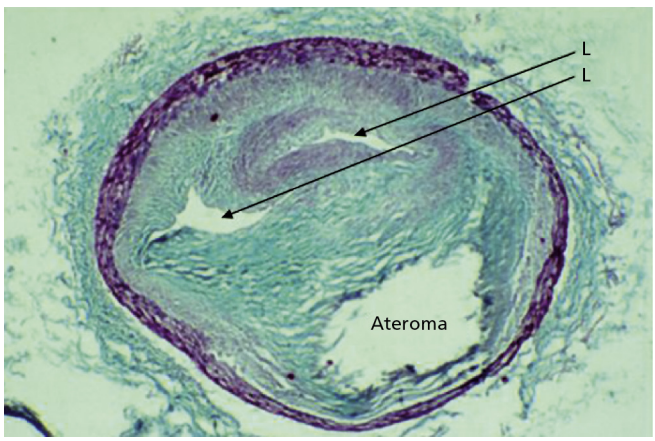


Figura 54-1 Placa aterosclerótica avanzada de una arteria coronaria humana (tinción tricrómica de Masson). Matriz extracelular *(en azul).* El ateroma (lipídico) ha desaparecido por el proceso de preparación de la muestra. El crecimiento de la placa dio origen a dos luces (L) de pequeño tamaño.

LIPOPROTEÍNAS

El sistema vascular se encuentra recubierto por una monocapa de células endoteliales que constituyen una barrera selectiva que permite la entrada y salida de moléculas, entre ellas las LDL. Estas lipoproteínas atraviesan el endotelio por un proceso no mediado por receptor, que se ve favorecido en los puntos de bifurcación y áreas de curvatura de las arterias debido a sus especiales condiciones hemodinámicas. Ciertos factores de riesgo, como la hipertensión arterial (HTA) o la hipercolesterolemia, favorecen la penetración y la retención de las LDL en la íntima. Los proteoglicanos y glucosaminoglicanos presentes en la íntima interaccionan con las LDL, lo que favorece su retención y agregación, así como los procesos de modificación proteolíticos y oxidativos. La oxidación de las LDL afecta tanto a los ácidos grasos (que pueden llegar a fragmentarse y generar grupos aldehído y cetonas) como a las apoproteínas, con la formación de sustancias como la lisofosfatidilcolina, que tiene actividad quimiotáctica positiva para monocitos y CML. Las LDL agregadas son captadas por CML y macrófagos, mientras que las LDL oxidadas son captadas mayoritariamente por los macrófagos que se convierten en células espumosas. Estas LDLm infiltradas en la pared vascular activan la respuesta de inmunidad innata en el área de la incipiente lesión que se convierte en un foco inflamatorio local con participación de elementos de inmunidad adquirida. Se liberan mediadores de inflamación, citocinas y citotóxicos que agravan la lesión, y en estadios avanzados pueden provocar la pérdida de celularidad por apoptosis y necrosis, produciendo una lesión blanda con facilidad a la ulceración.

ENDOTELIO VASCULAR

El término *disfunción endotelial* hace referencia a cualquier alteración de la fisiología del endotelio que produzca una descompensación de las funciones reguladoras que este realiza. Tales funciones se ejercen a través de un estricto control de factores que, en algunos casos, operan antagónicamente. Así, el endotelio regula el tono vascular mediante la producción de moléculas vasodilatadoras como el óxido nítrico (NO), el factor hiperpolarizante (EDHF) y la prostaciclina (PGI_2) y sustancias vasoconstrictoras como la endotelina y la angiotensina II. La disfunción endotelial conduce a una desregulación del control del tono vascular, a la pérdida de sus propiedades antitrombóticas y a la expresión de moléculas de adhesión para receptores específicos de monocitos y linfocitos T. Estas moléculas son selectinas (E-selectina, P-selectina), llamadas así por su similitud estructural a las lectinas, y proteínas pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas, como la molécula 1 de adhesión vascular (VCAM-1) y las moléculas 1 y 2 de adhesión intercelular (ICAM-1 y 2).

El endotelio disfuncional muestra una mayor permeabilidad, que facilita la penetración y acumulación de macromoléculas en la íntima, y una sobreproducción de las moléculas de adhesión y sustancias quimiotácticas, que facilitan la unión y migración de monocitos. Además, la perturbación del balance entre los agentes vasoactivos o entre sus funciones pro- y antitrombogénicas induce un incremento de la adhesión de plaquetas. Son múltiples los factores que pueden provocar disfunción endotelial; entre los más estudiados se incluyen sustancias inmunorreguladoras como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 1 (IL-1); toxinas bacterianas como el lipopolisacárido y, sobre todo, la diabetes, la HTA y la dislipemia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

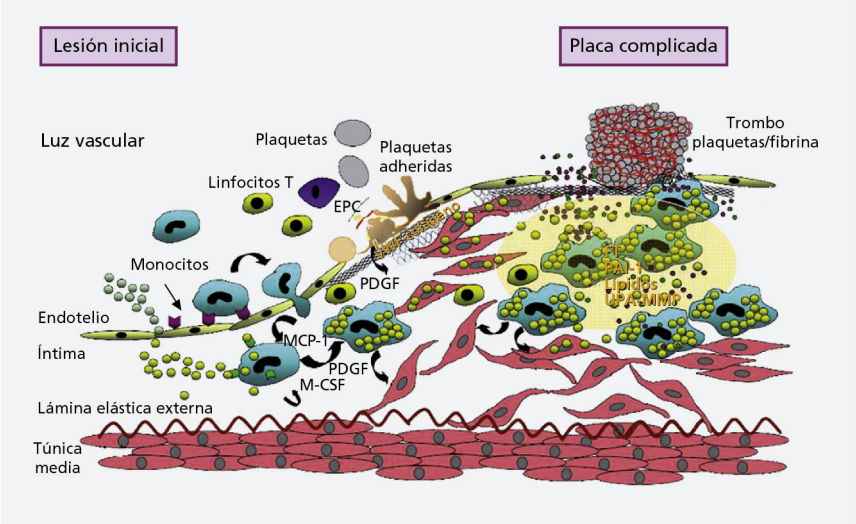


Figura 54-2 Diagrama simplificado de las interacciones celulares y moleculares en la fisiopatología de la arteriosclerosis. EPC: progenitores endoteliales circulantes; FT: factor tisular; MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos de tipo 1; M-CSF: factor estimulante de colonias derivado de monocitos; MMP: metaloproteasas; PAI-1: inhibidor del activador de plasminógeno de tipo 1; PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas; UPA: activador del plasminógeno de tipo urocinasa; vWF: factor de von Willebrand.

El óxido nítrico liberado por el endotelio no sólo es importante para mantener el tono arterial, sino que también evita la proliferación de las CML, reduce la adhesión de monocitos y la agregación de plaquetas. Por tanto, la disminución de la liberación de NO, inducida por los factores de riesgo cardiovascular y la disfunción endotelial, potencia la lesión endotelial y facilita la proliferación de las CML inducida por mitógenos. Recientemente, se están examinando el posible papel de las células progenitoras endoteliales circulantes en el proceso de regeneración endotelial y su posible contribución a la estabilización de las lesiones.

ACUMULACIÓN DE MONOCITOS Y LINFOCITOS T

Debido al carácter de respuesta inflamatoria-fibroproliferativa crónica del proceso aterosclerótico, los monocitos y linfocitos T desempeñan un papel clave tanto en su génesis como en la progresión de las lesiones. El primer episodio celular detectable morfológicamente en la aterogénesis, después de la infiltración por lípidos, es la adhesión focal de monocitos circulantes al endotelio y su migración a la íntima. Los macrófagos poseen la capacidad de fagocitar y eliminar sustancias nocivas, particularmente LDLm. Gran cantidad de LDLm es captada en la íntima arterial por los macrófagos que la acumulan en el citoplasma como colesterol esterificado. La captación de estas LDLm se produce mediante los receptores *scavenger.* Además, el receptor LRP1 también internaliza LDL agregadas retenidas por los proteoglicanos. A diferencia del receptor normal de las LDL que se bloquea ante un exceso de colesterol en la célula, los receptores *scavenger* y LRP1 no están sometidos a regulación por ligando internalizado, de modo que las células acumulan grandes cantidades de colesterol y se convierten en células espumosas.

En las lesiones arterioscleróticas destaca el papel de los macrófagos como fuente de factores de crecimiento, citocinas y otras sustancias que actúan como factores quimiotácticos y estimulantes de la proliferación de las CML. En particular destaca el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), la IL-1 y el TNF-α que inducen la expresión secundaria de PDGF-AA en las CML, lo que amplifica su proliferación. También producen el factor transformador de crecimiento beta (TGF-β), que es un potente inductor de la síntesis y secreción de tejido conectivo en las CML.

A los macrófagos, los linfocitos T y la inmunomodulación se les atribuye un papel activo en los procesos que contribuyen a la progresión y rotura de las placas ateroscleróticas. Las placas, de localización normalmente excéntrica, son más vulnerables en las zonas bisagra o zonas de unión a la pared. En estas áreas abundan los macrófagos y los linfocitos T. Estas células debilitan la cápsula fibrosa de las placas porque secretan factores que inhiben la síntesis de las proteínas de matriz, como el interferón gamma (IFN-γ) producido por los linfocitos T, y enzimas que degradan activamente el tejido conectivo, como las metaloproteinasas (colagenasa intersticial, gelatinasas, estromelisina) producidas por los macrófagos.

CÉLULAS MUSCULARES LISAS EN LA LESIÓN ATEROSCLERÓTICA

Las CML constituyen el componente celular mayoritario de las lesiones ateroscleróticas en desarrollo y de las placas reestenosadas posrevascularización. En las lesiones ateroscleróticas las CML se encuentran desorganizadas y han perdido la capacidad de regular el tono vascular. Las CML experimentan una transformación fenotípica que afecta a su morfología y, sobre todo, a su función. Las CML de fenotipo contráctil no proliferativo de la túnica media sana, se transforman en células que proliferan activamente, que migran atraídas por agentes quimiotácticos y que producen proteínas de matriz extracelular (colágeno, elastina, proteoglicanos). Las LDL que se enlazan a los proteoglicanos de la matriz extracelular son internalizadas por las CML a través del LRP1, lo que contribuye a su transformación. Esta transformación modifica funciones específicas de la célula y activa la expresión de genes que codifican para receptores de membrana para factores de crecimiento como el PDGF. Además, se estimula la producción de factores de crecimiento (PDGF, β-FGF, IGF-I, etc.) y citocinas (TGF-β, IL-1, etc.), a través de los cuales las CML modulan su propia actividad y la de otras células que intervienen en la aterogénesis.

La rotura espontánea de una placa aterosclerótica o la disrupción provocada por técnicas de revascularización, como la angioplastia/*stent,* ocasionan la pérdida de los elementos antitrombóticos del endotelio (NO, PGI_2, t-PA, etc.) y la exposición de estructuras de la pared que producen la formación de trombos. Al agregarse, las plaquetas liberan el contenido de sus gránulos ricos en mitógenos, como PDGF y el EGF, que inducen la migración y proliferación de las CML. Por ello los fármacos antiagregantes han de asociarse activamente a las técnicas de revascularización para evitar la activación plaquetaria.

La migración de las CML es controlada de forma redundante por un conjunto de moléculas que incluye el TGF-β, la angiotensina II, la trombina y, sobre todo, el PDGF-BB. El PDGF es producido por las plaquetas, las células endoteliales y los macrófagos. El PDGF induce la expresión de proteasas que degradan la matriz extracelular, como activador de plasminógeno, plasmina, MMP-2 y MMP-9. La actividad de estas enzimas, cuya expresión se encuentra incrementada en las lesiones ateroscleróticas, facilita la migración de las CML.

Con la pérdida del endotelio desaparece la inhibición que, en condiciones normales, ejerce el óxido nítrico sobre la proliferación de las CML. Además, la presencia de LDLm en las áreas lesionadas induce cambios en la expresión génica de las CML que condicionan un fenotipo arteriosclerótico. Por otra parte, las CML activadas secretan otros factores como IL-1, TNF-β, TGF-γ que pueden estimular las CML de forma autocrina, es decir, no actúan directamente como mitógenos, sino que inducen la síntesis y secreción de otros factores como el PDGF-AA. Además del PDGF otros agentes, como la trombina y la angiotensina II, promueven la proliferación de las CML. La trombina, que se genera en grandes cantidades en los focos de trombosis (> 130 nmol/L),

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

actúa como agente hipertrófico e induce la proliferación de las CML. La producción de matriz extracelular por las CML es estimulada especialmente por el TGF-β.
Experimentalmente se ha demostrado que la epigenética y los miRNA tienen un importante papel regulador en las diferentes vías participantes en el proceso arteriosclerótico (integridad endotelial, respuesta inflamatoria a los lípidos, proliferación de CML, síntesis de colesterol) y en el metabolismo de las lipoproteínas.

COMPLICACIÓN TROMBÓTICA

La formación de trombo coronario, frecuentemente secundaria a la rotura y la erosión de placas ateroscleróticas, desempeña un papel fundamental en el desarrollo de los síndromes coronarios agudos. Asimismo, la trombosis mural en las zonas que presentan placas fisuradas es un importante mecanismo en la progresión de la aterosclerosis incluso en ausencia de síntomas clínicos. Por tanto, el conocimiento del papel de las plaquetas y de la coagulación y de sus vías de inhibición, son factores clave para el tratamiento de las complicaciones isquémicas clínicas asociadas a arteriosclerosis, procesos denominados *aterotrombóticos*.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Badimon L, Padro T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2012;1:60-74.

Badimon L, Storey RF, Vilahur G. Update on lipids, inflammation and atherothrombosis. Thromb Haemost 2011;105:S34-42.

Badimon L, Vilahur G. Thrombus formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. J Intern Med 2014;276:618-32.

Badimon L, Vilahur G, Padró T. Atherosclerosis and thrombosis. En: Tubaro M, Danchin N, Filippatos G, Goldstein P, Vranckx P, Zahger D, eds. ESC Text Book of Acute and Intensive Cardiac Care. Oxford: Oxford University Press Inc; 2011. p. 365-75.

EPIDEMIOLOGÍA

J. Marrugat

La epidemiología estudia la distribución y los determinantes de la enfermedad en la población. En este apartado presentaremos datos sobre la frecuencia de la aterosclerosis coronaria, sobre los factores que se asocian con su aparición y su prevención, en la población española.

FRECUENCIA DE LA ENFERMEDAD

El coste de las enfermedades isquémicas del corazón, una de las expresiones más devastadoras de la arteriosclerosis, supera los 2000 millones de euros (la mitad en costes directos) anuales en España. En epidemiología se utilizan varios indicadores para estimar la frecuencia de una enfermedad en la población, que se detallan seguidamente.

Mortalidad

La cardiopatía isquémica (CI) como manifestación clínica de la aterosclerosis coronaria, es actualmente la primera causa de mortalidad y una de las principales causas de discapacidad en el mundo. En España, la CI es la primera causa específica de mortalidad en varones y la segunda causa en mujeres, tras los accidentes vasculares cerebrales, y representa el 9,7% y el 7,4% de la mortalidad total, respectivamente, en el año 2013.

Incidencia

Los estudios poblacionales de incidencia (número de casos nuevos de la enfermedad por año en la población) indican que existe una gran variabilidad en la incidencia del infarto de miocardio (IM) entre países. En España, la incidencia de IM se encuentra entre las más bajas del mundo, inferior a la de los países del norte de Europa y EE. UU. y similar a la de otros países mediterráneos del sur de Europa como Francia. La tasa anual de incidencia acumulada (número de casos totales) de IM en la población de entre 25 y 74 años es de aproximadamente 200/100 000 en varones y 50/100 000 en mujeres, con cierta variabilidad entre regiones y con tendencia a mantenerse estable a lo largo de las últimas dos décadas. En la población mayor de 75 años la incidencia es mucho mayor para ambos sexos, 1500/100 000 y 830/100 000 varones y mujeres, respectivamente. El estudio *Acute Myocardial Infarction Trends in Europe* (AMITIE), que reunió 78 128 pacientes de 35 a 74 años con IM incluidos en ocho registros de base poblacional de Finlandia (varias poblaciones), Italia (Brianza y Varese), Alemania (Augsburgo), Francia (Alto Garona), España (Girona) y Estonia (Tallin) entre 1985 y 2010, ha mostrado un descenso anual de las tasas de incidencia de IM (de –0,6% en Girona a –4,4% en Finlandia).

Letalidad

Los datos obtenidos a partir de registros poblacionales indican que la letalidad del IM (proporción de casos que mueren en los primeros 28 días) es muy elevada. En Europa, se sitúa alrededor del 30% en población de ambos sexos de 25-74 años. En el grupo mayor de 74 años esta se duplica. Dos terceras partes de estos casos mortales se producen antes de que los pacientes lleguen a un hospital. La letalidad hospitalaria bajó en la práctica totalidad de las poblaciones analizadas en el estudio AMITIE entre 1985 y 2010. La prehospitalaria bajó solamente en algunos grupos de población mostrando diferencias entre sexos.

Morbilidad hospitalaria

Un aspecto que suele sorprender es la aparente paradoja de que la incidencia de IM se mantenga estable o tienda a disminuir, mientras que el número de pacientes ingresados por este problema es cada vez mayor. En España el número de pacientes dados de alta vivos o fallecidos con el diagnóstico de CI aumentó entre 1988 y 2004 de 26 037 hasta un pico de 152 190, para disminuir paulatinamente a 124 595 en 2013. El envejecimiento de la población, la utilización de tratamientos con eficacia demostrada en reducir la mortalidad por IM y la comprensión de las formas más graves de la enfermedad a edades avanzadas contribuyen a aumentar la prevalencia de la CI, para convertirla en una enfermedad crónica que ocasiona una gran demanda asistencial. Sin embargo, es probable que en la última década el alargamiento de la supervivencia se haya reequilibrado con la mortalidad natural de las primeras cohortes expuestas a estas mejoras en los años ochenta y noventa.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Los factores de riesgo cardiovascular se pueden clasificar como causales, y predisponentes. Entre los causales o mayores se incluyen la dislipemia, la HTA, el tabaquismo y la diabetes mellitus (DM), que han mostrado una mayor asociación con las enfermedades cardiovasculares. Los factores predisponentes están generalmente asociados al estilo de vida e incluyen la obesidad, la actividad física, la dieta y los factores psicosociales. Por último, se encuentran los factores emergentes sobre los que no existen aún suficientes pruebas científicas convincentes (proteína C reactiva, lipoproteína [a], fibrinógeno, homocisteína, lipoproteínas de baja densidad oxidadas, etc.). A pesar de la relativamente baja incidencia de CI, la prevalencia de factores de riesgo es elevada en la población adulta masculina y femenina española: la de hipercolesterolemia definida como colesterol total igual o superior a 190 mg/dL es del 81% entre los varones y del 79% entre las mujeres, y definida como colesterol total igual o mayor de 250 mg/dL, del 43% y del 40%, respectivamente; la de HTA es del 47% y 39%; la de consumo de tabaco, del 33% y del 21%; la de diabetes, del 16% y del 11%; la de obesidad, del 29% tanto para varones como para mujeres, y la de sedentarismo, del 40% y del 55%, respectivamente. El control y valores de perfil lipídico y de la presión arterial han mejorado en la última década, pero la obesidad ha aumentado considerablemente, sobre todo en varones.

PREVENCIÓN POBLACIONAL Y VALORACIÓN DEL RIESGO INDIVIDUAL

El impacto de los diferentes factores de riesgo en la aparición de la enfermedad se estima mediante el cálculo del riesgo atribuible poblacional, que representa el porcentaje de casos de la enfermedad relacionados con la presencia de ese factor de riesgo y, por tanto, prevenibles si ese factor se controlara totalmente. Este riesgo atribuible depende del incremento del riesgo asociado a la presencia del factor

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

y a la prevalencia del mismo en la población. Según este indicador, los factores de riesgo con un mayor riesgo atribuible poblacional de muerte por CI en España en población de 35 a 54 años son el consumo de tabaco (64%), el LDL-colesterol mayor de 160 mg/dL (64%) y la HTA (25%). Las estrategias de prevención de la CI deben dirigirse a controlar estos tres factores de riesgo que, junto con la diabetes, son responsables de la mayoría de los casos de CI.

Individualmente, el riesgo de presentar una CI en los próximos 10 años se puede estimar según la exposición a los diferentes factores de riesgo descritos anteriormente mediante las funciones de riesgo. En España hay varias funciones de riesgo coronario o cardiovascular, aunque la única validada es la adaptada por el grupo *Registre Gironí del Cor* (REGICOR) de la función de Framingham.

En los últimos lustros se han realizado esfuerzos por incorporar nuevos biomarcadores que permitan mejorar la predicción de las funciones de riesgo (p. ej., proteína C reactiva de alta sensibilidad o lipoproteínas de baja densidad oxidadas) y, más recientemente, con puntuaciones de presencia de características genéticas adversas para CI. En todos los casos las mejoras son modestas y tienden a medirse con porcentajes de reclasificación de pacientes a niveles de riesgo mayores que los asignados por las funciones de riesgo que incorporan exclusivamente los factores de riesgo clásicos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Baena-Díez JM, Félix FJ, Grau M, Cabrera de León A, Sanz H, Leal M, et al. Tratamiento y control de los factores de riesgo según el riesgo coronario en la población española del estudio DARIOS. Rev Esp Cardiol 2011;64:766-73.

Dégano IR, Salomaa V, Veronesi G, Ferrieres J, Kirchberger I, Laks T, et al. Acute Myocardial Infarction Trends in Europe (AMITIE) Study Investigators. Twenty-five-year trends in myocardial infarction attack and mortality rates, and case-fatality, in six European populations. Heart 2015;101:1413-21. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307310.

Grau M, Elosúa R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. Rev Esp Cardiol 2011;64:295-304.

Lluis-Ganella C, Subirana I, Lucas G, Tomas M, Muñoz D, Senti M, et al. Assessment of the value of a genetic risk score in improving the estimation of coronary risk. Atherosclerosis 2012;222:456-63.

Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. Rev Esp Cardiol 2011;64:385-94.

FACTORES DE RIESGO VASCULAR

B. Gil Extremera

Los factores de riesgo vascular (HTA, dislipemia, tabaquismo, vida sedentaria, diabetes, etc.) y sus patologías subsidiarias (ictus vasculocerebral, CI, aneurismas, insuficiencia renal, arteriopatía mesentérica o enfermedad vascular periférica) representan el primer reto de la medicina occidental por delante del cáncer, las infecciones y los accidentes de tráfico. La elevada mortalidad, morbilidad y la variabilidad clínica hacen necesario un diagnóstico precoz y ofrecer los fármacos más eficaces para mejorar el pronóstico y reducir el grave problema médico, social, laboral y económico. El término *factor de riesgo coronario* se introdujo en los EE. UU. a raíz de los resultados del estudio *Framingham.* Se define como la condición (biológica, estilo de vida o hábitos adquiridos) que incrementa la probabilidad de padecer patología coronaria y reconocer el grupo poblacional más expuesto a sufrirla. Los factores se dividen en: a) *no modificables:* edad, sexo, menopausia, antecedentes familiares, etnia; b) potencialmente *modificables:* dislipemia, HTA, tabaquismo, DM, obesidad, personalidad, alcoholismo, sedentarismo, dieta, anticonceptivos orales e hipertrofia ventricular izquierda, y c) *otros factores de riesgo*.

FACTORES NO MODIFICABLES

Según la *edad,* la CI es menos frecuente antes de los 35 años y va aumentando para alcanzar el acmé pasados los 55 años. Por *sexo,* los varones de 35 a 44 años pueden sufrir CI en proporción seis veces superior a la mujer. Esta diferencia disminuye en el transcurso del tiempo, y después de 75 años es sólo dos veces superior a la mujer. La morbilidad se incrementa también en las féminas a partir de la menopausia. En los varones predomina: infarto (43%), angina (39%), muerte súbita (10%) e insuficiencia coronaria (8%); en las mujeres, más del 50% corresponde a angina (85% de estos casos, no complicada), IM (30%) y muerte súbita e insuficiencia coronaria (10%). La incidencia de CI en pacientes con *familiares* de primer grado con antecedentes de esa patología aumenta el riesgo de dos a once veces; los herederos de enfermos con CI precoz tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad y presentarla incluso antes que sus progenitores.

FACTORES MODIFICABLES

Este grupo incluye aquellos que pueden mejorarse con la ayuda terapéutica (dieta, ejercicio y medicación). La relación causa-efecto de *dislipemia* y cardiopatía está comprobada. La relación es continua: a cifras elevadas de colesterol, mayor riesgo cardiovascular. Aunque la edad disminuye la importancia del colesterol como factor nocivo especialmente en varones; en jóvenes, por el contrario, la colesterolemia tiene valor predictivo de CI: incremento de 36 mg/dL respecto al valor normal (200 mg/dL) representa el riesgo doble de coronariopatía y de mortalidad cardiovascular en los 30 años siguientes. La HTA (> 130/80 mm Hg) es factor adicional de primer orden. El valor predictivo no disminuye con la edad ni tampoco hay «umbral» por debajo del cual desaparezca por completo el riesgo; aunque es, obviamente, inferior para cifras más bajas de presión arterial. También es fundamental conocer la antigüedad de HTA y las cifras mantenidas a lo largo del tiempo. El *Framingham Heart Study* demostró que los pacientes hipertensos tienen incidencia doble de complicaciones vasculares (muerte súbita, enfermedad coronaria e IM) respecto a los individuos de presión arterial normal; el riesgo de hemorragia cerebral es cuatro veces superior al de la población general. La importancia de controlar la presión arterial y mantener un perfil lipídico normal la han revelado estudios ajenos y propios y relevantes ensayos clínicos multicéntricos internacionales en los que ha participado nuestro grupo: DORICA, TRANSCEND, DEFINE, STABILITY y ROADMAP, entre otros. La vasculopatía cerebral provoca episodios isquémicos agudos o crónicos, transitorios o permanentes, tributarios de la arteria carótida o del tronco basilar. Los sujetos con presión arterial sistólica de 120-139 mm Hg o diastólica de 80-89 mm Hg se han considerado «prehipertensos» y en ellos debieran eliminarse los hábitos de vida tóxicos o aterógenos para evitar serias complicaciones vasculocerebrales. El *tabaco* es factor prínceps junto con hipercolesterolemia e HTA. Se relaciona con infarto y muerte súbita de forma proporcional al número de cigarrillos consumidos diariamente. Es responsable de más del 20% de mortalidad por CI en varones de 65 años y del 45% en menores de 45 años. Cuando se abandona el hábito tabáquico, el riesgo de enfermedad coronaria desciende el 50% en el primer año y se aproxima al de los no fumadores al cabo de 20 años. La *DM* y, en menor medida, la intolerancia a la glucosa son predictores de complicaciones cardiovasculares a cualquier edad. La coronariopatía es más frecuente en diabéticos: dos veces superior en los varones y tres en las mujeres. En general, del 11% al 13% de los diabéticos presentan afectación de las arterias coronarias. La enfermedad suele acompañarse de lesiones en órganos diana (corazón, encéfalo, retina y riñón). DM se asocia a otros factores: obesidad, dislipemia y HTA. La DM y la HTA coexisten con frecuencia provocando efecto adicional sobre el riesgo cardiovascular (neuropatía, retinopatía, coronariopatía, ictus isquémico y enfermedad vascular periférica). En los pacientes hipertensos con DM o neuropatía, la presión arterial debe ser inferior a 130/80 mm Hg. La sinergia entre *obesidad* y enfermedad coronaria es evidente especialmente antes de los 50 años. En algunos estudios, la obesidad es factor de riesgo, pero más que el valor ponderal es la distribución de la grasa corporal. La forma central (relación perímetro de la cintura/cadera) se asocia a trastornos del metabolismo hidrocarbonado, lipídico y mayor morbimortalidad de CI. El perímetro de la cintura expresa la grasa subcutánea y visceral, y está relacionado con el aumento de riesgo coronario. El tejido graso visceral (medido por tomografía axial computarizada) y el cociente tejido graso visceral/tejido graso subcutáneo representan factores de riesgo que se han de considerar como integrantes del síndrome metabólico (cuadro 54-1;

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

v. también cap. 224, Obesidad y síndrome metabólico). Está descrita la relación entre *personalidad* de tipo A y mayor frecuencia de CI. Estos individuos muestran dificultad para relajarse, hiperactividad exagerada, estado de alerta permanente, hostilidad, alto grado de competitividad e imperiosos deseos de alcanzar nuevos objetivos; no obstante, la interrelación personalidad/CI no se evidencia en todos los casos. El consumo moderado de alcohol se ha relacionado con menor riesgo de infarto y mortalidad coronaria. El efecto beneficioso se explicaría por el descenso de la fracción LDL-colesterol e incremento del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol). La situación es inversa para el *alcoholismo,* que puede ocasionar muerte súbita, entre otras serias complicaciones. Se debe ser muy cauto para recomendar el consumo de bebidas alcohólicas, pues es fácil superar el umbral beneficioso por aumento de la «dosis» de alcohol, con los desastrosos efectos que ocasiona. El *sedentarismo* se ha considerado factor indirecto de riesgo coronario por favorecer la obesidad. El ejercicio físico regular disminuye presión arterial y triglicéridos, aumenta la fracción HDL-colesterol y mejora el rendimiento cardíaco. Se recomienda con carácter preventivo caminar al menos 30 min diarios. Los componentes de la *dieta* que pueden alterar la concentración de lípidos y proteínas séricas son: grasas animales, hidratos de carbono en exceso, fibra, cárnicos e ingesta calórica. La alimentación rica en grasas eleva el colesterol plasmático y una de las lipoproteínas transportadoras (LDL). Las grasas saturadas elevan el colesterol plasmático, las monoinsaturadas tienen acción neutra y las poliinsaturadas lo disminuyen. Las dietas ricas en hidratos de carbono elevan los triglicéridos plasmáticos, mientras que las que contienen fibra descienden el colesterol de 4% al 10% por descenso de la fracción LDL-colesterol. El seguimiento de la dieta mediterránea ha mostrado efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo vascular. Los *anticonceptivos orales* son factor de riesgo por aumento de la presión arterial, agregación plaquetaria y modificación del perfil lipídico. Su uso en mujeres de 40 a 44 años incrementa 4,7 veces el riesgo de sufrir CI en ausencia de otros factores de riesgo. En las jóvenes, el incremento de esta patología se debe al consumo, además del de cigarrillos. La reposición de estrógenos tras la menopausia previene la osteoporosis y mejora el estado de la pared arterial. La *hipertrofia ventricular izquierda* es factor de riesgo independiente de enfermedad vascular, y es un riesgo que aumenta en relación con el tamaño ventricular, anomalías de voltaje y la repolarización cardíaca (tablas 54-1 y 54-2).

Cuadro 54-1 Criterios diagnósticos del síndrome metabólico

***NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM* (NECP; *ADULT TREATMENT PANEL III*)**
Tres o más de los siguientes criterios:
- Circunferencia de la cintura:
  - Varones: > 102 cm
  - Mujeres: > 88 cm
- Triglicéridos: ≥ 150 mg/dL
- HDL-colesterol:
  - Varones: < 40 mg/dL
  - Mujeres: < 50 mg/dL
- Presión arterial: ≥ 130/85 mm Hg
- Glucosa: ≥ 110 mg/dL

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)
Intolerancia a la glucosa más dos o más de los siguientes criterios:
- IMC o relación cintura/cadera:
  - Varones: IMC > 30% o relación cintura/cadera > 90
  - Mujeres: relación cintura/cadera > 0,85
- Triglicéridos: > 150 mg/dL
- HDL-colesterol:
  - Varones: < 35 mg/dL
  - Mujeres: < 39 mg/dL
- Presión arterial: > 140/90 mm Hg
- Glucosa: ≥ 100-< 110 mg/dL
- Microalbuminuria: albuminuria/creatinina ≥ 30 mg/g

***INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION* (IDF)**
Obesidad central más dos o más de los siguientes criterios:
- Circunferencia de la cintura:
  - Varones: > 102 cm
  - Mujeres: > 88 cm
- Triglicéridos: > 150 mg/dL
- HDL-colesterol:
  - Varones: < 40 mg/dL
  - Mujeres: < 50 mg/dL
- Presión arterial: > 130/85 mm Hg
- Glucosa: ≥ 100 mg/dL

HDL: lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial.

OTROS FACTORES DE RIESGO

Siguen estudiándose otros factores: recuento basal de leucocitos, valores séricos de proteína C reactiva, frecuencia cardíaca, presión de pulso, excreción de albúmina urinaria, glucemia posprandial, hiperuricemia y valores de lipoproteína (a), y *homocisteína.* Se han encontrado valores elevados de este aminoácido en el 30% de los pacientes menores de 50 años con síntomas de enfermedad vascular periférica o cerebral. El empleo de ácido fólico disminuye los valores de homocisteína y de CI (18%), trombosis venosa (25%) e ictus cerebral (24%). En conclusión, los principales factores de riesgo que se deben considerar son: HTA, tabaquismo, dislipemia, obesidad (IMC ≥ 30%), DM, inactividad física, microalbuminuria, filtrado glomerular (FG) menor de 60 mL/min, edad mayor de 55 años en varones y mayor de 65 años en mujeres, e historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura (varones < 55 años y mujeres < 65 años).

Tabla 54-1 Valores normales para lípidos, glucosa, hemoglobina glicada (HbA_{1c}) y presión arterial

PARÁMETROS	NORMAL
Colesterol total	< 200 mg/dL
HDL-colesterol*	40-55 mg/dL
LDL-colesterol*	50-130 mg/dL
Triglicéridos*	50-150 mg/dL
Glucosa	100 mg/dL
HbA_{1c}	< 6%
Presión arterial	< 130/80 mm Hg

*Según el *National Cholesterol Education Program* (NCEP).
HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

Tabla 54-2 Estratificación y tratamiento de la hipertensión arterial, cifras de presión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular

	TRATAMIENTO		
PRESIÓN ARTERIAL (mm Hg)	GRUPO DE RIESGO A SIN FR/SIN AOD/SIN EC	GRUPO DE RIESGO B 1-2 FR SIN DM/SIN AOD/SIN EC	GRUPO DE RIESGO C 3 FR/DM/CON AOD/CON EC
130-139/85-89	Modificación del estilo de vida	Modificación del estilo de vida	Tratamiento farmacológico
140-159/90-99	Modificación del estilo de vida	Modificación del estilo de vida	Tratamiento farmacológico
160-179/100-109 > 180/> 110	Tratamiento farmacológico	Tratamiento farmacológico	Tratamiento farmacológico

AOD: afectación de órganos diana; DM: diabetes mellitus; EC: enfermedad cardiovascular; FR: factores de riesgo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Farnier M, Roth E, Gil Extremera B, Mendez GF, MacDonnell G, Hamlin C, et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe/simvastatin with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. Am Heart J 2007;153:335e1-8.

Gil Extremera B, Ivanova Georgieva R, Maldonado Martín A, Gómez Jiménez FJ. Hipertensión arterial y factores de riesgo cardiovascular. En: Aranceta J, Foz M, Gil Extremera B, Jover E, Mantilla T, Millán J, eds. Obesidad y riesgo cardiovascular. Estudio DORICA. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003. p. 5-15.

Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. ROADMAP Trial Investigators. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2011;364:907-17.

Kjeldsen SE, Sica D, Haller H, Cha G, Gil Extremera B, Harvey P, et al. Nifedipine plus candesartan combination increases blood pressure control regardless of race and improves the side effect profile. J Hypertens 2014;32:2488-98.

Shah S, Ceska R, Gil-Extremera B, Paolini JF, Giezek H, Vandormael K, et al. Efficacy and safety of extended-release niacin/laropiprant plus statin vs. doubling the dose of statin in patients with primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. Int J Clin Pract 2010;64:727-38.

PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN SUJETOS CON RIESGO VASCULAR ELEVADO

R. Estruch Riba

CONCEPTO

La prevención cardiovascular se ha dividido clásicamente en primaria (sujetos asintomáticos) y secundaria (pacientes que ya han sufrido una complicación cardiovascular), pero actualmente esta clasificación se considera arbitraria dado el solapamiento que se observa, por ejemplo, en los pacientes diabéticos. Actualmente, las medidas de prevención se dividen en «prevención a nivel poblacional» y «estrategias de prevención en sujetos con alto riesgo vascular». Las primeras medidas incluyen cambios en los estilos de vida y ambientales dirigidas a toda la población (p. ej., prohibición del tabaquismo o reducción del contenido de sal en la comida). Las estrategias de prevención se dirigen principalmente a los sujetos con alto o muy alto riesgo vascular, como los pacientes que han sufrido una complicación cardiovascular, los diabéticos con o sin otros factores de riesgo y/o lesiones de órganos diana, pacientes con insuficiencia renal crónica moderada o grave o con marcados factores de riesgo vascular (p. ej., pacientes con dislipemias familiares o HTA grave).

FACTORES DE RIESGO VASCULAR

Los principales factores que determinan la aparición de una complicación cardiovascular son el tabaquismo, la dieta (alimentación) no saludable, la inactividad física y el estrés psicosocial. Cambios en estos factores pueden lograr una reducción del 50% en la mortalidad cardiovascular. No obstante, estudios sobre la implementación de las guías clínicas en la práctica como el estudio EUROASPIRE III indican que menos del 50% de los pacientes logran cambiar realmente su estilo de vida o consiguen los objetivos terapéuticos de control de los factores de riesgo con los fármacos administrados.

Tabaquismo

Comparado con los no fumadores, el consumo activo de tabaco dobla el riesgo de IM en los sujetos mayores de 60 años y lo aumenta en cinco veces en los menores de 50 años. La magnitud del riesgo depende de la cantidad de tabaco consumido (efecto dosis-respuesta, sin ningún límite inferior), pero es independiente del tipo de tabaco consumido. Los fumadores pasivos también aumentan en un 30% su riesgo cardiovascular. El abandono del tabaco tras un IM es la medida preventiva más eficaz; reduce en un 36% el riesgo de sufrir un nuevo infarto.

Modificación del estilo de vida

Incluye tres apartados: el seguimiento de una dieta más sana, realizar más actividad física y llevar un estilo de vida global más saludable. Los patrones de dieta representan mejor los hábitos alimentarios que el consumo de determinados alimentos o nutrientes, ya que incluyen la combinación de los alimentos consumidos con sus efectos sinérgicos sobre el organismo. Los dos patrones dietéticos más estudiados por sus mayores efectos sobre el sistema cardiovascular son la dieta mediterránea y la dieta *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH). Ambas dietas son ricas en frutas, verduras, frutos secos, legumbres cereales integrales y pescado, y pobres en carne roja, productos procesados de la carne, cereales refinados y azúcares añadidos. La dieta mediterránea incluye, además, otros dos alimentos clave: el aceite de oliva y el vino, consumido con moderación y con las comidas; y la dieta DASH, una reducción en el consumo de sal. Estas dietas han mostrado un efecto protector sobre los principales factores de riesgo vascular, como presión arterial, metabolismo de la glucosa, perfil lipídico, sobrepeso/obesidad, marcadores de inflamación y estrés oxidativo, función endotelial y riesgo de arritmias. Además, la dieta mediterránea ha demostrado reducir el riesgo relativo de presentar complicaciones cardiovasculares tanto en sujetos asintomáticos con alto riesgo vascular (estudio *Prevención con Dieta Mediterránea* [PREDIMED]) como en pacientes que ya han sufrido un IM *(Lyon Diet Heart Study).*

La vida sedentaria es otro de los principales factores de riesgo vascular. La actividad física regular y el ejercicio físico también han demostrado reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares en personas sanas, sujetos con riesgo vascular y pacientes que ya han sufrido una complicación cardiovascular. Algunos estudios señalan que la práctica de una actividad física de intensidad moderada y/o ejercicio aeróbico entre 2,5 y 5 h a la semana reduce el riesgo de IM en un 50% y la mortalidad global, entre un 12% y 20%. Según la Organización Mundial de la Salud (2010), se aconseja andar o realizar un ejercicio moderado un mínimo de 30 min al día e intentar progresar (dependiendo de la edad, condición física y situación clínica) a 60 min al día, 5 días a la semana. No obstante, debe tenerse en cuenta que la práctica regular de un ejercicio excesivo puede inducir el desarrollo de una miocardiopatía, con riesgo sufrir una arritmia y/o una muerte súbita. Así pues, todo programa de ejercicio debe ser personalizado y adaptado a las condiciones individuales de cada paciente. Los que han sufrido un IM o un episodio de insuficiencia cardíaca deberían incluirse en programas de rehabilitación cardíaca (ejercicio aeróbico), previa valoración de su capacidad de ejercicio, al menos durante 3 o 6 meses.

También resulta de gran ayuda un mejor manejo de los factores psicosociales, como la implementación de intervenciones psicológicas o farmacológicas que ayuden a reducir el estrés o a tratar la ansiedad y/o la depresión. Se ha señalado la posible utilidad de técnicas cognitivas o conductuales, meditación, yoga y relajación muscular, pero los resultados de los estudios no han sido concluyentes. Actualmente se está estudiando el posible papel protector de mantener un estilo de vida que incluya mayor sociabilidad, entretenimiento, diversión y disfrute de la vida.

CONTROL DE LOS FACTORES DE RIESGO VASCULAR

Sobrepeso y obesidad

Tanto el sobrepeso como la obesidad se han asociado a una mayor mortalidad en los pacientes con enfermedad cardiovascular. De ahí que se recomiende incluir a estos pacientes en programas de reducción del peso corporal y mejor control de los otros factores de riesgo, principalmente HTA y dislipemia. No obstante, actualmente se considera que la distribución del tejido adiposo es más importante en la determinación del riesgo vascular que el propio peso corporal, ya que la adiposidad abdominal (visceral) es un órgano endocrino metabólicamente activo capaz de secretar compuestos bioactivos (p. ej., adipocinas) que desempeñan un importante papel en la homeostasis cardiovascular.

Presión arterial

La HTA se asocia a un mayor riesgo de cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, accidente vascular cerebral, arteriopatía periférica,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

insuficiencia renal y fibrilación auricular. Este riesgo aumenta de forma lineal a partir de cifras de presión sistólica superiores a 115 mm Hg y diastólica a 75 mm Hg. Así, las presiones sistólica y diastólica óptimas son las inferiores a 120 mm Hg y 80 mm Hg, respectivamente, aunque puede que las personas de mayor edad (> 80 años) no toleren estas cifras de tensión. A todos los pacientes hipertensos se les debería realizar un registro ambulatorio de 24 h de la presión arterial para una mejor caracterización de su HTA y poder ser tratados más adecuadamente (v. cap. 58, Hipertensión arterial).

Diabetes mellitus

Aunque existen datos de que cifras elevadas de glucemia se asocian a una mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares, existen pocas evidencias de que un control más estricto de la glucemia (terapias intensivas) reduzcan realmente la incidencia de tales complicaciones. En el *Action in Diabetes and Vascular Disease Trial* (ADVANCE), que incluyó más de 11 000 diabéticos, la reducción de la hemoglobina glicada (HbA_{1c}) a menos del 6,5% redujo la incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores y menores, pero sólo las diferencias con el grupo control (terapia convencional) en la incidencia de complicaciones microvasculares alcanzaron la significación estadística. En cambio, los efectos sobre un mejor control de la presión arterial (presión diastólica ≤ 80 mm Hg) redujo de forma significativa la incidencia de complicaciones cardiovasculares, especialmente la incidencia de accidentes vasculares cerebrales.

Dislipemia

Los resultados de numerosos estudios genéticos, anatomopatológicos, observacionales y de intervención confirman el papel crucial de la dislipemia, especialmente la hipercolesterolemia, en la incidencia y progresión de la cardiopatía coronaria. Existe una estrecha asociación positiva entre concentración plasmática de colesterol y LDL-colesterol y riesgo de enfermedad cardiovascular. Asimismo, existen múltiples evidencias sobre la relación entre reducción de las cifras plasmáticas de LDL-colesterol y prevención de complicaciones cardiovasculares. Las cifras de apolipoproteína B (apo-B) pueden ser igualmente útiles en la valoración del riesgo cardiovascular que las de LDL-colesterol. Además, las cifras plasmáticas bajas de HDL-colesterol (en varones ≤ 40 mg/dL, y en mujeres ≤ 45 mg/dL) suponen también un mayor riesgo vascular. En consecuencia, uno de los marcadores de riesgo vascular más potentes es la relación entre las concentraciones plasmáticas de apo-B y las de apolipoproteína A1, la principal apolipoproteína de las HDL. Deberían ser tratados todos los pacientes con cifras de colesterol plasmático de 190 mg/dL o mayores (≥ 5 mmol/L) o de LDL-colesterol de 115 mg/dL o mayores (≥ 3 mmol/L). En los pacientes de alto riesgo vascular, las cifras de LDL-colesterol deberían mantenerse en 100 mg/dL o menos (≤ 2,5 mmol/L), y en los pacientes que han sufrido un IM se recomienda reducir la concentración a 70 mg/dL o menos (≤ 1,8 mmol/L) o al 50% o menos de las cifras de LDL-colesterol basal. Los fármacos más utilizados son las estatinas, que en las dosis en que reducen al 50% las cifras de LDL-colesterol no sólo evitan la progresión de la enfermedad, sino que incluso logran contribuir a su regresión. Estos fármacos pueden asociarse a los inhibidores selectivos de la absorción intestinal del colesterol (ezetimibe). Los fibratos y la niacina reducen las cifras de triglicéridos y pueden aumentar las LDL-colesterol, mientras que los aceites de pescado (ácidos grasos omega 3) son útiles para reducir las cifras de triglicéridos.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Numerosos ensayos clínicos han demostrado un mejor pronóstico en los pacientes a quienes se les ha practicado una técnica invasiva de revascularización coronaria precoz y/o siguen tratamientos con antiagregantes plaquetarios, β-bloqueantes, estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o bloqueantes del receptor de la angiotensina. Los objetivos de estos tratamientos son: 1) reducir la progresión de la placa de ateroma; 2) estabilizar la placa mediante una reducción de la inflamación subyacente, y 3) prevenir la trombosis, la rotura de la placa o las erosiones que estas puedan sufrir.

Fármacos antiagregantes plaquetarios y antitrombóticos

Para reducir la incidencia de complicaciones cardiovasculares en los pacientes con alto o muy alto riesgo vascular, puede utilizarse un tratamiento antiagregante plaquetario, principalmente aspirina o clopidogrel. No se recomienda la aspirina en aquellos sujetos con riesgo de sangrado intestinal. En los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), un tratamiento antiagregante doble reduce en un 10% el riesgo de una nueva complicación en las siguientes 2 semanas y en más de un 5% en los siguientes 8 meses. En los pacientes con SCA a quienes se les practique un tratamiento invasivo de reperfusión coronaria, la asociación de un inhibidor del receptor P2Y12 del ADP (ticagrelor o prasugrel) junto con la aspirina resulta superior a la asociación de clopidogrel con aspirina. En los tratamientos preventivos a largo plazo en sujetos que han tenido una complicación cardiovascular, la aspirina reduce en un 10% la mortalidad total, pero el clopidogrel ha mostrado una eficacia algo superior. En los pacientes que han sufrido un accidente vascular cerebral, la asociación de dipiridamol y aspirina también ha resultado eficaz. En los pacientes que han sufrido una embolia sistémica, los afectos de fibrilación auricular, aneurisma ventricular, extensas áreas de miocardio discinético o fracción de eyección baja requieren un tratamiento mantenido con anticoagulantes. Los fármacos más utilizados en este contexto son el acenocumarol y la warfarina, antagonistas de la vitamina K, pero actualmente se están abriendo paso los inhibidores directos del factor Xa como el dabigatrán, el rivaroxabán y el apixabán, entre otros.

Fármacos β-bloqueantes

Una frecuencia cardíaca alta se asocia a un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular demostrada. En los pacientes que han sufrido un IM, los β-bloqueantes aumentan la capacidad de ejercicio y evitan la aparición de angina. Además, en los pacientes que han sufrido un accidente vascular cerebral o presentan una fracción de eyección del ventrículo izquierdo baja por cardiopatía coronaria o insuficiencia cardíaca, el uso de β-bloqueantes, en las dosis adecuadas, mejora todos los índices pronósticos. Los β-bloqueantes más utilizados son el metoprolol, bisoprolol, atenolol y nebivolol; en cambio, el carvedilol, un bloqueador β_1 o α_1 no selectivo es el más ampliamente utilizado para evitar complicaciones cardiovasculares en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Fármacos antagonistas del calcio

Los antagonistas del calcio actúan como vasodilatadores y reductores de la resistencia vascular periférica. Se diferencian dos tipos: las dihidropiridinas (verapamilo, diltiazem) y las no-dihidropiridinas (nifedipino, felidipino y amlodipino). El verapamilo está indicado en el tratamiento de todas las variedades de anginas, taquicardia supraventricular e HTA. El diltiazem es similar al verapamilo, pero con mayor efecto en la angina de esfuerzo. Dentro de los fármacos no-dihidropiridinas, el más utilizado es el amlodipino, que tiene una vida media-larga y buena tolerancia. En pacientes con cardiopatía coronaria y presión arterial normal, el amlodipino redujo la incidencia de nuevas complicaciones cardiovasculares y, además, resulta más eficaz que los β-bloqueantes (atenolol) en la reducción de la isquemia inducida por el ejercicio.

Estatinas

Estos fármacos son la base del tratamiento de primera línea en la prevención de complicaciones cardiovasculares en los pacientes con alto riesgo vascular. En el *MRC/BHF Heart Protector Study* (HPS) se comprobó el efecto protector de la simvastatina (40 mg/día) en la reducción de la mortalidad global (13%) e incidencia de complicaciones cardíacas (18%) o cerebrovasculares (24%). En el *Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk* (PROSPER) se confirmaron los efectos de la pravastatina en dosis de 40 mg/día y en el ensayo *Treating New Targets* (TNT) se demostró la eficacia de la atorvastatina en dosis altas (80 mg/día) comparado con dosis bajas (10 mg/día) en la reducción de la mortalidad global y la incidencia de complicaciones cardiovasculares. No obstante, el efecto protector de las estatinas va más allá de su acción hipolipemiante, como se observó en el estudio PROVE IT-TIMI 22.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina aldosterona

Los IECA reducen la mortalidad total y la incidencia de IM, accidente vascular cerebral e insuficiencia cardíaca en los pacientes con insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica y/o DM. También se recomienda su uso en los pacientes con un SCA con HTA, fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≤ 40% o insuficiencia renal crónica, salvo existencia de contraindicaciones. Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II pueden ser una alternativa a aquellos pacientes que no toleren los IECA. Los bloqueantes de la aldosterona (espironolactona y eplerenona) también pueden ser útiles en aquellos pacientes con un IM sin afectación renal o hiperpotasemia.

Tratamiento hormonal sustitutivo

Durante décadas, los resultados de numerosos estudios epidemiológicos y de laboratorio han indicado que los estrógenos circulantes podrían tener un efecto protector sobre el sistema cardiovascular, por lo que se recomendaba la utilización de tratamiento hormonal sustitutivo en las mujeres al llegar a la menopausia. Sin embargo, los resultados de ensayos clínicos más recientes no han confirmado este hecho e incluso se ha señalado que este tratamiento puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular en las mujeres mayores de 60 años.

Otros fármacos

La ivabradina es un inhibidor selectivo del nodo sinusal que reduce la frecuencia cardíaca y, con ello, la demanda de oxígeno por el miocardio, sin efecto sobre el inotropismo ni la presión arterial. En el estudio BEAUTIFUL, un tratamiento mantenido con ivabradina redujo la mortalidad global y el número de hospitalizaciones por IM o insuficiencia cardíaca. El mayor efecto se observó en los pacientes con frecuencia cardíaca de 70 latidos/min o mayor. Otros fármacos con acción protectora sobre el sistema cardiovascular son el nicorandil, la trimetazidima, la ranolazina, la molsidomina y el alopurinol.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors and rate of cardiovascular disease after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. Circulation 1999;99:779-85.

Fleg JL, Forman DE, Berra K, Bittner V, Blumenthal JA, Chen MA, et al. American Heart Association Committees on Older Populations and Exercise Cardiac Rehabilitation and Prevention of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Lifestyle and Cardiometabolic He. Secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in older adults. A scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2013;128:2422-46.

Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2012;33:1635-701.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Capítulo 55

X. Bosch Genover

ISQUEMIA MIOCÁRDICA

El corazón es un órgano aerobio que depende totalmente del aporte continuo de oxígeno para su funcionamiento; el metabolismo cardíaco debe producir continuamente fosfatos de alta energía, ya que en cada latido se consume hasta el 5% del total de ATP y creatincinasa (CK) almacenados en el miocardio. Como la producción de estas sustancias por la glucólisis anaerobia es muy limitada, la circulación coronaria ha de suministrar constantemente el oxígeno y los sustratos necesarios. La isquemia es una situación producida por la privación de oxígeno a los tejidos y la eliminación inadecuada de los metabolitos. En el caso del corazón, la isquemia miocárdica es el resultado del desequilibrio entre la oferta coronaria y la demanda miocárdica de oxígeno.

■ ETIOLOGÍA

Las causas de la isquemia miocárdica son múltiples, pero todas ellas actúan a través de dos mecanismos: la reducción del flujo sanguíneo por obstrucción de los vasos coronarios y el aumento de las necesidades miocárdicas de oxígeno. Las causas más frecuentes de reducción del flujo coronario son la obstrucción progresiva por lesiones ateroscleróticas de las grandes arterias coronarias del epicardio y la trombosis coronaria aguda, que ocasiona la obstrucción total o parcial de las arterias. Otras causas menos frecuentes de isquemia coronaria son el espasmo coronario, la enfermedad de los pequeños vasos arteriolares, la arteritis, las embolias y la disección espontánea de los vasos epicárdicos.

Aterosclerosis

Las placas de ateroma que reducen el diámetro de la luz de las arterias coronarias del epicardio aumentan la resistencia al flujo, lo que se compensa por la vasodilatación refleja de las arteriolas. Una estenosis puede reducir el área transversal del vaso hasta un 80% sin que disminuya el flujo sanguíneo a dicha zona, siempre que el paciente permanezca en reposo y las demandas de oxígeno por parte del miocardio no sean altas. Sin embargo, cuando los requerimientos de oxígeno aumentan, estenosis incluso menores, que reducen la luz del vaso en un 50%, pueden impedir que el flujo aumente proporcionalmente, con lo que se produce una situación de déficit e isquemia. Cuando la reducción de la luz es mayor del 80%, el flujo arterial coronario en esta zona será insuficiente incluso en reposo.

Trombosis

Las placas ateroscleróticas, no necesariamente obstructivas pero con un gran componente lipídico, una cápsula fibrosa delgada y signos de inflamación con infiltración de monocitos y macrófagos, pueden sufrir rotura o erosión de la íntima e inducir la adhesión, agregación y activación plaquetaria, junto con activación de la coagulación, con formación de un trombo que puede ocluir total o parcialmente la luz del vaso de forma aguda; esta es la causa de los síndromes coronarios agudos (SCA) (fig. 55-1).

Espasmo coronario y estenosis dinámicas

El espasmo es una vasoconstricción intensa y paroxística de un segmento de una arteria coronaria epicárdica que induce isquemia transmural y es la base de la angina variante o de Prinzmetal. No debe confundirse con la vasoconstricción difusa fisiológica o aumentada de los vasos coronarios ante diferentes estímulos. Su causa es la hiperreactividad de las células musculares lisas de un segmento coronario. Con frecuencia ocurre sobre una placa de ateroma, de manera que sólo un tercio de los pacientes en quienes se sospecha angina de pecho vasoespástica tiene coronarias angiográficamente normales.

La disfunción endotelial que presentan los pacientes con aterosclerosis facilita la vasoconstricción en respuesta a estímulos simpáticos como

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

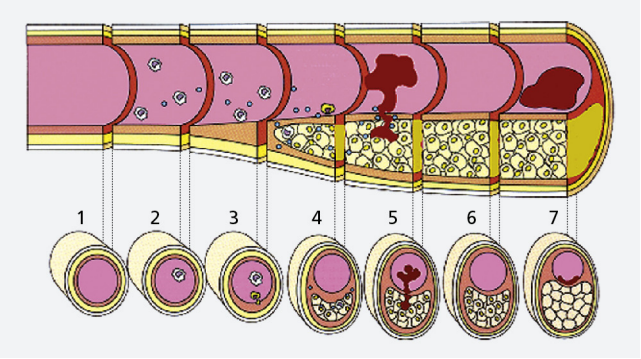


Figura 55-1 Inicio, progresión de la aterosclerosis, formación de la placa vulnerable y aparición de los síndromes coronarios agudos. Sección longitudinal *(arriba)* y transversal *(abajo)* de una arteria coronaria a lo largo del tiempo. *1,* arteria normal. *2,* lesión inicial del endotelio con infiltración de monocitos, linfocitos T y lípidos. *3,* evolución a placa fibrograsa: conversión de los monocitos que han atravesado el endotelio en macrófagos que fagocitan LDL y estimulación de la proliferación de las células musculares lisas hacia el endotelio. *4,* placa vulnerable: la inflamación estimula la producción de factor tisular, un potente procoagulante, y proteinasas que debilitan la cápsula fibrosa. *5,* rotura de la cápsula fibrosa, exposición del contenido lipídico y el factor tisular a la corriente circulatoria, formación del trombo intravascular en una placa no obstructiva y desarrollo del síndrome coronario agudo (SCA). *6,* reabsorción del trombo y respuesta cicatricial con formación de colágeno y aumento de las células musculares lisas para dar lugar a una placa fibrosa, a menudo calcificada, que produce una estenosis significativa y ocasiona angina estable. *7,* ocasionalmente, el SCA ocurre por erosión de la placa, mecanismo que sucede con mayor frecuencia en las placas obstructivas.

el frío, el ejercicio físico o el estrés, lo que empeora transitoriamente el grado de estenosis (estenosis dinámicas). Este hecho es frecuente, tanto en la enfermedad coronaria estable como en los SCA, y puede facilitar la aparición de isquemia coronaria incluso en pacientes con estenosis coronarias inferiores al 70%.

Disfunción microvascular. Síndrome X

El endotelio desempeña un papel esencial en la regulación del tono arterial coronario. Diferentes situaciones clínicas, entre las que se incluyen diabetes, hipertensión, tabaquismo e hipercolesterolemia, pueden reducir la capacidad del endotelio para generar óxido nítrico y, en consecuencia, limitar la capacidad de dilatación de los vasos coronarios, tanto epicárdicos como de las prearteriolas. La disfunción microvascular de las arteriolas coronarias puede causar isquemia miocárdica y angina. Puede ser debido a alteraciones funcionales del endotelio y las células musculares lisas, o anatómicas por remodelado de la pared arterial, y preceder a la enfermedad coronaria epicárdica. Este mecanismo puede ser responsable de la isquemia miocárdica en los pacientes con angina de pecho y arterias coronarias angiográficamente normales, el denominado *síndrome X* o *angina microvascular.*

Otras causas de isquemia coronaria

Dado que el 90% de la perfusión coronaria se produce en diástole, cualquier proceso que disminuya la presión arterial diastólica o aumente la presión diastólica del ventrículo izquierdo, como la miocardiopatía hipertrófica o hipertensiva, puede limitar el flujo coronario, especialmente con el esfuerzo, e inducir isquemia. Además, enfermedades sistémicas que reduzcan el aporte de oxígeno al miocardio como la anemia y las enfermedades pulmonares, o aumenten sus necesidades como el hipertiroidismo, pueden causar isquemia miocárdica.

CONSECUENCIAS DE LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA

En los primeros segundos, tras el cese del flujo coronario, se agotan el oxígeno y los fosfatos de alta energía en la zona isquémica y el metabolismo se convierte en anaerobio, aparece acidosis y se liberan lactatos y potasio. Como consecuencia, disminuye la relajación ventricular y aparece disfunción diastólica, seguido por una disminución de su actividad contráctil con disfunción ventricular sistólica. Posteriormente, se altera el potencial de acción transmembrana y aparecen cambios electrocardiográficos. La posterior liberación celular de sustancias como la adenosina, que estimula las terminaciones nerviosas, provoca la aparición del dolor de la angina de pecho. Finalmente, aparece necrosis celular. Esta serie de fenómenos progresivos se conoce como *cascada isquémica* y explica que episodios repetidos de isquemia puedan inducir disfunción ventricular, arritmias e incluso muerte súbita sin llegar a provocar angina de pecho. Tras una fase de isquemia transitoria, el miocardio sufre un fenómeno de adaptación que lo hace más resistente a un nuevo episodio isquémico, en lo que se denomina *precondicionamiento isquémico;* este fenómeno explica en parte la diferencia en el tamaño del infarto entre los pacientes con o sin angina previa. Por otro lado, una isquemia transitoria puede causar un trastorno metabólico y una disminución prolongada de la contractilidad que no se recupera hasta transcurridas varias horas, e incluso días *(miocardio aturdido).* Por ello, tras un infarto de miocardio (IM) reperfundido, el corazón suele mejorar su función ventricular. Cuando la reducción del flujo coronario se mantiene de forma crónica, la función contráctil de la zona isquémica puede verse intensamente reducida, aunque mantiene la capacidad de normalizarse cuando se restablece el flujo coronario mediante la revascularización *(miocardio hibernado);* ello es muy importante en los casos de miocardiopatía isquémica, a menudo asintomática. Por último, la disminución del flujo coronario puede ser tan profunda que determine la muerte celular o *necrosis miocárdica,* tanto por necrosis isquémica como por apoptosis. Otra consecuencia de la isquemia intensa o transmural es la alteración de las propiedades eléctricas de las células cardíacas, al reducir la energía necesaria para el funcionamiento de la bomba de sodio; esta alteración eléctrica provoca a menudo arritmias cardíacas que pueden ser letales. Por último, la isquemia puede estimular el sistema nervioso vagal e inducir bradicardia e hipotensión arterial, o el sistema nervioso simpático y aumentar la contractilidad e inducir vasoconstricción, lo que aumentará el grado de isquemia y podrá inducir arritmias ventriculares.

CUADRO CLÍNICO

La cardiopatía isquémica puede adoptar diferentes formas clínicas, de las cuales la angina y el IM son las más frecuentes. En ocasiones, la enfermedad puede presentarse sin dolor, con insuficiencia cardíaca, arritmias graves o muerte súbita. En realidad, la mitad de los pacientes presentan un IM o muerte súbita como primera manifestación de la enfermedad. Estos datos subrayan la gravedad de la enfermedad y la importancia de su prevención y detección precoz.

Angina de pecho

La angina se define como un dolor, opresión o malestar, por lo general torácico, atribuible a isquemia miocárdica transitoria. Es un concepto exclusivamente clínico y su diagnóstico se basa en las características y circunstancias que acompañan al dolor. El mecanismo que provoca la isquemia no siempre es el mismo; con frecuencia se trata de un aumento de las necesidades de oxígeno, provocado por los cambios en la presión arterial y la frecuencia cardíaca (ejercicio y emociones), en un paciente con lesiones ateroscleróticas coronarias, mientras que en otras ocasiones el dolor sobreviene sin causa aparente, lo que sugiere que se ha producido una reducción aguda del aporte de oxígeno, como ocurre en la mayoría de los SCA.

Las características que definen el dolor coronario son el tipo, la localización, la irradiación y la duración del dolor, los factores desencadenantes y las circunstancias que lo alivian. En su forma habitual, los pacientes describen el dolor anginoso como una opresión, un peso o malestar, localizado en la región retroesternal o en toda la cara anterior del tórax e irradiado hacia los brazos, el cuello o la mandíbula. Las excepciones a esta descripción son numerosas; en ocasiones se trata de una molestia indefinida que dificulta la respiración o que se localiza exclusivamente en cuello, mandíbula, brazos o incluso muñecas. Los episodios de angina suelen iniciarse de forma gradual, alcanzan pronto su máxima intensidad y desaparecen también de forma paulatina en 1-10 min.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico diferencial

La frecuencia con que la angina se presenta de forma atípica y el gran número de enfermedades que se manifiestan por dolor torácico exigen un diagnóstico diferencial cuidadoso y, a menudo, difícil. El dolor retroesternal «en corbata» obliga a un diagnóstico diferencial con espasmo y reflujo esofágico; la ansiedad puede también determinar una molestia similar. Los dolores punzantes, fugaces y localizados en el precordio suelen ser de origen muscular. El dolor de la disección aórtica, del neumotórax y, en general, de los procesos que cursan con rotura o laceración de los tejidos comienza de forma brusca y su intensidad es máxima desde el principio. Las circunstancias y los síntomas que acompañan al dolor son muy útiles en el diagnóstico diferencial. La relación con la ingesta de alimentos o la mejoría con alcalinos orientarán hacia un problema digestivo; los cambios de intensidad con los movimientos de los miembros superiores o el cuello y con la respiración o la posición corporal sugieren un problema cervical o una pericarditis, respectivamente. Por el contrario, el dolor anginoso suele acompañarse de una sensación de angustia y gravedad y, en ocasiones, de sudoración y palpitaciones. La disnea durante el dolor no es frecuente, pero su aparición indica una afección coronaria grave y es un signo de mal pronóstico. Todo dolor torácico que aparece durante el ejercicio obliga a descartar enfermedad coronaria.

Tipos de angina

La angina de esfuerzo es provocada por la actividad física o por otras situaciones que implican un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno. Suele ser breve y desaparecer al interrumpir el ejercicio o con la administración de nitroglicerina. Se denomina *inicial* si su antigüedad es inferior a 1 mes; *progresiva,* si ha empeorado durante el último mes en frecuencia, intensidad, duración o nivel de esfuerzo en que aparece, y *estable,* si sus características y la capacidad funcional del paciente no se han modificado en el último mes.

La angina de reposo se produce de manera espontánea, sin relación aparente con los cambios en el consumo de oxígeno del miocardio; su duración es variable, aunque en el 75% de los casos los episodios son prolongados (> 20 min). Las anginas inicial, progresiva y de reposo (habitualmente prolongada) son formas de evolución imprevisible y peor pronóstico, por lo que su presencia debe hacer sospechar la presencia de SCA.

Isquemia silente

Algunos pacientes con aterosclerosis coronaria importante pueden presentar episodios de isquemia miocárdica que no se acompañan de angina y que pueden diagnosticarse mediante la monitorización del ECG, ya sea ambulatoria (Holter) o en la unidad coronaria. Alrededor del 75% de los pacientes con lesiones coronarias significativas muestran descenso del segmento ST durante la actividad diaria, pero sólo un tercio de estos episodios se acompañan de dolor; estos cambios de la repolarización ventricular sin dolor anginoso asociado se han demostrado también en pacientes con angina variante, en los que se atribuye a espasmos coronarios transitorios.

Miocardiopatía isquémica

En ocasiones, la aterosclerosis coronaria determina una grave afección de la función ventricular que provoca síntomas y signos de insuficiencia cardíaca congestiva, a menudo sin dolor anginoso; estos pacientes se presentan con un cuadro clínico similar al de la miocardiopatía dilatada, y sólo la existencia de lesiones ateroscleróticas en la coronariografía permite su diagnóstico diferencial. El pronóstico es grave, en especial en el caso de pacientes que cursan con arritmias ventriculares malignas, y mejora notablemente tras la revascularización coronaria.

ENFERMEDAD CORONARIA CRÓNICA ESTABLE

■ CUADRO CLÍNICO

Se basa en el cuadro clínico de angina estable, la probabilidad de tener enfermedad coronaria y la detección de isquemia inducida con diferentes técnicas o la demostración de enfermedad coronaria obstructiva. La angina estable se caracteriza por la presencia de angina generalmente de esfuerzo cuyo patrón no se ha modificado durante el último mes. Puede ser la primera manifestación de enfermedad coronaria o aparecer tras un SCA. Suelen presentar una clara relación con el ejercicio físico, en especial si este se realiza tras las comidas o en un ambiente frío, o las emociones. El cese de la actividad que provocó el dolor o la administración de nitroglicerina sublingual determinan rápidamente su desaparición. Los síntomas se consideran típicos cuando cumplen tres condiciones: opresión o malestar retroesternal, relación con el esfuerzo o las emociones y alivio en menos de 5 min tras el reposo o la toma de nitroglicerina sublingual. Se consideran atípicos cuando sólo se cumplen dos de las tres condiciones, y no coronarios (probabilidad < 10%) cuando se cumple una o ninguna de las condiciones. En general, el nivel de esfuerzo necesario para provocar la angina, o umbral de la angina, es constante durante largos períodos de tiempo, de forma que el paciente suele conocer de antemano qué actividades de su vida diaria la provocarán. No obstante, en algunos casos el umbral puede variar a lo largo del día y presentarse el dolor con los primeros esfuerzos de la mañana, mientras que después se toleran ejercicios más vigorosos. Según su gravedad y la limitación funcional que impone al paciente, la angina de esfuerzo se divide en cuatro grados según la clasificación de la *Canadian Cardiovascular Society:*

1. *Grado I.* La actividad física habitual no causa dolor; este aparece con los esfuerzos extenuantes, rápidos o prolongados.
2. *Grado II.* Limitación leve de la actividad física; el dolor aparece al caminar con paso normal más de dos travesías, subir más de un piso, caminar cuesta arriba o con frío o después de comer.
3. *Grado III.* Limitación acusada de la capacidad funcional; el dolor se presenta al subir un piso o caminar con paso normal una o dos travesías.
4. *Grado IV.* Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin la aparición de angina; el dolor puede aparecer en reposo.

La exploración suele ser normal, aunque puede permitir descartar otras posibles causas de dolor torácico y detectar factores de riesgo coronario. Durante el dolor, la frecuencia del pulso y la presión arterial suelen encontrarse elevadas. La presencia de hipotensión arterial e insuficiencia cardíaca durante las crisis anginosas es un signo de gravedad, pues se asocia a lesiones ateroscleróticas coronarias graves con isquemia de una amplia zona de miocardio. Todos estos signos remiten al desaparecer el dolor.

■ EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Electrocardiograma

Aproximadamente el 70% de los pacientes con angina crónica tienen un ECG normal en reposo y en ausencia de dolor, por lo que un ECG basal normal no permite descartar enfermedad coronaria (un error frecuente en la práctica diaria); el resto puede presentar signos electrocardiográficos de un IM antiguo, descenso del segmento ST o cambios isquémicos de la onda T.

Análisis de sangre

Pueden aportar información sobre la causa de la angina y detectar algunos factores de riesgo coronario. Por ello, en todos los casos se debe solicitar un análisis general que incluya la determinación de glucosa, HbA_{1c}, creatinina, perfil lipídico, hemoglobina y hormonas tiroideas.

Ecocardiografía Doppler

Constituye un método sensible, fácil e incruento para el diagnóstico de los defectos segmentarios de la motilidad miocárdica y la evaluación global de la función ventricular a través de la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (relación entre el volumen de eyección en cada latido y el volumen telediastólico) y de los parámetros de relajación ventricular. Además, permite diagnosticar la existencia de valvulopatías y otras enfermedades del miocardio y el pericardio.

Una aplicación importante de la ecocardiografía es su capacidad de analizar la causa de que determinadas zonas del miocardio no se contraigan (acinesia). Si, tras administrar dosis bajas de dobutamina, la acinesia persiste, se debe a necrosis transmural *(miocardio no viable),* mientras que si se recupera motilidad es por hibernación o aturdimiento *(miocardio hibernado o aturdido);* en estos últimos casos, la revascularización de la zona afectada normalizará la contracción.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Prueba de esfuerzo electrocardiográfica

Estudia la respuesta clínica y electrocardiográfica a un ejercicio físico programado con el fin de explorar la reserva coronaria e inducir isquemia miocárdica transitoria. Constituye una prueba fundamental para el diagnóstico del paciente coronario y, además, proporciona datos sobre su pronóstico y su capacidad funcional. La prueba de esfuerzo se considera positiva si provoca dolor o descenso horizontal o descendente del segmento ST (≥ 1 mm medido 0,08 s después del punto J).

Está indicada con fines diagnósticos en los pacientes con dolores atípicos pero sospechosos de ser coronarios, y en pacientes con ECG anormal pero sin angina. También se emplea para valorar la capacidad funcional de los enfermos y su riesgo de presentar complicaciones graves. En los pacientes con angina estable se consideran signos de mal pronóstico la aparición de descenso del ST de forma precoz (< 6 min de esfuerzo, estadio I del protocolo de Bruce o ante un esfuerzo < 5 MET), intensa (descenso del ST > 2 mm en más de tres derivaciones o descenso de la presión arterial durante el esfuerzo) o persistente (> 5 min postesfuerzo). Su sensibilidad diagnóstica es del 65%, y su especificidad, del 75%. Requiere poder realizar un ejercicio físico al menos submáximo, por lo que no es útil en pacientes de edad o con limitaciones físicas.

Pruebas de estrés con imagen

La utilización simultánea de una técnica de imagen junto con la prueba de esfuerzo mejora su rendimiento diagnóstico. La gammagrafía permite la visualización y cuantificación de las zonas hipoperfundidas, tanto al esfuerzo como en reposo, mientras que la ecocardiografía permite la detección y cuantificación de las zonas hipocontráctiles, en reposo y al esfuerzo, que aparecen como consecuencia de la isquemia. La sensibilidad y la especificidad de la prueba de esfuerzo combinada con las técnicas de imagen para diagnosticar enfermedad coronaria alcanzan el 80%-90%.

En los pacientes en que, por diferentes razones, no es posible realizar una prueba de esfuerzo (20%-30%) se debe indicar una prueba de estrés farmacológica (administración de adenosina, dipiridamol o de dobutamina) asociada a una técnica de imagen (gammagrafía, ecocardiografía o cardio-RM), técnicas que tienen un rendimiento diagnóstico similar a las pruebas de esfuerzo.

Coronariografía

Mediante la opacificación del ventrículo izquierdo y de las arterias coronarias, el cateterismo cardíaco permite el análisis de la función ventricular y el conocimiento del grado y la extensión de las lesiones coronarias. En la enfermedad coronaria estable, las indicaciones principales de esta técnica son dos: 1) el diagnóstico de la enfermedad en pacientes con un cuadro clínico y exploraciones incruentas no concluyentes o contradictorias, y 2) el diagnóstico de la localización y morfología de las estenosis coronarias en pacientes en los que está indicada la revascularización por no responder al tratamiento médico o tener signos clínicos de mal pronóstico.

Entre los pacientes con enfermedad coronaria estable sintomática existe una proporción similar (30%) de pacientes con estenosis en una, dos o las tres arterias coronarias principales, mientras que el 10% tienen lesiones coronarias no obstructivas e incluso puede tener un árbol coronario angiográficamente normal. La función ventricular es normal en la mayoría de los pacientes sin antecedentes de IM.

La TC multicorte permite la visualización no invasiva de las arterias coronarias. No obstante, la existencia de calcio en las arterias coronarias no permite la identificación de las lesiones en un porcentaje importante de pacientes y, por otro lado, presenta un elevado número de falsos positivos. Por ello, su indicación principal es el diagnóstico de enfermedad coronaria en pacientes con probabilidad intermedia o en casos con prueba de esfuerzo dudosa o no concluyente sin signos de alto riesgo.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica, y en general del enfermo coronario, depende especialmente del estado de la función ventricular, la presencia y extensión de la isquemia miocárdica o la gravedad de las lesiones coronarias y la comorbilidad. La mortalidad anual es del 1%-2%. La edad avanzada, el sexo masculino, la diabetes, la insuficiencia renal, el antecedente de infarto y la presencia de arritmias se asocian a un mal pronóstico. Asimismo, la disfunción ventricular (fracción de eyección < 40%) y la insuficiencia cardíaca ocasionan una elevada mortalidad, próxima al 10% anual. Otro factor de riesgo es la presencia de descenso del segmento ST en el ECG basal. Por último, los pacientes con prueba de esfuerzo positiva a cargas bajas (5 MET) y aquellos con isquemia extensa en las pruebas de estrés realizadas con técnicas de imagen tienen una mortalidad del 15% anual y constituyen un grupo de alto riesgo en el que son frecuentes las lesiones del tronco común de la coronaria izquierda. Los pacientes de estos grupos de mal pronóstico deben referirse para cateterismo cardíaco y revascularización coronaria (fig. 55-2).

La coronariografía permite una evaluación más precisa del pronóstico. Los enfermos con lesiones en un solo vaso coronario y función ventricular normal tienen una mortalidad anual del 0,6%, que asciende al 3,5% si la función ventricular es anormal. Estas cifras son, respectivamente, del 1,6% y el 5,6% para los pacientes con afección de dos vasos, del 3,6% y el 11% para los de tres y del 10% y el 25% para los que presentan afección del tronco común de la coronaria izquierda.

TRATAMIENTO

Los objetivos principales del tratamiento son mejorar el pronóstico de los pacientes, limitar la progresión de la aterosclerosis coronaria, mejorar la calidad de vida y prevenir los episodios de angina.

Cambios en el estilo de vida

El primer paso debe ser el control estricto de los factores de riesgo, con los objetivos de mantener una glucemia basal inferior a 126 mg/dL con una HbA_{1c} inferior al 6,5%; una presión arterial igual o inferior a 130/85; un colesterol total inferior a 175 mg/dL con LDL inferior a 80 mg/dL (2 mmol/L), y supresión total del tabaco. La dieta debe modificarse por reducción del aporte de grasas saturadas y aumento de la ingesta de legumbres, frutas, verduras y pescado. Se debe recomendar la práctica regular de ejercicio, de acuerdo con la sintomatología; en general, caminar 30 min al día 5 días por semana es una medida prudente. Los enfermos poco sintomáticos pueden realizar deportes, siempre no competitivos y sin que les causen estrés o les provoquen

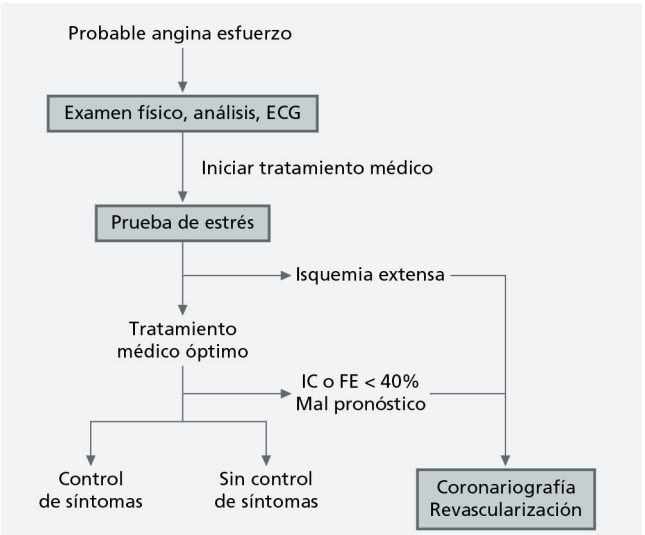


Figura 55-2 Estrategia de actuación en la enfermedad coronaria estable. En todos los pacientes con clínica sugestiva de angina estable se debe realizar una estimación de la probabilidad de que tengan enfermedad coronaria tras realizar una anamnesis y examen físico detallados, análisis básicos y ECG. El diagnóstico y la estrategia que se seguirán se basarán en los resultados de una prueba de estrés electrocardiográfica o con imagen, la presencia de criterios de mal pronóstico y la respuesta clínica a los fármacos. Independientemente de ello, se administrará tratamiento médico óptimo a todos los pacientes, con especial énfasis en el control estricto de los factores de riesgo cardiovascular. FE: fracción de eyección; IC: insuficiencia cardíaca.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

molestias. Los ejercicios isométricos deben desaconsejarse. Por último, debe evitarse la obesidad con un IMC próximo a 25 kg/m^2 y el perímetro abdominal inferior a 102 cm en varones y 88 cm en mujeres.

Tratamiento farmacológico de las crisis anginosas

Los nitritos reducen el consumo de oxígeno miocárdico al disminuir el retorno venoso y la poscarga, e inducen vasodilatación coronaria, con lo que aumentan el aporte de oxígeno al miocardio. La *nitroglicerina* sublingual, en forma de comprimidos o aerosol, es el tratamiento de elección de las crisis anginosas, por lo que se deberá instruir a los pacientes sobre su autoadministración.

La nitroglicerina debe administrarse tan pronto como aparezca el dolor, e incluso utilizarse con carácter profiláctico si el paciente ha de realizar un esfuerzo que presumiblemente le ocasionará dolor. El comprimido se deja debajo de la lengua, sin deglutir saliva durante unos instantes; cuando se toma por primera vez conviene hacerlo sentado o en decúbito, ya que algunos enfermos experimentan hipotensión y mareos con las dosis habituales (0,3-1 mg). El dolor suele aliviarse rápidamente en 2-3 min, aunque en ocasiones es necesario administrar 2-3 comprimidos separados por un intervalo de 5 min. Si con estas medidas el dolor no cede, debe sospecharse la posibilidad de un SCA.

Prevención de las crisis de angina

Los *bloqueadores β-adrenérgicos* son los fármacos de elección. Su efecto antianginoso se debe a la reducción del consumo de oxígeno provocada por la bradicardia y la disminución de la contractilidad que determinan. Además, aumentan el flujo coronario al alargar la diástole, al mismo tiempo que reducen la taquicardia provocada por el ejercicio y controlan la presión arterial en los pacientes hipertensos. La elección de un determinado betabloqueante depende fundamentalmente de la experiencia; en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o claudicación intermitente se utilizan preferentemente los cardioselectivos.

Si existieran contraindicaciones a su administración (asma, insuficiencia cardíaca descompensada, bloqueo auriculoventricular [AV] o bradicardia) o aparición de efectos secundarios, los *antagonistas del calcio* constituyen una buena alternativa, especialmente los cronotropos negativos como el *verapamilo* y el *diltiazem,* y los vasoselectivos de larga duración como el *amlodipino* (tablas 55-1 y 55-2).

Los *nitratos* de acción prolongada, como el *mononitrato de isosorbida* por vía oral y la nitroglicerina percutánea, son menos eficaces para prevenir las crisis de angina. El principal problema que presentan estos fármacos es el desarrollo de tolerancia, en especial en dosis altas y con administración continuada, lo que se evita con un lapso mínimo de 12 h entre la toma de la noche y la de la mañana siguiente.

La *ivabradina* es también un fármaco eficaz al disminuir la frecuencia cardíaca por actuar sobre el nodo sinusal, sin efectos sobre la contracción miocárdica o la conducción AV. Otros fármacos útiles son la *ranolazina,* la *trimetazidina* y el *nicorandil.*

Mejoría del pronóstico

El único tratamiento que mejora el pronóstico de los pacientes con enfermedad coronaria estable consiste en la corrección de los factores de riesgo coronario mediante cambios en los estilos de vida y prevención secundaria estricta; esto último incluye la prevención de la trombosis coronaria con antiagregantes plaquetarios, la administración de betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) en pacientes con antecedente de infarto o con disfunción ventricular y la revascularización coronaria en pacientes de alto riesgo. La aspirina, o ácido acetilsalicílico, en dosis bajas (100 mg/día) reduce en un 30% la incidencia de muerte o IM. En pacientes que no pueden recibir aspirina debe administrarse otro antiagregante como el clopidogrel (v. tabla 55-2).

Revascularización miocárdica

En los pacientes en los que el tratamiento médico es ineficaz o en aquellos que consideran inaceptable la calidad de vida que este les proporciona, la revascularización miocárdica mediante intervencionismo coronario percutáneo (ICP) o intervención quirúrgica con injerto venoso o arterial consigue eliminar las crisis anginosas, disminuir la medicación y mejorar la capacidad de realizar ejercicio físico y la

Tabla 55-1 Dosis y efectos colaterales de los fármacos antianginosos

FÁRMACOS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS	EFECTO SECUNDARIO
β-BLOQUEANTES			
Propranolol	p.o.	20-40 mg/6-8 h	Bradicardia, bloqueo AV
Metoprolol	p.o.	100-200 mg/día	Ídem
Atenolol	p.o.	50-100 mg/día	Ídem
Bisoprolol	p.o.	5-10 mg/día	Ídem
Carvedilol	p.o.	6,25-25 mg/12 h	Ídem
NITRATOS			
Nitroglicerina	Sublingual	0,3-1 mg	Cefalea, hipotensión
	Percutánea*	5-15 mg/día	Cefalea, hipotensión
Mononitrato de isosorbida*	p.o.	20-40 mg/8-12 h	Cefalea, hipotensión
ANTAGONISTAS DEL CALCIO			
Diltiazem	p.o.	60-120 mg/8 h	Bradicardia, bloqueo AV, hipotensión
Verapamilo	p.o.	80-120 mg/8-12 h	Bradicardia, bloqueo AV, hipotensión, IC
Nifedipino	p.o.	30-60 mg/día	Edema maleolar, hipotensión, rubefacción
Amlodipino	p.o.	5-10 mg/día	Edema maleolar, hipotensión
INHIBIDORES I_f NÓDULO SINUSAL			
Ivabradina	p.o.	5-7,5 mg/12 h	Fosfenos
Inhibidores canal sodio			
Ranolazina	p.o.	375-750 mg/12 h	Mareo, náuseas, estreñimiento

*Mantener un intervalo libre de administración de 12 h.
AV: auriculoventricular; IC: insuficiencia cardíaca; I_f: corriente eléctrica de las células marcapasos del corazón.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 55-2 Tratamiento farmacológico de la angina estable

OBJETIVO	FÁRMACO	ALTERNATIVA
Alivio rápido de los síntomas	Nitroglicerina sublingual	
Tratamiento sintomático	β-bloqueantes	Diltiazem o verapamilo
	Si los síntomas no están controlados, se añadirá amlodipino*	Nitratos, ivabradina, ranolazina, trimetazidina, nicorandil
Mejoría del pronóstico	Aspirina, 100 mg/día 3	Clopidogrel, 75 mg/día
	Estatinas	Ezetimiba + dosis bajas de estatinas
	IECA si hay disfunción ventricular, HTA o DM	ARA-II
	β-bloqueantes postinfarto o en caso de disfunción ventricular	

*Si los síntomas siguen sin controlarse, se realizarán una coronariografía y revascularización.
ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

calidad de vida. Además, la intervención mejora la expectativa de vida en ciertos grupos de pacientes de alto riesgo con afección coronaria grave y disfunción ventricular izquierda.

Intervencionismo coronario percutáneo

Consiste en dilatar la lesión aterosclerótica mediante un catéter con un balón en su extremo que se hincha a alta presión, asociado habitualmente al implante de un *stent* intracoronario (v. Cateterismo cardíaco con finalidad diagnóstica y terapéutica). La tasa actual de éxito es del 95% y la de complicaciones, inferior al 3%, excepto en ciertos tipos de lesiones (largas, calcificadas), en vasos de pequeño calibre y en lesiones localizadas en los *ostia* coronarios o en los injertos venosos, donde los resultados son algo inferiores. El procedimiento está contraindicado en pacientes con lesiones difusas y distales.

En un tercio de los casos puede producirse una reestenosis durante los primeros meses, incidente que se reduce en un 70% con la utilización de *stents* recubiertos de fármacos que inhiben la proliferación celular de las células musculares lisas. Es importante recordar que para prevenir la trombosis de los *stents* se tiene que administrar doble antiagregación con aspirina y clopidogrel, prasugrel o ticagrelor durante 1 mes en los *stents* metálicos y durante 6-12 meses año en los *stents* recubiertos.

Tratamiento quirúrgico

Los procedimientos quirúrgicos de revascularización mediante injerto aortocoronario con vena safena o con el uso de la arteria mamaria interna constituyen la intervención quirúrgica sobre el corazón más frecuente en la actualidad, y su eficacia en el tratamiento de la isquemia miocárdica está bien establecida. En la enfermedad coronaria crónica estable, la mortalidad operatoria oscila entre el 1% y el 5% según el número de vasos para revascularizar y las comorbilidades, excepto para los enfermos con afección del tronco común de la coronaria izquierda o cirugía valvular combinada, en los que puede elevarse hasta el 10%. Los factores que indican mal pronóstico son edad avanzada, cirugía urgente, insuficiencia renal, afecciones del tronco común de la coronaria izquierda y disfunción ventricular grave.

La incidencia de infarto peroperatorio es del 5%; la de infecciones peroperatorias, del 5%, y la de accidente vascular cerebral (AVC), del 6%. Estos accidentes son más frecuentes en pacientes de edad avanzada, diabéticos, con historia de enfermedad vascular periférica, afección neurológica previa o lesiones carotídeas significativas. La supervivencia es del 90%-95% a los 5 años, del 80%-90% a los 10 años y del 65%-75% a los 15 años; estas cifras son más favorables cuando se utiliza como injerto la arteria mamaria, mientras que los resultados negativos a largo plazo se correlacionan con un control inadecuado de la diabetes o la dislipemia y la persistencia del hábito de fumar. Durante el primer año se ocluye aproximadamente el 15% de los injertos venosos y a los 10-15 años, el 50%. Por el contrario, los injertos de arteria mamaria mantienen una tasa de permeabilidad superior al 80% a los 10-15 años.

En pacientes de riesgo moderado sin lesiones del tronco común de la coronaria izquierda ni oclusiones completas, la angioplastia coronaria tiene una eficacia similar a la cirugía para aliviar la angina a corto plazo, es mucho menos traumática y permite una recuperación rápida. Sin embargo, la intervención quirúrgica ofrece una revascularización más completa, con menor recurrencia sintomática, y la tasa de reintervenciones es inferior a la angioplastia. La mortalidad a 5 años es similar con las dos técnicas, con excepción de los pacientes diabéticos, que tienen una alta incidencia de reestenosis postangioplastia y obtienen mejores resultados con la intervención quirúrgica.

La elección del método de revascularización depende del tipo de lesión, su localización, el diámetro de los vasos y la situación clínica del paciente. En general, el intervencionismo percutáneo se considera de elección si las lesiones arteriales están circunscritas y resultan técnicamente abordables. En la mayoría de los casos con lesiones del tronco común de la coronaria izquierda o enfermedad de tres vasos, especialmente en pacientes diabéticos o con disfunción ventricular, y en general en las lesiones complicadas o de difícil abordaje se prefieren los procedimientos quirúrgicos de revascularización. Además, la intervención quirúrgica mejora la supervivencia en los casos de enfermedad de tres vasos o afección de la porción proximal de la descendente anterior y disfunción ventricular, y en los de enfermedad del tronco común de la coronaria izquierda, siempre que se realice con cifras de morbimortalidad similares a las mencionadas en el apartado anterior.

SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

CONCEPTO

Los SCA constituyen la fase aguda de la enfermedad coronaria; el término describe un conjunto de manifestaciones clínicas secundarias a isquemia miocárdica aguda producida, en general, por la formación de trombosis intravascular, embolización distal y obstrucción de la perfusión del miocardio como consecuencia de la rotura o erosión de una placa de ateroma. El cuadro clínico y el pronóstico dependen de la gravedad de la isquemia y el estado previo de los pacientes, desde la forma asintomática hasta la angina inestable, el IM y la muerte súbita.

FISIOPATOLOGÍA

La aterosclerosis es la causa de más del 90% de los casos de enfermedad coronaria. A pesar de ello, en raras ocasiones origina por sí misma la muerte de los pacientes, sino a través de su manifestación clínica aguda, los llamados *SCA;* estos están precipitados por la trombosis intraarterial aguda, con o sin vasoconstricción arterial añadida, y causan una reducción aguda del flujo coronario. Por ello, a menudo estos dos procesos se agrupan bajo el nombre de *aterotrombosis* (v. fig. 55-1).

El 75% de las trombosis coronarias agudas se producen sobre una placa de ateroma cuya cápsula fibrosa se ha roto o fisurado, mientras que en el 25% restante (20% varones y 40% mujeres) la trombosis se induce por erosión superficial de la capa endotelial. Ambos mecanismos conducen a la exposición al torrente sanguíneo del colágeno del subendotelio, del núcleo lipídico de la placa, el factor tisular expresado por los macrófagos y otras sustancias que estimulan la adhesión y activación plaquetarias. La consiguiente liberación plaquetaria de sustancias vasoactivas que, como el tromboxano, inducen vasoconstricción conduce a la formación de un trombo blanco plaquetario. Cuando el estímulo sobre la coagulación es suficientemente intenso, se induce la generación de trombina y se pone en marcha la cascada de la coagulación con formación final de fibrina y la formación de un trombo rojo. Si en este momento y en este lugar el balance entre un estado protrombótico prevalece sobre el fibrinolítico, se producirá la trombosis con reducción aguda total o parcial de la luz del vaso (fig. 55-3; v. fig. 55-1).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

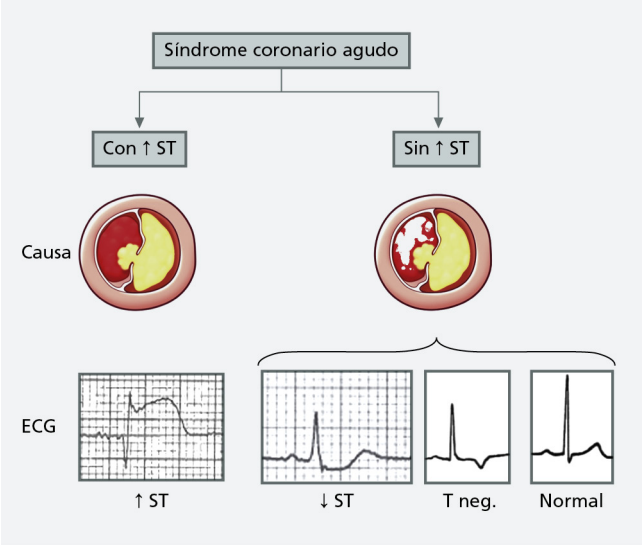


Figura 55-3 Clasificación, causa y manifestaciones electrocardiográficas de los síndromes coronarios agudos (SCA). La rotura o erosión de una placa aterosclerótica desencadena la agregación plaquetaria y la cascada de la coagulación para formar un trombo intracoronario. El SCA con elevación del ST ocurre como consecuencia de la obstrucción completa de la luz del vaso por un trombo rojo rico en fibrina, mientras que la obstrucción incompleta o transitoria producida por un trombo plaquetario da lugar al SCA sin elevación del ST, que puede manifestarse en el ECG por descenso del ST, ondas T negativas (T neg.) o un ECG normal.

Placa vulnerable

A diferencia de lo que ocurre en los pacientes con enfermedad coronaria crónica y angina estable, la mitad de las lesiones coronarias que conducen a un SCA limitan en menos de un 50% la luz del vaso y, por tanto, son tradicionalmente catalogadas como «no significativas». Ello explica por qué la mayoría de estos pacientes no tiene síntomas previos. Estas arterias con lesiones aparentemente pequeñas en la coronariografía suelen presentar en realidad extensas placas de ateroma que crecen hacia el interior de la pared de la arteria como resultado de un remodelado positivo que intenta preservar la luz de la arteria (v. fig. 55-1).

El riesgo de rotura de una placa de ateroma depende más de su composición que del grado de obstrucción al flujo que produce. Las llamadas *placas vulnerables a la rotura* suelen tener un gran núcleo rico en colesterol (> 40% de la placa) recubierto por una capa fibrosa delgada (< 100 μm), con signos de inflamación (macrófagos) y apoptosis con disminución de células musculares lisas. Además, presentan remodelado positivo, no suelen estar calcificadas, suelen presentar neovascularización a partir de los *vasa vasorum* y muestran signos de inflamación perivascular en la adventicia.

Factores desencadenantes de la rotura de la placa

Las causas de las roturas de las placas vulnerables son en gran parte desconocidas, aunque tanto los factores reológicos sanguíneos y el ritmo circadiano como la inflamación local y sistémica desempeñan un papel determinante. Otros factores físicos, psicosociales y ambientales pueden desencadenar vasoconstricción coronaria y efectos procoagulantes de forma transitoria y producir la rotura de la placa y la trombosis coronaria. Incluso en ausencia de trombo intracoronario, estos desencadenantes pueden disminuir el umbral para la inestabilidad eléctrica cardíaca, aumentar su activación simpática al elevar la producción de catecolaminas e inducir fibrilación ventricular y muerte súbita. Entre los factores asociados a los SCA destacan el tabaquismo, el consumo de cocaína y anfetaminas, la realización de esfuerzos físicos intensos en sujetos no entrenados, la actividad sexual, el estrés agudo, la agresividad, la depresión, la ansiedad, la ingesta de comidas copiosas, la ingesta aguda de alcohol, el frío, las infecciones respiratorias, la gripe y la polución atmosférica.

Concepto de sangre y paciente vulnerables

Menos de la cuarta parte de las placas que sufren rotura o erosión inducen un SCA. Además, la mayoría de los pacientes con un SCA tienen más de una placa rota y el peligro de volver a presentarlo es alto durante los siguientes 6 meses. Todo ello se explica por el hecho de que los SCA son consecuencia de una alteración sistémica, en gran parte inflamatoria, que persiste durante meses. Además, para que se produzca trombosis coronaria se precisa la coexistencia de otros factores como el grado de trombogenicidad de la sangre, expresado por el grado de activación plaquetaria, la coagulación y la fibrinólisis local. Ello constituye la base actual de la eficacia del tratamiento preventivo con antitrombóticos.

Por último, otros factores propios del paciente determinan la gravedad clínica de los SCA como el número de lesiones coronarias, la existencia de circulación colateral o de IM previos, el grado de disfunción ventricular, la insuficiencia cardíaca y la propensión a presentar arritmias ventriculares. Ello determina que, ante una misma causa (rotura de una placa) y un mismo grado de isquemia, el paciente pueda no presentar un SCA o incluso ningún síntoma, o bien un IM extenso o muerte súbita.

EPIDEMIOLOGÍA

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en los países desarrollados y los SCA son su factor causal más importante. La incidencia de los SCA, igual que la enfermedad coronaria, varía según los países, con mayores tasas en EE. UU. y el centro y el norte de Europa y menores en toda el área mediterránea. En relación con los tipos de SCA, es de destacar que en los últimos 20 años la incidencia de SCA con elevación del ST (SCACEST) ha disminuido notablemente, mientras que la de SCA sin elevación del ST (SCASEST) se ha duplicado. Lo primero se debe a una mayor eficacia en la prevención de la enfermedad, mientras que lo segundo es imputable a la mejoría de su tratamiento, con una notable disminución de la mortalidad y alargamiento de la esperanza de vida, y al uso de nuevos marcadores de necrosis como las troponinas cardíacas (cTn), mucho más sensibles para la detección de pequeños infartos. Por tanto, aunque la incidencia de SCA ha disminuido en los países desarrollados, su prevalencia ha aumentado debido al progresivo envejecimiento de la población, especialmente la de los SCASEST. Actualmente, el 30% de los SCA son infartos con elevación del ST; el 50%, infartos sin elevación del ST, y el 20%, anginas inestables.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

El *dolor torácico* es uno de los motivos de consulta más frecuente en los servicios de urgencias de los hospitales y su evaluación diagnóstica no siempre resulta fácil. Aunque las causas de dolor torácico son múltiples, el primer paso consiste en diferenciar el dolor coronario del que no lo es; en un segundo paso se debe determinar la existencia o no de un SCA (con o sin elevación del segmento ST); posteriormente, hacer un diagnóstico más preciso acerca de si se trata de una angina inestable o un IM y establecer el riesgo de los pacientes. Así, de los pacientes que acuden a urgencias por dolor torácico, sólo el 15% presentan un infarto; el 5%, angina inestable, y el 5%, otra cardiopatía, mientras que en el 75% restante el dolor no es de origen cardíaco. Además de la dificultad diagnóstica inherente a un síndrome esencialmente clínico, resulta crucial orientar el diagnóstico rápidamente en menos de 20 min ayudados únicamente por la clínica y el ECG, dada la importancia de iniciar con rapidez el tratamiento más adecuado en los pacientes con dolor coronario prolongado.

Es esencial realizar una *anamnesis* de forma rápida pero cuidadosa para evaluar correctamente un posible SCA. Ante un mismo dolor, varios factores aumentan la probabilidad de que se trate de un dolor coronario como la edad, el sexo masculino, la diabetes, la existencia de insuficiencia renal y la presencia de aterosclerosis (coronaria, carotídea o vascular periférica) demostrada previamente.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La forma de presentación más habitual es en forma de dolor torácico prolongado en reposo. Puede acompañarse de otros síntomas como sudoración, náuseas, disnea o síncope. El dolor torácico de los SCA puede ser: a) inicial o de comienzo reciente y grave (duración de los síntomas inferior a 1 mes con angina al menos de grado III); b) angina progresiva, una angina crónica de esfuerzo que se ha hecho más frecuente, intensa (grado III), aparece ante esfuerzos menores o tarda más en desaparecer, y c) angina de reposo prolongada, generalmente de duración superior a los 20 min. También se considera dolor de SCA el que aparece pocos días después de un IM y la angina de Prinzmetal, caracterizada por la aparición de angina de reposo con elevación transitoria del segmento ST. Si estos pacientes presentan elevación de los marcadores de necrosis miocárdica (cTn I o T), el diagnóstico será de IM.

Respecto a la *exploración física,* no existe ningún signo específico de SCA. No obstante, su correcta evaluación ayuda a realizar su diagnóstico y a estratificar el riesgo. Los pacientes pueden presentar signos de activación adrenérgica (palidez, sudoración), hipotensión o hipertensión arterial, pulso irregular, taquicardia o bradicardia, signos de insuficiencia cardíaca (tercer ruido, crepitantes) y soplos de insuficiencia mitral por disfunción isquémica de los músculos papilares del ventrículo izquierdo. Una parte importante del examen debe incluir la detección de signos de otras enfermedades que pueden cursar con dolor torácico.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

La práctica de un ECG es la exploración más importante que ha de realizarse en un paciente con sospecha de SCA, tanto por su valor diagnóstico como pronóstico; ello debe realizarse tanto al ingreso del paciente como en cada episodio de dolor (fig. 55-4). La presencia de elevación transitoria del ST, especialmente cuando cede con rapidez con la administración de nitroglicerina, orientará el cuadro hacia la angina vasoespástica o de Prinzmetal, mientras que si la elevación del ST y el dolor son persistentes, se tratará de un IM tributario de recibir rápidamente tratamiento de reperfusión. La presencia de descenso transitorio del segmento ST durante el dolor es, después de la auscultación de soplos de insuficiencia mitral o signos de insuficiencia cardíaca, el factor con mayor valor pronóstico en pacientes con angina inestable o infarto sin elevación del ST, mientras que la aparición de ondas T negativas, especialmente cuando son profundas y aparecen en precordiales, tienen también importantes implicaciones clínicas. A pesar de la importancia de la observación de estos cambios isquémicos en el ECG, es importante recalcar que la presencia de un ECG normal no excluye la existencia de un SCA.

La elevación del segmento ST traduce una obstrucción total de una arteria coronaria por un trombo y suele conducir a un infarto extenso, mientras que el descenso del ST o las ondas T negativas traducen una obstrucción parcial por un trombo mural plaquetario y suelen dar lugar a una angina inestable o un infarto sin elevación del ST. Debido a la urgencia de aplicar correctamente el tratamiento de reperfusión, es mejor clasificar a los pacientes en dos grupos: aquellos con o sin elevación del segmento ST (v. fig. 55-3).

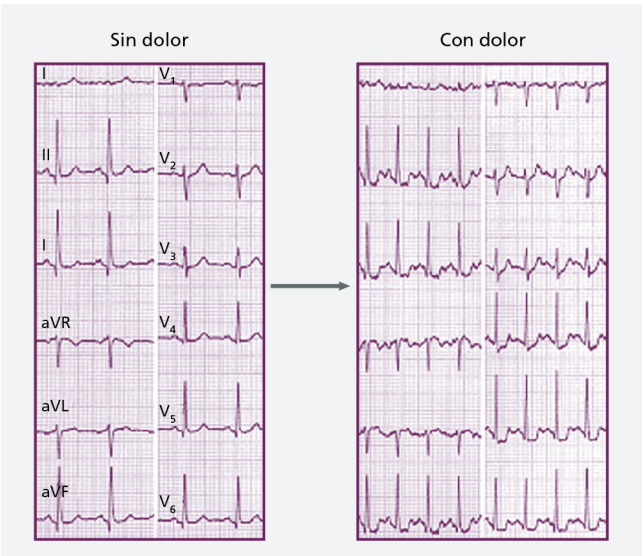


Figura 55-4 ECG realizados en un paciente que consultó en urgencias por dolor torácico. Mientras que en el primero, realizado en el momento del ingreso y ya sin dolor, no se aprecian alteraciones, en el realizado posteriormente durante un nuevo episodio anginoso se observa un marcado descenso del ST. La objetivación de isquemia en el ECG tiene importantes repercusiones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial del dolor coronario prolongado se plantea habitualmente con otros procesos que cursan con dolor torácico intenso, en particular el aneurisma disecante, la embolia pulmonar y la pericarditis aguda; con otros procesos como el reflujo gastroesofágico; el neumotórax; el enfisema mediastínico y otras causas muy diversas. En general, el interrogatorio cuidadoso del tipo de dolor, el examen físico, el ECG y las determinaciones seriadas de los marcadores de necrosis miocárdica permiten realizar el diagnóstico en la mayoría de los pacientes; sin embargo, debe tenerse presente que un ECG normal no descarta la existencia de dolor coronario.

El dolor del aneurisma disecante suele ser agudo, terebrante, con intensidad máxima desde el inicio y suele irradiarse hacia la espalda y el abdomen a medida que avanza la disección; el antecedente de hipertensión arterial grave o de enfermedad de Marfan, la asimetría en los pulsos arteriales y la auscultación de una insuficiencia aórtica son datos en favor de este diagnóstico. La embolia pulmonar, que a veces cursa con dolor torácico, suele producirse en pacientes en reposo prolongado, con traumatismos y operaciones abdominales recientes; puede acompañarse de taquipnea, cianosis, hipoxemia y signos electrocardiográficos de sobrecarga del ventrículo derecho. En la pericarditis aguda el dolor varía con la respiración y los movimientos posturales, puede existir fiebre y auscultarse un frote pericárdico y en el ECG se observa un descenso del PR con elevación difusa del ST de tipo convexo. La colecistitis, la pancreatitis aguda o la perforación de una úlcera gastroduodenal pueden plantear dificultades diagnósticas que, en general, se resuelven con la realización de un ECG, análisis de sangre y estudios radiológicos de abdomen.

Marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica

Las cTn T e I son proteínas reguladoras del complejo actina-tropomiosina responsables de la contracción de las fibras miocárdicas, por lo que su liberación en plasma indica la existencia de necrosis celular con alta sensibilidad y especificidad (> 90%); por ello, son los marcadores de elección.

En pacientes con IM, las cTn empiezan a detectarse en plasma a las 3 h y suelen alcanzar un pico máximo a las 24 h; por ello, su análisis debe realizarse siempre en el ingreso y repetirse a las 3-6 h; si se confirma el diagnóstico de IM, deben repetirse cada 12-24 h hasta su normalización para poder estimar el tamaño de la necrosis; también se repetirá su análisis cada vez que aparezca un nuevo episodio de dolor torácico. El tamaño de la necrosis determina el tiempo de normalización de sus valores en plasma, desde 48 h en las necrosis pequeñas hasta 5-7 días en los infartos extensos.

Es importante recalcar que la liberación en sangre circulante de las cTn permite realizar el diagnóstico de necrosis miocárdica, pero no de su etiología. Así, cualquier proceso que aumente el estrés miocárdico como en los casos de hipertensión arterial aguda, insuficiencia cardíaca aguda, tromboembolia pulmonar, disección aórtica, algunas arritmias cardíacas, miocarditis, etc., y algunas enfermedades no cardíacas como insuficiencia renal, amiloidosis, AVC, enfermedades autoinmunes, sepsis, etc., pueden cursar con elevación de las cTn en ausencia de un IM. Para diagnosticar IM se precisa que exista una liberación aguda de cTn (elevación y descenso de su concentración en sangre) junto con signos o síntomas de isquemia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

En la actualidad, el IM se define por una elevación y descenso de los marcadores de necrosis (preferentemente cTn) junto con evidencia de isquemia miocárdica mediante uno de los siguientes criterios: síntomas de isquemia, cambios ECG indicativos de isquemia (alteraciones del ST, onda T o nuevo bloqueo de rama izquierda), aparición de nuevas ondas Q en el ECG, evidencia mediante técnicas de imagen de aparición de pérdida de viabilidad o de discinesia de un segmento miocárdico.

Orientación diagnóstica y evaluación inicial del dolor torácico agudo

Con la evaluación clínica inicial cabe clasificar a los pacientes en tres grandes grupos: 1) los que presentan un SCA (con o sin elevación del segmento ST); 2) aquellos cuyo dolor torácico tiene una causa claramente no cardíaca (neumotórax, enfermedad tromboembólica, patología digestiva, ansiedad, etc.), y 3) los que sufren dolor torácico de etiología incierta. En el primer caso, tras el diagnóstico preciso debe aplicarse el tratamiento específico según la etiología del proceso, mientras que los pacientes con dolor no coronario (en punta de costado, que se localiza con un dedo, de breve duración [segundos] o constante [> 24 h], que varía con la respiración o los movimientos posturales, etc.) deben ser dados de alta después de descartar afecciones graves como disección aórtica, tromboembolia pulmonar y taponamiento cardíaco. Los pacientes con dolor torácico de etiología incierta representan un tercio de los que acuden a los servicios de urgencias por dolor torácico y deben quedar en observación. El ECG debe repetirse a los 15-20 min del ingreso y, de nuevo, junto con los marcadores de necrosis, transcurridas 3-6 h. Por el contrario, si en el ECG aparecen cambios isquémicos, los marcadores se positivizan o aparece angina de nuevo, estos pacientes deben ser hospitalizados (fig. 55-5).

El 50%-70% de los pacientes que acuden a urgencias por dolor torácico de posible origen coronario tienen un ECG normal o no diagnóstico y marcadores de necrosis repetidamente negativos. En este grupo, los pacientes con dolor progresivo de esfuerzo o dos o más episodios de dolor coronario en 24 h o con alta probabilidad de tener enfermedad coronaria (insuficiencia renal, vasculopatía periférica, antecedentes de infarto o enfermedad coronaria conocida) tienen alta probabilidad de tener un SCA. En el resto de los pacientes se aconseja practicar un test de isquemia o TC coronario antes del alta o pocos días después, con el fin de descartar una posible angina inestable.

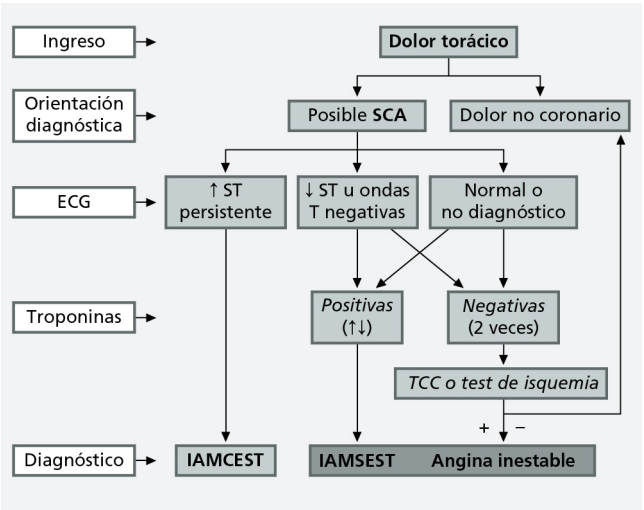


Figura 55-5 Resumen de la evaluación diagnóstica y terapéutica desde el momento del ingreso de los pacientes con dolor torácico. El tipo de dolor permite realizar un diagnóstico de trabajo de posible síndrome coronario agudo (SCA). El ECG, que debe realizarse en menos de 10 min desde el ingreso, permitirá realizar el diagnóstico inicial de SCA con o sin elevación del ST en la mitad de los pacientes. El 90% de los pacientes con SCA y elevación del ST tienen un infarto de miocardio con obstrucción completa de la luz del vaso y se les debe administrar tratamiento de reperfusión urgente. En los pacientes sin elevación del ST, la determinación de los marcadores de necrosis al ingreso y a las 3-6 h permitirá realizar el diagnóstico final de infarto sin elevación del ST o angina inestable; la evaluación del riesgo de complicaciones isquémicas guiará el tratamiento ulterior. A los pacientes con ECG normal y troponinas cardíacas (cTn) negativas se les realizará un test de isquemia para descartar SCA. IAMCEST: infarto de miocardio con elevación del ST; IAMSEST: infarto de miocardio sin elevación del ST; TCC: TC coronaria.

SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST: ANGINA INESTABLE E INFARTO DE MIOCARDIO SIN ELEVACIÓN DEL ST

CONCEPTO

Debido a que tanto la angina inestable como el infarto sin elevación del ST comparten una misma fisiopatología, cuadro clínico y tratamiento, en la actualidad se considera que constituyen partes de una misma entidad y se agrupan bajo el nombre de *SCA sin elevación del segmento ST* (SCASEST). Su cuadro clínico y diagnóstico se ha descrito previamente.

FISIOPATOLOGÍA

A diferencia del IM con elevación del segmento ST, el trombo es de tipo plaquetario y no obstruye totalmente la luz del vaso. Además, se produce una embolización distal de material trombótico que induce obstrucción arteriolar y micronecrosis (fig. 55-6; v. fig. 55-3). La activación plaquetaria y la disfunción endotelial que acompañan a estos fenómenos provocan vasoconstricción y contribuyen a la fisiopatología de este síndrome.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

La *radiografía de tórax* suele ser normal en ausencia de otras enfermedades previas. La existencia de signos de hipertensión venocapilar pulmonar o edema de pulmón refleja una isquemia grave y extensa que puede deberse a enfermedad del tronco común de la coronaria izquierda, o bien a isquemia de un músculo papilar que ocasione insuficiencia mitral transitoria.

Los *análisis* hematológicos y bioquímicos distintos a los marcadores de necrosis miocárdica son normales. Sin embargo, debe realizarse siempre un análisis global con el fin de diagnosticar factores de riesgo coronario, descartar causas de angina secundaria (anemia, hipertiroidismo, etc.) y trastornos de la coagulación y diagnosticar posibles comorbilidades con importante valor pronóstico, como diabetes e insuficiencia renal.

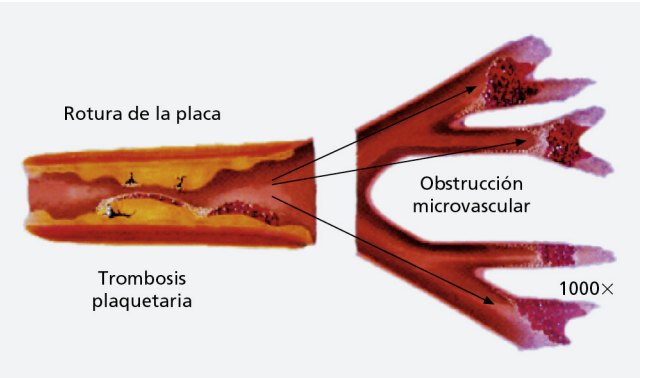


Figura 55-6 Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST. La rotura de la placa induce la generación de trombo plaquetario que puede dar lugar a isquemia miocárdica por obstrucción transitoria de la luz del vaso epicárdico, pero también por embolización distal de material trombótico; esto último originará microinfartos que podrán detectarse mediante la determinación de troponinas cardíacas (cTn) en sangre.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

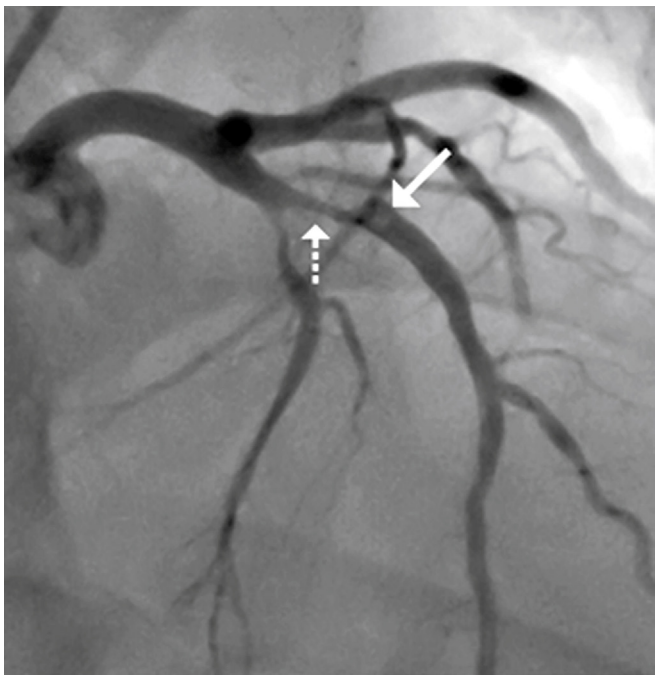


Figura 55-7 Angiografía de la arteria coronaria izquierda en un paciente con un síndrome coronario agudo sin elevación del ST. Puede observarse la existencia de una estenosis que obstruye en un 80% la luz de la arteria descendente anterior *(flecha discontinua)* y un trombo distal *(flecha continua)*.

El *ecocardiograma* realizado fuera de los episodios de dolor suele ser normal en ausencia de patología previa. Durante el dolor puede mostrar signos de disfunción ventricular sistólica o diastólica y la existencia de insuficiencia mitral. La evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y las zonas de hipocinesia tiene un gran valor pronóstico, por lo que el estudio ecocardiográfico debe realizarse en todos los pacientes.

En la *coronariografía,* el 15% de los pacientes no tienen lesiones coronarias significativas. Esto puede deberse a error en el diagnóstico clínico inicial, vasoespasmo coronario, causas secundarias de SCA o enfermedad microvascular. Entre los que presentan estenosis significativas, el número de vasos afectos y la gravedad de la estenosis son similares a los pacientes con angina estable crónica. Sin embargo, las características de las lesiones difieren y suelen ser, con mayor frecuencia, excéntricas, ulceradas y de bordes irregulares, lo que indica la presencia de una placa aterosclerótica complicada, es decir, con rotura y ulceración de la íntima, y suelen presentar un trombo adyacente (fig. 55-7).

PRONÓSTICO Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

El pronóstico de SCA sin elevación del ST es muy variable. Aproximadamente el 2%-5% de los pacientes fallecen durante el primer mes, y el 5%-15% padece otro IM. Durante el primer año la mortalidad puede alcanzar el 6%-15%. En comparación con los pacientes con SCA y elevación del segmento ST, los pacientes sin elevación del ST suelen ser de más edad, más a menudo mujeres, con superior prevalencia de diabetes e hipertensión arterial y de otras comorbilidades. Además, con mayor frecuencia tienen antecedentes de infarto previo y de revascularización coronaria. Aunque el tamaño del infarto y la mortalidad a los 30 días es inferior a la de los pacientes con elevación del segmento ST, la incidencia de reinfarto es mayor, por lo que, en conjunto, la incidencia de mortalidad o infarto al año es similar.

La evaluación del riesgo debe realizarse de forma continua, desde su ingreso en urgencias, con el fin de orientar el tratamiento. Se consideran pacientes con riesgo elevado los que tienen angina prolongada (más de 20 min), dolor en reposo acompañado de descenso igual o mayor de 0,5 mm del segmento ST en el ECG o en los que la crisis anginosa cursa con signos de insuficiencia cardíaca o hipotensión. La edad superior a 65 años, la diabetes, la insuficiencia renal, la disfunción ventricular previa, la recurrencia de las crisis a pesar del tratamiento adecuado y la elevación de la concentración plasmática de cTn son también factores de mal pronóstico (cuadro 55-1). Existen diferentes índices de riesgo (GRACE, TIMI) de probada utilidad para estratificar el pronóstico de los pacientes (www.outcomes.org/GRACE-umassmed.org). Una vez transcurridas las primeras 24 h, pueden aparecer otros factores indicativos de mal pronóstico como la recurrencia de los síntomas, la insuficiencia cardíaca o arritmias ventriculares.

TRATAMIENTO

Debido a la elevada incidencia de IM y muerte súbita, los pacientes con SCA deben ingresar en el hospital con la máxima prioridad. El reposo absoluto, la administración de ansiolíticos y el tratamiento de los factores desencadenantes o agravantes, si los hubiere, constituyen medidas fundamentales.

Tratamiento farmacológico

Se basa en el tratamiento antiagregante y anticoagulante, para prevenir la obstrucción trombótica completa de la luz del vaso y las microembolias distales, y en el tratamiento antiisquémico.

Antiagregantes plaquetarios

La administración de dosis bajas (75-100 mg/día) de *aspirina* reduce la incidencia de infarto y la mortalidad en los meses siguientes. En pacientes alérgicos al fármaco puede administrarse *clopidogrel,* 75 mg/día. Como la aspirina inhibe sólo una de las múltiples vías por las que puede promoverse la activación de las plaquetas, estas continúan activándose en respuesta a estímulos como la trombina, las catecolaminas o la fuerza de cizallamiento que se genera en las estenosis arteriales. El tratamiento antiagregante doble con aspirina y *clopidogrel* (75 mg/día) o, especialmente, el *ticagrelor* (90 mg/12 h) es también más eficaz que la aspirina sola como tratamiento médico de los pacientes con SCA sin elevación del ST, mientras que el tratamiento doble con aspirina y ticagrelor o prasugrel (10 mg/día) lo es también durante el ICP con implante de *stent.* No obstante, como sucede con todos los antitrombóticos, la doble antiagregación plaquetaria aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que se aconseja sólo en los pacientes de riesgo intermedio-alto de complicaciones isquémicas y riesgo no elevado de hemorragias. Por último, los *antagonistas de los receptores plaquetarios IIb/IIIa,* que constituyen la vía común para la agregación plaquetaria, como *abciximab, tirofibán* o *eptifibatida,* de administración intravenosa, son eficaces para reducir las complicaciones del ICP en pacientes de alto riesgo.

Cuadro 55-1 Estratificación del riesgo en el SCACEST

RIESGO MUY ALTO
Angina recurrente con cambios ST-T o infarto en evolución
Insuficiencia cardíaca o inestabilidad hemodinámica
TV o FV

RIESGO INTERMEDIO-ALTO
Cambios dinámicos ST o de la onda T
Troponinas positivas
Diabetes
Insuficiencia renal (FG < 60)
FEVI < 40%
Angina postinfarto
Angioplastia coronaria reciente
Antecedente de intervención quirúrgica coronaria
Índice de riesgo TIMI ≥ 3 o GRACE ≥ 100

RIESGO BAJO
ECG normal y troponinas negativas dos veces, sin angina recurrente ni insuficiencia cardíaca

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FG: filtrado glomerular; FV: fibrilación ventricular; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events;* SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; TIMI: *trombolysis in myocardial infarction;* TV: taquicardia ventricular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Anticoagulantes

Además de los antiagregantes, los anticoagulantes de administración i.v. como la *heparina* sódica o no fraccionada y los de administración subcutánea como las heparinas de bajo peso molecular, especialmente la *enoxaparina* (1 mg/kg de peso cada 12 h), y los inhibidores del factor Xa como el *fondaparinux* (2,5 mg/día), poseen un efecto igualmente beneficioso sobre la evolución hospitalaria de estos pacientes. De ellos, el fondaparinux es el que tiene un mejor perfil beneficio/riesgo hemorrágico. Por el contrario, el tratamiento trombolítico no es eficaz sobre los trombos plaquetarios no oclusivos de las SCA sin elevación del ST, y pueden incluso empeorar el cuadro clínico al estimular la agregación plaquetaria y, potencialmente, producir hemorragias en el interior de la placa rota. Por ello, la pauta antitrombótica recomendada en la actualidad incluye la administración de un anticoagulante (preferentemente fondaparinux) junto con la combinación de aspirina y clopidogrel en pacientes de riesgo intermedio, y aspirina y ticagrelor o prasugrel para los de alto riesgo; los antagonistas IIb/IIIa se reservan para los pacientes de alto riesgo a quienes se practica intervencionismo percutáneo precoz o con complicaciones trombóticas durante la intervención.

Fármacos antianginosos

Los fármacos antianginosos de elección (tratamiento antiisquémico) son los *betabloqueantes* en combinación con los *nitratos*. La nitroglicerina administrada en perfusión continua intravenosa está especialmente indicada en los casos de dolor prolongado o con recurrencia de los síntomas. Cuando existen contraindicaciones absolutas a la administración de betabloqueantes (asma bronquial, bloqueo AV) pueden administrarse *antagonistas del calcio* con efecto bradicardizante (*diltiazem* o *verapamilo*), aunque no se ha demostrado que mejore el pronóstico. Las dosis deben aumentarse de modo progresivo y el tratamiento se ajustará según la respuesta con el objetivo de conseguir una presión sistólica igual o inferior a 130 mm Hg y una frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos/min. Se pueden combinar antagonistas del calcio (en particular, amlodipino) y betabloqueantes con o sin nitratos.

Otros fármacos

Los *IECA* y los *ARA-II* previenen el remodelado ventricular, la hipertrofia ventricular en los hipertensos y el daño renal en los diabéticos. Por ello están indicados como tratamiento a largo plazo en los pacientes con IM. Las estatinas previenen eficazmente la progresión de la aterosclerosis y disminuyen la incidencia de SCA, por lo que su administración debe iniciarse desde el ingreso.

Tratamiento invasivo o intervencionista

En los pacientes que, en la evaluación inicial, son considerados de riesgo intermedio-alto (v. cuadro 55-1) se recomienda una coronariografía precoz, seguida de una revascularización coronaria percutánea o quirúrgica según la anatomía coronaria, el grado de disfunción ventricular y la presencia de comorbilidades, especialmente diabetes, vasculopatía periférica e insuficiencia renal. Se recomienda realizar la coronariografía dentro de las primeras 24 h del ingreso en los casos de riesgo alto y en menos de 72 h en los casos de riesgo intermedio. Por último, los pacientes de bajo riesgo pueden no tener en realidad un SCA, por lo que en todos los casos es preciso realizar un test de provocación de isquemia para realizar el diagnóstico correcto.

ANGINA VARIANTE

La angina variante o de Prinzmetal es un tipo de angina caracterizada por crisis dolorosas en reposo y elevación transitoria del segmento ST, secundarias a obstrucción completa de una arteria coronaria como consecuencia de un espasmo localizado. En ocasiones, los episodios de angina se acompañan de arritmias, como extrasistolia, taquicardia ventricular o bloqueo AV, y pueden complicarse con infarto agudo de miocardio o muerte súbita. La angina variante representa menos del 5% de los ingresos por SCA y el cuadro clínico puede presentarse tanto en pacientes con lesiones ateroscleróticas como en enfermos con arterias angiográficamente normales; en alrededor del 25% de los casos existe antecedente de migrañas o enfermedad de Raynaud.

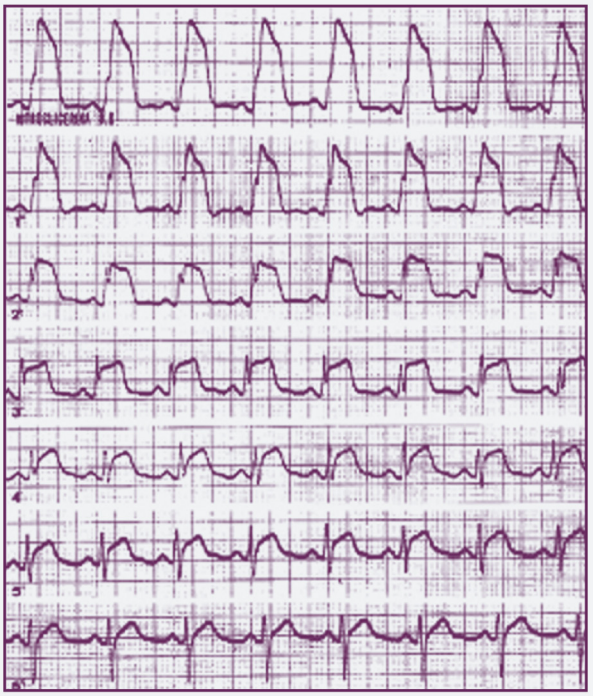


Figura 55-8 Registro continuo de una derivación V_2 en un paciente con angina variante tras la administración de nitroglicerina sublingual. Se observa que la marcada elevación del segmento ST desaparece rápidamente hasta normalizarse por completo.

El dolor tiende a presentarse durante el reposo nocturno. No obstante, cuando el paciente tiene lesiones ateroscleróticas obstructivas, puede tener tanto angina en reposo como al esfuerzo. Es característica la gran variabilidad en la frecuencia y la intensidad de las crisis, que pueden alternar con largos períodos asintomáticos.

El ECG suele ser normal, en especial en ausencia de obstrucciones coronarias fijas; durante las crisis aparece elevación transitoria del segmento ST (fig. 55-8). La monitorización continua del ECG suele mostrar episodios de elevación o descenso del segmento ST sin dolor (isquemia silente). La prueba de esfuerzo suele ser negativa cuando no existen lesiones obstructivas, aunque se ha comprobado la provocación del espasmo por el ejercicio.

La coronariografía está indicada en todos los pacientes en los que se sospecha una angina variante, con el objeto de descartar o confirmar la presencia de lesiones ateroscleróticas. Un tercio de los casos muestra coronariografía normal, un tercio tiene afección de un solo vaso coronario y el resto muestra lesiones de dos o las tres arterias principales. Los pacientes con espasmo coronario presentan una respuesta muy acentuada a la administración de un vasoconstrictor: la ergonovina, que reproduce el cuadro clínico y electrocardiográfico. La prueba de la ergonovina está indicada en los pacientes con sospecha de angina variante y coronariografía normal en los que no se ha podido registrar un episodio típico con cambios electrocardiográficos.

El pronóstico de estos pacientes depende fundamentalmente del estado del árbol coronario. Los enfermos con angina variante y lesiones obstructivas graves constituyen un grupo de alto riesgo, con una incidencia de infarto o muerte durante el primer año del 20%. En los restantes casos el pronóstico es mejor, con largos períodos de remisión.

Las crisis anginosas responden rápidamente a la *nitroglicerina* sublingual. Los *antagonistas del calcio* son los fármacos de elección para la prevención de las crisis junto con los nitratos orales o percutáneos; los bloqueadores β-adrenérgicos no están indicados a menos que existan lesiones obstructivas fijas.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

INFARTO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

CONCEPTO

Con este término se designa la necrosis miocárdica aguda de origen isquémico. En el 95% de los casos se debe a la formación de un trombo que obstruye por completo una arteria coronaria, lo que se traduce, en el ECG, por elevación persistente del ST (v. fig. 55-3). La mortalidad durante la fase aguda es del 40%; de este porcentaje, las dos terceras partes ocurren durante la primera hora de aparición de los síntomas, habitualmente por fibrilación ventricular. Por ello constituye una de las primeras causas de muerte en la mayoría de los países desarrollados.

ETIOPATOGENIA

Es parecida a la del IM sin elevación del ST, del que se diferencia en que, en este caso, la activación de la agregación plaquetaria y la coagulación acaban formando un trombo rojo que obstruye totalmente la luz del vaso (v. fig. 55-3). Otras causas poco frecuentes son el espasmo coronario, la embolia, la disección aórtica o coronaria, las anomalías congénitas de las arterias coronarias, su laceración por un traumatismo y la arteritis. El consumo de cocaína puede inducir espasmo y trombosis coronaria y provocar un infarto.

Una vez producida la oclusión coronaria se produce la isquemia inmediata y transmural de la zona de miocardio irrigada por la arteria afectada. La necrosis aparece posteriormente de forma progresiva, dirigiéndose como un frente de onda desde el subendocardio hacia el epicardio *(ola de necrosis)*. Experimentalmente, tras 40 min de oclusión, la necrosis alcanza alrededor del 35% del miocardio irrigado por ella; a las 3 h esta proporción es ya del 65%, y a las 6 h, del 75% (fig. 55-9). Por este motivo, las intervenciones terapéuticas destinadas a evitar o reducir la necrosis deben instaurarse durante las primeras 3 h de iniciados los síntomas. La necrosis es, pues, un fenómeno dinámico y su extensión definitiva dependerá fundamentalmente de la masa ventricular irrigada por la arteria ocluida, de la existencia de colaterales, de la presencia de lesiones obstructivas en las arterias de las que parten dichas colaterales, de la posibilidad de una reperfusión miocárdica precoz por lisis espontánea o terapéutica del trombo y, en mucho menor grado, de las demandas de oxígeno del músculo isquémico.

Anatomía patológica

La lesión histológica fundamental es la necrosis isquémica, a la que sigue la eliminación del tejido necrótico y la organización y cicatrización del infarto. Al principio, las lesiones son exclusivamente microscópicas y consisten en una ondulación de las fibras musculares; a las 6 h se observa edema, depósito de grasa en los miocitos y extravasación de hematíes; a las 24 h hay fragmentación e hialinización de las fibras musculares, con pérdida de la estriación normal y eosinofilia (necrosis por coagulación). En los IM en los que se produce la reperfusión miocárdica aparece un tipo de necrosis consistente en bandas eosinófilas transversales en las fibras musculares cardíacas lesionadas, producidas por la hipercontracción de las miofibrillas (necrosis en bandas de contracción). Simultáneamente se inicia una reacción inflamatoria con un infiltrado leucocitario que persiste 2-3 semanas. Al comienzo de la segunda semana la zona es invadida desde la periferia por capilares y tejido conectivo; la producción de colágeno convierte el tejido de granulación en una cicatriz fibrosa en el término de 6 a 8 semanas.

El infarto puede abarcar todo el espesor de la pared, en cuyo caso se denomina *transmural,* o bien limitarse al tercio o a la mitad interna de ella, lo que se conoce como *infarto subendocárdico* o *no transmural.* La necrosis afecta, prácticamente en todos los casos, el ventrículo izquierdo, aunque puede extenderse al ventrículo derecho o a las aurículas.

El infarto provoca cambios en la arquitectura del ventrículo que influyen en la función ventricular residual. Estos cambios se denominan *remodelado ventricular* e incluyen la expansión de la zona necrótica y la hipertrofia y dilatación de la zona normal, con pérdida de la morfología troncocónica del ventrículo y adquisición de una forma esferoidal (fig. 55-10). La expansión y el adelgazamiento del área necrótica se inician en las primeras horas y se deben al deslizamiento y la realineación de los miocitos; el grado de expansión depende directamente del tamaño del infarto y, por ello, se observa con mayor frecuencia en los infartos transmurales extensos, especialmente los de localización anterior. La expansión puede favorecer la formación de un aneurisma ventricular e incluso la rotura cardíaca, una complicación que ocurre en el 6% de los infartos. El aumento de la tensión que se produce en la pared normal del ventrículo como consecuencia del aumento del diámetro ventricular estimula la hipertrofia y dilatación del tejido sano, lo que conduce al remodelado ventricular; todo ello conducirá finalmente a la disfunción ventricular y a la insuficiencia cardíaca.

Las arterias coronarias presentan, en la mayoría de los casos (95%), lesiones ateromatosas obstructivas. La arteria que irriga la zona del infarto se encuentra ocluida con frecuencia por un trombo de unos 2-3 cm, adherido a una placa aterosclerótica, que casi siempre muestra lesiones agudas, como erosión, fisuración o rotura y hemorragia intraplaca.

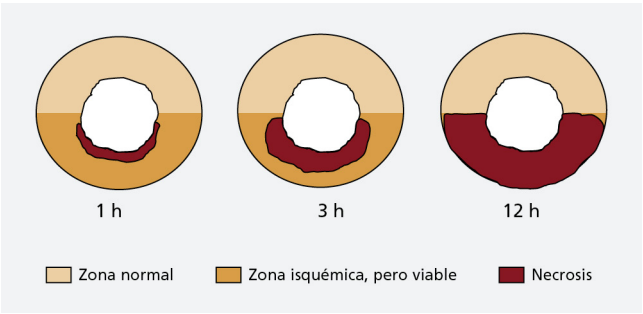


Figura 55-9 Fenómeno de la ola de necrosis. La obstrucción aguda de una arteria coronaria induce de forma inmediata la isquemia del territorio irrigado. A los pocos minutos aparece la necrosis en el subendocardio de la zona isquémica y se extiende progresivamente hacia el epicardio a lo largo de las siguientes horas. La progresión de la ola de necrosis es más rápida en las primeras 2-3 h; a las 12 h la necrosis es ya completa.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

El dolor es el síntoma dominante en la mayoría de los casos; sus características son similares al de la angina en calidad, localización e irradiación, pero, igual que en los SCASEST, suele ser más intenso y prolongado, no responde a la nitroglicerina y se suele acompañar de manifestaciones vegetativas: sudoración fría, debilidad, náuseas, vómitos y angustia. Todo ello confiere al cuadro una sensación de gravedad que lo diferencia de la crisis anginosa. Únicamente en la mitad de los casos existe el antecedente de dolor anginoso en los días o semanas previos al infarto. Con frecuencia, estas molestias no se diagnostican correctamente y sólo *a posteriori* se catalogan de angina.

La mayor incidencia de infarto ocurre a primeras horas de la mañana según el ritmo circadiano y coincide con los cambios en la agregabilidad plaquetaria y en los valores de cortisol que ocurren a estas horas.

Alrededor del 25% de los IM no se reconocen clínicamente por cursar sin dolor o con dolor atípico, y el diagnóstico se realiza de forma retrospectiva al registrar un ECG; pueden observarse otras manifestaciones clínicas debidas al síndrome vegetativo o a alguna de las complicaciones del infarto. Así, el dolor puede localizarse exclusivamente en los brazos o en el epigastrio; otras veces, por el contrario, los síntomas dominantes son las náuseas y los vómitos, que simulan un cuadro digestivo, o bien predominan la disnea, un síncope o un AVC. La ausencia de dolor es más frecuente en los pacientes diabéticos y en los de edad avanzada.

La exploración física es muy variable. Durante los episodios de dolor, el paciente se encuentra pálido, sudoroso e intranquilo. Puede existir bradicardia (muy frecuente durante las primeras horas) e hipotensión que, cuando se prolonga, debe hacer sospechar la posibilidad de un *shock* cardiogénico. La presión puede ser normal e incluso detectarse hipertensión secundaria a descarga adrenérgica; en la auscultación es frecuente detectar un cuarto ruido y, ocasionalmente, puede auscultarse un soplo sistólico de regurgitación mitral. En presencia de insuficiencia cardíaca puede aparecer un tercer ruido con cadencia de galope y estertores pulmonares.

La afección del ventrículo derecho se manifiesta por signos de fallo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

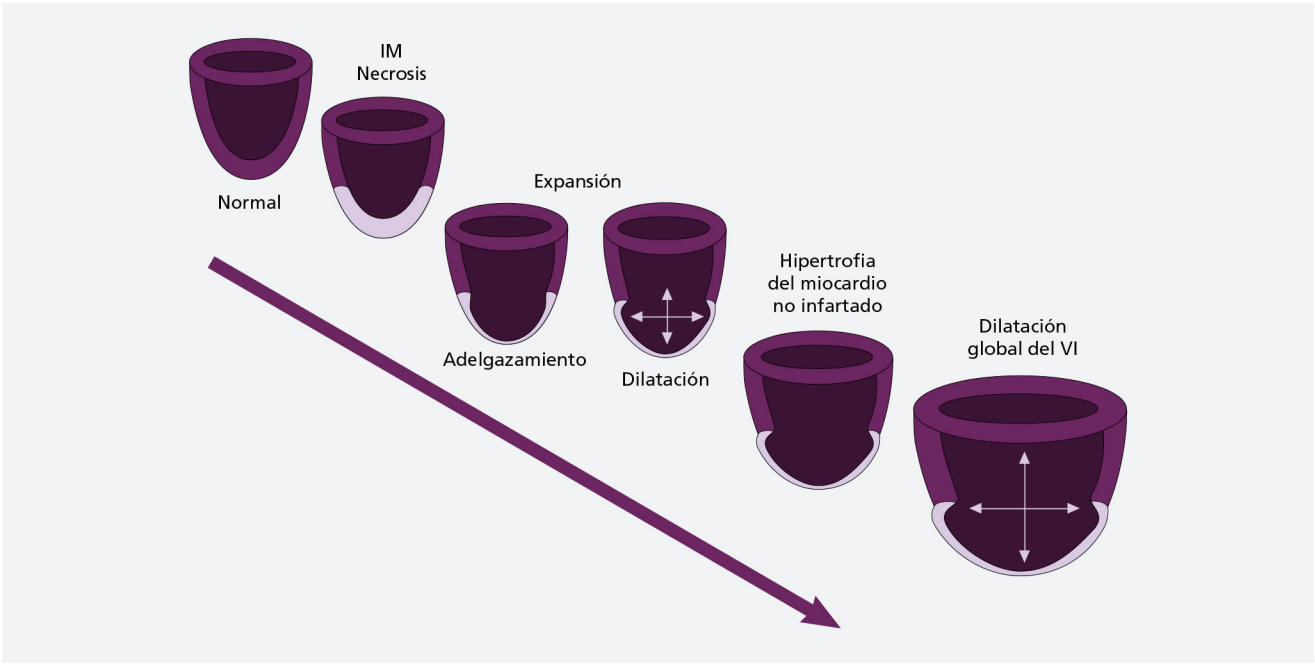


Figura 55-10 Remodelado miocárdico postinfarto. La necrosis se sigue de la formación de una cicatriz con pérdida del grosor miocárdico y aumento del diámetro de la cavidad. El aumento de la tensión de pared, tanto del área de necrosis como del resto del ventrículo, determina la expansión de la zona infartada y la hipertrofia compensatoria de la zona sana. El aumento tisular y circulante de catecolaminas, angiotensina II, aldosterona y otros péptidos vasoactivos, junto con el aumento de la tensión de pared y la apoptosis, determina las progresivas dilatación y pérdida de la morfología troncocónica del ventrículo izquierdo (VI) hacia una forma esférica. IM: infarto de miocardio.

ventricular derecho, que incluyen ingurgitación yugular e hipotensión. Una exploración normal nunca descarta la existencia de un IM.

■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Incluye todas las causas de dolor torácico prolongado que se acompañan de elevación del segmento ST y variantes de la normalidad, como el patrón masculino de repolarización con elevación del punto J en V_1-V_2 y la repolarización precoz. Alteraciones como la hipertrofia ventricular, el bloqueo de rama izquierda, el estado poscardioversión, la hiperpotasemia y otros procesos como la pericarditis aguda, la miocarditis, la tromboembolia pulmonar, el síndrome de Brugada y la miocardiopatía de estrés deben ser siempre considerados en el diagnóstico diferencial.

Miocardiopatía de estrés o síndrome de *takotsubo*

Se trata de un nuevo síndrome clínico, descrito inicialmente en Japón, que habitualmente pasa inadvertido y que simula el IM con elevación del segmento ST. Clínicamente se presenta como dolor torácico intenso, elevación del segmento ST u ondas T negativas profundas en derivaciones precordiales, ligera elevación de los marcadores de necrosis que no guarda proporción con los cambios en el ECG, y extensa disfunción ventricular que, típicamente, se presenta con acinesia apical extensa e hipercinesia de los segmentos basales, lo que da al ventrículo izquierdo en sístole una apariencia de jarrón como los que se utilizan para pescar pulpos, de ahí su nombre en japonés. En la coronariografía no se aprecian lesiones coronarias, los cambios ECG se normalizan a los pocos días y la disfunción ventricular lo hace dentro del primer mes. La RM cardíaca es la prueba diagnóstica de elección al descartar la existencia de necrosis y mostrar, en su lugar, edema miocárdico. Representa el 2% de los pacientes con dolor torácico y elevación del segmento ST. Se presenta sobre todo en mujeres de más de 50 años y, en dos tercios de los casos, se reconoce un estado de estrés emocional o físico intenso como factor desencadenante, aunque se han descrito casos en relación con otras enfermedades graves o la administración de simpaticomiméticos. Sus mecanismos fisiopatológicos son mal conocidos. No obstante, estos pacientes presentan concentraciones plasmáticas elevadas de catecolaminas. El cuadro puede producir *shock* cardiogénico y la muerte en la fase aguda; no obstante, pasada esta fase, la función ventricular se normaliza por completo y la evolución clínica es buena, con bajas tasas de recurrencia.

Tabla 55-3 Localización del infarto de miocardio según el ECG

LOCALIZACIÓN	DERIVACIONES	CRITERIOS
Anterior, septal	V_1 y V_2	↑ ST, onda Q
Anterior, apical	V_3 y V_4	↑ ST, onda Q
Anterior, anteroseptal	V_1-V_4	↑ ST, onda Q
Anterior, lateral	DI, VL, V_5 y V_6	↑ ST, onda Q
Anterior, extensa	DI, VL, V_1-V_6	↑ ST, onda Q
Inferior	DII, DIII, VF	↑ ST, onda Q
Ventrículo derecho	V_4R, V_3R, V_1	↑ ST
Lateral («posterior»)	V_1 y V_2	R > S

■ EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Electrocardiograma

Junto con la clínica y los marcadores bioquímicos de necrosis, constituye un elemento fundamental para el diagnóstico de IM; además, permite localizar la necrosis y estimar su extensión y el pronóstico de los pacientes. La interrupción experimental del flujo coronario determina cambios isquémicos inmediatos en el ECG que inicialmente se circunscriben a la onda T; esta aumenta de tamaño y se vuelve simétrica, lo que en electrocardiografía se denomina *fase de isquemia.* Unos minutos más tarde, si persiste la interrupción del flujo coronario, el segmento ST se desplaza hacia arriba y adopta una forma convexa que caracteriza la denominada *fase de lesión.* Posteriormente aparecen las ondas Q de necrosis de amplitud superior al 25% del complejo QRS o de duración mayor de 0,04 s, seguido por la inversión de las ondas T. Las derivaciones que presentan elevación del ST u onda Q orientan sobre la localización del infarto (tabla 55-3), lo que tiene importancia pronóstica; en general, los infartos anteriores tienen peor pronóstico,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

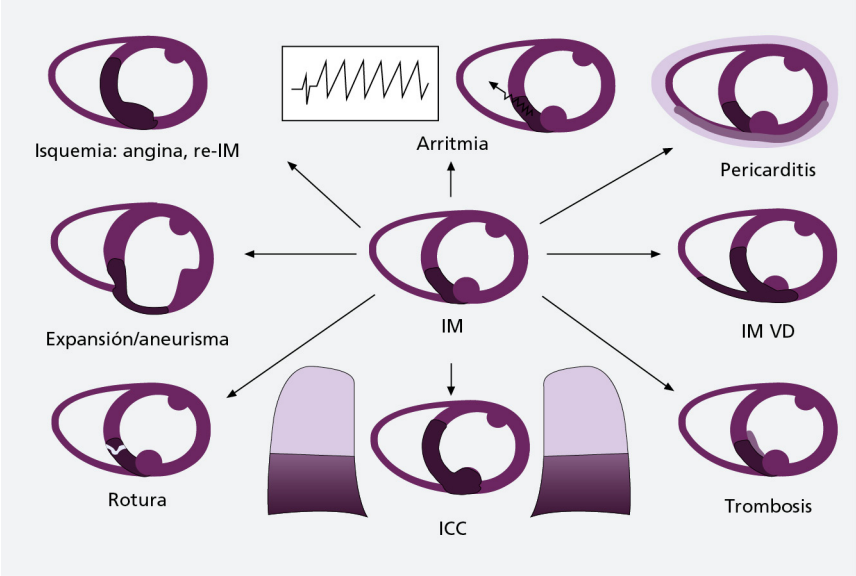


Figura 55-11 Complicaciones que pueden aparecer tras un infarto de miocardio. ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IM: infarto de miocardio; re-IM: reinfarto de miocardio; VD: ventrículo derecho.

ya que se complican más a menudo por disfunción ventricular, insuficiencia cardíaca, *shock* cardiogénico, arritmias y trastornos graves de la conducción intraventricular Las derivaciones alejadas u opuestas a la zona necrosada muestran cambios electrocardiográficos indirectos o *en espejo* (ondas R altas, descenso del segmento ST y ondas T positivas) que son de utilidad en el diagnóstico de los infartos de localización lateral, anteriormente llamados *de cara posterior* (v. tabla 55-3). El diagnóstico electrocardiográfico de infarto es difícil en presencia de bloqueo de rama izquierda.

El infarto de ventrículo derecho se diagnostica cuando en un infarto de localización inferior coexiste elevación del segmento ST en la derivación V_4R (quinto espacio intercostal y línea clavicular media del lado derecho). El diagnóstico de infarto auricular es difícil y se basa en la existencia de descenso del espacio PR y arritmias auriculares.

Análisis de sangre

El IM ocasiona leucocitosis y aumento de la PCR. No obstante, desde el punto de vista diagnóstico sólo tiene importancia el aumento de las concentraciones plasmáticas de los marcadores de necrosis liberados a la circulación sanguínea como consecuencia de la rotura de la membrana celular de los miocitos. La velocidad con que se elevan sus valores en suero es diferente para cada una de ellas; la más precoz es la mioglobina (2 h), seguida por las CK-MB y las cTn (3 h). Los valores de la primera se normalizan al cabo de 12 h, mientras que las CK-MB permanecen elevadas durante 2-3 días y las cTn, entre 2 y 7 días. Los valores máximos de estos marcadores se correlacionan con la extensión de la necrosis y se utilizan con fines pronósticos.

Técnicas de imagen

La *ecocardiografía* bidimensional constituye un método esencial para evaluar la extensión del infarto y la función ventricular, diagnosticar las complicaciones mecánicas y estimar el pronóstico. La RM constituye la mejor técnica actual para determinar la existencia de necrosis, estimar su tamaño y valorar los volúmenes ventriculares y la fracción de eyección. Su mayor limitación radica en su poca disponibilidad.

Cateterismo cardíaco

En la fase aguda del infarto, la *coronariografía* está indicada como paso previo en todos los pacientes a los que se indica ICP como método de reperfusión, en los pacientes con angina postinfarto y en aquellos con complicaciones hemodinámicas graves. Cuando se realiza en las primeras horas del cuadro agudo se observa la obstrucción completa de la arteria que irriga la zona necrosada en el 85% de los pacientes. Aproximadamente un tercio de los enfermos tienen lesiones ateroscleróticas circunscritas a una sola arteria coronaria; otro tercio, a dos, y otro porcentaje similar muestra lesiones obstructivas en los tres vasos principales. Las lesiones del tronco común de la coronaria izquierda son poco frecuentes (< 5%), al igual que una coronariografía estrictamente normal (5%). La ausencia de lesiones coronarias obliga a descartar otras causas de dolor torácico con elevación del segmento ST.

COMPLICACIONES

El IM puede presentar una gran variedad de complicaciones, en particular durante los primeros días (fig. 55-11).

Complicaciones isquémicas

La *angina postinfarto* se define como la que aparece a partir de las primeras 24 h durante la hospitalización inicial. Su incidencia es de alrededor del 5%-15%, según el tratamiento de reperfusión recibido, mucho menor cuando se trata desde el inicio con angioplastia. Su aparición indica la presencia de miocardio en riesgo y se correlaciona con una historia previa de angina, presencia de infarto sin elevación del ST y mayor número de vasos coronarios obstruidos. Es un claro marcador de mal pronóstico y se asocia a mayor incidencia de reinfarto durante la hospitalización y de mortalidad posthospitalaria, especialmente cuando se acompaña de cambios isquémicos transitorios durante el dolor, insuficiencia cardíaca o hipotensión arterial; constituye una indicación de coronariografía urgente y ulterior revascularización. Otra complicación, el *reinfarto,* puede aparecer durante la hospitalización en un 3%-10% de los pacientes y su aparición multiplica de 2 a 4 veces el riesgo de mortalidad e insuficiencia cardíaca.

Complicaciones eléctricas

Todos los pacientes presentan *extrasístoles ventriculares* durante las primeras 72 h del infarto, que en la mayoría de los casos son inocuas, pero pueden provocar *fibrilación ventricular,* la cual se presenta en alrededor del 10% de los pacientes, casi siempre en las primeras 6 h del infarto, y que es letal si no se practica una cardioversión eléctrica inmediata. Un 20% de los pacientes presenta *bradicardia sinusal* durante las primeras horas debido a un aumento del tono vagal, especialmente en los infartos inferiores, y un tercio presenta *taquicardia sinusal* secundaria a la ansiedad, la persistencia del dolor, el aumento del tono adrenérgico o la insuficiencia cardíaca, especialmente en infartos anteriores.

Las *extrasístoles auriculares* son frecuentes y pueden constituir el único signo de infarto auricular; su único peligro radica en que pueden provocar *flúter y fibrilación auriculares,* arritmias que se dan en el 10% de los casos y, aunque benignas desde un punto de vista eléctrico, pueden agravar la situación clínica del paciente al producir taquicardia, aumentar el consumo de oxígeno e inducir insuficiencia cardíaca. Otro grupo importante de arritmias frecuentes en el IM está constituido por

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

el *bloqueo AV* que aparece en el 10% de los pacientes, especialmente en los infartos inferiores, en cuyo caso es casi siempre suprahisiano y transitorio. Por el contrario, en el infarto anterior traduce, por lo general, una afección difusa del sistema intraventricular de conducción por la isquemia; es con frecuencia irreversible y entraña un mal pronóstico, incluso cuando se implanta un marcapasos por traducir, igual que los *bloqueos de rama* del haz de His, una necrosis extensa.

Complicaciones mecánicas

La *insuficiencia cardíaca* es la más frecuente de las complicaciones mecánicas del infarto y se debe, especialmente, a la reducción de la masa contráctil del ventrículo izquierdo. Cuando la necrosis afecta más del 40% de esta, aparecen los signos clínicos de *shock* cardiogénico. La isquemia determina también una alteración de la distensibilidad y la relajación ventricular, lo que provoca una elevación de la presión diastólica ventricular y favorece la aparición de los síntomas de congestión pulmonar. Otros factores, como la insuficiencia mitral de origen isquémico o el desarrollo de un aneurisma ventricular, contribuyen a la aparición de insuficiencia cardíaca. Aproximadamente la cuarta parte de todos los pacientes con IM presenta signos de insuficiencia cardíaca durante la fase aguda y un 7%, *shock* cardiogénico.

Las manifestaciones clínicas pueden limitarse a la disnea y la auscultación de estertores pulmonares o de un tercer ruido, o bien constituir el cuadro grave del *shock* cardiocirculatorio. Los signos de fallo ventricular derecho, como la ingurgitación yugular o el reflujo hepatoyugular, aparecen en una cuarta parte de los infartos con elevación del ST de localización inferior e indican la extensión del infarto al ventrículo derecho. Su diagnóstico debe sospecharse en todos los casos de infarto inferior que presentan hipotensión arterial u oliguria, y se realiza mediante la observación de la elevación del segmento ST superior a 0,5 mm en la derivación V_4R o ingurgitación yugular al ingreso. El diagnóstico definitivo se hace mediante ecocardiografía, que demuestra la existencia de un ventrículo derecho dilatado e hipocontráctil.

La insuficiencia cardíaca es un signo de mal pronóstico, y el grado de fallo ventricular durante la fase aguda se correlaciona con la mortalidad. Su evaluación puede realizarse clínicamente según la escala de Killip, mediante la evaluación ecocardiográfica de la fracción de eyección (fig. 55-12) o la determinación del gasto cardíaco y las presiones intracavitarias.

El *shock cardiogénico* constituye la forma más grave del fallo ventricular izquierdo y se diagnostica por la aparición de hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mm Hg) junto con signos de hipoperfusión tisular (oliguria, obnubilación, piel fría y pálida), en ausencia de hipovolemia, dolor o arritmia. Es más frecuente en ancianos, mujeres, diabéticos, pacientes con infartos extensos de localización anterior o con historia de infarto previo, y en pacientes que no reciben tratamiento de reperfusión. Su mortalidad es del 80%, a pesar de los nuevos fármacos adrenérgicos y de las medidas de soporte mecánico como el balón de contrapulsación intraaórtico. La angioplastia coronaria reduce la mortalidad del *shock* hasta el 40%-50%.

La *rotura del miocardio* como consecuencia de la isquemia y la necrosis puede producirse en tres localizaciones distintas. La rotura de la pared libre del ventrículo provoca la salida masiva de sangre al pericardio y un cuadro de taponamiento rápidamente letal, a menos que se practique una pericardiocentesis y se pueda corregir quirúrgicamente de inmediato; su traducción clínica suele consistir en una hipotensión profunda, con ausencia de pulsos, mientras el ECG permanece sin modificarse durante unos minutos (disociación electromecánica). Su incidencia es del 6% y la causa del 10% de los fallecimientos en la fase aguda. En algunos casos se produce una forma contenida por adhesión del pericardio a la zona necrosada, lo que ofrece mejores perspectivas diagnósticas, mediante ecocardiografía, y de tratamiento. La rotura puede localizarse también en el tabique interventricular y originar una comunicación entre ambos ventrículos que se traduce clínicamente por un soplo sistólico con frémito, irradiado al borde esternal derecho, y por un cuadro de insuficiencia biventricular grave. Su incidencia es del 0,5%-3% y tiene una elevada mortalidad. Por último, la necrosis de un músculo papilar puede ocasionar su rotura o la de uno de los puntos de inserción de las cuerdas de la válvula mitral y ocasionar un cuadro de insuficiencia mitral muy grave y edema agudo de pulmón; la isquemia de menor intensidad, en la que el músculo no alcanza a romperse, puede provocar distintos grados de insuficiencia mitral.

Alrededor del 10% de los pacientes desarrolla un *aneurisma* o dilatación circunscrita en la zona necrótica, que forma una bolsa no contráctil, de pared delgada, que se distiende durante la sístole y resta eficacia a la contracción ventricular. Por lo general, se localizan en la pared anterior, se acompañan de trombosis mural y pueden provocar insuficiencia cardíaca. La aparición de un doble impulso apical y la persistencia de la elevación del segmento ST en el ECG son los signos clínicos que permiten sospechar el diagnóstico; la ecocardiografía confirmará su presencia. Como ya se ha mencionado, el remodelado que sufre el ventrículo tras el infarto determina una dilatación progresiva, con disminución de la función ventricular; de esta forma, incluso en ausencia de nuevos episodios isquémicos, puede aparecer tardíamente insuficiencia cardíaca.

Otras complicaciones

Un 20% de los pacientes desarrolla *trombos* intraventriculares adheridos a la zona necrosada, hecho que puede diagnosticarse mediante ecocardiografía. Las *embolias sistémicas* son raras pero se dan con mayor frecuencia en casos de trombos pediculados y móviles o, de gran tamaño. La *tromboembolia pulmonar* secundaria a trombosis venosa es una complicación rara en la actualidad.

La *pericarditis* aparece en los primeros días del infarto en el 7% de los pacientes a los que se administra tratamiento de reperfusión y en el 20% de los no tratados; se manifiesta por un dolor claramente relacionado con los movimientos respiratorios y la auscultación de un frote pericárdico. Es secundario a la necrosis transmural del ventrículo izquierdo y constituye una complicación benigna. A las 2-6 semanas del infarto, el 1% de los enfermos padece una pericarditis de origen

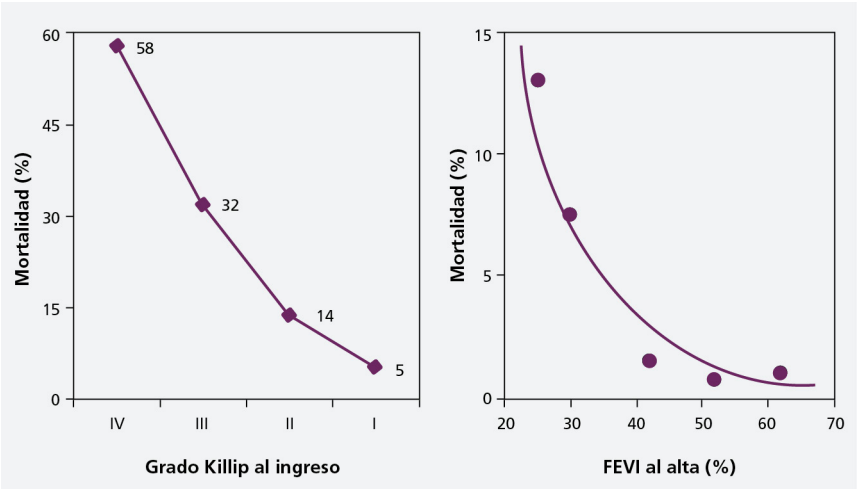


Figura 55-12 Estimación del pronóstico de los pacientes con infarto de miocardio a través de variables clínicas al ingreso *(izquierda)* y ecocardiográficas antes del alta *(derecha)*. La determinación de la clase de Killip al ingreso permite clasificar rápidamente el riesgo de mortalidad de los pacientes, según la ausencia de insuficiencia cardíaca (I), la existencia de crepitantes o tercer ruido (II), edema agudo de pulmón (III) o *shock* cardiogénico (IV). Antes del alta hospitalaria, la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) permite también estratificar el riesgo de mortalidad.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

autoinmune, por lo general con derrame, acompañada de pleuritis o neumonitis, que recibe el nombre de *síndrome de Dressler.*

PRONÓSTICO INMEDIATO

La mortalidad global del IM durante el primer mes del episodio agudo es del 40%; dos terceras partes de estos fallecimientos se deben a la aparición de fibrilación ventricular, especialmente en las primeras 2 h, generalmente antes de que el paciente haya recibido asistencia médica. Las muertes por arritmias son raras una vez los pacientes ingresan en un hospital; entre los pacientes ingresados, la insuficiencia cardíaca y las roturas constituyen las causas más frecuentes de mortalidad cuya frecuencia es del 10%-15% y depende fundamentalmente de la edad de los pacientes, la extensión del infarto y el tratamiento administrado. Variables sencillas como la edad, la presión arterial y la frecuencia cardíaca al ingreso, y la existencia de insuficiencia cardíaca explican el 85% de la mortalidad hospitalaria. Otros signos de mal pronóstico son el antecedente de infarto, la diabetes, los infartos de localización anterior, los bloqueos bifasciculares y las arritmias ventriculares.

TRATAMIENTO DE LA FASE AGUDA

Está condicionado por varios factores, entre los cuales los más importantes son los siguientes:

- Dos terceras partes de los fallecimientos por infarto se desarrollan en las primeras 2 h y se deben a fibrilación ventricular, una causa fácilmente tratable en el hospital.
- En la mayoría de los casos la causa del infarto es la oclusión del vaso por un trombo, cuya lisis es posible farmacológicamente con la administración de fármacos que lisan la fibrina del trombo (fibrinolíticos) o mecánicamente, mediante angioplastia e implante de *stent* intracoronario.
- La necrosis se establece de forma progresiva a lo largo de las primeras 6-12 h (v. fig. 55-9) y la reperfusión precoz puede reducir la extensión del área necrosada (fig. 55-13), que es el principal determinante del pronóstico.

Los objetivos del tratamiento en esta fase del infarto son, por tanto: a) suprimir el dolor; b) prevenir las arritmias, en especial la fibrilación ventricular; c) reducir el tamaño de la necrosis, y d) prevenir y tratar las complicaciones mecánicas, sobre todo la insuficiencia cardíaca y el *shock* cardiogénico. Una vez superada esta fase, la evaluación del pronóstico a largo plazo, la prevención de nuevos episodios isquémicos y la rehabilitación funcional, social y laboral del paciente constituyen nuevos objetivos.

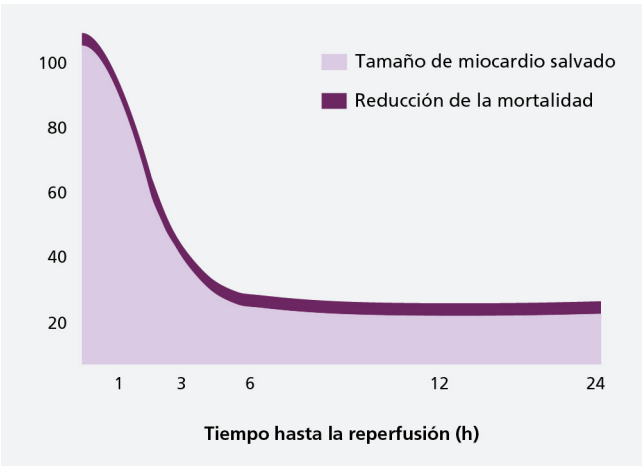


Figura 55-13 Relación entre el tiempo transcurrido hasta la reperfusión coronaria, el grado de miocardio salvado de la necrosis y la disminución de la mortalidad en los pacientes con infarto de miocardio y elevación del ST. El tratamiento de reperfusión logra sus mayores efectos beneficiosos cuando se aplica dentro de las primeras 3 h del inicio del dolor; a partir de este momento, los efectos son mucho menores.

Importancia de la asistencia médica inmediata

La mortalidad acumulada en el IM es máxima durante la primera hora, en la que ocurren el 80% de los fallecimientos, y disminuye posteriormente de forma exponencial. Ello hace que la mayoría de los fallecimientos sucedan antes de que los pacientes lleguen al hospital, por lo que la disminución de la mortalidad hospitalaria lograda en los últimos años, sin dejar de ser importante, sólo representa una pequeña proporción de la mortalidad total. La causa más frecuente de esta mortalidad precoz es la fibrilación ventricular, por lo que identificar y revertir esta arritmia constituye la herramienta más eficaz para disminuir la mortalidad de los pacientes con IM agudo. Ello justifica todos los esfuerzos para trasladar al paciente, en el plazo más breve posible, al lugar donde exista un desfibrilador y personal capacitado para la identificación y tratamiento de la fibrilación ventricular, ya que la probabilidad de sobrevivir disminuye en un 10% por cada minuto que pasa antes de la desfibrilación. Actualmente está en aumento la distribución en locales públicos de desfibriladores automáticos, de gran facilidad de uso, y que no requieren la identificación de la arritmia. Además, la eficacia del tratamiento de reperfusión coronaria es mayor cuanto antes se aplique. Por todo ello, la decisión más importante a tomar ante un paciente con un posible infarto es llamar inmediatamente al servicio de emergencias médicas.

Analgesia y medidas iniciales

Cuando un paciente llega al hospital o lo atiende una UCI móvil, lo primero que debe realizarse es un ECG, seguido por la monitorización del paciente y la toma de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. La historia clínica y el examen físico estarán dirigidos y orientados al diagnóstico de infarto y a la exclusión de otras causas graves de dolor torácico, como la disección aórtica, y a las posibles contraindicaciones para el tratamiento fibrinolítico. Todo ello debe realizarse en menos de 20 min. En ausencia de hipotensión arterial, se debe administrar un comprimido de nitroglicerina sublingual para descartar cualquier causa reversible de isquemia, causante o coadyuvante del episodio actual. Seguidamente debe colocarse una o dos vías cortas en antebrazos, que servirán asimismo para obtener muestras de sangre para realizar análisis básicos de ionograma, creatinina, hemograma, coagulación y marcadores de necrosis. A continuación, se iniciará el tratamiento analgésico con la administración de 2-4 mg de *cloruro mórfico* i.v. que se repetirá cada 5-15 min hasta que ceda el dolor o se alcance la dosis máxima (10-15 mg). Los efectos secundarios más graves son la depresión respiratoria, la hipotensión y la bradicardia. Si inicialmente la frecuencia cardíaca es lenta, puede emplearse en su lugar *meperidina* en dosis fraccionadas de 20-30 mg hasta un total de 100 mg. Mientras dure el dolor se debe administrar oxígeno a baja concentración por medio de mascarilla o cánula nasal.

Tratamiento de reperfusión

Constituye uno de los mayores avances realizados en el tratamiento de los pacientes cardiológicos en los últimos 30 años y ha logrado disminuir en un 25% la mortalidad por infarto, disminución comparable a la que supuso la aparición de las unidades coronarias. Por ello, todos los pacientes con dolor coronario prolongado de menos de 12 h de evolución que no cede tras la administración de un comprimido de nitroglicerina sublingual y presentan en el ECG elevación del segmento ST o bloqueo de rama izquierda deben considerarse candidatos a tratamiento de reperfusión urgente. Este puede realizarse con la administración de fibrinolíticos o mediante la práctica de una angioplastia (angioplastia primaria).

El beneficio de la reperfusión se observa en todos los pacientes, especialmente en los que pueden recibir el tratamiento precozmente y aquellos con una alta tasa de mortalidad en función de la extensión de su infarto, los antecedentes de infarto previo o disfunción ventricular. Por tanto, lo más importante cuando se establece la indicación de revascularización es iniciar el tratamiento lo antes posible.

Fibrinolíticos

Los fibrinolíticos rompen la red de fibrina e inducen la lisis parcial del trombo y la recanalización de la arteria con reanudación del flujo coronario en hasta el 50%-80% de los casos. Ello interrumpe la ola de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

necrosis y limita el tamaño del infarto en el 10%-20%. Como consecuencia de lo anterior, la función ventricular mejora, y la mortalidad de la fase aguda se reduce en un 20%-30%.

Las contraindicaciones a la fibrinólisis deben clasificarse en absolutas y relativas. Entre las primeras están únicamente la hemorragia activa, los trastornos de la coagulación y el traumatismo o intervención quirúrgica recientes. Entre las contraindicaciones relativas deben considerarse la hipertensión arterial no controlada (más de 180/100) a pesar de tratamiento, el antecedente de AVC o la hemorragia gastrointestinal, la menstruación, el embarazo, las maniobras de reanimación cardiopulmonar prolongadas (más de 5 min), las punciones arteriales recientes en sitios no compresibles y el tratamiento con dicumarol. En los pacientes con contraindicaciones relativas es importante juzgar convenientemente la relación riesgo-beneficio; en caso de duda o si prevalece el riesgo, debe practicarse angioplastia primaria, al igual que en caso de contraindicación absoluta a la fibrinólisis.

La administración de *estreptocinasa,* en dosis de 1,5 millones de unidades en 1 h, y el *tenecteplase* (TNK-tPA; un pulso i.v.) son los fármacos más utilizados; el último tiene mayor especificidad para la fibrina y una vida media más larga, lo que facilita su rápida administración en forma de pulso i.v.

La mortalidad de los pacientes tratados con TNK-tPA es un 15% inferior al de los tratados con estreptocinasa (6,1% frente a 7%). El beneficio está mediado por una acción más rápida y eficaz en abrir los vasos ocluidos (80% frente a 58%), lograr un flujo coronario normal (54% frente a 30%) y preservar la función ventricular. Sin embargo, incluso con los últimos fibrinolíticos, aunque se logra lisar el trombo y reperfundir la arteria en el 80% de los casos a los 90 min, sólo se logra un flujo coronario normal en la mitad de los pacientes.

Complicaciones hemorrágicas

La complicación más temida de la administración de trombolíticos en el infarto es la hemorragia cerebral, cosa que ocurre en el 0,5%-1,5% de los pacientes y constituye, en realidad, el único freno a su administración. Suele aparecer dentro de las primeras 24 h tras la administración del trombolítico, ocasiona el fallecimiento de más de la mitad de los pacientes y deja secuelas graves en el resto. Por ello, debe sospecharse esta complicación ante cualquier paciente que presente signos de desorientación, cefaleas o muestre focalidad motora, lo que debe seguirse de una TC craneal urgente.

El riesgo es mayor con el TNK-tPA, en las mujeres, en los mayores de 75 años, los pacientes con hipertensión arterial grave, los que toman anticoagulantes orales y aquellos con antecedentes de AVC isquémico. En presencia de tres o más de estos factores el riesgo de hemorragia cerebral es superior al 2% y, en estos casos, el riesgo supera al beneficio, por lo que es mejor realizar una angioplastia primaria, aunque sea tardía.

Detección clínica de la reperfusión

Los signos clínicos de reperfusión son la desaparición del dolor, la aparición de ritmo idioventricular acelerado y, especialmente, la disminución en más de la mitad del grado de elevación del segmento ST a los 90 min después de iniciar el tratamiento. Esto guarda una buena correlación con lograr la reperfusión coronaria tanto de las arterias epicárdicas como de la microcirculación coronaria, un hecho importante dado que hasta un tercio de los pacientes en los que se logra un flujo coronario normal presenta fenómeno de «no reflujo» o de falta de flujo tisular.

Angioplastia primaria

Con los actuales trombolíticos sólo se alcanza un flujo coronario normal en la mitad de los casos y un 10% de los pacientes presenta reoclusión aguda durante las primeras horas o días. Por el contrario, la práctica de una angioplastia en las primeras horas de un infarto (angioplastia primaria) permite abrir el 95% de las arterias coronarias ocluidas y lograr un flujo coronario normal en un 80% de los casos (fig. 55-14). Como consecuencia, y en comparación con la trombólisis, la angioplastia primaria reduce en un 25% la mortalidad y en un 40% la incidencia de mortalidad, infarto o AVC hemorrágico. Por todo ello, la angioplastia primaria constituye el tratamiento de elección en el infarto con elevación del segmento ST siempre y cuando pueda administrarse en menos de 2 h desde el diagnóstico; en caso contrario, es preferible realizar fibrinólisis precoz.

Además, la angioplastia es el tratamiento de reperfusión de elección en los casos de *shock* cardiogénico, infartos extensos (infartos anteriores o inferiores con afectación posterior o de ventrículo derecho), infartos de más de 6 h de evolución y en pacientes con alto riesgo de hemorragia cerebral (ancianos, hipertensión arterial, antecedentes de AVC, etc.) o con contraindicaciones a la fibrinólisis, así como en todos los casos de fracaso de la trombólisis (angioplastia de rescate).

Las mayores limitaciones que presenta la práctica de la angioplastia primaria son la escasa disponibilidad de esta técnica en cualquier lugar y a cualquier hora del día y el tiempo que se tarda en realizarla. Por tanto, la angioplastia primaria está indicada dentro de las primeras 12 h del infarto, cuando el paciente acude a un centro con laboratorio de hemodinámica y personal experimentado que puede llevar a cabo la técnica en menos de 60 min desde la llegada del paciente al hospital o en menos de 2 h desde el diagnóstico realizado en otro centro; en caso contrario, es preferible administrar un trombolítico rápidamente.

Angioplastia de rescate postrombólisis

Es la que se realiza cuando fracasa el tratamiento trombolítico o cuando se sospecha reoclusión coronaria dentro de las primeras horas del infarto. Para que sea eficaz, se debe realizar lo antes posible, con la misma celeridad con que se administra el tratamiento inicial de reperfusión: pasadas las 6 primeras horas desde el inicio de los síntomas, el beneficio de abrir una arteria ocluida es mucho menor y en la mayoría de los casos no justifica los recursos empleados. Está indicada en pacientes con infartos extensos siempre que pueda realizarse rápidamente dentro de las primeras 2 h tras la sospecha de fracaso del tratamiento trombolítico.

Tratamiento fármaco-invasivo

Se denomina así la administración de fibrinólisis seguida de coronariografía al día siguiente, independientemente de su resultado. El conocimiento de la anatomía coronaria y la función ventricular permite tomar la decisión más adecuada (tratamiento médico, angioplastia o cirugía coronaria) y disminuye el riesgo de complicaciones isquémicas. La ventaja de esta técnica es su amplia disponibilidad, ya que no requiere un traslado urgente a un centro especializado, lo que la hace factible utilizando recursos ya existentes.

Es de destacar que la realización urgente de angioplastia inmediatamente después de administrar fibrinólisis con éxito no es aconsejable por actuar sobre un estado protrombótico que facilita la retrombosis y la reobstrucción del vaso.

Importancia de la rapidez de administración

Es la variable más importante para lograr una reperfusión lo más completa posible y disminuir la mortalidad. La eficacia de los fármacos fibrinolíticos en disolver el trombo (y, en menor grado, de la angioplastia primaria) y limitar el tamaño del infarto es dependiente del tiempo (v. fig. 55-13). Así, la mortalidad disminuye en un 50% cuando el fibrinolítico se administra dentro de la primera hora de evolución; en un 30% cuando se hace en las primeras 3 h; en un 20% cuando se administra dentro de las 3 a 6 h, y en un 10% si se hace dentro de las 6 a 12 h. Se calcula que, a partir de la primera hora, por cada hora de reducción en el tiempo de administración de un trombolítico, disminuye un 1% la tasa de mortalidad absoluta.

El retraso entre el inicio de los síntomas y la administración del tratamiento se compone de tres fases: a) retraso prehospitalario, por el tiempo que tarda el paciente en decidirse a consultar (1-2 h); b) transporte prehospitalario, y c) retraso intrahospitalario, desde el ingreso del paciente hasta que se le administra el tratamiento. El tiempo que tarda el paciente en acudir a consulta puede reducirse hasta menos de 1 h si se informa mejor a la población sobre los síntomas del IM, las estrategias de tratamiento y la importancia de acudir rápido al hospital. El retraso intrahospitalario debe reducirse mediante pautas estandarizadas de tratamiento, una mejora de la organización en urgencias o el establecimiento de unidades específicas con equipamiento adecuado y personal entrenado. Dada la importancia de no retrasar el tratamiento,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

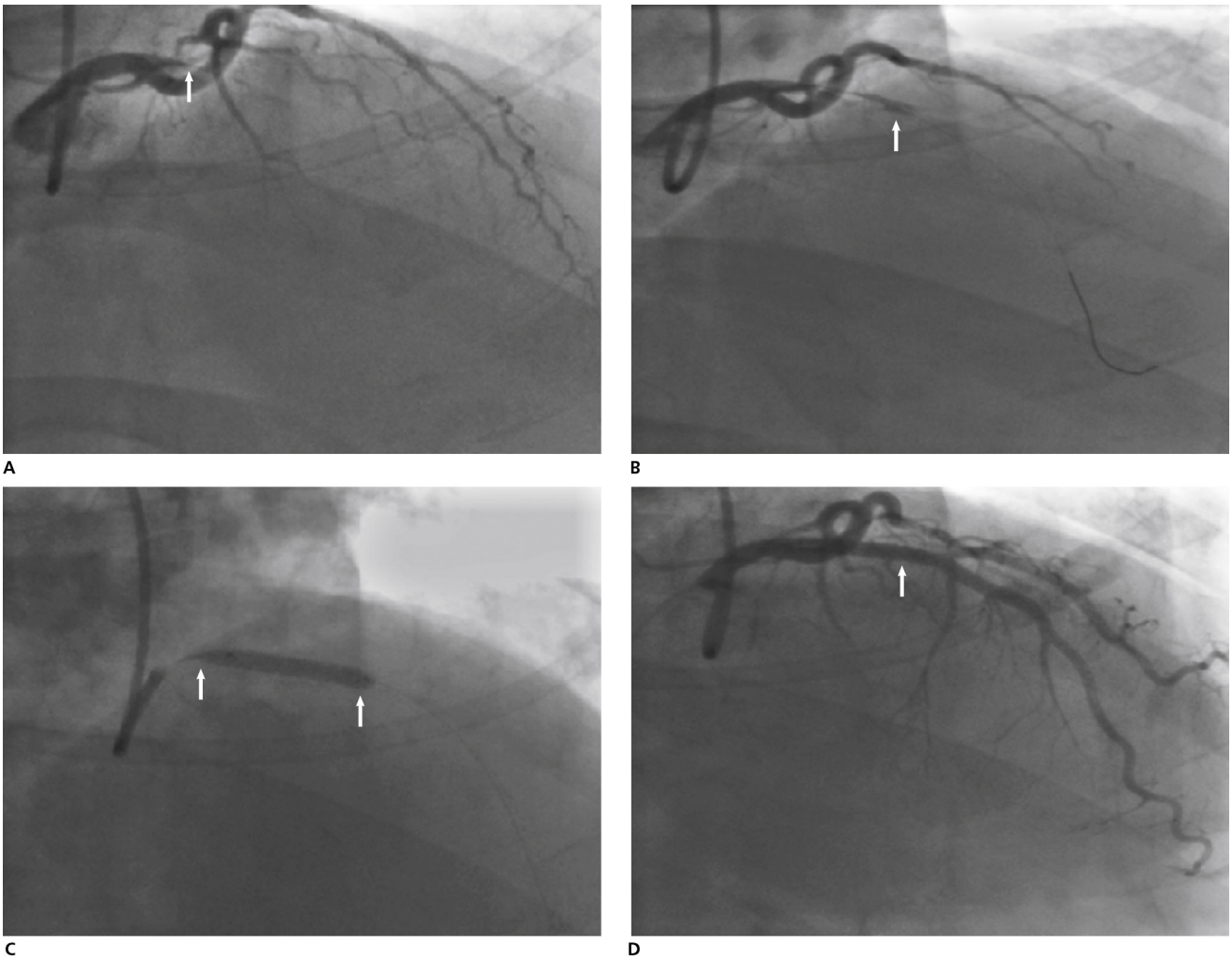


Figura 55-14 Angioplastia primaria en un paciente con infarto anterior. **A.** Coronariografía de la coronaria izquierda que permite observar la obstrucción proximal del flujo a la arteria descendente anterior. **B.** Colocación del alambre-guía en el vaso a través del trombo. **C.** Dilatación de la obstrucción con implante de un *stent* coronario. **D.** Reperfusión completa del vaso *(flechas)*.

este debe administrarse una vez realizado el diagnóstico de SCA con elevación del ST sin esperar los resultados de los marcadores de necrosis; el tratamiento fibrinolítico debería administrarse en menos de 30 min y la angioplastia realizarse en menos de 2 h desde el diagnóstico de SCA con elevación del ST.

Tratamiento en red

El establecimiento de sistemas regionales de tratamiento en red del IM, con la coordinación de los servicios de ambulancias, los hospitales y los laboratorios de cardiología intervencionista bajo un protocolo único de actuación, ha constituido el mayor avance de los últimos años para lograr la reperfusión precoz de los pacientes, especialmente mediante la angioplastia (fig. 55-15). Incluyen la sectorización del tratamiento de reperfusión alrededor de hospitales de referencia con equipos de guardia para realizar angioplastia primaria; un teléfono único de emergencias; la capacidad del equipo de las UCI móviles de diagnosticar el infarto, administrar fibrinolíticos precozmente o tomar la decisión de trasladar directamente a los enfermos a los laboratorios de hemodinámica sin pasar por los servicios de urgencias; y el ingreso de los pacientes, una vez tratados, en la unidad coronaria más cercana a sus domicilios.

Esta organización permite administrar el mejor tratamiento de reperfusión a casi todos los pacientes en el menor tiempo posible aprovechando los recursos existentes. Además, se ha demostrado un beneficio claro con disminución de la mortalidad, el reinfarto y el AVC, así como de la estancia hospitalaria.

Tratamientos asociados al tratamiento de reperfusión

Como en el SCA sin elevación del ST, se basa en el tratamiento antitrombótico (fig. 55-16).

Antiagregantes plaquetarios

Los antiagregantes potencian los efectos de los fibrinolíticos y disminuyen el riesgo de retrombosis posreperfusión, tanto farmacológica como mecánica. La administración de *aspirina* constituye el tratamiento más sencillo y eficaz en los SCA, tanto en pacientes con angina inestable como en pacientes con infarto y, entre estos, tanto en pacientes que vayan a ser tratados con fibrinolíticos como en los que se practicará una angioplastia e, incluso, a los que no se realizará ningún otro tratamiento de revascularización.

Para conseguir una mayor rapidez de sus efectos, la primera toma debe administrarse en dosis algo mayores que las de mantenimiento (160-325 mg, p.o.) o por vía i.v. Su administración junto con *clopidogrel* es aún más eficaz en disminuir la mortalidad, tanto en los pacientes que reciben tratamiento de reperfusión como en los que no lo reciben. El *prasugrel* y el *ticagrelor* obtienen mayores efectos antiagregantes y con mayor rapidez que el clopidogrel; por ello, su administración está especialmente indicada en los pacientes a los que se les practica una angioplastia urgente en el momento del ingreso.

Los antagonistas de los receptores GP IIb/IIIa de las plaquetas, de administración i.v., inhiben en un 80% la agregabilidad plaquetaria; su uso se restringe al momento de la angioplastia y en situaciones con alta carga trombótica. Por otro lado, su administración aumenta la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

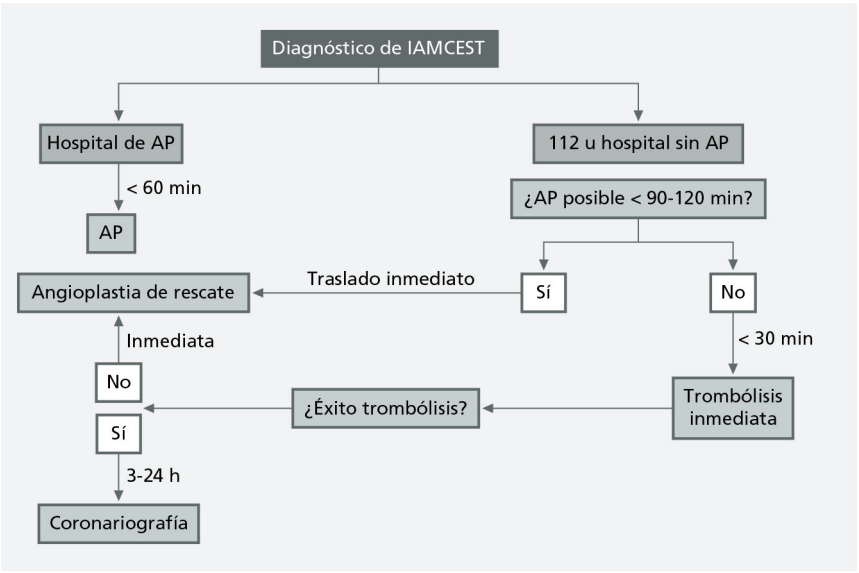


Figura 55-15 Tratamiento en red del infarto de miocardio con elevación del ST (IAMEST). La coordinación bajo un protocolo único de todo el sistema sanitario permite asegurar el tratamiento de reperfusión óptimo en un mínimo de tiempo para la mayoría de los pacientes. Si el diagnóstico de síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCACEST) se realiza en un hospital con programa de angioplastia primaria (AP), esta debe realizarse en menos de 60 min. Si el diagnóstico se realiza en otro hospital, en el domicilio o ambulancia, se debe estimar si se puede trasladar al paciente y realizar la AP en menos de 90-120 min y, si es así, hacer el traslado. En caso contrario, se realizará trombólisis inmediata seguida del traslado del paciente al hospital de AP de forma urgente o diferida según el fracaso o éxito del tratamiento.

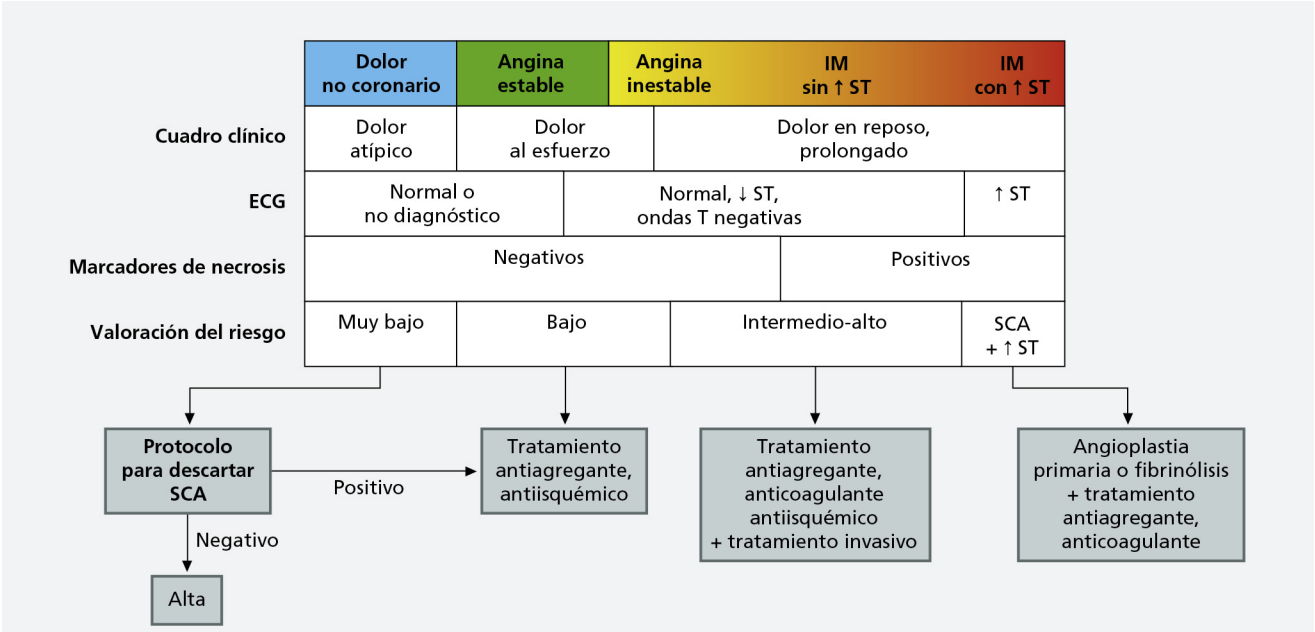


Figura 55-16 Diagrama de flujo que resume el diagnóstico, la estratificación del riesgo y el tratamiento de pacientes con dolor torácico de posible origen coronario. SCA: síndrome coronario agudo.

incidencia de hemorragias y la mortalidad cuando se administran junto con trombolíticos, por lo que están contraindicados en esta situación.

Anticoagulantes

Los anticoagulantes reducen el riesgo de retrombosis coronaria y reinfarto, especialmente entre los pacientes que reciben trombolíticos fibrinoselectivos como el t-PA y sus derivados, y aquellos en los que se practica una angioplastia primaria. Además, disminuyen la incidencia de trombosis intraventricular y venosa periférica. Por ello, deben administrarse a todos los pacientes con infarto independientemente de que se les administre o no tratamiento de reperfusión. El fármaco de elección es la *enoxaparina,* una heparina fraccionada, en dosis de 1 mg/kg de peso cada 12 h s.c. Cuando se administra heparina no fraccionada debe mantenerse un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) entre 50 y 70 s. El *fondaparinux* es un inhibidor del factor Xa con menos efectos hemorrágicos que las heparinas y está especialmente indicado cuando se administran fibrinolíticos.

Otros tratamientos

Betabloqueantes

Estos fármacos disminuyen el consumo de oxígeno miocárdico y el riesgo de fibrilación ventricular. Su administración temprana durante la hospitalización del paciente reduce la mortalidad del infarto durante los primeros 7 días en un 15%; el efecto es máximo en los primeros 2 días, probablemente por la prevención de la rotura cardíaca y la fibrilación ventricular. En pacientes ingresados por dolor coronario prolongado, la administración precoz de betabloqueantes reduce la incidencia de infarto en un 13%. Además, algunos de estos fármacos (carvedilol, bisoprolol, metoprolol, nebivolol) disminuyen el remodelado ventricular postinfarto y previenen la insuficiencia cardíaca. Por último, en pacientes con disfunción ventricular o insuficiencia cardíaca, disminuyen la mortalidad a corto y largo plazo. Por todo ello, están indicados en todos los pacientes con infarto que no presenten contraindicaciones (bloqueo AV o asma bronquial).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Estos fármacos, junto con los bloqueadores β-adrenérgicos, constituyen la base fundamental del tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la disfunción ventricular y el remodelado del miocardio después del infarto, por lo que están indicados desde el primer día en todos los pacientes siempre que no induzcan hipotensión arterial. Los pacientes que más se benefician son los de mayor riesgo: los infartos extensos, aquellos que inducen disfunción ventricular o insuficiencia cardíaca. Debe iniciarse siempre con dosis bajas, con posteriores aumentos progresivos de la dosis, con cuidado de evitar la hipotensión arterial. Si se producen efectos secundarios pueden sustituirse por ARA-II.

Antagonistas de la aldosterona

La *espironolactona* y su análogo sintético, la *eplerenona,* disminuyen la formación de fibrosis miocárdica y previenen el remodelado ventricular adverso en pacientes con infartos extensos y disfunción ventricular sistólica. Dado que el objetivo de su administración no es conseguir un efecto diurético sino la inhibición parcial neurohormonal, se administran en dosis bajas (25 mg/día).

Nitratos

La *nitroglicerina* por vía i.v. sólo está indicada en casos de insuficiencia cardíaca o hipertensión arterial, aunque puede darse también en casos de dolor prolongado. Su administración en dosis excesivas induce taquicardia e hipotensión arterial, combinación nefasta en las primeras horas del infarto por aumentar el consumo de oxígeno y disminuir su aporte, condición a la que son más proclives los pacientes con infarto de localización inferior. Por ello debe monitorizarse la frecuencia cardíaca y la presión arterial, especialmente durante la administración conjunta de otros fármacos como el cloruro mórfico y la estreptocinasa, que pueden inducir hipotensión arterial, especialmente en infartos con extensión al ventrículo derecho. Los nitratos p.o. o la nitroglicerina percutánea no están indicados en el infarto con elevación del ST, a menos que aparezca angina.

Antagonistas del calcio

Estos fármacos no tienen efectos beneficiosos sobre la mortalidad o el reinfarto en pacientes con IM con elevación del ST, por lo que no están indicados en esta situación.

CUIDADOS GENERALES

El reposo absoluto en cama se mantiene durante 24 h en pacientes sin complicaciones y se prolonga hasta la desaparición de aquellas en el resto. Tan pronto como sea posible se inicia la movilización progresiva. En general, es posible abandonar el hospital a los 4-7 días de iniciados los síntomas, especialmente en los pacientes a los que se les ha practicado una angioplastia. Durante este tiempo debe procurarse el reposo mental y emocional, mediante administración de sedantes en caso necesario. No se ha demostrado que la administración de oxígeno sea eficaz en el enfermo sin insuficiencia cardíaca o enfermedad pulmonar; sólo se aconseja su administración si la saturación arterial de oxígeno es inferior al 95%. El primer día se recomienda una dieta blanda hipocalórica e hiposódica, y repartida en cuatro tomas.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

Arritmias

La corrección de los factores que condicionan o favorecen la aparición de las alteraciones del ritmo es el primer paso en el tratamiento de las arritmias en la fase aguda del infarto; deben controlarse la hipoxemia o la hipopotasemia, si las hubiese, y suprimir el dolor. Los fármacos y las pautas son similares a los descritos en los apartados correspondientes (v. cap. 52, Arritmias cardíacas).

Complicaciones isquémicas

La angina de pecho que ocurre precozmente tras el IM se considera una forma grave de angina inestable; indica la existencia de retrombosis y la amenaza de un reinfarto, por lo que constituye una indicación de coronariografía y revascularización urgente.

Complicaciones mecánicas

La *insuficiencia cardíaca* es una complicación grave del infarto. Durante la fase aguda, los diuréticos y los IECA constituyen los fármacos de elección en las formas leves o moderadas, mientras que en los casos graves se añaden aminas simpaticomiméticas, como dobutamina o dopamina. La digital se considera ineficaz e incluso contraindicada, excepto cuando existe fibrilación auricular. En la fase subaguda se administran diuréticos, IECA, betabloqueantes en dosis bajas (carvedilol, bisoprolol o metoprolol) y espironolactona o eplerenona.

El tratamiento del *shock cardiogénico* tiene como objetivo disminuir la isquemia miocárdica y elevar la presión arterial y el gasto cardíaco a niveles que permitan una perfusión tisular adecuada, en particular en la circulación coronaria, cerebral y renal. El fármaco más utilizado es la *dobutamina,* un potente inotropo positivo, seguida por la *dopamina,* con efecto vasoconstrictor y más taquicardizante. Si tras administrar estos fármacos la PAS es inferior a 90 mm Hg, debe administrarse también *noradrenalina,* con marcada acción vasoconstrictora.

En algunos casos seleccionados, la asistencia circulatoria mecánica mediante la inserción de un balón de contrapulsación intraaórtica puede ser de ayuda al elevar la presión diastólica y mejorar la perfusión coronaria a la vez que disminuye la poscarga ventricular. La apertura precoz de la arteria responsable del infarto mediante angioplastia coronaria disminuye la isquemia, mejora la función ventricular y disminuye la mortalidad, aunque el tiempo transcurrido desde el inicio del infarto sea superior a 12 h, por lo que es la primera medida que se ha de considerar en estos pacientes.

La *rotura aguda o subaguda de la pared libre* del ventrículo izquierdo, del *tabique interventricular* o del *músculo papilar* son situaciones muy graves que requieren tratamiento quirúrgico urgente.

PRONÓSTICO A LARGO PLAZO

En los pacientes que sobreviven a la fase aguda persiste el riesgo de que se produzca un nuevo accidente coronario o la muerte de forma prematura. La mortalidad en los primeros 6 meses de convalecencia se sitúa alrededor del 5%-10% y se estabiliza posteriormente en el 2%-4% anual. A los 5 años, del 20% al 35% de los supervivientes de un infarto ha fallecido. En este mismo período, el 13% de los varones y el 39% de las mujeres han desarrollado un nuevo infarto. No obstante, en los últimos años, el pronóstico post-IM ha mejorado notablemente. Así, en los pacientes en los que se consigue la reperfusión coronaria la mortalidad a los 6 meses es del 3%-4%.

Los factores que determinan el pronóstico a largo plazo son fundamentalmente tres: el grado de disfunción ventricular residual, la gravedad de la afección coronaria o la isquemia residual y la presencia de arritmias ventriculares graves. Así, el pronóstico es excelente en los pacientes con fracción de eyección normal (superior al 50%), que presentan una mortalidad a los 4 años del 4%. Por el contrario, los enfermos con fracción de eyección inferior al 40%, afección de los tres vasos y arritmias ventriculares repetitivas constituyen un grupo de riesgo elevado.

El cateterismo cardíaco permite conocer la probabilidad de desarrollar un nuevo accidente coronario grave mediante la coronariografía (número de arterias afectadas) y la ventriculografía (fracción de eyección). En los pacientes a quienes no se les realiza un cateterismo dentro de las primeras 24 h como método de reperfusión, se aconseja evaluar el riesgo utilizando la ecocardiografía y un test de isquemia. Se consideran enfermos de alto riesgo los que tienen una fracción de eyección inferior al 40%, los que presentan un test de isquemia positivo o complicaciones durante la hospitalización.

TRATAMIENTO ANTES DEL ALTA HOSPITALARIA

Los objetivos del tratamiento una vez superada la fase aguda son interrumpir la progresión de la enfermedad coronaria, prevenir la muerte súbita y el reinfarto (tabla 55-4) y conseguir la rehabilitación funcional y laboral del paciente.

Los pacientes deben recibir información sobre la necesidad de controlar los factores de riesgo, en particular el tabaquismo, la diabetes, la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia; de hacer ejercicio diario y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 55-4 Objetivos de la prevención secundaria después de un síndrome coronario agudo

DIANA	OBJETIVO	TRATAMIENTO
Arteria coronaria	Retrasar progresión aterosclerosis y estabilizar la placa	Tratar activamente FRC: tabaco, HTA, DM Dieta, ejercicio físico, ↓ peso Estatinas (objetivo: colesterol < 175; LDL: 70)
Sangre	Disminuir la vulnerabilidad del paciente a la trombosis coronaria y el infarto de miocardio	Aspirina + clopidogrel, ticagrelor o prasugrel
Miocardio	Disminuir el remodelado ventricular y prevenir la insuficiencia cardíaca	IECA (ARA-II), β-bloqueantes; eplerenona si disfunción ventricular
Paciente	Disminuir la vulnerabilidad del paciente a la muerte súbita	β-bloqueantes

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; DM: diabetes mellitus; FRC: factores de riesgo coronario; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

de seguir una dieta baja en colesterol y sodio. Los objetivos terapéuticos son no fumar en absoluto, disminuir el colesterol total por debajo de 170 mg/dL con LDL inferior a 70 mg/dL (1,8 mmol/L), mantener una presión arterial igual o inferior a 130-140/80-85 y, en pacientes con diabetes mellitus, valores de HbA_{1c} inferiores a 7%.

La *aspirina* reduce en un 25% la mortalidad de los pacientes que han padecido un IM, por lo que debe administrarse a todos ellos; en caso de contraindicaciones puede administrarse clopidogrel. La asociación de aspirina con clopidogrel, prasugrel o ticagrelor es más eficaz por lo que se recomienda su administración durante 1 año, tiempo en que el riesgo de complicaciones isquémicas es mayor.

La administración de *betabloqueantes* de forma crónica después del infarto reduce en un 20% la incidencia de mortalidad o reinfarto y previene el remodelado ventricular. Por ello deben administrarse a todos los pacientes con infarto que no presenten contraindicaciones. El tratamiento con *IECA* reduce el remodelado ventricular, disminuye la incidencia de insuficiencia cardíaca y mejora la supervivencia. Además, disminuyen la progresión del daño renal en pacientes diabéticos con proteinuria y la hipertrofia ventricular en los hipertensos. Por ello se aconseja su administración en todos los pacientes. La *eplerenona* reduce la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular. Los *anticoagulantes* por vía oral están indicados en la prevención de la embolia sistémica y se reservan para los pacientes con evidencia de trombos intracavitarios en el ecocardiograma, caso en que el tratamiento se mantiene durante 6 meses, y en los pacientes con fibrilación auricular persistente.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bosch X, Théroux P. Continuous risk stratification in acute coronary syndromes. En: Théroux P, ed. Acute Coronary Syndromes. A Companion to Braunwald's Heart Disease. New York: Elsevier/Saunders; 2003. p. 322-9.

Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2011;32: 2999-3054.

Hamm CW, Möllmann H, Bassand JP, Van de Werf F. Acute Coronary Syndromes. En: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, eds. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. New York: Oxford University Press; 2009. p. 535-96.

Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J 2013;34:2949-3003.

Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012;33: 2569-619.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

VALVULOPATÍAS

Capítulo 56

P. Tornos Mas | M. Sitges Carreño

Las enfermedades de las válvulas cardíacas del adulto han experimentado en los últimos años cambios notables. Desde el punto de vista de la etiología, han disminuido de manera muy clara los casos de valvulopatía reumática, ya que la fiebre reumática prácticamente ha desaparecido en los países desarrollados. En la actualidad, la etiología más frecuente es la degenerativa, en forma de estenosis aórtica calcificada y de insuficiencia mitral; por ello, las enfermedades valvulares constituyen, cada vez más, un problema de la población de edad avanzada. Desde el punto de vista diagnóstico, la ecocardiografía Doppler constituye la exploración fundamental para confirmar el diagnóstico y evaluar la gravedad de las lesiones. Es también, junto con la evaluación clínica cuidadosa, la técnica de elección para el seguimiento de los pacientes. El cateterismo cardíaco, antes imprescindible para la correcta catalogación de los pacientes, sólo se considera necesario hoy en día en los excepcionales casos de duda diagnóstica o cuando hay indicación de coronariografía. La RM es también una técnica de utilidad, sobre todo en el estudio de las valvulopatías regurgitantes o en las lesiones valvulares del corazón derecho. Por último, la mejoría en las técnicas quirúrgicas y el desarrollo de las técnicas percutáneas hacen que la reparación de las lesiones se considere cada vez con mayor precocidad, lo que contribuye no sólo a aliviar los síntomas, sino también a preservar la función ventricular y mejorar la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes.

VALVULOPATÍA MITRAL

ESTENOSIS MITRAL

Etiología

En la mayoría de los casos, la estenosis mitral es de *origen reumático.* Sin embargo, el antecedente clínico de fiebre reumática falta en la mitad de ellos. Dos tercios de los pacientes con estenosis mitral son mujeres. En la estenosis mitral reumática, las valvas aparecen difusamente engrosadas y rígidas por un proceso de fibrosis y, con frecuencia, por depósitos de calcio (fig. 56-1). Las comisuras se fusionan, al igual que las cuerdas tendinosas, que además están retraídas. El conjunto de estos cambios determina la reducción de la apertura valvular.

La *estenosis mitral congénita* es muy rara y suele asociarse a cardiopatías complejas. En general, la válvula adopta una morfología «en paracaídas», ya que todas las cuerdas tendinosas se insertan en un músculo papilar único.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

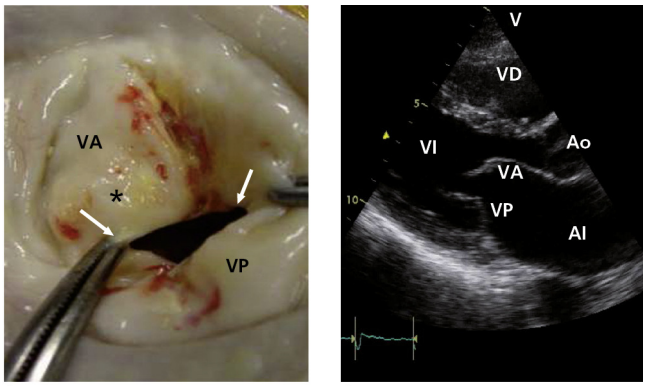


Figura 56-1 Estenosis mitral: A. Visión operatoria con fusión comisural *(flechas)* y calcificación del velo anterior *(asterisco).* B. Visión ecocardiográfica: plano paraesternal longitudinal que muestra los velos mitrales engrosados y con apertura en cúpula en diástole. AI: aurícula izquierda; Ao: aorta ascendente; VA: velo mitral anterior; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; VP: velo mitral posterior.

Fisiopatología

El área valvular mitral del adulto es de aproximadamente 4-5 cm^2. Cuando se reduce de manera significativa, el llenado ventricular se mantiene por el aumento del gradiente de presión entre la aurícula y el ventrículo durante la diástole. La presencia de este gradiente aumentado constituye la alteración hemodinámica característica de la estenosis mitral. Cuando el orificio mitral es inferior a 1,5 cm^2 (estenosis mitral grave), el mantenimiento del gasto no es posible si la presión de la aurícula izquierda no alcanza 20-25 mm Hg. Como consecuencia de esta elevación, la presión capilar y la presión arterial pulmonar ascenderán también, con lo que aparecerá disnea. En la estenosis mitral ligera o moderada, la presión arterial pulmonar puede ser normal en reposo y elevarse sólo con el ejercicio. En estas condiciones, la disnea coincide con el aumento del gradiente transvalvular, que depende no sólo del flujo de sangre a través de la válvula mitral (gasto cardíaco), sino también de la duración de la diástole. El acortamiento de esta con la taquicardia reduce el tiempo de llenado ventricular, por lo que, para un gasto cardíaco determinado, la aceleración del ritmo cardíaco aumenta el gradiente transmitral y eleva la presión de la aurícula izquierda.

La presión arterial pulmonar puede elevarse de forma pasiva, como consecuencia del aumento de la presión venosa pulmonar (hipertensión poscapilar), o activa, al aumentar las resistencias arteriolares pulmonares (hipertensión precapilar). En general, cuando la presión sistólica pulmonar rebasa los 60 mm Hg, las presiones de llenado del ventrículo derecho y, por consiguiente, de la aurícula derecha se elevan. Como consecuencia de la dilatación de las cavidades derechas puede aparecer insuficiencia tricuspídea.

Cuadro clínico

El intervalo libre entre el episodio de carditis reumática y el inicio de los síntomas suele ser prolongado, en general de unos 20 años. Aunque hay individuos con síntomas incapacitantes en la segunda y la tercera década de la vida, la mayoría de los pacientes desarrollan estas manifestaciones clínicas después de los 40 años. Cuando se alcanza este estadio, se produce un deterioro relativamente rápido que lleva a la muerte en menos de 5 años, a no ser que se altere la historia natural de la enfermedad con el tratamiento percutáneo o con la cirugía.

Cuando el grado de estenosis valvular es ligero, es posible que se produzca una elevación transitoria de la presión auricular izquierda capaz de desencadenar crisis de *disnea* en ocasión de esfuerzo, taquicardia, fiebre, anemia o embarazo. A medida que la estenosis progresa, la disnea aparece con esfuerzos progresivamente menores hasta que el paciente se halla incapacitado para las actividades diarias. Luego el decúbito se hace intolerable y aparecen *ortopnea* y *crisis de disnea paroxística nocturna.* El desarrollo de un *edema agudo de pulmón* suele ser secundario a un esfuerzo físico o a la aparición de una arritmia, en general una fibrilación auricular. La instauración de esta determina siempre un deterioro hemodinámico significativo derivado de la pérdida de la contracción auricular y de la respuesta ventricular rápida. La *hemoptisis,* que aparece como consecuencia de la rotura de las venas pulmonares o bronquiales, es una complicación menos frecuente que puede ocurrir en presencia de una presión capilar pulmonar elevada con resistencias arteriales pulmonares relativamente bajas. Las *infecciones pulmonares* son también frecuentes. Además de los cambios descritos en el lecho vascular del pulmón, la pared del alvéolo es también asiento de fibrosis. Por ello, la capacidad de difusión del oxígeno está disminuida, en especial durante el ejercicio. La reducción de la distensibilidad pulmonar contribuye a aumentar el trabajo respiratorio y desempeña un papel importante en la producción de disnea. La elevación de las resistencias arteriales pulmonares suele aliviar los síntomas congestivos pulmonares, pero aumenta la presión sistólica del ventrículo derecho, que puede llegar a claudicar. Entonces, el enfermo presenta los síntomas característicos de insuficiencia ventricular derecha, es decir, fatiga y debilidad. En estas condiciones se favorece la *tromboembolia pulmonar,* una importante causa de morbilidad y de mortalidad en la estenosis mitral evolucionada.

La *embolia sistémica* es consecuencia de la formación de trombos en la aurícula izquierda y, en particular, en la orejuela. Es más frecuente en pacientes con fibrilación auricular y gasto cardíaco bajo, aunque puede ocurrir en estenosis mitrales de distinta gravedad. En ocasiones, una embolia sistémica (cerebral, en una extremidad, etc.) puede constituir la primera manifestación de la enfermedad, hecho que no es infrecuente.

Algunos pacientes con estenosis mitral (< 16%) presentan *dolor torácico,* cuyo origen es difícil de determinar; se ha atribuido a hipertensión pulmonar o a isquemia secundaria a embolia o afección coronaria por aterosclerosis. Por último, la endocarditis bacteriana es rara en la estenosis mitral pura.

Exploración física

La *inspección* sólo aporta datos cuando la estenosis mitral es grave. Los pómulos pueden presentar un tinte rojizo característico *(chapetas malares).* En presencia de fallo derecho y gasto cardíaco bajo existe palidez cutánea, así como frialdad y cianosis de las partes acras. La onda *a* del pulso yugular, que desaparece con la fibrilación auricular, es prominente cuando existe hipertensión arterial pulmonar grave. Puede aparecer una onda *v* prominente en aquellos sujetos con insuficiencia tricuspídea grave asociada o en aquellos con doble lesión valvular mitral en los que exista concomitantemente insuficiencia mitral grave.

La *palpación* mostrará un pulso arterial periférico disminuido y, en caso de fibrilación auricular, irregular. Cuando hay crecimiento ventricular derecho, se percibe un latido enérgico junto al borde esternal izquierdo, en su porción inferior. En la punta suele palparse el primer ruido y, en ocasiones, el chasquido de apertura mitral; en decúbito lateral izquierdo puede palparse un frémito diastólico. Cuando hay hipertensión arterial pulmonar grave, es posible palpar el cierre pulmonar (segundo ruido) a la altura del segundo o tercer espacio intercostal, a la izquierda del esternón.

Los signos auscultatorios característicos de la estenosis mitral son un primer ruido fuerte, un chasquido de apertura después del segundo ruido y un soplo diastólico. A ello puede sumarse un segundo ruido fuerte en el foco pulmonar. La intensidad aumentada del primer ruido se debe a que la válvula se cierra con gran rapidez desde una posición relativamente abierta; cuando la movilidad valvular está comprometida por la presencia de calcificaciones, el primer ruido pierde intensidad. El chasquido de apertura es un ruido breve y seco que se produce poco después del segundo ruido y se ausculta en el ápex. La distancia entre el segundo ruido y el chasquido de apertura mitral constituye un buen índice del grado de la estenosis, ya que se reduce cuando al iniciarse la relajación ventricular la presión del ventrículo izquierdo desciende por debajo de la presión auricular, y el cruce de ambas presiones se producirá antes cuanto más elevada sea la de la aurícula. El soplo diastólico de la estenosis mitral, que por su tonalidad grave se denomina también *arrastre* o *retumbo,* se detecta mejor con el enfermo en decúbito lateral izquierdo. Su foco de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

máxima auscultación corresponde a la punta, aumenta con el ejercicio y se irradia preferentemente a la axila. Se genera por el paso de sangre a través de la válvula estrecha y su duración se correlaciona con la intensidad de la estenosis. En pacientes en ritmo sinusal se produce un refuerzo presistólico del soplo, ya que la contracción auricular aumenta el flujo de la sangre a través de la válvula.

La insuficiencia cardíaca derecha se manifiesta por la presencia de ingurgitación yugular, hepatomegalia y edemas. La insuficiencia tricuspídea secundaria a hipertensión arterial pulmonar y dilatación del ventrículo derecho determina la aparición de un soplo sistólico suave sobre el apéndice xifoides y el borde esternal izquierdo. Este soplo, que aumenta en inspiración y disminuye en espiración y durante la maniobra de Valsalva, debe distinguirse del soplo de insuficiencia mitral. Aunque poco frecuente, el soplo de Graham-Steell es diastólico y se ausculta a lo largo del borde esternal izquierdo en pacientes que desarrollan una insuficiencia pulmonar por dilatación del anillo de esta válvula a causa de la hipertensión pulmonar. Se parece al soplo de la insuficiencia aórtica, del que se distingue por acompañarse de signos de hipertensión pulmonar y aumentar con la inspiración.

Examen radiográfico

El dato radiológico más característico es el crecimiento de la aurícula izquierda, que se manifiesta en la proyección de frente por la aparición de un doble contorno en el arco inferior derecho y de un tercer arco entre el borde del ventrículo izquierdo y el de la arteria pulmonar izquierda; este último corresponde a la orejuela izquierda. Un dato indirecto del crecimiento auricular es la elevación del bronquio izquierdo así como el desplazamiento hacia atrás del esófago visible con el uso de papilla baritada en la proyección oblicua anterior derecha. Las demás cavidades cardíacas no aparecen dilatadas en la estenosis mitral pura, a menos que se desarrollen hipertensión pulmonar arterial significativa y fallo derecho, en cuyo caso se producirá cardiomegalia a expensas de las cavidades derechas y de la arteria pulmonar.

Los campos pulmonares pueden presentar todas las alteraciones propias de la congestión pulmonar, desde las imágenes de redistribución del flujo con dilatación de las venas apicales hasta las de edema intersticial (halo perivascular y líneas B de Kerley) y alveolar. En la hipertensión venosa crónica pueden producirse en ambos campos pulmonares depósitos de hemosiderina, que se manifiestan como un moteado nodular difuso. Debe buscarse siempre la calcificación de la válvula, muy frecuente en la estenosis mitral de larga evolución.

Electrocardiograma

En ausencia de fibrilación auricular se observan signos de crecimiento auricular izquierdo: la onda P se ensancha, se hace bimodal y su eje eléctrico se desvía a la izquierda. La presencia de criterios de crecimiento ventricular derecho indica que existe hipertensión pulmonar con aumento de las resistencias del circuito menor. La existencia de crecimiento ventricular izquierdo implica siempre una enfermedad asociada: insuficiencia mitral, valvulopatía aórtica o hipertensión arterial.

Ecocardiograma

Constituye el método incruento más sensible y específico de diagnóstico de la estenosis mitral. De manera característica, los velos valvulares están engrosados y existe una típica apertura valvular en cúpula. En muchas ocasiones existe también calcificación del aparato subvalvular. La aurícula izquierda suele estar agrandada (v. fig. 56-1). La técnica Doppler permite calcular el área valvular, ya que el tamaño del orificio valvular se correlaciona con el tiempo requerido para que el pico máximo de velocidad del flujo transmitral se reduzca a la mitad (o THP). Si existe insuficiencia tricuspídea secundaria, también permite evaluar la gravedad de la hipertensión pulmonar.

La ecocardiografía es especialmente útil, además de para confirmar el diagnóstico y la gravedad de la estenosis mitral, para valorar la anatomía y calcificación tanto valvular como subvalvular, así como para detectar la presencia de insuficiencia mitral asociada. Estos datos son de gran utilidad para valorar la indicación de valvuloplastia mitral.

Diagnóstico diferencial

La disnea de esfuerzo podría adscribirse de forma errónea a una *broncopatía crónica,* aunque en este caso faltan los datos auscultatorios característicos de estenosis mitral. La auscultación también permitirá dilucidar si existe patología broncopulmonar. Algunas de las manifestaciones clínicas de la *hipertensión arterial pulmonar primaria* son semejantes a las de la estenosis mitral. Sin embargo, faltan el chasquido de apertura y el soplo diastólico a la auscultación. La *comunicación interauricular* determina un crecimiento ventricular derecho y un aumento de la vascularización pulmonar; el desdoblamiento del segundo ruido puede confundirse con un chasquido de apertura mitral, y el soplo de hiperaflujo tricuspídeo, con el retumbo mitral; no hay, en cambio, crecimiento auricular izquierdo y las imágenes radiológicas son de aumento de flujo, no de congestión pasiva. En el *mixoma auricular,* que puede causar disnea y embolias y acompañarse de un soplo diastólico de estrechamiento mitral, la auscultación suele ser cambiante (al variar la posición del cuerpo), falta el chasquido de apertura y el paciente puede referir síncopes; además, aparecen con frecuencia hallazgos característicos de enfermedad sistémica, como elevación de la VSG, pérdida de peso o anemia. Por último, la *pericarditis constrictiva* que cursa con signos de insuficiencia cardíaca derecha y que puede tener un chasquido diastólico puede a veces plantear dificultades diagnósticas. El hallazgo de calcificaciones pericárdicas en la radiografía de tórax apoya el diagnóstico de pericarditis constrictiva. En todas estas situaciones, el método diagnóstico para diferenciar estas patologías es el examen ecocardiográfico.

Tratamiento

Tratamiento médico

La restricción de sal y el uso de diuréticos disminuyen la volemia y mejoran los síntomas, así como el control de la frecuencia cardíaca para alargar el período de llenado diastólico; este se consigue con el uso de algunos antagonistas del calcio (diltiazem) y los betabloqueantes; la digoxina no es útil si el paciente se mantiene en ritmo sinusal, pero sí lo es en aquellos con fibrilación auricular.

Los anticoagulantes están indicados en los pacientes con estenosis mitral y fibrilación auricular persistente o paroxística, en los pacientes que han presentado una embolia previa y puede considerarse incluso en algunos pacientes en ritmo sinusal, con aurículas muy dilatadas y/o presencia de ecocontraste espontáneo en la aurícula izquierda dada la alta capacidad embolígena de esta valvulopatía. En la fibrilación auricular reciente se puede intentar la reversión a ritmo sinusal mediante cardioversión eléctrica o farmacológica. Cuando la aurícula izquierda es muy grande y la fibrilación es permanente, la cardioversión no suele ser efectiva ni a corto ni a largo plazo.

Valvuloplastia percutánea

La *valvulotomía mitral percutánea,* que se realiza con la ayuda de un catéter-balón, es el tratamiento de elección para los pacientes con estenosis mitral grave que presentan síntomas y que tienen una válvula móvil, poco calcificada y sin regurgitación. Es una técnica bien establecida, con buenos resultados a corto y largo plazo (fig. 56-2) y que ha sustituido prácticamente a la comisurotomía quirúrgica. El riesgo más importante, aunque muy poco frecuente, es la rotura de la válvula, con la consiguiente insuficiencia mitral masiva, que obliga a tratamiento quirúrgico urgente. En los pacientes asintomáticos con estenosis mitral grave y válvula apta para valvuloplastia puede considerarse su realización si existe hipertensión pulmonar o bien en mujeres jóvenes con deseo de quedarse embarazadas.

Comisurotomía quirúrgica

La comisurotomía mitral era, antes del desarrollo de la valvuloplastia percutánea, la técnica quirúrgica de elección en los pacientes con estenosis mitral grave. Se trata de una cirugía de riesgo bajo (1%-2%) y con muy buenos resultados a largo plazo. Un riesgo de la comisurotomía es el desarrollo de una regurgitación mitral significativa, que puede requerir un reemplazo valvular mediante prótesis. La progresión de los síntomas después de un tiempo más o menos prolongado de haberse practicado una comisurotomía efectiva puede deberse a una

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

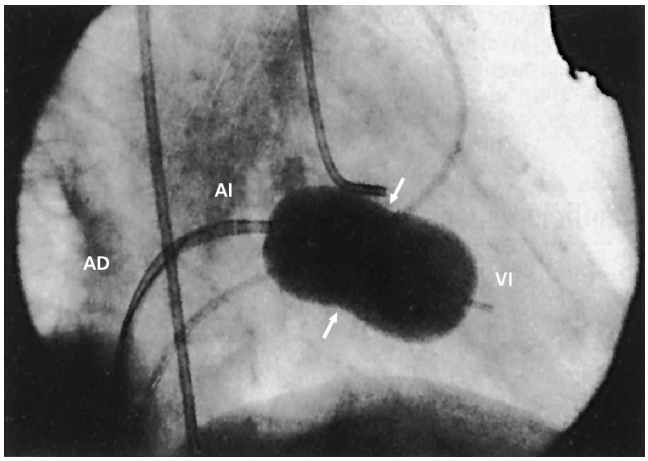


Figura 56-2 Valvuloplastia mitral mediante catéter-balón. Este se ha avanzado desde la vena femoral derecha hasta alcanzar las cavidades izquierdas por vía transeptal. Obsérvese la indentación del balón *(flechas)* por la válvula durante la maniobra de insuflado. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo.

reestenosis o al deterioro de la función ventricular por la existencia de insuficiencia mitral residual.

Recambio valvular

Cuando la válvula mitral está calcificada o es muy rígida, la única opción quirúrgica es su sustitución por una prótesis valvular mecánica o biológica. Los pacientes pueden presentar esta anatomía valvular desde un principio o después de años de haber sido tratados con una comisurotomía quirúrgica o valvuloplastia percutánea. Dado que el futuro de la prótesis es más incierto debido a la comorbilidad asociada (riesgo de trombosis, infección, degeneración, etc.), se aconseja limitar sus indicaciones a los pacientes que permanecen sintomáticos para los esfuerzos de la vida habitual a pesar de un tratamiento médico adecuado. También en aquellos casos en que exista hipertensión pulmonar en reposo o cuando esta se induzca en grado severo con el esfuerzo cuando se evalúa con ecocardiografía de ejercicio. Las prótesis mecánicas, aunque son muy duraderas, entrañan un riesgo mayor de tromboembolia, por lo que requieren un tratamiento anticoagulante por tiempo indefinido. En las bioprótesis no son necesarios los anticoagulantes si el paciente se mantiene en ritmo sinusal, pero se deterioran con el tiempo y más aún cuando se implantan en posición mitral, requiriéndose una reintervención. Por ello, en posición mitral suele implantarse más frecuentemente una prótesis mecánica.

INSUFICIENCIA MITRAL

Etiología

La etiología de la insuficiencia mitral puede dividirse en dos grandes causas: aquella funcional o secundaria a un problema ventricular (o, en ocasiones, auricular) y aquella primaria u orgánica donde la afectación inicial por la enfermedad es a nivel de las válvulas. La dilatación y la disfunción del ventrículo izquierdo de cualquier etiología, pero en particular en la miocardiopatía dilatada y en la cardiopatía isquémica en fase dilatada y con disfunción ventricular, provocan una regurgitación mitral por ensanchamiento del anillo y desplazamiento hacia fuera de los músculos papilares; la pérdida de fuerzas de cierre sistólica por la reducción de la contractilidad del ventrículo izquierdo, así como la distorsión de la geometría subvalvular mitral, contribuye también al desarrollo de insuficiencia mitral funcional. En algunos sujetos, además, la existencia de disincronía mecánica por un problema eléctrico (p. ej., en el bloqueo de rama izquierda del haz de His) agrava la regurgitación. Por último, en algunos sujetos con dilatación auricular izquierda, la dilatación del anillo y la pérdida de la función contráctil de la aurícula conllevan también el desarrollo de insuficiencia mitral. Diversas enfermedades pueden afectar directamente a componentes de la válvula mitral propiamente dicha (velos, cuerdas tendinosas, músculos papilares). Hasta hace unas décadas la causa más frecuente de insuficiencia mitral era la fiebre reumática, que ocasionaba durante el proceso de cicatrización rigidez y retracción de las valvas y acortamiento y fusión de las cuerdas tendinosas. Actualmente, sin embargo, la etiología más común de la insuficiencia mitral es la degenerativa, asociada a degeneración mixoide. Esta anomalía determina una elongación anormal de las cuerdas tendinosas, un exceso de tejido valvular y una posible rotura de cuerdas. Es también una patología más frecuente en el sexo masculino. La afectación mixoide de la válvula mitral implica un espectro de enfermedad que va desde la degeneración mixomatosa hasta la deficiencia fibroelástica. La afección mixomatosa hace referencia a la también llamada *enfermedad de Barlow,* que típicamente cursa con abombamiento y prolapso de múltiples segmentos de la válvula mitral, que está a su vez difusamente engrosada y es muy redundante; suele afectar a gente joven y se asocia al síndrome de Marfan. En cambio, en la deficiencia fibroelástica, el tejido valvular se vuelve fino y las cuerdas se elongan y se rompen, produciendo típicamente prolapso claro de un segmento valvular; afecta generalmente a sujetos de mayor edad. En la cardiopatía isquémica puede producirse una insuficiencia mitral por rotura o disfunción de un músculo papilar, además de la producida por la dilatación y disfunción (funcional o secundaria) del ventrículo. La calcificación del anillo mitral, más común en los ancianos, puede también determinar una incompetencia de la válvula al afectar la movilidad del velo posterior principalmente, que queda frecuentemente incluido en la calcificación del anillo posterior mitral. En la endocarditis bacteriana, la regurgitación mitral —que se instaura de forma aguda— se debe a la afección de las propias valvas (que pueden perforarse) o de las cuerdas tendinosas. Asimismo, puede producirse como resultado de una comisurotomía inadecuada o por dehiscencia de una prótesis mitral. Causas menos frecuentes de regurgitación mitral son la miocardiopatía hipertrófica, la artritis reumatoide, la espondiloartritis anquilopoyética y ciertas anomalías congénitas (válvula mitral hendida, defecto de los cojines endocárdicos, válvula mitral «en paracaídas», fibroelastosis endocárdica).

Etiopatogenia

La causa etiológica o enfermedad en sí que afecta a la válvula (p. ej., fiebre reumática) produce sobre la misma diversas lesiones (como engrosamiento y retracción de los velos) que son, a su vez, las que ocasionan la disfunción valvular (insuficiencia). La insuficiencia puede producirse por distintos mecanismos o tipos de disfunción. Alain Carpentier propuso una clasificación del tipo de disfunción valvular en la insuficiencia mitral basada en la motilidad de los velos valvulares en relación con el plano anular mitral. El uso de esta clasificación y su localización en los distintos segmentos valvulares, con una nomenclatura común entre médicos y cirujanos que tratan la válvula mitral, ha permitido su mejor conocimiento y la mejor aplicación de las técnicas de reparación mitral, actualmente muy extendidas y recomendadas en el tratamiento quirúrgico de la insuficiencia mitral por sus buenos resultados en centros experimentados. Esta clasificación puede realizarse de forma incruenta mediante técnicas de imagen (principalmente, ecocardiografía) y en el campo operatorio, con el corazón parado. Existe una excelente correlación en manos expertas entre los hallazgos de la ecocardiografía y los observados en el campo quirúrgico. Así, en la disfunción de tipo I, la motilidad de los velos es normal y la insuficiencia se produce por una perforación de un velo o simplemente por dilatación del anillo mitral. En la disfunción de tipo II, la motilidad de uno o ambos velos es anormal, sobrepasa el plano del anillo y corresponde al llamado *prolapso.* Finalmente, en la disfunción de tipo III existe una restricción al movimiento normal de uno o ambos velos: que no llegan al punto adecuado de coaptación en el anillo mitral; así puede verse en el caso de una afección reumática (IIIa: restricción sistólica y diastólica por engrosamiento y retracción valvular) o en el de disfunción y dilatación ventricular izquierda (IIIb: restricción sistólica por tracción apical de los velos y reducción de las fuerzas de cierre) (fig. 56-3).

Fisiopatología

La insuficiencia mitral supone una sobrecarga de volumen sobre el ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda. El gasto cardíaco suele mantenerse inicialmente, incluso en la insuficiencia mitral grave, al dilatarse

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

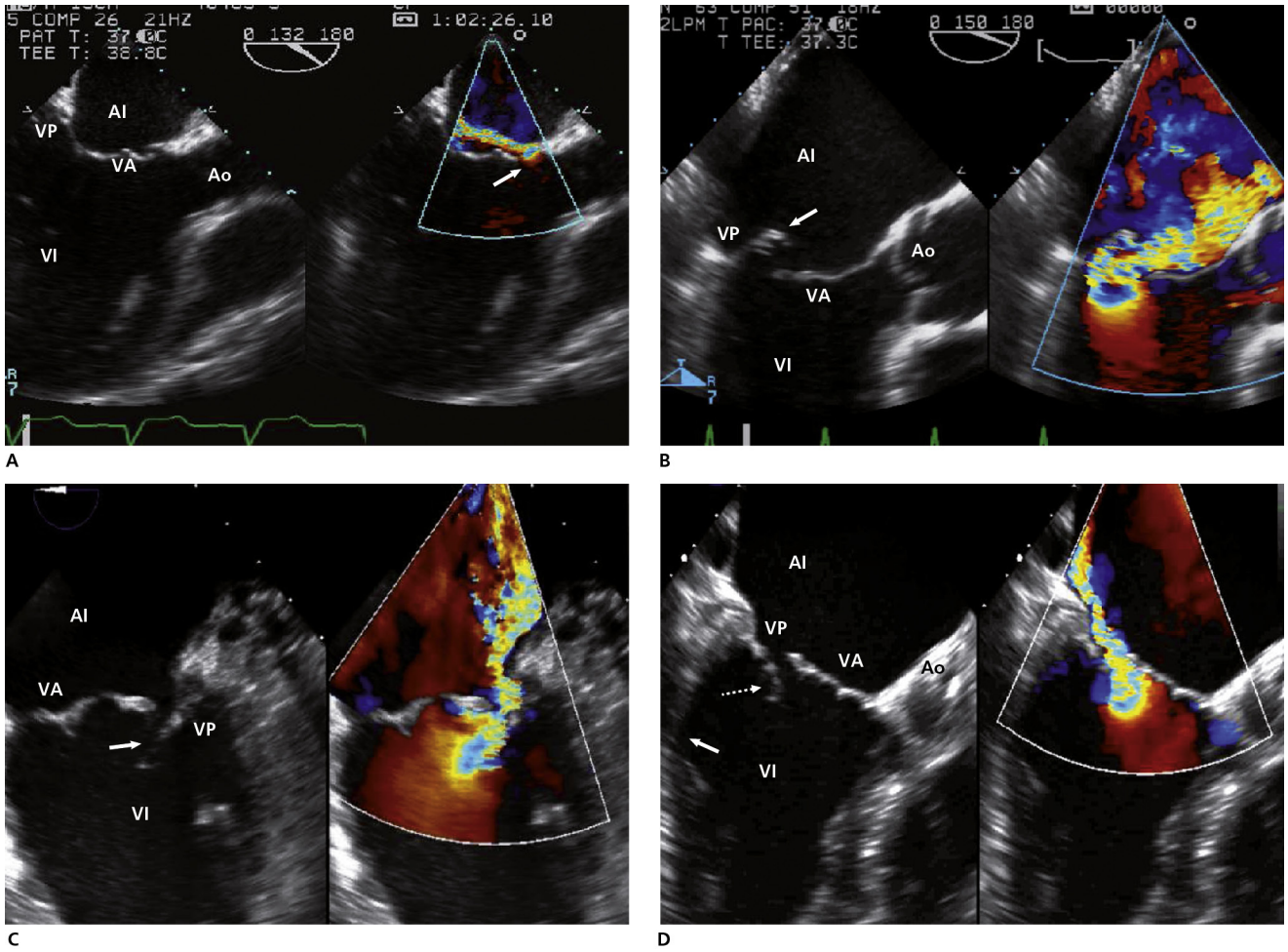


Figura 56-3 Clasificación de la disfunción valvular mitral según Carpentier, evaluada por imágenes de ecocardiografía transesofágica. **A.** Disfunción de tipo I: insuficiencia mitral producida por perforación del velo anterior *(flecha).* **B.** Disfunción de tipo II o prolapso: el velo posterior sobrepasa el plano del anillo mitral *(flecha),* para originar un gran flujo de regurgitación mitral mostrado en la imagen de Doppler color. **C.** Disfunción de tipo IIIa: el velo posterior mitral está rígido durante todo el ciclo cardíaco *(flecha)* y no llega al plano del anillo mitral para producir una mala coaptación con el velo anterior y ocasionar un flujo de insuficiencia mitral. **D.** Disfunción de tipo IIIb: como consecuencia de un aneurisma del segmento posterobasal *(flecha continua),* el velo posterior mitral no asciende durante la sístole *(flecha discontinua)* y no llega al plano del anillo mitral, para producir una mala coaptación con el velo anterior y ocasionar un flujo de insuficiencia mitral. AI: aurícula izquierda; Ao: aorta ascendente; VA: velo anterior mitral; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; VP: velo posterior mitral.

el ventrículo; este mecanismo compensatorio permite mantener el gasto cardíaco, aunque cuando en fases avanzadas es ya insuficiente, se reduce el gasto cardíaco al no poder compensarse la pérdida de contractilidad ventricular. La curva de presión auricular suele mostrar una onda *v* alta que traduce el aumento de llenado, y un descenso *y* marcado, por la rapidez del vaciado. Para un volumen de regurgitación dado, la elevación de la presión auricular media y, por consiguiente, de las presiones pulmonares depende fundamentalmente de la distensibilidad de la aurícula (es decir, de la relación pasiva presión-volumen). Cuando la distensibilidad auricular es normal o está reducida, la aurícula está poco dilatada y su presión es alta, en particular la onda *v.* Un ejemplo lo ofrece la insuficiencia mitral aguda por rotura del pilar posterior en un infarto o por una endocarditis bacteriana; la elevación súbita de la presión puede determinar la aparición de un edema agudo de pulmón. La situación opuesta corresponde a los enfermos con insuficiencia mitral crónica, aurícula izquierda muy dilatada y presiones normales o sólo ligeramente elevadas en el árbol pulmonar. Por ello, los signos de congestión pulmonar son escasos o ausentes; en cambio, el gasto cardíaco suele ser bajo, por lo que predominan la fatiga y la debilidad muscular. El grupo más numeroso de enfermos, sin embargo, presentan una elevación moderada de la distensibilidad auricular y su situación es intermedia entre los extremos antes referidos; presentan, en consecuencia, un grado variable de dilatación auricular, junto con un aumento más o menos importante de la presión media de la aurícula.

Cuadro clínico

Las consideraciones fisiopatológicas expuestas explican que la historia natural de la insuficiencia mitral no sea uniforme. Los casos de insuficiencia mitral aguda (por infarto de miocardio, endocarditis o rotura de cuerdas tendinosas) cursan con grave insuficiencia cardíaca y edema agudo de pulmón. En los casos de insuficiencia mitral crónica, los síntomas que dependen de la congestión pulmonar *(disnea)* son progresivos y menos episódicos que en el caso de la estenosis mitral. Así, las *hemoptisis* y el *edema agudo de pulmón* son raros, excepto en la insuficiencia mitral aguda. En los casos menos frecuentes, en los que predomina la reducción del gasto cardíaco, las manifestaciones clínicas características son *fatiga* y *debilidad muscular,* que también aparecen al producirse un fallo derecho como consecuencia de una hipertensión pulmonar. En la insuficiencia mitral pura, la embolia sistémica es infrecuente.

Exploración física

El pulso venoso yugular es normal en ausencia de insuficiencia cardíaca congestiva. El pulso carotídeo suele mostrar un ascenso rápido. El latido de la punta suele ser amplio, como corresponde a una sobrecarga de volumen, y se halla desplazado hacia fuera y abajo. La auscultación pone de manifiesto un primer ruido de intensidad disminuida, que queda incluido prácticamente en un soplo sistólico en general largo

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

(holosistólico), de frecuencia alta, irradiado a la axila y que se detecta mejor con la membrana del estetoscopio, con intensidad III/VI o mayor y con frecuencia acompañado de frémito cuando se trata de una insuficiencia mitral grave.

La existencia de un primer ruido intenso, al igual que la ausencia de tercer ruido, excluye una insuficiencia mitral grave. La irradiación más común del soplo sistólico de insuficiencia mitral es hacia la axila, aunque en ciertos pacientes (con rotura de cuerdas tendinosas o con afección preferente de la valva posterior) puede transmitirse hacia la base y confundirse con un soplo de estenosis aórtica. En la insuficiencia mitral aguda, el soplo puede ser decrescendo, de baja intensidad y acompañarse de un cuarto ruido.

Cuando hay hipertensión pulmonar, el componente pulmonar del segundo ruido se halla reforzado y puede aparecer un clic de eyección. La presencia de un chasquido de apertura mitral indica la existencia de una estenosis asociada. En la insuficiencia mitral grave, el llenado rápido ventricular produce un tercer ruido, al que puede seguir un soplo mesodiastólico de hiperaflujo (que no es indicativo de estenosis asociada).

En pacientes con prolapso mitral puede auscultarse también un clic mesosistólico o telesistólico, a veces múltiple, seguido de un soplo telesistólico. El clic se ha atribuido a la tensión de las cuerdas tendinosas o a la propia válvula, cuando su grado de prolapso dentro de la aurícula es mayor; el soplo correspondería a la regurgitación. Las intervenciones que disminuyen el volumen ventricular, como la inhalación de nitrito de amilo, la maniobra de Valsalva o el simple hecho de adoptar la posición ortostática, aumentan el grado de prolapso y adelantan el clic y el soplo; por el contrario, el ejercicio isométrico y los fármacos que elevan las resistencias periféricas, al aumentar el volumen ventricular, reducen el prolapso y pueden disminuir o hacer desaparecer sus manifestaciones acústicas.

Examen radiológico

Los signos radiológicos característicos son la dilatación de la aurícula y el ventrículo izquierdos y, en su caso, la aparición de imágenes de congestión pulmonar. En la insuficiencia mitral pura no suelen observarse calcificaciones valvulares, al contrario de lo que sucede en el caso de la estenosis. Aunque ambas formas de afección valvular pueden determinar una dilatación importante de la aurícula izquierda, esta suele ser más acusada en la insuficiencia mitral grave crónica. Característicamente en los casos de insuficiencia mitral aguda, la radiografía de tórax mostrará signos de edema pulmonar y ausencia de cardiomegalia.

Electrocardiograma

Mientras el paciente mantiene el ritmo sinusal, la dilatación auricular se traduce, como en el caso de la estenosis, por el ensanchamiento de la onda P y su aspecto bimodal. El crecimiento ventricular izquierdo se manifiesta por la presencia de ondas Q profundas y ondas R altas con T positiva (patrón de sobrecarga diastólica); estos signos se hacen menos evidentes cuando hay un crecimiento ventricular derecho por hipertensión pulmonar.

Ecocardiograma

El ecocardiograma Doppler es la técnica de elección para confirmar el diagnóstico y para valorar la etiología y la gravedad de la insuficiencia mitral, así como el estado de la función ventricular. Los datos morfológicos de la válvula mitral permiten diferenciar entre los distintos mecanismos y sospechar una determinada etiología. El diagnóstico de insuficiencia mitral por Doppler color se basa en la detección de un flujo turbulento en la aurícula izquierda durante la sístole (fig. 56-4). La gravedad de la regurgitación se establece según el área planimetrada del chorro turbulento dentro de la aurícula y el tamaño de esta. También puede cuantificarse el tamaño del orificio regurgitante mitral por métodos de Doppler cuantitativo o por el método del flujo convergente proximal (PISA, del inglés *proximal isovelocity surface area*).

Un chorro de regurgitación excéntrico, que llega hasta las venas pulmonares, suele ser indicativo de insuficiencia mitral grave. La ecocardiografía permite también valorar el grado de dilatación ventricular, la fracción de eyección y el grado de hipertensión pulmonar. Por todo ello es también la técnica más apropiada para el seguimiento periódico de los pacientes con insuficiencia mitral crónica. El ecocardiograma transesofágico es útil para definir con precisión la morfología valvular, así como el mecanismo de producción de la insuficiencia mitral, y es especialmente útil cuando se contempla la posibilidad de reparación de la válvula. Entonces, esta técnica es también imprescindible en el quirófano para conseguir una reparación valvular correcta.

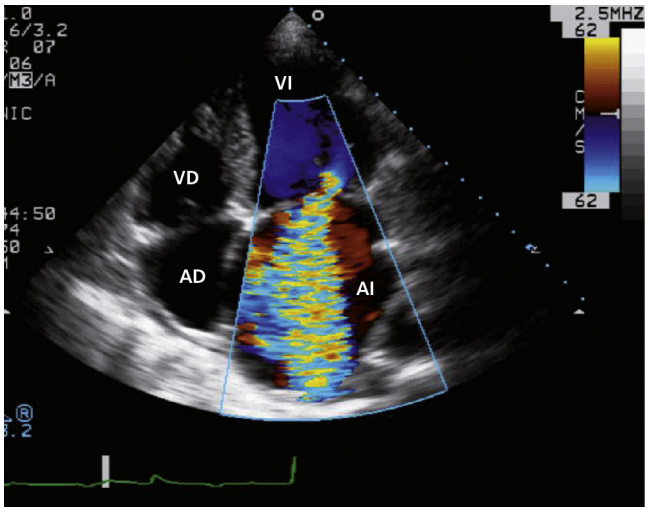


Figura 56-4 Ecocardiografía Doppler color transtorácica: la insuficiencia mitral se confirma por la existencia de un flujo de alta velocidad (visualizado por el Doppler color) entre el ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda durante la sístole ventricular. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Resonancia magnética

La RM es una técnica útil y fiable para el cálculo de la gravedad de la insuficiencia mitral y, en especial, su repercusión sobre la función ventricular. En particular, mediante técnicas de contraste de fase, permite medir con gran precisión la fracción regurgitante. Su máximo interés es en el análisis de la función y viabilidad del miocardio ventricular izquierdo disfuncionante en sujetos con insuficiencia mitral funcional o secundaria.

Tratamiento

Tratamiento médico

En pacientes asintomáticos con insuficiencia mitral y sin disfunción ventricular no está indicado ningún tipo de tratamiento farmacológico. El *tratamiento médico* consiste en el uso de diuréticos y digoxina, o betabloqueantes si se asocia a fibrilación auricular o extrasistolia ventricular. Si la insuficiencia mitral se acompaña de disfunción ventricular, el tratamiento será el mismo que el de la insuficiencia cardíaca (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA], betabloqueantes y diuréticos). Los anticoagulantes deben emplearse cuando hay antecedentes de embolia, gran dilatación auricular o fibrilación auricular crónica.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento definitivo de la regurgitación mitral de origen primario u orgánico es *quirúrgico.* En todos los casos en los que se contempla la cirugía debe considerarse la posibilidad de reparación mitral; si no es factible, debe implantarse una prótesis (fig. 56-5). La intervención quirúrgica está indicada en pacientes sintomáticos o en aquellos asintomáticos en los que existan signos de impacto hemodinámico significativo (posible disfunción ventricular irreversible o hipertensión pulmonar grave) con función ventricular conservada; debe aconsejarse siempre que la fracción de eyección sea mayor del 30%. El riesgo quirúrgico aumenta de forma considerable cuando se agravan los síntomas y, en particular, en los pacientes que han desarrollado disfunción ventricular. A pesar de ello, la indicación quirúrgica es todavía

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

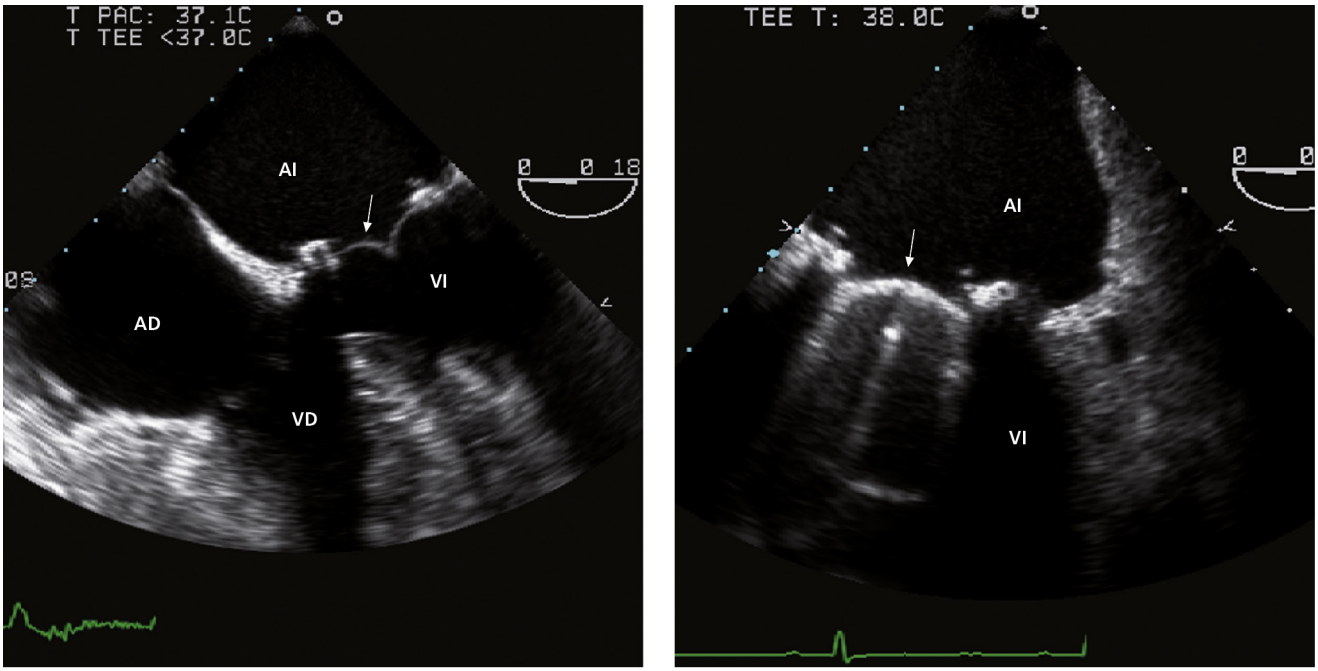


Figura 56-5 Prótesis valvulares mitrales: prótesis biológica **(A)** y mecánica de dos hemidiscos **(B)** señaladas por *flechas*. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

válida, ya que las posibilidades de un tratamiento conservador son escasas (mortalidad del 50% a los 5 años) y, en ocasiones, la mejoría tras la sustitución valvular es espectacular.

El pronóstico después de la intervención es excelente cuando el diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo es inferior a 40-45 mm y la fracción de eyección, igual o superior al 60%. Por ello, en pacientes con insuficiencia mitral grave que están asintomáticos, si la fracción de eyección es superior al 60% y el diámetro telesistólico es inferior a 40-45 mm, la sustitución valvular puede posponerse, aunque es obligado un seguimiento mediante ecocardiografía cada 6-12 meses. La intervención deberá indicarse en caso de deterioro de la función o aumento de la dilatación ventricular. Por el contrario, se recomienda recambio valvular, aunque los síntomas sean leves o se presenten sólo con el esfuerzo, si el volumen o el diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo se hallan elevados (> 50 mL/m^2 o $>$ 40-45 mm, respectivamente) o la fracción de eyección es inferior al 60%. La reducción de la fracción de eyección, aun leve, puede enmascarar una disfunción ventricular significativa más grave, lo que aumenta el riesgo de la intervención y empeora el pronóstico vital. Actualmente, dados sus excelentes resultados a corto y largo plazo, la reparación mitral tiende a indicarse cada vez más precozmente, siempre que el estudio ecocardiográfico sugiera la factibilidad de la reparación y se disponga de un equipo quirúrgico con amplia experiencia en este tipo de operación.

Recientemente, se han introducido algunos tratamientos percutáneos de intervención sobre la válvula mitral como el implante percutáneo de anillos mitrales o de cuerdas tendinosas artificiales o como el dispositivo MitraClip®. Con este último se cuenta con mayor experiencia tanto en sujetos con prolapso mitral como particularmente en sujetos con insuficiencia mitral funcional. Los resultados iniciales muestran mejoría clínica en pacientes sintomáticos, aunque el beneficio sobre la mortalidad está por demostrar. El tratamiento de la insuficiencia mitral es más controvertido, puesto que engloba un espectro de enfermedad más o menos evolucionada y probablemente requiere un enfoque mucho más personalizado para cada paciente. Incluye el tratamiento médico propio de la insuficiencia cardíaca, entre los que se cuentan la terapia de resincronización cardíaca y el trasplante cardíaco, así como distintas técnicas de reparación valvular quirúrgica, el reemplazo valvular y el tratamiento percutáneo con MitraClip®.

VALVULOPATÍA AÓRTICA

ESTENOSIS AÓRTICA

Etiología

La estenosis aórtica es, junto con la insuficiencia mitral degenerativa, la valvulopatía más frecuente en nuestros días. Puede ser *congénita, reumática* o *secundaria a la calcificación* de las válvulas sigmoides. La anomalía congénita más frecuente es la válvula bicúspide, que puede ser ya estenótica en el momento del nacimiento o estrecharse con los años (por lo común, dentro de las primeras cuatro décadas) como consecuencia de su calcificación. La afección reumática de la válvula determina, primero, una fusión de las comisuras y, posteriormente, su calcificación y se suele presentar asociada a afectación de la válvula mitral. También apoyan un origen reumático el antecedente clínico de fiebre reumática y la coexistencia de una regurgitación aórtica significativa. Actualmente, la forma de estenosis aórtica más frecuente es la estenosis aórtica calcificada del anciano, que consiste en un proceso de calcificación valvular que puede cursar de manera relativamente rápida.

Fisiopatología

El trastorno hemodinámico fundamental es la resistencia a la eyección ventricular provocada por la estrechez y que determina la aparición de un gradiente sistólico de presión entre el ventrículo izquierdo y la aorta. El gradiente transvalvular aórtico puede ser de considerable magnitud sin que por ello se afecte el gasto, se produzca dilatación de la cavidad o aparezcan síntomas. Rara vez el ventrículo genera una presión sistólica máxima superior a los 280 mm Hg.

Las estenosis significativas, que representan una reducción igual o superior a la tercera parte del área orificial normal, determinan en presencia de un gasto cardíaco basal conservado un gradiente medio superior a los 40 mm Hg. La hipertrofia cardíaca generada en el curso de los años por la sobrecarga de presión es el mecanismo de compensación que mantiene el gasto cardíaco. La hipertrofia determina una disminución de la distensibilidad ventricular, que es responsable de la elevación de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo aun en ausencia de fallo o dilatación. Por la misma razón, la curva de presión auricular muestra una onda *a* prominente, que contribuye de manera notable al llenado ventricular; la pérdida de la contracción auricular

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

(como sucede en la fibrilación auricular) es particularmente nociva en estos pacientes. El pulso es de ascenso lento y ápex, redondeado, como consecuencia de una contracción progresivamente isométrica.
La reducción del gasto cardíaco o la incapacidad para elevarlo con el esfuerzo debido al agotamiento de los mecanismos de compensación explican algunos de los síntomas (síncope y presíncope). Otros dependen de la congestión pulmonar causada por la transmisión retrógrada de las presiones de llenado ventricular, que se incrementan con la dilatación ventricular (disnea), o de una isquemia miocárdica (angina) por la hipertrofia que aumenta el consumo de oxígeno del miocardio más allá de las posibilidades de la oferta.

Cuadro clínico

La estenosis aórtica puede ser asintomática durante muchos años merced a la hipertrofia que permite al ventrículo generar una presión sistólica elevada. Cuando aparecen las manifestaciones clínicas de la enfermedad, *disnea, síncope* y *angina,* la historia natural de la enfermedad es breve y la muerte acontece en un plazo de 2 a 5 años de no procederse al recambio valvular. La *disnea* es en general de aparición insidiosa y reduce de forma progresiva la capacidad funcional del paciente. La *angina,* que suele presentarse más adelante, obliga a descartar una ateromatosis coronaria asociada; en la estenosis aórtica grave, la ausencia de angina permite excluir con razonable seguridad la existencia de lesiones coronarias significativas. El *síncope,* que, como se ha indicado, obedece a la incapacidad para elevar el gasto cardíaco debido a la estenosis, puede también ser secundario a la reducción de aquel por una arritmia. Dado que el gasto se mantiene hasta los estadios más avanzados de la enfermedad, la *fatiga* y la *debilidad* suelen ser signos terminales, al igual que el establecimiento de una hipertensión pulmonar grave, con fallo ventricular derecho e insuficiencia tricuspídea.

Exploración física

El pulso carotídeo muestra un ascenso lento, tanto más acusado cuanto más grave es la estenosis (pulso *parvus*); si bien en los estadios más avanzados, cuando el gasto cae y la presión diferencial se reduce, puede ser difícil de percibir. En estas circunstancias puede aparecer un pulso alternante. La palpación de un pulso *bisferiens* excluye una estenosis aórtica pura o predominante. De igual modo, el hallazgo de una presión sistólica elevada (superior a 180 mm Hg) debe hacer dudar de la existencia de una estenosis aórtica grave. El pulso venoso yugular muestra con frecuencia una onda *a* prominente, que no indica necesariamente un fallo ventricular derecho, sino que refleja la reducción de la distensibilidad del ventrículo derecho por la hipertrofia del septo. El latido de la punta es enérgico y puede hallarse desplazado por el crecimiento ventricular, aunque en menor grado que en las sobrecargas de volumen. Por lo común, se palpa un doble impulso, donde el primero corresponde a la contracción auricular y el segundo a la eyección ventricular. En la base del corazón, en particular en el foco aórtico y, a veces, en el hueco supraesternal e incluso sobre las carótidas, suele palparse un frémito sistólico.
Para ponerlo de manifiesto, es necesario a veces examinar al paciente inclinado hacia delante y en apnea postespiratoria, sobre todo si es obeso o enfisematoso.
El dato auscultatorio más característico es la presencia de un soplo sistólico de eyección, rudo e intenso (en general, de intensidad III-IV) y de morfología romboidal; el acmé del soplo se retrasa cuanto mayor es la gravedad de la estenosis. En los casos más avanzados, cuando el gasto disminuye, el soplo decrece. El foco de máxima intensidad del soplo es el segundo espacio intercostal a la derecha del esternón, desde el que se irradia a los vasos del cuello y, en distinta medida, al ápex. En la estenosis aórtica congénita con válvula todavía flexible se ausculta un chasquido de eyección en el ápex que precede al soplo; cuando la válvula se vuelve rígida y se calcifica, el chasquido desaparece. La calcificación valvular ocasiona también una disminución en la intensidad del segundo ruido a expensas de su componente aórtico. El retraso de este por prolongación de la sístole ventricular puede determinar un desdoblamiento paradójico del segundo ruido, que en ausencia de bloqueo de rama izquierda indica una obstrucción grave. La aparición de un ruido de galope ventricular acompaña la claudicación del ventrículo izquierdo. En cambio, la presencia de un cuarto ruido es prácticamente constante y traduce la hipertrofia ventricular y la elevación de las presiones de llenado.

Examen radiológico

La hipertrofia del ventrículo izquierdo no suele deformar la silueta cardíaca de manera apreciable. Cuando es muy acusada, la punta aparece redondeada y, en la proyección lateral, la pared posterior se desplaza hacia atrás. Cuando la estenosis aórtica es significativa, la aorta descendente aparece elongada. El amplificador de imagen permite apreciar la calcificación valvular, hallazgo prácticamente constante en la estenosis aórtica del adulto. Cuando el ventrículo se dilata, aparece cardiomegalia, en la que participan, además, la aurícula izquierda y, luego, las cavidades derechas. En estas circunstancias podrán observarse también los signos característicos de congestión pulmonar.

Electrocardiograma

Muestra signos de crecimiento ventricular izquierdo del tipo de la sobrecarga sistólica, con ondas R altas y depresión del segmento ST en las derivaciones DI, aVL y en precordiales izquierdas. Algunos enfermos desarrollan un bloqueo de rama izquierda. Conviene tener en cuenta que la correlación entre las imágenes electrocardiográficas y la gravedad de la estenosis es escasa. Así puede existir un ECG normal en presencia de una estenosis aórtica grave. La asociación de signos de crecimiento auricular y, en particular, la aparición de una fibrilación auricular sugieren la asociación de una valvulopatía mitral.

Ecocardiograma

Revela la hipertrofia de las paredes del ventrículo izquierdo, incluido el tabique. La válvula aórtica pierde su configuración ecocardiográfica normal, que es reemplazada por ecos densos y múltiples correspondientes a la calcificación (fig. 56-6). La excentricidad de la línea de ecos diastólicos sugiere la existencia de una válvula bicúspide. La función ventricular se halla conservada, aunque en estados avanzados puede aparecer dilatación del ventrículo, que se acompaña de una reducción del movimiento de sus paredes. La técnica Doppler permite determinar el gradiente de presión entre el ventrículo izquierdo y la aorta y el área valvular, así como definir la gravedad de la lesión (fig. 56-7). Se considera que una estenosis aórtica es grave cuando el área es inferior a 1 cm^2, la velocidad del flujo en el tracto de salida es superior a 4 m/s o el gradiente medio es mayor de 40 mm Hg. En presencia de mala función ventricular es obligado el cálculo del área valvular. Además, el ecocardiograma permite evaluar la presencia de insuficiencia aórtica o mitral asociada.

Tratamiento

Tratamiento médico

Los pacientes asintomáticos no precisan tratamiento farmacológico. Es preciso un control estricto de los factores de riesgo de la arteriosclerosis. En los pacientes con clínica de insuficiencia cardíaca en espera de la intervención o en pacientes que no pueden ser operados, el tratamiento es el habitual para la insuficiencia cardíaca.

Tratamiento quirúrgico

Reemplazo valvular

El tratamiento de la estenosis aórtica radica en establecer un diagnóstico preciso y una valoración adecuada de la gravedad de la lesión para sentar la indicación de intervención quirúrgica en el momento más adecuado. En principio debe aconsejarse recambio valvular (prótesis mecánica o biológica) a toda estenosis aórtica sintomática, ya que una vez aparecidos los síntomas el paciente fallece antes de 5 años. Así, la supervivencia media es de 3 años en caso de angina o síncope y de 2 años cuando aparece disnea. El riesgo de la intervención es relativamente bajo (< 5%), mucho menor que el de su evolución espontánea, y la mejoría funcional es muy notable en la mayoría de los casos. Cuando el paciente ha desarrollado una insuficiencia cardíaca franca, el riesgo quirúrgico es mayor; pese a ello, y ante los pobres resultados a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

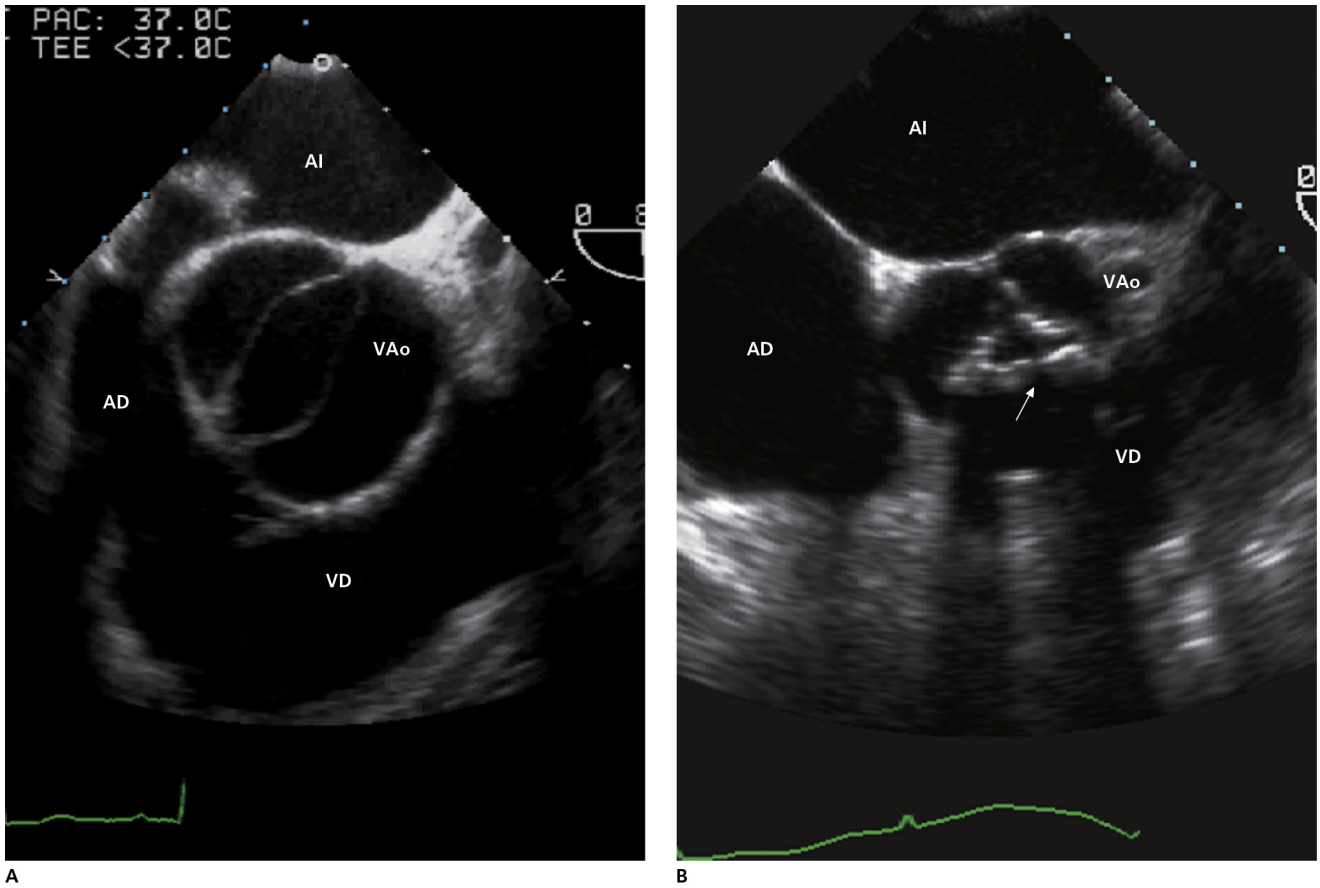


Figura 56-6 Estenosis aórtica evaluada por ecocardiografía transesofágica. **A.** Válvula aórtica bicúspide formada por dos velos con apertura ligeramente reducida. **B.** Válvula aórtica tricúspide con velos engrosados y calcificados *(flecha)* y apertura reducida. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VAo: válvula aórtica; VD: ventrículo derecho.

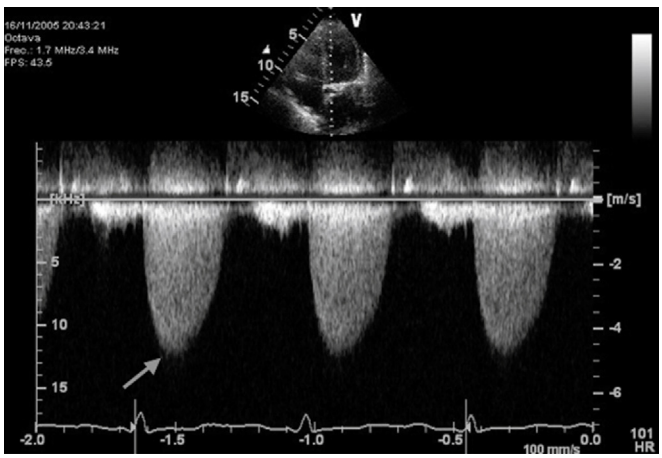


Figura 56-7 Registro Doppler en un caso de estenosis aórtica grave. Gradiente de presión de 55 mm Hg. La *flecha* indica el pico máximo de velocidad transvalvular aórtica.

medio plazo del tratamiento médico en este grupo de pacientes, su única esperanza es la sustitución valvular. En caso de lesiones coronarias se aconseja proceder a la revascularización miocárdica en el mismo acto operatorio. De igual modo, los pacientes que precisan intervención quirúrgica de revascularización coronaria y tienen una estenosis aórtica moderada o grave, aunque sea asintomática, deben someterse a sustitución valvular en el mismo acto quirúrgico. En pacientes asintomáticos, la indicación quirúrgica es controvertida, aunque se tiende a aconsejar la sustitución valvular si aparecen síntomas en una prueba de esfuerzo, si se documenta una clara progresión en la gravedad de la estenosis en ecocardiogramas seriados o si se acompaña de disfunción ventricular.

Implantación de prótesis transcatéter

Recientemente se ha introducido una nueva modalidad terapéutica que consiste en la implantación de prótesis transcatéter. Este procedimiento puede realizarse por vía transfemoral o transapical y es una solución para pacientes con estenosis aórtica grave y síntomas en quienes no puede realizarse la intervención convencional por excesivo riesgo.

Valvuloplastia aórtica

La *valvuloplastia aórtica* con catéter-balón se sigue de un porcentaje muy alto de reestenosis, por lo que es un procedimiento que se utiliza únicamente como tratamiento paliativo cuando no existen otras alternativas terapéuticas o como terapia «puente» en pacientes muy graves para intentar mejorar el estado hemodinámico previo a la intervención quirúrgica convencional o a la implantación de prótesis transcatéter.

Comisurotomía aórtica

En niños y adolescentes con estenosis aórtica grave y válvula no calcificada, la comisurotomía simple puede seguirse de un excelente resultado hemodinámico, con una mortalidad operatoria inferior al 3%. De todas formas, esta corrección no restablece la normalidad anatómica de la válvula, que al cabo de los años se reestenosará y exigirá una reintervención.

INSUFICIENCIA AÓRTICA

Etiología

La insuficiencia aórtica puede ser consecuencia de alteraciones en los velos valvulares o de falta de coaptación de los velos como consecuencia de dilatación de la aorta ascendente o de la raíz aórtica. Diversas enfermedades pueden dar lugar a insuficiencia aórtica por mala coaptación de los velos, como la afección reumática. Otras causas de regurgitación aórtica por afección primaria de la válvula son la *endocarditis bacteriana* y la *rotura traumática* de la válvula, que constituyen ejemplos

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de insuficiencia aguda, y ciertas *anomalías congénitas,* como la válvula bicúspide, la válvula fenestrada, el prolapso de una sigmoide, asociado en ocasiones a una comunicación interventricular, y la estenosis subaórtica membranosa, a menudo acompañada de un engrosamiento de las sigmoides que se vuelven incompetentes. En cualquier caso de afección primaria de las sigmoides, la dilatación secundaria del anillo valvular puede aumentar el grado de regurgitación.

En ocasiones, la insuficiencia aórtica tanto aguda como crónica depende en primer lugar de la *dilatación de la raíz de la aorta,* que determinará con el tiempo un ensanchamiento del anillo valvular y la separación de las sigmoides. Dentro de este grupo se incluyen la dilatación idiopática de la aorta, la necrosis quística de la media (asociada o no a un síndrome de Marfan florido), la válvula bicúspide, el aneurisma disecante (por disección retrógrada), la hipertensión arterial, la sífilis (que puede afectar también los *ostia* coronarios) y ciertas enfermedades de origen autoinmune, como la espondiloartritis anquilopoyética, la artritis reumatoide y la arteritis de células gigantes.

Fisiopatología

La regurgitación de sangre desde la aorta al ventrículo izquierdo representa una sobrecarga de volumen para esta cavidad, que en la sístole siguiente debe eyectar mayor cantidad de sangre. La dilatación del ventrículo permite aumentar su volumen de expulsión sin incrementar el acortamiento de cada unidad contráctil. Por ello, una insuficiencia aórtica grave puede cursar con un volumen de latido y una fracción de eyección normales y con un aumento del volumen y de la presión telediastólicos. Cuando la función ventricular se deteriora, el aumento del volumen telediastólico no eleva el volumen de expulsión, y la fracción de eyección se reduce. El gasto cardíaco puede mantenerse en reposo, incluso en fases avanzadas de la enfermedad.

El gradiente de presión entre la aorta y el ventrículo izquierdo, que, dada la incompetencia de la válvula, es responsable de la regurgitación, disminuye progresivamente a lo largo de la diástole. Este fenómeno explica el carácter del soplo, que es *decrescendo.* Al final de la diástole, las presiones aórtica y ventricular izquierda pueden coincidir, en particular cuando la frecuencia cardíaca es lenta. La elevación de la presión de llenado ventricular explica los síntomas de congestión pulmonar. Cuando la presión telediastólica del ventrículo izquierdo es muy alta, puede exceder la presión auricular en la mesodiástole; la existencia de un gradiente transmitral invertido puede determinar el cierre precoz de esta válvula o una regurgitación mitral diastólica. Esto suele ocurrir en la insuficiencia aórtica aguda grave.

La isquemia miocárdica que estos pacientes pueden desarrollar se debe, por un lado, al incremento de las demandas miocárdicas de oxígeno derivadas del aumento de la tensión sobre la pared y, por otro, al descenso de la presión de perfusión como consecuencia de la reducción del gradiente de presión diastólica entre la aorta y el ventrículo izquierdo.

Cuadro clínico

La insuficiencia aórtica crónica suele ser asintomática durante muchos años. La primera manifestación clínica pueden constituirla las palpitaciones, que no traducen necesariamente la existencia de una arritmia, sino que se deben a que el paciente toma conciencia del latido vigoroso que resulta del mayor volumen de sangre eyectado por el ventrículo. Aparecen luego los síntomas derivados de la insuficiencia ventricular izquierda, como disnea de esfuerzo, ortopnea y disnea paroxística nocturna. El edema agudo de pulmón, que puede ser la causa de muerte de estos pacientes, suele constituir el síntoma inicial en la insuficiencia aórtica aguda. El dolor torácico es menos frecuente (~20% de los casos) que los síntomas de congestión pulmonar y puede aparecer tanto en reposo como durante el esfuerzo; suele ser prolongado y la respuesta a la nitroglicerina es escasa. Cuando se produce claudicación del ventrículo derecho, aparece la sintomatología típica del bajo gasto cardíaco (fatigabilidad, astenia, etc.).

Con frecuencia, la anamnesis ayuda a determinar la causa de la insuficiencia aórtica. Así, suele haber un antecedente remoto de fiebre reumática cuando este es su origen, mientras que la detección de un soplo desde la infancia sugiere una malformación congénita de la válvula, y una historia reciente de fiebre apoya una endocarditis infecciosa. En el caso de la artritis reumatoide o de la espondiloartritis anquilopoyética, los datos clínicos permiten en general el diagnóstico de la enfermedad fundamental. Cuando la causa no es evidente, conviene interrogar al paciente acerca de sus antecedentes clínicos o de un posible traumatismo torácico. En el síndrome de Marfan suelen existir antecedentes familiares.

En los casos de insuficiencia aórtica aguda que pueden ser secundarios a endocarditis infecciosa, aneurisma disecante de la aorta o raramente a roturas valvulares la tolerancia hemodinámica es muy mala y los pacientes presentan rápidamente insuficiencia cardíaca en forma de edema pulmonar o *shock* cardiogénico.

Exploración física

En la insuficiencia aórtica crónica grave, la inspección puede revelar el balanceo del tórax e incluso de la cabeza *(signo de Musset),* sincrónicos con los latidos del corazón. También pueden resultar visibles la distensión y el colapso súbitos de las arterias más accesibles a la inspección *(pulso de Corrigan).* Con frecuencia, la palpación del pulso pone de manifiesto un doble latido (pulso *bisferiens*), y la presión distal de las uñas permite apreciar el pulso capilar (*signo de Quincke,* caracterizado por la alternancia de palidez y rubor en cada latido). La presión diferencial es amplia, con cifras máximas altas y persistencia de los ruidos de Korotkoff hasta 0 mm Hg; en realidad, los valores de la presión diastólica corresponden al momento en que estos ruidos se amortiguan. El latido apical es amplio, como corresponde a una sobrecarga de volumen, y, en general, se halla desplazado lateralmente y hacia abajo. La expansión y la ulterior retracción de la punta contrastan con el latido sostenido de la estenosis aórtica. La presencia de un soplo sistólico, que al igual que el frémito traduce el hiperaflujo de sangre a través de las sigmoides aórticas, es constante y su intensidad (a veces III, IV/VI) no presupone una obstrucción orgánica; en ocasiones se halla precedido de un clic de eyección. No obstante, el elemento auscultatorio característico es un soplo diastólico, aspirativo, *decrescendo,* que se percibe mejor si se aplica la membrana del estetoscopio en el borde esternal izquierdo. En la regurgitación ligera y en las formas agudas es muy breve (no suele prolongarse más allá del primer tercio de la diástole) y a veces sólo se detecta con el enfermo incorporado y en apnea postespiratoria. En la insuficiencia aórtica grave, el soplo puede ser holodiastólico. Cuando la regurgitación es secundaria a la dilatación de la raíz de la aorta, se percibe mejor a lo largo del borde esternal derecho. El soplo de regurgitación aórtica debe distinguirse del de insuficiencia pulmonar *(soplo de Graham-Steell),* mucho más raro, que tiene igual carácter y se localiza también en el borde esternal izquierdo; facilita el diagnóstico la existencia en este caso de un segundo ruido pulmonar fuerte y palpable, junto con otros signos de hipertensión pulmonar. El soplo de Austin Flint es un soplo mesodiastólico apical, que se asocia a insuficiencia aórtica hemodinámicamente significativa y que se atribuye al desplazamiento hacia atrás de la valva anterior de la mitral por el chorro regurgitante; a pesar de esta expresividad acústica, el llenado ventricular no parece hallarse comprometido. El diagnóstico diferencial con la estenosis mitral se establece por la intensidad del primer ruido y el chasquido de apertura; además, en la estenosis mitral el soplo diastólico suele ser más largo y se acompaña, en pacientes en ritmo sinusal, de un refuerzo presistólico. La presencia de un soplo sistólico apical irradiado a la axila sugiere la asociación de insuficiencia mitral funcional secundaria a la dilatación del ventrículo izquierdo. Los ruidos de pistoletazo sobre las arterias periféricas y el denominado *doble soplo crural de Duroziez,* que se percibe en la femoral al ejercer sobre ella una débil presión con la membrana del estetoscopio, son otras manifestaciones auscultatorias de la insuficiencia aórtica.

Examen radiológico

Cuando la regurgitación aórtica es moderada o grave, existe una dilatación ventricular izquierda, excepto en las formas agudas. La raíz de la aorta aparece dilatada y en el examen fluoroscópico muestra una pulsatilidad amplia opuesta a la del ventrículo. La elongación aórtica es más acusada cuando esta es la causa de la incompetencia valvular. Si existe fallo ventricular izquierdo, los campos pulmonares mostrarán las imágenes características.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Electrocardiograma

El ritmo es casi siempre sinusal, salvo si se asocia a una valvulopatía mitral. Aunque en la insuficiencia aórtica ligera el ECG es normal, en los restantes casos se observan signos de crecimiento ventricular izquierdo del tipo de la sobrecarga diastólica (Q profunda, R alta y T picuda). En los estadios más avanzados suele producirse una depresión del segmento ST. El eje eléctrico se desvía a la izquierda y puede haber una prolongación del intervalo PR.

Ecocardiograma

El ecocardiograma Doppler permite valorar el grado de gravedad de la regurgitación valvular, su repercusión sobre el ventrículo izquierdo (a partir del cálculo de los diámetros y volúmenes ventriculares y la fracción de eyección) y las dimensiones de la raíz aórtica y de la aorta ascendente. En la insuficiencia aórtica aguda, el ecocardiograma muestra, además, el cierre precoz de la válvula mitral secundario a la elevación de la presión de llenado ventricular. El ecocardiograma es también útil para determinar la etiología de la regurgitación: en caso de endocarditis por la presencia de verrugas o vegetaciones (fig. 56-8), en la disección de aorta por la existencia de una doble luz, el colgajo de disección en la rotura de senos de Valsalva (fig. 56-9) y en la válvula bicúspide por la morfología característica. El ecocardiograma es también la técnica de elección en el seguimiento periódico de estos pacientes.

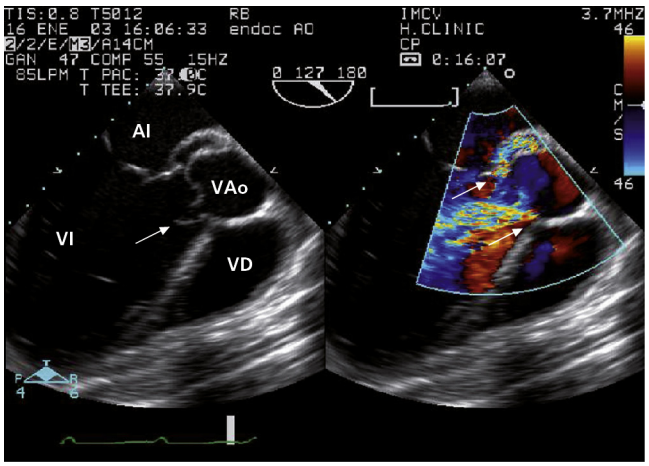


Figura 56-8 Ecocardiograma transesofágico de insuficiencia aórtica por endocarditis sobre válvula aórtica. Válvula aórtica con rotura y vegetación sobre un velo *(flecha, izquierda)* que ocasiona dos flujos detectados por Doppler color de regurgitación valvular aórtica *(flecha, derecha)*. AI: aurícula izquierda; VAo: válvula aórtica; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Otras técnicas de imagen

En pacientes con insuficiencia aórtica y dilatación aórtica el seguimiento de la dilatación puede hacerse mediante TC o RM. Esta última también es útil para valorar la regurgitación y la función ventricular.

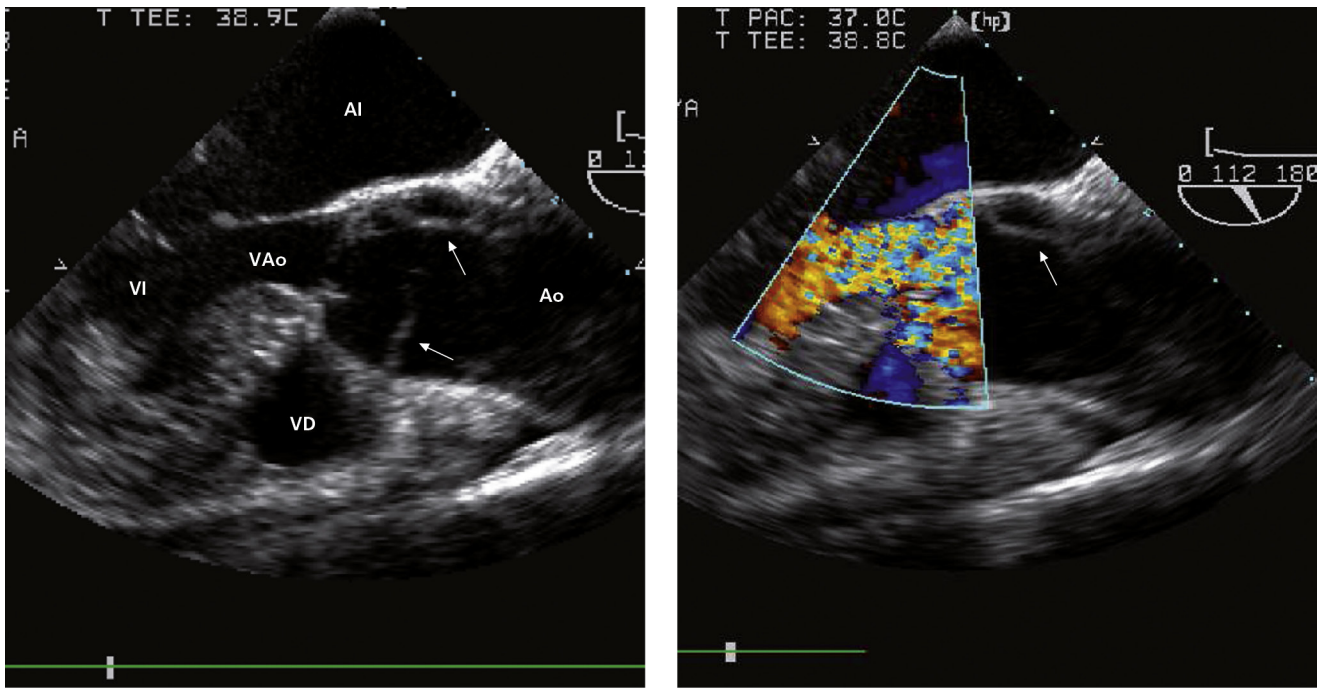
Tratamiento

Tratamiento médico

En pacientes asintomáticos u oligosintomáticos, el tratamiento médico no está indicado a no ser que exista hipertensión arterial, en cuyo caso pueden utilizarse IECA o ARA-II como fármacos de elección. En pacientes con síntomas o función ventricular deprimida en quienes la intervención quirúrgica no puede realizarse, el tratamiento médico consiste en IECA y diuréticos. Aunque la respuesta a la nitroglicerina es pobre, su administración se indica en el paciente con angina de pecho.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento de la insuficiencia aórtica crónica consiste en un seguimiento clínico y ecocardiográfico periódico con la finalidad de operar a los pacientes en el momento adecuado. Todo paciente con insuficiencia aórtica grave y síntomas debe ser intervenido. En la mayoría de los casos será precisa la implantación de una prótesis valvular. En algunos casos en los que la regurgitación es secundaria a dilatación de la aorta, el tratamiento quirúrgico puede consistir en intervención sobre la aorta y reparación de la válvula, sin necesidad de implantar una prótesis. En los pacientes asintomáticos con insuficiencia aórtica grave se aconseja el tratamiento quirúrgico cuando en controles sucesivos se observa una disminución de la fracción de eyección (inferior al 50%)



A B

Figura 56-9 Ecocardiograma transesofágico de disección aórtica e insuficiencia aórtica secundaria. Pueden observarse el colgajo de disección *(flechas)* (A) y el consiguiente flujo en Doppler color de insuficiencia aórtica (B). AI: aurícula izquierda; Ao: aorta ascendente; VAo: válvula aórtica; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

y un aumento de las dimensiones del ventrículo izquierdo (diámetro telediastólico > 70 mm, y diámetro telesistólico > 50 mm).
En casos de dilatación de la raíz aórtica debe indicarse la intervención quirúrgica de la aorta, con independencia de la gravedad de la insuficiencia aórtica, si la dilatación aórtica es mayor de 55 mm de diámetro. Si la causa de la regurgitación aórtica es un síndrome de Marfan, se aconseja la intervención cuando el diámetro de la aorta es superior a 45 mm y en caso de una válvula bicúspide cuando la dilatación es mayor de 50 mm, especialmente en aquellos pacientes con antecedentes familiares de disección o en los que se comprueba dilatación progresiva de la aorta en exploraciones seriadas.
En la insuficiencia aórtica aguda, el tratamiento quirúrgico urgente es imperativo. En estas circunstancias, el paciente puede beneficiarse temporalmente de un tratamiento vasodilatador por i.v. (nitroprusiato), que debe administrarse siempre bajo monitorización hemodinámica.

OTRAS VALVULOPATÍAS

INSUFICIENCIA TRICUSPÍDEA

Etiología

La insuficiencia tricuspídea es casi siempre funcional y secundaria a una dilatación del ventrículo derecho de cualquier causa: valvulopatías izquierdas, *cor pulmonale,* hipertensión arterial primaria, cardiopatía isquémica y miocardiopatías. En general es reversible si la hipertensión pulmonar remite. La fiebre reumática puede causar una insuficiencia tricuspídea orgánica, que se asocia a veces a una estenosis tricuspídea. En otras ocasiones es de origen congénito, como en la enfermedad de Epstein (fig. 56-10) o en los defectos del canal auriculoventricular. Recientemente, la endocarditis infecciosa de los drogadictos ha pasado a constituir una causa importante de regurgitación tricuspídea. Entre las causas más raras cabe citar los traumatismos, el síndrome carcinoide, el uso de fármacos de tipo cabergolide, la radioterapia y, menos frecuentemente, el infarto de los músculos papilares del ventrículo derecho y la fibrosis endomiocárdica. Recientemente, también se han descrito cada vez con mayor reconocimiento, casos de insuficiencia tricuspídea en relación con la presencia de electrodos de marcapasos o desfibriladores; la etiopatogenia no está clara, pero varios mecanismos podrían estar implicados, como la perforación, las adherencias e incluso el impedimento de una adecuada coaptación entre los velos.

Etiopatogenia

Al igual que en la insuficiencia mitral, según la etiología de base que causa las lesiones sobre la válvula, se produce una determinada disfunción de la misma que puede clasificarse de acuerdo con la clasificación de Carpentier atendiendo a la motilidad de los velos. Así, en la disfunción de tipo I, la motilidad de los velos es normal y la insuficiencia se produce por una perforación o dilatación anular. En la disfunción de tipo II, la motilidad de uno o varios velos es anormal, sobrepasa el plano del anillo y corresponde al prolapso. Finalmente, en la disfunción de tipo III existe una restricción al movimiento normal de uno a varios velos: así puede verse en el caso de una afectación reumática (IIIa: restricción sistólica y diastólica por engrosamiento y retracción valvular) o en el de disfunción y dilatación ventricular derecha (IIIb: restricción sistólica por tracción apical de los velos y reducción de las fuerzas de cierre).

Fisiopatología

La insuficiencia tricuspídea agrava el cuadro de fallo ventricular derecho, aunque la reducción del gasto cardíaco que ocasiona alivia la congestión pulmonar. La sobrecarga de volumen de las cavidades derechas incrementa el grado de dilatación de estas. La inspiración profunda, al aumentar la presión negativa intratorácica, facilita el retorno venoso, con lo que el volumen regurgitado también será mayor.

Cuadro clínico

Suele superponerse al de la cardiopatía inicialmente responsable de la regurgitación. Al producirse esta, disminuye el gasto cardíaco y aumenta la congestión venosa sistémica. Las venas del cuello aparecen distendidas y muestran una onda *v* prominente, hay hepatomegalia, generalmente acusada, con reflujo hepatoyugular positivo y pulsatilidad sistólica y edemas. Puede haber, además, ascitis y derrame pleural. El latido del ventrículo derecho, en la porción baja del borde esternal izquierdo, es amplio. A esta altura se ausculta un soplo holosistólico, en ocasiones piante, que aumenta con la inspiración y disminuye con la espiración y la maniobra de Valsalva. La radiografía de tórax muestra en general una cardiomegalia que incluye el ventrículo y la aurícula derechos; esta última es a veces gigante. En el ECG, el ritmo de base es una fibrilación auricular; la tricuspidización suele determinar una desviación del eje eléctrico a la derecha y, en ocasiones, la reducción del voltaje en la derivación V_1 con morfologías QS del complejo ventricular. El ecocardiograma es característico de la sobrecarga de volumen del ventrículo derecho, al mostrar la dilatación de esta cavidad y un movimiento paradójico del tabique interventricular. Al igual que en la insuficiencia mitral, el examen Doppler permite detectar la presencia de un flujo turbulento, en este caso en la aurícula derecha (fig. 56-11).

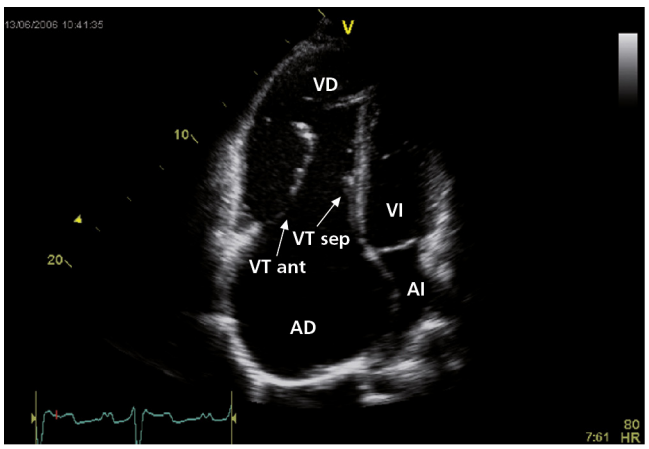


Figura 56-10 Ecocardiograma transtorácico de un paciente con enfermedad de Epstein de la válvula tricúspide. La valva septal (VT sep) de la válvula tricúspide es hipoplásica y tiene una raíz de implante desplazada hacia el ápice. La valva anterior (VT ant) también tiene una implantación más baja. Existe una intensa dilatación de la aurícula derecha (AD) y una atrialización del ventrículo derecho (VD). AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo.

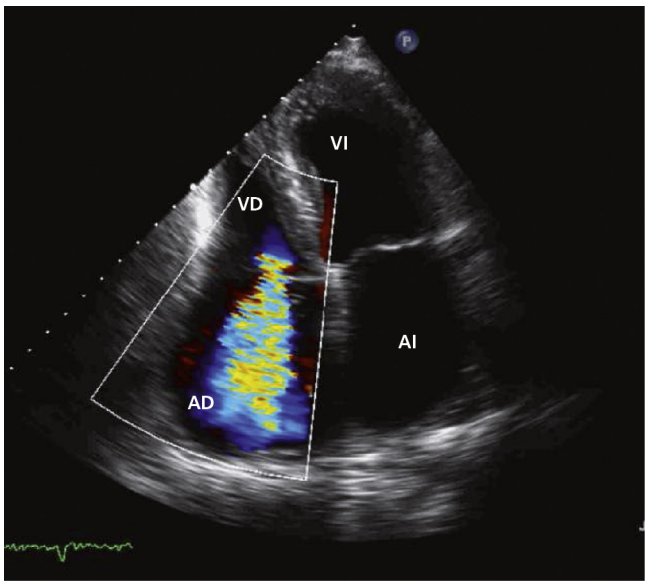


Figura 56-11 Ecocardiograma transtorácico: insuficiencia tricuspídea. La insuficiencia tricuspídea se confirma por la existencia de un flujo de alta velocidad (visualizado por el Doppler color) entre el ventrículo derecho (VD) y la aurícula derecha (AD) durante la sístole ventricular. VI: ventrículo izquierdo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

En ausencia de hipertensión pulmonar (traumatismo, endocarditis), la insuficiencia tricuspídea se tolera bien y no suele requerir corrección quirúrgica. Aun así, la presencia de síntomas y la aparición de disfunción ventricular derecha son criterios para indicar la intervención sobre la válvula tricúspide, en especial si la válvula es reparable. Sin embargo, cuando es secundaria a una valvulopatía izquierda que requiere intervención quirúrgica, es conveniente repararla en el acto quirúrgico, en la mayoría de las ocasiones mediante un anillo. Esta práctica se recomienda incluso cuando la gravedad de la insuficiencia tricuspídea no es tan importante (moderada).

ESTENOSIS TRICUSPÍDEA

Etiología

Es una valvulopatía rara. En general es de origen reumático y se asocia casi siempre a estenosis mitral. Otras causas de estenosis tricuspídea son el síndrome carcinoide, la radioterapia, el uso de fármacos de tipo cabergolide y la fibrosis endomiocárdica.

Fisiopatología

Al igual que en la estenosis mitral, se incrementa el gradiente transvalvular durante la diástole. Su magnitud es escasa, ya que el gasto cardíaco se encuentra reducido, pero aumenta en la inspiración. La elevación de la presión auricular determina congestión venosa sistémica. Cuando el paciente mantiene el ritmo sinusal, presenta ondas *a* gigantes en el trazado de presión de la aurícula derecha. Aunque coexista una estenosis mitral, la elevación de las presiones pulmonares es leve como consecuencia de la reducción del gasto cardíaco.

Cuadro clínico

En la mayoría de los casos hay signos clínicos previos de congestión pulmonar (por la lesión mitral asociada), si bien cuando la estenosis tricuspídea es significativa existe una discordancia entre el grado de disnea y la magnitud del fallo derecho: ingurgitación yugular, hepatomegalia, edemas y ascitis. Algunos pacientes presentan, además, esplenomegalia e ictericia y desarrollan un cuadro de caquexia. Las manifestaciones clínicas de bajo gasto, fatiga y debilidad muscular son prácticamente constantes.

El diagnóstico puede omitirse fácilmente, ya que los signos auscultatorios se atribuyen a la estenosis mitral asociada. Hay que buscar sobre todo la presencia de dos chasquidos de apertura, el primero tricuspídeo (a 0,06 s del segundo ruido) y el segundo mitral, y de un soplo diastólico que aumenta en inspiración en el área xifoidea. Los signos de hipertensión pulmonar pueden faltar, al igual que el latido ventricular derecho. Radiológicamente se aprecia la dilatación de la aurícula derecha y de la vena cava superior. En pacientes en ritmo sinusal, el ECG muestra ondas P picudas en las derivaciones DII y V_1; en la mayoría de los casos, sin embargo, el ritmo de base es una fibrilación auricular. El ecocardiograma de la válvula tricúspide estenótica es análogo al de la estenosis mitral y la aportación del examen por Doppler o similar.

Tratamiento

El tratamiento de la estenosis tricuspídea grave es quirúrgico. La comisurotomía suele seguirse de un resultado funcional satisfactorio y es siempre preferible a la sustitución valvular. Se practica en el curso de la misma intervención en que se efectúe la reparación de la lesión mitral.

LESIONES DE LA VÁLVULA PULMONAR

La estenosis pulmonar congénita, aislada o asociada a otras malformaciones cardíacas, se estudia en el capítulo 61, Cardiopatías congénitas. La afección reumática de la válvula pulmonar es excepcional, al igual que la endocarditis infecciosa, aunque esta última, con o sin endocarditis tricuspídea, se ha observado en drogadictos. El trastorno más frecuente de la válvula pulmonar es la regurgitación secundaria a hipertensión pulmonar de cualquier causa. Su repercusión hemodinámica es escasa. En la auscultación se traduce por el soplo de Graham-Steell, ya descrito, que puede desaparecer si la hipertensión es retrógrada.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärnwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Diseases. Eur Heart J 2003;24:1231-43.

Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J 2012;33:2451-96.

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63:2438-88.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MIOCARDIOPATÍAS

Capítulo 57

E. de Teresa Galván

Según la definición de la *American Heart Association,* «las miocardiopatías son un grupo heterogéneo de enfermedades del miocardio que se asocian a una disfunción mecánica y/o eléctrica del mismo y que habitualmente (aunque no siempre) muestran una hipertrofia o dilatación ventricular inadecuadas. Son debidas a diversas causas, que con frecuencia tienen un sustrato genético. Las miocardiopatías pueden estar confinadas al corazón o ser parte de alteraciones sistémicas generalizadas, y con frecuencia conducen a la muerte cardiovascular o a invalidez permanente debida a insuficiencia cardíaca».

Las miocardiopatías son, en definitiva, enfermedades cardíacas debidas a una afección primaria del miocardio. No obstante, en ocasiones se incluyen en este grupo miocardiopatías secundarias a afecciones primariamente cardíacas, como la denominada *miocardiopatía isquémica,* o sistémicas (cuadro 57-1). Aunque en este grupo de enfermedades pueden incluirse gran variedad de entidades individuales, para una mejor comprensión suelen agruparse, según sus formas de presentación, en miocardiopatía dilatada (MCD), miocardiopatía hipertrófica (MCH) y miocardiopatía restrictiva. Otras formas de difícil clasificación dentro de las anteriores son la miocardiopatía arritmogénica y la miocardiopatía no compactada (fig. 57-1).

MIOCARDIOPATÍA DILATADA

La MCD se caracteriza por depresión de la función contráctil ventricular, en ausencia de afección coronaria o valvular que lo justifique.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 57-1 Principales causas de miocardiopatía

- Miocardiopatía idiopática
- Miocardiopatía familiar/genética
- Miocardiopatía isquémica, hipertensiva, valvular*
- Taquimiocardiopatía
- Infecciosas (miocarditis)*
  - Víricas
    - Virus de Coxsackie
    - Virus ECHO
    - HIV
  - Protozoarias y micóticas
    - Toxoplasmosis
    - *Aspergillus*
    - Enfermedad de Chagas
- Tóxicas/medicamentosas
  - Alcohol*
  - Cocaína
  - Anfetaminas
  - Fenotiazinas
  - Antidepresivos tricíclicos
  - Relacionadas con el tratamiento del cáncer:
    - Antraciclinas
    - Ciclofosfamida
    - Radiaciones
    - Trastuzumab*
- Endocrinas, metabólicas y carenciales
  - Hipertiroidismo*
  - Mixedema
  - Acromegalia
  - Feocromocitoma oculto*
  - Uremia*
  - Hipocalcemia*
  - Hipofosforemia*
  - Deficiencia de tiamina (beriberi), pelagra, escorbuto, selenio, *kwashiorkor,* carnitina
- Inflamatorias: enfermedades del colágeno y granulomatosas
  - Esclerosis sistémica
  - Lupus eritematoso sistémico
  - Poliarteritis nudosa
  - Artritis reumatoidea
  - Sarcoidosis*
  - Miocarditis de hipersensibilidad
- Neuromusculares/neurológicas
  - Enfermedad de Friedreich
  - Distrofias musculares
  - Distrofia miotónica
  - Neurofibromatosis
  - Esclerosis tuberosa
- Infiltrativas y de depósito
  - Amiloidosis
  - Hemocromatosis*
  - Enfermedad de Fabry* y otras lipoidosis
  - Infiltración neoplásica
  - Glucogenosis
- Fibrosis endomiocárdicas
  - Fibroelastosis
  - Fibrosis endomiocárdica de Davies
  - Fibrosis endomiocárdica de Loeffler
  - Seudoxantoma elástico
- Miocardiopatía por estrés *(takotsubo)**

*Miocardiopatías potencialmente reversibles.

La afección del ventrículo izquierdo es la norma, con dilatación de esta cavidad e hipocontractilidad generalizada, expresada en una reducción de la fracción de eyección por debajo del 45% (valores normales, 60%-66%). Ocasionalmente existe afección simultánea o secundaria del ventrículo derecho; la afección aislada de esta última cámara es poco frecuente.

MIOCARDIOPATÍA DILATADA PRIMARIA

Etiología

En un elevado porcentaje (≤ 50%) de casos de MCD no se encuentra una causa etiológica clara; en estos casos se habla de MCD idiopática. Muchos de los enfermos que presentan este cuadro probablemente son sujetos que han padecido una miocarditis de origen viral que cursó de forma silente y evolucionó hacia MCD. De hecho, en un 50% de los casos de miocarditis que cursan con depresión de la función ventricular, esta no se recupera y evoluciona hacia MCD; en un 35% de los casos de MCD se puede encontrar presencia de material viral en biopsias de miocardio, aunque la naturaleza invasiva de esta técnica lleve a que no se practique de forma sistemática. El mecanismo de la evolución desde la miocarditis viral hasta la MCD probablemente incluye aspectos autoinmunitarios, para los que podría existir una predisposición familiar.

Entre un 25%-35% de los pacientes con MCD idiopática presentan algún familiar de primer grado afecto por grados más o menos avanzados de la enfermedad. En algunos de estos casos de MCD familiar (30%-35%) se han detectado mutaciones en hasta 31 genes autosómicos y 2 ligados al cromosoma X que codifican no sólo proteínas sarcoméricas, sino también del citoesqueleto; el gen que codifica la proteína gigante titina se encuentra entre los más frecuentemente afectados. En general, el sustrato genético de la MCD es más complejo que el de otras entidades, como la MCH o el síndrome del QT largo, en que la mayor parte de los casos afectos se concentra en un número limitado de mutaciones. Estudios de seguimiento prospectivo de familiares de pacientes con MCD han puesto de manifiesto que el porcentaje de casos familiares es posiblemente superior al citado, debido a que la penetrancia está relacionada con la edad, y las anomalías cardíacas pueden manifestarse tardíamente en sujetos aparentemente normales. La forma de transmisión es variable según el gen afecto; el de la distrofina se transmite asociado al cromosoma X, mientras que otros muchos casos muestran una transmisión autosómica dominante. Las manifestaciones fenotípicas también pueden verse influidas por el tipo de mutación; las que afectan al gen *LMNA,* que codifica dos formas de laminina, cursan con MCD y alteraciones de la conducción cardíaca. Por otra parte, influencias ambientales, de carga hemodinámica o epigenética, pueden modular la expresión de la enfermedad.

Fisiopatología

En las MCD con un sustrato genético, este puede ser la causa inicial de la depresión de la contractilidad, al afectar directamente a alguno de los componentes que intervienen en el complejo proceso de la contracción miocárdica; alternativamente, puede actuar como factor predisponente sobre el que una agresión externa desencadena la expresión clínica de la enfermedad. En la MCD de origen viral se baraja una acción lesiva directa del virus o fenómenos de autoinmunidad mal conocidos. La evolución de la enfermedad se debe a la causa inicial, pero también a la puesta en marcha de mecanismos «compensadores» que, al actuar a largo plazo, profundizan aún más en el empeoramiento de la situación. Entre estos mecanismos cabe citar fenómenos inflamatorios, activación de mecanismos neurohumorales como el sistema adrenérgico y el sistema renina-angiotensina-aldosterona y modificaciones estructurales (remodelado ventricular) que implican hipertrofia miocitaria, fibrosis intersticial y apoptosis. En el examen macroscópico, la dilatación ventricular sigue un curso progresivo con aumento de esfericidad, debido en parte al incremento creciente de la tensión de pared y también como consecuencia del desarrollo de insuficiencia mitral funcional por alejamiento progresivo de los músculos papilares. La dilatación auricular favorece la aparición de fibrilación auricular, mientras que la fibrosis predispone a arritmias ventriculares.

La insuficiencia cardíaca derecha puede ser consecuencia de afección por el proceso del ventrículo derecho, o de afección retrógrada de la insuficiencia cardíaca izquierda.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

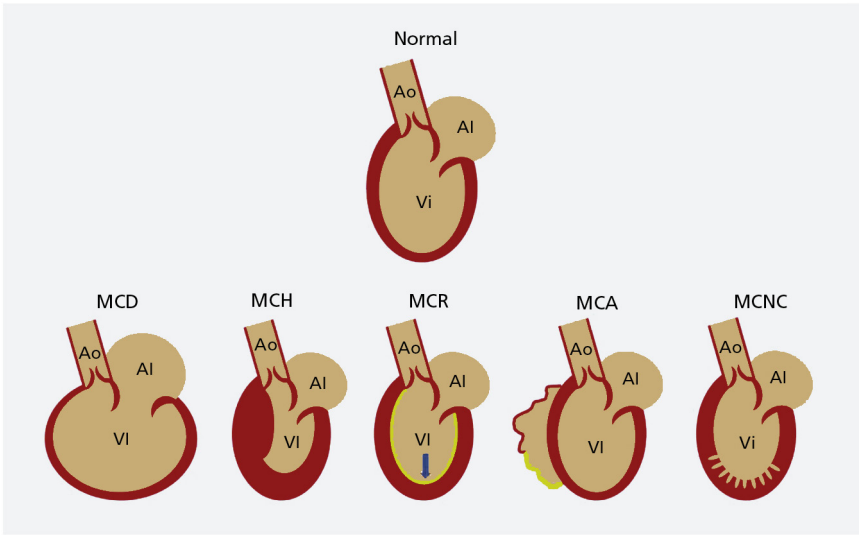


Figura 57-1 Esquema de los diversos tipos de miocardiopatías que ilustra las formas más habituales (hipertrofia septal en la miocardiopatía hipertrófica [MCH], dilatación de ventrículo derecho [VD] en la MCA), aunque existen otras presentaciones posibles. Ao: aorta; AI: aurícula izquierda; MCD: miocardiopatía dilatada; MCR: miocardiopatía restrictiva con depósito endocárdico *(flecha);* MCA: miocardiopatía arritmogénica del VD; MCNC: miocardiopatía no compactada.

Cuadro clínico

Los pacientes con MCD pueden cursar sin síntomas durante tiempo, y entonces el diagnóstico es casual como resultado de un reconocimiento médico sistemático. No es infrecuente que ya entonces exista una importante afección estructural cardíaca con función ventricular muy deprimida y dilatación ventricular. En presencia de síntomas, estos son los de una insuficiencia cardíaca progresiva: disnea, que inicialmente es de esfuerzo, pero que progresa hasta hacerse de reposo, junto con ortopnea y disnea paroxística nocturna; fatigabilidad y, más tarde, edema en zonas en declive que deja fóvea. La tromboembolia periférica puede constituir la primera manifestación de la enfermedad. La evolución puede adoptar una forma rápidamente progresiva, con elevada mortalidad y en ocasiones necesidad de trasplante cardíaco. En otros muchos casos las manifestaciones clínicas son de evolución más lenta, y tienen un mejor pronóstico sobre todo si la función ventricular mejora con el tratamiento médico.

La *exploración física* de la MCD es la que cabría esperar en la insuficiencia cardíaca de cualquier otra causa. La presión venosa yugular puede estar elevada, lo que a veces coexiste con hepatomegalia y edema periférico con fóvea, todo ello como manifestación de insuficiencia cardíaca derecha. La auscultación pulmonar permite detectar la presencia de estertores en bases pulmonares, aunque en los casos poco avanzados la auscultación pulmonar en reposo puede ser normal. La auscultación cardíaca revela con frecuencia un ritmo de galope por tercer ruido, y un soplo pansistólico en foco mitral irradiado a la axila, propio de regurgitación mitral.

Exploraciones complementarias

Los análisis de sangre deben dirigirse a detectar la presencia de anemia, anomalías electrolíticas y alteraciones en la función renal y hepática, así como a descartar posibles causas de MCD secundaria. La anemia es frecuente en la MCD que cursa con insuficiencia cardíaca avanzada (≤ 25% de los pacientes) y constituye un factor agravante de la misma. La hipopotasemia puede ser consecuencia del tratamiento diurético y debe vigilarse por su potencial arritmogénico. Cuando se administran concomitantemente inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antialdosterónicos puede aparecer hiperpotasemia inducida. La hiponatremia es siempre un signo de mal pronóstico. El deterioro de la función renal debe evaluarse mediante aclaramiento renal, calculado por las fórmulas de Cockcroft-Gault o MDRD, y no simplemente por medida de la urea o la creatinina. Su empeoramiento es un signo de mal pronóstico, aunque puede ser debido a la mala perfusión renal por exceso de tratamiento diurético. La función hepática puede estar alterada si existe hepatomegalia de estasis, con elevaciones de ASAT y ALAT y, más raramente, prolongación del tiempo de protrombina e ictericia.

Los niveles de péptido natriurético cerebral (BNP) constituyen un añadido útil en el diagnóstico de la IC. La elevación del BNP (o su fragmento inactivo, NT-pro BNP) traduce un aumento de estrés intraventricular y se ha relacionado con el pronóstico y la respuesta al tratamiento. El BNP aumenta con la edad y las mujeres presentan valores más elevados, mientras que estos pueden ser artificialmente bajos en los obesos. El valor predictivo negativo del BNP es muy alto en la IC, por lo que puede servir para excluir causas no cardíacas de disnea, mientras que su valor predictivo positivo es menor por la existencia de una serie de causas de falsos positivos.

El *ECG* no presenta en la MCD patrones específicos, aunque no suele ser normal. En los casos sintomáticos la taquicardia sinusal es frecuente, lo que se acompaña de una reducida variabilidad del intervalo RR como reflejo de la activación del sistema simpático. La aparición de fibrilación auricular comporta un peor pronóstico, como lo hace el bloqueo de rama izquierda, presente en hasta el 30% de los casos. La detección de otras anomalías, como crecimiento de ventrículo izquierdo u ondas Q de necrosis, nos puede orientar hacia formas secundarias de hipocontractilidad y dilatación ventricular. La monitorización electrocardiográfica con Holter ayuda a detectar la presencia de arritmias ventriculares o trastornos paroxísticos de la conducción ventricular. La *radiografía de tórax* presenta cardiomegalia global y afecta sobre todo a cavidades izquierdas, con signos de congestión venosa pulmonar.

El *ecocardiograma* permite detectar la hipocontractilidad ventricular y cuantificar su grado. De forma típica, la depresión de la función ventricular es homogénea en la MCD, a diferencia de lo que sucede en la llamada *miocardiopatía isquémica.* La fracción de eyección es inferior al 50%; el pronóstico empeora cuando esta disminuye, en particular si es inferior al 30%. La aurícula izquierda está dilatada y, en casos avanzados, también las cavidades derechas. El análisis del flujo transmitral de las venas pulmonares mediante Doppler detecta alteración de la función diastólica ventricular. Es frecuente la presencia de regurgitación mitral, generalmente secundaria a la dilatación y al cambio de morfología del ventrículo izquierdo (fig. 57-2). En algunos casos aislados puede plantearse el problema de si la regurgitación mitral es secundaria o, por el contrario, es causa primaria de afección ventricular. Si existe regurgitación tricuspídea secundaria a dilatación del ventrículo derecho se puede calcular la presión pulmonar y detectar su grado de elevación; la hipertensión pulmonar es también un signo de mal pronóstico.

La prueba de esfuerzo raramente es necesaria para constatar la mala capacidad funcional, aunque la determinación del consumo máximo

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

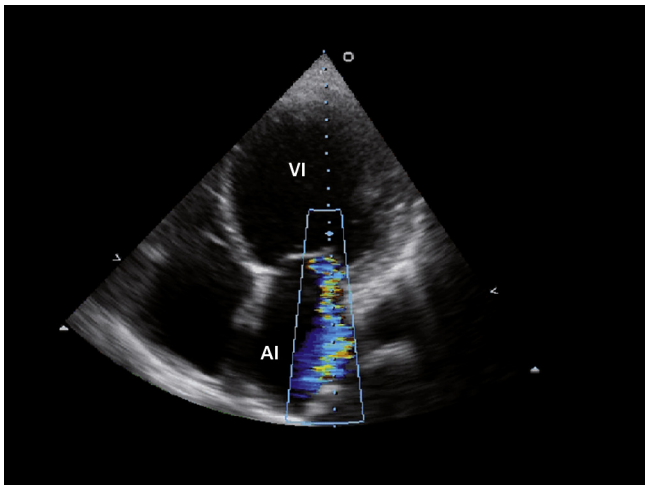


Figura 57-2 Miocardiopatía dilatada. Ecocardiograma de un paciente con miocardiopatía dilatada. Imagen sistólica en plano apical de cuatro cámaras que muestra un ventrículo izquierdo (VI) dilatado y esférico. Existe regurgitación mitral *(color)* a la aurícula izquierda (AI).

de O_2 se emplea para establecer el pronóstico y seleccionar a los pacientes candidatos a trasplante cardíaco. La *RM* detecta con precisión la cuantía de la depresión de la contractilidad y el grado de dilatación de las cavidades cardíacas. El realce tardío con gadolinio en zonas del epicardio refleja la existencia de fibrosis. La gammagrafía de perfusión con técnicas isotópicas detecta en numerosos casos defectos de perfusión, que no necesariamente reflejan la existencia de isquemia; en los casos avanzados existe una reducción de la captación miocárdica de metayodobencilguanidina, que traduce anomalías de la inervación simpática y que se ha relacionado con el riesgo de muerte súbita.
Normalmente no suele ser necesario el *cateterismo cardíaco,* excepto para confirmar que la MCD no es secundaria a obstrucciones coronarias; el análisis del árbol coronario puede hacerse con TC multicorte, técnica con un elevado valor predictivo negativo. Los candidatos a trasplante cardíaco requieren un cateterismo derecho para evaluar la existencia, naturaleza y grado de hipertensión pulmonar. La *biopsia endomiocárdica* no se realiza de forma rutinaria en los enfermos con MCD. Los hallazgos histológicos son inespecíficos (fibrosis miocárdica, hipertrofia miocitaria y aumento de tamaño nuclear), aunque técnicas de hibridación *in situ* permiten detectar la presencia de genoma vírico en casos secundarios a una miocarditis viral, incluso cuando ya no se detectan datos de infiltración linfocítica.

Tratamiento

El tratamiento de la MCD es en la práctica el de la insuficiencia cardíaca con función sistólica deprimida. Sus objetivos son: a) prevenir la progresión del daño miocárdico o la aparición de insuficiencia cardíaca en casos de disfunción ventricular asintomática; b) evitar complicaciones (reducir la morbilidad), recaídas y reingresos; c) prolongar la supervivencia, y d) suprimir los síntomas y mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida.
Siempre que la MCD sea secundaria (alcohol, tóxicos, etc.), habrá que plantear un tratamiento etiológico. Las medidas generales incluyen un nivel de ejercicio físico adecuado, evitando el sedentarismo extremo, y restricciones dietéticas en sal y, en general, alcohol.
El tratamiento médico incluye un IECA (con dosis progresivas, ≤ 100-150 mg/día de captopril o 20-40 mg/día de enalapril, u otros agentes) o un ARA-II (≤ 50-100 mg/día de losartán o equivalente) si existe intolerancia al primero, así como un betabloqueante a partir de dosis muy bajas (6,25 mg/día de carvedilol o 1,25 mg/día de bisoprolol, hasta alcanzar 25 mg/12 h o 10 mg/día, respectivamente). Estos fármacos deben administrarse incluso en casos en que no exista insuficiencia cardíaca franca, ya que disminuyen el remodelado ventricular y, con ello, la progresión de la enfermedad. Si existe IC, deben administrarse diuréticos y se puede comenzar por un agente suave, como una tiazida (clortalidona, 50 mg/día). No obstante, en general suele ser necesario utilizar un agente activo en el asa de Henle, como furosemida (40-120 mg/día) o torasemida. La dosis de diurético debe ser la mínima que mantenga al paciente libre de edema (10-20 mg/día). La adición de un bloqueante de la aldosterona (espironolactona o eplerenona, ambas en dosis de 25-50 mg/día) ha demostrado que mejora la sintomatología y reduce de forma apreciable la mortalidad en todo el espectro de la insuficiencia cardíaca. Hay que tener en cuenta que esto sucede en pacientes con función renal no muy deprimida, y que existe el riesgo de hiperpotasemia cuando se combinan con IECA. La digoxina no suele emplearse en ritmo sinusal, salvo en aquellos casos en que persisten síntomas pese a todo lo anterior, en dosis de 0,25 mg/día.
Los enfermos con IC y fibrilación auricular deben ser sometidos a tratamiento anticoagulante, con una cumarina, con un inhibidor de la trombina, como dabigatrán (110-150 mg/12 h) o del factor X (rivaroxabán, en dosis de 15-20 mg/día, o apixabán, en dosis de 2,5-5 mg/12 h). Los pacientes con depresión grave de la función ventricular y síntomas que presentan bloqueo de rama izquierda (~30%) se benefician de la implantación de un marcapaso resincronizador, con electrodos en aurícula derecha y ambos ventrículos. Esta técnica mejora la sintomatología en el 80% de los casos, además de reducir la mortalidad. La muerte súbita es la forma de muerte en cerca del 50% de los pacientes. La implantación de un desfibrilador implantable reduce la mortalidad en los pacientes de MCD con fracción de eyección menor del 30%.

MIOCARDIOPATÍAS DILATADAS SECUNDARIAS

Entre las formas secundarias de MCD, una causa relativamente común, e importante porque es potencialmente reversible, es la *miocardiopatía alcohólica*. Esta es la forma más frecuente de MCD secundaria oscilando, según las series, entre el 5% y el 45% de todas las MCD; suele aparecer en relación con la dosis ingerida en individuos que han consumido cantidades importantes de alcohol durante largos períodos de tiempo (por lo general, > 10 años). No todos los alcohólicos padecen esta enfermedad, al existir variabilidad en la predisposición a presentarla, posiblemente por factores genéticos. Los individuos con el polimorfismo DD del gen de la enzima convertidora de la angiotensina tienen un mayor riesgo de MCD alcohólica.
Los mecanismos implicados son diversos: efecto tóxico directo del alcohol o alguno de sus metabolitos; deficiencia de tiamina en casos de desnutrición, que frecuentemente acompaña al alcoholismo, o toxicidad de algún aditivo, como el cobalto que se empleaba en algunos tipos de cerveza. Las manifestaciones histopatológicas y clínicas son indistinguibles de la MCD idiopática. Son frecuentes las arritmias supraventriculares. El tratamiento es el mismo que el de la MCD, y es vital la supresión de la ingesta de alcohol con lo que, en general, suele mejorar la función ventricular. En todo caso esta es una medida que debe aconsejarse en todos los casos de MCD (excepto, obviamente, en los abstemios) ante la posibilidad de que la ingesta de alcohol, aunque sea moderada, pueda desempeñar un papel en la enfermedad.
La *miocardiopatía periparto* tiene lugar entre el último mes de gestación y los primeros seis meses posparto. Se han barajado causas inflamatorias y de autoinmunidad, y la enfermedad se manifiesta como depresión global de la contractilidad ventricular que puede ser muy intensa inicialmente, y con frecuencia por arritmias ventriculares graves. Es más común en África, pero sucede también en países desarrollados. El tratamiento es el mismo de la MCD y su pronóstico es bueno si se supera la fase inicial, con frecuente normalización de la función ventricular. Sin embargo, existe riesgo de recurrencia en sucesivos embarazos, sobre todo en pacientes con cierto grado residual de depresión de la contractilidad.
La *miocardiopatía por estrés,* o *takotsubo,* es una entidad recientemente descrita cuyo interés radica en gran parte en diferenciarla de un infarto de miocardio, cuyo cuadro puede simular. Suele presentarse en mujeres en edad posmenopáusica, frecuentemente después de una situación de marcado estrés, por lo que se ha sugerido un papel causal para las catecolaminas. Clínicamente se manifiesta por dolor torácico; el ECG puede mostrar elevación extensa del segmento ST en precordiales, lo que contrasta con una elevación mínima de marcadores séricos de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

necrosis. La angiografía coronaria es normal y el ecocardiograma, u otras técnicas de imagen para evaluar la función ventricular, muestra una acinesia apical amplia del ventrículo izquierdo con contractilidad conservada de las porciones basales, lo que confiere al ventrículo la morfología de una vasija empleada en Japón para la pesca (de ahí su nombre, *takotsubo*). La biopsia miocárdica excluye la miocarditis. El tratamiento es el de la disfunción ventricular o las arritmias que se pudieran presentar, y con frecuencia la función ventricular se recupera de forma completa en un período de semanas.

La *miocardiopatía inducida por taquicardia* es indistinguible de la MCD idiopática y aparece en pacientes que presentan arritmias que condicionan una elevada frecuencia cardíaca durante gran parte del tiempo. El ejemplo más habitual es la fibrilación auricular con mal control de la frecuencia ventricular. La normalización de la frecuencia cardíaca mejora e incluso normaliza la contractilidad ventricular; para conseguirla se deben emplear los medios necesarios, entre los que se incluye, si fracasan los fármacos, la ablación de la unión auriculoventricular (AV) con posterior implantación de marcapasos ventricular.

Los fármacos *quimioterápicos empleados en oncología* pueden producir diversas alteraciones cardíacas (arritmias, pericarditis, isquemia miocárdica) entre las que se encuentra la afección miocárdica directa que se traduce en un cuadro clínico similar a la MCD. Los agentes más cardiotóxicos son las antraciclinas (doxorubicina, epirubicina, daunorubicina). Estos fármacos producen un daño irreversible del miocardio que depende de la dosis acumulada. Se calcula que la dosis que se asocia a un 5% de riesgo de MCD es de 400-450 mg/m^2 para la doxorubicina, aunque existe distinta sensibilidad individual. El riesgo aumenta en pacientes ancianos, con cardiopatía previa o que han recibido radiación u otros tratamientos anteriores con el mismo agente. La afección cardíaca se manifiesta como una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo acompañada de dilatación ventricular, que progresa hacia insuficiencia cardíaca. La mediana de tiempo de aparición es cuatro meses tras completar el tratamiento. La detección y monitorización del daño miocárdico se basa en la realización seriada de ecocardiografía, aunque no existen datos que permitan establecer una pauta temporal clara de monitorización; alternativamente se ha propuesto la determinación sérica de BNP o troponinas cardíacas, aunque aún se ignora su valor predictivo. El tratamiento de la disfunción ventricular, cuando es asintomática, se basa en la administración de IECA y betabloqueantes. Otros agentes antineoplásicos, como el anticuerpo monoclonal trastuzumab o los inhibidores de la tirosín-cinasa sumatinib e imatinib, pueden producir también depresión de la contractilidad ventricular, aunque de forma reversible.

La *miocardiopatía chagásica* es una entidad frecuente en Sudamérica, como causa más frecuente de MCD en esa región, pero que también se observa en España, en especial entre la población inmigrante procedente de zonas donde la enfermedad de Chagas es endémica. El agente causal es el *Tripanosoma cruzi.* La miocardiopatía tiene una fase aguda *(miocarditis aguda),* con intensa parasitación del miocardio, aunque la clínica es poco aparente; un período de latencia de 20-30 años, y una fase crónica *(MCD)* que afecta al 30% de los pacientes infectados. A menudo coexisten los tres síndromes básicos: insuficiencia cardíaca, síntomas digestivos (megaesófago y megacolon) y tromboembolia pulmonar o sistémica. El ECG es muy llamativo. A veces remeda el infarto de miocardio. Al igual que la sarcoidosis y la esclerodermia, la enfermedad de Chagas tiene especial predilección por el sistema específico de conducción y presenta bloqueos de rama derecha muy aberrantes, con hemibloqueos, bloqueos AV avanzados, fibrilación auricular, extrasístoles y salvas de taquicardias ventriculares recurrentes. El 20% de los casos fallecen por muerte súbita. El ecocardiograma puede mostrar aneurismas ventriculares múltiples, con pared muy delgada, que son patognomónicos. La afección crónica del miocardio se interpreta como una miocarditis focal larvada, con escasos infiltrados inflamatorios, destrucción de fibras cardíacas y fibrosis reparativa, debida posiblemente a la persistencia del parásito, aunque en grado mínimo, y a una reacción autoinmune. El diagnóstico se confirma mediante serología y/o PCR.

La *miocardiopatía isquémica* no debería ser considerada *sensu stricto* una miocardiopatía, pero en ocasiones la cardiopatía isquémica se manifiesta en forma de MCD, lo que obliga a establecer el diagnóstico diferencial. La causa de la depresión de la función ventricular es la presencia de necrosis miocárdicas extensas o repetidas, aunque en otros casos se trata de zonas amplias de miocardio hibernado isquémico que puede recuperar su capacidad contráctil tras la adecuada revascularización. En general suelen existir antecedentes clínicos de episodios coronarios agudos o angina, aunque la clínica puramente isquémica puede ser silente, lo que sucede con mayor frecuencia en diabéticos, que tienen afección vascular coronaria difusa con circulación colateral abundante. En estos casos es clave detectar si el miocardio no contráctil es necrótico o aún viable, para lo que pueden emplearse diversas técnicas (ecografía con dobutamina, gammagrafía cardíaca, PET). La revascularización por medios percutáneos (angioplastia-*stent*) o quirúrgicos suele traducirse en mejora de la contractilidad.

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

CONCEPTO

La MCH puede definirse como una hipertrofia cardíaca primaria, esto es, no secundaria o adaptativa a hipertensión, estenosis aórtica u otra causa. Esta hipertrofia se acompaña de una cavidad del ventrículo izquierdo no dilatada, suele localizarse en el ventrículo izquierdo, y con frecuencia tiene una distribución asimétrica que afecta predominantemente al tabique interventricular. Los casos de hipertrofia septal con frecuencia originan obstrucción subaórtica dinámica al tracto de salida del ventrículo izquierdo. En otras ocasiones, la hipertrofia se localiza en la zona apical; con menor frecuencia existe afección del ventrículo derecho. La hipertrofia se acompaña, en el nivel estructural, de una mala alineación de las miofibrillas y de la presencia de fibrosis miocárdica. El porcentaje de miocardio que presenta estas alteraciones, y su distribución, es variable y guarda relación con manifestaciones clínicas, como el riesgo de muerte súbita. La prevalencia de esta entidad en las poblaciones hasta ahora estudiadas es de 2 casos por cada 1000 habitantes, lo que la convierte en una enfermedad relativamente frecuente.

ETIOLOGÍA

La MCH es una enfermedad monogénica de comportamiento mendeliano, debida a la mutación de uno de los genes que codifican proteínas cardíacas; hasta la fecha se han descrito más de 1500 mutaciones en al menos 20 genes diferentes que codifican proteínas sarcoméricas. El 80% de los casos presentan mutaciones en el gen que codifica la cadena beta de la miosina pesada o en la proteína C de unión a la miosina. La forma de transmisión es autosómica dominante, aunque existen diversos grados de penetrancia según la mutación concreta, y un alto grado de heterogeneidad en la expresión fenotípica incluso entre miembros de una familia afecta por la misma mutación. En el 30%-40% de los casos no se encuentra, sin embargo, ninguna de las mutaciones conocidas, lo que puede deberse a la aparición de mutaciones *de novo,* a la interacción de mutaciones genéticas múltiples o a la presencia de mutaciones aún no detectadas; no obstante, existe la posibilidad de que otras entidades, como algunas enfermedades de depósito, puedan manifestarse fenotípicamente como MCH. Así sucede, por ejemplo, con las enfermedades de Pompe o Fabry. En estos casos el diagnóstico diferencial es importante, pues, por ejemplo, la enfermedad de Fabry, afección de transmisión hereditaria ligada al cromosoma X y caracterizada por el déficit de actividad de la enzima α-galactosidasa, tiene tratamiento de sustitución enzimática.

Las distintas mutaciones que subyacen a la MCH pueden tener manifestaciones fenotípicas también distintas, aunque esto en la actualidad es objeto de controversia; por ejemplo, las mutaciones de la troponina, en particular las que originan un cambio de la polaridad eléctrica del aminoácido y, por consiguiente, de la configuración de la proteína, pueden presentar un elevado riesgo de muerte súbita al mismo tiempo que, con frecuencia, manifiestan un grado de hipertrofia relativamente leve y que puede no ser evidente hasta después de la pubertad. Por el contrario, las mutaciones de la proteína C de unión a la miosina tienen un curso relativamente benigno y pueden no expresarse fenotípicamente hasta edades avanzadas, en particular cuando coexiste algún otro estímulo inductor de hipertrofia, como hipertensión arterial.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

FISIOPATOLOGÍA

Las anomalías funcionales y estructurales que subyacen a la MCH son poco conocidas. Estudios experimentales han puesto de manifiesto alteraciones funcionales del sarcómero, como reducción o aumento (según la mutación) de la generación de fuerza, alteraciones del ciclo de Ca^{++} o un empleo anormal del ATP. Tanto en animales de experimentación como en humanos, la disfunción diastólica precede al desarrollo de hipertrofia.

La hipertrofia ventricular, junto con la mala alineación de las miofibrillas y la fibrosis, condiciona una disminución de la distensibilidad ventricular que propicia la aparición de disfunción diastólica y, eventualmente, insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada, e incluso, por lo general, aumentada. Este mismo sustrato favorece las arritmias ventriculares, responsables en gran medida de la muerte súbita que pueden presentar estos pacientes.

La hipertrofia septal asimétrica puede dar lugar a una obstrucción subaórtica dinámica, determinada por el engrosamiento sistólico del tabique hipercontráctil en la zona opuesta a la valva septal de la válvula mitral, lo que hace que contacte con esta (fig. 57-3). Esta obstrucción, que está presente en reposo en una tercera parte de los pacientes, se desencadena con el ejercicio en otro tercio. Otras situaciones que desencadenan o incrementan la obstrucción son el aumento de contractilidad ventricular (como sucede tras una pausa postextrasistólica), las reducciones de precarga o de poscarga (administración de vasodilatadores, diuréticos, deshidratación). Los enfermos con MCH pueden presentar isquemia miocárdica debida a un desproporcionado aumento de la masa miocárdica en ausencia de un incremento paralelo de la vascularización miocárdica. En los casos en que existe obstrucción subaórtica, además, la aparición de un gradiente sistólico de presión entre la cavidad ventricular y la aorta (aunque realmente el gradiente se produce entre el cuerpo del ventrículo izquierdo y la zona subvalvular aórtica) hace que, mientras que la presión sistólica intraventricular está elevada (lo que condiciona un aumento de los requerimientos miocárdicos de O_2) la presión aórtica no lo está. Dado que la presión de perfusión coronaria depende de la presión arterial diastólica (que también es menor que si no hubiese gradiente), se dan las condiciones desfavorables de un aumento de las demandas miocárdicas de O_2 sin un aumento del aporte.

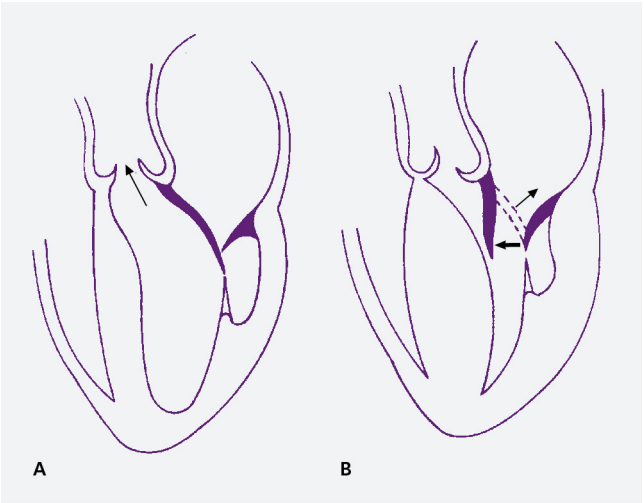


Figura 57-3 Diagrama de obstrucción en la miocardiopatía hipertrófica. Mecanismo de la obstrucción sistólica en la miocardiopatía hipertrófica. **A.** Ventrículo izquierdo normal, con amplio tracto de salida y válvula mitral cerrada en sístole *(flecha)*. **B.** Ventrículo con hipertrofia septal asimétrica que estrecha la salida y facilita el desplazamiento anterior de la válvula mitral que contacta con el tabique por el efecto Venturi *(flecha gruesa)*. La obstrucción se acompaña de apertura de la válvula mitral y de regurgitación valvular *(flecha fina)*.

CUADRO CLÍNICO

Muchos casos siguen un curso relativamente benigno, y son sólo diagnosticados de forma casual con motivo de un reconocimiento médico. En otras ocasiones, según el tipo de mutación y probablemente de factores modificadores mal conocidos, la enfermedad presenta síntomas precozmente, lo que comporta un peor pronóstico.

La disnea es un síntoma relativamente frecuente, suele desencadenarse con el esfuerzo, y puede ser secundaria a un aumento de la presión diastólica ventricular por dificultad del llenado diastólico. En los casos en que existe obstrucción subaórtica, puede mejorar cuando se reduce esta. El dolor torácico de tipo anginoso es menos frecuente; puede simular una angina de esfuerzo y suele ser debido al desequilibrio ya comentado entre aporte y demanda de O_2 o a alteraciones en la microvasculatura. La aparición de síncope es un síntoma de mal pronóstico. En los casos de obstrucción severa puede ser un síncope de esfuerzo, debido a la incapacidad de aumentar el gasto cardíaco en presencia de una vasodilatación periférica marcada; pero en otras ocasiones está en relación con arritmias ventriculares. La primera manifestación clínica puede ser en algunos casos la muerte súbita. De hecho, en series americanas la MCH es la primera causa de muerte súbita en jóvenes, deportistas o no.

La *exploración física* puede ser anodina en pacientes sin obstrucción; como máximo puede detectarse un cuarto ruido a la auscultación cardíaca, que refleja la mala distensibilidad ventricular. En pacientes con MCH obstructiva puede auscultarse un soplo mesosistólico eyectivo no precedido de clic y con un segundo ruido conservado. Este soplo tiene una intensidad pico más precoz que el de la estenosis valvular aórtica grave, no llega al final de la sístole y se suele auscultar en una zona más baja del precordio. La obstrucción, así como el soplo que produce, se acentúan con las maniobras que aceleran la eyección ventricular, como el ejercicio o la administración de isoproterenol, o que reducen el diámetro de la cavidad (la maniobra de Valsalva o la administración de nitrito de amilo). En cambio, puede suprimirse con las maniobras que aumentan la poscarga (contracción muscular isométrica) y dilatan la cavidad. En los casos de obstrucción grave, el pulso arterial periférico puede presentar un aspecto digitiforme característico, con un ascenso rápido seguido de un colapso mesosistólico (fig. 57-4). Esta morfología puede aparecer sólo en situaciones en que se incrementa el grado de obstrucción, como tras una pausa postextrasistólica.

En situaciones avanzadas los pacientes pueden presentar insuficiencia cardíaca, con toda la sintomatología y semiología característica. Este cuadro no siempre se debe a las anomalías de la función diastólica que presenta la enfermedad, sino que puede deberse a una evolución hacia una fase dilatada terminal, con predominio de disfunción sistólica.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

El ECG raramente es normal en la MCH (en menos del 10% de los casos), por lo que esta prueba se ha empleado para el despistaje de la enfermedad en grupos de población sana, como deportistas. Es frecuente encontrar datos muy manifiestos de hipertrofia ventricular izquierda, lo que orienta el diagnóstico en personas que no presentan enfermedades que supongan una sobrecarga de presión del ventrículo izquierdo. La presencia de ondas Q estrechas y profundas, más evidentes en DII, DIII, aVF y V_5-V_6, y seguidas de ondas R de alto voltaje es sugestiva de MCH. No es raro encontrar anomalías en la repolarización, con ondas T negativas muy marcadas, que no parecen ser secundarias al grado de hipertrofia ventricular (fig. 57-5). También pueden detectarse ondas delta, con o sin PR corto, que la mayoría de las veces no se acompañan de taquicardias por macrorreentrada. En estos casos hay que sospechar que se trata de enfermedades de depósito (enfermedad de Dannon, Pompe, Fabry), y no verdaderas MCH. En otras ocasiones se encuentran trastornos de conducción intraventricular, sobre todo bloqueo de rama izquierda. Son frecuentes las arritmias ventriculares, en particular extrasistolia ventricular o taquicardia ventricular no sostenida, que constituyen un signo de mal pronóstico, y cuya presencia debe investigarse mediante monitorización con Holter. La radiografía de tórax suele ser normal, aunque puede aparecer dilatación de la aurícula izquierda.

El ecocardiograma es la prueba diagnóstica clave en la MCH. El diagnóstico clínico de la MCH se establece fácilmente mediante ecocardiografía para mostrar hipertrofia ventricular izquierda (típicamente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

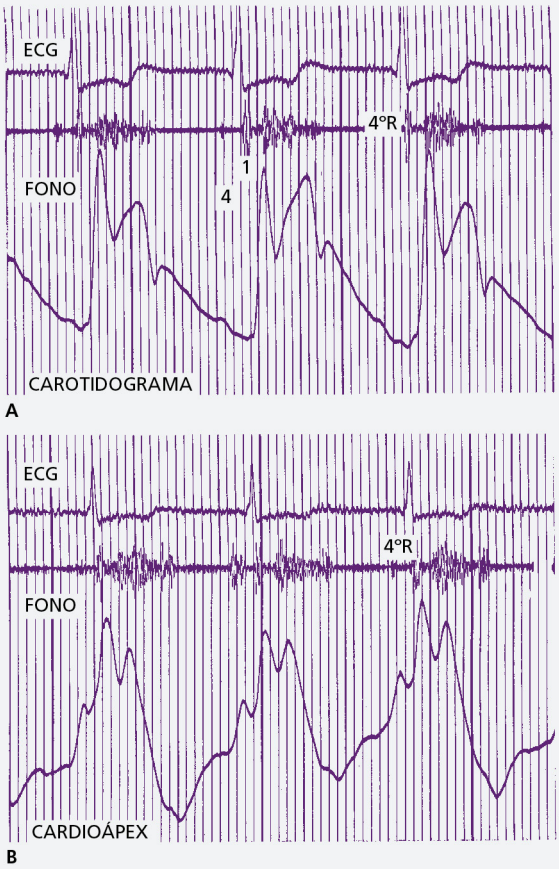


Figura 57-4 Registro fonocardiográfico, carotidograma y cardioápex en la miocardiopatía hipertrófica. **A.** Soplo de eyección característico, galope presistólico (cuarto ruido) y configuración típica en «punta-onda» del latido carotídeo. **B.** Latido apical triple (cardioápex).

de distribución asimétrica, aunque el aumento de grosor de pared puede presentar un patrón difuso o segmentario). La ecocardiografía permite objetivar este aumento de grosor de pared que aparece en ausencia de otra enfermedad cardíaca o sistémica que pueda causar hipertrofia (hipertensión arterial o estenosis aórtica) y que se asocia a una cavidad no dilatada e hiperdinámica (a menudo con obliteración sistólica de la cavidad). Aunque el criterio clínico diagnóstico usual para la MCH es un grosor de pared de ventrículo izquierdo máximo mayor o igual a 15 mm, las correlaciones genotipo-fenotipo han mostrado que un grosor de pared normal es compatible con la presencia de un gen mutante. El hallazgo de una relación septo/pared posterior superior a 1,3 se asocia fuertemente a la MCH y, si se aumenta a 1,5 la especificidad, aumenta de forma marcada. Ligeros aumentos en el grosor parietal de 13 a 14 mm debidos potencialmente a MCH deben ser diferenciados de ciertas expresiones extremas de corazón fisiológico en atletas (el 2% de los atletas de élite presentan grosores de 13-16 mm). También debe ser distinguido de la presencia de un septo sigmoide limitado a la porción más basal del mismo (≤ 3 cm de longitud) que se puede observar en pacientes ancianos, que además no se acompaña de otros hallazgos característicos de la MCH.

El ecocardiograma detecta también si existe obstrucción al flujo del tracto de salida del ventrículo izquierdo y permite cuantificar la existencia en su caso de regurgitación mitral asociada. El Doppler tisular puede detectar una anormal función diastólica en pacientes con MCH, incluso antes del desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda. Sin embargo, se ha de tener en cuenta que existen individuos que presentan la enfermedad y no la expresan fenotípicamente hasta determinados momentos de su ciclo vital, lo cual explicaría que la sensibilidad diagnóstica del ecocardiograma puede ser adecuada para la detección de hipertrofia en pacientes con determinadas mutaciones, pero escasa en otras variantes en las que la hipertrofia es menos aparente o más tardía. Las imágenes obtenidas con RM permiten una detección y cuantificación de la hipertrofia incluso en aquellos casos, como sucede en la MCH apical, en que la zona afecta puede ser más difícil de identificar con ecocardiografía. Esta técnica permite, además, mediante el realce tardío con gadolinio, detectar y cuantificar el grado de fibrosis miocárdica, que puede constituir un marcador adicional de riesgo para predecir la muerte súbita.

PRONÓSTICO

Aunque la MCH en su conjunto es una enfermedad relativamente benigna, con una mortalidad anual de alrededor del 0,5%-1% en adultos, existe un subgrupo de pacientes con elevado riesgo de muerte

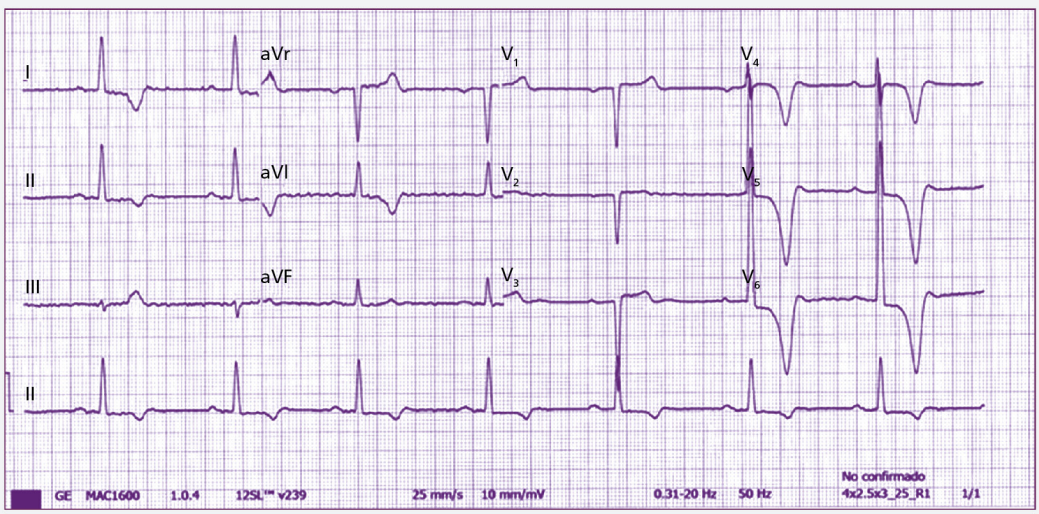


Figura 57-5 ECG en un caso de miocardiopatía hipertrófica. Existe un marcado crecimiento del ventrículo izquierdo, reflejado en los elevados voltajes del QRS, pero además se aprecian unas profundas ondas T negativas, desproporcionadas con respecto a la hipertrofia y no habituales en esta por su carácter simétrico. En trazados como este hay que sospechar la afectación del ápex del ventrículo izquierdo.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

súbita. Una de las labores diagnósticas clave es la identificación de este grupo, que puede beneficiarse de la implantación profiláctica de un desfibrilador automático. Con este fin, los enfermos con MCH deben ser sometidos a una prueba de esfuerzo y a una monitorización con Holter del ECG. La respuesta anormal de la presión arterial durante la prueba de esfuerzo y la detección de arritmias ventriculares en el Holter, junto con los demás criterios recogidos en el cuadro 57-2, permiten seleccionar a los pacientes de más alto riesgo.

Los familiares en primer grado de los enfermos con MCH deben ser sometidos a estudio, que incluya ECG y ecocardiograma, para detectar posibles casos silentes. El estudio debe repetirse cada 5 años en los sujetos en los que es normal, ya que la enfermedad puede no manifestarse fenotípicamente hasta la quinta o sexta décadas de la vida; en adolescentes de entre 12 y 18 años, el examen debe repetirse anualmente. Para el diagnóstico reglado en familiares de afectos de MCH se ha propuesto el uso de criterios eléctricos y ecocardiográficos, mediante los cuales el diagnóstico se realizaría por la presencia de un criterio mayor eléctrico o ecocardiográfico, dos criterios menores ecocardiográficos o uno de estos y dos menores electrocardiográficos. Los criterios ecocardiográficos mayores serían: 1) grosor de pared aumentado mayor o igual a 13 mm en septo anterior o pared posterior, o igual o superior a 15 mm en septo posterior o pared libre, y 2) movimiento sistólico anterior intenso de la válvula mitral (contacto de valva anterior con septo). Los criterios menores serían: 1) grosor de pared de 12 mm en septo anterior o pared posterior o de 14 mm en septo posterior o pared libre, y 2) movimiento sistólico anterior moderado (sin contacto de valva anterior con septo). El estudio genético puede completar el análisis familiar mediante detección de una de las mutaciones conocidas lo que, en el mejor de los casos, sucede en un 60% de los pacientes.

TRATAMIENTO

Ninguno de los tratamientos que se han ensayado en la MCH mejora el pronóstico (a excepción de la implantación ya comentada de un desfibrilador automático implantable [DAI]), por lo que sólo está justificado emplearlos en pacientes sintomáticos. Los pacientes con MCH deben seguir las normas habituales de profilaxis de endocarditis infecciosa, y deben evitar realizar ejercicios extenuantes, con especial atención a la posibilidad de deshidratación. El algoritmo del tratamiento de la MCH se esquematiza en la figura 57-6.

Cuadro 57-2 Factores de riesgo de muerte súbita en pacientes con miocardiopatía hipertrófica[a]

MAYORES
Parada cardíaca (fibrilación ventricular)
Taquicardia ventricular sostenida espontánea
Antecedentes familiares de muerte súbita[b]

MENORES
Síncope inexplicado[c]
Grosor de pared ventricular izquierda > 30 mm
Respuesta anormal de la presión arterial durante el ejercicio[d]
Taquicardia ventricular no sostenida[e]
Obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo
Obstrucción microvascular[f]
Defecto genético de riesgo

[a]Algunos grupos definen al paciente de alto riesgo, que debe recibir una implantación profiláctica de desfibrilador, como aquel que presenta uno o más factores de riesgo mayores, o tres o más menores.
[b]Definido como muerte súbita por miocardiopatía hipertrófica en dos o más familiares de primer grado menores de 40 años; para algunos grupos basta con uno o más familiares con las mismas características.
[c]Dos o más episodios de síncope en el transcurso de 1 año.
[d]Incapacidad de incrementar la presión arterial más de 25 mm Hg sobre las cifras basales, o caída de más de 10 mm Hg de la presión arterial máxima durante el ejercicio en posición erecta.
[e]Presencia, en la monitorización con Holter o durante la prueba de esfuerzo, de una o más rachas de tres o más latidos ectópicos ventriculares seguidos, con una frecuencia superior a 120 ppm y una duración menor a 30 s.
[f]La presencia de obstrucción microvascular puede detectarse como defectos de perfusión en pruebas de imagen isotópicas o con RM.
Adaptado de Nishimura RA, Holmes, DR. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. N Engl J Med 2004;350:1320-8.

Tratamiento farmacológico

Los betabloqueantes reducen el efecto de las catecolaminas sobre la contractilidad ventricular, que incrementa la obstrucción, y disminuyen la frecuencia cardíaca, con lo que prolongan el tiempo de llenado diastólico ventricular. Suelen utilizarse como primera opción de tratamiento farmacológico en pacientes sintomáticos, y se siguen de mejoría de los síntomas en alrededor del 70% de los casos. Las dosis deben ajustarse a la mejoría sintomática llegando a 100 mg/día de atenolol, 25-50 mg/día de carvedilol, o dosis equivalentes de otros agentes. Una alternativa a los betabloqueantes en pacientes que no toleran estos fármacos es el antagonista del calcio verapamilo (360-480 mg/día) que, para algunos autores, es el fármaco de elección por su capacidad de mejorar las propiedades diastólicas del ventrículo. Cuando estos fármacos no son eficaces, puede considerarse el empleo de disopiramida (≤ 300-400 mg/día), un antiarrítmico con potente acción inotropa negativa, pero con efectos secundarios no desdeñables derivados de su acción vagolítica. La amiodarona (200-400 mg/día), aún sin evidencia firme de que tenga un efecto positivo sobre el pronóstico, puede emplearse como antiarrítmico para tratar las arritmias supraventriculares y ventriculares leves.

Intervenciones no farmacológicas

En los casos de MCH obstructiva con persistencia de síntomas incapacitantes pese al tratamiento farmacológico se han aplicado diversos tratamientos tendentes a reducir el grado de obstrucción.

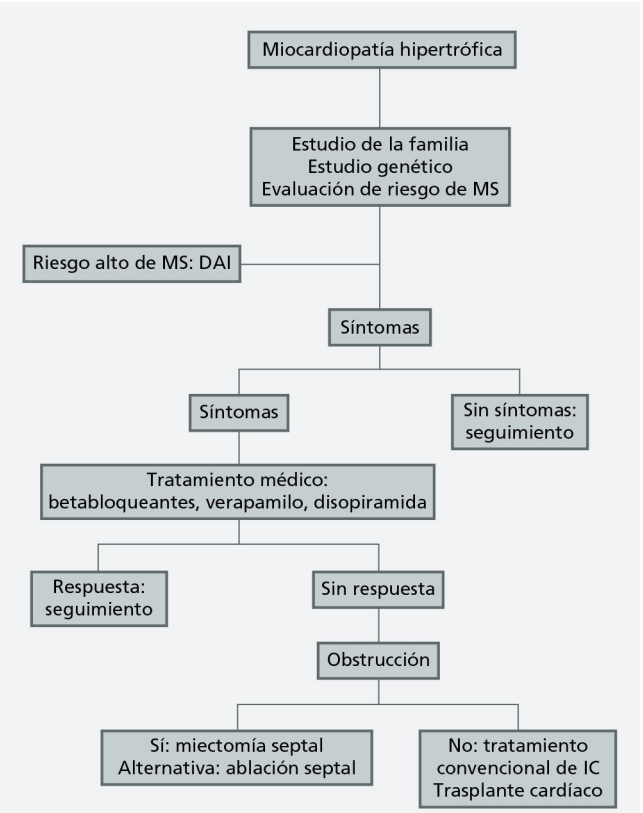


Figura 57-6 Esquema de tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica. A todos los enfermos se les debe hacer un estudio genético, así como un cribado de la enfermedad en familiares de primer grado. Los enfermos con alto riesgo de muerte súbita deben recibir un desfibrilador implantable. Los enfermos sintomáticos serán tratados con fármacos; si no hay respuesta y existe obstrucción subaórtica, el tratamiento de elección es quirúrgico (miectomía septal) con la ablación septal con alcohol como alternativa. En enfermos con síntomas pese al tratamiento, se emplearán las medidas habituales de la insuficiencia cardíaca, incluido el trasplante cardíaco en aquellos casos en que esté indicado. DAI: desfibrilador automático implantable; IC: insuficiencia cardíaca; MS: muerte súbita.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

El más efectivo es la miectomía septal, que tiene un riesgo quirúrgico aceptable en centros experimentados y buenos resultados a largo plazo. Como alternativas a esta técnica, se puede emplear la ablación septal con alcohol. El procedimiento consiste en la inyección selectiva de alcohol en la primera rama septal del árbol coronario, con objeto de producir un área localizada de necrosis que impida el engrosamiento sistólico del tabique interventricular y, con ello, la obstrucción dinámica. Otra opción, aunque más discutida y de menor empleo hoy día, es la implantación de un marcapaso bicameral con estimulación en el ventrículo derecho. La base de este abordaje es la producción de una desincronización de la contracción de ambos ventrículos, lo que simula un bloqueo de rama izquierda, para conseguir que exista un desfase temporal entre la activación del tabique interventricular y de la pared libre del ventrículo izquierdo.

La implantación de un DAI, como ya se ha comentado, puede evitar la muerte súbita en los pacientes de alto riesgo. En algunos casos, y en las fases finales de su evolución, la MCH puede evolucionar hacia una fase dilatada, en la que se deprime la contractilidad ventricular y aparece insuficiencia cardíaca. El tratamiento en este caso es el de la insuficiencia cardíaca; en los casos adecuados se incluirá el trasplante cardíaco.

MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA

La miocardiopatía restrictiva se caracteriza por una anormal función diastólica ventricular, con un miocardio rígido o engrosado pero no marcadamente hipertrófico, donde lo que predomina es la dificultad al llenado ventricular. Ello origina un incremento de las presiones diastólicas en ventrículo izquierdo y/o derecho que se manifiesta clínicamente como insuficiencia cardíaca. A diferencia de lo que sucede en la pericarditis constrictiva, entidad que puede plantear dudas en cuanto al diagnóstico diferencial, las presiones diastólicas de ambos ventrículos no se comportan de manera idéntica. Las miocardiopatías restrictivas pueden clasificarse como primarias y secundarias (cuadro 57-3).

La *endocarditis de Löffler* se caracteriza por eosinofilia, fibrosis miocárdica e infiltración eosinófila que afecta a las regiones apicales de ambos ventrículos y al aparato subvalvular mitral o tricúspide, por lo que es frecuente la regurgitación valvular; también son frecuentes los fenómenos tromboembólicos. Las causas son diversas, e incluyen enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, parasitosis y hemopatías.

La *fibrosis endomiocárdica* es una enfermedad rara en Europa, aunque no tanto en África. Se caracteriza por engrosamiento fibrótico del endocardio en ápex ventricular y aparato subvalvular. Las manifestaciones clínicas de estas dos entidades están dominadas por síntomas y signos de insuficiencia cardíaca. El ECG muestra alteraciones inespecíficas; no es rara la fibrilación auricular. En la radiografía de tórax, la cardiomegalia es discreta en relación con el importante grado de congestión venosa pulmonar. El ecocardiograma, que es la clave del diagnóstico, muestra engrosamiento de uno o los dos ventrículos, incluso hasta la obliteración apical, y regurgitación mitral y/o tricuspídea. El tratamiento es el de la insuficiencia cardíaca diastólica, mediante diuréticos de forma prudente e IECA para reducir la precarga. La fibrilación auricular puede requerir digoxina o betabloqueantes para el control de la respuesta ventricular. Debe considerarse el tratamiento anticoagulante crónico, sobre todo en la endocarditis de Löffler y, por supuesto, si existe fibrilación auricular. En ocasiones se ha propugnado la intervención quirúrgica, que consiste en decorticación endocárdica ventricular acompañada o no de sustitución valvular mitral.

En las miocardiopatías restrictivas de origen infiltrativo, la infiltración de sustancias diversas es la que provoca la mayor rigidez del miocardio. La *amiloidosis* es quizá la más frecuente y se debe a la acumulación de proteínas extracelulares solubles que se depositan en diversos tejidos, entre ellos el corazón. De entre las distintas formas de amiloidosis, la afección cardíaca es más frecuente en la amiloidosis primaria, en la sistémica senil y en algunas formas hereditarias. El cuadro clínico, aparte de las manifestaciones debidas a disfunción de otros órganos, está dominado por insuficiencia cardíaca; es frecuente la presencia de fibrilación auricular y trastornos de conducción AV; el ECG revela bajo voltaje de los complejos QRS y en el ecocardiograma se aprecia hipertrofia ventricular y disfunción diastólica ventricular. El diagnóstico de amiloidosis cardíaca se realiza mediante biopsia. El tratamiento, aparte del proceso sistémico, es el de la insuficiencia cardíaca o las arritmias acompañantes, sin olvidar que en estos pacientes existe un riesgo elevado de toxicidad digitálica.

La *hemocromatosis,* además de afectar a hígado, páncreas y articulaciones, puede afectar al corazón y adopta la forma de MCD o restrictiva. Las arritmias supraventriculares son frecuentes, y el tratamiento incluye las flebotomías periódicas. También puede adoptar la forma de miocardiopatía restrictiva la enfermedad de Fabry, debida a la deficiencia de α-galactosidasa A, que otras veces se manifiesta como MCH. La *radioterapia* sobre el tórax puede afectar a cualquier estructura cardíaca; la afección miocárdica se debe a alteración de la microcirculación y a toxicidad por radicales libres. Puede aparecer tiempo después de la radioterapia y se manifiesta como MCD o miocardiopatía restrictiva.

Cuadro 57-3 Clasificación de las miocardiopatías restrictivas

PRIMARIAS
Endocarditis de Löffler
Fibrosis endomiocárdica

SECUNDARIAS
Infiltrativas
- Amiloidosis
- Sarcoidosis

Enfermedades de depósito
- Hemocromatosis
- Glucogenosis
- Enfermedad de Fabry

Posradiación

MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA

La displasia arritmogénica del ventrículo derecho, o *miocardiopatía arritmogénica,* es una entidad que se caracteriza por una sustitución del tejido miocárdico ventricular por tejido fibroadiposo. Puede ser difusa o localizada, y afecta sobre todo al ventrículo derecho, aunque puede afectar también al izquierdo e incluso se han descrito casos de afección de este último en exclusiva. Su origen es genético, con transmisión autosómica, por lo general dominante, y se han descrito mutaciones en los genes que codifican proteínas relacionadas con las uniones intracelulares, como la placoglobina y la desmoplaquina. También está relacionada con el *síndrome de Naxos* (isla griega donde este síndrome es muy prevalente). Se trata de una enfermedad que afecta más a varones y que suele manifestarse en la adolescencia o en la edad adulta. Es de herencia dominante y penetrancia del 100%; se asocia a queratodermia palmo-plantar.

Las manifestaciones clínicas son variables; inicialmente no existen síntomas, salvo los derivados de arritmias ventriculares (con morfología de bloqueo de rama izquierda, por originarse en el ventrículo derecho), que con frecuencia son desencadenadas por el ejercicio, o supraventriculares; la primera manifestación puede ser un episodio de muerte súbita. Con el paso del tiempo pueden aparecer signos y síntomas de insuficiencia cardíaca derecha. El diagnóstico clínico no es fácil; la exploración física no aporta datos. El ECG puede ser inicialmente normal, aunque con el paso del tiempo tiende a presentar anomalías. Las alteraciones electrocardiográficas más frecuentes son la inversión de las ondas T en precordiales derechas (V_1-V_3), el bloqueo de rama derecha y, lo que es más específico, la presencia de ondas épsilon que denotan la existencia de potenciales tardíos. Por desgracia este hallazgo sólo se detecta en un 30% de los casos. Con distintas técnicas de imagen (ecocardiografía, RM o ventriculografía derecha) pueden observarse las anomalías típicas de la enfermedad, como dilatación e hipocinesia del ventrículo derecho, aneurismas telediastólicos y disquinesia inferobasal de la misma cámara. El tratamiento incluye la administración de betabloqueantes o antiarrítmicos del grupo III, como amiodarona a las dosis referidas anteriormente o sotalol (80-160 mg/12 h), y la implantación de un DAI.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

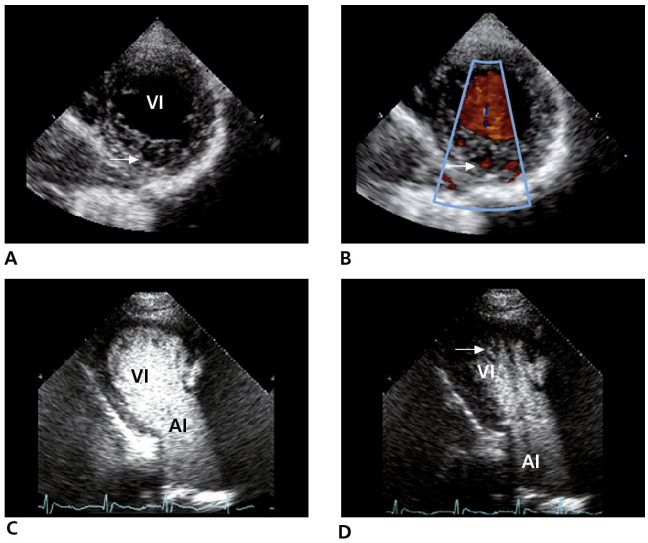


Figura 57-7 Miocardiopatía no compactada. Ecocardiograma de paciente con esta afección. **A.** Plano paraesternal eje corto distal a músculos papilares en el que se aprecia hipertrabeculación posterior *(flecha).* **B.** Imagen del mismo plano anterior con Doppler color que permite apreciar la presencia de flujo en los recesos intertrabeculares, representado por las zonas de color en el espesor de la pared miocárdica *(flecha).* **C** y **D.** Imágenes apicales de cuatro cámaras con aplicación de contraste, que permiten una mejor identificación de las trabéculas *(flecha)* en diástole y sístole, respectivamente. AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo.

MIOCARDIOPATÍA NO COMPACTADA

La miocardiopatía no compactada es una enfermedad descrita recientemente, de base genética, que se caracteriza por presentar un miocardio dividido en dos capas: una, delgada y adyacente al epicardio, normalmente compactada, y otra que ocupa el resto hasta el endocardio, no compactada y engrosada. Se acompaña de trabéculas prominentes y excesivas y profundas fosas intertrabeculares. En consecuencia, existe mala irrigación e isquemia del subendocardio, acompañada de fibrosis. La alteración es regional y afecta más a las zonas lateral, apical e inferior del ventrículo izquierdo. Se cree que la causa es la detención del proceso normal de maduración miocárdica durante la embriogénesis. Esta enfermedad puede presentarse como defecto aislado o unido a malformaciones en otros órganos y sistemas; la forma más frecuente de herencia es la autosómica dominante.

La miocardiopatía no compactada origina disfunción sistólica y diastólica ventricular, arritmias y fenómenos tromboembólicos. Desde el punto de vista clínico puede cursar de forma asintomática; cuando aparecen síntomas, son debidos a insuficiencia cardíaca, tromboembolia y arritmias, incluida la muerte súbita. La exploración física no ofrece datos diagnósticos y el ECG muestra alteraciones inespecíficas de la repolarización o la conducción. El *diagnóstico* se basa en el ecocardiograma (fig. 57-7); el diagnóstico diferencial ecocardiográfico debe hacerse con variantes de la normalidad y con MCH. Se han descrito índices que relacionan el grosor del miocardio no compactado con el compactado (N/C ≥ 2 en adultos o ≥ 1,4 en niños), así como la profundidad de las fosas intertrabeculares con el espesor de la pared, que ayudan a establecer un diagnóstico preciso. La RM es otro medio útil de diagnóstico. La monitorización con Holter es necesaria para detectar la presencia de arritmias.

El *tratamiento* es el correspondiente a la disfunción ventricular o a la insuficiencia cardíaca cuando estas aparecen. Los enfermos con taquicardia ventricular no sostenida y función ventricular normal pueden ser tratados con betabloqueantes o amiodarona, pero cuando la función ventricular está deprimida (fracción de eyección < 35%), se detecta taquicardia ventricular sostenida o existe historia de síncopes recidivantes no explicados, debe implantarse un desfibrilador. La anticoagulación oral está indicada en caso de fibrilación auricular, antecedentes tromboembólicos o ventrículos muy dilatados con importante depresión de la función sistólica.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Hare JM. The dilated, restrictive and infiltrative cardiomyopathies. En: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, eds. Braunwald's Heart Disease. 10th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2015. p. 1739-62.

Hershberger RE, Siegfried JD. Update 2011: Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2011;57:1641-9.

Hess OM, McKenna W, Schultheiss HP. Enfermedades del miocardio. En: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, eds. Tratado de Medicina Cardiovascular de la ESC. Madrid: European Society of Cardiology; 2008. p. 487-555.

Maron BM, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology. Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation 2006;113:1807-16.

Task Force for the Diagnosis, Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J 2014;35:2733-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Capítulo 58

A. de la Sierra Iserte

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es una elevación sostenida de la presión arterial (PA) sistólica (PAS), diastólica (PAD) o de ambas que afecta a una parte muy importante de la población adulta, especialmente a los de mayor edad. Su importancia reside en el hecho de que, cuanto más elevadas sean las cifras de PA, tanto PAS como PAD, más elevadas son la morbilidad y la mortalidad de los individuos. Así sucede en todas las poblaciones estudiadas, en todos los grupos de edad y en ambos sexos. Aunque la distribución de la PA en la población y su relación con el riesgo cardiovascular son continuas, la práctica asistencial y la toma individualizada de decisiones requieren una definición operativa.

La HTA se define por la presencia mantenida de cifras de PAS igual o superior a 140 mm Hg o PAD igual o superior a 90 mm Hg, o ambas. No obstante, cifras inferiores a dichos límites no indican de forma necesaria una ausencia de riesgo. La tabla 58-1 muestra las diferentes categorías de PA.

PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA Y DIASTÓLICA

Todas las complicaciones vasculares asociadas a la HTA, lo que incluye la enfermedad coronaria, el ictus, la enfermedad arterial periférica, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica, están relacionadas tanto con la PAS como con la PAD. No obstante, a partir de los 55

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 58-1 Clasificación de las cifras de presión arterial en los adultos*

CATEGORÍA	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)
Óptima	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
Normal-alta	130-139	85-89
HTA de grado 1	140-159	90-99
HTA de grado 2	160-179	100-109
HTA de grado 3	≥ 180	≥ 110
HTA sistólica aislada	≥ 140	< 90

*El diagnóstico de hipertensión arterial (HTA) se establecerá tras la comprobación de los valores de presión arterial (PA) en dos o más medidas tomadas en dos o más ocasiones separadas por varios días o semanas. Cuando las presiones arteriales sistólica (PAS) y diastólica (PAD) se encuentren en distintas categorías, se aplicará la categoría superior. La HTA sistólica aislada se clasifica también en grados (1, 2 o 3) según el valor de la PA sistólica.

años la relación es mucho más estrecha con la PAS. En esta circunstancia, el aumento desproporcionado en la PAS que resulta en un aumento de la presión del pulso (PP = PAS − PAD) es un reflejo del estado de rigidez de las grandes arterias y también se asocia a un mayor riesgo cardiovascular, aunque no ha podido definirse con exactitud una cifra de PP que sirva de frontera entre la normalidad y la patología.

EPIDEMIOLOGÍA

La HTA es una condición muy frecuente y el principal factor relacionado con la mortalidad en todo el mundo. Las cifras de presión aumentan progresivamente con la edad, por lo que la prevalencia de HTA depende extraordinariamente del segmento etario analizado. De muy baja prevalencia en individuos por debajo de los 30 años, dicha prevalencia puede alcanzar hasta el 80% en los mayores de 80 años. Todos los grupos étnicos sufren HTA salvo aquellas comunidades que han permanecido culturalmente aisladas. La distribución de la prevalencia depende fundamentalmente de factores socioeconómicos y culturales, aunque con tendencia a igualarse en todas las zonas geográficas del planeta.

En España, la prevalencia de HTA en adultos es aproximadamente del 35% y llega al 40% en edades medias y al 68% en mayores de 60 años, por lo que afecta a unos 10 millones de sujetos adultos. Además, casi otro 35% de los individuos presentan una PA normal-alta o normal, situación en la que también existe riesgo cardiovascular y muertes relacionadas, además del riesgo de progresión a grados de PA más elevados. El grado de conocimiento y tratamiento farmacológico de la HTA en la población general de España es relativamente elevado, pero el control se sitúa en cifras inferiores al 50% y difiere según el ámbito asistencial y el tipo de encuesta realizada.

ETIOPATOGENIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL

FACTORES ETIOLÓGICOS

Genética

Desde un punto de vista clínico, la influencia de la genética en la HTA viene determinada por una agregación familiar, de forma que la prevalencia aumenta entre los familiares de primer grado. Más allá de esta observación clínica, el conocimiento de los genes implicados en el desarrollo de la HTA es muy escaso. Ello es debido a que la HTA, como enfermedad de elevada prevalencia y de amplia distribución geográfica, presenta una genética compleja con la probable participación de un gran número de genes candidatos. Además, no hay que olvidar que la distribución de la PA en la población es continua y que la definición de HTA es arbitraria. Finalmente, parece claro que los determinantes genéticos pueden verse modificados por otros ambientales, de forma que la PA o el fenotipo resultante depende de la interacción de ambos factores. La investigación genotípica y fenotípica tiene una gran importancia en el futuro si es capaz de ayudar al desarrollo de un tratamiento personalizado o de una prevención específica en función de dichos hallazgos.

Factores ambientales

Los principales factores relacionados con el desarrollo de la HTA se encuentran ligados con el progreso y los cambios en los hábitos de vida y dietéticos. El progresivo sedentarismo de la sociedad tras la era industrializada, con el consiguiente desequilibrio entre ingesta calórica y gasto energético, junto con elementos dietéticos específicos como la elevada ingesta de grasas saturadas y el elevado consumo de sal son los principales determinantes ambientales de la aparición de HTA. En las comunidades que han permanecido aisladas de la cultura de la sociedad industrial y donde el consumo energético es alto y la alimentación está basada en productos vegetales con una baja cantidad de sal, la prevalencia de HTA es baja y la elevación de la PA con la edad es escasa, al revés de lo que sucede en las sociedades industrializadas y urbanas. Los mecanismos por los que estos determinantes ambientales producen HTA y favorecen el desarrollo de enfermedad cardiovascular no están del todo esclarecidos. La elevada ingesta calórica y el bajo gasto energético actúan a través del sistema nervioso autónomo y producen una hiperactividad simpática. En el caso del consumo de sal, la situación es todavía más compleja, ya que existe una predisposición individual al efecto presor de la sal, conocida como *sensibilidad a la sal*. Los mecanismos de dicha sensibilidad son múltiples y se relacionan con anomalías en el transporte transmembrana de sodio, especialmente en su capacidad excretora renal, estimulación del sistema nervioso simpático y disfunción endotelial. La sensibilidad a la sal es más frecuente en los individuos afroamericanos y en los de mayor edad, hecho que justifica la mayor prevalencia de HTA en estos grupos. Un elemento importante en esta relación es el hecho de que sólo tiene lugar si el consumo es de NaCl, mientras que otras sales de sodio, especialmente las sales alcalinas contenidas en algunas bebidas carbonatadas o presentaciones farmacéuticas efervescentes, no tienen capacidad de elevar la PA si la función renal es normal.

FISIOPATOLOGÍA

Sistema nervioso simpático

Multitud de evidencias experimentales y clínicas apoyan el papel del sistema nervioso autónomo en la patogenia de la HTA. Los individuos hipertensos presentan una hiperactividad simpática, con desequilibrio entre esta y la actividad parasimpática. La activación simpática puede tener su origen en un estímulo directo por el estrés crónico, ya sea mental o promovido por la elevada ingesta calórica y la obesidad. También se ha descrito un mal funcionamiento de los sensores periféricos, conocidos como *barorreceptores*. Varias evidencias clínicas apoyan esta hiperactividad simpática, lo que incluye una mayor frecuencia cardíaca en reposo de los sujetos hipertensos, el efecto de varios fármacos antihipertensivos en la reducción del flujo simpático, así como las técnicas de tratamiento de la HTA resistente que incluyen la denervación simpática renal o la electroestimulación de los barorreceptores carotídeos. La hiperactividad simpática tiene además una importancia capital en el pronóstico de algunas complicaciones de la HTA, como la cardiopatía isquémica o la insuficiencia cardíaca.

Sistema renina-angiotensina

El sistema renina-angiotensina (SRA) es sin duda el principal responsable del desarrollo de la enfermedad vascular y uno de los principales focos de atención terapéutica. El sistema se inicia mediante la hidrólisis del angiotensinógeno, péptido producido fundamentalmente en el hígado, por la enzima renina, generada mayoritariamente en el aparato yuxtaglomerular. La formación de angiotensina I, un decapéptido, sigue con su conversión en angiotensina II, por la enzima convertidora de angiotensina. La angiotensina II es el principal efector del sistema con receptores específicos a varios niveles que promueven vasoconstricción y retención hidrosalina, esta última gracias a la estimulación de la secreción suprarrenal de aldosterona, así como fenómenos inflamatorios, proagregantes y protrombóticos estrechamente ligados al desarrollo y la vulnerabilidad de la placa de ateroma.

El sistema es mucho más complejo de lo que inicialmente se creía y en los últimos años se han descubierto receptores específicos de prorrenina, mecanismos de formación de angiotensina II independientes de la

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

enzima convertidora, varios otros tipos de angiotensinas (angiotensina III, angiotensina 1-7, etc.), así como varios subtipos de receptores de angiotensina II que promueven acciones de varios tipos, en algunos casos contrapuestas.
Aunque la medida de los parámetros séricos del SRA indica que no se encuentran elevados en la HTA, datos experimentales sugieren una activación paracrina en los tejidos directamente dependientes de las complicaciones hipertensivas.

Disfunción y lesión endotelial

El endotelio desempeña un papel fundamental en la fisiopatología vascular. Las alteraciones observadas en la HTA y sus complicaciones cardiovasculares incluyen tanto disfunción como daño de la capa de células endoteliales. En el último caso, la hipótesis más plausible es la incapacidad de los individuos predispuestos en reparar el daño de células endoteliales que se produce en circunstancias normales, fundamentalmente debido a una disminución de las células progenitoras endoteliales, principales responsables de dichos procesos de reparación. En cuanto a las alteraciones funcionales, estas consisten en un desequilibrio entre la producción de sustancias vasodilatadoras y antiinflamatorias, entre las que destaca el óxido nítrico, y la producción de sustancias vasoconstrictoras y proinflamatorias, especialmente endotelina y especies reactivas de oxígeno. Todas estas alteraciones se han descrito en pacientes y animales de experimentación con HTA esencial o primaria, así como con enfermedad vascular en distintos grados de desarrollo.

Cambios estructurales en las arterias

Los tres tipos de cambios descritos en la HTA son la presencia de rarefacción capilar, hipertrofia de la capa media de las arterias de resistencia y la rigidez de las grandes arterias. La rarefacción capilar se ha observado en pacientes hipertensos, especialmente cuando se acompaña de obesidad u otras alteraciones metabólicas. Dicha rarefacción capilar afecta especialmente al músculo esquelético y parece estar en la génesis de la resistencia a la insulina que desarrollan estos pacientes con el consiguiente incremento del riesgo de incidencia de diabetes.
La hipertrofia de la capa media con la consiguiente disminución de la luz se ha descrito especialmente en hipertensos jóvenes o de mediana edad con HTA de predominio diastólico o sistólico-diastólico. Esta hipertrofia promueve un incremento del tono contráctil de dichas arterias, lo que eleva las resistencias periféricas en el árbol arterial más distal. En esta zona el componente de pulsatilidad ha desaparecido, por lo que se eleva la PA media que arrastra de forma armónica a los componentes sistólico y diastólico.
Por el contrario, en los individuos de mayor edad, este componente de hipertrofia es menos evidente y el elemento más importante es la pérdida de elasticidad de las arterias de conductancia, especialmente de la aorta. La rigidez de dichas arterias en una zona de elevada pulsatilidad tiene como consecuencia una mala adaptación (menor capacidad elástica de aumento del volumen) a la onda de eyección cardíaca y una menor capacidad de reservorio para la correcta irrigación sanguínea al árbol más distal durante la diástole. La consecuencia es una elevación del componente sistólico y una disminución del componente diastólico. Esta misma rigidez hace que la reflexión de la onda del pulso se produzca antes y con mayor intensidad, lo que magnifica el efecto sobre la PAS. Esta HTA sistólica aislada es la más frecuente forma de presentación de la HTA cuando aparece en edades avanzadas.

ETIOPATOGENIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SECUNDARIA

Existe un importante número de enfermedades capaces de producir HTA (cuadro 58-1). No obstante, en la mayoría de los casos la HTA forma parte de un cortejo sintomático que permite la orientación hacia la causa subyacente. En un número más limitado de circunstancias, la enfermedad productora se manifiesta exclusivamente o de forma predominante con la elevación de la PA. A continuación se detallan las más importantes.

Cuadro 58-1 Causas de hipertensión arterial secundaria

RENAL
Glomerulonefritis aguda y crónica
Nefritis crónica: pielointersticial, hereditaria, irradiación
Poliquistosis renal
Conectivopatías y vasculitis con afección renal
Vasculorrenal
Tumores secretores de renina
Retención primaria de sodio (síndromes de Liddle y de Gordon)

ENDOCRINA
Síndrome de Cushing
Hiperaldosteronismo primario
Hiperplasia suprarrenal congénita
Otros trastornos genéticos del metabolismo suprarrenal
Feocromocitoma y tumores afines
Acromegalia
Hipertiroidismo
Hipotiroidismo
Hiperparatiroidismo
Hemangioendotelioma

EXÓGENA
Anticonceptivos orales (estrógenos)
Glucocorticoides
Mineralocorticoides: regaliz, pomadas, carbenoxolona
Simpaticomiméticos
Inhibidores de la monoaminooxidasa: alimentos con tiramina
Antidepresivos tricíclicos
Ciclosporina, tacrolimus
Eritropoyetina

VASCULARES
Coartación de aorta
Aortitis
Fístula arteriovenosa
Enfermedad de Paget

NEURÓGENA
Síndrome de la apnea obstructiva del sueño
Psicógena, ansiedad, hiperventilación
Aumento brusco de la presión intracraneal
Encefalitis
Tumor cerebral
Saturnismo
Disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day)
Porfiria aguda
Sección de la médula espinal
Síndrome de Guillain-Barré

OTRAS
Inducida por el embarazo
Policitemia, hiperviscosidad
Quemados
Síndrome carcinoide
Intoxicación por plomo
Abuso de alcohol

HIPERTENSIÓN ARTERIAL DE ORIGEN RENAL

Casi todas las nefropatías crónicas se acompañan de HTA en algún momento de su evolución. Las nefropatías que con mayor frecuencia se acompañan de HTA y a menudo de difícil control son, por orden decreciente, la nefroangiosclerosis, las glomerulopatías y las nefropatías tubulointersticiales. La HTA puede acelerar el curso de la nefropatía hacia la insuficiencia renal terminal y su tratamiento es esencial para lentificar o incluso mejorar el funcionalismo renal. La poliquistosis renal, la esclerodermia, la poliarteritis nudosa y el lupus eritematoso sistémico se asocian a menudo a HTA.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL VASCULORRENAL

Las dos causas principales son: a) estenosis ateromatosa, más frecuente en varones, que afecta predominantemente al tercio proximal de la arteria, y cuya incidencia aumenta con la edad y la presencia de HTA previa, diabetes, tabaquismo o enfermedad vascular en otros territorios, y b) displasia fibromuscular, que comprende un grupo heterogéneo de lesiones (engrosamientos fibrosos o fibromusculares) que afectan a la íntima, la media o la región adventicia de la arteria. Predomina en las mujeres, sobre todo menores de 30 años; tiene mayor extensión a lo largo de la arteria y con frecuencia es bilateral. La displasia fibromuscular puede afectar también a otros territorios vasculares (tronco celíaco, carótidas, etc.), aunque raras veces produce síntomas en ellos. Otras causas menos frecuentes son: aortitis de Takayasu, neurofibromatosis, arteritis de células gigantes, esclerodermia, poliarteritis nudosa, anomalías congénitas, compresión extrínseca, trombosis (postraumatismo), embolia, etc.

La mayoría de las veces es clínicamente indistinguible de la HTA esencial. Debe sospecharse ante: 1) una HTA que se inicia antes de los 30 años; 2) una HTA resistente al tratamiento con tres fármacos; 3) un paciente hipertenso que, al administrarle un IECA, un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) o un inhibidor de la renina, presenta una excesiva respuesta hipotensora o un empeoramiento de la función renal; 4) la presencia de un soplo abdominal periumbilical; 5) una HTA con hipopotasemia no inducida por diuréticos; 6) una asimetría renal descubierta casualmente, y 7) una HTA acelerada o maligna. En los pacientes con sospecha clínica, las pruebas más indicadas en la actualidad, como métodos no invasivos y fáciles de practicar ambulatoriamente, son la eco-Doppler de las arterias renales y la angio-RM. La arteriografía es la prueba de elección para el establecimiento diagnóstico y puede utilizarse también como instrumento terapéutico (angioplastia y colocación de *stent*), aunque su utilidad parece circunscrita al tratamiento de la displasia fibromuscular.

TUMORES SECRETORES DE RENINA

Estos tumores de células yuxtaglomerulares secretoras de renina se caracterizan por HTA grave en pacientes relativamente jóvenes con concentraciones elevadas de renina e hiperaldosteronismo secundario en ausencia de estenosis de las arterias renales.

TUBULOPATÍAS

Ciertas tubulopatías como la enfermedad de Liddle, el exceso aparente de mineralocorticoides (deficiencia de 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2) o el síndrome de Gordon se acompañan de HTA por retención de sodio, con hipopotasemia las dos primeras e hiperpotasemia la tercera.

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

Es debido a la secreción excesiva de aldosterona causada por una hiperfunción autónoma de la corteza suprarrenal y cuyo sustrato anatómico es un adenoma en el 75% de los casos y una hiperplasia bilateral en el resto. El cuadro debe distinguirse de los hiperaldosteronismos secundarios a un SRA estimulado (p. ej., HTA vasculorrenal). La incidencia es del 0,5% de los hipertensos pero asciende entre los que presentan HTA resistente o grave. La mayoría de las veces es clínicamente indistinguible de una HTA esencial, aunque en ocasiones aparece debilidad muscular generalizada y, con menor frecuencia, calambres, tetania y poliuria. Estos síntomas se deben a la hipopotasemia (principal signo de sospecha diagnóstica) y la alcalosis metabólica como consecuencia del efecto de la aldosterona en el túbulo colector. No obstante, la hipopotasemia puede faltar especialmente si el paciente está sometido a una dieta hiposódica. Con frecuencia, los hiperaldosteronismos primarios con hipopotasemia pueden cursar con cifras de aldosterona próximas a la normalidad, por lo que las determinaciones deben hacerse con un potasio plasmático superior a 3,5 mEq/L. Una buena prueba de despistaje es medir el cociente aldosterona/renina, en ausencia de antialdosterónicos durante 6 semanas previas y con potasemia normalizada. El diagnóstico requiere en algunos casos la determinación de aldosterona directamente en las venas suprarrenales.

OTRAS HIPERFUNCIONES MINERALOCORTICOIDES

Hay dos formas de hiperplasia suprarrenal congénita que cursan comúnmente con HTA: la deficiencia de 11-β-hidroxilasa y la de 17-α-hidroxilasa. La primera se acompaña de virilización y la segunda cursa con retardo de la maduración sexual. La HTA se produce por exceso de síntesis de desoxicorticosterona. También se observan hipopotasemia y concentraciones bajas de renina. La secreción de aldosterona está disminuida. La ingestión de grandes cantidades de regaliz (ácido glucorricínico) o carbenoxolona pueden ser causa de HTA e hipopotasemia debido a la actividad mineralocorticoide que puede derivarse al inhibir la 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2, lo que permite que el cortisol se una a los receptores mineralocorticoides. Del mismo modo, el uso tópico de pomada de 9-α-fluoroprednisolona como antiinflamatorio cutáneo puede producir un cuadro similar.

FEOCROMOCITOMA

Son tumores derivados del tejido simpático secretores de catecolaminas que, mediante incrementos del gasto cardíaco o de las resistencias periféricas, provocan HTA. Muy poco frecuentes, son responsables de menos del 0,1% de todas las hipertensiones. La mayoría asienta en la médula suprarrenal y reciben el nombre de *feocromocitomas,* aunque el 10% pueden ser extramedulares y se denominan *paragangliomas.* El cuadro clínico se caracteriza por crisis paroxísticas de HTA acompañadas de sintomatología adrenérgica, con predominio de cefalea, sudoración y palpitaciones, aunque pueden existir muchos otros síntomas acompañantes, especialmente en la esfera psíquica. El diagnóstico se realiza mediante la demostración de un incremento de la producción de catecolaminas o mejor, de sus metabolitos las metanefrinas, que son más estables.

La presencia de un feocromocitoma puede asociarse a varios tipos de neoplasias endocrinas múltiples o a anomalías genéticas. Entre las primeras destacan el *síndrome de Sipple* en el que se observa además carcinoma medular de tiroides e hiperparatiroidismo y entre las segundas la asociación con neurofibromatosis y tumores carcinoides intestinales. En ocasiones puede observarse también una HTA paroxística, de modo parecido a lo que sucede en el feocromocitoma, con aumento de las catecolaminas plasmáticas, en pacientes tratados con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) que ingieren alimentos ricos en tiramina (ciertos quesos), en la supresión brusca del tratamiento con clonidina y en crisis hipoglucémicas.

SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA

Es actualmente la causa probablemente más frecuente de HTA secundaria, debido a su elevada prevalencia. Aunque los mecanismos por los que se produce HTA no están completamente aclarados, probablemente es debido a la liberación de catecolaminas durante las apneas del sueño. Es una de las principales causas de HTA nocturna y de resistencia al tratamiento.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

ESTRATIFICACIÓN Y EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Uno de los pilares de la evaluación del paciente hipertenso es la valoración del riesgo individual absoluto, que depende de las cifras de presión, pero igualmente de la concomitancia de otros factores de riesgo, lesión de órgano diana, enfermedad renal crónica o enfermedad cardiovascular establecida. La valoración mediante modelos multifactoriales predice el riesgo global individual de forma más exacta y permite un tratamiento individualizado de la HTA. La información a los pacientes sobre su riesgo cardiovascular puede tener resultados positivos sobre la modificación de dicho riesgo y en definitiva sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular y renal.

Se han propuesto diversos modelos para realizar la estimación del riesgo cardiovascular. En general cuantifican dicho riesgo en función de la presencia y gravedad de los principales factores individuales, la edad, el género, el consumo de tabaco, las cifras de PA y los valores lipídicos. Están basados en estudios epidemiológicos observacionales con un

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

número amplio de individuos. El más conocido es el proporcionado por el estudio de Framingham y calcula el riesgo de episodios coronarios mortales y no mortales. En España existe una adaptación de dicho modelo realizado tras un estudio poblacional en la provincia de Girona. El equivalente europeo es el proyecto SCORE, que predice el riesgo de mortalidad de causa cardiovascular en función igualmente de un análisis de la población de Europa y de validez hasta los 65 años; existen tablas para países de bajo riesgo aplicables en España. Aunque dichos modelos tienen una irrefutable utilidad predictiva, la *European Society of Cardiology* (ESC) y la *European Society of Hypertension* (ESH) proponen un modelo semicuantitativo que parte del concepto de riesgo de referencia, correspondiente a los sujetos con niveles de PA normal-alta (PAS 130-139 mm Hg, PAD 85-89 mm Hg) sin otros factores de riesgo, lo que introduce la noción de riesgo añadido conforme se producen elevaciones de la PA o se presentan de forma simultánea otros factores de riesgo asociados, lesión de órgano diana, enfermedad renal crónica o enfermedad cardiovascular establecida. Si bien el nivel de riesgo obtenido mediante dichas tablas es superior al de otras escalas de riesgo, debido fundamentalmente a la introducción de la valoración del daño orgánico subclínico, el sistema es de mayor sencillez y de gran utilidad para la toma de decisiones terapéuticas individualizadas. La figura 58-1 muestra el sistema de estratificación, mientras que en el cuadro 58-2 se presenta una lista de los elementos que influyen en dicha estratificación.

MEDIDA DE LA PRESIÓN ARTERIAL

El diagnóstico de HTA y las decisiones terapéuticas que de dicho diagnóstico se derivan requieren la mayor fiabilidad posible en la determinación de las cifras de PA. Aunque la medida de la PA es una de las exploraciones más frecuentemente efectuadas, existen muchas influencias derivadas de su variabilidad intrínseca y extrínseca que hacen que la reproducibilidad de una medida sea relativamente escasa. Las dificultades para medir la PA de un sujeto derivan de su variabilidad, relacionadas sobre todo con la actividad física y mental, de las limitaciones en la exactitud de la medida indirecta, con el propio observador como mayor fuente de inexactitud, y de la reacción de alerta a la toma de la PA que en algunos casos puede ser muy importante *(fenómeno de «bata blanca»)*.

Medida de presión arterial en el entorno clínico

La técnica de referencia de medida de PA ha sido clásicamente la toma en consulta mediante la técnica auscultatoria con esfigmomanómetro de mercurio o, más recientemente, mediante aparatos semiautomáticos de técnica oscilométrica (miden la PA media e integran PAS y PAD mediante un algoritmo). La medida de la PA en el entorno clínico debe realizarse con el sujeto en reposo físico y mental. Las condiciones necesarias para garantizar esta situación aparecen resumidas en la cuadro 58-3. Su estricto cumplimiento, especialmente en el número de medidas efectuadas y en el momento de la medición, evitando las horas siguientes a la toma de la medicación antihipertensiva, permite acercar los resultados a los valores obtenidos por medidas fuera de consulta y, por tanto, incrementar la validez de los resultados.

Cuadro 58-2 Factores que influyen en el pronóstico y se utilizan para la estratificación del riesgo

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR
- Sexo masculino
- Edad (varones > 55 años o mujeres > 65 años)
- Tabaquismo
- Dislipemia (colesterol total > 190 mg/dL o > 4,9 mmol/L o LDL-colesterol > 115 mg/L o > 3 mmol/L o HDL-colesterol < 40 mg/dL o < 1 mmol/L en varones o < 46 mg/dL o < 1,2 mmol/L en mujeres) o triglicéridos > 150 mg/dL o > 1,7 mmol/L
- Glucemia en ayunas 102-125 mg/dL o 5,6-6,9 mmol/L
- Intolerancia oral a la glucosa
- Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura (varones < 55 años o mujeres < 65 años)
- Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m^2)
- Obesidad abdominal (perímetro de cintura > 102 cm en varones o > 88 cm en mujeres)

DIABETES MELLITUS
- Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL o 7,0 mmol/L en al menos medidas repetidas
- Glucemia posprandial > 198 mg/dL o 11,0 mmol/L
- Hemoglobina glicada ≥ 7%

LESIÓN DE ÓRGANO DIANA
- Presión de pulso ≥ 60 mm Hg
- Hipertrofia ventricular izquierda en ECG (Sokolow-Lyon > 3,5 mV, o R en aVL > 1,1 mV, o Cornell > 244 mV*ms) o en ecocardiograma, IMVI en varones ≥ 115 g/m^2 o en mujeres ≥ 95 g/m^2
- Engrosamiento de la pared carotídea (grosor íntima-media [GIM] > 0,9 mm) o placa de ateroma
- Velocidad de la onda de pulso carótida-femoral > 10 m/s
- Índice tobillo-brazo < 0,9
- ERC en estadio 3 (FGe 30-60 mL/min por cada 1,73 m^2).
- Microalbuminuria (30-300 mg/24 h o cociente albúmina/creatinina 30-300 mg/g (3,4-34 mg/mmol)

ENFERMEDAD CV O RENAL ESTABLECIDAS
- Enfermedad coronaria
  - Infarto de miocardio
  - Angina de pecho
  - Revascularización coronaria
  - Insuficiencia cardíaca
- Enfermedad cerebrovascular
  - Ictus isquémico
  - Hemorragia cerebral
  - Accidente isquémico transitorio
- Enfermedad renal
  - FGe < 30 mL/min por cada 1,73 m^2
  - Proteinuria > 300 mg/24 h
  - Arteriopatía periférica sintomática
  - Retinopatía hipertensiva (hemorragias, exudados o edema de papila)

CV: cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; IMC: índice de masa corporal; IMVI, índice de masa de ventrículo izquierdo.

	HTA de grado 1 PAS 140-159 y/o PAD 90-99	HTA de grado 2 PAS 160-179 y/o PAD 100-109	HTA de grado 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Sin otros FR	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
1-2 FR	Riesgo moderado	Riesgo de moderado a alto	Riesgo alto
≥ 3 FR	Riesgo de moderado a alto	Riesgo alto	Riesgo alto
Diabetes, ERC en estadio 3 o LOD	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo de alto a muy alto
ECV sintomática o ERC en estadio 4-5 o diabetes con LOD o FR	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto

Figura 58-1 Estratificación del riesgo cardiovascular absoluto en función del grado de elevación de las cifras de presión arterial (PA), de los factores de riesgo (FR) asociados, de la lesión de órgano diana (LOD), de diabetes, de enfermedad renal crónica (ERC) o de enfermedad cardiovascular (ECV) o renal establecida. HTA: hipertensión arterial.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 58-2 Categorías de hipertensión arterial (HTA) en función de los valores de presión arterial (PA) clínica y de PA de 24 h

	PA de 24 h < 130/80 mm Hg	PA de 24 h ≥ 130 y/o 80 mm Hg
PA clínica < 140/90 mm Hg	Normotensión	HTA enmascarada
PA clínica ≥ 140 y/o 90 mm Hg	HTA de «bata blanca»	HTA sostenida

Automedida de la presión arterial

Las medidas obtenidas con automedida de la PA (AMPA) se correlacionan mejor con la afección de órganos diana y la morbimortalidad cardiovascular que la medida en la consulta. El límite de PA normal se establece en valores inferiores a 135/85 mm Hg. El clínico debe mantener un papel activo en los pacientes que realizan AMPA y recomendar la adquisición de equipos validados y su calibración anual, así como aleccionar en una técnica correcta que se debe verificar en consulta.
En general se considera que la AMPA puede ser útil tanto para el diagnóstico, al permitir la sospecha del fenómeno de bata blanca, como para el seguimiento, ya que proporciona una valoración más adecuada de los valores de PA. Adicionalmente, puede mejorar la adherencia.

Monitorización ambulatoria de la presión arterial

La monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) proporciona información de gran importancia. Los estimadores medios (PA media de 24 h, PA diurna o PA nocturna) se correlacionan mejor con el pronóstico cardiovascular que la medida en la clínica y, además, permiten diagnosticar y cuantificar el fenómeno de la bata blanca y la HTA enmascarada. El límite de normalidad para el promedio de valores durante el período de vigilia se acepta como inferior a 135/85 mm Hg y para el período de descanso menor de 120/70 mm Hg. La normalidad en el estimador de 24 h se considera por debajo de 130/80 mm Hg.
Cuando se realiza una MAPA el paciente puede ser clasificado, con respecto a los valores de PA en consulta, en cuatro condiciones excluyentes: normotenso verdadero, hipertenso sostenido, hipertenso de bata blanca o hipertenso enmascarado (tabla 58-2).
La HTA de bata blanca (HTA aislada en consulta) incluye a pacientes con valores de PA altos sólo en consulta. Su prevalencia, según la definición que se utilice, oscila entre el 20% y el 40% y su pronóstico es claramente mejor que el de los casos con HTA sostenida, aunque predice el desarrollo futuro de HTA y tiene un mayor riesgo cardiovascular que la normotensión verdadera en el seguimiento a largo plazo.
La HTA enmascarada es la presencia de valores elevados en la MAPA durante la actividad con valores normales de PA en consulta. Su prevalencia estimada es del 15%-30% y se asocia a una mayor lesión de órgano diana. La importancia de este fenómeno radica en que es la condición de peor pronóstico al no ser habitualmente detectada ni por tanto tratada. En el hipertenso tratado se reconoce con el término *MUCH* (del inglés *masked uncontrolled hypertension,* «hipertensión enmascarada no controlada»).
En cuanto a los perfiles circadianos, se han descrito cuatro patrones de relación porcentual entre la PA de vigilia y de sueño: descenso normal entre el 10% y el 20% *(dipper),* descenso anormal menor del 10% (no *dipper*), descenso mayor del 20% (*dipper* extremo) o aumento *(riser).* El patrón de descenso normal es el que presenta mejor pronóstico y el resto de patrones se asocian con mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares de forma independiente del nivel promedio de PA.
La MAPA realizada durante el tratamiento, además de clasificar a los pacientes en los cuatro fenotipos descritos, presenta ventajas adicionales al evaluar el impacto de los fármacos sobre el perfil circadiano, así como la de determinar la duración de acción de los mismos y la homogeneidad de su efecto durante el período de las 24 h. Asimismo, es capaz de detectar episodios de hipotensión que pueden ocurrir durante el tratamiento. Todas estas ventajas hacen que la MAPA sea considerada cada vez más un elemento necesario en la evaluación básica del paciente hipertenso, con la recomendación, en algunas guías clínicas, de su utilización para la confirmación del diagnóstico y previa a la decisión terapéutica.

Cuadro 58-3 Condiciones necesarias para la medida de la presión arterial en la consulta

- El paciente debe sentarse relajado, con el brazo libre de ropa ajustada y el brazal colocado entre 3 y 5 min antes de la medida. Es preferible que no hable o, en todo caso, que la conversación sea relajada. Si es posible, que el ambiente sea tranquilo y sin personal sanitario en la misma habitación.
- Deben tomarse como mínimo dos mediciones; es mejor si se toman tres. Deben estar separadas por al menos 1 min. Si hay mucha diferencia entre ellas, puede ser recomendable incrementar el número para conseguir una mayor estabilidad.
- La medición en pacientes con arritmias es menos fiable. El incremento del número de medidas incrementa la fiabilidad. En algunos casos, los dispositivos oscilométricos pueden dar mensajes de error.
- El manguito de presión debe ser adecuado al tamaño del paciente. Debe disponerse de al menos tres tamaños de manguito (pequeño, estándar y grande). En algunos pacientes con obesidad extrema o con formas de brazo cónicas, puede ser necesaria la utilización de manguitos especiales, si se dispone de ellos, para la correcta medida.
- El brazo debe estar apoyado y a la altura del corazón. Este hecho debe tenerse en cuenta dependiendo de la posición. La colocación del puño a la altura del corazón garantiza la alineación (es imprescindible si se utilizan dispositivos de muñeca), siempre que se mantenga el brazo relajado.
- Si se emplea un método auscultatorio, deben utilizarse los ruidos I (aparición) y V (desaparición) de Korotkoff para la estimación de las PA sistólica y diastólica.
- La PA debe medirse en ambos brazos, al menos en la primera visita. El brazo de referencia es aquel con los valores más elevados.
- La PA debe medirse en bipedestación (tras 1-2 min) en la primera visita, en los sujetos de edad avanzada, en diabéticos o cuando se sospeche que puede existir tendencia a la hipotensión ortostática.

Otras formas de medida de la presión arterial

La medida de la PA braquial, utilizada por todas las técnicas hasta ahora descritas es un estimador indirecto de la presión arterial en las grandes arterias, aquellas encargadas de irrigar los órganos vitales. La medida de la PA central o aórtica se ha considerado de interés clínico precisamente por esa capacidad de reflejar directamente la presión transmitida a los órganos en los que la HTA produce complicaciones. En los últimos años se han desarrollado técnicas que permiten dicha medida de forma no invasiva, principalmente por tonometría de aplanamiento y análisis de la onda de pulso. Varios estudios epidemiológicos han mostrado una mejor correlación de las cifras de PA aórtica con el desarrollo de acontecimientos cardiovasculares futuros, aunque el valor añadido a las medidas habituales es relativamente escaso. Una nueva tecnología permite, además, su monitorización durante el período de 24 h, de forma similar a lo que ocurre con la PA braquial.
Existen otras formas de medida de la PA ante estímulos físicos o psíquicos. En este sentido, la respuesta presora al ejercicio (obtenida durante una ergometría) o al estrés mental (durante la realización de ejercicios de cálculo) se asocia con la lesión orgánica silente, aunque su capacidad predictiva es controvertida.

HISTORIA CLÍNICA DEL PACIENTE HIPERTENSO

La evaluación inicial de todo paciente hipertenso debe perseguir cinco objetivos: establecer si la HTA es sostenida y si el paciente va a beneficiarse del tratamiento, identificar la existencia de afección orgánica especialmente silente, detectar la coexistencia de otros factores de riesgo vascular (v. cuadro 58-2) y descartar la existencia de causas curables de HTA (tabla 58-3).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 58-3 Síntomas, signos y datos analíticos que hacen sospechar una causa secundaria de hipertensión arterial (HTA)

SÍNTOMA/SIGNO	CAUSA
ANAMNESIS	
Historia de consumo de alcohol, drogas o fármacos con capacidad hipertensiva	Secundaria a dicho consumo
Crisis paroxística de HTA, acompañadas de palpitaciones, sudoración y/o cefalea	Feocromocitoma
Historia de infecciones urinarias de repetición, glomerulonefritis o hematuria	Origen renal
Inicio antes de los 30 años	Origen vasculorrenal
Traumatismo renal	Origen vasculorrenal
Somnolencia diurna, cefalea matutina, roncador	Síndrome de apnea-hipopnea
EXPLORACIÓN FÍSICA	
Masas renales y/o hepáticas	Poliquistosis renal
Neurofibromas y/o manchas «café con leche»	Feocromocitoma
Facies luna llena, obesidad troncular, estrías rojizas	Síndrome de Cushing
Soplo lumbar	Origen vasculorrenal
Soplo interescapular	Coartación de aorta
Retraso de los pulsos femorales	Coartación de aorta
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	
Hipopotasemia	Hiperaldosteronismo primario/origen vasculorrenal
Aumento de la creatinina	Origen renal
Disminución de la TSH	Hipertiroidismo
Aumento de la calcemia	Hiperparatiroidismo
Hematuria, proteinuria y cilindros	Origen renal

La anamnesis debe incluir la antigüedad y evolución de la HTA, la presencia de síntomas de HTA secundaria, la toma de fármacos o drogas con efecto hipertensivo, así como posibles síntomas de afección de órgano diana, especialmente corazón, cerebro, riñón y grandes vasos. La exploración física debe ir igualmente encaminada a descartar posibles causas secundarias y a evaluar la afección de órgano diana. Además debe incluir una medida correcta de la PA, peso y talla con el cálculo del índice de masa corporal y perímetro de la cintura. En los casos de HTA de grado 3, la exploración física debe incluir un examen del fondo de ojo, con el fin de descartar retinopatía grave (exudados, hemorragias o edema de papila) que definen la HTA acelerada y que precisa de tratamiento inmediato.

Las pruebas complementarias básicas que deben realizarse son: electrocardiograma, creatinina en suero que debe ir acompañada del cálculo del filtrado glomerular estimado (FGe), sodio y potasio séricos, perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos y HDL-colesterol y el consiguiente cálculo del LDL-colesterol o colesterol no HDL), glucemia en ayunas, ácido úrico, recuento celular sanguíneo, examen básico de orina para detectar la presencia de proteínas, leucocitos o hematíes y microalbuminuria, mediante el cociente albúmina/creatinina en una muestra de orina matinal.

Otras pruebas de utilidad, aunque de limitada disponibilidad, son el ecocardiograma, la ultrasonografía carotídea, el cálculo de la velocidad de la onda de pulso y el índice tobillo/brazo. Además, en algunos pacientes puede ser aconsejable realizar pruebas específicas de evaluación en mayor profundidad del daño orgánico (cardíaco, cerebral, renal o vascular) o de despistaje de HTA secundaria (vasculorrenal, renal parenquimatosa, hiperaldosteronismo primario o feocromocitoma).

EVALUACIÓN DE LESIÓN ORGÁNICA SUBCLÍNICA

Las principales guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento de la HTA aconsejan la evaluación, en la medida de lo posible, de la existencia de daño orgánico subclínico. El motivo es la consideración de dicho daño orgánico como una situación intermedia en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, con importancia en la estratificación del riesgo cardiovascular absoluto y, por tanto, en la necesidad de un abordaje terapéutico distinto.

Se han descrito múltiples componentes del daño orgánico subclínico en el nivel cardíaco, renal, cerebral y vascular. Algunas de las exploraciones que permiten valorar dicho daño orgánico son complejas, poco accesibles y de elevado coste y no se ha demostrado que la modificación de dichas alteraciones con el tratamiento se correlacione con el pronóstico. En otros casos, la disponibilidad, impacto pronóstico y bajo coste aconseja su práctica generalizada a toda la población hipertensa.

En el *corazón,* la HTA produce una hipertrofia ventricular izquierda que supone el primer paso de la cardiopatía hipertensiva. Es aconsejable la práctica de un electrocardiograma a todos los pacientes hipertensos, tanto en el diagnóstico como periódicamente en el seguimiento (la frecuencia de dicha periodicidad no está establecida). Los criterios de voltaje (Cornell o Sokolow) o los cambios en el segmento ST son los más utilizados para el diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda. En ambos casos son específicos, aunque poco sensibles. La incorporación de la medida de la duración del QRS en combinación con los criterios de voltaje, especialmente el de Cornell, permite una mayor sensibilidad. La prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda se sitúa en el 20% de la población hipertensa. La práctica de un ecocardiograma con determinación del índice de masa ventricular izquierda eleva la detección de la hipertrofia a cerca del 40%, aunque su menor disponibilidad hace que dicha práctica no se aconseje de forma rutinaria a todos los pacientes hipertensos. El ecocardiograma permite además la detección de otras formas de cardiopatía hipertensiva más avanzada (disfunción diastólica o sistólica), dilatación auricular, así como los diferentes tipos de hipertrofia en función de la masa ventricular y del grosor relativo de la pared (hipertrofias concéntrica y excéntrica y remodelado concéntrico).

La presencia de hipertrofia ventricular izquierda determina un peor pronóstico en los pacientes que la padecen. Además, las modificaciones en dicha hipertrofia inducidas por el tratamiento se correlacionan igualmente con la posibilidad de episodios cardiovasculares futuros.

La lesión orgánica silente en el *riñón* debe evaluarse en todos los pacientes hipertensos en el diagnóstico y, como mínimo, anualmente. La evaluación debe procederse mediante la determinación de la creatinina sérica y el cálculo del FGe con alguna de las fórmulas en uso (la más utilizada es la CKD-EPI). La presencia de un FGe inferior a 60 mL/min por cada 1,73 m^2 repetido en dos ocasiones separadas al menos 3 meses es indicativo de enfermedad renal crónica en estadio 3 o mayor. Esta determinación debe complementarse con el cociente albúmina/creatinina en una muestra de orina fresca matinal. Valores superiores a 30 mg/g indican microalbuminuria, y superiores a 300 mg/g, proteinuria franca. La presencia de albuminuria comporta una especial indicación para el tratamiento con fármacos que bloquean el SRA. La regresión o falta de progresión de la microalbuminuria durante el tratamiento se correlaciona con el pronóstico cardiovascular de los pacientes.

La evaluación de la *lesión vascular* es más compleja y su relación con el pronóstico es menos evidente, especialmente por lo que se refiere a las modificaciones inducidas por el tratamiento. No existe una recomendación universal de evaluación vascular en el hipertenso aunque se ha demostrado la utilidad del *índice tobillo-brazo,* del grosor íntima-media carotídeo y de la velocidad de la onda del pulso.

El *índice tobillo-brazo* es un indicador de la existencia de arteriopatía periférica y puede alterarse en pacientes aparentemente asintomáticos. Existen aparatos automáticos que miden la PA braquial y sural con una buena correlación con el Doppler. Un índice inferior a 0,9 es indicativo de arteriopatía periférica. El *grosor del complejo íntima-media* se determina por ecografía Doppler carotídea. Un grosor superior a 0,9 mm o la presencia de placa de ateroma son indicativos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de ateromatosis carotídea y se relacionan con un peor pronóstico. Finalmente, la velocidad de la onda de pulso entre dos arterias lejanas (generalmente la carótida y la femoral) indica el grado de rigidez de las grandes arterias. A mayor velocidad mayor es el grado de rigidez. Un valor superior a 10 m/s se correlaciona con un mayor riesgo de episodios cardiovasculares.

Finalmente, las alteraciones silentes en relación con la HTA pueden observarse también en el *cerebro* en forma de pequeñas lagunas o zonas de leucoaraiosis. La intensidad de dichas lesiones se correlaciona con déficits cognitivos y predice el desarrollo de demencia. No obstante, no existen datos sobre el efecto del tratamiento antihipertensivo sobre la evolución de dichas lesiones lo que, unido al elevado coste económico de su presunta determinación (RM), hace que no se aconseje de forma rutinaria en el paciente hipertenso.

COMPLICACIONES DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Los cambios vasculares, tanto hemodinámicos como estructurales, adquieren especial importancia en corazón, sistema nervioso central (SNC) y riñón.

COMPLICACIONES CARDÍACAS

La HTA duplica el riesgo de cardiopatía isquémica (como infarto agudo de miocardio y muerte súbita) y triplica el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva. Los elementos de daño precoz son la hipertrofia ventricular izquierda y la disfunción diastólica. La primera es debida a la sobrecarga crónica de presión que promueve una hipertrofia de los miocardiocitos y del colágeno intersticial. Ello conduce a una mayor rigidez del ventrículo, que no puede relajarse de forma adecuada en la diástole, lo que produce un incremento del trabajo auricular con la consiguiente hipertrofia y dilatación de la aurícula. La fibrilación auricular y, finalmente, la insuficiencia cardíaca son los estadios finales de esta cardiopatía hipertensiva.

COMPLICACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La HTA es el principal factor de riesgo para el desarrollo de accidentes vasculares cerebrales (AVC), tanto isquémicos como hemorrágicos. El sustrato patológico son fenómenos de trombosis intraarterial y aneurismas que pueden romperse. Además, estos fenómenos isquémicos pueden afectar a la sustancia blanca en forma de pequeños infartos lacunares o leucoaraiosis que conducen, sin dar lugar a clínica focal, deterioro cognitivo y demencia.

La encefalopatía hipertensiva es una forma especial de afección del SNC. Se produce como consecuencia de una elevación de la PA por encima del límite superior de autorregulación. Este fracaso de la autorregulación produce en ciertas áreas vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y edema. El incremento del flujo sanguíneo cerebral en algunas áreas coexiste con fenómenos de isquemia localizada, microinfartos y hemorragias petequiales en otras. Aunque, por definición, los signos y síntomas son transitorios si se desciende rápidamente la PA a niveles de autorregulación, la falta de tratamiento puede conducir a la hemorragia cerebral.

COMPLICACIONES RENALES

El riñón puede ser la causa de la HTA, aunque también sufre sus consecuencias. La nicturia constituye el síntoma renal más precoz y traduce la pérdida de la capacidad de concentración. Un incremento de la diuresis sólo se produce si se superan los límites de autorregulación. Una minoría de pacientes con HTA esencial tiene hiperuricemia no debida a tratamiento diurético. Probablemente es secundaria a una disminución de la excreción renal de ácido úrico y puede ser un signo temprano de afección del flujo sanguíneo (nefroangiosclerosis). Por su parte, la microalbuminuria es el signo más precoz de nefroangiosclerosis y constituye por sí mismo un factor de riesgo cardiovascular. En algunos casos puede evolucionar a franca proteinuria aunque raramente de rango nefrótico.

Los cambios vasculares propios de la HTA (hiperplasia y nefrosclerosis hialina) condicionan un aumento de la resistencia vascular renal, con disminución del flujo plasmático renal y posteriormente, debido a la autorregulación renal, del filtrado glomerular. La nefroangiosclerosis es, después de la diabetes, la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica terminal. Con un buen control de la PA se preserva la función renal en la mayoría de los pacientes, pero no en todos.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL ACELERADA

Se define como la HTA rápidamente progresiva, caracterizada desde el punto de vista anatomopatológico por una arteritis necrosante con degeneración fibrinoide y, clínicamente, por la existencia de una PA muy elevada, hemorragias y exudados retinianos y a menudo, aunque no necesariamente, edema de papila. Ocurre en el 1% de los pacientes con HTA esencial. Es más frecuente en varones que en mujeres, y más en los de raza negra que en caucasianos. Los dos factores de mayor importancia para determinar el inicio de la fase maligna son probablemente el nivel absoluto de PA y su rapidez de instauración. La PAD se sitúa con frecuencia entre 130 y 170 mm Hg, aunque en niños las cifras pueden ser inferiores.

El cuadro clínico se caracteriza por un aumento relativamente brusco de la PA, con encefalopatía hipertensiva o sin ella. A menudo se acompaña de malestar general, cefaleas, visión borrosa, confusión, somnolencia, náuseas, vómitos, pérdida de peso, insuficiencia cardíaca, hematuria e insuficiencia renal. En el laboratorio puede encontrarse una anemia hemolítica microangiopática, con esquistocitos y signos de coagulación intravascular (alargamiento del tiempo de cefalina, trombocitopenia, etc.). La afección renal es importante y se puede presentar en forma de insuficiencia renal aguda. Con frecuencia, además de macrohematuria o microhematuria, se detecta cilindruria y proteinuria. Las elevadas cifras de PA pueden originar poliuria, polidipsia, hiponatremia (natriuresis de presión) e hipopotasemia. Constituye una verdadera urgencia médica, pero con un tratamiento inmediato o eficaz es posible lograr la remisión de todo el cuadro, tanto clínico como biológico.

OTRAS COMPLICACIONES

La vasculopatía periférica es frecuente en el hipertenso, especialmente si se busca en individuos asintomáticos, mediante el índice tobillo-brazo. En estadios más avanzados da lugar a claudicación intermitente e isquemia arterial, que puede llevar a la amputación. Es más frecuente cuando coexiste HTA con diabetes. La incidencia de aneurismas de la aorta abdominal aumenta probablemente como consecuencia del aumento en la longevidad de la población. Está en relación con una PAS elevada y con la ateromatosis en otros territorios. El 80% de los pacientes con disección aórtica son hipertensos.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El objetivo del tratamiento antihipertensivo es doble, por un lado la reducción de la mortalidad y la morbilidad cardiovascular asociadas al aumento de la presión y, por otro, evitar la progresión y conseguir la regresión del daño orgánico subclínico. Para la consecución de dicho objetivo es necesario tratar, además de las cifras de PA, todos y cada uno de los factores de riesgo asociados.

BENEFICIO DEL TRATAMIENTO

En ensayos frente a placebo, el tratamiento antihipertensivo disminuye la morbimortalidad cardiovascular tanto en pacientes jóvenes con HTA sistólica y diastólica como en pacientes de edad avanzada con HTA sistólica aislada. El beneficio es evidente en varones y en mujeres y se ha demostrado con las principales clases terapéuticas de antihipertensivos. Por lo que respecta a las diferencias entre fármacos antihipertensivos, en los ensayos que se han comparado estos entre sí no se han objetivado diferencias importantes entre las distintas formas de tratamiento. Los estudios que han sugerido mayores beneficios de alguno de los grupos farmacológicos se han caracterizado por presentar diferencias en el

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

control de la PA que podrían ser las principales responsables de los distintos grados de protección cardiovascular.
En lo relativo al efecto de los diferentes tipos de tratamiento sobre la lesión de órgano diana y la progresión de la enfermedad se ha demostrado un efecto más acusado de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas del calcio y ARA-II sobre la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, un mayor efecto de los antagonistas del calcio en frenar la progresión de la arteriosclerosis carotídea y un efecto más beneficioso de IECA y, sobre todo, de ARA-II en la progresión de la enfermedad renal, la disfunción endotelial, el grado de inflamación vascular y la aparición de diabetes.

CUÁNDO INICIAR EL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS

La toma de decisión para iniciar un tratamiento antihipertensivo está basada en el grado de elevación de la PA, en la edad del paciente y en la presencia concomitante de otras enfermedades como diabetes, enfermedad renal crónica o enfermedad cardiovascular establecida (fig. 58-2). En general, el tratamiento debe iniciarse de forma inmediata en todos los pacientes con HTA de grado 3, independientemente de la presencia de otros condicionantes, y en el resto de los hipertensos si se documenta diabetes, lesión de órgano diana, enfermedad renal crónica en estadio 3 o superior o enfermedad cardiovascular establecida. En el resto de los pacientes con riesgo moderado o de moderado a alto (HTA de grado 2 sin factores de riesgo o con dos o menos factores de riesgo asociados o HTA de grado 1 con uno o más factores de riesgo asociados), el tratamiento farmacológico es habitualmente necesario, aunque un período de unas 6 semanas para evaluar el efecto de los cambios de estilo de vida puede ser razonable. En los pacientes con HTA de grado 1 sin otros factores de riesgo, el período de evaluación del impacto de los cambios de estilo de vida puede demorarse hasta 6 meses. No hay evidencia para iniciar tratamiento con fármacos antihipertensivos a pacientes en las categorías normal o normal-alta.
Un elemento adicional en la decisión del inicio del tratamiento está basado en la edad. Así, las escasas evidencias en HTA de grado 1 no alcanzan a los individuos de edad avanzada con HTA sistólica aislada, la forma más común de HTA en esta franja de población. En la totalidad de los estudios de intervención, sólo se incluyeron si tenían cifras de PAS por encima de 160 y los objetivos terapéuticos se situaron por debajo de 150 mm Hg. Aunque no existe un consenso en las diferentes guías clínicas, en general la indicación de tratamiento en individuos de edad avanzada se sitúa en 150/90 mm Hg. En algunos casos esta recomendación se circunscribe a los mayores de 80 años y en otros a los mayores de 60 años. Una buena recomendación sería la valoración individual en función no sólo de la edad sino también del estado físico, de la comorbilidad y del grado de dependencia de cada paciente.

OBJETIVOS DE CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL

De un modo general, en la población hipertensa se recomienda reducir la PA por debajo de 140/90 mm Hg. En la pasada década, la mayoría de las recomendaciones establecían cifras objetivo más bajas para pacientes procedentes de grupos seleccionados, como los diabéticos o aquellos con enfermedad renal crónica o enfermedad cardiovascular establecida. No obstante, los ensayos más recientes no han demostrado el beneficio de dicha aproximación y sí la posibilidad de efectos secundarios derivados de un excesivo descenso de las cifras de PA. Sólo la guía de la ESC y de la ESH mantiene una recomendación de objetivos de PA más bajos en los diabéticos (< 140/85 mm Hg) y en los pacientes con enfermedad renal crónica y proteinuria (cifras de PAS < 130 mm Hg). El resto de las guías aconsejan mantener los mismos objetivos que en los demás pacientes, es decir, inferiores a 140/90 mm Hg.
Por otra parte, los objetivos de PAS inferiores a 140 mm Hg en sujetos de edad avanzada y con importante rigidez arterial no sólo resultan difíciles de alcanzar, fruto de dicha rigidez, sino que pueden ocasionar síntomas derivados de hipotensión ortostática y, además, no están apoyados por una evidencia clara. En este sentido, la mayoría de las guías clínicas consideran aceptables cifras objetivo inferiores a 150/90 en los pacientes de edad avanzada si no existe de forma concomitante diabetes, enfermedad renal crónica o enfermedad cardiovascular establecida.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Las medidas no farmacológicas van dirigidas a cambiar el estilo de vida y deben ser instauradas en todos los pacientes hipertensos y también en individuos con PA normal-alta, ya sea como tratamiento de inicio o como complemento al tratamiento farmacológico antihipertensivo. El propósito de dichas medidas es el de reducir la PA y prevenir el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. El cuadro 58-4 muestra las principales recomendaciones.

FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

Se resumen en la tabla 58-4.

	HTA de grado 1 PAS 140-159 y/o PAD 90-99	HTA de grado 2 PAS 160-179 y/o PAD 100-109	HTA de grado 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Sin otros FR	Cambios de estilo de vida (≤ 6 meses). Después añadir tratamiento farmacológico	Cambios de estilo de vida (≤ 6 semanas). Después añadir tratamiento farmacológico	Cambios de estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato
1-2 FR	Cambios de estilo de vida (≤ 6 meses). Después añadir tratamiento farmacológico	Cambios de estilo de vida (≤ 6 semanas). Después añadir tratamiento farmacológico	Cambios de estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato
≥ 3 FR	Cambios de estilo de vida (≤ 6 meses). Después añadir tratamiento farmacológico	Cambios de estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambios de estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato
Diabetes, ERC en estadio 3 o LOD	Cambios de estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambios de estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambios de estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato
ECV o ERC en estadio 4-5 o diabetes con LOD o FR	Cambios de estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambios de estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambios de estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato

Figura 58-2 Decisión terapéutica en función del grado de elevación de las cifras de presión arterial y del riesgo cardiovascular absoluto. ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FR: factores de riesgo asociados; HTA: hipertensión arterial; LOD: lesión de órgano diana; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 58-4 Cambios de estilo de vida con efectos positivos sobre la presión arterial o sobre el riesgo cardiovascular global

Restringir la ingesta de sal a < 5-6 g/día
Moderar el consumo de alcohol: < 30 g/día en los varones y < 20 g/día en las mujeres. No estimular el consumo de alcohol en ningún caso en los previamente abstemios
Reducir el peso intentando conseguir un IMC de ~25 kg/m^2 y un perímetro de cintura < 102 cm en varones y < 88 cm en mujeres
Practicar ejercicio físico de forma regular, ≥ 30 min/día, preferentemente todos los días
Ofrecer consejo para dejar de fumar
Promover cambios en la dieta incrementando la cantidad de frutas y verduras, así como productos lácteos bajos en grasa. El consumo de frutos secos y de aceite de oliva virgen tienen igualmente impacto positivo sobre el riesgo

Diuréticos

Los diuréticos son los fármacos de primera línea más antiguos y de los que se ha generado mayor evidencia en cuanto a su capacidad protectora. Existen tres subgrupos diferentes de diuréticos: las tiazidas y derivados, los diuréticos de asa de Henle y los ahorradores de potasio, aunque sólo los primeros han demostrado de forma clara un beneficio inequívoco en la prevención cardiovascular en los pacientes hipertensos. Las tiazidas actúan principalmente en la porción proximal del túbulo contorneado distal, inhiben el cotransporte Na^+-Cl^- y aumentan la excreción urinaria de estos iones, así como secundariamente la de K^+. Su efecto se reduce y tiende a desaparecer con el deterioro de la función renal. Las tiazidas y derivados más utilizados son la hidroclorotiazida, la clortalidona y la indapamida. Los diuréticos de asa de Henle (furosemida, bumetanida y torasemida) ejercen su función en la zona medular de la rama ascendente de asa de Henle. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición del cotransporte Na^+-K^+-Cl^-, con lo que se bloquea la reabsorción activa de sodio. Al igual que las tiazidas, estos fármacos producen una pérdida importante de potasio en la orina. El tercer grupo de diuréticos lo constituyen los antagonistas de los receptores de aldosterona, espironolactona y eplerenona. El tratamiento con ambos fármacos ha demostrado alargar la supervivencia y mejorar el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o disfunción ventricular postinfarto y constituyen un grupo de elección en pacientes con HTA refractaria o con hiperaldosteronismo primario no tributario de cirugía. La amilorida y el triamtereno se consideran también diuréticos distales ahorradores de potasio, aunque su uso es exclusivamente en combinación con tiazidas o diuréticos del asa.

Las tiazidas en dosis bajas, solas o en asociación con diuréticos ahorradores de potasio, constituyen un tratamiento de primera línea en la HTA no complicada. Los diuréticos de asa deben reservarse para los pacientes con insuficiencia renal o cardíaca asociada. En general, los diuréticos tiazídicos constituyen una buena terapia de asociación, especialmente con IECA o ARA-II, al presentar mecanismos de acción complementarios y disminuir la incidencia de algunos efectos adversos. Aunque su asociación con betabloqueantes ha sido una de las más utilizadas durante muchos años, se favorece el desarrollo de diabetes de tipo 2.

Los efectos secundarios de los diuréticos son relativamente frecuentes. El más importante es sin duda la hipopotasemia, que aparece tanto con diuréticos tiazídicos, especialmente en dosis elevadas, o con diuréticos de asa. La aparición de hipopotasemia puede compensar su efecto beneficioso en la morbimortalidad cardiovascular y está posiblemente en la génesis de su efecto diabetogénico. Otros efectos secundarios del tratamiento con tiazidas son la hiponatremia, especialmente en personas de edad avanzada, la hiperpotasemia con la utilización de antialdosterónicos, especialmente en pacientes con deterioro de la función renal, la hipomagnesemia, la hiperuricemia, la hiperglucemia, la hiperlipemia, la impotencia y la disminución de la libido.

Antagonistas del calcio

Existen tres grupos principales de antagonistas del calcio: fenilalquilaminas (verapamilo), benzodiazepinas (diltiazem) y dihidropiridinas (nifedipino, nitrendipino, amlodipino, felodipino, lacidipino, lercanidipino, barnidipino y manidipino). El mecanismo de acción de estos fármacos consiste en la inhibición de los canales de calcio dependientes del potencial de membrana y en el consiguiente bloqueo de la entrada de calcio al interior celular. El descenso de la concentración de calcio libre citosólico en las células musculares lisas arteriolares condiciona la disminución del tono contráctil, de la resistencia vascular y de las cifras de PA. Además, estudios experimentales y clínicos sugieren un efecto beneficioso sobre la función de la célula endotelial. En el corazón producen vasodilatación coronaria y, por ello, son útiles en el tratamiento sintomático de los pacientes con angina. El tratamiento con antagonistas del calcio es superior al de otros grupos farmacológicos, como diuréticos, betabloqueantes o IECA, en la prevención frente al AVC, ligeramente inferior a los IECA en la prevención de la enfermedad coronaria e inferior al resto de grupos en la prevención de la insuficiencia cardíaca.

Las dihidropiridinas producen una vasodilatación arteriolar que es la causa del descenso de la PA. Su mayor desventaja consiste en la frecuente aparición de efectos secundarios en casi una tercera parte de los pacientes. Dichos efectos secundarios son derivados de la vasodilatación cutánea y se manifiestan principalmente por edemas maleolares. El verapamilo y el diltiazem tienen una acción vasodilatadora periférica inferior a la de las dihidropiridinas. Son mejor tolerados, aunque su potencia antihipertensiva y su nivel de evidencia son menores. Estos dos fármacos actúan también en el nivel cardíaco e inhiben la actividad del nódulo sinusal y la conducción auriculoventricular, por lo que están contraindicados en pacientes con trastornos de la conducción. Además, en pacientes con insuficiencia cardíaca el verapamilo y el diltiazem están desaconsejados por sus efectos inotrópicos negativos. Asimismo, es desaconsejable su asociación con betabloqueantes por la sinergia de sus efectos cronotropos. El verapamilo puede producir estreñimiento importante que, en ocasiones, obliga a retirar el tratamiento.

Los antagonistas del calcio constituyen una de las mejores opciones en cuanto a la terapia de combinación. Tienen efectos beneficiosos especialmente cuando se combinan con bloqueantes del SRA (IECA o ARA-II) y, en el caso de las dihidropiridinas, con betabloqueantes. En ambos casos se consigue una potencia antihipertensiva complementaria y se evitan los efectos metabólicos de los diuréticos.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

El mecanismo de acción de los IECA es debido a la inhibición de la formación de angiotensina II a partir de la angiotensina I. Los IECA producen, asimismo, una disminución de la secreción de aldosterona inducida por la angiotensina II e impiden la degradación de bradiquinina, al aumentar los niveles de dicho péptido vasodilatador. Los IECA son actualmente considerados fármacos de primer escalón en el tratamiento de la HTA y han demostrado su capacidad de prevenir episodios cardiovasculares en pacientes hipertensos no complicados, de forma similar al de otros grupos. En terapia combinada son especialmente eficaces en asociación con diuréticos tiazídicos o de asa, ya que previenen la formación de angiotensina II inducida por la activación de la secreción de renina producida por los diuréticos. La asociación con antagonistas del calcio es, asimismo, eficaz, dado que bloquean el aumento reflejo en la actividad del SRA que inducen muchos antagonistas del calcio, especialmente de la familia de las dihidropiridinas. Existe un gran número de moléculas comercializado (captopril, enalapril, quinapril, lisinopril, ramipril, perindopril, cilazapril, fosinopril, benazepril, trandolapril, espirapril y delapril).

Una de las mayores ventajas que poseen los IECA es que pueden administrarse de manera segura en la mayoría de las situaciones en las que la HTA se acompaña de otras patologías asociadas. Los IECA alargan la supervivencia y reducen las complicaciones de los pacientes con infarto de miocardio y disfunción ventricular. Asimismo son fármacos obligados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y de la enfermedad renal crónica que cursa con proteinuria, para mostrar

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 58-4 Fármacos antihipertensivos comercializados en España para uso por vía oral: rangos e intervalos de dosis

FÁRMACO	RANGO DE DOSIS (mg/día)	INTERVALO DE DOSIS (h)
DIURÉTICOS[a]		
Tiazidas y derivados		
Clortalidona	12,5-50	24
Hidroclorotiazida	12,5-50	24
Indapamida	1,25-2,5	24
Xipamida	10-20	24
Diuréticos de asa		
Bumetanida	1-2	8-12
Furosemida	40-240	8-12
Piretanida	6-12	24
Torasemida	2,5-20	12-24
Diuréticos distales		
Amilorida[b]	2,5-5	24
Eplerenona[c]	25-50	24
Espironolactona[d]	25-100	12-24
Triamtereno[b]	25-50	12-24
β-BLOQUEANTES		
Atenolol	25-100	12-24
Bisoprolol	2,5-20	24
Carteolol	2,5-10	24
Carvedilol	12,5-50	12
Celiprolol	200-400	24
Labetalol	200-1200	8-12
Metoprolol	50-200	24
Nadolol	80-240	24
Nebivolol	2,5-5	24
Oxprenolol	160-480	12-24
Propranolol	40-320	8-12
ANTAGONISTAS DEL CALCIO		
Dihidropiridínicos		
Amlodipino	2,5-10	24
Barnidipino	10-20	24
Felodipino	2,5-20	24
Isradipino	2,5-5	24
Lacidipino	2-6	24
Lercanidipino	5-20	24
Manidipino	10-20	24
Nicardipino	60-120	8-12
Nifedipino	30-120	12-24
Nisoldipino	10-40	12-24
Nitrendipino	10-40	12-24
No dihidropiridínicos		
Diltiazem	120-360	8-24
Verapamilo	120-480	12-24

FÁRMACO	RANGO DE DOSIS (mg/día)	INTERVALO DE DOSIS (h)
IECA		
Benazepril	10-40	24
Captopril	25-150	8-12
Cilazapril	1-5	12-24
Enalapril	5-40	12-24
Espirapril	3-6	24
Fosinopril	10-40	12-24
Imidapril	2,5-10	24
Lisinopril	5-40	24
Perindopril	2-8	24
Quinapril	5-80	24
Ramipril	1,25-10	24
Trandolapril	0,5-4	24
ARA-II		
Candesartán	8-32	24
Eprosartán	600-1200	24
Irbesartán	75-300	24
Losartán	25-100	24
Olmesartán	10-40	24
Telmisartán	40-80	24
Valsartán	80-320	24
OTROS		
Inhibidores directos de la renina		
Aliskirén	150-300	24
α-bloqueantes		
Doxazosina	1-16	12-24
Prazosina	1-20	12
Terazosina	1-20	12-24
Fármacos de acción central		
α-metildopa	500-3000	8-12
Clonidina	0,3-2,4	12
Moxonidina	0,2-0,6	24
Vasodilatadores arteriales		
Hidralacina	50-200	8-12
Minoxidil	2,5-40	12-24

[a]Los fármacos se exponen por orden alfabético dentro de cada grupo.
[b]La amilorida y el triamtereno se usan en asociaciones en dosis fijas con otros diuréticos.
[c]La eplerenona está indicada únicamente en insuficiencia cardíaca.
[d]Dosis más altas de espironolactona pueden ser útiles en el manejo del hiperaldosteronismo primario.
ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

mejoría de la supervivencia y enlentecimiento en la progresión de la enfermedad. Finalmente, los IECA están especialmente indicados en la HTA asociada a la diabetes mellitus, dada su capacidad de prevención de las complicaciones micro- y macrovasculares, de la enfermedad coronaria y de la progresión de la nefropatía.

Los IECA están contraindicados durante el embarazo y la lactancia y deben utilizarse con extremas precauciones en la HTA vasculorrenal, dado que pueden precipitar un fracaso renal agudo en individuos monorrenos o con estenosis bilateral de la arteria renal. Los efectos secundarios de los IECA son principalmente la aparición, en algunos pacientes, de tos seca no productiva. También se han descrito casos aislados de angioedema, el cual aparece con las primeras dosis y refleja, probablemente, un fenómeno de hipersensibilidad.

Antagonistas del receptor de la angiotensina II

Los ARA-II son fármacos que producen, al igual que los IECA, una inhibición del SRA, mediante el antagonismo específico del receptor AT_1 de la angiotensina II. La importancia de dicho sistema en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y sus complicaciones futuras ha hecho de ambos grupos terapéuticos elementos clave para el tratamiento no sólo de la HTA, sino de la mayoría de sus complicaciones cardiovasculares y renales. Los ARA-II disponibles son losartán, valsartán, irbesartán, candesartán, telmisartán, eprosartán, olmesartán y azilsartan. Sus ventajas con respecto a los IECA hacen referencia a su mejor tolerabilidad, con una tasa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de acontecimientos adversos observada en los ensayos clínicos similar a la de placebo.
En los últimos años, este grupo farmacológico ha sido objeto de múltiples estudios comparativos frente a otros fármacos. Los resultados obtenidos en pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal crónica o diabetes de alto riesgo no han demostrado una mejoría del pronóstico respecto a los IECA, aunque representan claramente una alternativa cuando existe mala tolerancia de estos últimos. Por su parte, los estudios frente a otros grupos farmacológicos en pacientes con HTA sugieren un efecto de protección mayor frente al ictus en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda o con un ictus previo. Finalmente, y al igual que los IECA, se encuentran contraindicados en mujeres embarazadas o lactantes.

Bloqueantes de los receptores betaadrenérgicos

Aunque por antigüedad les correspondería un lugar más destacado en el arsenal terapéutico, su utilidad como fármacos de primera línea ha sido cuestionada y han desaparecido de dicha posición en la mayoría de las guías terapéuticas, siempre que no existan indicaciones específicas, tales como la enfermedad coronaria y la insuficiencia cardíaca. Los principales compuestos utilizados en nuestro país son atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol, carvedilol y nebivolol. Los betabloqueantes reducen la PA en pacientes hipertensos, aunque su mecanismo de acción no está claro. Se ha implicado la disminución del gasto cardíaco, la inhibición de la secreción de renina en el aparato yuxtaglomerular, efectos sobre el SNC, un incremento de la sensibilidad de los barorreceptores, un aumento de la secreción de prostaglandinas y otros péptidos vasodilatadores, así como la disminución del calcio libre citosólico. Son relativamente más eficaces que los diuréticos en la prevención de la enfermedad coronaria, especialmente en sujetos jóvenes o de mediana edad, han sido los primeros fármacos que han demostrado una prevención clara del reinfarto en pacientes con cardiopatía isquémica y aumentan la supervivencia en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Por el contrario, su capacidad preventiva frente al ictus o en pacientes de edad avanzada no está del todo demostrada. Los betabloqueantes pueden tener indicaciones adicionales en el hipertenso que cursa con taquiarritmias, ansiedad, migraña o hipertiroidismo. Los betabloqueantes pueden emplearse asociados a dihidropiridinas, pero no a verapamilo o diltiazem. Igualmente, su asociación con diuréticos se ve limitada dado que se incrementa el riesgo de desarrollo de diabetes, especialmente en sujetos predispuestos. Los betabloqueantes no están exentos de efectos secundarios que limitan su uso. Los más importantes se derivan de su acción sobre el corazón, es decir, la bradicardia y la depresión de la conducción auriculoventricular, y su efecto inotropo negativo que puede empeorar los síntomas de la insuficiencia cardíaca al inicio del tratamiento, a pesar de que a la larga el efecto es beneficioso. En el pulmón pueden provocar broncoespasmo en pacientes asmáticos o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica por bloqueo de los receptores β_2 bronquiales. En el sistema vascular periférico, el bloqueo de los receptores β_2 de la pared vascular causa vasoconstricción, por lo que pueden causar frialdad de extremidades o empeorar una enfermedad de Raynaud o una claudicación intermitente preexistente. En el SNC, los betabloqueantes liposolubles, que son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, pueden provocar trastornos del sueño, como pesadillas o alucinaciones, depresión o alteraciones de la esfera sexual. Finalmente, el bloqueo beta puede reducir la actividad de la lipoproteín-lipasa para dar lugar a un aumento de las VLDL y de los triglicéridos, así como un descenso del HDL-colesterol, lo que podría empeorar el perfil aterogénico de algunos pacientes. Asimismo, los betabloqueantes deben administrarse con cautela a enfermos con diabetes mellitus, dado que pueden bloquear la descarga catecolamínica que se produce en las hipoglucemias, para agravarla y enmascarar su clínica.

Otros fármacos antihipertensivos de segunda línea

Además de estos cinco grupos farmacológicos, existen otras clases de fármacos con capacidad demostrada de reducir la PA, si bien no se consideran como grupos de primera línea, al no existir estudios de intervención que demuestren su capacidad de reducir la morbimortalidad cardiovascular. Se recomienda su utilización en terapia combinada o cuando existen contraindicaciones de alguno de los 5 grupos principales. Los grupos actualmente aprobados para el tratamiento de la HTA son los antialdosterónicos, alfabloqueantes, los antihipertensivos de acción central, los vasodilatadores y los inhibidores directos de la renina.
La espironolactona y eplerenona son antagonistas del receptor de aldosterona. La espironolactona se ha utilizado desde hace muchos años en asociación con otros diuréticos tiazídicos para potenciar la pérdida de sodio y equilibrar la de potasio. No obstante, asociados al tratamiento de base mejoran el pronóstico de pacientes con insuficiencia cardíaca o con dilatación ventricular postinfarto. En la actualidad sólo espironolactona está aprobada para el tratamiento de la HTA y se utiliza generalmente en pacientes con HTA resistente que, por definición, ya reciben otros diuréticos. Sus principales efectos secundarios son la hiperpotasemia, especialmente en pacientes con deterioro de la función renal o que ya reciben bloqueantes del SRA. En el varón, la espironolactona y, en mucha menor medida, la eplerenona, pueden producir ginecomastia y disminución de la libido.
Los alfabloqueantes, especialmente aquellos con efecto selectivo sobre el receptor postsináptico, tienen un efecto antihipertensivo evidente y entre ellos cabe destacar la doxazosina. Tiene la ventaja de producir un descenso del LDL-colesterol y de los triglicéridos y un aumento del HDL-colesterol, así como de mejorar la resistencia a la insulina y la sintomatología debida a la hiperplasia benigna de próstata. La principal desventaja de su utilización es la aparición de hipotensión ortostática, especialmente en ancianos y en pacientes diabéticos con neuropatía autonómica. Existen otros alfabloqueantes no selectivos, como la fentolamina y la fenoxibenzamina, aunque su uso es exclusivo para el bloqueo adrenérgico que se realiza previo o durante la intervención quirúrgica por un feocromocitoma.
Por su parte, los antihipertensivos de acción central han sido uno de los grupos probablemente más utilizados hasta los años ochenta, especialmente la reserpina y la α-metildopa, aunque posteriormente su uso se ha reducido debido a la elevada frecuencia de efectos secundarios, entre los que destacan depresión, vértigo, hipotensión ortostática y sequedad de boca, lo que interfiere considerablemente en la calidad de vida de los pacientes. Además, presentan numerosas interacciones farmacológicas con otros medicamentos, lo que dificulta su administración. Estos fármacos ejercen su acción mediante la estimulación de los receptores α_2-adrenérgicos en el SNC, con reducción del tono simpático periférico. De aparición más reciente, la moxonidina estimula de forma más específica el subtipo de receptores imidazolínicos I_1, hecho que parece constituir una ventaja por la menor aparición de efectos secundarios. Al igual que los alfabloqueantes, se recomienda su utilización como terapia de asociación o en casos de intolerancias múltiples a otros grupos de primera línea.
La hidralazina y el minoxidil son vasodilatadores directos que relajan la musculatura lisa arteriolar. Aunque producen un claro descenso de la PA, ello va acompañado de la aparición de mecanismos de contrarregulación como taquicardia y retención hidrosalina, lo que limita extraordinariamente su uso. Además, el minoxidil produce hirsutismo. Su utilización se circunscribe a casos de HTA resistente a otros grupos de fármacos y, en el caso de la hidralazina, al tratamiento de la HTA durante el embarazo.
El último de los grupos farmacológicos añadidos al arsenal terapéutico antihipertensivo es el de los inhibidores directos de la renina. El único representante hasta el momento de dicha clase, aliskirén, inactiva la renina e impide la hidrólisis del angiotensinógeno, por lo que puede considerarse también un bloqueante del SRA, en este caso, en el inicio de la cascada. Su eficacia antihipertensiva es similar a la de otros grupos y su tolerabilidad es buena, equiparable a la de los ARA-II. No debe utilizarse de forma añadida a otros bloqueantes del SRA (IECA o ARA-II), dado que puede provocar deterioro de la función renal e hiperpotasemia.

COMBINACIONES TERAPÉUTICAS

El tratamiento con un solo antihipertensivo no es capaz de controlar las cifras de presión en la mayoría de los pacientes, por lo que la terapia de combinación se hace necesaria en muchos casos, especialmente en

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

los que presentan cifras más elevadas, mayor tiempo de evolución, diabéticos o con enfermedad vascular más avanzada. El tratamiento farmacológico combinado produce reducciones de la PA superiores a las obtenidas con cualquiera de los grupos de fármacos utilizados de forma aislada. Además, las asociaciones permiten la utilización de dosis más reducidas, lo que minimiza la incidencia de efectos secundarios y mejora el cumplimiento terapéutico. Aunque muchas asociaciones se han utilizado con éxito en los ensayos clínicos las combinaciones que incluyen un bloqueante del SRA (IECA o ARA-II) con un diurético o un antagonista del calcio son las que presentan mayores ventajas. Aunque la asociación de diuréticos con betabloqueantes se ha utilizado igualmente de forma amplia en los ensayos clínicos, el poder diabetogénico de dicha combinación es relativamente elevado, por lo que debería evitarse, especialmente en pacientes con elevado riesgo de desarrollar diabetes.
Un estudio reciente ha demostrado que la asociación de un IECA con un antagonista del calcio previene de forma más eficaz la enfermedad cardiovascular y la progresión de la enfermedad renal en comparación con la combinación de un IECA y un diurético. Finalmente, en los pacientes en los que es necesaria la triple terapia (≤ 30%) la combinación de un bloqueante del SRA con un diurético y un antagonista del calcio parece la solución más lógica.

TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES

Una serie de situaciones asociadas a la HTA merece una consideración especial debido a su elevada prevalencia o a su riesgo cardiovascular añadido.

Edad avanzada

En hipertensos mayores de 80 años debe iniciarse el tratamiento a partir de cifras superiores o iguales a 160/90 mm Hg y alcanzar un objetivo inferior a 150/90 mm Hg. De esta recomendación están excluidos los hipertensos con gran fragilidad, elevados niveles de dependencia o enfermedades debilitantes, en los que las decisiones terapéuticas deben individualizarse. En hipertensos de entre 60 y 80 años existen discrepancias entre las guías clínicas sobre la aplicación de los criterios de inicio del tratamiento y objetivos terapéuticos similares o distintos a los hipertensos más jóvenes o los más laxos aplicables a los mayores de 80 años. Nuevamente el criterio individual debería tener en cuenta no sólo la edad, sino las comorbilidades y enfermedades asociadas.
Los diuréticos, los antagonistas del calcio, los IECA y los ARA-II pueden utilizarse de forma razonablemente segura en los pacientes de mayor edad.

Diabetes mellitus

La diabetes se considera una situación de alto riesgo cardiovascular. Además, la nefropatía diabética es un grave problema sanitario al constituir la primera causa de necesidad de diálisis y trasplante renal. El pronóstico del paciente diabético depende de múltiples factores además del control glucémico, entre los que destacan las cifras de PA. Los objetivos básicos son la reducción de la PA por debajo de 140/90 mm Hg y el control metabólico estricto (HbA_{1c} < 7% y LDL-colesterol < 100 mg/dL). Reducciones de la PAD por debajo de 85 mm Hg podrían eventualmente ocasionar un beneficio adicional. El tratamiento antihipertensivo en el paciente diabético debería basarse en un fármaco bloqueante del SRA, especialmente por su efecto renoprotector, aunque en la mayoría de los pacientes será necesario utilizar 2 o más fármacos asociados y, en este caso, los grupos de elección para combinar serán los antagonistas del calcio y los diuréticos.

Cardiopatía isquémica

El objetivo de control en casos con cardiopatía isquémica en la mayoría de las guías clínicas se sitúa en cifras inferiores a 140/90 mm Hg, independientemente de la edad. Los betabloqueantes son los fármacos de elección para los pacientes con HTA y angina. Los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (diltiazem y verapamilo) son una alternativa en caso de contraindicación o intolerancia a los betabloqueantes, mientras que las dihidropiridinas pueden ser útiles como tratamiento añadido en casos de HTA no controlada. Además, el uso de fármacos IECA o ARA-II ofrece un beneficio adicional tras un infarto, especialmente si existe disfunción ventricular. Existen estudios que avalan la indicación de los IECA o ARA-II en todos los pacientes con cardiopatía isquémica.

Insuficiencia cardíaca

Los diuréticos (si existen síntomas congestivos), los IECA y los ARA-II deben situarse en el primer escalón terapéutico. Además, la asociación de un betabloqueante, bajo una estrecha monitorización clínica al inicio del tratamiento, reduce la morbimortalidad. También se ha comprobado que espironolactona o eplerenona, añadidas al tratamiento con bloqueantes del SRA y diuréticos, reducen la mortalidad de la insuficiencia cardíaca. No obstante, esta asociación puede conllevar un aumento de la aparición de hiperpotasemia por lo que resulta obligado un control estricto en este sentido.

Enfermedad cerebrovascular

La prevención primaria de la enfermedad cerebrovascular constituye una de las principales expresiones de eficacia del tratamiento antihipertensivo. Los objetivos de control se sitúan en valores por debajo de 140/90 mm Hg. El ictus afecta especialmente al hipertenso de edad avanzada y depende de forma muy marcada de las cifras de PA y de su control. En estudios clásicos se ha observado que los diuréticos tiazídicos y los antagonistas del calcio dihidropiridínicos poseen una capacidad preventiva especial. En ensayos recientes se ha demostrado que la asociación de un IECA con diurético es eficaz en la prevención secundaria del AVC, que el tratamiento con ARA-II es superior al betabloqueante en la prevención primaria del ictus en pacientes con HTA e hipertrofia ventricular izquierda y que el tratamiento con ARA-II mejora el pronóstico cardiovascular del paciente con enfermedad cerebrovascular con respecto a otros fármacos antihipertensivos en general y en concreto con respecto a antagonistas del calcio de vida media corta. No se recomienda el descenso de la PA en la fase aguda del ictus.

Enfermedad renal

Los hipertensos con enfermedad renal crónica (albuminuria o reducción del filtrado glomerular ≥ 30 mL/min por cada 1,73 m^2) deben considerarse de alto riesgo, por lesión de órgano diana. Los hipertensos con enfermedad renal crónica y con filtrado glomerular menor de 30 mL/min por cada 1,73 m^2 deben considerarse como equivalentes a una enfermedad cardiovascular sintomática. En todos los casos y siempre que la PA sea mayor de 140 y/o 90 mm Hg van a requerir de tratamiento antihipertensivo con el objetivo de: normalizar las cifras de PA por debajo de este límite, reducir y, si es posible, normalizar las cifras de albuminuria. En pacientes con proteinuria franca podría ser aconsejable una reducción más intensa de la PAS (< 130 mm Hg) siempre que ello no provoque un mayor deterioro de la función renal. El bloqueo del SRA es más efectivo que el resto de los grupos de antihipertensivos en la reducción de la albuminuria en pacientes diabéticos y no diabéticos y en la prevención de su aparición en diabéticos con alto riesgo de desarrollarla. La mayoría de los pacientes con enfermedad renal crónica tienen dificultades para conseguir el control de las cifras de PA y requieren el tratamiento combinado. Un estudio ha demostrado que el bloqueo del SRA combinado con un antagonista del calcio es la opción más eficaz en la prevención cardiovascular y renal. Si se requiere un diurético, debe valorarse la pérdida de eficacia de las tiazidas conforme el filtrado glomerular se reduce y valorar su sustitución por diuréticos del asa. Los fármacos antialdosterónicos o están contraindicados o deben administrarse con extrema precaución por el riesgo de hiperpotasemia.
Aunque la utilización simultánea de dos fármacos que actúan sobre el SRA puede maximizar la reducción de las cifras de HTA, esta combinación no se recomienda en ninguna circunstancia, por la mayor probabilidad de eventos adversos, sobre todo a nivel renal.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE

Se define como la incapacidad de alcanzar el objetivo de control de la PA a pesar de llevarse a cabo un plan terapéutico que incluya modificaciones del estilo de vida y un tratamiento con al menos tres

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

fármacos en dosis adecuadas, uno de ellos un diurético. Su prevalencia se sitúa entre el 10% y el 15% y las principales causas incluyen la falta de cumplimiento, tanto del tratamiento farmacológico como de los cambios de estilo de vida. La presencia de un síndrome de apnea del sueño, la ingesta de otros fármacos que eleven la PA, la HTA secundaria no diagnosticada o el exceso de volumen por insuficiencia renal, dosis inadecuadas de diuréticos, excesiva ingesta de sodio o hiperaldosteronismo son otras posibles causas. El diagnóstico requiere de la confirmación por monitorización ambulatoria, dado que hasta una tercera parte de estos pacientes presentan un fenómeno de bata blanca exagerado y cifras de PA de 24 h normales. Una vez descartadas dichas causas, muchos pacientes necesitarán de la administración de un cuarto o quinto fármaco. Aunque los ensayos clínicos al respecto son escasos, varias observaciones sugieren que la adición de espironolactona en dosis bajas es capaz de conseguir el control de una proporción significativa, aunque la administración de dicho fármaco requiere de monitorización de la función renal y del potasio sérico.

Un pequeño grupo de pacientes se mantiene con cifras elevadas de PA a pesar de regímenes terapéuticos complejos, muchas veces con hasta seis o siete fármacos y tras descartar otras causas responsables de la resistencia al tratamiento. Recientemente se han desarrollado algunas técnicas de terapéutica no farmacológica (denervación simpática renal, estimulación de los barorreceptores carotídeos o implantación de una fístula arteriovenosa) que han resultado eficaces en la reducción de PA en estos pacientes en algunos estudios no controlados. No obstante, los ensayos clínicos más controlados han sido controvertidos y, en cualquier caso, se desconoce si tienen algún impacto en la prevención de episodios cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Hypertension 2008;51:1403-19.

James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014;311:507-20.

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2013;31:1281-357.

Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the american society of hypertension and the international society of hypertension. J Hypertens 2014;32:3-15.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DEL PERICARDIO

Capítulo 59

J. Mercé Klein

El pericardio es un saco que envuelve al corazón. Consta de una capa fibrosa externa *(pericardio parietal)* y una serosa interna *(pericardio visceral),* esta última en contacto con la superficie cardíaca. Contiene de 15 a 50 mL de *líquido seroso,* que es un ultrafiltrado del plasma. La serosa tiene varios repliegues o fondos de saco, que contribuyen al *volumen de reserva pericárdica.* El espacio pericárdico tiene normalmente una presión negativa. Durante la inspiración disminuyen las presiones pleurales y pericárdicas y aumentan las presiones transmurales («de expansión») de las cavidades, favoreciendo el retorno venoso.

Puede verse afectado por patologías cardíacas, enfermedades de órganos vecinos y enfermedades sistémicas, pudiendo haber con frecuencia inflamación de las membranas pericárdicas, o *pericarditis aguda*. Con la inflamación es frecuente que se produzca exudación de líquido, que cuando se acumula entre las dos hojas del pericardio en cantidad superior a la fisiológica recibe el nombre de *derrame pericárdico;* a su vez, el derrame puede ocasionar *taponamiento cardíaco* cuando ejerce una presión excesiva sobre las cavidades, impidiendo su correcto llenado. Por último, el proceso inflamatorio puede en ocasiones engrosar, fusionar y disminuir la elasticidad del pericardio, ocasionando *constricción pericárdica* o *pericarditis constrictiva*.

A pesar de que esta clasificación en cuatro entidades tiene un gran interés clínico y didáctico, existe un alto grado de superposición e interrelación entre los diferentes síndromes de patología pericárdica, pudiendo un mismo paciente presentar una o varias de estas formas de presentación de forma simultánea o consecutiva.

PERICARDITIS AGUDA

CONCEPTO

Es una enfermedad inflamatoria aguda del pericardio que puede manifestarse acompañada o no de derrame pericárdico.

ETIOLOGÍA

El abanico de etiologías causantes de pericarditis aguda es muy amplio (cuadro 59-1), incluyendo gran número de agentes infecciosos y enfermedades sistémicas. No obstante, en más del 80% de los casos no se alcanza un diagnóstico etiológico concreto, a pesar de llevar a cabo exhaustivas investigaciones, quedando el episodio catalogado como pericarditis aguda idiopática. Es probable que la mayoría de estos episodios correspondan a pericarditis víricas cuya causa no llega a determinarse. Dada la evolución favorable de la mayoría de estas, sin necesidad de un tratamiento específico, no suelen investigarse todas las posibilidades etiológicas. En la práctica, el interés se centra en descartar aquellas cuyo diagnóstico tenga alguna relevancia clínica y terapéutica, principalmente la pericarditis tuberculosa, la pericarditis neoplásica y la ocasionada por enfermedades sistémicas del tejido conectivo.

CUADRO CLÍNICO

La tríada característica de la pericarditis aguda está constituida por dolor torácico, fiebre o febrícula y la presencia en la auscultación cardíaca de un sonido típico llamado *roce pericárdico*, aunque no es infrecuente que alguno de estos componentes esté ausente. Hay derrame pericárdico en dos terceras partes de los casos, pero la mayoría son leves y de escasa repercusión clínica. Con frecuencia existe el antecedente de un proceso infeccioso en los días o semanas previos. El dolor torácico suele iniciarse de forma bastante brusca y su intensidad es variable. Se localiza en la zona precordial o retroesternal, pudiendo irradiar a cuello, brazos y hombros y siendo característica la irradiación a la zona supraclavicular (trapecios). Suele mejorar cuando el paciente se sienta inclinado hacia delante y exacerbarse con la inspiración y el decúbito supino. Se acompaña frecuentemente de sensación disneica, incluso en ausencia de complicaciones. En la exploración física, el signo característico de la auscultación es el *roce pericárdico,* que sólo está presente en esta enfermedad. Suele auscultarse en el borde esternal izquierdo medio o bajo y es más audible con el paciente inclinado hacia delante; suele ser cambiante en intensidad, presencia o localización, por lo que en su ausencia es aconsejable auscultar repetidamente al paciente. Puede tener uno, dos o tres componentes y, aunque tiene una tonalidad característica, no es infrecuente que se confunda con un soplo.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Electrocardiograma

Es la prueba complementaria más útil en el diagnóstico de pericarditis aguda, aunque puede ser normal o inespecífico en un porcentaje pequeño de pacientes. El dato más característico es la elevación del segmento ST (fig. 59-1), que suele ser difusa (no siempre), de concavidad superior, y afectar a la mayoría de las derivaciones, excepto aVR y V_1. A diferencia del infarto agudo de miocardio, apenas se observan imágenes «en espejo» o cambios recíprocos y no aparecen ondas Q de necrosis con el paso de las horas. También puede haber depresión del intervalo PR, causada por inflamación auricular. Estas alteraciones pueden ser dinámicas y desaparecer con rapidez. En las horas y días sucesivos el segmento ST tiende a normalizarse y es característica la inversión difusa y poco profunda de las ondas T, que puede persistir durante más tiempo.

Cuadro 59-1 Causas más frecuentes de pericarditis aguda

- Pericarditis aguda idiopática
- Pericarditis infecciosa
  - Vírica. *Echovirus* y *Coxsackievirus* son los más frecuentes
  - Purulenta
  - Tuberculosa
- Pericarditis neoplásica
  - Neoplasia primaria del pericardio
  - Neoplasia metastásica
- Pericarditis asociada a enfermedades sistémicas del tejido conectivo y vasculitis
  - Lupus, artritis reumatoide, Sjögren, etc.
- Otras pericarditis inmunoinflamatorias
  - Pericarditis posinfarto de miocardio
  - Pericarditis pospericardiotomía
  - Tras otros procedimientos: catéteres intracardíacos, marcapasos, ablación
- Pericarditis asociada a enfermedades metabólicas
  - Insuficiencia renal
- Pericarditis de causa física
  - Traumática
  - Pericarditis por irradiación
- Hemopericardias
- Otras: por fármacos y pericarditis por colesterol

Radiografía de tórax

La presencia de cardiomegalia debe hacer sospechar una pericarditis complicada con derrame, pero en ausencia de derrame pericárdico puede ser completamente normal. Pueden existir pequeñas cantidades de derrame pleural, habitualmente izquierdo, que forma parte del proceso inflamatorio pleuropericárdico. Por último, la presencia de alteraciones en el parénquima pulmonar (neumonía, lesiones tuberculosas, masas) puede orientar hacia el diagnóstico etiológico de la pericarditis.

Datos de laboratorio

Pueden ser de utilidad en algunas etiologías, pero en general son inespecíficos. Es frecuente la presencia de leucocitosis moderada y de incremento de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, VSG). Con cierta frecuencia se detectan discretas elevaciones de los marcadores de daño miocárdico (troponina o CKMB), sin otros signos de miocarditis, que no tienen un significado pronóstico adverso si no hay alteración de la función ventricular; esta situación se conoce como *miopericarditis*. La intradermorreacción de Mantoux tiene escaso valor diagnóstico, de modo que no puede ser utilizada como un dato relevante para afirmar o descartar una posible etiología tuberculosa.

Ecocardiograma Doppler

En ausencia de derrame pericárdico, el ecocardiograma es completamente normal. Por tanto, la presencia de derrame en el contexto de un cuadro clínico característico apoya el diagnóstico de pericarditis, pero su ausencia no permite descartarla. Además de la valoración del

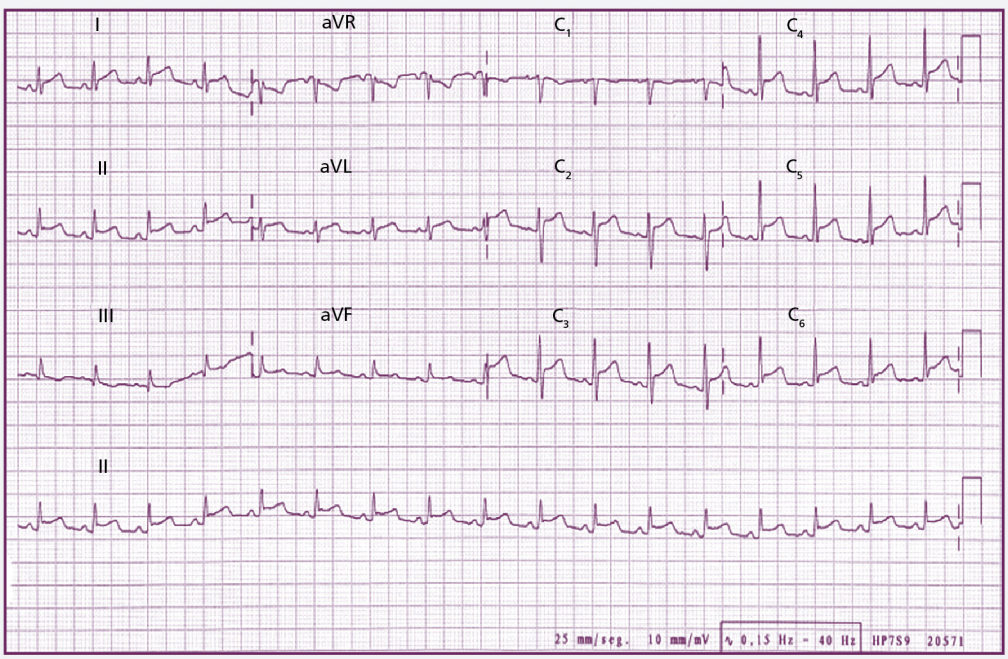


Figura 59-1 El ECG muestra los cambios típicos de la fase aguda de la pericarditis. Se observa un ascenso del segmento ST de concavidad superior y con ondas T positivas en la mayoría de las derivaciones. A diferencia de lo que se aprecia en el infarto de miocardio, no hay imágenes «en espejo» y no aparecen ondas de necrosis (ondas Q).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

derrame, la ecocardiografía permite el análisis de la contractilidad miocárdica y función sistólica en casos de miocarditis asociada.

Tomografía computarizada de tórax

En pacientes con derrame pericárdico cuantioso, el estudio del pericardio, del mediastino y del parénquima pulmonar mediante TC permite valorar la presencia de masas o linfoadenopatías, que podrían orientar a un diagnóstico etiológico específico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de pericarditis aguda requiere la presencia de al menos dos de los siguientes síntomas: dolor torácico típico, roce pericárdico, alteraciones electrocardiográficas típicas o derrame pericárdico. En lo posible debe evitarse diagnosticar de pericarditis a pacientes que consultan por dolor torácico que no presentan ninguno de los otros datos objetivos mencionados y que tampoco presentan elevación de los marcadores de inflamación. En estos casos, es necesario profundizar en el diagnóstico diferencial antes de iniciar tratamiento antiinflamatorio. Con frecuencia, la causa puede establecerse de inmediato cuando la pericarditis se manifiesta en el seno de alguna enfermedad o proceso evidente, por ejemplo, tras un infarto de miocardio, una intervención quirúrgica cardíaca o en un paciente con insuficiencia renal grave. En muchas otras ocasiones, la etiología no está clara tras una primera valoración. En estos casos, la aproximación al diagnóstico etiológico debe realizarse teniendo en cuenta la epidemiología y la probabilidad, a priori, de una determinada etiología. Por ejemplo, en países desarrollados, la prevalencia de pericarditis tuberculosa entre los casos de pericarditis aguda es inferior al 5%, pero es muy superior en otras zonas del mundo. No está indicada la realización de serologías (víricas) exhaustivas para determinar el agente infeccioso causante, salvo en contadas ocasiones, ya que siendo un proceso costoso y laborioso, la mayoría de las veces el hallazgo de un virus concreto, no aportará beneficios en el manejo de la enfermedad.

En la mayor parte de los pacientes que presenten una evolución favorable no será necesaria la búsqueda de etiologías específicas, ya que la inmensa mayoría serán de causa viral o idiopática, de curso autolimitado, incluso en presencia de derrame pericárdico abundante. La búsqueda de causas específicas (p. ej., neoplasias, tuberculosis, enfermedades del tejido conectivo, etc.) debe reservarse a aquellos pacientes que presentan complicaciones o una evolución desfavorable. El diagnóstico de estas formas específicas debe hacerse basándose en datos seguros, por ejemplo, en el aislamiento de células malignas, del bacilo de Koch o de granulomas característicos de tuberculosis.

En pacientes con derrame pleural están indicados la toracocentesis y estudio del líquido. Por último, el análisis del líquido pericárdico en pacientes con derrame y el del tejido pericárdico mediante biopsia tienen un rendimiento diagnóstico muy bajo en ausencia de taponamiento. La pericardiocentesis está indicada en presencia de taponamiento cardíaco o cuando la sospecha de pericarditis purulenta, tuberculosa o neoplásica es elevada.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la pericarditis aguda es amplio, ya que incluye muchas patologías causantes de dolor torácico, algunas de ellas muy graves. Cabe recordar algunas enfermedades pleuropulmonares (p. ej., neumonía, pleuritis, neumotórax) y del sistema cardiovascular (p. ej., infarto de miocardio, angina, miocarditis, disección aórtica, embolia pulmonar). Las características del dolor torácico o la presencia de la tríada característica suelen permitir el diagnóstico, aunque en ocasiones es necesaria la práctica de exploraciones complementarias.

PRONÓSTICO

Está en relación directa con la etiología causante. Algunos datos clínicos, tales como fiebre mayor de 38°C, derrame pericárdico grave, taponamiento o falta de respuesta al tratamiento antiinflamatorio, se han asociado a una mayor probabilidad de una etiología específica, aunque también pueden estar presentes en pacientes con pericarditis idiopática. Estos pacientes deben ser hospitalizados. En la pericarditis idiopática, la evolución suele ser a la curación en pocos días o semanas en la mayoría de los casos. La evolución a constricción persistente es muy infrecuente. La pericarditis tuberculosa y la purulenta tienen un pronóstico menos favorable, ya que con frecuencia evolucionan a taponamiento o constricción grave.

Entre el 15% y el 30% de los pacientes presentan, en el seguimiento, nuevos brotes de pericarditis *(pericarditis aguda recidivante),* que pueden prolongarse y repetirse a lo largo de meses o años y son de mecanismo probablemente inmunomediado. La intensidad de estos brotes suele ir de más a menos, y con cierta frecuencia no se encuentran datos objetivos de inflamación pericárdica (fiebre, roce). A largo plazo, el pronóstico es bueno y la inmensa mayoría experimenta una remisión completa.

TRATAMIENTO

En los pacientes con una causa específica de pericarditis, el tratamiento debe ir dirigido a esta. En la mayoría de los casos de pericarditis aguda, el tratamiento se basa en reposo y administración de antiinflamatorios no esteroideos. Los más utilizados son el ácido acetilsalicílico (500-1000 mg/6-8 h), ibuprofeno (600-800 mg/8 h) o indometacina (25-50 mg/8 h). Muchos pacientes presentan una buena respuesta a las primeras dosis de antiinflamatorios. En algunos casos con síntomas persistentes puede ser necesaria la administración simultánea de analgésicos o la combinación de dos antiinflamatorios. El tratamiento debe mantenerse durante 1-2 semanas, según evolución, y retirarlo gradualmente a lo largo de otras 2-4 semanas. El uso de glucocorticoides debe evitarse, salvo que sea absolutamente necesario, ya que favorecen la aparición de recurrencias al disminuir la dosis. La colquicina (2-3 mg el primer día, seguidos de 0,5-1 mg/día) puede administrarse como tratamiento inicial asociada a antiinflamatorios, para reducir la duración del brote agudo. También ha demostrado ser un fármaco eficaz en la prevención de recurrencias, a dosis de 0,5-1 mg diario, durante 6 meses. En pacientes con pericarditis recidivante, cada recurrencia debe ser tratada de la misma manera que el episodio inicial. Los glucocorticoides y la pericardiectomía no están indicados.

DERRAME PERICÁRDICO Y TAPONAMIENTO CARDÍACO

CONCEPTO

Se entiende por *derrame pericárdico* aquella situación en la que el volumen de líquido en el espacio pericárdico supera al que se considera fisiológico; es decir, por encima de unos 50 mL. El *taponamiento cardíaco* es un síndrome en el que un derrame pericárdico a tensión comprime el corazón e interfiere en su normal funcionamiento, al dificultar el llenado diastólico de las cavidades. El taponamiento es un *continuum* de alteraciones hemodinámicas y clínicas, de gravedad muy variable, que va desde grados difíciles de reconocer clínicamente hasta el extremo de poder ser causante de colapso circulatorio.

ETIOLOGÍA

La etiología del derrame pericárdico y taponamiento es muy variada (cuadro 59-2). La pericarditis aguda es una causa frecuente, ya que cualquier forma de pericarditis puede cursar con derrame pericárdico y, a su vez, complicarse con taponamiento. Algunas causas de derrame, como la pericarditis tuberculosa, purulenta o neoplásica, tienen una mayor tendencia a ocasionar taponamiento que otras. La presencia de un derrame pericárdico ligero es un hallazgo relativamente frecuente en personas sanas, y su detección casual no requiere estudio ni tratamiento.

FISIOPATOLOGÍA

La inflamación es el mecanismo más frecuente por el que se acumula *derrame pericárdico,* porque la exudación de líquido es un componente del proceso inflamatorio. En patologías no inflamatorias, la erosión vascular, la comunicación del pericardio con las cavidades cardíacas o la aorta y la obstrucción en el drenaje linfático del pericardio son otros mecanismos de formación y acumulación de derrame.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 59-2 Causas de derrame pericárdico

- Pericarditis de cualquier etiología*
- Derrame trasudativo (hidropericardio)
  - Insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico, cirrosis hepática, amiloidosis
- Hemopericardio o sangrado intrapericárdico
  - Rotura cardíaca postinfarto de miocardio*
  - Disección aórtica*
  - Traumatismo penetrante o cerrado*
  - Perforación cardíaca relacionada con dispositivos y procedimientos*
- Metabólicas
  - Hipotiroidismo
  - Insuficiencia renal crónica
- Derrame pericárdico neoplásico*
- Quilopericardio
- Derrame pericárdico crónico idiopático
- Derrame pericárdico precoz poscirugía cardíaca*
- Otras

*Por su prevalencia o presentación es causa frecuente de taponamiento cardíaco.

Las consecuencias del derrame sobre la función del corazón dependerán no sólo de la cantidad de líquido, sino fundamentalmente de la rapidez de acumulación. El volumen de reserva pericárdica es escaso, por lo que pequeñas cantidades de líquido pueden ocasionar trastornos hemodinámicos muy graves si se acumulan con rapidez. El ejemplo paradigmático es la rotura cardíaca en el seno de un infarto de miocardio, en la que una cantidad relativamente pequeña de sangre que entra bruscamente en el pericardio ocasiona un colapso circulatorio fulminante y la muerte del paciente en pocos minutos. En contraste con esto, en derrames crónicos, pueden acumularse cantidades importantes de líquido, a veces más de 1 L, sin ocasionar ninguna repercusión clínica.

En condiciones normales, la presión intrapericárdica oscila entre 0 y –3 mm Hg. Cuando la presión intrapericárdica aumenta, llega a igualarse con la presión de las cavidades cardíacas, comprimiéndolas; en este punto se habla de *taponamiento cardíaco.* El taponamiento compromete inicialmente el llenado de las cavidades derechas y, al progresar, puede acabar comprometiendo el llenado de las izquierdas. A partir de un momento determinado, pequeños aumentos en la cantidad de derrame ocasionan grandes incrementos en la presión intrapericárdica. Este fenómeno se expresa mediante la *curva en J,* que relaciona volumen y presión intrapericárdicos y explica el hecho de que en pacientes con taponamiento cardíaco muy grave la evacuación de una pequeña cantidad de derrame pueda provocar una gran mejoría hemodinámica.

La compresión de las cavidades cardíacas dificulta su llenado, con la consiguiente reducción del gasto cardíaco. Esto pone en marcha los mecanismos de compensación. La activación adrenérgica ocasiona taquicardia, vasoconstricción y aumento de la contractilidad miocárdica, que permiten mantener temporalmente el gasto cardíaco y la presión arterial, para asegurar la perfusión de los órganos vitales. De forma más lenta se produce estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, para intentar incrementar el volumen de llenado y las presiones de las cavidades cardíacas. Cuando la presión intrapericárdica aumenta mucho y se superan los mecanismos de compensación, el gasto cardíaco se reduce drásticamente y el paciente entra en una situación de taponamiento cardíaco grave y *shock.* En esta situación existe un gran incremento e igualación de las presiones diastólicas de las cuatro cavidades cardíacas y de la presión intrapericárdica, alrededor de 15-20 mm Hg. En algunos casos, el taponamiento grave puede acaecer con niveles menores de presión intrapericárdica en pacientes con derrame pericárdico y algún proceso que produzca reducción de las presiones intracardíacas. Esta situación recibe el nombre de *taponamiento de bajas presiones*. Por este motivo, la administración de diuréticos en un paciente con taponamiento puede agravar el cuadro clínico.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

El *derrame pericárdico sin taponamiento* no suele ocasionar ninguna sintomatología, y el examen físico del paciente puede ser completamente normal. Algunos pacientes presentan disnea o dolor torácico. Si el derrame es abundante, puede ocasionar síntomas por compresión de estructuras vecinas, como disfagia o disfonía. Una forma peculiar, aunque poco frecuente, es la detección de un *derrame pericárdico crónico* (más de 3 meses) y grave en pacientes sin ninguna o mínima sintomatología y ninguna enfermedad concomitante. La etiología de estos derrames suele ser idiopática, y con frecuencia se diagnostican al realizar una prueba de imagen indicada por otro motivo.

Para el diagnóstico de la etiología debe tenerse en cuenta la epidemiología y evitar un sinfín de exploraciones, que raramente aportan un diagnóstico. En muchos casos, la causa del derrame es evidente por el contexto clínico en que se diagnostica, mientras que en ausencia de enfermedad de base y de clínica de pericarditis la mayoría serán idiopáticos. El estudio del líquido pericárdico en pacientes sin taponamiento tiene muy bajo rendimiento.

Debe sospecharse el *taponamiento cardíaco* ante todo paciente con signos de insuficiencia cardíaca derecha aislada (sin insuficiencia cardíaca izquierda), hipotensión arterial, *shock* cardiogénico o disociación electromecánica. La clásica tríada de Beck (hipotensión, ingurgitación yugular, y corazón pequeño y quieto) es típica de taponamientos agudos por hemopericardio. El contexto en el que aparece el cuadro clínico puede facilitar la sospecha diagnóstica y la determinación de la etiología más probable, por ejemplo, un cuadro previo de pericarditis, una enfermedad neoplásica diseminada o una cirugía cardíaca reciente. Los pacientes con taponamiento suelen referir disnea, aunque dada la tardía afectación de las cavidades izquierdas raramente hay signos clínicos o radiológicos de congestión pulmonar. Los hallazgos del examen físico guardarán relación con la gravedad del taponamiento. Los pacientes se muestran inquietos, disneicos, taquicárdicos y con ingurgitación yugular en mayor o menor grado, excepto en aquellos con taponamiento de bajas presiones, en quienes la ingurgitación es menos evidente. La *ingurgitación yugular* es un dato clave en la sospecha diagnóstica, aunque también puede estar presente en otras patologías. En casos graves son manifiestos los signos de bajo gasto cardíaco y *shock,* como sudoración, extremidades frías, cianosis, hipotensión arterial, confusión y obnubilación.

El *pulso arterial paradójico* es otro signo clave en el diagnóstico. Es una exageración de un fenómeno fisiológico y se define como un descenso de la presión arterial sistólica superior a 10 mm Hg en la inspiración. En casos de taponamiento extremo, el pulso arterial deja de palparse durante la inspiración. No es exclusivo del taponamiento, ya que también puede estar presente en la constricción pericárdica, la embolia pulmonar y la enfermedad pulmonar obstructiva grave, entre otros. Su aparición puede esquematizarse de la siguiente manera: durante la inspiración, aumenta el llenado y el tamaño de las cavidades derechas, lo que ocasiona un desplazamiento del septo interventricular hacia la izquierda; dado que el volumen cardíaco total está limitado por la existencia de derrame pericárdico a tensión, se produce un incremento adicional de la presión intrapericárdica y una reducción del llenado del ventrículo izquierdo. Esto ocasiona una disminución del volumen de eyección del ventrículo izquierdo y el consiguiente descenso de la presión arterial sistólica. El pulso paradójico puede estar ausente en pacientes con taponamiento que, además, tengan condiciones preexistentes que eleven las presiones o volúmenes de llenado, tales como la insuficiencia cardíaca izquierda o la insuficiencia aórtica. Para su medición, se necesita un esfigmomanómetro manual: el pulso paradójico es la diferencia entre el valor de presión arterial sistólica en el que empiezan a oírse los ruidos de Korotkoff (en la espiración) y el valor de presión en el que se oyen los ruidos ininterrumpidamente en cada latido.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Electrocardiograma

Además de los cambios característicos de pericarditis aguda, si es el caso, la aparición de derrame pericárdico abundante puede dar lugar a una reducción generalizada de la magnitud de los voltajes eléctricos (suma de la amplitud de los complejos QRS en DI, DII y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

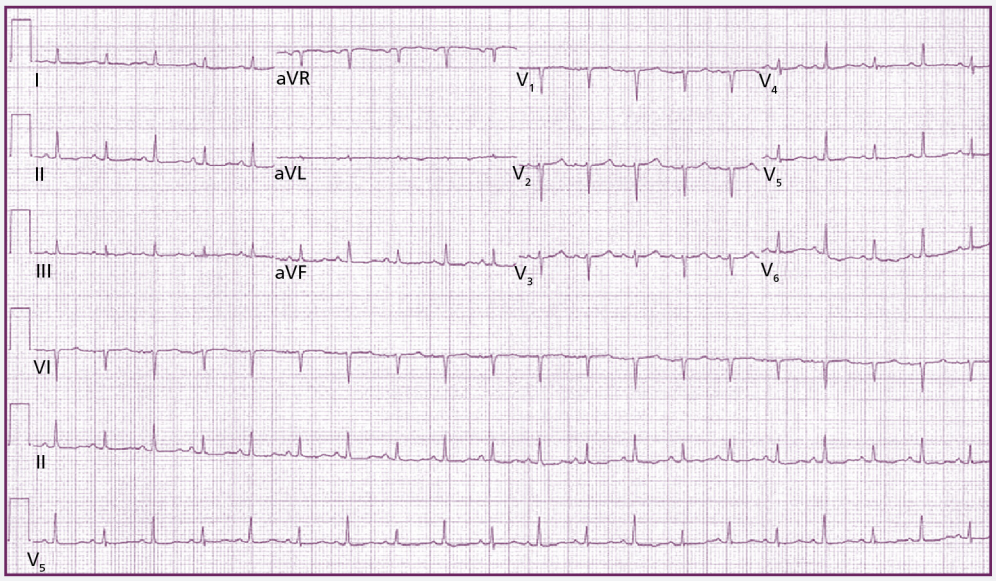


Figura 59-2 ECG de un paciente con un derrame pericárdico masivo. Se observan bajos voltajes y alternancia eléctrica del complejo QRS.

DIII < 15 mm). En algunos casos se observa alternancia eléctrica del complejo QRS, consistente en cambios de la magnitud del QRS en cada latido y que se debe al balanceo cíclico del corazón en el interior de abundante derrame (fig. 59-2).

Radiografía de tórax

La cardiomegalia puede ser muy llamativa en pacientes con derrame pericárdico abundante, y el hallazgo de una silueta cardíaca muy aumentada en ausencia de signos de congestión pulmonar debe hacer sospechar el diagnóstico. La radiografía de tórax no es útil en el diagnóstico de taponamiento, ya que, si la instauración es brusca, la silueta cardíaca puede ser normal.

Datos de laboratorio

El laboratorio no aporta datos para el diagnóstico de derrame o taponamiento, pero en algunos casos puede ser útil en la investigación de su etiología. En el cuadro 59-3 se muestran las determinaciones básicas y opcionales recomendables para el diagnóstico etiológico del derrame pericárdico de nueva aparición, en el seno o no de una pericarditis, cuando la causa no es evidente. En los derrames crónicos, las investigaciones etiológicas son la mayoría de las veces infructuosas.

Ecocardiograma Doppler

Es la técnica fundamental en el diagnóstico y valoración de la repercusión del derrame pericárdico. El *derrame pericárdico* se muestra como un espacio libre de ecos alrededor del corazón en las imágenes bidimensionales (fig. 59-3). El modo M conserva su utilidad para la cuantificación de la gravedad del derrame, que se expresa como la suma de espacios libres de ecos en sacos anterior y posterior en diástole. Se considera ligero si la suma es inferior a 10 mm, moderado entre 10 y 20 mm y grave si la suma supera los 20 mm. No obstante, en algunos derrames de distribución asimétrica, este modo de cuantificación puede resultar engañoso.

La ecocardiografía es también insustituible en la valoración del *taponamiento cardíaco*. Permite descartarlo con rapidez, ya que en ausencia de derrame pericárdico no es posible la existencia de taponamiento. Por otra parte, aunque el diagnóstico de taponamiento debe basarse en datos clínicos, la ecocardiografía Doppler aporta información importante para confirmar el diagnóstico. El signo más característico es el *colapso de las cavidades cardíacas,* habitualmente las derechas. El colapso de aurícula derecha es un signo muy sensible pero poco específico (está presente en muchos pacientes sin repercusión clínica evidente) y el de ventrículo derecho es muy específico, aunque de aparición más tardía en el curso del taponamiento. Por último, el estudio Doppler de los flujos venosos de entrada al corazón y de los flujos transvalvulares también aporta información en la valoración del taponamiento.

Cuadro 59-3 Determinaciones de laboratorio que se han de realizar en pacientes con derrame pericárdico sin causa evidente

BÁSICAS
Analítica general, que incluya función renal, hemograma y marcadores inflamatorios
Hormonas tiroideas

EN DETERMINADOS CASOS
Autoanticuerpos si hay sospecha de enfermedad autoinmune
Investigación microbiológica de micobacterias: esputo, aspirado gástrico, otros tejidos
Investigación de otros agentes infecciosos, según sospecha clínica
Serología del HIV
Marcadores tumorales

EN CASO DE PERICARDIOCENTESIS, DETERMINACIONES EN EL LÍQUIDO PERICÁRDICO
Perfil básico: celularidad, glucosa, proteínas, lactato-deshidrogenasa
Citología
Tinción de Gram y baciloscopia. Cultivo convencional y para micobacterias
ADA
PCR para tuberculosis, según sospecha
CEA, según sospecha
Según aspecto del derrame: colesterol, triglicéridos y quilomicrones

Tomografía computarizada y resonancia magnética de tórax

Ambas son técnicas que permiten el diagnóstico, la cuantificación y la valoración de la distribución espacial del derrame (fig. 59-4). No suele ser necesaria su realización para diagnosticar derrame, ya que la ecocardiografía aporta información precisa en la mayoría de las situaciones con mayor rapidez y menor coste. Pueden tener un

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

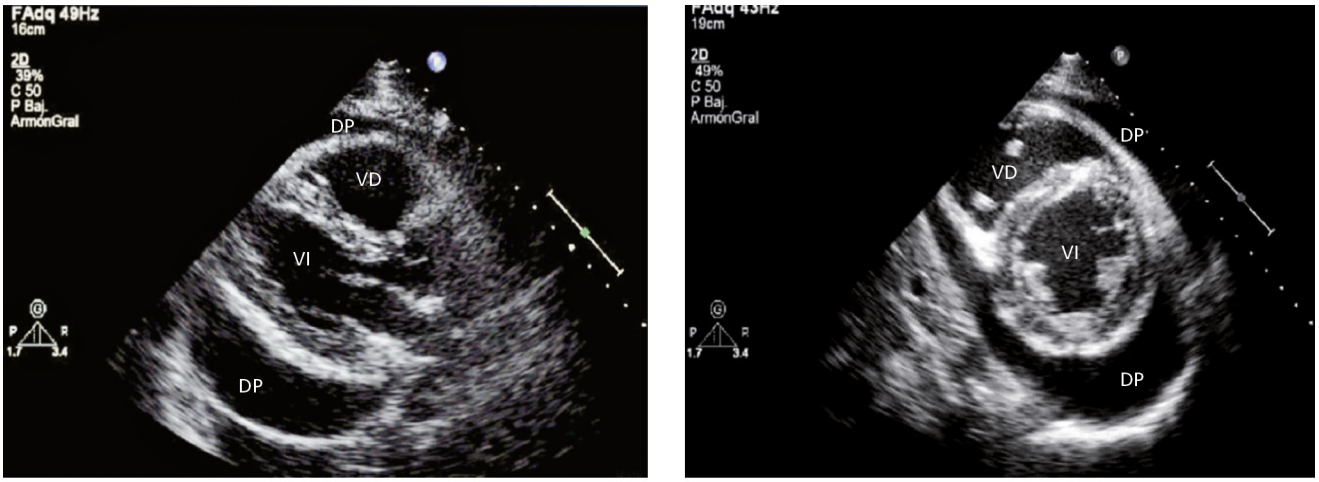


Figura 59-3 Ecocardiograma bidimensional de dos pacientes con derrame pericárdico grave: **A.** Proyección paraesternal longitudinal. **B.** Proyección paraesternal transversal. DP: derrame pericárdico; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho.

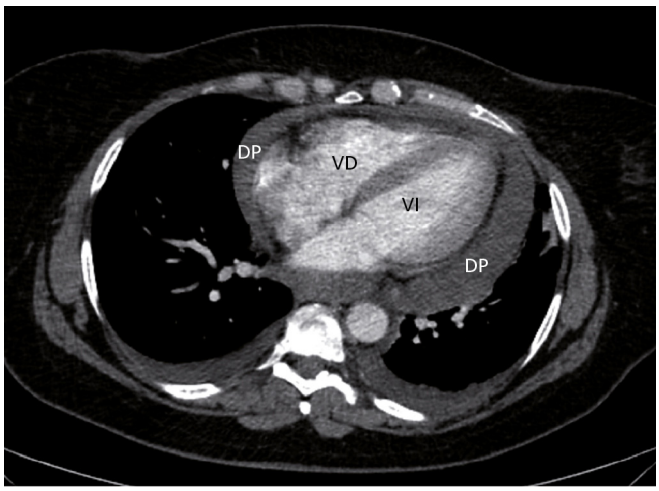


Figura 59-4 TC de tórax de una paciente con un derrame pericárdico grave. DP: derrame pericárdico; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho.

papel relevante en pacientes con mala ventana ecocardiográfica, en derrames localizados o de distribución atípica y en el estudio etiológico en algunos pacientes, por ejemplo, si existe sospecha de malignidad.

Cateterismo cardíaco

Mediante la introducción de catéteres en las cavidades cardíacas, puede obtenerse el registro de las presiones intracavitarias y el registro simultáneo de la presión arterial y el pulso arterial paradójico. Las curvas de presión obtenidas mostrarán una elevación e igualación de la presión pericárdica y las presiones de llenado (habitualmente se registra la de la aurícula derecha). Además, en la curva de presión auricular se registra una abolición del descenso *y* (diastólico), con un marcado descenso *x* (sistólico), debido a que el retorno venoso queda restringido al momento de la sístole ventricular. Aunque permite documentar con precisión la fisiología de taponamiento, se trata de una técnica invasiva y no es necesaria para el diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe plantearse el diagnóstico de taponamiento ante todo síndrome que curse con insuficiencia cardíaca derecha predominante. El diagnóstico diferencial suele plantearse con la insuficiencia cardíaca, la pericarditis constrictiva o exudativo-constrictiva, el *cor pulmonale* agudo y el infarto de ventrículo derecho. La realización de un ecocardiograma permite, en pocos minutos, confirmar o descartar la presencia de derrame pericárdico y evaluar su repercusión. También en la valoración del enfermo crítico que presenta *shock* cardiogénico o inexplicado, hipotensión sin causa aparente o parada cardiocirculatoria por disociación electromecánica, el taponamiento debe ser considerado en el diagnóstico diferencial.

PRONÓSTICO

El pronóstico del derrame pericárdico y el del taponamiento dependen fundamentalmente de la causa subyacente. El taponamiento cardíaco es un síndrome grave, pero suele solucionarse mediante la evacuación del derrame pericárdico.

TRATAMIENTO

El manejo inicial del derrame pericárdico viene determinado por la presencia o ausencia de taponamiento. En ausencia de taponamiento, no está indicada la evacuación sistemática del líquido, ya que como se ha comentado el rendimiento diagnóstico del estudio del líquido en esa situación es muy bajo. El tratamiento debe dirigirse a la causa del derrame. Los pacientes con signos inflamatorios deben recibir tratamiento como en la pericarditis aguda. En ausencia de inflamación, ningún tratamiento ha demostrado poder reducir o eliminar el derrame. Un caso especial es el *derrame pericárdico crónico idiopático,* que debe tratarse con pericardiocentesis porque la evolución a taponamiento no es infrecuente y es impredecible.

En pacientes con taponamiento leve puede adoptarse una actitud expectante, especialmente si la causa del mismo es reversible y se dispone de un tratamiento que pueda mejorar el cuadro clínico. En el paciente con taponamiento cardíaco grave, debe evacuarse el derrame pericárdico mediante una *pericardiocentesis* percutánea, realizada frecuentemente por vía subxifoidea, y tras la que es habitual dejar durante unos días un catéter intrapericárdico. La otra técnica de evacuación es el *drenaje quirúrgico,* con visualización directa del pericardio. Es una técnica más invasiva, que se aconseja en determinadas circunstancias: a) taponamiento no resuelto con la pericardiocentesis o que recidiva tras una pericardiocentesis eficaz; b) pericarditis purulenta, y c) taponamiento grave en las horas siguientes a una intervención quirúrgica sobre el corazón. El drenaje quirúrgico permite, además del estudio del derrame, la toma de muestras del tejido pericárdico para su análisis anatomopatológico.

PERICARDITIS CONSTRICTIVA

CONCEPTO

Se trata de una enfermedad poco frecuente en la que el engrosamiento, la fusión y a veces la calcificación del pericardio hacen que el corazón quede oprimido, imponiendo una limitación al llenado ventricular. La forma más habitual es la *pericarditis constrictiva crónica,* un proceso

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

lento que se desarrolla a lo largo de años. También se observan formas de instauración más rápida, *subaguda* o *aguda*. En el curso evolutivo de algunas pericarditis agudas pueden observarse signos clínicos, o más frecuentemente ecocardiográficos, de constricción; este proceso se conoce como *constricción cardíaca transitoria*. Por último, algunos pacientes presentan un cuadro clínico en el que se mezclan datos sugestivos de derrame o taponamiento con otros indicativos de constricción. Este cuadro suele reconocerse cuando, a pesar de la evacuación del derrame pericárdico, persiste una elevación anormal de las presiones de llenado. Esta entidad se conoce como *pericarditis efusivo-constrictiva.*

ETIOLOGÍA

La causa más frecuente de pericarditis constrictiva crónica en los países desarrollados es la idiopática, y en la mayoría de los casos no existen antecedentes conocidos de patología pericárdica. El estudio histológico del pericardio en pacientes con formas crónicas y calcificadas no suele proporcionar datos útiles para la determinación de la etiología. En una serie reciente de 140 pacientes sometidos a pericardiectomía por pericarditis constrictiva, las formas idiopáticas representaban el 71% de los casos, y sólo en el 24% de estas existía el antecedente de pericarditis aguda idiopática. La pericarditis tuberculosa representó el 11% de los casos; la purulenta, el 7%; la neoplásica, el 4%, y la cirugía cardíaca, el 4%. Otras causas menos frecuentes son la uremia y la radioterapia. Las diferentes etiologías de pericarditis aguda tienen una tendencia muy diferente a la evolución hacia la constricción; mientras es muy infrecuente (~1%) en la pericarditis aguda idiopática, un tercio de los pacientes con pericarditis purulenta o tuberculosa presentan esta evolución. Atendiendo al modo de presentación, las formas idiopáticas se presentan con mucha mayor frecuencia como crónicas, mientras que la mayoría de las formas específicas (purulenta, tuberculosa, neoplásica) se manifiestan de forma aguda o subaguda.

FISIOPATOLOGÍA

El pericardio cicatrizado, engrosado y rígido pierde su elasticidad y comprime el corazón, ocasionando dificultad en el llenado diastólico de los ventrículos. Mientras que en el taponamiento la compresión cardíaca se produce durante toda la diástole por el líquido a tensión, en la constricción la parte inicial de la diástole (protodiástole) está respetada, produciéndose un llenado ventricular muy rápido en esta fase, potenciado por la elevación de las presiones auriculares. A continuación, una vez se alcanza el límite impuesto por el pericardio no distensible, la presión se incrementa rápidamente y el llenado ventricular se detiene. Esta limitación al llenado da lugar a que las presiones diastólicas de todas las cavidades cardíacas y venas pulmonares y sistémicas estén elevadas e igualadas. La congestión venosa sistémica ocasiona las manifestaciones principales de la pericarditis constrictiva en forma de edema periférico y congestión hepática.

Aunque la contractilidad miocárdica no suele estar afectada, la reducción del llenado ventricular se acompaña de una reducción del gasto cardíaco, que también puede contribuir a la sintomatología del paciente.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

La pericarditis constrictiva debe sospecharse ante todo paciente con signos y síntomas prominentes de insuficiencia cardíaca derecha. Los edemas, el aumento de peso y la hinchazón abdominal son frecuentemente referidos por el enfermo. A la exploración, los edemas son evidentes y la ingurgitación yugular, con frecuencia muy acentuada, es un dato constante. En el análisis del pulso venoso yugular destaca la presencia de un colapso *y* profundo que, en ritmo sinusal, puede conferir un movimiento en W o M. La hepatomegalia y el derrame pleural también suelen estar presentes. En fases avanzadas, la congestión hepática mantenida evoluciona a la cirrosis, pudiendo aparecer ascitis, anasarca e ictericia.

El *signo de Kussmaul* es característico, aunque no exclusivo, de la pericarditis constrictiva; consiste en la ausencia de descenso, e incluso incremento, de la ingurgitación yugular durante la inspiración profunda. Se debe al hecho de que el descenso inspiratorio normal de las presiones torácicas no se transmite a la aurícula derecha debido al efecto de barrera provocado por el pericardio engrosado. Otro dato característico de la exploración física, presente con frecuencia, es el *ruido* o *chasquido pericárdico*, un fenómeno acústico protodiastólico, de bajas frecuencias, que se ausculta en el borde esternal izquierdo o el ápex y se corresponde con el final de la fase de llenado ventricular rápido. Puede confundirse con un tercer ruido.

Los síntomas y signos de insuficiencia cardíaca izquierda grave suelen ser menos evidentes y de aparición más tardía. La disnea, habitualmente de esfuerzo, y la ortopnea son frecuentes. La reducción crónica del gasto cardíaco da lugar a fatigabilidad, y a caquexia en fases avanzadas. En las formas de aparición aguda o subaguda, los síntomas de bajo gasto pueden ser predominantes.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Electrocardiograma

Existen alteraciones en la mayoría de los casos, aunque no son específicas de la pericarditis constrictiva. Las ondas T negativas y los bajos voltajes son frecuentes. Aproximadamente, el 25% de los pacientes presentan fibrilación auricular.

Radiografía de tórax

Puede ser clave para establecer el diagnóstico. La calcificación pericárdica (fig. 59-5) está presente en el 25%-30% de las formas crónicas. La presencia de calcificaciones pericárdicas no permite por sí sola diagnosticar pericarditis constrictiva, aunque en el contexto de un cuadro clínico compatible apoya fuertemente el diagnóstico. El grado de cardiomegalia es variable, y el derrame pleural, frecuente.

Datos de laboratorio

El laboratorio no aporta información específica para el diagnóstico de la pericarditis constrictiva y raras veces para su diagnóstico etiológico. Dado que estos pacientes presentan estasis venosa crónica en el territorio sistémico, son frecuentes las alteraciones en la bioquímica hepática, pudiendo incluso evolucionar a cirrosis (cirrosis cardíaca). Este hecho, junto con las similitudes en la presentación clínica, puede inducir a error en el diagnóstico diferencial.

Ecocardiograma Doppler

Los hallazgos de la ecocardiografía bidimensional y en modo M incluyen el engrosamiento del pericardio, la horizontalización diastólica visible en la pared posterior y un movimiento anormal del septo, que se desplaza bruscamente hacia delante en el inicio de la diástole. Además, son patentes los signos de hipertensión venosa, como la dilatación de la vena cava inferior y las venas hepáticas, con reducción de las oscilaciones en su diámetro a lo largo del ciclo respiratorio. En casos de pericarditis efusivo-constrictiva existirá derrame pericárdico en mayor o menor grado.

La falta de transmisión de los cambios de presión intratorácica a las cavidades cardíacas a lo largo del ciclo respiratorio motiva que se reduzca el llenado ventricular izquierdo durante la inspiración y se incremente durante la espiración. Este hecho se refleja en un descenso de la velocidad E del flujo transmitral durante la inspiración de más del 25% y un incremento durante la espiración. Lo contrario sucede en las cavidades derechas.

Ninguna de las alteraciones descritas de la ecocardiografía o del Doppler es específica de pericarditis constrictiva, por lo que raramente esta técnica será la única para realizar este diagnóstico, aunque sí permitirá reforzar (o no) la sospecha.

Tomografía computarizada y resonancia magnética

Permiten medir con precisión el grosor del pericardio, que en condiciones normales no supera los 2 mm. También, especialmente la TC, permiten determinar la existencia de calcificación pericárdica. Ante una sospecha clínica fundada de pericarditis constrictiva, la presencia

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de un pericardio engrosado o calcificado (fig. 59-6) permite establecer el diagnóstico. Infrecuentemente, algunos casos de pericarditis constrictiva no se acompañan de engrosamiento ni calcificación; por tanto, la ausencia de estos signos no permite descartar el síndrome por completo, aunque lo hace muy improbable.
Pueden observarse también otras alteraciones, tales como derrame pleural, ascitis, congestión venosa hepática y cambios en la morfología de los ventrículos.

Cateterismo cardíaco

Permite documentar las alteraciones hemodinámicas características y ayudar en el diagnóstico diferencial con la miocardiopatía restrictiva. Típicamente se registrará una igualación y elevación importante (20 mm Hg o incluso más) de las presiones diastólicas de ambos ventrículos, ambas aurículas y el lecho capilar pulmonar (presión enclavada). La diferencia entre las presiones izquierdas y derechas suele ser mínima, al contrario de lo que sucede en la miocardiopatía restrictiva. La curva de presión de ambos ventrículos muestra una morfología típica en raíz cuadrada o *dip-plateau* («colapso-meseta»), con un descenso brusco de la presión en protodiástole (que coincide con el colapso *y* profundo en la curva de presión auricular), seguido de una estabilización a niveles elevados de presión.
No suele ser necesaria la práctica de un cateterismo para establecer el diagnóstico, pero en pacientes que van a ser intervenidos la coronariografía permite descartar enfermedad de las arterias coronarias, que ocasionalmente se ven afectadas por el proceso cicatricial que afecta al pericardio.

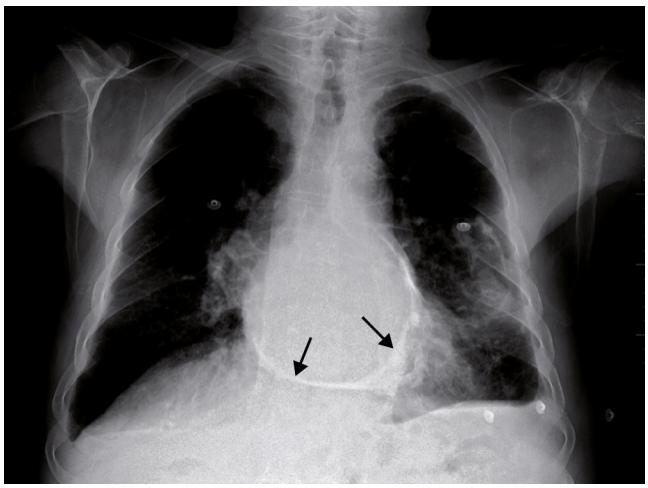


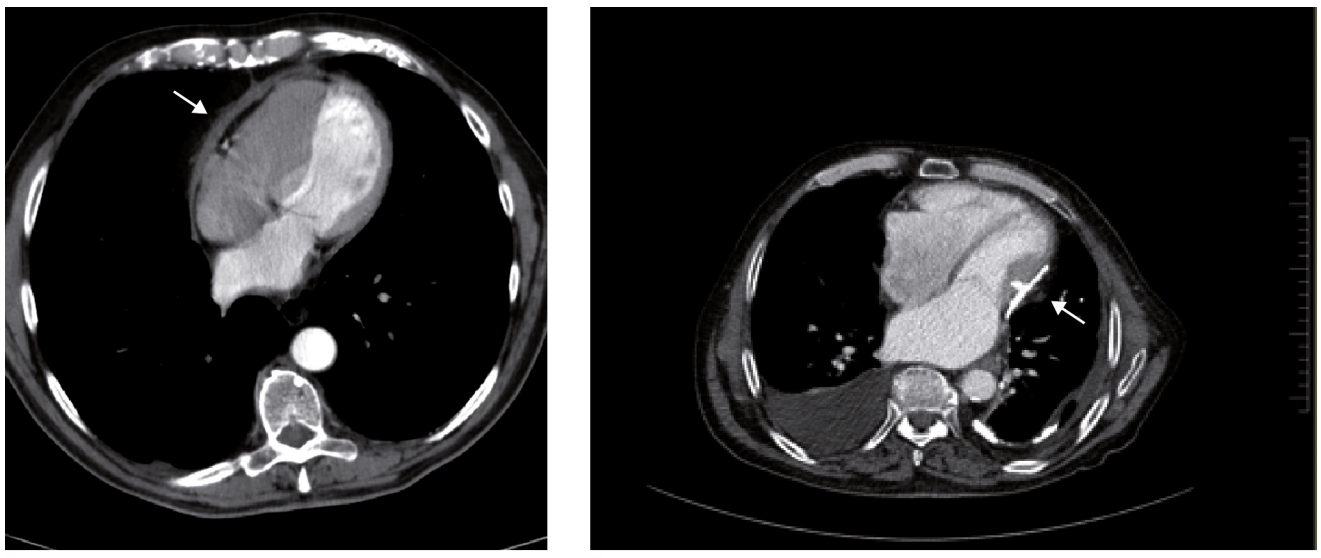
Figura 59-5 Radiografía de tórax de un paciente con pericarditis constrictiva crónica calcificada *(flechas).* También presenta signos de paquipleuritis izquierda. El parénquima pulmonar no puede valorarse adecuadamente debido a las características de la radiografía, tomada para potenciar la visualización de las calcificaciones.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Al tratarse de una enfermedad potencialmente curable mediante la cirugía, es de gran importancia establecer su diagnóstico. El diagnóstico diferencial se plantea con aquellas enfermedades cardíacas o extracardíacas que cursan con un cuadro clínico de insuficiencia cardíaca derecha predominante o anasarca. Como se ha comentado, la visualización de un pericardio engrosado o calcificado es de gran valor, ya que esta alteración no está presente en estas otras enfermedades.
Entre las enfermedades extracardíacas, la cirrosis hepática ocupa un lugar relevante; los edemas, la ascitis, la hepatomegalia y la alteración de las pruebas de laboratorio pueden estar presentes en ambas condiciones. Además de las pruebas de imagen que permiten la visualización del pericardio, la exploración física pondrá de manifiesto que en el paciente con cirrosis hepática no existe ingurgitación yugular.
La mayoría de las enfermedades que cursan con cuadros de insuficiencia cardíaca derecha son de fácil diagnóstico mediante la anamnesis, la exploración física y la ecocardiografía. Este es el caso de la estenosis mitral, los tumores cardíacos, la miocardiopatía dilatada y el *cor pulmonale* crónico.
Un caso diferente es el de la *miocardiopatía restrictiva,* cuyo diagnóstico diferencial con la pericarditis constrictiva puede resultar muy difícil, en especial en ausencia de engrosamiento y calcificación pericárdica. El cuadro clínico, el ecocardiograma e incluso el patrón hemodinámico obtenido en el cateterismo pueden ser muy similares. En algunos casos de miocardiopatía restrictiva de causa infiltrativa, como la amiloidosis, el ecocardiograma, la RM y la biopsia miocárdica pueden proporcionar información característica de este proceso.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección es quirúrgico y consiste en la práctica de una pericardiectomía o extirpación lo más amplia posible del pericardio. En las formas crónicas y calcificadas la resección puede ser difícil debido a la infiltración miocárdica cálcica, que resulta en un mayor



A B

Figura 59-6 TC de tórax de dos pacientes con pericarditis constrictiva. **A.** Pericarditis constrictiva subaguda; se observa engrosamiento pericárdico *(flecha).* **B.** Pericarditis constrictiva crónica; se observan calcificaciones pericárdicas *(flecha)* y derrame pleural.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

riesgo quirúrgico y una recuperación funcional menos completa. La mortalidad quirúrgica es aproximadamente del 10%, y la situación funcional previa a la intervención, uno de sus predictores, lo que apoya la indicación quirúrgica en fases no muy evolucionadas de la enfermedad.

El tratamiento farmacológico con diuréticos es útil para aliviar los síntomas congestivos en pacientes que no pueden intervenirse o que presentan constricción ligera.

Como se ha comentado, algunos pacientes presentan constricción cardíaca transitoria, cuyo tratamiento, obviamente, no debe ser quirúrgico. Debe sospecharse esta posibilidad en pacientes que desarrollan este síndrome tras un brote de pericarditis aguda o tras una intervención de cirugía cardíaca. Es razonable ofrecer un período de observación y tratamiento diurético antes de indicar la cirugía, en espera de una posible resolución espontánea.

ALGUNAS CAUSAS ESPECÍFICAS DE ENFERMEDAD PERICÁRDICA

El pericardio puede verse afectado en el curso de un número importante de enfermedades y procesos cardíacos y extracardíacos. Por su frecuencia y sus particularidades, dos de estos merecen ser expuestos de forma individualizada.

PERICARDITIS EN LA INSUFICIENCIA RENAL

Una de las manifestaciones que pueden acompañar a la insuficiencia renal avanzada es la *pericarditis urémica,* frecuentemente acompañada de derrame pericárdico. Actualmente es poco habitual, gracias al uso más amplio de la diálisis. La *enfermedad pericárdica en el paciente dializado* es más común en nuestros días. Puede presentarse en forma de pericarditis aguda, con síntomas y signos clásicos de inflamación, o como derrame pericárdico. Con cierta frecuencia, se produce durante la sesión de diálisis, cuando al reducirse las presiones intracardíacas se desarrolla hipotensión y se establece la sospecha de derrame pericárdico.

El tratamiento suele consistir en iniciar o intensificar la diálisis, aunque es razonable el uso de antiinflamatorios no esteroideos en pacientes ya dializados crónicamente que presentan pericarditis con datos de inflamación. En caso de ocasionar compromiso hemodinámico, el derrame debe ser drenado.

PERICARDITIS TRAS UN INFARTO DE MIOCARDIO

La *pericarditis epistenocárdica* se produce en el seno de infartos de miocardio transmurales extensos y suele manifestarse en los primeros días tras el evento coronario. Su incidencia se ha reducido desde la generalización de la revascularización en fase aguda. El cuadro clínico se caracteriza por reaparición de dolor torácico, en este caso de características pericardíticas, con poca expresividad en el electrocardiograma. Ocasionalmente es asintomática y se diagnostica al auscultarse un roce. La *pericarditis tardía postinfarto* o *síndrome de Dressler* se produce entre semanas y meses después del infarto de miocardio. Se trata de una poliserositis de etiología autoinmune que se manifiesta con fiebre, dolor pleurítico o pericardítico y derrame pleural y/o pericárdico. Los antiinflamatorios constituyen la base del tratamiento de ambos procesos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Imazio M, Adler Y. Management of pericardial effusion. Eur Heart J 2013;34:1186-97.

Imazio M, Spodick DH, Brucato A, Trinchero R, Adler Y. Controversial issues in the management of pericardial diseases. Circulation 2010;121:916-28.

Sagristà-Sauleda J, Mercé J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Clinical clues to the causes of large pericardial effusions. Am J Med 2000;109:95-101.

Sagristà-Sauleda J, Sarrias A, Soler-Soler J. Diagnosis and management of pericardial effusion. World J Cardiol 2011;3:135-43.

Le Winter MM, Tischler MD. Pericardial diseases. En: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. Braunwald's Heart Disease. 9th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2012. p. 1651-71.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES DE ORIGEN GENÉTICO

Capítulo 60

R. Brugada Terradellas | O. Campuzano Larrea

INTRODUCCIÓN

Las nuevas técnicas en biología molecular se han incorporado al mundo de la cardiología en los últimos años ayudando tanto en la mejora del diagnóstico de patologías ya conocidas como identificando el origen de otras patologías de las que hasta el momento se conocía muy poco al respecto. Dentro de este ámbito, la genética molecular es uno de los campos que mayor interés suscita en la actualidad al comprobarse que muchas enfermedades cardiovasculares son de origen genético o bien tienen un componente genético importante. Este avance se debe principalmente a los datos obtenidos del genoma humano y a la continua mejora de las nuevas tecnologías de análisis genético masivo, llamadas *next generation sequencing* (NGS). Estas nuevas técnicas NGS permiten realizar análisis genéticos completos en un tiempo reducido y de una forma coste-efectiva. Por este motivo, progresivamente se están empezando a incorporar estas nuevas herramientas genéticas en la práctica clínica, mejorando el diagnóstico de las patologías cardíacas hereditarias.

El objetivo de este capítulo es poner de relieve que los avances en la biología molecular influyen notablemente en la práctica médica actual, dado que: a) el conocimiento de los factores de riesgo genéticos que padece un paciente facilitará el tratamiento preventivo, que en ocasiones será el único posible; b) el diagnóstico de los individuos portadores y no portadores de una enfermedad en una familia, antes que esta se desarrolle, permitirá limitar la prevención a los portadores y liberar de la dependencia médica a los no portadores, y c) el conocimiento de la fisiopatología a nivel molecular y celular va a facilitar el diseño de la terapia idónea, ya sea génica o convencional.

ENFERMEDADES GENÉTICAS HEREDITARIAS

Una enfermedad genética es la afección causada por una o por un conjunto de alteraciones del genoma. Si el gen modificado está presente en las células germinales (óvulos y espermatozoides), puede heredarse en generaciones posteriores, siendo una enfermedad familiar. Por el contrario, si la modificación genética sólo afecta a las células somáticas, no será heredada por futuras generaciones.

Las enfermedades genéticas hereditarias se clasifican en tres grandes grupos: anormalidades cromosómicas, enfermedades poligénicas y enfermedades monogénicas.

ANORMALIDADES CROMOSÓMICAS

Llamadas también *cromosomopatías,* son debidas a la pérdida, adición, traslocación o inversión de material cromosómico. Suelen provocar

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

un fenotipo clínico bastante anormal, evidente en el examen físico, y dado que se afecta a un grupo de genes suelen ser enfermedades multisistémicas. Estas anomalías son responsables de hasta el 60% de los abortos espontáneos que ocurren durante el primer trimestre y de aproximadamente el 5% de los abortos espontáneos tardíos. La incidencia de alteraciones cromosómicas en el recién nacido es del 0,5%-1%. Aproximadamente el 90% de estas anomalías se manifiestan durante la primera década de la vida.

Muchas alteraciones cromosómicas se asocian a enfermedad cardiovascular. Las más comunes son el síndrome de Down (trisomía 21), el síndrome de Patau (trisomía 13), el síndrome de Edwards (trisomía 18) y el síndrome de Klinefelter (genotipo XXY). En las trisomías es común observar comunicación interauricular o interventricular o defectos conotruncales como tetralogía de Fallot, que son frecuentes en el síndrome de DiGeorge o monosomía 22q11. También podemos encontrar el síndrome de Turner (genotipo XO), donde suele haber defectos en la aorta, sobre todo coartación.

ENFERMEDADES POLIGÉNICAS

Las patologías que pertenecen a este grupo son las más frecuentes en la población. Se desarrollan a partir de la interacción de alteraciones presentes en múltiples genes junto con el factor ambiental, que desempeña un papel imprescindible. Comprenden la aterosclerosis o la hipertensión arterial, entre otras, que predisponen a infarto de miocardio. Numerosos genes y *loci* han sido descritos mediante estudios de asociación. Sin embargo, todavía es prematuro establecer el perfil de riesgo genético de aterosclerosis o hipertensión arterial basado en el análisis de unos pocos polimorfismos o marcadores.

Aterosclerosis

En la actualidad se han descrito diversas variantes genéticas en diferentes genes implicados en la aterosclerosis coronaria. La mayoría de estos genes están relacionados con las vías metabólicas de los lípidos, como en el caso de los genes *APO A, APO B* y *APO E* (hiperlipoproteinemia de tipo III). Estos genes intervienen en la eliminación de los lípidos sanguíneos y su afección causará hiperlipemias diversas. Otros genes son *LPA, SORT1, LDLR, PCSK9, ANKS1A* y *TRIB1.*

Hipertensión arterial

A pesar de que esta es una enfermedad en la que hay bastantes genes responsables, es posible encontrar familias que han heredado la hipertensión arterial con un patrón mendeliano. En estos pocos casos, por tanto, hay un gen predominante que causa la enfermedad y la mayoría se sitúa en la vía metabólica de los mineralocorticoides. Destacan los genes *SH2B3, GUCYA3, FURIN-FES* y *CNNM2.* Entre estas afecciones hereditarias se encuentra la enfermedad de Liddle, debida a una mutación en un canal de sodio sensible a la amilorida. Los pacientes con la mutación tienen una mayor reabsorción de agua y sodio y aumento de la presión arterial. Los casos familiares son poco comunes, y los estudios a gran escala de individuos hipertensos están dirigidos a la identificación de los genes que predispongan a la enfermedad.

ENFERMEDADES MONOGÉNICAS

Se definen como una única mutación responsable de la enfermedad en alguno de los 3000 millones de nucleótidos del genoma. Pese a esto, recientemente se ha visto la existencia de familias con situación multigénica (varias mutaciones en varios genes) y/o compuesta (varias mutaciones en un mismo gen), aunque en un porcentaje de casos reducido. La coexistencia de factores ambientales o genes modificadores determina el fenotipo final de la enfermedad (tablas 60-1 y 60-2). Entre muchas, se puede destacar la miocardiopatía hipertrófica familiar. El patrón de herencia de estas enfermedades sigue las leyes de Mendel:

- *Enfermedades autosómicas dominantes.* Uno de los alelos heredados es defectuoso y el otro es normal. El carácter dominante de la enfermedad significa que con un solo alelo afectado por una mutación ya se puede provocar la enfermedad. La descendencia tiene un 50% de posibilidades de ser portadora de esta enfermedad si uno de los padres está afecto. Cada generación tiene afectados y tanto los varones como las mujeres pueden heredar y transmitir la enfermedad.
- *Enfermedades autosómicas recesivas.* Requiere que los dos alelos sean defectuosos para padecer la enfermedad. Es una forma, por lo tanto, menos común que la autosómica dominante. Si ambos padres son portadores, la descendencia tiene un 25% de posibilidades de padecer la enfermedad y un 50% de posibilidades de ser portadora.
- *Enfermedades ligadas al sexo.* Las mujeres son las portadoras en uno de los cromosomas X. Los varones, al poseer un solo cromosoma X, padecen la enfermedad si heredan el cromosoma mutado.

Tabla 60-1 Enfermedades cardíacas monogénicas. Principales genes asociados a alteraciones y síndromes cardíacos

ENFERMEDAD	HERENCIA	*LOCUS*	GEN
ALTERACIONES ESTRUCTURALES			
Comunicación interauricular	Autosómica dominante	5q32	*CSX-1*
	Autosómica dominante	8p23	*GATA-4*
	Autosómica dominante	7p15	*TTX20*
Holt-Oram	Autosómica dominante	12q24	*TBX5*
Comunicación interventricular	Autosómica dominante	1p31-p21	—
HETEROTAXIA			
Situs inversus	Autosómica recesiva	6q21-23	*CX43*
	Autosómica dominante	2q21	*CFC1*
Situs ambigus	Ligada al cromosoma X	Xq26	*ZIC3*
ALTERACIONES TEJIDO CONECTIVO			
Estenosis aórtica supravalvular	Autosómica dominante	7q11	*ELS*
Síndrome de Williams	Autosómica dominante	7q11	*ELS*
Síndrome de Marfan	Autosómica dominante	15q15-q20	*FBN-1*
	Autosómica dominante	3p22	*TGFBR2*
Síndrome de Ehlers-Danlos	Autosómica dominante	2q31	*COL5A2*
	Autosómica dominante	1p36	*PLOD1*
	Autosómica dominante	17q21	*COL1A1*
	Autosómica dominante	9q34	*COL5A1*
	Autosómica dominante	6p21	*COL3A1*
	Autosómica recesiva/ dominante	7q22	*COL1A2*
	Autosómica recesiva	5q23	*ADAMTS2*
ALTERACIONES MECÁNICAS			
Miocardiopatía hipertrófica con WPW	Autosómica dominante	7q32	*PRKAG2*
Miocardiopatía dilatada con alteraciones en la conducción	Autosómica dominante	1q213p25	*LAMINA/C SCN5A*
ENFERMEDADES MUSCULARES CON MIOCARDIOPATÍA DILATADA			
Síndrome de Duchenne-Becker	Ligada al cromosoma X	Xp21	*DMD*
Síndrome de Emery-Dreifuss	Ligada al cromosoma X	Xq28	*EMD*
Síndrome de Steinert	Autosómica dominante	19q13	*MT-PK*

WPW: síndrome de Wolff-Parkinson-White.

SECCIÓN III

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 60-2 Enfermedades cardíacas monogénicas. Principales genes asociados a canalopatías y cardiomiopatías

ENFERMEDAD	HERENCIA	*LOCUS*	GEN	PROTEÍNA
SQTL	Autosómico dominante	3p21-24 11p15.5 7q35-q36	*SCN5A* *KCNQ1* *KCNH2*	Nav1.5 o canal del sodio activado por voltaje de tipo V, subunidad α Kv7.1 o canal del potasio activado por voltaje de tipo KQT, subfamilia Q, miembro 1 hERG, o Kv11.1, o canal del potasio activado por voltaje y relacionado con la edad, subfamilia H2
SBr	Autosómico dominante	3p21-p24	*SCN5A*	Nav1.5 o canal del sodio activado por voltaje de tipo V, subunidad α
SQTC	Autosómico dominante	7q35 11p15.5	*KCNH2* *KCNQ1*	hERG, o Kv11.1, o canal del potasio activado por voltaje y relacionado con la edad, subfamilia H2 Kv7.1 o canal del potasio activado por voltaje de tipo KQT, subfamilia Q, miembro 1
TVCP	Autosómico dominante	1q42.1-q43	*RYR2*	Recepto de la rianodina 2 (cardíaco)
FA	Autosómico dominante	11p15.5 21q22.1 17q24.3 12p13 3p21-24	*KCNQ1* *KCNE2* *KCNJ2* *KCNA5* *SCN5A*	Kv7.1 o canal del potasio activado por voltaje de tipo KQT, subfamilia Q, miembro 1 Canal de potasio activado por voltaje relacionado con la familia Isk, miembro 2 Canal rectificador de entrada de potasio, subfamilia J, miembro 2 Canal de potasio activado por voltaje, subfamilia relacionada con Shaker, miembro 5 Nav1.5 o canal del sodio activado por voltaje de tipo V, subunidad α
DAVD	Autosómico dominante	12p11.21 18q12.1 6p24.3 18q12.1	*PKP2* *DSC2* *DSP* *DSG2*	Placofilina 2 Desmocolina 2 Desmoplaquina Desmogleína 2
CMH	Autosómico dominante	11p11.2 14q11.2 12q24.11 19q13.4 1q32.1 15q22.1	*MYBPC3* *MYH7* *MYL2* *TNNI3* *TNNT2* *TPM1*	Proteína C de unión a la miosina (cardíaca) Cadena pesada de la miosina 7 (músculo cardíaco, β) Cadena pesada de la miosina 2 (reguladora, cardíaca, lenta) Troponina I de tipo 3 (cardíaca) Troponina T de tipo 2 (cardíaca) Tropomiosina 1 (α)
CMD	Autosómico dominante	1q22 2q31.2	*LMNA* *TTN*	Lámina A/C Titina

CMH: cardiomiopatía hipertrófica; DAVD: displasia arritmogénica de ventrículo derecho; FA: fibrilación auricular; SBr: síndrome de Brugada; SQTC: síndrome de QT corto; SQTL: síndrome de QT largo; TVCP: taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

- *Enfermedades mitocondriales.* Están siempre transmitidas por la mujer porque el cromosoma mitocondrial proviene siempre de la madre. Por lo tanto, no se produce transmisión masculina, de padre a hijo varón.

Las distintas enfermedades monogénicas que afectan al corazón pueden ser divididas en cuatro grandes grupos: a) modificaciones en los genes que intervienen en el desarrollo embrionario del corazón o grandes alteraciones estructurales macroscópicas; b) alteraciones en los genes que codifican el tejido conectivo cardíaco; c) alteraciones genéticas en las proteínas que intervienen en el citoesqueleto y en el aparato contráctil o alteraciones mecánicas de los miocitos cardíacos, y d) alteraciones genéticas en los canales iónicos cardíacos.

Alteraciones estructurales

El corazón es el primer órgano que se forma en la embriología de los vertebrados gracias a un proceso que requiere la diferenciación, migración coordinada e interacción de multitud de células embrionarias. El desarrollo cardíaco empieza en el día 18 y se completa el día 56 del período embrionario. Este es un período crítico en el cual diferentes factores teratogénicos pueden provocar malformaciones estructurales. Algunas de las patologías son las que se detallan a continuación.

Comunicación interventricular

Esta patología se caracteriza por orificio en la pared cardíaca que separa el ventrículo izquierdo del derecho. Es el defecto cardíaco congénito más común y puede ocurrir aislado o junto con otras enfermedades congénitas. La comunicación interventricular (CIV) es un defecto característico del síndrome de Down, aunque se observa también en otros síndromes cromosómicos. La forma aislada, sin embargo, se hereda según un patrón autosómico dominante con penetrancia variable, que no está ligada al cromosoma 21. A partir del estudio familiar, se identificó el *locus* en el cromosoma 1p31-p21. El gen aún no se ha encontrado. Un gen de susceptibilidad a la enfermedad *CRELD-1* ha sido identificado en el cromosoma 3p25.

Comunicación interauricular

Los análisis de ligamiento en cuatro familias describieron un *locus* en 5q32 como portador del gen causante de comunicación interauricular con alteración en la conducción. En esta misma zona se había descrito el factor de transcripción NKX2-5 (*CSX1* en humanos). Estudios en *Drosophila* y en ratones ya mostraron con anterioridad el papel de este gen en el desarrollo del corazón. El análisis de las familias y la identificación de tres mutaciones en este gen indican que *csx-1* es importante en la regulación de la tabicación cardíaca durante la morfogénesis y en el mantenimiento de la función del nodo auriculoventricular. Nuevos genes *GATA-4* (8p23) y *TBX20* (7p15) han sido identificados como responsables de enfermedad congénita sin alteraciones de la conducción ni alteraciones no cardíacas.

Síndrome de Holt-Oram

Es un síndrome heredado de forma autosómica dominante caracterizado por la coexistencia de defectos en la tabicación cardíaca y en la formación de las extremidades superiores (anomalías del pulgar). En

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

el año 1994 se identificó el *locus* en el cromosoma 12. En esta zona se aisló un gen codificante para el factor de transcripción T-box 5 (gen *TBX5*). El análisis de expresión del gen muestra que es intensa en las aurículas y el seno coronario en el embrión de 26 días, y menor en los cojinetes endocárdicos y válvulas en los embriones de 33 a 52 días. A partir de los 33 días, la intensidad de expresión es muy elevada en los antebrazos, tráquea, pulmones y pared torácica. Esta variabilidad en la intensidad de expresión y afección de órganos explica sin ninguna duda la variabilidad en el fenotipo de la enfermedad.

Alteraciones en el tejido conectivo

Las alteraciones de la red de fibras proteicas del tejido conectivo, cuyos componentes principales son el colágeno y la elastina, dan lugar a diferentes síndromes vasculares y cardíacos.

Estenosis aórtica supravalvular

La estenosis aórtica supravalvular es una valvulopatía que puede presentarse en tres formas distintas: esporádica, autosómica dominante o asociada al síndrome de Williams (retraso mental, alteraciones en el tejido conectivo e hipercalcemia). La forma autosómica dominante se debe a la mutación del gen de la elastina *(ELN)* en el cromosoma 7. La falta de elasticidad debida a un menor contenido de elastina en la túnica media de los vasos facilita la lesión hemodinámica del endotelio y provoca fibrosis de la túnica íntima debido a una proliferación del músculo liso, con la consiguiente estenosis de la aorta. Aunque la estenosis puede producirse en cualquier vaso sanguíneo, las formas más graves se producen en la aorta. En 1993 se descubrió que el síndrome de Williams también tenía su origen en alteraciones en la proteína elastina.

Síndrome de Marfan

Es una de las enfermedades hereditarias del tejido conectivo de sostén más frecuentes, y que afecta gravemente al sistema cardiovascular. Se transmite de forma autosómica dominante. La prevalencia se estima en 1 de cada 10 000 individuos. Sus manifestaciones clínicas son muy variables y afectan sobre todo al tejido musculoesquelético (cifoescoliosis, aracnodactilia), al ocular (miopía, subluxación del cristalino) y al cardíaco (dilatación y disección de la raíz de la aorta, prolapso mitral). La mayoría de los pacientes son portadores de una mutación en el gen de la fibrilina-1 *(FBN1),* situado en el cromosoma 15q21.1. Desde su identificación en el año 1991 se han descrito ya más de 100 mutaciones. Esta glucoproteína es un componente del armazón microfibrilar que es esencial para la correcta formación de las fibras elásticas. Los defectos en la fibrilina-1 alteran la formación de las fibras elásticas de la capa media y debilitan la pared para dar lugar a aneurismas. Se han identificado formas limítrofes de la enfermedad secundaria a mutaciones en el gen *TGFBR2,* localizado en el cromosoma 3, el cual codifica para el receptor del factor transformador de crecimiento beta. A diferencia de otras enfermedades, la identificación del defecto molecular no ha mejorado el diagnóstico, el cual se realiza fácilmente con un estudio ecocardiográfico, y su utilidad para el pronóstico es limitada, ya que las correlaciones fenotipo-genotipo son poco conocidas. Recientemente se han descrito mutaciones del gen que codifica otro componente de las fibras elásticas, la fibrilina-2 *(FBN2),* responsable de la aracnodactilia congénita. A diferencia del síndrome de Marfan, esta rara enfermedad autosómica dominante no provoca alteraciones de la aorta, pero se asocia a malformaciones conotruncales en el 15% de los casos.

Síndrome de Ehlers-Danlos

Este síndrome no es una enfermedad sino un grupo de enfermedades que pueden afectar a diversos órganos. Actualmente hay más de 17 genes que siguen patrones de herencia autosómico dominante, recesivo y ligado al cromosoma X. Si nos centramos en el tipo vascular (tipo IV), es una enfermedad autosómica dominante causada por alteraciones en el colágeno, que se caracteriza por la mayor elasticidad de la piel, prolapso de la válvula mitral y ruptura espontánea y aneurismas de las arterias mayores. Hay numerosas mutaciones que causan la enfermedad, todas ellas descritas en proteínas de colágeno. Es una enfermedad causada por alteraciones en el colágeno de tipo III *(COL3A1),* que causan una reducción en la síntesis de colágeno y aumento en el riesgo de aneurisma.

Alteraciones mecánicas del miocardio

La mayoría de las miocardiopatías primarias o idiopáticas son genéticas. Al principio se sugirió que las alteraciones del aparato contráctil de la célula cardíaca o sarcómero eran responsables de la miocardiopatía hipertrófica, mientras que las alteraciones de las proteínas de citoesqueleto daban lugar a la miocardiopatía dilatada. En los últimos años se ha visto un solapamiento entre ambas enfermedades en cuanto a las proteínas responsables de cada una de las mismas.

Miocardiopatía hipertrófica

La miocardiopatía hipertrófica es una enfermedad genética del miocardio caracterizada por hipertrofia ventricular izquierda. Esta enfermedad tiene una herencia autosómica dominante y está causada por mutaciones situadas principalmente en las proteínas sarcoméricas. La enfermedad es genéticamente muy heterogénea. Se han descrito más de 700 mutaciones distribuidas en más de 15 genes, y se sospecha que sólo se han identificado alrededor del 75% de los genes responsables de la enfermedad. El primer *locus* descubierto fue en el cromosoma 14q12, y 1 año más tarde se detectaron las primeras mutaciones en el gen que codifica para la miosina beta *(MYH7)* en este *locus.* Desde entonces se han identificado diversas mutaciones en otros genes, siendo los mayoritarios *MYBPC3, MYL2, TNNT2*, *TNNI3* y *TPM1.* Otros genes como *MYH6* y *ACTA1* se han asociado a esta enfermedad pero su incidencia es muy baja. También se han descrito mutaciones en el gen *PRKAG2* como responsables de esta anomalía asociada a síndrome de Wolff-Parkinson-White. Las mutaciones en el gen de la troponina son muy malignas, casi todas ellas asociadas a una alta incidencia de muerte súbita, en un corazón con muy poca hipertrofia y, en general, subclínica. En cambio, las mutaciones de la proteína C unida a la miosina tienen un curso clínico favorable y la hipertrofia sólo se manifiesta muy tardíamente. En una misma familia puede haber individuos con mayor grado de hipertrofia y muerte súbita que otros, lo que indica que existen genes modificadores. La identificación de estos modificadores genéticos es importante para la estratificación del riesgo de muerte súbita. Uno de los genes modificadores que ha sido identificado recientemente es el gen que codifica la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). La identificación de los no portadores permite excluir a estos pacientes de seguimientos y restricciones de actividad deportiva. Además, el diagnóstico ecocardiográfico es poco sensible y la ausencia de hipertrofia no garantiza un buen pronóstico.

Miocardiopatía dilatada

La prevalencia de la miocardiopatía dilatada idiopática se estima en un 36 por 1000 y alrededor de un 25% de los casos son hereditarios. Hay diferentes patrones de herencia en la enfermedad: 1) autosómico dominante; 2) autosómico recesivo; 3) ligado al cromosoma X, y 4) mitocondriales. La causa de esta enfermedad es una alteración de las proteínas del citoesqueleto del miocardiocito, cuya función no es contráctil, sino la de mantener una estructura en el citoplasma que confiera rigidez y facilite la transmisión de la fuerza contráctil a los miocitos adyacentes para conseguir una contracción coordinada.
Se han identificado mutaciones en múltiples genes pero con incidencia baja. Principalmente se han encontrado alteraciones en el gen de la distrofina *(DMD)* en las enfermedades ligadas al cromosoma X, aunque también en los genes *EMD* y *TAZ.* Aquellas con herencia autosómica dominante muestran alteraciones en los genes que codifican para la actina *(ACTN),* la desmina *(DES),* el δ-sarcoglicano *(SGCG)* y el β-sarcoglicano *(SCGB).* Estas proteínas forman parte de las proteínas citoesqueléticas del miocito cardíaco. También se han identificado mutaciones en los genes que codifican el sarcómero, estructura responsable de generar la fuerza contráctil. Se han descrito mutaciones en el gen que codifica para la cadena pesada de β-miosina *(MYH7),* la troponina T *(TNNT2)* y la α-actina *(ACTA).* En la actualidad se han detallado más de 60 genes y varios *locus* responsables de la enfermedad familiar. Los genes mayoritarios son *LMNA/C* y *TTN.*

Miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho

Es una alteración del miocardio, principalmente del ventrículo derecho pero que puede también afectar al ventrículo izquierdo. Se caracteriza por una sustitución progresiva del tejido cardíaco por tejido adiposo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

y fibroso. La enfermedad tiene dos patrones distintos de herencia. La forma más común es la autosómica dominante y se han identificado hasta el momento más de 10 genes, todos relacionados con el mantenimiento de la integridad celular y la formación de la placa desmosómica, bien sea directa o indirectamente. Los genes mayoritarios son *PKP2* (placofilina-2), *DSP* (desmoplaquina), *DSC2* (desmocolina) y *DSG2* (desmogleína-2). Se han descrito también dos síndromes recesivos: Carvajal y Naxos. Los individuos presentan, además de la enfermedad cardíaca, queratodermia palmoplantar y un cabello rizado típico. En el primero, la enfermedad cardíaca se manifiesta durante la infancia en forma de miocardiopatía dilatada. El 50% de los pacientes desarrollan insuficiencia cardíaca y la mayoría de ellos mueren durante la adolescencia si no se trasplantan. El gen alterado en esta enfermedad es el gen *DSP*, que codifica una proteína desmosómica: la desmoplaquina. El segundo caso, al ser muy frecuente en la isla griega de Naxos, se llama *síndrome de Naxos* y el gen responsable es *JUP* (placoglobina).

Alteraciones eléctricas

Las unidades fundamentales de la excitabilidad cardíaca son los canales iónicos. La coordinación de miles de estos canales en cada célula produce el potencial de acción cardíaco y en último término el ritmo cardíaco. Avances en la electrofisiología celular y la biología molecular han permitido el estudio de estos canales y la comprensión del efecto de las diferentes mutaciones en la actividad iónica celular. Las mutaciones que afectan a estos canales celulares pueden ser causa de muerte súbita en individuos con corazones estructuralmente normales. La limitación más importante en el estudio de estas familias con muerte súbita es precisamente la dificultad en encontrar familias lo bastante extensas para llevar a cabo análisis genéticos que permitan poder corroborar la herencia de la variante genética anómala.

Los genes candidatos a ser causantes de arritmias son aquellos que codifican canales iónicos. Desde la identificación en el cromosoma 11, en 1991, del primer *locus* de síndrome de QT largo congénito se han descrito numerosos *loci* con genes causantes de arritmias familiares. En la actualidad, se han descubierto numerosos genes en varias enfermedades arritmogénicas: síndrome de QT largo congénito, síndrome de QT corto, fibrilación auricular, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica y síndrome de Brugada, entre otras. Las dos enfermedades más comunes son el síndrome de QT largo y el síndrome de Brugada. Ambas tienen importantes similitudes. En primer lugar, las dos están asociadas a arritmias ventriculares malignas en corazón estructuralmente normal. En segundo lugar, las dos enfermedades son causadas en parte por alteraciones en un mismo gen, el canal de sodio *(SCN5A),* situado en el cromosoma 3. El efecto *in vitro* de la mutación en la función del gen es diferente en los dos síndromes, pero el resultado final es la fibrilación ventricular con alto riesgo de muerte súbita.

Síndrome de QT largo congénito

El síndrome de QT largo congénito es una alteración en la repolarización identificado por las alteraciones electrocardiográficas de prolongación del intervalo QT, corregido por la frecuencia cardíaca, bradicardia relativa, alteraciones en la onda T y episodios de taquiarritmias ventriculares, particularmente *torsade de pointes.* El síndrome de QT largo puede ocurrir de forma hereditaria, esporádica o adquirida. La presentación clínica es bastante similar en las tres formas; sin embargo, hay unas variaciones mínimas en cada una. Se han descrito dos formas hereditarias: 1) *síndrome de Romano-Ward,* la forma hereditaria más común y que es transmitida de forma autosómica dominante, y 2) *síndrome de Jervell y Lange-Nielsen,* una forma poco común de QT largo congénito y se transmite de forma autosómica recesiva. Estos pacientes tienen una presentación clínica idéntica a los del síndrome de Romano-Ward, pero también padecen sordera sensorineural. Los individuos con el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen suelen tener un intervalo QT más largo comparado con los de Romano-Ward y tienen un curso más maligno.

Se han identificado varios genes causantes de la enfermedad. Estos defectos representan probablemente el 85% de los más de 10 genes descritos. Los principales genes responsables son *KCNQ1* (LQT1), *KCNH2* (LQT2) y *SCN5A* (LQT3), Las mutaciones destruyen la localización celular de la bomba de sodio, el canal de calcio y sodio y los receptores de inositol trifosfato. Por tanto, estas mutaciones indican que no sólo las alteraciones en los canales iónicos pueden causar la enfermedad, sino que también las proteínas que se encargan de su localización. Los estudios *in vitro* han mostrado que en la afectación de los canales de potasio, las mutaciones crean unos canales no funcionales. En las mutaciones en el canal de sodio, el defecto provoca una disminución en la rapidez de inactivación del canal, para provocar una corriente continua de sodio hacia el interior celular. Esta mínima corriente es suficiente para alterar el balance iónico durante la fase *plateau* del potencial de acción y prolongar la repolarización. Con la identificación de los diferentes genes se ha intentado correlacionar el electrocardiograma con las mutaciones para identificar características distintivas que permitan definir mejor los factores pronósticos. Se investigó la relación entre los diferentes genes afectados y el patrón de repolarización. Los pacientes con mutaciones en el canal de sodio presentan una onda T en el electrocardiograma de alta amplitud, significativamente diferente de la onda T moderadamente tardía y de baja amplitud de los afectados en el cromosoma 7. Sin embargo, estos datos electrocardiográficos no son completamente predictivos del genotipo debido a los múltiples factores genéticos y adquiridos que influyen en el fenotipo de la repolarización ventricular. Hasta este momento, por tanto, es imprescindible un estudio genético.

Síndrome de Brugada

El síndrome de Brugada está caracterizado por la existencia de anormalidades electrocardiográficas (bloqueo de rama derecha, elevación del segmento ST en V_1-V_3) y muerte súbita en un individuo con un corazón estructuralmente normal. El hecho de que se han identificado familias de afectados con el síndrome hizo sospechar la posibilidad de una base genética. A partir de la recolección de estas familias, se realizó un estudio exhaustivo de genes candidatos para fibrilación ventricular. A pesar de que los pacientes presentan un intervalo QT dentro de la normalidad, los genes causantes de la forma familiar de QT prolongado fueron considerados buenos candidatos para la arritmia. Los estudios en familias italianas y españolas mostraron que había unas mutaciones que afectan al canal de sodio *(SCN5A)* presente en el cromosoma 3, el mismo canal que causa QT largo congénito. Las mutaciones, sin embargo, tienen un efecto inverso a las de los pacientes con QT largo. En el QT largo, el canal de sodio mutado tiene una pérdida minúscula pero continua de sodio, para alargar el período de repolarización. Nuevos genes han sido recientemente identificados, pero con una incidencia mucho menor. Además se ha descrito el gen *KCNE5,* ligado al cromosoma X, como posiblemente también asociado a la enfermedad.

Fibrilación auricular familiar

Los tratamientos en la fibrilación auricular siguen basados en la disminución de la frecuencia cardíaca y la prevención de la embolia mediante fármacos. Se han publicado algunos casos de fibrilación auricular que afectan a diferentes individuos en una familia. Estas publicaciones han sido bastante limitadas en el número de pacientes, pero han confirmado que en algunos casos la arritmia tiene una base genética. El primer *locus* causante de fibrilación auricular familiar fue descrito en el cromosoma 10, pero el gen aún no ha sido definido. Desde entonces se han encontrado varios genes causantes de la enfermedad familiar, pero los mayoritarios son *KCNQ1, KCNE2, KCNJ2, KCNA5* y *SCN5A.* Además, se ha descrito una forma somática de la enfermedad causada por mutaciones en conexina 40 *(GJA5)* en el tejido auricular.

Síndrome de QT corto

El síndrome de QT corto es probablemente la enfermedad familiar causante de muerte súbita más severa, con la penetrancia más elevada. Está caracterizada por la presencia de muerte súbita y episodios de fibrilación auricular en pacientes jóvenes que tienen un electrocardiograma típicamente con una reducción significativa del intervalo QT. Se han descubierto varios genes causantes de la enfermedad, pero hay dos principales (*KCNQ1* y *KCNH2*).

Bloqueo de rama familiar

Se han encontrado dos *loci* en el cromosoma 19 responsables del bloqueo de rama familiar. El fenotipo es bastante variable y los afectados pueden presentar desde un bloqueo de primer grado a un bloqueo AV completo.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

No se han identificado aún los genes. Mutaciones en el gen *SCN5A* produce también enfermedad degenerativa de la conducción. En este caso, la mutación disminuye la función del gen, como en el síndrome de Brugada.

Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

Mutaciones en el gen *RyR2* (receptor de la rianodina) han sido identificadas como causantes de la enfermedad. Tiene una mortalidad de alrededor del 30% antes de los 30 años y se caracteriza por las salvas de taquicardia polimórfica bidireccional durante el ejercicio. Una forma recesiva de la enfermedad ha sido asociada a mutaciones en calsecuestrina (gen *CASQ2*), también con funciones en la regulación del calcio intracelular. Hoy en día hay otros genes, pero responsables de un porcentaje minoritario de casos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cowan JR, Ware SM. Genetics and Genetic Testing in Congenital Heart Disease. Clin Perinatol 2015;42:373-93.

Lebo MS, Baxter SM. New molecular genetic tests in the diagnosis of heart disease. Clin Lab Med 2014;34:137-56. Review.

Marian AJ, Belmont J. Strategic approaches to unraveling genetic causes of cardiovascular diseases. Circ Res 2011;108:1252-69.

Mitrani RD, Myerburg RJ. Ten advances defining sudden cardiac death. Trends Cardiovasc Med 2015 Apr 4. pii: S1050-1738:00114-0. doi: 10.1016/j.tcm.2015.03.017.

Rader DJ. Human genetics of atherothrombotic disease and its risk factors. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2015;35:741-7.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Capítulo 61

P. Gallego García de Vinuesa

Las cardiopatías congénitas son defectos estructurales del corazón y de los grandes vasos resultantes de un desarrollo embrionario alterado. Aunque se presentan desde el nacimiento, sólo el 40%-50% serán sintomáticas durante el primer año de vida e incluso algunas son de desarrollo posnatal.

EPIDEMIOLOGÍA

Con una prevalencia estimada entre 4 y 10 casos por cada 1000 nacidos vivos, constituyen las malformaciones más frecuentes y, al menos, 6 de cada 1000 afectados presentan una cardiopatía moderada o grave. La figura 61-1 muestra la frecuencia relativa de las cardiopatías congénitas más habituales. El pronóstico de estos pacientes ha cambiado durante las últimas décadas y actualmente se estima que el 85% de los niños nacidos vivos alcanzan la edad adulta. Algunos sobreviven espontáneamente. Es el caso de cardiopatías más benignas que no requieren intervención (37%) o que la necesitarán sólo en la fase adulta (18%) o de cardiopatías cianóticas inoperables (5%). Sin embargo, la mayoría sobrevive gracias a procedimientos correctores o paliativos realizados en la infancia (40%), aunque presentarán residuos, secuelas o complicaciones específicas a lo largo de su evolución.

ETIOLOGÍA

La mayor parte de las cardiopatías congénitas tienen una etiología multifactorial, con una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales.

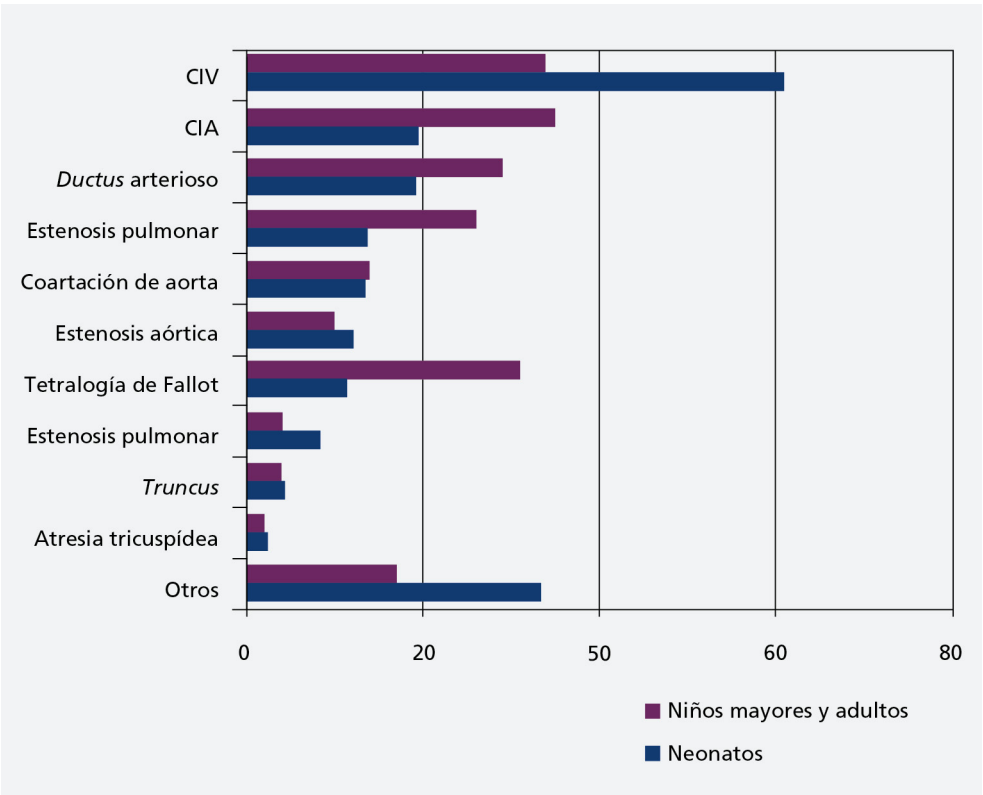


Figura 61-1 Frecuencia relativa de las cardiopatías congénitas más habituales. CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

SÍNDROMES GENÉTICOS Y HERENCIA

En menos del 10% de las cardiopatías congénitas se han encontrado mutaciones de genes aislados (2%) o anomalías cromosómicas (8%). Estas últimas afectan a varios genes y, por tanto, causan enfermedades con trastornos múltiples, de varios sistemas y órganos, y constituyen síndromes fenotípicos (tabla 61-1). En términos generales, el riesgo de recurrencia entre hermanos del paciente oscila entre el 1% y el 3% y entre hijos de un padre afectado entre el 4% y el 10%.

FACTORES MATERNOS Y AMBIENTALES

Se reconoce una probable relación entre el déficit de ácido fólico y la incidencia de cardiopatías congénitas graves. También fetos expuestos al alcohol, cocaína y otras drogas, así como a medicamentos (talidomida, litio, glucocorticoides, antiepilépticos, warfarina o análogos de la vitamina A) y a algunas infecciones virales (rubéola, toxoplasmosis, virus de Coxsackie B o virus de Epstein-Barr), sobre todo durante el primer trimestre de la gestación, tienen mayor incidencia de cardiopatías congénitas. La exposición fetal a algunas enfermedades maternas, como diabetes mellitus y LES, y las exploraciones radiológicas sin protección adecuada también aumentan el riesgo de malformaciones.

CIRCULACIÓN FETAL Y TRANSICIÓN A LA CIRCULACIÓN POSNATAL

Durante la vida fetal, ambos ventrículos funcionan *en paralelo* gracias a la existencia de cortocircuitos: el conducto venoso une la vena umbilical con la cava inferior y el foramen oval drena la sangre de la vena cava inferior a la aurícula izquierda. A través de ellos, la sangre procedente de la circulación placentaria llega a la aorta ascendente y asegura una circulación cerebral y coronaria con un alto contenido en oxígeno. Las resistencias pulmonares están elevadas y las arterias poseen una gruesa capa muscular, por lo que sólo una mínima parte de la sangre que llega al ventrículo derecho pasa al pulmón. El resto se dirige, a través del conducto arterioso, desde la arteria pulmonar a la aorta descendente. Esta circulación explica la supervivencia durante la vida fetal de algunas malformaciones congénitas graves.

Tabla 61-1 Síndromes fenotípicos asociados a las cardiopatías congénitas (CC)

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS			
SÍNDROME	**MALFORMACIONES CARDÍACAS**	**CC (%)**	**OTRAS MALFORMACIONES ASOCIADAS**
Trisomía 13	CIA, CIV, DAP, SCIH	80%	Microcefalia, retraso mental grave, polidactilia, paladar hendido, microftalmía, anomalías genitourinarias, onfalocele, holoprosencefalia
Trisomía 18	CIA, CIV, DAP, tetralogía de Fallot, doble salida VD, coartación aórtica, bloqueo AV	90%-100%	Polihidramnios, retraso mental grave, hipertonía, atresia biliar, hernia diafragmática, onfalocele
Trisomía 21 (síndrome de Down)	Canal AV, CIA, CIV, tetralogía de Fallot	35%-50%	Facies mongoloide, retraso mental, bradicardia, clinodactilia
Turner (monosomía X)	Coartación aórtica, válvula bicúspide, estenosis aórtica, SCIH	25%-35%	Baja estatura, *pterigion colli,* amenorrea primaria, infantilismo sexual, linfedema, tórax en escudo
Klinefelter (47 XXY)	DAP, CIA, prolapso mitral	50%	Alta estatura, testículos hipoplásicos, pubertad retrasada, variable retraso del desarrollo
DiGeorge (microdeleción 22q11)	Tetralogía de Fallot, *truncus,* anomalías del arco aórtico	75%	Hipoplasia de timo y de paratiroides, hipocalcemia, inmunodeficiencia, orejas de implantación baja, alteraciones intelectuales y del lenguaje, anomalías renales
Williams Beuren (microdeleción 7q11)	Estenosis supravalvular aórtica, estenosis de ramas pulmonares	50%-85%	Hipercalcemia infantil, cara de duende, sociabilidad, retraso del desarrollo, contracturas auriculares, pérdida de audición
ANOMALÍAS HEREDITARIAS DE UN SOLO GEN			
SÍNDROME	**MALFORMACIONES CARDÍACAS**	**GEN CAUSAL**	**OTRAS MALFORMACIONES ASOCIADAS**
Noonan	Estenosis valvular pulmonar, canal AV, coartación aórtica	*PTPN11, KRAS, RAF1, SOS1*	Baja estatura, cuello palmeado, tórax en escudo, retraso en el desarrollo, criptorquidia, facies anormal
Costello	Estenosis pulmonar, alteraciones de la conducción	*HRAS*	Baja estatura, retraso del desarrollo, facies tosca, *Papillomata* nasolabial, alto riesgo de carcinomas sólidos
Marfan	Aneurisma aórtico y disección, prolapso valvular mitral	*FBLN, TGFBR1, TGFBR2*	Alta estatura, aracnodactilia, escoliosis, ectopia *lentis,* neumotórax espontáneo, ectasia dural
Alagille	Estenosis pulmonar, tetralogía de Fallot, CIA, estenosis ramas pulmonares	*JAG1, NOTCH2*	Anomalías de la vía biliar, colestasis, facies típica, vértebras en mariposa, anomalías oculares, retraso del crecimiento, pérdida de audición, riñones en herradura
Leopard	Estenosis pulmonar, alteraciones de conducción	*PTPN11, RAF1*	Hipertelorismo, anomalías genitales, retraso de crecimiento, sordera neurosensorial
Holt-Oram	CIA, CIV, canal AC, alteraciones progresivas del sistema de conducción	*TBX5*	Displasia del radio, anomalías del pulgar
Heterotaxia	Doble entrada VI, doble salida VD, TGA, Canal AV	*ZIC3, CFC1*	Malrotación intestinal

AV: auriculoventricular; CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; DAP: *ductus* arterioso persistente; SCIH: síndrome de corazón izquierdo hipoplásico; TGA: transposición de grandes arterias; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

En el momento de nacer, al desaparecer la circulación placentaria y producirse la expansión pulmonar, las resistencias vasculares sistémicas aumentan y se reducen las resistencias pulmonares, el flujo pulmonar aumenta y se cierran las tres comunicaciones que desviaban la sangre venosa al corazón izquierdo. Ello explica que puedan descompensarse cardiopatías que han sido bien toleradas durante la vida fetal.

ANOMALÍAS DEL DESARROLLO EMBRIOLÓGICO

La formación del corazón puede alterarse en cualquiera de sus etapas (fig. 61-2), dando lugar a anomalías cuya repercusión hemodinámica o clínica es muy variable.

MALPOSICIONES CARDÍACAS

La posición o *situs* del corazón se fija precozmente al definirse: a) la situación de la aurícula derecha, que depende de la localización del hígado (*situs* visceral), y b) la posición del ápex, que está relacionada, entre otros factores, con la torsión del asa a la derecha o a la izquierda.

ANOMALÍAS DE LA TORSIÓN DEL TUBO PRIMITIVO (INVERSIÓN AURICULOVENTRICULAR)

Si la torsión se realiza hacia la izquierda *(asa-levo),* en vez de hacia la derecha, el ventrículo anatómicamente derecho, identificado por el infundíbulo anterior, queda situado a la izquierda y en conexión con la aurícula arterial y produce la *inversión* o *discordancia auriculoventricular* (AV).

DEFECTOS DE LA TABICACIÓN CARDÍACA: ALTERACIONES DEL DESARROLLO DE LOS COJINETES ENDOCÁRDICOS Y ANOMALÍAS EN LA PARTICIÓN DEL TRONCO-CONO

El tronco común queda dividido en dos por un tabique espiral que separa los dos grandes vasos: uno que nace por delante del infundíbulo del ventrículo derecho y otro por detrás, la aorta (grandes vasos en posición normal). Si no se produce la espiralización del tabique, el vaso que nace del infundíbulo del ventrículo derecho es la aorta, ambos vasos ascienden paralelamente, sin entrecruzarse (en *cañón de escopeta*), y adoptan la configuración clásica de la *transposición de los grandes vasos* o *dextrotransposición.* Si al mismo tiempo se produce la torsión del tubo primario a la izquierda *(asa-levo),* la inversión de los ventrículos corrige la transposición y se produce la *levotransposición* o *transposición corregida.* Si no se produce la partición del tronco, persiste un gran vaso o *tronco común* que nace a caballo de un gran defecto septal interventricular.

LESIONES OBSTRUCTIVAS Y CORTOCIRCUITOS

Anomalías en la embriogénesis pueden dar lugar a la presencia de *estenosis* más o menos graves *(atresias),* a uno o varios niveles de los circuitos pulmonar y/o sistémico, y a *hipoplasia* de cavidades. El fallo de los mecanismos normales de cierre de los cortocircuitos entre la circulación sistémica y la pulmonar determina la persistencia de comunicaciones anómalas después del nacimiento. En condiciones normales, las presiones en la circulación sistémica son mayores que en la circulación pulmonar. Por tanto, la dirección del cortocircuito será de izquierda a derecha (I-D). Para que ocurra un cortocircuito derecha a izquierda (D-I) debe existir: a) obstrucción al flujo pulmonar (estenosis pulmonar [EP] o resistencias vasculares pulmonares (RVP) elevadas); b) mezcla total entre la sangre venosa y arterial (aurícula o ventrículo únicos), o c) circulación sistémica y pulmonar en paralelo sin mezcla (transposición de las grandes arterias). La principal consecuencia clínica de un cortocircuito de D-I es la *cianosis.*

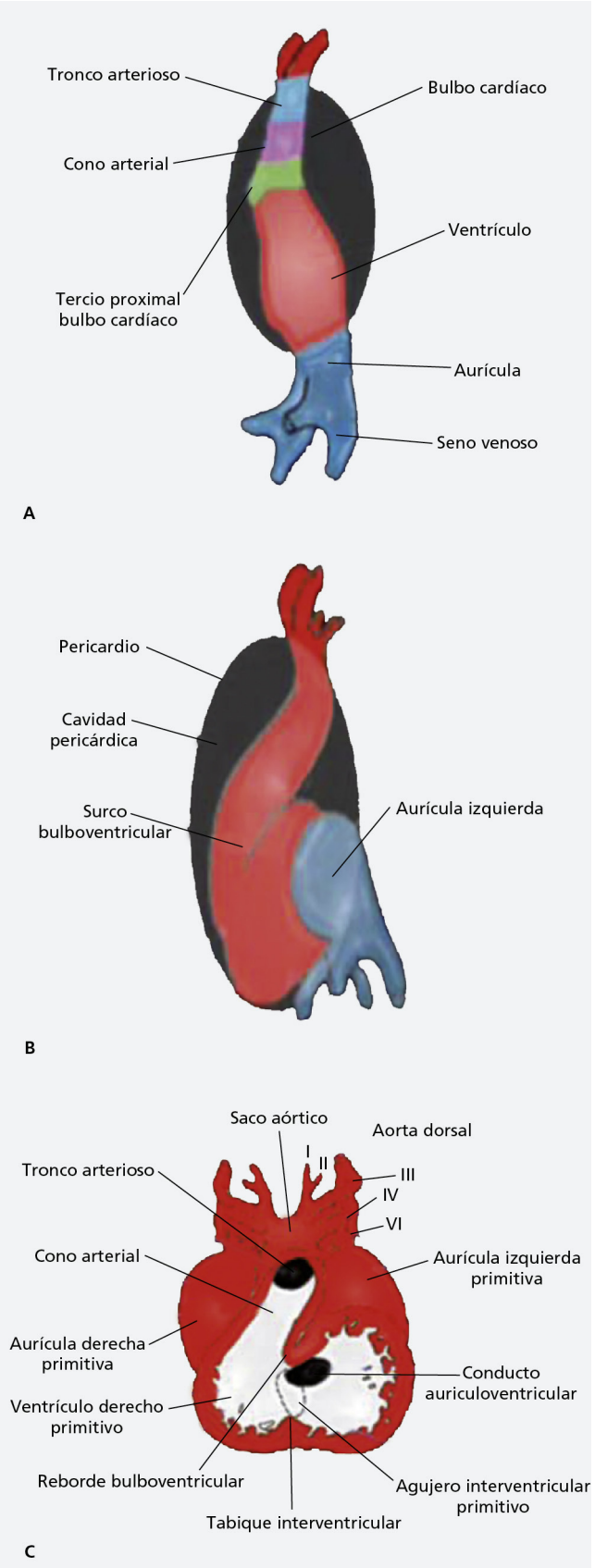


Figura 61-2 Representación esquemática de la formación del corazón a partir del tubo cardíaco **(A).** El tubo cardíaco se torsiona a la derecha (vista sagital) **(B)** y continúa plegándose hasta que el tracto de salida se dispone en una posición anterior y se acuña entre las dos aurículas (vista ventral) **(C).** I, II, III, IV y V: arcos aórticos.

SECCIÓN III

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 61-2 Clasificación clínica de las cardiopatías congénitas

	ACIANÓTICAS	CIANÓTICAS
Flujo pulmonar aumentado	Comunicación interauricular Drenaje venoso anómalo parcial Comunicación interventricular Canal AV *Ductus* arterioso persistente Ventana aortopulmonar	Transposición de grandes arterias Tronco arterial común *(truncus)* Doble salida de ventrículo derecho Mezcla total: Atresia tricuspídea sin estenosis pulmonar Ventrículo único sin estenosis pulmonar Drenaje venoso anómalo total Aurícula única Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico: Atresia mitral Atresia aórtica
Flujo pulmonar reducido o normal	Obstructivas Corazón izquierdo: Coartación aórtica Estenosis aórtica valvular Estenosis aórtica subvalvular Estenosis aórtica supravalvular Corazón derecho Estenosis pulmonar valvular Estenosis pulmonar subvalvular Estenosis pulmonar supravalvular Estenosis de ramas pulmonares	Obstrucción de la salida ventricular Tetralogía de Fallot Atresia pulmonar con CIV Anomalía de Ebstein con estenosis pulmonar Ventrículo único con estenosis pulmonar Doble salida de VD con estenosis pulmonar TGA con estenosis pulmonar *Truncus* de tipo IV
	No obstructivas Insuficiencia aórtica Insuficiencia mitral Anomalía de Ebstein Insuficiencia pulmonar aislada	Aumento de resistencias pulmonares: síndrome de Eisenmenger

AV: arteriovenoso; CIV: comunicación interventricular; TGA: transposición de grandes arterias; VD: ventrículo derecho.

CLASIFICACIÓN DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Existe una clasificación clínica basada en aspectos fisiopatológicos que agrupa las cardiopatías desde un punto de vista sindrómico (tabla 61-2). Sin embargo, esta clasificación puede dar lugar a superposición entre los diferentes grupos. Con el fin de adoptar una nomenclatura común y poder clasificar todas las cardiopatías, descritas o no, aparece el análisis secuencial segmentario (tabla 61-3).

Tabla 61-3 Análisis sistemático de la ordenación segmentaria básica

OBJETO DE ANÁLISIS	ANOMALÍA
Posición del ápex	Levocardias
	Dextrocardias
	Mesocardias
Situs auricular	*Situs solitus*
	Situs inverso
	Situs ambiguo (isomerismo derecho o izquierdo)
Conexión auriculoventricular	Concordancia AV
	Discordancia AV
	Doble entrada
	Ausencia de una conexión
Ventrículo	Dos ventrículos bien diferenciados
	Dominante izquierdo con cámara rudimentaria anterosuperior (derecha)
	Dominante derecho con cámara rudimentaria posteroinferior (izquierda)
	Indeterminado
Relación ventriculoarterial	Concordancia VA
	Discordancia VA
	Doble salida
	Salida arterial única (tronco común)
Grandes vasos	Normal en *situs solitus*
	Normal en *situs* inverso
	D-transposición
	L-transposición

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS ACIANÓTICAS

CARDIOPATÍAS CON CORTOCIRCUITO IZQUIERDA A DERECHA

El cortocircuito de I-D puede ocurrir: a) en aurículas, como en la comunicación interauricular (CIA) y en el drenaje venoso pulmonar anómalo parcial; b) en ventrículos (comunicación interventricular [CIV]); c) en aurículas y ventrículos, como en el canal AV, o d) en grandes arterias, como en el *ductus* arterioso persistente (DAP) y en la ventana aortopulmonar.

Fisiopatología

La sangre recircula por los pulmones sin entrar en la circulación arterial sistémica periférica. Las consecuencias fisiopatológicas del cortocircuito de I-D, que dependerán de la magnitud de este y del lugar anatómico en que ocurre, son hiperflujo pulmonar, sobrecarga de volumen y dilatación de cavidades cardíacas. Así, en los cortocircuitos que afectan a las aurículas se dilatan las cavidades derechas y la arteria pulmonar; y en los que afectan a los ventrículos y las grandes arterias se dilatan la arteria pulmonar y las cavidades auricular y ventricular izquierdas. En general, las cardiopatías con cortocircuito de I-D son sintomáticas cuando el 50% o más del flujo que llega al lado izquierdo del corazón se desvía hacia el derecho, es decir, cuando el flujo pulmonar es dos o más veces el flujo sistémico ($\dot{Q}p/\dot{Q}s \geq 2/1$).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

COMUNICACIÓN INTERAURICULAR

La CIA corresponde al 10% de las cardiopatías congénitas y predomina en mujeres. La forma anatómica más común es la tipo *ostium secundum* (70%), situada en la fosa oval, en la parte media del tabique. Menos frecuentes son las de tipo *ostium primum o canal AV parcial* (20%), y de *seno venoso* (10%), superior o inferior, próxima a la desembocadura de las venas cava superior e inferior respectivamente, que se acompaña de un drenaje venoso anómalo parcial. Finalmente, la *CIA del seno coronario,* próxima a la desembocadura del mismo y asociada a la persistencia de la vena cava superior izquierda, representa menos del 1% de los casos. El *foramen oval permeable (FOP),* que permite el paso de un catéter pero no da lugar a cortocircuito, no debe considerarse una CIA. En el *drenaje venoso anómalo parcial,* una o más de las venas pulmonares, con frecuencia las venas lóbulo superior y medio derechos, se conectan a la aurícula derecha o a una o más de sus venas tributarias.

Cuadro clínico

Los defectos pequeños no tienen prácticamente repercusión clínica. Su único riesgo, como ocurre con el FOP, es la embolia paradójica. Los defectos grandes o medianos suelen ser asintomáticos hasta que aparece la insuficiencia cardíaca derecha o la fibrilación auricular, alrededor de los 40-50 años. Con frecuencia se descubre una historia de infecciones bronquiales repetidas debidas a la retención de secreciones provocada por la compresión de las ramas bronquiales más pequeñas por los vasos distales dilatados. El diagnóstico suele sospecharse por: a) auscultación de un desdoblamiento amplio y fijo del segundo ruido; b) un bloqueo incompleto de rama derecha en el electrocardiograma (90% de los casos), o c) los hallazgos característicos en la radiografía de tórax (fig. 61-3 A). La ecocardiografía transtorácica Doppler en color constituye el método diagnóstico de elección e informa sobre el tamaño

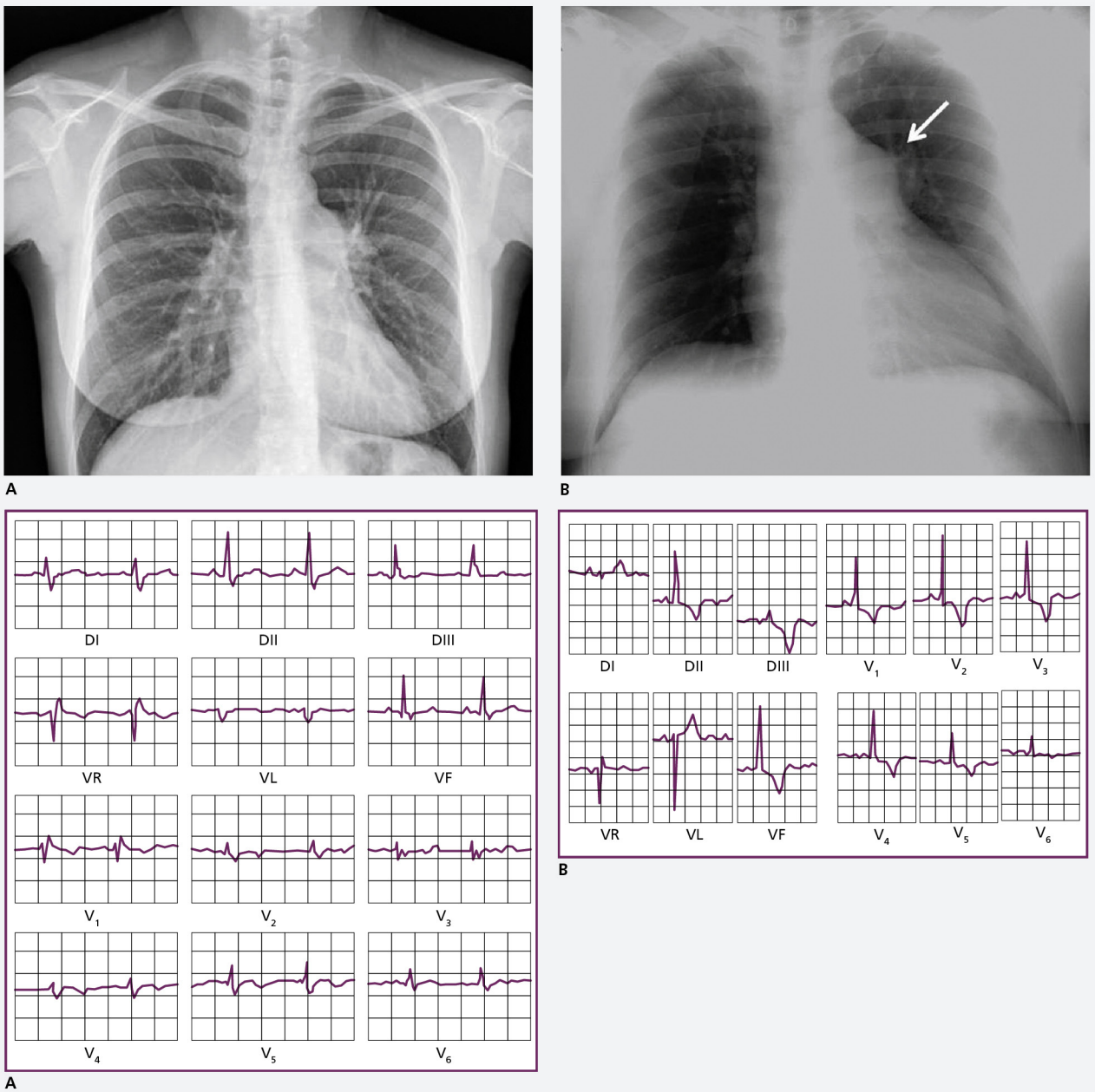


Figura 61-3 Hallazgos radiológicos y electrocardiográficos en diferentes cardiopatías con supervivencia natural. **A.** Defecto del tabique interauricular. Existe dilatación de la aurícula derecha y desplazamiento hacia arriba del ápex, dilatación de la arteria pulmonar y aumento de la trama vascular pulmonar (plétora). En el ECG, se observa bloqueo incompleto de rama derecha. **B.** Estenosis valvular pulmonar. El signo radiológico más llamativo es la convexidad del arco medio producida por la dilatación postestenótica del tronco de la arteria pulmonar *(flecha),* que, a diferencia de la dilatación debida al exceso del flujo pulmonar, se acompaña de una rama derecha de tamaño exiguo y unos campos pulmonares claros. En el ECG, se aprecia la sobrecarga de barrera del ventrículo derecho (onda R alta, única en V_1 y V_2, y onda T, negativa hasta V_5).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

y la localización del defecto, las lesiones asociadas y la repercusión en cavidades derechas. La ecocardiografía transesofágica es la ventana más adecuada para estudiar los bordes y la localización del defecto en los candidatos a cierre percutáneo. En el 5%-10% de los pacientes puede aparecer hipertensión pulmonar por enfermedad vascular pulmonar (EVP), de forma preferente en mujeres. El cateterismo cardíaco puede ser necesario en estos pacientes.

Pronóstico y tratamiento

El cierre quirúrgico o percutáneo está indicado en CIA de gran tamaño ($\dot{Q}p/\dot{Q}s > 1,5$) con RVP menores de 5 UW. Puede considerarse el cierre si se sospecha embolia paradójica o cuando, con RVP mayor de 5 UW, la presión pulmonar es menor que 2/3 de la presión sistémica. La mortalidad quirúrgica no supera el 2% y los resultados son excelentes, incluso en la quinta o sexta década de la vida. En la actualidad es posible el cierre percutáneo del defecto «tipo *ostium secundum*» mediante la colocación de dispositivos de doble disco o paraguas autoexpandibles. La historia posquirúrgica muestra que la expectativa de vida es normal si la intervención quirúrgica se realizó antes de los 25 años y la presión pulmonar era normal en aquel momento. Los pacientes operados después de los 40 años, sin embargo, pueden presentar arritmias auriculares (la prevalencia de fibrilación auricular es del 50% pasados los 60 años), embolia cerebral (causa del 30% de los fallecimientos tardíos), insuficiencia cardíaca debida a la persistencia de la disfunción ventricular o a defectos residuales (disfunción de la válvula mitral, drenajes anómalos).

COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR

La CIV es el defecto cardíaco congénito más frecuente (25%-30% de las cardiopatías congénitas como defecto aislado). Pueden ser de diferentes tamaños y ubicarse en cualquier área del tabique interventricular (fig. 61-4). En los lactantes son más frecuentes las CIV musculares, que se cierran espontáneamente. Sin embargo, en adultos son más frecuentes los defectos perimembranosos.

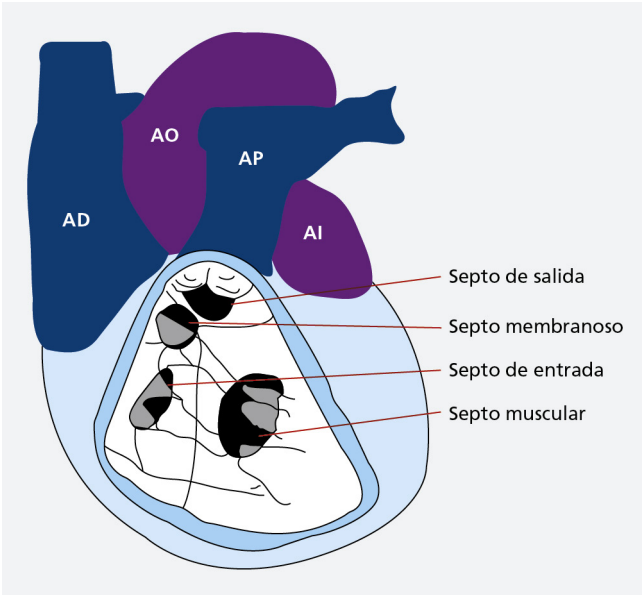


Figura 61-4 Tipos de comunicación interventricular (CIV) según su localización anatómica en el septo interventricular. Septo de entrada entre las válvulas tricúspide y mitral (3%-5% de las CIV); septo muscular o trabecular que separa los cuerpos de los ventrículos derecho e izquierdo (5%-20% de las CIV); septo de salida (3%-5% de las CIV); septo membranoso (~80% de las CIV). El septo membranoso está dividido por la valva septal de la válvula tricúspide. Esta valva desempeña un papel importante en el cierre «espontáneo» de una CIV membranosa. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; Ao: aorta; AP: arteria pulmonar.

Fisiopatología

En una CIV pequeña se transmite muy poca o nada de la presión sistólica ventricular izquierda al ventrículo derecho, por lo que existe un importante gradiente sistólico de presión interventricular *(CIV restrictiva).* Si el defecto es amplio, la presión sistólica ventricular izquierda se transmite totalmente al ventrículo derecho *(CIV no restrictiva);* y, como ocurre también en el nivel arterial, la RVP es generalmente el regulador más importante de la magnitud del cortocircuito de I-D. Cuando la presión sistólica se transmite a los vasos pulmonares, puede ocurrir un engrosamiento de la túnica media y de la íntima arteriolar que provoca un aumento de la RVP. Este proceso puede progresar a hialinización y fibrosis y eventualmente a trombosis arteriolar que lleva a la EVP. La RVP alcanza valores tan elevados que minimiza e, incluso, invierte la dirección del cortocircuito, para producir cianosis, lo que constituye el *síndrome de Eisenmenger*.

Cuadro clínico

La CIV restrictiva es asintomática. Su diagnóstico se basa en la auscultación de un soplo pansistólico rudo, intenso, con frémito en el tercer y el cuarto espacio intercostal, que se irradia horizontalmente. La CIV no restrictiva puede provocar insuficiencia cardíaca grave, sobre todo durante el segundo o el tercer mes de vida. Cuando el cortocircuito es relevante, aparece en el ECG la imagen típica del crecimiento biventricular, con R altas o bloqueo incompleto de rama derecha en precordiales derechas y qR altas en izquierdas. La aparición de hipertensión pulmonar acentúa el voltaje de las ondas R y la negatividad de las ondas T en las derivaciones derechas y suprime las ondas Q de las izquierdas. En la CIV grande hay cardiomegalia biventricular y plétora pulmonar en la radiografía de tórax. El ecocardiograma permite el diagnóstico e informa sobre número, localización y tamaño del defecto, sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo y presión sistólica pulmonar. El cateterismo cardíaco es útil para definir el estado de la circulación pulmonar: la presión arterial pulmonar, las RVP y la relación $\dot{Q}p/\dot{Q}s$. En casos de indicación quirúrgica dudosa es imperativo el estudio de reversibilidad de la hipertensión pulmonar.

Historia natural y complicaciones

En el 25% de los casos puede ocurrir cierre espontáneo del defecto septal antes de la pubertad. En ocasiones, la falta del soporte del tabique interventricular facilita el prolapso de las sigmoides aórticas y la aparición de una insuficiencia aórtica progresiva que suele iniciarse en la adolescencia y puede ser grave a los 20 años *(síndrome de Laubry).* El impacto del *jet* en el endocardio del ventrículo derecho puede dar lugar a la aparición de un *ventrículo derecho bicameral.* Menos frecuentemente ocurre la *estenosis subaórtica fija.* Ambas lesiones se caracterizan por ser cardiopatías de desarrollo posnatal y curso clínico progresivo. Otro problema es el riesgo de endocarditis infecciosa, seis veces más frecuente que en la población general.

Tratamiento

La intervención quirúrgica está indicada en niños mayores y en adultos con síntomas atribuibles al cortocircuito de I-D ($\dot{Q}p/\dot{Q}s$ de 1,5-2:1); en asintomáticos con sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo y siempre que la presión pulmonar o las RVP, basales o con vasodilatadores de tipo óxido nítrico, sean inferiores a los 2/3 de las sistémicas. Se contempla también el cierre en caso de una CIV complicada (insuficiencia aórtica, VD bicameral o endocarditis). Los casos de síndrome de Eisenmenger son inoperables. El cierre quirúrgico puede realizarse con una mortalidad quirúrgica muy baja y excelentes resultados a largo plazo. El bloqueo AV completo es una complicación postoperatoria que ocurre principalmente en pacientes añosos y puede requerir implantación de marcapasos definitivo. El cierre percutáneo puede reservarse para los casos con alto riesgo quirúrgico.

CANAL AURICULOVENTRICULAR COMPLETO

Ocurre por una anomalía en el desarrollo embrionario de los cojinetes endocárdicos, que forman las válvulas AV y las porciones adyacentes de ambos tabiques. En la *forma completa* existe un defecto septal en la

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

crux cordis, que se extiende al septo interauricular e interventricular; se caracteriza por la presencia de un anillo y una válvula AV común. En la *forma parcial* los dos orificios AV, derecho e izquierdo, se separan y el defecto septal puede afectar sólo al septo interventricular de entrada o al septo interauricular. En esta anomalía, existe una secuencia de activación anormal de los ventrículos. Esta se manifiesta en el ECG característicamente como un hemibloqueo anterior izquierdo del haz de His y/o bloqueo AV de primer grado. El 35% de estos defectos corresponden a síndrome de Down, cifra que se eleva al 75% si se consideran sólo los casos de canal AV completo. También el desarrollo de hipertensión pulmonar y síndrome de Eisenmenger es más frecuente en esta población.

DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE

Si persiste tras el nacimiento, el conducto arterioso (DAP) se convierte en una fístula arteriovenosa que manda la sangre a los pulmones durante todo el ciclo cardíaco. Constituye el 10% de las cardiopatías congénitas y es particularmente frecuente en los recién nacidos pretérmino y en el 30%-40% de los de bajo peso. La coartación de la aorta, la CIV o la EP valvular o distal son anomalías asociadas frecuentes. Puede tratarse de un *ductus* silente o diagnosticarse por la auscultación de un soplo continuo o sistodiastólico típico (*soplo de Gibson* o «en maquinaria»), en la zona alta infraclavicular izquierda. Finalmente, un *ductus* de gran tamaño no reparado puede evolucionar hacia el síndrome de Eisenmenger: aparece cianosis diferencial alrededor de los 5 años, que clásicamente se limita a los miembros inferiores. En estos casos, el cierre del defecto está contraindicado.

OBSTRUCCIÓN CONGÉNITA DEL CORAZÓN IZQUIERDO

Son aquellas lesiones que se extienden desde el tracto de salida ventricular izquierdo anatómico hasta la porción descendente del arco aórtico e impiden o dificultan la dinámica normal de la eyección ventricular izquierda. Pueden localizarse en el nivel valvular, subvalvular o supravalvular y la obstrucción puede ser total (atresia) o parcial (estenosis).

En casos de atresia o estenosis muy grave, los patrones de flujo aberrante que se producen durante la vida intrauterina alteran el desarrollo estructural y funcional normal del corazón izquierdo (*síndrome del corazón izquierdo hipoplásico* [SCIH]). Por ejemplo, una atresia mitral puede impedir el desarrollo normal del ventrículo, la válvula aórtica y la aorta ascendente. Es absolutamente necesaria la presencia de un cortocircuito de I-D (CIA o *ductus*) para mantener un gasto cardíaco suficiente y garantizar la supervivencia posnatal. La historia natural se caracteriza por una rápida y alta mortalidad; es superior al 80% en el primer mes de vida. En estos pacientes, la reparación biventricular no es posible. La intervención de Norwood (fig. 61-5) establece una comunicación no restrictiva entre el ventrículo derecho (funcionalmente único) y una neoaorta creada con un gran parche, asegura el retorno venoso pulmonar, libre de obstrucción, a través de una CIA amplia, y establece una fístula sistémico-pulmonar que regula el flujo pulmonar. Esta operación permite que más pacientes con SCIH logren llegar a la derivación cavo-pulmonar (intervención de Fontan), que es la vía final común del ventrículo único.

En el extremo opuesto del espectro está la válvula aórtica bicúspide (VAB), que afecta al 1%-2% de la población general y que se ha relacionado con mutaciones en el gen *NOTCH1*. Se caracteriza por la fusión entre dos de los tres velos de la válvula aórtica. La mayoría son normofuncionantes al nacimiento, pero pueden desarrollar a lo largo de la vida adulta complicaciones valvulares (estenosis, insuficiencia o endocarditis) o de la pared aórtica (aneurismas de aorta ascendente) que pueden obligar al tratamiento quirúrgico.

En los casos de estenosis valvular (por VAB o, con menor frecuencia, por válvula unicúspide), las cavidades que anteceden a la obstrucción elevan su presión para mantener el gasto cardíaco. En el ventrículo izquierdo ocurre hipertrofia de paredes y reducción de la distensibilidad secundarias a la sobrecarga de presión. Esto aumenta la presión diastólica, que se transmite retrógradamente a aurícula y venas pulmonares. La semiología clínica, la historia natural, el diagnóstico y la valoración de la gravedad de la estenosis valvular aórtica congénita son superponibles a la estenosis aórtica de etiología adquirida. El tratamiento en niños se realiza mediante valvuloplastia percutánea o comisurotomía quirúrgica, pero en adultos casi siempre es necesaria la sustitución protésica de la válvula.

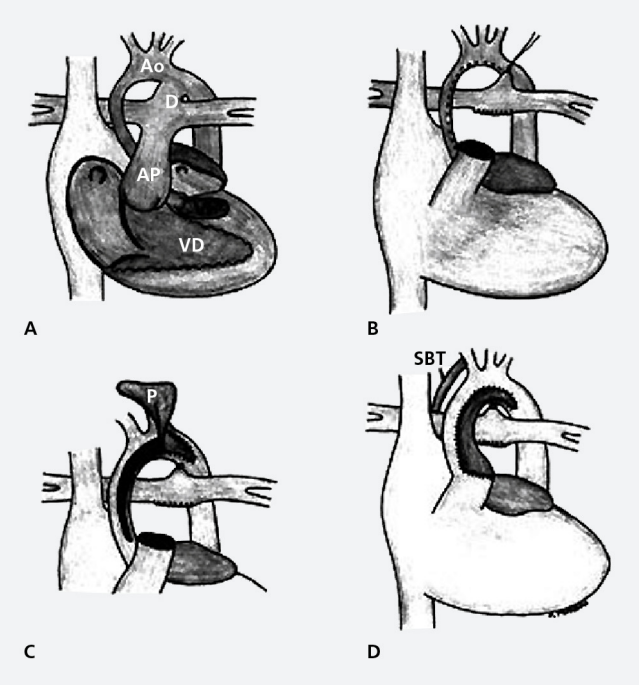


Figura 61-5 Operación de Norwood clásica. **A.** Hipoplasia de corazón izquierdo con atresia mitral y aórtica, donde el flujo en la aorta (Ao) depende del *ductus* (D). **B.** Sección de arteria pulmonar (AP) con desconexión de ramas pulmonares. **C.** Ampliación del arco aórtico con un gran parche. **D.** Anastomosis entre la arteria pulmonar proximal, el *ductus* y la neoaorta, y construcción de *shunt* de Blalock-Taussig (SBT). P: parche de homoinjerto; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

ESTENOSIS SUBAÓRTICA

Es una lesión de carácter fijo y etiología congénita, que puede ser localizada (membrana fibrosa o rodete fibromuscular) o tuneliforme. Se presenta como una lesión primaria o se asocia frecuentemente con otras malformaciones congénitas, entre ellas la CIV (35%). Constituye una cardiopatía singular por varias razones: a) se considera actualmente una cardiopatía adquirida de desarrollo posnatal, y b) se trata de una lesión de carácter progresivo durante la infancia, la adolescencia e incluso la vida adulta. El ritmo de progresión de la enfermedad es variable: la obstrucción es a menudo rápidamente progresiva en la infancia y tiene una clara tendencia a la recurrencia después de la intervención quirúrgica. Al contrario que en los niños, progresa lentamente en el adulto joven y se acelera de nuevo después de la quinta década de la vida. La insuficiencia valvular aórtica constituye la complicación más frecuente de los pacientes con estenosis subaórtica, intervenidos o no, y se relaciona con la gravedad de la obstrucción. La reparación quirúrgica se indica con gradientes superiores a 30-50 mm Hg, según la edad del paciente, pero nunca para prevenir la progresión de la insuficiencia aórtica.

ESTENOSIS AÓRTICA SUPRAVALVULAR

Representa menos del 7% de todas las formas fijas de obstrucción del tracto de salida del VI. Su desarrollo se ha asociado con una mutación del gen de la elastina en el cromosoma 7q11.23. Suele ocurrir como parte del síndrome de Williams-Beuren y puede asociarse a hipoplasia de toda la aorta, afección del *ostium* coronario o estenosis de ramas principales de la aorta o las arterias pulmonares. Puede presentar tres tipos anatómicos: a) diafragma fibroso localizado en la unión sinotubular;

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

b) deformidad en reloj de arena, más frecuente, o c) estenosis difusa de la aorta ascendente. Las indicaciones de la reparación quirúrgica son similares a las de la estenosis aórtica valvular o subvalvular.

COARTACIÓN DE AORTA

La coartación de aorta (CoAo) es una constricción de la luz de la aorta, situada inmediatamente después del origen de la arteria subclavia izquierda, en el punto de inserción del conducto arterioso. Supone el 7%-9% de las cardiopatías congénitas e incide más en varones. La asociación con VAB, valvulopatía mitral congénita o CIV es frecuente. Pueden existir alteraciones estructurales de la capa media en la aorta que continúan presentes, y esto es muy importante, a pesar del tratamiento con éxito de una CoAo en la infancia.

Cuadro clínico y diagnóstico

En el primer año de vida, cuando la circulación colateral aún no está bien desarrollada, los pacientes pueden presentar insuficiencia cardíaca grave. La circulación colateral se desarrolla en las arterias subclavias, axilares, mamarias internas y sus ramas intercostales, y contribuye a mantener la perfusión de la mitad inferior del organismo. Aunque algunos pacientes pueden tener cefaleas, epistaxis, frialdad y claudicación con el ejercicio en las extremidades inferiores, la mayoría pueden permanecer asintomáticos durante varias décadas y no diagnosticarse hasta la vida adulta. En general, el adulto se presenta con soplo o, muy frecuentemente, con hipertensión arterial en las extremidades superiores, refractaria al tratamiento médico. La sospecha clínica inicial basada en la existencia de pulsos femorales débiles y retrasados, diferencia tensional de los miembros superiores e inferiores mayor de 20 mm Hg y soplo, junto con grados variables de hipertrofia ventricular izquierda en el ECG y la radiología torácica, puede confirmarse mediante ecocardiografía.

El *estudio radiológico* se caracteriza por: a) las erosiones de las costillas *(signo de Röesler)* producidas por la circulación colateral, particularmente evidente en el arco posterior de la tercera a la quinta costillas, y b) un botón aórtico anormal, rectificado («imagen en chimenea») o en forma de doble arco producido por la dilatación pre- y postestenótica *(«signo del 3»)*. El ecocardiograma permite confirmar el diagnóstico y la gravedad de la obstrucción y comprobar si existe valvulopatía aórtica o mitral (insuficiencia, válvula en paracaídas) e hipertrofia ventricular. No obstante, la resonancia magnética se considera actualmente en el adulto el método no invasivo de elección para planear el tratamiento quirúrgico y/o endovascular (fig. 61-6).

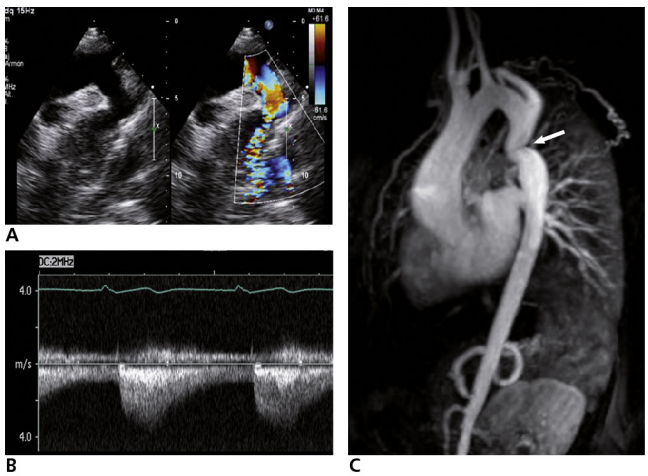


Figura 61-6 Coartación de aorta. **A.** Flujo turbulento en el istmo aórtico con patrón de mosaico en color (observado desde ventana supraesternal). **B.** La ecocardiografía Doppler permite valorar la gravedad: una velocidad sistólica máxima de 3,2 m/s y la persistencia de flujo en diástole apuntan a una coartación grave. **C.** Angio-RM de aorta en tres dimensiones con contraste de gadolinio, que muestra la localización y extensión de la estenosis *(flecha),* las dimensiones de la aorta pre- y poscoartación y la circulación colateral.

Pronóstico

La esperanza media de vida de un paciente con CoAo no reparada es de 35 años. Sin intervención se produce un progresivo aumento de la mortalidad a partir de la tercera década y sólo el 20% de los pacientes estarían vivos a partir de los 50 años. Las complicaciones cardiovasculares tardías incluyen: a) las de la hipertensión arterial, que son hipertrofia e insuficiencia cardíaca izquierda (28%) y enfermedad arterial coronaria prematura; b) accidentes cerebrovasculares (12%), facilitados por la frecuente asociación con aneurismas congénitos del polígono de Willis; c) complicaciones de la pared aórtica de tipo aneurismas o disección (21%), principalmente cuando se asocia una VAB; d) la endocarditis infecciosa (18%), y e) el desarrollo de estenosis valvular aórtica sobre una válvula bicúspide.

Tratamiento

Todos los pacientes deben ser intervenidos mediante resección quirúrgica o angioplastia percutánea, con o sin implantación de un *stent*. El momento ideal se sitúa entre 1 y 5 años, para evitar la persistencia de la hipertensión y reducir el riesgo de recoartación. La intervención quirúrgica tiene una mortalidad inferior al 2%, pero es del 5%-10% en los adultos y la hipertensión residual en reposo o durante el ejercicio es del orden del 30%-50%. El tratamiento endovascular es el de elección en las complicaciones, como en la recoartación (persistencia de un gradiente mayor de 20 mm Hg o hipertensión arterial con estenosis angiográfica, es decir, una reducción del calibre del vaso superior al 50% con respecto al calibre del vaso normal), disección o aneurismas (5%).

ESTENOSIS VALVULAR PULMONAR

La estenosis congénita de la válvula pulmonar tiene una forma muy característica en «cúpula» y se presenta preferentemente en las mujeres, con la embriopatía rubeólica y en el síndrome de Noonan.

Fisiopatología

La estenosis puede ser ligera (gradiente máximo menor de 36 mm Hg), moderada (36-60 mm Hg) o grave (superior a 60 mm Hg), y la presión del ventrículo derecho puede ser inferior, igual o superior a la sistémica, dado que el tabique interventricular se encuentra intacto. En presencia de CIA, puede aparecer cortocircuito D-I y cianosis (*trilogía de Fallot*).

Cuadro clínico

La mayoría de los pacientes son asintomáticos y la estenosis valvular pulmonar se descubre casualmente por la auscultación de un soplo sistólico de eyección, romboidal, parecido al de la estenosis aórtica, rudo, intenso, casi siempre con frémito, en los focos de la base y se irradia al cuello. Si la estenosis es grave pueden aparecer disnea, fatiga y síncopes de esfuerzo o un cuadro de insuficiencia cardíaca. La aparición de un galope auricular y una onda *a* prominente en el pulso yugular, que refleja la contracción enérgica de la aurícula, es un signo de estenosis grave e hipertrofia ventricular. La radiología torácica es muy característica (fig. 61-3 B). El *ECG* orienta acerca de la gravedad de la estenosis. En los casos ligeros, la altura de la onda R en V_1 es inferior a 10 mm o aparece un bloqueo incompleto de rama derecha con R-R'. Cuando la estenosis es importante aparecen ondas R altas en precordiales derechas y ondas T negativas que pueden extenderse más allá de V_1. Las ondas P son de tipo *pulmonale* (v. fig. 61-3 B). La ecocardiografía Doppler constituye el método de elección para estimar la gravedad del gradiente transvalvular.

Tratamiento

La valvuloplastia percutánea con balón está indicada en pacientes sintomáticos con un gradiente superior a los 30 mm Hg y en los asintomáticos con gradiente superior a los 40 mm Hg. La recurrencia de la estenosis es muy rara en el adulto (inferior al 5%-10%). La insuficiencia valvular residual es frecuente y la sustitución valvular pulmonar puede ser necesaria a los 25-30 años de evolución posquirúrgica.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS CIANÓTICAS

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS CIANÓTICAS CON FLUJO PULMONAR AUMENTADO (PLÉTORA)

Transposición de grandes arterias

La transposición de grandes arterias (TGA) se caracteriza por una discordancia ventriculoarterial. La sangre desaturada, que retorna por las venas cavas a la aurícula derecha, vuelve a la aorta, que se origina en el ventrículo derecho, sin haber pasado por la circulación pulmonar. La sangre oxigenada, que retorna por las venas pulmonares a la aurícula izquierda, vuelve a dirigirse a los pulmones a través de la arteria pulmonar, que se origina en el ventrículo izquierdo. Así se producen dos circuitos independientes y paralelos. Como lesiones más frecuentemente asociadas destacan la CIV, la EP, el *ductus* permeable y la CIA. Estas dos últimas son esenciales para la supervivencia inmediatamente después del nacimiento. En ausencia de EP, el flujo pulmonar está normal o aumentado, con lo que puede desarrollarse congestión e incluso edema pulmonar.

Cuadro clínico y diagnóstico. Las manifestaciones clínicas son disnea y cianosis desde el nacimiento, retraso en el crecimiento e insuficiencia cardíaca congestiva. En la auscultación cardíaca el segundo ruido cardíaco es intenso en la base, debido a que la válvula aórtica está muy próxima a la pared torácica. Puede parecer único, debido a la situación posterior más lejana de la válvula pulmonar con escasa transmisión del componente pulmonar del segundo ruido. Existe un soplo sistólico corto, de intensidad II/IV en casos de septo intacto, y soplo sistólico largo de intensidad III-IV/IV, en casos de CIV o EP. El electrocardiograma suele ser normal al nacimiento pero posteriormente se desarrollan signos típicos de hipertrofia del corazón derecho (fig. 61-7). En los pacientes con grandes CIV o *ductus,* se puede encontrar alguna manifestación de hipertrofia del ventrículo izquierdo. La radiografía de tórax muestra morfología ovoide de la silueta cardíaca con un pedículo vascular estrecho y aumento de la vascularización pulmonar. La eco-2D y Doppler es fundamental para el diagnóstico de la malposición de grandes arterias y la discordancia ventriculoarterial. El cateterismo diagnóstico en principio no es necesario hoy en día.

Tratamiento. La creación o ampliación de una CIA con catéter balón (atrioseptostomía de Rashkind) es el procedimiento más sencillo para aumentar la mezcla intracardíaca de sangre venosa y arterial en las primeras 48 h de vida. Existen varias correcciones quirúrgicas; en la reparación fisiológica (técnica de Mustard o Senning), hoy en día en desuso, se deriva el retorno venoso sistémico al ventrículo izquierdo y el retorno venoso pulmonar al ventrículo derecho (v. fig. 61-7). Por tanto, el ventrículo anatómicamente derecho permanece como ventrículo sistémico. El tratamiento de elección actualmente es la corrección quirúrgica anatómica (Jatene) en los primeros días de vida (de los 4 a los 12-15 días). Consiste en reconectar los grandes vasos con sus ventrículos correspondientes (la aorta con el VI y la pulmonar con el VD) y reimplantar las arterias coronarias en la neoaorta.

Historia posquirúrgica. Sin intervención, la mayoría de los niños con TGA simple fallecen en los 3 primeros meses de vida y el 90%, en el primer año de vida. La asociación de CIV, o mejor, de una CIA o CIV + EP, mejora algo más la evolución precoz. En la evolución postoperatoria de la reparación fisiológica, como en la *transposición congénitamente corregida de grandes arterias (ccTGA),* aparece dilatación y disfunción del ventrículo derecho sistémico e insuficiencia de la válvula AV. Esto es causa de insuficiencia cardíaca y muerte súbita en el adulto joven. Además, pueden presentarse obstrucciones o cortocircuitos residuales en la septación de los canales creados quirúrgicamente en las aurículas, que pueden requerir en ocasiones intervenciones percutáneas y arritmias auriculares o disfunción del nodo sinusal postoperatorias. Con la corrección quirúrgica anatómica precoz el pronóstico es excelente para los casos con TGA simple y TGA más CIV, pero hay que vigilar la aparición de alteraciones coronarias, EP o dilatación de la neorraíz aórtica.

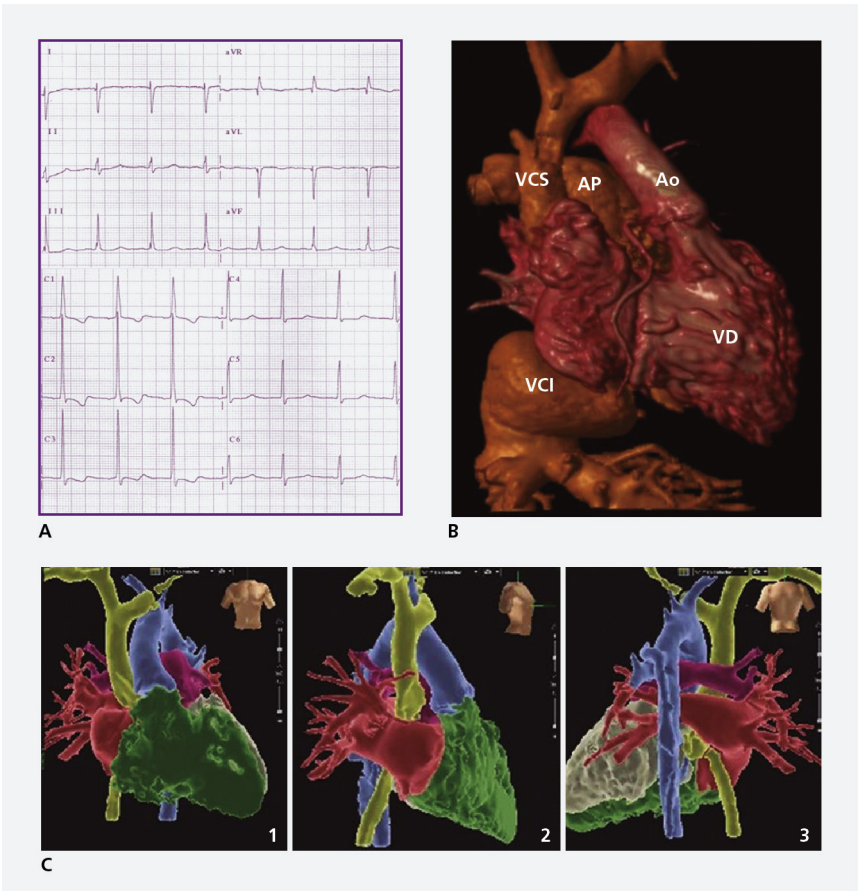


Figura 61-7 Paciente adulto con transposición de grandes arterias. El ECG **(A)** muestra una onda P sinusal de baja amplitud y una desviación marcada del eje QRS a la derecha. Hay una onda R dominante en derivaciones anteroseptales e inversión de onda T (V_1-V_3), reflejo de la localización anterior del ventrículo derecho sistémico. **B.** Reconstrucción volumétrica mediante RM de un caso de transposición completa de grandes arterias, que pone de manifiesto la característica *discordancia ventriculoarterial:* la aorta, que se origina en el infundíbulo del ventrículo sistémico anatómicamente derecho, típicamente se sitúa en la posición anterior **(B)** respecto a la arteria pulmonar que se sitúa posterior. **C.** Mapa electroanatómico de un caso de corrección fisiológica de tipo Senning en una vista anterior *(1),* lateral derecha *(2)* y posterior *(3).* En *amarillo,* la reconducción del retorno venoso sistémico al ventrículo izquierdo *(blanco),* en posición subpulmonar. En *rojo,* reconducción del retorno venoso pulmonar al ventrículo derecho *(verde),* en posición subaórtica. En *azul,* la aorta, y en *morado,* la arteria pulmonar (morado). Ao: aorta; AP: arteria pulmonar; VCI: vena cava inferior; VCS: vena cava superior; VD: ventrículo derecho.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS CIANÓTICAS CON FLUJO PULMONAR REDUCIDO (ISQUEMIA)

En este grupo se encuentran todos los defectos cardíacos simples o complejos asociados a un aumento de las RVP o a una obstrucción valvular o subvalvular al flujo pulmonar en los que un defecto septal permite el cortocircuito de D-I. Así, esta fisiopatología es común para un defecto simple como una CIA con estenosis valvular pulmonar grave, como para un complejo ventrículo único con malposición de grandes arterias y atresia de la válvula pulmonar.

Lesiones obstructivas a la salida ventricular: tetralogía de Fallot

Constituye la cardiopatía cianótica más frecuente después del primer año de vida. Se caracteriza por la asociación de cuatro elementos (tetralogía): 1) *obstrucción a la salida del ventrículo derecho (VD),* generalmente infundibular; 2) *CIV* amplia; 3) *cabalgamiento de la aorta* sobre el defecto interventricular, y 4) *hipertrofia del VD.* Puede acompañarse de otras malformaciones: a) arco aórtico a la derecha (25%); b) vena cava superior izquierda; c) CIA (pentalogía de Fallot); d) insuficiencia aórtica; e) agenesia de la válvula pulmonar con insuficiencia pulmonar; f) ausencia o estenosis de las ramas pulmonares, y g) anomalías en el origen y distribución de las arterias coronarias, que atraviesan el infundíbulo y pueden dificultar la corrección quirúrgica.

Fisiopatología

Los dos ventrículos presentan una amplia comunicación entre sí a través de la CIV y las presiones se igualan (ventrículo único funcional). Los ventrículos se vacían preferentemente en la aorta (cortocircuito venoarterial) o en la arteria pulmonar, según la importancia de la EP. Esto determina las manifestaciones clínicas. Se distinguen tres variedades de tetralogía de Fallot: a) *rosada* o *acianótica,* con estenosis ligera que no impide que exista cortocircuito de I-D; b) *clásica* o *cianótica,* con flujo pulmonar reducido y cortocircuito de D-I importante, y c) *extrema* o *seudotruncus,* con atresia pulmonar y cianosis intensa, cuya circulación pulmonar se mantiene gracias a la circulación bronquial.

Cuadro clínico

El paciente presenta cianosis y disnea de esfuerzo desde el nacimiento o antes del primer año de vida. Otras manifestaciones son hipodesarrollo físico y acropaquías. Después de un esfuerzo, es característico que adopten la posición en cuclillas. Con esta maniobra aumentan las resistencias sistémicas y reducen el cortocircuito D-I, con lo que mejora la saturación. Pueden presentar crisis hipóxicas, con gran riesgo para la vida. Es característica la auscultación de un segundo ruido intenso y único, un soplo sistólico de la estenosis infundibular y el soplo continuo de la circulación colateral bronquial. El ECG es similar al de la estenosis valvular, con ondas T negativas en precordiales derechas que se limitan a V_1, pues la sobrecarga del ventrículo derecho nunca excede la presión sistémica. En la radiografía de tórax sorprende la ausencia de cardiomegalia. El arco medio pulmonar es normal o cóncavo, por falta de dilatación postestenótica de la pulmonar. El arco aórtico a la derecha es un signo adicional muy sugestivo. El ecocardiograma es diagnóstico y permite diferenciar la tetralogía de otras malformaciones cianóticas.

Tratamiento

El tratamiento de elección es la corrección total temprana, preferentemente durante el primer año. Esta consiste en cerrar la CIV y liberar la salida del ventrículo derecho, lo que puede requerir resección del infundíbulo y/o ampliación del anillo pulmonar con un parche. Esto último puede generar una insuficiencia pulmonar libre. En lactantes demasiado pequeños para reparación intracardíaca pueden ser necesarias intervenciones paliativas precoces para mantener el flujo pulmonar. La intervención paliativa incluye fístulas sistémico-pulmonares (entre la arteria subclavia y la arteria pulmonar) y valvulotomía pulmonar.

Evolución posquirúrgica

Sólo el 11% de los pacientes sobreviven hasta los 20 años sin cirugía. Durante la vida adulta, en el paciente operado los problemas clínicos relacionados con la intervención quirúrgica más importantes son la insuficiencia valvular pulmonar, la disfunción del ventrículo derecho, las arritmias, auriculares y ventriculares y la muerte súbita. Otros problemas son estenosis residual de ramas pulmonares y dilatación de aorta ascendente, que puede ocasionar insuficiencia de la válvula aórtica. En ocasiones ocurre también disfunción del ventrículo izquierdo, cuyo origen es multifactorial. Aunque es de esperar una supervivencia del 90% a los 30 años, pueden ser necesarias reintervenciones, quirúrgicas o percutáneas, para tratar estas lesiones residuales y secuelas de la cirugía y las complicaciones postoperatorias.

Aumento de resistencias vasculares pulmonares: síndrome de Eisenmenger

Se define como una comunicación sistémico-pulmonar, *con cortocircuito bidireccional o predominante de derecha-izquierda,* con $\dot{Q}p/\dot{Q}s$ inferior a 1, secundario a la aparición de *hipertensión pulmonar* (aumento de las RVP). En la actualidad es, junto con la tetralogía, la cardiopatía congénita cianótica más frecuente en los adultos. Su causa puede ser un defecto pretricuspídeo (CIA, drenaje venoso pulmonar anómalo total, aurícula única) o postricuspídeo (canal AV completo, CIV, conducto arterioso, *truncus,* ventrículo único o transposición de grandes vasos). La aparición del síndrome suele ser tardía en los defectos pretricuspídeos (alrededor de los 25 años). En los postricuspídeos, habitualmente asociados a cardiopatías complejas, el cuadro puede aparecer ya en los primeros años de vida y la supervivencia es corta.

Cuadro clínico

Las manifestaciones principales son: a) cianosis de aparición gradual; b) disnea y angina de esfuerzo; c) síncopes de esfuerzo, dado que el gasto cardíaco es fijo y no aumenta con el ejercicio; d) hemoptisis, causadas por la rotura de las pequeñas lesiones angiomatosas pulmonares o los infartos de pulmón por trombosis locales o embolias; e) síndrome de hiperviscosidad, secundario a la eritrocitosis compensadora, que puede producir cefaleas intensas cuando el hematocrito es muy alto, y f) insuficiencia cardíaca derecha, que es rara antes de los 30 años. Como todos los pacientes con cianosis crónica, los afectados son propensos a padecer problemas debidos a: a) poliglobulia progresiva y hematocrito elevado, con riesgo de trombosis pulmonar o cerebral; b) anemia ferropénica, que agrava la hipoxia; c) endocarditis infecciosa, y d) embolia paradójica, que puede originar un infarto o absceso cerebral.

Pronóstico y tratamiento

Dado que es un cuadro irreversible, el tratamiento es fundamentalmente sintomático. Si el síndrome de hiperviscosidad lo requiere y el hematocrito es superior al 65%, puede indicarse flebotomía. Deben evitarse la hipotensión, la hipovolemia, los cambios bruscos de temperatura o altitud, los antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes, salvo que se esté en presencia de embolia o de fibrilación auricular, así como el embarazo. Los pacientes pueden tener una vida prolongada si están bien controlados y pueden sobrevivir hasta la cuarta o quinta década; la muerte súbita, las hemorragias y la insuficiencia cardíaca son las causas más frecuentes de muerte. En la actualidad han aparecido nuevas formas de tratamiento con vasomoduladores pulmonares, que han demostrado beneficio en la calidad de vida, la clase funcional y la supervivencia de los pacientes. Estos incluyen antagonistas de los receptores de la endotelina (bosentán), análogos de prostaciclina (epoprostenol y treprostinil) o inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafilo). Finalmente, existe la posibilidad del trasplante, ya sea cardiopulmonar o sólo pulmonar, con la concomitante reparación cardíaca del cortocircuito.

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS CIANÓTICAS CON MEZCLA TOTAL

Ventrículo único. Circulación de Fontan

Hay varias anomalías que se engloban funcionalmente bajo la denominación *de ventrículo único:* ventrículo único de doble entrada (ambas aurículas se conectan a un solo ventrículo a través de dos válvulas AV o una válvula AV común), atresia tricuspídea (la válvula tricúspide no existe y el VD es hipoplásico), estenosis o atresia mitral (SCIH), canal AV con ventrículos desequilibrados (en que uno de ellos es hipoplásico) y heterotaxias (síndromes complejos en que además del corazón están afectados las vísceras abdominales).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

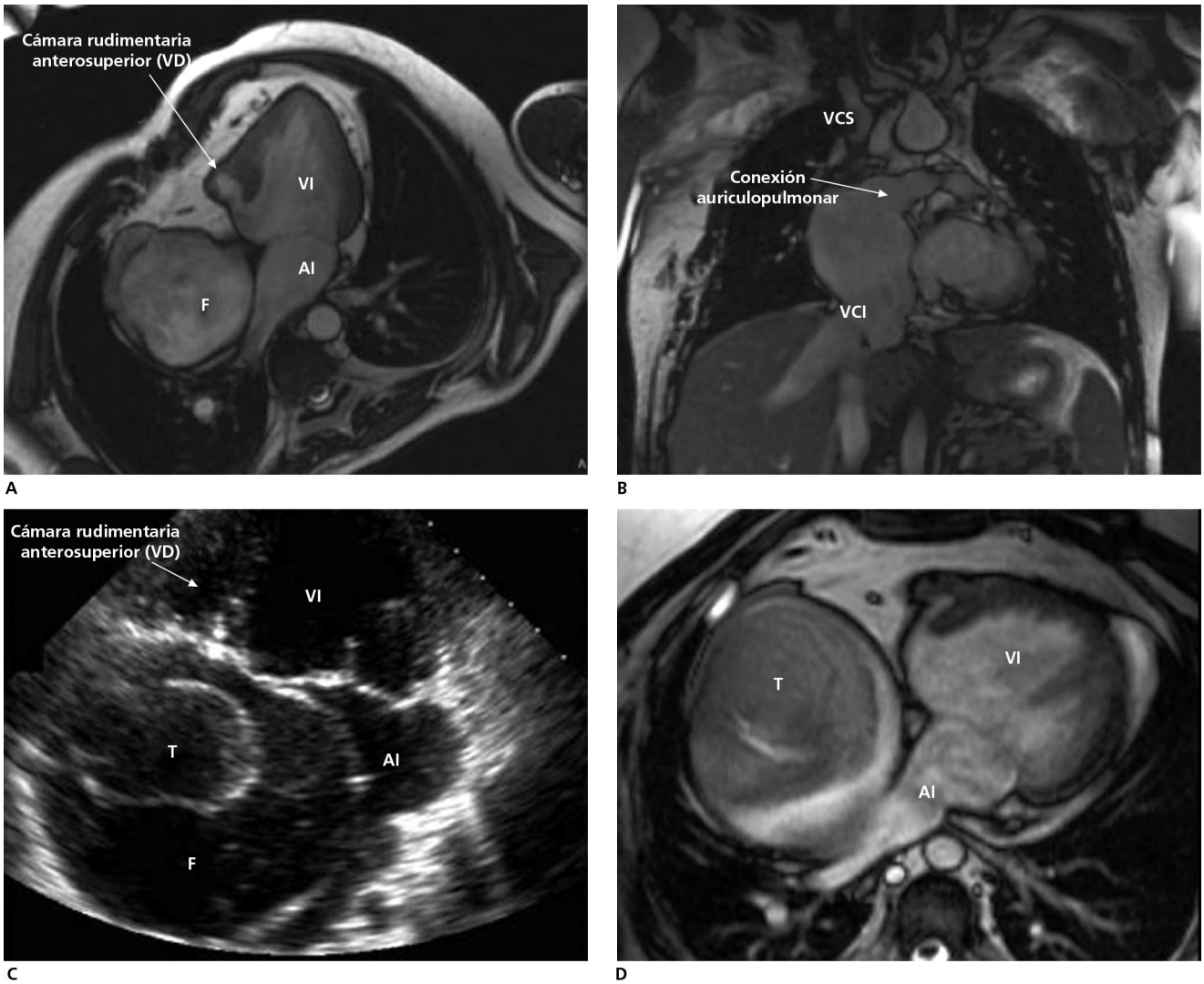


Figura 61-8 RM en la atresia tricuspídea operada en la infancia con técnica de Fontan intracardíaco. **A.** Se observa un ventrículo único de morfología izquierda (VI) y una cámara rudimentaria anterosuperior que corresponde al ventrículo derecho (VD) hipoplásico conectado con el VI a través de una comunicación interventricular. Circulación de Fontan (F). **B.** En la imagen coronal se observa la conexión de la aurícula derecha con la arteria pulmonar. **C** y **D.** Imágenes ecocardiográficas y de RM de un paciente adulto con atresia tricuspídea intervenida con técnica de Fontan con trombosis intracavitaria (T). AI: aurícula izquierda; VCI: vena cava inferior; VCS: vena cava superior.

Existen varias situaciones posibles:

- *Tracto de salida pulmonar no restrictivo.* Al existir mezcla total sin obstrucción al flujo pulmonar existe hiperflujo pulmonar, que resulta en mayor retorno pulmonar que sistémico, por lo que la mezcla entre los retornos venosos resulta en saturaciones sistémicas sobre el 80% e incluso en torno al 90%. Las manifestaciones clínicas, además de la cianosis, son similares a las de un cortocircuito de I-D e, incluso, pueden desarrollar fisiología Eisenmenger.
- *Tracto de salida pulmonar moderadamente restrictivo y circulación balanceada,* ya sea por EP o por la realización de un cerclaje quirúrgico de la arteria pulmonar *(banding).* Ambas situaciones disminuyen la presión y el flujo pulmonar, pero incrementan el grado de cianosis.
- *Tracto de salida muy restrictivo e intervención quirúrgica paliativa en la infancia* (fístula sistémico-pulmonar), que mejore el flujo pulmonar cuando la EP es muy grave y la cianosis es demasiado acusada.
- *Intervención quirúrgica paliativa en la infancia* de tipo conexión de la vena cava superior con la arteria pulmonar derecha *(operación de Glenn)* y/o conexión total del retorno venoso sistémico, procedente de las venas cavas, a la arteria pulmonar (*operación de Fontan* o *anastomosis cavopulmonar total*) (fig. 61-8).
- *Evolución posquirúrgica.* La intervención quirúrgica permite una supervivencia del 54% a los 25 años, pero las complicaciones tardías de la circulación univentricular son frecuentes: a) obstrucciones o estenosis de las conexiones; b) cortocircuitos persistentes o neoformados; c) arritmias supraventriculares por dilatación auricular y formación de trombos intracavitarios (v. fig. 61-8); d) disfunción ventricular e insuficiencia de la válvula AV, y e) enteropatía pierdeproteína. La mayoría son debidas a congestión venosa sistémica y/o bajo gasto. La insuficiencia cardíaca congestiva es la principal causa de muerte en estos pacientes y sólo el trasplante cardíaco es la alternativa terapéutica al fracaso de la circulación Fontan.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). Eur Heart J 2010;31:2915-57.

Perloff JK, Warnes CA. Challenges posed by adults with repaired congenital heart disease. Circulation 2001;103:2637-43.

Webb GD, Smallhorn JF, Therrien J, Redington AN. Congenital heart disease. En: Zipes, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. Braunwald's Heart Disease. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2005. p. 1489-552.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENDOCARDITIS INFECCIOSA

Capítulo 62

J. M. Miró Meda | P. Tornos Mas

CONCEPTO

La endocarditis infecciosa (EI) es una infección microbiana del endocardio, en la mayoría de los casos de origen bacteriano. La lesión característica la constituyen las vegetaciones que suelen asentar en el endocardio valvular, aunque pueden también afectar a las cuerdas tendinosas, los músculos papilares o el endocardio mural. Puede producirse también la infección microbiana del endotelio extracardíaco, por ejemplo en la coartación de aorta o en el conducto arterioso persistente, lo que origina un cuadro clínico totalmente superponible al de la EI que recibe el nombre de *endarteritis.* En la era preantibiótica la endocarditis se clasificaba en formas agudas y subagudas. En la actualidad esta clasificación no se utiliza, ya que se considera que corresponde sólo a formas de presentación de la enfermedad que dependen básicamente del microorganismo responsable. En nuestros días se reconocen cuatro tipos de EI: la que afecta a válvulas nativas, la que asienta sobre prótesis valvulares, la que acontece en los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) y las endocarditis derechas en pacientes portadores de marcapasos y desfibriladores.

Por otra parte, el microorganismo causante define la enfermedad (p. ej., endocarditis estreptocócica sobre válvula mitral nativa). La endocarditis suele afectar más a los varones que a las mujeres y tiene una incidencia aproximada de 1 por cada 1000 ingresos hospitalarios. En los últimos años, el espectro clínico de la enfermedad está variando: la población de portadores de prótesis, marcapasos y desfibriladores está en aumento, disminuye el número de casos que afectan a los UDVP, la enfermedad se diagnostica cada vez en personas de edad más avanzada, varía la cardiopatía de base dada la importante reducción en la cardiopatía reumática y cambian también los microorganismos; es especialmente notorio el aumento de las infecciones estafilocócicas y la disminución de las estreptocócicas. Asimismo, están en aumento la endocarditis nosocomial (intrahospitalaria) y la relacionada con manipulaciones hospitalarias (catéteres, sondas), que suelen afectar a pacientes mayores, pluripatológicos y que tienen, por tanto, un pronóstico especialmente grave, y la endocarditis relacionada con los cuidados sanitarios, la que se adquiere en las unidades de diálisis, hospitales de día y a domicilio (tratamiento domiciliario), centros sociosanitarios de drenaje hospitalario y geriátricos. Esta endocarditis tiene una etiología y pronóstico similar a la nosocomial.

PATOGENIA

ENDOCARDITIS SOBRE VÁLVULA NATIVA

En la patogenia de la endocarditis sobre una válvula nativa existen dos hechos fundamentales: por un lado, el desarrollo de un trombo fibrinoplaquetario, generalmente como consecuencia de una lesión endotelial, y, por otro, su colonización, como consecuencia de una bacteriemia, que originará una vegetación séptica (fig. 62-1).

El primer paso para el desarrollo de una endocarditis es la aparición de un trombo fibrinoplaquetario adherido al endotelio valvular, que recibe el nombre de *endocarditis trombótica no bacteriana* (ETNB). Este trombo se observa esencialmente cuando se lesiona el endotelio valvular, ya que la fibrina y las plaquetas se depositan sobre la zona de endotelio erosionado. El daño endotelial se puede producir como consecuencia de fenómenos hemodinámicos originados por el flujo sanguíneo en pacientes con cardiopatías predisponentes o por el traumatismo directo del endotelio en la cirugía valvular o por el roce de un catéter o dispositivo similar. La posterior colonización bacteriana originará la enfermedad.

La ETNB también puede formarse cuando existen inmunocomplejos circulantes o estados de hipercoagulabilidad, con coagulopatía intravascular diseminada (CID) o sin ella, como ocurre en pacientes con determinadas neoplasias, enfermedades crónicas caquectizantes o del tejido conectivo (lupus eritematoso sistémico). En estos casos la ETNB recibe el nombre de *endocarditis marasmática.* Las vegetaciones son estériles y no producen destrucción valvular, pero pueden alcanzar un gran tamaño y, al desprenderse o fragmentarse, originar embolias sistémicas, que constituyen la principal manifestación clínica de esta entidad.

Las cardiopatías mencionadas a continuación predisponen al desarrollo de endocarditis:

- *Cardiopatía reumática.* La importancia de la cardiopatía reumática como causa de endocarditis ha disminuido notoriamente en las 2-3 últimas décadas. Actualmente se observa en el 25%-30% de los casos de endocarditis.
- *Cardiopatías congénitas*. En particular predisponen el conducto arterioso, la comunicación interventricular, la coartación aórtica, la tetralogía de Fallot, la estenosis pulmonar y la aorta bicúspide. En conjunto se identifican en el 4%-26% de los casos. Son especialmente difíciles los casos de EI que afectan a pacientes con cardiopatías congénitas complejas intervenidas con colocación de prótesis vasculares o valvulares.
- *Cardiopatías degenerativas.* La esclerosis y la calcificación de la válvula mitral o de las sigmoides aórticas son factores predisponentes cada vez más frecuentes en pacientes de edad avanzada.
- *Prolapso de la válvula mitral.* El riesgo de padecer una endocarditis es mayor cuando el prolapso origina insuficiencia valvular.
- *Otras cardiopatías.* La miocardiopatía hipertrófica obstructiva, el síndrome de Marfan y las valvulopatías de cualquier otra etiología son asimismo cardiopatías predisponentes. La existencia de un episodio previo de endocarditis, aunque no haya originado lesión valvular evidenciable, favorece la aparición de nuevos episodios de endocarditis, que se localizan en la misma válvula.

En el 20%-40% de los pacientes con endocarditis no se encuentra una valvulopatía subyacente. Es probable que gérmenes virulentos como *Staphylococcus aureus* puedan implantarse en válvulas aparentemente normales. Por otra parte, los drogadictos tienen una elevada incidencia de endocarditis derecha en ausencia de cardiopatía subyacente. Probablemente, ello se debe a la lesión del endotelio tricúspide secundario a los adulterantes que se inyectan con la droga.

Para que los gérmenes colonicen el trombo fibrinoplaquetario y se desarrolle una vegetación séptica es preciso que, en primer lugar, invadan el torrente circulatorio y, en segundo lugar, sean capaces de adherirse a él. La puerta de entrada de la bacteriemia suele ser un foco séptico (p. ej., infección urinaria, sepsis por catéter) en la endocarditis nosocomial o relacionada con los cuidados sanitarios o una maniobra cruenta que traumatice la piel o las mucosas en la endocarditis comunitaria, ya que permite el paso a la sangre de los microorganismos que los colonizan, aunque en ocasiones la colonización es espontánea. La mucosa oral y de la orofaringe es la puerta de entrada de estreptococos del grupo *viridans,* el aparato genitourinario y el tracto digestivo del enterococo, *Streptococcus bovis* (actualmente denominado *S. gallolyticus*) y los bacilos gramnegativos y la piel de los estafilococos. El origen de la bacteriemia en los UDVP es variado; la piel de los drogadictos es el origen de las infecciones estafilocócicas, y la droga, el material de inyección o los disolventes contaminados que utilizan son el origen de las infecciones por enterococos, bacilos gramnegativos y hongos.

No todos los microorganismos producen endocarditis. Para ello es necesario que posean capacidad de adherirse a los receptores del trombo fibrinoplaquetario. Cuanto mayor es el grado de adherencia, menor es el inóculo bacteriano que se necesita para producir una endocarditis. Los estreptococos y *S. aureus* son los microorganismos que se adhieren con mayor facilidad a la superficie del trombo fibrinoplaquetario.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

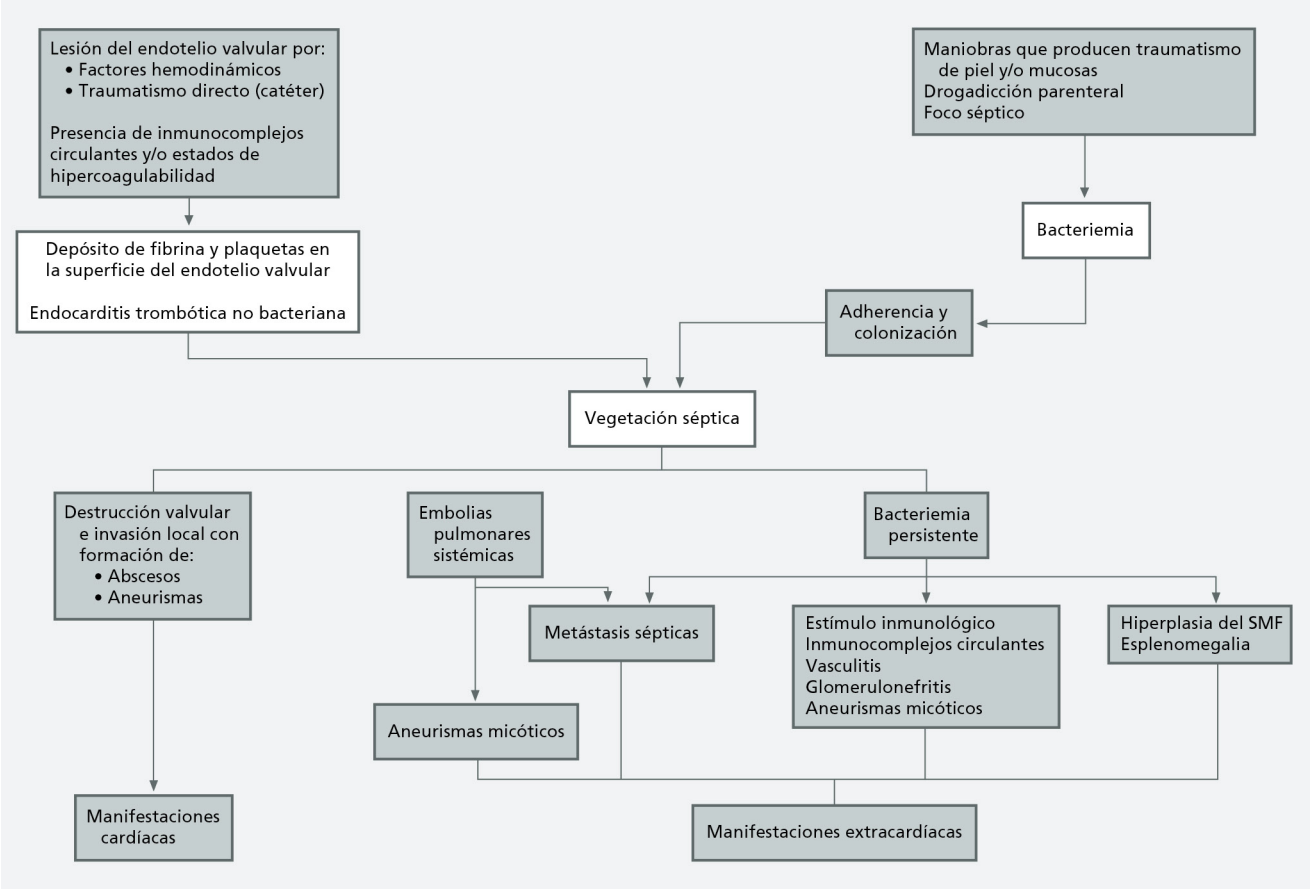


Figura 62-1 Patogenia de la endocarditis infecciosa. SMF: sistema mononuclear fagocítico.

ENDOCARDITIS SOBRE PRÓTESIS VALVULARES

La infección de una válvula protésica durante los 12 meses que siguen a su implantación (endocarditis protésica precoz) se produce generalmente por colonización de la prótesis valvular durante la intervención quirúrgica o en el postoperatorio inmediato. Durante la intervención quirúrgica, los gérmenes proceden de la piel del paciente o del personal médico o de la contaminación de la bomba de circulación extracorpórea (*Staphylococcus epidermidis,* difteromorfos) y con menor frecuencia raramente del aire ambiental (*Aspergillus* spp.). En el postoperatorio, los microorganismos alcanzan la prótesis en el curso de una bacteriemia cuya puerta de entrada puede ser la infección de un catéter, de la herida quirúrgica, del pulmón o de la vía urinaria. A partir de los 12 meses, la patogenia de la endocarditis protésica tardía y los microorganismos responsables se parecen a los descritos en la infección de la válvula nativa; es decir, en estos casos la prótesis se contamina a partir de bacteriemias con puerta de entrada orofaríngea, genitourinaria o digestiva en la mayoría de los casos. La infección de la prótesis por *S. epidermidis* sólo se puede erradicar con la exéresis de la prótesis, ya que este microorganismo produce una biopelícula *(biofilm)* que lo adhiere a la prótesis y lo protege de la acción de los antibióticos o de los polimorfonucleares.

ENDOCARDITIS SOBRE MARCAPASOS Y DESFIBRILADORES

Estos sistemas están compuestos por un generador, que generalmente se implanta en el tejido subcutáneo en la región infraclavicular, y unos cables que por vía venosa alcanzan las cavidades derechas del corazón. La infección de la bolsa del generador o de los cables se origina durante la intervención quirúrgica o en el postoperatorio inmediato por estafilococos, principalmente coagulasa negativos, que proceden de la piel del propio paciente y en menor medida del personal médico. La infección de la bolsa del generador también puede desarrollarse meses o años después de su implantación si aparecen úlceras cutáneas o fístulas por el decúbito que puede originar la propia presión del generador sobre la piel del paciente. El cable puede infectarse a través de la infección de la bolsa del generador o directamente en el período peri- o postoperatorio precoz (2 meses), ya que su implantación origina una lesión endotelial directa, con infección del cable o el endotelio erosionado circundante si existe una contaminación peroperatoria o una bacteriemia en el postoperatorio. A partir de los 2-3 meses el cable está reendotelizado, pero puede originar pequeñas fracturas endoteliales que favorezcan el depósito de agregados fibrinoplaquetarios susceptibles de ser colonizados si existe una bacteriemia por gérmenes capaces de adherirse. Al igual que hemos dicho previamente, para curar las infecciones por estafilococos coagulasa negativos (ECN) debe realizarse una exéresis de todo el sistema implantado.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Una vez que el trombo fibrinoplaquetario es colonizado por un microorganismo se constituye una vegetación séptica. El microorganismo se multiplica en su interior para formar colonias, y estas crecen por el depósito de nuevas capas de fibrina y plaquetas, y en unos días alcanza su tamaño definitivo. La vegetación es la lesión característica de la EI (fig. 62-2). Se trata de un agregado fibrinoplaquetario, no vascularizado, en cuya matriz existen colonias de microorganismos y escasos leucocitos polimorfonucleares y hematíes. La concentración de gérmenes en su interior es muy elevada, de aproximadamente 10^8-10^{10} microorganismos por gramo de tejido. Su forma y tamaño son variables. Por lo general se localizan en las válvulas izquierdas, aunque en los drogadictos predominan en la válvula tricúspide y se asientan en la superficie auricular de las válvulas auriculoventriculares (AV) o en la ventricular de las sigmoides. Las consecuencias de la infección se describen en la figura 62-1. En el corazón, los microorganismos pueden invadir y destruir las válvulas nativas, las cuerdas tendinosas o los músculos papilares y extenderse

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Figura 62-2 Vegetaciones en la válvula mitral *(flechas).*

hacia el anillo de implantación valvular, el miocardio o la raíz de la aorta para dar lugar a abscesos, fístulas, pericarditis o aneurismas del seno de Valsalva. Los abscesos originados en el anillo aórtico pueden afectar al tejido específico de conducción y provocar distintos grados de bloqueo AV. En los pacientes con prótesis valvulares la infección asienta en la línea de sutura y puede causar una dehiscencia de la prótesis y abscesos paraprotésicos. En los marcapasos o desfibriladores la infección asienta sobre el cable y en ocasiones se afecta la válvula tricúspide y el endotelio mural de la aurícula o el ventrículo derechos.

Las manifestaciones extracardíacas son consecuencia de las embolias y la bacteriemia persistente. Las vegetaciones pueden fragmentarse o desprenderse y provocar embolias pulmonares o sistémicas según su localización; estas últimas afectan principalmente a las arterias cerebrales, renales, esplénicas, coronarias y grandes arterias periféricas. La bacteriemia puede originar diversas manifestaciones clínicas. Si el germen es virulento (p. ej., *S. aureus,* neumococo o estreptococos del grupo A), puede producir metástasis sépticas en cualquier localización, sobre todo en el bazo, los riñones, los huesos o las articulaciones y el sistema nervioso central. Por el contrario, si la infección está producida por gérmenes poco virulentos (como estreptococos del grupo *viridans, S. epidermidis, Coxiella burnetii*), la endocarditis puede evolucionar durante períodos prolongados de tiempo. En estos casos, la bacteriemia persistente origina un estímulo constante del sistema inmunitario y de la actividad del sistema mononuclear fagocítico. El resultado es la aparición de hipergammaglobulinemia policlonal, inmunocomplejos circulantes, factor reumatoide, crioglobulinas, anticuerpos antinucleares y otros autoanticuerpos, que desaparecen con el tratamiento. El depósito renal de inmunocomplejos circulantes puede producir glomerulonefritis focal o difusa con hipocomplementemia, histológicamente indiferenciable de la postestreptocócica. La participación del sistema mononuclear fagocítico en la eliminación de las bacterias circulantes origina hiperplasia de este con la consiguiente hepatoesplenomegalia y aparición de células mononucleares en sangre periférica.

Las lesiones cutaneomucosas características de la endocarditis (petequias, nódulos de Osler, manchas de Janeway, hemorragias en astilla), las manchas de Roth y muchas manifestaciones musculoesqueléticas tienen una patogenia inmunológica o por embolias sépticas. Lo mismo ocurre con los aneurismas micóticos. Se originan por embolias sépticas o por depósito de inmunocomplejos circulantes en los *vasa vasorum* que irrigan la pared arterial. Su necrosis y reblandecimiento originan estas dilataciones aneurismáticas, que pueden llegar a romperse. Se detectan durante la endocarditis o meses después de ella y se descubren en el 10%-15% de las autopsias. Por lo general, se localizan en las bifurcaciones arteriales, preferentemente en las ramas periféricas de la arteria cerebral media, aunque pueden afectar a cualquier arteria del organismo.

ETIOLOGÍA

Potencialmente, cualquier microorganismo puede causar una endocarditis, aunque, en conjunto, los estreptococos y estafilococos son responsables del 80% de los casos. En la tabla 62-1 se exponen los microorganismos aislados en casi 2500 episodios de EI en adultos diagnosticados en 61 centros sanitarios de 27 países de la *International Collaboration on Endocarditis* (ICE) entre los años 2000 y 2006. Por lo general, la endocarditis es monomicrobiana, aunque en el 2% de los casos se aísla más de un microorganismo. Por otra parte, en menos del 10% de los casos la endocarditis cursa con hemocultivos negativos. Globalmente, *S. aureus* es el microorganismo más frecuente.

ENDOCARDITIS SOBRE VÁLVULA NATIVA

En la mayoría de los casos, la infección se adquiere en la comunidad. Los estreptococos, especialmente del grupo *viridans,* causan el 30%-35% de las endocarditis, aunque su incidencia ha disminuido los últimos años. El grupo *viridans* incluye diferentes grupos y especies de estreptococos, como los grupos *S. mutans* (*S. mutans,* entre otras especies), *S. salivarius* (*S. salivarius,* entre otras), *S. mitis* (*S. mitis, S. sanguinis, S. oralis* y *S. gordonii,* entre otras), *S. anguinosus (S. anguinosus, S. constellatus, S. intermedius)* y, actualmente, *S. bovis* (*S. gallolyticus* subesp. *gallolyticus,* entre otras). Los grupos de *S. mitis, S. mutans* y *S. bovis* son los estreptococos del grupo *viridans* responsables de más del 80% de los casos. *S. bovis* (denominado actualmente *S. gallolyticus*) se identifica en el 5%-10% de los casos. En más del 50% de los pacientes, la bacteriemia por este germen se origina a partir del tubo digestivo (adenomas, carcinoma de colon). Los estreptococos con deficiencias nutricionales, que antes se clasificaban dentro de los estreptococos del grupo *viridans,* ahora se han reclasificado en dos nuevos géneros, *Abiotrophia* (*A. defectiva* y *A. adiacens,* entre otras) y *Granulicatella* (*G. adiacens* y *G. elegans,* entre otras). Los estreptococos microaerófilos, los estreptococos de los grupos A, B, C o G y el neumococo son poco frecuentes. Los enterococos producen el 5%-15% de las endocarditis (*E. faecalis,* 90%, y *E. faecium,* 10%). Cuando la bacteriemia por *E. faecalis* es de origen desconocido, debe también descartarse que no haya una neoplasia de colon. La incidencia de endocarditis estafilocócica ha aumentado y es responsable del 20%-35% de los casos. *S. aureus* sensible a la meticilina causa más del 95% de los episodios. La endocarditis por ECN sobre válvula nativa en la comunidad es poco frecuente. Está causada por especies generalmente distintas a *S. epidermidis* como *S. lugdunensis, S. haemolyticus, S. xylosus, S. hominis, S. capitis, S. warneri, S. cohnii, S. gallinarum, S. intermedius* y *S. schleiferi,* entre otras especies; en los últimos años ha adquirido una especial relevancia *S. lugdunensis.* La endocarditis por este microorganismo puede afectar a válvulas nativas, protésicas o marcapasos, tiene un curso muy agresivo y se acompaña de una elevada morbimortalidad. La incidencia de la endocarditis por bacilos gramnegativos es inferior al 10%. Suele tratarse de microorganismos del grupo HACEK (*Haemophilus parainfluenzae, H. aphrophilus, H. paraphrophilus, H. influenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae* y *K. denitrificans*), *Pseudomonas aeruginosa, Brucella* spp. y enterobacterias. Otros gérmenes como los microorganismos anaerobios, *Neisseria gonorrhoeae, Listeria* spp., *Legionella* spp., *C. burnetii* (fiebre Q), *Chlamydophila psittaci, Bartonella* spp., *Mycoplasma* spp., *Tropheryma whipplei* (agente causal de la enfermedad de Whipple) y hongos son muy infrecuentes. La endocarditis por *Bartonella* spp. *(B. henselae, B. quintana)* se observa en pacientes con un nivel socioeconómico bajo (sin hogar o alcohólicos). Es una causa de endocarditis con hemocultivo negativo y la serología tiene una reacción cruzada con las infecciones por *Chlamydophila.*

La incidencia de endocarditis nosocomial y la relacionada con cuidados sanitarios está aumentando. La puerta de entrada en estos casos suele ser la infección de un dispositivo intravascular o la infección de la herida quirúrgica. Los gérmenes responsables suelen ser *S. aureus* (que en hasta el 50% de los casos puede ser resistente a la meticilina) y *S. epidermidis* y, con menor frecuencia, *Enterococcus* spp., bacilos gramnegativos, entre ellos *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Pseudomonas* spp. y *Candida* spp.

ENDOCARDITIS EN USUARIOS DE DROGAS POR VÍA PARENTERAL

En España, *S. aureus* sensible a la meticilina (> 95%) es el microorganismo responsable de la mayoría de los episodios. Cuando la endocarditis es derecha, la incidencia de infección por *S. aureus* es superior al 90%. La endocarditis por *P. aeruginosa* o por *Candida* spp. se observa con poca frecuencia y es casi exclusiva de los UDVP. La epidemia de la infección por el HIV y los programas sustitutivos de metadona han

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 62-1 Microorganismos aislados en 2447 episodios de endocarditis infecciosa en adultos diagnosticados en 61 centros sanitarios de 27 países de la International Collaboration on Endocarditis (ICE) desde 2000 hasta 2006

	ENDOCARDITIS INFECCIOSA						
	VÁLVULA NATIVA				VÁLVULA PROTÉSICA[a]		
	COMUNITARIA	NOSOCOMIAL (INTRAHOSPITALARIA)	RELACIONADA CON LOS CUIDADOS SANITARIOS[b]	DROGADICTOS	PRECOZ	PRECOZ	MARCAPASOS Y DESFIBRILADORES
Total de episodios	1065	303	254	266	53	331	175
ESTAFILOCOCOS							
Staphylococcus aureus[c]	20%	47%	42%	68%	36%	18%	35%
Coagulasa negativos	6%	12%	15%	3%	17%	20%	31%
ESTREPTOCOCOS							
Grupo *viridans*	28%	11%	6%	10%	2%	10%	3%
Streptococcus bovis	10%	3%	3%	1%	2%	7%	1%
Neumococo	2%	—	—	—	—	1%	1%
Streptococcus agalactiae	3%	—	—	—	—	1%	1%
Otros	3%	—	—	1%	—	3%	3%
Enterococo	9%	14%	17%	4%	8%	13%	5%
Grupo HACEK[d]	3%	—	—	—	—	2%	—
Otros gérmenes				3%	9%	8%	5%
Hongos	—	2%	2%	2%	9%	3%	—
Polimicrobiana	—	1%	1%	2%	—	2%	1%
Cultivo negativo	11%	5%	6%	6%	17%	12%	14%

[a]La endocarditis protésica es precoz si se desarrolla antes de los 12 meses de la implantación de la prótesis y es tardía si aparece a partir de los 12 meses.
[b]La endocarditis asociada a cuidados sanitarios es la endocarditis que se adquiere en las unidades de hemodiálisis, hospitales de día, hospitales a domicilio, centros sociosanitarios de drenaje hospitalario y geriátricos.
[c]El porcentaje global de casos de endocarditis por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) en no drogadictos fue del 33%, siendo las mayores tasas en la endocarditis sobre válvula nativa nosocomial, la relacionada con cuidados sanitarios y la endocarditis protésica precoz, que fueron del 57%, 41% y 53%, respectivamente.
[d]Microorganismos del grupo HACEK: *Haemophilus parainfluenzae, H. aphrophilus, H. paraphrophilus, H. influenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae* y *K. denitrificans.*

reducido notablemente el número de casos de EI en UDVP desde principios de los años noventa y ha modificado su patrón clínico y microbiológico y su pronóstico, de modo que los UDVP infectados por el HIV tienen una mayor incidencia de endocarditis derecha estafilocócica, mientras que en los UDVP que no están infectados por el HIV tienen más afección izquierda y la etiología estreptocócica.

ENDOCARDITIS SOBRE PRÓTESIS VALVULARES

Existe una clara diferencia entre los gérmenes aislados en la endocarditis precoz (< 12 meses) y en la tardía (> 12 meses). En la endocarditis precoz predominan los ECN y, prácticamente de forma exclusiva por *S. epidermidis,* que en más del 60%-70% de los casos es resistente a la meticilina. En menor medida puede estar causada por *S. aureus* y raramente por *Corynebacterium* spp. (difteromorfos), bacilos gramnegativos (entre ellos *Legionella pneumophila*) y hongos (*Aspergillus* spp. y *Candida albicans*). En la endocarditis tardía la distribución de microorganismos es similar a la observada sobre válvula nativa.

ENDOCARDITIS SOBRE MARCAPASOS Y DESFIBRILADORES

La mayoría de las infecciones (85%) son estafilocócicas y en particular por ECN y *S. aureus.*

CUADRO CLÍNICO

La EI puede tener un curso agudo o subagudo y manifestarse por una amplia gama de síntomas y signos referidos a cualquier aparato o sistema del organismo. La expresividad clínica de la enfermedad depende básicamente de la bacteriemia persistente, del tipo de microorganismo responsable, de las complicaciones cardíacas secundarias a las alteraciones valvulares e invasión miocárdica, de las embolias y de la presencia de inmunocomplejos circulantes. Aproximadamente en el 30% de los casos existen antecedentes de la puerta de entrada de la infección. Los casos causados por microorganismos agresivos como los estafilococos suelen diagnosticarse rápidamente, ya que los pacientes presentan un cuadro agudo y séptico. Por el contrario, en las formas debidas a estreptococos u otros gérmenes poco virulentos el diagnóstico suele demorarse hasta una media de 4-5 semanas tras el inicio de la sintomatología, probablemente porque los síntomas iniciales son inespecíficos.

ENDOCARDITIS SOBRE VÁLVULA NATIVA

La endocarditis sobre válvula nativa es la forma más frecuente de la enfermedad y asienta por lo general en las válvulas del corazón izquierdo, sobre todo en la válvula aórtica, seguida de la mitral o de la afección de ambas válvulas. Excepcionalmente se afectan también las válvulas derechas. Clínicamente, la endocarditis puede presentarse en forma de un síndrome

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

febril aislado o asociado a distintas manifestaciones cardíacas, neurológicas, renales, osteoarticulares o secundarias a fenómenos embólicos.

Síntomas generales

El síntoma inicial de la endocarditis suele ser la fiebre, a veces precedida de un cuadro general consistente en astenia, anorexia, pérdida de peso y síntomas locomotores inespecíficos como lumbalgia, artromialgias o polialtralgias. La fiebre está presente en más del 90% de los casos de endocarditis, aunque puede faltar en los ancianos o en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico previo o presentan insuficiencia cardíaca o renal avanzadas. En las formas más habituales de endocarditis, producidas por microorganismos poco virulentos como los estreptococos del grupo *viridans,* gérmenes del grupo HACEK o *S. epidermidis,* la fiebre o febrícula suele ser bien tolerada y se acompaña de un discreto síndrome tóxico (formas subagudas o lentas).
Por el contrario, las endocarditis causadas por gérmenes más virulentos, como *S. aureus, S. pneumoniae* o estreptococos del grupo A, cursan con un cuadro agudo de fiebre elevada con escalofríos y muchas veces existen ya en el momento del diagnóstico metástasis sépticas y signos de insuficiencia cardíaca por destrucción valvular.

Manifestaciones cardíacas

El hallazgo de un soplo cardíaco de carácter regurgitante constituye un elemento básico del diagnóstico. La aparición de signos de insuficiencia cardíaca en el curso de una endocarditis es un signo de mal pronóstico. La insuficiencia cardíaca puede deberse a la descompensación de la cardiopatía de base, como consecuencia de la anemia y de la fiebre, o bien a la sobrecarga hemodinámica aguda secundaria a la destrucción valvular. Este segundo mecanismo afecta sobre todo a las EI que asientan en la válvula aórtica y ocurre aproximadamente en el 30% de los pacientes, lo que obliga a plantear el recambio valvular urgente. Otros síntomas cardiológicos menos frecuentes son la aparición de trastornos de conducción en el ECG o la pericarditis, presente en casos de abscesos perianulares aórticos, o la posibilidad de infarto de miocardio por embolia coronaria a partir de las vegetaciones.

Manifestaciones extracardíacas

Determinados signos cutáneos, como las petequias y las hemorragias subungueales, están presentes en el 20% de los casos y, aunque inespecíficos, son orientativos de la enfermedad. El panadizo de Osler es una manifestación clásica de la endocarditis que se observa en las formas de curso subagudo o lento. Consiste en un nódulo eritematoso y doloroso de aparición súbita en el pulpejo de un dedo. Las manchas de Janeway son maculopápulas eritematosas que aparecen en las palmas de las manos y las plantas de los pies y suelen verse en las endocarditis por *S. aureus.* En el 5% de los casos se observan en el fondo de ojo las manchas de Roth, lesiones con un núcleo ovalado pálido rodeadas de un halo eritematoso. La esplenomegalia era, en la época preantibiótica, un elemento básico del diagnóstico. En la actualidad se observa con menor frecuencia y en casos de presentación lenta.
Las embolias sistémicas constituyen la complicación más común de la enfermedad y ocurren en el 20%-30% de los casos. Las embolias más habituales son las cerebrales, seguidas de las esplénicas, las renales y de extremidades inferiores. En ocasiones estas embolias sépticas pueden ser origen de abscesos viscerales que perpetúen el cuadro febril y tóxico de la enfermedad.
Los aneurismas micóticos constituyen una complicación temible aunque afortunadamente poco frecuente (2%-5%). Pueden aparecer en muchos territorios arteriales, pero suelen hacerlo en arterias del cerebro y en general no dan manifestaciones clínicas antes de su rotura. En el 25% de los casos hay manifestaciones neurológicas. Pueden consistir en signos focales secundarios a embolias, abscesos o aneurismas micóticos o bien en síndromes meníngeos o encefalopáticos en las fases sépticas iniciales de la enfermedad. Son frecuentes también los signos de afección renal, en forma de microhematuria. La nefropatía, de origen séptico o embólico, no suele tener trascendencia clínica. Raras veces puede aparecer una grave glomerulopatía aguda por depósito de inmunocomplejos que puede ser incluso la forma de presentación de la enfermedad.

ENDOCARDITIS EN USUARIOS DE DROGAS POR VÍA PARENTERAL

En estos pacientes, previamente sin valvulopatía en la inmensa mayoría de los casos, la forma más común de endocarditis es la que asienta sobre la válvula tricúspide, y el microorganismo responsable es *S. aureus* en la mayoría de los casos. El cuadro clínico consiste en fiebre y manifestaciones respiratorias como dolor pleurítico, hemoptisis, disnea o tos secundarias a embolias pulmonares sépticas. La auscultación de soplo de insuficiencia tricuspídea es muy poco habitual, y la aparición de signos de insuficiencia cardíaca, excepcional. Otras veces los pacientes UDVP pueden presentar endocarditis que afecten a las válvulas izquierdas. En estos casos las endocarditis tienen un curso similar a la de los pacientes no adictos.

ENDOCARDITIS SOBRE PRÓTESIS VALVULARES

La endocarditis es una de las complicaciones más graves que puede sufrir un paciente portador de una prótesis valvular. Se reconoce la existencia de dos tipos: endocarditis protésica precoz y endocarditis protésica tardía. La incidencia de endocarditis protésica precoz ha disminuido radicalmente con las medidas higiénicas y profilácticas antes de la cirugía de recambio valvular. Por el contrario, la incidencia de las formas tardías está en aumento al ser cada vez más numerosa la población de pacientes portadores de prótesis valvulares.
El cuadro clínico de la endocarditis protésica consiste en fiebre, síndrome tóxico y posibles fenómenos embólicos y signos de disfunción protésica. En las formas precoces el diagnóstico diferencial se plantea con cuadros sépticos secundarios a infección de la herida operatoria, de las vías de acceso vascular o de las sondas urinarias. La ecocardiografía transesofágica es muy útil en estos casos, ya que permite demostrar la existencia de vegetaciones en un alto porcentaje de pacientes y asegurar así el diagnóstico de endocarditis. Por otra parte, el tipo de microorganismo aislado en el hemocultivo también orienta el diagnóstico: si es un estafilococo, hay que pensar siempre en una endocarditis, mientras que si se trata de bacilos gramnegativos, se debe considerar siempre la sepsis como la primera posibilidad diagnóstica y exigir una demostración inequívoca de afección de la prótesis antes de aceptar el diagnóstico de endocarditis. Las formas de endocarditis protésicas tardías tienen un cuadro clínico superponible al de las endocarditis sobre válvula nativa, si bien la posibilidad de desinserción de la prótesis y la frecuente asociación con abscesos periprotésicos les confieren una gravedad mayor.
En los últimos años se está describiendo una nueva modalidad de endocarditis sobre prótesis valvulares aórticas que se han implantado por vía transfemoral o transapical en pacientes no operables con estenosis aórtica severa (válvulas transcatéter [TAVI, del inglés *transcatheter aortic-valve implantation*]). Aunque este tipo de endocarditis es similar a la endocarditis protésica, estos pacientes tienen una mayor edad, una mayor proporción de abscesos paravalvulares y de etiología enterocócica y una mortalidad muy elevada cuando no se pueden operar de forma convencional.

ENDOCARDITIS SOBRE MARCAPASOS Y DESFIBRILADORES

En estos pacientes se observa raramente la aparición de endocarditis, que en general está producida por ECN. El cuadro clínico es de fiebre o febrícula, por lo general poco aparente, y pueden darse fenómenos embólicos pulmonares que simulan una neumonía comunitaria. Por ello, el aislamiento de ECN en los hemocultivos no debe considerarse como contaminaciones. No suelen existir soplos cardíacos. La curación de esta infección exige administrar antibióticos y la exéresis de todo el sistema del marcapasos o desfibrilador (generador y cables intracavitarios).

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

HEMOCULTIVO

Junto con el cuadro clínico, el hemocultivo constituye la base del diagnóstico. En la endocarditis la bacteriemia es continua y de poca magnitud. Con dos hemocultivos se aísla el agente etiológico en más

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

del 90% de los casos. Se recomienda obtener al menos tres hemocultivos no simultáneos, y extraer como mínimo 10 mL de sangre por cultivo. La sangre se debe cultivar en medio aerobio y anaerobio y conservarse varias semanas para detectar la presencia de gérmenes de crecimiento lento. Existe aproximadamente un 10% de endocarditis con hemocultivo negativo. Estos casos se deben en su mayor parte a la administración previa de antibióticos (realizar hemocultivos en frascos con resinas), aunque en ocasiones corresponden a gérmenes de crecimiento lento e intracelular *(Bartonella, Brucella, Chlamydophila, Coxiella burnetii, Legionella, Mycobacterium, Mycoplasma, Tropheryma whipplei),* a formas de infección no bacteriana como los hongos filamentosos (*Aspergillus* y *Mucor*). En todo caso de endocarditis con hemocultivo negativo hay que practicar exámenes serológicos para descartar estas posibilidades etiológicas (p. ej., brucelosis, fiebre Q, legionelosis, bartonelosis, *Chlamydophila*) y estudios de biología molecular (PCR, 16S, 18S) del material obtenido por cirugía cardíaca o de las embolectomías.

ECOCARDIOGRAMA

La ecocardiografía proporciona un dato de gran valor diagnóstico al permitir demostrar la existencia de vegetaciones. Estas se observan en alrededor del 60% de los casos con la técnica transtorácica habitual (fig. 62-3) y en más del 90% con la técnica transesofágica. La ecocardiografía es, pues, de gran ayuda diagnóstica ya que sus hallazgos constituyen uno de los criterios diagnósticos de la enfermedad, y es especialmente importante en los casos con hemocultivos negativos. Si en el ecocardiograma transtorácico se observan imágenes claras de vegetaciones no es imprescindible proceder a la técnica transesofágica para establecer el diagnóstico. Sin embargo, si los datos del ecocardiograma transtorácico no son concluyentes o son negativos y la sospecha clínica es fuerte debe procederse a la práctica de un ecocardiograma transesofágico, ya que esta técnica tiene una mayor sensibilidad diagnóstica. Por otra parte, si el ecocardiograma transesofágico no muestra vegetaciones, el diagnóstico de endocarditis debe cuestionarse, ya que un ecocardiograma transesofágico negativo tiene un valor predictivo negativo muy elevado. El ecocardiograma transesofágico debe practicarse en todos los casos de sospecha de endocarditis sobre prótesis, ya que la técnica transtorácica es muy poco útil en este contexto. Es también la técnica de elección en el diagnóstico de vegetaciones en portadores de cables de marcapasos o desfibriladores (fig. 62-4). Por último, la ecocardiografía transesofágica es también la técnica más adecuada para el diagnóstico de los abscesos perivalvulares (fig. 62-5).
Además de su papel en el diagnóstico de la enfermedad, el ecocardiograma aporta otros datos pronósticos de gran utilidad: permite valorar la gravedad de las lesiones valvulares, el funcionalismo de las prótesis en casos de endocarditis protésica, el estado de la función cardíaca y la presencia de complicaciones sépticas como los abscesos perianulares o las fístulas entre cavidades. Por este motivo debe repetirse un ecocardiograma cuando en el transcurso de la enfermedad aparece o se sospecha alguna complicación como la persistencia del síndrome febril o la aparición de nuevos soplos o de signos de insuficiencia cardíaca. Un problema creciente lo constituye la bacteriemia estafilocócica nosocomial o relacionada con los cuidados sanitarios. Un ecocardiograma muy precoz puede ser negativo. Por ello se recomienda repetirlo a los 10-14 días si existe la sospecha de endocarditis.

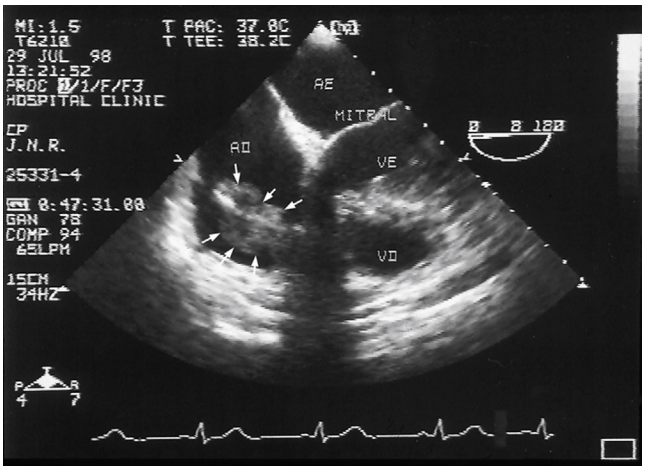


Figura 62-4 Ecocardiograma transesofágico. Se observa una masa de 2 cm de diámetro que engloba el cable del desfibrilador *(flechas)* en un paciente con una endocarditis por estafilococos coagulasa negativos.

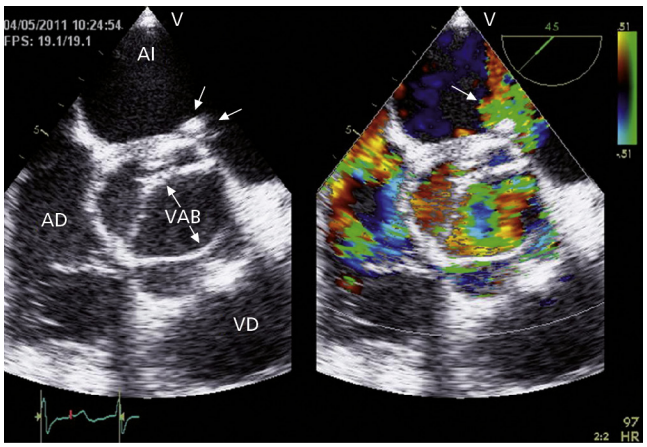


Figura 62-5 Ecocardiograma transesofágico. Endocarditis aórtica. *Izquierda*: válvula aórtica bicúspide en sístole (las *flechas* señalan las dos sigmoideas abiertas). Las flechas localizadas en la aurícula izquierda señalan absceso perianular que se extiende a la interfibrosa mitroaórtica, con fistulización entre tracto de salida y aurícula izquierda. *Derecha*: la turbulencia localizada en la aurícula izquierda corresponde *(flecha)* a la comunicación del trayecto fistuloso con la aurícula. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VAB: válvula aórtica bicúspide; VD: ventrículo derecho.

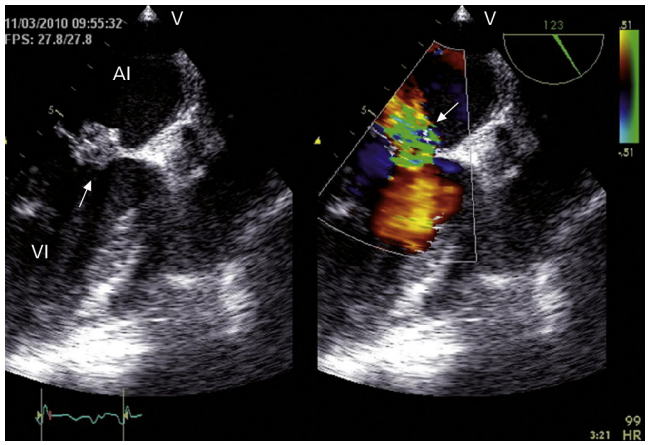


Figura 62-3 Ecocardiograma transesofágico. Endocarditis: *Izquierda:* se observa la válvula mitral abierta con una gran vegetación en el extremo del velo anterior *(flecha). Derecha:* se observa perforación del velo mitral anterior y el flujo turbulento *(flecha)* correspondiente al chorro de regurgitación a través de la perforación. AI: aurícula izquierda; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

OTRAS TÉCNICAS DE IMAGEN

Recientemente, la TC y técnicas de medicina nuclear, en especial la PET/TC, han demostrado su utilidad en el diagnóstico de endocarditis sobre prótesis valvulares o dispositivos de electroestimulación cardíaca, para lo que el ecocardiograma tiene limitaciones.

ANÁLISIS DE LABORATORIO

Es frecuente la anemia normocítica, la VSG suele estar elevada y en las formas agudas es común la leucocitosis con desviación a la izquierda. Son habituales las alteraciones del sedimento urinario, especialmente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la microhematuria. En las formas subagudas o lentas puede haber hipergammaglobulinemia, factor reumatoide, disminución del complemento sérico e inmunocomplejos circulantes. La PCR puede ser una determinación muy útil en la endocarditis. Este reactante de fase aguda es una glucoproteína que se sintetiza en el hígado como respuesta a la IL-6 y aumenta en los procesos infecciosos agudos. La PCR se detecta a las 4-6 h, alcanza la concentración máxima a los 2-3 días y se normaliza a los 8-10 días de la resolución del proceso infeccioso. La PCR es mayor de 5 mg/dL en más del 85% de episodios, superior a 10 mg/dL en más del 50% de los casos. Una PCR normal va en contra del diagnóstico. Además, la PCR puede ser útil para monitorizar la respuesta al tratamiento antibiótico. La procalcitonina puede ser de mayor utilidad que la PCR para el diagnóstico de la EI. Unos niveles plasmáticos al ingreso de 2,3 ng/mL tuvieron una sensibilidad, especificidad y valores predictivos negativo y positivo del 81%, 85%, 92% y 72%, respectivamente.

ELECTROCARDIOGRAMA

Las alteraciones electrocardiográficas son las propias de la cardiopatía de base, si esta existe. Durante el curso de la endocarditis debe vigilarse la aparición de trastornos de conducción que suelen reflejar la existencia de abscesos perianulares aórticos. En algunos casos pueden aparecer imágenes de infarto de miocardio secundarios a embolias coronarias.

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

Al igual que ocurre con el ECG, la presencia o la ausencia de cardiopatía de base definirá el tipo de silueta cardíaca. Durante la enfermedad debe vigilarse periódicamente la aparición de signos de insuficiencia cardíaca. En las endocarditis derechas en drogadictos o portadores de marcapasos o desfibriladores son frecuentes los infiltrados pulmonares bilaterales.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de la endocarditis sólo puede establecerse con absoluta certeza por medio del examen histológico y microbiológico de las vegetaciones obtenidas en el acto quirúrgico o en la necropsia. Desde el punto de vista clínico no existe ningún hallazgo que permita establecer el diagnóstico con absoluta seguridad, por lo que este se establece sobre la base de la presencia de determinadas características clínicas, resultado de los hemocultivos y hallazgos del ecocardiograma y de las técnicas de imagen, especialmente el ecocardiograma. Se han descrito unos criterios diagnósticos que han sido ampliamente validados y reconocidos (cuadros 62-1 y 62-2). Se consideran criterios mayores la presencia de bacteriemia continua para microorganismos habitualmente responsables de endocarditis y la presencia de claras alteraciones ecocardiográficas (vegetaciones, abscesos o disfunciones protésicas). Fiebre, presencia de cardiopatía predisponente o drogadicción, fenómenos vasculares o inmunológicos y algún dato microbiológico (sin cumplir requisitos de criterio mayor) se consideran criterios menores. El diagnóstico se considera definitivo cuando existen dos criterios mayores, un criterio mayor y tres menores o cinco criterios menores. El diagnóstico se considera posible cuando existe un criterio mayor y otro menor o tres criterios menores.

Las dificultades diagnósticas de la endocarditis derivan de la gran variedad de síntomas con que se puede presentar la enfermedad. Ello hace que en muchas ocasiones no se piense en la posibilidad de endocarditis hasta etapas avanzadas o ante la presencia de alguna complicación. Hay que pensar en ella no sólo ante cualquier cardiópata que presenta un síndrome febril, sino también en pacientes, con cardiopatía conocida o sin ella, que padecen accidentes embólicos, abscesos cerebrales, síntomas neurológicos, hematurias o glomerulonefritis asociados a fiebre inexplicada. En las formas de presentación aguda las manifestaciones sépticas extracardíacas pueden hacer olvidar el diagnóstico de endocarditis. En la cuadro 62-3 se describe cómo debe efectuarse la evaluación diagnóstica inicial cuando se sospecha esta entidad.

El diagnóstico diferencial de la enfermedad se plantea con todas las causas de síndrome febril prolongado, neoplasias, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolipídico, fiebre reumática o mixoma auricular, enfermedades todas que comparten rasgos clínicos similares.

Cuadro 62-1 Criterios diagnósticos de la endocarditis infecciosa

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Criterios patológicos (vegetaciones, émbolos o abscesos)
- Presencia de microorganismos: mediante su demostración por cultivo o tinciones, o
- Lesiones histológicas de endocarditis activa en las vegetaciones o abscesos intracardíacos

Criterios clínicos
- Dos criterios mayores (hemocultivos y soplo/vegetaciones), o
- Un criterio mayor y tres criterios menores, o
- Cinco criterios menores

DIAGNÓSTICO POSIBLE

Un criterio mayor y uno menor
Tres criterios menores

DIAGNÓSTICO RECHAZADO

Cuando existe un diagnóstico alternativo evidente, o
Resolución del síndrome endocardítico, con ≤ 4 días de tratamiento antibiótico, o
Falta de evidencia patológica de endocarditis infecciosa en la intervención quirúrgica o autopsia después de un máximo de 4 días de tratamiento antibiótico

Adaptado de Li et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000;30:633-8.

Cuadro 62-2 Definiciones utilizadas para los criterios diagnósticos

CRITERIOS MAYORES DE ENDOCARDITIS

Hemocultivos positivos
- Microorganismo típico de EI (dos hemocultivos no simultáneos)
- Estreptococos del grupo *viridans, S. bovis,* microorganismos del grupo HACEK o *Staphylococcus aureus* o enterococo en ausencia de un foco primario, o

Hemocultivos persistentemente positivos
- Hemocultivos positivos separados por 12 h o más, o
- Tres de tres hemocultivos o la mayoría de 4 o más hemocultivos no simultáneos positivos separados 1 h como mínimo entre el primero y el último
- Hemocultivo o serología positiva (IgG anti-fase I > 1/800) para *Coxiella burnetti*

EVIDENCIA DE AFECCIÓN ENDOCÁRDICA

Ecocardiograma positivo para endocarditis (ETT/ETE)
- Vegetación/masa intracardíaca oscilante sobre una válvula o estructura subyacente, o en la zona de un *jet* de regurgitación o sobre material implantado, en ausencia de una explicación anatómica alternativa, o
- Absceso, o
- Nueva dehiscencia parcial de una prótesis valvular
- Nuevo soplo de insuficiencia valvular*

CRITERIOS MENORES DE ENDOCARDITIS

Factores predisponentes: cardiopatía predisponente o drogadicción
Fiebre mayor o igual a 38 °C
Fenómenos vasculares: embolias arteriales, infartos pulmonares sépticos, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales y lesiones de Janeway
Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoideo
Evidencia microbiológica: hemocultivos positivos pero sin reunir los criterios mayores anteriormente definidos o evidencia serológica de infección activa por un microorganismo que pueda causar EI

*El aumento o cambio de un soplo previo no es suficiente.
EI: endocarditis infecciosa; ETE: ecocardiografía transesofágica; ETT: ecocardiografía transtorácica.
Adaptado de Li et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000;30:633-8.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 62-3 Evaluación diagnóstica inicial de un paciente con sospecha de endocarditis infecciosa

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA
Identificar factores predisponentes y signos y síntomas de EI

ANALÍTICA GENERAL
Analítica general básica, VSG, PCR o procalcitonina y sedimento de orina

ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS
Tres hemocultivos no simultáneos en 1 h. Si el paciente ha tomado antibióticos, efectuarlos con medios de cultivo con resinas. Si son negativos, considerar la realización de serologías para *Brucella, Coxiella burnetii, Chlamydia, Bartonella, Legionella* y hongos
Tinción de Gram y cultivo del material obtenido de una metástasis séptica, émbolo o vegetación (extraídos por punción o mediante cirugía)
Biología molecular (16S, 18S) del material obtenido mediante cirugía (vegetaciones, émbolos)

PRUEBAS DE IMAGEN
Radiografía de tórax
Ecocardiografía (ETT/ETE)
PET/TC cardíaca y corporal
Otras según sintomatología (TC, ecografía, angio-RM)

OTRAS PRUEBAS
ECG

ETE: ecocardiografía transesofágica; ETT: ecocardiografía transtorácica; PCR: proteína C reactiva.

PRONÓSTICO

Antes de la era antibiótica la mortalidad de la endocarditis era prácticamente del 100% y la causa fundamental de muerte era la insuficiencia cardíaca. En nuestros días, la mortalidad global de la enfermedad se aproxima al 20%-25% y, además de la insuficiencia cardíaca, las causas más comunes de muerte son los accidentes vasculares cerebrales, las complicaciones sépticas y el postoperatorio de un recambio valvular practicado en la fase activa de la infección.

En la endocarditis sobre válvula nativa las cifras de mortalidad son del 15%-20% y dependen sobre todo del microorganismo responsable. Así, la mortalidad en una endocarditis sobre válvula nativa por estreptococos del grupo *viridans* es inferior al 10%, en tanto que puede llegar a ser del 25%-30% en casos de infección estafilocócica, neumocócica o enterocócica. Otros factores que influyen negativamente en el pronóstico son el retraso en establecer el diagnóstico, la edad avanzada, la afectación de la válvula aórtica, la bacteriemia persistente (> 7 días con hemocultivos positivos) y la aparición de complicaciones mayores (embolias, accidentes vasculares cerebrales, absceso paravalvular o insuficiencia cardíaca) en el curso de la enfermedad. Las endocarditis de adquisición nosocomial o relacionada con los cuidados sanitarios constituyen un grupo de especial mal pronóstico, ya que suelen afectar a pacientes pluripatológicos, están producidas por microorganismos virulentos y resistentes a los antibióticos y las características de los pacientes hacen que en muchos casos el tratamiento quirúrgico no pueda considerarse. Los que sobreviven tras un episodio de endocarditis tienen una supervivencia a los 10 años del 81%. Es destacable, sin embargo, que una proporción superior al 30% requiere recambio valvular en los primeros años de seguimiento, especialmente los que han padecido una endocarditis aórtica. Por otra parte, el riesgo de sufrir otra endocarditis al cabo de los años es superior en estos pacientes que en la población de pacientes cardiópatas en general. La endocarditis derecha del drogadicto es la forma más benigna de endocarditis y en más del 90%-95% de los casos se consigue la curación con tratamiento antibiótico. La presencia de grandes vegetaciones tricuspídeas (> 2 cm) y de distrés respiratorio del adulto se asocia de forma independiente a una mayor mortalidad. La infección por el HIV en los UDVP empeora el pronóstico, independientemente de la afección de las válvulas izquierdas, en aquellos pacientes gravemente inmunodeprimidos (linfocitos CD4 < 200/μL o con criterios de sida). La endocarditis sobre prótesis valvular es la forma más grave de endocarditis. En las formas precoces y en todos los casos debidos a estafilococos las cifras de mortalidad superan el 50%. La endocarditis sobre marcapasos y desfibriladores tiene una elevada morbilidad y una mortalidad de alrededor del 10%.

TRATAMIENTO

NORMAS GENERALES

El tratamiento de la endocarditis se basa en la administración del antibiótico más adecuado, en las dosis necesarias y durante el tiempo suficiente para erradicar el germen responsable de las vegetaciones endocárdicas (tabla 62-2). Este tratamiento requiere, en algunos casos, complemento con la resección quirúrgica de las válvulas afectas. Los antibióticos han de ser bactericidas, ya que los bacteriostáticos pueden suprimir la bacteriemia, pero no erradicar la infección. Los antibióticos más utilizados son los β-lactámicos, que suelen emplearse asociados a aminoglucósidos. Esta asociación ha demostrado sinergia en los estudios *in vitro* y clínicamente consigue una desaparición más rápida de la bacteriemia y de la fiebre. Además, esta asociación es imprescindible para lograr un efecto bactericida ante microorganismos tolerantes a los β-lactámicos, como los enterococos y algunas cepas de estreptococos. Sin embargo, en los últimos años ha habido cuatro cambios importantes en el tratamiento antibiótico de la EI: 1) las indicaciones y el patrón de uso de los aminoglucósidos han cambiado. Ya no se recomiendan en endocarditis estafilocócica sobre válvula nativa, porque sus beneficios clínicos no se han demostrado y aumenta la toxicidad renal. Cuando se indican en otras endocarditis (p. ej., la enterocócica), deben administrarse en una sola dosis diaria con el fin de reducir la nefrotoxicidad; 2) la rifampicina sólo debe utilizarse en las endocarditis protésicas después de 3-5 días de tratamiento antibiótico eficaz, una vez se haya aclarado la bacteriemia. El motivo es doble: por un lado, con el fin de evitar la selección de variantes

Tabla 62-2 Bases del tratamiento antibiótico de la endocarditis infecciosa

VEGETACIÓN SÉPTICA	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO
Ausencia de leucocitos	Antibióticos bactericidas Combinaciones sinérgicas
Ausencia de vascularización	Dosis altas de antibióticos i.v. para su difusión en el interior de la vegetación Tener en cuenta en los patrones de difusión de los antibióticos en el interior de la vegetación[a]
Inóculo elevado (10^9-10^{10} CFU/g) Potencial aparición de cepas resistentes[b]	Administrar los antibióticos β-lactámicos y los glucopéptidos a intervalos adecuados para evitar el crecimiento bacteriano[c]
Población bacteriana con metabolismo disminuido	Tratamiento prolongado (4-6 semanas)[d]
Riesgo de destrucción valvular, de extensión local y de metástasis	Combinaciones sinérgicas de antibióticos con una actividad bactericida rápida

CFU: unidad formadora de colonias.
[a]Los β-lactámicos difunden por gradiente, con concentraciones más altas en la periferia de la vegetación que en su interior; los aminoglucósidos, la rifampicina, la daptomicina y las quinolonas difunden de forma homogénea y los glucopéptidos se concentran sólo en la periferia de la vegetación.
[b]Al existir un inóculo tan elevado puede haber algunas cepas resistentes (p. ej., quinolonas, rifampicina) que se seleccionen durante el tratamiento. Por otra parte, algunos antimicrobianos pueden perder actividad (efecto inóculo).
[c]Los antibióticos β-lactámicos y los glucopéptidos actúan sobre la pared celular de las bacterias y no tienen efecto postantibiótico (EPA). Por tanto, puede existir crecimiento bacteriano cuando las concentraciones plasmáticas son menores que la CIM de las bacterias. Los aminoglucósidos y quinolonas tienen un EPA prolongado, por lo que inhiben el crecimiento bacteriano durante períodos prolongados y ello puede permitir su administración una vez al día.
[d]Los antibióticos β-lactámicos y los glucopéptidos sólo son activos cuando las bacterias se multiplican y sintetizan pared celular. Por tanto, no son activos sobre la población bacteriana metabólicamente latente. La daptomicina despolariza la membrana celular de las bacterias, tiene un efecto bactericida rápido y destruye las bacterias que están tanto en fase de crecimiento como en reposo.

SECCIÓN III

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

resistentes y, por otro, debido al efecto antagonista de las combinaciones de antibióticos con rifampicina contra las bacterias planctónicas. Por el contrario, existe sinergia contra las bacterias durmientes de las biocapas; 3) la daptomicina se ha incorporado al tratamiento de la endocarditis estafilocócica y enterocócica. Cuando se administra, se debe dar en dosis altas (≥ 10 mg/kg una vez al día) y debe combinarse con un segundo antibiótico (β-lactámicos, fosfomicina) con el fin de aumentar su actividad y evitar el desarrollo de resistencias, y 4) la combinación de dos β-lactámicos (ampicilina y ceftriaxona) es eficaz y segura para el tratamiento de la endocarditis por *E. faecalis,* independientemente de si tiene o no alta resistencia a los aminoglucósidos.

Los antibióticos han de utilizarse a dosis altas y por vía i.v. para conseguir un gradiente alto entre la concentración de antibiótico en el plasma y en el interior de la vegetación que asegure su penetración. Por último, el tratamiento debe ser prolongado (4-6 semanas en las formas más habituales) para evitar las recidivas y erradicar los posibles focos metastásicos. En ocasiones puede ser recomendable iniciar un tratamiento empírico, siempre tras la toma de al menos tres hemocultivos, pero antes de disponer de su resultado. Este tratamiento empírico está justificado cuando la sospecha diagnóstica es muy elevada (p. ej., cuadro clínico muy sugestivo e imágenes claras de vegetaciones en el ecocardiograma) y, sobre todo, cuando la forma de presentación es aguda, ya que en estos casos la aparición de complicaciones graves en las primeras horas o días no es infrecuente. Las pautas antibióticas que se han de utilizar en este contexto dependerán de cada caso: se empleará una pauta para estreptococos del grupo *viridans* y enterococos en casos de endocarditis sobre válvula nativa de presentación subaguda y se cubrirá la posibilidad de infección estafilocócica y enterocócica en todas las formas de presentación aguda, en las endocarditis protésicas, en los UDVP y en la endocarditis nosocomial o relacionada con los cuidados sanitarios. Por tanto, se recomienda como tratamiento empírico la combinación de ampicilina y gentamicina en la presentación subaguda, añadiendo cloxacilina en las formas agudas, de la endocarditis nativa o protésica tardía de origen comunitario y la combinación de daptomicina con un β-lactámico en la endocarditis protésica precoz, nosocomial o relacionada con los cuidados sanitarios.

Los criterios de buena respuesta al tratamiento antibiótico son la apirexia y la negativización de los hemocultivos. La persistencia del cuadro febril o la aparición de fiebre durante el tratamiento plantean varias posibilidades diagnósticas que deben descartarse en cada caso: fiebre medicamentosa, flebitis en relación con la vía de administración del antibiótico (catéter) y absceso extracardíaco o intracardíaco o de embolias sépticas. Deben efectuarse hemocultivos de control a los 3 días de iniciarse el tratamiento antibiótico y a los 7 días si a los 3 días son positivos. La persistencia de hemocultivos positivos más de 7 días con un tratamiento antibiótico apropiado es un factor de mal pronóstico y estos pacientes deben ser considerados para cirugía cardíaca.

Debe aprovecharse el ingreso hospitalario para efectuar la búsqueda y, en su caso, la erradicación de la puerta de entrada de la infección, como focos dentarios en casos de formas estreptocócicas o afección urológica o gastrointestinal en casos de infecciones por enterococo o *S. bovis*. Una vez finalizado el tratamiento antibiótico, deben efectuarse hemocultivos de control antes de asegurar la curación bacteriológica. Habitualmente se recomienda la práctica de hemocultivos a las 48 h de finalizado el tratamiento y posteriormente al mes. Si aparece una recidiva (generalmente durante el primer mes), se tratará de nuevo médicamente y se planteará el recambio valvular si se trata de gérmenes de tratamiento difícil o muy virulentos o si la endocarditis es protésica.

El tratamiento anticoagulante no está indicado en la endocarditis. De todas formas, si la cardiopatía de base lo hace necesario, como ocurre en los pacientes portadores de prótesis valvulares, el tratamiento debe mantenerse. En estos casos es prudente sustituir los dicumarínicos por heparina las primeras semanas de tratamiento, ya que durante este período el riesgo embólico es el más alto y si aparecen embolias cerebrales podrá suspenderse con más rapidez la anticoagulación.

La complejidad del manejo de la EI hace que estos pacientes deban ser controlados por un equipo multidisciplinario («el equipo de endocarditis»), que incluya como mínimo a especialistas en enfermedades infecciosas/medicina interna, microbiología, cardiología y cirugía cardíaca.

TRATAMIENTO DOMICILIARIO

Las instituciones que dispongan de unidades de hospitalización a domicilio podrían incluir en sus programas de tratamiento antibiótico domiciliario a pacientes con endocarditis sobre válvula nativa no complicada por estreptococos del grupo *viridans, S. bovis* o por microorganismos del grupo HACEK que reciban tratamiento antibiótico con una dosis única al día de antibióticos (p. ej., ceftriaxona) o a través de bombas de infusión, tras haber sido evaluados exhaustivamente, considerados de bajo riesgo y tratados los primeros 10-14 días en el hospital. Los pacientes con otro tipo de endocarditis (por *S. aureus*, endocarditis protésica) también podrían ser evaluados para tratamiento antibiótico domiciliario si su evolución es satisfactoria.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

Una vez aislado el microorganismo y conocida su sensibilidad antibiótica debe adecuarse el tratamiento antibiótico. En la tabla 62-3

Tabla 62-3 Tratamiento antibiótico de la endocarditis por estreptococos del grupo *viridans* (incluyendo *S. bovis*), enterococos, estafilococos y microorganismos del grupo HACEK[a]

MICROORGANISMOS	PAUTAS DE ELECCIÓN	DURACIÓN (SEMANAS)	PAUTAS EN ALÉRGICOS A LA PENICILINA	DURACIÓN (SEMANAS)
Estreptococos del grupo viridans o *S. bovis* sensibles a la penicilina G (CIM ≤ 0,12 μg/mL)[b]	Penicilina G, 12-18 MU/día en 6 dosis i.v., o	4-6	Vancomicina[c] 30 mg/kg/24 h dividida en dos dosis i.v., o	4-6
	Ceftriaxona[e], 2 g/día i.v./ i.m.	4-6	Teicoplanina[d], 6-10 mg/kg/12 h. las 9 primeras dosis y cada 24 h. a partir de la décima dosis por vía i.v./i.m.	
	Penicilina G o ceftriaxona (mismas dosis) más gentamicina, 3 mg/kg cada 24 h i.m./i.v.	2		
Estreptococos del grupo viridans o *S. bovis* con sensibilidad intermedia a la penicilina G (CIM > 0,12 y ≤ 0,5 μg/mL), cepas tolerantes y variantes nutricionales[b]	Penicilina G o ceftriaxona (misma dosis)	4-6	Vancomicina (misma dosis), o Teicoplanina (misma dosis)	4-6
	más gentamicina (misma dosis)	2		
Estreptococos del grupo *viridans* con resistencia a la penicilina (CIM > 0,5 μg/mL)	Penicilina G, 24 MU/día i.v., o ampicilina, 12 g/día i.v. en 6 dosis, más gentamicina[f], 3 mg/kg cada 24 h i.m./i.v.	4-6	Vancomicina (misma dosis) más gentamicina (misma dosis)	6

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 62-3 Tratamiento antibiótico de la endocarditis por estreptococos del grupo *viridans* (incluyendo *S. bovis*), enterococos, estafilococos y microorganismos del grupo HACEK[a] *(cont.)*

MICROORGANISMOS	PAUTAS DE ELECCIÓN	DURACIÓN (SEMANAS)	PAUTAS EN ALÉRGICOS A LA PENICILINA	DURACIÓN (SEMANAS)
Enterococcus faecalis sin alta resistencia a los aminoglucósidos (CIM gentamicina ≤ 500 mg/L)[g]	Ampicilina, 12 g/día i.v. en 6 dosis más gentamicina[f], 3 mg/kg cada 24 h i.v., o más ceftriaxona, 2 g/12 h i.v.	4-6 2 4-6	Vancomicina (misma dosis) más gentamicina (misma dosis)	6
Enterococcus faecalis con alta resistencia a los aminoglucósidos (CIM gentamicina > 500 mg/L)[g]	Ampicilina, 12 g/día i.v. en 6 dosis, más ceftriaxona, 2 g/12 h i.v.	4-6	Daptomicina 10 mg/kg/24 h i.v. más fosfomicina 2 g/6 h i.v.	6
Estafilococos *(S. aureus)* o ECN (*S. epidermidis* u otros) sobre válvula nativa[h,j]	Sensible a meticilina, endocarditis derecha (UDVP) no complicada: Cloxacilina, 12 g/día en 6 dosis i.v.	2	Cefazolina 6 g/día en 3 dosis i.v. Ciprofloxacino, 750 mg/12 h p.o. más rifampicina, 300 mg/12 h p.o. Daptomicina (misma dosis) más fosfomicina (misma dosis)	4 4 4 4 4
	Sensible a meticilina, endocarditis izquierda: Cloxacilina, 12 g/día en 6 dosis i.v.	4-6	Cefazolina 6 g/día en 3 dosis i.v. Daptomicina (misma dosis) más fosfomicina (misma dosis)	4-6 4-6 4-6
	Resistente a meticilina: CIM vancomicina ≤ 1 mg/L Vancomicina (ajustar dosis a Cmin 20 mg/L) o Daptomicina (misma dosis) más cloxacilina (misma dosis) CIM vancomicina > 1 mg/L Daptomicina (misma dosis) más cloxacilina (misma dosis)	 4-6 4-6 4-6	Daptomicina (misma dosis) más fosfomicina (misma dosis)	4-6 4-6
Estafilococos *(S. aureus)* o ECN (*S. epidermidis* u otros) sobre válvula protésica u otro cuerpo extraño[j]	Sensible a meticilina: Cloxacilina, 12 g/día en 6 dosis i.v., más rifampicina, 300 mg/8 h i.v./p.o., más gentamicina (misma dosis)	≥ 6 ≥ 6 2	Vancomicina (misma dosis) más rifampicina, 300 mg/8 h. p.o. más gentamicina (misma dosis)	≥ 6 ≥ 6 2
	Resistente a meticilina: Vancomicina (ajustar dosis a Cmin 20 mg/L) más rifampicina, 300 mg/8 h i.v./p.o., más gentamicina (misma dosis)	≥ 6 ≥ 6 2	Misma pauta	
HACEK[k]	Ceftriaxona (misma dosis), o Ampicilina, 12 g/día en 6 dosis i.v., más gentamicina (misma dosis)	4-6 4-6	Ciprofloxacino, 400 mg/8-12 h iv	4-6

ECN: estafilococos coagulasa negativos; CIM: concentración inhibitoria mínima; Cmin: concentración en el valle; UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral.

[a]Las dosis recomendadas deben ajustarse en pacientes con alteración de la función renal. La dosificación de los aminoglucósidos o de los glucopéptidos en función del peso (dosis en mg/kg) produce concentraciones más elevadas en pacientes obesos, por lo que en estos casos la dosis debe administrarse en función del peso ideal. En caso de alergia a las penicilinas, no deben utilizarse cefalosporinas si existe antecedente de anafilaxis a la penicilina por la potencial alergia cruzada entre las cefalosporinas y las penicilinas. La ceftriaxona, la teicoplanina y la daptomicina, antibióticos que se administran una vez al día, se utilizan en los programas de hospitalización a domicilio. Microorganismos del grupo HACEK: *Haemophilus parainfluenzae, H. aphrophilus, H. paraphrophilus, H. influenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae* y *K. denitrificans.*

[b]La duración del tratamiento antibiótico es de 6 semanas en la endocarditis protésica. El tratamiento durante 2 semanas sólo se puede realizar en la endocarditis sobre válvula nativa no complicada, en pacientes sin afectación renal ni del par craneal VIII ni endocarditis por *Abiotrophia, Granulicatella* o *Gemella* spp.

[c]En la endocarditis por estreptococos del grupo *viridans,* las concentraciones séricas de vancomicina obtenidas 1 h después de su infusión oscilan entre 30-45 mg/L y el valle es 10-15 mg/L. En la endocarditis estafilocócica, deben obtenerse niveles valle de 20 mg/L, por lo que la dosis administrada puede incrementarse a 45-60 mg/kg/día dividida en 2-3 dosis. La vancomicina debe administrarse lentamente por vía i.v. (1-2 h) para reducir el riesgo del «síndrome del hombre rojo» secundario a la liberación de histamina.

[d]Las concentraciones séricas pico y valle de la teicoplanina son de 30-40 mg/L y 10-12 mg/L, respectivamente. La teicoplanina puede administrarse por vía i.v. en bolo o por vía i.m. Su posología una vez al día permite su uso en programas de hospitalización a domicilio.

[e]Su posología una vez al día permite su uso en programas de hospitalización a domicilio. La administración i.m. es dolorosa.

[f]Los niveles pico y valle de gentamicina cuando se administra cada 8 h son de 3-4 mg/L y < 1 mg/L, respectivamente.

[g]Hay algunas cepas con alta resistencia a la gentamicina que no la presentan a la estreptomicina, pudiéndose utilizar este aminoglucósido. Las pautas recomendadas para *Enterococcus faecium* son similares, a excepción de que la combinación de ampicilina más ceftriaxona no es eficaz. Para enterococos con resistencia a la vancomicina, la combinación de daptomicina con β-lactámicos (ceftarolina, ertapenem o ampicilina) es la recomendada. La duración del tratamiento es de 6 semanas en la endocarditis sobre válvula nativa cuando la duración de los síntomas es de más de 3 meses o en casos de endocarditis protésica.

[h]Si los estafilococos son sensibles a la penicilina (CIM ≤ 0,1 μg/mL), puede sustituirse la cloxacilina por penicilina G sódica (24 MU/día en 6 dosis) durante 4-6 semanas. En casos graves de endocarditis por *S. aureus* sensible a meticilina, algunos autores recomiendan añadir daptomicina a la cloxacilina. Cuando se utiliza la vancomicina para el tratamiento de una endocarditis por *S. aureus* resistente a meticilina, se recomienda que el cociente área bajo la curva (ABC)/CIM sea > 400. En estudios de bacteriemia, la daptomicina es superior a la vancomicina cuando la CIM a la vancomicina es > 1 mg/L.

[i]La duración del tratamiento puede ser de 4 semanas si la respuesta clínica y microbiológica (hemocultivos negativos a los 3 días) es buena, no existen complicaciones (abscesos cardíacos, afectación del sistema nervioso central o metástasis sépticas) ni prótesis valvulares. En caso contrario, el tratamiento antibiótico debe prolongarse 6 semanas.

[j]Existe muy poca experiencia con daptomicina, aunque algunos autores prefieren utilizar este antibiótico en lugar de la vancomicina. La rifampicina es muy importante en las infecciones sobre cuerpos extraños y se recomienda administrarla 5 días más tarde que los otros dos antibióticos, una vez aclarada la bacteriemia. La gentamicina se utiliza para evitar el desarrollo de resistencia a la rifampicina. Su eficacia en infecciones por *S. aureus* es controvertida (v. texto). La rifampicina aumenta los requerimientos de dicumarínicos, metadona y anticonceptivos orales (inductor enzimático).

[k]El tratamiento de 6 semanas se reserva a los pacientes con prótesis valvulares. Las quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino o moxifloxacino) están sólo recomendadas en pacientes que no toleren los β-lactámicos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

se especifica el tratamiento recomendado para las endocarditis por estreptococos del grupo *viridans* (incluido *S. bovis*), enterococos, estafilococos y microorganismos del grupo HACEK.

Estreptococos del grupo *viridans* o *Streptococcus bovis* sensibles a la penicilina

Más del 80% de las cepas de estreptococos del grupo *viridans* son sensibles a la penicilina (concentración inhibitoria mínima [CIM] ≤ 0,125 mg/mL). Los regímenes terapéuticos indicados en la tabla 62-3 tienen una eficacia similar y un índice de curaciones superior al 98%. El tratamiento de elección en la endocarditis sobre válvula nativa no complicada en pacientes con función renal normal y sin afección del par craneal VIII es la combinación de penicilina G o ceftriaxona y gentamicina durante 2 semanas, que además permite una hospitalización más corta.

Las pautas de 4 semanas con penicilina o ceftriaxona evitan la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos y, cuando se utiliza, la ceftriaxona puede permitir el tratamiento domiciliario al poder administrarse una sola vez al día. La penicilina G sódica se puede administrar intermitentemente o en infusión continua (en 24 h).

La vancomicina o la teicoplanina administradas durante 4 semanas son los antibióticos de elección en los pacientes que presentan hipersensibilidad de tipo inmediato a la penicilina o a otros β-lactámicos. La teicoplanina puede administrarse una vez al día por vía i.v. en bolo (dosis inicial de 6 mg/kg/12 h durante 3 días, seguida de 6-10 mg/kg/día), lo que puede facilitar su uso domiciliario.

En pacientes que presentan una endocarditis nativa complicada, protésica o una infección de otro material protésico, la pauta recomendada es de 6 semanas de penicilina G o ceftriaxona asociada a gentamicina durante las 2 primeras semanas. Si el paciente es alérgico a los β-lactámicos, debe administrarse vancomicina o teicoplanina.

Estreptococos del grupo *viridans* con concentración inhibidora mínima para la penicilina de 0,25-0,5 mg/mL, cepas tolerantes y variantes nutricionales (*Abiotrophia* spp., *Granulicatella* spp.)

El tratamiento de las endocarditis en estos casos y en los causados por cepas tolerantes a la penicilina (relación concentración bactericida mínima [CBM]/CIM > 32) o con requerimientos nutricionales (*Abiotrophia* spp., *Granulicatella* spp.) se tratan con penicilina G o ceftriaxona durante 4 semanas y gentamicina durante 2 semanas (v. tabla 62-3). En los casos de alergia a la penicilina, esta se sustituye por vancomicina o teicoplanina. Si el paciente es portador de una prótesis o la endocarditis sobre válvula nativa es complicada, debería prolongarse el tratamiento hasta 6 semanas.

Streptococcus pneumoniae, *Streptococcus pyogenes* (grupo A) y estreptococos de los grupos B, C y G

La endocarditis causada por estos gérmenes es relativamente poco frecuente, sin que existan largas series de casos mediante evaluación de distintas pautas terapéuticas. En la endocarditis causada por neumococo debe conocerse la sensibilidad a la penicilina. En los últimos años se ha observado un aumento en el número de neumococos con sensibilidad intermedia a la penicilina (CIM de 0,125-2 mg/L) o con alta resistencia a la misma (CIM ≥ 4 mg/L). De la misma manera, también está en aumento la resistencia del neumococo a otros antibióticos como las cefalosporinas. En el caso de una endocarditis por neumococo sensible a la penicilina (CIM ≤ 0,06 mg/L) puede administrarse penicilina G (12-18 MU/día, i.v. repartidos en 6 dosis) o ceftriaxona (2 g/día). Si la resistencia es intermedia, pueden administrarse altas dosis de penicilina G (24 MU/día, i.v. repartidos en 6 dosis) si no existe afección meníngea o una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima, 12 g/día; o ceftriaxona, 2 g/día). Si la resistencia es alta, la vancomicina (2 g/día) es el antibiótico de elección. Si existe meningitis concomitante, véase el tratamiento antibiótico de la meningitis neumocócica (v. cap. 244). En las endocarditis por los estreptococos de los grupos A, B, C y G el tratamiento de elección es penicilina G o una cefalosporina (cefazolina o ceftriaxona) durante 4-6 semanas y algunos autores sugieren añadir gentamicina las 2 primeras semanas.

Enterococos y estreptococos del grupo *viridans* resistentes a la penicilina (CIM > 0,5 mg/L)

Aunque algunas guías clínicas consideran que los estreptococos del grupo *viridans* son resistentes a la penicilina cuando la CIM es superior a 0,5 mg/L, otras indican que cuando la CIM oscila entre 0,25 y 2 mg/L existe resistencia intermedia y que las cepas resistentes son aquellas que tienen una CIM superior o igual a 4 mg/L. En cualquier caso, entre el 15%-20% de las cepas de estreptococos del grupo *viridans* tienen valores de CIM a la penicilina superiores a 0,5 mg/L y estos casos deben tratarse como una endocarditis enterocócica.

La endocarditis enterocócica está causada principalmente por *Enterococcus faecalis* (90% de los casos) y, más raramente, por *Enterococcus faecium* (5% de los casos) u otras especies. *E. faecalis* tiene valores de CIM a penicilina y ampicilina (1-8 mg/L) más elevados que los estreptococos del grupo *viridans*. *E. faecium* suele ser resistente a estos antibióticos (CIM > 8 mg/L). La endocarditis enterocócica plantea dos grandes problemas. En primer lugar, los enterococos son tolerantes a los antibióticos en monoterapia, y la erradicación requiere la administración prolongada (hasta 6 semanas) de combinaciones sinérgicas y bactericidas de ampicilina con aminoglucósidos (p. ej., gentamicina) o de dos β-lactámicos (p. ej., ampicilina más ceftriaxona, que originan una saturación complementaria de todas las proteínas de unión a la penicilina [PBP, del inglés *peniciline binding proteines*] en *E. faecalis*). En segundo lugar, hay cepas de *Enterococcus* spp. que pueden ser resistentes a múltiples antibióticos, incluyendo los aminoglucósidos (resistencia de alto nivel) y los β-lactámicos (a través de la modificación de la PBP5 y a veces por producción de β-lactamasas), y a la vancomicina.

La combinación de ampicilina o vancomicina con gentamicina o estreptomicina tiene un efecto sinérgico y bactericida frente a dicho microorganismo y constituye el tratamiento de elección de esta endocarditis (v. tabla 62-3). Un gran avance ha sido demostrar que en la endocarditis por *E. faecalis* la gentamicina puede administrarse una sola vez al día y el tratamiento puede acortarse a las 2 semanas, con lo que se reduce notablemente la toxicidad renal. Sin embargo, este efecto bactericida sinérgico desaparece cuando los enterococos presentan resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos (CIM > 500 μg/mL de gentamicina o > 1000 μg/mL de estreptomicina), una situación clínica relativamente frecuente. Por ello es muy importante conocer con detalle en cada aislado de endocarditis su patrón de sensibilidad antibiótica. Otro gran avance ha sido demostrar *in vitro,* en modelos animales y en varios ensayos clínicos y estudios de cohortes, que la combinación de ampicilina con cefalosporinas de tercera generación (p. ej., ceftriaxona) es sinérgica y bactericida en cepas de *E. faecalis* sin resistencia a las penicilinas con o sin alto nivel de resistencia a los aminoglucósidos. En la actualidad esta combinación de ampicilina y ceftriaxona es tan eficaz y más segura que la combinación de ampicilina y gentamicina para el tratamiento de la endocarditis por *E. faecalis* sin alto nivel de resistencia a los aminoglucósidos y es el tratamiento de elección cuando existe alto nivel de resistencia a los aminoglucósidos (v. tabla 62-3). Esta combinación no es útil para el tratamiento de la endocarditis por *E. faecium*.

En algunas áreas geográficas, una importante proporción de infecciones enterocócicas (sobre todo *E. faecium*) está producida por cepas con resistencia a la penicilina, a la vancomicina o a las dos. La resistencia intrínseca a la penicilina y a la ampicilina (por alteración de las proteínas fijadoras de penicilina) ha aumentado en frecuencia y desde 1983 se ha objetivado la producción de β-lactamasas en *E. faecalis,* aunque no se ha descrito en Europa. Esta forma de resistencia a la penicilina no se detecta con las CIM realizadas con los métodos estándar. La detección requiere utilizar la nitrocefina (una cefalosporina cromógena). La vancomicina es el antibiótico de elección; mientras que si la resistencia a la penicilina depende de la producción de β-lactamasas, se puede utilizar la combinación de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

penicilinas con inhibidores de β-lactamasas (p. ej., ampicilina-sulbactam), imipenem (que resiste la hidrólisis) o vancomicina con gentamicina para conseguir un efecto sinérgico. Para los microorganismos resistentes a la penicilina y a la vancomicina debe conocerse la sensibilidad a la teicoplanina, ya que puede ser sensible (sólo el fenotipo vanB). Para los enterococos con resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos, véase el párrafo anterior. Para el tratamiento de cepas multirresistentes, en especial *E. faecium* resistente a la vancomicina, se considerará la utilización de la asociación de daptomicina a dosis elevadas (≥ 10 mg/kg/día) con un β-lactámico (ampicilina, ceftarolina, ertapenem) o tigeciclina, siendo alternativas la dalfopristina/quinupristina (no es activa frente a *E. faecalis*), el linezolid u otros antibióticos activos frente a cocos grampositivos multirresistentes (telavancina, dalbavancina, oritavancina).

Staphylococcus aureus y estafilococos coagulasa negativos

La endocarditis estafilocócica puede estar causada por estafilococos coagulasa positivos *(S. aureus)* o por ECN (*S. epidermidis, S. lugdunensis, S. hominis* u otros ECN). Aunque tanto *S. aureus* como los ECN pueden infectar las válvulas nativas como las válvulas protésicas, la mayoría de las endocarditis por ECN, y en particular por *S. epidermidis,* ocurre en pacientes portadores de válvulas protésicas y son resistentes a meticilina. A continuación se describe por separado el tratamiento antibiótico de la endocarditis estafilocócica sobre la base de si afecta o no a material protésico.

Endocarditis por *S. aureus* o estafilococos coagulasa negativos sobre válvula nativa

En la tabla 62-3 se indican los regímenes terapéuticos recomendados; la cloxacilina administrada por vía i.v. durante 4-6 semanas es el tratamiento de elección para la endocarditis estafilocócica sensible a la meticilina. Si la respuesta clínica es buena y no existen complicaciones (abscesos cardíacos, afección del sistema nervioso central o metástasis sépticas), el tratamiento puede pararse a las 4 semanas. En caso contrario debe prolongarse 6 semanas. En la actualidad no se recomienda la asociación de gentamicina. Por el contrario, en los casos graves de endocarditis por *S. aureus*, algunos autores recomiendan la adición de daptomicina a la cloxacilina.

En el caso de que la endocarditis esté producida por estafilococos sensibles a la penicilina (CIM ≤ 0,12 mg/L), esta puede tratarse con penicilina G en las mismas dosis que las recomendadas en el caso de infección por estreptococos del grupo *viridans*. Los pacientes alérgicos a los β-lactámicos pueden ser tratados con daptomicina o con cefalosporinas de primera generación según la alergia sea de tipo anafiláctico o no.

Si el paciente tiene una endocarditis por *S. aureus* resistentes a meticilina, la daptomicina es el antibiótico de elección cuando la CIM a la vancomicina es superior a 1 mg/dL. En caso contrario, los pacientes también pueden ser tratados con vancomicina. La daptomicina debe administrarse a dosis iguales o superiores a 10 mg/kg cada 24 h i.v. y combinada con cloxacilina o con fosfomicina si existe alergia a las penicilinas (los β-lactámicos aumentan la fijación de la daptomicina a la membrana celular al reducir su carga eléctrica positiva). Las alternativas en los pacientes que no toleran la vancomicina o la daptomicina o tienen resistencia son las combinaciones de fosfomicina con imipenem, la quinupristina-dalfopristina con/sin β-lactámicos, el linezolid con carbapenemes, la cloxacilina con vancomicina o el trimetoprim-sulfametoxazol con clindamicina o nuevos β-lactámicos con gran afinidad para la PBP2a como la ceftarolina, que también se podría dar combinada con la daptomicina.

En las endocarditis por ECN resistentes a meticilina, la vancomicina es el tratamiento de elección, existiendo poca experiencia con daptomicina.

Endocarditis derecha por *S. aureus* en usuarios de drogas por vía parenteral

La endocarditis derecha no complicada por *S. aureus* sensible a la meticilina de los UDVP tiene un pronóstico muy bueno, con unas tasas de cirugía y mortalidad inferiores al 2% y 5%, respectivamente. El tratamiento de elección para la endocarditis tricuspídea no complicada es la combinación de cloxacilina y gentamicina durante 2 semanas, aunque en un ensayo clínico se observó que no era necesaria la adición de gentamicina a la cloxacilina, ya que con monoterapia con cloxacilina durante 2 semanas se obtenían tasas de curación similares (90%).

La endocarditis derecha por *S. aureus* sensible a la meticilina también puede tratarse con éxito con la combinación de ciprofloxacino y rifampicina por vía oral durante 4 semanas (v. tabla 62-3). Sin embargo, recomendamos esta pauta como alternativa en casos seleccionados en los que se pueda asegurar un buen cumplimiento del tratamiento y se pueda seguir clínicamente al paciente, ya que pueden aparecer resistencias al ciprofloxacino o a la rifampicina durante el tratamiento. La daptomicina es eficaz en la endocarditis derecha estafilocócica.

Endocarditis por *S. aureus* o estafilococos coagulasa negativos sobre material protésico

En la tabla 62-3 se indican los regímenes terapéuticos recomendados. Los ECN que producen endocarditis sobre válvula protésica suelen ser estafilococos resistentes a meticilina (CIM ≥ 0,5 mg/L), especialmente si la endocarditis protésica es precoz (durante el primer año después de la intervención). Por tanto, el tratamiento empírico debe dirigirse frente a los estafilococos resistentes a meticilina. La vancomicina y la rifampicina deben administrarse durante 6 semanas como mínimo y la gentamicina se administra durante las dos primeras de tratamiento. La rifampicina debe iniciarse 3-5 días más tarde que la vancomicina y la gentamicina, cuando la bacteriemia se ha aclarado, tal como se ha comentado previamente. Existe poca experiencia con el tratamiento con daptomicina en este escenario. La daptomicina sería el fármaco de elección para el tratamiento de la endocarditis protésica producida por ECN resistentes a la vancomicina o que fracasen o no toleren la vancomicina. Aunque existen pocos datos, si los ECN son sensibles a meticilina (CIM ≤ 0,25 mg/L), la endocarditis protésica puede tratarse con cloxacilina, rifampicina y gentamicina. En pacientes alérgicos a la penicilina, las cefalosporinas de primera generación o la vancomicina o la daptomicina pueden sustituir a la cloxacilina. El papel de otros antibióticos activos frente a los cocos grampositivos multirresistentes como el linezolid, la tigeciclina, la dalfopristina con quinupristina u otros antibióticos (telavancina, dalbavancina, oritavancina, ceftarolina o quinolonas) está por definir en este tipo de endocarditis. Dado que la endocarditis protésica por *S. aureus* tiene una elevada mortalidad (> 60%) se recomienda efectuar cirugía valvular precoz y administrar un tratamiento antibiótico combinado (v. tabla 62-3).

Cocos gramnegativos

La endocarditis por meningococo y gonococo puede tratarse con ceftriaxona (2 g/24 h) durante 4 semanas. La ceftriaxona erradica el estado de portador faríngeo de meningococo. Si las cepas son sensibles a la penicilina, puede tratarse con penicilina G (18-24 MU al día).

Bacilos gramnegativos aerobios y anaerobios

El tratamiento se realiza de acuerdo con los estudios de sensibilidad *in vitro* mediante asociación de un antibiótico β-lactámico y un aminoglucósido durante 4-6 semanas. En todos los casos debe evaluarse el tratamiento quirúrgico.

El tratamiento de la endocarditis por microorganismos del grupo HACEK se describe en la tabla 62-3.

En la endocarditis por *Escherichia coli, Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. o *Serratia marcescens* se aconseja administrar una cefalosporina de tercera generación asociada a un aminoglucósido durante 6 semanas y valorar el recambio valvular. En la endocarditis por *Serratia* es necesario realizar simultáneamente recambio valvular en el lado izquierdo y valvulectomía tricuspídea en el derecho. En la endocarditis por *Pseudomonas aeruginosa* el tratamiento aconsejado es la combinación de una ureidopenicilina (piperacilina-tazobactam), una cefalosporina antiseudomónica (ceftazidima), un carbapenem (meropenem) o una quinolona (ciprofloxacino) asociado a altas dosis de un aminoglucósido (tobramicina) durante 6 semanas como mínimo. En el lado izquierdo debe efectuarse recambio valvular, mientras que en el derecho el tratamiento antibiótico puede ser curativo; se recomienda practicar vegetectomía o valvulectomía tricuspídea si

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

persiste la infección (bacteriemia de más de 7 días) o si se produce una recidiva.
Las endocarditis por *Salmonella* spp. se trata con ceftriaxona durante 4-6 semanas. Si el germen es alérgico a los β-lactámicos se puede administrar una quinolona (ciprofloxacino) en su lugar.
La endocarditis por *Brucella* spp., relativamente frecuente en nuestro medio, se trata con la asociación de doxiciclina, rifampicina y cotrimoxazol durante 3-6 meses y gentamicina el primer mes, y con frecuencia se requiere practicar recambio valvular para la curación. El tratamiento debe mantenerse un tiempo mínimo de 3 meses tras la intervención quirúrgica.
La EI por *Legionella pneumophila* se ha descrito generalmente en pacientes portadores de prótesis valvulares. El tratamiento recomendado es levofloxacino o claritromicina con rifampicina durante al menos 6 semanas.
El tratamiento de la endocarditis por *Bartonella* spp. se basa en la administración de doxiciclina (200 mg/24 h p.o.) y rifampicina durante 4-6 semanas junto con gentamicina las 2 primeras semanas. La mayoría de los casos precisan sustitución valvular.
La endocarditis por microorganismos anaerobios es rara, se acompaña de una elevada mortalidad y está generalmente producida por cocos o bacilos grampositivos anaerobios (*Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp.) seguidos de *Bacteroides fragilis* y *Fusobacterium* spp. Si participa *B. fragilis,* se aconseja utilizar metronidazol; el imipenem/meropenem y la piperacilina-tazobactam son alternativas razonables. De lo contrario, el antibiótico de elección es la penicilina G. En ambos casos el tratamiento se mantendrá durante 6 semanas.

Hongos

El tratamiento de la EI fúngica sobre válvula nativa o protésica plantea dificultades especiales porque las vegetaciones suelen adquirir gran tamaño y la concentración de antifúngico en el seno de las mismas es baja. La mortalidad de los pacientes con EI fúngica es muy elevada, aunque en las series recientes ha disminuido al 50%-60%. En la endocarditis por *Candida* spp., después de 7-14 días de tratamiento con dosis plenas de anfotericina B liposomal (3-5 mg/kg cada 24 h i.v.) o caspofungina (75 mg/día y después 50 mg/día) asociado o no a flucitosina (25 mg/kg cada 6 h p.o.), es necesario efectuar recambio de las válvulas izquierdas o valvulectomía de las derechas y a continuación seguir con el mismo tratamiento durante como mínimo 6 y 8 semanas. Otras alternativas en la endocarditis por *Candida* spp. son la combinación de una equinocandina (p. ej., caspofungina) con fluconazol (600-800 mg/24 h) o de voriconazol. Finalizado el tratamiento de la fase aguda es necesario continuar con un tratamiento supresivo con un azol oral durante como mínimo 1 año y controlar al paciente durante un período de tiempo prolongado, ya que se han observado recidivas hasta varios años después. Se han publicado algunos casos aparentemente curados de EI por *Candida* spp. sin tratamiento quirúrgico en los que se ha mantenido un tratamiento supresor prolongado con azoles. La endocarditis por *Aspergillus* spp. se recomienda tratar con voriconazol (6 mg/kg cada 12 h el primer día seguido de 3-4 mg/kg cada 12 h i.v.) solo o asociado a una equinocandina (p. ej., caspofungina) o anfotericina B liposomal durante la fase aguda de la infección. En la endocarditis por *Aspergillus* se recomienda continuar con un tratamiento oral indefinido con voriconazol (tratamiento «supresor»).

Otros microorganismos

La endocarditis por *Corynebacterium* spp. (difteromorfos) se trata dependiendo de la especie y de su patrón de sensibilidad antibiótica. Si son sensibles a los β-lactámicos, se pueden tratar con penicilina G y gentamicina durante 6 semanas. Las corinebacterias más resistentes suelen ser sensibles a vancomicina, linezolid, tigeciclina y daptomicina.
La endocarditis por *Coxiella burnetii* (fiebre Q) es una de las causas más frecuentes de EI con hemocultivos negativos. El tratamiento de elección es la combinación de doxiciclina (200 mg/24 h) e hidroxicloroquina (200-600 mg/24 h) p.o. un mínimo de 18 meses. El tratamiento se puede suspender cuando los títulos de IgG frente a la fase I de *C. burnetti* son menores de 1:200 y los de las IgM e IgA deben ser inferiores a 1:50. La hidroxicloroquina disminuye el pH de los fagolisosomas y aumenta de forma notable la actividad de la doxiciclina. Se recomienda el recambio valvular sólo cuando existe fracaso hemodinámico. En caso de intolerancia a la hidroxicloroquina, esta puede sustituirse por una quinolona (p. ej., levofloxacino, 400 mg/día) y como otras alternativas rifampicina o cotrimoxazol. La endocarditis por *Chlamydia psittaci* también suele precisar recambio valvular y tratamiento con doxiciclina o una quinolona (p. ej., moxifloxacino) durante un período mínimo de 3 meses, aunque la duración exacta es desconocida. El tratamiento de la endocarditis por *Mycoplasma* spp. es el levofloxacino (400 mg/12 h p.o.) que debe administrarse como mínimo 6 meses. Finalmente, el tratamiento de la endocarditis por *Tropheryma whipplei* (agente de la enfermedad de Whipple) se realiza con doxiciclina (200 mg/24 h) e hidroxicloroquina (200-600 mg/24 h) durante un mínimo 18 meses, aunque la duración óptima es desconocida. Debe descartarse siempre la afectación del sistema nervioso central. En caso de existir, se recomienda añadir sulfadiacina (1,5 g/6 h p.o.). Una alternativa es administrar ceftriaxona (2 g/24 h i.v.) durante 2-4 semanas o penicilina G sódica (2 MU cada 4 h IV) y estreptomicina (1 g/24 h IV) durante 2-4 semanas, seguido de cotrimoxazol (800 mg/12 h p.o.). El trimetoprim no es activo frente a *T. whipplei*.

Endocarditis con hemocultivos negativos

La endocarditis cursa con hemocultivos negativos en menos del 10% de los casos. En estos casos debe mantenerse el tratamiento empírico administrado según el grupo de riesgo del paciente (población general, drogadictos, portadores de prótesis, asociada a los cuidados sanitarios) y a la duración de la sintomatología (si es más de 30 días, no debe cubrirse *S. aureus*). Si el paciente responde favorablemente, debe mantenerse el tratamiento durante 4-6 semanas. En caso contrario, deben descartarse otras entidades infecciosas y no infecciosas, pero si la sospecha de endocarditis es alta (ecocardiografía con datos positivos) y el paciente persiste febril a las 2 semanas o existe un deterioro hemodinámico, debe valorarse la necesidad de recambio valvular con fines terapéuticos y diagnósticos (estudio etiológico mediante biología molecular).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La intervención quirúrgica, asociada al tratamiento antibiótico, ha mejorado el pronóstico de determinadas formas de endocarditis. Entre un 30% y un 50% de los pacientes con endocarditis precisará un tratamiento quirúrgico en el curso de la infección; si es posible, se diferirá hasta que el cuadro séptico mejore tras unos días de tratamiento antibiótico. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes con alto riesgo evolutivo en quienes debe indicarse la intervención en plena fase activa de la enfermedad. La decisión de operar a un paciente en esta situación puede ser difícil, ya que en ocasiones el estado general está muy afectado por el cuadro séptico o los pacientes han sido sometidos recientemente a una sustitución valvular (en las formas de endocarditis protésica precoz). Si la indicación quirúrgica es clara, debe procederse a la misma sin dilación, aunque el paciente sólo haya recibido unas horas de tratamiento antibiótico. La mortalidad quirúrgica y la posible disfunción de la prótesis son mayores en estos pacientes que en aquellos valvulares intervenidos sin infección; sin embargo, no hay duda de que el tratamiento quirúrgico ha mejorado el pronóstico de la endocarditis y, por otra parte, la recidiva de la endocarditis por el mismo germen sobre la prótesis recién implantada es muy poco frecuente. En general, el tratamiento quirúrgico consiste en retirar el material infectado e implantar una prótesis valvular. En los pacientes con gran destrucción del anillo aórtico la implantación de un homoinjerto es posiblemente la técnica quirúrgica de elección. Recientemente las técnicas de reparación mitral, sin implantación de prótesis, se han empezado a utilizar con éxito en pacientes seleccionados con endocarditis mitral. En los drogadictos con endocarditis tricuspídea la vegetectomía o la valvulectomía o la implantación de un homoinjerto mitral en posición tricuspídea son las técnicas de elección.
Es especialmente difícil la decisión de intervenir si ha habido un accidente embólico cerebral reciente. En ausencia de infarto hemorrágico, puede procederse al tratamiento quirúrgico si el paciente lo precisa.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Si el infarto es hemorrágico, se recomienda, si es posible, retrasar una o varias semanas la intervención. Finalmente, es importante resaltar que la endocarditis protésica precoz constituye una indicación casi absoluta para el tratamiento quirúrgico, y en la gran mayoría de los casos, con carácter de urgencia. Otro problema es el tratamiento quirúrgico de los drogadictos con EI que a su vez están infectados por el HIV. La morbimortalidad de la operación cardíaca no es mayor en los pacientes infectados por el HIV. Por otra parte, ni aquella ni la circulación extracorpórea aceleran el curso de la infección por el HIV en estos pacientes. En estos momentos se consideran indicaciones de intervención en la fase activa de la infección las siguientes:

- *Insuficiencia cardíaca.* La aparición de signos de insuficiencia cardíaca es el motivo fundamental que obliga a plantear el recambio valvular en el curso de una EI. Esta complicación ocurre en más del 30% de los casos y, sobre todo, en la endocarditis aórtica con regurgitación valvular grave. En estos pacientes debe procederse con rapidez al recambio valvular. Los intentos de compensación con tratamiento médico suelen ser infructuosos y retrasan la intervención, con empeoramiento de los resultados quirúrgicos. En los pacientes con afección mitral la necesidad de intervención es mucho menos frecuente. En los pacientes con prótesis valvular la insuficiencia cardíaca puede estar producida por disfunción de la prótesis por dehiscencia o por obstrucción de la prótesis por vegetaciones. En ambos casos el tratamiento debe ser quirúrgico y precoz.
- *Abscesos o fístulas intracardíacas.* Por lo general, la demostración de un absceso u otras complicaciones supurativas intracardíacas (fístulas, abscesos miocárdicos) constituyen una indicación de intervención quirúrgica. Los pacientes que presentan estas complicaciones suelen además tener afección valvular aórtica e infecciones causadas por microorganismos virulentos, motivos adicionales que aconsejan proceder a dicho tratamiento. Si la situación hemodinámica es estable, se aconseja realizar un período de tratamiento antibiótico, aunque sea breve, antes de proceder al recambio valvular.
- *Infecciones por gérmenes difíciles de tratar.* En este grupo se incluyen las endocarditis producidas por hongos y las producidas por *Brucella* spp., *Bartonella* spp. o *C. psitacci,* para las que no existen antibióticos bactericidas. En estos casos la intervención se propone ante la imposibilidad de conseguir la erradicación de la infección con el tratamiento médico. No es, pues, una indicación de intervención quirúrgica urgente y si la situación hemodinámica del paciente es estable, se recomienda hacer un período de tratamiento médico antifúngico o antibiótico antes de proceder a la sustitución valvular. En la actualidad sólo se realiza recambio valvular en la EI por *C. burnetii* cuando existe alteración hemodinámica. Otras posibles indicaciones son las endocarditis izquierdas por microorganismos muy virulentos como *S. aureus, S. pneumoniae, P. aeruginosa* u otros BGN y en aquellos casos en que persista la bacteriemia más de 1 semana con tratamiento adecuado. En estos casos debe individualizarse el tratamiento, pero en ausencia de una respuesta clínica claramente favorable y rápida lo más aconsejable es proceder a la sustitución valvular. Esta recomendación es absoluta y urgente cuando estas infecciones ocurren en portadores de prótesis valvulares. Finalmente, se considerará la sustitución valvular en todas aquellas endocarditis que recidiven con un tratamiento antibiótico adecuado.
- *Embolias.* Las embolias constituyen, junto con la presencia de vegetaciones o al tamaño de las mismas, las indicaciones más controvertidas de sustitución valvular en el curso de una endocarditis. En general, no se aconseja la intervención quirúrgica para prevenir embolias si este es el único criterio, aunque un ensayo clínico recientemente publicado ha demostrado en pacientes con endocarditis sobre válvula nativa de etiología mayoritariamente estreptocócica con vegetaciones de más de 1 cm de longitud e insuficiencia valvular severa que la cirugía muy precoz (< 72 h desde el diagnóstico) previno de forma significativa el desarrollo de embolias sistémicas. Sin embargo, se sabe también que haber padecido ya un fenómeno embólico tiene un importante valor predictivo de presentar un nuevo episodio. Por ello, si un paciente ya ha tenido una embolia y persisten imágenes de vegetaciones en el ecocardiograma se aconseja proceder a la sustitución valvular.

OTRAS INTERVENCIONES

La aparición de abscesos viscerales secundarios a embolias sépticas puede obligar a la práctica de intervenciones quirúrgicas para su tratamiento. La situación más frecuente es la del absceso esplénico que obliga a realizar una esplenectomía. Más difícil es la actuación terapéutica en los raros casos en los que se diagnostica un aneurisma micótico antes de su rotura. En esta situación debe considerarse la intervención quirúrgica o un tratamiento percutáneo y actuar de acuerdo con la accesibilidad del aneurisma. En los pacientes con endocarditis derecha en relación con una infección del marcapasos o desfibrilador es obligada la exéresis de todo el sistema (generador y cables intracavitarios) para conseguir la curación de la infección.

PROFILAXIS

Los pacientes afectos de cardiopatías que predisponen a la EI deben recibir instrucciones sobre medidas de prevención de la enfermedad y también de medidas de actuación ante la aparición de un síndrome febril. Es importante que los pacientes acudan con regularidad al dentista y tengan una excelente higiene bucal. Por otra parte, deben saber que si presentan fiebre durante varios días sin focalidad aparente, nunca deben tomar antibióticos sin que previamente se haya considerado la posibilidad diagnóstica de endocarditis y se haya valorado la obtención de hemocultivos. En los pacientes con cardiopatías que están ingresados en centros sanitarios o que requieren manipulaciones instrumentales se debe ser extremadamente cuidadoso en la manipulación de vías venosas o catéteres, para intentar evitar el riesgo de endocarditis nosocomial.

Las recomendaciones de la profilaxis antibiótica de la EI de la *American Heart Association* (AHA) de 2007 y de la *European Society of Cardiology* (ESC) de 2009 son considerablemente distintas a las anteriores y sólo recomiendan administrar profilaxis antibiótica a los pacientes con cardiopatías de alto riesgo (cuadro 62-4), como son las prótesis valvulares, la endocarditis previa, y algunas cardiopatías congénitas. Además, sólo considera la profilaxis antibiótica en los procedimientos dentales que incluyan la manipulación de tejido gingival o de la zona periapical de los dientes o la perforación de la mucosa bucal (p. ej., una extracción dentaria). No se recomienda la profilaxis antibiótica en los procedimientos gastrointestinales o genitourinarios. Debe administrarse profilaxis si se efectúa un procedimiento del tracto respiratorio o sobre un tejido infectado (p. ej., incisión y drenaje de un absceso) en los pacientes de alto riesgo.

Los antibióticos deben cubrir a los estreptococos del grupo *viridans* en los procedimientos dentales. En la tabla 62-4 se indica el antibiótico de elección en condiciones normales y en los pacientes alérgicos a la penicilina, las dosis y las vías de administración. Es suficiente con administrar una única dosis de antibióticos antes del procedimiento, ya que se ha comprobado que la bacteriemia es de corta duración. Por otra parte, estas guías recomiendan extremar la higiene dental.

Cuadro 62-4 Cardiopatías de alto riesgo en las que la profilaxis antibiótica está recomendada según la *European Society of Cardiology* (ESC, 2009)*

- Pacientes con una válvula protésica o material protésico utilizado para la reparación de válvulas cardíacas
- Pacientes con endocarditis infecciosa previa
- Pacientes con cardiopatía congénita
  - Cardiopatía cianótica congénita, sin cirugía de reparación, o con defectos residuales, cortocircuitos o conductos paliativos
  - Cardiopatía congénita con reparación completa con material protésico bien colocado por intervención quirúrgica o por técnica percutánea, hasta 6 meses después del procedimiento
  - Cuando un defecto residual persiste en el lugar de implantación de un material protésico o dispositivo por intervención quirúrgica o por técnica percutánea

*No se recomienda la profilaxis antibiótica en otras formas de cardiopatía valvular o congénita.

SECCIÓN III

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 62-4 Profilaxis antibiótica de la endocarditis infecciosa para adultos

TIPO DE PROCEDIMIENTO	PAUTA DE ELECCIÓN	PAUTAS EN ALÉRGICOS A LA PENICILINA[b]
Procedimientos dentales	Vía oral, administrar 1 h antes (dosis única): Amoxicilina[a], 2 g	Vía oral, administrar 1 h antes (dosis única): Clindamicina, 600 mg, o Cefalexina[c], 2 g, o Azitromicina/claritromicina, 500 mg
	Vía parenteral, administrar 30 min antes por vía i.m. o i.v. (dosis única): Ampicilina[a], 2 g	Vía parenteral, administrar 30 min antes por vía i.m. o i.v. (dosis única): Cefazolina o ceftriaxona, 1 g o Clindamicina, 600 mg
Procedimientos gastrointestinales o genitourinarios	No se recomienda la profilaxis antibiótica	
Cirugía cardíaca valvular[d]	Cefazolina, 2 g i.v., o	Vancomicina[e,f] 1 g. i.v.; más gentamicina, 1,5 mg/kg (< 120 mg) o cefazolina, 2 g i.v.
	Cefuroxima, 2 g i.v.	

[a]Cuando se sospecha que el paciente tiene cepas de estreptococos del grupo *viridans* resistentes a la penicilina (antibioticoterapia previa) se recomienda utilizar clindamicina, un macrólido o un glucopéptido.
[b]Las cefalosporinas no deberían utilizarse en los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad inmediata a las penicilinas (urticaria, angioedema o anafilaxis).
[c]U otras cefalosporinas orales de primera o segunda generación en dosis equivalentes para adultos.
[d]El antibiótico debe administrarse en la inducción anestésica, y se debe repetir la dosis en las intervenciones prolongadas (> 3-4 h) o al finalizar la cirugía extracorpórea en los casos de cirugía cardíaca valvular. En los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria o implantación de un marcapasos/desfibrilador, una sola dosis de antibiótico en la inducción anestésica es suficiente.
[e]La vancomicina debe administrarse lentamente por vía i.v. (1-2 h) ya que puede producir hipotensión y *rash* cutáneo, lo que puede ser especialmente peligroso durante la inducción anestésica. En Europa, la teicoplanina (400-600 mg) puede ser una alternativa a la vancomicina al poder administrarse en bolo por vía i.v. o por vía i.m. y no tiene los efectos secundarios de la vancomicina.
[f]Se recomienda un antibiótico glucopeptídico (vancomicina o teicoplanina) en pacientes alérgicos a las penicilinas o cefalosporinas y en aquellos hospitales con una alta prevalencia de estafilococos resistentes a la meticilina.
Según la *European Society of Cardiology* (ESC, 2009). Con permiso. DOI: *10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095.* © 2007, American Heart Association, Inc.

Aunque el recambio de una válvula cardíaca se considera cirugía limpia y, por tanto, con un riesgo de infección inferior al 5%, su gravedad justifica la utilización de antibióticos profilácticos, como se recomienda en la tabla 62-4.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Almirante B, Tornos P, eds. Actualización en endocarditis infecciosa. 1.ª ed. Barcelona: Marge Books; 2011.

Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation 2015;132:1435-86.

Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2015;36:3075-128.

Mestres CA, Paré JC, Miró JM. Organization and Functioning of a Multidisciplinary Team for the Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis: a 30-years Perspective (1985-2014). Rev Esp Cardiol 2015;68:363-8.

Pericas JM, Llopis J, Cervera C, Sacanella E, Falces C, Andrea R, et al. Infective endocarditis in patients with an implanted transcatheter aortic valve: clinical characteristics and outcome of a new entity. J Infect 2015;70:565-76.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TUMORES CARDÍACOS

Capítulo 63

M. J. Melero | D. J. Piñeiro Ibáñez

CONCEPTO

Los tumores cardíacos son infrecuentes y pueden ocurrir en cualquier edad. Las posibilidades diagnósticas que brindan el ecocardiograma (ECO) transtorácico y transesofágico, la TC y la RM han mejorado la identificación de estas lesiones, haciendo posible su detección precoz y un tratamiento quirúrgico frecuentemente curativo.

CUADRO CLÍNICO

La gravedad del cuadro clínico está relacionada con el tamaño, la ubicación (pericárdica, miocárdica, endocárdica o valvular) y la friabilidad del tumor, y no sólo por sus características histopatológicas. La insuficiencia cardíaca es la manifestación cardinal (90%) en los enfermos sintomáticos. El 10% de los pacientes están asintomáticos y el tumor se encuentra incidentalmente en un ECO de rutina u otra técnica de imagen.

MANIFESTACIONES CARDÍACAS

Los síntomas y signos cardíacos son provocados por: a) obstrucción intracardíaca al flujo sanguíneo que origina insuficiencia cardíaca, b) prolapso tumoral que provoca insuficiencia o estenosis valvular, y c) invasión local que causa trastornos de la contractilidad miocárdica, arritmias (fibrilación o aleteo auriculares) y/o derrame pericárdico, con o sin taponamiento cardíaco.

MANIFESTACIONES EXTRACARDÍACAS

Las embolias tumorales, sistémicas (accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular) o pulmonares, aparecen en un 25% de los

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

pacientes. Son comunes en los fibroelastomas papilares de la válvula aórtica y en los mixomas de la aurícula izquierda. Los enfermos con tumores pequeños y mínimas manifestaciones cardiovasculares son los que tienen mayor riesgo embolígeno.

Los síntomas constitucionales (astenia, pérdida de peso, fiebre, artralgias, mialgias), causados por la liberación de citocinas inflamatorias (interleucina-6), son las manifestaciones iniciales más frecuentes en los pacientes con tumores malignos y mixomas cardíacos. Pueden asociarse con anemia, elevación de la eritrosedimentación y de la proteína C reactiva, y positividad de los autoanticuerpos (factor antinuclear, factor reumatoideo).

Los tumores endocárdicos también pueden provocar hemólisis mecánica con o sin anemia. Los tumores malignos primitivos pueden metastatizar u originar cualquier tipo de síndrome paraneoplásico.

TIPOS DE TUMORES CARDÍACOS

La frecuencia de los tumores cardíacos primarios en las autopsias de pacientes no seleccionados es del 0,001%-0,03%. La mayoría son benignos (50%-75%) y se originan en el endocardio o las válvulas cardíacas; el más común es el mixoma. En la tabla 63-1 se presentan las características principales del Registro Español de Tumores Cardíacos.

Tabla 63-1 Informe del Registro Nacional de Tumores Cardíacos (España, 1967-2006)

SINTOMATOLOGÍA	FRECUENCIA (%)
Insuficiencia cardíaca	36,6
Síntomas generales	25,3
Embolias	13,2
Arritmias	9,3
Dolor torácico y/o IM	3,6
Síncope	3,0
Asintomáticos	27,9

DISTRIBUCIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES PRIMARIOS CARDÍACOS	CASOS	FRECUENCIA (%)
BENIGNOS		
Mixoma	204	60,2
Rabdomioma	45	14,2
Quiste pericárdico	11	3,3
Fibroelastoma	11	3,3
Hemangioma	5	1,5
Fibroma	5	1,5
Mesotelioma del NAV o pericardio	4	1,2
Lipoma	2	0,6
Total	287	88
MALIGNOS		
Angiosarcoma	19	5,5
Linfoma	7	2,1
Rabdomiosarcoma	5	1,5
Leiomiosarcoma	4	1,2
Mixosarcoma	2	0,6
Histiocitoma maligno	2	0,6
Condrosarcoma	2	0,6
Fibrosarcoma	1	0,3
Total	42	12

IM: infarto de miocardio; NAV: nodo auriculoventricular.

TUMORES BENIGNOS PRIMITIVOS

Mixoma

Se origina en las células progenitoras mesenquimáticas multipotenciales. Tiene un aspecto macroscópico parecido al de un trombo organizado, a veces con calcificaciones, forma polipoidea, consistencia gelatinosa y está unido al endocardio por un tallo. El 90% de los mixomas son esporádicos, tres veces más frecuentes en las mujeres y se localizan en la aurícula izquierda. Se diagnostican con mayor frecuencia entre la cuarta y sexta décadas de la vida, por uno o más componentes de la tríada de embolias tumorales, obstrucción intracardíaca y síntomas constitucionales. La variabilidad de los síntomas y signos, a menudo relacionada con cambios posturales, es una característica del mixoma. La ecocardiografía define certeramente la ubicación, tamaño, adherencia y movilidad de estos tumores, así como las consecuencias hemodinámicas que pudieran producir.

Hasta el 10% de los mixomas aparecen en un síndrome de neoplasias múltiples (complejo de Carney), heredado de manera autosómica dominante (mutación *PRKAR1A*), que además incluye tumores o hiperactividad endócrina, neurofibromas y lesiones cutáneas pigmentadas.

Otros tumores benignos

El fibroelastoma papilar, un papiloma endocárdico pequeño en las válvulas cardíacas, es el segundo tumor cardíaco primario más frecuente en los adultos. El diagnóstico habitualmente es casual, en un ECO realizado por motivos no relacionados o para la evaluación de una fuente de cardioembolia. Los rabdomiomas (casi exclusivamente en los niños), fibromas, lipomas, fibrolipomas, hemangiomas y linfangiomas son mucho menos frecuentes. Producen obstrucciones valvulares o trastornos de la conducción. Finalmente, en el pericardio pueden descubrirse quistes, lipomas y teratomas.

TUMORES MALIGNOS PRIMITIVOS

Aproximadamente el 25% de los tumores cardíacos primitivos son malignos y el 75%-95% son sarcomas. El linfoma no Hodgkin primario del corazón, más frecuente en enfermos inmunocomprometidos, y los mesoteliomas representan el porcentaje restante.

Sarcomas

Son tumores muy agresivos que invaden rápidamente el pericardio y metastatizan a distancia. Predominan en individuos jóvenes y se localizan preferentemente en el miocardio ventricular, con cierta preferencia por el lado derecho. Tienen un refuerzo marcado en la fase arterial de la TC y la RM que permite el diagnóstico de certeza. El angiosarcoma y el sarcoma pobremente diferenciado son los subtipos histológicos más comunes. El 80% de los enfermos tienen metástasis en el momento del diagnóstico, y el órgano más afectado es el pulmón.

Mesoteliomas

Afectan preferentemente al pericardio y son más comunes en los varones. Pueden provocar taponamiento o constricción pericárdica. Su ubicación en el nódulo auriculoventricular es causa de bloqueos cardíacos.

TUMORES MALIGNOS SECUNDARIOS Y OTRAS COMPLICACIONES CARDÍACAS DEL CÁNCER

Las metástasis hematógenas y la invasión carcinomatosa local desde el mediastino son 40-100 veces más frecuentes que los tumores primarios. También puede acontecer el crecimiento de un carcinoma abdominal (carcinoma de células renales, hepatocarcinoma) en el interior de la vena cava y su prolongación a la aurícula derecha.

Las metástasis de los tumores epiteliales se localizan en el pericardio y se manifiestan por un derrame neoplásico. El melanoma, los carcinomas de pulmón, mama, riñón y esófago y los linfomas son las localizaciones primitivas extracardíacas más frecuentes. Se debe considerar la posibilidad de metástasis cardíacas o pericárdicas en todo paciente con cáncer que desarrolla síntomas y/o signos cardiovasculares.

Los enfermos con cáncer pueden presentar complicaciones cardíacas por otros mecanismos, como infartos de miocardio y endocarditis trombótica no bacteriana por la trombofilia. Otras veces, el corazón

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

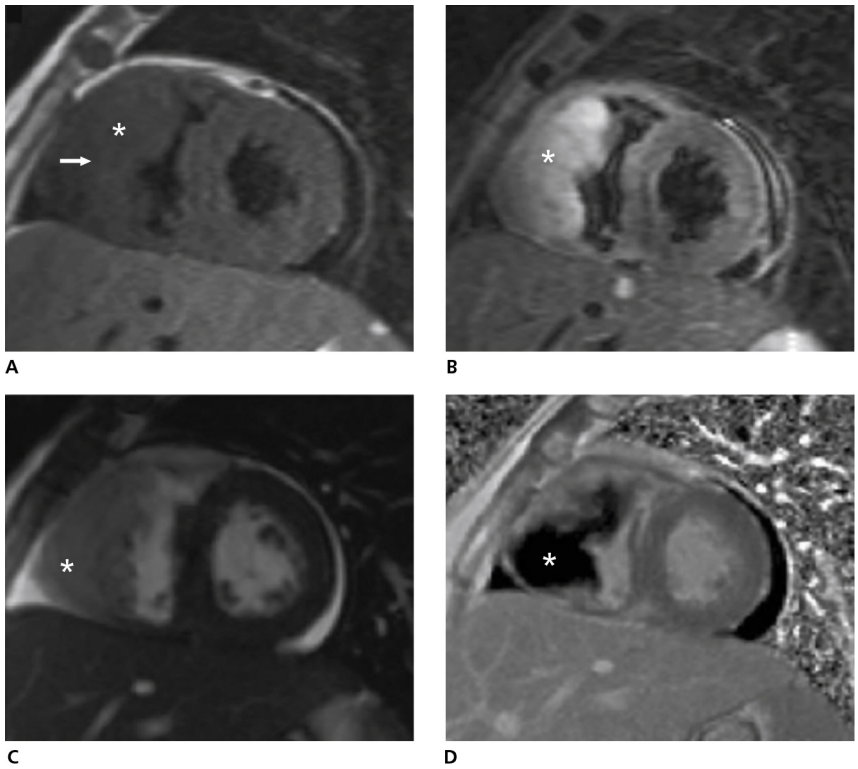


Figura 63-1 RM de corazón *(ejes cortos).* **A.** Imagen ponderada en la secuencia T1 que muestra una masa isointensa en la pared libre del ventrículo derecho *(asterisco).* **B.** Imagen ponderada en la secuencia T2-STIR, la masa es hiperintensa y la señal no se suprime en la saturación grasa *(asterisco).* **C.** En esta imagen en secuencia de cine-SSF, es ligeramente hiperintensa *(asterisco).* **D.** Imagen en la que la masa tiene un realce tardío heterogéneo con gadolinio y una gran zona central sin refuerzo que sugiere una zona avascular en el tumor *(asterisco).* *(Por cortesía del Dr. Pérez de Arenaza.* Diagnóstico histopatológico efectuado por biopsia de una metástasis hepática: leiomiosarcoma.)

sufre los efectos tóxicos del tratamiento del cáncer. La radioterapia mediastínica puede provocar o acelerar la arteriosclerosis coronaria o causar insuficiencia cardíaca incluso años después de su finalización. La quimioterapia con antraciclina, desoxirubicina o trastuzumab puede provocar lesión miocárdica grave. Los tratamientos combinados o con dosis elevadas son especialmente peligrosos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es generalmente difícil, porque las manifestaciones son variadas. En consecuencia, son necesarios un alto grado de sospecha y técnicas de imagen de alta resolución para realizar un diagnóstico correcto. El ECO transtorácico es el patrón y el ECO transesofágico mejora la calidad de las imágenes, pero es invasivo y tiene un campo restringido de visión. El ECO tridimensional ha mejorado la evaluación de una masa cardíaca en términos de ubicación anatómica, morfología e impacto funcional. La TC y la RM (fig. 63-1) son procedimientos complementarios en los casos dudosos. La RM con material de contraste tiene una excelente certeza diagnóstica para diferenciar un trombo de un tumor, puede ser útil para distinguir neoplasias benignas de las malignas y es una técnica ideal para la evaluación preoperatoria y el seguimiento de un paciente con un tumor cardíaco. La PET es ventajosa para identificar metástasis y mixomas cardíacos; integrada con la RM puede mejorar el diagnóstico de una masa cardíaca en pacientes seleccionados. La angiocardiografía convencional debe ser el último recurso diagnóstico, por el riesgo de provocar embolias. A veces puede confirmarse el diagnóstico histopatológico estudiando el material obtenido de una embolectomía o por una biopsia transvenosa. La biopsia miocárdica tiene poca utilidad clínica.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

El tratamiento de elección, con excepción de los linfomas, es la resección completa, seguida de quimioterapia y/o radioterapia cuando corresponda. La extirpación de algunos tumores puede ser curativa (mixomas, fibroelastomas) y la mortalidad operatoria es baja (aproximadamente 5%). Los indicadores de mal pronóstico más trascendentes son la histopatología tumoral, la duración de la circulación extracorpórea y la clase funcional preoperatoria III/IV.

La mortalidad a largo plazo de los operados por un mixoma cardíaco es similar a la de la población general. La tasa de recidivas es 3% en las formas esporádicas y 22% en las familiares. El riesgo de padecerlas disminuye a partir del cuarto año. Por este motivo se recomienda un ecocardiograma semestral durante ese lapso de tiempo. La resección de otros tumores cardíacos benignos tiene peores índices de supervivencia. El algoritmo terapéutico para los tumores cardíacos malignos está pobremente definido y las recomendaciones deben ser individualizadas. Los procedimientos quirúrgicos recomendados incluyen la reducción de la masa tumoral, sin resecciones extensas, y extirpaciones agresivas como la miocardioplastia y el autotrasplante. Estos tumores son poco sensibles a la radioterapia; algunos esquemas de quimioterapia adyuvante han sido eficaces en los sarcomas. Menos del 20% de los enfermos están vivos 1 año después del diagnóstico, a pesar del tratamiento. El trasplante cardíaco puede ocasionalmente ser una alternativa para los tumores irresecables.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

García Gallego F, Gamallo Amat C, Aguado MG. Registro Nacional de tumores (memoria 1996-1997). Rev Esp Cardiol 1999;52:13-20.

Jain S, Maleszewski JJ, Stephenson CR, Klarich KW. Current diagnosis and management of cardiac myxomas. Expert Rev Cardiovasc Ther 2015;13:369-75.

Strecker T, Rosch J, Weyand M, Agaimy A. Primary and metastatic cardiac tumours: imaging characteristics, surgical treatment, and histopathological spectrum: a 10-year-experience at a German heart center. Cardiovasc Pathol 2012;21:436-43.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CARDIOPATÍA Y EMBARAZO

Capítulo 64

D. J. Piñeiro Ibáñez | M. J. Melero

Las cardiopatías, presentes en el 1%-3% de las embarazadas, son un factor de riesgo para la salud de la madre y el feto (v. cap. 9, Enfermedades médicas durante el embarazo). Pueden ser enfermedades conocidas previamente, manifestarse durante el embarazo por una limitación en la reserva cardíaca o relacionarse específicamente con el mismo (p. ej., miocardiopatía periparto). Sin embargo, la mayoría de estas pacientes pueden completar sin problema su embarazo con los cuidados médicos adecuados. Durante el embarazo aparecen algunas modificaciones cardiovasculares fisiológicas que incluyen hipercoagulabilidad, aumento de la masa eritrocitaria y del volumen plasmático (40%-50%), incremento de la frecuencia cardíaca (10%-20%) y del volumen minuto (30%-50%), reducción de las resistencias periféricas y de la presión sistémica. En el puerperio aumenta el volumen minuto, la presión arterial y el consumo de oxígeno.

RIESGO MATERNO Y FETAL

El riesgo cardíaco materno se estima con un puntaje que incluye: 1) los antecedentes de episodios cardíacos o arritmias; 2) la clase funcional o cianosis; 3) la obstrucción del corazón izquierdo (área mitral < 2 cm^2, área aórtica $< 1{,}5$ cm^2 o gradiente máximo en el tracto de salida del ventrículo izquierdo > 30 mm Hg), y 4) la reducción de la función del ventrículo izquierdo (fracción de eyección $< 40\%$). Cada uno aporta 1 punto y la incidencia de episodios cardiovasculares es del 5%, 27% y 75% en las pacientes con 0, 1 e igual o más de 2 puntos, respectivamente. El riesgo fetal está determinado por la clase funcional y la presencia de cianosis materna.

ARRITMIAS

Generalmente producen palpitaciones, y otras veces síncope o muerte súbita. Las palpitaciones, frecuentes durante el embarazo, son ocasionadas por taquicardia sinusal, extrasístoles supraventriculares o ventriculares y taquiarritmias. En todos los casos deben evaluarse las características clínicas, electrocardiográficas y nosológicas (cardiopatía estructural, genética o ausencia de cardiopatía) de la arritmia.

ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES

La taquicardia paroxística supraventricular es la más frecuente en la embarazada con corazón sano. El tratamiento consiste en el bloqueo farmacológico del nódulo auriculoventricular con digoxina, betabloqueantes o verapamilo. Está indicada la cardioversión eléctrica cuando provoca compromiso hemodinámico.

La fibrilación y el aleteo auricular son menos comunes y aparecen en mujeres con una cardiopatía estructural. El control del ritmo o de la frecuencia cardíaca, cuando el primero no puede lograrse, es la estrategia recomendada. En este último caso debe considerarse el tratamiento con anticoagulante, por la posibilidad de una cardioembolia.

ARRITMIAS VENTRICULARES

Estas arritmias están asociadas frecuentemente con cardiopatías orgánicas. Sin embargo, la taquicardia ventricular monomórfica idiopática puede aparecer en embarazadas sin cardiopatía estructural y se medica con betabloqueantes o verapamilo. Las pacientes con un síndrome de QT largo tienen riesgo de padecer una taquicardia ventricular, especialmente en el puerperio, y deben recibir betabloqueantes durante el embarazo y el puerperio.

El tratamiento agudo de las arritmias ventriculares sostenidas en las mujeres embarazadas es similar al que se utiliza en no embarazadas. Los beneficios de la profilaxis farmacológica pueden superar los potenciales efectos adversos sobre el feto en mujeres que tienen cardiopatía estructural y antecedentes de taquicardia ventricular. En algunos casos es obligatoria la colocación de un desfibrilador.

BRADIARRITMIAS Y TRASTORNOS DE LA CONDUCCIÓN

Las bradiarritmias son menos frecuentes que las taquiarritmias. El embarazo no modifica las indicaciones para colocar un marcapasos.

MARCAPASOS Y DESFIBRILADORES

El uso de marcapasos o desfibriladores no contraindica *per se* el embarazo. El riesgo materno y fetal está determinado por la cardiopatía estructural subyacente.

PARO CARDIORRESPIRATORIO

La incidencia de paro cardiorrespiratorio durante el embarazo es baja (1:20 000) pero supera largamente a la de los atletas (1:200 000). Deben realizarse las maniobras habituales de resucitación, desfibrilación y cesárea *perimortem.*

VALVULOPATÍAS

ESTENOSIS MITRAL

La estenosis mitral es casi siempre de causa reumática. Un área mitral menor de 1,5 cm^2 aumenta el riesgo de edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, arritmias (fibrilación auricular) y retardo en el crecimiento intrauterino. El tratamiento consiste en betabloqueantes, diuréticos y, eventualmente, una valvuloplastia con balón.

ESTENOSIS AÓRTICA

La estenosis aórtica, congénita o reumática, cuando ocasiona síntomas graves (área aórtica < 1 cm^2) debe tratarse con una valvulotomía percutánea o un implante valvular aórtico transcatéter.

INSUFICIENCIA MITRAL Y AÓRTICA

Las lesiones regurgitantes suelen ser bien toleradas. Cuando son graves y causan síntomas de insuficiencia cardíaca deben medicarse con vasodilatadores y diuréticos. Excepcionalmente requieren intervención quirúrgica valvular.

PRÓTESIS VALVULARES

Las pacientes con prótesis valvulares mecánicas necesitan tratamiento anticoagulante. El uso de los antagonistas de la vitamina K durante el primer trimestre del embarazo aumenta riesgo de embriopatía (6,4%). La heparina en el embarazo tiene un riesgo alto de complicaciones tromboembólicas (33%-60%) y muerte materna (15%-40%). En consecuencia, se aconseja administrarla en dosis ajustada durante el primer trimestre y luego con antagonistas de la vitamina K hasta las 36-38 semanas. Finalmente se indica heparina hasta el parto para evitar la hemorragia intracraneal neonatal. Esta estrategia tiene una tasa de complicaciones tromboembólicas del 9,2%, de muerte materna del 4,2% y de embriopatía del 0%.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Las pacientes con cardiopatías congénitas deben ser evaluadas considerando el riesgo que representa el embarazo. La probabilidad fetal de padecer una cardiopatía es 2%-16% y debe estudiarse ecocardiográficamente.

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS DE ALTO RIESGO

La hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas, la obstrucción grave del tracto de salida del ventrículo izquierdo y las cardiopatías cianóticas tienen un riesgo alto de morbilidad (50%) y mortalidad (8%-35%) durante el embarazo.

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS DE BAJO RIESGO

Las mujeres con cortocircuitos leves o moderados sin hipertensión pulmonar, insuficiencias valvulares leves o moderadas, obstrucción leve o moderada del tracto de salida ventricular izquierdo y obstrucción del tracto de salida ventricular derecho, aun moderadamente grave, toleran bien el embarazo.

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS REPARADAS

Las pacientes con cardiopatías congénitas reparadas, sin válvulas protésicas, soportan bien la gestación. Sin embargo, el 2%-50% presentan defectos residuales que deben ser estudiados clínica y ecocardiográficamente. En el cortocircuito total del ventrículo venoso, en pacientes con fisiología univentricular (operación de Fontan) los riesgos de aborto espontáneo y mortalidad materna son del 40% y del 12%, respectivamente.

SÍNDROME DE MARFAN Y OTRAS CONDICIONES HEREDITARIAS DE LA AORTA

El síndrome de Marfan y el síndrome de Ehlers-Danlos comprometen la aorta ascendente. El riesgo de disección es del 1% y del 10% para un diámetro de la raíz aórtica menor de 4 cm y superior a 4 cm, respectivamente. Este riesgo disminuye con el reemplazo electivo previo de la raíz aórtica. La disección proximal de la aorta durante el embarazo constituye una emergencia quirúrgica. Las pacientes con una raíz aórtica de un diámetro igual o mayor de 4,5 cm tienen indicación de parto por cesárea electiva.

TROMBOEMBOLIA VENOSA

La tromboembolia venosa tiene una incidencia baja en las embarazadas (0,6-1,3 episodios/1000 partos) y aparece preferentemente durante las primeras 6 semanas del puerperio. Esta incidencia es 5-10 veces mayor comparada con la de las mujeres de edad similar no embarazadas. La profilaxis y la terapéutica anticoagulante deben realizarse con heparina de bajo peso molecular o heparinas no fraccionadas. No están recomendados los anticoagulantes orales, antagonistas y no antagonistas de la vitamina K. El tratamiento de un episodio agudo de tromboembolia venosa debe mantenerse durante todo el embarazo y hasta 6 semanas del puerperio (duración total mínima 6 meses).

La tromboprofilaxis posparto con heparina, en las dosis convencionales, está indicada en aquellas pacientes que recibían heparina antes del parto, con antecedentes de tromboembolia venosa o con trombofilias. La operación cesárea electiva de un embarazo sin complicaciones no requiere tromboprofilaxis; es suficiente la movilización precoz.

HIPERTENSIÓN PULMONAR

El embarazo está absolutamente contraindicado en las enfermas con hipertensión arterial pulmonar, porque se asocia con una elevada morbilidad y mortalidad materno-fetal. No deben emplearse anticonceptivos orales con estrógenos, por su efecto protrombótico. Aquellos con dosis baja de estrógenos, asociados con anticoagulantes, disminuirían este riesgo.

MIOCARDIOPATÍAS

INSUFICIENCIA CARDÍACA

Las causas más comunes de insuficiencia cardíaca durante el embarazo son la sobrecarga hídrica yatrógena puerperal, preeclampsia, hipertiroidismo, miocardiopatía periparto, anemia, valvulopatías y cardiopatías congénitas no diagnosticadas previamente.

MIOCARDIOPATÍA PERIPARTO

La miocardiopatía periparto causa insuficiencia cardíaca, embolias o arritmias, durante el último mes del embarazo o hasta 6 meses después, en mujeres sin cardiopatía conocida. El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha, porque la disnea y los edemas en los miembros inferiores son frecuentes en el período periparto. Tiene una elevada morbilidad y mortalidad pero también es alta la probabilidad de una recuperación completa. Algunas pruebas relacionan esta entidad con el estrés oxidativo y la producción de un subfragmento tóxico de la prolactina. Se recomienda el uso de bloqueantes de esta hormona como tratamiento específico.

MIOCARDIOPATÍAS DILATADAS

Las pacientes con miocardiopatías dilatadas deben ser evaluadas antes del embarazo con una ecocardiografía. Se desaconsejará el embarazo a las mujeres que tienen dilatación ventricular con función sistólica disminuida (fracción de eyección < 50%).

Enfermedad de Chagas

La enfermedad de Chagas puede ocasionar insuficiencia cardíaca, arritmias y trastornos graves de la conducción en la madre. Además, se agrega el riesgo de transmisión vertical de la enfermedad (enfermedad de Chagas congénita). El recién nacido debe recibir tratamiento específico cuando hay parasitemia materna.

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

La mayoría de las pacientes con miocardiopatía hipertrófica toleran bien el embarazo. En el tercer trimestre pueden aparecer congestión o edemas que requieren tratamiento sintomático.

ENFERMEDAD CORONARIA. INFARTO DE MIOCARDIO

La enfermedad coronaria aterosclerótica no es frecuente en las pacientes embarazadas. La angina de pecho, en presencia de factores de riesgo coronario, requiere un estudio no invasivo o invasivo y el tratamiento farmacológico y/o intervencionista apropiado.

El infarto de miocardio raramente ocurre durante el embarazo. Puede ser ocasionado por arteriosclerosis coronaria, disección coronaria, anomalías congénitas coronarias, antecedentes de uso de cocaína y arteritis. El tratamiento es intervencionista y están contraindicados los trombolíticos.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión durante el embarazo puede ser: 1) crónica (hipertensión previa sin/con proteinuria); 2) preeclampsia/eclampsia (hipertensión de aparición reciente y proteinuria superior a 300 mg/día); 3) preeclampsia más hipertensión crónica (aumento de la presión arterial por encima de los valores habituales de la paciente, cambios en la proteinuria o pruebas de disfunción de «órgano blanco»), o 4) hipertensión gestacional (hipertensión [140/90 mm Hg en dos mediciones diferentes] después de la semana 20 de embarazo sin proteinuria). El tratamiento de elección es con α-metil-DOPA. También son adecuados los betabloqueantes, antagonistas del calcio, clonidina e hidralazina.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

CRISIS HIPERTENSIVA

La crisis hipertensiva se medica con nifedipina, labetalol, hidralazina o sulfato de magnesio por vía parenteral.

PROFILAXIS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

No se recomienda la administración de antibióticos con el objetivo de prevenir la endocarditis infecciosa durante el embarazo, el parto o la cesárea.

FÁRMACOS CARDIOVASCULARES Y EMBARAZO

El posible efecto teratogénico de los fármacos cardiovasculares durante el embarazo puede estratificarse en: a) sin riesgo en estudios controlados en humanos; b) sin riesgo en estudios controlados en animales (p. ej., heparina, α-metil-DOPA, colestiramina); c) pequeño riesgo en estudios controlados en animales (p. ej., clopidogrel, atropina, digoxina, lidocaína, amiodarona, hidralazina, nitroprusiato, nifedipina, propranolol, furosemida, manitol, niacina, gemfibrozilo); d) alto riesgo para el feto humano (warfarina, dicumarínicos), y e) muy alto riesgo para el feto humano (estatinas).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Hall ME, George EM, Granger JP. El corazón durante el embarazo. Rev Esp Cardiol 2011;64:1045-50.

Nickens MA, Long RC, Geraci SA. Cardiovascular disease in pregnancy (women's health series). South Med J 2013;106:624-30.

Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, et al. Guía de práctica clínica de la ESC para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares durante el embarazo. Rev Esp Cardiol 2012;65:171e1-171e44.

Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. Circulation 2014;130:1003-8.

Sliwa K, Johnson MR, Zilla P, Roos-Hesselink JW. Management of valvular disease in pregnancy: a global perspective. Eur Heart J 2015;36:1078-89.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

VALORACIÓN DEL RIESGO QUIRÚRGICO DEL PACIENTE CON CARDIOPATÍA

Capítulo 65

D. J. Piñeiro Ibáñez | M. J. Melero

Las complicaciones cardiovasculares perioperatorias (CCP) que pueden aparecer en el paciente cardiópata sometido a una intervención quirúrgica no cardíaca (IQNC) se relacionan con el estado de salud previo del paciente, la presencia de comorbilidades y su medicación, la magnitud, tipo y duración de la operación y las condiciones en las que esta se realiza. Las CCP pueden estratificarse en cinco grados: a): grado I: cualquier alteración en el postoperatorio normal que no requiere un tratamiento específico (p. ej., fibrilación auricular que revierte con la corrección de la hipopotasemia); b) grado II: aquellas que necesitan un tratamiento específico (p. ej., betabloqueantes por una taquiarritmia supraventricular); c) grado III: las que precisan una intervención quirúrgica (taponamiento cardíaco); d) grado IV: complicación potencialmente mortal que requiere admisión en unidad de cuidados especiales (p. ej., insuficiencia cardíaca), y e) grado V: alteración que produce la muerte.

VALORACIÓN DEL RIESGO QUIRÚRGICO CARDIOVASCULAR

ESTADO PREVIO DEL PACIENTE

La mayor edad, que incrementa la posibilidad de padecer una enfermedad coronaria, y los antecedentes de insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular y cardiopatía orgánica aumentan los riesgos de CCP. Las cardiopatías activas que requieren una evaluación y posible tratamiento antes de una IQNC son los síndromes coronarios inestables, el infarto de miocardio reciente (3-6 meses), la insuficiencia cardíaca descompensada, las arritmias graves (p. ej., bloqueo auriculoventricular de tipo Mobitz II o de tercer grado, arritmia ventricular sintomática y taquicardia ventricular, bradicardia sintomática, taquiarritmia supraventricular no controlada) y la estenosis aórtica o mitral grave.

COMORBILIDADES

Debe tenerse en cuenta la presencia de enfermedades concomitantes no cardiovasculares y su tratamiento, como obesidad, diabetes mellitus que exija tratamiento con insulina, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer, insuficiencia renal (creatinina ≥ 2 mg/dL o tratamiento dialítico), hepatopatías y demencia.

MAGNITUD, TIPO Y DURACIÓN DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

El riesgo de padecer CCP depende también del tipo de cirugía. Las intervenciones odontológicas, oculares, reconstructivas, endocrinas, mamarias, ginecológicas, ortopédicas y urológicas menores tienen un riesgo bajo (< 1%) de muerte o infarto de miocardio (IM). Las operaciones de abdomen, ortopédicas y urológicas mayores, pulmonares, neurológicas, de cabeza y cuello, y el trasplante hepático presentan un riesgo intermedio (1%-5%) de muerte o IM. Este riesgo es similar para la operación de las carótidas, angioplastia de arterias periféricas y reparación endovascular de aneurismas. Las intervenciones vascular mayor, aórtica y vascular periférica tienen un riesgo alto (> 5%) de muerte o IM.

CONDICIONES EN LAS QUE SE REALIZA LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

Las intervenciones de urgencia, y especialmente las de emergencia, se asocian con un incremento de CCP relacionado con factores propios del procedimiento, la gravedad de la enfermedad que las provoca y la falta de tiempo para establecer apropiadamente el riesgo cardiovascular y suministrar el tratamiento adecuado.

DETERMINACIÓN DE LA CAPACIDAD FUNCIONAL

Se considera que una capacidad funcional igual o superior a 4 MET (1 MET = tasa metabólica basal) garantiza un pronóstico postoperatorio bueno a pesar de una cardiopatía isquémica estable u otros factores de riesgo. La capacidad funcional puede estimarse por la anamnesis (cuidarse a uno mismo, comer, vestirse o ir al baño, caminar en la casa o 100 metros en el llano a 3-4 km/h equivale a 1-4 MET; subir dos pisos de escalera, caminar cuesta arriba, correr una distancia corta,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

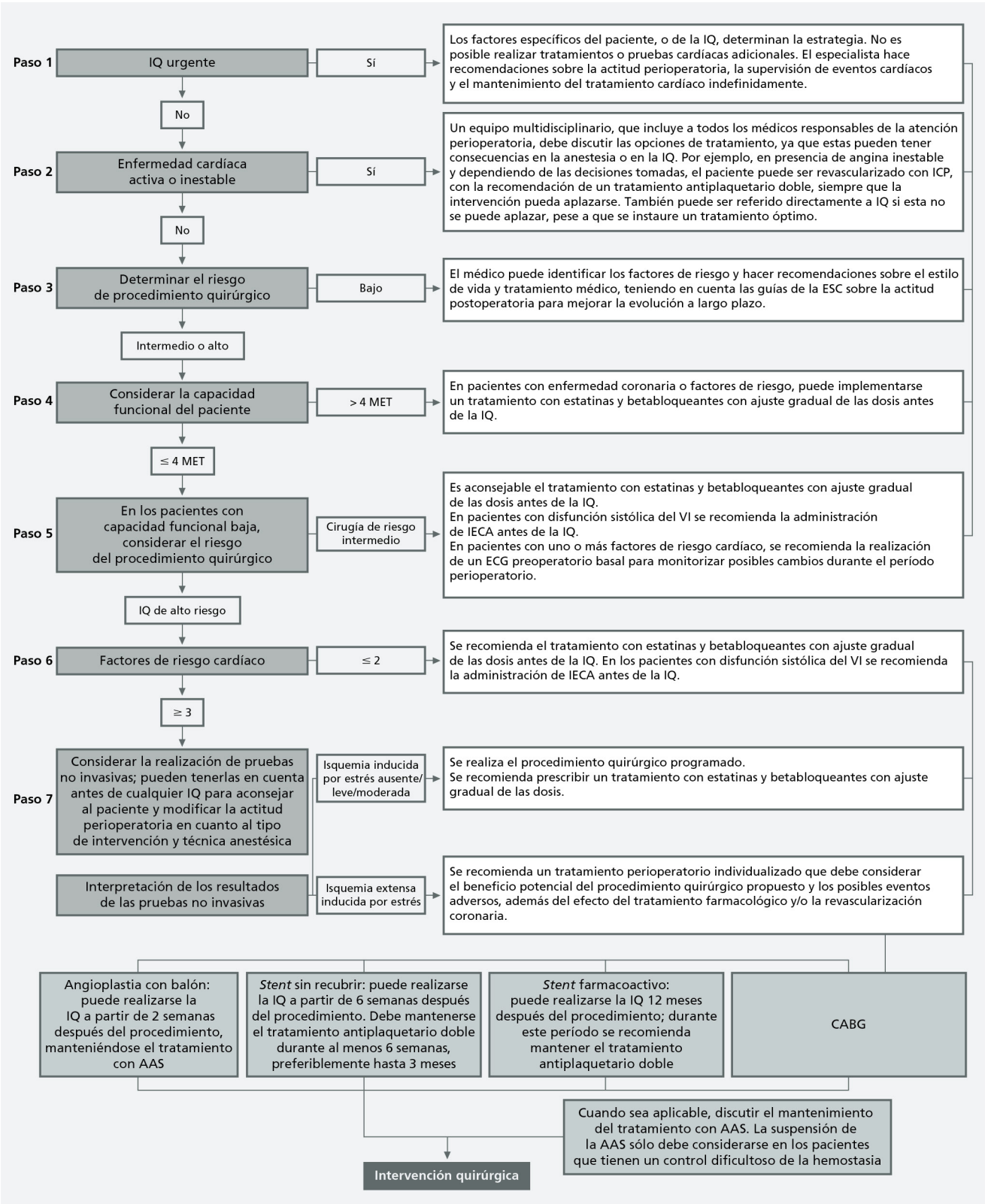


Figura 65-1 Evaluación preoperatoria del riesgo cardíaco y el manejo perioperatorio. *Siempre que sea posible, se debe iniciar el tratamiento entre 30 días y un mínimo de 2 días antes de la cirugía y continuar en el postoperatorio con un objetivo de frecuencia cardíaca de 60-70 latidos/min y presión arterial sistólica > 100 mm Hg. AAS: ácido acetilsalicílico; CABG: cirugía de revascularización coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; IQ: intervención quirúrgica; MET: equivalentes metabólicos; VI: ventrículo izquierdo. (Tomado de Kristensen et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. Eur Heart J 2014;35:2383-431. www.escardio.org/guidelines. © Elsevier.)

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

realizar trabajos en la casa o practicar deportes equivale a 4-10 MET) o por una ergometría.

ESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Dado que el riesgo cardiovascular no depende de una sola variable es razonable utilizar modelos multivariables que incorporen todas aquellas que pueden ser significativas. El más utilizado es la puntuación de Lee, que tiene en cuenta los antecedentes de enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus que requiere tratamiento con insulina, insuficiencia renal e intervención quirúrgica de alto riesgo. Cada uno de estos elementos aporta un punto y la incidencia estimada de CCP es 0,4%, 0,9%, 7% y 11% en los pacientes con puntuaciones de 0, 1, 2 e igual o superior a 3, respectivamente.

BIOMARCADORES CARDÍACOS, OTRAS PRUEBAS NO INVASIVAS Y CINECORONARIOGRAFÍA PREOPERATORIA

La indicación de estos estudios, no invasivos e invasivos, está determinada por el marco de referencia de cada paciente (estado previo, comorbilidades, condiciones, magnitud, duración y tipo de intervención quirúrgica). No se recomienda la medición sistemática de biomarcadores cardíacos para prevenir CCP. Las otras pruebas no invasivas brindan información relacionada con la presencia de: 1) disfunción ventricular izquierda (ecocardiografía, ventriculografía radioisotópica, TC multicorte y SPECT, RM); 2) isquemia miocárdica (prueba ergométrica graduada, pruebas de estrés farmacológico con imágenes de perfusión nuclear, o con ecocardiografía), y 3) alteraciones valvulares (ecocardiografía y Doppler cardíaco). La cinecoronariografía preoperatoria está recomendada solamente en el paciente con un IM con elevación del segmento ST en curso, angina inestable o resistencia al tratamiento farmacológico.

ESTRATEGIAS PARA REDUCIR EL RIESGO CARDIOVASCULAR PERIOPERATORIO

Es indispensable optimizar el tratamiento farmacológico de la cardiopatía subyacente en todos los enfermos. Además, debe considerarse la posibilidad de mantener todos los medicamentos activos consumidos habitualmente. Está indicado el uso de betabloqueantes (iniciar el tratamiento entre 30 días y un mínimo de 2 días antes de la cirugía y continuar en el postoperatorio con un objetivo de frecuencia cardíaca de 60-70 latidos/min y presión arterial sistólica > 100 mm Hg) en pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica y previamente medicados con estos fármacos por arritmias o hipertensión arterial. Los que necesitan una IQNC electiva y consumen dos antiagregantes plaquetarios (aspirina [ácido acetilsalicílico] más clopidogrel o aspirina más prasugrel) por una revascularización miocárdica percutánea deben operarse con mantenimiento sólo de la aspirina. Además, la IQNC ha de postergarse al menos 14 días, 6 semanas o 1 año si se realizó una angioplastia con balón, con *stent* no recubierto o con *stent* farmacoactivo, respectivamente. La revascularización miocárdica profiláctica, quirúrgica o percutánea antes de una IQNC está recomendada en el paciente con una coronariopatía grave que debe ser sometido a una cirugía de alto riesgo.

ENFERMEDADES ESPECÍFICAS

Los pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, valvulopatías, prótesis valvulares, arritmias cardíacas, hipertensión arterial pulmonar, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, necesitan evaluación y tratamiento específico de estas condiciones.

ANESTESIA Y CONTROLES PERIOPERATORIOS

Las condiciones clínicas de cada paciente en particular pueden determinar la necesidad de utilizar diferentes estrategias anestésicas y realizar controles perioperatorios con electrocardiograma, ecocardiografía bidimensional o transesofágica, glucemia y control adecuado del dolor.

En la figura 65-1 se presenta el algoritmo recomendado en 2014 por la *European Society of Cardiology* (ESC) para identificar a los pacientes que se benefician con una evaluación y un tratamiento cardiovascular, incluida la revascularización miocárdica, en el preoperatorio de una IQNC.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;64:e77-e137.

Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, et al. Guía de práctica clínica de la ESC/ESA 2014 sobre cirugía no cardíaca: evaluación y manejo cardiovascular. Rev Esp Cardiol 2014;67:1052e1-1052e43.

Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation 1999;100:1043-9.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed by: the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2015 Aug 29;. pii: ehv318.

Badimon L, Vilahur G, Padró T. Atherosclerosis and thrombosis. En: Tubaro M, Danchin N, Filippatos G, Goldstein P, Vranckx P, Zahger D, eds. ESC Text Book of Acute and Intensive Cardiac Care. Oxford: Oxford University Press; 2011. p. 365-75.

Braunwald E, Zipes D, Libby P. Heart Disease. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004.

Francis GS. Pathophysiology of the heart failure clinical syndrome. En: Topol EJ, ed. Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins; 2007.

Friedman WF, Silverman N. Congenital heart disease in infancy and childhood. En: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001.

Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PEF. Diagnosis and management of adult congenital heart disease. 2nd ed. London: Elsevier; 2010.

Geva T, Kreutzer J. Métodos diagnósticos para valorar la cardiopatía congénita. En: Crawford MH, DiMarco JP, eds. Cardiología, Vol. II. Madrid: Ediciones Harcourt; 2002. p. 1-227.

Gheorghiade M, Filipatos G, Felker M. Diagnosis and management of acute coronary syndromes. En: Bonow R, Mann D, Zipez D, Libby P, eds. Braunwald's Heart Disease. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 517-42.

Gil Extremera B, Ivanova Georgieva R, Maldonado Martín A, Gómez Jiménez FJ. Hipertensión arterial y factores de riesgo cardiovascular. En: Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millán T, eds. Obesidad y riesgo cardiovascular. Estudio DORICA. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 5-9.

Gil Extremera B, Ivanova Georgieva R, Maldonado Martín A, Gómez Jiménez FJ. Hipertensión arterial y factores de riesgo cardiovascular RE. Embriología de la cardiopatía congénita. En: Crawford MH, DiMarco JP, eds. Cardiología, Vol. II. Madrid: Ediciones Harcourt; 2002. p. 1-107.

Grossman W, Baim DS, eds. Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention, 8th ed. Baltimore: William & Wilkins, 2013.

Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: the Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J 2015 Aug 29;. pii: ehv319.

Ho SY, Rigby ML, Anderson RH. Basic principles of diagnosis. En: Ho SY, Rigby ML, Anderson RH, eds. Echocardiography in Congenital Heart Disease Made Simple. London: Imperial College Press; 2005. p. 29-47.

Izzo JL, Black HR, Sica DA. Hypertension Primer. Dallas: American Heart Association; 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J 2012;33:2451-96.

Kaplan NM. Clinical Hypertension. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress in translating the biology of atherosclerosis. Nature 2011;473:317-25.

Lobos JM, Royo-Bordobada MA, Brotons C, Álvarez-Sala L, Armario P, Maiques A, et al. Guía europea de prevención cardiovascular en la práctica clínica. Adaptación española del CEIPC. Hipertensión 2009;26:157-80.

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013;34:2159-219.

Mancia G, Grassi G, Kjeldsen SE. Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension. London: Informa Healthcare; 2008.

McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. 2012 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2012;14:803-69.

Morris CD. Epidemiología de la cardiopatía congénita. En: Crawford MH, DiMarco JP, eds. Cardiología, Vol. II. Madrid: Ediciones Harcourt; 2002. p. 1-187.

Otto C. Valvular Heart Diseases. Philadelphia: Saunders; 2004.

Perloff JK. The Clinical Recognition of Congenital Heart Disease. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2003.

Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J 2015 Aug 29;. pii: ehv316.

Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2015 Aug 29;. pii: ehv320.

Rudolph AM. Congenital Diseases of the Heart. Clinical-Physiological Considerations. 3rd ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2009.

Schlant RC, Sonnenblick EH, Katz AM. Pathophysiology of heart failure. En: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, eds. Hurst's the Heart Arteries and Veins. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 687-726.

Soler-Soler J, Permanyer-Miralda G, Sagristà-Sauleda J. Pericardial Disease: New Insights and Old Dilemmas. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1990.

Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2014;35:2541-619.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INTRODUCCIÓN

Capítulo 66

V. Riambau Alonso

El sistema vascular está formado por tres redes: arterial, venosa y linfática. Este sistema tiene como función el transporte de la sangre desde el corazón hacia los diferentes territorios y su retorno por la red venosa o linfática. También participa en la termorregulación y en la reserva de volumen sanguíneo. Además, el sistema linfático ofrece una función de defensa a través de sus ganglios.

La angiología tiene por objeto el conocimiento de la patología vascular en términos de diagnóstico, prevención y tratamiento. Si bien la mayoría de las afecciones patológicas de los vasos sanguíneos son secundarias a alteraciones estructurales de los mismos, otras obedecen a trastornos meramente funcionales. La arteriosclerosis es la causa más frecuente de las enfermedades arteriales. La insuficiencia valvular venosa es la causa más común de la patología de retorno. En ambas entidades, la prevalencia aumenta con la edad. Por ello, es previsible un incremento de estas enfermedades al crecer la esperanza de vida de la población general.

Determinadas afecciones vasculares comprometen la función de órganos vitales como el cerebro y los riñones. Por ello, su abordaje debe ser compartido con otras disciplinas médicas como la neurología y la nefrología.

Pese a la mayor disponibilidad de las pruebas complementarias de imagen, como la TC o la RM, la anamnesis y la exploración física constituyen las primeras herramientas clínicas para una correcta orientación diagnóstica. Las exploraciones vasculares no agresivas, como Doppler o eco-Doppler, son elementos de apoyo diagnóstico de gran valor. Aportan información objetiva sobre el estado hemodinámico y estructural del sector vascular examinado.

La terapéutica vascular comprende diferentes ámbitos o frentes. Las medidas profilácticas son de gran utilidad. En arteriosclerosis es muy útil el control de sus factores de riesgo, como el tabaco, la hipertensión, la diabetes mellitus y la dislipemia. En patología venosa resulta fundamental aplicar medidas y conductas fisioterapéuticas como el control del peso corporal, el ejercicio y la contención elástica gradual.

El tratamiento farmacológico vascular específico es muy limitado y marginal. No obstante, existe un alto número de fármacos apropiados para las enfermedades funcionales. También se aplica como medida adyuvante a los tratamientos intervencionistas.

Los tratamientos reparadores o reconstructivos, quirúrgicos o endovasculares son los más empleados en patología vascular.

Las pruebas de imagen vascular han evolucionado notablemente en el último decenio y han modificado sustancialmente las técnicas de tratamiento. Además, los progresos en las técnicas basadas en el uso de guías y catéteres han transformado los abordajes terapéuticos y han ampliado las alternativas quirúrgicas del sistema vascular. Todo ello ha permitido reducir el grado de agresividad de las técnicas reparadoras, que son mejor toleradas por los pacientes. Así, las cifras de mortalidad y morbilidad son más reducidas para las técnicas denominadas «endovasculares» que para las reparaciones vasculares quirúrgicas más tradicionales. Sin embargo, estas últimas mantienen sus indicaciones.

En el futuro, la prevención de las enfermedades vasculares adquirirá una especial relevancia. La identificación de los grupos poblacionales de riesgo, con participación de la genómica, contribuirá en gran medida al control y manejo de la historia natural de la patología vascular más grave.

En los siguientes capítulos se revisa el concepto, la etiopatogenia, la clínica, el diagnóstico y el tratamiento de las diferentes patologías vasculares que comprometen a las redes arterial, venosa y linfática.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Ascher E, Haimovici H. Haimovici's Vascular Surgery. Oxford: Wiley-Blackwell; 2012.

Rassmussen TE. Handbook of Patient Care in Vascular Diseases. Philadelphia: Lippincott/Williams & Wilkins; 2008.

Rutherford RB. Rutherford: Cirugía Vascular. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2007.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EXPLORACIÓN DEL PACIENTE VASCULAR

Capítulo 67

C. Miquel Abbad

La anamnesis y la exploración física son elementos imprescindibles para una correcta orientación diagnóstica en patología vascular y se complementan con los métodos de exploración instrumental.

ANAMNESIS

Ha de orientarse a valorar las manifestaciones de la enfermedad en cualquier punto del organismo: cerebral, cardíaco, visceral y de extremidades.

En las extremidades superiores se buscan cambios de coloración por exposición al frío, parestesias o claudicación posturales, especialmente al mantener la extremidad elevada, edema, aparición de circulación superficial o eritema. Debe precisarse el momento de su aparición y su posible relación con cirugía previa (mastectomía con vaciamiento ganglionar).

En las extremidades inferiores se indagan los posibles síntomas relacionados con isquemia de las extremidades, el tiempo transcurrido desde el inicio y su progresión, y los cambios existentes en la distancia de claudicación.

Han de detectarse los factores de riesgo de enfermedad arterial como tabaquismo, dislipemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial y condiciones de vida: dieta, ejercicio, sedentarismo, estrés. En patología venosa o linfática se indagará acerca de antecedentes personales y familiares, hábitos de vida, presencia de edema y su evolución. Finalmente, hay que preguntar sobre otras alteraciones de salud y alergias medicamentosas y elaborar un listado de medicación actual.

EXPLORACIÓN FÍSICA DEL SISTEMA ARTERIAL

La *inspección* permite apreciar la existencia de hiperpulsatilidad en trayectos arteriales superficiales por existencia de dilataciones o elongaciones. Los aneurismas de arteria carótida o los tumores de cuerpo carotídeo se localizan en la cara anterior de la región cervical. En tórax y abdomen no suelen apreciarse hallazgos de interés, si bien en este último es posible observar una tumoración pulsátil en sujetos delgados con aneurisma aórtico de gran tamaño.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

En las extremidades superiores se observará el aspecto sonrosado o pálido de la piel, la existencia del fenómeno de Raynaud por exposición al frío con aparición de forma sucesiva de palidez, cianosis y rubefacción (fase de hiperemia reactiva) y posible presencia de lesiones moteadas *(livedo reticularis)* o de lesiones necróticas puntiformes de posible origen embólico o ulceraciones, que pueden acompañarse de signos inflamatorios y dolor intenso.

En las extremidades inferiores se estudiará la existencia de atrofia muscular, ausencia de vello, trastornos de faneras o presencia de eritrodermia en declive por hiperemia compensatoria. La aparición de lesiones ulceradas, necróticas o de gangrena muestra la existencia de estadios avanzados o irreversibles.

La *palpación* debe practicarse suavemente, con el pulpejo de los dedos 2.°, 3.° y 4.° para determinar los pulsos y con el dorso de la mano para valorar la temperatura cutánea. En la región cervical, se palpa el pulso carotídeo en el borde anterointerno del músculo esternocleidomastoideo. Se palpará la arteria subclavia en la fosa supraclavicular, la axilar en el hueco del mismo nombre, la humeral en la flexura del codo, por dentro del tendón del bíceps, la radial sobre la epífisis distal del radio y la cubital en el borde interno del cúbito. En la extremidad inferior se palpan la femoral común a la altura del pliegue inguinal, la poplítea en el hueco del mismo nombre, la tibial posterior por detrás del maléolo tibial interno y la pedia en el dorso del pie, entre el primer y el segundo metatarsiano (fig. 67-1). La apreciación de la intensidad del pulso es inexacta y con un elevado grado de subjetividad, por lo que basta con constatar su presencia o ausencia. Puede apreciarse la existencia de frémito en los trayectos referidos.

Las dilataciones arteriales son detectables si son superficiales. En el abdomen, los aneurismas pueden pasar desapercibidos, dependiendo de su tamaño y del grado de obesidad del paciente. La *auscultación* es posible en todas las arterias palpables, con excepción de los vasos distales de las cuatro extremidades. La auscultación del área cardíaca se efectúa en busca de soplos transmisibles a la región cervical. La auscultación abdominal (aorta y sus principales ramas, así como ejes ilíacos) permite detectar soplos secundarios a estenosis de las arterias correspondientes.

MANIOBRAS FUNCIONALES EMPLEADAS EN LA EXPLORACIÓN DEL SISTEMA ARTERIAL

- En las extremidades superiores:
  - *Maniobra de Adson o del escaleno.* Se hace girar el mentón hacia el lado afectado al tiempo que se efectúa una hiperextensión e inspiración forzada. El pulso radial desaparece si existe compresión de la arteria subclavia por el propio músculo o por existencia de costilla cervical (maniobra de Adson positiva).
  - *Test de Eden y de Wright.* Constituyen otras maniobras para explorar la compresión de la arteria subclavia.
  - *Maniobra de EAST (Elevated Arm Stress Test)* o prueba de esfuerzo de las extremidades superiores. Es la maniobra más sensible.
  - *Test de Allen.* Permite valorar la permeabilidad de la arteria cubital y del arco palmar. Se comprime fuertemente la arteria radial al tiempo que el paciente cierra la mano con fuerza. Al abrirla, la coloración está disminuida y se recupera en pocos segundos en condiciones normales, mientras que si existe oclusión cubital o palmar permanece intensamente pálida hasta descomprimir la radial.
- En las extremidades inferiores:
  - *Prueba postural de Ratschow.* Se aprecia palidez al elevar los pies y alteraciones en la duración de la hiperemia reactiva al colocarlos en declive en extremidades isquémicas.

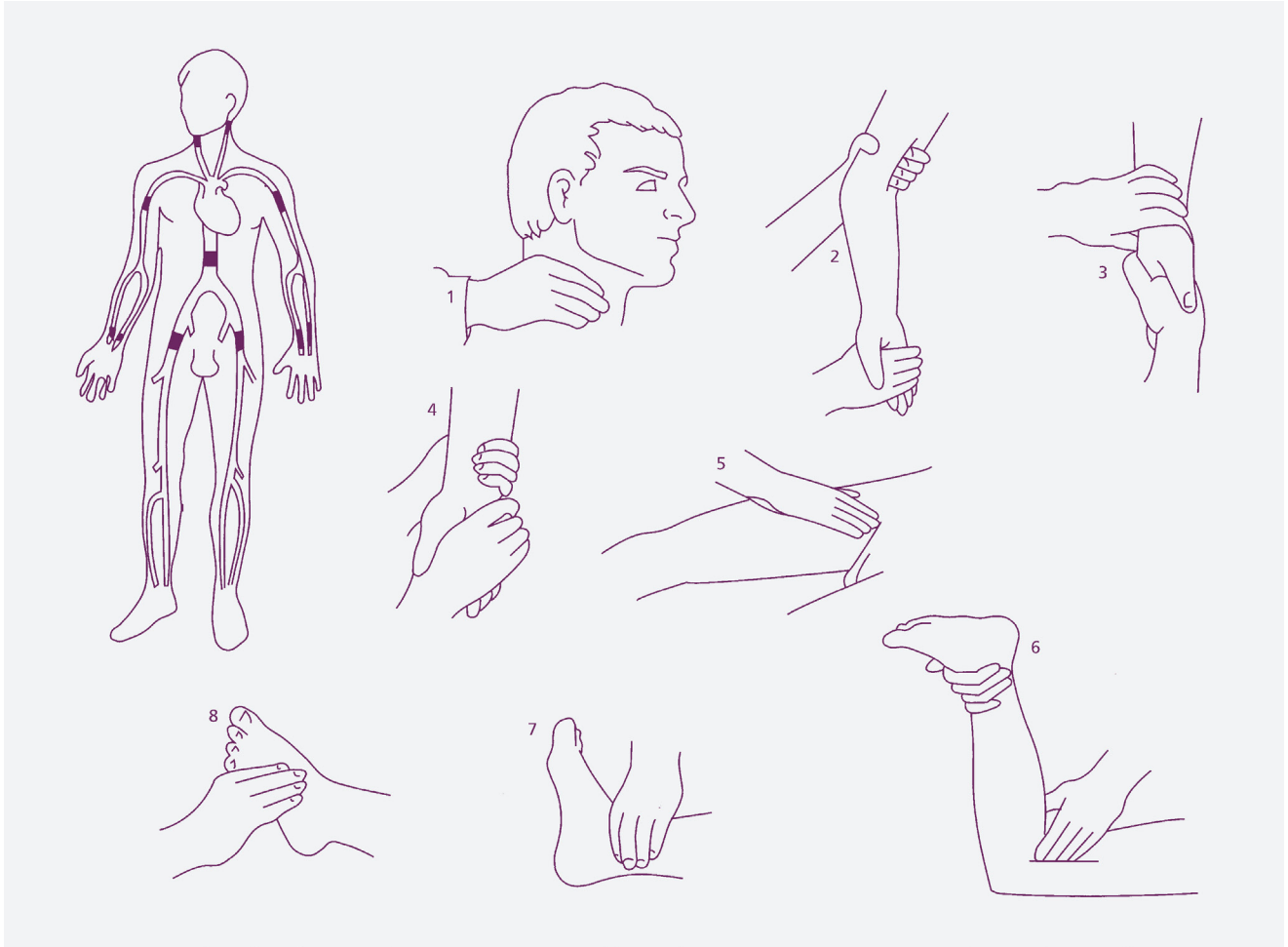


Figura 67-1 Puntos de palpación de los pulsos periféricos. 1: carótida, 2: humeral, 3: radial, 4: cubital, 5: femoral, 6: poplítea, 7: tibial posterior, 8: pedia.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

EXPLORACIÓN FÍSICA EN ENFERMEDADES VENOSAS Y LINFÁTICAS

Mediante la *inspección* se valoran alteraciones en el color de la piel (enrojecimiento, hiperpigmentación, cianosis), en sus características (eccema, ulceración, piel de naranja), existencia de edema de la extremidad, presencia de circulación venosa superficial o dilataciones venosas. La *palpación* permite apreciar la tensión de la piel, la existencia de puntos dolorosos, la compresibilidad de dilataciones venosas y la temperatura cutánea. La *percusión* sobre el trayecto venoso con apreciación del desplazamiento de la sangre contenida en su interior (signo de la oleada) carece actualmente de interés clínico. La *auscultación* puede detectar la presencia de soplos en el caso de fístulas arteriovenosas.

MANIOBRAS FUNCIONALES EMPLEADAS EN LA EXPLORACIÓN DEL SISTEMA VENOSO

Su finalidad es valorar el grado de competencia valvular del sistema venoso superficial, profundo y de perforantes. Las maniobras de *Trendelenburg* y de *Perthes* exploran el sistema safeno y comunicante de las venas en las extremidades inferiores. A estas maniobras se les confiere actualmente escaso valor y están sustituidas por la evaluación hemodinámica con eco-Doppler.

EXPLORACIÓN INSTRUMENTAL

Los métodos de examen instrumental son necesarios para confirmar o descartar las afecciones vasculares, valorar su repercusión hemodinámica y la distribución y morfología de las lesiones. Con la ayuda del esfigmomanómetro se determina de forma bilateral la presión de la arteria humeral, lo que permite determinar la presión sistémica y la posible diferencia entre ambos brazos por la existencia de estenosis. En ocasiones, la radiología simple permite apreciar la presencia de calcificaciones de la pared arterial, especialmente frecuentes en pacientes diabéticos (fig. 67-2).

Existen diversas clasificaciones de los métodos instrumentales: por sus principios técnicos, según efectúen análisis morfológico o hemodinámico, requieran métodos agresivos o no para su aplicación, etc. Esta última es la que se utiliza más ampliamente y la que se seguirá en este texto.

Figura 67-2 Calcificación de arterias interdigitales *(flechas)* en la radiografía simple del pie de un paciente diabético con pérdida por amputación de algunas falanges.

■ MÉTODOS NO INVASIVOS

Pletismografía

La pletismografía, neumática o por impedancia, permite cuantificar el flujo arterial en porcentaje por centímetro cuadrado de tejido y también el estudio del sistema venoso. Su aplicación no es habitual en la práctica diaria y ha quedado relegada a los estudios de laboratorio vascular.

Ultrasonografía Doppler

Con la medida de la variación de frecuencia de un haz de ultrasonidos al chocar con un cuerpo en movimiento (efecto Doppler) es posible conocer la velocidad y el sentido del flujo sanguíneo. Existen dos sistemas: de emisión continua y de emisión pulsada (intermitente); con este último es posible elegir la profundidad de campo en que se efectúa la determinación de flujo que es transformado en señal audible, registro analógico o de análisis espectral. Si se valora la morfología de la onda y el espectro de frecuencias es posible determinar la permeabilidad y el grado de afección arterial. Su ausencia indica obliteración completa. Diversos índices (de resistencia, de pulsatilidad) logran cuantificar la información obtenida.

Con este sistema, el más utilizado en la práctica diaria, es posible efectuar determinaciones a lo largo de los trayectos de los vasos sanguíneos y obtener información topográfica y hemodinámica de los mismos en condiciones basales. La medida de las presiones segmentarias, por aplicación de un manguito neumático de oclusión a distintas alturas de las extremidades y una sonda Doppler en las arterias periféricas, permite tomar la presión sistólica a diferentes niveles de forma análoga a la toma de la presión arterial por auscultación. La relación de presiones entre extremidades inferiores y superiores debe ser igual o superior a la unidad. Un índice inferior a 0,90 o una caída de presión superior a 30 mm Hg entre dos segmentos correlativos de la misma extremidad deben considerarse patológicos.

Las arterias muy calcificadas, frecuentes en pacientes diabéticos, pueden impedir la determinación de presiones por falta de compresibilidad o dar unas cifras anormalmente elevadas.

También las estenosis moderadas pueden pasar desapercibidas en estadios iniciales de la extremidad. Por ello es necesario recurrir a la prueba de esfuerzo o claudicometría *(test de Strandness)*. Tras una toma de presión basal, se hace caminar al paciente sobre un tapiz rodante en el que se controlan velocidad y pendiente. Nuevas determinaciones permiten apreciar caídas de presión que serán tanto más acusadas y de recuperación más lenta cuanto más marcada sea la estenosis existente. El examen Doppler tiene muy poca utilidad para el estudio del sistema venoso; la eco-Doppler es el método de referencia.

Ecografía-Doppler (dúplex)

La combinación de ecografía bidimensional y Doppler pulsado permite visualizar la morfología del vaso explorado (calibre, trayecto tortuoso) y las características de su pared (calcificación, engrosamiento de la íntima), al tiempo que se mide la velocidad de la sangre en el punto deseado que se localiza gracias al control ecográfico (fig. 67-3).

La ecografía-Doppler se utiliza especialmente en el diagnóstico de la enfermedad cerebrovascular, por examen de los troncos supraaórticos a nivel extracraneal, que se complementa mediante el estudio intracraneal por Doppler pulsado. Permite determinar la localización y la morfología de las placas de ateroma y la velocidad y las características de flujo turbulento o laminar, la aceleración del mismo en el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

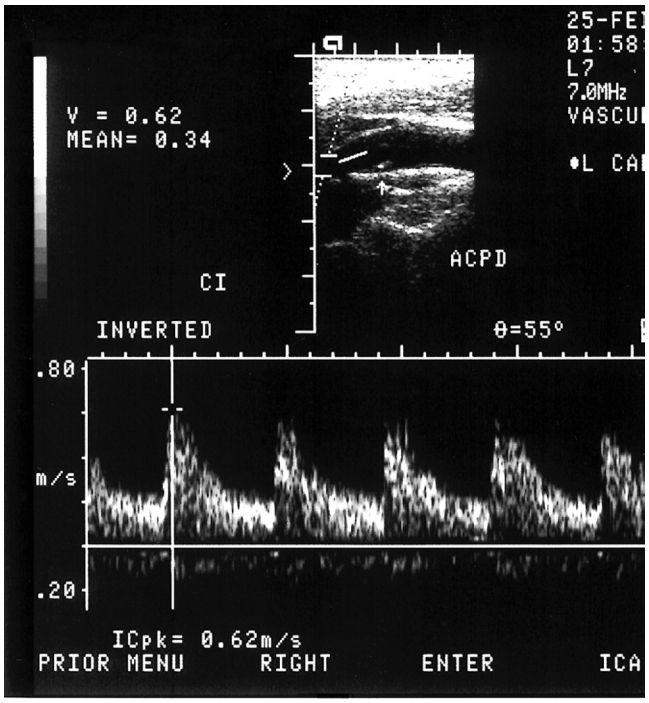


Figura 67-3 Imagen ecográfica bidimensional *(parte superior)* y flujo Doppler pulsátil obtenido en su interior *(parte inferior)* en el examen con eco-Doppler de una bifurcación carotídea.

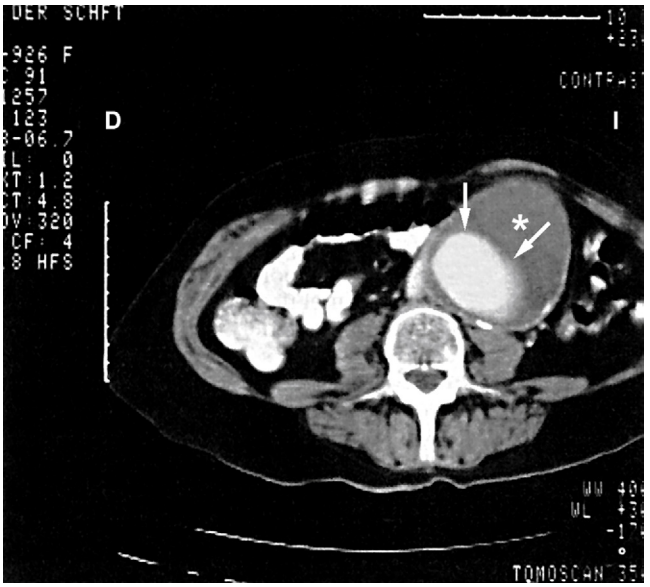


Figura 67-4 Examen mediante TC con contraste en aneurisma de aorta abdominal en la que puede apreciarse un trombo intramural *(asterisco)* y la luz aórtica *(flechas)*.

máximo punto de estenosis, etc. También se utiliza en el examen de la aorta abdominal, donde permite valorar la existencia de aneurismas, trombo intraluminal y flujo arterial. Las arterias femorales poplíteas y distales, sus posibles dilataciones, así como las ramas viscerales de la aorta abdominal, constituyen el resto de puntos en los que tiene su principal indicación.

La codificación en color del flujo sanguíneo obtenido por efecto Doppler (tríplex) permite conseguir excelentes imágenes del vaso estudiado con el sentido de flujo y el grado de turbulencia según el espectro de color obtenido. Es, sin embargo, la medida de velocidades, su aceleración o la existencia de flujo turbulento lo que permite determinar el grado de estenosis.

En enfermedades venosas, esta técnica constituye el examen de elección, para la valoración del sistema profundo y del superficial. La compresibilidad de la luz venosa y la valoración en escala de grises del aspecto de la misma permiten su empleo con una elevada sensibilidad y especificidad en la valoración de las trombosis venosas, especialmente en las proximales. Los cambios en la dirección de sentido de flujo a las maniobras de Valsalva y de compresión distal lo hacen útil también para evaluar el grado de insuficiencia del sistema superficial, profundo y de perforantes. Se considera patológico un reflujo superior a 0,5 s.

Métodos de estudio de la microcirculación

Los principales métodos de valoración de la microcirculación son: a) fotopletismografía, que detecta los cambios en el contenido de los capilares mediante la proyección y reflexión de un haz de luz transcutáneo; b) láser-Doppler, que sigue el mismo principio, con una fuente de luz monocroma; c) capilaroscopia, mediante el examen al microscopio de la red capilar subungueal bajo el microscopio y por transiluminación, y d) medida de la presión transcutánea de oxígeno (normal por encima de 60 mm Hg).

MÉTODOS INVASIVOS

Son aquellos que requieren algún tipo de maniobra agresiva o suponen riesgo inherente para el organismo (punción, inyección de contraste, radiaciones ionizantes, etc.).

Angiotomografía computarizada

Permite obtener imágenes de la pared externa de los aneurismas y, mediante la inyección de contraste yodado por una vena periférica, delimitar la luz real y la porción ocupada por el trombo intraluminal, habitual en las dilataciones arteriales (fig. 67-4). Las reconstrucciones digitales tridimensionales o en varios planos del espacio ofrecen información anatómica de cualquier región vascular y sustituyen en determinados casos a la angiografía. Esta técnica es útil también en el estudio de tumoraciones y compresiones extrínsecas del sistema venoso.

La existencia de calcificación de la pared dificulta la visualización de la luz arterial. Asimismo, la existencia de insuficiencia renal o de alergia al contraste yodado puede limitar o contraindicar la indicación de la angio-TC.

Angiorresonancia magnética

Permite obtener imágenes similares a la angiografía convencional. Precisa la inyección de contraste magnético (gadolinio) por vía venosa. De carácter mínimamente invasivo, evita la agresividad del cateterismo arterial y el uso de radiaciones ionizantes. Su nefrotoxicidad, equiparable a la del contraste yodado, limita sus indicaciones en pacientes con insuficiencia renal. Es útil en el estudio de aneurismas (fig. 67-5) y disecciones de aorta, troncos supraaórticos y extremidades en pacientes tributarios de cirugía o en aquellos en que los exámenes no invasivos no aportan información concluyente.

Su empleo en el sistema venoso permite la valoración de determinadas patologías como la insuficiencia venosa pélvica.

Angiografía

La *arteriografía* sigue siendo el patrón de referencia para la mayoría de las exploraciones morfológicas del sistema arterial. Es invasiva y no aporta información hemodinámica, por lo que suele utilizarse de forma inmediatamente previa o concomitante a un tratamiento endovascular.

Se basa en la introducción de medios de contraste yodado en la luz arterial por punción percutánea y cateterización *(técnica de Seldinger)* de un vaso accesible (arteria femoral común en la ingle, arteria humeral y, más recientemente, arteria radial). Permite acceder a distancia a la mayoría de las arterias y a sus principales ramificaciones y efectuar exámenes selectivos de determinados territorios u órganos.

La técnica angiográfica en sí ha variado poco, pero el tipo de materiales utilizados en la actualidad, así como la tecnología digital y el

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

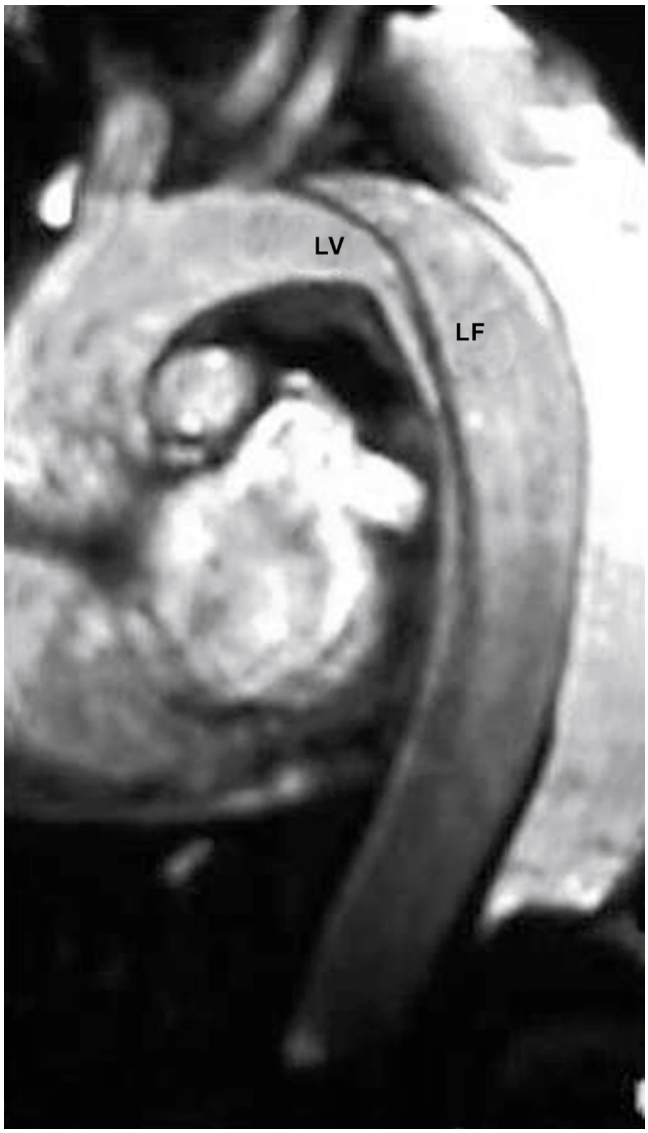


Figura 67-5 RM que objetiva una disección de aorta torácica. LF: luz falsa; LV: luz verdadera.

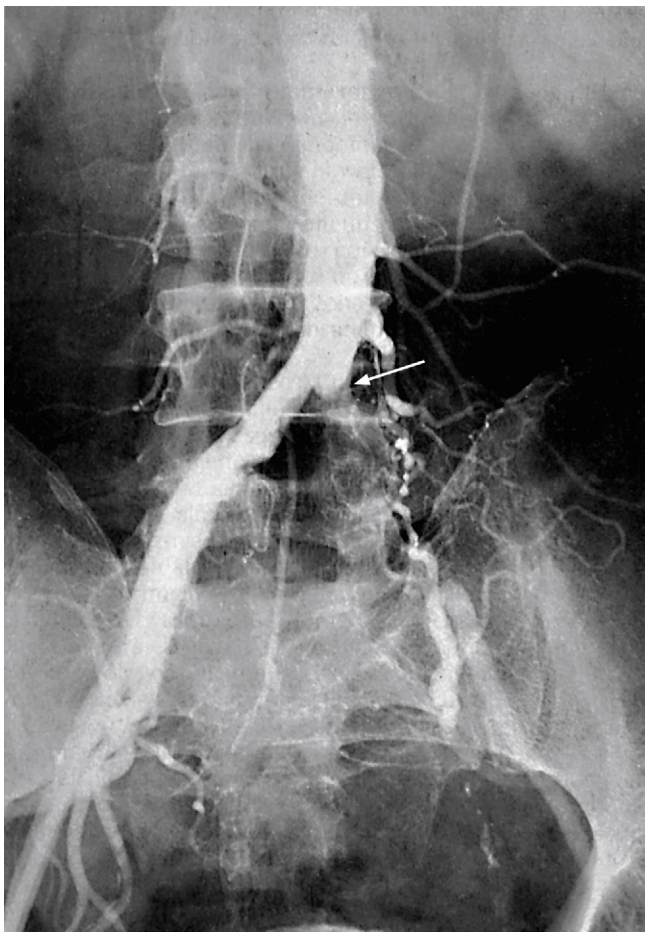


Figura 67-6 Imagen arteriográfica que muestra obliteración de la arteria ilíaca izquierda *(flecha)*.

manejo de imágenes por ordenador, permiten efectuar exámenes de gran calidad a la vez que se reduce la cantidad total de contraste. Los principales riesgos de la arteriografía son los derivados del cateterismo (hemorragia, hematoma, seudoaneurisma o infección del punto de punción; disección de pared y trombosis) o de reacciones alérgicas al contraste yodado, que pueden ser leves (eritema cutáneo, prurito, vómitos) o graves (insuficiencia renal aguda, hipotensión, *shock* anafiláctico).

La arteriografía se indica generalmente en la valoración de la enfermedad arterial de extremidades (fig. 67-6), arterias viscerales y troncos supraaórticos cuando se plantea un tratamiento endovascular en el mismo acto o como examen previo a la cirugía cuando los otros métodos diagnósticos no han resultado concluyentes. La eco-Doppler combinada con técnica de angio-TC o angio-RM suele ser suficiente para efectuar una correcta valoración preoperatoria evitando la práctica de arteriografía.

La *flebografía,* mediante punción directa e inyección de contraste yodado en el sistema venoso, permite una buena visualización del mismo, aunque su indicación es excepcional debido a la elevada fiabilidad diagnóstica de la eco-Doppler y a la utilidad de la angio-TC y de la angio-RM en la zona abdominal. La *linfografía directa* se halla en desuso por la dificultad de la técnica, sus características cruentas y su baja rentabilidad diagnóstica.

Examen mediante radioisótopos

En el territorio arterial se emplea en el examen de vascularización de los distintos parénquimas (renograma isotópico) y, mediante leucocitos marcados, para valoración de la posible infección de prótesis vasculares. La *linfogammagrafía* mediante inyección subcutánea de un trazador radiactivo puede resultar de utilidad en el diagnóstico de la patología linfática congénita o adquirida, si bien con una baja rentabilidad en cuanto a orientación terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bergan JJ. Risk factors, manifestations, and clinical examination of the patient with primary venous insufficiency. En: Bergan JJ, ed. The Vein Book. San Diego: Elsevier Academic Press; 2007. p. 119-24.

Fontcuberta García J, Juan Samsó J, Senín Fernández ME, Vila Coll R, Escribano Ferrer JM. Actualización de la Guía para el diagnóstico no invasivo de la insuficiencia venosa. Documento de consenso del capítulo de diagnóstico vascular de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular. Angiología 2015;67:216-24.

Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Int Ang 2014;33:1-8.

Mohler E, Giri J. Management of peripheral arterial disease patients: comparing the ACC/AHA and TASC-II guidelines. Curr Med Res Opin 2008;24:2509-22.

Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg 2007;33(Suppl 1):S1-75.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES ARTERIALES

Capítulo 68

M. Miralles Hernández | V. Riambau Alonso | J. M.ª Gutiérrez Julián | V. Obach Baurier | A. Botey Puig

Las enfermedades circulatorias constituyen en la actualidad la primera causa de muerte e incapacidad en las sociedades adelantadas. El aumento de la expectativa de vida, con el correspondiente incremento en la edad media de la población, hace prever una incidencia y una prevalencia progresivas de las enfermedades vasculares periféricas. En el presente capítulo se hará mención a las enfermedades que cursan con isquemia (crónica y aguda), aneurismas, enfermedades de la aorta, arteriopatías funcionales, enfermedades de los troncos supraaórticos y enfermedad vasculorrenal.

ENFERMEDADES ARTERIALES DE LAS EXTREMIDADES

M. Miralles Hernández

ISQUEMIA CRÓNICA

Concepto

El término *isquemia crónica de las extremidades inferiores* o *enfermedad arterial obstructiva de las extremidades inferiores* hace referencia a un grupo de trastornos que conducen a una estenosis progresiva u obstrucción de la aorta (generalmente infrarrenal), las arterias ilíacas y las de las extremidades inferiores, que condiciona una disminución del aporte de oxígeno a los tejidos de dichas extremidades. La definición objetiva más ampliamente aceptada es un índice tobillo-brazo menor de 0,9, que tiene sensibilidad y especificidad cercanas al 100% para detectar o descartar la enfermedad.

A pesar de tratarse de un trastorno progresivo desde el punto de vista anatomopatológico, el curso clínico suele ser estable. La isquemia crónica puede ser asintomática o presentarse como claudicación intermitente, dolor muscular a la deambulación o isquemia crítica, isquemia cutánea con dolor en reposo o necrosis que puede conducir a la amputación.

En ocasiones se prefieren términos alternativos, como *enfermedad vascular periférica, enfermedad arterial periférica* o *enfermedad obstructiva arterial periférica.* La enfermedad vascular periférica alude a una multitud de síndromes que afectan al sistema arterial, venoso y linfático. La enfermedad arterial periférica incluye los trastornos que conducen a la estenosis progresiva u obstrucción o a la dilatación aneurismática de la aorta y sus ramas no coronarias, incluidas las carótidas y las arterias de las extremidades superiores. El término *enfermedad obstructiva arterial periférica* excluye, con respecto a la anterior, los trastornos vasorreactivos o aneurismáticos.

Etiología

Aunque existen muchas causas posibles de isquemia crónica (cuadro 68-1), la más frecuente es la arteriosclerosis, proceso que afecta a distintos lechos arteriales a la vez, aunque clínicamente suele manifestarse sólo en uno de ellos. Los pacientes con isquemia crónica presentan altos porcentajes de enfermedad coronaria y cerebrovascular.

La prevalencia de arteriosclerosis se incrementa con la edad y es entre una y ocho veces más frecuente en varones que en mujeres. Los factores de riesgo arterioscleróticos, entre los que destacan los tradicionales (tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia e hiperhomocisteinemia) y los no tradicionales (inflamación, enfermedad renal crónica, factores genéticos, hipercoagulabilidad y síndrome metabólico), incrementan la posibilidad de desarrollar isquemia crónica, así como otras manifestaciones de arteriosclerosis.

Cuadro 68-1 Causas de lesiones obstructivas de extremidades inferiores que pueden provocar isquemia crónica

Arteriosclerosis
Arteritis
Coartación de aorta congénita o adquirida
Endofibrosis de la arteria ilíaca externa
Displasia fibromuscular
Embolias periféricas
Aneurisma poplíteo (con tromboembolia secundaria)
Quiste adventicial de la arteria poplítea
Atrapamiento poplíteo
Tumores vasculares primarios
Seudoxantoma elástico
Traumatismo antiguo
Irradiación (arteritis actínica)
Enfermedad de Takayasu
Tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger)

Anatomía patológica

La arteriosclerosis es un proceso degenerativo de la pared arterial donde se forma una placa de ateroma mediante un complejo proceso que implica disfunción endotelial, alteraciones lipídicas, activación plaquetaria, activación de fibras musculares lisas, alteración de la matriz endotelial y remodelación arterial, para provocar estenosis arteriales. En su evolución se distinguen varios estadios, incluidas la estría grasa, la placa fibrolipídica y la placa de ateroma, constituida por un centro lipídico y una cubierta de células endoteliales y musculares lisas proliferadas desde la capa media. La estabilidad, o integridad de la cubierta, puede romperse por la acción de diversas enzimas como las metaloproteasas de matriz (MMP), con las subsiguientes liberación y embolización de componentes de la placa. Por otra parte, la exposición de las capas subendoteliales y de las moléculas de factor von Willebrand presentes en ellas puede desencadenar la adhesión inicial de plaquetas y la activación de la cascada de la coagulación, que, en última instancia, provocarán la formación local del trombo capaz de ocluir la luz del vaso.

Fisiopatología

Aunque la fisiopatología general de la isquemia crónica es similar en los tres cuadros clínicos (asintomático, claudicación intermitente, isquemia crítica), con disminución del aporte de oxígeno debido a estenosis y/u obstrucciones de las arterias que irrigan las extremidades inferiores, el mecanismo particular es diferente. Los pacientes asintomáticos y con claudicación intermitente presentan un flujo sanguíneo normal en reposo, por lo que no tienen síntomas. Con el ejercicio, las lesiones obstructivas de los vasos arteriales de los músculos de la pierna limitan el aumento del flujo sanguíneo, lo que conlleva un desequilibrio entre el aporte de oxígeno y la demanda metabólica del músculo y deriva en una isquemia muscular, con la consiguiente sintomatología clínica de claudicación. En los pacientes asintomáticos no llega a producirse este desequilibrio, porque la demanda de oxígeno no supera a la oferta del mismo.

En la isquemia crónica crítica, las lesiones arteriales deterioran el flujo sanguíneo hasta un punto en que no pueden satisfacerse las necesidades basales de nutrición tisular. En ocasiones, las consecuencias hemodinámicas de las lesiones arteriales pueden verse complicadas por una disminución del gasto cardíaco. Se considera que la isquemia

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

crónica crítica es el resultado de una enfermedad arterial obstructiva multisegmentaria y se manifiesta como necrosis o dolor en reposo.

Cuadro clínico

La clasificación clínica clásica es la de Fontaine, que diferencia cuatro estadios: I, asintomático; II, claudicación intermitente, donde se diferencia el subestadio IIa, claudicación no invalidante, leve, y el subestadio IIb, invalidante, moderada o grave; III, dolor en reposo, y IV, lesión isquémica (úlcera o gangrena).

En la actualidad se diferencian tres estadios clínicos, no obligatoriamente secuenciales en su evolución: enfermedad arterial asintomática, que sin presentar síntomas se detecta mediante exploración física o pruebas hemodinámicas o morfológicas; claudicación intermitente, e isquemia crítica.

Claudicación intermitente

Se caracteriza por la obligación de detener la marcha ante la aparición de dolor en las piernas, típicamente en la zona gemelar, tras deambular una cierta distancia (distancia de claudicación); a los pocos minutos del reposo, dicho dolor cede, y reaparece al andar una distancia parecida a la anterior. En las pendientes, la distancia de claudicación es más corta. Popularmente se la conoce como *enfermedad de los escaparates.*

La claudicación de características habituales se produce en casi una tercera parte de los pacientes con isquemia crónica. Los síntomas pueden no darse en pacientes con comorbilidades que impiden realizar una actividad suficiente para producir los síntomas de la extremidad (insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar, enfermedad musculoesquelética), o en aquellos que no realizan ejercicio.

El *síndrome de Leriche* es un cuadro clínico clásico que comprende la tríada claudicación glútea, impotencia *coeundi* y ausencia de pulsos femorales. Aparece habitualmente como consecuencia de una oblitera ción aortoilíaca bilateral más o menos extensa con afección de las arterias hipogástricas.

Isquemia crítica

La denominación *isquemia crónica crítica* debe utilizarse para todos los pacientes con dolor en reposo isquémico crónico, úlceras o gangrena atribuibles a una enfermedad arterial obstructiva demostrada de forma objetiva. Implica cronicidad y debe diferenciarse de la isquemia aguda de las extremidades. Corresponde a los estadios III y IV de Fontaine.

El dolor isquémico típico es extraordinariamente intenso y aparece habitualmente por la noche, aunque en casos graves puede ser continuo. Se localiza en la parte distal del pie o cercano a una úlcera. Suele despertar al paciente por la noche. El frío y la elevación de la pierna aumentan la intensidad del dolor, mientras que la posición en declive provoca un alivio parcial. Esto último hace que muchos pacientes descansen con la pierna colgando, lo que provoca un edema maleolar y del pie o *pie de langosta.* El dolor isquémico en reposo no debe confundirse con el neuropático.

Algunos pacientes pueden presentar pérdida tisular. La gangrena suele afectar a los dedos o, en el paciente encamado, al talón. En los casos graves puede afectar a la parte distal del antepié.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la clínica, la anamnesis y la exploración, y se confirma mediante métodos hemodinámicos y de imagen.

Diagnóstico clínico

Debe analizarse la existencia de factores de riesgo de arteriosclerosis y antecedentes de clínica isquémica en otras localizaciones, presentes en un tercio de los casos como cardiopatía isquémica o como isquemia cerebrovascular; hasta un 25% de los casos presentan las dos. En caso de claudicación, debe preguntarse por las características del dolor (v. anteriormente).

La exploración física requiere la evaluación de todo el sistema arterial. Se deben explorar los pulsos femorales, poplíteos, tibial posterior y pedio. La ausencia de pulso femoral orienta hacia una obstrucción en el sector aortoilíaco; la presencia de pulso femoral, con ausencia de poplíteo y distales, en el sector femoropoplíteo; y la presencia de pulso poplíteo y ausencia de distales, sugiere una obstrucción en el sector infrapoplíteo. La presencia de pulsos no descarta necesariamente la arteriopatía. Adicionalmente, se deben auscultar las regiones inguinales y carotídeas en busca de soplos, y palparse el abdomen para detectar posibles aneurismas.

Métodos hemodinámicos

El método hemodinámico de mayor utilidad en el diagnóstico de isquemia crónica es el índice tobillo/brazo (ITB), llamado también *índice Doppler* o *índice de Yao.* Se define como la relación entre la presión arterial sistólica medida en el tobillo (arteria tibial anterior y pedia) y la presión arterial sistólica en el brazo. Se determina mediante un equipo Doppler que permite detectar flujos sanguíneos mínimos, y un esfigmomanómetro. Un ITB menor de 0,9 permite detectar la enfermedad con una precisión (sensibilidad y especificidad) del 95% al 100%.

Cuanto menor es el ITB, peor pronóstico tiene la enfermedad. La claudicación se asocia a ITB entre 0,5 y 0,9. El dolor en reposo y las lesiones tróficas se asocian con valores de ITB inferiores a 0,5 y a 0,3, respectivamente. La calcificación de la pared arterial de los vasos distales, como puede ocurrir en diabetes o en insuficiencia renal, impide su compresión por el manguito de presión, lo que da lugar a valores falsamente elevados. En estos casos pueden realizarse el índice dedo-brazo, el análisis de curvas de flujo Doppler, la pletismografía segmentaria o la cuantificación del flujo con láser Doppler. El test de esfuerzo en tapiz rodante, o claudicometría, permite confirmar la causa isquémica de la claudicación y cuantificarla a través de la distancia de claudicación y la caída de la presión en la extremidad. La utilidad de la presión transcutánea de oxígeno (TcO_2) es controvertida.

Métodos de imagen

Las técnicas de imagen se utilizan para localizar y cuantificar el grado de obstrucción arterial.

Arteriografía (v. cap. 67)

La arteriografía era clásicamente la técnica de elección en la mayoría de los casos, y se consideraba el patrón de referencia del diagnóstico morfológico. Hoy por hoy se suele reservar para la realización de técnicas quirúrgicas endovasculares, como parte del procedimiento.

Ecografía y ecografía Doppler (v. cap. 67)

No emplean radiaciones ionizantes y su coste es menor. Aportan información muy útil sobre la anatomía de las lesiones (características y extensión), así como información funcional del flujo (eco-Doppler). La desventaja es que se trata de una técnica dependiente del explorador y de su experiencia.

Angiorresonancia magnética (v. cap. 67)

La angio-RM es muy útil a la hora de identificar lesiones obstructivas, por la detección de la disminución del flujo vascular e incluso por su cuantificación con *software* adecuado. Su principal desventaja es la tendencia a sobrevalorar el grado de estenosis y los artefactos potenciales por prótesis endovasculares *(stents)* y flujo turbulento.

Angiotomografía computarizada (v. cap. 67)

Por su precisión, la angio-TC debe considerarse como la principal alternativa a la angiografía convencional para el diagnóstico de estenosis y obstrucciones arteriales de extremidades inferiores.

Tanto la angio-RM como la angio-TC permiten adentrarse en el análisis y mapeo de los componentes de la placa de ateroma (fibrolipídico, hemorragia/necrosis y calcificación). Más recientemente, la ultrasonografía endovascular (IVUS; resolución espacial, < 0,1 mm) y tomografía de coherencia óptica (OCT; resolución espacial, ~ 0,005 mm), aunque invasivas, han demostrado su potencial diagnóstico al proporcionar imágenes cada vez más similares a las de la histología convencional (resolución espacial, 0,001 mm).

Diagnóstico diferencial

Desde el punto de vista clínico, debe plantearse el diagnóstico diferencial de la claudicación intermitente, el dolor en reposo isquémico y las úlceras.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico diferencial de la claudicación intermitente

La claudicación intermitente debe diferenciarse de los otros cuadros clínicos. La relación del dolor con el mismo grado de ejercicio, su mejoría con el descanso de pie sin necesidad de cambiar de postura y el hecho de ser repetible y reproducible hacen el diagnóstico diferencial relativamente sencillo.

Claudicación venosa

Aparece en los pacientes con insuficiencia venosa, ya sea esencial o por síndrome postrombótico. La hipertensión venosa basal empeora con el ejercicio y provoca sensación de ardor, pesadez, presión y tensión en el miembro. Se suele asociar con edema en la pierna. Mejora con el reposo y puede requerir la elevación de la extremidad.

Síndrome compartimental

Es muy poco frecuente. Suele aparecer en deportistas jóvenes que desarrollan un incremento de presión por edema en los compartimentos musculares. Se manifiesta con dolor o sensación de tensión pretibial o gemelar tras realizar ejercicio intenso, que disminuye lentamente con el reposo.

Compresión nerviosa

Es un dolor radicular por herniación discal u osteófitos. Se distribuye por el dermatomo de la raíz afectada. Suele empezar en el inicio de la marcha, generalmente en la pantorrilla. No se alivia de inmediato al dejar de caminar y puede persistir en reposo. La compresión por estrechamiento del canal medular puede provocar dolor a la deambulación, aunque también en reposo en bipedestación, que mejora en sedestación o con la flexión de la columna lumbar.

Artrosis de cadera y rodilla

El dolor puede variar de un día a otro. Suele ser peor por la mañana y al inicio de la marcha. No cesa tras el reposo o en bipedestación. Suele mejorar al sentarse, acostarse o reclinarse aliviando la carga sobre la articulación.

Otras causas

Desde el punto de vista etiológico, la claudicación intermitente arteriosclerótica debe diferenciarse de otras causas de obstrucción arterial (v. cuadro 68-1).

Diagnóstico diferencial del dolor en reposo de tipo isquémico

La neuropatía periférica generalmente es secundaria a diabetes. Aunque la neuropatía suele ser mixta y asociarse a alteraciones de la sensibilidad, puede producir un dolor grave, incapacitante, quemante, que empeora por la noche. A diferencia del dolor isquémico, el de la neuropatía suele ser simétrico en ambos pies, se asocia a hipersensibilidad cutánea y no mejora al colgar el pie.

La distrofia simpática refleja o causalgia, la gota, la artritis reumatoide, el neuroma digital, el síndrome del túnel tarsiano o la fascitis plantar pueden provocar dolor incapacitante en reposo de características similares al dolor isquémico, aunque con mayor componente inflamatorio.

Diagnóstico diferencial de las úlceras

El 95% de las úlceras en las piernas y los pies son isquémicas, neuropáticas o venosas.

Úlceras venosas

Se localizan en la pierna, generalmente en el maléolo interno. Se acompañan de pigmentación ocre de la piel y esclerosis del tejido celular subcutáneo, además de signos y síntomas de insuficiencia venosa crónica y son, con frecuencia, indoloras. La clínica es de insuficiencia venosa y el dolor, cuando aparece, se debe a complicaciones de la misma como eccema, celulitis o varicoflebitis.

Úlceras neuropáticas del diabético

Si no se asocian a isquemia y no hay una infección son indoloras. Aparecen en los puntos de presión, fundamentalmente en la cabeza de los metatarsianos o en el dorso de los dedos. Los pulsos están presentes, y suelen rodearse de tejido calloso.

Otras

Pueden aparecer asociadas a enfermedades autoinmunes o del colágeno, enfermedades hematológicas o neoplásicas, pioderma gangrenoso, necrobiosis lipoidea o en arteriolosclerosis hipertensiva (úlcera de Martorell).

Pronóstico

Pronóstico del paciente

Enfermedad arterial asintomática y claudicación intermitente

Presentan un riesgo muy elevado de complicaciones vasculares sistémicas, relacionado directamente con la gravedad de la enfermedad en la pierna, es decir, mayor cuanto menor es el ITB. La tasa de episodios vasculares mayores (infarto de miocardio, accidente vascular cerebral y muerte vascular) es del 5%-7% anual. La tasa de morbimortalidad por todas las causas se sitúa en el 30%, el 50% y el 70% a los 5, 10 y 15 años, respectivamente. Entre las causas de mortalidad se incluyen cardiopatía isquémica (40%-60%), isquemia cerebrovascular (10%-20%), aneurisma de aorta (10%) y causas no vasculares (20%-30%). A los 5 años del diagnóstico, el 5%-10% de los afectados habrán tenido episodios isquémicos cerebrales o cardíacos, el 30% habrán muerto y el 55%-60% permanecerán vivos.

Isquemia crítica

Es el estadio terminal de la enfermedad arterial. Al año, el 20%-25% de los pacientes habrá muerto, y a los 2 años, el 30%-35%. En los pacientes que requieren una amputación por isquemia crítica e imposibilidad de revascularización, lo que implica mayor extensión de las lesiones, a los 2 años la mortalidad es del 40% al 45%.

Pronóstico de la extremidad

Al igual que el pronóstico del paciente, el de la extremidad depende de la extensión de las lesiones arteriales.

Claudicación intermitente

A los 5 años, el 75% mejorarán de la claudicación o esta se estabilizará, y el 25% empeorará. El 5% del total requerirá una intervención y el 2% una amputación.

Isquemia crítica

El pronóstico de la extremidad de los pacientes con isquemia crítica es malo. Al año, el 45% de los que permanecen vivos han requerido una amputación de la extremidad.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con isquemia crónica de las extremidades se basa en: control de factores de riesgo vascular (v. Prevención secundaria), siendo el abandono del tabaco el más importante, programas de ejercicio físico supervisado, fármacos y procedimientos de revascularización endovascular o con cirugía convencional. El ejercicio físico supervisado ha demostrado su eficacia en la prolongación de la distancia de claudicación y mejoría de la calidad de vida. El cilostazol, un inhibidor de la fosfodiesterasa 3, ha demostrado su capacidad para prolongar la distancia de claudicación en un 40%-60%. La pentoxifilina puede constituir una alternativa de segunda elección. La revascularización mediante procedimientos endovasculares está indicada cuando existe una limitación en el estilo de vida del paciente y después de un período de prueba tras corregir los factores de riesgo vascular y un programa de ejercicio adecuado.

Actualmente, sólo existe unanimidad en la corrección de lesiones aortoilíacas y femoropoplíteas de tipo A de la clasificación *Transatlantic Intersociety Consensus-II* (TASC) mediante angioplastia simple o apoyada con la utilización de *stents*.

El fracaso del tratamiento farmacológico o endovascular puede hacer aconsejable la revascularización quirúrgica de la extremidad en pacientes con limitación grave de su actividad física. Las técnicas empleadas con mayor frecuencia son la endarterectomía y la derivación o *bypass,* aortoilíaco o aortofemoral uni- o bilateral.

Las revascularizaciones infrainguinales mediante derivación femoropoplítea y de troncos distales suele reservarse para situaciones de isquemia crítica de la extremidad y, excepcionalmente, de claudicación invalidante. En general, se prefiere el material autólogo (venas safenas de la misma extremidad o de la contralateral, así como venas del brazo). Sólo ante la imposibilidad de utilizar un autoinjerto puede considerarse el material sintético (principalmente derivados del polietileno, como politetrafluoroetileno [PTFE]) o injerto de material homólogo (arterial criopreservado de cadáver).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

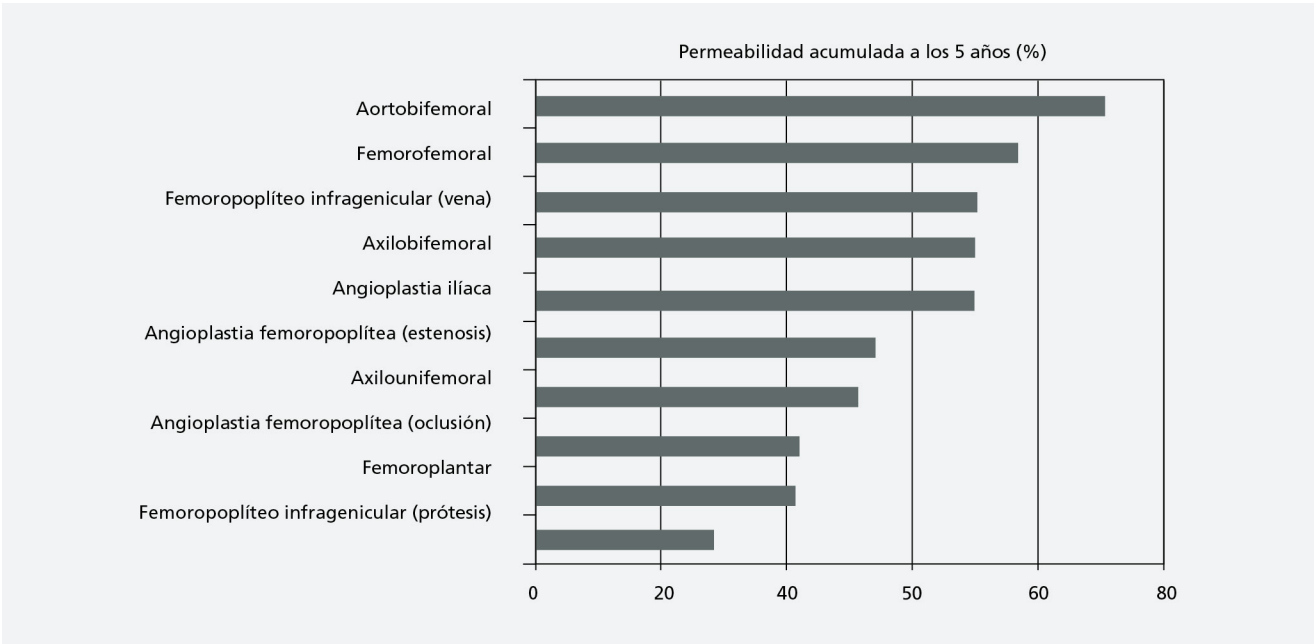


Figura 68-1 Resultados de los principales métodos de revascularización quirúrgica y endovascular. (Tomado de TASC Document II. Eur J Vasc Endovasc Surg 2006; 33: suplemento 1.)

La revascularización extraanatómica (*bypass* axilofemoral o cruzado femorofemoral) no está, en general, indicada en pacientes con claudicación intermitente, y se reserva como método de segunda elección en situaciones de isquemia crítica y elevado riesgo quirúrgico por morbilidad asociada. Los resultados de permeabilidad estimada a los 5 años de los principales métodos de revascularización aparecen reflejados en la figura 68-1. En casos de isquemia crítica, al ser el pronóstico de la extremidad malo, con altas tasas de amputación al año, en principio se recomienda el intento de revascularización mediante técnica endovascular, salvo en lesiones extensas (tipo D).

Más recientemente, la terapia con células precursoras endoteliales (CPE) o mediante transferencia génica han demostrado, en estudios en animales, la posibilidad de reactivar la formación de capilares (neoangiogénesis) o vasos (vasculogénesis). Sin embargo, aunque algunos estudios clínicos son sugestivos de un efecto positivo, al disminuir la tasa de amputaciones, el metaanálisis de estos estudios no ha permitido la generalización de su uso.

Prevención secundaria

La mejor profilaxis de la isquemia crónica de las extremidades es la prevención de los factores de riesgo vascular. La arteriopatía de las extremidades es uno de los principales marcadores de cardiopatía isquémica y mortalidad de origen cardiovascular. Por este motivo, tal como aparece en las principales guías de consenso, en estos pacientes deben utilizarse criterios similares a los de la prevención secundaria aplicados a pacientes con cardiopatía isquémica, a fin de prevenir la aparición de accidentes cardiovasculares mayores.

El tratamiento antiagregante está indicado, como prevención secundaria, para reducir el riesgo de accidentes cardiovasculares mayores (infarto de miocardio, accidente vascular cerebral y muerte de origen vascular). Diversos estudios aleatorizados y controlados, y metaanálisis *Antithrombotic Trialists' Collaboration* sugieren que el ácido acetilsalicílico reduce dicho riesgo un 25%, y el clopidogrel, un 8,3% más (estudio CAPRIE). En general, se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico en dosis de 75-325 mg/día o clopidogrel (75 mg/día).

El tratamiento consiste en administrar estatinas a todos los pacientes con arteriopatía de las extremidades, a fin de alcanzar unas concentraciones de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) inferiores a 100 mg/dL (especialmente en personas con diabetes o antecedentes previos de cardiopatía isquémica).

El tratamiento antihipertensivo en pacientes con isquemia crónica de las extremidades inferiores tiene como objetivo conseguir unos valores de presión sistólica inferiores a 140 mm Hg y diastólicas menores de 90 mm Hg, y en diabéticos o pacientes con nefropatía crónica, inferiores a 130 mm Hg de presión sistólica y 80 mm Hg de presión diastólica. Los betabloqueantes son antihipertensivos eficaces y no están contraindicados en los pacientes con arteriopatía de las extremidades. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) disminuyen el riesgo de muerte y de episodios cardiovasculares no mortales en pacientes con enfermedad coronaria y disfunción ventricular izquierda.

El tratamiento de la diabetes tiene escasa repercusión en la evolución de la macroangiopatía y, por tanto, de la isquemia crónica de las extremidades. Sin embargo, se recomienda el control de la glucemia para disminuir la hemoglobina A_{1C} por debajo del 7%, para reducir las complicaciones microvasculares, principalmente la nefropatía y la retinopatía diabéticas, y mejorar potencialmente los resultados cardiovasculares. La inspección frecuente de los pies por parte del paciente y del médico facilitará la identificación precoz de las lesiones ulcerosas y la rápida instauración del tratamiento apropiado. Aunque la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente de arteriopatía de las extremidades y se ha aconsejado el uso terapéutico de suplementos de ácido fólico y vitamina B_{12} en pacientes con cifras de homocisteína superiores a 14 μmol, por el momento su uso no parece justificado.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). J Vasc Surg 2000;31:S1-S296.

European Stroke Organisation, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011;32:2851-906.

Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg 2007;33(Suppl 1):S1-75.

Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, et al.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Society for Cardiovascular Angiography

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, Society for Vascular Surgery. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. J Vasc Surg 2011;54:e32-58.

ISQUEMIA AGUDA

Concepto

La isquemia aguda de una extremidad consiste en una disminución brusca de la perfusión arterial cuya presentación clínica se produce hasta 2 semanas desde su inicio. La incidencia de la isquemia aguda que afecta a la extremidad inferior no está claramente definida, aunque registros y encuestas de ámbito nacional sugieren que oscila en torno a 140 casos por millón de habitantes y año. La importancia de dicha enfermedad no sólo depende del pronóstico de la extremidad afectada, con una tasa de amputación a los 30 días del 10%-30%, sino que también presenta una elevada tasa de mortalidad al mes (5%-20%). Por ello, es fundamental un enfoque diagnóstico y terapéutico adecuado para evitar complicaciones sistémicas y en dicho miembro.

Etiopatogenia

La isquemia aguda puede ser originada por causas extrínsecas al vaso sanguíneo (traumatismos, atrapamientos musculares y síndromes compartimentales) o por mecanismos intrínsecos que implican a la luz vascular (embolia y trombosis), según se enumeran en el cuadro 68-2. Entre las causas extravasculares, los traumatismos arteriales representan el grupo más frecuente y se analizan de forma independiente en otro capítulo, ya que presentan unas características peculiares. En cuanto a los mecanismos intrínsecos, los casos se reparten en similar proporción entre la embolia y la trombosis arterial.

Entre los casos de embolia arterial, el origen cardiológico del émbolo supone el 90% de los casos; en primer lugar figura la cardiopatía isquémica, seguida de las alteraciones valvulares. En cuanto a la trombosis arterial aguda, el fracaso de los injertos de derivación vascular o de las técnicas endovasculares representa el 50%-70% de los casos, mientras que el porcentaje restante corresponde a oclusiones sobre arterias nativas cuya principal causa es la arteriosclerosis.

Cuadro 68-2 Etiopatogenia de la isquemia aguda

CAUSAS EXTRÍNSECAS
- Traumatismos
- Síndromes compartimentales
- Atrapamientos musculares

CAUSAS INTRÍNSECAS
- Embolia arterial
  - Cardíaca
    - Cardiopatía isquémica
      - Valvulopatía mitral (FA)
      - Valvulopatía aórtica
      - Prótesis valvulares
      - Miocardiopatía
      - Endocarditis
      - Tumores cardíacos
    - Trombosis arterial aguda
    - Trombosis sobre arteria nativa
      - Degenerativa
        - Arteriosclerosis
        - Aneurisma poplíteo
        - Disección arterial
        - Enfermedad quística adventicial
      - Inflamatoria
        - Tromboangitis obliterante
        - Enfermedad de Takayasu
      - Estados de hipercoagulabilidad
      - Arteriopatía del HIV
      - Ergotismo
  - Arterial
    - Aneurisma aórtico (trombo)
    - Aterosclerosis (ateroma)
    - Yatrogenia (guías, catéteres)
  - Venosa
    - Embolia paradójica (CIA)
    - Fracaso de injertos de derivación o de técnicas endovasculares
  - Otros
    - Carcinoma pulmonar primario o metastásico

CIA: comunicación interauricular; FA: fibrilación auricular; HIV: virus de la inmunodeficiencia humana.

Cuadro clínico

El síndrome isquémico agudo se caracteriza por dolor, frialdad, palidez, ausencia de pulsos, parestesias, parálisis y entumecimiento muscular. El dolor es la manifestación más común y se caracteriza por su gran intensidad y constancia; el inicio es brusco (oclusiones embólicas) o más larvado (trombosis arteriales), con una localización en el miembro que dependerá de la arteria afectada. La palidez cutánea con enlentecimiento del relleno capilar y venoso es un signo constante, aunque dicha coloración puede evolucionar hacia la cianosis en los casos muy graves.

La ausencia de pulsos sugiere una isquemia aguda pero no la diagnostica; aporta información topográfica, ya que la abolición de pulsos se produce distalmente a la oclusión. Las parestesias afectan al 50% de los pacientes y las alteraciones de la sensibilidad y motilidad (paresia y parálisis) son signos de mal pronóstico que indican que el tratamiento revascularizador debe realizarse lo antes posible. La palpación de los compartimentos musculares es una maniobra que orienta acerca del pronóstico para la extremidad, ya que la aparición de empastamiento y rigidez sugieren la irreversibilidad del cuadro por infarto y necrosis muscular.

El tiempo de presentación y la gravedad del cuadro están relacionados con las características del tronco ocluido y del mecanismo causal. Los pacientes que presentan embolias y traumatismos que afectan a arterias proximales (ejes iliofemoral común y subclavioaxilar) suelen cursar con isquemia grave y rápidamente progresiva. Sin embargo, los pacientes con trombosis de arterias nativas de localización más distal suelen presentar una clínica más larvada, ya que la arteriopatía periférica crónica suele desarrollar una circulación colateral compensadora que permite mantener la perfusión distal.

La gravedad del cuadro permite clasificar la isquemia aguda en cuatro tipos (clasificación de Rutherford) con diferente tratamiento y pronóstico (tabla 68-1). Las isquemias más leves (grados 1 y 2a) se caracterizan por no presentar alteración de la motilidad, aunque pueden cursar con disminución de la sensibilidad en los dedos (grado 2a). Las isquemias graves pero reversibles (grado 2b) producen una disminución de la motilidad parcial, y en las isquemias irreversibles (grado 3) la parálisis es total y aparecen signos de infarto muscular.

Diagnóstico

El diagnóstico de la isquemia aguda es esencialmente clínico y puede confirmarse con la exploración del flujo arterial y venoso mediante Doppler (v. tabla 68-1) y a través de la determinación del índice tobillo-brazo. El diagnóstico diferencial comprende, en primer lugar, la exclusión de otros trastornos que pueden simular una isquemia aguda como son el *shock* sistémico, la *flegmasia cerulea dolens* y la neuropatía compresiva aguda.

Posteriormente se determinará si la isquemia aguda se relaciona con un agente desencadenante (traumatismo, disección aórtica, etc.). Para terminar, se diferenciará entre trombosis y embolia arterial, mediante una anamnesis adecuada y con la realización de pruebas complementarias. La presencia de una embolia arterial se sospecha en pacientes con antecedentes de embolia, foco embolígeno conocido, ausencia de antecedentes de claudicación intermitente, comienzo agudo de la clínica y presencia de pulsos normales en la extremidad

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 68-1 Clasificación de Rutherford de la isquemia aguda

GRADO	DESCRIPCIÓN	PÉRDIDA SENSITIVA	DEBILIDAD MUSCULAR	SEÑALES DE DOPPLER ARTERIAL	SEÑALES DE DOPPLER VENOSO
1 (viable)	No necesita tratamiento inmediato	No	No	Audible	Audible
2a (tratable)	Salvable si tratamiento diferido	Mínima (en dedos) o No	No	Inaudible (a menudo)	Audible
2b (tratable)	Salvable si tratamiento inmediato	Sí	Moderada	Inaudible (generalmente)	Audible
3 (irreversible)	Pérdida de tejido mayor o daño nervioso inevitable	Anestesia profunda	Parálisis rígida	Inaudible	Inaudible

contralateral. Debe sugerir una trombosis arterial cuando los pacientes son portadores de injertos de derivación o poseen antecedentes de técnicas endovasculares en dicho miembro, en pacientes con neoplasias o estados de hipercoagulabilidad, con antecedentes de claudicación y ausencia de pulsos en la extremidad contralateral.

Entre las pruebas complementarias disponibles, la arteriografía es la que permite una aproximación diagnóstica más exacta; sin embargo, es una técnica invasiva, por lo que su uso se deberá limitar a pacientes que precisan una revascularización quirúrgica o percutánea. La imagen característica de embolia arterial consiste en una interrupción brusca de una arteria, que afecta frecuentemente a bifurcaciones con un lecho arterial restante sano, mientras que las imágenes típicas de las trombosis consisten en el hallazgo de lesiones ateroscleróticas difusas con desarrollo de importante circulación colateral. En ocasiones la precisión etiológica puede ser difícil, ya que no es infrecuente la confluencia de varios procesos en un mismo paciente, como ocurre en el caso de embolias sobre lecho arterial arterioscleróticos.

La angiografía por RM y la angiografía por TC presentan una menor sensibilidad que la arteriografía, pero aportan una valiosa información en el diagnóstico diferencial entre procesos como son atrapamiento de arteria poplítea, trombosis aneurismática o quiste adventicial, entre otras.

Además de las pruebas de imagen, deben realizarse las siguientes determinaciones: electrocardiograma, bioquímica, hemograma, tasa de protrombina y tiempo de tromboplastina. Si se sospecha un estado de hipercoagulabilidad se determinará la presencia de anticuerpos anticardiolipina, la concentración de homocisteína y los anticuerpos contra el factor V plaquetario.

Tratamiento

La actitud terapéutica ante un cuadro de isquemia aguda de las extremidades está condicionada por la gravedad de la isquemia y por su origen trombótico o embólico. En los pacientes con isquemia leve (grados 1 y 2a) se indica el tratamiento conservador mediante anticoagulación sistémica con heparina sódica, cuyo objetivo es prevenir la propagación del trombo y el agravamiento de la isquemia. Posteriormente se realizará la valoración angiográfica y el tratamiento revascularizador si es necesario, ya que la isquemia menos grave (grado 1) puede compensarse con un tratamiento médico adecuado. Los pacientes con una isquemia más grave (grado 2b) necesitarán un estudio angiográfico precoz para decidir cuál es el tratamiento revascularizador apropiado y la administración de heparina debe posponerse hasta después de dicho tratamiento. Por último, los pacientes con una isquemia irreversible (grado 3) no necesitan pruebas complementarias y el único tratamiento aplicable es una amputación mayor.

Las dos opciones terapéuticas disponibles para conseguir la revascularización de un miembro son la cirugía convencional y las técnicas endovasculares. La revascularización quirúrgica se indica en pacientes con isquemia más grave, puesto que se necesita una revascularización rápida en casos de embolias arteriales, oclusiones trombóticas largas y trombosis del injerto precoz. La técnica empleada dependerá de la causa y su complejidad varía desde una embolectomía simple hasta la realización de un nuevo injerto.

Las técnicas endovasculares incluyen la trombólisis mecánica y el tratamiento trombolítico local. La trombólisis mecánica consiste en la disolución de un trombo mediante su aspiración, y sus resultados clínicos no están todavía demostrados. El tratamiento trombolítico consiste en la infusión local (en el lugar de la trombosis) de activadores del plasminógeno (uroquinasa, alteplasa o reteplasa) mediante un abordaje endovascular. Dicha técnica posee aparentemente unos resultados de salvamento de extremidad y supervivencia comparables a los obtenidos con la cirugía, pero con mayor riesgo de hemorragia grave y accidente cerebrovascular, aunque existen estudios que sugieren una disminución del riesgo cardiovascular.

Después de realizarse la reperfusión es necesario conocer y prevenir las posibles complicaciones. Desde el punto de vista local, la más frecuente es el *síndrome compartimental* debido a aumento de la permeabilidad capilar y edema local, cuyo tratamiento consiste en la fasciotomía. En cuanto a las manifestaciones sistémicas, la primera consecuencia de la restauración del flujo en el tejido isquémico es una acidosis metabólica por la liberación de ácido láctico y otros componentes del metabolismo anaerobio, así como una hiperpotasemia como consecuencia de la liberación de iones intracelulares tras su liberación de las células necrosadas. Estos dos factores pueden desencadenar arritmias o incluso paro cardíaco si no se toman las medidas adecuadas, tales como la perfusión de bicarbonato, glucosa e insulina.

Por otra parte, la reentrada brusca de oxígeno en el tejido isquémico puede desencadenar un aumento paradójico de la necrosis muscular. Este efecto está motivado, al menos en parte, por la activación de vías metabólicas y enzimas como la superóxido dismutasa (SOD) capaces de generar sustancias con gran capacidad de oxidación (radicales libres del oxígeno [RLO]). La reacción oxidativa en cadena provocada por los RLO conlleva la rotura de las membranas celulares de las fibras musculares y la subsiguiente liberación masiva de mioglobina, que, a su vez, puede desencadenar la necrosis tubular aguda por depósito de mioglobina en los túbulos renales. La prevención y el tratamiento suelen consistir en la hidratación, alcalinización de la orina y la diálisis en aquellos casos con compromiso del filtrado glomerular.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Berridge D, Kessel D, Robertson I. Surgery versus thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia. Cochrane Database Syst Rev 2002; 1:CD002784.

Eliason JL, Wainess RM, Proctor MC, Justin M, Dimick J, Cowan J, et al. A National and Single Institutional Experience in the Contemporary Treatment of Acute Lower Extremity Ischemia. Ann Surg 2003;238:382-90.

European Stroke Organisation; Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines; ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011; 32:2851-906.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ANEURISMAS

Concepto

Se considera aneurisma arterial la dilatación permanente de una arteria que presenta, al menos, el 50% de aumento de su diámetro. Un aneurisma verdadero es aquel en el que está alterada la estructura de las tres capas de la pared del vaso, a diferencia del seudoaneurisma, en el cual los límites de la dilatación lo forman estructuras no constitutivas de la pared arterial. En ocasiones, el tamaño de la luz permanece normal al ser ocupado el espacio de dilatación por trombo mural. Los aneurismas de las extremidades son poco frecuentes Entre ellos los más habituales son los de localización poplítea, seguidos por los femorales y los axilares.

Etiología

La causa precisa de los aneurismas no es conocida. Sin embargo, algunas enfermedades o circunstancias, entre las que se encuentran la aterosclerosis, la sífilis, infecciones por bacterias u hongos, o los traumatismos pueden influir en el desarrollo de los aneurismas, e incluso se conocen algunos de origen congénito. Otros se consideran inflamatorios por el estado de la pared vascular, sin que pueda determinarse la causa claramente. Alteraciones genéticas del colágeno, envejecimiento y degeneración natural de la elastina, incremento de la actividad de las enzimas proteolíticas y daño de la elastina y del colágeno por la aterosclerosis son, entre otras, las causas que se han barajado en la alteración de la pared vascular para su dilatación.

Los factores de riesgo están relacionados con los de las enfermedades que se consideran en ocasiones ligadas a su etiología: alteraciones lipídicas, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes y alteraciones del colágeno, entre otras.

Fisiopatología

Los aneurismas son alteraciones del sistema arterial de carácter ectasiante que modifican el calibre de los vasos. Esta situación genera cambios en la superficie íntima de la pared del vaso que, junto a las alteraciones hemodinámicas de un cambio de flujo laminar por otro turbulento, favorece la trombosis endoluminal y la oclusión del conducto vascular. Los cambios degenerativos estructurales de la arteria dilatada favorecen los procesos de fisuración y posible rotura.

Cuadro clínico

La localización es muy variada pero, por orden de frecuencia, la aorta abdominal es el lugar de asentamiento más frecuente, seguido de la arteria poplítea y la aorta torácica. Las localizaciones en arteria carótida, arterias renales, arterias subclavias, arterias mesentéricas, tronco celíaco o arteria esplénica, entre otros, son más infrecuentes. Aunque la morfología puede ser muy variada e irregular, los aneurismas arteriales de acuerdo con su forma predominante pueden ser saculares con un desarrollo en forma de bolsa periarterial, ensanchamientos arteriales en forma de huso o fusiformes, los que disecan la pared del vaso para dilatarla, denominados *disecantes,* y aquellas dilataciones cuya pared estructural no está formada por pared vascular sino por engrosamientos de otras estructuras periarteriales y que reciben el nombre de *falsos aneurismas* o *seudoaneurismas.*

La sintomatología clínica que muestran los aneurismas se debe a la propia dilatación, que produce compresión de estructuras vecinas, o a sus complicaciones, fundamentalmente la trombosis o la rotura. El signo clínico de tumoración que pulsa y expande es el más característico, sobre todo en los desarrollados en arterias que discurren superficialmente en las diferentes regiones del cuerpo humano. Es la manifestación más característica del aneurisma poplíteo, del carotídeo o del de aorta abdominal. Se trata de la palpación de una tumoración tensa no muy dura y con las características de transmitir latido y sensación de expansión.

El cuadro derivado de compresión de estructuras adyacentes a la dilatación aneurismática se debe fundamentalmente a la afección de venas que discurren paralelas a las arterias o los nervios. No suele ser un signo excesivamente relevante o frecuente. La trombosis del vaso ocasionada por las alteraciones de la pared aneurismática o por las alteraciones del flujo en su interior es una complicación relativamente frecuente en los aneurismas poplíteos que ocasionan cuadros de isquemia arterial aguda con graves repercusiones distales en el territorio de irrigación del vaso. La embolización es otra de las complicaciones que comporta el desplazamiento del material intraaneurismático causante de cuadros isquémicos con afección más o menos intensa en el territorio vascularizado por la arteria.

La rotura de un aneurisma es una complicación muy grave que se produce especialmente en los de aorta abdominal y torácica (v. más adelante Enfermedades de la aorta).

Diagnóstico

En los aneurismas en los que el síntoma clínico de la tumoración que pulsa y expande puede ser detectado por el paciente y constatado por el médico se dispone de este signo como orientador hacia el diagnóstico. Sin embargo, suelen ser las complicaciones, en especial rotura y trombosis, las que conducen al mismo. No obstante, en los últimos años el diagnóstico se centra especialmente en el hallazgo casual detectado por un método instrumental, especialmente la TC, en el curso de la valoración de otras afecciones, en especial de abdomen.

La *ecografía* es un magnífico método de diagnóstico que proporciona información de certeza de la dilatación y, a veces, aporta gran precisión sobre la extensión, el tamaño y la situación de la pared o luz con la presencia de trombo o no en su interior. Es de gran valor en el diagnóstico del aneurisma de aorta abdominal y de arterias superficiales, sobre todo la carótida y la poplítea.

La *TC* se puede considerar en el momento actual la prueba diagnóstica más precisa. La precisión es milimétrica y permite añadir reconstrucciones tridimensionales a los datos ofrecidos por los cortes axiales y sagitales. Este método se utiliza con la inyección de contraste endovascular, lo que potencia su rentabilidad diagnóstica; dicha exploración recibe el nombre de *angio-TC.* La *RM* se muestra como un método que aporta una información muy precisa y que, en determinadas circunstancias, está reemplazando a la TC. También es posible realizar reconstrucciones tridimensionales mediante esta técnica. La *angiografía,* ya sea angiografía digital intravenosa de sustracción (DIVAS) o convencional, aporta una información sobre la extensión del aneurisma; su información es más valiosa para determinar la situación de los vasos colaterales, más que la del propio aneurisma. Esta prueba está siendo reemplazada en muchos casos por las exploraciones diagnósticas anteriores.

Pronóstico

Depende de que aparezcan complicaciones de tipo compresivo (no muy relevantes ni frecuentes) u oclusivo, en especial la trombosis o embolización de material trombótico, que podrían ocasionar cuadros isquémicos de diversa gravedad según el vaso y las circunstancias fisiopatológicas previas. La complicación más grave es la rotura, que puede ocasionar hemorragia, *shock* hipovolémico e incluso la muerte. El seguimiento se basa fundamentalmente en la valoración clínica, en el control por ecografía o eco-Doppler y en el empleo de la TC.

Tratamiento

Con independencia de los criterios admitidos de forma generalizada sobre el tamaño del aneurisma para optar a un tratamiento quirúrgico, factores como la edad del paciente, el estado general del mismo y la patología asociada juegan un papel fundamental para realizar la indicación terapéutica.

En el momento actual, el tratamiento de los aneurismas se considera quirúrgico si el riesgo de las complicaciones es alto; este hecho depende fundamentalmente del tamaño del aneurisma, la localización y la morfología del mismo. El tratamiento conservador se basa en el control de los factores de riesgo.

La técnica quirúrgica convencional empleada es la sustitución del sector afectado por un injerto venoso, generalmente de vena safena si el tamaño del vaso para sustituir lo permite, o la colocación de un injerto protésico de material de dacrón o teflón. En ocasiones, como en las arterias femoral, carótida o poplítea, se puede resecar toda la dilatación mediante una sustitución total. Sin embargo, en otros sectores en que la arteria tiene implicaciones con las estructuras vecinas o emergen

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ramas de su pared es posible abrir el vaso dilatado, colocar un injerto en su interior para reconstruir el conducto e incluso anastomosar al mismo las ramas colaterales, lo que simplifica el procedimiento quirúrgico. Como alternativa a la cirugía convencional, en los últimos años se ha desarrollado el tratamiento de los aneurismas con la reconstrucción del vaso implantando, por vía endovascular, una endoprótesis o *stent* cubiertos; una vez desplegados, reconstruyen la luz del vaso, excluyendo la dilatación. Es posible realizar su aplicación por vía percutánea o por accesos mínimamente agresivos de la arteria, lo que reduce el riesgo quirúrgico, en especial en el tratamiento de los aneurismas de aorta torácica y los de la aorta abdominal.

En muy contadas ocasiones, la ligadura y la exclusión del aneurisma como gesto único pueden constituir una estrategia válida, sobre todo si no existe riesgo de isquemia distal y cuando las circunstancias de riesgo quirúrgico lo aconsejan. Esta estrategia puede aplicarse también mediante oclusión aneurismática por métodos endovasculares con la utilización de dispositivos trombóticos tipo *coils* u oclusores arteriales.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Joshi D, James RL, Jones L. Endovascular versus open repair of asymptomatic popliteal artery aneurysm. Cochrane Database Syst Rev 2014;8:CD010149.

ENFERMEDADES DE LA AORTA

V. Riambau Alonso

La aorta es la arteria principal que se origina en la válvula aórtica y termina en la bifurcación ilíaca. La aorta torácica se compone de cuatro partes: la raíz aórtica (desde el anillo valvular aórtico hasta los senos de Valsalva); la aorta ascendente (desde la porción sinotubular hasta el origen del tronco braquiocefálico); el arco aórtico (desde el tronco braquiocefálico hasta el origen de la subclavia izquierda), y la aorta descendente (entre la salida de la subclavia izquierda y el diafragma). La aorta abdominal se origina en el paso del hiato aórtico diafragmático hasta la bifurcación ilíaca. En ella se concentran tres grandes grupos patológicos, la arteriosclerosis, los aneurismas y las disecciones.

■ ATEROSCLEROSIS DE LA AORTA

La arteriosclerosis es más frecuente en la aorta abdominal que en la torácica. La consecuencia más temida de la arteriosclerosis de la aorta torácica es la embolia hacia los troncos supraaórticos. En la aorta abdominal es causa frecuente de enfermedad obstructiva crónica de los miembros inferiores. Las placas de ateroma pueden ulcerarse y llevar a la formación de aneurismas saculares de la aorta.

■ ANEURISMA DE AORTA TORÁCICA

Etiología

Los aneurismas de aorta torácica son resultado de la enfermedad degenerativa de la capa media, una disección, enfermedades autoinmunes (aortitis), procesos infecciosos (aneurismas micóticos), traumatismos (seudoaneurismas) y aterosclerosis.

Anatomía patológica

La destrucción de las fibras elásticas y la desestructuración del estrato muscular abocan a la debilitación de la pared arterial, que es la causa inmediata de la formación aneurismática. Los aneurismas fusiformes corresponden generalmente a la degeneración de la media con desaparición de células musculares. La degeneración de la media se debe a un aumento de la actividad de las metaloproteasas, especialmente la MMP-2 y la MMP-9. Los aneurismas micóticos, por lo general saculares, presentan un infiltrado leucocítico y áreas de necrosis en la media. El denominado *trombo mural* que tapiza el interior del saco aneurismático se forma como consecuencia de las turbulencias generadas por los cambios de calibre del vaso aneurismático, en un intento de armonizar la hemodinámica.

Cuadro clínico

Los aneurismas torácicos, al igual que en otras localizaciones, suelen ser asintomáticos. Los aneurismas micóticos pueden asociarse a episodios febriles y de dolor torácico inespecífico. El dolor no es exclusivo de este tipo de aneurismas. Cuando se presenta, constituye un síntoma de alerta, por crecimiento o rotura. En ocasiones es de características anginosas y se irradia a la espalda o al epigastrio.

Un aneurisma de la aorta ascendente que dilate la raíz ocasionaría insuficiencia aórtica con o sin insuficiencia cardíaca secundaria. Más raramente puede provocar un síndrome de vena cava superior. Un aneurisma de cayado o de aorta descendente puede originar disfonía por compresión del nervio recurrente, disnea o estridor por compresión de las vías respiratorias altas, hemoptisis por erosión de la tráquea o de un bronquio. En ocasiones, un aneurisma de la aorta torácica descendente comprime el esófago y causa disfagia y hematemesis por erosión.

Los pacientes afectados por síndrome de Marfan u otras alteraciones hereditarias del tejido conectivo, como el síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IV y el síndrome de Loeys-Dietz, desarrollan con mayor frecuencia aneurismas de aorta torácica ascendente.

El contenido trombótico del saco aneurismático es causa de embolias hacia los troncos supraaórticos, las extremidades o las arterias viscerales, para dar lugar a cuadros de isquemia.

La disección de aorta puede ser causa o consecuencia evolutiva de un aneurisma torácico. En cualquier caso, la rotura constituye una fase final de esta entidad nosológica. Si la rotura se produce hacia el saco pericárdico, se origina un taponamiento agudo por hemopericardio. Si se rompe hacia el ventrículo o la aurícula derechos o hacia la arteria pulmonar, se crea un gran cortocircuito izquierda-derecha con insuficiencia cardíaca grave y muerte. Si se rompe hacia el mediastino, hacia la cavidad pleural (hemotórax masivo) o hacia el espacio retroperitoneal, se origina un cuadro de *shock* hipovolémico de consecuencias generalmente fatales.

Diagnóstico

La sospecha diagnóstica a través de la anamnesis o la exploración física es excepcional. La mayoría de los aneurismas de aorta torácica se evidencian en la radiografía simple de tórax (fig. 68-2). Se presentan como un ensanchamiento o masa mediastínica, con o sin compresión de estructuras vecinas, atribuible a un aneurisma de la aorta ascendente o descendente o del arco aórtico. La proyección lateral izquierda ofrece una información complementaria. Sin embargo, este método diagnóstico no es ideal para una correcta localización ni para diferenciar entre aneurisma y tortuosidad de la aorta.

La TC es el método diagnóstico más útil para determinar el diámetro de la aorta y la extensión del aneurisma (fig. 68-3 A). Ofrece información sobre las características de la pared arterial, el grado de calcificación, el grosor y la distribución del trombo mural y el estado del tejido periaórtico. El estudio tomográfico con contraste informa además de posibles disecciones o de fugas por fisuración o rotura. Los actuales modelos de TC helicoidal permiten la reconstrucción tridimensional de la anatomía del aneurisma y su relación con ramas aórticas (fig. 68-3 B).

La RM aporta información parecida a la suministrada por la TC. La RM puede informar sobre el estado del flujo sanguíneo sin necesidad de inyectar contraste yodado; sin embargo, el tiempo requerido para cada exploración y el coste son mayores que para la TC. La aortografía, con o sin sustracción digital, en varias proyecciones, permite definir la anatomía de la aorta, la extensión del aneurisma y la permeabilidad de las grandes y pequeñas ramas aórticas. Ha sido reemplazada por la TC con contraste (también llamada *angio-TC*).

El ecocardiograma transesofágico (ETE) permite obtener excelentes imágenes de la estructura y la función cardíaca, de la aorta y de los grandes vasos torácicos, mediante el empleo del esófago como ventana ultrasónica. La asociación con Doppler pulsado o en color ofrece la posibilidad de estudiar el flujo sanguíneo, la presencia de trombo mural, disección, rotura o hematoma periaórtico. Tiene la ventaja de ser un método poco cruento y muy económico.

Diagnóstico diferencial

Si el paciente presenta dolor torácico deben descartarse otras causas, como cardiopatía isquémica, disección de aorta, rotura espontánea de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

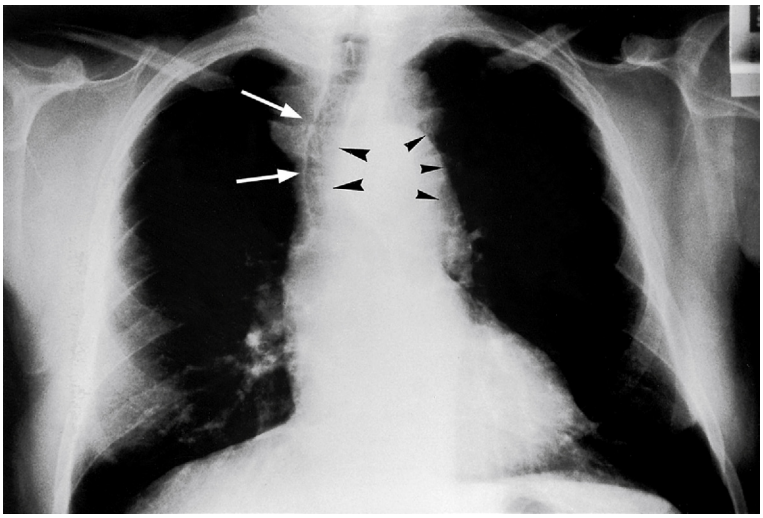
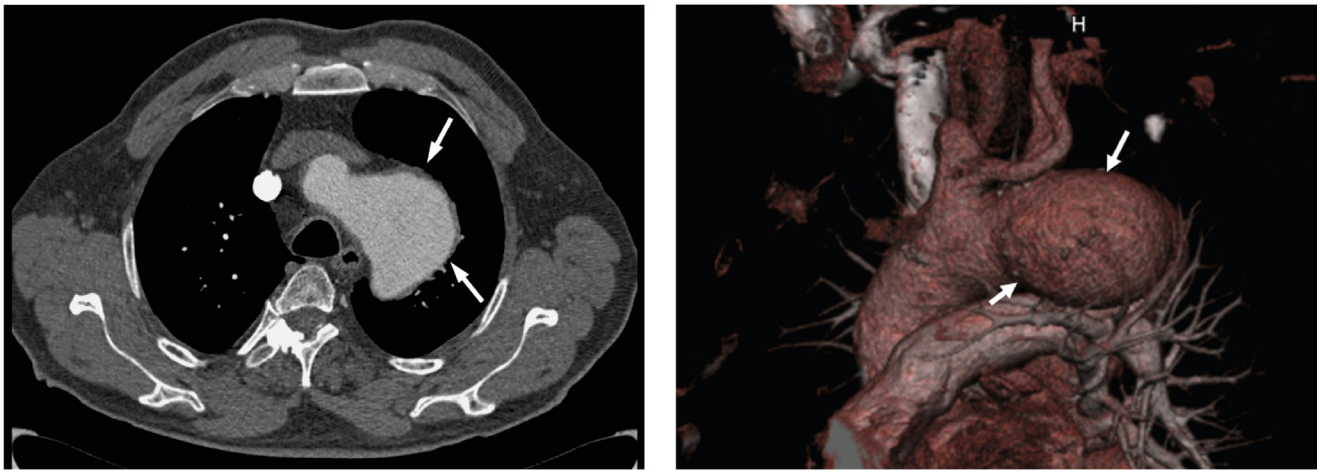


Figura 68-2 Radiografía simple de tórax en proyección posteroanterior. Obsérvense el ensanchamiento mediastínico y el desplazamiento de la tráquea *(flechas)* como consecuencia de un aneurisma de aorta torácica descendente *(puntas de flecha)*.



A B

Figura 68-3 Aneurisma de aorta torácica en su cayado *(flechas)*. **A.** TC en imagen axial convencional. **B.** TC multicorte con reconstrucción 3D.

esófago (síndrome de Boerhaave), úlcera *(ulcus)* gastroduodenal, hernia de hiato esofágico, pericarditis, procesos torácicos osteoarticulares o procesos pleurales inflamatorios. Si se parte de una imagen radiográfica de tórax sospechosa, cabe hacer diagnóstico diferencial con tumoraciones mediastínicas o con tortuosidad de los grandes vasos torácicos. Cuando la primera manifestación clínica es una hemoptisis o hematemesis, deben descartarse otros procesos broncopulmonares o esófago-gastroduodenales. Dada la peligrosidad que entrañaría empezar la investigación clínica con biopsias o mediastinoscopias, es preferible iniciar el estudio diagnóstico vascular con una TC.

Pronóstico

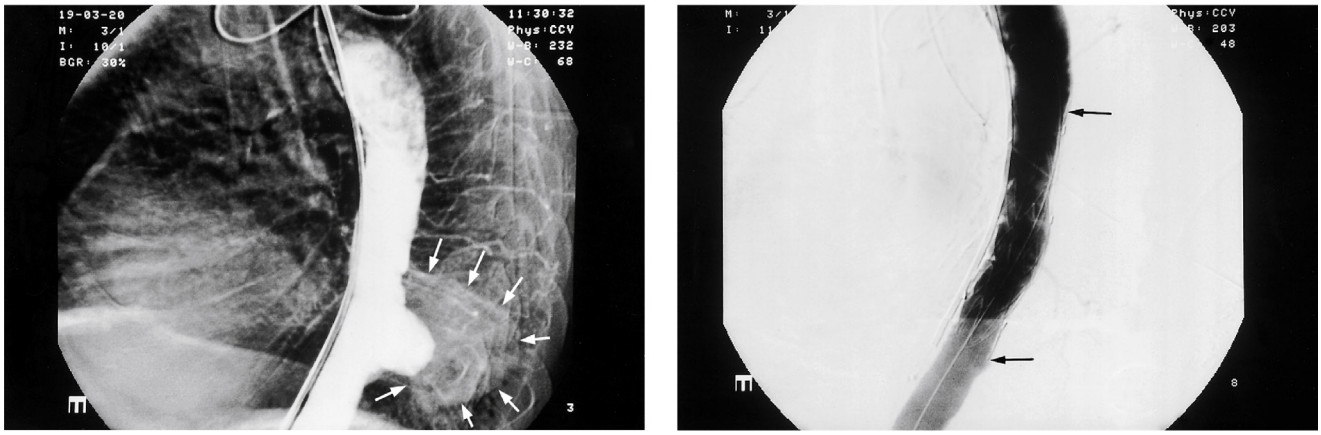
Como ya se ha mencionado, la evolución espontánea de los aneurismas torácicos es hacia la disección o rotura. El 80% de los aneurismas de más de 6 cm de diámetro se rompen después de 5 años desde el diagnóstico. La rotura suele conducir a la muerte por *shock* hipovolémico o por insuficiencia cardíaca grave. Por esto, los pacientes con riesgo quirúrgico y anestésico aceptable deben someterse a intervención para evitar este fatal desenlace.

Tratamiento

El tratamiento de los aneurismas aórticos torácicos es quirúrgico. Se acepta por consenso que la reparación quirúrgica debe indicarse en aneurismas torácicos sintomáticos o en asintomáticos que tengan un diámetro igual o superior a 6 cm de diámetro o que experimenten un crecimiento superior a 1 cm por año. La técnica empleada varía según la localización, extensión y forma del aneurisma. Actualmente, los aneurismas que comprometen la aorta ascendente se tratan sustituyendo el segmento aneurismático por una prótesis tubular. Si además está afectada la válvula, hay que cambiarla mediante una prótesis compuesta valvulada, y se reimplantan las coronarias (Operación de Bentall-De Bono).

Cuando se afecta el arco aórtico, se sustituye el segmento aórtico por un injerto tubular con reimplantación de los troncos supraaórticos. Cuando se afecta sólo la aorta torácica descendente, se reemplaza por una prótesis tubular. Cuando se trata de una enfermedad aneurismática difusa (mega-aorta) que compromete la aorta ascendente, el arco, la aorta descendente o la aorta toracoabdominal, la reparación se practica de modo secuencial a partir de la aorta ascendente y el arco aórtico (técnica *elephant trunk*), para que en una segunda operación se repare el resto de la aorta. La mayoría de estas intervenciones precisan de la aplicación de circulación extracorpórea. La morbimortalidad asociada a este tipo de reparaciones quirúrgicas hace aconsejable que se realicen por grupos quirúrgicos con amplia experiencia. La complicación no mortal más temida es la paraplejía por isquemia de la médula espinal. Recientemente, al igual que sucede para los aneurismas de aorta abdominal (AAA), se está aplicando la reparación de aneurismas de la aorta torácica descendente mediante técnicas endoluminales. Esta revolucionaria técnica, aplicada por vez primera en Ucrania por Nikolai Volodos en 1986, permite excluir el aneurisma a través del implante de una endoprótesis que, plegada en el interior de un catéter portador, que se hace avanzar desde la arteria femoral o desde la ilíaca hasta el lugar de reparación, donde se despliega (fig. 68-4). De este modo se excluye el aneurisma, impidiendo así su rotura. Este procedimiento evita la toracotomía y la necesidad de pinzamiento aórtico y de circulación extracorpórea, para reducir así la morbimortalidad asociada.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.



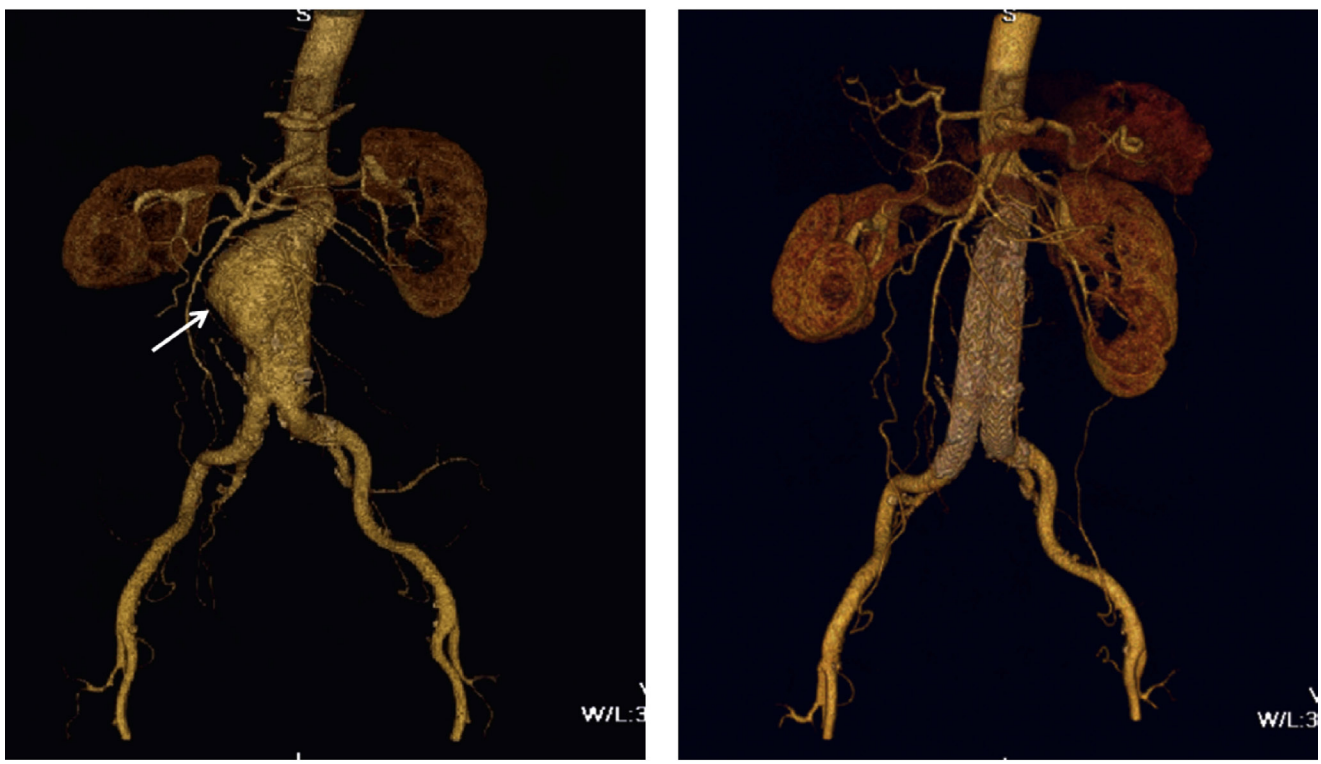
A B

Figura 68-4 **A.** La angiografía previa a la intervención permite observar un gran aneurisma *(flechas)*. **B.** Tras la intervención, la pared ha sido reparada satisfactoriamente *(flechas)*.

ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL

Estos aneurismas son los de mayor incidencia. Su etiología es degenerativa, relacionada generalmente con la aterosclerosis. Suelen ser asintomáticos y de diagnóstico casual en el transcurso de exploraciones de imagen por otros motivos (digestivos, urológicos, ortopédicos o ginecológicos, entre otros). Puede manifestarse como una masa pulsátil que a veces se acompaña de dolor abdominal o lumbar inespecífico y dolor a la palpación del abdomen. En menos del 5% de los casos se acompaña de pérdida de peso y aumento de la VSG. En este caso, se trataría de un aneurisma inflamatorio tal que en la TC abdominal puede observarse un halo de inflamación periaórtica y fibrosis, con obstrucción ocasional de los uréteres.

La rotura es la complicación más temida. Clínicamente cursa con dolor abdominal o lumbar e hipotensión grave y mantenida; transitoriamente, la presión arterial puede mantenerse estable debido al efecto de contención de la hemorragia por el propio retroperitoneo. La mortalidad es superior al 50%. La posibilidad acumulada de rotura de un aneurisma de diámetro superior a los 5 cm es del 25%-40% a los 5 años, mientras que sólo es del 1%-7% en el mismo período de tiempo si es de 4-5 cm. Por consiguiente, se aconseja el tratamiento quirúrgico cuando el diámetro del aneurisma es superior a 5 cm. Su tratamiento consiste en la implantación de una prótesis sustitutiva a la zona dilatada por el método quirúrgico convencional o su exclusión con la colocación de una endoprótesis dependiendo de las condiciones clínicas y anatómicas (fig. 68-5). La primera experiencia clínica en el tratamiento endovascular de AAA fue practicada en Buenos Aires en 1990 por Juan Carlos Parodi. En la actualidad, alrededor del 60% de los AAA son tratados de modo endovascular por representar una marcada reducción en la mortalidad y morbilidad, de las necesidades transfusionales y de cuidados intensivos. Asimismo, se puede realizar el procedimiento con anestesia local y la estancia hospitalaria se reduce a 24-48 h.



A B

Figura 68-5 Imágenes de TC con reconstrucción tridimensional. Aneurisma de aorta abdominal **(A)** y su reparación endovascular con endoprótesis **(B)**.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ANEURISMAS TORACOABDOMINALES

De origen generalmente arteriosclerótico, afectan a la aorta torácica, la abdominal y, sobre todo, al sector de emergencia de las ramas viscerales, tronco celíaco, mesentérica superior y arterias renales. Su tratamiento mediante cirugía convencional, y una incisión toracofreno-laparotómica, consiste en sustituir la zona dilatada por una prótesis de poliéster y en reimplantar las arterias digestivas. Alternativamente, se puede excluir endovascularmente la zona aneurismática con endoprótesis y revascularizar las ramas con *stents* cubiertos selectivos (fig. 68-6). También es posible aplicar técnicas híbridas que combinan la revascularización de las arterias viscerales con derivaciones desde las ilíacas y la posterior aplicación de endoprótesis aórticas tubulares para excluir el aneurisma. Independientemente de la técnica seleccionada, el riesgo de paraplejía postoperatoria es alto. Este se reduce con el uso de maniobras protectoras de la médula espinal (circulación extracorpórea, drenaje del líquido cefalorraquídeo, mantenimiento de los niveles de hemoglobina por encima de 10 mg/dL y de presiones arteriales medias superiores a 80 mm Hg).

ANEURISMAS DE LAS RAMAS VISCERALES DE LA AORTA

Son aquellos formados fundamentalmente en el tronco celíaco, la arteria mesentérica superior, la arteria esplénica (fig. 68-7) y las arterias renales. La rotura y, en menor medida, la trombosis pueden ser sus complicaciones. Su clínica suele derivar de las complicaciones. En numerosas ocasiones, el diagnóstico es casual durante la realización de pruebas diagnósticas de tipo ecografía o TC por otro motivo.
El tratamiento es quirúrgico o endovascular. Según la relevancia de la arteria y la anatomía, estos aneurismas pueden excluirse con ligaduras, con o sin derivaciones vasculares. También es posible tratarlos mediante la embolización si son saculares o con la aplicación de endoprótesis vasculares. La ligadura de la arteria esplénica suele tener escasa repercusión isquémica, lo cual no sucede para las demás arterias viscerales, cuyo flujo arterial será preciso mantener tras la reparación del aneurisma.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Carr SC, Mahvi DM, Hoch JR, Archer CW, Turnipseed WD. Visceral artery aneurysm rupture. J Vasc Surg 2001;33:806-11.

Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2014;35:2873-926.

Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM. Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients with Thoracic Aortic Disease. Circulation 2010;121:e266-369.

Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, Verzini F, Haulon S, Waltham M, et al. Management of Abdominal Aortic Aneurysms Clinical Practice Guidelines

Figura 68-6 **A.** Imagen 3D preoperatoria de un aneurisma toracoabdominal. **B.** Mismo paciente en el control postoperatorio a 1 año del implante de una endoprótesis con ramas viscerales. AMS: arteria mesentérica superior; D: derecha; I: izquierda.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

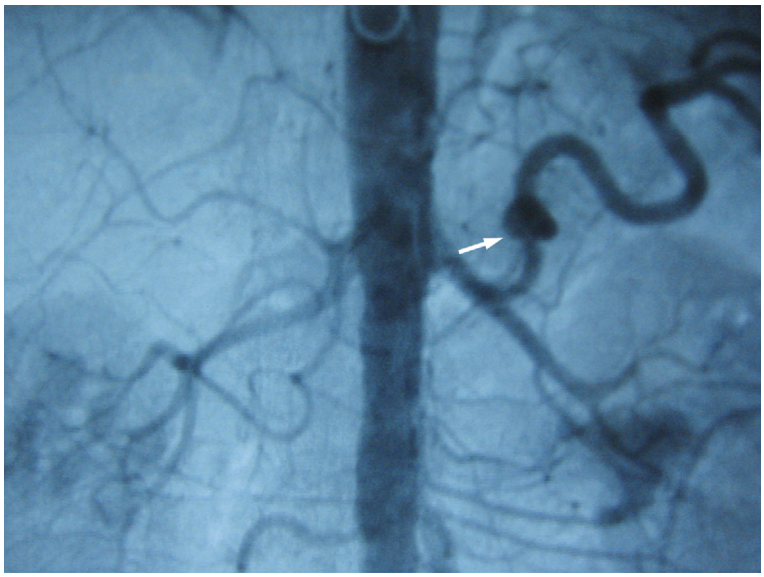


Figura 68-7 Angiograma de un aneurisma de la arteria esplénica *(flecha)*.

of the European Society for Vascular Surgery. Eur J Vasc Endovasc Surg 2011;41:S1-S58.

Riambau V. Tratamiento endovascular de las lesiones de la aorta torácica: Estado actual. Endovascular treatment of aortic thoracic lesions: an update. Rev Esp Cardiol 2005;58:1-5.

DISECCIÓN AÓRTICA

Concepto

La disección aórtica se produce por un desgarro súbito de la capa íntima de la arteria, que abre el paso para que la sangre penetre en la pared arterial separando la media en un trayecto variable. Así se origina una falsa luz delimitada por dos capas: la lámina elástica externa unida a la adventicia y la media unida a la íntima. La disección suele propagarse en sentido distal y, en ocasiones, al final del trayecto se produce un segundo desgarro de la íntima con reentrada de la sangre desde la falsa luz a la verdadera. Al existir diferencias patogénicas, clínicas y de tratamiento entre la disección y los aneurismas de aorta, no debe utilizarse el término *aneurisma disecante,* que puede ocasionar confusión. La disección aórtica es una urgencia médica que requiere un diagnóstico rápido y preciso para aplicar el tratamiento adecuado a esta grave, y en ocasiones letal, enfermedad.

Etiopatogenia

Los cambios quísticos del colágeno y del tejido elástico originan la denominada *necrosis quística* o *degeneración de la capa media,* que es la lesión subyacente en la disección aórtica. A menudo es el resultado de un estrés mantenido sobre la pared aórtica como el que produce la hipertensión arterial, que está presente en el 80% de los casos. También forma parte del proceso normal de envejecimiento de la aorta y de enfermedades hereditarias como los síndromes de Marfan y Ehlers-Danlos. Por último, hay casos de disección yatrógena como los descritos después de la utilización de un balón de contrapulsación, tras la cirugía de revascularización o de sustitución valvular aórtica y, más raramente, después de un cateterismo cardíaco.

Clasificación

La clasificación se basa en la localización y la extensión de la disección. La más utilizada es la de DeBakey, que diferencia tres tipos: los tipos I y II tienen su inicio en la aorta ascendente y se diferencian porque el tipo I se extiende al cayado y a la aorta descendente y el II afecta sólo a la ascendente respetando el cayado. El tipo III tiene su origen en la aorta descendente por debajo de la arteria subclavia. Otra clasificación basada en la afección de la aorta ascendente es la de Stanford, que habla de disección de tipo A cuando incluye la aorta ascendente y de tipo B si la respeta.

Cuadro clínico

El dolor torácico es el síntoma más frecuente y aparece en más del 90% de los casos. Los pacientes lo describen como muy intenso, lancinante o desgarrador, que se acompaña a menudo de manifestaciones vegetativas intensas. Es de inicio súbito e intensidad constante, a diferencia del coronario, que acostumbra a ir *in crescendo.* Su localización y su carácter migratorio ayudan a distinguirlo de otros dolores torácicos y orientan sobre el tipo de disección.

Por orden de frecuencia, el dolor se localiza en el tórax anterior, la zona interescapular, el epigastrio o la región lumbar, y no es infrecuente que aparezca de forma simultánea en varias de estas zonas o que se vaya propagando a todas. Como estas localizaciones son características de otras enfermedades más frecuentes, siempre se necesita un alto grado de sospecha de disección cuando aquellas no son evidentes. Si el dolor se localiza por encima y por debajo del diafragma, la sospecha debe ser muy elevada.

Algunas veces, la primera manifestación es un síncope, que es el más frecuente de los síntomas neurológicos y comporta muy mal pronóstico. Puede acompañar a otros síntomas de focalidad neurológica cuando existe oclusión de una arteria cerebral, pero con mayor frecuencia se provoca por el taponamiento cardíaco debido a la rotura de la disección en el saco pericárdico o es secundario a una reacción vasovagal.

Todas las manifestaciones de la disección aórtica están relacionadas con la compresión de la verdadera luz y de las ramas a las que afecta en su trayecto. Así, puede dar lugar a múltiples síntomas por oclusión de la circulación cerebral o periférica como accidente vascular cerebral, paraplejía por infarto medular, isquemia mesentérica, insuficiencia renal aguda por isquemia renal o isquemia aguda de extremidades inferiores. En ocasiones, puede predominar la clínica de oclusión de la arteria femoral o subclavia y simular una embolia arterial. Si afecta a las arterias coronarias, puede provocar un infarto de miocardio. Puede causar una disrupción del soporte de la válvula aórtica con insuficiencia secundaria y rotura final en los sacos pericárdico o pleural.

En la exploración física se puede observar palidez, sudación profusa, generalmente hipertensión y taquicardia. Pueden hallarse cifras de presión arterial muy elevadas, con valores diastólicos de hasta 160 mm Hg. En casos de hipotensión arterial hay que sospechar taponamiento cardíaco, aunque también puede deberse a la estimulación vagal por el dolor.

La palpación de los pulsos periféricos es esencial, ya que en la mitad de los casos se aprecia disminución o ausencia de uno de los pulsos, que en ocasiones varían de una exploración a otra. El soplo de insuficiencia aórtica está presente en la misma proporción e implica generalmente la afección de la aorta ascendente. Si la falsa luz se rompe hacia el ventrículo derecho o hacia una aurícula, cabe auscultar un soplo continuo. El

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

hallazgo de signos de taponamiento cardíaco, como pulso paradójico, ingurgitación yugular, ruidos cardíacos débiles con roce pericárdico e hipotensión, son signos de mal pronóstico y de cirugía urgente, pues el taponamiento es la causa más frecuente de muerte en la disección aguda de aorta.

Diagnóstico

El diagnóstico de esta afección se basa en un alto índice de sospecha clínica. La radiografía de tórax, el ECG y los datos de laboratorio formarán parte del proceso diagnóstico y serán las técnicas de imagen las que permitirán confirmarlo.

Exploraciones complementarias

Radiografía de tórax

Puede ayudar en el diagnóstico, aunque no ofrece hallazgos específicos. Sin embargo, es útil y debe realizarse porque ayuda en la identificación de otras causas de dolor torácico. Los hallazgos habituales son ensanchamiento del mediastino superior y de la silueta aórtica. Si hay calcificación del botón aórtico, una separación superior a 1 cm entre la íntima calcificada y el borde externo sugiere la existencia de una disección. El derrame pleural izquierdo puede acompañar a una disección de aorta descendente. La normalidad de la radiografía de tórax no excluye el diagnóstico.

Electrocardiograma

Puede mostrar signos de hipertrofia ventricular izquierda, pero a veces es estrictamente normal. En ocasiones ayuda en la distinción de otras causas de dolor torácico como la isquémica. En las determinaciones de laboratorio puede aparecer anemia por secuestro de sangre en la falsa luz, leucocitosis, aumento de la creatinina plasmática si se reduce la perfusión renal y aumento de la LDH por hemólisis. Todas estas alteraciones son inespecíficas.

Técnicas de imagen

La confirmación del diagnóstico de disección aórtica debe efectuarse de forma rápida y precisa con las técnicas diagnósticas de que se dispone actualmente.

Aortografía de contraste

Era el único método de diagnóstico hasta la aparición de las modernas técnicas de imagen, que han demostrado mayor sensibilidad y especificidad. En la actualidad sólo se utiliza cuando se quiere conocer el estado de las arterias coronarias (coronariografía).

Tomografía computarizada

La mayoría de hospitales dispone de TC las 24 horas del día. Además de ser incruenta, esta técnica tiene una elevada sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de disección aórtica (83% y 100%) cuando se utiliza con material de contraste. La imagen consiste en dos luces aórticas separadas por el colgajo miointimal desprendido. Las nuevas generaciones de TC multicorte con reconstrucciones 3D ofrecen información anatómica precisa y rápida (fig. 68-8). Sus limitaciones son: la necesidad de emplear contraste y la imposibilidad de detectar la existencia de insuficiencia aórtica y de afección de las arterias coronarias.

Resonancia magnética

Ofrece la ventaja de no ser obligatorio el uso de material de contraste y proporciona imágenes de alta resolución de toda la aorta. Así se facilita el diagnóstico no sólo de la disección sino de su extensión y de las ramas englobadas. En comparación con la ecocardiografía transesofágica (ETE), permite la exploración de toda la aorta en la práctica totalidad de los pacientes. Sin embargo, no puede realizarse en pacientes portadores de prótesis metálicas. La inestabilidad hemodinámica de muchos pacientes con disección aórtica aguda que requieren monitorización continua y medicación i.v. dificulta la realización de esta técnica que, además, no está disponible en muchos centros como un recurso de urgencia. En cambio, es idónea para el seguimiento de pacientes estables con disección crónica y también en el postoperatorio de dicha afección.

Ecocardiografía

La vía de acceso transesofágica en la exploración ecocardiográfica ha ampliado el campo de aplicación de esta técnica a las enfermedades aórticas no abordables con precisión por la vía de acceso transtorácica. Su gran resolución espacial y temporal permite apreciar la íntima desprendida y su movimiento en el interior de la luz arterial y distinguir, por su expansión sistólica, la verdadera de la falsa luz (fig. 68-9). La codificación en color de la señal de Doppler permite apreciar con claridad la entrada y la salida del flujo a través del desgarro de la íntima. La sensibilidad de la ETE llega al 99% y su especificidad, al 98%. La afección de los troncos supraaórticos y de las principales ramas de la aorta no es valorable con ETE.

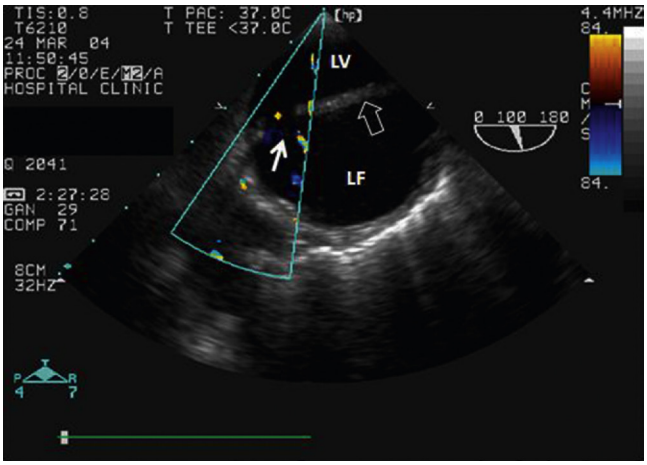
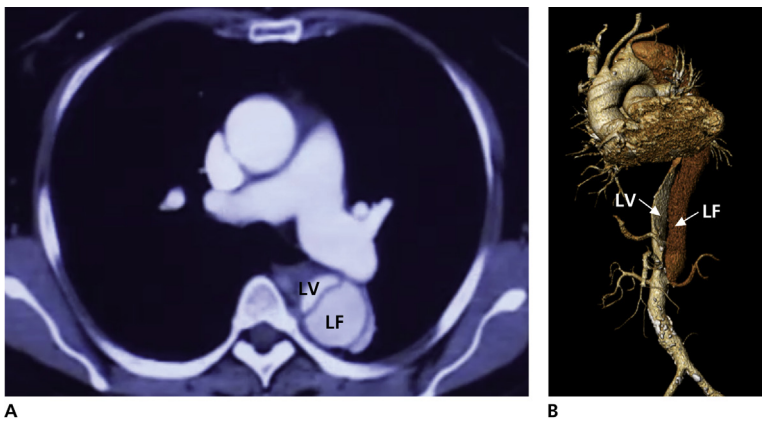


Figura 68-9 Ecocardiograma transesofágico de disección de aorta de tipo B. *Flecha blanca:* puerta de entrada o rotura de la íntima; *flecha hueca:* membrana de disección (íntima + media). LF: luz falsa; LV: luz verdadera.



A B

Figura 68-8 Imagen obtenida con TC de contraste de una disección aórtica de tipo III de DeBakey o B de Stanford. **A.** Corte axial que revela el colgajo de la íntima desprendida que separa la luz verdadera (LV) de la luz falsa (LF). El contraste rellena tanto la LV como la LF, la cual es mayor y tiene menor intensidad de contraste. **B.** Reconstrucción 3D del mismo paciente.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La principal ventaja de la ecocardiografía estriba en el diagnóstico y cuantificación del taponamiento pericárdico, la insuficiencia aórtica y la valoración de la función del ventrículo izquierdo, y puede realizarse a la cabecera del paciente o en quirófano.
Todas estas técnicas son complementarias, si bien la TC es la más disponible y rápida.

Tratamiento

Tratamiento médico

La disección aórtica tiene una elevada mortalidad sin tratamiento. Por tal motivo, ante el diagnóstico o la sospecha de disección aórtica el paciente debe ser trasladado a una unidad de cuidados intensivos para su monitorización y tratamiento médico, que debe aplicarse a todos los pacientes con independencia de si van a recibir tratamiento quirúrgico. El tratamiento médico se dirige a frenar la progresión de la disección, lo que se consigue mediante la reducción de la presión arterial sistólica y de la fuerza de eyección del ventrículo izquierdo (dP/dt). La disminución del dolor con morfina o derivados contribuye a la reducción de la presión sistólica y a la sedación del paciente.
Para el rápido control de la presión arterial se utilizan betabloqueantes i.v. El propranolol es el betabloqueante más utilizado en dosis de 1 mg i.v. cada 3-5 min hasta conseguir un grado suficiente de bloqueo que se logra cuando la frecuencia cardíaca es de 60-70 latidos/min sin sobrepasar 0,15 mg/kg. También son útiles el labetalol y el esmolol. Si existiera contraindicación para el uso de betabloqueantes, o no se consiguiera controlar la hipertensión, los vasodilatadores como el nitroprusiato sódico o los antagonistas del calcio, verapamilo o el diltiazem i.v., son buenas opciones.

Tratamiento quirúrgico

En la actualidad existe amplio acuerdo acerca de aplicar tratamiento quirúrgico en las disecciones de tipo A. Sus resultados son mejores que los del tratamiento médico, al impedir que una ligera progresión proximal aboque en la muerte por taponamiento cardíaco, insuficiencia aórtica aguda o rotura aórtica. El tratamiento quirúrgico conlleva un 3% de mortalidad si la intervención no se difiere y llega al 20% si se difiere.
Las disecciones de tipo B no complicadas son tratadas médicamente y seguidas con técnicas de imagen. Si existe malperfusión visceral o de las extremidades se deben aplicar métodos instrumentales tales como la fenestración endovascular con o sin *stents* en las ramas obstruidas de la aorta. El tratamiento de sustitución de la aorta torácica descendente disecada en fase aguda tiene una elevadísima mortalidad. Por ello, el tratamiento endovascular con endoprótesis está consiguiendo mejores resultados. La endoprótesis tiene por objetivo cubrir el orificio de entrada y reperfundir la luz verdadera. La aplicación de endoprótesis puede considerarse en disecciones en riesgo para prevenir complicaciones aórticas en el seguimiento.

HEMATOMA AÓRTICO INTRAMURAL Y ÚLCERA PENETRANTE

Ambas entidades, juntamente con la disección aguda, constituyen el denominado *síndrome aórtico agudo.* Algunos autores las consideran formas de disección.
El hematoma intramural se inicia con la hemorragia de los vasos vasculares *(vasa vasorum)* de la media. La úlcera penetrante tiene su origen en la complicación de una placa de ateroma. Ambas pueden autolimitarse (en un tercio de los casos), pero existe el riesgo de complicación hacia la disección clásica, formación de seudoaneurismas o aneurismas saculares, o la rotura aórtica. La clínica es superponible a la de la disección, y lo más constante es el dolor torácico irradiado a la espalda. El tratamiento médico consiste en un estricto seguimiento con pruebas de imagen. Las que afectan a la aorta ascendente requieren mayor atención y deben ser reparadas con más frecuencia. El tratamiento endovascular es una buena alternativa en casos seleccionados.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2014;35:2873-926.

Vilacosta I, Aragoncillo P, Cañadas V, San Román JA, Ferreirós J, Rodríguez E. Acute aortic syndrome: a new look at an old conundrum. Heart 2009;95:1130-9.

ARTERIOPATÍAS FUNCIONALES

J. M.ª Gutiérrez Julián

Se denomina *arteriopatías funcionales* a los trastornos en los que existen síntomas y signos de afección arterial periférica, sin hallar lesión orgánica alguna. Suelen afectar a las arterias pequeñas y las arteriolas. La sintomatología clínica se manifiesta preferentemente en las manos y los pies, por lo que se conocen también con el nombre de *acrosíndromes.*
La Unión Internacional de Angiología ha clasificado los acrosíndromes en dos grandes grupos: distróficos y distónicos. En los distróficos existen cambios de apariencia estructural, sobre todo si hay complicaciones como infección o úlcera; en los distónicos o funcionales no se observan lesiones orgánicas y su alteración, de tipo vasomotor, puede ser a su vez permanente o paroxística.
En el cuadro 68-3 se presenta la clasificación de las arteriopatías funcionales por vasoconstricción y vasodilatación.

FENÓMENO DE RAYNAUD

Concepto

Se denomina *fenómeno de Raynaud* al conjunto de trastornos o episodios de isquemia digital transitoria en los que existen cambios intermitentes de coloración cutánea distal. Las tres fases típicas y sucesivas del proceso son: a) palidez o de síncope local; b) cianosis o de asfixia local, y c) rubor o de hiperemia reactiva. El fenómeno de Raynaud se considera tan frecuente como la hipertensión arterial o la diabetes mellitus y las influencias climatológicas parecen importantes. En la Saboya francesa, el 16,8% de la población general está afectada; en Carolina del Sur, zona de clima suave, su prevalencia es del 5%, y en España, del 3,7%. El frío o las emociones actúan como desencadenantes.

Fisiopatología

La palidez es consecuencia del espasmo o vasoconstricción de las arteriolas. El estudio capilaroscópico realizado en esta fase muestra

Cuadro 68-3 Clasificación de las arteriopatías funcionales

ARTERIOPATÍAS POR VASOCONSTRICCIÓN
Fenómeno de Raynaud
Síndrome de Raynaud idiopático o enfermedad de Raynaud
Síndrome de Raynaud secundario u oclusivo
Acrocianosis
Livedo reticularis y *livedo racemosa*

ARTERIOPATÍAS POR VASODILATACIÓN
Eritermalgia o eritromelalgia

LESIONES PRODUCIDAS POR EL FRÍO
Perniosis aguda, sabañones
Perniosis crónica
Pie de trinchera
Pie de inmersión
Congelaciones y sus secuelas

SÍNDROMES NEUROVASCULARES
Algodistrofia
Síndrome del desfiladero torácico
Enfermedades del sistema nervioso autónomo

SECCIÓN IV

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

que la sangre no entra en los capilares. En la fase de cianosis existe un estancamiento en la circulación capilar y los capilares están anormalmente dilatados, con una importante depleción de oxígeno. También se ha descrito dilatación venular e incluso un flujo retrógrado de las vénulas a los capilares. En la fase de hiperemia vuelve a observarse la entrada de sangre en los capilares, con recuperación de la normalidad. En ocasiones, en la fase inicial del episodio no se observa palidez, sino cianosis o palidez moteada.

Cuadro clínico

Las crisis se inician en la punta de los dedos. La fase de palidez, de varios minutos de duración, se acompaña de parestesias, acorchamiento, sensación de pinchazos y de frío. Después se inicia la fase de cianosis, de duración variable, que generalmente no desaparece de forma espontánea sino al aplicar calor o al pasar a una temperatura ambiente superior. Tras esta fase se desarrolla una hiperemia reactiva, manifestada en forma de coloración roja de los dedos acompañada de sensación de calor, y en otras ocasiones por recuperación de la coloración normal sin pasar por la fase de rubicundez.

Ya desde los años ochenta, se defendió la sustitución de los términos antiguos *fenómeno de Raynaud* y *enfermedad de Raynaud* por *síndrome de Raynaud,* ya que el cortejo sintomatológico era muy amplio y quedaba mejor representado por dicho término. Dividió el conjunto de trastornos en dos grupos: síndrome de Raynaud idiopático, *primario o vasoespástico* (o enfermedad de Raynaud), en los casos de vasoespasmo idiopático en los que no existe causa subyacente identificable, y síndrome de Raynaud *secundario u oclusivo,* cuando existe una enfermedad subyacente identificable. Utilizaremos esta terminología.

SÍNDROME DE RAYNAUD PRIMARIO O VASOESPÁSTICO

El fenómeno de Raynaud se presenta sin enfermedad asociada que lo produzca. Aparece preferentemente en mujeres, entre la primera y la tercera las décadas de la vida. Suele existir un antecedente de frialdad en manos y pies en la infancia. La herencia parece desempeñar un papel en su producción y el frío es un factor desencadenante, así como las situaciones emocionales.

Es característica la manifestación bilateral y simétrica, preferentemente en las extremidades superiores, aunque en ocasiones también afecta a los dedos de los pies. Con frecuencia, los pacientes refieren una discreta frialdad y un ligero grado de hiperhidrosis entre las crisis. No existen necrosis, ulceración o gangrena. La sintomatología se repite durante más de 2 años, no se detecta enfermedad subyacente y los pulsos distales están presentes en las extremidades.

Recientemente se ha comunicado el hallazgo de concentraciones aumentadas de endotelina-L, la cual contribuye a una alteración en los mecanismos de vasodilatación y vasoconstricción fisiológicos. El síndrome de Raynaud primario supone el 90% de los fenómenos de Raynaud.

SÍNDROME DE RAYNAUD SECUNDARIO U ORGÁNICO

El fenómeno de Raynaud se asocia a una enfermedad que actúa como factor causal o desencadenante.

Las *causas* que pueden causar o desencadenar el fenómeno de Raynaud son: a) microtraumatismos repetidos (actividad profesional o deportiva); b) enfermedad arterial oclusiva, como arteriosclerosis obliterante, tromboangitis, embolia, trombosis; c) enfermedades del colágeno, principalmente esclerodermia; d) intoxicaciones por metales (arsénico, talio, plomo); e) efecto adverso de algunos medicamentos (ergotamina, betabloqueantes, simpaticomiméticos nasales, quimioterapia antineoplásica); f) alteraciones sanguíneas, como crioglobulinas, crioaglutininas, aumento de la viscosidad (policitemia, trombocitemia, leucemia); g) síndromes compresivos en el desfiladero costoclavicular o del túnel carpiano; h) enfermedades del sistema nervioso, como poliomielitis, neuritis periférica, siringomielia, hemiplejía o monoplejía; i) trastornos inmunológicos, como síndrome anti-aminoacil-tRNA sintetasa, síndrome antifosfolipídico, y j) otras causas, como mixedema o hipertensión pulmonar primaria, tabaquismo y otras drogas.

Las causas del Raynaud secundario tienen una característica común: todas producen algún grado de obstrucción vascular fija al flujo sanguíneo, con enfermedad oclusiva de las arterias palmares y digitales, asociada a veces con una obstrucción de las grandes arterias proximales.

El *cuadro clínico* que sugiere un síndrome secundario es: edad mayor de 30 años; los episodios de Raynaud suelen ser más graves que los primarios por la gravedad de la isquemia, la persistencia de los síntomas y la aparición de lesiones necróticas; puede presentarse de forma unilateral, sin una relación tan directa con el frío o con situaciones emocionales; en la capilaroscopia, las asas capilares muestran evidencia de enfermedad microvascular, y aparecen marcadores de inflamación y anticuerpos antinucleares o autoanticuerpos, con frecuencia.

Diagnóstico

El diagnóstico del fenómeno de Raynaud es fácil de establecer por la anamnesis. La dificultad radica en saber si se trata de un síndrome idiopático o de un síndrome de Raynaud secundario. Para diferenciarlos son de gran ayuda la valoración cuidadosa de los datos clínicos ya expuestos y un análisis detallado de las posibles causas.

La exploración clínica, que incluye la palpación de los pulsos, y las maniobras de exploración complementaria sirven para el diagnóstico de arteriopatías estenótico-oclusivas o compresivas en la entrada del tórax. A veces es necesario realizar estudios radiográficos orientados a descubrir una costilla cervical o un síndrome costoclavicular Las determinaciones analíticas completas y la capilaroscopia ayudan a confirmar o descartar las causas expuestas.

Pronóstico

Suele afirmarse que el fenómeno de Raynaud es benigno. Sin embargo, su curso varía mucho de unos pacientes a otros. En ocasiones se observa una mejoría en relación con el primer embarazo o parto, pero en la mayoría de los casos se mantiene estacionario. En algunos pacientes, a lo largo del curso evolutivo las crisis se repiten cada vez con mayor frecuencia, incluso sin una desaparición completa de la palidez del pulpejo de los dedos. En tales casos son frecuentes los trastornos en forma de atrofia cutánea, deformidades de las uñas y aparición de infecciones con necrosis o úlceras periungueales o subungueales.

El estudio evolutivo es particularmente importante en los casos de síndrome de Raynaud secundario, cuya causa no se manifiesta al principio sino al cabo de un tiempo de evolución del proceso. Actualmente, las determinaciones analíticas referidas y el estudio capilaroscópico hacen posible el diagnóstico precoz de alteraciones microcirculatorias asociadas a las enfermedades del colágeno, sin otra traducción clínica que la presencia de un fenómeno de Raynaud (v. cap. 124, Esclerodermia).

Tratamiento

Si el fenómeno de Raynaud es un síntoma de una enfermedad subyacente, esta debe tratarse (p. ej., costilla cervical, intoxicación por ergotamina). El consumo de tabaco, nocivo en todos los casos, debe suprimirse. Los trabajos con máquinas vibratorias o prácticas deportivas que impliquen microtraumatismos repetidos han de evitarse. El frío siempre actúa de forma nociva, ante lo cual los pacientes deben protegerse con ropas de abrigo y evitar el contacto con fuentes de frío o ambientes con baja temperatura.

El tratamiento inicial es farmacológico. Los bloqueadores de los canales del calcio, en especial la nifedipino en dosis de 20-30 mg/12 h, constituyen el tratamiento de primera elección; no obstante, sus efectos secundarios (*flush,* cefaleas, mareos, hipotensión ortostática) limitan su utilización. Como segunda opción, en la actualidad se utiliza losartán en dosis de 50 mg/día. Otras sustancias vasoactivas, como el cilostazol, buflomedil o la pentoxifilina, se han utilizado con respuesta muy desigual, sin estudios que las avalen. En casos más agresivos

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

pueden emplearse prostaglandinas i.v. También son útiles la L-arginina (8 mg/día), la triyodotironina y la infusión intravenosa de péptido relacionado con el gen de la calcitonina. De forma local se recomienda la crema de capsaicina y la trinitrina en pomada. El bloqueo simpático y la estimulación eléctrica de la médula espinal pueden estar indicados cuando la respuesta al tratamiento farmacológico es escasa o nula. La simpatectomía cervical ocupa en la actualidad un lugar muy secundario debido a los resultados insatisfactorios a largo plazo.

■ ACROCIANOSIS

Concepto

Se trata de un cuadro clínico caracterizado por frialdad y cianosis persistentes de las partes distales de las extremidades con ausencia de dolor.

Etiología

Se desconocen los factores etiológicos de la acrocianosis. En ocasiones se han descrito casos asociados a una disfunción endocrina. También se ha observado en pacientes con esquizofrenia o deficiencia mental, pero no se ha demostrado que estos procesos sean factores etiológicos.
En pacientes con acrocianosis se aprecian alteraciones inmunológicas consistentes en título elevado de anticuerpos antinucleares (ANA), inmunocomplejos circulantes y anticuerpos anticardiolipina (a-CL). Este proceso se ha relacionado con algunos medicamentos, especialmente los derivados de ergotamina, agentes betabloqueantes y quimioterapia antineoplásica, Recientemente se ha descrito en tratamientos prolongados con interferón-α-2a.

Fisiopatología

Los mecanismos que producen los cambios vasculares se desconocen. Se comprueba una disminución en el calibre de las arteriolas y una reducción de la velocidad sanguínea, así como dilatación de los capilares y vénulas, pero se ignora la causa de estas alteraciones.

Cuadro clínico

Se trata de un síndrome vascular permanente, que afecta de modo preferente a las mujeres. Aunque a veces aparece en la infancia, habitualmente se inicia en la pubertad, por lo general antes de los 20 años, con manifestaciones bilaterales simétricas caracterizadas por la presencia de extremidades violáceas y frías. La afección predomina en los dedos de las manos, y en menor grado en los dedos de los pies. El frío no actúa como desencadenante, sino como factor agravante de la sintomatología, que es permanente, aunque menos acentuada en épocas de calor. Normalmente no existe dolor, si bien en invierno y con temperaturas muy frías puede presentarse edema, con zonas sensibles y dolorosas. Siempre se aprecia hiperhidrosis en las zonas palmares, en ocasiones muy intensa y agravada por situaciones emocionales.

Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. A veces se confunde con la enfermedad de Raynaud. La diferencia con la cianosis de las arteriopatías oclusivas se reconoce fácilmente mediante el examen de los pulsos arteriales distales.

Pronóstico

El trastorno suele persistir durante toda la vida, aunque a veces mejora con los embarazos o los partos. A medida que avanza la edad, los cambios de color pueden ser menos acentuados. El pronóstico es benigno, dado que no se complica con trastornos tróficos, úlcera o gangrena, aunque puede ser causa de alteraciones psíquicas que requieran tratamiento.

Tratamiento

Es imprescindible evitar los ambientes o elementos fríos. Durante las estaciones de otoño e invierno pueden administrarse sustancias vasoactivas, como buflomedil, pentoxifilina u otras. También se han utilizado los inhibidores del calcio, los antagonistas de la serotonina y las prostaglandinas. La práctica de una simpatectomía quirúrgica no está indicada.

■ *LIVEDO RETICULARIS* Y *LIVEDO RACEMOSA*

Concepto

Es un acrosíndrome caracterizado por una coloración moteada rojo-azulada en forma de fina retícula de la piel de las extremidades. Se ha descrito con los términos *livedo racemosa, livedo annularis* y *asfixia reticularis.* En la actualidad existe el criterio de separar los términos en dos grupos: a) *livedo racemosa,* en la que hay alteraciones morfológicas en la vascularización de la piel, por lo que también se conoce como *vasculitis racemosa,* y b) *livedo reticularis,* que un trastorno exclusivamente funcional sin sustrato morfológico.

Etiología

Entre los factores etiológicos más importantes se consideran la hipertensión arterial y la inestabilidad emocional. Se han descrito casos asociados a intoxicación por arsénico y plomo, a embolia de arterias dérmicas por cristales de colesterol a partir de ateromas localizados en la aorta abdominal y otros en el curso de tratamiento con amantadina para la enfermedad de Parkinson, y como efecto adverso de la minociclina. La *livedo reticularis* puede ser demostrativa de un síndrome de Sneddon y recientemente se ha relacionado con la presencia de crioglobulinas, lupus eritematoso sistémico y anticuerpos anticardiolipina propios del síndrome antifosfolipídico primario y en la calcifilaxis en pacientes con hemodiálisis prolongada.

Fisiopatología

Los cambios fisiopatológicos consisten en un estrechamiento funcional u orgánico de las arteriolas, con dilatación de los capilares y de las vénulas. La obstrucción espástica o funcional de las arteriolas afecta sólo a las arborizaciones capilares periféricas, lo que conduce a la decoloración de la piel, con atonía de los capilares y disminución de la velocidad del flujo.

Anatomía patológica

Los estudios anatomopatológicos han revelado la existencia de proliferación de la íntima en arteriolas aisladas y en las pequeñas arterias. En algunos casos se ha hallado obstrucción completa no sólo de las arteriolas, sino también de las vénulas. Por último, se han referido hipertrofias de la capa muscular.

Cuadro clínico

Suele manifestarse, entre los 20 y los 30 años de edad, por una coloración moteada persistente, reticular, azulada o rojo-azulada de la piel de las piernas y, a veces, de la parte inferior del tronco. Las extremidades superiores se afectan en menor grado. Se acentúa durante el invierno y tras la exposición al frío, pero no desaparece en las épocas de calor. En ciertos casos aparecen úlceras en la piel de las piernas o de los pies en las épocas de frío.

Diagnóstico

Los resultados obtenidos por Doppler y capilaroscopia son normales. La biopsia realizada en una zona sana pondrá de manifiesto la existencia o no de los cambios estructurales mencionados. El diagnóstico diferencial se puede plantear con la acrocianosis, la tromboangitis obliterante, la poliarteritis nudosa y la esclerodermia.

Pronóstico

La *livedo reticularis* presenta una evolución favorable al cambiar las condiciones físicas que la propician (frío). En la *livedo racemosa,* la evolución suele ser progresiva, con tendencia a la ulceración y posible aparición de fenómenos trombóticos cerebrales y crisis de angina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Es imprescindible la protección del frío y combatir los factores etiológicos en caso de que existan. El empleo de sustancias vasoactivas es útil en las épocas de frío. La simpatectomía quirúrgica no ha proporcionado resultados satisfactorios a largo plazo. La terapia con bloqueos simpáticos farmacológicos parece aportar algunos resultados. En caso de ulceración debe realizarse la cura antiséptica de las lesiones e instaurar reposo de las extremidades con elevación de las mismas.

ARTERIOPATÍAS FUNCIONALES POR VASODILATACIÓN

Eritermalgia o eritromelalgia

Concepto

Es un acrosíndrome vascular de tipo distónico y paroxístico, caracterizado por la tríada de coloración roja, calor y dolor, de aparición en forma de crisis, que no deja secuelas.

Etiología

Se admiten dos formas, idiopática y secundaria. La forma idiopática se presenta en personas sanas que no muestran signos de enfermedad en el sistema nervioso o vascular. La forma secundaria aparece en casos de policitemia y de hiperviscosidad sanguínea. Se ha observado también en pacientes con insuficiencia venosa, diabetes, hipertiroidismo, hipertensión arterial, anemia perniciosa, astrocitoma, LES y artritis reumatoide. En 1988 se refirió un brote epidémico asociado a faringitis y aislamiento de poxvirus, Se han descrito casos secundarios a intoxicaciones por metales pesados (mercurio, arsénico) y, recientemente, en pacientes tratados con nicardipino, nifedipino y bromocriptina, así como durante el embarazo. Se han observado casos familiares, pero no se conoce la herencia.

Fisiopatología

La vasodilatación parece implicada en la génesis de este trastorno, aunque se ignora su mecanismo íntimo. Se considera que, por razones desconocidas, en estos pacientes existe una especial sensibilidad al calor.

Cuadro clínico

Afecta preferentemente a las mujeres, en las que aparece sobre todo en la edad media de la vida. Las formas idiopáticas suelen manifestarse en la infancia o en personas jóvenes y tienen tendencia a presentar localización bilateral, mientras que en las secundarias domina la localización unilateral y el comienzo suele ser después de los 40 años. La enfermedad evoluciona en crisis, desencadenadas por cambios de temperatura, que afectan a las manos o los pies, aunque a veces están limitadas a un solo segmento de un dedo. El dolor es brusco y urente, con aumento de temperatura en la zona dolorosa, que muestra una coloración roja a veces muy intensa. Esta aumenta al dejar la extremidad en declive y disminuye al elevarla. En un intento de aliviar el dolor, el paciente busca el contacto con objetos fríos.

Diagnóstico

La anamnesis suele ser suficiente para establecer el diagnóstico. La exploración permite detectar la coloración roja o rojo-cianótica, con calor y cierto grado de edema.

Diagnóstico diferencial

Se ha confundido con mayor frecuencia con algodistrofia, tromboangitis obliterante y lesiones arterioscleróticas de las extremidades inferiores en estadios críticos de isquemia. El diagnóstico diferencial puede plantearse también con neuropatías periféricas, metatarsalgia, enfermedades articulares degenerativas, neuroma plantar y fascitis plantar. Una respuesta favorable al tratamiento con ácido acetilsalicílico debe hacer sospechar la existencia de un síndrome mieloproliferativo.

Pronóstico

Es favorable, aunque pueden presentarse trastornos emocionales que requieran tratamiento. Excepcionalmente se han descrito casos de suicidio.

Tratamiento

En general no es satisfactorio. Cuando se trata de una eritromelalgia secundaria, como primer paso se ha de tratar la enfermedad desencadenante. En algunos casos cuyo origen es una trombocitemia se ha observado una respuesta satisfactoria al tratamiento con ácido acetilsalicílico. Los casos idiopáticos son rebeldes a la terapia. Los antiinflamatorios no esteroideos y los betabloqueantes han sido a veces eficaces, y también se ha propugnado el tratamiento con inhibidores de la serotonina. En situaciones extremas se ha recurrido a perfusión epidural continua de bupivacaína. La simpatectomía quirúrgica ha aportado resultados contradictorios.

Profilaxis

Es aconsejable fijar la residencia en lugares de ambiente frío y evitar el contacto con sustancias calientes y fuentes de calor.

Síndrome del desfiladero torácico

Concepto

El desfiladero torácico es una peculiar región anatómica por la cual se deslizan las estructuras neurovasculares (arteria, vena y plexo braquial) desde el tórax hacia la extremidad superior. La porción central del mismo está constituida por el triángulo de los escalenos (anterior y medio) cuya base es la primera costilla sobre la que se insertan ambos, por el cual discurren la arteria subclavia y el plexo braquial. Por delante del citado triángulo, limitado por detrás por el escaleno anterior y por delante por la clavícula, la primera costilla y el ligamento costoclavicular (conjuntamente con el tendón del músculo subclavio), se delimita el espacio costoclavicular, por el que se desliza la vena subclavia.

Se denomina *síndrome del desfiladero torácico* (SDT) al conjunto de síntomas y signos producidos por la compresión extrínseca de las estructuras vasculares o nerviosas que discurren por el mismo. Según la estructura que resulte comprimida se distinguen tres tipos de síndromes: 1) neurogénico o neurológico cuando resulta comprimido el plexo braquial; 2) arterial, y 3) venoso.

El síndrome neurológico, el más frecuente, aparece en el 90%-95% de los pacientes. El síndrome arterial asociado con frecuencia a aneurisma o trombosis de la arteria subclavia y el venoso que suele manifestarse como trombosis venosa de esfuerzo (síndrome de Paget-Schroetter) presentan cuadros clínicos mucho más precisos; entre los dos suman entre el 3% y el 10% del total.

Etiología

La propia disposición anatómica se ha considerado un factor predisponente al que se asocian variaciones anatómicas y de estructura de los tejidos blandos constitutivos del propio desfiladero. La cara posterior del músculo escaleno anterior con un gran componente tendinoso, la existencia de variantes musculares (como el escaleno mínimo) o de bandas fibrosas entre las fascias o la aparición de anomalías óseas como costillas cervicales, apófisis costiformes o costillas incompletas prolongadas por bandas fibrosas de tejido cartilaginoso pueden contribuir a la compresión de las estructuras subyacentes.

Igualmente, traumatismos previos que determinen la formación de un callo de fractura o contracturas persistentes o reiteradas que producen un cambio de estructura de los músculos escalenos con fibrosis cicatricial contribuyen al estrechamiento o rigidez de las paredes del citado desfiladero.

Fisiopatología

La inflamación de los componentes «parietales» del desfiladero o anomalías ocupantes del espacio puede producir irritación de los troncos nerviosos o compresión intermitente (dinámica) de cada una de las estructuras del paquete neurovascular.

Anatomía patológica

Los cambios observados más frecuentemente son un incremento de las fibras de tipo I (de contracción lenta) y un aumento también del tejido conectivo (fibroso) del endomisio del escaleno anterior.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro clínico

El síndrome neurogénico es más frecuente en mujeres (7/3) jóvenes, en la segunda o tercera década de su vida, con una actividad ocupacional o deportiva que se practica con la extremidad superior. Refieren dolor, parestesias y debilidad de dicha extremidad, extendidos al hombro o el cuello y, con frecuencia, cefalea occipital asociada. Aumentan de forma reproducible con una actividad concreta de la extremidad. Algunos pueden referir una discapacidad progresiva y larga historia de consultas médicas con tratamientos eficaces sólo transitoriamente. En los síndromes de larga evolución aparecen con frecuencia síntomas de trastorno vasomotor: frialdad y cambios de coloración (fenómenos de Raynaud) de manos y dedos, que pueden llegar a parecer una distrofia simpática refleja, con edema e hipersensibilidad de la extremidad.

La compresión arterial (a veces asociada a la neurológica), cuando es pura, se diagnostica raramente antes de que produzca complicaciones tromboembólicas (embolización de los dedos o isquemia aguda de la extremidad). Antes pueden referir intolerancia al frío (fenómenos de Raynaud) o dolor de brazo o antebrazo con el ejercicio.

La compresión venosa en el SDT se manifiesta generalmente como trombosis venosa subclavioaxilar con edema y cianosis de la extremidad, generalmente tras un esfuerzo prolongado o repetitivo. Es más frecuente en varones (2/1) que referían previamente cansancio de la extremidad dominante tras esfuerzos y, en ocasiones, circulación venosa superficial destacada.

Diagnóstico

Así como el diagnóstico de los SDT arterial y venoso está sistematizado y suele realizarse con facilidad, el del SDT neurológico normalmente se lleva a cabo por exclusión. En todo caso, se basa en la historia clínica del paciente complementada con una exploración física congruente. Se puede apoyar además en un pequeño número de pruebas diagnósticas de imagen que sirven también para descartar otros diagnósticos alternativos.

El examen físico debe incluir un examen completo de la cabeza, el cuello y las extremidades superiores. La prueba a la que se atribuye mayor valor es la de esfuerzo con elevación de brazos (EAST) en posición de rendición. Al solicitar al paciente que abra y cierre las manos en esa posición durante un período entre 30 y 60 s se desencadena el inicio de los síntomas típicos, lo que impide la continuación de la prueba. Su especificidad es del 80%.

También debe incluirse la palpación de los pulsos en posición de relajación y con maniobras de provocación como la de Adson (desaparición del pulso tras realizar el paciente inspiración profunda y rotación del cuello al lado contrario de la extremidad explorada). Cuando estas pruebas son positivas, hacen sospechar una compresión arterial. La auscultación revela en ocasiones un soplo cervical que se intensifica con las maniobras de provocación.

Exploraciones complementarias

Las radiografías simples en proyección anteroposterior y oblicuas ayudan a identificar anomalías óseas. La exploración eco-Doppler (conjuntamente con la medida de las presiones segmentarias o la pletismografía) puede objetivar el compromiso arterial o venoso. La electromiografía o los potenciales somatosensitivos evocados suelen ser negativos, y sirven fundamentalmente para descartar otros orígenes (artropatía cervical, lesión del plexo braquial, compresión cubital o túnel carpiano). La arteriografía y la venografía son necesarias cuando se plantea una intervención por compromiso arterial o venoso; la venografía permite instaurar tratamiento trombolítico en los casos de trombosis venosa de esfuerzo.

Tratamiento y pronóstico

En el SDT neurológico, el tratamiento inicial debe ser siempre fisioterápico durante 6 a 12 semanas, orientado a mejorar el arco de movimiento de la extremidad superior y del cuello, con ampliación del espacio costoclavicular. Cuando haya demostrado ser ineficaz, se hayan presentado complicaciones arteriales/venosas o la sintomatología resulte incapacitante, se indicará el tratamiento quirúrgico por descompresión, consistente fundamentalmente en la resección de la primera costilla.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Hallet JW Jr, Mills JL, Earnshaw JJ, Reekers JA, eds. Comprehensive Vascular and Endovascular Surgery. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2009. p. 309-35.

Rutherford RB, ed. Cirugía vascular. 6.ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 1319-84.

ENFERMEDADES DE LOS TRONCOS SUPRAAÓRTICOS

V. Obach Baurier

CONCEPTO

En este capítulo se revisarán las enfermedades de la arteria carótida y vertebral. En otro capítulo de este libro se revisa de manera exhaustiva la enfermedad cerebrovascular (v. sección XII, Neurología).

ETIOPATOGENIA

La principal causa de las enfermedades de los troncos supraaórticos es la arteriosclerosis y el mecanismo más frecuente responsable de la clínica neurológica es la embolia arterioarterial por el desprendimiento de una placa que es arrastrada por el flujo sanguíneo hasta ocluir la luz de una arteria más distal, que provoca una isquemia y, finalmente, un infarto del tejido cerebral. Una estenosis arterial es hemodinámicamente significativa cuando produce una reducción de la luz arterial mayor del 50% al ocasionar un gradiente de presiones que favorece el crecimiento y rotura de la placa. Por este motivo, la clasificación etiológica del ictus más ampliamente utilizada, denominada *TOAST,* exige que para el diagnóstico de ictus aterosclerótico haya una estenosis mayor del 50%. Otro mecanismo más infrecuente es la hipoperfusión cerebral causada por una estenosis generalmente mayor del 90%. Habitualmente, la aparición de la sintomatología neurológica coincide con la presencia de un factor desencadenante de hipotensión o hipoxemia como el paso de decúbito a bipedestación, el uso de fármacos hipotensores, la disminución del gasto cardíaco o la presencia de anemia importante. Además de la arteriosclerosis, la disección arterial es otra de las causas de isquemia cerebral por embolia arterioarterial o por hipoperfusión. A pesar de ser una causa poco frecuente debe considerarse en el paciente menor de 50 años, especialmente en ausencia de factores de riesgo vascular.

CUADRO CLÍNICO

La sintomatología del ictus carotídeo dependerá del territorio arterial cerebral afectado. La clínica puede ser transitoria, responder a un accidente isquémico transitorio (AIT) o persistir más de 24 h. Puede presentarse como una amaurosis monoocular ipsolateral a la estenosis carotídea y ser fugaz o persistente. Otros síntomas relacionados con la isquemia de grandes vasos cerebrales son hemianopsia homónima, déficit motor o sensitivo desproporcionado con afección predominantemente de una sola extremidad, presencia de afasia o de déficit hemisféricos derechos como la anosognosia (falta de reconocimiento del déficit), asomatognosia (falta de reconocimiento de la propia extremidad), extinción sensitiva o visual y negligencia visoespacial izquierda. La presencia de inestabilidad, vértigo, diplopía, síntomas o signos bilaterales o cruzados o una hemianopsia homónima aislada sugiere una isquemia vertebrobasilar y no del territorio carotídeo.

Es importante además detectar la presencia de factores desencadenantes que sugieran un mecanismo hemodinámico. La presencia de sintomatología vertebrobasilar en coincidencia con posturas de elevación de una extremidad o del giro de la cabeza sugiere un robo de la arteria subclavia por estenosis de esta arteria en su porción proximal al origen de la arteria vertebral.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la detección y graduación de la afección arterial estenótica y en su repercusión en el parénquima cerebral.

SECCIÓN IV

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La ecografía dúplex de troncos supraaórticos es la principal técnica de cribado de la estenosis carotídea o vertebral. Se recomienda su realización para todo paciente con ictus isquémico con independencia de la forma de presentación clínica. Además, se dispone de otras técnicas incruentas, como la RM angiografía extracraneal e intracraneal y la angio-TC, para confirmar y dar una mejor definición anatómica de la estenosis y de la circulación intracraneal. La arteriografía cerebral está siendo desplazada cada vez más por estas nuevas técnicas y ya no es indispensable disponer de ella para realizar una revascularización carotídea.

También es importante evaluar la repercusión de las enfermedades carotídea o vertebral sobre el parénquima cerebral mediante TC o RM. La presencia de un infarto cerebral de gran vaso en el territorio de la arteria extracraneal afectada apoya el mecanismo embólico arterioarterial. La detección de infartos en territorios frontera o limítrofes cerebrales sugiere una estenosis crítica con mecanismo hemodinámico asociado. La visualización de un infarto cerebral extenso junto con una repercusión clínica importante ayuda a optar por un tratamiento médico conservador no revascularizador. La detección de infartos cerebrales en diferentes territorios obliga a descartar una enfermedad cardioembolígena. Por último, la presencia de infartos silentes puede ayudar a una mejor categorización de la repercusión y el riesgo de recurrencia de una estenosis asintomática.

TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas en la estenosis carotídea extracraneal incluyen el tratamiento médico y la revascularización carotídea mediante cirugía convencional (endarterectomía carotídea) o endovascular (*stenting* carotídeo; fig. 68-10). La modificación de los factores de riesgo cardiovasculares mediante tratamiento médico limita la progresión de la arteriosclerosis y disminuye los episodios cardiovasculares; es de especial interés el control de la hipertensión arterial. Además, está indicado el tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico, ácido acetilsalicílico más dipiridamol o clopidogrel y uso de estatinas por sus efectos pleiotrópicos estabilizadores de la placa carotídea. El tratamiento médico y el control de los factores de riesgo es crucial en todos los pacientes y es el único tratamiento recomendado en pacientes en los que el riesgo de revascularización sobrepasa los beneficios, es decir, pacientes con bajo riesgo de ictus (estenosis carotídeas inferiores al 50% sintomáticas, lesiones asintomáticas inferiores al 70%) o casos en los que el riesgo de ictus o muerte relacionados con la revascularización es elevado debido a factores técnicos o clínicos.

En los ensayos NASCET y ECST llevados a cabo en los años noventa se comparó la endarterectomía más ácido acetilsalicílico frente a ácido acetilsalicílico solo en pacientes con estenosis carotídea sintomática y se analizó la tasa de ictus/muerte a los 30 días y a los 5 años. Después de 5 años, la endarterectomía se asoció con una reducción en el riesgo relativo del 48% en la aparición de ictus ipsolateral en pacientes con estenosis del 70%-99%, una reducción del 28% en estenosis del 50%-70% y ningún beneficio en pacientes con estenosis inferior al 50%. Los beneficios citados previamente no son tan claros en mujeres, en seudooclusiones carotídeas o en pacientes con episodios retinianos. En los pacientes con estenosis carotídea asintomática, en los estudios ACAS y ACST, se ha mostrado un beneficio de la endarterectomía en casos con estenosis de más del 60%, que es superior en varones y en pacientes mayores de 75 años, a pesar de que es necesario tratar a 85 pacientes para evitar un ictus. Las recomendaciones actuales para la realización de una endarterectomía incluyen, por tanto, pacientes sintomáticos con estenosis del 70%-99% o del 50%-69% siempre que el riesgo peroperatorio de ictus/muerte del equipo quirúrgico sea inferior al 6% y el 2%, respectivamente, y pacientes asintomáticos con estenosis superiores al 60% en grupos quirúrgicos con morbimortalidad en los primeros 30 días inferior al 3%. No obstante, cabe destacar que el tratamiento médico intensivo actual para el control de los factores de riesgo vascular no ha sido testado en los ensayos clínicos publicados hasta la fecha y juega un papel importante en la reducción de riesgo de ictus en la estenosis carotidea asintomática.

Otra técnica de revascularización carotídea es el *stenting* carotídeo, menos invasivo que la endarterectomía y que, por tanto, permite ampliar las indicaciones de revascularización en pacientes de elevado riesgo quirúrgico. Los resultados de los estudios llevados a cabo confirman que el *stenting* carotídeo es una buena alternativa a la endarterectomía, aunque se asocia a un incremento en la mortalidad y riesgo de ictus especialmente en mujeres y en pacientes de más de 65 años.

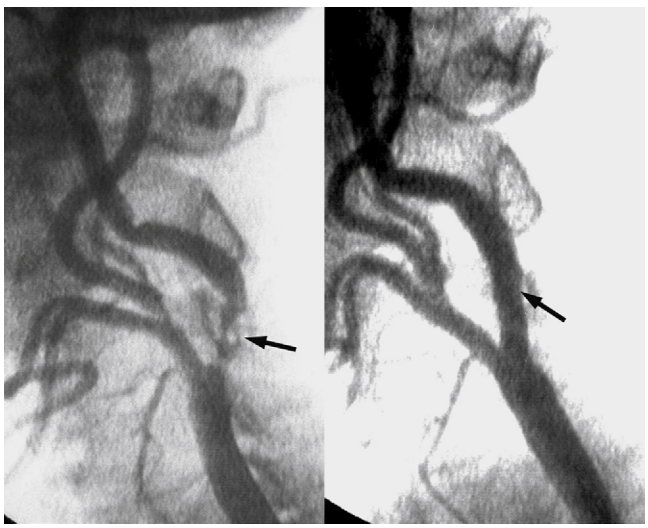


Figura 68-10 Estenosis carotídea grave tratada mediante *stenting* carotídeo *(flechas)*.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al.; CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. N Engl J Med 2010;363:11-23.

Coward LJ, McCabe DJ, Ederle J, Featherstone RL, Clift on A, Brown MM. CAVATAS Investigators. Long-term outcome after angioplasty and stenting for symptomatic vertebral artery stenosis compared with medical treatment in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. Stroke 2007;38:1526-30.

Raman G, Moorthy D, Hadar N, Dahabreh IJ, O'Donnell TF, Thaler DE, et al. Management strategies for asymptomatic carotid stenosis. A systematic review and meta-analysis. Ann Int Med 2013;158:676-85.

ENFERMEDAD VASCULORRENAL

A. Botey Puig

CONCEPTO

Se llama *enfermedad vasculorrenal* a toda lesión o anomalía de las arterias renales o sus ramas principales desde su inicio en la aorta hasta la entrada en el parénquima renal, sin que ello prejuzgue significación clínica alguna.

ETIOLOGÍA

Con mucho, la causa más frecuente es la lesión arteriosclerótica de las arterias renales, y la prevalencia de tales lesiones aumenta con la edad y con la presencia de factores de riesgo ateroscleróticos: hipercolesterolemia, tabaquismo, diabetes y/o hipertensión arterial. En edades superiores a 75 años, más del 40% de los individuos presenta enfermedad vasculorrenal. La localización de la enfermedad aterosclerótica es casi siempre cercana al origen, aunque puede observarse en cualquier parte de la arteria, y con frecuencia constituye una extensión de una placa aórtica dentro de la arteria renal. En cerca del 50% de los casos se encuentra una lesión bilateral. Se observa algún grado de estenosis en las arterias renales en alrededor de una tercera parte de los pacientes sometidos a una angiografía coronaria o de las extremidades inferiores. Esta enfermedad «incidental» puede ser asintomática si no tiene repercusión hemodinámica en el parénquima. Con menor frecuencia, la enfermedad se debe a displasia fibromuscular, aneurisma

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de la arteria renal, fístula arteriovenosa (congénita o traumática), tromboembolia, disección aórtica con prolongación a la arteria renal, coartación aórtica, etc. No es infrecuente el hallazgo de una oclusión segmentaria de la arteria renal después de un traumatismo abdominal ocurrido varios años antes. En ocasiones, la causa radica en una enfermedad de la propia arteria, que traduce una vasculitis sistémica (arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, poliarteritis nudosa, etc.) o una compresión extrínseca de la misma (tumor o metástasis). Más raramente, la lesión puede corresponder a neurinomas en la arteria renal debidos a una neurofibromatosis de von Recklinghausen.

FISIOPATOLOGÍA

La integridad de los vasos renales es esencial para mantener la filtración glomerular y un balance hidrosalino correctos. Por tanto, la clínica dependerá de si la estenosis es hemodinámicamente significativa y compromete el flujo sanguíneo renal, y de si es uni- o bilateral. La isquemia renal de un parénquima suficientemente competente conlleva el estímulo del sistema de renina y del sistema nervioso simpático, así como una reducción en la excreción de sodio y agua como respuesta a un flujo renal disminuido. Estos mecanismos afectan también el riñón contralateral. Con cierta frecuencia, la retención de volumen provocada por la estenosis conllevará episodios de insuficiencia cardíaca congestiva, sobre todo si la estenosis es bilateral o el riñón contralateral no está indemne. Por último, hay que tener presente que las lesiones arterioscleróticas pueden progresar en más de la mitad de los casos en un período de 5 años (15% de oclusión total), aunque en ocasiones son muy estables.

CUADRO CLÍNICO

El hallazgo arteriográfico en un paciente hipertenso de un porcentaje de estenosis superior al 75%, en una o ambas arterias renales, o al 50% con dilatación postestenótica, sugiere que el paciente presenta al menos un componente de hipertensión vasculorrenal (v. cap. 58, Hipertensión arterial). Esta hipertensión puede aparecer *de novo* o, como es más frecuente, exacerbar una hipertensión preexistente. En otras ocasiones, la isquemia renal compromete el filtrado glomerular y el paciente presentará una insuficiencia renal, lo que se conoce con el nombre de *nefropatía isquémica* (v. sección VI, Nefrología). La presencia de aterosclerosis en otros territorios junto con hipertensión refractaria, exacerbación de una hipertensión esencial, unos riñones de tamaño asimétrico, episodios recurrentes de edema pulmonar y un aumento brusco de la creatinina en plasma tras la administración de un IECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina, son datos clínicos de sospecha, sobre todo en el contexto de un paciente de edad avanzada, de etnia blanca y fumador. En algunas ocasiones, las lesiones no dan sintomatología alguna y se descubren al explorar angiográficamente otros territorios. La displasia fibromuscular es una causa infrecuente de estenosis de arteria renal y se asocia a hipertensión arterial en pacientes jóvenes. Acostumbra a ser bilateral, afectando a los tercios medio y distal de la arteria, predomina en el sexo femenino y puede asociarse a ptosis renal. Otra forma clínica infrecuente de la enfermedad renovascular consiste en aneurismas, que pueden afectar al tronco o a las ramas de la arteria renal y presentarse en forma de dolor, hematuria, hipertensión o *shock* hipovolémico por ruptura (especialmente, en mujeres de edad fértil).

DIAGNÓSTICO

La arteriografía convencional o, actualmente, por sustracción digital constituye la exploración de referencia morfológica de las lesiones o anomalías de la arteria renal y sus ramas. Esta prueba requiere una punción de la arteria femoral o humeral, así como la administración de contraste yodado, que puede empeorar momentáneamente la función renal. Por ello, la arteriografía se reserva a aquellos casos con disparidad diagnóstica entre otras exploraciones menos invasivas, lesiones vasculares complejas o de las ramas de la arteria renal, o como parte integrante de un procedimiento de angioplastia renal percutánea.

A los pacientes con sospecha clínica de enfermedad vasculorrenal debe indicarse, en primer lugar, una eco-Doppler renal, una angio-TC o una angio-RM. Otras pruebas diagnósticas de indicación actualmente más restringida son el renograma isotópico con captopril y el test de captopril. El reto para el clínico es saber si la alteración morfológica de la arteria conlleva una traducción funcional en forma de hipertensión arterial o insuficiencia renal para el paciente, pues ello condicionará el tratamiento.

La eco-Doppler permite valorar: a) en las arterias renales, un aumento de la velocidad del flujo (≥ 200 cm/s), y una estenosis se considera significativa cuando el cociente de velocidad renoaórtico es superior a 3,5, y b) en la zona del parénquima, se valora, en arterias interlobulillares y *arcuatas,* la morfología de la onda Doppler *(parvus-tardus).* La prueba es inocua, repetible y con un valor más funcional que morfológico.

La angio-TC y la angio-RM proporcionan una información morfológica semejante a la obtenida con la arteriografía, especialmente en lesiones del tronco principal de la arteria renal. No obstante, la angio-TC requiere también la administración de contraste yodado (por vía i.v.) y disminuye su rendimiento en presencia de lesiones calcificadas de la arteria renal. La angio-RM, por otra parte, puede magnificar la gravedad de ciertas lesiones estenosantes, tiene las limitaciones propias de la RM (claustrofobia, marcapasos, etc.) y debe indicarse con precaución si la función renal está alterada (por el contraste de gadolinio, que también puede empeorar momentáneamente la función renal, aunque actualmente pueden visualizarse las arterias renales sin administrar gadolinio).

TRATAMIENTO

La indicación terapéutica en pacientes con enfermedad vasculorrenal sigue siendo en la actualidad objeto de controversia desde que últimamente algunos estudios han cuestionado la utilidad del procedimiento endovascular respecto al tratamiento médico en pacientes con estenosis de etiología arteriosclerótica. En general, estaría indicado la angioplastia con colocación de un *stent* en: a) una estenosis mayor del 70% en un riñón no atrófico (> 9,5 cm); b) una estenosis en pacientes con episodios repetidos de edema agudo de pulmón de causa poco clara y, por tanto, atribuible a la retención hidrosalina por la estenosis; c) una estenosis con una insuficiencia renal rápidamente progresiva (deterioro > 0,1 mg/dL por mes), y d) una hipertensión arterial exacerbada o recientemente refractaria. Es decir, la velocidad en que empeora la hipertensión y/o la función renal es el principal indicador de mejora del procedimiento de uno u otro parámetro, y no una insuficiencia renal o una hipertensión estables. Resumiendo, todo lo que empeora rápidamente es susceptible de mejorar al corregir la estenosis. En pacientes con displasia fibromuscular, la revascularización de la arteria renal suele mejorar o incluso curar la hipertensión arterial. En términos generales, tienen indicación de reparación vascular todos los aneurismas sintomáticos o con un tamaño superior a 1,5-2 cm.

La técnica de elección para reparar una estenosis de arteria renal es el procedimiento endovascular de angioplastia percutánea con balón. La angioplastia se realiza a través de una punción femoral o humeral y, mediante un balón de dilatación al interior de la estenosis, se dilata al calibre normal de la arteria. A menudo, las lesiones ostiales de la arteria renal son parte integrante de una placa de ateroma que se extiende por la aorta, por lo que requieren la colocación, simultánea a la angioplastia, de un *stent* para evitar las reestenosis. De todos modos, una reestenosis puede recidivar por hiperplasia de la íntima intra-*stent.*

Las lesiones del tercio medio de la arteria renal, especialmente las secundarias a displasia fibromuscular, pueden tratarse con angioplastia simple. La cirugía abierta (*bypass* aortorrenal con injerto autólogo o sintético) constituye una alternativa a la angioplastia percutánea. A pesar de asociarse a resultados de permeabilidad a largo plazo superiores, su indicación suele reservarse a casos en que la angioplastia no puede practicarse o ha resultado fallida.

El tratamiento estándar de los aneurismas de arteria renal es quirúrgico y consiste en la resección o exclusión del mismo y la restauración de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 01, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la integridad vascular con un injerto autólogo (vena safena, arteria hipogástrica) o sintético. En ocasiones, dicho procedimiento requiere la explantación extracorpórea del riñón, cirugía *ex vivo* y reimplantación del mismo en fosa ilíaca (autotrasplante). Algunos aneurismas de arteria renal pueden ser también tributarios de tratamiento endovascular, básicamente mediante embolización percutánea o con la implantación de *stents* cubiertos de material sintético que permitan excluir el aneurisma de la circulación.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Persu A, Giavarini A, Touzé E, Januszewicz A, Sapoval M, Azizi M, et al.; ESH Working Group Hypertension and the Kidney. European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. J Hypertens 2014;32:1367-78.

Ritchie J, Alderson HV, Kalra PA. Where now in the management of renal artery stenosis? Implications of the ASTRAL and CORAL trials. Curr Opin Nephrol Hypertens 2014;23:525-32.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES VENOSAS Y LINFÁTICAS

Capítulo 69

E. Puras Mallagray | J. I. Blanes Mompo | G. Mestres Alomar | F. S. Lozano Sánchez

INSUFICIENCIA VENOSA CRÓNICA

E. Puras Mallagray

CONCEPTO

La insuficiencia venosa crónica (IVC) describe una entidad clínica que afecta el sistema venoso de las extremidades inferiores, con la condición *sine qua non* de la existencia de hipertensión venosa (HTV) ambulatoria persistente, que se expresa clínicamente como dolor, edema, cambios en la piel y ulceraciones.

La IVC es un problema común con una repercusión muy importante tanto para el sistema sanitario como para los pacientes que la sufren. La función venosa normal requiere: a) que las venas principales de las extremidades mantengan una serie de válvulas venosas funcionantes; b) que exista un adecuado drenaje de las venas perforantes para permitir la comunicación del sistema venoso superficial al sistema venoso profundo, y c) de una adecuada función de las bombas musculares venosas. La disfunción de cualquiera de las estructuras normales puede conducir a hipertensión y al desarrollo de IVC.

Entre los factores de riesgo que se encuentran asociados a IVC están la edad, el sexo, los antecedentes familiares de varices, la obesidad, el embarazo y la flebitis previa de la pierna. También existen factores ambientales o de comportamiento asociados a IVC, como aquellas profesiones que obligan a permanecer de pie durante largos períodos de tiempo.

Las consecuencias más graves de la IVC, tales como úlceras venosas, tienen una prevalencia estimada de ≈0,3%, aunque las úlceras activas o cicatrizadas se ven en ≈1% de la población adulta. El impacto socioeconómico de la ulceración venosa es dramático porque supone un deterioro y una reducción de la calidad de vida y conduce a la pérdida de horas de trabajo productivo.

ETIOPATOGENIA

La patología venosa se desarrolla cuando se aumenta la presión venosa y el retorno de la sangre se ve afectado a través de varios mecanismos. Esto puede ser producido por una obstrucción venosa; ser el resultado de la incompetencia valvular de las venas profundas, superficiales o perforantes, o tener como base la combinación de estos mecanismos. Estos factores se ven agravados por la disfunción de la bomba muscular, especialmente de los músculos de la pantorrilla.

La HTV comporta un enlentecimiento en el flujo sanguíneo en la vénula y el capilar que genera alteraciones hemorreológicas de tipo reversible si la HTV es transitoria. No obstante, cuando esta es mantenida, se produce una adhesión endotelioleucocitaria cuya consecuencia es la trombosis capilar y la lisis endotelial. En estas circunstancias se produce una migración de macrófagos al intersticio celular y la liberación de radicales libres, cuya etapa final puede dar lugar a cambios dérmicos con hiperpigmentación, progresar a la fibrosis tisular subcutánea, denominada *lipodermatosclerosis* y, eventualmente, llegar a la ulceración.

La obstrucción de las venas profundas puede limitar la salida de la sangre, causar un aumento de la presión venosa con la contracción muscular y llevar a la disfunción de la bomba muscular secundaria. La obstrucción venosa puede ser el resultado de un proceso intrínseco, como trombosis venosa profunda crónica, o ser debido a la compresión extrínseca. La obstrucción del flujo venoso juega un papel importante en la patogenia de la IVC.

Únicamente entre el 30% y el 35% de las varices presentan complicaciones en forma de varicoflebitis, varicorragia, alteraciones cutáneas o úlcera. En sentido inverso, se considera que el 80% de los enfermos que han desarrollado una trombosis venosa presentan signos y síntomas graves en un período de 8 a 10 años. Estas últimas complicaciones son consecuencia del infarto cutáneo secundario a la lesión del endotelio capilar.

CUADRO CLÍNICO

La IVC representa un espectro de enfermedades que van desde simples telangiectasias o venas reticulares hasta las etapas más avanzadas, con la fibrosis de la piel y la aparición de úlceras venosas. Las principales características clínicas de la IVC son venas dilatadas, edema, dolor de piernas y cambios cutáneos en la pierna. Las venas varicosas son venas dilatadas superficiales que se hacen progresivamente más tortuosas.

La clasificación de los estadios de la IVC ha sido objeto de diversas modificaciones en los últimos 25 años. En la actualidad, la que presenta un mayor grado de consenso es la denominada *clasificación CEAP,* que ordena la enfermedad en función de los signos clínicos («C»), la etiología («E»), la anatomía de los sectores venosos afectados («A») y la fisiopatología («P») (tabla 69-1). La clasificación clínica

Tabla 69-1 Clasificación CEAP para la insuficiencia venosa crónica

CLASE	DESCRIPCIÓN
0	Ausencia de signos visibles o palpables de enfermedad venosa
1	Telangiectasias/venas reticulares
2	Varices tronculares
3	Edema
4	Cambios cutáneos
5	Clase 4 + antecedentes de úlcera
6	Clase 4 + úlcera activa

Tomado de Porter JM, Moneta GL. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease: reporting standards in venous diseases: an update. J Vasc Surg 1995;21:635-45.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

tiene siete categorías (0-6) y se clasifican, además, por la presencia o ausencia de síntomas. La clasificación etiológica se realiza según si la patología es congénita o primaria y si las causas de la disfunción venosa son secundarias. Entre las enfermedades congénitas están los síndromes bien reconocidos de Klippel-Trenaunay (varices y malformaciones venosas, malformación capilar y la hipertrofia del miembro) y Parkes-Weber (malformaciones venosas y linfáticas, malformaciones capilares y fístulas arteriovenosas). La clasificación anatómica describe los múltiples segmentos venosos que pueden estar involucrados y los sistemas venosos superficiales, profundos y perforantes. La clasificación fisiopatológica describe el mecanismo subyacente que da lugar a IVC, incluidos reflujo y/u obstrucción venosa.
Entre los signos clínicos de la IVC cabe distinguir las formas no complicadas de las complicadas.

Formas no complicadas

Varices

Constituyen el signo más prevalente de la IVC. En función de su morfología y distribución se clasifican en varices troncolares, varices reticulares y telangiectasias.

Formas complicadas

Angiodisplasias

Las angiodisplasias comprenden los síndromes de Klippel-Trenaunay y de Parkes-Weber y los aneurismas venosos. El primero constituye la displasia congénita más frecuente y cursa de modo manifiesto desde los primeros años de vida, en forma de la tríada de varices, nevos *(nevus)* planos e hipertrofia ósea en la extremidad. El segundo corresponde a una hemangiectasia hipertrófica secundaria a fístulas arteriovenosas congénitas. Los aneurismas constituyen dilataciones saculares en el sistema venoso profundo y cursan de forma asintomática excepto cuando se complican en forma de trombosis.

Varicoflebitis

Es la trombosis de una vena previamente varicosa. Debe diferenciarse de la trombosis superficial, que asienta sobre una vena superficial normal, y de la trombosis venosa profunda, que se produce en el sistema venoso profundo. Cursa con tumefacción de la variz e hipersensibilidad cutánea a los estímulos de baja intensidad. En términos generales no existe un componente séptico, sino únicamente inflamatorio; el primero debe evaluarse cuando afecta al confluente safenofemoral en el contexto de una crisis hemorroidal y el enfermo presenta fiebre.

Dermatitis varicosa

Es una reacción cutánea en forma de máculas rojizas en el trayecto o vecindad de una variz. Está ocasionada por la sequedad cutánea con la que suele cursar la IVC y que favorece la colonización micótica y bacteriana.

Angiodermatitis

Es una complicación cutánea en forma de pigmentación que se localiza en el dorso y las zonas laterales del pie («acroangiodermatitis») y que se establece por la proliferación de fibroblastos observada en la HTV mantenida.

Dermatitis ocre

Es una lesión cutánea semejante a la angiodermatitis, provocada por la extravasación de hemosiderina a partir de la lisis capilar y en la que se observa un incremento de la actividad de los melanocitos. Su localización más prevalente es la supramaleolar.

Atrofia blanca

Consiste en una placa cutánea mal delimitada, de coloración blanquecina y surcada por telangiectasias. Es secundaria a la fragmentación, degeneración y absorción de las fibras elásticas y del colágeno. Su localización más prevalente es la zona lateral interna del tercio inferior de la pierna.

Celulitis indurativa

Es una lesión de carácter inflamatorio y causa séptica, que cursa en forma de placas irregulares. Debe realizarse diagnóstico diferencial con la varicoflebitis, que es de distribución segmentaria en el trayecto de una variz.

Lipodermatosclerosis

Lesión cutánea que constituye un estadio evolutivo de las hipodermitis descritas con anterioridad y que se caracteriza por pérdida de elasticidad en la piel y la hipodermis.

Úlcera de etiología venosa

Es la úlcera de la extremidad inferior con mayor prevalencia (70%-75%). Constituye el estadio terminal de la mayor parte de las formas clínicas complicadas descritas y su desencadenante más frecuente es un traumatismo sobre las mismas. Su localización prevalente, en la cara lateral interna del tercio distal de la pierna, guarda relación con el sector de influencia de las venas perforantes de Cockett. Aunque inicialmente puede presentar una morfología variable, a las pocas semanas de evolución adopta forma oval. Sus bordes, y en referencia a otras úlceras de la extremidad inferior, son excavados y bien delimitados, con expresión de dolor baja (fig. 69-1).

■ DIAGNÓSTICO

Una historia completa y un examen físico correcto son importantes para establecer un diagnóstico adecuado de la IVC y debe ser completado con estudios no invasivos.

Exploración física

El examen físico ayuda en el establecimiento de un diagnóstico y juega un papel importante para ayudar a guiar la terapia en IVC. La inspección visual y la palpación pueden revelar la existencia de trastornos venosos. La piel se examina para detectar anomalías como dilataciones venosas superficiales, telangiectasias, venas reticulares o venas varicosas. La distribución de estas venas varicosas puede seguir el curso de la vena superficial afectada, como la vena safena interna y/o externa. Esta evaluación debe realizarse en bipedestación para permitir la distensión máxima de las venas.

Pruebas no invasivas

Imagen venosa por ecografía Doppler: dúplex

El dúplex venoso es utilizado para confirmar el diagnóstico de la IVC y para evaluar su etiología y la anatomía. La técnica dúplex combina el modo B de imágenes (estudio en escala de grises) de las venas profundas y superficiales con evaluación mediante Doppler pulsado de la dirección del flujo. La presencia de obstrucción venosa debido a la trombosis venosa profunda crónica o a estenosis venosa puede ser visualizada directamente o sospecharse por las alteraciones en las características del flujo venoso espontáneo. La dirección del flujo

Figura 69-1 Úlcera de etiología venosa en su zona típica, supramaleolar interna.

SECCIÓN IV

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

también se debe evaluar por medio de maniobras de Valsalva o después de aumentar el flujo con la compresión muscular manual de las extremidades. Una exploración mediante eco-Doppler del sistema venoso se considera normal si cumplen los siguientes criterios: 1) la vena explorada debe ser colapsable con la presión ejercida con el transductor sobre la piel (si existe trombo en su interior, la vena no se colapsa con la presión); 2) el flujo venoso ha de ser fásico, que aumenta con la inspiración (presión negativa ejercida por la cavidad torácica) y disminuye en la fase de espiración; 3) se aprecia ausencia de reflujo con el aumento de la presión abdominal (maniobra de Valsalva), y 4) se produce una onda de aumento positiva en la velocidad de flujo venoso al comprimir la masa muscular por debajo del segmento explorado. La duración de reflujo se conoce como *tiempo de reflujo.* Un tiempo de reflujo de más de 0,5 s para las venas superficiales y de 1 s para las venas profundas se suele utilizar para diagnosticar la presencia de reflujo.

Tomografía computarizada y flebografía por resonancia magnética

Estas técnicas son muy útiles para evaluar las venas más proximales y sus estructuras circundantes, así como imágenes de obstrucción intrínseca o compresión extrínseca.

Pruebas invasivas

Flebografía

La flebografía puede ser utilizada para visualizar directamente el sistema venoso mediante una punción venosa ascendente o descendente La flebografía ascendente implica la inyección de contraste en el dorso del pie con la visualización de contraste ascendente en el sistema venoso profundo de la extremidad. Esta técnica ofrece detalles de la anatomía venosa que pueden ser útiles para plantear intervenciones quirúrgicas y pueden ayudar a distinguir la enfermedad primaria de la secundaria. La flebografía descendente implica la inyección proximal de contraste en posición semivertical, en una mesa que permita una inclinación, y el uso de la maniobra de Valsalva. Es más útil para identificar reflujo en la vena femoral común y en la unión safenofemoral, pero puede utilizarse para evaluar otros lugares. Las indicaciones más comunes del estudio con flebografía ascendente son: diagnóstico no concluyente de la trombosis venosa profunda mediante eco-Doppler, angiodisplasias o estudio preoperatorio para la realización de técnicas de reconstrucción endovascular, fundamentalmente en el sector ilíaco.

■ TRATAMIENTO

Tratamiento fisioterápico y terapia de compresión

Las anomalías en la función de la bomba muscular de la pantorrilla juegan un papel significativo en la fisiopatología de la IVC. Existen programas para rehabilitar la acción de la bomba muscular y consiguen mejorar los síntomas clínicos. El tratamiento fisioterápico se basa en favorecer el bombeo de la masa muscular soleogemelar y evitar el edema. La fisioterapia pasiva consiste en aplicar técnicas de masaje manual o de presoterapia neumática intermitente; en la fisioterapia activa, al paciente se le indican ejercicios de contracción y relajación muscular basados en dorsiflexiones activas de la articulación del tobillo. En todas las clases clínicas de la clasificación CEAP, la terapia de compresión es recomendable. El objetivo es proporcionar una compresión externa graduada a la pierna y oponerse a las fuerzas hidrostáticas de la HTV. Existen diferentes sistemas de compresión disponibles, como las medias de compresión elástica graduada, los vendajes en capas y otras prendas de compresión con velcro. El tratamiento con una media de compresión de 30-40 mm Hg debe proporcionar una mejora significativa en el dolor, la hinchazón, la pigmentación de la piel, la actividad y el bienestar, si se logra el uso mantenido de la misma. Las diferentes presiones en grados de compresión se basan en la gravedad clínica con 20-30 mm Hg para la clase CEAP C_2 a C_3, con 30-40 mm Hg para la clases CEAP C_{4-6} y con 40-50 mm Hg para las úlceras recurrentes.
El uso de cremas hidratantes tópicas, a menudo con lanolina, ayuda a reducir la fisuración y la rotura de la piel, asociadas a la sequedad de la piel.

Tratamiento médico

Existe dificultad para valorar con parámetros clínicos o hemodinámicos la acción terapéutica de la mayoría de las sustancias empleadas en el tratamiento de esta patología. La evaluación actual sobre su eficacia se basa fundamentalmente en parámetros de calidad de vida. Las sustancias más empleadas tienen una acción antiinflamatoria y sobre el tono parietal venoso, y son el ácido flavónico, la diosmina y la hidrosmina.
Se cree que los flavonoides actúan en los leucocitos y el endotelio para modificar el grado de inflamación y reducir el edema. En pacientes con edema venoso persistente pueden emplearse de manera muy restrictiva, y durante períodos de tiempo cortos (7-10 días), diuréticos del tipo de los derivados tiacídicos (50 mg/24 h) o la espironolactona (100 mg/24 h). En el tratamiento de la úlcera venosa, la pentoxifilina (agente hemorreológico), asociada a la terapia de compresión, ha demostrado una tendencia a la cicatrización un 30% superior comparada con placebo y terapia de compresión.

Terapia intervencionista

Escleroterapia

Se basa en la ablación de las varices mediante la inducción de un proceso inflamatorio sobre el endotelio venoso, obtenida por la inyección i.v. de sustancias químicas, proceso que concluye con la fibrosis de la vena. Las sustancias empleadas más comúnmente son polidocanol, el tetradecilsulfato sódico y glicerina cromada, en diferentes concentraciones y volúmenes.
La escleroterapia puede ser utilizada como un tratamiento primario o en conjunción con procedimientos quirúrgicos en la corrección de la IVC. La escleroterapia está indicada para una gran variedad de condiciones, incluidas las arañas vasculares (< 1 mm), las venas varicosas de 1-4 mm de diámetro, las varices sangrantes y pequeños hemangiomas cavernosos (malformación vascular). Las contraindicaciones más aceptadas para esta técnica son: isquemia arterial de la extremidad, trombosis venosa o embolia pulmonar previa, estados de trombofilia, embarazo y lactancia y enfermedades concomitantes graves.

Terapia por ablación térmica endovenosa

La energía térmica en forma de radiofrecuencia o láser se utiliza para la eliminación de venas incompetentes. Esta técnica se utiliza con frecuencia para el reflujo de las venas safenas interna y externa, como una alternativa a la extracción. El calor generado por estos catéteres causa una lesión térmica local en la pared de la vena, lo que conduce a la trombosis y a la posterior fibrosis. Con la ablación por radiofrecuencia de la vena safena interna hay un cierre completo en el 85% de los casos después de 2 años con tasas de recanalización alrededor del ≈11%. El tratamiento con láser, ya sea con un diodo de 810 nm, de 940 nm o, más recientemente, de 1470 nm ha dado excelentes resultados, con obliteración de la vena safena en el 93% de los casos a los 2 años y sin casos de trombosis venosa profunda. Tanto la radiofrecuencia como el tratamiento con láser se realizan con anestesia local tumescente para prevenir quemaduras en la piel y reducir el dolor con un retorno más rápido de los pacientes a sus actividades de la vida diaria.
Las nuevas tecnologías de ablación se dirigen a no utilizar la anestesia tumescente para, de este modo, reducir el dolor y las lesiones en los nervios que pueden ocurrir con la energía térmica. El nuevo método de ablación mecánico-químico Clarivein provoca una lesión física asociada a la administración de un agente químico esclerosante para causar la oclusión del vaso. Más recientemente se han introducido terapias con pegamentos biológicos que están dando excelentes resultados para la eliminación del reflujo al ser aplicados a ejes venosos incompetentes como las venas safenas interna y externa.

Terapia endovenosa del sistema profundo

La terapia endovenosa del sistema profundo se ha convertido en una opción de tratamiento cada vez más importante en caso de IVC con el objetivo de restaurar el flujo venoso y aliviar la obstrucción.
Diversas series de pacientes con IVC y obstrucción del flujo han demostrado que la reapertura y la colocación de *stents* en la vena ilíaca dan lugar a una mejoría clínica significativa con un alivio completo

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

del dolor en ≈50% de los casos, la resolución completa de edema en ≈30% de los pacientes y la curación completa de las úlceras en ≈50% de ocasiones.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de la IVC puede considerarse en pacientes refractarios al tratamiento médico y endovenoso para complementar el uso de los sistemas de compresión. Está indicado, fundamentalmente, en pacientes con discapacidad y malestar persistente y con úlceras venosas que no sanan. Las opciones quirúrgicas también pueden ser consideradas en los sujetos que no pueden cumplir con la terapia de compresión o en los que tienen recurrencias de venas varicosas.

Los principios básicos sobre los que se basa este tratamiento son la interrupción de los puntos de reflujo (mediante ligadura-sección de los cayados de vena safena interna o externa y de venas comunicantes insuficientes) y la extirpación de los segmentos venosos insuficientes (safenectomías y flebectomías). Se puede aplicar a todas las clases clínicas de la clasificación CEAP con reflujo de la vena safena interna o externa, o de las venas perforantes. Actualmente son numerosas las guías clínicas que consideran esta modalidad de cirugía obsoleta debido al alto índice de recidivas en el tiempo.

La técnica llamada *cura hemodinámica de la insuficiencia venosa ambulatoria (CHIVA)* es una estrategia quirúrgica aplicable en todas las varices esenciales y basada en el estudio minucioso de la hemodinámica venosa mediante el dúplex. Consiste en desconectar los puntos de reflujo o fuga venosa, eliminar los segmentos venosos insuficientes suprafasciales y preservar las venas perforantes como circuito de reentrada. Los resultados de esta estrategia son comparables a los de la cirugía convencional.

Reconstrucción valvular

La lesión o disfunción de las válvulas venosas puede contribuir al desarrollo y a la progresión de la IVC. La reconstrucción de las válvulas de las venas profundas se ha realizado selectivamente en casos de IVC avanzada con úlceras recurrentes y síntomas incapacitantes.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. Circulation 2014;130:333-46.

Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, Gloviczki ML, et al.; Society for Vascular Surgery, American Venous Forum. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. J Vasc Surg 2011;53(5 Suppl):2S-48S.

Noel AA, Gloviczki P, Cherry KJ Jr, Rooke TW, Stanson AW, Driscoll DJ. Surgical treatment of venous malformations in Klippel-Trenaunay syndrome. J Vasc Surg 2000;32:840-7.

Raju S, Darcey R, Neglen P. Unexpected major role for venous stenting in deep reflux disease. J Vasc Surg 2010;51:401-8.

Rutherford RB, Padberg FT Jr, Comerota AJ, Kistner RL, Meissner MH, Moneta GL. Venous severity scoring: an adjunct to venous outcome assessment. J Vasc Surg 2000;31:1307-12.

TROMBOSIS VENOSA

J. I. Blanes Mompo

CONCEPTO

La trombosis venosa profunda (TVP) es un proceso clínico-patológico que se caracteriza por la formación de un trombo en el interior de una vena del sistema venoso profundo, generalmente de los miembros inferiores. Junto con sus principales complicaciones, embolia pulmonar (EP) y síndrome postrombótico (SPT), constituyen la denominada *enfermedad tromboembólica venosa* (ETV). La ETV no solamente es la causa más frecuente de mortalidad prevenible hospitalaria, sino también de una alta morbilidad a largo plazo. La incidencia de TVP es de unos 2 casos por cada 1000 habitantes/año, mayor en varones que en mujeres y se incrementa 1,9 veces por cada década de edad.

La TVP requiere un diagnóstico preciso no solamente para disminuir la tasa de EP y SPT, sino también para evitar tratamientos anticoagulantes injustificados.

ETIOLOGÍA

La ETV se produce por una combinación de factores de riesgo adquiridos y hereditarios, también conocidos como estados de trombofilia o hipercoagulabilidad.

En general, existe una predisposición individual, sea genética o adquirida, sobre la que actúa un factor desencadenante, generalmente relacionado con la inmovilización. El riesgo puede clasificarse como genético o adquirido. Cuando los defectos genéticos se combinan con uno o más defectos adquiridos, se produce un riesgo que supera el de los efectos separados de un factor simple.

Los factores adquiridos para la ETV son edad avanzada, cáncer y su tratamiento, inmovilización prolongada (ingreso hospitalario, viajes largos en avión —síndrome de la clase turista—, ictus o parálisis), cambios hormonales (embarazo, puerperio, anticonceptivos orales) y otras enfermedades (ETV previa, insuficiencia cardíaca congestiva, infección aguda, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad reumática, síndrome nefrótico, enfermedad arterioesclerótica).

Los factores genéticos pueden dividirse en a) de alto riesgo: déficit de antitrombina III y de proteínas C y S; b) de moderado riesgo: el factor V Leiden, la protrombina 20210A, el grupo sanguíneo 0 y el fibrinógeno 10034T, y c) de bajo riesgo: el fibrinógeno y variantes de los factores XIII y XI.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El trombo venoso está formado por fibrina y células rojas principalmente. Se inicia en forma de agregados plaquetarios y se estabiliza mediante las mallas de fibrina que lo engloban y a la que se añaden leucocitos. Sobre estas mallas se adhieren y activan más plaquetas, que a su vez son rodeadas por una nueva capa de complejos de fibrina; el conjunto adquiere un aspecto estratificado (estrías de Zahn). El crecimiento y la propagación proximal del trombo pueden condicionar la oclusión de la luz venosa, de forma parcial (trombo no oclusivo) o total (trombo oclusivo). Este crecimiento del trombo, cola del trombo o trombo rojo, desarrollado en sentido centrípeto, puede desprenderse parcial o totalmente, enclavarse en las arterias pulmonares y provocar la EP. Una vez establecido el trombo venoso, su evolución está sometida a un proceso dinámico en el que interactúan factores que promueven o mantienen el estímulo trombógeno y aquellos que favorecen su lisis fisiológica (trombólisis endógena). Si no se produce esta lisis fisiológica inicial, el trombo se organiza, con infiltración por histiocitos, fibroblastos y capilares venosos de la pared vascular (neovascularización), con posterior recanalización, grados variables de oclusión de la luz y daño valvular. En la mayoría de los pacientes, la historia natural del trombo se decantará a favor de la recanalización o la lisis, pero la aparición evolutiva de nuevos eventos trombóticos condicionará, en gran medida, el desarrollo de complicaciones tardías.

ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

La etiopatogenia de la TVP depende de tres factores que constituyen la tríada de Virchow (siglo XIX): hipercoagulabilidad, estasis sanguínea y lesión endotelial. Tradicionalmente se pensaba que los tres tenían la misma importancia etiopatogénica, pero actualmente se considera la hipercoagulabilidad como el factor más determinante, seguido de la lesión endotelial y la estasis.

Estasis

Es un factor permisivo más que causal. Las situaciones de inmovilización (intervenciones quirúrgicas, ingresos hospitalarios), factores de riesgo característicos para la aparición de TVP, se acompañan de estasis sanguínea. En presencia de hipercoagulabilidad o lesión endotelial, la estasis hace que la TVP aparezca más frecuentemente. El punto de inicio más frecuente de las TVP son los senos venosos de la pantorrilla, pues en ellos se enlentece el flujo venoso y, además, es una región anatómica inmovilizada en muchas de las situaciones de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

riesgo para la TVP. El enlentecimiento del flujo hace que se prolongue el tiempo de contacto de los diferentes elementos sanguíneos, sobre todo plaquetas activadas y factores de la coagulación, con el endotelio venoso, favoreciendo la trombogénesis.

Lesión endotelial

En condiciones basales, el endotelio aporta un ambiente vasodilatador y fibrinolítico local, lo que mantiene inhibida la coagulación, la activación y la adhesión plaquetaria, la inflamación y la activación leucocitaria.

Cuando se produce una alteración endotelial, aparece una situación protrombótica y proinflamatoria. El factor activador de las plaquetas y la endotelina-1 provocan vasoconstricción, y se facilita la trombosis por la producción del factor de von Willebrand, factor tisular, inhibidor del activador del plasminógeno-1 y factor V activado. Las células endoteliales y las plaquetas activadas suprarregulan las moléculas de adhesión tisular selectinas E y P, promoviendo las interacciones leucocitarias. Todo esto facilita la amplificación inflamatoria del proceso trombótico.

Hipercoagulabilidad

Para definir el estado procoagulante se utiliza el término *hipercoagulabilidad* o *trombofilia.* El sistema de la coagulación funciona a través de la activación en serie de cimógenos de las vías intrínseca y extrínseca, y se genera trombina mediante el complejo protrombinasa. Los sistemas antitrombina y proteína C-trombomodulina son inhibidores primarios de la coagulación, mientras que el sistema fibrinolítico limita el depósito de fibrina.

El déficit congénito o adquirido de los anticoagulantes naturales, su funcionamiento incorrecto o la existencia de factores de la coagulación de difícil desactivación (resistencia congénita a la proteína C activada, factor V de Leiden) constituyen estados latentes de hipercoagulabilidad, al igual que las alteraciones de tipo estructural o cuantitativo de los elementos de la fibrinólisis (alteraciones del plasminógeno, fibrinógeno, t-PA, PAI-1).

La TVP se asocia a hipercoagulabilidad del plasma, y se cree que el proceso se dispara por la expresión de la actividad procoagulante sobre el endotelio, debido a un proceso inflamatorio y/o de estasis. Ni la estasis, ni la lesión endotelial ni la cascada de la coagulación activada por sí solas provocan trombosis. Si la responsable fuera únicamente la hipercoagulabilidad, se produciría una trombosis sistémica difusa, pero las lesiones trombóticas son focales, segmentarias, localizadas en zonas concretas de la anatomía venosa, donde existen estasis y/o lesión endotelial. Esta focalidad lesional se cree debida a unas vías específicas de señalización para el árbol vascular. Parece ser que el endotelio vascular integraría diferentes señales extracelulares y respuestas celulares en diferentes territorios vasculares. El endotelio está expuesto a diversas agresiones medioambientales, como señales extracelulares, intercelulares y fuerzas hemodinámicas. Así, las actividades pro- y anticoagulantes derivadas del endotelio se expresarían de forma diferente según la localización vascular. En estas circunstancias, el fenotipo trombótico local asociado a una pérdida sistémica de la función anticoagulante refleja el papel crítico de estos mecanismos particulares en puntos restringidos del lecho vascular.

La adhesión y activación de los leucocitos y las plaquetas a la pared venosa parece que es la fase inicial del proceso trombótico, a través de un proceso inflamatorio. Los mediadores inflamatorios suprarregulan los factores procoagulantes e infrarregulan los anticoagulantes y la fibrinólisis endógena, mediados por las selectinas y las micropartículas.

CUADRO CLÍNICO

El diagnóstico clínico de la TVP es impreciso y poco fiable. Los pacientes pueden ser asintomáticos o presentar clínica muy limitante. La inespecificidad de la clínica hace que más del 70% de los pacientes con síntomas y signos compatibles con TVP no la tengan y hasta el 50% de los pacientes con TVP no tengan signos ni síntomas claros de ella. Esta variación está condicionada por la localización del trombo y el grado de oclusión. Los trombos no obstructivos pueden permanecer asintomáticos hasta que provocan EP o hasta que ocluyen la vena. Esto es particularmente problemático cuando se afectan las grandes venas, sobre todo las no axiales, como las hipogástricas.

Entre los síntomas típicos de TVP están el dolor o la distensión y el edema. El dolor suele ser el primer síntoma, generalmente espontáneo y con sensación de pesadez o tensión. Suele manifestarse en los trayectos venosos.

Los signos son calor, edema, cambio de coloración cutánea y aumento de la red venosa superficial. El clásico signo de Homans (dolor en la región posterior de la pierna y hueco poplíteo a la dorsiflexión forzada del pie con la rodilla en extensión) solamente aparece en un 33% de los pacientes con TVP y es positivo en el 50% con clínica compatible, pero sin TVP. Puede ser positivo en caso de rotura fibrilar o hematoma subfascial. El edema suele ser blando, aunque existe empastamiento o endurecimiento característico de la masa muscular, sobre todo de los gemelos, debido a edema subfascial. El edema es difícil de evaluar. La mejor forma es la comparación con la extremidad contralateral y la medición objetiva en un mismo punto con cinta métrica. La piel puede tener aspecto tenso y brillante por el edema, y puede presentar cambios de coloración. La aparición de palidez indica espasmo arterial. Puede aparecer eritematosa si predominan signos inflamatorios y cianótica en casos obstructivos (formas isquémicas). La cianosis aumenta con el declive y disminuye con la elevación del miembro. El aumento de la red venosa superficial se desarrolla paulatinamente para facilitar el drenaje venoso, sobre todo en TVP oclusivas.

Existen diferentes formas de presentación de las TVP, que determinarán su historia natural, tasa de recurrencias, aparición de SPT y clínica.

Trombosis venosa profunda aislada de la pantorrilla

Es la de mejor pronóstico. Suele ser asintomática y resolverse en la mayoría de los casos con anticoagulación.

Trombosis venosa profunda poplítea

Al comprometer el drenaje venoso de la pantorrilla, se presenta con clínica aguda intensa de la pierna y tiene una alta tasa de SPT.

Trombosis venosa profunda aislada femoral

Evoluciona bien y tiene poca clínica, sobre todo si afecta su tercio medio y proximal, pues la vena femoral profunda constituye un buen drenaje venoso.

Trombosis venosa profunda iliofemoral

El segmento venoso iliofemoral supone el tracto de salida del sistema venoso de la extremidad inferior, con lo que la clínica será aguda e intensa, con edema de toda la extremidad y tasa de SPT elevada.

En esta localización pueden aparecer las denominadas *formas isquémicas,* que son la flegmasia alba dolorosa y la flegmasia cerúlea dolorosa. En estas, el trombo ocluye totalmente el drenaje venoso, provocando edema masivo del miembro, hipertensión en la red capilar y, ocasionalmente, isquemia y gangrena si no se trata.

En la flegmasia alba dolorosa, la TVP se asocia a espasmo arterial, y la extremidad aparece pálida y dolorosa, con edema importante hasta la raíz del muslo. En la flegmasia cerúlea dolorosa se produce obstrucción de la red capilar, con cianosis y signos claros de isquemia distal. El dolor es intenso y el edema duro, de toda la extremidad. Puede provocar gangrena venosa, con lo que pone en peligro la extremidad.

La mortalidad de las formas isquémicas es muy elevada, del 20%-30%. Ocurren más frecuentemente en el contexto de una enfermedad maligna o de trombocitopenia inducida por heparina (TIH).

Trombosis venosa profunda por compresión venosa ilíaca

La TVP ilíaca izquierda es cinco veces más frecuente que la derecha, debido a la compresión de la vena ilíaca común izquierda por la arteria ilíaca común derecha y la quinta vértebra lumbar. Es el llamado *síndrome de May-Turner* o *síndrome de Cockett.* Aparece sobre todo

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

en mujeres jóvenes o de mediana edad, especialmente tras múltiples embarazos.

Trombosis venosa profunda de las extremidades superiores

Es secundaria a cateterizaciones venosas centrales o por compresión extrínseca en una patología del estrecho torácico superior, tipo costilla cervical o síndrome del escaleno.

La canulación de las venas centrales facilita el desarrollo de TVP, tanto por estasis como por lesión endotelial. Supone aproximadamente el 15% de las TVP.

La TVP de las extremidades superiores por compresión extrínseca, llamada *TVP de esfuerzo* o *síndrome de Paget-Schroetter,* suele afectar a adultos sanos jóvenes que participan en actividades deportivas o cuyas profesiones requieren movimientos repetitivos del brazo. Se produce por traumatismos repetitivos de los componentes musculoesqueléticos del estrecho torácico superior sobre la vena subclavia. No obstante, siempre hay que descartar una patología orgánica del vértice pulmonar (tumor de Pancoast).

Trombosis venosa profunda superficial

Las venas superficiales también pueden sufrir episodios de trombosis venosa. Pueden estar asociados a varices (varicoflebitis), a una cánula venosa superficial o en caso de hipercoagulabilidad en el contexto de una TVP.

La clínica está dominada por el cuadro inflamatorio. Incluye dolor espontáneo y a la palpación y eritema. Suele aparecer un cordón indurado en el trayecto de la vena.

La varicoflebitis se produce por estasis y lesión endotelial, y existe un alto componente inflamatorio en su desarrollo, que evoluciona a un proceso fibrótico y recanalización del segmento venoso en la mayoría de los casos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de la TVP tiene baja sensibilidad y especificidad, lo que obliga a utilizar otras herramientas diagnósticas de mayor fiabilidad. Es muy importante el diagnóstico de sospecha. Debemos valorar los factores de riesgo trombóticos (historia familiar, cáncer, traumatismo, cirugía reciente), las características y evolución del dolor, y la presencia y localización de edema y venas superficiales.

Escala de predicción clínica de Wells

La escala de predicción clínica de Wells aplica una puntuación a diversos signos, síntomas y factores de riesgo de los pacientes, estratificándolos en función de la puntuación final en TVP probable o improbable (tabla 69-2), con una prevalencia en ambos grupos de TVP del 75% y del 3%, respectivamente. En función de esta estratificación, se aplica uno u otro método diagnóstico. Sólo se ha validado en pacientes sintomáticos ambulatorios y no debe utilizarse en pacientes embarazadas, ni en individuos anticoagulados, ni en en aquellos con sospecha de EP ni en personas a las que se las ha amputado una pierna.

Tabla 69-2 Escala de predicción de Wells (probabilidad pretest de TVP)*

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PUNTUACIÓN
Cáncer activo (recibiendo tratamiento para el cáncer en los 6 meses previos o recibiendo actualmente tratamiento paliativo)	1
Parálisis, paresia o inmovilización reciente con yeso en una extremidad inferior	1
Encamamiento reciente ≥ 3 días, o cirugía mayor con anestesia general o regional en las últimas 12 semanas	1
Dolor o hipersensibilidad localizada a lo largo de la distribución del sistema venoso profundo	1
Edema de toda la pierna	1
Edema de la pantorrilla ≥ 3 cm mayor que el de la pantorrilla asintomática (medido 10 cm por debajo del tubérculo tibial)	1
Edema con fóvea limitado a la extremidad sintomática	1
Venas colaterales superficiales (no varicosas)	1
Antecedentes de diagnóstico de TVP confirmada	1
Otras posibilidades diagnósticas al menos tan probables como la de TVP	−2

*Puntuación ≥ 2 = TVP probable; puntuación < 2 = TVP improbable.
TVP: trombosis venosa profunda.
Tomado de Wells et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. Lancet 1995;345:1326-30, con permiso de Elsevier.

Dímero-D

El dímero-D es un producto de degradación de la fibrina que refleja la activación global de la coagulación sanguínea y la fibrinólisis. Para el diagnóstico de TVP es muy sensible (97%) y muy poco específico (35%). Esta inespecificidad viene dada porque existen muchos fenómenos que pueden dar valores elevados de dímero-D, como procesos inflamatorios e infecciosos, embarazo, preeclampsia, cirugía o traumatismo reciente. Los pacientes con TVP improbable (según criterios de Wells) y dímero-D negativo tienen un valor predictivo negativo del 99% para TVP.

Ecografía Doppler

Es el método diagnóstico por imagen de elección para la mayoría de las TVP agudas. Una vena normal es visible, su luz es negra y es fácilmente compresible presionando sobre ella con la sonda ecográfica. El principal criterio diagnóstico ecográfico de TVP en la mayoría de los casos es la incompresibilidad de la vena con la sonda. Otros criterios son la visibilidad del trombo intraluminal, que ocurre en trombos de mayor tiempo de evolución, la dilatación venosa y el aumento de las venas colaterales tributarias. Existen, además, signos Doppler característicos, como la no fasicidad de la onda con los movimientos respiratorios. Tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 98% para TVP proximales a la vena poplítea, y es menos fiable en las TVP de la pantorrilla, y aún menos en las TVP ilíacas aisladas. Además, permite diagnosticar otras patologías que pueden dar una clínica similar, como quiste de Baker, hematomas intramusculares o superficiales, tromboflebitis o abscesos.

Otros métodos diagnósticos

La flebografía con contraste se ha considerado el método de referencia para el diagnóstico de TVP. Requiere la canulación de una vena y la inyección de contraste. El criterio diagnóstico principal es el defecto de relleno de una vena en dos o más proyecciones, o el corte brusco de una vena profunda. Se realiza excepcionalmente, pues los otros métodos dan un diagnóstico fiable y es una exploración no exenta de complicaciones, entre ellas la de poder provocar ella misma una flebitis. La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son técnicas atractivas. Permiten diagnosticar TVP de venas no troncales como las pélvicas, así como detectar patologías asociadas a la TVP. Sin embargo, la radiación y administración de contraste en el caso de la TC y el coste y tiempo de exploración en la RM hacen que sean raramente utilizadas para su diagnóstico.

Algoritmo diagnóstico

En pacientes con TVP improbable y dímero-D negativo, se excluye el diagnóstico de TVP. En pacientes con TVP improbable y dímero-D positivo, debe realizarse una eco-Doppler. En pacientes con TVP probable, debe realizarse una eco-Doppler directamente, pues aun con dímero-D negativo, existen posibilidades de que el paciente presente una TVP. En este último caso, si a pesar de una TVP probable, la eco-Doppler es negativa, se realiza el dímero-D. Si este es negativo, se descarta TVP y, si es positivo, hay que repetir la eco-Doppler o realizar alguno de los otros test diagnósticos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe realizarse con cualquier patología que provoque edema y/o dolor en la extremidad, como procesos infecciosos (celulitis y linfangitis), rotura fibrilar muscular, flebitis y varicoflebitis, edema ortostático de estasis, SPT, procesos articulares, como artritis o esguinces, e incluso enfermedades arteriales de las extremidades. Además, la TVP puede coexistir con todos estos procesos.

PRONÓSTICO

El pronóstico depende de la localización y de la extensión del trombo, de la precocidad en el diagnóstico y la aplicación del tratamiento, y de la patología subyacente responsable de la TVP. Está directamente relacionado con la aparición de complicaciones, precoces (EP) y tardías (recurrencia trombótica, SPT y muerte).

El EP es la complicación más importante, potencialmente letal, de la TVP. La EP aparece en el 15% al 25% de los casos de TVP de las extremidades inferiores, y hasta en el 30%-60% de los pacientes con TVP se pueden detectar defectos de perfusión en la gammagrafía pulmonar, sin repercusión clínica alguna (silente).

Tras un tratamiento anticoagulante efectivo, la recurrencia trombótica precoz, en los primeros 3 meses, es del 3%-6%, y la tardía, 8 años, del 30%. Alrededor del 40% de estos aparecen en la extremidad contralateral, y uno de cada cinco se presenta como EP, la mitad de ellos mortales. Los pacientes con neoplasia maligna y trombofilia tienen un mayor riesgo de recurrencia que aquellos con una TVP secundaria (cirugía, traumatismo o fractura).

El 25% de los pacientes con TVP desarrollan SPT; en el 30% de estos es grave. La elastocompresión precoz disminuye un 50% la incidencia de SPT.

La mortalidad precoz tras TVP es del 5%, y la tardía del 20%, 30% y 40% a 1, 3 y 5 años, respectivamente. El cáncer es la causa más frecuente de muerte post-TVP sin tromboembolia pulmonar, sobre todo en pacientes mayores de 44 años, un 63% anual, comparado con un 12% en pacientes sin cáncer. La duración del riesgo de mortalidad en pacientes con TVP y cáncer persiste al menos 3 años tras el diagnóstico, mientras que la de aquellos con TVP secundaria a circunstancias benignas se equipara con la de la población general a los 6 meses.

TRATAMIENTO

El tratamiento común a todas las TVP es la anticoagulación, que tiene como objetivo frenar la progresión del trombo, y minimizar el riesgo de EP y de recurrencia trombótica precoz y tardía.

Los anticoagulantes más utilizados son la heparina no fraccionada (HNF), las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), producidas por despolimerización de las HNF, y los anticoagulantes orales dicumarínicos (4-hidroxicumarina y acenocumarol).

Aunque sin una indicación aceptada para el tratamiento de las TVP, existen otros nuevos anticoagulantes, como el pentasacárido sintético fondaparinux, inhibidor altamente selectivo del factor Xa, y el dabigatrán, apixabán, edoxabán y rivaroxabán, rápidamente activos, que inhiben directamente el factor Xa.

En general, se recomienda comenzar el tratamiento de una TVP con HBPM mejor que con HNF, y posteriormente dicumarínicos. Se deben solapar ambos tratamientos, heparina y anticoagulantes orales, al menos 5 días, manteniendo la anticoagulación oral con un INR de entre 2 y 3. En pacientes con cáncer, se recomienda no utilizar dicumarínicos, sino tratamiento prolongado con HBPM.

La duración de la anticoagulación depende de la causa de la TVP y del riesgo hemorrágico (cuadro 69-1).

El tratamiento local de las TVP de miembros inferiores incluye la elastocompresión con medias de compresión decreciente de 30 o 40 mm Hg durante 2 años, la deambulación precoz y la elevación de los miembros inferiores durante el reposo.

En situaciones extremas de TVP masivas, y en las formas isquémicas, sobre todo las iliofemorales, dada su mala evolución y pronóstico, puede utilizarse fibrinólisis, o trombectomía mecánica o quirúrgica.

Cuadro 69-1 Duración de la anticoagulación en el tratamiento de la TVP

3 MESES

Primer episodio de TVP secundaria (desencadenada por un factor transitorio)

Primer episodio de TVP idiopática con alto riesgo de hemorragia

TRATAMIENTO PROLONGADO

Primer episodio de TVP idiopática con riesgo bajo o moderado de hemorragia

Primer episodio de TVP en pacientes con síndrome antifosfolipídico, para los homocigotos para el factor V Leiden y para los doblemente heterocigotos para el factor V Leiden y mutación del gen de la trombina

TRATAMIENTO INDEFINIDO

TVP recurrente no explicada

TVP + neoplasia (mientras el cáncer permanezca activo)

TVP: trombosis venosa profunda.

Sin embargo, las complicaciones derivadas de ellas y la alta tasa de recidiva hacen que su utilización sea esporádica, debiendo sopesarse el balance riesgo-beneficio.

Los filtros de cava suponen un obstáculo mecánico al paso de trombos desde las extremidades inferiores al pulmón. En las TVP está indicado solamente en TVP iliofemorales con contraindicación para la anticoagulación.

Las TVP de las extremidades superiores pueden ser tratadas, además de con anticoagulación durante 3 meses, mediante fibrinólisis locorregional intratrombo.

PROFILAXIS

La profilaxis es el punto fundamental de tratamiento, ya que es una enfermedad que podemos evitar en la gran mayoría de las ocasiones.

La profilaxis primaria que evita el desarrollo de una TVP es el tratamiento preferido en pacientes de alto riesgo. Ha demostrado que reduce la mortalidad por EP y por todas las causas. Aproximadamente dos tercios de ETV aparecen en pacientes hospitalizados. Asimismo, es relativamente frecuente en pacientes recientemente hospitalizados y que viven en una residencia. Sin profilaxis, la aparición de ETV es del 10%-20% en pacientes médicos y superior (15%-40%) en pacientes quirúrgicos. Una adecuada profilaxis reduce más de un 50% la incidencia de EP y de TVP.

Por esto, todos los pacientes hospitalizados por causa médica y por causa quirúrgica y los pacientes críticos deben ser sometidos a tromboprofilaxis.

La profilaxis puede ser farmacológica, principalmente mediante HBPM, y/o mecánica mediante elastocompresión, deambulación precoz o compresión neumática intermitente.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Estebanez RV, Veiras del Rio O. Trombosis venosa profunda. AMF 2009; 5:11-20.

Gómez Caravaca J, Mira Sirvent F, Masegosa Medina A. Diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa. En: SEACV, ed. Tratado de la enfermedades vasculares. Barcelona: Viguera Editores; 2006. p. 1031-9.

Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Antithrombotic therapy end prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):7s-47s.

Kesieme E, Kesieme C, Jebbin M, Irekpita E, Dongo A. Deep vein thrombosis: a clinical review. J Blood Med 2011;2:59-69.

Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. N Engl J Med 2003;349:1227-35.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ENFERMEDADES DE LAS GRANDES VENAS

G. Mestres Alomar

La denominación *grandes venas* se reserva para las venas cavas superior e inferior. En este capítulo se revisan las enfermedades que afectan a ambas.

ANOMALÍAS CONGÉNITAS

Las malformaciones congénitas de las venas cavas son relativamente frecuentes y normalmente cursan sin síntomas (síndromes de vena cava superior o inferior), aunque pueden dificultar procedimientos terapéuticos vasculares. Sin embargo, algunas pueden ser responsables de cuadros clínicos graves.

Las más frecuentes son la duplicidad de la vena cava superior, la duplicidad de la vena cava inferior, la vena cava inferior izquierda y la agenesia de vena cava inferior. Raramente se acompañan de una repercusión clínica. Otras alteraciones menos frecuentes son las denominadas *sinequias de Cockett,* localizadas en la región iliocava inferior, la vena cava inferior preureteral, el anillo venoso periureteral, la membrana y las hipoplasias de cava inferior, que predisponen más frecuentemente a la formación de trombosis venosa.

Habitualmente, el diagnóstico es casual en exploraciones diagnósticas o terapéuticas, y su corrección se plantea cuando producen síndromes de vena cava.

SÍNDROME DE LA VENA CAVA SUPERIOR

Concepto

Es el cuadro clínico causado por la obstrucción al drenaje de la vena cava superior, ya sea por su trombosis, su compresión extrínseca o intrínseca, o su malformación.

Etiología

La causa más frecuente de síndrome de vena cava superior es la compresión extrínseca o infiltración por tumores mediastínicos (85%): carcinoma broncogénico, linfoma, carcinoma de mama o metástasis, y raramente tumores cardíacos. Otras causas son la trombosis venosa (habitualmente secundaria al uso de vías venosas centrales o marcapasos y raramente como progresión de una trombosis venosa de extremidad superior), compresión extrínseca benigna (bocio endotorácico, aneurisma de aorta torácica, mediastinitis, fibrosis mediastínica, pericarditis constrictiva, enfermedad de Behçet) o traumatismos.

Cuadro clínico

Estos pacientes presentan clínica relacionada con las alteraciones hemodinámicas (edema facial y de brazos, dilatación venosa yugular y pectoral), respiratorias (disnea, tos, ronquera) y neurológicas (síncopes, cefalea, mareo). La embolia pulmonar a partir de una trombosis de vena cava superior es excepcional. La clínica será más florida si la oclusión se localiza por debajo del origen de la vena ácigos.

Diagnóstico

Esta entidad nosológica puede sospecharse a partir de una correcta anamnesis y exploración clínica. Para un diagnóstico de confirmación, destacan las exploraciones complementarias siguientes: flebografía, TC y RM. La flebografía es la prueba por excelencia, permite localizar y describir la obstrucción y la circulación colateral, y puede permitir un abordaje terapéutico endovascular en el mismo acto; sin embargo, no informa de las estructuras extraluminales, por lo que no es útil para el estudio etiológico. La TC, sin embargo, permite, además de diagnosticar la oclusión venosa, observar los tejidos y las estructuras vecinos, e identificar la causa de la oclusión o compresión venosa; por ello, es la prueba de elección en el estudio diagnóstico del síndrome de cava superior. La RM no aporta más información que la TC.

La eco-Doppler no permite visualizar correctamente las venas intratorácicas y sólo ofrece signos indirectos de oclusión de cava, y otros procedimientos diagnósticos agresivos, como la broncoscopia, la mediastinoscopia o la esofagoscopia, están inicialmente contraindicados por el riesgo de hemorragia debido a la presencia de abundante circulación colateral.

Tratamiento

En casos de clínica leve y tumores no resecables o patología benigna no quirúrgica, se aconseja un tratamiento conservador (elevar la cabecera de la cama, medicación diurética y anticoagulación en casos agudos). Los tumores mediastínicos pueden disminuir de tamaño con quimio- y radioterapia, y mejorar el síndrome de vena cava. Sin embargo, en casos de clínica grave o invalidante, se planteará una revascularización de la vena cava.

En aquellas causas tratables que requieran una reparación quirúrgica (p. ej., patología tumoral o de aorta candidata a reparación quirúrgica) sin afectación de la pared venosa, esta cirugía puede ser suficiente como para restablecer el flujo venoso. En casos de afectación mural tumoral de la misma o estenosis residual, se puede requerir una resección de cava y reconstrucción en el mismo acto quirúrgico (mediante plastia o derivación).

Sin embargo, la forma más habitual de tratar el síndrome de cava superior es mediante técnicas endoluminales (angioplastia y colocación de endoprótesis vasculares o *stents*), dado que ofrecen buenos resultados y mucha menor comorbilidad que la cirugía abierta (fig. 69-2). Si bien presentan elevadas tasas de reestenosis de los *stents,* se aconsejan angioplastias repetidas y anticoagulación de larga duración para mantenerlos permeables. En trombosis agudas de cava, se puede usar tratamiento fibrinolítico inicial, seguido del tratamiento endovascular habitual.

El pronóstico vital es el de la enfermedad causante de la clínica y, en caso de patología tumoral, es poco esperanzador (incluso con tratamiento quirúrgico, la supervivencia se sitúa en alrededor del 10% a los 2,5 años de seguimiento).

SÍNDROME DE LA VENA CAVA INFERIOR

Concepto

Con este nombre se designa al cuadro clínico causado por la obstrucción al drenaje de la vena cava inferior.

Etiología

A diferencia de la cava superior, la causa más frecuente de síndrome de vena cava inferior es la progresión de una trombosis venosa profunda desde el área iliofemoral. Menos frecuentes son los procesos proliferativos de la vecindad que invaden la cava (el más frecuente es el tumor de células renales, que se propaga por vía intraluminal desde la vena renal), y es excepcional que el cuadro se deba a un tumor primitivo del vaso (leiomiosarcoma). Entre las causas no tumorales cabe citar causas congénitas, fibrosis retroperitoneal, enfermedad de Weber-Christian, traumatismos, procesos sépticos, aneurisma de aorta abdominal o procedimientos terapéuticos (trombosis de filtros de cava o la interrupción profiláctica de la vena cava inferior).

Cuadro clínico

Depende de la causa, el grado y nivel de obstrucción y el desarrollo de circulación colateral. Las manifestaciones más frecuentes son edema bilateral de las extremidades inferiores, edema de los genitales externos y presencia de una dilatación de la red venosa en la pared del abdomen. La oclusión de la vena renal puede ocasionar proteinuria e insuficiencia renal (sobre todo si es bilateral). La obstrucción suprahepática origina un síndrome de Budd-Chiari. En fases más crónicas o de secuela se desarrolla una semiología de insuficiencia venosa de extremidades inferiores o síndrome postrombótico (v. Insuficiencia venosa crónica). Al contrario de lo que sucede en la vena cava superior, las embolias pulmonares son relativamente frecuentes.

Diagnóstico

La sospecha diagnóstica parte de la anamnesis y la exploración física. La existencia de una trombosis venosa profunda previa de la extremidad inferior o la sospecha de una tumoración abdominal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Figura 69-2 Paciente afecto de un tumor pulmonar *(flecha)* con oclusión de la vena cava superior *(asterisco)*, visualizado mediante angio-TC **(A)** y flebografía *(flecha)* **(B),** que fue tratado mediante colocación de un *stent* en la vena cava superior *(flechas)* **(C).**

son antecedentes que han de tenerse en cuenta. La confirmación diagnóstica puede realizarse mediante eco-Doppler, habitualmente utilizada en el diagnóstico de trombosis venosas de los miembros inferiores y que es suficiente en la mayoría de casos. La TC y la RM, además de confirmar el diagnóstico, pueden ayudar en el diagnóstico de otras causas subyacentes distintas a la progresión de una trombosis venosa de miembros inferiores, en caso de sospecha diagnóstica (fig. 69-3). La iliocavografía, si bien no informa de patología extraluminal, puede informar con mayor precisión del grado y del nivel de oclusión, ayudar a plantear un tratamiento quirúrgico o incluso permitir un abordaje terapéutico endovascular en el mismo acto; sin embargo, al ser una prueba invasiva, se reserva para casos seleccionados.

Estas técnicas diagnósticas frecuentemente no permiten distinguir si lo que ocupa la luz es un trombo o un tumor. Esta situación supone un problema para plantear correctamente la terapéutica. La gammagrafía con plaquetas marcadas o con anticuerpos monoclonales (AcMo) antiplaquetas ayuda a aclarar algunos casos dudosos.

Tratamiento

En casos sin patología concomitante que requiera cirugía (habitualmente trombosis de cava por progresión de trombosis venosa de miembros inferiores, la causa más frecuente de este síndrome), se aconseja el mismo tratamiento que el aplicado para la trombosis venosa de miembros inferiores: anticoagulación y medias de compresión elástica, sobre todo si la clínica es leve o moderada. En casos de clínica grave o invalidante, el uso de fibrinolíticos (si se utilizan de forma precoz para repermeabilizar la vena, y con filtros de vena cava para evitar embolias pulmonares durante el procedimiento) y la angioplastia y el *stent* venoso se han demostrado eficaces para mejorar la clínica en casos seleccionados. Sin embargo, presentan elevadas tasas de reestenosis y trombosis del *stent* durante el seguimiento, por lo que se recomienda anticoagulación de larga duración.

Los tumores asociados al síndrome de cava inferior que requieren cirugía tienen mejor pronóstico que los que afectan a la cava superior. En estos casos, la extirpación quirúrgica de la neoplasia se asociará a la reconstrucción de la vena cava si esta se encuentra invadida. Cuando se trata de procesos proliferativos irresecables, el tratamiento anticoagulante suele ser suficiente; sin embargo, en casos con clínica grave, las técnicas endoluminales (angioplastia y *stent*) pueden ofrecer una alternativa de tipo paliativo aunque con baja permeabilidad.

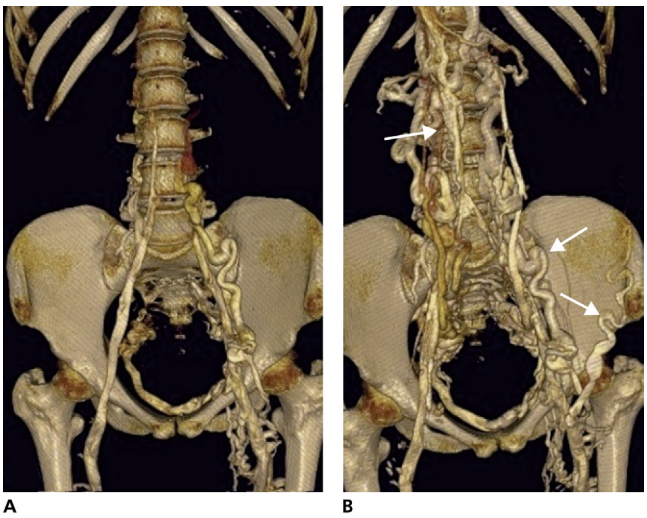


Figura 69-3 Paciente afecto de una trombosis de vena cava inferior antigua, secundaria a una trombofilia. En la fase precoz de angio-TC con inyección de contraste en las venas de las extremidades inferiores, se observan la permeabilidad de las venas femorales e ilíacas y la oclusión de la cava inferior **(A);** en las fases tardías de la misma exploración, se observa una abundante circulación colateral abdominal *(flechas)* **(B).**

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Alimi YS, Gloviczki P, Vrtiska TJ, Pairolero PC, Canton LG, Bower TC, et al. Reconstruction of the superior vena cava: benefits of postoperative surveillance and secondary endovascular interventions. J Vasc Surg 1998;27:287-99.

Cheng S. Superior vena cava syndrome: a contemporary review of a historic disease. Cardiol Rev 2009;17:16-23.

Garg N, Gloviczki P, Karimi KM, Duncan AA, Bjarnason H, Kalra M, et al. Factors affecting outcome of open and hybrid reconstructions for nonmalignant obstruction of iliofemoral veins and inferior vena cava. J Vasc Surg 2011;53:383-93.

Lauten A, Strauch J, Jung C, Goebel B, Krizanic F, Baer FM. Endovascular treatment of superior vena cava syndrome by percutaneous venoplasty. Heart Lung Circ 2010;19:681-3.

Yu JB, Wilson LD, Detterbeck FC. Superior vena cava syndrome–a proposed classification system and algorithm for management. J Thorac Oncol 2008;3:811-4.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

LINFEDEMA

F. S. Lozano Sánchez

CONCEPTO

El linfedema es un edema debido a insuficiencia del drenaje linfático locorregional. El resultado es un incremento del volumen intersticial por acúmulo de linfa (líquido rico en proteínas) en los tejidos blandos (extraaponeuróticos).

El sistema linfático mantiene su suficiencia siempre que la capacidad de transporte sea mayor que la carga linfática. Cuando la carga linfática supera la capacidad máxima de drenaje se produce insuficiencia dinámica. La insuficiencia mecánica tiene lugar cuando el sistema no es capaz de reabsorber y evacuar las proteínas del intersticio por una alteración de la capacidad de transporte.

Aunque puede aparecer en diversas zonas (cara, tronco y genitales), su principal localización es en las extremidades. Es más frecuente en la extremidad inferior (80%). La localización más habitual es la distal. A diferencia de los edemas de otra etiología, el *linfedema no muestra fóvea a la presión.*

En España no es muy frecuente. Sin embargo, en ciertas partes del mundo existen millones de pacientes afectados de linfedema-elefantiasis, casi siempre secundario a infecciones o parasitosis.

CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA

Existen varias clasificaciones. Desde un punto de vista etiológico, los linfedemas se clasifican en primarios, esenciales o idiopáticos (causa desconocida) y secundarios (causa conocida); los últimos son mucho más frecuentes. En ambos grupos existen situaciones benignas y malignas (cuadro 69-2).

La *enfermedad de Milroy* (linfedema hereditario congénito) se transmite como carácter autosómico dominante. A veces se asocia con la linfangiectasia intestinal y colestasis. En su origen parecen intervenir las mutaciones del gen *VEGFR-3 (vascular endothelial growth factor receptor-3).* La *enfermedad de Meige* también se transmite como trastorno autosómico dominante y puede asociarse con otras anomalías como distiquiasis (una segunda fila parcial o completa de pestañas). Es probable que, en su origen, intervengan mutaciones del gen *FOXC2.* En estos linfedemas primarios existen diversos trastornos por malformación de los linfáticos (aplasia, hiperplasia, etc.); por el contrario, los linfedemas secundarios se deben a numerosas situaciones clínicas que inducen obliteración o exéresis de los linfáticos. Nos ocuparemos en especial de las tres formas más importantes.

Cuadro 69-2 Clasificación de los linfedemas*

LINFEDEMAS PRIMARIOS
Congénitos (presentación menor a 1 año)
- Simple
- Hereditario o familiar (enfermedad de Milroy)

Precoz (durante la pubertad): síndrome de Meige
Tardío (pasados los 35 años)
Síndromes por malformación
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Noonan
- Síndrome de las uñas amarillas

LINFEDEMAS SECUNDARIOS
Infecciosas: erisipela, linfangitis, adenitis
Neoplásicas
Traumatismos
Cirugía: exéresis de linfáticos con criterio oncológico o yatrógeno
Radioterapia (terapéutica o yatrógena)
Inflamatorias: sarcoidosis, fibrosis retroperitoneal
Síndrome postrombótico
Parasitarias: filariasis
Otros

*Clasificación de Allen modificada.

Linfedema posmastectomía

El linfedema es una complicación frecuente después de mastectomía por cáncer de mama. Es el ejemplo más demostrativo de linfedema secundario a una actuación quirúrgica (linfadenectomía axilar). Las actuales técnicas quirúrgicas sobre la mama disminuyen notablemente la frecuencia de linfedema. Su aparición provoca una notable deformación del miembro superior, con dolor, limitación funcional y alteración psíquica y de la calidad de vida. Otras intervenciones que resecan ganglios de la región pélvica o inguinal son causas de linfedema secundario en la extremidad inferior.

Linfedema posradioterapia

La radioterapia sobre una mama previamente amputada impide la regeneración de canales linfáticos y puede afectar a la circulación linfática colateral debido a la fibrosis tisular que produce. Ello incrementa el riesgo, y la proporción, de linfedema en el brazo. Al igual que han mejorado las técnicas quirúrgicas sobre la mama (tumorectomía, segmentectomía, etc.), también lo han hecho las técnicas de radioterapia. Ambas mejoras y la inclusión de la quimioterapia han reducido sustancialmente el número de linfedemas intensos de las extremidades superiores por estas causas. En las circunstancias descritas es muy importante la prevención, mediante sencillos ejercicios y recomendaciones postoperatorias.

Linfedema filariásico

En países tropicales es frecuente la parasitación por filarias (p. ej., *Wüchereria bancrofti*). Estas anidan en las vías linfáticas y durante la noche vierten sus microfilarias a la sangre. Dicha parasitación produce fibrosis, obstrucción y bloqueo regional linfático. La enfermedad evoluciona con brotes agudos (fiebre, linfangitis y adenitis). Al final, la situación conduce a elefantiasis monstruosas. La localización más frecuente es la pierna y el pie (respeta la planta), pero también la mama o el escroto. Existe tratamiento antiparasitario en fases tempranas. En situaciones evolucionadas se puede indicar cirugía.

CUADRO CLÍNICO

El proceso se manifiesta por una pesadez de la extremidad, debida a un edema pálido (no inflamatorio), de consistencia elástica-dura *(sin fóvea a la presión digital),* que respeta la planta del pie. Suele ser progresivo e irreversible. Es asimétrico, difuso (proximal, distal o en la totalidad de la extremidad) y no cede con el decúbito. No tiene tendencia a la ulceración. No es posible pellizcar los tejidos en la base dorsal de los dedos del pie *(signo de Kaposi-Stemmer).*

Evolución

El linfedema es una enfermedad crónica y evolutiva (estadios 0-III). Después de una fase subclínica de meses o años (estadio 0) aparece un edema inicialmente elástico (que cede algo al decúbito) (estadio I), pero si el tratamiento no es eficaz, este comienza a fibrosarse (fibredema) y el edema pasa a ser duro (e irreversible) (estadio II). Finalmente, el edema complicado con cambios en la piel (verrugosis linfostásica) y linfangitis intercurrentes finaliza en elefantiasis (estadio III).

Fibredema

El fibredema, o fibroedema, es la fibrosis del tejido celular subcutáneo, consecutiva a episodios repetidos de celulitis y linfangitis en una extremidad afectada por linfedema. Supone la evolución natural de un linfedema no controlado.

Elefantiasis

Es la evolución final de un linfedema. En ella, la piel y el tejido celular subcutáneo están muy fibrosados y el edema es irreversible. La extremidad presenta tres características: proporciones elefantinas (gigantescas), dificultad para la movilización de la extremidad y trastornos tróficos de la piel. La elefantiasis no es una entidad nosológica, sino la consecuencia evolutiva y desafortunada de un linfedema.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Complicaciones

Cabe distinguir los tres grupos siguientes:

1. *Infecciones.* Debido a la riqueza proteica del líquido intersticial, es fácil que se produzcan complicaciones infecciosas de tipo linfangitis, erisipela, hipodermitis, celulitis y micosis, que deberían evitarse en lo posible, puesto que contribuyen a una mayor obstrucción de los vasos linfáticos y a su evolución desfavorable hacia fibredema y elefantiasis.
2. *Elefantiasis.* En realidad se trata del tercer estadio evolutivo del linfedema, consistente en una notable deformación de la extremidad. La piel adquiere un aspecto duro y verrugoso, similar a la de los paquidermos. Con ello se produce no sólo una notable limitación física, sino también un impacto desfavorable sobre el estado psíquico del enfermo.
3. *Degeneración tumoral.* En enfermos portadores de un linfedema masivo y muy prolongado puede surgir una rara complicación neoplásica, el llamado *linfangiosarcoma.* En caso de su aparición tras la mastectomía ha recibido el nombre de *síndrome de Stewart-Treves,* pero también se observa en el linfedema filariásico.

DIAGNÓSTICO

Es esencialmente clínico. La anamnesis y la exploración física son determinantes. Entre las exploraciones complementarias cabe citar las que se describen a continuación.

Linfografía directa

Permite realizar el estudio morfológico de los linfáticos. Exige el aislamiento quirúrgico de un linfático, su cateterización e inyección del contraste. Su práctica puede ocasionar complicaciones (embolia lipídica, hipersensibilidad al contraste, linfangitis y adenitis, extravasación del contraste, etc.). Estos inconvenientes limitan la técnica a indicaciones muy selectivas.

Linfografía indirecta

Estudia el drenaje espontáneo (estudio funcional más que morfológico) de una sustancia inerte inyectada en la dermis o la hipodermis.

Azul patente (patent blue)

Es la más simple y antigua de las linfografías indirectas. Se inyecta azul de Evans en la dermis de la región en estudio (generalmente, el primer espacio interdigital). Un examen normal muestra rápidamente un canalículo linfático. No obstante, la técnica presenta falsos positivos y negativos. Puede presentar efectos secundarios (alergia al colorante). Esta prueba se realiza antes de la linfografía directa para descubrir el linfático que se debe canular. Las ventajas de la linfoescintigrafía han relegado a las linfografías directas e indirectas a un segundo plano.

Microlinfangiografía de fluorescencia

Consiste en la inyección de isotiocianato de fluoresceína en la dermis y su observación bajo microscopio de fluorescencia, idealmente con un registro videográfico. Ello permite observar la difusión del marcador en el inicio de los vasos linfáticos. Es más útil para la investigación que para la clínica.

Linfografía indirecta con productos de contraste

Se usa contraste yodado soluble en agua, que se inyecta en la dermis con la ayuda de una jeringa eléctrica.

Linfoescintigrafía

Se inyectan en la dermis o hipodermis partículas inertes marcadas con un isótopo radiactivo (^{99m}Tc). Es la prueba de primera elección, por su tolerancia y por la buena información funcional sin los inconvenientes de la linfografía directa.

Ecografía Doppler

Permite valorar la participación del sistema venoso en el edema y conocer el estado de la dermis y otros tejidos.

Tomografía computarizada y resonancia magnética

Permiten estudiar modificaciones tisulares (fibrosis o engrosamientos). Su mayor utilidad se da en las regiones axilar, inguinal y abdominal. La RM también es útil para visualizar vasos linfáticos dilatados (fig. 69-4).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen numerosas causas sistémicas y locales (cuadro 69-3) que obligan al diagnóstico diferencial de un edema. El dato fundamental para distinguir un edema de origen sistémico y el linfedema es la presencia del signo de la fóvea en el primero y la ausencia en el segundo. A veces es difícil distinguir entre el linfedema y el *flebedema* (edema de origen venoso), pues ambos pueden coexistir *(linfoflebedema)*. Por el término *lipedema* se designan las adiposidades localizadas, pero no se trata de un auténtico edema, ya que no contiene líquido intersticial, sino grasa.

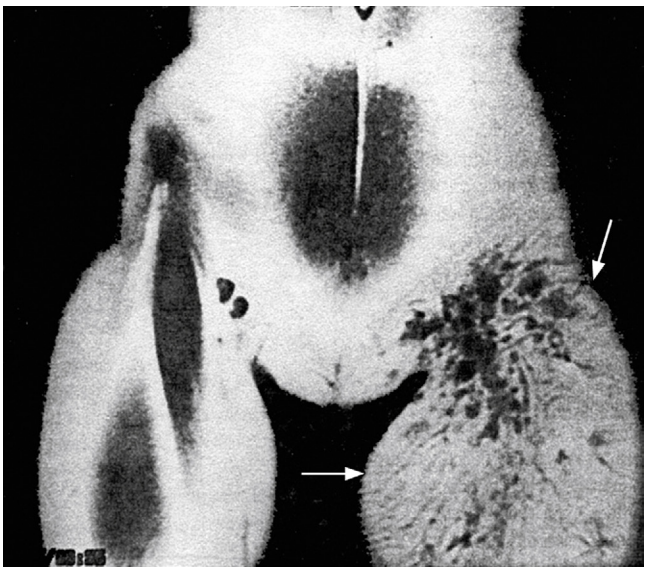


Figura 69-4 RM de un linfedema de la extremidad inferior izquierda *(flechas).*

Cuadro 69-3 Clasificación de los edemas

EDEMAS SISTÉMICOS

Cardíacos: insuficiencia cardíaca de débito cardíaco elevado (tirotoxicosis, anemia, fístulas arteriovenosas) o bajo débito (insuficiencia cardíaca global, insuficiencia cardíaca derecha, pericarditis, embolia pulmonar, broncopatías)
Renales: síndrome nefrótico, síndrome nefrítico, insuficiencia renal
Hepáticos: cirrosis, hipertensión portal sin cirrosis, insuficiencia hepática
Hormonales: hipertiroidismo, hipercortisolismo
Digestivos: malnutrición, malabsorción
Medicamentosos: que aumentan la permeabilidad capilar (p. ej., antagonistas del calcio), retienen (p. ej., AINE) o aportan sodio (p. ej., penicilinas)
Ginecológico: embarazo, toxemia gravídica, síndrome premenstrual
Capilar: edema cíclico idiopático

EDEMAS LOCORREGIONALES

Traumáticos
Infecciosos
Alérgicos
Tumorales
Adiposis localizada («lipedema»)
Venosos: trombosis venosa profunda, síndrome postrombótico, insuficiencia venosa primitiva, compresión extrínseca, fístulas arteriovenosas
Arteriales: posrevascularización y síndrome compartimental
Mecánicos: quiste de Baker, en profesionales por vibración
Edemas fácticos: torniquete

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TRATAMIENTO

Los objetivos terapéuticos son disminuir el edema, evitar recidivas y secuelas, así como mejorar la calidad de vida. El tratamiento del linfedema es multidisciplinario y la cirugía se reserva para casos seleccionados.

Tratamiento conservador

Es el tratamiento de elección. El masaje linfático, la presoterapia y las medidas de compresión (aplicables por este orden) actúan directamente sobre la motilidad y la permeabilidad del linfático. Por el contrario, los linfofármacos ejercen su función de forma indirecta sobre la formación de la linfa. El resto de las medidas conservadoras, aunque importantes, son coadyuvantes. Una correcta información o la psicoterapia adquieren gran relevancia.

La base del tratamiento conservador del linfedema se centra en la denominada *terapia descongestiva compleja* (TDC), que consiste en la asociación de drenaje linfático manual, medidas compresivas, ejercicios y cuidados de la piel.

Masaje linfático

Es el componente central de la terapia descongestiva y tiene como objetivo obtener una hipertrofia de los vasos linfáticos indemnes, para que suplan a los lesionados. El fluido del edema es desplazado desde las regiones de mayor a las de menor edema. Se realiza mediante técnicas especializadas (Földi) por profesionales expertos y entrenados. Aplicado correctamente es uno de los métodos más eficaces para reducir el linfedema. Está contraindicado en situaciones de erisipela o linfangitis.

Presoterapia

Los aparatos de compresión secuencial (de periferia al centro) son preferibles a los de compresión uniforme intermitente. No es aconsejable su aplicación exclusiva para descongestionar un linfedema. La actuación inicial debe ser el masaje linfático. Se recurre a presoterapia y contención elástica para reforzar y mantener el drenaje efectuado previamente.

Medidas compresivas

Consisten en vendajes compresivos fuertes, aplicados desde la raíz de los dedos hasta el muslo o la axila. Son de elección los llamados *vendajes multicapas,* aplicados después de las sesiones de drenaje linfático. En ocasiones es necesario el vendaje aislado de cada uno de los dedos. Si se emplean medias o guantes elásticos, serán de alta compresión (entre 20 y 60 mm Hg).

Fármacos

Los diuréticos están desaconsejados. Las benzopironas tienen una efectividad no contrastada, aunque se les atribuye cierta eficacia. Los antibióticos (p. ej., penicilina) están indicados en episodios bacterianos (linfangitis, celulitis, erisipela) y micóticos (p. ej., fluconazol).

Tratamiento postural

Siempre que sea posible, es importante mantener elevada la extremidad linfedematosa. Es muy eficaz en los períodos iniciales del linfedema (antes de la fibrosis).

Ejercicios gimnásticos

Están encaminados a la movilización de las articulaciones y al fortalecimiento muscular. Existen tablas gimnásticas que deben ser controladas por especialistas. La deambulación, la natación y la bicicleta, todas de forma moderada, también son de utilidad.

Medidas higiénico-dietéticas

Son más que recomendables la extrema higiene y los cuidados de la piel, así como la evitación de ropas que compriman y de traumatismos y heridas (que son focos de linfangitis). No se usarán cosméticos irritantes. Se debe controlar o reducir el peso corporal y se evitará la sal. La sauna, por lo general, está contraindicada. Se debe evitar el sol o el calor directo. No se administrarán inyecciones en la extremidad afectada y se evitará la toma de presión arterial en la misma.

Tratamiento quirúrgico

El linfedema que afecta a las extremidades raramente es tributario de cirugía; no así el que afecta a los genitales, donde la cirugía de resección está indicada. Sólo aquellos pacientes que no responden al tratamiento conservador (10%) pueden considerarse posibles candidatos al tratamiento quirúrgico, en especial en los linfedemas secundarios.

Las opciones quirúrgicas disponibles se dividen en: a) técnicas de resección de los tejidos; su inconveniente es que son muy invasivas y producen la desfiguración de la extremidad; b) técnicas microquirúrgicas (derivaciones linfático-venosas, reconstrucciones linfáticas, etc.), que son mucho menos invasivas y eficaces en la reducción de volumen del exceso de extremidad; presentan el inconveniente de que se realizan únicamente en centros especializados, y c) lipectomía (liposucción); es un procedimiento mínimamente invasivo que también tiene su indicación y utilidad.

Debe recordarse que es muy importante emplear secuencial y concomitantemente todos los métodos de tratamiento conservador, y que se deben mantener después de un tratamiento quirúrgico satisfactorio.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Badger C, Preston N, Seers K, Mortimer P. Physical therapies for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. Cochrane Database Syst Rev 2004; 4:CD003141.

Granzow JW, Soderberg JM, Kaji AH, Dauphine C. Review of current surgical treatments for lymphedema. Ann Surg Oncol 2014;21:1195-201.

International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. Lymphology 2013;46:1-11.

Lee BB, Andrade M, Bergan J, Boccardo F, Campisi C, Damstra R, et al. Diagnosis and treatment of primary lymphedema. Consensus Document of The International Union of Phebology (IUP)-2009. Int Angiol 2010;29:454-70.

Lozano Sánchez F. Patología vascular linfática: linfedema. En: Lozano Sánchez F, ed. Cuadernos de Angiología y Cirugía Vascular, Vol. 4. Madrid: Arán Editores; 2006. p. 116-41.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

SECCIÓN IV

MALFORMACIONES VASCULARES Y TUMORES VASCULARES

Capítulo 70

R. M.ª Moreno Carriles

MALFORMACIONES VASCULARES

CONCEPTO

Las malformaciones vasculares congénitas (MVC) son lesiones producidas durante el proceso embrionario y se caracterizan por un gran polimorfismo estructural y clínico. Pueden afectar a uno o a varios sistemas circulatorios (arterial, venoso y linfático). Están presentes desde el nacimiento, aunque su reconocimiento puede ser más claro con el paso del tiempo y nunca involucionan.

EMBRIOLOGÍA

El sistema vascular se desarrolla desde la tercera semana con el fin de aportar oxígeno y nutrientes al organismo, así como de recoger sustancias de desecho.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

En el desarrollo del sistema vascular periférico se reconocen tres estadios: a) fase de red capilar indiferenciada; b) fase retiforme, de reabsorción parcial y coalescencia, en la que se van definiendo las aferencias arteriales y las eferencias venosas, y c) estadio de madurez con diferenciación definitiva, arterial, venosa y capilar.

Dependiendo del momento y de la fase en la que actúe una posible causa desencadenante se producirán diferentes tipos de malformaciones y un gran polimorfismo anatomoclínico. Esto justifica que a menudo la distinción entre las malformaciones y los tumores vasculares, como el hemangioma neonatal, no sea fácil.

Las denominadas *lesiones extratronculares,* obedecen a anomalías que se producen en la fase reticular, con características de células mesodérmicas (angioblastos), lo que les confiere un modo de comportamiento infiltrativo sobre las estructuras adyacentes, y con capacidad de proliferar cuando se someten a estímulos internos (cambios hormonales por menarquia o embarazo) y externos (traumatismos) y también tienen capacidad de recurrencia.

Las lesiones tronculares producidas en una fase posterior, de diferenciación completa, no comparten las características de las células mesenquimatosas. Tienen menos potencial de crecimiento y, por tanto, menos riesgo de recurrencia, pero se suelen asociar a importantes consecuencias hemodinámicas y aparecen en diferentes modalidades, desde las más inmaduras (hipoplasia, aplasia) hasta las más desarrolladas (hiperplasia).

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Actualmente, se han identificado una serie de factores, como anomalías genéticas y cromosómicas, a su vez generadas por la edad de la madre o por toxicidad química durante el primer trimestre del embarazo; infecciones (p. ej., rubéola, citomegalovirus, toxoplasmosis y herpes virus); uso de fármacos (p. ej., talidomida, ciclofosfamida, quinina, cortisona) y enfermedades maternas (p. ej., enfermedades tiroideas, diabetes mellitus). Según el estadio en el que se produzca la alteración, podrán aparecer lesiones diversas.

CLASIFICACIÓN

Dada la gran variabilidad clínica de estas entidades, es de gran utilidad el empleo de una clasificación para su correcta identificación. La clasificación de Hamburgo, basada en un consenso de 1988 de la *International Society for the Study of Vascular Anomalies* (ISSVA), es la más empleada y ha sido revisada posteriormente (cuadro 70-1) y completada con subtipos embriológicos.

Incluye las malformaciones según la forma anatómica predominante: arterial, venosa, linfática, fístulas arteriovenosas, formas combinadas y capilares. Las más frecuentes son las venosas; las más graves, las arteriovenosas. En estas últimas se deben diferenciar los casos clínicamente hipoactivos (microcomunicaciones), de «bajo flujo», generalmente bien tolerados, de los activos (macrocomunicaciones), de «alto flujo», en los que el tamaño de la comunicación o su excesivo número en una determinada zona corporal condicionan la repercusión regional o general responsable de su ulterior curso evolutivo y el tipo de tratamiento que deberá emplearse.

FISIOPATOLOGÍA

En términos fisiopatológicos, las MVC son susceptibles de provocar efectos mecánicos en las estructuras vecinas o bien efectos hemodinámicos dependiendo del tipo o subtipo al que pertenecen.

Las lesiones de origen en fase extratroncular tienen un efecto mecánico de escasa importancia inicial, que se agrava si se produce un crecimiento significativo con la consiguiente compresión de estructuras adyacentes; dependiendo de su variada localización pueden comprometer funciones como la respiración, la deglución o la audición y convertirse incluso en lesiones capaces de generar compromiso vital si alteran la vía aérea. Sus efectos hemodinámicos suelen ser de mayor importancia cuando son de alto flujo.

Las lesiones tronculares implican, fundamentalmente, un impacto hemodinámico cuyo carácter es muy variable según su naturaleza, desde un linfedema o un edema venoso por aplasia o hipoplasia venosa hasta una sobrecarga por fístula arteriovenosa (con sobrecarga cardíaca) o bien efecto de robo sanguíneo arterial e hipertensión venosa por sobrecarga.

En ocasiones existen consecuencias en los tejidos u órganos afectos. Las MVC de localización intraósea pueden generar un crecimiento óseo anómalo y, en última instancia, alteraciones de la marcha por dismetrías. Estas se producen por el crecimiento asimétrico y el impacto que provoca la diferente longitud entre las extremidades. La localización gastrointestinal, pulmonar o urológica puede generar manifestaciones específicas muy variadas.

Cuadro 70-1 Clasificación de Hamburgo

MALFORMACIONES

Tipos de malformaciones vasculares congénitas

Predominantemente arteriales (MA)
Predominantemente venosas (MV)
Predominantemente con defectos de tipo *shunt* AV (MAV)
Predominantemente linfáticas (ML)
Defectos vasculares combinados (MHL)
Predominantemente capilares (MC)

Subtipos embriológicos de las malformaciones vasculares congénitas

Formas extratronculares
  Infiltrantes difusas
  Limitadas, localizadas
Formas tronculares
  Estenosis u oclusión
    Hipoplasia, aplasia, hiperplasia
    Membranas
  Dilatación
    Localizada (aneurisma)
    Difusa (ectasia)

TUMORES

Hemangiomas
Hemangioendotelioma kaposiforme
Angioma en penacho
Hemangiopericitoma
Hemangioendotelioma de células fusiformes
Glomangiomas
Granuloma piogénico
Sarcoma de Kaposi
Angiosarcoma

MA: malformación arterial; MAV: malformación arteriovenosa; MC: malformación capilar; MHL: malformación hemolinfática; ML: malformación linfática; MV: malformación venosa. Modificado de la *International Society for the Study of Vascular Anomalies* (ISSVA) sobre el consenso de 1988.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas, habida cuenta de la génesis y la fisiopatología de todas estas lesiones, son muy diversas, ya que la posible afectación arterial, venosa, linfática de la fístula arteriovenosa o capilar y, a su vez, la posible localización en todo el organismo, así como sus posibles formas combinadas, son extraordinariamente dispares. De forma genérica, se pueden evidenciar ciertos perfiles clínicos, que son la base inicial del diagnóstico.

Malformaciones capilares

Aparecen como manchas, de tamaño muy variable y de color vino de Oporto en la piel de cualquier localización y frecuentemente se acompañan de otras anomalías vasculares en diferente localización.

Malformaciones venosas

Constituyen tumoraciones azuladas que desaparecen a la presión. Si se encuentran en las extremidades, aumentan con la maniobra de Valsalva

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

y desaparecen con la elevación del miembro. Dada la estasis venosa que generan, pueden asociarse a procesos de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar. Si afectan a la musculatura, a hueso, a vísceras abdominales o al sistema nervioso, aparecen con síntomas específicos (p. ej., fracturas patológicas, hemorragia gastrointestinal, síntomas cerebrovasculares). Si afectan a la bucofaringe o a la lengua, pueden incluso comprometer la vía aérea.

Malformaciones linfáticas

Su manifestación difusa genera linfedema e higromas si está localizada. Este linfedema de carácter primario se manifiesta de manera inespecífica. A veces es poco sintomático, hasta que se complica por una infección (linfangitis) sobreañadida, lo que incrementa la sintomatología de forma significativa.

Malformaciones arteriovenosas

Se acompañan de venas visibles aumentadas de calibre, así como calor local, soplo y frémito a la exploración. Son origen de lesiones cutáneas con necrosis asociada y posibilidad de hemorragias profusas tras la ulceración de dichas lesiones. Pueden generar hipervolemia e insuficiencia cardíaca.

Malformaciones vasculares específicas

Síndrome de Klippel-Trenaunay

Consiste en la asociación de manchas en vino de Oporto localizadas, a veces en el aspecto lateral de una o las dos extremidades inferiores; hipertrofia con aumento de la longitud de la extremidad; varices de gran tamaño en la extremidad, en grandes colectores venosos que suelen drenar al sistema pélvico venoso, y ocasionalmente hipoplasia del sistema venoso profundo y linfedema.

Síndrome de Parkes-Weber

Comparte las anomalías del síndrome de Klippel-Trenaunay y se asocia a fístulas arteriovenosas.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico

Debe realizarse una anamnesis detallada por órganos y aparatos desde el nacimiento; recoger los antecedentes patológicos maternos, así como posibles exposiciones durante el embarazo; llevar a cabo un examen físico completo general que incluya inspección, palpación y auscultación sobre las lesiones visibles con el paciente en decúbito y de pie, y observar la marcha.

Exploraciones complementarias

En virtud de la información aportada por el diagnóstico clínico, existen multitud de estudios que aportan de manera invasiva, poco invasiva o invasiva (cuadro 70-2) gran cantidad de información acerca de la repercusión funcional, de los límites anatómicos de la afectación, de la coexistencia de lesiones múltiples y de las posibilidades terapéuticas. De especial interés son la angio-RM y la angio-TC. Si se plantea un tratamiento invasivo, entonces deberán realizarse pruebas invasivas, como la arteriografía (fig. 70-1), la flebografía o la linfografía, que permiten realizar la planificación terapéutica completa, ya sea endovascular, quirúrgica o mixta.

A estos estudios específicos, se sumarán todos aquellos inespecíficos para la evaluación de los efectos colaterales: cardíacos, óseos, gastrointestinales o de cualquier otra índole.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

De trascendental importancia, por su diferente historia clínica y morbilidad asociada, es la diferenciación de una MVC de un hemangioma, tumor vascular que no suele existir al nacimiento y que se caracteriza por una fase de rápido crecimiento generalmente autolimitado.

Esta diferencia clínica se confirma al realizar estudios complementarios, básicamente una eco-Doppler y una angio-RM.

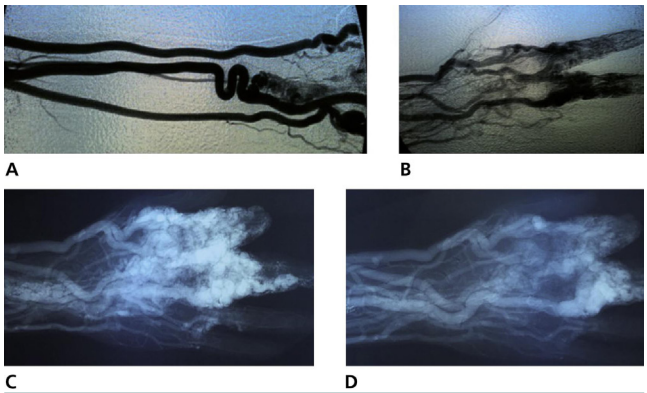


Figura 70-1 Arteriografía selectiva en fase arterial (**A** y **B**) y venosa (**C** y **D**) de una malformación vascular congénita.

Cuadro 70-2 Pruebas diagnósticas para las malformaciones vasculares congénitas

ESTUDIOS NO INVASIVOS O MÍNIMAMENTE INVASIVOS
Eco-Doppler color
Pletismografía aérea
RM
Escintigrafía (hematíes marcados/linfoescintigrafía)
Angio-RM (arterio-, veno- y linfografía)
Angio-TC (reconstrucción tridimensional)

ESTUDIOS INVASIVOS
Arteriografía
Flebografía
Linfografía

Cuadro 70-3 Indicaciones terapéuticas de las malformaciones vasculares congénitas

Hemorragia
Insuficiencia cardíaca
Isquemia
Hipertensión venosa
Lesiones con riesgo vital por su localización (vía aérea) o funcionalidad vital (vista, oído, alimentación)
Dolor no controlado
Alteración funcional
Deformidad cosmética
Afectación ósea
Localizaciones con posibilidad de complicación (hemartros, TVP, TEP)
Alteración linfática (con o sin infección)
Infección recurrente (local o general)

TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

TRATAMIENTO

Las indicaciones terapéuticas actuales están bien definidas (cuadro 70-3). Sin embargo, no todas las MVC deben tratarse y siempre ha de considerarse que las lesiones extratronculares tienden a recidivar. Nunca se pueden controlar completamente si no se elimina la zona denominada *nidus* de unión entre arterias y venas, y siempre ha de realizarse un estricto balance de riesgos y beneficios del tratamiento. Las malformaciones arteriovenosas deben considerarse potencialmente peligrosas para la viabilidad de la extremidad (fig. 70-2) e incluso de riesgo vital; sin embargo, las malformaciones venosas suelen tener un curso muy benigno y muy pocas necesitan ser tratadas de manera agresiva.

Habida cuenta de la disparidad en cuanto a formas clínicas, es de especial importancia plantear el tratamiento de las MVC en el contexto de un equipo multidisciplinar en el que idealmente participen cirujanos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

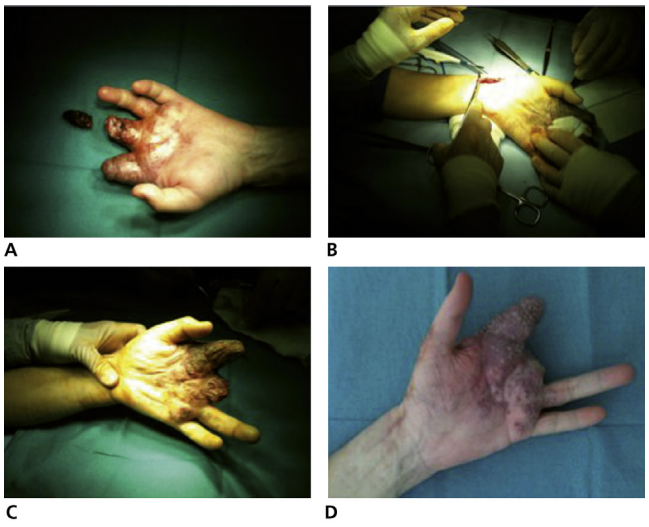


Figura 70-2 **A.** Malformación vascular congénita (MVC) complicada por necrosis e infección. **B.** Ligadura quirúrgica de la arteria radial. **C.** Amputación de un dedo. **D.** Lesiones cutáneas persistentes por la MVC.

vasculares, pediátricos y plásticos, traumatólogos, dermatólogos, otorrinolaringólogos, neurocirujanos, radiólogos, patólogos, anestesistas y rehabilitadores.

Tratamiento endovascular

El desarrollo de las técnicas de embolización, mediante cateterización supraselectiva con microcatéteres ha mostrado su efectividad y es actualmente de primera elección para el tratamiento de las MVC.

En las lesiones de alto flujo, se emplean diversos materiales como espirales *(coils)* de acero o nitinol, partículas de diversos componentes o agentes adhesivos. Su elección se basa en sus efectos. En ocasiones, partículas de colágeno o espumas reabsorbibles se utilizan para practicar tratamientos combinados antes de realizar exéresis quirúrgicas, ya que se reabsorben en un determinado período de tiempo, lo que permite la recanalización de la lesión. El acceso a las lesiones se realiza por vía arterial, por punción directa o por vía venosa.

En las lesiones de bajo flujo puede plantearse la escleroterapia realizando punción directa de la lesión. Es preciso repetir las sesiones de escleroterapia para mantener el efecto a lo largo del tiempo. Los agentes esclerosantes empleados son el etanol, el polidocanol y el tetradecilsulfato de sodio, que dañan el endotelio, con posterior trombosis y fibrosis.

Dada la naturaleza de las lesiones, el tratamiento casi nunca es definitivo con un solo procedimiento y debe comunicarse al paciente que existe alta probabilidad de que sean precisos procedimientos múltiples a lo largo del tiempo.

Tratamiento quirúrgico

Se utiliza como medida inicial para lesiones bien localizadas y quirúrgicamente accesibles, mediante la extirpación completa. Por lo general, consiste en la ligadura de los vasos que alimentan fundamentalmente la lesión o bien en la esqueletización de todas las conexiones arteriovenosas asociando o no la extirpación completa. En ocasiones también se realiza después de que aparezcan complicaciones de las MVC cuando han provocado hemorragia o necrosis. Las escisiones pueden conllevar amputaciones cuando se producen en las extremidades.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Lee BB, Laredo J, Kim YW. Congenital vascular malformations: general treatment principles. Phlebology 2007;22:258-63.

Mattassi R, Salvani G, Loose DA, Vaghi M. Hemangiomas and vascular malformations. Philadelphia: Springer; 2009.

TUMORES VASCULARES

CONCEPTO

Los tumores vasculares constituyen un grupo de neoplasias que comparten un origen común con los componentes del sistema vascular. Tienen un origen anatómico en el sistema vascular. Poseen múltiples y variadas presentaciones clínicas, características biológicas y opciones terapéuticas. Los más frecuentes son los denominados hemangiomas infantiles (HI).

CLASIFICACIÓN

Los tumores vasculares han sido clasificados por distintos autores según sus características anatómicas, patológicas, embriológicas o biológicas. Las clasificaciones iniciales expresaban un amplio espectro de características histológicas y términos descriptivos para documentar estas lesiones. Estos términos han permanecido en la bibliografía médica y han generado enorme confusión. Mulliken y Glowacki clarificaron el sistema de clasificación de las marcas de nacimiento estableciendo la diferenciación entre hemangiomas y malformaciones vasculares, atendiendo a sus características biológicas, celulares y clínicas (v. cuadro 70-1). Esta clasificación fue posteriormente redefinida por Mulliken y Young. En 1996 fue adoptada por la *International Society for the Study of Vascular Anomalies* (ISSVA) y actualmente (v. cuadro 70-2) aún se utiliza.

HEMANGIOMAS

Aunque también pueden desarrollarse en la edad adulta, los más frecuentes son los infantiles. Los HI son tumores benignos, frecuentes, aparecen en un 1%-2,6% de la población infantil, con predominio en sexo femenino (3-5 veces), compuestos por células endoteliales. Caracterizados por un patrón único de comportamiento biológico en tres fases. Una rápida proliferación, que ocurre en los primeros meses de la vida (8-12), un período involutivo (1-12 años) que puede llegar a ser total y, finalmente, un estadio residual fibroadiposo. Aparecen días o semanas después del nacimiento (algunos congénitos). Afectan a todas las etnias, con mayor frecuencia a niños prematuros.

Etiología y patogenia

Los HI están compuestos fundamentalmente por células endoteliales; también contienen pericitos, fibroblastos, células intersticiales y mastocitos. El mecanismo de proliferación que experimentan no es hoy día claramente interpretado, pero existen algunas teorías. Podrían producirse a partir de angioblastos diferenciados a través de un fenotipo placentario. Esta hipótesis se sustenta en el hallazgo de marcadores como el transportador de glucosa de tipo eritrocítico (GLUTI-1) encontrado en estos tumores, lo que significa que las células de los HI comparten el mismo inmunofenotipo que las células placentarias. De otra parte, el perfil molecular de las células endoteliales de los HI tiene una expresión idéntica a la de las células epiteliales placentarias. También se han relacionado con alteraciones de la barrera materno-fetal, como los que se producen en la placenta previa o durante la preeclampsia. Algunos propugnan una influencia genética, puesto que se han identificado casos aislados familiares, con transmisión autosómica dominante.

Cuadro clínico

Aparecen como lesiones pequeñas, aisladas y no complicadas. En el 60% de los casos se encuentran en cabeza cuello, para provocar, por tanto, alteraciones cosméticas. También pueden aparecer en tronco, extremidades, genitales, hígado, intestino y menos frecuentemente en pulmón. Suelen ser de color rojo, elevadas, y fluctúan. En su mayoría, los HI permanecen bien circunscritos, con dimensiones entre 0,5 y 5 cm de diámetro, y afectan a la capa superficial de la piel, en cuyo caso se denominan hemangiomas superficiales, o pueden proliferar en la dermis profunda y el tejido subcutáneo, en los llamados hemangiomas cavernosos, que aparecen como tumoraciones macizas y abultadas con vasos sanguíneos.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Pueden provocar complicaciones durante la fase de crecimiento, como ulceración, hemorragia, compromiso de la vía aérea y, raramente, insuficiencia cardíaca congestiva. Cuando afectan al párpado pueden interferir en el desarrollo normal de la visión.

Tras la regresión completa se produce una reparación con piel normal en el 50% de los pacientes, mientras que en el 10%-38% tienen cambios permanentes graves y deformidades cosméticas importantes. Los HI pueden crecer como tumores extensos en un área local o bien proliferar en múltiples localizaciones en todo el cuerpo; en tal caso se conoce como *hemangiomatosis difusa neonatal*. Se ha descrito la *asociación PHACE,* consistente en malformaciones de la fosa posterior, hemangiomas, anomalías arteriales, coartación de aorta, defectos cardíacos y anomalías oculares. Se denomina *síndrome PHACE* cuando se asocian defectos de desarrollo ventrales, en la zona del esternón o del rafe supraumbilical.

Diagnóstico

Es eminentemente clínico, pero se deben realizar estudios complementarios no invasivos o mínimamente invasivos, como la eco-Doppler, la RM o la TC, especialmente cuando existen HI múltiples, para descartar la coexistencia de angioma hepático o cualquier otra anomalía asociada. Sólo excepcionalmente es necesaria una angiografía, en la que ha de valorarse el carácter invasivo adicional por la punción arterial, especialmente si se trata de pacientes de corta edad.

Tratamiento

Las indicaciones de tratamiento se basan clásicamente en la existencia de destrucción tisular, sangrado importante, obstrucción y compromiso de funciones vitales; coagulopatía, insuficiencia cardíaca (hemangiomas cutáneos múltiples y hepáticos) o deformidad cosmética importante.

Las alternativas terapéuticas son múltiples y existe escasa evidencia científica sobre su eficacia. Para determinar en qué momento debe iniciarse el tratamiento ha de considerarse la posibilidad de involución. Este hecho implica que inicialmente, en muchos casos, la actitud debe basarse únicamente en la observación a intervalos trimestrales o semestrales con visitas y documentación fotográfica de las mismas.

En HI complicados, la terapia con glucocorticoides es la contemplada inicialmente, sobre todo en la fase proliferativa. En los pacientes que muestran una distorsión evidente de los rasgos faciales, en aquellos que presenten hemorragia reiterada, ulceración o infección o cuando se producen interferencias en las funciones vitales (respiración, audición, visión, alimentación). En general se aconseja de 2 a 4 mg/kg de peso y día de prednisona durante 6 semanas, seguida de una lenta disminución de la dosis durante 3 meses. Es posible la administración de glucocorticoides en la propia lesión, especialmente cuando está afectada la visión (HI periorbitarios), y en los que afectan a labios, mejilla o pabellón auricular. Si esta terapia no es eficaz, puede utilizarse algún inhibidor de la proliferación celular, como un interferón.

La luz pulsada es útil en los hemangiomas faciales superficiales, ya que actúa a una profundidad de 0,75-1,5 mm. El tratamiento quirúrgico se reserva para los casos complicados o tras la involución, para resecar la piel redundante. El láser CO_2 se utiliza para la escisión de HI subglóticos cuando existe obstrucción intensa y ausencia de respuesta a los glucocorticoides. La embolización arterial se aplica a casos inoperables y que no han respondido a otras terapias. El α-2β-interferón, la radioterapia, la crioterapia y la escleroterapia también han sido utilizados.

HEMANGIOENDOTELIOMA KAPOSIFORME

Su localización más frecuente es el retroperitoneo. Es un tumor con agresividad local. Ocasionalmente (de tres a nueve pacientes en la descripción original) se asocia a linfangiomatosis. Puede producir una coagulopatía por consumo, fenómeno de Kasabach-Merritt. En las lesiones grandes y profundas, el tratamiento de elección se basa en glucocorticoides e interferón, mientras que las superficiales pueden extirparse quirúrgicamente. Histológicamente se distingue por presentar características propias de los HI y del sarcoma de Kaposi.

ANGIOMA EN PENACHO

Es un tumor benigno consistente en una masa tumoral indurada, a veces con lanugo, que afecta más a los miembros, aparece a veces con lesiones papulosas de tipo granuloma piógeno en superficie, a veces adquirida de forma temprana, que crece lentamente. En profundidad puede extenderse hacia tejido celular subcutáneo, fascia y músculo. La localización más frecuente es cuello, hombros, tórax y espalda, aunque también puede afectar a la cabeza y las extremidades.

HEMANGIOPERICITOMA

Hay dos formas clínica e histológicamente diferentes, el adulto, que puede ser benigno o maligno, y el congénito o infantil, que es benigno. Aunque se han descrito formas cutáneas y subcutáneas, la localización más frecuente son los tejidos blandos de extremidades, fosa pélvica y retroperitoneo. La forma infantil puede desarrollarse en recién nacidos donde, a diferencia de los HI y a pesar de estar muy vascularizados, raramente regresan; se dan más en niñas y se caracterizan por nódulos indurados únicos o múltiples de coloración rojiza recubiertos por piel, en ocasiones necrótica o ulcerada. En caso de duda, la biopsia es necesaria para confirmar el diagnóstico.

GLOMANGIOMA O TUMOR GLÓMICO

Es una neoplasia vascular benigna, extraordinariamente dolorosa, de color rojo azulado, que afecta a anastomosis arteriovenosas glomeriformes (cuerpo del glomo) y puede localizarse en cualquier parte de la piel, frecuentemente en la porción distal de los dedos (pies y manos), a menudo subungueal. Está compuesto por pericitos especializados (a veces denominados células glómicas), generalmente en masas nodulares únicas encapsuladas que pueden alcanzar algunos milímetros de diámetro.

GRANULOMA PIOGÉNICO O HEMANGIOMA CAPILAR LOBULAR

Es una pequeña protuberancia rojiza que aparece en la piel y puede producir hemorragia con facilidad debido a una concentración anormalmente alta de vasos sanguíneos. Estas lesiones a menudo aparecen en el sitio de un traumatismo previo. Suelen localizarse en manos, brazos y cara. Son comunes en niños, ocasionalmente en la boca de mujeres embarazadas.

SARCOMA DE KAPOSI

Es una proliferación vascular maligna multicéntrica, caracterizada por el desarrollo de nódulos cutáneos rojo azulados, en general en miembros inferiores, casi siempre en los dedos de los pies, que lentamente aumentan su tamaño y se diseminan próximamente. Pueden presentar afección visceral. Existe una variante endémica en niños en África. Aparecen en el 0,04% de los pacientes con trasplante renal y aparecen con una elevada incidencia en los pacientes con sida.

ANGIOSARCOMA

Es un tumor maligno infrecuente y constituido por células anaplásicas, de estirpe endotelial muy proliferativas e infiltrativas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Moure C, Revnaert G, Lehmman P, Testelin S, Devauchell B. Classification of vascular tumors and malformations: basis for classification and clinical purpose. Rev Stomatol Chir Maxilofac 2007;108:201-9.

Yu Y, Flint AF, Mulliken JB, Wu JK, Bischoff J. Endothelial progenitor cells in infantile hemangioma. Blood 2004;103:1373-5.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Ascher E, Haimovici H. Haimovici's Vascular Surgery. Oxford: Wiley-Blackwell; 2012.

Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2014;35:2873-926.

Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, Gloviczki ML, et al.; Society for Vascular Surgery, American Venous Forum. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. J Vasc Surg 2011;53(5 Suppl):2S-48S.

Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Antithrombotic Therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):7s-47s.

International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. Lymphology 2013;46:1-11.

Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Int Ang 2014; 33:87-208.

Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, Verzini F, Haulon S, Waltham M, et al. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery. Eur J Vasc Endovasc Surg 2011;41:S1-S58.

Rasmussen TE. Handbook of Patient Care in Vascular Diseases. Philadelphia: Lippincott/Williams & Wilkins; 2008.

Rutherford RB. Rutherford: Cirugía Vascular. 6.ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2007.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Capítulo 71

J. L. Álvarez-Sala Walther

Los dos componentes principales de la práctica médica son el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades. En el primero se incluyen todas las acciones que se encaminan a clarificar el origen de los síntomas y los signos que presenta el enfermo; en el segundo se engloban todas las medidas destinadas a eliminar o a mejorar dichos síntomas y signos. La anamnesis y la exploración física son fundamentales para establecer un diagnóstico correcto. De ellas depende en gran medida la correcta utilización de las técnicas y procedimientos disponibles (técnicas de imagen, de función pulmonar y endoscópicas, etc.).

SÍNTOMAS

TOS

La tos es el síntoma más frecuente en el paciente respiratorio. Sus causas son muy variadas (tabla 71-1). En su estudio, siempre deben investigarse los siguientes aspectos:

- *Tiempo de instauración.* Reciente (aguda) o persistente (crónica, cuando se mantiene más de 30 días).
- *Periodicidad.* Continua o esporádica; diurna o nocturna (esta última puede sugerir cardiopatía izquierda o asma, con o sin reflujo gastroesofágico asociado); estacional (primavera-otoño), que puede indicar la existencia de hiperreactividad bronquial.
- *Productividad.* Es decir, si se acompaña o no de expectoración.
- *Características:* intensidad (si permite descansar al paciente por la noche o no, si interfiere con las relaciones sociales, si tiene factores modificantes, etc.), factores precipitantes (ejercicio, frío, humos, olores, vapores, fármacos, etc.), tonalidad y curso (constante, intermitente, en accesos o crisis, etc.).
- *Cambios recientes*. Cualquier cambio en las características de la tos (frecuencia, duración, tonalidad) de aparición reciente puede deberse a una causa tumoral.

EXPECTORACIÓN

El individuo sano no tose ni expectora. Sin embargo, produce unos 100 mL de secreciones respiratorias cada día. El sistema mucociliar transporta ese moco hacia la faringe, en la que se deglute insensiblemente y de forma constante. Sólo cuando su producción excede el volumen mencionado aparecen la tos y la expectoración. En general, la tos productiva (la que se acompaña de expectoración) refleja la existencia de una enfermedad inflamatoria o infecciosa de las vías aéreas; por el contrario, una tos no productiva suele traducir la presencia de una enfermedad parenquimatosa pulmonar (neumopatía intersticial difusa). No obstante, esta distinción dista de ser absoluta, ya que una tos seca, en apariencia irritativa, puede ser la única manifestación clínica de asma bronquial, reflujo gastroesofágico, o laringitis o traqueobronquitis víricas. Una expectoración muy abundante (broncorrea) sugiere el diagnóstico de bronquiectasias o, rara vez por su infrecuencia, de proteinosis alveolar o de carcinoma broncoalveolar.

En todos los casos deben investigarse las características físicas y organolépticas de la secreción respiratoria (esputo) que se elimina. La bronquitis crónica cursa con tos y expectoración serosa o mucosa clara, salvo que coexista una infección de las vías aéreas, en cuyo caso se hace purulenta (de color amarillento o verdoso). El paciente con asma bronquial, especialmente durante las crisis de agudización, tiene una expectoración escasa, muy viscosa, blanquecina y difícil de eliminar (esputo perlado). El enfermo con neumonía suele tener una expectoración purulenta, a veces hemoptoica y típicamente de color ocre oscuro (esputo herrumbroso); si además la expectoración es muy maloliente, cabe sospechar la existencia de una infección por microorganismos anaeróbicos (absceso pulmonar, neumonía necrosante). La expectoración hemoptoica puede aparecer en el carcinoma broncogénico, el infarto pulmonar, las bronquiectasias, la estenosis mitral o el edema agudo de pulmón de origen cardiogénico (en este caso, la expectoración suele ser rosada, con abundantes burbujas, como agua de lavar carne).

La anamnesis de un paciente con tos y expectoración puede llevar a establecer el diagnóstico de bronquitis crónica, ya que esta enfermedad se define por la presencia de tos y expectoración diaria durante más de 3 meses al año y durante, al menos, 2 años consecutivos (en ausencia de otro trastorno que pueda explicar la tos y la expectoración). La bronquitis crónica puede acompañarse o no de obstrucción crónica al flujo aéreo, detectable si se realiza una espirometría. En este caso puede sugerirse el diagnóstico de EPOC.

HEMOPTISIS

La hemoptisis es la emisión por la boca de sangre procedente del aparato respiratorio. Es un síntoma que suele asociarse con enfermedades graves (neoplasia broncopulmonar, tuberculosis, bronquiectasias, bronquitis crónica, valvulopatía mitral, tromboembolia pulmonar, malformaciones vasculares), por lo que siempre es conveniente diferenciar entre una hemoptisis de intensidad leve o moderada (que no amenaza la vida del enfermo) y una grave o masiva. En este último caso el volumen del sangrado oscila, en general, entre 100 y 600 mL en menos de 24 h. En el cuadro 71-1 se refiere la etiología de las hemoptisis, indicando cuáles son las causas más frecuentes. Antes de adscribir la hemoptisis a una enfermedad del tracto respiratorio, es preciso asegurarse de que verdaderamente se trata de una hemorragia broncopulmonar y no de un sangrado de origen otorrinolaringológico o digestivo (hematemesis).

DISNEA

La disnea es la sensación subjetiva de falta de aire, con la percepción por parte del paciente de que se está realizando un trabajo respiratorio excesivo. Suele reflejar la existencia de una enfermedad pulmonar o cardíaca avanzada, aunque también puede tener otras causas (p. ej., anemia). Debe diferenciarse de la trepopnea (disnea que aparece al adoptar un decúbito lateral concreto) de la hiperpnea (aumento del volumen minuto respiratorio), de la taquipnea (aumento de la frecuencia respiratoria) y de la batipnea (aumento de la profundidad de las excursiones ventilatorias); estas dos últimas son respuestas fisiológicas que se observan en numerosas circunstancias (p. ej., ejercicio, ansiedad, dolor). Como primer paso en la evaluación de la disnea debe intentar establecerse su origen, que suele estar en el sistema respiratorio o en el aparato cardiovascular. La intolerancia al decúbito (ortopnea) o el dolor de tipo anginoso orientan hacia el origen cardiovascular de la disnea. Por el contrario, la tos y la expectoración crónicas sugieren una causa broncopulmonar. En ocasiones puede ser muy difícil establecer si el motivo es cardíaco o respiratorio. Así, por ejemplo, a veces no es fácil diferenciar entre un edema agudo de pulmón nocturno y un broncoespasmo nocturno en un sujeto con asma. En el caso de disnea de origen no determinado, suele ser de ayuda la práctica de una prueba de tolerancia al ejercicio o, aún mejor, de una ergometría respiratoria. La anemia puede agravar o ser el motivo de la disnea.

Es útil cuantificar el grado de disnea para seguir la evolución del paciente y, en su caso, valorar la eficacia terapéutica. A este respecto, existen diversas escalas y cuestionarios destinados a cuantificar la intensidad de la disnea. Las dos que más se utilizan son la de *Borg* (que varía entre 0 y 10) y la propuesta por el *Medical Research Council* (MRC), que define cuatro grados (grado I, o disnea al caminar deprisa por terreno llano o subiendo una cuesta ligera; grado II, o disnea al caminar por terreno llano al paso normal de otras personas; grado III, o disnea que obliga a pararse para coger aire al caminar por terreno llano al paso del enfermo, y grado IV, o disnea que aparece con sólo vestirse

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 71-1 Causas de tos crónica más frecuentes

CAUSA	PORCENTAJE
Asma* y bronquitis eosinofílica	25-35
Enfermedades de la vía aérea superior (síndrome del goteo nasal posterior*, sinusitis crónica, poliposis nasal, rinitis crónica)	8-80
Infecciones agudas (viriasis, traqueobronquitis agudas, infecciones agudas de la vía aérea superior, neumonías)	10-25
Infecciones crónicas (tuberculosis, fibrosis quística, bronquiectasias*)	4-6
Enfermedades de la vía aérea inferior (EPOC, broncomalacia)	5-10
Reflujo gastroesofágico*	15-20
Neoplasias (carcinoma broncogénico, tumores benignos de la vía aérea, masas mediastínicas)	2
Enfermedades cardíacas	2
Enfermedades parenquimatosas pulmonares (fibrosis pulmonar idiopática, neumopatías intersticiales difusas, sarcoidosis, enfisema pulmonar)	1
Psicógena	4
Fármacos (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina*, fentanilo, antirretrovíricos, amiodarona, diclofenaco, paroxetina, losartán, etc.)	10-20
Aspiración broncopulmonar	1-2
Otras causas (tóxicos inhalados, miopatías, neuralgia occipital, irritación del conducto auditivo externo, enfermedades inmunológicas, neumopatías laborales u ocupacionales, idiopática)	1

*Causas más frecuentes.
Modificado de Álvarez-Sala Walther et al., 2016.

Cuadro 71-1 Causas de hemoptisis

ENFERMEDADES DE LAS VÍAS AÉREAS
Bronquitis aguda o crónica*
Bronquiectasias*

INFECCIONES RESPIRATORIAS
Tuberculosis pulmonar*
Infecciones pulmonares bacterianas, micóticas o parasitarias
Absceso de pulmón

NEOPLASIAS TRAQUEOBRONCOPULMONARES
Carcinoma broncogénico (sobre todo el epidermoide y el microcítico)*
Tumor carcinoide*
Adenoma bronquial
Tumores laríngeos y traqueales
Metástasis pulmonares

ENFERMEDADES CARDIOPULMONARES
Estenosis mitral
Infarto pulmonar y tromboembolia pulmonar*
Insuficiencia cardíaca izquierda (edema agudo de pulmón)
Aneurismas aórticos o pulmonares
Hipertensión pulmonar
Malformaciones arteriovenosas

ENFERMEDADES AUTOINMUNES
Lupus eritematoso diseminado
Enfermedad de Wegener
Síndrome de Goodpasture
Vasculitis pulmonares de otro tipo
Hemorragia pulmonar idiopática

TRAUMATISMOS
Contusión pulmonar
Rotura traqueal o bronquial
Yatrogenia (exploraciones broncoscópicas, cateterismos pulmonares, biopsias pulmonares)

OTRAS CAUSAS
Diátesis hemorrágicas
Secuestro pulmonar
Neumonía lipoidea
Facticia

*Causas más frecuentes.
Modificado de Álvarez-Sala Walther et al., 2016.

o asearse). No obstante, en la práctica es útil valorar el número de pisos que el enfermo puede subir caminando sin detenerse o, por lo menos, una aproximación a la distancia que el sujeto es capaz de recorrer sin detenerse. Se habla así de disnea de un piso, de dos pisos o de 50 m. En casos extremos, el paciente puede ser incapaz de realizar esfuerzos mínimos (vestirse, lavarse) o la padece estando, incluso, en reposo.
Otra característica que ha de investigarse en la anamnesis de cualquier disnea es su cronicidad, ya que precisar su origen en el tiempo es muy útil para conocer su causa. Por otro lado, en ocasiones, si la disnea es de instauración lenta y de duración prolongada se valora muy poco por el propio paciente, ya que este suele adaptar su estilo de vida a las limitaciones impuestas por su enfermedad. Por el contrario, la disnea de aparición aguda (crisis de asma, neumotórax, tromboembolia pulmonar) suele detectarse y referirse casi instantáneamente por el enfermo.

DOLOR TORÁCICO

Deben investigarse sus principales características (localización, inicio, duración, intensidad, cualidad, cambios con los movimientos corporales o con la respiración profunda, irradiación, circunstancias que lo alivian, factores desencadenantes o agravantes, y cronicidad) y diferenciar su origen respiratorio, cardiovascular (cardiopatía isquémica, pericarditis, aneurisma aórtico), digestivo, mamario u osteoneuromuscular. Ha de recordarse que el parénquima pulmonar, en sí mismo, no duele, por lo que las enfermedades parenquimatosas no son motivo de dolor torácico. El origen más frecuente de este último es la afección pleural, como ocurre en la tromboembolia pulmonar, la neumonía, el neumotórax, las pleuritis o las neoplasias pleurales (mesotelioma). Cuando las dos hojas pleurales se separan (derrame pleural), el dolor suele desaparecer. Cuando el dolor torácico es continuo, de gran intensidad y se asocia con la retracción de la pared costal, debe considerarse el diagnóstico de mesotelioma.

Además de la pleura, otras estructuras intratorácicas que pueden ser origen de dolor torácico son la tráquea y las estructuras osteomusculares. La inflamación traqueal (traqueítis) produce dolor retroesternal de tipo urente, que empeora con la tos. Las fracturas costales, los esguinces musculares, las neuropatías costales y la osteocondritis costal *(síndrome de Tietze)* pueden causar dolor, que se caracteriza por su localización precisa (a punta de dedo) y su empeoramiento con la presión local. Las enfermedades del mediastino no suelen ocasionar dolor torácico alguno, pero sí pueden relacionarse con cierta sensación de malestar, especialmente si existe un síndrome de la vena cava superior. El herpes zóster puede ser el motivo del dolor de tipo neurítico, que con frecuencia precede a la aparición de la típica erupción cutánea. También pueden ser causa de dolor torácico las enfermedades digestivas (úlcera péptica, pancreatitis), sobre todo las esofágicas (esofagitis, hernia de hiato, cáncer de esófago), y las de la mama (mastitis, carcinoma mamario). No debe olvidarse que el dolor torácico tiene a veces un origen funcional o psicógeno.

SIGNOS

ALTERACIONES VENTILATORIAS

La taquipnea (frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones/min) es un signo de gravedad, aunque no puede descartarse su origen funcional. La *respiración de Kussmaul* se caracteriza por profundas

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

excursiones ventilatorias, sobre todo inspiratorias, y suele asociarse con estados de acidosis (coma diabético, acidosis urémica). La *respiración de Cheyne-Stokes* (ciclopnea o respiración periódica) se identifica bien por la aparición de episodios repetidos de apnea, seguidos por un aumento progresivo de la frecuencia respiratoria, que alcanza un cenit y vuelve a disminuir hasta que se produce una nueva apnea, con lo que el ciclo recurre una y otra vez de forma rítmica o periódica. Se observa en la hipertensión intracraneal, las encefalitis y en los estados de narcosis hipercápnica y también se asocia a veces con la insuficiencia cardíaca izquierda. La respiración de Biot, atáxica o caótica se asemeja a la de Cheyne-Stokes, pero es mucho más irregular y no ciclopneica. Se observa en la hipertensión intracraneal y suele ser de mal pronóstico.

UTILIZACIÓN DE LA MUSCULATURA RESPIRATORIA ACCESORIA

El diafragma es el músculo respiratorio más importante. La musculatura respiratoria accesoria (músculos intercostales, escalenos, esternocleidomastoideos, pectorales) no suele emplearse durante la respiración en reposo en condiciones normales. Por el contrario, los pacientes que padecen una enfermedad respiratoria, en especial si cursa con limitación crónica al flujo aéreo grave, pueden precisarla y tienen que recurrir a ella para mantener la ventilación. Su utilización es, por tanto, un signo que expresa un incremento del trabajo ventilatorio.

INCOORDINACIÓN RESPIRATORIA TORACOABDOMINAL

Cuando aumenta mucho el trabajo ventilatorio puede producirse cansancio y agotamiento (fatiga) muscular, que se define como la incapacidad del individuo para mantener una contracción muscular respiratoria regular y eficaz. Se trata de una situación que suele ser reversible con el reposo muscular. Sin embargo, cuando la fatiga es más intensa y afecta al diafragma, la musculatura accesoria de la respiración se contrae para generar la presión pleural negativa necesaria para que se lleve a cabo la inspiración. Se «succiona» así el diafragma en sentido craneal y, con él, el contenido abdominal. Como consecuencia se produce una depresión de la pared del abdomen. Esta respiración, catalogada como paradójica, es un signo de gravedad, que indica que existe fatiga diafragmática y sugiere que puede requerirse ventilación mecánica. La respiración paradójica debe explorarse con el paciente en decúbito supino. De lo contrario, la fuerza de la gravedad puede evitar que se reconozca en la exploración física.

CIANOSIS

La cianosis es un signo que se refiere a la aparición de coloración azulada en la piel y las mucosas. Se observa cuando aumenta la concentración de hemoglobina reducida en la sangre arterial (desoxihemoglobina) como consecuencia de la falta de oxígeno (hipoxemia). No tiene nada que ver con el aumento de la presión arterial de anhídrido carbónico (hipercapnia). Para un mismo grado de hipoxemia, la anemia puede enmascarar la aparición de cianosis, mientras que la poliglobulia puede hacer que sea más intensa e, incluso, que se observe con una hipoxemia más leve. Debe diferenciarse entre la cianosis central (producida por un intercambio pulmonar de gases defectuoso) y la cianosis periférica (debida a un flujo sanguíneo periférico alterado). Aunque en ambos casos existe cianosis, en el primer caso las extremidades mantienen una temperatura normal, mientras que en el segundo es característica la frialdad de las partes acras.

ACROPAQUIA

El término *acropaquia* describe el agrandamiento del extremo distal de los dedos, que adoptan una forma en palillo de tambor. El primer signo de acropaquia es la pérdida del ángulo ungueal que, en condiciones normales, es cóncavo hacia arriba. Aunque existe una larga lista de enfermedades que pueden causar acropaquia, en la práctica clínica las más frecuentes son las bronquiectasias, el carcinoma broncogénico y las neumopatías intersticiales difusas del pulmón. Otras menos frecuentes son la cirrosis hepática y la enfermedad de Crohn.

INSUFICIENCIA CARDÍACA DERECHA

Diversas enfermedades crónicas del pulmón se caracterizan por dar lugar a hipertensión arterial pulmonar y, con el tiempo, a insuficiencia cardíaca derecha (*cor pulmonale* crónico). Los signos de la insuficiencia cardíaca derecha en el paciente con enfermedad pulmonar son los siguientes: ingurgitación yugular (que debe explorarse con el paciente situado en semidecúbito, a 45°), reflujo hepatoyugular (explorado en la misma posición), hepatomegalia y edemas maleolares (que en sus fases iniciales pueden detectarse solamente mediante el signo de la fóvea). Los datos del ECG y del ecocardiograma contribuyen a definir la existencia del *cor pulmonale* y a valorar su gravedad. La causa más importante del *cor pulmonale* agudo es la tromboembolia pulmonar.

ADENOPATÍAS Y VISCEROMEGALIAS

Aunque no se trata de un signo propiamente pulmonar, siempre debe buscarse la existencia de adenopatías y de visceromegalias cuando se lleva a cabo la exploración física del paciente respiratorio. Son numerosas las enfermedades que pueden ocasionar alteraciones de este tipo. Las más frecuentes son el carcinoma broncogénico, la tuberculosis pulmonar, los linfomas y la sarcoidosis. El hallazgo de una hepatoesplenomegalia en un paciente con acropaquia y cianosis intensa, sin otra causa de enfermedad cardiopulmonar, debe hacer pensar en la posible existencia de un síndrome hepatopulmonar (cirrosis hepática, acropaquia y cianosis o *síndrome de Flückiger*).

ANAMNESIS

La anamnesis debe ser sistemática, con especial atención al motivo de la consulta y a los antecedentes patológicos personales y familiares. Sin embargo, diversos aspectos concretos adquieren gran relevancia práctica en el paciente con una enfermedad respiratoria.

HÁBITOS TÓXICOS

El hábito tóxico de mayor trascendencia en neumología es el consumo de tabaco, que debe investigarse en cualquier paciente afecto de una enfermedad respiratoria. Para cuantificar la cantidad total de tabaco que un sujeto determinado ha fumado a lo largo de su vida (carga tabáquica) se utiliza el índice denominado *paquetes-año.* Aunque se trata de un término poco afortunado (a primera vista podría parecer que se refiere al número de paquetes que un individuo fuma cada año, cuando en realidad pretende cuantificar la carga tabáquica global de una persona), su empleo tiene gran interés porque se usa y se acepta en todo el mundo. Para calcular el índice paquete-año debe multiplicarse el número de paquetes de tabaco que fuma cada día por el número de años que ha estado fumando esa cantidad de tabaco. Por ejemplo, un enfermo que fume un paquete al día durante 20 años tiene un índice de 20 paquetes-año; un paciente que haya fumado medio paquete al día durante 40 años, también tiene el mismo índice de 20 paquetes-año. La cuantificación de la carga tabáquica en el caso de los fumadores de puros o de pipa es más difícil.

Otros hábitos tóxicos que deben investigarse son los antecedentes referidos a la ingesta alcohólica (ya que los individuos alcohólicos con frecuencia padecen traumatismos torácicos, que a veces se siguen de una neumonía por aspiración), al empleo de fármacos capaces de producir neumopatías de tipo inmunológico (amiodarona, nitrofurantoína, metisergida) o a la utilización de anticonceptivos orales (por aumentar el riesgo de tromboembolia pulmonar).

Dada la relevancia epidemiológica del sida y de su relación con las enfermedades respiratorias (tuberculosis pulmonar, neumonía por *P. jirovecii*), también es obligado preguntar sobre los correspondientes factores de riesgo (drogadicción, hábitos sexuales, transfusiones de sangre).

ANTECEDENTES LABORALES

Numerosas enfermedades respiratorias se asocian con trabajos específicos (cuadro 71-2), por lo que siempre debe preguntarse al paciente sobre los trabajos previos que ha tenido y los que pueda tener actualmente, insistiendo en cuál ha sido la duración de esos trabajos. Tampoco debe olvidarse inquirir sobre otras ocupaciones y sobre las aficiones (caseras o no) del sujeto, una fuente infravalorada de enfermedades respiratorias esporádicas, que muchas veces pasa desapercibida.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ANTECEDENTES FAMILIARES

Es importante investigar los antecedentes familiares de posibles enfermedades de base genética (fibrosis quística, déficit de α_1-antitripsina, asma bronquial, microlitiasis alveolar). Además, debe estudiarse la exposición familiar a otro tipo de situaciones de riesgo, por ejemplo la convivencia con pacientes afectos de tuberculosis pulmonar o de sida.

SOMNOLENCIA DIURNA

La prevalencia del síndrome de apneas e hipopneas obstructivas del sueño en la población general es muy alta. Por ello, y por la elevada morbimortalidad que se asocia con este síndrome si no se identifica y se trata adecuadamente, es imperativo tener en cuenta este posible diagnóstico y preguntar sobre sus síntomas más habituales (somnolencia diurna excesiva, pausas de apnea referidas por la pareja, ronquidos y nicturia).

Cuadro 71-2 Elementos más relevantes en la anamnesis respiratoria profesional y ambiental

Enfermedad actual
Síntomas relacionados con el trabajo o la ocupación
Posible afección de otros trabajadores
Exposición actual a humos, productos químicos o biológicos
Antecedentes laborales, empleos previos y cambios en el puesto de trabajo
Características del lugar y del tipo de trabajo
Ventilación en la zona de trabajo y medidas preventivas existentes
Revisiones de salud efectuadas con anterioridad y sus resultados
Guardias nocturnas (en su caso)
Jornadas laborales perdidas en el último año
Antecedentes patológicos generales
Exposición a ruidos, radiaciones o productos químicos en el trabajo
Datos del entorno laboral y ambiental
Ubicación del trabajo y del domicilio actual y pasado
Polución atmosférica en la zona
Aficiones y ocupaciones no laborales
Calefacción y aislamiento del domicilio

Modificado de Broaddus et al., 2016.

VIAJES RECIENTES

Siempre es importante indagar sobre la posibilidad de que el enfermo haya efectuado algún viaje reciente a algún lugar distante de su residencia habitual, sobre todo si ha sido al extranjero o a países con enfermedades endémicas. La confirmación de estos viajes puede sugerir el diagnóstico de ciertas neumopatías infecciosas o medioambientales. Las recientes epidemias del síndrome agudo respiratorio grave (SARS, por sus siglas en inglés) o neumonía asiática, de la gripe pandémica o de la enfermedad de Ébola son un ejemplo claro en este sentido.

EXPLORACIÓN FÍSICA

EXPLORACIÓN GENERAL

La exploración física debe ser sistemática, ordenada, detallada, detenida y completa en cualquier paciente, tanto si es respiratorio como si no lo es. Por su especial relevancia en el campo de las enfermedades respiratorias, la exploración cardiovascular también debe ser particularmente cuidadosa. De esta forma, por ejemplo, puede facilitarse la diferenciación del origen cardiovascular o respiratorio de la disnea. Por otra parte, como ya se ha comentado, es obligada la búsqueda de otros síntomas y signos generales (adenopatías, visceromegalias).

EXPLORACIÓN DEL APARATO RESPIRATORIO

En la tabla 71-2 se reseñan los datos clínicos observados con más frecuencia en los enfermos respiratorios.

Inspección

Los extremos distales de las falanges del paciente teñidas de amarillo indican un consumo de tabaco activo, aunque su ausencia no lo descarta. La somnolencia diurna excesiva sugiere un síndrome de apneas e hipopneas obstructivas del sueño. La cianosis indica mala oxigenación arterial. La existencia de anomalías esqueléticas (cifoescoliosis, tórax en quilla o tórax en embudo) o de hiperinsuflación pulmonar (tórax en tonel) puede proporcionar información relevante sobre la enfermedad del paciente. La observación de circulación colateral, de un cuello proconsular o de edema en esclavina es habitual en el síndrome de la vena cava superior. La acropaquia sugiere la existencia de neumopatía intersticial difusa, neoplasia broncopulmonar o bronquiectasias.

Tabla 71-2 Datos clínicos más frecuentes en la exploración física de un paciente con una enfermedad respiratoria

ENFERMEDAD	INSPECCIÓN	PALPACIÓN	PERCUSIÓN	AUSCULTACIÓN
Agudización grave del asma	Hiperinsuflación Uso de la musculatura accesoria	Expansión y frémito vocal disminuidos	Timpanismo Descenso diafragmático	Espiración alargada Sibilancias inspiratorias y espiratorias Murmullo vesicular abolido
Neumotórax (completo)	Normal o distensión del lado afecto	Frémito vocal ausente	Timpanismo	Murmullo vesicular ausente
Atelectasia lobular	Normal	Frémito vocal disminuido Desplazamiento de los ruidos cardíacos hacia el lado afecto	Matidez	Murmullo vesicular ausente
Neumonía	Normal	Frémito vocal aumentado	Matidez	Estertores crepitantes húmedos Soplo tubárico
Derrame pleural masivo	Normal	Frémito vocal disminuido Desplazamiento de los ruidos cardíacos hacia el hemitórax contralateral	Matidez	Murmullo vesicular ausente Soplo pleural espiratorio
Fibrosis pulmonar	Normal	Expansión inspiratoria disminuida	Normal	Estertores crepitantes secos, teleinspiratorios
Cáncer de pulmón	Normal (¿adenopatías?, ¿síndrome de la vena cava superior?)	Normal (¿dolor costal localizado?)	Normal (excepto si hay complicaciones: derrame pleural, atelectasia)	Normal (excepto si hay complicaciones: derrame pleural, atelectasia)

Modificado de Broaddus et al., 2016.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

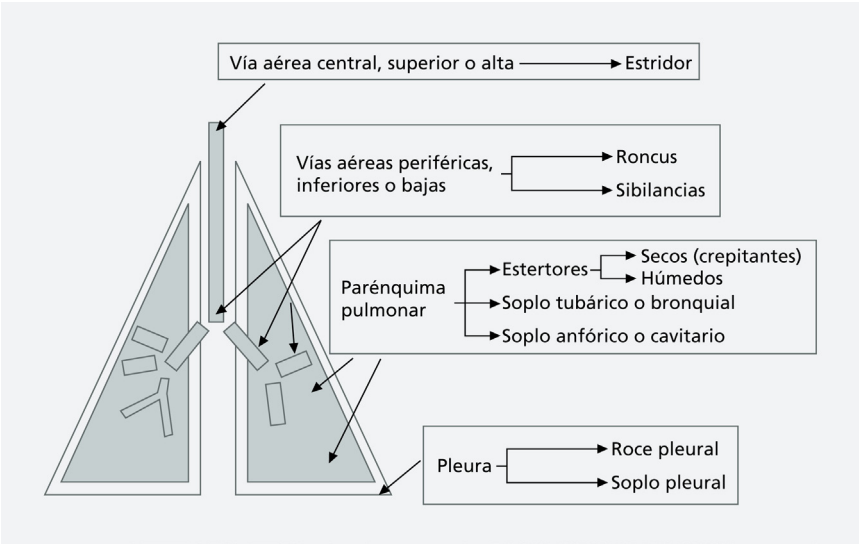


Figura 71-1 Esquema del origen de los diferentes ruidos respiratorios adventicios.

Algunos enfermos pueden tener asterixis, es decir, un típico temblor aleteante de las manos *(flapping tremor),* dato que suele indicar que se está reteniendo anhídrido carbónico (hipercarbia o hipercapnia). Si la retención es muy intensa y, especialmente, si se ha producido de manera aguda, pueden producirse alteraciones de la conciencia, situaciones de obnubilación e, incluso, un estado de coma. La asterixis también puede aparecer en el coma hepático.

Palpación

La palpación del tórax puede demostrar la existencia de un frémito vocal (transmisión de las vibraciones vocales) conservado, disminuido o aumentado, lo que a veces se asocia con enfermedades respiratorias específicas (neumotórax, derrame pleural, neumonía).

Percusión

La percusión torácica normal produce un ruido claro y limpio (sonido claro pulmonar), que indica que existe aire en el interior del tórax. El aumento de este ruido (hipersonoridad) o su disminución (matidez) son anormales y su detección también sugiere que pueden estar presentes algunas enfermedades respiratorias concretas (neumotórax, derrame pleural, atelectasia, enfisema).

Auscultación

La auscultación respiratoria normal permite oír un murmullo vesicular suave y homogéneo. En algunas neumopatías pueden auscultarse, junto al murmullo vesicular normal o en su sustitución, ruidos respiratorios adventicios. Los más importantes, clasificados en función de su lugar de origen, son los que se describen a continuación (fig. 71-1).

Ruidos originados en la vía aérea central, superior o alta

La compresión y la estenosis de la vía aérea central o superior (por encima de la bifurcación traqueal o del *ángulo de Louis,* manubrio esternal) pueden producir un ruido inspiratorio o espiratorio rudo y áspero (estridor). Las causas de estridor más frecuentes son las enfermedades de las cuerdas vocales, las estenosis traqueales, los cuerpos extraños ubicados en la vía aérea superior, el bocio endotorácico y los tumores de la tráquea.

Ruidos originados en las vías aéreas periféricas, inferiores o bajas

Los roncus son ruidos respiratorios groseros, que hablan de la existencia de secreciones abundantes en las vías aéreas de gran calibre. Es típico que se modifiquen con la tos. Aparecen en la bronquitis crónica y en la neumonía. Las sibilancias son ruidos inspiratorios o espiratorios de tonalidad elevada, que traducen la presencia de estenosis en el árbol bronquial más periférico. Pueden ser generalizadas o localizadas. El asma bronquial agudo se caracteriza por la existencia de sibilancias generalizadas y el carcinoma broncogénico que cursa con una compresión bronquial por la auscultación de sibilancias localizadas.

Ruidos originados en el parénquima pulmonar

Los estertores son ruidos respiratorios originados en los alvéolos. Pueden ser secos (crepitantes) o húmedos. Los estertores secos se describen como un ruido de despegamiento tipo velcro. Se originan como consecuencia de las anomalías localizadas en la zona alveolointersticial y son típicos de algunas neumopatías intersticiales difusas. Los estertores húmedos se caracterizan por su tonalidad más grave e indican la existencia de líquido en los bronquíolos y los alvéolos. Este líquido puede ser pus (neumonía), sangre (hemorragia alveolar, infarto pulmonar) o agua (edema alveolar cardiogénico, distrés respiratorio agudo). El soplo tubárico (bronquial) es un ruido respiratorio muy sonoro y fácil de oír, que se produce cuando el aire circula a través de bronquios rodeados de parénquima pulmonar hepatizado. Es característico de las neumonías bacterianas.

Alteraciones en la auscultación de la voz

La broncofonía, la pectoriloquia, la pectoriloquia áfona y la egofonía (voz caprina) son anomalías en la auscultación de la voz que se observan en distintas enfermedades respiratorias (neumonía, atelectasia, derrame pleural, neumotórax).

Ruidos originados en la pleura

La pleura puede ser origen de ruidos respiratorios adventicios. El roce pleural se debe al ruido producido por el contacto y rozamiento de las dos hojas pleurales. Puede auscultarse en las pleuritis que no cursan con un derrame pleural (pleuritis seca). El soplo pleural aparece cuando existe líquido entre las dos superficies pleurales; en este caso, el roce pleural se sustituye por un ruido espiratorio soplante en «E», que se ausculta sobre todo en la zona más alta del derrame.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Álvarez-Sala Walther JL, Casan Clará P, Rodríguez de Castro F, Rodríguez Hermosa JL, Villena Garrido V. Neumología clínica. 2.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016.

Bourke SJ, Burns GP. Respiratory Medicine. Lecture Notes. 9th ed. New York: Wiley Blackwell; 2015.

Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE, Lazarus SC, Murray JF, et al. Murray and Nadel Textbook of Respiratory Medicine. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2016.

Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 5th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.

Spiro S, Silvestri G, Agusti A. Clinical Respiratory Medicine. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Capítulo 72

M. Sánchez González | J. Roca Torrent | C. Agustí García-Navarro | L. Molins López-Rodó

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

M. Sánchez González

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX Y OTROS ESTUDIOS RADIOLÓGICOS

La exploración inicial y básica en pacientes con síntomas respiratorios es, en la mayoría de ocasiones, la radiografía de tórax. Consta siempre que sea posible de las proyecciones posteroanterior y lateral (fig. 72-1). Se realiza con el paciente de pie, en inspiración máxima y con una técnica de alto kilovoltaje. Proporciona información sobre parénquima pulmonar, pleura, pared torácica, silueta cardíaca y mediastino. La radiografía lateral es imprescindible para la localización de lesiones y la valoración de zonas ciegas o de difícil valoración en la proyección posteroanterior. En los pacientes en UCI o que no pueden permanecer en bipedestación se realiza una única radiografía en proyección anteroposterior con el paciente en decúbito o semiincorporado, muchas veces realizada con aparatos portátiles con tiempos de exposición más largos. Debido a estos factores existen con frecuencia movimientos respiratorios y una magnificación del corazón y las estructuras mediastínicas; todo esto conlleva que sean radiografías de calidad inferior, lo que condiciona su contribución diagnóstica. Para la correcta valoración del estudio radiológico, este ha de tener una calidad aceptable ya que una radiografía de mala calidad puede ser causa de múltiples errores. Por ello siempre se empezará la lectura con una valoración de las características técnicas de la radiografía como son la posición del paciente, el centrado y la penetración del haz de rayos. Una radiografía de calidad ha de permitir ver las vértebras y el parénquima pulmonar por detrás del corazón, debe estar inspirada de forma que sean visibles un mínimo de seis espacios intercostales anteriores u ocho espacios intercostales posteriores y centrada con las apófisis espinosas equidistantes de las clavículas. Una vez valorada la calidad de la radiografía se debe valorar de forma secuencial, marco óseo y partes blandas, mediastino (incluye silueta cardíaca e hilios pulmonares) y ambos campos pulmonares. Existen diversos signos radiológicos que se aplican en la lectura de las radiografías, como son el broncograma aéreo que se observa en las lesiones alveolares (visualización de bronquios aireados en el interior de una consolidación) o el signo de la silueta que consiste en la pérdida del plano de separación entre dos estructuras de la misma densidad que están en contacto y que ayudan a la localización de las lesiones. Por ejemplo, una opacidad radiológica que borra el borde derecho de la silueta cardíaca está localizada en el lóbulo medio o mediastino anterior; si borra el botón aórtico está localizado en el lóbulo superior izquierdo o mediastino medio. Existen patrones radiológicos que pueden cursar con disminución o con aumento de la densidad radiológica. La disminución de densidad puede ser de forma localizada como en bullas, quistes y lesiones cavitadas, o difusa como en el enfisema. Los principales patrones que cursan con aumento de la densidad radiológica son patrón nodular, patrón alveolar y patrón intersticial.

En el patrón nodular, el nódulo pulmonar se define por lesiones menores de 3 cm y las masas, por lesiones iguales o superiores a 3 cm. El patrón alveolar consiste en la ocupación del espacio aéreo y está ocasionado por edema, hemorragia pulmonar, neumonías y neoplasias como algunos tipos de adenocarcinoma de pulmón y el linfoma. El patrón intersticial está ocasionado por la ocupación o engrosamiento del intersticio pulmonar y se manifiesta como opacidades reticulonodulillares. Se observa en enfermedades intersticiales difusas del pulmón, enfermedades infecciosas y linfangitis carcinomatosa. En la valoración radiológica de este tipo de patrón es fundamental la TC. Existen proyecciones especiales con indicaciones concretas como son las radiografías en decúbito lateral para la valoración de la presencia y movilidad de derrames pleurales. Las radiografías en inspiración y espiración se utilizan para la valoración del neumotórax. Otras proyecciones se realizan cada vez menos por la mayor accesibilidad a los equipos de TC, como son las proyecciones lordóticas.

La única indicación actual de la fluoroscopia pulmonar es la valoración de la movilidad/disfunción diafragmática por su capacidad de proporcionar una imagen dinámica del tórax. Si existe una parálisis

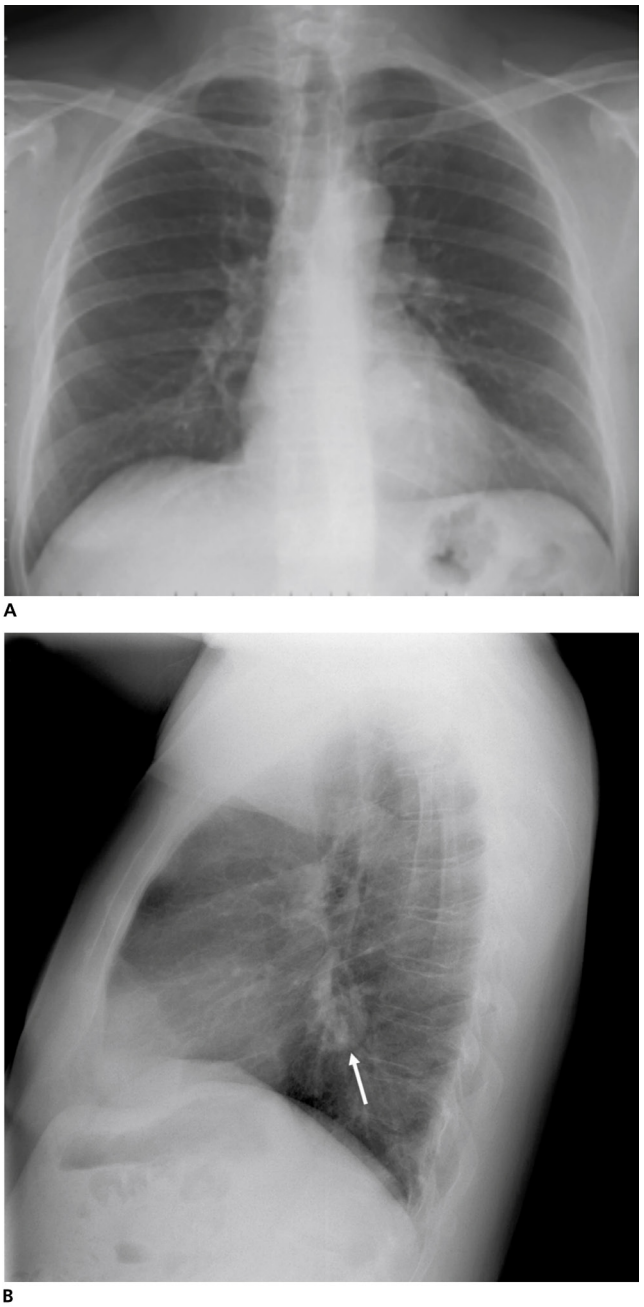


Figura 72-1 Radiografía de tórax mediante las proyecciones posteroanterior (PA) **(A)** y lateral **(B).** Existe un nódulo pulmonar de 1 cm de diámetro de difícil visualización en la región retrocardíaca en la proyección PA y claramente delimitado en la proyección lateral *(flecha).*

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

diafragmática, el diafragma afecto se desplazará hacia arriba al practicar una rápida maniobra inspiratoria *(sniff test)*. La misma valoración es posible realizarla mediante ecografía o RM.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La TC torácica, la TC con técnica de alta resolución (TCAR) y los estudios de angiografía por TC se han convertido en exploraciones fundamentales para el estudio de las enfermedades torácicas debido a su mayor resolución espacial y de contraste sobre la radiografía convencional. Se realizan tras la práctica de una radiografía de tórax, ya sea para estudiar una alteración observada en la misma o por una sospecha clínica con radiografía de tórax normal.

Los equipos de TC multicorte actuales son capaces de explorar todo el pulmón y las estructuras mediastínicas con secciones submilimétricas, lo que permite reconstrucciones del parénquima pulmonar, vasculares o de la vía aérea de gran calidad, sin artefactos de volumen parcial o movimiento. Permiten realizar estudios dinámicos, en inspiración y espiración, y múltiples tipos de reconstrucciones multiplanares en cualquier plano del espacio, tridimensionales y volumétricas. Estos mismos equipos permiten realizar reconstrucciones tridimensionales de la vía aérea y de broncoscopia virtual.

La TC permite distinguir diferencias de densidad entre estructuras y evaluar el tamaño exacto de las lesiones. Si se realiza con contraste i.v. permite la perfecta diferenciación entre estructuras vasculares y adenopatías o masas. Es la técnica de elección para valorar la presencia de grasa o calcio en los nódulos pulmonares y para la valoración de hilios pulmonares y mediastino. Es la técnica idónea para estudiar la relación entre lesiones y las estructuras vecinas.

La TCAR se basa en la realización de cortes de 1-2 mm, con aumento al máximo el tamaño de la imagen y reconstrucción con un filtro de alta resolución, con lo que se logra identificar con gran detalle estructuras del parénquima pulmonar y vía aérea, de tal forma que llega a obviar en algunos casos la biopsia quirúrgica, como en el diagnóstico de neumonía intersticial usual con extensa panalización. Ello la convierte en técnica ideal para el estudio de bronquiectasias, enfisema y enfermedades de las pequeñas vías aéreas. Es la exploración radiológica principal en el estudio de las enfermedades intersticiales difusas del pulmón, en las que existen patrones radiológicos característicos de algunas entidades como la neumonía intersticial usual, sarcoidosis, granulomatosis de células de Langerhans y neumonitis por hipersensibilidad.

Las indicaciones de la TC torácica son la estadificación del carcinoma broncogénico, el estudio de nódulos y masas pulmonares; el diagnóstico de las enfermedades intersticiales difusas del pulmón, el estudio de masas y ensanchamientos mediastínicos, las alteraciones de los hilios pulmonares y el diagnóstico de enfermedades pleurales y de la pared torácica. Las indicaciones en pacientes con radiografía de tórax normal son la detección de metástasis pulmonares, la hemoptisis y el estudio de bronquiectasias, la evaluación del timo en pacientes con miastenia grave, el diagnóstico de enfermedades infecciosas (especialmente en el paciente inmunodeprimido e infecciones por hongos), la valoración de pacientes con alteraciones paraneoplásicas asociadas con neoplasias de pulmón y la sospecha de enfermedad pulmonar intersticial.

Es posible realizar estudios de angiografía por TC con la administración de contraste i.v. Permite obtener estudios angiográficos de gran calidad y superponibles a la angiografía convencional (fig. 72-2). Es la técnica de elección para valorar la aorta, y permite valorar de forma similar a la angiografía los vasos pulmonares y vasos de pequeño calibre, como pueden ser las arterias bronquiales. Esta exploración tiene gran sensibilidad para el estudio de la enfermedad tromboembólica pulmonar, la valoración de pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica y el estudio de malformaciones vasculares. Otras indicaciones son el diagnóstico de enfermedades de la aorta y del síndrome de la vena cava superior, y la realización de estudios de hemoptisis antes de la embolización terapéutica.

La TC puede servir de guía para la práctica procedimientos diagnósticos y terapéuticos, como la realización de biopsias, a través de la pared torácica, de lesiones pulmonares, pleurales o mediastínicas con el fin de obtener muestras para estudio anatomopatológico o microbiológico. Otros procedimientos guiados por TC incluyen colocación de drenajes, ablación tumoral y localización prequirúrgica de lesiones.

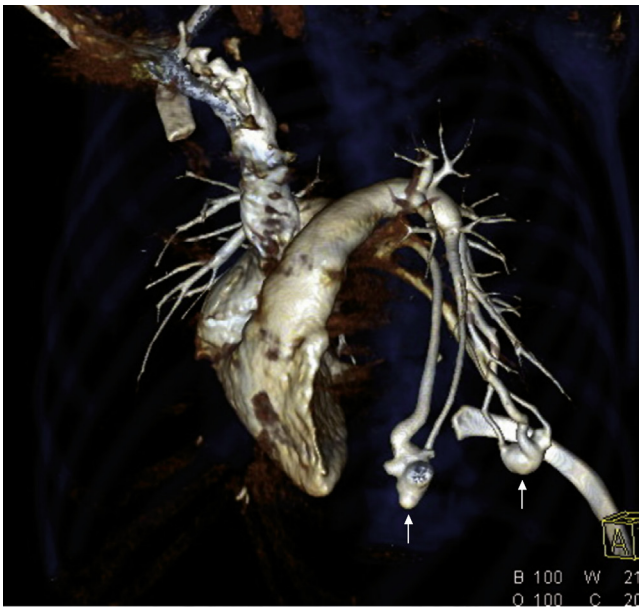


Figura 72-2 Angio-TC pulmonar. Reconstrucción de volumen coronal oblicua de un paciente con enfermedad de Rendu-Osler que muestra el aporte arterial y el drenaje venoso de dos malformaciones arteriovenosas localizadas en língula y lóbulo inferior izquierdo *(flechas)*.

Un aspecto importante que se debe tener en cuenta en la realización de una TC es la dosis de radiación, que en una TC torácica puede oscilar entre 4 y 8 mSv. Es importante la realización de TC con baja dosis de radiación (dosis ≤ 1,5 mSv) en casos de exploraciones repetidas del mismo paciente, como en el seguimiento de nódulos pulmonares, en sujetos jóvenes o en los programas de cribado de cáncer de pulmón.

ECOGRAFÍA

La ecografía tiene limitaciones en el tórax, dada la abundancia de estructuras aéreas y óseas que constituyen barreras acústicas. Sin embargo, la ecografía torácica es útil en la valoración de enfermedades del parénquima pulmonar periférico, la pleura, la pared torácica, el diafragma y el mediastino, y también es de gran utilidad como guía en procedimientos intervencionistas diagnósticos y terapéuticos. Sus principales ventajas radican en la ausencia de radiaciones ionizantes, la capacidad de explorar en tiempo real y la posibilidad de realizar la exploración en la cabecera del paciente. Es una técnica ideal para la valoración de la pleura y del derrame pleural, y sirve como guía para la punción y el drenaje de los derrames pleurales. Está especialmente indicada para la valoración de derrames pleurales de pequeña cuantía, loculados o difíciles de detectar en la radiografía de tórax.

RESONANCIA MAGNÉTICA

En el tórax, la RM está limitada por su menor resolución espacial, los movimientos respiratorios y las deficientes imágenes ocasionadas por la presencia de aire. El 70% de un pulmón sano consiste en espacios llenos de aire, el aire no contiene protones de hidrógeno y sin protones no hay imagen por RM. Su principal ventaja es que no utiliza radiaciones ionizantes, por lo que está indicada en niños, personas jóvenes o ante la perspectiva de estudios de seguimiento repetidos. Otras indicaciones son el estudio de los tumores del *sulcus pulmonar* (tumor de Pancoast) para valorar la infiltración tumoral de los vasos sanguíneos y del plexo braquial y el estudio de lesiones quísticas del mediastino. Se utiliza para estudios vasculares aórticos, cardíacos y pulmonares mediante secuencias sin contraste o de angio-RM tras la administración de contraste i.v.

ANGIOGRAFÍA PULMONAR

La arteriografía pulmonar permite el estudio de la vascularización pulmonar mediante la inyección directa del contraste en la arteria pulmonar, como un catéter introducido a través de la arteria femoral. Es la técnica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de referencia para el diagnóstico de la tromboembolia pulmonar crónica y en el estudio de malformaciones vasculares, pero dado que se trata de una técnica invasiva está siendo sustituida por la angio-TC; la angiografía pulmonar se reserva para procedimientos terapéuticos.
La arteriografía bronquial está indicada en las hemoptisis masivas como intervención diagnóstico-terapéutica mediante la embolización de las arterias bronquiales. La cavografía está indicada para la colocación de prótesis endovenosas en el síndrome de la vena cava superior. La angiografía digital intravenosa de sustracción (DIVAS) es una prueba menos invasiva dado que el contraste se inyecta en una vena, pero sus indicaciones son muy limitadas porque tiene una resolución inferior, ya que se observan únicamente los grandes vasos pulmonares.

GAMMAGRAFÍA PULMONAR

La gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión consiste en la administración i.v. de macroagregados de albúmina marcados con ^{99m}Tc y, por vía inhalada, de ^{133}Xe. Se utiliza para el diagnóstico de la tromboembolia pulmonar. Su valoración diagnóstica es con criterios de probabilidad (baja, intermedia, alta). La rentabilidad diagnóstica de esta prueba está limitada en pacientes con otras enfermedades pulmonares con alteraciones de la ventilación/perfusión. Otra indicación de la gammagrafía por perfusión es la valoración de pacientes con alteración de la función respiratoria y candidatos a cirugía de resección pulmonar para prever la función pulmonar residual posresección.

TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES

La PET se basa en la inyección de glucosa marcada con un isótopo, 18-fluoro-2-desoxiglucosa, que es captada por las células metabólicamente activas. Existen equipos híbridos que combinan una unidad PET y un equipo de TC (PET/TC). La PET/TC ofrece información metabólica de la PET unida a la resolución anatómica de la TC. Posee mejor sensibilidad y especificidad que la PET o la TC por separado. La PET-TC se puede considerar una técnica fundamental en la estadificación de la neoplasia de pulmón, en especial en la afección ganglionar mediastínica y en la detección de metástasis a distancia. Otra indicación es la valoración del nódulo pulmonar solitario.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Fraser RS, Paré P, Colman N, Müller NL. Diagnosis of Diseases of the Chest. 4th ed. Orlando: WB Saunders/HBJ; 1999.

Hansell DM, Lynch DA, McAdams HP, Bankier AA. Imaging of Diseases of the Chest. 5th ed. Philadelphia: Mosby/Elsevier; 2010.

Webb WR, Higgins CB. Thoracic Imaging. Pulmonary and Cardiovascular Radiology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott/Williams & Wilkins; 2010.

Webb WR, Muller NL, Naidich DP. High Resolution CT of the Lung. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015.

EXPLORACIÓN DE LA FUNCIÓN RESPIRATORIA

J. Roca Torrent

Las técnicas de exploración de la función pulmonar aportan información para el diagnóstico y evaluación del grado de disfunción pulmonar. También tienen un papel en la valoración preoperatoria del riesgo quirúrgico, en particular en la cirugía abdominal alta y torácica. Además, se utilizan en la valoración de la incapacidad laboral en los pacientes con enfermedades pulmonares.
Las técnicas de exploración de la función pulmonar (cuadro 72-1) se agrupan, de acuerdo con las funciones básicas del aparato respiratorio, en: a) pruebas de medición de la capacidad ventilatoria y de evaluación de la reactividad del tono bronquial; b) medición del intercambio pulmonar de gases, y c) estudio de la circulación pulmonar. Se consideran con entidad propia el análisis del gas exhalado, las pruebas de esfuerzo y el registro de eventos respiratorios asociados al sueño (polisomnografía).
La espirometría forzada destaca del resto de técnicas por su importancia en la atención primaria. Es una prueba básica que el médico generalista debe realizar para la orientación diagnóstica de los pacientes con tos y/o disnea. Debe formar parte, junto con la radiografía de tórax, de las primeras pruebas complementarias para la evaluación del paciente neumológico. La calidad de los equipos de medición, así como la estandarización de la prueba, sitúan a la espirometría forzada como una técnica esencial para el diagnóstico y control de enfermedades pulmonares crónicas muy prevalentes, como son el asma bronquial y la EPOC. La reciente incorporación de tecnologías de la información y la comunicación (TIC) para el soporte remoto de profesionales no especializados, el control de calidad de la prueba y los análisis de la evolución temporal de los valores espirométricos abre perspectivas innovadoras para la realización de la exploración de la función pulmonar en el ámbito de la atención primaria.
En la atención especializada existe un conjunto de tres pruebas básicas que se utilizan de forma conjunta para establecer el perfil de la función pulmonar. Dichas pruebas son la espirometría forzada con prueba broncodilatadora, la pletismografía corporal y la transferencia de monóxido de carbono (CO) por el método de respiración única (DLCO) y, en algunos casos, la gasometría arterial. Esta última está indicada cuando existe la sospecha clínica de insuficiencia respiratoria.

Cuadro 72-1 Técnicas de exploración de la función pulmonar

- Capacidad ventilatoria
  - Espirometría forzada
  - Estudio de la hiperreactividad bronquial (prueba broncodilatadora, pruebas de broncoprovocación)
  - Asas de flujo-volumen
  - Medición de los volúmenes pulmonares estáticos
  - Medición de las propiedades mecánicas del pulmón y la caja torácica
- Intercambio pulmonar de gases
  - Capacidad de transferencia de CO por el método de respiración única (DLCO)
  - Análisis de pO_2, pCO_2 y pH en sangre arterial
  - Técnicas de monitorización (O_2 y CO_2 en aire espirado, pulsioximetría)
- Circulación pulmonar
  - Hemodinámica pulmonar (catéter de Swan-Ganz)
  - Técnicas angiográficas
  - Técnicas radioisotópicas
- Análisis del gas exhalado
- Pruebas de esfuerzo
- Polisomnografía respiratoria

ESPIROMETRÍA FORZADA CON PRUEBA BRONCODILATADORA

La espirometría forzada consiste en la realización de una maniobra de espiración con el máximo esfuerzo y rapidez, desde la posición torácica de inspiración máxima (TLC) hasta el volumen residual (RV). Se cuantifica el volumen total espirado o capacidad vital forzada (FVC), el volumen espirado en el primer segundo (FEV_1) y el cociente FEV_1/FVC (FEV_1/FVC, %). Estas variables espirométricas se describen en la figura 72-3. Es una técnica que mide de forma global los diferentes factores que determinan la capacidad ventilatoria. Permite distinguir entre las alteraciones de la capacidad ventilatoria que cursan con disminución del flujo espiratorio máximo, denominadas alteraciones ventilatorias de tipo obstructivo, y las caracterizadas por la reducción del volumen pulmonar, alteraciones ventilatorias de tipo no obstructivo o restrictivo. En las primeras se observa una disminución del FEV_1 y del cociente FEV_1/FVC (tabla 72-1). En adultos de entre 25 y 75 años se considera que valores del cociente FEV_1/FVC inferiores a 0,70 son indicativos de alteración ventilatoria obstructiva. Si bien el cociente FEV_1/FVC sirve para efectuar el diagnóstico de este tipo de alteración ventilatoria, su magnitud se evalúa por el grado de alteración del FEV_1 (v. tabla 72-1). La alteración ventilatoria obstructiva se observa en enfermedades que cursan con aumento de la resistencia de las vías aéreas (asma bronquial) o disminución de la elasticidad pulmonar (enfisema). El registro de la curva de flujo-volumen (fig. 72-4) de la espirometría forzada presenta una concavidad característica en la parte media y final de la curva. En la alteración ventilatoria de tipo no obstructivo o restrictivo el problema básico es la disminución del volumen pulmonar. En este tipo de alteración, el FEV_1 disminuye de forma menos acentuada que la FVC.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

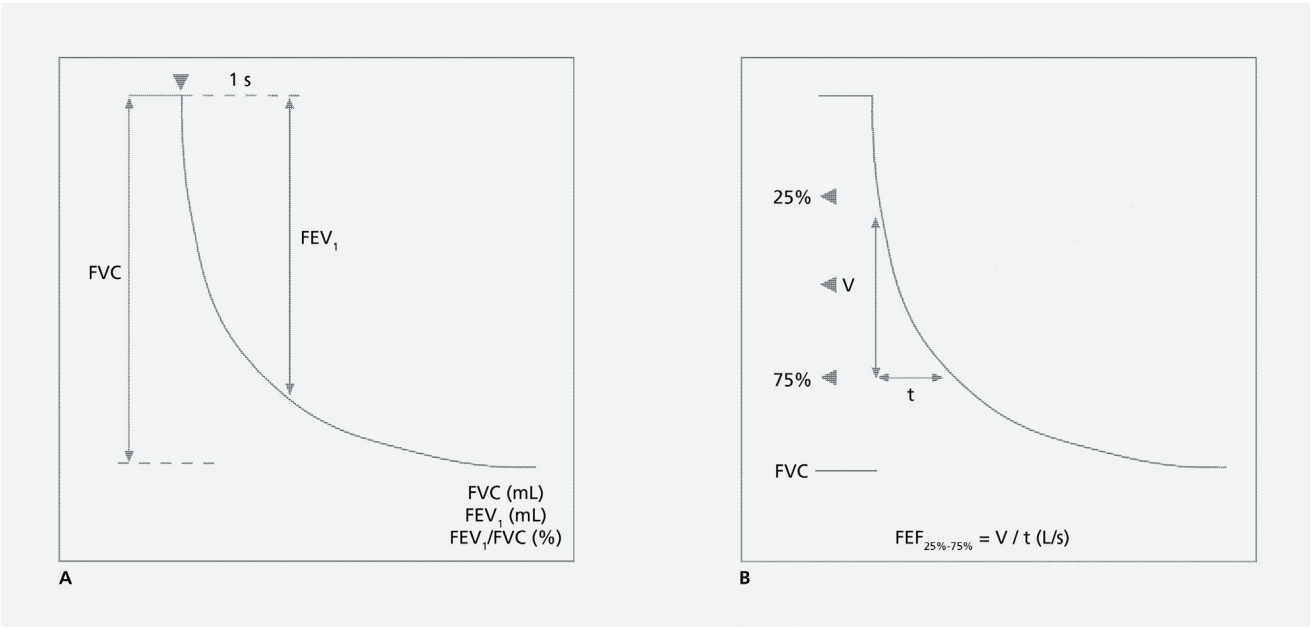


Figura 72-3 Registro convencional (volumen-tiempo) de la maniobra de espirometría forzada. En **A** se hallan representados los parámetros FVC y FEV_1. En **B** se indica el parámetro $FEF_{25\%-75\%}$. t: tiempo; V: volumen.

Tabla 72-1 Patrones de alteración de la espirometría forzada

ALTERACIÓN VENTILATORIA OBSTRUCTIVA	
FEV_1/FVC	< 0,70
FVC	Normal o ↓
FEV_1	↓ (< 80% del valor de referencia)
GRADOS DE LA ALTERACIÓN OBSTRUCTIVA	
Ligera	65% > FEV_1 < 80% valor de referencia
Moderada	50% ≤ FEV_1 < 65% valor de referencia
Grave	30% ≤ FEV_1 < 50% valor de referencia
Muy grave	FEV_1 < 30% valor de referencia
ALTERACIÓN VENTILATORIA NO OBSTRUCTIVA	
FEV_1/FVC	> 0,80
FVC	↓↓ (< 80% del valor de referencia)
FEV_1	↓

En consecuencia, se observa un aumento del cociente FEV_1/FVC. La morfología de la curva de flujo-volumen se caracteriza por presentar una convexidad en la porción media y final del registro, lo que indicaría la relativa preservación del flujo espiratorio máximo incluso al final de la espiración (v. fig. 72-4). En las alteraciones ventilatorias de tipo mixto se observa la coexistencia de un componente obstructivo y un componente restrictivo. Suele observarse en pacientes con EPOC que presentan una masa pulmonar o después de una exéresis de parénquima pulmonar. En estos casos, el cociente FEV_1/FVC puede ser normal. La espirometría forzada es una prueba sencilla y de fácil aplicabilidad, pero que exige el cumplimiento de las recomendaciones de estandarización para facilitar una correcta evaluación de los resultados.

La prueba broncodilatadora se efectúa de forma habitual junto con la espirometría forzada y constituye la exploración funcional de uso más general para el diagnóstico de hiperreactividad del tono muscular bronquial. Consiste en la administración de un broncodilatador de acción rápida, generalmente salbutamol, una vez realizada la prueba de espirometría forzada; a los 15 min de administrar el fármaco se repite la espirometría. En el cuadro 72-2 se describen el cálculo de la respuesta broncodilatadora y los límites de significación establecidos en una población de referencia autóctona. El FEV_1 es la variable funcional más utilizada para evaluar el resultado de la respuesta broncodilatadora debido a que presenta una variabilidad intraindividual reducida. Algunos pacientes con asma o EPOC presentan mejoría de la FVC posbroncodilatador debido a los efectos beneficiosos del fármaco sobre el atrapamiento aéreo. La existencia de una respuesta broncodilatadora positiva significativa indica reversibilidad del tono bronquial por la acción del broncodilatador y es diagnóstica de labilidad del tono bronquial, característica del asma bronquial y de otras enfermedades que cursan con hiperreactividad bronquial. La prueba broncodilatadora es sencilla de realizar y no presenta contraindicaciones. Aunque la especificidad de la prueba es elevada, su sensibilidad es baja en relación con las pruebas de provocación bronquial. Es decir, cuando la respuesta broncodilatadora es positiva, es diagnóstica de hiperreactividad bronquial, pero la falta de respuesta broncodilatadora significativa no excluye el diagnóstico de hiperreactividad bronquial.

En algunos casos, la espirometría forzada puede indicar por sí sola la presencia de hiperreactividad bronquial. Eventos como: 1) la tos desencadenada por las maniobras de espirometría forzada; 2) el descenso progresivo y significativo del FEV_1 en las sucesivas maniobras durante la exploración, o bien 3) la variabilidad muy elevada del FEV_1 entre diferentes exploraciones son datos sugestivos de hiperreactividad bronquial. Las pruebas de provocación bronquial están indicadas cuando existe sospecha de asma bronquial con manifestaciones clínicas atípicas y la espirometría forzada con prueba broncodilatadora presenta valores dentro de los límites de referencia.

ASAS DE FLUJO-VOLUMEN

Consiste en realizar una maniobra de espirometría forzada seguida de una inspiración máxima con registro gráfico de las curvas de flujo-volumen correspondientes (espiratoria e inspiratoria). Se trata de una maniobra simple que aporta información sobre la existencia de obstrucciones funcionales y orgánicas en las vías respiratorias centrales. Aunque existen diversos índices numéricos, los resultados se evalúan por medio del análisis de la morfología de las curvas inspiratoria y espiratoria máximas. Los patrones de obstrucción de las vías aéreas centrales son los que se indican en la figura 72-5 y se describen en el apartado Patrones de alteración de la función pulmonar.

VOLÚMENES PULMONARES ESTÁTICOS

Con la maniobra de espirometría simple se efectúa una inspiración máxima (a TLC) a partir de la posición torácica de reposo (capacidad residual funcional [FRC, por sus siglas en inglés]), seguida de una espiración hasta el RV. A diferencia de la espirometría forzada, la espirometría simple se lleva a cabo de forma relajada, sin pretender el

SECCIÓN V

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

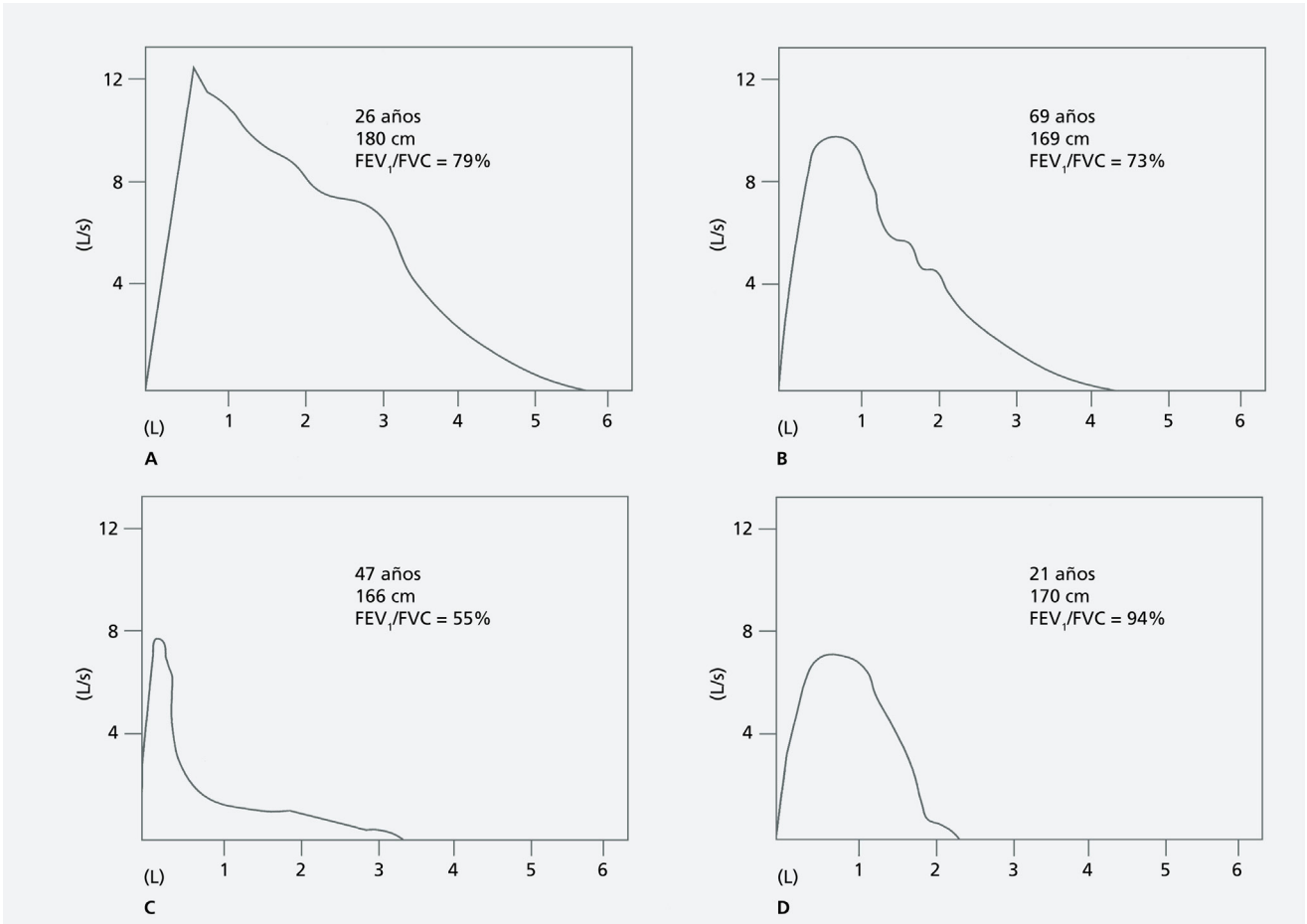


Figura 72-4 Morfología de la curva espirométrica (registros de flujo-volumen). **A.** Individuo sano joven. **B.** Individuo sano mayor. **C.** Paciente con alteración ventilatoria de tipo obstructivo. **D.** Alteración ventilatoria de tipo no obstructivo. Para las abreviaturas, véase el texto.

Cuadro 72-2 Prueba broncodilatadora

CÁLCULO DE LA RESPUESTA BRONCODILATADORA (PBD)

$$FEV_1 - PBD\,(\%) = \frac{FEV_{1post\text{-}PBD} - FEV_{1pre\text{-}PBD}}{FEV_{1pre\text{-}PBD}} \times 100$$

LÍMITES DE SIGNIFICACIÓN DE LA PBD

$$FEV_1 - PBD\,(\%) \geq 12\% \text{ y } 200\,mL$$

desarrollo de máximo esfuerzo y rapidez. Esta prueba permite medir algunos volúmenes pulmonares estáticos, como la capacidad inspiratoria (IC) y la capacidad vital (VC), pero no el RV, la TLC o la FRC. Para el cálculo de estos últimos (TLC o FRC) existen tres métodos: a) pletismografía corporal; b) técnicas de dilución de un gas marcador, y c) técnicas radiológicas.

La pletismografía corporal es el método de referencia para la medición del volumen de gas torácico a FRC y, por su fácil aplicación, es la técnica de elección. En la misma exploración permite la medición de la resistencia de las vías aéreas (Raw). La disminución de los volúmenes pulmonares estáticos, en especial de la TLC, permite establecer el diagnóstico de alteración ventilatoria restrictiva. El aumento del RV y del cociente RV/TLC facilita el diagnóstico de atrapamiento aéreo. La medición de los volúmenes pulmonares estáticos con pletismografía constituye un complemento de la espirometría forzada para precisar el tipo de alteración de la capacidad ventilatoria. Es útil para el diagnóstico de las alteraciones ventilatorias de tipo restrictivo y resulta de interés para la identificación de las situaciones con alteración ventilatoria de tipo mixto, en las que coexisten ambos tipos de alteración ventilatoria obstructiva y restrictiva en un mismo paciente.

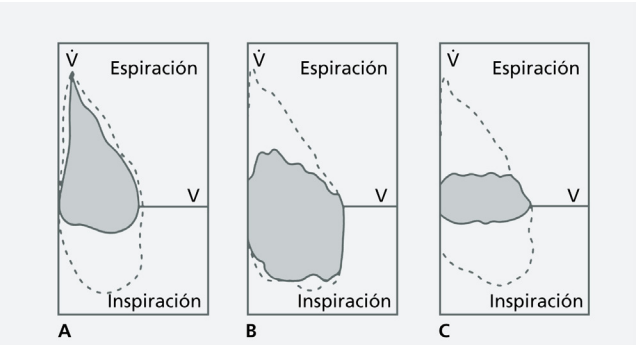


Figura 72-5 Asas de flujo-volumen. Patrones correspondientes a obstrucciones de grandes vías. (En *línea de puntos* se indica la morfología normal.) **A.** Obstrucción de carácter variable y localización extratorácica, por encima del manubrio esternal. Obsérvese la disminución de los flujos inspiratorios máximos, sin afectar apenas a la espiración. Las presiones transparietales negativas durante la inspiración determinan el incremento de la obstrucción, en este caso debida a una neoplasia de laringe. **B.** Obstrucción intratorácica de carácter variable. Se observa la limitación sobre todo en los flujos espiratorios máximos. Corresponde a una lesión traqueal secundaria a intubación prolongada. **C.** Obstrucción de carácter fijo. La obstrucción no varía con los cambios de presiones transparietales que se producen durante las maniobras de inspiración y espiración. Se observa la limitación de los flujos máximos, tanto inspiratorios como espiratorios. Corresponde a una lesión laríngea neoplásica con gran fibrosis y rigidez. V̇: flujo; V: volumen.

La medición de la espirometría simple (VC) con el paciente sentado y en decúbito supino puede resultar de interés en la evaluación de enfermedades de los músculos respiratorios, en especial la parálisis diafragmática.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

PROPIEDADES MECÁNICAS DEL PULMÓN Y DE LA CAJA TORÁCICA

La medición de las propiedades mecánicas del pulmón que influyen sobre la capacidad ventilatoria tiene poco interés. Estas propiedades son: a) la resistencia de las vías aéreas; b) la distensibilidad pulmonar estática; c) la presión de retracción elástica del pulmón; d) las presiones inspiratoria máxima (PIM) y espiratoria máxima (PEM), y e) la presión transdiafragmática. Su medición está indicada cuando se ha establecido el perfil funcional básico del paciente y se plantea algún problema de diagnóstico diferencial o bien cuando se precisa monitorizar alguna de las propiedades mecánicas referidas.

INTERCAMBIO PULMONAR DE GASES

La transferencia de monóxido de carbono por el método de respiración única (DLCO) y la gasometría arterial son las pruebas utilizadas para la evaluación de la eficacia del pulmón como intercambiador de gases.

Transferencia de monóxido de carbono

La DLCO es una prueba que se utiliza, junto a la espirometría forzada y la medición de los volúmenes estáticos, para establecer el perfil funcional del paciente con enfermedad respiratoria. Los resultados de la DLCO están modulados por diferentes factores que influyen en el intercambio pulmonar de gases: a) fracción inspiratoria de O_2; b) distribución de la ventilación alveolar; c) volumen pulmonar; d) heterogeneidad de las relaciones de ventilación/perfusión ($\dot{V}A/\dot{Q}$); e) estado funcional de la interfase alveolocapilar; f) volumen de sangre en el capilar pulmonar; g) concentración de hemoglobina, y h) características de afinidad de la curva de disociación de la hemoglobina. Debido a la complejidad de los factores implicados, se trata de una prueba cuya interpretación fisiopatológica es compleja, pero la interpretación empírica de los resultados resulta muy útil, en especial para el diagnóstico y la monitorización de las enfermedades pulmonares intersticiales.

Gasometría arterial

La medición del pH, de la presión parcial de O_2 (PaO_2) y de la presión parcial de CO_2 ($PaCO_2$) en sangre arterial constituye una técnica esencial para el diagnóstico y el tratamiento de la insuficiencia respiratoria. Está indicada en: a) pacientes que presentan clínica sugestiva de insuficiencia respiratoria; b) evaluación de pacientes con alteración ventilatoria restrictiva; c) casos de alteración ventilatoria obstructiva de grave intensidad (FEV_1 inferior al 35% del valor de referencia o DLCO inferior al 50% del valor de referencia), y d) estudios preoperatorios de cirugía de alto riesgo. En el estudio de las neumopatías intersticiales y de determinados casos de peritaje de incapacidad laboral es útil la realización de gasometría arterial de reposo y durante el ejercicio máximo tolerado por el paciente. La muestra de sangre debe obtenerse por punción o a través de un catéter arterial. La arteria radial, en el túnel carpiano, constituye la zona más segura y accesible para la punción arterial. Si dicha arteria no presenta una circulación colateral adecuada o su acceso resulta difícil, la segunda alternativa es la punción de la arteria humeral, en la fosa antecubital. La arteria femoral sólo debe puncionarse en casos excepcionales. Durante la punción arterial, el paciente debe permanecer relajado, sentado o semiincorporado durante unos 10 min. Después de localizar la arteria radial por palpación debe asegurarse la existencia de circulación colateral adecuada. La PaO_2, la $PaCO_2$ y el pH se miden de forma directa mediante electrodos polarográficos.

Los demás datos que aporta la gasometría arterial (bicarbonatos, CO_2 total y exceso de base) se estiman mediante el nomograma de *Sigaard-Andersen*. Dado que las mediciones se expresan a la temperatura de 37 °C, en situaciones de hipotermia o hipertermia, los valores obtenidos deben corregirse en función de la temperatura corporal; dicha corrección puede efectuarse según diferentes fórmulas. Una de las más utilizadas la de *Severinghaus*. La PaO_2, la $PaCO_2$ y el cálculo del gradiente alveoloarterial de O_2 ($AaPO_2$) informan sobre el intercambio pulmonar de gases. El pH, la $PaCO_2$ y el exceso de base son variables esenciales para la interpretación del equilibrio acidobásico.

Análisis de los gases respiratorios mediante técnicas no invasivas

La pulsioximetría permite medir los niveles de oxihemoglobina y es una técnica no invasiva de utilidad para monitorizar la oxigenación de la sangre arterial, pero no para efectuar el diagnóstico y la caracterización de las alteraciones del intercambio pulmonar de gases. Suele utilizarse en las siguientes situaciones: a) control de pacientes con insuficiencia respiratoria una vez han sido caracterizados mediante gasometría arterial; b) práctica de fibrobroncoscopia; c) protocolos de ejercicio, y d) estudios de detección del síndrome de apneas durante el sueño o control de desaturaciones nocturnas en otras enfermedades. El análisis del O_2 y CO_2 al final de la espiración *(end-tidal O_2 y CO_2)* es una técnica no invasiva útil para la monitorización de los pacientes durante la anestesia.

ESTUDIO HEMODINÁMICO PULMONAR

La ecografía cardíaca es una técnica no invasiva que permite evaluar el grado de sobrecarga del ventrículo derecho. La inyección intravenosa de suero salino (ecocardiograma de contraste) permite descartar la existencia de comunicaciones arteriovenosas pulmonares y el estudio de enfermedades que cursan con vasodilatación de la circulación pulmonar como la descrita en el síndrome hepatopulmonar.

La colocación de un catéter de Swan-Ganz por punción (técnica de Seldinger) de una vena central y su progresión a través de las cavidades cardíacas derechas hasta la arteria pulmonar permite obtener información sobre la hemodinámica pulmonar. La medición de la hemodinámica pulmonar está indicada para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Puede ser útil en algunos casos de insuficiencia respiratoria aguda en situación crítica (síndrome de distrés respiratorio agudo con inestabilidad hemodinámica).

Las técnicas de imagen pulmonar (TC y radioisótopos) tienen un papel central en el estudio de las alteraciones de la circulación pulmonar en la clínica.

ANÁLISIS DEL GAS EXHALADO

El análisis de las características del gas exhalado puede tener potencial para el diagnóstico precoz y la evaluación de algunas enfermedades pulmonares. El estudio del óxido nítrico exhalado, los componentes volátiles y el condensado de gas exhalado, y el empleo de narices electrónicas constituyen diversas modalidades de estudio en fase experimental de evaluación para el diagnóstico precoz del cáncer de pulmón y para el estudio no invasivo de la inflamación y del estrés oxidativo. Sólo el estudio del óxido nítrico exhalado se ha incorporado como una prueba clínica convencional para la valoración de algunos casos de asma bronquial.

PRUEBAS DE ESFUERZO

Las pruebas de esfuerzo permiten el análisis integrado de las respuestas pulmonar, cardíaca y metabólica del organismo durante el ejercicio. Existen varias modalidades de pruebas de esfuerzo, desde métodos simples (prueba de la marcha de 6 min, prueba de la lanzadera) hasta métodos más complejos (bicicleta ergométrica, tapiz rodante) en los que se controla la carga de trabajo durante la prueba. La modalidad de ejercicio recomendada para el estudio de pacientes neumológicos es la cicloergometría de tipo incremental. Las pruebas de esfuerzo están indicadas en las siguientes situaciones: a) diagnóstico y evaluación de neumopatías intersticiales; b) evaluación del grado de disfunción en pacientes con diagnóstico establecido; c) evaluación preoperatoria de pacientes de alto riesgo con indicación de toracotomía con exéresis de parénquima pulmonar, y d) estudio de disnea de origen no establecido.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE FUNCIÓN PULMONAR

En la situación más frecuente se dispone de una única exploración del paciente. En estas circunstancias se plantea la decisión de si el valor observado para una variable determinada (FEV_1, DLCO) debe considerarse normal o no y, en este último supuesto, establecer el grado de alteración. Dada la dependencia de la mayoría de los índices funcionales con respecto al sexo, la talla, la edad y el peso corporal, la interpretación de los resultados es más adecuada si se reduce la variabilidad interindividual mediante la utilización de valores de referencia estimados a partir de ecuaciones de predicción obtenidas a partir de poblaciones de no fumadores sanos. Para un índice funcional determinado, el valor de referencia calculado a partir de la ecuación de predicción correspondiente equivale al valor medio de dicho índice funcional en los individuos de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

referencia con iguales características de sexo, edad y talla. Las ecuaciones de predicción para la espirometría forzada, los volúmenes pulmonares estáticos y la DLCO se describen en el Apéndice. Los resultados obtenidos en el estudio de la función pulmonar suelen expresarse en forma de porcentaje respecto al valor de referencia correspondiente (p. ej., FEV_1 observado/FEV_1 referencia × 100). Así, se habla de un FEV_1 del 80% del valor de referencia o de una FVC del 70%. En general, para el FEV_1, la FVC, la DLCO y la TLC se utiliza, de forma arbitraria, el 80% del valor de referencia como límite inferior de la normalidad. En la actualidad se tiende de forma progresiva a complementar el porcentaje en relación con el valor de referencia, con otras formas de expresión de los resultados que son conceptualmente más correctas.

En este sentido, la expresión del valor observado en forma de dispersión en relación con el valor de referencia correspondiente resulta una forma más correcta de expresión de los resultados. Dicha dispersión suele normalizarse por la magnitud del intervalo de confianza al 95% (IC al 95%). El IC al 95% equivale al error estándar estimado de la ecuación de predicción correspondiente multiplicado por 1,645. En la situación indicada se evalúa el resultado absoluto y la dispersión en relación con el valor de referencia. Cuando la exploración de la función pulmonar se efectúa para monitorizar la evolución de un paciente durante el curso de la enfermedad o para valorar los efectos del tratamiento, las mediciones previas son el valor de referencia óptimo para evaluar los resultados.

Patrones de alteración de la función pulmonar

Las pruebas de función pulmonar no aportan información específica que permita, por sí sola, establecer un diagnóstico determinado. Sin embargo, con ellas es posible delimitar una serie de perfiles funcionales que les confiere un gran valor como medio complementario de diagnóstico. Ante la presencia de alteración ventilatoria de tipo obstructivo, las posibilidades diagnósticas son varias: asma bronquial, EPOC, bronquiectasias y bronquiolitis. La presencia de alteración ventilatoria obstructiva acompañada de reducción de la DLCO y disminución de la elasticidad pulmonar descarta el asma bronquial. La alteración ventilatoria de tipo obstructivo, total o parcialmente reversible con broncodilatadores, y la DLCO dentro de los valores de referencia permiten el diagnóstico de asma bronquial. A su vez, la alteración ventilatoria de tipo restrictivo y la DLCO reducidas son indicativas de enfermedad pulmonar intersticial difusa.

Alteración ventilatoria de tipo obstructivo

Se distinguen, por una parte, la alteración ventilatoria obstructiva causada por la disminución de la luz en las vías aéreas centrales y, por otra, la debida a enfermedades pulmonares difusas. En este último caso, los exponentes nosológicos más característicos son el asma bronquial y la EPOC.

Alteración ventilatoria obstructiva por lesión localizada en las vías aéreas centrales

Este patrón funcional se debe a alteraciones funcionales u orgánicas de laringe, tráquea o grandes bronquios. En este tipo de alteraciones el máximo trastorno se produce en el ápice de flujo de las curvas de inspiración o espiración máximas. El análisis de la morfología de las asas de flujo-volumen (v. fig. 72-5) constituye el principal medio diagnóstico de tipo no invasivo. Las asas de flujo-volumen permiten identificar tres subtipos de obstrucción de las vías aéreas centrales: 1) obstrucción de las vías aéreas centrales intratorácica o extratorácica de carácter fijo (v. fig. 72-5 C); 2) obstrucción de las vías aéreas centrales extratorácica de carácter variable (v. fig. 72-5 A), y 3) obstrucción de las vías aéreas centrales intratorácica de carácter variable (v. fig. 72-5 B).

Alteración ventilatoria obstructiva por enfermedad pulmonar difusa

Se caracteriza por la disminución de los flujos espiratorios máximos en ausencia de un deterioro equivalente del volumen pulmonar. Por esta razón, la disminución del FEV_1, del cociente FEV_1/FVC y la forma cóncava de la curva de flujo-volumen espiratorio son los datos más característicos (v. fig. 72-5). Se acepta que, en individuos adultos, un cociente FEV_1/FVC inferior al 70% define la presencia de alteración ventilatoria de tipo obstructivo. Sin embargo, se aconseja utilizar el límite inferior de referencia del FEV_1/FVC como criterio para efectuar el diagnóstico de alteración ventilatoria obstructiva. El objetivo es evitar errores diagnósticos en sujetos jóvenes (< 25 años) y en pacientes mayores (> 65 años). Tal como se ha comentado, el grado de disfunción en la alteración ventilatoria obstructiva se evalúa por la magnitud de la alteración del FEV_1 (v. tabla 72-1).

Alteración ventilatoria de tipo restrictivo

Se caracteriza por la disminución del volumen pulmonar, que puede deberse a las siguientes causas: a) enfermedades difusas del parénquima pulmonar; b) alteraciones que cursan con disminución del volumen de la caja torácica (enfermedades pleurales, neuromusculares o deformidades de la estructura ósea), y c) resecciones quirúrgicas del parénquima pulmonar o lesiones residuales por tuberculosis pulmonar.

El diagnóstico de alteración ventilatoria restrictiva se establece por la medición de los volúmenes pulmonares estáticos (TLC inferior al 80% del valor de referencia). La espirometría forzada es sugestiva de este tipo de alteración ventilatoria cuando la reducción de la FVC es superior o paralela a la del FEV_1 y de los flujos espiratorios máximos, es decir, cuando el cociente FEV_1/FVC superior al 80%. La morfología de la curva espiratoria de flujo-volumen presenta una convexidad característica (v. fig. 72-5). La DLCO tiene un papel destacado en la evaluación de la alteración ventilatoria de tipo restrictivo. La DLCO y la DLCO corregida por el volumen pulmonar (KCO, cociente DLCO/VA) se hallan disminuidas en las alteraciones difusas del parénquima pulmonar, mientras que el KCO suele ser siempre normal en las alteraciones de la caja torácica y en las resecciones del parénquima pulmonar. En el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades pulmonares intersticiales, la DLCO y probablemente la gasometría de esfuerzo tienen un papel destacado. En estas enfermedades es característica la disminución de la PaO_2 durante el ejercicio. La medición de la capacidad ventilatoria (espirometría forzada y volúmenes pulmonares estáticos) es útil para el seguimiento evolutivo de las afecciones de la caja torácica. En las enfermedades neuromusculares, la medición de la PIM y la PEM constituye una prueba de utilidad para el diagnóstico precoz; en cambio, su papel en el seguimiento evolutivo es limitado debido a que los valores de PIM y PEM suelen deteriorarse en las fases iniciales de la enfermedad. La alteración ventilatoria de tipo restrictivo debida a enfermedades de la caja torácica tiende a provocar, en fases avanzadas, insuficiencia respiratoria crónica con hipercapnia y *cor pulmonale.* La evaluación de la gasometría arterial en reposo debe considerarse una prueba necesaria en estos pacientes.

Alteración ventilatoria de tipo mixto

Algunas enfermedades tienen un comportamiento funcional que presenta, de forma concurrente, las características de la alteración ventilatoria obstructiva (disminución del FEV_1 y de los flujos espiratorios máximos) y de la restrictiva (disminución del volumen pulmonar). El resultado puede ser valores normales y discretamente disminuidos del cociente FEV_1/FVC. El comportamiento de la DLCO y de la gasometría arterial varía en las diferentes enfermedades. La alteración ventilatoria de tipo mixto es característica de la fibrosis quística, las bronquiectasias, las enfermedades granulomatosas pulmonares y la insuficiencia cardíaca; asimismo, es un hallazgo común en las lesiones fibróticas residuales de la tuberculosis pulmonar. El diagnóstico de esta alteración funcional requiere la medición de la espirometría forzada y de los volúmenes pulmonares estáticos.

Alteraciones aisladas de la DLCO

La anemia, las hemoglobinopatías y la carboxihemoglobinemia son causas extrapulmonares de disminución de la DLCO por reducción de la captación sanguínea de CO en la maniobra de respiración única. Excluidas estas causas, pueden encontrarse valores bajos de DLCO en las fases iniciales de las neumopatías intersticiales difusas, incluso antes de la aparición de signos radiológicos de la enfermedad. Asimismo, la alteración aislada de la DLCO es un hallazgo común en las enfermedades vasculares del pulmón. Por el contrario, el hallazgo de DLCO alta es un buen indicador de la presencia de hemorragia intrapulmonar reciente. La extravasación de hematíes dentro del alvéolo incrementa la captación pulmonar de CO y determina la sobrevaloración de los resultados de la DLCO.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Almoacid C, Macián V. Inflamometría en asma y medición de la inflamación. En: Manual SEPAR de procedimientos. Madrid: SEPAR; 2015.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Burgos F, Disdier C, López de Santamaría E, Galdiz B, Roger N, Rivera ML, et al. Telemedicine enhances quality of forced spirometry in primary care. Eur Respir J 2012;39:1313-8.

Burgos F, Melia U, Vallverdú M, Velickovski F, Lluch-Ariet M, Caminal P, et al. Clinical decision support system to enhance quality control of spirometry using information and communication technologies. JMIR Med Inform 2014;2:e29.

Cotes JE, Chinn DJ, Miiler MR. Lung Function. 6th ed. London: Blackwell Scientific Publications; 2006.

Melia U, Burgos F, Vallverdú M, Velickovski F, Lluch-Ariet M, Roca J, et al. Algorithm for automatic forced spirometry quality assessment: technological developments. PLoS One 2014;9:e116238.

OTRAS EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

C. Agustí García-Navarro

BRONCOSCOPIA

Existen dos técnicas para la exploración endoscópica del árbol bronquial: la broncoscopia rígida y la fibrobroncoscopia. Las indicaciones principales de la broncoscopia rígida son la extracción de cuerpos extraños, la aplicación de tratamientos endobronquiales y la colocación de prótesis. Mientras que la broncoscopia rígida debe practicarse con anestesia general, la fibrobroncoscopia no requiere el ingreso hospitalario del paciente y se realiza, en la mayoría de los casos, con anestesia local y sedación consciente.

Las indicaciones de la fibrobroncoscopia se pueden clasificar en dos grupos: diagnósticas y terapéuticas (cuadro 72-3). La indicación diagnóstica más frecuente es el estudio de los tumores broncopulmonares. Permite conocer su situación y su extensión en el árbol bronquial, obtener el diagnóstico histológico, y la posible evaluación de la extensión tumoral a las adenopatías mediastínicas. La rentabilidad diagnóstica de la fibrobroncoscopia en los tumores broncopulmonares oscila entre el 30% y el 95%. Es más elevada en los tumores de mayor tamaño, y con localización perihiliar. En las neoplasias de situación periférica y pequeño tamaño (nódulo pulmonar solitario) que no son visibles mediante el fibrobroncoscopio es útil realizar la fibrobroncoscopia bajo control fluoroscópico, con el fin de dirigir las pinzas de biopsia al lugar de la lesión. Ante la presencia de hemoptisis debe practicarse una fibrobroncoscopia, aunque la radiografía de tórax sea normal. La exploración debe realizarse lo antes posible después del inicio de la hemoptisis, ya que existen más posibilidades de conocer el origen del sangrado.

En los casos de asma bronquial que no responden al tratamiento (asma atípica), la fibrobroncoscopia puede aportar información y descartar neoplasias pulmonares, cuerpos extraños, estenosis traqueales o traqueobroncomalacia que podrían ser responsables de los síntomas asmáticos. En los pacientes con neoplasia de esófago, el examen endoscópico puede determinar si existe invasión neoplásica del árbol traqueobronquial. La fibrobroncoscopia está indicada en los derrames pleurales de etiología desconocida, con el fin de determinar si su causa es una neoplasia broncopulmonar. En las infecciones pulmonares, las principales indicaciones son el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar y otras micobacteriosis en los casos en que el análisis del esputo haya sido negativo, el diagnóstico etiológico de las neumonías que no respondan al tratamiento antibiótico y el diagnóstico de los infiltrados pulmonares en pacientes inmunodeprimidos. En las neumonías de resolución lenta y en las neumonías de repetición debe realizarse la fibrobroncoscopia para descartar una obstrucción bronquial neoplásica o de otra etiología (inflamatoria, cuerpos extraños). En las neumonías de resolución lenta, la endoscopia está indicada después de la curación clínica si persisten imágenes radiográficas. En los pacientes con parálisis de la cuerda vocal izquierda sin ninguna etiología local, la fibrobroncoscopia debe practicarse para descartar la presencia de cáncer broncopulmonar en la región hiliar izquierda que afecte el nervio recurrente. Otra indicación es la tos persistente sin causa evidente. En los abscesos de pulmón debe practicarse una fibrobroncoscopia, puesto que en ocasiones se deben a la obstrucción bronquial producida por una tumoración. El síndrome de la vena cava superior está ocasionado en el 90% de los casos por un tumor maligno torácico. En estos casos, la exploración debe practicarse con precaución por el peligro de hemorragia. Algunos pacientes con citología de esputo positiva para células neoplásicas presentan radiografía de tórax, TC y fibrobroncoscopia normales (cáncer oculto). Para su diagnóstico se utiliza la fibrobroncoscopia de autofluorescencia, que utiliza la capacidad de células displásicas que, al ser excitadas con radiaciones ultravioleta de determinada longitud de onda, emiten florescencia, lo que permite identificar lesiones premalignas o el carcinoma *in situ*.

En los traumatismos de tórax, la presencia de enfisema subcutáneo o hemoptisis puede indicar la existencia de lesiones traqueobronquiales, que deben descartarse mediante fibrobroncoscopia. En la aspiración pulmonar, la fibrobroncoscopia permite extraer los restos alimentarios del árbol bronquial. En el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño, la fibrobroncoscopia es útil para valorar las anomalías morfológicas de las vías aéreas superiores. En las enfermedades intersticiales difusas del pulmón, la endoscopia está indicada para la práctica de biopsia transbronquial y lavado broncoalveolar. La fibrobroncoscopia facilita la intubación endotraqueal en pacientes con traumatismos maxilofaciales o lesiones de la columna cervical que se someten a intervención quirúrgica. Es aconsejable extubar a los pacientes intervenidos por lesiones traqueales o tiroideas con control fibrobroncoscópico, ya que no es infrecuente que presenten traqueomalacia o estenosis traqueales postoperatorias. En pacientes con estridor o con alteraciones en las asas flujo-volumen, la fibrobroncoscopia permite descartar estenosis u otras lesiones de la vías aérea superior. Otra indicación es la sospecha de fístulas bronquiales o traqueoesofágicas.

Las indicaciones terapéuticas de la fibrobroncoscopia son las siguientes: a) atelectasia por retención de secreciones, frecuente en el postoperatorio de intervenciones quirúrgicas y en pacientes ingresados en UCI; b) extracción de cuerpos extraños; c) resecciones endobronquiales y traqueales, cuando existen neoplasias pulmonares inoperables o estenosis o lesiones granulomatosas que obstruyen el árbol bronquial; estas resecciones se realizan mediante láser, crioterapia, electrocauterio, argón-plasma, braquiterapia o terapia fotodinámica combinada con láser; d) colocación de prótesis endobronquiales en pacientes con obstrucción del árbol traqueobronquial por compresión extrínseca debida a tumores o adenopatías, o por estenosis neoplásicas o inflamatorias; e) tratamiento de las fístulas bronquiales, y f) tratamiento endoscópico del enfisema o de las fístulas broncopleurales mediante la colocación de válvulas endobronquiales.

Cuadro 72-3 Indicaciones de la broncoscopia

INDICACIONES DIAGNÓSTICAS
- Diagnóstico de tumores broncopulmonares
- Diagnóstico de infecciones por micobacterias
- Hemoptisis
- Diagnóstico bacteriológico de neumonías
- Derrame pleural de etiología desconocida
- Diagnóstico de las enfermedades intersticiales difusas del pulmón
- Diagnóstico de infiltrados pulmonares en pacientes inmunodeprimidos
- Asma atípica
- Valoración de la extensión traqueobronquial en neoplasias de esófago
- Absceso pulmonar
- Neumonías de lenta resolución y de repetición
- Afonía sin alteraciones morfológicas de las cuerdas vocales
- Síndrome de la vena cava superior
- Tos persistente de etiología desconocida
- Cáncer oculto
- Traumatismos torácicos
- Aspiración pulmonar
- Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño
- Intubación y extubación endotraqueales
- Estridor
- Alteración de las asas flujo-volumen
- Fístulas bronquiales

INDICACIONES TERAPÉUTICAS
- Retención de secreciones-atelectasias
- Extracción de cuerpos extraños
- Resecciones endobronquiales y traqueales
- Colocación de prótesis
- Tratamiento de las fístulas bronquiales
- Tratamiento endoscópico del enfisema

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 72-4 Complicaciones y contraindicaciones de la broncoscopia

COMPLICACIONES
Epistaxis
Laringoespasmo
Broncoespasmo
Arritmias cardíacas
Fiebre
Hipoxemia
Hemorragia (toma de muestras biópsicas)
Neumotórax (toma de muestras biópsicas)
Exitus (< 1/10 000 exploraciones)

CONTRAINDICACIONES
Insuficiencia respiratoria grave
Arritmias cardíacas graves
Infarto de miocardio reciente
Hipertensión intracraneal
Diátesis hemorrágica (toma de muestras biópsicas)

Las principales complicaciones de la fibrobroncoscopia son: a) broncoespasmo, particularmente en pacientes con asma bronquial, por lo que, en estos casos, es aconsejable la administración previa de broncodilatadores; b) hipoxemia, en especial en los pacientes con insuficiencia respiratoria; c) arritmias cardíacas en pacientes con cardiopatías; d) hemorragia provocada por la toma de muestras biópsicas; e) fiebre, sobre todo en los pacientes a los que se ha practicado lavado broncoalveolar y que, en ocasiones, se acompaña de bacteriemia transitoria, y f) neumotórax y neumomediastino secundarios a la práctica de biopsias transbronquiales o punciones transbronquiales aspirativas. La mortalidad es inferior a 1 por cada 10 000 exploraciones y casi siempre se produce en pacientes con estado clínico grave (cuadro 72-4).
Apenas existen contraindicaciones absolutas para la fibrobroncoscopia. En pacientes con insuficiencia respiratoria, arritmias cardíacas, infarto de miocardio reciente o hipertensión intracraneal deben valorarse las ventajas de la exploración y la posibilidad de aparición de complicaciones. En pacientes con diátesis hemorrágica puede llevarse a cabo la exploración, pero no la toma de biopsias. Es recomendable no obtener muestras biópsicas cuando el recuento de plaquetas es inferior a 50×10^9/L o el tiempo de protrombina inferior al 50% (v. cuadro 72-4).

Biopsia bronquial

Sus indicaciones son el diagnóstico del cáncer pulmonar y de otras lesiones de la mucosa traqueobronquial (enfermedades inflamatorias y granulomatosas, neoplasias benignas).

Broncoaspirado

Consiste en la introducción a través del canal de aspiración del fibrobroncoscopio de 2-3 alícuotas de 5-10 mL de solución salina estéril en el árbol bronquial y en su posterior aspiración. El análisis citológico del broncoaspirado es útil para el diagnóstico del cáncer de pulmón. El análisis microbiológico está indicado en el diagnóstico de las infecciones pulmonares, principalmente de las ocasionadas por micobacterias.

Cepillado bronquial

Consiste en la introducción de un cepillo a través del canal de aspiración del aparato, con el que se frotan las lesiones endobronquiales con el fin de obtener células descamadas para su análisis citológico. Es un método útil para el diagnóstico del cáncer de pulmón y su rentabilidad es similar a la del broncoaspirado.

Catéter telescopado de doble luz y oclusión distal

También denominado *catéter protegido,* consiste en un cepillo especialmente diseñado para la obtención de secreciones bronquiales, con lo que se evita la contaminación de la muestra por los gérmenes saprofitos de las vías aéreas superiores. Esta técnica es útil para el diagnóstico de las infecciones bacterianas y fúngicas, aunque ha disminuido su utilización, ya que tanto el broncoaspirado como el lavado broncoalveolar poseen una rentabilidad similar.

Biopsia transbronquial

Consiste en la obtención de muestras biópsicas del parénquima pulmonar a través del fibrobroncoscopio. Puede ser útil en el diagnóstico de diferentes enfermedades pulmonares con afección difusa del parénquima como enfermedades intersticiales, eosinofilias pulmonares, neoplasias (linfangitis carcinomatosa, carcinoma broncoalveolar) e infecciones (neumonía por *P. jirovecii,* citomegalovirus, tuberculosis miliar).

Criobiopsia

La utilización de una criosonda que, mediante el enfriamiento de óxido nitroso, permite alcanzar temperaturas en su extremo distal del orden de –80 °C es útil para la obtención de muestras de un tamaño muy superior al conseguido con las pinzas de biopsia clásica, y su utilización es cada vez más común en el diagnóstico de enfermedades pulmonares difusas.

Punción aspirativa transbronquial

Se realiza mediante una aguja protegida por un catéter de teflón, con la cual se obtienen muestras para análisis citológico o histológico. Su indicación primordial es en el diagnóstico de enfermedades que cursan con adenopatías mediastínicas y en especial en la estadificación mediastínica del cáncer de pulmón, lo que se consigue mediante punción a través de la pared bronquial en localizaciones anatómicas preestablecidas. Otras indicaciones son el estudio de las compresiones extrínsecas del árbol bronquial, tumoraciones endobronquiales de aspecto necrótico, en las cuales las muestras biópsicas permiten sólo obtener el material necrótico que rodea a la neoplasia. La punción aspirativa está también indicada en el diagnóstico de tumoraciones situadas en los bronquios apicales de los lóbulos superiores, cuando son inalcanzables con las pinzas de biopsia, y en la punción de nódulos solitarios periféricos.

Lavado broncoalveolar

Consiste en la introducción en los espacios alveolares, y su posterior aspiración, de solución salina al 0,9% distribuida en tres dosis alícuotas de 50 mL. Por lo general se obtiene el 50%-70% del líquido introducido. Para la práctica de esta técnica, la punta del fibrobroncoscopio se enclava en un bronquio segmentario. En el líquido obtenido se pueden realizar análisis citológicos, microbiológicos y de otras sustancias (proteínas, enzimas, mediadores inflamatorios, partículas minerales). El lavado broncoalveolar permite analizar las poblaciones celulares alveolares. En sujetos sin enfermedad respiratoria, la fórmula celular está constituida por macrófagos alveolares (80%-90%), linfocitos (< 12%) y neutrófilos (< 3%). La presencia de eosinófilos y mastocitos es rara, y representa menos del 1% de las células. El cociente linfocitos T colaboradores/linfocitos T supresores citotóxicos es 1,6-1,8, aunque en fumadores puede ser algo inferior. El estudio de las alteraciones de la fórmula celular se utiliza en el diagnóstico de las enfermedades intersticiales difusas del pulmón (v. Enfermedades intersticiales difusas del pulmón, en cap. 76). En las eosinofilias pulmonares, el lavado muestra un marcado incremento de eosinófilos, lo cual constituye un dato diagnóstico de interés. En las neoplasias difusas (linfangitis carcinomatosa) y en el cáncer de pulmón periférico (nódulo pulmonar solitario), el análisis citológico puede mostrar células atípicas y aumentar el rendimiento diagnóstico de la fibrobroncoscopia. En la neumonía lipoidea, el lavado puede mostrar macrófagos alveolares cargados de grasa, hallazgo que, aunque no es patognomónico, refuerza la sospecha diagnóstica.
En los pacientes inmunodeprimidos, el lavado broncoalveolar es la técnica de elección para el diagnóstico etiológico de los infiltrados pulmonares. El rendimiento diagnóstico es elevado en la neumonía por *P. jirovecii,* las hemorragias pulmonares y las infecciones por micobacterias. En las hemorragias pulmonares difusas, el aspecto

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

macroscópico del líquido obtenido es hemorrágico y el porcentaje de hemosiderófagos es superior al 5%. La fiabilidad diagnóstica del lavado broncoalveolar es menor en las infecciones fúngicas y víricas, y en los infiltrados ocasionados por la enfermedad de base y por citostáticos. La buena tolerancia y el rendimiento de esta exploración han determinado que la biopsia transbronquial no se utilice de forma habitual en el diagnóstico de los infiltrados pulmonares en estos pacientes.

El lavado broncoalveolar puede ser útil para el diagnóstico de las neumonías bacterianas, especialmente si se realiza un análisis semicuantitativo de unidades formadoras de colonias. Una modalidad de lavado para el diagnóstico de las infecciones pulmonares es el lavado broncoalveolar protegido, que se practica a través de un catéter, que posee un balón inflable capaz de ocluir un bronquio segmentario, con lo que se obtiene una muestra sin contaminación de gérmenes procedentes de las vías aéreas superiores.

En la valoración de las enfermedades ocupacionales el lavado broncoalveolar puede ser útil para la detección de los cuerpos de asbesto (v. Enfermedades pulmonares de origen ocupacional, en cap. 76). El lavado broncoalveolar tiene aplicación terapéutica en la proteinosis alveolar, para extraer el material lipoproteico de los espacios alveolares. Después de la práctica del lavado broncoalveolar permanece en los espacios alveolares cierta cantidad del líquido administrado, que ocasiona infiltrados radiográficos de características alveolares en el lóbulo lavado, que suelen desaparecer al cabo de 4-12 h. En el 2%-3% de los casos aparece fiebre, casi siempre inferior a 38 °C.

ULTRASONOGRAFÍA ENDOBRONQUIAL

La integración de un transductor en el extremo distal del fibrobroncoscopio permite la visualización ecográfica directa de las diferentes estructuras mediastínicas incluidos los vasos (efecto Doppler), lo que posibilita el abordaje de tumores y ganglios mediastínicos y pulmonares a través de una punción aspirativa con aguja fina (PAAF). Los buenos resultados conseguidos con la ultrasonografía endobronquial y el hecho de que sea una técnica poco invasiva y sin complicaciones significativas la han convertido en la técnica de elección para el abordaje diagnóstico del mediastino

BRONCOSCOPIA VIRTUAL

La broncoscopia virtual es una técnica de imagen obtenida mediante TC que permite la visualización intraluminal del árbol traqueobronquial hasta los bronquios segmentarios de cuarto orden. Las imágenes obtenidas son similares a las que se consiguen mediante la broncoscopia convencional. Sus indicaciones son la valoración de las estenosis traqueobronquiales, el estudio de la extensión extrabronquial del cáncer broncopulmonar y la identificación de la etiología de las compresiones extrínsecas del árbol bronquial. Recientemente se ha utilizado con éxito como guía para identificar el recorrido a través de los diversos bronquios subsegmentarios para alcanzar lesiones pulmonares periféricas.

NAVEGACIÓN ELECTROMAGNÉTICA ENDOBRONQUIAL

Es una técnica que consiste en un sistema de navegación electromagnética a través del árbol bronquial que facilita la biopsia de nódulos periféricos y adenopatías mediastínicas, mediante la información de la localización de las lesiones obtenida al llevarse a cabo una TC.

TORACOCENTESIS Y BIOPSIA PLEURAL

La toracocentesis está indicada en todos los casos de derrame pleural, con el fin de obtener líquido pleural para análisis bioquímicos, microbiológicos y citológicos. Cuando el derrame es escaso o su localización incierta, se aconseja practicar la toracocentesis bajo control ecográfico. La biopsia pleural a ciegas está indicada en los derrames pleurales que presenten características de exudado y sean de etiología desconocida. La rentabilidad diagnóstica de la biopsia pleural puede incrementarse de forma significativa cuando se hace bajo control ecográfico. No es necesario realizarla en: a) trasudados, siempre que estén acompañados de una enfermedad que justifique su presencia; b) empiemas ya que, en presencia de un derrame pleural purulento, no aporta datos de interés diagnóstico, y c) derrames quilosos de etiología congénita o traumática, pues en estos casos la cavidad pleural actúa exclusivamente como recipiente del líquido quiloso procedente del conducto linfático y no existe afección de las capas pleurales. Se suele obtener tejido histológicamente valorable en más del 90% de los casos. En el mesotelioma, el pequeño tamaño de las muestras no suele ser suficiente para obtener el diagnóstico de certeza.

La principal contraindicación de la toracocentesis y de la biopsia pleural es la diátesis hemorrágica. La aparición de neumotórax, infecciones del espacio pleural y hemotórax secundario a la laceración de la arteria intercostal son excepcionales.

PUNCIÓN PULMONAR TRANSPARIETAL

Es una técnica que se realiza bajo control de TC. Permite obtener muestras del parénquima pulmonar para análisis citológico, mediante la aspiración con una aguja a través de la pared torácica. Su principal indicación es el diagnóstico de nódulos y masas pulmonares periféricas en los cuales no se ha podido establecer el diagnóstico mediante fibrobroncoscopia. No está indicada para el diagnóstico de las enfermedades intersticiales difusas del pulmón. Las complicaciones son la aparición de neumotórax secundario (10%-15% de los casos) y la expectoración hemoptoica, que suele ceder de forma espontánea. En los casos en los que la lesión pulmonar contacta con la pleura, la punción se puede realizar con control ecográfico, lo que evita la irradiación del paciente y los operadores.

ANÁLISIS DE ESPUTO

El análisis microbiológico del esputo es poco específico para el diagnóstico de las infecciones bacterianas, debido a la contaminación de las muestras por gérmenes colonizadores presentes en la cavidad orofaríngea. En cambio, es una técnica adecuada para el diagnóstico de las infecciones por micobacterias. El esputo inducido, obtenido después de la inhalación de solución salina hipertónica, posee una alta sensibilidad diagnóstica en el diagnóstico de las infecciones por *P. jirovecii* y micobacterias, lo cual evita la práctica de exploraciones más invasivas (lavado broncoalveolar). El análisis de células inflamatorias (eosinófilos) y otros mediadores en el esputo inducido es un método útil para el estudio de la inflamación de las vías aéreas en el asma bronquial y en la EPOC. El análisis citológico del esputo está indicado en los pacientes en los que, a causa de su estado clínico, se halla contraindicada la fibrobroncoscopia.

OTRAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Las pruebas cutáneas tienen interés en el diagnóstico de diversas enfermedades respiratorias. El *prick test* es de utilidad para diagnóstico de enfermedades alérgicas (rinitis alérgica y asma bronquial). Es más sensible y específica que las pruebas intradérmicas. La inyección intradérmica de sustancias antigénicas se utiliza para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar (prueba de *Mantoux*), en el diagnóstico de las neumonitis por hipersensibilidad y en la valoración de la inmunidad retardada. La prueba del sudor se emplea para el diagnóstico de la fibrosis quística.

PLEUROSCOPIA (TORACOSCOPIA) Y VIDEOTORACOSCOPIA

L. Molins López-Rodó

La pleuroscopia o toracoscopia consiste en la observación de la cavidad pleural y la obtención de muestras biópsicas mediante un toracoscopio conectado a una cámara e introducido a través de un espacio intercostal. Sus indicaciones son el diagnóstico de los derrames pleurales cuando la toracocentesis y la biopsia pleural a ciegas no han permitido establecer su etiología, el tratamiento de derrames pleurales malignos mediante pleurodesis con talco u otras sustancias sinfisantes y las biopsias de masas intratorácicas pleurales, pulmonares y mediastínicas. Se realiza a través de un solo orificio y puede realizarse bajo anestesia local y sedación. Sus contraindicaciones son la insuficiencia respiratoria grave y las diátesis hemorrágicas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Los procedimientos quirúrgicos asistidos por vídeo (videotoracoscopia o intervención endoscópica), a diferencia de la toracoscopia, es la que se realiza habitualmente a través de tres pequeñas incisiones (una para la cámara y dos para el instrumental) y tiene por objetivo realizar los mismos procedimientos quirúrgicos que se realizan a través de una toracotomía. Se evitan las incisiones quirúrgicas convencionales, por lo que disminuye el dolor postoperatorio y acorta la estancia hospitalaria. Sus indicaciones son la práctica de biopsias pulmonares en pacientes con enfermedades pulmonares difusas, la resección de nódulos pulmonares periféricos y de bullas enfisematosas, la estadificación del cáncer de pulmón (valoración de la resecabilidad y biopsia de estaciones ganglionares mediastínicas que no estén al alcance de la mediastinoscopia). Se ha utilizado también con éxito en el tratamiento de la hiperhidrosis palmoaxilar primaria, mediante la interrupción de la cadena simpática, en resección de tumores benignos mediastínicos, práctica de ventana pericárdica e incluso en resecciones pulmonares.

MEDIASTINOSCOPIA

Es un procedimiento diagnóstico que requiere anestesia general, aunque no necesariamente hospitalización, que se realiza con introducción de un mediastinoscopio a través de una pequeña incisión supraesternal hasta alcanzar la parte anterior de la tráquea. Su indicación principal es la obtención de muestras biópsicas de los ganglios linfáticos mediastínicos con el fin de descartar la infiltración neoplásica en el cáncer de pulmón. También está indicada en el diagnóstico de enfermedades que cursan con adenopatías mediastínicas como el linfoma o la sarcoidosis. Sus complicaciones son muy infrecuentes, y consisten en hemorragia y parálisis de las cuerdas vocales por lesión del nervio recurrente.

BIOPSIA PULMONAR QUIRÚRGICA

Suele practicarse mediante intervención quirúrgica asistida por vídeo (videotoracoscopia), a no ser que el paciente no tolere la ventilación unipulmonar que requiere esta técnica. Está indicada cuando con otros procedimientos menos invasivos no se ha obtenido el diagnóstico etiológico de masas o nódulos pulmonares y de infiltrados pulmonares difusos. Su indicación debe establecerse en cada caso en particular, ya que depende tanto del estado clínico del paciente como de la actitud terapéutica que pueda adoptarse en función del diagnóstico obtenido.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Du Rand IA, Barber PV, Goldring J, Lewis RA, Mandal S, Munawar M. British Thoracic Society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults. Thorax 2011;66(Suppl 3):iii1-21.

Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, Chaudhuri N, Gupta V, Khalid S. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults. Thorax 2013;68:i1-44.

Gasparini S, Zuccatosta L, Bonifazi M, Bolliger CT. Bronchoscopic treatment of emphysema: state of the art. Respiration 2012;84:250-63.

Molins L, Fibla JJ, Perez J, Sierra A, Vidal G, Simon C. Outpatient thoracic surgical programme in 300 patients: clinical results and economic impact. Eur Cardiothorac Surg 2006;29:271-5.

Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:42S-65S.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMO RESPIRATORIO CRÍTICO

Capítulo 73

R. Rodríguez-Roisin | A. Torres Martí | M. Ferrer Monreal

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

R. Rodríguez-Roisin

CONCEPTO

La función esencial del aparato respiratorio consiste en garantizar que el intercambio pulmonar de gases sea adecuado; es decir, procurar unos niveles óptimos de oxígeno (O_2), imprescindible para la vida celular, y permitir simultáneamente la correcta eliminación del anhídrido carbónico (CO_2) producido por el metabolismo tisular. Para que este intercambio sea correcto es necesario que las funciones esenciales del aparato respiratorio, control de la ventilación, ventilación alveolar, difusión alveolocapilar y perfusión pulmonar, se realicen de forma adecuada. Cualquier alteración en una o en varias de estas funciones origina el fallo en el intercambio pulmonar de gases, que provoca insuficiencia respiratoria. Este se define como el estado o situación en el que los valores en sangre arterial de la presión parcial de O_2 (PaO_2) se sitúan por debajo de 60 mm Hg (8 kPa), con exclusión de la hipoxemia secundaria a comunicaciones intracardíacas de derecha a izquierda, y/o los de la presión parcial de CO_2 ($PaCO_2$) son iguales o superiores a 50 mm Hg (6,7 kPa), y exclusión de la hipercapnia secundaria a alcalosis metabólica, respirando aire ambiente, en reposo y en el nivel del mar. Este concepto es biológico y depende exclusivamente del valor de los gases en sangre arterial. La pulsioximetría sólo mide la saturación de la oxihemoglobina (SaO_2) de forma no invasiva, no suple a la gasometría arterial y su registro estima la presencia y el grado de insuficiencia respiratoria (90%). Por tanto, la insuficiencia respiratoria no es una enfermedad en sentido estricto, sino un síndrome funcional del aparato respiratorio provocado por una gran variedad de situaciones que, incluso, pueden no afectar al parénquima pulmonar propiamente dicho (p. ej., en las intoxicaciones por sobredosis de sedantes y barbitúricos). Los valores normales de PaO_2 se sitúan entre 100 mm Hg (20 años) y 96 mm Hg (70 años) (13,6 y 12,8 kPa, respectivamente), con una media de 100 ± 8 mm Hg (13,3 ± 1,1 kPa), y tienden a mantenerse a lo largo de la vida (en ese margen descienden tan sólo 6 mm Hg); los valores de $PaCO_2$ también disminuyen con la edad (4 mm Hg entre los 20 y 70 años de edad), oscilan entre 38 y 34 mm Hg, respectivamente, y su media es de 37 ± 3 mm Hg (4,9 kPa). Estos cambios fisiológicos seniles de los gases arteriales reflejan el desequilibrio progresivo, modesto, en las relaciones ventilación-perfusión ($\dot{V}A/\dot{Q}$), de mecanismo incierto. En la práctica clínica se considera que hay hipoxemia arterial cuando la PaO_2 es inferior a 80 mm Hg (10,7 kPa) e hipercapnia arterial cuando la $PaCO_2$ es superior a 45 mm Hg (6 kPa), en las condiciones basales referidas previamente.

Dado que el concepto de insuficiencia respiratoria se relaciona con los valores de la PaO_2 y la $PaCO_2$ es importante conocer todas aquellas situaciones que pueden determinar valores incorrectos (p. ej., desconocimiento de la FiO_2) e inducir, por tanto, una interpretación errónea. Sin embargo, no siempre resulta fácil interpretar correctamente la alteración de los gases arteriales, en particular cuando el paciente se encuentra en condiciones críticas, ya que junto con los factores pulmonares que regulan el intercambio gaseoso existen otros, de origen extrapulmonar, que también influyen (cuadro 73-1). La reducción de la ventilación minuto y/o del gasto cardíaco y/o el aumento del consumo de O_2 tienden a minimizar el valor de la PaO_2, independientemente del estado de los determinantes intrapulmonares, y, a la inversa, el aumento de las dos primeras variables extrapulmonares citadas y/o la reducción del consumo de O_2 conducen a un aumento de la PaO_2, cualquiera que sea el estado de los factores intrapulmonares.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 73-1 Factores intrapulmonares y extrapulmonares que regulan la PaO_2 y la $PaCO_2$

FACTORES PULMONARES
Relaciones ventilación/perfusión ($\dot{V}A/\dot{Q}$)
Cortocircuito intrapulmonar *(shunt)*
Difusión alveolocapilar de O_2

FACTORES EXTRAPULMONARES
Presión inspiratoria de O_2
Ventilación
Gasto cardíaco
Consumo de O_2
Hemoglobina
Temperatura corporal
Equilibrio acidobásico

Tabla 73-1 Causas de hipoxemia e hipercapnia: características diferenciales

CAUSA	PaO_2	$PaCO_2$	GRADIENTE	$\dot{V}E$
Hipoventilación alveolar	↓	≠↑	—	↓
Limitación de la difusión alveolocapilar de O_2	↓	↓	↑	↑
Cortocircuito	↓	↓	↑	↑
Desequilibrios en las relaciones $\dot{V}A/\dot{Q}$	↓	↓	↑	–↑

↑: aumento; ↓: descenso; —: sin cambios; gradiente: diferencia alveoloarterial de O_2; $\dot{V}E$: ventilación minuto.

HIPOXEMIA, HIPERCAPNIA E HIPOXIA TISULAR

Mecanismos

Existen cuatro mecanismos de hipoxemia arterial (hipoventilación alveolar, limitación de la difusión alveolocapilar de O_2, cortocircuito y desequilibrio en las relaciones $\dot{V}A/\dot{Q}$, y dos causas de hipercapnia arterial (hipoventilación alveolar y desequilibrios en las relaciones $\dot{V}A/\dot{Q}$) (tabla 73-1). La reducción de la PO_2 en el aire inspirado, situación que se produce sobre todo en las grandes alturas, donde la presión atmosférica está reducida, o al nivel del mar en circunstancias accidentales excepcionales, es también causa de hipoxemia arterial, pero no se considerará en este capítulo.

Hipoventilación alveolar

La hipoxemia secundaria a hipoventilación alveolar se acompaña siempre de hipercapnia, de ventilación minuto ($\dot{V}E$) reducido y de una diferencia (o gradiente) alveoloarterial de O_2 normal (no elevada) (valores normales inferiores a 15 mm Hg), que se corrige fácilmente con la administración de O_2 a concentraciones altas. Los ejemplos clínicos más representativos son: sobredosis de sedantes, enfermedades del SNC y de los músculos periféricos y obstrucciones de la vía respiratoria principal.

Limitación de la difusión alveolocapilar de oxígeno

Se acompaña de hipocapnia y de un aumento de la $\dot{V}E$ y de la diferencia alveoloarterial de O_2, y es reversible tras respirar O_2 a concentraciones elevadas. Su importancia como causa de hipoxemia es limitada, salvo en los casos de fibrosis pulmonar en que subyace con un desequilibrio en las relaciones $\dot{V}A/\dot{Q}$, predominante.

Cortocircuito intrapulmonar de derecha a izquierda (shunt)

Cursa con hipocapnia, aumento de la $\dot{V}E$ y elevación del gradiente alveoloarterial de O_2, y se caracteriza porque la administración de O_2 al 100% no es capaz de elevar suficientemente las cifras de PaO_2. Constituye una situación relativamente frecuente en las enfermedades pulmonares agudas de los pacientes en estado crítico y, a diferencia de los dos mecanismos anteriores (hipoventilación alveolar y limitación de la difusión alveolocapilar), se corrige muy poco con O_2 al 100%, lo que representa una situación única.

Desequilibrios en las relaciones ventilación-perfusión

Representan el principal mecanismo de hipoxemia. Todas las enfermedades pulmonares crónicas, ya sea en situación de estabilidad o de agudización clínica, cursan con desequilibrios más o menos acentuados de las relaciones $\dot{V}A/\dot{Q}$. Esta forma de hipoxemia, que puede ocasionar a veces una retención moderada de CO_2, se presenta con $\dot{V}E$ normal o elevada y gradiente alveoloarterial de O_2 aumentado y responde bien a la administración de O_2.

En la práctica diaria es importante destacar que la hipoxemia arterial suele tener más de un mecanismo patogénico. Así, un ejemplo característico es el de la hipoventilación alveolar provocada por la administración a concentraciones elevadas de O_2 (> 24%-28%) que complica la hipoxemia de los pacientes con limitación crónica del flujo respiratorio, cuyo sustrato fisiopatológico principal lo constituyen el desequilibrio en las relaciones $\dot{V}A/\dot{Q}$; por otro lado, en estos pacientes suele asociarse con frecuencia hipoventilación alveolar secundaria a fatiga, debilidad o disfunción muscular respiratoria (esencialmente diafragmática). A diferencia de la hipoxemia, la hipercapnia sólo reconoce dos mecanismos: la hipoventilación alveolar y el desequilibrio en las relaciones $\dot{V}A/\dot{Q}$.

El término *hipoxia* se emplea cuando el aporte de O_2 a los tejidos es insuficiente y, por consiguiente, no es sinónimo de hipoxemia. Aunque es evidente que toda hipoxemia implica hipoxia (hipoxia hipoxémica), no toda hipoxia se debe a hipoxemia. El concepto aporte de O_2 se define como el producto del gasto cardíaco por el contenido arterial de O_2 (CaO_2). Ello explica que los principales mecanismos de hipoxia dependen del déficit local o generalizado del flujo sanguíneo (hipoxia circulatoria), del déficit cuantitativo o cualitativo del número de hematíes y/o hemoglobina (hipoxia anémica), de la utilización celular inadecuada de O_2 por las mitocondrias (hipoxia disóxica) o de una combinación de las anteriores. En condiciones de hipoxia, la cifra de PO_2 en la célula es totalmente desconocida, aunque se sospecha que pueden ser inferiores a 1 mm Hg. Las causas de hipoxia son variadas y, en razón de su importancia clínica, junto con las generadoras de hipoxemia, merecen destacarse el *shock,* las obstrucciones vasculares arteriales, la anemia, la sepsis por gérmenes gramnegativos, el fallo multiorgánico múltiple y las intoxicaciones por CO o cianuro potásico. En cualquier tipo de *shock,* así como en las obstrucciones arteriales, se produce una disminución del aporte de O_2 porque el flujo sanguíneo está reducido (hipoxia circulatoria). En la anemia no existe suficiente hemoglobina para transportar todo el O_2 necesario; la afinidad del CO por la hemoglobina, 300 veces superior a la del O_2, hace que, en caso de intoxicación por CO, la cifra de saturación de la oxihemoglobina pueda alcanzar cifras extremadamente reducidas e incompatibles con la vida celular (hipoxia anémica). Por último, en la intoxicación por cianuro o en determinadas sepsis por gérmenes gramnegativos la célula no es capaz de utilizar adecuadamente el O_2 que, por otra parte, se halla presente en cantidades suficientes (hipoxia disóxica). Obsérvese que en ninguna de estas situaciones existe hipoxemia arterial propiamente dicha, es decir, disminución de la PaO_2. Por ello, junto a la oxigenoterapia, el restablecimiento de los parámetros hemodinámicos para mantener un gasto cardíaco óptimo y la reposición de la cantidad de sangre necesaria para elevar el valor del CaO_2 constituyen dos medidas terapéuticas de primer orden. Por el mismo motivo, la administración de O_2 puede estar completamente justificada en determinados casos de *shock* o anemia grave, sin que necesariamente se demuestre la presencia de hipoxemia arterial.

Cuadro clínico

Es muy variado, ya que depende, en gran parte, de las circunstancias clínicas propias de cada una de los procesos causales. Sin embargo, existen signos y síntomas propios de la hipoxemia o la hipercapnia, difíciles de diferenciar en muchas ocasiones. Los signos de la hipoxemia aguda se relacionan esencialmente con trastornos del SNC y del sistema cardiovascular. Entre los primeros destacan la incoordinación motora, la somnolencia y la disminución de la capacidad intelectual, cuadro que recuerda al del alcoholismo agudo; si la hipoxemia empeora puede presentarse depresión de los centros respiratorios medulares con muerte súbita. Las manifestaciones cardiovasculares más características en las fases iniciales son la taquicardia y la hipertensión arterial. A medida que se acentúa la reducción de la PaO_2, aparecen bradicardia, depresión miocárdica y, finalmente, *shock* cardiocirculatorio. Conviene

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

asimismo destacar la cianosis periférica, que sólo se observa cuando la concentración de la hemoglobina reducida es superior a 5 g/dL. Su reconocimiento clínico a veces es difícil, ya que depende de otros factores asociados, como el color de la piel, la cifra global de hematíes o el grado de percepción visual del observador. En general, no suele reconocerse hasta que la cifra de PaO_2 se halla por debajo de 40-50 mm Hg (5,3-6,7 kPa). La hipoxemia crónica se acompaña de apatía, falta de concentración y respuesta lenta a los diversos estímulos; las manifestaciones cardiovasculares son mínimas, aunque se pueden reconocer signos y síntomas propios de hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca. Con frecuencia se asocia a poliglobulia.

Las manifestaciones clínicas de la hipercapnia arterial dependen de la rapidez de su instauración. Cuando lo hace de forma aguda predominan los trastornos del SNC: desorientación temporoespacial, somnolencia, obnubilación, coma e, incluso, muerte. Las manifestaciones cardiovasculares son mucho más variables y están condicionadas por el grado de vasoconstricción, secundaria a la activación generalizada del sistema simpático, o de vasodilatación, propia de los efectos locales de la acumulación del CO_2. En general, son patentes la sudación facial y antetorácica profusa y la taquicardia, mientras que las cifras de presión arterial pueden ser variables. Por el contrario, la hipercapnia de evolución crónica puede presentarse sin manifestaciones clínicas. Así, numerosos pacientes con valores de $PaCO_2$ superiores a 60 mm Hg (7,9 kPa) presentan una calidad de vida aceptable. De todos modos, no es extraño que manifiesten cefaleas y somnolencia, síntomas propios del efecto vasodilatador del CO_2 sobre la circulación cerebral, y que aparezca temblor aleteante.

CLASIFICACIÓN

La clasificación de la insuficiencia respiratoria puede establecerse según criterios clínico-evolutivos (aguda o crónica), al mecanismo patogénico subyacente (por desequilibrio en las relaciones $\dot{V}A/\dot{Q}$ o hipoventilación alveolar) o a sus características gasométricas (hipercápnica o hipoxémica). De acuerdo con la evolución de la insuficiencia respiratoria, esta puede clasificarse en aguda (IRA) y crónica (IRC), según la forma de presentación clínica y las características individuales de cada paciente. Sin embargo, esta clasificación no tiene en cuenta si existe hipoxemia arterial aislada o asociada a hipercapnia. La IRA puede presentarse en pacientes sanos y su ejemplo más representativo lo constituye el edema pulmonar no cardiogénico o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), en el que una amplia variedad de procesos extrapulmonares o intrapulmonares causan alteraciones de la permeabilidad capilar pulmonar. Por el contrario, la IRC conlleva la existencia de una enfermedad crónica previa, de forma que el organismo ha podido poner en marcha medidas de compensación. Las determinaciones de los gases en sangre arterial pondrán de manifiesto la existencia de cifras reducidas de PaO_2, en general entre 40 y 60 mm Hg (5,3 y 8 kPa), con valores de $PaCO_2$ variables, superiores o inferiores a 45 mm Hg. El ejemplo más representativo de IRC es la agudización de EPOC, en la que la historia natural de la IR se desarrolla en el curso de varios años, a lo largo de los cuales se intercalarán numerosos episodios de descompensación aguda de la IRC, situación clínica mucho más grave que la IRC compensada y estable. No obstante, dado que la insuficiencia respiratoria se define por las anomalías en la PaO_2 y/o $PaCO_2$, se la ha clasificado por conveniencia en dos grandes grupos, según que la hipoxemia se asocie o no a hipercapnia (fig. 73-1). A su vez, cada uno de ellos puede subdividirse en varios apartados de acuerdo con el mecanismo patogénico subyacente.

La insuficiencia respiratoria hipercápnica puede instaurarse en un parénquima pulmonar sano o, por el contrario, en un parénquima patológico con lesiones difusas. La insuficiencia respiratoria hipercápnica con pulmón sano ha sido denominada también insuficiencia ventilatoria, ya que en su base se halla siempre implicado un defecto en el aparato eliminador de CO_2, es decir, en la ventilación propiamente dicha al estar esencialmente determinada por el mecanismo de hipoventilación alveolar. Puede deberse a procesos que cursan de forma aguda (intoxicación por sobredosis de sedantes) o crónica. A diferencia de esta última, la insuficiencia respiratoria hipercápnica con pulmón patológico comporta un mecanismo de desequilibrio en las relaciones $\dot{V}A/\dot{Q}$ pulmonares, presente en la gran mayoría de las enfermedades pulmonares crónicas que cursan con limitación del flujo aéreo, en particular la EPOC.

Por el contrario, la insuficiencia respiratoria no hipercápnica implica siempre la existencia de un parénquima pulmonar patológico y puede dividirse en tres subgrupos, atendiendo sobre todo a las características clínico-patológicas de la enfermedad causal. Por un lado se sitúan todas las entidades que cursan de forma aguda, ya sean más localizadas, como la neumonía grave o la tromboembolia pulmonar aguda, o más difusas, como el SDRA. Si bien en ambos casos el mecanismo patogénico puede ser mixto, ya que se combinan el aumento del cortocircuito intrapulmonar y el desequilibrio en las relaciones $\dot{V}A/\dot{Q}$, el cortocircuito es el predominante. Si el cortocircuito es intenso, la respuesta de la PaO_2 a la administración de O_2 al 100% será nula o muy discreta, por lo general inferior a 200 mm Hg. Frente a estos dos tipos de insuficiencia respiratoria sin hipercapnia, cabe reconocer una tercera variedad que incluye una amplia gama de enfermedades pulmonares crónicas en las que la insuficiencia respiratoria puede presentarse de

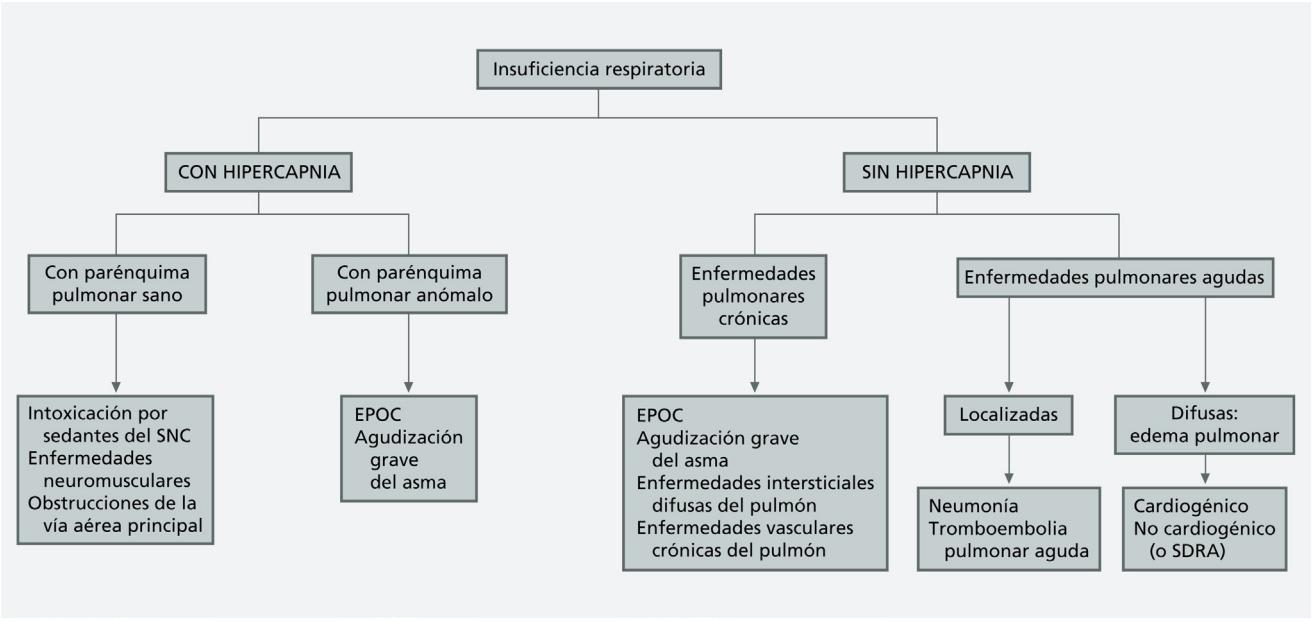


Figura 73-1 Clasificación de la insuficiencia respiratoria. SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

forma crónica o aguda y en la que el mecanismo fundamental es un desequilibrio importante en las relaciones $\dot{V}A/\dot{Q}$. En este caso, se deben incluir todas aquellas situaciones de IRA e IRC de la EPOC que no cursan con retención de CO_2, la IRA de la agudización grave del asma bronquial y, en general, la IRC de las enfermedades intersticiales difusas del pulmón y, de forma menos prevalente, de toda una amplia variedad de enfermedades vasculares pulmonares crónicas.

Insuficiencia respiratoria hipercápnica con parénquima pulmonar sano

Causas y cuadro clínico

En el cuadro 73-2 se incluyen las principales causas que pueden localizarse en el SNC, las vías nerviosas y medulares descendentes, la placa neuromotora, los músculos respiratorios o la caja torácica osteomuscular. También puede ser secundaria a obstrucciones graves de la vía respiratoria principal (laringe, tráquea). Si bien la descripción detallada de cada una de estas entidades se halla fuera del contexto de este capítulo, se señalan aquellas que tienen más interés en la práctica diaria.

En primer lugar cabe citar la insuficiencia respiratoria hipercápnica secundaria a la intoxicación por sobredosis de sedantes u otros preparados que reduzcan la actividad del SNC. El cuadro neuropsíquico varía según la cantidad y el tipo de fármaco ingerido y comprende desde la simple somnolencia u obnubilación hasta el coma profundo con grave compromiso de las funciones vitales. Si se asocia ingesta alcohólica excesiva, la situación clínica será todavía más grave. A menudo cursa con la reducción o la pérdida de los reflejos (deglución, vómito, tos), con disminución generalizada del tono muscular y anomalías de la actividad mucociliar y del transporte de partículas en las vías aéreas, lo que facilita la aspiración de material gástrico y puede ocasionar una neumonía por aspiración. En estos casos, no es extraño que coexista un mecanismo adicional de hipoxemia en el que, al cortocircuito y a los desequilibrios en las relaciones $\dot{V}A/\dot{Q}$, se añade la hipoventilación alveolar primitiva.

Otra entidad de gran interés es la hipoventilación alveolar primaria ligada al síndrome de apneas durante el sueño (v. Síndrome de apneas-hipopneas del sueño, en cap. 82). Hay que destacar la importancia de sus manifestaciones clínicas, dado que una buena anamnesis puede ayudar a perfilar correctamente esta entidad. Debe destacarse que, a diferencia de la situación anterior, esta es de presentación crónica.

Entre los trastornos neuromusculares generalizados no se hará referencia a ninguna entidad en particular, ya que en los apartados correspondientes a las enfermedades neuromusculares se proporciona una descripción más detallada. Sin embargo, merece destacarse el concepto de fatiga, debilidad o disfunción muscular respiratoria, que se define como la falta de capacidad de los músculos respiratorios inspiratorios (diafragma e intercostales) necesaria para mantener una ventilación adecuada. Esta circunstancia, que implica el fallo cualitativo o cuantitativo en el fuelle osteomuscular de la caja torácica, puede causar hipercapnia en la EPOC, probablemente en las formas más críticas del asma bronquial aguda, en determinados trastornos neuromusculares y en una amplia gama de situaciones clínicas, como puede ser el *shock* cardiocirculatorio. La simple inspección clínica puede orientar el diagnóstico al observar el movimiento paradójico de la musculatura abdominal durante la inspiración (retracción en lugar de protrusión) o la retracción esternal inspiratoria, hallazgos generalmente asociados a taquipnea. Si es viable, la medición de la capacidad vital (VC) en posición ortostática y en decúbito, puede estar significativamente reducida con respecto a aquella, y de la presión inspiratoria máxima.

En cuanto a las enfermedades de la caja torácica, entre las que cabe incluir las deformaciones toracovertebrales o las lesiones extensas (quirúrgicas o médicas) de la pleura, la simple exploración física y radiográfica facilitan de forma notable el diagnóstico. En muchas de estas enfermedades, la insuficiencia respiratoria suele aparecer de forma aguda a causa del propio trastorno muscular (síndrome de Guillain-Barré) o por complicaciones sobreañadidas de origen pulmonar (distrofias) o yatrógeno (como puede ocurrir en la miastenia grave). En otros casos cursa de forma crónica. Debe señalarse que en los traumatismos torácicos es muy frecuente que coexistan contusión y atrición del parénquima pulmonar circundante, lo que puede comportar la coexistencia de un aumento del cortocircuito intrapulmonar. Por otra parte, el carácter crónico de la mayoría de estas enfermedades facilita la presentación de infecciones pulmonares repetidas que, a largo plazo, pueden dejar secuelas en el parénquima pulmonar y ser causa de desequilibrios en las relaciones $\dot{V}A/\dot{Q}$.

La obstrucción de la vía respiratoria principal, casi siempre de instauración aguda, es particularmente grave por el grado de sofoco que provoca. El estridor a la auscultación constituye la característica semiológica principal, a menudo asociado a aleteo nasal, tiraje intercostal, empleo desproporcionado de la musculatura respiratoria accesoria y, en ocasiones, movimientos paradójicos toracoabdominales (v. cap. 74, Enfermedades de las vías aéreas). La hipercapnia suele ser discreta o, incluso, está ausente durante las primeras horas.

Cuadro 73-2 Causas de insuficiencia respiratoria hipercápnica con parénquima pulmonar sano

AUSENCIA DE ACTIVIDAD DE LOS CENTROS RESPIRATORIOS
- Sobredosis de fármacos: sedantes, barbitúricos, opiáceos
- Lesiones del SNC: traumatismos craneales, poliomielitis
- Mixedema
- Hipoventilación alveolar primaria (síndrome de apneas durante el sueño)

ENFERMEDADES NEURONALES Y DE LAS VÍAS NERVIOSAS
- Agudas: síndrome de Guillain-Barré, poliomielitis, tétanos
- Crónicas: esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, poliomielitis
- Enfermedades de la placa neuromotora: miastenia grave, botulismo, agentes curarizantes, aminoglucósidos

SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DURANTE EL SUEÑO
- Enfermedades musculares: enfermedades de la neurona motora, distrofias en general, polimiositis, hipofosfatemia, hipopotasemia, parálisis diafragmática, síndrome de fatiga muscular respiratoria
- Enfermedades de la caja torácica: cifoscoliosis, traumatismos torácicos, fibrotórax, otras deformidades (quirúrgicas o médicas)

OBSTRUCCIÓN DE LA VÍA RESPIRATORIA PRINCIPAL
- Otras causas: hemodiálisis

Tratamiento

La insuficiencia respiratoria hipercápnica con pulmones sanos más frecuente es la provocada por la sobredosis de sedantes o de opiáceos. En estos casos las manifestaciones clínicas y neurológicas, en particular el grado de coma, guiarán la pauta terapéutica. Dado que la insuficiencia respiratoria se debe a la sedación del control de la ventilación, puede estar indicada la ventilación mecánica sin emplear FiO_2 elevadas. Es aconsejable además instaurar todas las medidas que faciliten la eliminación rápida del medicamento ingerido, la perfusión de abundantes líquidos para forzar la diuresis y, en algunas situaciones, la hemodiálisis. Como medidas adicionales se debe tratar la acidosis metabólica, si esta se manifiesta, y, en ocasiones, administrar el antídoto correspondiente. Los estimulantes respiratorios no están aconsejados. Si el paciente no está comatoso y se mantiene la ventilación espontánea, se recomienda instaurar oxigenoterapia con mascarilla de flujo alto al 24% (cuadro 73-3), o cánula nasal (a 1 L/min), lo que garantiza la permeabilidad de la vía respiratoria principal.

En los pacientes con síndrome de apneas durante el sueño puede estar indicada la oxigenoterapia a través del empleo de la mascarilla con presión positiva continua en la vía respiratoria principal (CPAP) (v. Síndrome de apneas-hipopneas del sueño [SAHS], en cap. 82).

En los casos de insuficiencia respiratoria asociada a trastornos neuromusculares, en la que casi siempre se asocian anomalías de las relaciones $\dot{V}A/\dot{Q}$, se seguirá también la misma pauta que en los pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica con pulmones patológicos. El empleo de la ventilación mecánica no invasiva, no sólo en las fases de agudización, sino también en las situaciones de estabilidad clínica, nocturna y/o diurna, representa un avance importante en el tratamiento de su IR aguda o crónica (v. más adelante Ventilación mecánica).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 73-3 Oxigenoterapia: principales formas de administración

EN UN PACIENTE CON VENTILACIÓN ESPONTÁNEA
De flujo alto (FiO_2 predeterminada, independiente de la $\dot{V}E$
Mascarillas basadas en el efecto Venturi (FiO_2 = 24%, 28%, 35%, 40% y 60%)
De flujo bajo (FiO_2 variable, dependiente de la $\dot{V}E$ del paciente)
Lentillas nasales (FiO_2 aproximada = 24%-40%)
Cánulas nasales (FiO_2 aproximada = 24%-40%)
Mascarillas simples (con reservorio o sin este) (FiO_2 aproximada = 40%-80%)

EN UN PACIENTE SIN VENTILACIÓN ESPONTÁNEA
Ventilación mecánica (FiO_2 precisa y regulable = 21%-100%)

FiO_2: fracción inspiratoria de oxígeno; $\dot{V}E$: ventilación minuto.

Por último, en los supuestos de obstrucción grave de la vía respiratoria principal, las primeras medidas consisten en mantener libre dicha vía, administrar O_2 con mascarilla de flujo elevado (al 24%-28%) o lentillas nasales (a 1 L/min) y garantizar una ventilación adecuada. Si se trata de un cuerpo extraño, debe practicarse una broncoscopia, mientras que las compresiones extrínsecas son casi siempre quirúrgicas. En los casos con gran edema e inflamación locales, la administración de glucocorticoides i.v. en dosis elevadas (metilprednisolona, 1 g) resulta muy eficaz.

Insuficiencia respiratoria hipercápnica con alteración del parénquima pulmonar

Este tipo de insuficiencia respiratoria hipercápnica se caracteriza porque el parénquima pulmonar está afectado patológicamente y es incapaz de eliminar adecuadamente el CO_2. El mecanismo fisiopatológico consiste en un desequilibrio de las relaciones $\dot{V}A/\dot{Q}$, aunque en diversas circunstancias clínicas puede coexistir un cierto grado de hipoventilación alveolar. El ejemplo más representativo es la EPOC. La silicosis y la tuberculosis pulmonar residual extensa pueden complicarse también con este tipo de IR. Asimismo, puede estar presente en un 10% de las situaciones de crisis asmáticas agudas.

Insuficiencia respiratoria en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La insuficiencia respiratoria puede presentarse de forma aguda (IRA), en el contexto de una exacerbación, aislada o repetida, dentro de la historia natural de su enfermedad, o de forma crónica (IRC) permanente (v. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en cap. 74). Las agudizaciones de la EPOC cursan en la mitad de los casos con IRA, la cual puede ser de nueva aparición o sobreponerse a una IRC preexistente. En la actualidad la IRA de la EPOC es la insuficiencia respiratoria más frecuente en la práctica diaria. En unos dos tercios de los casos es de origen infeccioso respiratorio, bacteriano y/o vírico, o producto de la contaminación ambiental; en el tercio restante la etiología es desconocida. El mantenimiento del hábito tabáquico limita la eficacia de las medidas terapéuticas y potencia la aparición de nuevos episodios de agudización.

Cuadro clínico

Los signos y síntomas dependen de la gravedad de la enfermedad y del grado de hipoxemia e hipercapnia y de su carácter agudo o crónico. Sin embargo, la diferenciación entre IRA aislada o agudizada sobre una IRC preexistente puede ser en ocasiones difícil en la práctica clínica. De hecho, el medio más práctico para distinguir dicha situación consiste en la comparación de la gasometría arterial actual con resultados anteriores. En este sentido es importante prestar atención especial a los valores del pH, dado que un valor reducido, indicativo de acidosis respiratoria o mixta, es más sugestivo de agudización. En muchos casos, una historia de aumento progresivo de la disnea, el esputo y su purulencia, dificultad en la expectoración, confusión intelectual y somnolencia, desorientación temporoespacial e, incluso, coma, asociada a unos valores gasométricos y de pH anómalos, será suficiente para establecer el diagnóstico de IRA grave. Es importante recordar que cuanto más reducido sea el FEV_1 (inferior al 35%-40%), mayores son las posibilidades de que exista hipoxemia con o sin hipercapnia. Debe destacarse que en más de la mitad de las agudizaciones graves de EPOC que requieren atención hospitalaria no se ha practicado una espirometría previa, por lo que el diagnóstico de EPOC no está aún establecido.

Cuando esta aparente estabilidad clínica de la IRC se rompe por uno o varios factores desencadenantes, como ocurre muy comúnmente, sobrevienen los episodios de IRA. En esta situación cabe reconocer las manifestaciones propiamente respiratorias, las cardiovasculares y las neurológicas. Entre las respiratorias destaca el empeoramiento de la disnea, que suele ser de reposo y ante esfuerzos mínimos, con aumento de la tos y del volumen y la purulencia del esputo o, a veces, con imposibilidad de este; es frecuente la audición espontánea de sibilancias; en la exploración física se comprueban cianosis, con piel caliente y sudorosa, taquipnea, tiraje intercostal e incoordinación toracoabdominal con irregularidades del patrón ventilatorio. La auscultación del tórax puede revelar desde la ausencia de todo ruido respiratorio (por el atrapamiento aéreo) hasta roncus y sibilancias generalizados.

Entre las manifestaciones cardiovasculares destaca la presencia de taquicardia sinusal o de arritmias cardíacas, en general de origen supraventricular (fibrilación auricular), e hipertensión arterial que, a veces, puede originar hipotensión si la hipercapnia es muy acentuada. La presencia de pulso paradójico es frecuente a causa del gran aumento de la presión intratorácica que compromete el retorno venoso. El reflujo hepatoyugular, la quemosis conjuntival, la hepatomegalia blanda, lisa y dolorosa, los edemas maleolares o en las partes declives (si el paciente está encamado) y la auscultación apagada de los tonos cardíacos serán indicativos de insuficiencia cardíaca derecha congestiva *(cor pulmonale)*.

Por último, existen manifestaciones neuropsíquicas, con desorientación temporoespacial, confusión e incapacidad intelectual, y trastornos de la conducta (apatía o agresividad) y de la conciencia (somnolencia, obnubilación, estupor o coma). Pueden presentarse fasciculaciones musculares localizadas, edema de papila y, sobre todo, temblor aleteante, que se provoca fácilmente si se solicita al paciente que extienda los dedos o se fuerza su extensión mientras se le sujetan los brazos durante unos segundos. En el 50% de los casos no existen alteraciones radiográficas pulmonares de interés. En el ECG puede observarse sobrecarga e hipertrofia de las cavidades derechas, signos de bloqueo, preferentemente de la rama derecha, y posibles trastornos del ritmo cardíaco. En los estudios analíticos destaca la poliglobulia, que resulta enmascarada a veces por el aumento proporcional de volumen plasmático; debe destacarse, no obstante, que el progresivo empleo de la oxigenoterapia domiciliaria durante los últimos años ha disminuido sensiblemente la presentación de poliglobulia. A menudo se comprueban aumento del BUN y trastornos electrolíticos, con hiponatremia, hiperpotasemia o hipopotasemia e hipocloremia.

Tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda

Cuando aparecen signos de empeoramiento clínico agudo (agudización) en un paciente con EPOC, debe iniciarse (o, en su caso, reforzarse) el tratamiento con broncodilatadores inhalados de acción corta y glucocorticoides sistémicos, con o sin antibióticos, e instaurarse medidas terapéuticas complementarias (v. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en cap. 74). Este tratamiento permite reducir muchos de los casos de insuficiencia respiratoria, pero, si no da resultado o se ha instaurado tardíamente, el enfermo debe ser trasladado al hospital, donde puede llegar en situación crítica. La atención domiciliaria de los episodios de agudización que cursan sin acidosis, como alternativa al ingreso hospitalario, resulta una medida eficaz.

La mejoría que se aprecia al cabo de unas horas de oxigenoterapia con mascarilla de flujo alto es destacable. Siempre que la situación clínica lo permita, se debe procurar obtener una muestra de sangre arterial en condiciones ambientales, para valorar mejor los resultados terapéuticos.

Al mismo tiempo que se practica la primera gasometría, se extrae sangre para la determinación del hemograma, BUN y electrólitos y se efectúa una radiografía simple de tórax y un ECG. Entre tanto debe

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

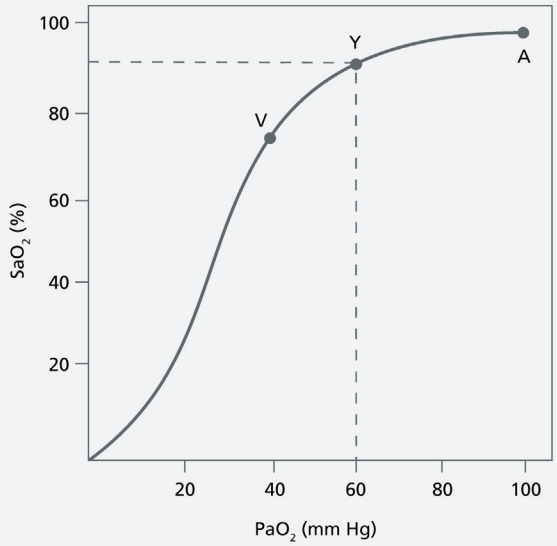


Figura 73-2 Curva de disociación de la oxihemoglobina. En el eje de ordenadas se representa la saturación (SaO_2) y en el de abscisas, la presión parcial de O_2 (PaO_2). Los pacientes con insuficiencia respiratoria grave presentan una PaO_2 en el punto V o inferior («zona peligrosa») en la que pequeños cambios de la PaO_2 se traducen en grandes variaciones de la SaO_2, con repercusiones significativas en el contenido arterial de O_2 y, en consecuencia, en el aporte de O_2 a los tejidos. A: punto arterial (PaO_2, 100 mm Hg; SaO_2, 95,5%); V: punto venoso (PaO_2, 40 mm Hg; SaO_2, 75%); Y: punto figurativo de un paciente con insuficiencia respiratoria después de una oxigenoterapia correcta que aumenta la PaO_2 y en el que la SaO_2 oscila alrededor del 90% («zona segura»).

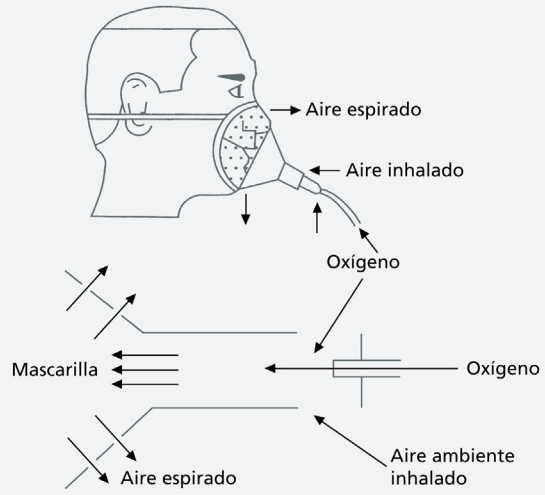


Figura 73-3 Diagrama representativo de una mascarilla tipo Venturi. La entrada de O_2 en chorro *(jet)* (de flujo alto) por el orificio estrecho provoca una presión negativa que aspira el aire ambiente (inhalado) y favorece la mezcla (FiO_2, 24%, 28%, 35% o 40%) deseada. Cada mascarilla tiene indicado el flujo (caudal) de O_2 para la FiO_2 correspondiente.

realizarse la anamnesis, casi siempre a través de los familiares o acompañantes, y la exploración física completa. Las medidas terapéuticas dependerán de la gravedad del paciente. Si la ventilación espontánea es suficiente y se conserva una orientación temporoespacial correcta, se seguirá el tratamiento que se expone a continuación.

Oxigenoterapia

Siempre está indicada. Dado que el mecanismo fisiopatológico de la hipoxemia es el resultado del profundo desequilibrio en las relaciones VA/Q, al que también puede asociarse el de hipoventilación alveolar, será suficiente un pequeño aumento de la FiO_2 (al 24%) para que la PaO_2 se eleve de forma adecuada. El objetivo de la oxigenoterapia, en principio, debe ser moderado, ya que lo importante es desplazar a la PaO_2 de la «zona peligrosa» (fig. 73-2) (donde la SaO_2 está hipotecada y, en consecuencia, el aporte de O_2 a los tejidos, reducido) situada por debajo de 40 mm Hg (5,3 kPa) (SaO_2 inferior al 70%) y llevarla a una más segura, igual o superior a 60 mm Hg (8 kPa) (SaO_2 90%). La curva de disociación de la oxihemoglobina puede desplazarse hacia la derecha o la izquierda, según los valores del pH, la $PaCO_2$ y la temperatura; si es hacia la derecha hay mayor liberación de O_2 a los tejidos (mayor aporte de O_2) al aumentar la PO_2, mientras que este aporte está reducido cuando es hacia la izquierda. Por el contrario, una FiO_2 con concentraciones altas (incluso a partir del 28%) es contraproducente y provoca mayor hipercapnia y, eventualmente, narcosis hipercápnica. En esta insuficiencia respiratoria la oxigenoterapia podría administrarse. Otros métodos de administración de O_2, a flujo bajo (1-2 L/min), mediante cánula nasal o bien mascarilla simple (que no regulan la FiO_2) resultan peligrosos por cuanto que dependen de las condiciones ventilatorias del paciente. Por ejemplo, un caudal sostenido de O_2 de 2-3 L/min puede permitir una FiO_2 del 28% en pacientes con una ventilación minuto de 12 L/min, pero aquella será del 40% si esta se reduce a 5 L/min. La FiO_2 del 24% es relativamente bien tolerada por la mayoría de estos pacientes; sin embargo, toda FiO_2 superior al 24% (28%, 35% o 40%) es perjudicial y puede provocar depresión ventilatoria en el plazo de escasas horas. Además, debe tenerse en cuenta que: a) a medida que la ventilación del paciente se reduce, la FiO_2 aumenta, con lo que se crea un círculo vicioso peligroso; b) el personal sanitario auxiliar no suele conocer estos detalles, por lo que puede manipular incorrectamente el caudal de O_2 (sobre todo elevándolo), y c) muchos caudalímetros comerciales son poco fiables, sobre todo por debajo de 3 L/min. Por esta razón, el aporte de O_2 que ofrece mayor seguridad en estos pacientes es el suministrado por mascarillas de flujo alto con una FiO_2 predeterminada y sostenida, basadas en el efecto Venturi, de las que existen varios tipos que proporcionan mezclas de O_2 al 24% (fig. 73-3). Se debe empezar con FiO_2 del 24% (a 4 L/min) y vigilar al paciente para asegurar que esta sea continuada; hay que estimular la eliminación de secreciones bronquiales y recomendar al paciente que se relaje y que reduzca al máximo su respiración. Siempre es obligado, media o una hora después, practicar una nueva gasometría para evaluar la respuesta individual. Una respuesta favorable implica, en general, una elevación de la PaO_2 de 20-25 mm Hg (2,7-3,3 kPa) (p. ej., de 35-45 a 55-65 mm Hg [de 4,7 a 7,3-8,7 kPa]), a la que siempre se asocia una elevación de la $PaCO_2$ de 10-15 mm Hg (1,3-1,9 kPa) (a causa del descenso discreto de la ventilación minuto siempre obligado). Sin embargo, aunque se vigilen cuidadosamente todos estos detalles, es posible que el paciente presente una elevación de la $PaCO_2$ superior a la estimada, debido a que su ventilación se ha deprimido en exceso y no ha podido tolerar estas cifras reducidas de FiO_2 o a que las abundantes secreciones bronquiales no pueden eliminarse convenientemente, de forma que la oxigenoterapia resulta ineficaz. Las lentillas nasales no es aconsejable al no garantizar un flujo regular de O_2. Si la $PaCO_2$ empieza a ascender de manera progresiva, nunca debe suprimirse, ni siquiera de forma transitoria, la oxigenoterapia. La supresión brusca del O_2 determinaría la reducción instantánea de la PO_2 alveolar, con la consiguiente agravación de la hipoxia tisular, que no se acompañaría de la eliminación tan rápida del CO_2 acumulado (el paciente mantiene todavía la ventilación minuto reducida).

Por igual motivo, la oxigenoterapia intermitente está totalmente contraindicada. Para descartar su nocividad se la ha comparado con la absurda situación de asistir a un ahogado con alternancia de las maniobras de reanimación y reinmersión intermitente. En estas situaciones se debe mantener el estado de vigilia del paciente e insistir en la eliminación de las secreciones y el mantenimiento de la misma FiO_2 del 24%. Se verificará que no se produzca el aumento indebido de dicha fracción. En todo caso puede reducirse el débito de O_2 (p. ej., a 2 L/min), pero nunca suprimirse.

SECCIÓN V

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Ventilación mecánica

Si a pesar de todo el paciente empeora, hay que plantearse la posibilidad de la ventilación artificial, ya sea en su modalidad no invasiva o invasiva. Esta decisión debe tomarse sopesando la calidad de vida que tenía el paciente antes de su descompensación y el estadio evolutivo de su EPOC (v. más adelante Ventilación mecánica). En este sentido, la aplicación del documento de últimas voluntades representa una actitud ética que debe ser respetada y promovida. El valor de la humidificación mediante fluidoterapia reside, por un lado, en que disminuye los efectos de la sequedad del O_2 y, por otro, en que reduce la viscosidad de las secreciones bronquiales, que suelen ser muy espesas y adherentes. Los broncodilatadores, los glucocorticoides sistémicos y los antibióticos son la tríada principal farmacológica recomendada (v. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en cap. 74).

Los mucolíticos no están indicados, mientras que aquellas medidas encaminadas a facilitar la eliminación de secreciones bronquiales puede ser empleada. Cualquier preparado con efectos sedantes está formalmente proscrito en la insuficiencia respiratoria de estos pacientes, dados sus efectos depresores sobre la ventilación.

Tratamiento de la insuficiencia respiratoria crónica

No todas las normas terapéuticas recomendadas para la IRA son válidas para la IRC, y el lector debe remitirse al apartado correspondiente al tratamiento de la EPOC durante las fases de estabilidad clínica (v. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en cap. 74). La oxigenoterapia electiva para la IRC es la opción llamada *continua domiciliaria.* En el cuadro 73-4 se resumen las indicaciones de esta modalidad, con la que se ha demostrado que es posible evitar la progresión de la hipertensión pulmonar crónica y mejorar la calidad de vida y la supervivencia del paciente con EPOC. Es la única alternativa terapéutica eficaz, cuya eficacia depende de su cumplimiento y de la abstención tabáquica. Si bien se recomienda administrar la oxigenoterapia un mínimo de 16 h/día, con el fin de que el paciente pueda llevar una vida relativamente activa durante las 8 h restantes, cuantas más horas (idealmente 24 h/día) se utilice mayor será su eficacia. El empleo de las lentillas nasales, a un flujo de 1-2 L/min, preferentemente mediante el concentrador de O_2, tiene un coste-beneficio superior. Su empleo con O_2 líquido debe reservarse para los pacientes más activos socialmente, dado su encarecimiento (tabla 73-2).

Cuadro 73-4 Indicaciones de la oxigenoterapia domiciliaria

- Paciente con EPOC estable y correctamente tratado con PaO_2 basal < 55 mm Hg (7,3 kPa) confirmada en dos ocasiones en un plazo no inferior a las 4 semanas
- Paciente con EPOC estable y correctamente tratado con PaO_2 basal entre 55 y 59 mm Hg (7,3 kPa y 7,9 kPa) y que asocie:
  - Hipertensión pulmonar
  - Hematocrito > 55%
  - Sobrecarga ventricular derecha
  - *Cor pulmonale*
  - Arritmias cardíacas
- Paciente con enfermedad pulmonar crónica (no EPOC), con PaO_2 basal < 60 mm Hg

Insuficiencia respiratoria hipercápnica por asma aguda

Cuadro clínico

El asma aguda cursa habitualmente con hipoxemia moderada, entre 50 y 60 mm Hg (6,7 y 8 kPa), hipocapnia y alcalosis respiratoria en el 90% de los casos. El mecanismo fisiopatológico corresponde a un desequilibrio importante de las relaciones $\dot{V}A/\dot{Q}$ secundario a la naturaleza inflamatoria de las vías aéreas. Esta hipoxemia, que cede en parte con el empleo de dosis elevadas de broncodilatadores nebulizados de acción corta y glucocorticoides sistémicos en el plazo de horas o días, puede dar paso, sin embargo, a un empeoramiento clínico y gasométrico si el tratamiento es poco eficaz, se instaura tardíamente o si coexiste fatiga/debilidad muscular respiratoria, lo que conllevará la aparición de hipoventilación alveolar con hipercapnia asociada. En estos casos, junto a los demás signos y síntomas habituales del asma aguda grave, llama la atención la respiración toracoabdominal paradójica, por fatiga de la musculatura inspiratoria, que puede acabar en bradipnea y paro cardiorrespiratorio. En la auscultación pulmonar suele comprobarse un silencio generalizado (por la intensidad del atrapamiento aéreo), con ausencia total de roncus y sibilancias. El asma aguda grave puede tener también una presentación fulminante o asfíctica en el plazo de varios minutos, con paro respiratorio, tras la inhalación masiva de alérgenos (como ocurrió en las epidemias de soja de Barcelona de los años ochenta), la administración de AINE o la administración de bloqueantes betaadrenérgicos.

Tratamiento

En las fases iniciales debe instaurarse oxigenoterapia de flujo alto con FiO_2 del 24% o 28%. En el momento en que se inicien la elevación de la $PaCO_2$ y el descenso del pH arterial, hay que efectuar un riguroso control clínico, ya que es posible que se deba intubar al paciente y aplicar ventilación mecánica. En pacientes asmáticos que además padecen insuficiencia respiratoria hipercápnica moderada se ha demostrado que la nebulización repetida de salbutamol (hasta 10 mg, durante 1 h) mejora rápidamente los síntomas clínicos, aumenta el pico de flujo espiratorio y tiende a corregir las anomalías gasométricas, en particular la hipercapnia. Representa una alternativa terapéutica eficaz a la indicación de ventilación mecánica, con escasos efectos secundarios. En ocasiones, el broncoespasmo es tan intenso e incontrolable que debe recurrirse a la anestesia con halotano, con buenos resultados. En cuanto a la medicación deben administrarse glucocorticoides por vía intravenosa en grandes dosis (v. Asma bronquial, en cap. 74) y broncodilatadores de acción corta, agonistas-β_2 (salbutamol o terbutalina) nebulizados; de forma complementaria pueden emplearse metilxantinas i.v., a las dosis habituales. Los agonistas-β_2 por vía i.v. no están indicados por sus importantes efectos hemodinámicos, cardiovasculares y metabólicos. La administración de adrenalina subcutánea (0,3 mg), en ocasiones de forma repetida (a los 15-20 min) hasta tres veces, también es eficaz. La asociación de bromuro de ipratropio puede potenciar el efecto broncodilatador del salbutamol.

Insuficiencia respiratoria no hipercápnica fundamentalmente hipoxémica

Este tercer tipo de insuficiencia respiratoria se manifiesta cuando el aparato respiratorio no es capaz de oxigenar la sangre de forma adecuada a pesar de conservar una ventilación alveolar eficaz. Incluye, por tanto, todas las enfermedades pulmonares que cursan con hipoxemia,

Tabla 73-2 Ventajas e inconvenientes de las fuentes de oxigenoterapia domiciliaria

	GAS COMPRIMIDO	CONCENTRADOR	GAS LÍQUIDO
Características	Bombona metálica	Compresor eléctrico (20-25 kg)	Reservorio (32 L)
Movilidad del paciente	Limitada (≤ 3-4 h) (bombona portátil no recambiable de 4 kg)	Muy limitada (con 10-15 m de tubo)	Buena (hasta 8 h) (bombona portátil recambiable de 3,3 kg)
Duración	Corta (2-3 bombonas/semana)	Continua (24 h/día)	Larga (1 reservorio/semana)
Inconveniente principal	Recambios repetidos	Movilidad limitada Requiere electricidad y mantenimiento técnico regular	Vivienda adecuada para garantizar suministro

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

con o sin hipercapnia. Para su mejor descripción se distinguen dos grandes grupos: a) las de curso crónico, y b) las agudas, que pueden ser localizadas o difusas (edema pulmonar).

Enfermedades pulmonares crónicas

Causas y cuadro clínico

En este grupo se incluyen todas las entidades que cursan con limitación crónica del flujo espiratorio, que comprende los pacientes con EPOC que no retienen CO_2, las bronquiectasias generalizadas, la tuberculosis pulmonar residual extensa, algunas enfermedades ocupacionales crónicas y la bronquiolitis obliterante. Un concepto que se ha de retener es que en el asma bronquial persistente grave inestable u de difícil control terapéutico, la IRC es excepcional. La insuficiencia respiratoria puede ser de curso crónico, relativamente bien tolerada, aunque también son posibles los episodios de descompensación aguda. Se trata de pacientes con enfermedades de larga evolución, que se descompensan a partir de uno o varios de los factores desencadenantes antes enumerados para las agudizaciones de la EPOC. Un mismo paciente con EPOC puede presentar insuficiencia respiratoria con hipercapnia o sin ella según su estado clínico, sus condiciones ventilatorias y su curso evolutivo. En el caso del asma bronquial, los episodios de agudización más graves presentan IRA de intensidad moderada o grave, con disnea importante, con o sin tos intensa, en ocasiones una abundante expectoración mucosa y filante y audición espontánea de sibilancias. En la exploración física se observa una serie de signos demostrativos de la gravedad de la crisis: taquicardia superior a 110 latidos/min, taquipnea por encima de 25 respiraciones/min, pico de flujo espiratorio máximo inferior a 100 L/min, empleo de la musculatura respiratoria accesoria (tiraje intercostal y de las fosas supraclaviculares y, si la situación se prolonga, incoordinación toracoabdominal) y pulso paradójico; en la auscultación se aprecian abundantes roncus y/o sibilancias en ambos hemitórax, aunque también puede comprobarse silencio generalizado. Por otro lado, cabe citar la insuficiencia respiratoria asociada a las enfermedades intersticiales difusas del pulmón, en particular la fibrosis pulmonar idiopática. Estos pacientes pueden presentar episodios de agudización con IRA, en ocasiones muy graves, debidos en general a infecciones respiratorias inespecíficas, de los que se recuperan a las pocas semanas, o a agudización grave del proceso crónico, de mecanismo incierto. Sin embargo, existen determinadas formas subagudas que pueden tener un curso desfavorable y, en el plazo de pocos meses, ocasionar una IRC grave, con consecuencias letales. Otras enfermedades intersticiales difusas, como las formas agudas de las neumonitis por hipersensibilidad, pueden asimismo ocasionar IRA grave. Estas entidades suelen asociar una limitación de la difusión alveolocapilar de O_2, sobre todo durante el esfuerzo, como mecanismo adicional de hipoxemia arterial.

Por último, determinadas enfermedades pulmonares vasculares, como las vasculitis (hipertensión pulmonar primaria, esclerosis sistémica y otras enfermedades del colágeno y angitis en general) o la tromboembolia pulmonar recurrente (en drogadictos, en las trombosis venosas periféricas crónicas o en la esquistosomiasis), pueden cursar con IRC en las fases más avanzadas. La linfangitis pulmonar carcinomatosa es otro ejemplo de insuficiencia respiratoria grave, de curso subagudo-crónico dada su naturaleza maligna, de pocas semanas de evolución.

Tratamiento

En las enfermedades con limitación del flujo espiratorio, entre las cuales la EPOC ocupa el primer lugar, también es aconsejable la oxigenoterapia con mascarilla de flujo alto, con FiO_2 del 24% en los casos de IRA y la oxigenoterapia domiciliaria en la IRC. El resto del tratamiento es prácticamente idéntico al de la insuficiencia respiratoria hipercápnica, aguda o crónica, del paciente con EPOC estable. El empleo de la ventilación mecánica se adaptará a las características individuales.

En los pacientes con IRA por un episodio de asma aguda es aconsejable instaurar oxigenoterapia con mascarillas de flujo alto, en general con FiO_2 del 28% o del 35%, y ajustar el tratamiento broncodilatador y glucocorticoideo sistémico habitual a la gravedad clínica. Debe insistirse en la idea de que el asma persistente avanzada no se acompaña de IRC (v. Asma bronquial, en cap. 74).

En las enfermedades intersticiales difusas o vasculares pulmonares está indicada habitualmente la oxigenoterapia de flujo alto (al 35%-40%) o la de flujo bajo con lentillas nasales o mascarillas con reservorio (p. ej., tipo Monaghan) (para la acumulación de una mayor cantidad de O_2) que permiten FiO_2 entre el 40% y el 80% (variable según la ventilación minuto del paciente). En las enfermedades intersticiales pulmonares, la administración asociada de glucocorticoides i.v. y, esporádicamente, el cese de la exposición al factor desencadenante identificado en casos de neumonitis por hipersensibilidad suelen producir una mejoría espectacular del cuadro clínico.

Enfermedades pulmonares agudas (no difusas)

En este apartado cabe incluir las neumonías graves y la tromboembolia pulmonar aguda. En las neumonías, la gravedad de la IRA depende de un mecanismo mixto de aumento del cortocircuito intrapulmonar, predominante, y de desequilibrio de las relaciones $\dot{V}A/\dot{Q}$, más secundario. Según la gravedad del primero, la respuesta de la PaO_2 a la administración de O_2 a concentraciones altas (incluso del 100%) será más o menos favorable, lo que condicionará la evolución clínica y el pronóstico de estos pacientes, tanto más graves cuanto mayor sea el grado de cortocircuito intrapulmonar subyacente. En la tromboembolia pulmonar aguda, el desequilibrio de las relaciones $\dot{V}A/\dot{Q}$ es similar al de la neumonía; la coexistencia de un aumento del cortocircuito intrapulmonar es más patente en las fases más graves relacionadas con la aparición de infarto pulmonar. La atelectasia pulmonar extensa representaría otro ejemplo (infrecuente) de IRA cuyo mecanismo fisiopatológico corresponde exclusivamente a un aumento del cortocircuito intrapulmonar. En todos estos procesos, la disnea y la taquipnea son las manifestaciones clínicas más frecuentes de la IRA, junto con las propias de cada entidad.

Desde el punto de vista terapéutico está indicada la oxigenoterapia a flujo bajo, y se aconseja el empleo de mascarillas con reservorio (FiO_2 entre el 40% y el 80%); cuando el paciente presente una enfermedad respiratoria crónica con retención de CO_2 asociada deben aplicarse los criterios que rigen para la oxigenoterapia en la insuficiencia respiratoria hipercápnica del paciente con EPOC. Si la IRA progresa, hay que considerar la ventilación mecánica. El tratamiento debe completarse con antibioticoterapia adecuada (en el caso de neumonías) o anticoagulación (en la tromboembolia pulmonar).

Edema pulmonar

Esta tercera modalidad de insuficiencia respiratoria agrupa todas las enfermedades agudas que cursan con hipoxemia por aumento del agua pulmonar extravascular, es decir, que implican edema pulmonar. Patogénicamente, este edema puede obedecer al aumento de la presión capilar pulmonar (cardiogénico) o al de la permeabilidad capilar (no cardiogénico) (v. más adelante Síndrome de distrés respiratorio agudo). No obstante, existen algunas formas de edema de patogenia mixta. Así, se ha descrito el edema pulmonar neurogénico, en el que hay un aumento de la presión capilar (por aumento del volumen sanguíneo pulmonar secundario a la estimulación hipotalámica sobre el sistema simpático) y un incremento de la permeabilidad vascular. Esta entidad se producirá en pacientes con traumatismos o lesiones craneales y también en heroinómanos durante la administración intravenosa de una alta dosis de droga. Otra situación considerablemente compleja es el edema pulmonar de las grandes alturas, en el que aparece hipertensión pulmonar con presión capilar normal.

Edema pulmonar cardiogénico

Esta forma de edema pulmonar puede ser secundaria a infarto de miocardio o a insuficiencia cardíaca izquierda de cualquier origen (crisis hipertensiva, arritmias cardíacas) o presentarse en cardiopatías crónicas o valvulares (estenosis mitral) descompensadas (por aumento de la presión arterial, arritmias, hipoxemia). Dentro de este apartado debe también incluirse el edema pulmonar por sobrecarga líquida (o síndrome de congestión venosa) que se produce en pacientes que reciben, por necesidades terapéuticas, aporte masivo de líquidos, cristaloides o sangre, sobre todo si la función renal se halla alterada. Puede presentarse en pacientes con traumatismos graves o con hemopatías malignas sometidos a pautas poliquimioterápicas. Por último, se han descrito otras formas de edema: por obstrucción muy grave, abrupta, de la vía respiratoria principal o tras el drenaje súbito e intenso de un neumotórax.

El tratamiento de la IRA asociada a edema pulmonar cardiogénico debe dirigirse a la problemática cardiovascular. La oxigenoterapia de flujo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

bajo, con lentillas nasales o mascarilla con reservorio, será suficiente, siempre que el paciente no presente problemas respiratorios asociados, con retención de CO_2 o sin ella, en cuyo caso la administración de O_2 debe realizarse de acuerdo con las mismas normas aplicadas a los pacientes con problemas respiratorios crónicos que padecen insuficiencia respiratoria hipercápnica. El empleo de ventilación mecánica no invasiva puede ser una alternativa terapéutica eficaz en estos pacientes. El objetivo prioritario del tratamiento general en estos casos es el mantenimiento de condiciones hemodinámicas estables y de valores adecuados de contenido arterial de O_2 (con evitación de cifras de hemoglobina reducidas). El aporte de líquidos será siempre restringido.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cosio BG, Rodríguez-Roisin R. Mechanisms of respiratory failure in COPD exacerbations. En: Wedzicha JA, Martínez FJ, eds. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations, Vol. 228. New York: INFORMA Healthcare USA, Inc; 2009. p. 101-11.

Rodríguez-Roisin R. COPD exacerbations. 5: Management. Thorax 2006;61:535-44.

Rodríguez-Roisin R, Ferrer A. Effect of mechanical ventilation on gas exchange. En: Tobin MJ, ed. Principles and Practice of Mechanical Ventilation. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Inc., 2013. p. 851-67.

Rodríguez-Roisin R, Roca J. Mechanisms of hypoxaemia. Intensive Care Med 2005;31:1017-9.

Santos C, Ferrer M, Roca J, Torres A, Hernández C, Rodríguez-Roisin R. Pulmonary gas exchange response to oxygen breathing in acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:26-31.

SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO

A. Torres Martí

CONCEPTO

El distrés respiratorio agudo es un síndrome caracterizado por edema pulmonar no cardiogénico debido a la alteración de la permeabilidad de la membrana capilar pulmonar y que se presenta con insuficiencia respiratoria grave, infiltrados pulmonares bilaterales difusos y disminución de la distensibilidad pulmonar. Este síndrome se desarrolla en unas 72 h, sus causas son numerosas, puede tener origen pulmonar o extrapulmonar y su mortalidad es elevada.

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

Este síndrome fue descrito por Ausbaugh et al. en la década de los sesenta. Ha recibido diversas denominaciones, como *pulmón blanco, pulmón de shock* o *pulmón de sepsis.* El nombre actual es *síndrome de distrés respiratorio agudo* (SDRA). Hasta hace muy poco se le denominaba *síndrome de distrés respiratorio del adulto.* La incidencia varía debido a las diferentes definiciones que se han utilizado, pero podría estar en 10 casos por 100 000 habitantes por año. La incidencia del SDRA ha disminuido debido a la mejor detección clínica del síndrome y a la mejoría en el tratamiento de los pacientes ingresados en UCI.

Las causas son múltiples (cuadro 73-5). Donde existe una mayor evidencia causa-efecto es en la sepsis, traumatismos, transfusiones múltiples, aspiración de contenido gástrico, contusión pulmonar, neumonía e inhalación de humo. La causa más frecuente es la sepsis pulmonar o extrapulmonar. Según la causa, el SDRA se clasifica de la siguiente forma: 1) por afección pulmonar directa (aspiración, neumonía viral o bacteriana), y 2) por afección pulmonar indirecta: a) síndrome séptico; b) traumatismo extratorácico, y c) causa politransfusional. Existen diferencias en la patogenia, la anatomía patológica, la mecánica pulmonar y en el pronóstico según si la causa es pulmonar o extrapulmonar.

FISIOPATOLOGÍA

El fenómeno patogénico es la alteración de la microcirculación pulmonar, que provoca la extravasación de plasma rico en proteínas, el desarrollo de edema y la puesta en marcha de los sistemas de activación del complemento y de la coagulación, así como de las células que participan en las reacciones inflamatorias (leucocitos, plaquetas, macrófagos y células endoteliales). La alteración de la integridad vascular contribuye a la aparición de hemoconcentración, hipertensión pulmonar y alteración de las relaciones ventilación/perfusión. Estas alteraciones conducen al colapso de unidades alveolares, reducción de los volúmenes pulmonares, disminución de la distensibilidad pulmonar, aumento del trabajo respiratorio y aparición de insuficiencia respiratoria secundaria a un mecanismo de cortocircuito. En el SDRA se acumula gran cantidad de neutrófilos en la microcirculación pulmonar que liberan o estimulan la liberación de las diferentes sustancias que dañarán los capilares arteriales. Se han establecido diferencias en función de si la causa es pulmonar o extrapulmonar. En el primer caso, las lesiones son intraalveolares, mientras que en el segundo existe congestión microvascular y edema intersticial con mayor preservación de los espacios alveolares. Esta distinción tiene repercusiones en el tratamiento de la hipoxemia.

Cuadro 73-5 Causas del síndrome de distrés respiratorio agudo

ORIGEN SISTÉMICO
Sepsis
Shock
Politraumatismo
Embolia grasa
Aspiración de contenido gástrico
Politransfusión
Pancreatitis
Ahogamiento
Neumonía: bacteriana y vírica (neumonía asiática, SARS y otras)
Tuberculosis miliar
Grandes quemados
Intoxicaciones medicamentosas
Hipersensibilidad a fármacos
Reacción transfusional por leucoaglutininas
Hipertensión intracraneal
Intoxicación por paraquat

ORIGEN LOCAL
Contusión pulmonar
Neumonitis por radiación
Ahorcamiento
Edema pulmonar de las grandes alturas
Edema pulmonar de reperfusión
Inhalación de gases irritantes
Toxicidad por oxígeno

SARS: síndrome respiratorio agudo grave.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las lesiones macroscópicas del pulmón consisten en un aumento de peso y consistencia, congestión intensa, edema y exudado sanguinolento. Las lesiones microscópicas reciben la denominación de *daño alveolar difuso.* Estas consisten en congestión y edema, inflamación intersticial, presencia de membranas hialinas y fibrosis intersticial. La primera fase (aguda o exudativa) se produce durante la primera semana y se caracteriza por edema, exudación y formación de membranas hialinas. El segundo estadio es la fase proliferativa o de organización, que se presenta a la semana del inicio del síndrome y se caracteriza por hiperplasia del epitelio de revestimiento alveolar y fibrosis. La tercera fase o residual comienza después de la segunda semana y se observa fibrosis intersticial y alteraciones vasculares. Aunque la diferenciación de estas fases es útil para determinar el estadio de la enfermedad, hay que tener en cuenta que no siempre están bien delimitadas y que existen lesiones solapadas entre las diferentes fases. En la figura 73-4 se muestran imágenes histológicas correspondientes a las tres fases del proceso.

CUADRO CLÍNICO

Existen dos formas de presentación clínica. La primera corresponde a la que se produce, por ejemplo, después de la aspiración masiva de contenido gástrico, con aparición inmediata de taquipnea, insuficiencia

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

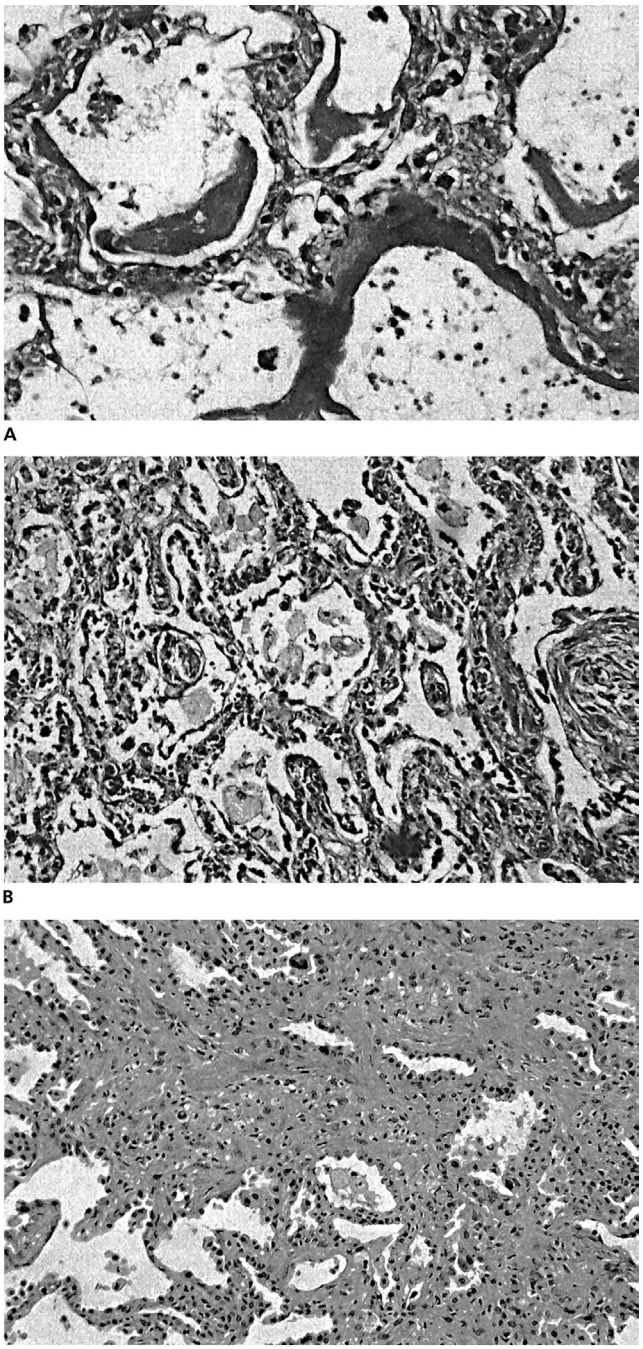


Figura 73-4 **A.** Lesión alveolar difusa en fase exudativa con membranas hialinas que cubren la mayor parte de las paredes alveolares. No se observa revestimiento epitelial residual. (Hematoxilina-eosina, ×400.) **B.** Lesión alveolar difusa en fase fibroproliferativa temprana. Se observa engrosamiento intersticial con células inflamatorias e hiperplasia regenerativa del revestimiento alveolar. (Hematoxilina-eosina, ×250.) **C.** Lesión alveolar difusa en fase proliferativa avanzada con fibrosis intersticial extensa y escasos alvéolos residuales revestidos por neumocitos tipo II. (Hematoxilina-eosina, ×200.) (Por cortesía del Dr. J. Ramírez. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico de Barcelona.)

respiratoria grave e infiltrados radiológicos alveolares, difusos y bilaterales. La segunda forma, de carácter menos agudo, es la que aparece, por ejemplo, después de una sepsis de más de 48 h de duración. En este caso puede existir un período de latencia en el que sólo habrá discreta taquipnea y aumento del gradiente alveoloarterial de oxígeno. La progresión de los hallazgos clínicos en los diferentes períodos de evolución está resumida en la cuadro 73-6.

Cuadro 73-6 Períodos clínicos en el síndrome de distrés respiratorio agudo

FASE INICIAL
Exploración física y radiografía de tórax normales
Aparición de taquicardia, taquipnea y alcalosis respiratoria

FASE LATENTE
Aparece de 6 a 48 h después del inicio
Apariencia clínica estable
Hiperventilación e hipocapnia
Moderado incremento del trabajo respiratorio
Anormalidades en la radiografía de tórax

FASE DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA
Taquipnea y disnea
Estertores pulmonares bilaterales
Infiltrados radiológicos difusos

FASE CONSOLIDADA
Hipoxemia refractaria
Acidosis respiratoria y metabólica

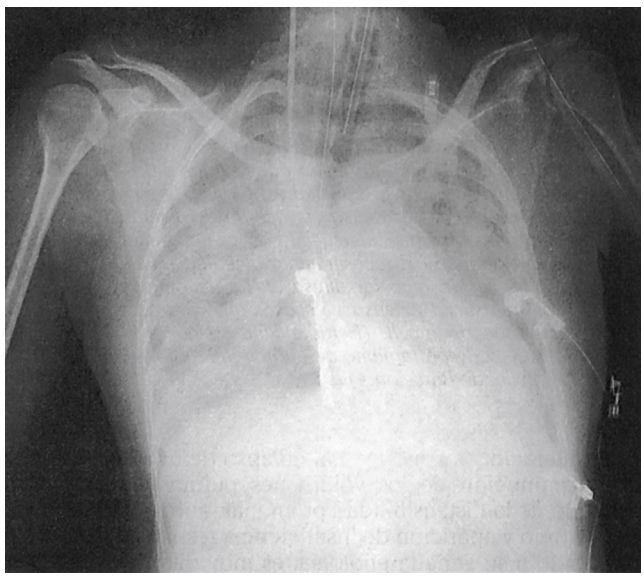


Figura 73-5 Radiografía de tórax en un caso de síndrome de distrés respiratorio agudo. Se observan infiltrados pulmonares bilaterales.

En el síndrome establecido, la exploración física muestra aumento del trabajo respiratorio, con utilización de la musculatura accesoria, taquipnea, taquicardia y sudación. La auscultación respiratoria suele revelar estertores húmedos bilaterales. Los hallazgos físicos restantes dependerán de la enfermedad subyacente. En la radiografía de tórax pueden apreciarse en la fase inicial infiltrados intersticiales bilaterales de predominio basal y, posteriormente, infiltrados alveolares bilaterales (fig. 73-5). Puede haber derrame pleural bilateral. El dato funcional más característico es la presencia de insuficiencia respiratoria. En las fases iniciales del síndrome se observan hipocapnia y aumento del gradiente alveoloarterial de oxígeno y en fases más avanzadas, hipoxemia grave, que responde parcialmente o no a la administración de oxígeno. En el estudio hemodinámico se observa aumento de la presión en la arteria pulmonar, pero con la presión capilar enclavada normal, dato que diferencia el SDRA del edema pulmonar cardiogénico. Se ha observado que puede coexistir hipertensión pulmonar capilar.

La evolución clínica es variada: a) mala evolución inicial en 1-2 días, con muerte del paciente por hipoxemia; esta evolución es la menos frecuente; b) buena evolución y curación en 48-72 h; c) empeoramiento progresivo del cuadro respiratorio en 15 días, con aparición de fibrosis pulmonar y muerte por insuficiencia respiratoria, y d) empeoramiento

SECCIÓN V

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

durante los primeros 10 días, al que sigue un período de estabilidad con mejoría progresiva.

La conferencia de consenso de Berlin, en el año 2012, ha establecido la siguiente clasificación del SDRA de acuerdo con la oxigenación y el valor de la PEEP o la CPAP: 1) SDRA leve: PaO_2/FiO_2 entre 200 y 300; 2) moderada: PaO_2/FiO_2 entre 100 y 200, y 3) grave: PaO_2/FiO_2 igual o inferior a 100. En los tres grados se requiere una PEEP o una CPAP igual o inferior a 5 cm H_2O. Las complicaciones del SDRA son las propias de la insuficiencia respiratoria, de la ventilación mecánica y de la enfermedad desencadenante del síndrome. Los pacientes ventilados mecánicamente pueden presentar neumotórax y enfisema subcutáneo o mediastínico, debidos a las elevadas presiones de insuflación con que se realiza la respiración artificial. Muy a menudo, a partir de la primera semana de ventilación mecánica se presentan neumonías nosocomiales debido a que las lesiones del parénquima pulmonar y las alteraciones de los neutrófilos favorecen la aparición de infecciones.

En los pacientes que sobreviven al SDRA se observan alteraciones funcionales respiratorias que, en su mayoría, desaparecen con el transcurso del tiempo. En las fases iniciales de la recuperación predominan las alteraciones ventilatorias de tipo restrictivo. Un tercio de los pacientes presenta disminución de la TLC, y casi la mitad, reducción de la DLCO. Estas alteraciones suelen normalizarse al cabo de 1 año, aunque la disminución de la DLCO puede permanecer durante mucho tiempo. El 20% de los pacientes presentan reducción del $FEF_{25\%-75\%}$, y el 6%, hiperreactividad bronquial. Las alteraciones tardías son las anomalías en el intercambio de gases. Aunque en la mayoría de los pacientes la PaO_2 basal es normal, en alrededor del 50% de ellos se observa su descenso durante la prueba de esfuerzo. Estas anomalías funcionales pueden deberse a la presencia de fibrosis pulmonar, como se ha demostrado en los pocos casos en los que se dispone de estudios anatomopatológicos.

DIAGNÓSTICO

Es clínico y se basa en los datos mencionados en el apartado anterior. El diagnóstico definitivo requiere la presencia de insuficiencia respiratoria grave (cociente PaO_2/FiO_2 igual o inferior a 200 mm Hg [26,6 kPa], independientemente de la utilización de PEEP) junto con una causa desencadenante y la existencia de infiltrados pulmonares bilaterales, después de descartar el edema pulmonar de origen cardiogénico (cuadro 73-7). Debe tenerse en cuenta que pueden coexistir SDRA e hipertensión pulmonar capilar. El diagnóstico diferencial debe efectuarse con el edema pulmonar cardiogénico. Los antecedentes, el cuadro clínico y la presión en el capilar pulmonar (no siempre) ayudan a diferenciar ambas entidades clínicas. En la actualidad hay acuerdo en que debería obtenerse una prueba de imagen como una TC que permitiera determinar las características de los infiltrados pulmonares, su distribución, la presencia de líquido pleural y descartar la existencia de neumotórax. En la figura 73-5 puede observarse una radiografía de tórax de una paciente con SDRA. La ecografía cardíaca se está utilizando cada vez más para descartar fallo cardíaco cuando existan dudas diagnósticas.

Cuadro 73-7 Criterios diagnósticos y clasificación del síndrome de distrés respiratorio agudo: definición de Berlín

- Existencia de enfermedad desencadenante de 1 semana de evolución o menos
- Infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax que no se expliquen por derrame pleural, atelectasia o nódulos
- Insuficiencia respiratoria no explicable totalmente por fallo cardíaco o sobrecarga hídrica
- Necesidad objetiva de descartar edema pulmonar hidrostático (p. ej., con ecocardiografía) si no hay un factor desencadenante
- Oxigenación:
  - SDRA leve: cociente PaO_2/FiO_2 entre 200 y 300 con PEEP o CPAP > 5 cm H_2O
  - SDRA moderado: cociente PaO_2/FiO_2 entre 100 y 200 con PEEP o CPAP > 5 cm H_2O
  - SDRA grave: cociente $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ con PEEP o CPAP > 5 cm H_2O

PRONÓSTICO

A pesar de los avances en el tratamiento de los pacientes que ingresan en UCI, la mortalidad es aún elevada. Sin embargo, ha descendido alrededor de un 20% en las últimas décadas, para situarse alrededor de un 40%. Los avances en el tratamiento de los pacientes graves y el mejor conocimiento del síndrome son los hechos que han influido en el descenso de la mortalidad. Estudios multicéntricos han revelado que los pacientes con mejor comportamiento gasométrico durante las primeras 48 h presentan mejor pronóstico. Los siguientes factores están asociados a mayor mortalidad: edad superior a 65 años, presencia de fallo multiorgánico, diferencia alveoloarterial de O_2 superior a 585 mm Hg (77,9 kPa), distensibilidad efectiva inferior a 28 cm H_2O/mL, exceso de base inferior a −8 mEq/L (−8 mmol/L), CO_3H inferior a 20 mEq/L (inferior a 20 mmol/L), pH inferior a 7,4, presencia de fístula broncopleural y más del 10% de neutrófilos no segmentados en la fórmula leucocitaria. La inmunodepresión asociada a la enfermedad de base es otro factor de mal pronóstico. Se ha comprobado que las entidades clínicas o fallos orgánicos que contribuyen a una mayor mortalidad son la sepsis, la insuficiencia renal, el infarto de miocardio, la obstrucción del tracto gastrointestinal, las alteraciones graves del SNC y los trastornos de la coagulación.

TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en la instauración de las medidas terapéuticas adecuadas precoces de la enfermedad desencadenante. Cuando no se logra resolver la afección de base, tampoco se consigue curar el SDRA. Es primordial considerar los aspectos relacionados con la profilaxis, el tratamiento de la insuficiencia respiratoria y de los trastornos hemodinámicos, así como sobre las posibilidades de tratamiento farmacológico. Con respecto a la profilaxis del SDRA, las controversias más relevantes han surgido en cuanto a la utilización o no de glucocorticoides. Estudios realizados en doble ciego parecen indicar que la administración profiláctica de glucocorticoides a pacientes con riesgo de adquirir SDRA carece de sentido. La aplicación precoz de PEEP tampoco se ha mostrado útil como maniobra profiláctica. La única estrategia profiláctica es el tratamiento precoz de la causa desencadenante posible.

El tratamiento de la insuficiencia respiratoria comprende la administración de oxígeno, la aplicación de presión positiva en la vía aérea sin intubación traqueal y la ventilación mecánica a través de vía aérea artificial con aplicación de PEEP. La administración de oxígeno debe realizarse a concentraciones elevadas mediante mascarillas basadas en el efecto *Venturi*. A menudo, ello es insuficiente para mantener una oxigenación arterial adecuada y debe recurrirse a sistemas de bajo flujo que proporcionan FiO_2 elevadas pero variables (entre el 60% y el 90%). No existe evidencia de que la administración de concentraciones elevadas de oxígeno durante períodos prolongados tenga efectos irreversibles para el pulmón. El tratamiento sintomático de la hipoxemia refractaria del SDRA se basa en la aplicación de PEEP, con la que se consigue aumentar la capacidad residual funcional, desplegar alvéolos que estaban colapsados y, de esta manera, incrementar la superficie útil para el intercambio de gases y aumentar la PaO_2 al disminuir el cortocircuito intrapulmonar. La PEEP tiene efectos secundarios, como la disminución del gasto cardíaco y el aumento de las presiones intratraqueales medias, con el consiguiente riesgo de barotraumatismo. La PEEP utilizada debe ser aquella que optimice el intercambio de gases sin alterar excesivamente el gasto cardíaco y, por consiguiente, su transporte a los tejidos. La PEEP se puede aplicar por medio de mascarillas nasobucales o mediante ventilación mecánica a través de una vía aérea artificial.

Para evitar las complicaciones de la intubación traqueal es aconsejable tratar la insuficiencia respiratoria mediante sistemas de ventilación mecánica no invasiva. Estos sistemas se aplican con mascarillas nasobucales herméticas y requieren el uso complementario de PEEP. La ventilación mecánica no invasiva debe intentarse en las primeras fases del SDRA pero no prolongarse si no se observa mejoría en un período razonable de tiempo. La ventilación mecánica por vía artificial permite asegurar la ventilación alveolar adecuada, al tiempo que administra la FiO_2 requerida y la PEEP óptima. La estrategia en la ventilación artificial es conseguir presiones intraalveolares lo más bajas posible

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 73-3 Recomendaciones de la *Acute Respiratory Distress Syndrome Network* para la selección de PEEP en función de la fracción inspiratoria de oxígeno requerida

FIO_2	PEEP
0,3	5
0,4	5
0,4	8
0,5	8
0,5	10
0,6	10
0,7	10
0,7	12
0,7	14
0,8	14
0,9	14
0,9	16
0,9	18
1	18-24

(volúmenes corrientes de 6 a 8 mL/kg), emplear FiO_2 no muy elevadas si es posible y utilizar modalidades de respiración artificial que disminuyan sus efectos sobre el gasto cardíaco. Con respecto a la oxigenación, el objetivo es conseguir presiones arteriales de oxígeno superiores a 60 mm Hg (9 kPa) o una saturación igual o superior al 92%. En la tabla 73-3 se muestran la recomendaciones para la selección de PEEP en función de la FiO_2 requerida según las recomendaciones de la *Acute Respiratory Distress Syndrome Network.* El ajuste puede no ser apropiado en todos los casos y debe siempre primar la consecución de unas presiones meseta inferiores a 30 cm H_2O.

La utilización de volúmenes corrientes bajos conlleva el incremento de la $PaCO_2$. Esta circunstancia se denomina *hipercapnia permisiva.* Se toleran cifras de $PaCO_2$ que no superen los 70 mm Hg (9,3 kPa) y valores de pH no inferiores a 7,2. Se ha comprobado que la estrategia de utilizar volúmenes corrientes entre 6 y 8 cc por kg de peso, PEEP óptima y limitación de la presión meseta (no superior a 30 cm H_2O) conlleva una reducción de la mortalidad del 20% en comparación con otras estrategias ventilatorias debido a que probablemente se modera el daño pulmonar generado por la propia ventilación artificial. Más recientemente, se ha demostrado que la curarización del paciente las primeras 48-72 h para conseguir una adaptación óptima de este al ventilador y colocar al paciente en decúbito prono precoz y mantenido (en pacientes intubados con insuficiencia respiratoria grave) son estrategias que también disminuyen un 20%-30% la mortalidad y ya se aplican en la práctica clínica.

El tratamiento de los trastornos hemodinámicos debe ir encaminado a mantener la perfusión tisular adecuada, siempre con la intención de que la volemia no esté elevada. Dadas las interrelaciones existentes entre los sistemas circulatorio y pulmonar, lo más útil es la monitorización de las presiones del circuito arterial pulmonar mediante un catéter de Swan-Ganz, aunque esta medida ya no se considera imprescindible. El mantenimiento de la Hb normal y del gasto cardíaco adecuado se efectuará mediante las medidas habituales (transfusión sanguínea, administración de líquidos o de fármacos vasoactivos).

El oxigenador de membrana con la creación de un cortocircuito arteriovenoso periférico permite mantener el intercambio de gases sin tener que recurrir a la ventilación mecánica. No se ha demostrado que la supervivencia de los pacientes con SDRA mejore con este sistema, que debe reservarse para casos con hipoxemia refractaria al tratamiento. Los nuevos métodos permiten que esta técnica se utilice de forma más fácil desde el punto de vista del acceso vascular, menos dificultad para controlar la coagulación y mejores resultados, como los que se han observado en la reciente epidemia de virus de la gripe H1N1.

Respecto al tratamiento farmacológico del SDRA, apenas existen medidas útiles comprobadas científicamente. Se ha demostrado que los glucocorticoides no son eficaces en las fases iniciales. También parece claro que no son efectivos en la fase tardía del SDRA y aumentan el riesgo de infección nosocomial y que deberían considerarse de forma individual. La administración de surfactante se ha mostrado útil tanto en la prevención del SDRA del recién nacido como en su tratamiento, debido a la importancia de esta sustancia en la fisiopatología del síndrome. No se ha demostrado que la administración de surfactante sea eficaz en el adulto. Dado que la mayoría de los pacientes con SDRA presentan hipertensión pulmonar, es lógico que se haya ensayado la administración de diversos fármacos vasodilatadores (PGE_1) con la idea de disminuir las resistencias pulmonares y aumentar el gasto cardíaco y el aporte de oxígeno a los tejidos. La inhalación de óxido nítrico en concentraciones no tóxicas (menos de 100 partes por millón) produce vasodilatación pulmonar selectiva sin efectos sistémicos. Esta propiedad permite elevar la PaO_2 y, disminuir la FiO_2. Con la administración de óxido nítrico se lograría evitar la muerte por hipoxemia refractaria, mientras se intenta solucionar la enfermedad que desencadenó el SDRA. No se ha demostrado que ninguna de estas medidas disminuya la mortalidad de los pacientes con SDRA. El colocar al enfermo en decúbito prono tendría un efecto de mejoría sobre la oxigenación arterial por optimización de la ventilación alveolar regional. Esta mejoría oscila entre 10 y 50 mm Hg (1,33 y 6,65 kPa) y no es efectiva en todos los pacientes, pero disminuye la mortalidad cuando es efectiva y se aplica de forma precoz y mantenida en los casos de SDRA grave. En cuanto al tratamiento de las complicaciones del SDRA, deben tenerse en cuenta los barotraumatismos durante la ventilación mecánica y el tratamiento antibiótico de las infecciones respiratorias. El pronóstico del SDRA no está en relación con la gravedad inicial de la insuficiencia respiratoria, sino con el número de órganos que fallan y especialmente con el fallo multiorgánico.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Albert RS, Slutsky A, Ranieri M, Takkala J, Torres A. Clinical Critical Care Medicine. 1st ed. New York: Mosby Elsevier; 2006.

Gattinini L, Pelosi P, Brazzi L, Valenza F. Acute respiratory distress syndrome. En: Gattinini L, Pelosi P, Brazzi L, Valenza F, eds. Clinical Critical Care Medicine. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. p. 237-62.

Janz DR, Ware LB. Aproach to the patient with acute respiratory distress syndrome. Clin Chest Med 2014;35:685-96.

Ware LB, Bastarache JA, Calfee CS. Acute Respiratory Distress Syndrome. Clin Chest Med 2014;35:xv-xvi.

Ware LB, Bernard RB. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. En: Fink Mi, Abraham E, Vincent JL, Kochanek P, eds. Textbook of Critical Care. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 571.

VENTILACIÓN MECÁNICA

■ VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA

M. Ferrer Monreal

Concepto

La ventilación no invasiva (VNI) es toda forma de soporte ventilatorio que no requiera la creación de una vía aérea artificial (intubación traqueal). La VNI se circunscribe actualmente a la ventilación con presión positiva, aplicada mediante una máscara nasal o facial que hace de interfaz entre el paciente y el ventilador, y permite sellar los orificios respiratorios y así aplicar la presión positiva sobre el sistema respiratorio.

La VNI se desarrolló inicialmente en el campo de la insuficiencia respiratoria crónica, como alternativa a la traqueostomía definitiva en las enfermedades neuromusculares. Posteriormente se empezó a utilizar en la insuficiencia respiratoria aguda (IRA). El conocimiento de la morbilidad y la mortalidad asociadas a la intubación traqueal y a la ventilación mecánica invasiva, la mejoría en las técnicas ventilatorias y la monitorización, así como una mejor comprensión de la fisiopatología de la IRA, han permitido utilizar la VNI con éxito en distintas situaciones clínicas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Modalidades

Ventilación ciclada por presión

El ventilador genera un nivel constante de presión durante toda la inspiración tras detectar un esfuerzo inspiratorio del paciente. Asimismo, se mantiene cierto grado de presión positiva durante la espiración. Esta modalidad es de elección en el ámbito hospitalario en pacientes con IRA, debido al mayor confort para el paciente, que es un elemento crucial en la VNI, y a la limitación de presión ejercida sobre el sistema respiratorio.

Ventilación ciclada por volumen

El ventilador suministra un volumen prefijado en cada ciclo ventilatorio y una frecuencia mínima. Esta modalidad es de elección en la ventilación domiciliaria de pacientes con trastornos ventilatorios restrictivos (enfermedades neuromusculares y deformidades de la caja torácica), ya que se asegura una ventilación completa en situación de apnea; sin embargo, debe coordinarse con los ciclos respiratorios espontáneos de los pacientes.

Respiración espontánea con presión continua positiva en la vía aérea

La CPAP no es estrictamente VNI, ya que la respiración es totalmente espontánea, pero a un nivel de presión positivo respecto a la atmosférica. En la UCI, la CPAP se puede aplicar mediante sistemas de alto flujo de gas, junto con una válvula espiratoria que impide que la presión del mismo caiga por debajo de un valor determinado, o bien con ventiladores convencionales.

Ventilación no invasiva en la insuficiencia respiratoria aguda

La VNI debe enmarcarse dentro de las medidas de soporte de la IRA. Conceptualmente está indicada en aquellos casos con mayor gravedad en que la oxigenoterapia es insuficiente, pero que no precisan medidas de soporte vital como sería la intubación traqueal y la ventilación mecánica invasiva. El objetivo general de la VNI es aportar un soporte ventilatorio eficaz en pacientes con IRA grave, a la vez que se trata la enfermedad causal, con el objetivo de alcanzar la estabilización clínica sin necesitar la intubación traqueal.

Las ventajas de la VNI residen en poder evitar las complicaciones potencialmente asociadas a la intubación traqueal, la mejor tolerancia para los pacientes, la preservación de los mecanismos de defensa de la vía aérea superior y, en el caso de las máscaras nasales, la conservación del habla y la deglución. Las limitaciones de la VNI residen en la necesidad de colaboración por parte de los pacientes, la presencia de fugas aéreas alrededor de la máscara, la falta de acceso directo a la vía aérea, lo que dificulta el tratamiento de pacientes con abundantes secreciones respiratorias, la aerofagia, y el desarrollo de lesiones cutáneas faciales o nasales debido a la presión ejercida por la máscara. En la IRA, las máscaras más utilizadas son las faciales, ya que abarcan todos los orificios respiratorios y son eficaces en pacientes disneicos que con frecuencia respiran por la boca.

Las contraindicaciones de la VNI hospitalaria están resumidas en el cuadro 73-8. Cuando la VNI en cualquiera de las modalidades descritas está contraindicada o ha resultado fallida, será aconsejable proceder a la intubación traqueal y a la ventilación invasiva.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica agudizada

Es la indicación mejor establecida para la VNI en el ámbito hospitalario. Estos pacientes suelen tener una EPOC avanzada con insuficiencia respiratoria crónica. En el curso de una agudización grave se deteriora la limitación crónica al flujo aéreo por inflamación de la vía aérea, impactación mucosa bronquial y broncoespasmo, con lo que aparecen hiperinsuflación pulmonar dinámica y un mayor atrapamiento aéreo. Esta sobrecarga mecánica del sistema respiratorio aumenta el trabajo respiratorio, por lo que los pacientes desarrollan un patrón ventilatorio rápido y superficial que, si bien disminuye la disnea y el trabajo respiratorio, facilita la aparición de hipercapnia aguda o deterioro de la hipercapnia crónica y desarrollo de acidosis respiratoria.

Cuadro 73-8 Contraindicaciones de la ventilación no invasiva

Situaciones que requieran intubación traqueal inmediata
Paro respiratorio o cardíaco o cuando estos se prevean inminentes
Agitación psicomotora que requiera sedación
Broncoaspiración masiva
Fracaso orgánico no respiratorio grave
Sangrado gastrointestinal
Inestabilidad hemodinámica
Isquemia miocárdica aguda
Arritmias cardíacas graves
Deformidades, traumatismos o intervención quirúrgica facial o esofágica reciente
Obstrucción de la vía aérea alta
Incapacidad de los pacientes para cooperar o eliminar secreciones respiratorias
Disminución del nivel de conciencia, excepto la encefalopatía hipercápnica, con imposibilidad de proteger la vía aérea

La VNI está indicada cuando existe insuficiencia respiratoria hipercápnica y signos de gravedad a pesar de tratar adecuadamente la agudización, como son la presencia de acidosis respiratoria (pH < 7,35 en la gasometría arterial), la encefalopatía hipercápnica o la incoordinación toracoabdominal. En estos casos, la VNI disminuye el trabajo respiratorio, lo que permite mantener un patrón ventilatorio más eficaz, disminuir la hipercapnia y corregir la acidosis respiratoria. La VNI también es útil en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad cuando tienen EPOC como enfermedad de base y presentan insuficiencia respiratoria hipercápnica con acidosis respiratoria.

En los pacientes con EPOC suele utilizarse ventilación ciclada por presión. El nivel de presión inspiratoria se ajusta según la tolerancia del paciente entre 12-20 cm H_2O. Asimismo, se mantiene un nivel positivo de presión espiratoria, alrededor de 5 cm H_2O, con el objetivo de disminuir la parte de trabajo respiratorio ocasionada por la hiperinsuflación pulmonar dinámica y el atrapamiento aéreo.

Otras enfermedades respiratorias crónicas agudizadas

Los pacientes con deformidades de la caja torácica, síndrome de obesidad-hipoventilación y bronquiectasias sin excesiva broncorrea y aquellos con secuelas respiratorias de tuberculosis pulmonar y limitación funcional respiratoria también se pueden beneficiar del uso de VNI durante las agudizaciones graves, aunque las evidencias al respecto son más escasas. En todos estos casos, las indicaciones son similares a las mencionadas en la EPOC agudizada.

Edema agudo de pulmón cardiogénico grave

En estos pacientes, la aplicación de presión positiva produce: 1) aumento de la presión intratorácica, que disminuye la precarga cardíaca por disminución del retorno venoso, así como la poscarga por disminución de los esfuerzos inspiratorios y la presión transmural del ventrículo izquierdo, y 2) incremento de la capacidad residual funcional del sistema respiratorio, que aumenta la oxigenación arterial y disminuye el trabajo respiratorio. Todo ello mejora el rendimiento cardíaco y contribuye a disminuir la congestión pulmonar.

Tanto la CPAP como la VNI, cuando se administran junto con el tratamiento médico, acortan el tiempo de resolución del episodio agudo y pueden disminuir el número de pacientes que precisan intubación traqueal y mejorar la supervivencia. La CPAP y la VNI son especialmente eficaces en pacientes hipertensos y en los que el edema agudo de pulmón es secundario a isquemia miocárdica. Los estudios muestran una eficacia similar de ambas modalidades.

Insuficiencia respiratoria hipoxémica grave

Esta indicación está más controvertida, debido a la menor eficacia mostrada por la VNI y por la heterogeneidad de estos pacientes. Algunos estudios han mostrado que la VNI con fracción inspiratoria de oxígeno elevada, junto con el tratamiento de la enfermedad causal, puede ser eficaz en: 1) pacientes inmunodeprimidos que presen-

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

tan episodios de fiebre, infiltrados radiológicos pulmonares e IRA; 2) pacientes con neumonía e IRA hipoxémica grave; 3) pacientes con traumatismo torácico grave, y 4) pacientes intervenidos de cirugía torácica o abdominal alta que presentan IRA en el período postoperatorio. En pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo o con enfermedades intersticiales difusas del pulmón, no se ha demostrado que la VNI sea eficaz. La VNI está desaconsejada en pacientes con IRA hipoxémica grave de cualquier causa que presenten *shock,* acidosis metabólica u otras disfunciones orgánicas graves distintas a la insuficiencia respiratoria.

Retirada de la ventilación mecánica invasiva

Los pacientes ventilados mecánicamente con enfermedades respiratorias crónicas avanzadas, fundamentalmente EPOC, presentan con frecuencia retirada difícil de la ventilación mecánica una vez resuelto el episodio agudo, con intolerancia de las pruebas de respiración espontánea. Estos pacientes pueden beneficiarse de una extubación precoz con soporte de VNI, incluso antes de tolerar totalmente la respiración espontánea, con el objetivo de acortar el tiempo de intubación traqueal y las consecuencias derivadas de la intubación prolongada. Asimismo, cuando estos pacientes toleran las pruebas de respiración espontánea pero muestran hipercapnia en la gasometría arterial, el uso de VNI tras la extubación disminuye la incidencia de fracaso respiratorio postextubación y mejora la supervivencia.

Ventilación no invasiva domiciliaria

Desde mediados de los años ochenta se demostró que el uso nocturno de VNI mejoraba el intercambio diurno de gases en pacientes con alteración ventilatoria restrictiva secundaria a enfermedades neuromusculares, deformidades de la caja torácica e hipoventilación de origen central, cuando presentaban insuficiencia respiratoria crónica hipercápnica en fase estable. Recientemente se han confirmado estos resultados, con mejoría no sólo de los valores diurnos de PaO_2 y $PaCO_2$, sino también de los síntomas asociados, como cefalea matutina e hipersomnia diurna, así como una disminución en la frecuencia de ingresos hospitalarios.

Las indicaciones de la VNI domiciliaria están bien establecidas en este tipo de pacientes, cuando aparecen los síntomas diurnos atribuibles a la hipoventilación nocturna. También está indicada tras un episodio de insuficiencia respiratoria agudizada que ha requerido ventilación mecánica en la UCI, cuya retirada ha resultado infructuosa, de forma que la VNI domiciliaria resulta ser una indicación no electiva. En este tipo de pacientes hay que valorar previamente la necesidad de realizar una traqueostomía permanente.

Entre las enfermedades en que se utiliza la VNI domiciliaria están las enfermedades neuromusculares crónicas lentamente progresivas, como distrofias musculares (congénitas y adquiridas), secuelas de poliomielitis o esclerosis múltiple, deformidades de caja torácica (cifoescoliosis dorsal, secuelas óseas de poliomielitis) y síndromes de obesidad asociada a hipoventilación alveolar. Otras indicaciones serían el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño con hipoventilación persistente a pesar del uso de CPAP nasal nocturna. En enfermedades neuromusculares rápidamente progresivas, como la esclerosis lateral amiotrófica, la indicación de VNI es más controvertida. Finalmente, la utilidad de la VNI en la EPOC avanzada en fase estable está menos establecida.

La VNI domiciliaria tiene unos objetivos distintos de la VNI hospitalaria. Estos son: a) la mejora de la calidad de vida, con una mayor integración social de los pacientes; b) la disminución de los ingresos hospitalarios por agudización y la morbilidad y el coste económico que ello conlleva, y c) mediante la mejora en el intercambio de gases nocturno, conseguir una menor progresión de la enfermedad crónica. Todavía está por demostrar si la VNI domiciliaria aumenta la supervivencia a largo plazo. En la VNI domiciliaria las máscaras más utilizadas son las nasales, debido a que son más confortables.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Ferrer M, Sellarés J, Valencia M, Carrillo A, González G, Badía JR, et al. Noninvasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: a randomised clinical trial. Lancet 2009;374:1082-8.

Keenan SP, Sinuff T, Burns KE, Muscedere J, Kutsogiannis J, Mehta S, et al. Clinical practice guidelines for the use of ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. CMAJ 2011;183:E195-214.

Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. BMJ 2003;326:185-9.

Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. Lancet 2009;374:250-9.

Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Fu CJ, Sun F, Ma YL, et al. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. Ann Intern Med 2010;152:590-600.

VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA

A. Torres Martí

Concepto

La ventilación mecánica invasiva (VMI) es una técnica de soporte vital avanzado que tiene como objetivos reemplazar total o parcialmente la ventilación espontánea y mejorar la oxigenación. Permite mantener con vida a un paciente mientras la causa subyacente de insuficiencia respiratoria aguda (IRA) se resuelve o controla mediante el tratamiento de la misma. Cuando se utiliza VMI es imprescindible una vía aérea artificial, habitualmente a través de un tubo orotraqueal o mediante una traqueostomía. Estos pacientes deben ser ingresados en la UCI para una adecuada monitorización y, si es necesario, administrar otras técnicas de soporte vital.

La intubación traqueal debe realizarse bajo sedación y parálisis muscular, mediante un laringoscopio que permite visualizar las cuerdas vocales y así insertar el tubo a través de la glotis hasta la tráquea. El tubo endotraqueal tiene un balón inflable que evita las fugas de gas alrededor del mismo y permite una adecuada ventilación pulmonar.

Los ventiladores mecánicos utilizan aire y oxígeno presurizados y pueden regular la FiO_2 entre 0,21 y 1. Mediante un sistema de generación de alta presión y alta resistencia interna, se genera un elevado gradiente de presión entre el generador y el paciente, que permite entregar el flujo de gas de manera constante a pesar de los importantes cambios en las características mecánicas de los pulmones a ventilar.

Indicaciones

La indicación fundamental es la IRA grave, en situaciones de riesgo vital inmediato como son la parada respiratoria o cardíaca, las pausas respiratorias con disminución del nivel de conciencia o signos de boqueo, la aspiración masiva, la imposibilidad de eliminar las secreciones respiratorias, la bradicardia extrema con pérdida del estado de alerta o la inestabilidad hemodinámica sin respuesta a la infusión de líquidos y fármacos vasoactivos.

Además, se debe plantear la necesidad de VMI en pacientes con IRA grave cuando están presentes los siguientes signos y no hay mejoría clínica después de iniciar otras medidas terapéuticas, incluida la ventilación no invasiva: frecuencia respiratoria persistentemente superior a 35/min, pH arterial persistentemente inferior a 7,30, PaO_2 inferior a 45 mm Hg tras administrar la máxima concentración posible de oxígeno, disnea muy grave con tiraje intercostal o realización de gran trabajo respiratorio o confusión mental moderada. En otras ocasiones, se planteará intubar e iniciar la VMI cuando exista disminución del nivel de conciencia y riesgo de aspiración, para la protección de las vías aéreas.

Modalidades

Desde un punto de vista clínico, las modalidades de VMI se pueden clasificar en:

- *Modos de sustitución ventilatoria total.* Se sustituye totalmente la función ventilatoria. Los más utilizados en la práctica clínica son la ventilación con volumen controlado y la ventilación con presión controlada.
- *Modos de sustitución ventilatoria parcial.* En este caso los pacientes inician de forma espontánea los ciclos ventilatorios y el ventilador añade un soporte parcial. Los más relevantes en la práctica clínica son la ventilación controlada-asistida y la ventilación con presión de soporte.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

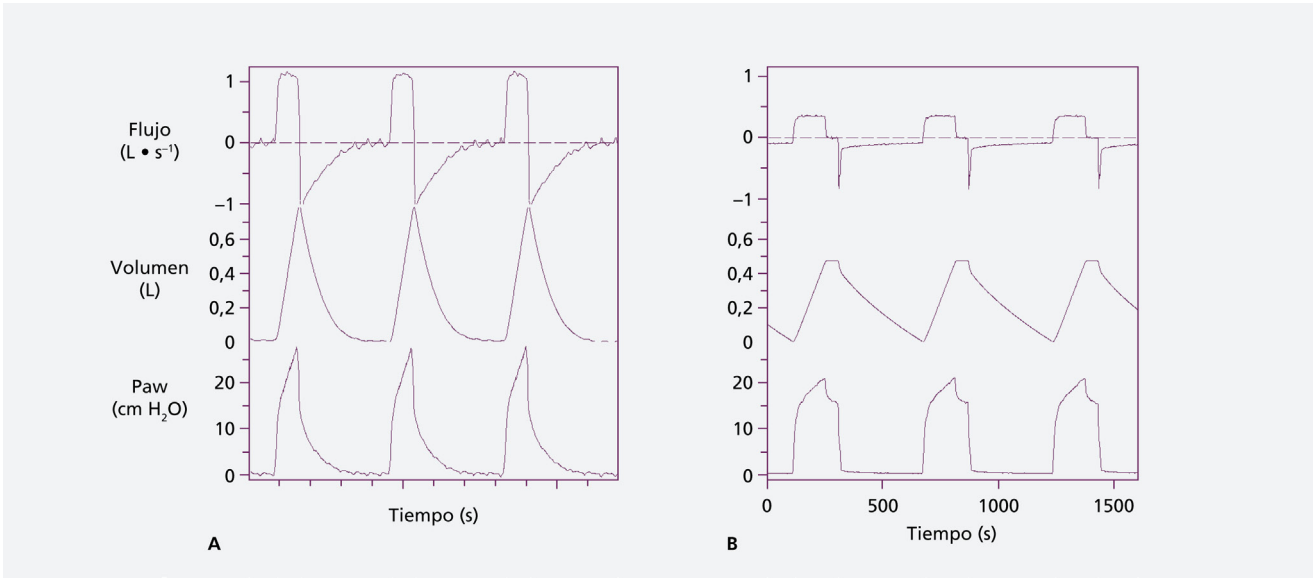


Figura 73-6 Curvas de flujo, volumen y presión en vías aéreas a través del tiempo durante la ventilación con volumen controlado en dos tipos de pacientes. **A.** Con lesión pulmonar aguda, sin utilizar pausa inspiratoria. **B.** Con enfermedad pulmonar obstructiva crónica mediante pausa inspiratoria. Paw: presión media de la vía aérea.

La ventilación con volumen controlado es la modalidad fundamental por cuanto garantiza al paciente la sustitución total de la función ventilatoria. La inspiración con presión positiva se genera en intervalos fijos de tiempo de forma automática. En esta modalidad, la frecuencia respiratoria y el volumen corriente del ventilador se programan y se pueden modificar según las necesidades del paciente. Los ciclos ventilatorios (fig. 73-6) constan de: 1) fase inspiratoria, en que el gas es insuflado hacia las vías aéreas y el parénquima pulmonar con un patrón de flujo habitualmente constante; 2) pausa inspiratoria, opcional porque se pueden programar los ciclos ventilatorios sin la misma, en la cual no hay flujo de gas y este se distribuye homogéneamente por todo el parénquima pulmonar, y 3) fase espiratoria, en la que el gas sale pasivamente al exterior debido a las características elásticas del parénquima pulmonar.

En la ventilación con presión controlada, lo que se programa, junto con la frecuencia respiratoria, es un nivel constante de presión inspiratoria. Ambas están indicadas en los períodos iniciales de la VMI y en todas las circunstancias en las que el paciente no puede generar, o no interesa que genere, ningún esfuerzo, como el tórax inestable o los traumatismos craneoencefálicos, y en toda situación en que el paciente genera un gran trabajo respiratorio o no se adapta a modalidades asistidas de ventilación.

Para que el paciente esté bien adaptado al ventilador y no se generen presiones elevadas en la vía aérea se deben eliminar el estímulo del CO_2 mediante una adecuada ventilación y el estímulo hipóxico mediante una correcta oxigenación, y se empleará sedación y analgesia farmacológica por vía endovenosa. Las fármacos más utilizados son principalmente benzodiazepinas (p. ej., midazolam) o propofol, junto con opiáceos (p. ej., cloruro mórfico, fentanilo o remifentanilo), para deprimir el centro respiratorio. Recientemente se ha introducido la dexmedetomidina, fármaco que permite un tipo de sedación vigil muy adecuada. Si es necesario, en las primeras fases se paralizarán los músculos respiratorios mediante fármacos curarizantes.

La ventilación controlada-asistida consiste en ventilación con volumen controlado cuando el paciente realiza esfuerzos inspiratorios, lo que aumenta la frecuencia respiratoria preestablecida. En la ventilación con presión de soporte, el paciente siempre inicia el ciclo ventilatorio con un esfuerzo inspiratorio y el ventilador suministra un nivel positivo predeterminado de soporte de presión. En estas modalidades es importante la sensibilidad, o *trigger,* que es el mecanismo por el que el ventilador detecta el esfuerzo inspiratorio e inicia el ciclo ventilatorio. Es importante que la sensibilidad esté correctamente ajustada para evitar tanto un excesivo esfuerzo inspiratorio como el autociclado del ventilador, y así evitar que los ciclos se inicien de forma automática. El tiempo de respuesta en la apertura de la válvula inspiratoria también es muy importante y depende del nivel de sensibilidad empleado y del tipo de ventilador.

Presión positiva teleespiratoria

En cualquier modalidad ventilatoria se suele mantener un nivel positivo de presión en vías aéreas durante la espiración. Ello se consigue al aumentar la resistencia al flujo espiratorio y terminar la espiración cuando se alcanza el valor prefijado de presión positiva en las vías aéreas. El uso de PEEP es habitual en VMI, con dos finalidades principales: a) en enfermedades con ocupación de alvéolos pulmonares (síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía, edema pulmonar cardiogénico), mantener una presión positiva sobre el parénquima pulmonar durante todo el ciclo respiratorio ayuda a prevenir el colapso alveolar y mejora el intercambio de gases, y, al prevenir el colapso-reclutamiento alveolar cíclico, disminuye la lesión pulmonar inducida por la VMI, y b) en enfermedades que cursan con limitación al flujo aéreo (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma bronquial), la VMI aumenta la hiperinsuflación pulmonar dinámica, con presencia de PEEP intrínseca, lo que supone una sobrecarga añadida para los músculos respiratorios al iniciar un ciclo ventilatorio espontáneo; el uso de PEEP disminuye esta sobrecarga y facilita los esfuerzos inspiratorios espontáneos.

Retirada de la ventilación mecánica invasiva

Consiste en el conjunto de medidas encaminadas a la desconexión de los pacientes del ventilador tras la recuperación del proceso causal. En la mayor parte de los pacientes la VMI se puede retirar cuando la enfermedad de base causante de insuficiencia respiratoria está resuelta o controlada. Sin embargo, una proporción de pacientes con soporte ventilatorio, principalmente aquellos con trastornos respiratorios crónicos avanzados, no pueden ser extubados inmediatamente después de la resolución de la fase aguda, por lo que se necesita una retirada progresiva del ventilador, denominado *destete (weaning)*.

En general, se puede intentar la desconexión del ventilador cuando se cumplen las siguientes condiciones: a) resolución o control adecuado de la enfermedad aguda que llevó a la VMI, nivel de conciencia normal tras eliminar sedantes y opiáceos, ausencia de fiebre o sepsis, estabilidad hemodinámica, y ausencia de trastornos electrolíticos y metabólicos graves, y b) corrección de la hipoxemia arterial: PaO_2 igual o superior a 60 mm Hg, con FiO_2 igual o menor de 0,40 y PEEP igual o inferior a 5 cm H_2O.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuando se cumplen las condiciones anteriores de estabilidad, se puede hacer una prueba de respiración espontánea a través del tubo endotraqueal, por ejemplo con una pieza de O_2 Venturi en T. Durante la desconexión se debe controlar la tolerancia clínica subjetiva, la frecuencia respiratoria y cardíaca, la presión arterial, la saturación de hemoglobina mediante pulsioximetría y la capacidad para toser y expectorar eficazmente, así como determinar los gases arteriales. Si los pacientes presentan síntomas y signos de intolerancia a la respiración espontánea (taquipnea, taquicardia, hiper- o hipotensión arterial, cianosis, diaforesis, incoordinación toracoabdominal, agitación u obnubilación) deben ser reconectados al ventilador. El tiempo recomendado para evaluar a los pacientes durante una desconexión del ventilador puede oscilar entre 30 min y 2 h como máximo; en este período se debería decidir si se procede o no a la extubación. Asimismo, se debe evaluar la capacidad del paciente para toser y expectorar. En ausencia de intolerancia a la respiración espontánea, con buena capacidad para expectorar, se puede considerar la extubación.

En los siguientes días, los pacientes pueden presentar insuficiencia respiratoria postextubación y necesitar reintubación traqueal. Se estima que entre el 10% y el 15% de los pacientes extubados de forma planeada precisarán reintubación en los primeros 3 días después de la extubación. Los pacientes que deben ser reintubados tienen peor pronóstico y desarrollan más complicaciones, por lo que es importante intentar predecir de forma adecuada qué pacientes pueden presentar esta complicación.

Finalmente, aquellos pacientes con VMI prolongada (más de 2 semanas) que no tienen una adecuada progresión del destete, que han necesitado reintubación y presentan debilidad muscular con dificultad para una correcta eliminación de las secreciones respiratorias o que no han recuperado adecuadamente el nivel de conciencia pueden precisar una traqueostomía con el objetivo de facilitar la retirada de la VMI, lo que a la vez permite una correcta eliminación de las secreciones respiratorias. Se estima que entre el 10% y el 15% de los pacientes ventilados van a necesitar una traqueostomía para facilitar la retirada de la VMI.

Complicaciones

Las complicaciones son las derivadas de la presencia de un tubo endotraqueal, la ventilación con presión positiva, la necesidad de recibir sedación y opiáceos y el tiempo de encamamiento. Las principales complicaciones son: a) la neumonía adquirida durante la ventilación, relacionada principalmente con la intubación traqueal y la pérdida de los mecanismos de defensa de la vía aérea superior; b) el barotrauma y/o el volutraumatismo, debidos a la administración de una presión y/o un volumen excesivamente altos, con ruptura alveolar y daño tisular que incluye neumotórax, neumomediastino y enfisema subcutáneo; c) la debilidad muscular asociada al paciente crítico, relacionada con la gravedad de la enfermedad causal, el encamamiento prolongado y algunos tratamientos farmacológicos, y d) cuadros de delirio, en relación con sedación, otros fármacos y el entorno mecanizado de la UCI.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:170-7.

Sellares J, Ferrer M, Cano E, Loureiro H, Valencia M, Torres A. Predictors of prolonged weaning and survival during ventilator weaning in a respiratory ICU. Intensive Care Med 2011;37:775-84.

Thille AW, Richard JCM, Brochard L. The decision to extubate in the intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:1294-302.

SECCIÓN V

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DE LAS VÍAS AÉREAS

Capítulo 74

C. Picado Valles | Á. Agustí García-Navarro | R. Rodríguez-Roisin | J. de Gracia Roldán

RINITIS Y POLIPOSIS NASAL

C. Picado Valles

Las enfermedades inflamatorias que afectan a la mucosa nasal y sinusal tienen una alta prevalencia tanto en las sociedades industrializadas como en los países en desarrollo y se les asocia un importante coste socioeconómico. La rinitis alérgica afecta al 20%-30% de la población general en los países industrializados; la rinosinusitis, al 10%-15%, y la poliposis nasal, al 2%-5%.

■ RINITIS ALÉRGICA

Concepto y clasificación

La rinitis alérgica es una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal causada por un mecanismo inmunológico mediado por IgE. Según la presencia ambiental del alérgeno desencadenante, la rinitis alérgica se clasifica en estacional y perenne. La estacional o polínica se debe a alérgenos polínicos, en España preferentemente pólenes de gramíneas, *Parietaria judaica* y olivo. La perenne se debe a alérgenos presentes de forma continua en el medio ambiente como los ácaros *(Dermatophagoides pteronyssinus)* del polvo doméstico, los animales domésticos o los alérgenos del medio laboral. El consenso *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) clasifica la rinitis con independencia del alérgeno causante: según la duración de los síntomas puede ser intermitente (< 4 días o < 4 semanas consecutivas) o persistente (> 4 días y > 4 semanas consecutivas); y según el impacto sobre la calidad de vida (sueño; actividades diarias, deporte y tiempo libre; rendimiento escolar o productividad laboral; síntomas molestos) puede ser leve (no afectada), moderada (de 1 a 3 ítems afectados) o grave (todos los ítems afectados).

Epidemiología

La rinitis alérgica representa el 80% de las rinitis no infecciosas, tiene una prevalencia del 23% de la población española y afecta a todas las edades, con predominio en niños y adultos jóvenes. Su frecuencia viene dada por el impacto sobre la calidad de vida, por la carga socioeconómica que representa (> 5000 millones de euros en la Unión Europea) y por la presencia de morbilidades como asma, conjuntivitis, otitis o rinosinusitis. El 20%-40% de los pacientes tienen asma y el 70%-90% de los que padecen asma tienen rinitis.

Patogenia

En la rinitis alérgica la inflamación nasal está causada por una reacción alérgica a alérgenos. En la fase de sensibilización al alérgeno se produce una selección de linfocitos Th2 y la producción de citocinas específicas (IL-4, IL-13) que estimulan la producción por las células plasmáticas de IgE que se unirá a sus receptores específicos (FcεRI) en los mastocitos. Tras una nueva exposición, el alérgeno se une a la IgE y causa la desgranulación del mastocito y la liberación de histamina y otros mediadores que provocan la aparición de una respuesta

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

alérgica inmediata. Clínicamente se manifiesta por crisis de estornudos, prurito nasal, rinorrea y congestión nasal, que suelen acompañarse de lagrimeo, prurito y congestión conjuntival. La liberación de factores quimiotácticos (IL-5, eotaxina, RANTES, GM-CSF) provoca la aparición de hipereosinofilia nasal, responsable de la respuesta alérgica tardía (en 4-8 h) y de la inflamación crónica de la mucosa nasal. Clínicamente se manifiesta por congestión nasal y rinorrea.

Diagnóstico

Se basa en la historia familiar y personal de alergia, los síntomas, la exploración física y las pruebas alérgicas. El diagnóstico es clínico. Una anamnesis detallada y la realización de pruebas alérgicas cutáneas o IgE específica en suero permiten identificar, en la mayoría de los casos, el alérgeno implicado. Todo paciente con rinitis debe ser investigado sobre la posibilidad de tener asma, así como todo paciente con asma debe ser investigado sobre la posibilidad de tener rinitis. Se ha descrito un subtipo denominado *rinitis alérgica local* con síntomas de rinitis y pruebas alérgicas negativas pero con eosinófilos e IgE específica en la mucosa nasal y provocación nasal con alérgenos específicos positiva.

Diagnóstico diferencial

Los síntomas de las enfermedades que afectan la mucosa nasal pueden ser muy parecidos. En la afección aguda debe diferenciarse entre rinitis alérgica y rinitis vírica (resfriado), mientras en la afección crónica debe diferenciarse entre rinitis alérgica, rinitis no alérgica y rinosinusitis con o sin pólipos nasales. La rinitis no alérgica eosinofílica afecta a adultos y se caracteriza por hidrorrea intensa, obstrucción nasal y anosmia o hiposmia. Los pacientes presentan hiperreactividad nasal frente a irritantes inespecíficos (aire frío, perfumes, detergentes, sustancias mentoladas, humo del tabaco), hipereosinofilia nasal y pruebas alérgicas negativas. En algunos casos pueden desarrollar rinosinusitis, pólipos nasales, asma e intolerancia a los AINE. Otras formas de rinitis no alérgica son: a) rinitis gustatoria (colinérgica), síntomas nasales por especies culinarias; b) rinitis medicamentosa, en la cual la congestión nasal se produce por la toma de fármacos anovulatorios, antihipertensivos o uso prolongado de vasoconstrictores tópicos nasales; c) rinitis hormonal, asociada al embarazo o menstruación, y al hipotiroidismo, y d) rinitis idiopática.

Tratamiento

Según el consenso ARIA, las bases del tratamiento son el consejo médico, la evitación alergénica, el uso de fármacos y la desensibilización alérgica (fig. 74-1). El médico debe aconsejar al paciente sobre su enfermedad, sus causas y cómo evitarlas, las medidas preventivas y el uso correcto de las terapias prescritas. La medida más efectiva para prevenir y controlar la rinitis alérgica es evitar la exposición al alérgeno. En el caso de alergia a ácaros del polvo doméstico deben eliminarse moquetas, alfombras y cortinas, lavar la ropa de la cama a temperaturas altas (> 65 °C) y proteger colchón y almohada con fundas antialérgicas. En la alergia a animales domésticos, hay que evitar su exposición. La supresión de la exposición a pólenes no es tarea fácil, ya que obliga a viajar con las ventanillas del coche cerradas, evitar salir los días de sol y viento y no desplazarse a zonas con altas concentraciones de polen.

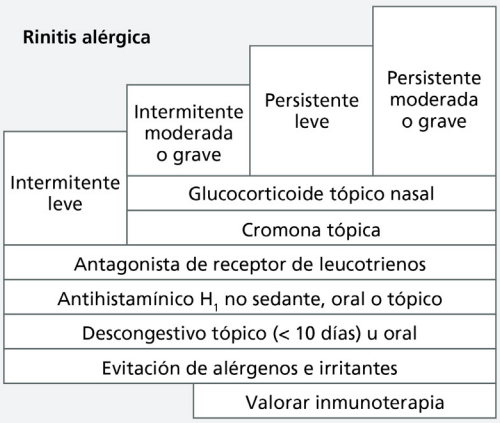


Figura 74-1 Esquema escalonado de tratamiento de la rinitis alérgica (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* [ARIA]).

Los fármacos para el tratamiento sintomático incluyen antihistamínicos, glucocorticoides, anticongestivos nasales y antileucotrienos, anticolinérgicos y cromonas. Los antihistamínicos de segunda generación (ebastina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, mizolastina, azelastina, desloratadina, levocetirizina, rupatadina, bilastina), en dosis de 5 a 20 mg/día, son eficaces en reducir prurito, estornudos, rinorrea y síntomas oculares, pero tienen poco efecto sobre la obstrucción nasal. Pueden administrarse por vía oral o tópica (nasal, ocular) y están indicados como primera línea de tratamiento.

Los glucocorticoides tópicos (budesonida, triamcinolona, fluticasona, mometasona), en dosis de 55 a 200 µg/día, son eficaces sobre los síntomas nasales y oculares. Son fármacos muy seguros que no provocan efectos sistémicos importantes, aunque pueden producir algunos efectos locales como epistaxis o costras. Están indicados en el tratamiento de la rinitis alérgica y no alérgica. En casos de rinitis grave que no responden a los antihistamínicos y glucocorticoides tópicos se puede recurrir a su administración oral, en dosis de 30 mg/día de prednisona o prednisolona durante 4-7 días, que puede retirarse de forma brusca, para seguir después por vía tópica y con antihistamínicos. Los descongestionantes nasales (seudoefedrina, xilometazolina, oximetazolina) son eficaces contra la obstrucción nasal y pueden usarse en forma tópica, limitados a un máximo de 7-10 días para evitar la rinitis medicamentosa, o por vía oral, lo que puede causar hipertensión en individuos predispuestos o empeorarla en hipertensos.

Los antagonistas de los receptores de leucotrienos (montelukast, zafirlukast), en dosis de 5 a 10 mg/día, son menos eficaces que los glucocorticoides. Están indicados en el tratamiento de la rinitis alérgica, en especial en la asociada al asma.

El tratamiento farmacológico de la rinitis alérgica se establece de acuerdo con su gravedad. Cuando la rinitis es leve (síntomas ocasionales y leves) se recomienda emplear un antihistamínico o un antileucotrieno. Cuando es moderada o grave (síntomas diarios, alteración del sueño y la calidad de vida), emplear un glucocorticoide tópico nasal asociado o no a un antihistamínico o antileucotrieno. Si no se consigue una buena respuesta, puede añadirse un descongestionante tópico u oral, en ausencia de contraindicaciones, o incluso un ciclo corto de un glucocorticoide oral. En los casos con pobre respuesta se debe reevaluar el diagnóstico por la posible presencia de otras enfermedades (rinosinusitis crónica, poliposis nasal) o alteraciones morfológicas (desviación septal, cuerpo extraño, inhalación de tóxicos), debiéndose valorar la posibilidad de tratamiento quirúrgico.

La inmunoterapia específica hiposensibilizante, tanto en su forma subcutánea como sublingual, está indicada en la rinitis por pólenes y por ácaros. La inmunoterapia subcutánea debe ser practicada por personal especializado, ya que pueden producirse reacciones sistémicas graves durante su aplicación. La inmunoterapia sublingual presenta igual eficacia pero con mayor seguridad. La inmunoterapia en comprimidos orales en dosis fijas está indicada en la rinitis alérgica a pólenes de gramíneas. La indicación de la inmunoterapia debe considerarse en los casos moderados y graves, cuando el paciente está sensibilizado a un solo alérgeno responsable y si el tratamiento farmacológico no es efectivo.

RINOSINUSITIS CRÓNICA Y POLIPOSIS NASAL

Concepto y clasificación

La rinosinusitis crónica es una enfermedad inflamatoria de la mucosa de los senos paranasales y de la mucosa nasal, que impide la correcta ventilación y drenaje de los senos paranasales debido al bloqueo del complejo ostiomeatal. La poliposis nasal constituye una enfermedad dentro de la rinosinusitis crónica con hiperplasia de la mucosa de los senos paranasales hacia la cavidad nasal.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

La rinosinusitis crónica afecta al 10%-15% de la población, y la poliposis nasal, al 2%-5% con un predominio (2:1) en los varones, excepto en los casos de intolerancia a AINE con predominio en las mujeres. En España, según el estudio OLFACAT, el 5% de la población ha sido diagnosticado de rinosinusitis crónica. Con frecuencia la poliposis nasal se asocia a otras enfermedades como asma, intolerancia a AINE, rinitis alérgica y no alérgica o fibrosis quística. Los pólipos nasales afectan al 15%-20% de los asmáticos adultos y a más del 90% de los pacientes con asma e intolerancia a AINE *(tríada de Samter o de Widal).* El 30% de los pacientes con poliposis nasal padecen atopia, una proporción similar a la de la población general, y los pólipos nasales aparecen sólo en el 2% de los pacientes con rinitis alérgica. Los pacientes con bronquiectasias presentan rinosinusitis crónica en el 80% de los casos, y poliposis nasal, en el 25%.

Patogenia

No se conoce la causa responsable de la aparición de pólipos nasales. La teoría inflamatoria está sustentada en mecanismos de hipersensibilidad y en el hallazgo de eosinófilos, mastocitos, células plasmáticas y citocinas en el moco y los pólipos nasales. En los pólipos, sobre todo en los asociados a asma e intolerancia a los AINE, las concentraciones de PGE_2 están disminuidas, mientras que las de cisteinil-leucotrienos están aumentadas. También se ha observado la presencia de *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* y gérmenes anaerobios en la rinosinusitis crónica. El aumento de la IgE específica frente a enterotoxinas estafilocócicas sugiere un posible papel de estos superantígenos en la poliposis. Aunque se ha implicado a los hongos como posible causa de los pólipos nasales, pruebas científicas van en contra de la relevancia de estos microorganismos.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la historia clínica, la exploración clínica (endoscopia nasal) y el diagnóstico por la imagen (TC). Además, siempre debe realizarse un cuestionario para descartar alergia. La obstrucción nasal y la rinorrea anterior o posterior, junto con la pérdida del olfato, establecen la sospecha de poliposis nasal. La presencia de otros síntomas como dolor o presión facial, estornudos o molestias faríngeas es de menor importancia. Los síntomas típicos de rinosinusitis aguda, como la rinorrea mucopurulenta o el dolor facial, pueden también aparecer como complicaciones de la rinosinusitis crónica y la poliposis nasal. La exploración de las fosas nasales debe realizarse mediante endoscopia nasal. La aplicación de un vasoconstrictor nasal puede ayudar a la mejor visualización de las fosas nasales. El tamaño de los pólipos suele clasificarse de 0 a 3 según su relación con unos límites anatómicos nasales precisos.

La prueba de imagen más fidedigna es la TC. Sirve para revelar cambios en la mucosa de los senos paranasales y en el complejo ostiomeatal, y también para identificar la extensión de la enfermedad en los senos paranasales y mostrar el detalle de las lesiones anatómicas en los casos en que está indicada la intervención quirúrgica. La RM se emplea sólo cuando existe la sospecha de complicaciones oculares o intracraneales. La radiografía simple de senos paranasales aporta poca información, por lo que su uso no está indicado.

En la poliposis nasal la detección de los olores se afecta precozmente, muchas veces incluso antes de que los pólipos sean visibles en las fosas nasales. Siempre debe realizarse una evaluación del sentido del olfato, ya sea mediante anamnesis u olfatometría subjetiva. Existen diferentes técnicas (*University of Pennsylvania Smell Identification Test* [UPSIT], *Cain's odor identification test Connecticut Chemosensory Clinical Research Center* [CCCRC], *Zurich Olfaction Screening Test* [ZOST]), pero para la población española está validado el *Barcelona Smell Test 24* (BAST-24) con gustometría incluida.

Tratamiento

Según el consenso europeo sobre rinosinusitis y poliposis, *European Consensus on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EP3OS), para el tratamiento de la poliposis nasal leve se recomienda el uso de lavados nasales con suero salino y glucocorticoides tópicos nasales (fig. 74-2). Deben ser utilizados como terapia continua y prolongada (meses e incluso

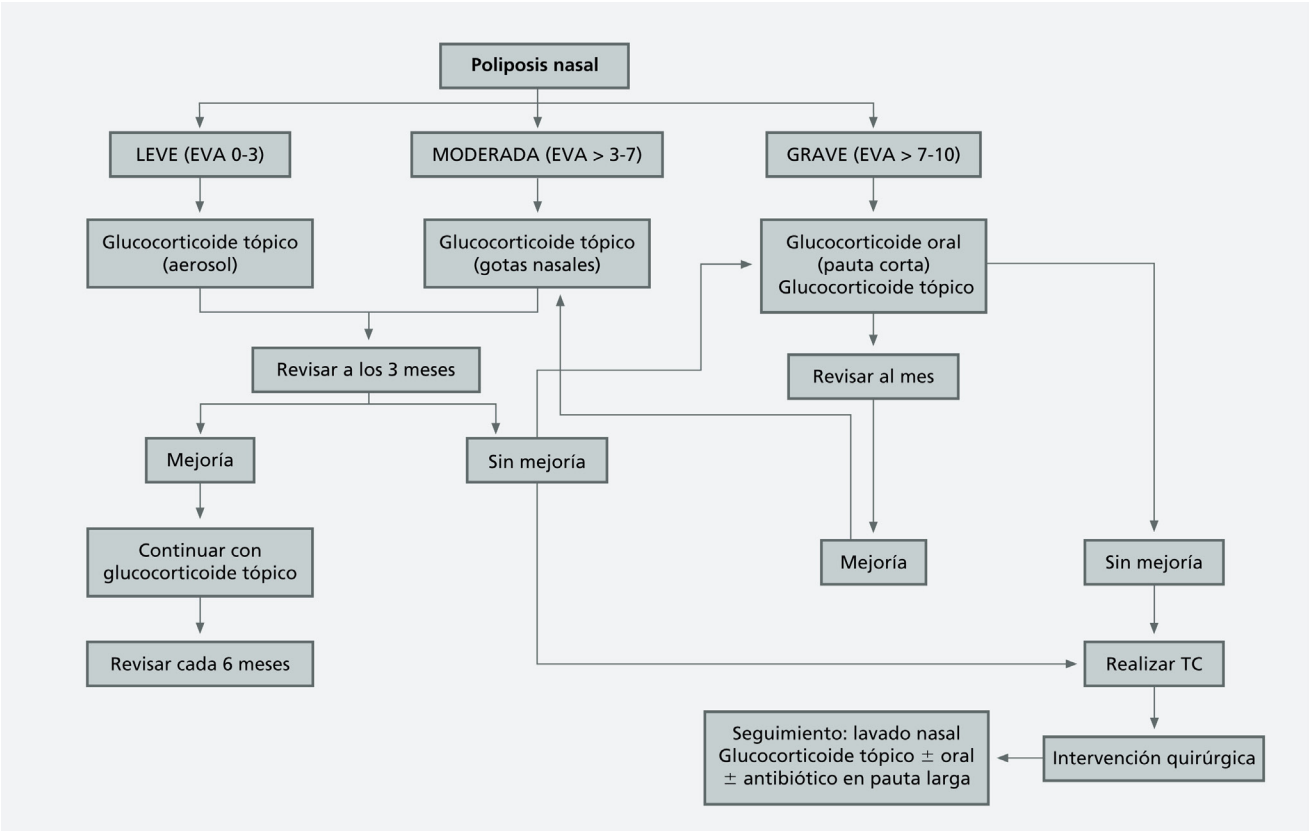


Figura 74-2 Esquema de diagnóstico y tratamiento de la rinosinusitis crónica con poliposis nasal (*European Consensus on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* [EP3OS]). EVA: escala visual analógica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

años). En la poliposis moderada debe aumentarse la dosificación de glucocorticoides tópicos o aplicarlos en gotas nasales y añadir un ciclo corto de estos fármacos por vía oral cuando sea preciso (máximo 2-4 al año). Si la poliposis es grave (síntomas graves, asma, intolerancia a AINE) o el tratamiento con glucocorticoides nasales y orales no es eficaz debe valorarse la cirugía endoscópica nasosinusal. Tras la intervención debe mantenerse siempre el tratamiento con glucocorticoides por vía nasal para evitar o retardar la recidiva.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Aguarón J, Alonso E; grupo de trabajo de GEMA. GEMA (Guía Española de Manejo del Asma). Arch Bronconeumol 2009;45(Supl. 7):2-35.

Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy 2008;63(Suppl 86):8-160.

Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. J Allergy Clin Immunol 2010;126:466-76.

Fokkens W, Lund V, Mullol J. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. Rhinology 2007;1-136.

SEAIC-SEORL. Consensus Document on Nasal Polyposis. POLINA Project. J Investig Allergol Clin Immunol 2011; 21(Suppl 1):1-58.

ASMA BRONQUIAL

C. Picado Valles

CONCEPTO

La mayoría de las definiciones propuestas incluyen tres aspectos considerados como los más característicos de la enfermedad: inflamación, obstrucción bronquial oscilante y reversible e hiperrespuesta bronquial inespecífica. De acuerdo con ello se puede considerar el asma como una enfermedad inflamatoria de las vías aéreas a la que se asocia intensa hiperrespuesta bronquial frente a estímulos diversos. Si actúan conjuntamente, ambos fenómenos ocasionan la obstrucción bronquial, cuya intensidad varía de manera espontánea o por la acción terapéutica.

EPIDEMIOLOGÍA

Existe una gran variabilidad de un país a otro y entre regiones de un mismo país en la prevalencia de la enfermedad. Factores genéticos y ambientales explican las diferencias en la prevalencia de la enfermedad en diversas comunidades y regiones del mundo. En los países con mayor prevalencia (Australia, Nueva Zelanda), el asma afecta al 30% de los niños. En España la prevalencia oscila entre el 3% de algunas regiones y el 12% de otras. Los niños están más predispuestos que las niñas al desarrollo de asma. En los adultos jóvenes la enfermedad afecta más a las mujeres. Esta predominancia desaparece en los ancianos, en los que el asma se presenta en ambos sexos con la misma frecuencia.

Cuando se analiza la evolución del asma de manera prospectiva desde la infancia a la edad adulta se observa que la mayoría de los niños que presentan síntomas en los primeros 3 años de vida *(sibiladores precoces)* suelen presentar una remisión de sus síntomas en los siguientes 3 años. Los síntomas de estos niños no se consideran debidos al asma y se atribuyen al hecho de poseer un menor tamaño de las vías aéreas, lo que facilita el desarrollo de sibilancias con las infecciones víricas, fenómeno que desaparece con el crecimiento. Cuando los síntomas de asma comienzan más tarde *(sibiladores tardíos)* o en los sibiladores precoces en los que persisten los síntomas más allá de los 3 años, suele encontrarse historia familiar de asma, títulos elevados de IgE sérica y sensibilización a alérgenos, lo cual sugiere que su proceso es un asma real que está relacionada con el desarrollo de atopia.

En las cuatro últimas décadas se ha observado un aumento en la prevalencia de la enfermedad. Dado que en la mayoría de los casos el asma se inicia en la infancia, se cree que un defecto en la maduración del sistema inmunitario del niño podría favorecer la aparición de enfermedades de base alérgica por predominar la respuesta del tipo Th2. La teoría más en boga, denominada *teoría de la higiene,* propone que la disminución de las infecciones víricas, la menor exposición a sustancias procedentes del reino animal (endotoxinas) y alteraciones en la flora intestinal ocasionadas por cambios en los hábitos dietéticos, retrasan la maduración del sistema inmunitario y con ello la tendencia al desarrollo de enfermedades alérgicas como el asma y la rinitis. Las familias numerosas sufren menos asma que las que cuentan con uno o dos hijos, fenómeno que ha sido atribuido a que con menos hijos se producen y se transmiten menos infecciones víricas infantiles de un hermano a los otros. La vida rural también protege del asma, hecho que se atribuye a que la exposición a endotoxinas de origen animal (vacas, cerdos, perros) reduce las respuestas Th2.

En dos ocasiones, el aumento de las muertes por asma ha alcanzado el grado de epidemia. El primer episodio ocurrió en los años sesenta en Gran Bretaña y el segundo, en Nueva Zelanda en los ochenta. En ambas ocasiones se relacionó el fenómeno con la utilización de dosis elevadas de broncodilatadores betamiméticos. En el primer caso se trataba del isoproterenol, y en el segundo, del fenoterol.

FISIOPATOLOGÍA

En la fisiopatología del asma bronquial se deben tener en cuenta los siguientes aspectos: inflamación bronquial, alergia y atopia e hiperrespuesta bronquial.

Inflamación bronquial

En la inflamación intervienen células y mediadores químicos.

Células

La acumulación de eosinófilos y sus productos (proteína mayor básica, proteína catiónica, peroxidasa y neurotoxina) es una de las características del asma. El infiltrado eosinófilo es el resultado de varios fenómenos: a) aumento de la formación de eosinófilos en la médula ósea; b) atracción hacia la mucosa bronquial desde los vasos por citocinas, adhesinas y factores quimiotácticos, y c) activación *in situ* para que liberen sus productos. Es posible que el trasiego de eosinófilos esté regulado por linfocitos T activados del tipo CD4 presentes en la mucosa respiratoria, los cuales se caracterizan por elaborar las citocinas (IL-3, IL-5, GM-CSF y eotaxina) que atraen, y activan la supervivencia de los eosinófilos. Estudios recientes han permitido reclasificar los linfocitos T en varios grupos denominados Th1, Th2, Th17 y T reguladores (Treg). Los Th2 intervienen en las reacciones inmunológicas que participan en la inflamación del asma. El aumento de la prevalencia del asma se ha relacionado con una polarización excesiva hacia respuestas del tipo Th2 en la población. La presencia de eosinófilos y mastocitos activados en el epitelio y en la luz bronquial ocasiona el aumento de las concentraciones de los productos elaborados por estas células (histamina, prostaglandina D_2 y leucotrienos). Las células cebadas poseen receptores para las IgE y contienen numerosos gránulos que almacenan sustancias preformadas que se liberan en las respuestas alérgicas.

Mediadores químicos

Los eosinófilos y mastocitos, pueden liberar sustancias químicas capaces de ocasionar edema y broncoconstricción de la mucosa respiratoria; entre ellas destacan la histamina, los eicosanoides (derivados del ácido araquidónico) y el factor activador de las plaquetas (PAF). La histamina es broncoconstrictora y según se ha demostrado, aumenta en las secreciones bronquiales tras una reacción alérgica. Los eicosanoides y el PAF se sintetizan a partir de los fosfolípidos de las membranas celulares por la acción de una enzima denominada fosfolipasa A_2 (fig. 74-3). Los eicosanoides pueden seguir dos vías metabólicas: la de la COX y la de la lipooxigenasa. Por medio de la primera se forman las prostaglandinas, los tromboxanos y la prostaciclina. Entre las prostaglandinas, la PGD_2 y la PGF_{2a} actúan como potentes broncoconstrictores, mientras que la PGE_2 ejerce una acción broncodilatadora. Durante las reacciones alérgicas inmediatas se encuentran cantidades elevadas de PGD_2 en las

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

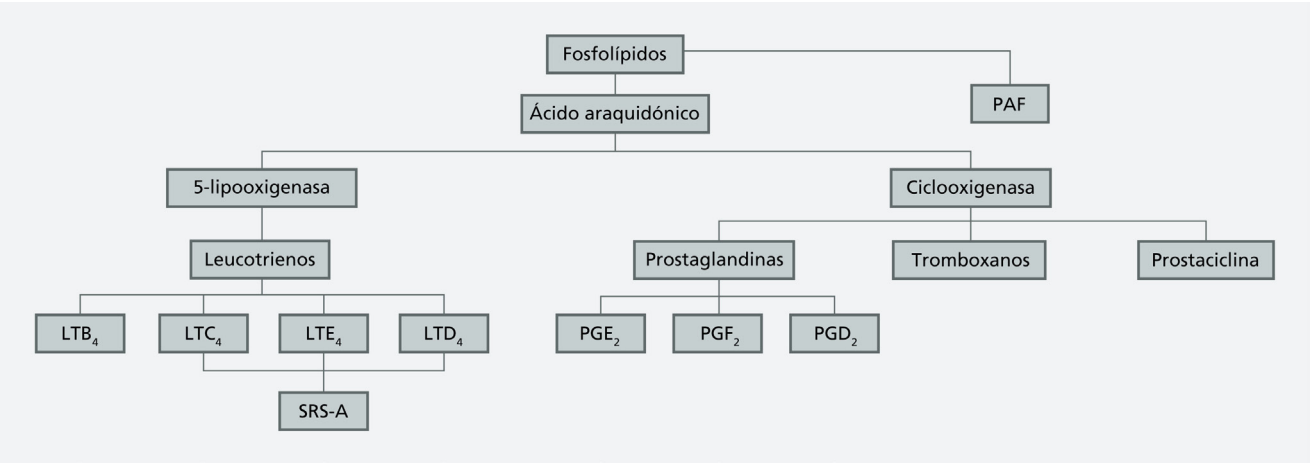


Figura 74-3 Vías metabólicas del ácido araquidónico. LT: leucotrieno; PAF: factor activador de las plaquetas; PG: prostaglandina; SRS-A: sustancia de reacción lenta de la anafilaxia.

secreciones bronquiales, lo que permite suponer que esta prostaglandina es en parte responsable de la obstrucción bronquial. A través de la lipooxigenasa se sintetizan diferentes metabolitos según las enzimas que intervengan. Las tres vías más importantes son la 5, la 12 y la 15, aunque sólo la primera y la última participan en el asma bronquial. Por la vía de la 5-lipooxigenasa se forman los leucotrienos LTB_4, LTC_4, LTD_4 y LTE_4. Los tres últimos se conocen como *leucotrienos cisteinilos.* El PAF es un broncoconstrictor quimiotáctico de los eosinófilos, por lo que su liberación, durante las reacciones alérgicas, puede ocasionar el reclutamiento de estas células hacia el árbol bronquial.

Alergia y atopia

La atopia es una condición hereditaria caracterizada por una respuesta inmunológica excesiva, debida a la producción elevada de IgE frente a sustancias del medio ambiente. El asma es una enfermedad con una predisposición genética compleja en la que están implicados diversos genes cuya interacción con los factores ambientales se empieza a conocer. Los genes asociados con el asma están en su mayoría localizados en el cromosoma 5 que regula muchas citocinas implicadas en el asma como son la IL-4, la IL-5 y la IL-13. Se han identificado cinco nuevos genes (*ADAM33, DPP110, PHF11, GPRA* y *HLA-G*) asociados al desarrollo del asma, aunque su papel en la patogenia de la enfermedad es desconocido. La formación de la IgE por los linfocitos B está regulada por la IL-4 que es sintetizada por los linfocitos Th2. La intervención de los mastocitos en el asma bronquial se debe a la alta afinidad que tiene la IgE para fijarse en su membrana. Cuando se produce la reacción antígeno-anticuerpo se liberan los mediadores químicos anteriormente señalados, los cuales causan cambios en la mucosa bronquial que son los responsables de la obstrucción bronquial.

Alérgenos

Los antígenos o alérgenos capaces de desencadenar reacciones de hipersensibilidad inmediata y tardía son sustancias procedentes del medio ambiente: pólenes, ácaros del polvo de las casas, hongos, sustancias dérmicas de origen animal y sustancias químicas de origen industrial (cuadro 74-1). Los pólenes son causa frecuente de rinitis y asma bronquial. Los pacientes con alergia a los pólenes desarrollan los síntomas en las épocas de polinización. El tipo de pólenes responsables de provocar reacciones alérgicas varía de una zona geográfica a otra. En España, en la zona mediterránea la *Parietaria judaica,* que florece de marzo hasta septiembre, es la responsables de muchos casos de rinitis y asmas. Los pólenes de gramíneas son también con frecuencia causantes de rinitis y asma. Entre los árboles destacan el olivo en el sur de la península Ibérica, que poliniza en junio; el plátano de sombra, que lo hace en marzo, y el abedul en el norte de Europa. El ciprés, que poliniza en febrero, puede ser el origen de algunas rinitis y asmas en los meses fríos.

Por su poder alergizante destaca el papel de los ácaros, sobre todo del *Dermatophagoides pteronyssinus,* que constituye la fracción más antigénica del polvo doméstico. Los antígenos responsables de las reacciones alérgicas han sido identificados; así, se sabe que son glucoproteínas excretadas con las deyecciones de los ácaros. Los alérgenos identificados se conocen con las siglas *Der p I (D. pteronyssinus)* y *Der f I (D. farinae).* Los ácaros proliferan sobre todo en ambientes húmedos y cálidos. Tienen dificultades para sobrevivir en cotas superiores a 1000 m, donde predomina el clima seco con temperaturas bajas. Moquetas, alfombras, librerías, armarios de ropa y, sobre todo, colchones y almohadas son los lugares donde proliferan los ácaros.

Otros antígenos responsables de crisis asmáticas son los procedentes de los animales domésticos (perros, gatos, hámster), de granja (conejos) o de laboratorio (cobaya, ratón, rata). Los hongos aerógenos constituyen otro grupo de alérgenos cuya importancia real no es bien conocida debido a las dificultades que plantea su estudio. Entre ellos destacan *Alternaria, Aspergillus fumigatus, Pullularia, Cladosporium* y *Penicillium.* La lista de alérgenos se amplía con numerosos productos (antibióticos, enzimas, polvos vegetales) que, presentes en el medio laboral, pueden ocasionar asma por mecanismos alérgicos (v. Asma de tipo ocupacional).

Cuadro 74-1 Principales alérgenos causantes de asma alérgica

PÓLENES

Gramíneas silvestres: *Lollium* spp. (ballico), *Dactylis* spp. (caracolillos), *Poa pratensis, Phleum* (hierba timotea), *Cynodon* spp. (grama)
Gramíneas cultivadas (cereales): *Secale cereale* (centeno), *Triticum sativum* (trigo), *Avena sativa*
Hierbas, malezas y flores: *Plantago lanceolata* (llantén), *Parietaria judaica, Taraxacum* (diente de león)
Árboles ornamentales y frutales: *Olea* spp. (olivo), *Fraxinus* spp. (fresno), *Quercus* (encina), *Corylus avellana* (avellano), *Ulmus* spp. (olmo)

ÁCAROS

Dermatophagoides pteronyssinus, D. farinae, Tyrophagus spp., *Sytophilus granarium.* El polvo es una mezcla de componentes inorgánicos y orgánicos de origen animal y vegetal, y microorganismos

HONGOS AERÓGENOS

Alternaria spp., *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp., *Cladosporium* spp., *Pullularia* spp., *Mucor* spp., *Fusarium* spp., *Botrylis* spp., *Stemphyllium* spp., royas

ANIMALES

Epitelios de gato, perro y rata, plumas, caspa de caballo, fluidos biológicos (orina y saliva de gato y ratas)

Hiperrespuesta bronquial

La hiperrespuesta bronquial se define como la tendencia del árbol bronquial a la respuesta broncoconstrictora excesiva frente

SECCIÓN V

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

a estímulos de diversa índole (físicos o químicos). La mayoría de los asmáticos son hiperreactivos, aunque también hay individuos sanos que pueden presentar hiperrespuesta bronquial y, sin embargo, no tienen síntomas asmáticos. La reactividad bronquial se evalúa mediante estímulos químicos (metacolina, histamina, monofosfato de adenosina), físicos (ejercicio, hiperventilación) y modificadores de la osmolaridad (manitol) del líquido periepitelial bronquial. El grado de hiperrespuesta al monofosfato de adenosina se correlaciona mejor con la intensidad de la inflamación que la observada con metacolina o histamina. Las infecciones víricas, el ozono y la exposición a los alérgenos pueden incrementar la hiperrespuesta bronquial. El hecho de que en el asma la disminución de la inflamación bronquial se acompañe de la disminución del grado de hiperrespuesta bronquial ha llevado a pensar que ambos fenómenos están, al menos en parte, relacionados.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las lesiones anatomopatológicas del asma son fragilidad del epitelio, infiltración de este y de la submucosa por células inflamatorias, engrosamiento de la membrana basal, hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa bronquial y de las glándulas de secreción mucosa. En los pacientes con asma moderada o grave es habitual la presencia de numerosos tapones de moco que ocluyen parcial o totalmente la luz de bronquios y bronquíolos.

La fragilidad del epitelio se traduce por su tendencia a la descamación. El infiltrado inflamatorio destaca por estar constituido por eosinófilos activados, hecho que se demuestra por la presencia de productos citotóxicos segregados por ellos. Junto con la infiltración eosinofílica destaca la presencia de linfocitos colaboradores (CD4) activados y de fenotipo Th2 predominante. El número de mastocitos activados en la mucosa bronquial también está aumentado y se encuentran localizados predominantemente entre las fibras del músculo liso. Se ha demostrado que el engrosamiento de la membrana basal se debe a un aumento en el depósito de colágeno en la lámina *reticularis* de la membrana basal. Algunas alteraciones de las vías aéreas (engrosamiento de la membrana basal, hipertrofia e hiperplasia del músculo liso bronquial) se consideran secundarias a la reparación de las lesiones de la mucosa producidas por la respuesta inflamatoria. Sin embargo, no se puede descartar que esta reparación con rasgos propios o atípica (remodelado) pueda ocurrir como un fenómeno autónomo independiente de la inflamación.

CUADRO CLÍNICO

Desde el punto de vista clínico, el asma se clasifica en intermitente, persistente y atípica.

Asma intermitente

Cursa con episodios de disnea con sibilancias, de intensidad variable, intercalados con períodos asintomáticos. Esta forma clínica predomina en la infancia. Los episodios pueden estar relacionados con causas desencadenantes alérgicas o no alérgicas (ejercicio, exposición a tóxicos ambientales, infecciones víricas) o no mostrar relación con causas evidentes. El número de episodios asmáticos es muy variable de un paciente a otro y en un mismo individuo en diversas épocas. En ocasiones, las crisis sólo aparecen en relación con hechos concretos, como el trabajo esporádico con una sustancia desencadenante de ataques asmáticos. También es variable la intensidad de las crisis, que pueden ser leves, percibidas como opresiones torácicas, o presentarse en forma de ataques de gran intensidad. Cuando la crisis es intensa el paciente experimenta sensación de dificultad respiratoria, sobre todo durante la inspiración. El aumento del trabajo respiratorio es evidente al advertirse la utilización de los músculos auxiliares de la ventilación, por lo cual el paciente debe permanecer sentado. Asimismo, suelen auscultarse abundantes roncus y sibilancias. En general, el asma intermitente tiene buen pronóstico, ya que en muchos casos se observa mejoría de los síntomas a lo largo de los años o persistencia de una situación estacionaria con síntomas leves. Es frecuente que en los niños con asma intermitente los síntomas de la enfermedad mejoren, e incluso desaparezcan, al llegar a la adolescencia.

Asma persistente

Se caracteriza por síntomas continuos en forma de tos, sibilancias y sensación disneica oscilante y variable en su intensidad. Los síntomas suelen aumentar por las noches, durante las primeras horas de la madrugada. El empleo de fármacos broncodilatadores es obligado en estos pacientes, los cuales con frecuencia presentan agudizaciones graves de su enfermedad. Esta forma de presentación clínica es poco frecuente en el asma infantil y suele observarse en los asmáticos que inician la enfermedad en la edad adulta, aunque en algunos casos se recoge en la historia clínica la existencia de asma intermitente en la infancia que se cronifica. Algunos pacientes refieren el antecedente de asma en la infancia que, tras desaparecer al llegar a la adolescencia, se reinicia de nuevo en la edad adulta, pero esta vez en forma de asma persistente. En ocasiones, algunos pacientes evolucionan a la cronicidad tras un corto período de tiempo de síntomas intermitentes. Muchos enfermos relacionan el inicio de su enfermedad con un episodio catarral de aparente etiología vírica. La tos y la disnea del asma persistente suelen sufrir oscilaciones que pueden guardar relación con alguna enfermedad específica u ocurrir sin causa aparente. La alergia como causa desencadenante es detectada en una proporción baja de pacientes en comparación con el asma intermitente, aunque un número no despreciable de asmas persistentes se debe a la exposición continuada a alérgenos (ácaros, animales domésticos, alérgenos laborales). Es característico del asma persistente que los síntomas empeoren durante las primeras horas de la madrugada. Si se realiza un control continuado de la función ventilatoria, por ejemplo, mediante la determinación del flujo espiratorio máximo (PEF), se observa que la obstrucción bronquial sigue un ritmo circadiano y se acentúa por las mañanas. Cuando la diferencia entre los valores del flujo máximo correspondientes a la madrugada y al resto del día es pronunciada, se considera que el asma muestra un patrón de caídas matutinas (fig. 74-4). Este tipo de oscilaciones se atribuye a la amplificación exagerada de un fenómeno que ocurre en las personas sanas, ya que en estas las resistencias bronquiales también oscilan, aunque de forma menos acentuada que en los asmáticos. En algunos casos se puede observar en las gráficas del PEF oscilaciones erráticas que incluso ocurren cuando el paciente recibe tratamiento antiasmático adecuado. A este modelo de asma se le denomina *asma lábil*. El asma persistente tiene peor pronóstico que el intermitente, y el paciente con esta forma clínica rara vez llega a curarse y suele requerir tratamiento y supervisión médica de por vida.

Asma atípica

En algunos asmáticos la enfermedad se presenta en forma de tos persistente, disnea de esfuerzo u opresión torácica. La relevancia de la tos en la historia de los pacientes lleva a orientaciones diagnósticas erróneas y a exploraciones mal indicadas. El diagnóstico de asma

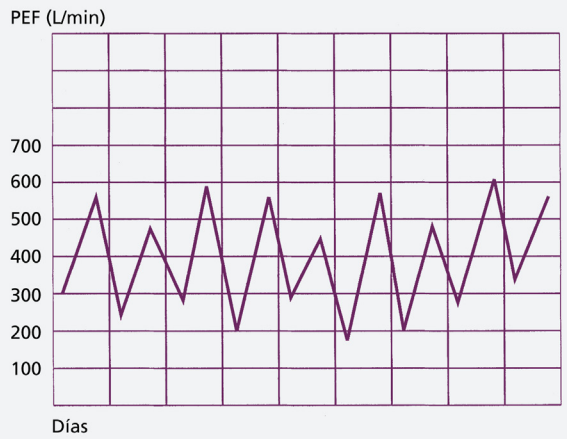


Figura 74-4 Gráfica que ilustra la medición diaria (mañana y noche) del flujo espiratorio máximo (PEF) o *peak flow*. Se observa una notable variación entre ambas determinaciones, cuyos valores más bajos corresponden a las mediciones de la mañana. Este patrón se denomina *de caídas matutinas*.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

atípica debe considerarse sobre todo si la tos se acompaña de sibilancias y la exploración de la función ventilatoria muestra una obstrucción bronquial reversible con un broncodilatador. Una prueba terapéutica con broncodilatadores y glucocorticoides inhalados ayuda a discernir si la tos del paciente es, o no, de etiología asmática

EXPLORACIÓN FÍSICA

Los roncus y las sibilancias son los signos característicos. En las intercrisis, el asma puede cursar con una exploración física normal, aunque no es raro auscultar sibilancias en enfermos asintomáticos. En la mayoría de los pacientes con asma persistente se auscultan roncus y sibilancias. Sin embargo, la auscultación puede ser normal en algunos pacientes que afirman tener síntomas diarios y en los que las pruebas de función pulmonar demuestran obstrucción bronquial. En los asmáticos con agudización grave del asma (AGA), la obstrucción es en ocasiones tan acentuada que el tórax puede mostrarse mudo, es decir, no ofrecer ruidos respiratorios adventicios. Este hecho no debe interpretarse como un signo de obstrucción leve, ya que señala lo contrario. En el asma persistente iniciado en la infancia pueden observarse deformaciones torácicas en forma de tórax de pichón o tórax en tonel.

AGUDIZACIÓN GRAVE DEL ASMA

Una agudización del asma es grave cuando requiere el inicio inmediato de tratamiento enérgico bajo supervisión médica hasta su resolución. Existen dos tipos de AGA de acuerdo con la instauración de la gravedad del ataque. La forma más frecuente es la subaguda, en la cual el empeoramiento del asma ocurre de manera progresiva a lo largo de varios días o semanas. El paciente presenta inicialmente síntomas nocturnos que le impiden dormir con normalidad. Posteriormente, los síntomas también se producen durante el día y progresan en su intensidad, hecho que el paciente advierte por la aparición de disnea ante esfuerzos mínimos. El empleo de broncodilatadores es continuo y el asmático percibe que su efecto es inferior al habitual y que la duración de su acción broncodilatadora se acorta día a día. Finalmente, la progresión de la obstrucción lleva al paciente a una situación crítica que obliga a su traslado a un servicio de urgencias hospitalario.

Otra forma de AGA es la de presentación súbita, que se caracteriza por la aparición en minutos de un cuadro grave de obstrucción en un paciente aparentemente estable. Estas formas súbitas pueden ocurrir de forma epidémica o aislada. El asma epidémica se ha detectado en grandes ciudades, como son los casos de Nueva Orleans, Nueva York, Brisbane y Barcelona. Estos episodios se caracterizan por afectar al mismo tiempo a varios asmáticos residentes en la ciudad. En el caso de Barcelona se pudo descubrir que el polvo de soja era el responsable de las epidemias. Ante un paciente con AGA súbita es obligado descartar que el ataque esté relacionado con la ingesta de AINE. Debe recordarse que este tipo de fármacos se encuentra en numerosos preparados farmacéuticos empleados en el tratamiento de muchas y variadas enfermedades. Algunos pacientes presentan agudizaciones graves y súbitas en repetidas ocasiones y sin motivo aparente. Es posible que factores ambientales, alérgicos o no, sean responsables de estos episodios. Se ha descrito que la alergia a un hongo, la *Alternaria alternata,* puede causar agudizaciones asmáticas súbitas.

Los síntomas y signos de gravedad permiten clasificar a los pacientes en dos categorías: a) extrema gravedad, que obliga a considerar inmediatamente maniobras extraordinarias que incluyen la ventilación mecánica, y b) potencial gravedad, que permite iniciar medidas terapéuticas que no incluyen inicialmente la ventilación mecánica. En los casos con extrema gravedad, la presencia de una de las siguientes características indica la existencia de una situación límite: cianosis, bradicardia y confusión, inconsciencia o agotamiento. En los casos potencialmente graves, la presencia de alguno de los siguientes datos señala una AGA que obliga a establecer tratamiento bajo observación continuada: silencio pulmonar a la auscultación, frecuencia respiratoria elevada (> 25 respiraciones/min), taquicardia (> 120 latidos/min), PEF inferior a 200 L/min y pulso paradójico (caída de la presión arterial sistólica más de 10 mm Hg). Para valorar la gravedad de una agudización asmática se debe realizar una gasometría arterial y un balance acidobásico. En el ataque asmático la evolución de los gases arteriales puede dividirse en cuatro estadios (tabla 74-1) (v. Función pulmonar). Cuando la agudización es súbita el paciente puede llegar a la situación más avanzada sin pasar por los pasos previos. La presencia de normocapnia con hipoxemia moderada no debe interpretarse como sinónimo de benignidad del ataque; todo lo contrario, son datos que señalan que la intensidad de la obstrucción es acentuada y que el paciente está en situación de peligro (v. tabla 74-1). La existencia de ingresos hospitalarios previos y el antecedente de asma persistente corticodependiente son datos que sugieren gravedad potencial del ataque asmático.

Tabla 74-1 Evolución de los gases arteriales y del equilibrio acidobásico en la agudización del asma

FASES	I	II	III	IV
PaO_2	N	↓	↓↓	↓↓↓
$PaCO_2$	↓	↓	N	↑
pH	↑	↑	N	↓

N: normal.

FACTORES DESENCADENANTES

Alergia

La alergia es el desencadenante más frecuente de asma bronquial. La mayoría de los alérgenos responsables son proteínas procedentes de los reinos vegetal y animal. Los alérgenos involucrados varían de acuerdo con el ecosistema en el que vive el paciente. Entre los alérgenos más comunes destacan: ácaros del polvo de las casas, pólenes, sustancias dérmicas procedentes de los animales domésticos y mohos (v. cuadro 74-1). En España, las proteínas presentes en las deyecciones de los ácaros del polvo de las casas (*D. pteronyssinus* y *D. farinae*) son los alérgenos más comunes. Cuando alguna actividad moviliza los alérgenos (barrer, consultar libros, extraer ropa de un armario), se facilita su dispersión en el aire y, por consiguiente, su inhalación, que provoca síntomas en las personas alérgicas. En el caso de los pólenes, el carácter estacional de las manifestaciones permite, en la mayoría de los casos, detectar su origen. Los alérgenos procedentes de los animales domésticos (gatos y perros) son también responsables de un número no despreciable de asmas alérgicas. El diagnóstico de alergia a los hongos a través de la historia es difícil y los pacientes rara vez relacionan sus síntomas con la exposición a hongos en lugares húmedos (bodegas, fábricas de quesos) o de objetos que contienen hongos (legajos antiguos).

El diagnóstico de alergia se establece a partir de la anamnesis y se confirma mediante pruebas cutáneas o análisis de laboratorio para confirmar la presencia de niveles elevados de IgE frente a uno o más alérgenos.

Asma de tipo ocupacional

Son numerosas las profesiones relacionadas con el asma (tabla 74-2). La enfermedad puede estar inducida por reacciones alérgicas, por irritación sobre los receptores del epitelio bronquial o por mecanismos desconocidos. En el primer caso, los síntomas asmáticos suelen aparecer tras un período de latencia, cuya duración depende del grado de predisposición individual a desarrollar reacciones de hipersensibilidad inmediata y del tipo y grado de la exposición. Los síntomas respiratorios pueden presentarse de forma diversa. En algunos pacientes se observa una respuesta inmediata tras la exposición. En otros casos, los síntomas aparecen varias horas después del contacto, por ejemplo por la noche, lo que no permite establecer una relación causa-efecto y, por consiguiente, el desencadenante puede pasar inadvertido. Algunos pacientes presentan reacciones inmediatas y tardías, mientras que en otros los síntomas son continuos, por ejemplo en forma de disnea de esfuerzo, sin oscilaciones ni agudizaciones. El alejamiento de la fuente de exposición (baja laboral, vacaciones o fines de semana) y la consiguiente mejoría de los síntomas permiten sospechar el origen profesional de la enfermedad.

Se puede confirmar el diagnóstico mediante comparación con los valores del PEF obtenidos mientras el paciente está expuesto con los registrados durante los períodos que este permanece alejado de su puesto de trabajo. Si hay dudas en el diagnóstico, se puede recurrir a pruebas de provocación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 74-2 Causas de asma de tipo ocupacional

ANTÍGENOS	PROFESIÓN
DE ORIGEN ANIMAL	
Caballo, cobaya, rata, hámster	Campesinos, zoólogos, personal de laboratorio
DE ORIGEN VEGETAL	
Polvo de cereales	Panaderos, agricultores
Lino, cáñamo, yute, miraguano	Tapiceros, tejedores
Café, té, aceite de ricino	Trabajadores expuestos
Maderas (exóticas, nogal, pino)	Ebanistas, carpinteros
Gomas vegetales (arábiga, de acacia)	Impresores, industria farmacéutica
Látex	Personal médico
Polvo de *P. ispaghula* (laxante)	Personal médico
DE ORIGEN QUÍMICO	
Platino, cromo, metales preciosos	Químicos, operarios
Antibióticos (penicilina, ampicilina, espiramicina)	Laboratorios farmacéuticos
Enzimas proteolíticas	Laboratorios farmacéuticos, industrias de alimentación y plásticos
Isocianatos	Aislamiento térmico y acústico
Aluminio, acetileno	Soldadores
Etilenodiamina	Barnizadores
Resina epoxi	Pintores, barnizadores, soldadores
Metacrilato	Protésicos dentales
Persulfatos	Peluqueros
Anhídridos ácidos	Fabricación de plásticos, adhesivos y resinas industriales

Ejercicio e hiperventilación

El broncoespasmo puede aparecer después de realizar un esfuerzo. La hiperventilación y el esfuerzo están relacionados. El mecanismo responsable de este fenómeno es desconocido. Cuando el aire que respira el paciente es seco y frío el ejercicio desencadena broncoespasmo más fácilmente. La importancia de la temperatura del aire y su grado de humedad en el desencadenamiento de la obstrucción bronquial ha hecho también suponer que los cambios de temperatura de la mucosa podrían actuar como estímulo sobre los mastocitos, lo que provoca su desgranulación y la liberación de sustancias broncoactivas. Se ha sugerido que los cambios osmóticos producidos por la hiperventilación son los que desencadenan la activación mastocitaria. Se ha comprobado que la producción de leucotrienos cisteinílicos aumenta durante la broncoconstricción inducida por el ejercicio y que los fármacos con acción antileucotriénica previenen el broncoespasmo, lo cual sugiere que una liberación de estos productos, probablemente a partir de los mastocitos, es responsable de la reacción broncoespástica.

Infecciones

Las infecciones víricas son responsables de exacerbaciones asmáticas, sobre todo en los niños. Las infecciones bacterianas no parecen desempeñar un papel importante en el asma.

Fármacos

La intolerancia a los AINE es excepcional en el asma infantil, pero puede afectar al 5% de la población asmática adulta. Sólo los AINE que inhiben la COX-1 provocan ataques; por el contrario, los inhibidores selectivos de la enzima inducible COX-2 denominados *coxibs* (celecoxib) son bien tolerados por estos pacientes. Durante los ataques de asma producidos por los AINE aumenta la producción de leucotrienos cisteinílicos. Estos hechos hacen suponer que, por mecanismos desconocidos, la inhibición de la COX-1, propiedad común a la mayoría de los AINE, provoca el aumento de leucotrienos, los cuales serían los responsables de la reacción broncoespástica. Dado que los asmáticos intolerantes a los AINE pueden serlo frente a todos los productos de esta estirpe farmacológica deben extremarse las precauciones al administrar un analgésico o antiinflamatorio de estas características a estos pacientes.
La anamnesis se caracteriza por la presencia de rinosinusitis crónica con poliposis nasal. Es habitual que una rinitis con intensa hidrorrea preceda el comienzo del asma. La rinitis con frecuencia se acompaña de anosmia. El asma puede iniciarse meses o años después del comienzo de la rinitis. En ocasiones el primer ataque de asma es desencadenado por un AINE. Los asmáticos con intolerancia a los AINE suelen sufrir asma persistente moderada o grave. El paracetamol y los inhibidores selectivos COX-2 suelen ser bien tolerados por la mayoría de los pacientes y son los fármacos de elección. Dado que algunos pacientes pueden desarrollar crisis de asma con estos fármacos, sobre todo cuando se administran en dosis elevadas, es conveniente realizar una prueba en la que se administra el producto bajo supervisión médica.

Reflujo gastroesofágico

El empeoramiento del asma se ha atribuido en algunos casos a la presencia de hernia de hiato y reflujo gastroesofágico. La aplicación de medidas terapéuticas ha ofrecido resultados contradictorios y, en general, pobres.

Menstruación y embarazo

Algunas mujeres (un estudio señala que una de cada tres) refieren que los días previos a la menstruación empeoran sus síntomas. El embarazo puede repercutir sobre la evolución de la enfermedad asmática de todas las maneras posibles: el asma puede permanecer igual, mejorar o empeorar. Los mecanismos responsables de la influencia de los cambios hormonales durante el ciclo menstrual y el embarazo en el asma son por ahora desconocidos.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Análisis del esputo

La eosinofilia en sangre y en esputo es frecuente. En el esputo pueden encontrarse *espirales de Curschmann* (constituidas por material mucinoso compuesto de glucoproteínas, cristales y células) y *cristales de Charcot-Leyden,* que son estructuras de forma espicular originadas en productos procedentes de los eosinófilos, como la proteína catiónica eosinofílica. También pueden observarse agregados de células epiteliales, denominados *cuerpos de Créola.* En algunos pacientes, las células inflamatorias predominantes en el esputo son los neutrófilos (asma neutrofílica), en otros se encuentra una inflamación mixta neutrofílica y eosinofílica. La presencia de eosinófilos predice una buena respuesta a los glucocorticoides, mientras que el predominio neutrofílico predice lo contrario.

Estudio de la concentración de óxido nítrico en el aire exhalado

La medición de la concentración de óxido nítrico (ON) en el aire exhalado por medios no invasivos se utiliza como marcador de la actividad inflamatoria en las vías aéreas de los asmáticos. Valores elevados señalan un mal control de la inflamación, en especial en el asma eosinofílica. El tratamiento antiinflamatorio disminuye la concentración de ON. La medición del ON se puede utilizar para evaluar el grado de control de la enfermedad, realizar cambios en el tratamiento y evaluar la adhesión del paciente al mismo.

Radiografía de tórax

Suele ser normal en la mayoría de los asmáticos. En los pacientes con asma persistente de inicio en la infancia se pueden observar signos de hiperinsuflación y atrapamiento aéreo. En todo enfermo asmático es conveniente contar con una radiografía de tórax. Su repetición está indicada en las crisis de asma resistentes a la terapéutica, cuando la crisis se presenta con dolor torácico y si el paciente tiene fiebre o afección del estado general.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Métodos inmunológicos

Pruebas alérgicas cutáneas

Es el método más sencillo, sensible y específico para corroborar una historia de alergia como factor desencadenante del asma. Se realizan mediante vertido en la piel (generalmente del antebrazo) unas gotas de soluciones que contienen los alérgenos que se desea estudiar. Mediante una lanceta se realiza una punción superficial de la epidermis (método de la picadura). Si existe alergia, se producirá una reacción en forma de eritema y edema (pápula). Para llevar a cabo la prueba deben cumplirse una serie de requisitos, entre los que se incluye suprimir con suficiente antelación el tratamiento con antihistamínicos, utilizar alérgenos de calidad y emplear una solución control para descartar reacciones inespecíficas.

Determinación de la IgE

Valores de IgE sérica superiores a 100 UI/mL (240 mg/L) suelen considerarse altos. Este dato tiene escaso valor práctico; por una parte, los valores de la IgE varían con la edad y, por otro, diversos factores no inmunológicos pueden aumentar el valor de esta inmunoglobulina, como es el caso del hábito tabáquico. Además, individuos alérgicos pueden presentar valores normales de IgE. Mayor relevancia tiene un valor muy elevado de IgE, ya que una vez descartadas las parasitosis, este dato es muy sugestivo de alergia.

Determinación de la IgE específica

Los métodos más utilizados son el radioinmunoanálisis y el enzimoinmunoanálisis. Su empleo está indicado en los casos en los que la prueba cutánea no se pueda realizar o produzca reacciones inespecíficas.

Función pulmonar

El estudio de la capacidad ventilatoria es fundamental, ya que ofrece información objetiva sobre la gravedad de la enfermedad. El asma bronquial se caracteriza por una obstrucción bronquial que es variable y reversible. La variabilidad en la resistencia de las vías aéreas es un fenómeno que se traduce en cambios en la intensidad de la obstrucción de las vías aéreas según un ritmo circadiano, en el que destaca el aumento de las resistencias en las primeras horas de la mañana. La variabilidad de la obstrucción suele evaluarse mediante la medición seriada del PEF. Los aparatos medidores del PEF son sencillos y manejables, lo que permite al enfermo realizar la valoración repetida de su capacidad ventilatoria (fig. 74-5). La obstrucción bronquial reversible espontáneamente o por la acción del tratamiento es otra de las propiedades del asma. La reversibilidad puede ser total o parcial. Cuando se utiliza la espirometría forzada, la presencia de obstrucción bronquial se traduce en la disminución del FEV_1, ya que el aumento de las resistencias bronquiales enlentece el vaciado de los pulmones. Si la obstrucción bronquial es acentuada, la FVC también suele disminuir. La obstrucción bronquial ocasiona alteraciones en la ventilación alveolar, puesto que algunas zonas del pulmón están mal aireadas. Si en estas zonas la perfusión se mantiene de manera adecuada, la relación entre ventilación y perfusión se ve alterada, con el consiguiente desarrollo de hipoxemia. Cuando la obstrucción es extrema, la entrada de aire en la zona de intercambio gaseoso puede ser tan pobre que se llegue a producir hipoventilación alveolar, que acentúa aún más el desequilibrio en el intercambio de gases.

En la fase inicial de los ataques asmáticos se producen hiperventilación y tendencia a la alcalosis respiratoria con descenso de la $PaCO_2$. Esta hiperventilación es producida por estímulos nociceptivos procedentes de la mucosa bronquial irritada. A medida que el ataque progresa, se observa la disminución de la PaO_2, secundaria al desequilibrio de las relaciones ventilación/perfusión, y la normalización de la $PaCO_2$. En las fases más avanzadas la hipoxemia se acentúa y aparecen hipercapnia y acidosis. Esta última suele ser mixta, ya que al descenso del pH ocasionado por la hipercapnia se le añade la acidosis metabólica, debida a que el desequilibrio producido por el aumento del trabajo respiratorio y la disminución en el aporte de oxígeno ocasiona acidosis láctica. La normocapnia y la hipoxemia moderada son signos de alarma y, por consiguiente, deben considerarse que el estado del paciente es grave e instaurar tratamiento adecuado bajo supervisión médica continuada (v. tabla 74-1).

TRATAMIENTO

El tratamiento del asma tiene como objetivos: a) suprimir o disminuir los síntomas de manera que no entorpezcan la actividad cotidiana del paciente; b) mantener una función pulmonar normal o cercana a la normalidad; c) prevenir las agudizaciones y, si ocurren, acortar su duración, y d) evitar los efectos secundarios de la medicación mediante el uso del menor número posible de fármacos y en las dosis mínimas que permitan alcanzar los fines antes señalados. Para lograr estos objetivos se exige llevar a cabo una estrategia terapéutica estructurada sobre tres puntos esenciales: la instauración de medidas preventivas, el empleo de la terapia farmacológica y la educación y participación del paciente en el cuidado de la propia enfermedad.

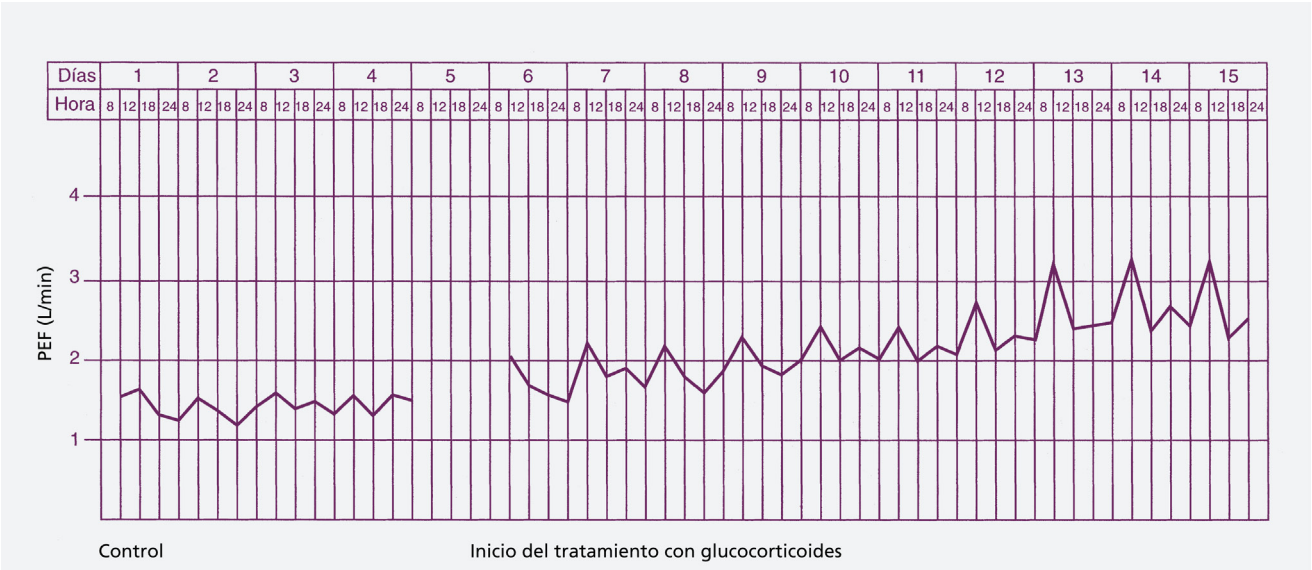


Figura 74-5 Gráfica en la que se muestra la evolución del flujo espiratorio máximo (PEF) o *peak flow* de un paciente diagnosticado de bronquitis crónica obstructiva, en el que se pudo comprobar la reversibilidad de la obstrucción al administrarle tratamiento con prednisona (30 mg/día). Las pronunciadas oscilaciones del grado de obstrucción bronquial, dependientes de la hora de medición del flujo máximo (mañana o noche), son, asimismo, muy sugestivas de asma bronquial.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Medidas preventivas

La eliminación total o parcial de los alérgenos más comunes del entorno del asmático plantea diversas dificultades, aunque debe siempre intentarse. Es importante evitar el tabaquismo activo o pasivo y la exposición a los alérgenos y sustancias irritantes presentes en el lugar de trabajo que empeoran el asma, de ser posible, con el cambio de actividad laboral. Los pacientes con intolerancia a los AINE que requieran analgesia deben tratarse con paracetamol siempre que la dosis no exceda los 1000 mg. Para una analgesia más potente, cabe recurrir, de forma progresiva, a: a) asociar codeína al paracetamol; b) emplear dextropropoxifeno, y c) administrar pentazocina o derivados mórficos. Cuando se necesite un tratamiento antiinflamatorio, cabe emplear como alternativa los inhibidores selectivos de la COX-2 (celecoxib, meloxicam).

Tratamiento farmacológico

Los antiasmáticos se agrupan bajo dos categorías: los fármacos de mantenimiento y los fármacos de rescate. Los primeros se emplean de manera pautada, en busca de un efecto estabilizador de la enfermedad a largo plazo. Los segundos, usados a demanda, actúan para revertir la obstrucción bronquial y aliviar los síntomas.

Fármacos de mantenimiento

Glucocorticoides

Constituyen la alternativa de preferencia para tratar la inflamación asmática y sus preparados inhalados han permitido reducir los efectos indeseables que conlleva el empleo sistémico de estos agentes. Por vía inhalada, los más utilizados son budesonida, beclometasona, fluticasona y ciclesonida; se administran mediante dos tipos de dispositivos: cartuchos presurizados e inhaladores de polvo seco. El uso de cartuchos presurizados exige la existencia de coordinación entre los movimientos de la mano que acciona el inhalador y la respiración. Los pasos a seguir son los siguientes: a) quitar el tapón y agitar el cartucho; b) colocar el inhalador en la boca con los labios cerrados a su alrededor; c) soplar hacia fuera a través del cartucho y vaciar los pulmones; d) aspirar lentamente el aire por la boca a través del inhalador, accionar el sistema 1 o 2 s después de iniciada la inspiración y mantener la aspiración hasta alcanzar el máximo posible, y e) contener la respiración durante 10 s, y espirar luego con normalidad. Muchos pacientes tienen dificultades a la hora de ejecutar de forma correcta tales maniobras y en esas situaciones hay que recurrir a la ayuda de cámaras inhalatorias. Con ellas el paciente sólo debe aspirar varias veces para absorber el aerosol, una vez introducido en su interior. Las cámaras, además, mejoran la distribución y la cantidad de corticoide que llega al árbol bronquial, reduce su depósito de partículas en boca y orofaringe y disminuye la biodisponibilidad sistémica del fármaco. Para los inhaladores de polvo seco, la destreza requerida es menor y el sujeto únicamente tiene que: a) cargar el aparato; b) vaciar los pulmones; c) colocar el inhalador en la boca y aspirar hasta la capacidad inspiratoria máxima, y d) permanecer en apnea durante 10 s.

Los glucocorticoides inhalados no están desprovistos de efectos secundarios, ya que pueden ocasionarlos tanto locales (candidiasis, disfonía), como sistémicos (osteoporosis, alteración del eje hipófisis-suprarrenal, retraso del crecimiento, fragilidad capilar dérmica y cataratas). En el adulto, dosis de budesonida o similar inferiores a 800 μg/día conllevan efectos sistémicos indeseables de escasa importancia. En el niño, dosis iguales o inferiores a 400 μg tienen poca o nula repercusión sobre el crecimiento. Los glucocorticoides p.o. o i.v., quedan reservados para las exacerbaciones moderadas o intensas y el asma grave no controlada con las medidas habituales.

Aunque el asma es una enfermedad que responde bien a los glucocorticoides, en un porcentaje de asmáticos no resultan todo lo eficaces que cabría esperar. Se trata de pacientes con sintomatología diaria, agudizaciones frecuentes y obstrucción al flujo aéreo, a pesar de un tratamiento médico aparentemente óptimo (asma de difícil control). Algunos necesitan glucocorticoides inhalados y orales para conseguir un estado clínico aceptable (asma corticodependiente), pero otros mantienen una mala situación incluso con la terapia con glucocorticoides a altas dosis (asma corticorresistente). Un asma de difícil control exige analizar la historia clínica del paciente para: a) confirmar que realmente se trata de un asma; b) comprobar que el tratamiento instaurado es suficiente y adecuado; c) descartar una pobre adherencia al tratamiento; d) valorar si la técnica inhalatoria es correcta; e) asegurar que se han evitado los estímulos capaces de desencadenar, mantener o agravar la sintomatología; f) examinar la posibilidad de la interacción con medicamentos que modifiquen la biodisponibilidad sistémica de los glucocorticoides (rifampicina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina), y g) excluir la presencia de trastornos mentales relacionados con el estado de ánimo o una personalidad emocionalmente inestable. Cuando exista la certeza de que ninguno de los apartados anteriores justifica la mala evolución y se haya llevado a la práctica un plan estricto durante al menos 6 meses, se podrá pensar que se trate de una corticorresistencia verdadera. La ausencia de mejoría (< 15%) en el FEV_1 matutino prebroncodilatador, tras la toma de prednisona o similar (40 mg/día, durante 2 semanas), confirmará la sospecha.

Antileucotrienos

La actividad antiinflamatoria está ligada a su capacidad para antagonizar los receptores específicos de los cisteinil-leucotrienos (zafirlukast y montelukast). Poseen asimismo un cierto efecto broncodilatador y los ensayos clínicos practicados demuestran, además, que mitigan la sintomatología y la hiperrespuesta bronquial, atenúan la broncoconstricción inducida tras el ejercicio o la exposición a alérgenos y resultan efectivos en el asma por AINE. Se administran oralmente y el perfil de seguridad es satisfactorio. También se ha descrito la aparición de síndrome de Churg-Strauss. En nuestro país están comercializados el zafirlukast (20 mg/día, para adultos y niños de más de 12 años) y el montelukast (10 mg, en el adulto; 5 o 4 mg para niños de entre 6 y 14 años o de entre 2 y 6 años, respectivamente), ambos en una toma al día.

Simpaticomiméticos β_2 inhalados de acción prologada

De entre todas las sustancias con actividad relajadora sobre la musculatura lisa de la vía aérea, los agonistas adrenérgicos β_2 representan la mejor opción para el asma. El salmeterol y el formoterol son los dos simpaticomiméticos β_2 de larga duración disponibles por vía inhalada. Con ellos, la broncodilatación obtenida persiste hasta 12 h y la diferencia sustancial entre uno y otro radica en el inicio del efecto: 2-3 min el formoterol y alrededor de 10 min el salmeterol. Los adrenérgicos β_2 de acción prolongada se emplean en el tratamiento de fondo del asma y siempre asociados a los glucocorticoides inhalados. No están indicados en las crisis, para las cuales se deben usar los de acción corta. Interesa señalar que la toma regular de β_2 de acción prolongada y de acción corta puede inducir una cierta pérdida de sus efectos, en concreto la capacidad para inhibir o atenuar la broncoconstricción inducida por estímulos específicos e inespecíficos. La desensibilización es mayor en pacientes con determinados polimorfismos del receptor adrenérgico β_2.

Teofilinas de liberación retardada

Las teofilinas son inhibidores fosfodiesterásicos inespecíficos, de actividad broncodilatadora inferior a la de los simpaticomiméticos β_2 y ventana terapéutica estrecha. Niveles séricos de teofilina inferiores a 10 mg/L modifican muy poco el tono del músculo liso bronquial y por encima de los 20-25 mg/L, aunque aumentan el calibre bronquial, suelen asociarse a efectos secundarios digestivos (epigastralgia, náuseas, vómitos), de tipo cafeínico (nerviosismo, insomnio) e incluso más graves (arritmias, colapso, convulsiones o coma). Su metabolismo puede verse modificado ante varios factores (edad, embarazo, obesidad, tabaquismo, fiebre, insuficiencia cardíaca, infecciones víricas, hepatopatías, hipertiroidismo, tipo de dieta y la toma de algunas quinolonas o macrólidos). Las pautas de seguridad indican que la teofilinemia debe mantenerse en 5-15 mg/L. Las concentraciones más bajas tienen una discreta actividad antiinflamatoria. Las teofilinas pueden administrarse p.o. o i.v. Por vía oral, sólo se recurre a preparados de acción prolongada, pautados cada 12 o 24 h.

Anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab)

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE que forma complejos con la IgE circulante libre al fijarse sobre el dominio Cε3 de dicha inmunoglobulina. De ese modo, bloquea su unión con el receptor de alta afinidad FcεRI presente en la superficie celular e impide el desarrollo de la respuesta mediada por IgE. El omalizumab se administra

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

en forma de inyección subcutánea cada 2-4 semanas en función del peso y niveles basales de IgE del paciente y está indicado en el asma alérgica persistente grave y mal controlada con la medicación habitual.

Fármacos de rescate

Simpaticomiméticos β_2 inhalados de acción corta

Los agonistas adrenérgicos β_2 inhalados de acción corta (el salbutamol y la terbutalina, entre otros) se prescriben de diversas formas. La inhalada es la mejor por eficacia y amplio margen terapéutico. El comienzo de la acción ocurre a los 1-6 min, la broncodilatación máxima a los 15-60 min y la duración del efecto es de 4-6 h. La administración se realiza con dispositivos similares a los ya descritos en el apartado de glucocorticoides y se utilizan cuando hay síntomas o, como medicación preventiva, antes de la exposición a un desencadenante potencial o conocido. Las normativas recomiendan que su toma se haga a demanda. Si el enfermo recurre a ellos más de tres o cuatro veces al día, eso indica un asma mal controlada.

Los agonistas adrenérgicos β_2 de acción corta pueden administrarse también mediante aparatos nebulizadores y por vía s.c. e i.v. Ambas quedan circunscritas a las agudizaciones y la s.c. o la i.v. quedan reservadas para la exacerbación grave, si el paciente presenta deterioro del nivel de conciencia o es incapaz de realizar una maniobra inspiratoria eficaz. El temblor de los dedos de las manos y la taquicardia son efectos secundarios frecuentes.

Teofilinas de acción rápida

La teofilina i.v. se emplea en el tratamiento de las agudizaciones graves del asma y conviene evitarla en hepatópatas y cardiópatas. La terapéutica se inicia con una dosis de ataque de 5,6 mg/kg de peso, disuelta en 200 mL de suero glucosado y que se administrará en 20 min. Nunca debe inyectarse en pulsos. Cuando el paciente ha recibido preparados p.o., hay que conocer la concentración plasmática de teofilina antes de comenzar la perfusión; si no es posible, se reducirá la dosis a la mitad o se evitará emplearla. El tratamiento se prosigue con la perfusión continuada del fármaco; la dosis se calcula según edad y peso del paciente (0,7 mg/kg de peso y hora en los individuos jóvenes y 0,5 mg/kg de peso y hora en los mayores de 50 años).

Antimuscarínicos

El bromuro de ipratropio, el tiotropio, el bromuro de glucopirronio y el bromuro de aclidinio, se administran a través de la vía inhalatoria y carecen de efectos secundarios. No están considerados como medicación de primera línea, salvo para algunas situaciones muy concretas: el asma con componente tusígeno importante, la provocada por el uso de betabloqueantes y en combinación con los betamiméticos en las exacerbaciones graves (bromuro de ipratropio). El tiotropio tiene efectos aditivos sobre la obstrucción bronquial en pacientes asmáticos con respuesta limitada al tratamiento con betamiméticos de acción prolongada y glucocorticoides inhalados.

Pautas terapéuticas

La utilización del arsenal antiasmático antes descrito contempla dos escenarios distintos: el tratamiento de mantenimiento y el tratamiento de las agudizaciones.

Tratamiento de mantenimiento

Hasta hace poco, las pautas recomendadas se han aplicado según un diseño ajustado a la gravedad de la enfermedad, con arreglo a la intensidad y la frecuencia de los síntomas y al grado de obstrucción bronquial (intermitente, persistente leve, moderada o grave) (tabla 74-3). Sin embargo, las normativas recientes proponen un nuevo enfoque. En lugar de categorizar al paciente por gravedad, lo que se debe hacer es realizar su valoración según el tratamiento recibido, la adherencia al mismo y el grado de control del asma. Se distinguen tres situaciones posibles: asma bien controlada, asma parcialmente controlada y asma fuera de control. Un asma está bien controlada cuando la función pulmonar es normal, la clínica es escasa (síntomas durante el día y necesidad de β_2 de rescate no más de dos veces por semana) y no existen síntomas nocturnos, limitación en las actividades ni exacerbaciones. Un asma está parcialmente controlada si concurre al menos una de las siguientes circunstancias: síntomas diurnos más de dos veces por semana, necesidad de agonistas β_2 de acción corta más de dos veces por semana, cualquier limitación para la actividad física, cualquier síntoma nocturno, FEV_1 menor del 80% y una o más exacerbaciones al año. Finalmente, el asma no controlada es la que cursa con una exacerbación en cualquier semana o cumple tres características o más del asma parcialmente controlada en cualquier semana.

Con estas premisas, el esquema general del tratamiento se establece en cinco pasos. Cada paciente es asignado inicialmente a uno de ellos y los ajustes posteriores estarán determinados por el control obtenido. Si el control no se logra con una terapia, se pasará a un escalón superior hasta conseguirlo. De la misma forma, si el control se ha alcanzado y mantenido durante al menos 3 meses, habrá que intentar bajar de escalón con un control que implique la menor medicación posible. A continuación se detallan los escalones terapéuticos propuestos.

Escalón 1

Los broncodilatadores de acción rápida conforman el primer escalón en el tratamiento del asma y, de todos los disponibles, la mejor opción son los simpaticomiméticos β_2 por rapidez en el inicio del efecto y seguridad. Deben usarse siempre a demanda y no según pauta prefijada.

Escalón 2

Si la enfermedad no se controla sólo con el broncodilatador a demanda, hay que introducir necesariamente medicación de mantenimiento. Los glucocorticoides inhalados son aún los fármacos de elección, y su toma debe iniciarse en dosis bajas (200 μg/12 h de budesonida, 250 μg/12 h de beclometasona, 100 μg/12 h de fluticasona o ciclesonida 160 μg/24 h). Otra posibilidad es administrar antileucotrienos, en pacientes con rinitis alérgica concomitante y en aquellos incapaces de utilizar los dispositivos de inhalación o con efectos secundarios locales no tolerables.

Escalón 3

Cuando la respuesta no resulta adecuada o el asma cumple de entrada criterios de persistente moderada, está indicado el uso de glucocorticoides inhalados en dosis intermedias (400-800 μg/12 h de budesonida, 500-1000 μg/12 h de beclometasona o 250 μg/12 h de fluticasona) o lo que parece más conveniente: combinar dosis bajas de glucocorticoides y un agonista β_2 de larga duración. Si se selecciona la combinación de

Tabla 74-3 Clasificación del asma por gravedad y características clínicas antes del tratamiento

	INTERMITENTE	PERSISTENTE LEVE	PERSISTENTE MODERADA	PERSISTENTE GRAVE
Sintomatología	Menos de una vez por semana Exacerbaciones de corta duración Síntomas nocturnos no más de dos veces al mes	Más de una vez por semana, pero menos de una vez al día Las exacerbaciones pueden afectar la actividad y el sueño Síntomas nocturnos más de dos veces al mes	Diarios Las exacerbaciones afectan la actividad y el sueño Síntomas nocturnos más de una vez a la semana Uso diario de inhaladores β_2 de acción corta	Diarios Exacerbaciones frecuentes Síntomas nocturnos frecuentes Limitación de actividades físicas
Función pulmonar	FEV_1 o PEF ≥ 80% del predicho Variabilidad del FEV_1 o PEF < 20%	FEV_1 o PEF ≥ 80% del predicho Variabilidad del FEV_1 o PEF < 20%-30%	FEV_1 o PEF 60%-80% del predicho Variabilidad del FEV_1 o PEF > 30%	FEV_1 o PEF ≥ 60% del predicho Variabilidad del FEV_1 o PEF > 30%

SECCIÓN V

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

inhaladores que contienen budesonida-formoterol, esta puede usarse para el rescate y para el mantenimiento. También se puede recurrir al empleo de dosis bajas de glucocorticoides más un antileucotrieno.

Escalón 4

Incluye el empleo de glucocorticoides inhalados en dosis intermedias o altas (800-1000 μg/12 h de budesonida, 1250-2000 μg/12 h de beclometasona o 500 μg/12 h de fluticasona) combinados con agonistas β_2 de larga duración. Paralelamente, cabe añadir teofilina, de acción prolongada, antimuscarínicos o antileucotrienos.

Escalón 5

El último escalón terapéutico contempla la medicación propuesta en el paso anterior suplementada con un ciclo corto de glucocorticoides p.o. bajo dos modalidades: a) prednisona o prednisolona (30-40 mg/día), en toma única o en dos tomas los primeros 2-3 días, con mantenimiento de la dosis sin cambios hasta 2-3 días después de conseguir la recuperación clínico-funcional, para luego suspenderla, o b) prednisona o prednisolona a las mismas dosis durante 2-3 días y proceder después a su reducción progresiva (p. ej., 5 mg cada 2 días) hasta llegar a cero o alcanzar la dosis de mantenimiento si se trata de asmáticos corticodependientes. En aquellas situaciones en las que todo lo anterior no permite obtener una estabilidad clínica y el enfermo aún presenta tos, disnea invalidante o agudizaciones recurrentes graves, se puede proceder a instaurar un tratamiento prolongado con prednisona o prednisolona p.o., con la observancia de cuatro principios básicos: a) deben usarse junto a los glucocorticoides inhalados en dosis altas; b) la administración se realizará en una única toma por la mañana y con la menor dosis posible; c) la dosis mínima puede variar a lo largo del tiempo y por ello habrá que hacer pequeñas modificaciones en la misma, con un aumento o una reducción de acuerdo con la evolución de la enfermedad, y d) la retirada total, si es posible, se hará de forma lenta (semanas o meses). En los pacientes que cumplan los criterios adecuados (asma persistente grave no controlada con el uso de dosis elevadas de glucocorticoide inhalado asociado a un betamimético de acción prolongada, en un paciente con asma alérgica), puede ensayarse el tratamiento con omalizumab. La evaluación de los resultados debe hacerse a las 16 semanas. Si entonces no hay evidencia de mejoría, debe suspenderse su administración; si se observan resultados, el tratamiento deberá mantenerse durante un período de tiempo aún no determinado, pero que se supone que debe ser superior al menos a 3 años.

Tratamiento de las agudizaciones

El tratamiento de la exacerbación asmática exige, como paso previo, determinar su intensidad. Para tal fin, el clínico buscará en primer lugar la existencia de parámetros que indiquen extrema gravedad: disminución del nivel de conciencia, cianosis, bradicardia, hipotensión, pulso paradójico, contracción de musculatura respiratoria accesoria, imposibilidad de terminar las palabras a causa de la disnea y silencio auscultatorio. En ausencia de estos signos de riesgo vital, la valoración de la gravedad se realizará según el grado de obstrucción al flujo aéreo presente, determinado con los dispositivos portátiles de medición del PEF o FEV_1. De acuerdo con los valores de PEF obtenidos, la agudización se considerará leve (> 70% del teórico o 300 L/min), moderada (entre el 50% y el 70% o entre 150 y 300 L/min) o grave (< 50% o menos de 150 L/min).

El tratamiento inicial de la AGA incluye los siguientes puntos:

- Administración de oxígeno, a concentraciones suficientes para corregir la hipoxemia y guiada por oximetría o gasometría arterial.
- Agonistas adrenérgicos β_2 de acción corta inhalados, bien sea con nebulizadores (10 mg de terbutalina o 5 mg de salbutamol diluidos en 3 mL de suero fisiológico) o con cartuchos presurizados unidos a cámaras de inhalación. En ese caso se recomienda realizar cuatro disparos consecutivos de terbutalina o salbutamol, con un intervalo de separación entre ellos de 30 s. Posteriormente se administrará un nuevo disparo cada minuto, hasta que mejore el broncoespasmo o aparezcan efectos secundarios; por lo general no suelen necesitarse más allá de 8-10 inhalaciones. Si se recurre a la vía parenteral, el salbutamol y la terbutalina se utilizarán en perfusión continua, durante 10 min y a razón de 5 μg/kg o 0,25-0,5 mg, respectivamente; la adrenalina (0,3 mg/s.c., repetida hasta tres veces, cada 15-20 min) es también otra opción.
- Pulso de glucocorticoides en dosis altas (metilprednisolona, 1-2 mg/kg i.v., o hidrocortisona, 200 mg i.v.).
- En situaciones en que haya signos de riesgo vital o un PEF inferior al 33%, cabe añadir bromuro de ipratropio nebulizado (0,5 mg) o en cartucho presurizado con espaciador (4-6 inhalaciones consecutivas; 0,02 mg por inhalación).

Los pacientes deben permanecer bajo vigilancia del personal médico, ya que en cualquier momento pueden sufrir un empeoramiento que obligue a intubación y ventilación mecánica. Transcurrido un tiempo no superior a la media hora, el paciente es valorado de nuevo. Si el PEF es entonces mayor que el 50% del teórico y no hay signos clínicos de gravedad, se continuará durante las siguientes 24 h con adrenérgicos β_2 pautados cada 4-6 h, glucocorticoides sistémicos y oxígeno cuando sea preciso. Si, por contra, el PEF no mejora o resulta inferior al 50%, se administrarán de nuevo simpaticomiméticos y puede añadirse además teofilina en perfusión i.v. Cuando, a pesar de todo, la situación clínica y gasométrica experimentan deterioro o el PEF no supera el 33% del teórico, el paciente debe ser trasladado a la unidad de vigilancia intensiva.

El tratamiento de las agudizaciones moderadas guarda bastante similitud y consiste, una vez administrado oxígeno, en adrenérgicos β_2 por vía inhalada y corticoides sistémicos. Las pautas y dosis recomendadas son iguales a las ya descritas. Si pasados 30 min el PEF es superior al 70%, el tratamiento para los siguientes días incluirá adrenérgicos β_2 inhalados a demanda, glucocorticoides inhalados en dosis altas (≥ 1200 μg/día de budesonida o equivalentes) y tanda de glucocorticoides orales (40 mg/día). Caso de que el PEF permanezca igual o empeore, se recurrirá de nuevo a los simpaticomiméticos β_2, suplementados con ipratropio y, de ser necesario, teofilina en perfusión.

Las agudizaciones leves se tratan con administración, en cartucho presurizado o en polvo seco, de simpaticomiméticos β_2 de acción corta (2-4 aplicaciones intercaladas entre sí 30 s). Este tratamiento inmediato debe siempre complementarse, mientras dure la clínica y no se normalice el PEF, con glucocorticoides inhalados en dosis intermedias-altas. Los pacientes que ya recibían glucocorticoides duplicarán su dosis diaria durante al menos 8-10 días, para luego volver a la pauta de mantenimiento cuando se produzca mejoría.

Consejo médico

Como sucede con cualquier otra enfermedad crónica, la colaboración del paciente constituye un elemento clave dentro de la estrategia terapéutica global. Lo que se pretende es que el enfermo conozca cuándo y cómo utilizar el arsenal farmacológico, de qué modo ha de aplicar las medidas preventivas, cuáles son las estrategias para impedir la aparición de agudizaciones, qué hacer ante ellas y cuándo debe buscar ayuda médica. El plan debe permitir que el paciente tome conciencia del estado de su enfermedad a través de la valoración de los síntomas, necesidades de medicación broncodilatadora y variaciones en el PEF. La enseñanza estructurada de estas habilidades puede verse facilitada mediante programas de educación específicos.

Otras posibilidades terapéuticas: inmunoterapia específica

La inmunoterapia consiste en la administración de concentraciones progresivas del alérgeno al que se le atribuye un papel relevante en el desencadenamiento de la respuesta asmática, con el propósito de hiposensibilizar al paciente frente a posteriores exposiciones al mismo. Puede indicarse en el asma desencadenada por un solo alérgeno y con fracaso de las medidas convencionales. La inmunoterapia no es una opción de primera línea ya que en gran parte de la población con asma extrínseca el tratamiento farmacológico suele ser efectivo. Si a pesar de todo se decide realizar inmunoterapia, deben cumplirse las siguientes condiciones: a) el tratamiento han de aplicarlo médicos entrenados, con extractos de calidad contrastada y disponibilidad de los medios adecuados para tratar posibles reacciones anafilácticas graves, y b) el paciente ha de permanecer bajo observación al menos

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

durante 1 h después de la administración del alérgeno. En los adultos, la inmunoterapia específica puede estar indicada en el asma y rinitis producida por alergia a un único alérgeno (pólenes o ácaros), cuyo papel etiológico esté claramente demostrado, y el cual además presente una obstrucción bronquial leve ($FEV_1 > 70\%$).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cisneros Serrano C, Melero C, Almoacid C, Perpiñá M, Picado C, Martínez Moregón E, et al. Normativa sobre asma grave no controlada. Archiv Bronconeumol 2015;15:235-46.

López Viña A, Agüero Balbín R, Aller Álvarez JL, Bazús González T, Cosio BG. GEMA. Guía española de manejo del asma. Disponible en: www.gemasma.com (Acceso el 26 de junio de 2015.)

Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic diseases: a 21st Century perspective. J Allergy Clin Immunol 2011;242:10-30.

Szefler SJ, Dakhama A. New insights into asthma pathogenesis and treatment. Current Opin Immunol 2011;23:1-7.

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Á. Agustí García-Navarro, R. Rodríguez-Roisin

CONCEPTO

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es prevenible y tratable y se caracteriza por una limitación persistente al flujo aéreo, generalmente progresiva y poco reversible, asociada a una reacción inflamatoria exagerada de las vías aéreas y del parénquima pulmonar en respuesta a la inhalación de partículas y gases nocivos. La aparición de episodios de exacerbación de la enfermedad y el desarrollo de manifestaciones extrapulmonares contribuyen a empeorar la gravedad del cuadro clínico. La EPOC debe diferenciarse de otras enfermedades respiratorias como el asma bronquial, las bronquiectasias, la fibrosis quística o la bronquiolitis obliterante, que también pueden cursar con limitación al flujo aéreo, porque su etiopatogenia, fisiopatología, tratamiento y curso evolutivo son distintos.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la EPOC en España en la población adulta de más de 40 años es del 8%-10%, cifra que aumenta con la edad. La EPOC es un problema sociosanitario creciente, debido en parte al envejecimiento poblacional. Actualmente, la EPOC es la cuarta causa de mortalidad en el mundo, si bien la OMS estima que alcanzará el tercer lugar en 2020, sólo por detrás de las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. La OMS estima, asimismo, que la EPOC pasará de ser la 13.ª causa de incapacidad sociolaboral en el mundo en 2004 a la 5.ª en 2030. A pesar de ello, la EPOC es una enfermedad poco reconocida y no diagnosticada en el 70%-80% de los casos, por lo que su tratamiento es inadecuado en un porcentaje muy alto de la población.

FACTORES DE RIESGO

La inhalación de gases y partículas nocivos es el principal factor de riesgo para desarrollar EPOC. Destaca por su frecuencia la inhalación de humo de tabaco (principalmente cigarrillos, pero también puros, pipa y marihuana), lo que incluye el tabaquismo pasivo. Sin embargo, estimaciones globales recientes consideran que al menos el 20% de los pacientes con EPOC en el mundo no son fumadores, lo que sugiere que deben contemplarse otras fuentes de exposición hasta ahora no consideradas suficientemente. Entre ellas destaca la exposición en ambientes cerrados al humo de combustión de biomasa (humo de leña) empleada para cocinar o como calefacción que, en países en desarrollo, también es un factor de riesgo para EPOC, especialmente en mujeres, y posiblemente en niños (en los que puede afectar al desarrollo pulmonar normal). El papel de la contaminación atmosférica como causa de EPOC es incierto, aunque está bien establecida la relación entre los niveles de contaminación atmosférica y las exacerbaciones de la enfermedad.

Los trabajadores expuestos a polvo orgánico o inorgánico, o a agentes químicos o humos, tienen mayor riesgo de padecer EPOC, especialmente si son fumadores. El asma bronquial puede ser un factor de riesgo para la EPOC, si bien la evidencia no es aún del todo concluyente. En Europa, la hiperreactividad bronquial es, tras el tabaco, el segundo factor de riego para la EPOC con riesgos atribuidos del 15% y del 39%, respectivamente. También, la bronquitis crónica es un factor de riesgo.

Por otra parte, está bien establecido que sólo un porcentaje (20%-40%) de los fumadores desarrolla EPOC. Ello indica que deben existir otros factores de riesgo, probablemente genéticos, que determinan la predisposición individual a padecer EPOC. El único identificado hasta la fecha es el déficit de α_1-antitripsina. Los individuos homocigotos para el alelo Z de este gen tienen un riesgo incrementado para desarrollar EPOC, especialmente si son fumadores.

Estudios recientes hacen énfasis especial en potenciales factores de riesgo de EPOC pediátricos. El pulmón se desarrolla *in utero* y sufre un proceso de maduración y crecimiento después del parto que dura hasta la edad adulta. Por ello, la función pulmonar alcanza su valor máximo hacia los 20 años (un poco antes en las mujeres). El tabaquismo materno durante el embarazo (o pasivo tras el parto), así como infecciones y déficit nutricionales en la infancia y adolescencia, pueden alterar este desarrollo y aumentar el riesgo de EPOC en la edad adulta. En este sentido, está bien establecido que la presencia de hiperreactividad bronquial en la infancia (alteración funcional característica del asma) es un factor de riesgo de EPOC en la edad adulta, especialmente en fumadores.

PATOGENIA

A partir de los 25 años aproximadamente (algo más tarde en las mujeres), el envejecimiento del parénquima pulmonar induce una disminución progresiva de la función pulmonar en todos los seres humanos (incluidos los no fumadores) a un ritmo inferior a 20 mL/año (FEV_1). En los fumadores que desarrollan EPOC, esta velocidad de caída es muy superior (generalmente 60-100 mL/año), por lo que el FEV_1 alcanza valores muy reducidos a partir de la quinta o sexta década de la vida, momento en el que se suele diagnosticar la EPOC. El abandono del tabaco reduce el ritmo de caída del FEV_1 y se asocia a mejor supervivencia.

La inhalación crónica de partículas y gases (fundamentalmente, humo del tabaco en nuestro entorno) provoca una respuesta inflamatoria pulmonar (con predominio de macrófagos, neutrófilos y linfocitos T) en todos los individuos (respuesta fisiológica). Por razones todavía desconocidas, pero posiblemente relacionadas con la constitución genética del individuo, la intensidad de esta respuesta está aumentada en los fumadores que desarrollan EPOC (respuesta patológica). Además, estudios recientes han mostrado que, en los fumadores con EPOC, esta respuesta inflamatoria patológica se mantiene incluso tras la supresión del tabaco debido a mecanismos aún no suficientemente esclarecidos, pero que podrían relacionarse con la autoinmunidad. En cualquier caso, se considera que esta respuesta inflamatoria exagerada juega un papel fundamental en el desarrollo de las alteraciones anatomopatológicas y en la pérdida acelerada de función pulmonar.

En las vías aéreas, inicialmente se produce una lesión epitelial que, por una parte, estimula la liberación de mediadores proinflamatorios y, por otra, expone las fibras nerviosas no adrenérgicas no colinérgicas a agentes irritantes, lo que también contribuye a aumentar la respuesta inflamatoria (inflamación neurogénica). La inflamación bronquiolar es la anomalía morfológica más precoz y constante de las vías aéreas de la EPOC y causa engrosamiento de la pared, contracción de la musculatura lisa y limitación del flujo aéreo. Su cronificación produce fibrosis de la pared e hipertrofia muscular lisa, lo que produce estrechamiento bronquiolar. Esta respuesta inflamatoria también causa destrucción de los tabiques alveolares peribronquiales que soportan la vía aérea periférica carente de cartílago.

En la patogenia del enfisema participan distintos mecanismos, entre ellos los siguientes:

- *Desequilibrio de proteasas-antiproteasas.* Debido fundamentalmente a una producción aumentada de estas enzimas proteolíticas por neutrófilos y macrófagos alveolares. Sin embargo, también puede contribuir la inactivación de la α_1-antitripsina, oxidada por el

SECCIÓN V

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

humo del tabaco o, indirectamente, por radicales libres de oxígeno producidos por neutrófilos y macrófagos alveolares activados.

- *Activación linfocitaria.* Produce mediadores (granzimas, perforinas) capaces de destruir el parénquima pulmonar. La actividad de los linfocitos también parece regulada por la α_1-antitripsina, por lo que el déficit de esta enzima puede favorecer la activación de linfocitos con actividad citotóxica.
- *Estrés oxidativo.* Los radicales libres de oxígeno contenidos en el humo de tabaco o liberados por macrófagos activados tienen capacidad de degradar la matriz proteica pulmonar y de inactivar la α_1-antitripsina.
- *Apoptosis endotelial.* Mediada por inactivación del receptor 2 (KDR) del factor de crecimiento del endotelio vascular.
- *Alteraciones en el proceso de reparación pulmonar.* El humo del tabaco inhibe la lisilooxidasa, enzima que cataliza los primeros pasos en la formación de elastina y colágeno y altera el proceso de reparación tras la lesión del tejido pulmonar. El posible papel de alteraciones en la capacidad de células madre (residentes en el pulmón o reclutadas desde la médula ósea) es todavía desconocido pero potencialmente importante.

La alteración de la función endotelial, causada por la acción directa de productos contenidos en el humo de tabaco o por los cambios inflamatorios pulmonares, favorece el aumento del tono vascular y la proliferación celular en la pared arterial. Asimismo, la disfunción endotelial facilita la acción de la hipoxia alveolar que, además de inducir la contracción de las arterias pulmonares, promueve la proliferación de células musculares lisas. Ello da lugar al engrosamiento de la pared y la reducción del calibre de las arterias pulmonares, lo que origina hipertensión pulmonar y, a largo plazo, hipertrofia y dilatación del ventrículo derecho *(cor pulmonale),* con eventual desarrollo de insuficiencia cardíaca derecha.

Algunos pacientes con EPOC también presentan inflamación sistémica, caracterizada por niveles plasmáticos elevados de citocinas proinflamatorias (TNF-α, IL-6, IL-8), reactantes de fase aguda (proteína C reactiva), estrés oxidativo y activación de células inflamatorias (neutrófilos, monocitos y linfocitos). Se considera que la inflamación sistémica en la EPOC desempeña un papel importante en la patogénesis de muchas de las manifestaciones extrapulmonares de la enfermedad, entre ellas las que aquejan a los sistemas cardiovascular, osteomuscular y metabólico. Estos «efectos sistémicos de la EPOC» contribuyen a limitar la calidad de vida y el pronóstico de estos pacientes.

FISIOPATOLOGÍA

La limitación crónica y poco reversible al flujo aéreo espiratorio es la anomalía funcional que define la EPOC. Se debe tanto a las alteraciones de la vía aérea (especialmente la de pequeño calibre) como a las del parénquima alveolar (enfisema). Las primeras aumentan la resistencia al flujo aéreo por disminución de la luz bronquial debido a engrosamiento de la pared, contracción de la musculatura lisa bronquial o pérdida del soporte elástico ofrecido en condiciones normales por el parénquima alveolar. Las segundas disminuyen la retracción elástica pulmonar y, con ello, la presión necesaria para la generación de flujo aéreo. Eventualmente, estas alteraciones pueden provocar atrapamiento aéreo (aumentos del volumen residual e hiperinsuflación pulmonar (aumento de capacidad de la residual funcional y TLC), así como alterar el intercambio pulmonar de gases con aparición de hipoxemia arterial con o sin hipercapnia.

La exploración de la función pulmonar permite valorar la repercusión funcional de estas alteraciones. La espirometría forzada es la prueba diagnóstica fundamental en la EPOC y confirma la presencia de una alteración ventilatoria obstructiva. Sin embargo, en estadios iniciales de la enfermedad las alteraciones bronquiolares pueden no causar cambios significativos en la espirometría debido a que la contribución a la resistencia total al flujo aéreo que ofrecen las vías aéreas de pequeño calibre es pequeña (20% de la resistencia total). La pletismografía permite constatar el aumento de la resistencia de la vía aérea y de los volúmenes pulmonares estáticos. La destrucción de tabiques alveolares y la consiguiente pérdida de la red capilar de los pulmones que ocasiona el enfisema reducen la superficie de intercambio gaseoso, lo que se traduce en la disminución de la DLCO. Las alteraciones de las vías aéreas y del parénquima pulmonar originan un desequilibrio de las relaciones ventilación-perfusión ($\dot{V}A/\dot{Q}$) pulmonares, con unidades alveolares cuya ventilación efectiva está reducida, lo que supone la aparición de áreas con cocientes $\dot{V}A/\dot{Q}$ reducidos (con más perfusión que ventilación), y el desarrollo de hipoxemia e hipercapnia arteriales. En paralelo, la pérdida de la red capilar determina la existencia de áreas con cocientes $\dot{V}A/\dot{Q}$ elevados (con más ventilación que perfusión) (v. Insuficiencia respiratoria, en cap. 73). Por otra parte, los músculos inspiratorios deben realizar mayor trabajo en condiciones de aumento de la resistencia de la vía aérea e hiperinsuflación, lo que eventualmente pueden producir fatiga diafragmática y fallo de la bomba ventilatoria, cuya consecuencia es la aparición o el empeoramiento de la hipoxemia y la hipercapnia. Esta circunstancia funcional es relativamente frecuente durante las agudizaciones de la enfermedad.

La capacidad de ejercicio suele estar limitada en los pacientes con EPOC debido a: 1) aumento de la resistencia al flujo aéreo que limita el aumento de la ventilación minuto requerida durante el ejercicio para dar respuesta a la superior demanda metabólica que este comporta; 2) descensos de la PaO_2 durante el ejercicio, que limitan el aporte de oxígeno al músculo esquelético; 3) pérdida de masa muscular esquelética (debida a sedentarismo crónico y, posiblemente, a la inflamación sistémica) y *disfunción* de la masa muscular restante, y 4) otros factores cardiovasculares (cardiopatía, arritmias) o hematológicos (anemia crónica).

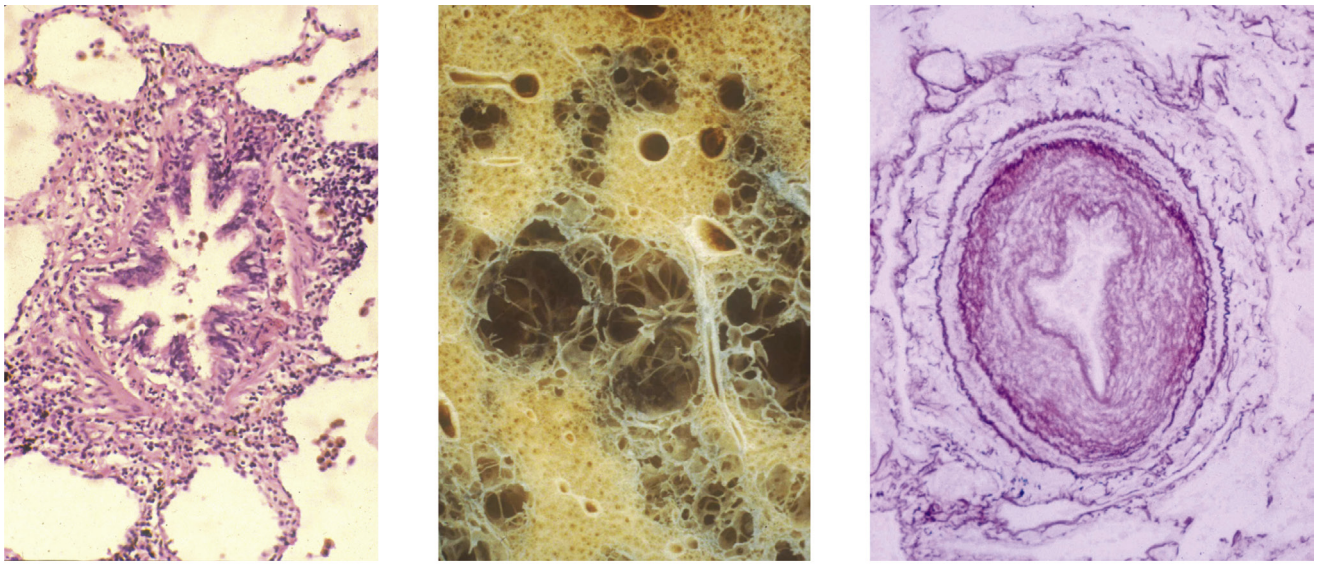
ANATOMÍA PATOLÓGICA

La afección pulmonar de la EPOC se caracteriza por la presencia de alteraciones en las vías aéreas, el parénquima alveolar y los vasos sanguíneos pulmonares, cuya proporción varía en diferentes pacientes. La lesión más característica de las vías aéreas centrales en la EPOC es el aumento del espesor de la capa glandular, que guarda relación con los síntomas de bronquitis crónica (tos y expectoración crónicas). Puede observarse además hipertrofia de la capa muscular, infiltrado inflamatorio submucoso y atrofia cartilaginosa. Estas alteraciones producen engrosamiento de la pared y reducción de la luz bronquial, pero no contribuyen de forma significativa a la limitación al flujo aéreo característica de la enfermedad. Por el contrario, la pared de las pequeñas vías aéreas (diámetro < 2 mm) o bronquíolos carece de cartílago y es, por consiguiente, menos rígida. En la EPOC es característica la aparición de bronquiolitis con aumento de células caliciformes, metaplasia de células escamosas e infiltrado inflamatorio mural, constituido por macrófagos, linfocitos T (predominantemente CD8), linfocitos B y fibroblastos. También se han descrito folículos linfoides adyacentes a las vías aéreas. En estadios más avanzados se observa fibrosis e hipertrofia muscular lisa (fig. 74-6). Estas alteraciones provocan engrosamiento de la pared y distorsión y estrechamiento de la luz bronquiolar que, a diferencia de las alteraciones histológicas observadas en las vías aéreas centrales, contribuyen de forma muy relevante en la limitación al flujo aéreo de la EPOC. Además, el infiltrado inflamatorio puede extenderse a los tabiques alveolares peribronquiales y destruirlos, lo que supone pérdida de soporte estructural de las vías aéreas durante la espiración y contribuye al aumento de la resistencia al flujo aéreo.

La alteración anatomopatológica del parénquima alveolar más característica de la EPOC es el enfisema, definido por el agrandamiento anómalo de los espacios aéreos distales a los bronquíolos terminales debido a destrucción de la pared alveolar. Existen tres tipos de enfisema:

1. *Enfisema centroacinar o centrolobulillar,* en el que la zona central del ácino (unidad respiratoria básica ventilada por un bronquíolo terminal) está destruida, mientras se mantiene intacta su zona periférica (alvéolos propiamente dichos). Este tipo de enfisema es prácticamente exclusivo de los fumadores, aunque no es el único tipo de enfisema que estos pueden desarrollar y adquiere mayor gravedad en los campos pulmonares superiores (v. fig. 74-6).
2. *Enfisema panacinar o panlobulillar,* en el que todas las estructuras del ácino están destruidas de forma homogénea. Suele afectar más a los lóbulos pulmonares inferiores y es típico de los pacientes con déficit de α_1-antitripsina.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.



A B C

Figura 74-6 Alteraciones anatomopatológicas de la EPOC. **A.** Bronquíolo en el que se aprecia intenso infiltrado inflamatorio mononuclear, aumento de la cantidad de músculo liso y cierto grado de fibrosis. Estas lesiones producen el engrosamiento de la pared y reducen el diámetro de la luz bronquiolar. (Hematoxilina-eosina, ×100.) **B.** Imagen macroscópica de enfisema centrolobulillar. **C.** Arteria muscular pulmonar en la que se observa notable engrosamiento de la capa íntima que reduce la luz arterial. (Tinción de fibras elásticas, ×100.)

3. *Enfisema paraseptal,* generalmente en zonas próximas a lesiones pulmonares residuales (p. ej., tuberculosis). No es un tipo de enfisema relacionado con la EPOC.

Las principales alteraciones de la circulación pulmonar en la EPOC consisten en el engrosamiento de la capa íntima en las arterias musculares (v. fig. 74-6) y la muscularización de las arteriolas. Estos cambios se asocian a disfunción endotelial y están presentes ya en fases iniciales de la enfermedad, aunque son más pronunciados en las más avanzadas, cuando suele existir hipertensión pulmonar. Esta aparece en el 10% de los pacientes con EPOC grave y se debe a la combinación de alteraciones estructurales (pérdida de capilares asociada al desarrollo de enfisema, hiperplasia de la capa íntima, hiperplasia e hipertrofia de la capa muscular lisa) y funcionales (aumento de la vasoconstricción hipóxica en las pequeñas arterias pulmonares).

CUADRO CLÍNICO

El diagnóstico de EPOC debe sospecharse en cualquier fumador o individuo expuesto a alguno de los otros factores de riesgo que presente disnea, tos o expectoración. Sin embargo, la confirmación diagnóstica precisa la práctica de una espirometría forzada. Ante una alteración ventilatoria obstructiva en una persona joven no fumadora con signos de enfisema debe descartarse déficit de α_1-antitripsina. El 80% de los pacientes con EPOC en España son varones, aunque la incidencia de la enfermedad está en aumento en las mujeres debido a un mayor consumo de cigarrillos. En países anglosajones, la incidencia de EPOC es similar en varones y mujeres.

El síntoma más característico de la EPOC es la disnea de esfuerzo que, con el tiempo, puede ser de reposo. Este suele ser el principal motivo de consulta hacia los 50-60 años de edad, aunque los primeros síntomas pueden aparecer con anterioridad. Los pacientes suelen acudir a la consulta médica cuando la disnea interfiere en la actividad cotidiana, lo cual ocurre si existe ya pérdida de la función pulmonar. A diferencia del asma, la disnea no es episódica y suele estar presente siempre en el mismo nivel de actividad y empeorar con los cuadros catarrales y las infecciones bronquiales. La ortopnea y la disnea paroxística nocturna, típicas de la insuficiencia cardíaca, no se observan en la EPOC.

La mayoría de los fumadores que han consumido tabaco durante años presenta tos y expectoración crónicas durante más de 3 meses no consecutivos al año, que se prolonga al menos durante 2 años seguidos (bronquitis crónica). No todos los pacientes con bronquitis crónica tienen limitación al flujo aéreo (que es el elemento funcional que define la EPOC) pero, por desgracia, estos síntomas a menudo se consideran «normales» o simplemente la «tos del fumador», incluso por el médico que atiende al paciente, y no se reconocen como la manifestación de una posible enfermedad (EPOC) que precisa diagnóstico (mediante espirometría) y tratamiento adecuado. El esputo suele ser de color blanquecino y su cuantía es difícil de evaluar ya que, a menudo, es deglutido de forma inconsciente. Por tanto, como regla general hay que considerar como anómala cualquier cantidad de esputo expulsado. Los pacientes con bronquitis crónica son más propensos a las infecciones de las vías aéreas, que se manifiestan por aumento de la tos y la expectoración y por cambios en las características del esputo, que adquiere una coloración amarillenta o verdosa. La fiebre es rara y, cuando aparece, debe sospecharse una infección respiratoria grave, de tipo neumonía.

Los pacientes con EPOC también pueden referir sibilancias, si bien la disnea nocturna con sibilancias característica del asma y la insuficiencia cardíaca es poco frecuente. En los estadios avanzados de la enfermedad puede haber pérdida de peso no intencional, que conlleva mal pronóstico. El dolor torácico no es un síntoma característico de la EPOC, por lo que su presencia obliga a descartar otras enfermedades como afecciones pleurales, tromboembolia pulmonar o neumotórax. La hemoptisis de escasa cantidad mezclada con el esputo puede presentarse en los episodios de infección bronquial, pero si esta es más intensa o persistente debe considerarse la posibilidad de un tumor broncopulmonar. Finalmente, es importante prestar atención a la frecuente presencia de comorbilidades que pudieran precisar tratamiento específico.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Los hallazgos de la exploración física varían con la evolución de la enfermedad. En estadios iniciales, la exploración física puede ser normal. La inspección debe ir dirigida a documentar el grado de dificultad respiratorio, hiperinsuflación y funcionamiento de la musculatura respiratoria. La taquipnea en reposo es frecuente y su intensidad proporcional a la gravedad de la enfermedad. Algunos pacientes con disnea intensa espiran con los labios fruncidos. La hiperinsuflación torácica se manifiesta por aumento del diámetro anteroposterior del tórax, con retracción traqueal y de los espacios intercostales durante la inspiración y el acortamiento de la distancia entre el cartílago cricoides y la horquilla esternal. Debe explorarse el uso de los músculos respiratorios accesorios, como el esternocleidomastoideo y los escalenos durante la inspiración y los músculos abdominales durante la espiración. Los pacientes con limitación grave al flujo aéreo incrementan la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

efectividad de la musculatura accesoria al sentarse inclinados hacia delante y sujetar un objeto con los brazos, con el fin de fijar la cintura escapular en la que se insertan los músculos inspiratorios. La respiración paradójica (movimiento hacia dentro de la pared abdominal superior) y el *signo de Hoover* (movimiento hacia dentro del tórax inferior durante la inspiración) indican contracción diafragmática débil o ineficaz y pueden señalar fatiga muscular respiratoria inminente. La cianosis de tipo central (caliente) sólo se detecta en estadios muy avanzados o en situaciones de insuficiencia respiratoria aguda. La *acropaquia* no es característica de la EPOC y su presencia debe sugerir carcinoma broncopulmonar o bronquiectasias.

Si existe hiperinsuflación pulmonar, la percusión torácica muestra aumento simétrico del timpanismo de los campos pulmonares. En algunos casos pueden detectarse desplazamiento inferior del diafragma y reducción de la excursión diafragmática durante el ciclo respiratorio. En la auscultación, el murmullo vesicular está disminuido y el tiempo espiratorio prolongado. El murmullo vesicular es menos audible cuanto mayor es el grado de limitación del flujo aéreo o el grado de enfisema presente. También es frecuente auscultar roncus y sibilancias. Puede existir limitación grave del flujo aéreo sin que se ausculte sonido adventicio alguno, en cuyo caso la disminución del murmullo vesicular es el signo más revelador del grado de limitación del flujo aéreo. La auscultación de estertores también es frecuente. Suelen ser de escasa duración y más patentes al inicio de la inspiración, preferentemente en las bases pulmonares. Estos estertores representan el paso de aire a través de bronquios con secreciones, por lo que pueden modificarse con la tos y no deben confundirse con los que se auscultan en las enfermedades intersticiales difusas del pulmón.

La auscultación cardíaca es difícil, ya que los ruidos cardíacos están atenuados y a veces son inaudibles. Los tonos cardíacos se auscultan mejor en la zona subxifoidea. En las fases avanzadas de la enfermedad suele haber taquicardia y, en ocasiones, arritmias. Debe prestarse atención a la presencia de signos indicativos de insuficiencia ventricular derecha, como la elevación del pulso yugular, la hepatomegalia y el edema periférico. En los pacientes con EPOC se asocia con frecuencia reflujo gastroesofágico y hernias hiatal e inguinales, relacionadas con el aumento de la presión abdominal producido por la espiración forzada y la tos.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Exploración funcional respiratoria

La espirometría forzada es imprescindible para establecer el diagnóstico de EPOC (tabla 74-4) y permite valorar la gravedad funcional inicial, el grado de reversibilidad de la limitación del flujo aéreo y la respuesta terapéutica. Ante cualquier sospecha clínica de EPOC es obligatorio practicar una espirometría forzada. Se recomienda efectuarla en fumadores o ex fumadores de más de 40 años que refieran disnea, tos o expectoración habitual. Para el seguimiento ambulatorio de estos pacientes es suficiente la realización periódica (cada 12 meses) de una espirometría forzada.

La presencia de una alteración ventilatoria obstructiva se define por un cociente FEV_1/FVC inferior a 0,7 después de practicar una prueba broncodilatadora. El valor de FEV_1 posbroncodilatador permite establecer la gravedad espirométrica de la enfermedad. En los estadios iniciales de la enfermedad, el FEV_1 puede ser normal (> 80% del valor de referencia), y se detecta sólo la limitación al flujo aéreo por la presencia de un cociente FEV_1/FVC inferior a 0,7.

Tabla 74-4 Clasificación espirométrica de la limitación del flujo aéreo basada en el valor del FEV_1 posbroncodilatador, expresado en porcentaje del valor de referencia y con un cociente $FEV_1/FVC < 0,7$ siempre

Leve (GOLD-1)	≥ 80%
Moderada (GOLD-2)	> 50%-< 80%
Grave (GOLD-3)	> 30%-< 50%
Muy grave (GOLD-4)	< 30%

De Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2015, © Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), todos los derechos reservados. Disponible en: http://www.goldcopd.org

Debe destacarse que hasta el 50% de los pacientes con EPOC pueden, en algún momento de su evolución, presentar una prueba broncodilatadora positiva (aumento del $FEV_1 \geq 12\%$ y 200 mL), pero que ello no presupone una buena respuesta al tratamiento indicado. De ahí, que no se dé valor a dicha hiperreactividad bronquial en las recomendaciones terapéuticas actuales.

La medición de los volúmenes pulmonares y de la DLCO permite caracterizar mejor la repercusión funcional de la enfermedad, pero no es necesaria de forma rutinaria en todos los pacientes con EPOC. Los volúmenes pulmonares (FRC, TLC, RV) pueden ser normales o estar aumentados. En los casos con reducción de la FVC, la medición de estos volúmenes confirmará si esta se debe a atrapamiento aéreo. En este caso, la capacidad inspiratoria (IC) estará disminuida y el RV y el cociente RV/TLC aumentados; la FRC y la TLC también pueden estar aumentadas. La DLCO puede ser normal o estar disminuida. Su disminución se atribuye a la pérdida de superficie capilar debido a enfisema.

La gasometría arterial debe obtenerse en pacientes con limitación grave al flujo aéreo ($FEV_1 < 35\%$) o cuando existen signos de insuficiencia respiratoria o insuficiencia cardíaca derecha. La anomalía inicial suele ser hipoxemia leve-moderada (entre 60 y 80 mm Hg) y, por lo general, no se observa un aumento significativo de la $PaCO_2$ (≥45 mm Hg) hasta fases avanzadas de la enfermedad, en coincidencia también con un FEV_1 igual o menor al 35%, o durante las exacerbaciones de la enfermedad. La pulsioximetría, que mide la saturación de la oxihemoglobina (SaO_2), es la mejor alternativa no lesiva para evaluar la evolución de la insuficiencia respiratoria. Si su valor es superior al 90% debe practicarse una gasometría arterial que permita evaluar también el valor de $PaCO_2$ y pH arterial (v. Insuficiencia respiratoria, en cap. 73).

La prueba de esfuerzo proporciona información acerca de la limitación al ejercicio, la magnitud de la disnea, las alteraciones respiratorias y cardíacas que pueden contribuir a la disnea y el intercambio de gases durante el ejercicio. Existen diversas alternativas posibles para valorar la capacidad de ejercicio en pacientes con EPOC, entre ellas la prueba de la marcha de 6 min (6MWT, por sus siglas en inglés), la bicicleta ergométrica y el tapiz rodante. La 6MWT no precisa tecnología sofisticada, es fácil de realizar y proporciona información integrada de utilidad pronóstica en pacientes con EPOC grave.

Técnicas de imagen

En la primera evaluación del paciente se debe obtener una radiografía de tórax que puede ser normal o presentar anomalías mínimas hasta en el 50% de los casos. Los hallazgos radiográficos más característicos incluyen: 1) hiperinsuflación, que se manifiesta por el descenso de la posición del diafragma (se sitúa por debajo del borde anterior de la séptima costilla) y su aplanamiento o inversión en la proyección lateral y aumento del diámetro anteroposterior del tórax (fig. 74-7); 2) oligohemia, con campos pulmonares hiperclaros y disminución de la trama vascular, que afecta preferentemente la periferia del pulmón, por lo que las estructuras hiliares aparecen más marcadas, y 3) bullas (áreas de hiperclaridad rodeadas de una pared fina).

La TC del tórax no es necesaria para el diagnóstico de EPOC pero resulta útil, si se quiere evaluar la presencia de enfisema, y obligatoria para la indicación de la intervención quirúrgica de reducción de volumen pulmonar. También está indicada si se sospecha la presencia de bronquiectasias.

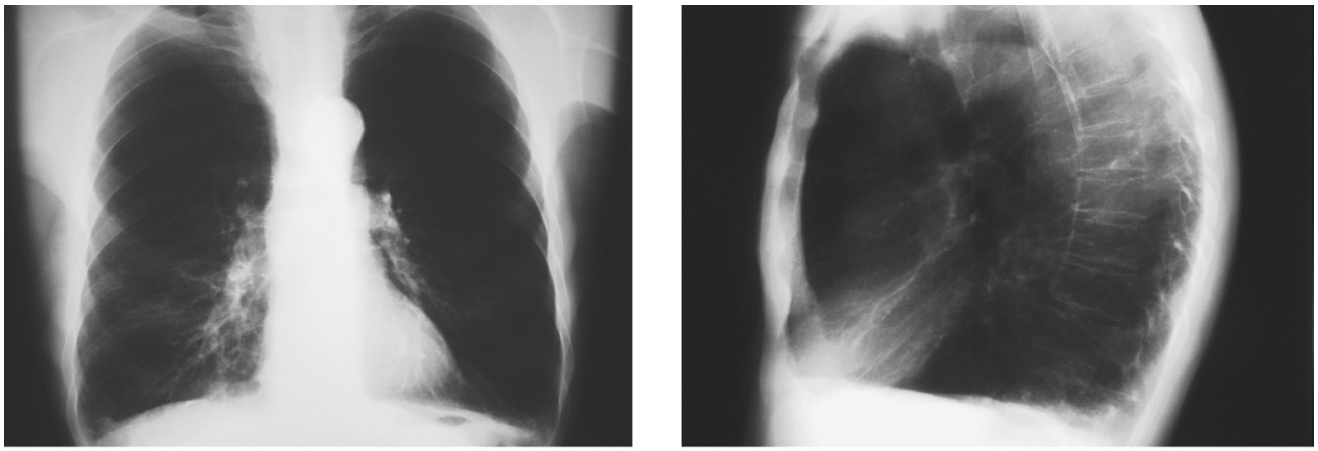
Exámenes de laboratorio

No son precisos de forma sistemática. Algunos pacientes pueden presentar anemia asociada a las enfermedades crónicas, en cuyo caso se solicitará hemograma. Otros pueden presentar hiponatremia, hipopotasemia y alcalosis metabólica, anomalías secundarias al empleo de diuréticos. En los pacientes jóvenes con enfisema o antecedentes familiares de déficit de α_1-antitripsina se determinará la concentración plasmática y el fenotipo para descartar dicho déficit.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EPOC se sospecha sobre la base de los antecedentes de consumo de tabaco (o de otro tipo de exposición, por ejemplo al humo de leña) o la presencia de síntomas sugestivos (disnea, tos y expectoración), pero se establece mediante espirometría forzada

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.



A B

Figura 74-7 Radiografía de tórax en la EPOC. **A.** Proyección posteroanterior en la que se aprecian reducción de la trama vascular periférica (oligohemia), especialmente en los campos superiores, y descenso del diafragma. **B.** Proyección lateral, en la que son manifiestos los signos de hiperinsuflación: aplanamiento del diafragma y aumento del espacio aéreo retroesternal.

Tabla 74-5 Escala de la disnea según modificación del *Medical Research Council*

GRADO	ACTIVIDAD
0	Ausencia de disnea, excepto al realizar ejercicio intenso
1	Disnea al andar deprisa o al subir una cuesta poco pronunciada
2	Incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad mientras se camina en llano, debido a la dificultad respiratoria, o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso
3	Tener que parar a descansar al andar unos 100 m o a los pocos minutos de andar en llano
4	La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse

que confirme la presencia de una alteración ventilatoria obstructiva (cociente $FEV_1/FVC < 0,7$). Su gravedad funcional se clasifica según el valor de FEV_1 (tabla 74-4). Los fumadores sintomáticos de más de 40 años con espirometría forzada normal deben ser considerados en riesgo de padecer EPOC y deberían ser sometidos periódicamente a evaluación.

Una vez establecido el diagnóstico de EPOC y la gravedad de la limitación al flujo aéreo mediante espirometría forzada, la valoración clínica de los pacientes con EPOC debe considerar además los siguientes aspectos: a) sintomatología, en particular el grado de disnea, mediante cuestionarios estandarizados, como el del *Medical Research Council* (modificado), cuya escala oscila entre 0 y 4 (v. tabla 74-5); b) nivel de salud (calidad de vida), también con cuestionario (*Saint George*, *COPD Assessment Test* [CAT], *Clinical COPD Questionnaire* [CCQ]); c) capacidad de ejercicio (prueba de la marcha de los 6 min), y d) presencia de enfermedades asociadas (cardiovasculares, metabólicas [diabetes], osteomusculares [caquexia y osteoporosis], hematológicas [anemia], trastornos durante el sueño [v. Síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS), en cap. 82] y cáncer broncopulmonar) e IMC.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe establecerse con otras enfermedades que también pueden cursar con limitación al flujo aéreo, como asma bronquial, bronquiectasias y bronquiolitis obliterante. El asma bronquial puede iniciarse a cualquier edad en individuos no fumadores, mientras la EPOC es característica de adultos de edad media y avanzada con antecedentes de tabaquismo. En el asma bronquial, la espirometría puede ser normal (especialmente si el paciente recibe tratamiento adecuado); en la EPOC, la reversibilidad de la limitación del flujo aéreo es limitada y la espirometría nunca se normaliza totalmente. Dado que ambas enfermedades tienen una elevada prevalencia, se estima que el 20% aproximado de los pacientes con EPOC padecen además asma bronquial.

En pacientes con bronquiectasias, el inicio de la sintomatología puede remontarse a la infancia, el cuadro clínico predominante es de secreción mucosa o mucopurulenta bronquial muy abundante y repetida (a veces acompañada de hemoptisis), la acropaquia es frecuente y puede existir un antecedente infeccioso respiratorio específico. Si bien algunos pacientes con EPOC pueden asociar bronquiectasias, estas no constituyen el elemento fundamental del cuadro clínico.

La bronquiolitis obliterante se presenta a cualquier edad y está relacionada con un factor desencadenante específico (trasplante de órganos, exposición a humos, infecciones víricas, artritis reumatoidea).

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con EPOC depende del grado de limitación del flujo aéreo, el abandono del consumo de tabaco, el número y la gravedad de las exacerbaciones que puedan sufrir y la coexistencia de comorbilidades. Un 60% de los pacientes con EPOC fallecen de la propia enfermedad, y el 40% restante, por la coexistencia de problemas cardiovasculares o cáncer pulmonar. Los pacientes que abandonan el hábito tabáquico en las fases iniciales de la enfermedad consiguen minimizar el empeoramiento del FEV_1, pero si el abandono es más tardío el curso clínico mantiene su evolución y la caída del FEV_1 prosigue, aunque algo más discretamente.

Exacerbaciones

Una exacerbación se define por el empeoramiento de la sintomatología más allá de la variabilidad diaria normal de cada paciente, que comporta un cambio en la medicación habitual de mantenimiento. Estos episodios son especialmente graves porque reducen el FEV_1, empeoran la percepción del estado de salud, elevan los costes sanitarios y aumentan la mortalidad, hasta un 10% tras una primera hospitalización y hasta un 50% 3 años después.

Las exacerbaciones pueden ser precipitadas por diversas causas; en el 60% de los casos destacan las infecciones bronquiales, bacterianas o víricas. Aunque el 50% de los pacientes con EPOC agudizados presenta una elevada concentración de bacterias en sus vías aéreas inferiores, un porcentaje importante de estos pacientes tiene sus vías aéreas permanentemente colonizadas cuando están clínicamente estables. Se ha observado que esta carga bacteriana bronquial aumenta durante las agudizaciones y se acompaña del desarrollo de nuevas cepas de bacterias. La contaminación atmosférica también puede desencadenar las exacerbaciones pero, en un tercio de los casos, no existe ninguna causa aparente.

SECCIÓN V

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Los síntomas más característicos de las agudizaciones son la aparición o el aumento de la disnea habitual, que puede llegar a ser de mínimos esfuerzos o de reposo, con frecuencia en compañía de un cambio en las características y el volumen de la expectoración y de la tos. En la exploración física durante un episodio de agudización destaca la presencia de cianosis central, taquipnea y empleo de la musculatura respiratoria accesoria, con signos de broncoespasmo y atrapamiento aéreo. Debe prestarse especial atención a la posible existencia de insuficiencia respiratoria (v. Insuficiencia respiratoria, en cap. 73). Las exacerbaciones deben ser diagnosticadas lo antes posible, con el objeto de instaurar las medidas terapéuticas adecuadas y decidir si procede el ingreso hospitalario. Hay una población de pacientes con EPOC que presenta agudizaciones frecuentes (≥ 2 por año) que conforman un fenotipo especial.

TRATAMIENTO

La EPOC es una enfermedad heterogénea en la que los síntomas, la percepción del estado de salud y las exacerbaciones tienen una relación débil con la gravedad de la alteración espirométrica, si bien tienden a ser más frecuentes y graves cuando la limitación del flujo aéreo es más acusada. En consecuencia, el tratamiento de los pacientes con EPOC debe ser más global y cubrir todas sus facetas clínicas y funcionales. De esta forma, una vez confirmado el diagnóstico de EPOC mediante espirometría forzada, la reciente propuesta de la *Iniciativa Global para la EPOC* (GOLD) (tabla 74-6) establece que los objetivos terapéuticos en la EPOC deben individualizarse en función de: 1) los síntomas del paciente, por lo cual el tratamiento considerará como objetivos minimizar los síntomas propiamente dichos, mejorar la tolerancia al esfuerzo y optimizar su percepción del estado de salud, y 2) el riesgo de eventos futuros, por lo que el tratamiento debe contemplar otros tres objetivos concretos: prevenir la progresión de la enfermedad, prevenir y tratar las exacerbaciones y reducir la mortalidad. Sin embargo, debe indicarse que este planteamiento global del tratamiento de la EPOC es muy reciente. La evidencia científica disponible sobre la que se basa es todavía modesta y, en su mayoría, corresponde a la generada en las últimas décadas por los ensayos clínicos que han investigado los efectos sobre la función pulmonar, especialmente en pacientes con un FEV_1 posbroncodilatador inferior al 70% del valor de referencia. Tampoco existe una definición concreta que distinga pacientes de bajo o alto riesgo aunque, en general, el paciente con exacerbaciones frecuentes (≥ 2 por año) y un FEV_1 posbroncodilatador inferior al 50% suele considerarse de alto riesgo. Por ello, es necesario desarrollar ensayos clínicos que atiendan a estas dos nuevas dimensiones (síntomas y riesgos de eventos futuros) en el tratamiento de la EPOC. Mientras tanto, al no estar basada estrictamente en la evidencia científica, esta propuesta debe aplicarse con cierta flexibilidad. Su aplicación, junto a una evaluación y tratamiento pormenorizados de las comorbilidades puede ayudar a mejorar el planteamiento terapéutico previo y abordar de una manera más completa la complejidad de la enfermedad, para facilitar un tratamiento más individualizado.

La yatrogenia medicamentosa debe reducirse al máximo, un desafío particularmente difícil dada la elevada frecuencia de comorbilidades, que también deben ser evaluadas y tratadas. Es esencial que el paciente conozca los aspectos sustanciales de su enfermedad, los riesgos de su progresión y su propio papel como enfermo, así como el de los profesionales sanitarios que lo rodean.

Medidas generales y preventivas

El abandono del consumo de tabaco es la medida terapéutica que más contribuye a detener la progresión de la enfermedad y a aumentar la expectativa de vida. Esta iniciativa también mejora, e incluso puede eliminar, los síntomas de tos y expectoración en pocos meses. Es preciso explicar con claridad (y con insistencia repetida) a los fumadores con EPOC los efectos nocivos del tabaco sobre su organismo y enfermedad y proporcionar ayuda para su abandono. El elemento más importante para dejar de fumar es la voluntad del propio paciente, que puede ser reforzada con medidas de apoyo psicológico y del entorno familiar más próximo y con tratamiento sustitutivo con nicotina (goma de mascar, parche cutáneo, inhalador nasal), el antidepresivo bupropión o el antagonista nicotínico vareniclina. Igualmente, toda exposición a humos de combustión de biomasa será evitada. Debe recomendarse la vacunación antigripal anual, tanto de tipo estacional como epidémico, ya que la infección gripal entraña mayor riesgo de mortalidad en la EPOC. La vacuna antineumocócica está indicada en pacientes mayores de 65 años, o en pacientes más jóvenes si el FEV_1 es inferior al 40% del valor de referencia.

Tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable

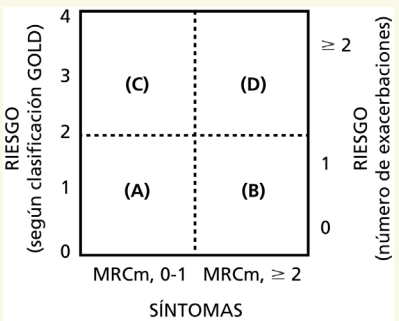
Tratamiento farmacológico

Los objetivos del tratamiento farmacológico en la EPOC son: 1) prevenir y reducir los síntomas de la enfermedad (disnea fundamentalmente); 2) mejorar el estado de salud y la tolerancia al ejercicio del paciente, y 3) reducir la frecuencia y severidad de las exacerbaciones. Hasta la fecha, ninguno de los fármacos disponibles para el tratamiento de la EPOC ha demostrado capacidad para evitar la pérdida acelerada de FEV_1 que caracteriza a la enfermedad, aunque existen análisis indirectos que sugieren un cierto efecto.

Existen tres clases de broncodilatadores disponibles para el tratamiento de la EPOC: simpaticomiméticos (agonistas β_2), anticolinérgicos (o antimuscarínicos) (tabla 74-7) y metilxantinas (teofilina o aminofilina). El efecto broncodilatador de los agonistas β_2 se produce por

Tabla 74-6 Categorías de pacientes con EPOC en función de la disnea, de acuerdo con la escala modificada del *Medical Research Council* [MRCm] (abscisas), y los riesgos de gravedad espirométrica —según la clasificación GOLD— (ordenadas, a la izquierda) o de número de exacerbaciones (ordenadas, a la derecha) (tomado de la Iniciativa GOLD) (al valorar el riesgo, optar siempre por el más alto, ya sea del grado espirométrico o del número de exacerbaciones)

GRUPOS DE PACIENTE	CARACTERÍSTICAS	CLASIFICACIÓN ESPIROMÉTRICA (GOLD)	N.° DE EXACERBACIONES POR AÑO	DISNEA (MRCm)
A	Bajo riesgo Poco sintomático	GOLD 1-2	≤ 1	0-1
B	Bajo riesgo Más sintomático	GOLD 1-2	≤ 1	≥ 2
C	Alto riesgo Poco sintomático	GOLD 3-4	≥ 2	0-1
D	Alto riesgo Más sintomático	GOLD 3-4	≥ 2	≥ 2



Tomado de la Iniciativa GOLD.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 74-7 Fórmulas y dosis de los fármacos inhalados más frecuentemente recomendados en la EPOC en fase estable

FÁRMACO	CANTIDAD INHALADA (μg)	SOLUCIÓN PARA NEBULIZADOR (mg/mL)
AGONISTAS β_2		
De acción corta		
Salbutamol	100 (aerosol)	5
Terbutalina	500 (polvo seco)	
De acción prolongada		
Formoterol	4,5 y 9 (aerosol y polvo seco)	
Indacaterol*	150 o 300 (polvo seco)	
Salmeterol	25-50 (aerosol y polvo seco)	
ANTICOLINÉRGICOS		
De acción corta		
Ipratropio	20 o 40 (aerosol)	0,25-0,50
De acción prolongada		
Aclidinio	322 (polvo seco)	
Glucopirronio*	44 (polvo seco)	0,25-0,50
Tiotropio*	18 (polvo seco) 5 (vaporización)	
Umeclidinio*	62,5 (polvo seco)	
COMBINACIÓN FIJA AGONISTA β_2 + ANTICOLINÉRGICO		
Indacaterol/ glucopirronio*	85/43 (polvo seco)	
Vilanterol/ umeclidinio*	25/62,5 (polvo seco)	
GLUCOCORTICOIDES INHALADOS		
Beclometasona	50-400 (aerosol y polvo seco)	0,20-0,40
Budesonida	100, 200 o 400 (polvo seco)	0,20, 0,25 o 0,50
Fluticasona	50-500 (aerosol y polvo seco)	
COMBINACIÓN FIJA AGONISTA β_2 + GLUCOCORTICOIDE		
Formoterol/ beclometasona	9/100 (aerosol o polvo seco)	
Formoterol/ budesonida	4,5/160 o 9/120 (polvo seco)	0,25-050
Salmeterol/ fluticasona	25/50, 125 o 250 (aerosol) 50/100, 250 o 500 (polvo seco)	
Vilanterol/ furoato de fluticasona*	25/100 (polvo seco)	

Los broncodilatadores de acción prolongada y las combinaciones fijas señalados con un asterisco (*) tienen una duración de 24 h; el resto son de 12 h. Los broncodilatadores de acción corta son a demanda. Los glucocorticoides inhalados pueden administrarse cada 12 o 24 h, según las características clínicas de cada paciente.
Tomado, en parte, de la actualización de 2015 de la Iniciativa GOLD.

estimulación directa del sistema adrenérgico, con efectos secundarios cardiovasculares y musculares. Su empleo se recomienda exclusivamente por vía inhalatoria en aerosol, con o sin cámara espaciadora según las dificultades del uso individual, más frecuentes en los pacientes de edad más avanzada, o en polvo seco. Existen agonistas β_2 de acción corta y de acción prolongada. El efecto de los primeros (salbutamol, 100 μg/dosis en aerosol, o terbutalina, 500 μg/dosis en polvo; 1 o 2 inhalaciones) es casi inmediato, dura unas 4-6 h y está indicado en los pacientes con EPOC estable como medida de rescate ante síntomas ocasionales, o bien de mantenimiento, como primera o segunda opción terapéutica (paciente A) o como una alternativa más, al margen de la gravedad de los síntomas y riesgos (pacientes B, C y D) (tabla 74-8). Los agonistas β_2 de acción prolongada pueden tener una duración de 12 h (salmeterol o formoterol) o de 24 h (indacaterol o vilanterol), algunos de actuación instantánea, muy parecida a los de acción corta (p. ej., formoterol e indacaterol), que permiten establecer su administración una o dos veces al día. Estos broncodilatadores se recomiendan como tratamiento de mantenimiento en EPOC, como primera o segunda opción terapéutica, con independencia de los síntomas y los riesgos (v. tabla 74-8).

El mecanismo de acción de los fármacos anticolinérgicos consiste en el bloqueo de los receptores colinérgicos M_1 y M_3 mediante la inhibición del tono vagal de las vías aéreas. Al igual que los agonistas β_2, los fármacos anticolinérgicos también pueden ser: a) de acción rápida (ipratropio, cada 6-8 h), aunque de inicio más lento (a los 15-20 min) y más duradero (6-8 h) que los agonistas β_2 de acción rápida, y b) de acción prolongada (glucopirronio, tiotropio o umeclidinio, de 24 h de duración, o aclidinio de 12 h de duración) (v. tabla 74-7). El ipratropio, ya sea de rescate o de mantenimiento, tiene las mismas indicaciones que los agonistas β_2 de acción corta (v. tabla 74-8). Al igual que ocurre con cualquiera de los agonistas β_2 de acción prolongada, los efectos terapéuticos de los anticolinérgicos de acción prolongada, como medida de mantenimiento, son excelentes como primera o segunda opción terapéutica, al margen de la gravedad de los síntomas y de los riesgos de la EPOC (pacientes A-D) (v. tabla 74-8).

El tratamiento regular con broncodilatadores de acción prolongada es más efectivo y conveniente que el tratamiento con broncodilatadores de acción corta para la EPOC moderada-grave con síntomas. Además de aumentar el FEV_1 alrededor de 100-150 mL, los broncodilatadores de acción prolongada disminuyen el grado de atrapamiento aéreo e hiperinsuflación pulmonar acompañante, mejoran la tolerancia al esfuerzo, optimizan la percepción del estado de salud y reducen el número de exacerbaciones, aun cuando no produzcan un cambio significativo del FEV_1 a largo plazo.

La combinación de uno de los tres agonistas β_2 y los anticolinérgicos puede aumentar su acción terapéutica con efectos adversos secundarios similares o, incluso, inferiores. Así, la combinación de salbutamol 100 μg e ipratropio 20 μg, por dosis, en aerosol, es más eficaz (en España ha sido retirado del mercado, pero está disponible en muchos países de la Comunidad Europea) que el uso de ambos preparados por separado y constituye una excelente pauta de mantenimiento de los pacientes, como primera o segunda opción terapéutica (paciente A) u otra alternativa (pacientes B-D) (v. tabla 74-8). Otro tanto ocurre cuando uno de los broncodilatadores agonistas β_2 y el anticolinérgico, ambos de acción prolongada, se combinan de forma fija (indacaterol-glucopirronio o vilanterol-umeclidinio, de 24 h de duración) o no en el tratamiento del paciente con EPOC.

La metilxantina más utilizada, la teofilina (teofilina anhidra, 300 mg, p.o.), es un broncodilatador oral de menor eficacia terapéutica que puede complementar a los agentes inhalados si son insuficientes y ejercer otros efectos terapéuticos (acción antiinflamatoria en dosis subclínicas) (pacientes A-D) (v. tabla 74-8). Sin embargo, produce serios efectos secundarios (gastrointestinales, cardiovasculares y neurológicos), por lo que su empleo es de segunda línea. Se recomienda su administración cada 12-24 h con dosis ajustadas a 200-400 mg/12 h.

A diferencia del asma bronquial, los glucocorticoides inhalados no están recomendados como tratamiento de mantenimiento de forma aislada (monoterapia) en la EPOC, aunque se indican en determinadas circunstancias en combinación con broncodilatadores. Los glucocorticoides sistémicos tampoco están indicados como tratamiento de mantenimiento debido a su limitada eficacia terapéutica y a sus serios efectos secundarios.

La combinación de agonista-β_2 de acción prolongada-glucocorticoide inhalado se aconseja en pacientes con riesgo elevado, cualquiera que sea la gravedad de la sintomatología (v. tablas 74-7 y 74-8). Las combinaciones fijas disponibles son salmeterol-fluticasona, formoterol-budesonida o formoterol-beclometasona, cada 12 h, o vilanterol-furoato

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 74-8 Estrategia terapéutica basada en la presencia de síntomas y riesgos[a]

CATEGORÍAS DE PACIENTE	PRIMERA OPCIÓN TERAPÉUTICA	SEGUNDA OPCIÓN TERAPÉUTICA	OPCIONES ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS[b]
A	SABA, *p.r.n. o* SAMA, *p.r.n.*	LABA *o* LAMA *o* SABA *y* SAMA	Teofilina
B	LABA *o* LAMA	LABA *y* LAMA	SABA *y/o* SAMA Teofilina
C	ICS + LABA *o* LAMA	LABA *y* LAMA *o* LABA *e* In-PDE4 *o* LAMA *e* In-PDE4	SABA *y/o* SAMA Teofilina
D	ICS + LABA *y/o* LAMA	ICS + LABA *y* LAMA *o* ICS + LABA *e* In-PDE4 *o* LABA *y* LAMA *o* LAMA *e* In-PDE4	Carbocisteína SABA *y/o* SAMA Teofilina

[a]Todas las recomendaciones terapéuticas están en orden alfabético y, por tanto, sin ningún orden de preferencia.
[b]Los preparados de esta columna pueden ser recomendados de forma aislada o en combinación con cualquiera de las otras dos opciones.
+: combinación de preparados (ICS y LABA), fija o no; ICS *(inhaled corticosteroid):* glucocorticoide inhalado; In-PDE4: inhibidor de fosfodiesterasa IV; LABA *(long-acting beta-agonist):* agonista β_2 de acción prolongada; LAMA *(long-acting anti-muscarinic):* anticolinérgico de acción prolongada; *p.r.n.*: de rescate o a demanda; SABA *(short-acting beta-agonist):* agonista-β_2 de acción corta; SAMA *(short-acting anti-muscarinic):* anticolinérgico de acción corta.
Tomado de la actualización de 2015 de la Iniciativa GOLD.

de fluticasona, cada 24 h (v. tabla 74-7). El empleo de glucocorticoides inhalados aumenta el riesgo de neumonía sin empeorar la mortalidad. Cualquiera de estas combinaciones puede asociarse con el broncodilatador anticolinérgico de acción prolongada. La opción de esta terapéutica triple (que incluye la combinación de agonista-β_2 de acción prolongada-glucocorticoide inhalado y el broncodilatador anticolinérgico de acción prolongada) mejora el FEV_1 y la percepción del estado de salud y reduce la frecuencia de exacerbaciones. Se recomienda como primera o segunda opción terapéutica (pacientes C y D) en los casos más sintomáticos y de alto riesgo (paciente D) (v. tabla 74-8).

El roflumilast (500 mg/24 h p.o.) (v. tabla 74-8) es un inhibidor de la fosfodiesterasa IV (PDE4). Su adición al tratamiento broncodilatador (con o sin glucocorticoide inhalado) mejora la función pulmonar y reduce la frecuencia de exacerbaciones en pacientes con EPOC grave que presenten criterios de bronquitis crónica. En el 10%-20% de los casos tiene efectos secundarios gastrointestinales (náuseas, diarreas) que hacen perder peso (4-6 kg), pérdida que parece autolimitarse en el tiempo y que suele ser reversible al interrumpir su administración.

Se puede administrar α_1-antitripsina purificada i.v. a pacientes con enfisema secundario y déficit homocigoto de la proteína (fenotipo PI_{ZZ}). No obstante, su coste es elevado, es un tratamiento complejo de administrar y su eficacia nunca ha sido plenamente demostrada en ensayos clínicos controlados. Se recomienda su utilización en fases iniciales de la enfermedad. No existen evidencias científicas suficientes para considerar el tratamiento regular o intermitente de la EPOC con mucolíticos o expectorantes, antibióticos, inmunomoduladores, estimulantes respiratorios, vasodilatadores o algunos preparados antiasmáticos secundarios (cromonas, antagonistas de leucotrienos). Mención aparte merece la carbocisteína, un fluidificante del esputo con efectos antioxidantes sistémicos que, en dosis de 1500 mg/día p.o., reduce la frecuencia de las exacerbaciones en pacientes con EPOC estable en ausencia de tratamiento con glucocorticoides inhalados.

Tratamiento no farmacológico

Programas de rehabilitación respiratoria

Debido a la disnea de esfuerzo característica de la EPOC, muchos pacientes adoptan un estilo de vida sedentario (p. ej., tomar el ascensor en vez de subir las escaleras a pie). A la larga, ello supone una menor adaptación del sistema cardiovascular al esfuerzo y la atrofia muscular, con lo que se establece un círculo vicioso que empeora la capacidad para realizar actividades físicas. Todo ello se agrava por problemas psicosociales, como ansiedad, depresión y aislamiento del entorno, frecuentes en las fases más avanzadas de la enfermedad. Los programas de rehabilitación están dirigidos a romper este círculo vicioso. Por tanto, debe aconsejarse que todos los pacientes en condiciones estables, incluso en los casos de EPOC moderada, practiquen actividades físicas simples de la vida diaria como andar, pasear y subir escaleras, o pedalear en una bicicleta estática o nadar. Los programas de rehabilitación controlados por fisioterapeuta deben tener una duración mínima de 8 semanas consecutivas e incluir entrenamiento muscular de las extremidades. Estos programas mejoran los síntomas, la capacidad de ejercicio, la percepción del estado de salud y la calidad de vida. Están indicados en pacientes con síntomas no controlados pese al tratamiento farmacológico óptimo. La rehabilitación dirigida específicamente a los músculos inspiratorios no es más útil que el ejercicio físico general. Entre las medidas de rehabilitación también debe incluirse una nutrición adecuada y educación sobre la enfermedad, tanto al paciente como a sus familiares, así como apoyo psicológico en los casos de depresión o ansiedad.

Oxigenoterapia

La administración domiciliaria continuada (al menos 12 h/día) de oxigenoterapia está indicada cuando existe insuficiencia respiratoria crónica. En estos pacientes aumenta su supervivencia (v. Insuficiencia respiratoria, en cap. 73).

Soporte ventilatorio

La ventilación no invasiva en pacientes con EPOC estable e insuficiencia respiratoria crónica no está recomendada (v. Insuficiencia respiratoria, en cap. 73).

Tratamiento quirúrgico

Existen dos alternativas quirúrgicas indicadas en el tratamiento de la EPOC: cirugía de reducción de volumen y trasplante pulmonar. La primera supone la resección de las áreas pulmonares con mayor grado de destrucción parenquimatosa (enfisema). Está indicada en pacientes con enfisema grave de distribución heterogénea y predominio en lóbulos superiores y con escasa tolerancia al esfuerzo después de un programa de rehabilitación. En estos pacientes, la intervención quirúrgica de reducción de volumen mejora la supervivencia, la calidad de vida y la capacidad de ejercicio. La colocación de válvulas endobronquiales mediante broncoscopio como alternativa a la reducción quirúrgica de volumen está en estudio. El trasplante uni- o bipulmonar está indicado en pacientes con EPOC muy grave y edad inferior a 65 años. Su supervivencia media oscila en torno a 7 años, y proporciona mejoría clínico-funcional significativa.

Tratamiento de las exacerbaciones

Debe dirigirse a: 1) aliviar el impacto de las manifestaciones clínicas y funcionales, y 2) prevenir la aparición de nuevas exacerbaciones. Las exacerbaciones leves-moderadas pueden ser tratadas ambulatoriamente, aunque es recomendable efectuar un control evolutivo a las 48-72 h. El tratamiento ambulatorio consistirá en:

- *Broncodilatadores de acción corta.* Con recomendación de los agonistas β_2, en dosis elevadas (salbutamol 400 µg, en aerosol, o terbutalina 1000 µg, en polvo seco) administrados cada 4-6 h, con posible aumento de la frecuencia y la dosis si se considera necesario. Según la evolución y el tratamiento previo se asociará bromuro de ipratropio 80 µg en aerosol con las mismas pautas que en agonistas β_2. La aminofilina se considerará un preparado de segunda línea.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

- *Glucocorticoides sistémicos.* En los episodios moderados se añadirán glucocorticoides; se recomienda prednisona en dosis de 40 mg/día durante 5 días, preferentemente p.o. Los glucocorticoides acortan el tiempo de duración de las exacerbaciones, mejoran el FEV_1 y la hipoxemia arterial y reducen el riesgo de recaídas y de nuevos episodios. Se desconoce su efecto en las exacerbaciones leves.
- *Antibióticos.* Uno de los desencadenantes más frecuentes de las exacerbaciones es la infección bacteriana o vírica. Se considera que el tratamiento antibiótico está indicado cuando se presentan al menos dos de los tres síntomas cardinales de una exacerbación (aumento de la disnea y del volumen y purulencia del esputo) y siempre y cuando la purulencia sea uno de ellos. En un análisis sistemático de ensayos controlados con placebo se demostró que los antibióticos reducen la mortalidad a corto plazo en un 77%, los fallos terapéuticos en un 53% y la purulencia del esputo en un 44%. En las exacerbaciones leves-moderadas se recomienda amoxicilina-ácido clavulánico p.o. (500-125 mg/8 h o 875-125 mg/12 h) durante 7-10 días.

Los pacientes que evolucionan desfavorablemente con tratamiento ambulatorio o que presentan alguno o varios de los criterios de gravedad (uso de la musculatura respiratoria accesoria, movimientos paradójicos de la caja torácica, cianosis central, edema periférico, inestabilidad hemodinámica y/o estado mental deteriorado) deben ser tratados hospitalariamente, con un planteamiento farmacológico similar al indicado para el régimen ambulatorio, aunque en condiciones más estrictas de control clínico. El tratamiento incluirá los mismos broncodilatadores de acción corta en aerosol o polvo seco con dosis más elevadas o, si es necesario, mediante nebulización (salbutamol, 5 mg/mL, con o sin bromuro de ipratropio, 500 μg) cada 6 h, con adición de teofilina o aminofilina parenteral en caso de que la respuesta a los broncodilatadores de acción rápida no haya sido suficientemente favorable. Los glucocorticoides sistémicos están también indicados, con las mismas dosis y pautas que en las exacerbaciones moderadas. La administración de antibióticos se considerará en aquellas agudizaciones que cumplan los criterios señalados en el tratamiento ambulatorio. Los gérmenes asociados con mayor frecuencia en las exacerbaciones son *S. pneumoniae, H. influenzae* y *M. catarrhalis.* La selección del antibiótico debe basarse en las resistencias bacterianas conocidas localmente. El tratamiento empírico inicial recomendado es una aminopenicilina, con o sin ácido clavulánico, un macrólido o una tetraciclina. En pacientes con exacerbaciones frecuentes o limitación del flujo aéreo grave o muy grave, o bien exacerbaciones que requieran ventilación mecánica, es recomendable practicar cultivos de esputo o de secreciones bronquiales, ya que las bacterias gramnegativas (p. ej., *Pseudomonas* spp.) o los microorganismos patógenos resistentes pueden ser importantes y ser insensibles a los antibióticos antes indicados.
Como medidas complementarias, se prestará especial atención a la hidratación y a los aspectos nutricionales en general, al empleo de diuréticos y anticoagulantes y al tratamiento de las comorbilidades. Las medidas de abstención tabáquica deben ser especialmente reforzadas durante las exacerbaciones.

Oxigenoterapia y soporte ventilatorio

La oxigenoterapia se aplica para la corrección de la hipoxemia arterial (oxigenoterapia controlada) y el soporte ventilatorio (ventilación mecánica invasiva o no invasiva), en caso necesario (v. Insuficiencia respiratoria, en cap. 73). La rehabilitación respiratoria no está contemplada durante las agudizaciones. Cuando una exacerbación no responde al tratamiento establecido debe ser reevaluada lo antes posible y resulta obligado descartar otras afecciones, que pueden simularla o agravarla. Entre estas últimas destacan la neumonía, la tromboembolia pulmonar, la insuficiencia cardíaca congestiva y las arritmias cardíacas. Las exacerbaciones pueden ser prevenidas. Está demostrado que la abstención tabáquica, la vacunación antigripal y antineumocócica, la medicación inhalatoria de mantenimiento con broncodilatadores de acción prolongada, con o sin glucocorticoides inhalados, y los inhibidores de PDE4 reducen el número de exacerbaciones y de hospitalizaciones. La rehabilitación respiratoria iniciada poco después de una hospitalización por exacerbación es recomendable al mejorar significativamente la capacidad de ejercicio y la calidad de vida a los 3 meses. Los problemas sociales y de invalidez permanente deben ser abordados adecuadamente.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. Respir Res 2010;11:122.

Decramer M, Agusti A, Bourbeau J. et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2015. Disponible en: www.goldcopd.org (Acceso el 30 de junio de 2015.)

Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:3-10.

Rodríguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. Chest 2000;117(5 Suppl 2):398-401.

BRONQUIECTASIAS

J. de Gracia Roldán

CONCEPTO

Las bronquiectasias son dilataciones anómalas e irreversibles de uno o más bronquios cartilaginosos (> 2 mm de diámetro), que se acompañan de inflamación crónica de las vías aéreas, destrucción de los componentes muscular y elástico de la pared bronquial, generalmente asociadas a infección bronquial crónica. Las lesiones estructurales de la pared bronquial predisponen a la supuración bronquial crónica y a un grado variable de alteración ventilatoria de predominio obstructivo. Las bronquiectasias no deben confundirse con las dilataciones bronquiales reversibles secundarias a procesos inflamatorios agudos como traqueobronquitis, neumonía o atelectasias que suelen resolverse en períodos de tiempo no superiores a 3-4 meses.

EPIDEMIOLOGÍA

Las bronquiectasias son más frecuentes entre las mujeres y su incidencia aumenta con la edad. La prevalencia real es desconocida; en EE. UU. se ha calculado una prevalencia media de 53 por cada 100 000 habitantes, siendo de 4,2 casos por cada 100 000 habitantes en poblaciones de 18 a 34 años y de 278 casos por cada 100 000 habitantes en mayores de 75 años. Sin embargo, el amplio uso de la TC de alta resolución está aumentado su identificación, asociadas a enfermedades como EPOC, asma y condiciones de inmunodepresión. El coste anual medio por paciente es de 13 244 dólares, aunque sólo el 25% de los pacientes consume el 75% de los recursos.

ETIOPATOGENIA

Las bronquiectasias no deben considerarse una enfermedad en sí misma, sino que son el resultado final de una variedad heterogénea de procesos patológicos, los cuales tienen en común el favorecer la reacción inflamatoria local, la destrucción de los componentes estructurales de la pared bronquial y el retraso en la eliminación de las secreciones bronquiales (cuadro 74-2). Se produce inflamación bronquial por la liberación de sustancias proteolíticas y radicales de oxidación desde las células inflamatorias y algunas bacterias *(P. aeruginosa, H. influenzae),* que tienen la capacidad de dañar la integridad de la mucosa ciliar y las estructuras de soporte de la pared bronquial. La disminución del flujo aéreo y de la tos, debidas al debilitamiento de la pared bronquial, y la alteración en la escalera mucociliar, secundarias a la pérdida de células ciliadas y a la mayor viscosidad del esputo, originan el enlentecimiento en el aclaramiento mucociliar. El retraso en el transporte mucociliar facilita la colonización bacteriana y la infección bronquial, lo que a su vez causa más inflamación. De esta manera, se cierra el «círculo vicioso» que conduce a la formación y progresión de las bronquiectasias. El espectro etiológico se encuentra en evolución; mientras disminuyen las etiologías infecciosas, otras enfermedades como las inmunodeficiencias primarias, la fibrosis quística y la EPOC son cada vez más diagnosticadas en la edad adulta.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 74-2 Enfermedades que predisponen al desarrollo de bronquiectasias

ENFERMEDADES POSTINFECCIOSAS
Tuberculosis
Micobacteriosis no tuberculosa
Neumonía necrosante *(K. pneumoniae, S. aureus, P. aeruginosa, B. pertussis)*
Tos ferina
Síndrome de Swyer-James (McLeod)
Infecciones víricas: adenovirus, sarampión

OBSTRUCCIÓN BRONQUIAL
Endobronquial (inhalación de cuerpo extraño, tumores, síndrome del lóbulo medio)
Compresión extrínseca (adenopatías, aneurismas, tumor)

OBSTRUCCIÓN AL FLUJO AÉREO
EPOC
Asma
Déficit de α_1-antitripsina

ALTERACIONES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA
Inmunodeficiencias primarias (inmunodeficiencia común variable, déficit de IgG_2, déficit de producción de anticuerpos específicos, síndrome de hiper-IgM, síndrome de Good)

ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN FAGOCITARIA
Inmunodeficiencias secundarias (HIV, leucemia linfática crónica, tratamiento inmunosupresor)

ALTERACIONES PRIMARIAS DE LA ESCALERA MUCOCILIAR
Fibrosis quística
Síndrome de Young (azoospermia obstructiva)
Discinesia ciliar primaria (síndrome de Kartagener)

NEUMONITIS INFLAMATORIAS
Aspiración de contenido gástrico
Inhalación de tóxicos

ENFERMEDADES CONGÉNITAS
Secuestro pulmonar intralobular
Traqueomegalia congénita (síndrome de Mounier-Kuhn)
Síndrome de Williams-Campbell (déficit de cartílago bronquial)
Síndrome de Ehlers-Danlos
Síndrome de Marfan

RESPUESTA HIPERINMUNITARIA
Aspergilosis broncopulmonar alérgica
Trasplante pulmonar

OTRAS ENFERMEDADES
Enfermedades autoinmunitarias (artritis reumatoide, lupus eritematoso, síndrome de Sjögren, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn)
Síndrome de las uñas amarillas
Enfermedades idiopáticas

Causas postinfecciosas

Las postinfecciosas se mantienen como causas más frecuentes de bronquiectasias. Cualquier neumonía grave puede dañar la pared bronquial y favorecer la aparición de bronquiectasias, en especial las producidas por microorganismos necrosantes como *S. aureus, Klebsiella* y anaerobios, o cuando el tratamiento antibiótico se inicia con retraso o no se prescribe. Entre los microorganismos que con mayor frecuencia se asocian a la aparición de bronquiectasias deben destacarse *P. aeruginosa, M. tuberculosis,* micobacterias no tuberculosas como *M. Avium complex, B. pertussis,* adenovirus y virus de la gripe. El HIV se acompaña de alteraciones en la inmunidad humoral que pueden facilitar las infecciones pulmonares de repetición y favorecer la aparición de bronquiectasias; también puede estar implicado el desarrollo de neumonía intersticial linfocítica. El diagnóstico de bronquiectasias de causa infecciosa puede ser difícil por la pérdida de documentación original y la vaguedad en la historia clínica de los pacientes; sin embargo, la coexistencia de sinusitis y otitis crónica debe sugerir la presencia de una enfermedad sistémica que afecte a los mecanismos de defensa del huésped como las inmunodeficiencias primarias. También se han asociado bronquiectasias al *síndrome de Swyer-James* o *síndrome de McLeod,* que se caracteriza por hiperclaridad unipulmonar, hipovascularidad y atrapamiento aéreo debido a una bronquiolitis obliterante secundaria a un proceso infeccioso durante los primeros 8 años de vida.

Obstrucción bronquial

Tumores endobronquiales, aspiración de un cuerpo extraño o compresión bronquial extrínseca por adenopatías, pueden dar lugar a bronquiectasias localizadas secundarias a la retención de moco y a la infección bronquial distal a la obstrucción. El síndrome del lóbulo medio está relacionado con las características anatómicas del lóbulo medio (estrechamiento de la luz bronquial) o con una ventilación colateral inefectiva. En la EPOC, hasta en el 50% de los pacientes con afección moderada-grave se han detectado bronquiectasias por TC, que suelen ser múltiples, cilíndricas, pequeñas y de predominio en las bases pulmonares. La liberación de sustancias tóxicas sobre las vías aéreas capaces de producir lesión sobre el epitelio ciliar y la estructura pulmonar, favorece la alteración de la escalera mucociliar y la aparición de infecciones bronquiales que predisponen a la formación de bronquiectasias.

Alteraciones en la respuesta inmunitaria

Sucede, por ejemplo, en las inmunodeficiencias primarias y, en especial, aquellas por déficit predominante de anticuerpos, se acompañan de ausencia o mal funcionamiento de las inmunoglobulinas, que son el principal mecanismo de defensa pulmonar frente a la infección, lo cual facilita las infecciones respiratorias de repetición y la aparición de bronquiectasias. Enfermedades como la inmunodeficiencia común variable, el déficit de subclases de IgG_2 y el déficit de producción de anticuerpos con niveles séricos de inmunoglobulinas normales, pueden pasar desapercibidos durante la infancia y manifestarse entre la segunda y tercera década de la vida. Estas enfermedades están infradiagnosticadas debido a la creencia de que son de diagnóstico en la edad pediátrica; sin embargo, el proteinograma y la determinación de inmunoglobulinas pueden ser de gran ayuda diagnóstica. La relevancia del diagnóstico de estas enfermedades estriba en que pueden ser tributarias de tratamiento sustitutivo con gammaglobulinas, que ha demostrado ser eficaz en la prevención de las infecciones y en la aparición de enfermedad pulmonar crónica, como las bronquiectasias, o de su progresión cuando ya están establecidas en el momento del diagnóstico. Todo paciente con infecciones respiratorias recurrentes debe ser investigado para descartar inmunodeficiencias primarias y en especial si se acompañan de sinusitis u otitis crónica. De la misma manera, a todo paciente diagnosticado de inmunodeficiencia por déficit predominante de anticuerpos se le debe realizar una TC de alta resolución, ya que se han diagnosticado bronquiectasias hasta en el 70% de los pacientes con una inmunodeficiencia común variable. En las inmunodeficiencias secundarias a mieloma múltiple, leucemia linfática crónica, síndrome nefrótico, linfoma e infección por el HIV son frecuentes las infecciones respiratorias de repetición y el desarrollo de bronquiectasias. En aquellos casos que se acompañan de un déficit de producción de anticuerpos, especialmente de tipo IgG_2, como es frecuente entre los casos de leucemia linfática crónica, los pacientes también pueden ser tributarios de tratamiento sustitutivo con gammaglobulinas. En pacientes con trasplante pulmonar, la depleción de los mecanismos de defensa local, la terapia inmunodepresora y la colonización de vías aéreas superiores en el momento del trasplante suelen ser determinantes para la aparición de bronquiectasias en el pulmón trasplantado.

Alteraciones primarias en la escalera mucociliar

Son propias de discinesia ciliar primaria, el *síndrome de Young* y la fibrosis quística, y causan bronquiectasias por dificultad en el aclaramiento mucociliar. La fibrosis quística es una enfermedad monogénica, autosómica recesiva, con una incidencia en España de 1:6300 niños nacidos a término. El defecto genético consiste en la ausencia o disfunción de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, del inglés *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) que se encuentra en la membrana apical de las células epiteliales secretoras y cuya función es regular el intercambio iónico de cloro y sodio (canal de cloro) entre la célula y la luz. Esta alteración favorece la producción de secreciones desecadas y la obstrucción de las vías secretoras de diferentes órganos para dar lugar a insuficiencia pancreática, íleo meconial, cirrosis biliar primaria, disminución de la fertilidad y afección respiratoria, que es la que marca el pronóstico de la enfermedad al ser responsable del 90% de la mortalidad. La alteración de las secreciones bronquiales predispone a la obstrucción progresiva de las vías aéreas, a la colonización e infección bronquial, especialmente por *S. aureus* y *P. aeruginosa,* y al desarrollo de bronquiectasias. Se han descrito cerca de 2000 mutaciones del gen de la fibrosis quística que pueden condicionar diferencias en la expresión fenotípica de la enfermedad debido a la presencia de una mayor o menor función residual de la proteína CFTR, lo que explica que el 16%-20% de los pacientes con fibrosis quística cursen con suficiencia pancreática y poca afección pulmonar durante la infancia y deban ser diagnosticados en la edad adulta. La discinesia ciliar primaria se caracteriza por alteraciones congénitas en la estructura de los cilios que pueden causar bronquiectasias por alteración de la escalera mucociliar, pero también se afectan estructuras ciliares de otras partes del organismos, con lo que con frecuencia se asocia a sinusitis, otitis e infertilidad (espermatozoides inmóviles), y en algunos casos a dextrocardia y *situs inversus (síndrome de Kartagener).*

Enfermedades congénitas

Se acompañan de alteraciones en los elementos estructurales de la pared bronquial como el *síndrome de Williams-Campbell* (ausencia o déficit de cartílago bronquial), la traqueobroncomegalia congénita o *síndrome de Mounier-Kuhn* (atrofia de los componentes elástico y muscular de la pared bronquial) (fig. 74-8), el *síndrome de Marfan,* el *síndrome de Ehlers-Danlos* o el secuestro pulmonar intralobular, se asocian a bronquiectasias. Todas estas enfermedades originan retención de secreciones bronquiales, lo que facilita la colonización bronquial y las infecciones de repetición.

Otras causas de bronquiectasias

Pueden estar relacionadas con la inhalación de sustancias como la aspiración de contenido gástrico, la inhalación de gases tóxicos o de amoníaco. Una respuesta inmunitaria intensa puede ser origen de bronquiectasias como las que se asocian a la aspergilosis broncopulmonar alérgica. La colitis ulcerosa, la artritis reumatoide y el *síndrome de Sjögren* pueden asociarse a bronquiectasias, aunque se desconoce si existe o no una reacción inmunitaria que desencadene la inflamación de las vías aéreas. Las bronquiectasias también pueden estar presentes en el síndrome de las uñas amarillas y entre el 30% y el 50% de los casos en pacientes con déficit de α_1-antitripsina.

Bronquiectasias idiopáticas

Representan el 30%-50% de los casos. Con frecuencia, existe un predominio de mujeres, historia de bronquitis en la infancia seguida de pocos síntomas durante la adolescencia y aparición de tos y expectoración purulenta entre la segunda y la cuarta décadas de la vida, y ausencia de tabaquismo. En ocasiones, las bronquiectasias se asocian a rinosinusitis crónica, lo que debe hacer pensar en que la etiología o causa predisponente afecta a todo el árbol respiratorio como en la fibrosis quística y los déficits de producción de anticuerpos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las lesiones estructurales de la pared bronquial suelen afectar a los bronquios de calibre mediano y a los componentes de la pared bronquial como el cartílago, el músculo y el tejido elástico. Las bronquiectasias se definen como cilíndricas cuando los bronquios tienen aspecto de tubos dilatados de manera uniforme y terminan bruscamente en el punto en que las vías respiratorias más pequeñas están obstruidas por secreciones; varicosas cuando muestran un patrón de dilatación irregular, y saculares o quísticas si tienen forma redondeada que se hace mayor a medida que progresan periféricamente y acaban en fondos de saco ciegos sin estructuras bronquiales.

Las bronquiectasias, salvo las congénitas, se caracterizan por inflamación crónica de la pared bronquial con infiltración de células inflamatorias y obstrucción distal total o parcial por la presencia de moco. Otras características son la presencia de fibrosis bronquial y peribronquial, ulceración de la pared bronquial, sustitución del epitelio ciliar por epitelio escamoso e hiperplasia de glándulas mucosas. El parénquima pulmonar ventilado por los bronquios afectos presenta una combinación de alteraciones consistentes en fibrosis, enfisema, bronconeumonía y atelectasia. Las arterias bronquiales son tortuosas e hipertróficas, lo que explica su propensión a sangrar con facilidad, y tienden a constituir anastomosis precapilares con arterias pulmonares que pueden llegar a representar entre el 3% y el 12% del flujo pulmonar.

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas más frecuentes son la tos crónica y la expectoración mucosa o mucopurulenta, y con menor frecuencia hemoptisis. En algunos casos, los pacientes están asintomáticos con las denominadas *bronquiectasias secas.* El inicio de los síntomas es variable en función de la etiología que los produce; así, pueden aparecer después de procesos infecciosos pulmonares graves o de manera más silente tras episodios repetidos de bronquitis. La fiebre es infrecuente y, cuando ocurre, debe descartarse una neumonía. La presencia de rinosinusitis suele acompañar a bronquiectasias difusas e indica una enfermedad sistémica de base. A menudo existen manifestaciones de obstrucción al flujo aéreo (disnea y sibilancias) cuya gravedad se correlaciona con la de las bronquiectasias. Los episodios de exacerbación se caracterizan por incremento de la tos y del volumen del esputo, que se hace más purulento o viscoso, asociado o no a disnea, sibilancias, febrícula y, con menor frecuencia, a hemoptisis que puede llegar a ser abundante y requerir embolización de arterias bronquiales o cirugía. La amiloidosis secundaria es una complicación rara.

La exploración física suele mostrar estertores crepitantes de predominio inspiratorio en las zonas afectas y roncus y sibilancias cuando existe obstrucción al flujo aéreo. En fases avanzadas, aparecen acropaquias, lo que indica un trastorno importante de la ventilación/perfusión, insuficiencia respiratoria, *cor pulmonale* y malnutrición. Las bronquiectasias suelen cursar con un grado variable de obstrucción al flujo aéreo (disminución del FEV_1 y del cociente FEV_1/FVC) que, en algunos casos, se acompaña de hiperreactividad bronquial con una prueba de metacolina positiva. Con menor frecuencia, la alteración ventilatoria es mixta o restrictiva y suele ser debida a la presencia de atelectasias. En las fases avanzadas de la enfermedad aparece hipoxemia, hipercapnia y alteraciones de la DLCO.

La TC es la exploración con mayor sensibilidad (96%) y especificidad (93%) en la detección de bronquiectasias, y en la valoración de los cambios evolutivos de las lesiones estructurales. La TC muestra con claridad las lesiones estructurales de la pared bronquial como dilatación bronquial, áreas quísticas, imágenes en anillo de sello y alteraciones peribronquiales y parenquimatosas. Aunque existen lesiones en la radiografía de tórax que pueden hacer sospechar la presencia de bronquiectasias (márgenes bronquiales indefinidos, imágenes en raíl que parten del hilio pulmonar o imágenes quísticas con o sin niveles hidroaéreos en su interior), en más del 50% de los casos suele ser inespecífica.

DIAGNÓSTICO

Las bronquiectasias deben ser sospechadas en pacientes con tos y expectoración persistente o infecciones respiratorias recurrentes o hemoptisis recidivantes o infiltrados pulmonares persistentes o con una radiología de tórax sugestiva. El diagnóstico se confirmará mediante la TC. Una vez establecido, deberá investigarse su etiología, que en ocasiones podrá ser sugerida por la historia clínica y familiar (infecciones en la infancia, inhalación de drogas, tuberculosis, enfermedades hereditarias) o por las propias características de la TC de tórax, como en los casos de malformaciones congénitas como el *síndrome de Kartagener* o el *síndrome de Mounier-Kuhn* (v. fig. 74-8).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

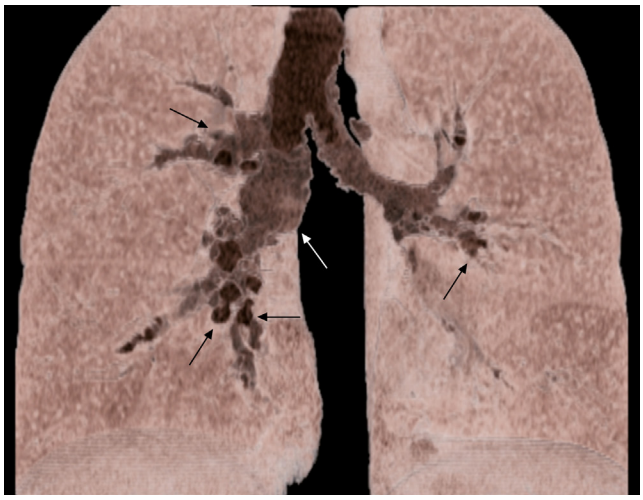


Figura 74-8 Enfermedad de Mounier-Kuhn: traqueobroncomalacia y bronquiectasias bilaterales *(flechas)*.

La distribución de las bronquiectasias en la TC también puede ser de ayuda; así, las bronquiectasias centrales sugieren aspergilosis broncopulmonar alérgica, las de predominio en los lóbulos superiores sugieren fibrosis quística, las de predominio en los lóbulos inferiores son típicas de las bronquiectasias idiopáticas, y las bronquiectasias con nódulos en árbol de gemación *(tree-in-bud),* cavitaciones y consolidación parcheada en los lóbulos superiores o los segmentos superiores de los lóbulos inferiores, o en el lóbulo medio o la língula *(síndrome de Lady Windermere),* sugieren infección por *M. avium complex.* En las bronquiectasias localizadas deberá valorarse realizar una broncoscopia que permita detectar la existencia de cuerpos extraños, tumores endobronquiales, estenosis inflamatorias o estenosis secundarias a compresiones extrínsecas. La broncoscopia también podrá estar indicada en pacientes con hemoptisis, para localizar el punto de sangrado, realizar tratamiento tópico mediante la instilación de suero frío, sustancias vasoactivas o pegamentos biológicos, y con fines diagnósticos, mediante la realización de biopsias bronquiales o recogida de secreciones bronquiales para la investigación bacteriológica.

En pacientes con bronquiectasias difusas deberán realizarse estudios dirigidos a investigar enfermedades como fibrosis quística (prueba del sudor, el estudio genético, potencial nasal diferencial), inmunodeficiencias primarias (determinación sérica de complemento, inmunoglobulinas, subclases de la IgG y respuesta a la producción específica de anticuerpos frente a neumococo y a *H. influenzae*); aspergilosis broncopulmonar alérgica (cultivo de esputo, IgE sérica total e IgG e IgE específicas frente *Aspergillus*); *síndrome de Young* (espermiograma); reflujo gastroesofágico (manometría esofágica y pH-metría gástrica); rinosinusitis purulenta (radiología de senos); déficit de α_1-antitripsina (niveles séricos y fenotipo) y micobacterias (baciloscopia y cultivo de Löwenstein).

PRONÓSTICO

El pronóstico de las bronquiectasias es multifactorial; así, la edad, la extensión de las lesiones, la repercusión en la función respiratoria, la colonización bronquial crónica por *Pseudomonas,* las exacerbaciones agudas graves y el estado nutricional se asocian con progresión de la enfermedad y mortalidad. La presencia de insuficiencia respiratoria crónica, hipertensión pulmonar y *cor pulmonale* son factores que se asocian a un mal pronóstico. La administración de antibióticos y los tratamientos sustitutivos en los casos de inmunodeficiencias pueden retrasar la progresión de la enfermedad y mejorar la supervivencia.

TRATAMIENTO

El objetivo es mejorar la clínica y prevenir la progresión del daño pulmonar. Los pilares del tratamiento se basan en el manejo de la enfermedad de base, y en la prevención y tratamiento de la infección bronquial aguda y crónica, la inflamación y la retención de secreciones.

Antibióticos

La infección bronquial es la causa principal de la aparición y progresión de las bronquiectasias. La reducción de la carga bacteriana y de los mediadores de la inflamación constituye la piedra angular del tratamiento. Los antibióticos deben ser utilizados para tratar la exacerbación aguda y prevenir la infección recurrente mediante la eliminación o, en su defecto, la disminución de la carga bacteriana existente.

En pacientes sin historia de exacerbaciones recurrentes frecuentes, la exacerbación puede ser tratada empíricamente con fluoroquinolonas, previa recogida de esputo para su análisis microbiológico, y se modificará en función de los resultados del cultivo. Si existe colonización o infección bronquial previa, el antibiótico se administrará en función de los microorganismos previamente aislados, en espera del resultado del cultivo de esputo. Siempre debe valorarse el riesgo de infección por *P. aeruginosa* (antibioticoterapia u hospitalización reciente, enfermedad grave, aislamientos previos). El tratamiento antibiótico debe administrarse hasta que el esputo deje de ser purulento, con un mínimo de 10 días, excepto en el caso de aislamiento de *Pseudomonas,* en cuyo caso debe prolongarse 14-21 días. La vía intravenosa se recomienda en casos de agudizaciones graves, infección bronquial crónica por gérmenes resistentes a los antibióticos p.o. y falta de respuesta al antibiótico oral, y en las agudizaciones por *Pseudomonas* en pacientes con fibrosis quística no aislada previamente. En casos de agudizaciones moderadas-graves por *Pseudomonas,* se recomienda la utilización de dos antibióticos por vía intravenosa (aminoglucósido y betalactámico). En pacientes con infección bronquial crónica se debe considerar el tratamiento antibiótico prolongado ante cualquiera de las siguientes situaciones: dos o más agudizaciones al año, recaídas tempranas, ingresos hospitalarios, deterioro de la función pulmonar o infección bronquial crónica por *Pseudomonas*. El objetivo es romper el círculo vicioso de infección-inflamación reduciendo la carga bacteriana y la respuesta inflamatoria, y, con ello, el volumen y la purulencia del esputo, el número y la gravedad de las agudizaciones, y el deterioro de la función pulmonar. La elección del antibiótico dependerá del microorganismo causante de la infección y de su antibiograma. La pauta y el tiempo de administración se elegirán con arreglo al control de la infección, que se verifica con la obtención y el mantenimiento de un esputo lo más mucoso posible y la disminución de las agudizaciones. La vía de administración puede ser oral o inhalada. Esta última se recomienda en caso de ausencia de respuesta clínica con el antibiótico oral o de efectos secundarios con el mismo, en la infección por *Pseudomonas* o en la infección por microorganismos resistentes a los antibióticos disponibles p.o. Los regímenes utilizados con mayor frecuencia son la antibioticoterapia oral de 7 a 14 días al mes y el tratamiento oral con macrólidos 3 días por semana. Los antibióticos disponibles por vía inhalada son tobramicina, 300 mg dos veces al día en ciclos mensuales, colistimetato de sodio, 2 MU dos veces al día, y aztreonam, 75 mg tres veces al día en ciclos mensuales. La duración del tratamiento dependerá de la respuesta al mismo.

Vacunas

Es aconsejable la vacunación antigripal y antineumocócica en todos los casos.

Fisioterapia

Facilita la eliminación de secreciones y el aclaración mucociliar. Es aconsejable realizar 3 o 4 sesiones de 15 a 30 min al día. Las técnicas que pueden utilizarse incluyen fisioterapia convencional, drenaje autógeno, dispositivos de oscilación de la vía aérea y maniobras de espiración forzada.

Broncodilatadores

Indicados en los casos en que se observe obstrucción al flujo aéreo. Las dosis son las mismas que las utilizadas en el asma bronquial.

Mucolíticos

La expectoración puede facilitarse mediante la hidratación del paciente o con suero salino hipertónico nebulizado Mucolíticos como la DNasa sólo están indicados en la fibrosis quística.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Antiinflamatorios

Los macrólidos tienen una acción moduladora de la respuesta inflamatoria y capacidad de interferir en la formación de biopelículas. Se recomienda la azitromicina p.o. 3 días a la semana en pacientes con al menos una exacerbación en el último año. Los glucocorticoides inhalados están indicados en pacientes con clínica de hiperreactividad bronquial.

Tratamiento quirúrgico

Indicado en casos de extracción de tumor o cuerpo extraño, y en bronquiectasias localizadas que no responden al tratamiento médico, responsables de hemoptisis graves y que albergan microorganismos resistentes (*M. avium* o *M. tuberculosis* multirresistente). El trasplante pulmonar se debe valorar en casos con $FEV_1 < 30\%$, pérdida rápida de la función pulmonar, hipercapnia, hipertensión pulmonar, agudizaciones o complicaciones graves frecuentes.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Chalmers JD, Aliberti SA, Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. Eur Respir J 2015;45:1446-62.

Floto RA, Haworth CS. Bronchiectasis. Eur Respir Mon 2011;52:vii.

Metersky ML, O'Donnell AE. Bronchiectasis. Clin Chest Med 2012;33:xi-xii.

Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. Thorax 2010;65(Suppl 1):1-58.

Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón E, Máiz L, et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. Arch Bronconeumol 2008;44:629-40.

BRONQUIOLITIS

J. de Gracia Roldán

CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

La bronquiolitis es un proceso inflamatorio que afecta a las vías aéreas de menor tamaño (diámetro < 2 mm) sin cartílago y que incluyen los bronquíolos membranosos, los bronquíolos respiratorios y los conductos alveolares. Las enfermedades que afectan a los bronquíolos son de dos tipos: a) afección de los bronquios de forma aislada que causa inflamación y daño epitelial (p. ej., bronquiolitis viral), y b) lesión asociada a otra enfermedad de las vías respiratorias, donde la bronquiolitis es una lesión más de otras enfermedades (EPOC, neumonitis por hipersensibilidad, histiocitosis de células de Langerhans, bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial).

ETIOLOGÍA

Las bronquiolitis se han clasificado de maneras diferentes según la etiología, la clínica, la histología la radiología, como una combinación de las anteriores e incluso según la historia natural o la respuesta al tratamiento. El problema es que a veces se utilizan términos similares para distintas categorías, lo cual produce confusión. Las causas de bronquiolitis son múltiples. En niños, las más frecuentes son las infecciosas; en adultos, la mayoría de las veces son de origen infeccioso u ocasionadas por el tabaco aunque otras causas son las enfermedades del tejido conectivo, la enfermedad inflamatoria intestinal, la inhalación de productos tóxicos y las ocasionadas por fármacos. Entre las bronquiolitis de comienzo agudo se encuentran las infecciones (virales o no), las debidas a inhalación de tóxicos y agentes volátiles, las reacciones a fármacos y las ocasionadas por ingesta de alimentos (como las ocasionadas por aceite de colza). Las bronquiolitis idiopáticas suelen tener un comienzo más insidioso y pueden aparecen en el contexto de otra enfermedad previamente conocida (trasplante de un órgano, colitis ulcerosa, enfermedades del tejido conectivo) o bien sin una alteración previamente conocida, como la bronquiolitis constrictiva criptógena y la panbronquiolitis (cuadro 74-3).

Cuadro 74-3 Etiología de la bronquiolitis

BRONQUIOLITIS POR INHALACIÓN
- Humos tóxicos
- Humo de tabaco
- Polvos minerales (asbesto, sílice, óxido de hierro, talco, mica, óxido de nitrógeno, amonio, óxido de aluminio, carbón)
- Polvos orgánicos
- Gases irritantes
- Agentes volátiles (amoníaco, cloro)

INFECCIONES
- *Mycoplasma, Legionella, influenza, parainfluenza,* CMV, HIV, adenovirus, VRS, *Pneumocystis jirovecii,* parásitos

REACCIONES INDUCIDAS POR FÁRMACOS O ALIMENTOS
- Aceite de colza, busulfán, penicilamina, amiodarona, sales de oro, cocaína

IDIOPÁTICAS

No asociadas a otras enfermedades
- Bronquiolitis constrictiva criptogenética
- Bronquiolitis respiratoria asociada a una enfermedad pulmonar intersticial difusa (BR-EPID)
- Neumonía organizada criptógena
- Panbronquiolitis difusa

Asociadas a otras enfermedades
- Trasplante de órganos (pulmón, corazón-pulmón, médula ósea)
- Enfermedades del tejido conectivo
  - Artritis reumatoidea
  - Síndrome de Sjögren
  - Lupus eritematoso sistémico
  - Polimiositis o dermatomiositis
  - Espondilitis anquilopoyética
- Neumonitis obstructiva
- Neumonitis por hipersensibilidad
- Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa)
- Neumonitis eosinófila crónica
- Neumonitis por irradiación o por aspiración
- Fibrosis pulmonar idiopática
- Sarcoidosis
- Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans
- Vasculitis (especialmente granulomatosis de Wegener)
- Pénfigo paraneoplásico
- Cirrosis biliar primaria
- Enfermedades bronquiales (asma, EPOC, bronquiectasias)
- Inmunodeficiencia variable común
- Tiroiditis crónica
- Síndrome de distrés respiratorio
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica

PATOGENIA

La patogenia no es del todo conocida. En la mayoría de los casos, la lesión se inicia en el epitelio bronquiolar con inflamación que, con frecuencia, se extiende a los alvéolos adyacentes. La lesión inicial puede revertir de manera completa o evolucionar hacia una proliferación de tejido de granulación que ocasiona disminución u obliteración de la luz bronquiolar. En algunos casos se produce fibrosis peribronquiolar y en la submucosa que dan lugar a la disminución u obliteración extrínseca de la luz del bronquíolo.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Se han descrito varios patrones histopatológicos: bronquiolitis constrictiva, bronquiolitis proliferativa, bronquiolitis folicular, bronquiolitis crónica con fibrosis y panbronquiolitis. La bronquiolitis constrictiva y la proliferativa son descripciones anatomopatológicas no específicas y pueden coexistir. En la mayoría de los casos, la bronquiolitis proliferativa se comporta como una lesión inicial que puede resolverse de manera parcial o completa; es la más frecuente y se caracteriza por proliferación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

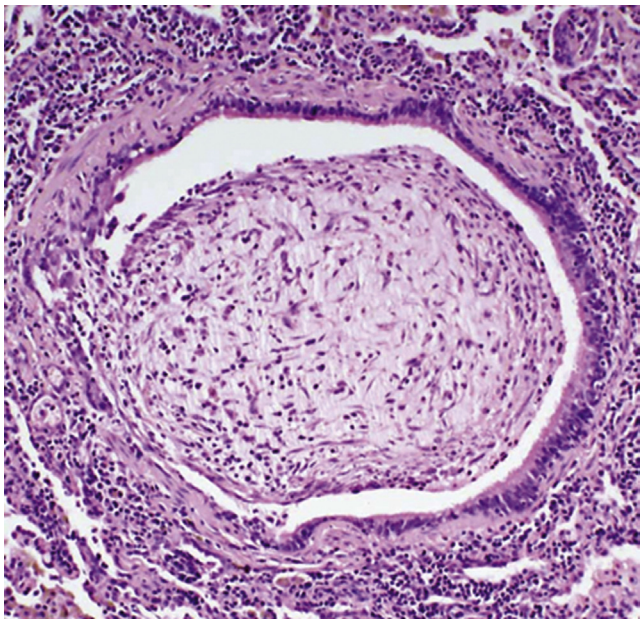


Figura 74-9 Bronquíolo membranoso con un cuerpo de Masson intraluminal. (Bronquiolitis proliferativa. Hematoxilina-eosina, ×10.)

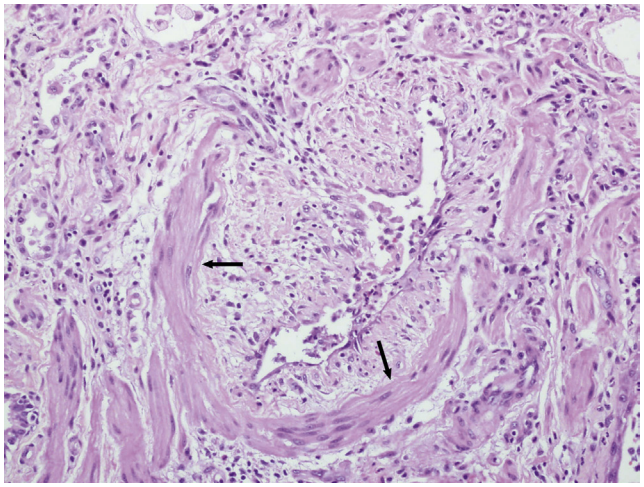


Figura 74-10 Síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO) en un paciente con trasplante de pulmón donde se aprecia engrosamiento de la lámina propia por fibrosis *(flechas)*.

fibroblástica intraluminal y exudado organizado en la luz bronquiolar que ocluyen la luz bronquiolar (figs. 74-9 y 74-10). Cuando los brotes fibróticos, llamados *cuerpos de Masson,* se extienden desde el bronquíolo respiratorio a los conductos alveolares y a los alvéolos asociados a inflamación de la pared alveolar y macrófagos espumosos en la pared alveolar se utiliza el término *neumonía organizativa.* La bronquiolitis proliferativa puede responder al tratamiento con glucocorticoides con resolución parcial o completa.

La bronquiolitis constrictiva (fibrosante) se caracteriza por estenosis concéntrica de la pared bronquiolar debido a infiltración celular, engrosamiento de la lámina propia por depósito de fibras de colágeno que disminuyen la luz del bronquio y que pueden dar lugar a retención de moco, compresión extrínseca, destrucción y distorsión de la pared bronquiolar, fibrosis y cicatrices peribronquiales. Las lesiones tienen una distribución parcheada progresiva, no responden al tratamiento con glucocorticoides y suelen conducir hacia a la insuficiencia respiratoria irreversible.

La bronquiolitis folicular se caracteriza por la hiperplasia de los folículos linfoides distribuidos a lo largo de los bronquíolos. La bronquiolitis crónica con fibrosis se caracteriza por infiltrados inflamatorios centrolobulillares y bronquiolocéntricos con fibrosis peribronquiolar y ausencia de granulomas. La panbronquiolitis se caracteriza por infiltrado transmural de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos espumosos en el bronquíolo respiratorio.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

La bronquiolitis se caracteriza por la aparición insidiosa de tos y disnea durante semanas o meses, y en la mayoría de los casos se acompaña de una enfermedad previa (enfermedad viral reciente, trasplantes, enfermedades del tejido conectivo o vasculitis o una historia de exposición a polvo mineral o a drogas). Debe sospecharse en especial cuando los signos y síntomas no se corresponden con un patrón típico de asma o EPOC. En pacientes con bronquiolitis constrictiva, la función pulmonar puede ser normal o mostrar un trastorno ventilatorio de tipo obstructivo, que no responde al tratamiento con broncodilatadores, e hiperinsuflación; mientras que en la bronquiolitis proliferativa el trastorno ventilatorio es de tipo restrictivo o mixto.

La radiografía de tórax puede ser normal, mostrar hiperinsuflación en especial en la bronquiolitis constrictiva, o infiltrados difusos, a veces migratorios, en la bronquiolitis proliferativa. La TC puede mostrar signos directos que se relacionan con la inflamación bronquiolar como engrosamiento centrilobulillar, patrón de árbol con brotes *(tree in bud)* y bronquioloectasias; o signos indirectos que se relacionan con el estrechamiento bronquiolar por fibrosis, atrapamiento aéreo (patrón de mosaico) y bronquiectasias cilíndricas.

El estudio histopatológico mediante biopsia pulmonar quirúrgica suele ser necesario para establecer el diagnóstico definitivo a excepción de aquellos casos en que las muestras obtenidas mediante biopsia o criobiopsia transbronquial sean suficientes o exista una causa predisponente con alteraciones típicas en la TC.

TRATAMIENTO

En la bronquiolitis constrictiva y proliferativa, el curso clínico es variable; en la constrictiva la bronquiolitis tiende a ser progresiva y responde mal tratamiento, mientras que en la proliferativa suele existir una respuesta parcial o completa. El tratamiento con broncodilatadores inhalados y antitusígenos suelen emplearse para el tratamiento de la tos persistente. Los antibióticos macrólidos, azitromicina (250-500 mg/día) y claritromicina (500 mg/día) son utilizados cada vez con más frecuencia como tratamiento a largo plazo en la bronquiolitis criptógena debido a su efectividad demostrada en mejorar los síntomas, la función pulmonar y el pronóstico en pacientes con panbronquiolitis. Los glucocorticoides por vía sistémica son efectivos en pacientes con bronquiolitis proliferativa asociada a neumonía organizativa en dosis de 0,5-1 mg/kg de peso y día, administrados en una única dosis por la mañana durante dos meses y reducción gradual hasta la supresión a los seis meses. Los glucocorticoides también han mostrado efectividad en algunos casos de bronquiolitis por inhalación de tóxicos tanto en la fase aguda como tardía de la enfermedad, y en la asociada a artritis reumatoide.

SÍNDROME DE BRONQUIOLITIS OBLITERANTE

CONCEPTO

Síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO) es un término clínico que hace referencia a la progresiva limitación al flujo aéreo causada por obstrucción de la pequeña vía aérea que puede ocurrir en pacientes trasplantados de pulmón. El SBO es una forma de rechazo del órgano trasplantado o la expresión pulmonar de la enfermedad del injerto contra el receptor. Es infrecuente antes de los 6 meses del trasplante, pero su frecuencia se incrementa con el tiempo con una prevalencia entre el 34% y el 65% a los 5 años del trasplante.

PATOGENIA

No se conoce bien. Es una lesión mediada por el sistema inmunitario sobre las células epiteliales y endoteliales. Los posibles factores de riesgo incluyen episodios previos de rechazo celular, neumonitis por CMV, presencia de anticuerpos anti-HLA específicos del donante, reflujo gastroesofágico con micro- o macroaspiraciones recurrentes, infección por virus respiratorios, isquemia-reperfusión e incumplimiento de la medicación.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Se caracteriza por una bronquiolitis fibroproliferativa que afecta a las pequeñas vías aéreas de manera parcheada. En una primera fase se produciría una inflamación peribronquiolar de la mucosa y submucosa del bronquíolo por linfocitos, neutrófilos y células plasmáticas, asociada a necrosis de las células epiteliales con denudación de la mucosa. En una segunda fase se produce una infiltración de fibroblastos y miofibroblastos que secretan colágeno, con lo que se forma un tejido fibromixoide polipoideo intraluminal que obstruye el bronquíolo.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

El inicio suele ser insidioso y consiste en disnea de esfuerzo, tos crónica y el desarrollo de un trastorno ventilatorio de tipo obstructivo progresivo. En fases avanzadas la tos es productiva, se incrementa la disnea de esfuerzo y aparecen bronquiectasias que con frecuencia se colonizan por *Pseudomonas*. El diagnóstico histológico no es fácil ya que la biopsia transbronquial convencional tiene una sensibilidad baja; sin embargo, la sensibilidad se incrementa con la biopsia transbronquial mediante crioterapia. A falta de confirmación histológica, el SBO puede ser definido clínicamente como el descenso irreversible del FEV_1 de al menos el 20% con respecto del valor basal postrasplante y se considera un posible SBO en pacientes con un FEV_1 del 81%-90% del FEV_1 con respecto al valor basal postrasplante y una disminución del flujo mesoespiratorio forzado superior al 75% del valor basal. El lavado broncoalveolar suele mostrar incremento de los neutrófilos. La TC evidencia atrapamiento aéreo en la espiración y bronquiectasias periféricas.

TRATAMIENTO

El tratamiento médico es poco eficaz. Consiste aumentar la inmunosupresión; otras medidas son la administración de glucocorticoides, la irradiación linfoide total y administración de macrólidos. En último lugar puede valorarse el retrasplante.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Barker AF, Bergeron AB, Rom WN, Hertz MI. Obliterative bronchiolitis. N Engl J Med 2014;370:1820-8.

Pipavath SJ, Lynch DA, Cool C, Brown KK, Newell JD. Radiologic and pathologic features of bronchiolitis. AJR Am J Roentgenol 2005;185:354.

Rice A, Nicholson AG. The pathologist's approach to small airsways disease. Histopathology 2009;54:117-33.

Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. Lancet 2006;368:312-22.

Verleden GM, Fisher AJ, Boehler A, Estenne M. Bronchiolitis obliterans syndrome. Europ Resp Soc Monograph 2009;45:197-211.

OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS AÉREAS SUPERIORES

J. de Gracia Roldán

CONCEPTO

Las vías aéreas superiores comprenden los segmentos entre la nariz y la carina traqueal. Las lesiones obstructivas pueden estar originadas por distintas enfermedades y tener una evolución aguda o crónica. Las obstrucciones agudas cursan con disnea de instauración brusca y su causa es fácilmente reconocible, mientras que en las obstrucciones crónicas la disnea es de instauración progresiva y pueden ser confundidas con otras enfermedades obstructivas de las vías aéreas.

ETIOLOGÍA

En el cuadro 74-4 se indican las principales enfermedades que pueden causar obstrucción de las vías aéreas superiores.

Obstrucción aguda

Las infecciones agudas son las causas más frecuentes y suelen afectar a los niños. Las más frecuentes son la faringoamigdalitis, la tonsilitis y absceso retrofaríngeo causadas por estreptococo β-hemolítico, adenovirus o virus de Coxackie). La laringotraqueítis aguda o crup (causada por virus de la parainfluenza o el virus respiratorio sincitial) origina estrechamiento de la región subglótica y edema. La epiglotitis

Cuadro 74-4 Enfermedades que pueden causar obstrucción de las vías aéreas superiores

ENFERMEDADES AGUDAS
- Inhalación de cuerpos extraños
- Infecciones
  - Faringitis
  - Amigdalitis
  - Laringotraqueítis (crup)
  - Epiglotitis
  - Absceso retrofaríngeo
  - Candidiasis laríngea en pacientes inmunodeprimidos
- Edema
  - Alergia
  - Edema angioneurótico
  - Inhalación de tóxicos
  - Traumatismo
  - Quemaduras

ENFERMEDADES CRÓNICAS
- Estenosis traqueal
  - Asociadas a intubación o traqueostomía
  - Secundarias a anastomosis
  - Secundarias a traumatismos o quemaduras
  - Acalasia de esófago
- Compresión/invasión de tráquea
- Bocio
- Carcinoma de tiroides
- Carcinoma de esófago
- Tumores malignos de mediastino (linfoma, nódulos metastásicos)
- Aneurismas
- Tumores
  - Benignos de faringe/laringe/tráquea
  - Malignos de faringe/laringe/tráquea
  - Papiloma laringotraqueal
- Enfermedades neurológicas
  - Parálisis de las cuerdas vocales
  - Disfunción de las cuerdas vocales
  - Disfunción neuromuscular asociada a enfermedades extrapiramidales
  - Disfunción neuromuscular asociada a enfermedades de la neurona motora
  - Disfunción musculatura faríngea asociada al síndrome de apneas del sueño
- Anomalías de la tráquea
  - Traqueobroncomalacia
  - Policondritis recidivante
  - Traqueobroncomegalia
  - Traqueobroncopatía osteocondroplásica
- Discrasia de células plasmáticas
  - Amiloidosis traqueobronquial
- Enfermedades granulomatosas
  - Sarcoidosis
  - Tuberculosis
  - Granulomatosis de Wegener

OTRAS CAUSAS DE PREDOMINIO EN NIÑOS
- Agudas
  - Laringitis
  - Difteria
- Crónicas
  - Síndrome de Down
  - Micrognatia
  - Estridor laríngeo congénito
  - Mucopolisacaridosis
  - Compresión traqueal por anillo vascular
  - Estenosis subglótica congénita

SECCIÓN V

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

aguda suele estar causada por *H. influenzae, S. aureus* o *S. pneumoniae,* cursa con voz ronca, dolor de garganta y estridor. El edema no infeccioso suele localizarse en la laringe y sus causas más frecuentes son traumatismos, inhalación de gases irritantes, quemaduras y edema angioneurótico. Existen distintas formas de edema angioneurótico, las de origen alérgico (anafiláctico), las familiares asociadas al déficit del inhibidor de la C_1-esterasa y las idiopáticas.

Obstrucción crónica

Las estenosis asociadas a intubación endotraqueal o traqueotomía son la causa más frecuente de obstrucción crónica de las vías aéreas superiores en adultos. La presión del balón de insuflación sobre la pared traqueal o el roce y la presión de las cánulas sobre el estoma mantenida durante varios días ocasiona inflamación de la pared, fibrosis y retracción. Las lesiones producidas por quemaduras o inhalación de humos tóxicos pueden originar estenosis laríngeas por edema en las primeras 24 h, o estenosis cicatriciales en la tráquea de aparición tardía y evolución crónica.

Los tumores primarios de la laringe suelen detectarse en el estudio por una disfonía. El papiloma de origen vírico y características benignas y el carcinoma escamoso son los más frecuentes. Los tumores primarios traqueales benignos (leiomiomas, lipomas o condromas) y malignos (carcinoma escamoso, el adenoide quístico [cilindroma] mucoepidermoide) son infrecuentes y permanecen asintomáticos hasta alcanzar un estadio avanzado. Con mayor frecuencia, la tráquea puede resultar invadida por tumores localizados en órganos próximos (tiroides, esófago, pulmón) o por linfomas mediastínicos.

Entre las enfermedades granulomatosas, la tuberculosis de localización traqueal o laríngea son las más frecuentes. La parálisis unilateral o bilateral de las cuerdas vocales suele deberse a la lesión de uno o dos nervios recurrentes durante la cirugía, traumatismos externos, intubación prolongada, neoplasias en la región cervical o, con menos frecuencia, en el contexto de neuropatías generalizadas. La parálisis unilateral cursa con disfonía y parálisis bilateral con estridor y disnea con el ejercicio moderado. La disfunción de las cuerdas vocales se caracteriza por la aducción anormal y paradójica de las cuerdas vocales durante la inspiración y cursa con episodios agudos de disnea, estridor laríngeo, disfonía, tos seca, tiraje muscular torácico y respiración superficial, lo que en muchas ocasiones se confunde con asma. Se ha asociado con el ejercicio, la inhalación de gases irritantes y trastornos psiquiátricos, entre otros. El diagnóstico se basa en observar una amputación de los flujos inspiratorios en las curvas de flujo-volumen y comprobar el cierre de las cuerdas vocales mediante laringoscopio. La disfunción de los músculos que estabilizan las vías aéreas superiores puede producir obstrucción funcional de estas, como ocurre en síndromes extrapiramidales (enfermedad de Parkinson), o bulbares (esclerosis lateral amiotrófica).

Distintas enfermedades de causa desconocida también pueden causar obstrucción crónica de las vías aéreas superiores. La traqueomalacia, caracterizada por la debilidad de las paredes traqueales y de los cartílagos de sostén, origina colapso traqueal espiratorio. La policondritis recidivante, enfermedad sistémica que afecta a los cartílagos de distintas zonas del organismo, se asocia a menudo a artritis reumatoide o a lupus eritematoso sistémico. La traqueobroncopatía osteocondroplásica se caracteriza por la presencia de múltiples proyecciones cartilaginosas u óseas en la luz traqueal que afectan el tercio distal de la tráquea. La amiloidosis laringotraqueal es muy infrecuente y debe considerarse como una variedad de la amiloidosis primaria, puesto que no guarda relación con enfermedades inflamatorias crónicas.

FISIOPATOLOGÍA

Para comprender la fisiopatología de las enfermedades obstructivas de las vías aéreas superiores es importante distinguir entre las obstrucciones orgánicas y las producidas por disfunción neuromuscular. Las lesiones orgánicas pueden causar obstrucciones que afectan el flujo aéreo de forma variable, según su localización sea extratorácica, por encima de la horquilla esternal, o intratorácica, por debajo de ella. Las lesiones que no cambian su diámetro durante la fase respiratoria producirán obstrucciones fijas (v. Exploración de la función respiratoria, en cap. 72).

CUADRO CLÍNICO

La obstrucción crónica de las vías aéreas superiores puede ser asintomática hasta que se produce una disminución significativa de la luz, en ocasiones superior a dos tercios de su diámetro. El síntoma más frecuente es la disnea, inicialmente de esfuerzo, pero que puede llegar a ser de reposo. Con menor frecuencia hay estridor, el síntoma más significativo de una obstrucción en esta zona. Inicialmente se manifiesta durante el esfuerzo o la hiperventilación, mientras que en los casos más avanzados puede observarse durante la respiración en reposo. Si el estridor se produce durante la inspiración, es muy sugestivo de obstrucción extratorácica. Si aparece sólo durante la espiración, puede confundirse con otras enfermedades obstructivas. La disfonía se presenta en las enfermedades que afectan la laringe. También puede existir tos persistente no productiva, en ocasiones acompañada de hemoptisis. Muy raras veces, la obstrucción de las vías aéreas superiores puede originar hipoventilación crónica, que conduce a hipoxemia, hipercapnia, hipertensión pulmonar y *cor pulmonale.*

En la exploración física es importante escuchar la respiración cerca de la boca del paciente, tanto durante la respiración tranquila como durante la forzada, para detectar el estridor. La auscultación con el fonendoscopio colocado en el cuello o sobre el manubrio esternal puede ayudar a distinguir mejor el estridor. En la palpación del cuello se puede apreciar el aumento del tamaño del tiroides o la existencia de adenopatías cervicales. En las obstrucciones agudas que afectan gravemente la vía aérea es posible observar cianosis y aumento de la fuerza ejercida por los músculos inspiratorios, que se manifiesta por retracción supraclavicular, intercostal y del abdomen superior.

En el estudio funcional respiratorio puede detectarse la obstrucción de las vías aéreas superiores, incluso antes de que esta ocasione síntomas. En la espirometría forzada puede haber discrepancia entre el flujo espiratorio máximo (PEF) y el FEV_1, y se observa un valor superior a 10 en la relación FEV_1 (en mL)/PEF (en L/min). Asimismo, la discrepancia entre un valor de FEV_1 normal y la elevación de la resistencia de las vías aéreas medida por pletismografía también es sugestiva de obstrucción de las vías aéreas superiores.

La exploración funcional más adecuada para diagnosticar la obstrucción de las vías aéreas superiores es la realización de las curvas de flujo-volumen, en las cuales se observan alteraciones que permiten definir con relativa facilidad el grado de obstrucción y su localización (v. Exploración de la función respiratoria, en cap. 72). En la obstrucción variable extratorácica disminuye el flujo inspiratorio al tiempo que se conserva el espiratorio. La relación entre los flujos espiratorio e inspiratorio al 50% de la capacidad vital (FEF_{50}/FIF_{50}) superior a 1,3, o bien la reducción en el flujo inspiratorio máximo, debe hacer sospechar esta anomalía. En la obstrucción variable intratorácica se produce una reducción generalizada del flujo espiratorio con formación de una meseta, que se extiende hasta volúmenes bajos, con conservación del flujo inspiratorio. En las obstrucciones fijas los flujos inspiratorios y espiratorios son prácticamente idénticos, lo que no permite localizar la lesión. Las curvas de flujo-volumen también pueden mostrar alteraciones en las obstrucciones por disfunción neuromuscular. En los síndromes extrapiramidales pueden producirse oscilaciones regulares en los flujos inspiratorios y espiratorios por el temblor de las estructuras laríngeas (flúter respiratorio) o bien interrupciones bruscas e irregulares secundarias a espasmos de la musculatura laríngea. En las enfermedades de la neurona motora se han descrito oscilaciones rápidas del flujo aéreo que se asocian a un patrón obstructivo.

DIAGNÓSTICO

Las obstrucciones crónicas pueden pasar inadvertidas durante largo tiempo, lo que puede dificultar el tratamiento efectivo, por lo cual el estudio funcional con curvas de flujo-volumen debe realizarse ante la menor sospecha. La radiografía de tórax puede detectar el estrechamiento de la luz traqueal o signos de hiperinsuflación, pero la TC y la RM definen las características de la lesión con mayor precisión. También pueden ser de utilidad las tomografías convencionales o la radiografía lateral de las partes blandas del cuello. El estudio endoscópico mediante broncofibroscopia o laringoscopio permite establecer el diagnóstico definitivo, el grado de obstrucción y su extensión. Cuando la obstrucción

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

es secundaria a lesiones de las estructuras próximas, estas deben evaluarse adecuadamente (tránsito esofágico, gammagrafía tiroidea).
El diagnóstico diferencial debe efectuarse con otras enfermedades obstructivas de las vías aéreas, especialmente con el asma bronquial y la EPOC.

TRATAMIENTO

El tratamiento principal es asegurar la permeabilidad de las vías aéreas mediante la intubación endotraqueal o la traqueostomía si la intubación no es posible. En las obstrucciones agudas, la nebulización de adrenalina racémica (0,5 mL de solución al 2,25%) o de L-adrenalina (5 mL de solución al 1:1000) puede contribuir a reducir el edema, dado su potente efecto vasoconstrictor. Los glucocorticoides son de utilidad en las laringotraqueítis víricas y en las enfermedades en las que el componente inflamatorio contribuye a la obstrucción. Asimismo, la respiración de una mezcla de oxígeno y helio (30% y 70%, respectivamente) puede disminuir la resistencia al flujo, al tener el helio menor densidad que el nitrógeno y evitar la formación de turbulencias.
El tratamiento de la lesión obstructiva dependerá de su naturaleza. En las estenosis yatrógenas o tumorales debe considerarse la colocación de prótesis o la resección quirúrgica. Cuando estas no son posibles, la laserterapia, la braquiterapia, la crioterapia y la terapia fotodinámica pueden tener efectos paliativos.

HIPERCLARIDAD PULMONAR UNILATERAL

CONCEPTO

Se caracteriza por la presencia en la radiografía de tórax de una disminución marcada de la densidad pulmonar que afecta a un pulmón o a un lóbulo.

ETIOLOGÍA

Aunque clásicamente se relaciona con el *síndrome de Swyer-James o de MacLeod,* otras entidades como la obstrucción bronquial incompleta por un tumor o cuerpo extraño, la ausencia congénita del músculo pectoral mayor, el tromboembolia pulmonar unilateral y la agenesia congénita de la arteria pulmonar pueden cursar con hiperclaridad pulmonar unilateral.

PATOGENIA

El *síndrome de Swyer-James* se relaciona con una bronquiolitis viral o por *Mycoplasma* durante la infancia que progresa hasta la obliteración fibrosa de la luz de la vía aérea que ocasiona el desarrollo defectuoso del parénquima pulmonar y del lecho vascular.

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico es variable; algunos pacientes están asintomáticos y el diagnóstico se establece en la edad adulta tras la realización de una radiografía de tórax. Las manifestaciones clínicas consisten en disnea de esfuerzo, infecciones bronquiales recurrentes, desarrollo de bronquiectasias y hemoptisis. La exploración física revela timpanismo en la percusión, disminución del murmullo vesicular y estertores crepitantes dispersos.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas respiratorias funcionales ponen de manifiesto una reducción de la FVC y de los flujos espiratorios. La radiografía de tórax evidencia hiperclaridad pulmonar unilateral o lobular, hipovascularización, atrapamiento aéreo en la espiración y bronquiectasias. Estas características pueden ser indistinguibles de la obstrucción endobronquial incompleta que cursa con atrapamiento aéreo en la espiración, por lo que será obligatorio descartar su presencia. La gammagrafía de ventilación-perfusión y la TC helicoidal con contraste son útiles para descartar alteraciones vasculares que cursan con hiperclaridad pulmonar unilateral o lobular. La gammagrafía de ventilación-perfusión demuestra la disminución de la ventilación del pulmón afecto, secundaria a los cambios enfisematosos y a la marcada disminución de la perfusión.

TRATAMIENTO

El tratamiento es sintomático con antibióticos y la vacunación antigripal y antineumocócica para el control de las infecciones.

ENFISEMA BULLOSO

CONCEPTO Y ETIOLOGÍA

Las bullas son espacios aéreos intrapulmonares de 1 mm o menos de espesor y diámetro superior a 1 cm que en algunos casos llegan a ocupar más del 75% del pulmón (bulla gigante). Deben diferenciarse de los *blebs,* que son espacios aéreos de 1 a 2 cm de tejido elástico dentro de la pleura visceral, y de los quistes, que son cavidades aéreas de 2 a 10 cm en el parénquima pulmonar o mediastino, revestidos de tejido epitelial. Las bullas pueden ser únicas o múltiples; presentarse en pulmones normales, sobre cicatrices, bronquíolos respiratorios inflamados o formar parte de un enfisema generalizado.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las bullas contienen alvéolos hiperinsuflados con poca vascularización. Se clasifican en tres tipos anatómicos: a) de tipo I, que aparecen en pulmones normales, son subpleurales de pared fina, comunican con el pulmón por un cuello estrecho y suelen localizarse en los vértices; b) de tipo II, de cuello ancho, que contienen parénquima pulmonar con enfisema panacinar y suelen localizarse en el lóbulo medio, y c) de tipo III, con enfisema panacinar y que pueden localizarse en cualquier parte del pulmón.

CUADRO CLÍNICO

En pacientes con pulmones normales, las bullas suelen ser asintomáticas y permanecer estables durante años, aunque en ocasiones crecen de forma progresiva. Si son de gran tamaño causan disnea y dolor torácico. Si se rompen producen neumotórax. La presencia de tos, expectoración, fiebre y dolor torácico es indicativa de infección de la *bulla,* y la de hemoptisis, de hemorragia.

DIAGNÓSTICO

La radiografía de tórax sólo identifica el 15% de las bullas observadas en estudios necrópsicos. Se visualizan áreas de radiotransparencia delimitadas por una línea radiopaca que es la pared de la bulla. En caso de infección o sangrado se observa un nivel hidroaéreo. La TC es la prueba de imagen más precisa para evaluar el tamaño, el número y la relación de la bulla con el parénquima accesorio y pone de manifiesto el enfisema del resto de parénquima, si existe. Las pruebas de función pulmonar revelan una TLC normal o ligeramente elevada y una disminución de la Y permite visualizar las características de las bullas y del parénquima colindante. El diagnóstico diferencial se establece con bronquiectasias quísticas, neumatoceles, infecciones fúngicas y tromboembolia séptica y, si existe un nivel hidroaéreo, con absceso de pulmón, tuberculosis, carcinoma pulmonar e infecciones fúngicas.

TRATAMIENTO

Los pacientes asintomáticos no requieren tratamiento. En pacientes con bullas que ocupen el 30% o más del hemitórax con compresión del parénquima colindante que ocasione síntomas, y en los que presenten de forma recidivante hemoptisis, infecciones o neumotórax, debe considerarse la bullectomía. Al igual que en las intervenciones quirúrgicas de reducción de volumen pulmonar (v. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en cap. 74), no son candidatos a tratamiento quirúrgico los pacientes con FEV_1 y DLCO inferiores al 20% de los valores de referencia, hipercapnia y signos de hipertensión pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Chan A, Allen R. Bronchiolitis obliterans: an update. Curr Opin Pulm Med 2004;10:133-41.

Cruz M, Tardio E. Bronconeumopatías crónicas. En: Cruz M, ed. Tratado de Pediatría, Vol. II, 8.ª ed. Madrid: Ergón; 2001. p. 1273-89.

Murphy D, Fishman A. Bullous. Diseases of the lung. En: Fishman, ed. Pulmonary Diseases and Disorders, Vol. I, 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 849-63.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MALFORMACIONES BRONCOPULMONARES

Capítulo 75

H. Verea Hernando

DESARROLLO EMBRIOLÓGICO Y DIAGNÓSTICO ANTENATAL

Las malformaciones pulmonares congénitas comprenden un amplio grupo de lesiones que oscilan desde pequeños quistes asintomáticos hasta grandes formaciones que afectan a la vida del feto. La mortalidad y la morbilidad a largo plazo dependen de su naturaleza y tamaño.

El pulmón comienza a formarse en la tercera semana embrionaria a partir de una invaginación del intestino primitivo rodeada de mesénquima prevascular. Su desarrollo normal depende de genes, como el *HOXB5,* que controlan factores de transcripción, factores de crecimiento y otras moléculas de señalización que regulan las interacciones epiteliomesenquimales por mecanismos paracrinos y autocrinos. Es un equilibrio muy dependiente de influencias ambientales, como humo de tabaco, alcohol, fármacos, teratógenos, exceso de vitamina A (retinol) o determinadas infecciones durante el embarazo. Para detectar precozmente estas anomalías durante el embarazo, se debe tener en cuenta los antecedentes familiares y realizar un rastreo serológico de toxoplasma, sífilis, rubéola, hepatitis B y C, y HIV. El análisis citogenético en sangre materna permite excluir las trisomías 13, 21 y 18, que son las cromosomopatías más frecuentes (o, si se requiere, por amniocentesis), y mediante ecografías seriadas ya se pueden detectar anomalías entre las semanas 18 y 20, fechas en las que se pueden identificar la mayor parte de los órganos fetales.

La trascendencia clínica de las lesiones pulmonares congénitas depende de su tamaño y complejidad, y de la coexistencia de malformaciones en otros órganos. Pueden ser graves y cursar con distrés respiratorio, hipertensión pulmonar, hemoptisis o infecciones recurrentes, o presentarse como un hallazgo radiológico asintomático. Durante la gestación, el diagnóstico se establece por ecografía. Esta técnica de imagen permite catalogar las lesiones como sólidas o quísticas y, con ayuda del Doppler, interpretar su vasculatura. También permite detectar la presencia de edema (*hydrops:* acumulación de líquido en dos o más cavidades), que es un signo de gravedad. Otro marcador de mal pronóstico que se puede conocer con la ecografía es la relación pulmón/cabeza (área del pulmón/circunferencia de la cabeza), ya que si es menor de 0,6 predice la muerte del feto. Una vez detectada la malformación por ecografía, la RM permite un diagnóstico de imagen más específico y es menos dependiente de la obesidad materna. Tras el parto, la técnica de elección es la TC multicorte.

La cirugía fetal se reserva para las lesiones más graves y con alto riesgo de distrés o muerte, pero el momento óptimo para su realización es controvertido. Depende de las características del caso y de la experiencia del grupo quirúrgico, pero la mejor opción suele ser diferir la intervención hasta después del parto. También se debe tener en consideración el riesgo de la madre, ya que lesiones de gran volumen e *hydrops* pueden afectar gravemente a la gestación.

Las malformaciones que se intervienen en el período neonatal conllevan el riesgo de complicaciones postoperatorias en el recién nacido, como hipertensión pulmonar grave, trastornos ventilatorios y colapso cardiovascular, y, al igual que las intervenciones al feto, pueden dejar secuelas neurológicas o gastroesofágicas. La intervención de los casos menos graves se pospone hasta avanzada la infancia o adolescencia, y a veces hasta la vida adulta. La repercusión funcional respiratoria tras la cirugía es variable, no es rara la limitación restrictiva o mixta, pero no suele causar interferencias en la calidad de vida en la edad adulta. Si los defectos son graves y se diagnostican en fase precoz, la legislación contempla la interrupción del embarazo.

MALFORMACIONES TRAQUEOBRONQUIALES

La agenesia (ausencia completa) o la aplasia (parcial) traqueal son malformaciones muy raras y graves. Suelen cursar con insuficiencia respiratoria mortal en el nacimiento o a los pocos meses de vida, y frecuentemente con hidramnios. Las estenosis traqueales se producen por deficiente segmentación de los anillos cartilaginosos o ausencia de la *pars membranosa.* Pueden ser localizadas o extensas y asociarse a una arteria pulmonar izquierda anómala. Si se deben a un diafragma intraluminal, pueden tratarse por dilatación endoscópica y resección. Los divertículos traqueales son formaciones que acaban en un saco ciego, en un esbozo de pulmón, o en el parénquima, en cuyo caso se denominan bronquios traqueales. Suelen localizarse en el lado derecho y presentar estenosis o bronquiectasias. Habitualmente son asintomáticos, pero en ocasiones cursan con tos crónica o infecciones bronquiales de repetición.

La traqueobronquiomegalia es una dilatación de la tráquea, generalmente acompañada de bronquiectasias saculares, que cursa con infecciones respiratorias recurrentes. Las fístulas traqueoesofágicas comunican la vía aérea con el tracto digestivo. Las múltiples son muy graves, y las únicas pueden ser subsidiarias de cirugía, aunque puede persistir la tendencia a presentar aspiraciones recurrentes.

La atresia bronquial es una anomalía infrecuente, en la que un bronquio termina en un saco sin contacto con el árbol distal. Habitualmente se localiza en el bronquio apicoposterior del lóbulo superior izquierdo, en el lóbulo superior derecho o en el medio. El moco segregado queda retenido en la porción distal como un mucocele, pero en ocasiones se reabsorbe y es reemplazado por aire. En la radiografía se presentan como una hiperclaridad con desplazamiento de las estructuras próximas y con frecuencia se asocia a otras malformaciones. Los bronquios esofágicos son infrecuentes y cursan con neumonías o hemoptisis repetidas. Las estenosis bronquiales congénitas son excepcionales.

DISPLASIAS PULMONARES

La agenesia pulmonar consiste en la ausencia de bronquios, vasos y parénquima de todo el pulmón. La forma bilateral es inviable. Se denomina *aplasia* cuando existe sólo un muñón bronquial rudimentario sin vasos ni parénquima. La hipoplasia pulmonar es un defecto con estructuras pulmonares poco desarrolladas y tamaño pulmonar reducido (fig. 75-1 A). Puede cursar con predisposición a infecciones e hipertensión pulmonar grave. Puede ser secundaria a la compresión del pulmón por oligohidramnios debido a uropatía obstructiva o agenesia renal bilateral *(síndrome de Potter),* trastornos neurológicos que deprimen los movimientos fetales (distrofia miotónica o miastenia), alteraciones musculoesqueléticas como las displasias óseas con tórax pequeño o rígido (osteogénesis imperfecta o acondroplasia), tumores mediastínicos y otras malformaciones, pero con frecuencia se debe al aplastamiento del pulmón por las vísceras abdominales, que pasan al tórax a través de una hernia diafragmática congénita (fig. 75-2). La gravedad y el pronóstico dependen del volumen de los órganos desplazados. La herniación del hígado es un signo de mal pronóstico, pero grados menores pueden pasar desapercibidos tras el nacimiento. El 40% presentan síndromes y anomalías cromosómicas. La mayoría de los fetos muertos con esta anomalía tienen malformaciones cardíacas, neurológicas y genitourinarias, y atresia intestinal.

Como tratamiento, en los casos graves, se ha propuesto la oclusión de la tráquea fetal con un balón que se introduce por vía percutánea (proyecto FETO), ya que se cree que el fluido acumulado impide el colapso del pulmón y acelera su crecimiento. Tras el parto se retira el balón y se repara la hernia diafragmática. Los resultados iniciales de FETO no han sido homogéneamente favorables y algunos autores son partidarios de una actitud expectante hasta después del parto.

ENFISEMA LOBULAR CONGÉNITO

Es una malformación infrecuente (< 1 por cada 20 000 nacimientos) que suele afectar más a varones. Se trata de una hiperinsuflación o sobredistensión, sin destrucción de los alvéolos. Se produce durante

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

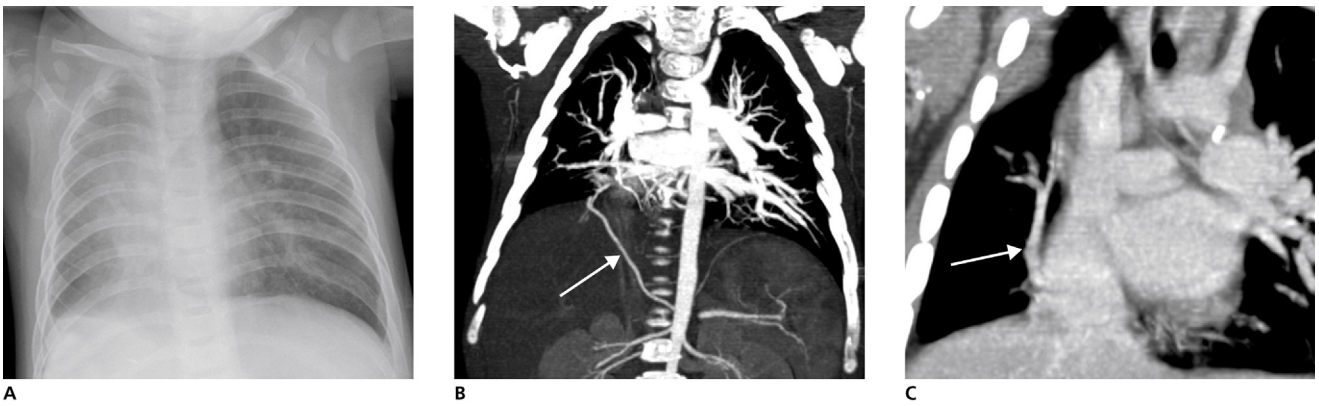


Figura 75-1 Hipoplasia pulmonar y síndrome de la cimitarra. **A.** Hipoplasia del pulmón derecho. **B.** Rama arterial de la aorta que irriga un segmento pulmonar inferior *(flecha)*. **C.** Retorno venoso anómalo que drena en la vena cava *(flecha)*.

Figura 75-2 RM antenatal que muestra hipoplasia pulmonar grave *(flecha)* secundaria a hernia diafragmática izquierda *(asterisco)*. Ocupación del hemitórax por vísceras abdominales.

el desarrollo debido a una obstrucción bronquial por mecanismo valvular, por deficiencia del cartílago, tapones de meconio, bridas, granulomas o una compresión extrínseca de anomalías vasculares (gran conducto arterioso o arteria pulmonar aberrante), quistes o un tumor intratorácico. Los síntomas dependen del tamaño de la malformación, que oscila entre el distrés grave o una forma más insidiosa y oligosintomática. La mayor parte se diagnostica antes de los 6 meses de edad. Habitualmente afecta al lóbulo superior izquierdo, y con menos frecuencia al lóbulo medio u otros. La imagen radiológica es de distensión lobular, comprimiendo el pulmón y desplazando el mediastino con presencia de los márgenes vasculares, a diferencia de quistes y neumotórax. En los casos graves, se debe resecar quirúrgicamente. Esta anomalía debe distinguirse del síndrome de Swyer-James-McLeod o pulmón hiperclaro unilateral (v. Bronquiectasias, en cap. 74).

MALFORMACIONES QUÍSTICAS

MALFORMACIÓN PULMONAR CONGÉNITA DE VÍAS AÉREAS (ADENOMATOIDE QUÍSTICA)

Es una de las malformaciones fetales más frecuentes. Consiste en una masa hamartomatosa con micro- o macroquistes (> 5 mm), bronquíolos desorganizados, pólipos con epitelio bronquial, focos de células secretoras de mucina y alvéolos mal desarrollados. Se produce por un desequilibrio entre la proliferación y la apoptosis celulares durante la organogénesis. Suele asentar en los lóbulos inferiores y desplazar el mediastino y las estructuras vasculares. No es raro que se asocie a malformaciones digestivas, renales o neurológicas. Su evolución es impredecible, aumenta de tamaño entre las semanas 18 y 26, y posteriormente, sobre todo si es de tipo microquístico, puede involucionar o incluso desaparecer antes del parto. En otros casos se desarrolla *hydrops,* lo que agrava el pronóstico. En las formas macroquísticas grandes y sintomáticas, es necesario drenar el fluido patológico por aspiración con guía ecográfica o crear un *shunt* toracoamniótico. La resección quirúrgica se difiere hasta después del nacimiento y se indica no sólo por el trastorno respiratorio que ocasiona sino también por la posibilidad de infecciones y transformación maligna. En series no controladas y en la forma microquística, se ha visto una evolución favorable con choques de betametasona.

QUISTE BRONCÓGENO

Se origina como un divertículo de la yema primitiva que se separa del árbol traqueobronquial incipiente y que puede asentar dentro del pulmón (15% de los casos) o en el mediastino (85%). Se presenta como una masa quística de pared fina, aislada y rodeada de pulmón normal, con todos los elementos histológicos de los bronquios y rellena de líquido mucoide o seroso. Si se comunica con un bronquio aparece un nivel hidroaéreo. Las localizaciones más frecuentes son en campos medios o en lóbulos inferiores del pulmón y en la región paratraqueal o infracarinal del mediastino, pero también pueden localizarse en el cuello, el esófago y el abdomen. Suelen ser asintomáticos, salvo si comprimen las vías aéreas o se perforan y complican con infección o hemoptisis. También se han descrito casos de degeneración maligna. Mediante punción con ecobroncoscopio puede extraerse un fluido con células de revestimiento alargadas muy características. Con este procedimiento se puede reducir la compresión del quiste sobre órganos adyacentes, pero el tratamiento definitivo es la resección quirúrgica que, en muchas ocasiones, puede ser por toracoscopia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

MALFORMACIONES VASCULARES

MALFORMACIONES ARTERIALES

La ausencia y la atresia de la arteria pulmonar principal son anomalías infrecuentes en las que se establece un cortocircuito desde la aorta a la circulación pulmonar a través del conducto arterioso o por arterias bronquiales hipertróficas o ramas originadas en la aorta. En las formas unilaterales el pulmón subyacente es hipoplásico y se suele asociar a defectos septales o tetralogía de Fallot. Puede cursar con hipertensión pulmonar y hemoptisis.

La malformación conocida como arteria pulmonar izquierda anómala consiste en una arteria izquierda que nace del lado derecho del tronco pulmonar. En su recorrido por encima del bronquio principal derecho y parte posterior de la tráquea y esófago puede comprimir estas estructuras. Coexiste con defectos del árbol traqueobronquial. La coartación y estenosis de las arterias pulmonares centrales o periféricas son malformaciones muy raras y al igual que la estenosis de la válvula pulmonar, puede producir dilataciones aneurismáticas debido a la turbulencia postobstructiva. Los aneurismas congénitos suelen asociarse a defectos valvulares o de tabicación cardíaca, a fístulas arteriovenosas o a secuestros pulmonares.

MALFORMACIONES VENOSAS

Las estenosis venosas congénitas y la atresia de las venas pulmonares son anomalías raras que cursan con hipertensión pulmonar, infecciones recurrentes, disnea y hemoptisis. La edad de presentación y la intensidad de los síntomas dependen del número de ramas implicadas. A veces son secundarias a insuficiencia mitral.

El drenaje venoso anómalo, consiste en una alteración, habitualmente en el lado derecho, en la que una parte (drenaje parcial) de la circulación venosa pulmonar, o toda ella, desemboca en la aurícula derecha o en sus aferentes, produciendo un cortocircuito extracardíaco. Cuando drena en la vena cava inferior forma parte del síndrome de la cimitarra. El drenaje anómalo total es grave y da lugar a insuficiencia respiratoria e hipertensión pulmonar en recién nacidos.

MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS

Las malformaciones o fístulas arteriovenosas pulmonares son comunicaciones congénitas anómalas entre las arterias y venas del circuito pulmonar, sin conexión mediante capilares. Pueden ser simples o más complejas, con una o varias ramas aferentes y eferentes. Producen un cortocircuito derecha-izquierda que puede dar lugar a hipoxemia y a embolia paradójica al no existir la malla capilar. En algunos pacientes aparecen de manera esporádica, pero el 80% de los casos también tienen malformaciones arteriovenosas en piel, mucosas, hígado y cerebro, formando parte del síndrome de *Rendu-Osler-Weber,* o telangiectasia hemorrágica hereditaria (fig. 75-3). Se trata de una enfermedad autosómica dominante causada por mutación de los genes *ACVRL1, ENG* y *SMAD4,* los cuales regulan los factores de crecimiento que controlan la angiogénesis. Estas mutaciones caracterizan a dos variantes de la enfermedad: el tipo 1 *(ENG),* que con frecuencia presenta fístulas pulmonares, y el tipo 2 *(ACVRL1),* que se asocia más a lesiones hepáticas. La mutación en *SMAD4* es causa de la poliposis juvenil y la telangiectasia hemorrágica. Las fístulas se identifican en la radiografía de tórax como formaciones únicas o múltiples, de bordes definidos, homogéneas y polilobuladas, y de tamaño variable, desde muy pequeñas e imperceptibles a nódulos o masas de hasta 10 cm. Sus manifestaciones clínicas aparecen alrededor de los 40 años, la más característica es la hipoxemia asintomática. Otros síntomas son epistaxis repetidas, disnea, ortodesoxia, cianosis, eritrocitosis, acropaquia, ictus transitorios (por embolia o por malformaciones cerebrales), abscesos cerebrales, hemotórax y hemoptisis, a veces muy copiosa.

La sospecha diagnóstica se establece al detectarse en la radiografía uno o varios nódulos pulmonares abigarrados e irregulares, sobre todo si presentan los síntomas que hemos referido y se detectan telangiectasias mucocutáneas. Para verificar el cortocircuito se comprueba si la desaturación persiste al inhalar oxígeno al 100% o mediante una gammagrafía con macroagregados de albúmina-^{99m}Tc (los macroagregados llegan al cráneo al no pasar por el pulmón). La ecocardiografía transtorácica con contraste es un buen método para descartar cortocircuito pulmonar y diferenciarlo del intracardíaco. La TC multicorte es la técnica diagnóstica de imagen de elección (fig. 75-4).

El tratamiento preferente es la embolización de las fístulas, lo que, además de controlar las hemorragias, mejora la oxigenación y reduce las embolias y las alteraciones hematológicas. Se debe controlar la exposición radiológica excesiva de las arteriografías y las TC que se realizan en el seguimiento.

LINFANGIECTASIA PULMONAR

Es una malformación rara que afecta a los vasos linfáticos de la pleura, perivasculares y peribronquiales. Puede deberse a una alteración en el desarrollo linfático (primaria) o a la obstrucción del drenaje linfático por lesión cardíaca o de otra estructura. Muchos casos son esporádicos pero otros se asocian a factores hereditarios. Frecuentemente cursa con *hydrops* y manifestaciones respiratorias graves. Pueden acompañarse de linfangiomas en otros órganos. El tratamiento es sintomático.

MALFORMACIONES COMPLEJAS

SECUESTRO PULMONAR

Es una malformación constituida por un segmento, o lóbulo pulmonar, no comunicado con el árbol traqueobronquial (no funcionante) e irrigada por un vaso sistémico procedente de la aorta o sus ramas y un drenaje a las venas pulmonares, al sistema de la ácigos o a la vena cava inferior. Se desarrolla como un brote broncopulmonar accesorio dentro o fuera de la yema pulmonar primitiva que mantiene

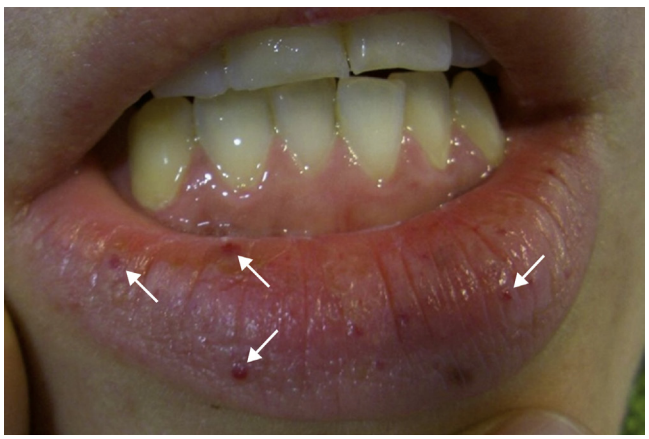


Figura 75-3 Síndrome de Rendu-Osler-Weber: telangiectasias en labio *(flechas).*

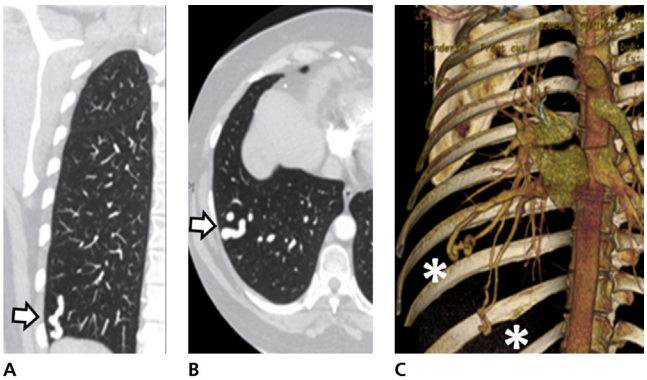


Figura 75-4 Malformación arteriovenosa de aspecto serpiginoso en pulmón derecho *(flechas).* Planos transversal **(A)** y coronal **(B),** y reconstrucción tridimensional de TC **(C).** Se observan las malformaciones *(asteriscos).*

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

su irrigación embrionaria. Debido a la presión sistémica, el tejido degenera formando quistes.
Según su relación con el pulmón circundante, se distinguen dos tipos de secuestro: intralobular (75% de los casos) y extralobular (25%). El intralobular está incluido en un lóbulo normal y revestido por la misma pleura visceral del pulmón; suele localizarse en el segmento posterior del lóbulo inferior izquierdo, y menos frecuentemente en el inferior derecho y en los lóbulos superiores. Es una malformación que se suele diagnosticar en edad adulta. Puede presentar comunicaciones anómalas con el parénquima pulmonar, los bronquios o el tracto digestivo, y cursar con infecciones recurrentes, episodios febriles, hemoptisis o abscesificación con niveles hidroaéreos. El secuestro extralobular es una formación independiente del resto del pulmón con pleura visceral propia. También suele localizarse en la base del hemitórax izquierdo, habitualmente en el ángulo costofrénico izquierdo en contacto con el diafragma, aunque en ocasiones puede asentar en el hemitórax derecho, el mediastino o el abdomen. Con frecuencia se asocia a hernia ipsolateral y otros defectos congénitos. La intervención quirúrgica está indicada aun en pacientes asintomáticos, y, aunque la RM y la angio-TC permiten demostrar la vasculatura anómala, puede ser necesaria una arteriografía. En ocasiones se emboliza el vaso aferente antes de la cirugía.

SÍNDROME DE LA CIMITARRA

También denominado *síndrome del pulmón hipogenético,* asocia hipoplasia de la arteria y lóbulo inferior de pulmón derecho, anomalías del árbol traqueobronquial (isomerismo) y drenaje venoso anómalo del pulmón derecho en la vena cava inferior (v. fig. 75-1 B y C). El trayecto venoso, por debajo o encima del diafragma, bordea la silueta cardíaca derecha y le da el característico aspecto de un alfanje o cimitarra. Una parte o todo el pulmón hipoplásico reciben su vascularización de una arteria sistémica y con frecuencia se asocia a comunicación interauricular o interventricular, tetralogía de Fallot o coartación de aorta. En los niños se presenta con alteraciones cardíacas e hipertensión pulmonar, mientras que en los adultos suele ser una malformación asintomática.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Brink J, Yong MS, d'Udekem Y, Weintraub RG, Brizard CP, Konstantinov IE. Surgery for scimitar syndrome: the Melbourne experience. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2015;20:31-4.

Leeuwen L, Fitzgerald DA. Congenital diaphragmatic hernia. J Paediatr Child Health 2014;50:667-73.

Sfakianaki AK, Copel JA. Congenital cystic lesions of the lung: congenital cystic adenomatoid malformation and bronchopulmonary sequestration. Rev Obstet Gynecol 2012;5:85-93.

Shovlin CL. Pulmonary arteriovenous malformations. Am J Respir Crit Care Med 2014;190:1217-28.

Thacker PG, Schooler GR, Caplan MJ, Lee EY. Developmental lung malformations in children: recent advances in imaging techniques, classification system, and imaging findings. J Thorac Imaging 2015;30:29-43.

SECCIÓN V

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DIFUSAS DEL PULMÓN

Capítulo 76

A. Xaubet Mir | F. Morell Brotad | J. Ancochea Bermúdez

ENFERMEDADES INTERSTICIALES DIFUSAS DEL PULMÓN

A. Xaubet Mir, F. Morell Brotad

GENERALIDADES

A. Xaubet Mir, F. Morell Brotad

Concepto

Las enfermedades intersticiales difusas del pulmón constituyen un grupo de afecciones con manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales respiratorias similares, en las cuales las principales alteraciones anatomopatológicas afectan a las estructuras alveolointersticiales. El término *enfermedad intersticial difusa* no describe realmente el sustrato anatomopatológico de dichas entidades clínicas, puesto que estas afectan no sólo a las estructuras alveolointersticiales, sino también, en muchas ocasiones, a las pequeñas vías aéreas, así como a las arterias y a venas pulmonares.

Etiología

La etiología de las enfermedades intersticiales difusas del pulmón es muy variada, aunque sólo en el 35% de los casos es posible identificar el agente causal. Se clasifican en tres grupos: neumonías intersticiales idiopáticas, las de causa conocida o asociadas a otras entidades clínicas bien definidas, y las primarias o asociadas a otras enfermedades no bien definidas (cuadro 76-1). El 6%-10% son inclasificables, debido a la presencia de datos clínicos, radiológicos o anatomopatológicos inadecuados o discordantes, por tratamiento previo que puede alterar los datos radiológicos o patológicos, o bien por la presencia de características que puedan corresponder a entidades diferentes.

Patogenia

La mayoría de las enfermedades intersticiales difusas del pulmón tienen una patogenia similar. Como consecuencia de la acción de un agente causal (conocido o no), células inflamatorias y mesenquimatoso (fibroblastos, células epiteliales alveolares) secretan mediadores celulares que actúan de forma autocrina y/o paracrina entre sí, lo cual da lugar a inflamación alveolar (alveolitis) y a la aparición de fibrosis pulmonar. No todas las enfermedades intersticiales conducen a la fibrosis pulmonar. Ciertos factores modulan la evolución de la alveolitis hacia la fibrosis. Entre ellos cabe destacar la naturaleza del agente etiológico, la integridad de la membrana basal del intersticio pulmonar, la predisposición genética y el estado de las defensas del huésped.
Aunque esta secuencia patogénica es aplicable a la mayoría de las enfermedades intersticiales, existen algunas excepciones: la fibrosis pulmonar idiopática se caracteriza por una reepitelización anómala del epitelio alveolar, la linfangioleiomiomatosis, por la proliferación de fibras musculares lisas; la amiloidosis, por el depósito de sustancia amiloide; la proteinosis alveolar, por la presencia de material lipoproteináceo en los alvéolos, y la microlitiasis alveolar, por el depósito de microlitos en los alvéolos.

Anatomía patológica

Cada enfermedad pulmonar intersticial se caracteriza por alteraciones anatomopatológicas bien definidas. Las principales características son los infiltrados inflamatorios intersticiales y las alteraciones morfológicas del tejido conectivo pulmonar, en ocasiones asociadas a lesiones en vías aéreas, pleura y vasos pulmonares. En algunas enfermedades, el infiltrado inflamatorio conduce a la aparición de lesiones histológicas más específicas, como los granulomas de la sarcoidosis y de la neumonitis por hipersensibilidad. Junto a la alveolitis es frecuente el hallazgo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 76-1 Clasificación de las enfermedades intersticiales difusas del pulmón

NEUMONÍAS INTERSTICIALES IDIOPÁTICAS
Principales neumonías intersticiales idiopáticas
- Fibrosis pulmonar idiopática
- Neumonía intersticial aguda
- Neumonía intersticial no específica
- Bronquiolitis respiratoria/enfermedad pulmonar intersticial difusa
- Neumonía intersticial descamativa
- Neumonía organizativa criptógena

Neumonías intersticiales idiopáticas raras
- Neumonía intersticial linfocítica
- Fibroelastosis pleuroparenquimatosa

Neumonías intersticiales idiopáticas no clasificables

DE CAUSA CONOCIDA O ASOCIADAS
Asociadas a enfermedades del colágeno
Neumoconiosis
Inducidas por fármacos y radioterapia
Neumonitis por hipersensibilidad
Asociadas a enfermedades hereditarias
- Hipercalciuria hipercalcémica
- Neurofibromatosis
- Síndrome de Hermansky-Pudlak

Asociadas a enfermedades inflamatorias del intestino

PRIMARIAS O ASOCIADAS A OTRAS ENFERMEDADES NO BIEN DEFINIDAS
Sarcoidosis
Microlitiasis alveolar
Linfangioleiomiomatosis
Eosinofilias pulmonares
Histiocitosis de células de Langerhans
Amiloidosis

de edema intersticial y exudado fibrinoso en los espacios alveolares, con hiperplasia de los neumocitos de tipo II. La fibrosis se caracteriza por la desestructuración del tejido conectivo pulmonar que ocasiona la obliteración de los espacios alveolares. Las lesiones fibróticas de la neumonía intersticial usual son características y consisten en la presencia de focos fibroblásticos y la heterogeneidad temporal de las lesiones. Cuando la desorganización del parénquima pulmonar es extensa, no se reconocen las estructuras alveolointersticiales. Este cuadro se denomina *estadio final de las enfermedades intersticiales,* el cual se caracteriza por quistes aéreos de pequeño tamaño, separados por amplias bandas de tejido fibroso (pulmón en panal). Además, pueden apreciarse lesiones vasculares (engrosamiento de la pared y obliteración de los vasos) como consecuencia de la hipertensión pulmonar secundaria. En este estadio, los pulmones son pequeños y de consistencia aumentada y en ocasiones resulta difícil determinar el tipo de enfermedad que ha condicionado la aparición de las lesiones.

Cuadro clínico

Los síntomas más frecuentes son disnea de esfuerzo y tos seca. La disnea es el síntoma capital, por lo general de instauración lenta. Algunas enfermedades pueden cursar con síntomas de instauración subaguda o aguda, en ocasiones con fiebre y otros síntomas sistémicos: neumonía intersticial aguda, neumonitis por hipersensibilidad, neumonitis por fármacos, neumonía organizativa y eosinofilias pulmonares. En las fases iniciales los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar disnea con radiografía de tórax normal. Los datos más relevantes de la exploración física son los estertores crepitantes y la acropaquia, aunque no están presentes en todas las enfermedades. A medida que la enfermedad progresa, puede aparecer hipertensión pulmonar que ocasiona signos y síntomas de *cor pulmonale.* Aparte de estas características generales, cada tipo de enfermedad intersticial posee peculiaridades clínicas propias. Algunas de estas entidades se describen en otras secciones de esta obra, por lo que no se tratarán en este capítulo.

Exploraciones complementarias

Análisis de sangre

Las eosinofilias pulmonares cursan con eosinofilia. La LDH está elevada en la proteinosis alveolar y puede estarlo en la fibrosis pulmonar idiopática. En la sarcoidosis, pueden estar elevadas las concentraciones de calcio en sangre y orina. Deben determinarse los anticuerpos propios de las enfermedades del colágeno, ya que pueden asociarse a las neumonías intersticiales idiopáticas (en especial a la neumonía intersticial usual y a la neumonía intersticial no específica) y, en ocasiones, pueden ser la primera manifestación de la enfermedad sistémica. La determinación de ANCA es aconsejable, ya que la neumonía intersticial usual y la neumonía intersticial no específica pueden asociarse a poliangitis microscópica. Ante la sospecha diagnóstica de neumonitis por hipersensibilidad, deben determinarse las IgG específicas en suero frente a los antígenos que con más frecuencia pueden causar la enfermedad.

Exploración radiológica

Los patrones radiográficos son: vidrio deslustrado, nodulillar, reticular, reticulonodulillar y pulmón en panal, que afectan de forma difusa ambos hemitórax. En los estadios iniciales, la radiografía de tórax es normal en el 10% de los casos. La imagen en vidrio deslustrado se presenta cuando existe aumento del tejido intersticial que ocasiona el aumento de la densidad radiográfica. La imagen nodulillar consiste en la diseminación de nódulos de pequeño tamaño. La imagen reticular consiste en una trama de opacidades lineales. La imagen reticulonodulillar, ocasionada por la combinación de nódulos y opacidades lineales, es la más frecuente. La imagen en panal consiste en pequeños quistes aéreos, que miden entre 5 y 10 mm de diámetro, rodeados por paredes gruesas. Es la imagen radiográfica más representativa de fibrosis pulmonar constituida.

Algunas enfermedades pueden cursar con un patrón alveolar*:* neumonía intersticial aguda, neumonía intersticial descamativa, neumonía organizativa, neumonía intersticial linfocítica, proteinosis alveolar, neumonitis por fármacos, neumonitis por hipersensibilidad y eosinofilias pulmonares.

La distribución de las alteraciones radiográficas puede orientar hacia un diagnóstico determinado. Algunas enfermedades se caracterizan por afección de las zonas basales del pulmón: fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial no específica y asbestosis; otras, por afección predominante de las zonas pulmonares apicales: silicosis, neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis, fibroelastosis pleuroparenquimatosa e histiocitosis de células de Langerhans.

Una de las características radiográficas de las enfermedades intersticiales es la disminución del tamaño de los campos pulmonares. El tamaño pulmonar puede ser normal o estar aumentado en la sarcoidosis, la neumonitis por hipersensibilidad, la histiocitosis de células de Langerhans, la linfangioleiomiomatosis y cuando existe enfisema pulmonar asociado.

La presencia de otras alteraciones radiográficas tiene interés en la valoración diagnóstica. La presencia de adenopatías hiliares simétricas es muy indicativa de sarcoidosis. La asbestosis y la fibroelastosis pleuroparenquimatosa cursan con engrosamientos pleurales. Cuando un patrón radiográfico intersticial se asocia a derrame pleural hay que descartar las enfermedades del colágeno, y la linfangioleiomiomatosis. El neumotórax es frecuente en la linfangioleiomiomatosis, la fibroelastosis pleuroparenquimatosa y la histiocitosis de células de Langerhans.

La TC torácica de alta resolución posee gran interés en la valoración diagnóstica. Permite la detección de la enfermedad en los casos con radiografía de tórax normal y resulta útil para valorar la extensión de las lesiones parenquimatosas y su naturaleza. En la fibrosis pulmonar idiopática, la histiocitosis de células de Langerhans, la asbestosis y la linfangioleiomiomatosis, los hallazgos de la TC son considerados como criterio diagnóstico. La TC permite seleccionar el lugar adecuado para la práctica del lavado broncoalveolar y de las biopsias transbronquial y quirúrgica. La RM no aporta datos de interés para el diagnóstico de estas enfermedades. La gammagrafía con ^{67}Ga no posee sensibilidad y especificidad para detectar la inflamación pulmonar.

Exploración de la función respiratoria

Constituye un elemento básico para valorar el pronóstico, la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. En el 15% de los casos, la alteración de la función pulmonar es la primera manifestación de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

estas enfermedades. La espirometría forzada muestra una alteración ventilatoria de tipo restrictivo. Algunas enfermedades pueden cursar con alteración ventilatoria obstructiva: neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans, eosinofilias pulmonares, neumonía intersticial usual asociada a enfisema y linfangioleiomiomatosis. La TLC y los volúmenes pulmonares están disminuidos. En las neumopatías intersticiales asociadas a enfisema pulmonar, la FVC y los volúmenes pulmonares pueden ser normales. La DLCO está disminuida y es uno de los indicadores más sensibles de las enfermedades intersticiales y la DLCO normalizada por el volumen alveolar (VA; cociente DLCO/VA, o KCO) suele ser normal o moderadamente baja. La hipoxemia arterial sólo aparece en las fases avanzadas de la enfermedad, y la hipercapnia, en las fases finales.

La periodicidad de la realización de las pruebas funcionales dependerá de la gravedad de la enfermedad, aunque es recomendable la práctica de espirometría, volúmenes pulmonares, DLCO y pulsioximetría en reposo cada 3-6 meses. La práctica de gasometría arterial depende de la gravedad de la enfermedad. Incrementos iguales o superiores al 10% en la FVC, o iguales o superiores al 15% en la DLCO, indican buena evolución. Su disminución igual o superior al 10% y al 15%, respectivamente, indica mala evolución. La distancia recorrida y la saturación arterial de oxígeno en la prueba de la marcha de los 6 min se han mostrado útiles para valorar la evolución de la enfermedad y la tolerancia al ejercicio, y es recomendable su realización junto con las otras exploraciones funcionales respiratorias.

Diagnóstico

Con una correcta anamnesis se orienta el diagnóstico en la tercera parte de los casos. Los antecedentes familiares son de interés para el diagnóstico de la fibrosis pulmonar familiar y de las enfermedades intersticiales asociadas a enfermedades hereditarias. La neumonía intersticial descamativa, la bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial y la histiocitosis de células de Langerhans son propias de fumadores. Ocurre lo contrario en la sarcoidosis y la neumonitis por hipersensibilidad. La historia ocupacional y laboral es esencial para el diagnóstico de las neumoconiosis y la neumonitis por hipersensibilidad. Deben anotarse todos los fármacos que el paciente ha recibido, la dosis y la duración del tratamiento. La presencia de síntomas extrapulmonares puede orientar en el diagnóstico de neumopatías intersticiales asociadas a enfermedades sistémicas. En pacientes que han recibido radioterapia torácica esta puede ser la causa de la enfermedad.

Ante la sospecha clínica de neumopatía intersticial debe practicarse una radiografía de tórax y una exploración funcional respiratoria. En presencia de datos radiográficos y/o funcionales respiratorios sugestivos de enfermedad intersticial debe practicarse una TC de alta resolución y valorar la realización de fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial y lavado broncoalveolar. La biopsia transbronquial permite el diagnóstico de varias neumopatías intersticiales (sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad, histiocitosis de células de Langerhans, amiloidosis, linfangioleiomiomatosis, proteinosis alveolar, neumonía organizativa). La biopsia transbronquial mediante criobiopsia aumenta su rentabilidad diagnóstica y permite el diagnóstico de algunas enfermedades intersticiales idiopáticas, en especial la fibrosis pulmonar idiopática y la neumonía intersticial no específica. En ocasiones, el diagnóstico anatomopatológico es el de fibrosis pulmonar o inflamación intersticial, que no debe considerarse como diagnóstico específico de una enfermedad intersticial en concreto, ya que áreas de parénquima pulmonar próximas a granulomas u otras lesiones específicas pueden presentar estas características. El hallazgo de parénquima pulmonar normal no descarta la presencia de enfermedad intersticial.

El análisis celular del lavado broncoalveolar posee valor diagnóstico en la proteinosis alveolar, la granulomatosis de células de Langerhans y las eosinofilias pulmonares. En otras enfermedades el valor diagnóstico del lavado es orientativo (cuadro 76-2). La determinación de las subpoblaciones linfocitarias tiene interés en el diagnóstico de las enfermedades con linfocitosis: sarcoidosis, neumonía organizativa y neumonitis por hipersensibilidad. En la primera, el cociente linfocitos T colaboradores/T supresores citotóxicos está elevado (un cociente superior a 3,5 tiene una especificidad del 95%, y una sensibilidad del 50%-60%), mientras que en las otras está disminuido. La determinación de cuerpos de asbesto es útil para el diagnóstico de asbestosis.

Cuadro 76-2 Análisis del lavado broncoalveolar en las enfermedades intersticiales difusas del pulmón

ENFERMEDADES EN LAS QUE POSEE UN VALOR DIAGNÓSTICO

Proteinosis alveolar
- Aspecto lechoso del líquido obtenido
- Material proteináceo PAS-positivo, azul alciano negativo
- Cuerpos lamelares (microscopia electrónica)

Histiocitosis de células de Langerhans
- Células CD1 > 5%
- Células de Langerhans con gránulos de Birbeck (microscopia electrónica)

Eosinofilias pulmonares
- Eosinofilia

ENFERMEDADES EN LAS QUE POSEE UN VALOR ORIENTATIVO

Sarcoidosis
- Linfocitosis
- Cociente linfocitos T CD4/CD8 > 3,5

Fibrosis pulmonar idiopática
- Neutrofilia con o sin eosinofilia

Neumonitis por hipersensibilidad
- Linfocitosis, mastocitosis
- Cociente linfocitos T CD4/CD8 disminuido

Asbestosis
- Neutrofilia con o sin eosinofilia
- Cuerpos de asbesto

Neumonía organizativa
- Linfocitosis con o sin moderada neutrofilia/eosinofilia
- Cociente linfocitos T CD4/CD8 disminuido

La práctica seriada del lavado broncoalveolar no tiene utilidad para la valoración del pronóstico o de la respuesta al tratamiento.

La biopsia pulmonar quirúrgica está indicada cuando, después de las exploraciones antes citadas, no se ha obtenido un diagnóstico específico. Su indicación debe valorarse en cada caso, ya que dependerá del estado clínico del paciente y de las ventajas que pueda implicar desde el punto de vista pronóstico y terapéutico.

Diagnóstico diferencial

Debe realizarse con enfermedades que ocasionan manifestaciones clínicas y radiográficas similares:

- *Insuficiencia cardíaca.* El edema pulmonar puede ocasionar un patrón intersticial bilateral. Debe sospecharse en pacientes con antecedente de enfermedad cardíaca, si se observan cardiomegalia, líneas B de Kerley, derrame pleural e infiltrados de predominio perihiliar en la radiografía de tórax.
- *Bronquiectasias.* Aunque las bronquiectasias difusas pueden cursar con un patrón intersticial en la radiografía de tórax, las manifestaciones clínicas (expectoración abundante, hemoptisis) y los hallazgos de la TC las diferencian de las enfermedades intersticiales.
- *Neumonía.* El cuadro clínico y las manifestaciones radiográficas de las neumonías pueden confundirse con la forma aguda de las neumonitis por hipersensibilidad, las eosinofilias pulmonares y la neumonía organizativa.
- *Linfangitis carcinomatosa.* El cuadro clínico es subagudo, con disnea progresiva y tos persistente. Es rara la presencia de estertores crepitantes y acropaquia. La radiografía de tórax muestra pequeños derrames pleurales, unilaterales o bilaterales junto a líneas B de Kerley.
- *Infiltrados pulmonares en pacientes inmunodeprimidos.* Estos pacientes pueden presentar infiltrados pulmonares intersticiales, de etiología infecciosa u ocasionados por la enfermedad de base o por hemorragia pulmonar. Deben distinguirse de las enfermedades pulmonares intersticiales ocasionadas por citostáticos, fármacos con que suelen ser tratados estos pacientes.

SECCIÓN V

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

- *Hemorragia pulmonar difusa.* La radiografía de tórax muestra imágenes alveolares o alveolointersticiales difusas. Las manifestaciones clínicas (hemoptisis) y los hallazgos del lavado broncoalveolar (líquido obtenido de aspecto hemorrágico con presencia de hemosiderófagos) son suficientes para diferenciarlas de las enfermedades intersticiales.
- *Neumonía lipoidea.* Es una enfermedad ocasionada por la aspiración repetida de aceites minerales en pacientes tratados de forma continuada con laxantes o gotas nasales que contienen estas sustancias. La radiografía de tórax puede evidenciar imágenes muy diversas: infiltrados alveolares localizados, opacidades similares a las observadas en el cáncer de pulmón e infiltrados intersticiales difusos. El diagnóstico se establece por la detección de partículas de grasa en los macrófagos obtenidos por lavado broncoalveolar o por biopsia pulmonar.

Tratamiento

Consiste en evitar la exposición al agente causal y la administración de fármacos para tratar las lesiones pulmonares. La supresión de la exposición al agente causal sólo es posible en las enfermedades de etiología conocida. La supresión de la alveolitis es el único medio terapéutico eficaz en las neumopatías intersticiales de etiología desconocida. En la actualidad, existen fármacos antifibróticos para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática, pero no para otros tipos de fibrosis pulmonar. El tratamiento varía según el tipo de enfermedad. El trasplante pulmonar se ha practicado con buenos resultados en neumonías intersticiales que no responden al tratamiento farmacológico (v. cap. 83, Trasplante pulmonar).

FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

La fibrosis pulmonar idiopática se define como una neumonía intersticial fibrosante crónica, limitada al pulmón, de etiología desconocida, que afecta generalmente a adultos mayores de 50 años, y asociada al patrón radiológico y/o histológico de la neumonía intersticial usual. Se estima que su incidencia es de 4,6-7,4 casos/100 000 habitantes, y su prevalencia, de 13 casos/100 000 habitantes en mujeres y de 20 casos/100 000 en hombres. Es la enfermedad pulmonar intersticial más frecuente. No se conoce con certeza su etiología, aunque es probable que la enfermedad sea la consecuencia de la acción de diversos factores en sujetos con predisposición genética. La relevancia de la predisposición genética está fundamentada en la existencia de formas familiares de la enfermedad. Entre el 2,2% y el 3,7% de las fibrosis pulmonares idiopáticas son familiares. Las alteraciones genéticas son las mutaciones en los genes que mantienen la longitud de los telómeros *(TERT, TERC),* en la proteína C del surfactante y en la región promotora de la mucina 5B *(MUC5B).* El tabaquismo y la exposición a sílice, latón, acero y polvo de madera se consideran factores de riesgo. El hecho de que más del 50% de los pacientes presenten reflujo gastroesofágico ha motivado que se haya relacionado con el desarrollo de la enfermedad. No existe evidencia para considerar que las infecciones víricas sean factores etiológicos. La posible contribución de la autoinmunidad se basa en que el patrón histológico y radiológico de la neumonía intersticial usual puede asociarse a enfermedades del tejido conectivo.

El cuadro clínico es de inicio insidioso y se caracteriza por disnea de esfuerzo progresiva y tos seca persistente. La presencia de síntomas sistémicos debe hacer sospechar un diagnóstico alternativo. En las fases avanzadas es habitual la insuficiencia respiratoria crónica. La exploración física muestra estertores crepitantes en el 90% de los casos y acropaquia en el 50%. No existen alteraciones específicas en los análisis sanguíneos. La VSG, la PCR y las IgG pueden estar elevadas. Los ANA y el FR son positivos en el 10%-20% de los casos, aunque los títulos son bajos. La fibrosis pulmonar familiar es una forma de fibrosis que afecta a dos o más miembros de la misma familia. El cuadro clínico es similar, aunque suele diagnosticarse a edades más tempranas.

En la radiografía de tórax se observan opacidades reticulares asociadas o no a imágenes en panal, de distribución basal y periférica y bilateral. La presencia de imágenes alveolares debe plantear la posibilidad de un diagnóstico alternativo. Los hallazgos de la TC consisten en

Figura 76-1 TC. Patrón de neumonía intersticial usual. Imágenes reticulares y de panalización subpleurales, bibasales y periféricas.

afectación pulmonar de predominio basal y subpleural, y presencia de imágenes reticulares y de panalización con o sin bronquiectasias/bronquioloectasias de tracción. La presencia de áreas en vidrio deslustrado debe ser mínima o inexistente (fig. 76-1). Su sensibilidad diagnóstica es superior al 90%. El lavado broncoalveolar se caracteriza por neutrofilia, con o sin eosinofilia, en el 85% de los casos. En algunos casos la fórmula celular es normal. Cuando existe linfocitosis (> 20%) deben descartarse otros diagnósticos, en especial la neumonitis por hipersensibilidad crónica.

Los criterios diagnósticos consisten en: a) exclusión de otras causas de enfermedad pulmonar intersticial, y b) presencia del patrón histológico de neumonía intersticial usual en las muestras de biopsia pulmonar, o bien evidencia del patrón de neumonía intersticial usual en la TC, o ambas. La biopsia está indicada en los casos en que la TC no ponga de manifiesto los hallazgos típicos de neumonía intersticial usual. El diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática es clínico-patológico. El hallazgo de neumonía intersticial usual en el examen histológico del parénquima pulmonar no es sinónimo de fibrosis pulmonar idiopática, ya que también puede observarse en las neumopatías intersticiales asociadas a enfermedades del colágeno, en la enfermedad intersticial por fármacos, en las formas crónicas de la neumonitis por hipersensibilidad, en la asbestosis y en el síndrome de Hermansky-Pudlak.

La evolución es muy variable. La enfermedad puede permanecer asintomática durante 2-3 años y en ocasiones es estable durante largos períodos de tiempo. En algunos casos los síntomas pueden preceder el diagnóstico durante 6-24 meses. La evolución más común es la progresión lenta, aunque existen formas aceleradas que conducen a insuficiencia respiratoria en 6-12 meses. Es una enfermedad con mal pronóstico. La supervivencia media es de 2-5 años desde el inicio de los síntomas.

Las pacientes con fibrosis pulmonar idiopática pueden presentar complicaciones y comorbilidades que modifican el curso clínico y el pronóstico. La enfermedad puede asociarse a enfisema pulmonar, en especial en fumadores. En estos casos, los volúmenes pulmonares y la FVC son normales y en la espirometría forzada se observa una alteración ventilatoria obstructiva. La TC muestra enfisema en los lóbulos superiores y fibrosis en los inferiores. Con frecuencia se asocia hipertensión pulmonar y el pronóstico es peor que la fibrosis pulmonar idiopática sin enfisema. Se ha descrito la asociación de fibrosis pulmonar con vasculitis ANCA positivas, principalmente anti-MPO. El diagnóstico de la fibrosis pulmonar antecede al de la vasculitis., que en la mayoría de los casos es una poliangitis microscópica.

La incidencia de hipertensión pulmonar varía entre el 30% y el 45%, sobre todo en pacientes con enfermedad avanzada. La exacerbación aguda es un cuadro clínico de aparición aguda, caracterizado por aumento de la disnea de menos de 1 mes de duración, insuficiencia respiratoria grave y aparición de infiltrados alveolares en la radiografía de tórax y en vidrio deslustrado en la TC torácica, en ausencia de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

infección pulmonar, insuficiencia cardíaca y de otras enfermedades que cursan con un cuadro clínico similar (sepsis, aspiración). No tiene relación con la evolución previa de la enfermedad, ya que puede ser la forma de presentación. Se estima que su incidencia varía entre el 7% y el 12%. Aunque se han implicado infecciones víricas y fenómenos inmunológicos, su etiología es desconocida. El mismo cuadro clínico se ha observado en otras enfermedades pulmonares intersticiales, en concreto en la neumonía intersticial no específica, neumonitis por hipersensibilidad crónica y enfermedades intersticiales asociadas a enfermedades del colágeno. El examen histológico del parénquima pulmonar muestra daño alveolar difuso en la mayoría de los casos, aunque puede evidenciarse neumonía organizativa o acumulación de fibroblastos, además de las alteraciones propias de la neumonía intersticial usual. La evolución es variable, aunque la mortalidad es aproximadamente del 70%.

La prevalencia de reflujo gastroesofágico es elevada (66%-78%), en ocasiones es asintomático y es frecuente la presencia de hernia de hiato. En este contexto, se ha postulado que las microaspiraciones podrían influir en la patogenia y la progresión de la enfermedad. Los pacientes presentan una prevalencia elevada de síndrome de apneas-hipopneas del sueño. La prevalencia de cáncer de pulmón varía entre el 15% y el 20%. El hábito tabáquico y la expresión aumentada de las moléculas p53 y p21 en las células epiteliales alveolares podrían influenciar la carcinogénesis. Los tumores predominan en los lóbulos inferiores, zonas en que se localizan las lesiones fibróticas. Los pacientes con fibrosis pulmonar presentan un estado de hipercoagulabilidad, con una incidencia elevada de accidentes vasculares cerebrales, tromboembolia pulmonar y enfermedades coronarias. La prevalencia de neumotórax es del 11%. En la mayoría de los casos no se resuelve con drenaje torácico, por la rigidez del parénquima pulmonar, que impide la reexpansión del pulmón.

El tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad. En la enfermedad de leve a moderada intensidad (definida por una FVC > 50% y una DLCO > 35%), está indicada la pirfenidona, fármaco con propiedades antifibróticas que disminuye la progresión de la enfermedad, en dosis de 2403 mg/día p.o. Una alternativa es el nintedanib, antifibrótico que también disminuye la progresión de la enfermedad, en dosis de 150 mg/12 h p.o. La duración del tratamiento depende de la evolución de la enfermedad. En la enfermedad grave, definida por una FVC < 50% y una DLCO < 35%, debe plantearse la posibilidad de trasplante pulmonar. Para el tratamiento de la tos seca persistente están indicados el fosfato de dimemorfano (20 mg/8 h p.o.) o el fosfato de codeína (30 mg/8 h p.o.). La prednisona en dosis bajas (5-10 mg/día p.o.) puede ser eficaz para la tos refractaria a los antitusígenos. En la exacerbación aguda de la enfermedad, no existen pautas terapéuticas establecidas. El tratamiento más utilizado son los bolos de glucocorticoides en dosis altas (metilprednisolona, 500-1000 mg/día i.v.) durante 3 días, seguidos de prednisona (0,5 mg/kg al día), que se disminuyen de forma progresiva. La ventilación mecánica invasiva y la no invasiva no son eficaces en la insuficiencia respiratoria grave.

NEUMONÍA INTERSTICIAL NO ESPECÍFICA

Es una entidad clínico-patológica que actualmente se considera bien definida, ya que las características histológicas de la fibrosis pulmonar son bien diferenciadas de las de la fibrosis de la neumonía intersticial usual. Se distinguen dos formas: celular (predomino de inflamación en el parénquima pulmonar) y fibrótica (predominio de fibrosis).

El cuadro clínico se caracteriza por disnea de esfuerzo y tos seca, de inicio insidioso o subagudo. Los estertores crepitantes están presentes en el 12% de los casos, y la acropaquia, en el 25%. Puede ser idiopática o asociada a enfermedades del colágeno (esclerosis sistémica, dermatomiositis y síndrome de Sjögren primario), neumonitis por hipersensibilidad, inhalación de sustancias tóxicas y administración de fármacos. Se ha postulado que podría representar la manifestación pulmonar de la enfermedad indiferenciada del tejido conectivo. La forma idiopática es más frecuente en mujeres no fumadoras. La radiografía de tórax muestra infiltrados intersticiales o alveolointersticiales de predominio en los lóbulos inferiores. No existe ningún patrón específico en la TC, aunque los hallazgos pueden orientar el diagnóstico. Los hallazgos del lavado broncoalveolar son variables y no son diagnósticos. El diagnóstico debe establecerse por biopsia pulmonar quirúrgica. Se han observado lesiones de neumonía intersticial usual y de neumonía intersticial no específica en el mismo paciente, lo que plantea la hipótesis de que la neumonía intersticial no específica puede ser precursora de la neumonía intersticial usual.

El pronóstico depende de la etiología y del grado de inflamación en el parénquima pulmonar. El pronóstico es mejor en los casos en que la enfermedad se asocia a otras entidades y cuando el estudio histológico muestra predominio de la inflamación. En cualquier caso, el pronóstico es mejor que el de la fibrosis pulmonar idiopática. La supervivencia es del 50% a los 10 años. El tratamiento consiste en glucocorticoides p.o. en dosis de 1 mg/kg de peso y día durante 1 mes, que se disminuye de forma progresiva hasta 5-10 mg en días alternos, pauta que se mantiene hasta la resolución clínica y la estabilización de las pruebas funcionales. En caso de ausencia de respuesta a los glucocorticoides, es recomendable añadir azatioprina en dosis de 50-150 mg/día p.o. En las formas asociadas a enfermedades del tejido conectivo, el micofenolato mofetilo en dosis de 2-3 g/día p.o. se ha mostrado eficaz.

NEUMONÍA INTERSTICIAL AGUDA

Es una enfermedad poco frecuente, caracterizada por la presencia de daño alveolar difuso en el parénquima pulmonar. El daño alveolar difuso es la característica anatomopatológica del síndrome de distrés respiratorio agudo. El término *neumonía intersticial aguda* debe utilizarse en los casos de síndrome de distrés respiratorio agudo idiopático. El cuadro clínico se caracteriza por disnea de aparición aguda o subaguda, precedida por síntomas similares a los ocasionados por una enfermedad vírica: astenia, mialgias, artralgias, fiebre y escalofríos. La enfermedad evoluciona a la insuficiencia respiratoria grave en pocos días. La radiografía de tórax muestra infiltrados alveolares bilaterales con broncograma aéreo, y la TC, imágenes en vidrio deslustrado y de consolidación. En las fases avanzadas de la enfermedad pueden aparecer bronquiectasias de tracción e imágenes en panal. El lavado broncoalveolar muestra marcada neutrofilia. Es una enfermedad con mal pronóstico, ya que la supervivencia es del 50% a los 2 meses del diagnóstico. En algunos casos, la enfermedad puede resolverse por completo, presentar recaídas o evolucionar a fibrosis pulmonar. El diagnóstico debe establecerse por biopsia pulmonar quirúrgica. Cuando ello no es posible por el estado clínico del paciente, el diagnóstico puede establecerse por el cuadro clínico y los hallazgos de la TC y del lavado broncoalveolar. El tratamiento consiste en metilprednisolona 1 g/día i.v. durante 3 días seguida de prednisona 1 mg/kg de peso y día i.v. durante 4 semanas con disminución progresiva de la dosis.

BRONQUIOLITIS RESPIRATORIA ASOCIADA A ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

Es una entidad clínica poco frecuente. La bronquiolitis respiratoria es una lesión común en fumadores y consiste en el acúmulo de macrófagos hiperpigmentados en los bronquíolos. En ocasiones, las lesiones se extienden a los espacios alveolointersticiales y dan lugar a enfermedad intersticial. Es una enfermedad relacionada con el consumo de tabaco y afecta a fumadores de más de 30 paquetes/año, con edad entre 40 y 50 años. Puede representar la fase inicial de la neumonía intersticial descamativa. El cuadro clínico consiste en tos y disnea de esfuerzo, aunque en ocasiones la enfermedad es asintomática. La radiografía de tórax muestra imágenes reticulonodulillares, y la TC, engrosamiento de las paredes bronquiales, nodulillos centrolobulillares e imágenes en vidrio deslustrado, que pueden orientar al diagnóstico. En el lavado broncoalveolar se observan macrófagos hiperpigmentados, hallazgo frecuente en los fumadores sin enfermedad respiratoria. El diagnóstico se establece por biopsia pulmonar quirúrgica. En las muestras obtenidas por biopsia, no es infrecuente la coexistencia de lesiones de la histiocitosis de células de Langerhans, bronquiolitis respiratoria asociada con enfermedad intersticial y neumonía intersticial descamativa, lo que demuestra el espectro de enfermedades intersticiales relacionadas con el tabaquismo. El pronóstico es bueno, con curación de la enfermedad en la mayoría de los casos. No obstante, en algunos pacientes la enfermedad es persistente a pesar del tratamiento, aunque

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

es excepcional la progresión a insuficiencia respiratoria. El tratamiento consiste en el abandono del hábito tabáquico. En caso de persistencia de alteraciones radiológicas o funcionales se recomienda la administración de glucocorticoides a las mismas dosis que las utilizadas en la neumonía intersticial no específica.

NEUMONÍA INTERSTICIAL DESCAMATIVA

Es una entidad caracterizada por el acúmulo intraalveolar de macrófagos. Es considerada como la fase final de la bronquiolitis respiratoria asociada con enfermedad pulmonar difusa, debido a la similitud de los hallazgos anatomopatológicos y su asociación con el hábito tabáquico. Es una enfermedad que afecta a fumadores entre 40 y 50 años. El cuadro clínico es de inicio insidioso o subagudo y se caracteriza por disnea de esfuerzo progresiva y tos seca. En algunos casos puede evolucionar a insuficiencia respiratoria grave. El 50% de los pacientes presentan acropaquia. Se han descrito casos asociados al consumo de marihuana, a enfermedades del colágeno y a la inhalación de partículas inorgánicas. La radiografía de tórax y la TC no son diagnósticas y muestran imágenes en vidrio deslustrado, en ocasiones con imágenes reticulares. El lavado broncoalveolar se caracteriza por la presencia de macrófagos hiperpigmentados con alteraciones variables de la fórmula celular. El diagnóstico se establece por biopsia pulmonar quirúrgica. El pronóstico es bueno, ya que la mayoría de los pacientes mejora tras el abandono del hábito tabáquico y el tratamiento con glucocorticoides. La supervivencia es del 70% a los 10 años del diagnóstico. El tratamiento consiste en el abandono del hábito tabáquico y glucocorticoides en las mismas dosis utilizadas en la neumonía intersticial no específica.

NEUMONÍA INTERSTICIAL LINFOCÍTICA

Es una enfermedad rara caracterizada por infiltrados linfocitarios intersticiales. El cuadro clínico es de inicio subagudo y se caracteriza por disnea de esfuerzo, tos seca y síntomas sistémicos (artralgias, fiebre, pérdida de peso). En los análisis sanguíneos es frecuente la anemia y la hipergammaglobulinemia. Suele asociarse a enfermedades de naturaleza inmunológica: colagenosis (síndrome de Sjögren), miastenia grave, anemia perniciosa, inmunodeficiencia común variable, tiroiditis de Hashimoto y cirrosis biliar primaria. También se ha descrito en pacientes con sida, sobre todo en niños. La forma idiopática es muy rara. La radiografía de tórax muestra imágenes alveolointersticiales y, con menos frecuencia, nódulos diseminados. Los hallazgos de la TC no son diagnósticos y consisten en imágenes en vidrio deslustrado, en ocasiones con quistes perivasculares. Los hallazgos del lavado broncoalveolar son inespecíficos y consisten en linfocitosis. El diagnóstico se establece por biopsia pulmonar quirúrgica. El 70% de los pacientes responden al tratamiento con glucocorticoides. En el 20%-30% de los casos la enfermedad evoluciona a la fibrosis pulmonar. El tratamiento consiste en la administración de glucocorticoides a las mismas dosis que las utilizadas en la neumonía intersticial no específica.

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

Se refiere en las enfermedades del sistema mononuclear fagocítico en la sección XIV, Hematología.

LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS

Es una enfermedad poco frecuente caracterizada por la proliferación de células inmaduras de la musculatura lisa (células LAM) en vasos linfáticos, bronquíolos y vasos pulmonares, aunque puede afectar a otros órganos: riñón, vasos linfáticos peritoneales, hígado, útero y páncreas. Se asocia a mutaciones de los genes *TSC1* y *TSC2* de la esclerosis tuberosa. Afecta de forma casi exclusiva a mujeres jóvenes en edad fértil. El hecho de que la enfermedad empeore durante el embarazo, en el posparto y después de tratamientos con estrógenos indica que existen factores hormonales en su patogenia. Se han descrito casos después de la menopausia, en pacientes con tratamientos estrogénicos. El cuadro clínico consiste en tos, disnea de esfuerzo, hemoptisis, neumotórax recurrente y derrame pleural quiloso y, con menos frecuencia, ascitis, derrame pericárdico, quiloptisis, quiluria y linfedema de las extremidades inferiores. Se asocia con frecuencia a angiolipomas renales, y linfangioleiomiomas abdominales. En el 25% de los casos la linfangioleiomiomatosis se asocia con la esclerosis tuberosa. La radiografía de tórax y la TC muestran opacidades micronodulillares y líneas B de Kerley en las fases iniciales. En las fases más evolucionadas se observan quistes aéreos diseminados de paredes delgadas, principalmente en las zonas basales. En un contexto clínico apropiado los hallazgos de la TC son muy sugestivos de la enfermedad. El diagnóstico se establece por biopsia transbronquial o quirúrgica. El anticuerpo HMB-45 tiñe de forma selectiva la proliferación muscular de esta enfermedad, incluso en muestras de biopsia transbronquial. Los tratamientos antiestrogénicos (progesterona, agonistas liberadores de gonadotrofinas, tamoxifeno) y la ovariectomía bilateral no son eficaces. Estudios clínicos han demostrado que el sirolimus estabiliza las alteraciones de la exploración funcional respiratoria y mejora la sintomatología. La mayoría de los casos evoluciona a la insuficiencia respiratoria grave.

MICROLITIASIS ALVEOLAR

Es una enfermedad rara de etiología desconocida, que se caracteriza por el depósito de microlitos constituidos por calcio y fósforo en los alvéolos. Se asocia a mutaciones del gen *SLC34A2,* que regula la homeostasis de los fosfatos. La edad de presentación es variable y se han descrito casos que afectan a varios miembros de la misma familia. En las fases iniciales, la enfermedad es asintomática. Cuando los microlitos ocupan los espacios alveolares o se desarrolla fibrosis pulmonar, los pacientes presentan disnea, tos seca y estertores crepitantes y acropaquia en la exploración física. Los hallazgos de la radiografía de tórax y de la TC consisten en opacidades micronodulillares difusas de densidad cálcica en los lóbulos inferiores, que forman conglomerados y borran la silueta cardíaca y el diafragma. Algunos casos cursan con infiltrados reticulares o reticulonodulillares. Un signo radiográfico típico es el de la pleura negra, que resulta del contraste de la densidad cálcica del parénquima pulmonar con la ausencia de afección pleural. El diagnóstico se establece mediante los hallazgos radiológicos y la biopsia transbronquial o quirúrgica. La evolución es variable. Se han descrito casos con evolución superior a los 30 años, aunque en ocasiones la enfermedad evoluciona a la fibrosis pulmonar e insuficiencia respiratoria. No existe ningún tratamiento eficaz.

PROTEINOSIS ALVEOLAR

Es una enfermedad rara de etiología desconocida caracterizada por el depósito en los alvéolos de componentes del surfactante pulmonar. Se distinguen tres formas clínicas: congénita, idiopática y secundaria. La forma congénita es propia de recién nacidos y primeros años de la vida y es consecuencia de mutaciones genéticas, La forma idiopática es debida a la falta de aclaramiento del surfactante debido a la inhibición de la acción del GM-CSF sobre los macrófagos alveolares La forma secundaria se asocia a enfermedades hematológicas (leucemia mieloide, linfoma), exposición a polvos inorgánicos (sílice, aluminio, titanio, fibras de vidrio), fármacos (busulfán, clorambucilo) e infección por el HIV. La asociación con infecciones (*N. asteroides, M. tuberculosis* y otros gérmenes oportunistas) es frecuente. El cuadro clínico consiste en tos y disnea de esfuerzo, aunque en el 30% de los casos la enfermedad es asintomática. La fiebre sugiere infección, aunque la febrícula puede ser expresión de la enfermedad. El 30% de los pacientes presentan acropaquia. Los análisis sanguíneos muestran aumento marcado de la LDH, aunque no es un factor pronóstico. En la radiografía de tórax se observan infiltrados alveolares bilaterales y simétricos sin broncograma aéreo en campos pulmonares medios e inferiores, que adoptan la forma en alas de mariposa. La TC muestra imágenes en vidrio deslustrado y consolidación (imagen en empedrado).

El diagnóstico puede realizarse mediante lavado broncoalveolar. El líquido obtenido tiene aspecto lechoso y su análisis muestra material lipoproteináceo PAS-positivo y azul alciano negativo, y cuerpos lamelares en la microscopia electrónica. En caso de duda, el diagnóstico debe establecerse por biopsia transbronquial o quirúrgica. La forma idiopática se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos séricos frente al GM-CSF. El tratamiento consiste en el lavado broncoalveolar terapéutico con el fin de extraer el material lipoproteico de los espacios

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

alveolares. No deben tratarse todos los pacientes, sino sólo aquellos en los que la enfermedad es progresiva. Los glucocorticoides están contraindicados, ya que aumentan el riesgo de infección pulmonar. Una alternativa es el tratamiento con GM-CSF por vía s.c. o inhalada. El pronóstico es variable. La enfermedad puede remitir de forma espontánea (25% de los casos), presentar un curso estable con recurrencias o evolucionar a la insuficiencia respiratoria grave.

ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES OCASIONADAS POR FÁRMACOS

Los fármacos ocasionan enfermedad intersticial difusa del pulmón por su efecto tóxico directo sobre el parénquima pulmonar o bien por mecanismos inmunológicos o inflamatorios. Los citostáticos y la amiodarona son los fármacos que con mayor frecuencia ocasionan neumopatía intersticial. No es el objetivo de esta obra la elaboración de una lista exhaustiva de todos los fármacos que pueden ocasionar neumopatías intersticiales; el lector interesado puede acudir a la dirección de Internet http://www.pneumotox.com, en la que existe una actualización permanente de las complicaciones pulmonares ocasionadas por fármacos. Los fármacos pueden ocasionar varios tipos de enfermedad intersticial: neumonía intersticial usual, daño alveolar difuso, neumonía organizativa, neumonía intersticial descamativa, neumonía intersticial no específica, eosinofilia pulmonar y sarcoidosis. El pronóstico depende del tipo de enfermedad intersticial que ocasione el fármaco. El tratamiento consiste en la interrupción de la administración del fármaco, y en los casos en que persista el cuadro clínico están indicados los glucocorticoides a las dosis utilizadas en otros tipos de enfermedad intersticial (v. anteriormente Neumonía intersticial no específica).

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL POR RADIOTERAPIA

La radioterapia torácica puede ser causa de neumopatía intersticial difusa. Debido a las nuevas modalidades de radiación, la enfermedad es menos frecuente. Aunque la gravedad de la enfermedad depende de la dosis de irradiación y de la extensión de tejido pulmonar irradiado, se han descrito casos con dosis bajas de irradiación. Se distinguen dos formas clínicas: la aguda y la crónica. La forma aguda aparece en los 2 meses siguientes a la irradiación y se caracteriza por la presencia de daño alveolar difuso en el parénquima pulmonar. La radiografía de tórax y la TC muestran imágenes alveolares parcheadas o confluentes, que suelen coincidir con la zona irradiada, pero pueden ser más extensas, incluso contralaterales. Los pacientes pueden presentar febrícula y dolor torácico. La forma crónica se caracteriza por fibrosis pulmonar y suele aparecer entre 6 y 12 meses después de la radioterapia.

La radiografía de tórax y la TC muestran un patrón reticular o en panal, en ocasiones con bronquiectasias de tracción. Se han descrito casos de neumonía organizativa tras la radiación pulmonar, en especial en pacientes con cáncer de mama. La forma aguda tiene buen pronóstico, con buena respuesta al tratamiento con glucocorticoides. En la forma crónica, el tratamiento con glucocorticoides no es eficaz. En casos con neumonía organizativa, el pronóstico y el tratamiento son los mismos que en la forma idiopática.

FIBROELASTOSIS PLEUROPARENQUIMATOSA

Es una enfermedad rara de reciente descripción. Se caracteriza por fibrosis pleural y del parénquima pulmonar subpleural en los lóbulos superiores. Puede ser idiopática, o bien secundaria a la administración de citostáticos y como complicación tardía de los trasplantes de células hematopoyéticas o pulmonar. El cuadro clínico consiste en disnea de esfuerzo progresiva y tos seca. Es frecuente la presencia de neumotórax. La radiografía de tórax muestra engrosamientos pleurales e imágenes reticulonodulillares, y la TC, engrosamientos pleurales y consolidaciones subpleurales. El diagnóstico se establece mediante biopsia pulmonar. Es una enfermedad progresiva con mal pronóstico para la que no existe tratamiento eficaz.

OTRAS ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES DIFUSAS

La *fibrosis intersticial centrada en las vías aéreas* cursa con manifestaciones clínicas radiológicas y funcionales respiratorias propias de las neumonías intersticiales idiopáticas, pero con alteraciones anatomopatológicas caracterizadas por fibrosis bronquiolar y fibrosis intersticial localizada alrededor de las vías aéreas. Se asocia con la inhalación de agentes de origen orgánico o inorgánico (productos de limpieza, humo de madera, polvo de tiza, fibras de algodón, polvo de pastos, compuestos químicos agrícolas y cocaína). La *metaplasia peribronquiolar* es un hallazgo histológico frecuente en las enfermedades intersticiales difusas. Se han descrito casos de enfermedad intersticial en que el único hallazgo es la metaplasia bronquiolar. Su etiología no está bien definida, aunque algunos casos se asocian con enfermedades del colágeno y exposición al asbesto. La *fibrosis pulmonar relacionada con el tabaco* se caracteriza por fibrosis hialinizada asociada a enfisema y bronquiolitis respiratoria. Es un hallazgo anatomopatológico detectado en el parénquima pulmonar de lobectomías practicadas a pacientes con cáncer de pulmón. La TC muestra infiltrados micronodulillares y opacidades en vidrio deslustrado.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Costabel U. The changing treatment landscape in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir Rev 2015;24:65-8.

Taveira DA, Silva AM, Moss J. Clinical features, epidemiology and therapy of lymphangioleiomyomatosis. Clin Epidemiol 2015;7:249-57.

Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch D, Nicholson AG, et al. An official ATS/ERS statement: update of the internacional multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:733-48.

Wallis A, Spinks K. The diagnosis and management of interstitial lung diseases. BMJ 2015;350:h2072.

Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, et al. Normativa para el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Arch Bronconeumol 2013;49:343-53.

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

F. Morell Brotad

Concepto

Las neumonitis por hipersensibilidad, también denominadas *alveolitis alérgicas extrínsecas,* constituyen un grupo de enfermedades cuyo denominador común es la bronquioloalveolitis, es decir, una reacción inflamatoria en la pared alveolar y bronquiolar, así como en el intersticio, con acúmulo predominante de linfocitos, células plasmáticas y presencia de macrófagos de tipo espumoso.

Etiología

Aunque una inflamación de este tipo puede ser secundaria al efecto adverso en el tejido pulmonar producido por determinados fármacos, el término *neumonitis por hipersensibilidad* suele restringirse a las manifestaciones clínicas producidas por inhalación de productos orgánicos. Dada la gran cantidad de productos de origen orgánico que el ser humano puede inhalar, la lista de neumonitis por hipersensibilidad resulta cada día más extensa (tabla 76-1). Las 17 primeras son las que han sido diagnosticadas en España.

Patogenia

Tanto los mecanismos que comportan la activación del tipo III de la clasificación de Gell y Coombs de las enfermedades inmunológicas que traduce la respuesta de anticuerpos específicos (precipitinas), como la del tipo IV, o sea activación de los linfocitos T, se hallan imbricados en los mecanismos patogénicos de estas entidades.

Anatomía patológica

Las lesiones histológicas características constituyen la tríada formada por: 1) infiltrados linfocitarios e histiocitarios en el intersticio y en el alvéolo; 2) granulomas en el intersticio, menos numerosos y más laxos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 76-1 Neumonitis por hipersensibilidad

ENFERMEDAD	FUENTE DE ANTÍGENO	ANTÍGENO
Pulmón del granjero	Heno enmohecido	*Sacharopolyspora rectivirgula, T. vulgaris, A. flavus* y *A. fumigatus*
Pulmón del cuidador de aves	Palomo, periquito, cotorra, etc.	Proteínas séricas y mucina intestinal (glucoproteína), excrementos, polvillo *(bloom)*
Espartosis (estipatosis)	Esparto, escayolas del techo	*Aspergillus, Penicillium*
Suberosis	Corcho enmohecido	*Penicillium frequentans, Aspergillus* spp.
Pulmón de los operarios de maquinaria *metalworking fluid*	Fluidos lubricantes y refrigerantes (taladrinas)	*Pseudomonas fluorescens, Aspergillus niger, Rhodococcus* spp., *Staphylococcus, Mycobacterium immunogenum*
Pulmón del acondicionador del aire	Acondicionadores, humidificadores	Actinomicetos termofílicos, bacterias termotolerantes, protozoos
Pulmón del humidificador ultrasónico casero	Agua del humidificador contaminada	*Cephalosporium acremonium* y *Candida albicans*
Pulmón de los limpiadores de embutidos (pulmón del chacinero)	Embutidos enmohecidos	*Penicillium* y *Aspergillus*
Pulmón del nácar	Conchas marinas, botones, perlas	Proteínas
Pulmón del isocianato	Espuma, adhesivos, pinturas	Isocianato
Pulmón del edredón y almohada de plumas	Enseres de plumas (de oca)	Proteínas de las plumas Hongos contaminantes (*Aspergillus* y *Penicillium*)
Pulmón del trabajador con plásticos y resinas	Plásticos, resinas y epoxi	Ácidos anhídridos
Pulmón de la soja	Polvo de soja	Proteínas de la soja
Pulmón de la *Candida*	Material contaminado, orinas, etc.	*Candida* spp.
Pulmón del *spa, hot tube* y de la ducha interior	Aerosol de agua caliente	*Mycobacterium avium complex, Cladosporium*
Pulmón de la planchadora	Agua contaminada	*Penicillium, Aspergillus*
Enfermedad del polvo de madera	Ramín *(Gonystylus balcanus)*	Madera
Pulmón del cuidador de setas	Setas en cultivo	*T. vulgaris* y *Sacharopolyspora rectivirgula*
Pulmón de los insecticidas	Insecticidas	Piretroides
Bagazosis	Bagazo (caña de azúcar)	*T. vulgaris* y *T. schari*
Enfermedad de los descortezadores de arce	Corteza de arce húmeda	*Cryptostoma corticale*
Secuoyosis	Serrín enmohecido	*Grafium* y *Aureobasidium pullulans*
Pulmón de los trabajadores de la malta	Cebada enmohecida, malta	*A. clavatus* y *A. fumigatus*
Enfermedad de los tratantes con grano (enfermedad de los molineros)	Trigo contaminado	*Sitophilus granarius*
Enfermedades de los trabajadores de la pulpa de la madera	Pulpa enmohecida	*Alternaria*
Pulmón de los lavadores de queso	Moho del queso	*Penicillium casei* y *Aracus siro*
Pulmón de los trabajadores de harina de pescado	Fábrica de harina de pescado	Harina de pescado
Pulmón de los trabajadores de fertilizantes	Basura de plantas	*Streptomyces albus*
Enfermedad de los procesadores de tabaco	Tabaco	*Aspergillus*
Pulmón de los peleteros	Pieles de astracán y zorro	Polvo de la piel
Pulmón de los trabajadores del café	Grano de café	Polvo de café
Pulmón por inhalación de polvo de hipófisis	*Rapé* de hipófisis	Hormona pituitaria
Enfermedad de los techos de paja de Nueva Guinea	Techo de paja	*Streptomyces olivaceus*
Pulmón de los detergentes	Detergentes enzimáticos	*Bacillus subtillis*
Enfermedad de los cuarteadores de pimentón (páprika)	Polvo de pimentón	*Mucor stolonifer*
Aerosol de agua contaminada	Escape en maquinaria refrigerada por agua	Hongos
Pulmón de los tomadores de sauna	Agua de lago contaminada	*Aureobasidium* spp.
Enfermedad cóptica	Envolturas de las momias	
Pulmón de los cuidadores de roedores	Ratas viejas	Proteínas de la orina
Alveolitis de verano de Japón	Humedad interior	*Trichosporon cutaneum, Candida albidus, Cryptococcus neoformans*
Pulmón del viñador	Hongo de la vid	*Botrytis cinerea*
Pulmón del sericulturista	Larva de la seda	Proteínas de la larva
Pulmón del trombonista y del saxofonista	Saliva contaminada en la boquilla	*Fusarium, Ulocladium, Botrilio, Phoma, Mycobacterium chelonae* y *abscessus*

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

que los de la sarcoidosis, y 3) bronquiolitis, por inflamación de la pared bronquiolar con eventuales formaciones endobronquiales típicas de la bronquiolitis obliterante. En muchas ocasiones, los granulomas no se observan en las muestras tisulares obtenidas mediante biopsia transbronquial, ni en la mitad de las biopsias quirúrgicas. En la fase crónica se pueden observar lesiones de fibrosis intersticial (a veces indistinguible de la neumonía intersticial usual), lesiones de neumonía intersticial no específica, lesiones de neumonía organizativa, agregados linfoides (sin centros germinales) y lesiones que predominan en el centro del lobulillo.

Cuadro clínico

La forma aguda se presenta tras la inhalación de grandes cantidades del agente causal. La sintomatología se inicia unas horas después de la inhalación, en general 4-8 h, con sensación de mal estado general, tos seca, disnea de grado variable, pero que puede llegar a ser muy intensa, acompañada no infrecuentemente de hipoxemia, fiebre que puede ser alta y, por último, dolor torácico preesternal en forma de tirantez, muy característico, aunque inconstante. Se pueden auscultar estertores crepitantes, sobre todo en las bases; las sibilancias mesoinspiratorias son características, pero no frecuentes. La radiografía de tórax y la TC de alta resolución revelan un patrón micronodulillar o reticular, y también alveolar (vidrio deslustrado). La función pulmonar demuestra un patrón restrictivo, o bien mixto con disminución de la DLCO. Los síntomas ceden espontáneamente al desaparecer el contacto con el antígeno, entre 1 y 3 días, para reiniciarse si se produce una nueva exposición. La forma subaguda ocurre tras inhalaciones continuadas, pero no masivas, del agente causal (p. ej., en un cuidador de una sola ave); los síntomas son astenia, mal estado general, pérdida de peso, febrícula, tos en general seca, pero no infrecuentemente productiva, y disnea de esfuerzo. Se auscultan estertores crepitantes bibasales y, ocasionalmente, sibilancias mesoinspiratorias, y la radiografía revela un patrón intersticial, en ocasiones miliar. En algunos casos la radiografía es normal; la TC torácica de alta resolución mostrará un típico patrón nodulillar centrolobulillar y zonas de vidrio esmerilado, siendo características las zonas de hiperclaridad indicativas de la presencia de bronquiolitis (imagen en mosaico). Si tras la repetición de episodios de agudización o de la forma subaguda continúa el contacto con el antígeno causal, algunos pacientes evolucionan a la forma crónica, caracterizada por un cuadro similar al de la fibrosis pulmonar idiopática (o bien, muy ocasionalmente, por una forma clínica con obstrucción al flujo aéreo y expectoración); puede también mostrarse con una clínica de neumonía intersticial no específica y, más raramente, de neumonía organizativa.

Exploraciones complementarias

Los datos analíticos son de muy poca ayuda: ligera elevación de la VSG, neutrofilia y ocasional aumento de las gammaglobulinas, en especial de la IgG. El diagnóstico debe basarse en las pruebas inmunológicas. En primer lugar se practicará una prueba cutánea específica con la inyección intradérmica de 0,1 mL de una solución que contenga 1 mg del extracto de la sustancia en cuestión por 100 mL de suero fisiológico (0,01 mg/mL) (p. ej., suero del ave en cuestión o heno enmohecido en el caso del pulmón del granjero). Con la inyección se producirá una pápula de unos 5 mm de diámetro en el antebrazo y se efectuará posteriormente la lectura a los 10-15 min; esta se considera positiva cuando el diámetro máximo de la induración es igual o superior a 10 mm. Con el mismo extracto, pero a la dilución correspondiente (como norma general, 0,1 mg/mL), se efectúa la determinación de precipitinas por la técnica de inmunodifusión o, mejor, la detección de anticuerpos específicos por la técnica de ELISA. La determinación de anticuerpos por una u otra técnica es muy sensible, como también sucede con la prueba cutánea, pero presenta mayor número de falsos positivos que esta.

Asimismo, usualmente se practica una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (fig. 76-2), que demostrará un aumento, a veces muy elevado, de linfocitos con una disminución del cociente linfocitos T colaboradores/supresores-citotóxicos, por aumento de estos últimos (en raras ocasiones aumentan más los linfocitos T colaboradores). La criobiopsia puede mostrar lesiones compatibles y a veces típicas de la enfermedad.

En caso de duda diagnóstica, o si se desea ratificar este diagnóstico, se realizará la prueba de broncoprovocación, que consiste en hacer inhalar al paciente el antígeno en cuestión. Previamente a la prueba y en las 8 h siguientes se toma la temperatura, se realiza un recuento y fórmula leucocitarios, se practica una espirometría y determinación de la DLCO, cuyas alteraciones determinarán la positividad de la prueba. La concentración antigénica inicial será de 0,01 mg/mL, que se repite a 0,1 mg/mL al día siguiente y al otro día en caso de negatividad e, incluso, si es necesario, se puede exponer al individuo directamente, de modo controlado, a la fuente antigénica. Su positividad confirma el diagnóstico. La práctica de estas pruebas requiere partir de un extracto antigénico eficaz, cualidad que no siempre tienen los extractos comercializados. Los centros de referencia usan sus propios extractos.

Se ha comprobado que una anergia o hipoergia frente a una batería de pruebas cutáneas retardadas (candidina, tricofitina, PPD y estreptocinasa-estreptodornasa), al igual que sucede en la sarcoidosis, es también frecuente en las neumonitis por hipersensibilidad.

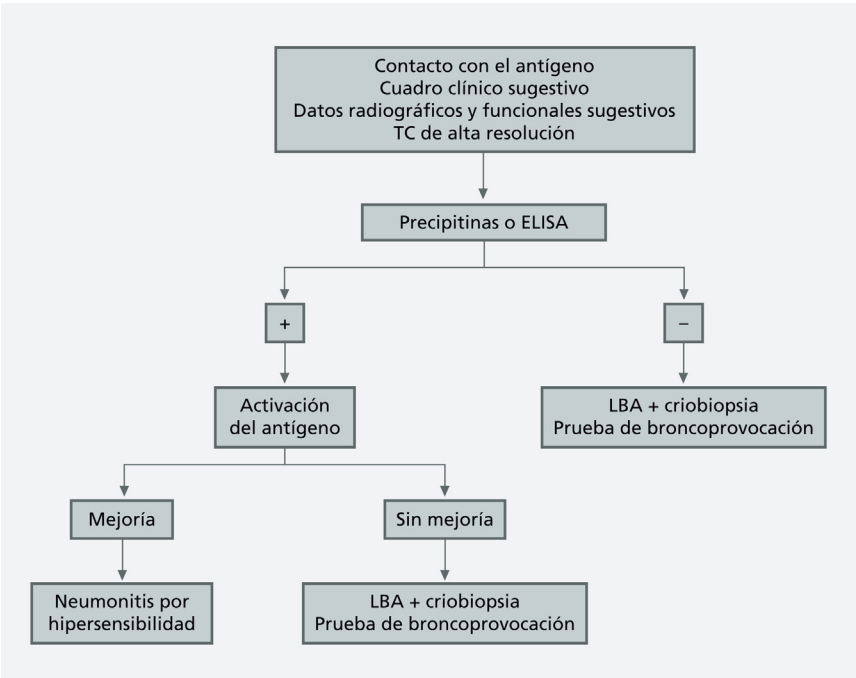


Figura 76-2 Diagnóstico de las neumonías por hipersensibilidad. Una anergia o hipoergia en las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada ayudará al diagnóstico. La biopsia está indicada sólo excepcionalmente.
LBA: lavado broncoalveolar.

SECCIÓN V

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

El diagnóstico es fácil en las formas agudas según la pauta diagnóstica que se describe en la figura 76-2. En las formas subagudas el diagnóstico se realiza con arreglo a la misma sistemática, si bien en ausencia de episodios agudos en la anamnesis, el diagnóstico deberá sustentarse preferentemente en la TC, el lavado broncoalveolar (y criobiopsia) y/o la prueba de provocación. La forma crónica de fibrosis pulmonar es de diagnóstico más difícil, ya que el paciente puede no estar ya en contacto con la fuente sospechosa, y la determinación de la IgG específica puede haberse negativizado.

Un estudio multicéntrico ha demostrado que puede sustentarse el diagnóstico en el 98% de los casos que cumplen los seis criterios siguientes: 1) exposición a un antígeno conocido; 2) historia de síntomas a las 4-8 h de la exposición; 3) episodios de síntomas recurrentes; 4) crepitantes; 5) anticuerpos IgG específicos, y 6) pérdida de peso.

Diagnóstico diferencial

Ante todo diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática debe descartarse por historia ocupacional meticulosa y resto de exploraciones complementarias una neumonitis por hipersensibilidad. Con respecto a la tuberculosis miliar, las cifras bajas de hematíes y hemoglobina, junto con alteraciones en el recuento y la fórmula leucocitarios, hipoalbuminemia e hiponatremia, apoyan su diagnóstico, mientras que la hipergammaglobulinemia va en favor de la neumonitis por hipersensibilidad; la tinción para el bacilo tuberculoso en esputo, espontáneo o inducido; la prueba de Mantoux, que al igual que el resto de la batería de pruebas de inmunidad retardada a menudo es negativa en la neumonitis por hipersensibilidad, y la práctica de la prueba cutánea inmediata frente al antígeno en cuestión ayudarán en 24-48 h a la rápida orientación diagnóstica diferencial entre las dos entidades. Se debe distinguir la neumonitis por hipersensibilidad del síndrome tóxico por polvos orgánicos (micotoxicosis), que es un cuadro producido tras inhalación de polvo orgánico (granos, corcho) y que cursa con fiebre, escalofríos, tos, disnea, tirantez pretorácica, dolores musculares y náuseas, pero que tiene lugar a las 24-72 h de la exposición masiva; la detección de IgG específica es negativa; en el lavado broncoalveolar predominan los neutrófilos, la radiografía de tórax es normal; suele ocurrir únicamente tras inhalación de grandes cantidades de polvo, y afecta a otros compañeros de trabajo en contacto con el polvo.

Pronóstico y tratamiento

Cuando el diagnóstico es precoz y se evita el contacto con el antígeno, prácticamente la totalidad de los casos retrogradan, aunque en algunos pacientes persiste una ligera disfunción de la pequeña vía aérea. Sin embargo, el 10%-20% de los casos pasan a la fase crónica, en parte en relación con el tiempo durante el cual el individuo ha estado expuesto al antígeno. En caso de que no sea posible abandonar el contacto con la fuente antigénica por motivos económicos o laborales, se proveerá al paciente de una máscara protectora. Además, puede intentarse la administración de glucocorticoides inhalados de forma continuada, si bien su eficacia no está aún comprobada.

El tratamiento con glucocorticoides orales (15-20 mg/día) alivia y acorta la fase aguda, y ha mejorado la función pulmonar en muchos casos que estaban en fase subaguda y crónica, retardando la evolución a insuficiencia respiratoria en estos últimos. Si el diagnóstico es tardío, el paciente puede estar ya en fase de fibrosis pulmonar (o de neumopatía obstructiva crónica), cuya afección funcional puede llegar a ser grave y ya irreversible.

■ NEUMONÍA ORGANIZATIVA

F. Morell Brotad

Concepto

Con el fin de situar la entidad llamada *neumonía organizativa* o *bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa,* cabe mencionar que dentro del espectro de las bronquiolitis se distinguen los siguientes tipos: bronquiolitis aguda (infecciosa), bronquiolitis respiratoria (tabáquica), bronquiolitis folicular (asociada a inmunodeficiencias), panbronquiolitis difusa, bronquiolitis constrictiva y neumonía organizativa.

Desde su primera descripción por Lange en 1901, el término *bronquiolitis obliterante* ha sido utilizado por patólogos y clínicos para definir dos entidades distintas: la bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa y la bronquiolitis obliterante pura o constrictiva. La bronquiolitis constrictiva (sin neumonía organizativa), también llamada *bronquiolitis obliterante pura* o, simplemente, *bronquiolitis obliterante,* se describe en el capítulo 74, Enfermedades de las vías aéreas. Esta presenta, con respecto a la neumonía organizativa, numerosas diferencias, entre las que destacan sobre todo dos: a) desde el punto de vista histológico, la obliteración se produce a partir de las lesiones constrictivas generadas en la pared de los bronquíolos membranosos (y no en los alvéolos ni en el interior de las vías aéreas, como en la neumonía organizativa), y b) el cuadro clínico y espirométrico es de tipo obstructivo, mostrando un pulmón insuflado, sibilancias y reducción del cociente FEV_1/FVC (a diferencia de los estertores crepitantes y el patrón restrictivo con conservación del FEV_1/FVC de la neumonía organizativa).

Etiología

La neumonía organizativa puede ser idiopática (criptógena) o secundaria a infecciones (neumococo, *L. pneumophila, M. pneumoniae, C. burnetti, N. asteroides* y virus), fármacos (amiodarona, busulfán, bleomicina, barbitúricos, paraquat, cefalosporinas, hexametonio, tacrolimus, metotrexato, acebutolol, nilutamida), inhalaciones (paraquat, aerografía, pinturas), irradiación, rechazo en el trasplante de órganos, colagenopatías, inhalación de gases tóxicos y cocaína, o estar asociada a colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, cirrosis biliar, poliarteritis nudosa e inmunodeficiencia común variable. En España se ha descrito una forma, en trabajadores de una industria textil en la que se estampaba por aerografía con un producto a base de dietilentriamina y ácido adípico, llamada *síndrome de Ardistyl.*

En este capítulo se trata exclusivamente la forma idiopática. La afección fue descrita por primera vez por Davidson en 1983 y Epler et al., en 1985, caracterizaron de forma definitiva la forma idiopática como una entidad clínico-patológica de causa desconocida, con rasgos propios y bien diferenciada de otras neumopatías intersticiales. La utilización indistinta de ambas denominaciones, *neumonía organizativa criptógena* y *bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa,* ha generado cierta confusión, dado que Epler dio prioridad al hallazgo histológico de bronquiolitis. En la actualidad se utiliza el término *neumonía organizativa criptógena,* dado que la lesión más significativa es la neumonía organizativa, que en ocasiones se acompaña de bronquiolitis.

Anatomía patológica

La lesión histopatológica consiste en la presencia en la luz de los bronquíolos respiratorios, conductos alveolares y alvéolos de tejido fibroblástico que contiene una cantidad variable de células inflamatorias; el resto de la arquitectura pulmonar está preservada. Lesiones histológicas equivalentes pueden hallarse como fenómeno acompañante en diversas enfermedades, tales como la infección por el virus de la gripe, las neumonitis por hipersensibilidad, la neumonía eosinófila crónica, la aspiración crónica, el absceso pulmonar y la enfermedad de Wegener.

Cuadro clínico

La forma de presentación es subaguda, de tipo seudogripal con tos, fiebre, disnea y pérdida de peso. Afecta a ambos sexos por igual y predomina entre la quinta y la sexta década de la vida. Se auscultan estertores crepitantes. Los análisis sanguíneos muestran una gran elevación de la VSG y moderada leucocitosis.

La radiografía de tórax revela infiltrados alveolares periféricos que pueden ser cambiantes, si bien con menor frecuencia puede mostrar un patrón intersticial difuso y, excepcionalmente, una única lesión localizada. La TC permite una mayor definición de estas lesiones (fig. 76-3). La prueba funcional respiratoria muestra un patrón restrictivo con reducción de la DLCO. La fórmula celular del lavado broncoalveolar muestra linfocitosis y/o neutrofilia, con disminución del cociente linfocitos T colaboradores/T supresores-citotóxicos, al igual que sucede en las neumonitis por hipersensibilidad.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

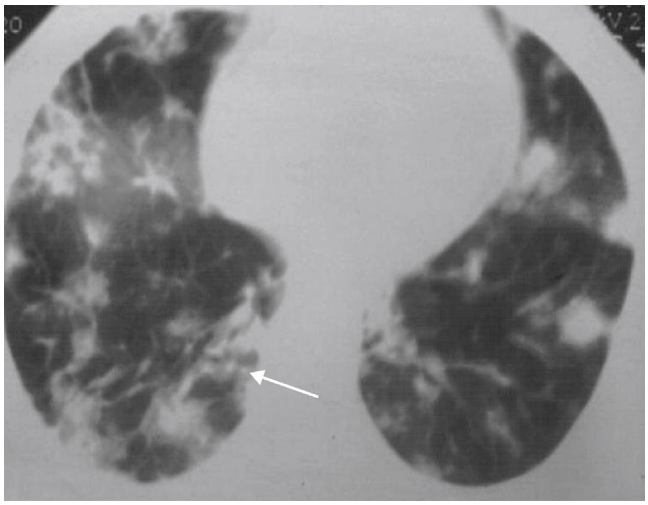


Figura 76-3 TC de alta resolución de un paciente con neumonía organizativa. Se observan condensaciones difusas, algunas con broncograma aéreo *(flecha)*.

Diagnóstico

El diagnóstico de la forma idiopática se establece ante un cuadro clínico-radiológico característico y después de excluir todas las causas conocidas que pueden cursar con una clínica similar y asociarse a lesiones histológicas descritas. La clínica más los hallazgos en la criobiopsia y en el lavado broncoalveolar, son suficientes para efectuar el diagnóstico de la enfermedad. En los pacientes graves o en los que plantean serias dudas de diagnóstico diferencial con entidades que tienen un pronóstico y tratamiento distintos se puede recurrir a la biopsia pulmonar quirúrgica.

Diagnóstico diferencial

Deberá realizarse, en primer lugar, con la neumonía eosinófila crónica, entidad cuya clínica y radiología es casi idéntica. La principal diferencia radica en que esta última cursa con eosinofilia pulmonar demostrable en el lavado broncoalveolar y también en sangre periférica; asimismo, en un tercio de los casos se detectan antecedentes de asma y enfermedades atópicas (rinitis, eccema, urticaria, conjuntivitis o alergia a algún fármaco). Además, los infiltrados suelen tener con mayor frecuencia un predominio en la periferia de los campos pulmonares. En los casos en los que la enfermedad se presenta como enfermedad intersticial, el diagnóstico diferencial debe realizarse con todas las enfermedades intersticiales.

Pronóstico y tratamiento

El pronóstico es benigno, con buena respuesta a los glucocorticoides, si se instauran al inicio de la sintomatología. En algunos casos la enfermedad cursa en brotes e incluso se han descrito casos con incidencia estacional. La buena respuesta al tratamiento permite instaurar una pauta terapéutica corta de 1-2 meses, con una dosis de 30 mg/día de glucocorticoides, y reducción progresiva. En general no es necesario mantener el tratamiento de modo prolongado, ya que en el supuesto de que se presente un nuevo brote se administrará de nuevo un tratamiento con glucocorticoides de corta duración. Existen formas de presentación menos habituales, como son las formas rápidamente progresivas con resistencia al tratamiento y las que se presentan con patrón radiológico difuso, que igualmente muestran una menor respuesta al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. Eur Respir J 2006;28:422-46.

Glazer CS. Chronic hypersensitivity pneumonitis: important considerations in the work-up of this fibrotic lung disease. Curr Opin Pulm Med 2015;21:171-7.

Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JCh, Ando M, Morell F, et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:952-8.

Morell F, Roger A, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Muñoz X. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. Medicine (Baltimore) 2008;87:110-30.

Morell F, Villar A, Montero MA, Muñoz X, Colby TV, Pipwath S, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. Lancet Respir Med 2013;1:685-94.

EOSINOFILIAS PULMONARES

J. Ancochea Bermúdez

CONCEPTO

Las eosinofilias pulmonares son un grupo heterogéneo de enfermedades parenquimatosas difusas caracterizadas por la presencia de eosinofilia alveolar y/o periférica e infiltrados pulmonares radiológicos. Esta definición tiene interés práctico al permitir plantear un diagnóstico diferencial entre un grupo diverso pero limitado de procesos.

Los infiltrados radiológicos suelen manifestarse como opacidades bilaterales de distribución segmentaria, de aspecto no homogéneo y carácter a menudo cambiante o migratorio. Se acepta como eosinofilia en sangre periférica una cifra de al menos 1000 eosinófilos/μL, aunque esta eosinofilia periférica puede no estar presente, en particular en la fase inicial de la neumonía eosinófila aguda y en pacientes en tratamiento con glucocorticoides. La existencia de infiltración eosinófila del pulmón puede objetivarse mediante lavado broncoalveolar (LBA), especialmente si el porcentaje de eosinófilos en el recuento diferencial celular es superior al 25%, o biopsia transbronquial.

CLASIFICACIÓN

Un enfoque sencillo y práctico permite agrupar las eosinofilias pulmonares en tres categorías (cuadro 76-3): las idiopáticas, las de etiología conocida y un grupo misceláneo de enfermedades que pueden asociarse a eosinofilia de grado variable.

EOSINOFILIAS PULMONARES IDIOPÁTICAS

Neumonía eosinófila crónica

La neumonía eosinófila crónica (NEC), si bien rara (< 3% de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas), es la entidad más frecuente dentro de este grupo. La acumulación de eosinófilos en el pulmón se ha relacionado con la acción de factores quimiotácticos específicos, como eotaxina y RANTES *(Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted)*, y con el papel clave desempeñado por la IL-5 en la biología de estas células. Afecta con mayor frecuencia a mujeres (2:1) no fumadoras de mediana edad y tiene una evolución subaguda o crónica. El 50% de los enfermos presentan atopia, rinitis alérgica o pólipos nasales, y el 65% tienen antecedentes de asma.

Cuadro 76-3 Clasificación de las eosinofilias pulmonares

IDIOPÁTICAS
Neumonía eosinófila crónica
Neumonía eosinófila aguda
Asociada a enfermedades sistémicas:
- Síndrome de Churg-Strauss
- Síndrome hipereosinófilo

DE ETIOLOGÍA CONOCIDA
Parásitos y otros agentes infecciosos
Fármacos y agentes tóxicos
Aspergilosis broncopulmonar alérgica y síndromes relacionados
Granulomatosis broncocéntrica

OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS CON EOSINOFILIA PULMONAR
Asma y bronquitis eosinófila
Neumonía organizativa
Fibrosis pulmonar idiopática
Histiocitosis de células de Langerhans
Neoplasias

SECCIÓN V

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

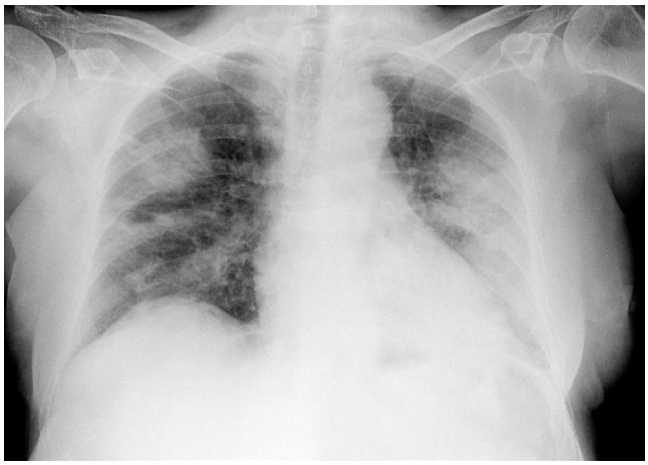


Figura 76-4 Radiografía de tórax en proyección posteroanterior. Infiltrados alveolares bilaterales de distribución periférica en negativo del edema pulmonar.

El cuadro clínico, generalmente de varios meses de evolución en el momento del diagnóstico, se caracteriza por tos seca (90%), disnea (60%-90%), fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna y malestar. La exploración física puede mostrar sibilancias (en casi la mitad de los casos), crepitantes secos o signos de consolidación. En la radiografía de tórax se suelen observar infiltrados pulmonares periféricos bilaterales que pueden adoptar la denominada *imagen en negativo* del edema pulmonar (fig. 76-4). No obstante, la NEC puede tener otras expresiones radiográficas, cuya valoración es siempre más precisa mediante TC, que van desde infiltrados en vidrio deslustrado migratorios hasta condensaciones densas; ocasionalmente existen adenopatías mediastínicas, nódulos cavitados, atelectasias o derrame pleural.

La neumonía organizativa puede manifestarse radiológicamente de forma similar. Algunos autores han postulado que dicha afección puede representar un estadio tardío de NEC no tratada. Otros datos característicos de los infiltrados pulmonares son su rápida resolución total o parcial en 48-72 h tras iniciar tratamiento con glucocorticoides, y la recurrencia de las lesiones con la misma distribución radiológica en caso de recaída. Las pruebas funcionales respiratorias pueden ser normales entre las exacerbaciones y durante las recaídas leves. Las exacerbaciones más graves se acompañan de un patrón restrictivo, disminución de la DLCO y, a menudo, hipoxemia. En aproximadamente la mitad de los pacientes se objetivan obstrucción al flujo aéreo e hiperreactividad bronquial.

En cuanto a los datos de laboratorio, la eosinofilia periférica (generalmente entre el 10% y el 40% de leucocitos) está presente en el 85% de los pacientes que no han recibido glucocorticoides. La VSG, la PCR y la IgE sérica suelen estar elevadas durante las exacerbaciones y volver a la normalidad en las remisiones, dato que puede ser útil para guiar la dosis y la duración del tratamiento.

En la enfermedad activa siempre existe eosinofilia en el LBA, con un porcentaje muy elevado de eosinófilos (generalmente superior al 40%). Algunos autores recomiendan la práctica de biopsia transbronquial para confirmar el diagnóstico. La biopsia pulmonar por videotoracoscopia se reserva para casos excepcionales. Por definición, el diagnóstico de NEC requiere una clínica y una radiología compatibles, hallazgos en el LBA característicos y la exclusión de las causas conocidas de eosinofilia pulmonar. El diagnóstico diferencial incluye infecciones (tuberculosis y criptococosis), sarcoidosis, neumonía organizativa, neumonía intersticial descamativa e histiocitosis de células de Langerhans. Si bien la remisión espontánea está descrita en el 10% de los casos, el tratamiento de elección es la prednisona o prednisolona en dosis de 0,5 mg/kg de peso y día p.o. La mejoría clínica y el aclaramiento de los infiltrados radiológicos suelen producirse en las primeras 48-72 h. La duración del tratamiento es variable, pero generalmente debe mantenerse durante 6-12 meses y, en ocasiones, los pacientes requieren dosis bajas de glucocorticoides durante varios años, debido a la alta tasa de recidivas.

Neumonía eosinófila aguda

Puede afectar a sujetos de cualquier edad o sexo, si bien es más frecuente en varones jóvenes. Aunque clasificada como idiopática, se ha sugerido una relación con el hábito tabáquico de reciente comienzo y con la exposición a polvos ambientales, fármacos y drogas inhaladas. Suele presentarse, en un sujeto previamente sano, como una enfermedad febril aguda de corta evolución (< 7 días), acompañada de disnea, mialgias, dolor pleurítico, infiltrados pulmonares bilaterales e hipoxemia que puede confundirse con una neumonía bacteriana y progresar a insuficiencia respiratoria grave y requerir ventilación mecánica. El estudio radiológico muestra inicialmente un patrón intersticial fino con líneas B de Kerley que evoluciona en pocas horas o días a patrón alveolar bilateral y difuso, a menudo acompañado de derrame pleural eosinófilo que suele ser bilateral. Las pruebas funcionales reflejan un patrón restrictivo y un descenso de la DLCO. En las fases iniciales puede existir leucocitosis con neutrofilia en ausencia de eosinofilia periférica, que aparece en días posteriores. Por el contrario, el LBA evidencia eosinofilia superior al 25%, acompañada de neutrofilia y linfocitosis. El diagnóstico de neumonía eosinófila aguda es de exclusión e incluye los criterios clínicos, radiológicos y analíticos señalados.

El tratamiento consiste en el cese del hábito tabáquico y la administración de prednisona o metilprednisolona en dosis altas (1-2 mg/kg de peso cada 6 h durante 1-3 días i.v.), seguidas de dosis más bajas (0,5 mg/kg de peso y día durante 2 semanas) y posterior disminución progresiva hasta su suspensión en otras 2 semanas. La respuesta al tratamiento con glucocorticoides es rápida y completa, con desaparición de los síntomas en 24-48 h y resolución completa de los infiltrados pulmonares en 1-2 semanas, siendo característica la ausencia de recaídas.

Síndrome de Churg-Strauss

Entre las vasculitis con infiltrados pulmonares y eosinofilia, la más característica es la granulomatosis eosinófila con poliangitis, o enfermedad de Churg-Strauss, en la que puede evidenciarse eosinofilia pulmonar, acompañada de asma, rinitis y enfermedad eosinófila extrapulmonar con vasculitis de pequeños vasos. El 40% de los pacientes presentan valores de ANCA elevados (la mayoría p-ANCA con especificidad antigénica antimieloperoxidasa). Se ha descrito también eosinofilia pulmonar en algunos casos de granulomatosis de Wegener y poliarteritis nudosa (v. cap. 128, Vasculitis).

Síndrome hipereosinófilo primario

Esta rara y heterogénea entidad se define por los siguientes criterios: eosinofilia sanguínea persistente (> 1500 eosinófilos/μL) durante más de 6 meses, ausencia de causa conocida e infiltración difusa por eosinófilos de diversos órganos como corazón, piel, SNC, tracto gastrointestinal y pulmones. Hoy día se sabe que este síndrome puede ser el resultado de una proliferación clonal de eosinófilos (variante mieloproliferativa) o de una proliferación clonal de linfocitos que producen quimiocinas eosinofilopoyéticas (variante linfoproliferativa). La mayoría de los casos han sido descritos en varones y la edad de presentación suele estar entre los 20 y los 50 años. El 85% de los pacientes presentan más de un 30% de eosinófilos en sangre periférica, y en algunos casos el recuento total de eosinófilos es superior a 20 000/μL. La afección pulmonar ocurre en el 40% de los casos La IgE sérica suele estar elevada. El pronóstico es malo, especialmente si existe afección cardíaca (fibrosis endocárdica, miocardiopatía restrictiva o lesiones valvulares) o presencia de formas blásticas en sangre periférica. Los glucocorticoides constituyen el tratamiento de elección en la variante linfoproliferativa, mientras que el mesilato de imatinib (inhibidor de la tirosín-cinasa) lo es en la mieloproliferativa. En el subtipo linfoproliferativo se han comunicado resultados prometedores con el anticuerpo anti-IL5 mepolizumab.

EOSINOFILIAS PULMONARES DE ETIOLOGÍA CONOCIDA

Eosinofilia pulmonar por parásitos y otros agentes infecciosos

Se debe a Löffler (1932) la descripción del cuadro de fiebre, infiltrados pulmonares migratorios y eosinofilia periférica, producido por la

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

invasión pulmonar por larvas de *Ascaris lumbricoides.* Posteriormente se aplicó el término *síndrome de Löffler* (eosinofilia pulmonar simple) para cualquier infestación helmíntica. En la actualidad se considera síndrome de Löffler todo cuadro caracterizado por infiltrados pulmonares fugaces, eosinofilia en sangre periférica y escasas manifestaciones clínicas, que evoluciona en menos de 4 semanas, independientemente de su etiología. La levedad de los síntomas (tos, fiebre, disnea moderada) hace que, en ocasiones, constituya una sorpresa radiológica.

En nuestro entorno, los principales parásitos causantes de eosinofilia pulmonar son *Ascaris lumbricoides, Toxocara, Trichinella spiralis* y *Anchylostoma duodenale.* Otros helmintos como *Fasciola hepatica* y *Entamoeba histolytica,* si bien pueden producir eosinofilia pulmonar, se asocian más frecuentemente a lesiones hepáticas. La eosinofilia tropical, causada por microfilarias *(Brugia malayi, Wuchereria bancrofti),* es frecuente en países endémicos (India, Pakistán, sudoeste asiático). En estos pacientes no existen antecedentes de asma bronquial, la eosinofilia y elevación sérica de la IgE son muy marcadas y deben realizarse tres determinaciones de parásitos en heces, una cada 15 días, para cubrir el paso por el intestino durante el ciclo parasitario. En general, la evolución es benigna y no se precisa tratamiento. Puede estar recomendado el uso de mebendazol (100 mg dos veces al día, durante 3 días) o piperacina (4 g en una única dosis), y sólo en situaciones excepcionales es necesario el uso de glucocorticoides. Otros agentes infecciosos como hongos (*Coccidiosis immitis, Bipolaris* spp., *Pneumocystis jirovecii*) y bacterias *(Corynebacterium pseudotuberculosis, Mycobacterium simiae)* pueden ser causa de eosinofilia pulmonar.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

Se presenta en el 1%-2% de los adultos asmáticos y en el 7%-10% de los pacientes con fibrosis quística. La enfermedad se produce como consecuencia de una reacción inmunológica de tipos I y III, y quizá de tipo IV (mediada por anticuerpos IgE, IgG e hipersensibilidad retardada), frente a antígenos del *A. fumigatus*. Una respuesta celular B exagerada y la producción de inmunoglobulinas en respuesta a la IL-4 circulante parecen jugar un papel central en su patogenia. Se caracteriza por la presencia de asma, bronquiectasias centrales (65%-85% de los casos), aumento de IgE sérica total y específica frente a *A. fumigatus* y/o IgG frente a *A. fumigatus* y reacción cutánea inmediata a *Aspergillus* positiva. Puede presentarse a cualquier edad en sujetos con asma bronquial (también se ha descrito hasta en el 10% de los pacientes con fibrosis quística). Clínicamente se manifiesta en su forma típica por tos crónica, disnea y sibilancias, en un sujeto con asma de difícil control, junto con febrícula (70% de los casos), rinitis, malestar general, dolor torácico, infiltrados pulmonares, eosinofilia periférica y, con frecuencia, en esputo. El cuadro clínico puede acompañarse de expectoración de tapones mucosos y, en ocasiones, de expectoración hemoptoica. El curso de la enfermedad es variable. Algunos pacientes presentan un solo brote de la enfermedad, en tanto que la mayoría padece episodios recurrentes o desarrollan cambios irreversibles. Se han descrito cinco formas de aspergilosis broncopulmonar alérgica: aguda, en remisión, exacerbaciones recurrentes, asma corticodependiente y estadio final fibrótico. El tratamiento se orienta a la resolución de los síntomas agudos y a la prevención de lesión pulmonar irreversible. La base del tratamiento en los brotes son los glucocorticoides p.o. Los glucocorticoides inhalados y el itraconazol oral pueden mejorar el control y reducir la necesidad de glucocorticoides p.o. La terapia recombinante anti-IgE (omalizumab) también puede ser eficaz.

Se han descrito cuadros similares a la aspergilosis broncopulmonar alérgica relacionados con *Pseudallescheria boydii, Cladosporium herbarum, Candida albicans, Stemphylium* spp., *Torulopsis* spp., *Curvularia lunata, Bipolares* spp., *Trichosporon terrestre, Rhizopus* spp., *Fusarium vasinfectum* y *Helminthosporium* spp.

Granulomatosis broncocéntrica

Se trata de un proceso inflamatorio granulomatoso y destructivo de predominio peribronquiolar, sin vasculitis y con abundantes eosinófilos en el parénquima circundante. Su diagnóstico es histológico y de exclusión. En la actualidad, se considera un proceso inespecífico que se asocia a entidades diversas como la aspergilosis broncopulmonar alérgica. Es frecuente la presencia de asma (50%). La radiología puede mostrar una o varias masas, lesiones nodulares o consolidación focal a menudo unilateral y de predominio en lóbulos superiores. El tratamiento consiste en la administración de glucocorticoides.

Eosinofilia pulmonar secundaria a fármacos y agentes tóxicos

Numerosos fármacos pueden ser causantes de eosinofilia pulmonar (cuadro 76-4). El cuadro clínico suele cursar con fiebre, tos seca, disnea, dolor torácico e infiltrados pulmonares, que pueden acompañarse de derrame pleural y manifestarse unas horas o días después de la administración del fármaco, sin que exista relación con la dosis o la duración del tratamiento. La eosinofilia periférica es un hallazgo constante. La retirada del fármaco conduce de forma casi sistemática a la resolución del cuadro. Sólo en algunas ocasiones puede ser necesario administrar prednisona o prednisolona, en dosis de 0,5 mg/kg de peso y día durante 1 semana. El síndrome de mialgias con eosinofilia combina la presencia de eosinofilia con afección multiorgánica. Las mialgias dominan el cuadro clínico y se acompañan de fiebre, debilidad, afección neuromuscular, exantema, eosinofilia periférica y, en la mitad de los pacientes, afección pulmonar, manifestada como infiltrados pulmonares intersticiales bilaterales. El nexo común en los casos descritos es la ingesta de L-triptófano para combatir el insomnio, la obesidad, el síndrome premenstrual, la depresión-ansiedad o las cefaleas. En España están comercializados cerca de una docena de preparados que contienen L-triptófano. El componente pulmonar de este síndrome responde generalmente bien a la retirada del fármaco y al tratamiento corto con glucocorticoides.

En el síndrome del aceite tóxico, secundario a la ingesta de aceite de colza adulterado, también existen mialgias y eosinofilia, pero la clínica respiratoria es mucho más llamativa. Los pacientes suelen presentar tos, disnea, infiltrados pulmonares e intensa eosinofilia, a veces acompañados de hipoxemia. Pueden aparecer mialgias intensas, induración de la piel y las fascias y neuropatía axonal progresiva. El antecedente de consumo de aceite tóxico establece

Cuadro 76-4 Fármacos y otras sustancias causantes de eosinofilia pulmonar*

Aceite de colza adulterado	Imipramina
Ácido acetilsalicílico	Isoniazida
Ácido tolfenámico	L-triptófano
Amiodarona	Mefenesina
Ampicilina	Metilfenidato
Anticonceptivos orales	Metotrexato
Antidepresivos tricíclicos	Minociclina
Azatioprina	Naproxeno
Beclometasona	Níquel
Bleomicina	Nitrofurantoína
Captopril	Paracetamol
Carbamazepina	PAS
Clofibrato	Penicilamina
Clorpromacina	Penicilina
Clorpropamida	Pentamidina
Cocaína inhalada	Piroxicam
Contraste yodado	Procainamida
Cromoglicato sódico	Salazopirina
Desipramina	Sales de oro
Diclofenaco	Sulfasalazina
Estreptomicina	Sulfonamidas
Etambutol	Sulindaco
Fembufeno	Tamoxifeno
Fenilbutazona	Tetraciclinas
Fenitoína	Tiazidas
GM-CSF	Tiopronina
Heroína inhalada	Tolazamida
Hidralazina	Tolbutamida
Ibuprofeno	Trimetoprim-sulfametoxazol

*Una lista más extensa de fármacos que pueden causar eosinofilia pulmonar se encuentra en www.pneumotox.com

SECCIÓN V

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la clave para el diagnóstico. La eosinofilia pulmonar puede estar también relacionada con el consumo de cocaína y cannabis. En mujeres con historia de asma o atopia sometidas a radioterapia por cáncer de mama se ha observado la presencia de eosinofilia pulmonar crónica.

OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS CON EOSINOFILIA PULMONAR

La inflamación eosinófila en la vía aérea es una de las características esenciales del asma. La determinación de la presencia de eosinófilos en esputo puede ser útil para ajustar el tratamiento y reducir exacerbaciones asmáticas.

La bronquitis eosinófila es una entidad clínica que se manifiesta por tos crónica en no fumadores, en ausencia de disnea y sibilancias, y que mejora con glucocorticoides inhalados. Estos pacientes presentan eosinofilia en esputo, espirometría normal, variabilidad del flujo pico espiratorio dentro de la normalidad y ausencia de hiperreactividad bronquial.

Hasta el 10% de las eosinofilias sanguíneas pueden asociarse a neoplasias, en la mayoría de los casos a tumores sólidos y hemopatías malignas, si bien la eosinofilia puede ser secundaria a la quimioterapia. Alrededor del 50% de las muestras quirúrgicas de carcinoma broncogénico muestra eosinofilia del tumor y/o parénquima adyacente, hecho también observado en el 20% de los casos de enfermedad de Hodgkin. Se ha descrito eosinofilia pulmonar en un paciente con carcinoma gástrico productor de GM-CSF e IL-5.

En la fibrosis pulmonar idiopática es frecuente la presencia una ligera eosinofilia en el LBA. Se observa también eosinofilia discreta en el LBA en el 15% de las sarcoidosis, en la neumonitis por hipersensibilidad, en la neumonía intersticial no específica, en la neumonía intersticial descamativa y en la histiocitosis de células de Langerhans. En la neumonía organizativa puede existir eosinofilia en el LBA, lo cual puede dificultar el diagnóstico diferencial con formas atípicas de NEC. Se han descrito otras enfermedades asociadas a eosinofilia en el LBA, como colitis ulcerosa, gastroenteritis eosinófila, síndrome hereditario de ataxia-telangiectasia y pacientes trasplantados de pulmón y de médula ósea.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Akuthota P, Weller PF. Eosinophilic pneumonias. Clin Microbiol Rev 2012;25:649-60.

Bhatt NY, Allen JN. Update on eosinophilic lung diseases. Semin Respir Crit Care Med 2012;33:55-71.

Cordier JF, Cottin V. Eosinophilic pneumonias. En: Schwarz MI, King TE, eds. Interstitial Lung Disease. 5th ed. Shelton: People's Medical Publishing House; 2011.

Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic lung diseases. Inmunnol Allergy Clin North Am 2012;32:557-86.

Furuta GT, Atkins FD, Lee NA, Lee JJ. Changing roles of eosinophils in health and disease. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;113:3-8.

ENFERMEDADES PULMONARES DE ORIGEN OCUPACIONAL

J. Ancochea Bermúdez

Las enfermedades pulmonares de origen ocupacional afectan al aparato respiratorio y son consecuencia de una exposición profesional o en el ambiente laboral. La vía de exposición fundamental es la inhalatoria y, aunque las empresas deben desarrollar políticas de salud laboral para proteger a sus trabajadores, la prevalencia de estos procesos es todavía relativamente elevada.

El primer paso para la prevención es conocer la exposición al agente causal. La historia laboral es esencial y debe orientarse a la identificación de contaminantes específicos, la disponibilidad y el uso de dispositivos de protección respiratoria, tamaño y ventilación de la zona de trabajo y la investigación para saber si otros trabajadores presentan clínica similar. La lesión pulmonar desencadenada por la inhalación de partículas en el medio de trabajo depende de diversos factores como el tamaño y forma de las mismas, concentración en el medio de trabajo, tiempo e intensidad de la exposición, distribución y mecanismos de depuración y de factores individuales que pueden condicionar la respuestas inmune e inflamatoria. Una característica común de estas enfermedades es el tiempo de latencia entre la exposición y la aparición de síntomas o el diagnóstico de la enfermedad, generalmente prolongado. La radiografía de tórax es la exploración inicial para el diagnóstico y debe complementarse con las pruebas funcionales respiratorias para evaluar la repercusión del proceso en la función pulmonar. Para intentar unificar la lectura de las radiografías de tórax, la *International Labour Office* (ILO) desarrolló una clasificación que codifica los cambios radiológicos según la naturaleza y tamaño de las opacidades y el grado de afección del parénquima pulmonar. No obstante, la TC ha mejorado la sensibilidad para identificar alteraciones parenquimatosas difusas, permite una mejor definición de las lesiones y aporta una mayor precisión diagnóstica.

Las enfermedades causadas por la inhalación de polvo inorgánico se denominan *neumoconiosis.* En la tabla 76-2 se relacionan las principales neumoconiosis, junto con su agente causal, la actividad laboral relacionada y los hallazgos histológicos y radiológicos.

SILICOSIS

Concepto

La silicosis es una enfermedad pulmonar fibronodular difusa crónica causada por la inhalación de polvo de sílice cristalina (SiO_2).

Etiología

Su incidencia se ha reducido en los últimos años debido a la mejora en las condiciones laborales. La sílice es un mineral natural y el componente principal de la mayoría de rocas y del suelo terrestre. Existe en varias formas cristalinas (cuarzo, cristobalita y tridimita) y en forma no cristalina amorfa (vidrio y tierra de diatomeas) que sometida a altas temperaturas puede dar lugar a formas cristalinas. La exposición a sílice ocurre por inhalación de partículas minerales de tamaño respirable (diámetro de 0,2-10 μm). Se calcula que el 30% de las partículas de 5 μm y el 100% de las de 1 μm son capaces de alcanzar las unidades alveolares. Los sectores laborales de mayor exposición son minería subterránea y a cielo abierto, explotación de canteras, excavaciones, perforaciones de túneles, trabajos con piedras ornamentales, marmolerías, construcción, elaboración de productos refractarios, fundiciones, limpieza con chorro de arena, uso de abrasivos, sílice molida, molinos de piedra e industria del vidrio y de la cerámica.

Patogenia

La silicosis se produce como consecuencia del depósito en exceso de partículas de sílice y las reacciones tisulares consiguientes. La probabilidad de contraer la enfermedad viene dada por la intensidad y el tiempo de exposición, aunque otros aspectos como factores genéticos del individuo, tabaquismo o historia previa de tuberculosis también pueden ser importantes. Las partículas de sílice son fagocitadas por los macrófagos alveolares, los cuales, a su vez, se activan. Los macrófagos activados liberan diversos factores que atraen y activan a los fibroblastos, y liberan enzimas lisosómicas y radicales libres que contribuyen al desarrollo de la fibrosis.

Anatomía patológica

Las partículas de sílice tienden a depositarse en grandes cantidades en los alvéolos y en el espacio intersticial para formar nódulos silicóticos que constituyen la lesión anatomopatológica característica de esta neumoconiosis. Los nódulos, de 2-3 mm de diámetro, están formados por capas de tejido colágeno dispuestas en forma de bulbo de cebolla que se distribuyen por todo el parénquima pulmonar, con predominio en los campos superiores y medios. Los nódulos pueden calcificarse. Poseen un contenido variable de sílice que se puede detectar por birrefringencia al examen microscópico. Estas lesiones fibróticas progresan y, con el tiempo, pueden afectar a bronquios, vasos sanguíneos y linfáticos. Estos hallazgos corresponden a la forma simple, que puede

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 76-2 Principales neumoconiosis

AGENTE	ENFERMEDAD	ACTIVIDAD LABORAL	HISTOLOGÍA	RADIOGRAFÍA DE TÓRAX
Sílice	Silicosis	Minería, excavación de túneles, canteras, abrasivos, chorro de arena	Nódulo con fibrosis central colágena y corona celular	Patrón nodular en lóbulos superiores, adenopatías mediastínicas
Carbón	Neumoconiosis en trabajadores del carbón	Minería del carbón	Macrófagos cargados de carbón (mácula), enfisema	Patrón nodular en campos superiores y medios
Polvo mixto	Neumoconiosis por polvo mixto	Minería hematita, carbón, pizarra, fundición, industria cerámica	Nódulos de reticulina y colágeno con macrófagos cargados de polvo, en forma de estrella	Opacidades irregulares en lóbulos superiores y medios
Asbesto	Asbestosis	Minería amianto, abrasivos, aislantes, frenos, edificios, astilleros, calderas, electricidad, mecánica	Neumonía intersticial Enfermedades pleurales	Patrón intersticial en lóbulos inferiores, placas pleurales, derrame pleural
Talco	Neumoconiosis por talco	Fabricación de cerámica, pinturas, papel, cosmética, productos farmacéuticos	Granuloma de cuerpo extraño, formas mixtas	Patrón nodular, placas pleurales, patrón intersticial si hay contaminación por amianto
Caolín	Neumoconiosis del caolín	Industria cerámica, ladrillos, papel, fármacos, caucho	Granulomas, nódulos, fibrosis intersticial y pleural	Patrón nodular o reticular, lóbulos inferiores o medios
Mica (flogopita, vermiculita, muscovita)	Neumoconiosis por mica	Aislamiento eléctrico y térmico, lubricantes, construcción	Nódulos y fibrosis intersticial	Patrón nodular y reticular en lóbulos inferiores
Cobalto en aleación con tungsteno o titanio	Neumoconiosis por metales pesados	Fabricación y procesado de la aleación	Neumonía intersticial descamativa o de células gigantes	Patrón intersticial en campos medios e inferiores
Berilio	Beriliosis	Industria electrónica, aeroespacial, armamentística y nuclear, telecomunicaciones	Granulomas de tipo sarcoideo	Patrón reticular y nodular con adenopatías hiliares y mediastínicas
Mezcla de cobalto, cromo y molibdeno	Neumoconiosis del protésico dental	Fabricación de prótesis dentales	Fibrosis intersticial	Patrón intersticial
Hierro	Siderosis	Pulido, soldadura, fundición, minería, metalurgia	Mácula	Nódulos hiperdensos

Modificado de Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Arch Bronconeumol 2003;39:580-600.

evolucionar hacia la forma complicada, conocida como fibrosis masiva progresiva, caracterizada por la formación de masas por coalescencia de los nódulos. Estas masas son redondeadas, acelulares, con bordes irregulares, de diámetro variable pero superior a 10 mm y de localización predominantemente apical. Tienden a confluir en conglomerados cada vez de mayor tamaño y pueden cavitarse. Cuando la exposición es de gran intensidad, como en el caso de los trabajadores que emplean chorro de arena, puede producirse otro tipo de lesión silicótica de rápida progresión. Esta forma de la enfermedad, denominada *silicoproteinosis,* consiste en la infiltración celular intersticial difusa con acumulación intraalveolar de material proteináceo PAS-positivo, con escasos nódulos silicóticos. El polvo inhalado también se acumula en los ganglios linfáticos intratorácicos, en especial en los hiliares, que pueden hipertrofiarse y calcificarse.

Cuadro clínico

Según su evolución, la silicosis se clasifica en dos formas: a) evolución aguda: silicoproteinosis y silicosis acelerada, y b) evolución crónica: silicosis simple y silicosis complicada o fibrosis masiva progresiva. La silicoproteinosis suele producirse transcurridos 1 a 3 años de intensa exposición y cursa con disnea e insuficiencia respiratoria progresiva. La silicosis acelerada suele aparecer entre 5 y 10 años de exposición a concentraciones elevadas de sílice y sus características clínicas, radiológicas y patológicas son iguales a las formas crónicas pero con una progresión más rápida. Las formas crónicas suelen darse tras una exposición de 10 a 20 años y pueden cursar de manera asintomática durante años, sobre todo la forma simple. Las diferentes formas de presentación se manifiestan con tos con o sin expectoración. Las hemoptisis repetidas de escasa cuantía no son infrecuentes. La disnea acostumbra a ser un síntoma tardío. La silicosis complicada tiende a ser más sintomática que la silicosis simple. En la auscultación pulmonar pueden detectarse roncus y sibilancias, si existe obstrucción al flujo aéreo, y estertores crepitantes posterobasales, inconstantes, variables y más audibles al inicio de la inspiración. Al contrario que en la asbestosis, no suele haber acropaquia. Los hallazgos semiológicos pueden variar si existen complicaciones. En los análisis de sangre puede detectarse aumento de la VSG y positividad del FR y de los ANA, especialmente en las formas complicadas.

Las alteraciones fisiopatológicas pulmonares guardan cierta relación con el grado de extensión y profusión de las imágenes radiológicas pulmonares, de modo que las formas simples suelen cursar con una exploración funcional respiratoria normal, y las complicadas, con una alteración ventilatoria de tipo restrictivo o mixto. No obstante, las disociaciones clínico-radiológicas y funcionales no son infrecuentes. Dada la elevada prevalencia del hábito tabáquico en los pacientes afectos de silicosis, puede resultar difícil discernir si la silicosis es causa del componente obstructivo de la alteración ventilatoria de tipo mixto. En un porcentaje limitado de casos, alrededor del 10%-15%, la prueba broncodilatadora es positiva, lo que puede indicar la presencia de hiperreactividad bronquial asociada. En cuanto al intercambio gaseoso, pueden observarse disminución de la DLCO e insuficiencia respiratoria normocápnica o hipercápnica en los estadios más avanzados de la enfermedad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

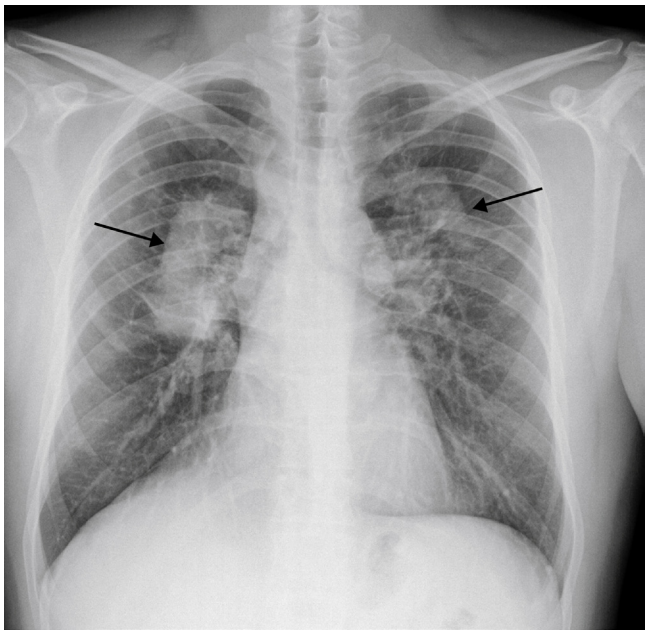


Figura 76-5 Radiografía de tórax en proyección posteroanterior. Grandes conglomerados silicóticos perihiliares de aspecto seudotumoral *(flechas)*.

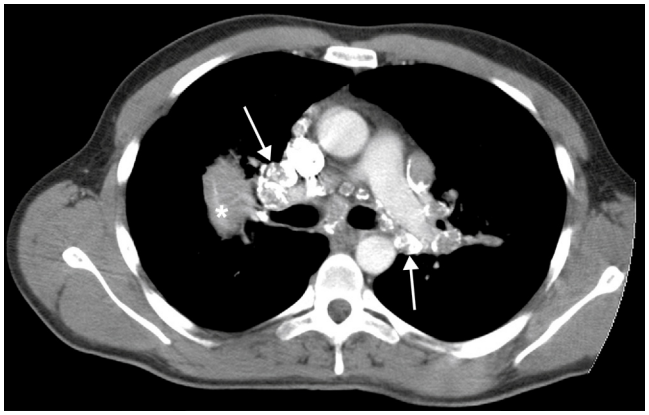


Figura 76-6 TC torácica con ventana de mediastino. Adenopatías mediastínicas calcificadas con morfología en cáscara de huevo *(flechas)*. Conglomerados silicóticos perihiliares *(asterisco)*.

En las formas acelerada y simple, la radiografía de tórax revela imágenes nodulillares regulares, de diámetro siempre inferior a 10 mm, en número variable y localización difusa y bilateral, preferentemente en los lóbulos superiores. No obstante, este patrón radiográfico puede ir precedido o acompañado de imágenes lineales irregulares, en disposición reticular, entre las que se incluyen las líneas de Kerley A y B. Alrededor del 20% de los casos, los nódulos se calcifican. En la silicoproteinosis el patrón radiográfico es de tipo alveolar, en alas de mariposa, al igual que en el edema pulmonar. Las formas complicadas se caracterizan por grandes imágenes densas, de diámetro superior a 10 mm, bordes irregulares y aspecto seudotumoral (fig. 76-5). Estas masas, localizadas en las áreas posteroapicales, suelen entremezclarse con zonas de enfisema y bullas. En esta fase ya no existe gran profusión de nódulos, puesto que las grandes masas son el resultado de la progresiva coalición de aquellos; así, cuanto mayores son las condensaciones, se observan menos nódulos y aparecen más áreas de oligohemia e hiperinsuflación pulmonar. Con el tiempo aparecen nuevas masas debido a la continua progresión de las lesiones. Los ganglios hiliares y mediastínicos suelen hipertrofiarse en cualquiera de los estadios radiográficos de la silicosis, y frecuentemente muestran una calcificación periférica y producen una imagen en cáscara de huevo (fig. 76-6).

Complicaciones y asociaciones

Tuberculosis (silicotuberculosis)

La silicosis es factor predisponente para la enfermedad tuberculosa. De diagnóstico a menudo difícil, debe sospecharse ante la aparición de fiebre, afección del estado general, pérdida de peso, hemoptisis, o cambios en la radiografía de tórax. En ocasiones el cuadro clínico es producido por micobacterias atípicas, en especial por *M. kansasii.*

Enfermedades autoinmunes

La esclerosis sistémica es más prevalente en pacientes con silicosis, y esta también se ha asociado a LES, síndrome seco y artritis reumatoide. El síndrome seco también podría ser debido al depósito y efecto local de la sílice en las glándulas salivales y lacrimales. En la artritis reumatoide asociada a silicosis, la radiografía de tórax muestra grandes nódulos pulmonares con necrosis central *(síndrome de Caplan).* Su incidencia es del 2%-6%. Estos nódulos, que se suman a los de la neumoconiosis subyacente, se diferencian de los de la fibrosis masiva progresiva por presentar una zona central necrótica, separada del tejido colágeno circundante por una capa infiltrada de macrófagos y leucocitos polimorfonucleares, con la típica conformación histológica reumatoide.

Hipertrofia ganglionar mediastínica

Las adenopatías pueden comprimir vasos y bronquios y ocasionar hemoptisis grave, así como el esófago (disfagia) y el nervio frénico (parálisis diafragmática).

Cáncer de pulmón

Existe un riesgo, independiente del tabaquismo, entre dos y seis veces mayor entre los pacientes con silicosis que entre las personas no expuestas a la sílice.

Bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Hay evidencia de un mayor riesgo de estas enfermedades en las personas expuestas a sílice, independientemente del tabaquismo, e incluso de la silicosis.

Afección pleural

Los engrosamientos y derrames pleurales son poco frecuentes y pueden aparecer incluso en trabajadores expuestos a sílice sin silicosis.

Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico de silicosis se requieren tres criterios: 1) historia laboral de exposición a sílice cristalina; 2) estudio radiológico con hallazgos característicos, y 3) exclusión de otras enfermedades. Las alteraciones radiológicas deben ser evidentes en la radiografía de tórax (categoría 1 o más, según la clasificación de la ILO) o en la TC, y la exposición debe ser suficiente en cuanto a intensidad, duración y período de latencia. En el diagnóstico diferencial deben plantearse otras neumoconiosis inorgánicas, histoplasmosis, linfangitis carcinomatosa y otras enfermedades intersticiales difusas del pulmón.

Tratamiento y prevención

La silicosis es una enfermedad crónica y progresiva. No se dispone de un tratamiento efectivo para revertir las lesiones o frenar su progresión. Los esfuerzos deben centrarse en tres niveles de prevención:

1. *Prevención primaria.* Se basa en mantener los niveles de polvo respirable en el ambiente laboral dentro de los límites que marca la legislación.
2. *Prevención secundaria.* Dirigida a sospechar y diagnosticar la enfermedad en fases iniciales, y a prevenir complicaciones. Dado el papel carcinógeno de la sílice y la posible sinergia con el tabaco en el desarrollo de EPOC, la deshabituación tabáquica en este colectivo debe ser un objetivo prioritario. Vacunación antineumocócica y vacunación antigripal anuales.
3. *Prevención terciaria.* Consiste en tratar de frenar la progresión de la enfermedad y las complicaciones asociadas. Mantener un alto nivel de vigilancia y sospecha de tuberculosis y neoplasia pulmonar. Tratamiento sintomático, y de la insuficiencia respiratoria y otras complicaciones. El trasplante pulmonar puede ser la única opción en casos seleccionados en personas jóvenes.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

NEUMOCONIOSIS DEL TRABAJADOR DEL CARBÓN

Es la neumoconiosis que afecta a los mineros del carbón. Según su antigüedad geológica existen tres tipos de carbón: antracita, hulla y lignito. La antracita tiene el mayor contenido de carbón (98%) y, por tanto, mayor poder fibrosante. El grafito, que puede ser un mineral natural o artificial derivado del carbón calentado, también puede producir esta enfermedad. Se relaciona con la minería, extracción de carbón mineral, almacenamiento, utilización y producción de negro de carbón. Cuando, además de polvo de carbón, existe inhalación de sílice la neumoconiosis resultante puede ser por polvo mixto.

Las lesiones anatomopatológicas consisten en la mácula, los nódulos y las masas de fibrosis masiva progresiva. La mácula consiste en una colección focal de macrófagos cargados de polvo de carbón, sobre todo en las divisiones de los bronquíolos respiratorios. Los nódulos y las masas suelen ser de coloración negruzca, más predominantes en lóbulos superiores y segmentos posteriores.

Existen dos formas clínicas: simple y complicada. En la simple se observa un patrón nodular radiológico, y en la complicada, masas de fibrosis masiva progresiva. La clínica, radiología, evolución, complicaciones y tratamiento son similares a la silicosis. La melanoptisis consiste en la expectoración de material negruzco procedente de las masas de fibrosis masiva progresiva cavitadas. El tratamiento, como en la silicosis, debe incidir en la prevención y el abandono del hábito tabáquico.

ENFERMEDAD PLEUROPULMONAR CAUSADA POR EL ASBESTO

El asbesto o amianto (inextinguible o inagotable en griego) es un mineral metamórfico constituido por silicatos de variada composición que se disponen en forma de finas y alargadas estructuras que se agrupan para formar fibras. Las fibras de asbesto se clasifican en dos grandes grupos: el grupo serpentinas (fibras curvadas), del que forma parte el crisotilo o asbesto blanco, y el grupo anfíboles (fibras rectas), formado por la crocidolita o asbesto azul, la amosita o asbesto marrón, la antofilita, la tremolita y la actinolita. Las más utilizados han sido el crisotilo (95% de la producción), seguido por la amosita y la crocidolita. Existen tres tipos de exposición al asbesto: la ocupacional, la doméstica y la ambiental. La primera es la que se asocia a la exposición en el lugar de trabajo, que puede ser directa por manipulación o indirecta por exposición en el ambiente laboral. La exposición doméstica puede producirse por la inhalación de fibras transportadas por el trabajador desde el lugar de trabajo o bien por exposiciones contaminantes dentro del hogar, como la producida por paneles aislantes térmicos deteriorados, entre otros. La exposición ambiental es causada por la presencia de fibras de asbesto en el aire ambiente. Datos epidemiológicos indican que disminuye el número de casos de asbestosis relacionados con actividades en que se podía estar muy expuesto y, en cambio, las enfermedades pleurales benignas y el mesotelioma siguen en aumento al darse con exposiciones menores. Las fuentes relacionadas con la construcción serán probablemente en los próximos años las más importantes.

Las afecciones respiratorias relacionadas con la inhalación de asbesto pueden dividirse en benignas o malignas. Entre las benignas se encuentran la asbestosis (neumopatía intersticial), las lesiones pleurales benignas (placas hialinas, fibrosis y derrame pleural benigno) y la atelectasia redonda; entre las malignas el mesotelioma maligno pleural y el carcinoma broncopulmonar.

Asbestosis

Concepto

Es la enfermedad pulmonar intersticial difusa producida por la inhalación de fibras de amianto. El tiempo de latencia suele ser de 15 a 20 años desde el inicio de la exposición.

Patogenia

Al ser inhaladas las fibras de crisotilo, largas y enrolladas, son retenidas con mayor facilidad en zonas más proximales, en donde el sistema mucociliar puede eliminarlas. Por el contrario, los anfíboles, más cortos y rígidos, alcanzan con mayor facilidad los alvéolos. Una minoría de fibras, habitualmente las mayores de 10 μm, son recubiertas de ferroproteína y se les denomina *cuerpos ferruginosos* o *cuerpos de asbesto.*

Anatomía patológica

El aspecto anatomopatológico macroscópico y microscópico de la asbestosis puede ser similar al de la neumonía intersticial usual, excepto por el hallazgo de cuerpos de asbesto por microscopia óptica o fibras por microscopia electrónica.

Cuadro clínico

La disnea de esfuerzo, lentamente progresiva, suele preceder a otros síntomas como tos seca y opresión centrotorácica. Los crepitantes inspiratorios aparecen precozmente, incluso en presencia de radiografía de tórax y pruebas funcionales respiratorias normales. Inicialmente son más audibles en zonas axilares y bases pulmonares. Las acropaquias son un signo habitualmente tardío y asociado a formas más graves de la enfermedad. En fases más avanzadas puede aparecer insuficiencia respiratoria y signos de *cor pulmonale.*

Las alteraciones iniciales en la radiografía de tórax son pequeñas opacidades irregulares reticulares o reticulonodulillares localizadas en bases y zonas subpleurales. En fases avanzadas progresan a un patrón lineal más evidente que se extiende hacia los campos medios, con borramiento de la silueta cardíaca y diafragmática. Las alteraciones pleurales benignas se detectan en el 50% de los casos de asbestosis. La TC tiene mayor sensibilidad en el diagnóstico de la afección pleural y parenquimatosa (fig. 76-7). Los signos de asbestosis que pueden detectarse mediante TC son opacidades subpleurales redondas o ramificadas, líneas septales intralobulillares, líneas curvilíneas subpleurales, bandas parenquimatosas y patrón en panal.

En las pruebas funcionales respiratorias la DLCO está reducida de formar precoz. En las fases de fibrosis establecida suele existir un patrón restrictivo, aunque en pacientes fumadores puede existir obstrucción bronquial asociada.

Diagnóstico

El diagnóstico se fundamenta en tres criterios: 1) antecedentes de exposición; 2) patrón intersticial radiológico, y 3) exclusión de otras enfermedades que pudieran provocar un cuadro clínico-radiológico similar. Las alteraciones en la radiografía de tórax deben ser evidentes (categoría 1 o más según la clasificación de la ILO). En caso de duda, o si la radiografía es normal pero existen alteraciones funcionales, se debe realizar una TC, en la que se considera que tres o más de los signos previamente mencionados establecen el diagnóstico de forma muy probable. La exposición debe ser suficiente en cuanto a intensidad,

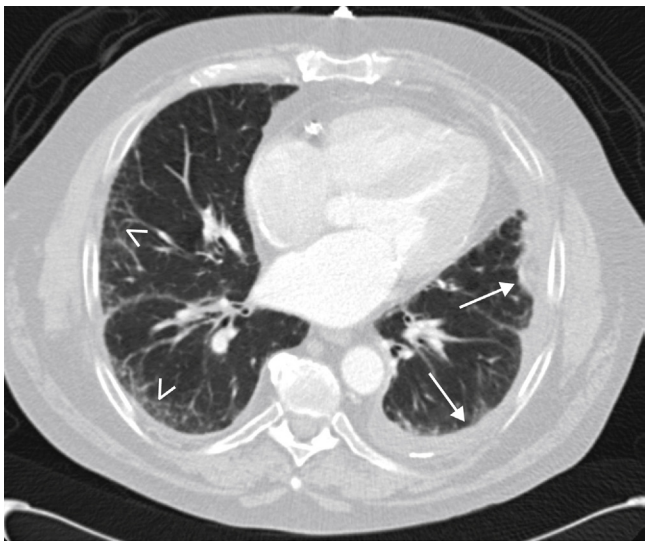


Figura 76-7 TC torácica con ventana de parénquima pulmonar. Engrosamiento pleural *(flechas)* y reticulación periférica basal bilateral en un paciente con asbestosis *(puntas de flecha).*

SECCIÓN V

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

duración y período de latencia. Se acepta que no se producirá asbestosis por debajo de una exposición de 25 fibras/mL/aire y año. Así, la enfermedad se observa habitualmente en personas con exposiciones intensas durante muchos años. El mejor indicador de exposición es la historia laboral detallada. En caso de duda, el contenido de cuerpos y fibras de asbesto del lavado broncoalveolar (LBA) y del tejido pulmonar pueden ser indicativos. Se considera que ha existido exposición ocupacional valorable cuando se constata 1 cuerpo de asbesto/mL en el LBA, 1×10^3 cuerpos de asbesto por gramo de tejido pulmonar seco, 1×10^6 fibras (> 1 μm) o bien $0{,}1 \times 10^6$ fibras (> 5 μm) por gramo de tejido pulmonar seco. No obstante, un resultado negativo no excluye la exposición y un resultado positivo nunca es evidencia de enfermedad, sólo de exposición.

Pronóstico

La asbestosis puede progresar aunque la exposición a asbesto haya cesado. El riesgo de progresión es inversamente proporcional al tiempo de latencia y no está ligado al grado de afectación según las técnicas de imagen en el momento del diagnóstico. Cuando se suprime la exposición en fases tempranas el tiempo de supervivencia viene condicionado más por la existencia de enfermedades asociadas, como la neoplasia broncopulmonar o el mesotelioma, que por la enfermedad en sí. En estadios avanzados aparecen insuficiencia respiratoria crónica y *cor pulmonale* crónico.

El cáncer de pulmón (epidermoide o adenocarcinoma) se asocia con frecuencia a la exposición prolongada al asbesto. Las personas con mayor exposición tienen un riesgo mayor. Por otra parte, existe un efecto multiplicador o sinergismo asbesto-tabaco para el desarrollo de carcinoma broncogénico. El mesotelioma maligno peritoneal también tiende a asociarse con la asbestosis pulmonar.

Tratamiento

La asbestosis carece de un tratamiento efectivo. La prevención y el cese de la exposición son las medidas fundamentales. En los trabajadores expuestos deben realizarse controles médicos periódicos. Es importante el abandono del tabaquismo debido al riesgo incrementado de cáncer broncopulmonar. Las medidas de sostén son las mismas que en otros procesos fibrosantes.

Lesiones pleurales benignas

La inhalación de fibras de amianto produce con frecuencia alteraciones pleurales benignas, entre las que se incluyen las placas pleurales, la fibrosis pleural difusa y el derrame pleural benigno (v. cap. 80, Enfermedades de la pleura). El mecanismo por el cual las fibras llegan a la pleura no se conoce con certeza, pero se postula que sea por progresión directa a través del parénquima pulmonar o bien de forma retrógrada a través del sistema linfático de la pleura parietal. No se ha podido demostrar que las lesiones pleurales benignas se malignicen, pero al ser indicativas de exposición al amianto los pacientes que las presenten tienen mayor probabilidad de presentar una neoplasia secundaria.

Placas pleurales

Son las lesiones más comunes y aparecen aproximadamente en la mitad de las personas con una exposición prolongada e intensa. Consisten en engrosamientos fibrohialinos circunscritos que pueden calcificarse y que afectan a la pleura parietal costal, mediastínica y diafragmática. Estas placas, constituidas por estructuras colágenas acelulares e hialinizadas revestidas por una capa de células mesoteliales, no contienen cuerpos ferruginosos y las escasas fibras de asbesto que se detectan en ellas suelen ser de crisotilo, aunque en el parénquima pulmonar predominen los anfíboles. Su diagnóstico suele ser un hallazgo radiológico. Aunque la radiografía de tórax es el método de cribado recomendado en los individuos expuestos al asbesto, su rendimiento para el diagnóstico de placas pleurales es más limitado que la TC, que a la vez permite valorar el parénquima pulmonar. Las placas pleurales suelen ser bilaterales y cuando son unilaterales afectan con preferencia al lado izquierdo. Tienen márgenes bien delimitados aunque habitualmente irregulares, por lo que se les ha dado el nombre descriptivo en gotas de cera o en hoja de acebo. No suelen ocasionar alteraciones de la función pulmonar, excepto en casos muy extensos en que puede aparecer un trastorno restrictivo.

Fibrosis pleural difusa

A diferencia de las placas pleurales, afecta a la pleura visceral y no muestra márgenes bien delimitados. Consiste en un depósito de colágeno paucicelular con hiperplasia de células mesoteliales en la pleura. Suele acompañarse de fibrosis subpleural de menos de 1 cm. En la radiografía de tórax, además del engrosamiento pleural que predomina en los campos medios e inferiores, suelen observarse líneas periféricas en el parénquima que se dirigen perpendicularmente a la pleura engrosada y producen una imagen de pata de gallo. Estas alteraciones se visualizan mejor con la TC, así como las atelectasias redondas que pueden acompañarlas. La fibrosis pleural puede ser asintomática cuando su extensión es limitada, pero en los casos extensos puede aparecer dolor torácico y disnea de esfuerzo. La exploración funcional respiratoria muestra una alteración ventilatoria restrictiva con disminución de los volúmenes pulmonares.

Atelectasia redonda

Aunque la causa más frecuente es la exposición al asbesto, cualquier reacción pleural inflamatoria con derrame pleural acompañante puede ser el origen de este síndrome. Otros nombres que recibe son los de pulmón atrapado, seudotumor pulmonar o síndrome de Blesovsky. Consiste en un atrapamiento de una zona del pulmón periférico por parte del engrosamiento pleural adyacente. En la TC torácica se observa una masa redondeada en contacto con la superficie pleural que se encuentra engrosada y que presenta la típica imagen de cola del cometa, que refleja el arqueamiento vascular y bronquial convergente. Esta imagen típica permite su diferenciación con tumores broncopulmonares, lo cual evita en la mayoría de los casos pruebas diagnósticas agresivas. La lesión puede desarrollarse y progresar en algunos meses o en varios años.

Mesotelioma maligno de la pleura

El mesotelioma difuso es una neoplasia maligna originada en las células mesoteliales (v. cap. 80, Enfermedades de la pleura).

■ SILICATOSIS

Las silicatosis son las neumoconiosis causadas por la inhalación de otros silicatos distintos al asbesto, como el talco, la mica, el caolín o la tierra de Fuller. La inhalación de cualquiera de estos silicatos suele causar una neumoconiosis por polvo mixto, ya que el mineral está habitualmente contaminado por sílice o asbesto u otros minerales. En estos casos, las manifestaciones clínico-radiológicas pueden ser similares a las de la silicosis o la neumoconiosis del trabajador del carbón. Las ocupaciones más relacionadas con su inhalación y principales hallazgos histológicos y radiográficos se resumen en la tabla 76-2.

■ BERILIOSIS

El berilio puede producir una neumonitis aguda o, mucho más a menudo, una neumonitis intersticial crónica. La beriliosis es una rara entidad granulomatosa y multisistémica que afecta predominantemente a los pulmones y que es el resultado de la respuesta inmunológica desencadenada por la inhalación de polvo de berilio, vapores o sales metálicas. Es un metal que, por sus propiedades de ligereza y a la vez gran resistencia, es muy utilizado en industrias como la nuclear, la aeroespacial, la electrónica y la cerámica. Se produce en el 1%-20% de los trabajadores expuestos y el período de latencia oscila entre 2 y 15 años. Su presentación clínica, hallazgos radiológicos e histopatológicos guardan gran similitud con los de la sarcoidosis. Los criterios diagnósticos de beriliosis incluyen el antecedente de exposición, un test de proliferación linfocítica en sangre o LBA positivo y hallazgos histológicos compatibles (granulomas no caseificantes e infiltrado celular mononuclear). La principal medida terapéutica es el cese de la exposición. El uso de glucocorticoides es controvertido.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

OTRAS NEUMOCONIOSIS POR METALES

Otras neumoconiosis causadas por metales son la siderosis, causada por la inhalación de hierro y distinta de la hemosiderosis, en la que el hierro tiene un origen endógeno, la baritosis, en los trabajadores que manipulan bario, la bauxitosis y la estannosis, estas dos últimas causadas por la inhalación de polvo de bauxita (aluminio) y estaño. La neumoconiosis o enfermedad por metales duros o pesados es causada fundamentalmente por la inhalación del cobalto presente en aleaciones metálicas y cursa con el cuadro clínico propio de las enfermedades intersticiales difusas del pulmón. El examen histológico del parénquima pulmonar se caracteriza por la neumonía intersticial de células gigantes.

ENFERMEDADES PULMONARES DE TIPO OCUPACIONAL POR INHALACIÓN DE GASES, VAPORES Y HUMOS

Cuando se produce una inhalación de gases, vapores o humos a una concentración elevada, habitualmente accidental, puede aparecer enfermedad respiratoria aguda, que a veces llega a cronificarse. Los agentes más solubles e irritantes, como el amoníaco, actúan de forma predominante sobre las vías respiratorias superiores, donde causan una traqueobronquitis. Penetran escasamente hasta la vía respiratoria inferior, a no ser que persista la exposición, en cuyo caso podría ocasionar también alteraciones en los bronquíolos terminales. Los gases y vapores poco solubles, como el dióxido nitroso, son poco irritantes y pueden inhalarse sin que se perciba su efecto. Penetran en mayor medida en el árbol bronquial y pueden causar bronquiolitis, edema pulmonar y daño alveolar difuso que pueden cursar con insuficiencia respiratoria aguda grave. Estas alteraciones son potencialmente reversibles, pero después del episodio agudo en ocasiones pueden producir alteraciones crónicas, en concreto, el síndrome de disfunción reactiva de la vía aérea, neumonía organizativa, bronquiolitis constrictiva y fibrosis pulmonar.

La exposición crónica a aerosoles de aceites minerales lubricantes en ingeniería mecánica se ha asociado a la aparición de cuadros subagudos que pueden evolucionar hacia la fibrosis pulmonar y ocasionalmente a insuficiencia respiratoria crónica. Lo mismo puede suceder con la exposición a vapores de acramina, colorante utilizado como tinte en la industria textil, que ha dado lugar al síndrome de Ardystil.

SÍNDROME DEL EDIFICIO ENFERMO

El síndrome del edificio enfermo (v. secciones XVIII, Toxicología, y XIX, Enfermedades causadas por agentes físicos), descrito en la década de los setenta en edificios mal ventilados, se atribuye a la exposición, generalmente ocupacional, a una atmósfera de mala calidad ligada a sistemas de ventilación artificial, proliferación de aparatos de oficina (ordenadores, impresoras, fotocopiadoras), sistemas de iluminación fluorescente, uso generalizado de materiales sintéticos y volátiles, agentes biológicos, exposición al humo del tabaco, etc., que genera unos efectos para la salud (en un número no habitual de personas que trabajan o conviven en un edificio determinado) que son cada vez mejor conocidos.

Se manifiesta por un conjunto de síntomas: astenia, irritación conjuntival (lagrimeo, escozor y/o enrojecimiento ocular), irritación de mucosas de las vías aéreas superiores (picor de garganta, tos, disfonía) e inferiores (sibilancias, disnea), síntomas neurotóxicos (cefalea, somnolencia, falta de concentración, alteraciones del olfato y de la visión) y afección cutánea (prurito, sequedad, irritación, erupción). Estos síntomas tienden a aparecer durante la jornada laboral y mejoran al abandonar el lugar de trabajo.

EXPOSICIÓN A LAS MAREAS NEGRAS

Más de 2,2 miles de millones de toneladas se transportan cada año por mar mediante una flota compuesta por 11 000 barcos petroleros. Entre 1974 y 2008 se notificaron más de 9000 incidentes de los que 348 vertieron más de 700 toneladas de petróleo o derivados. Además, las plataformas marinas extractoras suponen un riesgo adicional de vertidos como el ocurrido en el Golfo de México en 2010. Las consecuencias de los vertidos se han evaluado habitualmente en términos de daño ambiental, efectos sobre las especies marinas y pérdidas económicas, y se ha estudiado muy poco su efecto sobre la salud humana.

El *Estudio epidemiológico de las repercusiones clínicas, biológicas y funcionales del vertido de fuel del buque Prestige (noviembre de 2002) sobre la salud respiratoria en marineros de la costa de Galicia* (estudio SEPAR-Prestige) analiza el impacto respiratorio a medio y largo plazo de la exposición a vertidos de fuel en los marineros gallegos. Se trata de un estudio transversal en dos fases. Prestige I, que se llevó a cabo entre 20 y 27 meses después de la exposición, y Prestige II, que se realizó a los 5 años del accidente. Los resultados del Prestige I demostraron que los sujetos expuestos muestran una mayor frecuencia de síntomas de bronquitis crónica, con tos, producción de esputo y disnea que los no expuestos. En el condensado de gas exhalado de los sujetos expuestos no fumadores el 8-isoprostano, un marcador de estrés oxidativo, y los factores de crecimiento de fibroblastos y endotelial vascular están más frecuentemente elevados que en los no expuestos. Además, una mayor proporción de sujetos expuestos tiene alteraciones cromosómicas estructurales, sobre todo alteraciones no balanceadas. Ambos, los marcadores de inflamación pulmonar y las alteraciones cromosómicas, parecen incrementarse con el grado de exposición.

En el año 2007 se produjo en Corea del Sur un nuevo vertido masivo debido al hundimiento del buque petrolero *Hebei Spirit* frente a la costa oeste en el mar Amarillo y en el 2010, tras un incendio accidental, la plataforma *Deepwater Horizon* situada en el golfo de México, vertió durante más de 3 meses cientos de miles de toneladas petróleo crudo y contaminó gravemente las costas del estado de Luisiana, en EE. UU.

España, Corea del Sur y EE. UU. investigan actualmente los efectos sobre la salud humana de los vertidos de petróleo y derivados y han establecido mecanismos de colaboración científica para acelerar la producción de conocimiento acerca de la amenaza de los vertidos sobre la salud humana.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cullinan P, Reid P. Pneumoconiosis. Prim Care Respir J 2013;22:249-52.

Fernández R, Martínez C, Quero A, Blanco JJ, Carazo L, Prieto A. Normativa SEPAR sobre diagnóstico y seguimiento de la silicosis. Barcelona: Editorial Respira; 2015.

Heintz NH, Janssen-Heininger YMW, Mossman BT. Asbestos, lung cancers and mesotheliomas. From molecular approaches to targeting tumor survival pathways. Am J Respir Cell Mol Biol 2010;42:133-9.

Prazakova S, Thomas PS, Sandrini A, Yates DH. Asbestos and the lung in the 21st century: an update. Clin Respir J 2014;8:1-10.

Rodríguez-Trigo G, Zock JP, Pozo-Rodríguez F, Gómez FP, Monyarch H, Bouso L, et al. Health changes in fishermen two years after clean-up of the Prestige oil spill. Ann Intern Med 2010;153:489-98.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES RESPIRATORIAS

Capítulo 77

A. Torres Martí | F. Rodríguez de Castro

BRONQUITIS AGUDA

A. Torres Martí

CONCEPTO

Es una inflamación aguda, difusa y autolimitada de la mucosa bronquial que se traduce clínicamente en un cuadro agudo o subagudo de tos, con o sin expectoración, que habitualmente dura menos de 3 semanas y que suele acompañarse de síntomas de vías aéreas superiores y cuadro constitucional. En esta definición se pueden englobar otras entidades nosológicas y no hay características clínicas inequívocas que permitan diferenciar la bronquitis aguda de otros procesos inflamatorios de las vías aéreas.

EPIDEMIOLOGÍA

Es uno de los diagnósticos más frecuentes en una consulta de medicina general. Se estima una incidencia de 50-60 casos por 1000 habitantes/año y, aunque afecta a todos los rangos de edad, es más frecuente en niños y en fumadores. Puede aparecer en cualquier época del año, pero su mayor frecuencia se registra en los meses de invierno.

ETIOLOGÍA

Entre el 50% y el 90% de los episodios de bronquitis aguda son de origen viral. Los agentes más frecuentemente implicados por orden de importancia son virus influenza (tipos A y B), parainfluenza, VRS, coronavirus, adenovirus y rinovirus. Los enterovirus, los metaneumovirus humanos y los virus del sarampión y la rubéola son agentes etiológicos más raros. Sólo una pequeña proporción de casos es debida a microorganismos diferentes a los virus, fundamentalmente *M. pneumoniae, C. pneumoniae* y, a pesar de la vacunación previa, *B. pertussis*. También se pueden diagnosticar otras bronquitis bacterianas en pacientes con enfermedades preexistentes y tras producirse lesiones focales del epitelio respiratorio después de una infección viral. En estas circunstancias, los organismos implicados suelen ser *S. pneumoniae, S. aureus, H. influenzae* y *M. catarrhalis*. La frecuencia de unos u otros agentes en la etiología dependerá de diversos factores, tales como la edad de los pacientes, la existencia o no de una epidemia, la estación del año que se analice o la tasa de vacunación frente a la gripe de la población que se considere. Aunque más raramente, la bronquitis aguda también puede desarrollarse tras la exposición a tóxicos, irritantes o contaminantes atmosféricos.

FISIOPATOLOGÍA

Se considera que la bronquitis aguda refleja una respuesta inflamatoria frente a la infección del epitelio bronquial que, con frecuencia, se traduce en la descamación de las células epiteliales, la denudación de la mucosa hasta la membrana basal e infiltración linfocítica. El resultado de todo ello es un edema de la mucosa bronquial y la producción de moco. La inflamación es transitoria y habitualmente desaparece una vez resuelta la infección. Sin embargo, en algunos pacientes puede durar varias semanas y condicionar un cuadro de hiperrespuesta bronquial de origen vagal. También se han implicado otros mecanismos, como el desequilibrio adrenérgico-colinérgico en el tono broncomotor y la liberación de histamina mediada por IgE. La persistencia de fragmentos del genoma del virus en la mucosa bronquial después de una infección aguda puede inducir la liberación mantenida de citocinas proinflamatorias y otros mediadores por parte del epitelio respiratorio, que condicionan una respuesta inflamatoria bronquial semejante a la asmática. Se han encontrado evidencias serológicas de infección por *C. pneumoniae* en adultos con asma de reciente comienzo, lo que sugiere que este patógeno podría desempeñar algún papel en la transición de la inflamación aguda de la bronquitis a los cambios inflamatorios crónicos del asma.

CUADRO CLÍNICO

La bronquitis aguda suele presentarse como un cuadro catarral de vías aéreas superiores que cursa con fiebre, mialgias, malestar general y tos. A los 3-4 días, la tos comienza a ser productiva, con esputo claro o purulento, y puede aparecer un dolor urente retroesternal. La expectoración purulenta puede observarse hasta en el 50% de los pacientes y, en sujetos previamente sanos, su valor predictivo positivo de enfermedad alveolar es muy bajo. La tos, principal y a veces único síntoma, persiste durante 2-3 semanas en la mayoría de los casos, y en una cuarta parte de los pacientes puede mantenerse más de 1 mes. Esta situación de hiperrespuesta bronquial tras la bronquitis, o síndrome de hiperrespuesta bronquial posviral o postinfección, además de la tos, se puede acompañar de disnea y sibilancias. En la auscultación pulmonar se pueden detectar roncus, sibilancias, alargamiento del tiempo espiratorio u otros signos de obstrucción bronquial.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico y, en general, fácil de establecer y difícil de confirmar. El síntoma fundamental, la tos, es muy inespecífico y ni siquiera la apariencia del esputo es útil para diferenciar la etiología viral de la bacteriana. Tampoco se dispone de datos exploratorios patognomónicos o pruebas complementarias definitivas. Por tanto, los esfuerzos diagnósticos deben orientarse más a descartar otras enfermedades clínicamente semejantes que a confirmar el diagnóstico. Los estudios microbiológicos están indicados sólo en casos graves, ante la persistencia inusual de síntomas, cuando se sospeche una etiología bacteriana o con fines epidemiológicos. La radiografía de tórax suele ser normal, aunque se puede observar un cierto grado de engrosamiento peribronquial. Su principal interés radica más en su capacidad para descartar la presencia de una neumonía u otras enfermedades respiratorias que en su contribución al diagnóstico de la bronquitis. No obstante, no debe practicarse de forma habitual y sólo estaría indicada ante hallazgos semiológicos llamativos, en situaciones de inmunodepresión o en ancianos. El 60% de los pacientes tienen un patrón espirométrico obstructivo que se normaliza a las 4-5 semanas. Un porcentaje significativo de adultos con bronquitis aguda tiene una prueba de hiperrespuesta bronquial inespecífica positiva, que persiste varias semanas y que también se resuelve espontáneamente.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La bronquitis aguda y la neumonía pueden presentar un cuadro clínico semejante que la radiografía de tórax ayuda a diferenciar. El asma, la bronquiolitis y determinadas enfermedades ocupacionales o exposiciones ambientales también pueden confundirse con la bronquitis aguda. Además, puesto que los pacientes pueden desarrollar una hiperrespuesta bronquial —transitoria o no y la infección es una causa frecuente de exacerbación del asma, esta siempre debe considerarse en pacientes con episodios recidivantes de bronquitis aguda. La persistencia de tos durante más de 3 semanas, especialmente en sujetos jóvenes, que empeora por la noche o que se desencadena tras la exposición al frío o el ejercicio, debe hacer sospechar un equivalente asmático de la tos. Una historia cuidadosa, que incluya el contacto previo con sujetos enfermos, puede sugerir una etiología específica. La tos ferina suele

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

presentarse con un cuadro de tos de 2 o 3 semanas de duración en un adolescente o en un adulto joven y la fiebre es menos frecuente que en la bronquitis aguda viral. En el diagnóstico diferencial también deben incluirse las infecciones de las vías aéreas superiores, el síndrome del goteo nasal posterior, la sinusitis y otras causas de tos y disnea de origen no pulmonar, como la insuficiencia cardíaca o el reflujo gastroesofágico.

TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en medidas de soporte, como una correcta hidratación y humidificación de las vías aéreas, antitérmicos y reposo, con evitación de los irritantes ambientales. Los antitusígenos (dextrometorfano o codeína) sólo deben emplearse en casos de tos crónica, no productiva, que provoque vómitos, impida el sueño o sea muy molesta para el paciente. En situaciones en las que se auscultan sibilancias o se sospecha hiperrespuesta bronquial, la administración de agonistas β_2 inhalados durante 1-2 semanas podría ser beneficiosa. El papel de los broncodilatadores anticolinérgicos, los glucocorticoides inhalados o los mucolíticos en la bronquitis aguda no está establecido. Dado que la causa más frecuente es la infección viral, la antibioticoterapia debería ser excepcional. Una de estas excepciones es la bronquitis aguda por *B. pertussis,* que debe considerarse en los adultos con un cuadro tusígeno prolongado o persistente que han estado en contacto con personas infectadas, o en el seno de un brote epidémico. Los antimicrobianos recomendados en estos casos son los macrólidos, más para disminuir la capacidad de diseminación del patógeno y de la enfermedad que por su capacidad para modificar el curso clínico de la infección. Tanto las formulaciones inhaladas (zanamivir) como las orales (oseltamivir) de los inhibidores de la neuraminidasa son eficaces en la prevención y en el tratamiento de las infecciones por influenza A y B en los adultos, siempre que se administren precozmente. Se ha propuesto la medición de concentraciones séricas de PCR en gota de sangre como un medio de diferenciar la etiología viral de la bacteriana y, por tanto, útil para establecer la decisión de prescribir o no antimicrobianos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Kardos P, Lehrl S, Kamin W, Mattys H. Assessment of the effect of pharmacotherapy in comon cold/acute bronchitis. Pneumologie 2014;68:542-6.

Rattinger GB, Mullins CD, Zuckerman IH, Onukwugha E, Walker LD, Gundlapalli A, et al. A sustainable strategy to prevent misuse of antibiotics in acute respiratory infections. PloS One 2012;7:e51149.

Rodriguez R, Ramilo O. Respiratory syncital virus: how, why and what to do. J Infec 2014;68(Suppl 1):S115-8.

Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. Cochrane Database Syst Rev 2014;3:CD000245.

Wark P. Bronchitis (acute). BMJ Clin Evid 2015 Jul 17; 2015. pii: 1508.

NEUMONÍA EXTRAHOSPITALARIA

A. Torres Martí

CONCEPTO

La neumonía es una inflamación del parénquima pulmonar debida a un agente infeccioso. Cuando afecta a la población no ingresada en un hospital se denomina *neumonía adquirida en la comunidad,* o *extrahospitalaria,* para diferenciarla de la que aparece en pacientes ingresados en un hospital, que tiene un espectro etiológico distinto y, en general, un peor pronóstico. La neumonía extrahospitalaria no es un proceso único, sino un grupo de infecciones causadas por diferentes microorganismos y que afecta a diferentes tipos de personas, lo que condiciona una epidemiología, una fisiopatología, un cuadro clínico y un pronóstico específicos.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia real es difícil de establecer porque una gran parte de los casos no llegan a ser diagnosticados con certeza. La mayoría de los estudios publicados sólo proporcionan información sobre pacientes hospitalizados, lo que probablemente suponga menos de la mitad del total de casos de neumonía extrahospitalaria. En estudios poblacionales, la incidencia anual en adultos oscila entre 1,6 y 13,4 casos por cada 1000 habitantes, con tasas significativamente superiores en las edades extremas de la vida, en varones y durante el invierno. La incidencia también aumenta en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, pacientes con HIV y pacientes con hepatopatía crónica o diabetes.

La neumonía extrahospitalaria es la infección que con mayor frecuencia justifica el ingreso de un paciente en el hospital y la causa más frecuente de muerte de origen infeccioso, con tasas inferiores al 2% entre pacientes tratados ambulatoriamente y del 10% entre los enfermos ingresados en el hospital. En general, los diferentes estudios sugieren que se hospitaliza al 40%-60% de los pacientes con neumonía extrahospitalaria. Alrededor del 5% de los pacientes ingresados requieren ingreso en una UCI.

ETIOLOGÍA

La etiología depende de la población y de la zona geográfica considerada, de la aparición de posibles epidemias, de la utilización de determinadas técnicas diagnósticas y de su calidad, y de la administración previa o no de antibióticos. En la mayoría de los estudios epidemiológicos no se puede demostrar una etiología específica en alrededor del 50% de los casos, a pesar del carácter prospectivo de la mayoría de ellos y del empleo exhaustivo de diversos métodos diagnósticos. Más de un centenar de microorganismos pueden causar una neumonía extrahospitalaria, aunque sólo un reducido número de ellos está implicado en la mayor parte de los casos. Se considera que *S. pneumoniae* es el agente etiológico de casi la mitad de los casos. El neumococo es el primer microorganismo causal, independientemente de la gravedad de la neumonía.

M. pneumoniae es el microorganismo que se identifica con mayor frecuencia en adultos jóvenes sin comorbilidades significativas que forman parte de poblaciones cerradas y por un microorganismo frecuente en los casos leves. Globalmente es responsable del 1% al 37% del total de los casos, aunque su incidencia varía según las ondas epidémicas de lenta instauración que ocurren cada 3-4 años. Fuera de estos períodos, sólo se observan casos esporádicos. *C. pneumoniae* se considera responsable del 4%-19% del total de casos y, como el resto de los patógenos llamados atípicos, tiene un carácter endémico y epidémico. Su importancia como patógeno no está del todo aclarada debido a las dificultades para establecer un diagnóstico de certeza y al hallazgo de otros microorganismos acompañantes hasta en el 40% de los casos. La incidencia de neumonía extrahospitalaria debida a *L. pneumophila* varía ampliamente de unas zonas a otras. Estudios recientes en Alemania y en el área mediterránea muestran que *L. pneumophila* es igual de frecuente, independientemente de la gravedad (6%-8%). Pueden aparecer brotes epidémicos, casi siempre en relación con la contaminación de sistemas de refrigeración y depósitos de agua, y, más frecuentemente, casos esporádicos que suelen afectar a fumadores, a ancianos y a enfermos crónicos o en tratamiento con glucocorticoides u otros fármacos inmunodepresores. La infección por *C. burnetii,* también conocida por fiebre Q, es una etiología frecuente de infección respiratoria en muchos países europeos, y el contacto directo o indirecto con animales es clave en su epidemiología. Las infecciones virales por influenza A y B, parainfluenza 1, 2 y 3, adenovirus y VRS son responsables del 1%-18% de los casos. Son más frecuentes en niños y casi siempre aparecen en forma de epidemias invernales. Las infecciones virales recientes, especialmente por virus influenza, pueden facilitar la infección bacteriana secundaria por *S. pneumoniae, S. aureus* o *H. influenzae,* casi siempre en sujetos con enfermedades crónicas. Otras infecciones virales, como la reciente epidemia de virus de la gripe H1N1, pueden causar neumonía durante la fase epidémica.

La incidencia de neumonía por *H. influenzae* varía entre el 2% y el 11%, y clásicamente se ha asociado a pacientes ancianos o con otra enfermedad de base, como la EPOC. En torno al 10% de los pacientes con neumonía extrahospitalaria ingresados en el hospital, los microorganismos implicados son enterobacterias, que afectan sobre todo a enfermos crónicos, a ancianos (particularmente los que residen en asilos) o a pacientes con cuadros más graves. *P. aeruginosa* se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 77-1 Factores de riesgo y situaciones epidemiológicas relacionadas con etiología no habitual en la neumonía extrahospitalaria

- Gramnegativos entéricos
- Residencia en asilos
- Presencia de otras enfermedades coexistentes[a]
- Tratamiento antimicrobiano reciente[b]
- *P. aeruginosa*
  - Defectos estructurales en el pulmón (bronquiectasias)
  - Malnutrición
  - Tratamiento antimicrobiano reciente[b]
  - Tratamiento con glucocorticoides[c]
- *S. aureus*
  - Residencia en asilos
  - Infección reciente por influenza
  - Diabetes mellitus
  - Insuficiencia renal
  - Usuarios de drogas por vía parenteral
- Anaerobios
  - Alcoholismo
  - Higiene dental deficiente
  - Residencia en asilos
  - Alteraciones del nivel de conciencia u otros riesgos de aspiración
- Obstrucción endobronquial
- *S. pneumoniae* resistente a penicilina
- Edad > 65 años
- Alcoholismo
- Inmunodepresión[d]
- Comorbilidades asociadas[a]
- Contacto con niños en guarderías
- Tratamiento con betalactámicos en los últimos 3 meses

[a]EPOC, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal crónica, hepatopatía crónica, enfermedad cerebrovascular, diabetes y neoplasia activa en el último año.
[b]De amplio espectro y durante más de 1 semana en los últimos 3 meses.
[c]Más de 10 mg de prednisona al día.
[d]Incluido el tratamiento con glucocorticoides sistémicos.

identifica en el 4%-5% de los casos de neumonía extrahospitalaria con etiología definida. También es más frecuente en situaciones graves y en individuos con defectos estructurales del pulmón. En definitiva, ante el diagnóstico de neumonía extrahospitalaria, siempre se debe pensar en el neumococo como microorganismo responsable y tener en cuenta además la situación epidemiológica local. En alrededor del 15% de los casos puede aislarse más de un patógeno; la asociación de un virus con una bacteria es la más frecuente. La relativamente baja frecuencia de neumonía extrahospitalaria por enterobacterias, *P. aeruginosa* y *S. aureus,* hace que sólo se consideren como potenciales patógenos causales en circunstancias especiales (cuadro 77-1).

PATOGENIA

La mayoría de las neumonías están producidas por microorganismos que llegan hasta los alvéolos y bronquíolos terminales a través de las vías aéreas, bien como parte de aerosoles inhalados o, más frecuentemente, de contenidos en las secreciones orofaríngeas aspiradas. La inhalación es la forma más frecuente de alcanzar el tracto respiratorio inferior para los virus, organismos atípicos, hongos y micobacterias. Para el resto de los microorganismos, el mecanismo habitual es la colonización de las vías aéreas superiores y posterior aspiración de secreciones contaminadas. La flora orofaríngea de una persona sana contiene diversas especies de microorganismos aerobios y anaerobios que, en conjunto, permanece bastante estable a lo largo del tiempo. En un porcentaje de la población muy variable, y generalmente de forma transitoria, se pueden encontrar otros microorganismos potencialmente patógenos, como *S. pneumoniae, S. aureus* y *H. influenzae*. En condiciones normales, la mucosa faríngea es resistente a la colonización por bacilos gramnegativos (BGN) y sólo se aíslan en recuentos y porcentajes muy bajos. En enfermos crónicos, este porcentaje se incrementa notablemente, debido a los cambios que se producen en la superficie epitelial y en el contenido enzimático de la saliva y de las secreciones respiratorias, que facilitan la adherencia de estas bacterias y dificultan su eliminación. A pesar de la constante inhalación de microorganismos y de la frecuente microaspiración de secreciones orofaríngeas contaminadas por gérmenes potencialmente patógenos, en condiciones normales, las vías aéreas situadas por debajo de la glotis se mantienen relativamente estériles gracias a la acción conjunta de varios mecanismos de defensa, fundamentalmente las barreras anatómicas y los péptidos antimicrobianos. La eliminación de los microorganismos que alcanzan el alvéolo depende básicamente de los macrófagos alveolares. En condiciones normales, estas células fagocitan y destruyen los patógenos que ocasionalmente alcanzan las regiones distales del pulmón, sin provocar una infección clínicamente evidente. Si, por el contrario, el inóculo bacteriano al que se enfrenta es mayor o particularmente virulento, el macrófago inicia una respuesta inflamatoria con atracción de polimorfonucleares circulantes al espacio alveolar, que prestarán una ayuda fundamental en la fagocitación y en la destrucción de los patógenos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La respuesta inflamatoria aguda que se desarrolla para asegurar la completa eliminación de los patógenos es la manifestación histológica de la neumonía. Consiste en una infiltración neutrofílica y en la exudación de proteínas plasmáticas que afecta preferentemente a los alvéolos y que puede extenderse a unidades respiratorias adyacentes. Algunos microorganismos, especialmente anaerobios, *S. aureus* o *K. pneumoniae,* pueden producir necrosis con formación de abscesos. Normalmente, la recuperación estructural del pulmón es total, aunque en algunos casos se puede originar una fibrosis local residual.

FISIOPATOLOGÍA

La ocupación alveolar por el exudado inflamatorio provoca la aparición de alvéolos perfundidos pero no ventilados que condicionan la aparición de hipoxemia (efecto *shunt*). En respuesta a esta hipoxemia se produce una hiperventilación secundaria y una alcalosis respiratoria.

CUADRO CLÍNICO

Se caracteriza por la presencia de fiebre, afección del estado general y cualquier combinación de síntomas atribuibles al aparato respiratorio, tales como tos (90%), expectoración (66%), disnea (66%), dolor torácico pleurítico (50%) y hemoptisis (15%). La forma de presentación varía considerablemente de unos pacientes a otros. En los ancianos, los síntomas iniciales son a menudo un cuadro confusional, disminución del nivel de conciencia o la descompensación de una enfermedad crónica preexistente. En general, suelen tener un cuadro clínico menos evidente que en los pacientes más jóvenes, lo que no debe interpretarse como expresión de una menor gravedad de la neumonía.

En la exploración física, los signos más frecuentes son taquipnea, taquicardia e hipertermia. La auscultación pulmonar suele ser anómala, aunque los signos específicos de consolidación pulmonar —matidez a la percusión, soplo tubárico o egofonía— están presentes sólo en un tercio de los casos que precisan ingreso hospitalario, y casi nunca se observan en los cuadros más leves. No hay una combinación de datos de la anamnesis o hallazgos semiológicos que permita confirmar o descartar la presencia de neumonía con suficiente fiabilidad.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Alrededor de la mitad de los pacientes con infección respiratoria del tracto respiratorio inferior se diagnostican y tratan en la comunidad sin necesidad de investigaciones adicionales.

Estudios analíticos

Aunque la presencia de leucocitosis suele asociarse a una infección bacteriana, no es un dato suficientemente sensible o específico. La PCR está elevada. La determinación de procalcitonina en sangre puede ser útil para distinguir la neumonía bacteriana de otros cuadros respiratorios agudos y también en la estrategia terapéutica. Los

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

estudios bioquímicos y hematológicos, así como la pulsioximetría o la gasometría arterial, suponen una ayuda para establecer la gravedad y la necesidad de hospitalización, pero no son útiles para determinar el agente causal.

Estudio radiológico

Para establecer inicialmente el diagnóstico de neumonía se requiere la existencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax. Aunque los hallazgos radiológicos son inespecíficos para la mayoría de los microorganismos, pueden sugerir la implicación de determinados agentes, como *M. tuberculosis,* identificar la existencia de derrame pleural, detectar la presencia de cavitación, evaluar la extensión de la afectación y, a veces, establecer otros diagnósticos alternativos o asociados a la neumonía.

DIAGNÓSTICO

En la práctica, toda condensación radiológica de reciente aparición y no atribuible a otra causa, acompañada de fiebre de menos de 1 semana de evolución, debe considerarse y tratarse como una neumonía mientras no se demuestre lo contrario. Sin embargo, el diagnóstico de neumonía no siempre es fácil. Existen otras enfermedades respiratorias que cursan con fiebre e infiltrados pulmonares y que deben descartarse, especialmente si el cuadro clínico es de más de 1 semana.

Identificar el patógeno responsable permite el tratamiento antimicrobiano dirigido. Algunos datos clínicos, epidemiológicos y radiológicos pueden ayudar a diferenciar pacientes con una mayor probabilidad de infección por ciertos microorganismos, pero ningún patrón clínico o radiológico es lo suficientemente específico como para permitir un diagnóstico etiológico, sobre todo en pacientes ancianos o con alguna enfermedad de base. La forma habitual de detección del agente responsable supone el empleo de distintos métodos microbiológicos. Su utilización dependerá fundamentalmente de la gravedad de la neumonía, de su evolución y de la respuesta al tratamiento. En general, se deben emplear más técnicas diagnósticas cuanto más graves son las neumonías, y pocas o ninguna en las leves. No hay ninguna prueba diagnóstica que permita identificar todos los patógenos potencialmente implicados en la etiología y todas tienen sus ventajas y sus limitaciones.

Tinción de Gram y cultivo de esputo

La rentabilidad diagnóstica de la tinción de Gram del esputo depende en gran medida de la calidad de la muestra y de la rapidez en su procesamiento, del criterio usado para definir un resultado positivo, de la experiencia del observador y de si el paciente ha recibido o no tratamiento antimicrobiano previo. Alrededor del 40% de los pacientes, especialmente los ancianos, o no tiene tos productiva o es incapaz de expectorar. Además, sólo un tercio de las muestras de esputo recogidas puede considerarse aceptable. En esas circunstancias, la visualización de una bacteria predominante, especialmente si se trata de *S. pneumoniae,* puede ser útil para establecer la etiología. La tinción de Gram no puede detectar ciertos patógenos frecuentes, como *M. pneumoniae, C. pneumoniae, Legionella* spp. o virus respiratorios, y algunos morfotipos, como *H. influenzae,* son difíciles de identificar. Por todo ello, la sensibilidad y especificidad diagnóstica de la tinción de Gram de esputo es muy variable. El cultivo del esputo plantea problemas parecidos. Se puede mejorar la información que proporciona si en el análisis se consideran los resultados obtenidos en la tinción de Gram. Es posible aislar patógenos atípicos y virus en secreciones respiratorias, pero se precisan técnicas especiales no disponibles de forma generalizada. El cultivo de algunos microorganismos, como *Legionella* spp. o *M. tuberculosis,* es específico al 100%, pero requiere varios días y medios especiales.

Hemocultivo

Debe realizarse en todos los pacientes hospitalizados con neumonía extrahospitalaria, sobre todo en los casos graves. Sólo proporciona el diagnóstico etiológico en el 5%-14% de los casos, pero tiene alta especificidad y valor pronóstico.

Detección de antígenos

Diversas técnicas microbiológicas permiten detectar la presencia de ciertos agentes —básicamente neumococo, *L. pneumophila* y virus respiratorios— mediante la identificación de alguno de sus componentes en esputo, orina, suero u otras muestras biológicas. En el caso del neumococo, la prueba más extendida en la actualidad es el análisis inmunocromatográfico en orina que detecta antígeno polisacárido C de la pared del patógeno. Es una prueba rápida, sencilla, con una especificidad (> 90%) y sensibilidad (50%-80%) aceptables en adultos, y con capacidad para establecer el diagnóstico de neumonía neumocócica una vez iniciado el tratamiento antibiótico. Por este método también se puede determinar la antigenuria de *L. pneumophila* serogrupo 1, que es responsable de la mayoría de infecciones comunitarias por este patógeno. Su sensibilidad es de 70%-90% y su especificidad se acerca al 100%. Pueden pasar varios días antes de registrarse resultados positivos y, en ocasiones, la antigenuria persiste durante semanas. La detección de antígenos por inmunofluorescencia directa en secreciones respiratorias también se puede utilizar en el diagnóstico de la neumonía extrahospitalaria por *L. pneumophila,* VRS e influenza, aunque es una prueba relativamente insensible especialmente, para los dos primeros.

Estudios serológicos

La detección en suero de una respuesta de anticuerpos específica tiene interés porque permite el diagnóstico de infección por patógenos que son difíciles de aislar en cultivos, como virus, *M. pneumoniae, C. pneumoniae, C. psittaci, C. burnetii* y *L. pneumophila.* Un título aislado elevado de anticuerpos específicos en presencia de enfermedad neumónica aguda puede tener utilidad diagnóstica en algunos casos. Sin embargo, en la práctica clínica, alrededor del 70% de los casos positivos se basa en la demostración de una seroconversión a las 4-9 semanas. Por tanto, en el mejor de los casos, la serología proporciona una información tardía de interés fundamentalmente epidemiológico. Además, en más del 20% de los casos no se produce la seroconversión y, aunque la especificidad se considera aceptable, se han descrito algunos falsos positivos.

Técnicas de biología molecular

Mediante la reacción en cadena de la polimerasa se pueden detectar secuencias de DNA de los principales patógenos respiratorios en distintas muestras biológicas. Estas pruebas tendrán probablemente un papel relevante cuando se puedan realizar *in situ (point of care)* y detectar DNA de diversos virus y bacterias a la vez.

Técnicas invasivas

La toracocentesis es la más frecuente y la que está indicada en todos los pacientes con neumonía y derrame pleural significativo, ya que la presencia de empiema pleural es uno de los principales factores asociados a fallo terapéutico en los primeros días del ingreso hospitalario. El cultivo de esta muestra tiene una sensibilidad muy baja, pero un resultado positivo tiene un gran impacto en la evaluación del paciente. También se pueden emplear técnicas inmunológicas para la detección de antígenos bacterianos, especialmente del neumococo. Otras determinaciones en el líquido pleural, en concreto glucosa, LDH, proteínas totales y pH, permitirán descubrir la presencia de complicaciones. La punción aspirativa transtorácica, los cultivos cuantitativos de muestras obtenidas mediante catéter telescopado o lavado broncoalveolar, e incluso la biopsia pulmonar abierta o por videotoracoscopia, pueden ser útiles en casos muy seleccionados.

PRONÓSTICO

Aunque la mayor parte de los pacientes recuperan su actividad normal en 1 semana, la mortalidad global de los pacientes con neumonía extrahospitalaria que requieren ingreso en el hospital se estima en torno al 10%-15%. En general, la mortalidad aumenta con la edad. También se relaciona con determinadas enfermedades acompañantes, como la diabetes mellitus o las neoplasias, y el deterioro del estado mental. Ciertos patógenos, la bacteriemia, una leucocitosis superior

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

a 30 × 10^9/L o una leucopenia inferior a 4 × 10^9/L y la afección radiológica de más de un lóbulo se asocian con mayor mortalidad. Una relación PaO_2/FiO_2 inferior a 250 o una hipercapnia también reflejan una enfermedad más grave y un peor pronóstico.

TRATAMIENTO

Dadas las limitaciones de las pruebas microbiológicas para identificar el microorganismo causal en un número significativo de casos, la selección inicial del tratamiento antimicrobiano se basa, en general, en la presunción de los patógenos que más probablemente son los causantes de la infección, si se atiende fundamentalmente a los patrones epidemiológicos específicos de cada área geográfica, a la gravedad del cuadro clínico y a la existencia o no de factores que sugieran la implicación de microorganismos menos frecuentes o con mayor probabilidad de resistencia antimicrobiana (v. cuadro 77-1).

Lugar del tratamiento

Una de las primeras decisiones consiste en determinar dónde se va a tratar al paciente. Esta decisión está condicionada por la evolución del cuadro clínico en las primeras horas, el riesgo de muerte o complicaciones, la presencia de morbilidades asociadas y su estabilidad, por las características psicosociales del enfermo y por la disponibilidad de recursos para la atención domiciliaria. Una estrategia sencilla y útil es la siguiente.

En la actualidad se utilizan dos escalas pronósticas que han sido ampliamente validadas: el *Pneumonia Severity Index* (PSI) y la escala CRB65. En la escala PSI, las clases de riesgo IV y V son las que requieren ingreso hospitalario. Si se utiliza la escala CRB65 se recomienda ingreso si la puntuación es igual o superior a 2. En la figura 77-1 se detallan dichas escalas.

Elección del agente antimicrobiano

A continuación se describen las prescripciones empíricas iniciales que dependen de la gravedad del cuadro clínico y, por consiguiente, del lugar donde el paciente va a ser tratado.

Pacientes tratados ambulatoriamente

El tratamiento debe dirigirse fundamentalmente a cubrir el neumococo, lo que se consigue con amoxicilina p.o., 1 g/8 h. Estas dosis son efectivas en neumonías causadas por neumococos con CIM igual o inferior a 2 mg/mL que, por el momento, constituyen la mayoría de los aislamientos. Los macrólidos (claritromicina p.o., 500 mg/12 h, o azitromicina p.o., 500 mg/día) son activos frente a *M. pneumoniae, C. pneumoniae, L. pneumophila* y otros microorganismos atípicos relevantes en la neumonía extrahospitalaria y no cubiertos por los betalactámicos. Es preciso tener en cuenta, no obstante, que en España, alrededor de un tercio de las cepas de neumococo presentan tasas elevadas de resistencias frente a los macrólidos, por lo que la monoterapia con estos antimicrobianos no es aconsejable. Existe un subgrupo de pacientes que puede ser tratado de forma ambulatoria, pero que tiene enfermedades crónicas u otros factores de riesgo asociados a un mayor riesgo de neumococo resistente a antimicrobianos, *H. influenzae* o BGN entéricos (v. cuadro 77-1). En estos casos, el tratamiento de elección es una fluoroquinolona antineumocócica (levofloxacino p.o., 500 mg/12 h, o moxifloxacino p.o., 400 mg/día), que también son buenas opciones si se quieren cubrir los microorganismos atípicos (pacientes más jóvenes, en determinadas circunstancias epidemiológicas, o con una presentación clínica altamente sugestiva). Como alternativa podría emplearse amoxicilina-ácido clavulánico p.o., 875/125 mg/8 h, sin olvidar su falta de actividad frente a microorganismos atípicos.

Pacientes tratados en el hospital

Cuando se ha decidido la hospitalización del paciente por motivos clínicos, *S. pneumoniae* es aún el patógeno causal más frecuente, pero la probabilidad de que el paciente tenga factores asociados a un mayor riesgo de neumococo resistente a antimicrobianos o gramnegativos entéricos es más alta (v. cuadro 77-1). Además, los patógenos atípicos, incluida *Legionella* spp., pueden estar implicados en aproximadamente el 20% de las neumonías con etiología definida. Por tanto, en estas circunstancias, el tratamiento empírico inicial debe incluir cualquiera de los siguientes regímenes: cefalosporina de tercera generación (cefotaxima i.v., 1 g/6 h, o ceftriaxona i.v., 1-2 g/24 h), o amoxicilina-ácido clavulánico i.v., 1000/200 mg/8 h, asociados a un macrólido (claritromicina i.v., 500 mg/12 h, azitromicina i.v., 500 mg/día). En muchos pacientes se podrá utilizar la vía oral con combinaciones que incluyan un macrólido y amoxicilina-ácido clavulánico a las dosis mencionadas. Una alternativa a la terapia combinada podría ser una fluoroquinolona antineumocócica en monoterapia como moxifloxacino i.v., 500 mg/24 h, o levofloxacino i.v., 500 mg/12 h.

Los pacientes que presentan un cuadro inicial muy grave constituyen un subgrupo más seleccionado y homogéneo que se debe tratar con una cefalosporina de tercera generación en dosis altas (cefotaxima i.v., 2 g/6-8 h; ceftriaxona i.v., 2 g/24 h), siempre asociada a un macrólido

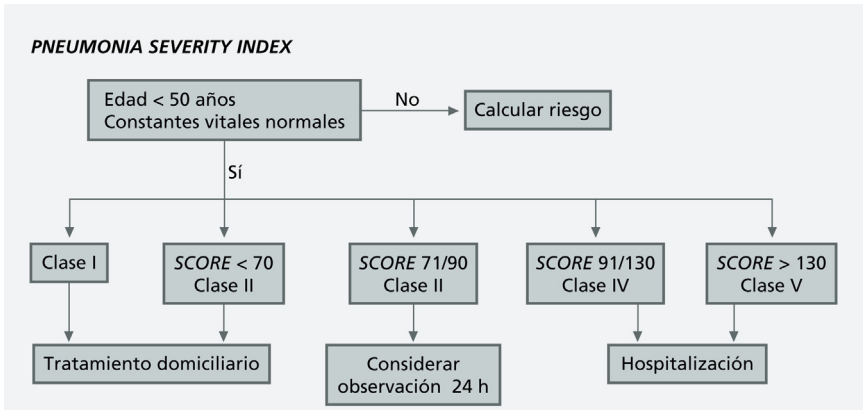


Figura 77-1 Estratificación del riesgo en la neumonía adquirida en la comunidad según el *Pneumonia Severity Index* **(A)** y la escala CRB65 **(B)**.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

i.v. o a una fluoroquinolona antineumocócica (levofloxacino i.v., 1000 mg/día). Si existen factores de riesgo para infección por *P. aeruginosa* (v. cuadro 77-1), el paciente debe ser tratado con combinación de antibióticos activos frente a este patógeno, sin olvidar la cobertura frente a neumococo potencialmente resistente y *Legionella* spp. Esto se puede conseguir con una cefalosporina de cuarta generación (cefepima i.v., 1-2 g/12 h), piperacilina-tazobactam i.v. (4000/500 mg/8 h), imipenem o meropenem i.v. (0,5-1 g/6-8 h) asociado a una fluoroquinolona (ciprofloxacino i.v., 400 mg/8 h; o, levofloxacino i.v., 750-1000 mg/día). Uno de los betalactámicos señalados, junto con un aminoglucósido (preferiblemente tobramicina o amikacina) y azitromicina, podría ser otra alternativa.
Estudios observacionales de los últimos años sugieren que la inclusión de un macrólido en el tratamiento empírico (asociado a un betalactámico) disminuye la mortalidad de los pacientes con bacteriemia neumocócica, en pacientes de más de 65 años y en aquellos que requieren ingreso en la UCI.

Vía de administración y duración del tratamiento

La utilización de la vía intravenosa viene determinada por la gravedad del cuadro, la dificultad para la deglución o si se sospecha malabsorción. En la mayor parte de los casos, el paso a la vía oral se puede realizar al tercer día del tratamiento, cuando el paciente mejora clínicamente, se mantiene hemodinámicamente estable, permanece afebril durante 24 h y no hay confusión mental u otras infecciones activas. Como pauta general, 1 semana de tratamiento antimicrobiano suele ser suficiente. Sin embargo, con un cuadro clínico inicial más grave, cuando los microorganismos implicados son *L. pneumophila, P. aeruginosa* o *S. aureus;* si aparecen complicaciones como meningitis o endocarditis, o se observan cavidades u otros signos de necrosis, se deben administrar tratamientos más prolongados. Cuando se utilizan quinolonas, pasados los primeros 3 días se puede pasar a tratamiento p.o. con la misma dosis, dada su buena absorción. Con las mismas dosis p.o. se alcanzan idénticas concentraciones en sangre por la vía i.v.

EVOLUCIÓN

En general, el cuadro clínico suele mejorar en 2-3 días y, por tanto, la pauta antibiótica seleccionada no debería modificarse antes de las primeras 72 h, a no ser que se produzca un deterioro clínico significativo o se obtenga nueva información clínica o microbiológica. Según la causa de la neumonía y las características del huésped, la fiebre persiste entre 3 y 6 días y la tos, alrededor de 1 semana. Los estertores crepitantes se pueden auscultar durante más de 1 semana en un tercio de los pacientes y, cuando la evolución es favorable, la leucocitosis desaparece al cuarto día. Los signos radiológicos regresan mucho más lentamente, e incluso pueden empeorar durante los primeros días. Sólo en la mitad de los pacientes se observa la resolución radiológica completa a las 2 semanas. El término fallo de tratamiento o falta de respuesta se emplea para definir una situación en la que se produce una respuesta clínica inadecuada a pesar del tratamiento antibiótico. En pacientes hospitalizados se observan dos patrones: progresión y deterioro clínico, que habitualmente ocurre en las primeras 72 h; y ausencia o retraso en la consecución de criterios de estabilidad clínica. En este sentido, conviene recordar que una cuarta parte de los pacientes tarda más de 6 días en alcanzar estos criterios. La neumonía de lenta resolución hace referencia a la persistencia de los infiltrados radiológicos a los 30 días del inicio del cuadro, y alrededor del 20% de estos pacientes tienen una enfermedad distinta de la neumonía. Cuando no se observa una respuesta adecuada al tratamiento, se debe sospechar que este sea incorrecto, que hayan aparecido complicaciones o que el cuadro clínico se deba a una enfermedad pulmonar no infecciosa (cuadro 77-2). En estas situaciones, casi siempre están indicados estudios complementarios adicionales, como fibrobroncoscopia, TC torácica o nuevas investigaciones microbiológicas.

PREVENCIÓN

Los factores de riesgo prevenibles y que claramente aumentan el riesgo de neumonía extrahospitalaria son los siguientes: tabaquismo, alcoholismo, higiene dental inadecuada, nutrición inadecuada, contacto con niños que presentan infección respiratoria, disfagia y ausencia de vacunación antigripal o antineumocócica.

Cuadro 77-2 Causas de falta de respuesta al tratamiento empírico en la neumonía extrahospitalaria

Tratamiento inapropiado o ineficaz
Patógenos resistentes al tratamiento antimicrobiano o no cubiertos[a]
Microorganismos infrecuentes o no sospechados[b]
Duración o posología insuficiente
Vía de administración inapropiada
Malabsorción
Falta de cumplimiento
Alteración de los mecanismos de defensa
Neumonía recurrente[c]
Inmunodeficiencias sistémicas
Presencia de complicaciones
Empiema
Focos sépticos a distancia (meningitis, artritis séptica, pericarditis, endocarditis)
Flebitis o infecciones por catéter
Fiebre por fármacos
Neumonía nosocomial
Otras complicaciones no infecciosas (insuficiencia renal o cardíaca, SDRA)
Diagnóstico incorrecto[d]
Atelectasia
Tromboembolia pulmonar
Carcinoma broncogénico o metastásico
Edema agudo de pulmón
Hemorragia pulmonar
Neumonía eosinófila
Neumonitis por hipersensibilidad
Neumonía intersticial aguda
Vasculitis pulmonares
Neumonía organizativa
Secuestro pulmonar
Cuerpo extraño

[a]Considerar microorganismos atípicos si no están cubiertos. Muchas de las pautas propuestas tampoco cubren adecuadamente *S. aureus*. En algunas regiones, las cepas de *H. influenzae* productor de betalactamasas puede superar el 30%. Otros patógenos pueden hacerse resistentes durante el tratamiento.
[b]Hongos, parásitos, micobacterias.
[c]La neumonía recurrente es la que vuelve a aparecer tras un período asintomático y después de la resolución radiológica. Ocurren sobre todo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquiectasias, cardiopatías, fibrosis quística e inmunodeficiencias. Si aparecen siempre en el mismo lóbulo, se debe sospechar la coexistencia de una obstrucción bronquial.
[d]Diagnóstico diferencial.
SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

Vacunas antineumocócicas

En la sección XVII (Enfermedades infecciosas), en el capítulo 243, Infecciones neumocócicas, se exponen con detalle los diversos tipos de vacunas contra este germen. Durante los últimos tiempos existe la tendencia a utilizar no sólo en niños sino también en adultos la vacuna conjugada 13-valente, asociada a la clásica polisacárida 23-valente. Los candidatos a esta vacunación son los pacientes inmunocompetentes con enfermedades crónicas y los inmunodeprimidos, es decir, los portadores del HIV, los esplenectomizados, los afectos de linfoma, leucemia, mieloma múltiple o insuficiencia renal crónica y los sometidos a trasplante. Un grupo de expertos del *Center of Disease Control* de Atlanta aconsejaron en agosto de 2014 incluir en este tipo de doble vacunación también a los adultos sanos de 65 años o más, los cuales clásicamente recibían únicamente la vacuna polisacárida 23-valente cada 5 años, lo que constituyó una gran novedad. Las dos vacunas no se administran simultáneamente sino, en general, con varios meses de separación entre una y otra. Habitualmente se comienza con la vacuna conjugada 13-valente, excepto si el sujeto ya ha recibido previamente la vacuna polisacárida 23-valente a los 65 años o más. El comité de expertos mencionado tiene previsto reunirse de nuevo en el año 2018 para revisar sus recomendaciones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Vacuna antigripal

Se debe administrar todos los años durante los meses de otoño a personas con riesgo de sufrir complicaciones por un cuadro gripal (ancianos, residentes en instituciones cerradas, sujetos con enfermedades crónicas) y a aquellos con peligro de transmitir la infección a personas de alto riesgo (personal sanitario o al cuidado de enfermos). Su eficacia está condicionada por la similitud entre las cepas incluidas en la vacuna y las que realmente producen la epidemia. Cuando se incluyen en la vacuna los antígenos apropiados, su eficacia en la prevención de la enfermedad es del 70%-90% en personas sanas menores de 65 años.

Quimioprofilaxis antiviral

La rimantadina y la amantadina se han utilizado con una eficacia del 70%-90% en la prevención de infecciones virales por influenza A, pero en la actualidad no se recomiendan por la elevada tasa de resistencias que presentan las cepas circulantes. Los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir) inducen menos resistencias y son eficaces tanto frente a influenza A como B. Están indicados en las personas no vacunadas o inmunodeprimidos con escasa producción de anticuerpos o en sujetos que han recibido la vacuna pero que precisan terapia adyuvante durante las primeras semanas que se requieren para producir anticuerpos. Se desconoce su efecto sobre las nuevas vacunas vivas atenuadas antigripales intranasales.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Barlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of Community-Acquired Pneumonia. Clin Infect Dis 2007;44:S27-72.

Polverino E, Torres A. Community-acquired pneumonia. Minerva Anestesiologica 2011;77:196-211.

Prina E, Ranzoni OT, Polverino E, Cilloniz C, Ferrer M, Fernández L, et al. Risk factors associated with potentially resistant pathogens in community adquired pneumonia. Ann Thorac Soc 2015;12:153-60.

Torres A, Barberan J, Falguera M. Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Med Clin (Barc) 2013;140:223.e1-19.

Torres A, Cillóniz C, Ferrer M, Gabarrús D, Polverino E, Villegas S, et al. Bacteraemia and antibiotic-resistant pathogens in community adquired pneumonia: risk and prognosis. Eur Respir J 2015;45:1353-63.

NEUMONÍA INTRAHOSPITALARIA

F. Rodríguez de Castro

CONCEPTO

La neumonía intrahospitalaria (NIH) es una infección pulmonar que se desarrolla una vez transcurridas las primeras 48 h del ingreso del paciente en el hospital. La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM) es un subgrupo de NIH que ocurre en enfermos con ventilación mecánica después de 48 h de realizada la intubación traqueal. Muchos de los datos clínicos y microbiológicos de las NIH se han obtenido por extrapolación de la información recogida en pacientes con NAVM.

EPIDEMIOLOGÍA

La NIH es la segunda causa más frecuente de infección nosocomial y la primera en la UCI. Su incidencia oscila entre 5 y 20 casos por cada 1000 ingresos. Es más frecuente en ancianos, en pacientes inmunocomprometidos o que han sido intervenidos quirúrgicamente, y en aquellos que reciben nutrición enteral por sonda nasogástrica. Un tercio de las NIH se adquieren en la UCI, y la mayoría de ellas están asociadas a la ventilación mecánica. La NAVM ocurre en el 9%-40% de los pacientes intubados y alcanza su pico de incidencia entre el quinto y el noveno día de ventilación mecánica.

La NIH implica un notable incremento de la estancia hospitalaria y supone una mortalidad global del 27%-51%. La mortalidad cruda de la NAVM oscila entre un 22% y un 60% y la directamente atribuible está entre el 6% y el 9%.

Tabla 77-1 Bacterias más frecuentemente aisladas en la neumonía intrahospitalaria y en la neumonía asociada a la ventilación mecánica

MICROORGANISMO	NIH (%)	NAVM (%)
BACTERIAS GRAMNEGATIVAS		
Pseudomonas aeruginosa	19	22
Acinetobacter spp.	10	17
Klebsiella spp.	11	9
Enterobacter spp.	7	7
Escherichia coli	7	5
Serratia marcescens	3	3
Haemophilus spp.	3	7
Stenotrophomonas maltophilia	3	2
BACTERIAS GRAMPOSITIVAS		
Staphylococcus aureus	27	19
Streptococcus pneumoniae	4	3
Enterococcus spp.	1	1

NAVM: neumonía asociada a la ventilación mecánica; NIH: neumonía intrahospitalaria.

ETIOLOGÍA

La etiología de la NIH varía en función de diversos factores, como los días de estancia en el hospital, el tratamiento previo con antimicrobianos, la duración de la ventilación mecánica, la epidemiología local y los posibles brotes epidémicos. Los agentes etiológicos más frecuentes son los BGN entéricos (tabla 77-1). Las infecciones causadas por cocos grampositivos se deben principalmente a *Staphylococcus aureus* (resistente o sensible a meticilina). En conjunto, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp. son responsables de casi el 80% de los casos de NIH.

El principal determinante etiológico de la NIH es el cambio precoz que se produce en la flora orofaríngea del paciente hospitalizado, sobre todo en el intubado, incluso en ausencia de tratamiento antimicrobiano previo. La NAVM de inicio temprano es la que se desarrolla dentro de los primeros 4 días desde el comienzo de la ventilación mecánica y suele ser debida a patógenos respiratorios de la microbiota orofaríngea comunitaria habitual (*S. aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*). Por el contrario, la de comienzo tardío, que ocurre a partir del quinto día de ventilación mecánica, es causada fundamentalmente por microorganismos nosocomiales y potencialmente multirresistentes (MR), como SARM y bacterias gramnegativas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Estos microorganismos MR también pueden ser aislados en neumonías de inicio precoz en pacientes con determinados factores de riesgo (cuadro 77-3).

Los agentes causales de las NIH no asociadas a la ventilación mecánica y de las NAVM son similares, aunque *S. aureus* y *Klebsiella pneumoniae* predominan en los enfermos no intubados, y *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp., en los pacientes ventilados artificialmente. Asimismo, hay una mayor proporción de *S. aureus* en pacientes sometidos a cirugía y neurocirugía, y de *Legionella* spp. en enfermos con neoplasias (sobre todo hematológicas) o que han recibido dosis altas de glucocorticoides. En cualquier caso, existen marcadas diferencias en la incidencia de agentes etiológicos entre distintos hospitales y UCI, por lo que es importante conocer la epidemiología local y el patrón de resistencias de los microorganismos en cada centro.

El papel que desempeñan los virus y los hongos en la etiología de la NIH no está claro. El VHS y el CMV se detectan frecuentemente en enfermos inmunocompetentes ingresados en la UCI y pueden ser causa de neumonía en pacientes con intubaciones prolongadas. Se deben sospechar en enfermos con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y en los tratados con glucocorticoides, especialmente si no se ha podido aislar ningún agente bacteriano. Aunque la colonización del tracto respiratorio inferior por *Candida* spp. es frecuente en pacientes intubados (18%-56%), raramente es la causante de una NAVM. Se considera que la colonización por *Candida* favorece el desarrollo de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 77-3 Factores de riesgo para patógenos multirresistentes

- Tratamiento antimicrobiano en los últimos 90 días
- Duración del episodio de hospitalización actual ≥ 5 días
- Alta prevalencia de resistencia antimicrobiana en la comunidad o en la unidad asistencial
- Presencia de factores de riesgo para neumonía asociada a cuidados de salud
  - Hospitalización durante ≥ 2 días en los últimos 90 días
  - Residencia en asilos o centros asistenciales de cuidados crónicos
  - Tratamiento i.v. domiciliario (incluyendo antibióticos) en los últimos 30 días
  - Diálisis crónica
  - Cura domiciliaria de heridas u otros cuidados especializados de enfermería
  - Convivencia con personas infectadas por patógenos multirresistentes
- Enfermedad y/o tratamiento inmunodepresor
- Factores de riesgo específicos
  - *Pseudomonas aeruginosa:* defectos estructurales en el pulmón, malnutrición, tratamiento antimicrobiano reciente, tratamiento con glucocorticoides, estancia prolongada en la UCI
  - *Staphylococcus aureus:* traumatismo craneoencefálico, coma, diabetes mellitus, gripe, insuficiencia renal, UDVP
  - *Streptococcus pneumoniae:* pacientes < 2 años o > 65 años; alcohólicos, inmunodeprimidos o con múltiples comorbilidades asociadas; contacto con niños en guarderías; tratamiento reciente con betalactámicos

NAVM por *P. aeruginosa* u otros microorganismos MR e implica un mal pronóstico. *Aspergillus* spp. puede ser responsable de alrededor de un 3% de las NAVM de comienzo tardío.

PATOGENIA

El mecanismo patogénico habitual de la NIH es la aspiración de microorganismos potencialmente patógenos que colonizan la orofaringe o la cavidad gástrica de los individuos hospitalizados. El origen de los agentes causales de la colonización e infección puede ser exógeno, cuando proceden del entorno —inhalación de aerosoles infectados, nebulizadores contaminados, tubuladuras de ventiladores, equipos de anestesia, broncoscopios, manos e indumentaria del personal sanitario—, o endógeno, cuando proviene de la microbiota bacteriana habitual del paciente (primaria) o de los organismos hospitalarios que la han reemplazado (secundaria). Las neumonías endógenas primarias serían aquellas NIH de inicio precoz (en los primeros 4 días de estancia hospitalaria) causadas, fundamentalmente, por agentes comunitarios, como *S. pneumoniae, H. influenzae* o *S. aureus*. Las neumonías endógenas secundarias o de inicio tardío (a partir del cuarto día del ingreso) son debidas habitualmente a BGN entéricos y *P. aeruginosa*. La diseminación hematógena y la traslocación de bacterias desde la luz del tubo digestivo son mecanismos de infección mucho menos frecuentes. El estómago y los senos paranasales también pueden comportarse como reservorios bacterianos que posibilitan la ulterior colonización de la vía aérea.

En pacientes intubados, la aspiración de secreciones orofaríngeas colonizadas por microorganismos se produce alrededor del balón de sellado traqueal. Los agentes patógenos también pueden crecer en la superficie interna del tubo endotraqueal formando biocapas complejas que se adhieren a la superficie interna del mismo y que están formadas por agregados bacterianos. Estos microorganismos, que son menos accesibles a los mecanismos de defensa del individuo y a la acción de los antimicrobianos, se desprenden fácilmente por efecto de la ventilación mecánica o de las sondas de succión, lo que favorece la inoculación distal.

En pacientes hospitalizados, existen diversas situaciones clínicas —relacionadas con la alteración de los mecanismos defensivos del huésped (intrínsecas) o con manipulaciones diagnóstico-terapéuticas (extrínsecas)— que facilitan la aspiración silente de secreciones, aumentan la cantidad y patogenicidad de los microorganismos inoculados, y/o disminuyen las defensas locales y sistémicas (cuadro 77-4).

Cuadro 77-4 Factores de riesgo para neumonía intrahospitalaria

FACTORES INTRÍNSECOS

- Edad avanzada
- Enfermedades crónicas subyacentes
  - EPOC
  - Otras enfermedades pulmonares
  - Enfermedades neuromusculares
  - Enfermedades del SNC
  - Diabetes mellitus
  - Insuficiencia renal/diálisis
  - Hepatopatía crónica
  - Neoplasias hematológicas
- Tabaquismo y alcoholismo
- Alteración del nivel de conciencia
- Coma
- Traumatismo craneoencefálico
- Sinusitis
- Malnutrición
- *Shock* e hipotensión
- Fracaso multiorgánico
- Acidosis
- SDRA
- Inmunodepresión

FACTORES EXTRÍNSECOS

- Intubación traqueal
- Reintubación
- Traqueostomía
- Sondas nasogástricas
- Aerosoles
- Hospitalización prolongada/encamamiento
- Antibioticoterapia prolongada/inapropiada
- Otros tratamientos
  - Antisecretores gástricos
  - Citotóxicos
  - Glucocorticoides
  - Sedantes
  - Etomidato en la intubación
- Nutrición enteral
- Transfusiones de más de 4 U de hemoderivados
- Cirugía mayor
- Posición en decúbito supino
- Mal control de la infección
  - Mala higiene de manos
  - No cambiarse los guantes
  - No aislar correctamente a los pacientes

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

CUADRO CLÍNICO

Debe sospecharse la existencia de una NIH en los enfermos que, transcurridas las primeras 48 h desde su ingreso, comienzan a presentar secreciones traqueobronquiales purulentas y en cuya radiografía de tórax aparecen infiltrados pulmonares nuevos o progresivos. En pacientes ventilados, el cuadro clínico es particularmente poco orientativo y se considera un criterio de creciente importancia el empeoramiento de la oxigenación (incremento de la FiO_2 o de la PEEP) durante más de 48 h.

En la exploración física se objetiva una temperatura corporal igual o mayor de 38 °C, aunque en pacientes inmunodeprimidos, desnutridos, hemodinámicamente inestables o tratados con glucocorticoides, la temperatura puede ser normal o incluso estar disminuida. No suelen apreciarse los signos clásicos de consolidación pulmonar y, para establecer la sospecha clínica, puede ser más relevante la presencia de taquipnea, la inestabilidad hemodinámica o un deterioro en el nivel de conciencia.

La radiografía simple de tórax es un elemento esencial en el diagnóstico, aunque su interpretación es compleja, y su especificidad, muy baja. La forma de presentación habitual es la de focos bronconeumónicos bilaterales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Los exámenes de laboratorio suelen revelar leucocitosis con desviación a la izquierda, aunque esto no es constante en pacientes ancianos o inmunodeprimidos. También puede observarse leucopenia. En pacientes ventilados, la hipoxemia mantenida comienza a considerarse una condición *sine qua non* para el diagnóstico de NAVM, incluso en ausencia de hallazgos radiológicos claros. En estos enfermos, la disminución de la PaO_2 o del cociente PaO_2/FiO_2 precede frecuentemente a los infiltrados radiológicos. Como en cualquier proceso séptico grave, en la NIH pueden observarse un aumento de las enzimas hepáticas y trastornos de la coagulación.

La dificultad diagnóstica de las NIH ha llevado al desarrollo de un índice denominado *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS), en el que se valoran siete variables clínicas diferentes (temperatura, recuento leucocitario, aspecto de las secreciones respiratorias, oxigenación, radiografía de tórax, tinción de Gram y cultivo del aspirado traqueal) el primer día que se plantea la posibilidad diagnóstica y nuevamente 72 h después. La suma total de los puntos que puede llegar a tener un enfermo puede variar entre 0 y 12. Una puntuación superior a 6 se asocia significativamente con la existencia de una NIH. La variabilidad, su moderada sensibilidad y especificidad, y su falta de validación para entidades como el SDRA o en pacientes con traumatismo ha llevado a que recientemente se hayan propuesto algunas modificaciones en el cálculo del CPIS.

DIAGNÓSTICO

Dado que los criterios clínicos, considerados aisladamente, tienen un valor predictivo moderado, deberían complementarse con el diagnóstico microbiológico.

El diagnóstico microbiológico de certeza se basa en el aislamiento de un microorganismo potencialmente causal de neumonía en sangre, en líquido pleural o en una muestra válida de secreciones respiratorias. Las muestras para estos estudios deben recogerse lo antes posible, pero en ningún caso esta recolección de muestras debe suponer un retraso en el inicio del tratamiento empírico. El hemocultivo es positivo en alrededor del 20% de los casos pero, en pacientes críticos con cateterizaciones venosas y urinarias, el microorganismo aislado no siempre es necesariamente el responsable de la infección pulmonar. Por el contrario, el aislamiento de un microorganismo en el cultivo del líquido pleural confirma habitualmente el diagnóstico etiológico de la neumonía.

El cultivo simple del esputo o de los aspirados traqueales debe interpretarse con cautela, porque estas muestras están a menudo contaminadas por los microorganismos que colonizan la cavidad orofaríngea o las vías aéreas centrales (tráquea y grandes bronquios). El análisis microbiológico cuantitativo de los aspirados traqueales permite distinguir entre una colonización bacteriana y una infección respiratoria activa (concentraciones iguales o superiores a 10^6 UFC/mL de secreción), con resultados comparables a los obtenidos con procedimientos invasivos, como el lavado broncoalveolar (LBA) o el cepillado bronquial protegido. Estas últimas son técnicas indicadas en las NIH graves, en especial en pacientes intubados o traqueostomizados que no responden al tratamiento antibiótico empírico inicial. Se pueden realizar con el broncoscopio o a ciegas, sin que esto altere la precisión diagnóstica de forma significativa. Se acepta que un agente patógeno tiene un papel causal o infectante cuando se encuentra en el líquido del LBA en concentraciones iguales o superiores a 10^4 UFC/mL. Además de cultivos bacterianos, el LBA permite el estudio de microorganismos oportunistas y virus, lo que es especialmente útil en pacientes inmunodeprimidos. La sensibilidad y la especificidad de la técnica son elevadas (90%). La presencia de microorganismos intracelulares en más del 2% de los macrófagos o de los neutrófilos recogidos en el LBA es muy específica de NIH. Aunque se utiliza cada vez menos, el catéter telescopado de doble luz y oclusión distal permite obtener muestras de las vías aéreas inferiores no contaminadas por la flora orofaríngea, con una sensibilidad y una especificidad similares a las del LBA. Se ha establecido en 10^3 UFC/mL el límite para distinguir entre colonización e infección cuando se emplea este tipo de catéter. La sensibilidad de estos procedimientos disminuye notablemente cuando se emplean en pacientes que han recibido o reciben antimicrobianos.

Otras pruebas empleadas en el diagnóstico de las NIH son las que se basan en la determinación sérica o en el líquido del LBA de ciertos biomarcadores, como la PCR, la procalcitonina, el receptor soluble activador expresado por las células mieloides (sTREM-1), las IL-1β y 8, el G-CSF y el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), entre otros. Hasta la fecha, no se dispone de datos suficientes que justifiquen su utilización clínica habitual en el diagnóstico de la NIH.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la NIH debe realizarse con enfermedades que pueden producir fiebre e infiltrados pulmonares. Algunas de las más importantes son la hemorragia alveolar, las atelectasias, el infarto pulmonar, la aspiración química, la insuficiencia cardíaca congestiva, la toxicidad pulmonar por fármacos, la neumonía organizativa o el SDRA en su fase proliferativa. En pacientes con ventilación mecánica es particularmente difícil diferenciar los infiltrados pulmonares de origen infeccioso de los que no tienen esta causa. Esta ambigüedad condiciona frecuentemente un exceso de diagnósticos de NAVM y, en consecuencia, un uso innecesario de antimicrobianos.

PRONÓSTICO

Las complicaciones más frecuentes de la NIH son la insuficiencia respiratoria o su agravamiento, la insuficiencia renal y la CID. La edad avanzada, la ventilación mecánica prolongada, las enfermedades subyacentes graves, la falta de mejoría en la oxigenación al tercer día de tratamiento y la presencia de *shock* son factores de riesgo asociados a fracaso clínico y a mayor mortalidad. Los patógenos causales que se asocian a peor pronóstico son los BGN (*P. aeruginosa, Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp. y *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE) y SARM. El tratamiento empírico inicial adecuado, apropiado y precoz es la medida controlable más importante para disminuir la mortalidad de la NIH.

TRATAMIENTO

La elección empírica de los antimicrobianos debe basarse en tres criterios: la existencia de factores de riesgo para patógenos MR (v. cuadro 77-3), la epidemiología local y el tiempo de hospitalización previo a la aparición de la neumonía. En la tabla 77-2 se muestran los esquemas terapéuticos recomendados en el tratamiento de las NIH, tanto precoces como tardías, en pacientes con o sin factores de riesgo para infecciones por agentes patógenos MR.

En pacientes con NIH de inicio precoz (en los primeros 4 días de estancia hospitalaria) y sin factores de riesgo para bacterias MR, se recomienda iniciar tratamiento antimicrobiano de espectro limitado con cualquiera de las siguientes alternativas: una cefalosporina de tercera generación no antipseudomona (ceftriaxona), la asociación de un antibiótico betalactámico y un inhibidor de las betalactamasas, una fluoroquinolona con actividad antineumocócica (levofloxacino o moxifloxacino) o un carbapenem sin actividad antipseudomona (ertapenem). En pacientes con NIH de inicio tardío o con factores de riesgo para microorganismos MR, se recomienda iniciar tratamiento antimicrobiano combinado de amplio espectro con al menos dos antibióticos con actividad antipseudomona: a) una cefalosporina (cefepima o ceftazidima), un carbapenem (imipenem o meropenem) o una penicilina asociada a un inhibidor de las betalactamasas (piperacilina/tazobactam), y b) un aminoglucósido (amikacina o tobramicina) o una fluoroquinolona (ciprofloxacino o levofloxacino). En caso de evolución satisfactoria, el aminoglucósido o la quinolona pueden suspenderse tras 5 días de tratamiento combinado. Si hay sospecha o factores de riesgo para SARM, o si este microorganismo es endémico en el hospital, se debe añadir vancomicina a los anteriores o, especialmente en el caso de pacientes con enfermedad renal previa, linezolid. Si se considera una infección por enterobacterias productoras de BLEE y otras bacterias gramnegativas MR, los carbapenemes antipseudomona (imipenem/cilastatina y meropenem) son los betalactámicos más utilizados en Europa. Asimismo, el uso de aminoglucósidos puede ser preferible al de las quinolonas, dadas la elevada tasa de resistencia de *P. aeruginosa* a estos últimos y la posibilidad de alcanzar concentraciones bactericidas en el pulmón con dosis altas de los primeros (p. ej., 25 mg/kg para la amikacina).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 77-2 Tratamiento empírico inicial de los pacientes con neumonía intrahospitalaria

NIH/NAVM DE INICIO PRECOZ (≤ 4 DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA/VM) SIN FACTORES DE RIESGO PARA PATÓGENOS MR[a]		NIH/NAVM DE INICIO TARDÍO (≥ 5 DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA/VM) O CON ALGÚN FACTOR DE RIESGO PARA PATÓGENOS MR[a]	
PATÓGENOS MÁS PROBABLES	**ANTIMICROBIANOS RECOMENDADOS**	**PATÓGENOS MÁS PROBABLES[b]**	**ANTIMICROBIANOS RECOMENDADOS**
Staphylococcus aureus *Streptococcus pneumoniae* Otros estreptococos *Haemophilus* spp. *Enterobacteriaceae* *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* *Enterobacter* spp. *Serratia marcescens* *Proteus* spp.	Ceftriaxona, cefotaxima o Levofloxacino, moxifloxacino o Aminopenicilina/inhibidor de betalactamasas o Ertapenem	SARM *Pseudomonas aeruginosa* *Acinetobacter* spp. Otros BGN no fermentadores *Enterobacteriaceae* MR[c] *Stenotrophomonas maltophilia* *Legionella pneumophila*	Cefepima, ceftazidima o Imipenem/cilastatina, meropenem o Piperacilina/tazobactam + Ciprofloxacino, levofloxacino o Amikacina, gentamicina, tobramicina ± Linezolid, vancomicina[d]

[a]Véase el cuadro 77-3.
[b]Considere también los patógenos habituales de la NIH de inicio precoz.
[c]Considere los productores de betalactamasas de espectro extendido y las carbapenemasas, según la epidemiología local.
[d]Cuando se sospeche SARM.
MR: multirresistentes; NAVM: neumonía asociada a la ventilación mecánica; NIH: neumonía intrahospitalaria; VM: ventilación mecánica.

Un nuevo abordaje terapéutico en la NAVM es el uso de antimicrobianos nebulizados, que permite alcanzar altas concentraciones locales, inducir una tasa menor de resistencias, una eliminación rápida, una absorción sistémica más baja y, como consecuencia, menos toxicidad. La colistina puede ser efectiva en el tratamiento de NAVM por bacterias gramnegativas MR. También existen formulaciones para nebulización de tobramicina, aztreonam, ceftazidima y amikacina.
Al segundo o tercer día de tratamiento se debe evaluar la respuesta clínica y modificar el régimen establecido según los resultados microbiológicos. Hay que evitar el uso excesivo de antimicrobianos y, en lo posible, reducir su espectro. La dosis, la vía de administración y la duración del tratamiento deben individualizarse en función de la gravedad de la enfermedad, las características del paciente, la rapidez de la respuesta clínica y el microorganismo causal. Se sugiere que, en los individuos que han recibido un régimen antimicrobiano inicial apropiado y presentan una evolución clínica favorable, puede acortarse la duración tradicional de 2-3 semanas a sólo 7-8 días, siempre y cuando el agente etiológico no sea un patógeno MR. La determinación de procalcitonina sérica puede auxiliar en la decisión de interrumpir o modificar el tratamiento antimicrobiano.

PROFILAXIS

Entre las estrategias implicadas en la prevención de la NIH se contemplan aquellas dirigidas a evitar la contaminación de los equipos de terapia respiratoria, modificar factores relacionados con la colonización y la aspiración, e impedir la transmisión de microorganismos entre pacientes. Es preciso evitar cambios o manipulación de las tubuladuras del respirador y prevenir el paso inadvertido del agua que se condensa en las mismas —frecuentemente contaminada— a las vías aéreas del paciente. Los circuitos y tubuladuras no deberían cambiarse rutinariamente y nunca más de una vez a la semana. Los humidificadores y los nebulizadores son los equipos más peligrosos. Deberían limpiarse diariamente y utilizar agua estéril para el llenado de los depósitos.
La descontaminación selectiva mediante el uso tópico de antibióticos en la orofaringe y el tracto gastrointestinal reduce drásticamente el riesgo de NAVM. En pacientes con disminución del nivel de conciencia, administrar ciclos cortos (2-3 días) de antibioterapia sistémica puede ser una medida profiláctica complementaria o alternativa. La descontaminación oral con clorhexidina también reduce significativamente la incidencia de NAVM. Los tubos endotraqueales recubiertos de plata previenen la formación de biocapa, tienen actividad bactericida, reducen la carga bacteriana, y disminuyen la inflamación y la incidencia de NAVM. Debe evitarse la intubación nasotraqueal, por el riesgo incrementado de sinusitis nosocomial.
La alteración de los mecanismos de defensa glóticos, los fármacos que deprimen el nivel de conciencia, la utilización de sondas nasogástricas o la instrumentación de las vías aéreas, son factores que pueden favorecer el desarrollo de una neumonía. En este sentido, la formación específica en el manejo de la vía aérea se ha asociado a una reducción significativa de las tasas de infección nosocomial. La posición semiincorporada a 30-45° disminuye el reflujo y la aspiración, y es una estrategia especialmente efectiva en pacientes con nutrición enteral. Hay que evitar traslados intrahospitalarios innecesarios y, en todo caso, suspender la nutrición enteral 4 h antes de ellos. La ventilación mecánica no invasiva como medida para corregir la insuficiencia respiratoria reduce el riesgo y la mortalidad de la NIH, especialmente en pacientes inmunodeprimidos y con EPOC. El uso de PEEP, la monitorización de la presión del neumotaponamiento entre 25 y 30 cm H_2O, y el empleo de tubos endotraqueales que permiten la aspiración de secreciones acumuladas en la región subglótica también se consideran medidas preventivas eficaces. Siempre deben evitarse, en la medida de lo posible, las reintubaciones.
Finalmente, el lavado y/o la desinfección de manos por parte del personal sanitario, antes y después del contacto con los enfermos, es una maniobra sencilla, barata y de eficacia probada para reducir la transferencia de patógenos entre pacientes. Dada la complejidad de la patogenia de la NIH/NAVM, se han propuesto varios paquetes de medidas para ser aplicados de forma conjunta, lo que se ha mostrado más eficaz que las intervenciones preventivas aisladas.

ABSCESO DE PULMÓN Y NEUMONÍA NECROSANTE

F. Rodríguez de Castro

CONCEPTO

Se denomina *absceso de pulmón* a una zona necrótica del parénquima pulmonar que contiene material purulento y que se produce por la acción de un agente infeccioso. Habitualmente, este material encuentra salida a través del árbol bronquial, por lo que en la radiografía de tórax suele observarse una cavidad con un nivel hidroaéreo (fig. 77-2). Aunque básicamente se trata del mismo proceso, el término *neumonía necrosante* se emplea para describir aquellos casos en que existen una o múltiples cavitaciones de pequeño tamaño en el interior de una condensación extensa, y se reserva la denominación de *absceso* para un tipo de lesión más evolucionada, con una cavidad de un tamaño superior a 2-3 cm de diámetro, única o predominante, y que prevalece sobre la condensación.

SECCIÓN V

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

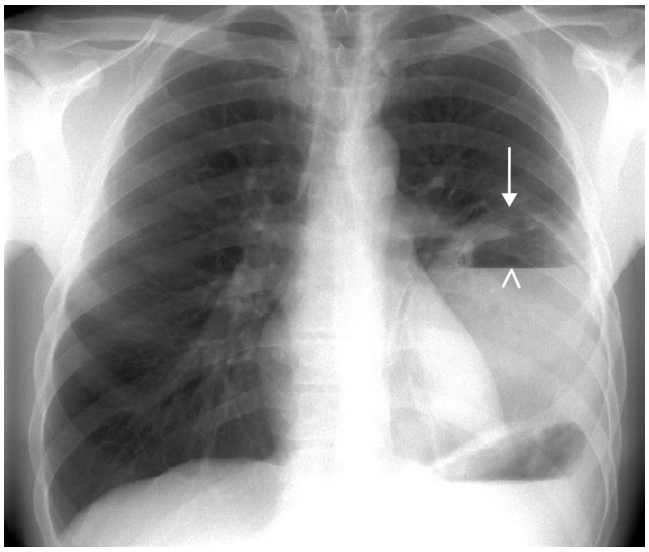


Figura 77-2 Radiografía simple de tórax en proyección posteroanterior. Absceso *(flecha)* en el lóbulo inferior izquierdo, con nivel *(punta de flecha)*.

ETIOPATOGENIA

La aspiración de contenido orofaríngeo es el mecanismo patogénico más frecuente. En condiciones normales, las secreciones orofaríngeas contienen alrededor de 10^7 UFC/mL de microorganismos anaerobios y 10^6 UFC/mL de gérmenes aerobios y anaerobios facultativos, fundamentalmente estreptococos. Así pues, basta la aspiración de pequeñas cantidades de saliva y secreciones nasales u orofaríngeas —tal y como sucede fisiológicamente durante el sueño— para que el inóculo bacteriano que alcanza las vías aéreas distales sea muy elevado. A pesar de ello, este material es eliminado habitualmente de forma muy eficaz por los mecanismos de defensa pulmonar. Sin embargo, si la carga bacteriana del material aspirado aumenta o los mecanismos de defensa están deteriorados, se puede producir una infección pulmonar. Los principales factores que predisponen al desarrollo de un absceso pulmonar serán aquellos que: 1) aumenten el volumen y/o la frecuencia de la aspiración; 2) condicionen una mayor colonización bacteriana de las secreciones orofaríngeas; 3) alteren los mecanismos de defensa pulmonar, o 4) los que contemplen varias de las circunstancias anteriores (cuadro 77-5). La lesión inicial en las infecciones bacterianas secundarias a aspiración es una neumonitis sin características distintivas respecto a una neumonía convencional, excepto por la existencia de factores predisponentes a la aspiración y por la tendencia a localizarse en los segmentos gravitacionales del pulmón. Si tras 1-2 semanas de evolución el paciente no recibe un tratamiento antimicrobiano adecuado, esta neumonitis inicial progresa a una neumonía necrosante o a un absceso pulmonar.

La etiología de los abscesos pulmonares depende de las circunstancias en que se produce la aspiración de secreciones orofaríngeas, de los microorganismos que colonizan esas secreciones y de su capacidad para producir necrosis tisular. Cuando estos abscesos o neumonías necrosantes se han adquirido fuera del hospital, la flora implicada suele ser inicialmente polimicrobiana. En el 90% de los casos los microorganismos responsables son anaerobios, pero no es infrecuente el hallazgo simultáneo de otros microorganismos no anaerobios o aerobios facultativos, especialmente cocos grampositivos como *S. aureus, S. pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*. Es difícil determinar cuál es el papel etiológico real que desempeña esta flora mixta y si el tratamiento debe dirigirse sólo frente a los microorganismos anaerobios predominantes. Entre estos últimos, los más frecuentes son *Fusobacterium nucleatum, Prevotella melaninogenicus asaccharolyticus,* cocos, estreptococos microaerófilos (*Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp.) y otros anaerobios grampositivos. *Bacteroides fragilis* y *Veillonella* spp. son causas más raras de infección pulmonar. Los organismos anaerobios implicados no parecen determinantes en la naturaleza, la extensión o la gravedad del proceso infeccioso pleuropulmonar, tal vez con la excepción de *Fusobacterium necrophorum,* que es especialmente virulento. Si la aspiración ocurre en el hospital, los anaerobios están implicados en una menor proporción de los casos, debido a que los pacientes hospitalizados, sobre todo los ancianos, los diabéticos, los que sufren una enfermedad cardiopulmonar crónica o aquellos que han recibido tratamiento antimicrobiano de amplio espectro suelen presentar cambios en la flora orofaríngea, con predominio de BGN no anaerobios, generalmente enterobacterias, y, con menor frecuencia, *S. aureus*. En la patogenia del absceso pulmonar primario también puede considerarse la posibilidad de una obstrucción bronquial con infección retrógrada.

Otro mecanismo patogénico que es preciso contemplar es la siembra pulmonar hematógena de microorganismos procedentes de otros focos infecciosos, como endocarditis tricuspídea, supuraciones abdominales, tromboflebitis, osteomielitis, abortos sépticos, catéteres intravenosos o fístulas arteriovenosas para hemodiálisis. En estas circunstancias se pueden producir émbolos sépticos que dan lugar a múltiples infiltrados pulmonares cavitados, bilaterales, de pequeño tamaño y, generalmente, fáciles de distinguir de los abscesos pulmonares por anaerobios. El microorganismo causal habitual en estos casos es el *S. aureus*.

En ocasiones, los patógenos pueden alcanzar el pulmón por extensión directa transdiafragmática a partir de un absceso subfrénico u otras infecciones intraabdominales. En estas situaciones, *B. fragilis* es el patógeno más frecuentemente implicado.

Cuadro 77-5 Factores de riesgo del absceso pulmonar primario

ASPIRACIÓN MASIVA DE CONTENIDO OROFARÍNGEO
- Alteración del nivel de conciencia
  - Intoxicación etílica
  - Accidente cerebrovascular agudo
  - Epilepsia-convulsiones
  - Sobredosis. UDVP
  - Anestesia general
- Disfagia
  - Enfermedad esofágica (divertículos, hernias, estenosis)
  - Origen neurológico
  - Ausencia del reflejo nauseoso
  - Obstrucción intestinal o disfunción del cardias
- Disfunción de las cuerdas vocales
  - Tumores laríngeos
- Instrumentación de las vías aéreas superiores
  - Intubación traqueal
  - Sonda nasogástrica
  - Traqueostomía
  - Broncoscopia

MICROASPIRACIONES OROFARÍNGEAS ALTAMENTE CONTAMINADAS
- Pacientes con enfermedad periodontal
  - Gingivitis
  - Sinusitis
  - Piorrea
  - Abscesos periodontales
  - Caries
- Tratamiento con antihistamínicos H_2 o antiácidos

MICROASPIRACIONES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR
- Neoplasia broncopulmonar
- Infarto pulmonar
- Neumonía previa
- Quistes broncogénicos y bullas
- Cuerpos extraños

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico habitual es el de una neumonía aguda con fiebre alta, escalofríos y sudoración. También puede haber dolor pleurítico, lo que sugiere la asociación de empiema. Suele afectar a varones de edad media,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

con antecedentes de enolismo, malnutrición, mala higiene bucal y enfermedad periodontal avanzada. También puede asociarse a enfermedades neurológicas o a disminución del nivel de conciencia secundaria a crisis comiciales, drogadicción, accidentes o anestesia general. En un tercio de los casos, el comienzo es más subagudo, con un cuadro clínico de semanas o meses de evolución de malestar, febrícula, tos productiva, e incluso hemoptisis, adelgazamiento y anemia, lo que obliga a establecer el diagnóstico diferencial con una neoplasia. Una vez producida la cavitación, en la mitad de los casos se puede observar la presencia de expectoración fétida y abundante, especialmente en infecciones por anaerobios productores de metano y otros gases (*Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp. y *Bacteroides* spp.). En ocasiones, la expectoración viene precedida de un cuadro de vómica (expulsión súbita de una cantidad importante de pus), que indicaría el establecimiento de una comunicación bronquial.

La exploración física en la fase inicial puede mostrar signos de consolidación pulmonar con o sin participación pleural. Más tarde, cuando el absceso se abre al árbol bronquial, en la auscultación se puede escuchar un soplo anfórico o cavernoso. En casos de larga evolución se pueden observar acropaquias. Además de todo esto, es orientativo el hallazgo de aliento fétido, desaparición del reflejo nauseoso, desnutrición, mal estado general y factores predisponentes a la formación de abscesos, en especial la existencia de una boca séptica.

DIAGNÓSTICO

Las claves para el diagnóstico son la observación directa de la aspiración, o la constatación de factores predisponentes o patogénicos (v. cuadro 77-5); la comprobación radiológica de una cavitación, con o sin empiema, en un segmento pulmonar declive; la existencia de expectoración pútrida, y la morfología microscópica de organismos característicos en especímenes obtenidos por una técnica que permita eludir la contaminación orofaríngea.

Desde el punto de vista del laboratorio, suele encontrarse leucocitosis con desviación a la izquierda, y no es infrecuente el hallazgo de trombocitosis, anemia, y elevación de la VSG y de la PCR.

La radiografía de tórax puede mostrar, dependiendo de la fase evolutiva del cuadro, una neumonía necrosante o un absceso. La distribución de las lesiones es muy característica en dos sentidos: tienen una predilección por los segmentos declives y suelen tener una forma piramidal, con la base sobre la superficie pleural y el vértice hacia el hilio. En caso de existir empiema, no es extraña la distribución atípica del mismo, con tabicaciones, colecciones localizadas y niveles hidroaéreos que pueden confundirse con una afectación parenquimatosa. La presencia de múltiples imágenes cavitadas de tamaño similar y de distribución bilateral sugiere la posibilidad de una diseminación hematógena. La TC puede ser útil en el diagnóstico diferencial.

Dada la gran cantidad de microorganismos anaerobios que colonizan la orofaringe, el esputo no es un espécimen válido para el diagnóstico etiológico, aunque puede ser de utilidad en el diagnóstico diferencial con otras entidades infecciosas causantes de cavitación pulmonar, como es el caso de *Nocardia* spp., micobacterias u hongos. El hemocultivo es poco sensible en este tipo de infecciones que habitualmente cursan sin bacteriemia. La punción transtorácica, el catéter telescópico protegido o el lavado broncoalveolar pueden ser técnicas válidas para la obtención de muestras en estos pacientes, aunque sólo estarían indicadas en caso de evolución desfavorable. Naturalmente, si existe derrame pleural debe hacerse una toracocentesis con cultivo del líquido. Sea cual sea la muestra obtenida, debe colocarse en condiciones de anaerobiosis y en un medio de cultivo adecuado inmediatamente después de su extracción. En el abordaje diagnóstico no hay que olvidar la investigación de posibles factores predisponentes, lo que frecuentemente puede requerir exploraciones complementarias como la fibrobroncoscopia, el ecocardiograma o la ortopantomografía, entre otras.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La presentación clínico-radiológica del absceso pulmonar obliga a un diagnóstico diferencial amplio (cuadro 77-6). Prácticamente cualquier infección pulmonar puede cavitarse y, en nuestro medio, es particularmente importante considerar la TBC, que puede cursar con un cuadro clínico semejante al absceso pulmonar de causa aspirativa.

Cuadro 77-6 Diagnóstico diferencial de las lesiones pulmonares cavitadas

ENFERMEDADES MALIGNAS
- Cáncer de pulmón[a]
- Linfoma[b]
- Sarcoma de Kaposi[b]
- Granulomatosis linfomatoidea
- Metástasis

ENFERMEDADES AUTOINMUNES
- Granulomatosis con poliangitis
- Sarcoidosis
- Espondilitis anquilosante
- Nódulos reumatoides[c]
- Amiloidosis primaria

MISCELÁNEA
- Infarto pulmonar (embolia séptica en UDVP)
- Neumonía organizada criptogénica
- Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans
- Silicosis con fibrosis masiva progresiva
- Malformaciones congénitas (secuestro pulmonar, quiste broncogénico)

INFECCIONES
- Infecciones bacterianas comunes
  - *Klebsiella pneumoniae*
  - *Staphylococcus aureus*
  - Anaerobios
  - Neumococo
  - *Haemophilus influenzae*
  - *Salmonella enterica*[b]
- Infecciones bacterianas poco frecuentes
  - Actinomicosis
  - Nocardiosis
  - Melioidosis
  - *Rhodococcus equi*[b]
- Infecciones por micobacterias
  - Tuberculosis
  - Micobacterias no tuberculosas[d]
- Infecciones por hongos
  - Aspergilosis
  - Cigomicosis (mucormicosis)
  - Histoplasmosis
  - Blastomicosis
  - Coccidioidomicosis
  - Paracoccidioidomicosis
  - Criptococosis
  - *Penicillium marneffei*[b]
  - *Pneumocystis jiroveci*[b]
- Infecciones por parásitos
  - *Echinococcus granulosus*
  - *Echinococcus multilocularis*
  - Paragonimiasis

CAUSA MIXTA

[a]En especial el carcinoma epidermoide.
[b]Fundamentalmente en pacientes infectados por el HIV.
[c]Debe descartarse siempre la existencia de infección o neoplasia.
[d]*Mycobacterium avium complex, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium malmoense, Mycobacterium xenopi*, otras micobacterias de crecimiento rápido *(Mycobacterium abscessus, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum).*

Las denominadas *bullas infectadas* son en realidad bullas preexistentes que han acumulado una cierta cantidad de líquido, habitualmente no infectado, generado por un proceso inflamatorio de vecindad. En estos casos es habitual que el paciente esté asintomático a pesar de la aparatosidad de las imágenes. En general, el nivel hidroaéreo tiende a desaparecer espontáneamente en semanas. Las bronquiectasias quísticas, cuando son de gran tamaño, también pueden aparentar un absceso pulmonar. En ambas circunstancias, siempre que sea posible, será de gran utilidad revisar la información radiológica previa.

SECCIÓN V

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuando la presentación clínica corresponde a un cuadro insidioso y subagudo, es preciso descartar la existencia de una neoplasia, especialmente si las lesiones cavitadas aparecen en zonas no declives y afectan a un paciente fumador, con buena higiene bucal, desdentado o sin factores predisponentes de aspiración. Además, debe tenerse en cuenta que el absceso pulmonar puede ser secundario a la existencia previa de un carcinoma, especialmente en su variedad epidermoide, ya sea por infección de zonas de necrosis intratumorales o bien de las zonas atelectasiadas por la obstrucción tumoral. En la población pediátrica siempre debe tenerse en cuenta la posibilidad de aspiración de un cuerpo extraño.

TRATAMIENTO

Como sucede con las neumonías convencionales, el tratamiento del absceso pulmonar suele ser empírico y raramente se recurre a procedimientos invasivos para la obtención de un diagnóstico etiológico. La asociación de amoxicilina con ácido clavulánico (2000/200 mg/8 h, i.v.) o la clindamicina (600 mg/6 h, i.v.) son los tratamientos de elección. En unas 2-3 semanas, tras conseguir la mejoría clínica y radiológica, se continuará p.o. durante varias semanas más. Otras pautas antibióticas con buena actividad frente a patógenos anaerobios son la ampicilina asociada a sulbactam o moxifloxacino. El ertapenem también puede ser de utilidad en el tratamiento de las infecciones pulmonares aspirativas.

La administración de penicilina G sódica (2-4 × 10^6 U/4 h, i.v.) durante períodos prolongados puede ser un tratamiento efectivo para las infecciones anaerobias pleuropulmonares, aunque en las últimas décadas han aparecido cepas productoras de betalactamasas, fundamentalmente del grupo *Prevotella* spp. y *Bacteroides* spp. También se han descrito fracasos con la clindamicina, particularmente relacionados con *H. influenzae* o con algunas especies anaerobias primariamente resistentes, como *Eikenella corrodens*. Otro antibiótico utilizado clásicamente en el tratamiento de las infecciones por microorganismos anaerobios es el metronidazol. Aunque tiene unas propiedades anaerobicidas muy notables que justifican su utilización en la infección abdominal, es poco activo frente a diversas especies aerobias. Por ello, su asociación con otro antibiótico —habitualmente un betalactámico— es obligada. En la actualidad se utiliza poco en el tratamiento del absceso de pulmón debido a la existencia de alternativas más eficaces. La existencia de un absceso pulmonar en un contexto nosocomial, en pacientes con una neoplasia concomitante (laríngea, bronquial), o en los casos más graves en los que se sospeche la posibilidad de una infección asociada por enterobacterias o *P. aeruginosa*, puede recurrirse al imipenem (500 mg/6 h, i.v.) o a piperacilina-tazobactam (4000/500 mg/6-8 h i.v.), asociados con amikacina. Finalmente, si la causa de la infección es *S. aureus,* puede utilizarse la cloxacilina (2-4 g/día, i.v.) o, si se trata de una cepa resistente a meticilina, la vancomicina (1 g/12 h, i.v.) o el linezolid (600 mg/12 h, p.o. o i.v.).

El empleo de fisioterapia y drenaje postural es controvertido porque puede favorecer la diseminación de la infección. En caso de empiema se realizará drenaje torácico. En la actualidad, dada la eficacia de los antimicrobianos, no suele ser necesario el drenaje transtorácico del absceso ni su resección quirúrgica.

PRONÓSTICO

El pronóstico dependerá de los factores predisponentes y de las enfermedades subyacentes. Es importante la precocidad en la instauración de un tratamiento antimicrobiano apropiado porque, en ocasiones, la enfermedad se extiende con rapidez, provocando la destrucción del parénquima pulmonar e induciendo gangrena tisular. Las principales complicaciones que pueden aparecer en la evolución de un absceso pulmonar son la extensión pleural, con formación de empiema; la diseminación broncógena por rotura del absceso, con invasión bilateral e insuficiencia respiratoria grave, y, muy raramente en la actualidad, las metástasis sépticas cerebrales. En ausencia de tratamiento adecuado también pueden desarrollarse fístulas broncopleurales o pleurocutáneas. El absceso pulmonar por anaerobios conlleva una mortalidad global del 15%, que será mayor cuando sean de gran tamaño, afecten a pacientes de edad avanzada o inmunodeprimidos, si coexisten con una neoplasia o si están implicados *S. aureus, Klebsiella* spp. o *P. aeruginosa*.

PREVENCIÓN

Se deben adoptar medidas que eviten la aspiración, especialmente en pacientes ingresados en instituciones sanitarias o sociosanitarias que tengan factores de riesgo. La elevación de la cabecera de la cama durante la ingesta y una cuidadosa higiene bucal reducen la incidencia de neumonía aspirativa. Se debe evaluar la deglución de los pacientes con disfagia, que puede conducir a adoptar medidas posturales adicionales, modificaciones dietéticas y otras disposiciones encaminadas a mejorar la fisiología de la deglución. La gastrostomía percutánea o las sondas nasogástricas u orogástricas no protegen contra la aspiración. Tampoco hay ninguna evidencia de que la profilaxis antibiótica juegue algún papel en la prevención de este tipo de infección.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Álvarez Lerma F, Sánchez García M, Lorente L, Gordo F, Añón JM, Álvarez J, et al. Guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia and their implementation. The Spanish "Zero-VAP" bundle. Med Intensiva 2014;38:226-36.

Barbier F, Andremont A, Wolff M, Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. Curr Opin Pulm Med 2013;19:216-28.

Blanquer J, Aspa J, Anzueto A, Ferrer M, Gallego M, Rello J, et al. Normativa SEPAR: neumonía nosocomial. Arch Bronconeumol 2011;47:510-20.

Gadkowski LB, Stout JE. Cavitary pulmonary disease. Clin Microbiol Rev 2008;21:305-33.

Grgurich PE, Hudcova J, Lei Y, Sarwar A, Craven DE. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: controversies and working toward a gold standard. Curr Opin Infect Dis 2013;26:140-50.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES VASCULARES DEL PULMÓN

Capítulo 78

J. A. Barberà Mir | R. Rodríguez-Roisin | E. Ballester Rodés

HIPERTENSIÓN PULMONAR

J. A. Barberà Mir

CONCEPTO

La circulación pulmonar es un sistema de baja resistencia y gran distensibilidad que acomoda todo el caudal cardíaco con presiones intravasculares mucho menores que las de la circulación sistémica. El límite superior de la normalidad de la presión arterial pulmonar (PAP) media en reposo es de 20 mm Hg. La PAP varía con el gasto cardíaco, aunque, debido al reclutamiento y a la distensibilidad de los vasos pulmonares, no suele ser superior a 30 mm Hg, incluso en situaciones de gasto cardíaco elevado, como sucede durante el esfuerzo. Se considera que existe hipertensión pulmonar (HP) cuando la PAP es igual o superior a 25 mm Hg en reposo. La repercusión clínica más

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

importante de la HP es la sobrecarga del ventrículo derecho (VD), que puede llegar a fracasar y producir la muerte.

NOMENCLATURA Y CLASIFICACIÓN

La HP es un trastorno hemodinámico definido por el incremento de la PAP que puede presentarse en múltiples situaciones clínicas. La clasificación actual de los procesos que pueden producir HP se muestra en la cuadro 78-1. Se distinguen cinco grandes grupos: 1) hipertensión arterial pulmonar (HAP); 2) HP debida a enfermedad cardíaca izquierda; 3) HP debida a enfermedades respiratorias y/o a hipoxia; 4) HP tromboembólica crónica y otras obstrucciones de la arteria pulmonar, y 5) HP de mecanismo incierto o multifactorial.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

La HAP es una entidad clínica caracterizada por HP precapilar, en ausencia de otras causas de la misma (enfermedad pulmonar, tromboembolia pulmonar crónica u otras enfermedades raras). La HAP incluye formas clínicas distintas que comparten un cuadro clínico similar y cambios anatomopatológicos en la microcirculación pulmonar prácticamente idénticos. Dentro de la HAP se incluyen distintas formas: idiopática, hereditaria, inducida por fármacos o agentes tóxicos, asociada a otros procesos y formas que cursan con afección venosa o capilar significativa (enfermedad venooclusiva pulmonar, hemangiomatosis capilar pulmonar) (v. cuadro 78-1). La etiopatogenia, los hallazgos anatomopatológicos, las características clínicas, los métodos diagnósticos y el tratamiento son comunes para la mayoría de las formas de HAP.

Hipertensión arterial pulmonar idiopática

Concepto

El diagnóstico de HAP idiopática es de exclusión. Para establecerlo deben descartarse los factores de riesgo o condiciones clínicas que puede producir o asociarse a HP (v. cuadro 78-1). La HAP idiopática es muy poco frecuente. La incidencia de la HAP es de 3,2 casos nuevos por millón de habitantes y año, de los cuales un 39% pertenecen a la forma idiopática. La enfermedad suele presentarse entre la tercera y la cuarta década de la vida, la distribución por raza es homogénea y es más frecuente en mujeres.

Etiopatogenia

Factores genéticos. En la HAP hereditaria existen antecedentes familiares de la enfermedad, que se transmite según un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia reducida. En estas familias, sólo el 10%-20% de los individuos portadores de anomalías genéticas padecen la enfermedad y se produce el fenómeno de anticipación genética, que se define por el adelanto en la edad de aparición de los síntomas en generaciones sucesivas. En el 80% de estos casos se encuentran mutaciones en el gen del receptor II de las proteínas morfogénicas del hueso *(BMPR-II),* que forma parte de la vía de señalización del factor transformador de crecimiento beta (TGF-β). También se han descrito mutaciones de otros genes (receptor de activina-cinasa 1 *[ALK1],* endoglina *[ENG], Smad 9*). Dada la escasa penetrancia de la enfermedad, se considera que deben existir factores adicionales, genéticos o ambientales, para que se desarrolle.

Disfunción endotelial. El endotelio es fundamental en la regulación del tono vascular y el control de la proliferación celular. En condiciones fisiológicas existe equilibrio entre la síntesis endotelial de agentes vasodilatadores y antiproliferativos, como prostaciclina y óxido nítrico (NO), y agentes vasoconstrictores y mitógenos celulares, como tromboxano A_2 y endotelina 1 (ET-1).

En la HAP idiopática se produce un aumento de la excreción de tromboxano A_2 y disminución de la expresión de las sintasas de prostaciclina y NO. La producción pulmonar de ET-1 está incrementada, así como su expresión en el endotelio pulmonar. Todo ello indica que el mecanismo fisiopatológico más importante en la HAP es la disfunción endotelial, causada por un estímulo externo en individuos genéticamente susceptibles. El desequilibrio en la síntesis de mediadores endoteliales favorece el aumento del tono y el desarrollo de lesiones estructurales en el lecho vascular. La diversidad en la naturaleza del estímulo capaz de producir lesión endotelial explica que la HAP pueda presentarse asociada a procesos que no guardan relación entre sí (v. cuadro 78-1).

Cuadro 78-1 Nomenclatura y clasificación de la hipertensión pulmonar*

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR
- Idiopática
- Hereditaria
  - Mutación del gen *BMPR2*
  - Otras mutaciones
- Inducida por fármacos o tóxicos
- Asociada a:
  - Enfermedades del tejido conectivo
  - Infección por el HIV
  - Hipertensión portal
  - Cardiopatías congénitas
  - Esquistosomiasis
- Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar
  - Idiopática
  - Hereditaria: mutación del gen *EIF2AK4,* otras mutaciones
  - Inducida por fármacos, tóxicos o radiación
  - Asociada a:
    - Enfermedades del tejido conectivo
    - Infección por el HIV
- Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A ENFERMEDAD CARDÍACA IZQUIERDA
- Disfunción sistólica
- Disfunción diastólica
- Enfermedad valvular
- Obstrucción congénita o adquirida del tracto de entrada o salida del corazón izquierdo, miocardiopatías congénitas
- Estenosis congénita o adquirida de las venas pulmonares

HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A ENFERMEDADES RESPIRATORIAS Y/O A HIPOXIA
- EPOC
- Neumopatías intersticiales
- Otras enfermedades pulmonares con alteración ventilatoria mixta
- Trastornos respiratorios durante el sueño
- Hipoventilación alveolar
- Exposición crónica a grandes alturas
- Anomalías del desarrollo

HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA Y OTRAS OBSTRUCCIONES DE LA ARTERIA PULMONAR
- Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
- Otras obstrucciones de la arteria pulmonar
  - Angiosarcoma
  - Otros tumores intravasculares
  - Arteritis
  - Estenosis congénitas de las arterias pulmonares
  - Parásitos (hidatidosis)

HIPERTENSIÓN PULMONAR DE MECANISMO INCIERTO O MULTIFACTORIAL
- Trastornos hematológicos: anemia hemolítica crónica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía
- Enfermedades sistémicas: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis
- Trastornos metabólicos: enfermedades de los depósitos de glucógeno, enfermedad de Gaucher, enfermedades tiroideas
- Otras: microangiopatía pulmonar tumoral trombótica, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica, hipertensión pulmonar segmentaria

*Adoptada en el *5th World Symposium on Pulmonary Hypertension.* Niza, 2013.

SECCIÓN V

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Anatomía patológica

Los cambios anatomopatológicos en las arterias pulmonares en las distintas formas de HAP, incluida la idiopática, se caracterizan por la proliferación de la íntima, la hipertrofia de la capa media, el aumento de la adventicia, la obliteración de las arterias pequeñas y, en ocasiones, fenómenos de vasculitis y cambios en las paredes de las venas pulmonares. También pueden observarse lesiones plexiformes, que están formadas por la proliferación de canales endoteliales rodeados de miofibroblastos, células musculares lisas y tejido conectivo.

Cuadro clínico

Anamnesis

Los síntomas más frecuentes son disnea de esfuerzo, episodios sincopales o presincopales con el esfuerzo, dolor torácico, fatiga y edema periférico. Dada la escasa especificidad de estos síntomas y su aparición gradual, es frecuente que el diagnóstico de HAP se establezca tardíamente. El síncope y el dolor torácico con el ejercicio orientan a una mayor limitación del gasto cardíaco. Es necesario interrogar sobre los factores de riesgo asociados a hipertensión pulmonar, así como sobre los antecedentes familiares y el uso de fármacos, especialmente anorexígenos (v. cuadro 78-1). Debe definirse en qué medida la enfermedad limita las actividades de la vida diaria. Para ello se utiliza la escala de clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) modificada (escala de la Organización Mundial de la Salud [OMS]) (tabla 78-1), que tiene utilidad pronóstica y terapéutica.

Exploración física

Los signos físicos más frecuentes son: refuerzo y/o desdoblamiento del segundo tono cardíaco en el foco pulmonar, frémito palpable en el borde esternal izquierdo, soplo sistólico de insuficiencia tricuspídea y soplo diastólico de insuficiencia pulmonar que se percibe en el borde esternal izquierdo *(soplo de Graham-Steel)*. Cuando existe disfunción del VD se observa aumento de la presión venosa yugular, aumento de la onda «v» del pulso yugular, ingurgitación yugular, reflujo hepatoyugular, edemas maleolares, hepatomegalia y, en ocasiones, ascitis. En la exploración física debe prestarse atención a los signos que sugieran la presencia de una enfermedad sistémica potencialmente asociada a la HAP.

Exámenes complementarios

Los objetivos de las pruebas diagnósticas son determinar el tipo de HP, identificar sus posibles causas y valorar la gravedad:

- *Determinaciones analíticas.* Se deben realizar estudios de función hepática y tiroidea, serología del HIV y análisis de anticuerpos asociados a enfermedades del tejido conectivo (ANA, anti-centrómero, anti-DNA, anti-cardiolipina y anti-U1-RNP). Los pacientes con HAP idiopática pueden presentar títulos elevados de ANA sin otros indicadores de enfermedad del tejido conectivo. Es útil la determinación del péptido natriurético cerebral (BNP), o de su prohormona NT-pro-BNP, que es secretado por los ventrículos cardíacos y cuyo valor se relaciona con el grado de sobrecarga y dilatación del VD.
- *Radiografía de tórax.* Habitualmente existe ensanchamiento de las arterias pulmonares principales y de sus ramas proximales, con disminución de la vascularización periférica. Es frecuente el aumento del tamaño de la silueta cardíaca por crecimiento de la aurícula o del VD. En el 6% de los casos la radiografía de tórax puede ser normal.
- *Electrocardiograma.* Es anormal en el 90% de los casos. Los hallazgos más comunes son: desviación del eje QRS hacia la derecha, signos de hipertrofia ventricular derecha con ondas R monofásicas en V1 y ondas S persistentes en V5-V6, signos de sobrecarga de VD con inversión de las ondas T en precordiales derechas o bloqueo de rama derecha y crecimiento auricular derecho.
- *Ecocardiograma.* La ecocardiografía con técnica de Doppler es un examen imprescindible, dado que permite estimar de forma no invasiva la PAP sistólica, valorar las características de las cavidades cardíacas derechas y descartar una cardiopatía izquierda como origen de la HP. Suele observarse dilatación e hipertrofia del VD. El ventrículo izquierdo suele ser de tamaño reducido con aumento del grosor del septo interventricular, que puede estar aplanado y con movimiento paradójico. En la mayoría de los casos existe insuficiencia tricuspídea, que permite calcular el gradiente de presión sistólica entre la aurícula derecha (AD) y el VD a partir de la velocidad pico del flujo regurgitante transtricuspídeo. A partir de este cálculo se estima la PAP sistólica. En una proporción significativa de pacientes existe derrame pericárdico que suele asociarse a insuficiencia del VD y constituye un factor de mal pronóstico.
- *Gammagrafía pulmonar.* La gammagrafía pulmonar con macroagregados de albúmina marcados con ^{99m}Tc debe realizarse en todos los pacientes con HP a fin de descartar una enfermedad tromboembólica. En la mayoría de los casos con HAP, la gammagrafía pulmonar es normal, aunque en ocasiones pueden observarse pequeños defectos subsegmentarios parcheados. Si el resultado de la gammagrafía es dudoso debería realizarse una angio-TC y/o una arteriografía pulmonar para descartar con certeza un proceso tromboembólico.
- *Exploración funcional respiratoria.* Permite evaluar la repercusión sobre la función respiratoria y detectar una enfermedad respiratoria como causa de la HP. La alteración más frecuente es la disminución de la DLCO. También puede observarse un trastorno restrictivo de grado moderado. En la gasometría arterial suele haber hipoxemia e hipocapnia.
- *Tomografía computarizada.* Se recomienda realizar una TC de alta resolución cuando se sospeche una neumopatía intersticial y para descartar enfermedad venooclusiva o hemangiomatosis capilar pulmonar. La angio-TC es de utilidad para la localización de trombos en la HP tromboembólica crónica.
- *Prueba de esfuerzo.* La medición objetiva de la tolerancia al esfuerzo puede realizarse con pruebas sencillas (prueba de marcha de 6 min) o complejas (prueba de esfuerzo cardiopulmonar). Los resultados de la prueba de marcha de 6 min se correlacionan con el pronóstico, el estado hemodinámico y la clase funcional. En la prueba de esfuerzo cardiopulmonar se observa reducción de la carga tolerada, el consumo pico de oxígeno, el umbral láctico, el pulso de oxígeno y la eficiencia ventilatoria.
- *Estudio hemodinámico pulmonar.* Practicado mediante cateterismo cardíaco derecho, es el principal examen diagnóstico de la HP, dado que lo confirma, proporciona información sobre la gravedad y pronóstico de la enfermedad. Su realización es imprescindible para establecer el diagnóstico de HP.

Durante el cateterismo debe valorarse el grado de reversibilidad de la hipertensión, mediante la prueba de reactividad vascular pulmonar (PRVP), en la que se estudian los cambios hemodinámicos agudos producidos por vasodilatadores de acción rápida (NO inhalado o prostaciclina i.v.). El resultado de la PRVP determina el plan terapéutico.

Tabla 78-1 Escala de clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

CLASE FUNCIONAL	DESCRIPCIÓN
Clase I	Pacientes con hipertensión pulmonar que no produce limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea, fatiga, dolor torácico ni episodios presincopales
Clase II	Pacientes con hipertensión pulmonar que produce una ligera limitación de la actividad física. Los pacientes están confortables en reposo. La actividad física ordinaria causa disnea, fatiga, dolor torácico o episodios presincopales
Clase III	Pacientes con hipertensión pulmonar que produce una marcada limitación de la actividad física. Los pacientes están confortables en reposo. La actividad física, incluso menor de la ordinaria, causa disnea, fatiga, dolor torácico o episodios presincopales
Clase IV	Pacientes con hipertensión pulmonar con incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin síntomas. Los pacientes manifiestan signos de insuficiencia cardíaca derecha. Puede presentarse disnea y/o fatiga incluso en reposo. La sensación de malestar aumenta con cualquier actividad física

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 78-2 Proceso diagnóstico de la hipertensión pulmonar

PASO	PRUEBAS QUE DEBEN REALIZARSE
Sospecha	Evaluación de síntomas, examen físico, ECG, Rx de tórax
Detección	Ecocardiograma transtorácico (ETT)
Descartar causas comunes	Cardiopatía izquierda ETT Enfermedad respiratoria crónica Pruebas de función respiratoria Gasometría arterial Rx de tórax TC de tórax de alta resolución
Descartar tromboembolia pulmonar	Gammagrafía pulmonar de ventilación y perfusión
Diagnóstico hemodinámico	Estudio hemodinámico pulmonar (cateterismo cardíaco derecho) Prueba vasodilatadora aguda
Tipificación	ETT con suero salino agitado (cortocircuito intra- o extracardíaco) Analítica general con determinación de función tiroidea y hepática Cribado de autoinmunidad: ANA, anti-DNA, anticentrómero, anticardiolipina y anti-U1-RNP Serología de HIV, VHB y VHC TC de tórax de alta resolución Angio-TC de tórax Arteriografía pulmonar
Evaluación de la gravedad	Clase funcional (escala de la NYHA-OMS) Prueba de marcha de 6 min o prueba de esfuerzo cardiopulmonar Péptido natriurético cerebral (BNP) o NT-pro-BNP

Diagnóstico

En el proceso diagnóstico se distinguen varias fases que van desde la sospecha clínica a la evaluación de la gravedad (tabla 78-2). La herramienta fundamental para la detección de la HP es el ecocardiograma con técnica de Doppler. Si en dicho examen la PAP sistólica es inferior a 36 mm Hg, puede descartarse HP. Si es superior a 50 mm Hg y no existe cardiopatía izquierda que la justifique, se trata de un paciente grave que debe ser remitido a un centro experimentado en HP para la confirmación diagnóstica e inicio del tratamiento. En situaciones de PAP sistólica entre 36 y 50 mm Hg se procederá en función del grado de sospecha clínica, la presencia de procesos que pueden asociarse a HP y la sintomatología del paciente.

En la tabla 78-2 se esquematiza la secuencia de exámenes esenciales para el diagnóstico y la caracterización de la HP. Los exámenes que han de realizarse variarán según el tipo de HP, y se procederá a la evaluación completa en caso de HAP e HP tromboembólica crónica.

Pronóstico

El pronóstico de la HAP sin tratamiento no es bueno. La supervivencia media después del diagnóstico de los pacientes con HAP idiopática es de unos 2,8 años si no reciben tratamiento adecuado. La probabilidad de supervivencia está inversamente relacionada con los valores de PAP y presión de la AD, y guarda relación directa con el índice cardíaco. También son factores asociados a la supervivencia la saturación de O_2 en la sangre venosa mezclada (SvO_2), la clase funcional, la tolerancia al ejercicio, el valor de BNP y la respuesta en la PRVP. Las principales causas de muerte en la HAP idiopática son insuficiencia cardíaca derecha (63%), muerte súbita (7%) y neumonía (7%).

Tratamiento

Medidas generales

Debe advertirse a los pacientes que limiten la actividad física y eviten los fármacos que pueden agravar la HP (descongestionantes nasales, betabloqueantes). Asimismo, debe insistirse acerca de una contracepción efectiva en las mujeres, debido a que la sobrecarga hemodinámica que representa el embarazo, sobre todo en el posparto inmediato, es mal tolerada y puede llegar a producir la muerte en más del 30% de los casos.

Tratamiento farmacológico

Anticoagulantes. La supervivencia de la HAP idiopática mejora con el uso a largo plazo de anticoagulantes. Puede utilizarse acenocumarina o warfarina en dosis adecuadas para mantener una razón internacional normalizada (INR) de entre 1,5 y 2,5.

Antagonistas del calcio. Están indicados en los pacientes que presentan una respuesta significativa en la PRVP. Este tipo de respuesta sólo se observa en el 13% de los casos. Dado el efecto inotrópico negativo de estos fármacos, sólo se administrarán cuando no exista insuficiencia cardíaca derecha. Los fármacos empleados más comúnmente son nifedipino y diltiazem en dosis altas. Los efectos adversos incluyen hipotensión, edemas maleolares e hipoxemia.

Fármacos específicos. Son fármacos que actúan sobre la función endotelial, ejerciendo acción vasodilatadora y eventualmente antiproliferativa. Existen cuatro tipos: prostanoides, antagonistas de los receptores de ET-1, inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5) y estimuladores de la guanilato ciclasa soluble (sGC).

Prostanoides. La prostaciclina es una sustancia natural sintetizada por el endotelio con propiedades vasodilatadoras y antiproliferativas. Se dispone de prostaciclina sintética (epoprostenol) y de preparados análogos (iloprost, treprostinil). Los prostanoides prolongan la supervivencia, mejoran la hemodinámica pulmonar, aumentan la tolerancia al ejercicio y alivian los síntomas en pacientes con HAP.

Epoprostenol. Debe ser administrado en infusión i.v. continua debido a que su vida media es extraordinariamente corta (3-5 min), mediante una bomba de perfusión continua, conectada a un catéter venoso central permanente. Las dosis efectivas oscilan entre 20 y 40 ng/kg de peso por minuto. Los principales efectos adversos se derivan del método de administración: mal funcionamiento de la bomba, infecciones del catéter y trombosis venosa. La interrupción brusca de la perfusión del fármaco puede ser mortal. Los efectos secundarios más comunes son dolor mandibular, eritema cutáneo, diarrea y artralgias. El desarrollo de tolerancia es frecuente, por lo que suele ser necesario incrementar progresivamente las dosis.

Iloprost. Tiene una vida media algo más prolongada que epoprostenol y puede administrarse por vía i.v. o en nebulización. Iloprost nebulizado tiene un efecto terapéutico similar a la prostaciclina tanto a corto como a largo plazo. Se administra en sesiones repetidas cada 4 h en dosis de 2,5-5 µg por sesión. Como efecto secundario más importante cabe destacar la posibilidad de síncope.

Treprostinil. Puede administrarse por vía s.c., i.v., p.o. o en nebulización. Habitualmente se emplea la vía s.c. en dosis que oscilan entre 20 y 80 ng/kg de peso por minuto. El efecto adverso más común es la aparición de eritema y dolor en el lugar de inserción del catéter subcutáneo.

Antagonistas de los receptores de ET-1. La ET-1 es un péptido de síntesis endotelial con potente acción vasoconstrictora y mitógena, que se une a dos tipos de receptores, A y B. La acción sobre ambos receptores en la célula muscular lisa es la que da lugar a los efectos deletéreos de ET-1. Sin embargo, la unión de ET-1 con los receptores tipo B presentes en la célula endotelial tiene acción vasodilatadora y antiproliferativa. Se dispone de tres fármacos en este grupo terapéutico, bosentán, ambrisentán y macitentán, que se administran p.o. Bosentán y macitentán son inhibidores duales de los receptores A y B, que se administran en dosis de 125 mg/12 h y 10 mg/24 h, respectivamente. Ambrisentán es un inhibidor selectivo de los receptores tipo A de ET-1 que se administra en dosis de 5 o 10 mg/día. Con los antagonistas de los receptores de ET-1 se ha observado mejoría de la sintomatología, la tolerancia al esfuerzo y la función ventricular derecha en la HAP. Con macitentán se ha demostrado, además, retraso en el empeoramiento clínico. El efecto indeseable más común es la elevación de transaminasas hepáticas, lo que obliga a su control periódico.

Inhibidores de la PDE-5. La PDE-5 inactiva el GMPc intracelular, por lo que su inhibición incrementa la concentración intracelular de GMPc y produce vasodilatación. La PDE-5 se expresa abundantemente en los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

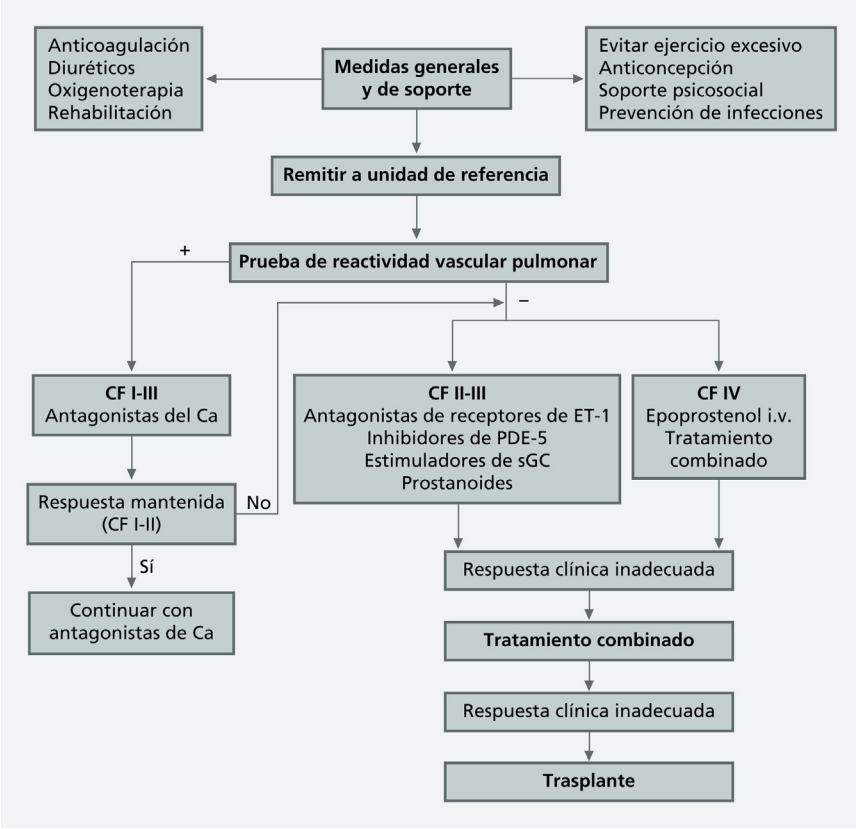


Figura 78-1 Algoritmo de tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en clase funcional (CF) III-IV. El tratamiento se establece de acuerdo con el resultado de la prueba de reactividad vascular pulmonar (PRVP), la clase funcional y la respuesta clínica. ET-1: endotelina; PDE-5: fosfodiesterasa 5; sGC: guanilato ciclasa soluble.

vasos pulmonares. Se dispone de dos fármacos que actúan por esta vía, sildenafilo y tadalafilo. Sildenafilo se administra p.o. en dosis de 20 mg/8 h, aunque también pueden ser efectivas dosis de hasta 80 mg/8 h, y tadalafilo en dosis de 40 mg/día. El empleo de estos fármacos proporciona mejoría de la clase funcional, el perfil hemodinámico y la tolerancia al esfuerzo. Los efectos adversos más frecuentes son hipotensión, cefalea y dispepsia.

Estimuladores de la sGC. La sGC cataliza la formación de GMPc a partir de GTP. Los estimuladores de sGC promueven la formación de GMPc de forma independiente a NO. Se dispone de un fármaco que actúa por esta vía, riociguat, que se administra p.o. en dosis crecientes de 1 mg/8 h hasta 2,5 mg/8 h. Con riociguat se ha observado mejoría de la sintomatología, la tolerancia al esfuerzo y la función ventricular derecha en la HAP y en la HP tromboembólica crónica.

Medidas de soporte

Están dirigidas al tratamiento de las complicaciones de la enfermedad, principalmente la insuficiencia cardíaca derecha y la hipoxemia. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca derecha incluye la dieta baja en sal, los diuréticos. Los diuréticos están indicados si hay signos de fallo ventricular derecho. Deben administrarse con cautela porque la sobrediuresis puede producir un llenado inadecuado del VD y comprometer su función. En los pacientes con hipoxemia arterial es aconsejable el aporte suplementario de O_2.

Procedimientos invasivos

Trasplante pulmonar. Debe reservarse para los pacientes con HAP en clase funcional III-IV que no responden al tratamiento médico óptimo, incluida la administración i.v. de epoprostenol. Actualmente suele realizarse trasplante bipulmonar. La mortalidad postrasplante es superior en la HAP que en otras indicaciones, por lo que es precisa una adecuada selección.

Septostomía auricular. Procedimiento paliativo que consiste en la creación de un cortocircuito intracardíaco de la aurícula derecha a la izquierda, con el objetivo de disminuir las presiones de llenado del VD en los pacientes con insuficiencia cardíaca derecha grave que no responden al tratamiento médico. El cortocircuito derecha-izquierda empeora la oxigenación arterial, por lo que los candidatos deben tener una SaO_2 superior al 90% respirando aire ambiente.

Algoritmo de tratamiento

En la figura 78-1 se muestra de forma esquemática el algoritmo de tratamiento de los pacientes con HAP en clase funcional II-IV. Dadas la escasa prevalencia de la HAP, la gravedad de la enfermedad y la necesidad potencial del empleo de fármacos de administración compleja, se recomienda que estos pacientes sean controlados en unidades con experiencia en la enfermedad. El tratamiento convencional incluye anticoagulantes, diuréticos y oxigenoterapia. La administración de fármacos más específicos se establece en función del resultado de la PRVP. Si es positiva se administrarán antagonistas del calcio, en la dosis que ejerza la máxima acción vasodilatadora pulmonar con menos efectos adversos. La eficacia del tratamiento se reevaluará a los 3 meses. En los pacientes con PRVP negativa en clase funcional II o III son eficaces los antagonistas de los receptores de ET-1, los inhibidores de PDE-5, los estimuladores de sGC y los prostanoides. Se recomienda iniciar el tratamiento con fármacos de fácil dispensación. El tratamiento de elección de los pacientes en clase funcional IV es epoprostenol i.v., solo o en combinación con otros fármacos. En el caso de que la evolución clínica no sea favorable se considerará la asociación de varios fármacos y el trasplante pulmonar.

Hipertensión arterial pulmonar asociada a otros procesos

Enfermedades del tejido conectivo

La HP es una de las posibles complicaciones pulmonares de las enfermedades del tejido conectivo. La enfermedad que más frecuentemente se asocia a HP es la esclerodermia, especialmente en la forma limitada, que puede observarse hasta en el 30% de los pacientes. Se han observado cambios compatibles con HP en el 50% de los pacientes con síndrome CREST. En la enfermedad mixta del tejido conectivo la incidencia de HP es similar a la de la esclerodermia, mientras que en el LES es inferior (5%-10%). La presentación clínica es superponible a la de la HAP idiopática. La ecocardiografía es la principal herramienta de detección, por lo que debe practicarse de forma habitual una vez al año en todos los pacientes con probabilidad elevada de desarrollar dicha complicación (esclerodermia, síndrome CREST o enfermedad mixta del tejido conectivo). El tratamiento es análogo al de la HAP idiopática (v. fig. 78-1).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Hipertensión portal

La asociación de hipertensión portal e hipertensión pulmonar se conoce como *hipertensión portopulmonar.* Su incidencia en pacientes con hepatopatía avanzada candidatos a trasplante hepático es del 3,5%. La HP es un factor de mal pronóstico tras el trasplante hepático, por lo que es recomendable efectuar un ecocardiograma a todos los candidatos a trasplante hepático. Se aconseja suspender los betabloqueantes y no administrar anticoagulantes. Los mejores resultados en series no controladas se han obtenido en pacientes en los que se ha combinado el empleo de fármacos específicos para la HP (prostanoides, antagonistas de receptores de ET-1 o inhibidores de PDE-5) con el trasplante hepático.

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

La incidencia anual de HP en los pacientes con infección por el HIV es de 0,1%-0,2%. La presencia de HP comporta una mortalidad elevada, incluso en los pacientes tratados con terapia antirretroviral. La presencia de HP no guarda relación con la gravedad de la infección por el HIV. El cuadro clínico es análogo al de otras formas de HAP. El papel de la terapia antirretroviral en el tratamiento de la HP no está establecido. Se han descrito casos de mejoría con terapia de alta actividad, aunque también existen casos de rápido empeoramiento. Por consiguiente, es recomendable efectuar un régimen de tratamiento análogo al de la HAP idiopática (v. fig. 78-1).

Enfermedad venooclusiva pulmonar

La enfermedad venooclusiva pulmonar puede presentarse de forma idiopática o asociarse a otras enfermedades, en particular a la esclerodermia (v. cuadro 78-1). La presentación clínica es indistinguible de otras formas de HAP. Sin embargo, en esta enfermedad se observan cambios en la TC de alta resolución (nódulos centrolobulillares, opacidades en vidrio deslustrado y engrosamientos septales) que permiten diferenciarla. Los pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar pueden desarrollar edema pulmonar con los fármacos vasodilatadores, en particular con la prostaciclina, lo cual se considera diagnóstico del proceso. La única medida recomendable actualmente para el tratamiento de la enfermedad venooclusiva es el trasplante pulmonar.

HIPERTENSIÓN PULMONAR POR TROMBOEMBOLIA CRÓNICA

Hasta un 3,8% de pacientes con tromboembolia pulmonar puede desarrollar HP debido a la persistencia de lesiones trombóticas en el lecho vascular pulmonar. La enfermedad tromboembólica crónica puede abarcar tanto los segmentos proximales como los distales del árbol arterial pulmonar. Si existe afección de los segmentos proximales es posible corregir quirúrgicamente el proceso. Se sospechará HP tromboembólica crónica cuando persista la clínica de disnea tras un episodio agudo de embolia pulmonar, a pesar del tratamiento anticoagulante. El diagnóstico se establece mediante la demostración de HP mediante cateterismo cardíaco derecho y por la presencia de fenómenos trombóticos en las arterias pulmonares, tras más de 3 meses de tratamiento anticoagulante correcto. Los estudios diagnósticos estarán orientados a la localización precisa de las lesiones trombóticas mediante angiografía selectiva de sustracción digital y angio-TC. El tratamiento de elección es la extracción de las lesiones obstructivas vasculares mediante endarterectomía pulmonar. El procedimiento está indicado cuando las lesiones trombóticas son accesibles quirúrgicamente y no existen arteriopatía periférica ni comorbilidades significativas. La intervención es muy compleja y debe realizarse sólo en centros con equipos quirúrgicos y médicos experimentados, por lo que es recomendable que todos los pacientes con HP tromboembólica crónica sean evaluados en dichos centros para establecer la indicación quirúrgica. Los registros de casos publicados demuestran que la endarterectomía pulmonar aumenta la supervivencia, mejora la clínica y, en más del 50% de los pacientes, normaliza la hemodinámica pulmonar. En los pacientes con HP tromboembólica crónica debe efectuarse tratamiento anticoagulante de por vida. En aquellos que presentan lesiones predominantemente periféricas, y en los casos con HP residual tras la endarterectomía pulmonar, está indicado el tratamiento médico específico. Se ha demostrado que riociguat mejora la hemodinámica y la tolerancia al esfuerzo en los pacientes con HP tromboembólica crónica, y en la actualidad es el único fármaco autorizado para el tratamiento médico de dicha enfermedad en los casos no tributarios de endarterectomía pulmonar.

HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LA CARDIOPATÍA IZQUIERDA Y EN LA ENFERMEDAD RESPIRATORIA

Las causas más comunes de HP son las cardiopatías izquierdas y las enfermedades respiratorias crónicas. En estos casos la HP suele ser de escasa gravedad, aunque el pronóstico empeora. El tratamiento será el propio de la enfermedad de base. Los estudios efectuados hasta la actualidad no han demostrado que los fármacos específicos de HP tengan ninguna eficacia en estas situaciones clínicas, por lo que su uso está desaconsejado. Existe un porcentaje reducido de pacientes con enfermedades respiratorias crónicas que presentan alteración ventilatoria moderada e HP grave, en los que hay dudas acerca de la naturaleza del proceso. Es aconsejable derivar a dichos pacientes a centros expertos en HP para su diagnóstico preciso y tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Barberà JA, Blanco I. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management. Drugs 2009;69:1153-71.

Galiè N, Hoeper M, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barberà JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009;30:2493-537.

Mathier MA. Pulmonary hypertension owing to left heart disease. Clin Chest Med 2013;34:683-94.

Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med 2011;364:351-60.

Rich JD, Rich S. Clinical diagnosis of pulmonary hypertension. Circulation 2014;130:1820-30.

SÍNDROME HEPATOPULMONAR

R. Rodríguez-Roisin

Se trata de una entidad clínica caracterizada por la tríada de: 1) hepatopatía crónica; 2) defecto de oxigenación arterial, y 3) dilataciones vasculares pulmonares. Se presenta sobre todo en la cirrosis hepática de cualquier causa y, también, en otras hepatopatías crónicas, como la hepatitis crónica activa, y en la hipertensión portal primitiva. Su prevalencia es del 15%-20% en pacientes candidatos a trasplante hepático. Los mecanismos biopatológicos no han sido todavía bien identificados. Se especula en torno a que los mecanismos más probables serían una insuficiente inactivación hepática o la producción anómala de sustancias vasodilatadoras. En el cuadro se han involucrado diversas sustancias con acción vasodilatadora, como prostaciclina, glucagón y óxido nítrico. Últimamente toma cuerpo la hipótesis adicional de un proceso vasculogénetico. El hallazgo morfológico pulmonar más característico es el aumento difuso del calibre de los vasos periféricos, precapilares y poscapilares, de distribución topográfica heterogénea en el contexto de una estructura del parénquima pulmonar bien conservada. Pueden coexistir también comunicaciones arteriovenosas, aunque menos frecuentemente, con presencia de arañas vasculares en la superficie pleural. El comportamiento de la circulación pulmonar en este síndrome es paradójico, ya que combina una respuesta hipóxica vasopresora reducida, cuando no nula, con una vasoconstricción pulmonar hipóxica activa. La hemodinámica pulmonar se caracteriza por gasto cardíaco aumentado, PAP normal o baja y resistencia vascular pulmonar reducida. El mecanismo fisiopatológico fundamental de la hipoxemia arterial consiste en un desequilibrio marcado de las relaciones ventilación-perfusión al que se asocia, en las fases más avanzadas, *shunt* intrapulmonar a través de comunicaciones arteriovenosas y un trastorno de la difusión

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

alveolocapilar de O_2 debido al incremento del diámetro capilar y a la disminución del tiempo de tránsito capilar por el gasto cardíaco elevado. El cuadro clínico se caracteriza por disnea, platipnea, arañas vasculares, acropaquia y, en su caso, cianosis. El examen funcional respiratorio siempre se asocia a un descenso aislado de la DLCO, inespecífico.

El diagnóstico se establece mediante la demostración del defecto de oxigenación arterial y de las dilataciones vasculares intrapulmonares. La alteración del intercambio gaseoso puede no reflejarse en la PaO_2, debido al efecto compensador que desempeñan el aumento del gasto cardíaco y la hiperventilación alveolar que suelen presentar los pacientes. Por ello es necesario calcular el gradiente alveoloarterial de O_2, que se encuentra invariablemente incrementado (por encima de 15 mm Hg). La medición de la SaO_2 no es de utilidad para el diagnóstico.

La demostración de dilataciones vasculares pulmonares debe efectuarse mediante ecocardiografía de contraste o técnicas isotópicas. La ecocardiografía con inyección intravenosa de suero salino agitado es la prueba diagnóstica por excelencia y permite visualizar microburbujas de aire en el corazón izquierdo unos 3-6 latidos después de su paso por el ventrículo derecho que, en condiciones normales, deberían quedar atrapadas en la red capilar pulmonar y no se visualizarían en el ventrículo izquierdo. La gammagrafía pulmonar con macroagregados de albúmina marcada con ^{99m}Tc permite demostrar la captación extrapulmonar del radioisótopo.

No existe ningún tratamiento farmacológico para este síndrome. Tan sólo el trasplante hepático revierte completamente el cuadro clínico-funcional en el 90% de los casos. Los pacientes con insuficiencia respiratoria muy grave (PaO_2 inferior a 50 mm Hg) tienen mayor riesgo operatorio, por lo que la indicación quirúrgica en estos casos es controvertida.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Fritz JS, Fallon MB, Kawut SM. Pulmonary vascular complications of liver disease. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:133-43.

Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome—a liver-induced lung vascular disorder. N Engl J Med 2008;358:2378-87.

Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB. ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). Eur Respir J 2004;24:861-80.

TROMBOEMBOLIA PULMONAR

E. Ballester Rodés

CONCEPTO

La tromboembolia pulmonar (TEP) se define como una oclusión parcial o completa del lecho vascular pulmonar por trombos originados, en más de un 80% de los casos, en el sistema venoso de las extremidades inferiores o pélvicas. La TEP, junto a la trombosis venosa profunda (TVP), se engloba bajo la denominación de *enfermedad tromboembólica venosa* (ETV). La coexistencia de ambas acontece en más del 50% de los casos.

La TEP es una complicación potencialmente fatal con una mortalidad estimada del 10%-17% a los 3 meses. La incidencia y mortalidad real es difícil de conocer debido a su presentación clínica inespecífica y a menudo silenciosa (25%-50%). Sólo un 30% de los enfermos que fallecen por TEP son diagnosticados en vida y en el 70%-90% fallecen dentro de las primeras horas. La mortalidad por TEP puede ser reducida de un 30% a un 2%-8% mediante un diagnóstico y un tratamiento precoces. En Europa se estiman 300 000 muertes anuales por TEP, muchas de las cuales no habían sido previamente diagnosticadas. Una gran mayoría de los fallecimientos relacionados con TEP surgen de la falta de prevención de factores de riesgo y de las dificultades para efectuar su diagnóstico.

Existen distintas clasificaciones de la TEP según la forma de presentación (aguda o crónica), la gravedad (masiva o submasiva) o el conocimiento de factores de riesgo precipitantes y su transitoriedad (provocada/no provocada o idiopática/asociada).

ETIOLOGÍA

La detección de TEP conlleva descartar su origen en venas de las extremidades inferiores. Según las estimaciones, el 10%-20% de las TVP comportan TEP. Puede tener otros orígenes, como corazón (asociado a fibrilación auricular), vena cava inferior o ilíaca, aunque también puede aparecer en extremidades superiores. La localización del trombo (distal o proximal), su adherencia a la pared vascular, la persistencia del trombo y la capacidad fibrinolítica endógena son factores que contribuyen a las diferencias de riesgo de desprendimiento y migración de los trombos a los pulmones.

En la predisposición a ETV existen factores asociados al paciente y otros a una determinada situación de riesgo (médica o quirúrgica). Entre ellos destacan aquellos que mostrarían una fuerte predisposición, tal como fracturas óseas, intervención quirúrgica de cadera o rodilla con o sin colocación de prótesis, traumatismos o procedimiento quirúrgico mayor (abdominal, pélvico); moderada predisposición, como cáncer, antecedentes de ETV previa, trombofilia, contraceptivos o terapia hormonal, inmovilidad tras accidente vascular cerebral, quimioterapia e intervención artroscópica de la rodilla; menor o leve predisposición, como inmovilización en cama más allá de 3 días, inmovilidad en viajes prolongados en coche o avión, edad, intervención quirúrgica laparoscópica, insuficiencia venosa crónica, lesión vascular, obesidad y embarazo. En diversas ocasiones existe más de un factor, con la consiguiente multiplicación del riesgo. El conocimiento de estos factores es esencial.

FISIOPATOLOGÍA

En la formación de trombos desempeña un papel relevante la participación de uno o más componentes de la tríada descrita por Virchow (hipercoagulabilidad, estasis venosa o cambios en la pared vascular). Una vez que el trombo se ha desprendido de su origen, produce una oclusión más o menos extensa y aguda del lecho vascular arterial pulmonar que ocasiona alteraciones fisiopatológicas. El impacto del evento embólico depende del grado de reducción del área transversal de los vasos pulmonares, de los mecanismos compensadores (vasoconstricción pulmonar hipóxica, liberación de sustancias de origen plaquetario) y del estado de reserva cardiopulmonar. La obstrucción vascular se genera por aumento brusco de las resistencias vasculares pulmonares y disfunción del ventrículo derecho y disminución del gasto cardíaco. El desplazamiento del tabique interventricular hacia el ventrículo izquierdo conduce a la reducción del gasto cardíaco izquierdo con hipotensión arterial sistémica, o *shock* hemodinámico.

CUADRO CLÍNICO

El diagnóstico de TEP aguda debe sospecharse cuando aparecen síntomas de instauración brusca tales como disnea con taquipnea, dolor pleurítico, hemoptisis o cuadro sincopal. En ocasiones, la sospecha clínica proviene de manifestaciones referidas por hinchazón/dolor de la pantorrilla, tos, ortopnea, sibilancias o, incluso, de cuadros más sutiles como ansiedad o palpitaciones. En otras situaciones, la sospecha clínica de TEP debe establecerse por exclusión.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Las exploraciones complementarias clásicas, como ECG (onda T negativa, bloqueo de rama derecha o $S_1Q_3T_3$), radiografía de tórax (atelectasias laminares, *joroba de Hampton* o *signo de Westermark*) o intercambio de gases medido con gasometría arterial (hipoxemia, hipocapnia), aportan escasa información para confirmar o excluir el diagnóstico. Debe considerarse el diagnóstico de TEP aguda cuando aparecen síntomas inexplicados de disnea, hipotensión, hipoxemia o síncope. Los síntomas y signos tienen mayor relevancia en el contexto de factores de riesgo para ETV.

DIAGNÓSTICO

La sintomatología clínica de presentación es muy variable y no específica, y abarca desde casos asintomáticos o descubiertos mediante pruebas de imagen efectuadas por otro motivo (TEP incidental) hasta casos sintomáticos pero con amplio diagnóstico diferencial con otras entidades con síntomas similares. En ocasiones, la TEP ocasiona muerte súbita. Puede presentarse en forma: a) aguda, cuando los signos y síntomas aparecen tras una obstrucción súbita de la vascularización pulmonar, y b) crónica, como una disnea progresiva secundaria a hipertensión pulmonar. La gravedad de la TEP aguda se ha subclasificado en masiva

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

o submasiva. Sin embargo, la identificación del papel del ventrículo derecho en la mortalidad precoz por TEP ha comportado un cambio de paradigma basado en el riesgo de muerte prematura, y no tanto en la valoración de la gravedad definida por el volumen, la distribución o la disposición de los émbolos pulmonares en la vascularización pulmonar. Ello ha significado un cambio en la clasificación de la TEP que comporta estrategias de actuación más precoces y eficaces.

En el contexto del cáncer, la observación de una TVP o una TEP incidental —descubiertas de forma no intencionada y a raíz de una exploración de imagen en pacientes sin síntomas— ocurre con una mayor frecuencia. No existen diferencias con los casos sintomáticos en términos de recurrencia o mortalidad, por lo que debe considerarse, dado el elevado riesgo de recurrencia en ambos grupos, un manejo clínico y terapéutico similar para ambos casos y probablemente igualmente prolongado.

Métodos diagnósticos

Los métodos para abordar el diagnóstico de TEP aguda se basan en la disponibilidad de técnicas (probabilidad clínica, parámetros biológicos, estudios de imagen, ecocardiografía, tratamiento) y en la estrategia de utilización de las mismas según la disponibilidad de cada centro. En función de ello se decide el grado de priorización (alto o bajo riesgo), el modo de elección (técnicas más apropiadas, limitaciones) y su individualización (p. ej., tratamiento), todo ello con algoritmos de estratificación de riesgo y con la experiencia de cómo elegir (p. ej., según la edad, la obesidad, los factores de riesgo, la movilización, el tratamiento). La sospecha clínica inicial, el dímero-D y la estratificación de riesgo son los tres ejes de actuación abordados en el algoritmo diagnóstico.

Escalas de probabilidad clínica

Son reglas estandarizadas de predicción que se utilizan en las fases iniciales de sospecha de TEP y que permiten adquirir una serie de variables clínicas para la toma de decisiones para el diagnóstico frente a los riesgos de la anticoagulación sin un diagnóstico cierto. Recientemente, como herramienta pronóstica inicial se utiliza el *Pulmonary Embolism Severity Index* (PESI). Su fortaleza reside en poder excluir a aquellos pacientes con riesgo elevado de mortalidad a los 30 días (PESI I y II), es decir, con tasa baja de efectos adversos, siendo valorados, por tanto, como de bajo riesgo y, por ello, como posibles candidatos para alta precoz o tratamientos domiciliarios (tabla 78-3).

Otras escalas más conocidas son la de Wells y la de Ginebra (tabla 78-4). Su combinación con el dímero-D eleva la precisión diagnóstica.

Dímero-D

El dímero-D es un producto de degradación de la fibrina. Su determinación presenta una elevada sensibilidad (superior al 95%) y un excepcional valor predictivo negativo. Un valor por encima de 500 ng/mL se considera anómalo; es normal cuando es inferior a esta cifra y, en más del 95% de los casos, permite descartar TEP.

Estratificación de riesgo

En los últimos años han proliferado los estudios orientados a estratificar el riesgo a corto plazo en pacientes con TEP aguda. Ello se debe a la aparición de nuevos marcadores que, de forma aislada o combinados con otros conocidos, han comportado una clasificación de riesgo más operativa con connotaciones diagnóstico-terapéuticas. La finalidad de la estratificación es: 1) identificar a pacientes con riesgo bajo de mortalidad a corto plazo con la posibilidad de tratamiento ambulatorio, y 2) identificar cuáles de los pacientes estables con elevado riesgo de mortalidad pueden beneficiarse de tratamiento fibrinolítico.

PRONÓSTICO

La gravedad y el pronóstico a corto plazo de la TEP se relacionan con la presencia o no de disfunción ventricular derecha. El grado de disfunción del VD y la inestabilidad hemodinámica apenas guardan relación con la carga trombótica y la gravedad de la obstrucción anatómica. El factor pronóstico más importante de mortalidad precoz es el estado hemodinámico de presentación. El 5% de las TEP agudas se acompañan de inestabilidad hemodinámica con mortalidad del 30% a corto plazo. Del restante 95%, sin alteraciones hemodinámicas, la mortalidad es del 2%. Se ha establecido que los parámetros útiles para la estratificación de riesgo son: 1) marcadores clínicos de inestabilidad hemodinámica; 2) marcadores de disfunción del ventrículo derecho, y 3) marcadores de lesión miocárdica, con lo que se establece el riesgo de muerte prematura como alto (> 15%), intermedio (3%-15%) o bajo (< 1%).

Tabla 78-3 *Pulmonary Embolism Severity Index* (PESI): versión completa (original) y simplificada (PESIs)

PESI ORIGINAL[a]	
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	**PUNTOS**
Edad (años)	Edad en años
Sexo masculino	+10
COMORBILIDAD	**PUNTOS**
Cáncer (antecedentes o enfermedad activa)	+30
Insuficiencia cardíaca	+10
Enfermedad pulmonar crónica	+10
HALLAZGOS CLÍNICOS	**PUNTOS**
Frecuencia cardíaca ≥ 100 latidos/min	+20
Presión arterial sistólica < 100 mm Hg	+30
Frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones/min	+20
Temperatura < 36 °C	+20
Alteración del estado mental	+60
Saturación arterial de O_2 < 90%	+20

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO (BASADA EN LA SUMA DE PUNTOS)			
PUNTUACIÓN	**CLASE**	**CATEGORÍA DE RIESGO**	**RIESGO DE MORTALIDAD A 30 DÍAS[b]**
≤ 65	I	Muy baja mortalidad a los 30 días	0%-1,6%
66-85	II	Bajo riesgo de mortalidad	1,7%-3,5%
86-105	III	Moderado riesgo de mortalidad	3,2%-7,1%
106-125	IV	Alto riesgo de mortalidad	4,0%-11,4%
> 125	V	Muy alto riesgo de mortalidad	10,0%-24,5%

PESIS[c]
Edad > 80 años
Antecedentes de cáncer
Antecedentes de enfermedad cardiovascular crónica
Frecuencia cardíaca ≥ 110 latidos/min
Presión arterial sistólica < 100 mm Hg
Saturación de O_2 < 90%
Estratificación del riesgo: 0 puntos: bajo riesgo ≥ 1 punto: alto riesgo

[a]Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1041-6.
[b]Índice de predicción de mortalidad a los 30 días de una embolia pulmonar.
[c]Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for prognosticating patients with acute symptomatic pulmonary embolism. Arch Intern Med 2010;170:1383-9.

SECCIÓN V

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 78-4 Escalas de Wells y de Ginebra de probabilidad clínica para tromboembolia pulmonar

ESCALA DE WELLS MODIFICADA	PUNTOS	ESCALA DE GINEBRA REVISADA	PUNTOS
TEP como primera probabilidad clínica	3	Edad > 65 años	1
Signos de TVP (hinchazón pierna, dolor a la palpación)	3	TEP o TVP previas	3
TEP o TVP previas	1,5	Intervención quirúrgica con anestesia general o fractura < 1 mes	2
Frecuencia cardíaca > 100 latidos/min	1,5	Cáncer activo sólido o hematológico, o curado < 1 año	2
Inmovilización (> 3 días) o intervención quirúrgica en las 4 semanas previas	1,5	Dolor de extremidades inferiores unilateral	3
Cáncer tratado 6 meses antes o en tratamiento paliativo	1	Hemoptisis	2
Hemoptisis	1	PaO_2 60-71,2 mm Hg	2
		Frecuencia cardíaca 75-94 latidos/min	3
PROBABILIDAD CLÍNICA			
TEP probable	> 4	Baja	0-3
TEP improbable	≤ 4	Intermedia	4-10
		Alta	≥ 11

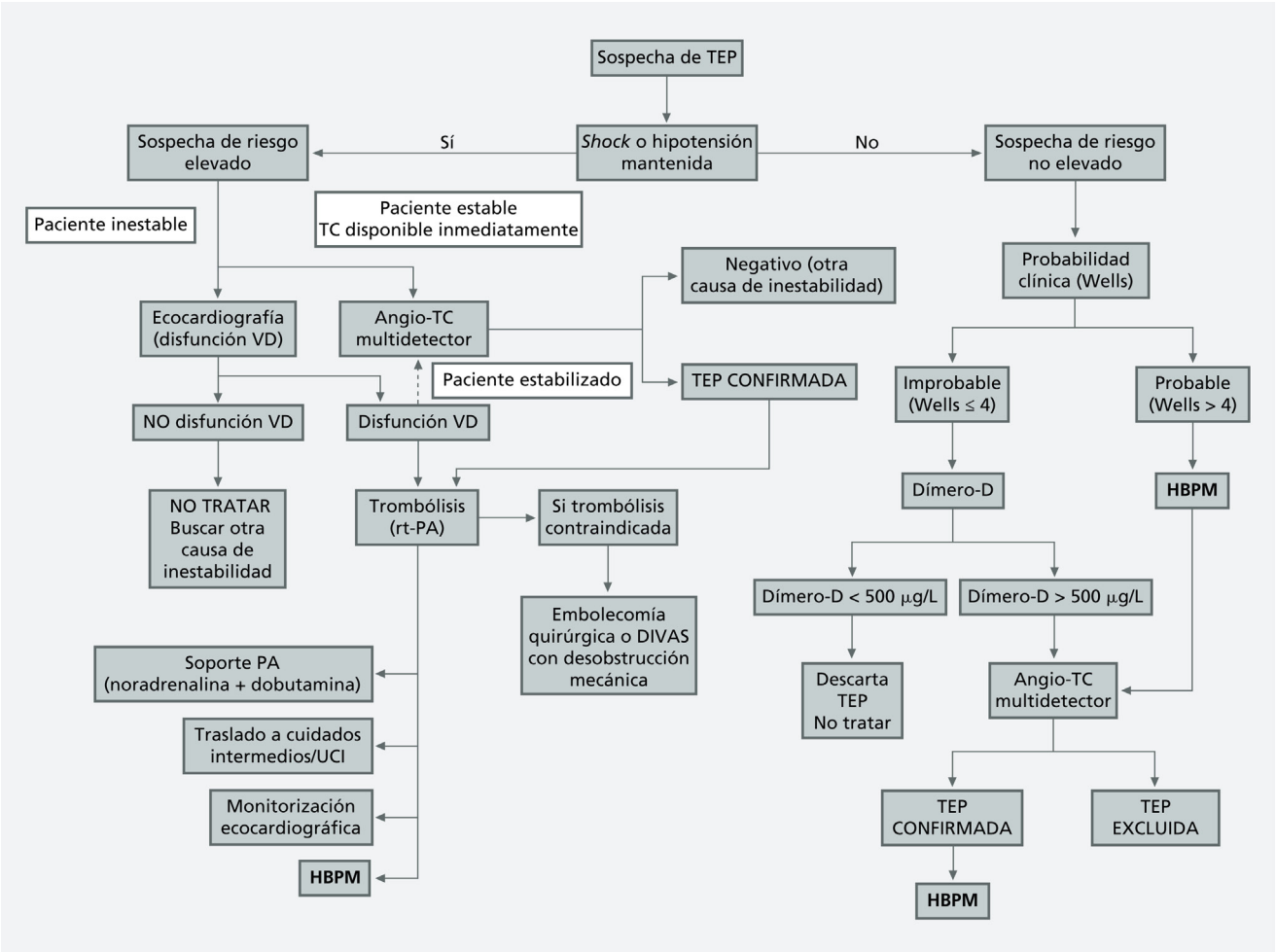


Figura 78-2 Algoritmo diagnóstico-terapéutico de la tromboembolia pulmonar (TEP) en función de la sospecha del riesgo. Angio-TC: angiotomografía; DIVAS: angiografía digital intravenosa de sustracción; HBPM: heparina de bajo peso molecular; VD: ventricular derecha.

Las dos estrategias en la valoración del riesgo de mortalidad por TEP aguda consisten en (fig. 78-2):

1. *Sospecha de TEP de alto riesgo*. Se trata de pacientes con hipotensión o *shock*. El algoritmo recomienda el inicio precoz de heparina no fraccionada y realizar una angiografía por TC multidetector (MDTC) para la confirmación diagnóstica. En pacientes con inestabilidad hemodinámica, la alternativa al MDTC es el ecocardiograma a la cabecera del paciente.
2. *Sospecha de TEP de riesgo no elevado*. Engloba el riesgo intermedio (PESI clase III-IV o PESI simplificado [PESIs] ≥ 1) y bajo (PESI clase I-II o PESIs = 0). La estrategia diagnóstica se basa en la probabilidad clínica (v. escala de Wells simplificada en la figura 78-2). El riesgo intermedio es el que presenta mayores dificultades, ya que,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

si se presenta junto a disfunción VD y alteración biológica de lesión miocárdica, vendría a englobarse en la categoría de riesgo intermedio/alto, con las consiguientes necesidades de anticoagulación, junto con el planteamiento de reperfusión de rescate con fibrinolíticos. Si, por el contrario, uno o ambos parámetros citados son negativos, sólo requerirá anticoagulación y hospitalización. El bajo riesgo para TEP se define como el asociado a presión arterial normal, sin evidencia de disfunción del VD y marcadores biológicos normales.

Marcadores clínicos de inestabilidad hemodinámica

El riesgo de mortalidad está relacionado con la presencia de hipotensión sistémica o *shock* cardiogénico en el momento del diagnóstico. La hipotensión sistémica es una manifestación tardía y potencialmente mortal de disfunción del ventrículo derecho.

Marcadores de disfunción del ventrículo derecho

Ecocardiografía. La ecocardiografía desempeña un papel relevante en el diagnóstico y en la estratificación de riesgo en la TEP. En ciertas circunstancias, la detección de una alteración del VD (hipocinesia, entre otras) sin explicación puede sugerir la posibilidad de TEP. La sensibilidad de la ecocardiografía transtorácica se aproxima al 50%.

Angiotomografía pulmonar (TC espiral o helicoidal). Es el procedimiento por excelencia para el diagnóstico de certeza. Ha sustituido a la gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar, ya que ofrece la posibilidad de visualización directa de la embolia y sus consecuencias sobre el parénquima pulmonar (infarto, vidrio deslustrado, derrame pleural) o sobre la vascularización pulmonar (aumento de tamaño de la arteria pulmonar). La MDTC ha cambiado por completo la visualización de émbolos periféricos y la toma de decisiones (fig. 78-3). La sensibilidad y la especificidad de la angiotomografía con afectación de las arterias pulmonares principales y lobulares son superiores al 95%. Para las arterias subsegmentarias, superan el 80%. Desde la introducción sistemática del dímero-D y la angiotomografía, la gammagrafía pulmonar ha sido relegada a un segundo plano por su limitada sensibilidad. Un nuevo método es la SPECT de ventilación/perfusión, que facilita la identificación de segmentos pulmonares afectos, con una alta sensibilidad (> 95%) y especificidad (> 90%).

Péptidos natriuréticos (péptido natriurético cerebral o NT-pro-BNP). A pesar de una baja sensibilidad y especificidad, la magnitud de la elevación del BNP en pacientes con TEP se correlaciona con el riesgo de complicaciones posteriores y hospitalización prolongada, lo que sugeriría que el BNP puede tener un papel pronóstico. Valores bajos de BNP en suero inferiores a 50 pg/mL permiten identificar a pacientes con curso clínico benigno.

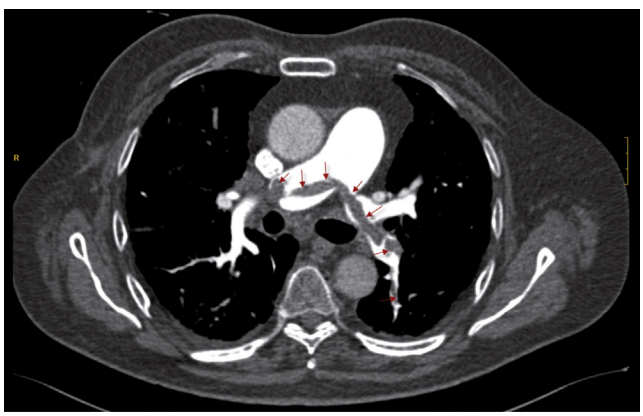


Figura 78-3 Angiografía por TC multidetector que muestra un trombo *(flechas rojas)* que se extiende por el cayado pulmonar y a ambas arterias pulmonares principales, hasta las arterias lobulares y segmentarias.

Marcadores de lesión miocárdica

Las troponinas I y T se elevan en un 30%-50% de los pacientes con TEP grave. Los niveles elevados se asocian a un peor pronóstico (hipotensión prolongada y elevada mortalidad a los 30 días). El valor predictivo negativo es alto. El mecanismo es la sobrecarga aguda del VD. No son útiles para el diagnóstico, pero se asocian a eventos adversos. Junto al NT-pro-BNP permiten obtener información pronóstica.

TRATAMIENTO

Tratamiento anticoagulante inicial

Cuando un paciente presenta sospecha clínica de TEP es imperativo el tratamiento inmediato con heparina previo a la conformación del diagnóstico. Se ha utilizado la heparina no fraccionada (HNF) como forma inicial de tratamiento. Sin embargo, en los últimos años se han introducido las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y se consideran más efectivas y seguras que la HNF y, por tanto, de primera elección. La ventaja de la HNF en perfusión en comparación con las HBPM es la rápida reversión del efecto anticoagulante tras la interrupción de la perfusión por motivos de alto riesgo de hemorragia, o bien en casos con insuficiencia renal. La dosis de HNF inicial es de un pulso de 5000-10 000 U (80 U/kg) seguida de una perfusión continua con una dosis de 30 000 U/24 h y que corresponde a 18 U/kg de peso y hora. La dosis se ajustará para mantener un tiempo parcial de tromboplastina en el rango terapéutico (entre 1,5-2,5 veces).

La dosis (vía s.c.) de HBPM depende del tipo de heparina: nadroparina (171 U/kg de peso cada 24 h), dalteparina (100 U/kg de peso cada 12 h), tinzaparina (175 U/kg de peso cada 24 h), enoxaparina (1 mg/kg de peso cada 12 h) y bemiparina (115 U/kg de peso cada 24 h). El fondaparinux, inhibidor selectivo del factor Xa (7,5 mg/24 h s.c.), también puede utilizarse. En pacientes obesos o con insuficiencia renal deberá ajustarse la dosis. El tratamiento con HBPM será de un mínimo de 5 días seguido por tratamiento con anticoagulantes orales. Cada vez es más frecuente la utilización de la HBPM de forma prolongada sobre la base de criterios clínicos, de seguridad o de alta precoz a domicilio.

Tratamiento anticoagulante a largo plazo

Trata de minimizar la recurrencia del TEP después de la retirada de la anticoagulación. Si la TEP es idiopática, con frecuencia se decide un tratamiento con anticoagulantes orales a largo plazo o indefinido. El inconveniente principal es la necesidad de controles periódicos para conseguir una INR de entre 2 y 3. Aunque las HBPM no son superiores a los anticoagulantes orales en relación con el riesgo de recurrencia ni en la incidencia de hemorragia a los 3 meses, sus ventajas (no requiere controles periódicos de las pruebas de coagulación, respuesta antitrombótica más uniforme y menor interacción con alimentos o fármacos) hacen preferible su uso en el período inicial (hasta un máximo de 3 meses).

Los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo de ETV o TEP. Los complejos tratamientos del cáncer y la presencia de comorbilidades que cursan con insuficiencia renal, trombocitopenia u obesidad pueden asimismo complicar el tratamiento de la ETV y requerir modificaciones especiales. El tratamiento de elección en este contexto es la HBPM siendo esta más efectiva en la prevención de recurrencias que los anticoagulantes de tipo warfarina. Hasta el momento actual se desaconsejan los nuevos anticoagulantes en las trombosis asociadas a cáncer.

Duración del tratamiento anticoagulante

La prevención secundaria persigue como objetivo evitar las recidivas a largo plazo. La anticoagulación sólo evita las recidivas mientras se mantiene el tratamiento. La duración óptima del tratamiento anticoagulante depende de la causa de la TEP. La duración del tratamiento contempla el riesgo de recurrencia de eventos embólicos y de la posibilidad de complicaciones por hemorragia. En la práctica clínica, cuando existe una causa muy evidente y reversible, 3 meses de tratamiento son suficientes (riesgo anual de recidiva del 3%). Si existen factores predisponentes permanentes (TEP idiopática) es más difícil de especificar, ya que el riesgo de recidiva anual es superior al 10%. En los casos en que existe un factor protrombótico (p. ej., una resistencia a la proteína C

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

activada o un déficit de proteína C o S) se aconseja un tratamiento mínimo de 6 meses. Cuando el riesgo es elevado y persiste en el tiempo (cáncer, anticuerpos antifosfolipídicos, déficit de antitrombina III o TEP recurrente) debe mantenerse el tratamiento anticoagulante de forma indefinida.

Factores de riesgo de recidiva de tromboembolia pulmonar

Existen factores de riesgo de recidiva embólica que condicionan el tratamiento a largo plazo: 1) carácter idiopático de la TEP, considerado un factor independiente de recidiva; 2) cáncer; 3) episodio previo de ETV; 4) trombofilia; 5) síndrome postrombótico; 6) presencia de disfunción del ventrículo derecho, y 7) persistencia de dímero-D elevado.

Seguimiento de los pacientes

Deben contemplarse ciertos factores de riesgo a largo plazo tales como: 1) manifestaciones persistentes en las extremidades inferiores (síndrome postrombótico); 2) sospecha de disfunción del ventrículo derecho persistente o hipertensión pulmonar; 3) presencia de trombofilia, y 4) estudio o seguimiento de una neoplasia oculta (debe efectuarse en pacientes con TEP idiopática).

Otros tratamientos

Fibrinólisis

Los fármacos trombolíticos disuelven el coágulo con mayor rapidez que la heparina y con mejoría rápida de la perfusión pulmonar, restablecimiento hemodinámico y mejoría de la disfunción del ventrículo derecho y de su impacto sobre el gasto cardíaco y la HTP. Asimismo, eliminan el origen de los trombos. Sin embargo, su utilización conlleva mayor riesgo de hemorragia. Aunque el beneficio de la trombólisis se extiende hasta 14 días tras el evento embólico, la ventaja se obtiene sobre todo en las horas iniciales del diagnóstico (24 h). Es aconsejable el tratamiento con activador del plasminógeno tisular recombinante (rt-PA) en dosis de 100 mg (pulso inicial de 10 mg y 90 mg en 2 h) o bien mediante 0,6 mg/kg de peso repartido en 1-2 pulsos, separados según la evolución. Esta última práctica produciría menos sangrado. Las contraindicaciones de la fibrinólisis son hemorragia intracraneal o interna activa, hipertensión no controlada, traumatismo o una intervención quirúrgica mayor en los 7 días previos (6 meses para el traumatismo craneal y la neurocirugía).

Filtros de vena cava inferior

Están indicados cuando existe una contraindicación absoluta o hemorragias relacionadas con los anticoagulantes y, en caso de recurrencias de la TEP, por anticoagulación inefectiva. Implica la colocación del filtro por debajo de las venas renales y es preferible utilizar filtros removibles.

■ PROFILAXIS

La profilaxis de la TEP pretende identificar a pacientes en situación de riesgo de ETV y proporcionar el tratamiento efectivo y seguro para evitar la morbimortalidad asociada. Existen recomendaciones generales a través de las guías clínicas. La actuación en pacientes que han estado sometidos a una intervención quirúrgica está mejor establecida que en pacientes con procesos médicos. Con independencia de la situación de ingreso hospitalario, los pacientes deben ser evaluados y tratados con anticoagulación si no están contraindicados. En general, la terapéutica profiláctica se basa en la HBPM y en medidas para minimizar la inmovilización (deambulación temprana) y, si el paciente ha de permanecer inmovilizado, deberá prolongar la profilaxis hasta su movilización.

FORMAS ESPECIALES DE TROMBOEMBOLIA PULMONAR

La *embolia gaseosa* se produce por entrada y alojamiento de aire en el lecho vascular venoso tras traumatismo, procedimientos quirúrgicos invasivos, catéteres intravenosos centrales inadvertidamente desconectados o ventilación a presión positiva. Las manifestaciones clínicas consisten en disnea, dolor torácico, hipotensión y, si existe paso a la circulación sistémica, síntomas neurológicos (convulsiones, confusión o pérdida de conocimiento). El tratamiento consiste en prevenir la entrada continua de aire junto a medidas de soporte (expansión de volumen, oxígeno a dosis elevadas) y posición inferior de la cabeza para minimizar la afección neurológica.

La *embolia séptica* y el infarto ocurren como consecuencia de focos de sepsis, gérmenes en la circulación venosa o en la cavidad derecha del corazón. El cuadro clínico es el propio de una infección grave con alteración del estado general, sudoración, fiebre elevada y disnea. La radiografía de tórax pone de manifiesto infiltrados pulmonares de predominio periférico, a veces con cavitación.

La *embolia grasa* está ocasionada por la liberación de grasa de la médula ósea tras politraumatismos, en especial de huesos largos de las piernas, artroplastia de rodilla o cadera, liposucción, trasplante de médula ósea o tras masaje cardíaco. Las manifestaciones clínicas consisten en fiebre, taquicardia, disnea o clínica de embolización sistémica, fundamentalmente cerebral (alteración de la conciencia, coma, convulsiones). Es frecuente la presencia de petequias conjuntivales o en las axilas. En ocasiones, la instauración es subclínica y, en otras, la aparición puede ser súbita aunque frecuentemente se puede retrasar de 1 a 3 días. Se confunde a menudo con distrés respiratorio. El diagnóstico es difícil y no existe un tratamiento específico excepto el de soporte (en ocasiones, con glucocorticoides) y la inmovilización de las fracturas. La evolución y mortalidad depende del grado de disfunción respiratoria y de la afectación más o menos grave del estado de conciencia.

La *embolia tumoral* producida por tejido neoplásico es infrecuente, a menudo no diagnosticada, y es causa de morbimortalidad en pacientes con cáncer (tumores de mama, riñón, hígado, próstata y estómago, entre otros).

VASCULITIS PULMONARES

Las vasculitis pulmonares constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por inflamación, isquemia y necrosis de la pared de cualquier vaso sanguíneo (arterias, arteriolas, venas, vénulas o capilares). La lesión producida está relacionada con la oclusión por inflamación y la necrosis tisular resultante. Las manifestaciones clínicas son diversas y dependen del calibre del vaso sanguíneo y el órgano afecto (v. cap. 128, Vasculitis).

HEMORRAGIA PULMONAR DIFUSA

La hemorragia pulmonar difusa se caracteriza por una inundación de los alvéolos por hemorragia causada por lesión de la microcirculación alveolar. La mayoría de los pacientes presentan disnea, tos, hemoptisis, descenso del hematocrito, insuficiencia respiratoria hipoxémica e infiltrados alveolares en la radiografía de tórax. No obstante, no es infrecuente que exista fiebre o síndrome constitucional como forma de presentación. Algunos síntomas, como la hemoptisis, pueden estar ausentes. La etiología es muy diversa. Las causas más frecuentes son vasculitis o capilaritis, granulomatosis de Wegener, síndrome de Goodpasture, hemosiderosis pulmonar idiopática, causas asociadas a enfermedades del tejido conectivo, angeítis microscópica o capilaritis pulmonar. La histopatología subyacente más frecuente es la vasculitis de pequeño vaso (capilaritis pulmonar), junto a la presencia de hematíes intraalveolares, fibrina y, en su caso, hemosiderófagos.

Ante la sospecha de hemorragia pulmonar difusa deben descartarse la estenosis mitral, las alteraciones de la coagulación o la exposición a tóxicos (anhídrido trimelítico, isocianatos, *crack,* pesticidas, detergentes) o fármacos (D-penicilamina, amiodarona, sirolimus), que pueden ocasionar hemorragia pulmonar sin capilaritis o vasculitis. El diagnóstico se confirma mediante el lavado broncoalveolar. El líquido obtenido es hemorrágico y contiene hemosiderófagos. El tratamiento de la hemorragia pulmonar difusa consiste en la administración de glucocorticoides en dosis elevadas (500 mg/6 h i.v. de metilprednisolona) durante 5 días y una pauta descendente posterior, o bien inmunodepresores (ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato o etanercept). En algunas circunstancias puede precisarse plasmaféresis.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

SÍNDROME DE GOODPASTURE

Es una enfermedad ocasionada por anticuerpos antimembrana basal glomerular y alveolar que provocan afección pulmonar (hemorragia pulmonar) y renal (glomerulonefritis con insuficiencia renal progresiva). En su etiología se han implicado las infecciones víricas o la exposición a hidrocarburos volátiles. Más del 90% de los pacientes tienen anticuerpos antimembrana basal circulantes. En el resto, el diagnóstico se efectúa mediante inmunofluorescencia en muestras de biopsia renal o pulmonar. En ocasiones, tanto la glomerulonefritis (10%-20%) como la enfermedad pulmonar (10%) pueden aparecer de forma aislada. Las manifestaciones clínicas consisten en disnea, tos, fatiga y hemoptisis o hematuria. La hemoptisis es el síntoma más llamativo, aunque puede estar ausente. La manifestación pulmonar puede preceder a la renal en semanas o años. La exploración física pone de manifiesto palidez, crepitantes y roncus o edemas periféricos. Los análisis de sangre y orina evidencian microhematuria y cilindros o proteinuria, aumento de la creatinina y anemia. La radiografía de tórax revela un patrón alveolar bilateral. Las pruebas funcionales respiratorias muestran una alteración de la DLCO. El diagnóstico definitivo requiere la demostración en suero de anticuerpos antimembrana basal. Las muestras obtenidas mediante biopsia renal ponen de manifiesto una glomerulonefritis necrosante focal y segmentaria con semilunas y depósitos lineales de IgG en los capilares glomerulares. Estos depósitos también se observan en los alvéolos. El pronóstico depende de la presencia de insuficiencia renal o respiratoria. El tratamiento consiste en plasmaféresis, seguida de glucocorticoides en dosis elevadas e inmunodepresores.

HEMOSIDEROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

Se desconoce la incidencia y la prevalencia de la hemosiderosis pulmonar idiopática. Afecta a niños y adultos jóvenes. La mortalidad a los 5 años es del 24%-60%, menor en los adultos jóvenes. En los niños se ha asociado a alergia a la leche y enfermedad celíaca y a valores elevados de IgA (50% de los pacientes). El diagnóstico es por exclusión, ante la ausencia de causas conocidas de hemorragia pulmonar. Puede tener un curso recidivante e impredecible, con alternancia de episodios libres de síntomas con hemorragias que pueden ocasionar imágenes intersticiales permanentes en la radiografía de tórax. Los síntomas principales son tos, disnea o insuficiencia respiratoria grave. El diagnóstico se establece mediante la demostración de anemia por deficiencia de hierro y de macrófagos llenos de hemosiderina en el lavado broncoalveolar. En el tejido pulmonar no se observa vasculitis de pequeño vaso (capilaritis pulmonar). El tratamiento consiste en la administración de glucocorticoides en dosis elevadas, con disminución progresiva de la dosis.

HEMORRAGIA PULMONAR ASOCIADA A COLAGENOSIS

La hemorragia pulmonar ocurre en el 3%-4% de los pacientes con LES. En algunos casos es la manifestación inicial de la enfermedad. A menudo se asocia a nefritis lúpica. La hemorragia pulmonar también se ha asociado a artritis reumatoide, esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conectivo, polimiositis o síndrome antifosfolipídico.

HEMORRAGIA PULMONAR ASOCIADA A VASCULITIS

Es la forma más frecuente de hemorragia pulmonar. Se asocia a la presencia de ANCA. Se ha descrito hemorragia alveolar, casi siempre asociada a glomerulonefritis de granulomatosis de Wegener, poliangitis microscópica (12%-18%), síndrome de Churg-Strauss, vasculitis por hipersensibilidad, crioglobulinemia mixta, síndrome de superposición, púrpura de Schönlein-Henoch y enfermedad de Behçet. En ocasiones, la hemorragia pulmonar es la forma de presentación de la vasculitis.

HEMORRAGIA PULMONAR ASOCIADA A GLOMERULONEFRITIS IDIOPÁTICA RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

Se ha descrito hemorragia pulmonar asociada a glomerulonefritis rápidamente progresiva sin evidencia de anticuerpos antimembrana basal circulantes y sin vasculitis en los estudios histopatológicos. En algunos casos, la inmunofluorescencia renal pone de manifiesto depósitos granulares de inmunocomplejos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2014;35:3033-69.

Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. N Engl J Med 2014;370:1402-11.

Stein PD, Beemath A, Matta F. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. Am J Med 2007;120:871-9.

Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. Thromb Haemost 2000;83:416-20.

SECCIÓN V

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TUMORES BRONCOPULMONARES

Capítulo 79

C. Agustí García-Navarro | R. Marrades Sicart | L. Molins López-Rodó

CÁNCER DE PULMÓN

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

C. Agustí García-Navarro

El cáncer de pulmón constituye la causa principal de muerte por cáncer en el mundo. Representa el 13% de todos los cánceres y es responsable del 18% de las muertes por esta causa. La supervivencia no ha cambiado en las últimas décadas y apenas alcanza un 15% a los 5 años. Debido a la alta prevalencia de tabaquismo en los países en desarrollo, el número de casos está en crecimiento y el cáncer de pulmón figura entre las 10 causas de muerte más frecuentes. La entrada del nuevo siglo ha coincidido con avances en el conocimiento de los mecanismos biológicos de desarrollo del cáncer de pulmón y en los métodos diagnósticos y de estadificación. Además, han aparecido tratamientos biológicos que suponen el inicio de la llamada *terapia diana,* que contempla un tratamiento personalizado basado en las alteraciones moleculares.

Hábito tabáquico

El humo de tabaco es el principal factor de riesgo para el cáncer de pulmón y se estima que es responsable del 90% de los casos. Entre los fumadores crónicos un 15% desarrollará cáncer de pulmón. Tan sólo el 15% de los casos de cáncer de pulmón se dan en no fumadores.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

El humo de tabaco contiene 4000 sustancias químicas, entre las que se incluye un mínimo de 40 componentes con potencial cancerígeno demostrado, como las nitrosoureas y el benzopireno. El riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón aumenta con el número de cigarrillos fumados al día, el número de años que se fuma, la edad de inicio del tabaquismo, el grado e intensidad de las inhalaciones, el contenido en alquitrán y nicotina y el consumo de cigarrillos sin filtro. El hábito tabáquico se asocia a todos los tipos histológicos de cáncer de pulmón. Otras formas de tabaquismo (puro, pipa) también se han relacionado con cáncer de pulmón, si bien dicha relación no es tan evidente.

Tabaquismo pasivo

El 15% de los casos de cáncer de pulmón se da en no fumadores y el 5% de las muertes por esta enfermedad se atribuye a tabaquismo pasivo. El paciente no fumador incrementa un 20% el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón si se expone al humo de tabaco en el ambiente familiar o laboral.

Sexo

En EE. UU., la incidencia de cáncer de pulmón ha pasado de una relación varón/mujer de 7:1 hace unos años a una relación 2:1 en la actualidad y constituye la causa más frecuente de muerte por cáncer en la mujer, por delante del de mama. En los países donde el hábito tabáquico en la mujer apareció más tarde se detecta un incremento progresivo en la incidencia, y es de esperar un comportamiento epidemiológico similar al norteamericano.

Etnia

Los varones de etnia negra tienen un riesgo mayor de desarrollar un cáncer de pulmón que los varones caucásicos para un mismo grado de tabaquismo. Por el contrario, los varones de origen asiático parecen tener mejor pronóstico que los caucásicos, hecho que podría estar determinado por las características específicas del tumor.

Distribución geográfica

La prevalencia del cáncer de pulmón varía notablemente según la geografía y está en relación directa con el hábito tabáquico de la zona evaluada. La situación en China es de especial preocupación. La alta incidencia de cáncer de pulmón en mujeres chinas no parece deberse al tabaco sino a otros factores como la exposición a humos de cocina. Por otra parte, la alta prevalencia de tabaquismo entre los varones hace presagiar una verdadera epidemia de cáncer de pulmón en el gigante asiático en el siglo XXI.

Dieta

Existe evidencia epidemiológica de que la ingesta de frutas y vegetales en abundancia disminuye el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. No se conocen los constituyentes específicos de estos alimentos que confieren protección.

Polución atmosférica

Existe una diferencia pequeña pero consistente en la incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón entre áreas urbanas y rurales, lo que sugiere que la polución atmosférica podría desempeñar un papel carcinogénico en zonas urbanas densamente pobladas.

Enfermedades respiratorias e infecciones crónicas

La fibrosis pulmonar idiopática, la EPOC y la infección por el HIV se asocian a un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de pulmón.

Predisposición hereditaria

El hecho de que sólo el 15% de los fumadores serán diagnosticados de cáncer de pulmón al llegar a los 75 años de edad sugiere que existe una predisposición genética que influye en la probabilidad de desarrollar la enfermedad. Estudios epidemiológicos demuestran una clara agregación familiar, de tal manera que el riesgo de padecer cáncer de pulmón es mayor en fumadores con antecedentes familiares, en especial cuando se dan varios casos en la familia. Enzimas del citocromo P450 y transferasas del glutatión actúan como metabolizadores de carcinógenos. Se han identificado polimorfismos de los genes de estos sistemas de metabolización que influyen en el riesgo de sufrir cáncer de pulmón. El desarrollo de técnicas genómicas que permiten mapear la totalidad del genoma de forma rápida y eficiente facilita la identificación de otros genes que predisponen al cáncer de pulmón.

Factores ocupacionales

El radón es un gas inerte natural derivado de la degradación del uranio. En EE. UU., la exposición al radón es la segunda causa de cáncer de pulmón y se da especialmente en fumadores. La exposición al radón se ha convertido en un tema de gran interés epidemiológico, dado que podría constituir una amenaza para grupos amplios de población al demostrarse su filtración desde el suelo y las rocas a través de los cimientos de los edificios. El grado de exposición dependerá de la zona geográfica concreta y de sus características geológicas, así como del tipo de construcción. La exposición al asbesto es la responsable de alrededor del 3%-4% de los casos. Los casos de cáncer de pulmón secundarios a exposición al asbesto aparecen 20 años después del primer contacto. Existe una relación íntima entre intensidad de la exposición y riesgo de desarrollar cáncer de pulmón; no obstante, y a diferencia de otros carcinógenos, una exposición corta puede causar este cáncer si ha sido suficientemente intensa. En este grupo de trabajadores, el tabaco supone un riesgo multiplicativo y no aditivo y se especula que el asbesto actuaría como cocarcinógeno del tabaco.
Otros factores ocupacionales que incrementan el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón son los compuestos de arsénico (p. ej., mineros, fundidores, agricultores que utilizan pesticidas), níquel, berilio, cadmio e hidrocarbonos policíclicos aromáticos.

CARCINOGÉNESIS

El humo del tabaco causa un «campo de cancerización» a lo largo del epitelio respiratorio, correspondiente a las áreas de aspecto histológico normal que presentan alteraciones moleculares premalignas. En una fase inicial, estos cambios moleculares conducen a una alteración en los mecanismos de reparación de las células progenitoras. Diversos cambios genéticos y epigenéticos darán lugar a la proliferación de clones celulares aberrantes que sustituirán de forma progresiva al epitelio normal. La extensión y la progresión de este «estado premaligno» constituyen el principio fundamental para el desarrollo del cáncer.
Los fenómenos celulares y moleculares que gobiernan la transformación de lesiones premalignas a cáncer de pulmón son fundamentalmente la activación de oncogenes, la deleción o inactivación de genes supresores tumorales, la alteración de la apoptosis y el trastorno en los mecanismos de reparación del DNA.

Oncogenes

Los protooncogenes son genes que sintetizan proteínas con una función esencial en el crecimiento y la diferenciación celular. Si el protooncogén muta (se transforma en oncogén), la proteína que sintetiza tiene una actividad funcional distinta y puede alterar el metabolismo de la célula, de forma que adquiera las características propias de una célula neoplásica. La plena transformación en célula cancerosa requiere un complejo proceso molecular que puede necesitar cambios genéticos secundarios, como la activación de otros oncogenes o la pérdida de genes específicos que tienen la función de inhibir el crecimiento celular. La mutación del gen supresor tumoral *P53,* situado en el brazo corto del cromosoma 17, es la alteración genética más frecuente en el cáncer de pulmón. La mutación de este gen impide el correcto control del crecimiento y la división celulares y favorece el desarrollo de carcinomas. El *K-RAS* es uno de los tres oncogenes *RAS* que codifican la proteína p21, la cual es esencial para la transducción de señales de crecimiento a través de la membrana celular. Un 30% de los casos de adenocarcinoma muestra una mutación de este oncogén dominante y su presencia parece relacionarse con el tabaquismo y tener significación pronóstica. La expresión aberrante de otra familia de oncogenes, como es la *ERB-B* en el carcinoma que no es de células pequeñas o la del oncogén *myc*

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

en el carcinoma de células pequeñas, representa otra de las alteraciones genéticas que se observan con frecuencia en el cáncer de pulmón.

Factores de crecimiento

Diversos factores de crecimiento desempeñan un papel esencial en la activación de los genes que controlan el desarrollo y la diferenciación celulares. La mayoría de los factores de crecimiento se liberan de forma paracrina, a partir de células vecinas, o autocrina, por la misma célula. Se ha demostrado que en el carcinoma de células pequeñas existe una liberación autocrina de diversos neuropéptidos que actúan como factores de crecimiento y control del desarrollo tumoral. Por otra parte, cuando el factor de crecimiento epidérmico (EGF) se une a su receptor específico se produce un aumento de expresión de diversos oncogenes como el *C-MYC* y el *C-FOS*. El receptor del EGF se identifica en 2/3 de los casos de carcinoma que no es de células pequeñas (hasta un 85% de los carcinomas escamosos), pero es excepcional en el carcinoma de células pequeñas. En los últimos años se han clonado y seleccionado diferentes receptores específicos para factores de crecimiento, como el del GRP (péptido liberador de gastrina) y el EGF, lo que ha impulsado el desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas basadas en intentar inhibir el crecimiento autocrino de los tumores mediante fármacos que actúan como antagonistas o compiten con los receptores específicos. La identificación de los determinantes biológicos que influyen en la sensibilidad a dichos fármacos es una de las líneas de investigación más activas en el tratamiento del cáncer de pulmón. La pérdida de función de genes supresores tumorales o la activación de oncogenes a través de mutaciones genéticas no son los únicos mecanismos por los que la carcinogénesis está aumentada en pacientes con cáncer de pulmón. Otros mecanismos epigenéticos (cambios heredados en la expresión genética que no conllevan alteraciones en la secuencia del DNA), como metilación del DNA, cambios en la cromatina o alteraciones en los micro-RNA (miRNA), tienen también un papel determinante.

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

El cuadro 79-1 muestra la clasificación histopatológica de los tipos de cáncer de pulmón más frecuentes con alguna de sus variedades más destacables. En los últimos años, y en los países desarrollados, se ha apreciado un descenso significativo en la incidencia de los dos tipos histológicos que más se asocian con el hábito tabáquico, y que son el carcinoma escamoso y el de células pequeñas. Dicho descenso es un reflejo de la caída global del consumo de tabaco. Los porcentajes relativos de los cuatro grandes grupos histológicos, que constituyen el 95% del total de tumores malignos pulmonares, son: adenocarcinoma, 38%; carcinoma escamoso, 20%; carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, 13%, y carcinoma de células grandes, 5%.

Cuadro 79-1 Clasificación histológica del cáncer de pulmón. Tumores epiteliales (Organización Mundial de la Salud, 2015)

- Adenocarcinoma
  - Lesiones preinvasivas:
    - Hiperplasia atípica adenomatosa
    - Adenocarcinoma *in situ*
  - Adenocarcinoma mínimamente invasivo:
    - Mucinoso
    - No mucinoso
  - Lepídico
  - Acinar
  - Papilar
  - Micropapilar
  - Mucinoso
  - Coloide
  - Fetal
  - Entérico
- Carcinoma escamoso
  - Lesiones preinvasivas:
    - Carcinoma escamoso *in situ*
  - Queratinizante
  - No queratinizante
  - Basaloide
- Tumores neuroendocrinos
  - Lesiones preinvasivas:
    - Hiperplasia de células neuroendocrinas difusas del pulmón
  - Carcinoma de células pequeñas
  - Carcinoma de células pequeñas combinado
  - Carcinoma neuroendocrino de células grandes
  - Carcinoma neuroendocrino de células grandes combinado
  - Tumor carcinoide
    - Típico
    - Atípico
- Carcinoma de células grandes
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma pleomórfico
- Carcinosarcoma
- Blastoma pulmonar
- Carcinoma de células gigantes
- Otros carcinomas no clasificables
  - Carcinoma de tipo glándula salival:
    - Mucoepidermoide
    - Adenoide quístico
    - Epitelial-mioepitelial

Adenocarcinoma

El adenocarcinoma suele desarrollarse en la periferia del pulmón. La característica histológica fundamental es la formación de estructuras glandulares atípicas con diferenciación tubular, acinar o papilar y formación de moco.

El adenocarcinoma invasivo representa más del 75% de los casos. El patrón más frecuente es el mixto, moderadamente diferenciado y de tipo acinar. En el estudio inmunohistoquímico muestra positividad para mucina y TTF-1. La última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2015 (v. cuadro 79-1) diferencia los adenocarcinomas de crecimiento lepídico (diseminación en una única capa sobre el septo alveolar, sin invasión del estroma, los vasos sanguíneos o la pleura), como son el adenocarcinoma *in situ,* lesión preinvasiva de hasta 3 cm de diámetro máximo y sin infiltración, que a su vez es un proceso evolutivo de la hiperplasia adenomatosa atípica (crecimiento lepídico, pero hasta 5 mm de diámetro); el adenocarcinoma mínimamente invasivo de hasta 3 cm de diámetro máximo y áreas de invasión de menos de 0,5 cm, y el adenocarcinoma lepídico, antiguamente denominado *carcinoma bronquioloalveolar* (término que se ha desechado en la clasificación actual) y que sería cualquier adenocarcinoma con áreas de invasión de más de 0,5 cm y que contiene áreas de componente lepídico no invasivo.

Carcinoma escamoso

El carcinoma escamoso suele originarse en el epitelio que cubre los bronquios principales y su crecimiento es lento, por lo que los síntomas suelen estar relacionados con la obstrucción bronquial. La característica microscópica más sobresaliente es la presencia de queratinización celular y de desmosomas. El carcinoma escamoso puede producir una marcada respuesta en el tejido pulmonar del huésped con presencia de infiltrados linfoplasmocitarios y células histiocitarias gigantes multinucleadas. Con cierta frecuencia existen necrosis central y cavitación. El análisis inmunohistoquímico del carcinoma escamoso es muy útil, especialmente en casos mal diferenciados, y revela positividad para la queratina de alto peso molecular, CK5/6 y p63, y negatividad para TTF-1, CK7 y marcadores neuroendocrinos (CD56, cromogranina). Suele ser un tumor de crecimiento local y las metástasis a distancia son menos frecuentes que en los demás subtipos histológicos, por lo que, en general, tienen un pronóstico algo mejor.

Carcinoma de células grandes

Aunque está reconocido como un tipo histológico concreto, es posible que se trate de una neoplasia que incluye variantes poco diferenciadas de adenocarcinoma y carcinoma escamoso. Representa el 5% de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

tumores pulmonares malignos. Se trata de un tumor de células grandes con abundante citoplasma y sin diferenciación escamosa o glandular ni evidencia de secreción de moco.

Tumores neuroendocrinos. Carcinoma de células pequeñas

Los tumores neuroendocrinos contienen en sus células gránulos que secretan hormonas peptídicas (marcadores de diferenciación neuroendocrina) como la L-DOPA descarboxilasa, el GRP y la enolasa neuroespecífica. Este grupo incluye tumores pobremente diferenciados y muy invasivos, como son el carcinoma de células pequeñas (el tumor neuroendocrino más frecuente) y el carcinoma neuroendocrino de células grandes (antes dentro del grupo de carcinoma de células grandes), y también tumores de bajo grado, como son los carcinoides típicos y atípicos. La identificación de marcadores de diferenciación neuroendocrina es típica pero no patognomónica del carcinoma de células pequeñas. El carcinoma de células pequeñas suele ser de localización central y se asocia con frecuencia a adenopatías mediastínicas. El análisis histológico demuestra que se trata de células redondas u ovales de pequeño tamaño, escaso citoplasma y núcleo hipercromático que se asemejan a linfocitos, con abundantes mitosis y presencia de necrosis. Tanto el curso clínico como los datos morfológicos revelan que el carcinoma de células pequeñas es un tumor de extrema malignidad, con gran facilidad para desarrollar metástasis tanto por vía linfática como hematógena. El carcinoma de células pequeñas combinado con otro tipo de los descritos representa el 20% de los carcinomas de células pequeñas y suele ser más localizado y tener mejor pronóstico.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA

Los avances conseguidos en el campo de la microscopia electrónica y biología celular y molecular han confirmado que los tumores pulmonares son heterogéneos desde el punto de vista histológico. La utilización de dos únicos términos diagnósticos, *carcinoma de células pequeñas* y *carcinoma que no es de células pequeñas,* permite una consistencia en el diagnóstico superior al 90%. Sin embargo, el empleo de marcadores inmunohistoquímicos para determinar el tipo histológico específico es cada vez más necesario para el correcto tratamiento con fármacos que actúan como antagonistas o compiten con receptores biológicos específicos.

CUADRO CLÍNICO

La mayoría de los casos de cáncer de pulmón se diagnostica en fases avanzadas de la enfermedad. La presencia de síntomas es un reflejo de enfermedad avanzada y conlleva un pronóstico desfavorable. Los síntomas que provoca el cáncer de pulmón pueden deberse a: 1) el propio tumor; 2) su extensión intratorácica; 3) su diseminación metastásica, y 4) manifestaciones sistémicas no metastásicas (síndromes paraneoplásicos).

Manifestaciones clínicas debidas al propio tumor

La tos es el síntoma más frecuente. Sin embargo, a menudo pasa desapercibida dada su inespecificidad en pacientes fumadores. Un cambio en las características habituales de la tos en fumadores de edad superior a 40 años obliga a realizar una radiografía de tórax. La disnea, a menudo asociada a tos y expectoración, puede deberse a obstrucción de la vía aérea principal, derrame pleural o infiltración linfática (linfangitis carcinomatosa). La hemoptisis es una manifestación que se presenta en los tumores de localización central. La cantidad de sangre expectorada suele ser escasa, pero en casos avanzados la erosión de una arteria bronquial puede dar lugar a una hemorragia masiva. La fiebre está asociada a neumonitis obstructiva. La ausencia de resolución de los signos y síntomas de neumonía en fumadores obliga a descartar la presencia de una tumoración subyacente. En ocasiones, la fiebre se debe a la formación de un absceso necrótico tumoral. En ocasiones, la fiebre se debe a metástasis hepáticas o es una manifestación paraneoplásica.

Manifestaciones clínicas debidas a la extensión intratorácica

Pueden deberse a afección: 1) de ganglios linfáticos; 2) nerviosa; 3) de la pleura y la pared torácica; 4) vascular y cardíaca, y 5) visceral. La invasión linfática por el tumor es frecuente y tiene un significado pronóstico desfavorable. Deben evaluarse siempre los ganglios linfáticos escalenos y supraclaviculares, ya que se afectan en el 20% de los pacientes en algún momento de la enfermedad. La utilización de ultrasonidos puede identificar ganglios no accesibles a la palpación.
A diferencia de lo que ocurre con los ganglios linfáticos, la invasión de raíces nerviosas provoca diversos síntomas y signos. El *tumor de Pancoast* (o del *sulcus* superior) es el término que se aplica a las neoplasias originadas en el ápex pulmonar, en general de estirpe escamosa, crecimiento lento y metástasis tardías. Causan afección del plexo braquial con dolor en el hombro que se irradia al brazo según la zona inervada por la raíz afectada. En ocasiones, la afección del ganglio estrellado provoca el *síndrome de Horner* caracterizado por enoftalmos, ptosis palpebral y miosis unilateral con anhidrosis de la hemicara y la extremidad superior. El diagnóstico de tumor de Pancoast se suele establecer en fases tardías y es común objetivar infiltración neoplásica de las primeras costillas o incluso de algún cuerpo vertebral. La incidencia de metástasis cerebrales en los pacientes con tumor de Pancoast es elevada. La disfonía se debe a parálisis de la cuerda vocal izquierda por afección tumoral del nervio recurrente izquierdo cuando rodea al cayado aórtico. Suele aparecer en los tumores que se localizan en el lóbulo superior izquierdo. La elevación de un hemidiafragma con movimiento paradójico durante los movimientos respiratorios es secundaria a afección del nervio frénico. La presencia de dolor torácico persistente, mal delimitado y sin relación con los movimientos respiratorios aparece en el 50% de los casos en algún momento de la evolución. Cuando el dolor es intenso y localizado puede ser la manifestación de la invasión directa de la pleura o la pared torácica por el tumor o debido a la presencia de metástasis óseas. El derrame pleural se debe a infiltración neoplásica de la pleura visceral en la mayoría de ocasiones, si bien puede ser también secundario a compresión linfática mediastínica, neumonitis obstructiva o alguna enfermedad concomitante (insuficiencia cardíaca congestiva). La presencia de derrame pleural en el carcinoma que no es de células pequeñas es un signo de mal pronóstico que implica inoperabilidad en la gran mayoría de los casos, incluso cuando no se descubren células neoplásicas. El derrame pleural maligno suele ser un exudado ipsolateral al tumor, de características hemáticas, escasa celularidad y predominio linfocitario. El *síndrome de la vena cava superior* se debe a compresión tumoral o a formación de trombosis. Hasta el 75% de los casos de síndrome de la vena cava superior son debidos a cáncer de pulmón. El tipo histológico más frecuente es el carcinoma de células pequeñas. La afección vascular provoca plétora facial y distensión de las venas de cuello y torso. Aunque el síndrome de la vena cava superior se considera una urgencia oncológica, en la gran mayoría de los casos está indicado obtener el diagnóstico histológico antes de iniciar el tratamiento. Su presencia no empeora el pronóstico del tumor. El derrame pericárdico por afección metastásica es raro y se presenta en fases evolucionadas de la enfermedad en forma de arritmias o aumento de la silueta cardíaca en la radiografía de tórax. Ocasionalmente da lugar a taponamiento pericárdico. La disfagia es excepcional y se debe a infiltración o compresión de la pared del esófago a partir de un tumor o adenopatía que se origina en el bronquio principal izquierdo o por parálisis del nervio recurrente que inerva al esófago proximal.

Manifestaciones clínicas debidas a extensión extratorácica

El 30% de los pacientes con cáncer de pulmón presentan síntomas de diseminación metastásica en el momento del diagnóstico. La presencia de síntomas constitucionales, en especial pérdida de peso, debe alertar sobre su presencia. La gran vascularización pulmonar explica el frecuente y temprano desarrollo de metástasis. Aunque el cáncer de pulmón puede metastatizar en cualquier órgano, las localizaciones más frecuentes son SNC, huesos, glándulas suprarrenales, hígado, pleura y pulmón. El carcinoma de células pequeñas y los carcinomas poco diferenciados

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

son los que con más frecuencia dan lugar a metástasis a distancia. El 10% de los pacientes con cáncer de pulmón tienen metástasis cerebrales en el momento del diagnóstico y otro 20% las desarrollarán a lo largo de la evolución. Estas metástasis suelen tener una localización supratentorial con predilección por los lóbulos frontales. Pueden ser asintomáticas, aunque a menudo aparecen síntomas debidos a aumento de la presión intracraneal (cefalea, náuseas, vómitos, cambios de conducta) o síntomas focales (hemiparesia). Los tipos histológicos que con más frecuencia provocan metástasis cerebrales son el carcinoma de células pequeñas y el adenocarcinoma. La afección medular es rara y suele verse en pacientes con afección vertebral tumoral y compresión extradural secundaria. La presencia de dolor mecánico en la columna obliga a descartar dicha compresión; es imperativo iniciar tratamiento específico (radioterapia) en el caso de que se demuestre destrucción vertebral incluso en ausencia de síntomas neurológicos.

Las metástasis óseas afectan a los huesos del esqueleto axial (columna, costillas, pelvis, fémur). Debe sospecharse cuando existe dolor localizado, aumento de la fosfatasa alcalina o hipercalcemia. Las metástasis óseas son osteoclásticas, aunque ocasionalmente pueden ser osteoblásticas en algunos carcinomas de células pequeñas y adenocarcinomas. En el 20%-25% de los casos, las metástasis óseas son asintomáticas.

Las glándulas suprarrenales constituyen una localización frecuente de metástasis, pero suelen ser clínicamente silentes. La mayoría de los pacientes con metástasis en las glándulas suprarrenales están en una fase avanzada de la enfermedad. Las metástasis hepáticas son frecuentes en fases evolucionadas de la enfermedad. A menudo son asintomáticas o dan lugar a síntomas inespecíficos como anorexia o epigastralgia. Los datos analíticos pueden ser normales hasta que las metástasis son numerosas y se evidencia un discreto aumento de transaminasas y de la fosfatasa alcalina. El carcinoma de células pequeñas afecta en ocasiones al páncreas y otros órganos endocrinos, como la glándula tiroides.

Las metástasis cutáneas suelen localizarse en calota, cuello y tronco en forma de nódulos indoloros de crecimiento rápido. Los escotomas y la visión borrosa pueden ser síntomas de metástasis de la coroides.

Síndromes paraneoplásicos

Aparecen en el 10% de los pacientes con cáncer de pulmón y pueden ser la primera manifestación de la enfermedad, o aparecer en una fase tardía o incluso en el momento de la recidiva. El carcinoma de células pequeñas es el tipo histológico que con mayor frecuencia da lugar a un síndrome paraneoplásico. En el cuadro 79-2 se recogen los síndromes paraneoplásicos más frecuentes en el cáncer de pulmón.

Más del 80% de los casos de acropaquia se deben a cáncer de pulmón. Pueden afectar a los dedos de las manos y de los pies. La *osteoartropatía hipertrófica (osteopatía de Bamberger-Marie)* se caracteriza por acropaquia, formación ósea perióstica y artritis. El estudio radiográfico pone de manifiesto la formación perióstica y el isotópico evidencia una marcada captación en las áreas afectadas. El *síndrome de Cushing,* por secreción ectópica de ACTH, es característico del carcinoma de células pequeñas. La sintomatología es la propia de la hipercortisolemia, con alcalosis hipopotasémica, intolerancia a los hidratos de carbono, edemas y debilidad y atrofia musculares. La hipercalcemia, asociada al carcinoma escamoso, se debe a la secreción humoral de un polipéptido relacionado con la hormona paratiroidea y origina una absorción ósea osteoclástica. Provoca síntomas de deshidratación, náuseas, estreñimiento, vómitos, confusión, letargia y coma. Debe establecerse el diagnóstico diferencial con la hipercalcemia secundaria a metástasis óseas. El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética por una producción aumentada de ADH se observa en el carcinoma de células pequeñas y en la mayoría de las ocasiones se debe a la secreción ectópica de ADH, si bien más raramente se produce una secreción anómala de la hormona desde la hipófisis; excepcionalmente es secundario a metástasis en la glándula pituitaria. Se caracteriza por la presencia de hiponatremia, osmolaridad plasmática inferior a 280 mOsm/kg, osmolaridad urinaria por encima de 500 mOsm/kg y secreción urinaria de sodio superior a 20 mEq/L.

Los síndromes neurológicos son los síndromes paraneoplásicos más frecuentes en el cáncer de pulmón. En su mayoría son consistentes con reacciones autoinmunes y es frecuente que los síntomas precedan a la identificación del cáncer en varios meses. La presencia de una neuropatía periférica sensitiva de origen no explicado en un fumador obliga a descartar la ganglionitis de raíces dorsales, síndrome paraneoplásico asociado al carcinoma de células pequeñas y que se identifica por la presencia en suero de los llamados *anticuerpos anti-Hu.* El síndrome miasténico de *Eaton-Lambert,* asociado al carcinoma de células pequeñas, es más frecuente en mujeres y parece ser que se debe a la presencia de anticuerpos anti-IgG que provocarían una inhibición de la secreción de acetilcolina. Se diferencia de la miastenia grave porque los músculos oculares y bulbares están preservados, la fuerza muscular mejora con el ejercicio y presentan una pobre respuesta al edrofonio. El 20% de los pacientes con cáncer de pulmón en fases avanzadas presentan anemia normocrómica o microcítica hipocrómica, que es de causa multifactorial. Cuando existe infiltración neoplásica de la médula ósea pueden objetivarse reacciones leucoeritroblásticas o incluso leucemoides. La trombocitosis es un dato analítico frecuente en los pacientes con cáncer de pulmón avanzado. Pueden aparecer trastornos de la coagulación; son característicos los episodios de tromboflebitis múltiples que afectan a territorios venosos poco comunes *(síndrome de Trousseau).* La endocarditis trombótica no bacteriana (o marásmica) se caracteriza por la formación de verrugas fibrinoplaquetarias en las válvulas cardíacas, en especial las izquierdas, que pueden provocar embolias cerebrales y en otros órganos. Suele asociarse al adenocarcinoma. Hasta el 20% de los pacientes con dermatomiositis está afecto de cáncer; se asocia en especial con el adenocarcinoma de pulmón. Otras dermopatías paraneoplásicas incluyen hipertricosis lanuginosa, *erythema gyratum repens* y acroqueratosis (enfermedad de *Bazex*).

Cuadro 79-2 Síndromes paraneoplásicos más frecuentes en el cáncer de pulmón

MANIFESTACIONES GENERALES
Anorexia, pérdida de peso, caquexia
Fiebre

SÍNDROMES ENDOCRINOS
Síndrome de Cushing
Síndrome de secreción inadecuada de ADH
Hipercalcemia
Ginecomastia

SÍNDROMES NEUROLÓGICOS
Neuropatías periféricas
Síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton
Mononeuritis múltiple

SÍNDROMES HEMATOLÓGICOS
Anemia
Policitemia
Reacción leucoeritroblástica
Trombocitosis
Eosinofilia

COAGULOPATÍAS
Coagulación intravascular diseminada
Síndromes de hipercoagulabilidad
Endocarditis trombótica no bacteriana

SÍNDROMES ESQUELÉTICOS
Acropaquia
Osteoartropatía hipertrofiante

SÍNDROMES CUTÁNEOS
Hipertricosis lanuginosa
Eritema *giratum repens*
Acroqueratosis (enfermedad de Bazex)
Prurito y urticaria

COLAGENOPATÍAS
Dermatomiositis/polimiositis
Lupus eritematoso sistémico
Vasculitis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Radiografía de tórax

Suele ser la técnica que hace sospechar el diagnóstico. Los signos radiográficos más comunes son el ensanchamiento hiliar (por el tumor o por la presencia de adenopatías mediastínicas) y la atelectasia. A menudo se observa una condensación distal por retención de secreciones bronquiales y neumonitis infecciosa secundaria. En estos casos, el cuadro clínico y radiográfico es difícil de diferenciar del de una neumonía y debe sospecharse la existencia de un tumor endobronquial cuando la condensación radiográfica no se altera después de 3 semanas de tratamiento antibiótico o cuando se producen episodios repetidos de neumonitis infecciosa en la misma localización anatómica. Diversos patrones radiográficos pueden hacer sospechar el tipo histológico concreto: el carcinoma de células pequeñas tiene una localización perihiliar en el 80% de los casos y se asocia a adenopatías mediastínicas. El carcinoma escamoso puede manifestarse como una masa central de gran tamaño que a menudo se cavita. El adenocarcinoma se presenta frecuentemente como un nódulo o masa de distribución periférica y ocasional presencia de broncograma aéreo.

Tomografía computarizada de tórax

Está indicada en todos los pacientes con sospecha de cáncer de pulmón. Permite definir el tamaño, la localización y las características de la lesión primaria, identificar lesiones adicionales no evidenciadas en la radiografía simple de tórax y definir las relaciones con estructuras anatómicas vecinas (fig. 79-1). La inyección i.v. de contraste ayuda a la detección de adenopatías mediastínicas y la extensión de las secciones al abdomen superior permite detectar metástasis hepáticas y suprarrenales.

Análisis citológico del esputo

Los avances conseguidos con las técnicas endoscópicas han desplazado al análisis citológico del esputo, que puede ser útil en casos excepcionales.

Fibrobroncoscopia

Es fundamental en la evaluación de los tumores broncopulmonares centrales. Además, permite definir la relación existente entre el tumor y las estructuras anatómicas vecinas. La rentabilidad diagnóstica es óptima cuando se visualiza la tumoración, se realizan de tres a cuatro biopsias y se combina con el estudio citológico del broncoaspirado y del cepillado bronquial, pero disminuye en los tumores periféricos y de tamaño inferior a 3 cm. En los tumores periféricos y en la linfangitis carcinomatosa es útil la realización de biopsias transbronquiales y de lavado broncoalveolar.

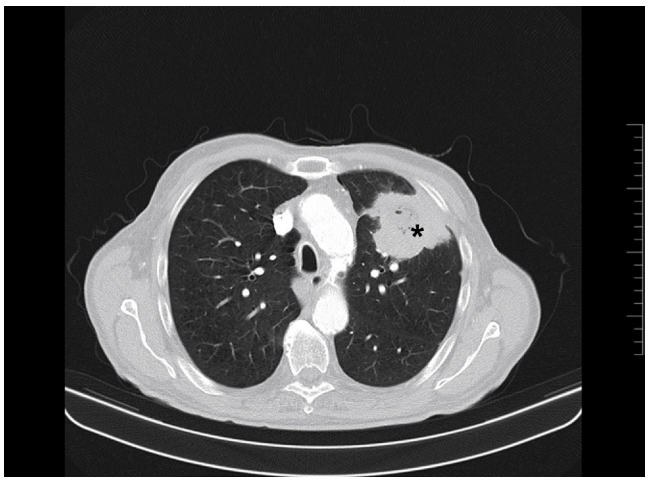


Figura 79-1 TC de tórax. Masa pulmonar en el lóbulo superior derecho *(asterisco)*.

Punción pulmonar transparietal

Guiada a través de la TC, es la técnica diagnóstica de elección en los casos en que la fibrobroncoscopia no aporta el diagnóstico, como sucede a menudo en los nódulos periféricos. Tiene sensibilidad y valor predictivo positivo superior al 90%. Un resultado negativo no excluye el diagnóstico de malignidad, ya que el 30% de estos casos se diagnosticará finalmente como cáncer. Alrededor del 15% de las punciones transparietales presentan como complicación neumotórax, si bien sólo en una minoría de ellas se requiere drenaje pleural. Cuando la lesión pulmonar tiene contacto pleural, la punción pulmonar transparietal puede realizarse mediante control ecográfico con excelentes resultados.

Otras técnicas diagnósticas

En casos concretos, el diagnóstico se puede alcanzar a través de la biopsia de diversos órganos en los que se sospecha la presencia de metástasis, como el hígado, el hueso o la glándula suprarrenal. La confirmación de la existencia de invasión tumoral en estos órganos no sólo aportará el diagnóstico, sino también el grado de extensión de la enfermedad.

EVALUACIÓN DE LA EXTENSIÓN TUMORAL EN EL CARCINOMA QUE NO ES DE CÉLULAS PEQUEÑAS

Una vez confirmada la naturaleza neoplásica de la lesión, la conducta que ha de seguirse dependerá del tipo histológico. La mejor opción terapéutica en el carcinoma que no es de células pequeñas es la exéresis quirúrgica. Se valorará tanto la posible resecabilidad del tumor (dependiente de su extensión) como la operabilidad potencial del paciente (que depende de su capacidad funcional respiratoria y de la presencia de enfermedades asociadas). Para determinar la extensión tumoral se han de realizar exploraciones encaminadas a descartar la invasión tumoral mediastínica o la presencia de metástasis a distancia que contraindiquen la cirugía de resección con intención curativa.

Evaluación de la extensión tumoral intratorácica

La TC de tórax permite evaluar la extensión mediastínica o a la pared torácica y la presencia de adenopatías mediastínicas. Se considera que una adenopatía mediastínica es patológica cuando el diámetro menor es superior a 1 cm. Según este criterio, la sensibilidad es del 60%, y la especificidad, del 80%. La baja sensibilidad de la TC viene dada por su incapacidad para reconocer la presencia de micrometástasis. Aunque la especificidad es superior, el 20% de los pacientes con cáncer de pulmón tendrán adenopatías aumentadas de tamaño sin estar invadidas por el tumor. La RM es superior a la TC en el estudio de la afección de la vena cava superior, las arterias pulmonares y el corazón, y en la valoración de los tumores apicales (tumor de Pancoast), al delimitar mejor la invasión del plexo braquial, la arteria subclavia y el canal medular. Los ultrasonidos pueden ser de utilidad en la obtención de muestras de biopsia de ganglios linfáticos, invasión de pared torácica, derrame o tumoración pleural y sospecha de metástasis hepáticas.

La combinación de la PET y la TC permite la obtención en un único examen de imágenes superpuestas, lo que aporta información anatómica y de actividad metabólica de manera simultánea y mejora la resolución espacial de la PET. La sensibilidad y especificidad de la PET en el estudio de las adenopatías mediastínicas, de alrededor de un 80%, son superiores a las de la TC.

La baja especificidad de la TC de tórax y la frecuencia de falsos positivos de la PET, en torno al 15%, obliga a la confirmación histológica de la naturaleza neoplásica de las adenopatías mediastínicas sospechosas, siempre que no exista posibilidad de enfermedad neoplásica diseminada más allá del mediastino y cuando el enfermo pueda tolerar una futura cirugía de resección pulmonar.

Aunque la mediastinoscopia se ha considerado la técnica quirúrgica de elección en la evaluación de las adenopatías mediastínicas, la aparición de diferentes técnicas endoscópicas ha provocado una disminución en el número de indicaciones. La mediastinoscopia tiene fácil acceso a

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

las adenopatías paratraqueales y traqueobronquiales proximales. Las adenopatías situadas en la ventana aortopulmonar y en el arco aórtico son inaccesibles a la mediastinoscopia y requieren mediastinotomía anterior o toracoscopia. La punción aspirativa transbronquial permite obtener muestras de los ganglios paratraqueales y subcarinales. La sensibilidad diagnóstica no supera el 70%, al no tener una visión directa del territorio que se somete a biopsia. La especificidad es del 95%. Su ventaja principal es que se puede realizar durante la exploración endoscópica con fines diagnósticos y puede evitar la exploración quirúrgica del mediastino.

La punción aspirativa guiada por ultrasonografía endoscópica ofrece las ventajas de que se realiza en «tiempo real» guiada por ultrasonidos y que alcanza territorios ganglionares inaccesibles por otras técnicas, como la ventana aortopulmonar y los ganglios hiliares y mediastínicos inferiores. Se puede realizar por vía esofágica o traqueobronquial. En ambos casos, la rentabilidad diagnóstica es muy elevada, con sensibilidades y especificidades superiores al 85%. La utilización simultánea de la vía digestiva y la aérea optimiza su rentabilidad y, muy probablemente, desplazará a la mediastinoscopia en el estudio de las adenopatías mediastínicas.

Evaluación de la extensión tumoral extratorácica

La búsqueda de metástasis dependerá en gran medida de la semiología y de los datos analíticos, de forma que cuando estos son negativos las posibilidades de detectar metástasis son muy bajas. La realización de pruebas para descartar la presencia de metástasis debe ser racional y condicionada a las opciones terapéuticas individuales. El cuadro 79-3 muestra los datos semiológicos y de laboratorio a los que se debe prestar mayor atención en la búsqueda de una probable extensión metastásica. La realización sistemática de cortes abdominales con la TC de tórax permite determinar la presencia de metástasis suprarrenales y diferenciarlas de los adenomas que suelen tener grasa en su interior. En los casos dudosos se requiere confirmación histológica. Las metástasis hepáticas deben sospecharse ante la presencia de hepatomegalia y cuando las enzimas hepáticas están elevadas. Los cortes abdominales superiores de la TC de tórax pueden descubrir lesiones focales que, en ocasiones, son indiferenciables de lesiones quísticas o hemangiomas. En estos casos está indicada la realización de una ecografía (con o sin punción).

La PET se ha confirmado como una técnica indispensable en la valoración de la extensión tanto intra- como extratorácica, al permitir detectar la presencia de metástasis en diferentes órganos con una alta sensibilidad. La TC cerebral está indicada cuando existe sintomatología neurológica.

El 30% de los pacientes con cáncer de pulmón tienen derrame pleural asociado. Aunque la gran mayoría de los casos de derrame pleural asociado a un cáncer de pulmón son secundarios al tumor, siempre debe demostrarse la presencia de células atípicas en la pleura. La técnica diagnóstica de elección es la toracocentesis, que es positiva en el 60% de los casos con metástasis pleurales, un porcentaje que puede aumentar si se repite por segunda vez la punción pleural. Un pequeño porcentaje de casos de derrame pleural no es metastásico y puede deberse a neumonitis infecciosa, insuficiencia cardíaca o compresión linfática mediastínica. Los casos en los que no se llega al diagnóstico de enfermedad metastásica pleural a pesar del estudio citológico repetido deben considerarse negativos y procederse a cirugía si no existen otras contraindicaciones.

Se han empleado diversas moléculas como marcadores tumorales con el objetivo de detectar de manera precoz y específica la presencia del cáncer de pulmón. Destaca el antígeno carcinoembrionario, que está elevado en el 70% de los casos, y la enolasa neuroespecífica, elevada en los tumores con diferenciación neuroendocrina. Ninguno de los marcadores séricos empleados tiene una sensibilidad y especificidad suficientes para su utilización de forma habitual. La PET debería realizarse a todos los pacientes candidatos a cirugía de resección pulmonar, ya que detectará metástasis silentes hasta en un 15% de los casos.

Cuadro 79-3 Datos semiológicos y de laboratorio indicativos de la presencia de metástasis en el cáncer de pulmón

SÍNTOMAS
Constitucionales: pérdida de peso
Musculoesqueléticos: dolor óseo, dolor torácico
Neurológicos: cefalea, síncope, convulsiones, alteraciones de conducta

SIGNOS
Adenopatías (supraclaviculares-escalenas)
Disfonía
Signos de compresión de la vena cava superior
Hepatomegalia
Dolor óseo localizado a la palpación
Lesiones cutáneas
Papiledema, signos neurológicos focales

LABORATORIO
Hematocrito < 40% en varones y 35% en mujeres
Elevación de fosfatasa alcalina, enzimas hepáticas, calcio
Hipoalbuminemia

Clasificación TNM

Agrupa los casos de cáncer de pulmón según la extensión de la enfermedad neoplásica. La categoría T se refiere al tumor primario y el número acompañante describe el tamaño del mismo, la invasión de estructuras vecinas o ambos. La categoría N se centra en los ganglios linfáticos regionales y el correspondiente número describe el grado de extensión. La categoría M con su respectivo número describe la presencia o ausencia de metástasis a distancia. El cuadro 79-4 muestra la última clasificación TNM. Los diversos grupos TNM se fusionan en diversos estadios, lo que permite agrupar a pacientes con pronóstico y opciones terapéuticas similares (tabla 79-1). La clasificación TNM está aceptada universalmente, y para su correcta utilización es necesario incluir la información proporcionada por las diferentes exploraciones utilizadas en la evaluación de la extensión de la enfermedad. En los casos en los que el tratamiento seleccionado es la exéresis quirúrgica, la clasificación basada en la evaluación clínica (cTNM) se debe comparar con la obtenida tras evaluar los hallazgos anatomopatológicos durante la intervención quirúrgica (pTNM) y que es más precisa en la valoración de la extensión del tumor.

Evaluación preoperatoria de la capacidad funcional respiratoria

Debido al hábito tabáquico, los pacientes con cáncer de pulmón presentan a menudo EPOC asociada. Por ello, en los pacientes que son candidatos a resección pulmonar es obligado realizar un estudio funcional respiratorio completo. Se considera que los pacientes con un FEV_1 y una DLCO superiores al 60% de los valores de referencia pueden someterse a una neumectomía (o cualquier otra resección menor) sin realizar otras exploraciones funcionales. Cuando el FEV_1 es inferior al 60%, la realización de una gammagrafía de perfusión pulmonar cuantificada con ^{99m}Tc permitirá predecir el FEV_1 residual posquirúrgico (el FEV_1 preoperatorio multiplicado por el porcentaje de perfusión del pulmón que no se extirpará es igual al FEV_1 residual posquirúrgico). Esta fórmula es válida para calcular la DLCO posquirúrgica. En los pacientes con un FEV_1 (y probablemente DLCO) postoperatorio previstos iguales o superiores al 40% está indicada la neumectomía (0%-15% de complicaciones graves). En los casos restantes, el riesgo quirúrgico es muy elevado y deben plantearse otras opciones terapéuticas. El mal pronóstico de los pacientes que no son operados obliga a evaluar aquellos casos que se encuentran en los límites de la operabilidad. La prueba de esfuerzo parece aportar información adicional en pacientes con un FEV_1 previsto posquirúrgico del 35%-40% de los valores de referencia, de forma que en los casos en los que se alcanza un consumo máximo de oxígeno superior a 20 mL/kg de peso por minuto está indicada la intervención. Existen fórmulas similares para calcular la capacidad funcional respiratoria cuando se trata de realizar resecciones menores como lobectomías o segmentectomías. La hipoxemia y la hipercapnia son contraindicaciones relativas que deben valorarse de manera individual.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 79-4 Clasificación TNM

TUMOR PRIMARIO (T)
Tx: tumor detectado por citología (esputo, broncoaspirado), pero sin localización precisa en el territorio broncopulmonar
T0: sin evidencia de tumor primario
Tis: carcinoma *in situ*
T1: tumor ≤ 3 cm de diámetro mayor, rodeado por pulmón o pleura visceral y sin evidencia broncoscópica de invasión de bronquios lobulares o principales
T1a: tumor ≤ 2 cm de diámetro mayor
T1b: tumor > 2 cm pero ≤ 3 cm de diámetro mayor
T2: tumor > 3 cm pero ≤ 7 cm o tumor con alguna de las siguientes características (los tumores T2 con estas características se consideran T2a si ≤ 5 cm):
Invasión del bronquio principal a ≥ 2 cm de la carina principal
Invasión de la pleura visceral
Asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende al hilio, pero que no afecta a todo el pulmón
T2a: tumor > 3 cm pero ≤ 5 cm de diámetro mayor
T2b: tumor > 5 cm ≤ 7 cm de diámetro mayor
T3: tumor > 7 cm o tumor de cualquier tamaño que invade alguna de las siguientes estructuras:
Pared torácica (incluido tumor de Pancoast), diafragma, nervio frenético, pericardio o pleura mediastínica
Invasión del bronquio principal < 2 cm de la carina principal (carina principal conservada)
Atelectasia o neumonitis obstructiva de todo un pulmón
T4: tumor de cualquier tamaño que invade alguna de las siguientes estructuras:
Mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, nervio recurrente, cuerpo vertebral o carina principal
Nódulo(s) pulmonar(es) independiente(s) en un lóbulo diferente ipsolateral

GANGLIOS LINFÁTICOS (N)
Nx: no se puede valorar la posible invasión ganglionar
N0: ausencia de metástasis ganglionares intratorácicas o supraclaviculares
N1: metástasis en ganglios peribronquiales y/o hiliares del mismo lado del tumor primario (homolaterales), incluida la extensión directa
N2: metástasis en ganglios mediastínicos homolaterales y/o en los subcarinales
N3: metástasis en ganglios hiliares o mediastínicos contralaterales o escalenos y supraclaviculares de cualquier lado

METÁSTASIS (M)
Mx: no se puede valorar la posible presencia de metástasis
M0: ausencia de metástasis a distancia
M1: metástasis a distancia
M1a: nódulo(s) pulmonar(es) en el lóbulo contralateral, nódulos pleurales o derrame pleural y/o pericárdico maligno
M1b: metástasis a distancia

De Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux D, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. J Thorac Oncol 2007;2:706-14.

EVALUACIÓN DE LA EXTENSIÓN TUMORAL EN EL CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS

La división del carcinoma de células pequeñas en dos grupos (intratorácico y extratorácico) ha quedado relegada y en la actualidad se utiliza la clasificación TNM en este tipo de tumor, al demostrarse que tiene mejor estratificación pronóstica. Dada la capacidad de diseminación del carcinoma de células pequeñas, el estudio de extensión debe incluir, además de la TC de tórax, una TC cerebral y una PET.

DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE PULMÓN

Representa una de las opciones más sólidas para intentar mejorar la supervivencia. El empleo de la TC helicoidal en pacientes de riesgo detecta un mayor número de casos de cáncer en estadio precoz que la radiografía de tórax, y la gran mayoría son resecables. Los programas de detección precoz con TC multidetector de baja radiación parecen mejorar la supervivencia global y es probable que en un futuro próximo se recomiende su utilización en grupos de riesgo.

Tabla 79-1 Clasificación por estadios del cáncer de pulmón

ESTADIO	CATEGORÍA T	CATEGORÍA N	CATEGORÍA M
Carcinoma oculto	Tx	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Estadio IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Estadio IIIB	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1a
	Cualquier T	Cualquier N	M1b

TRATAMIENTO MÉDICO

R. Marrades Sicart

En los estadios iniciales del cáncer de pulmón el tratamiento de elección es la exéresis, ya que es el único con intención curativa. La quimioterapia tiene un papel adyuvante al de la intervención quirúrgica y pretende aumentar la supervivencia de los pacientes operados. Desafortunadamente, sólo un tercio de los casos diagnosticados corresponden a fases iniciales de la enfermedad. En estadios más avanzados, el tratamiento de elección es médico y se basa en la quimioterapia y/o la radioterapia. El tratamiento del cáncer de pulmón debería indicarse en un comité multidisciplinar que valorase cada caso en particular. El comité realiza su decisión en base a la histología (a la que en la actualidad debe añadirse información genética), la clasificación por estadios y el estado general del paciente. Para completar la valoración de este último (*performance*

Cuadro 79-5 Escala de la Organización Mundial de la Salud-*Eastern Cooperative Oncology Group* (OMS/ECOG)

0 Paciente activo, capaz para cualquier actividad sin restricción
1 Paciente con síntomas, limitado para realizar una gran actividad pero capaz de realizar una vida normal con actividades ligeras o sedentarias
2 Paciente ambulatorio y con capacidad del autocuidado. Incapaz para la vida laboral. Levantado y vigil más del 50% del día
3 Paciente incapaz del autocuidado, confinado a una cama o una silla más del 50% del día
4 Paciente incapaz, confinado a una cama o una silla
5 Paciente moribundo

Modificado de OMS/ECOG. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis ET, Carbone PP. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5:649-55.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

status [PS]) se utiliza la escala de la Organización Mundial de la Salud-*Eastern Cooperative Oncology Group*, que oscila entre 0 y 5 (cuadro 79-5).

Carcinoma que no es de células pequeñas

Estadio IA (T1a, T1b N0 M0) y IB (T2a N0 M0)

El tratamiento de elección de los pacientes con buen estado general (PS 0, 1 y 2) es la extirpación. En los pacientes con un tumor resecable pero que no sean operables (ancianos, morbilidades asociadas, función pulmonar deteriorada o que rechacen la intervención quirúrgica) está indicado el tratamiento médico con radioterapia y/o radiofrecuencia con intención curativa o radical. El tratamiento estándar de radioterapia consiste en la administración de una dosis total de 60 Gray repartida en cinco sesiones semanales durante 6 semanas. Para aumentar la dosis de radiación en el tumor y disminuirla en los tejidos de alrededor se han desarrollado nuevas técnicas como la radioterapia conformada en tres dimensiones con intensidad de dosis modulada, que han demostrado un aumento de la eficacia. Sin embargo, sus resultados no son comparables a los de la exéresis, ya que sólo entre el 13% y el 39% de los pacientes sobreviven a los 5 años del diagnóstico. En los tumores de menos de 3 cm y de localización subpleural puede realizarse un tratamiento local mediante radiofrecuencia. Esta técnica consiste en la introducción de una aguja metálica en el tumor bajo control fluoroscópico que causa una termólisis tumoral mediante radiofrecuencia. No se ha demostrado que el tratamiento con quimioterapia después de la intervención quirúrgica (tratamiento adyuvante) aporte beneficios.

Estadio IIA (T2b N0 M0 y T1a, T1b, T2a N1 M0) y IIB (T2b N1 M0 y T3 N0 M0)

El tratamiento de elección de los pacientes que conserven un buen estado general (PS 0, 1 y 2) es la intervención quirúrgica. Sin embargo, en este estadio es más frecuente la incidencia de metástasis debido a la existencia de microimplantes tumorales ocultos ya en el momento de la intervención. Por ello, el tratamiento debe completarse con quimioterapia adyuvante que consiste en la administración de cisplatino junto a otro quimioterápico (vinorelbina, etopósido o paclitaxel) durante 4-6 ciclos por vía i.v. La quimioterapia adyuvante incrementa la supervivencia del 5,4% a los 5 años. En los casos no operables está indicado el tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia si el estado clínico lo permite (PS 0, 1 o 2). En los casos con afección hiliar (N1) tratados únicamente con radioterapia, esta debe abarcar el campo hiliar homolateral al tumor.

Estadio IIIA (T1, T2 N2 M0; T3 N1, N2 M0 y T4 N0, N1 M0)

Este estadio es el más heterogéneo y comprende los siguientes tipos de pacientes: 1) sin afección ganglionar mediastínica (T3, T4 N0, N1 M0); 2) en los que se objetiva afección de ganglios mediastínicos por células tumorales durante la intervención quirúrgica (pN2); 3) con afección mediastínica (cN2) pero potencialmente resecables, y 4) con cN2 irresecables. La definición de resecabilidad no es fácil; se basa en las características radiográficas de la afección ganglionar y del tumor primario y depende de la experiencia del cirujano torácico.

El tratamiento de elección de los pacientes sin afección mediastínica (cT3, T4N0, N1 M0) es la resección quirúrgica, si es técnicamente posible, seguida de un tratamiento con quimioterapia adyuvante con una combinación de fármacos basados en el platino. Los pacientes intervenidos con un estadio clínico I o II en los que se diagnostica la afección ganglionar N2 durante la intervención deben recibir tratamiento con quimioterapia adyuvante si su estado clínico lo permite.

El tratamiento del estadio IIIA por cN2 potencialmente resecable es controvertido. Durante la década de los noventa, algunos estudios observaron un aumento de la supervivencia con quimioterapia neoadyuvante (administrada antes de la intervención quirúrgica) seguida de resección. Sin embargo, estudios posteriores realizados con un mayor número de casos no han podido confirmar los resultados de los estudios iniciales y la intervención quirúrgica no parece aportar un aumento de la supervivencia. A pesar de ello, su realización, junto a quimioterapia neoadyuvante, podría estar indicada en pacientes con un buen estado general y afección ganglionar mediastínica circunscrita a una sola estación ganglionar, en la que el ganglio no tuviera más de 2 cm de diámetro ni invasión extracapsular. La pauta quimioterápica es semejante a la del tratamiento adyuvante, si bien el número de ciclos se limita a dos o tres. El tratamiento de los casos cN2 no operables debe ser similar al de los pacientes con un estadio IIIB. La supervivencia de este heterogéneo estadio oscila entre el 5% y el 20% a los 5 años.

Estadio IIIB (T4 N2 M0; T1-4 N3 M0)

El tratamiento del estadio IIIB o cáncer localmente avanzado consiste en quimioterapia y radioterapia administradas de forma conjunta. La quimioterapia se basa en 4 a 6 ciclos de cisplatino junto a uno de los siguientes fármacos: paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, vinorelbina, irinotecán o pemetrexed. El pronóstico es sombrío, con una supervivencia a 5 años o más de sólo el 5%. Aunque el tratamiento con quimioterapia y radioterapia de los estadios IIIB y IV no consigue la curación del paciente, mejora la supervivencia y aumenta la calidad de vida y el control de la sintomatología. El tratamiento médico rara vez está indicado si el paciente tiene un PS superior o igual a 3.

Estadio IV (cualquier T cualquier N M1a, M1b)

El tratamiento de este estadio del cáncer de pulmón con metástasis es la quimioterapia. Durante los últimos años se han producido cambios relevantes en el tratamiento de este estadio debido a que la denominada *terapia biológica* ya ha demostrado su eficacia y en algunos casos es el tratamiento de primera elección. La terapia biológica se basa en la utilización de fármacos específicos contra una molécula diana que las células tumorales sobreexpresan. Debido a esta especificidad, en general los efectos indeseables son de menor importancia que los de la quimioterapia convencional. Los grupos de fármacos más importantes son los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico y el inhibidor de la traslocación del gen *ALK*.

Los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico *(EGFR)* impiden que los ligandos de dicho receptor activen vías metabólicas que promueven la proliferación y la invasión tisular de las células cancerígenas. La sobreexpresión de *EGFR* se debe a la presencia de unas determinadas mutaciones en el gen que codifica el *EGFR*. Por ello, el tratamiento con fármacos anti-*EGFR* (gefitinib y erlotinib) sólo está indicado cuando el tumor expresa una mutación en el exón 19 o en el 21.

Actualmente el tratamiento de primera elección de los adenocarcinomas que presentan una mutación en los exones 19 o 21 son los inhibidores del receptor del *EGFR*.

La traslocación del gen *ALK* es poco frecuente (4% de los pacientes con cáncer de pulmón) pero su determinación es precisa, ya que condiciona el tratamiento. El crizotinib es el fármaco de elección.

Para el resto de los casos, el tratamiento sigue siendo la quimioterapia convencional con la administración de dos quimioterápicos. El uso conjunto de tres o más fármacos no aumenta la eficacia, pero sí los efectos indeseables. Este tratamiento está indicado en pacientes con un buen estado general (PS 0, 1 y 2). La quimioterapia se administra un máximo de seis ciclos, seguidos de un período de observación hasta que se objetive progresión de la enfermedad. En este momento está indicado un tratamiento de segunda línea con docetaxel, pemetrexed o erlotinib.

El tratamiento de pacientes con un estado deteriorado (PS ≥ 3) debe individualizarse. El carboplatino puede sustituir al cisplatino en la combinación de fármacos, y puede administrarse cisplatino solo o incluso gemcitabina-docetaxel.

En algunos pacientes se realiza la llamada *terapia de mantenimiento,* que consiste en la administración de un quimioterápico (pemetrexed) de forma prolongada.

La supervivencia de los pacientes tratados es del 40% el primer año y del 2% a los 5 años.

Nuevas terapias biológicas

El desarrollo de la terapia biológica ha constituido una revolución en el tratamiento del cáncer. El tratamiento con gefitinib, erlotinib y crizotinib ya es de primera elección en los pacientes que presenten las mutaciones y las traslocaciones correspondientes. El cetuximab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 que se une al *EGFR* e impide la acción de forma competitiva con el propio factor de crecimiento.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Otro tipo de terapia biológica son los agentes antiangiogénicos. La angiogénesis es uno de los mecanismos implicados en el crecimiento tumoral y el desarrollo de las metástasis. El factor de crecimiento endotelial vascular *(VEGF)* es uno de sus principales reguladores. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante que bloquea el *VEGF*. Parece que estaría especialmente indicado en el tratamiento del carcinoma de pulmón que no tuviera diferenciación escamosa.
El número de fármacos de la terapia biológica se ampliará en un futuro próximo.

Tratamiento del carcinoma de células pequeñas

El tratamiento consiste en quimioterapia y radioterapia, siempre que esta última pueda abarcar toda el área afecta (tumor y afección ganglionar). En el resto de los casos, el tratamiento es la quimioterapia. Como en los tumores que no son de célula pequeña, el tratamiento sólo está indicado en pacientes con un estado general conservado (PS 0, 1 y 2). Los fármacos más utilizados son el cisplatino y el etopósido administrados en cuatro a seis ciclos. La radioterapia debe administrarse de forma concomitante. Debido a la gran frecuencia de metástasis cerebrales también está indicada la irradiación holocraneal profiláctica. Los pacientes con buena respuesta al tratamiento tienen una supervivencia del 20% a los 5 años.

Tratamiento paliativo

Cuando el estado general del paciente se deteriora (PS ≥ 3), la terapia contra el cáncer pocas veces está indicada. En esta fase, debe coordinarse la atención y la terapia paliativa del paciente y de los cuidadores entre los distintos estamentos asistenciales (medicina primaria, medicina ambulatoria y medicina hospitalaria) para conseguir la mayor comodidad del paciente. Es habitual el uso de ansiolíticos y analgésicos potentes (opiáceos).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

L. Molins López-Rodó

La resección quirúrgica es el tratamiento más eficaz para la curación del cáncer de pulmón que no es de células pequeñas (CPNCP). La intervención tiene como objetivo la resección completa de la lesión.

Resección pulmonar y disección ganglionar sistemática

El principio oncológico de resección completa implica la realización de una resección anatómica del lóbulo o lóbulos afectos por la tumoración. La lobectomía es la resección más utilizada y, junto a la bilobectomía, permite la conservación de la función pulmonar del parénquima restante. La neumonectomía representa aproximadamente el 20% de las resecciones pulmonares y está indicada cuando el tumor infiltra el bronquio principal e invade estructuras del hilio pulmonar ipsolateral o la cisura mayor. Cuando son técnicamente posibles, se utilizan técnicas broncoplásticas y angioplásticas (lobectomía en manguito), para preservar el tejido pulmonar y evitar una resección mayor, con resultados comparables a los de las resecciones regladas.
La invasión de estructuras adyacentes puede obligar a la resección en bloque de las estructuras intratorácicas, con extensión de la resección pulmonar a pared torácica, pericardio, diafragma y, excepcionalmente, vena cava superior, cuerpo vertebral y esófago. El concepto de resección completa incluye además una disección ganglionar sistemática con linfadenectomía de todas las regiones mediastínicas, hiliares e intrapulmonares de acuerdo con el mapa ganglionar propuesto por la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) (fig. 79-2).

Resecciones pulmonares menores

Las resecciones pulmonares segmentarias típicas (según los planos anatómicos de los segmentos pulmonares) o atípicas (resecciones en cuña) se acompañan de un mayor índice de recaídas locorregionales que la lobectomía. Sin embargo, en pacientes con limitación funcional pulmonar se puede plantear una resección limitada. También se acepta en lesiones metacrónicas (aparición de nuevas lesiones) o sincrónicas (lesiones simultáneas), cuando no pueden practicarse dos lobectomías. En los tumores no invasivos menores de 2 cm de diámetro (adenocarcinoma *in situ*) la segmentectomía típica ofrece una supervivencia similar a la lobectomía y están en curso estudios aleatorizados para validar su eficacia en tumores invasivos de pequeño tamaño.

Vías de abordaje y complicaciones

La resección pulmonar se realiza a través de una incisión de toracotomía posterolateral o anterolateral, más limitada y amiotómica. La videotoracoscopia con minitoracotomía de asistencia se utiliza cada vez con mayor asiduidad para las lobectomías en pacientes con tumores en estadio I, con similar supervivencia que la lobectomía realizada por toracotomía y menor agresión quirúrgica. Con la mejoría de las técnicas quirúrgicas y anestésicas y del cuidado perioperatorio, la mortalidad postoperatoria ha disminuido en los últimos años. Tras una neumonectomía debe ser inferior al 6% y después de una lobectomía, inferior al 3%. Las complicaciones postoperatorias se presentan en el 20%-30% de los pacientes. Las más frecuentes son fugas aéreas que persisten más de 7 días (8%-25%), arritmias supraventriculares e insuficiencia respiratoria. El dolor postoperatorio es frecuente. Otras complicaciones son hemotórax, fallo de sutura bronquial y empiema.

Tratamiento quirúrgico del carcinoma pulmonar que no es de células pequeñas según el estadio clínico (tabla 79-2)

Estadios IA (T1a T1b N0 M0) y IB (T2a N0 M0)

Constituye el grupo más numeroso de pacientes con indicación quirúrgica. El tratamiento de elección es resección pulmonar completa y disección ganglionar sistemática. La supervivencia a los 5 años es del 58%-77%.

Estadios IIA (T2bN0M0 y T1a T1b T2a N1 M0) y IIB (T2b N1 M0, T3 N0 M0)

El tratamiento consiste en la resección pulmonar completa con disección ganglionar sistemática. La supervivencia a los 5 años es del 25%-55%. Empeoran el pronóstico el tamaño de la lesión y la afección de más de un ganglio linfático

Estadio IIIA (T1 T2 N2 M0; T3 N1 N2 M0 y T4 N0 N1 M0)

El estadio IIIA está constituido por pacientes con CPNCP local o regionalmente avanzado, potencialmente resecables. Los pacientes con enfermedad ganglionar mediastínica (cN2) diagnosticada preoperatoriamente pueden beneficiarse de un tratamiento neoadyuvante seguido de resección completa con intención curativa. Los pacientes diagnosticados de afección ganglionar mediastínica durante la intervención quirúrgica (pN2) son los que más se benefician de la quimioterapia adyuvante. La supervivencia es del 30% a los 5 años. En los pacientes con un carcinoma localizado en el *sulcus* superior (tumor de Pancoast) se consideran resecables los tumores T3-4 y N0-1 y el tratamiento recomendado es la radioterapia y quimioterapia preoperatoria, con posterior resección quirúrgica y quimioterapia adyuvante.

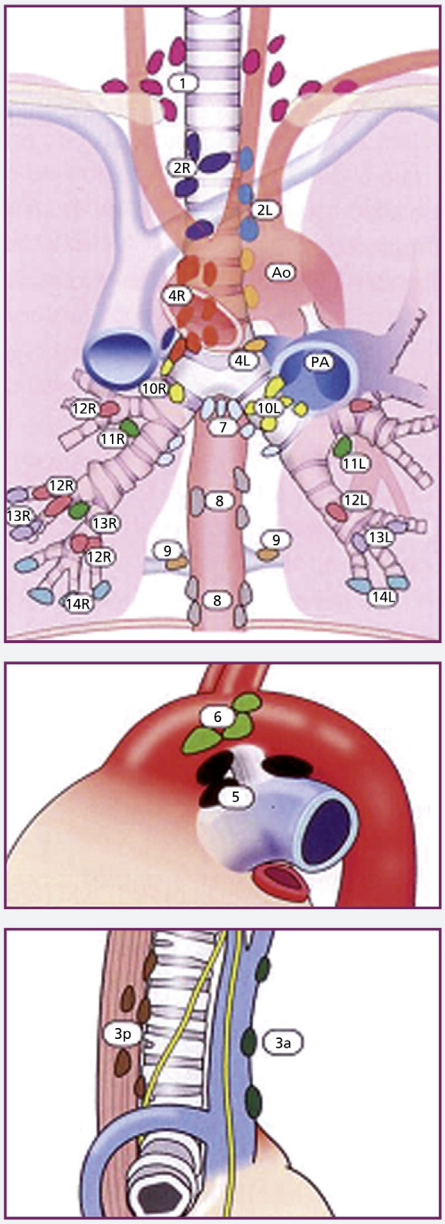
Estadio IIIB (T4 N2 M0, T1-4 N3 M0)

Los pacientes en estadio IIIB son potenciales candidatos a una intervención extendida, siempre que sea presumible una resección completa.

Estadio IV (cualquier T, cualquier N, M1a, M1b)

Los pacientes en estadio IV están fuera de cualquier opción quirúrgica, excepto en casos muy concretos. Si presentan una segunda lesión que puede ser considerada como un segundo tumor primario se realizará la resección de ambas lesiones. En el caso de metástasis única cerebral, la resección de la misma antes de la intervención quirúrgica del pulmón puede aumentar la supervivencia al 20% a los 5 años. También es indicación quirúrgica la metástasis única en las glándulas suprarrenales y la metástasis única en otros órganos) si ha habido respuesta a la quimioterapia de inducción y las lesiones son resecables.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.



Zona supraclavicular
- 4 ganglios de la horquilla esternal, supraclaviculares y cervicales inferiores

GANGLIOS MEDIASTÍNICOS SUPERIORES

Zona superior
- 2R Paratraqueales superiores (derechos)
- 2L Paratraqueales superiores (izquierdos)
- 3a Prevasculares
- 3p Retrotraqueales
- 4R Paratraqueales inferiores (derechos)
- 4L Paratraqueales inferiores (izquierdos)

GANGLIOS AÓRTICOS

Zona AP
- 5 Subaórticos
- 6 Paraaórticos (aorta ascendentes o frénico)

GANGLIOS MEDIASTÍNICOS INFERIORES

Zona subcarinal
- 7 Subcarínicos

Zona inferior
- 8 Paraesofágicos (bajo la carina)
- 9 Del ligamento pulmonar

GANGLIOS NI

Zona hiliar/interlobular
- 10 Hiliares
- 11 Interlobulares

Zona periférica
- 12 Lobulares
- 13 Segmentarios
- 14 Subsegmentarios

Figura 79-2 Mapa ganglionar de la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC), con estaciones y zonas. AP: anteroposterior; NI: ganglios catalogados como NI en la clasificación TNM. (Tomada de International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). Manual de estadificación en oncología torácica. Madrid: Editorial Respira y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica [SEPAR], 2011.)

Tabla 79-2 Resumen del tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón que no es de células pequeñas

ESTADIO	CLASIFICACIÓN TNM	TRATAMIENTO
Estadio 0	Tis N0M0	
Estadio IA	T1a, T1bN0M0	Resección pulmonar
Estadio IB	T2aN0M0	
Estadio IIA	T1a, T1bN1M0; T2bN0M0, T2aN1M0	Resección pulmonar
Estadio IIB	T2bN1M0, T3N0M0	
Estadio IIIA	T3N1M0, T1-3N2-M0, T4N0 N1M0	Potencialmente resecable
Estadio IIIB	T4N2M0	Potencialmente resecable
	Cualquier T N3M0	Irresecable (resecable en casos particulares)
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N M1a, M1b	Irresecable (resecable en casos particulares)

OTROS TUMORES BRONCOPULMONARES MALIGNOS

R. Marrades Sicart

TUMORES TRAQUEALES

Los tumores traqueales se consideran un grupo diferenciado dentro de los tumores broncopulmonares. Se trata de tumores raros (constituyen el 0,3% de los tumores broncopulmonares malignos) y de difícil diagnóstico por su escasa expresión radiográfica. Las manifestaciones clínicas consisten en tos o cambio en sus características. En casos avanzados pueden presentarse en forma de estridor. La técnica diagnóstica de elección es la fibrobroncoscopia. La TC cervicotorácica debe realizarse para delimitar la extensión de la lesión. El tratamiento consiste en la exéresis quirúrgica cuando es técnicamente posible, si bien no existen datos comparativos concluyentes con respecto a la radioterapia radical. Como tratamiento endoscópico coadyuvante o paliativo está indicado el láser Nd-YAG y también se ha utilizado la braquiterapia, la crioterapia y la diatermia con resultados variables.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

El carcinoma escamoso supone el 50% de los tumores traqueales. Afecta a pacientes varones fumadores entre 50 y 60 años. Tiene capacidad para invadir ganglios linfáticos e infiltrar estructuras mediastínicas vecinas. En fases avanzadas puede ocasionar metástasis a distancia. La supervivencia a los 5 años es del 20%. El carcinoma adenoide quístico o cilindroma constituye el 20% de los tumores malignos de tráquea y es más frecuente en esta localización que en el árbol bronquial. Es más frecuente en el sexo femenino en edades más tempranas que el carcinoma escamoso y tiene un crecimiento submucoso, de manera que con frecuencia la extensión de la enfermedad sobrepasa los límites objetivados durante la fibrobroncoscopia o incluso durante la exéresis quirúrgica. La evolución suele ser muy lenta, con frecuentes recidivas, pero con escasa capacidad para infiltrar estructuras vecinas. La supervivencia media a los 10 años es del 50%.

TUMOR CARCINOIDE

Se trata de una neoplasia neuroendocrina que deriva de las células enterocromafines. Actualmente se considera que forma parte del espectro de los tumores neuroendocrinos pulmonares. El carcinoide pulmonar representa el 25% de los tumores carcinoides y el 1%-2% de los broncopulmonares. No tiene relación con el hábito tabáquico. Con frecuencia es asintomático y constituye un hallazgo radiográfico. Sus síntomas consisten en hemoptisis, neumonitis obstructiva, disnea y síndromes paraneoplásicos. El tumor carcinoide puede secretar péptidos vasoactivos, principalmente serotonina. La presencia de síndrome carcinoide es excepcional y sólo el 1% de los casos muestra el cuadro típico de sofocos, broncoespasmo y diarreas. También se ha descrito síndrome de Cushing y acromegalia. El 80% de los casos son visibles por fibrobroncoscopia y su aspecto endoscópico es muy característico como una tumoración lisa, bien delimitada e hipervascularizada que obstruye un bronquio principal o lobular.

Se diferencian dos tipos de tumor carcinoide: el *carcinoide típico,* que es un tumor bien diferenciado, con apenas atipias y comportamiento benigno con una supervivencia del 90% a los 5 años, y el *carcinoide atípico,* que tiene una malignidad intermedia entre el carcinoide típico y el carcinoma de células pequeñas. La característica histológica más utilizada para distinguir entre carcinoide típico y atípico es la proporción de mitosis por campo y la presencia o ausencia de necrosis. Los carcinoides típicos tienen menos de dos mitosis por campo y no se observa necrosis, mientras que los atípicos presentan entre 2 y 10 mitosis por campo con áreas de necrosis. Puede extenderse a los ganglios mediastínicos y ocasionar metástasis a distancia en hígado y huesos. La supervivencia a los 5 años es del 27%-47%. En ambos casos, el tratamiento de elección es la exéresis quirúrgica. Se han conseguido resultados prometedores en el tratamiento del tumor carcinoide metastásico con análogos de la somatostatina (octreótido).

LINFOMA PULMONAR PRIMARIO

La afección pulmonar primaria por linfoma es rara, lo que contrasta con la elevada frecuencia con la que el linfoma de origen ganglionar afecta al mediastino, el pulmón y la pleura. Se considera que el linfoma es de origen primario cuando no existe evidencia de extensión extratorácica al menos 3 meses después del diagnóstico. El cuadro clínico consiste en tos, disnea, dolor torácico o fiebre persistente. En ocasiones se asocia a crioglobulinemia. La expresión radiológica más común es la de una masa no cavitada, pero también puede adoptar una forma nodular o un patrón intersticial. La fibrobroncoscopia con biopsia bronquial y/o punción transbronquial rara vez proporciona tejido suficiente para su diagnóstico. En un 70% de los casos se trata de un linfoma B indolente de tipo MALT (del inglés *mucosal-associated lymphatic tissue,* «tejido linfoide asociado a mucosa»), en cuyo caso el tratamiento de elección es la exéresis quirúrgica. En el 30% restante el tratamiento indicado es la quimioterapia.

CARCINOMA MUCOEPIDERMOIDE

Es un tumor poco frecuente que deriva de las glándulas salivales de la tráquea o los bronquios. Consiste en tumores polipoideos recubiertos por mucosa de aspecto normal. Los síntomas suelen ser los debidos a la obstrucción bronquial. De forma característica presenta áreas de proliferación escamosa y glandular bien diferenciadas. Se considera un tumor cuyo grado de malignidad varía según su tipo histológico y el tratamiento de elección es la exéresis quirúrgica.

SARCOMA PULMONAR PRIMARIO

Constituye el 1% de los tumores malignos pulmonares. Puede originarse en la pared bronquial o en el parénquima pulmonar. Con frecuencia invade la pared torácica. En ocasiones se acompaña de hiperglucemia y osteoartropatía hipertrofiante. El tratamiento es la exéresis quirúrgica.

BLASTOMA PULMONAR

Es un tumor raro, invasivo y de mal pronóstico que aparece tanto en la infancia como en la edad adulta. Se caracteriza por la asociación de un componente glandular que parece un adenocarcinoma fetal bien diferenciado y un componente semejante a un sarcoma primitivo o tejido mesenquimal. La parte epitelial expresa de forma característica el factor de transcripción tiroidea 1 (TTF-1; habitual en el adenocarcinoma pulmonar), que no se observa en el componente mesenquimal. Este tumor también puede expresar marcadores neuroendocrinos en su parte epitelial.

TUMORES BRONCOPULMONARES BENIGNOS

R. Marrades Sicart

Existen diversos tipos de tumores pulmonares benignos, aunque su incidencia es muy baja, y se calcula que por cada caso se diagnostica un mínimo de 100 tumores malignos. Las características clínicas y radiográficas de los tumores benignos son indistinguibles de las observadas en los tumores malignos, aunque el dolor torácico por infiltración ósea es menos frecuente. El adenoma es un tumor epitelial benigno muy raro derivado de las glándulas mucosas del bronquio. El papiloma puede presentarse como una formación solitaria del árbol bronquial constituida por estroma conectivo y epitelio columnar (o cilíndrico) o, más comúnmente, como parte de la papilomatosis laringotraqueal en la que se forman papilomas múltiples en laringe y tráquea y que se ha asociado a infección por papilomavirus humano. El hamartoma es el tumor pulmonar benigno más frecuente. Se trata de una malformación en la que se mezclan diferentes constituyentes mesenquimatosos como cartílago, grasa, músculo y hueso. Se cree que se origina en el período embrionario debido al desarrollo anómalo de una parte del árbol bronquial que se separa del resto en una fase temprana.

El tumor se detecta en la edad adulta, es más frecuente en varones y crece lentamente. Se localiza en el parénquima pulmonar y sólo el 10% tienen expresión endobronquial. La radiografía de tórax puede aportar el diagnóstico cuando evidencia una lesión nodular bien delimitada con calcificaciones irregulares en palomitas de maíz. La presencia de grasa en el interior del tumor evidenciada en la TC es diagnóstica de hamartoma. Cuando el tamaño del tumor es pequeño y no provoca síntomas no requiere tratamiento y sólo es necesario un seguimiento radiográfico. En caso contrario, el tratamiento de elección es la exéresis quirúrgica. Otros tumores benignos de aparición excepcional y que, a diferencia del hamartoma, están constituidos por un solo tipo de tejido mesenquimal son el leiomioma, el lipoma, el fibroma y el condroma pulmonar.

METÁSTASIS PULMONARES

Son neoplasias de muy diversa localización que metastatizan en el pulmón (v. sección VIII, Oncología médica). Existen cuatro vías potenciales por las que las células neoplásicas pueden anidar en el parénquima pulmonar: 1) *circulación venosa,* a través de la cual muchas células neoplásicas alcanzan la circulación venosa pulmonar a partir de las venas de drenaje de la tumoración primitiva, si bien muy pocas van a ser capaces de formar colonias viables que generen metástasis; 2) *circulación linfática*, con invasión de los ganglios linfáticos en una primera escala y posterior entrada en la circulación venosa pulmonar que drena los vasos linfáticos mayores en una segunda etapa; desde

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

los ganglios linfáticos, las células atípicas pueden circular también de forma retrógrada a los linfáticos pulmonares (linfangitis carcinomatosa); 3) *extensión directa,* a partir de tumores de la pared torácica, vísceras abdominales, pared torácica o mediastino, y 4) *diseminación broncógena*, que se ha postulado en algunos tumores como el carcinoma bronquioloalveolar.

En general, las metástasis pulmonares no ocasionan síntomas y, cuando lo hacen, es en fases avanzadas, en cuyo caso dependerán de la localización y el tamaño. El dolor pleurítico es común, dada su frecuente distribución periférica en el parénquima pulmonar. En metástasis de gran tamaño y distribución central, los síntomas son indistinguibles de los de un tumor primario pulmonar. La radiografía de tórax puede poner de manifiesto una o varias metástasis de tamaño variable que, en ocasiones, se cavitan. La presencia de derrame pleural es frecuente; los engrosamientos lineales debidos a ingurgitación de los vasos linfáticos (líneas B de Kerley) sugieren linfangitis carcinomatosa.

La TC es más sensible que la radiografía en la detección de las metástasis pulmonares. El diagnóstico debe individualizarse en cada caso, si bien se aceptan varios preceptos: 1) en pacientes con antecedentes de neoplasia, la aparición de lesiones nodulares múltiples en ambos campos pulmonares es prácticamente diagnóstica de metástasis pulmonares y, en general, no se requiere confirmación histológica; 2) en pacientes en que las posibles metástasis múltiples constituyen la primera manifestación neoplásica debe realizarse una estrategia diagnóstica completa con el fin de localizar la enfermedad primaria, y 3) en pacientes con antecedentes de neoplasia y que presentan una lesión pulmonar única hay que establecer el diagnóstico diferencial entre metástasis única y carcinoma primario de pulmón, en especial en pacientes fumadores mayores de 40 años. En este último caso, si la lesión es potencialmente resecable se pueden obviar las técnicas para establecer un diagnóstico histológico ya que, independientemente del resultado (carcinoma primario de pulmón o metástasis pulmonar), el tratamiento será quirúrgico. En los casos de probable metástasis única no resecable se deberá intentar establecer el diagnóstico histológico, dado que el tratamiento puede variar en virtud del tipo de tumor. Las técnicas diagnósticas que se utilizarán varían según la localización y el tamaño de la lesión e incluyen fibrobroncoscopia, punción pulmonar transparietal y toracoscopia. El tratamiento de elección es la exéresis quirúrgica, que se considerará siempre que se den los siguientes preceptos: 1) neoplasia primaria controlada y sin evidencia de enfermedad residual o de recidiva; 2) ausencia de metástasis en territorios extrapulmonares, y 3) presencia en el paciente de una capacidad funcional pulmonar suficiente para soportar la exéresis quirúrgica.

La técnica quirúrgica depende de la localización y el número de metástasis. Las metástasis de distribución periférica son muy accesibles a la toracoscopia. Cuando son múltiples y bilaterales puede ser necesario realizar una esternotomía media para tener acceso a ambos pulmones. Los factores pronósticos dependen de la naturaleza de la enfermedad neoplásica primaria, el número de metástasis (mejor pronóstico cuanto menor es el número de metástasis detectadas y resecadas), el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad primaria y la aparición de las metástasis y el tiempo de duplicación de las mismas. Los mejores resultados se obtienen con el sarcoma osteogénico y de partes blandas y los tumores de origen genitourinario, con supervivencias a los 5 años de hasta un 50%.

LINFANGITIS CARCINOMATOSA

Se debe a la diseminación de células neoplásicas a través de los linfáticos pulmonares. Se observa en especial en el adenocarcinoma de origen primario pulmonar o sistémico (cáncer de mama). La radiografía de tórax muestra un patrón reticulonodulillar bilateral con engrosamiento septal (ingurgitación de los vasos linfáticos) de predominio en los ángulos costofrénicos que puede acompañarse de adenopatías mediastínicas y derrame pleural unilateral o bilateral. Puede afectar a un solo hemitórax cuando el tumor primario es pulmonar. La TC es más sensible que la radiografía en la detección de linfangitis carcinomatosa. La broncoscopia con realización de biopsias y lavado broncoalveolar suele aportar el diagnóstico.

NÓDULO PULMONAR SOLITARIO

Se define como una lesión pulmonar redondeada de hasta 3 cm de diámetro, bien delimitada, rodeada de parénquima pulmonar sano y sin evidencia de obstrucción bronquial. En pacientes de más de 35 años y fumadores, un nódulo pulmonar solitario debe considerarse potencialmente maligno y, por tanto, susceptible de exéresis quirúrgica excepto en las siguientes situaciones: 1) si muestra calcificación concéntrica o en palomitas de maíz (otros patrones de calcificación pueden asociarse a carcinomas); 2) si no ha crecido de tamaño después de 2 años; 3) si ha disminuido de tamaño con respecto a exploraciones previas; 4) cuando la TC muestra la presencia de grasa en su interior, indicativo de lipoma o hamartoma, y 5) si los hallazgos de la TC son característicos de otras lesiones benignas como atelectasia redonda o micetoma.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Besse B, Adjei A, BAAS P. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. Ann Oncol 2014;8:1475-84.

Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIA resectable non small-cell lung cancer guideline. J Clin Oncol 2007;25:5506-18.

Rosell R, Carcereny E, Gervais R. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012;13:239-46.

Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Marfolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed, American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143(Suppl):e211S-50S.

Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4th ed Lyon: International Agency for Research of Cancer; 2015.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

SECCIÓN V

ENFERMEDADES DE LA PLEURA

Capítulo 80

F. Rodríguez Panadero

DERRAME PLEURAL

CONCEPTO

La pleura normal es una fina lámina lisa y semitransparente que recubre, separadamente en el lado izquierdo y derecho del tórax, el pulmón y sus cisuras (pleura visceral), la porción lateral de las estructuras mediastínicas, el diafragma y la cara interna de la pared torácica (pleura parietal), ocupando una superficie total de aproximadamente 90 cm^2/kg de peso. El espacio entre pleura parietal y visceral se denomina cavidad pleural. En condiciones fisiológicas, esta cavidad está ocupada por una mínima cantidad de líquido (0,26 mL/kg) que contiene baja

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

cantidad de proteínas (< 50% de las del suero) y aproximadamente 1700 leucocitos/μL, con claro predominio de macrófagos, algo más de un 20% de linfocitos y una pequeña proporción de células mesoteliales (exfoliadas del revestimiento pleural y con mitosis ocasionales). La concentración de Na^+ es más baja en el líquido pleural que en el plasma, y la de HCO_3^- más elevada, lo que provoca que el pH pleural normal sea superior al de la sangre (igual o mayor de 7,50). El líquido pleural se produce por filtración desde la circulación sistémica al espacio pleural a través de la pleura parietal y —en condiciones fisiológicas— aproximadamente el 80% se reabsorbe por los linfáticos en la pleura parietal. En la porción caudal de la pleura parietal, y especialmente sobre la superficie diafragmática, se observa la presencia de estomas de 0,5-20 μm de diámetro, que conectan directamente la cavidad pleural con una serie de espacios lacunares submesoteliales que, a su vez, desembocan en la circulación linfática profunda. La pleura visceral es muy poco permeable al paso de líquido, pero en caso de edema pulmonar este mecanismo defensivo puede alterarse. Excesos moderados en la producción de líquido pueden compensarse por un aumento en la absorción linfática a través de la pleura parietal, y sólo cuando se sobrepasa esta capacidad de absorción se acumula el líquido para dar lugar al derrame pleural. Este derrame provoca una alteración ventilatoria restrictiva, con disminución de las capacidades pulmonar total, residual funcional y vital forzada. Puede producirse también hipoxemia, aumento de la diferencia alveoloarterial de oxígeno, desequilibrios de las relaciones ventilación/perfusión y empeoramiento de la función de los músculos inspiratorios por descenso o incluso inversión del diafragma. Los derrames masivos pueden provocar disfunción diastólica, con la consiguiente disminución del gasto cardíaco.

ETIOPATOGENIA

En la producción del derrame pleural pueden intervenir varios mecanismos:

- *Mecanismos que alteran el balance de presiones transpleurales.* Son de origen extrapleural (frecuentemente asociados a aumento de la presión venosa pulmonar, por insuficiencia cardíaca izquierda en la mayoría de los casos) y provocan la aparición de trasudados por salida de líquido desde el pulmón a la cavidad pleural a través de la pleura visceral. Se caracterizan por un contenido bajo en proteínas (proteínas totales en líquido pleural/proteínas en plasma ≤ 0,5) y LDH baja (< 200 U/L). Una sobrecarga de líquido (yatrógena o por insuficiencia renal) o una pericarditis constrictiva pueden provocar trasudados, que también pueden presentarse por aumento de la presión negativa intrapleural en atelectasias masivas o si existe «pulmón atrapado», por engrosamiento tumoral o fibroso de la pleura visceral.
- *Alteraciones en el drenaje linfático.* Pueden tener su origen en alteraciones (inflamatorias o neoplásicas) de la propia pleura o en bloqueo de la circulación linfática.
- *Aumentos en la permeabilidad capilar y mesotelial.* Están implicados en la mayoría de los *exudados* pleurales que, en contraste con los trasudados, tienen alto contenido en proteínas (cociente pleura/sangre > 0,5) y LDH (> 200 U/L) (cuadro 80-1). El mesotelio pleural puede tomar parte activa en la liberación de mediadores implicados en el aumento de permeabilidad asociada a exudados de diverso origen (infecciones, embolia pulmonar, conectivopatías y neoplasias), y en la mayoría de estas situaciones se altera el balance coagulación/fibrinólisis pleural, a favor de la actividad procoagulante y la consiguiente formación de fibrina y multiloculaciones. Por el contrario, en condiciones fisiológicas y en la mayoría de los trasudados predomina la actividad fibrinolítica intrapleural, que mantiene la cavidad libre de adherencias. Un aumento de esta capacidad fibrinolítica se observa también en muchos de los derrames pleurales asociados a afección tumoral extensa de la pleura.

CUADRO CLÍNICO

Aunque la existencia de afección pleural se puede sospechar por la aparición de dolor de tipo pleurítico, el derrame puede pasar clínicamente desapercibido y constituir un hallazgo en una radiografía de tórax realizada por otros motivos. Si el líquido pleural ocupa más de un tercio del hemitórax suele acompañarse de cierto grado de disnea. Es característico que se intensifique cuando el paciente se acuesta en decúbito contralateral al derrame. En cuanto a la exploración física, en derrames de gran tamaño se puede observar un discreto abombamiento y disminución de los movimientos respiratorios, matidez marcada en la percusión y disminución de las vibraciones vocales en la auscultación.

Cuadro 80-1 Etiología del derrame pleural

TRASUDADO
Insuficiencia cardíaca izquierda
Cirrosis hepática
Nefropatías: síndrome nefrótico, glomerulonefritis, urinotórax, diálisis peritoneal
Otras: mixedema, sarcoidosis, tromboembolia pulmonar

EXUDADO
Infecciones
Tuberculosis
Bacterias
Otras: virus y *Mycoplasma*, parásitos, hongos
Neoplasias
Metastásicas
Primaria (mesotelioma)

MISCELÁNEA
Traumatismo (hemotórax)
Tromboembolia pulmonar
Enfermedades abdominales (absceso subfrénico, hepático o esplácnico, pancreatitis, intervención quirúrgica abdominal)
Derrame pleural benigno por asbesto
Uremia
Colagenopatías (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren)
Fármacos (nitrofurantoína, amiodarona, metotrexato, bleomicina, minoxidilo)
Otras: sarcoidosis, síndromes de Meigs y Dressler, trasplante pulmonar y hepático, intervención quirúrgica coronaria, amiloidosis, radioterapia, pulmón atrapado, pericarditis

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Técnicas de imagen

Ante la sospecha de derrame pleural hay que confirmarlo mediante radiografía de tórax en proyecciones posteroanterior y lateral. Cuando el derrame es libre, la radiografía puede mostrar el típico aspecto de condensación homogénea, con amplia base de contacto en la pared torácica y con borde superior cóncavo. Por el contrario, el borde superior pierde esa forma cuando el derrame está encapsulado o si existe condensación pulmonar asociada. Si el derrame es pequeño puede presentar una localización subpulmonar, que se manifiesta como curvatura asimétrica que podría confundirse con la silueta del diafragma, pero con corte brusco de los vasos pulmonares visibles a su través. En el derrame subpulmonar izquierdo se observa un aumento del espacio aparente entre la cámara gástrica y el borde superior del diafragma. En la proyección lateral hay que prestar especial atención a la obliteración del seno costodiafragmático posterior, que se hace más patente a medida que aumenta el volumen del derrame. Cuando se sospecha la existencia de un derrame pleural encapsulado o multiloculado, la ecografía pleural proporciona una información superior a cualquier otra técnica (incluida la TC), y puede ser de ayuda para realizar toracocentesis. La TC es adecuada para estudiar la asociación de derrame con engrosamiento pleural, sobre todo si este es irregular, y para detectar la presencia de posibles enfermedades en el pulmón subyacente.

Toracocentesis

La punción pleural está indicada en el estudio inicial de todos los derrames pleurales, salvo en presencia de coagulopatía grave no corregible o

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de una enfermedad habitualmente asociada al trasudado (insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica). En estos casos habría que tratar la causa y observar la evolución antes de proceder a ulteriores estudios del derrame.

El líquido extraído se debe distribuir en varios tubos estériles para su estudio, incluido uno para tinción de Gram y otros para cultivo de aerobios y anaerobios (cuando se sospecha derrame paraneumónico complicado o empiema) y también para bacilos resistentes a ácido-alcohol. Debe prepararse otra muestra diluida al 50% con alcohol para estudio citopatológico. Aunque se ha aconsejado la adición de heparina si la muestra es hemática, esta mezcla puede contribuir a disminuir el pH del líquido, por lo que es más recomendable usar tubos que contengan EDTA, o bien mezclar el líquido pleural con citrato sódico al 3,8% (líquido/citrato = 9/1). También es recomendable utilizar para la extracción de líquido pleural una jeringa diferente a la que contiene la anestesia tópica empleada para la piel y la pared costal, por el riesgo de dilución de la muestra y de descenso del pH. Todas las muestras han de trasladarse a los respectivos laboratorios en un plazo máximo de 2 h, y deben mantenerse refrigeradas a 4 °C si se prevé una demora en el traslado.

El rendimiento de la citología puede mejorarse si se centrifugan 30-50 mL de líquido y se incluye el botón celular en bloque de parafina, para su posterior procesamiento como si se tratara de una biopsia. El rendimiento microbiológico ante sospecha de derrame pleural infeccioso mejora si se incluye una muestra de líquido en un recipiente de los que se utilizan para hemocultivo. En todos los casos se debe realizar recuento celular total y diferencial, así como estudio bioquímico (proteínas totales, LDH, glucosa, pH, ADA), que puede orientar hacia algún diagnóstico de presunción. La LDH es de gran valor para deslindar trasudados que tienen proteínas en valores límite a causa del uso de diuréticos, y en la mayoría de las ocasiones no se requiere su determinación simultánea en suero. El pH del líquido pleural forma parte de los algoritmos de diagnóstico de los derrames pleurales paraneumónicos complicados; no obstante, su papel en este campo se ha de encuadrar siempre en el contexto del cuadro clínico que presente el paciente. Para su determinación es necesario utilizar la misma técnica anaerobia que la gasometría arterial y procesar la muestra con rapidez. Mientras los trasudados presentan pH que oscila entre 7,45 y 7,55 (con la excepción del urinotórax, en que es ácido), la gran mayoría de los exudados pleurales lo tienen entre 7,30 y 7,45. Si se exceptúan los pacientes diabéticos con hiperglucemia mantenida, los valores de pH se correlacionan con los de glucosa en el líquido pleural, con la única excepción del urinotórax, rara enfermedad ocasionada por reflujo de orina desde la cápsula renal hacia el espacio pleural en casos de uropatía obstructiva grave. La presencia de un pH pleural bajo (< 7,30) se asocia a un espectro estrecho de enfermedades (empiema, pleuritis reumatoide, algunos derrames tuberculosos agudos y neoplasias avanzadas).

Según la sospecha diagnóstica y las características organolépticas del líquido, se deben realizar algunas investigaciones especiales. Así, si el líquido tiene olor fétido se debe solicitar estudio de anaerobios, y si huele a orina se sospechará urinotórax, en cuyo caso es necesario determinar la creatinina en sangre y en líquido pleural (cociente pleura/sangre superior a 1 en el urinotórax).

El simple aspecto del líquido puede ser de gran ayuda para el diagnóstico de derrames paraneumónicos complicados, y también en algunos casos especiales como el quilotórax, cuyo hallazgo orienta —en ausencia de traumatismo o intervención quirúrgica previa— hacia algunas enfermedades como linfoma, linfangiomiomatosis o cirrosis hepática complicada. La mayoría de los derrames que plantean problemas diagnósticos son exudados, lo cual implica que, a diferencia de los trasudados, la pleura está directamente afectada, y este grupo de exudados plantea los mayores problemas diagnósticos. Cuando el aspecto del líquido es hemorrágico hay que pensar en la posibilidad de neoplasia, derrame asociado a exposición al asbesto, síndrome pospericardiotomía, infarto pulmonar o traumatismo, y en estos casos conviene centrifugar y medir el hematocrito. Normalmente, incluso en derrames neoplásicos muy hemáticos, es inferior al 5%. Cuando supera el 20% se trata de un hemotórax, y hay que descartar una hemorragia activa en la cavidad pleural.

Ante la sospecha clínica de pancreatitis hay que solicitar amilasa en el líquido pleural, y lo habitual es que se mantenga elevada durante más tiempo que en la sangre. La presencia de valores elevados de la isoenzima salival de amilasa en el líquido pleural es un marcador precoz de perforación esofágica, y este tipo de derrame suele infectarse con relativa rapidez.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS DE LA PLEURA

PLEURITIS TUBERCULOSA

Etiopatogenia

La pleuritis tuberculosa está causada por *M. tuberculosis,* y se produce por la rotura de un foco caseoso ubicado en la zona subpleural del pulmón. Suele ocurrir entre 6 y 12 semanas después de la primoinfección, lo que da lugar a una reacción de hipersensibilidad retardada frente a los antígenos de la micobacteria, incluso si el número de bacilos es escaso. Esta respuesta está mediada por células mesoteliales, neutrófilos, linfocitos ($CD4^+$), monocitos y sus correspondientes Th1, citocinas (IL-1-6, IL-8, interferón gamma [IFN-γ], VEGF), responsables de la inflamación local, el incremento de la permeabilidad vascular y la acumulación de líquido en la cavidad pleural. Una vez sensibilizados, los linfocitos T activados promueven la diferenciación del macrófago y la formación de granulomas característicos, con frecuente presencia de necrosis central (granulomas caseificantes).

Cuadro clínico

La tuberculosis pleural se manifiesta con dolor pleurítico, fiebre y tos no productiva. Un tercio de los pacientes refieren síntomas de pocos días de evolución, aunque en ocasiones la sintomatología es crónica con febrícula, astenia, anorexia y pérdida de peso. Los pacientes con infección por el HIV pueden presentar formas más insidiosas y síntomas adicionales como disnea, taquipnea, astenia y diarrea, y presentar más a menudo hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatías.

En la radiografía de tórax se aprecia un derrame pleural que, en general, ocupa menos de la mitad del hemitórax y raramente es masivo o bilateral. El líquido pleural tuberculoso suele ser claro (muy rara vez serohemorrágico), tiene características de exudado en casi el 100% de los casos, es rico en proteínas y también en linfocitos. El hallazgo de un número muy elevado de células mesoteliales debe hacer dudar del diagnóstico. En los primeros días puede observarse un predominio de neutrófilos, que posteriormente vira a predominio linfocitario. La proporción de linfocitos T es mayor en líquido pleural que en sangre en los pacientes con tuberculosis pleural, y se debe a un enriquecimiento selectivo de linfocitos T colaboradores ($CD4^+$ $CDw29^+$) por proliferación local en el espacio pleural, con producción de IFN-γ cuando se estimulan durante la infección tuberculosa activa. En su forma aguda, la pleuritis tuberculosa puede confundirse con un derrame paraneumónico, tanto por la clínica como por el predominio de polimorfonucleares en el líquido pleural, y en las formas subagudas se plantea el diagnóstico diferencial con el derrame neoplásico.

Diagnóstico

El diagnóstico de pleuritis tuberculosa se basa en la demostración del *M. tuberculosis* en esputo, en cualquier otra muestra biológica o en el tejido pleural obtenido mediante biopsia.

El rendimiento de la baciloscopia directa en el líquido es muy bajo (< 10%), y la positividad del cultivo para *M. tuberculosis* varía según la prevalencia de la enfermedad en una región en concreto, y también según la incidencia de empiemas tuberculosos, que son raros en la actualidad. En pacientes infectados por HIV, la baciloscopia directa puede ser positiva en más del 20% de los casos. En cuanto al cultivo del líquido en estos pacientes, el rendimiento es muy variable, si bien la mayoría de las series publicadas muestran una positividad superior al 30%.

El análisis de tejido pleural puede mostrar granulomas y supone un diagnóstico presuntivo. Su sensibilidad es superior al 80% y su rendimiento aumenta si se observan bacilos ácido-alcohol resistentes. El cultivo del tejido pleural obtenido por biopsia percutánea puede

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

variar entre el 40% y el 80%, y este porcentaje suele aumentar tras la realización de una segunda biopsia. La toracoscopia diagnóstica es muy superior en rendimiento diagnóstico, pero se debe reservar para casos especiales en los que se duda entre tuberculosis y neoplasia, con negatividad de todas las técnicas diagnósticas menos invasivas.

Hay notables diferencias en el rendimiento —y, sobre todo, en la rapidez a la hora de obtener los resultados— entre el clásico cultivo en medio sólido (*Löwenstein-Jensen,* cuyos resultados suelen tardar entre 3 y 6 semanas) y los métodos radiométricos *(BACTEC®),* que detectan automáticamente el crecimiento micobacteriano midiendo la cantidad de 14CO2 producido por la metabolización de sustratos marcados con ^{14}C, y suelen proporcionar el resultado en 15-20 días. El sistema BACTEC® tiene la posibilidad de identificar *M. tuberculosis* en 4-5 días y de realizar antibiogramas a los fármacos de primera elección en tiempos medios de 3-6 días, en lugar de los 21-42 días que exigen los métodos convencionales, pero su principal desventaja radica en utilizar isótopos radiactivos, por lo que se requieren instalaciones especiales. Para tratar de eliminar el uso de ^{14}C se han desarrollado técnicas que permiten detectar el crecimiento micobacteriano mediante fluorescencia. El análisis de observación microscópica de susceptibilidad a drogas (*MODS,* del inglés *microscopic observation drug susceptibility*) permite obtener resultados en 2 semanas y también tiene un rendimiento mayor que el cultivo en medio de Löwenstein-Jensen.

Ante la dificultad de conseguir resultados microbiológicos rápidos, habitualmente se acude a la determinación de marcadores en el líquido pleural para orientar el diagnóstico y decidir la realización de biopsia pleural. Los más usados se exponen a continuación.

La ADA tiene un importante papel en la diferenciación de las células linfoides, es más abundante en linfocitos, principalmente linfocitos T activos, y su determinación es útil en países en los que la prevalencia de tuberculosis es elevada, mientras que su valor parece muy limitado en los que tienen prevalencia baja. Aunque se debe establecer un punto de corte específico para cada laboratorio, un valor de 40-45 U/L se considera un límite inferior para el derrame tuberculoso, mientras que cifras superiores a 70 U/L son, en ausencia de empiema, prácticamente diagnósticas. El rendimiento de la ADA es variable según las series, pero mejora en pacientes jóvenes y con derrame pleural de predominio linfocitario. Debe tenerse en cuenta que hay derrames pleurales linfocitarios con ADA elevado en otras enfermedades no tuberculosas, como artritis reumatoide, carcinoma broncoalveolar, mesotelioma y empiemas no tuberculosos. No obstante, es necesario un cultivo negativo para *M. tuberculosis* antes de confirmar falso positivo de ADA, ya que en ocasiones coexisten tumor pleural e infección tuberculosa. Dentro de la molécula de ADA se distinguen dos subtipos: ADA1, que se encuentra en los linfocitos y monocitos activados, y ADA2, que predomina en monocitos y macrófagos y es más específico del derrame tuberculoso. Un derrame pleural con cifras elevadas de ADA y proporción de ADA1/ADA total menor de 0,45 es diagnóstico de tuberculosis. La determinación de ADA podría ser menos útil en pacientes inmunodeprimidos, y en estos casos es preferible determinar los valores de IFN-γ en líquido pleural.

El IFN-γ, que está producido por linfocitos T, activa los macrófagos y participa en la formación de los granulomas. En series amplias se ha encontrado sensibilidad y especificidad del 98% para un punto de corte de 3,7 UI/mL, sin que el estado inmunológico del paciente influyera en los resultados.

El desarrollo de técnicas basadas en biología molecular para optimizar el diagnóstico de tuberculosis en general tiene también aplicación en la pleuritis tuberculosa: las técnicas basadas en amplificación de ácidos nucleicos muestran alta especificidad para *M. tuberculosis,* pero sensibilidad variable para detectar tuberculosis activa, aunque algunos nuevos sistemas (*Xpert MTB/RIF®,* diseñado originalmente para estudiar posibles resistencias a rifampicina) mejoran significativamente este aspecto.

Pronóstico y tratamiento

El derrame pleural tuberculoso tiende a resolverse de forma espontánea pero, en ausencia de tratamiento, hasta el 65% de los pacientes desarrolla tuberculosis pulmonar en los siguientes 5 años. No hay diferencia entre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y el de la pleuritis tuberculosa. Se utilizan cuatro fármacos: isoniazida (5 mg/kg de peso y día, hasta 300 mg/día p.o.), rifampicina (10 mg/kg de peso y día, hasta 600 mg/día p.o.), pirazinamida (20-30 mg/kg de peso y día, máximo 2 g/día p.o.) y etambutol (15-10 mg/kg de peso y día, máximo 800-1600 mg/día p.o.) en la fase inicial del tratamiento (2 meses), cuando la duración prevista del tratamiento sea de 6 meses. El tratamiento en pacientes no tratados previamente debería consistir en 2 meses de tratamiento con esos cuatro fármacos; etambutol puede suspenderse durante la fase inicial si se confirma la sensibilidad del microorganismo a los otros tres fármacos utilizados. Posteriormente, el tratamiento debe continuarse con dos fármacos, con preferencia isoniazida y rifampicina, durante al menos 4 meses más. Es recomendable añadir fisioterapia respiratoria en las primeras semanas de tratamiento.

La evacuación por toracocentesis del líquido pleural es un procedimiento habitual, aunque no se ha demostrado su eficacia para prevenir secuelas tardías. Los glucocorticoides producen una disminución precoz de la fiebre y aceleran la resolución del derrame, pero a largo plazo no alteran la evolución de la enfermedad, por lo que no deben indicarse.

Los pacientes con tuberculosis pleural en tratamiento suelen presentar una mejoría sintomática en las primeras 2 semanas, con resolución del derrame entre 6 semanas y 4 meses desde el inicio del tratamiento. En algunos casos puede llegar a observarse un aumento del líquido pleural en las primeras semanas, con buena evolución posterior sin tener que suspender el tratamiento. Raramente se produce una acumulación de pus rico en bacilos en la cavidad pleural (empiema tuberculoso). Estos pacientes suelen tener afección pulmonar y, en ocasiones, fístula broncopleural. El cuadro clínico es tórpido, y en casos avanzados se produce el denominado *empiema de necesidad (empyema necessitatis),* o salida al exterior del material purulento a través de la pared torácica. El diagnóstico se establece al aislar *M. tuberculosis* en el pus, y el paciente puede mejorar con el tratamiento antituberculoso y la evacuación del pus por toracocentesis. En caso contrario se debe colocar un tubo de drenaje pleural o recurrir a la decorticación pleural u otros tipos de tratamiento quirúrgico.

El seudoquilotórax tuberculoso es una complicación rara, propia de pacientes con pleuritis tuberculosa tratados mucho antes con sección de adherencias y neumotórax artificial. En estos pacientes se produce un engrosamiento pleural que dificulta la reabsorción del derrame y favorece la acumulación de colesterol en el líquido pleural por rotura de las membranas celulares. El tratamiento es el mismo que el de la pleuritis tuberculosa no complicada.

PLEURITIS INFECCIOSAS NO TUBERCULOSAS

Derrame pleural paraneumónico

Se define como derrame pleural no purulento y estéril producido por una neumonía o absceso. Más del 40% de las neumonías bacterianas cursan con derrame pleural; en cuanto a la etiología, en los derrames asociados a neumonía adquirida en la comunidad los gérmenes más frecuentes son grampositivos aeróbicos, como el estreptococo y el *S. aureus,* seguidos por los anaerobios —frecuentes en la neumonía por aspiración—, y por algunos gramnegativos (enterobacterias, *E. coli* y *H. influenzae*) en pacientes con comorbilidad, especialmente diabetes o alcoholismo. En el derrame asociado a neumonía nosocomial el germen más frecuente es *S. aureus* (en la mayoría de los casos resistente a meticilina), al que siguen en frecuencia los gramnegativos aerobios (*E. coli, Enterobacter* spp. y *Pseudomonas* spp.), junto con gramnegativos y anaerobios. Las infecciones fúngicas son infrecuentes, y *Candida* spp. es el hongo más común, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos.

Cuadro clínico

Suele ser el propio de la neumonía (fiebre, dolor pleurítico y tos), y para detectarlo suele bastar una radiografía de tórax o una ecografía. La TC puede ser de ayuda para visualizar la afección pulmonar y la colección pleural.

Se distinguen las siguientes fases evolutivas:

- *Pleuritis seca.* La pleura visceral se inflama por la extensión de la inflamación pulmonar, pero sin presencia de derrame pleural.
- *Pleuritis exudativa.* Se acumula líquido estéril en el espacio pleural, debido al aumento de permeabilidad en la pleura visceral. El

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

líquido pleural en esta fase es claro, con recuento bajo de leucocitos (< 10 000/μL), LDH baja (< 1000 UI/L), y valores normales de glucosa (> 60 mg/dL) y de pH (> 7,30).

- *Pleuritis fibropurulenta.* Puede desarrollarse muy rápidamente (en unas horas) en pacientes que no reciben los antibióticos adecuados. Se caracteriza por el depósito de fibrina que cubre las hojas visceral y parietal de la pleura, con formación de tabiques y membranas. Se acumulan en la pleura gran cantidad de polimorfonucleares, bacterias y detritus celulares, procedentes de la infección pulmonar. La elevada actividad metabólica y citolítica se traduce en valores bajos de glucosa (< 40 mg/dL) y de pH (< 7,20), y cifras elevadas de LDH (> 1000 UI/L).
- *Pleuritis organizada.* En esta fase se deposita gran cantidad de colágeno y fibrina, procedentes de la proliferación de fibroblastos, que ocasionan un marcado engrosamiento pleural, con alteración de la función pulmonar. La evolución puede variar notablemente, desde la persistencia de deterioro funcional pulmonar hasta el desarrollo de formas crónicas de empiema, con alto riesgo de complicaciones como fístula broncopleural, absceso pulmonar o empiema *necessitatis.*
- *Empiema.* Se define como la acumulación de pus o de líquido con presencia de gérmenes (tinción de Gram) o cultivo positivos en la cavidad pleural. En más de la mitad de estos pacientes hay alguna enfermedad subyacente, como diabetes, neoplasia o alcoholismo.

Los siguientes mecanismos pueden dar lugar a un empiema: a) infección de un órgano vecino, como el pulmón, o del espacio abdominal, como el absceso subfrénico; b) intervención quirúrgica sobre el tórax, en especial la neumectomía, o manipulación instrumental de la pleura; c) heridas punzantes de la pared torácica; d) perforación esofágica, accidental (por cuerpos extraños) o instrumental (esofagoscopia), y e) foco séptico distante, en especial de la zona periodontal.

Al igual que en el derrame paraneumónico, el cuadro clínico del empiema es el propio de una neumonía, con fiebre, dolor pleurítico y tos, y con intensa leucocitosis. En los pacientes alcohólicos, diabéticos o inmunodeprimidos —en especial si la infección es por anaerobios, con líquido maloliente en muchos casos— la clínica puede ser más tórpida, con pérdida de peso, febrícula con leucocitosis y anemia. En ocasiones, la persistencia de la fiebre a pesar del tratamiento antibiótico en un paciente con neumonía sugiere la existencia de un empiema.

Tratamiento

De forma empírica, se recomiendan antibióticos de amplio espectro que cubran gérmenes aerobios y anaerobios, y adaptar el tratamiento a los resultados de los cultivos cuando se disponga de ellos. Se puede utilizar una combinación de cefalosporinas de tercera generación asociadas a clindamicina o metronidazol, o bien monoterapia con amoxicilina-ácido clavulánico. Los pacientes alérgicos a la penicilina pueden tratarse con clindamicina, habitualmente en combinación con una quinolona o una cefalosporina. Si el origen es una infección nosocomial hay que combatir *S. aureus* resistente a meticilina (vancomicina o linezolid), y también plantear el uso de penicilinas antipseudomona (piperacilina-tazobactam), carbapenem o cefalosporinas de tercera generación con metronidazol. Los aminoglucósidos tienen una escasa penetración pleural, y en ningún caso está indicada la utilización de antibióticos intrapleurales.

Existe consenso en que el riesgo de complicación (paso a fases fibropurulenta y organizada) es elevado en los siguientes casos: a) pacientes con derrame pleural que ocupa más de la mitad del hemitórax, que está tabicado o con engrosamiento pleural; b) presencia de microorganismos en muestras de líquido pleural, detectada por tinción de Gram o por cultivo, y c) pH en líquido pleural inferior a 7,20. Se recomienda proceder al drenaje de la cavidad pleural en todos estos casos.

El drenaje pleural por toracocentesis sólo es recomendable si las colecciones son muy pequeñas. La fístula broncopleural, cuya existencia hay que sospechar si el paciente presenta abundante expectoración y existe un nivel hidroaéreo en la radiografía de tórax, exige también el drenaje pleural para evitar la diseminación del líquido infectado a la vía aérea.

Tratamiento intrapleural con fibrinolíticos

Si la ecografía torácica detecta multiloculaciones o el drenaje es ineficaz, se aconseja la administración intrapleural de fibrinolíticos, con la excepción de la fístula broncopleural, en que están contraindicados. Estos agentes facilitan la disolución de las adherencias de fibrina y evitan, por tanto, la fibrosis pleural. Se pueden utilizar 100 000 U de urocinasa o 250 000 U de estreptocinasa, diluidas en 100 mL de solución salina, clampando el tubo de drenaje durante 1-2 h a continuación. La administración puede repetirse diariamente hasta conseguir el drenaje adecuado, que se debe vigilar mediante el control del volumen drenado y ecografía torácica. Estudios recientes han destacado la eficacia del tratamiento intrapleural con alteplasa combinada con DNasa.

Si el drenaje pleural con adición de fibrinolíticos no es efectivo, puede optarse por una cirugía videotoracoscópica para eliminar las loculaciones, y también debe considerarse la limpieza de la pleura mediante toracotomía si los anteriores procedimientos resultaran insuficientes o persistiera el estado séptico del paciente (fig. 80-1). En pacientes con alto riesgo quirúrgico se puede considerar un drenaje abierto con resección costal. A pesar de las distintas opciones terapéuticas, se ha descrito una mortalidad de hasta el 20%.

Pleuritis víricas y por *Mycoplasma*

Alrededor del 20% de los pacientes con neumonía atípica presentan derrame pleural. Los gérmenes implicados con más frecuencia son *M. pneumoniae,* adenovirus y virus de la influenza. El cuadro clínico sugiere neumonía atípica con fiebre, cefalea, tos y artromialgias como síntomas más frecuentes. Los derrames pleurales suelen ser transitorios, de escasa cuantía, acompañados de infiltrado pulmonar, y sólo raramente masivos o persistentes. El líquido pleural es un exudado con predominio de células mononucleares, y el aislamiento del germen en líquido pleural es excepcional. El diagnóstico se basa en el cultivo del germen en muestras respiratorias o en el aumento del título de anticuerpos específicos en dos determinaciones separadas por al menos 15 días. Si el cuadro clínico apunta a que el derrame es secundario a infección por *Mycoplasma,* se debe administrar eritromicina, 500 mg/6 h, o claritromicina, 500 mg/12 h p.o. durante 15 días.

ENFERMEDADES TUMORALES DE LA PLEURA

El derrame pleural neoplásico es responsable de más de un tercio de los exudados, y su frecuencia parece aumentar en todas las series, a expensas sobre todo del cáncer de pulmón y el de mama. Es importante tener en cuenta que la afección neoplásica de la pleura puede cursar sin derrame pleural casi en la mitad de los casos. Este hecho es particularmente relevante en pacientes con cáncer de pulmón potencialmente resecable en el que se podría encontrar una diseminación pleural metastásica si se practica una toracoscopia previa a la toracotomía. En el cuadro 80-2 se expone la clasificación de los tumores que pueden afectar a la pleura. Aproximadamente un tercio de los derrames pleurales malignos están relacionados con el cáncer de pulmón, y el cáncer de mama suele ser el segundo en frecuencia.

■ TUMORES PRIMARIOS: MESOTELIOMA

Concepto y etiopatogenia

De entre los tumores primarios de la pleura, el mesotelioma es el más frecuente, y puede ser localizado o difuso. El localizado puede ser benigno o maligno y su etiología se desconoce, mientras que el mesotelioma difuso es siempre maligno. Desde la década de los cincuenta del pasado siglo se conoce la asociación del mesotelioma maligno con el asbesto, particularmente en sus formas de «amianto (o asbesto) azul» (crocidolita) y «amianto blanco» (crisotilo), y también es bien conocida su relación con la exposición a erionita, que es un contaminante natural del suelo en varias regiones del mundo, particularmente en la región de Capadocia (Turquía). En el 80% de los casos aproximadamente hay una clara relación causa-efecto con la exposición laboral a asbesto, con un amplio espectro de profesiones implicadas. Hay que tener en cuenta también la posible exposición ambiental, en general por vecindad con minas o fábricas donde se manipula el mineral, o por contaminación a través de la ropa de trabajadores del asbesto. Se ha demostrado una relación dosis-respuesta entre exposición acumulada a asbesto

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

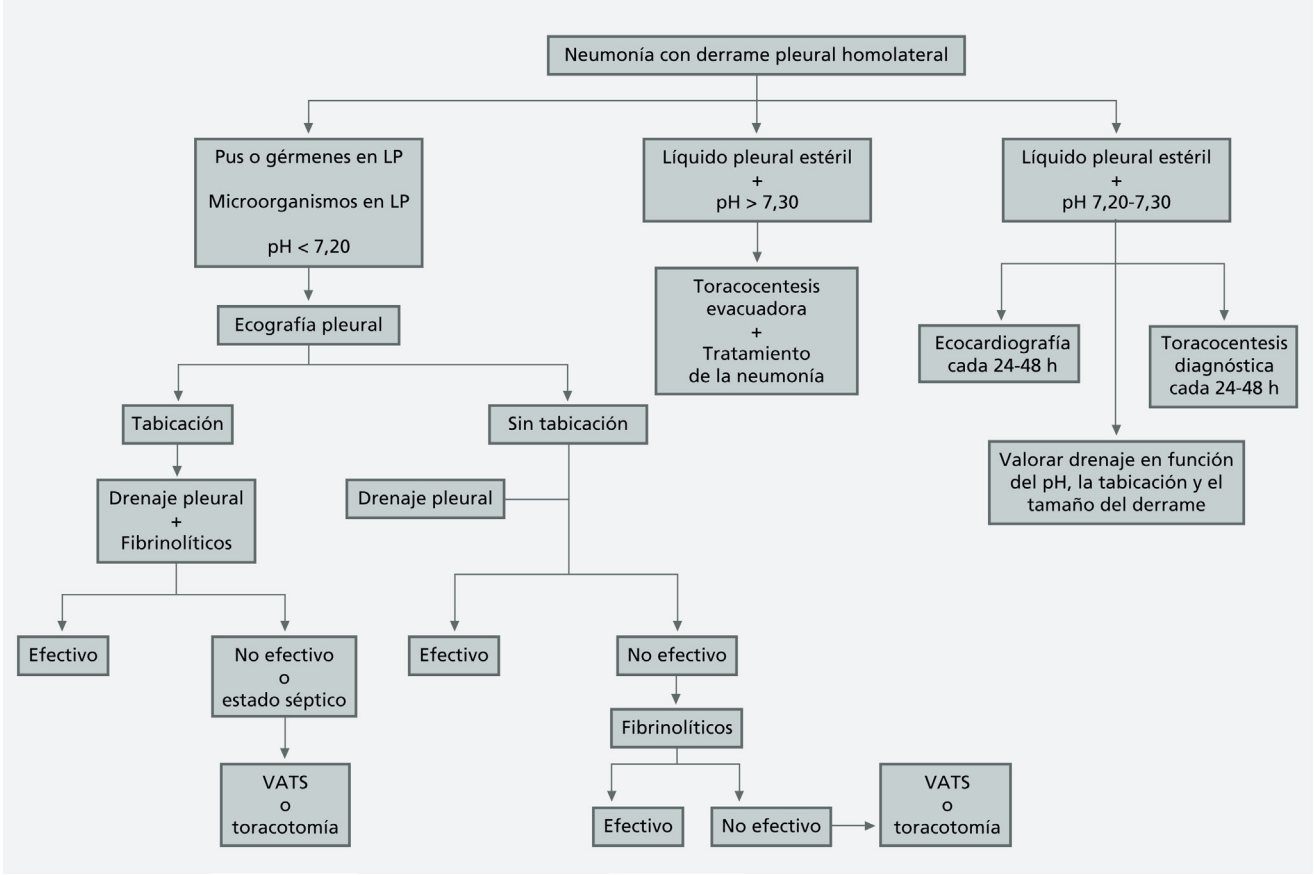


Figura 80-1 Conducta ante un paciente con neumonía y derrame pleural homolateral (paraneumónico). LP: líquido pleural; VATS: videotoracoscopia.

Cuadro 80-2 Clasificación de los tumores pleurales

TUMORES PRIMITIVOS
De la capa mesotelial (mesoteliomas)
- Localizados (benignos o malignos)
- Difusos (siempre malignos)

De la capa submesotelial
- Fibromas
- Lipomas
- Sarcomas

TUMORES SECUNDARIOS
A partir de estructuras próximas
- Tumores mediastínicos que invaden la pleura
- Tumores de la pared torácica (sarcomas con afección costal, tumores de mama con invasión pleural directa)
- Tumores pulmonares con invasión de la pleura visceral

Metastásicos (orígenes más frecuentes)
- Pulmón
- Mama
- Ovario
- Tracto gastrointestinal
- Riñón y vías urinarias

Afectación pleural por hemopatías malignas
- Linfoma
- Mieloma
- Macroglobulinemia de Waldenström

(altos niveles de exposición, duración de la exposición, o ambos) y mesotelioma maligno, y no hay ningún umbral por debajo del cual se descarte el riesgo de contraer la enfermedad. En Europa se estima la incidencia de mesotelioma en 20 casos por millón/año, con notable variación entre países (también en relación con la historia de exposición a asbesto en el pasado), pero en todo caso se prevé un aumento global, debido al largo período de latencia entre exposición y manifestación de la enfermedad, que se sitúa alrededor de los 40 años, con un amplio margen entre los valores extremos (15-75 años, según estudios necrópsicos).

Cuadro clínico

El mesotelioma localizado suele ser asintomático, cursa sin derrame pleural y generalmente se descubre en un estudio radiográfico realizado por otros motivos. En cuanto al difuso, puede acompañarse o no de derrame, que no suele presentar características especiales. El dato clínico más frecuente es la presencia de dolor torácico, que suele ser discreto al principio, pero persistente y lentamente progresivo, sin claros caracteres pleuríticos. Con el transcurso del tiempo, el derrame pleural del mesotelioma puede llegar a desaparecer por completo y ser sustituido por engrosamiento difuso de la pleura.

Técnicas de imagen para el diagnóstico del mesotelioma pleural

La radiografía de tórax puede proporcionar información sobre la presencia de derrame y engrosamiento pleural difuso o masas, pero la TC es esencial para la elección de los pasos diagnósticos que se deben seguir: un engrosamiento pleural difuso y con prominencias nodulares sugiere mesotelioma, especialmente en un paciente con historia de exposición previa a asbesto. La RM proporciona un mejor contraste que la TC para definir la invasión de la pared torácica, pero no detecta la presencia de enfermedad metastásica en otras localizaciones. La PET, especialmente si se combina con TC (PET-TC), es útil para valorar la extensión mediastínica o subdiafragmática del tumor. Pueden producirse falsos positivos de PET en la pleuritis tuberculosa, el empiema o en pacientes con historia de pleurodesis previa.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Análisis del líquido pleural

La toracocentesis puede proporcionar algunos datos sugestivos —pero rara vez diagnósticos— de mesotelioma: niveles altos de ácido hialurónico (> 100 000 ng/mL) son altamente sugestivos, y también se atribuye un marcado valor pronóstico a este parámetro, de modo que unos niveles elevados se relacionan con mejor supervivencia.

Los valores elevados de LDH en líquido pleural se han correlacionado con peor pronóstico, con 500 U/L como punto de corte, pero parecen ser más relevantes el pH y la glucosa: un pH y una glucosa bajos se han relacionado con supervivencia más corta en derrames pleurales carcinomatosos, y también tienen valor pronóstico en mesoteliomas. Es importante resaltar que el pH y la glucosa pleural son significativamente más bajos en los mesoteliomas que en los carcinomas metastásicos.

Los niveles de ADA pueden encontrarse elevados en pacientes con mesotelioma, pero —antes de etiquetarlos como falsos positivos de la ADA— hay que tener en cuenta que en ocasiones pueden coexistir mesotelioma maligno y pleuritis tuberculosa, y por ello se recomienda realizar un cultivo para *M. tuberculosis* en estos casos.

La citología del líquido pleural puede sugerir la presencia de mesotelioma, pero con frecuencia plantea problemas entre células mesoteliales reactivas benignas y mesoteliales malignas, y también presenta dificultad para distinguir entre mesotelioma epitelial maligno y metástasis de adenocarcinoma. Las técnicas inmunocito- e histoquímicas son siempre necesarias para establecer la distinción entre mesotelioma y adenocarcinoma metastásico en la pleura, y para ello se requiere tejido obtenido mediante biopsia, o bien bloques celulares preparados mediante inclusión en parafina del botón celular, tras centrifugado de un volumen suficiente de líquido pleural (> 100 mL). La combinación de todos los siguientes supuestos puede proporcionar el diagnóstico de mesotelioma con suficiente fiabilidad: proliferación mesotelial atípica en el líquido pleural + estudios inmunohistoquímicos compatibles con mesotelioma en bloques celulares + engrosamiento pleural difuso con nodulaciones + ausencia de masas en pulmón o cualquier otro órgano que sugieran otro tumor primario. No obstante, y especialmente por las implicaciones legales que supone el diagnóstico de mesotelioma maligno, y también cuando se plantea intervención quirúrgica, hay que intentar siempre obtener muestras amplias de tejido para tipificar con mayor seguridad el tumor.

Estudio histopatológico

La biopsia pleural percutánea es poco satisfactoria para el diagnóstico de mesotelioma, por el pequeño tamaño de las muestras, pero su eficacia puede mejorar si se realiza con la ayuda de TC o ecografía en tiempo real, especialmente en presencia de marcado engrosamiento de la pleura costal. La toracoscopia es mucho más rentable porque permite la toma de más y mayores muestras, y se puede realizar con anestesia local y analgesia/sedación intravenosa (fig. 80-2). La cirugía videotoracoscópica permite una mejor tipificación y estadificación del tumor, e incluso realizar una pleurectomía/decorticación.

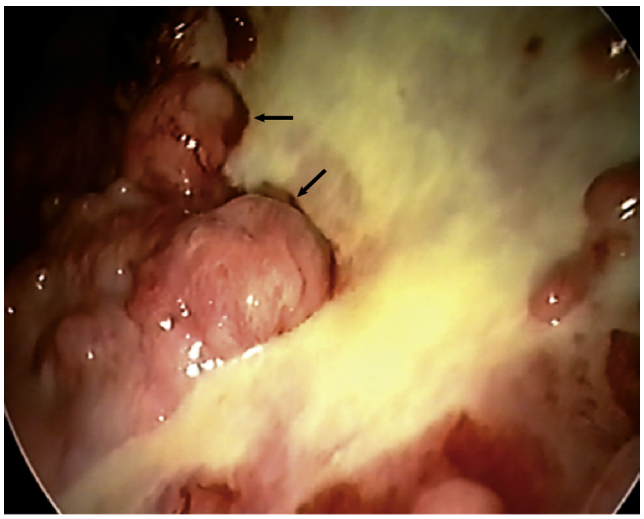


Figura 80-2 Aspecto toracoscópico de mesotelioma *(flechas),* en coexistencia con placas pleurales *(en amarillo),* provocadas por exposición a asbesto.

En el mesotelioma maligno se distinguen los tipos epitelioide, sarcomatoso y bifásico, y también hay raros subtipos, como el desmoplásico (que se puede confundir con pleuritis fibrosa benigna), el mesotelioma de células pequeñas y el linfohistiocitoide (que podría confundirse con un linfoma). Para diferenciarlos es imprescindible recurrir a estudios inmunohistoquímicos con distintos paneles de anticuerpos monoclonales, incluyendo al menos dos marcadores positivos para mesotelioma (en el subtipo epitelioide serían preferibles la calretinina, el *WT-1* [antígeno 1 del tumor de Wilms, del inglés *Wilms tumor antigen 1*] o *EMA* [antígeno de la membrana epitelial, del inglés *epithelial membrane antigen*]) o citoqueratinas de amplio espectro y bajo peso molecular, como las CK5 o CK6, y dos marcadores negativos, como el *Ber-EP4* (marcador de membrana) y el *TTF-1* (factor de transcripción tiroidea 1, del inglés *thyroid transcription factor 1,* marcador nuclear). El CEA es útil para distinguir el adenocarcinoma metastásico —especialmente de origen pulmonar— del mesotelioma (en el que prácticamente siempre es negativo) y, en caso de sospecha de mesotelioma en mujeres, es conveniente comprobar también la expresión de ER (*endoplasmic reticulum,* retículo endoplásmico), que nunca aparece en el mesotelioma y sí en los tumores metastásicos de mama. Cuando el tumor presenta un componente sarcomatoso es necesario distinguirlo de tumores metastásicos, apoyándose en algunos de los anticuerpos usados para el mesotelioma epitelioide y también algunos otros, como *p63* y *MOC-31.*

Pronóstico y tratamiento

El mesotelioma suele tener escasa respuesta a la quimioterapia y a la radioterapia, y la cirugía pocas veces es curativa, porque generalmente el tumor se diagnostica demasiado tarde. Cuando se plantea la cirugía radical es crítico evaluar la función pulmonar y cardíaca, la presencia de otros factores de comorbilidad, y el estado físico y psicológico del paciente. El principal objetivo de la cirugía es resecar todo el tumor, con objeto de mejorar la calidad de vida del paciente y la supervivencia. La evidencia acumulada sugiere que no es posible conseguir una resección completa, y por ello la tendencia actual se orienta a controlar localmente la enfermedad, eliminar el derrame pleural, liberar el pulmón atrapado por el tumor, mejorar los trastornos de ventilación/perfusión y paliar el dolor provocado por la invasión de la pared torácica. En todo caso, cualquier tipo de tratamiento se ha de plantear en el marco de una terapia multimodal que se apoye en el uso combinado de cirugía, quimioterapia y radioterapia.

En pacientes con mala situación clínica y derrame pleural recidivante se puede plantear la simple realización de pleurodesis o colocación de un catéter pleural tunelizado, con el fin de paliar los síntomas asociados al acúmulo de líquido.

TUMORES SECUNDARIOS DE LA PLEURA

Concepto y etiopatogenia

Además de los tumores primarios, la afección neoplásica de la pleura se puede producir por contigüidad a partir de un tumor originado en un órgano próximo (pulmón, mama, mediastino, pared torácica) o, más frecuentemente, por metástasis pleurales hematógenas (excepto en el caso del cáncer de pulmón homolateral, que se puede extender a la pleura por vecindad o por embolia tumoral desde el pulmón hacia la pleura visceral). Salvo en esos casos excepcionales, las células tumorales llegan por vía sanguínea al pulmón, desde el cual embolizan a la pleura visceral y después se diseminan por la cavidad pleural, con siembra secundaria en la pleura parietal. Aunque puede existir enfermedad neoplásica difusa en la pleura sin presencia de derrame, lo más frecuente es que este se desarrolle, bien como una consecuencia directa de la invasión tumoral, con aumento de permeabilidad vascular, o por obstrucción del drenaje linfático pleural, pulmonar y/o mediastínico. Puede haber derrame pleural coexistiendo con un tumor maligno en algún órgano, pero sin que realmente exista afección tumoral directa de la pleura; estos derrames se denominan *paramalignos.* Sus principales causas pueden ser neumonitis obstructiva o atelectasia, tromboembolia pulmonar, bloqueo linfático mediastínico, obstrucción del conducto torácico (con o sin quilotórax), síndrome de la vena cava superior,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

afección tumoral del pericardio, síndrome posradio- o posquimioterapia, o hipoalbuminemia. Para establecer el diagnóstico de derrame paramaligno se requiere descartar la presencia de lesiones tumorales en la cavidad pleural, pero ni la citología ni la biopsia percutánea son suficientemente sensibles, y la toracoscopia sería la mejor opción.

Cuadro clínico y diagnóstico

La mayoría de los derrames malignos cursan con disnea de esfuerzo, que es progresiva a medida que el derrame aumenta. La disnea suele ser más marcada cuando el paciente se coloca acostado sobre el lado opuesto al del derrame y se alivia cuando se evacúa el líquido. Si no mejora con estas maniobras, hay que sospechar otra causa distinta del derrame pleural, sobre todo linfangitis carcinomatosa en el pulmón subyacente o afección bilateral. La tos también puede estar presente y aliviarse con la toracocentesis; hay que ser cauteloso con estos pacientes, que pueden presentar complicaciones cuando se evacua muy rápidamente o si se extraen grandes cantidades de líquido. La evacuación se ha de suspender inmediatamente si aparece tos, sobre todo por el riesgo de provocar neumotórax o desplazamiento brusco del mediastino, con el consiguiente colapso vascular. El dolor torácico no es una manifestación llamativa en el derrame pleural maligno, con la excepción ya mencionada del mesotelioma.

En la gran mayoría de los derrames pleurales malignos se trata de un exudado. Se pueden encontrar trasudados en cáncer de pulmón con obstrucción del bronquio principal, y también en linfomas y otros tumores. El bloqueo del drenaje linfático puede ser la causa, pero hay que descartar siempre la presencia de insuficiencia cardíaca o cualquier otro problema relacionado con la producción de trasudados.

El rendimiento de la citología oscila alrededor del 60%, y depende de la extensión del tumor en la cavidad pleural, y también de la naturaleza de la neoplasia primaria (así, el carcinoma epidermoide, cuyas células están comunicadas por abundantes puentes de unión, muestra peor rendimiento de la citología que otros tumores más laxos, como el microcítico). En general, la positividad de la citología es más alta en neoplasias de mama y ovario, y más baja en linfomas, sarcomas y mesoteliomas. No es rentable repetir la citología más de dos veces, y se recomienda incluir biopsia pleural cuando se requiera una segunda citología. Un dato que puede ayudar en la estimación de las posibilidades de obtener citología positiva en presencia de neoplasia pleural es la determinación de glucosa y pH en el líquido pleural. La citología es positiva en la mayoría de los derrames que cursan con pH inferior a 7,30 y glucosa inferior a 60 mg/dL (3,3 mmol/L), mientras que la positividad alcanza sólo al 50% de los casos con glucosa y pH superiores a dichas concentraciones. De acuerdo con estos datos, se propone el algoritmo diagnóstico de la figura 80-3.

Si se sospecha linfoma, puede ser de gran ayuda el estudio del líquido pleural mediante citometría de flujo.

Cuando predomina el engrosamiento pleural sobre el derrame, se debe plantear la posibilidad de realizar la punción-biopsia percutánea guiada por TC o ecografía.

Pronóstico y tratamiento

La presencia de metástasis pleurales implica enfermedad neoplásica avanzada, por lo que no es posible el tratamiento curativo. En consecuencia, la terapéutica se orienta sólo a paliar los síntomas y a controlar el derrame pleural. La mediana de supervivencia oscila alrededor de los 6 meses, aunque puede variar significativamente en tumores sensibles a quimioterapia (linfoma, carcinomas de mama y ovario, carcinoma pulmonar de células pequeñas, entre otros). Antes de aplicar quimioterapia es conveniente eliminar el derrame pleural mediante la inducción de sínfisis de la pleura visceral y parietal (pleurodesis), ya que algunos de los agentes citostáticos pueden acumularse en el espacio pleural y provocar reacciones tóxicas.

En más de la mitad de los pacientes con derrame pleural maligno se requerirá la realización de pleurodesis en algún momento de su evolución —especialmente si el derrame es voluminoso y recidivante—, y se recomienda que se realice tan pronto como sea posible, para evitar el desarrollo de un pulmón atrapado, que dificultaría o impediría la reexpansión pulmonar completa. La TC puede ser de gran ayuda para descartar una obstrucción bronquial proximal o un marcado engrosamiento de la pleura visceral, y también ayuda la medida de la presión pleural, que se asocia a atrapamiento pulmonar si sus valores son muy negativos. El pH pleural guarda relación con la intensidad de la afección de la pleura visceral, de modo que cuando es inferior a 7,20 se suele asociar a atrapamiento pulmonar y a fracaso de la pleurodesis. Por otro lado, la expectativa de supervivencia en los casos que cursan con glucosa y pH bajos es significativamente inferior a la de los pacientes con valores más elevados, por lo que es preferible recurrir a medidas más conservadoras (toracocentesis repetidas o colocación de un catéter pleural tunelizado).

El talco es el agente de elección para pleurodesis y —con objeto de minimizar el riesgo de complicaciones— se requiere que esté libre de contaminantes y que el tamaño de sus partículas sea suficientemente grande (> 15 μm), para evitar su diseminación extrapleural. La mejor técnica para su aplicación es la pulverización mediante toracoscopia después de crear una cámara de neumotórax. Otra posibilidad, usada frecuentemente en diversos centros, es la instilación de talco mezclado con suero fisiológico (100-150 mL) a través de un tubo de drenaje

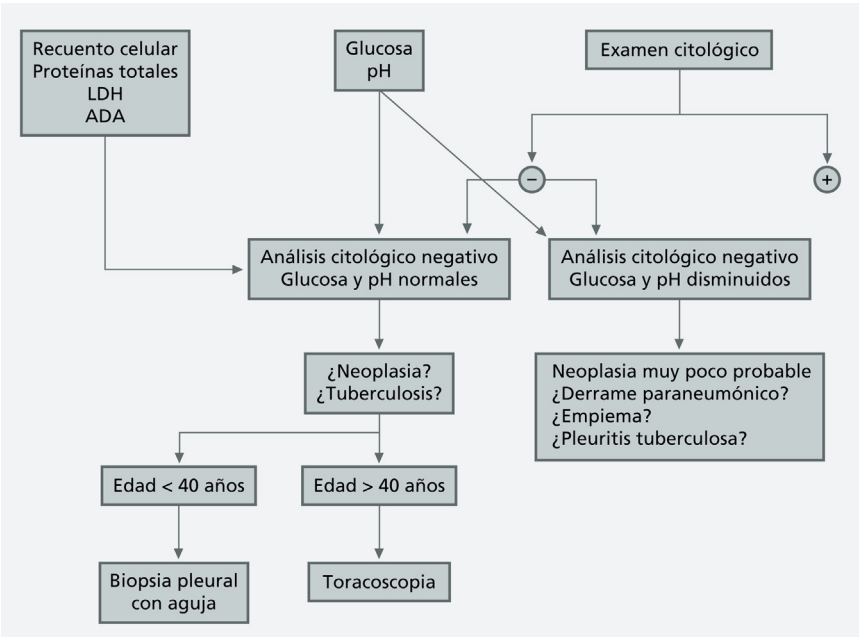


Figura 80-3 Algoritmo diagnóstico en los exudados pleurales de más de 2 semanas de evolución.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

torácico. Esta opción es preferible en pacientes con afección pleuropulmonar contralateral (que no tolerarían el colapso unipulmonar necesario para realizar la toracoscopia), o en aquellos con bajo *índice de Karnofsky* (inferior a 40). No obstante, no consigue una distribución uniforme del talco en la cavidad pleural, por lo que suele provocar multiloculaciones; además, el talco es insoluble en agua y forma grumos, que en parte vuelven a salir de la cavidad a través del drenaje cuando se despinza y se aplica aspiración, y esto reduce aún más su eficacia. Como alternativas al talco pueden instilarse doxiciclina, povidona yodada o nitrato de plata, pero ninguno de ellos está exento de complicaciones y su efectividad suele ser inferior a la del talco.

Cuando la pleurodesis está contraindicada —o cuando ha fallado un intento de pleurodesis previa— la inserción de un catéter pleural tunelizado es una alternativa muy válida. Aunque en la mitad de los pacientes aproximadamente se produce sínfisis pleural espontánea, también se ha planteado la posibilidad de instilar talco a su través para complementar su efecto terapéutico. Los principales problemas de los catéteres pleurales tunelizados radican en el riesgo de infección, invasión neoplásica de la zona de inserción y pérdida de proteínas por las repetidas evacuaciones del líquido pleural.

NEUMOTÓRAX

CONCEPTO

El neumotórax consiste en la ocupación de la cavidad pleural por aire, procedente del pulmón subyacente o directamente del exterior a través de una solución de continuidad en la pared torácica. Dado que en el espacio pleural existe una presión negativa respecto a la atmosférica, la entrada de aire provoca el colapso del pulmón, que será más o menos inmediato e intenso, dependiendo de la presencia o no de adherencias preexistentes y de la rigidez del parénquima pulmonar.

ETIOPATOGENIA

El neumotórax puede ser espontáneo, o provocado por traumatismos que afecten a la pared torácica y/o del pulmón, o por una maniobra diagnóstica o terapéutica (yatrógeno). El neumotórax espontáneo se relaciona con la rotura de quistes o ampollas pulmonares situadas en la superficie, que a veces son muy pequeñas (de sólo unos milímetros de diámetro, *blebs*). Los neumotórax yatrógenos se deben a: a) intentos de canalizar la vena subclavia; b) punciones pleurales o pulmonares; c) rotura de la pleura al realizar biopsias pulmonares por vía transbronquial, o d) rotura de *blebs* (pequeñas ampollas subpleurales de paredes muy finas) o ampollas durante la ventilación mecánica (barotraumatismo).

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Cuando el neumotórax es pequeño puede ser asintomático, pero en general cursa con dolor torácico de tipo pleurítico acompañado de disnea más o menos súbita. La exploración física del tórax muestra asimetría en la intensidad del murmullo vesicular y en la sonoridad a la percusión, pero ninguno de estos signos es patognomónico. El diagnóstico de certeza se obtiene mediante radiografía de tórax, que debe realizarse siempre en bipedestación o con el paciente sentado en la cama, con objeto de poder visualizar la colección de aire en la zona apical. En los casos dudosos se debe practicar una radiografía en espiración forzada, ya que así se consigue distinguir más fácilmente las pequeñas cámaras de neumotórax apicales. Las *blebs* suelen ser invisibles en la radiografía de tórax, y pueden detectarse mediante TC de alta resolución.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

Se persigue el doble objetivo de reexpandir el pulmón y prevenir las recidivas. La reexpansión del pulmón se puede producir espontáneamente si el neumotórax es pequeño y se ha restaurado la solución de continuidad en el pulmón o la pared torácica que lo produjo, ya que el aire se reabsorbe. Sin embargo, cuando no se dan estas circunstancias es necesario restaurar la presión negativa intrapleural mediante aspiración, ya sea con aguja y jeringa (en neumotórax muy pequeños) o insertando un tubo de drenaje conectado a un sistema de aspiración, y en general es suficiente con drenajes de pequeño calibre (≤ 14 Fr). En este caso se debe intercalar un frasco con agua para amortiguar las oscilaciones de la presión y evitar el reflujo del aire extraído a la cavidad torácica. También se han diseñado algunos sistemas valvulares de drenaje de pequeño calibre que, en algunos casos, permiten la reexpansión pulmonar en régimen ambulatorio *(válvula de Heimlich).*

En el barotraumatismo por ventilación mecánica se puede llegar a producir una fístula broncopleural que haga muy difícil el control del neumotórax, dada la necesidad de mantener la ventilación mecánica y de eliminar el aire de la cavidad pleural.

La prevención de las recidivas se orienta a lograr la sínfisis entre las pleuras visceral y parietal, ya que la probabilidad de que se vuelva a producir neumotórax tras el primer episodio oscila entre el 20% y el 50%, debido a la rotura de nuevas ampollas de enfisema o *blebs.* El tubo de drenaje puede conseguir la sínfisis pleural en aproximadamente la mitad de los casos, a causa de la irritación pleural que provoca, pero las opciones terapéuticas que se consideran más aceptables en el neumotórax recidivante incluyen pleurectomía parcial y bullectomía, o pleurodesis. Si se usa el talco adecuado (en composición y tamaño de partículas, que han de ser siempre > 15 μm), varios estudios han demostrado que la pleurodesis con talco mediante toracoscopia es eficaz y segura en el neumotórax. La dosis de los agentes sinfisantes para el neumotórax ha de ser significativamente menor (alrededor de la mitad), porque el dolor que se provoca es mucho más intenso que en los derrames malignos, dada la mayor superficie de pleura normalmente reactiva en el neumotórax.

También se ha intentado sellar las lesiones pulmonares rotas mediante colas biológicas, pero es necesario asociar algún tipo de irritación de la pleura parietal, mediante raspado o escarificación, para potenciar el efecto sinfisante con el microtraumatismo producido, o hacer pleurodesis.

Aunque se ha observado que las alteraciones funcionales provocadas por el talco a largo plazo son leves en el neumotórax, muchos grupos plantean objeciones a su aplicación en pacientes jóvenes, y la controversia es especialmente relevante en pacientes con fibrosis quística y neumotórax, en los que un eventual trasplante de pulmón podría complicarse mucho por las firmes adherencias provocadas por el talco. En estos casos se recomienda adoptar una actitud lo más conservadora posible, con realización de bullectomía y escarificación de la pleura parietal si el simple drenaje no consigue controlar la fuga aérea.

OTRAS ENFERMEDADES PLEURALES

DERRAMES PLEURALES DE ORIGEN CARDIOVASCULAR

Insuficiencia cardíaca

Se asocia a los trasudados más frecuentes y también constituye una de las entidades más frecuentes en el contexto global de los derrames pleurales. En general el derrame es bilateral, con ligera predisposición por el lado derecho, se suele acompañar de cardiomegalia, desaparece habitualmente con el tratamiento cardiotónico y diurético, y no requiere toracocentesis, salvo en caso de no respuesta al tratamiento tónico-depletivo. En este caso, pueden elevarse las proteínas por encima del límite entre trasudado y exudado, y los valores de péptido natriurético (conocido como *NT-pro-BNP*) tienen un gran poder discriminante, tanto en líquido pleural como en sangre, para afirmar o excluir el origen cardíaco. Si después del tratamiento persiste un derrame con proteínas y LDH elevadas, y el péptido natriurético presenta resultados dudosos, hay que plantearse ulteriores procedimientos diagnósticos, incluyendo eventualmente la toracoscopia.

Derrame posquirúrgico de revascularización coronaria

En el postoperatorio inmediato de cirugía de revascularización con *bypass* aortocoronario, muchos pacientes presentan derrames pleurales en los que hay que descartar quilotórax o complicaciones infecciosas. A veces requieren varias toracocentesis terapéuticas y, muy raramente, también tratamiento con AINE.

SECCIÓN V

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Síndrome de Dressler

Se manifiesta por fiebre, pleuropericarditis e infiltrados pulmonares que aparecen varias semanas después de infarto de miocardio, cirugía cardíaca, traumatismo o implantación de marcapasos. Su incidencia tras el infarto de miocardio oscila entre el 3% y el 15%, y alcanza el 30% tras cirugía cardíaca. En su etiopatogenia se implican mecanismos autoinmunes no bien definidos, y no hay rasgos diagnósticos definitivos, excepto el contexto clínico y la presencia de derrame serohemorrágico. El hallazgo de anticuerpos antimiocardio en el líquido pleural puede ser orientativo.

El derrame pleural por síndrome de Dressler es generalmente autolimitado y responde bien a los AINE, aunque los glucocorticoides están también indicados cuando se observa tendencia al engrosamiento pleural o pericárdico. La respuesta favorable suele ocurrir en el plazo máximo de 3 semanas, y en las recidivas puede ser de útil la colquicina.

Tromboembolia pulmonar

Aproximadamente la mitad de los casos se acompaña de derrame pleural, que en general es muy pequeño, queda relegado a un segundo lugar por el cuadro clínico de la tromboembolia y desaparece espontáneamente en pocos días. El mecanismo de producción es el aumento de permeabilidad secundario al infarto pulmonar provocado por la tromboembolia, y por ello es frecuente que el aspecto sea serohemorrágico. Puede presentar características bioquímicas de exudado, y raramente se presenta como trasudado. En ocasiones se desarrollan derrames tras una tromboembolia con entidad propia —más voluminosos y persistentes que los habituales—, cuyo diagnóstico es difícil, especialmente porque la enfermedad tromboembólica acompaña con cierta frecuencia a las neoplasias malignas, sobre todo a las de origen abdominal (páncreas, colon sigmoides, ovario). Según estudios necrópsicos, el 25% de los casos de derrame pleural no neoplásico y coexistente con una neoplasia maligna en otro órgano se deben a tromboembolia pulmonar.

El tratamiento es el de la enfermedad de base, ya que lo habitual es que no se requiera toracocentesis y que su evolución sea autolimitada. No debe olvidarse el derrame hemorrágico que puede aparecer en el curso del tratamiento anticoagulante de la enfermedad tromboembólica (hemotórax), que obliga a suspender la anticoagulación, insertar un drenaje y plantear la eventual interrupción de la vena cava inferior mediante la colocación de un filtro.

DERRAMES PLEURALES ASOCIADOS A ENFERMEDADES DIGESTIVAS

Cirrosis hepática

Aproximadamente el 10% de los pacientes con cirrosis hepática y ascitis presentan derrame pleural (hidrotórax hepático), generalmente derecho. Su mecanismo de producción reside en el paso del líquido ascítico a la cavidad pleural a través de defectos de continuidad en el diafragma. Aunque las características del líquido son las de un trasudado —similares a las del líquido ascítico si no está complicado—, no es excepcional que tenga aspecto serohemorrágico por los trastornos de la coagulación que presentan estos pacientes. El tratamiento del hidrotórax hepático es el de la ascitis que lo provoca (restricción salina y diuréticos); cuando estas medidas fallan, hay que plantear el trasplante hepático, o derivación portosistémica percutánea si no es posible realizar el trasplante.

Pancreatitis

En general se producen derrames en el lado izquierdo, y se asocian a pancreatitis en diversos estadios de evolución. En ocasiones se deben a la formación de fístulas pancreatopleurales o pancreato-mediastínico-pleurales (en particular, cuando existe un seudoquiste pancreático), si bien hay otros casos en los que sólo hay una comunicación transdiafragmática por vía linfática. Pueden ser serofibrinosos (pancreatitis subaguda o crónica) o hemorrágicos (pancreatitis aguda).

El diagnóstico se debe sospechar ante la aparición de un derrame pleural en un paciente que padece una pancreatopatía y presenta niveles altos de amilasa en el líquido pleural (en general, varios miles de U/L, que superan los valores del suero en cantidad y persistencia, sobre todo en casos de pancreatitis crónica). No obstante, la amilasa elevada en el líquido pleural no es patognomónica de este tipo de derrames, ya que se puede encontrar también en pleuritis neoplásicas y en la rotura esofágica. En esta última se detecta amilasa de tipo salival en el líquido pleural. El hallazgo de un seudoquiste pancreático mediante ecografía o TC en presencia de un derrame pleural izquierdo es sugestivo de afección secundaria a fístula pancreatopleural. En ocasiones es necesario acudir a la pancreatografía retrógrada para llegar a un diagnóstico de certeza. Esta última puede ser de gran ayuda para adoptar las decisiones terapéuticas adecuadas, entre ellas la posibilidad de realizar una esfinterotomía por vía endoscópica, con eventual colocación de una endoprótesis pancreática transitoria, encaminada a drenar convenientemente el conducto de Wirsung y sus ramas.

El tratamiento es el de la pancreatitis subyacente, aunque si el derrame es hemorrágico debe colocarse un tubo de drenaje pleural, para preservar el tejido pulmonar de la agresión por las enzimas proteolíticas que suele contener el líquido. En algunos casos se ha controlado el derrame pleural asociado a pancreatitis con el uso de octreótido (análogo sintético de la somatostatina, que también podría controlar eficazmente el hidrotórax asociado a cirrosis hepática y quilotórax idiopático).

DERRAME PLEURAL EN ENFERMEDADES RENALES

Síndrome nefrótico

El mecanismo etiopatogénico es el descenso de la presión oncótica secundario a hipoalbuminemia, que provoca la salida de líquido al espacio pleural. El derrame suele ser bilateral, tiene aspecto claro, con características bioquímicas de trasudado y glucosa y pH normales. Si el líquido es hemorrágico, los valores de proteínas están por encima del límite normal de los trasudados y se observan abundantes polimorfonucleares, y entonces hay que descartar tromboembolia pulmonar, que se asocia con gran frecuencia al síndrome nefrótico.

El tratamiento se debe orientar en primer lugar a reponer las pérdidas proteicas. El líquido se ha de evacuar sólo cuando provoque problemas respiratorios graves. En ocasiones puede ser necesaria la realización de pleurodesis, pero hay que ser cauto con la pauta de aspiración en este caso, pues el descenso de la presión oncótica predispone al edema pulmonar por reexpansión.

Diálisis peritoneal

Se trata de derrames pequeños y bilaterales, pero en ocasiones son masivos, localizados en el lado derecho, y secundarios a la formación de fístulas transdiafragmáticas. En la toracocentesis se obtiene un líquido pleural con características de trasudado similar al de la diálisis. El tratamiento consiste en el cambio de diálisis peritoneal a hemodiálisis; en casos muy problemáticos podría ser eficaz la pleurodesis con doxiciclina.

Urinotórax

Es secundario a la obstrucción del sistema nefroexcretor, con hidronefrosis secundaria, y la orina puede pasar al espacio pleural a través de las vías linfáticas o por formación de fístulas transdiafragmáticas. El líquido pleural tiene características de trasudado, huele a orina y la relación entre la creatinina pleural y plasmática es superior a 1. El pH puede ser muy ácido, como el de la orina, pero no es excepcional que sea intermedio entre el de esta y el sanguíneo, probablemente por la rápida reabsorción de hidrogeniones durante el paso transdiafragmático. El tratamiento es la resolución de la obstrucción de las vías urinarias.

Insuficiencia renal crónica

En general aparece tras varios meses de uremia persistente. En su mecanismo etiopatogénico hay que tener en cuenta los trastornos microvasculares y de la coagulación que acompañan a la misma. El derrame suele ser unilateral, serohemorrágico o francamente hemorrágico, con características de exudado y con alto contenido en creatinina, pero (a diferencia del urinotórax) la relación pleura/sangre es inferior a 1.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

DERRAME PLEURAL EN ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Artritis reumatoide

Es la manifestación intratorácica más frecuente de esta enfermedad, pero su incidencia está infravalorada porque en muchas ocasiones el derrame es asintomático. El líquido puede tener aspecto turbio por su alto contenido en colesterol y corresponde a un exudado con glucosa y pH bajos, LDH alta y factor reumatoide positivo. En ocasiones se ha descrito la presencia de unas células consideradas características, de gran tamaño, alargadas y multinucleadas (ragocitos), pero no son patognomónicas. La biopsia pleural tampoco suele ser específica, por lo que el diagnóstico se ha de basar en el contexto clínico y analítico; asimismo, se debe descartar una neoplasia mediante toracoscopia si la citología o la clínica hacen sospechar su presencia. La pleuritis reumatoide tiende a provocar fibrosis pleural, razón por la cual se aconseja el uso de antiinflamatorios y, eventualmente, glucocorticoides por vía sistémica.

Lupus eritematoso sistémico

La incidencia de derrame pleural es muy alta en el curso de esta enfermedad y no es raro que constituya la primera manifestación clínica. El derrame suele ser bilateral, se acompaña frecuentemente de pericarditis, y los niveles de glucosa y pH en el líquido son normales. La presencia de células LE, características del LES, se considera patognomónica. El tratamiento, que incluye siempre glucocorticoides, es el de la enfermedad y sólo excepcionalmente se requieren toracocentesis evacuadoras.

Algunos fármacos son capaces de provocar una pleuritis que clínicamente es indistinguible de la lúpica, y que están contraindicados en pacientes que padecen esta enfermedad: procainamida (que puede provocar el síndrome lúpico incluso cuando se administra en dosis normales), clorpromazina, hidralazina (en relación con dosis altas), quinidina, fenitoína e isoniazida (sólo ocasionalmente). En general, la retirada del fármaco en cuestión mejora la evolución del síndrome.

Sarcoidosis

El derrame en esta enfermedad es infrecuente, pero debe tenerse en cuenta porque la biopsia pleural puede mostrar la presencia de granulomas con necrosis no caseosa. No obstante, incluso en estos casos hay que descartar la existencia de tuberculosis o micosis mediante los correspondientes cultivos del tejido pleural. Siempre hay que plantearse la posibilidad de otras causas, independientemente del diagnóstico de sarcoidosis.

DERRAMES PLEURALES DE CARACTERÍSTICAS ESPECIALES

Hemotórax

Consiste en la acumulación de sangre en la cavidad pleural, y no debe confundirse con el derrame serohemorrágico, que es menos denso y suele presentar un hematocrito inferior al 5%. Por el contrario, en el hemotórax el hematocrito supera a la mitad del de la sangre y en casos agudos se aproxima mucho a él. La etiología más frecuente es la traumática, ya sea accidental o yatrógena por alguna maniobra invasiva, pero el hemotórax también puede ser espontáneo, secundario a la rotura de un aneurisma aórtico o a una lesión muy vascularizada en algunos casos de neumotórax espontáneo (hemoneumotórax). En raras ocasiones, el hemotórax se produce en el curso de la tromboembolia pulmonar, especialmente asociado al tratamiento anticoagulante; en algunos casos se debe a una hemorragia espontánea por lesiones tumorales necrosadas. Se ha de considerar la posibilidad de que esté causado por trastornos de la coagulación o vasculitis. Aunque rara vez produce un hemotórax clínicamente relevante, se ha de sospechar la presencia de endometriosis ante un hemotórax que aparece en una mujer en edad fértil.

El diagnóstico se sospechará ante un paciente con cuadro agudo de dolor torácico que cursa con hipotensión, anemia y opacificación total o parcial de un hemitórax. Se confirmará por toracocentesis, que revela la presencia de sangre: esta puede tener coágulos ya formados, pero no coagula *a posteriori,* a diferencia de la contaminación traumática provocada por la propia punción pleural.

El tratamiento se ha de orientar al de la enfermedad causal, aunque también hay que colocar un tubo de drenaje para liberar la cavidad pleural de coágulos y prevenir el enclaustramiento del pulmón por fibrina. En pacientes hemodinámicamente inestables o con volumen calculado mayor de 300 mL deberá implantarse, previa administración de antibioterapia profiláctica, un drenaje pleural de grueso calibre (24 o 28 Fr). Si el drenaje inicial es mayor de 1500 mL/24 h o el ritmo de drenaje es mayor de 200 mL/h durante más de 3 h consecutivas, está indicada la toracotomía. Si se sospecha que el hemotórax puede ser secundario a rotura de aneurisma aórtico, no está indicado el drenaje, por riesgo de provocar exanguinación, y hay que plantear el tratamiento urgente del aneurisma, si es técnicamente posible.

Quilotórax y seudoquilotórax

Se caracterizan por la presencia de un líquido pleural de aspecto lechoso, completamente blanco en ocasiones y algo coloreado (amarillento o rojizo) en otras. El quilotórax presenta ese aspecto por su elevado contenido en linfa y está causado, en la mayoría de los casos, por la rotura del conducto torácico debido a un traumatismo (accidental o quirúrgico) o por invasión neoplásica, en general a partir de adenopatías malignas (especialmente en linfomas). En raras ocasiones se produce quilotórax por bloqueo linfático pulmonar, como ocurre en la linfangioleiomiomatosis, que se acompaña con frecuencia de episodios repetidos de neumotórax y quilotórax.

El seudoquilotórax se desarrolla en derrames muy crónicos, especialmente el reumatoide y el empiema tuberculoso, y presenta un aspecto muy similar al quilotórax, pero con elevado contenido en colesterol (muy superior al sanguíneo) y relativamente bajo en triglicéridos (< 50 mg/dL [0,5 g/L]). En el verdadero quilotórax se invierten estos términos, ya que el valor de triglicéridos suele ser superior a 100 mg/dL (1 g/L).

El tratamiento varía según se trate de un quilotórax o un seudoquilotórax; en este último debe tratarse la enfermedad de base y sólo en raras ocasiones se requiere un drenaje pleural. En el quilotórax es necesario adoptar varias medidas especiales, como colocación de drenaje pleural, nutrición parenteral para reducir la producción de linfa intestinal y disminuir el flujo a través del conducto torácico, y tratamiento oncológico adecuado en caso de etiología neoplásica. En caso de quilotórax de origen traumático hay que intentar la ligadura quirúrgica del conducto torácico, especialmente cuando hay gran pérdida de linfa, que puede conducir a estados de inmunodepresión y desnutrición. En último término se considerará la realización de pleurodesis, sobre todo en casos de etiología maligna. Al tratar el quilotórax hay que prestar especial atención a la asepsia, pues presenta gran tendencia a la sobreinfección, debido a la elevada cantidad de sustancias nutrientes que posee el líquido.

Pleuritis benigna asociada a la exposición al asbesto

Se produce aproximadamente en el 3% de los individuos expuestos (v. Enfermedades pulmonares de origen ocupacional, en cap. 76). El período de latencia puede oscilar entre un plazo tan corto como 1 año y tan largo como 50. Aunque algunos pacientes pueden tener dolor torácico, la mayoría están asintomáticos y el derrame es un hallazgo casual en exámenes radiológicos de control. En la radiografía de tórax se pueden observar placas pleurales, por lo común sin calcificación visible, aproximadamente en el 20% de los casos. El líquido puede ser serohemorrágico, sin claras características bioquímicas o citológicas especiales, y siempre debe descartarse la presencia de mesotelioma. La pleuritis asociada a la exposición al asbesto puede conducir a la fibrosis pleural, con limitación de la función respiratoria.

Síndrome de Meigs

Originalmente, este síndrome se describió en relación con fibromas ováricos asociados a ascitis y derrame pleural, los cuales desaparecían tras la extirpación del tumor. Por lo general, el derrame pleural se localiza en el lado derecho, en ocasiones puede ser masivo y las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

características bioquímicas o celulares del líquido son inespecíficas. Cuando el tumor ovárico es maligno se emplea el término *seudosíndrome de Meigs,* y es necesario descartar la naturaleza metastásica del derrame antes de plantear el tratamiento quirúrgico del tumor primitivo.

Derrame pleural inducido por fármacos

En la mayoría de los casos, los derrames de este origen se asocian a infiltrados pulmonares, expresivos de edema pulmonar intersticial que se extiende al espacio pleural. Es probable que se trate de una reacción mediada por fenómenos inmunológicos. Los casos más frecuentes se atribuyen a nitrofurantoína, amiodarona, metotrexato, minoxidilo, bromocriptina y otros fármacos relacionados con la producción de enfermedad pulmonar intersticial difusa. La enfermedad mejora con la supresión del fármaco implicado.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Jansen JP, Collier G, Astoul P, Tassi GF, Noppen M, Rodríguez Panadero F, et al. Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study. Lancet 2007;369:1535-9.

Porcel JM. Pearls and myths in pleural fluid analysis. Respirology 2011;16:44-52.

Rivas de Andrés JJ, Jiménez López MF, Molins López-Rodó L, Pérez Trullén A, Torres Lanzas J. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del neumotórax espontáneo. Arch Bronconeumol 2008;44:437-48.

Rodríguez Panadero F, Romero B. Management of malignant pleural effusions. Curr Opin Pulm Med 2011;17:269-73.

Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J 2010;35:479-95.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DEL MEDIASTINO

Capítulo 81

L. Molins López-Rodó

CONCEPTO

El mediastino es la región anatómica del tórax que se sitúa entre ambas cavidades pleurales. Contiene todos los órganos torácicos, excepto los pulmones. Para el estudio de sus enfermedades, el mediastino se divide en compartimentos. El compartimento anterior o prevascular está situado entre la cara posterior del esternón y la cara anterior del pericardio; el compartimento medio o visceral, entre la cara anterior del pericardio y el borde anterior del cuerpo vertebral, y el compartimento posterior o surco paravertebral, entre el borde anterior del cuerpo vertebral y la cara anterior de las costillas en su porción paravertebral (fig. 81-1).

ETIOLOGÍA

En el mediastino pueden asentarse masas (tumorales o quísticas) e infecciones (agudas o crónicas). Las masas más frecuentes del mediastino son timomas, linfomas, bocios intratorácicos, neurofibromas y teratomas. Entre todos ellos comprenden el 75%. Su situación en los compartimentos se indica en la tabla 81-1.

CUADRO CLÍNICO

Aunque un gran número de lesiones mediastínicas constituyen hallazgos radiológicos, el 60% de las descubiertas en niños y el 30% en adultos presentan sintomatología. Los signos y síntomas dependen de factores generales (producción de marcadores biológicos específicos y enfermedades paraneoplásicas asociadas) y locales (compresión o invasión de estructuras próximas). Las enfermedades benignas suelen ser asintomáticas (95%) y a menudo constituyen un hallazgo radiológico. Los tumores malignos presentan síntomas en el 50% de los casos y pueden producir un síndrome de invasión de estructuras vecinas. La sintomatología variará según su localización. De este modo, la afección del árbol traqueobronquial dará lugar a tos y disnea, la invasión pleural a dolor torácico y derrame pleural, la afección venosa a un síndrome de vena cava superior, las lesiones con afección cardíaca a insuficiencia cardíaca y arritmias, las lesiones esofágicas a disfagia, la compresión o invasión de nervios intercostales a dolor torácico parietal, en nervios frénicos a parálisis diafragmática, en nervio recurrente izquierdo a disfonía y en el ganglio estrellado del sistema nervioso simpático al síndrome de Claude-Bernard-Horner.

DIAGNÓSTICO

El hallazgo de una lesión mediastínica en la radiografía de tórax es indicación de llevar a cabo estudios complementarios. Debe realizarse una cuidadosa evaluación de la historia clínica. Hay que considerar la edad del paciente, la localización de la masa y los síntomas y signos asociados. El diagnóstico se confirma mediante las pruebas de imagen que proporcionan una definición óptima de las lesiones mediastínicas y su relación con las estructuras vecinas. Las principales son la TC, la RM y la PET. Si se necesita confirmación histopatológica mediante una biopsia existen diversos procedimientos de diagnóstico mínimamente invasivo.

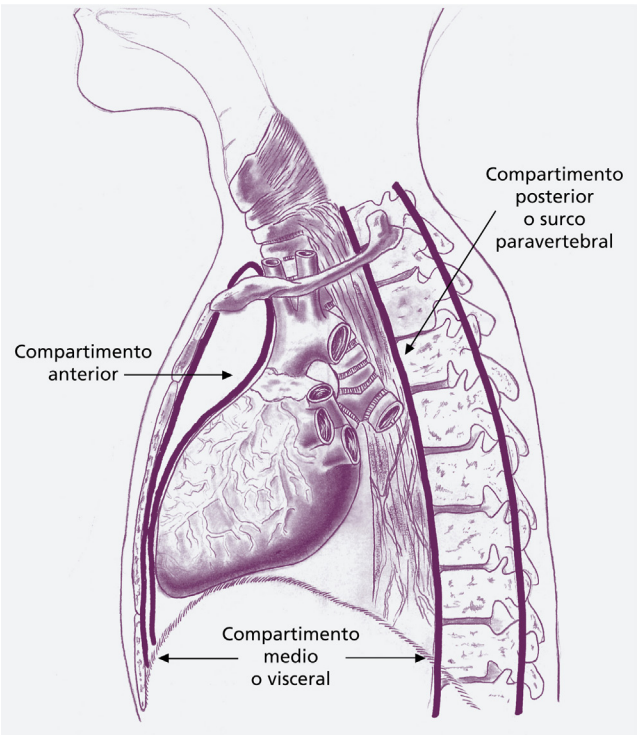


Figura 81-1 División en compartimentos del mediastino: anterior, medio y posterior.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 81-1 Localización y tipo de procesos que afectan al mediastino

LOCALIZACIÓN	ENFERMEDAD ASOCIADA
MEDIASTINO ANTERIOR	
Ganglios linfáticos	Linfoma Linfadenopatías metastásicas
Timo	Timoma
Tiroides	Bocio
Paratiroides	Adenoma de paratiroides
Tejido endocrino	Tumor carcinoide
Tejido celuloadiposo	Lipoma
Tejido embrionario	Tumor de células germinales Teratoma
Otros tejidos	Tumor mesenquimal Carcinoma primario
MEDIASTINO MEDIO	
Ganglios linfáticos	Linfoma Linfadenopatías metastásicas
Tráquea Bronquios principales	Quiste broncogénico
Corazón Grandes vasos: aorta ascendente-descendente	Quiste pericárdico Aneurisma de la aorta ascendente
Esófago	Quiste enterógeno Tumor de esófago
Vértebras dorsales	Tumor vertebral
MEDIASTINO POSTERIOR	
Ganglios linfáticos	Linfoma
Nervios raquídeos Cadena simpática	Tumor neurogénico Neurilemoma Neurofibroma Neurosarcoma Ganglioneuroma Neuroblastoma Quemodectoma

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

Es la prueba de imagen de elección y se emplea de forma habitual en el diagnóstico de los tumores mediastínicos. Su principal limitación es la distinción entre tumoraciones sólidas y quistes.

RESONANCIA MAGNÉTICA

Está indicada para diferenciar tumores mediastínicos de estructuras vasculares y bronquiales, en especial cuando el uso del contraste está contraindicado. La RM también está indicada para evaluar la invasión tumoral de los grandes vasos, el corazón, la columna vertebral y la pared torácica. Es más precisa que la TC en la distinción entre tumores sólidos y quistes.

TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES

Es útil en la diferenciación del timoma de la hiperplasia tímica en la miastenia grave, y en la predicción del grado de malignidad de los tumores tímicos de estirpe epitelial, así como para valorar la presencia de enfermedad residual tras quimioterapia en los tumores de células germinales. La fusión de las imágenes de la PET con las de la TC aumenta la rentabilidad diagnóstica.

ESTUDIOS CON CONTRASTE

El esofagograma se utiliza para la valoración de las lesiones mediastínicas viscerales. La angiografía digital o convencional se utiliza en algunos tumores neurogénicos con extensión intraespinal para identificar la arteria de Adamkiewicz. Esta exploración se puede sustituir por la RM.

ESTUDIOS GAMMAGRÁFICOS

La gammagrafía tiroidea con ^{131}I está indicada en el estudio del bocio endotorácico o en las metástasis de carcinomas tiroideos bien diferenciados. La gammagrafía con ^{67}Ga se emplea para la valoración de las infecciones mediastínicas agudas y crónicas. La gammagrafía con ^{99m}Tc puede ser utilizada para identificar mucosa gástrica en los quistes neuroentéricos en el compartimento visceral.

MARCADORES TUMORALES

Los marcadores tumorales y las hormonas elevadas están presentes en los pacientes con diversos tumores mediastínicos. Su determinación no es sistemática y sólo está indicada ante la sospecha de ciertos tumores. En los pacientes en edad infantil debe cuantificarse la concentración de adrenalina y noradrenalina en orina; su producción aumentada se asocia a la presencia de neuroblastomas y ganglioneuroblastomas. En los adultos jóvenes deben determinarse los valores de α-fetoproteína y gonadotropina coriónica; su elevación está presente en los casos de tumores de células germinales no seminomatosos. En pacientes con timoma deben medirse los anticuerpos antirreceptor de acetilcolina dada la posibilidad de una miastenia grave asintomática. En los linfomas mediastínicos pueden estar elevadas las cifras de receptores para la IL-2. En pacientes con un tumor carcinoide del timo pueden hallarse elevadas las concentraciones de cortisol y ACTH.

EXPLORACIONES INVASIVAS

La naturaleza específica de una lesión mediastínica no puede determinarse con exactitud sin una biopsia. Ante una lesión en el compartimento anterior clínicamente benigna se debe realizar la resección quirúrgica sin biopsia previa. De hecho, la biopsia en el timoma benigno está contraindicada para no alterar su cápsula. Si la lesión es clínicamente maligna, se debe proceder a una biopsia transtorácica por vía percutánea, excepto si se sospecha linfoma.

En este último caso es preferible la biopsia directa del tumor, y se realizará mediante la mediastinoscopia cervical. Esta técnica se utiliza para valorar los ganglios mediastínicos y determinar el estadio del carcinoma broncogénico. También se utiliza para identificar otras enfermedades como infecciones granulomatosas y neoplasias.

La videotoracoscopia es útil para biopsiar y valorar lesiones mediastínicas no accesibles a la mediastinoscopia. Esta técnica también se utiliza para evacuar quistes mediastínicos y abscesos. La broncoscopia tiene un valor limitado en el diagnóstico de las masas mediastínicas, excepto en los casos en que se sospeche una neoplasia bronquial o adenopatías secundarias a sarcoidosis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

TUMORES PRIMARIOS

Tumores tímicos

Se localizan exclusivamente en el compartimento mediastínico anterior y representan aproximadamente el 50% de las masas. Existen diferentes tipos histológicos: timomas benignos y malignos, carcinoma tímico, carcinoide, tumores germinales y linfomas. Los timomas representan el 20% de las tumoraciones del mediastino y son frecuentes en el compartimento anterior. Su pico de incidencia está entre la tercera y quinta década. El tumor puede surgir de elementos epiteliales en el 40% de los casos y de tejido linfoide en otro 40%, mientras que el 20% restante es de origen mixto o linfoepitelial. El 15%-65% de los timomas son benignos. La diferenciación entre benignidad y malignidad está determinada por la presencia de invasión capsular y de estructuras adyacentes o metástasis. El cuadro clínico en los tumores malignos se caracteriza por tos, disnea, dolor torácico, hemoptisis y síndrome de la vena cava superior. Estos tumores se pueden asociar a miastenia grave, anemia aplásica y LES. Con menos frecuencia se asocian a síndrome de Cushing, síndrome de Good (hipogammaglobulinemia y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

timoma), hipergammaglobulinemia, dermatomiositis, artritis reumatoide, megaesófago, miocarditis granulomatosa, leucemia linfoblástica aguda de células T, hiperparatiroidismo ectópico puro, encefalitis límbica, linfomas y trastornos de la coagulación. El timolipoma es una variante histológica del timoma, donde se encuentra tejido tímico mezclado con tejido graso.

Los carcinomas tímicos son raros, con mal pronóstico. Se distinguen del timoma invasor por la presencia de mayor incidencia de invasión local y émbolos metastásicos. Los subtipos histopatológicos incluyen: carcinoma de células escamosas, linfoepitelioma indiferenciado de células claras, mucoepidermoide y carcinoide. El tratamiento de los tumores tímicos es la extirpación quirúrgica. Los casos que asocian invasión regional o metástasis requieren radioterapia y quimioterapia.

Adenopatías benignas

Las linfadenitis granulomatosas se acompañan de adenopatías mediastínicas, sobre todo en el compartimento visceral, en las regiones paratraqueales y traqueobronquiales. Sus causas más frecuentes son la tuberculosis y las infecciones micóticas, sobre todo histoplasmosis, sarcoidosis, silicosis y granulomatosis de Wegener. La enfermedad de Castleman es una enfermedad de etiología desconocida que cursa con adenopatías mediastínicas. En la mayoría de los casos los pacientes están asintomáticos, aunque pueden presentar fiebre, anemia y pérdida de peso. El diagnóstico se suele establecer por la biopsia o la resección quirúrgica de las adenopatías mediastínicas.

Adenopatías metastásicas

Pueden ser consecuencia de diversas neoplasias, en particular epiteliales, como el cáncer de pulmón, y con menor frecuencia de vías aéreas altas, páncreas, estómago, próstata y riñón.

Linfomas

Se sitúan en el mediastino medio. Tanto la enfermedad de Hodgkin como los linfomas no hodgkinianos pueden manifestarse al inicio o a lo largo de su evolución por la presencia de adenopatías mediastínicas.

Tumores germinales benignos

Son infrecuentes y representan el 5%-8% de los tumores mediastínicos. Su prototipo es el teratoma. Está constituido por ectodermo maduro (piel, pelos), mesodermo (músculo, hueso) y endodermo (tejido respiratorio y gastrointestinal). Los marcadores tumorales ayudan a diferenciarlo de las entidades malignas. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica.

Tumores germinales malignos y seminomas primitivos del mediastino

Representan el 1%-5% de las neoplasias de células germinales. El seminoma es el más frecuente y casi exclusivo de los varones. El carcinoma embrionario, el tumor del seno endodérmico, el teratocarcinoma y el coriocarcinoma son más frecuentes en los varones. Estos tumores suelen presentar más de un patrón histológico. El diagnóstico se debe sospechar en todo paciente joven con una masa mediastínica y su valoración incluye la TC y la determinación de los marcadores tumorales, tales como la gonadotropina coriónica y la α-fetoproteína. Pueden asociarse al síndrome de Klinefelter. El tratamiento es quirúrgico en pacientes asintomáticos y con tumores totalmente encapsulados, lo que es posible en menos de una cuarta parte de los casos. En el resto, la terapia quirúrgica se complementará con quimioterapia y radioterapia. La mayoría de los pacientes con seminoma tienen buen pronóstico.

Tumores neurogénicos

Los tumores neurogénicos derivan de la cresta neural ectodérmica. Se presentan con más frecuencia en el mediastino posterior, en especial en la región costovertebral (el 90% de los tumores se origina en los nervios intercostales y la cadena simpática). Pueden ocupar otros compartimentos del mediastino según la estructura nerviosa en que se originen. Son las neoplasias primitivas más frecuentes del mediastino. Existe una mayor incidencia entre la tercera y cuarta década de la vida, sin preferencia de sexo y con amplia prevalencia de las formas benignas (70%-80%). Más del 50% de los pacientes son asintomáticos. El síntoma más común es el dolor, que puede ser leve o neurálgico. Cuando el tumor se introduce en el canal raquídeo ocasiona síntomas neurológicos por compresión medular. La neurofibromatosis de von Recklinghausen se acompaña de tumores mediastínicos, en muchas ocasiones malignos. Los ganglioneuromas y los ganglioneuroblastomas pueden mostrar imágenes quísticas con calcificación en el borde. Hasta en el 10% de los casos el tumor puede crecer hacia el canal vertebral en forma de reloj de arena, a través del foramen oval que aumenta su diámetro, para provocar síntomas neurológicos por compresión medular.

La utilización de la punción percutánea diagnóstica en los tumores neurogénicos es limitada, se circunscribe a tumores de diagnóstico dudoso, en especial de aspecto maligno e invasor. Su rentabilidad diagnóstica es del 80%. Los tumores de aspecto benigno, circunscritos y bien delimitados pueden resecarse sin diagnóstico histológico previo.

■ TUMORES NO PRIMARIOS

Bocio endotorácico

Constituye una entidad poco frecuente, que alcanza alrededor del 10% de las masas mediastínicas y aparece con más frecuencia en el mediastino anterior. Los bocios endotorácicos pueden ser primarios (bocio verdadero o ectópico) o secundarios (bocio falso o cervicomediastínico). Los primarios se originan de restos tiroideos mediastínicos, reciben irrigación de vasos intratorácicos, no tienen conexión con la glándula cervical, que presenta tamaño y posición normal, y constituyen menos del 1% de los tumores del mediastino. Los secundarios se manifiestan como una extensión inferior del tejido tiroideo localizado normalmente en el cuello y reciben su riego sanguíneo a partir de la arteria tiroidea.

Higroma cervicomediastínico

Es una anomalía congénita del recién nacido. Puede diagnosticarse por ecografía intrauterina. Su tratamiento es la resección quirúrgica y su evolución suele ser buena.

Otras tumoraciones

Otras enfermedades que pueden cursar con masas mediastínicas son cordoma torácico, meningoceles, hernias hiatales o diafragmáticas tipo Morgagni, abscesos paravertebrales, seudoquistes pancreáticos y aneurisma de la aorta torácica.

QUISTES

Los quistes del mediastino constituyen el 15%-20% de las masas mediastínicas. Asientan en todos los compartimentos del mediastino e incluyen quistes broncogénicos (50%-60%), quistes pericárdicos (20%-30%), quistes esofágicos (7%-15%) y otros menos frecuentes como quistes tímicos, linfangiomas quísticos, teratomas quísticos y meningoceles. Suelen ser lesiones redondeadas de márgenes bien definidos, recubiertas por epitelio, y contienen líquido en su interior. Constituyen un hallazgo radiológico casual y su caracterización puede ser compleja, debido a la variable composición del fluido y a las complicaciones asociadas como hemorragia o infección, que condicionan que las manifestaciones radiológicas se solapen. Generalmente, son asintomáticos, salvo si alcanzan gran tamaño y producen clínica compresiva. La TC y la RM permiten realizar un diagnóstico prequirúrgico preciso. El tratamiento de elección es la exéresis completa del quiste.

INFECCIONES

■ MEDIASTINITIS AGUDA

La mediastinitis aguda se define como la infección del tejido conectivo laxo que envuelve las estructuras mediastínicas. Es una enfermedad

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

grave, poco frecuente y sobre la cual no existe consenso en las pautas diagnósticas y terapéuticas que han de seguirse. Puede deberse a traumatismos (heridas penetrantes), complicaciones de intervención quirúrgica (osteomielitis postesternotomía), extensión de una infección de tejidos adyacentes (tejido retrofaríngeo, pulmón, pericardio, pleura, adenopatías, retroperitoneo, abscesos subfrénicos). La causa más frecuente es la ruptura de esófago, ocasionada por traumatismos (heridas penetrantes), ingestión de cuerpos extraños, yatrogenia (endoscopias), ruptura esófago por hiperemesis (síndromes de Boerhaave y de Mallory-Weiss) o necrosis de un cáncer esofágico.

Los síntomas son agudos y consisten en fiebre, dolor retroesternal irradiado al cuello, taquipnea y signos de sepsis. Si la causa es la perforación esofágica, es frecuente la presencia de neumomediastino, que se manifiesta por enfisema subcutáneo. La radiografía de tórax muestra derrame pleural, neumotórax o ensanchamiento del mediastino. El esofagograma revela extravasación del medio de contraste hacia el espacio periesofágico o la cavidad pleural. El tratamiento consiste en drenaje quirúrgico, soporte hemodinámico y antibióticos eficaces frente a gérmenes anaerobios, grampositivos y gramnegativos. El pronóstico es grave, en especial en casos diagnosticados en forma tardía, en los cuales la mortalidad sobrepasa el 50%.

La mediastinitis necrosante descendente es secundaria a infecciones cervicales por abscesos orofaríngeos, sobre todo consecutivos a infecciones dentales. El tratamiento consiste en el drenaje extenso de cuello y mediastino a través de cervicotomía y toracotomía.

MEDIASTINITIS CRÓNICA

También denominada *mediastinitis crónica fibrosa.* Es poco frecuente y se debe a inflamación crónica granulomatosa (tuberculosis, histoplasmosis) o a causas desconocidas, que suele asociarse a fibrosis retroperitoneal (enfermedad de Ormond). La enfermedad puede ser asintomática, aunque en algunos casos puede cursar con signos graves de compresión de estructuras mediastínicas. La diferenciación entre mediastinitis granulomatosa e idiopática es histológica. El tratamiento de la mediastinitis granulomatosa es el de la enfermedad causal.

NEUMOMEDIASTINO

El neumomediastino se define por la presencia de aire o gas en el mediastino. Su etiología puede ser primaria (neumomediastino espontáneo) o secundaria (neumomediastino traumático). El origen del neumomediastino traumático puede ser directo (rotura de la tráquea, bronquio principal o esófago) o indirecto (entrada del aire por retroperitoneo o por la fosa supraesternal).

El neumomediastino espontáneo no suele revestir gravedad. En la mayoría de los casos constituye una entidad asintomática que se detecta en la radiografía de tórax. La aparición del signo de Hamman (crujido pericárdico, sincrónico con los latidos cardíacos) es muy variable (5%-85%).

En el neumomediastino traumático la clínica (disnea y opresión torácica) depende de la cantidad de aire acumulado y del tamaño de la perforación. La exploración física evidencia ingurgitación yugular. En casos de neumomediastino masivo puede producirse un taponamiento cardíaco con taquicardia e hipotensión arterial. El pronóstico es variable. El tratamiento consiste en una descompresión del plano pretraqueal mediante cervicotomía o mediastinotomía y cierre quirúrgico del punto de entrada del aire.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Duwe BV, Sterman DH, Musani AI. Tumors of the mediastinum. Chest 2005;128:2893-909.

Fernández-Fau L, Freixinet Gilart J. Mediastino. En: Fernández-Fau L, Freixinet Gilart J, eds. Tratado de cirugía torácica, Vol. 2. Madrid: SEPAR/Edimsa; 2010. p. 1869-2028.

Fibla J, Molins L, Mier JM, Mauri E. Quistes del mediastino. En: Fernández-Fau L, Freixinet Gilart J, eds. Tratado de cirugía torácica, Vol. 2. Madrid: SEPAR/Edimsa; 2010. p. 2017-26.

Venuta F, Ferguson MK. Diseases of the mediastinum. Thorac Surg Clin 2009;19:xi.

Wright CD, Mathisen DJ. Mediastinal tumors: diagnosis and treatment. World J Surg 2001;25:204-9.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRASTORNOS VENTILATORIOS

Capítulo 82

J. M.ª Montserrat Canal

SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO

CONCEPTO

El ser humano pasa aproximadamente un tercio de su existencia durmiendo. Sin embargo, la naturaleza, la función y los acontecimientos que suceden son a menudo desconocidos. El sueño es un fenómeno activo en el que se repiten, de un modo cíclico, varios estadios caracterizados por patrones neurofisiológicos definidos. Cualquier anomalía que altere la estructura del sueño hace que este no sea reparador; en consecuencia, durante el día aparecen somnolencia o cansancio, entre otros síntomas. Además, durante el sueño existe una reducción del tono muscular y también de la fuerza de los músculos que mantienen abierta la vía aérea superior (VAS), especialmente en la fase REM. Así pues, en cualquier enfermo con enfermedad respiratoria que precise un elevado esfuerzo ventilatorio diurno (enfermedades de la caja torácica o EPOC), durante la noche su ventilación puede deteriorarse notablemente. Es decir, la función ventilatoria durante el sueño puede ser frágil e inestable, y dar lugar a hipoventilación nocturna cuando los músculos más afectados son los de la caja torácica. Cuando los músculos predominantemente afectados son los de la VAS se producen apneas y/o hipopneas.

DEFINICIONES

La apnea del sueño se define como el cese intermitente del flujo aéreo en nariz y/o boca durante el sueño, con una duración superior a 10 s. La hipopnea consiste en la disminución discernible del flujo aéreo en la boca/nariz durante más de 10 s y que se acompaña de una desaturación de oxihemoglobina superior al 3%, y/o un despertar transitorio no consciente *(arousal).* La suma de los episodios de apnea e hipopnea dividido por las horas de sueño se denomina índice de apneas-hipopneas (IAH). Cuando es superior a 5 (aunque algunos autores consideran 10), se considera anormal y cuando el IAH es superior a 30 se valora como grave (en este capítulo se incluyen los RERAS [del inglés *respiratory related arousals*] como hipopneas, pues ambos tienen la misma etiopatogenia). El síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) se caracteriza por una serie de síntomas clínicos (cuadro 82-1) y trastornos neuropsiquiátricos, cardiorrespiratorios y metabólicos secundarios a los episodios repetidos de apnea e hipopnea durante el sueño, a través de una serie de fenómenos patofisiológicos y biológicos intermediarios (fig. 82-1). Cuando un paciente tiene un IAH superior a 30 aun en ausencia de sintomatología notoria, se considera en principio ya una enfermedad (en EE. UU. se considera con 15), aunque su tratamiento debe valorarse en función la edad. En la práctica clínica parece razonable

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 82-1 Principales síntomas del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño

SÍNTOMAS NOCTURNOS
Ronquidos
Apneas observadas
Episodios asfícticos
Movimientos anormales
Diaforesis
Despertares frecuentes
Nicturia (adultos) y enuresis (niños)
Pesadillas
Sueño agitado
Insomnio
Reflujo gastroesofágico

SÍNTOMAS DIURNOS
Excesiva somnolencia diurna
Sensación de sueño no reparador
Cansancio crónico
Cefalea matutina
Irritabilidad
Apatía
Depresión
Dificultades de concentración
Pérdida de memoria
Disminución de la libido

utilizar un IAH > 15 como un IAH claramente patológico. Cuando se emplea la poligrafía respiratoria como metodología de estudio diagnóstico hay que tener en cuenta que el IAH está infravalorado, pues en lugar de utilizar el tiempo de sueño se utiliza el tiempo que el sujeto está en la cama. Como promedio, si el paciente relata haber dormido bien, la diferencia suele ser de 5-8 puntos. Otro índice que se utiliza es el número de desaturaciones por hora del 3% (*index desaturations* [ID] del 3%) (v. más adelante). Es el número de veces que la saturación se reduce en un 3%. Se llama también *en dientes de sierra* y sus valores suelen ser 5 o 10 puntos inferiores al IAH.

CLASIFICACIÓN

Existen tres tipos diferentes de apneas e hipopneas (fig. 82-2 A): a) obstructivas, mucho más frecuentes, que se caracterizan por el cese o la disminución del flujo aéreo en la boca y/o la nariz a pesar de los esfuerzos de la musculatura ventilatoria que lucha contra una obstrucción situada en la VAS; b) centrales, poco frecuentes, en las que el cese o la disminución del flujo aéreo nasobucal se acompaña del cese o disminución de la actividad de los músculos ventilatorios por la reducción de la actividad de los centros respiratorios, y c) mixtas, en las que la apnea o hipopnea es inicialmente central y luego obstructiva.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque depende de los diversos estudios epidemiológicos, en hombres un IAH > 5 afecta a un 26% de la población; un IAH > 15, a

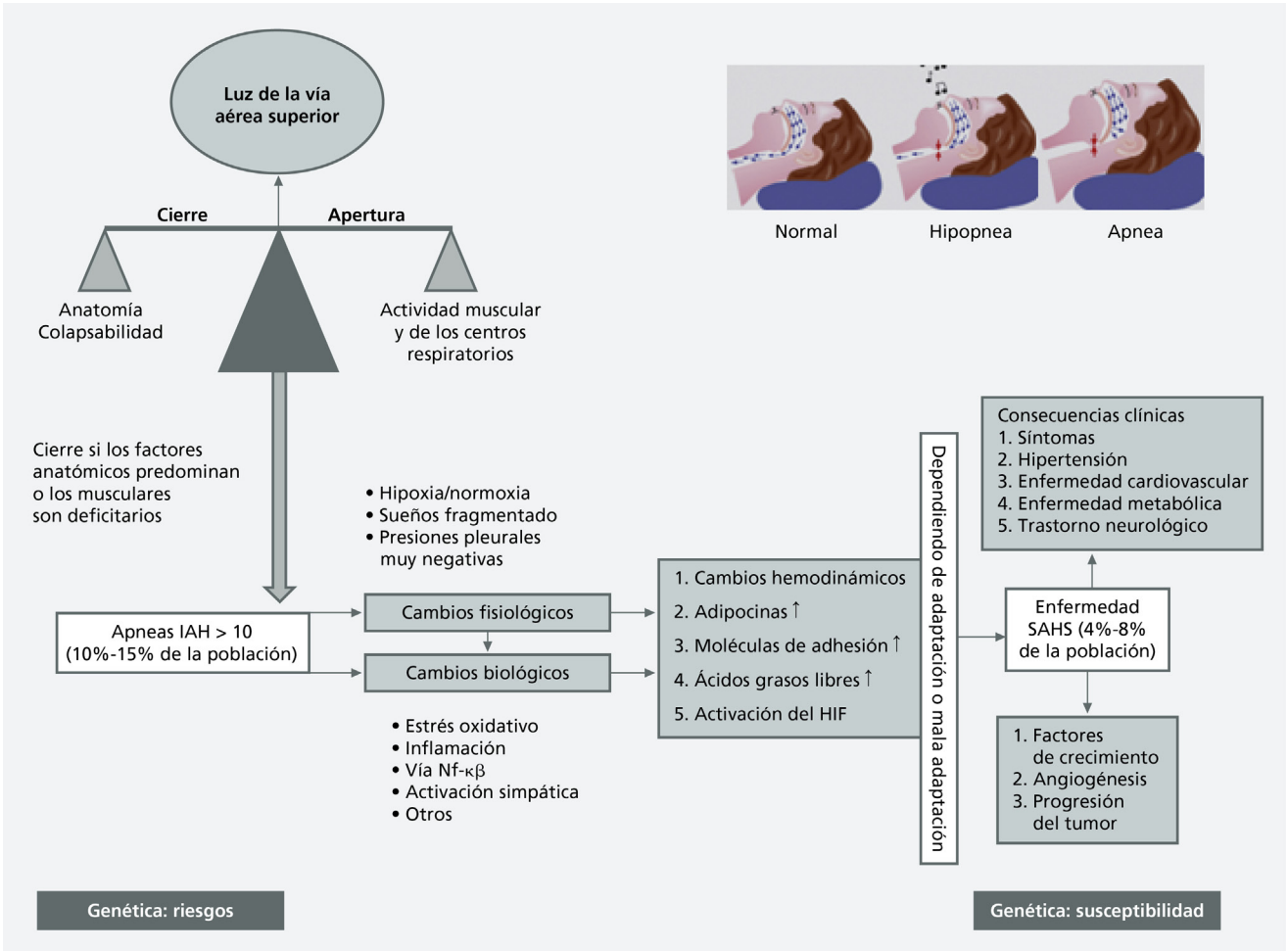
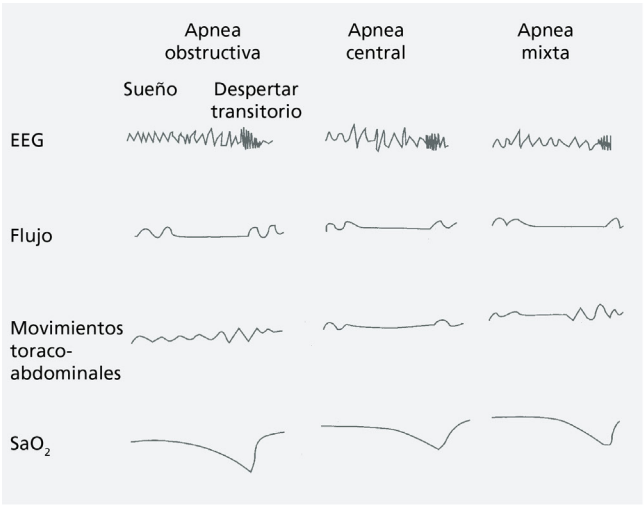
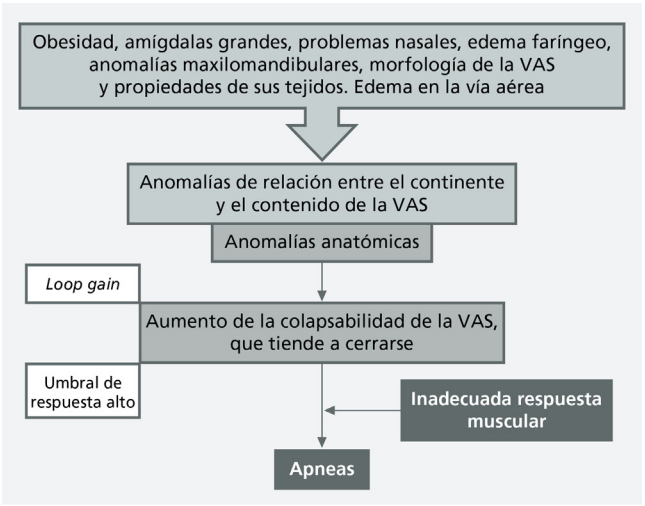


Figura 82-1 Fisiopatología del síndrome de apnea durante el sueño. La obstrucción de la vía aérea superior (VAS) como consecuencia de un desequilibrio entre las fuerzas que tienden a mantenerla abierta o cerrada da lugar al cierre de la VAS. Ello explica que una alta proporción de la población tenga un índice apneas-hipopneas (IAH) elevado. Posteriormente acontecen una serie de cambios fisiológicos y biológicos que dan lugar a comorbilidades. Nótese que existen una serie de mecanismos de adaptación o mala adaptación que determinan los efectos nocivos. En la parte superior de la figura pueden observarse una VAS totalmente abierta, una parcialmente cerrada (hipopnea) y otra totalmente cerrada (apnea). HIF: factor inducible por hipoxia.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.



A



B

Figura 82-2 **A.** Trazado polisomnográfico esquemático en el que se muestran las principales características de las apneas obstructiva, central y mixta. Obsérvese en todos los casos el cese del flujo aéreo nasobucal. En la apnea obstructiva se mantienen los movimientos toracoabdominales, mientras que estos desaparecen en la apnea central. La apnea mixta es, inicialmente, central y, luego, obstructiva. EEG: electroencefalograma; SaO_2: saturación arterial de oxígeno. **B.** De un modo similar a lo observado en la figura 82-1, se muestra la fisiopatología del origen de las apneas obstructivas. Existen una serie de elementos anatómicos que tienden a cerrar la vía aérea superior (VAS) mediante un aumento de su colapsabilidad. Si la acción de los músculos de la VAS no es adecuada, se producen apneas o hipopneas. Existen una serie de factores que modulan la colapsabilidad de la VAS (*open loop,* o umbral de respuesta; v. texto) y, en consecuencia, pueden reducir el número de apneas. *Loop gain:* intensidad en que se incrementa la ventilación frente a anomalías respiratorias.

un 14%, y un IAH > 30, a un 7%. En mujeres, un IAH > 5 afecta a un 28% de la población; un IAH > 15, a un 7%, y un IAH > 30, a un 3%. Cuando las apneas/hipopneas van acompañadas de síntomas se conocen como *síndrome de apnea durante el sueño* (o síndrome de apneas-hipopneas del sueño [SAHS]). El SAHS es una enfermedad muy prevalente que afecta al 4%-8% de los varones y al 2%-4% de las mujeres en la población adulta de edades medias. Si se tienen en cuenta los valores de IAH > 30, aun sin síntomas, la prevalencia de la enfermedad es mucho más alta (se podría aproximar al 15% como enfermedad a tratar, aunque este porcentaje es muy variable según diversos autores. En la población infantil, entre el 1% y el 3% de la población padece la enfermedad. La prevalencia del SAHS aumenta con la edad. Los factores de riesgo son: 1) género masculino; 2) obesidad (un porcentaje relevante de pacientes con SAHS son obesos); 3) alcohol; 4) tabaco, por fenómenos de irritación e inflamación de la VAS; 5) fármacos depresores, y 6) posición corporal (algunos pacientes sólo tienen SAHS al adoptar la posición de decúbito supino (se define cuando el IAH en decúbito supino dobla al obtenido con el resto de posiciones). La ausencia de ejercicio físico, el reflujo gastroesofágico y dormir poco son factores que empeoran el SAHS y, por lo tanto, han de tenerse muy en cuenta en el tratamiento.

ETIOPATOGENIA

Factores responsables del inicio de las apneas

La ventilación se inicia en los centros respiratorios que generan una serie de estímulos, los cuales descienden por la médula espinal y se dirigen a dos grupos musculares: a) los músculos ventilatorios, que transforman mecánicamente este impulso central, con lo que se produce una presión pleural subatmosférica (negativa) que da lugar a la ventilación pulmonar y un ulterior intercambio de gases, y b) los músculos que mantienen abierta la luz de la VAS con el objeto de que permanezca permeable durante la inspiración. Las figuras 82-1 y 82-2 B resumen la etiopatogenia. Existen una serie de factores anatómicos, o la propia presión negativa que se produce durante la inspiración, que aumentan la colapsabilidad de la VAS y favorecen su cierre. Cuando los factores mencionados prevalecen sobre la fuerza de los músculos de la VAS, cuya función es mantenerla abierta, bien porque son débiles o porque no estimula adecuadamente los centros durante la noche, la VAS se cierra. Existen una serie de moduladores que favorecen o disminuyen la colapsabilidad y, en consecuencia, el número de apneas/hipopneas (v. fig. 82-2 B). El umbral de respuesta *(open loop)* es importante. Como consecuencia de los repetidos cambios gasométricos en algunos pacientes, los centros, especialmente los receptores carotídeos, son inestables y reaccionan de un modo exagerado a los cambios gasométricos y, en consecuencia, ventilatorios que se producen durante el día frente a los de la noche. Esta inestabilidad aumenta la colapsabilidad y también el número de apneas. Otros factores, como la dificultad en el despertar, dan lugar a una respiración más estable que podría reducir el número de apneas o aumentar su longitud. La mejoría del *open loop* mediante oxígeno o acetazolamida, o, cuando la arousabilidad es baja, su incremento mediante sedantes o trazodona son opciones terapéuticas útiles y que en muchos casos leves o moderados pueden evitar el tratamiento con CPAP. La obesidad contribuye a reducir el espacio de la VAS (compresión extrínseca). Un fenómeno importante es el hecho que en pacientes sedentarios se producen edemas en los miembros inferiores. Por la noche, al estar estirados en la cama, el edema se desplaza caudalmente hasta el cuello, lo cual favorece las apneas. Por ello, el ejercicio es imprescindible en estos pacientes.

Factores responsables del final de las apneas

Como consecuencia de la obstrucción faríngea, se generan cada vez más esfuerzos inspiratorios hasta que el propio esfuerzo respiratorio y/o la hipoxemia inducida por las apneas provocan un despertar transitorio *(arousal)* que es el responsable del final de la apnea. Este despertar transitorio tiene un efecto dispar; por una parte es beneficioso, ya que induce el final de la apnea, y, por otra parte, deletéreo porque fragmenta el sueño, con lo cual deja de ser reparador.

Consecuencias fisiopatológicas

La secuencia de fenómenos que ocurren durante la noche en los pacientes con SAHS origina una serie de cambios fisiopatológicos y biológicos responsables de las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad. De un modo constante se repite siempre el mismo ciclo: sueño, apnea, cambios gasométricos, despertar transitorio y fin de la apnea (fig. 82-3). Durante las apneas/hipopneas y como consecuencia de la obstrucción de la VAS se generan presiones pleurales cada vez más negativas, lo que provoca el aumento de la poscarga de ambos ventrículos. Los cambios

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

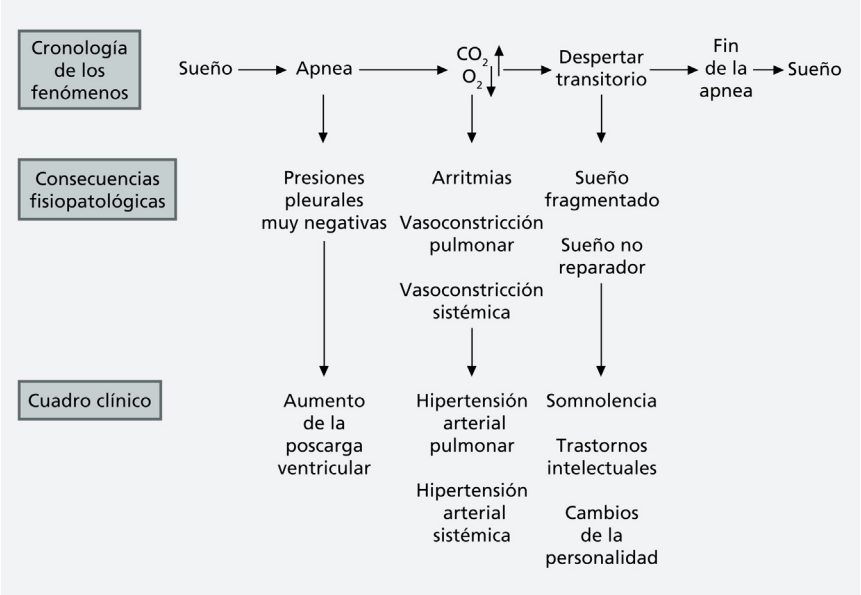


Figura 82-3 Secuencia de eventos que se repiten durante la noche en pacientes con SAHS. Existe una cronología de fenómenos que dan lugar a alteraciones fisiológicas y, posteriormente, clínicas.

gasométricos repetidos producen vasoconstricción pulmonar y sistémica, causa de hipertensión arterial sistémica y pulmonar, lo que puede inducir que estos pacientes sufran enfermedades cardiovasculares. Además, la fragmentación del sueño produce somnolencia, entre otros síntomas diurnos. En resumen, los episodios de hipoxia/reoxigenación, los *arousals* y el esfuerzo respiratorio desencadenan diversas reacciones fisiológicas y biológicas, y el incremento de la actividad neurovegetativa, entre otras, que dan lugar a inflamación sistémica, anomalías metabólicas y disfunción endotelial, responsables de consecuencias clínicas como hipertensión, enfermedad metabólica o trastorno cerebrovascular. Existen una serie de factores de adaptación o de mala adaptación que pueden aumentar las consecuencias clínicas de las apneas (v. figs. 82-1 y 82-2 B). La liberación de células madre al torrente circulatorio en respuesta a los eventos respiratorios puede disminuir y/o reparar los daños biológicos y/o histológicos secundarios a las apneas. En cambio, la obesidad es un factor negativo que agrava los fenómenos nocivos secundarios a las apneas.

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas más frecuentes de las apneas obstructivas son tres: somnolencia y/o cansancio diurno, este último especialmente en mujeres; ronquidos nocturnos, y apneas observadas durante la noche por la pareja, que en ocasiones cursan con asfixias. Con frecuencia estos pacientes han sufrido accidentes de tráfico, tienen antecedentes de hipertensión arterial y otros antecedentes cardiovasculares. La sintomatología nocturna y diurna se resume en el cuadro 82-1. La excesiva somnolencia diurna es difícil de medir, tanto objetiva como subjetivamente, pues constituye un síntoma muy prevalente que afecta en torno al 20% de la población general, por lo que su evaluación debe ser realizada con cuidado. Debe valorarse la somnolencia que dificulta la vida social o laboral. La exploración física puede mostrar obesidad, cuello corto y, en algunos casos, retrognatia u otras anomalías maxilomandibulares. La exploración otorrinolaringológica puede revelar una faringe edematosa y pequeña, y también amígdalas hipertróficas, además de obstrucción nasal (fig. 82-4). Los signos de insuficiencia cardiorrespiratoria sólo aparecen cuando el SAHS se asocia a enfermedades respiratorias crónicas o cuando el SAHS es muy grave. Los factores para detectar el SAHS se muestran en el cuadro 82-2. Nótese que la mayoría de ellos no son subjetivos.

Exploraciones complementarias

El hemograma puede mostrar poliglobulia en casos muy avanzados o asociados a EPOC u obesidad. La radiografía de tórax y el ECG suelen ser normales. La exploración funcional respiratoria puede mostrar una alteración ventilatoria restrictiva e hipoxemia secundarias a la obesidad, aunque habitualmente leves. En los casos muy avanzados

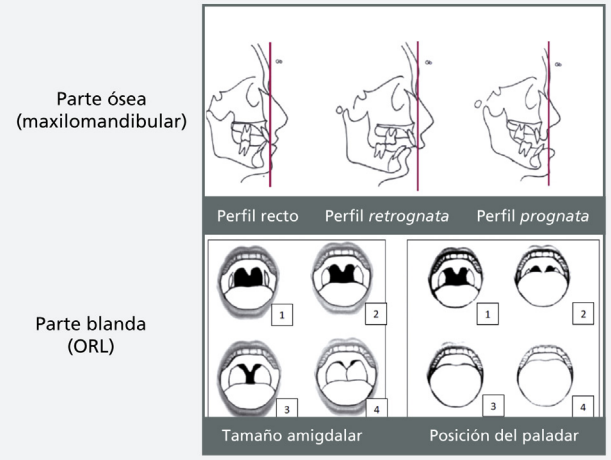


Figura 82-4 Exploración básica de las vías aéreas superiores. En la parte superior se muestran las características maxilomandibulares, y en la inferior, las de partes blandas (clasificación de Friedman). Los tamaños amigdalares 3 y 4 son una buena opción quirúrgica, no así las posiciones del paladar 3 y 4. (Por cortesía de I. Vilaseca y E. Esteller.)

Cuadro 82-2 Síntomas y datos complementarios que sugieren el diagnóstico de SAHS

ALTA PROBABILIDAD DE PADECER SAHS

Roncadores intensos con apneas observadas

Obesos, especialmente con cuello > 40 cm de diámetro en mujeres o > 43 cm en hombres

Hombres: edad > 50 años

En estos casos, la práctica de una oximetría con un ID (3%) > 17 predice un IAH > 30 mediante PSG en muchos casos

DATOS COMPLEMENTARIOS

Definir un caso como de alta posibilidad se ve reforzado cuando se acompaña de somnolencia o cansancio (especialmente en mujeres) no explicados por otra causa que dificultan la actividad laboral o social

CPAP: presión continua en la vía aérea superior; IAH: índice de apneas-hipopneas; ID: número de desaturaciones por hora.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

puede incluso existir una hipoventilación alveolar con hipercapnia (síndrome de obesidad-hipoventilación). El SAHS empeora diversas enfermedades, como la EPOC, la hipertensión pulmonar y las enfermedades pulmonares intersticiales. La TC craneofacial y de cuello, y la laringoscopia son útiles para valorar la VAS.

DIAGNÓSTICO

El SAHS puede ocurrir a cualquier edad (incluso en niños a causa de amígdalas hipertrofiadas o en niños obesos). En ocasiones, el número de apneas/hipopneas puede ser muy elevado y los síntomas, mínimos. El diagnóstico definitivo se establece por la polisomnografía (PSG), que incluye la medición de una serie de variables fisiológicas durante el sueño. Dichas variables son: a) neurológicas, como el EEG, los movimientos oculares y la actividad muscular del geniogloso, que permiten analizar el sueño, sus estadios y su calidad, y b) variables respiratorias, como el flujo aéreo en boca/nariz, los movimientos toracoabdominales y la saturación de la oxihemoglobina, que permiten clasificar los eventos como apneas o hipopneas, así como determinar si son centrales (sin movimiento toracoabdominal), obstructivas (con movimiento toracoabdominal) o mixtas, y además se valora el grado de desaturación de la oxihemoglobina. También se estudian otras variables, como la intensidad del ronquido, los movimientos de las piernas y el ECG. Tal como se ha mencionado, un IAH superior a 5 se considera anormal (algunos autores citan como anormal a partir de 10) y cuando es superior a 30 se considera grave. A partir de un IAH > 15 se considera que es anómalo. Existen sistemas de poligrafía simplificados que únicamente analizan las variables respiratorias (poligrafías respiratorias) (PR) que pueden utilizarse tanto en el domicilio como en el laboratorio del sueño. Son útiles y rentables para el diagnóstico de muchos de los casos. Deben realizarse en pacientes con elevada probabilidad de padecer SAHS (v. cuadro 82-2) sin comorbilidad grave asociada. Como consecuencia, es preciso reservar la PSG para los casos complejos, ante sospecha de SAHS en sujetos con otra enfermedad grave o que pudiera inducir a confusión (insuficiencia cardíaca, insomnio, fatiga crónica) o cuando se sospeche enfermedad neurológica. Si la clínica no concuerda con los resultados de la PR, debe realizarse una PSG. La figura 82-5 muestra el esquema que se debe seguir para establecer el diagnóstico. La figura 82-5 A muestra el esquema más clásico, y la figura 82-5 B, el recomendable en la actualidad. En general, la PR infravalora el IAH ya que, al no conocerse el tiempo de sueño, el número de apneas/hipopneas se divide por el tiempo de registro. La oximetría analiza la saturación de la oxihemoglobina de modo continuo y permite priorizar a los pacientes (fig. 82-6 A). En este caso, se valoran: el CT90 (tiempo que la saturación está por debajo del 90%), un parámetro sensible pero muy poco específico, ya que puede alterarse por cualquier enfermedad respiratoria (EPOC o incluso obesidad), y 2) número de desaturaciones cíclicas por hora (ID > 3%), un parámetro mucho más específico. En los pacientes con SAHS graves se observan desaturaciones cíclicas con morfología en dientes de sierra.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El cuadro 82-3 muestra la hoja de derivación de pacientes desde la medicina de familia a las unidades del sueño. Las preguntas que se realizan se refieren al diagnóstico diferencial de las principales enfermedades del sueño.

TRATAMIENTO

Los dos pilares básicos del tratamiento son las medidas higiénico-dietéticas del sueño y la CPAP. La intervención quirúrgica maxilofacial, la otorrinolaringológica y las prótesis de adelantamiento mandibular son opciones útiles en casos seleccionados. Los síntomas más predominantes del SAHS son la excesiva somnolencia y el cansancio durante el día y, junto con las asfixias nocturnas, son los motivos fundamentales para iniciar tratamiento en la mayoría de casos. Otras circunstancias, como la presencia de hipertensión, en especial si es refractaria, pueden constituir indicación de tratamiento por sí mismas. La presencia de otras enfermedades en las cuales el SAHS podría ser un factor de riesgo (ictus, diabetes) debe individualizarse de un modo muy minucioso.
El SAHS es una enfermedad crónica y como tal hay que tratarla, pues las comorbilidades asociadas dominan el cuadro clínico y, desde el punto de vista pronóstico, son incluso más graves que las propias apneas. La figura 82-7 muestra el esquema del abordaje de estos pacientes, el tratamiento de las enfermedades de base, el procedimiento diagnóstico y terapéutico, y el cumplimiento del tratamiento. Siempre deben implementarse las medidas higiénico-dietéticas básicas, pues en ocasiones son suficientes para mejorar los SAHS leves o moderados. Son: 1) pérdida de peso si procede; 2) ejercicio físico diario; 3) dormir las horas suficientes; 4) evitar tabaco, alcohol y sedantes; 5) dormir en decúbito lateral, y 6) tratar, si procede, la obstrucción nasal y el reflujo gastroesofágico. Los dispositivos mandibulares producen un desplazamiento de la mandíbula hacia adelante, con lo que aumenta el espacio retrofaríngeo y se evita la caída de la mandíbula y la lengua hacia atrás. Están especialmente indicados en los sujetos sin obesidad que tengan apneas/hipopneas en un número leve-moderado, en decúbito supino. Su eficacia varía en función de los criterios de indicación.

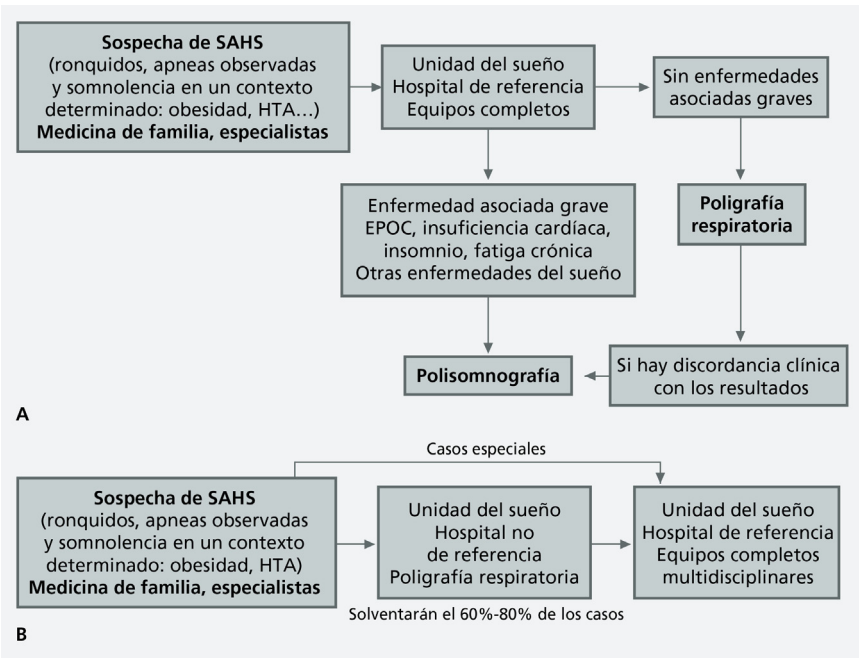


Figura 82-5 Diversos procedimientos diagnósticos. **A.** Actual, en el que la mayoría de los pacientes son remitidos a los centros de referencia y se producen grandes listas de espera. **B.** Recomendado, en el que participan los diferentes niveles asistenciales y de ahí que la atención sea más rentable y lógica, al ser el SAHS una enfermedad muy prevalente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

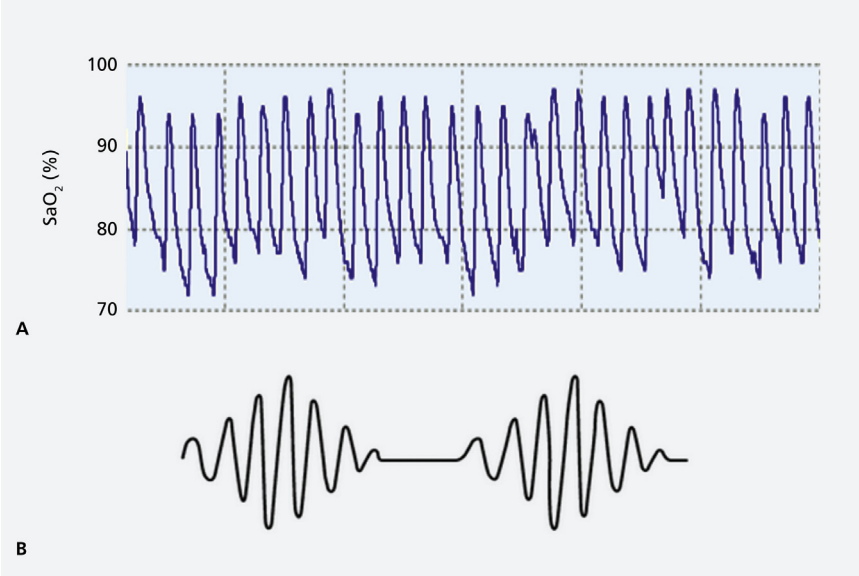


Figura 82-6 **A.** Oximetría. Registro típico en dientes de sierra de las apneas. **B.** Curva de flujo. Tipo de registro de ventilación de una respiración de Cheyne-Stokes.

Cuadro 82-3 Protocolo de derivación de pacientes desde atención primaria al hospital de referencia que implica un adecuado diagnóstico diferencial

Nombre:
Peso: Talla: Edad: Profesión:

MALA HIGIENE DEL SUEÑO
Horas que duerme habitualmente en los días laborables/fines de semana:
¿Trabaja usted a turnos que incluyen la noche? Sí No

SAHS
¿Ronca? Sí No
¿Sabe si hace paradas de respirar al dormir? Sí No No sabe
¿Tiene sueño o cansancio durante el día que le dificulta su actividad? Sí No
¿Tiene sueño al conducir? Sí No
¿Recibe tratamiento para la hipertensión o para el corazón? Sí No

ENFERMEDAD NEUROLÓGICA O PSIQUIÁTRICA
Frente a una emoción intensa (p. ej., reír), ¿pierde fuerza e incluso se cae? Sí No
¿Tiene insomnio? Sí No A veces
¿Está usted deprimido? Sí No A veces
Sentado por la tarde o noche, ¿tiene nerviosismo en las piernas que lo obliga a andar? Sí No A veces
¿Tiene conductas agresivas mientras duerme? Sí No
Por la noche, ¿tiene terrores, es sonámbulo o se levanta muy confuso? Sí No

OTROS
¿Qué fármacos toma usted?
¿Algún síntoma valorable o enfermedad importante?

EXPLORACIÓN (DEBE CUMPLIMENTARLO EL MÉDICO)
Valorar anomalías maxilomandibulares, macroglosia que impide ver el área amigdalar o amígdalas hipertróficas, o anomalías nasales (marque con un círculo)
Tipo de prueba solicitada: PR en hospital
PR en domicilio PSG Ajuste de CPAP PR o PSG
Tipo de derivación: Urgente Normal

CPAP: presión continua de la vía aérea superior; PR: poligrafía respiratoria; PSG: polisomnografía convencional.

El tratamiento quirúrgico consiste en uvulopalatofaringoplastia o resección parcial del paladar (operación de partes blandas) o intervención quirúrgica de adelantamiento maxilomandibular (operación de parte ósea). Ambas opciones quirúrgicas siempre deben ser consideradas en pacientes seleccionados con alteraciones específicas en dichas áreas (retrognatia, amígdalas gigantes). La operación bariátrica debe valorarse siempre cuando los pacientes presentan una obesidad mórbida. En un porcentaje de casos, las apneas/hipopneas pueden persistir.

La CPAP durante el sueño constituye el tratamiento de elección del SAHS. Consiste en la aplicación a través de una máscara nasal de una presión positiva que se transmite a la faringe y evita su colapso. La figura 82-8 muestra cómo se aplica la CPAP así como su ajuste para obtener la presión óptima por vía tanto manual como automática. La indicación de tratamiento del SAHS se resume en la figura 82-9. La CPAP no es un tratamiento curativo, lo cual implica que su aplicación debe ser continuada durante toda la noche. La mayoría de los pacientes la tolera perfectamente, con una mejoría espectacular de su sintomatología clínica y un buen cumplimiento terapéutico. En estos pacientes es importante un adecuado control, en especial durante los primeros 1-3 meses, pues determinan el futuro cumplimiento. Este control permitirá solventar la mayoría de los efectos secundarios que se agrupan en una triada: rinitis y boca seca, fugas y autorretirada de la CPAP mientras los pacientes duermen. Cada paciente precisa una presión determinada de CPAP, por lo cual esta debe determinarse individualmente mediante un estudio nocturno. Los principales métodos de medición del nivel de CPAP son PSG, sistemas automáticos, los que se conocen como *estudios de noche partida* (análisis de PSG en dos partes durante la noche: una primera PSG basal y una segunda en la que se realiza el ajuste de CPAP) y los que se efectúan mediante PSG. Al igual que en el diagnóstico, en la mayoría de los pacientes el ajuste puede realizarse por sistemas simplificados y la PSG convencional debe reservarse para los casos complejos, tal como se ha descrito en el apartado de diagnóstico. Existen tres condicionantes que permiten un adecuado tratamiento y medición del nivel de presión requerido con CPAP: 1) buena indicación del tratamiento y sistema de ajuste; 2) adecuada preparación del paciente; 3) ajuste propiamente dicho, y 4) control y seguimiento. En el caso del ajuste manual, se va incrementando progresivamente (cada 5-15 min) la presión hasta que desaparecen todos los eventos respiratorios, incluso el ronquido. Cuando los eventos son más sutiles, el incremento de presión debe ser más lento. Al final de la noche puede reducirse la presión de CPAP (v. fig. 82-8 A). Los sistemas simplificados y automáticos son muy útiles, pues a través del análisis visual de la curva de presión se obtiene una presión de CPAP fija en la mayoría de los casos (v. fig. 82-8 B).

APNEA CENTRAL Y RESPIRACIÓN DE CHEYNE-STOKES

La apnea central ocurre cuando falla el estímulo procedente de los centros respiratorios, por lo que el cese del flujo aéreo nasobucal de 10 s o más se acompaña de una interrupción de la actividad de los músculos respiratorios. Las consecuencias clínicas, con excepción de los ronquidos,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

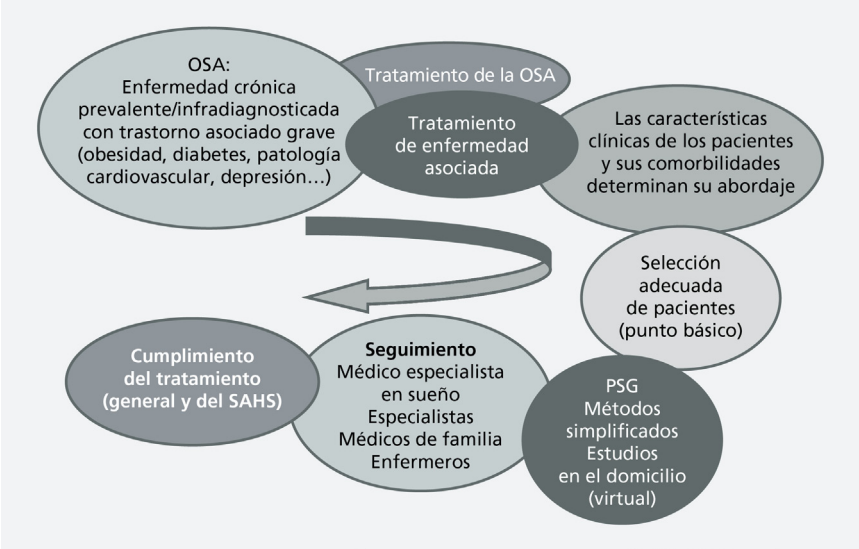


Figura 82-7 Gráfico que muestra que el SAHS es una enfermedad crónica y como tal hay que tratarla, y no sólo sus síntomas. También puede observarse el procedimiento de abordaje del SAHS. PSG: polisomnografía.

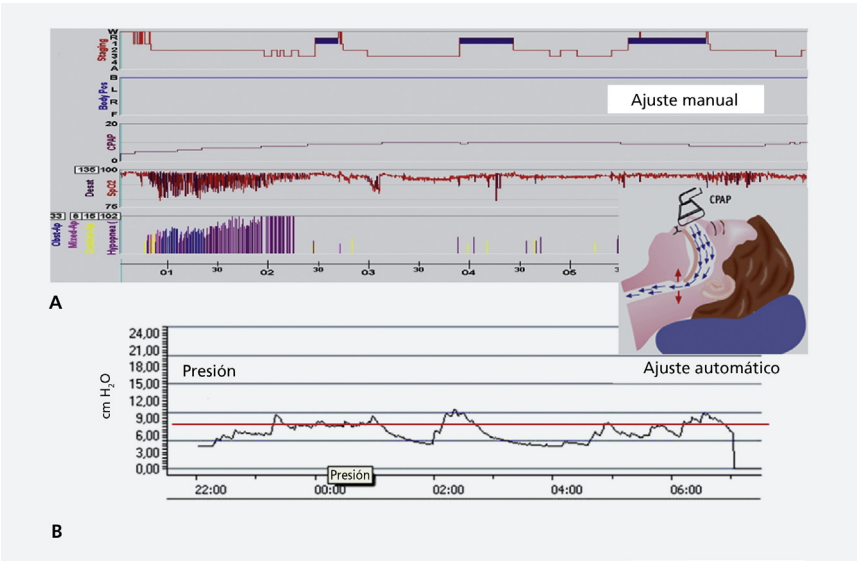


Figura 82-8 Ajuste de CPAP.
A. Ajuste manual. Se va incrementando la presión hasta que los eventos desaparecen (se normalizan la saturación y los eventos representados en la *parte inferior;* líneas verticales en la *parte inferior*). Al final de la noche, cuando se reduce la presión, aparecen algunos eventos. **B.** Curva de presión de un equipo automático que aumenta o reduce la presión según las necesidades. Para obtener la presión fija se traza una línea que cubre el 90% de la curva de presión evitando los picos.

son similares a las apneas obstructivas, aunque en ocasiones el insomnio es el síntoma predominante. En la práctica clínica son poco frecuentes (anomalías de los centros respiratorios, enfermedades cerebrales). El diagnóstico, al igual que para las apneas obstructivas, debe realizarse mediante un estudio nocturno. El tratamiento no está bien establecido. La ventilación mecánica no invasiva durante la noche puede ser eficaz. La respiración de Cheyne-Stokes (apneas centrales con respiración *crescendo-decrescendo* entre dos apneas) (v. fig. 82-6 B) es la forma más frecuente de las apneas centrales y ocurre habitualmente en pacientes con cardiopatía grave (fracción de eyección < 40%) y en las grandes alturas. Su etiología está relacionada con la inestabilidad y la especial sensibilidad de los centros respiratorios para la $PaCO_2$ arterial en estos pacientes. Su presencia implica un mal pronóstico de la cardiopatía. Su tratamiento consiste en optimización del tratamiento de la insuficiencia cardíaca, oxigenoterapia e incluso CPAP. Una opción muy controvertida son los nuevos equipos de ventilación especialmente diseñados (ASV, del inglés *adaptative servo-ventilation*).

SÍNDROME DE HIPOVENTILACIÓN ALVEOLAR SECUNDARIA A OBESIDAD Y OTRAS ENFERMEDADES DE LA CAJA TORÁCICA

CONCEPTO

El pulmón no posee una actividad intrínseca propia y el ritmo respiratorio está determinado por los centros respiratorios, situados en el tronco cerebral (fig. 82-10 A) de los cuales emergen diversos estímulos que descienden por la médula espinal, provocan la contracción de los músculos ventilatorios que transforman mecánicamente este impulso central para dar lugar a la ventilación pulmonar y el intercambio de gases. Este proceso está regulado por receptores cuya función es controlar la ventilación en función a las necesidades individuales. Se distinguen tres grandes grupos de receptores: a) quimiorreceptores que controlan los gases en sangre, de modo que ante hipoxemia o hipercapnia se estimulan los quimiorreceptores y posteriormente los centros aumentan la ventilación; b) receptores pulmonares, y c) receptores neuromusculares, que modulan el ritmo respiratorio según las características del aparato respiratorio. Este conjunto se denomina control automático de la respiración. Desde la corteza cerebral pueden partir estímulos voluntarios que regulan la ventilación e incluso pueden interferir en el control automático. De noche, la ventilación está regulada por el control automático, por lo que cualquier anomalía en los eslabones que configuran la figura 82-10 A puede inducir hipoventilación alveolar que provocará trastornos fisiológicos, biológicos y clínicos tanto de día como durante la noche.

La hipoventilación alveolar es la disminución de la ventilación pulmonar en relación con las necesidades del individuo. La ventilación no es capaz de eliminar el CO_2. Se define hipoventilación alveolar como la $PaCO_2$ superior a la normalidad, es decir, 45 mm Hg a nivel del mar. Es preciso que no exista ninguna enfermedad pulmonar que pueda explicar la hipercapnia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

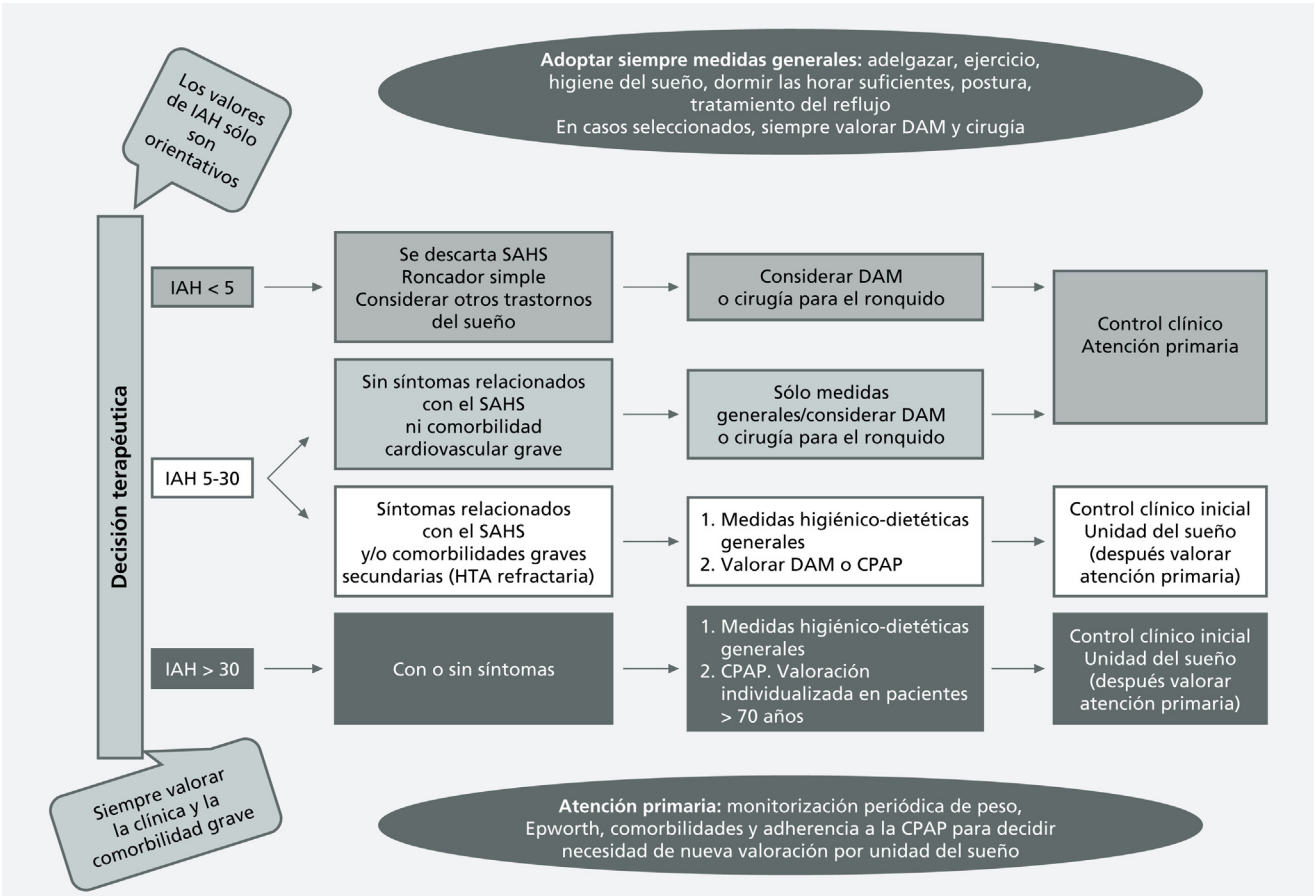


Figura 82-9 Recomendación terapéutica. Obsérvese que siempre se debe empezar con las medidas higiénico-dietéticas generales que pueden mejorar el SAHS sin necesidad del tratamiento con CPAP. DAM: dispositivos de avance mandibular; IAH: índice apneas-hipopneas.

CLASIFICACIÓN

La tabla 82-1 A muestra las principales causas de hipoventilación alveolar. Se pueden dividir en tres grandes grupos: a) enfermedades con alteraciones en el funcionamiento de los centros respiratorios o el control automático (un ejemplo típico es el *síndrome de Ondine*); b) enfermedades con alteraciones en el fuelle ventilatorio (enfermedades de la caja torácica o musculares), y c) hipoventilación ocasionada por obesidad o síndrome de obesidad-hipoventilación. Aunque no estén englobadas dentro del concepto de hipoventilación alveolar, las enfermedades del parénquima pulmonar como la EPOC grave, en que durante el día se utiliza casi toda su musculatura, durante la noche pueden empeorar por la falta de fuerza y/o tono de los músculos ventilatorios, especialmente en la fase REM del sueño.

CUADRO CLÍNICO

La tabla 82-2 muestra las manifestaciones clínicas y los criterios diagnósticos. Las manifestaciones clínicas difieren según los tres grandes grupos mencionados previamente. En caso de un fallo central (p. ej., en el síndrome de Ondine) se producen repetidas apneas centrales durante el sueño, con lo cual este deja de ser reparador. Aparece somnolencia diurna muy intensa y los pacientes relatan embotamiento y cefalea al levantarse e incluso algunos pueden relatar que notan cómo dejan de respirar al inicio del sueño. Al igual que los otros grupos de hipoventilación alveolar, pueden cursar con *cor pulmonale* y aumento del hematocrito. Durante el día, los pacientes son capaces de hiperventilar, pues su control voluntario es normal y, en consecuencia, la $PaCO_2$ disminuye.

Los pacientes con enfermedades neuromusculares de la caja torácica durante el día padecen limitaciones ventilatorias importantes que les ocasionan disnea. Para ellos el sueño representa un factor de gravedad, ya que la función pulmonar se deteriora y aparece la hipoventilación alveolar.

En pacientes con enfermedades neuromusculares suelen aparecer apneas centrales y obstructivas. El síndrome de obesidad-hipoventilación, puede considerarse una entidad diferente. Aparece sobre todo en pacientes con obesidad mórbida. En estos casos, aumenta el trabajo ventilatorio y se produce un elevado consumo energético. Algunos obesos no generan un impulso ventilatorio compensatorio y pueden desarrollar hipercapnia. La ausencia de un adecuado impulso ventilatorio puede deberse a circunstancias diversas, como disfunción muscular y resistencia a la leptina en el hipotálamo (la leptina es una hormona secretada por el tejido adiposo que influye en la saciedad y aumenta la ventilación en condiciones normales). Dado que el 80% de los pacientes padecen apneas obstructivas, los cambios gasométricos repetidos inducirían una menor sensibilidad de los centros respiratorios y se favorecería una mala regulación de la ventilación e hipercapnia. Después del tratamiento con CPAP, en muchos pacientes desaparece la hipercapnia.

TRATAMIENTO

Existen normas generales para el tratamiento de cada una de las entidades descritas aunque en la mayoría de casos no hay un tratamiento específico. Cuando existe insuficiencia respiratoria, la oxigenoterapia puede ser útil. Sin embargo, para el tratamiento de la hipoventilación o la hipercapnia diurnas con clínica, el único tratamiento es la ventilación mecánica no invasiva para mejorar la ventilación alveolar y lograr que reposen los músculos ventilatorios. Al corregirse la hipoventilación alveolar desaparece la hipercapnia nocturna y diurna y los quimiorreceptores recobran su sensibilidad, lo que da lugar a una mejoría en el impulso respiratorio. En los casos de enfermedades moderadas suele bastar la ventilación durante la noche mediante mascarilla nasal. En casos graves la ventilación se usa durante 24 h y se realiza a través de una traqueostomía.

Los ventiladores más usados son los de presión de tipo soporte ventilatorio, que generan un flujo de aire hasta que se alcance una presión

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

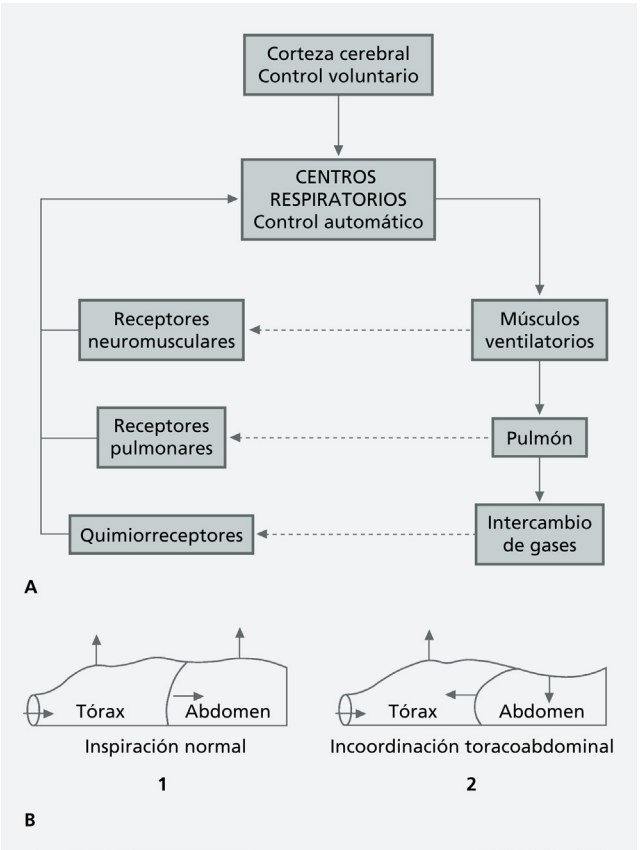


Figura 82-10 **A.** Control de la ventilación pulmonar. Desde los centros respiratorios surgen diversos estímulos que descienden por la médula espinal hasta los músculos ventilatorios, cuya contracción provoca la ventilación. Este proceso está controlado por una serie de receptores. Es la vía automática de la ventilación. El control voluntario sólo tiene importancia en ciertas situaciones. **B.** Incoordinación toracoabdominal. 1) Inspiración normal: al inspirar, el diafragma desciende y las paredes torácicas y abdominales se desplazan hacia fuera. 2) Incoordinación toracoabdominal: como consecuencia de la parálisis diafragmática, durante la inspiración, la acción de los músculos intercostales provoca la disminución de la presión pleural, que arrastra el diafragma hacia arriba y deprime la pared abdominal hacia dentro.

determinada para que el paciente consiga una ventilación adecuada. En este caso, los pacientes disparan el ventilador, aunque siempre debe colocarse una frecuencia de rescate por si los pacientes dejan de ventilar. Es importante disponer de una alarma de volumen, pues si hubiera incremento de resistencia de la vía aérea, la presión prefijada podría no ser suficiente. Los ventiladores de volumen se utilizan menos en la actualidad, habitualmente en pacientes que no tienen un impulso ventilatorio para disparar los equipos. En estos casos, simplemente se establece una frecuencia determinada (14-18 por minuto) y un volumen corriente de aproximadamente 7 mL/kg de peso. Los aspectos

Tabla 82-1 Principales causas de hipoventilación y parálisis de diafragma uni- y bilateral

PRINCIPALES CAUSAS DE HIPOVENTILACIÓN	
Alteraciones del sistema nervioso central	
Corteza cerebral: ictus, traumatismos, tumores	
Troncoencefálico: fármacos, tóxicos	
Enfermedades de la médula espinal	
Traumatismos, mielitis	
Anomalías motoras (asta anterior)	
Esclerosis lateral amiotrófica	
Enfermedad de transmisión del estímulo nervioso	
Síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave	
Miopatías	
Distrofia muscular	
Enfermedades de la caja torácica	
Cifoscoliosis, espondilitis anquilopoyética	
Síndrome de obesidad-hipoventilación	
CAUSAS DE PARÁLISIS DE DIAFRAGMA	
UNILATERAL	**BILATERAL**
Neoplasias Pulmonares Mediastínicas Metastásicas	Neoplasias Neuritis paraneoplásica Encefalomielitis neoplásica
Idiopática	Idiopática
Yatrógena	Yatrógena
Sección quirúrgica	Intervención sobre discos cervicales
Manipulación cervical	
Punción venosa cervical	

Tabla 82-2 Características clínicas, funcionales y diagnósticas de los síndromes de hipoventilación alveolar

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS BÁSICOS
Hipercapnia diurna (PaO_2 > 45 mm Hg)
Incremento de la $PaCO_2$ nocturna > 10 mm Hg respecto a la diurna
Hipoxemia. Capacidad vital, como mínimo < 50%
Bicarbonato elevado como manifestación de una hipercapnia crónica
Cor pulmonale, somnolencia diurna, policitemia
Cefalea y embotamiento al levantarse

CARACTERÍSTICAS	ENTIDADES QUE AFECTAN A LOS CENTROS RESPIRATORIOS	ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES	ENFERMEDADES DE LA CAJA TORÁCICA	OBESIDAD
Espirometría	Normal	Alterada	Alterada	Alterada, leve
Presiones inspiratorias máximas	Normales	Alteradas, graves	Alteradas, leves	Alteradas, leves
Ventilación voluntaria máxima	Normal	Alterada, intensa	Alterada	Alterada
Respuestas ventilatorias a la hipoxia y la hipercapnia	Anormales, intensas	Anormales	Normales	Normales

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

esenciales para una adecuada ventilación en estos pacientes siguen el curso siguiente. En primer lugar se aplica la «técnica de la silla», es decir, hay que sentarse al lado del paciente durante el tiempo que haga falta para que se adapte. Un principio a seguir es que los parámetros del ventilador se adapten al paciente y no al revés. El paciente debe sentirse cómodo con la frecuencia de disparo, los volúmenes, la fuerza que tiene que realizar para disparar el ventilador y cómo acaba la fase inspiratoria. Es trascendental escoger bien la mascarilla y comprobar si existen fugas o asincronías al respirar, aspectos para valorar la comodidad y la adecuada ventilación. Cuando el paciente esté adaptado se le deja utilizar el ventilador durante al menos media hora y se practica una gasometría arterial para compararla con la basal, por si hubiera que modificar los parámetros ventilatorios. Finalmente, después de varios días del uso del ventilador debe realizarse un estudio nocturno para ajustar los parámetros ventilatorios. Para ajustar adecuadamente la ventilación mecánica no invasiva durante la noche, se procede como se indica en la figura 82-11. La figura 82-12 muestra una gráfica de presión/tiempo donde se compara la CPAP con la ventilación mecánica.

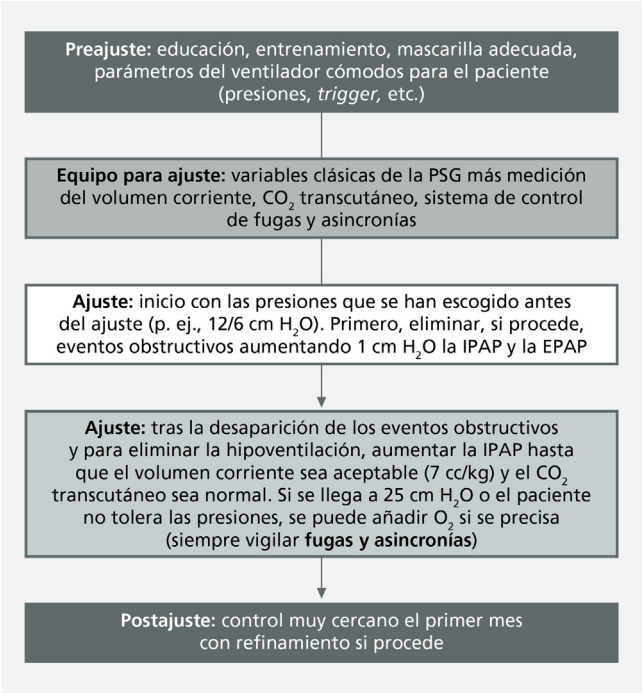


Figura 82-11 Proceso de ajuste recomendado para la ventilación mecánica no invasiva. EPAP: presión espiratoria negativa a las vías aéreas; IPAP: presión inspiratoria positiva a las vías aéreas; PSG: polisomnografía.

ENFERMEDADES DEL DIAFRAGMA Y DE LOS MÚSCULOS RESPIRATORIOS

CONCEPTO

La figura 82-10 B muestra la organización del aparato respiratorio para que se produzca una ventilación pulmonar adecuada. La función primordial de los músculos ventilatorios es crear una presión pleural subatmosférica (negativa) que permita la insuflación pulmonar y la ventilación. En sujetos sanos y en situación de reposo, el diafragma es el principal músculo inspiratorio. Tiene forma de cúpula y separa las cavidades torácica y abdominal. Se origina en los arcos costales, el esternón y las vértebras de la región dorsolumbar para insertarse de modo radial en los bordes del tendón central. El diafragma se halla inervado por el nervio frénico, cuyo origen es espinal (C_3-C_5). En situaciones en que se incrementan las demandas ventilatorias, como en la EPOC o en el ejercicio, entran en juego los músculos accesorios (intercostales externos y los paraesternales). Por su parte, la espiración es un fenómeno que, en circunstancias normales, es pasivo. Es decir, en sujetos sanos la relajación de los músculos inspiratorios basta para que se produzca la salida del aire. Sin embargo, en determinadas enfermedades o situaciones fisiológicas (como también en la EPOC o el ejercicio), así como para determinadas maniobras fisiológicas (tos), es necesario el concurso de los músculos espiratorios. Los principales son los abdominales (sobre todo, los oblicuos mayor y menor y el transverso). Los músculos respiratorios, y en referencia fundamentalmente al diafragma, pueden fracasar en su misión ventilatoria. Según el grado de disfunción se producirá una alteración ventilatoria de distinta gravedad que puede provocar insuficiencia respiratoria grave. En las enfermedades que cursan con una hiperinsuflación pulmonar (EPOC, asma) los músculos y, en especial, el diafragma están en una posición desfavorable en condiciones basales (diafragma aplanado) para generar su máxima fuerza de contracción. Durante las agudizaciones, la hiperinsuflación aumenta y se requiere, por la propia agudización, mayor fuerza de contracción. Por tanto, los músculos respiratorios pueden fracasar en su función.

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La posibilidad de que los músculos respiratorios trabajen de forma inadecuada debe sospecharse en diversas situaciones. Los pacientes suelen relatar disnea y la exploración muestra una frecuencia respiratoria elevada y descoordinación toracoabdominal (v. fig. 82-10 B). La frecuencia respiratoria incrementada condiciona un patrón respiratorio poco efectivo, ya que una gran parte del volumen de aire se utiliza para ventilar el espacio muerto. Cuando la disfunción muscular depende fundamentalmente del diafragma, aparece la incoordinación toracoabdominal o respiración paradójica (v. fig. 82-10 B). Consiste en la depresión de la pared del abdomen durante la inspiración. La respiración paradójica se detecta con el paciente en decúbito supino (respiración nasal a modo de suspiro).

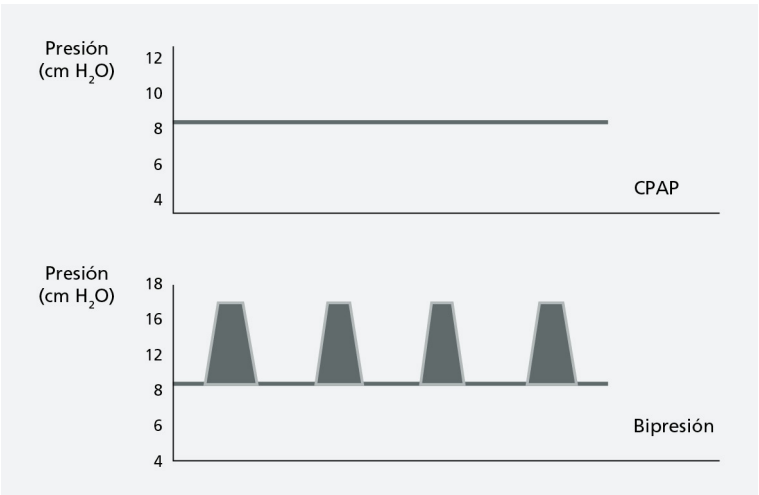


Figura 82-12 Gráfica que permite distinguir una curva de presión de CPAP de una de ventilación mecánica.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Aparte de las enfermedades musculares, pacientes con enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia cardíaca, alteraciones metabólicas o cuando la capacidad muscular está disminuida (malnutrición, inmovilización prolongada) también pueden presentar disfunciones musculares con posible influencia en las manifestaciones clínicas.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Pruebas de función respiratoria

Cuando la disfunción de los músculos respiratorios es intensa puede detectarse incluso con las pruebas más sencillas e inespecíficas (v. tabla 82-2). La espirometría forzada puede mostrar una alteración ventilatoria de tipo restrictivo, con aumento del cociente FEV_1/FVC. Esta disminución es más evidente en decúbito supino en los casos en que el músculo más afecto es el diafragma. La TLC y la capacidad funcional residual están disminuidas, y el volumen residual aumentado, como consecuencia de la incapacidad de realizar espiraciones máximas. Las pruebas funcionales que permiten detectar más específicamente la disfunción muscular son (v. tabla 82-2): 1) determinación de las presiones respiratorias inspiratoria y espiratoria máximas (PIM y PEM, respectivamente), que pueden obtenerse fácilmente en la boca, y 2) presión máxima generada específicamente por el diafragma, presión transdiafragmática ($Pdi_{máx}$), que se obtiene mediante el cálculo de la presión diferencial entre las presiones máximas obtenidas en esófago (equivalente a la presión pleural) y en estómago (presión abdominal).

Exploración radiológica

Ha tenido más relevancia en el pasado, cuando las técnicas de evaluación funcional estaban menos desarrolladas. En la actualidad permite complementar el estudio de la disfunción muscular. Cuando existe paresia o parálisis del diafragma, este aparecerá elevado en la exploración radiológica de tórax. La radioscopia dinámica permite evaluar la movilidad de cada hemidiafragma. Es aconsejable la observación no sólo durante la respiración tranquila, sino también al realizar maniobras respiratorias máximas y rápidas La presencia de movimiento paradójico del diafragma durante la inspiración sugiere parálisis, pero pueden darse falsos positivos.

ENFERMEDADES DEL DIAFRAGMA

Parálisis diafragmática

Generalmente es unilateral y producida por enfermedades traumáticas, infecciosas, tumorales o degenerativas que afectan a los centros ventilatorios, vías nerviosas o al propio diafragma (v. tabla 82-1). La parálisis unilateral es habitualmente asintomática y suele descubrirse en un examen radiológico. La bilateral, en cambio, puede acompañarse de insuficiencia respiratoria grave, aunque su sintomatología puede ser poco evidente si no se acompaña de disfunción de los músculos accesorios o de enfermedad pulmonar. Cuando exista clínica sugestiva de parálisis diafragmática (p. ej., disnea en decúbito) debe realizarse una exploración funcional respiratoria, Los estudios del sueño son muy útiles, ya que las enfermedades del diafragma, cuando son bilaterales, pueden mostrar anomalías gasométricas graves por la noche.

La afección de los músculos respiratorios en el contexto de una enfermedad neuromuscular es frecuente y puede aparecer tanto en fases precoces como avanzadas de las enfermedades neuromusculares. La insuficiencia respiratoria el factor pronóstico más importante en la mayoría de los casos. Con frecuencia, los pacientes deben utilizar los músculos accesorios para mantener la ventilación, aunque este mecanismo puede resultar insuficiente. La situación ventilatoria es extremadamente vulnerable y puede aparecer un empeoramiento ante enfermedades banales (infección respiratoria) o incluso situaciones fisiológicas (sueño). La evaluación funcional debe realizarse desde el inicio y durante el seguimiento de la enfermedad. Aunque en fases muy iniciales pudiera ser de utilidad la rehabilitación respiratoria, en etapas avanzadas debe recomendarse el soporte ventilatorio, cuyas indicaciones actuales son clínicas (síntomas) y funcionales (hipercapnia). Estos pacientes ya muestran una FVC inferior al 50% del valor de referencia, o marcada desaturación nocturna. Otras enfermedades, como la obesidad, la sepsis o las enfermedades de la caja torácica, pueden cursar con anomalías de la musculatura respiratoria, en especial en períodos de agudización.

Otras enfermedades del diafragma

Hernias. El diafragma actúa como un tabique anatómico que separa las cavidades torácica y abdominal. Si fracasa en esta función se producen las hernias, que pueden ser congénitas (a través de los propios hiatos del diafragma) o adquiridas (facilitadas por un aumento de la presión abdominal, como ocurre en el embarazo). Las hernias más frecuentes son las del hiato esofágico, que pueden ser asintomáticas. En la región posterolateral del hemidiafragma izquierdo puede aparecer la *hernia de Bochdalek,* que afecta sobre todo a recién nacidos y puede provocar problemas ventilatorios. En el diafragma anterior puede aparecer la *hernia de Morgagni,* característica de pacientes obesos y que suele ser asintomática.

Restricción de la motilidad secundaria a enfermedades locales. Enfermedades inflamatorias o infecciosas que afectan al diafragma o a sus estructuras vecinas (pulmón, pleura y vísceras abdominales) pueden condicionar la restricción en los movimientos y función del músculo. Cuando esos fenómenos aparecen tras una laparotomía, la causa parece ser la inhibición nerviosa de la activación muscular y no la persistencia del dolor.

Hipo. Es una contracción espasmódica de los músculos inspiratorios, sobre todo del diafragma, seguido del cierre brusco de la glotis. Los accesos de hipo suelen ser breves, pero en ocasiones son recurrentes o persisten largo tiempo. El hipo es debido a alteraciones en los centros (tronco cerebral) y vías eferentes (en el caso del diafragma es el nervio frénico) que inervan los músculos inspiratorios, aunque también puede depender de alteraciones en las vías aferentes (nervios frénico, vago y glosofaríngeo). Pueden provocarlo neumopatías, enfermedades del aparato digestivo (hernia de hiato, distensión abdominal), de vías respiratorias altas, de los sistemas cardiocirculatorio o toxicometabólico (diabetes, alcoholismo), afecciones neurológicas o determinados fármacos (barbitúricos). El tratamiento consiste en tratar su causa y en la práctica de maniobras vagales. Pueden también utilizarse fármacos como la clorpromacina, metoclopramida, carbamazepina, haloperidol o ácido valproico.

Neoplasias. Son muy infrecuentes. Entre las benignas destacan el lipoma, el leiomioma y los tumores neurogénicos. Suelen ser asintomáticas y diagnosticarse de forma casual en un examen radiológico. Entre los tumores malignos destacan el fibrosarcoma, el histiocitoma maligno y el leiomiosarcoma. Su clínica suele ser inespecífica y consiste en dolor epigástrico o torácico. El examen radiológico puede mostrar una masa en la base pulmonar o derrame pleural. El diafragma puede afectarse también por neoplasias de estructuras vecinas o por metástasis.

DISFUNCIÓN DE LOS MÚSCULOS ESPIRATORIOS

Suele producirse como consecuencia de enfermedades neuromusculares o abdominales que provoquen dolor. Afecta sobre todo a la capacidad de toser de forma efectiva, lo que aumenta el riesgo de infección y facilita la formación de atelectasias. Cuando la causa de la disfunción es el dolor, debe tratarse con analgesia. En los demás casos, salvo en enfermedades neuromusculares avanzadas, puede ser útil la rehabilitación. Existen además instrumentos para el soporte mecánico de las maniobras de tos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Chiner E, Andreu AL, Sancho-Chust JN, Sánchez-de-la-Torre A, Barbé F. The use of ambulatory strategies for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. Expert Rev Respir Med 2013;7:259-73.

Edwards BA, Malhotra A, Sands SA. Adapting our approach to treatment-emergent central sleep apnea. Sleep 2013;368:1121-2.

Farré R, Montserrat JM, Navajas D. Assessment of upper airway mechanics during sleep. Respir Physiol Neurobiol 2008;163:74-81.

Isetta V, León C, Torres M, Embid C, Roca J, Navajas D, et al. Telemedicine-based approach for obstructive sleep apnea management: building evidence. Interact J Med Res 2014;3:e6.

Masa JF, Jiménez A, Durán J, Capote F, Monasterio C, Mayos M, et al. Alternative methods of titrating continuous positive airway pressure: a large multicenter study. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:1218-24.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRASPLANTE PULMONAR

Capítulo 83

F. Morell Brotad

GENERALIDADES

El trasplante pulmonar (TP) se introdujo en los años ochenta y ha conseguido su pleno desarrollo durante los últimos 10 años del siglo xx. El TP se ha de considerar como una opción terapéutica paliativa aplicable a pacientes seleccionados que padecen cualquier enfermedad respiratoria crónica grave e irreversible, a excepción del cáncer de pulmón. El objetivo fundamental del TP es alargar la vida de los pacientes y mejorar la función pulmonar, de tal manera que el paciente pueda conseguir una capacidad de esfuerzo que permita un estilo de vida normal. Este objetivo se cumple en más del 90% de los pacientes que sobreviven al procedimiento quirúrgico.

Se estima que se realizan en el mundo alrededor de 3000 TP cada año, la mitad de ellos en EE. UU. y el resto fundamentalmente en Europa y Australia. Aproximadamente la mitad de estos implantes son ortotópicos de un solo pulmón y la otra mitad, de los dos pulmones. Es mucho menos frecuente el trasplante cardiopulmonar, que representa menos del 5% del total de TP. La realización de trasplante lobular de donante vivo está restringida a un pequeño número de centros y el retrasplante es igualmente una práctica poco frecuente. El tipo de trasplante que se indica en cada paciente depende de la enfermedad pulmonar del receptor y de la valoración sobre la conveniencia o no de dejar uno de los pulmones. En este sentido, no se debe dejar un pulmón nativo séptico por el riesgo de infección y, por tanto, todos los pacientes con bronquiectasias o con sepsis crónica bronquial son tributarios del trasplante de ambos pulmones. En el resto de enfermedades la opción de trasplantar uno o dos pulmones depende de la experiencia del equipo de trasplantes y de la disponibilidad de órganos. En el caso de que el paciente presente una cardiopatía asociada o un deterioro de la función ventricular que se considere grave e irreversible (< 5% de los pacientes) se puede plantear el trasplante cardiopulmonar. En todo caso, aún es válido el principio universal de la medicina sustitutiva, que consiste en trasplantar la mínima cantidad de tejido necesaria para el paciente.

SELECCIÓN DE RECEPTORES

Son candidatos a TP los pacientes que padezcan una insuficiencia respiratoria crónica avanzada con mal pronóstico vital en los siguientes 18 a 24 meses, que sean capaces de soportar la lista de espera y asumir el procedimiento. El paciente no presentará una paquipleuritis que dificulte la intervención y ha de tener una edad menor de 65 años para el trasplante unipulmonar o menor de 60 años para el trasplante de ambos pulmones. El candidato a TP lo es porque el tratamiento médico de su enfermedad no es eficaz; ha de ser un paciente ambulatorio y autónomo, no debe presentar problemas extrapulmonares graves y, por último, debe tener un entorno familiar y social favorable que garantice el cumplimiento terapéutico.

Muchos pacientes presentan enfermedades que deben ser tratadas antes del trasplante. Entre estas están la osteoporosis sintomática, la debilidad muscular grave, la obesidad o delgadez, la adicción a drogas o los problemas psicológicos. Todos estos problemas deben solucionarse antes de que el paciente pueda recibir el trasplante. En general, se requiere tener un IMC entre 17 y 30, ya que la mortalidad perioperatoria se incrementa fuera de estos límites. El tabaco es la droga que más adictos tiene entre los potenciales receptores. Es necesario un período de abstinencia suficiente o no inferior a 6 meses-1 año para poder incluir a un paciente en lista de espera con cierta garantía de que no recaiga en la adicción. Otros problemas menos frecuentes incluyen la historia de neoplasias previas o la necesidad de ventilación mecánica. Los pacientes que han presentado una neoplasia previa con un período libre de enfermedad superior a 3-5 años se pueden considerar candidatos a TP. Los pacientes para cuyo tratamiento se precise ventilación mecánica domiciliaria por vía nasal pueden también considerarse candidatos a TP. No se consideran candidatos los pacientes en insuficiencia respiratoria aguda, estén o no en tratamiento con ventilación mecánica. Una guía del momento en que se ha de indicar el TP se resume en el cuadro 83-1. Se debe tener en cuenta que los períodos de espera suelen ser largos y pueden diferir entre los diversos centros trasplantadores.

TRATAMIENTO POSTOPERATORIO Y COMPLICACIONES

Tras el trasplante los pacientes reciben tratamiento inmunodepresor de por vida y profilaxis contra algunos patógenos durante períodos prolongados de tiempo. El tratamiento inmunodepresor consiste en la combinación de tres o cuatro fármacos: glucocorticoides, inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A o tacrolimus), inhibidores de la síntesis de nucleótidos (azatioprina o micofenolato mofetilo o ácido micofenólico) y, ocasionalmente, anticuerpos antilinfocitarios. Además del tratamiento inmunodepresor, los pacientes reciben profilaxis antiinfecciosa que incluye cotrimoxazol, valganciclovir durante los primeros meses y profilaxis antifúngica, generalmente mediante la inhalación de anfotericina B durante al menos los primeros años.

La presencia de inflamación linfocitaria perivascular se conoce como rechazo agudo. Este proceso aparece entre el 30% y 90% de los pacientes en las primeras semanas. El cuadro clínico es inespecífico, con presencia de febrícula, disnea y crepitantes en el injerto. Se suelen añadir en más de la mitad de los casos infiltrados radiológicos y se observa un deterioro de la función pulmonar. El diagnóstico definitivo debe confirmarse, si es posible, mediante la práctica de una biopsia transbronquial o, mejor, de una criobiopsia.

El rechazo crónico, disfunción crónica del injerto, constituye la principal causa de muerte a largo plazo. Esta complicación se manifiesta como una obstrucción al flujo aéreo progresiva que se corresponde anatomopatológicamente con una bronquiolitis obliterante constrictiva. Los factores de riesgo son los episodios repetidos de rechazo agudo, la neumonitis por citomegalovirus, la bronquitis linfocitaria y el incumplimiento del tratamiento inmunodepresor. La mayor parte de los pacientes se diagnostican en fases asintomáticas mediante la detección de un descenso progresivo del FEV_1. No existe tratamiento efectivo.

Cuadro 83-1 Factores que se deben tener en cuenta para indicar el trasplante pulmonar en el momento adecuado

EPOC
FEV_1 posbroncodilatador < 25% de los valores de referencia

HIPOXEMIA/HIPERCAPNIA
Mala tolerancia al ejercicio
Índice de BODE* > 6

FIBROSIS QUÍSTICA
FEV_1 posbroncodilatador < 30% de los valores de referencia
Hipoxemia/hipercapnia
Incremento de la frecuencia de las exacerbaciones

FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA
FVC < 60% de los valores de referencia
Evaluar en el momento del diagnóstico

HIPERTENSIÓN PULMONAR
Disnea de pequeños esfuerzos asociada a respuesta insuficiente al tratamiento médico

*Índice de BODE: predicción de la mortalidad en pacientes con EPOC.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Los pacientes sometidos a TP tienen un riesgo elevado de presentar infecciones y casi todos muestran algún episodio de infección en el postoperatorio. Dentro de las infecciones producidas por bacterias, la más frecuente es la traqueobronquitis por gérmenes usuales. La infección vírica más frecuente es la producida por CMV. Las infecciones por hongos más comunes son las producidas por *Aspergillus* spp., con una mortalidad muy elevada.

RESULTADOS

La supervivencia tras el trasplante se estima en un 70% al año y entre el 40% y el 45% a los 5 años. No existen diferencias en la supervivencia a largo plazo entre los pacientes sometidos a trasplante uni- y bipulmonar. La primera causa de muerte en el primer año son las infecciones y, a partir del primer año, el rechazo crónico. La capacidad de ejercicio que el trasplante proporciona a los pacientes les permite una vida normal. De hecho, entre el 15% y el 40% de los pacientes vuelven a una vida laboral activa.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Ahmad S, Shlobin OA, Nathan SD. Pulmonary complications of lung transplantation. Chest 2011;139:402-11.

Berastegui C, Montforte V, Bravo C, Solé J, Gavalda J, Tenorio L, et al. Lung transplantation in pulmonary fibrosis and other interstitial lung diseases. Med Clin (Barc) 2014;143:239-44.

Nathan SD. The future of lung transplantation. Chest 2015;147:309-16.

Román A, Ussetti P, Solé A, Zurbano F, Borro JM, Vaquero JM, et al. Normativa para la selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar. Normativa SEPAR. Arch Bronconeumol 2011;47:303-9.

Whitson BA, Hayes D. Indications and outcomes in adult lung transplantation. J Thorac Dis 2014;8:1018-23.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

American Cancer Society. Cancer. Facts & Figures 2010. Atlanta: American Cancer Society; 2010.

American Thoracic Society (ATS); Infectious Diseases Society of America (IDSA). Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388-416.

Baughman RP, du Bois RM. Diffuse Pulmonary Disease: a Practical Approach. 2nd ed. New York: Springer; 2012.

Burns KE, Meade MO, Premji A, Adhikari NK. Noninvasive ventilation as a weaning strategy for mechanical ventilation in adults with respiratory failure: a Cochrane systematic review. CMAJ 2014;186:E112-22.

Chapman S, Gary-Lee YC, Davies R. Empyema, lung abscess and necrotizing pneumonia. En: Torres A, Ewig S, Mandell L, Woodhead M, eds. Respiratory Infections. London: Hodder Arnold; 2006. p. 385-400.

Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. Physiol Rev 2010;90:47-112.

File TM. Community-acquired pneumonia: controversies and questions. Infect Dis Clin North Am 2013;27:1-252.

Galiè N, Simonneau G, eds. Proceedings of the 5th World Symposium on Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol 2013;62(Suppl D):D1-D128.

Humbert M, Lynch JP. Pulmonary hypertension. New York: CRC Press; 2009.

Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. Lancet 2014;383:736-47.

Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol 2010;46:543-58.

Miller MR, Capro R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. Eur Respir J 2005;26:153-61.

Miller MR, Capro R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005;26:319-38.

Peacock AJ, Naeije R, Rubin LJ. Pulmonary circulation. Diseases and their treatment. 3rd ed. London: Hodder Arnold; 2011.

Pellegrino M, Viegi J, Brusasco V, Capro RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J 2005;26:948-68.

Selman M, Pardo A. Comtemporary approaches to idiopathic pulmonary fibrosis. London: Future Medicine; 2015.

Stamatis G. Staging of lung cancer: the role of noninvasive, minimally invasive and invasive techniques. Eur Respir J 2015. pii: ERJ-01267-2014. doi: 10.1183/09031936.00126714.

Tobin MJ. Principles and Practice of Mechanical Ventilation. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2013.

Villena Garrido V, Cases Viedma E, Fernández Villar A, de Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Porcel Pérez JM, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Actualización. Arch Bronconeumol 2014;50:235-49.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EXPLORACIÓN Y PRINCIPALES SÍNDROMES DEL APARATO EXCRETOR

Capítulo 84

E. Poch López de Briñas

La unidad funcional del parénquima renal es la *nefrona,* que se compone de un corpúsculo vascular o glomérulo y de un túbulo renal. Cada riñón contiene entre 750 000 y 1 000 000 de nefronas. Las nefronas realizan las funciones básicas del riñón, consistentes en la regulación del volumen y la composición del líquido extracelular del organismo y la eliminación de productos de desecho (urea, creatinina y otros). Estas funciones se realizan a través de dos procesos consecutivos: la *filtración glomerular* y el *transporte tubular de agua y solutos* (reabsorción y secreción), los cuales dan lugar a la formación de la orina.

En cuanto a la filtración, en el glomérulo se distingue un lecho capilar precedido por una arteriola (la aferente) y seguido de otra arteriola (la eferente). Además de la presión arterial sistémica, la regulación de estas arteriolas es fundamental para mantener la presión que se requiere en los capilares glomerulares para mantener la ultrafiltración glomerular (presión de filtración). Una doble capa de células epiteliales rodea a los capilares glomerulares para generar la cápsula de Bowman. La capa visceral o interna está compuesta por los podocitos, que abrazan a los capilares fenestrados del glomérulo para definir las propiedades del ultrafiltrado glomerular. Este será idéntico al plasma, excepto en que no contiene proteínas de peso molecular superiores a 60 kDa, como la albúmina. La capa epitelial o externa forma la pared del glomérulo, con lo que se separa el espacio urinario del intersticio renal. En cuanto al transporte tubular, los túbulos renales son unidades especializadas con funciones diferenciadas según el segmento de que se trate (túbulo contorneado proximal, asa de Henle descendente y ascendente, túbulo contorneado distal y túbulo conector) y la localización (cortical o medular). El contenido de varias nefronas es drenado en conductos colectores, que terminan en la papila renal. La *función tubular,* por su parte, es un proceso sumamente activo en el que se debe *reabsorber* el 99% de los 180 L de plasma ultrafiltrados cada 24 h, además de *excretar* algunos elementos del plasma.

Asimismo, el riñón tiene una función endocrina, ya que participa en la síntesis de eritropoyetina, de vitamina D dihidroxilada (activa) y de los componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con un papel central en el control de la presión arterial.

ANÁLISIS DE ORINA

La prueba más rápida y sencilla para analizar la orina es el empleo de *tiras reactivas* que estiman de forma semicuantitativa la presencia de proteínas, glucosa, cuerpos cetónicos, leucocitos y hemoglobina, así como el pH y la densidad urinaria y el contenido en nitratos de la orina. Los hallazgos deben confirmarse con pruebas más precisas de laboratorio.

PROTEINURIA

Es la presencia en la orina de proteínas totales en cantidad anormal. Se detecta fácilmente con el uso de *tiras reactivas,* que dan un resultado positivo, una o más cruces (+) si la orina contiene más de 30 mg/dL de proteínas (tabla 84-1). Con la tira reactiva, una muestra de orina muy concentrada o con un pH alcalino puede dar un falso resultado positivo, y una muestra muy diluida (poliuria), un falso resultado negativo. Además, las tiras reactivas no detectan proteínas diferentes a la albúmina, como las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas (proteinuria de Bence-Jones).

Cuando la proteinuria es positiva se puede cuantificar la cantidad excretada en orina de 24 h (concentración × volumen de la diuresis) o en mg/g de creatinina. La concentración de proteínas en la orina se mide con la técnica del *ácido sulfosalicílico* (turbidimétrica) o del *rojo de pirogalol* (colorimétrica), que es muy sensible y específica. La proteinuria es patológica si es superior a 150 mg/24 h. Como la recolección de orina de 24 h es engorrosa y está sujeta a errores, cada vez se usa más el *cociente proteínas/creatinina* en orina reciente, que se considera patológico si es superior a 200 mg/g de creatinina.

La proteinuria puede ser *transitoria* (esfuerzo físico, fiebre, exposición al frío o insuficiencia cardíaca) o permanente. La proteinuria *permanente* es patológica y requiere evaluación cuidadosa (cuadro 84-1). En términos cuantitativos, la proteinuria se puede clasificar en *leve* (1 g/24 h), *moderada* (1-3,5 g/24 h) o *nefrótica* (3,5 g/24 h). La electroforesis de las proteínas contenidas en la orina (uroproteinograma) permite clasificar la proteinuria según su origen sea *glomerular* (predominio de albúmina), *tubular* (poca albúmina y predominio de globulinas de bajo peso molecular como la β_2-microglobulina) o por *sobrecarga* (proteinuria de Bence-Jones, mioglobinuria, hemoglobinuria y lisozimuria). La detección de proteínas monoclonales se efectúa por inmunoelectroforesis.

MICROALBUMINURIA

La excreción permanente de cantidades de albúmina entre 30 y 300 mg/24 h también es patológica y se denomina *microalbuminuria.* Su detección requiere técnicas específicas, ya que la tira reactiva convencional no detecta las bajas concentraciones de albúmina. Cantidades superiores a 300 mg/24 h reciben el nombre de macroalbuminuria o simplemente albuminuria.

La microalbuminuria es un marcador sensible y precoz de enfermedad renal, ya que indica daño renal cuando este todavía no cursa con proteinuria convencional. Es muy utilizado en la detección temprana de la nefropatía diabética y es el signo más precoz de nefroangiosclerosis en los pacientes con hipertensión arterial (HTA). La microalbuminuria también se expresa en forma de *cociente albúmina/creatinina,* es decir, concentración de albúmina por gramo de creatinina en una muestra de orina de la mañana.

SEDIMENTO URINARIO

El examen del sedimento de orina es un procedimiento diagnóstico sencillo y muy valioso. En un individuo sano, la orina contiene menos de tres hematíes/campo, menos de cinco leucocitos/campo y algunos cilindros hialinos, células epiteliales y cristales. Cuando el recuento se expresa por minuto, los individuos normales excretan menos de 2000 hematíes y de 5000 leucocitos por minuto.

La *hematuria macroscópica* constituye un motivo frecuente de consulta, pero la presencia de sangre en la orina se debe confirmar siempre con el examen del sedimento urinario. El resultado de las tiras reactivas es positivo si existe hemoglobina en la orina, ya sea porque hay hematíes (hematuria) o porque existe hemoglobina libre (hemoglobinuria). La mioglobina puede dar también una reacción positiva. La *hematuria microscópica* puede existir aislada o junto con otras alteraciones de la orina (proteinuria o bacteriuria). La importancia de la hematuria no depende de su intensidad, sino de la causa que la motiva. La hematuria puede tener su origen en cualquier nivel del aparato urinario, desde el glomérulo renal hasta la uretra anterior. En el cuadro 84-2 se especifican las principales causas de hematuria. El hallazgo de hematuria junto con proteinuria significativa, cilindros hemáticos o hematíes dismórficos indica que la hematuria es de origen glomerular. Los *hematíes dismórficos,* con diferentes tamaños, formas y contenido en hemoglobina, son fáciles de reconocer con el microscopio de contraste de fases.

La *leucocituria* es el hallazgo de un número anormalmente elevado de leucocitos en el sedimento de orina (superior a 5 leucocitos/campo). La leucocituria se debe en general a una infección aguda o crónica del tracto urinario (uretritis, cistitis, prostatitis, pielonefritis), pero puede ser un hallazgo inespecífico que indica inflamación del riñón o de la vía excretora. Un número de eosinófilos en orina superior al 5% o *eosinofiluria* es frecuente en la nefritis intersticial por hipersensibilidad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 84-1 Estimación de la proteinuria*

	MÉTODO	PROTEINURIA
Orina reciente	Tira reactiva (semicuantitativo)	+ (> 30 mg/dL); ++ (> 100 mg/dL); +++ (> 300 mg/dL); ++++ (> 2000 mg/dL)
	Cuantitativo: Concentración ajustada por creatinina (mg/g)	> 100 mg/L > 200 mg/g de Cr
Orina de 24 h	Cuantitativo	> 150 mg/24 h

*La tira reactiva se utiliza con una primera muestra de orina por la mañana y detecta sobre todo albúmina en orina de forma semicuantitativa. La detección cuantitativa de proteínas en orina de 24 h se efectúa con diferentes métodos de laboratorio. (Para la evaluación cuantitativa de albuminuria, v. cap. 96, Nefropatía diabética.)
Cr: creatinina en orina.

Cuadro 84-1 Tipos y causas de proteinuria

PROTEINURIA TRANSITORIA (GENERALMENTE < 1 g/día)
Esfuerzo físico intenso
Fiebre
Exposición al frío
Insuficiencia cardíaca
Infusión de albúmina
Infusión de vasopresores

PROTEINURIA ORTOSTÁTICA (GENERALMENTE DE < 1 g/día A 2 g/día)
Rara en menores de 30 años

PROTEINURIA PERSISTENTE
Glomerular (magnitud variable, a menudo de rango nefrótico)
Enfermedades glomerulares primarias
Enfermedades glomerulares secundarias
Nefropatía diabética
Nefroangiosclerosis
Tubulointersticial (generalmente < 3 g/día)
Nefropatías intersticiales agudas y crónicas (tóxicas, autoinmunes, alérgicas, infecciones, necrosis tubular aguda)
Por hiperaflujo (magnitud variable; puede llegar a rango nefrótico)
Mieloma múltiple (cadenas ligeras monoclonales)
Hemólisis (hemoglobinuria)
Rabdomiólisis (mioglobinuria)
Posrenal (< 1 g/día)
Infecciones del tracto urinario
Nefrolitiasis
Tumores de vías urinarias

El sedimento de orina puede mostrar *cilindros* formados al precipitar en la luz de los segmentos distales de la nefrona proteínas secretadas por el túbulo renal (proteína de Tamm-Horsfall), así como otros elementos. En condiciones normales, la orina contiene un número muy escaso de *cilindros hialinos,* que deben su nombre a su aspecto translúcido. Los restantes tipos de cilindros (hemáticos, granulosos, céreos) son siempre patológicos e indican un daño parenquimatoso renal. Los *cilindros hemáticos* son característicos de inflamación aguda glomerular. El sedimento urinario puede mostrar también diferentes tipos de *cristales,* aunque su identificación rara vez es de gran ayuda para el diagnóstico, excepto cuando aparecen cristales de cistina (cistinuria) o de oxalato (intoxicación por etilenglicol).
La *citología* urinaria es un análisis específico que se realiza con una o varias muestras de orina fresca por un citopatólogo cuando se sospecha un tumor del urotelio.

URINOCULTIVO

La orina debe recogerse con la máxima asepsia en un recipiente estéril, y se toma una muestra durante la mitad de la micción. El laboratorio

Cuadro 84-2 Principales causas de hematuria

HEMATURIA GLOMERULAR
Glomerulonefritis aguda
Glomerulonefritis rápidamente progresiva
Nefropatías glomerulares primarias (nefropatía mesangial IgA, glomerulonefritis mesangiocapilar, nefropatía membranosa, glomerulosclerosis focal)
Nefropatías glomerulares secundarias (endocarditis bacteriana, sepsis, LES, púrpura de Schönlein-Henoch, vasculitis necrosantes, síndrome de Alport, síndrome urémico-hemolítico, crioglobulinemia)
Hematuria familiar benigna (nefropatía con membranas finas)

HEMATURIA NO GLOMERULAR
De origen renal
Tumores (hipernefroma, nefroblastoma)
Quistes (poliquistosis*, espongiosis renal)
Tuberculosis
Traumatismos
Necrosis papilar
Hipercalciuria, hiperuricosuria
Nefritis intersticial aguda*

De origen en la vía urinaria
Infecciones
Tumores
Obstrucciones
Tuberculosis
Litiasis
Traumatismos
Cuerpos extraños

De origen sistémico
Alteraciones de la hemostasia (hereditarias, adquiridas, anticoagulantes)
Ciclofosfamida

*Puede cursar con proteinuria.
LES: lupus eritematoso sistémico.

de bacteriología efectúa el recuento del número de unidades formadoras de colonias (UFC) que crecen por mililitro de orina sembrada e identifica el germen (v. cap. 98, Infecciones de las vías urinarias).

OTROS ANÁLISIS DE ORINA

El *pH* urinario varía entre límites muy amplios, pero, en condiciones normales, la orina suele ser ácida y con un pH < 6,5 unidades, ya que debe eliminar la producción metabólica diaria de ácidos no volátiles. La utilidad de una medida aislada del pH de orina es muy limitada, excepto cuando se relaciona con el estado acidobásico de la sangre. La capacidad renal de acidificación urinaria se explora mediante pruebas de sobrecarga. La *densidad* urinaria es un método sencillo, aunque inexacto, para estimar la concentración total de solutos en una muestra de orina, aunque su medida puede sobrevalorarse cuando la orina contiene cantidades elevadas de proteínas o de contraste radiológico. Por esta razón es preferible determinar la *osmolalidad* urinaria mediante un osmómetro. La osmolalidad de la orina varía entre 40 y 1200 mOsm/kg y refleja el grado de concentración o dilución de la orina.
La presencia de *glucosa* en la orina en cantidades superiores a 20 mg/dL es siempre anormal y suele deberse a hiperglucemia, aunque a veces es consecuencia de un descenso del umbral de reabsorción de la glucosa (glucosuria normoglucémica). El hallazgo de *cuerpos cetónicos* (cetonuria) puede ser indicativo de acidosis diabética y se investiga con tiras reactivas. La presencia de aminoácidos en la orina en cantidades significativas (aminoaciduria) es patológica y se debe investigar con la reacción de Brand.
El *ionograma* urinario informa de las concentraciones de sodio, cloro y potasio en la orina y, cuando se conoce el volumen de la diuresis, permite calcular las cantidades diarias excretadas. En condiciones

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

normales, la excreción urinaria de estos iones refleja fielmente los aportes de la dieta y sus variaciones. La excreción urinaria de sodio en un adulto con una dieta normal oscila entre 100 y 200 mEq/24 h y la de potasio, entre 50 y 100 mEq/24 h. La determinación de calcio, fósforo, magnesio, ácido úrico y oxalatos en orina forma parte de la exploración del enfermo con litiasis renal.

BIOMARCADORES URINARIOS

Se trata de proteínas que pueden ser detectadas en orina mediante pruebas de radioinmunoanálisis o ELISA y cuya detección sirve para diagnosticar tempranamente el desarrollo de daño renal agudo o AKI (por sus siglas en inglés, *acute kidney injury*) (v. cap. 90, Insuficiencia renal aguda).

ANÁLISIS DE SANGRE

La *urea* es el principal metabolito de las proteínas y constituye alrededor del 50% de los solutos contenidos en la orina. La concentración de urea en sangre se encuentra entre 10-40 mg/dL (1,7-6,7 µmol/L) y aumenta si disminuye la función renal. La mayoría de los laboratorios expresa su concentración en términos de nitrógeno ureico en sangre (BUN o *blood urea nitrogen*) y su concentración normal se halla entre 5 y 20 mg/dL (0,8-3,3 µmol/L). Su equivalencia es urea = BUN × 2,14. La concentración de urea o de BUN en sangre es, sin embargo, una medida bastante imperfecta de la función renal, ya que depende también del aporte de proteínas en la dieta, del catabolismo proteico y del volumen de la diuresis. Es posible hallar cifras algo elevadas aun cuando la función de los riñones sea normal.

La *creatinina* es un producto del metabolismo muscular de la creatina y se elimina casi exclusivamente por filtración glomerular. Su concentración sérica es mucho más constante y depende menos de la ingesta proteica que la concentración de urea y, por este motivo, es más fiable como índice de funcionalismo renal. Su concentración en sangre depende sobre todo de la masa muscular de cada individuo y en los adultos la concentración normal es igual o inferior a 1,2 mg/dL en el varón e igual o inferior a 1,0 mg/dL en la mujer, aunque estos valores normales varían según los laboratorios.

La concentración de creatinina sérica (S_{cr}) sólo sobrepasa el límite normal cuando la función renal se ha reducido a menos de la mitad, debido a que la relación entre la concentración sérica y el filtrado glomerular (FG) es de tipo hiperbólico (fig. 84-1). Como la creatinina procede del metabolismo muscular, su concentración está aumentada en sujetos normales con mucha masa muscular, en ingesta excesiva de creatina y en los estados de rabdomiólisis (tabla 84-2). Por el contrario, incluso cuando la función renal es deficiente, la concentración de S_{cr} puede ser inapropiadamente normal o poco elevada en sujetos de edad avanzada, con atrofia muscular, inactividad o malnutrición.

Las concentraciones séricas de *cistatina C* guardan una correlación excelente con el grado de funcionalismo renal, ya que esta proteína se elimina exclusivamente por filtración glomerular. No obstante, el coste de su determinación es mucho más elevado que el de la creatinina.

Los análisis de sangre en pacientes renales incluyen además hemoglobina, ionograma (Na, Cl, K), equilibrio acidobásico (pH, pCO_2, HCO_3^-), calcio, fósforo, ácido úrico y albúmina sérica. En los pacientes con historia clínica sugestiva de alteraciones inmunológicas están indicados otros exámenes complementarios: anticuerpos antinucleares, anti-DNA, factores del complemento (C3, C4, CH_{50}), inmunocomplejos circulantes, crioglobulinas, anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG) y anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA).

PRUEBAS DE FUNCIONALISMO RENAL

La mayoría de las pruebas destinadas a examinar la capacidad renal de excreción de una sustancia que se elimine por la orina utiliza la noción de aclaramiento renal o *clearance*. Otras exploran el comportamiento del riñón en situaciones de máximo esfuerzo, como la prueba de concentración y dilución o la prueba de acidificación urinaria.

El aclaramiento o capacidad renal de excretar una sustancia se calcula con la fórmula:

$$C_x = \frac{O_x}{S_x} \times V$$

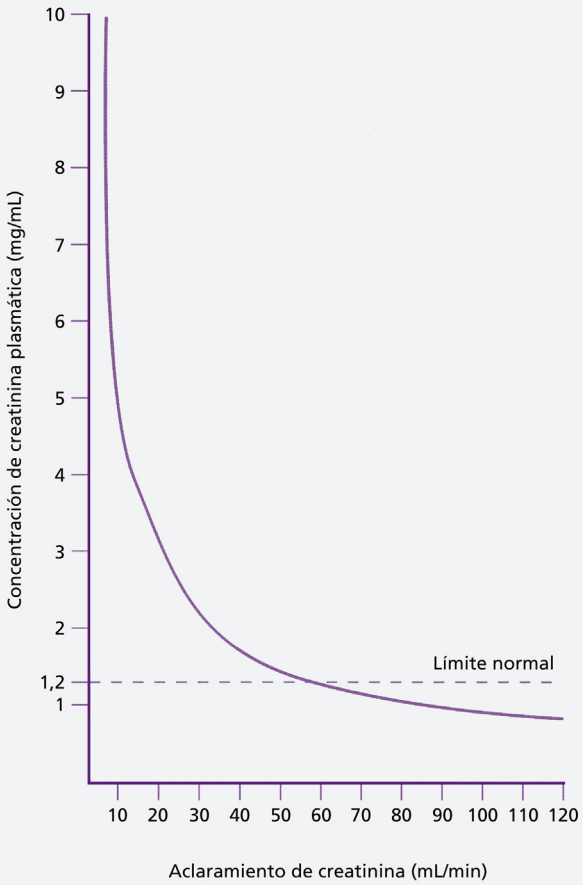


Figura 84-1 Relación (hiperbólica) entre la creatinina plasmática y el filtrado glomerular, medido por el aclaramiento de la creatinina.

Tabla 84-2 Factores que influyen en la concentración de creatinina (Cr) sérica*

FACTORES	MECANISMO
AUMENTO	
Insuficiencia renal	Disminución del filtrado glomerular
Ingesta reciente de carne cocida (creatina)	Aumento transitorio de la generación de Cr
Masa muscular aumentada	Exceso de generación de Cr
Rabdomiólisis	Exceso de generación de Cr
Trimetoprim	Inhibición de la secreción tubular de Cr
Cimetidina	Inhibición de la secreción tubular de Cr
Cefalosporinas	Interferencia en análisis del laboratorio
Cetoacidosis	Interferencia en análisis del laboratorio
DISMINUCIÓN	
Edad avanzada	Generación de Cr disminuida
Atrofia o masa muscular escasa	Generación de Cr disminuida
Malnutrición	Generación de Cr disminuida
Dieta vegetariana	Generación de Cr disminuida

*Diversos procesos aumentan o disminuyen la Cr sérica al modificar la tasa de generación y las tasas de filtración o de secreción tubular de creatinina, o por interferir en las determinaciones de laboratorio.

SECCIÓN VI

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

donde O_x es la concentración de una sustancia *x* en orina, S_x su concentración sérica y V el volumen minuto de orina. Esta fórmula expresa la relación entre la cantidad de sustancia eliminada por la orina ($O_x \times V$) y su concentración sérica (S_x). El resultado se expresa en mL/min y equivale al volumen de plasma que se depura completamente de la sustancia *x* durante su paso por los riñones en la unidad de tiempo. Cuando una sustancia se elimina exclusivamente por filtración glomerular (sin reabsorción, ni secreción tubular adicional), su aclaramiento en mL/min coincide con el FG.

MEDIDA DEL FILTRADO GLOMERULAR

En el glomérulo renal se obtiene un filtrado libre de macromoléculas. Este proceso, denominado *filtración glomerular,* se produce sólo por la interacción de fuerzas físicas. El volumen de filtrado glomerular está determinado en primer lugar por la diferencia entre las presiones hidrostática y coloidosmótica (oncótica) existentes entre el interior de los capilares glomerulares y el espacio de Bowman, diferencia que tiende a causar la salida de líquido ultrafiltrado. Los otros factores que intervienen como determinantes del FG son el área total de la superficie filtrante y la permeabilidad hidráulica de la pared capilar. Como corresponde a un órgano destinado a producir un gran volumen de filtración, la permeabilidad hidráulica de los capilares del glomérulo es muy superior a la de otros tejidos.

El FG normal es de alrededor de 120 mL/min por 1,73 m^2 de superficie corporal. El FG disminuye en las siguientes circunstancias: a) descenso de la presión hidrostática intracapilar (hipotensión); b) aumento de la presión oncótica del plasma (deshidratación); c) aumento de la presión hidrostática en el espacio de Bowman (obstrucción urinaria); d) disminución del flujo sanguíneo renal (insuficiencia cardíaca), y e) disminución del área o de la permeabilidad de los capilares glomerulares (enfermedad renal intrínseca).

Aclaramiento de inulina

El aclaramiento de inulina es el procedimiento más exacto para medir el FG, y de hecho constituye el método de referencia, ya que la inulina se elimina de forma exclusiva por filtración glomerular. No obstante, como requiere una perfusión continua intravenosa de inulina, es poco aplicable al trabajo clínico diario y se reserva para trabajos de investigación clínica.

Aclaramiento de creatinina

Esta prueba requiere determinar las concentraciones de creatinina en suero y orina y medir el volumen de orina de 24 h. La creatinina se elimina en su mayor parte por filtración, razón por la que se utiliza para medir el FG. Sin embargo, la creatinina se secreta también por los túbulos renales y, en consecuencia, el aclaramiento de creatinina (Ccr) *sobrestima* el FG verdadero en un 10%-15%. En condiciones normales, el aclaramiento de creatinina es de 90-130 mL/min por 1,73 m^2. El Ccr aumenta durante el embarazo y disminuye con la edad a partir de los 45 años a razón de 1 mL/min al año. Su mayor desventaja radica en que la recolección de la orina durante 24 h es incómoda para el paciente y comporta frecuentes errores. Por esta razón, se han propuesto diversas fórmulas que estiman el aclaramiento de creatinina o el FG verdadero y que no requieren la recogida de orina. Existen, sin embargo, algunas situaciones específicas en las que se recomienda valorar directamente el aclaramiento de creatinina, que se detallan en el cuadro 84-3.

Fórmula de Cockcroft-Gault

Aunque sólo de forma aproximada, el Ccr puede estimarse a partir de la S_{cr}, la edad, el sexo y el peso corporal del individuo mediante la fórmula de *Cockcroft-Gault* (v. apéndice, Pruebas de función renal).

Si la creatinina está expresada en µmol/L, se debe transformar a mg/dL, y se hace dividiendo aquella por 88,4. Para corregir el resultado en función de la superficie corporal, debe multiplicarse por 1,73 y dividirse por la superficie corporal, que se calcula en función del peso y de la altura del sujeto según la fórmula:

$$SC(m^2) = \sqrt{\text{altura(cm)} \times \text{peso(kg)}/3600}$$

Cuadro 84-3 Indicaciones del aclaramiento de creatinina con orina de 24 h*

Edades extremas de la vida
Índices de masa corporal extremos (< 19 o > 35 kg/m^2)
Desnutrición u obesidad intensas
Paraplejía o tetraplejía
Dieta vegetariana
Cambios rápidos de la función renal
Embarazo

*Factores que influyen en la concentración de creatinina sérica de tal forma que esta no refleja el grado de funcionalismo renal, por lo que se aconseja medir el aclaramiento de creatinina.

De hecho, la ecuación de Cockcroft-Gault fue creada para estimar el Ccr y, por consiguiente, al igual que esta prueba sobrestima el FG verdadero en más de un 10%. Esta diferencia aumenta a medida que progresa la insuficiencia renal, por lo que no se debe emplear cuando el FG es inferior a 30 mL/min. Asimismo, la ecuación de Cockcroft-Gault se desarrolló en una población de varones caucásicos y no se puede generalizar a género femenino, diferencias de raza, masa muscular ni superficie corporal. Tampoco se debe utilizar en laboratorios donde la creatinina se encuentre estandarizada. Su principal indicación en la actualidad es su utilización para la prescripción de medicamentos ajustada a la función renal, ya que aquella se basa todavía en el Ccr.

Ecuación MDRD

La ecuación MDRD permite calcular el FG con una fórmula abreviada que incluye sólo la edad, el sexo, la raza y la S_{cr} (v. apéndice, Pruebas de función renal). Como se ha estandarizado para la superficie corporal, no es necesario introducir el peso o la talla.

Para utilizar esta fórmula sin necesidad de efectuar cálculo matemático alguno se usan calculadoras de bolsillo preprogramadas o se recurre a programas de informática. La ecuación MDRD se recomienda para sujetos con un FG inferior a 60 mL/min por 1,73 m^2, ya que en este rango de FG tiene buena precisión. Sin embargo, la ecuación MDRD no es tan precisa en niveles más altos de FG y tiende a sobrestimar la prevalencia de enfermedad renal crónica en la población general. Por esta razón, el laboratorio no especifica una cifra concreta cuando el resultado es superior a 60 mL/min.

Ecuación CKD-Epi

La ecuación CKD-Epi utiliza las mismas variables que la ecuación MDRD (v. apéndice, Pruebas de función renal); sin embargo, es más precisa en sujetos con FG superior a 60 mL/min por 1,73 m^2. Al utilizar esta fórmula, las tasas de estimación de ERC han disminuido debido a su mejor precisión en los sujetos en este rango. A diferencia de la ecuación MDRD, diferentes subgrupos tales como trasplante, diabéticos y otras razas fueron validados en el estudio, por lo que la ecuación es más generalizable.

Filtrado glomerular isotópico

El aclaramiento de *^{125}I-iotalamato, ^{51}Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA* o *^{169}Y-DTPA* y calculado a partir de la curva de aclaramiento plasmático de estos radiofármacos también permite medir con exactitud el FG sin necesidad de recolección de orina, pero es un procedimiento costoso y que requiere un utillaje más complejo. Se reserva para situaciones especiales (donante de riñón, antes de administrar fármacos nefrotóxicos).

MEDIDA DEL FLUJO PLASMÁTICO RENAL

En condiciones normales, los riñones reciben alrededor del 20% del gasto cardíaco, lo que representa para un adulto aproximadamente 1-1,2 L de sangre por minuto y, en consecuencia, alrededor de 600 mL de plasma por minuto. A medida que la sangre circula a través de los riñones, alrededor del 20% del volumen plasmático atraviesa la pared de los capilares glomerulares hacia el espacio urinario de Bowman. En

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

condiciones normales, el volumen del FG es de alrededor de 120 mL/min y representa la quinta parte del flujo plasmático renal (FPR). La relación entre el FG y el FPR o *fracción de filtración* es, por consiguiente, de 1/5. El FPR disminuye por vasoconstricción arteriolar en presencia de hipotensión intensa, al estimular la actividad simpática y con la administración de noradrenalina, angiotensina II, inhibidores de las prostaglandinas y clorotiazida. El descenso del FPR es significativo cuando la presión arterial media disminuye por debajo de 80 mm Hg (límite de la autorregulación renal). El FPR aumenta con la obstrucción ureteral, la administración de acetilcolina, bradicinina, furosemida o prostaglandinas. Los glucocorticoides provocan un aumento del FPR y, en particular, la metilprednisolona puede incrementarlo en un 25%. El FPR se mide con el aclaramiento del *paraaminohipurato,* sustancia que tiene la particularidad de eliminarse completamente del plasma a su paso por los riñones, ya que la filtra el glomérulo y al mismo tiempo la secreta el túbulo renal. Requiere la perfusión continua intravenosa de paraaminohipurato y se reserva para trabajos de investigación clínica. De forma más cómoda, el FPR se mide con técnicas isotópicas a partir de las curvas de aclaramiento plasmático de *ortoyodohipurato* (hippuran) marcado con ^{131}I.

PRUEBAS DE CONCENTRACIÓN Y DILUCIÓN URINARIAS

El riñón normal es capaz de diluir la orina hasta alcanzar una densidad de 1001 (40 mOsm/kg) y de concentrarla hasta una densidad de 1035 (1200 mOsm/kg). La prueba de *concentración* explora la capacidad del riñón para concentrar la orina en condiciones de máxima restricción acuosa (pérdida del 3%-5% de peso corporal) o bajo el efecto de 5 U de vasopresina acuosa por vía subcutánea. Los individuos normales alcanzan una densidad superior a 1025 (900 mOsm/kg). La prueba es innecesaria en las personas cuya densidad urinaria espontánea en ayunas es superior a 1020 (800 mOsm/kg). La capacidad del riñón de concentración está disminuida en ausencia de hormona antidiurética o ADH (diabetes insípida hipofisaria), cuando el túbulo renal es insensible a la ADH (diabetes insípida nefrogénica) y cuando aumenta la carga osmótica por nefrona (diuresis osmótica e insuficiencia renal crónica). La prueba de concentración está indicada para detectar pérdidas selectivas de la capacidad de concentración en pacientes con alteraciones tubulares aisladas pero con FG normal y en el diagnóstico diferencial entre la diabetes insípida y la poliuria psicógena. La prueba de *dilución* explora la capacidad renal para diluir la orina en condiciones de sobrecarga acuosa (1200 mL de agua en ayunas) y se considera normal si la orina alcanza una densidad < 1003 (80 mOsm/kg). La utilidad clínica de la prueba de dilución es bastante limitada. La capacidad de dilución disminuye en los estados de depleción de volumen, en la cirrosis hepática con ascitis, en la insuficiencia cardíaca, cuando se emplean diuréticos y en los casos de secreción inapropiada de ADH. En la insuficiencia renal crónica, la capacidad de dilución sólo disminuye de modo significativo cuando el FG es inferior a 20 mL/min. Todas estas circunstancias disminuyen la capacidad de dilución urinaria y favorecen el desarrollo de hiponatremia. En algunos casos, el trabajo renal de excreción de agua y solutos se expresa de forma independiente en términos de *aclaramiento de agua libre* (CH_2O) y de *aclaramiento osmolar* (C_{osm}) (v. apéndice, Pruebas de función renal).

PRUEBAS DE ACIDIFICACIÓN

El pH urinario se encuentra entre 4,5 y 7,8 unidades. En condiciones normales, la orina suele ser ácida y su pH inferior a 6,5, ya que debe eliminar la producción metabólica diaria de ácidos no volátiles. Incluso con un pH ácido, la cantidad de iones H^+ libres en la orina es cuantitativamente muy escasa (0,01 mEq/L para un pH de 5) porque la mayoría de los iones H^+ se secretan en forma de acidez titulable (AT) y de ion amonio (NH_4^+). Sin embargo, desde un punto de vista fisiológico, el pH urinario es importante porque guarda una relación estrecha con la cantidad de iones H^+ que se excretan en forma de AT y NH_4^+.

La capacidad máxima de acidificación de la orina puede explorarse mediante una sobrecarga ácida, como la administración oral de *cloruro amónico* (0,1 g/kg de peso) y la recolección de sucesivas muestras de orina durante un período de 6-8 h. La prueba de sobrecarga con cloruro amónico se utiliza en el diagnóstico de la acidosis tubular renal (ATR) incompleta. Esta prueba no se debe efectuar en pacientes con insuficiencia renal ni tampoco es necesaria en individuos con acidosis metabólica espontánea. En este caso, el hallazgo de un pH urinario > 5,4 es ya *per se* indicativo de ATR. Otra prueba empleada es la sobrecarga con *bicarbonato,* destinada a explorar la capacidad de acidificación distal a través del comportamiento de la pCO_2 urinaria. La ventaja de esta prueba radica en su sencillez y en que se tolera mejor que una prueba de sobrecarga ácida.

TÉCNICAS DE IMAGEN

La exploración del paciente renal con técnicas de imagen incluye la radiografía de abdomen, la urografía intravenosa (UIV), la ecografía, la TC, la RM y la angiografía renal.

RADIOGRAFÍA DE ABDOMEN

Una radiografía de abdomen de buena calidad suministra información acerca de la situación, el tamaño y la forma de los riñones, al tiempo que permite descubrir calcificaciones renales en la vía urinaria o en las arterias renales.

UROGRAFÍA INTRAVENOSA

La inyección intravenosa de contraste radiológico permite visualizar la imagen radiodensa del parénquima renal (nefrograma), así como el molde opaco del sistema colector (pielograma) y del resto de la vía urinaria. La mayor parte del contraste se elimina por filtración glomerular y, por consiguiente, la calidad de las imágenes empeora en presencia de insuficiencia renal. La restricción acuosa facilita la concentración del medio de contraste, pero esta restricción puede ser peligrosa cuando la función renal es deficiente. La UIV permite obtener a los primeros 3 min una imagen nefrográfica detallada de los riñones y, a continuación, se inicia el llenado del sistema pielocalicial y la progresión del contraste a lo largo de toda la vía urinaria. Esta exploración informa sobre el tamaño, forma y orientación de los riñones y permite descubrir malformaciones del aparato excretor, localizar una obstrucción urinaria, comprobar la dilatación que provoca por encima del obstáculo, observar alteraciones de la silueta renal o distorsión de los cálices causadas por quistes y tumores, visualizar cálculos radiopacos o defectos de depleción y descubrir áreas de necrosis papilar, cavernas tuberculosas y otras múltiples alteraciones renales. Además, la UIV permite explorar detalladamente el trayecto ureteral y la morfología de la vejiga urinaria. No obstante, en la actualidad se utiliza infrecuentemente debido a la necesidad de infundir un volumen considerable de contraste, a la radiación importante que comporta y a que la información que se obtiene la pueden proporcionar la ecografía, la tomografía computarizada helicoidal o la urografía por resonancia magnética.

ECOGRAFÍA

La ecografía es uno de los métodos más rápidos, eficaces y cómodos para explorar los riñones (fig. 84-2). La ecografía permite estudiar los riñones y detectar masas renales y pararrenales, formaciones quísticas

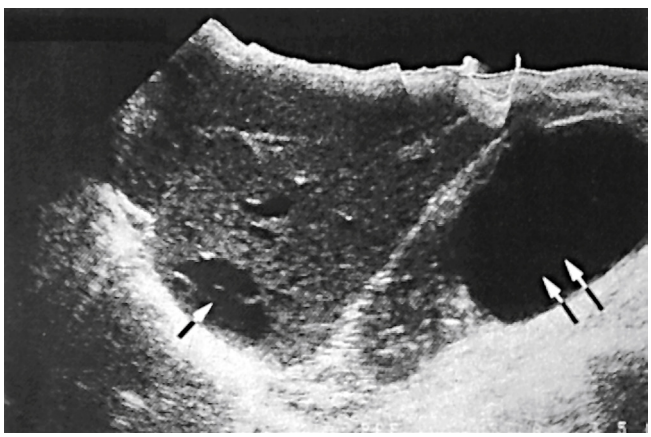


Figura 84-2 Ecografía abdominal. Imagen correspondiente a un gran quiste renal *(doble flecha).* El hígado presenta, asimismo, un quiste más pequeño *(flecha).*

SECCIÓN VI

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

(poliquistosis), dilatación de las cavidades (hidronefrosis) y alteraciones de la ecoestructura renal, así como valorar la ecogenicidad, el grosor cortical y el grado de diferenciación corticomedular y guiar la introducción de agujas destinadas a la biopsia renal. El examen ecográfico es independiente del grado de actividad funcional del riñón y, por consiguiente, en los pacientes con anuria o insuficiencia renal grave puede explorarse el tamaño renal con facilidad y rapidez. Si existe obstrucción de la vía urinaria, la ecografía muestra la dilatación del uréter y de las cavidades renales y, como puede repetirse cuantas veces sea necesario, permite el seguimiento de la obstrucción. La ecografía permite objetivar masas renales con un tamaño superior a 2 cm y diferenciar las masas sólidas de los quistes renales con alto grado de fiabilidad. La *ecografía Doppler* permite valorar el flujo sanguíneo de los vasos renales y es útil para detectar estenosis arteriales, trombosis venosas y fístulas arteriovenosas, tanto en riñones nativos como en un injerto renal. El efecto Doppler se puede codificar en color rojo y azul según el flujo se acerca o aleja del transductor y superponerlo a la imagen ecográfica convencional, lo que constituye el fundamento de la ecografía *Doppler-color.* La ecografía en tiempo real es muy útil para guiar la punción durante la toma de biopsia renal, lo que ha reducido al máximo las complicaciones por el procedimiento. La *ecografía con contraste,* en la que se emplean microesferas que se inyectan por vía endovenosa, permite diferenciar quistes complicados de masas sólidas, áreas cicatriciales, además de ser útil para valorar la perfusión cortical (fig. 84-3). No es útil para valorar la vía urinaria (más allá de la ecografía simple) debido a que las microesferas no se filtran.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La principal indicación de la TC en la exploración del aparato urinario es la detección, delimitación y análisis densitográfico de las masas renales (fig. 84-4), con una resolución espacial de 0,5 a 1 cm. Los carcinomas renales muestran una densidad heterogénea y contornos imprecisos y se diferencian con facilidad del resto del parénquima. Por el contrario, los quistes renales aparecen bien delimitados y su densidad es inferior a la de los tumores sólidos. La TC ha sustituido a la UIV en la mayoría de sus indicaciones y ha pasado a ser la prueba de elección o inicial para detectar cálculos renales (TC helicoidal sin contraste), para identificar abscesos renales y perirrenales, en casos de traumatismo renal, hematuria, masas renales y anomalías uroteliales. Son fáciles de identificar con esta técnica las anomalías de forma, tamaño y situación de los riñones, así como la hidronefrosis (puede detectar el punto de obstrucción urinaria), la poliquistosis renal, los aneurismas de la aorta abdominal, la trombosis de la vena cava inferior y las masas ganglionares paraaórticas. La variante de TC conocida como *TC helicoidal* permite una adquisición más veloz de la imagen, lo que es útil para captar imágenes en múltiples fases (arterial, cortical renal, medular y del sistema colector o tardía). Otra ventaja de esta técnica es la posibilidad de realizar una *angiografía por TC* (angio-TC) que permite visualizar las estructuras vasculares en tres dimensiones, por lo que proporciona buenos resultados en la detección de estenosis de la arteria renal, es menos invasiva que la angiografía convencional y utiliza menor cantidad de contraste.

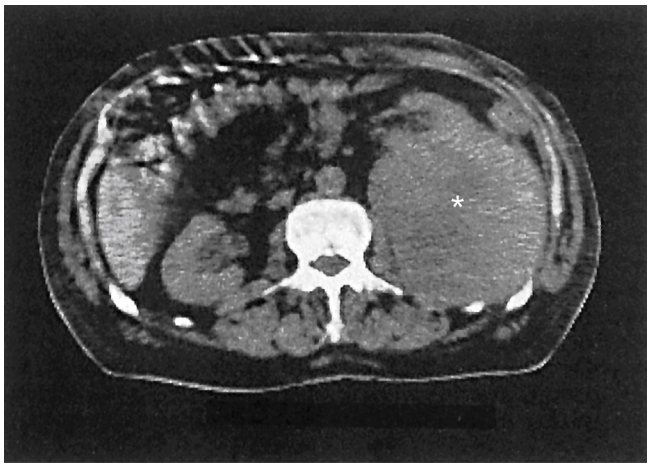
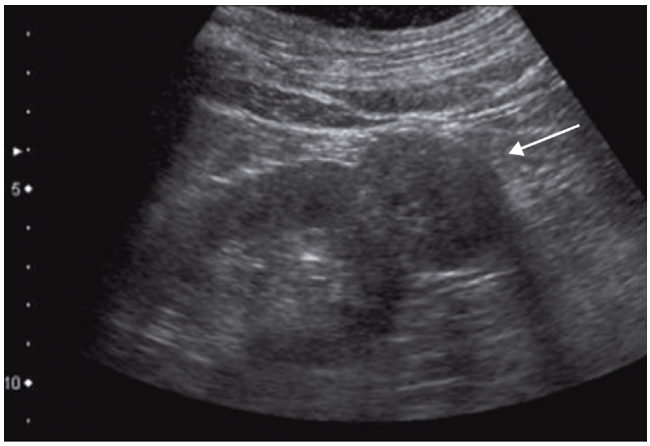
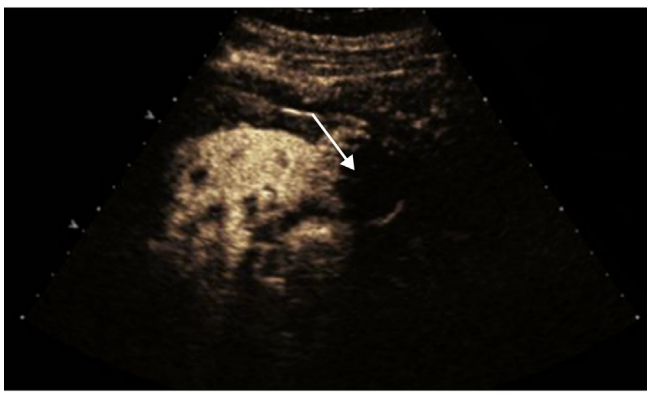


Figura 84-4 Tomografía computarizada. Masa renal izquierda correspondiente a un carcinoma de células renales *(asterisco)*.



A



B

Figura 84-3 **A.** Ecografía simple en la que se observa una imagen quística no simple y sospechosa *(flecha).* **B.** Ecografía con contraste. Captación mural nodular del contraste por el mismo quiste *(flecha),* que lo caracteriza ahora como tumor quístico (grado Bosniack IV). (Por cortesía de MC Sebastià, Hospital Clínic de Barcelona, con autorización.)

RESONANCIA MAGNÉTICA

La RM define de forma precisa la arquitectura intrarrenal, aunque el aspecto de los riñones es diferente según la técnica específica de RM que se utilice. Una aplicación importante de la RM en nefrología es el empleo adicional de un medio de contraste como el *gadolinio,* el cual ha mejorado el valor de la RM en el estudio morfológico y funcional de los riñones, ya que se excreta principalmente por filtración glomerular y permite la visualización de diferentes fases (cortical, tubular, ductal y excretora). Debido a su excelente capacidad para diferenciar tejidos blandos, la RM está particularmente indicada para detectar la extensión venosa de los tumores renales y la presencia de adenopatías retroperitoneales. La *angio-RM* también es útil en el estudio de las lesiones estenosantes de la arteria renal, ya que permite una visualización de la vasculatura renal en tres dimensiones. El gadolinio es bien tolerado en pacientes con insuficiencia renal, en el sentido de que no es nefrotóxico a dosis bajas, pero desde la primera década del siglo XXI se ha visto asociado a *fibrosis sistémica nefrogénica,* una complicación infrecuente pero grave. Existe afección dermatológica inicial parecida a la esclerodermia, pero puede afectar a muchos otros órganos; con frecuencia es progresiva, con lo que puede ser fatal, y solamente aparece en enfermos con una insuficiencia renal previa. Por ello se aconseja valorar el riesgo/beneficio antes de indicar una angio-RM en pacientes con FG inferior a 30 mL/min por 1,73 m^2 de superficie corporal.

ANGIOGRAFÍA RENAL

La *angiografía clásica* permite visualizar con detalle la vascularización del riñón. El medio de contraste se inyecta mediante un catéter introducido por vía femoral en la aorta abdominal o incluso en el interior

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de la arteria renal principal. La angiografía permite objetivar lesiones congénitas o adquiridas de las arterias renales, como estenosis, trombosis, aneurismas y fístulas arteriovenosas. Tiene un papel importante en el diagnóstico de la hipertensión vasculorrenal y se halla indicada cuando esta sospecha se fundamenta en datos clínicos (HTA resistente, soplo abdominal) o en otras exploraciones previas (ecografía Doppler, renograma, angio-TC) o cuando está indicada una *angioplastia transluminal*. La angiografía permite además visualizar masas renales de tamaño reducido y establecer el diagnóstico diferencial entre quistes y tumores renales. De modo característico algunos tumores malignos se acompañan de imágenes de neoformación vascular. La angiografía renal rara vez constituye la primera exploración de un paciente y puede estar indicada cuando la TC muestra una masa o tumor renal, signos de sangrado activo después de un traumatismo o normalidad en hematuria de causa desconocida. También es útil para el diagnóstico de la poliarteritis nudosa (aneurismas).

La *angiografía intravenosa por sustracción digital,* conocida en inglés como *DIVAS,* permite obtener imágenes angiográficas secuenciales del territorio arterial tras la inyección intravenosa de un medio de contraste. Las imágenes previas a la inyección del contraste se sustraen mediante un ordenador de las imágenes posteriores, para un mejor contraste de las arterias renales. Esta técnica refinada, mucho menos invasiva que la angiografía convencional, permite observar las arterias renales y sus ramas de división con resultado satisfactorio en más del 90% de los casos. Su principal indicación es la detección de estenosis de la arteria renal, aunque en manos experimentadas es preferible la angio-TC o angio-RM si se dispone de ellas. A diferencia de la angiografía por vía intraarterial, no permite efectuar en el curso de la misma la dilatación transluminal percutánea de las lesiones observadas.

La *flebografía renal* consiste en la opacificación detallada del territorio mediante la inyección de contraste a través de un catéter en el interior de la cava o de las propias venas renales. Esta técnica invasiva ha sido sustituida por la ecografía Doppler, la TC y la RM en la detección de trombosis de estos vasos.

EXPLORACIONES ISOTÓPICAS

Algunos radioisótopos inyectados por vía intravenosa se acumulan o excretan por el riñón para proporcionar información útil acerca de la morfología y el funcionalismo del aparato excretor. Las cantidades inyectadas son muy pequeñas y las exploraciones isotópicas suelen considerarse cómodas para el paciente y con escaso riesgo.

RENOGRAMA ISOTÓPICO

Es un registro temporal de la radiactividad acumulada en el riñón tras la inyección de un radiofármaco de eliminación renal como el dietilentriaminopentacético (DTPA) o la *mercaptoacetiltriglicina* (MAG3) marcados con un isótopo del tecnecio (^{99m}Tc). Una vez inyectado, el radiofármaco se diluye en el volumen extracelular y, tras alcanzar el riñón, se inicia su excreción por filtración glomerular (^{99m}Tc-DTPA) o por secreción tubular (^{99m}Tc-MAG3); en su mayor parte se elimina en el plazo de 20 min. Permite obtener una curva de cada riñón cuya morfología se altera si se modifica el flujo sanguíneo renal, el funcionalismo tubular o si existe una dificultad excretora (obstrucción) (fig. 84-5). La eliminación del radiofármaco se puede también seguir mediante una gammacámara, en cuyo caso es posible obtener imágenes del parénquima renal a intervalos de tiempo regulares y de intensidad decreciente. La principal aplicación del renograma es la detección de lesiones estenosantes de la arteria renal y de obstrucciones de la vía urinaria. La *prueba del captopril* para el estudio de la HTA vasculorrenal se basa en los cambios que se producen en un segundo renograma obtenido tras la administración oral de captopril. Por el contrario, los obstáculos de la vía urinaria se descubren más fácilmente con otros procedimientos (urografía, TC, ecografía).

GAMMAGRAFÍA RENAL

La inyección de radiofármacos de eliminación renal permite observar con una gammacámara de alta resolución los riñones y la vía urinaria. El empleo de una sustancia de eliminación rápida como el ^{99m}Tc-DTPA proporciona una visión dinámica del paso del trazador a través del riñón y del sistema excretor. Ello permite valorar la perfusión renal, la acumulación en el parénquima y la excreción urinaria de un modo secuencial. También se puede recurrir a la gammagrafía con *dimercaptosuccinato* (ADMS) marcado con ^{99m}Tc, que es un radiofármaco de eliminación lenta, que permanece fijado al tejido renal durante varias horas y resulta bastante sensible para detectar lesiones como infartos, tumores, quistes y hematomas. No obstante, el estudio actual de lesiones ocupantes de espacio se efectúa preferentemente con otras técnicas de imagen (ecografía, TC, RM), por lo que la gammagrafía con ^{99m}Tc-ADMS se reserva para algunas indicaciones más específicas, como por ejemplo la detección de cicatrices corticales pospielonefríticas.

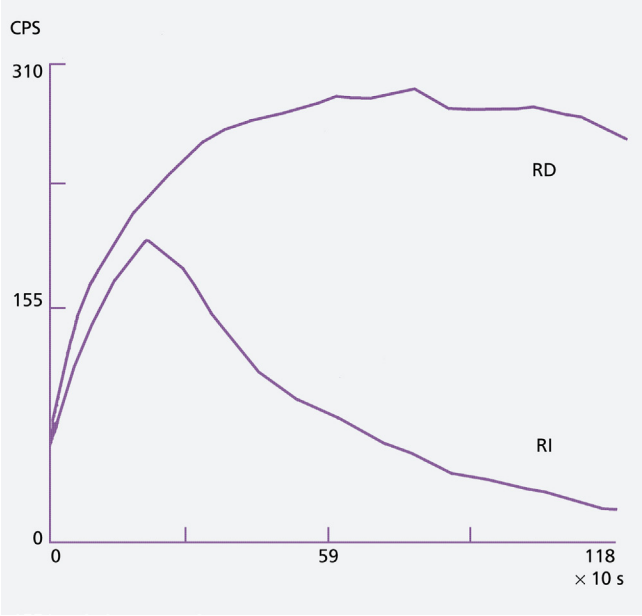


Figura 84-5 Renograma. Asimetría de las curvas del renograma. Riñón izquierdo (RI): curva normal. Riñón derecho (RD): curva en la que no se observa eliminación del radiofármaco, propia de la obstrucción urinaria. CPS: cuentas por segundo.

ANGIOGAMMAGRAFÍA RENAL

La inyección directa del isótopo ^{99m}Tc en forma de *pertecnetato* también permite visualizar durante breves instantes la aorta abdominal y el tronco principal de las arterias renales (primer tránsito). La resolución de las imágenes obtenidas es baja y la angiogammagrafía renal sólo está indicada cuando se sospecha una oclusión aguda y reciente de la arteria renal (trombosis o embolia). Esta exploración puede ser útil en el seguimiento del injerto renal y de la cirugía vascular del riñón.

BIOPSIA RENAL

La biopsia renal está indicada en enfermedades del parénquima renal de carácter difuso. No constituye una exploración inicial, sino que se reserva para aquellos casos en que no se puede obtener un diagnóstico definitivo con otros medios. Generalmente se practica para establecer un diagnóstico, sugerir un pronóstico o como guía de un tratamiento. Las principales indicaciones de la biopsia renal son las siguientes: a) proteinuria permanente superior a 1 g/día; b) hematuria microscópica persistente o macroscópica recurrente; c) síndrome nefrótico; d) insuficiencia renal aguda de origen incierto o de duración prolongada; e) afección renal en las enfermedades sistémicas, y f) disfunción del riñón trasplantado.

La biopsia renal es una exploración invasiva cuyo riesgo se debe valorar y contrastar con los posibles beneficios de su empleo. En la actualidad, el uso de la ecografía para localizar el riñón y el empleo de dispositivos semiautomáticos con agujas de 18 G ha relativizado las contraindicaciones clásicas. En principio se halla contraindicada en casos de: a) riñón único; b) alteraciones de la coagulación; c) hipertensión no controlada,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

y d) insuficiencia renal terminal. No es útil realizar biopsia de riñones atróficos o de tamaño muy reducido por nefropatía crónica. La complicación clínica más frecuente es la hematuria, que puede ser macroscópica en un 10% de los pacientes y que suele resolverse en 2-3 días. Entre un 0,1% y un 3% de pacientes requiere transfusión por hematuria persistente. Un 57%-85% de los pacientes desarrolla hematoma perinéfrico, aunque sólo es sintomático en un 1%-2% de los casos.

PRINCIPALES SÍNDROMES DEL APARATO EXCRETOR

Algunos de los principales síndromes que afectan al aparato excretor son exclusivos de las enfermedades renales, pero todos forman parte, por razones diversas, del área de interés de la nefrología. Las causas de cada uno de estos síndromes se detallan en los apartados correspondientes.

Las *alteraciones urinarias aisladas* (proteinuria, hematuria o leucocituria) constituyen un hallazgo relativamente frecuente. La *proteinuria aislada* es a menudo el primer signo de una enfermedad renal evolutiva de origen glomerular. La *hematuria aislada,* única o recurrente, requiere descartar mediante una exploración completa (ecografía, TC, cistoscopia, entre otras) cualquier causa de hemorragia en el aparato urinario. La *leucocituria aislada,* sin infección urinaria, es poco frecuente y se observa a veces en nefropatías intersticiales.

El *síndrome nefrítico agudo* consiste en la aparición de hematuria (macroscópica o microscópica) junto con alteraciones agudas del funcionalismo renal (oliguria, descenso del FG), HTA y formación de edemas. Traduce una inflamación aguda de los glomérulos renales. El sedimento suele contener hematíes dismórficos o cilindros hemáticos.

El *síndrome nefrótico* se define como una proteinuria superior a 3,5 g/24 h por 1,73 m^2, acompañada de hipoalbuminemia, edemas e hiperlipemia. Traduce un aumento anormal de la permeabilidad de la membrana basal glomerular para las proteínas del plasma. El criterio imprescindible para el diagnóstico es la magnitud de la proteinuria, pero la hipoalbuminemia (albúmina sérica inferior a 3 g/dL) es prácticamente constante y los edemas son muy frecuentes. La hiperlipemia es menos constante.

La *insuficiencia renal aguda* (IRA) es un síndrome caracterizado por un deterioro agudo o rápido del FG. La aparición de oliguria o de anuria es un dato muy sugestivo, pero puede cursar con diuresis conservada. La IRA puede estar causada por una lesión del parénquima renal o por una obstrucción vascular, pero también puede ser de origen *prerrenal* (funcional) o *posrenal* (obstructiva).

El término *enfermedad renal crónica* (ERC) indica que el FG se encuentra reducido o que exista la presencia de marcadores de lesión renal tales como albuminuria o hematuria. Estos hallazgos deben persistir a lo largo de un período de 3 meses antes de establecer el diagnóstico de ERC.

Los *defectos tubulares aislados* son alteraciones selectivas del túbulo renal no asociados a una disminución del FG. Suelen consistir en una disminución de la capacidad para el transporte tubular de solutos (glucosuria, fosfaturia, aminoaciduria) o para concentrar o acidificar la orina (ATR).

La *HTA* se define en el adulto como una presión arterial sistólica superior a 140 mm Hg o una presión diastólica por encima de 90 mm Hg.

El diagnóstico de *infección urinaria* requiere la presencia de un número significativo (urocultivo con más de 100 000 UFC/mL) de bacterias en la orina o la demostración de otros gérmenes menos frecuentes *(M. tuberculosis, C. albicans)* mediante técnicas específicas.

La *litiasis renal* se define por la expulsión de uno o varios cálculos, su observación con técnicas de imagen o su extracción por endoscopia o cirugía. El cólico nefrítico no constituye *per se* una evidencia suficiente.

El diagnóstico de *obstrucción urinaria* puede sospecharse por sus manifestaciones clínicas, pero siempre requiere la comprobación de que el vaciado de la vejiga es incompleto (obstrucción urinaria baja) o de que existe dilatación del uréter o de la pelvis y cálices renales (obstrucción urinaria alta).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bennett PH, Haffner S, Kasiske B. Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus. Am J Kidney Dis 1995;25:1078-112.

Coll E, Botey A, Álvarez ML, Poch E, Quinto LL, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new maker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate as a maker for early renal impairment. Am J Kidney Dis 2000;36:29-34.

McClennan BL. Imaging the renal mass: a historical review. Radiology 2014;273(Suppl 2):S126-41.

National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39(Suppl 1):1-266.

Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. N Engl J Med 2006;354:2473-83.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ALTERACIONES DEL METABOLISMO HIDROSALINO

Capítulo 85

A. Martínez Vea

Todos los líquidos corporales, intracelulares o extracelulares son soluciones diluidas constituidas principalmente por electrólitos. El mantenimiento de un volumen apropiado de estos líquidos en los diversos compartimentos corporales tiene una enorme trascendencia para la vida. Las complejas actividades enzimáticas y electrofisiológicas necesarias para mantener la vida requieren un control estricto de la concentración iónica del medio ambiente. Así, el sodio desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la osmolalidad y del estado de hidratación de este medio. Otros electrólitos, como el potasio, el calcio y el magnesio, tienen una importancia vital en la fisiología neuromuscular y hormonal. La concentración de hidrogeniones es crucial para diversas funciones enzimáticas celulares. Finalmente, los riñones desempeñan un papel fundamental al regular la composición y el volumen de los líquidos corporales.

Las alteraciones electrolíticas incluyen, por tanto, alteraciones en la osmorregulación y en la distribución de los líquidos corporales (metabolismo hidrosalino), en la concentración de otros iones, como el potasio y el calcio, y en el equilibrio acidobásico. El reconocimiento de las primeras situaciones, su análisis fisiopatológico y su abordaje terapéutico serán el objeto del presente capítulo.

CARACTERÍSTICAS Y COMPOSICIÓN DE LOS COMPARTIMENTOS CORPORALES

AGUA CORPORAL

En el adulto sano, el agua corporal representa aproximadamente el 60% de su peso; este porcentaje es algo menor en las mujeres, alrededor del 50%, y disminuye al 50% y 45% del peso corporal en varones y mujeres, respectivamente, mayores de 60 años. Los niños en su primer año de vida poseen mayor contenido de agua (65%-75% del peso).

La mayor parte del agua corporal se distribuye en el espacio intracelular (40% del peso) y el resto (20%), en el espacio extracelular; en este último, el agua se reparte entre el espacio intravascular (5%) y el

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 85-1 Composición iónica de los principales compartimentos hídricos corporales

	CATIONES (mEq/L)			ANIONES (mEq/L)				
	Na^+	K^+	Ca^{++}	Mg^{++}	Cl^-	CO_3H^-	PO_4	PROTEÍNAS (g/dL)*
Plasma	142	4,3	2,5	1,1	104	24	2	8
Líquido intersticial	145	4,4	2,4	1,1	117	27	2,3	0
Líquido intracelular*	12	150	4	34	4	12	40	54

*Referido a células del músculo esquelético.

intersticial (15%). En el espacio extracelular se define un pequeño espacio denominado *transcelular,* que comprende alrededor del 1%-2% del agua total corporal; en este se incluyen pequeños compartimentos separados por una capa de epitelio. Cuando aumenta de forma inusual se le denomina *tercer espacio,* debido a que el líquido contenido en su interior no se intercambia fácilmente con el resto del líquido extracelular.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aunque los solutos de los espacios intra- y extracelular son similares, sus concentraciones difieren de forma notable. Así, el espacio intracelular contiene grandes cantidades de potasio, fosfato, magnesio y proteínas; por el contrario, los electrólitos más importantes del espacio extracelular son el sodio, el cloro, el calcio y el bicarbonato. Los principales cationes de los espacios extracelular e intracelular son, respectivamente, el sodio y el potasio (tabla 85-1). La distribución de iones entre las células y el espacio extracelular depende de su continuo transporte activo y pasivo a través de las membranas celulares. La bomba Na^+-K^+-ATPasa, que mantiene un bajo contenido de sodio y una elevada concentración de potasio en las células, es el más importante de estos sistemas de transporte. Las membranas que separan el espacio vascular del espacio intersticial son permeables a muchos electrólitos, a diferencia de las membranas que separan el espacio extracelular del intracelular, que no permiten el paso pasivo de electrólitos. Por el contrario, la mayoría de las membranas celulares permiten el paso del agua a través de unos canales específicos denominados *acuaporinas 1.* La distribución de partículas osmóticas no iónicas como la glucosa depende de su transporte a través de las membranas y de su metabolismo celular. Así, la glucosa sólo se encuentra en cantidades significativas en el espacio extracelular debido a que, después de su entrada en la mayoría de las células, se metaboliza y se convierte en glucógeno y otros metabolitos. La urea pasa libremente por la mayoría de las membranas celulares, para alcanzar concentraciones similares en todos los espacios corporales. Las proteínas intravasculares no atraviesan la pared vascular, por lo que crean una presión oncótica que retiene agua en el espacio intravascular.

DESPLAZAMIENTO DEL AGUA ENTRE LOS ESPACIOS INTRA- Y EXTRACELULAR

El desplazamiento del agua entre estos espacios está determinado por la diferencia de concentración de solutos osmóticamente activos a cada lado de las membranas celulares. La medida del número total de solutos en una solución se denomina *osmolalidad;* esta se relaciona directamente con la concentración molar de todos los solutos y con el número de partículas en las que se disocian en dicha solución. Los principales determinantes de la osmolalidad plasmática son el sodio con sus aniones acompañantes, la glucosa y la urea. Cuando la osmolalidad de un compartimento disminuye, el agua se desplaza al compartimento de mayor osmolalidad con el objeto de igualar las diferencias de osmolalidad.

Los valores normales de la osmolalidad plasmática se encuentran entre 285-295 mOsm/kg (mmol/kg). La osmolalidad plasmática también puede calcularse a través de las concentraciones molares de los tres solutos mayores, sodio, glucosa y urea, mediante la fórmula:

$$\text{Osmolalidad plasmática} = 2 \times \text{Na(mEq/L)} + \text{glucosa(mg/dL)}/18 + \text{urea(mg/dL)}/6$$

En ausencia de hiperglucemia o de insuficiencia renal, la osmolalidad del líquido extracelular está relacionada directamente con la concentración plasmática del sodio y sus aniones acompañantes y, a efectos prácticos, puede estimarse como el doble de la concentración plasmática de sodio.

En determinadas circunstancias otros solutos también pueden contribuir a la osmolalidad plasmática; así ocurre, por ejemplo, con sustancias de bajo peso molecular, como el metanol, el etanol o el etilenglicol, ingeridas accidental o voluntariamente, o con el manitol, administrado con fines terapéuticos. En estos casos, la determinación del «hiato osmolal», que es la diferencia entre la osmolalidad medida por el laboratorio y la calculada (valores normales inferiores a 10 mOsm/kg [mmol/kg]), será de gran utilidad diagnóstica. Un hiato osmolal elevado indica la presencia en el plasma de una sustancia osmóticamente activa que no está incluida en el cálculo de la osmolalidad plasmática.

La denominada *osmolalidad efectiva* es una medida del movimiento de agua a través de membranas semipermeables; está determinada por los solutos que no penetran libremente en las células y que son capaces de crear un gradiente osmótico. Estos solutos son el sodio y sus aniones acompañantes, y la glucosa. La osmolalidad efectiva se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Osmolalidad efectiva} = 2 \times \text{Na(mEq/L)} + \text{glucosa(mg/dL)}/18 = 285 \text{ mOsm/kg}$$

Un aumento de la osmolalidad efectiva suele traducir la existencia de un estado de deshidratación, mientras que un descenso generalmente indica la presencia de hiperhidratación.

REGULACIÓN DEL VOLUMEN INTRAVASCULAR E INTERSTICIAL

La transferencia de líquido entre los compartimentos vascular e intersticial ocurre en los capilares y los linfáticos y está determinada por la permeabilidad del capilar y por los gradientes de presión hidrostática y de presión oncótica (fuerzas de Starling) entre el espacio intravascular y el intersticial. La mayor parte del líquido filtrado a través de los capilares retorna a estos en su porción más distal, donde la presión hidrostática es más baja, y la presión oncótica más elevada debido a la salida previa de líquido fuera del capilar; el resto de líquido vuelve a la circulación a través de los linfáticos.

BALANCE HIDROSALINO Y REGULACIÓN RENAL

A pesar de las amplias variaciones en la ingesta, el volumen y la composición de los líquidos corporales se mantienen constantes. Cualquier soluto añadido al organismo, ya sea a través de la ingesta o por producción endógena, se equilibra mediante la eliminación del organismo, por excreción renal o por utilización endógena, de una cantidad similar. El balance de agua se ajusta de forma muy precisa por las variaciones en la ingesta, controladas por los mecanismos de la sed, y por la excreción renal.

De los aproximadamente 2,6 L de agua incorporada al día por un adulto, alrededor del 85% proviene del agua libre ingerida y de la contenida en los propios alimentos, mientras que el resto procede del agua endógena generada por la oxidación de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas. Estas entradas se contrarrestan por la eliminación de agua a través de la orina y las heces y por las pérdidas insensibles de la piel y del tracto respiratorio (tabla 85-2).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 85-2 Balance diario de agua

ENTRADAS (mL)		PÉRDIDAS (mL)	
Ingestión de líquidos	1400	Orina	1500
Alimentos	850	Insensibles	500
Agua endógena	350	Piel	400
		Pulmón	200
		Heces	
Total	2600		2600

De los 1200 mOsm de solutos ingeridos diariamente, alrededor del 40% consiste en sodio (150-200 mEq [mmol/L]), potasio (50-100 mEq [mmol/L]) o cloro contenidos en los alimentos; otro 25%-30% es urea generada por el metabolismo de las proteínas, y el resto corresponde en su mayor parte al sodio, potasio o cloro añadidos incidentalmente a los alimentos. La mayoría de estos iones se elimina por la orina después de una serie de procesos de reabsorción-secreción a lo largo de los túbulos renales. Así, en condiciones normales, la eliminación diaria de sodio y potasio es equivalente a las cantidades ingeridas, alrededor de 200 y 100 mEq/día (mmol/día), respectivamente.

La eliminación renal de agua está controlada por la hormona antidiurética (ADH), que regula la reabsorción de agua libre en el túbulo colector. El agua libre se genera en la parte gruesa del asa de Henle que es impermeable al agua y permeable a solutos. Junto con el agua excretada, el riñón debe eliminar alrededor de 600 mOsm (mmol) por día de solutos urinarios, principalmente en forma de urea y sales de sodio y potasio. De hecho, es la capacidad máxima de dilución (50 mOsm/L [mmol/L]) y de concentración urinaria (1200 mOsm/L [mmol/L]), combinada con la carga osmótica, lo que determina las variaciones diarias en el volumen urinario, desde 0,5 L (600 mOsm [mmol]: 1200 mOsm/L [mmol/L]) hasta 12 L (600 mOsm [mmol]: 50 mOsm/L [mmol/L]). Así, el volumen mínimo de orina necesario para excretar la producción diaria de solutos en una orina muy concentrada es de 0,5 L/día. La cantidad de agua libre excretada o reabsorbida se determina mejor con el aclaramiento de agua libre de electrólitos (CH_2O_c) que con la osmolalidad urinaria. Este aclaramiento es similar al aclaramiento de agua libre, pero sustituye la osmolalidad urinaria por la concentración de Na + K en la orina y la osmolalidad plasmática por la concentración plasmática de sodio. Así, el $CH_2O_c = V$ (volumen urinario) $\times$ $(1 - [Na_o + K_o]/Na_p)$. Si fuera positivo el riñón excreta agua libre de electrólitos y, cuando es negativo, el riñón la reabsorbe.

REGULACIÓN DEL BALANCE HÍDRICO

Los factores que mantienen el equilibrio hídrico son la sensación de sed y la utilización del agua por parte del riñón. Esto último depende básicamente del filtrado glomerular (FG), de la reabsorción tubular proximal, de la reabsorción activa de sodio y cloro en la rama ascendente del asa de Henle y de la reabsorción del agua en el túbulo colector bajo la influencia de la ADH. Esta hormona y la sensación de sed están sujetas a las modificaciones de la osmolalidad plasmática. Un aumento de la osmolalidad plasmática, expresión de la pérdida de agua del organismo, estimula la sed y la secreción de ADH a través de unos osmorreceptores situados en el hipotálamo. Por el contrario, su disminución induce una inhibición de la secreción de ADH y de la sensación de sed. La ADH y la sed se estimulan cuando la osmolalidad plasmática supera los 280-285 mOsm/kg (mmol/kg) y los 290-295 mOsm/kg (mmol/kg), respectivamente. Otros estímulos «no osmóticos» adicionales para la secreción de ADH y la sensación de sed son la hipotensión, la disminución del volumen efectivo circulante, algunas hormonas como el sistema renina-angiotensina, diversos estímulos neurogénicos, como el dolor, el estrés y la ansiedad, y varios fármacos.

La ADH aumenta la permeabilidad al agua en la parte distal del túbulo distal y en el túbulo colector renal. Existen diversos canales específicos para la entrada y salida del agua en las membranas de los túbulos renales, que están constituidos por unas proteínas, las acuaporinas, expresadas en diversos segmentos tubulares. La reabsorción de agua en la porción cortical del túbulo colector estaría mediada por la acción de la ADH a través de los receptores V_2, que estimularían no sólo la transcripción del gen de la acuaporina 2, sino también la inserción de esta proteína en la membrana apical del túbulo colector, lo que facilita la reabsorción de agua.

REGULACIÓN RENAL DE LA NATREMIA

El riñón regula el volumen extracelular a través de su capacidad para controlar el sodio a lo largo de las nefronas. En condiciones normales, cambios en la ingestión de sodio provocan alteraciones en el volumen circulante, que se traducen en modificaciones de la excreción urinaria de dicho ion con el objeto de mantener estable el volumen extracelular. La expansión del volumen extracelular disminuye la reabsorción renal de sodio, mientras que la depleción de volumen la aumenta.

La excreción renal de sodio se inicia con el filtrado de 180 L/día de agua plasmática que contienen 25 000 mEq (mmol) de sodio (FG $\times$ sodio plasmático = 180 $\times$ 140). Los túbulos reabsorben casi todo el sodio filtrado, para dejar sólo 100-200 mEq (mmol) para su excreción en condiciones normales (menos del 1% del sodio filtrado). La excreción urinaria de sodio está regulada por los cambios en el FG y en la reabsorción tubular de dicho ion. Diversos mecanismos atenúan el papel del FG en la excreción renal de sodio; entre ellos, los más importantes son: a) el proceso de autorregulación renal que previene grandes variaciones en el FG a pesar de fluctuaciones en el flujo sanguíneo renal; b) el balance glomerulotubular, con cambios paralelos en el sodio filtrado y el reabsorbido, y c) el *feedback* tubuloglomerular con una disminución refleja del FG inducida por un incremento en la llegada de solutos a la mácula densa.

Los factores que intervienen en el mantenimiento del balance glomerulotubular y en la regulación de la reabsorción de sodio son las fuerzas de Starling peritubulares, sistemas hormonales que disminuyen la excreción de sodio como las catecolaminas, la angiotensina II y la aldosterona, y otros sistemas como las prostaglandinas renales y los péptidos natriuréticos cardíacos que aumentan la excreción urinaria de sodio.

ALTERACIONES DEL METABOLISMO DEL AGUA (VARIACIONES EN EL VOLUMEN)

Las alteraciones de volumen en los compartimentos corporales pueden producirse tanto por defecto (reducción de volumen) como por exceso (hiperhidratación).

REDUCCIÓN DEL VOLUMEN EXTRACELULAR. DESHIDRATACIÓN

El término *deshidratación* se refiere al déficit de agua intracelular como consecuencia de un trastorno del metabolismo del agua y de un estado de hipertonicidad. En estos casos, los pacientes presentan signos y síntomas de hipernatremia como sed y un estado progresivo de confusión, coma y parálisis respiratoria. Los signos de hipovolemia son mínimos o ausentes, ya que la reducción del volumen intravascular es mínima. Ello se debe a que, aunque se comparten proporcionalmente por todos los compartimentos, el 92% de las pérdidas de agua son intracelulares e intersticiales y el resto proviene del compartimento vascular. Por el contrario, *depleción de volumen extracelular* define la pérdida del sodio total corporal y una reducción del volumen intravascular, y está provocada por una pérdida de sangre o una reducción del contenido de sodio corporal. Dado que el volumen del espacio extracelular depende básicamente del contenido total de sodio, para que un paciente desarrolle hipovolemia es casi una condición *sine qua non* que exista un déficit o reducción de sodio. La respuesta hemodinámica a la reducción de volumen (fig. 85-1) consiste en un estímulo de la actividad simpática, del sistema renina-angiotensina, de la endotelina I y de la secreción de ADH, y en una disminución de la secreción del péptido natriurético auricular. Esta respuesta está mediada por el estímulo que ejerce la hipovolemia sobre los barorreceptores vasculares. Como consecuencia de estos cambios hormonales, aumentan la sensación de sed, la reabsorción tubular de sodio y agua y la frecuencia cardíaca, disminuye el FG y se produce una vasoconstricción arterial que intenta mantener la presión arterial.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

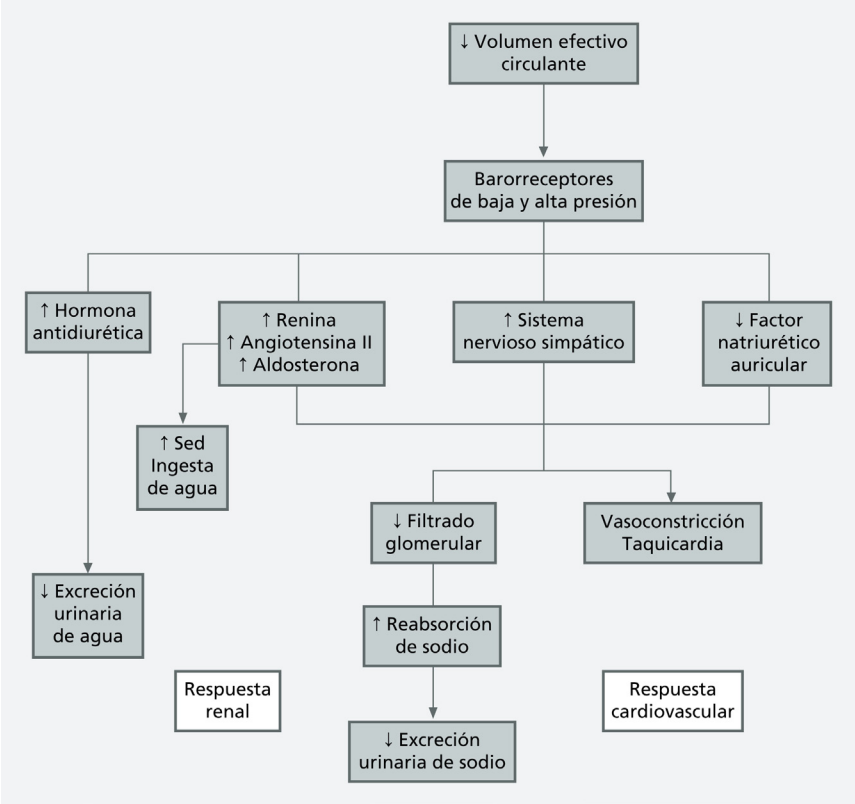


Figura 85-1 Respuesta cardiovascular y renal a la reducción de volumen.

Cuadro 85-1 Causas de reducción de volumen

PÉRDIDAS DE SANGRE
Hemorragia de cualquier origen

PÉRDIDAS EXTRARRENALES
Gastrointestinales: vómitos, aspiración nasogástrica, diarreas, fístulas y drenajes biliares, pancreáticas, de intestino delgado
Cutáneas: quemaduras, dermatitis graves
Secuestro en un «tercer espacio»: peritonitis, pancreatitis, obstrucción intestinal, aplastamiento muscular

PÉRDIDAS RENALES
Diuréticos
Diabetes insípida
Diuresis osmótica
Déficit de aldosterona: insuficiencia suprarrenal, hipoaldosteronismo
Nefropatías perdedoras de sal

Etiología

La reducción de volumen se debe a pérdidas de sangre de cualquier origen o a pérdidas extrarrenales o renales de sodio y agua (cuadro 85-1); las pérdidas digestivas son la causa más frecuente de hipovolemia. La disminución de volumen también puede producirse por pérdidas de líquido intersticial e intravascular a un «tercer espacio». Las pérdidas cutáneas raras veces provocan reducción de volumen, ya que el contenido de sodio en el sudor es bajo y el volumen de agua que se pierde diariamente por la piel sólo es de 500 mL. No obstante, pacientes con quemaduras o enfermedades dermatológicas extensas pueden desarrollar signos de hipovolemia.

Cuadro clínico

Los síntomas inducidos por la reducción de volumen se deben a la disminución de la perfusión tisular y a la respuesta hemodinámica consiguiente. Inicialmente, los pacientes presentan debilidad, fatiga, sed y, según la gravedad de la hipovolemia, cefaleas, náuseas, calambres, hipotensión y mareos posturales. Cuando la depleción del volumen extracelular es de un 10%-15% aparece hipoperfusión renal con oliguria y retención de sodio y agua. Si la hipovolemia es intensa, con pérdidas superiores al 15%-25% del volumen sanguíneo, es característica la aparición de *shock* hipovolémico con hipotensión, taquicardia, vasoconstricción periférica con extremidades frías y cianóticas, estupor y coma. Los signos físicos que sugieren la existencia de una reducción de volumen son la sequedad de piel y mucosas, la taquicardia en reposo, la hipotensión postural (descenso de más de 20 mm Hg de PAS o de más de 10 mm Hg de PAD en sedestación o bipedestación), la disminución de la presión venosa central, que se traduce en un aplanamiento o falta de visualización de las venas yugulares en decúbito supino o en un registro de presión venosa central baja (menos de 3 cm H_2O), la oliguria y la hipotensión arterial. Los signos más fidedignos en la evaluación de la hipovolemia son la taquicardia y la hipotensión postural. Por último, la pérdida de peso es un índice cuantitativo muy preciso del déficit del volumen extracelular que presentan los pacientes.

Exploraciones complementarias

La respuesta renal a la reducción de volumen se manifiesta por retención de agua y sodio y azoemia prerrenal. La orina está relativamente concentrada (osmolalidad urinaria superior a 450 mOsm/kg [mmol/kg]) y, con excepción de las pérdidas renales de sodio, la concentración urinaria de sodio es baja (menor de 10-15 mEq/L [mmol/L]). La reabsorción tubular proximal de urea está aumentada, por lo que la relación BUN/creatinina plasmática es superior a 20:1 (normal, 10-20:1). La creatinina plasmática aumentará sólo si la hipovolemia es suficientemente grave para disminuir el FG.

En muchas situaciones de reducción de volumen, como ocurre en las pérdidas a un «tercer espacio» o en las pérdidas por drenajes biliares, el líquido que se pierde es isoosmótico con el plasma, con lo que la concentración plasmática de sodio no se modifica sustancialmente. Sin embargo, la reducción de volumen estimula la sed y la secreción de ADH, por lo que pueden aumentar la ingesta de líquidos y la reabsorción renal de agua, para favorecer la retención de agua y la aparición de hiponatremia. Si la pérdida de agua es superior a la de sodio, el paciente presentará hipernatremia. Por último, dado que la albúmina y los hematíes están confinados en el espacio vascular, una reducción del volumen plasmático tenderá a elevar las cifras de hematocrito y albúmina plasmática por un fenómeno de hemoconcentración. Los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

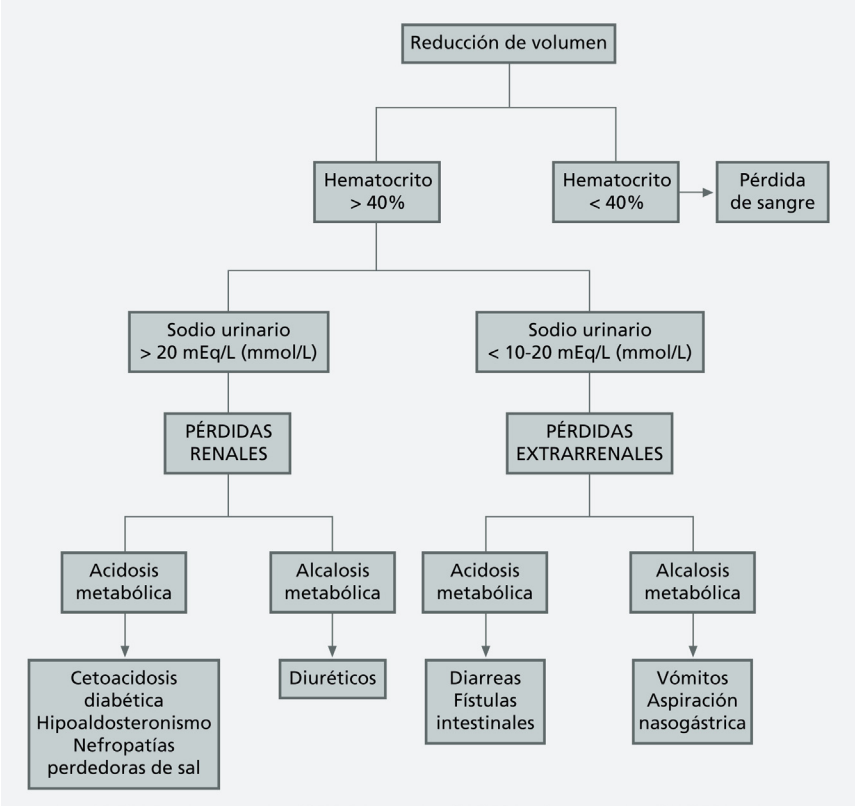


Figura 85-2 Algoritmo diagnóstico ante una reducción de volumen.

efectos de la reducción de volumen sobre el equilibrio acidobásico son variables y dependen del origen de la hipovolemia.

Diagnóstico

Los pasos diagnósticos que deben seguirse ante una reducción de volumen se resumen en la figura 85-2. En primer lugar, debe excluirse la existencia de pérdidas de sangre por la historia clínica, la exploración física y la presencia de un hematocrito inferior al 40%. No obstante, debido al fenómeno de hemoconcentración, el descenso del hematocrito en las hemorragias agudas sólo es valorable al cabo de unas horas. Si no existen pérdidas sanguíneas, a continuación se determinará el sodio urinario, que permitirá distinguir si el origen de las pérdidas de sodio y agua es renal (sodio superior a 20 mEq/L [mmol/L]) o extrarrenal (sodio inferior a 10-20 mEq/L [mmol/L]). En la evaluación del sodio urinario deben tenerse en cuenta situaciones clínicas que pueden conducir a una interpretación errónea del origen de la hipovolemia, como la coexistencia de insuficiencia renal, el uso de diuréticos y la bicarbonaturia asociada a vómitos recientes con alcalosis metabólica.

Por último, es de gran ayuda determinar el equilibrio acidobásico: la presencia de acidosis metabólica sugerirá que el origen de la hipovolemia está relacionado con pérdidas intestinales (diarreas), cetoacidosis diabética, nefropatías perdedoras de sal o estados de hipoaldosteronismo. Por el contrario, una alcalosis metabólica orientará hacia pérdidas digestivas altas (vómitos o aspiración nasogástrica) o al uso de diuréticos.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es restaurar la normovolemia y corregir los trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio acidobásico asociados. Esto puede hacerse mediante la reposición de líquidos, en ocasiones por vía oral, en los casos de reducciones ligeras o moderadas, o, con mayor frecuencia, por vía intravenosa.

Para la corrección de los trastornos de la volemia se dispone de soluciones isotónicas de cristaloides (suero salino al 0,9% o soluciones salinas balanceadas con menor contenido de cloro como las soluciones de Ringer lactato o Plasma-Lyte®) y soluciones hipotónicas (suero glucosado o suero glucosalino). Las soluciones que contienen sodio como principal soluto expanden preferentemente el espacio extracelular, mientras que las soluciones hipotónicas expanden en mayor proporción el espacio intracelular y tienen un efecto mínimo sobre el espacio intravascular. Por último, existen diversas soluciones de coloides, como la albúmina, el dextrano, los polímeros de gelatina y el hidroxietilalmidón, que permanecen en el espacio intravascular y expanden selectivamente el volumen intravascular. El tipo de soluciones que se debe perfundir depende básicamente del origen del líquido perdido y de las concentraciones plasmáticas de sodio, potasio y bicarbonato. Por regla general, todo déficit del volumen extracelular se reemplaza con soluciones isotónicas de cristaloides, y las reducciones de volumen acompañadas de hipernatremia, con soluciones hipotónicas y, una vez que el volumen extracelular ha sido expandido, con soluciones isotónicas. Las soluciones salinas al 0,9% pueden provocar hipercloremia, acidosis metabólica y vasoconstricción renal con disminución del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular; estos efectos no se presentan con las soluciones salinas balanceadas. Las soluciones de coloides semisintéticos pueden asociarse con alteraciones en la hemostasia, nefrotoxicidad y aumento de la mortalidad, por lo que no se recomienda su uso.

AUMENTO DEL VOLUMEN EXTRACELULAR. EDEMAS

Concepto

Los edemas consisten en una acumulación excesiva de agua en el espacio intersticial, y se deben básicamente a un incremento de la presión hidrostática o a una disminución de la presión oncótica del capilar, a un aumento de la permeabilidad del capilar o a una obstrucción linfática. En función de la distribución de estas alteraciones, los edemas se clasifican como localizados o generalizados (cuadro 85-2).

Clasificación

Edemas localizados

Afectan a territorios aislados del organismo, con una localización preferente en extremidades. Su distribución suele ser asimétrica y apenas se modifican con los cambios posturales. Se producen por un aumento de la permeabilidad del lecho capilar debido a un proceso

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

alérgico, inflamatorio o a un trastorno vasomotor, o bien por una obstrucción del flujo de retorno venoso o linfático.

Edemas generalizados

Afectan a todos los territorios del organismo, si bien su distribución puede estar influida por la postura y por la intensidad y la naturaleza de la patología subyacente. Se deben a un desequilibrio entre la presión hidrostática y oncótica de los espacios vascular e intersticial de tipo sistémico, asociado en la mayoría de los casos a una retención renal de sodio o a un trastorno de la permeabilidad vascular.

Cuadro 85-2 Situaciones con expansión del volumen extracelular

EDEMAS LOCALIZADOS
Obstrucción venosa: trombosis, compresión tumoral
Obstrucción linfática: compresión tumoral
Aumento de la permeabilidad capilar: inflamación, traumatismos, quemaduras

EDEMAS GENERALIZADOS
Desequilibrio entre la presión hidrostática y la presión oncótica de los espacios vascular e intersticial
- Con disminución del volumen efectivo circulante (edemas por «infrallenado»)
  - Insuficiencia cardíaca congestiva
  - Cirrosis hepática
  - Síndrome nefrótico
- Con aumento del volumen efectivo circulante (edemas por «sobrellenado»)
  - Glomerulonefritis aguda
  - Insuficiencia renal

Trastornos de la permeabilidad vascular
- Edemas por fármacos
- Edema idiopático
- Síndrome del «escape» capilar

Patogenia

Desequilibrio entre la presión hidrostática y la oncótica de los espacios vascular e intersticial

Este es el mecanismo más frecuente de formación de edemas generalizados (fig. 85-3). Según el estado del *volumen efectivo circulante,* que es el volumen intravascular que es perfundido de forma eficaz a todos los tejidos y que está determinado no sólo por el propio volumen intravascular, sino también por el gasto cardíaco y las resistencias vasculares sistémicas, este grupo de edemas se clasifica en los grupos que se detallan a continuación.

Edemas con disminución del volumen efectivo circulante (edemas por «infrallenado»). En la insuficiencia cardíaca congestiva, la cirrosis hepática con ascitis y el síndrome nefrótico o estados de hipoalbuminemia importante con albúmina sérica inferior a 2 g/dL (20 g/L), existe una disminución del volumen efectivo circulante que puede estar causado por una disminución del gasto cardíaco o por una vasodilatación arterial periférica. La reducción del volumen efectivo circulante provoca una vasoconstricción periférica y renal con una mayor reabsorción de sodio y agua y aparición de edemas. La respuesta renal está mediada por la activación de los sistemas nervioso-simpático, de renina-angiotensina-aldosterona y de la ADH. La reducción que se aprecia en el flujo sanguíneo renal comporta un incremento de la fracción de filtración (relación entre el FG y el flujo plasmático renal), con lo que aumenta la presión oncótica peritubular que, junto con una presión hidrostática peritubular ya reducida, condiciona una mayor reabsorción proximal de agua y sal. La hipoperfusión renal y la relativa baja concentración de sodio que llega al túbulo distal estimulan la mácula densa que producirá más renina y, de forma secundaria, aldosterona, que favorece así la retención de agua y sodio por el túbulo distal.

Edemas con aumento del volumen efectivo circulante (edemas por «sobrellenado»). Existen situaciones en las que la causa inicial de la formación de edemas generalizados se encuentra en el propio riñón; este retiene de manera primaria, y no como consecuencia de un volumen efectivo circulante disminuido, una cantidad excesiva de agua y sal. Esto puede observarse en enfermedades renales primarias que se acompañan con un FG relativamente conservado, como sucede en la glomerulonefritis aguda, o en la insuficiencia renal avanzada como consecuencia del

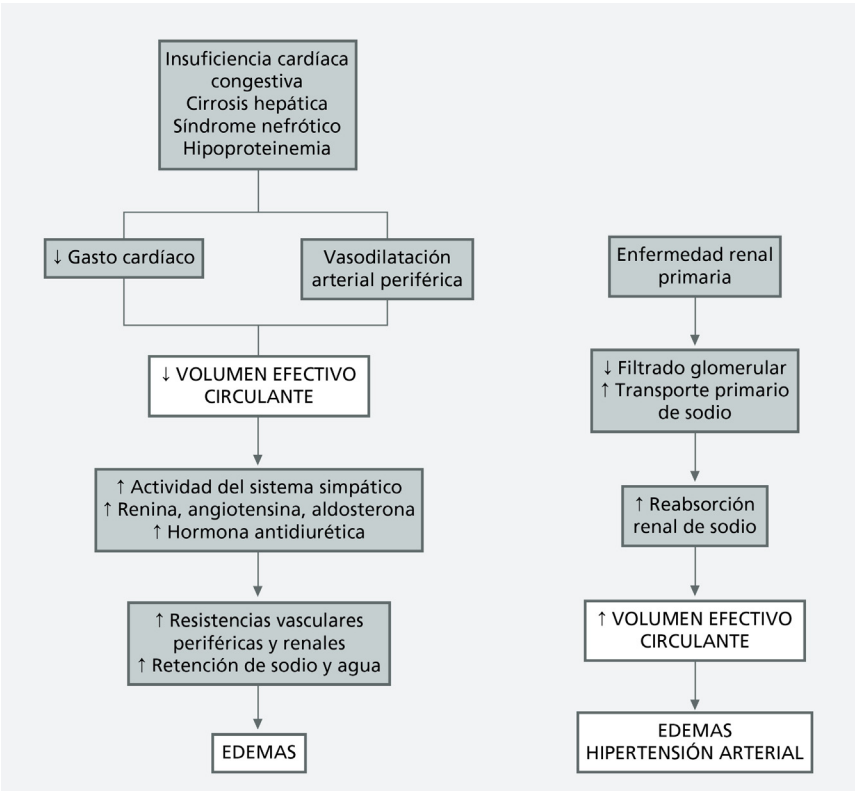


Figura 85-3 Mecanismos fisiopatológicos de los estados hipervolémicos.

SECCIÓN VI

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

balance hidrosalino positivo característico de esta enfermedad. En todos estos casos, los edemas suelen asociarse a hipertensión arterial. Existen algunas situaciones clínicas que cursan con expansión tanto del volumen extracelular como del volumen efectivo circulante, pero que de forma característica no cursan con edemas. Esto sucede en las producciones primarias excesivas de mineralocorticoides (hiperaldosteronismo primario, síndrome de Cushing). Estos estados se acompañan de hipertensión arterial, con tendencia a una hipernatremia e hipopotasemia moderadas; la ausencia de edemas se justifica por el denominado fenómeno de *escape renal de sodio o escape a la aldosterona.*

Trastornos de la permeabilidad vascular

Edemas por fármacos. Diversos fármacos hipotensores con acción vasodilatadora directa periférica, como la hidralacina, el minoxidilo y el diazóxido, o con acción inhibidora de los canales celulares del calcio, como los antagonistas del calcio, pueden inducir la aparición de edemas. Otros fármacos que también pueden causar edemas son los AINE, las glitazonas y diversos preparados hormonales.

Edema idiopático. Es un trastorno que se presenta en mujeres premenopáusicas y que se caracteriza por una retención anormal hidrosalina con edemas generalizados y aumento de peso, que de forma característica se presenta durante el período diurno y con el ortostatismo. Muchas de estas pacientes son obesas, padecen problemas psicológicos e ingieren intermitentemente laxantes o diuréticos. El denominador común fisiopatológico en este trastorno es la evidencia de depleción de volumen con hiperaldosteronismo secundario y retención salina durante el ortostatismo. La depleción de volumen puede deberse a una trasudación anormal de líquido a través de los vasos o al uso crónico de diuréticos. Otros factores que también se han implicado en algunos pacientes son anomalías hipotalámicas, trastornos en la liberación y metabolismo renal de la dopamina, vasoconstricción anormal de la microvasculatura precapilar y un aumento primario de la permeabilidad del capilar. El diagnóstico de este proceso es por exclusión de las otras causas que provocan edemas generalizados. La evidencia de una menor excreción urinaria de agua o de sodio durante el ortostatismo en comparación con la observada en decúbito puede ayudar a confirmar el diagnóstico. El tratamiento del edema idiopático es dificultoso. Se aconseja reducir el peso, dietas con bajo contenido de sal e hidratos de carbono y uso de medias elásticas. El tratamiento con diuréticos es controvertido, aunque a menudo inevitable; la espironolactona es el diurético de elección, ya que previene los efectos del hiperaldosteronismo secundario característico de este síndrome. Ocasionalmente se han utilizado otros fármacos, como los IECA, agonistas dopaminérgicos o agentes simpaticomiméticos.

Síndrome del «escape» capilar. Este es un síndrome infrecuente, de causa desconocida, que se caracteriza por una hiperpermeabilidad capilar episódica por disfunción transitoria endotelial, con paso de líquido y proteínas desde el espacio intravascular al intersticial. Los pacientes presentan episodios recurrentes de hipotensión, hemoconcentración e hipoalbuminemia, seguidos de una fase de normalización de la extravasación capilar con sobrecarga aguda intravascular del líquido extravasado y aparición de edema pulmonar. En la mayoría de los casos está presente una gammapatía monoclonal. El tratamiento inicial es sintomático, con medidas para restaurar la perfusión tisular; de forma profiláctica se utilizan inmunoglobulinas i.v. para reducir la frecuencia y gravedad de los brotes de la enfermedad y mejorar la supervivencia y, en casos de falta de respuesta, la combinación de terbutalina y teofilina.

Cuadro clínico

Los síntomas comunes a los trastornos hipervolémicos se relacionan con la aparición de edemas y la sobrecarga circulatoria, esta última en los casos asociados al aumento del volumen plasmático. Las fuerzas de Starling determinan la distribución del exceso de sodio y agua en el espacio intersticial. En los estados de hipoproteinemia y en la insuficiencia renal, la distribución de los edemas tiende a ser más difusa, en forma de anasarca, mientras que en la insuficiencia cardíaca el líquido intersticial se acumula en áreas declives donde la presión hidrostática capilar es más elevada; estas áreas están situadas preferentemente en las extremidades inferiores en pacientes en ortostatismo o en la región sacra en pacientes encamados. Son característicos de los estados edematosos generalizados el incremento del peso corporal, la oliguria y la nicturia. En los casos en que existe sobrecarga circulatoria, esta se manifiesta en forma de hipertensión arterial, por aumento de la precarga cardíaca, y de edema pulmonar debido al aumento de las presiones de llenado cardíaco. La persistencia de los edemas periféricos favorece la aparición de celulitis, trombosis venosas, dolor y, a veces, limitación de la actividad funcional. En los casos de ascitis no son infrecuentes los trastornos de la absorción intestinal, una mayor incidencia de reflujo esofágico y hernias abdominales, disnea por dificultad en la movilización diafragmática y, a veces, peritonitis bacterianas espontáneas. Por último, en los estados edematosos generalizados pueden observarse diversos trastornos biológicos, como hiponatremia dilucional acompañada de un sodio urinario disminuido (inferior a 20 mEq/L [mmol/L]), azoemia prerrenal con aumento de la relación BUN/creatinina plasmática (mayor de 20:1) como respuesta a la disminución del volumen efectivo circulante e hipopotasemia por hiperaldosteronismo secundario.

Diagnóstico

La diferenciación del origen de los edemas se basa en su carácter localizado o generalizado y en las manifestaciones clínicas y datos de laboratorio de las causas que los originan. Remitimos al lector a los capítulos correspondientes a las causas de los edemas (insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico, etc.) para completar el diagnóstico de estas entidades.

Tratamiento

En todos los casos de formación de edemas, el tratamiento debe dirigirse a la enfermedad subyacente. Sin embargo, es necesario aplicar una serie de medidas terapéuticas comunes a todos los estados edematosos. Los principios fundamentales en el tratamiento de los edemas generalizados residen en reposo, restricción del aporte de sodio y agua, y el uso de diuréticos:

- *Reposo.* Reposo en cama con elevación de las extremidades y la utilización de medias elásticas, para ayudar a movilizar los edemas y a minimizar la estasis venosa. El reposo en cama aumenta el retorno venoso y puede favorecer el estímulo de mecanismos natriuréticos, como el péptido natriurético auricular, e inhibir la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que favorece una mayor excreción de sodio.
- *Restricción del aporte de sodio y agua.* La restricción salina estricta (ingestión inferior a 25 mEq/día [mmol/día]) es necesaria para crear un balance negativo de sodio; estas dietas son inaceptables por la mayoría de los pacientes, por lo que la restricción de sal tiene más importancia para limitar el desarrollo posterior de edemas que para inducir su resolución. En la práctica, se aconseja reducir a la mitad la ingestión de sodio (50-100 mEq/día [mmol/día]); esto puede conseguirse simplemente si se evitan las comidas con alto contenido de sal y no se añade sal a los alimentos durante las mismas. Además, es necesario controlar la cantidad ingerida de agua, ya que muchos pacientes con edemas no sólo presentan un defecto en la excreción renal de sodio, sino también en la excreción de agua. La ingesta diaria de líquidos debe ser igual o inferior a la suma del volumen urinario y de las pérdidas insensibles diarias.
- *Uso de diuréticos.* Los diuréticos inducen natriuresis y diuresis con disminución del volumen intravascular y de la presión hidrostática capilar, lo que favorece el movimiento del líquido intersticial hacia el compartimento vascular. En la tabla 85-3 se resumen los sitios de acción y las características de los diuréticos de uso más frecuente. Los diuréticos de elección son los del asa de Henle (furosemida, bumetanida, torasemida). Los diuréticos antialdosterónicos se reservan para aquellos casos en los que exista un hiperaldosteronismo asociado al estado edematoso y se utilizan de forma preferente en los edemas por cirrosis hepática y en el edema idiopático. Cuando los edemas son resistentes al tratamiento diurético habitual se aconseja: a) investigar el cumplimiento del tratamiento farmacológico y de la dieta prescrita, con determinación de la excreción urinaria de sodio; si esta es superior a 100 mEq/día (mmol/día), se deberá insistir

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 85-3 Características de los diuréticos de uso más frecuente

DIURÉTICO	LUGAR Y MECANISMO DE ACCIÓN	POTENCIA DIURÉTICA (EXCRECIÓN MÁXIMA DE SODIO FILTRADO)	DOSIS (mg/día)	DOSIS EN LA INSUFICIENCIA RENAL	DURACIÓN DE LA ACCIÓN	EFECTOS INDESEABLES
Tiazidas	Túbulo distal Inhiben el cotransporte Na-Cl	5%-10%		No administrar (poco eficaces si el filtrado glomerular < 30 mL/min)	6-12 h	Hipopotasemia
Clorotiazida			500-1000		12-18 h	Hiponatremia
Hidroclorotiazida			50-100		24 h	Hiperuricemia
Clortalidona			50-100			Alcalosis metabólica
Metolazona			2,5-10		24-48 h	
Indapamida			2,5-5		12-24 h	
Xipamida			20-40		12-24 h	
Inhibidores de la anhidrasa carbónica	Túbulo proximal Inhiben la anhidrasa carbónica	5%		No administrar		Acidosis tubular proximal de tipo II
						Hipopotasemia
Acetazolamida			250-500		6-8 h	Nefrolitiasis
Ahorradores de potasio	Túbulo distal y porción cortical del túbulo colector	2%		No administrar*		Acidosis tubular distal de tipo IV
Espironolactona	Antagonizan la aldosterona		100-400		2-3 días	Hiperpotasemia
Eplerenona			25-200			
Triamtereno	Inhiben los canales del Na		100-300		12-16 h	
Amilorida			5-10		24 h	
De asa	Porción gruesa del asa ascendente de Henle	20%-30%				Hiponatremia Hipopotasemia
Furosemida	Inhiben el cotransporte de Na, K, Cl		40-160	160-400	6 h	Hipocalcemia Alcalosis metabólica
Ácido etacrínico			50-200		6-8 h	
Bumetanida			1-3	4-10	4-5 h	Hiperuricemia
Torasemida			10-20	20-100	12-24 h	

*Si creatinina > 2 mg/dL en mujeres, > 2,5 mg/dL en varones o K > 5 mEq/L.

en la reducción de la ingesta de sal; b) incrementar las dosis y la frecuencia de administración de los diuréticos de asa, especialmente en pacientes con insuficiencia renal o síndrome nefrótico, y c) si no se obtiene respuesta, considerar la administración intravenosa o en infusión continua de un diurético de asa; esta última modalidad puede ser más efectiva que los bolos intravenosos intermitentes. Finalmente, si a pesar de todas estas medidas no se logra una respuesta adecuada, se aconseja asociar un diurético de asa y uno tiazídico, debido a que la efectividad de los diuréticos puede estar contrarrestada por una mayor reabsorción de sodio en segmentos tubulares más distales al lugar de acción de los diuréticos de asa.

En ocasiones, estas medidas generales no son efectivas para el tratamiento de los edemas y es necesario utilizar otras medidas más específicas: a) paracentesis evacuadoras, en casos de cirrosis; b) expansión del volumen plasmático mediante la perfusión de soluciones hiperoncóticas de albúmina si las cifras de albúmina sérica son inferiores a 2 g/dL (20 g/L); c) tratamiento farmacológico con vasodilatadores, IECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II en la insuficiencia cardíaca, y d) diversas modalidades de ultrafiltración en casos de insuficiencia cardíaca descompensada.

ALTERACIONES DEL METABOLISMO DEL SODIO (VARIACIONES EN LA OSMOLALIDAD)

■ HIPONATREMIA (HIPOSMOLALIDAD)

Concepto

La hiponatremia se define como una concentración plasmática de sodio inferior a 135 mEq/L (mmol/L). Junto con las verdaderas hiponatremias, conviene identificar previamente las falsas hiponatremias o *seudohiponatremias*. Un primer tipo de ellas se presenta en pacientes con *hipertrigliceridemias* o *hiperproteinemias* importantes; el ascenso en 1000 mg/dL (11,3 mmol/L) de los triglicéridos o de las proteínas plasmáticas induce un descenso de 1,7 mEq/L (mmol/L) en la natremia. El mecanismo común reside en los elevados pesos moleculares y volumen de estas sustancias que reducen el porcentaje relativo de agua de un volumen determinado de plasma; mientras la natremia por volumen de plasma es baja, por volumen de agua plasmática es normal. En este tipo de seudohiponatremias, la medición del sodio plasmático mediante fotometría de llama revela una natremia baja; sin embargo, el verdadero valor se conoce con técnicas que miden actividad del sodio con electrodos iónicos selectivos. Estas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

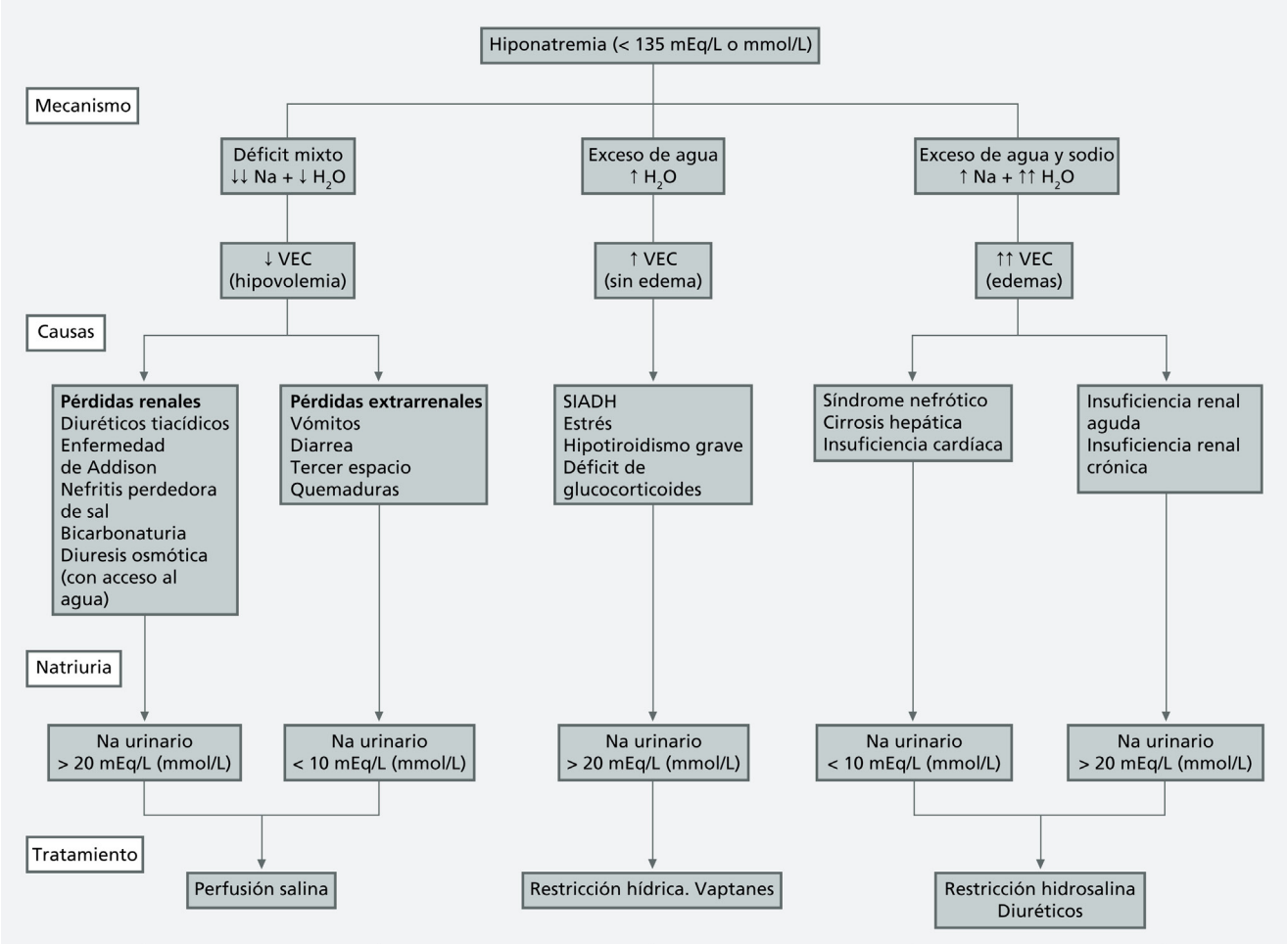


Figura 85-4 Diagnóstico y tratamiento de las hiponatremias verdaderas. *Vaptanes* se refiere a antagonistas del receptor de la vasopresina. SIADH: síndrome de secreción inapropiadamente alta de ADH; VEC: volumen extracelular.

falsas hiponatremias no tienen traducción clínica y se distinguen de las verdaderas porque la osmolalidad plasmática es normal. Un segundo tipo de seudohiponatremias se presenta en situaciones en las que existe un exceso de sustancias osmóticamente activas exclusivamente en el espacio extracelular, como la *glucosa,* el *manitol* o la *glicina;* se genera un gradiente osmolar con paso de agua del espacio intracelular al extracelular, para crear una hiponatremia dilucional. En situaciones de hiperglucemia, por cada 100 mg/dL (5,6 mmol/L) de ascenso de la glucemia, la natremia desciende 1,6-2,4 mEq/L (mmol/L). En estos casos, la osmolalidad plasmática estará elevada por la propia glucosa. No se debe intentar corregir la hiponatremia de las seudohiponatremias.

Etiopatogenia

Hiponatremia verdadera o síndrome hiposmolal

En general, las situaciones de hiponatremia (una vez descartadas las seudohiponatremias) son consecuencia de una incapacidad para diluir suficientemente la orina y se acompañan siempre de hiposmolalidad plasmática. Esta incapacidad puede deberse a: a) secreción continua de ADH a pesar de la hiposmolalidad plasmática que debería frenarla (p. ej., en el síndrome de secreción inapropiadamente alta de ADH [SIADH] o en la secreción fisiológica de ADH inducida por hipovolemia), o b) factores intrarrenales, como un descenso del FG junto con un aumento de la reabsorción proximal de agua y de sodio que impide la llegada de suficiente volumen urinario a las partes distales o dilutoras de la nefrona (p. ej., en la insuficiencia renal grave). Con el objeto de permitir una aproximación más fácil y didáctica a estas situaciones, las hiponatremias se valoran de acuerdo con el volumen bajo, normal o alto del espacio extracelular (fig. 85-4).

Hiponatremia con volumen extracelular y sodio corporal disminuidos

Cuando coexisten sobre la ADH el efecto inhibitorio de una hiponatremia y el estimulador de una hipovolemia, como sucede en una deshidratación hipotónica, predomina el efecto estimulador con el objeto de restaurar la volemia, aun a expensas de potenciar la hiponatremia. Factores intrarrenales, como la reabsorción proximal de sodio y agua producida por hipoperfusión renal, disminuyen el flujo urinario distal y su capacidad de dilución urinaria, y se potencia la hiponatremia. Así pues, la corrección de la hipovolemia es esencial en el tratamiento de las hiponatremias.

La disminución del volumen extracelular se manifiesta clínicamente por pérdida de peso, hipotensión, taquicardia, sequedad de piel y mucosas, hemoconcentración y grados variables de insuficiencia renal funcional.

Reducción de volumen de causa extrarrenal

Esta situación suele acompañarse de un sodio urinario inferior a 10 mEq/L (mmol/L) y traduce la respuesta renal fisiológica con retención de sodio y agua ante una depleción de volumen intravascular. Este cuadro es evidente ante pérdidas gastrointestinales provocadas por vómitos y diarreas. Sin embargo, ante la falta de estos signos clínicos puede sospecharse la existencia de un «tercer espacio», como en casos de peritonitis, pancreatitis, quemaduras o traumatismos musculares. Hay situaciones, denominadas de *natriuria obligada,* en las que a pesar de la existencia de hipovolemia por pérdidas extrarrenales, la natriuria puede «no» ser baja; tal es el caso de: a) uso concomitante de diuréticos; b) bicarbonaturia (anión) importante que «arrastra» eléctricamente sodio (catión), por ejemplo, en la alcalosis metabólica inducida por vómitos intensos; en este caso, el cloro urinario bajo (inferior a 10 mEq/L o mmol/L) es aún un índice fiel; c) cetonuria por ayuno o diabetes con natriuria obligada, y d) insuficiencia renal importante.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Reducción de volumen de causa renal

Esta situación hipovolémica e hiponatrémica se reconoce por una natriuria superior a 20 mEq/L (mmol/L); deben descartarse antes las altas natriurias «obligadas» de causa extrarrenal ya mencionadas:

- *Uso de diuréticos.* El uso o abuso de diuréticos, especialmente las tiazidas y con menor frecuencia los diuréticos de asa de tipo furosemida, es la situación más frecuente de hiponatremia asociada a hipovolemia. Varios factores influyen en su desarrollo: a) secreción de ADH inducida por la hipovolemia; b) disminución de la reabsorción de NaCl en la porción ascendente del asa de Henle, que impide la dilución de la orina; c) la hipovolemia provoca tanto una disminución, aunque pequeña, del FG como un aumento de reabsorción proximal de sodio, hechos que disminuyen el flujo de orina a las partes distales de la nefrona para limitar la capacidad de eliminar agua libre; d) la caliuresis y la hipopotasemia consiguiente favorecen el paso de sodio al espacio intracelular, y e) la continua ingestión de agua, si bien puede corregir parcialmente la hipovolemia, potencia en cambio la hiponatremia.
- *Nefropatías perdedoras de sal.* En estas situaciones existe una incapacidad propiamente renal para ahorrar sodio (y agua) especialmente manifiesta en condiciones de una limitación hidrosalina; se desarrolla así una hipovolemia con hiponatremia y natriuria elevada. En este contexto se pueden diferenciar dos situaciones clínicas: a) pacientes portadores de insuficiencia renal avanzada (FG inferior a 15 mL/min) de cualquier etiología, cuya natriuresis es fija y con un estrecho margen de regulación ante restricciones sódicas y donde un insuficiente aporte sódico agravará la hipovolemia y con ello la insuficiencia renal, y b) pacientes con FG relativamente conservado, superior a 30 mL/min, portadores de nefropatías con afección preferentemente tubulointersticial.
- *Enfermedad de Addison.* Debe sospecharse en pacientes portadores de signos de hipovolemia, hipotensión y moderada insuficiencia renal-prerrenal, junto con hiponatremia, hiperpotasemia y sodio urinario superior a 20 mEq/L (mmol/L). El desarrollo de este cuadro viene determinado por el déficit de mineralocorticoides, que impide la reabsorción distal de sodio en intercambio con potasio y de agua; la hipovolemia inducida por dicha pérdida hidrosalina estimula la secreción de ADH y favorece la hiponatremia.
- *Diuresis osmótica.* La diuresis osmótica inducida por una importante *glucosuria* ocasiona unas pérdidas urinarias obligadas de agua y en menor cuantía de sodio, lo que conduce a una situación de hipovolemia y, habitualmente, de hiponatremia si se tiene acceso al agua como restitución de la volemia; si hubiese restricción de agua se desarrollaría una hipernatremia. En cualquier caso debe considerarse el efecto descrito previamente de seudohiponatremia inducida por la propia hiperglucemia. La poliuria después de la *desobstrucción* en una *insuficiencia renal obstructiva,* o durante el curso de una perfusión de *manitol* puede producir, a través de una diuresis osmótica, una hiponatremia. La *bicarbonaturia* que acompaña a la alcalosis metabólica o a la acidosis tubular renal proximal puede provocar, asimismo, pérdidas renales de agua y electrólitos con hipovolemia e hiponatremia. Una situación semejante puede ocurrir en las *cetonurias* importantes, alcohólica o diabética.

Hiponatremia con volumen extracelular «mínimamente aumentado», sin edemas y con sodio corporal normal

Los pacientes con hiponatremia sin evidencia de hipovolemia ni de edemas se incluyen en unas situaciones relativamente poco frecuentes debidas a una retención primaria de agua y no de sodio. La ausencia de edemas se debe a que el agua, sin el sodio que la retenga en el espacio extracelular, pasa por gradiente osmótico en su mayor parte al espacio intracelular; sólo el 8% permanece en el espacio extracelular. Antes de manifestarse edemas sistémicos por este mecanismo se produciría un edema cerebral mortal. Las causas más frecuentes de hiponatremia con volumen extracelular normal están en relación con una «secreción primaria e inapropiadamente alta de ADH»; estas concentraciones de ADH no son secundarias, por tanto, a estímulos fisiológicos como la hipovolemia, la hiperosmolalidad, el estrés o el dolor. Dentro de este grupo de hiponatremias se hallan las relacionadas con el déficit de glucocorticoides y con el hipotiroidismo grave; su patogenia es poco conocida, y la ADH interviene sólo parcialmente. Existen numerosos fármacos que por estimulación de la secreción de ADH o por aumentar la sensibilidad renal a la ADH pueden inducir hiponatremia (cuadro 85-3). Otros fármacos inductores de SIADH por mecanismos poco conocidos son la fluoxetina, la sertralina, el cisplatino, el haloperidol, la amitriptilina, la tioridazina, la amiodarona y el ciprofloxacino.

Cuadro 85-3 Fármacos antidiuréticos

AUMENTAN LA SECRECIÓN DE ADH
Nicotina
Clofibrato
Ciclofosfamida
Opiáceos
Carbamazepina
Clorpropamida

AUMENTAN LA ACCIÓN RENAL DE LA ADH
Tolbutamida
Paracetamol
Fenformina
Indometacina
Isoproterenol
Sertralina

TAMBIÉN INDUCEN SIADH
Vinblastina
Cisplatino
Tioridazina
Haloperidol
Amitriptilina
Fluoxetina
Amiodarona
Ciprofloxacino
MDMA (éxtasis)

SIADH: síndrome de secreción inapropiadamente alta de ADH.

Síndrome de secreción inapropiada de ADH o síndrome de Schwartz-Bartter

En el SIADH existen concentraciones exageradamente altas de ADH en relación con la hiposmolalidad plasmática. Este síndrome debe tenerse en cuenta tras la exclusión de otras causas de hiponatremia o seudohiponatremia cuando, además, las funciones renal, cardíaca, suprarrenal y tiroidea son normales; debe también evidenciarse tanto la ausencia de hipovolemia como de edemas. Este exceso de ADH provoca retención de agua (sin sodio), con la consiguiente expansión mínima del volumen extracelular. Las características biológicas de este cuadro incluyen, junto con hiponatremia e hiposmolalidad, una osmolalidad urinaria superior a la plasmática y una natriuria elevada (superior a 40 mEq/L o mmol/L), en coincidencia con una ingesta normal de agua y de sal; el cuadro suele ser reversible con la restricción acuosa. El aumento del aclaramiento renal de ácido úrico se manifiesta con la característica hipouricemia. Las causas de dicho síndrome comprenden tres tipos fundamentales de procesos: neoplasias, enfermedades pulmonares y alteraciones del SNC. En unos casos sería consecuencia de una secreción ectópica de ADH por los tejidos lesionados y, en otros, se debería a una estimulación hipofisaria por parte de los procesos neurológicos o pulmonares.

Hiponatremia con volumen extracelular y sodio corporal aumentados (edemas)

En estas situaciones hay un *balance positivo simultáneo de agua y de sodio,* aunque proporcionalmente mayor de agua. Se desarrolla una hiponatremia dilucional a pesar de que el capital sódico corporal en valores absolutos esté elevado. La detección de edemas sistémicos define esta situación, según se ha analizado en el apartado Aumento del volumen extracelular. Edemas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Otras hiponatremias

En pacientes psicóticos puede manifestarse una ingesta compulsiva de agua, denominada *polidipsia psicógena,* e hiponatremia; en estos casos de patogenia multifactorial se reconoce un mecanismo alterado de la sed, una secreción no osmótica de ADH junto con la acción de fármacos empleados en el tratamiento psiquiátrico. En otras ocasiones puede presentarse hiponatremia relacionada con el escape renal de sal de origen cerebral o *cerebral salt wasting.* Este síndrome que se observa sobre todo en procesos cerebrales agudos como la hemorragia subaracnoidea, y se caracteriza por una depleción de volumen extracelular debido a una inapropiada pérdida urinaria de sodio que se ha relacionado con una mayor liberación del péptido natriurético cerebral y/o la disminución de la actividad simpática central. Es frecuente la *hiponatremia postoperatoria,* en la que se suma al estímulo quirúrgico no osmótico de la ADH, dolor y estrés, las perfusiones hipotónicas postintervención. El *síndrome posprostatectomía* con hiponatremia se produce como consecuencia de irrigaciones uretrales con soluciones hipotónicas con manitol o glicina después de una extensa resección prostática transuretral. La *perfusión de oxitocina* induce hiponatremia por su acción antidiurética. En el *ejercicio prolongado,* como el de los corredores de maratón, la combinación de ingestión excesiva de agua o líquidos hipotónicos y las concentraciones aumentadas de ADH limita la habilidad de los riñones para excretar agua y facilita la aparición de hiponatremia. La *malnutrición* en grandes bebedores de cerveza puede inducir hiponatremia al limitarse la capacidad de dilución de la orina por el escaso aporte de solutos (sodio, potasio y urea) a la orina.

Cuadro clínico

La hiponatremia *per se* ocasiona una serie de manifestaciones clínicas, fundamentalmente neurológicas, cuya intensidad depende tanto del valor de la hiponatremia como de la rapidez de su instauración. Por debajo de 120 mEq/L o mmol/L, las manifestaciones pueden ser importantes y son expresión del edema cerebral (cefalea, náuseas, letargia, convulsiones, coma). Ocasionalmente los pacientes pueden presentar edema pulmonar no cardiogénico. Las hiponatremias agudas, desarrolladas en menos de 48 h, son especialmente graves en el postoperatorio de mujeres premenopáusicas; los estrógenos y la hipoxia limitan los mecanismos de adaptación cerebral en estas circunstancias de hiponatremia. También suponen un mayor riesgo de manifestaciones neurológicas las hiponatremias inducidas por tiazidas en sujetos de edad avanzada y las hiponatremias en niños. Las hiponatremias crónicas suelen ser menos sintomáticas para una misma cifra de natremia; ello se debe a la desactivación con el tiempo de los idiosmoles intracelulares con la consiguiente reducción del gradiente osmótico y, con ello, del edema cerebral. Sin embargo, recientemente se ha evidenciado que la hiponatremia moderada (sodio de 126-134 mEq/L) tiene un efecto negativo sobre la función cognitiva y la estabilidad de la marcha, y se asocia a caídas, osteoporosis, fracturas y mortalidad hospitalaria.

Tratamiento

El paso fundamental previo al tratamiento de una hiponatremia es su diagnóstico etiológico adecuado. Su intensidad y la situación del volumen extracelular indicarán el primer abordaje terapéutico:

- *Hiponatremia aguda sintomática*. Ante manifestaciones neurológicas graves como convulsiones, obnubilación o coma debe aumentarse con rapidez la osmolalidad plasmática con perfusión de suero salino hipertónico al 3% ([Na] = 513 mEq/L). Se aconseja incrementar el sodio plasmático en 4-6 mEq/L en unas 6 h, con bolos de 100-150 mL de suero salino hipertónico que pueden repetirse a intervalos de 10 min, con un máximo de tres bolos si no hay mejoría clínica. Cada bolo incrementa el sodio plasmático aproximadamente en 2 mEq/L. Un aumento de la concentración plasmática de sodio de 4-6 mEq/L es suficiente para revertir la herniación cerebral y controlar las convulsiones. El objetivo terapéutico final no debe exceder un aumento de 10 mEq/L en las primeras 24 h y 18 mEq/L en las 48 h posteriores. En los casos en que exista una sobrecorrección de la hiponatremia puede administrarse suero glucosado o desmopresina.
- *Hiponatremia crónica*. El tratamiento en estos casos debe efectuarse en función de su mecanismo fisiopatológico de producción, y debe evitarse una corrección excesivamente rápida que pueda producir una alteración neurológica denominada *síndrome de desmielinización osmótica,* consistente en una mielinólisis pontina central. Este cuadro se presenta con mayor frecuencia en pacientes alcohólicos, desnutridos con hipopotasemia, y se manifiesta en forma de una reducción inicial de los síntomas neurológicos seguida de paraplejía o cuadriplejía, convulsiones y cuadro seudobulbar, e incluso puede evolucionar a un síndrome de desaferenciación o seudocoma *(locked-in syndrome).* La hiponatremia con volumen extracelular disminuido se trata mediante la administración de soluciones salinas isotónicas (al 0,9%). La cantidad necesaria de miliequivalentes de sodio se calcula de acuerdo con la siguiente fórmula:

es decir: $$\text{Na (mEq)} = \Delta\text{Na} \times \text{agua total corporal}$$

donde: $$\text{Na (mEq)} = (140 - \text{Na}_{\text{actual}}) \times (0,6 \times \text{peso en kg})$$

$$\text{Agua total corporal} = 60\% \text{ del peso} = 0,6 \times \text{peso en kg}$$

En la práctica, suele administrarse la mitad de esta cantidad en el transcurso de las primeras 12-24 h y luego se efectúan reevaluaciones correctoras. En situaciones más leves puede ser suficiente permitir la ingestión de sal y la supresión de diuréticos si eran estos los causantes. En casos de hipocorticismo se administrarán hormonas corticosuprarrenales. La estabilidad hemodinámica es un índice de la adecuada reposición de volumen.

El tratamiento de la hiponatremia con volumen extracelular aumentado (edemas) se expone en el apartado Aumento del volumen extracelular. Edemas. Fundamentalmente implica la restricción de líquidos y de sal, la administración de diuréticos y el tratamiento etiológico propio de cada caso. El tratamiento se dirige al control de los edemas y no específicamente a la normalización de la natremia.

La hiponatremia con volumen extracelular mínimamente aumentado (sin edemas) por SIADH se trata con: a) restricción de la ingestión acuosa; b) administración de furosemida con el objetivo de eliminar la hipertonicidad del intersticio renal, con inhibición del mecanismo de contracorriente; c) utilización de fármacos como la demeclociclina o el litio que interfieren en el efecto renal de la ADH (sin embargo, el efecto de estos fármacos es variable, pocas veces completo y tienen efectos secundarios, por lo que no se recomienda su utilización en la práctica clínica), y d) empleo de agentes acuaréticos. Estos fármacos, conocidos como *vaptanes,* bloquean los receptores V2 de la ADH y disminuyen la acuaporina 2 en el túbulo colector, con el consiguiente aumento de la excreción de agua libre sin afectar a la excreción de electrólitos. Hasta la actualidad, sólo dos vaptanes han sido aprobados para su utilización clínica: el tolvaptán, antagonista selectivo de los receptores V2 que se administra p.o.; y el conivaptán, que es un antagonista no selectivo de los receptores V1a/V2 y que se utiliza i.v. Estos fármacos han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la hiponatremia normovolémica e hipervolémica, lo que incluye insuficiencia cardíaca, cirrosis y SIADH. No están indicados en la hiponatremia hipovolémica ni en la hiponatremia aguda sintomática y no deben administrarse concomitantes con el suero salino hipertónico ni en pacientes con niveles de sodio inferiores a 120 mEq/L.

HIPERNATREMIA (HIPEROSMOLALIDAD)

Concepto

Se considera hipernatremia una concentración plasmática de sodio superior a 145 mEq/L o mmol/L; se acompaña siempre de hiperosmolalidad. Su mecanismo básico de producción reside en la limitación en la capacidad de concentración urinaria. Puede ser la consecuencia de: a) insuficiente acción de la ADH, tanto por déficit de producción central como por falta de respuesta renal; b) pérdidas excesivas de agua en relación con el sodio que sobrepasan la capacidad de concentración fisiológica urinaria, o no acceso a la reposición con agua, y c) balances positivos de sal excesivos (yatrogenia, hiperaldosteronismo primario). Una alteración de la sed suele ser un factor asociado fundamental.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

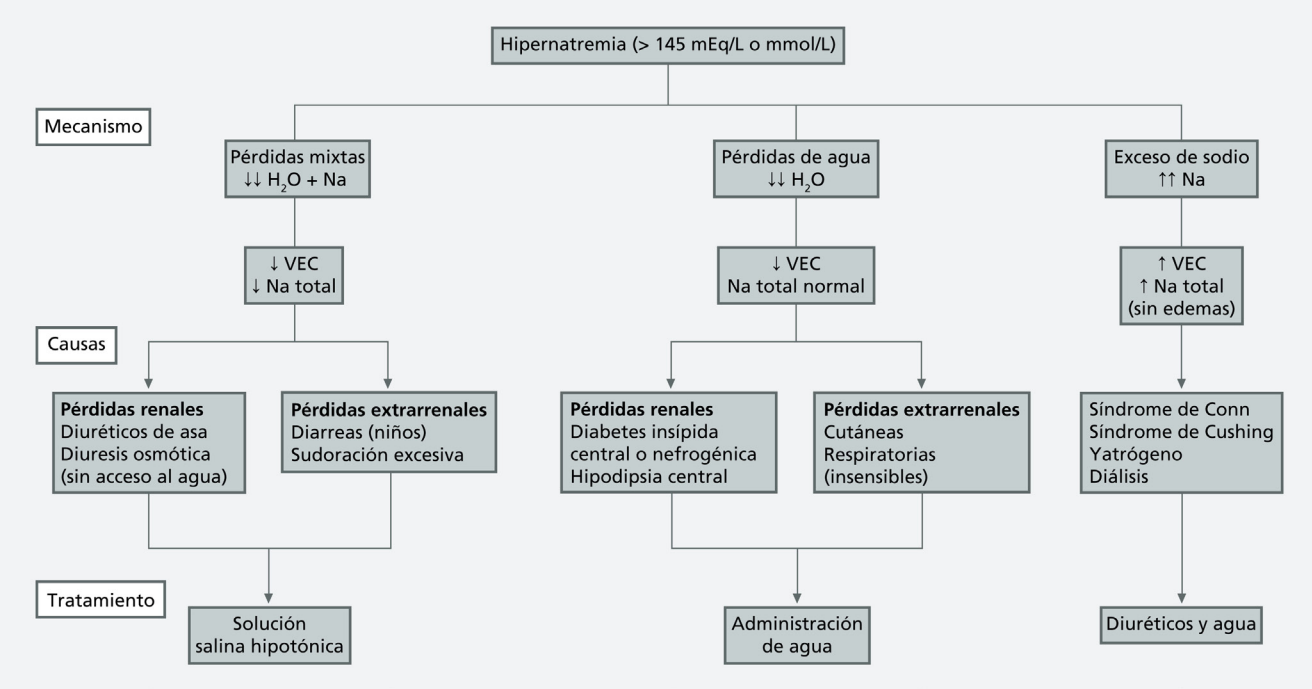


Figura 85-5 Diagnóstico y tratamiento de las hipernatremias. VEC: volumen extracelular.

Este trastorno es menos frecuente que la hiponatremia; su incidencia es mayor en los niños y en pacientes de edad avanzada. El volumen intracelular siempre está disminuido, aunque el volumen extracelular puede ser normal, reducido o aumentado. Las hipernatremias pueden abordarse de acuerdo con el balance relativo de agua y sodio (fig. 85-5).

Etiopatogenia

Hipernatremia por pérdidas de agua superiores a las de sodio

Estos pacientes suelen presentar signos propios de hipovolemia, como hipotensión, taquicardia y sequedad de piel y mucosas. Puede deberse a: a) pérdidas hipotónicas extrarrenales a través de la piel durante una sudoración copiosa o a través de pérdidas gastrointestinales, especialmente en diarreas infantiles; dado que los mecanismos renales de conservación de agua y sal se hallan intactos, en estos casos la osmolalidad urinaria suele ser alta y la natriuria baja, y b) pérdidas hipotónicas a través del riñón durante la diuresis osmótica inducida por manitol, glucosa o urea; en estos casos, los agentes osmóticos urinarios «arrastran obligadamente» cantidades importantes de agua y sodio. La concentración final de sodio en estos casos reflejará el balance entre la dilución de sodio por el movimiento osmótico del agua fuera de las células, la pérdida de sodio y agua inducida por la diuresis osmótica y, finalmente, la ingestión de agua.

Hipernatremia por pérdida «exclusiva» de agua

La pérdida de agua sin sal raras veces conduce a situaciones de hipovolemia clínica; esta circunstancia se debe a que sólo un tercio del déficit total de agua repercute directamente en el espacio extracelular; los dos tercios restantes provienen del agua intracelular atraída por el gradiente osmótico. Puede presentarse en dos circunstancias fundamentales: a) por pérdidas extrarrenales de agua a través de la piel y la respiración, especialmente durante los estados hipercatabólicos y febriles en los que coincidan unos aportes de agua insuficientes (la osmolalidad urinaria será elevada, y la natriuria variable y de acuerdo con la ingesta de sal), y b) por pérdidas renales de agua como en la diabetes insípida.

Diabetes insípida central (valores bajos de ADH circulante)

Se produce por un defecto total o parcial en la síntesis o secreción de ADH hipofisaria. Este defecto de instauración brusca determina una incapacidad para concentrar adecuadamente la orina y cursa con poliuria y polidipsia (6-8 L/día); la osmolalidad urinaria es baja y oscila entre 50 y 200 mOsm/L o mmol/L. Si el mecanismo de la sed y el acceso al agua se mantienen, la hipernatremia suele ser poco importante. El 50% de los casos de diabetes insípida central son de tipo idiopático. Las otras causas son traumatismos cerebrales, hipofisectomías, neoplasias cerebrales tanto primitivas como metastásicas, encefalitis, sarcoidosis, granulomas eosinófilos y tuberculosis.

Diabetes insípida nefrogénica

Existen numerosas situaciones clínicas en las que hay una falta o insuficiencia de respuesta renal a la ADH; las formas adquiridas de diabetes insípida nefrogénica (insuficiencia renal, litio, hipercalcemia, hipopotasemia) predominan sobre las congénitas.

Existen diversas pruebas para diferenciar los dos tipos de diabetes insípida, tanto en sus formas completas como incompletas, que permiten a su vez el diagnóstico diferencial con otros síndromes poliúricos, en especial la polidipsia primaria o potomanía. La prueba más utilizada es la de la «deshidratación», con la correspondiente determinación secuencial de la osmolalidad urinaria, que en condiciones normales debería aumentar progresivamente. Una limitación de la capacidad de concentración urinaria tras la deshidratación permite, con algunas excepciones, sentar el diagnóstico de diabetes insípida. Esta se filiará como central o como nefrogénica según este defecto se corrija o no con la administración de ADH.

Entre el grupo de pacientes hipernatrémicos y euvolémicos se describe un cuadro denominado *hipodipsia esencial con hipernatremia,* que se asocia a enfermedades del SNC, relacionado con una diabetes insípida central parcial con disminución al estímulo de la sed.

Hipernatremia por balance positivo de sodio

El desarrollo de hipernatremia con un sodio corporal total alto es una situación poco frecuente. Con la excepción de una hipernatremia moderada en los síndromes de exceso de mineralocorticoides, la mayoría de los casos son yatrógenos. En este último grupo se halla la administración de grandes cantidades de bicarbonato sódico durante las maniobras de reanimación cardiopulmonar o durante el tratamiento de una acidosis láctica.

Cuadro clínico

La mayoría de los síntomas de la hipernatremia son neurológicos y se relacionan con la deshidratación intracelular cerebral. La gravedad de estas manifestaciones depende tanto de la magnitud de la hipernatremia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

como de la rapidez de su instauración. La sed es una manifestación constante. Los síntomas neurológicos son especialmente manifiestos a partir de natremias superiores a 160 mEq/L (mmol/L).
Mientras en su inicio pueden manifestarse sólo por irritabilidad e hipertonicidad muscular, posteriormente aparecen alteraciones del sensorio con convulsiones, coma y muerte. La deshidratación y reducción de la masa encefálica puede ocasionar microtraumatismos vasculares, con hemorragias subaracnoideas o intraparenquimatosas. En las hipernatremias crónicas, la generación de idiosmoles protege la deshidratación de las células cerebrales. Por este motivo, la corrección de las hipernatremias crónicas también debe ser lenta, pues de lo contrario se produciría un edema cerebral por la persistencia todavía activa de los idiosmoles intracelulares.

Tratamiento

El tratamiento de la hipernatremia se dirige tanto a la restauración de la osmolalidad plasmática, para evitar las manifestaciones neurológicas, como al control de la causa desencadenante y a la normalización del volumen extracelular. En la hipernatremia con hipovolemia se administrarán inicialmente soluciones salinas isotónicas hasta que los signos de hipovolemia se hayan controlado; se seguirá luego con una perfusión hipotónica (solución salina al 0,45% o glucosada al 5%) hasta corregir la hipernatremia. El volumen de agua preciso para diluir la hipernatremia, si se consideran valores para el agua total corporal un 10% inferiores a los valores de referencia (50% y 40% en varones y mujeres, respectivamente), en pacientes con hipernatremia que están deplecionados de agua, se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Déficit de agua (L)} = \text{agua total corporal}^* \times \left([\text{Na sérico}/140] - 1\right)$$

donde:

$$\text{Agua total corporal}^* = 50\%\text{ o }40\%\text{ peso corporal} = 0{,}5\text{ o }0{,}4 \times \text{peso/kg}$$

Esta fórmula no tiene en cuenta cualquier otro déficit isoosmótico adicional asociado a la pérdida de agua, por lo que este déficit debe también ser reemplazado. La reposición de volumen nunca debe producir una reducción de la natremia mayor de 1 mEq/L/h o 10 mEq/L/día, y se aconseja no administrar más del 50% del déficit de agua calculado en las primeras 24 h.

En la *diabetes insípida central,* el tratamiento agudo de las formas completas consiste en la administración de 5-10 U de vasopresina acuosa, por vía i.m. o s.c. cada 4-6 h, hasta controlar la poliuria. Para el tratamiento crónico se utilizan el tanato de vasopresina en suspensión oleosa por vía i.m., con una duración de acción de 24-72 h, las preparaciones intranasales de lisina-vasopresina cada 3-4 h o desamino-8-D-arginina (dDAVP) 10-20 mg cada 12-24 h. En casos de diabetes insípida central parcial pueden utilizarse la clorpropamida (250-500 mg/día), que aumenta la acción de la ADH endógena, o el clofibrato (500 mg/día), que estimula la liberación de la ADH hipofisaria; también se emplea la carbamazepina (400-600 mg/día).
En la *diabetes insípida nefrogénica,* la poliuria puede disminuirse al reducir la carga de solutos que llega a las partes distales o dilutoras de la nefrona. De ahí que una dieta hipoproteica e hiposódica pueda ser útil. Por último, los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, 25-50 mg/día, al inducir una contracción del volumen extracelular provocan una reabsorción tubular proximal de agua y sodio que reduce su llegada a la nefrona distal; con ello se limita la dilución urinaria. La administración de sal hace ineficaz este tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Lehrich RW, Ortiz-Melo DI, Patel MB, Greenberg A. Role of vaptans in the management of hyponatremia. Am J Kidney Dis 2013;62:364-76.

Runkle I, Villabona C, Navarro A, Pose A, Formiga F, Tejedor A, et al. Tratamiento de la hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética: algoritmo multidisciplinar. Nefrología 2014;34:439-50.

Severs D, Hoorn EJ, Rookmaaker MB. A critical appraisal of intravenous fluids: from the physiological basis to clinical evidence. Nephrol Dial Transplant 2015;30:178-87.

Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatremia. Nephrol Dial Transplant 2014;29(Suppl 2):ii1-ii39.

Sterns RH. Disorders of plasma sodium. Causes, consequences and correction. N Engl J Med 2015;372:55-65.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ALTERACIONES DEL METABOLISMO DEL POTASIO

Capítulo 86

J. M.ª Campistol Plana

CONSIDERACIONES FISIOLÓGICAS

Los trastornos del metabolismo del potasio constituyen una de las alteraciones hidroelectrolíticas más frecuentes de la práctica clínica diaria, siendo su espectro de gravedad variable, desde ligeras hipopotasemias inducidas por diuréticos sin trascendencia clínica hasta hiperpotasemias graves de consecuencias fatales. Para comprender las características fisiopatológicas de los trastornos del potasio es preciso conocer su metabolismo y factores que regulan su distribución interna y excreción.
El potasio es el catión más abundante en el organismo humano, con un contenido total de 4000 mEq (4000 mmol). El 98% del potasio está localizado en el espacio intracelular y sólo 60 mEq están en el extracelular. La relación entre la concentración de potasio intra- y extracelular determina el potencial eléctrico transmembrana, y alteraciones en la concentración de potasio provocan manifestaciones clínicas secundarias a cambios en la polaridad de la membrana celular, especialmente a nivel neuromuscular. La concentración de potasio sérico se mantiene en márgenes muy estrechos entre 3,5-5 mEq/L (3,5-5 mmol/L), con regulación de su homeostasis mediante dos sistemas: a) intercambio intra- y extracelular (regulación rápida), y b) excreción de potasio (regulación lenta).

REGULACIÓN RÁPIDA

La mayor fuerza que retiene el potasio en el interior de la célula es la carga negativa transmembrana, mantenida gracias al transporte activo mediado por la bomba Na-K-ATPasa de la membrana celular, que intercambia tres iones sodio por dos de potasio. La salida de los iones potasio de la célula se efectúa a través de los canales de potasio, con intercambio de un catión por cada ion potasio excretado y mantenimiento, con ello, del potencial eléctrico transmembrana. La insulina y las catecolaminas son las dos principales hormonas que regulan la entrada de potasio al interior de la célula a través de la activación de la bomba Na-K-ATPasa. La insulina estimula la entrada electroneutra de potasio a la célula al intercambiar potasio por hidrogeniones, mientras que las catecolaminas a través de los receptores β_2-adrenérgicos intercambian potasio por sodio intracelular. Las hormonas tiroideas regulan la síntesis de la Na-K-ATPasa de la membrana celular y participan también de forma secundaria en la regulación del potasio. Las alteraciones del pH extracelular constituyen otro factor que influye de manera esencial en la distribución transcelular de potasio. El exceso de hidrogeniones en el espacio extracelular presente en la acidosis metabólica utiliza los sistemas tampón intracelulares para equilibrar el pH, con intercambio

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de hidrogeniones por iones potasio. La acidosis metabólica y respiratoria provoca la salida del potasio del interior de la célula al espacio extracelular y, por el contrario, la alcalosis, metabólica o respiratoria, desplaza el potasio desde el espacio extracelular al intracelular. Una disminución de pH de 0,1 U produce un aumento de alrededor de 0,5 mEq/L (0,5 mmol/L) en el potasio sérico y un ascenso de pH de 0,1 U induce una reducción similar. La osmolalidad del líquido extracelular determina también movimientos del potasio del espacio extracelular al intracelular. Así, en situaciones de hiperosmolalidad marcada, como ocurre en estados de hiperglucemia grave, se produce una salida masiva de agua del interior de la célula al espacio extracelular con deshidratación intracelular compensatoria y aumento en la concentración intracelular de potasio. En estas circunstancias, el movimiento pasivo de potasio desde el compartimento intracelular hasta el extracelular se ve facilitado, con el consiguiente riesgo de hiperpotasemia.

REGULACIÓN LENTA

La ingesta de potasio en la dieta es variable y precisa mecanismos que regulen su homeostasis. El riñón elimina el 90%-95% del potasio ingerido en la dieta, y el resto se elimina a través del tubo digestivo. La adaptación renal a una sobrecarga aguda de potasio es relativamente lenta y necesita entre 6-12 h para normalizar las concentraciones séricas de potasio, mientras que la respuesta del riñón a la restricción dietética de potasio es todavía más lenta y no está plenamente activada hasta al cabo de 7-10 días. Incluso entonces, las pérdidas urinarias de potasio suelen ser superiores a 20 mEq/día.

El potasio plasmático se filtra libremente por el glomérulo, y es completamente reabsorbido en el túbulo proximal y el asa de Henle. En el túbulo distal y colector, el potasio se excreta a la luz tubular para su eliminación por la orina. Por ello, la regulación renal del potasio se efectúa básicamente en el túbulo distal y colector, donde interaccionan factores favorecedores e inhibidores de la excreción de potasio. Cinco factores estimulan la excreción de potasio en el túbulo distal y colector: a) aldosterona; b) concentración elevada de sodio en la luz del túbulo distal y colector; c) volumen urinario elevado; d) concentración elevada de potasio en las células tubulares, y e) alcalosis metabólica. La excreción de potasio se produce a través de los canales de potasio, abundantes en esta región de la nefrona y gracias a la existencia de una carga electronegativa en el interior de la luz del túbulo respecto a las células tubulares. La carga electronegativa de la membrana tubular viene condicionada por la reabsorción rápida de sodio y lenta de cloro. La aldosterona estimula directamente la actividad de la bomba Na-K-ATPasa del túbulo distal y colector, facilitando la excreción de potasio a la luz tubular. La reabsorción de sodio en el túbulo colector se produce a través de canales específicos de sodio, que crearán una carga electronegativa en la luz tubular respecto a las células tubulares, lo que favorece la salida de cationes (potasio e hidrogeniones) al interior de la luz tubular. El epitelio del intestino delgado y el colon, estimulados por la aldosterona, son capaces también de eliminar potasio a través de las heces.

POTASIO Y EXCITABILIDAD NEUROMUSCULAR

El potasio interviene en diversos procesos enzimáticos, pero su efecto fisiológico más importante es la influencia sobre los mecanismos de activación de los tejidos excitables (neuromuscular), como el corazón, el músculo esquelético y el músculo liso. La polarización de la membrana de estos tejidos depende principalmente de la diferencia entre las concentraciones intra- y extracelular de potasio. Las principales manifestaciones clínicas asociadas a los trastornos del potasio (hipo- e hiperpotasemia) son secundarias a alteraciones en los fenómenos eléctricos transmembrana en los tejidos excitables y se traducen en trastornos de la conducción cardíaca y de la función neuromuscular.

HIPOPOTASEMIA

CONCEPTO

Cifras de potasio sérico por debajo de 3,5 mEq/L (3,5 mmol/L) indican hipopotasemia. Resulta importante diferenciar entre hipopotasemia y déficit de potasio. El déficit de potasio es el estado resultante de un balance persistentemente negativo de potasio. La hipopotasemia se refiere exclusivamente a una concentración plasmática baja de potasio en un momento determinado. La hipopotasemia puede resultar de un balance negativo de potasio o de una redistribución del potasio corporal, con entrada al compartimento intracelular.

ETIOLOGÍA

La hipopotasemia debida a una ingesta insuficiente de potasio resulta excepcional, ya que el riñón tiene capacidad para ahorrar potasio y el potasio está presente en la mayoría de los alimentos. Por ello, la mayoría de las hipopotasemias suelen deberse a pérdidas intestinales y/o renales excesivas o a la entrada masiva de potasio a la célula (cuadro 86-1). Cuadros de vómitos y/o diarreas graves (gastroenteritis, tumores del sistema APUD, adenoma velloso) son causa frecuente de hipopotasemia, no solamente por la pérdida digestiva de potasio, especialmente en los síndromes diarreicos, sino también por el hiperaldosteronismo secundario y la pérdida renal de potasio, en los casos de vómitos persistentes.

Las pérdidas excesivas renales de potasio representan la causa más frecuente de hipopotasemia. Para su clasificación y comprensión es útil diferenciar tres grupos de entidades clínicas distintas: a) hipopotasemia con hipertensión arterial; b) hipopotasemia con normotensión arterial, y c) hipopotasemia inducida por fármacos.

Hipopotasemia asociada a hipertensión arterial

Aldosteronismo primario

Es una hipersecreción autónoma de aldosterona por parte de la corteza suprarrenal. Se produce retención de sodio y eliminación

Cuadro 86-1 Causas de hipopotasemia

- Ingesta inadecuada de potasio (malnutrición grave)
- Pérdidas extrarrenales de potasio
  - Vómitos
  - Diarrea
- Pérdidas renales de potasio
  - Diuréticos (de asa, tiazidas, acetazolamida)
  - Diuresis osmótica
  - Hipopotasemia con hipertensión arterial
    - Aldosteronismo primario
    - Síndrome de Cushing
    - Hipertensión maligna
    - Hipertensión vasculorrenal
    - Reninoma
    - Hipertensión esencial tratada con diuréticos
    - Síndrome de Liddle
    - Déficit de 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa
      - Genético
      - Adquirido (ácido glicirrícico)
    - Hiperplasia suprarrenal congénita
  - Hipopotasemia con presión arterial normal
    - Acidosis tubular renal de tipos I y II
    - Síndrome de Bartter
    - Síndrome de Gitelman
    - Hipomagnesemia (cisplatino, aminoglucósidos, alcohol, anfotericina B)
  - Hipopotasemia por entrada celular de potasio
    - Fármacos
      - Insulina (i.v.)
      - Agonistas β_2-adrenérgicos (i.v./nebulizados)
      - Intoxicación por bario, cloroquina, risperidona, quetiapina
      - Intoxicación por verapamilo y cloroquina
    - Exceso de catecolaminas (estrés)
    - Parálisis periódica hipopotasémica familiar
    - Parálisis por tirotoxicosis
    - Hipotermia
- Otras
  - Pérdidas por sudor, diálisis, plasmaféresis

SECCIÓN VI

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

excesiva de potasio por parte del túbulo distal. Cursa clínicamente con hipertensión arterial volumen-dependiente, hipopotasemia y alcalosis metabólica. Se observan unas concentraciones elevadas de aldosterona, no inhibible, con concentraciones bajas de renina. Pruebas de imagen abdominal (TC o RM) confirman la existencia de un adenoma suprarrenal o una hiperplasia suprarrenal bilateral.

Hipertensión vasculorrenal, hipertensión maligna y tumores secretores de renina

Estos pacientes cursan con hipertensión e hipopotasemia, debido a un hiperaldosteronismo secundario por la hipersecreción de renina.

Déficit de 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa

Es un defecto en la conversión del cortisol a cortisona en los tejidos periféricos, con aumento de la concentración de cortisol, que activará los receptores mineralocorticoides para inducir hipertensión e hipopotasemia. Este trastorno puede ser genético o adquirido por la ingesta de sustancias que contienen ácido glicirrínico glicirrícico (regaliz, licores, carbenoxolona, gosipol, tabaco de masticar).

Síndrome de Cushing por el efecto mineralocorticoide de los glucocorticoides

La hipopotasemia es una de las alteraciones metabólicas más constantes en el *síndrome de Cushing* y en los *síndromes paraneoplásicos* con producción ectópica de ACTH.

Hiperplasia suprarrenal congénita

El déficit de la enzima 11-β-hidroxilasa condiciona un trastorno en el metabolismo de los mineralocorticoides y glucocorticoides de la corteza suprarrenal, con concentraciones bajas de aldosterona y renina y elevadas de DOCA (mineralocorticoide) y andrógenos.

Síndrome de Liddle

Enfermedad autosómica dominante, consistente en una mutación en los canales de sodio del túbulo colector, que induce un aumento en la absorción de sodio con excesiva eliminación urinaria de potasio. Cursa con hipertensión arterial volumen-dependiente, hipopotasemia y concentraciones bajas de aldosterona y renina (v. cap. 102, Enfermedades del túbulo renal).

Parálisis periódica hipopotasémica familiar

Constituye un trastorno hereditario infrecuente (autosómico dominante) en el canal de calcio de la membrana celular, con el desarrollo de cuadros episódicos de debilidad muscular acompañados de marcada hipopotasemia. El diafragma y los músculos bulbares están preservados durante los episodios de debilidad muscular. En general, los episodios están precipitados por un ejercicio físico intenso o por exceso en la ingesta de hidratos de carbono o de sodio en la dieta. Fuera de los episodios de parálisis muscular, las concentraciones séricas de potasio son normales. Un cuadro clínico similar se puede observar en pacientes afectos de *hipertiroidismo severo,* especialmente en varones de origen oriental.

Hipopotasemia con presión arterial normal

Acidosis tubular renal de tipos I (distal) y II (proximal)

Ambos trastornos cursan con hipopotasemia por pérdidas renales excesivas (v. cap. 102, Enfermedades del túbulo renal).

Síndrome de Bartter

Es una enfermedad hereditaria, caracterizada por hipopotasemia, alcalosis metabólica, hipercalciuria y normotensión arterial con concentraciones elevadas de renina y aldosterona (v. cap. 102, Enfermedades del túbulo renal). Una variedad del síndrome de Bartter es el *síndrome de Gitelman,* que cursa con hipocalciuria e hipomagnesemia, secundario a una mutación en el cotransporte sodio-cloro tiazida-sensible.

Hipopotasemia inducida por fármacos

Multitud de fármacos pueden producir hipopotasemia por pérdidas renales excesivas de potasio. Los *diuréticos del asa* (furosemida, bumetanida), tiazidas, indapamida, manitol y acetazolamida, incrementan la excreción urinaria de potasio. Los *mineralocorticoides* (α-fludrocortisona) y *glucocorticoides* exógenos estimulan la eliminación de potasio en el túbulo colector. Durante el tratamiento con *carbenicilina* y *otras penicilinas* se pueden observan hipopotasemias, al actuar estos fármacos como aniones no reabsorbibles que aumentan la electronegatividad de la luz del túbulo distal y promueven la secreción distal de potasio. La *anfotericina B* eleva la permeabilidad de la membrana luminal al potasio, lo que facilita su excreción urinaria. Los *aminoglucósidos, cisplatino, foscarnet* y *alcohol* incrementan las pérdidas urinarias de magnesio por lo que se asocian a hipopotasemia.

Diversas circunstancias clínicas pueden provocar una entrada rápida y masiva de potasio al interior de la célula, para desencadenar una hipopotasemia. La administración de *insulina* por vía intravenosa y de *agonistas* β_2*-adrenérgicos* (intravenosa o mediante nebulizador) pueden provocar una hipopotasemia aguda. La ingesta abundante de *xantinas* (cafeína o teofilina) inducen una liberación de aminas simpaticomiméticas que a través de los receptores β_2-adrenérgicos facilitará la entrada de potasio al interior de la célula. Durante el tratamiento de las anemias megaloblásticas con *ácido fólico* o *vitamina* B_{12} se pueden observar moderadas hipopotasemias debidas al secuestro de potasio en el interior de los eritrocitos jóvenes. La *intoxicación por bario* produce una redistribución del potasio hacia el interior de la célula con hipopotasemia; en ocasiones desencadena cuadros de parálisis muscular. La intoxicación por *verapamilo* y *cloroquina* provoca también una entrada masiva de potasio al interior de la célula y se asocia a hipopotasemia. Los *deportistas* profesionales, en especial los corredores de larga distancia, también pueden presentar hipopotasemia crónica por un mecanismo de redistribución del potasio al espacio intracelular. La intoxicación aguda por inhalación de *tolueno* se asocia a hipopotasemia profunda y a acidosis normoclorémica (por metabolismo a ácido hipúrico), mientras que la crónica produce una acidosis tubular renal (hiperclorémica) asociada también a hipopotasemia.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas más características de la hipopotasemia corresponden al sistema neuromuscular. Concentraciones de potasio sérico entre 2 y 2,5 mEq/L (2 y 2,5 mmol/L) se asocian a debilidad muscular, que puede transformarse en parálisis arrefléxica en situaciones de hipopotasemia grave. En el tubo digestivo, este trastorno se manifiesta en forma de constipación y, en casos severos, en la de íleo paralítico. En casos graves, la parálisis muscular conduce a insuficiencia respiratoria. Asimismo, la pérdida de grandes cantidades de potasio del músculo esquelético puede acompañarse de rabdomiólisis y mioglobinuria en situaciones de demanda muscular excesiva de oxígeno. En el corazón, la hipopotasemia produce trastornos electrofisiológicos con traducción electrocardiográfica. Los más frecuentes son el aplanamiento de las ondas T y la aparición de ondas U, que si se observan conjuntamente puede dar lugar a la impresión errónea de una prolongación del intervalo QT (fig. 86-1). La hipopotasemia predispone al desarrollo de extrasístoles auriculares y ventriculares, y en casos graves puede desencadenar taquicardia y fibrilación

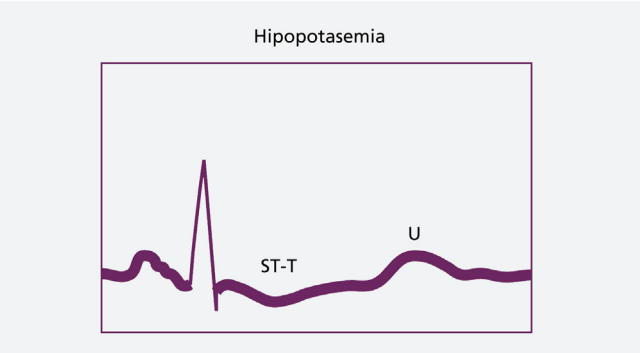


Figura 86-1 Cambios electrocardiográficos en la hipopotasemia. Obsérvense el aplanamiento de la onda T y la aparición de la onda U.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ventricular. En enfermos tratados con digital, la hipopotasemia potencia la toxicidad digitálica.

En el riñón, la hipopotasemia induce un descenso moderado y reversible del filtrado glomerular y, en algunos casos, un cuadro de diabetes insípida nefrogénica, con poliuria y polidipsia resistentes a la hormona antidiurética. Como la hipopotasemia provoca un aumento en la producción renal de amonio, en pacientes con hepatopatía crónica predispone al desarrollo de encefalopatía hepática. La hipopotasemia grave (potasio sérico inferior a 2 mEq/L [2 mmol/L]) inhibe la reabsorción de cloro en la porción ascendente del asa de Henle y provoca pérdidas urinarias excesivas de cloro, con alcalosis metabólica hipoclorémica. La hipopotasemia crónica y prolongada puede desarrollar cambios estructurales en el riñón, que se caracterizan por la vacuolización del túbulo proximal y la fibrosis intersticial. Estos cambios pueden producir un grado moderado de insuficiencia renal crónica; la uremia terminal es excepcional. La hipopotasemia crónica puede favorecer el desarrollo de quistes renales.

La hipopotasemia también induce una serie de cambios endocrinos, como la inhibición de la secreción de insulina y aldosterona, y la estimulación de la secreción de renina. Al mismo tiempo, produce un aumento en la producción renal de prostaglandinas.

TRATAMIENTO

Consiste en la administración de sales de potasio, además de corregir el trastorno responsable de la hipopotasemia. Se considera que una reducción del potasio sérico de 0,25 mEq/L equivale a un déficit de unos 100 mEq del potasio total corporal. En general se puede utilizar la vía oral, pero si existen trastornos digestivos o aparecen manifestaciones neuromusculares, especialmente cardíacas, es aconsejable la administración por vía intravenosa. Para evitar el riesgo de hiperpotasemia es preferible utilizar soluciones con una concentración de potasio no superior a 50 mEq/L y administrarlo a una velocidad que no exceda los 20 mEq/h. La cantidad total de potasio administrada en 1 día deberá ser inferior a 200 mEq. La sal utilizada para la administración i.v. de potasio es el cloruro potásico, aunque cuando existe hipofosfatemia concomitante, como por ejemplo en la cetoacidosis diabética, el potasio también puede perfundirse como fosfato potásico. Durante la reposición por vía parenteral, el potasio sérico debe monitorizarse con intervalos frecuentes, según el estado clínico del enfermo. El cloruro potásico se debe administrar a través de una vena periférica gruesa, para prevenir el riesgo de flebitis, y se debe evitar su administración por vía central (intracardíaca) por el riesgo de arritmias graves. Para que el potasio sérico aumente 1 mEq (1 mmol) se requiere aproximadamente el aporte de unos 100-200 mEq de potasio exógeno. En la corrección de la hipopotasemia se debe monitorizar el magnesio, con frecuencia disminuido, que deberá corregirse para facilitar la normalización del potasio.

Para la administración oral son más convenientes las sales orgánicas de potasio, como el gluconato o el citrato, porque producen menos irritación gastrointestinal que el cloruro potásico. Además, las tabletas de cloruro potásico con recubrimiento entérico pueden causar úlceras en el intestino delgado. Sin embargo, el gluconato y el citrato potásico carecen de eficacia en la alcalosis metabólica hipopotasémica con hipocloremia asociada y, en esta circunstancia, se requieren los suplementos en forma de cloruro potásico.

Los episodios de hipopotasemia asociados a la parálisis periódica familiar o a tirotoxicosis se previenen y/o corrigen con la administración de betabloqueantes no selectivos (propranolol).

HIPERPOTASEMIA

CONCEPTO

La hiperpotasemia, definida por cifras de potasio sérico superiores a 5 mEq/L (5 mmol/L), es la más grave de las alteraciones electrolíticas, por el riesgo de provocar arritmias ventriculares fatales de forma rápida. Ante toda hiperpotasemia, lo primero es descartar la existencia de una seudohiperpotasemia, que consiste en elevaciones ficticias del potasio sérico por liberación del potasio de las células sanguíneas en el tubo de laboratorio. Se puede observar en situaciones de hemólisis *in vitro,* trombocitosis y leucocitosis importante. La seudohiperpotasemia por hemólisis *in vitro* puede ser confirmada al observar la tonalidad rojiza del suero. La inducida por trombocitosis o leucocitosis grave puede confirmarse mediante la determinación simultánea de potasio en suero y plasma; el potasio en suero es significativamente superior al plasmático. Para diferenciar entre la hiperpotasemia verdadera y la seudohiperpotasemia también es útil registrar un ECG, para descartar la presencia de trastornos del trazado asociados a la hiperpotasemia.

Cuadro 86-2 Causas de hiperpotasemia

SEUDOHIPERPOTASEMIA
Hemólisis
Trombocitosis
Leucocitosis marcada

DEFECTO DE ELIMINACIÓN RENAL
Insuficiencia renal aguda y crónica
Hipoaldosteronismo hiporreninémico
- Nefropatía diabética
- Uropatía obstructiva
- Nefropatía intersticial crónica

Insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison)
Fármacos que inhiben la excreción renal de potasio
Alteraciones renales que alteran el túbulo distal
Trasplante renal
- Lupus eritematoso sistémico
- Drepanocitosis

Amiloidosis-mieloma múltiple

ALTERACIONES EN LA DISTRIBUCIÓN DEL POTASIO
Déficit de insulina
Bloqueantes betaadrenérgicos
Acidosis metabólica o respiratoria
Parálisis periódica hiperpotasémica familiar

LIBERACIÓN DE POTASIO POR DESTRUCCIÓN CELULAR
Rabdomiólisis
Lisis tumoral
Quemaduras
Traumatismo
Hematomas
Ejercicio físico intenso

ETIOLOGÍA

La hiperpotasemia verdadera está producida por un balance positivo de potasio (defecto de eliminación o exceso de aporte) o por una salida rápida del potasio del espacio intracelular al extracelular (cuadro 86-2). En la práctica clínica, la mayoría de las situaciones de hiperpotasemia tienen un origen multifactorial y con frecuencia en presencia de grados variables de insuficiencia renal.

Defecto de eliminación renal

La causa más frecuente de hiperpotasemia verdadera es la *insuficiencia renal aguda* o *crónica*. En general, en la insuficiencia renal no se observa hiperpotasemia hasta que el filtrado glomerular se ha reducido a valores muy bajos (< 10-15 mL/min). La hiperpotasemia es mucho más frecuente en el contexto de la insuficiencia renal aguda que en la crónica, por los mecanismos de compensación renal activados en la forma crónica. Además, el hipercatabolismo asociado con frecuencia a la insuficiencia renal aguda puede favorecer la aparición de hiperpotasemia. También se produce hiperpotasemia con reducciones moderadas del filtrado glomerular si existe una disminución de la secreción de potasio en el túbulo distal y colector. Esto ocurre en el *hipoaldosteronismo hiporreninémico,* también denominado *acidosis tubular renal de tipo IV,* caracterizado por el desarrollo de hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia renal crónica de grado moderado (filtrado glomerular superior a 20 mL/min) y asociado generalmente a concentraciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

bajas de renina y aldosterona. Se observa en la nefropatía diabética, en la uropatía obstructiva crónica y en nefropatías intersticiales crónicas. La *enfermedad de Addison* también se acompaña con frecuencia de hiperpotasemia. Algunos pacientes con trasplante renal, lupus eritematoso sistémico, drepanocitosis, amiloidosis y mieloma múltiple presentan hiperpotasemia por un defecto específico del túbulo distal en la secreción de potasio, independiente del efecto de la aldosterona. Muchos fármacos pueden inducir hiperpotasemia, especialmente en presencia de insuficiencia renal. Los *diuréticos ahorradores de potasio,* espironolactona, eplerenona, triamtereno y amilorida, son causa frecuente de hiperpotasemia. La espironolactona es un inhibidor competitivo de la aldosterona en el túbulo distal y colector, que disminuye la excreción renal de potasio. El triamtereno y la amilorida bloquean los canales de sodio en el túbulo colector. El *trimetoprim* y la *pentamidina* bloquean también los canales de sodio del túbulo colector, lo que puede desencadenar hiperpotasemia. La *ciclosporina A* y el *tacrolimus* bloquean la bomba Na-K-ATPasa del túbulo distal. Diversos fármacos, por su efecto sobre la síntesis de aldosterona, pueden inducir hiperpotasemia. Los IECA, los ARA-II y el inhibidor de la renina (aliskirén) disminuyen la síntesis de aldosterona y pueden inducir hiperpotasemia, especialmente en presencia de disfunción renal. Los AINE inhiben la síntesis de renina y, secundariamente, de aldosterona. La *heparina* inhibe la síntesis de aldosterona en la corteza suprarrenal, al disminuir el número y la afinidad de los receptores de la angiotensina II en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal. El *tacrolimus* también disminuye la síntesis de aldosterona.

Alteraciones en la distribución del potasio

Otro mecanismo de desarrollo de hiperpotasemia es el paso de potasio del compartimento intracelular al extracelular. Esto ocurre en situaciones como la acidosis metabólica o respiratoria y en estados de hiperosmolalidad. La *hiperosmolalidad* que acompaña a la hiperglucemia grave puede inducir hiperpotasemia, en especial en diabéticos con insuficiencia renal. El mecanismo patogenético implicado es el aumento en la concentración intracelular de potasio debido a la deshidratación intracelular y la posterior salida pasiva de potasio al espacio extracelular. Otros factores que pueden influir en esta situación son la ausencia de insulina y el posible hipoaldosteronismo hiporreninémico asociado a la diabetes. La intoxicación aguda por *fluoruro sódico* (veneno contra ratas) provoca una hiperpotasemia grave por salida masiva de potasio de la célula. La *parálisis periódica hiperpotasémica* es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, secundaria a una mutación en los canales de sodio de la membrana celular, y que consiste en episodios súbitos de parálisis muscular asociados a hiperpotasemias graves. La hiperpotasemia se produce por el paso masivo y rápido de potasio del espacio intracelular al extracelular, desencadenado con frecuencia por el ejercicio físico intenso o por la ingesta de potasio. Por mecanismos no bien aclarados, la acetazolamida y el salbutamol evitan los episodios de hiperpotasemia y las crisis de parálisis periódica asociada. Otros fármacos actúan de manera que facilitan la salida de potasio del interior de la célula y pueden desarrollar hiperpotasemia, como los *antagonistas β_2-adrenérgicos* (propranolol, nadolol), el anestésico *succinilcolina,* la perfusión del aminoácido *arginina* o la *somatostatina* que inhibe la síntesis endógena de insulina. La *intoxicación digitálica* se acompaña con frecuencia de hiperpotasemia por inhibición de la bomba Na-K-ATPasa en el músculo.

Liberación de potasio por destrucción celular

La destrucción celular masiva en circunstancias como traumatismos, quemaduras, hematomas, rabdomiólisis, hipertermia maligna, ejercicio intenso, hemólisis o lisis tumoral posquimioterapia, se asocia con frecuencia a hiperpotasemia por la salida de potasio del espacio intracelular al extracelular. Además, en muchas de estas circunstancias se asocia un cierto grado de insuficiencia renal aguda, que facilita la hiperpotasemia por un defecto asociado de eliminación renal.

CUADRO CLÍNICO

La hiperpotasemia se manifiesta principalmente en forma de alteraciones neuromusculares y cardíacas. En el sistema neuromuscular puede producir parestesias, debilidad muscular, incluso parálisis flácida y parada respiratoria. En los pacientes con insuficiencia renal, la debilidad brusca de las piernas o la dificultad para andar deben hacer sospechar la presencia de hiperpotasemia. Sin embargo, el principal peligro de la hiperpotasemia lo constituye su efecto sobre la conducción cardíaca. Por este motivo, el ECG es fundamental para valorar el riesgo que comporta la hiperpotasemia. La alteración electrocardiográfica inicial asociada a la hiperpotasemia es la aparición de ondas T picudas, que aparecen con concentraciones séricas de potasio de alrededor de 6,5 mEq/L (6,5 mmol/L). Con valores de potasio sérico superiores 7-8 mEq/L (7-8 mmol/L) se prolonga el intervalo PR, se pierde la onda P y más tarde se produce un ensanchamiento del complejo QRS (fig. 86-2). Cuando el potasio sérico excede los 8 mEq/L (8 mmol/L), el QRS puede converger con la onda T y formar una onda sinuosa, hasta producir una parada cardíaca. En cualquier punto de esta progresión pueden aparecer arritmias ventriculares.

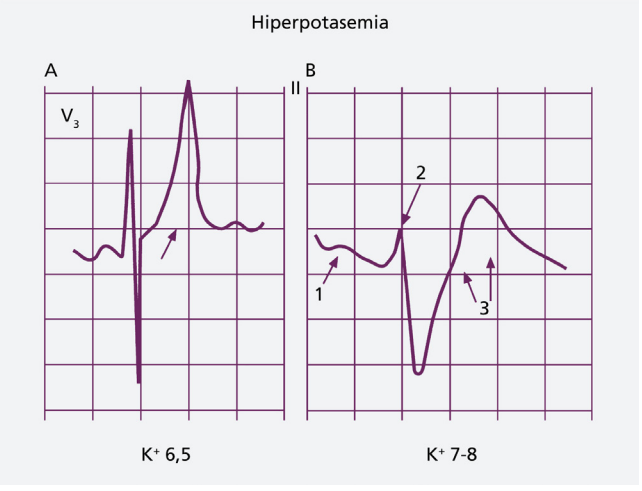


Figura 86-2 Alteraciones del ECG en la hiperpotasemia. **A.** Inicialmente, la hiperpotasemia (K^+ 6,5 mEq/L o 6,5 mmol/L) produce ondas T altas y picudas. **B.** Al agravarse (K^+ 7-8 mEq/L o 7-8 mmol/L) se pierde la onda P *(1),* se ensancha el QRS *(2)* y converge con la onda T *(3).*

La hiperpotasemia también tiene una serie de efectos hormonales. Estimula la secreción de aldosterona por las suprarrenales y la de insulina y glucagón por el páncreas y, por contra, inhibe la producción de renina. En el riñón, la hiperpotasemia mantenida provoca defectos de acidificación urinaria por disminución de la bomba H-K-ATPasa en el túbulo colector y por la reducción en la síntesis de amonio, para provocar una acidosis tubular renal de tipo IV.

TRATAMIENTO

La hiperpotasemia grave con alteraciones electrocardiográficas constituye una situación crítica, con necesidad de tratamiento urgente. El tratamiento de la hiperpotasemia se basa en tres tipos de medidas, que con frecuencia deberán combinarse para aumentar su eficacia, especialmente en las hiperpotasemias graves. Estas medidas son la estabilización miocárdica, la transferencia del potasio del espacio extracelular al intracelular y la eliminación de potasio del organismo mediante diuréticos, resinas de intercambio catiónico y diálisis.

Estabilización miocárdica

La administración i.v. de gluconato cálcico (10-30 mL de una solución al 20% en 1 min) no modifica el potasio sérico pero mejora de forma inmediata el ECG. El efecto del gluconato cálcico es transitorio y en algunos casos se precisa una segunda administración.

Transferencia del potasio del espacio extracelular al intracelular

La transferencia del potasio del espacio extracelular al intracelular se realiza para disminuir rápidamente el potasio sérico mediante la

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

utilización de insulina, β_2-agonistas y bicarbonato sódico. A pesar de la eficacia y rapidez de esta medida, no puede olvidarse su carácter temporal, ya que no se modifica el capital total de potasio, y la desaparición de la acción de estos fármacos se acompaña con frecuencia de la reaparición de la hiperpotasemia.

La insulina constituye la vía más rápida y eficaz de disminuir el potasio sérico; su efecto se observa 15 min después de la administración. La administración de 10 U de insulina rápida junto con 50 mL de dextrosa al 50%, seguido por una perfusión de dextrosa al 5%, representa el tratamiento de elección en la hiperpotasemia grave.

La glucosa se administra conjuntamente con la insulina para prevenir la hipoglucemia; no es recomendable superar la proporción de 1 U de insulina por cada 4 g de glucosa porque puede producir hipoglucemia, sobre todo en pacientes de edad avanzada. En enfermos con hiperglucemia intensa es suficiente con la administración aislada de insulina, sin que se necesite la perfusión concomitante de glucosa por el riesgo de un efecto paradójico al incrementar el potasio sérico.

Los β_2-agonistas administrados por vía inhalatoria o i.v. producen una entrada rápida de potasio en la célula, que permite controlar de forma transitoria la hiperpotasemia. La administración de 0,5 mg de salbutamol por vía i.v. es un método rápido, seguro y eficaz de tratar la hiperpotasemia, aunque preferentemente se usa la vía inhalatoria, 10-20 mg en 4 mL de suero salino inhalado durante 10 min. Su único efecto secundario es la inducción de taquicardia transitoria. El efecto de los β_2-agonistas es sinérgico al efecto de la insulina. El bicarbonato sódico, a razón de 40-150 mEq por vía i.v., facilita la entrada de potasio al interior de las células en un intervalo de 3-4 h, sobre todo en enfermos acidóticos, pero también en pacientes con un pH sanguíneo normal. Con este tratamiento hay que valorar el riesgo de hiperhidratación extracelular.

Eliminación de potasio del organismo mediante diuréticos, resinas de intercambio catiónico y diálisis

Los diuréticos, especialmente del asa (furosemida), aumentan la excreción urinaria de potasio en pacientes con función renal preservada. Las resinas de intercambio catiónico actúan en el intestino para intercambiar potasio por sodio en igual proporción. Su efecto es relativamente lento y se precisan 4-6 h para observar un descenso del potasio. Cada gramo de resina elimina de 0,5 a 1 mEq de potasio. La vía rectal es más eficaz y rápida que la vía oral.

Finalmente, la hemodiálisis o la diálisis peritoneal constituyen métodos eficaces de eliminación del potasio corporal y de corrección de la hiperpotasemia, particularmente útil en los pacientes con insuficiencia renal aguda y en casos de hipercatabolismo.

En pacientes con hiperpotasemias moderadas sin cambios electrocardiográficos suele ser suficiente con la administración de resinas de intercambio catiónico o diuréticos de asa, además de suspender la administración del fármaco responsable de la hiperpotasemia.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Ben Salem C, Badreddine A, Fathallah N, Slim R, Hmouda H. Drug-induced hyperkalemia. Drug Saf 2014;37:677-92.

Clausen T. Hormonal and pharmacological modification of plasma potassium homeostasis. Fundam Clin Pharmacol 2010;24:595-605.

Kovesdy CP. Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2014;10:653-62.

Unwin RJ, Luft FC, Shirley DG. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. Nat Rev Nephrol 2011;7:75-84.

Weir MR, Rolfe M. Potassium homeostasis and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:531-48.

SECCIÓN VI

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ALTERACIONES DEL METABOLISMO DEL CALCIO, DEL FÓSFORO Y DEL MAGNESIO

Capítulo 87

J. V. Torregrosa Prats | A. Torres Ramírez

REGULACIÓN HORMONAL DEL BALANCE CALCIO-FÓSFORO

La regulación de la homeostasis del calcio y el fósforo depende de la acción de las denominadas *hormonas calciotropas:* hormona paratiroidea (PTH), calcitriol ($1,25[OH]_2D_3$), calcitonina y del factor de crecimiento fibroblástico (FGF-23). La PTH regula las concentraciones de calcio a través de tres mecanismos: aumento de la resorción ósea, estímulo de la metabolización renal de calcidiol en vitamina D activa (calcitriol) y reabsorción de calcio en el túbulo distal y colector. Por otro lado, la PTH es una hormona fosfatúrica. El calcitriol o $1,25(OH)_2D_3$ actúa también a tres niveles: estimula la absorción intestinal de calcio y fósforo, la resorción ósea de calcio y fósforo y frena la síntesis y secreción de PTH. La calcitonina disminuye la calcemia a través de una inhibición de resorción ósea. Y, por último, el FGF-23 fundamentalmente aumenta la fosfaturia, inhibe la síntesis de calcitriol y también disminuye la síntesis de PTH.

Del total del calcio plasmático, un 40% se encuentra unido a albúmina, un 10% lo hace con diferentes aniones (citrato, fosfato, bicarbonato) y un 50% se encuentra de forma libre o ionizada. Los cambios en las concentraciones de calcio iónico son las fisiológicamente relevantes y son detectados por el *receptor de calcio* en la paratiroides y el túbulo renal. El fósforo plasmático está compuesto por fosfolípidos, ésteres de fosfato y fósforo inorgánico. El fósforo inorgánico es el que se encuentra bajo control homeostático. La concentración plasmática de fósforo se mantiene fundamentalmente a través de los cambios en la excreción urinaria de fosfato, que está regulada por el FGF-23 y la PTH.

HIPERCALCEMIA

CONCEPTO

Los mecanismos de regulación mencionados mantienen la concentración sérica de calcio total en los límites normales de 8,5 a 10,2 mg/dL (2,1-2,4 mmol/L).

Si los valores son superiores, hay que descartar que no se trate de una *seudohipercalcemia,* en la que las elevaciones del calcio sérico total se deben a un incremento en la concentración de sus proteínas transportadoras (albúmina o una paraproteína). Por cada g/dL (mmol/L) de elevación de la albúmina, se eleva el calcio total 0,8 mg/dL (0,2 mmol/L).

ETIOLOGÍA

La hipercalcemia verdadera constituye un problema clínico común y se produce cuando la entrada de calcio en el torrente sanguíneo es superior a su excreción por orina. Las fuentes más importantes de aporte de calcio son el intestino y el hueso, y resulta útil clasificar las hipercalcemias atendiendo a estos dos orígenes (cuadro 87-1). Más del 90% de los casos de hipercalcemia son debidos a neoplasias o a hiperparatiroidismo primario. Globalmente, el hiperparatiroidismo primario es la primera causa de hipercalcemia, aunque en el ámbito hospitalario lo son las neoplasias.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 87-1 Causas de hipercalcemia

AUMENTO DE LA RESORCIÓN ÓSEA
Hiperparatiroidismo primario
Hiperparatiroidismo secundario y terciario
Tumores sólidos
  Metástasis
  Hipercalcemia humoral maligna (proteína relacionada con la hormona paratiroidea) (tumores sólidos no metastásicos: pulmón, cerebro, cuello, esófago, riñón, vejiga y ovario)
  Producción de calcitriol (en el linfoma de Hodgkin y en un tercio de los no hodgkinianos)
Hipertiroidismo
Inmovilización
Otros (hipervitaminosis A, ácido retinoico)

AUMENTO DE LA ABSORCIÓN INTESTINAL
Con disminución de eliminación renal
Insuficiencia renal crónica
Síndrome de leche y alcalinos
Asociado a aumento de vitamina D
Uso de derivados de la vitamina D
Granulomatosis (sarcoidosis, beriliosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, lepra, granulomas inducidos por silicona, tuberculosis)
Linfoma

MISCELÁNEA
Fármacos: litio, tiazidas, teofilina
Insuficiencia renal aguda por rabdomiólisis
Insuficiencia suprarrenal
Feocromocitoma
Acromegalia
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar e hiperparatiroidismo grave neonatal

Hipercalcemia por aumento de la resorción ósea

Hiperparatiroidismo primario

En el 80%-85% de los casos se debe a un adenoma único de las paratiroides, en el 15% a hiperplasia difusa y en el 1%-3% de los pacientes a carcinoma de paratiroides. El hiperparatiroidismo debido a hiperplasia es especialmente frecuente cuando forma parte de los síndromes familiares de síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN).

Hiperparatiroidismo secundario o terciario

En pacientes con enfermedad renal crónica no en diálisis se asocia a hipocalcemia, pero en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis puede producir hipercalcemia. En este caso se trata de hiperparatiroidismo más severo con hiperplasia nodular de las glándulas paratiroides y concentraciones de PTH séricas habitualmente superiores a 1000 pg/mL, de ahí que también se denomine *hiperparatiroidismo terciario.* La persistencia del hiperparatiroidismo secundario (también llamado *terciario*) después del trasplante renal, además, se puede manifestar con hipercalcemia (aproximadamente en un 10% de los pacientes) y en este caso suele ir acompañada de hipofosfatemia.

Hipercalcemia asociada a neoplasias

Un 10%-20% de los enfermos con neoplasia desarrolla hipercalcemia, generalmente en las fases tardías de la enfermedad, y el diagnóstico suele ser evidente. Las neoplasias que más comúnmente producen hipercalcemia son el cáncer de mama, el de pulmón y el mieloma múltiple. En el contexto de una neoplasia, la hipercalcemia puede producirse por tres mecanismos distintos: a) *metástasis osteolíticas* con liberación local de citocinas como IL-1, y TNF-α; b) liberación a la circulación por el tumor de la *proteína relacionada con la PTH* (PTHrP), que se denomina *hipercalcemia humoral maligna*. La PTHrP tiene una gran homología con el extremo aminoterminal de la PTH que le permite unirse al receptor de PTH de tipo 1, estimular la adenilato ciclasa y reproducir la mayoría de sus acciones (aumento de resorción ósea, fosfaturia y aumento de la conservación renal de calcio). Los efectos de la PTHrP sobre la síntesis renal de calcitriol son menos potentes que los de la PTH. De hecho, las concentraciones de calcitriol en este tipo de neoplasias suelen estar normales o disminuidas. Es la causa más frecuente de hipercalcemia en los tumores sólidos no metastásicos, y c) *producción de calcitriol* por el tumor, que se observa en prácticamente la totalidad de los casos de linfoma de Hodgkin y en un tercio de los linfomas no hodgkinianos y se debe a una síntesis elevada de calcitriol por parte de los linfocitos. Finalmente, y por razones desconocidas, el hiperparatiroidismo primario es más frecuente en los pacientes con neoplasias que en la población general, lo cual implica que aunque el diagnóstico de hipercalcemia por neoplasia sea evidente, se recomiende medir los valores de PTH siempre que de ello se deriven cambios en el enfoque del paciente.

Otras causas

Hipertiroidismo. Un 10%-20% de los pacientes presentan hipercalcemia asintomática que no suele ser superior a 11,5 mg/dL (2,8 mmol/L), secundaria a un aumento del remodelado óseo.
Pacientes inmovilizados. No es frecuente, siendo la hipercalciuria aislada más frecuente que la hipercalcemia, excepto en individuos menores de 25 años de edad, en los que el remodelado óseo está aumentado. En adultos inmovilizados que desarrollan hipercalcemia suele existir una enfermedad de base con remodelado óseo aumentado, enfermedad de Paget o insuficiencia renal

Hipercalcemia por aumento de la absorción intestinal de calcio

Asociada a menor excreción renal de calcio

En los sujetos normales, una ingesta elevada de calcio no produce hipercalcemia al aumentar rápidamente la calciuria. Sin embargo, cuando en esta circunstancia la excreción renal de calcio está disminuida, puede aparecer hipercalcemia. Esto ocurre en dos situaciones: a) *insuficiencia renal en estadios avanzados o en diálisis,* cuando se utilizan cantidades elevadas de calcio oral, habitualmente como captores orales del fósforo (carbonato o acetato de calcio), y b) *síndrome de leche y alcalinos,* en cuyo caso la alcalosis metabólica generada por el aporte de carbonato estimula la reabsorción tubular de calcio.

Asociada a aumento de vitamina D

Hipervitaminosis D

La administración de dosis altas de calcidiol (25[OH]D_3) o de vitamina D nativa (colecalciferol) puede producir hipercalcemia e hipercalciuria difíciles de controlar, debido a que la vitamina se deposita en músculo, hígado y tejido adiposo, liberándose lentamente, mientras que la hipercalcemia por administración de calcitriol, α-calcidiol o *paricalcitol* desaparece en 24-48 h al tratarse de metabolitos menos lipofílicos. Por último, el *calcipotriol* tópico, un análogo de la vitamina D utilizado en ciertas enfermedades dermatológicas, también puede producir hipercalcemia.

Sarcoidosis y otras granulomatosis

Las enfermedades granulomatosas, en particular la sarcoidosis, pero también aquellas debidas a coccidioidomicosis, histoplasmosis, beriliosis, tuberculosis y a los granulomas inducidos por silicona, suelen provocar hipercalcemia. La hipercalcemia está mediada por la síntesis de calcitriol en los macrófagos del granuloma, por lo que la PTH sérica está disminuida.

Miscelánea

Litio

El litio interfiere en la señalización del receptor de calcio; por tanto, en presencia de litemias elevadas, se necesitan concentraciones más altas de calcio para inhibir la secreción de PTH.

Tiazidas

Los diuréticos tiazídicos incrementan la reabsorción tubular renal de calcio. En sujetos normales, la calcemia no llega a elevarse por encima de los valores normales. En cambio, en sujetos con un aumento de la resorción ósea o con un aumento de la absorción intestinal de calcio, la administración de tiazidas suele producir una leve hipercalcemia.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Insuficiencia renal aguda

En la fase poliúrica de la insuficiencia renal aguda, en especial la debida a rabdomiólisis, se puede observar hipercalcemia. Esto se debe principalmente a la movilización del calcio acumulado en el músculo lesionado, aunque otros factores, como la corrección de la hiperfosforemia, pueden desempeñar un papel importante.

Insuficiencia suprarrenal

Las causas de la hipercalcemia son múltiples, siendo la más relevante el aumento de la reabsorción tubular renal de calcio secundario a la contracción de volumen.

Feocromocitoma

La hipercalcemia suele estar relacionada en esta circunstancia con un hiperparatiroidismo primario encuadrado en un síndrome de MEN-I.

Mutaciones del receptor de calcio

La *hipercalcemia hipocalciúrica familiar* es una enfermedad autosómica dominante producto de una mutación del gen que codifica al receptor de calcio y que ocasiona pérdida de su función. La menor sensibilidad de las paratiroides al calcio extracelular condiciona unas concentraciones normales o discretamente elevadas de PTH en presencia de hipercalcemia, pero que son suficientes para provocar aumento de la reabsorción tubular de calcio.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la figura 87-1 se esquematiza un algoritmo, que destaca que, en primer lugar, se debe determinar la concentración de proteínas totales y albúmina para asegurarse de que se trata de una hipercalcemia verdadera, así como el calcio iónico.

A continuación, y considerando que más del 90% de los casos de hipercalcemia se deben a hiperparatiroidismo primario o neoplasia, la simple historia clínica y exploración física aportarán una valiosa información. En el hiperparatiroidismo primario el paciente suele estar asintomático, con una exploración física normal, con hipercalcemia de larga duración, y es raro que los valores séricos de calcio sean superiores a 11-11,5 mg/dL (2,7-2,8 mmol/L). En las neoplasias, la hipercalcemia se suele descubrir cuando la enfermedad está evolucionada y el estado general del paciente, comprometido, y los valores séricos de calcio frecuentemente son superiores a 13 mg/dL (3,2 mmol/L). En la historia clínica siempre hay que indagar el consumo de fármacos como litio, tiazidas y sobre todo de preparados de calcio y vitamina D. Finalmente, una historia familiar de hipercalcemia orienta a un hiperparatiroidismo primario con o sin MEN o a una hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

Tras la correcta historia clínica, el siguiente paso será la determinación analítica de PTH, calcidiol, calcitriol y el cociente calcio/creatinina en orina. La determinación de la concentración sanguínea de PTH establece el diagnóstico de la hipercalcemia con una precisión del 99%. Los límites normales son de 10-65 pg/mL (10-65 ng/L), y la respuesta fisiológica a la hipercalcemia es un descenso de la PTH por debajo de 20-30 pg/mL (20-30 ng/L). Ante la presencia de hipercalcemia con concentraciones de PTH normal o elevadas o pobremente inhibidas (más de 20-30 pg/mL [20-30 ng/L]) habrá que medir la calciuria. En la mayoría de las hipercalcemias (hiperparatiroidismo primario o terciario, MEN, carcinoma de paratiroides), la calciuria se encuentra dentro de valores normales o elevados por el aumento de la carga filtrada. Sin embargo, la presencia de hipocalciuria definida como un cociente calcio-creatinina (ambos en mg/dL) menor de 0,04 (o una excreción fraccional inferior al 1%) es típica de hipercalcemia hipocalciúrica familiar, o de tratamiento con litio.

Cuando la PTH está adecuadamente inhibida (menos de 20-30 pg/mL) el origen de la hipercalcemia hay que buscarlo en alguna de las otras causas de la tabla 87-1 y, por su frecuencia, la primera sospecha debe ser una neoplasia. Cuando el diagnóstico no es evidente, se puede recurrir a la determinación de las concentraciones circulantes de vitamina D: $25(OH)D_3$ y $1,25(OH)_2D_3$. En la intoxicación por vitamina D como colecalciferol o calcidiol, las concentraciones de $25(OH)D_3$ se encuentran elevadas. Los valores elevados de $1,25(OH)_2D_3$ son propios

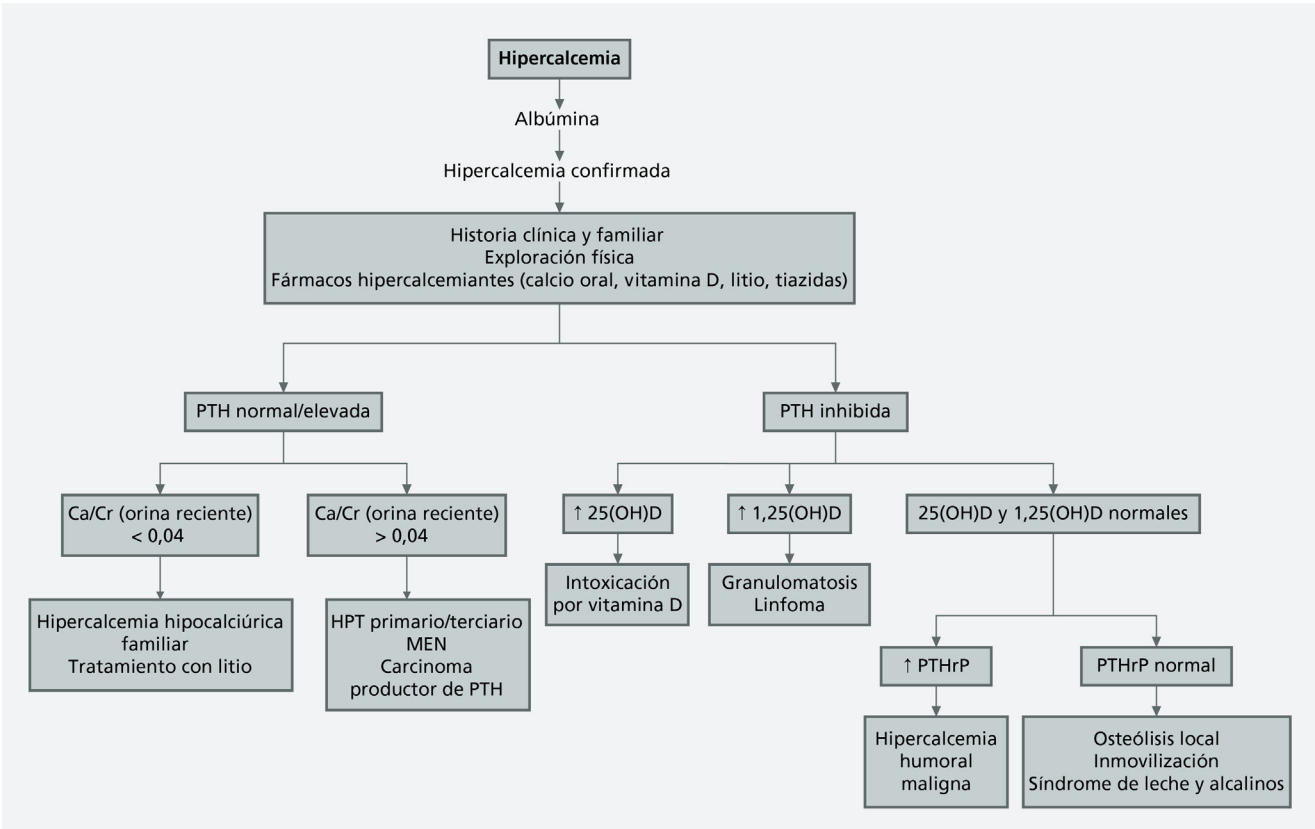


Figura 87-1 Diagnóstico diferencial de la hipercalcemia. HPT: hiperparatiroidismo; MEN: síndrome de neoplasia endocrina múltiple; PTH: hormona paratiroidea; PTHrP: proteína relacionada con la hormona paratiroidea.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 87-1 Aproximación diagnóstica de la hipocalcemia según parámetros de laboratorio

TRASTORNO	FÓSFORO	PTH	25-VITAMINA D	1,25-VITAMINA D
Enfermedad renal crónica	Elevado	Elevada	Normal/baja	Baja
Hipoparatiroidismo	Elevado	Baja	Normal	Normal/baja
Seudohipoparatiroidismo	Elevado	Elevada	Normal	Normal
Mutación de CaSR	Elevado	Normal/baja	Normal	Normal
Déficit de vitamina D	Normal/bajo	Elevada	Baja	Normal

CaSR: receptor sensor del calcio.

de las enfermedades granulomatosas, sobre todo la sarcoidosis, y de trastornos linfoproliferativos. En las neoplasias con lesiones osteolíticas y en aquellas con hipercalcemia humoral maligna, las concentraciones de ambos metabolitos son normales o bajas.

La determinación de las concentraciones circulantes de PTHrP nos podrá ayudar en el diagnóstico. Valores de PTHrP superiores a 1,5 pmol/L confirman el diagnóstico de hipercalcemia humoral maligna.

CUADRO CLÍNICO

La sintomatología es muy variable, según la magnitud y rapidez de la instauración de la hipercalcemia, así como de la enfermedad de base. La *crisis hipercalcémica* constituye una emergencia médica producto de una hipercalcemia intensa (superior a 14-15 mg/dL [3,5-3,7 mmol/L]) y que se caracteriza básicamente por deshidratación, insuficiencia renal y obnubilación progresiva. Si no se trata, puede complicarse con la aparición de insuficiencia renal aguda oligúrica, coma y arritmias ventriculares. La crisis hipercalcémica se observa con mayor frecuencia en las neoplasias, pero, aunque excepcionalmente, también puede ocurrir en el curso del hiperparatiroidismo primario o en la intoxicación por vitamina D.

En la hipercalcemia de evolución subaguda, la *anorexia* y el *estreñimiento* suelen ser las primeras manifestaciones digestivas, seguidas por las náuseas y vómitos. También se ha observado un aumento de incidencia de *úlcera péptica* y de *pancreatitis.*

La hipercalcemia, especialmente si es intensa y aguda, puede asociarse a HTA con renina plasmática alta. El *acortamiento del intervalo QT* es el signo electrocardiográfico más característico, y no hay que olvidar que potencia el efecto de la digital sobre el corazón y puede inducir arritmias importantes.

En el sistema nervioso, las primeras manifestaciones son apatía, dificultad para la concentración, insomnio y estado depresivo. En los casos graves se añaden somnolencia, confusión y coma.

En el riñón, la hipercalcemia antagoniza el efecto de la hormona antidiurética (ADH) sobre el túbulo distal y colector e induce cierto grado de *diabetes insípida nefrogénica.* La hipercalcemia puede producir una *disminución aguda y reversible del filtrado glomerular,* debida posiblemente a vasoconstricción arteriolar. Las formas crónicas de hipercalcemia pueden conducir a nefrolitiasis, nefrocalcinosis, *nefropatía intersticial* y, finalmente, a insuficiencia renal crónica.

TRATAMIENTO

El objetivo es disminuir la concentración de calcio extracelular mediante actuación a distintos niveles: aumento de su excreción renal, inhibición de su resorción ósea y disminución de su absorción intestinal. Como medida general, se debe evitar la inmovilización. El grado de hipercalcemia, así como la rapidez de su instauración, condiciona tanto la clínica como la urgencia del tratamiento. Cuando la calcemia es inferior a 12 mg/dL (3 mmol/L) y el paciente permanece asintomático, no se requiere tratamiento inmediato, sino la corrección de la causa.

Aumento de la excreción renal de calcio

La expansión del volumen extracelular mediante la infusión de suero salino isotónico debe ser el primer paso. Suele comenzarse con 200-500 mL/h si la función cardíaca del paciente lo permite, para mantener una diuresis de 100-150 mL/h. Una vez normalizada la volemia, se pueden emplear diuréticos de asa (furosemida 20-40 mg/4-6 h, que producen un aumento de la excreción renal de sodio y calcio; no deben utilizarse las tiazidas, pues aumentan la reabsorción distal de calcio. En la hipercalcemia más grave (calcemia superior a 14 mg/dL, con poca respuesta diurética) y en especial con función renal seriamente comprometida, una solución segura y práctica es la *hemodiálisis* con concentración baja de calcio en el líquido de diálisis.

Disminución de la resorción ósea

La *calcitonina* de salmón disminuye la resorción ósea. Su acción hipocalcemiante se observa en pocas horas, pero su efecto dura sólo 48-72 h. Se administra a dosis de 4-8 UI/kg vía i.m. o s.c. cada 6-12 h. La rapidez de su acción aconseja su uso de entrada en la hipercalcemia grave para dar tiempo a que actúen agentes más potentes.

Los *bisfosfonatos* son análogos del pirofosfato con una gran afinidad por el hueso, donde inhiben la resorción. En el tratamiento de la hipercalcemia se puede utilizar una infusión intravenosa de pamidronato (60-90 mg diluido en suero fisiológico que pasará en al menos 1 h), ibandronato (3 mg en 1 h) o ácido zoledrónico (4 mg en al menos 15 min).

El *denosumab,* un anticuerpo monoclonal análogo de la osteoprotegerina, provoca una franca inhibición de la resorción ósea y el consiguiente descenso de la calcemia. Tiene un efecto algo más rápido y potente que el de los bisfosfonatos. Se puede emplear una dosis subcutánea de 60 mg.

Los *calcimiméticos* (cinacalcet) alteran la conformación del receptor-sensor de calcio aumentando su sensibilidad al calcio, por lo que facilitan una mayor inhibición de la secreción de PTH y la consiguiente reducción de la calcemia. Son útiles para el control de hipercalcemias moderadas por hiperparatiroidismo primario, secundario o hiperparatiroidismo persistente después del trasplante renal.

Disminución de la absorción intestinal de calcio

En situaciones de aumento de vitamina D (endógena o exógena), los glucocorticoides pueden ser útiles, ya que disminuyen la absorción intestinal de calcio y la producción de calcitriol, y aumentan discretamente su excreción renal. Comienzan a actuar a los 2-5 días de iniciado el tratamiento, y se puede empezar con 1 mg/kg de peso y día de prednisona.

HIPOCALCEMIA

CONCEPTO

La hipocalcemia se define como un descenso de la concentración de calcio total por debajo de 8,5 mg/dL (2,1 mmol/L) en ausencia de hipoalbuminemia o de concentración de calcio iónico inferior a 1,05 mmol/L.

ETIOLOGÍA

La hipocalcemia puede aparecer como consecuencia de la salida de calcio del compartimento sanguíneo o por disminución del aporte de calcio desde el intestino o el hueso (cuadro 87-2).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 87-2 Causas de hipocalcemia

SALIDA DE CALCIO DEL COMPARTIMENTO SANGUÍNEO
Depósito extravascular de calcio
- Hiperfosforemia (enfermedad renal crónica, altas dosis de fosfato, rabdomiólisis, síndrome de lisis tumoral)
- Pancreatitis aguda
- Metástasis osteoblásticas (próstata)
- Síndrome del hueso hambriento (posparatiroidectomía)

Ligamiento intravascular de calcio
- Quelantes/ligantes del calcio (citrato, acidosis láctica, EDTA, foscarnet)

DISMINUCIÓN DE LA RESORCIÓN ÓSEA
Hipoparatiroidismo
- Intervención quirúrgica de paratiroides o cuello
- Irradiación
- Infiltración (hemocromatosis, amiloidosis)
- Idiopático (síndrome poliglandular autoinmune, hipocalcemia autosómica dominante)

Hipermagnesemia intensa
Enfermos críticos (sepsis y grandes quemados)

RESISTENCIA ÓSEA A LA PTH (SEUDOHIPOPARATIROIDISMO)
Insuficiencia renal
Hipomagnesemia
Intoxicación por flúor
Tratamiento con bisfosfonatos o denosumab

DISMINUCIÓN DE LA ABSORCIÓN INTESTINAL
Deficiencia de vitamina D
- Dieta e insolación insuficientes
- Síndromes malabsortivos
- Intervención quirúrgica del tracto digestivo superior
- Enfermedad hepatobiliar
- Insuficiencia renal
- Síndrome nefrótico
- Anticonvulsionantes (difenilhidantoína y barbitúricos)

EDTA: ácido etilendiaminotetraacético; PTH: hormona paratiroidea.

Salida de calcio del compartimento sanguíneo o formación de complejos intravasculares

Hiperfosforemia

Se forman complejos fosfocálcicos que se depositan en tejidos blandos, para dar lugar a hipocalcemia. *Pancreatitis,* parece ser que, en primer lugar, se produce un fenómeno de saponificación del calcio en la cavidad abdominal y que la respuesta de las paratiroides a la hipocalcemia resultante es inadecuada.

Metástasis osteoblásticas

En especial las de próstata, pueden acompañarse de hipocalcemia debida a la aposición de calcio en el hueso. Un mecanismo similar ocurre en el *síndrome del hueso hambriento* que aparece tras la paratiroidectomía. La rápida aposición ósea de minerales determina que con frecuencia se acompañe de hipofosforemia e hipomagnesemia.

Formación de complejos intravasculares

El calcio puede formar complejos con sustancias aniónicas disponibles en el espacio intravascular. Es el caso de la administración de *citrato* durante las politransfusiones de sangre o plasma, y del exceso de lactato en la acidosis láctica debida a *shock* o sepsis. La administración de quelantes del calcio como el EDTA, utilizado en la intoxicación por ciertos metales, o de *foscarnet,* que se emplea para el tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus, también produce hipocalcemia aguda.

Disminución de la resorción ósea

Disminución primaria de la secreción de PTH (hipoparatiroidismo)

Puede deberse a: a) intervención quirúrgica de paratiroides o del cuello; b) irradiación o infiltración de las paratiroides (hemocromatosis, amiloidosis); c) *hipoparatiroidismo idiopático* en el contexto de un síndrome poliglandular autoinmune familiar de tipo 1, que se acompaña de candidiasis crónica mucocutánea e insuficiencia suprarrenal, *hipocalcemia autosómica dominante* y mutación activante en el gen del receptor de calcio, que lo hace más sensible al calcio extracelular; d) hipermagnesemia marcada (más de 6 mg/dL [2,4 mmol/L]), y e) sepsis, grandes quemaduras y, en general, en los pacientes críticos ocurre un fenómeno similar por la acción inhibidora de citocinas y mediadores de la inflamación sobre la secreción de PTH.

Resistencia a la acción de la PTH (seudohipoparatiroidismo)

La hipocalcemia que se genera estimula normalmente la secreción de PTH, por lo que es característica una elevación de sus concentraciones (enfermedad renal crónica, hipomagnesemia).

Fármacos

Intoxicación por flúor; tratamiento con bisfosfonatos o denosumab.

Disminución de absorción intestinal (hipovitaminosis D)

En el adulto, el déficit de vitamina D provoca hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario, primordialmente a través de una disminución de la absorción intestinal de calcio. Los casos crónicos se acompañan de osteomalacia.

■ CUADRO CLÍNICO

La manifestación más característica de la hipocalcemia es la *tetania,* producida por un aumento de la irritabilidad neuromuscular. Empieza con parestesias circumorales y acras para seguir con espasmos musculares que terminan en el característico *espasmo carpopedal.* La tetania latente puede ponerse de manifiesto con un ligero estímulo de la zona del nervio facial anterior al pabellón auditivo para producir una contracción de los músculos faciales *(signo de Chvostek),* o mediante el inflado de un manguito de presión por encima del límite de la presión arterial sistólica durante 3 min para producir el espasmo carpal *(signo de Trousseau).* La hipocalcemia intensa aguda puede llegar a ocasionar verdaderas *convulsiones* y edema de papila. Se puede dar toda una variedad de *trastornos extrapiramidales,* desde la coreoatetosis hasta el hemibalismo. En el hipoparatiroidismo existen con mucha frecuencia *alteraciones ectodérmicas:* dermatitis, eccema, psoriasis, alopecia o presencia de surcos transversales en uñas. En el sistema cardiovascular, la hipocalcemia *alarga el intervalo QT* del ECG, disminuye la sensibilidad a la digital, reduce la contractilidad miocárdica y puede contribuir al desarrollo de *insuficiencia cardíaca* y *arritmias ventriculares.* La hipocalcemia crónica puede acompañarse de *cataratas.*

■ DIAGNÓSTICO

Inicialmente se debe confirmar la presencia de hipocalcemia verdadera mediante la corrección de las concentraciones de calcio por la albúmina y de calcio iónico, como se mencionó anteriormente (fig. 87-2). También se debe considerar que, en la alcalosis, ocurre un descenso del calcio iónico con calcemia total normal debido a un aumento de su unión a la albúmina. A continuación, la propia historia clínica determinará su causa en la mayoría de las ocasiones, como es el caso de la intervención quirúrgica de paratiroides o del cuello, la pancreatitis aguda o las politransfusiones. La determinación de las concentraciones de creatinina descarta la insuficiencia renal, y la de magnesio descartará la hipomagnesemia, todas ellas causas muy frecuentes de hipocalcemia. Posteriormente la determinación de la concentración de PTH, la de fósforo y del porcentaje de *reabsorción tubular de fósforo (%RTP)* nos ayudará en el diagnóstico. El %RTP se calcula a partir de la siguiente fórmula:

$$\%RTP = (1 - ([Up \times Pcr/Ucr \times Pp]) \times 100$$

donde Up y Ucr corresponden a las concentraciones en una muestra de orina de fósforo y creatinina, respectivamente, y Pcr y Pp, a las concentraciones plasmáticas respectivas.

En el hipoparatiroidismo es característica la presencia de hipocalcemia, hiperfosforemia, %RTP elevado (superior al 95%) y concentraciones de

SECCIÓN VI

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

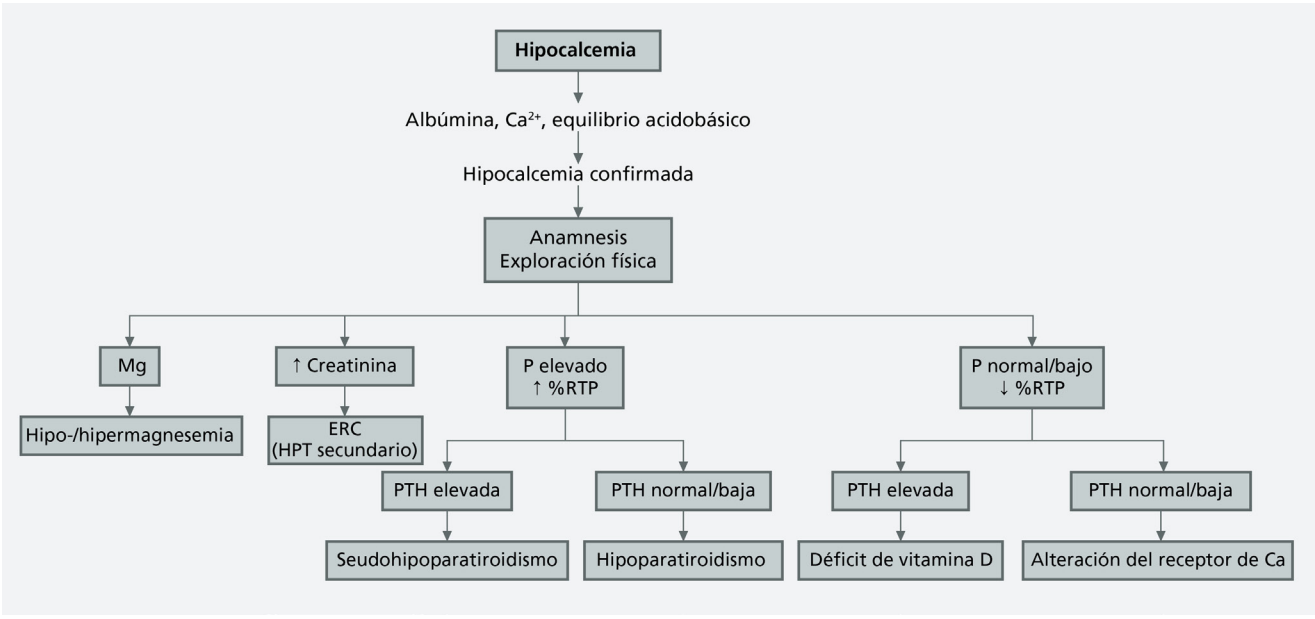


Figura 87-2 Diagnóstico diferencial de la hipocalcemia. Ca: calcio; ERC: enfermedad renal crónica; HPT: hiperparatiroidismo secundario; P: fósforo; PTH: hormona paratiroidea; RTP: reabsorción tubular de fósforo.

PTH disminuidas; en cambio, en el seudohipoparatiroidismo, la PTH está elevada. Cuando el problema radica en un déficit de vitamina D, nos encontraremos un fósforo normal o bajo, el %RTP disminuido (inferior al 85%) y la PTH elevada, debiéndose determinar las concentraciones de vitamina D para su confirmación (v. tabla 87-1).

TRATAMIENTO

La intensidad del tratamiento dependerá de la profundidad de la hipocalcemia y de las manifestaciones clínicas. En el tratamiento de la hipocalcemia es muy importante considerar inicialmente la posibilidad de que exista una *hipomagnesemia* de base, en cuyo caso se iniciará el tratamiento con la infusión de una ampolla de 1,5 g de sulfato de magnesio (10 mL; 12 mEq de magnesio elemento) diluida en 50-100 mL de suero salino isotónico o glucosado al 5% en 15 min. Si es necesario, se debe mantener una perfusión de hasta 1 g/100 mL/h. En la *hipocalcemia aguda,* sintomática o con cifras de calcemia inferior a 7 mg/dL (1,7 mmol/L) se administrará calcio i.v. Si la situación es de emergencia, inicialmente se utilizan 1-3 ampollas de 10 mL de gluconato cálcico al 10% (90 mg de calcio elemento por ampolla) diluidas en 100-250 mL de suero glucosado al 5% (nunca se ha de utilizar bicarbonato por el peligro de precipitación) durante un período de al menos 10-15 min con el fin de evitar arritmias, sobre todo si el enfermo recibe tratamiento con digoxina. A continuación, o de entrada si la situación no es de emergencia, se infunde 1-2 mg/kg de peso y hora de calcio elemento (5-9 ampollas en 500 mL de glucosado 5% o suero fisiológico, cada 8 h) con monitorización de la calcemia cada 6 h; la dosis de calcio puede aumentarse progresivamente hasta 1-1,5 mg/kg de peso y hora. Deben evitarse infusiones intravenosas con más de 200 mg de calcio por 100 mL de solvente. Si se sospecha que la hipocalcemia va a ser duradera, se administrará en cuanto sea posible el tratamiento oral con calcio y vitamina D.

En la *hipocalcemia crónica* debe intentarse mantener la calcemia en concentraciones que estén en el límite bajo de la normalidad (8-8,5 mg/dL [2-2,1 mmol/L]) para prevenir un aumento de la carga filtrada de calcio que sólo produce hipercalciuria y, a largo plazo, nefrolitiasis y nefrocalcinosis. El tratamiento se basa en el aporte de suplementos de *calcio por vía oral* y de *vitamina D.* El calcio se puede administrar en forma de lactato, gluconato, acetato o carbonato cálcico, a dosis de 1-1,5 g de calcio elemento por día. Si coexiste hiperfosforemia, el carbonato o el acetato cálcico, administrado con las comidas, son los preparados de elección por su efecto captor del fósforo en el intestino. Respecto a la vitamina D, lo más aconsejable son metabolitos activos como el α-calcidiol o el calcitriol por su mayor rapidez de acción a dosis de entre 0,5 y 2 μg/día.

Cuadro 87-3 Causas de hiperfosforemia

DISMINUCIÓN DE LA EXCRECIÓN RENAL
Insuficiencia renal aguda o crónica
Hipoparatiroidismo (idiopático, posquirúrgico, irradiación, infiltración)
Seudohipoparatiroidismo (resistencia a la acción de PTH)
Calcinosis tumoral
Tratamiento con bisfosfonatos
Acromegalia

SOBRECARGA AGUDA EXÓGENA DE FÓSFORO
Sales con fósforo: intravenosa, oral (laxantes), rectal (enemas)
Altas dosis de vitamina D

MOVIMIENTO TRANSCELULAR DE FÓSFORO
Síndrome de lisis tumoral (linfoma, algunas leucemias)
Rabdomiólisis, hemólisis, hipercatabolismo (hipertermia maligna)
Acidosis láctica
Cetoacidosis diabética

PTH: hormona paratiroidea.

HIPERFOSFOREMIA

CONCEPTO

Los valores normales de fósforo en el adulto son de 2,5-4,5 mg/dL (0,8-1,45 mmol). En una situación estable, las concentraciones de fósforo están condicionadas primariamente por la capacidad del riñón para excretar el fósforo de la dieta. Así, mínimas elevaciones de la fosforemia tras la ingesta condicionan una inhibición del cotransporte sodio-fósforo en el túbulo proximal y escape del mismo. Este es un mecanismo muy eficiente, siempre que la sobrecarga de fósforo no sea masiva. En la evaluación de una hiperfosforemia deben descartarse en primer lugar *seudohiperfosforemias* por hiperglobulinemia (mieloma y gammapatías monoclonales), hiperlipemia, hemólisis e hiperbilirrubinemia que interfieren en la determinación analítica.

ETIOLOGÍA

En la práctica se puede generar hiperfosforemia por tres mecanismos, que se detallan a continuación y se recogen en el cuadro 87-3.

Disminución de la excreción renal de fósforo

La causa más frecuente es la insuficiencia renal aguda o crónica. En la enfermedad renal crónica, la retención de fósforo comienza en etapas

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

precoces, compensada inicialmente por el aumento del FGF-23 y posteriormente también de la PTH, por lo que no suele manifestarse hasta filtrados inferiores a 30 mL/min por 1,73 m^2. En el hipoparatiroidismo y en el seudohipoparatiroidismo, la reabsorción tubular de fósforo está aumentada y el calcitriol, disminuido, a diferencia de en la *calcinosis tumoral,* que se manifiesta con reabsorción tubular de fósforo y el calcitriol aumentados, y se acompaña de calcificaciones de partes blandas.

Sobrecarga aguda exógena de fósforo

Suele producirse por la administración intravenosa, oral (laxantes) o rectal (enemas) de sales de fósforo. La administración de laxantes orales o enemas que contienen fósforo como preparación para la colonoscopia a pacientes con insuficiencia renal previa, puede provocar hiperfosforemia grave, hipocalcemia y tetania, así como deterioro de la función renal.

Movimiento transcelular de fósforo

El síndrome de lisis tumoral se produce con el tratamiento citotóxico de neoplasias con gran carga tumoral y alto recambio celular (linfoma no hodgkiniano, linfoma de Burkitt, ciertas leucemias). Una situación similar se genera en la rabdomiólisis, la hemólisis y los estados hipercatabólicos. En la acidosis láctica, la hiperfosforemia se genera por la conversión de AMP a ADP y fósforo en las células, secundariamente a la hipoxia. En la cetoacidosis diabética, la hiperfosforemia aparece por una utilización disminuida del fósforo en el interior de las células a pesar del déficit corporal total del mismo; una vez corregido el déficit de líquidos y de insulina, y restituido el equilibrio acidobásico, aparece hipofosforemia franca.

■ CUADRO CLÍNICO

Cuando la elevación de la fosforemia es rápida, como en el caso de la lisis tumoral, o con el uso de enemas con fósforo, se produce un descenso de la calcemia cuando las cifras plasmáticas de fósforo alcanzan tan sólo 6 mg/dL (1,9 mmol/L). Sin embargo, cuando la elevación es más lenta la calcemia apenas se modifica. La hiperfosforemia mantenida, especialmente en los pacientes con insuficiencia renal, facilitará las calcificaciones vasculares, de válvulas cardíacas y las *calcificaciones de partes blandas.*

■ TRATAMIENTO

Si la función renal es normal, o sólo está discretamente deteriorada, la hiperfosforemia aguda se trata forzando la diuresis con suero salino al 0,9% (3-6 L/día). La acetazolamida (15 mg/kg de peso cada 3-4 h) puede favorecer la excreción urinaria de fósforo. La hiperfosforemia crónica, como es el caso de la insuficiencia renal, se trata con restricción del fósforo de la dieta y administración de captores orales de fósforo (v. cap. 121, Enfermedades óseas).

HIPOFOSFOREMIA

La hipofosforemia se define como concentración de fósforo sérico inferior a 2,5 mg/dL (0,8 mmol/L) y ocurre en un 10%-15% de los pacientes hospitalizados, aunque la forma grave (menos de 1 mg/dL [0,32 mmol/L]) es menos frecuente.

■ ETIOLOGÍA

La hipofosforemia puede generarse por tres grandes mecanismos, que se detallan a continuación y se recogen en el cuadro 87-4.

Cuadro 87-4 Causas de hipofosforemia

REDISTRIBUCIÓN DEL FÓSFORO EXTRACELULAR
Cetoacidosis diabética, hiperglucemia no cetósica
Cetoacidosis alcohólica
Realimentación de sujetos alcohólicos o con malnutrición
Alcalosis respiratoria
Síndrome del hueso hambriento
Bisfosfonatos

DEPLECIÓN DE FÓSFORO POR DISMINUCIÓN DE LA ABSORCIÓN INTESTINAL
Consumo de antiácidos captores del fósforo (aluminio, magnesio)
Malabsorción, esteatorrea y diarrea crónica
Inanición
Déficit de vitamina D

DEPLECIÓN POR PÉRDIDA RENAL
Hiperparatiroidismo primario
Déficit de vitamina D con hiperparatiroidismo secundario
Postrasplante renal
Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante o ligado al cromosoma X
Osteomalacia oncogénica. Raquitismo hipofosfatémico familiar con hipercalciuria
Fármacos: mesilato de imatinib, diuréticos, bicarbonato, glucocorticoides

Redistribución del fósforo extracelular

Con el aumento de la glucólisis intracelular se forman hidratos de carbono fosforilados en el hígado y músculo esquelético a través de un proceso estimulado por la insulina. Al ser el fósforo inorgánico extracelular la fuente del intracelular, en estas situaciones puede aparecer hipofosforemia. Esto ocurre en: a) tratamiento de la cetoacidosis diabética o de la hiperglucemia no cetósica; b) administración de hidratos de carbono en el proceso de realimentación (pacientes alcohólicos o con malnutrición), y c) alcalosis respiratoria, que estimula la fosfofructocinasa intracelular que, a su vez, estimula la glucólisis, siendo la causa más común de hipofosforemia grave en pacientes hospitalizados.

Depleción por disminución de la absorción intestinal

El consumo de antiácidos que contienen aluminio o magnesio capta el fósforo en el intestino y su abuso puede producir hipofosforemia y osteomalacia. En la esteatorrea y en la diarrea crónica la hipofosforemia, generalmente discreta, se debe no sólo a una menor absorción de fósforo sino a la coexistencia de un déficit de vitamina D.

Depleción por pérdida renal

El efecto fosfatúrico de la PTH puede producir hipofosforemia en el hiperparatiroidismo primario. Algo similar ocurre en el hiperparatiroidismo secundario a las situaciones de déficit de vitamina D (v. tabla 87-1). En las primeras semanas del trasplante renal puede aparecer un escape tubular de fósforo e hipofosforemia secundario a persistencia de concentraciones elevadas de FGF-23 y/o PTH. Las mutaciones genéticas que condicionan alteraciones del metabolismo de FGF-23 (raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante y raquitismo ligado al cromosoma X), así como la *osteomalacia oncogénica,* cursan con elevación de sus concentraciones en plasma e hipofosforemia. Las mutaciones en el cotransportador sodio-fosfato del túbulo proximal también producen hipofosforemia, asociada en este caso a hipercalciuria (raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria). El *mesilato de imatinib* utilizado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica también puede provocar hipofosforemia con elevación de la PTH por un mecanismo desconocido.
Para el diagnóstico diferencial se requiere conocer, además de la calcemia, la fosfaturia. Una fosfaturia superior a 100 mg/día (32,2 mmol/L) o un porcentaje de *reabsorción tubular de fósforo* inferior al 95% en presencia de hipofosforemia apuntan a una pérdida renal.

■ CUADRO CLÍNICO

Puede aparecer disminución del gasto cardíaco y ocasionar una *insuficiencia cardíaca congestiva,* así como *fracaso respiratorio* por afección muscular, en general cuando la fosforemia es inferior a 1 mg/dL (0,32 mmol/L). En el músculo esquelético es frecuente la miopatía proximal e incluso la *rabdomiólisis* en los casos graves en pacientes

SECCIÓN VI

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

alcohólicos. Puede producirse hemólisis cuando los valores de fósforo se sitúan por debajo de 0,5 mg/dL (0,16 mmol/L).

TRATAMIENTO

Cuando la fosforemia es superior a 2 mg/dL (0,64 mmol/L) no suele ser necesario el tratamiento con suplementos, con lo que debe sólo corregirse el trastorno de base (p. ej., tratar la cetoacidosis diabética o administrar suplementos de vitamina D en caso de depleción). Con cifras inferiores debe intentarse preferiblemente el suplemento oral de 1 a 2 g/día de fósforo elemento como fosfato sódico y potásico neutro en dosis repartidas (1 mmol de fosfato = 31 mg de fósforo elemento). Una medida complementaria útil es aumentar la ingesta de productos lácteos, pues cada litro de leche contiene aproximadamente 1 g de fósforo. Cuando la vía oral no es posible o la hipofosforemia es grave hay que recurrir a la vía intravenosa. La dosis de fosfato oscila entre 2,5-5 mg/kg en 500 mL de suero salino, que se perfundirá en 6 h (ampollas de fosfato monosódico 1 M de 10 mL) según la gravedad de la hipofosforemia. El tratamiento profiláctico con fosfato i.v. sólo tiene como indicación la nutrición parenteral; se recomiendan 450 mg de fosfato por cada 1000 kcal perfundidas. Después del trasplante renal, para el control de la hipofosfatemia puede ser útil el cinacalcet a dosis de 30 mg/día.

HIPERMAGNESEMIA

CONCEPTO

La hipermagnesemia se define como una concentración plasmática de magnesio superior a 2,5 mg/dL (1 mmol/L).

ETIOLOGÍA

La hipermagnesemia es excepcional y suele ser debida a una excesiva ingesta de magnesio. Dada la eficacia del riñón en la eliminación del magnesio circulante, la mayoría de las hipermagnesemias se encuentran en pacientes con *insuficiencia renal,* que reciben antiácidos, laxantes o enemas que contengan magnesio. El tratamiento habitual de la preeclampsia o eclampsia con sulfato de magnesio puede producir hipermagnesemia transitoria. La *administración de enemas* que contengan magnesio en sujetos con función renal normal también puede provocar hipermagnesemia. La hipercalcemia hipocalciúrica familiar, el síndrome de lisis tumoral, la cetoacidosis diabética, la insuficiencia suprarrenal y el tratamiento con litio pueden ser otras causas de hipermagnesemia moderada.

CUADRO CLÍNICO

La hipermagnesemia inhibe la liberación presináptica de acetilcolina, con lo que bloquea la transmisión neuromuscular y deprime asimismo el sistema de conducción del corazón. A partir de concentraciones superiores a 4 mg/dL (2,5 mmol/L) pueden aparecer sucesivamente debilidad y *parálisis muscular, cuadriplejía e insuficiencia ventilatoria, junto con bradiarritmias,* que pueden llegar al *bloqueo auriculoventricular* completo y al paro cardíaco, aunque estas últimas suelen requerir concentraciones superiores a 8 mg/dL para presentarse. El magnesio tiene efecto vasodilatador periférico, y a altas concentraciones puede provocar *hipotensión.* La hipermagnesemia también desciende la calcemia al disminuir la secreción de PTH a través de su unión al receptor sensor del calcio.

TRATAMIENTO

Si la hipermagnesemia es acusada y el paciente tiene sintomatología muscular o cardíaca, el tratamiento inmediato es la administración de *gluconato cálcico*. El calcio actúa como antagonista del magnesio en los tejidos periféricos de manera transitoria. En pacientes con insuficiencia renal, la *hemodiálisis* con un baño de diálisis sin magnesio es otro método efectivo para corregir rápidamente la hipermagnesemia. La hipermagnesemia crónica moderada y asintomática habitualmente no requiere tratamiento.

Cuadro 87-5 Causas de hipomagnesemia

DISMINUCIÓN DE LA INGESTA
Inanición
Alcoholismo
Nutrición parenteral

PÉRDIDAS INTESTINALES
Vómitos
Sonda nasogástrica productiva prolongada
Síndromes malabsortivos
Diarrea aguda o crónica
Intervención quirúrgica de intestino delgado *(bypass)*
Fístulas intestinales y biliares
Alcoholismo

REDISTRIBUCIÓN
Pancreatitis aguda
Posreinicio de la alimentación oral
Politransfusiones
Síndrome del hueso hambriento
Corrección de cetoacidosis diabética
Nutrición parenteral
Abstinencia de alcohol

PÉRDIDAS RENALES
Inhibición de la reabsorción pasiva secundaria a la de sodio
- Diuréticos tiazídicos y de asa
- Hiperaldosteronismo primario (asociado a escape de aldosterona)
- Agentes nefrotóxicos: aminoglucósidos, ciclosporina, tacrolimus, cisplatino, anfotericina B, pentamidina
- Hiperparatiroidismo primario
- Nutrición parenteral crónica

Diuresis osmótica (glucosa, urea)
- Defecto tubular primario
- Poliuria postobstructiva
- Postrasplante renal
- Síndrome de Bartter
- Síndrome de Gitelman
- Hipomagnesemia hipercalciúrica familiar asociada a nefrocalcinosis

HIPOMAGNESEMIA

CONCEPTO

La hipomagnesemia se define como una disminución de la concentración plasmática de magnesio por debajo de 1,5 mg/dL (0,6 mmol/L).

ETIOLOGÍA

La hipomagnesemia puede deberse a un déficit de ingesta, a un déficit de absorción intestinal, a redistribución desde el espacio extracelular hasta el intracelular o a pérdidas renales (cuadro 87-5). Las dos primeras son las más importantes. El 10% de los pacientes ingresados en un hospital y el 65% de los ingresados en UCI presentan hipomagnesemia.

- *Disminución de la ingesta.* Inanición, alcoholismo, nutrición parenteral.
- *Pérdidas intestinales.* La concentración de magnesio en el tracto digestivo alto es de 1 mEq/L y en el tracto digestivo bajo de 15 mEq/L, por lo que los vómitos y en mayor medida la diarrea provocarán hipomagnesemia, aunque la causa más frecuente de hipomagnesemia es probablemente el alcoholismo, que provoca disminución de ingesta, disminución de absorción y, además, aumenta la eliminación urinaria.
- *Redistribución del espacio extracelular al intracelular.* La pancreatitis aguda también puede producir hipomagnesemia por saponificación del magnesio en la grasa necrótica. En las politransfusiones se puede producir hipomagnesemia por el efecto ligante del citrato, y en el síndrome de hueso hambriento tras paratiroidectomía, por

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

su depósito en el hueso. Durante la corrección de la cetoacidosis diabética es frecuente observar hipomagnesemia, que puede llegar a ser intensa. Intervienen principalmente dos factores: en primer lugar, la diuresis osmótica y la eliminación urinaria de ácidos orgánicos fuerzan pérdidas considerables de magnesio con la orina, y en segundo lugar se produce un paso de magnesio hacia el compartimento intracelular. El paso de magnesio al interior de la célula también ocurre con la administración de insulina o en la nutrición parenteral desprovista de magnesio, así como en pacientes que reinician alimentación con altas dosis de hidratos de carbono tras un período de desnutrición.

- *Pérdidas renales.* Estos casos se identifican por una magnesiuria elevada en presencia de hipomagnesemia. En efecto, cuando esta se debe a pérdidas intestinales o redistribución, la excreción fraccional de magnesio permanece siempre inferior al 3%, y se sitúa por encima de esa cifra cuando subyace una pérdida renal. Como orientación inicial, una magnesiuria superior a 20 mg/día (8,2 mmol/día) en presencia de hipomagnesemia sugiere pérdidas renales. Las pérdidas renales de magnesio pueden producirse por dos grandes mecanismos: a) por inhibición de la reabsorción pasiva de magnesio secundaria a la del sodio, o b) por un defecto tubular primario (v. cuadro 87-5).

CUADRO CLÍNICO

En la mayoría de los casos, la disminución del magnesio sérico (por encima de 1,5 mg/dL) no ocasiona manifestaciones clínicas. Cuando existe hipomagnesemia grave, se facilita la liberación de acetilcolina en la placa motora y se produce el cuadro clínico de hiperexcitabilidad neuromuscular, que puede aparecer con concentraciones de magnesio inferiores a 1,5 mg/dL (0,61 mmol/L), y se manifiesta con fasciculaciones, mioclonías, signos de Chvostek y Trousseau positivos o incluso *tetania* franca. No obstante, la gran mayoría de los casos de tetania que aparecen durante el curso de la reducción de magnesio se deben a *hipocalcemia*. En este último caso se observa que la hipocalcemia es resistente a la administración de calcio y vitamina D.

La disminución de magnesio favorece la aparición de *arritmias* graves ventriculares y supraventriculares, así como prolongación de P-R y Q-T, en especial pero no exclusivamente en *enfermos digitalizados.* También se puede llegar a observar *encefalopatía metabólica,* con desorientación, convulsiones y obnubilación. La reducción de magnesio también limita la capacidad renal de conservación del potasio, de manera que es muy común observar *hipopotasemia* junto con hipomagnesemia. En estos casos, al igual que ocurre con la hipocalcemia, la hipopotasemia es refractaria a la administración de potasio, pero se corrige al aportar magnesio.

TRATAMIENTO

En primer lugar debe corregirse el trastorno de base que ocasiona la hipomagnesemia. La vía de administración de los suplementos de magnesio dependerá de la gravedad de las manifestaciones clínicas. En los sujetos asintomáticos son suficientes los aportes orales, como cloruro o lactato de magnesio (300-600 mg/día de magnesio elemento en dosis divididas). Por el contrario, los pacientes con tetania e hipocalcemia asociada, y aquellos con hipomagnesemia e hipopotasemia con arritmias ventriculares, deben recibir *sulfato de magnesio* intravenoso, como se ha detallado al tratar de la hipocalcemia.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Brunelli SM, Goldfarb S. Hypophosphatemia: Clinical consequences and management. J Am Soc Nephrol 2007;18:1999-2003.

Chang WT, Radin B, McCurdy MT. Calcium, magnesium, and phosphate abnormalities in the emergency department. Emerg Med Clin North Am 2014;32:349-66.

Kestembaum B, Drüeke T. Disorders of calcium, phosphate, and magnesium metabolism. En: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. Comprehensive Clinical Nephrology. 5th ed. St Louis: Elsevier-Saunders; 2015.

Konrad M. Disorders of magnesium metabolism. En: Geary D, Shaefer F, eds. Comprehensive Pediatric Nephrology. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 461-75.

Sharma B, Misicko NE, Hitchcock K, Neher JO. Clinical inquiries. How should you evaluate elevated calcium in an asymptomatic patient? J Fam Pract 2008;57:267-9.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ALTERACIONES DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

Capítulo 88

A. Botey Puig

CONSIDERACIONES FISIOLÓGICAS

A pesar de que diariamente se incorporan al organismo de 70 a 100 mmol de hidrogeniones (ácidos no volátiles) procedentes de la dieta y del metabolismo, y 20 000 mmol de ácido carbónico, la concentración de aquellos en sangre arterial y líquido intersticial se mantiene muy baja, en comparación con otros iones (sodio, potasio y cloro), y entre unos límites muy estrechos: 45 a 35 nmol/L (pH: 7,35-7,45). Esto es necesario, ya que los hidrogeniones (protones) son tan activos que pequeños cambios en su concentración (0,1-0,2 de pH) pueden alterar las reacciones enzimáticas y los procesos fisiológicos. El organismo se defiende de estos cambios con los sistemas tampón, los cuales captan o liberan protones de forma inmediata, en respuesta a cambios en la acidez. La regulación última del pH depende de los pulmones y de los riñones. Los límites de pH compatibles con la vida oscilan entre 6,8 y 7,8.

En el líquido extracelular, el principal sistema tampón es el formado por el ion bicarbonato y su ácido conjugado (ácido carbónico). Este es el más importante, por ser el más abundante y porque está en equilibrio con el dióxido de carbono, controlado por la función respiratoria, así como el ion bicarbonato, que está controlado por el riñón. La relación entre el pH ($-\log [H^+]$) y los componentes de este sistema tampón se expresa por la ecuación de Henderson-Hasselbach:

$$pH = pK + \log \frac{(HCO_3^-)}{H_2CO_3}$$

donde pK es la constante de disociación de ácido carbónico ($H_2CO_3 = H^+ + HCO_3^-$) y tiene un valor de 6,1 a 37 °C; HCO_3^- es la concentración de bicarbonato en plasma expresado en mEq/L (mmol/L), y H_2CO_3 es la concentración de ácido carbónico en plasma y que es igual a αpCO_2 (en mm Hg [kPa]), donde α es la constante de solubilidad del dióxido de carbono y tiene un valor de 0,031 ($CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3$). Por tanto, para el sistema tampón bicarbonato, el pH dependerá del cociente entre la concentración de bicarbonato y el CO_2 disuelto, cociente que tiende a mantenerse constante y que en condiciones normales, con una presión parcial de CO_2 (pCO_2) de 40 mm Hg (40 kPa) y un bicarbonato de 24 mEq/L (mmol/L), es de 20:1. Así, el pH normal es:

$$pH = 6,1 + \log \frac{24}{0,03 \times 40} = 6,1 + \log 20 = 7,4$$

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

De todas formas, el pH arterial proporciona una información cualitativa pero no cuantitativa del estado acidobásico de los líquidos corporales. Los protones se difunden con mucha rapidez a través de la membrana celular, y dos terceras partes de la sobrecarga de ácido o de base en un momento dado difunden al espacio intracelular y son neutralizadas por los tampones intracelulares, de los cuales los más importantes son las proteínas, los fosfatos orgánicos y el carbonato óseo. Este intercambio tiende a minimizar las variaciones en el pH extracelular. La capacidad tampón total del organismo es de unos 15 mEq (mmol)/kg de peso y día.

El aparato respiratorio controla los niveles de pCO_2. La fuente más importante de producción endógena de ácidos volátiles proviene de la combustión de glucosa y ácidos grasos en CO_2 y agua. El CO_2 producido en los tejidos es transportado por los hematíes donde, por la acción de la anhidrasa carbónica, se convierte en ácido carbónico. Los protones así formados son tamponados por la hemoglobina (tampón intracelular) con salida de ion bicarbonato e intercambio con cloro. Cuando la sangre circula por los capilares pulmonares, entra bicarbonato en el hematíe (con la consiguiente salida de cloro), que se combina con el protón para formar ácido carbónico, que a su vez se disocia en CO_2 y agua. Este CO_2 se difunde a través de la membrana del hematíe y el epitelio alveolar. En circunstancias normales, la producción de CO_2 tisular se mantiene constante y sus concentraciones en sangre dependen de la ventilación pulmonar. El aparato respiratorio, además de eliminar la producción endógena de CO_2, utiliza la variación de la pCO_2 como un mecanismo de adaptación (respuesta) a cambios de concentración de hidrogeniones, inducidos por alteraciones no respiratorias.

La principal fuente de ácidos no volátiles proviene del metabolismo proteico que produce ácido sulfúrico (metionina y cisteína) y ácido clorhídrico (lisina y arginina). Otras fuentes son la combustión incompleta de hidratos de carbono y grasas con la liberación de ácido láctico y cetoácidos, el metabolismo de nucleoproteínas que producen ácido úrico y el metabolismo de compuestos de fósforo orgánico con liberación de protones y fosfatos inorgánicos. En condiciones normales, la producción de ácidos no volátiles es de 1 mEq (mmol)/kg de peso y día. El riñón es el órgano encargado de eliminar estos hidrogeniones y mantener constante la concentración de bicarbonato en plasma. Los mecanismos que intervienen en este proceso son básicamente la reabsorción del bicarbonato filtrado (unos 4000 mEq/día) y la regeneración de bicarbonato gastado por cada hidrogenión incorporado. Muy pocos hidrogeniones libres se excretan por la orina, incluso a pH 4,8, y requieren su tamponamiento de inmediato. Una tercera parte de estos hidrogeniones secretados se combinan con tampones urinarios (provenientes de la filtración glomerular), principalmente fosfato disódico (Na_2HPO_4), para formar fosfato monosódico (NaH_2PO_4) *(acidez titulable).* Dos terceras partes de los hidrogeniones secretados se unen al amoníaco formado a partir de aminoácidos, como la glutamina, en segmentos más proximales, para formar el ion amonio, que se excreta en forma de cloruro amónico *(amoniogénesis),* para formar bicarbonato sódico *de novo.* Por tanto, la excreción de hidrogeniones y la regeneración distal de bicarbonato se acompaña de absorción de sodio. Todos los factores que favorezcan la reabsorción de sodio en el segmento distal aumentan la excreción ácida por la orina.

VALORACIÓN GENERAL DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

Para la valoración completa del equilibrio acidobásico hace falta conocer cuatro datos: a) el pH (o la concentración de hidrogeniones en plasma [H^+]); b) la concentración plasmática de bicarbonato (HCO_3^-); c) la pCO_2, y d) en ocasiones el hiato aniónico *(anión gap).* Es decir, medir los componentes del sistema tampón bicarbonato-ácido carbónico. Es preferible efectuar estas determinaciones en sangre arterial o, si es venosa, extraerla sin torniquete, sin demasiada heparina como anticoagulante, y realizar las mediciones inmediatamente, ya que, incluso en condiciones anaeróbicas, y con sangre enfriada, el metabolismo celular puede alterar el estado acidobásico de la muestra. El bicarbonato en sangre arterial es 1-3 mEq/L (mmol/L) inferior al venoso. La concentración de hidrogeniones (pH) y la pCO_2 se determinan directamente por técnicas electroquímicas estándar. El tercer parámetro se calcula con facilidad.

Los términos *acidemia* y *alcalemia* significan aumento y disminución, respectivamente, de la concentración plasmática de hidrogeniones, mientras que los términos de *acidosis* o *alcalosis* definen los procesos fisiopatológicos que originan dichas alteraciones. Cuando las anormalidades del equilibrio acidobásico se inician con cambios en la pCO_2, los trastornos serán respiratorios: *acidosis respiratoria* cuando es por un aumento y *alcalosis respiratoria* cuando es por un descenso de la pCO_2. Por el contrario, si el trastorno inicial es un aumento o una disminución de la cifra de bicarbonato en plasma, recibe el nombre de *alcalosis* o *acidosis metabólica,* respectivamente. Debido a la existencia de los sistemas tampón, cualquier alteración de uno de los componentes (p. ej., bicarbonato) determina una variación en el mismo sentido del otro (pCO_2) con el fin de intentar mantener constante el cociente HCO_3^-/pCO_2, para amortiguar la alteración primaria del pH. Así, ante una acidosis metabólica el organismo se defiende con un descenso de la pCO_2 y, a la inversa, una alcalosis metabólica se acompaña de un aumento de la pCO_2 (hipoventilación). Lo mismo ocurre con los trastornos respiratorios. Con la excepción de la alcalosis respiratoria crónica, estos mecanismos compensadores no llegan a normalizar por completo la concentración de hidrogeniones. Dado que la respuesta ventilatoria es inmediata, pero la renal requiere unos días para ajustarse a la excreción o retención de bicarbonato, los trastornos respiratorios se clasifican en agudos o crónicos.

Si se considera que la cantidad de aniones en el organismo es igual a la cantidad de cationes y que todos no son fácilmente medibles, se define como *hiato aniónico* o *intervalo aniónico (anión gap):*

$$\text{Hiato aniónico} = (Na^+) - [(Cl^-) + (HCO_3^-)]$$

El valor normal es de 6-12 mEq (mmol)/L y básicamente nos servirá para discernir si una acidosis metabólica es debida a la incorporación de un ácido nuevo o a la pérdida de bicarbonato. El mismo concepto puede expresarse como (Na^+ + cationes indeterminados) = (Cl^- + HCO_3^- + aniones indeterminados). Entre los aniones indeterminados cabe citar la albúmina y, de menor importancia, las globulinas α y β, el fosfato, el sulfato, el lactato y los cetoácidos. Entre los cationes indeterminados se incluyen las γ-globulinas, el calcio, el magnesio y, por conveniencia, el potasio. Como el 75% del hiato aniónico normal es debido a la albúmina, por cada 1 g/dL por debajo de 4,5 g/dL, la normalidad del *hiato aniónico* desciende 2,5 mEq (mmol)/L.

El hiato aniónico disminuido puede observarse cuando aumentan los cationes (no sodio): potasio, calcio, magnesio, litio (intoxicación), γ-globulinas (mieloma múltiple), o cuando descienden los aniones, como en el caso de una hipoalbuminemia. Por el contrario, un aumento del hiato aniónico se observa en caso de incrementos de aniones (ni cloro ni bicarbonato), que ocurre en: a) acidosis metabólica por ácido láctico, cetoácidos, insuficiencia renal o por tóxicos (salicilatos, etilenglicol, metanol o paraldehído); b) administración de sales sódicas de ácidos orgánicos, como lactato sódico, acetato sódico (diálisis) y citrato sódico (transfusiones sanguíneas); c) carbenicilina sódica a grandes dosis, y d) casos de hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia.

Además de estos cuatro trastornos simples del equilibrio acidobásico, existen *trastornos mixtos,* en los que dos anomalías primarias coexisten simultáneamente. Ello puede desviar el pH a niveles peligrosos (p. ej., cuando coexisten una acidosis metabólica y una acidosis respiratoria) o bien presentarse con unos valores de pH, pCO_2 y HCO_3^- casi normales (cuando coexisten una acidosis metabólica y una alcalosis metabólica), como puede ocurrir en la uremia que desarrolla una alcalosis metabólica por vómitos. La coexistencia de dos trastornos metabólicos se acompaña de una discrepancia entre el aumento del hiato aniónico (Δ HA) y el descenso de bicarbonato (Δ HCO_3^-), cuyo *cociente* será aproximadamente: a) $< 0,4$ en casos de acidosis hiperclorémica pura; b) entre 0,4 y 1 en caso de acidosis metabólica mixta; c) entre 1 y 2 en casos de acidosis pura de hiato aniónico elevado, y d) > 2 en caso de acidosis con hiato aniónico elevado combinada con alcalosis metabólica.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ACIDOSIS METABÓLICA

CONCEPTO Y FISIOPATOLOGÍA

La acidosis metabólica se caracteriza por un descenso del pH (aumento de $[H^+]$), de la concentración plasmática de bicarbonato (trastorno primario) y de la pCO_2 (trastorno secundario). El descenso de la pCO_2 corresponde a un estímulo del centro respiratorio debido a la acidemia. Si la acidosis metabólica no está complicada, la caída de la pCO_2 (en mm Hg o kPa) equivale a 1-1,5 veces el descenso del bicarbonato en mEq/L o mmol/L.

Los sensores predominantes en este estímulo son los quimiorreceptores centrales. La barrera hematoencefálica es permeable al CO_2, pero en la acidosis metabólica el pH arterial y la concentración de bicarbonato descienden más rápidamente que el pH en el líquido cefalorraquídeo (LCR), por lo que en la acidosis metabólica aguda deben transcurrir 6-12 h para obtener la máxima compensación respiratoria. Si la disminución de la pCO_2 fuera inferior, y por tanto hubiera unos valores de pCO_2 superiores a los esperados, existiría acidosis respiratoria concomitante, como puede ocurrir en un paciente afecto de edema pulmonar grave que desarrolla una acidosis metabólica (láctica por hipoxemia) y respiratoria a la vez. Si la pCO_2 es inferior a la calculada, habrá una acidosis metabólica asociada a una alcalosis respiratoria, como puede ocurrir en la intoxicación por salicilatos, en una enfermedad hepática grave o en una sepsis por gramnegativos. Rara vez el descenso de la pCO_2, secundario a una acidosis metabólica, se sitúa por debajo de 15 mm Hg (15 kPa). Si la función renal está conservada, el riñón empieza a aumentar la excreción de ácidos; al principio aumenta la titulación de fosfato urinario y a los pocos días lo hace la producción de amonio, que llega a ser el mecanismo cuantitativamente más importante para la excreción neta de ácido, la cual puede aumentar de 5 a 10 veces.

ETIOPATOGENIA

La acidosis metabólica se produce por dos mecanismos básicos: a) acumulación de ácidos no volátiles (aumento de producción o falta de excreción), o b) pérdida de bicarbonato del líquido extracelular. Las causas que la provocan se exponen en el cuadro 88-1 y pueden clasificarse en dos grandes grupos: a) aquellas con un hiato aniónico aumentado, que se debe a la acumulación de un ácido cuyo anión no es el cloro, con lo que disminuye el ion bicarbonato con normocloremia, y b) las caracterizadas por hiato aniónico normal, donde el descenso del ion bicarbonato es igual al aumento del ion cloro.

Acidosis metabólica con hiato aniónico aumentado (normoclorémica)

La causa más frecuente de acidosis metabólica aguda es una producción aumentada de ácidos no volátiles. La *cetoacidosis diabética* suele producirse en diabéticos insulinodependientes mal controlados. La falta de insulina y una combustión inadecuada de los hidratos de carbono producen una acumulación de los ácidos acético y β-hidroxibutírico. La existencia de estos metabolitos en suero y orina se confirma con una reacción al nitroprusiato (Acetest®, Ketostix®) positiva, que, por cierto, no detecta el más abundante de ellos, el ácido β-hidroxibutírico. En ocasiones coexiste una acidosis láctica. En este caso, el diagnóstico se sospechará ante un aumento del hiato aniónico (y descenso del bicarbonato) más exagerado que la positividad en la reacción del nitroprusiato en suero. Si la función renal está preservada, se pierden grandes cantidades de cetoácidos por la orina, con lo que el cociente $\Delta HA:\Delta HCO_3^-$ puede ser inferior a 1. La *cetoacidosis alcohólica* suele ocurrir en alcohólicos crónicos con una historia reciente de ingesta elevada de alcohol, escasa ingesta alimentaria y vómitos recurrentes. Aquí predomina el aumento de ácido β-hidroxibutírico, con lo que la reacción del nitroprusiato es negativa. Puede coexistir con hipoglucemia, aunque también con glucemias ligeramente elevadas. Se trata de un diagnóstico por exclusión. El cuadro se acompaña con frecuencia de alcalosis metabólica por vómitos repetidos y de alcalosis respiratoria, debido al síndrome de abstinencia o a una neumonía por aspiración. Además, suele haber signos de deshidratación. El *ayuno prolongado* puede acompañarse también de cetoacidosis débil por aumento del metabolismo de las grasas: la lipólisis acelerada produce acumulación de ácido β-hidroxibutírico.

La *acidosis láctica* se produce por acumulación de ácido láctico en sangre como resultado de un aumento de su síntesis, defecto de su metabolismo o ambos, debido a una alteración en la respiración celular (metabolismo oxidativo). El lactato se produce y se elimina mediante una única reacción a través del piruvato. Esta reacción (piruvato + NADH + H^+ = lactato + NAD^+) está en equilibrio y la cataliza la enzima lactato-deshidrogenasa (LDH). El ácido láctico es un producto final del metabolismo de la glucosa y su única vía de degradación es su oxidación nuevamente a ácido pirúvico. En condiciones anaeróbicas (estados hipóxicos) se acumula piruvato en el citoplasma por una producción aumentada y una utilización disminuida, puesto que, al

Cuadro 88-1 Causas de acidosis metabólica

HIATO ANIÓNICO AUMENTADO (NORMOCLORÉMICA)

Aumento de la producción de ácidos (orgánicos)

Cetoacidosis
- Diabética*
- Alcohólica*
- Por ayuno prolongado

Acidosis láctica (v. cuadro 88-2)

Intoxicaciones
- Salicilatos*
- Metanol*
- Etilenglicol*
- Propilenglicol
- Paraldehído
- Ácido piroglutámico (paracetamol)
- Tolueno (inhalación)

Disminución en la excreción de ácidos (inorgánicos)

Insuficiencia renal (aguda y crónica)

HIATO ANIÓNICO NORMAL (HIPERCLORÉMICA)

Pérdidas digestivas de bicarbonato

Diarrea
Drenajes del intestino delgado (fístula pancreática)
Ureterosigmoidostomía

Causas de origen renal

Con hipopotasemia
- Acidosis tubular distal (falta de regeneración de bicarbonato) (tipo I)
- Acidosis tubular proximal (pérdida de bicarbonato) (tipo II)

Con hiperpotasemia (acidosis tubular distal de tipo IV)
- Déficit mineralocorticoide (enfermedad de Addison, hipoaldosteronismo, administración de heparina)
- Resistencia a mineralocorticoides
  - Con pérdida de sal (seudohipoaldosteronismo de tipo I)
  - Sin pérdida de sal (seudohipoaldosteronismo de tipo II)
- Nefritis intersticiales crónicas
  - Nefropatía por analgésicos
  - Pielonefritis crónica
  - Lupus eritematoso sistémico
  - Síndrome de Sjögren
  - Sarcoidosis
- Fármacos (con insuficiencia renal)
  - Diuréticos distales: amilorida, triamtereno, espironolactona
  - Trimetoprim
  - Pentamidina
  - IECA y antagonistas del receptor de la angiotensina II
  - AINE
  - Ciclosporina

Administración de ácidos

Cloruro amónico, cálcico
Clorhidratos de arginina, de lisina
Hiperalimentación

*Puede asociarse a acidosis láctica.

SECCIÓN VI

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

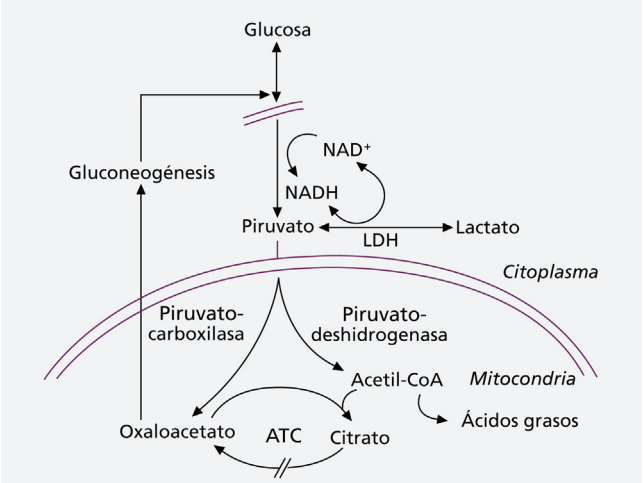


Figura 88-1 Metabolismo del ácido láctico. El ácido láctico es un producto final del metabolismo de la glucosa y su única vía de degradación es su oxidación otra vez a ácido pirúvico. La concentración citoplasmática de lactato está en relación con la concentración de piruvato, que aumenta en caso de glucólisis anaeróbica. Para su catabolismo, el ácido pirúvico requiere penetrar en la mitocondria, la cual es impermeable al lactato, y seguir (en condiciones aeróbicas) dos vías oxidativas: a) por la acción de la piruvato-deshidrogenasa se transforma en acetil-coenzima A, que a su vez puede, a través del ciclo de los ácidos tricarboxílicos, transformarse en CO_2 y H_2O, o bien ser utilizado para la síntesis de grasas, y b) por la acción de la piruvato-carboxilasa forma oxaloacetato y deriva hacia la gluconeogénesis. ATC: ciclo de los ácidos tricarboxílicos; LDH: lactato-deshidrogenasa; NAD^+: nicotina adenina dinucleótido, forma oxidada; NADH: nicotina adenina dinucleótido, forma reducida.

Cuadro 88-2 Causas de acidosis láctica

- Aumento en la demanda de oxígeno (transitoria)
  - Ejercicio exagerado
  - Convulsiones generalizadas
- Hipoxia tisular
  - Hipoperfusión tisular
    - *Shock*
    - Insuficiencia aguda del ventrículo izquierdo
    - Disminución del gasto cardíaco
  - Hipoxemia arterial
    - Asfixia
    - Hipoxemia (PaO_2 < 35 mm Hg o kPa)
    - Intoxicaciones por monóxido de carbono
    - Anemia intensa
- Medicamentos y otras sustancias
  - Alcohol (con déficit de tiamina)
  - Biguanidas (fenformina, metformina, butformina)
  - Intoxicaciones por metanol, etilenglicol, salicilatos, isoniazida, estreptozotocina, cianida, nitroprusiato, papaverina, paracetamol, ácido nalidíxico y otros
  - Fructosa, sorbitol, propofol
  - Adrenalina, noradrenalina (estrés)
  - Zidovudina (AZT) y otros retrovirales
  - Linezolid, agonistas β_2
  - Cocaína y otras drogas de abuso
- Ciertas enfermedades
  - Diabetes mellitus
  - Insuficiencia hepática
  - Sepsis
  - Neoplasias (leucemia)
  - Insuficiencia renal
  - Ferropenia
  - Pancreatitis
  - Sida
  - Intestino corto (D-lactato y con otros ácidos orgánicos de flora intestinal)
  - Feocromocitoma
- Acidosis láctica idiopática (espontánea)
- Acidosis láctica congénita
  - Deficiencia de glucosa-6-fosfatasa (enfermedad de von Gierke)
  - Deficiencia de fructosa-bifosfatasa
  - Deficiencia de piruvato-carboxilasa
  - Deficiencia de piruvato-deshidrogenasa

estar las funciones mitocondriales alteradas, se estimula por un lado la glucólisis como principal fuente de energía y, por otro, se inhibe la piruvato-deshidrogenasa, lo que dificulta el metabolismo del piruvato (fig. 88-1). La consecuencia es una producción exagerada de ácido láctico, con un descenso del pH intracelular. A su vez, la acidosis sistémica inhibe la glucólisis y, por tanto, la síntesis de lactato (mecanismo de retroalimentación). Por el contrario, la alcalosis estimula la generación de ácido láctico. En condiciones normales, el lactato se produce en los hematíes, la piel, el cerebro, el músculo esquelético, etc., pasa a la circulación y se metaboliza en el riñón y el hígado. La cantidad de lactato producido diariamente es de unos 15 a 25 mmol/kg de peso y día y, a pesar de producirse unos 1400 mmol/día, las concentraciones plasmáticas se mantienen entre 0,5 y 1,5 mmol/L. La cantidad de piruvato es 10 veces inferior (0,1 mmol/L), y la relación lactato/piruvato es de 10:1. Las concentraciones de lactato iguales o superiores a 5 mmol/L definen la acidosis láctica, cuyo pronóstico empeora a medida que aumentan dichas concentraciones. Lactacidemias entre 2 y 4 mmol/L tienen significación dudosa. Los aniones L-lactato son metabolizados en el riñón al reabsorberse en el túbulo proximal (cotransporte sodio-L-lactato) y, por tanto, no se elimina por la orina. Ello, junto con una perfusión renal disminuida, frecuente en muchas causas de lactacidosis, hace que se acumulen grandes cantidades del anión en el espacio extracelular, que junto con el mayor volumen de distribución del H^+ provoca que con el tiempo el $\Delta HA:\Delta HCO_3^-$ sea mayor que 1,6.

En el cuadro 88-2 se enumeran las causas de acidosis láctica, las cuales pueden reagruparse en dos grandes grupos: con hipoxia tisular y sin ella. La causa más frecuente de acidosis láctica es por *hipoxia tisular (tipo A)* en los estados de *shock,* cuya mortalidad es elevada cuando aparece esta complicación. La coexistencia de anemia favorece la aparición de lactacidosis por hipoperfusión. Con frecuencia, la acidemia deprime la contractilidad miocárdica y la respuesta inotrópica a las catecolaminas, con lo que disminuye el gasto cardíaco, para establecer un círculo vicioso que agrava aún más la perfusión tisular. El segundo gran grupo de acidosis láctica se produce *sin hipoxia tisular (tipo B)*. La ingesta de etanol provoca normalmente ligeros aumentos del ácido láctico en sangre que no acostumbran a superar los 2 mmol/L. Ello se debe a la inhibición de la gluconeogénesis a partir del piruvato que produce el etanol. No obstante, la coexistencia en estos pacientes de insuficiencia hepática (que disminuye aún más la metabolización de lactato) o de deshidratación (vómitos repetidos, hemorragia gastrointestinal, pancreatitis) puede provocar una lactacidosis intensa. Otro factor que puede también aumentar la lactacidemia es la aparición de una alcalosis respiratoria (por abstinencia alcohólica o hepatopatía grave) con el consiguiente efecto estimulante de la glucólisis e inhibidor de la oxidación de ácido pirúvico. Aunque el hígado es un órgano que metaboliza el lactato, sólo aparece acidosis láctica en la necrosis hepática aguda. En insuficiencias hepáticas menos graves, la lactacidosis suele deberse a alcalosis respiratoria, trastornos circulatorios o sepsis asociadas. Se ha descrito acidosis láctica asociada a tumores sólidos, leucemias, sida y tras resección, obstrucción o derivación del intestino delgado donde, por un cambio en la flora intestinal (antibióticos), se genera ácido D-láctico en la luz intestinal. El D-lactato es irreabsorbible por el túbulo proximal, por lo que se excreta rápidamente por la orina; es por ello que el $\Delta HA:\Delta HCO_3^-$ es igual o inferior a 1, como ocurre con los cetoácidos.

La acidosis láctica también puede aparecer como complicación de una diabetes mellitus: la insulina estimula la actividad de la piruvato-deshidrogenasa e inhibe la gluconeogénesis, por lo que su deficiencia puede provocar un aumento de la síntesis de ácido pirúvico. La vasculopatía

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

periférica y la insuficiencia cardíaca son factores coadyuvantes en la lactacidosis del diabético al comprometer la perfusión tisular. La alimentación parenteral con fructosa puede desencadenar también una acidosis láctica. La lactacidosis inducida por fármacos se cree debida a una defectuosa utilización del oxígeno tisular: las biguanidas, la isoniazida, el nitroprusiato, los salicilatos, el paracetamol, la zidovudina, linezolid, etc., son ejemplos de este mecanismo. En el caso de los salicilatos existe el factor agravante inicial de estímulo del centro respiratorio (alcalosis respiratoria) que favorece la aparición de acidosis láctica. Las *intoxicaciones* por sustancias que una vez metabolizadas se transforman en ácidos foráneos al organismo provocarán también acidosis metabólica con hiato aniónico aumentado: los salicilatos, el metanol y el etilenglicol, además de ácido láctico, determinan aumentos, entre otros, de ácido salicílico, fórmico, glucólico y oxálico, respectivamente. En paciente críticos, la administración de acetaminofeno (paracetamol) puede provocar una acidosis por acumulación de piroglutámico.

La *insuficiencia renal,* tanto aguda como crónica, constituye la causa más frecuente de acidosis metabólica y se debe, sobre todo, a una acumulación por falta de excreción de sulfatos y fosfatos. El hiato aniónico no suele aumentar hasta que el filtrado glomerular desciende por debajo de 20 mL/min o la creatinina sérica supera los 4 mg/dL (354 mmol/L). Con creatininas entre 2 y 4 mg/dL (177-354 mmol/L) hay ligeros aumentos de la concentración sérica de cloro (unos 5 mmol/L o mEq/L) con descensos paralelos (unos 6 mmol/L o mEq/L) del bicarbonato; es decir, hay una débil acidosis metabólica hiperclorémica. En la insuficiencia renal crónica, el defecto principal es el descenso en la capacidad de excretar amonio, a pesar de haber un aumento adaptativo en su producción renal en las nefronas viables. Algunos pacientes pueden perder pequeñas cantidades de bicarbonato cuando sus concentraciones plasmáticas son iguales o superiores a 18 mEq/L o mmol/L. Normalmente, la acidificación de la orina y la formación de acidez titulable es normal (teoría de la nefrona indemne). La bicarbonatemia desciende progresivamente, aunque suele mantenerse por encima de 15 mEq/L o mmol/L, y sólo raras veces, en estadios muy avanzados, desciende por debajo de 10 mEq/L o mmol/L. Ello se debe, por un lado, a la estimulación de la excreción de ácidos en las nefronas indemnes, producida por la propia acidosis, y, por otro, a que, al ser una acidosis metabólica de lenta instauración, actúan los tampones intracelulares del hueso (carbonato y fosfato), factor que contribuye a la osteopenia de la insuficiencia renal crónica. Cuando esta es aguda, la disfunción es generalizada en todas las nefronas y sin capacidad de adaptación. La cifra de bicarbonato en plasma desciende 0,5-1 mEq/L o mmol/L y día. Los descensos más rápidos o a concentraciones inferiores a 16 mEq/L o mmol/L indican la coexistencia de otro factor causante de la acidosis metabólica (sepsis, hipoxia, necrosis tisular masiva, etc.).

Acidosis metabólica con hiato aniónico normal (hiperclorémica)

Las *pérdidas de bicarbonato* por el tubo digestivo (diarreas, malabsorción, drenaje de flujos pancreáticos o biliares) causan acidosis metabólica hiperclorémica, debido a que el riñón sano reabsorbe cloro para compensar tanto el volumen como la composición de estos líquidos ricos en ion bicarbonato. Con el líquido fecal también se pierde potasio, por lo que se asocian con frecuencia a hipopotasemia. Las derivaciones de los uréteres al colon (ureterosigmoidostomía) provocan acidosis metabólica debido a que el epitelio intestinal secreta bicarbonato en intercambio con el cloro proveniente de la orina. Con frecuencia existe uropatía obstructiva o pielonefritis crónica como un problema adicional. La excepción es la diarrea congénita perdedora de cloro que ocasiona alcalosis metabólica.

Las *alteraciones del túbulo renal* ocasionan acidosis metabólica por dos mecanismos básicos según la alteración sea proximal o distal (v. Acidosis tubular renal, en cap. 102).

La *administración de sustancias ácidas* como cloruro amónico, clorhidrato de arginina, lisina, etc., que al metabolizarse forman ácido clorhídrico, la alimentación parenteral con exceso de aminoácidos catiónicos (arginina, lisina e histidina) o la administración rápida de una solución salina (acidosis por expansión) también pueden provocar una acidosis metabólica hiperclorémica.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

La expresividad clínica de la acidosis metabólica es más bien escasa y el diagnóstico se basa en el sustrato clínico causante de la acidosis y en estudios apropiados de laboratorio. La acidosis metabólica produce alteraciones en la respiración, la contractilidad miocárdica y el SNC, más profundas cuanto más intenso y agudo es el trastorno del equilibrio acidobásico. En la acidosis metabólica aguda se produce hiperventilación que puede ser muy intensa (respiración de Kussmaul). Si es muy acusada, se añade sintomatología inespecífica de debilidad muscular, anorexia, vómitos, deterioro del estado mental, cefalea, confusión, estupor y coma. Hay un descenso de la contractilidad miocárdica (insuficiencia cardíaca), tendencia a la hipotensión (vasodilatación), taquicardia y predisposición a arritmias ventriculares. La acidosis predispone al desarrollo de edema pulmonar con mínima sobrecarga hidrosalina debida a un descenso en la capacitancia del lecho vascular pulmonar. La acidosis aguda desplaza la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la derecha, con lo que se permite la oxigenación de tejidos pobremente perfundidos. También afecta a la función leucocitaria y linfocitaria, estimula la producción de interleucinas y produce resistencia hormonal a catecolaminas e insulina. En la acidosis metabólica crónica puede no observarse ningún síntoma, aunque se asocia a osteoporosis, aumento de la síntesis de β-2 microglobulina, acelera la progresión de la insuficiencia renal, disminuye la síntesis de albúmina y retarda el crecimiento en los niños. En esta situación, la oxigenación tisular está disminuida por la reducción de las concentraciones de 2,3-difosfoglicerato, que desplaza la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la izquierda.

Los datos de laboratorio característicos son el descenso de la bicarbonatemia y del pH, junto con un descenso compensador de la pCO_2. A menudo se observa hiperpotasemia por salida de potasio intracelular (en intercambio con hidrogeniones), y ello puede enmascarar enfermedades que cursan con acidosis y reducción de potasio. Otras veces, la acidosis agrava una hiperpotasemia ya existente, como ocurre en la insuficiencia renal, tanto aguda como crónica. Por cada 0,1 U de descenso del pH hay un incremento promedio de la potasemia de 0,6 mEq/L o mmol/L. Estos incrementos sólo se observan cuando la acidosis metabólica se debe a acumulación de ácidos inorgánicos, y apenas cuando es por ácidos orgánicos.

La acumulación de lactato constituye una forma particular de acidosis metabólica, y aunque normalmente se acompaña de hipobicarbonatemia, este no siempre es el caso, debido a que puede aparecer en situaciones con un aumento previo de la cifra de bicarbonato plasmático. El diagnóstico se sospecha ante un aumento del hiato aniónico como único dato de laboratorio, y debe confirmarse con la determinación plasmática del lactato. En la acidosis láctica coexiste con frecuencia un proceso que hace difícil valorar la compensación respiratoria: hipoxemia, hipotensión, enfermedad pulmonar e insuficiencia hepática. Además, en la acumulación de ácidos orgánicos como el lactato hay poco intercambio de potasio intracelular con escasa tendencia a la hiperpotasemia, a no ser que coexista hipercatabolismo, insuficiencia renal, etc. La acidosis láctica se acompaña también de hiperfosforemia e hiperuricemia, por salida de fósforo intracelular y déficit de excreción renal, respectivamente.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la acidosis metabólica consiste en tratar la enfermedad causal, cuando sea posible, y administrar cantidades adecuadas de bicarbonato, cuando sea necesario. Si el bicarbonato plasmático es superior a 15 mEq (mmol)/L (pH superior a 7,20) y la causa de la acidosis puede tratarse, la administración de bicarbonato no sería necesaria ya que el riñón normal podría corregir el equilibrio acidobásico en varios días. Si el pH es inferior a 7,20 o la bicarbonatemia es inferior a 10 mEq (mmol)/L, además de tratar la causa, es preciso administrar bicarbonato (excepto en la cetoacidosis diabética). Como regla general, en las primeras 12 h debería administrarse la mitad del déficit de bicarbonato y evitar así las consecuencias de corregir rápidamente el equilibrio acidobásico extracelular en comparación con el del LCR. El volumen aparente de distribución del bicarbonato es del 50% del peso corporal (aunque en acidosis muy intensas, con bicarbonatemias

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de 10 mEq [mmol]/L, puede ser del 80%). Así, el cálculo debería ser: déficit de bicarbonato (en mEq/L o mmol/L) = déficit de concentración del bicarbonato en plasma [24 mEq (mmol)/L − bicarbonato actual] × 0,5 × peso corporal (kg). Lo anterior es sólo una orientación y debe ajustarse a las necesidades del paciente con arreglo a las pérdidas de bicarbonato o la generación de hidrogeniones durante el período de tratamiento. Si la causa ya no existe, la perfusión de bicarbonato se interrumpirá al alcanzar un pH de 7,25 y un bicarbonato plasmático de 15 mEq (mmol)/L.

Durante la administración intravenosa deben tenerse en cuenta una serie de posibles complicaciones: a) sobrecarga de volumen o de sodio cuando se requieren grandes cantidades de bicarbonato sódico, sobre todo en pacientes con función miocárdica precaria o insuficiencia renal; b) hipopotasemia como resultado del desplazamiento de este ion del líquido extracelular al intracelular al corregir la acidosis; c) alcalosis postratamiento, que puede ser por persistencia (durante varios días incluso) de una hiperventilación al corregir más rápidamente el pH del líquido extracelular que el del LCR o por exceso de bicarbonato (alcalosis metabólica) al normalizar la cifra de bicarbonato por el tratamiento y añadirse el bicarbonato resultante del metabolismo de ácidos orgánicos (acetoacetato, lactato) al tratarse la causa de la acidosis; por ambos mecanismos se puede provocar tetania, alteraciones del estado mental y convulsiones, y d) la perfusión rápida de bicarbonato no diluido (o en forma de bolo) en catéteres intravenosos centrales puede producir arritmias importantes e incluso mortales.

En la *cetoacidosis diabética,* la administración de insulina provoca un incremento en la utilización de glucosa y, en consecuencia, una oxidación completa de cetoácidos a bicarbonato, por lo que raras veces requiere tratamiento alcalino. Por tanto, sólo está indicado tratamiento con bicarbonato en la cetoacidosis diabética cuando el pH arterial está por debajo de 7,1 (o bicarbonato en plasma inferior a 6-8 mEq/L o mmol/L) y existe alteración de la contractilidad miocárdica. En el tratamiento de la *cetoacidosis alcohólica,* generalmente es suficiente la administración de soluciones salinas (deshidratación asociada) y glucosa, teniendo en cuenta que puede coexistir con hipopotasemia, hipomagnesemia e hipofosforemia, que deben corregirse. Esta última suele aparecer tras varias horas y puede exacerbarse tras la infusión de glucosa y, si es severa, puede producir rabdomiólisis. En las *intoxicaciones* con salicilatos, metanol o etilenglicol, además de tratamiento alcalinizante se requiere extraer el tóxico mediante diálisis. En la *insuficiencia renal* aguda de cualquier etiología, al acumularse ácidos cuyos aniones no son metabolizables, se debería administrar bicarbonato hasta alcanzar niveles de 20-22 mEq (mmol)/L con diuréticos del asa en caso de sobrecarga de volumen o tratamiento dialítico si estuviera indicada (v. cap. 90, Insuficiencia renal aguda).

En la insuficiencia renal crónica es razonable tratar con bicarbonato o citrato sódico por vía oral. La dosis inicial de 3 g/día se incrementa poco a poco hasta que la cifra de bicarbonato plasmático se mantenga entre 20-22 mEq (mmol)/L. Un gramo de bicarbonato sódico equivale a 11,9 mEq (mmol) de ion bicarbonato y otros tantos de sodio. Con ello puede aliviarse la sintomatología de fatiga, anorexia y malestar general. La administración excesiva de sustancias alcalinas puede fácilmente desencadenar tetania en un enfermo que presenta hipocalcemia por su osteodistrofia renal. Hay evidencia reciente de que la administración precoz de 0,5 mEq (mmol)/kg de peso y día, es una buena medida de nefroprotección en la nefropatía hipertensiva sin que se observe incremento alguno de las cifras de presión arterial. Cuando la acidosis se debe a pérdidas digestivas (diarrea) de bicarbonato, al tratamiento alcalino debe asociarse reposición de volumen y de potasio. Las acidosis tubulares renales se tratan con bicarbonato o citrato, o bien con fludrocortisona en la tipo IV (v. cap. 102, Enfermedades del túbulo renal).

ALCALOSIS METABÓLICA

CONCEPTO Y FISIOPATOLOGÍA

La alcalosis metabólica se caracteriza por un aumento del pH (descenso de $[H^+]$), de la concentración plasmática de bicarbonato (trastorno primario) y de la pCO_2 (trastorno secundario). El incremento de la pCO_2 se debe a que el descenso en la concentración de hidrogeniones deprime el centro respiratorio. Este aumento (en mm Hg o kPa) equivale a 0,5-1 veces el incremento de bicarbonato (en mEq [mmol]/L). Esta hipoventilación compensadora estará limitada por una eventual hipoxemia arterial que raramente se produce, por lo que la pCO_2 raras veces sobrepasa los 50-55 mm Hg o kPa. Dado que el bicarbonato es un anión extracelular, la alcalosis metabólica dependerá del cociente $(HCO_3^-)_p$/volumen espacio extracelular. Es decir, se producirá por un aumento del numerador o por un descenso del denominador o ambas cosas a la vez.

Para el desarrollo de una alcalosis metabólica hace falta una causa *inicial,* que por lo general es la pérdida exagerada de ácidos (hidrogeniones), y un factor de *mantenimiento* que evite que se elimine el exceso de bicarbonato por la orina.

El álcali puede proceder de la administración exógena o endógena de bicarbonato. La generación endógena es la más frecuente y proviene generalmente de la pérdida de ácido clorhídrico por el tubo digestivo o la eliminación renal de ácido, en forma de cloruro amónico o acidez titulable, en cantidad superior a la que se precisa para neutralizar los ácidos no volátiles procedentes de la dieta y el metabolismo. En cuanto al mantenimiento, existen tres mecanismos importantes. En primer lugar, la coexistencia de una *reducción de volumen* perpetúa la alcalosis porque en esta una gran proporción de sodio plasmático va unida al ion bicarbonato y la reabsorción de sodio filtrado conduce a una reabsorción proximal del álcali. Por tanto, toda alcalosis que se acompaña de reducción de volumen se corregirá con la administración de cloruro sódico. De esta forma se disminuye la avidez por el sodio y, además, se proporciona cloro como anión alternativo en la reabsorción de sodio. El resultado final es que puede excretarse el exceso de bicarbonato por la orina. El segundo mecanismo importante de perpetuación de la alcalosis es un *hipermineralocorticismo,* puesto que por cada hidrogenión secretado se genera (y, por tanto, aumenta en plasma) un ion bicarbonato. Aquí no existe reducción de volumen ni déficit de cloro y, por tanto, este tipo de alcalosis metabólica no responde a la administración de cloruro sódico. Un tercer mecanismo no del todo aclarado es el *déficit de potasio.* La alcalosis puede causar hipopotasemia por desplazamiento al espacio intracelular del ion potasio, a la vez que el déficit de este ion en las células de la nefrona distal favorece la secreción tubular de hidrogeniones y, por tanto, la regeneración de bicarbonato. No obstante, como mecanismo inicial sólo una hipopotasemia inferior o igual a 2 mEq (mmol)/L puede ser causa de alcalosis metabólica, de forma que los descensos de menor magnitud se consideran consecuencia de este trastorno, pero pueden ayudar al mantenimiento de una alcalosis metabólica de otra etiología. Con frecuencia, en la clínica confluyen a la vez varios de estos mecanismos.

ETIOPATOGENIA

Las principales causas de alcalosis metabólica se resumen en el cuadro 88-3. Las más frecuentes son los vómitos y los diuréticos. Los *vómitos* o el drenaje de jugo gástrico representan para el organismo un suplemento de bicarbonato equivalente a la cantidad de ácido perdido. Esto, en un principio, determina un aumento de la excreción renal de bicarbonato sódico y potásico. Más tarde, cuando las pérdidas gástricas y urinarias superan a la cantidad ingerida, a menudo reducida por los vómitos, se produce una contracción del volumen extracelular con la consiguiente reabsorción proximal de bicarbonato y perpetuación de la alcalosis. Aunque cesen los vómitos, la alcalosis persistirá hasta que se corrija el déficit de volumen y de cloro. Los *diuréticos* tiazídicos y los de asa, administrados a dosis elevadas pueden provocar una importante alcalosis metabólica debido a la pérdida de cloruro sódico por la orina *(alcalosis por contracción).* La contracción de volumen y el hiperaldosteronismo secundario perpetuarán la alcalosis hasta que se restablezca el balance hidrosalino. En pacientes con hipercapnia crónica (acidosis respiratoria crónica), la insuficiencia respiratoria se acompaña de un aumento compensador de la cifra de bicarbonato en plasma. Si mejora la respiración y desciende bruscamente la pCO_2, habrá en plasma un exceso de bicarbonato *(alcalosis posthipercápnica),* ya que el riñón tardará unos días en excretarlo. Normalmente, esta alcalosis metabólica es transitoria, pero los pacientes con dieta hiposódica y que reciben diuréticos presentan con frecuencia una disminución de volumen y de cloro, por lo que la alcalosis posthipercápnica puede persistir

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 88-3 Causas de alcalosis metabólica

- Con reducción de volumen (déficit de cloro)
  - Vómitos, aspiración gástrica
  - Diuréticos (tiazidas, de asa)
  - Alcalosis posthipercápnica
  - Clorodiarrea congénita
  - Adenoma velloso del colon
  - Otras causas: hipoparatiroidismo, hipomagnesemia
- Hipermineralocorticismos
  - Síndrome de Cushing
  - Hiperaldosteronismo
    - Primario (adenoma, hiperplasia, carcinoma)
    - Secundario (hipertensión vasculorrenal, hipertensión maligna, tumor secretor de renina)
  - Síndrome de Bartter, síndrome de Gitelman
  - Otros mineralocorticismos: exceso aparente de mineralocorticoides, regaliz, ciertas pomadas, aerosol nasal, carbenoxolona, tabaco de mascar
- Enfermedad de Liddle
- Reducción intensa de potasio (potasemia < 2 mEq/L o mmol/L)
- Por administración de álcalis (con insuficiencia renal)
  - Bicarbonato
  - Síndrome de leche y alcalinos
  - Aniones orgánicos (conversión a bicarbonato)
    - Lactato, cetoácidos
    - Citrato (transfusiones)
    - Acetato (diálisis)

indefinidamente a menos que se administre cloruro sódico o cloruro potásico. La *clorodiarrea congénita* es una enfermedad hereditaria rara asociada a un trastorno ileal de reabsorción de cloro en intercambio con el bicarbonato. El intercambio catiónico de reabsorción de sodio y excreción de hidrogeniones está conservado. Así, por las heces se pierden cloro e hidrogeniones y se retiene bicarbonato sódico. La alcalosis se mantiene por la reducción de volumen y el hiperaldosteronismo secundario. El *adenoma velloso* puede cursar con alcalosis metabólica por las exageradas pérdidas de Cl^- y K^+ que se producen por el colon. Los *hipermineralocorticismos* primarios producidos por la aldosterona o sus análogos provocan una reabsorción exagerada de sodio y secreción de potasio e hidrogeniones en la porción distal de la nefrona con la consiguiente generación de bicarbonato. En el síndrome de Cushing y en el hiperaldosteronismo primario la alcalosis metabólica suele ser ligera o moderada. En cambio, es más acusada en la secreción ectópica de ACTH (carcinoma broncógeno), a la que también se asocia una importante reducción de potasio. Estos estados se caracterizan por una expansión del volumen del líquido extracelular. En el *síndrome de Bartter y síndrome de Gitelman,* el mecanismo es múltiple y complejo: a la alteración de la reabsorción del ion cloro se asocia una importante reducción de potasio, un hiperaldosteronismo secundario y, en ocasiones, pérdidas exageradas de sodio por la orina y disminución de volumen. La alcalosis metabólica es moderada. La *enfermedad de Liddle* es un trastorno hereditario que cursa con alcalosis metabólica, hipopotasemia, hipertensión arterial, normoaldosteronismo y avidez exagerada por el sodio, que se corrige con la administración de triamtereno o amilorida y se debe a una hiperfunción (mutación) de los canales epiteliales de sodio del túbulo colector. Una *hipopotasemia* se asocia con frecuencia a una alcalosis metabólica (v. anteriormente).

La *administración de álcalis* difícilmente es causa de alcalosis metabólica, a no ser que haya una función renal deteriorada. Este es el caso del síndrome de leche y alcalinos, en el que se desarrollan una nefropatía hipercalcémica y una alcalosis, como consecuencia de la ingestión excesiva de calcio y álcali absorbibles; la nefropatía es la que limita la excreción de bicarbonato. Una acumulación transitoria de bicarbonato también puede aparecer por un metabolismo retardado de ácidos orgánicos, como ocurre tras el tratamiento insulínico de una cetoacidosis diabética, en la fase de recuperación de una acidosis láctica, o después de transfusiones masivas en las que se administra al paciente gran cantidad de citrato.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

No hay síntoma alguno ni signo clínico específico de alcalosis metabólica. En la alcalosis intensa (pH mayor de 7,55) pueden observarse alteraciones en el SNC: confusión mental, estupor, predisposición a convulsiones e hipoventilación importante en pacientes con insuficiencia renal. También pueden aparecer arritmias cardíacas (auriculares y ventriculares) con prolongación del segmento ST y ondas U. En las formas agudas es bastante frecuente la asociación con tetania e irritabilidad neuromuscular por descenso del calcio iónico, difícilmente observables en la alcalosis metabólica crónica. En las formas crónicas, dado que por lo general se acompañan de hipopotasemia, se observa con frecuencia debilidad muscular, hiporreflexia y descenso de la contractilidad miocárdica.

Los datos de laboratorio característicos son el aumento de la concentración de bicarbonato en plasma y del pH, junto con un aumento compensador de la pCO_2. Con frecuencia existe hipopotasemia por intercambio transcelular (por cada 0,1 U de aumento del pH la potasemia desciende 0,5 mEq (mmol)/L). Esta es más intensa cuando está causada por diuréticos. Puede observarse hipomagnesemia por un aumento de las pérdidas urinarias de este catión. El hallazgo inexplicable de una alcalosis metabólica hipopotasémica debe hacer sospechar un síndrome de secreción ectópica de ACTH. La determinación de la concentración de cloro en orina resulta muy útil para el diagnóstico de una alcalosis metabólica. En las formas con reducción de volumen, el cloro en orina es generalmente inferior a 10 mEq (mmol)/L. Por el contrario, en los hipermineralocorticismos y en el síndrome de Bartter el cloro en orina suele ser superior a 20 mEq (mmol)/L y son resistentes al tratamiento con cloruro sódico.

La alcalosis metabólica puede asociarse a acidosis o alcalosis respiratoria, cuya presencia puede diagnosticarse observando si el incremento de la pCO_2 es superior (acidosis respiratoria asociada) o inferior (alcalosis respiratoria asociada) al esperado.

TRATAMIENTO

En las formas que cursan con reducción del volumen (vómitos, diuréticos), la administración de cloruro sódico es suficiente para que el organismo elimine el exceso de bicarbonato por el riñón. De todas formas, si coexiste una hipopotasemia es aconsejable añadir cloruro potásico, sobre todo en la alcalosis inducida por diuréticos y en pacientes que toman digoxina. En las demás causas, la administración de cloruro potásico es la base del tratamiento. No deben administrarse sales orgánicas de potasio, cuyo metabolismo aumenta los niveles de bicarbonato. Se pueden reducir las pérdidas ácidas gástricas con antagonistas H_2 o inhibidores de la bomba de protones. En los hipermineralocorticismos, el tratamiento consiste en corregir el déficit de potasio, tratar la causa y restringir la sal de la dieta, a fin de disminuir la absorción distal y, por tanto, su intercambio con potasio. En el síndrome de Bartter o de Gitelman, los antialdosterónicos y los AINE disminuyen las pérdidas urinarias de potasio. En pacientes con insuficiencia cardíaca y alcalosis grave (pH mayor de 7,55) puede administrarse acetazolamida con suplementos de potasio.

Muy raras veces, la alcalosis metabólica es tan intensa que requiere la administración de sustancias acidificantes. Estarían indicadas en aquellos casos en los que la alcalosis metabólica condicione una hipoventilación significativa (pCO_2 superior a 60 mm Hg o kPa). La administración de cloruro amónico, ácido clorhídrico diluido o sales de aminoácidos como la arginina y la lisina puede realizarse lentamente por vía intravenosa. Al igual que el cloruro amónico, están contraindicadas en pacientes con insuficiencia hepática. La hemodiálisis con un líquido de diálisis con contenido bajo en bicarbonato y alto en cloro puede ser efectiva cuando la función renal está alterada.

ACIDOSIS RESPIRATORIA

CONCEPTO Y FISIOPATOLOGÍA

La acidosis respiratoria se caracteriza por un descenso del pH (aumento de $[H^+]$) debido a una elevación de la pCO_2 y un aumento compensador de la concentración de bicarbonatos en plasma. La producción de CO_2

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 88-4 Causas de acidosis respiratoria

- Depresión del centro respiratorio
  - Sobredosis de sedantes, anestesia, morfina
  - Infarto, traumatismo o tumor cerebral
  - Hipoventilación alveolar primaria
  - Poliomielitis bulbar
  - Apnea del sueño, obesidad, síndrome de Pickwick
  - Mixedema
- Enfermedades del aparato respiratorio
  - Obstrucción aguda de las vías aéreas, asma
  - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
  - Neumonitis o edema pulmonar grave
  - Neumotórax, hemotórax, hidrotórax
  - Distrés respiratorio
  - Cifoscoliosis acusada, espondilitis anquilosante
  - Traumatismo torácico (barotraumatismo)
- Paro cardíaco
- Enfermedades neuromusculares
  - Síndrome de Guillain-Barré
  - Hipopotasemia intensa
  - Lesión del nervio frénico
  - Crisis miasténica
  - Fármacos: curare, suxametonio, aminoglucósidos
  - Otras enfermedades: poliomielitis, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica

por los tejidos es muy elevada y su difusión a los hematíes y de estos al alvéolo es muy rápida, por lo cual la acumulación del CO_2 es casi siempre sinónimo de hipoventilación alveolar. En la acidosis respiratoria *aguda* casi todos los hidrogeniones generados son amortiguados por los tampones intracelulares, ya que el bicarbonato extracelular no puede tamponar el CO_2. La capacidad de tamponamiento intracelular es limitada, y en la acidosis respiratoria aguda (menos de 12-24 h) lo máximo que se eleva la cifra de bicarbonato en plasma es 2-3 mEq (mmol)/L. Por cada 10 mm Hg o kPa de incremento de la pCO_2, la concentración sanguínea de bicarbonato aumenta en 1 mEq (mmol)/L. Es decir, en la fase aguda se produce un descenso brusco del pH sólo tamponado por la acumulación intracelular de hidrogeniones sin apenas aumentar la bicarbonatemia. Si la hipercapnia se mantiene, en el plazo de 12-24 h empieza a producirse un estímulo de la reabsorción proximal de bicarbonato y de la secreción de hidrogeniones (amoniogénesis y acidez titulable), con el consiguiente aumento de la cifra de bicarbonato en plasma. Este mecanismo compensador se completa en 3-5 días, según el incremento de la pCO_2. En la acidosis respiratoria *crónica*, el bicarbonato plasmático se eleva 3-4 mEq (mmol)/L por cada 10 mm Hg o kPa de incremento de la pCO_2 hasta cifras de 80 mm Hg o kPa. El resultado final es la elevación de la concentración sanguínea de bicarbonato, que no acostumbra a sobrepasar los 38 mEq (mmol)/L. Una vez completada la compensación renal, los valores de amonio urinario y excreción neta de ácido se normalizan, con lo que se logra una nueva situación estable que, aunque no normaliza el pH sanguíneo, reduce la concentración de hidrogeniones a un 35%-40% de la que se observaba en la fase aguda. En estos estados crónicos, la cantidad de CO_2 eliminada por los pulmones iguala la producción tisular, pero a un grado más elevado de pCO_2.

ETIOPATOGENIA

Las causas de la acidosis respiratoria se indican en el cuadro 88-4. Una acidosis respiratoria *aguda* se produce por una depresión súbita del centro respiratorio (opiáceos, anestesia), por fatiga de los músculos respiratorios (hipopotasemia) o alteración de la transmisión neuromuscular, por obstrucción aguda de las vías aéreas, por traumatismo torácico que dificulta la ventilación y por paro cardiorrespiratorio. Las causas más frecuentes de acidosis respiratoria *crónica* son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (bronquitis crónica, enfisema), la cifoscoliosis intensa y una obesidad extrema (síndrome de Pickwick). Las enfermedades tanto agudas como crónicas que interfieren en el intercambio alveolar de gas (fibrosis pulmonar, edema pulmonar, neumonía) normalmente causan hipocapnia más que hipercapnia, debido a que la hipoxia asociada estimula la ventilación y el CO_2 es mucho más susceptible de difusión que el oxígeno. La hipercapnia se establece cuando aparece fatiga muscular o en casos de enfermedad grave.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico depende de la concentración de pCO_2, de la rapidez de instauración y de si existe hipoxemia acompañante. La acidosis respiratoria aguda puede producir ansiedad, somnolencia, confusión, alucinaciones, psicosis y coma cuando las concentraciones de pCO_2 superan los 70 mm Hg o kPa. También puede observarse trastorno del sueño, pérdida de la memoria, cambios en la personalidad, mioclonías y asterixis. Debido a las propiedades vasodilatadoras cerebrales del CO_2, pueden aparecer ingurgitación y dilatación de los vasos de la retina, así como edema de papila. No es infrecuente observar ingurgitación conjuntival y rubicundez facial.

El laboratorio muestra en las formas agudas una acidemia con elevación de la pCO_2 sin apenas incrementos de la bicarbonatemia. La acidosis del paro cardiorrespiratorio es una combinación de acidosis respiratoria aguda y acidosis láctica. En la acidosis respiratoria crónica, los decrementos del pH se acompañan de incrementos significativos del bicarbonato en plasma. En pacientes con grados moderados de hipercapnia crónica pueden observarse valores de pH normales o incluso algo elevados, sin que exista una explicación para esta sobrecompensación. No obstante, las elevaciones significativas del pH con hipercapnia crónica se deben casi siempre a la asociación de una alcalosis metabólica. Los trastornos respiratorios no se acompañan apenas de alteraciones en el equilibrio transcelular de potasio.

Si se considera el tiempo de instauración de un estado hipercápnico, por la retención compensadora del bicarbonato es posible diagnosticar los trastornos metabólicos asociados. La presencia de una bicarbonatemia elevada en una retención aguda de CO_2 indicará la coexistencia de acidosis respiratoria aguda y alcalosis metabólica. Por el contrario, una cifra de bicarbonato en plasma inferior al esperado en una hipercapnia crónica de más de 5 días indica un trastorno mixto de acidosis metabólica aguda y acidosis respiratoria crónica.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la forma aguda debe dirigirse a la enfermedad causal. La ventilación mecánica es necesaria en las formas graves o acompañadas de hipoxemia. La ventilación asistida ante una hipercapnia crónica está indicada sólo si existe un aumento agudo de la pCO_2 (p. ej., neumonía sobreañadida), teniendo en cuenta que la oxigenoterapia puede disminuir o anular el estímulo respiratorio en tales pacientes.

ALCALOSIS RESPIRATORIA

CONCEPTO Y FISIOPATOLOGÍA

La alcalosis respiratoria se caracteriza por un aumento del pH debido a una disminución de la pCO_2 como consecuencia de una hiperventilación. Al descender la concentración de hidrogeniones se produce como respuesta inmediata un desplazamiento de estos del espacio intracelular al extracelular, con lo que desciende el bicarbonato en plasma. Esta acción de los tampones intracelulares se agota en unos minutos y es bastante ineficaz. Por cada 10 mm Hg o kPa de descenso de la pCO_2, el bicarbonato en plasma desciende 2 mEq (mmol)/L. Además, en la alcalosis respiratoria aguda, como ya se ha citado anteriormente, se estimula la glucólisis, por lo que se incrementa la producción de ácido láctico y pirúvico; por este mecanismo desciende también la cifra de bicarbonato. En el plazo de 2-6 h empiezan a manifestarse los mecanismos compensadores renales. El descenso de la pCO_2 inhibe la reabsorción y la regeneración tubular de bicarbonato. Este mecanismo compensador es máximo a los 3-5 días, y por cada 10 mm Hg o kPa de descenso de la pCO_2 logra disminuir el bicarbonato en plasma 4-5 mEq (mmol)/L. Este mecanismo compensador renal es tan eficaz que puede, a diferencia de otros trastornos del equilibrio acidobásico, normalizar la concentración de hidrogeniones en plasma.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 88-5 Causas de alcalosis respiratoria

- Hipoxia
  - Enfermedad pulmonar
  - Neumonía
  - Embolia pulmonar
  - Edema pulmonar
  - Fibrosis intersticial
  - Grandes alturas
  - Anemia intensa
- Alteraciones del sistema nervioso central
  - Accidente vascular cerebral
  - Encefalitis, meningitis
  - Tumor cerebral
  - Traumatismo
  - Trastornos psiquiátricos
- Ansiedad
- Dolor
- Fiebre
- Sepsis por gramnegativos (endotoxinemia)
- Insuficiencia hepática (cirrosis)
- Embarazo (progesterona)
- Intoxicación por salicilatos, xantinas
- Ventilación mecánica excesiva

ETIOPATOGENIA

Las principales causas de alcalosis respiratoria se indican en el cuadro 88-5. La hiperventilación *aguda* con frecuencia se debe a una crisis acusada de ansiedad, aunque también puede originarse por enfermedades graves como una sepsis por gramnegativos (fases iniciales), embolia pulmonar, neumonía o insuficiencia cardíaca congestiva. Otras causas de alcalosis respiratoria aguda son fiebre, intoxicación por salicilatos y enfermedades que afectan directamente el centro respiratorio (ictus, encefalitis, meningitis, tumor cerebral). La alcalosis respiratoria *crónica* es menos frecuente y, por lo general, se debe a enfermedades crónicas hepáticas o pulmonares o a neoplasias del SNC.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

La hipocapnia aguda, en parte como consecuencia del descenso del calcio iónico del líquido extracelular, produce irritabilidad neuromuscular, parestesias peribucales y, en partes acras, calambres musculares; en casos muy graves causa tetania. También se produce una vasoconstricción cerebral, por descenso agudo de la pCO_2, que puede provocar vértigos, confusión mental y convulsiones, incluso en ausencia de hipoxemia. Por el contrario, la alcalosis respiratoria crónica suele ser asintomática o cursar con la sintomatología propia de la enfermedad causal.

El laboratorio muestra un descenso de la pCO_2 con aumento del pH y ligera reducción de la bicarbonatemia en las formas agudas, con decrementos de bicarbonato en plasma y apenas variación del pH en las formas crónicas. La alcalosis respiratoria aguda provoca hipofosforemia por entrada de fósforo en el espacio intracelular. Dado que en la alcalosis respiratoria crónica el valor de pH es normal, los trastornos metabólicos asociados producirán acidemia (acidosis metabólica) o alcalemia (alcalosis metabólica), junto con desviaciones en la concentración de bicarbonato en plasma, como se ha descrito en apartados anteriores.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la alcalosis respiratoria se basa en tratar la enfermedad causal. La hiperventilación por crisis de ansiedad acostumbra a ceder si se hace respirar al paciente en un ambiente rico en CO_2 (p. ej., mascarilla de *ventimask* con orificios tapados) aunque, si fracasa esta maniobra, está indicada la sedación.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Berend K, de Vries API, Gans ROB. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. N Engl J Med 2014;371:1434-45.

DuBose TD Jr. Disorders of acid-base balance. 9th ed. En: Brenner and Rector's. The Kidney. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 595-639.

Kamel KS, Halperin ML. Acid-base problems in diabetic ketoacidosis. N Engl J Med 2015;372:546-54.

Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. N Engl J Med 2014;371:2309-19.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

SÍNDROME NEFRÓTICO

Capítulo 89

R. Alcázar Arroyo

CONCEPTO

El síndrome nefrótico es patognomónico de enfermedad glomerular. Es la consecuencia clínica del aumento de la permeabilidad glomerular, que se traduce en proteinuria masiva e hipoalbuminemia y que se acompaña de forma variable de edema, hiperlipemia y lipiduria. De forma arbitraria se define como proteinuria de rango nefrótico (esto es, capaz de inducir un síndrome nefrótico) la que es superior a 3,5 g/24 h por 1,73 m^2 en adultos o a 40 mg/h por m^2 en niños.

De forma restrictiva, se utiliza el término de *síndrome nefrótico idiopático* para englobar al síndrome nefrótico asociado a anomalías histológicas del riñón no específicas; incluye la nefropatía con cambios mínimos, la glomerulosclerosis focal y la glomerulonefritis proliferativa mesangial.

El síndrome nefrótico representa, en la mayoría de los casos, un factor de mal pronóstico en la evolución de la lesión renal. Por otro lado, el síndrome nefrótico *per se* se asocia a notables complicaciones sistémicas, que habrá que prevenir o saber reconocer cuando aparezcan; por ello, se precisa un abordaje terapéutico global independiente de la nefropatía de base.

ETIOLOGÍA Y CUADRO CLÍNICO

Cualquier enfermedad glomerular, primaria o secundaria, puede cursar con síndrome nefrótico en algún momento de su evolución. Las glomerulonefritis primarias más significativas se recogen en la tabla 89-1 y las enfermedades glomerulares secundarias, en el cuadro 89-1. La incidencia del síndrome nefrótico es de 2-3/100 000 habitantes. Constituye el principal síndrome por el que se realizan biopsias renales. En niños, la causa más frecuente es la nefropatía de cambios mínimos. En adultos, es una lesión glomerular secundaria: la nefropatía diabética. La prevalencia de glomerulonefritis primarias en adultos con síndrome nefrótico es variable, según la región geográfica y la población estudiada; la glomerulosclerosis focal es la causa más frecuente en EE. UU., por su mayor prevalencia en afroamericanos, mientras que en Europa la nefropatía membranosa es la glomerulonefritis primaria, que con mayor frecuencia produce síndrome nefrótico en el adulto. Una vez descartadas causas secundarias (farmacológicas, infecciosas, metabólicas y neoplásicas), es aconsejable realizar una biopsia renal, por sus implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 89-1 Etiología del síndrome nefrótico: glomerulonefritis primarias

	NIÑOS (< 15 AÑOS) (%)	ADULTOS (15-65 AÑOS) (%)	ANCIANOS (> 65 AÑOS) (%)
Nefropatía con cambios mínimos	39,5	15,7	13,2
Glomerulosclerosis focal	26,6	12,3	9,7
Nefropatía membranosa	4,9	24,2	28,0
Glomerulonefritis mesangiocapilar	3,8	6,9	7,2
Nefropatía mesangial IgA	3,8	5,9	2,3

Fuente: Registro Español de Glomerulonefritis, Sociedad Española de Nefrología.

Cuadro 89-1 Etiología del síndrome nefrótico: enfermedades glomerulares secundarias

ENFERMEDADES SISTÉMICAS
Lupus eritematoso sistémico*
Síndrome de Goodpasture
Lipodistrofia parcial
Dermatomiositis
Púrpura de Schönlein-Henoch
Síndrome de Sjögren
Enfermedad mixta del tejido conectivo
Vasculitis sistémicas
Sarcoidosis
Artritis reumatoide
Crioglobulinemia mixta esencial
Glomerulonefritis fibrilar

ENFERMEDADES METABÓLICAS Y HEREDOFAMILIARES
Diabetes mellitus*
Amiloidosis*
Enfermedad de Fabry
Síndrome de Alport
Síndrome nefrótico congénito
Hipotiroidismo
Drepanocitosis
Enfermedad de Graves-Basedow
Déficit de α_1-antitripsina

ENFERMEDADES INFECCIOSAS
Bacterianas (GN postestreptocócicas, endocarditis infecciosa, nefritis de *shunt*, sífilis, tuberculosis, pielonefritis crónica)
Víricas (hepatitis B y C, inmunodeficiencia humana [HIV], citomegalovirus, Epstein-Barr)
Otras (paludismo, toxoplasmosis, filariasis, tripanosomiasis)

FÁRMACOS
AINE*
Captopril*
Mercurio*
Sales de oro*
Penicilamina*
Heroína
Interferón α
Warfarina
Contrastes yodados
Probenecid
Rifampicina
Litio
Clorpropamida

NEOPLASIAS
Tumores sólidos (carcinomas y sarcomas)*
Linfomas y leucemias

OTROS
Preeclampsia
HTA vasculorrenal unilateral
Nefropatía crónica del injerto renal*
Nefropatía por reflujo
Nefroangiosclerosis
Obesidad mórbida
Necrosis papilar

*Las más frecuentes.
GN: glomerulonefritis; HTA: hipertensión arterial.

FISIOPATOLOGÍA

El fenómeno fisiopatológico central del síndrome nefrótico radica en la alteración de la barrera de filtración glomerular, que condiciona la pérdida de proteínas por la orina (proteinuria) y, como consecuencia, la hipoalbuminemia y el resto de las alteraciones del síndrome nefrótico.

PROTEINURIA

La barrera de filtración glomerular, formada por células endoteliales glomerulares fenestradas, la membrana basal del glomérulo (MBG) y los pedicelos de los podocitos (células epiteliales viscerales glomerulares), representa una gran restricción al paso transcapilar de proteínas en relación con su tamaño, forma y carga eléctrica (fig. 89-1).
En la limitación por tamaño tiene un papel primordial la existencia de poros entre los pedicelos de los podocitos, cerrados por una membrana delgada *(slit diaphragm),* que evitarían el paso de macromoléculas de tamaño superior a 150 kDa. Diversas proteínas como la nefrina y la podocina, junto con proteínas del citoesqueleto, son constituyentes fundamentales de estos poros. Las alteraciones de estas proteínas podocitarias (disfunción podocitaria) bien por trastornos genéticos o inmunológicos, o bien por daño directo, son fundamentales en la etiopatogenia de la proteinuria y en la progresión a la esclerosis glomerular.
La barrera en función de la carga se debe a la electronegatividad de la pared capilar, fundamentalmente por los proteoaminoglucanos de la MBG, como el heparansulfato y por el glicocálix que recubre al endotelio fenestrado. La mayoría de las proteínas están cargadas negativamente, en particular la albúmina, y son, por tanto, repelidas por la barrera de filtración glomerular.
En el síndrome nefrótico, la proteinuria podría producirse, al menos teóricamente, por una pérdida de la electronegatividad de la barrera de filtración o por una desestructuración de esta que condicione un aumento del tamaño de los poros. La nefropatía de cambios mínimos constituye el paradigma de las enfermedades causadas por un trastorno glomerular electroquímico. En estos casos, la proteinuria es altamente selectiva (se pierde sobre todo albúmina y otras proteínas negativas, mientras quedan retenidas las de mayor peso molecular, como la IgG) y no se observan anomalías morfológicas con la microscopia óptica, aunque sí por microscopía electrónica, en concreto la fusión de los pedicelos de los podocitos, un hallazgo constante en todas las nefropatías que cursan con proteinuria masiva. Cuando la lesión estructural de la barrera de filtración glomerular es mayor, como ocurre en la mayoría de las nefropatías que cursan con síndrome nefrótico,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

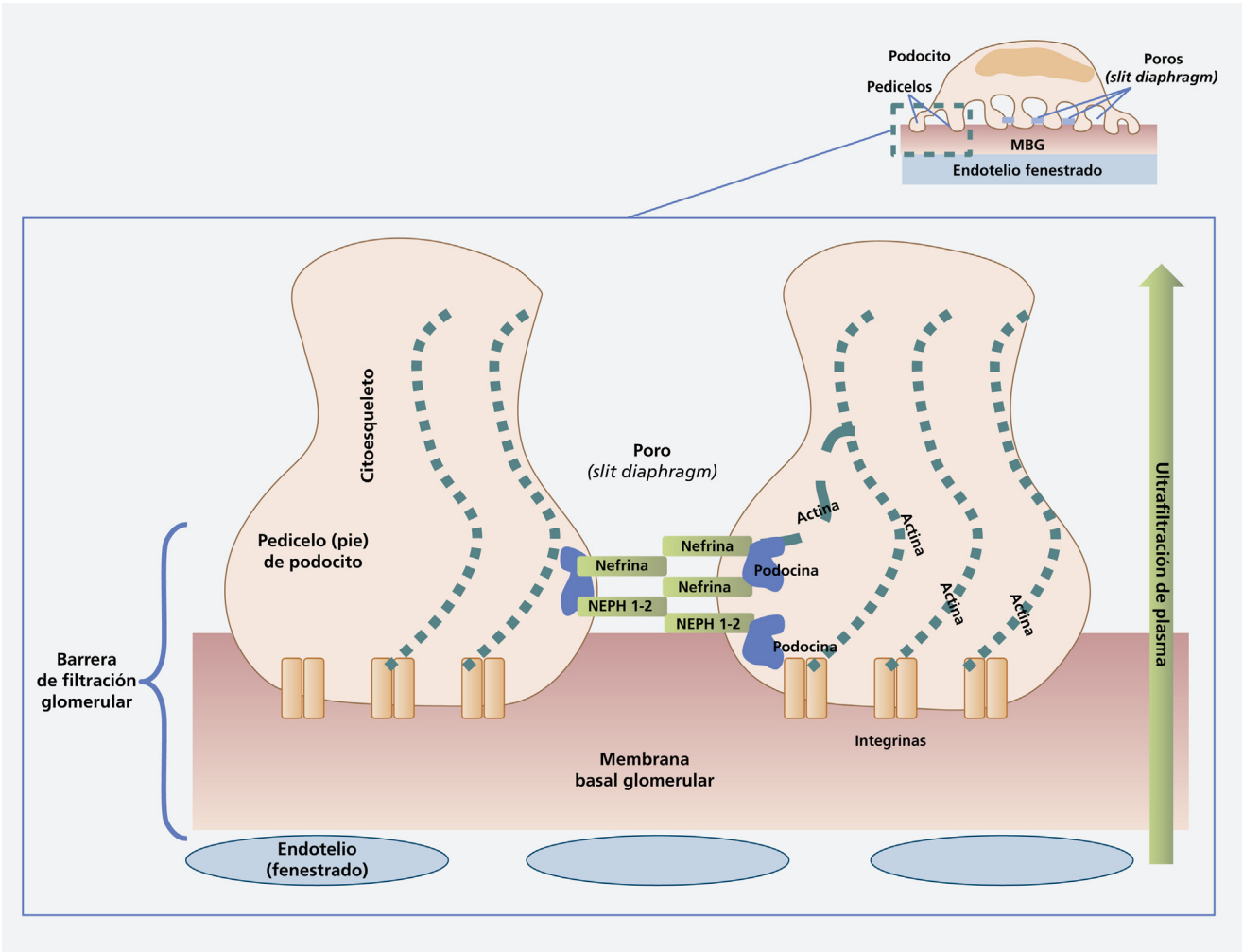


Figura 89-1 Estructura de la barrera de filtración glomerular. En el proceso de filtración se atraviesan el endotelio fenestrado de las asas capilares, la membrana basal glomerular y los poros entre los podocitos. El buen funcionamiento de las proteínas que anclan los podocitos a la membrana basal glomerular, así como de las que constituyen los poros (podocina, nefrina, NEPH 1-2, entre otras), es esencial para evitar la pérdida de proteínas por la orina. MBG: membrana basal glomerular; NEPH 1-2: proteínas similares a la nefrina 1 y 2.

se pierden proteínas de forma no selectiva, no sólo por su carga, sino por el tamaño, y se aprecian alteraciones morfológicas con microscopía óptica en la barrera de filtración.

HIPOPROTEINEMIA

Cuando la proteinuria y el catabolismo tubular renal de la albúmina filtrada superan la tasa de síntesis hepática de esta proteína, se produce hipoalbuminemia (albúmina sérica inferior a 3 g/dL [30 g/L, 435 µmol/L]). La gravedad de la hipoalbuminemia se correlaciona bien con la magnitud de la proteinuria, si bien puede variar según la edad, el estado nutricional, la capacidad de síntesis hepática de albúmina y el tipo de lesión renal, lo que justifica que haya pacientes con proteinuria muy elevada que no desarrollan hipoalbuminemia. Este hallazgo es característico de algunas lesiones glomerulares que cursan con hiperfiltración, como la nefropatía de la obesidad, la nefropatía de reflujo o la secundaria a reducción de masa renal.

El incremento en la síntesis proteica hepática afecta a todo tipo de proteínas, lo que justifica el aumento de concentración plasmática de aquellas con mayor peso molecular, ya que no se perderán por la orina (IgA, IgM, IgE, fibrinógeno). Las de menor peso molecular, aunque sintetizadas en exceso, se perderán por el riñón, y su concentración en plasma disminuirá (IgG, factores del complemento, plasminógeno). Estas variaciones en las proteínas plasmáticas favorecen la aparición de trastornos nutricionales, inmunológicos y situaciones de hipercoagulabilidad que pueden ensombrecer la evolución del síndrome nefrótico (tabla 89-2).

EDEMA

El edema es el signo clínico más llamativo y suele ser el motivo de consulta, especialmente en los niños. Se trata de edemas blandos, con fóvea, que se localizan en las zonas declives (pies, sacro) y donde la presión tisular es leve, como en la región periorbitaria. Si la hipoalbuminemia es grave puede aparecer ascitis y derrame pleural, si bien el edema pulmonar no ocurre a menos que exista algún otro proceso asociado (insuficiencia renal o cardíaca).

Existen dos mecanismos que explican la aparición de edemas en el síndrome nefrótico (fig. 89-2). En el primero, o por *hipovolemia,* más frecuente en niños con nefropatía por cambios mínimos o en casos de hipoproteinemia muy intensa, la disminución de la presión oncótica plasmática resultante de la hipoalbuminemia favorece la aparición de edema, hipovolemia y la activación del sistema renina-angiotensina, que precipitaría un aumento de la reabsorción renal de sodio. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con síndrome nefrótico predomina la *expansión de volumen* secundaria a una retención renal primaria de sodio. Los factores intrarrenales responsables de la retención de sodio son glomerulares a través de la reducción del coeficiente de filtración glomerular, y muy especialmente los tubulares por la activación de transportadores de sodio en el túbulo colector renal (activación del canal epitelial de sodio y la bomba Na + /K + -ATPasa). Los mecanismos últimos que generan estas alteraciones están en estudio, habiéndose descrito, entre otros, la liberación de angiotensina II y oxidantes por el infiltrado leucocitario intersticial renal, hallazgo habitual en la mayoría de las glomerulonefritis, así como la excesiva pérdida urinaria de proteasas que activarían los canales epiteliales de sodio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 89-2 Posibles efectos adversos de la proteinuria*

PROTEÍNA	CONSECUENCIA CLÍNICA
↓ Albúmina	Edemas, hiperlipemia, descenso del hiato aniónico, balance nitrogenado negativo
↓ IgG	Inmunodeficiencia, tendencia a infecciones
Alteración de factores del complemento: ↓ factor B, C1q, C2, C8, C9	Déficit de opsonización bacteriana
Alteraciones en proteínas del sistema hemostático:	Predisposición a trombosis arteriales y venosas
↑ Fibrinógeno, ↑ tromboxano A_2	
↑ Factores procoagulantes: V, VII, VIII	
↓ Factores IX, XII	
↓ Inhibidores de la coagulación: antitrombina III	
Alteración del sistema fibrinolítico: ↓ plasminógeno, ↑ α_2-antiplasmina	
Alteración de proteínas de transporte	
↓ Transferrina	Anemia microcítica, hipocrómica
↓ Cinc	Disgeusia, impotencia, trastornos en la inmunidad celular
↓ VDBP (proteína ligadora de vitamina D)	Hipocalcemia, hiperparatiroidismo secundario
↓ Eritropoyetina	Anemia

*Estas alteraciones no aparecen de forma constante en todo síndrome nefrótico, ya que dependen de la intensidad de la proteinuria y de factores individuales.

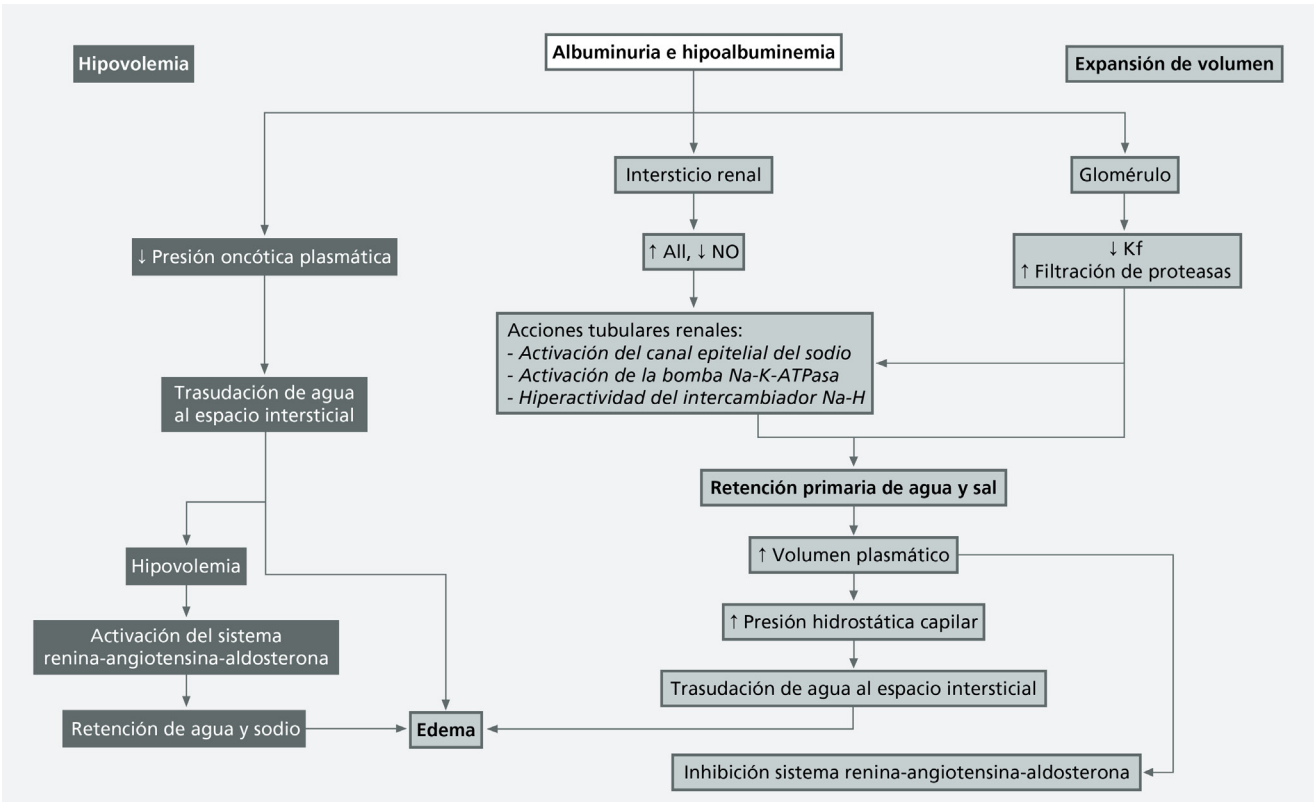


Figura 89-2 Mecanismos de la formación del edema en el síndrome nefrótico. AII: angiotensina II; Kf: coeficiente de ultrafiltración; NO: óxido nítrico.

■ MANIFESTACIONES EXTRARRENALES

Hiperlipemia

La alteración lipídica más constante es la hipercolesterolemia, que aparece en más del 85% de los pacientes; es superior a 400 mg/dL (10,36 µmol/L) en el 25%, y se correlaciona de forma inversa con la magnitud de la hipoalbuminemia. La hipertrigliceridemia es menos frecuente y suele aparecer cuando la albúmina sérica disminuye por debajo de 1-2 g/dL (10-20 g/L [145-290 µmol/L]). La hiperlipemia nefrótica se caracteriza por incrementos en las LDL, VLDL, IDL y la lipoproteína (a). Las HDL no suelen modificarse, si bien en casos de hipoalbuminemia grave desciende la fracción HDL2. De forma muy característica existe lipiduria, con cilindros grasos en el sedimento de orina formados por diversos lípidos de peso molecular pequeño o medio que se han filtrado por el glomérulo lesionado.

La patogenia es multifactorial, fundamentalmente por el descenso en el aclaramiento de las lipoproteínas, facilitado por un menor número de receptores tisulares de LDL y el descenso en la actividad de las

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

enzimas lipoproteinlipasa y lecitín-colesterol-aciltransferasa. También contribuye, aunque en menor medida, el incremento en la síntesis hepática de lipoproteínas, muy ligado al incremento en la actividad de la HMG-CoA reductasa.

Los pacientes con síndrome nefrótico prolongado tienen un riesgo cardiovascular muy elevado. Se piensa que la dislipemia de estos pacientes es uno de los principales factores que influyen en este riesgo, dado el evidente perfil aterógeno de las alteraciones lipídicas.

Otra consecuencia clínica de la hiperlipemia es su posible participación en la progresión del daño renal, al promover la acumulación de lípidos en los glomérulos esclerosados, un equivalente intraglomerular de la aterosclerosis.

Trombosis

El síndrome nefrótico constituye una situación de hipercoagulabilidad, por lo que la trombosis de la vena renal y, en general, los fenómenos tromboembólicos constituyen una de las complicaciones más importantes de este síndrome y que ensombrecen su pronóstico. Hasta un 10% de los adultos y un 2% de los niños con síndrome nefrótico desarrollarán un episodio clínico de tromboembolia, especialmente en los meses iniciales de la enfermedad. En los adultos predominan las venosas, sobre todo de las venas renales y de las venas profundas de los miembros inferiores. Las trombosis arteriales son más frecuentes en las arterias femoral y pulmonar.

La incidencia de trombosis es mayor en la nefropatía membranosa que en el resto de las nefropatías. El riesgo de trombosis es proporcional a la severidad de la hipoalbuminemia. El riesgo es elevado si la albúmina sérica es inferior a 2 g/dL (20 g/L, 29 μmol/L) (en la nefropatía membranosa, si la albúmina es inferior a 2,8 g/dL [28 g/L, 406 μmol/L]). La trombosis de la vena renal, unilateral o bilateral, tiene una incidencia muy elevada en pacientes adultos con síndrome nefrótico (2%-28% según las series) y es todavía mayor en la nefropatía membranosa (20%-60%). Otras nefropatías con riesgo aumentado de trombosis de la vena renal son la glomerulonefritis membranoproliferativa y la nefropatía del lupus eritematoso sistémico.

La presentación clínica puede ser aguda sintomática (v. cap. 97, Nefropatías de origen vascular), o más frecuentemente crónica, con poca sintomatología. Muchas veces el diagnóstico se establece ante la aparición de un edema en miembros inferiores desproporcionado para el grado de hipoalbuminemia (sobre todo si la trombosis se extiende hasta la cava) o de una embolia de pulmón (detectable hasta en el 35% de los pacientes con trombosis de la vena renal). No obstante, no se justifica la realización de cribado diagnóstico de trombosis de la vena renal en todos los pacientes con síndrome nefrótico, sino sólo en aquellos en los que exista un deterioro rápido e inexplicable de la función renal, dolor agudo en fosa lumbar, hematuria macroscópica o clínica sugerente de tromboembolia pulmonar.

Entre los mecanismos propuestos para explicar la elevada incidencia de trombosis en estos pacientes se incluyen anomalías en la agregación plaquetaria, en las proteínas de la coagulación y en la fibrinólisis, como consecuencia directa de la proteinuria (v. tabla 89-2). Se ha atribuido especial importancia al déficit de antitrombina III. Otros factores involucrados son: trombocitosis, estasis venosa, lesión endotelial, aumento de la viscosidad sanguínea, hiperlipemia y administración de diuréticos y glucocorticoides. La mayor incidencia de trombosis de vena renal se ha intentado explicar a través de la formación intrarrenal de trombina y la hemoconcentración secundaria a la ultrafiltración que se produce en el glomérulo renal.

Infecciones

Los pacientes con síndrome nefrótico, especialmente los niños, presentan un riesgo aumentado de infecciones de todo tipo, especialmente bacterianas, con elevada morbilidad y una mortalidad estimada del 1,5%-4,5%. Hay mayor prevalencia en el síndrome nefrótico de peritonitis espontánea en niños y de celulitis en adultos. Los gérmenes implicados suelen ser bacterias encapsuladas, particularmente *Streptococcus pneumoniae.* La celulitis se presenta en pacientes muy edematosos a partir de una lesión cutánea, la mayoría de las veces yatrógena (venopunción, biopsia de grasa subcutánea). Los microorganismos implicados son el estreptococo β-hemolítico y diversos gramnegativos. El déficit de IgG, las anomalías en factores de la vía alternativa del complemento, los trastornos de la inmunidad celular y el uso de fármacos inmunodepresores contribuyen a esta mayor predisposición a la infección.

Hipovolemia e insuficiencia renal aguda

Los pacientes con síndrome nefrótico pueden tener episodios de hipovolemia, especialmente en situaciones de hipoalbuminemia grave o tras un tratamiento intenso con diuréticos. Suele involucrar a pacientes de edad avanzada y con histología de síndrome nefrótico por cambios mínimos, en los que existe una intensa hipoalbuminemia. En estas circunstancias el volumen plasmático efectivo y, por tanto, la perfusión renal se encuentran muy disminuidos, con lo que puede producirse una necrosis tubular aguda de origen isquémico que suele ser reversible. También puede aparecer insuficiencia renal aguda no asociada a hipovolemia, bien por edema intrarrenal, bien por disminución de la permeabilidad secundaria a la fusión de los podocitos y al descenso del coeficiente de ultrafiltración, o por la administración de fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina o antiinflamatorios no esteroideos.

Otras complicaciones

En el síndrome nefrótico de larga duración pueden aparecer otras complicaciones. Así, la proteinuria continuada y el aumento del catabolismo renal de las proteínas desencadenan un balance negativo de nitrógeno y una malnutrición proteica. Las consecuencias clínicas de la pérdida de algunas proteínas concretas se resumen en la tabla 89-2. Se han descrito trastornos endocrinos y alteraciones tubulares proximales, como glucosuria, hiperfosfaturia y síndrome de Fanconi, entre otros. Por último, el aumento en la fracción sérica libre de algunos fármacos de elevada fijación proteica puede facilitar la aparición de efectos secundarios. Especial precaución debe seguirse con el uso de anticoagulantes orales y de fármacos hipolipemiantes del tipo de los fibratos (riesgo aumentado de rabdomiólisis).

DIAGNÓSTICO

Ante un enfermo con síndrome nefrótico reviste especial importancia filiar su causa ya que, si bien existe un tratamiento general, como se verá a continuación, el tratamiento de la enfermedad de base es prioritario. La evaluación clínica y de laboratorio se resume en el cuadro 89-2. Las pruebas solicitadas deben adecuarse al contexto clínico del paciente. Así, no se ha demostrado la utilidad de la determinación indiscriminada de pruebas serológicas en todo síndrome nefrótico, salvo que exista la sospecha de un proceso sistémico subyacente. Del mismo modo, ante todo adulto con síndrome nefrótico no es necesario buscar una neoplasia con pruebas costosas y molestas, salvo que la anamnesis y la exploración física muestren algún dato sospechoso. Es aconsejable un estudio de sangre oculta en heces en mayores de 50 años, mamografía en mujeres mayores de 40 años y un antígeno prostático en varones mayores de 50 años. También hay que recordar que la velocidad de sedimentación está elevada en más de 2/3 de los pacientes con síndrome nefrótico; es superior a 100 mm/h en el 20% de los pacientes, sin que indique la existencia de un trastorno sistémico.

Si tras esta evaluación inicial no se descubre la causa del síndrome nefrótico estaría indicada la biopsia renal, por las implicaciones tanto pronósticas como terapéuticas que representa.

TRATAMIENTO

Independientemente de la causa del síndrome nefrótico, existe un tratamiento general que pretende disminuir la morbimortalidad de este síndrome y que incluye medidas higiénicas, dietéticas y farmacológicas.

TRATAMIENTO DEL EDEMA

En la mayoría de los casos el edema no suele tener mayor trascendencia clínica, excepto las lógicas molestias para el enfermo. En ocasiones puede ser grave, con derrame pleural y pericárdico acompañante. El objetivo del tratamiento no es tanto conseguir la desaparición completa de los edemas como reducirlos hasta un nivel tolerable. Este tratamiento incluye medidas posturales, dieta y diuréticos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 89-2 Evaluación clínica y de laboratorio del síndrome nefrótico

ANAMNESIS
Antecedentes, signos y síntomas de enfermedades sistémicas (lupus eritematoso sistémico, vasculitis, amiloidosis, diabetes)
Antecedentes de enfermedades infecciosas (infección faríngea, por VHC, VHB o HIV)
Ingesta de fármacos (AINE, captopril, sales de oro, penicilamina)

EXPLORACIÓN FÍSICA
Signos de enfermedad sistémica
Situación hemodinámica (presión arterial, ortostatismo, frecuencia cardíaca, ingurgitación yugular)
Intensidad de edemas. Peso y diuresis frecuentes

PRUEBAS DE LABORATORIO DE BASE
Suero: glucosa, creatinina, urea, iones, proteínas totales, albúmina, colesterol LDL y HDL y triglicéridos
Orina: proteinuria de 24 h (al menos dos determinaciones; en el seguimiento puede utilizarse el cociente proteínas/creatinina en muestra de orina reciente), iones
Filtrado glomerular estimado por fórmulas. Puede considerarse aclaramiento de creatinina
Sedimento urinario

PRUEBAS SEROLÓGICAS ESPECÍFICAS
Fracciones C3 y C4 del complemento
Anticuerpos antinucleares, anti-DNA[a]
Proteinograma[a]
ANCA[a]
Crioglobulinas[a]
HBsAg[a,b]
Ac frente a HIV y VHC[a]
Serología a sífilis[a]
Crioglobulinas[a]

TÉCNICAS DE IMAGEN
Ecografía renal

[a]No deben determinarse de forma sistemática sin que exista cierto grado de sospecha clínica.
[b]Especialmente en niños.
AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ANCA: anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (antígeno Australia); HDL: lipoproteínas de alta densidad; HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; LDL: lipoproteínas de baja densidad; VHC: virus de la hepatitis C.

Dieta

Incluye la restricción de sal a 2 g diarios. En los períodos de máximo edema (anasarca) debe restringirse parcialmente la ingestión de líquidos, que nunca debe superar la diuresis.

Medidas posturales

El reposo en decúbito supino es recomendable en la anasarca, al favorecer la diuresis al disminuir la presión hidrostática de las extremidades inferiores y pasar líquido desde el espacio intersticial hacia el plasmático. La colocación de vendas elásticas hasta la raíz del muslo, junto con una adecuada profilaxis antitrombótica, favorece la diuresis.

Diuréticos

Las medidas dietéticas no suelen ser suficientes para conseguir un balance negativo de agua y sodio, por lo que es habitual la utilización de diuréticos. En ocasiones los diuréticos tiazídicos o ahorradores de potasio pueden ser suficientes. Sin embargo, en la mayoría de los casos se necesitarán diuréticos de asa, teniendo presente que la respuesta natriurética a estos diuréticos es inferior a la observada en sujetos normales. Ello se debe al aumento de la distribución del diurético en el espacio extravascular secundario a la hipoproteinemia, lo que reduce su aporte renal, y a una disminución de la respuesta intraluminal del diurético que se fija a la albúmina filtrada, con disminución de la fracción libre y activa del fármaco. Las dosis que se utilizarán, por tanto, deben ser dos o tres veces las normales (furosemida, 40-120 mg i.v., 80-240 mg p.o.; torasemida, 15-50 mg p.o.), y administrarse con mayor frecuencia. Deben monitorizarse periódicamente la función renal y la situación hemodinámica, ya que los diuréticos pueden disminuir el volumen circulante efectivo y precipitar hipotensión, fracaso renal agudo y trombosis, especialmente en hipoalbuminemias graves. Si se precisa mayor efecto diurético, pueden asociarse a los diuréticos de asa, tiazidas o diuréticos distales ahorradores de potasio que actúan en segmentos distintos del túbulo renal (bloqueo tubular). A veces estas asociaciones tienen efectos sinérgicos inesperados, por lo que deben monitorizarse con frecuencia el peso y el potasio y sodio séricos. No debe olvidarse que las causas más frecuentes de refractariedad al tratamiento diurético son la ingesta excesiva de sal y la administración de dosis inadecuadas de diuréticos.
En casos refractarios y con hipoalbuminemia intensa inferior a 2 g/dL (20 g/L [29 μmol/L]) e hipovolemia, se ha sugerido el empleo de una perfusión i.v. de albúmina concentrada pobre en sal (20-40 g), asociada a furosemida (40-80 mg), ya que teóricamente facilitaría la secreción tubular de furosemida mediada por albúmina y mejoraría la respuesta diurética, si bien los resultados de los estudios no son concluyentes.

TRATAMIENTO DE LA HIPOPROTEINEMIA

A pesar de que la proteinuria mantenida puede producir malnutrición proteicocalórica, las dietas hiperproteicas no se recomiendan, ya que inducen mayor proteinuria que puede agravar la lesión glomerular renal. Si la función renal es normal se recomienda la ingesta de 0,8-1 g/kg de peso y día de proteínas de alto valor biológico (dieta normoproteica). En los niños sí se recomienda una ingesta algo superior (1,5 g/kg/24 h) para prevenir alteraciones del crecimiento. La ingesta calórica debe ser elevada (35 kcal/kg de peso y día) para garantizar una adecuada síntesis hepática de proteínas. En los pacientes con deterioro de la función renal se recomienda una restricción proteica moderada (0,6-0,8 g/kg de peso y día), suplementada con aminoácidos.
Los IECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II son fármacos muy eficaces para disminuir de forma inespecífica la proteinuria, sobre todo si se restringe la ingesta de sal. Su asociación, si bien tiene un efecto sinérgico sobre la proteinuria, presenta una tasa elevada de efectos secundarios (hiperpotasemia e insuficiencia renal aguda), por lo que no se aconseja combinar estos fármacos, salvo que se garantice una estricta monitorización por personal experimentado.

TRATAMIENTO DE LA HIPERLIPEMIA

Dado que la hiperlipemia puede representar un factor de riesgo de enfermedad vascular acelerada, debe tratarse de forma enérgica. A pesar de las medidas higiénico-dietéticas, en la mayoría de los pacientes se hace necesario el tratamiento farmacológico con el objetivo de conseguir un LDL colesterol inferior a 100 mg/dL. Las estatinas son las que consiguen reducciones más importantes de LDL, por lo que son de elección en monoterapia. La asociación de estatinas con ezetimiba ha demostrado ser eficaz para disminuir la morbilidad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica, si bien se desconoce si esta eficacia es trasladable al síndrome nefrótico.
Los fibratos mejoran los triglicéridos, con un efecto más discreto sobre el colesterol. Si se utilizan se debe reducir su dosis en al menos un 50%, ya que su fracción libre está aumentada en situaciones de hipoalbuminemia; si no se ajusta la dosis se favorecerá la aparición de efectos secundarios, como miopatía y rabdomiólisis, especialmente si se utilizan combinados con las estatinas.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Toda infección debe tratarse de forma precoz y agresiva. Algunos autores recomiendan el empleo de penicilina profiláctica en niños, por lo menos mientras están edematosos, como medida eficaz para prevenir infecciones por neumococo.
Se aconseja la vacunación frente al virus de la varicela zóster y la vacunación frente al neumococo, con al menos una dosis de vacuna conjugada (VNC13) y, posteriormente, vacuna polisacárida (VNP23) cada 5 años.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES TROMBÓTICAS

En presencia de cualquier fenómeno tromboembólico se debe iniciar tratamiento con heparina, seguido de anticoagulación oral durante al menos 6 meses. Si persiste el síndrome nefrótico, es aconsejable mantener la anticoagulación, por lo menos hasta que la albúmina sérica sea superior a 2 g/dL (20 g/L [29 μmol/L]).

No existe consenso sobre si se debe anticoagular de forma profiláctica en el síndrome nefrótico. En la práctica habitual, si bien no hay evidencia que lo justifique, la mayoría de los centros mantienen políticas de anticoagulación profiláctica con heparinas de bajo peso molecular o con anticoagulantes orales en aquellas situaciones de alto riesgo (encamamiento prolongado, intervenciones quirúrgicas) o en pacientes con nefropatía membranosa o con albúmina sérica inferior a 2 g/dL (20 g/L [290 μmol/L]). No hay evidencia que justifique la utilización de antiagregantes plaquetarios.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Brinkkoetter PT, Ising C, Benzing T. The role of podocyte in albumin filtration. Nat Rev Nephrol 2013;9:328-36.

Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:515-20.

Kong X, Yuan H, Fan J, Li Z, Wu T, Jiang L. Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2013;12:CD005425. doi: 10.1002/14651858.CD005425.pub2.

Ray EC, Rondon-Berrios H, Boyd CR, Kleyman TR. Sodium retention and volume expansion in nephrotic syndrome: Implications for hypertension. Adv Chronic Kidney Dis 2015;22:179-84.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Capítulo 90

E. Poch López de Briñas

CONCEPTO, INCIDENCIA Y CLASIFICACIÓN

La insuficiencia renal aguda (IRA) es un síndrome caracterizado por un descenso rápido (en horas o días) y sostenido de la tasa de filtrado glomerular (FG). La IRA puede tener lugar en riñones con función basal normal o en riñones con insuficiencia crónica previa. En cualquier caso, el descenso de la tasa de FG se evidencia por un aumento de la concentración plasmática de BUN y de creatinina, reflejo de la retención de productos de desecho, y puede acompañarse o no de un descenso de la diuresis. La *oliguria* se define como una diuresis inferior a unos 20 mL/h o aproximadamente de 400 mL/día, y tiene lugar en alrededor de la mitad de los casos. Como en estadios iniciales el cuadro clínico suele ser poco aparente, es fundamental la determinación seriada de creatinina en los pacientes con riesgo de padecer IRA. Es importante resaltar que siempre se deben tener en cuenta las limitaciones del BUN y de la creatinina plasmáticas como marcadores de función renal (v. Pruebas de funcionalismo renal, en cap. 84).

La aparición de biomarcadores de lesión precoz del riñón, de uso potencial en la clínica, juntamente con la visión de que un diagnóstico y tratamiento precoces son básicos para mejorar el pronóstico, ha llevado a la acuñación reciente del término anglosajón *acute kidney injury* (AKI) para sustituir al clásico de IRA. En castellano se podría traducir como *alteración renal aguda* (ARA), para indicar el proceso progresivo y reversible, producido por causas hemodinámicas o tóxicas, que abarca desde el desarrollo de lesiones subletales de las células renales identificables por biomarcadores (fase de *lesión renal aguda*) al daño estructural caracterizado por necroapoptosis de las células tubulares *(necrosis tubular aguda)*. La IRA tiene una definición consensuada por un grupo multidisciplinar de expertos (*Acute Kidney Injury Network* [AKIN] y *Acute Dialysis Quality Initiative* [ADQI]) que ha sido adoptada de forma generalizada. Esta definición incluye criterios de aumento tanto absoluto como porcentual de la creatinina plasmática y de descenso de la diuresis, por sus implicaciones pronósticas (tabla 90-1). La elección de este incremento aparentemente pequeño de creatinina se sustenta en su asociación independiente a mayor mortalidad en pacientes ingresados. Además, la clasificación funcional estratifica la IRA en grados según gravedad (v. tabla 90-1), que se correlacionan con el pronóstico renal y vital.

La IRA es un trastorno frecuente, pero la incidencia depende de las definiciones utilizadas en los estudios antes del consenso y también de la población analizada. En Europa, la incidencia anual de IRA está entre 200 y 500 casos por millón de habitantes y aproximadamente entre 7 y 30 habitantes por millón requieren tratamiento sustitutivo renal agudo. Entre un 1% y un 13% de los pacientes ingresados pueden desarrollar IRA. En cuanto a pacientes de cuidados intensivos, entre un 1% y un 35% puede desarrollar IRA, mientras que la necesidad de tratamiento sustitutivo renal afecta a un 6% de los pacientes.

Según la etiología y el mecanismo, la IRA se divide en tres categorías mayores, que implican además un proceso diagnóstico y terapéutico diferenciado. La IRA *prerrenal,* que representa un 50%-60% de las IRA, es el resultado de un descenso de la perfusión renal debido a múltiples causas y, por definición, consiste en un trastorno reversible cuando se corrige la causa, ya que no compromete la integridad del tejido renal. La IRA *intrínseca* está producida por trastornos que afectan directamente al tejido renal y representa aproximadamente un 40% de las IRA. Finalmente, la IRA *posrenal,* que representa un 5%, se debe a trastornos que condicionan una obstrucción al paso de la orina en cualquier zona del tracto urinario.

ETIOLOGÍA

Las principales causas de los diferentes tipos de IRA se exponen en el cuadro 90-1.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA PRERRENAL

La IRA prerrenal se produce como respuesta fisiológica apropiada del riñón ante una reducción de la presión de perfusión. Puede resultar como consecuencia de cualquier trastorno que comporte una hipovolemia verdadera y/o una reducción en el volumen arterial efectivo, como sucede en situaciones de bajo gasto cardíaco, vasodilatación sistémica o vasoconstricción intrarrenal. Mientras que, por definición, el parénquima renal está indemne, la IRA prerrenal grave o prolongada puede conducir a necrosis tubular aguda isquémica.

En el sujeto sano, el riñón recibe un 20% del gasto cardíaco, con una distribución no uniforme del flujo sanguíneo ya que la corteza renal recibe el 90%. A pesar de ello, el riñón es muy susceptible a la hipoperfusión debido a que la médula funciona en un estado de hipoxia relativa, con una baja perfusión sanguínea y una elevada extracción de oxígeno para mantener el elevado consumo del mismo que supone la actividad de reabsorción tubular de sodio y cloro, sobre todo en el asa gruesa ascendente de Henle y en la porción S_3 del túbulo proximal.

En situaciones de hipovolemia verdadera o efectiva asociadas a reducción de la presión arterial media se ponen en marcha mecanismos neurohumorales que implican barorreceptores, activación del sis-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 90-1 Clasificación funcional de la IRA según la AKIN y RIFLE

ESTADIO AKIN	CRITERIOS DE CREATININA	CRITERIOS DE DIURESIS
1	Δ creat. ≥ 0,3 mg/dL o Δ creat. hasta ≥ 150%-200%	< 0,5 mL/kg/h durante 6 h
2	Δ creat. hasta > 200%-300%	< 0,5 mL/kg/h durante 12 h
3	Δ creat. hasta > 300% o creat. ≥ 4 mg/dL con un aumento agudo ≥ 0,5 mg/dL	< 0,3 mL/kg/h durante 24 h o anuria durante 12 h
ESTADIO RIFLE	**CRITERIOS DE CREATININA**	**CRITERIOS DE DIURESIS**
R *(risk)*	Δ creat. 1,5 veces o ↓ FG > 25%	< 0,5 mL/kg /h durante 6 h
I *(injury)*	Δ creat. 2 veces o ↓ FG > 50%	< 0,5 mL/kg/h durante 12 h
F *(failure)*	Δ creat. 3 veces o ↓ FG > 75% o creatinina > 4 mg/dL con un aumento agudo > 0,5 mg/dL	< 0,3 mL/kg/h durante 24 h o anuria durante 12 h
L *(loss)*	IRA persistente = pérdida de función renal > 1 mes	
E *(end-stage)*	Enfermedad renal terminal = Diálisis > 3 meses	

Δ creat.: incremento de la creatinina sérica respecto a la basal; AKIN: *Acute Kidney Injury Network;* FG: filtrado glomerular; ↓ FG: descenso del filtrado glomerular respecto al basal; IRA: insuficiencia renal aguda; RIFLE: *risk* = riesgo; *injury* = lesión; *failure* = fallo renal; *loss* = pérdida de función renal; *end-stage* = enfermedad renal terminal.
Nota: La insuficiencia renal aguda se define como una reducción brusca (en 48 h) de la función renal, definida esta como un incremento absoluto de la concentración sérica de creatinina ≥ 0,3 mg/dL (≥ 26,4 μmol/L) o un incremento porcentual en la creatinina sérica ≥ 50% (1,5 veces la cifra de creatinina basal), o una reducción en la diuresis (oliguria < 0,5 mL/kg de peso y hora durante > 6 h). Los pacientes que requieren tratamiento renal sustitutivo se consideran estadio 3 independientemente del estadio en que se encuentren en el momento de iniciarlo. Para la conversión de la concentración de creatinina expresada en unidades convencionales a las unidades estándar, se multiplicará por 88,4. Los pacientes se categorizan según la creatinina, la diuresis o ambas y entran en el estadio según el parámetro que lo categoriza en el peor estadio. Los criterios de creatinina se basan en el incremento por encima del valor basal. Si se desconoce el valor basal o una historia renal previa, la creatinina premórbida se calcula mediante la fórmula MDRD (v. cap. 84, Exploración y principales síndromes del aparato excretor) si se supone una tasa de FG de 75 mL/min × 1,73 m^2.

tema simpático, renina-angiotensina y vasopresina. Todo ello con el fin de mantener la presión arterial sistémica y preservar la perfusión miocárdica y cerebral mediante la vasoconstricción de otros territorios vasculares, como el musculocutáneo y el esplácnico, la estimulación de la sed y la promoción de retención renal de sal y agua.

El riñón responde a los cambios en la presión de perfusión mediante la autorregulación del flujo sanguíneo renal y de la tasa de FG, de manera que estos permanecen estables a pesar de variaciones amplias (de 80 a 150 mm Hg) en la presión de perfusión renal gracias fundamentalmente a la modulación de las resistencias de las arteriolas preglomerulares, así como también de las posglomerulares. La adaptación del riñón a la hipoperfusión está mediada por su capacidad de mantener la tasa de FG gracias a la regulación de forma independiente del tono de la arteriola aferente (entrante) y del de la eferente (saliente) de cada glomérulo. La respuesta a descensos de la presión de perfusión genera vasodilatación de la arteriola aferente, en la que participan diversas prostaglandinas, el reflejo miogénico y el óxido nítrico. Por otro lado, la angiotensina II induce una vasoconstricción preferente de la arteriola eferente, donde se concentran la mayoría de sus receptores. Con todo ello se mantiene la presión de filtración intraglomerular y, por tanto, la tasa de FG a pesar de una reducción de la presión de perfusión renal. Otro mecanismo que contribuye es el *feedback* tubuloglomerular, que regula el tono de la arteriola aferente a través de un mecanismo que detecta el aporte de fluido tubular y de iones (NaCl) a la mácula densa (túbulo distal) del aparato yuxtaglomerular. Un aumento de presión de filtración provoca más FG y mayor llegada de ClNa a la mácula densa, lo que activa la síntesis de renina por el aparato yuxtaglomerular, y causa vasoconstricción de la arteriola aferente y vuelta de la tasa de FG a valores normales. No obstante estos mecanismos, cuando la presión de perfusión renal cae por debajo del límite de la autorregulación, la activación de vasoconstrictores endógenos (incluida la angiotensina II) tiene como efecto neto una vasoconstricción de la arteriola aferente, lo que conduce a la IRA prerrenal.

Si bien en condiciones normales el límite de la autorregulación corresponde a una presión arterial media de 80 mm Hg, por debajo de la cual se produce una caída de tasa de FG y por ello IRA, en riñones con vasculatura aferente «rígida», como ancianos, pacientes hipertensos con nefrosclerosis, nefropatía diabética, insuficiencia renal crónica y enfermedad renovascular, la pérdida de la autorregulación se produce a presiones sensiblemente más altas. Mientras no se sobrepasen estos límites, en estas circunstancias el riñón se puede adaptar a estados límite de hipovolemia o reducción del volumen arterial eficaz gracias a mecanismos mediados sobre todo por la angiotensina II y las prostaglandinas. Es en este estado de equilibrio o hipoperfusión renal compensada, muchas veces clínicamente silente y con tasa de FG «preservada», cuando la administración de IECA, ARA-II o de AINE (también los inhibidores de la COX-2) puede desequilibrar la balanza, conducir a una vasoconstricción aferente relativa y precipitar una IRA prerrenal. La ingesta crónica de estos agentes, así como cualquier agente o circunstancia que comprometa la circulación y la autorregulación renales (ciclosporina, tacrolimus, contrastes, sepsis, hipercalcemia, cirrosis, insuficiencia cardíaca), pueden también precipitar IRA prerrenal a presiones de perfusión aparentemente normales. Asimismo, estas mismas circunstancias pueden precipitar una necrosis tubular aguda en pacientes que están en IRA prerrenal.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA INTRÍNSECA

Diversas enfermedades del parénquima renal pueden manifestarse clínicamente como IRA. Desde el punto de vista clínico-patológico, las causas de IRA intrínseca se clasifican en: 1) enfermedades de los grandes vasos del riñón; 2) enfermedades glomerulares y de la microcirculación del riñón; 3) lesión aguda de los túbulos renales, generalmente necrosis tubular aguda isquémica y tóxica, y 4) enfermedades tubulointersticiales agudas. En este capítulo sólo se tratará la *necrosis tubular aguda,* ya que las demás causas de IRA intrínseca se detallan en otros capítulos de esta sección.

La *necrosis tubular aguda* (NTA) es con diferencia la causa más frecuente, ya que representa el 75%-80% de los casos de IRA intrínseca. La prevalencia de NTA isquémica es algo superior a la de NTA tóxica. La NTA isquémica es la manifestación de una hipoperfusión renal grave o prolongada, a menudo en combinación con otras agresiones al riñón. Así, es de destacar que estados de hipoperfusión grave transitoria, como el clampaje aórtico o la parada cardíaca remontada, no se asocian a NTA en ausencia de una lesión renal preexistente o de una agresión nefrotóxica adicional como, por ejemplo, fármacos vasoactivos. A diferencia de la IRA prerrenal, en la NTA no se restablece la función renal de forma inmediata después de normalizar la perfusión renal aunque, como se verá más adelante, el riñón tiene capacidad de regeneración y la mayoría de casos de NTA se suelen recuperar después de un tiempo variable. La forma más extrema de hipoperfusión renal es la necrosis cortical, que suele manifestarse como IRA anúrica y, a menudo, irreversible.

La NTA *isquémica* se observa sobre todo en pacientes sometidos a cirugía mayor, traumatismos, hipovolemia grave, sepsis y quemaduras. En el contexto de la cirugía, la IRA suele ser multifactorial y los principales factores de riesgo son: insuficiencia renal crónica preexistente, diabetes mellitus, edad superior a 65 años, cirugía vascular mayor,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 90-1 Clasificación etiológica de la IRA

IRA PRERRENAL

Hipovolemia
- Reducción de volumen circulante: hemorragia, pérdida digestiva, renal o cutánea, drenajes quirúrgicos
- Redistribución del líquido extracelular: hipoalbuminemia grave, traumatismos, quemaduras, pancreatitis, peritonitis

Bajo gasto cardíaco: insuficiencia cardíaca, arritmias, infarto de miocardio, embolia pulmonar, valvulopatías, TEP masiva, hipertensión pulmonar, ventilación mecánica con presión positiva

Vasodilatación periférica: sepsis, fístulas arteriovenosas, anafilaxia, cirrosis con ascitis, fármacos antihipertensivos, anestesia

Vasoconstricción renal: noradrenalina, adrenalina, dopamina a dosis altas, cirrosis hepática con ascitis, hipercalcemia, toxemia gravídica, ciclosporina, tacrolimus, contrastes yodados, anfotericina B

Interferencia en autorregulación renal: AINE, inhibidores de la COX-2, IECA, ARA-II

Síndrome de hiperviscosidad (raro): mieloma múltiple, macroglobulinemia, policitemia

IRA INTRÍNSECA

Lesión de grandes vasos del riñón
- Arterias: trombosis, tromboembolia, ateroembolia, disección, vasculitis (Takayasu)
- Venas: trombosis venosa bilateral, compresión

Lesiones glomerulares y de la microcirculación
- Inflamatorias: glomerulonefritis agudas y rápidamente progresivas, vasculitis de vasos pequeños, rechazo injerto renal, radiación
- Vasoespásticas: hipertensión maligna, toxemia gravídica, esclerodermia, contrastes yodados, hipercalcemia, fármacos, cocaína
- Hematológicas: microangiopatía trombótica (SUH, PTT), CID, síndromes de hiperviscosidad

Necrosis tubular aguda
- Isquemia renal mantenida (v. IRA prerrenal)
- Nefrotoxinas endógenas: mioglobinuria, hemoglobinuria, cadenas ligeras, ácido úrico
- Nefrotoxinas exógenas: antibióticos, quimioterápicos, contrastes yodados, tóxicos, fármacos

Lesiones tubulointersticiales
- Nefritis intersticial alérgica
- Infecciones: vírica, bacteriana, fúngica
- Rechazo agudo del injerto renal
- Obstrucción tubular difusa
- Infiltración: linfoma, leucemia, sarcoidosis

IRA POSRENAL

Lesiones ureterales
- Intraluminales: litiasis, coágulos, necrosis papilar, bolas fúngicas, cristales (ácido úrico, sulfamidas, indinavir)
- Intramurales: edema postintervención ureteral, fibrosis inducida por virus BK en injerto renal
- Extrínsecas: tumores próximos, ligaduras en intervención quirúrgica pélvica, fibrosis retroperitoneal

Lesiones del cuello vesical
- Intraluminales: litiasis, coágulos, papilas necrosadas
- Intramurales: carcinoma vesical, cistitis con edema mural, disfunción neurógena, fármacos* (antidepresivos tricíclicos, bloqueantes ganglionares, anticolinérgicos, levodopa, analgésicos opioides)
- Extramurales: hipertrofia y carcinoma prostáticos

Lesiones de uretra
- Traumatismos, fimosis, válvulas congénitas, estenosis, tumor

*Generalmente precipitan la obstrucción en pacientes con lesiones subclínicas del cuello vesical.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; CID: coagulación intravascular diseminada; COX-2: ciclooxigenasa de tipo 2; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; IRA: insuficiencia renal aguda; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; SUH: síndrome urémico-hemolítico; TEP: tromboembolia pulmonar.

bypass cardiovascular de duración superior a 3 h y exposición reciente a agentes nefrotóxicos o a algunos fármacos que limiten la adaptación renal a la isquemia (AINE). Un 50% de casos de NTA posquirúrgica tiene lugar sin un antecedente documentado de hipotensión. En el caso de *bypass* aortocoronario, la incidencia de IRA que requiere diálisis es de un 2%, con una mortalidad de un 50%, mientras que en la intervención quirúrgica de la aorta abdominal suprarrenal, la incidencia es de un 5,5%, con una mortalidad del 63%. Tanto el clampaje aórtico suprarrenal como el infrarrenal pueden producir IRA, principalmente mediante la inducción de una vasoconstricción intrarrenal que puede persistir incluso horas después del desclampaje. La sepsis es el factor más frecuentemente asociado a la IRA que requiere tratamiento sustitutivo renal en las unidades de cuidados intensivos, y llega a estar presente en casi un 50% de los casos. La IRA se produce por una hipoperfusión regional que resulta de la combinación de vasoconstricción renal y vasodilatación sistémica. Además, las endotoxinas sensibilizan el riñón frente a los efectos de la isquemia.

La NTA *tóxica* se puede producir tanto por toxinas endógenas como exógenas (v. cuadro 90-1) que inducen IRA mediante una combinación de vasoconstricción renal, lesión tubular directa y obstrucción intratubular. La susceptibilidad del riñón a diferentes toxinas viene dada por la rica vascularización, la capacidad de concentración en el intersticio de la médula renal por el mecanismo de contracorriente y, en las células epiteliales, a través de diferentes transportadores. Además, hay que añadir la función del riñón en el metabolismo de diversos xenobióticos. En el capítulo 101, Nefropatías tóxicas, se detallan los fármacos que pueden producir NTA, y a continuación sólo se insiste en aquellos que la producen con mayor frecuencia.

La *IRA por contraste* yodado se produce por una combinación de vasoconstricción renal y lesión tubular directa. Los principales factores de riesgo son la presencia previa de insuficiencia renal (creatinina plasmática superior a 2 mg/dL), la depleción de volumen, la nefropatía diabética, la insuficiencia cardíaca y el uso concomitante de AINE o IECA. Se manifiesta típicamente por un descenso de la tasa de FG a las 24-48 h de la administración del contraste, con un pico del valor de creatinina a los 3-5 días y regreso a valores normales en 1 semana. Aunque el diagnóstico es sencillo por la presencia del antecedente, siempre se debe realizar el diagnóstico diferencial con la enfermedad ateroembólica y descartar otras nefrotoxinas. Típicamente el sedimento de orina es casi normal, la proteinuria escasa y el patrón de orina es de IRA prerrenal, con una fracción de excreción de Na inferior al 1%. Los contrastes más modernos, no iónicos y de baja osmolalidad o bien isosmolares, no parece que reduzcan el riesgo de nefrotoxicidad en pacientes sin riesgo elevado, en comparación con los iónicos e hiperosmolares, por lo que, dado su elevado coste, no se justifica su uso indiscriminado, sino que deben reservarse sólo para pacientes de riesgo elevado. Asimismo, no se ha demostrado que el volumen de contraste administrado se asocie a mayor incidencia o gravedad de la nefropatía, aunque siempre se recomienda utilizar el menor posible.

Entre los fármacos que pueden producir IRA intrínseca principalmente por toxicidad directa sobre el epitelio de los túbulos renales se encuentran agentes antiinfecciosos como aminoglucósidos, anfotericina B, aciclovir, indinavir, cidofovir, pentamidina y foscarnet, así como antineoplásicos como cisplatino e ifosfamida. El etilenglicol puede producir IRA principalmente por obstrucción tubular mediada por cristales de oxalatos. A menudo, el cuadro clínico de IRA se asocia a trastornos que reflejan disfunción tubular, como hipomagnesemia, hipopotasemia e hipofosfatemia. La toxicidad por fármacos se trata en el capítulo 101, Nefropatías tóxicas.

En cuanto a las *nefrotoxinas endógenas,* las más frecuentes son la mioglobina, la hemoglobina, el ácido úrico y las cadenas ligeras de inmunoglobulinas. Aproximadamente un 30% de los casos de rabdomiólisis se asocia a disfunción renal de grado diverso. Por el contrario, la NTA asociada a hemoglobinuria es mucho más rara y se suele encontrar después de reacciones transfusionales. En ambos casos, los principales mecanismos de IRA son la vasoconstricción por consumo de NO, la obstrucción intratubular y, probablemente, la lesión directa del túbulo por liberación de radicales libres, efectos que se magnifican en situaciones de acidosis o de hipovolemia. En el caso de la afección aguda renal por cadenas ligeras o por ácido úrico, el mecanismo prin-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

cipal es la obstrucción tubular, favorecida en orinas concentradas y ácidas. En la nefropatía por uratos, la NTA suele observarse a partir de niveles en sangre de ácido úrico superiores a 15-20 mg/dL (a no ser que coexista hipovolemia y pH urinario bajo) y suele acompañarse de las manifestaciones del síndrome de lisis tumoral (v. cap. 101, Nefropatías tóxicas).

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POSRENAL

Es debida a la interrupción del flujo de la orina desde los cálices renales hasta la uretra. Debido a que un solo riñón tiene capacidad para eliminar la carga diaria de desechos nitrogenados, para producir una IRA, la obstrucción debe tener lugar entre el cuello vesical y el meato uretral, en ambos uréteres o bien en un solo uréter en caso de riñón único funcionante o en pacientes con insuficiencia renal crónica preexistente. La causa más frecuente es la obstrucción en el cuello vesical, que puede ser debida a afección prostática (hipertrofia, neoplasia o infección), vejiga neurógena o tratamientos con fármacos anticolinérgicos. Algunas causas menos frecuentes de obstrucción urinaria baja son los coágulos, la litiasis y la uretritis con espasmo. La obstrucción ureteral puede ser de origen intraluminal (cálculos, coágulos, papilas renales necróticas desprendidas), por infiltración de la pared ureteral (neoplasia) o por compresión extrínseca (fibrosis retroperitoneal, neoplasia, absceso, ligadura quirúrgica involuntaria).

En las fases iniciales de la obstrucción se mantiene la tasa de FG, lo que conduce a un aumento de la presión intraluminal en la parte proximal de la obstrucción y, finalmente, a una dilatación de vía urinaria que alcanza los cálices renales, con lo que la filtración acaba por cesar. Además, la obstrucción urinaria termina por producir vasoconstricción renal, lo que limita aún más la tasa de FG.

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos de producción de IRA por NTA isquémica o tóxica se basan en dos alteraciones principales debidas a la hipoxia y la depleción de ATP: la lesión endotelial-vascular y la lesión tubular. Ambas contribuyen al descenso marcado de la tasa de FG que caracteriza la IRA (fig. 90-1).

La patogenia se atribuye a una serie de procesos interrelacionados que incluyen un *tono vasomotor aumentado* con reducción del flujo sanguíneo renal, lesión del epitelio tubular con necrosis y apoptosis frecuente y desprendimiento de las células tubulares de la membrana basal que conduce a *obstrucción de la luz tubular* más distal por cilindros compuestos por células tubulares desprendidas, restos necróticos ensamblados todos en proteína de Tamm-Horsfall, *retrodifusión* del FG desde la luz tubular a los vasos por la pérdida de la barrera epitelial y, en la reperfusión, inflamación y lesión de estrés oxidativo mediado por la infiltración de leucocitos.

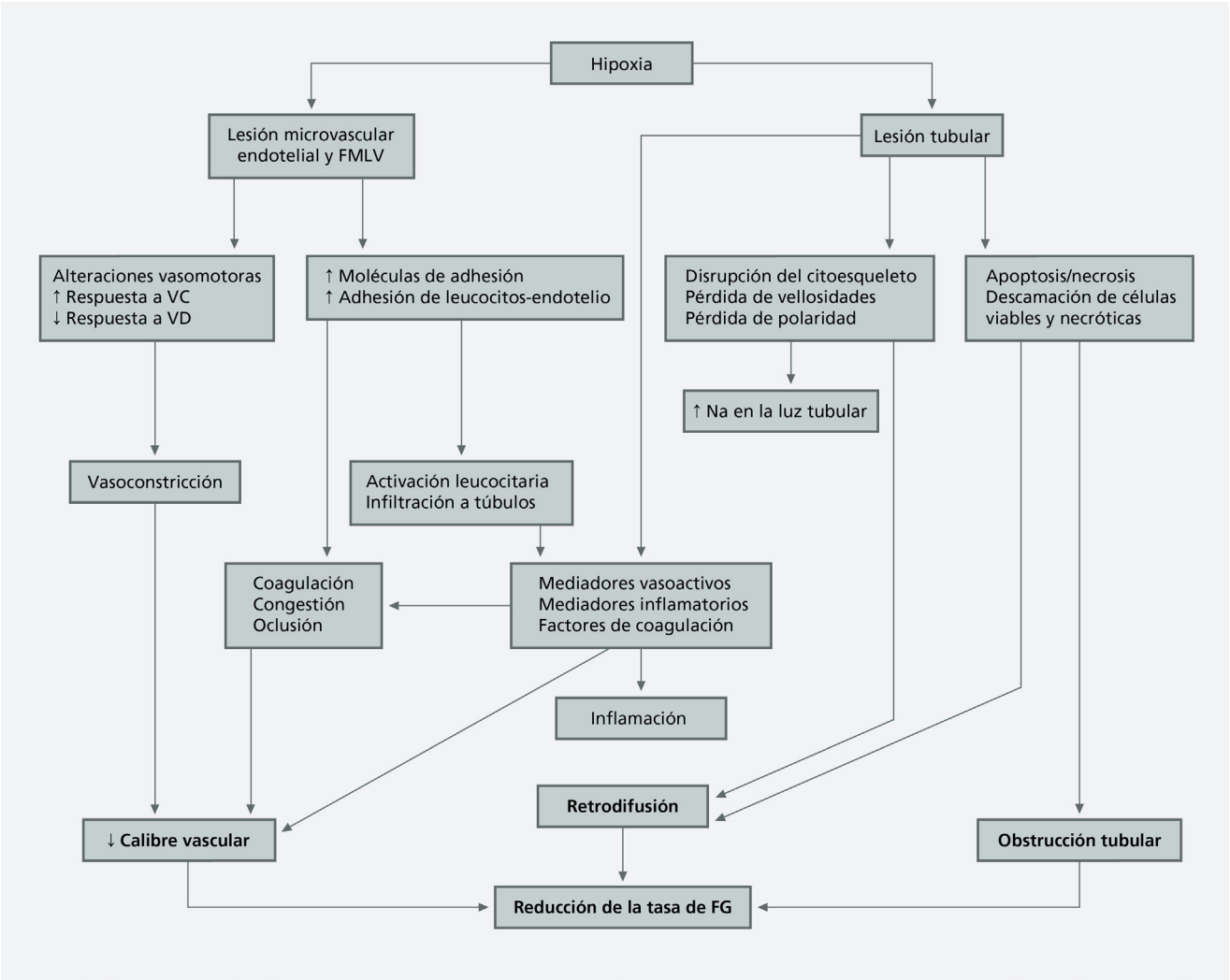


Figura 90-1 Fisiopatología de la necrosis tubular aguda isquémica. Fenómenos microvasculares y tubulares que interaccionan y contribuyen al desarrollo y al mantenimiento de la insuficiencia renal aguda por necrosis tubular aguda isquémica. El aumento de sodio (Na) en la luz tubular induce vasoconstricción de la arteriola aferente a través del *feedback* tubuloglomerular. La inflamación induce y perpetúa la lesión microvascular y tubular. FG: filtrado glomerular; FMLV: fibra muscular lisa vascular; VC: vasoconstrictores; VD: vasodilatadores.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Desde el punto de vista evolutivo, la NTA se divide en cuatro fases: iniciación, extensión, mantenimiento y recuperación. En la iniciación tiene lugar la agresión renal que conduce a la IRA y a la cascada de fenómenos mostrados en la figura 90-1 (depleción de ATP, lesión endotelial y tubular). A continuación (1-3 días de la agresión al riñón) tiene lugar la fase de extensión, en la que las lesiones microvasculares y la inflamación inciden sobre la función renal. Posteriormente entra en una fase de mantenimiento, que se prolonga (de días a semanas) a pesar de haber cesado la causa que la ha producido. En esta fase tiene lugar la regeneración del tejido renal. Aunque desde hace tiempo se ha considerado que sólo las células tubulares son susceptibles de regeneración mediante desdiferenciación, migración y proliferación, existen evidencias de que la regeneración también puede tener lugar en el endotelio vascular dañado. En la fase de recuperación se produce el restablecimiento total o parcial de la función renal gracias a los procesos de rediferenciación y repolarización de las células tubulares.

CUADRO CLÍNICO

La clínica es fundamental en el diagnóstico etiológico de la IRA. Básicamente se deberá buscar la respuesta a cinco preguntas fundamentales: 1) ¿es una IRA en riñón previamente normal o sobre una enfermedad renal crónica preexistente o se trata de una ERC?; 2) ¿existe obstrucción de la vía urinaria?; 3) ¿existe reducción del volumen efectivo del líquido extracelular?; 4) ¿puede haberse producido una oclusión de un vaso grande?, y, finalmente, 5) ¿puede haber una enfermedad parenquimatosa renal diferente a la NTA?

En el enfoque diagnóstico de la IRA es particularmente importante realizar una buena *anamnesis*. Se debe revisar en los antecedentes o en la historia clínica el balance de fluidos (pérdidas por vómitos, diarrea, etc.) en los días previos al desarrollo de la IRA en busca de posibles causas prerrenales. Asimismo, se debe revisar la evolución del patrón de la diuresis y alteraciones de la micción en busca de posibles causas obstructivas. Es de especial importancia un registro de todos los fármacos o cualquier agente nefrotóxico o que puedan interferir en la función renal o con la micción y que hayan sido ingeridos en días o semanas previos. Siempre se debe investigar si existen antecedentes de ERC, HTA de larga evolución o diabetes y, siempre que sea posible, obtener también resultados de laboratorio que indiquen la función renal previa. Asimismo, se debe indagar sobre síntomas de enfermedad sistémica que orienten sobre la posibilidad de IRA intrínseca diferente a la NTA. Como la mayoría de las IRA tienen lugar en el hospital, es esencial una revisión exhaustiva de la historia clínica, las hojas operatorias y las gráficas.

Las *manifestaciones clínicas* propias de la IRA son las de sus complicaciones (síndrome urémico, alteraciones hidroelectrolíticas, hipervolemia). No obstante, debido a que la IRA es un síndrome, existen múltiples manifestaciones clínicas que pueden orientar su etiología. Así, debe examinarse con detalle el estado del volumen del líquido extracelular, teniendo en cuenta que cuando son evidentes los signos de depleción de volumen (hipotensión, taquicardia, sequedad de mucosas) existe una pérdida de un 10%-20% del líquido extracelular. Entre las situaciones de reducción de la volemia arterial efectiva con aumento del líquido extracelular se incluyen la hepatopatía crónica, la cardiopatía y el síndrome nefrótico, y se deben buscar signos que indiquen estas patologías. Asimismo, debe examinarse la piel en busca de *rash* (nefritis intersticial), *livedo reticularis* (ateroembolia), púrpura (vasculitis, microangiopatías), los ojos en busca de alteraciones en la úvea y el fondo de ojo y cualquier otro signo que sugiera una posible causa de IRA intrínseca diferente a la NTA.

El volumen de la diuresis puede dar algunas claves diagnósticas. En las IRA prerrenales suele estar reducido excepto si la causa es depleción de origen renal (diuresis osmótica, diabetes insípida, insuficiencia adrenal), en las que se mantiene la diuresis hasta que la tasa de FG cae de forma crítica. En las IRA obstructivas suele estar mantenido excepto si la obstrucción es total, y puede haber poliuria en las incompletas por defecto tubular en la capacidad de concentración de la orina. Finalmente, en las IRA intrínsecas suele estar mantenido en las NTA y suele haber oliguria o anuria en las glomerulonefritis rápidamente progresivas (GNRP), la nefritis intersticial aguda y la oclusión de grandes vasos renales.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

PRUEBAS DE LABORATORIO

Por definición, en la IRA se encuentra elevación de las cifras de creatinina y BUN plasmáticos. El patrón de elevación de estos parámetros puede en ocasiones sugerir la etiología de la IRA. Así, en la IRA prerrenal suele aumentar más el BUN que la creatinina. Lo contrario puede ocurrir en las rabdomiólisis. En la IRA prerrenal, la creatinina suele fluctuar en concordancia con el estado de la volemia. La creatinina suele aumentar a las 24-48 h después de la isquemia renal o tras contraste radiológico y suele alcanzar el pico en 3-5 días y descender en 5- 7 días, a diferencia de lo que ocurre en las NTA nefrotóxicas y en la ateroembolia, en las que el pico de creatinina se alcanza a los 7-10 días.

Otros parámetros que pueden sugerir la causa de la IRA son el hemograma (anemia microangiopática, trombopenia, eosinofilia), la calcemia, las CK y la uricemia. En el caso de que exista sospecha clínica, la determinación de serología (complemento, ANCA, anti-GBM, etc.) puede ser de gran ayuda. El examen del *sedimento de orina* es muy importante y en él debe buscarse la presencia de células, cilindros y cristales. En la IRA prerrenal, el sedimento suele ser normal o bien contener cilindros hialinos, que se producen por la agregación de componentes normales de la orina cuando esta es concentrada. También suele ser normal en la IRA posrenal, aunque puede observarse hematuria o leucocituria según la causa de la obstrucción. En la NTA isquémica o nefrotóxica se observan en el 80% de casos cilindros granulosos de color marrón o cilindros de células epiteliales desprendidas y células epiteliales aisladas y puede haber microhematuria. Los cilindros hemáticos son característicos de las enfermedades glomerulares agudas y a menudo se asocian con la presencia de hematíes dismórficos. En la nefritis intersticial se suelen observar cilindros leucocitarios y granulosos no pigmentados. Aunque la presencia de eosinofiluria sugiere nefritis intersticial alérgica, también se puede hallar en la enfermedad ateroembólica y, en menor cuantía (inferior al 5%), en las glomerulonefritis proliferativas, pielonefritis, cistitis y prostatitis. En cuanto a los cristales, la presencia de los de ácido úrico, además de IRA prerrenal, sugieren nefropatía por uratos. Los cristales de oxalatos y de hipurato sugieren intoxicación por etilenglicol. La hemoglobinuria y la mioglobinuria orientan hacia estados de hemólisis o rabdomiólisis, respectivamente. Finalmente, la proteinuria suele ser inferior a 1 g/día en la IRA isquémica o nefrotóxica (proteinuria tubular), mientras que grados superiores de proteinuria sugieren enfermedad glomerular o mieloma; la proteinuria de grado nefrótico asociada a IRA de forma simultánea sugiere nefritis intersticial alérgica por AINE, rifampicina o interferón α.

ANÁLISIS BIOQUÍMICO DE LA ORINA EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El análisis bioquímico de la orina y del plasma puede ayudar en el diagnóstico diferencial de la IRA prerrenal y la IRA intrínseca en fases iniciales (tabla 90-2). En situaciones de IRA prerrenal, la indemnidad del parénquima renal permite la respuesta apropiada del riñón que consiste en una conservación de agua y sal (Na), lo que dará lugar a una orina concentrada pobre en electrólitos, urea y creatinina. No obstante, hay que tener en cuenta que parámetros que sugieren IRA prerrenal se pueden encontrar en la NTA no oligúrica, en la glomerulonefritis, en las fases iniciales de la obstrucción urinaria y en la nefropatía por contraste, así como en otras que se caracterizan por vasoconstricción renal intensa (rabdomiólisis, sepsis, hemólisis y síndrome hepatorrenal). Por otro lado, parámetros de IRA intrínseca pueden ser confusos y ocurrir en casos de IRA prerrenal en los ancianos (que tienen defectos en la concentración urinaria), en pacientes con insuficiencia renal crónica previa, en insuficiencia suprarrenal y en aquellos pacientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 90-2 Parámetros urinarios en el diagnóstico diferencial de la IRA

PARÁMETROS	IRA PRERRENAL	IRA INTRÍNSECA
Excreción fraccional de Na[a]	< 1	> 2
Na en orina reciente (mEq/L)	< 10	> 20
Cociente creatinina orina/plasma	> 40	< 20
Cociente BUN orina/plasma	> 8	< 3
Densidad de orina	> 1,018	< 1,012
Osmolalidad de orina (mOsm/kg H_2O)	> 500	< 250
Cociente BUN/creatinina en plasma	> 20	< 10-15
Índice de fallo renal[b]	< 1	> 1
Fracción de excreción de BUN	< 35	> 35

[a] $(Na_o \times Cr_p)/(Na_p \times Cr_o) \times 100$.
[b] $Na_o/(Cr_o/Cr_p) \times 100$.
IRA: insuficiencia renal aguda.

bajo tratamiento, ya sea crónico o reciente, con diuréticos. Entre los índices más útiles se encuentran la fracción de excreción de Na y el índice de fallo renal, con una especificidad y sensibilidad del 90%. En presencia de tratamiento con diuréticos, la fracción de excreción de BUN puede tener cierto valor discriminatorio.

BIOMARCADORES DE LESIÓN RENAL

Dado que los criterios diagnósticos de IRA se basan en parámetros funcionales (creatinina, diuresis) y que, por tanto, implican una detección tardía, se han investigado multitud de biomarcadores de lesión renal, que se elevarían antes del deterioro funcional (se han dado en llamar *troponinas renales*). Los más investigados han sido NGAL *(neutrophil gelatinase-associated lipocalin),* ya sea urinario o plasmático; KIM-1 *(kidney injury molecule)* urinario; IL-18 urinaria; L-FABP *(liver fatty acid binding protein),* y los marcadores de detención del ciclo celular TIMP-2 e IGFBP-7. Aunque sus resultados en investigación son alentadores en algunos contextos, que conducen a un diagnóstico de lesión renal previo al aumento de creatinina, algunas limitaciones no han permitido todavía su uso extendido en la práctica clínica. No obstante, han llevado a una subclasificación conceptual de los pacientes de riesgo en cuatro categorías de pronóstico bien diferente: a) todos los biomarcadores normales (integridad del riñón); b) biomarcadores de lesión alterados y de función normales (lesión renal subclínica); c) biomarcadores de lesión normales y de función alterada (IRA prerrenal), y d) biomarcadores de lesión y de función alteradas (lesión y pérdida de función establecidas).

PRUEBAS DE IMAGEN

Las pruebas de imagen se indican generalmente para descartar o confirmar una causa obstructiva de la IRA o la presencia de alteraciones que sugieran ERC. La ecografía renal suele ser la prueba inicial de elección en estos casos, ya que puede definir el tamaño renal, el grosor de la cortical y la diferenciación corticomedular, así como la presencia de dilatación de vías urinarias en caso de obstrucción. Debe tenerse en cuenta que la dilatación de vías puede no observarse en la IRA obstructiva en las primeras 24-48 h de la obstrucción aguda y en casos de depleción de volumen grave, fibrosis retroperitoneal, infiltración retroperitoneal por neoplasia o en cálices poco distensibles. La TC es útil para definir el nivel de la obstrucción. Cuando se sospecha afección de grandes vasos, una ecografía Doppler renal o una angio-RM pueden dar el diagnóstico. Los estudios isotópicos pueden suministrar resultados equívocos y se reservan para el seguimiento poscirugía del trasplante renal.

BIOPSIA RENAL EN LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA NECROSIS TUBULAR AGUDA

La biopsia renal generalmente no es necesaria practicarla en la IRA por NTA. No obstante, es muy útil y debe practicarse en aquellos casos en los que la clínica y las exploraciones complementarias sugieran una causa con potencial tratamiento específico, como es el caso de las GNRP, la nefritis intersticial alérgica, la IRA asociada a mieloma, las microangiopatías trombóticas y el rechazo agudo del injerto. También debe practicarse en los casos en que no quede clara la etiología y la clínica sugiera una causa diferente de NTA, siempre que se haya descartado previamente la NTA isquémica y la IRA posrenal. Finalmente, la biopsia renal se puede indicar en casos de sospecha de NTA y sin recuperación de la función renal a las 3-4 semanas. En estos casos, la anatomía patológica puede clarificar la causa y establecer un pronóstico renal.

A pesar de la denominación de NTA, la necrosis de los túbulos no es un hallazgo universal y, cuando está presente, se encuentra parcheada en zonas. Las regiones más afectadas son la médula externa, la parte recta (S3) del túbulo contorneado proximal y la rama gruesa del asa de Henle. Con mayor frecuencia se observan células o grupos de células desprendidas del epitelio tubular que dejan espacios de membrana basal denudada y que a veces se ven en la luz tubular. Las células desprendidas pueden mostrar cambios de necrosis, apoptosis o ser de morfología normal. Las células adyacentes restantes suelen estar aplanadas, ya que se extienden con el fin de cubrir los espacios de membrana basal desprovistos de células. Un hallazgo destacable es la lesión o pérdida del ribete en cepillo del epitelio tubular en el córtex y en la médula externa. Otro hallazgo característico es la presencia de cilindros intratubulares que contienen proteína de Tamm-Horsfall, células desprendidas y fragmentos de ribete en cepillo. Los vasos peritubulares también pueden estar afectos en la NTA y mostrar grados diversos de congestión. En el intersticio se pueden observar a veces infiltrados pequeños, sobre todo en el área de los *vasa recta.*

También es posible observar diferentes signos de regeneración del epitelio tubular, como son la presencia de células grandes con citoplasma basófilo, núcleos hipercromáticos y mitosis ocasionales. A veces, los signos de lesión aguda y de regeneración se pueden ver de forma simultánea, lo que sugiere la presencia de agresiones renales recurrentes en la fase de mantenimiento.

COMPLICACIONES

La IRA comporta la pérdida de la capacidad de los riñones de eliminar Na^+, K^+ y agua, de mantener la homeostasis de cationes divalentes y del equilibrio acidobásico y de eliminar los productos de desecho del metabolismo. Por este motivo, la IRA se complica frecuentemente con el desarrollo de hipervolemia, hiperpotasemia, hiponatremia, hiperfosforemia, hipercalcemia, hipermagnesemia, acidosis metabólica y clínica de uremia. En general, la gravedad de estas manifestaciones viene dada por la gravedad de la lesión renal, pero también por la situación catabólica del paciente y por las causas de IRA que se asocian a destrucción celular masiva. En pacientes con IRA no oligúrica en situación no catabólica, la creatinina plasmática aumenta una media de 0,5 a 1 mg/dL por día y el BUN entre 10 y 20 mg/dL, pero en situaciones de oligoanuria, hipercatabolismo o destrucción celular masiva, estos incrementos diarios pueden llegar a ser de 3 y 100 mg/dL, respectivamente.

La hipervolemia es una complicación frecuente y potencialmente mortal si se manifiesta en forma de edema agudo de pulmón. La hiperpotasemia es frecuente y particularmente marcada en situaciones de destrucción celular masiva, acidosis grave y obstrucción urinaria. La hipopotasemia es menos frecuente y suele encontrarse en casos de nefrotoxicidad por aminoglucósidos, anfotericina B y cisplatino. La acidosis de la IRA es típicamente con hiato aniónico elevado. Es frecuente la hiperuricemia asintomática de hasta 15 mg/dL, mientras que valores superiores deben hacer sospechar la presencia de nefropatía aguda por uratos (lisis tumoral).

La hiperfosfatemia suele ser leve y asintomática y se acompaña generalmente de hipocalcemia asintomática. La hiperfosfatemia grave se suele observar en el síndrome de lisis tumoral, la rabdomiólisis y la hemólisis. La hipermagnesemia suele ser leve y se observa en la IRA oligúrica, mientras que la hipomagnesemia se puede observar en la toxicidad por aminoglucósidos, cisplatino y anfotericina B. La anemia es común, generalmente leve y de causa multifactorial. Puede existir trombocitopenia o trombocitopatía urémica que conducen

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

a complicaciones hemorrágicas y probablemente una inmunidad deprimida que conduce a una elevada tasa de infecciones, que constituyen la causa más frecuente (75%) de mortalidad.
En fases avanzadas aparecen complicaciones del síndrome urémico: gastrointestinales (anorexia, náuseas y vómitos, íleo), neurológicas (letargia, confusión, estupor, coma, agitación, psicosis, asterixis, mioclonías, hiperreflexia, síndrome de piernas inquietas y convulsiones), cardiovasculares (pericarditis con posible derrame pericárdico y taponamiento cardíaco, hipertensión) y hematológicas (diátesis hemorrágica urémica).

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO ETIOLÓGICO

En la IRA prerrenal, el restablecimiento de la perfusión renal debe normalizar las cifras de creatinina. Existe cierta controversia sobre el tipo de fluido de reposición, cristaloides o coloides, que debe utilizarse en casos de pérdidas renales, extrarrenales y del tercer espacio. No obstante, estudios recientes han dejado claro que deben utilizarse cristaloides, ya que los coloides no sólo no aportan ventajas sino que se pueden asociar a efectos secundarios e incluso a mayor incidencia de insuficiencia renal que requiere diálisis. El cristaloide de preferencia es el cloruro sódico isotónico (suero salino al 0,9%), aunque en ciertas pérdidas gastrointestinales hipotónicas es recomendable usar el suero salino 0,45% o una combinación de salino y glucosado. El aporte de K^+ y de bicarbonato dependerá de la composición del fluido perdido por el paciente. En caso de hipovolemia por hemorragia, si hay inestabilidad hemodinámica lo ideal es la transfusión de concentrado de hematíes. El tratamiento de las situaciones prerrenales asociadas a insuficiencia cardíaca y a cirrosis hepática se describe en los capítulos correspondientes, al igual que el de las otras causas específicas de IRA (glomerulonefritis, HTA acelerada, mieloma, SUH-PTT, etc.).

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

No existe tratamiento específico eficaz para el riñón en el caso de la IRA intrínseca por NTA. A pesar de que diversos agentes han demostrado eficacia en la IRA experimental, su traslado a la clínica ha sido siempre decepcionante. Es importante señalar que dos prácticas comunes en el pasado deberían abandonarse en la actualidad. Una es el uso de la dopamina a dosis bajas («dosis renal») en la IRA oligúrica, ya que no sólo es ineficaz en modificar el curso de la IRA, sino que puede causar complicaciones potencialmente graves. La otra es la utilización prolongada de furosemida a dosis altas en la IRA oligúrica. Tampoco modifica el curso de la enfermedad y ciertos estudios sugieren que se asocia a mayor mortalidad y a mayor incidencia de no recuperación de la función renal. Una práctica prudente es el uso de bolo de furosemida en dosis apropiadas, cuya administración se continuará, preferentemente en perfusión continua, si la respuesta diurética es adecuada (incremento de un 30% aproximadamente).
En la IRA obstructiva, el tratamiento se dirige a la causa de la obstrucción, aunque a veces se requiere una resolución temporal mediante nefrostomía percutánea, sondaje vesical o suprapúbico hasta instaurar el tratamiento definitivo. Cuando se resuelve la obstrucción, típicamente se inicia una diuresis adecuada que, en algunos casos en los que ha habido lesión tubular, puede ser abundante y causar hipovolemia, hiponatremia e hipopotasemia, que hay que corregir de forma precoz.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

Un aspecto de capital importancia es el mantenimiento del balance hídrico. Una vez conseguida la euvolemia, deben restringirse las entradas, de manera que sean iguales o como máximo 400 mL superiores a las pérdidas (urinarias, digestivas, cutáneas). La sobrecarga hídrica constituye la única indicación sólida para el empleo de los diuréticos de asa para restablecer o incrementar la diuresis, con la condición de no sobrepasar el techo terapéutico de 480 mg/día y de suspenderlos en los pacientes resistentes. En ocasiones, la asociación con diuréticos tiazídicos, sobre todo por vía intravenosa, es eficaz para promover una buena diuresis.
La corrección de los trastornos electrolíticos se trata en los capítulos correspondientes. En cuanto a la acidosis metabólica, no es necesaria la administración de bicarbonato a no ser que su valor en plasma esté por debajo de 15 mEq/L o se acompañe de hiperpotasemia.
Un aspecto importante es el aporte nutricional, que debe consistir en la restricción de proteínas a menos de 0,8 g/kg de peso en pacientes no hipercatabólicos y a menos de 1,4 g/kg de peso en pacientes hipercatabólicos o en tratamiento sustitutivo renal continuo y en un aporte mínimo de 100 g/día de hidratos de carbono. El aporte diario de calorías debe ser de 25-30 kcal/kg de peso.
La anemia es frecuente y puede corregirse mediante transfusión o con la administración de agentes eritropoyéticos. El sangrado asociado a uremia puede corregirse mediante desmopresina, corrección de la anemia, estrógenos o con el inicio de diálisis. Aunque los pacientes con IRA son propensos a padecer infecciones, no se ha demostrado que los antibióticos profilácticos reduzcan su incidencia o gravedad.

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO RENAL

El tratamiento sustitutivo renal (TSR) tiene como objetivos el tratamiento de las complicaciones (volemia, electrólitos y uremia) de la IRA y la reposición de la función de los riñones en espera de que se produzca la fase de recuperación renal. De este modo, es importante que el TSR no interfiera en la recuperación renal con nuevas agresiones, como pueden ser la hipotensión o la activación leucocitaria asociada a la diálisis. Aunque no existe consenso generalizado, en la tabla 90-3 se resumen los criterios propuestos para iniciar el TSR en la IRA.

Modalidades de tratamiento sustitutivo renal en la insuficiencia renal aguda

Las modalidades de TSR se clasifican según los mecanismos de eliminación de fluidos y de solutos y según la naturaleza continua o intermitente del tratamiento (v. cap. 92, Tratamiento sustitutivo de la función renal. Hemodiálisis y diálisis peritoneal). En todas ellas es necesaria la colocación de un acceso vascular, generalmente un catéter de doble luz y de diámetro y longitud apropiados según el lugar de colocación (preferentemente en vena yugular interna o vena femoral). La principal *modalidad intermitente* es la hemodiálisis intermitente (HDI). La HDI utiliza la difusión para el aclaramiento de solutos y la ultrafiltración para la eliminación de volumen. Las ventajas incluyen una eliminación rápida de solutos y volumen, un coste y una complejidad y unos requerimientos de anticoagulación relativamente pequeños. La principal desventaja es el riesgo de hipotensión, de tal manera que un 10% de los pacientes con IRA no pueden tolerarla debido a inestabilidad hemodinámica. Además, el movimiento rápido de solutos al espacio extravascular puede producir edema cerebral, por lo que está contraindicada en pacientes con traumatismo craneoencefálico o con encefalopatía hepática. También se puede aplicar una modalidad de hemodiálisis que combina un tratamiento más prolongado (entre 8 y 12 h) a flujos de sangre y líquido de diálisis más reducido, con lo que la tolerancia suele ser mejor (diálisis lenta de baja eficiencia o SLED).

Tabla 90-3 Indicaciones del tratamiento sustitutivo renal en la IRA

SITUACIÓN CLÍNICA	CONCEPTO
Oliguria	Diuresis < 200 mL durante 12 h
Anuria	Diuresis < 50 mL durante 12 h
Hipervolemia	Edema pulmonar que no responde a diuréticos o grave
Hiperpotasemia	K^+ > 6,5 mEq/L con cambios en el ECG y resistente a tratamiento médico
Acidosis metabólica grave	pH < 7,2 resistente al tratamiento médico
Clínica atribuible a uremia	Encefalopatía, neuropatía/miopatía, pericarditis
Intoxicación por droga o fármaco dializable	Droga o fármaco capaz de atravesar la membrana del filtro

ECG: electrocardiograma; IRA: insuficiencia renal aguda.

SECCIÓN VI

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Las *modalidades continuas* de TSR son la diálisis peritoneal y las terapias continuas de depuración extrarrenal (TCDE). Las TCDE incluyen una serie de modalidades que utilizan, todas ellas, ultrafiltración y que pueden usar, además, convección, difusión o ambas, además de adsorción. Consisten en terapias que duran las 24 h del día, con flujos sanguíneos y un flujo de líquido de diálisis (en caso de técnicas con difusión) relativamente bajos. Para un transporte convectivo eficaz se requiere que la tasa de ultrafiltración sea muy elevada, muy superior a la extracción neta de volumen necesaria para el paciente. Por ello es necesario administrar de forma continua y desde el inicio una solución de reposición que contiene como tampones bicarbonato, lactato o citrato. Las ventajas de las TCDE radican en su naturaleza continua y de baja intensidad: tanto el aclaramiento de solutos como la sustracción de volumen se realizan más lentamente, lo que permite mayor estabilidad hemodinámica y mayor control de la concentración de solutos. Las principales desventajas residen en la anticoagulación prolongada con heparina y en el coste elevado de los líquidos.

La *diálisis peritoneal,* común como TSR en la ERC terminal, no se utiliza en la IRA en los países con recursos sanitarios avanzados. Conlleva riesgo aumentado de peritonitis, está contraindicada en intervención quirúrgica abdominal reciente o sepsis abdominal, ofrece un aclaramiento de solutos escaso en pacientes catabólicos y reduce la función respiratoria al limitar la excursión diafragmática. No obstante, tiene la ventaja de su bajo coste y utilización de pocos recursos, por lo que aún se utiliza en áreas con recursos sanitarios limitados.

Modalidades de tratamiento sustitutivo renal y resultados

Los estudios que han comparado resultados (recuperación de la función renal y mortalidad) entre las diferentes modalidades de TSR en el tratamiento de la IRA apuntan a que no existen diferencias en la supervivencia de los pacientes sometidos a HDI comparados con los sometidos a TCDE. No obstante, existen situaciones clínicas concretas en las que una modalidad es preferida sobre otra. Las TCDE se recomiendan en pacientes con inestabilidad hemodinámica, edema cerebral o fallo hepático y con disnatremias graves, mientras que la HDI se prefiere en pacientes con elevado riesgo de sangrado y en casos de hiperpotasemia grave.

Dosis de tratamiento sustitutivo renal

A diferencia de lo que ocurre en el TSR en la ERC terminal, en la IRA no existe una manera aceptada y fiable de calcular la dosis de diálisis, ya que generalmente este cálculo se basa en la cinética de la urea, que no es aplicable en pacientes con IRA. Para la mayoría de los pacientes con IRA, una HDI cada 48 h con una dosis (Kt/V) mínima de 1,3 por sesión, o bien una TCDE con dosis de efluente de 25 mL/kg de peso y hora hasta la recuperación de la función renal, se consideran adecuadas.

PREVENCIÓN

La medida preventiva más eficaz es el mantenimiento de una presión arterial y un volumen intravascular adecuados. Así, una hidratación correcta es capaz de prevenir la IRA nefrotóxica, como demuestran numerosos ejemplos. En los pacientes críticos, estudios recientes han demostrado una relación entre balance hídrico positivo y mortalidad en la IRA, por lo que estas medidas se deben aplicar de forma juiciosa.

En pacientes susceptibles, se deben extremar las medidas de prevención, utilizar con extremo cuidado o evitar en lo posible los agentes nefrotóxicos (contrastes, AINE, etc.), monitorizar sus niveles plasmáticos (ciclosporina, tacrolimus, aminoglucósidos) y ajustes y optimización en las dosis (aminoglucósidos en dosis única diaria) y en los preparados (anfotericina B liposomal). En pacientes con riesgo de padecer nefropatía aguda por uratos durante la quimioterapia (linfomas, leucemias), el alopurinol o la rasburicasa han demostrado eficacia preventiva. La diuresis alcalina está indicada para evitar la precipitación tubular de ácido úrico o metotrexato y en la rabdomiólisis.

Si se usa contraste yodado, la hidratación con bicarbonato sódico isoosmolar o con suero salino isotónico es capaz de reducir la incidencia de nefrotoxicidad. Se administran a ritmo de 3 mL/kg en 1 h durante la hora previa al procedimiento y posteriormente 1 mL/kg de peso y hora durante las 6 h que siguen al procedimiento. El uso de *N*-acetilcisteína (1200 mg/12 h vía oral el día antes y el mismo día de la exploración), siempre asociado a la hidratación, puede tener un efecto beneficioso modesto, pero aún faltan estudios que apoyen de forma clara su uso en pacientes de riesgo.

PRONÓSTICO

La mortalidad de los pacientes críticos afectos de IRA con TSR intrínseca se aproxima al 50% y esta cifra no ha variado mucho en las últimas décadas. Quizá esta falta de mejora sea más aparente que real, debido a la creciente edad y comorbilidad de los pacientes sometidos a tratamientos médicos y quirúrgicos agresivos y a que la IRA se detecta cada vez más asociada a fallo multiorgánico. Por ello, las mejoras introducidas en el cuidado de los pacientes con IRA han supuesto probablemente un aumento de supervivencia que no se ha evidenciado por el cambio de las características de la población afecta. Por ejemplo, en los pacientes con sepsis, la mortalidad en la actualidad está entre el 60% y el 90%. La mortalidad suele deberse a la enfermedad que originó la IRA, aunque está demostrado que la IRA *per se,* incluso con aumentos de creatinina plasmática tan pequeños como 0,3 mg/dL, es un factor independiente de mortalidad en pacientes ingresados. La mortalidad de los pacientes no críticos y con IRA menos grave va de un 15% a un 30%. La IRA puede afectar de forma independiente la mortalidad del paciente a largo plazo, incluso años después del alta. Entre los factores que se asocian a mayor mortalidad están la edad, el sexo masculino, la oliguria, los eventos cardiovasculares, la sepsis, el distrés respiratorio, el fallo hepático, la trombocitopenia y el incremento en la cifra de creatinina.

La mayoría de los pacientes con IRA recupera la función renal. No obstante, un 5% pasa a depender de la diálisis y en un 5% adicional se presenta insuficiencia renal progresiva después de la recuperación inicial. Al parecer, una NTA prolongada o la presencia de enfermedad renal previa aumentan el riesgo de estas secuelas. En aproximadamente un 50% de los pacientes quedan alteraciones subclínicas en la función tubular (capacidad de concentración) y, en ocasiones, fibrosis glomerular y tubulointersticial. Así, la IRA recuperada es un factor de riesgo de desarrollar ERC futura. Los pacientes que han sobrevivido a un episodio de IRA son más susceptibles a desarrollar otro episodio si son sometidos a isquemia o nefrotoxinas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Abuelo JG. Normotensive Ischemic Acute Renal Failure. N Eng J Med 2007;357:797-805.

Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. Lancet 2012;380:756-66.

Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. N Eng J Med 2009;361:62-72.

Siew ED, Ware LB, Ikizler TA. Biological Markers of Acute Kidney Injury. J Am Soc Nephrol 2011;22:810-20.

Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA 2005;294:813-8.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Capítulo 91

G. T. Obrador Vera

CONCEPTO

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia persistente durante > 3 meses de alteraciones estructurales o funcionales del riñón que tienen implicaciones para la salud y que se manifiestan por: a) indicadores de lesión renal, como alteraciones en estudios de laboratorio en sangre u orina (p. ej., elevación de la creatinina sérica, proteinuria o hematuria glomerular), en estudios de imagen (p. ej., riñón poliquístico) o en una biopsia (p. ej., glomerulopatía crónica), independientemente de que se acompañen o no de una disminución del filtrado glomerular (FG), y b) un FG menor de 60 mL/min por 1,73 m^2 de superficie corporal, independientemente de que se acompañe o no de otros indicadores de lesión renal.

La ERC se clasifica en cinco estadios según la gravedad de la reducción de la tasa de FG estimado (FGe) con alguna fórmula, de preferencia la de CKD-EPI. En la revisión más reciente de la clasificación, se subdividió el estadio 3 en 3a y 3b (el punto de corte es un FGe de 45 mL/min), se añadieron 3 niveles de albuminuria para cada uno de los estadios y se incluyó el diagnóstico de la causa de la ERC (tabla 91-1).

En los estadios 1 y 2 debe haber riesgo de una reducción progresiva del FG (p. ej., en la nefropatía diabética acompañada de microalbuminuria o en la enfermedad renal poliquística temprana). Este punto es importante para no catalogar como ERC algunos tipos de lesiones que prácticamente nunca progresan, como los quistes renales simples.

Desde el punto de vista clínico, la disminución progresiva del FG secundaria a la pérdida irreversible de nefronas funcionantes, independientemente de la causa, se manifiesta inicialmente por una elevación persistente (> 3 meses) de los niveles plasmáticos de los productos de desecho del metabolismo que normalmente se excretan por el riñón, como el BUN y la creatinina. Conforme progresa la lesión renal aparecen otras alteraciones de laboratorio y, finalmente, manifestaciones clínicas. El síndrome urémico se refiere al conjunto de síntomas y signos que ocurre en etapas avanzadas de la ERC (FG inferior a 10-15 mL/min) y que refleja una disfunción generalizada de todos los órganos y sistemas secundaria a la uremia.

FRECUENCIA Y ETIOLOGÍA

En España, el estudio EPIRCE reportó que la prevalencia de ERC en adultos es del 9,16% (0,99% en estadio 1; 1,3% en estadio 2; 5,4% en estadio 3a; 1,1% en estadio 3b; 0,27% en estadio 4; y 0,03% en estadio 5). La ERC que requiere tratamiento sustitutivo renal (TSR) con diálisis (estadio 5D) o trasplante (estadio 5T) es relativamente frecuente, con una incidencia y prevalencia en España de 121 y 1092 casos por millón de población y año, respectivamente; las causas son nefropatía diabética (24,9%), nefropatías no filiadas (21,3%), nefropatías vasculares (16%), glomerulonefritis (12,8%), pielonefritis/nefritis intersticiales crónicas (8,3%), enfermedad renal poliquística (6,9%), enfermedades sistémicas (4,6%), nefropatías hereditarias

SECCIÓN VI

Tabla 91-1 Clasificación de KDIGO de la enfermedad renal crónica[a]

ESTADIO DE ERC	FGe (mL/min/1,73 m^2)	ALBUMINURIA (COCIENTE ALB/Cr [mg/g])	PLAN DE ACCIÓN[b]
Estadio 1 *(alto y óptimo)*	≥ 105 90-104	< 30 (A1) 30-299 (A2) ≥ 300 (A3)	Diagnóstico y tratamiento de: La causa de la ERC Factores reversibles Comorbilidades Factores de riesgo y/o ECV Intervenciones que retrasan la progresión de la ERC
Estadio 2 *(leve)*	75-89 60-74	< 30 (A1) 30-299 (A2) ≥ 300 (A3)	Estimación de la velocidad de progresión
Estadio 3a *(leve-moderado)*	45-59	< 30 (A1) 30-299 (A2) ≥ 300 (A3)	Prevención y tratamiento de las complicaciones de la ERC
Estadio 3b *(moderado-grave)*	30-44	< 30 (A1) 30-299 (A2) ≥ 300 (A3)	Prevención y tratamiento de las complicaciones de la ERC
Estadio 4 *(grave)*	15-29	< 30 (A1) 30-299 (A2) ≥ 300 (A3)	Preparación para la terapia sustitutiva renal
Estadio 5[c] *(insuficiencia renal)*	< 15	< 30 (A1) 30-299 (A2) ≥ 300 (A3)	Inicio oportuno de la terapia sustitutiva renal

[a]Además de los cinco estadios basados en el nivel del FGe y de la presencia de albuminuria (A1 < 30 mg/g; A2, 30-299 mg/g; A3 ≥ 300 mg/g), la nueva clasificación incluye el diagnóstico clínico de la causa de la ERC en alguna(s) de las siguientes categorías: diabetes mellitus, hipertensión arterial, glomerulopatías, otras causas, nefropatía crónica del trasplante y causa desconocida.
[b]Incluye las intervenciones de los estadios previos.
[c]Al paciente que recibe tratamiento con diálisis se le clasifica como estadio 5D. Al que recibe tratamiento con trasplante renal se le añade una *T* al estadio de ERC en que se encuentre.
Alb/Cr: albúmina/creatinina; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*.
Adaptado de *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2013;3:1-150.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

(1,5%) y otras nefropatías (3,6%). De los 50 909 pacientes que recibían TSR en España en 2012, aproximadamente la mitad estaba en diálisis (43,8% en hemodiálisis y 5,4% en diálisis peritoneal) y la otra mitad tenía un trasplante renal funcionante. A nivel mundial, los países con la prevalencia más alta de ERC 5 son Taiwán Japón y EE. UU., y la nefropatía diabética es la causa más frecuente. Los individuos de etnia negra son más susceptibles de desarrollar ERC secundaria a diabetes o hipertensión arterial que los de etnia caucásica; estas dos causas explican más de dos terceras partes de las causas de ERC 5 en EE. UU.

PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

La pérdida de nefronas de la ERC se acompaña de una disminución progresiva de la función renal, lo que resulta en: 1) alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico y acidobásico; 2) acumulación de solutos orgánicos que normalmente son excretados por el riñón, y 3) alteraciones en la producción y metabolismo de ciertas hormonas, como la eritropoyetina y la vitamina D. Afortunadamente, conforme disminuye la función renal se activan una serie de mecanismos de compensación, lo que explica que un paciente con ERC pueda estar totalmente asintomático a pesar de haber perdido más del 70% de la masa renal. Uno de los principales mecanismos de compensación es la hiperfiltración glomerular, que consiste en que las nefronas no dañadas por la lesión inicial se vuelven hiperfuncionantes, lo que compensa parcialmente la disminución del FG de las nefronas que se han perdido. La hiperfiltración glomerular permite mantener un balance aceptable de los líquidos y electrólitos corporales hasta fases relativamente avanzadas de la ERC, pero lo hace a expensas de inducir una glomerulosclerosis, que contribuye a aumentar el daño en las nefronas remanentes. Cuando el número de nefronas funcionantes alcanza un nivel crítico, los mecanismos de compensación se vuelven insuficientes y se producen las alteraciones bioquímicas y clínicas típicas del síndrome urémico.

El mecanismo por el que se produce la hiperfiltración en las nefronas remanentes es un aumento de la presión hidrostática en los capilares glomerulares (hipertensión glomerular), que procede de la transmisión de la presión sistémica a los glomérulos o de cambios hemodinámicos locales, como incremento del flujo plasmático secundario a vasodilatación predominante de la arteriola aferente. La hipertensión capilar glomerular sostenida daña directamente los capilares glomerulares y distiende las células mesangiales, lo que resulta en aumento de la síntesis de citocinas con capacidad de inducir proliferación y fibrogénesis. Desde el punto de vista patológico, estos cambios se traducen en hipertrofia glomerular y, finalmente, glomerulosclerosis. La pérdida adicional de nefronas debida a la glomerulosclerosis favorece la hiperfiltración en las nefronas remanentes aún sanas, con lo que se crea un círculo vicioso que finalmente progresa hacia la ERC terminal. Es importante notar que la glomerulosclerosis inducida por la hiperfiltración glomerular contribuye a la progresión del daño renal independientemente de la actividad de la causa primaria de la ERC.

Otros factores que secundariamente pueden contribuir a la progresión de la lesión renal incluyen:

- *Proteinuria.* Contribuye debido al efecto tóxico de algunas proteínas sobre las células y matriz mesangiales, y las células tubulares, así como por inducción de la síntesis de moléculas proinflamatorias y citocinas.
- *Hipertensión arterial.* Además de ser un factor de riesgo cardiovascular favorece la progresión de la ERC al aumentar la presión capilar glomerular y, por tanto, los fenómenos de hiperfiltración y glomerulosclerosis; además, las alteraciones vasculares propias de la hipertensión arterial (hiperplasia e hialinosis arteriolar) causan disminución del flujo plasmático renal y del FG, tanto más acusado cuanto mayor es el incremento de las cifras de PA y su duración.
- *Lesiones tubulointersticiales.* La dilatación tubular y la fibrosis intersticial ocurren en prácticamente todos los casos de ERC independientemente de la causa y suelen ser un mejor índice pronóstico de la reducción del FG que las mismas lesiones glomerulares. Aunque el mecanismo no se conoce del todo, varios factores pueden contribuir a su desarrollo, como la participación del intersticio en el proceso inflamatorio que acompaña a las glomerulonefritis, el depósito en el intersticio de fosfato cálcico y amonio (este último se acumula en las nefronas hiperfuncionantes que excretan una cantidad mayor de ácido y puede causar lesión al activar el complemento por la vía alternativa), las alteraciones (activación y rarefacción) del endotelio de los capilares peritubulares debidas a isquemia y el posible efecto proinflamatorio de las proteínas y el hierro libre en contacto con los túbulos. También contribuye el efecto fibrogénico de la angiotensina II y la aldosterona.
- *Hiperlipemia.* Puede contribuir a la lesión renal al activar la proliferación de las células mesangiales (las cuales tienen receptores para LDL), fibronectina (que es un componente de la matriz mesangial), factores quimotácticos de los macrófagos y especies reactivas de oxígeno. Sin embargo, la evidencia clínica es insuficiente para confirmar el efecto del tratamiento de la hiperlipemia en la progresión de la ERC, así como el objetivo terapéutico más apropiado.
- *Tabaquismo.* Puede contribuir a la progresión de la ERC por varios mecanismos, como hiperfiltración glomerular, disfunción endotelial e incremento de la proteinuria. Sin embargo, no hay estudios prospectivos que demuestren el efecto de la suspensión del tabaco en la progresión de la ERC.
- *Factores genéticos.* Ciertos polimorfismos del gen de la apolipoproteína E (apoE) se asocian con un mayor riesgo de aterosclerosis y progresión de la ERC.
- *Otros factores.* Aunque la anemia, la hiperuricemia, la acidosis y las alteraciones del metabolismo mineral pueden contribuir a la progresión, la evidencia es todavía insuficiente para recomendar su corrección únicamente con el fin de retrasar la progresión de la ERC.

ALTERACIONES DEL EQUILIBRIO HIDROELECTROLÍTICO Y ACIDOBÁSICO

Excreción de sodio y agua

El balance de sodio generalmente se mantiene de forma aceptable hasta fases relativamente avanzadas de la ERC, debido al aumento de la excreción de sodio en las nefronas remanentes hiperfuncionantes. Cuando los mecanismos de compensación se vuelven insuficientes, los riñones no pueden excretar cargas excesivas de sodio y se produce sobrecarga de volumen, hipertensión arterial y edema. Por el contrario, en situaciones en las que el riñón normalmente responde con un aumento de la reabsorción de sodio, como en la hipovolemia asociada con dosis excesivas de diuréticos o diarrea grave, se puede producir depleción de volumen con facilidad. Es importante notar que en algunas causas de ERC caracterizadas por daño tubular, como la enfermedad quística medular, la nefritis intersticial crónica y la uropatía obstructiva, la natriuresis es excesiva, por lo que se conocen como *nefropatías pierde-sal.*

El balance de agua también está alterado en la ERC avanzada. Cuando la ingesta de agua es excesiva se puede producir sobrehidratación e hiponatremia debido a la incapacidad de los riñones de producir orina máximamente diluida. Por el contrario, en situaciones en las que el riñón responde con un aumento de la reabsorción de agua, como en la deshidratación que acompaña a la fiebre o a la sudoración excesiva, se puede producir deshidratación e hipernatremia con facilidad debido a la incapacidad de los riñones de producir orina máximamente concentrada.

Excreción de potasio

El balance de potasio también se mantiene de forma aceptable hasta fases relativamente avanzadas de la ERC debido al aumento de la excreción por las nefronas remanentes hiperfuncionantes y por el tracto gastrointestinal. Cuando los mecanismos de compensación se vuelven insuficientes, los riñones no pueden excretar cargas excesivas de potasio y se produce hiperpotasemia. También existen algunas causas de ERC que se asocian con pérdidas renales excesivas de potasio, pero son raras.

Excreción de hidrogeniones

Inicialmente se mantiene el equilibrio acidobásico por el aumento de la secreción de hidrogeniones en las nefronas remanentes hiperfuncionantes. Cuando el FG disminuye a menos de 30 mL/min,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

los mecanismos compensatorios se vuelven insuficientes y se puede empezar a producir retención de hidrogeniones y acidosis metabólica.

Excreción de ácido úrico y magnesio

Los pacientes con ERC tienen tendencia a retener ácido úrico y magnesio debido a la disminución de la capacidad de excretarlos. La hiperuricemia raramente ocasiona episodios de gota en estos pacientes por mecanismos no del todo conocidos.

Metabolismo del calcio y del fosfato

El metabolismo del calcio y del fosfato es anormal en pacientes con ERC, lo que ocasiona varios tipos de lesiones óseas que, en su conjunto, se denominan *osteodistrofia renal,* así como alteraciones bioquímicas y calcificaciones vasculares y extravasculares. La fisiopatología de esta complicación es compleja y se esquematiza en la figura 91-1.

Conforme progresa la ERC, la excreción renal de fosfato disminuye, lo que estimula la producción del factor de crecimiento de los fibroblastos 23 (FGF-23) por los osteocitos, el cual inhibe al cotransportador Na/P del túbulo contorneado proximal con el resultado de un aumento de la excreción renal de fosfato. El FGF-23 también inhibe la 1-α-hidroxilasa, lo que reduce la producción de vitamina D activa (1,25-dihidroxicolecalciferol) y consecuentemente la inhibición de esta última sobre la síntesis de PTH. Lo anterior resulta en un aumento de la síntesis de PTH (hiperparatiroidismo secundario), el cual contribuye al incremento de la fosfaturia al disminuir la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal. En fases más avanzadas de la ERC (FG < 30 mL/min), las respuestas fosfatúricas no compensan la retención de P, lo que lleva a hiperfosforemia. Además, las concentraciones séricas de calcio y vitamina D activa tienden a disminuir, lo que constituye un estímulo adicional para la síntesis de PTH. La hipocalcemia se debe a la precipitación de calcio junto con el fosfato (lo que es favorecido por la hiperfosfatemia) y, más importante aún, a la disminución de la producción de vitamina D activa (1,25-dihidroxicolecalciferol) por la reducción del número de nefronas funcionantes y por efecto directo de la sobrecarga de fosfato en el túbulo proximal.

Mecanismos adicionales que contribuyen a la producción excesiva de PTH incluyen una reducción del número de receptores de vitamina D y de receptores sensores de calcio en las paratiroides, resistencia a la inhibición de la síntesis de PTH por el FGF-23 y una resistencia al efecto de la PTH en el hueso por disminución de los receptores. El hiperparatiroidismo secundario eleva la calcemia al estimular la reabsorción ósea, la producción renal de 1,25-dihidroxicolecalciferol en las nefronas remanentes y la reabsorción tubular renal de calcio.

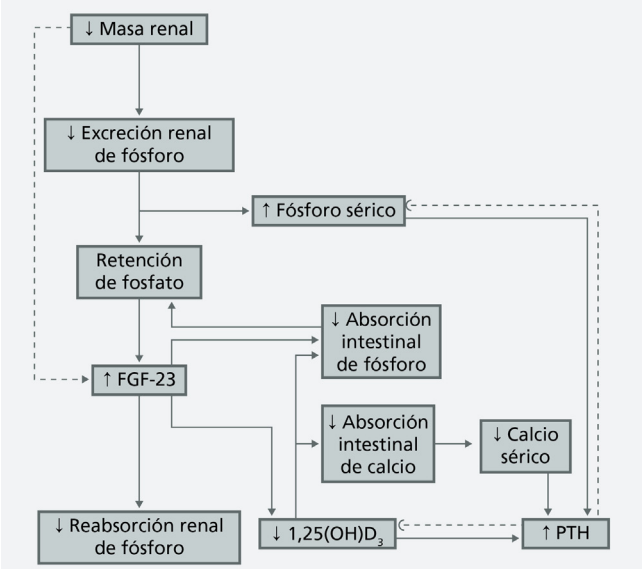


Figura 91-1 Mecanismos fisiopatológicos de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral asociadas a la enfermedad renal crónica. FGF-23: fibroblastos 23; PTH: hormona paratiroidea.

Desafortunadamente, aunque este mecanismo de compensación puede llegar a normalizar la calcemia y la fosfatemia durante un tiempo, lo hace a expensas de inducir alteraciones óseas como la osteítis fibrosa quística, que es la lesión típica del hiperparatiroidismo. Otra posible complicación es la calcificación inadecuada de los huesos (osteomalacia), la cual es secundaria a la deficiencia predominante de vitamina D activa. La biopsia ósea permite distinguir la participación de los distintos tipos de lesiones de osteodistrofia renal.

■ ACUMULACIÓN DE SOLUTOS ORGÁNICOS

En la ERC se acumulan varias sustancias que normalmente se excretan por el riñón, como los productos del catabolismo proteico y otras sustancias exógenas que pueden ser absorbidas y/o producidas por la flora intestinal alterada debido a la uremia. Se llama *toxinas urémicas* a aquellas sustancias que contribuyen a la disfunción generalizada de los órganos y sistemas que se observa en el síndrome urémico. Aunque la urea es el prototipo de toxina urémica, los niveles séricos de urea se correlacionan sólo de forma inconsistente con los síntomas de uremia, por lo que se han tratado de identificar otras posibles toxinas urémicas. Algunas de estas sustancias tienen un papel relativamente bien establecido, como la urea, las guanidinas, la PTH y la β_2-microglobulina. La urea es una sustancia de bajo peso molecular y soluble en agua que interfiere en los mecanismos de control del volumen celular y la regulación extrarrenal del potasio al inhibir al cotransportador Na-K-2Cl de los eritrocitos; también inhibe la síntesis de óxido nítrico en los macrófagos y es precursora de la formación de guanidinas como el ácido guanidinosuccínico.

Las guanidinas son un grupo de metabolitos de la arginina que inhiben la producción de superóxido por los neutrófilos y la respuesta de los linfocitos *killer;* la dimetilarginina asimétrica reduce la síntesis de óxido nítrico al inhibir competitivamente la NO sintetasa, lo que puede ocasionar vasoconstricción, hipertensión, disfunción del sistema inmunitario y alteraciones neurológicas.

La PTH y la β_2-microglobulina pertenecen a las llamadas *moléculas medias,* cuyo peso molecular oscila entre 300 y 12 000 dalton. La PTH causa una disfunción celular generalizada al aumentar la concentración de calcio intracelular y entre sus efectos se incluyen alteraciones de la permeabilidad de la membrana celular, estímulo del catabolismo proteico y calcificación en los tejidos. También se le ha atribuido un papel patogénico en el desarrollo de algunas complicaciones, como la neuropatía, la encefalopatía, la miocardiopatía, la anemia y la intolerancia a la glucosa. La β_2-microglobulina puede acumularse en varios tejidos, ocasionando una amiloidosis asociada a la diálisis.

■ ALTERACIONES DE LA PRODUCCIÓN Y DEL METABOLISMO HORMONALES

Los riñones normalmente producen eritropoyetina y vitamina D activa. La disminución de la producción de estas hormonas desempeña un papel importante en el desarrollo de anemia y enfermedad ósea. Por otro lado, varias hormonas peptídicas, como la insulina, el glucagón, la gastrina, la calcitonina y la PTH, son catabolizadas en el riñón. Por tanto, en la ERC aumentan los niveles plasmáticos y se alarga la vida media de estas hormonas. En el caso de la PTH, el aumento de los niveles se debe más al hiperparatiroidismo secundario que a la disminución de su catabolismo.

CUADRO CLÍNICO

En la ERC temprana los pacientes suelen estar asintomáticos. En fases más avanzadas (generalmente cuando el FG es menor de 10-15 mL/min) pueden aparecer síntomas poco específicos, como malestar general, debilidad, insomnio, anorexia, náuseas y vómitos de predominio matutino. Posteriormente aparecen otros síntomas y signos que reflejan una disfunción generalizada de los órganos y sistemas (síndrome urémico) y que se describen a continuación.

■ MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Los pacientes con ERC avanzada tienen un color de la piel pálido terroso característico. La *palidez* se relaciona con la anemia y el *aspecto*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

terroso con la tendencia a la hiperpigmentación secundaria a los niveles elevados de β-MSH y a la retención de carotenos y urocromos. En las *uñas* puede observarse desaparición de la lúnula. El *prurito* generalizado es frecuente y puede acompañarse de lesiones de rascado; si es intenso, el paciente suele buscar atención médica porque interfiere en el sueño. Aunque el mecanismo no es del todo conocido, varios factores parecen contribuir a su desarrollo, como el hiperparatiroidismo secundario, la hiperfosfatemia (por depósito de fosfato cálcico en la piel), la anemia (o posiblemente otra manifestación de la deficiencia de eritropoyetina), la xerosis (por atrofia de las glándulas sudoríparas) y la neuropatía periférica, entre otros.

Otra manifestación cutánea de la ERC avanzada es la *«escarcha urémica»,* que resulta de la cristalización de la urea contenida en el sudor una vez que este se evapora, lo que le confiere el típico aspecto blanquecino; en la actualidad es infrecuente esta complicación debido al inicio más temprano de tratamiento sustitutivo con diálisis. También pueden ocurrir *equimosis* y *hematomas* y se relacionan con sangrado fácil debido a trastornos de la hemostasia. Menos frecuentemente se observan *necrosis cutáneas* secundarias a calcificación de los vasos de la piel (calcifilaxis) y *lesiones de tipo ampolloso* que pueden o no estar relacionadas con el acúmulo de porfirinas.

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

Las alteraciones cardiovasculares son la causa más frecuente de morbimortalidad en pacientes con ERC, e incluyen hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca y pericarditis urémica. La *hipertensión arterial* se debe fundamentalmente a sobrecarga de volumen secundaria a la retención de sodio y agua, y en menor medida a la elevación de los niveles de renina-angiotensina. La *arteriosclerosis* progresa rápidamente debido a una mayor frecuencia de factores de riesgo «tradicionales», como la HTA, la hiperlipemia y el tabaquismo, y de factores «no tradicionales», consecuencia de las alteraciones hemodinámicas y metabólicas de la ERC, como la sobrecarga de volumen, la anemia, la intolerancia a la glucosa, la hiperhomocisteinemia, la inflamación y el hiperparatiroidismo. La *hipertrofia ventricular izquierda* se encuentra en el 65%-75% de los pacientes con ERC avanzada, y la HTA y la anemia están implicadas en su desarrollo. La *insuficiencia cardíaca congestiva* suele deberse a sobrecarga de volumen y HTA, anemia y una mayor frecuencia de cardiopatía isquémica; también se ha descrito una miocardiopatía urémica que se ha puesto en relación con la acumulación de toxinas y PTH.

Los *trastornos del ritmo cardíaco* ocurren con frecuencia debido a alteraciones electrolíticas, acidosis metabólica, calcificación del sistema de conducción y alteraciones isquémicas o de disfunción miocárdica. Por último, la *pericarditis urémica* ocurre en el 6% al 10% de los pacientes con ERC avanzada antes del inicio de la diálisis o poco después del inicio de la misma. El mecanismo por el que se produce no es del todo conocido, pero suele correlacionarse con valores altos de BUN (generalmente superiores a 120 mg/dL [42 μmol/L]). Aunque el cuadro clínico es similar al de otras causas de pericarditis, generalmente no se acompaña de la típica elevación difusa del segmento ST y las ondas T en el electrocardiograma. En al menos la mitad de los casos se observa derrame pericárdico mediante ecocardiografía, el cual suele ser de tipo hemorrágico.

MANIFESTACIONES PULMONARES

Los pacientes con ERC avanzada pueden desarrollar *edema pulmonar* de origen cardiogénico por las razones mencionadas anteriormente. También producen edema pulmonar no cardiogénico, probablemente debido a un aumento de la permeabilidad capilar secundaria a la retención de toxinas urémicas. Una manifestación típica de este tipo de edema es el «pulmón urémico», que se caracteriza por infiltrados de tipo alveolar en las regiones perihiliares que semeja alas de mariposa. Las *infecciones* pulmonares tanto por organismos típicos como atípicos son frecuentes debido a las alteraciones de la inmunidad que ocurren en la ERC. Por último, también pueden observarse *fibrosis* y *calcificaciones parenquimatosas,* lo que provoca trastornos funcionales como disminución de la capacidad vital y de la difusión de CO.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Los *accidentes cerebrovasculares* son frecuentes debido a la arteriosclerosis acelerada. La *encefalopatía urémica* es una complicación de la uremia avanzada que se caracteriza por insomnio, alteraciones del patrón habitual del sueño, incapacidad para concentrarse, alteraciones de la memoria, confusión, desorientación, labilidad emocional, ansiedad, depresión y ocasionalmente alucinaciones. Si no se trata puede progresar a coma, *convulsiones* generalizadas y muerte. También puede haber manifestaciones neurológicas, como disartria, temblor y mioclonías y, en fases avanzadas, hiperreflexia, *clonus patelar* y signo de Babinski.

El electroencefalograma suele mostrar enlentecimiento difuso de la actividad cerebral y tendencia a paroxismos de ondas lentas. La diálisis corrige la mayoría de las manifestaciones de encefalopatía urémica.

Otra complicación es la *neuropatía periférica,* que generalmente se manifiesta como una polineuropatía simétrica de tipo mixto en la que el componente sensitivo precede al motor. El inicio suele ser insidioso, con afección de las extremidades inferiores distalmente y progresión lenta hacia las porciones proximales; las extremidades superiores también pueden estar afectas, pero generalmente después de las inferiores.

Las alteraciones sensitivas suelen manifestarse por parestesias como el síndrome de las piernas inquietas, que consiste en una sensación molesta en las piernas durante el reposo que mejora con el movimiento o caminando; también es frecuente el dolor de tipo quemante en los pies, el cual puede ser lo suficientemente intenso como para interferir en la deambulación. Las alteraciones motoras suelen manifestarse por debilidad de las extremidades, marcha inestable (en parte también por disminución de la sensación vibratoria) y disminución de los reflejos osteotendinosos. Ocasionalmente puede evolucionar a paraparesia e incapacidad para moverse. El sistema nervioso autónomo también suele estar afecto, lo que resulta en hipotensión postural, alteraciones de la sudoración, impotencia y una respuesta anormal a la maniobra de Valsalva.

MANIFESTACIONES DIGESTIVAS

Anorexia, náuseas y *vómitos* son complicaciones que se presentan frecuentemente en la uremia avanzada. La anorexia suele ser el síntoma más temprano, puede ser intermitente y en ocasiones es referida a algún tipo de alimentos como la carne. Aunque las náuseas y los vómitos suelen ser de predominio matutino, eventualmente pueden ocurrir a lo largo del día. La presencia de estos síntomas resulta en disminución de la ingesta que conduce a una progresiva *malnutrición proteicocalórica.* Otros factores que contribuyen a la malnutrición son: a) alteraciones hormonales (resistencia a la insulina y a la hormona del crecimiento, que tienen efecto anabólico); b) acidosis metabólica (promueve el catabolismo proteico y la disminución de la síntesis de albúmina); c) producción de citocinas debido al estado inflamatorio que acompaña a la ERC; d) enfermedades concomitantes (p. ej., la gastroparesia diabética), y e) efectos secundarios de los fármacos.

El *fetor urémico* se caracteriza por un olor amoniacal, urinoso, del aliento que frecuentemente se acompaña de un sabor metálico de la boca, y que está relacionado con la transformación de la urea en amonio en la saliva. Conforme avanza la ERC también pueden aparecer *lesiones inflamatorias* y/o *ulcerativas* del tracto digestivo, como gingivoestomatitis, gastritis, duodenitis, ileítis, colitis o proctitis. La presencia de estas lesiones, sobre todo de gastritis, úlcera péptica y angiodisplasia, así como la tendencia al sangrado, explica la tendencia de *hemorragia digestiva,* la cual frecuentemente es oculta y contribuye a aumentar significativamente las pérdidas de hierro del organismo.

Otras complicaciones incluyen la *diverticulosis,* que es más frecuente en pacientes que reciben diálisis y los que tienen enfermedad renal poliquística, y la *pancreatitis,* que es relativamente frecuente en autopsias pero no suele dar lugar a manifestaciones clínicas. A este respecto es importante notar que la amilasa sérica puede estar elevada en pacientes con ERC sin evidencia clínica de pancreatitis, presumiblemente debido a la disminución de la excreción renal. Sin embargo, esta elevación es leve y no suele sobrepasar más de tres veces el valor normal.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

MANIFESTACIONES HEMATOINMUNOLÓGICAS

En la ERC se producen alteraciones de la serie roja, blanca y plaquetaria. La *anemia* comienza a producirse en fases relativamente tempranas de la ERC y, con algunas excepciones, como la enfermedad renal poliquística, está presente en prácticamente todos los pacientes con uremia avanzada. El mecanismo principal por el que ocurre es una producción deficiente de eritropoyetina por los riñones enfermos. Otros factores que contribuyen al desarrollo de esta complicación incluyen una respuesta disminuida de los precursores de la serie roja a la eritropoyetina y una reducción de la vida de los eritrocitos por aumento de la eritrocateresis secundaria a la uremia.

La deficiencia de hierro debida a sangrado (sobre todo del tubo digestivo) y ciertas deficiencias vitamínicas secundarias a la disminución de la ingesta pueden contribuir a la génesis de esta complicación. A menos que se asocie con deficiencias significativas de hierro o ácido fólico, la anemia es típicamente normocítica normocrómica y de tipo hipoproliferativo. En cuanto a la serie blanca, el número de glóbulos blancos suele ser normal y aumenta en respuesta a las infecciones; sin embargo, la capacidad fagocítica de los leucocitos está disminuida lo que, junto con otras *alteraciones del sistema inmunitario,* explica la tendencia de estos pacientes a desarrollar infecciones.

En lo relativo a la serie plaquetaria, aunque el número de plaquetas suele ser normal o ligeramente disminuido, el tiempo de sangrado frecuentemente está alargado en la uremia avanzada debido a *disfunción plaquetaria* y aumento de la fragilidad capilar, lo que explica la tendencia al sangrado fácil. Clínicamente suele manifestarse por hemorragias cutáneas y por sangrado en los sitios de cirugía o traumatismo. La hemorragia espontánea de órganos internos es rara, por lo que en un paciente con hemorragia digestiva se deben buscar causas específicas como la úlcera péptica, y no simplemente considerarlo secundario a la diátesis hemorrágica. Otros parámetros de la coagulación, como los tiempos de protrombina y de tromboplastina, suelen ser normales.

MANIFESTACIONES ÓSEAS

Las *alteraciones del metabolismo óseo y mineral* asociadas con la ERC incluyen: a) alteraciones bioquímicas en los niveles de calcio, fosfato, PTH y metabolismo de la vitamina D; b) alteraciones del recambio óseo, mineralización, volumen, crecimiento lineal y fuerza, y c) calcificaciones vasculares y de tejidos blandos. El término *osteodistrofia renal* se refiere al conjunto de lesiones óseas que resultan de las alteraciones del metabolismo mineral, y que incluyen: a) hiperparatiroidismo secundario; b) osteomalacia; c) enfermedad ósea adinámica, y d) lesiones mixtas. Otras alteraciones incluyen la osteosclerosis, la osteoporosis y el retraso del crecimiento en niños. Aunque el hiperparatiroidismo secundario es la forma más frecuente de osteodistrofia renal, puede predominar algún otro tipo de lesión o haber lesiones mixtas. Aunque se encuentra evidencia patológica de osteodistrofia renal en cerca del 100% y radiológica en el 40% de los pacientes con ERC avanzada, menos del 10% tienen síntomas, como dolor óseo o fracturas, antes de empezar a recibir tratamiento con diálisis. La osteodistrofia renal se puede prevenir o atenuar con un control adecuado del calcio y del fosfato desde etapas tempranas de la ERC.

El *hiperparatiroidismo secundario* se caracteriza por recambio óseo acelerado, aumento del número y actividad de los osteoclastos y osteoblastos, e incremento de la resorción ósea, lo que ocasiona las típicas lesiones de osteítis fibrosa quística. Clínicamente se puede manifestar por dolor óseo y en las radiografías se puede observar reabsorción subperióstica, que es más evidente en el aspecto radial de las falanges medias de los dedos índice y medio y en el extremo distal de las clavículas; en casos graves pueden observarse quistes en los huesos largos o planos, así como lesiones escleróticas en la parte superior e inferior de las vértebras. También se pueden observar lesiones de «sal y pimienta» en el cráneo debido a la combinación de áreas de osteopenia y osteosclerosis, pero no son exclusivas del hiperparatiroidismo.

La *osteomalacia* se caracteriza por recambio óseo lento, disminución del número de osteoblastos y osteoclastos y aumento del volumen de osteoide insuficientemente calcificado. Clínicamente se puede manifestar por dolor óseo y fracturas, sobre todo en los huesos planos, las cuales son difíciles de detectar radiológicamente. La mayoría de los casos se debían a acúmulo de aluminio en los huesos. Dado que actualmente no se utilizan a largo plazo quelantes de fosfato que contengan aluminio, la frecuencia de osteomalacia ha disminuido considerablemente.

La *enfermedad ósea adinámica* es otro tipo de osteodistrofia renal de recambio óseo lento, como la osteomalacia, pero, a diferencia de esta, la formación de osteoide no está aumentada. Se ha relacionado con una excesiva inhibición de las paratiroides con vitamina D activa (y calcio) en un intento de prevenir el hiperparatiroidismo secundario. En algunos casos puede deberse a acúmulo de aluminio en el hueso. Este tipo de lesión es más frecuente en diabéticos y en pacientes que reciben tratamiento con diálisis. Clínicamente se puede manifestar por hipercalcemia debido a la captación disminuida de calcio en el hueso, así como por un mayor riesgo de fracturas.

Otra consecuencia del metabolismo anormal del calcio y del fosfato en pacientes con ERC avanzada son las *calcificaciones metastásicas* en arterias, tejidos blandos, articulaciones y vísceras. Las calcificaciones arteriales suelen detectarse radiográficamente y pueden afectar a cualquier arteria del organismo. Las calcificaciones oculares son la forma más frecuente de calcificación de los tejidos blandos y se manifiestan por el típico «ojo rojo» transitorio de la uremia o por depósitos asintomáticos en la conjuntiva o en la córnea *(queratopatía en banda).*

Las calcificaciones periarticulares pueden ser asintomáticas o manifestarse con un cuadro agudo de dolor (periartritis calcificada). La tenosinovitis aguda es otra posible complicación articular. Las calcificaciones viscerales pueden involucrar órganos como el miocardio, el pulmón, el estómago y el riñón. Las calcificaciones cutáneas pueden manifestarse como pequeñas máculas o pápulas de consistencia firme. Una forma rara pero especialmente grave es la calcifilaxis, que se caracteriza por calcificación de la media de las arterias, isquemia distal y desarrollo progresivo de necrosis y úlceras en la piel de dedos de pies y manos, muslos, piernas y tobillos. Esta complicación suele presentarse en pacientes con ERC avanzada en fase de tratamiento sustitutivo con hemodiálisis o trasplante renal, y más raramente en aquellos que aún no requieren diálisis; aunque la patogenia no es del todo conocida, el riesgo de calcifilaxis aumenta significativamente cuando el producto calcio y fosfato sobrepasa 55 mg^2/dL^2.

MANIFESTACIONES ENDOCRINOLÓGICAS Y METABÓLICAS

La *disfunción sexual* es muy frecuente en pacientes con ERC. Típicamente se observa una elevación de la FSH, LH y LH-RH, y una disminución de los niveles de testosterona en varones y de progesterona en mujeres. Clínicamente, estas alteraciones se traducen en impotencia, atrofia testicular y disminución del recuento de espermatozoides en varones, y en amenorrea, dismenorrea y disminución de la fertilidad en mujeres; además hay disminución de la libido en ambos sexos. También suele haber hiperprolactinemia secundaria a un aumento de la producción y a una disminución del aclaramiento renal de la prolactina; la hiperprolactinemia resulta en galactorrea y contribuye a la disfunción sexual en mujeres. Con respecto a la hormona tiroidea, los niveles de T4 total, T3 total y T3 libre están frecuentemente disminuidos, mientras que los de T4 libre, T3 reversa y TSH suelen ser normales; la respuesta a la hormona liberadora de tirotropina (TRH) suele estar ligeramente disminuida. Aunque el perfil tiroideo podría sugerir un hipotiroidismo relativo, la normalidad de los niveles de T4 libre, TSH y metabolismo basal indica que la mayoría de estos pacientes son eutiroideos.

En cuanto a la hormona de crecimiento (GH), los niveles suelen estar elevados, pero hay resistencia a su efecto, lo que en parte explica el retraso del crecimiento en niños urémicos y el hecho de que sólo respondan a dosis suprafisiológicas de GH humana recombinante. Por último, otras alteraciones hormonales, como la elevación del cortisol y de las catecolaminas, no parecen tener significado clínico.

En cuanto al metabolismo de los hidratos de carbono, en fases iniciales de la ERC suele haber intolerancia a la glucosa debido a resistencia a la insulina. En fases avanzadas, la *hipoglucemia* es frecuente por el aumento de la vida media de la insulina y sus precursores (proinsulina, péptido C) a consecuencia de la reducción de su catabolismo renal. El

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

metabolismo lipídico también es frecuentemente anormal. Típicamente se observa una *hiperlipemia* con elevación de los triglicéridos y de las lipoproteínas de baja densidad (VLDL), así como disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) por una disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa. El colesterol suele ser normal y la lipoproteína (a) puede estar elevada. Estas alteraciones explican en parte la tendencia de estos pacientes a desarrollar complicaciones arterioscleróticas. El metabolismo proteico también es anormal, pues hay *disminución de la síntesis de proteínas* y *aumento del catabolismo proteico.* Por último, como ya se mencionó en el apartado Patogenia y fisiopatología, se producen *alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico y acidobásico* (v. cap. 88, Alteraciones del equilibrio acidobásico).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de ERC se realiza fácilmente mediante la demostración de indicadores de lesión renal y/o una disminución persistente (durante más de 3 meses) e irreversible de la tasa de FG, por ejemplo a través de la elevación de los niveles de creatinina sérica. Una vez diagnosticada la ERC se debe tratar de identificar la causa, para lo cual bastan en algunos casos la historia clínica, la exploración física y estudios simples de laboratorio e imagen, mientras que en otros se requieren pruebas adicionales como la biopsia renal.

Otros aspectos importantes de la evaluación inicial de pacientes con ERC incluyen: a) identificación y tratamiento de factores reversibles que pueden contribuir a la disfunción renal, como la depleción de volumen, el uso de fármacos nefrotóxicos o contraste radiológico, la obstrucción urinaria (sobre todo en varones mayores de 60 años) y el uso de fármacos que en determinadas circunstancias pueden disminuir el FG, como IECA, AINE (incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2), ciclosporina y tacrolimus; b) evaluación de la gravedad de la ERC a través del cálculo del FG o la medición del aclaramiento de creatinina en algunos casos, así como la magnitud de la proteinuria; c) identificación de complicaciones de la ERC, como HTA, anemia, desnutrición, acidosis y alteraciones del metabolismo del calcio y del fosfato, algunas de las cuales suelen aparecer cuando el FG es menor de 60 mL/min (estadio 3), y d) identificación de enfermedades concomitantes, como la diabetes mellitus y sus complicaciones y las enfermedades cardiovasculares.

Como las consecuencias más importantes de la ERC son la evolución hacia la ERC terminal (estadio 5) y el desarrollo de complicaciones cardiovasculares, es importante estratificar a los pacientes desde el inicio sobre la base de estos parámetros. El riesgo de progresión de la ERC se puede evaluar mediante la presencia de ciertos factores demográficos y clínicos que se asocian con una reducción más rápida del FG: a) la causa de la ERC (la nefropatía diabética, la enfermedad renal poliquística y las enfermedades glomerulares progresan más rápidamente que la nefropatía hipertensiva y las enfermedades tubulointersticiales); b) factores no modificables, como mayor edad, sexo masculino, raza negra y un nivel basal de FG más bajo, y c) factores modificables, como la HTA, la diabetes descontrolada, la proteinuria, la hipoalbuminemia y el tabaquismo. Conforme avanza la ERC también se deben hacer mediciones seriadas de marcadores del FG con respecto a la estratificación del riesgo cardiovascular; se deben identificar factores de riesgo «tradicionales» y «no tradicionales».

TRATAMIENTO

El tratamiento de la ERC inicialmente es «conservador» con dieta y fármacos, y en fases avanzadas (generalmente cuando la tasa de FG es menor de 10-15 mL/min) «sustitutivo» con diálisis o trasplante renal. Algunos pacientes, particularmente los de mayor edad y con un alto grado de comorbilidades, pueden beneficiarse del tratamiento conservador (sin diálisis) y/o paliativo. En este capítulo se describe el tratamiento «conservador», el cual idealmente debería estar a cargo de un equipo multidisciplinario que incluya nefrólogo, dietista, enfermera y trabajador social. Los objetivos del tratamiento conservador incluyen: 1) tratar la enfermedad causal de la ERC si es posible, y también las causas reversibles de empeoramiento de la función renal; 2) implementar intervenciones que retrasan la progresión de la ERC; 3) prevenir y/o tratar las complicaciones asociadas con la ERC; 4) prevenir y/o tratar las enfermedades concomitantes, y 5) preparar adecuadamente al paciente para el inicio del tratamiento sustitutivo con diálisis o trasplante renal. Además se deben evaluar periódicamente los fármacos que toma el paciente para evitar los que sean nefrotóxicos, ajustar la dosis de los que se eliminan por vía renal, medir niveles séricos en algunos casos y comprobar posibles interacciones medicamentosas. Adicionalmente se recomienda el uso de vacunas contra la influenza, el neumococo y la hepatitis B, así como medidas preventivas de episodios de lesión renal aguda. En la tabla 91-2 se resumen las metas del tratamiento.

Tabla 91-2 Objetivos del tratamiento de los pacientes con ERC

TRATAMIENTO	OBJETIVO
IECA o ARA-II	Descenso de FGe < 2 mL/min/año Proteinuria < 500 mg/día
Control de la HTA	PA < 130/80 mm Hg si la albuminuria es > 30 mg/día PA < 140/90 mm Hg si la albuminuria es < 30 mg/día
Control glucémico	HbA_{1c} ~ 7%
Restricción proteica	0,8 g/kg de peso al día (en ERC 4-5) Individualizar si < 0,8 g/kg de peso al día
Tratamiento hipolipemiante	Dosis moderada y fija de estatina en ERC 1-5
Metabolismo mineral	Calcio y fosfato: concentración normal (estadios 3-5) PTH intacta: las guías KDIGO recomiendan mantenerla en el rango normal (ERC 3-5). Las guías KDOQI recomiendan 35-70 pg/mL (estadio 3), 70-110 pg/mL (estadio 4) y 150-300 pg/mL (estadio 5)
Anemia	Nivel de hemoglobina 100-115 g/L(KDIGO) o 120 g/L (ERBP)
Acidosis	Mantener el bicarbonato sérico en el rango normal
Cambios en el estilo de vida	Reducción de peso en obesos (IMC 18,5-24,9), del consumo de sal (< 2 g/día de sodio o < 5 g/día de sal) y suspender el hábito tabáquico

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ERBP: *European Renal Best Practice;* ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes;* PA: presión arterial; PTH: hormona paratiroidea.

Para determinar en qué momento se debe derivar a los pacientes con ERC a nefrología, en general se recomienda hacerlo cuando la tasa de FG es menor de 30 mL/min (estadio 4) para así permitir una adecuada preparación para el tratamiento sustitutivo con diálisis o trasplante, a menos que se trate de pacientes mayores de 80 años sin indicadores de daño renal o signos de progresión, o que tengan comorbilidad asociada grave y una expectativa de vida corta (< 6 meses). También se recomienda el seguimiento conjunto del médico de atención primaria con el nefrólogo desde etapas más tempranas de la ERC (p. ej., a partir del estadio 3) en ciertas situaciones, como: a) la presencia de datos de progresión de la ERC, incluyendo un cambio de estadio a uno de menor FG (p. ej., de estadio 3 a 4), siempre y cuando dicho cambio se acompañe de una reducción ≥ 25% del FG; o bien una disminución del FG > 5 mL/min/año (o > 10 mL/min en 5 años); b) la presencia de albuminuria creciente (p. ej., un incremento del cociente albúmina/creatinina ≥ 50%) o mayor de 500 mg/g (en diabéticos, superior a 300 mg/g), a pesar del tratamiento y el control adecuado de la presión arterial; c) la presencia de signos de alarma, como un descenso del FG > 25% en menos de 1 mes después de haber descartado causas frecuentes de lesión renal aguda, o la presencia de hematuria no urológica persistente con proteinuria, y d) la presencia de complicaciones como anemia persistente después de corregir la ferropenia o HTA refractaria.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

INTERVENCIONES QUE RETRASAN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Se ha demostrado que ciertas intervenciones, como el control de la HTA, el uso de IECA y/o ARA-II y el control de la glucemia en diabéticos, retrasan la progresión de la ERC, especialmente si se aplican estadios tempranos de la enfermedad. El *control de la HTA* es esencial no sólo porque reduce la progresión de la ERC, sino también porque es un factor de riesgo cardiovascular y de hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Los IECA son los antihipertensivos de elección, porque disminuyen la hipertensión capilar glomerular por un doble mecanismo: reducción de la presión arterial sistémica y vasodilatación preferencial de la arteriola eferente; además mejoran la permeabilidad de la membrana glomerular y disminuyen la producción de citocinas fibrogénicas. Los ARA-II parecen ser igualmente efectivos y tienen menos efectos secundarios que los IECA, como la tos y la hiperpotasemia, pero su coste es más elevado. Estudios recientes han demostrado que la combinación de un IECA y un ARA-II no retrasa la progresión de la ERC y se asocia con efectos secundarios importantes, como la hiperpotasemia y la reducción aguda del FG, por lo que no se recomienda su uso. Tampoco se recomienda la combinación de un ARA-II con inhibidores directos de la renina como el aliskirén. Los diuréticos (preferentemente de asa, aunque las tiazidas también son efectivas en los estadios 1-3 de la ERC) se recomiendan como fármacos de segunda elección para reducir la hipervolemia que frecuentemente acompaña a la HTA.

Si el control de la presión arterial aún no es óptimo, se pueden añadir otros antihipertensivos, como los antagonistas del calcio y los betabloqueantes; la elección del fármaco se suele hacer según la presencia o no de enfermedades concomitantes, sobre todo de tipo cardiovascular. Habitualmente se requieren dos o más antihipertensivos para alcanzar el objetivo de reducir la presión arterial a cifras objetivo (v. tabla 91-2). En pacientes diabéticos normotensos con albuminuria mayor de 300 mg/g, y en aquellos con microalbuminuria (sobre todo diabéticos de tipo 1), también se recomienda considerar el uso de estos fármacos por su efecto renoprotector. El *control de la glucemia en diabéticos* ($HbA_{1c} \sim 7\%$) es otra intervención que ha demostrado eficacia en prevenir la aparición y retrasar la progresión de la nefropatía diabética, particularmente si se implementa en las fases tempranas de normoalbuminuria y microalbuminuria. En pacientes que tienen riesgo de hipoglucemia se debe evitar un nivel objetivo de $HbA_{1c} < 7\%$. Adicionalmente, dicho nivel puede ser > 7% en pacientes que tienen comorbilidad severa, una expectativa de vida baja y riesgo de hipoglucemia.

El efecto de la *dieta hipoproteica* para retrasar la progresión de la ERC es controvertido. Por un lado, la restricción proteica disminuiría la hiperfiltración glomerular y el acúmulo de productos de desecho del metabolismo proteico, lo que resultaría en enlentecimiento de la progresión de la ERC y en retraso en la aparición de los síntomas de uremia, entre otros efectos beneficiosos. Por otro lado, la dieta hipoproteica puede contribuir al desarrollo de desnutrición y esta complicación es un factor predictivo de mortalidad importante en estos pacientes. Adicionalmente, varios estudios han reportado que el efecto de las dietas hipoproteicas en retrasar la progresión de la ERC es modesto. Por tanto, se recomienda reducir la ingesta proteica a 0,8 g/kg de peso y día en pacientes con estadio 4-5 de ERC. El uso de dietas hipoproteicas más estrictas se debe individualizar y restringirlo a pacientes que han demostrado buen apego a los tratamientos y en los que es posible una vigilancia estrecha de su estado nutricional por personal cualificado.

En cuanto a *otras intervenciones* que podrían retrasar la progresión de la ERC, la evidencia actual es insuficiente para recomendar la corrección parcial de la anemia, la hiperuricemia, la acidosis, la hiperlipemia y las alteraciones del metabolismo mineral con la sola finalidad de retrasar la progresión de la ERC. Sin embargo, con la excepción de la hiperuricemia, dichas intervenciones están indicadas en estos pacientes por otros motivos. Otras intervenciones que están indicadas en el tratamiento de estos pacientes y que podrían retrasar la progresión de la ERC incluyen evitar el tabaquismo, el sobrepeso y la obesidad y llevar una dieta baja en sodio.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Para el control de las *alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico y acidobásico* es necesario hacer ajustes en la dieta, la cual debe modificarse conforme avanza la ERC. Para disminuir la retención de sodio y, en consecuencia, la sobrecarga de volumen es necesario restringir la ingesta dietética de sodio a 2 g/día (inferior a 100 mEq) o 5 g/día de cloruro de sodio. Si esta medida es insuficiente se puede forzar la natriuresis con la administración de diuréticos preferentemente de asa como la furosemida. La hiponatremia se puede prevenir si se permite una ingesta moderada de agua (p. ej., 1,5 L/día). La hiperpotasemia se puede evitar mediante restricción de potasio de la dieta a 40-70 mEq/día (1500-2700 mg) en fases más avanzadas de la ERC (estadios 3-4). En lo posible se deben evitar otras fuentes exógenas de potasio, como las transfusiones de sangre o los sustitutos de sal, así como combinaciones de fármacos que interfieren en la excreción renal de potasio, como los AINE y los diuréticos ahorradores de potasio.

Los IECA y los ARA-II se pueden utilizar por su efecto renoprotector, pero siempre con una monitorización adecuada de la potasemia y, en caso necesario, con medidas apropiadas para reducir los valores séricos de potasio. Entre estas se incluyen los diuréticos de asa o las resinas de intercambio iónico, así como la corrección de la acidosis metabólica, con la recomendación de mantener la concentración sérica de bicarbonato en el rango normal mediante la administración de bicarbonato de sodio, especialmente en pacientes sintomáticos y para prevenir el retraso del crecimiento en niños. El tratamiento del *prurito* grave incluye un control adecuado del metabolismo del calcio y del fosfato, corrección de la anemia con eritropoyetina, terapia con luz ultravioleta y tratamiento sintomático con antihistamínicos H_1 y pomadas analgésicas locales. De las *manifestaciones cardiovasculares,* la sobrecarga de volumen y la HTA se tratan como se indicó anteriormente. En pacientes con ERC es esencial tratar los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular. Por último, la pericarditis urémica es una indicación absoluta para iniciar tratamiento sustitutivo con diálisis; ocasionalmente también es necesario administrar glucocorticoides o AINE para disminuir el dolor y la inflamación, durante un tiempo corto. Si hay datos de taponamiento pericárdico se debe realizar pericardiocentesis de urgencia.

Entre las *manifestaciones neurológicas,* la encefalopatía urémica es una indicación para iniciar tratamiento con diálisis. La neuropatía también suele estabilizarse o mejorar con el tratamiento sustitutivo con diálisis y, más consistentemente, con el trasplante renal. Entre las *manifestaciones digestivas,* anorexia, náuseas y vómitos son una indicación para iniciar tratamiento con diálisis; también se deben excluir otras causas de estos síntomas, como la gastroparesia diabética o la enfermedad acidopéptica. En cuanto a las *manifestaciones hematológicas,* la anemia asociada a la ERC responde al tratamiento inicialmente con hierro p.o. o i.v., al que también se pueden añadir agentes estimulantes de la eritropoyesis de acción corta, como la eritropoyetina α y β, o de acción larga, como la darbepoyetina y el activador continuo del receptor de la eritropoyetina (CERA, por sus siglas en inglés). Estudios clínicos recientes sugieren individualizar el tratamiento con los agentes estimulantes de la eritropoyesis al considerar el balance entre beneficios (mejoría de la calidad de vida y menos transfusiones sanguíneas) y riesgos (accidente vascular cerebral, trombosis del acceso vascular, hipertensión) cuando las concentraciones de hemoglobina sean cercanas o inferiores a 100 g/L. En general se sugiere mantener dichas concentraciones entre 100-115 y 120 g/L y evitar valores superiores a 130 g/L por asociarse con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. También se sugiere no usar estos fármacos o hacerlo con mucha cautela en pacientes que tengan historia de accidente vascular cerebral o neoplasia maligna previa o actual, en el último caso por asociarse con un mayor riesgo de mortalidad. Como la causa más frecuente de resistencia a la eritropoyetina es la deficiencia de hierro, se recomienda vigilar los depósitos con frecuencia y administrar hierro p.o. o i.v. en caso necesario para mantenerlos en valores adecuados (ferritina que no sobrepase 500 ng/mL [pmol/L] y saturación de transferrina 30%). En general no se recomienda tratar la anemia de la ERC con transfusiones sanguíneas, particularmente en pacientes que son candidatos a trasplante renal, por el riesgo de sensibilización a los antígenos HLA, a menos que haya una indicación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

muy clara. En cuanto a la disfunción plaquetaria, está indicado el tratamiento en pacientes con sangrado activo y en aquellos que van a ser sometidos a un procedimiento quirúrgico (p. ej., una biopsia renal), con una o más de las siguientes medidas: a) corregir la anemia de forma aguda con transfusiones de sangre o de forma crónica con eritropoyetina; b) administrar desmopresina o infundir crioprecipitados cuando se requiere una corrección rápida de la disfunción plaquetaria; c) administrar estrógenos conjugados para una corrección a más largo plazo, y d) reducir la azoemia con hemodiálisis o diálisis peritoneal si está indicado.

Las *manifestaciones óseas* se pueden prevenir con un tratamiento adecuado de las alteraciones del calcio, el fosfato y la PTH. En los estadios 3-5 de la ERC se recomienda mantener la concentración sérica de fosfato, calcio y PTH intacta en los límites normales (v. tabla 91-2). Para prevenir o corregir la hiperfosfatemia se recomienda una dieta restringida en fósforo (800-1000 mg diarios) y el uso de quelantes de fosfato. Estos últimos pueden contener calcio, como el carbonato o el acetato de calcio, lo que permite reducir los valores séricos de fosfato y aumentar los de calcio. Sin embargo, debido al riesgo de inducir hipercalcemia se recomienda limitar la ingesta total de calcio elemental (incluido el de los quelantes y la dieta) a menos de 2000 mg diarios y monitorizar con frecuencia la concentración de calcio.

Se pueden utilizar asimismo quelantes que no contienen calcio, como el sevelamer o el carbonato de lantano, pero su costo es más elevado; se suelen usar en pacientes con ERC en estadios 4 y 5, particularmente si tienen hipercalcemia, enfermedad ósea adinámica, concentraciones bajas de PTH o calcificaciones vasculares y/o de tejidos blandos; también concomitantemente con un quelante que contiene calcio si no se puede controlar la hiperfosfatemia con este último. Los quelantes que contienen aluminio en vez de calcio pueden usarse en pacientes con valores altos de fosfato sérico (superior a 7 mg/dL), pero sólo durante un período corto (menos de 4 semanas) para evitar posibles complicaciones asociadas con la acumulación de aluminio en el organismo, como neurotoxicidad, anemia, osteomalacia y enfermedad ósea adinámica.

Como la deficiencia de vitamina D es frecuente en pacientes con ERC, se recomienda administrar ergocalciferol (vitamina D_2) cuando los valores de 25-hidroxicolecalciferol son inferiores a 30 ng/mL. Eventualmente es necesario corregir la deficiencia de vitamina D activa (1,25-dihidroxicolecalciferol) con calcitriol (0,25-0,50 μg diarios o en días alternos) u otro análogo sintético de la vitamina D, como el α-calcidiol; también pueden usarse activadores selectivos del receptor de la vitamina D, como el paricalcitol, el cual se asocia con un menor riesgo de hipercalcemia. Los calcimiméticos (cinacalcet es el único agente disponible actualmente) son un nuevo tipo de fármacos que aumentan alostéricamente la sensibilidad de los receptores sensores de calcio de las paratiroides, lo que constituye un potente mecanismo complementario y/o sinérgico al del calcitriol para reducir la síntesis de PTH y la hiperplasia paratiroidea. Si bien se ha demostrado la eficacia de los calcimiméticos en pacientes con ERC 5D, su uso en pacientes en prediálisis es controvertido por el riesgo de producir hipocalcemia severa e hiperfosfatemia; una posible indicación en este tipo de pacientes sería un hiperparatiroidismo severo que no responde a otras medidas farmacológicas, con una monitorización estrecha de la calcemia.

La paratiroidectomía está indicada en pacientes con hiperparatiroidismo grave asociado con hipercalcemia y/o hiperfosfatemia que son refractarios al tratamiento médico; esto ocurre generalmente cuando el hiperparatiroidismo secundario no ha sido tratado a tiempo, lo que redunda en hiperplasia paratiroidea excesiva y producción autónoma de PTH (hiperparatiroidismo terciario); la paratiroidectomía también debe considerarse en pacientes con calcifilaxis y concentraciones de PTH superiores a 500 pg/mL; el tratamiento quirúrgico consiste en paratiroidectomía subtotal o paratiroidectomía total con implantación de una porción de glándula paratiroidea, generalmente en el antebrazo. Por último, en pacientes con osteodistrofia renal en los que predomina la osteomalacia está indicada la terapia con vitamina D, y en aquellos con enfermedad ósea adinámica se deben reducir las dosis de calcio y vitamina D activa para permitir que aumenten las concentraciones de PTH y, en consecuencia, el recambio óseo.

En cuanto a las manifestaciones endocrinológicas y metabólicas, la disfunción sexual ocurre con más frecuencia en pacientes con ERC terminal; el tratamiento consiste en maximizar la dosis de diálisis, eliminar los fármacos que contribuyan a la disfunción sexual, corregir la anemia y utilizar medidas específicas para otras manifestaciones. Por último, la hiperlipemia se puede tratar con una combinación de dieta, cambios en el estilo de vida y fármacos hipolipemiantes (una dosis moderada y fija de estatina en pacientes con ERC 1-5) (v. tabla 91-2).

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES CONCOMITANTES

La prevención y el tratamiento de los factores de riesgo y de las enfermedades cardiovasculares son de suma importancia, ya que constituyen la causa más frecuente de muerte en pacientes con ERC. Además de las metas incluidas en la tabla 91-2, se recomiendan dosis bajas de ácido acetilsalicílico diariamente (100-300 mg). En el control adecuado de la diabetes hay que tener en cuenta que algunas sulfonilureas de segunda generación, como la gliquidona, la glipizida y la gliclazida, son de elección porque se metabolizan en el hígado y no generan metabolitos activos que incrementen significativamente el riesgo de hipoglucemia. También la repaglinida y las tiazolidinedionas, aunque estas últimas pueden producir retención de líquido y precipitar insuficiencia cardíaca. Otras sulfonilureas de primera generación y algunas de segunda generación, como la gliburida (o glibenclamida), pueden acumularse e incrementar el riesgo de hipoglucemia, por lo que no se recomienda su uso. La metformina está contraindicada en pacientes con estadio 4 de ERC por el riesgo de inducir acidosis metabólica. En pacientes con estadio 3 puede usarse con cautela si la función renal está estable. Se recomienda suspender la administración de metformina si hay cambios agudos de la función renal, o durante períodos de enfermedades que pueden inducir dichos cambios (p. ej., gastroenteritis o depleción de volumen) o causar hipoxia (p. ej., por insuficiencia cardíaca o respiratoria) y antes de realizar un estudio con contraste yodado independientemente del grado de función renal para reiniciarlo una vez que se compruebe que la función renal está estable. El exenatide se debe evitar en pacientes con FG menor de 30 mL/min. De los inhibidores de la DPP-4, la linagliptina no requiere ajuste de dosis.

PREPARACIÓN PARA LA TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA O EL TRATAMIENTO CONSERVADOR (SIN DIÁLISIS)

Una adecuada preparación incluye: a) información acerca de las diferentes modalidades de tratamiento sustitutivo y de tratamiento conservador y/o paliativo; b) educación sobre cómo preservar las venas en anticipación de la colocación de un acceso vascular para hemodiálisis; c) trabajo social para preparar la logística; d) colocación de un acceso vascular para hemodiálisis, preferentemente una fístula arteriovenosa (FAV), al menos 6 meses antes del tiempo anticipado de inicio de la hemodiálisis; si se usa un injerto arteriovenoso, debe colocarse con 3-6 semanas de anticipación, y e) colocación de un catéter de diálisis peritoneal 2-4 semanas antes del inicio de esta modalidad de diálisis.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Davison SN, Levin A, Moss AH, Jha V, Brown EA, Brennan F, et al. Executive summary of the KDIGO Controversies Conference on Supportive Care in Chronic Kidney Disease: developing a roadmap to improving quality care. Kidney Int 2015 Apr 29. doi: 10.1038/ki.2015.110.

Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de los Estadios 1 a 5 de la Enfermedad Renal Crónica. Mexico D. F.: Programas Educativos, S. A. de C. V.; 2012. Disponible en: www.slanh.org, www.fundrenal.org.mx (Acceso el 15 de septiembre de 2015.)

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) C.K.D. Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2013;3:1-150.

Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. Nefrología 2010;30:78-86.

Subdirección General de Calidad y Cohesión, Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación, Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, Consejerías de Sanidad de las CC. AA. Documento Marco sobre Enfermedad Renal Crónica (ERC) dentro de la Estrategia de Abordaje a la Cronicidad en el SNS. Madrid, febrero de 2015. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Enfermedad_Renal_Cronica_2015.pdf (Acceso el 15 de septiembre de 2015.)

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO DE LA FUNCIÓN RENAL. HEMODIÁLISIS Y DIÁLISIS PERITONEAL

Capítulo 92

A. Cases Amenós

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y también aguda grave pueden precisar tratamiento sustitutivo renal (TSR) con diálisis. Los objetivos del TSR en el paciente con ERC terminal son: aumentar la supervivencia, reducir la morbilidad y mejorar su calidad de vida. Incluye: a) las *técnicas de diálisis,* la hemodiálisis y técnicas afines y la diálisis peritoneal, que suplen algunas funciones del riñón (funciones exocrinas), y b) el *trasplante renal,* que restablece la función renal en su globalidad, incluidas las funciones endocrinometabólicas. Por ello, y por su menor mortalidad, esta última es la modalidad de elección en pacientes susceptibles.

La hemodiálisis y la diálisis peritoneal muestran una supervivencia similar, por lo que la elección de la modalidad de diálisis será del paciente, siempre que no existan impedimentos técnicos o médicos para alguna de ellas. Para ello, es importante una remisión a tiempo del paciente con ERC avanzada a Nefrología, para informarle de las diferentes opciones de TSR, planificar con tiempo el tipo de TSR, crear un acceso de diálisis y controlar las complicaciones de la ERC avanzada. Sin embargo, el TSR se considera un modelo integrado de tratamiento en el que el paciente elige la técnica inicial, pero que contempla cambios entre las distintas opciones terapéuticas si es preciso.

La incidencia de ERC que inicia TSR en España es de 124,4 pacientes por millón de población (pmp) (hemodiálisis, 78,7%; diálisis peritoneal, 17%; trasplante renal, 4,3%). La prevalencia es de 1122 pmp (hemodiálisis, 42,8%; diálisis peritoneal, 5,5%; trasplante renal, 51,7%). Las principales causas de ERC terminal que inician TSR en España son la diabetes (25%), la ERC no filiada (21%) y la hipertensión/nefropatía vascular (16%). Otras causas son las glomerulonefritis, la pielonefritis crónica/nefropatía intersticial o la poliquistosis renal.

INDICACIÓN DE DIÁLISIS

Los criterios establecidos de inicio de diálisis incluyen la presencia de uno o más de los siguientes: signos (pericarditis, pleuritis o encefalopatía) o síntomas de uremia (astenia, anorexia, náuseas, prurito), hipervolemia o HTA resistentes al tratamiento médico, deterioro progresivo del estado nutricional, hiperpotasemia no controlada con tratamiento médico o acidosis metabólica grave. Un inicio de diálisis más precoz no se asocia a una mayor supervivencia o a una reducción de la morbilidad, por lo que su indicación se basará en criterios clínicos, lo que ocurre generalmente cuando el filtrado glomerular estimado (FGe) está entre 9-6 mL/min/ 1,73 m^2. En todo caso, se iniciará diálisis si el FGe es ≤ 5 mL/min/ 1,73 m^2, independientemente de la presencia o no de clínica urémica.

CONTRAINDICACIONES DE LA DIÁLISIS

Aunque el TSR con diálisis no tiene contraindicaciones absolutas, se consideran como tales el deterioro cognitivo irreversible o los procesos neoplásicos avanzados (excepto el mieloma múltiple), entre otras.

HEMODIÁLISIS

PRINCIPIOS FÍSICOS

La hemodiálisis es una técnica de depuración extracorpórea basada en el intercambio de agua y solutos entre la sangre y el líquido de diálisis a través de la membrana semipermeable del dializador, lo que permite el aclaramiento de toxinas urémicas, la eliminación del líquido acumulado y el restablecimiento del equilibrio electrolítico y acidobásico. Estas membranas semipermeables permiten el paso de agua y solutos, pero no el paso de células ni sustancias de peso molecular superior a 50 kDa, como la albúmina.

Los principios físicos en los que se basa la hemodiálisis son los siguientes.

Eliminación de fluidos: ultrafiltración

La eliminación del exceso de líquido del paciente se consigue mediante la generación por el monitor de diálisis de un gradiente de presión hidrostática entre ambos lados de la membrana, a fin de hacer pasar el agua y los solutos del compartimento sanguíneo al del dializado. Es lo que se denomina *ultrafiltración.* Los factores que influyen en la tasa de ultrafiltración son: el gradiente de presión transmembrana, la permeabilidad hidráulica y la superficie de la membrana.

Eliminación de solutos: difusión y convección

Los dos mecanismos principales de eliminación de solutos son la difusión y la convección. La *difusión* consiste en el movimiento de los solutos a través de una membrana semipermeable a favor de un gradiente de concentración. El grado de transporte difusivo depende del gradiente de concentración del soluto, su peso molecular, la superficie de la membrana, la porosidad y grosor de la misma, y del flujo de sangre y del dializado. El coeficiente de transferencia de masas (KoA) de la urea define la capacidad de aclaramiento de cada dializador.

Durante la ultrafiltración, el agua arrastra consigo los solutos disueltos en ella. La *convección* es la transferencia de solutos que ocurre durante el movimiento del agua a través de la membrana con la ultrafiltración. El transporte convectivo permite una mejor eliminación de moléculas de mayor peso molecular, como la β_2-microglobulina, cuyo aclaramiento por difusión es limitado. La capacidad depurativa de la convección dependerá esencialmente de la cantidad de volumen eliminado.

Modalidades de hemodiálisis

Las diferentes técnicas de hemodiálisis se diferencian en el tipo principal de transporte de solutos:

- *Hemodiálisis convencional.* El principio fundamental es la difusión a la que se añade la ultrafiltración necesaria para eliminar la sobrecarga hídrica.
- *Hemofiltración* (HF). Basada en convección pura. Consiste en la ultrafiltración de un volumen de líquido superior a 20 L/sesión, que es reemplazado por un líquido de sustitución libre de toxinas urémicas. No usa dializado, por lo que no hay componente difusivo.
- *Hemodiafiltración* (HDF). Combina el transporte difusivo y el convectivo con dializado y líquido de reposición a fin de mejorar la eficacia depurativa de la hemodiálisis convencional. La tendencia actual es conseguir volúmenes altos de líquido de sustitución mediante el uso del propio líquido de diálisis como solución de reposición (HDF-*online*). Esta técnica se ha asociado a una mejor estabilidad hemodinámica durante la sesión y una menor mortalidad cardiovascular respecto a la hemodiálisis.

TÉCNICA DE HEMODIÁLISIS

Para realizar la hemodiálisis, se precisa: un acceso vascular, un monitor, un dializador o filtro, las líneas del circuito extracorpóreo y la solución de diálisis (dializado). Los dializadores pueden ser de fibras capilares o de placas paralelas. Los dializadores de fibra capilar son los más utilizados y están formados por un haz de miles de fibras dentro de un cilindro de plástico, de tal forma que la sangre circula por el interior de los capilares y el líquido de diálisis los baña por fuera. La membrana del dializador puede ser de celulosa regenerada, celulosa modificada o de origen sintético. El tipo y la superficie de membrana determinan la ultrafiltración (permeabilidad), el aclaramiento de solutos, así como el grado de respuesta biológica del paciente a la membrana (activación celular, del complemento, de la coagulación, etc.; es la llamada *biocompatibilidad*). Las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

membranas sintéticas de alta permeabilidad tienen unos poros de mayor tamaño, lo que mejora el aclaramiento de moléculas de tamaño medio, como la β_2-microglobulina, y muestran una mayor biocompatibilidad que las membranas celulósicas.

La sangre del paciente se obtiene a través del acceso vascular, es conducida al compartimento sanguíneo del dializador mediante un circuito de líneas flexibles de plástico (línea arterial) y es impulsada por la bomba rotatoria del monitor a un flujo de 300-500 mL/min. La sangre, tras pasar por el dializador para ser depurada, es devuelta al paciente a través la línea venosa del circuito extracorpóreo. Al otro lado de la membrana del dializador, el líquido de diálisis circula a contracorriente, para conseguir el máximo gradiente de concentración, a un flujo de 500-800 mL/min. En el compartimento del líquido de diálisis se genera una presión hidrostática negativa para conseguir la ultrafiltración deseada.

La solución de diálisis se forma al mezclar agua de la red previamente tratada y desionizada mediante osmosis inversa con el concentrado de solutos, para conseguir una composición final conocida y similar a la del plasma.

Los monitores de diálisis permiten y monitorizan la seguridad de la hemodiálisis; incluyen la bomba peristáltica para bombear la sangre; un sistema de generación, calentamiento y distribución de la solución de diálisis, y sensores y alarmas (de presión, de aire, de conductividad, de ultrafiltración, de sangre, etc.) que garantizan la seguridad del proceso.

La pauta habitual de hemodiálisis es de tres sesiones semanales de unas 4-5 h/sesión, aunque existen opciones de diálisis más largas o más frecuentes. La hemodiálisis suele realizarse en régimen asistido en un centro de diálisis o en un hospital, aunque también puede realizarse en régimen domiciliario, tras un período de entrenamiento del paciente.

ACCESO VASCULAR

Para conseguir un flujo sanguíneo suficiente para realizar una hemodiálisis, se precisa un acceso vascular. El acceso vascular de elección es la fístula arteriovenosa interna (FAVI), por su menor riesgo de infección y su mayor supervivencia. Para ello se anastomosa una arteria con una vena a fin de desarrollar una red venosa arterializada capaz de ofrecer un flujo sanguíneo adecuado y que pueda puncionarse repetidamente. Como primera opción se realiza en el antebrazo, entre la arteria radial y la vena cefálica, aunque si no es posible o falla existen otras opciones en extremidades superiores. Como complicaciones destacan la estenosis o la trombosis. En ausencia de venas superficiales adecuadas se puede utilizar una prótesis vascular, normalmente de politetrafluoroetileno (PTFE), que se implanta subcutáneamente, mediante anastomosis de un extremo a una arteria y del otro a una vena. Como complicaciones de las prótesis destacan las estenosis, la trombosis, la infección y el desarrollo de aneurismas, que son más frecuentes que con las FAVI.

Cuando no se dispone de una FAVI o prótesis, se puede implantar un catéter en una vena central. La vena yugular interna es la preferida por la menor incidencia de complicaciones y, como segunda opción, la vena femoral, aunque esta última tiene un mayor riesgo de infección. La vena subclavia debe evitarse por la alta incidencia de estenosis poscateterización, que puede comprometer la realización de una futura FAVI o prótesis en la extremidad ipsolateral. Actualmente, la mayoría de los catéteres son de doble luz y pueden ser temporales o permanentes.

Los *catéteres temporales* son accesos transitorios indicados en pacientes con insuficiencia renal aguda o con ERC sin acceso vascular o con acceso pendiente de maduración. Los *catéteres permanentes* se indican en pacientes sin posibilidad de creación de FAVI o prótesis, en problemas del acceso vascular con solución en un plazo superior a 1 mes o en pacientes con una corta expectativa de vida. Estos catéteres requieren la tunelización y fijación subcutánea, a fin de reducir la traslocación bacteriana desde la piel y, por ende, el riesgo de infección respecto a los catéteres temporales. Su principal ventaja es que pueden utilizarse inmediatamente tras su colocación, pero tienen más complicaciones que los demás accesos, incluyendo la infección y la trombosis del catéter y la estenosis o trombosis de las venas afectas. Además, se asocian a una mayor morbimortalidad, especialmente por complicaciones infecciosas.

A fin de prevenir la trombosis del circuito extracorpóreo, durante la hemodiálisis se requiere una anticoagulación. Generalmente, se utiliza una dosis inicial de heparina sódica seguida de una infusión constante. Alternativamente, puede utilizarse una dosis única de heparina de bajo peso molecular, que permite mantener la anticoagulación durante la sesión, dada su mayor vida media. En pacientes con alto riesgo de sangrado pueden utilizarse una heparinización mínima, hemodiálisis sin heparina o anticoagulación con citrato.

DIÁLISIS ADECUADA

Se define como diálisis adecuada aquella que satisfaga los requisitos de ser eficaz y suficiente, consiga una buena tolerancia, mejore la calidad de vida y prolongue la supervivencia de los pacientes. Para monitorizar la dosis de diálisis se emplea el modelo cinético de la urea, al ser un método sencillo, práctico, objetivo y reproducible. Como parámetros de diálisis adecuada se utilizan el índice Kt/V (donde K es el aclaramiento de urea del dializador, t es la duración de la sesión y V el volumen de distribución de la urea en el paciente, que equivale al agua corporal total) o el porcentaje de reducción de la urea (PRU). Las recomendaciones mínimas actuales son un Kt/V de 1,3 y un PRU del 70%. La dosis de diálisis es un buen marcador de diálisis adecuada; ya que se ha relacionado con la mejoría de la anemia, del control de la HTA, del estado nutricional y con la supervivencia del paciente.

COMPLICACIONES

Complicaciones agudas

Las complicaciones agudas son las que aparecen durante la sesión de hemodiálisis o en las horas siguientes. Son variadas y repercuten negativamente en la eficacia y la tolerancia a la misma. Sin embargo, gracias a los avances tecnológicos en los monitores, dializadores, soluciones de diálisis y en el tratamiento del agua, han disminuido en intensidad y frecuencia.

La *hipotensión* es la complicación más frecuente durante la hemodiálisis. Su etiología es multifactorial; la causa principal es la disminución excesiva del volumen plasmático por ultrafiltración excesiva, así como el ajuste inadecuado de las resistencias vasculares a la caída del volumen plasmático y un gasto cardíaco insuficiente, entre otras. Su tratamiento consiste en reducir la tasa de ultrafiltración, la reposición de volumen y la colocación del paciente en posición de Trendelenburg.

Los *calambres musculares* son otra complicación común. Se deben principalmente a ultrafiltración excesiva, hiponatremia o sodio bajo del dializado. Suelen ceder al reducir la ultrafiltración y con la administración de suero fisiológico o agentes hipertónicos.

La *cefalea* es otra complicación frecuente, que sucede más comúnmente al final de la sesión y persiste después de la misma. El *síndrome de desequilibrio de diálisis* es una complicación muy poco frecuente y evitable. Característicamente aparece en las primeras sesiones y es debida al descenso rápido de la osmolaridad plasmática por la eliminación rápida de urea, lo que produce un desequilibrio osmótico entre la sangre y el cerebro con el resultado de edema cerebral. Las manifestaciones neurológicas del cuadro pueden ser desde leves a muy graves, con convulsiones y coma. Se previene con un inicio a tiempo de diálisis (evitando concentraciones séricas muy elevadas de urea) y la prescripción de unas sesiones más frecuentes y de menor intensidad, para minimizar los cambios de osmolaridad.

Las *reacciones de hipersensibilidad* a la membrana o al esterilizante pueden ser de dos tipos. La reacción de tipo A es debida a una hipersensibilidad al óxido de etileno, utilizado como esterilizante, y está mediada por IgE. Se caracteriza por la aparición, en los primeros minutos de la hemodiálisis, de una reacción de tipo anafiláctico. Cuando se presenta este cuadro se debe detener la diálisis sin devolver la sangre del circuito y, según su gravedad, administrar antihistamínicos, glucocorticoides, adrenalina o reanimación cardiopulmonar. Las reacciones de tipo B son debidas a la activación del complemento, son menos severas, aparecen más tarde que las de tipo A y suelen remitir con el paso del tiempo. Los síntomas más frecuentes son dolor en pecho o espalda, disnea, náuseas, vómitos e hipotensión.

Las *arritmias cardíacas,* favorecidas por los rápidos cambios hemodinámicos y de los niveles de electrólitos durante la sesión, y la *angina* son complicaciones relativamente frecuentes durante la hemodiálisis,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

sobre todo en pacientes con cardiopatía isquémica, anemia acusada y/o ultrafiltración intensa.

La necesidad de anticoagulación durante la hemodiálisis, así como la trombopatía urémica, conlleva un riesgo potencial de *complicaciones hemorrágicas.*

Las *complicaciones mecánicas y/o yatrógenas,* como la hemólisis o la embolia gaseosa, son muy infrecuentes con los nuevos equipos.

Las complicaciones derivadas del acceso vascular son la principal causa de hospitalización en estos pacientes. La *infección del acceso vascular,* frecuentemente debida a *Staphylococcus aureus,* puede originar sepsis y, en ocasiones, endocarditis bacteriana. La *disfunción* o *trombosis del acceso vascular* son también frecuentes y requieren un diagnóstico y una corrección precoces.

Complicaciones crónicas o a largo plazo

La principal causa de mortalidad en estos pacientes es la patología cardiovascular, responsable de alrededor del 40% de las muertes, e incluye: la enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca o arritmia y muerte súbita. Estos pacientes presentan alteraciones de la inmunidad que implican un mayor riesgo de infecciones, que son la segunda causa de mortalidad. Este defecto inmunitario está relacionado con la producción de citocinas proinflamatorias y, consiguientemente, con un estado proinflamatorio que se ha asociado también a otras complicaciones propias de estos pacientes o contribuye a las mismas, como la malnutrición, la anemia, la enfermedad cardiovascular y la mortalidad.

La patología osteoarticular incluye la enfermedad óseo-mineral y la amiloidosis asociada a diálisis por depósito de β_2-microglobulina. La prevalencia de esta última es proporcional al tiempo en diálisis, y las manifestaciones clínicas pueden aparecen a partir de los 5 años en TSR. El síndrome del túnel carpiano es su presentación más frecuente, seguida por dolores articulares u óseos, quistes óseos y fracturas. La utilización de dializadores de alta permeabilidad, por su mayor eliminación de β_2-microglobulina, y de líquido de diálisis ultrapuro (libre de endotoxinas bacterianas) puede prevenir o retrasar su aparición.

Otras complicaciones son la *polineuropatía urémica* o una mayor incidencia de *hepatitis víricas B* o *C.*

DIÁLISIS PERITONEAL

Esta modalidad de TSR se basa en la capacidad que posee la membrana peritoneal, ricamente vascularizada, y con una superficie efectiva de entre 1 y 2 m^2, de permitir el intercambio de solutos y agua entre los capilares peritoneales y la solución de diálisis introducida en la cavidad peritoneal. Los principios físicos implicados en la técnica son la *difusión* y la *ultrafiltración,* la última que permite la eliminación del exceso de líquido mediante el gradiente osmótico generado por la solución hipertónica de diálisis. La diálisis peritoneal es menos eficiente en el aclaramiento de solutos que la hemodiálisis, por ello es una técnica diaria y continua.

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

Los elementos necesarios para realizar la diálisis peritoneal son el *catéter* y las *soluciones de diálisis.* El *catéter peritoneal* es flexible, habitualmente de silicona, y permite el acceso bidireccional a la cavidad peritoneal. El extremo interno se ubica en el fondo de saco de Douglas y presenta múltiples orificios por donde fluye y drena el líquido de diálisis. El extremo externo emerge a través de la piel en la zona paraumbilical, tras seguir un trayecto subcutáneo que tiene dos manguitos de dacrón que generan una reacción fibrótica para sellar el túnel y fijarse a la pared abdominal, lo que impide el paso de bacterias desde la piel hasta la cavidad peritoneal y la fuga de líquido peritoneal. La parte distal del extremo externo del catéter se conecta a un prolongador, también de silicona, que permite la conexión segura con las soluciones de diálisis para realizar los intercambios. Este prolongador se recambia cada 6 meses. El catéter puede implantarse por vía percutánea *(a ciegas),* quirúrgica o por laparoscopia.

La *solución de diálisis* se presenta en bolsas estériles de plástico transparente y está constituida por agua, electrólitos (Mg^{2+}, Na^+, Ca^{2+}, Cl^-), un agente osmótico y un tampón. El agente osmótico habitual es la glucosa, que a distintas concentraciones (1,5%, 2,5%, 4,25%) genera un gradiente creciente de osmolaridad con el capilar sanguíneo peritoneal, lo que permite el paso de agua desde los vasos hacia la cavidad peritoneal, para lograr la depuración convectiva y un balance hídrico negativo. A pesar de lograr una mayor ultrafiltración, el uso de soluciones con alta concentración de glucosa tiene efectos adversos tanto a nivel sistémico como sobre la membrana peritoneal, por lo que deben evitarse. En el proceso de esterilización de las soluciones se generan productos de degradación de la glucosa (PDG), que son precursores de los productos avanzados de glucosilación. Estos mediadores proinflamatorios lesionan la membrana peritoneal y comprometen su viabilidad a medio-largo plazo. Para mitigar estos efectos negativos se han desarrollado soluciones exentas de glucosa (mezclas de aminoácidos o icodextrina), aunque tampoco están libres de inconvenientes. También se han desarrollado modificaciones técnicas para reducir la formación de PDG. Como agente tampón en las soluciones de diálisis peritoneal se utilizan el lactato, el bicarbonato o soluciones mixtas.

Existen dos modalidades de diálisis peritoneal: la diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) y la diálisis peritoneal automatizada (DPA). Ambas se realizan a diario y en el domicilio del paciente. En la DPCA, el paciente realiza varios intercambios de la solución de diálisis a lo largo del día, habitualmente cuatro, con una permanencia en la cavidad peritoneal entre 4 y 8 h. En cada uno de los intercambios, el paciente infunde por gravedad, a través del catéter, un volumen de 2 L de la solución de diálisis a temperatura corporal en la cavidad peritoneal. Previamente habrá drenado por gravedad el líquido de la permanencia anterior, con un volumen recuperado mayor al infundido al sumarse el líquido ultrafiltrado por el gradiente osmótico generado. Según los resultados obtenidos se pueden aumentar o reducir el número y/o el volumen de los intercambios. En la DPA, los intercambios se realizan automáticamente con la ayuda de un dispositivo llamado *cicladora* durante el período de descanso nocturno (8-9 h). La *cicladora* realiza de forma automática la entrada y salida de los volúmenes de la solución de diálisis, según la prescripción. A diferencia de la DPCA, los tiempos de permanencia de la solución en la cavidad peritoneal son menores y, aunque los volúmenes infundidos suelen ser similares, el volumen total es mayor al realizarse un mayor número de intercambios. Las ventajas de la DPA son el menor número de manipulaciones por conexión y desconexión, lo que reduce el riesgo de infección, una mejora de la calidad de vida y permite al paciente disponer de más tiempo libre. Ambas técnicas muestran similares resultados clínicos, aunque no todos los pacientes son tributarios de la DPA, ya que depende de las características funcionales del peritoneo.

En estos pacientes debe monitorizarse periódicamente la eficacia de la diálisis y la función renal residual (FRR), que se conserva durante más tiempo que en hemodiálisis y contribuye a la eliminación de agua y solutos. La persistencia de la FRR se asocia a una menor morbimortalidad de los pacientes, por lo que las medidas de nefroprotección deben mantenerse en diálisis peritoneal. El objetivo es conseguir los objetivos de dosis de diálisis y control de volemia. Los índices utilizados para monitorizar la adecuación del tratamiento son: el Kt/V semanal, aclaramiento semanal de creatinina y ultrafiltración diaria, cuyos valores recomendados son 1,7, 50 L/semana/1,73 m^2 y 0,75-1 L/día, respectivamente. Con el tiempo, la prescripción de diálisis peritoneal debe ajustarse para compensar la disminución de la FRR. También es importante para la prescripción y la elección de la modalidad de diálisis peritoneal conocer las características de transporte de la membrana peritoneal mediante el test de equilibrio peritoneal.

USO CLÍNICO

La diálisis peritoneal presenta resultados clínicos similares a la hemodiálisis, con los beneficios de que permite la privacidad y flexibilidad de un tratamiento domiciliario, ofrece al paciente un mayor grado de autonomía, una depuración más lenta y continuada, una mayor estabilidad hemodinámica, mejor control de la anemia y preservación de la FRR, y no precisar acceso vascular ni anticoagulación. Entre las desventajas están el mayor tiempo necesario para realizar la técnica y la implicación del paciente y sus familiares. No existen contraindicaciones absolutas, salvo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

contadas excepciones: defectos de la pared (intervenciones quirúrgicas abdominales recientes o complicadas, ostomías), hernias incorregibles, enfermedad inflamatoria del intestino, EPOC grave, limitaciones psicofísicas graves y/o un entorno familiar y social inadecuado. El paciente que elige la diálisis peritoneal lo hará después de recibir la formación necesaria para poder realizar la técnica en su domicilio.

COMPLICACIONES

Las complicaciones propias de la técnica son las infecciosas (peritonitis o las relacionadas con el catéter), la disfunción del catéter o el fallo de la membrana peritoneal. La infección del *orificio* de inserción es frecuente y requiere un tratamiento precoz, generalmente tópico. La infección del trayecto subcutáneo requiere tratamiento antibiótico sistémico que, de no ser efectivo, precisa la retirada del catéter colonizado. La *peritonitis* es la complicación más frecuente, aunque los nuevos sistemas de conexión y la vigilancia activa han reducido su incidencia a menos de un episodio por paciente cada 2 años. La causa más habitual es la manipulación incorrecta durante la conexión o desconexión. En ocasiones, la puerta de entrada puede ser el orificio de inserción o trayecto subcutáneo infectados o la traslocación de gérmenes intestinales (vía transmural). En raras ocasiones, la peritonitis es consecuencia de la colonización de un foco a distancia por vía hematógena. Clínicamente se presenta como dolor abdominal y un efluente peritoneal turbio, frecuentemente acompañado de fiebre, náuseas, vómitos y, en ocasiones, diarrea. A la exploración física destaca un abdomen doloroso con signos de irritación peritoneal. El orificio de inserción y el trayecto subcutáneo del catéter pueden presentar signos de infección si son la puerta de entrada. El efluente peritoneal drenado es turbio y en el recuento celular se objetivan más de 100 leucocitos/mm^3 con más de un 50% de neutrófilos. En general, se trata por vía intraperitoneal con una combinación empírica de dos antibióticos que cubran gérmenes grampositivos (vancomicina o cefalosporinas) y gramnegativos (cefalosporinas de tercera generación o aminoglucósidos), según la experiencia y ecología de cada centro. Tras obtener el resultado del cultivo se ajusta la pauta según antibiograma y, si la evolución es buena, se debe tratar durante 2 o 3 semanas, según el germen. Los gérmenes grampositivos son responsables de más de un 50% de los casos y usualmente se aíslan gérmenes de origen cutáneo, como *Staphylococcus epidermidis* y *aureus.* Los gramnegativos representan alrededor de un 20% de los casos y destacan las infecciones por *Pseudomonas* spp., que precisan mantener el tratamiento durante 3 semanas y con frecuencia requieren la retirada del catéter. La infección por hongos representa un 1%-7% y tienden a colonizar el catéter, por lo que es necesaria su retirada en casi todos los casos. La presencia de una peritonitis pluribacteriana sugiere un origen intestinal. La disfunción del catéter por estreñimiento, malposición del catéter por migración del mismo, oclusión por fibrina o por atrapamiento por las asas o epiplón puede dificultar la realización de la técnica. Frecuentemente basta con mejorar el ritmo intestinal, pero en ocasiones se requieren maniobras endoluminales con guía de alambre bajo control radiológico o de cirugía para su recolocación. Otras complicaciones están relacionadas con el aumento de la presión en la cavidad abdominal como son: fugas que pueden dar lugar a hidrotórax, fugas pericatéter, hernias abdominales, etc. Otras complicaciones son el hemoperitoneo o dolor durante la infusión del líquido de diálisis. Finalmente, con los años se desarrolla una esclerosis de la membrana peritoneal que conlleva una pérdida de la capacidad de difusión y de ultrafiltración, lo que obliga a cambiar de técnica a hemodiálisis.

La sobrecarga metabólica asociada a la absorción sistémica de glucosa de la solución de diálisis hace que estos pacientes tengan mayor riesgo de intolerancia hidrocarbonada, desarrollo de una diabetes mellitus de tipo 2 o de agravar su control, dislipemia o aumento de peso. Se pueden perder albúmina y otras proteínas a través de la membrana peritoneal, y la hipoproteinemia inducida obliga a aumentar la ingesta proteica a fin de mantener el balance nitrogenado y evitar la malnutrición.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Arias Rodríguez M, Aljama García P, Egido de los Ríos J, Lamas Peláez S, Praga Terente M, Serón Mica D, eds. Hernando. Nefrología Clínica. 4.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2013.

Himmelfarb J, Ikizler TA. Hemodialysis. N Engl M Med 2010;363: 1833-45.

KD 2013. KDIGO. 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2013;3:1-150.

Lorenzo V, López-Gómez JM, De Francisco ALM, Hernández D. Nefrología al día. Barcelona: Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología; 2010.

NKF-KDOQI clinical practice guidelines; update 2006. Am J Kidney Dis 2006; 48(Suppl 1): S2-S90.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRASPLANTE RENAL

Capítulo 93

J. M.ª Campistol Plana | F. Diekmann

El trasplante renal es el tratamiento de elección de la insuficiencia renal crónica. En España se practican cada año más de 2500 trasplantes renales, la mayor parte de donantes cadáver (85%), aunque últimamente se observa un incremento de trasplante renal con donante vivo.

HISTOCOMPATIBILIDAD

Una adecuada compatibilidad entre donante y receptor en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), que en la especie humana se conoce con el nombre de *sistema HLA (human leukocyte antigens),* y en el sistema del grupo sanguíneo ABO se consideran esenciales a fin de evitar el rechazo del injerto. A pesar de esto, el trasplante renal de un donante de grupo sanguíneo incompatible es factible bajo ciertas condiciones en el trasplante de donante vivo. En la especie humana, los genes de los antígenos del sistema HLA se encuentran en el cromosoma 6. Hasta la actualidad se han identificado seis *loci* que controlan la expresión de los antígenos del sistema HLA. Los antígenos HLA son glucoproteínas que se expresan en la mayoría de las superficies celulares, excepto en los hematíes maduros. El sistema HLA consta de antígenos de dos tipos. Los denominados *antígenos de clase I,* codificados por tres *loci* diferentes (A, B y C), y los *antígenos de clase II*, codificados por los *loci* DR, DP y DQ. Cada uno de estos *loci* puede ser ocupado por alelos distintos que darán lugar a la expresión de distintos antígenos de membrana de unos individuos a otros. Cada individuo posee dos antígenos de cada uno de los seis *loci,* uno procedente del padre y otro de la madre.

El sistema HLA es muy polimórfico y el número de combinaciones antigénicas posibles es muy elevado. En la práctica, si se tiene en cuenta que en el trasplante de órganos hay que respetar la compatibilidad de los grupos sanguíneos ABO, la probabilidad de alcanzar la plena compatibilidad en los antígenos HLA entre donante y receptor es muy escasa. Todas las series alélicas HLA no revisten la misma importancia, y en la clínica la búsqueda de una buena compatibilidad HLA se limita a las series A, B y DR. Los candidatos a un trasplante renal pueden haber desarrollado anticuerpos linfocitotóxicos dirigidos contra antígenos del sistema HLA debido a transfusiones sanguíneas, embarazos

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

o trasplantes previos. La presencia de anticuerpos linfocitotóxicos contra antígenos del potencial donante inmediatamente antes del trasplante lo contraindican si la prueba cruzada por citotoxicidad es positiva, debido al elevado riesgo de rechazo hiperagudo. Los pacientes candidatos a un trasplante renal son sometidos periódicamente a la búsqueda de anticuerpos contra antígenos HLA. A los pacientes con una reactividad alta frente a los antígenos del panel se los considera hipersensibilizados.

El porcentaje de enfermos hipersensibilizados en las listas de espera de trasplante renal de cadáver es aproximadamente del 20%-25%. Estos pacientes tienen una probabilidad baja de recibir un trasplante, frente a más del 40% anual en los enfermos no hipersensibilizados. Además, la supervivencia del injerto en los pacientes hipersensibilizados es inferior a la de los no hipersensibilizados. Inmediatamente antes del trasplante se realiza una prueba cruzada entre donante y receptor, que consiste en una reacción de linfocitotoxicidad, en presencia de complemento, con linfocitos del donante y suero del receptor. En la prueba cruzada se emplean muestras de suero históricas del paciente empleadas para la detección de anticuerpos linfocitotóxicos durante su estancia en la lista de espera y suero extraído inmediatamente antes del trasplante. La prueba cruzada sirve para detectar la existencia de anticuerpos linfocitotóxicos específicos para aquel donante, que podrían determinar la aparición de un rechazo hiperagudo. Una prueba cruzada negativa frente a células T pretrasplante es requisito indispensable para proceder a él. Existe un segundo tipo de prueba cruzada realizada mediante la citometría de flujo que no se basa en la participación del complemento y que detecta la fijación de anticuerpos sobre los linfocitos del potencial donante. Este tipo de prueba cruzada se suele reservar para los pacientes hipersensibilizados o considerados de alto riesgo inmunológico y aún no forma parte de la rutina del trasplante de donante cadáver en todos laboratorios de histocompatibilidad, aunque muchos laboratorios ya lo emplean en casos de trasplante renal de donante vivo como prueba electiva.

En la selección inmunológica de la pareja donante-receptor se exige que ambos pertenezcan al mismo grupo eritrocitario ABO o que haya compatibilidad de grupo sanguíneo del donante con el receptor. En caso de una concentración de isoaglutininas suficientemente baja y después de un tratamiento de acondicionamiento se puede realizar un trasplante de grupo sanguíneo incompatible. Además, se busca la máxima compatibilidad en los antígenos DR, B y A, por este orden jerárquico, dada su influencia de mayor a menor importancia en la supervivencia del injerto. En los últimos años se ha observado que los anticuerpos anti-DQ también tienen un papel importante. En algunos laboratorios de histocompatibilidad ya se suele realizar el tipaje Cw y DQ de los donantes. Aunque la influencia de la histocompatibilidad en los resultados del trasplante es materia de discusión, en datos extraídos de grandes registros se ha observado que la incompatibilidad acumulada aumenta la probabilidad de fracaso del injerto con un riesgo relativo de 1,06 para cada incompatibilidad HLA, si bien se considera que estos datos pueden no ser extrapolables a los resultados de centros individuales.

REACCIÓN FRENTE AL INJERTO

Si no existe total histocompatibilidad entre donante y receptor, difícil de conseguir en clínica humana, el riñón trasplantado será reconocido como no propio por el sistema inmunitario del receptor, el cual iniciará una serie de mecanismos de respuesta contra el aloinjerto que se conocen como *reacción frente al injerto.* La respuesta frente a los aloantígenos es, en esencia, similar a las reacciones frente a los antígenos. La primera fase de esta reacción consiste en el reconocimiento de los aloantígenos, que son presentados al sistema inmunitario del receptor por las denominadas *células presentadoras de antígeno* (APC). Pueden actuar como APC los macrófagos, las células dendríticas del intersticio renal, los linfocitos B e incluso las células endoteliales. Las APC adquieren la mayoría de los antígenos exógenos por pinocitosis y los degradan a fragmentos peptídicos. Estos fragmentos peptídicos se ligan a una molécula del MHC en la superficie de la APC. Dicho complejo es reconocido por el linfocito T a través de su receptor específico para el antígeno (TCR). Las células T $CD4^+$ reconocen principalmente los antígenos de clase II, y las células T $CD8^+$, sobre todo los antígenos de clase I.

El reconocimiento específico del aloantígeno constituye la llamada *primera señal de la reacción frente al injerto.* La segunda señal (coestimulación) para la activación linfocitaria proviene de la interacción entre CD28 (sobre la célula T) y CD80/86 (sobre la APC). En ausencia de esta segunda señal, la célula T entra en un estado de hiporrespuesta conocido como anergia clonal. Los linfocitos activados sintetizan y secretan, entre otras citocinas, interleucina 2 (IL-2), la cual se fija sobre los linfocitos a través de su receptor, lo que constituye la tercera señal. Dicha señal induce la síntesis de DNA y la proliferación celular. Los linfocitos T $CD8^+$ reconocen los aloantígenos de clase I, se activan y pasan a expresar receptores para la IL-2, por lo que la IL-2 producida por los linfocitos T $CD4^+$ causa la proliferación de los linfocitos T $CD8^+$. Los linfocitos $CD8^+$ activados adquieren su capacidad citotóxica y lisan las células del aloinjerto. El bloqueo de la tercera señal se realiza ya en clínica humana mediante el empleo de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor de IL-2. El bloqueo de la segunda señal puede ser de interés para la inducción de tolerancia. Además, la activación y la proliferación de los linfocitos $CD4^+$ pueden causar lesiones tisulares, al atraer y activar los monocitos hacia el injerto, por un mecanismo de hipersensibilidad retardada. La IL-2 estimula la producción de interferón γ, que aumenta la expresión de los antígenos de clase II por parte de las células alogénicas, que son así fácilmente reconocidas. Las células T activadas liberan citocinas activadoras de los linfocitos B (IL-4, IL-5). Estos se dividen y diferencian en células plasmáticas que secretan anticuerpos dirigidos contra los aloantígenos, lo que desencadena su destrucción mediada por complemento o a través de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Además de la lesión citotóxica descrita, las células NK *(natural killer)* pueden reconocer las células diana a través de un puente establecido entre el fragmento Fc del anticuerpo dirigido contra la célula diana y el receptor Fc de la célula NK. La respuesta inmune frente a los antígenos reconocidos requiere la migración de las células inmunocompetentes a los lugares de estimulación antigénica. En este proceso desempeñan un papel esencial las moléculas de adhesión. Dichas moléculas median la fijación de los linfocitos circulantes a las células endoteliales y a la matriz extracelular. La respuesta inmune desencadena los mecanismos de la inflamación y del sistema de la coagulación, que contribuyen a la lesión del aloinjerto.

DONANTE Y RECEPTOR

En España, el 85% de los trasplantes renales se realizan con órganos procedentes de donante cadáver, aunque en los últimos años se ha observado un cambio sustancial en las características de los donantes hacia mayor edad y con enfermedad de base asociada (HTA, arteriosclerosis, etc.). El donante cadáver debe hallarse libre de infecciones, enfermedad neoplásica, antecedentes de nefropatía y HTA grave, y ser seronegativo para el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Los criterios de aceptación de los candidatos a trasplante renal excluyen a los pacientes con neoplasias recientes, infecciones activas, psicosis no controladas o drogadicción. A los pacientes con nefropatía diabética en contexto de diabetes mellitus de tipo I se les puede efectuar doble trasplante: renal y pancreático. En los pacientes con hepatitis C se aconseja un tratamiento de erradicación antes del trasplante renal, aunque un tratamiento de erradicación en el postrasplante también es posible con los nuevos fármacos antivirales. En caso de pacientes con hepatitis crónica por virus B se recomienda un tratamiento antiviral crónico en el postrasplante. A los pacientes que sufren ERC y hepatopatía crónica grave se les ofrece el doble trasplante renal y hepático. El trasplante renal se indica en los pacientes con ERC, tanto en programa de diálisis como en algunos casos antes del inicio del tratamiento dialítico.

TRATAMIENTO INMUNODEPRESOR

Actualmente, los fármacos inmunodepresores más empleados en el trasplante renal son los anticalcineurínicos (p. ej., tacrolimus), los glucocorticoides, los antimetabolitos (azatioprina y micofenolato de mofetilo), los inhibidores de mTOR (sirolimus y everolimus) y los anticuerpos antilinfocitarios policlonales o monoclonales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ANTICALCINEURÍNICOS

Estos fármacos han sido la pieza clave de la inmunodepresión en el trasplante de órganos en los últimos años y forman parte, por tanto, de la mayoría de los regímenes inmunodepresores. La *ciclosporina A* (CsA) es un profármaco polipeptídico que penetra en el citoplasma celular y se une a una inmunofilina, la ciclofilina. El complejo resultante es un potente inhibidor de la actividad fosfatasa de la calcineurina y, como consecuencia, inhibe la síntesis de IL-2 y de otras citocinas. La nefrotoxicidad es el principal efecto adverso de la CsA. Para evitarla se han reducido gradualmente las dosis empleadas. En la actualidad se utilizan habitualmente dosis de 6-8 mg/kg de peso y día inicialmente, que más tarde se ajustan con el fin de mantener las concentraciones sanguíneas valle entre 100-150 ng/mL. Otros efectos secundarios de la CsA son hepatotoxicidad, hipertrofia gingival, hirsutismo y temblor. En los últimos años el uso *de novo* de la CsA es menos frecuente y se utiliza más el tratamiento con tacrolimus.

El *tacrolimus* es un macrólido que, en el citoplasma celular, se une a una inmunofilina llamada *FKBP.* El complejo resultante, al igual que en el caso de la CsA, tiene actividad anticalcineurínica. Por tanto, el mecanismo de acción y toxicidad del tacrolimus es similar al de la CsA, aunque con una actividad inmunodepresora superior. El tacrolimus no induce hirsutismo ni hipertrofia gingival, y, aunque se considera más neurotóxico y diabetógeno que la CsA, estos efectos adversos se atenúan al reducir las dosis empleadas, que oscilan entre 0,15-0,2 mg/kg de peso y día para mantener concentraciones sanguíneas entre 5-10 ng/mL. Ambos agentes se asocian con HTA e hipercolesterolemia. Actualmente, el tacrolimus es el inhibidor de la calcineurina más utilizado, por su mayor potencia inmunodepresora y su mejor perfil de seguridad.

GLUCOCORTICOIDES

Los *glucocorticoides* inhiben la producción de IL-1, IL-6 e interferón por parte de las APC (monocitos-macrófagos). Los glucocorticoides se asocian siempre a otros inmunodepresores. La metilprednisolona y la prednisona son los glucocorticoides más utilizados, en dosis de 0,5-0,25 mg/kg de peso y día, desde el momento del trasplante. La tendencia actual es hacia un menor uso de glucocorticoides, y muchos grupos los suprimen a los pocos meses del trasplante renal en pacientes de riesgo inmunológico bajo si la evolución ha sido satisfactoria. También se emplean a dosis elevadas en el tratamiento del rechazo agudo.

ANTIMETABOLITOS

La *azatioprina* es un antipurínico metabolizado en el hígado a 6-mercaptopurina y luego a su ácido 6-tioinosínico, su metabolito activo. La azatioprina inhibe la síntesis de DNA y RNA. Se usa en asociación con glucocorticoides y CsA, en la denominada *terapia triple.* Las dosis empleadas de azatioprina son 1,5-3 mg/kg de peso y día. Sus principales efectos secundarios son mielodepresión, hepatotoxicidad, anemia megaloblástica y alopecia. Dado que la azatioprina es metabolizada por la xantina-oxidasa, no se recomienda la administración concomitante de alopurinol (inhibidor de dicha enzima) para evitar toxicidad grave, especialmente la anemia aplásica.

El ácido micofenólico (MPA) o en forma de *micofenolato de mofetilo* (MMF) o de micofenolato sódico (MS) es un antipurínico (como la azatioprina) y se considera parte del tratamiento estándar en combinación con un anticalcineurínico y con glucocorticoides. El MMF o MS es rápidamente absorbido en el tracto intestinal e hidrolizado a ácido micofenólico, que es su metabolito activo. El ácido micofenólico es un inhibidor no competitivo y reversible de la inosín monofosfato deshidrogenasa. La inhibición de esta enzima bloquea la síntesis *de novo* de los nucleótidos de guanosina, sustratos necesarios para la síntesis de ácidos nucleicos. Dado que los linfocitos T y B dependen de la vía *de novo* de las purinas, se considera que el MPA es un fármaco altamente selectivo para estas células inmunocompetentes. La depleción celular de nucleótidos de guanosina inhibe además la glucosilación y expresión de algunas moléculas de adhesión que intervienen en la reacción del aloinjerto. La dosis recomendada de MMF es de 2 g/día y la de MS, de 1,44 g/día, en asociación con CsA o tacrolimus y glucocorticoides en la profilaxis del rechazo; la dosis se ajustará según la tolerancia clínica. Los principales efectos adversos del MPA son trastornos gastrointestinales (diarrea y epigastralgias), anemia y leucopenia. La potencia inmunodepresora del MPA y su selectividad de acción han desplazado a la azatioprina como fármaco inmunodepresor de base.

INHIBIDORES DE mTOR

El *sirolimus* y el *everolimus* (derivado hidroxilado de sirolimus) son inmunodepresores macrólidos que inhiben la enzima mTOR *(mammalian target of rapamycin),* cinasa que regula la fosforilación de cinasas dependientes del ciclo celular. Sirolimus-everolimus se fijan a la misma inmunofilina que tacrolimus (FKBP-12), pero en este caso no inhibe la actividad de la calcineurina sino la actividad mTOR, lo cual bloquea la proliferación celular. La combinación de sirolimus/everolimus con CsA o tacrolimus y glucocorticoides es eficaz en la prevención de los episodios de rechazo. Los inhibidores de mTOR tienen un potente efecto antitumoral y antiviral (citomegalovirus y virus BK) que podría ser beneficioso en el trasplante de órganos sólidos. Los efectos secundarios principales son dislipemia, mielotoxicidad, dificultad de cicatrización y neumonitis.

BELATACEPT

Es una proteína de fusión que inhibe selectivamente la coestimulación a través del bloqueo de la señal CD28 de los linfocitos T. Su administración se realiza por vía i.v.; en combinación con MMF y basiliximab demuestra una eficacia elevada en la prevención del rechazo agudo, aunque algo menos potente que los anticalcineurínicos. A pesar de esto, el tratamiento con belatacept se asocia a mejor función del injerto renal a medio y largo plazo. Su potencia y selectividad inmunodepresora, junto con un buen perfil de seguridad renal y cardiovascular, apuntan a belatacept como un fármaco inmunodepresor prometedor en trasplante renal. Su limitación principal es el riesgo de linfomas postrasplante y de infecciones oportunistas (CMV). Por el riesgo de linfoma postrasplante, el fármaco está contraindicado en pacientes EBV seronegativos.

ANTICUERPOS POLICLONALES Y MONOCLONALES

Los anticuerpos antilinfocitarios policlonales obtenidos de la inmunización de conejos con linfocitos T humanos contienen diversos anticuerpos dirigidos contra diferentes receptores de membrana de dichos linfocitos, gracias a lo cual inhiben su función y/o provocan su lisis. Los anticuerpos policlonales producen linfólisis mediada por complemento, opsonización y apoptosis linfocitarias. Las dosis recomendadas son de 1,25-3 mg/kg de peso y día en función de la preparación usada. Se emplean tanto en regímenes profilácticos como en el tratamiento del rechazo agudo corticorresistente. Los efectos adversos son fiebre, trombopenia, leucopenia, erupciones cutáneas, enfermedad del suero y, muy raras veces, reacciones anafilácticas. El control de los linfocitos totales en sangre periférica permite alcanzar las dosis óptimas y minimizar sus efectos secundarios. La duración del tratamiento suele ser entre 3 y 10 días.

Los anticuerpos anti-CD25 se han introducido en los últimos 15 años en la prevención del rechazo agudo en trasplante renal. Son anticuerpos dirigidos contra la cadena α del receptor de IL-2 (CD25) que únicamente se expresa sobre los linfocitos activados, por lo que su acción es altamente selectiva. Existen dos anticuerpos de origen murino humanizados: el basiliximab, anticuerpo quimérico, y el daclizumab, altamente humanizado. Se emplean en la prevención del rechazo agudo asociados a otros inmunodepresores. Su tolerancia es excelente, lo que ha permitido su rápida introducción en los protocolos de inmunodepresión en trasplante renal.

PAUTAS INMUNODEPRESORAS

En el trasplante renal se emplean distintas pautas de profilaxis del rechazo en la fase inicial. La disponibilidad de diversos fármacos

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

inmunodepresores permite la individualización del tratamiento, para adaptarse a las características clínicas e inmunológicas del donante-receptor. Actualmente la combinación de inicio más usada es tacrolimus con micofenolato de mofetilo o equivalente y glucocorticoides (0,5 mg/kg de peso y día), con o sin inducción según el riesgo inmunológico del receptor. Con esta pauta, la incidencia de rechazo agudo oscila entre el 10%-20%. La utilización de pautas de inducción con anticuerpos monoclonales anti-CD25 o anticuerpos policlonales permite disminuir más la incidencia de rechazo agudo. Como alternativa al tratamiento basado en tacrolimus, la combinación de CsA y glucocorticoides y micofenolato o equivalente con o sin inducción con anticuerpos monoclonales o policlonales se asocia a una incidencia de rechazo algo más elevada que el tratamiento basado en tacrolimus.

La utilización de inhibidores de mTOR de inicio en combinación con un anticalcineurínico puede ser una alternativa al tratamiento con micofenolato. Es importante sólo utilizar los inhibidores mTOR *de novo* en pacientes con riesgo bajo de problemas quirúrgicos (dificultad de cicatrización). En general, la combinación de un anticalcineurínico y un inhibidor mTOR en combinación con inducción con basiliximab y glucocorticoides puede ofrecer la misma eficacia que la combinación estándar.

Los inhibidores mTOR permiten reducir la exposición a los anticalcineurínicos, por lo que en dicha combinación se recomienda reducir las dosis de estos fármacos (potencialmente nefrotóxicos).

Tras las primeras semanas del trasplante, el paciente recibe la denominada *inmunosupresión de mantenimiento,* cuya finalidad es evitar la aparición de rechazo agudo tardío y la aparición o progresión del rechazo crónico. La pauta más extendida es el empleo de un inhibidor de la calcineurina (tacrolimus), glucocorticoides y micofenolato. Según datos de registros multicéntricos, MMF reduce la aparición de rechazo agudo tardío y aumenta la supervivencia del injerto y el receptor. El tratamiento del rechazo agudo mediado por linfocitos T consiste en pulsos de glucocorticoides (metilprednisolona i.v. 500 mg/día, durante 3 días), y en casos de falta de respuesta se administran anticuerpos policlonales durante un período de 7-10 días. Si se produce rechazo agudo humoral, se utiliza el tratamiento con recambios plasmáticos y gammaglobulinas inespecíficas, a menudo en combinación con *rituximab,* para frenar y eliminar los anticuerpos anti-HLA responsables de la lesión del injerto renal.

CUADRO CLÍNICO DEL TRASPLANTE RENAL

FUNCIÓN RENAL

Tras el reimplante del aloinjerto renal, si la función del órgano es íntegra, se produce una poliuria abundante que obliga a una adecuada reposición hidroelectrolítica, con rápida desaparición de la retención nitrogenada. Sin embargo, en ocasiones se produce una insuficiencia renal postrasplante (IRPT) derivada del daño renal inducido por la isquemia-reperfusión. La incidencia de IRPT varía entre el 15% y el 40% y a su aparición contribuyen la inestabilidad hemodinámica del donante, su edad avanzada y los tiempos de isquemia fría (tiempo de conservación del órgano en frío) y de reanastomosis vasculares prolongados. La IRPT cursa habitualmente con oliguria, pero en ocasiones con diuresis conservada. El diagnóstico se establece por la clínica, y es útil la exploración isotópica del injerto, que informa además de la perfusión sanguínea del injerto tras la intervención quirúrgica. En casos de IRPT oligoanúrica debe establecerse el diagnóstico diferencial con el rechazo hiperagudo o agudo acelerado, la trombosis vascular del injerto y la fístula u obstrucción urinarias. El tratamiento de la IRPT consiste en un adecuado balance hidroelectrolítico y una diálisis en caso de necesidad. La duración de la IRPT suele ser de 1-3 semanas. Si la anuria persiste después de 1 semana es aconsejable practicar una biopsia del injerto para descartar un rechazo agudo sobreañadido.

RECHAZO DEL INJERTO

Según la cronología de presentación y el sustrato histológico, se distinguen tres tipos de rechazo, que se describen a continuación.

El *rechazo hiperagudo* se produce en las primeras 24 h después del trasplante o, incluso, en la misma mesa de operaciones. Se debe a la presencia de anticuerpos linfocitotóxicos circulantes preformados. En el examen histológico se observa una vasculitis aguda necrosante, con microtrombosis y necrosis cortical. Debe sospecharse en casos de anuria brusca a las pocas horas del trasplante. La ausencia de perfusión en las exploraciones ecográficas o isotópicas aconseja la revisión quirúrgica y, si se confirma el diagnóstico, debe efectuarse la trasplantectomía. Si no se adopta esta conducta o el diagnóstico es tardío, aparecen fiebre elevada, aumento de la LDH sérica, mal estado general e, incluso, coagulación intravascular diseminada. Gracias a la realización de la prueba cruzada pretrasplante el rechazo hiperagudo es actualmente excepcional.

El *rechazo agudo* suele ocurrir a partir del cuarto día del trasplante y, sobre todo, durante el primer trimestre, aunque puede presentarse incluso al cabo de años del trasplante. La incidencia del rechazo agudo varía entre el 10% y el 20%, según el estado inmunitario del receptor y la pauta de inmunosupresión aplicada. El rechazo agudo se manifiesta por deterioro de la función renal, oliguria, retención hidrosalina, ganancia de peso, proteinuria, HTA y aumento del tamaño y de la consistencia del injerto y, a veces, fiebre. En la ecografía se comprueban aumento del tamaño renal y edema del injerto. Con la introducción de los nuevos y potentes inmunodepresores las manifestaciones clínicas del rechazo pueden estar muy atenuadas. El diagnóstico definitivo se establece mediante la biopsia renal. Clásicamente, según el patrón histológico se describen dos tipos de rechazo agudo: el rechazo mediado por linfocitos T y el rechazo mediado por anticuerpos, aunque pueden coexistir ambos tipos. El rechazo agudo celular se caracteriza por edema intersticial e infiltrado celular con predominio de linfocitos, que pueden invadir los túbulos (tubulitis). Este tipo de rechazo suele tener buena respuesta a los glucocorticoides. El rechazo mediado por anticuerpos se caracteriza por daño microvascular con capilaritis peritubular, glomerulitis y en muchos casos con presencia de C4d como parámetro de implicación del sistema de complemento. El C4d es un fragmento estable derivado de la proteólisis del C4b que se produce durante la activación del sistema complemento, y permanece unido de forma covalente al endotelio. Su presencia en los capilares peritubulares indica la participación de mecanismos humorales en el rechazo del aloinjerto a través de anticuerpos preformados o aparecidos tras el trasplante. Este tipo de rechazo suele ser resistente a los glucocorticoides.

Para la clasificación histológica del rechazo agudo, en la actualidad se suele emplear el llamado *esquema de Banff*. Dicho esquema reconoce tres tipos de rechazo celular según su intensidad. El tipo I (A y B) es un rechazo tubulointersticial sin arteritis, el tipo II (A y B) es vascular con endarteritis, y el tipo III es un rechazo muy grave con arteritis transmural y/o necrosis fibrinoide de la pared vascular. Además, se reconoce el rechazo mediado por anticuerpos en el esquema Banff. En la patogenia se ha considerado clásicamente que la inmunidad celular interviene predominantemente en el rechazo intersticial y la inmunidad humoral en el rechazo vascular, si bien pueden producirse lesiones vasculares a través de mecanismos celulares.

El *rechazo crónico* aparece al cabo de meses o años después del trasplante renal y es la principal causa de fracaso tardío del injerto, 5% anual. Suele manifestarse con un deterioro gradual de la función renal, HTA y proteinuria, que puede llegar a ser de rango nefrótico. Este cuadro clínico suele corresponder histológicamente al denominado *rechazo vascular crónico*, que se caracteriza por endarteritis fibrosa, glomérulos isquémicos y fibrosis intersticial. Puede hallarse también la denominada *glomerulopatía del trasplante,* de probable base inmunológica. Se caracteriza por dobles contornos, engrosamiento y reduplicación de la membrana basal glomerular, incremento de matriz mesangial, mesangiólisis y esclerosis glomerular. El diagnóstico diferencial debe establecerse con glomerulonefritis membranoproliferativa y esclerosis segmentaria y focal.

La disfunción crónica del injerto renal también puede tener causas no aloinmunes, como nefrotoxicidad de los inhibidores de la calcineurina, HTA, senescencia renal, etc. La fibrosis intersticial y la atrofia tubular (IFTA) pueden tener causas inmunológicas y no inmunológicas y están contempladas en la clasificación de Banff.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

INFECCIONES

El tratamiento inmunodepresor favorece las infecciones por gérmenes oportunistas. Alrededor de un 15% de las muertes en estos pacientes trasplantados se deben a infecciones. Durante el primer mes, el paciente tiene riesgo de contraer infección por el virus del herpes simple, infección de la herida quirúrgica, neumonía bacteriana, infección urinaria y sepsis bacteriana. El período de mayor riesgo de infección es el comprendido entre el primero y el sexto mes. Durante este período el paciente puede contraer infección por citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr, varicela y adenovirus; infecciones fúngicas; infecciones pulmonares por *Legionella pneumophila* y *Pneumocystis jiroveci* a menudo asociado a CMV; infecciones del SNC por *Listeria, Aspergillus, Nocardia, Toxoplasma* y *Cryptococcus.* Pasados los primeros 6 meses, el paciente sufre infecciones de etiología similar al resto de la población. La infección por CMV es la más importante tras el trasplante renal y aparece en un 20% de los pacientes previamente seropositivos. En los enfermos seronegativos que reciben un órgano de donante seropositivo la incidencia de primoinfección se eleva hasta el 70%, por lo que debe realizarse profilaxis con valganciclovir oral. La infección por CMV puede manifestarse por enfermedad viral sistémica y/o invasora de los tejidos (pulmonar, hepática, gastrointestinal). El tratamiento de elección consiste en ganciclovir i.v. o valganciclovir p.o. hasta 2-3 semanas después de haber alcanzado la negativización de la replicación viral. La infección por el virus de Epstein-Barr puede causar síndromes linfoproliferativos, debidos a la proliferación de linfocitos B, algunos de curso fulminante. Los pacientes de mayor riesgo son los seronegativos que reciben un órgano seropositivo y aquellos tratados con altas dosis de anticuerpos antilinfocitarios. La reactivación de infección por poliomavirus (virus BK) en pacientes fuertemente inmunodeprimidos puede causar estenosis ureteral, cistitis hemorrágica y nefritis intersticial con pérdida gradual de la función renal. La infección urinaria es la infección bacteriana más frecuente (hasta el 40%) después del trasplante. Los gérmenes más habituales son las enterobacteriáceas; últimamente se detecta una elevada incidencia de gérmenes multirresistentes (BLEE).

NEOPLASIAS

La prevalencia de neoplasias entre los receptores de un trasplante renal es del 5%-15%, proporcional a los años de trasplante. Las neoplasias más frecuentes son las de piel (52%), seguidas de linfomas (3%-12%), sarcoma de Kaposi (6%-10%), carcinoma de pulmón (10%), carcinoma de mama (5%) y los carcinomas renales, de tubo digestivo y otros. La elevada prevalencia de neoplasias entre la población trasplantada se atribuye a la inmunodepresión, que altera la inmunovigilancia oncológica, y facilita las infecciones por virus oncogénicos. Los inhibidores de la calcineurina podrían tener un efecto oncogénico directo dosis-dependiente. Por el contrario, los inhibidores de mTOR tendrían un efecto preventivo en el desarrollo de cáncer. Las neoplasias son responsables de un 15% de las muertes en los primeros 5 años del trasplante.

OTRAS COMPLICACIONES

Los eventos cardiovasculares son la primera causa de muerte de la población trasplantada renal adulta, con incidencia y prevalencia muy superiores a la población general. En el paciente trasplantado se concentran la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular, como HTA, dislipemia, diabetes mellitus, obesidad, tabaco, etc., lo que justifica la elevada incidencia de mortalidad cardiovascular (40%-50% de las muertes en la población trasplantada renal). La HTA es originada por los riñones nativos, por los anticalcineurínicos, la nefropatía crónica del aloinjerto o por estenosis de la arteria renal del mismo. La HTA puede estar presente en hasta un 70% de los pacientes trasplantados. Existe además una correlación inversa entre las cifras de PA y la supervivencia del injerto.

El hiperparatiroidismo secundario puede persistir después del trasplante renal, aunque actualmente, con el uso de calcimiméticos, su incidencia y su relevancia han disminuido significativamente. La osteoporosis está favorecida por el uso de glucocorticoides y se produce una importante pérdida de masa ósea durante los primeros 6 meses del trasplante cuando se emplean las dosis más elevadas de glucocorticoides. La osteonecrosis aparece actualmente en menos del 2% de los pacientes. La eritrocitosis, secundaria a una producción excesiva de eritropoyetina por parte del injerto renal, afecta al 5%-10% de los pacientes y puede tratarse con sangrías o bloqueo del sistema renina-angiotensina (IECA o ARA-II). La hemorragia digestiva se ha reducido de manera significativa en los últimos años gracias a la utilización de inhibidores de la bomba de protones y a la reducción de la dosis de glucocorticoides, y se debe a úlcera péptica o gastritis erosiva.

El tratamiento de la hepatopatía crónica por virus C con interferón puede precipitar el rechazo del aloinjerto, por lo que se recomienda efectuar dicho tratamiento pretrasplante. Como alternativa existen nuevos tratamientos antivirales para hepatitis C que permiten realizar un tratamiento también después de un trasplante renal. La hepatitis B se trata de manera convencional con lamivudina u otros antivirales. La diabetes *de novo* postrasplante es una de las complicaciones más frecuentes de esta población (10%-25%); los principales factores etiopatogénicos son sobrepeso y tratamiento con glucocorticoides e inhibidores de la calcineurina, especialmente tacrolimus e inhibidores mTOR. Además de las nefropatías propias del aloinjerto renal, sobre este pueden recidivar diversas glomerulopatías, como por ejemplo glomerulonefritis membranoproliferativa (hasta el 90%), glomerulonefritis IgA (50%) e hialinosis segmentaria y focal (30%). Sobre el injerto pueden acaecer también glomerulopatías *de novo* (membranosas o membranoproliferativas), a menudo asociadas a virus C.

PRONÓSTICO

La supervivencia del injerto renal es del 90%-95% tras el primer año del trasplante y la mortalidad se ha reducido a cerca del 2%-3% en este período según la edad y comorbilidad del receptor. A los 5 años la supervivencia del paciente se sitúa alrededor del 85%. En este tiempo, la principal causa de muerte es cardiovascular, seguida de infección y cáncer, como se ha referido. La supervivencia del injerto renal ha aumentado en los últimos años gracias a la introducción de los nuevos fármacos inmunodepresores, ciclosporina A, tacrolimus, micofenolato de mofetilo, inhibidores de mTOR y anticuerpos mono- y policlonales. Datos recientes de registros internacionales refieren una supervivencia del injerto renal del 85% y 65% a los 5 y 10 años, respectivamente, con donante vivo, y del 75% y 55% con donante cadavérico. La muerte con injerto funcionante, causa cardiovascular y cáncer representan la primera causa de pérdida del injerto renal a largo plazo, seguido por el desarrollo de la disfunción crónica del injerto. La individualización del tratamiento inmunosupresor adaptado a cada paciente durante toda la evolución del trasplante y un estricto control de los factores de riesgo cardiovascular deberían permitir mejorar y prolongar la supervivencia a largo plazo del injerto y del paciente con trasplante renal.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Geissler EK, Schlitt HJ. The potential benefits of rapamycin on renal function, tolerance, fibrosis, and malignancy following transplantation. Kidney Int 2010;78:1075-9.

Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, et al. Banff meeting report writing committee. Banff 2013 meeting report: inclusion of C4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. Am J Transplant 2014;14:272-83.

Jordan SC, Vo AA. Donor-specific antibodies in allograft recipients: etiology, impact and therapeutic approaches. Curr Opin Organ Transplant 2014;19:591-7.

Nankivell BJ, Kuypers DR. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. Lancet 2011;378:1428-37.

Pilmore HL, Skeans MA, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. Cardiovascular disease medications after renal transplantation: results from the Patient Outcomes in Renal Transplantation study. Transplantation 2011;91:542-51.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

NEFROPATÍAS GLOMERULARES PRIMARIAS

Capítulo 94

M. Praga Terente

CONCEPTO

Las nefropatías glomerulares son enfermedades renales en las que el glomérulo es la única o la principal estructura afectada. El glomérulo es el conjunto de capilares contenidos en el interior del corpúsculo renal, una estructura esferoidal de aproximadamente 200 µm de diámetro constituida por la cápsula de Bowman y el ovillo capilar contenido en su interior. La cápsula, revestida interiormente por un epitelio aplanado, posee dos aberturas: el polo vascular, a través del cual penetra la arteriola aferente y emerge la eferente, y el polo urinario, que comunica con el túbulo renal. El ovillo capilar o glomérulo procede de la división de la arteriola aferente en varias ramas, cada una de las cuales origina una red capilar independiente y formada por varios capilares dispuestos alrededor de una región común de soporte o mesangio. La pared de los capilares del glomérulo está constituida por una membrana basal (MBG) revestida en su interior por un endotelio y externamente por los podocitos (fig. 94-1).

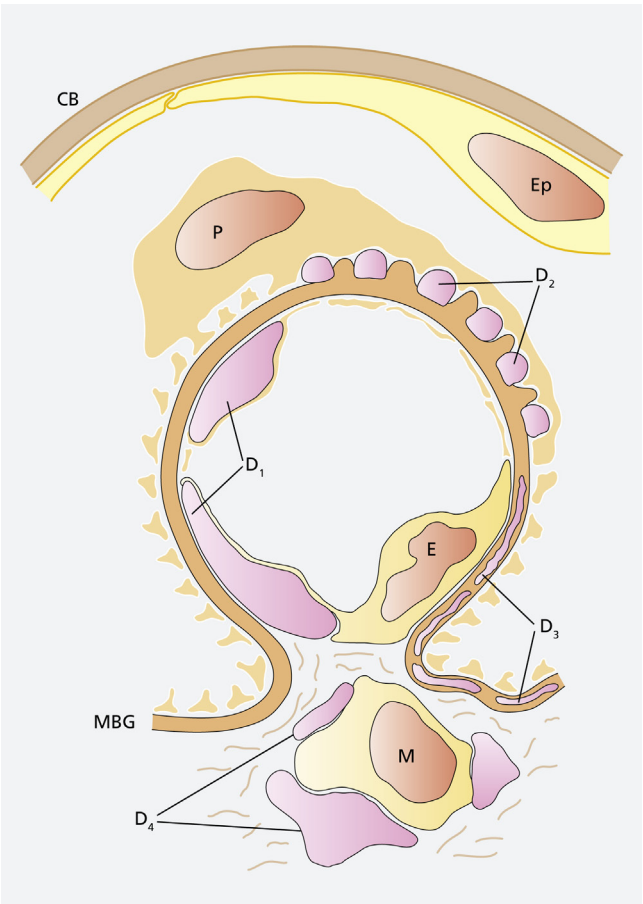


Figura 94-1 Esquema del glomérulo renal con la localización de los diferentes depósitos de complejos inmunes. El epitelio capsular y el epitelio visceral (podocitos) son células «extracapilares». El endotelio vascular y las células mesangiales son células «endocapilares». CB: cápsula de Bowman; D_1: depósito subendotelial; D_2: depósito subepitelial (extramembranoso); D_3: depósito intramembranoso; D_4: depósito mesangial; E: endotelio vascular; Ep: epitelio capsular; M: célula mesangial; MBG: membrana basal glomerular; P: podocito (epitelio visceral).

Las células endoteliales separan la MBG de la luz del capilar. La MBG es una estructura laminar continua formada principalmente por colágeno de tipo IV, proteoaminoglucanos (heparansulfato), laminina y entactina; la MBG está revestida por fuera por las prolongaciones citoplasmáticas de los podocitos y por dentro por el endotelio vascular. Los podocitos son células sin capacidad de división y que poseen una estructura muy característica. De su citoplasma nacen prolongaciones (o «pies», de ahí su nombre) que se apoyan en la MBG para formar una estructura en forma de cremallera que abraza por entero la cara externa del capilar glomerular (v. fig. 94-1). Los espacios que separan los pies de los podocitos se conocen como *diafragmas de hendidura* y su estructura molecular es clave para mantener las funciones normales de filtro que realiza la pared capilar (v. cap. 89, Síndrome nefrótico). La MBG no rodea por completo la pared del capilar glomerular sino que, después de un recorrido más o menos circular, se refleja sobre sí misma y pasa a constituir la membrana basal del capilar adyacente. Esta particular disposición de la MBG contribuye a delimitar un espacio central, común a varios capilares, denominado *mesangio glomerular.* El mesangio se compone de células y de un material extracelular conocido como *matriz mesangial;* las células mesangiales poseen actividad fagocítica y contráctil. Además, en el polo vascular del glomérulo se localiza el aparato yuxtaglomerular, el cual es rico en terminaciones adrenérgicas y desempeña un papel importante en la conservación del sodio, el control de la presión arterial (secreción de renina) y la regulación del filtrado glomerular.

Esta fina y compleja estructura glomerular se puede alterar en circunstancias y por mecanismos muy diferentes. Las nefropatías glomerulares primarias se caracterizan porque, con independencia de su etiología o su patogenia, la afección renal es única o predominante y no la consecuencia de una enfermedad generalizada o sistémica que afecta a diferentes órganos o tejidos.

CUADRO CLÍNICO

La función principal de la pared capilar glomerular es permitir el paso de enormes cantidades de filtrado plasmático, que finalmente acabarán por formar la orina, pero sin que se transfieran elementos celulares (hematíes, leucocitos) o proteínas. Esta función de barrera se altera en las glomerulonefritis (GN) de muy diversas maneras, según la localización, la agresividad y la rapidez de instauración del daño histológico. Puede haber *hematuria,* la cual se subclasifica en microscópica (detectable sólo con el análisis del sedimento urinario y tiras reactivas) o macroscópica. En este último caso, el propio enfermo se da cuenta del aspecto anormal de la orina (color «coca-cola»). La hematuria de origen glomerular es típicamente asintomática. A diferencia de las glomerulares, la hematuria de origen urológico suele tener un color más rojo y acompañarse a menudo de síntomas: disuria, polaquiuria o expulsión de coágulos que pueden interrumpir la micción. La presencia de *cilindros hemáticos* o un elevado porcentaje de hematíes dismórficos en el sedimento urinario son altamente sugestivos de que la hematuria es de origen glomerular. La presencia y cuantía de la *proteinuria* es de enorme importancia a la hora de catalogar el tipo y el pronóstico de las GN. Lo mismo puede decirse de la *albuminuria,* que constituye el tipo de proteína que con mayor abundancia se pierde en las enfermedades glomerulares. La proteinuria y la albuminuria deben expresarse en cantidades excretadas por unidad de tiempo (v. cap. 84, Exploración y principales síndromes del aparato excretor) y pueden alcanzar el rango *nefrótico* (v. cap. 89, Síndrome nefrótico).

La *hipertensión arterial* es también un hallazgo clínico frecuente en determinadas enfermedades glomerulares, sobre todo cuando coexiste insuficiencia renal. Determinados procesos glomerulares pueden tener un comienzo explosivo, causando una *insuficiencia renal aguda* como manifestación más destacada. Por el contrario, otras enfermedades glomerulares se caracterizan por un curso insidioso y a menudo asintomático; los datos derivados de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

una *insuficiencia renal crónica* pueden ser las primeras manifestaciones de la enfermedad. Por último, algunas GN se manifiestan por un *síndrome nefrítico* (v. cap. 84, Exploración y principales síndromes del aparato excretor). Mientras el edema del síndrome nefrótico se debe principalmente a la hipoalbuminemia y la consiguiente disminución de la presión oncótica intracapilar, el edema del síndrome nefrítico es secundario a la retención de sal y agua, debida a su vez a la disminución de la superficie de filtración glomerular que acompaña a determinadas GN proliferativas agudas.

DIAGNÓSTICO, CLASIFICACIÓN Y TRATAMIENTO GENERAL

El diagnóstico de las GN primarias requiere la realización de una biopsia renal. No obstante, no todos los pacientes en los que se sospecha la existencia de una enfermedad glomerular deben ser sometidos a tal intervención. La biopsia está indicada en pacientes con síndrome nefrótico (excepto en niños, en los que se indica la biopsia si el síndrome nefrótico es resistente a los glucocorticoides o muestra una evolución poco compatible con la de unas lesiones mínimas), en casos con deterioro agudo de función renal en los que se sospecha una enfermedad glomerular por la presencia concomitante de hematuria y/o proteinuria, o en pacientes con síndrome nefrítico (con la excepción de brotes epidémicos de glomerulonefritis aguda postestreptocócica). Por el contrario, en pacientes con alteraciones urinarias asintomáticas (p. ej., microhematuria persistente aislada o acompañada de proteinuria inferior a 1-1,5 g/24) no se indica generalmente biopsia renal, salvo que exista sospecha de enfermedad sistémica asociada. Una vez realizada la biopsia renal, el tejido debe ser examinado con microscopia óptica (MO), mediante el uso de todas las tinciones y técnicas de inmunohistoquímica que se consideren necesarias, inmunofluorescencia (IF) y microscopia electrónica (ME). Algunas entidades, como la nefropatía IgA, necesitan el estudio de IF para establecer el diagnóstico; la ME es necesaria para completar el estudio y el diagnóstico, que en ocasiones (como en las enfermedades de la membrana basal) se basa fundamentalmente en esta técnica.

Son muchas las clasificaciones propuestas para las glomerulonefritis primarias. Las clasificaciones basadas exclusivamente en datos clínicos tienen el inconveniente de la relativa inespecificidad de los mismos. Por otra parte, las clasificaciones exclusivamente histopatológicas presentan también limitaciones, dado que un mismo patrón anatomopatológico de daño glomerular puede tener muy diversas etiologías. Por todo ello, hoy en día se tiende al reconocimiento simplificado de varias entidades con un perfil anatomoclínico característico que engloban la mayoría de los casos observados en la clínica. En la tabla 94-1 se resumen las principales manifestaciones clínicas de las GN primarias.

Además del tratamiento específico de cada GN primaria, existe una serie de recomendaciones generales, aplicables a todas estas entidades (cuadro 94-1). Dichas recomendaciones revisten una particular importancia en la fase de cronicidad de las enfermedades glomerulares, en las que la cuantía de la proteinuria y el control de la presión arterial son determinantes para evitar la progresión de la lesión renal y disminuir el riesgo de complicaciones cardiovasculares.

GLOMERULONEFRITIS PRIMARIAS QUE CURSAN CON SÍNDROME NEFRÓTICO

GLOMERULONEFRITIS POR LESIONES MÍNIMAS

Concepto

También se llama *enfermedad o nefropatía con cambios mínimos.* Es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en la infancia y constituye el 80% de los casos diagnosticados entre los 2 y los 6 años. Además, es responsable de aproximadamente el 20% de los casos de síndrome nefrótico idiopático del adulto.

Cuadro 94-1 Tratamiento general de las glomerulonefritis primarias

- Dieta hiposódica
- Prevención y tratamiento de obesidad (la obesidad es causa directa de proteinuria y agrava la debida a cualquier proceso glomerular)
- Ejercicio físico programado
- Abandono del tabaquismo (el tabaco induce directamente proteinuria y lesiones de esclerosis glomerular)
- Control de presión arterial, con los siguientes objetivos:
  - PA < 135/80 mm Hg si proteinuria < 1 g/día y PA < 125/75 mm Hg si proteinuria > 1 g/día
- Control y tratamiento de la hiperlipemia (dieta, estatinas) con objetivo de LDL-colesterol < 100 mg/dL
- Consecución de una proteinuria lo más baja posible (objetivo idóneo < 0,5 g/día; en casos de difícil respuesta son aceptables valores < 50%-75% del basal o al menos en rango no nefrótico) con fármacos antiproteinúricos no inmunodepresores durante el seguimiento a largo plazo
- Fármacos antiproteinúricos no inmunodepresores
  - IECA
  - ARA-II
  - Diuréticos antialdosterónicos (espinolactona, eplerenona)
  - Otros diuréticos (tiazidas, furosemida)*
  - Paricalcitol*
  - Pentoxifilina*
- Incremento de dosis de IECA, ARA-II o antialdosterónicos, o combinaciones entre ellos para obtener el objetivo fijado de proteinuria, vigilando estrechamente complicaciones de estos tratamientos como el fracaso renal agudo y la hiperpotasemia
- En pacientes con síndrome nefrótico: dieta estricta sin sal. Diuréticos en dosis y combinaciones adecuadas para disminuir edema. Administración de albúmina i.v. en casos resistentes. Reposo en cama 1-2 veces al día por espacio de 1-2 h. Si hay riesgo de trombosis (albúmina < 1,5-2 g/dL, obesidad, encamamiento obligado), anticoagulación preventiva con heparinas de bajo peso molecular

*Experiencia todavía preliminar.
ARA-II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PA: presión arterial.

Tabla 94-1 Correlaciones clínicas principales en las glomerulonefritis primarias

	SÍNDROME NEFRÓTICO	SÍNDROME NEFRÍTICO	HEMATURIA/PROTEINURIA NO NEFRÓTICA	HEMATURIA MACROSCÓPICA RECURRENTE	IRA	IRC	HTA
LM	+++						
GSF	+++		+			+	++
NM	+++		+				
GNMP	++	++	+		+		++
NIgA			+++	+++	+	++	++
GNA		+++			++		+++
GNRP		+	++		+++	+	++

GNA: glomerulonefritis aguda postinfecciosa; GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; GNRP: glomerulonefritis rápidamente progresiva; GSF: glomerulosclerosis focal; HTA: hipertensión arterial; IRA: insuficiencia renal aguda; IRC: insuficiencia renal crónica; LM: lesiones mínimas; NIgA: nefropatía IgA; NM: nefropatía membranosa.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Etiopatogenia

La etiología de la enfermedad es desconocida y tampoco está aclarada su patogenia. La nefropatía parece ser el resultado de una actividad anormal de los linfocitos T (probablemente de tipo $CD34^+$), que liberarían linfocinas y factores circulantes aún no identificados. El aumento de permeabilidad capilar inducido por este o estos hipotéticos factores se debe a una modificación de los pies de podocitos, que lleva a una fusión completa de los mismos y a una modificación de las cargas aniónicas de la MBG. Ello permite que proteínas del plasma de bajo peso molecular y con carga negativa, como la albúmina sérica, atraviesen con mayor facilidad la pared de los capilares glomerulares. La asociación de síndrome nefrótico por lesiones mínimas con casos de linfoma de Hodgkin u otros linfomas apoya esta relación con una disfunción de linfocitos T. No obstante, el hecho de que algunos pacientes muestren una respuesta favorable al rituximab, un anticuerpo monoclonal contra los linfocitos B $CD20^+$, ha sido invocado como prueba de una posible implicación paralela de linfocitos B. La toma de AINE puede desencadenar un síndrome nefrótico por lesiones mínimas y es posible que esta conexión patogénica pase desapercibida en bastantes casos.

Anatomía patológica

La característica fundamental es la normalidad en el estudio al MO y la negatividad en la IF. El único dato anómalo se encuentra con el ME, en el que se objetiva una fusión completa y difusa de los pies de los podocitos.

Cuadro clínico

Es el de un *síndrome nefrótico* evidente, con edema generalizado y habitualmente intenso y edema de miembros inferiores y facial que puede ir acompañado de ascitis y derrame pleural. Por lo general, el edema aparece abruptamente, en cuestión de días. Analíticamente encontramos todos los componentes característicos del síndrome nefrótico: proteinuria superior a 3,5 g/día y que puede ser masiva, hipoproteinemia e hipoalbuminemia, y una acentuada hiperlipemia. El sedimento urinario suele ser normal, aunque en un 10%-15% de los casos se comprueba microhematuria. La hipoproteinemia es constante y la albúmina sérica está francamente descendida, aunque no existe una correlación estricta entre la intensidad de la proteinuria y el grado de hipoalbuminemia. Se observa un aumento en sangre de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos, aumentos que guardan una correlación inversa con los valores de albúmina sérica. Las LDL y las VLDL están aumentadas y la concentración de HDL puede ser alta, normal o baja. En la mayoría de los casos se comprueba una hiperlipemia de tipo IIa o IIb (60%) y, con menor frecuencia, tipo V (30%) o IV (10%). La hipertensión es un hallazgo poco frecuente. Las diferentes fracciones del complemento sérico son normales. La función renal es normal en la gran mayoría de los pacientes, aunque en la fase inicial disminuye la diuresis. Algunos pacientes desarrollan un fracaso renal agudo grave cuya patogenia es desconocida, aunque se ha invocado un edema intersticial resultante del edema generalizado o una tubulotoxicidad directa por la proteinuria.

Tratamiento y pronóstico

Mientras persiste el síndrome nefrótico, el paciente está en riesgo de presentar las complicaciones características del mismo, sobre todo trombosis venosas e infecciones. El tratamiento obligado son los glucocorticoides, que inducen remisión completa del cuadro en más del 90% de los casos infantiles. En adultos, la respuesta es también muy elevada, aunque de aparición más lenta que en niños. La dosis inicial recomendada es de 1 mg/kg de peso y día (máximo 80 mg/día) o 2 mg/kg de peso y día en días alternos (máximo 120 mg/día) en adultos y 60 mg/m^2 por día en niños. Se recomienda mantener esta dosis inicial durante 3-4 semanas para reducirla lentamente, de manera que la duración total del tratamiento glucocorticoideo sea de 5-6 meses. Cuando la aparición de la remisión se retrasa, se recomienda mantener más tiempo esta dosis inicial, siempre que sea tolerada por el paciente. Aunque no existen estudios controlados, diversos estudios observacionales sugieren que el riesgo de recidivas del síndrome nefrótico aumenta con duraciones cortas del tratamiento con glucocorticoides.

Tras el primer brote de la enfermedad son frecuentes las recaídas que, en algunas series, afectan a más de la mitad de los pacientes. Cuando son aisladas, se deben tratar con la misma pauta que el brote inicial. Algunos pacientes presentan un comportamiento clínico definido como «recaedores» frecuentes (más de 2-3 recaídas al año). En estos casos, un ciclo de ciclofosfamida p.o. (2 mg/kg de peso al día durante 8 semanas) es efectivo para disminuir o incluso erradicar las recaídas. Otros pacientes presentan una corticodependencia, definida como la reaparición del síndrome nefrótico durante la reducción de los glucocorticoides o inmediatamente tras la suspensión de los mismos. La ciclofosfamida puede ser también eficaz en estos casos, pero menos acusadamente que en los que recaen con frecuencia.

En situaciones de dependencia de los glucocorticoides o en aquellas con recaídas frecuentes que no responden a ciclofosfamida se emplean los anticalcineurínicos (ciclosporina o tacrolimus), con lo que se consigue remisión del síndrome nefrótico en una gran mayoría de los casos. Sin embargo, la dependencia de los glucocorticoides persiste a menudo durante períodos muy prolongados de tiempo (años), por lo que existe el riesgo de nefrotoxicidad inducida por estos fármacos. El micofenolato ha mostrado una efectividad similar a la de los anticalcineurínicos, sin el riesgo de nefrotoxicidad. Por último, estudios recientes han demostrado que el rituximab es efectivo en casos que presentan recaídas a pesar de los tratamientos comentados anteriormente.

Un porcentaje escaso (5%-10%) de síndrome nefrótico por lesiones mínimas (LM) muestra resistencia total a glucocorticoides, definida como persistencia del síndrome nefrótico tras más de 2-3 meses de tratamiento con estos fármacos. Su tratamiento es superponible al de la glomerulosclerosis segmentaria y focal (GSF). Aunque algunos pacientes presentan numerosos brotes de síndrome nefrótico o dependencia de los glucocorticoides prolongada, el pronóstico de la GN por LM es excelente. El principal problema procede de las complicaciones derivadas de los tratamientos.

GLOMERULOSCLEROSIS SEGMENTARIA Y FOCAL

Concepto

La glomerulosclerosis segmentaria y focal (GSF) se caracteriza por el hallazgo de áreas de esclerosis glomerular (fig. 94-2) que afectan a partes de algunos glomérulos en pacientes cuya principal sintomatología radica en un síndrome nefrótico o una proteinuria sin repercusión bioquímica. Su incidencia ha aumentado de manera notable en los últimos años, sobre todo en determinados países, como EE. UU. Es probable que la actual epidemia mundial de obesidad guarde una relación con este incremento, dado que la obesidad es una causa conocida de GSF.

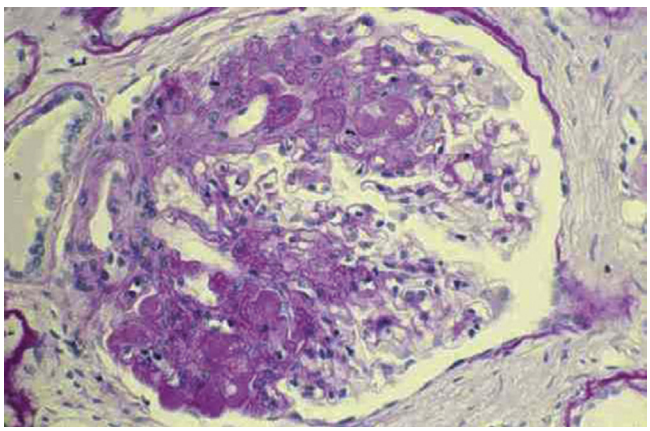


Figura 94-2 Glomérulo con lesiones de glomerulosclerosis en un paciente con síndrome nefrótico. Obsérvese una glomerulosclerosis segmentaria y focal (tinción de PAS, 200×).

SECCIÓN VI

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 94-2 Causas de glomerulosclerosis segmentaria y focal

- Genéticas (mutaciones en genes que codifican nefrina, podocina, alfaactinina-4, gen supresor del tumor de Wilms, *CD2AP* o canales iónicos como *TRPC6*)
- Primarias o idiopáticas (debidas a factor/es circulante/s que aumentan permeabilidad del capilar glomerular a las proteínas)
- Secundarias
  - Hiperfiltración
    - Por reducción de masa renal (agenesia renal, riñones hipoplásicos, reflujo vesicoureteral, oligomeganefronia, destrucción o resección masiva de parénquima renal)
    - Sin reducción de masa renal (obesidad, diabetes, enfermedades cardíacas congénitas, anemia drepanocítica)
  - Cicatrización de procesos glomerulares previos (vasculitis, NIgA, nefropatía membranosa, preeclampsia)
  - Formas colapsantes (nefropatía, HIV, otras infecciones virales)
  - Tóxicos y fármacos (heroína, litio, pamidronato)

HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; NIgA: nefropatía IgA.

Etiopatogenia

Existen numerosas causas posibles que producen lesiones de GSF. En el cuadro 94-2 se reflejan las principales. Estas causas pueden dividirse en cuatro grandes grupos: las debidas a anomalías genéticas, las producidas por un hipotético factor circulante permeabilizador (aún no descubierto), las secundarias a hiperfiltración y las causadas por otras enfermedades glomerulares que producen esta lesión histológica. Durante las dos últimas décadas se han descubierto varias alteraciones genéticas en genes que codifican proteínas esenciales para el mantenimiento de una estructura y función normal del podocito. Las mutaciones en el gen de la nefrina, que causan el llamado *síndrome nefrótico finlandés,* fueron las primeras que se descubrieron; posteriormente, la lista de mutaciones genéticas se ha engrosado paulatinamente, y las más frecuentes son las que afectan a genes que codifican la síntesis de podocina, α-actinina-4, gen supresor del tumor de Wilms, CD2AP o canales iónicos del podocito, como TRPC6. La gran mayoría de estos cuadros de base genética se manifiesta clínicamente en la infancia y en muchos casos tienen antecedentes familiares. No obstante, algunas mutaciones parecen asociarse a cuadros esporádicos y de presentación en la edad adulta. Para muchos autores, las LM y la GSF primaria serían dos estadios distintos de una misma enfermedad: en los casos de lesiones mínimas corticosensibles, la remisión del síndrome nefrótico con glucocorticoides impediría la progresión de la enfermedad y la aparición de lesiones de GSF. Por el contrario, en casos corticorresistentes la persistencia de la proteinuria masiva causaría la progresiva instauración de lesiones de esclerosis en glomérulos que inicialmente sólo presentaban los cambios típicos de las LM (fusión de podocitos). En pacientes con GSF que reciben un trasplante renal y en los que recidiva el síndrome nefrótico se ha observado una transición histológica como la comentada por medio de biopsias renales repetidas.

La hiperfiltración glomerular se debe a una vasodilatación preferente de la arteriola aferente glomerular, que causa hiperperfusión y aumento de la filtración glomerular. La reducción extrema en el número de nefronas funcionantes, por cualquiera de las causas enumeradas en el cuadro 94-2, produce una hiperfiltración adaptativa en las nefronas restantes. Sin embargo, existen otras causas de hiperfiltración glomerular no asociada a reducción de masa renal; la diabetes mellitus y la obesidad son las más importantes. La obesidad constituye una causa reconocida de proteinuria y GSF. Por otra parte, la presencia de obesidad acelera la progresión de la insuficiencia renal en otras muchas enfermedades (reducciones extremas de masa renal, nefropatía del reflujo, nefropatía IgA) y variaciones en el peso corporal inciden marcadamente en la cuantía de la proteinuria.

Por último, diversas enfermedades inflamatorias glomerulares dejan como secuela lesiones de GSF. Las vasculitis ofrecen un ejemplo característico. En otras entidades glomerulares primarias, como la nefropatía IgA (NIgA) o la nefropatía membranosa (NM), pueden observarse lesiones de GSF, asociadas a una mayor cuantía de la proteinuria y un peor pronóstico. Algunos fármacos pueden inducir GSF.

Anatomía patológica

Las áreas de esclerosis sólo afectan a algunos glomérulos (focal) y, en los glomérulos afectos, únicamente a algunas asas capilares (segmentaria). La IF muestra depósitos granulosos de IgM y C3 en las áreas afectas, pero es negativa en el resto. El examen al ME muestra la fusión de podocitos característica de las LM, además de las lesiones inespecíficas de esclerosis en las áreas afectas. En los casos secundarios, la fusión no es difusa como en los primarios, sino segmentaria. Al igual que en las LM, no se observan depósitos.

Se han descrito cinco variantes histológicas de GSF: clásica, perihiliar, celular, variante *tip* y variante colapsante. Aunque la correlación clínico-patológica no está aceptada universalmente, la variante perihiliar parece más frecuente en los casos secundarios a hiperfiltración y la forma *tip* tiene un pronóstico más benigno, con una alta tasa de sensibilidad a los glucocorticoides. La forma colapsante se creyó casi patognomónica de la nefropatía inducida por el HIV, pero hoy en día se conocen otras causas. La forma clásica puede encontrarse en cualquier etiología y la variante celular es relativamente poco frecuente. En los casos asociados a hiperfiltración suelen observarse glomérulos hipertrofiados.

Cuadro clínico

El síndrome nefrótico completo es la manifestación habitual de la GSF primaria y de los casos genéticos. Una minoría de casos se presenta con proteinuria no nefrótica. Cursa con hematuria microscópica en el 65% de los casos, aunque la hematuria macroscópica es rara. Algunos pacientes presentan hipertensión (30%-50%) o insuficiencia renal (20%-30%) en el momento de descubrir la enfermedad, sobre todo en los adultos.

En los casos secundarios a hiperfiltración puede observarse proteinuria no nefrótica aislada o proteinuria en rango nefrótico. No obstante, es característica la ausencia de síndrome nefrótico (ausencia de edema e hipoalbuminemia) en los pacientes con nefropatías de la hiperfiltración, incluso en casos con proteinurias masivas (superior a 10-15 g/24 h). No se conocen los mecanismos implicados en esta peculiaridad, que tiene una gran importancia para el diagnóstico diferencial entre causas primarias y secundarias. Otro hecho diferencial lo constituye una aparición y progresión de proteinuria característicamente lenta (a lo largo de años) en la GSF asociada a obesidad u otros tipos de hiperfiltración, mientras que la proteinuria de los casos primarios se presenta abruptamente, con un síndrome nefrótico desarrollado en semanas.

Tratamiento y pronóstico

El diagnóstico diferencial entre las formas primarias y secundarias es fundamental, dado que el enfoque terapéutico es radicalmente distinto. En las formas secundarias el tratamiento radica en todos los puntos enumerados en el cuadro 94-1 acerca del tratamiento general, no inmunodepresor, de las GN. El uso adecuado de los fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona es básico para reducir la proteinuria hasta límites razonables (generalmente inferiores a 1 g/día) en los que no suele asociarse a progresión del daño renal. Obviamente, la pérdida de peso es decisiva en los casos de GSF por obesidad.

El diagnóstico de mutaciones genéticas es también decisivo, dado que estos casos no responden a los tratamientos inmunodepresores. En los casos primarios con proteinuria no nefrótica, el tratamiento será conservador, con IECA/ARA-II y adecuado control de PA como pilares. No obstante, en los casos con síndrome nefrótico completo, que son la mayoría, el tratamiento inicial radica en los glucocorticoides. La dosis es similar a la indicada en LM: 1 mg/kg de peso y día (máximo 80 mg/día) o 2 mg/kg de peso y día en días alternos (máximo 120) en adultos y 60 mg/m^2 al día en niños. Los glucocorticoides consiguen una remisión completa en el 20%-30% de los casos tratados durante un mínimo de 8 semanas, pero se obtienen remisiones parciales o completas en más del 50% cuando se mantienen durante períodos más prolongados (6-12 meses). No obstante, la tolerancia a dosis

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

altas de glucocorticoides mantenidos durante varios meses es mala, particularmente en adultos. Por este motivo, se recomienda pasar a una segunda línea de tratamiento ante un paciente con síndrome nefrótico cuya proteinuria no muestra clara tendencia a la reducción transcurridos 2-3 meses de tratamiento con dichos fármacos.

La segunda línea terapéutica radica en los anticalcineurínicos: ciclosporina (4-5 mg/kg de peso y día) o tacrolimus (0,05-0,1 mg/kg de peso y día), en general asociada a dosis bajas de prednisona (0,5 mg/kg de peso en días alternos). Más de dos tercios de los casos muestran remisión (más a menudo parcial) del síndrome nefrótico con anticalcineurínicos, pero un 50%-60% recaen tras su suspensión. Por ello se recomienda mantener anticalcineurínicos durante períodos de 1-2 años, con una reducción muy lenta. El micofenolato de mofetilo se ha usado en casos resistentes o que no toleran glucocorticoides o anticalcineurínicos. Aunque alguna serie muestra resultados prometedores no existen estudios controlados. El rituximab, al igual que ocurre en las LM, puede ser eficaz en casos corticodependientes, pero no lo es en casos corticorresistentes. Al contrario que las LM, la GSF puede evolucionar hacia la insuficiencia renal terminal si no se trata adecuadamente, si presenta una anomalía genética de base o si los casos primarios no responden al tratamiento inmunodepresor. La velocidad de progresión es variable y difícil de predecir. La mayoría alcanza el estadio terminal al cabo de 5 a 20 años del diagnóstico.

La recidiva de la enfermedad original se produce en alrededor del 30% de los trasplantes renales efectuados en pacientes con GSF primaria. En estos casos (que ya reciben glucocorticoides, anticalcineurínicos y micofenolato como inmunodepresión por su trasplante), los recambios plasmáticos y el rituximab han mostrado resultados alentadores en algunas series de casos. En los casos debidos a anomalías genéticas no recurre la enfermedad tras el trasplante renal, dado que reciben un riñón carente de la alteración genética que la causó.

NEFROPATÍA MEMBRANOSA

Concepto

A diferencia de las LM y de la GSF, la nefropatía membranosa (NM) es una enfermedad causada por antígenos específicos y anticuerpos dirigidos contra ellos, que se depositan en la cara externa de la MBG. También a diferencia de las dos entidades comentadas, predomina en adultos y ancianos y es una de las principales causas de síndrome nefrótico en estos rangos de edad.

Etiopatogenia

La NM se considera el prototipo de nefropatía crónica causada por complejos inmunes. Dado que el hallazgo de complejos inmunes circulantes es inconstante en el suero de los pacientes con NM idiopática, se acepta que los antígenos implicados se depositan primero entre la MBG y los podocitos y, a continuación, los anticuerpos atraviesan la MBG para acoplarse con aquellos, lo que da lugar a la formación *in situ* de los complejos inmunes. Existen numerosas entidades que pueden desencadenar una NM secundaria, como se refleja en el cuadro 94-3. Agentes infecciosos, tumores y fármacos son los principales responsables, y en alguno de ellos, como ocurre con determinadas infecciones, el antígeno responsable ha sido caracterizado.

En la última década se ha demostrado que antígenos constituidos por proteínas de los podocitos son los desencadenantes de la enfermedad. Recientemente ha sido identificada una de estas proteínas, el receptor de la fosfolipasa A_2 del tipo M (PLA2R, por sus siglas en inglés), como el antígeno responsable de más del 80% de las membranosas primarias. Los anticuerpos formados contra esta proteína (anti-PLA2R) atraviesan el capilar glomerular y se unen a la proteína a lo largo de la vertiente externa, o subepitelial, de la pared capilar, para formar los típicos depósitos subepiteliales de la enfermedad. No se conocen los mecanismos que ponen en marcha estos procesos de autoinmunidad contra una proteína que es constituyente normal del podocito y cuya función específica no ha sido aclarada aún. Existe una base genética, asociada a determinados alelos HLA y a los genes que codifican PLA2R, que predispone a la enfermedad. Las remisiones de la misma, tanto espontáneas como inducidas por tratamientos inmunodepresores, se preceden de un descenso progresivo en el título de estos anticuerpos anti-PLA2R. Existen otros antígenos podocitarios (neutral-endopeptidasa, aldosa reductasa, superóxido-dismutasa) implicados en casos de membranosa primaria y que explican el 20% de los casos negativos para PLA2R. Se ha demostrado la participación de antígenos procedentes de la leche de vaca, plantados en la vertiente externa de la pared capilar, como responsables de membranosas primarias del niño. Los anticuerpos, una vez depositados en la pared del capilar glomerular, activan el complemento. Los factores terminales del mismo (C5-9) tienen un papel patogénico importante; lesionan los diafragmas de hendidura y todas las estructuras glomerulares que impiden el paso de proteínas.

Anatomía patológica

La NM se caracteriza por un engrosamiento uniforme y difuso de la pared de los capilares glomerulares, sin proliferación celular asociada. Este engrosamiento se debe a la presencia de los depósitos de complejos inmunes, como se ha descrito en la patogenia, a lo largo de toda la pared capilar. Al MO se observan unas imágenes características, conocidas como *espículas (spikes)* que parten de la MBG hacia fuera y que, como prolongaciones de la misma, tratan de englobar los complejos inmunes. Por IF se detectan depósitos de IgG y C3 a lo largo de la pared capilar. Al ME el hallazgo característico es la presencia de depósitos electrón-densos distribuidos homogéneamente por la vertiente subepitelial de todos los glomérulos. El hallazgo de depósitos similares en otras localizaciones (mesangio, vertiente subendotelial) debe hacer sospechar una NM secundaria, principalmente una membranosa lúpica.

Cuadro clínico

En el 80% de los casos, la NM se presenta en forma de un síndrome nefrótico y en el resto se descubre por el hallazgo casual de proteinuria asintomática, con microhematuria o sin ella. La hematuria macroscópica es muy rara y sugiere una posible trombosis de las venas renales. En el momento del diagnóstico, la mayoría de las NM presentan una función renal normal y la presión arterial suele ser también normal. Debido a la frecuencia de formas secundarias, se debe efectuar determinaciones sistemáticas de anticuerpos antinucleares, anti-DNA, factor reumatoide, VDRL y virus B y C, así como orientar el estudio en busca de enfermedades asociadas y, en particular, de neoplasias (v. cuadro 94-3).

Cuadro 94-3 Causas principales de nefropatía membranosa

- Idiopáticas
- Secundarias
  - Neoplasias
    - Carcinoma (pulmón, colon, estómago, mama, melanomas)
    - Linfoma de Hodgkin y linfomas no hodgkinianos
  - Infecciones
    - Hepatitis B y C
    - Sífilis (congénita y adquirida)
    - Lepra
    - Paludismo *(Plasmodium malariae)*
    - Hidatidosis
    - Filariasis
    - Esquistosomiasis
  - Fármacos
    - Metales pesados (oro y mercurio)
    - Penicilamina, captopril, trimetadiona, probenecid, levamisol, antiinflamatorios no esteroideos, fluconazol
  - Enfermedades sistémicas
    - Lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, síndrome de Sjögren, dermatomiositis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, sarcoidosis, tiroiditis
  - Otros
    - Trasplante de precursores hematopoyéticos, drepanocitosis, síndrome de Fanconi, rechazo crónico del injerto renal, diabetes, dermatitis herpetiforme, penfigoide bulloso

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tratamiento y pronóstico

El curso clínico es variable y el tratamiento debe individualizarse según esta diversidad evolutiva. Un hecho peculiar de esta nefropatía es la elevada tasa de remisiones espontáneas: un 30%-35% de los casos muestran reducción progresiva de la proteinuria, hasta alcanzar remisión parcial (inferior a 3,5 g/día) o completa (inferior a 0,3 g/día) de la proteinuria en ausencia de tratamiento inmunodepresor. Una cuantía escasa de proteinuria, edad inferior a 50 años, el sexo femenino y la toma de IECA o ARA-II se asocian con la aparición de remisión espontánea. No obstante, las remisiones espontáneas pueden aparecer también en alrededor de un 20%-25% de pacientes con proteinuria superior a 8 g/día. Por este motivo, se recomienda un período de 6-12 meses de observación, antes de decidir el inicio de un tratamiento inmunodepresor. De esta fase de tratamiento conservador se deben excluir los pacientes que presentan deterioro de función renal en compañía del síndrome nefrótico. En estos pacientes, así como en aquellos en los que el síndrome nefrótico permanece estable tras más de 6-12 meses de tratamiento conservador, se recomienda tratamiento inmunodepresor. La opción primera es el tratamiento combinado glucocorticoides-ciclofosfamida. El esquema clásico consiste en un tratamiento de 6 meses, con administración de glucocorticoides en dosis elevadas en los meses pares y ciclofosfamida oral en los impares. No obstante, el uso paralelo de glucocorticoides y ciclofosfamida parece igualmente eficaz. La posibilidad de efectos secundarios graves con este tratamiento ha estimulado la búsqueda de otras opciones terapéuticas; los anticalcineurínicos (ciclosporina, tacrolimus) han demostrado también una alta eficacia, con remisiones en más del 80% de los casos. No obstante, existe una elevada tendencia (50% de los casos) a la recaída del síndrome nefrótico al retirar estos fármacos. El rituximab ha logrado inducir un 15% de las remisiones completas y un 40% de las parciales, con un perfil de tolerancia muy positivo. Estudios recientes muestran que el uso secuencial de tacrolimus, seguido de un ciclo de rituximab, permite alcanzar más del 80% de remisiones, con una reducción significativa de las recaídas.

Las inyecciones i.m. de ACTH sintética, administradas durante períodos prolongados, han mostrado una elevada tasa de remisiones, aunque hacen falta estudios controlados para confirmar su eficacia y su perfil de seguridad. Aunque estudios iniciales sugirieron un efecto favorable del micofenolato de mofetilo, estudios posteriores controlados no han mostrado un efecto beneficioso de este fármaco. La recurrencia de la NM idiopática en el riñón trasplantado es más frecuente de lo que se creía. No existen estudios terapéuticos controlados, aunque algunos grupos han mostrado resultados positivos con rituximab.

La determinación de anti-PLA2R tiene una gran importancia clínica: su positividad va fuertemente en contra de causas secundarias de NM, los títulos elevados predicen un curso clínico más agresivo y su positividad al final de un tratamiento aumenta el riesgo de recaídas. Por el contrario, las remisiones espontáneas o la respuesta favorable a un tratamiento inmunodepresor son precedidas por una desaparición progresiva de los anti-PLA2R, que antecede en semanas o incluso meses la disminución de la proteinuria.

GLOMERULONEFRITIS PRIMARIAS CON PRESENTACIÓN CLÍNICA VARIABLE

■ NEFROPATÍA IgA

Concepto

La nefropatía IgA (NIgA) es el tipo de GN primaria más frecuente en la población humana y representa el 10%-20% de las nefropatías glomerulares primarias diagnosticadas en EE. UU., alrededor del 20% en Europa y entre el 30% y el 40% en Japón. La enfermedad es propia de adolescentes y adultos jóvenes y una causa frecuente de hematuria macroscópica idiopática de curso recurrente, aunque son diversas las presentaciones clínicas y las variables evolutivas de esta entidad.

Etiopatogenia

Aunque la etiología última se desconoce, la lesión renal se debe al depósito en el mesangio glomerular de agregados o complejos inmunes circulantes que contienen principalmente IgA_1 pero no IgA_2. La IgA_1 de los pacientes con NIgA está deficientemente glucosilada, lo que favorece su agregación en forma de polímeros (IgA polimérica) y la formación de anticuerpos específicos contra ella. Estos complejos inmunes IgG-IgA_1, depositados en el mesangio, producen incremento en la síntesis de matriz mesangial y proliferación celular. Diversas evidencias apuntan a un papel determinante de la hiperactividad del sistema del complemento en la repercusión histológica y clínica de estos depósitos de inmunocomplejos. La presencia de C4d y de C3 en la IF se asocia a un peor pronóstico, y polimorfismos y mutaciones en los genes que regulan el sistema del complemento condicionan la presentación y el curso clínico de la enfermedad. Es posible que exista una producción excesiva de IgA_1 en respuesta a antígenos ambientales en contacto con las mucosas respiratoria o digestiva (ciertos alimentos, bacterias o virus), sugerida por la asociación frecuente de una infección respiratoria alta con un episodio de hematuria macroscópica. El origen humoral de la anomalía causante de la NIgA concuerda con el hecho de que la enfermedad recidiva frecuentemente en el riñón trasplantado. Se admite que la NIgA es una forma monosintomática de síndrome de Schönlein-Henoch, dado que ambas afecciones tienen en común los brotes de hematuria macroscópica, los depósitos de IgA en el glomérulo e incluso la presencia de IgA en los capilares de la dermis. Los depósitos mesangiales de IgA son también destacados en la nefropatía de los pacientes con cirrosis hepática alcohólica. Además, la NIgA se ha descrito asociada a otras muchas enfermedades (enteropatía inflamatoria, enfermedad celíaca, dermatitis herpetiforme, espondilitis anquilosante, psoriasis, adenocarcinomas de pulmón, páncreas y colon, micosis fungoide, epiescleritis, uveítis y síndrome de Sjögren, entre otras).

Anatomía patológica

Esta nefropatía se caracteriza por depósitos aislados o predominantes de IgA en el mesangio glomerular, junto con proliferación de las células mesangiales y aumento de la matriz mesangial. Al examen de la biopsia renal por IF, los depósitos mesangiales de IgA son constantes y se acompañan de C3 en más del 80% de los casos. La ME confirma los depósitos electrón-densos en el mesangio. La clasificación de Oxford ha mostrado que el grado de proliferación de células mesangiales y endoteliales, la presencia de lesiones concomitantes de glomeruloesclerosis y el grado de fibrosis tubulointersticial guardan relación con un peor pronóstico.

Cuadro clínico

La NIgA es dos veces más frecuente en el varón que en la mujer y se descubre de modo preferente en adultos jóvenes, entre los 16 y los 35 años. La nefropatía se manifiesta por hematuria macroscópica recurrente o no en casi la mitad de los casos, de forma más frecuente en niños que en adultos. De modo característico, la hematuria sobreviene durante las primeras 24 o 48 h de una infección de vías respiratorias altas o, con menor frecuencia, después de un esfuerzo físico intenso o de una intervención rinofaríngea. En algunos casos, esta hematuria macroscópica se acompaña de fracaso renal agudo, probablemente debido al daño tubular producido por los cilindros hemáticos que obstruyen su luz y liberan hemoglobina. En estos casos, la lesión histológica principal radica en los túbulos, con cilindros hemáticos, mientras los glomérulos evidencian proliferación mesangial y en ocasiones semilunas aisladas en menos del 15%. La resolución de la hematuria se sigue de una recuperación de función renal, que puede ser incompleta en casos de hematuria macroscópica de muy larga duración (semanas). En los intervalos entre los brotes de hematuria macroscópica, y en los pacientes que no los presentan, la microhematuria es un hallazgo habitual. Sin embargo, otros pacientes presentan proteinuria progresiva, cuya cuantía a lo largo del seguimiento será determinante para la supervivencia renal. La HTA es frecuente en pacientes con varios años de evolución, particularmente si existe algún grado de insuficiencia renal. Algunos casos presentan HTA maligna (cifras muy elevadas de PA, hemorragias y exudados en fondo de ojo) durante la evolución o (más frecuentemente) como forma de presentación de la enfermedad. El pronóstico de estos casos, en cuanto a supervivencia renal, es malo. No se conocen las bases patogénicas de esta especial tendencia de la

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

NIgA a la HTA maligna. Otra forma infrecuente de presentación consiste en insuficiencia renal aguda con hematuria que muestra en la biopsia renal semilunas en más del 50% de glomérulos. En el conjunto de los pacientes, los valores séricos de IgA están elevados en un 30%-50% de los casos y no existe hipocomplementemia.

Tratamiento y pronóstico

La NIgA tiene a menudo un curso progresivo. La supervivencia renal a los 10 años del comienzo aparente de la enfermedad es de alrededor del 85% y, a los 20 años, del 75%. En los pacientes con microhematuria, acompañada o no de brotes de hematuria macroscópica que no presentan proteinuria significativa en el momento del diagnóstico, el curso clínico es habitualmente benigno. En el resto, la cuantía de la proteinuria es determinante para la supervivencia renal. La mayoría de los pacientes con proteinuria inferior a 0,5-1 g/día muestran función renal estable durante períodos de tiempo prolongados. Cuando la proteinuria se sitúa entre 1 y 3 g/día, la supervivencia renal es de un 50% a los 15 años, e inferior al 30% cuando la proteinuria se mantiene por encima de 3 g/día. En este contexto, se recomienda un tratamiento conservador (v. cuadro 94-1) para la mayoría de los pacientes, con IECA o ARA-II administrados en función de la PA pero, sobre todo, con el objetivo de reducir la proteinuria por debajo de 0,5-1 g/día. Cuando dicha proteinuria se sitúa persistentemente por encima de este valor a pesar de un tratamiento optimizado de IECA/ARA-II y otras medidas antiproteinúricas (pérdida de peso en obesos, control adecuado de PA, abandono de tabaquismo), algunos estudios sugieren un efecto favorable de los glucocorticoides durante 6 meses. La eficacia de los ácidos grasos ω-3 (aceite de pescado) no se ha demostrado de forma convincente.
No existen datos suficientes para indicar otros fármacos inmunodepresores (ciclofosfamida, micofenolato), excepto con deterioro rápidamente progresivo de función renal. En los casos con semilunas en más del 50% se han descrito efectos favorables de pulsos de glucocorticoides, ciclofosfamida y recambios plasmáticos. Cuando la enfermedad cursa de forma lentamente progresiva y las cifras de creatinina sérica son superiores a 3 mg/dL, probablemente se ha sobrepasado el «punto de no retorno» y casi siempre evolucionan hacia la insuficiencia renal terminal.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA

Concepto

También conocida como *mesangiocapilar,* la glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) es una afección poco frecuente y, desde 1980, su incidencia ha disminuido en los países desarrollados, debido probablemente al descenso de ciertas infecciones bacterianas y al mayor uso de antibióticos. La clasificación de la GNMP se basa en los hallazgos de la IF en la biopsia renal, con un grupo de GNMP que presentan depósitos aislados o predominantes de C3 y otro en el que, además de C3, se observan depósitos de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM). Las primeras corresponden a anomalías en el sistema del complemento, con una hiperactividad desregulada de la vía alterna del mismo, e incluyen la enfermedad por depósitos densos y la glomerulonefritis C3. Las segundas se deben a un depósito de inmunocomplejos que activan secundariamente al complemento e incluyen casos secundarios a infecciones, tumores, enfermedades sistémicas o casos idiopáticos en los que no se logra identificar el antígeno causante.

Etiopatogenia

Las GNMP con depósitos de inmunoglobulinas son el tipo más frecuente, sobre todo las debidas a infecciones. Existen numerosas enfermedades infecciosas que pueden causarla y probablemente su incidencia en los países menos desarrollados sea relativamente alta. En las regiones desarrolladas, la principal causa es la infección por el virus de la hepatitis C y la crioglobulinemia asociada. La glomerulonefritis C3 y la enfermedad por depósitos densos son menos frecuentes. La hiperactividad del complemento puede deberse a mutaciones en los genes que codifican proteínas reguladoras del complemento, como el factor H, o a autoanticuerpos dirigidos contra estas proteínas. El autoanticuerpo más frecuente es el denominado *factor nefrítico C3 (C3NeF),* que amplifica la activación de la vía alterna del complemento.

Una de las características más relevantes de la GNMP es el hallazgo frecuente de hipocomplementemia. En las GNMP por inmunocomplejos se observa una disminución de los valores séricos de los componentes iniciales C1q, C4 y C2 del complemento, lo que sugiere una activación por la vía clásica, mientras que en la GNMP por trastornos específicos del complemento se encuentra hipocomplementemia C3 más frecuentemente.
Por último, se han descrito series de casos de GNMP asociados a gammapatías monoclonales, siendo la patogenia incierta.

Anatomía patológica

Se caracteriza por una intensa proliferación de células y matriz mesangial, que penetra en las paredes capilares para producir una imagen característica de engrosamiento de las mismas con doble contorno. En la ME observan depósitos subendoteliales, aunque en las GNMP mediadas por complemento se observan, además, depósitos subendoteliales e intramembranosos. Los depósitos en estas últimas entidades son más osmiofílicos e intensos, sobre todo en la enfermedad por depósitos densos.

Cuadro clínico

Es más frecuente en sujetos jóvenes. La presentación clínica puede consistir en síndrome nefrótico (50%), síndrome nefrítico (25%) o proteinuria y microhematuria asintomáticas (25%).

Pronóstico y tratamiento

El pronóstico y tratamiento de las GNMP por inmunocomplejos depende de la enfermedad causante. En las formas idiopáticas no tratadas el pronóstico es malo, excepto en las presentaciones más benignas. Un 60%-65% de los casos precisa diálisis a los 10 años del diagnóstico. Los ciclos prolongados de glucocorticoides pueden influir favorablemente en la enfermedad, pero no hay estudios controlados. Igualmente se han publicado series de casos tratados con glucocorticoides más micofenolato, con resultados positivos. Series recientes de pacientes tratados con *rituximab* muestran datos alentadores. En las GNMP mediadas por complemento no existen tratamientos de probada eficacia, aunque los esteroides más micofenolato de mofetilo han sido eficaces en algunos pacientes. El bloqueo del complemento con *eculizumab* se ha ensayado en casos resistentes, con resultados diversos. Mientras que la GNMP por inmunocomplejos recidiva en un 30% de los casos tras el trasplante renal, la recidiva es mucho más frecuente en los casos mediados por complemento.

GLOMERULONEFRITIS PRIMARIAS QUE SE PRESENTAN CON SÍNDROME NEFRÍTICO O DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL

GLOMERULONEFRITIS AGUDA POSTINFECCIOSA

Concepto

La glomerulonefritis aguda (GNA) postinfecciosa es un cuadro clínico caracterizado por una inflamación glomerular aguda precedida por un proceso infeccioso, que cursa con un síndrome nefrítico en la mayoría de los casos y que tiende a la recuperación espontánea de la normalidad. Su incidencia ha disminuido mucho en los países desarrollados en las últimas décadas, en paralelo a la de la GNMP. Aunque la infrecuente realización de biopsias renales no permite afirmarlo, diversos datos sugieren que su incidencia en países con condiciones sociosanitarias deficientes se mantiene elevada. Teóricamente, cualquier agente infeccioso puede desencadenar una GNA. No obstante, la GNA postestreptocócica es la forma más frecuente y mejor estudiada.

Etiopatogenia

La GNA postinfecciosa es una enfermedad causada por el depósito de complejos inmunes relacionados con antígenos específicos del agente infeccioso responsable. En las GNA postestreptocócica, el germen responsable es el estreptococo β-hemolítico del grupo A de Lancefield

SECCIÓN VI

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

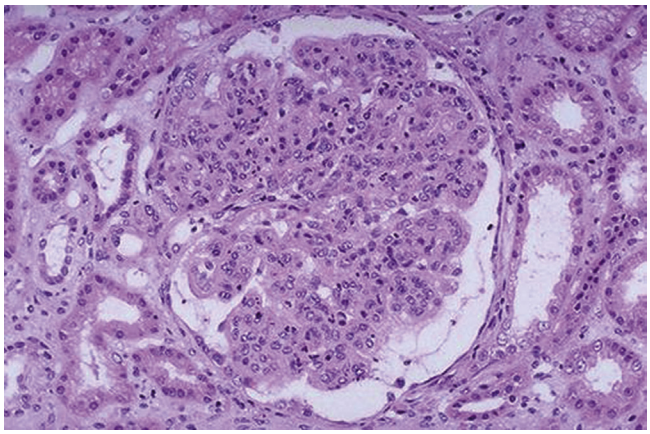


Figura 94-3 Glomerulonefritis aguda postinfecciosa. Glomérulo con intensa proliferación celular endocapilar e infiltración por polimorfonucleares (tinción de PAS, 200×).

o *Streptococcus pyogenes,* y su potencial nefritógeno depende del tipo de antígeno M que presente su pared celular. Casi todas las GNA de origen estreptocócico proceden de una infección faringoamigdalar o cutánea previa.

Anatomía patológica

La GNA postinfecciosa se caracteriza por proliferación endocapilar difusa acompañada de infiltración leucocitaria (polimorfonucleares y monocito-macrófagos) (fig. 94-3). Por IF se observan depósitos granulares de IgG y C3 en las paredes capilares y/o el mesangio glomerular y al ME se observan depósitos nodulares voluminosos situados por fuera de la MBG, denominados *jorobas (humps).*

Cuadro clínico

El cuadro clínico de la GNA postestreptocócica es aplicable, con algunas variantes, a todas las GNA postinfecciosas. La GNA postestreptocócica predomina en la infancia, con una prevalencia máxima entre los 2 y los 12 años, aunque puede ocurrir a cualquier edad. En el adulto, la GNA postinfecciosa es más frecuente en pacientes diabéticos, alcohólicos y drogadictos.

Es característico un período de latencia entre la infección y el inicio de las manifestaciones clínicas de afección glomerular. La presentación clínica habitual es la de un síndrome nefrítico. La hematuria macroscópica es frecuente (30%). El edema es uno de los signos más constantes (90%), así como la hipertensión arterial (75%). En sujetos ancianos, el síndrome nefrítico puede manifestarse como insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento. El grado de deterioro de la función renal no suele ser importante, pero algunos casos presentan oliguria prolongada y deterioros más graves y persistentes de la función renal. Más del 90% de los enfermos con GNA postinfecciosa muestra un descenso transitorio del componente C3 del complemento sérico en las fases iniciales de la enfermedad, con C1q y C4 normal. El C3 se normaliza en el plazo de 8-12 semanas. En los casos típicos de GNA postestreptocócica en niños, con un cuadro clínico típico, no se indica la realización de biopsia renal. Esta se reserva para los casos atípicos o de mala evolución.

Pronóstico y tratamiento

Las formas postestreptocócicas epidémicas tienen en el niño y el adolescente un pronóstico uniformemente bueno, con curación clínica e histológica en más del 95% de los casos; la evolución es algo menos favorable en las formas esporádicas del adulto. Un número pequeño pero indeterminado de pacientes desarrolla oliguria prolongada o anuria junto con proliferación extracapilar en más del 50% de los glomérulos, lo que condiciona un pronóstico más desfavorable.

El tratamiento es sintomático, dado que la mayoría de los casos se resuelven espontáneamente en pocos días/semanas. La dieta sin sal, el control de líquidos y el tratamiento de la hipertensión son la base del cuidado de estos pacientes, junto con el tratamiento específico de la infección responsable. En los casos con progresión a la insuficiencia renal grave se han usado glucocorticoides a dosis elevadas, con algunos resultados favorables. No obstante, no existen estudios controlados al respecto.

Cuadro 94-4 Clasificación de las glomerulonefritis rápidamente progresivas

GNRP DE TIPO I (POR ANTICUERPOS ANTI-MBG)
Idiopática
Síndrome de Goodpasture

GNRP DE TIPO II (POR COMPLEJOS INMUNES)
Idiopática
Postinfecciosa (GNA postestreptocócica, endocarditis infecciosa, infección de la derivación ventriculoperitoneal, sepsis)
Sistémica (LES, púrpura de Schönlein-Henoch, crioglobulinemia mixta esencial, policondritis recidivante, neoplasias)
Sobreañadida a otra nefropatía (glomerulonefritis mesangiocapilar, nefropatía mesangial IgA, nefropatía membranosa)

GNRP DE TIPO III (INMUNONEGATIVA O PAUCIINMUNE)
Idiopática con ANCA positivos
Granulomatosis de Wegener
Poliangitis microscópica

OTRAS GNRP
Tipo IV (tipo I con ANCA positivos)

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos; GNA: glomerulonefritis aguda; LES: lupus eritematoso sistémico; MBG: membrana basal glomerular.

GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) se caracteriza por el desarrollo rápido (semanas o meses) de una insuficiencia renal intensa y asociada a lesiones de proliferación del epitelio glomerular con formación de semilunas en un elevado porcentaje de glomérulos. Se conoce también por el término de *GN extracapilar* o *GN con semilunas (crescentic GN).* El cuadro clínico consiste fundamentalmente en una insuficiencia renal rápidamente progresiva en cuestión de semanas o pocos meses, acompañada de hematuria, frecuentemente macroscópica, y proteinuria en general no nefrótica. La hipertensión no es un hecho distintivo, al menos en la fase aguda. Según su mecanismo patogénico, las GNRP se dividen en tres tipos fundamentales (cuadro 94-4):

1. *GNRP de tipo I*. Causadas por anticuerpos anti-MBG. Se observan de modo característico en el síndrome de Goodpasture, pero también existe una forma exclusivamente renal sin hemorragia pulmonar.
2. *GNRP de tipo II*. Provocadas por el depósito de complejos inmunes. Pueden ser idiopáticas, secundarias a otros procesos o sobreañadidas a una nefropatía previa.
3. *GNRP de tipo III o pauciinmune*. Constituyen el grupo más frecuente y se consideran una forma exclusivamente renal de vasculitis necrosante sistémica de vaso pequeño. Un porcentaje considerable presenta positividad para los ANCA.

Dada la coexistencia de anticuerpos anti-MBG y de ANCA observada en algunos pacientes con GNRP, se ha propuesto añadir a la clasificación una *GNRP de tipo IV*, que incluiría estos casos de patogenia mixta.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva de tipo I (por anticuerpos anti-MBG)

Constituye alrededor del 20% de las GNRP. La enfermedad está causada por anticuerpos específicos dirigidos contra un antígeno propio de la región NC1 de las cadenas α-3 del colágeno IV presente en la MBG (antígeno de Goodpasture). Los anticuerpos anti-MBG se detectan también en el suero de los pacientes. La causa de la formación de estos autoanticuerpos es desconocida. En alrededor de la mitad de los casos, la nefropatía se acompaña de hemorragia pulmonar y de anticuerpos que reaccionan con la membrana basal de los alvéolos pulmonares, lo que constituye el *síndrome de Goodpasture*. Los casos restantes cursan

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

sin hemorragia pulmonar y, por consiguiente, se consideran formas idiopáticas de la GNRP de tipo I.

La GNRP por anticuerpos anti-MBG afecta de modo preferente a adultos jóvenes y es algo más frecuente en los varones. Puede ir precedida por una infección respiratoria alta o una exposición reciente a hidrocarburos o disolventes orgánicos volátiles. La hemorragia pulmonar puede ser masiva y comprometer la vida del paciente, o bien discreta y pasar desapercibida a menos que se recurra a ciertas exploraciones (TC de alta resolución, busca de hemosiderófagos en el esputo). La asociación de glomerulonefritis y hemorragia pulmonar *(síndrome renopulmonar)* se puede observar en otras afecciones (enfermedad de Wegener, poliangitis microscópica, LES, síndrome de Schönlein-Henoch).

Los riñones son de tamaño normal y la biopsia evidencia una glomerulonefritis con abundantes semilunas epiteliales. De forma característica, la IF muestra depósitos lineales de IgG a lo largo de la MBG, pero en ME no se objetivan depósitos electrodensos. El diagnóstico serológico se basa en la presencia de anticuerpos anti-MBG en el suero del paciente. Los valores de C3 sérico son normales. Hasta un 30% de los casos son también positivos para ANCA.

El pronóstico es desfavorable, con insuficiencia renal irreversible excepto en los casos tratados precozmente o que muestran un porcentaje de semilunas relativamente bajo. El tratamiento incluye recambios plasmáticos (7-14 sesiones), pulsos de glucocorticoides (metilprednisolona 500-1000 mg i.v. al día durante 3 días consecutivos), y a continuación p.o. (prednisona 1 mg/kg de peso y día durante 2-4 semanas y reducir progresivamente a lo largo de 6 meses) y ciclofosfamida (2 mg/kg de peso y día durante 3 meses). No obstante, en casos con semilunas en el 100% de los glomérulos, presencia de semilunas circunferenciales de carácter fibroso y acelular (lo que indica que ha transcurrido ya un cierto tiempo desde su aparición) o persistencia de anuria tras varias semanas de tratamiento se aconseja un tratamiento inmunodepresor menos enérgico y de menor duración.

En casos similares con hemorragia pulmonar (síndrome de Goodpasture), el tratamiento debe estar enfocado a la resolución de la hemorragia (pulsos de glucocorticoides, ciclofosfamida, recambios plasmáticos) y se suspenderá una vez resuelta esta si no hay posibilidades de recuperación de función renal. Aunque existe más experiencia con ciclofosfamida oral, algunos casos han sido tratados con choques intravenosos de ciclofosfamida cada 3-4 semanas, de forma similar al tratamiento de las GNRP de tipo III. Al contrario que en las GNRP de tipos II o III o las GNRP en el seno de vasculitis, no existe tendencia a los rebrotes, por lo que, en principio, no se debe prescribir un tratamiento de mantenimiento. A pesar de ello, algunos autores han recomendado el uso de micofenolato o azatioprina durante 1 año tras la suspensión de ciclofosfamida. Se aconseja no efectuar un trasplante renal hasta pasados al menos 6 meses del brote inicial. La aparición de una GNRP por anti-MBG se ha descrito en el riñón trasplantado de pacientes con enfermedad de Alport, ya que estos pacientes carecen del antígeno de Goodpasture en sus propias membranas basales y, por tanto, nunca desarrollaron tolerancia inmunológica para este antígeno.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva de tipo II (por complejos inmunes)

Esta variedad representa actualmente el 10%-20% de los casos de GNRP. En la mayoría de los casos, la nefropatía es secundaria a ciertas infecciones (estreptocócicas, estafilocócicas, endocarditis, derivación ventriculoperitoneal infectada) o a una enfermedad sistémica (LES, púrpura de Schönlein-Henoch, crioglobulinemia), pero en algunos casos se sobreañade a una nefropatía glomerular preexistente (GNMP, NIgA, NM). Por último, en un pequeño porcentaje de casos no se identifica la enfermedad causal y se consideran formas idiopáticas de GNRP de tipo II.

En la GNRP de tipo II idiopática, la existencia de depósitos inmunes de tipo granular sugiere un mecanismo patogénico relacionado con la formación de complejos inmunes. La detección de crioglobulinas puede ser positiva y el C3 puede estar disminuido. Además de las características semilunas epiteliales, la biopsia renal muestra en algunos casos proliferación endocapilar asociada. La IF se caracteriza por depósitos granulares de IgG, IgM y C3 difusos y de ubicación capilar o mesangial. La ME confirma la existencia de depósitos electrón-densos.

En las formas secundarias de GNRP por complejos inmunes, tanto las manifestaciones clínicas como los datos de laboratorio y la biopsia renal presentan a menudo aspectos que orientan hacia el diagnóstico de la enfermedad original.

A diferencia de otros tipos de GNRP, esta variedad puede tener una mayor tendencia a la recuperación espontánea, sobre todo en casos de origen postinfeccioso. En general se recomienda un tratamiento con pulsos de metilprednisolona (1 g i.v. durante 3 días) seguido de prednisona p.o. (1 mg/kg de peso y día durante 4 semanas y reducción hasta suspender en 3 meses). No obstante, en los casos graves (porcentaje de semilunas elevado, insuficiencia renal grave) se tiende a aplicar un tratamiento similar al de la GNRP de tipo III. En los casos asociados a otras entidades (LES, crioglobulinemia) se aplicará el tratamiento indicado para estas entidades.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva de tipo III (inmunonegativa)

En la actualidad es la forma más frecuente de GNRP, ya que constituye el 50%-70% de los casos. Se caracteriza por la ausencia de depósitos inmunes en el glomérulo y por la presencia en el suero de anticuerpos de tipo ANCA. Este tipo de glomerulonefritis incluye la afección renal de vasculitis sistémicas como la granulomatosis con poliangitis, la poliangitis microscópica y el síndrome de Churg-Strauss, así como una forma exclusivamente renal o idiopática.

La GNRP de tipo III idiopática se considera una forma de vasculitis necrosante de vaso pequeño limitada al riñón, es decir, sin manifestaciones sistémicas. La enfermedad predomina en sujetos de más de 50 años, aunque puede sobrevenir a cualquier edad y es más frecuente en los varones. Suele precederse de un cuadro seudogripal y en algunos casos de manifestaciones sugestivas de proceso sistémico (fiebre, artralgias o dolor abdominal). Las manifestaciones renales son similares a las observadas en otras GNRP. El dato serológico más característico es el hallazgo de ANCA positivos en el 75%-90% de los casos. En la mayoría de los casos idiopáticos de GNRP inmunonegativa, y en las formas asociadas a la poliangitis microscópica, los ANCA muestran en general un patrón perinuclear (p-ANCA), con especificidad para la mieloperoxidasa (MPO). Por el contrario, en las formas asociadas a la granulomatosis con poliangitis, la mayoría muestra un patrón citoplasmático (c-ANCA), con especificidad para la proteinasa 3 (PR3). La biopsia renal muestra una glomerulonefritis proliferativa con semilunas y, a menudo, lesiones necrosantes segmentarias o difusas del ovillo glomerular. En general no se detectan lesiones evidentes de necrosis en los vasos renales. La IF es por definición negativa (pauciinmune). No se observan depósitos electrón-densos al ME.

El tratamiento debe separarse en dos fases. Durante la primera, o tratamiento de inducción, el objetivo debe ser la recuperación de función renal, total o parcialmente. El grado de eficacia de dicha recuperación dependerá fundamentalmente de la precocidad del tratamiento, por lo que es fundamental un correcto diagnóstico (realización de biopsia renal) lo antes posible. El tratamiento inicial consiste en pulsos de glucocorticoides (metilprednisolona 500-1000 mg i.v. al día durante 3 días consecutivos), y a continuación p.o. (prednisona 1 mg/kg de peso y día y reducción progresiva hasta alcanzar una dosis de mantenimiento) y ciclofosfamida. Existe evidencia de que los pulsos de ciclofosfamida (0,5-1 g/m^2, con dosis ajustadas a la función renal) administrados mensualmente tienen una eficacia similar a la de la ciclofosfamida p.o. (2 mg/kg de peso y día) pero con menos efectos secundarios y una menor dosis acumulada total del fármaco. En pacientes con insuficiencia renal grave o con hemorragia pulmonar asociada, se recomienda un ciclo de recambios plasmáticos. El rituximab, administrado solamente con glucocorticoides o con 1-2 pulsos de ciclofosfamida sin terapia de mantenimiento, puede ser una alternativa válida al clásico esquema con ciclofosfamida. Generalmente la fase de inducción suele ser de unos 6 meses. Tras esta fase se debe iniciar el tratamiento de mantenimiento, cuyo objetivo es la prevención de recaídas. Las dosis bajas de glucocorticoides y la azatioprina (1-2 mg/kg de peso y día) han mostrado hasta el momento la mayor eficacia terapéutica. La duración del mantenimiento debe prolongarse al menos 18-24 meses y siempre según las características del paciente. El micofenolato es una alternativa para el mantenimiento en pacientes que no toleren azatioprina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

En casos de diagnóstico tardío, con lesiones histológicas avanzadas o cuando no existe recuperación de función renal tras un período de tratamiento es aconsejable evitar un tratamiento agresivo y asegurar la supervivencia del paciente con hemodiálisis periódicas.

OTRAS GLOMERULONEFRITIS

GLOMERULONEFRITIS MESANGIAL NO IgA, NEFROPATÍA IgM Y NEFROPATÍA C1q

Algunos pacientes con síndrome nefrótico muestran en la biopsia una GN proliferativa mesangial sin depósitos predominantes de IgA. En otras ocasiones, el hallazgo predominante en la IF son depósitos relativamente intensos y predominantes de IgM o de C1q. Existe discusión acerca de si se trata de entidades con una patogenia y perfil clínico-terapéutico independiente o si deben considerarse variantes de GSF primaria con características peculiares en la IF. El cuadro clínico más frecuente es un síndrome nefrótico, resistente a los glucocorticoides en la mayoría de los casos, aunque algunos responden de manera muy similar a la de las LM. En general se recomienda un tratamiento similar al de las GSF.

GLOMERULONEFRITIS FIBRILAR (INMUNOTACTOIDE)

Se caracteriza por el depósito glomerular de proteínas fibrilares no amiloides de pequeño tamaño (diámetro 20 nm), orientadas de modo aleatorio (fibrilar) o por estructuras de mayor tamaño (diámetro de 30 a 50 nm), en paralelo y en forma de microfibras o microtúbulos (inmunotactoide). En ambos casos, la tinción con rojo Congo es negativa, lo que descarta su origen amiloide. Persiste la discusión acerca de si se trata de entidades distintas o es una única enfermedad con distintos tipos de fibrillas. Los glomérulos pueden presentar alteraciones diversas en la MO, pero el diagnóstico depende en exclusiva del estudio con el ME. La GN inmunotactoide puede asociarse con afecciones linfoproliferativas. La mayoría de los pacientes presenta proteinuria nefrótica y rápido deterioro de la función renal. Se ha descrito evolución favorable en algunos casos tratados con rituximab, aunque la experiencia es escasa. También se ha observado su recidiva en el trasplante renal.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 2010;21:1628-36.

D'Agati V. Focal Segmental Glomerulosclerosis. N Engl J Med 2011;365:2398-411.

Floege J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. Nat Rev Nephrol 2013;9:320-7.

Hofstra JM, Fervenza FC, Wetzels JF. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. Nat Rev Nephrol 2013;9:443-58.

Sethi S, Nester CM, Smith RJ. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion. Kidney Int 2012;81:434-41.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

NEFROPATÍAS GLOMERULARES SECUNDARIAS

Capítulo 95

L. F. Quintana Porras

CONCEPTO

Diversas enfermedades sistémicas pueden causar lesión glomerular y la glomerulopatía puede ser el hallazgo predominante o una manifestación clínica poco relevante, solapada por el compromiso de otros órganos. Esta afección glomerular se denomina *secundaria,* para diferenciarla de la enfermedad glomerular primaria en la que la afección se limita a los riñones. El abordaje ideal de las nefropatías glomerulares se basa primero en identificar el síndrome de inicio clínico (p. ej., nefrítico o nefrótico), después definir el patrón histopatológico mediante la biopsia renal (p. ej., proliferativo extracapilar, membranoso, etc.) y, finalmente, establecer la etiología de la lesión glomerular en el contexto clínico de cada paciente. La autoinmunidad, las infecciones por virus y las complicaciones derivadas del uso de medicamentos suelen ser causas frecuentes y pueden coexistir varias etiologías en un mismo paciente.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El compromiso renal es frecuente en el LES; se trata de una complicación seria que incrementa la morbimortalidad de esta enfermedad. Entre un 30%-75% de los pacientes con LES presentan evidencia clínica de enfermedad renal y existe una amplia variabilidad mundial en su prevalencia debido a que el riesgo de desarrollar nefropatía lúpica (NL) depende de las diferencias étnicas, la predisposición genética y su interacción con el ambiente. Existen diversos patrones histológicos de lesión renal asociados al LES, y estos pueden afectar a todos los compartimentos del tejido renal, si bien la lesión glomerular constituye el hallazgo patológico más frecuente.

La NL se considera el prototipo de las enfermedades mediadas por inmunocomplejos circulantes, constituidos principalmente por antígenos del nucleosoma (DNA nativo + histonas), IgG y complemento. Estos pueden demostrarse mediante inmunofluorescencia (IF) durante la evaluación de la biopsia renal. Con el fin de unificar criterios histológicos de una forma reproducible y práctica, la Sociedad Internacional de Nefrología (2004) clasifica las lesiones glomerulares en el LES en seis categorías.

El *tipo I* o *enfermedad mínima mesangial* se caracteriza por la presencia de depósitos inmunes identificados por IF y/o microscopio electrónico (ME) y por la ausencia de lesiones en el examen con microscopia óptica (MO). La NL *proliferativa mesangial* o *de tipo II* se caracteriza por proliferación de las células del mesangio y la expansión de la matriz mesangial en la MO. La IF evidencia escasos depósitos granulares de inmunoglobulinas y complemento de localización subepitelial y endotelial, y el ME pone de manifiesto depósitos densos con idéntica localización. La NL *proliferativa focal* o *de tipo III* se define en la MO por la presencia de proliferación endo- o extracapilar, que afecta a menos del 50% de los glomérulos. Las lesiones se asocian con depósitos subendoteliales en la ME y siempre se debe evaluar el índice de cronicidad de las lesiones. La NL *proliferativa difusa* o *de tipo IV* se caracteriza por una proliferación endocapilar y/o extracapilar que compromete más del 50% de los glomérulos evaluados y engrosamiento acusado de las paredes capilares en asa de alambre, que se produce por la presencia masiva de depósitos predominantemente subendoteliales, infiltración por polimorfonucleares, áreas de necrosis, cariorrexis, trombos capilares y cuerpos de hematoxilina. En algunos casos se observa además una proliferación extracapilar extensa, tipo glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP), lesiones propias de vasculitis. La IF y la ME demuestran la difusión de las lesiones y su localización tanto mesangial como capilar. La clase IV debe subclasificarse en segmentaria (IV-S), cuando la lesión compromete menos del 50% del penacho glomerular, o global (IV-G), si más del 50% del penacho glomerular está afecto, y siempre se debe añadir la valoración de los índices de actividad y cronicidad de las lesiones. Ejemplos de lesiones «activas» son la presencia de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

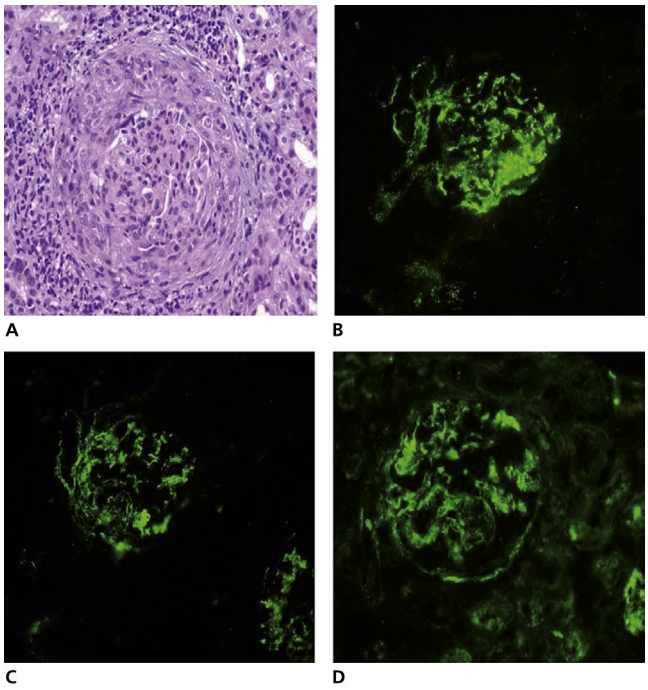


Figura 95-1 Lesiones activas de glomerulonefritis lúpica de tipo IV-S. **A**. Glomérulo con presencia de una semiluna celular, rodeado de un moderado infiltrado inflamatorio de tipo linfocitario (tinción de PAS 200×). En el estudio de IF directa se observan depósitos de predominio mesangial de C1q **(B)**, C3 **(C)** e IgG **(D)** (200×).

proliferación extracapilar (semilunas), la proliferación glomerular difusa y la infiltración inflamatoria del intersticio (fig. 95-1). Por el contrario, las lesiones de cronicidad indican cicatrización y comprenden fundamentalmente la esclerosis glomerular y la fibrosis intersticial. La NL *membranosa* o *de tipo V* se caracteriza por engrosamiento difuso de la pared capilar glomerular en la MO y por la presencia de depósitos inmunes subepiteliales en IF y ME acompañadas en general de mayor proliferación mesangial y de depósitos situados también en el mesangio glomerular. Finalmente, la NL *de tipo VI* se caracteriza por la *esclerosis global* de más del 90% de los glomérulos evaluados.

Las alteraciones tubulointersticiales suelen presentarse asociadas a la enfermedad glomerular y, de forma muy ocasional, son la única manifestación renal del LES. Igualmente, las alteraciones vasculares son frecuentes en el riñón de estos pacientes. Ambos tipos de alteración influyen directamente en el pronóstico de la enfermedad renal. Es importante destacar que hasta un 10% de estos pacientes pueden presentar trombos en capilares glomerulares y otros vasos sanguíneos en relación con la coexistencia de anticuerpos antifosfolipídicos. La trombosis glomerular puede acompañarse de mesangiólisis, interposición mesangial con duplicación de la MBG y aparición de material subendotelial en el ME. Estos hallazgos son semejantes a los descritos en otros tipos de microangiopatía trombótica. Los depósitos glomerulares de la NL contienen IgG y C3, así como IgM, IgA, fibrina, C1q, C4, C3 proactivador (C3PA) y properdina. La presencia de C1q es muy frecuente y contribuye al diagnóstico diferencial de otras nefropatías glomerulares (v. fig. 95-1).

Las *manifestaciones clínicas* de la NL son muy variadas y, aunque las lesiones histológicamente más graves tienen una tendencia a dar lugar a manifestaciones clínicas más severas, la histología renal no se puede predecir con certeza a partir del cuadro clínico. La prevalencia de síndrome nefrótico en la NL focal es inferior al 20% y, en general, no existe HTA o insuficiencia renal. La NL proliferativa difusa puede cursar con proteinuria moderada, síndrome nefrótico, microhematuria, HTA e insuficiencia renal. La NL clase V se caracteriza por proteinuria, acompañada en general de síndrome nefrótico y microhematuria. Si bien los hallazgos en la biopsia renal se suelen encuadrar en alguna de estas clases de nefropatía, también puede encontrarse la coexistencia de formas mixtas o la transformación de un tipo hacia otro distinto, ya sea de forma espontánea o inducida por el tratamiento.

Las *anomalías serológicas* son habituales en los pacientes con NL, especialmente durante las exacerbaciones. Estas anomalías, más frecuentes en los pacientes no tratados, consisten en niveles elevados de anticuerpos anti-DNA nativo y, de modo característico, disminución muy acusada de los componentes iniciales (C1q, C4 y C2) y tardíos (C3 y C5) del complemento sérico, así como de la actividad hemolítica total. También es frecuente observar una activación adicional de la vía alternativa, con descenso de los niveles de properdina y C3 proactivador (C3PA). A diferencia de otros tipos histológicos, la NL de tipo V puede presentarse sin estos hallazgos serológicos característicos del LES. Las alteraciones analíticas pueden aparecer varios meses antes de las primeras manifestaciones de la nefropatía, y por ello debe controlarse de forma periódica en estos pacientes la proteinuria y el sedimento urinario y practicarse una biopsia renal siempre que la proteinuria sea superior a 500 mg/día o se detecten alteraciones en el sedimento urinario.

El *pronóstico* de los pacientes con NL difiere según el tipo de nefropatía que presentan, incluso con independencia del tratamiento empleado. La supervivencia ha mejorado considerablemente durante las últimas décadas, pero la presencia de NL clase III/IV es aún un factor de mal pronóstico en el paciente con LES y aproximadamente un 20% de estos pacientes progresan hasta la insuficiencia renal crónica avanzada. El riesgo de requerir tratamiento sustitutivo renal es inferior al 10% en la clase V y extremadamente bajo en las clases I y II.

El *tratamiento* de la NL se basa en el tipo histopatológico. Se compone de una primera fase de *inducción a la respuesta* y una segunda de *mantenimiento de la respuesta.* En los pacientes con NL clase I no está indicado un tratamiento específico, y aquellos con diagnóstico de la clase II tienen un sobrevida superior al 90% y suelen tratarse con dosis moderadas de glucocorticoides, pero suficientes para controlar las manifestaciones extrarrenales de la enfermedad, con adición de cloroquina. En los pacientes con NL de clase III, el tratamiento de inducción se basa en el uso de prednisona a dosis de 1 mg/kg al día durante 3-4 semanas asociado a micofenolato. Si la respuesta es completa se reduce progresivamente la dosis de prednisona y a partir de los 6 meses reducción progresiva de la dosis de micofenolato; la terapia se mantendrá durante un mínimo de 3 años.

El peor pronóstico corresponde a los pacientes con NL clase IV ya que, si no se tratan de forma precoz, en su mayoría desarrollan insuficiencia renal avanzada. La supervivencia en la actualidad es superior al 80% a los 5 años y al 60% a los 10 años, con regímenes terapéuticos de inducción que incluyen glucocorticoides a dosis altas (prednisona p.o. 1 mg/kg de peso y día) y ciclofosfamida i.v. (500 mg/15 días durante 3 meses) o derivados del ácido micofenólico como el micofenolato de mofetilo (2-3 g/día) o el micofenolato sódico (720-1440 mg/día). En las formas graves con proliferación extracapilar se ha sugerido el empleo previo de bolo de metilprednisolona (500 mg/día i.v. durante 3 días). Los resultados son mejores cuando existen lesiones glomerulares activas (necrosis, proliferación celular, etc.) que en presencia de lesiones esclerosantes. La elección de ciclofosfamida o derivados del ácido micofenólico depende de consideraciones clínicas (hay mejor respuesta con ciclofosfamida en pacientes con GNRP) y de la preferencia del paciente (las mujeres en edad fértil prefieren evitar la toxicidad ovárica relacionada con la ciclofosfamida). A pesar de conseguir habitualmente respuestas clínicas tempranas con el tratamiento de inducción, el riesgo de recaída de la NL proliferativa es elevado. Además, el tratamiento no está libre de efectos colaterales mayores y requiere un control clínico y serológico muy cuidadoso. Por ello, actualmente se insiste en pautas secuenciales que incluyen inicialmente la administración de ciclofosfamida con dosis menores (fase de inducción), seguida de otros inmunodepresores como el micofenolato o la azatioprina (fase de mantenimiento). Los pacientes con NL de tipo V tienen un pronóstico relativamente bueno y, aun cuando la remisión del síndrome nefrótico con glucocorticoides rara vez es completa, la supervivencia renal a los 5 años es superior al 80%.

Para prevenir la progresión de la enfermedad renal crónica en estos pacientes es fundamental seguir las pautas acompañadas de esta situación clínica (v. cap. 91, Enfermedad renal crónica). En presencia de IRC avanzada (FG inferior a 15 mL/min) se recurre a la diálisis o al trasplante renal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

VASCULITIS SISTÉMICAS

Las vasculitis de gran vaso no se acompañan habitualmente de lesiones glomerulares y, en las de vaso mediano, como la poliarteritis nudosa clásica, los glomérulos se colapsan de forma indirecta por isquemia, lo que puede manifestarse como proteinuria de rango no nefrótico e insuficiencia renal progresiva, pero con un sedimento urinario normal (v. sección VII, Reumatología y enfermedades sistémicas). La afección en forma de glomerulonefritis (GN) es frecuente en las entidades que se detallan a continuación.

Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos

Las vasculitis necrosantes sistémicas asociadas a anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) incluyen la poliangitis microscópica, la poliangitis granulomatosa (Wegener) y la poliangitis granulomatosa eosinofílica (síndrome de Churg-Strauss) (v. sección VII, Reumatología y enfermedades sistémicas). En ellas, es frecuente el desarrollo de GN y, aunque estas enfermedades tienen aspectos clínico-patológicos distintivos, la afección renal es común a todas ellas y consiste en una GN necrosante con proliferación extracapilar y sin depósitos significativos de inmunoglobulinas y complemento (inmunonegativa o pauciinmune), hallazgos que definen la GNRP de tipo III. Además, existe un 10% de pacientes en los que, a pesar de cursar con una vasculitis necrosante sistémica de pequeño vaso y afección renal, la determinación de ANCA es negativa.

En 2010 se estableció un sistema de clasificación de la GN asociada a ANCA que comprende cuatro tipos: focal (si más del 50% de los glomérulos son normales), proliferativo extracapilar (si en más del 50% hay proliferación extracapilar), esclerótico (si más del 50% de los glomérulos están esclerosados) y mixto (cuando no se puede clasificar en ninguno de estos tres grupos). Este sistema ha sido validado en varias cohortes, demostrando tener valor pronóstico, pues el riesgo de enfermedad renal avanzada después de 5 años es máximo en el tipo esclerótico y el tipo focal tiene el mejor pronóstico.

Poliangitis microscópica

Consiste en una vasculitis necrosante que afecta a vasos pequeños, principalmente a arteriolas de pequeño calibre, capilares y vénulas, con especial predilección por los capilares glomerulares y en ocasiones los capilares pulmonares, por lo que puede presentarse como un síndrome renopulmonar. En algunos casos puede coexistir arteritis necrosante de arterias de pequeño tamaño e incluso de tamaño mediano (fig. 95-2).

En ocasiones, la poliangitis microscópica afecta únicamente al riñón. Estos casos, clasificados inicialmente como *GNRP de tipo III idiopática,* se consideran actualmente una forma de poliangitis y se denomina también *vasculitis limitada al riñón,* aunque un porcentaje no despreciable de los mismos puede desarrollar manifestaciones extrarrenales posteriormente.

La poliangitis microscópica, tanto sistémica como exclusivamente renal, suele aparecer en el anciano, aunque puede presentarse en la edad media de la vida, es más frecuente en el varón y la mayoría de los pacientes inician su sintomatología de forma inespecífica con artromialgias y síntomas constitucionales (fiebre, malestar general, pérdida de peso). Es común la elevación de reactantes de fase aguda.

Es habitual la presencia de lesiones cutáneas en forma de púrpura que histológicamente corresponden a una vasculitis leucocitoclástica. La afección pulmonar se presenta en un 40% de los casos en forma de disnea y hemoptisis, y en la radiografía de tórax se observan infiltrados pulmonares sin cavitación que reflejan la existencia de hemorragia alveolar. En raras ocasiones, la hemorragia pulmonar por capilaritis pulmonar de origen vasculítico puede presentarse en ausencia de afección renal como única expresión de vasculitis. La hemorragia pulmonar constituye siempre un signo de gravedad.

La afección renal ocurre en un porcentaje muy elevado de pacientes con vasculitis sistémica. Las manifestaciones renales consisten en hematuria micro- o macroscópica con proteinuria generalmente de rango no nefrótico. El grado de deterioro de la función renal en estos pacientes está determinado en parte por el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad.

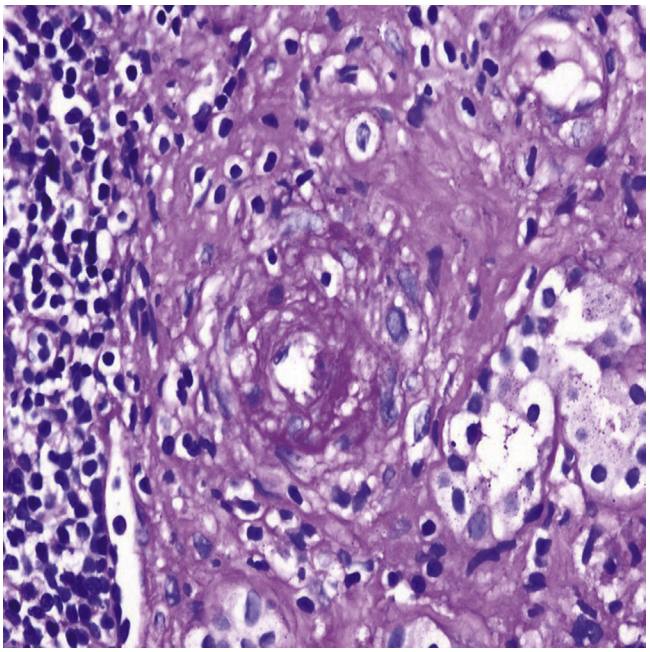


Figura 95-2 Vasculitis asociada a ANCA. Imagen de una arteria de pequeño calibre con presencia de linfocitos en su pared, así como depósitos de fibrina (tinción de PAS 400×).

La determinación de los ANCA es positiva con patrón perinuclear y especificidad antigénica para la mieloperoxidasa (MPO) y tiene una especificidad del 80% para el diagnóstico de esta enfermedad. En alguna ocasión, los ANCA pueden exhibir un patrón citoplasmático con especificidad para proteinasa 3 (PR3). La biopsia renal, que se debe practicar lo antes posible, demuestra una GN necrosante inmunonegativa con diferentes grados de proliferación epitelial que van desde pequeñas lesiones focales hasta la formación de grandes semilunas que pueden llegar a ocupar la mayor parte del glomérulo.

Poliangitis granulomatosa (granulomatosis de Wegener)

Se trata de una vasculitis necrosante con formación de granulomas que afecta a varios órganos, en particular al aparato respiratorio y los riñones (v. sección VII, Reumatología y enfermedades sistémicas). Es frecuente que la enfermedad se inicie con síntomas derivados de la lesión de otros órganos, pero la afección renal es frecuente y, aunque no esté presente inicialmente, aparece en un 80% de los casos en algún momento durante el curso evolutivo de la enfermedad. Inicialmente se manifiesta por proteinuria de rango no nefrótico, hematuria y alteraciones del sedimento. Una vez que aparecen estas anomalías, la progresión hacia la insuficiencia renal es rápida, a menos que se instituya el tratamiento adecuado. Los ANCA suelen ser positivos con patrón citoplasmático y especificidad antigénica para PR3.

La biopsia renal pone de manifiesto una GN *necrosante focal* con proliferación extracapilar, idéntica a la existente en la poliangitis microscópica. Aunque cursa con vasculitis de pequeños vasos y formación de granulomas, estas lesiones pueden faltar en los fragmentos de biopsia renal, pero pueden demostrarse en otras localizaciones. La IF suele ser negativa o muestra depósitos escasos y probablemente inespecíficos.

Poliangitis granulomatosa eosinofílica (enfermedad de Churg-Strauss)

Se trata de una vasculitis necrosante sistémica que afecta a arterias, arteriolas, capilares y vénulas, caracterizada por la formación de granulomas extravasculares e infiltración por eosinófilos que aparece en pacientes con asma y eosinofilia (v. sección VII, Reumatología y enfermedades sistémicas, y sección V, Neumología). La afección renal en la enfermedad de Churg-Strauss no es muy frecuente, y aparece

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

únicamente en el 30% de los pacientes. En la mayor parte de los casos corresponde a una glomerulonefritis necrosante con proliferación extracapilar. En estos casos, los ANCA, con patrón perinuclear y especificidad anti-MPO, pueden ser positivos o negativos. Otras formas de afección renal en esta enfermedad incluyen la nefritis intersticial eosinofílica y la GN mesangial.

Tratamiento de vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos

El compromiso y el pronóstico clínico de este tipo de vasculitis se correlacionan con la especificidad de los ANCA. La mayoría de los pacientes con enfermedad limitada al riñón suelen ser ANCA-MPO positivos (81%), y aquellos con lesiones destructivas de las vías respiratorias superiores son positivos para ANCA-PR3 (94%). La existencia de afección renal condiciona el tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA porque los hallazgos histopatológicos renales tienen un gran valor pronóstico en la supervivencia del paciente y en el riesgo de desarrollar IRC avanzada. Cuando existe afección renal, el tratamiento es común para todas las vasculitis asociadas a ANCA y consta de una fase de inducción de remisión y otra de mantenimiento para prevenir recaídas, que suelen ser más frecuentes en los pacientes con ANCA-PR3.

La fase de inducción consiste en la administración de glucocorticoides y ciclofosfamida que consigue la remisión en el 90% de los pacientes. El rituximab es una alternativa de tratamiento adyuvante en los pacientes que no responden al régimen estándar o puede ser la primera elección en los casos en que esté contraindicado el uso de ciclofosfamida. Habitualmente se utiliza prednisona en dosis de 1 mg/kg al día (máximo 70 mg/día) durante 1 mes con reducción posterior. En los casos asociados a GNRP o afección pulmonar grave se recomienda empezar con 3 pulsos de metilprednisolona i.v. de 500 mg/día. La ciclofosfamida puede administrarse en forma oral en dosis de 2 mg/kg de peso al día o en forma de pulsos i.v. trisemanales o mensuales en dosis de 0,5-0,6 g/m^2 s.c. La administración en pulsos es eficaz para inducir la remisión y conlleva una dosis acumulada de ciclofosfamida menor. Las dosis de ciclofosfamida deben ajustarse según la función renal y la edad para evitar efectos tóxicos indeseables. Todos los pacientes en tratamiento con ciclofosfamida deben recibir profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii.* El período de inducción de remisión habitualmente dura entre 3 y 6 meses. El tratamiento adyuvante durante la inducción con recambios plasmáticos mejora la recuperación de la función renal en los pacientes que presentan creatinina en el momento de iniciar el tratamiento superior a 5,6 mg/dL y es útil para el control de la enfermedad en casos de hemorragia alveolar.

En la poliangitis granulomatosa localizada en las vías aéreas o con afección renal leve, el metotrexato en dosis de 20-25 mg semanales se ha mostrado eficaz en inducir la remisión. Durante el seguimiento las recidivas son más frecuentes que en los pacientes tratados con ciclofosfamida, pero los efectos secundarios son mucho menores.

Para el mantenimiento de la remisión, el fármaco de elección es la azatioprina en dosis de 1,5-2 mg/kg al día junto con dosis mínimas de prednisona durante aproximadamente 2 años, pues la duración ideal de esta fase está aún por esclarecer. En caso de intolerancia a la azatioprina, se aconseja el ácido micofenólico. Es importante remarcar que las recidivas son frecuentes, por lo que estos pacientes deben ser controlados cuidadosamente. En la actualidad se estudia el papel del rituximab durante esta fase del tratamiento.

ENFERMEDAD DE GOODPASTURE

Este síndrome renopulmonar es más frecuente en varones entre la tercera y séptima décadas de la vida, con una incidencia descrita de 0,5-1 casos por millón de habitantes de raza blanca (v. cap. 94, Nefropatías glomerulares primarias). Los pacientes suelen consultar por insuficiencia renal aguda, hematuria y proteinuria de rango no nefrótico. La afección pulmonar en forma de hemorragia alveolar está presente en el 60%-70% de los pacientes, pero no hay típicamente signos de afección en otros órganos y su presencia obliga a descartar la concurrencia de una vasculitis sistémica.

El diagnóstico requiere la demostración de anticuerpos antimembrana basal glomerular (MBG), por lo que, además de realizar la determinación serológica de estos anticuerpos, es muy recomendable la realización de una biopsia renal para demostrar el depósito lineal de IgG en el tejido renal y los signos histológicos renales de actividad y/o cronicidad, que pueden guiar el tratamiento que ha de seguirse en cada caso. Siempre que se realice una determinación de anti-MBG debe solicitarse también una prueba para ANCA, ya que un 10% a 15% de los pacientes con enfermedad por anti-MBG tiene ANCA anti-MPO positivos y puede cursar con una vasculitis asociada, que modifica el tratamiento y el pronóstico de estos pacientes.

La aproximación terapéutica más racional consiste en la eliminación de los anticuerpos anti-MBG y en el bloqueo de su síntesis (v. cap. 94, Nefropatías glomerulares primarias). La mayoría de los pacientes que precisan hemodiálisis o que ya presentan cifras de creatinina superiores a 6,7 mg/dL (600 μmol/L) no recuperan la función renal aun cuando reciban el tratamiento más completo posible. Por ello, no parece justificable exponer a los pacientes con insuficiencia renal grave a los riesgos de una inmunodepresión intensa salvo que presenten hemorragia pulmonar o que, en la biopsia renal, muestren lesiones de proliferación celular extracapilar, potencialmente reversibles y susceptibles de beneficiarse del tratamiento. En cualquier caso, si la situación clínica ofrece alguna duda, el tratamiento inmunodepresor debería iniciarse lo antes posible. En pacientes con cifras de creatinina < 6,7 mg/dL (600 μmol/L), el tratamiento puede llevar a la recuperación parcial de la función renal con cifras de supervivencia del 80%-90% al primer año. El tratamiento debería prolongarse al menos 3 meses y las recurrencias en la producción de anticuerpos son poco comunes. El trasplante renal no es recomendable antes de que el título de anticuerpos anti-MBG sea negativo.

SÍNDROME DE SCHÖNLEIN-HENOCH

Este síndrome se caracteriza por manifestaciones cutáneas, articulares y digestivas, acompañadas con frecuencia de GN. Las lesiones cutáneas son casi constantes y consisten en una púrpura petequial no trombocitopénica y la biopsia cutánea muestra una vasculitis leucocitoclástica. La afección articular se manifiesta por poliartralgias y los síntomas digestivos incluyen dolor abdominal, vómitos y melenas. La enfermedad predomina en niños y adolescentes, y sólo en el 5% de los casos aparece después de los 15 años. El cuadro clínico puede estar precedido por un episodio infeccioso de las vías respiratorias altas. La afección renal es muy frecuente, superior al 50% en la mayoría de las series publicadas. Sin embargo, si se efectúan análisis de orina en la fase aguda, la prevalencia de nefritis podría alcanzar el 80%. Los pacientes con lesión renal presentan proteinuria (70%), hematuria macroscópica o microscópica (60%) y, con menor frecuencia, síndrome nefrótico (40%) e insuficiencia renal progresiva (25%). El complemento sérico es normal y, en la mitad de los casos, se han observado niveles séricos elevados de IgA.

En casos leves y estudiados tempranamente, la biopsia renal suele mostrar lesiones mesangiales discretas o una GN proliferativa segmentaria y focal. En casos más graves se comprueba una GN proliferativa difusa, a menudo con áreas de necrosis, infiltración leucocitaria, semilunas epiteliales, esclerosis focal y adherencias capsulares. En una minoría de casos se observa una proliferación extracapilar en más del 50% de los glomérulos, asociada en general a proteinuria franca e insuficiencia renal. La IF muestra de modo característico depósitos granulares de IgA y fibrina, de carácter difuso y localización preferentemente mesangial, pero también de IgG y C3, mientras suelen faltar los depósitos de C1q y C4. La ME revela depósitos electrodensos de localización mesangial o subendotelial.

La etiología es desconocida. En general, se considera que la enfermedad es una vasculitis difusa de vasos muy pequeños debida a inmunocomplejos circulantes que contienen IgA. Su desarrollo podría favorecerse por las anomalías en la glucosilación de la IgA_1. La enfermedad tiene un curso recurrente en alrededor del 40% de los casos. El pronóstico está determinado por la presencia y la gravedad de la GN y de forma análoga a lo que sucede en la nefropatía por IgA. La mayoría de los pacientes curan completamente o presentan sólo anomalías menores, como leve proteinuria persistente, al cabo de varios años del comienzo clínico. Sin embargo, el 5%-25% de los pacientes con compromiso renal desarrollan insuficiencia renal progresiva y HTA.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

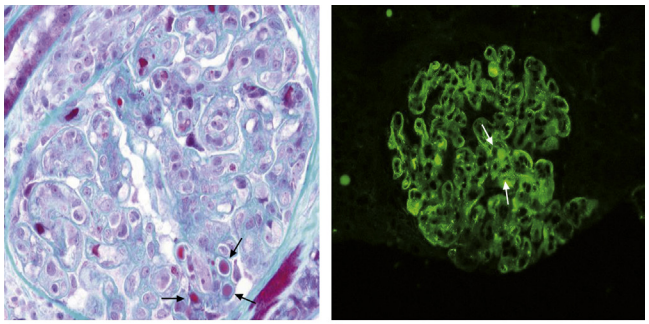


Figura 95-3 Glomerulonefritis asociada a crioglobulinemia mixta esencial. **A.** Glomérulo con hipercelularidad endocapilar y con imágenes de trombos intracapilares en su porción inferior *(flechas)* (tricrómico 400×). **B.** El estudio de IF demuestra depósitos capilares de IgM y resalta la presencia de trombos *(flechas)* (200×).

El uso de tratamiento inmunodepresor es controvertido, pues no se ha confirmado que modifique sustancialmente el curso de la enfermedad. Sin embargo, un tratamiento agresivo con glucocorticoides, recambios plasmáticos e inmunomoduladores puede estar justificado cuando se manifiesta como GNRP. Se han descrito recidivas de la nefropatía en pacientes trasplantados.

VASCULITIS CRIOGLOBULINÉMICA

La crioglobulinemia mixta es una enfermedad mediada por complejos inmunes con una repercusión sistémica y gravedad muy variable de un individuo a otro. En los casos más leves puede cursar únicamente con vasculitis leucocitoclástica cutánea. Es frecuente el desarrollo de GN de intensidad variable y, en los casos más graves, puede aparecer una vasculitis necrosante sistémica con afección de pequeñas arterias (v. sección VII, Reumatología y enfermedades sistémicas). La afección renal de la crioglobulinemia se describe en el apartado sobre enfermedad glomerular por depósito de paraproteínas (fig. 95-3).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Gómez-Puerta JA, Quintana LF, Stone JH, Ramos-Casals M, Bosch X. B-cell depleting agents for ANCA vasculitides: A new therapeutic approach. Autoimmun Rev 2012;11:646-52.

Jennette JC. Nomenclature and classification of vasculitis: lessons learned from granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). Clin Exp Immunol 2011;164(Suppl 1):7-10.

Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med 2010;363:211-20.

Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. Kidney Int 2007;71:491-5.

Quintana LF, Peréz NS, De Sousa E, Rodas LM, Griffiths MH, Solé M, et al. ANCA serotype and histopathological classification for the prediction of renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 2014;29:1764-9.

ENFERMEDADES ASOCIADAS A DEPÓSITO GLOMERULAR DE INMUNOGLOBULINAS MONOCLONALES

La enfermedad glomerular secundaria a depósito de proteínas anómalas se caracteriza por la acumulación de inmunoglobulinas o sus fragmentos en el glomérulo en el contexto de discrasias de células plasmáticas. Este grupo de entidades incluye la amiloidosis, la enfermedad por depósito de cadenas ligeras, la macroglobulinemia de Waldenström, la crioglobulinemia y las glomerulonefritis fibrilar e inmunotactoide. Sin embargo, la alteración renal más frecuente y característica en este tipo de pacientes es el riñón del mieloma o nefropatía por cilindros de cadenas ligeras intratubulares, que no presenta afección glomerular y se describe en el capítulo 100, Nefropatías intersticiales (cuadro 95-1).

Cuadro 95-1 Nefropatías asociadas a cadenas ligeras

GLOMERULAR
Enfermedad por depósito de cadenas pesadas y ligeras
Amiloidosis AL
Crioglobulinemia mixta esencial
Glomerulonefritis fibrilar/inmunotactoide

TUBULOINTERSTICIAL
Nefropatía por cilindros (riñón de mieloma)
Síndrome de Fanconi
Nefritis tubulointersticial aguda

VASCULAR
Nefropatía isquémica

OTRAS
Síndrome de hiperviscosidad
Infiltración renal por linfoma

AMILOIDOSIS RENAL

La afección renal en el contexto de las amiloidosis sistémicas AL (primaria) y AA (secundaria) es prácticamente constante ya que se presenta en más del 90% de los casos. La amiloidosis AL se comporta como una discrasia de células plasmáticas y, en efecto, cerca de un 10% de los pacientes afectados desarrollan un mieloma múltiple clínicamente evidente. En cuanto a la amiloidosis AA es una afección secundaria a enfermedades inflamatorias crónicas activas; destaca la asociación con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y fiebre mediterránea familiar en el contexto geográfico específico (v. Amiloidosis AH, en cap. 135).

La afección glomerular es la más frecuente y suele cursar con proteinuria intensa, no selectiva, y desarrollo de síndrome nefrótico. La afección vascular es menos frecuente y, en general, se acompaña de lesión glomerular, aunque a veces los depósitos vasculares pueden ser exclusivos o predominantes y suelen corresponder a formas de amiloidosis AA con insuficiencia renal grave. En casos excepcionales, los depósitos de sustancia amiloide son predominantemente tubulares y cursan con manifestaciones clínicas propias de las alteraciones tubulares, síndrome de Fanconi, acidosis tubular renal de tipo I, defectos de concentración o diabetes insípida nefrogénica. Las amiloidosis hereditarias por apolipoproteína A_1 y transtiretina que cursan básicamente con afección hepática y neurológica, respectivamente, pueden desarrollar en fases avanzadas alteraciones renales en forma de insuficiencia renal con o sin proteinuria. La lesión histológica característica de la amiloidosis renal consiste en depósitos de sustancia amiloide predominantemente en glomérulos, con la presencia de un material amorfo, hialino, inicialmente mesangial y, posteriormente, en la pared de los capilares glomerulares con las características tintoriales específicas de la sustancia amiloide, rojo Congo positivo y birrefringencia verde-manzana en el estudio con luz polarizada. En el caso de la amiloidosis primaria (AL), el acúmulo amiloideo está relacionado con el depósito de cadenas ligeras predominantemente λ y, en la secundaria, el depósito corresponde a la proteína amiloide A, un reactante de fase aguda cuya fisiología no es aún bien conocida, pero su concentración se correlaciona con la supervivencia y el pronóstico renal de estos pacientes.

El diagnóstico de la amiloidosis renal se basa en la sospecha clínica y se confirma mediante biopsia renal. La punción aspirativa de grasa abdominal subcutánea se puede utilizar como técnica de cribado de la amiloidosis sistémica. En los últimos años se han introducido técnicas isotópicas en el diagnóstico de la amiloidosis sistémica, especialmente el marcaje del componente P del amiloide con yodo-123 (^{123}I), que ha demostrado una aceptable sensibilidad y especificidad, para mostrar la hipercaptación del trazador en los órganos con depósitos amiloideos. El estudio ecográfico renal revela la existencia de unos riñones de tamaño normal o aumentado, incluso en presencia de insuficiencia renal avanzada, con aumento en la ecogenicidad cortical.

La afección renal en el curso de la amiloidosis sistémica suele progresar a ERC terminal y requiere tratamiento sustitutivo con diálisis o trasplante renal, aunque en la amiloidosis AA el curso clínico y la respuesta

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

al tratamiento de la enfermedad inflamatoria asociada influyen en el pronóstico renal. La experiencia con trasplante renal es limitada y casi exclusiva de la amiloidosis AA con resultados aceptables, aunque la supervivencia de estos pacientes suele ser inferior a la media. Se han descrito casos exitosos de trasplante renal combinado con trasplante autólogo de médula ósea en pacientes con amiloidosis AL.

NEFROPATÍA POR DEPÓSITO DE CADENAS LIGERAS O PESADAS

La afección renal está presente en el 90% de los casos de enfermedad por cadenas ligeras y frecuentemente es el hallazgo predominante. Esta nefropatía representa otro patrón de lesión renal en el contexto de las discrasias de células plasmáticas (mieloma múltiple, síndromes linfoproliferativos y otras). Consiste en una enfermedad sistémica, con afección predominantemente renal, hepática y cardíaca. La lesión renal se caracteriza por depósitos de cadenas ligeras y/o pesadas de carácter monoclonal en la membrana basal de glomérulos o túbulos y en el mesangio con formación de nódulos eosinófilos, amorfos, acelulares, morfológicamente con aspecto de glomerulosclerosis segmentaria y focal hasta en un 33% de los casos. El estudio con IF nos permitirá diferenciar entre nefropatía por cadenas pesadas o ligeras (80% son κ en esta entidad) y, a su vez, realizar el diagnóstico diferencial de la amiloidosis AL, pues a diferencia de esta última típicamente se deposita la región constante de la cadena ligera. La enfermedad por cadenas pesadas puede ir acompañada de hipocomplementemia y un falso positivo (ELISA) para el virus de la hepatitis C. Las manifestaciones clínicas son la presencia de proteinuria intensa y desarrollo de síndrome nefrótico, acompañado de diversos grados de insuficiencia renal. El tratamiento citostático puede mejorar la función renal y disminuir la proteinuria. El pronóstico de esta entidad es pobre cuando se presenta en el contexto del mieloma múltiple.

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

Se trata de una gammapatía monoclonal asociada a un síndrome proliferativo linfoplasmocítico, secretor de IgM de expresión en médula ósea, clásicamente sin lesiones en ganglios periféricos. La presencia en sangre de grandes cantidades de IgM puede condicionar un cuadro de hiperviscosidad plasmática, aunque en general la afección renal se debe a la precipitación en el capilar glomerular de agregados de IgM, que condiciona una proteinuria y una insuficiencia renal progresiva. En algunas ocasiones, la macroglobulinemia de Waldenström se asocia a una amiloidosis AL (10%-15%). El tratamiento de la macroglobulinemia consiste en recambio plasmático (para disminuir la hiperviscosidad y el componente monoclonal IgM), tratamiento citostático y/o trasplante de progenitores hematopoyéticos.

CRIOGLOBULINEMIA MIXTA ESENCIAL

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que se caracterizan por precipitar en frío. Su presencia en suero define la existencia de una crioglobulinemia. Según el tipo de inmunoglobulinas se definen tres tipos de crioglobulinemias: tipo I, inmunoglobulina con carácter monoclonal asociada a paraproteinemias (Waldenström, mieloma múltiple o linfoma); tipos II y III, crioglobulinemias mixtas constituidas por dos inmunoglobulinas, habitualmente con actividad de factor reumatoide; tipo II, componente monoclonal IgM y policlonal IgG, y tipo III, componente policlonal IgM e IgG. Las crioglobulinemias mixtas de tipos II y III se asocian habitualmente a enfermedades autoinmunes, infecciones crónicas y enfermedades hepáticas, actualmente la mayoría de los casos de crioglobulinemia mixta están relacionados con la infección crónica por el virus de la hepatitis C. Las manifestaciones clínicas de la crioglobulinemia mixta esencial corresponden a un cuadro de vasculitis sistémica, con afección cutánea (vasculitis leucocitoclástica), artralgias, fenómeno de Raynaud, neuropatía periférica y glomerulonefritis. La GN característica de la crioglobulinemia mixta esencial es una membranoproliferativa de tipo I, excepcionalmente de tipo III, con depósitos subendoteliales de IgG, IgM y complemento y moderada proliferación mesangial y en ocasiones trombos intracapilares (v. fig. 95-3). La afección renal cursa con proteinuria, síndrome nefrótico, microhematuria y grados diversos de insuficiencia renal. Típicamente se observa una hipocomplementemia por la vía clásica, con disminución de los niveles circulantes de CH50, C3, C4 y C1q. La eliminación de crioglobulinas mediante recambio plasmático se acompaña en general de mejoría de la función renal y disminución de la proteinuria. En los casos asociados a infección por el virus de la hepatitis C está indicado el tratamiento antiviral.

GLOMERULONEFRITIS FIBRILAR (GLOMERULOPATÍA INMUNOTACTOIDE)

Aunque este tipo de GN (v. cap. 94, Nefropatías glomerulares primarias) suele ser de carácter primario, ocasionalmente se asocia a linfomas y discrasias de células plasmáticas. Otra forma aún más rara de este tipo de GN es la glomerulopatía por depósito de fibronectina.

ENFERMEDAD GLOMERULAR ASOCIADA A NEOPLASIAS

Diversos patrones de lesión glomerular se han asociado a neoplasias de órgano sólido, pero la asociación más destacable es la coexistencia de una nefropatía membranosa con tumores de pulmón, tracto gastrointestinal, mama, ovario y riñón. El desarrollo de un síndrome nefrótico en este contexto puede preceder incluso al diagnóstico oncológico y la incidencia estimada de neoplasia oculta varía entre 1%-10%. Existe controversia sobre el valor predictivo negativo de los anticuerpos antifosfolipasa A_2 en este contexto, pero la mayoría de las nefropatías membranosas secundarias a neoplasia suelen tener título negativo de estos anticuerpos.

La afección renal asociada a linfoma es un fenómeno conocido pero frecuentemente no caracterizado debido a la baja frecuencia con que se realizan biopsias en estos pacientes. La infiltración parenquimatosa renal por linfoma no es un fenómeno infrecuente, y en estudios *post mortem* se ha encontrado hasta en el 34% de los casos estudiados, pero sólo el 14% de estos casos fueron diagnosticados *pre mortem* debido a la baja incidencia de manifestaciones clínicas en estos pacientes. En diferentes series se ha demostrado que la infiltración linfomatosa renal se asocia con un pobre pronóstico desde el punto de vista hematológico. Además, existen otros patrones de lesión glomerular asociados a linfoma; cabe destacar la asociación de la enfermedad de cambios mínimos con el linfoma de Hodgkin, donde esta glomerulopatía representa el 40% de los casos con enfermedad renal. La afección renal asociada a paraproteínas sintetizadas por el linfoma linfoplasmocitario es una asociación excepcional, a pesar de que aproximadamente un 20% de estos cursan con crioglobulinemia y a la presencia casi siempre de gammapatía monoclonal IgM *kappa*. Existen casos de enfermedad de cadenas ligeras, amiloidosis y glomerulonefritis inmunotactoide como causas de proteinuria e insuficiencia renal en pacientes con linfoma.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. J Am Soc Nephrol 2006;17:3458-71.

Pérez NS, García-Herrera A, Rosiñol L, Palos L, Santiago E, Espinosa G, et al. Lymphoplasmacytic lymphoma causing light chain cast nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2012;27:450-3.

GLOMERULONEFRITIS ASOCIADAS A INFECCIONES

Se hallan resumidas en la tabla 95-1.

INFECCIONES BACTERIANAS

Existe un grupo considerable de infecciones bacterianas que pueden asociarse a enfermedad glomerular. Desde la afección renal que puede ocurrir en el contexto de la sífilis congénita (excepcional en la sífilis secundaria) y que suele ser una GN membranosa o, en algunos casos, una GN proliferativa difusa con síndrome nefrótico asociado, hasta las asociaciones más frecuentes que se describen a continuación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 95-1 Glomerulonefritis asociadas a infecciones

PATRÓN HISTOLÓGICO DE LESIÓN	ENFERMEDAD INFECCIOSA
Glomerulonefritis proliferativa difusa (postinfecciosa)	Faringitis por estreptococos Endocarditis bacteriana aguda Fiebre tifoidea Sífilis Leptospirosis Lepra lepromatosa Toxoplasmosis Malaria por *P. falciparum* Varicela Mononucleosis infecciosa Parotiditis, sarampión, rubéola Hepatitis B y C
Glomerulonefritis membranoproliferativa	Endocarditis bacteriana subaguda Nefritis por *shunt* Hepatitis B y C Malaria por *P. falciparum* Esquistosomiasis
Nefropatía membranosa	Sífilis Filariasis Esquistosomiasis Hepatitis B y C Malaria por *P. malariae* Lepra Hidatidosis
Glomerulosclerosis focal y segmentaria	Infección por el HIV Esquistosomiasis
Amiloidosis AA renal	Infecciones supurativas crónicas Osteomielitis crónica Tuberculosis

Endocarditis infecciosa y abscesos viscerales

Las GN asociadas a endocarditis infecciosa o abscesos viscerales suelen deberse a infecciones subagudas o crónicas por *Staphylococcus aureus, Streptococcus viridans* o gérmenes gramnegativos, aunque se han descrito asociadas a cualquier microorganismo, como la endocarditis por fiebre Q *(Coxiella burnetii).* La incidencia de GN asociada a endocarditis infecciosa ha aumentado en los últimos años, especialmente en enfermos inmunodeprimidos, alcohólicos, ancianos y adictos a drogas por vía parenteral. La afección renal está en el contexto de una enfermedad por inmunocomplejos circulantes, con depósitos glomerulares, aunque otros mecanismos implicados en la aparición de insuficiencia renal pueden ser infartos renales de origen embólico y necrosis tubular en el contexto de sepsis. La lesión renal característica es una GN proliferativa focal, con áreas de necrosis fibrinoide o trombos intracapilares. En ocasiones, la GN es proliferativa difusa, con proliferación extracapilar en forma de semilunas epiteliales. La IF demuestra los depósitos granulares de IgG y C3 mesangiales y capilares; por ME se observa la localización subendotelial y subepitelial de los mismos.

Las manifestaciones renales suelen desarrollarse semanas después de iniciado el cuadro infeccioso y consisten principalmente en proteinuria y hematuria. En ocasiones se desarrolla un síndrome nefrítico agudo; el síndrome nefrótico es infrecuente. Las formas con proliferación extracapilar se acompañan de grados diversos de insuficiencia renal. De forma característica y frecuente se detectan inmunocomplejos circulantes, crioglobulinemia mixta de tipo III e hipocomplementemia (C3 y CH50). El tratamiento antibiótico y la curación de la enfermedad infecciosa de base se acompañan en general de la resolución completa del cuadro renal, aunque en ocasiones las alteraciones renales pueden persistir durante períodos prolongados.

Glomerulonefritis por *shunt*

La infección crónica de la derivación ventriculoperitoneal o ventriculoauricular en niños afectos de hidrocefalia puede desarrollar una GN mesangial o mesangiocapilar de tipo I con depósitos de IgG, IgM y C3 en el 1%-4% de los casos. El germen más frecuente es *Staphylococcus epidermidis,* aunque también se pueden observar casos debidos a *Staphylococcus aureus* o gérmenes gramnegativos. En sangre se detectan valores bajos de CH50 y C3 y presencia de inmunocomplejos circulantes y factor reumatoide. El recambio del drenaje, junto con un tratamiento antibiótico prolongado, resulta imprescindible para la curación del proceso.

INFECCIONES VIRALES

Virus de las hepatitis B y C

La infección crónica por el VHC se asocia frecuentemente a afección renal, tanto en riñones nativos como trasplantados, y más de un 30% de los pacientes infectados por este virus desarrolla alguna manifestación renal. La lesión renal más frecuente es una GN membranoproliferativa de tipo I asociada a crioglobulinemia mixta de tipo III, aunque se han descrito también casos de GN membranosa y proliferativa focal. Es una GN mediada por la formación de inmunocomplejos circulantes y crioglobulinas que se depositan en el glomérulo. El cuadro clínico suele consistir en proteinuria de diversa cuantía, microhematuria, grados variables de insuficiencia renal y lesiones extrarrenales por crioglobulinemia (vasculitis cutánea y artritis).

El tratamiento de las glomerulopatías asociadas al VHC es complejo debido su origen multifactorial y su presentación clínica variable. Se basa en la erradicación de los antígenos virales mediante fármacos, y en los casos en que no es posible controlar la carga viral se puede intentar suprimir la expansión clonal de células B reactiva a la infección vírica, con asociación de recambios plasmáticos y rituximab. El tratamiento inmunodepresor (glucocorticoides y ciclofosfamida) se debería reservar para formas agresivas con manifestaciones sistémicas de vasculitis, asumiendo el riesgo de favorecer la replicación viral y acelerar la evolución de la hepatopatía crónica.

La infección crónica por el virus de la hepatitis B se asocia a diversas enfermedades glomerulares, especialmente GN membranosa, membranoproliferativa y proliferativa mesangial. El cuadro clínico más frecuente es el desarrollo de un síndrome nefrótico, aunque en ocasiones puede cursar como una GN aguda. En los pacientes se suele detectar positividad para HBsAg y HBeAg, valores bajos de complemento (C3 y C4), inmunocomplejos y crioglobulinas circulantes. Se han detectado partículas virales (HBeAg y HBsAg) en la MBG. El tratamiento antiviral parece lo más adecuado en los casos con afección renal y proliferación viral activa.

Virus de la inmunodeficiencia humana

Diferentes tipos de GN se han asociado a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV). La variedad más frecuente es la nefropatía asociada al HIV, un tipo de glomerulosclerosis focal con una incidencia variable (5%-10%), por diferencias raciales y geográficas; es más frecuente en varones afroamericanos con antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral (heroína) y recuento bajo de CD4. Existe proteinuria intensa, síndrome nefrótico, riñones aumentados de tamaño y rápida progresión a la insuficiencia renal avanzada. En general, se observa mejoría de la función renal y retraso en su progresión con el tratamiento antirretroviral administrado y con la recuperación del recuento de CD4. La lesión renal característica corresponde a una glomerulosclerosis segmentaria y focal con depósitos de IgM y C3 y colapso glomerular. El estudio con ME evidencia la presencia de inclusiones tubulorreticulares confluentes en el citoplasma de las células mesangiales, endoteliales e intersticiales. En el intersticio renal se observa atrofia y dilatación tubular, con intensos infiltrados linfocitarios. La patogenia de la nefropatía por HIV está directamente relacionada con la propia infección viral, basada en el efecto citopático del HIV sobre las células mesangiales, endoteliales y tubulares.

También se han descrito otras GN mediadas por inmunocomplejos en los pacientes con infección por el HIV, como GN membranoproliferativa,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

nefropatía membranosa y nefropatía IgA. En general, están relacionadas con la infección por el HIV y con otras infecciones concomitantes, en especial el VHC. Se ha descrito una nueva variedad de glomerulopatía *lupus-like,* similar a la nefropatía C1q, en pacientes HIV positivos, que cursa con un síndrome nefrótico, hematuria e insuficiencia renal; todos los marcadores serológicos de lupus son negativos. La histología renal muestra una GN proliferativa difusa o focal, y el curso de la enfermedad acostumbra a ser progresivo hacia la insuficiencia renal avanzada.

Otros virus

También se han observado cuadros de GN proliferativa en el curso de diversas infecciones víricas, como virus de la influenza A y B, *Hantavirus, Parvovirus* de tipo B19, CMV (especialmente en el trasplantado renal), virus de Coxsackie, virus ECHO, adenovirus, EBV y herpes zóster.

INFECCIONES POR PARÁSITOS

La infección crónica por *Plasmodium malariae* es causa de síndrome nefrótico y se asocia a hipocomplementemia e inmunocomplejos circulantes. La biopsia renal puede poner de manifiesto una GN membranosa, lesiones mínimas o diversas formas de GN membranoproliferativa; el hallazgo más característico es el engrosamiento de la MBG con dobles contornos, denominado *nefropatía de la malaria cuartana.* Por el contrario, en la infección aguda por *Plasmodium falciparum* puede observarse un cuadro similar a la GN aguda con proteinuria, hematuria, edemas e HTA, que es transitorio en más del 50% de los casos.
En algunas infecciones, como la filariasis, la esquistosomiasis y la toxoplasmosis, se han descrito casos de síndrome nefrótico, asociados en general a GN membranosa o membranoproliferativa.

ENFERMEDAD GLOMERULAR INDUCIDA POR FÁRMACOS Y TÓXICOS

Una gran variedad de compuestos químicos que atraviesan la barrera endotelio-epitelio glomerular puede producir lesión de los podocitos y manifestarse como proteinuria aislada o incluso síndrome nefrótico (tabla 95-2). Por el contrario, es menos frecuente que los fármacos induzcan lesiones de tipo GN proliferativa aguda. Las asociaciones más frecuentes de glomerulopatía y fármacos son las relacionadas con:

- *Antiinflamatorios no esteroideos (AINE).* Pueden producir múltiples patrones de lesión histológica renal; destacan las nefritis intersticiales aguda y crónica. Sin embargo, no es infrecuente la presentación clínica en forma de síndrome nefrótico y un patrón histológico ópticamente normal (especialmente con ibuprofeno o naproxeno), que se resuelve tras la retirada del medicamento.
- *Heroína.* Los pacientes adictos a heroína presentan con frecuencia lesiones glomerulares que se manifiestan con proteinuria, síndrome nefrótico y desarrollo de insuficiencia renal progresiva; en la biopsia renal se observa un patrón de glomerulosclerosis segmentaria y focal con depósitos mesangiales de IgM y C3 en la IF. La incidencia de esta entidad ha disminuido notablemente en los últimos años y no está claro si la toxicidad está relacionada con la heroína o con algún contaminante o aditivo asociado al uso de esta droga por vía parenteral.

Tabla 95-2 Enfermedad glomerular inducida por fármacos

PATRÓN HISTOLÓGICO	CAUSA
Cambios glomerulares mínimos	AINE, interferón alfa y gamma, rifampicina Ampicilina Cefalosporinas Pamidronato Litio
Nefropatía membranosa	Antifactor necrosis tumoral (etanercept, infliximab, adalimumab) Penicilamina Sales de oro Mercurio Clometiazol Captopril AINE
Glomerulosclerosis focal y segmentaria	Heroína Litio Adriamicina
Glomerulonefritis rápidamente progresiva	Sulfonamidas Anfetaminas Rifampicina Penicilamina Amoxicilina

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Iannuzzella F, Vaglio A, Garini G. Management of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. Am J Med 2010;123:400-8.

Szczech LA, Gupta SK, Habash R, Guasch A, Kalayjian R, Appel R, et al. The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection. Kidney Int 2004;66:1145-52.

ENFERMEDADES HEREDITARIAS

SÍNDROME DE ALPORT

Es una enfermedad glomerular hereditaria asociada habitualmente a sordera neurosensorial y anomalías oculares y caracterizadas por una afección primaria de la membrana basal secundaria a mutaciones en varios genes que codifican para proteínas de la familia del colágeno de tipo IV. Desde el punto de vista genético es una enfermedad heterogénea porque se transmite mediante patrones de herencia diferentes: la herencia ligada al cromosoma X (85%), la herencia autosómica recesiva (15%) y la autosómica dominante en casos muy raros. Todos comparten unas características clínicas comunes.
El síndrome de Alport ligado al cromosoma X (SALX) se caracteriza por hematuria, proteinuria significativa, HTA, sordera neurosensorial y progresión hacia ERC terminal. Estos síntomas son generales a todas las formas de este síndrome, pero en el caso del SALX se limitan únicamente a pacientes varones. Sin embargo, las mujeres portadoras de síndrome de Alport ligado al cromosoma X tienen una clínica muy variable que se cree debida a diferentes patrones de inactivación del cromosoma X. Si el cromosoma X portador de la mutación está preferentemente inactivado, la clínica será muy leve, mientras que si se inactiva el cromosoma sin mutación la clínica puede ser grave. El síndrome de Alport autosómico recesivo se caracteriza por los síntomas clásicos de la enfermedad, pero con la misma gravedad en varones que en mujeres. La prevalencia y el patrón clínico en los individuos portadores están aún por determinar, aunque la hematuria parece ser uno de los síntomas más frecuentes y debe sospecharse cuando un individuo exhibe el cuadro clínico y patológico de la enfermedad pero carece de antecedentes familiares, especialmente si se trata de una mujer que posee síntomas indicativos de enfermedad grave, como sordera, insuficiencia renal o proteinuria grave en la juventud.
El síndrome de Alport se debe a mutaciones en los genes *COL4A3, COL4A4* y *COL4A5*. Las mutaciones en el gen *COL4A5* (Xq22) son causa de la forma ligada al sexo. Las mutaciones en los genes *COL4A3* y *COL4A4* (2q35-37) son responsables del síndrome de Alport autosómico recesivo.
La mayoría de los casos de síndrome de Alport se descubren en niños y adultos jóvenes, y el síntoma más frecuente es la hematuria, que puede ser microscópica o macroscópica. La proteinuria suele ser discreta o incluso puede faltar en las primeras fases de la enfermedad. En los varones aparece una insuficiencia renal progresiva a partir de la adolescencia, que alcanza la fase terminal hacia la segunda década de la vida. La gravedad de la afección renal es también variable dentro de una misma familia. En el 40%-60% de los pacientes existe algún grado de sordera neurosensorial, en particular de las frecuencias altas (4000-8000 Hz). Se han descrito también alteraciones oculares en el 15%-30% de los pacientes (cataratas, esferofaquia, lenticono, miopía, retinitis pigmentaria y otras); la única patognomónica es el lenticono anterior.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Las lesiones renales son inespecíficas al MO. En estados iniciales, el aspecto de los glomérulos puede ser normal, pero cuando la enfermedad progresa hay proliferación de células y matriz mesangiales, engrosamiento de las paredes capilares y adherencias de la cápsula de Bowman. La IF es negativa. La fibrosis intersticial y la atrofia tubular son frecuentes, así como la infiltración intersticial por células espumosas, pero constituyen hallazgos inespecíficos. La anomalía más temprana y característica del síndrome de Alport se localiza en la MBG, se evalúa con el ME y se caracteriza por engrosamientos y estrechamientos alternativos, aspecto laminar y agrietado de lámina densa, áreas de rarefacción y, en ocasiones, partículas muy densas. En fases iniciales de la enfermedad puede apreciarse tan sólo una membrana basal delgada. La enfermedad carece de tratamiento específico y progresa a enfermedad renal terminal prácticamente en todos los hombres afectados. No se han comprobado recidivas de la enfermedad original en el riñón trasplantado; sin embargo, el 2%-4% de los receptores de trasplante pueden generar anticuerpos anti-MBG y presentar una GNRP, dado que el injerto renal contiene determinantes antigénicos (antígeno de Goodpasture) ausentes en el riñón nativo.

ENFERMEDAD DE MEMBRANAS FINAS

Esta entidad puede afectar hasta a un 5%-10% de la población con hematuria monosintomática, usualmente presentan escasa proteinuria asociada y no es infrecuente que pase inadvertido clínicamente, ya que en raras ocasiones progresa hacia la insuficiencia renal por lo que también se conoce con el nombre de *hematuria familiar benigna* (HFB). Algunas variantes de síndrome de Alport autosómico dominante y portadores del síndrome de Alport autosómico recesivo son reconocidas actualmente como una enfermedad de membranas finas. Estos hallazgos tienen importantes consecuencias de cara al consejo genético, ya que los hijos de una pareja con hematuria familiar pueden padecer un síndrome de Alport. No obstante, ni todas las familias con HFB muestran ligamiento al *locus COL4A3/COL4A4* ni todos los portadores de síndrome de Alport autosómico recesivo presentan hematuria, lo que confirma la penetrancia variable de esta rara asociación entre paciente con síndrome de Alport autosómico dominante y la HFB.

SÍNDROME NEFRÓTICO CONGÉNITO

Este término se refiere al síndrome nefrótico de aparición antes del tercer mes de vida. Se han identificado mutaciones en cinco genes que explican la mayoría de las anomalías proteicas del podocito relacionadas con este grupo de pacientes; en el 95% de los casos se trata de mutaciones de los genes *NPHS1* y *NPHS2.* Los cinco genes descritos son los siguientes:

1. *NPHS1.* Codifica para la proteína nefrina, un componente fundamental del diafragma podocitario, que causa el *SN congénito de tipo finlandés* (SNF), una afección poco frecuente, excepto en Finlandia, donde es responsable del 15%-20% de los casos de síndrome nefrótico congénito. Los niños afectos suelen ser prematuros y con placentas muy grandes. Los glomérulos pueden ser ópticamente normales, pero evolucionan hacia el colapso y la esclerosis. La IF es negativa. El pronóstico de la enfermedad es malo, ya que la mayoría de los niños afectos fallecen en la infancia. La actitud terapéutica suele ser la nefrectomía bilateral, para acabar con la pérdida incontrolable de proteínas, seguido de trasplante renal.
2. *NPHS2.* Codifica para podocina y ocasiona la glomerulosclerosis focal y segmentaria familiar, caracterizada por SN resistente a los glucocorticoides que se hereda de forma autosómica recesiva y cursa con insuficiencia renal progresiva.
3. *WT1.* Codifica para un factor de supresión de trascripción tumoral involucrado en el desarrollo renal y gonadal y es el responsable de la aparición del *síndrome de Denys-Drash* (seudohermafroditismo masculino, tumor de Wilms y ERC progresiva).
4. *LAMB2.* Codifica para la β_2 laminina, un componente de la MBG, responsable del *síndrome de Pierson.* Se caracteriza por la aparición de SN congénito secundario a esclerosis mesangial y alteraciones oculares (microcoria, cataratas o retinopatía).
5. *PLCE1.* Codifica para la fosfolipasa Cε1, una enzima citoplasmática necesaria para la maduración del podocito, y causa la esclerosis mesangial difusa de inicio precoz.

ENFERMEDAD DE FABRY

Es una enfermedad ligada al cromosoma X (Xq21,22) caracterizada por un error del metabolismo glucoesfingolipídico secundario a un déficit específico en la actividad de la α-galactosidasa A y que resulta de la acumulación en los tejidos de globotriaosil-ceramida. La afección es habitualmente multiorgánica y de aparición en la infancia; destacan la disfunción endotelial y las lesiones en corazón, sistema nervioso central y riñón. Existen casos raros diagnosticados en adultos, heterocigotos, con afección monoorgánica descritos en varones con mutaciones incompletas o en mujeres con inactivación anómala del cromosoma X.

La nefropatía se manifiesta por proteinuria e insuficiencia renal progresiva. La biopsia renal muestra células espumosas que son el resultado de la aparición de depósitos de lípidos tanto en células epiteliales como endoteliales, así como en los túbulos y el intersticio renal. El ME revela abundantes cuerpos intracelulares densos, redondeados y de estructura laminar (cuerpos cebra) que son característicos de la enfermedad. En otros órganos se observan lesiones análogas. Los varones desarrollan insuficiencia renal terminal hacia la quinta década de la vida y desde la infancia presentan acroparestesias, angioqueratoma, hipohidrosis, trastornos gastrointestinales y córnea *verticilata.* Existe una variante cardíaca que cursa con hipertrofia ventricular izquierda y escasa sintomatología acompañante. Actualmente se dispone de terapia de reemplazo enzimático, pero su efecto sobre la historia natural de la enfermedad aún no se ha demostrado plenamente.

SÍNDROME DE BARDET-BIEDL

La afección renal es el sexto signo cardinal del *síndrome de Bardet-Biedl.* Los otros signos son: obesidad, retraso mental, polidactilia, retinopatía pigmentaria e hipogenitalismo. Existen al menos siete genes causantes de la enfermedad, localizados en los cromosomas 2q31, 3p13, 4q27, 11q13, 15q22.3, 16q21 y 20p12. Parece ser que la herencia de la enfermedad es trialélica; es decir, dos mutaciones de tipo recesivo en uno de los genes y otra mutación en otro de estos genes. El síndrome de Bardet-Biedl puede asociarse a reflujo vesicoureteral, quistes renales y alteraciones de tipo displásico. La biopsia renal muestra la presencia de glomerulosclerosis y proliferación mesangial asociada de forma variable a degeneración quística tubular.

SÍNDROME UÑA-RÓTULA

Esta afección rara del tejido conectivo, denominada también *osteonicodisplasia,* se hereda de modo autosómico dominante. El gen causante de la enfermedad, *LMX1B,* se localiza en el cromosoma 9 (9q34.1), muy próximo al del grupo ABO. Se caracteriza por hipoplasia de las uñas, ausencia o hipoplasia de las rótulas, subluxación del codo, cuernos ilíacos bilaterales y afección renal. La nefropatía cursa con proteinuria, asociada a hematuria en el 50% de los casos pero menos de un 10% de los pacientes desarrolla insuficiencia renal. En la biopsia renal destaca una GN proliferativa y esclerosante, y mediante el ME se aprecian áreas de rarefacción de la MBG rellenas de fibrillas colágenas.

DREPANOCITOSIS

La drepanocitosis se debe a la presencia de una mutación en el codón que codifica para el sexto aminoácido del gen de la β-globina (v. Nefropatía de la drepanocitosis, en cap. 97).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). Pediatrics 2007;119:e907-19.

Jain G, Warnock DG. Blood pressure, proteinuria and nephropathy in Fabry disease. Nephron Clin Pract 2011;118:43-8.

Kashtan CE, Segal Y. Genetic disorders of glomerular basement membranes. Nephron Clin Pract 2011;118:9-18.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

NEFROPATÍA DIABÉTICA

Capítulo 96

E. Poch López de Briñas

CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

La nefropatía diabética (ND) consiste en la presencia de albuminuria persistente (igual o superior a 300 mg/24 h o igual o superior a 200 μg/min) frecuentemente junto con retinopatía diabética y ausencia clínica o de laboratorio de otra enfermedad del riñón o las vías urinarias. Esta definición vale tanto para la diabetes de tipo 1 (DM1) como para la diabetes de tipo 2 (DM2). La presencia de microalbuminuria, es decir, excreción urinaria de albúmina entre 30 y 300 mg/24 h) se define como nefropatía incipiente. En la tabla 96-1 se detallan las definiciones de las alteraciones en la excreción urinaria de albúmina. La ND se acompaña muy frecuentemente de HTA y disminución de la función renal. Aunque la presencia de retinopatía diabética apoya el diagnóstico de ND, su ausencia no excluye la existencia de ND.

La prevalencia general de microalbuminuria es de alrededor del 13% en la DM1 y del 25% en la DM2. Por el contrario, en ambos tipos de diabetes, la prevalencia de macroalbuminuria está alrededor del 15%, con una incidencia anual de un 1,5%. La ND es en la actualidad la primera causa de ERC terminal en Europa, EE. UU. y Japón, ya que entre un 25% y un 45% de los nuevos pacientes que inician tratamiento sustitutivo renal son diabéticos, sobre todo con DM2, por la mayor prevalencia de esta.

FISIOPATOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

La fisiopatología de la ND es compleja, con numerosos mediadores y trastornos identificados. La *hiperglucemia* y la elevación de la presión arterial (PA) son los principales iniciadores, a los que se unen la activación del sistema renina-angiotensina y factores genéticos.

La hiperglucemia es responsable de la glucosilación no enzimática de proteínas circulantes y estructurales. Este proceso es capaz de inducir hiperfiltración glomerular e incrementar la secreción de citocinas y factores de crecimiento que producen proliferación mesangial e incremento de la matriz extracelular. Junto con el aumento en la expresión y síntesis de TGF-β y PDGF, la hiperglucemia *per se* aumenta la expresión de receptores AT_1 de angiotensina II. Todo ello lleva a un acúmulo de matriz extracelular por aumento de producción y reducción de la degradación del colágeno.

La elevación de la PA produce lesión vascular e incrementa la presión intraglomerular. La transmisión de la PA sistémica a los capilares glomerulares se facilita por la disminución del tono de la arteriola aferente, característica de esta enfermedad, y por el incremento del tono de la arteriola eferente inducido por la angiotensina II. Se provoca así hipertensión intraglomerular que induce proliferación mesangial y daño glomerular (v. Patogenia y fisiopatología, en cap. 91). Aunque el paciente diabético presenta una actividad de renina-plasmática disminuida, se ha demostrado una hiperactivación intrarrenal del sistema renina-angiotensina. Esta hiperactivación local aumenta la concentración de angiotensina II, que incrementa la expresión de citocinas, factores de crecimiento, estrés oxidativo y producción de colágeno de tipo IV. Es decir, la hiperactividad de angiotensina II amplifica los efectos de la hiperglucemia y de la HTA.

La existencia de una historia familiar de enfermedad renal o cardiovascular (como la HTA) es un factor de riesgo claro de desarrollo de nefropatía. Existen también mecanismos relacionados con la existencia de una inflamación crónica, ligada al incremento de TNF-α.

Cuando existe proteinuria, esta resulta tóxica para los túbulos y el intersticio, con lo que se acelera la progresión hacia la insuficiencia renal. En ausencia de tratamiento, el filtrado glomerular decrece a razón de 10 mL/min al año y se acentúa con la mayor intensidad de la proteinuria, el peor control de la PA y metabólico.

Desde el punto de vista anatomopatológico, la lesión renal característica de la DM1 es la glomerulosclerosis nodular o *nefropatía de Kimmelstiel-Wilson,* con la presencia de lesiones nodulares entre los capilares glomerulares, que colapsan progresivamente las luces vasculares. No obstante, la lesión más constante es la expansión mesangial e intersticial por aumento de la matriz y el engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular y tubular.

Por el contrario, en la DM2, estas lesiones aparecen sólo en un 30% de los pacientes; el resto presentan lesiones vasculares inespecíficas e intersticiales con mínima afección glomerular o, incluso sin ella, debido a que se suelen diagnosticar a edades más avanzadas, cuando la presencia de lesiones vasculares e intersticiales es más prevalente. El hallazgo de patrones o nefropatías diferentes en pacientes DM2 está dado en parte porque la indicación de la biopsia renal en estos pacientes se basa en datos clínicos o analíticos que ponen en duda la ND (p. ej., ausencia de retinopatía).

CUADRO CLÍNICO

Cabe distinguir una fase preclínica que cursa con normo- o microalbuminuria y una fase clínica caracterizada por la presencia de albuminuria. Los principales factores de riesgo que favorecen la aparición de nefropatía, tanto en DM1 como en DM2, son normoalbuminuria superior a la media, microalbuminuria, sexo masculino, agregación familiar, HTA o predisposición a tenerla, etnia (afroamericana, mexicoestadounidense), DM1 de inicio antes de los

Tabla 96-1 Clasificación de las anomalías en la excreción urinaria de albúmina

	ALBÚMINA EN ORINA DE 24 h (mg/24 h)	ALBÚMINA EN ORINA MINUTADA NOCTURNA (μg/min)	ORINA RECIENTE		
			ALBÚMINA (mg/L)	COCIENTE ALBÚMINA/CREATININA	
				mg/mmol	mg/g
Normoalbuminuria	< 30	< 20	< 20	< 3,5	< 30
Microalbuminuria	De 30 a < 300	De 20 a < 200	De 20 a < 200	De 3,5 a < 35	De 30 a < 300
Macroalbuminuria (clínica)	≥ 300	≥ 200	≥ 200	≥ 35	≥ 300

Nota: A los 5 años del diagnóstico de la DM1 y al mismo tiempo del diagnóstico de la DM2 se debe determinar la proteinuria en orina reciente. Si es positiva, se debe confirmar con método cuantitativo y el paciente se puede entonces considerar afecto de nefropatía clínica. Si la proteinuria es negativa, se debe determinar la microalbuminuria en muestra de orina reciente (cociente albúmina/creatinina) o en orina de 24 h (mg/24 h). Dada la variabilidad en la excreción, se debe confirmar en 2 de 3 determinaciones en el espacio de 3 a 6 meses. En todos los casos es importante señalar que algunas condiciones clínicas pueden elevar de forma transitoria la excreción urinaria de albúmina, de forma que, cuando se corrigen, esta desaparece. Estas situaciones clínicas son el ejercicio físico intenso en las 24 h previas al análisis, una infección activa o un síndrome febril agudo, la insuficiencia cardíaca descompensada, la hiperglucemia marcada, la HTA marcada no controlada, la piuria-bacteriuria y la hematuria. Por ello, deben descartarse o corregirse estas circunstancias antes de dar un valor de albuminuria por válido.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

20 años de edad, mal control glucémico, hiperfiltración (debatido) y tabaquismo. Tras una primera fase preclínica, a partir de los 5 años de evolución de la DM puede aparecer microalbuminuria, que es la primera señal que muestra el riñón acerca de la presencia de disfunción microvascular-endotelial. En un tercio de los pacientes con DM1, en las primeras fases de la enfermedad se observa hiperfiltración glomerular (tasa de FG superior a 120 mL/min), sobre todo al inicio del diagnóstico de la diabetes o en fases de mal control metabólico. El incremento en la excreción urinaria de albúmina y otras proteínas marca la progresión hacia la proteinuria establecida y el inicio de la nefropatía, que en la DM1 puede ir precedida de la aparición de HTA, mientras que en la DM2 esta suele ya estar presente cuando se diagnostica. Específicamente, la prevalencia de HTA en las fases de normo-, micro- y albuminuria es del 42%, el 52% y el 79%, respectivamente, en la DM1 y del 71%, el 90% y el 93%, respectivamente, para la DM2. La progresión vendrá marcada por el incremento de la proteinuria y el descenso progresivo de la tasa de filtrado glomerular. La ERC terminal suele llegar entre los 20 y 30 años de evolución de la DM1. En la DM2, la evolución puede ser muy diferente ya que, cuando se diagnostica la diabetes, la HTA suele estar presente e incluso el motivo de la detección de la diabetes es la presencia de nefropatía. Así, la presencia de lesiones de nefrosclerosis avanzada modifica el curso evolutivo de la ND, muchas veces con presencia de insuficiencia renal en ausencia de proteinuria o con esta escasa.

En cuanto a la magnitud de la proteinuria, pacientes con proteinuria basal igual o superior a 3 g/día pueden tener hasta cinco veces más probabilidad de duplicar la cifra de creatinina en el tiempo y de hasta ocho veces de llegar a ERC terminal que los pacientes con proteinuria inicial inferior a 3 g/día.

Los pacientes con ND tienen una elevada prevalencia de afección extrarrenal, como retinopatía (100% en DM1, 50%-60% en DM2), macroangiopatía (AVC, estenosis carotídea, enfermedad coronaria, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad vascular periférica), así como neuropatía periférica y autonómica.

Debe sospecharse una nefropatía no diabética cuando existen signos clínicos «discordantes»: rápido deterioro de la función renal en forma de glomerulonefritis rápidamente progresiva, microhematuria persistente, proteinuria intensa de aparición brusca o progresiva o fondo de ojo sin retinopatía, aunque cabe encontrar lesiones de ND en ausencia de retinopatía, especialmente en la DM2. En estos casos se debe intentar practicar una biopsia renal, para descartar la existencia de una glomerulonefritis asociada, que podría tener un tratamiento diferenciado.

PRONÓSTICO

En la DM1, la presencia de nefropatía aumenta de forma muy marcada la mortalidad, de manera que en los estudios iniciales el curso natural al cabo de 10 años conllevaba una tasa acumulada de mortalidad de entre el 50% y el 77%. No obstante, en estudios más recientes, esta tasa de mortalidad se ha reducido en un 40%.

En la DM2, los pacientes con proteinuria tienen un riesgo cuatro veces mayor de muerte prematura. La tasa acumulada de muerte a los 10 años del inicio de la proteinuria es del 70%, comparado con el 45% en pacientes sin proteinuria.

Tanto en la DM1 como en la DM2, la enfermedad renal terminal y la enfermedad cardiovascular son las causas más importantes de mortalidad. La albuminuria, que frecuentemente se asocia a inflamación crónica y a disfunción endotelial, la reducción de la tasa de filtración glomerular, así como la elevada prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda, junto con otros factores de riesgo, explican la elevadísima tasa de mortalidad cardiovascular en estos pacientes.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Los principales tratamientos que se han investigado son el control de la glucemia, de la HTA, de los lípidos y la restricción de proteínas. A continuación se expone el efecto de los tratamientos en las diferentes fases de la enfermedad.

El *control glucémico* estricto es capaz de reducir el paso de normoalbuminuria a micro- o a macroalbuminuria, tanto en DM1 como en DM2. Por el contrario, sus efectos en la regresión de la microalbuminuria o de la nefropatía clínica han sido menos evidentes. Además, recientemente se ha observado que el control demasiado estricto de la glucemia puede tener complicaciones (v. cap. 222, Diabetes mellitus). Sobre el uso de hipoglucemiantes orales en la insuficiencia renal en estadio III a V, las sulfonilureas y las biguanidas deben ser evitadas, mientras que están aceptados las glinidas y los inhibidores de la DPP-4.

El *control de la presión arterial* es un pilar fundamental del tratamiento de la ND. Como prevención primaria, en la fase de normoalbuminuria, la reducción de la presión arterial, especialmente con el bloqueo del sistema renina-angiotensina con IECA o ARA-II, retrasa la aparición de la microalbuminuria en la DM1 y la DM2. En la fase de microalbuminuria, evidencias de grado A establecen que el bloqueo del sistema renina-angiotensina mediante IECA en la DM1 o de ARA-II en la DM2 es la medida más eficaz para frenar la progresión desde microalbuminuria a proteinuria, con unos efectos que en parte son independientes del nivel de PA alcanzado con el tratamiento. Incluso estos tratamientos pueden promover la regresión a normoalbuminuria. En la nefropatía establecida (proteinuria), el tratamiento más eficaz se basa en IECA y ARA-II, que permiten frenar la progresión. La reducción de la PA disminuye la albuminuria y además enlentece la velocidad de descenso de la tasa de filtrado glomerular, aunque esto no se suele conseguir en fases avanzadas de la enfermedad. El control de la PA debe persistir en el tiempo para que sea eficaz. Además del descenso de la PA, la magnitud del descenso de la proteinuria en respuesta al tratamiento también es un factor independiente de protección renal. Se recomienda rebajar las cifras de PA en el paciente diabético por debajo de 140/90 mm Hg para conseguir una renoprotección eficaz, aunque si la proteinuria es superior a 1 g/día se debe intentar reducir aún más la PA a cifras algo inferiores a 130/80 mm Hg. De forma ideal, se debería reducir la magnitud de la albuminuria al menos un 50% e idealmente conseguir valores inferiores a 0,5-1 g/día en pacientes con nefropatía. La magnitud de la albuminuria es además un marcador independiente de riesgo cardiovascular, incluso en el rango bajo de microalbuminuria, y, por ello, su normalización constituye un objetivo terapéutico. Para conseguir estos objetivos de reducción de PA y proteinuria, a menudo, si no siempre, es necesario añadir a los IECA o ARA-II otros antihipertensivos como calcioantagonistas (no dihidropiridínicos o dihidropiridínicos) y/o tiazidas o diuréticos de asa si la tasa de FG es inferior a 30 mL/min y/o alfabloqueantes. Los betabloqueantes se deberían reservar para pacientes con una indicación adicional a usarlos, por ejemplo, en prevención secundaria de cardiopatía isquémica.

La *restricción proteica* está recomendada para frenar la progresión de la ND. Conforme avanza la insuficiencia renal, ha de ser compensada para evitar la desnutrición y el riesgo de hipercatabolismo, con un ajuste de la ingesta proteica a 0,6-0,8 g/kg al día, con un 60% a 65% de hidratos de carbono, reducción de grasas saturadas a 1/3 de las calorías totales y reducción de peso, especialmente en la DM2.

Completan la protección de estos pacientes los *tratamientos concomitantes,* encaminados a controlar todos los factores que pueden influir en la progresión y el desarrollo de dicha complicación y en la morbimortalidad cardiovascular. Entre estos factores se encuentran la obesidad, el control de los lípidos con estatinas (objetivo de colesterol LDL inferior a 100 mg/dL, HDL-colesterol superior a 45 mg/dL en varones y a 55 mg/dL en mujeres, triglicéridos por debajo de 150 mg/dL), cese del hábito tabáquico y antiagregación plaquetaria en mayores de 45 años.

En presencia de insuficiencia renal crónica, la anemia es más precoz en el paciente diabético que en el no diabético y debe ser tratada tempranamente con agentes estimuladores de la eritropoyesis (v. cap. 91, Enfermedad renal crónica), dado que puede contribuir a mejorar la cardiopatía isquémica y a frenar la progresión de la hipertrofia ventricular izquierda y de la retinopatía, así como a mejorar la calidad de vida del paciente. En las fases avanzadas de insuficiencia renal se debe prevenir la malnutrición con dieta adecuada y suplementos.

Cuando todas estas medidas fracasan y se avanza hacia la fase de ERC terminal, debe prepararse al paciente para su entrada en tratamiento

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

sustitutivo renal. El paciente diabético puede ser candidato a un trasplante combinado renopancreático (en la DM1) o renal aislado (en la DM2), siempre bajo una estricta valoración del riesgo cardiovascular bien individualizada del paciente. La posibilidad de un trasplante de islotes pancreáticos aún no ofrece perspectivas exentas de un elevado riesgo.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2014;37(Suppl 1):S14-80.

Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen HV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348:534-42.

Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil AW, Matthews DR. Long-Term Follow-up after Tight Control of Blood Pressure in Type 2 Diabetes. N Eng J Med 2008;359:1565-76.

Roscioni SS, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D. The effect of RAAS blockade on the progression of diabetic nephropathy. Nat Rev Nephrol 2014;10:77-87.

ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1575-85.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

NEFROPATÍAS DE ORIGEN VASCULAR

Capítulo 97

A. Botey Puig

CONCEPTO

Para un correcto funcionamiento del riñón se precisa una adecuada perfusión del mismo. Las enfermedades que afectan a los vasos renales principales y/o intraparenquimatosos normalmente son una manifestación de una patología vascular generalizada y pueden comprometer todas las funciones del parénquima. La afección renal de las vasculitis se trata en el capítulo 95, Nefropatías glomerulares secundarias.

TRASTORNOS DE LOS VASOS RENALES PRINCIPALES

■ TROMBOEMBOLIA DE LAS ARTERIAS RENALES

Concepto y etiología

La *trombosis* aguda de la arteria renal puede producirse como consecuencia de traumatismos abdominales, progresión de una estenosis ateromatosa o displásica de la arteria renal, aneurisma de la aorta o arteria renal, procesos inflamatorios de la arteria (sífilis, poliarteritis nudosa, arteritis de Takayasu, arteritis de Horton, enfermedad de Behçet, etc.), o bien tras la práctica de una cateterización de la arteria renal. También se han descrito casos de trombosis espontánea sobre todo en condiciones de hipercoagulabilidad (aunque es más típico una trombosis venosa) o ante sustancias vasoactivas (cocaína).

Las principales causas de *embolia* de las arterias renales tienen su origen en el corazón y son: trombos murales y émbolos de vegetaciones valvulares en la endocarditis; son bilaterales en cerca de la cuarta parte de los casos. Los aneurismas y placas de ateroma de las arterias renales pueden *per se* constituir el origen de una embolización más periférica. Aunque sólo el 2% de las embolias periféricas secundarias a una fibrilación auricular afectan al riñón, estos pacientes tienen cuatro veces más riesgo de tromboembolia renal que los pacientes sin fibrilación auricular.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la tromboembolia de las arterias renales dependen de la masa renal afecta y de la rapidez de la oclusión. La *trombosis aguda bilateral* conlleva una insuficiencia renal progresiva, mientras que la oclusión crónica de una arteria renal puede acompañarse del desarrollo de la circulación colateral y no manifestarse clínicamente. El *infarto renal* se produce cuando una arteria renal principal o segmentaria es ocluida por un émbolo o un trombo. En los enfermos que presentan síntomas (alrededor de la mitad), los más frecuentes son dolor lumbar o abdominal, vómitos, fiebre, leucocitosis y hematuria. El infarto de riñón se acompaña de elevaciones en sangre de las enzimas presentes en el tejido renal: la láctico-deshidrogenasa (LDH), la transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), la creatín-fosfocinasa (CPK) y la fosfatasa alcalina (FA). El infarto renal crónico se asocia con frecuencia a HTA, que puede deberse a hiperproducción de renina por el parénquima isquémico y que puede ser transitoria o persistente.

Diagnóstico

El diagnóstico es difícil y requiere un alto grado de sospecha, sobre todo en pacientes de edad avanzada. En caso de traumatismo grave, la presencia de microhematuria obliga a descartar la trombosis de la arteria renal. Con clínica compatible es de utilidad determinar los niveles de LDH y FA en sangre u orina. Unos niveles en sangre superiores a la normalidad o su presencia en orina que indica su origen renal (se trata de enzimas poco filtrables) apoyan el diagnóstico. El renograma isotópico, la gammagrafía y la TC o RM con contraste pueden mostrar reducciones de la perfusión renal segmentarias o generalizadas. La prueba definitiva se obtiene mediante la angiografía renal, que revela la ausencia de flujo a través de la arteria renal comprometida. Una vez superada la fase aguda, los hallazgos radiográficos más frecuentes son la reducción del tamaño del riñón y la presencia de cicatrices corticales y de calcificaciones parenquimatosas.

Tratamiento

En los casos no traumáticos, el tratamiento médico consiste en la anticoagulación (heparina seguida de cumarínicos) o fibrinolíticos (regionales o sistémicos), y es eficaz sobre todo si la oclusión es incompleta y si se inicia precozmente. El 80% de las revascularizaciones de la arteria renal efectuadas en las primeras 12 h tienen éxito. No obstante, se han descrito varios casos de exitosas trombólisis intraarteriales con prolongados períodos de isquemia (20 a 72 h). En los casos postraumáticos puede ser preciso restablecer quirúrgicamente el flujo renal.

■ NEFROPATÍA ISQUÉMICA

Concepto

El término *nefropatía isquémica* describe la insuficiencia renal debida a una estenosis bilateral de la arteria renal o unilateral en un riñón único funcionante. La obstrucción crónica de las arterias renales adquiere importancia por ser una causa potencialmente curable de HTA y potencialmente reversible de insuficiencia renal crónica, incluso en estadios considerados como preterminales. Alrededor del 15% de los enfermos de más de 50 años que desarrollan una insuficiencia renal terminal lo hacen por esta enfermedad.

Etiología

Con mucho, la etiología más frecuente es una placa ateromatosa en el tercio proximal o en el *ostium* de ambas arterias renales. Los factores de riesgo cardiovascular mayores (tabaquismo, hiperlipemia, diabetes y HTA) son condicionantes que aceleran el desarrollo de placas arterioscleróticas tanto en las arterias renales como en otros territorios. Una placa establecida progresa a los 5 años en más del 50% de los casos, y en el 15% llegan a una total oclusión del vaso. Menos frecuentemente la estenosis es por una displasia fibromuscular ya que, a diferencia de las de etiología arterioesclerótica, no

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

acostumbran a progresar. Sólo en raras ocasiones puede corresponder a otras enfermedades de la propia arteria como arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, poliarteritis nudosa, etc., o a neurinomas en la arteria renal debidos a una neurofibromatosis de von Recklinghausen.

Cuadro clínico

Se debe sospechar una nefropatía isquémica en pacientes de edad avanzada, de etnia blanca y con HTA de muchos años de evolución, que presentan un deterioro progresivo y relativamente brusco de la función renal, o frecuentes episodios de insuficiencia cardíaca de causa inexplicable. Estos pacientes suelen tener arteriosclerosis en otros territorios (coronariopatía isquémica, claudicación intermitente, etc.) y no es infrecuente el diagnóstico de estenosis de la arteria renal en el curso del estudio de estas afecciones. Cerca del 80% de los pacientes con enfermedad ateroembólica presentan una enfermedad renal isquémica. Esta insuficiencia renal se asocia a un sedimento urinario poco llamativo y a una proteinuria generalmente inferior a 1 g/día. A menudo, la insuficiencia renal empeora durante un tratamiento antihipertensivo eficaz, y particularmente con un IECA o con un ARA-II. La estenosis bilateral de las arterias renales, además de producir insuficiencia renal y exacerbar en ocasiones la HTA, con frecuencia se manifiesta en forma de episodios de edema pulmonar recurrente, por la avidez de los riñones estenóticos a retener sodio.

Diagnóstico

Se basa en demostrar las lesiones de las arterias renales sin usar en lo posible contraste yodado. Técnicas de ecografía Doppler, la angio-TC y la angio-RM sin gadolinio son en principio las más indicadas. No son de utilidad determinaciones de renina ni el renograma isotópico por la propia naturaleza de la enfermedad bilateral y la insuficiencia renal.

Tratamiento

Se basa en restablecer el flujo arterial con angioplastia y *stent* o cirugía, aunque actualmente existe controversia sobre la superioridad de estas medidas frente a tratamiento médico conservador (protección cardiovascular). Se considera como mejora de la función renal y, por tanto, confirmatorio del diagnóstico de nefropatía isquémica, cuando se observa un descenso de la creatinina plasmática en un 20%, lo cual ocurre alrededor de la mitad de los pacientes. Con todo, la progresión de la insuficiencia renal está directamente relacionada con la creatinina preprocedimiento e inversamente relacionada con el descenso inmediato de la misma posprocedimiento. Un aumento rápido y reciente de la creatinina se asocia a una respuesta favorable al procedimiento. La reestenosis en el propio *stent* es frecuente (40% de los casos). La intervención quirúrgica está prácticamente restringida a pacientes con imposibilidad del procedimiento endovascular, aunque los estudios a largo plazo (más de 5 años) muestran mejores resultados tras la intervención quirúrgica tanto respecto a la reestenosis como a la preservación de la función renal. En caso de que la arteria esté completamente ocluida, puede predecirse mejora de la función renal tras restablecer el flujo con cirugía si se demuestra la existencia de circulación colateral, nefrograma en la angiografía, riñón de tamaño no inferior a 9 cm y número de nefronas viables, tras biopsia, superior a un 20%.

■ TROMBOSIS DE LAS VENAS RENALES

Puede ser secundaria a extensión de *tromboflebitis* desde la vena cava, invasión de la vena renal por *neoplasias* renales o de órganos próximos, *traumatismos,* lesiones producidas durante *intervenciones* quirúrgicas sobre la zona, episodios de *deshidratación* en lactantes y *embarazo* o uso de *anticonceptivos orales.* La trombosis de venas renales es rara en pacientes ambulatorios, excepto en los que presentan *síndrome nefrótico* (v. cap. 89, Síndrome nefrótico).

ENFERMEDADES VASCULARES DE LA MICROCIRCULACIÓN RENAL

■ NEFROANGIOSCLEROSIS BENIGNA

Concepto

El término *nefroangiosclerosis benigna* describe las alteraciones vasculares que se encuentran en el parénquima renal asociadas al envejecimiento progresivo del árbol vascular que aparece en individuos de edad avanzada, presenten o no HTA, dislipémicos y con intolerancia a la glucosa. Así, la nefroangiosclerosis no se limita a enfermos hipertensos, ya que en autopsias de individuos normotensos mayores de 60 años de edad se demuestran lesiones vasculares intraparenquimatosas en el riñón en más del 70% de los casos. En pacientes hipertensos, más de un 80% de los que se encuentran en la fase asintomática presentarían cambios de nefroangiosclerosis en los riñones. La nefroangiosclerosis hipertensiva no deja de ser una manifestación de un proceso que afecta a todo el sistema cardiovascular.

Patogenia

Además de los niveles de presión arterial está claro que también influyen factores individuales (raza negra, número de nefronas al nacer) y genéticos. El mecanismo patogénico principal es la isquemia que se produce por la reducción del calibre arteriolar, ya sea funcional (vasoconstricción) o estructural (arteriosclerosis hialina). También participan otros procesos, fundamentalmente mediados por el sistema renina-angiotensina, como son la hipertensión-hiperfiltración glomerular en los glomérulos remanentes y la liberación de factores de crecimiento que aumentan la fibrogénesis.

Anatomía patológica

El cambio más característico es el aumento de espesor de la pared vascular de arterias pequeñas y arteriolas, que incluye el engrosamiento de la íntima, la hipertrofia muscular y la reduplicación de la lámina elástica, lesiones a las que suele asociarse la degeneración hialina. La *arteriosclerosis hialina* consiste en un engrosamiento hialino de la pared de la arteriola que reduce el calibre de la luz vascular. Predomina en vasos preglomerulares, entre ellos la arteriola aferente, pero la eferente también puede afectarse, aunque no con la misma frecuencia ni con la intensidad que se observa en la diabetes. Los glomérulos muestran a menudo alteraciones a causa de la isquemia a la que son sometidos. El grado de afección de los túbulos y del intersticio renal guarda relación habitualmente con la intensidad y la duración de la afección vascular.

Cuadro clínico

Los pacientes con nefroangiosclerosis suelen tener historia de hipertensión de larga evolución y elevaciones discretas de la creatinina plasmática. La presencia de hiperuricemia es un hallazgo precoz y refleja reducción del flujo sanguíneo renal. La sintomatología referida al riñón es muy escasa. La proteinuria es mínima o negativa y no hay nada distintivo en el sedimento urinario, que puede contener algunos hematíes y leucocitos aislados y, en ocasiones, cilindros granulosos o hialinos. En contraste con la escasa expresividad clínica de esta enfermedad se han demostrado varias alteraciones funcionales, como reducción del flujo plasmático renal con preservación relativa del filtrado glomerular por vasoconstricción preferente de la arteriola eferente. Otros pacientes tienen disminuciones moderadas e irreversibles del filtrado glomerular debidas a las alteraciones anatómicas del parénquima renal, pero el grado de insuficiencia renal no suele ser importante. Sólo una minoría de los casos de nefroangiosclerosis benigna progresa hacia la insuficiencia renal terminal. No obstante, el elevado número de pacientes hipertensos en la población general hace que este sea el segundo diagnóstico más frecuente de los pacientes que entran en programa de diálisis.

Diagnóstico

Viene dado por el cuadro clínico debido a que sólo excepcionalmente está indicada la biopsia renal. Las características clínicas que apoyan el diagnóstico de nefroangiosclerosis se resumen en el cuadro 97-1, por lo que acostumbra a ser un diagnóstico por exclusión.

Tratamiento

Consiste en el control adecuado de la PA y de los factores ateróge nos sobreañadidos, como hiperuricemia, hiperlipemia, diabetes mellitus u obesidad. La reducción de la PA debe efectuarse de modo paulatino y no bruscamente, debido a que en la enfermedad hipertensiva el riñón

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 97-1 Características clínicas que apoyan el diagnóstico de nefroangiosclerosis hipertensiva

Hipertensión de larga evolución o grave
Evidencia de cambios en el calibre y aspecto de las arteriolas retinianas
Presencia de hipertrofia ventricular izquierda
Proteinuria presente con posterioridad al inicio de la hipertensión
Creatinina plasmática discretamente elevada
Etnia negra
Antecedentes familiares de hipertensión arterial esencial
Falta de evidencia de enfermedad renal primaria
Sistema pielocalicial normal
Frecuente presencia de pequeños quistes corticales y cicatrices subcapsulares

pierde al menos parte de su capacidad para autorregular el flujo plasmático renal y, si se provoca un descenso brusco de la PA, se pueden producir disminuciones importantes de la perfusión renal. Existen dos cuestiones importantes con respecto al tratamiento de esta entidad. En primer lugar está el nivel óptimo de PA que se debe alcanzar y, en segundo lugar, si hay diferencia en la eficacia entre los distintos antihipertensivos. El control estricto de la PA (inferior a 140/90 mm Hg) y el bloqueo del sistema renina-angiotensina es particularmente eficaz. La adición de bicarbonato sódico (0,5 mEq [mmol]/kg de peso y día) al tratamiento anterior es una medida eficaz de nefroprotección en la nefropatía hipertensiva sin que ello comporte aumento alguno de las cifras de PA.

NEFROANGIOSCLEROSIS MALIGNA

Concepto

La nefroangiosclerosis maligna consiste en una insuficiencia renal acusada debido a la afección de los vasos renales a causa de una hipertensión maligna, y constituye uno de los factores determinantes del pronóstico de estos enfermos.

Etiología

En la HTA esencial, el desarrollo de la fase maligna sigue, por lo general, a una fase «benigna» de duración variable, generalmente mal controlada, aunque en ocasiones puede presentarse ya de inicio. La cuarta década de la vida es la de mayor incidencia, si bien puede aparecer a cualquier edad. La incidencia es menor en sociedades avanzadas, y con frecuencia aparece cuando se abandona el tratamiento antihipertensivo o se consumen sustancias vasoconstrictoras (cocaína, entre otras). Este proceso ocurre también como complicación de cualquier causa secundaria de hipertensión. La nefropatía *IgA* es una causa relativamente frecuente de hipertensión maligna y su presentación clínica puede ser indistinguible de la de la hipertensión maligna esencial. La incidencia es superior en los varones y, particularmente, en los de etnia negra.

Patogenia

Se considera que la necrosis fibrinoide arteriolar es simplemente una consecuencia del grado de hipertensión (cifras altas de PA) y de la rapidez de instauración, pues muchos de los cambios histopatológicos revierten al normalizar la PA.

Otros investigadores han atribuido al sistema renina-angiotensina un papel etiológico en el desarrollo de las lesiones de hipertensión maligna. Aunque desde hace tiempo se sabe que los niveles sanguíneos de renina y aldosterona se hallan elevados con frecuencia en la hipertensión maligna, existe controversia sobre si son la causa o bien la consecuencia de las lesiones vasculares isquémicas (mecanismo de autoperpetuación).

Anatomía patológica

El cambio más típico de la nefroangiosclerosis maligna consiste en la *necrosis fibrinoide* de las arteriolas renales. La pared del vaso se reemplaza por material granuloso y eosinófilo con las características tintoriales de la fibrina. La luz de la arteriola queda reducida. Con frecuencia, la necrosis del vaso se extiende al ovillo glomerular. Sin embargo, a veces sólo se observa una *endarteritis proliferativa,* que consiste en una acusada proliferación concéntrica de células de la íntima (miofibroblastos) y fibras colágenas, que predomina en las arteriolas aferentes y en las arterias interlobulillares. Esta lesión determina un aspecto «en piel de cebolla» de las pequeñas arterias, puede desarrollarse con rapidez y produce una disminución notable de la luz vascular. Es importante señalar que por lo menos el 50% de los glomérulos suelen carecer de alteraciones histológicas importantes. Este hecho tiene utilidad para diferenciar la hipertensión maligna «primaria» de la secundaria a varias formas de glomerulonefritis crónicas en las que los cambios glomerulares son generalizados.

Cuadro clínico

La tríada básica consiste en: a) *hipertensión grave,* con presión diastólica generalmente superior a 130 mm Hg; b) *retinopatía hipertensiva,* con hemorragias, exudados y a menudo edema de papila (grados III o IV), y c) *insuficiencia renal aguda y progresiva.*

La presencia de edema de papila es frecuente, pero no imprescindible para el diagnóstico y no comporta peor pronóstico. Los pacientes presentan a menudo una encefalopatía hipertensiva (cefalea, visión borrosa, vértigo, alteración de la conciencia y convulsiones focales o generalizadas) e insuficiencia cardíaca congestiva y edema pulmonar. Según el grado de insuficiencia renal aparece sintomatología urémica de mayor o menor intensidad. Si se deja su evolución espontánea sin tratamiento, la hipertensión maligna conduce a la insuficiencia renal terminal en un plazo de semanas o meses.

Los exámenes de laboratorio demuestran a menudo un aumento de la VSG. Algunas veces se produce una *anemia hemolítica microangiopática* (esquistocitos, aumento de las LDH, descenso de la haptoglobina, reticulocitosis, etc.) por la lesión endotelial debido a las cifras tan altas de PA. Casi siempre hay proteinuria, que puede ser intensa, incluso superior a los 3,5 g/24 h sin que exista una glomerulopatía subyacente. En el sedimento de orina puede hallarse hematuria microscópica, leucocituria y cilindros granulosos o hemáticos y, en alrededor del 10% de los enfermos, hematuria macroscópica. Como consecuencia de las lesiones arteriolares y la isquemia renal, la actividad de la renina plasmática se halla, de forma característica, aumentada, lo que conduce a un hiperaldosteronismo secundario con hipopotasemia y alcalosis metabólica.

Algunos enfermos, generalmente los que presentan cuadros clínicos más graves, tienen un síndrome caracterizado por poliuria, polidipsia, hiponatremia y pérdida de peso. La poliuria puede resultar del efecto combinado de la natriuresis que induce el aumento de PA (natriuresis de presión) y el déficit de concentración renal debido a la insuficiencia renal progresiva y a la hipopotasemia que muchos enfermos presentan. Un factor que puede contribuir a la polidipsia es la estimulación del centro de la sed por los niveles elevados de angiotensina II.

Tratamiento

El tratamiento de la hipertensión maligna es una urgencia médica, por lo que debe instaurarse con rapidez y agresividad y acompañado de todas las medidas de soporte neurológico, cardiovascular y de la insuficiencia renal aguda que se precise. Los fármacos son los propios de cualquier hipertensión grave o de las crisis hipertensivas, si esta es la forma de presentación. Ambos tratamientos se detallan en el capítulo 58, Hipertensión arterial.

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA (SÍNDROME URÉMICO-HEMOLÍTICO Y PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA)

Concepto

El término *microangiopatía trombótica* se refiere a una descripción anatomopatológica de trombos microvasculares consecuencia de la lesión endotelial de capilares y arteriolas y que es propio de múltiples enfermedades. El síndrome urémico-hemolítico (SUH) y la púrpura

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

trombótica trombocitopénica (PTT) son dos síndromes agudos considerados por algunos como sinónimos y que afectan a muchos órganos. El SUH se caracteriza por la tríada anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda y es más frecuente en niños. En la PTT se observan alteraciones similares, aunque se acompaña también de fiebre y alteraciones neurológicas y es más frecuente en adultos. El término *SUH/PTT* es apropiado para describir los casos esporádicos del adulto por los síntomas (mezcla de ambos), cambios patológicos y el tratamiento inicial, que es común.

Etiología

Las causas desencadenantes del SUH/PTT son múltiples y pueden dividirse en dos grandes grupos: típico y atípico. El SUH típico se presenta con síndrome diarreico asociado y es secundario a una infección de cepas de gérmenes productoras de verotoxina *(Escherichia coli),* toxina Shiga de tipo I *(Shigella dysenteriae),* tipo II *(Citrobacter)* o de neuraminidasa *(Streptococcus pneumoniae).* Esta forma constituye el 90% de los casos infantiles. Los demás casos son clasificados como *atípicos* y tienen un peor pronóstico con una mortalidad del 25% y una incidencia de progresión a una insuficiencia renal terminal de un 50% de los pacientes. Las causas se especifican en el cuadro 97-2.

Fisiopatología

El SUH/PTT es un síndrome de etiología muy variada cuyo trastorno subyacente básico consiste en una lesión del endotelio vascular, que provoca una activación local de la coagulación, deposición de fibrina y activación y agregación plaquetarias. En la última década se ha demostrado un número creciente de mutaciones y polimorfismos de las proteínas reguladoras de la vía alternativa del complemento como sustrato genético básico del síndrome y que requiere un factor desencadenante para el inicio de las manifestaciones clínicas. La mayoría de estas mutaciones son de pérdida de función de genes que codifican proteínas que protegen a las células (endoteliales) de la activación del complemento como el factor H (CFH), el factor I (CFI) y el CD46, anteriormente conocido como *proteína cofactor de membrana* (MCP). En ocasiones la existencia de anticuerpos contra el CFH o el CFI constituye el mecanismo fundamental. Otras veces son mutaciones de ganancia de función de genes que codifican el factor B del complemento o el C3. Un segundo mecanismo fisiopatológico es la existencia de un defecto congénito (mutación inactivante) o una deficiencia adquirida (autoanticuerpo) de la proteasa que evita la formación de multímeros del factor von Willebrand (ADAMTS13).

Cuadro 97-2 Causas de SUH/PTT

Infecciones
SUH típico (bacterias enterohemorrágicas): *E. coli, Shigella, Streptococcus,* etc.
Otras infecciones: virus
Trastornos del complemento
Mutaciones genéticas de las proteínas reguladoras (familiares o no)
Adquiridas: anticuerpos anti-CFH, anti-CFI, etc.
Deficiencia de ADAMTS13
Mutaciones (hereditaria o síndrome de Upshaw-Schulman)
Deficiencia adquirida: autoinmune (anticuerpos anti-ADAMS13), inducida por fármacos
Defecto del metabolismo de la cobalamina (hiperhomocisteinemia)
Inducido por fármacos (quinina, ticlopidina, clopidogrel, metronidazol, etc.)
Asociado a otras enfermedades
HIV
Neoplasias, quimioterapia (mitomicina, bleomicina, cisplatino, bevacizumab, sunitinib) y radiaciones ionizantes
Inhibidores calcineurínicos, OKT3 y trasplante de órganos (riñón, hematopoyético)
Cirugía cardiovascular
Embarazo, síndrome HELLP y anticonceptivos orales
LES, síndrome antifosfolipídico, vasculitis, esclerosis sistémica
Glomerulonefritis proliferativas, HTA maligna
Formas familiares no incluidas en el apartado anterior
Idiopático

CFH: factor H del complemento; CFI: factor I del complemento; HELLP: del inglés *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets*; HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; HTA: hipertensión arterial; LES: lupus eritematoso sistémico; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; SUH: síndrome urémico-hemolítico.

Anatomía patológica

Las arteriolas renales muestran engrosamiento de la íntima e hipertrofia de las células de la capa muscular. La presencia de *trombos fibrinoides intraluminales* es muy llamativa y a menudo se acompaña de necrosis de la pared. Las arterias interlobulillares también se hallan afectas, con un engrosamiento de la íntima, de aspecto mucinoso, que contribuye a reducir el calibre de la luz vascular. En los glomérulos puede observarse un engrosamiento de las paredes capilares, hinchazón de las células endoteliales y estrechamiento u obliteración de la luz capilar. Asimismo pueden observarse dobles contornos y trombosis. En los casos más graves y, en especial, los relacionados con trastornos obstétricos pueden aparecer áreas de *necrosis cortical*.

La IF demuestra la presencia de *fibrinógeno* en las paredes vasculares y trombos arteriales y, a veces, en los glomérulos. También puede haber depósitos de C3 e IgM en las paredes vasculares y glomérulos. En la ME, los glomérulos presentan unas células endoteliales glomerulares hinchadas y separadas de la membrana basal glomerular. También se observa ensanchamiento del espacio subendotelial debido a la acumulación de un material poco denso entre el endotelio y la membrana basal glomerular. En estas condiciones, la síntesis de una nueva lámina basal adosada al endotelio sería responsable del aspecto en doble contorno observado al MO.

Cuadro clínico

Se caracteriza por la presencia de: a) anemia hemolítica microangiopática; b) trombocitopenia, y c) de manera más inconstante insuficiencia renal aguda, alteraciones neurológicas y fiebre. Para el diagnóstico sólo se requieren los dos primeros si no hay otra etiología clínicamente aparente. En la mayoría de los casos en niños y en algunos adultos el cuadro va precedido de una diarrea sanguinolenta y se asocia a la presencia de toxina *Shiga*.

La *anemia hemolítica microangiopática* es producida por el traumatismo mecánico que sufren los hematíes al circular por el lecho microvascular alterado. La presencia de esquistocitos (> 1%) en sangre periférica junto con un descenso de la haptoglobina y un aumento importante de LDH definen el cuadro. El test de Coombs es negativo.

La *trombocitopenia* se debe al consumo periférico y constituye un criterio diagnóstico mayor con cifras habitualmente inferiores a 30×10^9/L, aunque suele ser menos severa en pacientes con insuficiencia renal. Si la trombocitopenia es severa, los pacientes pueden presentar púrpura cutánea, hemorragias retinianas, gingivales, digestivas, metrorragias, epistaxis o hematuria.

La *insuficiencia renal aguda* es debida a la microangiopatía trombótica a nivel renal. Suele haber también otros signos de afección renal, como hematuria micro o macroscópica, proteinuria moderada (entre 1 y 2 g/24 h) y presencia de cilindros hialinos, granulosos o hemáticos en el sedimento urinario. Junto con la insuficiencia renal, frecuentemente se observa una HTA grave y a veces maligna, probablemente a causa de la lesión microvascular y la consiguiente activación del sistema renina-angiotensina. Otros hallazgos clínicos pueden deberse a trombosis microvasculares en el intestino, páncreas, músculo esquelético y corazón. Así, se han descrito episodios de abdomen agudo, pancreatitis y rabdomiólisis. La afección cardíaca puede aparecer en cerca de un 10% de los pacientes en forma de insuficiencia cardíaca, arritmias, infarto de miocardio, *shock* cardiogénico y muerte súbita, constituyendo una causa poco reconocida de mortalidad en esta enfermedad. Puede haber hipocomplementemia por la propia lesión endotelial o por las toxinas bacterianas o víricas que activan la vía del complemento.

Las manifestaciones neurológicas no son constantes, pero se inician bruscamente y son cambiantes en forma de cefaleas, desorientación, confusión, convulsiones, signos focales o coma. La enfermedad puede

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

cursar con fiebre, aunque si es alta y con escalofríos es más propia de una coagulación intravascular diseminada por una sepsis.
La determinación de la actividad del ADAMS13 (porcentaje del normal) es útil para la etiología (congénita o adquirida) de este factor. Su determinación debe hacerse antes de iniciar recambios o infusión de plasma, pues estos aumentan su actividad y su vida media es de 2-3 días, pero ante una fuerte sospecha el resultado no debe retrasar el tratamiento. Una actividad < 10% indica deficiencia severa y confirma el diagnóstico. Una actividad entre 10%-50% puede observarse en pacientes hospitalizados con intensa inflamación (sepsis o neoplasia) y no ayuda al diagnóstico. Una actividad > 50% es normal y ha de buscarse otra etiología.
El análisis de los genes en busca de mutaciones o polimorfismos de las proteínas reguladoras del complemento (CFH, CFI y CD46) y activadores de C3 y factor B del complemento está indicado en todos los pacientes con SUH/PTT atípico, incluso si los valores plasmáticos son normales. Las mutaciones constituyen un factor de riesgo pero no son la causa directa y hace falta un factor desencadenante para manifestarse la enfermedad.

Diagnóstico diferencial

El SUH/PTT clásico debe diferenciarse de otros procesos que cursan con plaquetopenia, como el lupus eritematoso sistémico, la púrpura trombocitopénica idiopática y la coagulación intravascular diseminada por una sepsis. Otros procesos que pueden confundirse con el SUH/PTT son la glomerulonefritis aguda, la necrosis cortical, diversos tipos de vasculitis, el síndrome antifosfolipídico catastrófico y ciertas complicaciones obstétricas. Puede ser muy difícil distinguir el SUH/PTT de la hipertensión maligna con anemia hemolítica microangiopática. Lo mismo cabe decir de la esclerodermia, aunque en esta última los cambios cutáneos suelen orientar el diagnóstico. Cuando la hipertensión maligna o la esclerodermia cursan con anemia microangiopática no suele haber trombocitopenia.

Tratamiento

Si se deja sin tratamiento, la mortalidad del SUH/PTT se acerca al 90%. El tratamiento de soporte, que incluye diálisis, tratamiento antihipertensivo, transfusiones de sangre y tratamiento de las complicaciones neurológicas, ha contribuido a la mejora del pronóstico. En los niños, la mortalidad actual por SUH/PTT es del 5%, mientras que en los adultos puede llegar a ser del 25%. En los casos de SUH/PTT con causa identificable es fundamental su suspensión (anticonceptivos, mitomicina C, ciclosporina) o su tratamiento específico (LES, vasculitis).
El recambio plasmático con reposición de plasma fresco y dosis altas de glucocorticoides se ha demostrado beneficioso en adultos con SUH/PTT y constituye el tratamiento de elección y debe instaurarse lo antes posible. El recambio plasmático debe realizarse diariamente (entre 6 y 15 sesiones) hasta que se normaliza el recuento plaquetario y cesa la hemólisis. Dado que el 85% de los niños con SUH mejoran con tratamiento de soporte, el recambio plasmático debe reservarse para aquellos casos con mal pronóstico. Existe alguna evidencia sobre la utilidad de anticuerpos monoclonales anti-C5 con inhibición del complejo terminal del complemento (eculizumab), y la administración de concentrados de CFH, para prevenir la insuficiencia renal crónica terminal.
En casos de PTT resistentes al tratamiento convencional se han descrito algunas remisiones con esplenectomía, glucocorticoides, vincristina, rituximab o inmunoglobulinas i.v. Si se acaba con diálisis o trasplante, el riesgo de recurrencia en el riñón trasplantado es alto ante mutaciones del gen del CFH y CFI y muy bajo ante mutaciones del CD46. Debido a que el CFH y el CFI se producen en el hígado, teóricamente se puede plantear un trasplante doble. En todos los casos los recambios plasmáticos antes y después de la colocación del injerto estarían indicados.

NEFROPATÍA ATEROEMBÓLICA

Se trata de una afección renal causada por microembolias constituidas por cristales de colesterol, debidos al desprendimiento y fragmentación de placas de ateroma ulceradas de la aorta y grandes arterias, que se depositan en las pequeñas arterias del riñón y otros órganos (retina, cerebro, páncreas, músculo y piel). Aparece generalmente en personas mayores del género masculino, que presentan arteriosclerosis generalizada, antecedentes de tabaquismo, HTA y diabetes mellitus. Los émbolos de colesterol pueden desprenderse de la pared aórtica de modo espontáneo o, con mayor frecuencia, tras intervención quirúrgica de la aorta o realización de exploraciones radiológicas como arteriografía, cateterismo cardíaco, angioplastia o muy raramente tras el inicio de tratamiento anticoagulante o fibrinolítico. Los émbolos de colesterol producen una reacción a cuerpo extraño que consiste en proliferación de la íntima y formación de células gigantes, lo que conduce a una reducción de la luz arterial. La incidencia no se ha determinado con exactitud, pero suele ser del 2% tras angiografía renal y alrededor de un 1% tras angiografía cardíaca.
El *diagnóstico* sólo puede establecerse mediante la demostración histológica de los *cristales de colesterol* en la luz de las arterias renales de pequeño calibre. Los cristales de colesterol se reconocen por su característica forma alargada y aspecto fusiforme, aunque en las biopsias incluidas en parafina se disuelven y sólo se observa su imagen en negativo. Las manifestaciones renales incluyen tres formas diferenciadas: a) insuficiencia renal aguda de evolución rápida al cabo de 1 a 14 días de un factor precipitante claro; b) insuficiencia renal subaguda de carácter progresivo y escalonada después de semanas de un posible factor precipitante, que es la forma más frecuente y se debe posiblemente a una combinación de embolización recurrente y reacción de cuerpo extraño, y c) la forma más rara es la insuficiencia renal crónica estable, similar a la nefropatía isquémica o a la nefroangiosclerosis, y raramente se llega a un diagnóstico, ya que son pacientes que no se suelen someter a biopsia renal. En general, los hallazgos en la orina son leves con proteinuria discreta, microhematuria, algunos cilindros y leucocituria. Las microembolias de colesterol pueden afectar simultáneamente a otros órganos y provocar trastornos visuales, cuadros neurológicos, pancreatitis, infarto mesentérico, hemorragia digestiva, mialgias (rabdomiólisis), gangrena de los pies o *livedo reticularis.* En los resultados de la analítica puede observarse hipocomplementemia, eosinofilia y eosinofiluria, alteraciones que suelen normalizarse en 1 semana si el proceso se autolimita. Los indicios de émbolos de colesterol en la retina o en biopsias de músculo o piel son útiles en el diagnóstico y pueden evitar la biopsia renal.
El *diagnóstico diferencial* con una nefropatía por contraste yodado, una vasculitis de pequeño vaso y una nefritis intersticial aguda por hipersensibilidad es un reto para el clínico. No se dispone de *terapéutica* alguna que permita disolver los cristales de colesterol y, por tanto, el tratamiento se basa en el de la insuficiencia renal y en la protección cardiovascular. Si el proceso ateroembólico renal ha sido extenso, la recuperación espontánea es rara y los enfermos pueden requerir diálisis. Algunos clínicos recomiendan el uso de glucocorticoides. El pronóstico suele ser malo por las lesiones cardiovasculares que suelen coexistir en estos pacientes.
En casos graves y generalizados, la exclusión de la placa ulcerada por tratamiento quirúrgico o por procedimiento intravascular es la única opción terapéutica viable.

NEFROPATÍA DE LA ESCLERODERMIA

La afección renal aparece en el 50% de los pacientes afectos de esclerosis sistémica *(esclerodermia)* y representa uno de los principales factores determinantes del pronóstico de esta enfermedad. Las arterias medianas y pequeñas son las más afectas por la enfermedad. La íntima está muy engrosada debido al depósito de un material mucinoso y a la proliferación concéntrica de sus células (en capas de cebolla), lo que provoca una disminución importante del calibre de su luz. Las arteriolas aferentes también pueden resultar afectadas por necrosis fibrinoide y, en ocasiones, por trombos de fibrina intraluminales. Los cambios arteriales coexisten con grados variables de atrofia tubular, fibrosis intersticial y obsolescencia glomerular. El aumento del tono vasomotor en el parénquima renal, equivalente del fenómeno de Raynaud, contribuye a la progresiva reducción del flujo plasmático renal y a la insuficiencia renal progresiva. La afección renal puede presentarse como una enfermedad lentamente progresiva o como una crisis renal de la esclerodermia. La *crisis renal* de la esclerodermia cursa con hipertensión maligna, insuficiencia renal aguda o de evolución rápida, oliguria y anemia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

hemolítica microangiopática que conduce a la uremia terminal en días o meses si no se trata. Esta forma se produce en el 5%-15% de los enfermos y suele ocurrir durante los 5 primeros años de la aparición de lesiones cutáneas, pero en casos excepcionales la nefropatía puede preceder a la afección cutánea. Hay una clara asociación entre el tratamiento con dosis altas de glucocorticoides y la aparición de las crisis renales. Esta forma de HTA maligna suele acompañarse de una elevación marcada de los niveles de renina plasmática. En los restantes pacientes con nefropatía clínicamente aparente, esta puede manifestarse como HTA crónica moderada, proteinuria leve o IRC. Las lesiones vasculares preceden al desarrollo de la nefropatía clínica, ya que se han descrito en pacientes normotensos y sin ningún otro signo de afección renal. El *tratamiento* se dirigirá principalmente al tratamiento agresivo de la HTA para evitar la progresión de la insuficiencia renal. Los IECA asociados a calcioantagonistas dihidropiridínicos son los agentes de elección, ya que revierten la vasoconstricción inducida por angiotensina II y mantienen la perfusión tisular. Estos fármacos han mejorado notablemente el pronóstico de estos pacientes, dado que controlan la evolución de la enfermedad renal en un porcentaje elevado de casos si se administran en fases tempranas.

NEFROPATÍA DE LA DREPANOCITOSIS

La afección renal es común en la anemia drepanocítica y afecta tanto a los pacientes homocigotos (hemoglobina SS) como a los heterocigotos (hemoglobina SA). El medio hipertónico y la baja tensión de oxígeno de la médula renal que se asocian al enlentecimiento del flujo sanguíneo en los *vasa recta* favorecen la deformación falciforme de los hematíes. Ello induce la congestión y la estasis en los *vasa recta* que conduce a infartos locales *(necrosis papilar).* Clínicamente se manifiesta como alteraciones de la función tubular. Una de las manifestaciones renales más frecuentes es la hematuria recurrente. La hematuria es típicamente leve, unilateral y autolimitada. Para reducir la incidencia o la magnitud de la hematuria es de utilidad la furosemida, por su efecto reductor de la tonicidad de la médula renal, lo que impide la aglutinación de los hematíes falciformes, y la alcalinización de la orina. También puede utilizarse el ácido ε-aminocaproico.

NECROSIS CORTICAL

Concepto

Consiste en la destrucción de la corteza renal. La necrosis cortical puede ser total o parcelar; en este último caso afecta sólo a algunas porciones de la corteza. Es una enfermedad relativamente rara, responsable del 1%-2% de las causas de insuficiencia renal aguda.

Etiología

La gran mayoría de los casos de necrosis cortical está relacionada con el *embarazo* o con complicaciones derivadas de este, como el hematoma retroplacentario, la toxemia gravídica, la hemorragia posparto, la sepsis puerperal y el aborto (espontáneo, provocado o séptico). En muchos de estos procesos se produce coagulación intravascular diseminada y vasoespasmo, que son los principales mecanismos patogénicos de esta enfermedad. La necrosis cortical también puede aparecer tras todo tipo de sepsis graves, quemaduras, hemólisis masivas (en particular, postransfusionales), politraumatismos, episodios de deshidratación infantil y rechazo hiperagudo del trasplante renal. Existen tóxicos capaces de inducir necrosis cortical, entre los cuales destacan el etilenglicol, las pirazolonas, el fósforo o el veneno de serpiente.

Anatomía patológica

Durante la fase aguda, los riñones tienen un tamaño normal y en la corteza se observan zonas grisáceas necróticas que pueden afectar a su totalidad o tener un carácter focal *(necrosis cortical parcelar).* La zona medular se encuentra respetada y a menudo hay congestión vascular. Microscópicamente se comprueba la destrucción completa de las zonas afectas, con necrosis de los glomérulos, del epitelio tubular y de las arterias de pequeño calibre. Con frecuencia pueden hallarse trombos de fibrina en los capilares glomerulares que ocluyen la luz de los vasos, como traducción histológica de la coagulación intravascular diseminada que acompaña y posiblemente produce gran parte de los casos de necrosis cortical.

Cuadro clínico

La manifestación inicial de la necrosis cortical es la oliguria, que con frecuencia se acompaña de hematuria macroscópica y que evoluciona rápidamente hacia la anuria completa y la uremia. Si la diuresis está conservada pueden encontrarse PDF en la orina. La LDH en plasma y orina aumenta entre el segundo y el cuarto día de la enfermedad. El diagnóstico puede establecerse por ecografía con contraste o TC mediante la demostración de áreas hipoecoicas o hipodensas en el córtex renal. La evolución y el pronóstico de estos pacientes dependen de la extensión del proceso. Si la necrosis cortical ha sido parcelar, puede observarse una mejoría paulatina del filtrado glomerular, cuya aparición es en ocasiones tardía y a veces sólo se manifiesta tras varios meses de diálisis. En cambio, si la necrosis cortical ha sido total y difusa, la pérdida de la función renal suele ser definitiva. Tras un episodio de necrosis cortical aparecen con frecuencia calcificaciones finas diseminadas por la corteza renal y demostrables radiológicamente a partir de la tercera a la octava semanas del inicio de la enfermedad.

Tratamiento

Básicamente no difiere del de la insuficiencia renal aguda debida a otras causas. Aunque es posible observar mejorías tardías del funcionalismo renal, la mayoría de los supervivientes requieren diálisis de mantenimiento o trasplante renal.

RIÑÓN Y EMBARAZO

Las enfermedades renales ligadas al embarazo han experimentado en las dos últimas décadas una evidente disminución que alcanza tanto a la prevalencia de los distintos síndromes como a su gravedad. La razón principal de este cambio reside en la mejoría de las condiciones sanitarias y de la asistencia prenatal que recibe en la actualidad la mujer gestante.

MODIFICACIONES ANATÓMICAS Y FUNCIONALES DURANTE LA GESTACIÓN

El tamaño renal incrementa en 1 cm su longitud en relación con la hipertrofia y aumento del volumen vascular. Los cálices, la pelvis renal y los uréteres experimentan una progresiva dilatación conforme avanza la gestación. Esta hidronefrosis fisiológica se relaciona con cambios hormonales y con la compresión mecánica que ocasiona el útero aumentado de tamaño. Es más acusada en posición supina, más intensa sobre el lado derecho y puede persistir hasta 3 meses después del parto, aunque en el 50% de los casos se resuelve a las 48 h del alumbramiento.

El filtrado glomerular aumenta desde los primeros días para alcanzar al final del primer trimestre un incremento del 30% sobre el normal y mantenerse hasta las últimas 4 semanas. Esto ocasiona un descenso del valor de la creatinina plasmática de hasta 0,5 mg/dL. Cifras superiores a 0,80 mg/dL ya se consideran elevadas y requieren más evaluaciones. Durante la gestación, los valores de ácido úrico plasmático son también relativamente bajos (3-4 mg/dL). Este descenso se debe tanto al aumento del filtrado glomerular como a una reducción de su reabsorción tubular y desaparece precozmente en presencia de preeclampsia. El umbral de reabsorción proximal de bicarbonato disminuye, por lo que el bicarbonato sérico normal es de 22 mEq/L, seguramente para compensar la alcalosis respiratoria propia de la hiperventilación gestacional. El umbral osmótico de la sed y de secreción de arginina-vasopresina (AVP) disminuye, por lo que el embarazo normal se acompaña de un descenso en la natremia de 5 mEq/L, aunque ocasionalmente debido a metabolismo de la AVP aumentado (vasopresinasas de origen placentario) se origina una *diabetes insípida transitoria.*

Asimismo, existe una retención hidrosalina estimulada por una disminución de las resistencias vasculares periféricas, lo que condiciona un

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

incremento del volumen extracelular con ganancia de peso y edemas en extremidades inferiores, que se consideran fisiológicos.
El descenso paulatino de la PA durante la gestación normal encuentra su punto más bajo hacia la semana 20-22 y se cree secundaria a la elevada síntesis de prostaciclina, óxido nítrico y prolactina que produce vasodilatación periférica y resistencia a la acción vasopresora de la angiotensina II. A partir de entonces sus cifras van subiendo hasta valores normales en el momento del parto. El débito cardíaco se mantiene elevado durante toda la gestación. Esta situación estimula el sistema renina-angiotensina-aldosterona. La síntesis aumentada de aldosterona es básica para mantener el balance de sodio en una situación de concentraciones aumentadas de progesterona.
La calcemia desciende conforme a la hipoalbuminemia, y el calcio iónico se mantiene normal. La producción de 1,25-dihidroxicolecalciferol se dobla durante el embarazo normal (hidroxilasa placentaria) y provoca una «hipercalciuria absortiva», mientras que la concentración de PTH está disminuida. Durante el embarazo la excreción de proteínas por orina aumenta por lo que se considera como fisiológica una excreción de hasta 300 mg/24 h.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL EMBARAZO

La HTA en la gestación se define como una PA sistólica igual o superior a 140 mm Hg o una PA diastólica igual o superior a 90 mm Hg en dos ocasiones separadas al menos 4 h después de la semana 20 en una mujer que era previamente normotensa. La HTA durante la gestación se considera grave si la PA sistólica es ≥ 160 mm Hg y/o la PA diastólica ≥ 110 mm Hg, confirmada en minutos.
Hoy en día se admite que la HTA en el embarazo constituye un marcador precoz de HTA esencial y también de enfermedad cardiovascular futura.
Los procesos hipertensivos del embarazo se clasifican en: 1) preeclampsia-eclampsia; 2) HTA crónica; 3) preeclampsia-eclampsia añadida a HTA crónica, y 4) HTA gestacional.

Preeclampsia-eclampsia

Concepto

Es un trastorno multisistémico caracterizado por una HTA de nueva aparición a partir de la semana 20 de gestación y que se resuelve con el parto, junto con una proteinuria superior o igual a 0,3 g/24 h y, en caso de no haberla, uno de los siguientes: plaquetopenia ($< 100 \times 10^9$/L), insuficiencia renal (creatinina sérica > 1,1 mg/dL o el doble de la basal en ausencia de otra nefropatía), aumento de transaminasas (doble del valor normal), edema pulmonar o síntomas visuales o cerebrales. Es decir, en estas últimas circunstancias no se requiere la presencia de proteinuria para el diagnóstico de preeclampsia.
La prevalencia de preeclampsia se encuentra entre el 2% y el 8% de todos los embarazos. Los siguientes factores se asocian a un riesgo moderado de aparición de preeclampsia: primípara, edad ≥ 40 años, gestación múltiple, intervalo desde el último embarazo superior a 10 años, IMC ≥ 30 kg/m^2 y una historia familiar de preeclampsia. Son factores de riesgo alto: HTA crónica previa, ERC previa, HTA durante los embarazos previos, diabetes mellitus y padecer una enfermedad autoinmune (anticuerpos antifosfolipídicos).

Fisiopatología

La patogenia de la preeclampsia todavía se desconoce e intervienen tanto factores maternales (genéticos o no) como placentofetales. La génesis del proceso reside en una implantación anormal del trofoblasto placentario que provoca hipoperfusión de la unidad fetoplacentaria. La consecuencia es la aparición de una disfunción endotelial difusa en los vasos maternos que origina vasoespasmo generalizado (riñón, cerebro e hígado son los órganos diana del proceso), mayor sensibilidad a los agentes presores y activación de la coagulación. Además, parece decisivo el desequilibrio existente entre la síntesis de factores vasodilatadores (prostaciclina y óxido nítrico) y la de vasoconstrictores (tromboxano A_2, endotelina-1), con predominio de estos últimos, a la vez que se observa una desregulación de la angiogénesis con un descenso en la producción de factores proangiogénicos (VEGF y factor de crecimiento placentario) y un aumento de factores antiangiogénicos (actor soluble tirosín-cinasa fms *like* [sFlt-1] y la endoglina soluble [sEng], ambos precoces y de origen placentario). La presencia de autoanticuerpos activantes de los receptores AT1 de la angiotensina no sólo se encuentran en el plasma del 95% de las mujeres con preeclampsia sino que sus títulos son proporcionales a la gravedad de la enfermedad. Últimamente se estudian mediadores gaseosos de la disfunción endotelial (NO, CO y H_2S), la respuesta inmune tanto innata como adaptativa y la presencia en la orina de podocitos en la fisiopatología de la preeclampsia.

Anatomía patológica

Las arteriolas del lecho placentario muestran signos de necrosis fibrinoide y células espumosas. El riñón en la preeclampsia muestra aumento del tamaño glomerular, engrosamiento de las células endoteliales y disminución de la luz capilar. Estos cambios se reconocen con el nombre de endoteliosis glomerular.

Cuadro clínico y diagnóstico

La HTA de inicio reciente y o bien proteinuria o lesión de órganos forman parte del cuadro, siendo estos últimos los que indican la gravedad de la preeclampsia, sin olvidar que es una enfermedad progresiva y multisistémica. La hiperuricemia es un hallazgo típico. Puede servir como marcador precoz de la enfermedad; cifras ≥ 5,5 mg/dL ya son altas en la gestación. La magnitud de la proteinuria no parece afectar al pronóstico de la madre pero cuando es de rango nefrótico se asocia a más pérdidas fetales. Revierte pocas semanas después del parto, por lo que su persistencia pasados 3 meses debe hacernos pensar en nefropatía de otro origen. En la preeclampsia no se afecta directamente el miocardio, aunque los péptidos natriuréticos son cuatro o cinco veces más altos que en un embarazo normal. La trombopenia es la alteración hematológica más frecuente. Una variante de la preeclampsia es el síndrome *HELLP* (del inglés *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets*, anemia hemolítica microangiopática, elevación de las enzimas hepáticas y plaquetopenia), siempre de peligrosas consecuencias para la madre y el feto, y aunque pueda aparecer con HTA y proteinuria mínimas, requiere la urgente terminación del embarazo. Este cuadro clínico, junto con la eclampsia y la *abruptio placentae,* constituye las complicaciones más graves de un embarazo.
La preeclampsia casi siempre se asocia a retraso en el crecimiento fetal y son frecuentes los partos prematuros (antes de la semana 37). La mortalidad perinatal está aumentada, aunque en los últimos años se ha reducido.
La eclampsia (del griego *eklampsis,* «relámpago») se diagnostica cuando se añaden crisis convulsivas generalizadas. Las convulsiones suelen dejar a la paciente en estado de coma. Pueden precederse de síntomas como cefalea, diplopía, hiperreflexia generalizada y dolor epigástrico o presentarse bruscamente sin signos premonitorios. Las convulsiones pueden observarse en mujeres con aumentos discretos de la PA o formar parte de un síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. Ocasionalmente puede complicarse con coagulación intravascular, insuficiencia renal aguda y, como cuadro más grave, hemorragia cerebral, que es aún una de las causas más frecuentes de muerte en el embarazo. Hasta un 40%-50% de los casos de eclampsia se presentan *intrapartum* o en las primeras 24-48 h del posparto, con algún caso extremo de alguna semana posparto.
El diagnóstico diferencial ante una preeclampsia grave ha de hacerse con una esteatosis hepática aguda del embarazo y un SUH/PTT muchas veces indistinguibles hasta 48 h después del parto.

Tratamiento

Debe contemplar dos tipos de actuaciones concomitantes: primero, proteger a la madre de las complicaciones agudas de la hipertensión y, segundo, prevenir la morbimortalidad fetal y neonatal sin comprometer el flujo placentario. Ambos propósitos son compatibles en la inmensa mayoría de los casos. El simple reposo, domiciliario u hospitalario, reduce la morbilidad materna, mejora la supervivencia fetal y controla el 40%-60% de las situaciones hipertensivas. El volumen plasmático en la preeclampsia está muy disminuido, por lo que no se aconseja restringir la sal en la dieta. Si el feto ha madurado, la mejor terapéutica es finalizar el embarazo. Esta actitud de acelerar el fin de la gestación se indicará en todos los casos graves (HTA incontrolable,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 97-3 Tratamiento de la hipertensión arterial en el embarazo

Reposo
Indicación de fármacos antihipertensivos por vía oral
- Si pese al reposo existe PAD ≥ 95 mm Hg y/o PAS ≥ 150 mm Hg
- Fármacos de elección:
  - α-metildopa: 250-1000 mg/24 h en dos o tres tomas, máximo 3000 mg/día
  - Labetalol: 100-800 mg/24 h en dos tomas, máximo 2400 mg/día
  - Nifedipino *retard**: 30-90 mg/24 h en dos tomas, máximo 120 mg/día
  - Hidralazina: 40-100 mg/24 h en dos o cuatro tomas, máximo 200 mg/día
- Fármacos que no se deben usar:
  - Diuréticos (excepto si hay fallo cardíaco asociado)
  - IECA, ARA-II e inhibidores de la renina (son fetotóxicos ya desde el primer trimestre)

Emergencias hipertensivas (PA ≥ 160/110 mm Hg)
- Nifedipino de acción corta*: 10 mg p.o., no sublingual. Puede repetirse a los 20-30 min, hasta un máximo de 30 mg
- Labetalol i.v.: 10-60 mg/cada 10 min, o perfusión de 0,5-2 mg/min en suero glucosado al 5%
- Hidralazina i.v.: 10-40 mg en 3-5 min; puede repetirse cada 20 min
- Diazóxido, a dosis bajas; puede usarse en caso de fracasar los tres fármacos anteriores, en bolo de 30 mg. Puede interrumpir el parto y causar hipoglucemia en el feto
- Nitroprusiato sódico: 0,25-5 µg/kg de peso/min en perfusión i.v. Es tóxico fetal. Sólo usar si fracasan las medidas previas y por un período breve de tiempo (4 h)
- Furosemida i.v.: 20-100 mg si hay edema agudo de pulmón

Prescripción de sulfato de magnesio
- Como anticonvulsionante en eclampsia. También en preeclampsia muy grave como terapéutica preventiva de las convulsiones
  - Dosis inicial: 4 g diluidos en 100 mL de salino y perfusión en 20 min
  - Dosis de mantenimiento: perfusión i.v. de 1 g/h durante 24 h
- Debe monitorizarse la cifra de magnesio sérico (2-4 µmol/L)

*Existe riesgo de hipotensión si se prescribe junto con sulfato.
ARA-II: bloqueantes de los receptores de la angiotensina; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

síndrome HELLP (del inglés *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets*), eclampsia, insuficiencia renal o hepática, coagulopatía de consumo y edema pulmonar). El fármaco antihipertensivo más seguro para el feto es la α-metildopa y el labetalol, y el agente anticonvulsionante más efectivo, el sulfato de magnesio (cuadro 97-3). Los casos con PA igual o mayor de 160/110 mm Hg (HTA severa) suponen un riesgo inequívoco para la madre y el feto, y el uso de fármacos antihipertensivos conlleva un beneficio para ambos. El tratamiento farmacológico de valores de PA más bajos de 160/110 mm Hg puede comportar un riesgo de inhibir el crecimiento fetal al comprometer el flujo placentario sin beneficio alguno para la madre. En la práctica, se aconseja iniciar tratamiento antihipertensivo cuando la PAS es ≥ 150 mm Hg y la PAD ≥ 100 mm Hg, aunque no todos los autores coinciden. El objetivo es una PA entre 140-150/90-100 mm Hg.

Hipertensión arterial crónica

Este término es utilizado sólo por los médicos de obstetricia y define a la HTA (PA ≥ 140/90 mm Hg) ya conocida previamente al embarazo o que se descubre antes de la semana 20 y que persiste después de la semana 12 posparto. Las mujeres con HTA crónica tienen una cifra de ácido úrico en sangre normal y ausencia de proteinuria. La mayoría tienen una HTA esencial. Sin embargo, debe descartarse HTA secundaria, particularmente la estenosis de arteria renal por displasia fibromuscular, la HTA nefrógena y el feocromocitoma. El abuso de cocaína puede diagnosticarse como HTA crónica del embarazo. En el 75% de los casos los embarazos cursan sin apenas problemas y con un crecimiento fetal adecuado o ligeramente retardado. Hay que evitar su tratamiento si la HTA no está complicada (lesión en un órgano diana) y no alcanza cifras ≥ 150/100 mm Hg. Con cifras de 120/80 mm Hg se aconseja disminuir dosis o suspender los antihipertensivos para no comprometer perfusión placentaria.

Hipertensión crónica con preeclampsia añadida

En un 20%-25% de las mujeres con HTA crónica, su embarazo se complica con la aparición de una preeclampsia después de la semana 20 de gestación. En muchas ocasiones el cuadro viene precedido por un incremento de la uricemia. Es una situación grave que comporta mayor riesgo materno y una importante morbimortalidad fetal sobre todo cuando esta HTA previa no está bien controlada. Tiende a recurrir en embarazos sucesivos.

Hipertensión arterial gestacional

La presencia de HTA aislada (sin proteinuria ni alteraciones de la coagulación, hepáticas o neurológicas) que se presenta después de la semana 20 y desaparece tras la semana 12 posparto se denomina *HTA gestacional.* Habitualmente se asocia con un buen pronóstico materno y fetal. No se conoce bien su significado, pero probablemente representa una forma de HTA esencial todavía latente y desenmascarada precozmente por la gestación. A largo plazo (14-15 años), más de la mitad de este grupo de mujeres tienen HTA esencial.
En ocasiones la PA es más alta después del parto que antes o durante el mismo. Esta HTA *posparto* puede ser debida a preeclampsia tardía, a la administración de líquido intravascular durante el parto, a la movilización de líquido extracelular acumulado, a la administración de AINE o derivados ergotamínicos (control hemorragia) durante el parto, etc. Los fármacos que pueden prescribirse son los mismos que para pacientes no embarazadas, con ciertas limitaciones en mujeres lactantes pues algunos se eliminan por la leche materna.

EMBARAZO EN MUJERES CON NEFROPATÍA PREVIA

Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) aumenta el riesgo de complicaciones maternas y fetales**.** A su vez, la gestación puede exacerbar o acelerar una nefropatía previa. El riesgo tiene relación sobre todo con el estadio de ERC y la presencia de HTA, y menos con el tipo de nefropatía subyacente. Sin embargo, algunos procesos sistémicos, como la poliangitis microscópica, la esclerodermia o el lupus eritematoso diseminado (LES) en fase de actividad, tienen un alto riesgo y desaconsejan la gestación. En algunas series la glomerulonefritis membranosa, la glomerulosclerosis focal, la nefropatía por reflujo y la nefropatía diabética se han asociado con un peor pronóstico. La mayoría de los autores coinciden en que el embarazo no debe plantear problemas si la función renal está sólo mínimamente comprometida (creatinina < 1,4 mg/dL y filtrado glomerular > 70 mL/min por 1,73 m^2), si la proteinuria es leve (< 1 g/24 h) y si no existe HTA o es sólo ligera. Con insuficiencia renal moderada (creatinina 1,4-2,5 mg/dL) hasta un 25% de las mujeres pueden sufrir un descenso grave y no reversible de la función renal. El riesgo es mayor si existe proteinuria asociada > 1 g/24 h y si el filtrado glomerular estimado antes del embarazo es < 40 mL/min por 1,73 m^2. Además, existe una tasa elevada de partos prematuros y de fetos con crecimiento retardado y bajo peso al nacimiento, con una mortalidad perinatal del 4%-5%. Las mujeres con una creatinina ≥ 3 mg/dL (o filtrado glomerular < 25 mL/min por 1,73 m^2) deberían ser disuadidas de intentar una gestación.
El pronóstico en el LES es controvertido. Es poco probable que se presenten complicaciones si el brote de la enfermedad ha remitido al menos 6 meses antes de la gestación. La presencia de anticuerpos antifosfolipídico incrementa el riesgo de pérdidas fetales. La ciclofosfamida está contraindicada.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

EMBARAZO EN MUJERES EN DIÁLISIS PERIÓDICA

Las mujeres en esta situación tienen disfunción gonadal de origen hipotalámico y habitualmente infertilidad. Sólo en un 1,5%-2% de los casos se consigue el embarazo. Se recomienda la diálisis intensiva (al menos 24 h/semana) con heparina mínima y la prescripción de dosis elevadas de eritropoyetina y suplementos nutricionales, pero en más del 50% de los casos no se obtiene un feto vivo. La gestación debe desaconsejarse en esta situación.

EMBARAZO TRAS EL TRASPLANTE RENAL

Tras el trasplante la función reproductiva se recobra rápidamente. Las condiciones para que el embarazo no suponga problemas para la función del injerto son: a) buena situación general tras 1-2 años de trasplante; b) ausencia de episodios recientes de rechazo agudo o infección; c) creatinina < 1,5 mg/dL; d) PA normal o fácilmente controlada con tratamiento; e) proteinuria ausente o mínima (menor que 0,5 g/día); f) ninguna evidencia de distensión pielocalicial previa al embarazo, y g) agentes inmunodepresores en dosis reducidas y estables (prednisona por debajo de 15 mg/día, ciclosporina o tacrolimus en niveles terapéuticos, azatioprina hasta 2 mg/kg al día). Con estos fármacos se ha verificado una fetotoxicidad muy reducida. Micofenolato de mofetilo e inhibidores mTOR (sirolimus, everolimus) están contraindicados y deberían suspenderse 6 meses antes de la concepción. La metilprednisolona es el agente de elección para los episodios de rechazo agudo pues no cruza la barrera placentaria. La seguridad de las globulinas antilinfocíticas y el rituximab se desconoce. Aunque un tercio de los casos pueden complicarse con preeclampsia, la mayoría de las gestaciones puede finalizar con éxito.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA OBSTÉTRICA

Gracias a la mejoría en los cuidados obstétricos la insuficiencia renal aguda durante la gestación es, hoy en día, una complicación rara. Las catástrofes obstétricas que lo originaban, a veces incluso con necrosis cortical renal, tales como aborto séptico, eclampsia, *abruptio placentae* y feto muerto retenido, son cada vez menos frecuentes. Ocasionalmente, la insuficiencia renal puede observarse en asociación con otras alteraciones graves tales como coagulación intravascular y edema pulmonar. La situación es casi siempre reversible pero, a veces, la recuperación es incompleta y puede progresar posteriormente a enfermedad renal crónica terminal.

Otro proceso específico del embarazo, pero muy infrecuente, es la insuficiencia renal aguda que acompaña al SUH/TTP del puerperio. Es de etiología desconocida, y puede aparecer entre 1 día y varias semanas tras el parto.

El síndrome asociado al hígado graso agudo del embarazo se presenta en el tercer trimestre o en el puerperio y se caracteriza por ictericia, disfunción hepática grave, coagulación intravascular y, en la mitad de los casos, insuficiencia renal aguda. A menudo coexiste con preeclampsia. El pronóstico es favorable si se diagnostica precozmente y se indica la terminación de la gestación. Los casos muy graves pueden requerir trasplante hepático.

También es muy infrecuente la insuficiencia renal aguda secundaria a uropatía obstructiva por la compresión del útero gravídico. La obstrucción urinaria es más frecuente y fácil de diagnosticar y tratar si es por litiasis.

INFECCIÓN DE LAS VÍAS URINARIAS

La infección de las vías urinarias es un trastorno no infrecuente en la gestación. Está favorecida por la estasis urinaria que supone la dilatación ureteral. La bacteriuria asintomática requiere tratamiento porque su remisión reduce el riesgo de pielonefritis aguda e incluso de prematuridad. Un tratamiento de sólo 3 días con amoxicilina, nitrofurantoína o cefalosporina puede ser suficiente.

La infección sintomática complica el 1%-2% de las gestaciones. La pielonefritis aguda es un proceso grave que frecuentemente requiere el ingreso hospitalario y un tratamiento intensivo (por vía parenteral los primeros días) y prolongado (2-3 semanas). Los agentes de elección son ceftriaxona o cefazolina e incluso una combinación de ampicilina y gentamicina, con precauciones por la posible ototoxicidad sobre el feto.

La *cistitis* es más frecuente en el segundo trimestre y debe tratarse durante 1-2 semanas con la misma pauta farmacológica que la bacteriuria asintomática. Ni las fluoroquinolonas ni, probablemente, el sulfametoxazol-trimetoprim deberían emplearse en el embarazo.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Al Khaja KAJ, Sequeira RP, Alkhala AK, Damanhon AHH. Drug tratment of hypertension in pregnancy: a critical review of adult guideline recommendations. J Hypertens 2014;32:454-63.

Camilleri RS, Scully M, Thomas M, Mackie IJ, Liesner R, Chen WJ, et al. A phenotype-genotype correlation of ADAMTS13 mutations in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura patients treated in the United Kingdom. J Thromb Haemost 2012;10:1792-801.

Craici IM, Wagner SJ, Weissgerber TL, Grande JP, Garovic VD. Advances in the pathophysiology of pre-eclampsia and related podocyte injury. Kidney Int 2014;86:275-85.

Hu B, Gadegbeku C, Lipkowitz MS, Rostand S, Lewis J, Wright JT, et al. Kidney function can improve in patients with hypertensive CKD. J Am Soc Nephrol 2012;23:706-13.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES DE LAS VÍAS URINARIAS

Capítulo 98

J. Mensa Pueyo

INTRODUCCIÓN

Las infecciones de las vías urinarias (IVU) siguen en frecuencia a las del aparato respiratorio. Se estima que más del 50% de las mujeres sufren al menos un episodio de IVU a lo largo de su vida. En el niño y en el varón adulto joven, tanto la bacteriuria como la infección sintomática son muy raras. A partir de los 50 años, la prevalencia de IVU en los varones aumenta paulatinamente en relación con patología prostática o la práctica de exploraciones urológicas. En la mujer, la prevalencia de IVU pasa del 1% en la edad escolar al 5% a los 20 años, coincidiendo con el inicio de las relaciones sexuales y los embarazos. A partir de esta edad sigue en aumento a razón del 1%-2% por cada década de vida, de modo que a los 70 años el 20% de las mujeres y el 10% de los varones tienen bacteriuria asintomática. En ancianos de ambos sexos afectos de una enfermedad debilitante crónica, ingresados en centros geriátricos u hospitalizados, la prevalencia de bacteriuria supera el 25% de la población.

La IVU puede localizarse en la uretra (uretritis), la vejiga (cistitis), la próstata (prostatitis) o el riñón (pielonefritis). La uretritis se describe en el capítulo 304, Infecciones de transmisión sexual.

Con independencia de su localización, la IVU se considera complicada en presencia de cualquiera de los siguientes factores: clínica de más de 7 días de evolución, embarazo, diabetes, insuficiencia renal, inmunodepresión importante o existencia de una anomalía funcional o anatómica de las vías urinarias.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

CISTITIS Y PIELONEFRITIS

PATOGENIA

En condiciones normales la orina y las vías urinarias son estériles. Sólo la uretra distal está colonizada por flora cutánea y/o vaginal constituida por *Staphylococcus* coagulasa-negativa, difteroides, estreptococos del grupo *viridans* y *Lactobacillus.* Ocasionalmente, y de forma transitoria, puede encontrarse un escaso número de *Escherichia coli* o de otras enterobacterias. La mayoría de los episodios de IVU se preceden de la colonización periuretral significativa por estos microorganismos.

Varios factores capaces de reducir la población de *Lactobacillus* de la flora vaginal temporal o permanentemente, tales como el empleo de cremas espermicidas que contienen nonoxinol 9, el tratamiento con antibióticos y la falta de estrógenos en la mujer posmenopáusica, facilitan la aparición de *E. coli* en la flora vaginal. En el varón, la falta de circuncisión, el coito anal y, ocasionalmente, el coito con una mujer colonizada por una cepa de *E. coli* uropatógena pueden originar la colonización de la uretra distal. *Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus saprophyticus* poseen asimismo mecanismos específicos de fijación al urotelio.

A partir del meato urinario los microorganismos pueden ascender a la vejiga. La uretra femenina es corta y el paso de microorganismos al interior de la vejiga es probablemente un fenómeno frecuente, en especial durante el coito. En cambio, en el varón, la mayor longitud de la uretra y la presencia de una sal de cinc con actividad antibacteriana, secretada por la próstata normal, evita el ascenso espontáneo de microorganismos a través de la uretra. En el varón, la cistitis obedece con frecuencia a la manipulación instrumental de la uretra o a la existencia de una prostatitis crónica o de una anomalía urológica anatómica o funcional.

Una vez los microorganismos han alcanzado la vejiga, el posterior desarrollo de infección está en relación con la densidad de población bacteriana presente en la orina y los factores de virulencia del microorganismo (especialmente, con su capacidad de adherirse al urotelio). Determinados serogrupos de *E. coli* (clones uropatógenos) están provistos de prolongaciones de naturaleza proteica conocidas como «fimbrias» o *pili.* Los *pili* de tipo 1 median la unión del microorganismo a las uroplaquinas a través de la adhesina FimH situada en el extremo distal de los *pili.* Las uroplaquinas son glucoproteínas manosiladas que recubren la superficie luminal de las células en paraguas de la capa superficial del urotelio. Junto con las *tigh junctions* y un polisacárido sulfatado (glucosaminoglucano) que tapiza el urotelio, mantienen impermeable la pared vesical. *Klebsiella, Enterobacter* y *Citrobacter* spp. emplean, asimismo, la adhesina FimH para fijarse al urotelio. La unión de los *pili* con las uroplaquinas induce el reordenamiento de los filamentos de actina del citoesqueleto y la internalización del microorganismo. Las cepas de *E. coli* que expresan en su superficie fimbrias de tipo I se observan con mayor frecuencia en pacientes con IVU no complicada que en aquellos con IVU complicada o con bacteriuria asintomática. En el citoplasma de las células uroteliales, *E. coli* puede adoptar una dinámica de crecimiento semejante a la observada en biopelículas, con aparición de comunidades bacterianas intracelulares que conducen a la apoptosis y descamación celular y, eventualmente, a la formación de reservorios intracelulares quiescentes compuestos de 4 a 10 bacterias que no se replican y pueden permanecer viables durante meses, ocasionando infecciones recurrentes y bacteriuria asintomática. Las fimbrias o *pili* de tipo P reconocen residuos D-galactosa-D-galactosa que forman parte del complejo antigénico del grupo sanguíneo P de los hematíes. El antígeno P se encuentra sobre todo en la pelvis renal. La mayoría de *E. coli* uropatógenos que causan pielonefritis expresan fimbrias tanto de tipo 1 como de tipo P. El mecanismo de defensa de la vejiga más eficaz es la dilución de la población bacteriana por efecto del flujo urinario y la eliminación periódica de las bacterias con cada micción. El efecto dilucional del flujo urinario es elevado cuando el volumen de orina vesical es pequeño, pero disminuye rápidamente a medida que este aumenta. En condiciones normales, el vaciado completo de la vejiga con cada micción elimina los microorganismos que han penetrado en ella. Si, por el contrario, después de la micción queda un residuo de orina, la presencia de microorganismos se autoperpetúa y el efecto beneficioso de la dilución disminuye o desaparece y, en pocas horas, la densidad de bacterias en la orina alcanza el umbral crítico, por encima del cual se produce la invasión de la mucosa vesical. El valor de este umbral varía en función de la adherencia de la cepa y de la presencia de otros factores de virulencia como la producción de aerobactina, hemolisina o el factor de necrosis citotóxica, entre otros. Los mecanismos intrínsecos de defensa de la mucosa probablemente desempeñan un papel poco importante. La proteína de Tamm-Horsfall, por su alto contenido en manosa, fija y elimina bacterias con fimbrias de tipo 1. Desde la vejiga los microorganismos pueden alcanzar la pelvis renal vehiculizados por la existencia de reflujo vesicoureteral o por su propia movilidad (*Proteus* spp.). La endotoxina de los bacilos gramnegativos disminuye el peristaltismo ureteral y favorece la aparición de reflujo. La osmolaridad elevada, el pH ácido, la hiperamoniemia y el escaso flujo sanguíneo característicos de la médula renal dificultan la actividad de los leucocitos y permiten el desarrollo de infección (pielonefritis) con inóculos bacterianos muy bajos.

Con menor frecuencia, los microorganismos alcanzan el riñón por vía hematógena. La infección estafilocócica (absceso renal o perirrenal), la tuberculosis, la infección por *Salmonella* spp. y la mayoría de las infecciones por *Candida* spp. obedecen a la diseminación hematógena del microorganismo. Durante el embarazo disminuye el peristaltismo de los uréteres, y tanto estos como la pelvis renal sufren una dilatación acentuada que no se normaliza hasta 2 meses después del parto.

Aproximadamente el 5% de las mujeres normales están predispuestas a sufrir IVU, debido a que durante períodos prolongados tienen colonización del meato urinario por *E. coli*. La prevalencia de bacteriuria asintomática en este colectivo es de alrededor del 75%. En el curso de 1 año, un tercio de estas mujeres presenta clínica de infección urinaria, otro tercio persiste con bacteriuria asintomática, el tercio restante negativiza el urocultivo y en un número similar de mujeres, inicialmente negativas, el urocultivo se positiviza. Durante el embarazo, la mayoría de las mujeres con bacteriuria intermitente asintomática pasan a tener bacteriuria continua desde los primeros meses. El 30% de estas pacientes sufre pielonefritis aguda, en particular durante el tercer trimestre de gestación. A partir de los 65 años, la prevalencia de la incontinencia urinaria, del cistocele y/o la retención posmiccional explican la elevada tasa de bacteriuria observada a estas edades.

ETIOLOGÍA

E. coli es el microorganismo causal de más del 80% de las IVU no complicadas. Le siguen en orden de frecuencia otras enterobacterias (*Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae*) y *S. saprophyticus*. *P. mirabilis* es particularmente frecuente en niños varones no circuncidados, debido a que coloniza el saco prepucial. *S. saprophyticus* causa cerca del 10% de los episodios de cistitis en mujeres de 15 a 25 años, especialmente durante el verano. Estreptococos del grupo B pueden causar IVU en mujeres embarazadas y en neonatos.

La infección urinaria complicada está producida por *E. coli* en el 50% de los casos. El resto se debe a otras enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* o *Enterococcus* spp. La IVU es polimicrobiana en cerca del 5% de los casos, especialmente en pacientes con vejiga neurógena, sonda vesical o fístula vesicorrectal o vesicovaginal, entre otras causas. *Corynebacterium urealyticum* origina infección en pacientes inmunodeprimidos, entre ellos los receptores de un trasplante renal y los portadores de sonda vesical. *C. urealyticum* y *Proteus* spp. producen ureasas que descomponen la urea en amonio. La orina se alcaliniza, disminuye la solubilidad de los fosfatos cálcico y magnésico y ambos pueden cristalizar y originar cálculos de fosfato cálcico (apatita) y fosfato amónico-magnésico (estruvita). La estruvita es el componente predominante de las incrustaciones que se forman en la superficie de la sonda vesical y raramente en la mucosa vesical (cistitis incrustada por *C. urealyticum*). *S. saprophyticus, K. pneumoniae* y, en menor grado, *Providencia, Morganella* y *P. aeruginosa* también producen ureasa.

Aunque los virus rara vez causan cistitis, puede observarse viruria asintomática en el curso de muchas infecciones víricas. Ciertos serotipos de adenovirus (particularmente el tipo 11) se han implicado en casos de cistitis hemorrágica epidémica en niños y en receptores de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. CMV y poliomavirus BK pueden producir cistitis en pacientes con sida u otros estados de inmunodepresión grave.

La presencia de *Candida* spp. en la orina suele observarse en pacientes diabéticos y/o portadores de una sonda vesical permanente y habitualmente

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

indica colonización simple. La infección ascendente por *Candida* spp. es excepcional en ausencia de obstrucción. La invasión del parénquima renal suele producirse por vía hematógena en el curso de un episodio de candidemia o de infección sistémica. En estos casos, la infección es bilateral y cursa con la formación de múltiples microabscesos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La cistitis es, por regla general, una inflamación superficial de la pared vesical, caracterizada por la aparición de un infiltrado inflamatorio, edema e hiperemia de la mucosa. Si la infección progresa, pueden aparecer hemorragias focales o difusas y exudado purulento.

En la pielonefritis se observa un infiltrado inflamatorio con predominio de leucocitos polimorfonucleares, generalmente localizado en un lóbulo renal y de aspecto triangular con la base dirigida hacia fuera. Si existe obstrucción ureteral puede afectarse todo el riñón y, en pocos días, la acción conjunta de infección e hidronefrosis puede originar una lesión irreversible del parénquima renal. En los primeros años de vida, la infección asociada a reflujo vesicoureteral y/o intrarrenal puede originar cicatrices con pérdida de grosor de la corteza renal, deformación de los cálices y deterioro progresivo de la función renal. Con el nombre de *nefritis bacteriana aguda focal* se designa una forma de pielonefritis aguda que cursa con una intensa respuesta inflamatoria local, ocasionalmente con formación de microabscesos. Probablemente se trata de una fase flemonosa previa al desarrollo de un absceso intrarrenal. Eventualmente, la rotura de un microabsceso cortical, a través de la cápsula renal, extiende la infección a la grasa de la celda renal y origina un absceso perinefrítico. En pacientes con diabetes, uropatía obstructiva o nefritis intersticial (secundaria al abuso de analgésicos, hipopotasemia, hiperuricemia o enfermedad vascular), la infección puede originar isquemia y necrosis de las papilas renales.

CUADRO CLÍNICO

La cistitis se caracteriza por la aparición de disuria, polaquiuria y micción urgente (síndrome miccional irritativo o síndrome cistítico). Con menor frecuencia se observa incontinencia, tenesmo y dolor suprapúbico, que puede aumentar con la micción (estranguria). La fiebre y otras manifestaciones sistémicas son muy raras. Su aparición indica la existencia de pielonefritis o de prostatitis. La orina puede ser maloliente y turbia y ocasionalmente puede haber hematuria macroscópica (cistitis hemorrágica).

La pielonefritis suele comenzar de forma súbita con fiebre elevada, escalofríos y afección del estado general. La distensión de la cápsula renal origina dolor en la fosa lumbar, a veces con náuseas y vómitos. El dolor puede irradiar al flanco, a la fosa ilíaca del mismo lado o al epigastrio. La percusión de la fosa lumbar y la palpación bimanual suelen ser dolorosas. El cuadro puede acompañarse o ir precedido en 1 o 2 días de un síndrome cistítico. En pacientes ancianos la infección puede cursar con incontinencia urinaria, dolor abdominal vago, confusión, disminución de movilidad, caídas al suelo y deterioro de la función renal. En pacientes con vejiga neurógena por lesión medular o esclerosis múltiple la infección puede debutar con un aumento de la espasticidad muscular.

Cerca del 20% de los pacientes con pielonefritis aguda presentan bacteriemia y en torno al 5% sufren *shock* séptico. En el paciente diabético la pielonefritis puede complicarse con el desarrollo de necrosis papilar o necrosis del parénquima renal y formación de gas (pielonefritis enfisematosa descrita más adelante). La necrosis de una o varias papilas renales puede causar hematuria, obstrucción ureteral con dolor semejante al de un cólico nefrítico y deterioro de la función renal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de cistitis es clínico. Puede confirmarse por la existencia de leucocituria. Se dispone de tiras reactivas que revelan la presencia de esterasa leucocitaria y permiten detectar la leucocituria a la cabecera del enfermo con una sensibilidad y especificidad en torno al 90%. En el laboratorio puede realizarse un recuento de leucocitos en una cámara cuentaglóbulos o un examen del sedimento de una muestra de orina. Con la primera técnica, el 95% de las pacientes con cistitis tienen más de 10 leucocitos/mL de orina. El examen del sedimento es una prueba menos precisa pero más fácil de realizar. Se consideran patológicos los recuentos superiores a ocho leucocitos por campo. La presencia de cilindros leucocitarios indica que la infección se localiza en el parénquima renal. La leucocituria no es específica de IVU, puede observarse en la nefritis intersticial, la necrosis papilar, la poliquistosis renal, la urolitiasis, los tumores del urotelio, la tuberculosis renal, la cistitis no bacteriana (cistitis intersticial, por radioterapia o ciclofosfamida o por presencia de un cuerpo extraño) y la esquistosomiasis, entre otros procesos. La contaminación de la orina con exudado procedente de una vaginitis, cervicitis, uretritis o balanitis produce un falso incremento del número de leucocitos en orina. La ausencia de leucocituria hace improbable el diagnóstico de infección urinaria, aunque no lo excluye. La infección en el paciente con neutropenia u obstrucción ureteral completa, la infección de un quiste renal y el absceso renal o perinefrítico de origen hematógeno pueden cursar sin leucocituria. En orina que se ha mantenido refrigerada durante varias horas, especialmente si es alcalina, los leucocitos pueden dañarse y el recuento (pero no la esterasa leucocitaria) puede alterarse.

Existen tiras reactivas que revelan la existencia de bacteriuria mediante la detección de la presencia de nitritos en la orina. La mayoría de los patógenos urinarios, con excepción de *Enterococcus* spp., *S. saprophyticus, P. aeruginosa* y *Candida* spp., reducen los nitratos de los alimentos a nitritos. Para que el resultado sea positivo es necesario que la orina haya permanecido al menos 4 h en presencia de un número igual o superior a 10^5 UFC/mL del microorganismo. La prueba es específica (superior al 90%), pero poco sensible (50%), especialmente si la densidad de microorganismos es baja o el tiempo de permanencia de la orina en la vejiga ha sido corto. Eventualmente puede resultar de utilidad la determinación del pH de una muestra de orina recién emitida. Un valor igual o mayor de 7 sugiere que el microorganismo presente en la orina es uno de los agentes productores de ureasa.

El urocultivo permite identificar el microorganismo causal y practicar un antibiograma. Durante la micción, la orina puede contaminarse con microorganismos de la uretra distal. Para minimizar la contaminación, el urocultivo se realiza con una muestra de orina de la segunda mitad de la micción. La orina es un buen medio de cultivo para la mayoría de las enterobacterias y a temperatura ambiente el número puede doblarse cada 30 min. Si no es posible realizar la siembra en el curso de las 2 h siguientes a la micción, la orina debe mantenerse refrigerada a unos 4 °C (temperatura a la que puede permanecer 24 h sin que el número de bacterias se modifique significativamente). El resultado del cultivo se expresa como el número de unidades formadoras de colonias (UFC) por mL de orina. Cada colonia corresponde a una bacteria de la orina original. En pacientes con síndrome cistítico y leucocituria se considera significativo el hallazgo de un microorganismo en cultivo puro en recuentos iguales o superiores a 10^3 UFC/mL. En la pielonefritis, el microorganismo causal se aísla en recuentos iguales o superiores a 10^5 UFC/mL en más del 80% de los casos. En el paciente asintomático, el urocultivo se realiza con una muestra de orina de la primera micción de la mañana. En estas condiciones, un recuento igual o superior a 10^5 UFC/mL en la mujer corresponde, en el 80% de los casos, a una bacteriuria verdadera o significativa. El aislamiento del mismo microorganismo en un segundo cultivo eleva a un 95% la probabilidad de bacteriuria significativa. En el varón es menos probable que la orina se contamine durante la micción y un recuento único igual o superior a 10^4 UFC/mL debe considerarse significativo. El aislamiento de más de un microorganismo, incluso con recuentos iguales o superiores a 10^5 UFC/mL, suele indicar contaminación, en particular si la paciente está asintomática, no tiene leucocituria o no lleva una sonda vesical. Si la muestra de orina se obtiene por punción suprapúbica o por sondaje vesical, un recuento igual o superior a 10^2 UFC/mL se considera indicativo de bacteriuria.

No es necesario practicar urocultivo ante un episodio aislado de cistitis no complicada. El urocultivo está indicado en caso de persistencia o recurrencia de la clínica, en la cistitis complicada y en toda pielonefritis, sea complicada o no. En caso de pielonefritis complicada deben practicarse hemocultivos y análisis generales que incluyan hemograma y determinaciones de creatinina sérica y proteína C reactiva o procalcitonina.

En el paciente con pielonefritis aguda, la existencia de criterios de sepsis grave o de *shock* séptico, la aparición de hematuria macroscópica, la presencia de una masa renal a la exploración física y la persistencia del dolor o la fiebre al tercer o cuarto día de tratamiento antibiótico apropiado indican la práctica de una ecografía renal o de una uro-TC,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

con objeto de descartar la existencia de obstrucción, necrosis papilar, pielonefritis enfisematosa o absceso intrarrenal o perinefrítico. La TC con contraste es más sensible que la ecografía para identificar abscesos menores de 2 cm de diámetro y para el diagnóstico de la nefritis bacteriana aguda focal. La RM no ofrece ventajas a la TC excepto si se desea evitar la administración de contraste. La sospecha de litiasis y la infección en el paciente diabético son asimismo indicación de estudio radiológico (radiografía simple o TC) o ecográfico renal.

A partir de las 6-8 semanas de un episodio de IVU complicada, recurrente, en el varón o causada por microorganismos productores de ureasa, ha de considerarse el estudio de la vía urinaria mediante ecografía renovesical o uro-TC y eventualmente con una cistografía retrógrada, para descartar la existencia de retención posmiccional, reflujo vesicoureteral, malformaciones congénitas, litiasis o cicatrices renales.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Si la paciente presenta urgencia miccional, incontinencia o polaquiuria, es muy probable que tenga una cistitis. El problema diagnóstico se plantea cuando el síntoma principal o único es la disuria con leucocituria. En el varón, el diagnóstico diferencial debe incluir la uretritis y la prostatitis. La presencia de descarga uretral sugiere el diagnóstico de uretritis. Las pruebas para confirmar el diagnóstico de prostatitis se describen en el apartado dedicado a esta entidad. La disuria en la mujer puede proceder de una cistitis, una uretritis o cervicitis (gonocócica por *Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium* o herpesvirus) o una vulvovaginitis (por *Candida, Trichomonas* o vaginosis bacteriana). Debe considerarse el diagnóstico de uretritis si se trata de una paciente joven con disuria de aparición solapada o de más de 1 semana de duración y si existe el antecedente de cambio reciente de pareja sexual o esta sufrió uretritis. Las pacientes con vaginitis suelen presentar flujo, dispareunia y escozor en los labios. El diagnóstico se confirma mediante un examen ginecológico.

El diagnóstico de pielonefritis aguda no plantea dificultades si la paciente presenta fiebre, dolor en la fosa lumbar y síndrome cistítico. El problema surge, especialmente en el paciente anciano, cuando faltan uno o más de estos datos o el dolor irradia o predomina en epigastrio, hipocondrio o fosa ilíaca. La pielonefritis del riñón derecho puede confundirse con una colecistitis o una apendicitis y la del izquierdo, con una diverticulitis. Cuando el síntoma predominante es el dolor lumbar y la fiebre falta o es poco importante, el cuadro puede confundirse con un cólico nefrítico, con un infarto renal o con una hemorragia intraquística en el paciente con poliquistosis renal. En el varón la prostatitis es la causa más frecuente de infección urinaria con fiebre. En la figura 98-1 se ofrece un esquema del diagnóstico y tratamiento del paciente con disuria y/o síndrome miccional irritativo.

TRATAMIENTO

Cistitis

El antibiótico de elección para el tratamiento empírico de la cistitis debe ser activo frente a *E. coli* y ha de eliminarse en forma activa por la orina. En España la tasa de resistencias de las cepas de *E. coli* aisladas en muestras de orina es del 40% frente a amoxicilina y cotrimoxazol,

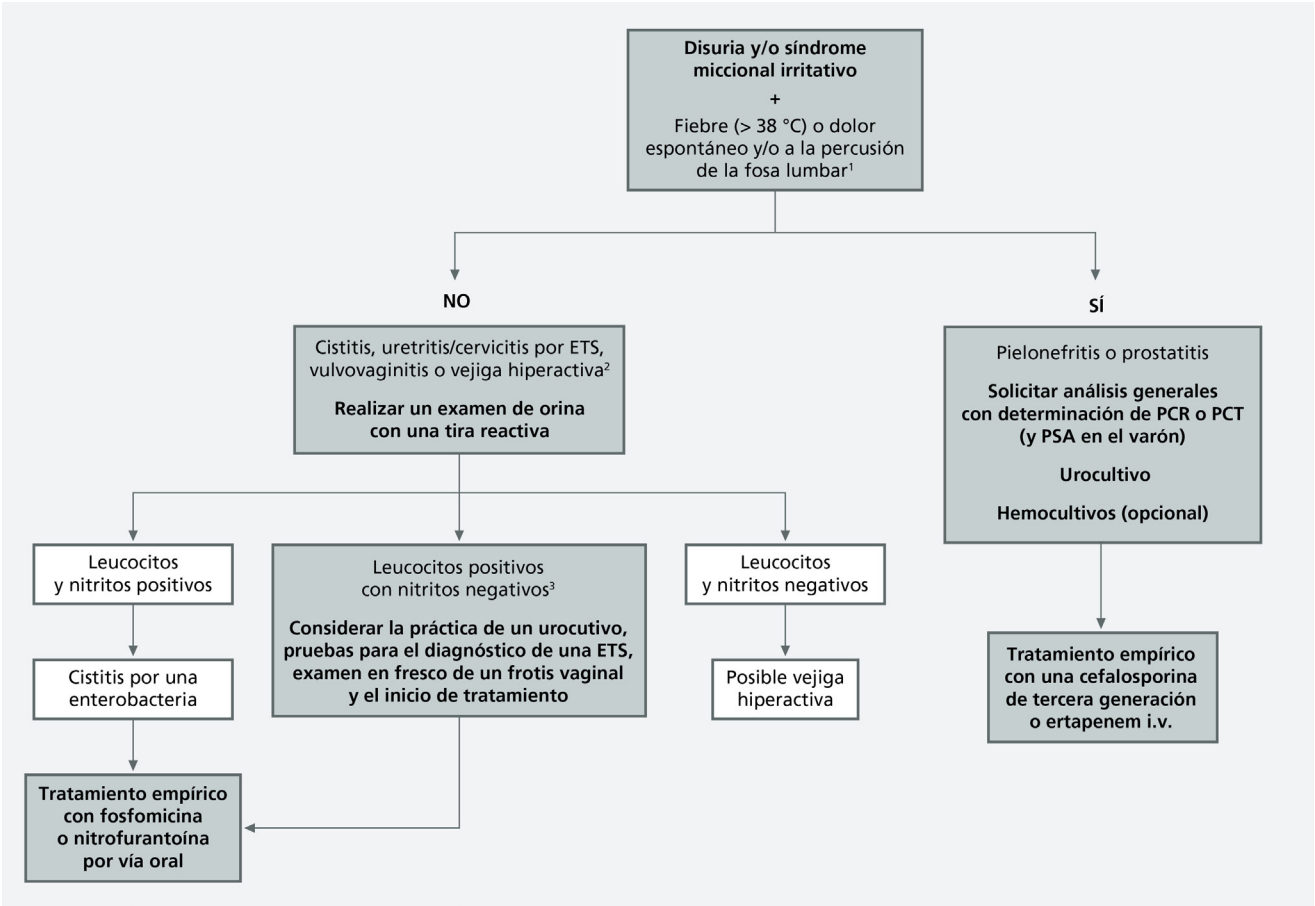


Figura 98-1 Manejo del paciente con disuria y/o síndrome miccional irritativo.

[1]Dolor lumbar o dolor perineal y/o próstata dolorosa al tacto.

[2]Véase el diagnóstico diferencial clínico en el texto.

[3]Los nitritos son negativos en caso de: a) bacteriuria por microorganismos que no reducen los nitratos (*Enterococcus, S. saprophyticus, Pseudomonas* o *Candida*); b) bacteriuria por una enterobacteria con densidad de población $< 10^4$ UFC/mL y/o tiempo de permanencia de la orina en la vejiga < 4 h; c) orina estéril en una cistitis intersticial, rádica o por ciclofosfamida, y d) uretritis o cervicitis por ETS.

ETS: enfermedad de transmisión sexual; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; PSA: antígeno prostático específico.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

del 30% para las fluoroquinolonas y amoxicilina-clavulánico y del 20% frente a cefalosporinas de primera y segunda generación. Cerca del 10% de las cepas de *E. coli* inactivan las cefalosporinas de tercera generación mediante la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o de cefamicinasas. A menudo estas cepas son además resistentes a cotrimoxazol, quinolonas y aminoglucósidos debido a la presencia de plásmidos que coexpresan otros mecanismos de resistencia. La prevalencia de cepas productoras de BLEE es significativamente mayor en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico o han estado ingresados en un hospital en los últimos 3 meses y en los procedentes de una residencia geriátrica. Fosfomicina, nitrofurantoína, colimicina y tigeciclina son activas frente > 95% de las cepas de *E. coli,* incluyendo las resistentes a cefalosporinas de tercera generación. Nitrofurantoína y tigeciclina no son activas frente a *Proteus* spp. ni *P. aeruginosa.* La actividad de fosfomicina frente a *S. saprophyticus,* estreptococos y especialmente frente a *Enterococcus* spp. es variable y tanto fosfomicina como nitrofurantoína muestran tasas de resistencia en *Klebsiella* spp. cercanas al 30%.

En el tratamiento de la cistitis, las tasas de resistencia *in vitro* no se corresponden necesariamente con porcentajes similares de fracasos terapéuticos, entre otras razones porque la concentración en orina de la mayoría de los antibióticos puede superar la CIM de las bacterias consideradas resistentes.

El tratamiento empírico inicial de un episodio de cistitis no complicada puede hacerse con: fosfomicina trometamol 3 g en dosis única o nitrofurantoína 100 mg/12 h durante 5 días. Si la paciente no ha recibido tratamiento antibiótico en los últimos 3 meses, puede emplearse una cefalosporina oral de tercera generación (ceftibuteno o cefixima 200 mg/12 h o 400 mg/24 h) durante 3-5 días o una fluoroquinolona (ciprofloxacino 500 mg/12 h o levofloxacino 500 mg/24 h) durante 3-5 días. No es aconsejable el empleo de amoxicilina-clavulánico en la mujer porque el riesgo de reinfección es superior, probablemente debido a su actividad frente a *Lactobacillus* de la flora vaginal. En cistitis complicadas puede emplearse el mismo tratamiento antibiótico empírico inicial, ajustándolo después al resultado del urocultivo y manteniéndolo durante 7 días.

Si la evolución es favorable, la sintomatología desaparece en 24-48 h. En caso de persistencia de la disuria, debe practicarse un urocultivo con antibiograma y, en la mujer sexualmente activa, ha de considerarse la práctica de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos para detección de *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* o *M. genitalium* en una muestra de orina del inicio de la micción o en un frotis cervical. En espera de los resultados puede prescribirse tratamiento sintomático con fenazopiridina 200 mg/12 h o un AINE. En caso de disuria y piuria persistentes, con cultivos negativos, hay que considerar la práctica de una cistoscopia y el cultivo de varias muestras de orina en medio para aislamiento de micobacterias.

Bacteriuria asintomática

La mayoría de pacientes con bacteriuria asintomática no requieren tratamiento, salvo en caso de niños menores de 5 años con reflujo vesicoureteral, mujeres embarazadas, pacientes neutropénicos y pacientes a los que se ha de realizar litotripsia extracorpórea o una exploración endoscópica o quirúrgica de la vía urinaria. La bacteriuria por microorganismos productores de ureasa (*Proteus* spp., *C. urealyticum*) comporta cierto riesgo de desarrollo de litiasis, por lo que es necesario vigilar su evolución y, en su caso, tratarla. El tratamiento antibiótico se elige de acuerdo con la sensibilidad del microorganismo causal y se mantiene durante 7 días. En el primer trimestre de embarazo debe evitarse el uso de nitrofurantoína y cotrimoxazol. Puede emplearse un β-lactámico o fosfomicina. Finalizado el tratamiento han de realizarse controles mensuales hasta el parto y, si la bacteriuria recurre en más de una ocasión, puede optarse por una pauta de profilaxis con cefalexina o nitrofurantoína. En litotripsia y en la endoscopia o cirugía de la vía urinaria, con riesgo de sangrado de la mucosa, la profilaxis puede iniciarse 12 h antes del procedimiento.

Pielonefritis

La pielonefritis no complicada puede tratarse en régimen domiciliario con una cefalosporina de tercera generación administrada por vía oral (cefixima, ceftibuteno o cefditorén 200-400 mg/12 h). Sin embargo, es aconsejable administrar la primera dosis de cefalosporina por vía parenteral (ceftriaxona 1 g i.v.). En pacientes alérgicas a los β-lactámicos, el tratamiento puede iniciarse con un aminoglucósido administrado en dosis única diaria durante 2-3 días, seguido de una fluoroquinolona o de cotrimoxazol administrados por vía oral, si el urocultivo confirma la sensibilidad a estos antimicrobianos. En nuestro medio no es aconsejable el empleo de fluoroquinolonas como pauta de tratamiento empírico de la pielonefritis, por la elevada tasa de resistencia en *E. coli.* La infección complicada debe tratarse en el hospital, al menos durante las primeras 24-72 h, hasta disponer del resultado del urocultivo y confirmar que la evolución es favorable. El tratamiento puede hacerse con una cefalosporina de tercera generación parenteral (ceftriaxona o cefotaxima), un aminoglucósido o aztreonam (ambos de elección en caso de alergia a los β-lactámicos). En presencia de factores de riesgo de infección por enterobacterias productoras de BLEE mencionados antes, la cefalosporina puede sustituirse por ertapenem 1 g/24 h i.v. u otro carbapenem. En caso de sepsis grave o *shock* séptico el tratamiento empírico debe iniciarse con un carbapenem (imipenem, meropenem o doripenem) preferiblemente asociado a amikacina.

Si la evolución es favorable, en el plazo de 3-5 días se normaliza la temperatura y la proteína C reactiva desciende a menos de la mitad del valor inicial. Cuando se dispone del resultado del urocultivo, el tratamiento puede seguirse por vía oral hasta completar 7-10 días con un antibiótico elegido de acuerdo con el resultado del antibiograma. Puede emplearse una cefalosporina o preferiblemente una fluoroquinolona (ciprofloxacino 500 mg/12 h o levofloxacino 500 mg/24 h) o cotrimoxazol (160-800 mg/12 h) por vía oral.

La persistencia de la fiebre a las 72 h de tratamiento o la agravación clínica en cualquier momento antes, puede deberse a: a) infección por un microorganismo resistente al antibiótico administrado; b) existencia de una colección supurada (absceso, quiste infectado u obstrucción ureteral con pionefrosis); c) existencia de necrosis del parénquima renal con aparición de gas (pielonefritis enfisematosa), y d) entidades como la necrosis papilar y la nefritis bacteriana aguda focal que a menudo responden lentamente al tratamiento antibiótico apropiado. El tratamiento de la pionefrosis requiere la colocación inmediata de un tubo de nefrostomía y/o la desobstrucción mediante la colocación de un catéter ureteral de doble J. El tratamiento del absceso y de la pielonefritis enfisematosa se describe más adelante.

La candiduria asintomática no requiere tratamiento salvo en el paciente neutropénico o cuando ha de realizarse endoscopia u otra intervención sobre la vía urinaria. Si es posible debe retirarse la sonda vesical. La cistitis puede tratarse con fluconazol 200 mg/día y la pielonefritis, con 200 mg/12 h. En caso de infección por *C. glabrata* resistente a fluconazol puede emplearse flucitosina 100 mg/día para tratamiento de la cistitis y una equinocandina o una formulación lipídica de anfotericina B, en caso de pielonefritis. La existencia de una pelota de hongos en la pelvis renal requiere la extracción quirúrgica o endoscópica bajo tratamiento con fluconazol 400 mg/día.

PRONÓSTICO Y PROFILAXIS

Si la evolución es favorable, no es necesario realizar un urocultivo para confirmar la desaparición de la bacteriuria después de un episodio de IVU no complicada.

La recurrencia de una infección urinaria se presenta según dos modelos de patogenia y pronóstico diferentes, conocidos como *recidiva* y *reinfección.* Las *recidivas* representan al menos el 10% de las recurrencias. Por lo general ocurren en el curso de las 2 semanas siguientes a la aparente curación. Se producen a partir de microorganismos que han persistido desde el primer episodio, porque el antibiótico o la duración del tratamiento no fueron adecuados o porque se encuentran en el seno de una biopelícula (sobre una cicatriz renal, litiasis o prostatitis crónica) o en el citoplasma de células del urotelio vesical (reservorios intracelulares quiescentes).

Cerca del 90% de las recurrencias se deben a *reinfecciones* producidas por el mismo o por un nuevo microorganismo. La reinfección es más frecuente en la mujer y es fácil de reconocer cuando el microorganismo es distinto del inicial. En la mujer joven y sana, la mayoría de las reinfecciones se deben a la persistencia de colonización periuretral por una cepa de *E. coli* uropatógeno y no pueden diferenciarse de una recidiva. En cambio, en la mujer posmenopáusica, la reinfección obedece a menudo a la existencia de obstrucción uretral asociada a prolapso

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

vesicouterino, a la existencia de incontinencia urinaria o, raramente, a la presencia de reflujo vesicoureteral o de un divertículo de gran tamaño. El denominador común de varios de estos procesos es la retención de orina posmiccional. La ecografía y el sondaje vesical realizados después de una micción espontánea permiten detectar la existencia de retención.

El tratamiento de las recurrencias se hace con un antibiótico elegido de acuerdo con el resultado del antibiograma, dando preferencia a las fluoroquinolonas y al cotrimoxazol, por su espectro antibacteriano selectivo frente a bacilos gramnegativos. En caso de recidiva, el tratamiento debe prolongarse 2 semanas en la mujer y hasta 4 semanas en el varón, por la posible existencia de un reservorio prostático. Las reinfecciones se tratan como un episodio agudo.

Si el número de reinfecciones sintomáticas es superior a tres al año, existe riesgo de infección grave (diabetes con antecedentes de pielonefritis enfisematosa, inmunodepresión importante, trasplante renal reciente) o riesgo de deterioro de la función renal (obstrucción ureteral, nefropatía intersticial, reflujo vesicoureteral en el niño) debe considerarse la prescripción de profilaxis antibiótica. Puede indicarse la toma diaria antes de acostarse de 250 mg de cefalexina, medio comprimido de cotrimoxazol (40 mg de trimetoprim con 200 de sulfametoxazol), 100 mg de trimetoprim, 200 mg de norfloxacino, 50 mg de nitrofurantoína o fosfomicina-trometamol de 3 g cada 7-10 días, durante períodos de 6-8 meses o durante tiempo indefinido en caso de vejiga neurógena o anomalía anatómica no corregible. Si las reinfecciones tienen relación con la actividad sexual, puede recomendarse la toma, después del coito, de una dosis de cualquiera de los antimicrobianos mencionados. En la paciente embarazada puede utilizarse cefalexina, fosfomicina o nitrofurantoína. En pacientes que reciben tratamiento prolongado con nitrofurantoína se han descrito casos de hepatitis crónica, neuropatía y neumonitis. Si la tasa de reinfecciones es baja (hasta 3 episodios al año) puede recomendarse el autotratamiento precoz.

Es razonable aconsejar a la mujer con infección urinaria recurrente que orine a menudo (la ingesta abundante de líquidos asegura una micción frecuente), también después del coito, aunque no se ha confirmado que estos hábitos influyan de forma significativa en la tasa de reinfecciones. El pH ácido confiere a la orina actividad antibacteriana al aumentar la fracción no ionizada de diversos ácidos orgánicos. Entre estos se encuentra el ácido hipúrico y la metenamina. Las sales de metenamina, a un pH urinario de 5,5, se hidrolizan y tienen efecto bacteriostático. Pueden ser la única alternativa en pautas de profilaxis de la infección por microorganismos con resistencia a múltiples antibióticos. La ingesta de zumo de arándanos puede elevar la concentración urinaria de ácido hipúrico. Además, los arándanos contienen fructosa y proantocianidina. La fructosa puede recubrir las fimbrias de tipo 1 y la proantocianidina las fimbrias de tipo P de *E. coli,* para reducir la adherencia a los correspondientes receptores. Los resultados de los estudios clínicos publicados no son concluyentes respecto a la eficacia profiláctica de la ingesta diaria de zumo o de extractos de arándanos. En la mujer posmenopáusica con signos de atrofia urogenital, la aplicación tópica intravaginal de estradiol disminuye la frecuencia de recurrencias. La paciente con infección recurrente debe evitar el empleo de cremas espermicidas como método anticonceptivo.

INFECCIÓN URINARIA EN SITUACIONES ESPECIALES

Infección urinaria en el paciente con sonda vesical permanente

La incidencia de bacteriuria después de un sondaje vesical oscila entre menos del 1% en mujeres jóvenes y sanas y el 20% en gestantes en el último trimestre del embarazo. Si se utiliza una sonda permanente, conectada a un sistema cerrado, la incidencia de bacteriuria aumenta en cerca del 5% por día de sondaje, de forma que a la segunda o la tercera semana de sondaje permanente, prácticamente todos los pacientes tienen bacteriuria producida por microorganismos que suelen hallarse incluidos en una biopelícula que recubre tanto la luz como la superficie externa de la sonda. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia son enterobacterias, bacilos gramnegativos no fermentadores (especialmente *P. aeruginosa*), *Enterococcus* spp. y *Candida* spp. La aparición de fiebre, hipotensión, deterioro del estado general y/o desorientación, con aumento de reactantes de fase aguda, en un paciente portador de sonda vesical permanente, sugiere la posibilidad de infección relacionada con la sonda. Puede tratarse de una pielonefritis, una prostatitis, un episodio de bacteriemia aislada originada por el decúbito o el roce de la sonda en la uretra o, más raramente, de un absceso uretral. El tratamiento antibiótico empírico inicial debe ser activo frente a enterobacterias, *P. aeruginosa* y *Enterococcus* spp. Según la gravedad del caso y los antibióticos que el paciente haya recibido previamente, puede utilizarse piperacilina-tazobactam o la asociación de un carbapenem activo frente a *P. aeruginosa* con un glucopéptido, linezolid o daptomicina. Tras el inicio del tratamiento antibiótico debe procederse al cambio de la sonda.

El síndrome de la *bolsa de la orina púrpura* es un proceso benigno, que se observa raramente en pacientes sondados, particularmente en mujeres con estreñimiento. La flora colónica convierte el triptófano en indol que se absorbe y se elimina con la orina en forma de indoxil sulfato. Bacterias como *Proteus, Providencia* y *Klebsiella* pueden producir enzimas que a partir del indoxil originan índigo e indirrubina, azul y rojo respectivamente y tiñen la orina.

La profilaxis de la IVU en pacientes con sonda vesical permanente incluye: a) la colocación de un equipo estéril con la máxima asepsia posible; b) el lavado de las manos cada vez que deba manipularse la sonda; c) mantener el drenaje cerrado y la sonda permeable; d) fijar el catéter para evitar traumatismos del cuello vesical o la uretra originados por la tracción del balón o la sonda; e) evitar las irrigaciones a través de la sonda; f) mantener siempre la bolsa de drenaje por debajo del nivel de la vejiga; g) no cambiar la sonda, excepto en caso de obstrucción, y h) mantener una ingesta abundante de líquidos. Si el paciente vacía espontáneamente la vejiga, es preferible sustituir la sonda por un colector. La administración de un antibiótico con fines profilácticos en pacientes con sonda vesical permanente no evita la aparición de bacteriuria. La profilaxis con antibióticos puede considerarse en las siguientes circunstancias: a) cuando se prevé un sondaje breve (de menos de 7-10 días) y el desarrollo de bacteriuria entrañe algún riesgo; b) cuando se procede a cambiar la sonda del paciente con sondaje permanente que sufre inmunodepresión importante, y c) en pacientes que han estado sondados y, a las 48 h de haber retirado la sonda, persiste la bacteriuria.

Infección urinaria en la poliquistosis renal

La IVU es frecuente en pacientes con poliquistosis renal. Puede producirse incluso en fases avanzadas, después del trasplante renal, sobre un riñón no funcionante. Puede tratarse de una pielonefritis o de la infección de un quiste, primaria o secundaria a la pielonefritis. El diagnóstico de infección de un quiste y la identificación del quiste infectado es a menudo difícil. La ecografía, la TC o la RM no son concluyentes en la distinción entre infección y hemorragia intraquística. La gammagrafía con galio o indio y la PET identifican mejor la presencia de inflamación. Generalmente, los quistes mayores de 2 cm no se hallan en comunicación con la vía urinaria y en ausencia de pielonefritis el urocultivo suele ser negativo. El tratamiento de la infección de quistes mayores de 3-5 cm requiere el empleo de antibióticos con baja fijación proteica, administrados a dosis altas y por vía i.v. Fluoroquinolonas, cotrimoxazol y probablemente linezolid difunden relativamente bien a través de la pared lipídica del quiste. El tratamiento antibiótico se mantiene 2 semanas en caso de pielonefritis y entre 4 y 6 semanas en caso de infección de un quiste. Si la fiebre persiste a pesar del tratamiento, el microorganismo es sensible al antibiótico utilizado y se ha descartado la existencia de obstrucción, ha de plantearse el drenaje quirúrgico o por punción percutánea.

Cistitis y pielonefritis enfisematosas

Eventualmente, la infección de las vías urinarias puede cursar con la aparición de gas en la vejiga (cistitis enfisematosa), la pelvis renal (pielitis enfisematosa) o el parénquima renal con posible extensión al tejido perirrenal (pielonefritis enfisematosa). La infección enfisematosa suele observarse en pacientes diabéticos mal controlados, especialmente en mujeres mayores de 60 años, y a menudo coexiste con la presencia de litiasis renal y/o necrosis papilar. El microorganismo causal es *E. coli* u otras enterobacterias y raramente *Candida* spp. Se trata de microorganismos anaerobios facultativos que, en presencia de concentraciones elevadas de glucosa y/o cierto grado de isquemia, crecen en un entorno de bajo potencial *redox*

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

tisular, incompatible con la vida celular. El resultado es la aparición de gas (CO_2, H) y la necrosis del parénquima renal. La presentación clínica corresponde a una pielonefritis grave. El diagnóstico se establece al observar la presencia de gas en una placa simple o una TC abdominal. El tratamiento de la cistitis y la pielitis enfisematosa se limita al empleo de antibióticos. El tratamiento de la pielonefritis incluye el desbridamiento o drenaje del tejido necrótico. Si la necrosis renal está localizada puede considerarse el drenaje por punción percutánea con un tubo de nefrostomía. El tratamiento antibiótico se mantiene un tiempo mínimo de 4 semanas. La necrosis renal extensa, la presencia de gas en la celda renal y la falta de respuesta al drenaje por punción, son indicación de nefrectomía urgente.

Pielonefritis xantogranulomatosa

Se trata de una forma rara de pielonefritis, de evolución crónica y de etiología infecciosa, en la que el parénquima renal es reemplazado por microabscesos y granulomas con macrófagos cargados de lípidos que les confieren aspecto espumoso. Probablemente se debe a la existencia de un defecto de la actividad de los macrófagos para eliminar bacterias. Suele ser unilateral y puede afectar a parte o la totalidad del riñón e invadir la grasa perirrenal con formación de trayectos fistulosos.
Se observa con mayor frecuencia en mujeres de mediana edad. Las manifestaciones clínicas incluyen: afección del estado general, con anorexia, astenia, pérdida de peso, fiebre, generalmente moderada y de curso irregular y molestias en la fosa lumbar de varios meses de evolución. Menos de la mitad de los pacientes tienen o han tenido episodios recurrentes de cistitis. Puede palparse una masa sensible en la fosa lumbar.
La VSG está muy acelerada y puede existir anemia, leucocitosis, colestasis disociada y leucocituria. En el examen citológico de la orina pueden observarse células con aspecto espumoso que contienen lípidos. El urocultivo suele ser positivo. *E. coli* y *Proteus mirabilis* son los microorganismos aislados con mayor frecuencia.
La radiografía simple de abdomen muestra imágenes de litiasis en el 80% de los pacientes, generalmente de aspecto coraliforme. La ecografía y la TC o la RM abdominales orientan el diagnóstico, aunque a veces, la imagen no puede diferenciarse de la originada por un tumor. El tratamiento consiste en la administración de antibióticos y la nefrectomía total o parcial.

Malacoplaquia

Se denomina *malacoplaquia* a una reacción inflamatoria crónica, caracterizada por la aparición de grandes histiocitos con pequeñas esférulas intra- y extracitoplásmicas, PAS positivas, conocidas como *cuerpos de Michaelis-Gutmann,* que probablemente se deben a la existencia de algún defecto en la actividad antibacteriana de los macrófagos. La lesión afecta a las vías urinarias, especialmente a la vejiga, pero puede encontrarse en otros órganos. Se manifiesta por la aparición de un síndrome cistítico, hematuria y bacteriuria generalmente con *E. coli*. Por cistoscopia pueden observarse nódulos o placas de aspecto amarillento en la mucosa vesical. Si las lesiones progresan, pueden obstruir el uréter. En los exámenes radiológicos, la afección del parénquima renal puede simular una tumoración. Debe instaurarse tratamiento antibiótico prolongado y si la lesión es extensa y no mejora es necesaria la extirpación quirúrgica.

Absceso intrarrenal y perinefrítico

El desarrollo de un absceso intrarrenal o perinefrítico es una complicación poco frecuente de la pielonefritis aguda que se observa especialmente en el paciente con diabetes, litiasis o poliquistosis renal. Otra posibilidad es el origen metastásico por diseminación hematógena. En el primer caso, el microorganismo causal suele ser *E. coli* u otra enterobacteria y el absceso puede localizarse tanto en la corteza como en la médula renal, y en el segundo, el microorganismo más frecuente es *S. aureus* y el absceso suele localizarse en la corteza renal.
Desde el punto de vista clínico el absceso puede manifestarse como una pielonefritis aguda que no responde al tratamiento antibiótico o como un síndrome febril de varias semanas de evolución con escasa clínica local, debido a su localización profunda. Eventualmente, la aparición de una masa dolorosa en la región lumbar o de una psoítis sugiere el diagnóstico. Cuando el absceso es de origen hematógeno, a menudo no existe leucocituria y el urocultivo es negativo porque no hay comunicación con la vía urinaria. El diagnóstico se establece con una uro-TC o una ecografía abdominal. El tratamiento incluye el drenaje, quirúrgico o percutáneo, si el absceso es mayor de 3-5 cm. Las colecciones menores de 3 cm pueden resolverse con tratamiento antibiótico sin drenaje.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. Nat Rev Urol 2010;7:653-60.

Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis 2011;52:103-20.

Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, Kahlmeter G, Kuylestierna N, Lannergard A, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. Lancet 2012;380:484-90.

Trautner BW. Management of Catheter-Associated Urinary Tract Infection. Curr Opin Infect Dis 2010;23:76-82.

Wise GJ, Schlegel PN. Sterile Pyuria. N Engl J Med 2015;372:1048-54.

PROSTATITIS

CONCEPTO

La inflamación de la glándula prostática o prostatitis se clasifica en tres categorías de acuerdo con la forma de presentación clínica y la etiología del proceso: a) prostatitis aguda bacteriana; b) prostatitis crónica bacteriana, y c) síndrome de dolor pélvico crónico (o prostatitis crónica no bacteriana). La prostatitis aguda bacteriana representa en torno al 1% de los casos de prostatitis, la forma crónica entre un 5% y un 10% y el 90% restante corresponde a casos de dolor pélvico crónico.

ETIOPATOGENIA

La prostatitis bacteriana, tanto aguda como crónica, suele deberse a infección por bacilos gramnegativos (BGN), en particular por *E. coli,* seguido en orden de frecuencia por otras enterobacterias (*Klebsiella* spp., *Proteus* spp.) y por *Pseudomonas aeruginosa. Enterococcus* y *S. aureus* causan menos del 10% de los casos. Excepcionalmente la infección se debe a *N. gonorrhoeae, T. vaginalis, C. trachomatis, U. urealyticum, M. genitalium, M. tuberculosis, Cryptococcus* (especialmente en pacientes con sida) o parásitos *(Schistosomas).* Los microorganismos pueden alcanzar la próstata con el reflujo de orina infectada a través de los conductos prostáticos. Puede tratarse de un reflujo primario, o secundario a la presencia de una sonda vesical u otra manipulación urológica. Las cepas de *E. coli* que causan prostatitis poseen fimbrias de tipo P y tienen factores de virulencia y la capacidad de formar biopelícula, con mayor frecuencia que las cepas de la flora colónica. Otra posibilidad es el acceso por vía hematógena, en caso de infección por *S. aureus,* o por contaminación con flora fecal durante la práctica de una biopsia prostática transrectal, especialmente si el paciente no ha recibido profilaxis antibiótica o esta no es activa frente a *E. coli* productor de BLEE.
En la prostatitis aguda los microorganismos invaden el parénquima prostático; en cambio, en la forma crónica se localizan en la luz de los ácinos y a partir de aquí originan infección recurrente de la vía urinaria. Se desconoce la causa del síndrome de dolor pélvico crónico. Se ha especulado sobre la posibilidad de que se trate de un proceso autoinmune, de una reacción inflamatoria originada por el reflujo intraprostático de ácido úrico, de un problema funcional (hipertonía del esfínter externo o disfunción del vaciado vesical) o de una infección por nanobacterias. Algunos datos sugieren la posible participación de microorganismos como *Staphylococcus epidermidis* y corinebacterias, que pueden crecer y formar biopelículas en la superficie luminal de los conductillos prostáticos, sobre los cuerpos amiláceos o sobre microlitiasis.

CUADRO CLÍNICO

La prostatitis aguda bacteriana cursa con fiebre elevada, a menudo de comienzo súbito, con escalofríos y afección del estado general. Puede

SECCIÓN VI

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

acompañarse de un síndrome miccional irritativo (disuria, polaquiuria, urgencia miccional), síntomas de obstrucción uretral (dificultad al inicio de la micción, pérdida de fuerza del chorro miccional, micción en dos tiempos) y dolor o molestias en la región perineal o suprapúbica, en general discretos. Puede cursar con bacteriemia y, ocasionalmente, con el desarrollo de *shock* séptico. Al tacto rectal la próstata puede estar aumentada de tamaño y ser dolorosa y más consistente de lo normal. En el examen del sedimento de orina existe leucocituria. El antígeno prostático específico (PSA) aumenta en la mayoría de los casos y persiste elevado durante varias semanas.

La prostatitis crónica bacteriana se manifiesta por el desarrollo de infecciones recurrentes de la vía urinaria (cistitis y/o pielonefritis) producidas por el mismo microorganismo. El episodio inicial puede estar relacionado con un sondaje vesical u otro tipo de manipulación urológica. Pocas veces la forma crónica sigue a un episodio de prostatitis aguda. Entre los episodios de infección urinaria, el paciente puede estar asintomático, con o sin bacteriuria, o presentar molestias imprecisas en la pelvis o en la región perineal con cierto grado de disuria. La próstata es normal al tacto y el PSA no suele elevarse.

El síndrome de dolor pélvico crónico se observa con mayor frecuencia en adultos jóvenes. Cursa con molestias o dolor en la región perineal que puede irradiar hacia el recto, el sacro, los genitales externos o la zona suprapúbica. A menudo existe un síndrome miccional irritativo u obstructivo discretos y, ocasionalmente, hematospermia o molestias con la eyaculación. El paciente permanece asintomático durante largos períodos con fluctuaciones de agravamiento de los síntomas. La próstata suele ser normal al tacto y el PSA no se eleva.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de prostatitis aguda bacteriana debe considerarse ante toda infección urinaria febril en un varón. La detección de leucocituria y la presencia de nitritos en orina tiene un valor predictivo positivo superior al 90%. Si la puño-percusión renal es negativa, es muy probable que el paciente sufra una prostatitis. El tacto prostático, el aumento del PSA y, eventualmente, una ecografía transrectal o una gammagrafía realizada con leucocitos marcados con indio, pueden confirmar el diagnóstico. A diferencia del galio y del tecnecio, el indio no se elimina por vía urinaria, al menos durante los primeros días, y permite observar mejor la próstata sin la interferencia de la orina vesical. La ecografía transrectal puede mostrar una próstata aumentada de tamaño, con zonas heterogéneas. Habitualmente, no existe indicación de practicar una ecografía salvo en caso de que se sospeche la existencia de un absceso prostático o de litiasis no visible en la radiografía simple. El microorganismo causal puede identificarse mediante la práctica de urocultivo y hemocultivos.

La existencia de una prostatitis crónica bacteriana debe sospecharse en el varón de mediana edad con historia de infección urinaria recidivante producida por el mismo microorganismo, sin otra anomalía urológica que la justifique. De hecho, la prostatitis crónica es la causa más frecuente de infección urinaria recidivante en el varón adulto. Fuera del episodio agudo, el diagnóstico de localización prostática de la infección puede establecerse mediante la práctica de dos urocultivos, el primero realizado con una muestra del chorro medio de la micción y el segundo, obtenido inmediatamente después, tras haber practicado un masaje prostático durante 1 min, ejerciendo presión sobre la glándula desde la periferia hacia el centro. Otra posibilidad es sustituir el masaje prostático por un cultivo de semen o de orina obtenida inmediatamente después de la obtención del semen. Se considera que el microorganismo aislado procede de la próstata si la densidad de bacterias en la segunda muestra es al menos 10 veces superior a la de la primera. En la práctica, la mayoría de los pacientes pueden tratarse sin realizar esta prueba. La ecografía permite descartar la existencia de retención posmiccional como posible causa de infección urinaria recurrente.

En caso de síndrome de dolor pélvico crónico cabe diferenciar dos subcategorías de pacientes según tengan o no inflamación prostática, definida por la presencia de leucocitos en el semen, en la secreción prostática o en la orina obtenida tras el masaje prostático. El urocultivo es repetidamente negativo. Eventualmente puede ser útil la práctica de una ecografía, una flujometría, un estudio urodinámico o una citología de orina, con objeto de excluir otras patologías.

TRATAMIENTO

El tratamiento empírico inicial de la prostatitis aguda puede realizarse con una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima) o, en caso de alergia anafiláctica a la penicilina, con aztreonam o con un aminoglucósido administrado en dosis única diaria. Si la infección es secundaria a sondaje o instrumentación vesical es aconsejable elegir un antibiótico activo frente a *P. aeruginosa* y *Enterococcus* spp. como imipenem o la asociación de piperacilina con tazobactam. La infección que cursa con criterios de gravedad y la infección en el paciente que ha recibido tratamiento antibiótico o ha estado hospitalizado en los últimos 3 meses o procede de un centro geriátrico debe tratarse con un carbapenem por su actividad frente a *E. coli* productor de BLEE. Si la evolución es favorable, el tratamiento puede seguirse por vía oral con un antibiótico elegido de acuerdo con el resultado del antibiograma, dando preferencia a una fluoroquinolona (ciprofloxacino o levofloxacino) o a cotrimoxazol. Se recomienda mantener el tratamiento durante 2-4 semanas. Si existe retención urinaria (volumen inferior a 100 mL) es aconsejable añadir un alfabloqueante. La retención superior a 100 mL debe manejarse con la colocación de una sonda uretral, si el sondaje es breve, o suprapúbica si se prevé prolongado. En caso de persistencia de la fiebre a pesar de la administración de un antibiótico apropiado, debe descartarse la existencia de un absceso, mediante la práctica de una ecografía o una TC. El absceso intraprostático puede drenarse mediante punción transrectal guiada por ecografía. Finalizado el tratamiento, es recomendable confirmar la erradicación del microorganismo mediante la práctica de un urocultivo a los 15 días, al mes y, si es posible, a los 6 meses.

En la prostatitis crónica bacteriana, la elección del antibiótico se realiza de acuerdo con la sensibilidad del microorganismo aislado en el urocultivo y la capacidad de difusión del antibiótico a la secreción prostática. Trimetoprim, fluoroquinolonas, rifampicina, macrólidos, doxiciclina y minociclina se incluyen entre los antibióticos que penetran mejor al ácino prostático. No obstante, la dificultad para erradicar el microorganismo de la próstata en infecciones crónicas probablemente no depende tanto de la escasa penetración del antibiótico en la secreción como del elevado nivel de resistencia que exhiben las bacterias cuando crecen integradas en biopelículas. El tratamiento ha de prolongarse entre 4 y 6 semanas si se prescribe una fluoroquinolona y de 6 a 8 semanas si se utiliza cotrimoxazol. Puede añadirse un alfabloqueante (alfuzosina 10 mg/día, doxazosina 1-4 mg/día, tamsulosina 0,4 mg/día, terazosina 1-5 mg/día) durante 12 semanas, si existe retención posmiccional. Si el tratamiento fracasa, puede optarse por una pauta de antibioticoterapia supresiva de larga duración, que puede realizarse con la administración diaria de un comprimido de cotrimoxazol (400/80 mg), 250 mg de cefalexina o de ciprofloxacino o 100 mg de nitrofurantoína.

El tratamiento del síndrome de dolor pélvico crónico debe individualizarse en función de las molestias predominantes. Inicialmente puede recomendarse un curso de tratamiento antibiótico, preferiblemente con una fluoroquinolona (levofloxacino o ciprofloxacino) durante 2-4 semanas. Si no se observa mejoría, no está indicado insistir con la administración de nuevos antibióticos. Si existen síntomas obstructivos con residuo posmiccional o un flujo urinario menor de 15 mL/s, puede indicarse un alfabloqueante con objeto de relajar la uretra proximal y evitar el reflujo intraprostático. Los inhibidores de la 5-*alfa-reductasa* (finasteride y dutasteride) y los extractos de la planta *serenoa repens,* administrados durante varios meses, pueden ser útiles en pacientes ancianos con hiperplasia prostática benigna. Agentes neuromoduladores como los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), gabapentina y pregabalina y los AINE han obtenido algún beneficio en pacientes en los que predomina la clínica de dolor pélvico.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. Clin Infect Dis 2010;50:1641-52.

Nickel JC, Shoskes DA. Phenotypic approach to the management of the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. BJU Int 2010;106:1252-63.

Perletti G, Marras E, Wagenlehner FME, Magri V. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis. Cochrane Database Syst Rev 2013;8:CD009071.

Touma NJ, Nickel JC. Prostatitis and chronic pelvic pain syndrome in men. Med Clin North Am 2011;95:75-86.

Wagenlehner F, Weidner W, Pilatz A, Naber K. Urinary tract infections and bacterial prostatitis in men. Curr Opin Infect Dis 2014;27:97-101.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

NEFROPATÍA OBSTRUCTIVA Y NEFROPATÍA DEL REFLUJO

Capítulo 99

A. Tejedor Jorge

NEFROPATÍA OBSTRUCTIVA

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La nefropatía obstructiva engloba el conjunto de cambios funcionales y morfológicos que se producen en el riñón como consecuencia de una obstrucción de las vías urinarias.

Puede obedecer tanto a una obstrucción mecánica en el flujo de la orina como a una estasis por ausencia de peristalsis en un segmento determinado. En ambos casos los resultados morfológicos y funcionales son similares y pueden acabar produciendo un tipo especial de atrofia renal conocido como *hidronefrosis.* Si se afectan ambos riñones, puede producirse insuficiencia renal. En la población europea, la nefropatía obstructiva causa hasta el 2%-3% de todos los casos de insuficiencia renal terminal. En cambio, no suele ser causa de fracaso renal agudo. La nefropatía obstructiva puede ser parcial o completa, aguda o crónica, uni- o bilateral, infra- o supravesical.

ETIOLOGÍA

La obstrucción al paso de la orina generalmente se produce en el tracto urinario, aunque existen algunas condiciones patológicas en las que la obstrucción tiene lugar a nivel renal cuando un número muy elevado de nefronas resulta obstruido por la precipitación de diversos materiales en su interior. La deshidratación del sujeto resulta crítica en la aparición de este tipo de obstrucciones intrarrenales (cuadro 99-1).

En algunas ocasiones, la causa de la obstrucción urinaria es congénita. En ellas, la obstrucción puede ser sospechada durante el embarazo por la presencia de oligoamnios y confirmada ecográficamente. En otras ocasiones, se hace evidente durante el período neonatal en forma de retraso en el crecimiento. Por último, pueden pasar inadvertidas hasta la edad adulta si son supravesicales y unilaterales.

Pero las causas más frecuentes de obstrucción urinaria son de origen adquirido. Pueden deberse a compresiones extrínsecas del uréter como en el embarazo (típicamente sobre el uréter derecho), a infiltraciones inflamatorias (rechazo ureteral en el trasplante, etc.) o tumorales (infiltración del trígono por un cáncer de próstata, etc.) de la vía urinaria, o a la presencia de materiales sólidos en la vía urinaria (litiasis, etc.).

La causa más común de obstrucción urinaria crónica es la hiperplasia prostática benigna. La presencia de uropatía obstructiva en la mujer obliga a descartar ante todo la etiología tumoral, siendo los tumores de órganos pélvicos los más frecuentes.

Por último, no deben olvidarse las causas yatrógenas de obstrucción urinaria: errores en el sondaje vesical, nefrostomías acodadas o partidas, lesiones vesicales y ureterales durante el sondaje o la cirugía pélvica, fibrosis ureterovesicales tras la radioterapia local o la telecobaltoterapia.

FISIOPATOLOGÍA

Obstrucción urinaria aguda

Condiciona un aumento brusco de la presión en la vía urinaria anterior a la zona obstruida. Este aumento de presión se transmite retrógradamente más o menos lejos según la intensidad de la obstrucción y puede dar lugar a los siguientes cambios:

- Aumento de la presión intersticial medular, con incremento en la producción de prostaglandinas (PGE2), vasodilatación de las arteriolas aferentes y aumento inicial y transitorio del filtrado glomerular, con distensión de la cápsula renal y dolor en la fosa lumbar. Los AINE interfieren en este mecanismo y mejoran rápidamente la sintomatología del dolor cólico en las obstrucciones agudas.
- Aumento de la presión hidrostática en la cápsula de Bowman, con reducción del filtrado glomerular. Si la obstrucción es unilateral, no se observa elevación de la creatinina.

Cuadro 99-1 Etiología de la nefropatía obstructiva

CAUSAS CONGÉNITAS
Valvas uretrales posteriores
Estenosis del meato urinario
Uréter ectópico
Ureterocele ureterovesical
Uréter retrocava, megauréter
Disfunción de la unión ureteropélvica
Disfunción de la unión ureterovesical
Malformaciones espinales con daño del plexo sacro:
- Mielomeningocele
- Espina bífida

Reflujo vesicoureteral

CAUSAS ADQUIRIDAS

Intrarrenales

Cristaluria masiva:
- Ácido úrico: síndrome de lisis tumoral
- Oxalato: intoxicación anticongelantes
- Fármacos: metotrexato, sulfonamida, aciclovir, indinavir

Pigmenturias (nefropatías pigmentarias): mioglobinuria, hemoglobinuria
Proteínas:
- Cadenas ligeras: riñón de mieloma
- Mucoproteínas

Tracto superior (supravesicales)

Cálculos
Necrosis papilar: drepanocitosis, analgésicos
Coágulos
Esferas micóticas
Uroteliomas ureteropélvicos
Cúmulos micóticos
Estrechez u obstrucción pieloureteral, ureterovesical o ureteral (radioterapia, cirugía retroperitoneal, tuberculosis)
Vasculitis
Embarazo
Proceso ginecológico: carcinoma de cuello uterino y miometrio; abscesos, tumores y quistes de ovario; endometriosis, mioma uterino; enfermedad inflamatoria pélvica
Aneurisma de aorta o vasos iliacos, vasos aberrantes
Procesos retroperitoneales: fibrosis; tumores malignos: liposarcoma, leiomiosarcoma, linfomas
Tumores de colon, páncreas, próstata
Abscesos perirrenales, tuberculosis, brucelosis, sarcoidosis
Procesos digestivos inflamatorios: enfermedad de Crohn, diverticulitis, absceso apendicular

Tracto inferior (infravesicales)

Vejiga: tumores; disfunción; vejiga neurógena; diabetes, esclerosis múltiple, accidente vascular cerebral, enfermedad de Parkinson, lesiones de la médula espinal; estenosis del cuello vesical o del meato urinario; fármacos: antidepresivos, haloperidol, L-DOPA, bloqueantes del calcio, diazepam, anticolinérgicos y midriáticos
Uretra: estrechez instrumental, quirúrgica, infecciosa o postraumática; tumores; fimosis acusada; patología prostática (hiperplasia, adenoma, carcinoma)

SECCIÓN VI

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

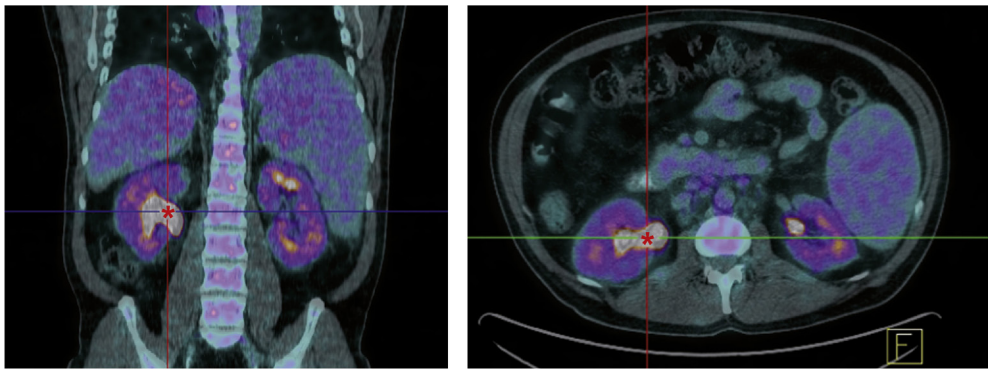


Figura 99-1 Imágenes híbridas PET-TC de cuerpo entero realizadas en equipo Siemens Biograph tras administración de 10 mCi de 18F-FDG. Se objetiva la presencia del marcador que pone de manifiesto dilatación pielocalicial derecha *(asteriscos)* sin aparente obstrucción **(A, B).** (Por cortesía del Dr. Javier Orcajo, Medicina Nuclear, H. Gregorio Marañón.)

- Aumenta la reabsorción proximal de urea, con elevación en la proporción urea/creatinina en plasma, > 40, similar a lo observado en el fracaso agudo renal prerrenal.
- Aumento de presión en los segmentos distales de la nefrona: se reduce la sensibilidad del túbulo colector a la hormona antidiurética. Cuando desaparezca la obstrucción aguda, se producirá una poliuria desobstructiva.

Si la obstrucción no se resuelve en unas horas, el flujo sanguíneo renal y el filtrado glomerular comienzan a disminuir por vasoconstricción arteriolar secundaria a estímulo local del eje renina-angiotensina. Hay reducción del flujo posglomerular en los *vasa recta* y daño medular por hipoxia.

Obstrucción urinaria crónica

Fase de compensación

Las obstrucciones urinarias crónicas son características de la patología benigna prostática y de las obstrucciones congénitas (v. cuadro 99-1). Para compensar el aumento de resistencia al flujo de salida, la musculatura se hipertrofia progresivamente. No se produce el cólico nefrítico característico de la obstrucción aguda y puede pasar inadvertida. Cuando la obstrucción crónica es infravesical, aparecen a nivel de la vejiga trabeculaciones visibles con cistoscopia o cistografía. A nivel trigonal, la hipertrofia puede llegar a causar obstrucción secundaria de la unión ureterovesical. A medida que la obstrucción progresa, aumenta la orina residual tras las micciones, que a su vez distiende más el trígono hipertrofiado. La presión intravesical empuja a la mucosa de la vejiga entre los haces musculares formando celdas. Si estas llegan a protruir a través de toda la musculatura de la vejiga, se forman divertículos, en cuya pared sólo hay mucosa, sin capa muscular.

A nivel de los uréteres, durante la fase de compensación la pared se hipertrofia y el uréter se vuelve tortuoso, pudiendo producirse compresiones secundarias por bandas fibrosas. Una excepción a esta evolución es la infiltración ureteral durante la fibrosis retroperitoneal que acompaña a procesos inflamatorios crónicos o tumorales del retroperitoneo (aneurisma aórtico de larga evolución, liposarcomas, etc.), en los que la infiltración fibrosa de los uréteres produce la retracción medial de ambos, y el peristaltismo cesa en largos segmentos del uréter, produciendo una obstrucción funcional.

Fase de descompensación: evolución a la hidronefrosis

En la fase de descompensación se produce la pérdida progresiva de tejido muscular liso de la pared del tracto urinario obstruido, con dilatación secundaria.

Las secciones de aparato urinario con menos contenido muscular en su pared, como los cálices, la pelvis y el uréter, se dilatan más precozmente. La vejiga es capaz de mantener la compensación durante más tiempo. En este caso la descompensación viene marcada por la aparición de orina residual en volúmenes progresivamente mayores.

Cuando la presión aumenta por obstrucción o por reflujo, se produce dilatación de la pelvis y cálices. La dilatación es mayor si la obstrucción es próxima al riñón y de larga duración y si la pelvis es extrarrenal (fig. 99-1). En las pelvis intrarrenales, la dilatación es menor, pero la presión transmitida al riñón es mayor y la atrofia hidronefrótica, más rápida. El aumento de presión pielocalicial comprime las papilas produciendo la depresión convexa de las mismas (fig. 99-2). Puede haber necrosis papilar secundaria tanto a la compresión como a la isquemia.

La atrofia hidronefrótica se observa en las obstrucciones urinarias unilaterales completas de larga evolución. En la obstrucción completa, el riñón sigue filtrando, ya que la presión hidrostática no llega a igualar la presión de filtración glomerular, y la hidronefrosis progresa. Por otro lado, la orina va siendo reabsorbida hacia los vasos linfáticos. La inyección de un colorante en la pelvis renal de un riñón hidronefrótico por obstrucción unilateral completa se sigue al cabo de unas horas de la eliminación de dicho colorante por el riñón contralateral.

Las obstrucciones completas bilaterales no son compatibles con la vida ni con una larga evolución. Si los dos riñones aparecen igualmente hidronefróticos, son riñones cuyo filtrado se está manteniendo activo, y tienen más posibilidades de funcionar de nuevo cuando se alivia la presión.

Fibrosis e inflamación durante la nefropatía obstructiva

La obstrucción urinaria crónica condiciona cambios en la composición de la matriz intersticial. La liberación de TGF-β por las células tubulares induce un mayor depósito tisular de colágeno y una disminución de la degradación de la matriz extracelular, lo que se traduce en una mayor fibrosis del intersticio renal. Existe además un infiltrado celular por linfocitos T y macrófagos. Por último, en la obstrucción urinaria disminuye la expresión de factores angiogénicos, como el VEGF, lo que puede favorecer un mayor grado de isquemia del tejido renal.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de la obstrucción urinaria varían según el sitio, el grado y la agudeza o cronicidad de la obstrucción. La manifestación característica de la *obstrucción aguda* urinaria es el dolor cólico, relacionado con el aumento de la intensidad y frecuencia de las ondas peristálticas del uréter. La sensación dolorosa del cólico nefrítico es recogida por el nervio genitocrural, y por eso se presenta con frecuencia dolor reflejo hacia el pene o el labio mayor correspondiente.

En la *obstrucción crónica* unilateral, el cuadro clínico puede pasar por completo inadvertido, pese a que el riñón implicado vaya perdiendo función renal progresiva e inicie una atrofia hidronefrótica.

En la obstrucción crónica bilateral infravesical, son frecuentes los síntomas derivados de la irritación del trígono y de la presencia de orina residual: urgencia miccional, tenesmo, goteo posmiccional. En ella es posible observar variaciones interdiarias en el volumen de diuresis características y muy marcadas, que preceden a una reducción progresiva de la diuresis al descompensarse la función del trígono. En

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

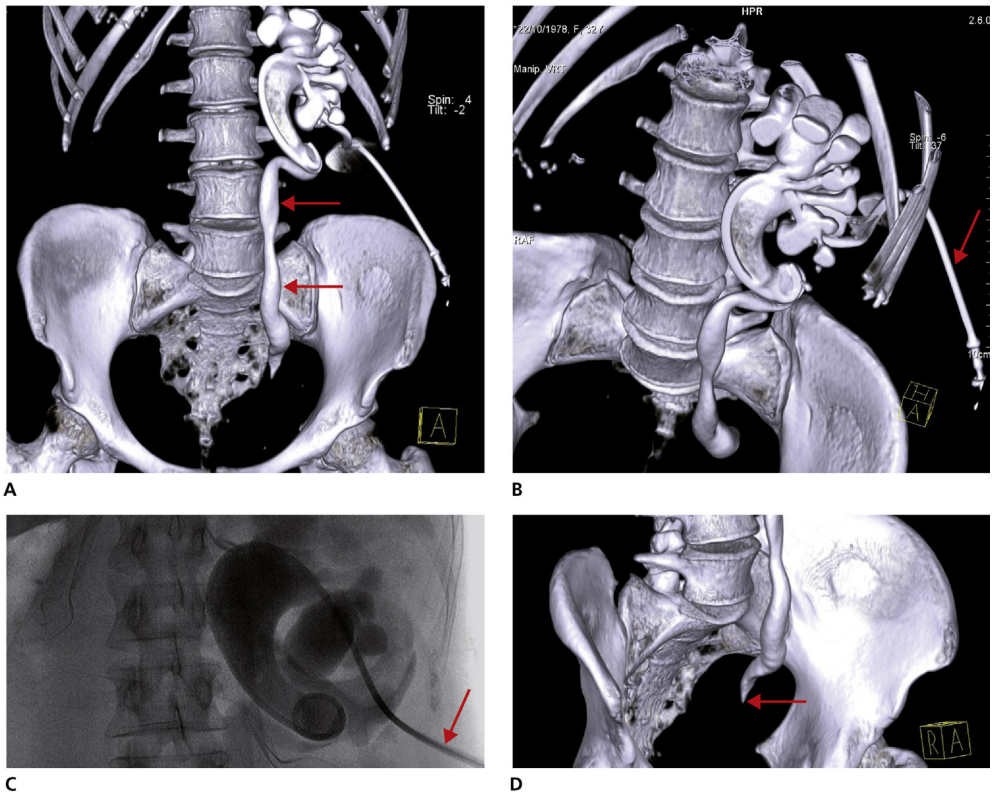


Figura 99-2 Uro-TC con contraste yodado: uropatía obstructiva izquierda por estenosis de la unión ureterovesical. Nefrostomía izquierda con extremo distal localizado en pelvis renal. **A.** Reconstrucción 3D del sistema urinario izquierdo *(flechas)*. **B.** Detalle de la vía urinaria superior; obsérvense la disposición de la nefrostomía y el *pigtail (flecha)* colocado en la pelvis renal. **C.** Pielografía del mismo caso obtenida por inyección de contraste yodado a través de la nefrostomía *(flecha)*. **D.** Detalle de la terminación en «pico de flauta» del uréter a nivel de la obstrucción *(flecha)*.

ocasiones, el encamamiento y el uso de analgésicos derivados de la morfina, de haloperidol en pacientes varones con patología prostática o de fármacos con acción colinérgica pueden desencadenar la descompensación aguda de una uropatía obstructiva incompleta previamente compensada. No son infrecuentes las retenciones urinarias agudas que siguen al uso de midriáticos para una funduscopia.

Por último, en la nefropatía obstructiva crónica con afección bilateral (ya sea infra- o supravesical), el cuadro puede pasar inadvertido si es de instauración muy lenta, hasta que el paciente comienza con anemia y signos y síntomas de uremia. Sin embargo, existen varios signos y datos analíticos que pueden permitir la sospecha de que existe una nefropatía crónica obstructiva subyacente: variación interdiaria de la diuresis, existencia de orina residual o de globo vesical, historia de infecciones urinarias de repetición en el varón, hematuria macroscópica, historia de litiasis, cistocele en la mujer, incapacidad para concentrar la orina (poliuria, polidipsia y nicturia), ionograma urinario con $[Na^+]o \approx [Na^+]p$ y $[K^+]o \approx [K^+]p$, sugestivo de estasis urinaria prolongada con equilibrio electrolítico transurotelial, y pH urinario alcalino (≥ 8) sugestivo de ureólisis y generación de litiasis por estruvita, insuficiencia renal crónica de origen no establecido, con datos de acidosis tubular distal IV. Además, la proporción urea/creatinina en plasma suele ser superior a 40 y el sedimento puede contener cilindros céreos.

DIAGNÓSTICO

La historia clínica ayuda a orientar el diagnóstico (v. anteriormente Cuadro clínico). Siempre se deben tener en cuenta los antecedentes de litiasis urinaria. El cólico renal, tras una ingesta líquida desusadamente alta, puede revelar una especie de estrechez congénita de la unión ureteropiélica. Las infecciones de orina recurrentes pueden ser la primera manifestación de una obstrucción.

El procedimiento diagnóstico inicial es la ecografía, pero es aconsejable obtener una radiografía simple de abdomen para identificar litiasis radio opacas, especialmente en el trayecto ureteral. La ecografía muestra el grosor del parénquima renal y la dilatación de las vías, aunque puede no precisar el lugar de la obstrucción. Los falsos positivos son frecuentes (24%) debido a que puede existir hidronefrosis sin obstrucción actual (v. fig. 99-1). La fiabilidad de la ecografía es dependiente del operador, y su capacidad de detección es menor en las etapas tempranas de la obstrucción. La TC con contraste yodado (uro-TC) o la PET-TC (v. fig. 99-1) están indicadas si la ecografía no es concluyente, los riñones se visualizan con dificultad o no se identifica ecográficamente la causa de la obstrucción urinaria. La combinación de radiografía simple de abdomen, ecografía y TC consigue un diagnóstico adecuado en más del 90% de los casos. La RM se está usando con frecuencia creciente para el diagnóstico de compresiones extrínsecas, y en particular para las relacionadas con tumores malignos, ya que ofrece la ventaja de colaborar al estadiaje sin exponer al paciente a radiación. En la actualidad, la urografía intravenosa (UIV) ha sido totalmente sustituida por la uro-TC, debido a la posibilidad de obtener imágenes completas del aparato urinario a tiempos específicos tras la inyección de contraste i.v. en pocos segundos. La TC es la prueba de elección cuando se sospecha obstrucción aguda en presencia de síntomas de alarma que requieren un diagnóstico diferencial rápido: dolor importante, náuseas o vómitos incoercibles, hematuria macroscópica y sospecha de sepsis urinaria. Por último, su utilización es mandatoria en la obstrucción del paciente con poliquistosis renal.

Ante la sospecha de una retención urinaria aguda, algunos profesionales prefieren realizar directamente un sondaje vesical para medir la orina residual, especialmente si la ecografía no está disponible. Frente a los inconvenientes derivados del disconfort del paciente y del riesgo de infección o traumatismo del sondaje, ofrece la ventaja de aliviar la posible uropatía obstructiva y de obtener una muestra de orina para su análisis.

Es importante conocer que al menos en tres situaciones la obstrucción urinaria no se acompaña de dilatación de vías: a) entre el primer y tercer día de obstrucción, cuando el sistema colector es relativamente poco distensible; en estos casos puede ser útil la ecografía Doppler, al mostrar una disminución marcada del flujo sanguíneo; b) cuando el sistema excretor urinario está englobado en tumor o fibrosis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

retroperitoneales, y c) en la obstrucción de grado menor. La pielografía anterógrada, con la administración de contraste por punción de la pelvis renal, y la pielografía retrógrada tienen una utilidad potencial más terapéutica que diagnóstica (v. fig. 99-2C).

Una situación de especial complejidad diagnóstica es la presencia de dilatación de la vía urinaria sin obstrucción aparente. En ocasiones se debe al paso muy reciente de un cálculo (se identifica en la urografía el signo de Vespignani a nivel vesical: una sombra tubular sin contraste, horizontal, a nivel del trígono, que se corresponde con el uréter terminal inflamado), una litiasis radiotransparente (ácido úrico, xantina, cistina, fármacos), una papila desprendida o una obstrucción por un coágulo que se disolvió posteriormente. En estas situaciones, la dilatación puede ser mínima, dando lugar a dudas sobre la naturaleza obstructiva del cuadro, y plantea el diagnóstico diferencial con la necrosis tubular aguda.

Los métodos isotópicos pueden ser útiles en el diagnóstico de la uropatía obstructiva incompleta crónica, especialmente cuando se sospecha patología a nivel de uno de los orificios ureterales del trígono: al realizar un renograma isotópico con ^{99}Tc-DTPA o con ^{99}Tc-MAG3 combinado con furosemida, puede observarse en la fase de eliminación una deflexión positiva inicial seguida de una aceleración en la fase excretora en la curva correspondiente al riñón con nefropatía obstructiva. La gammagrafía renal puede indicar estasis del isótopo en un riñón respecto al otro (fig. 99-3).

Por último, una prueba de obstrucción infravesical, irrefutable si se realiza en condiciones estándar, es la obtención de una flujometría identificando las variaciones en el volumen y presión del flujo miccional.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

La existencia de orina residual puede producir infección urinaria, que llega a afectar a todo el sistema urinario. En casos extremos, el depósito de sedimentos urinarios en la vejiga puede condicionar la aparición de litiasis vesical.

La infección por gérmenes ureolíticos puede condicionar litiasis de estruvita, que a su vez condiciona mayor estasis en el sistema urinario superior, cerrando un ciclo abocado a la insuficiencia renal crónica. La infección urinaria empeora el daño renal.

A lo largo de la evolución de una uropatía obstructiva con insuficiencia renal lentamente progresiva, es posible observar la aparición ocasional de lesiones de glomerulosclerosis segmentaria y focal.

La recuperación de la función renal tras la desobstrucción es variable. Aunque el daño renal irreversible con fibrosis y atrofia tubular comienza a verse a los 7-10 días de la obstrucción, la recuperación funcional suele ser la norma si la desobstrucción no se demora más allá de 4 semanas. Pasadas 12 semanas, la recuperación es mínima. El adelgazamiento cortical, la existencia de cicatrices corticales, imágenes en martillo o en porra de los cálices son indicativos de lesión cicatricial irreversible.

El pronóstico depende de la altura, tiempo e intensidad de la obstrucción, y viene marcado por la presencia eventual de infecciones. En ocasiones, el paciente requiere diálisis incluso después de la desobstrucción hasta que se produce una recuperación funcional que la mayoría de las veces es parcial.

TRATAMIENTO

Los objetivos fundamentales del tratamiento en la obstrucción aguda son: 1) disminuir el dolor; 2) eliminar la obstrucción, y 3) controlar la infección. El abordaje del dolor puede hacerse con analgésicos convencionales, con o sin espasmolíticos asociados, siendo la más común dipirona (metamizol)-butilescopolamina. Una alternativa de uso frecuente es el empleo asociado de AINE. En cuadros dolorosos muy intensos puede recurrirse a los analgésicos opiáceos, administrados por vía parenteral, oral o rectal.

Una obstrucción urinaria completa es una emergencia, y si su resolución mediante sondaje vesical no es efectiva (adenocarcinoma de próstata, obstrucción bilateral supravesical), debe buscarse una salida para la orina. Con este fin se han desarrollado procedimientos intervencionistas no quirúrgicos, que incluyen nefrostomías percutáneas (fig. 99-4), *stents* ureterales y catéteres *pigtail* o *de doble J*. En ningún caso debe permitirse la persistencia de una obstrucción que pueda aliviarse, aunque raras veces es necesario recurrir a la cirugía. La aparición de infección requiere el uso inmediato de antibióticos y acelerar la resolución de la obstrucción.

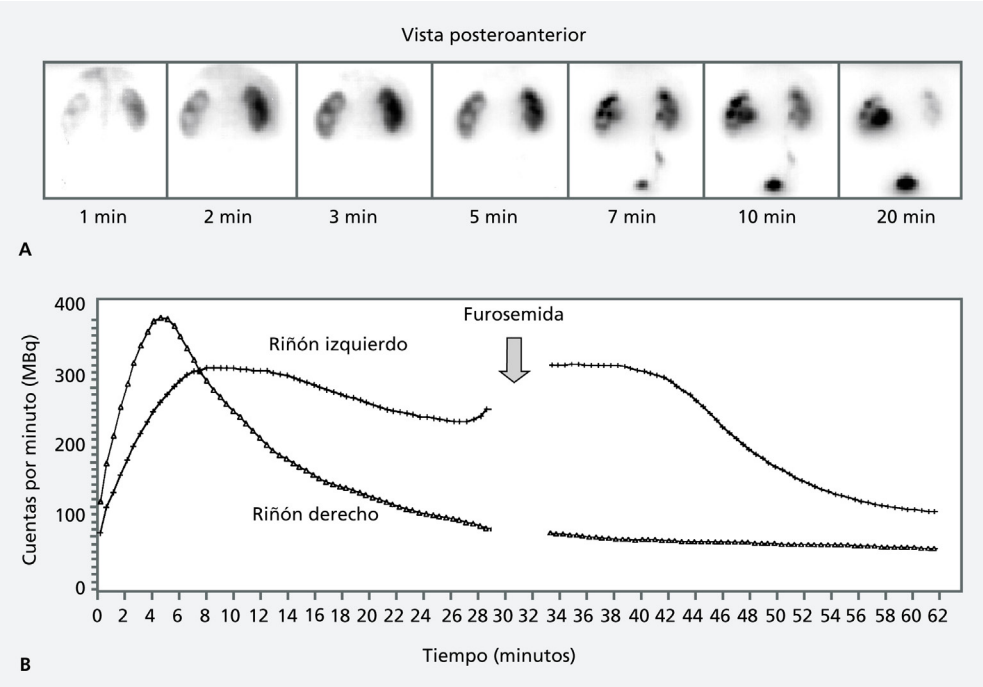


Figura 99-3 Renograma isotópico con ^{99}Tc-MAG3: test de la furosemida. Uropatía obstructiva izquierda por estenosis de la unión pieloureteral. **A.** Curso temporal de la gammagrafía; el nefrograma comienza a hacerse visible entre los minutos 1 y 3; el urograma se aprecia entre los minutos 3 y 5; comienza a aparecer contraste en la vejiga en el minuto 7; el contraste desaparece de la vía urinaria superior entre los minutos 10 y 20. Obsérvense en el lado izquierdo el retraso en la aparición del nefrograma, la imagen de dilatación pielocalicial en el urograma, y la persistencia del mismo. **B.** Renograma temporal de ambos riñones: obsérvense la eliminación más lenta del contraste por el riñón izquierdo y la respuesta a la furosemida, con una deflexión inicial hacia arriba, seguida de una eliminación acelerada.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

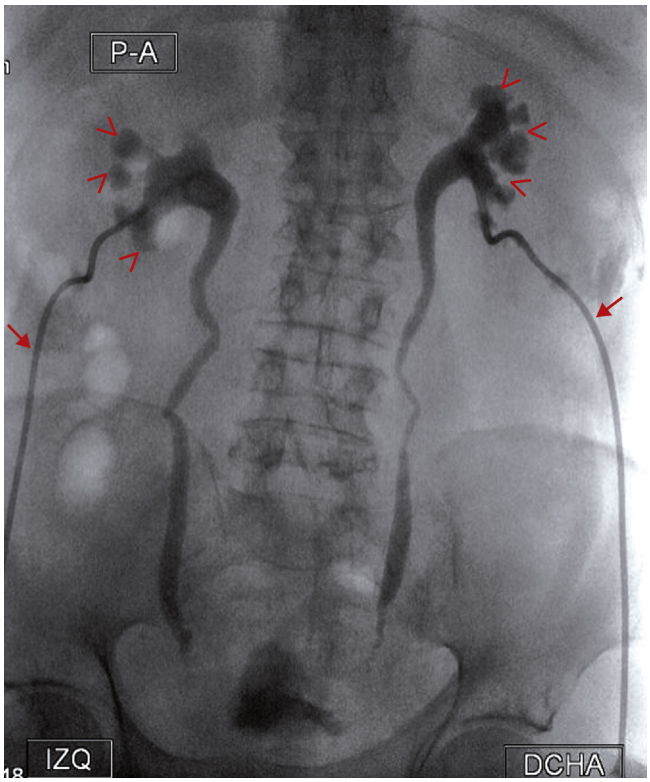


Figura 99-4 Pielografía bilateral descendente. Urotelioma vesical del trígono con extensión hacia ambas uniones ureterovesicales. Obsérvese la colocación de las dos nefrostomías *(flechas)*. Dilatación pielocalicial con aplastamiento de las papilas y morfología característica en «porra» *(puntas de flecha)*.

Las complicaciones esperables tras una descompresión vesical son la hematuria *ex vacuo* (2%-16% de los casos, raramente significativa), hipotensión transitoria por hiperactividad parasimpática y poliuria desobstructiva. El hábito de pinzar la sonda vesical de modo intermitente durante la desobstrucción no modifica la incidencia de estas complicaciones.

La liberación de una obstrucción urinaria bilateral suele seguirse de *poliuria postobstructiva* que puede ser masiva. Aunque la orina suele ser hipotónica, las cantidades totales eliminadas de sodio, potasio y magnesio pueden ser elevadas. En el período postobstructivo, la reposición de las pérdidas urinarias debe ser sólo la necesaria para prevenir la hipovolemia, la hipotensión y las alteraciones en la composición hidroelectrolítica. En este sentido, la administración de líquidos en exceso puede perpetuar la poliuria. Si la orina es hipotónica, es adecuado el aporte de suero salino hipotónico (NaCl al 0,45%). Cuando la desobstrucción cursa con pérdidas masivas de sal y agua, la reposición debe hacerse inicialmente con suero salino isotónico (NaCl al 0,9%), al ritmo de la diuresis, para evitar la deshidratación y el colapso vascular. Una alternativa práctica de reposición es la solución de Ringer lactato, algo hiposódico respecto al suero salino ([Na^+]130 μmol/L), y que contiene potasio.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Chapple CR. Pharmacological therapy of benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms: an overview for the practicing clinician. BJU Int 2004;94:738-44.

Kadioglu A. Renal Measurements, Including Length, Parenchymal Thickness, and Medullary Pyramid Thickness, in Healthy Children: What Are the Normative Ultrasound Values? Am J Roentgenol 2010;194:509-15.

Patel R, Nitti V. Bladder outlet obstruction in women: prevalence, recognition, and management. Curr Urol Rep 2001;2:379-87.

Razdan S, Silberstein IK, Bagley DH. Ureteroscopic endoureterotomy. BJU Int 2005;95(Suppl 2):94-101.

Sutaria PM, Staskin DR. Hydronephrosis and renal deterioration in the elderly due to abnormalities of the lower urinary tract and ureterovesical junction. Int Urol Nephrol 2000;32:119-26.

NEFROPATÍA DEL REFLUJO

CONCEPTO

El reflujo vesicoureteral se define como el paso retrógrado de la orina procedente de la vejiga a zonas del tracto urinario superior por incompetencia del mecanismo valvular vesicoureteral.

El término *nefropatía de reflujo* hace referencia al conjunto de lesiones que aparecen en el riñón como consecuencia de la existencia de un reflujo vesicoureteral. En su patogenia influye tanto el aumento de presión a nivel del aparato urinario superior como la frecuente existencia de gérmenes en la orina procedente del aparato urinario inferior que alcanza el superior. La consideración clásica de que la nefropatía de reflujo puede causar insuficiencia renal crónica progresiva con cicatrización y fibrosis renales, hipertensión, proteinuria y eventual necesidad de diálisis está siendo cuestionada, por lo que el impacto real del reflujo vesicoureteral y su manejo son objeto actual de controversia.

El reflujo vesicoureteral es la anomalía urológica más frecuente en la infancia, y su prevalencia en recién nacidos normales se estima entre el 0,4% y el 1,8%, llegando hasta el 30%-45% en niños con infección febril del tracto urinario. Algunos estudios indican que hasta el 10% de los adultos y el 30% de los niños en terapia renal sustitutiva tienen como causa un reflujo. Es más frecuente en la población caucásica que en la afroamericana, y el doble de frecuente en niñas que en niños. Existe una predisposición genética significativa, hasta el punto de que se ha detectado reflujo vesicoureteral en dos tercios de los niños con ambos progenitores afectos. La incidencia en hermanos de pacientes con reflujo es del 30% al 35%. En los gemelos idénticos, el reflujo en uno de ellos implica su presencia en el otro en un 80% de los casos. A pesar de estos datos, los *loci* genéticos involucrados y los modos exactos de herencia son aún desconocidos. Como norma general, ante cualquier caso de infección urinaria febril en niños debe descartarse un reflujo vesicoureteral.

ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

En el reflujo vesicoureteral, la orina procedente de la vejiga alcanza el aparato urinario superior por la presión durante la micción. En función del volumen y de la presión refluidos, puede resultar afectado el uréter, la pelvis, los cálices renales, o haber incluso reflujo de orina hacia el interior del riñón (reflujo intrarrenal). La disposición anatómica de la unión pieloureteral hace que cuando el «jet» del reflujo alcanza la pelvis, vaya dirigido directamente hacia el sistema piélico superior, que será el primero y el más intensamente afectado.

La clasificación del reflujo vesicoureteral más utilizada se basa en los resultados de la UIV y lo divide en: *grado I,* paso de orina hasta el uréter; *grado II,* paso a uréter y sistema colector superior, sin existir dilatación; *grado III,* relleno del sistema superior, con dilatación moderada de los cálices; *grado IV,* dilatación importante de más del 50% de los cálices, y *grado V,* dilatación y pérdida de la morfología de todos los cálices. Más del 50% de los pacientes que padecen infección urinaria y reflujo vesicoureteral con dilatación (grados III a V) desarrollan cicatrices renales, frente al 17% de los que no tienen dilatación (grados I-II). Otras formas de clasificación hacen hincapié en el grado de lesión cicatricial o en su patrón gammagráfico.

El reflujo vesicoureteral puede ser primario o secundario. El reflujo *primario* es congénito y se debe a un defecto anatómico del uréter, y más concretamente de la unión ureterovesical, con reducción en la cantidad de tejido muscular liso de la porción intramural, que lo hace incompetente en su función. Un número importante de reflujos se corrigen con el crecimiento, al alargarse el segmento intravesical del uréter. El reflujo primario se resuelve de forma espontánea hasta en el 40% de los casos (tabla 99-1) y sucede en general con los grados de reflujo menores.

La presencia de reflujo viene sugerida por la detección de hidronefrosis prenatal. La duplicidad ureteral causa indefectiblemente reflujo en el uréter superior. Una forma rara de reflujo vesicoureteral bilateral es la que se asocia al síndrome de Eagle-Barrett (abdomen

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 99-1 Pronóstico del reflujo vesicoureteral según su intensidad

GRADO DEL REFLUJO	RIESGO DE CICATRIZACIÓN RR (IC AL 95%)	% DE REGRESIÓN ESPONTÁNEA
I	1,2 (0,4-3,4)	80%
II	2,2 (1,3-3,6)	80%
III	2,5 (1,6-4,0)	70% (unilateral, < 2 años) < 20% (bilateral, > 5 años)
IV	4,6 (3,2-6,6)	60% (unilateral, < 2 años) < 10% (bilateral, > 5 años)

IC al 95%: intervalo de confianza al 95%; RR: riesgo relativo.

en ciruela), en el cual existe un fallo en el desarrollo de la musculatura abdominal y del músculo liso de uréteres y vejiga. Suele acompañarse de criptorquidia bilateral y puede haber alteraciones en las extremidades inferiores.

El reflujo *secundario* cursa con alteraciones dinámicas o estructurales del tracto urinario inferior, que aumentan la presión intravesical y/o distorsionan el mecanismo normal antirreflujo. Pueden ser causa de reflujo secundario la obstrucción uretral (por ejemplo, válvulas de uretra posterior o estrechamiento de la uretra prostática), la vejiga neurógena y el síndrome de vejiga inestable. Entre las causas yatrógenas de reflujo vesicoureteral se encuentra la prostatectomía, la meatotomía ureteral, la resección en cuña del cuello vesical y la resección de un ureterocele en el hiato ureteral.

En ocasiones, el reflujo vesicoureteral puede ser transitorio, debido a cambios reversibles en la continencia de los esfínteres ureterales. Es característico que durante el embarazo la disposición habitual del útero hacia la derecha produzca en el tercer trimestre un reflujo de grado variable en el uréter derecho. Las pielonefritis del tercer trimestre del embarazo suelen ser derechas y tienen su origen en el reflujo transitorio. Habitualmente, tras el parto el reflujo vesicoureteral se corrige. Puede verse reflujo vesicoureteral transitorio asociado a cistitis en situaciones en las que la inflamación de la mucosa del trígono resulta limitante en el mecanismo antirreflujo del mismo. En esas situaciones el inicio de la micción se acompaña de un dolor brusco en una de las fosas renales. Habitualmente, con el tratamiento de la cistitis se restaura la competencia del esfínter.

FISIOPATOLOGÍA

El trígono es la estructura que normalmente impide el reflujo vesicoureteral. A su llegada a la vejiga, las fibras musculares helicoidales del uréter pasan a tener una disposición longitudinal a lo largo del trayecto por la pared de la vejiga. En un momento dado, las fibras del techo del uréter se unen a las del suelo del uréter y forman un lazo uniéndose a las fibras correspondientes del otro lado. Las fibras continúan caudalmente y terminan alrededor del orificio uretral. Durante el llenado progresivo de la vejiga, la presión intravesical apenas aumenta, mientras que la presión en los dos uréteres terminales va aumentando progresivamente debido a la distensión pasiva del trígono. Cuando el detrusor comienza a contraerse, unos segundos antes del aumento esperado en la presión intravesical, aumenta notablemente la presión en los esfínteres ureterales, al tiempo que el cuello de la vejiga es estirado hacia arriba en forma de embudo, abriéndose. La presión en los esfínteres se mantiene hasta 20 s después de completarse el vaciado, y se relaja cuando la vejiga ya está vacía.

La disfunción congénita o adquirida del trígono, su infiltración, inflamación o deformación pueden alterar su competencia y permitir que las altas presiones intravesicales desarrolladas durante la micción fuerzan a parte de la orina a ir en la dirección del uréter y del riñón.

En los casos de implantaciones anormales de uréteres, fuera del área trigonal, el reflujo vesicoureteral es la norma. En las duplicaciones completas de los uréteres, el uréter más inferior desemboca siempre en el trígono, mientras que el uréter más superior desemboca siempre fuera del trígono, presentando reflujo.

Cuando existe reflujo, la orina que retrocede hacia el aparato urinario superior durante la micción, y vuelve en la vejiga tras aquella, se convierte en orina residual, con mayores posibilidades de dar cabida a la proliferación bacteriana, por lo que la infección urinaria es un acompañante habitual del reflujo, muy determinante en la aparición de la nefropatía por reflujo.

El reflujo de orina hacia el interior del riñón —*reflujo intrarrenal*— está relacionado con una disposición anatómica anormal de las papilas renales, que permiten el paso retrógrado de la orina ante los aumentos de presión. Ello provoca dilatación y disfunción tubular, compresión de los capilares peritubulares con fallo de aporte sanguíneo y extravasación de la orina al intersticio renal con reacción inflamatoria. Estas alteraciones constituyen el origen de las cicatrices renales, que son más frecuentes en los polos. Las cicatrices se producen precozmente, en general en los primeros 5 años de vida y excepcionalmente en edades posteriores. La mayoría de los niños en los que se ha encontrado un reflujo no desarrollan más cicatrices una vez diagnosticados, incluso aunque padezcan nuevos episodios de infecciones del tracto urinario inferior. No obstante, pueden aparecer nuevas cicatrices, incluso sin infección, debido al aumento de presión en la vía urinaria.

CUADRO CLÍNICO

El reflujo vesicoureteral puede ser asintomático, aunque no es lo habitual. Una pielonefritis aguda o una historia compatible con pielonefritis aguda es la forma de presentación inicial más habitual. El 80%-86% de los reflujos vesicoureterales se diagnostican en los primeros años de vida tras un episodio sintomático febril de infección urinaria. El 4%-5% de las cistitis de repetición observadas en la mujer en relación con la actividad sexual se deben a la existencia de un reflujo vesicoureteral, en el que la cistitis descompensa un orificio ureteral con competencia límite, que pasa de ser competente a acompañarse de reflujo transitorio con una pielonefritis asintomática de baja intensidad. Por último, hasta un 5% de los reflujos se diagnostican cuando la nefropatía está ya en fases avanzadas de uremia. Los síntomas más habitualmente asociados a la existencia de un reflujo vesicoureteral son:

- *Pielonefritis sintomática:* con fiebre, escalofríos, dolor renal, náuseas y vómitos, acompañados de síntomas de cistitis. En el niño el cuadro puede ser menos expresivo, con fiebre, disconfort abdominal y diarrea ocasional.
- *Cistitis recurrente:* la presencia de cistitis de repetición en varones, niños o ancianos puede ocultar la existencia de un reflujo vesicoureteral con orina residual y pielonefritis subclínica.
- *Dolor lumbar desencadenado por la micción:* es característico del reflujo vesicoureteral, aunque poco frecuente. Su presencia obliga a descartar un reflujo.
- *Uremia:* la nefropatía por reflujo vesicoureteral es causa de insuficiencia renal crónica en un 5%-10% de los pacientes mayores de 16 años y en un 12%-24% de los menores de 16 años que inician tratamiento renal sustitutivo en Europa. La hidronefrosis y las pielonefritis de repetición van produciendo la atrofia y esclerosis cicatricial del riñón afecto. Cuando el reflujo vesicoureteral es bilateral, el deterioro morfológico renal se acompaña de insuficiencia renal crónica progresiva. Además de la elevación de urea y creatinina, son característicos los hallazgos de acidosis metabólica e hiperpotasemia, incapacidad para concentrar la orina con nicturia, poliuria y polidipsia y anemia desproporcionada al grado de insuficiencia renal.
- *Proteinuria:* la proteinuria suele estar ausente en las primeras fases del desarrollo de la nefropatía de reflujo, pero es característica de las fases terminales, en las que la cicatrización preferente de los polos superiores de los riñones condiciona la aparición de una glomerulosclerosis segmentaria y focal. La aparición de proteinuria y síndrome nefrótico es un signo de mal pronóstico. No es modificable con tratamiento antibiótico, aunque sí es subsidiaria de tratamiento con inhibidores del eje renina-angiotensina II (IECA, ARA-II).
- *Hipertensión arterial:* la hipertensión arterial es un hallazgo tardío característico de la nefropatía por reflujo. En la edad pediátrica, hasta un 10%-14% de los pacientes con nefropatía por reflujo desarrollan HTA, siendo su incidencia mayor en adultos jóvenes. La nefropatía por reflujo es la causa renal más frecuente de HTA en niños y pacientes jóvenes. Los pacientes con afección bilateral y mayor número de cicatrices propenden a una HTA más grave.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

- *Litiasis coraliforme:* en la nefropatía por reflujo está incrementada la frecuencia de litiasis renal, siendo particularmente grave la formación de cálculos coraliformes. La erradicación de estos cálculos es difícil, particularmente cuando existe infección crónica por bacterias ureolíticas.

DIAGNÓSTICO

El reflujo vesicoureteral debe sospecharse en presencia de antecedentes familiares, hidronefrosis neonatal, anomalías asociadas como obstrucción de la unión ureteropélvica, divertículos de vejiga, agenesia o ectopia renal, duplicidad ureteral o infecciones urinarias de repetición en la infancia. El diagnóstico de certeza del reflujo vesicoureteral consiste en demostrar flujo de orina desde la vejiga al sistema colector. Esto puede hacerse mediante cistografía miccional o por cistografía con isótopos. Ambos son procedimientos que requieren cateterización vesical, dificultosos en neonatos y con riesgo de infección urinaria, y en casos extremos, rotura de la vejiga.

Sin embargo, la ecografía renal ha pasado a ser un método de rutina en la identificación de reflujo vesicoureteral, ya que hasta el 90% de pacientes con reflujo vesicoureteral conocido tienen anomalías ecográficas. La conclusión práctica es que las pruebas invasivas mencionadas no estarían indicadas en niños con una ecografía normal.

Las técnicas con isótopos radioactivos aportan información sobre la función renal y la presencia de nefropatía de reflujo, con un nivel de radiación gonadal inferior al de la urografía i.v. Por este motivo, actualmente el diagnóstico de nefropatía por reflujo se establece por medio del estudio isotópico cortical, que ha sustituido a la urografía i.v. La gammagrafía con ácido dimercaptosuccínico ^{99}Tc-DMSA, que es captado por los túbulos funcionantes, es el método de elección para visualizar las alteraciones corticales durante episodios de pielonefritis aguda y, a largo plazo, para detectar daño cicatricial permanente, así como para definir el parénquima renal funcionante. Su eficacia para identificar las cicatrices se ha estimado en un 97% frente a un 60% de la urografía i.v. En el examen isotópico, las cicatrices aparecen como áreas focales o generalizadas de incorporación disminuida del isótopo a la corteza renal. La imagen puede consistir en adelgazamiento y retracción de la zona cortical. En los casos más graves puede verse un riñón pequeño e irregular con escasa captación de isótopo (fig. 99-5). La visualización de la cicatriz renal se detecta más precozmente con el examen isotópico que con la urografía i.v., aunque en ambos casos puede tardarse meses hasta identificar la cicatriz. Otras técnicas isotópicas incluyen el renograma con ^{99}Tc-MAG3 (v. fig. 99-3), que se emplea para valorar la función individual de cada riñón, y la renografía funcional con ^{99}Tc-DTPA o ^{51}Cr-EDTA. Algunos autores recomiendan realizar a todos los niños menores de 7 años con pielonefritis aguda al menos una determinación de gammagrafía con ^{99}Tc-DMSA, un cistouretrograma miccional o una cistografía isotópica una vez resuelta la infección. No obstante, estos procedimientos no están justificados en menores de 1 año con su primer cuadro de infección del tracto urinario superior, tanto por su bajo rendimiento como por las dificultades de procedimiento.

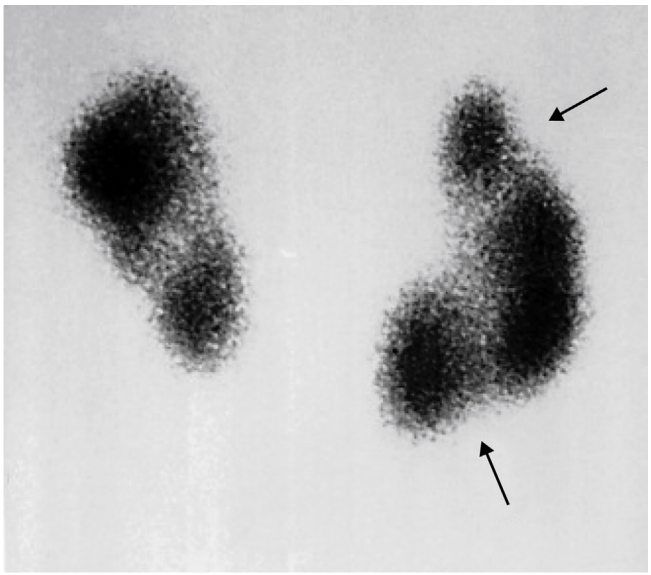
La uro-TC se utiliza sólo en caso de no disponer de técnicas isotópicas y puede mostrar adelgazamiento cortical en la zona de los cálices deformados, que suelen localizarse en los polos renales. La ecografía renal es un método de baja sensibilidad para el diagnóstico de cicatrices, pero útil para el seguimiento. Se usa frecuentemente con este fin en pacientes adultos con lesiones definidas previamente por métodos isotópicos.

La radiografía simple de abdomen en el recién nacido con sospecha ecográfica de reflujo vesicoureteral puede mostrar la existencia de espina bífida, confirmar un mielomeningocele o poner de manifiesto la ausencia de sacro.

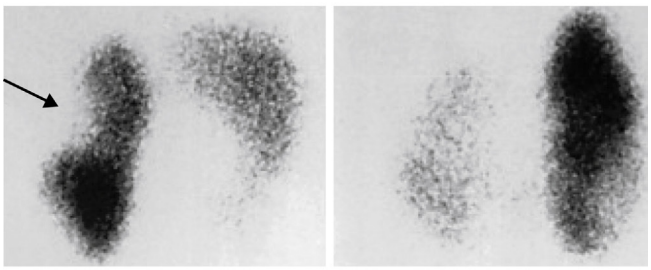
COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

La principal complicación del reflujo vesicoureteral es el desarrollo de una nefropatía por reflujo. Los mecanismos implicados son:

- *Pielonefritis de repetición:* la orina residual condicionada por la existencia de un reflujo vesicoureteral facilita la aparición de cistitis, especialmente en mujeres. La combinación de cistitis y reflujo facilita las infecciones ascendentes, pielitis y pielonefritis de repetición.



A



B

Figura 99-5 Estudio isotópico con ^{99}Tc-DMSA; se observan lesiones cicatriciales en ambos riñones. **A.** Proyección posteroanterior. **B.** Proyecciones oblicuas laterales (las *flechas* señalan cicatrices).

- *Ureterohidronefrosis:* la dilatación del uréter, cálices y pelvis renal se ve con frecuencia en el seno del reflujo vesicoureteral.

Aunque el reflujo estéril puede causar daños sobre el riñón al cabo del tiempo, lo que resulta devastador es el reflujo de orina infectada. El reflujo por sí mismo causa extravasación de orina en el polo superior del riñón, con reacción inflamatoria secundaria. Pero dicha reacción es mucho mayor si hay bacterias. Los glomérulos existentes en el territorio afectado presentan fibrosis periglomerular y esclerosis progresiva.

La glomerulonefritis con hialinosis segmentaria y focal afecta a los glomérulos de los territorios afectos por el reflujo, pudiendo producir proteinuria —a veces en rango nefrótico— en casos de nefropatía por reflujo de larga evolución.

El grado de pérdida de función renal se relaciona con la extensión de las cicatrices parenquimatosas. En las formas más graves (grados III y IV) se aprecian cicatrices y atrofia cortical focal en el 30%-60% de los pacientes.

TRATAMIENTO

El tratamiento del reflujo vesicoureteral se basa en el supuesto de que el mismo predispone al paciente a pielonefritis agudas de repetición y, como consecuencia, a extensas cicatrices corticales y a pérdida funcional progresiva. Esta posible evolución debe tenerse en cuenta a la hora de proponer un abordaje terapéutico. La base del manejo radica en la detección de todos los pacientes con reflujo y en la prevención de la cicatrización progresiva.

Existen tres opciones básicas para el tratamiento del reflujo vesicoureteral primario bilateral, tendentes a evitar el desarrollo de nefropatía: 1) cirugía abierta con reimplantación del uréter; 2) técnicas de cistoscopia y laparoscopia, con inyección de politetrafluoroetileno (STING) alrededor del meato ureteral, y 3) tratamiento conservador.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tratamiento médico conservador

Es el tratamiento de elección en la mayoría de los casos, ya que existe la posibilidad de que con el desarrollo del sujeto el reflujo se reduzca o desaparezca espontáneamente (v. tabla 99-1). Los predictores positivos para la resolución espontánea del reflujo son: reflujo unilateral, reflujo de grado I o II, edad precoz de presentación (< 2 años), género masculino, reflujos asociados a causas corregibles de obstrucción (valvas uretrales posteriores, estenosis del meato urinario), reflujo asociado a cistitis en relación con actividad sexual, con resolución rápida de los síntomas tras tratamiento antibiótico durante 1-3 días. Especialmente cierto si el reflujo está ausente cuando la orina es estéril. Deben corregirse las causas anatómicas que pueden estar condicionando el reflujo y tratar las infecciones con el antibiótico apropiado.

El mantenimiento de una orina estéril, aún con persistencia del reflujo, previene el empeoramiento del daño renal. Para ello se intentan evitar las infecciones urinarias, mediante vaciado frecuente de la vejiga, vigilancia de la contaminación fecal del orificio uretral, profilaxis antimicrobiana en niños con reflujo vesicoureteral grado III o superior, cultivos de orina frecuentes, cistouretrograma anual y, en mujeres, micción poscoital y aplicación de cremas antisépticas periuretrales previas al coito. Si fallan estas medidas, está indicado el tratamiento antibiótico a largo plazo con dosis diarias, bajas y nocturnas de antibiótico, empleándose los de uso habitual en infecciones urinarias.

No todos los niños con reflujo vesicoureteral primario tienen la misma susceptibilidad para el desarrollo de nefropatía y hay controversia sobre si todos ellos deben tratarse con antibióticos de manera profiláctica.

Tratamiento quirúrgico

La reparación quirúrgica se utiliza cada vez con menos frecuencia, recomendándose para aquellos casos en los que no es de esperar la desaparición espontánea del reflujo: orificio ureteral ectópico, duplicidad completa ureteral, ureterocele asociado a duplicidad ureteral y reflujo en el uréter sin ureterocele, orificio ureteral en «agujero de golf», reflujo de baja presión con ureterohidronefrosis significativa.

Asimismo, la cirugía está indicada: si no es posible mantener la orina estéril y el reflujo persiste, si siguen produciéndose pielonefritis agudas de repetición a pesar del tratamiento antibiótico y antiséptico adecuado y si se producen daños renales progresivos objetivables mediante pruebas de imagen secuenciales.

Cuando se indica, la corrección quirúrgica del reflujo vesicoureteral debe ser precoz, ya que las cicatrices renales se forman en los primeros años de vida. Otra indicación quirúrgica es el dolor renal persistente. La nefrectomía puede estar indicada en casos de reflujo de alto grado en riñones sin función, para evitar complicaciones infecciosas o mejorar la HTA. Además, cuando el reflujo se asocia a otras malformaciones congénitas, el tratamiento debe dirigirse a la corrección de estas anomalías, ya que su resolución puede solucionar el reflujo. Las técnicas quirúrgicas más habitualmente utilizadas son: 1) *drenaje urinario temporal* mediante sonda vesical o construcción de una derivación definitiva de tipo Bricker con reservorio ileal; 2) *transureteroureterostomía,* propuesta por algunos cirujanos para reparar casos concretos de reflujos severos unilaterales con válvula competente del uréter contralateral. Su realización no es habitual, y 3) *ureterovesicoplastia,* con resección de 2 o 3 cm del uréter distal y reimplantación en la vejiga a través de un túnel submucoso que resulta comprimido al contraerse el detrusor. El 93% de los pacientes dejan de presentar reflujo tras ureterovesicoplastia, aunque el 3% desarrolla estenosis que requiere reintervención quirúrgica.

Inyección subureteral transuretral

La inyección subureteral transuretral (*subureteric transurethral injection* [STING]) de un polímero tiene una eficacia correctora mayor del 70% en reflujo vesicoureteral grados I y II, pero menor en los más graves. A pesar de que la experiencia y el grado de eficacia son menores que con los procedimientos quirúrgicos convencionales, la mínima invasividad del procedimiento lo convierte en una alternativa válida para reflujo de grado menor.

Elección del tratamiento

En ausencia de indicaciones específicas no se ha demostrado una mayor eficacia del tratamiento quirúrgico sobre el tratamiento conservador en cuanto al crecimiento renal y al desarrollo posterior de cicatrices a los 10 años de seguimiento. Tampoco hay diferencias en cuanto a la incidencia de infecciones urinarias bajas. Por el contrario, sí se ha demostrado la superioridad del tratamiento quirúrgico sobre el tratamiento conservador en cuanto a la incidencia de episodios de pielonefritis. En general se recomienda la administración de tratamiento antibiótico hasta la edad de 4 años, recurriendo a la opción quirúrgica sólo cuando falla el tratamiento conservador. No está indicado el tratamiento quirúrgico en pacientes que ya han desarrollado proteinuria, insuficiencia renal o HTA, porque el curso de la enfermedad no se modifica una vez producidas las lesiones cicatriciales. En estos casos es fundamental el control de la HTA de igual forma que en la insuficiencia renal crónica de otras causas. En el caso de mujeres fértiles con reflujo vesicoureteral, la gestación no está contraindicada, aunque el control de la presión arterial y el de la presencia de bacteriuria deben ser estrictos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Hannula A, Perhomaa M, Venhola M, Pokka T, Renko M, Uhari M. Long-term Follow-up of Patients After Childhood Urinary Tract Infection. Arch Pediatr Adolesc Med 2012;166:1117-22.

Hunziker M, Colhoun E, Puri P. Renal Cortical Abnormalities in Siblings of Index Patients With Vesicoureteral Reflux. Pediatrics 2014;133:e933-7.

Nelson CP, Johnson EK, Logvinenko T, Chow JS. Ultrasound as a screening test for genitourinary anomalies in children with UTI. Pediatrics 2014;133:e394-403.

RIVUR Trial Investigators, Hoberman A, Greenfield SP. Antimicrobial Prophylaxis for Children with Vesicoureteral Reflux. N Engl J Med 2014;370:2367-76.

Tekgül S, Riedmiller H, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, et al. EAU Guidelines on Vesicoureteral Reflux in Children. Eur Urol 2012;62:534-42.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

NEFROPATÍAS INTERSTICIALES

Capítulo 100

A. Ortiz Arduan

CONCEPTO

Las nefropatías intersticiales o tubulointersticiales son enfermedades que afectan de forma predominante al intersticio renal. El término *nefropatía tubulointersticial* refleja la frecuente coexistencia de lesión tubular histológica o funcional. Las enfermedades renales suelen afectar a todos los integrantes del parénquima (glomérulos, túbulos, intersticio, vasos), pero se requiere que el insulto patogénico y el mayor daño estructural se localicen en el intersticio para calificarlas como intersticiales.

Las nefropatías intersticiales pueden ser agudas o crónicas. La etiología es diversa (cuadro 100-1). La insuficiencia renal aguda es la manifestación más destacada de las formas agudas. Por el contrario, las crónicas

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 100-1 Etiología de las nefropatías intersticiales

- Nefropatías intersticiales agudas
  - Fármacos
    - Antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, rifampicina, etambutol, vancomicina, eritromicina), diuréticos, AINE, anticonvulsionantes, omeprazol, ranitidina, alopurinol
  - Infecciones
    - Bacterianas *(Streptococcus, Staphylococcus, Salmonella, Brucella, Legionella, E. coli)*
    - Virales (hantavirus, citomegalovirus, Epstein-Barr, poliomavirus)
    - Varias *(Leptospira, Mycoplasma, Rickettsia)*
  - Neoplasias
    - Linfoma no hodgkiniano, leucemias, mieloma
  - Alteraciones metabólicas
    - Hipercalcemia, hiperuricemia, hiperfosfatemia
  - Enfermedades sistémicas y procesos de base inmunológica
    - Sarcoidosis, nefropatía tubulointersticial con uveítis (TINU), nefropatías por anticuerpos antimembrana basal tubular
- Nefropatías intersticiales crónicas
  - Fármacos
    - Analgésicos, litio, anticalcineurínicos (ciclosporina, tacrolimus), atazanavir
  - Tóxicos
    - Plomo, cadmio, mercurio, ácido aristolóquico (hierbas chinas, nefropatía de los Balcanes), hongos (Cortinarius)
  - Neoplasias
    - Mieloma, leucemias
  - Alteraciones metabólicas
    - Hipercalcemia, hipopotasemia, hiperuricemia, hiperoxaluria, cistinosis
  - Procesos de base inmunológica
    - Sarcoidosis, Sjögren, LES, IgG_4
- Infecciones
  - Tuberculosis
- Nefropatía por radiación
- Hereditarias
  - Nefropatía intersticial crónica autosómica dominante: mutaciones de *UMOD, REN, HNF1B, MUC1*
  - Nefritis intersticial cardiomegálica: mutaciones de *FAN1*
  - Amiloidosis hereditaria apolipoproteína A-I
  - Citopatías mitocondriales
- Nefropatía mesoamericana
- Secundaria a otra enfermedad renal o de la vía urinaria
  - Uropatía obstructiva crónica: hipertrofia prostática, litiasis coraliforme, anomalías congénitas, otras
  - Reflujo vesicoureteral
  - Nefropatía glomerular

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; LES: lupus eritematoso sistémico.

presentan un cuadro clínico generalmente poco expresivo hasta el desarrollo de insuficiencia renal crónica avanzada.

NEFROPATÍAS INTERSTICIALES AGUDAS

La presentación habitual es la insuficiencia renal aguda, que puede requerir diálisis en los casos más graves. Las nefropatías intersticiales agudas suponen el 15%-30% de las biopsias realizadas por fracaso renal agudo. Suele existir oliguria, aunque la diuresis puede estar conservada. La presión arterial suele ser normal, al menos en las fases iniciales, antes de que el deterioro de función renal sea grave. La hematuria macroscópica es rara, aunque la microhematuria es frecuente. La cuantía de la proteinuria, cuando existe, es moderada y siempre en rango inferior al nefrótico (menos de 3,5 g/24 h) salvo en algunos casos de nefritis intersticial aguda inducida por AINE. Es frecuente la leucocituria estéril (cultivo de orina negativo); a veces se observan cilindros leucocitarios en el sedimento urinario. El tamaño renal es normal o discretamente aumentado, salvo en los casos de infiltración por células tumorales, en los que el aumento de tamaño renal puede ser llamativo.

Una historia clínica detallada (nuevos fármacos, infecciones o tumores), la exploración física (erupción cutánea, signos de infección o neoplasia) y los datos analíticos orientadores (eosinofilia, hiperuricemia desproporcionada o hipercalcemia) son claves para la sospecha diagnóstica. El diagnóstico definitivo se establece por biopsia renal, siempre que no existan contraindicaciones. La biopsia muestra edema intersticial e infiltrados celulares masivos en el intersticio, compuestos por linfocitos, células plasmáticas, leucocitos polimorfonucleares y eosinófilos. Además pueden observarse datos específicos de las distintas etiologías.

FÁRMACOS

Los fármacos causan el 60%-70% de las nefropatías intersticiales agudas. Casi cualquier fármaco puede desencadenar una nefritis intersticial inmunoalérgica. La mayoría de los casos se han asociado a antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, rifampicina, quinolonas), diuréticos (furosemida, tiazidas), cimetidina y ranitidina, anticonvulsionantes y AINE. Suele existir un intervalo de varias semanas entre el inicio del fármaco y la aparición de la insuficiencia renal. En casos de segunda exposición al fármaco, el intervalo puede ser mucho más corto. La patogenia parece relacionada con la hipersensibilidad mediada por células. En la biopsia renal se observa edema intersticial marcado, infiltrados celulares de macrófagos, células plasmáticas, eosinófilos y linfocitos T CD4 y tubulitis (invasión de túbulos renales por linfocitos). Los glomérulos no suelen presentar anomalías relevantes. La IF no muestra depósitos de inmunocomplejos. No obstante, se han descrito casos (sobre todo, asociados a la toma de meticilina) con IF linear en túbulos, debida a la presencia de anticuerpos contra la membrana basal tubular.

Se suele tratar de un fracaso renal agudo asociado a fiebre o febrícula (75% de los casos), erupción cutánea maculopapulosa (30%-50%) y eosinofilia (superior a 500 eosinófilos/μL), que se observa en más del 80% de los pacientes. La tríada fiebre, erupción cutánea y eosinofilia tiene una alta especificidad diagnóstica. No obstante, estos tres componentes sólo coexisten en menos de un 30% de los casos. La presión arterial suele ser normal hasta que el deterioro de función renal es grave y prolongado. Algunas series han descrito hematuria macroscópica en cerca del 40% de los casos, pero estudios más recientes señalan que es infrecuente. En la gran mayoría de los casos existe microhematuria y leucocituria y es habitual la presencia de cilindros leucocitarios. Más de la mitad de los pacientes presentan eosinofiluria. La proteinuria suele ser moderada o incluso normal. En algunas nefritis intersticiales inducidas por AINE puede observarse proteinuria masiva con síndrome nefrótico y ausencia de eosinofilia y eosinofiluria. En las nefritis intersticiales por rifampicina se observa anemia hemolítica autoinmune.

Otra causa de fracaso renal agudo con eosinofilia es la ateroembolia. Los antecedentes permiten el diagnóstico de sospecha, pero el diagnóstico diferencial definitivo requiere biopsia renal.

El tratamiento consiste en suspender el fármaco implicado. En pacientes que toman muchos medicamentos puede ser difícil la identificación del fármaco causal. En estos casos se recomienda una suspensión más amplia de fármacos, que se cambiarán por otros de acción similar. En la mayoría de los casos mejora la función renal tras la retirada del fármaco responsable, pero en muchos pacientes la recuperación es incompleta y puede evolucionar a fibrosis renal residual. Estudios observacionales sugieren que la recuperación de la función renal es más rápida y completa con tratamiento con glucocorticoides, sobre todo si se inician en la primera semana tras el diagnóstico y se mantienen 4-6 semanas; se comenzará con 1 mg/kg de peso al día de prednisona y se reducirá la dosis progresivamente a partir de la segunda semana. Si hay sospecha clínica fundada (insuficiencia renal aguda con eosinofilia relacionado con algún fármaco) pero no se puede realizar biopsia renal, es recomendable tratar con glucocorticoides aun sin confirmación diagnóstica. Casos resistentes a los glucocorticoides (generalmente por inicio tardío de su administración) pueden mejorar con micofenolato o ciclofosfamida, aunque los efectos secundarios de este último fármaco obligan a valorar cuidadosamente su indicación.

INFECCIONES

En las pielonefritis agudas graves pueden existir infiltrados intersticiales extensos con insuficiencia renal aguda. También en las infecciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

bacterianas sistémicas (estreptococos, estafilococos, *Salmonella, Brucella, Legionella, E. coli, Yersinia* y *Campylobacter*) se puede desarrollar una nefritis intersticial aguda por hipersensibilidad celular ante antígenos microbianos. Determinadas infecciones virales (hantavirus, citomegalovirus, EBV, poliomavirus) pueden producir nefritis intersticial, y se observa invasión directa del intersticio y células tubulares por el virus. Los hantavirus son los responsables de la fiebre hemorrágica con síndrome renal o nefropatía epidémica (fiebre, hemorragias, insuficiencia renal por nefritis intersticial) que se presenta en brotes epidémicos ligados a roedores en Europa y Asia. Es característica la hemorragia intersticial en la biopsia renal. Los poliomavirus, fundamentalmente el BK, infectan las células tubulares y causan una nefritis intersticial en inmunodeprimidos, sobre todo trasplantados con inmunodepresión intensa, pero también en pacientes con sida. La leptospirosis produce una insuficiencia renal por nefritis intersticial junto con fiebre, hemorragias, ictericia y afección pulmonar. En infecciones por *Rickettsia* y *Mycoplasma* puede existir afección intersticial renal. Se tratan con los antimicrobianos pertinentes y, en el poliomavirus, reduciendo la inmunodepresión.

NEOPLASIAS

En las leucemias y los linfomas (sobre todo en los linfomas no hodgkinianos) puede observarse insuficiencia renal aguda por infiltración masiva del intersticio renal por células neoplásicas con aumento del tamaño renal. El tratamiento de la enfermedad primaria puede mejorar la función renal. En autopsias más de la mitad de los pacientes con linfomas y leucemias presentan focos de infiltración intersticial por células tumorales, aunque no suele tener repercusión funcional. Además, en leucemias, linfomas y mieloma, el riñón puede verse afectado por complicaciones metabólicas (hipercalcemia, hiperuricemia) causadas directamente por el tumor o por la terapia del mismo.

ALTERACIONES METABÓLICAS

La hipercalcemia aguda puede producir insuficiencia renal aguda a través de una incapacidad para concentrar la orina, con la consiguiente poliuria y depleción de volumen. Además del tratamiento específico del proceso primario se debe expandir el volumen circulante con suero salino fisiológico y administrar furosemida (que aumenta la eliminación urinaria de calcio) en los casos graves, pero sólo tras una adecuada expansión de volumen.

La hiperuricemia aguda grave, como la que se observa en las lisis tumorales tras quimioterapia de tumores hematológicos, puede causar un depósito masivo de ácido úrico en los túbulos y en el intersticio renal. En hiperuricemias por alteraciones enzimáticas, como el síndrome de Lesch-Nyhan, pueden observarse cuadros similares desencadenados por deshidratación. La prevención y el tratamiento de estos cuadros se basan en la administración de alopurinol en dosis altas para reducir la síntesis de ácido úrico, la uricasa recombinante (rasburicasa), la expansión del volumen circulante con líquidos intravenosos y la alcalinización de la orina con bicarbonato intravenoso.

La *nefropatía aguda por fosfatos* suele ser consecuencia de una hiperfosfatemia aguda a raíz de una preparación para colonoscopia con soluciones de fosfato sódico oral como Fosfosoda® o del uso repetido de enemas de fosfatos (p. ej., Casen®) en pacientes con factores de riesgo (insuficiencia renal previa, mujer, deshidratación, diabetes, uso de IECA o ARA-II). La incidencia de nefropatía después de esta preparación se ha estimado en el 1%-4%. Histológicamente se trata de una forma de nefrocalcinosis, una nefritis tubulointersticial por depósito intratubular de fosfato cálcico. Cursa con fracaso renal agudo que suele dejar una insuficiencia renal crónica residual. Es imprescindible una anamnesis dirigida para la sospecha clínica y evitar el uso de estas soluciones en pacientes con factores de riesgo, lo cual implica medir siempre la creatinina sérica antes de la indicación del fármaco. El diagnóstico definitivo se realiza por biopsia renal.

ENFERMEDADES SISTÉMICAS Y PROCESOS DE BASE INMUNOLÓGICA

De un 5% a un 40% de los pacientes con sarcoidosis presentan afección renal. El 10%-50% de los enfermos presentan hipercalcemia y/o hipercalciuria por exceso de síntesis de calcitriol por los macrófagos activados. La hipercalcemia puede producir insuficiencia renal aguda. Algunos pacientes desarrollan insuficiencia renal de rápida instauración por nefritis intersticial con granulomas sarcoideos. Las manifestaciones de la sarcoidosis en otros órganos (pulmón, piel, ojos) suelen preceder a la afección renal, pero puede haber afección renal aislada. En estos casos debe descartarse la existencia de granulomatosis de Wegener o infección por tuberculosis o histoplasmosis antes de establecer el diagnóstico de sarcoidosis. La respuesta al tratamiento con glucocorticoides es rápida y a menudo espectacular, con recuperación de función renal y desaparición de la hipercalcemia-hipercalciuria. Algunos casos precisan tratamiento prolongado con glucocorticoides, por recurrencia de la enfermedad al suspenderlos. En estas situaciones se ha descrito la utilidad de la cloroquina, la azatioprina, la ciclofosfamida y, más recientemente, el micofenolato.

Existe un cuadro clínico e histológico superponible al de las nefritis intersticiales por fármacos sin que exista el antecedente de exposición a un fármaco. En algunos de estos casos se han detectado anticuerpos antimembrana basal tubular circulantes y depósito linear de los anticuerpos en la membrana basal tubular en la IF.

El *síndrome TINU (tubulointerstitial nephritis and uveitis)* es más frecuente en jóvenes (edad media, 15 años), especialmente mujeres, y se caracteriza por nefritis intersticial aguda, uveítis, afección del estado general y granulomas en la médula ósea. La nefritis intersticial puede contener eosinófilos y granulomas. La uveítis puede preceder, acompañar o seguir a la nefropatía. La etiopatogenia es probablemente autoinmune. Se han descrito diversos autoanticuerpos (ANA, ANCA, anticélulas tubulares) e hipocomplementemia. Puede ser idiopática o asociarse a sarcoidosis o Sjögren. Se ha sugerido que la elevación de Krebs Von Den Lunge-6 (KL-6) circulante puede diferenciar TINU de otras causas de nefritis intersticial con uveítis. En muchos casos responden a glucocorticoides con rápida recuperación de función renal. Los pacientes que empeoran al suspender o reducir los glucocorticoides pueden responder a dosis bajas de glucocorticoides o inmunodepresores (azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo) de forma prolongada.

NEFROPATÍAS INTERSTICIALES CRÓNICAS

Las nefropatías intersticiales crónicas suelen presentar una evolución lenta y poco expresiva clínicamente. Con frecuencia se diagnostican cuando la insuficiencia renal está avanzada. Los síntomas suelen ser inespecíficos (astenia, anorexia) y sólo un interrogatorio dirigido o determinados datos analíticos orientan hacia estos trastornos. Es muy frecuente y relativamente precoz la pérdida de la capacidad de concentración de la orina, que se manifiesta por poliuria, polidipsia y nicturia. La reabsorción tubular del sodio puede estar alterada. Cuando el trastorno es muy acusado se habla de «nefropatías pierde-sal» y puede conducir a hipotensión arterial, astenia, hiponatremia y predisposición a los episodios de insuficiencia renal aguda funcional ante eventos precipitantes: vómitos, diarreas o dietas hiposódicas estrictas. La alteración de la capacidad de acidificación urinaria puede manifestarse como acidosis tubular renal, habitualmente de tipo IV. Algunos pacientes presentan síndrome de Fanconi, una alteración global de las funciones reabsortivas del túbulo proximal. La anemia puede ser más grave y de aparición más precoz que en otras nefropatías, probablemente por estar más afectada la producción de eritropoyetina en las células tubulares e intersticiales. El volumen de diuresis suele ser normal, o incluso estar aumentado si hay incapacidad de concentrar la orina. La mayoría de los casos tienen presión arterial normal hasta que la insuficiencia renal es grave. La proteinuria es casi siempre moderada, inferior al rango nefrótico, y en el sedimento urinario es habitual la leucocituria. La progresión de la insuficiencia renal es generalmente lenta, aunque varía de unas etiologías a otras. En la biopsia renal predomina la atrofia tubular y la fibrosis intersticial. Los infiltrados celulares intersticiales son menos llamativos que en las formas agudas. Las lesiones más avanzadas se asocian a fibrosis periglomerular y glomerulosclerosis global secundarias. Los vasos presentan un engrosamiento fibrointimal progresivo.

NEFROPATÍA POR ANALGÉSICOS

Los consumidores de analgésicos en grandes cantidades y durante períodos de tiempo prolongados (generalmente más de 5 años y con cantidades acumuladas de más de 3 kg) pueden desarrollar una nefropatía intersticial crónica con necrosis papilar. La principal responsable

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

fue la fenacetina (que se metaboliza a paracetamol), y su retirada del mercado disminuyó los casos. Las mezclas de otros analgésicos que contienen paracetamol, aspirina, AINE y cafeína también podrían causarla. La aspirina sola no parece provocar nefropatía por analgésicos. El uso concomitante de ácido acetilsalicílico y AINE, a través de la inhibición en la síntesis de prostaglandinas, puede potenciar la nefrotoxicidad de los analgésicos. No está claro que la toma continuada de AINE sin otros analgésicos pueda causar daño intersticial crónico, aunque algunos estudios así lo sugieren.

En la patogenia se han implicado metabolitos tóxicos de los analgésicos, que generan radicales de oxígeno e inducen isquemia y toxicidad celular directa. Estos metabolitos se concentrarían en la médula renal, donde se localiza el daño inicial, para provocar la lesión papilar. No obstante, el paracetamol a altas concentraciones es un tóxico directo para células tubulares. Las lesiones histológicas más precoces consisten en una esclerosis de los capilares peritubulares y de las vías urinarias. En la médula renal y en las papilas se observan lesiones isquémicas, fibrosis intersticial, atrofia tubular y focos de infiltrados celulares, que se extienden progresivamente a todo el intersticio renal.

La enfermedad es más frecuente en mujeres, con una proporción de hasta 6:1 con respecto a los varones. Es frecuente una historia de cefaleas, dolores osteomusculares o molestias gástricas. La anemia desproporcionada con el grado de insuficiencia renal, la poliuria y nicturia, la HTA y la presencia de leucocituria persistente con urocultivos negativos son los datos clínicos y analíticos más frecuentes. Los episodios de necrosis papilar pueden ser asintomáticos o cursar con hematuria y cólico renoureteral al expulsar la papila necrosada, o con insuficiencia renal aguda y grave afección general cuando se necrosan varias papilas o hay sobreinfección bacteriana. El riesgo de tumores uroteliales está elevado a largo plazo.

Algunos pacientes ocultan el consumo de analgésicos, por lo que hay que sospechar esta entidad ante pacientes con nefropatía intersticial crónica de causa no clara. La TC sin contraste tiene un alto valor diagnóstico cuando muestra riñones de tamaño reducido y contornos irregulares, con calcificaciones papilares.

La progresión de la insuficiencia renal es muy lenta. El pronóstico es favorable si se logra erradicar el consumo de analgésicos en las fases iniciales del proceso, antes de que aparezcan grados avanzados e irreversibles de fallo renal.

NEFROPATÍA INTERSTICIAL POR PLOMO

La intoxicación aguda por plomo (plumbemia superior a 100 μg/dL [4,8 μmol/L]), habitualmente en niños, puede causar un síndrome de Fanconi agudo y reversible. Se observan cuerpos de inclusión intranucleares con plomo en células tubulares proximales que suelen estar ausentes en la nefropatía crónica por plomo. La intoxicación crónica (plumbemia persistentemente superior a 60 μg/dL [2,9 μmol/L] durante 5-30 años) produce una nefropatía intersticial crónica, con insuficiencia renal lentamente progresiva, HTA, hiperuricemia y gota, habitualmente sin la clínica extrarrenal de las intoxicaciones agudas. Existe discusión sobre el potencial nefrotóxico de una exposición ambiental de menor nivel. Las pinturas ricas en plomo o el consumo de alcohol destilado ilegalmente han sido causas frecuentes de la intoxicación en algunos países. Ciertas profesiones (soldadores, trabajadores en fundiciones, fabricación de baterías, municiones, placas de radiografías, material de pintura) presentan un alto riesgo de exposición continuada al plomo. La población general de áreas industrializadas o de casas antiguas (tuberías de plomo) también podría padecer este problema por contaminación ambiental. Ante la sospecha se debe buscar exposición actual o pasada al plomo, medir la plumbemia y, si procede, determinar la plumburia tras administrar 1 g de EDTA cálcico. La plumbemia superior a 10 μg/dL (0,48 μmol/L) obliga a estudiar y evitar fuentes actuales de exposición al plomo. La plumbemia puede ser normal si la exposición fue lejana. El EDTA moviliza el plomo acumulado en los huesos: una excreción urinaria de plomo mayor que 600 μg en las 72 h siguientes tras la administración de EDTA sugiere intoxicación crónica. No obstante, esta prueba tiene efectos adversos y sólo debe realizarse en pacientes potencialmente candidatos al tratamiento quelante con EDTA. Mediante la prueba del EDTA, algunos estudios han sugerido que la prevalencia de intoxicación crónica por plomo en pacientes adultos con insuficiencia renal leve a moderada, hipertensión e hiperuricemia puede ser muy elevada. El tratamiento consiste en reducir o evitar la exposición al plomo, lo que puede evitar la progresión del daño renal en los casos no muy avanzados. Algunos estudios han mostrado que el tratamiento con EDTA de manera prolongada disminuye el riesgo de progresión de la insuficiencia renal.

NEFROPATÍA POR ÁCIDO ARISTOLÓQUICO

El ácido aristolóquico es un tóxico tubular que se encuentra en las plantas del género Aristolochia y responsable del daño renal causado por determinadas hierbas chinas adelgazantes de curso ilegal, de la nefropatía de los Balcanes y, probablemente, de la alta incidencia de enfermedad renal crónica terminal en Taiwán. La llamada *nefropatía por hierbas chinas* se describió inicialmente en Bélgica, pero se han identificado casos en varios países. La nefropatía de los Balcanes es una forma de nefropatía intersticial crónica que se inicia a los 30-50 años de edad, tras más de 20 años de vivir en determinados valles de Serbia, Bosnia, Croacia, Bulgaria y Rumanía. La velocidad de progresión de la nefropatía hasta estadio terminal depende de la dosis y oscila desde 2-3 años (intoxicación subaguda por hierbas chinas) a décadas (nefropatía de los Balcanes). Cursa con proteinuria no nefrótica, ausencia de HTA y una nefropatía intersticial crónica. Hay una incidencia alta de tumores del tracto urinario, por lo que se ha llegado a recomendar la realización de nefroureterectomía bilateral preventiva. El tóxico produce unos aductos de DNA característicos que permiten el diagnóstico de exposición.

OTROS FÁRMACOS Y TÓXICOS

El tratamiento crónico con litio, utilizado en trastornos psiquiátricos, puede producir una nefropatía intersticial con microquistes tubulares distales relacionada con la dosis y la duración del tratamiento. El litio causa una diabetes insípida nefrogénica (poliuria, polidipsia) en el 20%-40% de los pacientes e insuficiencia renal lentamente progresiva y habitualmente leve-moderada en el 10%-20%. La suspensión del litio no siempre evita la progresión de la insuficiencia renal.

Los fármacos inmunodepresores ciclosporina A y tacrolimus, usados en los trasplantes de órganos, pueden producir nefrotoxicidad crónica, con fibrosis intersticial parcheada, atrofia tubular y lesiones vasculares que afectan a las arteriolas aferentes de manera preferente. Estas lesiones pueden llegar a causar insuficiencia renal terminal. Se trata mediante reducción de la dosis o cambio a inmunodepresores no nefrotóxicos, como inhibidores de mTOR. Metales pesados como el *cadmio* y el *mercurio* pueden causar nefropatías intersticiales crónicas en trabajadores expuestos. El antirretroviral *atazanavir* puede producir fracaso renal agudo por cristaluria y nefritis tubulointersticial crónica por cristales. La intoxicación por hongos del género Cortinarius (síndrome orellánico) produce un fracaso renal agudo por nefropatía tubulointersticial irreversible.

INFECCIONES

La tuberculosis puede producir una nefritis intersticial granulomatosa en la que muy ocasionalmente se visualizan los bacilos.

NEFROPATÍA DEL MIELOMA

El riñón de mieloma es una nefropatía intersticial causada por la toxicidad tubular de las cadenas ligeras y precipitación en túbulos distales de cilindros de cadenas ligeras. La presentación puede ser como insuficiencia renal aguda, que puede ser la primera manifestación de la enfermedad, precipitada por deshidratación, hipercalcemia, AINE o administración de contrastes yodados radiológicos. Las cadenas ligeras producidas en grandes cantidades por las células plasmáticas tumorales se filtran en el glomérulo en ausencia de lesión glomerular (proteinuria de Bence-Jones) y ejercen un efecto tóxico directo sobre las células tubulares. El mieloma es relativamente frecuente y debe descartarse siempre ante una insuficiencia renal aguda con proteinuria en personas de edad avanzada, sobre todo si existen otros datos de sospecha (dolores óseos, hipercalcemia). Además, las cadenas ligeras causan una nefropatía intersticial crónica con pérdida progresiva de función renal caracterizada por cilindros intratubulares de cadenas ligeras monoclonales (κ o λ) (*myeloma cast nephropathy,* en inglés), células gigantes multinucleadas, fibrosis intersticial y atrofia tubular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

NEFROPATÍA INTERSTICIAL SECUNDARIA A ALTERACIONES METABÓLICAS

La *hipercalcemia crónica* sostenida produce un daño intersticial crónico, con infiltrados celulares focales, fibrosis tubulointersticial y depósitos de calcio en intersticio, túbulos y vasos. Clínicamente se manifiesta por poliuria y nicturia, acidosis tubular distal, litiasis renal recurrente, nefrocalcinosis detectable radiológicamente, hipertensión arterial e insuficiencia renal lentamente progresiva.

La *hipopotasemia crónica* (más de 1 mes) produce lesiones reversibles de vacuolización en células tubulares proximales y también distales. Si la hipopotasemia persiste, puede evolucionar a fibrosis intersticial y atrofia tubular con quistes en la médula renal. La corrección de la hipopotasemia disminuye el tamaño de los quistes, pero no mejora la lesión tubulointersticial establecida. Las manifestaciones más frecuentes son poliuria, polidipsia y nicturia y, más raramente, la insuficiencia renal de lenta progresión.

La nefropatía crónica por ácido úrico es una entidad controvertida. Durante muchos años se aceptó que la hiperuricemia y la gota podían causar una nefropatía intersticial crónica por depósito de uratos en túbulos e intersticio. Otros estudios han mostrado que un alto porcentaje de pacientes con hiperuricemia/gota que presentan HTA o insuficiencia renal cumplen criterios de intoxicación crónica por plomo. Evidencias más recientes apoyan el potencial nefrotóxico y promotor de hipertensión arterial del ácido úrico.

La *hiperoxaluria primaria,* debida a anomalías enzimáticas de transmisión autosómico recesiva, se caracteriza por hiperoxaluria, depósito intratubular de oxalato, litiasis, nefrocalcinosis e insuficiencia renal que requiere diálisis crónica generalmente en la segunda o tercera década de la vida. En la hiperoxaluria secundaria la absorción intestinal excesiva de oxalato (enfermedad inflamatoria del intestino crónica, resección intestinal extensa, intervención quirúrgica bariátrica para la obesidad mórbida) puede producir un cuadro similar.

La forma infantil de *cistinosis* (defecto genético que origina un acúmulo intralisosomal de cistina) cursa con síndrome de Fanconi e insuficiencia renal progresiva por nefropatía intersticial que conduce a la insuficiencia renal terminal en la infancia. Se trata con cisteamina.

NEFROPATÍAS INTERSTICIALES CRÓNICAS DE BASE INMUNOLÓGICA

Algunos casos de sarcoidosis tienen una presentación insidiosa, con insuficiencia renal lentamente progresiva. En el intersticio renal se observan granulomas no caseificantes. Esta afección intersticial puede ser totalmente silente. La frecuente hipercalciuria es la responsable de la elevada incidencia de litiasis renal recurrente o nefrocalcinosis. La respuesta a glucocorticoides es menos evidente en estos casos de presentación crónica, sobre todo si existe fibrosis intersticial avanzada. El micofenolato puede mejorar la respuesta y disminuir los efectos secundarios de una administración prolongada de glucocorticoides.

En el síndrome de Sjögren pueden observarse defectos en la concentración de la orina, con poliuria, nicturia y polidipsia, síndrome de Fanconi, acidosis tubular renal, leucocituria estéril y proteinuria moderada. La causa es una infiltración intersticial por linfocitos similar a la observada en las glándulas salivales y lacrimales. En algunos pacientes con nefritis lúpica la afección tubulointersticial es particularmente llamativa, aunque en la mayoría de los casos es secundaria a brotes repetidos de afección glomerular grave y a la presencia de proteinuria sostenida.

La *nefritis intersticial asociada a IgG_4* puede formar parte del complejo enfermedad sistémica por IgG_4/pancreatitis autoinmune o presentarse aislada. Cursa con concentraciones altas de IgG, IgG_4, e IgE en suero, frecuente hipocomplementemia, infiltrado intersticial de células plasmáticas productoras de IgG_4, que puede producir un efecto masa, depósito de inmunocomplejos tubulointersticiales y fibrosis renal. Se trata con glucocorticoides.

Puede observarse nefritis intersticial crónica autoinmune en el síndrome de poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED).

NEFROPATÍA INTERSTICIAL POR RADIACIÓN

Una dosis acumulada alta de radiación puede causar HTA grave con insuficiencia renal progresiva a partir del primer año de la radiación. El daño vascular causado por la radiación produce fibrosis intersticial y atrofia tubular. La radioterapia moderna incluye protección renal.

NEFROPATÍA INTERSTICIAL CRÓNICA HEREDITARIA

La nefropatía intersticial crónica autosómica dominante cursa con insuficiencia renal progresiva y puede ser consecuencia de mutaciones de los genes que codifican la uromodulina *(UMOD),* renina *(REN), hepatocyte nuclear factor-1β* (HNF1B) o mucina-1 (MUC1). Las mutaciones del gen *UMOD* cursan con gota precoz y las del gen *REN,* con anemia desde la niñez, hiperuricemia e hiperpotasemia leve (v. cap. 103, Malformaciones congénitas y enfermedades quísticas del riñón). La nefritis intersticial crónica cariomegálica tiene como característica el aumento del tamaño nuclear de células tubulares y se debe a mutaciones del gen *FAN1* que codifica una nucleasa de reparación del DNA. La amiloidosis hereditaria apolipoproteína A-I es fundamentalmente tubulointersticial. En las citopatías mitocondriales es frecuente el síndrome de Fanconi. Algunas se presentan como una nefritis intersticial crónica, en ausencia de tubulopatía proximal. Son frecuentes las manifestaciones extrarrenales.

NEFROPATÍA MESOAMERICANA

Esta denominación se usa para una nefropatía intersticial idiopática que evoluciona a insuficiencia renal terminal y que predomina en trabajadores agrícolas de América Central, Sri Lanka, Egipto y la India.

NEFROPATÍA SECUNDARIA A OTRA ENFERMEDAD NEFROUROLÓGICA

Uropatía obstructiva

En las uropatías obstructivas crónicas es muy frecuente el desarrollo de una nefropatía intersticial lentamente progresiva, que puede evolucionar a la insuficiencia renal terminal.

Nefropatía por reflujo

El término *pielonefritis crónica* está en desuso. Hace referencia a la presencia de cicatrices renales y cálices en porreta evidenciados radiológicamente. Se había atribuido a pielonefritis agudas de repetición usualmente en el contexto de reflujo vesicoureteral. Más recientemente se ha puesto en duda el papel de la infección y se ha sugerido que podría formar parte del espectro polimalformativo asociado al reflujo que incluiría hipogenesia renal. Cursa con insuficiencia renal crónica que progresa rápidamente cuando se desarrolla glomerulosclerosis focal y segmentaria secundaria a pérdida de masa renal.

Nefropatía intersticial crónica secundaria a enfermedad glomerular

En las nefropatías glomerulares crónicas se observa una afección tubulointersticial crónica que se ha relacionado con el efecto tóxico de la proteinuria de los procesos glomerulares sobre las células tubulares, estimulando la síntesis de moléculas proinflamatorias y profibróticas que atraen leucocitos al intersticio renal y promueven la fibrosis. Disminuir la proteinuria es un objetivo terapéutico para enlentecer la progresión de la insuficiencia renal.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Correa-Rotter R, Wesseling C, Johnson RJ. CKD of unknown origin in Central America: the case for a Mesoamerican nephropathy. Am J Kidney Dis 2014;63:506-20.

Hara M, Suganuma A, Yanagisawa N, Imamura A, Hishima T, Ando M. Atazanavir nephrotoxicity. Clin Kidney J 2015;8:137-42.

Kawano M, Saeki T. IgG4-related kidney disease-an update. Curr Opin Nephrol Hypertens 2015;24:193-201.

Praga M, Sevillano A, Auñón P, González E. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. Nephrol Dial Transplant 2014 Oct 16. pii: gfu326. Review. PubMed PMID: 25324356.

Zhou W, Otto EA, Cluckey A, Airik R, Hurd TW, Chaki M, et al. FAN1 mutations cause karyomegalic interstitial nephritis, linking chronic kidney failure to defective DNA damage repair. Nat Genet 2012;44:910-5.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

NEFROPATÍAS TÓXICAS

Capítulo 101

C. Durán Rebolledo

CONCEPTO

A las alteraciones funcionales y/o estructurales del riñón causadas por productos químicos, farmacológicos o biológicos cuya acción puede producirse directamente o a través de sus metabolitos se las conoce como *nefropatías tóxicas*. Se estima que son la causa de un 17%-26% de la insuficiencia renal aguda intrahospitalaria, el motivo del 5% de las consultas nefrológicas y alrededor del 10% de los casos de insuficiencia renal crónica. El potencial nefrotóxico de un agente depende de los factores relacionados al medicamento o al tóxico, a los mecanismos de filtración, secreción, metabolismo y transporte a nivel intrarrenal y de los factores de riesgo asociados al paciente. La prevención de la toxicidad renal se puede realizar con una evaluación exhaustiva, adecuación de la dosis, evaluación de las interacciones medicamentosas, monitorización de los niveles terapéuticos, monitorización de los parámetros renales y consideración de los factores de riesgo del paciente.

FACTORES DE RIESGO DE NEFROTOXICIDAD

FACTORES ASOCIADOS AL MEDICAMENTO

El riñón está expuesto a mayor flujo del medicamento y concentración del mismo, pues se recibe el 25% del gasto cardíaco. Por otro lado, el mecanismo de transporte al interior del riñón va a predisponer al daño celular. Así sea por filtración glomerular, transporte a través de las células tubulares o acción directa en el túbulo colector, que además es un área de mayor hipoxia y metabólicamente activo.

FACTORES ASOCIADOS AL PACIENTE

La edad avanzada y el sexo femenino se asocian disminución de la masa muscular y el contenido de agua corporal total, aumentando la concentración del medicamento y exponiendo a mayor toxicidad. Las comorbilidades del paciente pueden aumentar el riesgo de toxicidad: enfermedad renal crónica previa, disminución del volumen arterial efectivo (insuficiencia cardíaca, cirrosis, síndrome nefrótico), hipoalbuminemia, depleción de volumen (diuréticos) y enfermedades agudas concomitantes. Al evaluar un paciente con probable toxicidad renal, es importante recordar que la función renal es un conjunto de funciones que agrupa el flujo vascular renal, la filtración glomerular, el intersticio renal, la concentración del medicamento y sus metabolitos al interior de los túbulos y la excreción final por las vías urinarias.

SÍNDROMES CLÍNICOS

Los fármacos y tóxicos pueden producir un abanico amplio de síndromes clínicos según su mecanismo y lugar de acción en el riñón (fig. 101-1).

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Insuficiencia renal prerrenal o funcional

Los AINE, y los IECA en situaciones de hipoperfusión renal, interfieren en los mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo renal para inducir una disminución aguda del filtrado glomerular (v. cap. 90, Insuficiencia renal aguda).

Insuficiencia renal aguda orgánica (necrosis tubular aguda)

Las lesiones tubulointersticiales son las más frecuentemente producidas por tóxicos. Diversos fármacos pueden producir IRA por lesión orgánica, tanto por daño celular directo, citotoxicidad, como por fenómenos

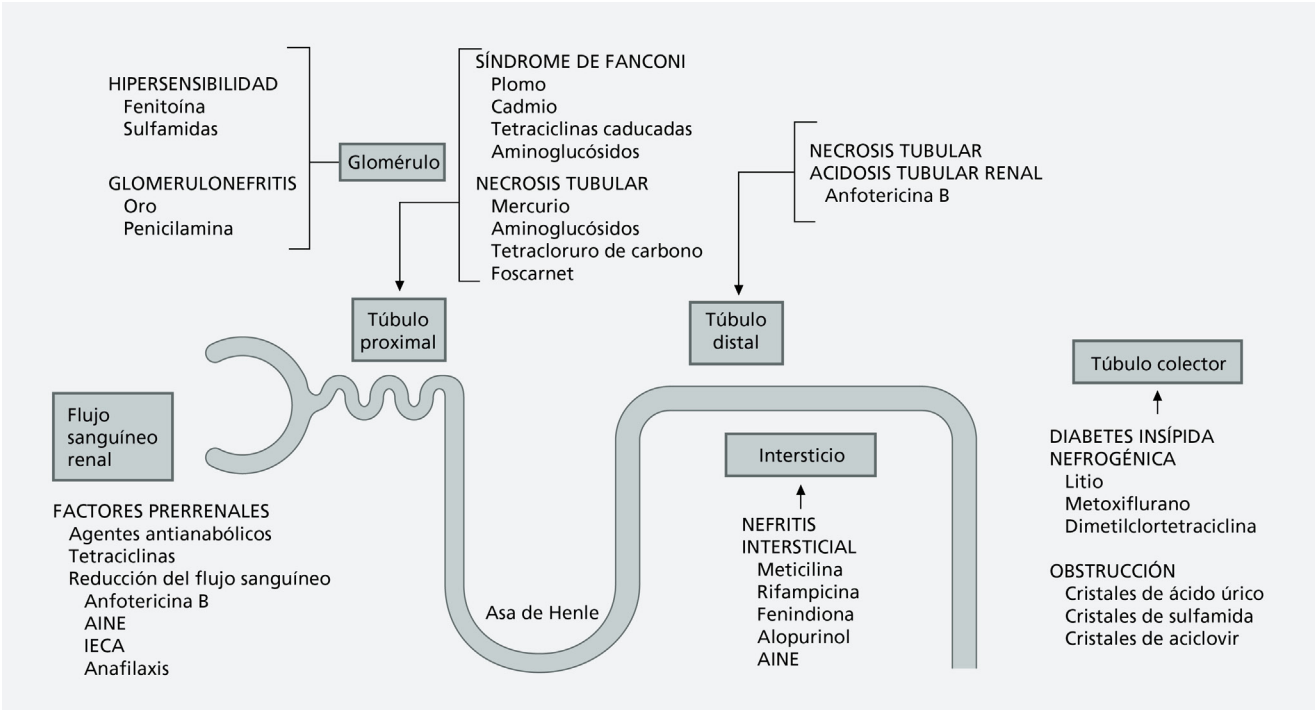


Figura 101-1 Lugares de acción de algunos agentes nefrotóxicos representativos. AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de hipersensibilidad mediada inmunológicamente. La biopsia renal es fundamental para realizar el diagnóstico. Las lesiones citotóxicas tubulointersticiales son las más frecuentes. Así, los aminoglucósidos, el cisplatino o los metales pesados pueden actuar sobre los componentes de la membrana citoplásmica tubular y alterar tanto su permeabilidad como la actividad de sus bombas de transporte. Una parte de esta acción se relaciona con la depleción de antioxidantes que inducen estas sustancias, lo que permite la acción de radicales libres de oxígeno causando daño renal. La disminución brusca del filtrado glomerular como manifestación nefrotóxica puede acompañarse de oligoanuria, por ejemplo con sales inorgánicas de mercurio, o con volúmenes de diuresis conservada, como en la nefrotoxicidad por aminoglucósidos; en estos casos, la proteinuria es mínima, y las alteraciones del sedimento urinario, escasas, a diferencia de las nefritis intersticiales agudas por hipersensibilidad (v. cap. 100, Nefropatías intersticiales).

Insuficiencia renal posrenal

La toxicidad renal posrenal hace referencia a un grupo de medicamentos que tienen la capacidad de cristalizarse en los túbulos renales causando obstrucción de los mismos. El microambiente renal puede colaborar en la formación de los cristales, como ejemplo el metotrexato requiere un pH urinario bajo para que sus metabolitos formen cristales. Además, se han descrito cristales con medicamentos como las sulfamidas, aciclovir, indinavir o triamtereno.

■ INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

La exposición continuada a determinados agentes nefrotóxicos, por ejemplo combinación de analgésicos que contienen fenacetina, puede conducir al desarrollo lentamente progresivo de un cuadro de insuficiencia renal crónica (v. cap. 100, Nefropatías intersticiales).

NEFROTOXICIDAD POR FÁRMACOS

■ AGENTES ANTIINFECCIOSOS

Aminoglucósidos

Entre un 10% y un 25% de los pacientes que reciben aminoglucósidos desarrollan algún grado de afección renal. El riesgo aumenta con mayor duración de exposición al fármaco, estados hipovolémicos, preexistencia de insuficiencia renal crónica y mayor edad. En este grupo se incluyen, de mayor a menor nefrotoxicidad: neomicina, gentamicina, tobramicina, amikacina y estreptomicina, y son responsables de un 7% de las causas de IRA intrahospitalaria. Clínicamente se presenta a los 5-7 días de tratamiento, las primeras manifestaciones clínicas de su nefrotoxicidad son enzimuria de tipo *N*-acetil-β-glucosaminidasa (NAG), proteinuria tubular de tipo β_2-microglobulina, glucosuria renal y aminoaciduria, que son expresión de su acúmulo y toxicidad en las células tubulares proximales y distales. También pueden producir pérdidas urinarias elevadas de potasio y de magnesio causantes de hipopotasemia e hipomagnesemia e hipocalcemia junto con poliuria, como expresión de una diabetes insípida nefrogénica. La suspensión de los aminoglucósidos suele mejorar total o parcialmente la función renal. Las dosis fraccionadas en intervalos cortos suelen ser más nefrotóxicas que las dosis únicas. De igual forma, se debe hacer el ajuste de la dosis al grado de filtración glomerular.

β-lactámicos

Comprenden las penicilinas, las cefalosporinas y los carbapenemes. En general, su potencial nefrotóxico es bajo. Su expresión es de nefritis intersticial aguda.

Un 5% de los pacientes con reacción de hipersensibilidad a las penicilinas harán reacción a las cefalosporinas. La cefaloridina y la cefalotina son las más nefrotóxicas del grupo, mientras que la cefuroxima, la cefoxitina y la ceftacidima tienen un potencial nefrotóxico mínimo. Los actuales carbapenemes carecen de potencial nefrotóxico.

Sulfamidas

La afección renal más frecuente de las sulfamidas, tipo sulfadiazina y sulfametoxazol —este último es tal vez el más usado en la práctica clínica—, se relaciona con la producción de nefritis intersticial aguda. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el sulfametoxazol inhibe la secreción de la creatinina; por tanto, puede causar aumento de la misma, y este efecto no se acompaña de disminución en la filtración glomerular, por lo cual no debe considerarse como IRA. Menos frecuentemente, y en especial en presencia de orina ácida, puede producirse la cristalización de las sulfamidas en el interior de los túbulos renales; se observan en el sedimento urinario como cristales en forma de aguja birrefringentes. Esta obstrucción intrarrenal se manifiesta en forma de dolor lumbar, insuficiencia renal, hematuria y la cristaluria característica. Puede prevenirse con una adecuada hidratación y alcalinización de la orina.

Vancomicina

La vancomicina es un glicopéptido usado como primera línea en infecciones por MRSA. La afección renal se observa como necrosis tubular aguda o nefritis intersticial aguda. Se ha calculado su incidencia entre el 5%-43%. Los factores de riesgo están dados por enfermedad renal previa, aplicación concomitante con otros fármacos como los aminoglucósidos, la duración de la terapia y los niveles valle de vancomicina mayores a 15 mg/L. Se debe ajustar la dosis de acuerdo con la tasa de filtración glomerular.

Anfotericina B

Tanto la acción sobre los hongos como su efecto nefrotóxico sobre el túbulo renal se deben a su capacidad de unirse al colesterol presente en las membranas celulares y alterar sus funciones; a este mecanismo se le añade un efecto vasoconstrictor renal. Las anomalías en el transporte tubular preceden al establecimiento de la insuficiencia renal. Las consecuencias de las primeras alteraciones son la pérdida urinaria elevada de potasio y magnesio y la presencia de uricosuria y fosfaturia elevadas, a lo que se añade una incapacidad parcial para eliminar hidrogeniones. Se configura así el cuadro característico de acidosis tubular renal hipopotasémica e hipomagnesémica. Es frecuente el hallazgo de una diabetes insípida nefrogénica. El efecto nefrotóxico de mayor importancia clínica lo constituye el establecimiento de insuficiencia renal. Esta suele ser de escasa relevancia con dosis acumulativas inferiores a 600 mg; si se alcanza una dosis total de 2-3 g, las alteraciones renales afectan al 80% de los pacientes tratados, y estas son prácticamente constantes por encima de los 5 g. En la presentación aguda de la insuficiencia renal también desempeña un papel importante la isquemia renal por el efecto vasoconstrictor renal de la anfotericina. Una adecuada hidratación del paciente reduce el potencial nefrotóxico de la anfotericina. En fases avanzadas es característica la nefrocalcinosis con depósitos de calcio tanto en los túbulos como en el intersticio renal. Las preparaciones de anfotericina B en forma liposómica o de complejos lipídicos son menos nefrotóxicas.

Polimixina

Con la aparición de la resistencia a antibióticos, se han vuelto a utilizar algunos antibióticos como la polimixina (colistina y polimixina B), los cuales pueden producir nefrotoxicidad aguda por citotoxicidad directa y necrosis tubular aguda.

Pentamidina

La pentamidina i.v. produce nefrotoxicidad en un 25%-65% de los pacientes; la administración nebulizada por vía pulmonar es menos nefrotóxica. Su efecto es dependiente de la dosis, acumulativo y sinérgico con el de anfotericina B. Junto con insuficiencia renal aguda puede inducir hipocalcemia e hipomagnesemia. Es característica la presencia de hiperpotasemia por mecanismos semejantes a los diuréticos ahorradores de potasio.

Antivirales

Aciclovir

El efecto nefrotóxico está en relación con su precipitación y obstrucción intratubular, efecto que se potencia en situaciones de hipovolemia.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Puede ser detectado en el sedimento urinario como cristales en forma de aguja birrefringente. Sobre todo se ha descrito en pacientes con insuficiencia renal previa, infusión rápida del fármaco y tratamiento concomitante con otros nefrotóxicos. Clínicamente se manifiesta con dolor lumbar, hematuria, insuficiencia renal y cristaluria característica. Su profilaxis consiste en una adecuada hidratación. El *ganciclovir,* aunque relacionado estructuralmente con el aciclovir, no tiene efecto nefrotóxico.

Foscarnet

El *foscarnet* puede inducir insuficiencia renal aguda en un 20% de los pacientes a través del desarrollo de necrosis tubular aguda y alteraciones electrolíticas importantes como hipocalcemia, hipomagnesemia e hipopotasemia. Una hidratación con suero salino iniciada 24 h antes y mantenida durante el tratamiento es eficaz para prevenir esta complicación.

Antirretrovirales

La nefrotoxicidad de los antirretrovirales es escasa. Solamente con el uso del *tenofovi*r en grandes poblaciones se ha descrito insuficiencia renal leve a moderada en un pequeño porcentaje de casos, especialmente en pacientes diabéticos o hipertensos asociado o no a tubulopatía proximal, incluyendo el síndrome de Fanconi. La suspensión del medicamento suele ser suficiente; sin embargo, hay casos en los cuales puede progresar a insuficiencia renal crónica.
Los inhibidores de proteasa como el indinavir también pueden presentar falla renal por cristaluria, el atazanavir también se ha asociado a cristaluria, además se han asociado a casos de nefritis intersticial aguda (indinavir, abacavir, ritonavir y atazanavir).

■ ANALGÉSICOS Y ANTIINFLAMATORIOS

Fenacetina-salicilatos

La presentación de nefritis intersticial crónica y de necrosis papilar en pacientes que ingieren grandes cantidades de analgésicos tiene una incidencia variable según las áreas geográficas, la sensibilidad de la población y los hábitos terapéuticos (v. cap. 100, Nefropatías intersticiales). La nefropatía por analgésicos es mucho más probable cuando se demuestra una ingesta de al menos 1 g de fenacetina al día durante 1-3 años o una dosis acumulativa total de 1 a 2 kg de fenacetina, ácido acetilsalicílico o paracetamol.

Antiinflamatorios no esteroideos

Las alteraciones renales inducidas por estos fármacos son fundamentalmente de dos tipos. La más frecuente está en relación con el desarrollo de una IRA funcional y reversible como consecuencia de alteraciones hemodinámicas intrarrenales; con mucha menor frecuencia causan nefritis intersticial aguda por hipersensibilidad. Entre los diversos AINE e inhibidores de la COX-2, el sulindaco parece tener menor potencial para inducir IRA. La insuficiencia renal inducida por estos fármacos, con oliguria o sin ella, suele ser reversible a las 8-48 h de la supresión del fármaco. Los pacientes pueden presentar hiperpotasemia de magnitud desproporcionada con el grado de insuficiencia renal, debido a la inhibición de la secreción de renina. En personas de edad más avanzada se ha descrito la aparición de síndrome nefrótico e IRA simultáneos en casos en los que histológicamente coexisten una nefritis intersticial aguda (clínicamente poco expresiva) con una glomerulopatía por cambios mínimos y que aparece tras una latencia de hasta varios meses.
Finalmente, los AINE administrados de forma crónica, al aumentar la retención de agua y sal, favorecen una mayor incidencia de hipertensión arterial.

■ AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

La aparición masiva de antineoplásicos ha hecho que este grupo de medicamentos sea un eje central de la toxicidad renal. Inclusive la literatura cada vez describe la necesidad de subespecialidades como la onconefrología.

Ciclofosfamida

El efecto de la ciclofosfamida en las vías urinarias se manifiesta en forma de cistitis hemorrágica provocada por su metabolito, la acroleína. Su profilaxis consiste en mantener una abundante diuresis mediante perfusiones salinas junto con la administración de mercaptoetanosulfonato (mesna), detoxicante de este metabolito. La ciclofosfamida puede inducir hiponatremia a través de su efecto antidiurético independiente de la ADH. La *ifosfamida* puede provocar alteraciones tubulares en forma de acidosis tubular, hipopotasemia, hipofosfatemia y poliuria. Se transporta a través del OCT2 en las células tubulares, y en el interior se degrada a cloroacetaldehído, el cual es responsable de las lesiones tubulares. Es común la manifestación con síndrome de Fanconi, y por citotoxicidad directa puede causar necrosis tubular aguda. Su prevención se asocia principalmente a la expansión de volumen.

Cisplatino

Su nefrotoxicidad es dependiente de la dosis. Una dosis única de 2 mg/kg produce elevaciones transitorias de la creatinina en casi la mitad de los pacientes al cabo de 1-2 semanas del tratamiento. En general, la IRA suele ser reversible y está relacionada con una necrosis tubular en la que desempeñan un papel importante fenómenos de vasoconstricción e isquemia renal junto con un efecto proinflamatorio. No obstante, la administración repetida puede conducir a una fibrosis intersticial crónica. Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con cisplatino desarrolla hipomagnesemia por pérdidas urinarias de magnesio. Esta alteración puede persistir meses después de cesar la administración de cisplatino y suele asociarse a insuficiencia renal. Es frecuente el desarrollo de hipocalcemia e hipopotasemia intensas, hipomagnesemia, síndrome de Fanconi, hiponatremia por nefropatía perdedora de sal, acidosis tubular renal distal y microangiopatía trombótica, esta sobre todo con administración asociada a bleomicina. Para reducir al mínimo los efectos nefrotóxicos del cisplatino se han propuesto varias medidas: a) evitar su administración junto con otros agentes potencialmente nefrotóxicos y en presencia de insuficiencia renal (filtrado glomerular inferior a 50 mL/min), y b) prevenir la hipovolemia mediante hidratación del paciente con suero salino desde 12 h antes de la perfusión del cisplatino hasta 12 h después. La administración simultánea de tiosulfato sódico reduce la nefrotoxicidad del cisplatino. Los nuevos compuestos de platino, como el carboplatino, son significativamente menos nefrotóxicos.

Metotrexato

El efecto nefrotóxico del metotrexato se manifiesta en forma de IRA y se debe a la precipitación intratubular de 7-hidroximetotrexato, un metabolito muy poco soluble. Ocurre con dosis altas (1000-33 000 mg/m^2) y se favorece con la deshidratación y pH urinarios bajos. Una hidratación adecuada y una alcalinización urinaria pueden disminuir la nefrotoxicidad.
El *pemetrexed* es un agente antifolatos que también tiene un efecto citotóxico directo causando necrosis tubular aguda; no obstante, además se ha descrito el desarrollo de diabetes insípida nefrogénica y acidosis tubular renal distal.

Mitomicina C

La nefrotoxicidad de este fármaco se produce en el 4%-10% de los pacientes tratados y tiene una relación significativa con la dosis administrada. La mayoría de los casos se han descrito cuando el fármaco se administra en asociación con 5-fluorouracilo. Se manifiesta en forma de insuficiencia renal, anemia hemolítica microangiopática y trombopenia.

Nitrosoureas

Las nitrosoureas, BCNU, CCNU y estreptozocina, son escasamente nefrotóxicas y se relacionan con una nefritis intersticial crónica.

Síndrome de lisis tumoral

Este término se aplica a un grupo de complicaciones metabólicas que se presentan después del tratamiento quimioterápico de ciertas neoplasias, leucemias y linfoma de Burkitt. Sus manifestaciones inclu-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

yen hiperfosfatemia, hipocalcemia (debido a la precipitación de fosfato cálcico), hiperpotasemia, hiperuricemia extrema e insuficiencia renal aguda. Dado el papel fundamental de la hiperuricemia en el desarrollo del cuadro, la profilaxis con alopurinol o bien rasburicasa i.v. (0,2 mg/kg de peso y día durante 5 días) de 4 a 24 h antes y una adecuada hidratación y alcalinización reducen la incidencia.

AGENTES ANTIANGIOGÉNESIS

El *sorafenib* y el *sunitinib,* al actuar contra los factores de crecimiento vascular, producen endoteliosis y secundariamente pueden inducir microangiopatía trombótica y eventualmente insuficiencia renal aguda.

Interleucina 2

La IL-2 puede inducir hipotensión, oliguria, retención salina con edemas e insuficiencia renal, en la que también participa una nefrotoxicidad directa. Este cuadro se relaciona con el síndrome de «fuga» capilar (por aumento de la permeabilidad) y la consiguiente disminución de la volemia eficaz. El cuadro se agrava con la administración de AINE.

INMUNODEPRESORES

Anticalcineurínicos

El efecto secundario más frecuente de la *ciclosporina* es la inducción de insuficiencia renal dependiente de la dosis; este hecho reviste especial trascendencia en el trasplante renal dada la dificultad clínica para distinguir el rechazo de la nefrotoxicidad. La nefrotoxicidad aguda y reversible por ciclosporina está relacionada con la vasoconstricción renal mediada por la endotelina y el tromboxano A_2. Aunque esta nefrotoxicidad aguda, reversible, se relaciona con concentraciones de ciclosporina en plasma elevadas, en ocasiones puede tener lugar en pacientes con niveles terapéuticos. La mayor incidencia de hipertensión arterial en los pacientes tratados con ciclosporina se ha relacionado con los cambios hemodinámicos, vasculares y tubulares inducidos por este fármaco. En raras ocasiones se puede presentar un cuadro microangiopático superponible clínica y biológicamente a un síndrome urémico-hemolítico. En pacientes con uso prolongado de ciclosporina, la nefrotoxicidad crónica está determinada por una insuficiencia renal lentamente progresiva en relación con fibrosis intersticial, atrofia tubular, esclerosis glomerular y arteriosclerosis acelerada. Este tipo de nefrotoxicidad se correlaciona poco con las dosis o las concentraciones plasmáticas del fármaco. Otros efectos descritos son la acidosis metabólica hiperclorémica e hiperpotasémica, en relación con la inhibición del sistema renina-angiotensina, la hiperuricemia y la pérdida renal de magnesio.

Aunque el *tacrolimus* tiene una estructura química distinta a la de la ciclosporina, ejerce su acción farmacológica y sus efectos secundarios de manera semejante al ser también de la clase de inhibidores de la calcineurina.

Inhibidores de la diana de la rapamicina (mTOR)

El *sirolimus* y el *everolimus* a través de lesión glomerular pueden inducir proteinuria y retrasar la recuperación de la función renal en los pacientes trasplantados. A su vez, parte de su nefrotoxicidad puede deberse a la potenciación de la concentración de la ciclosporina y del tacrolimus.

OTROS FÁRMACOS

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas del receptor de la angiotensina II

En el 1,2% de los casos el uso de captopril se asocia a una proteinuria superior a 1 g/día, y en el 0,3% de los pacientes tratados llega a desarrollarse un verdadero síndrome nefrótico por glomerulonefritis membranosa. Con menor frecuencia, junto con manifestaciones de hipersensibilidad sistémica puede desarrollarse una nefritis intersticial aguda. Otro de los efectos adversos de estos fármacos sobre el riñón se debe al bloqueo de los mecanismos de autorregulación hemodinámica intrarrenal que provoca IRA, oligúrica o no (v. cap. 90, Insuficiencia renal aguda).

Interferón

Tanto el IFN-α como el IFN-γ pueden producir insuficiencia renal. El IFN-α induce ocasionalmente proteinuria y síndrome nefrótico con lesiones mínimas.

Metoxiflurano

El metoxiflurano es un anestésico cuyo mayor efecto adverso es la nefrotoxicidad, especialmente importante después de altas dosis o anestesia prolongada. Tras la exposición al anestésico aparece una poliuria resistente a la vasopresina (diabetes insípida nefrogénica), a la que puede seguir una insuficiencia renal. Es posible el desarrollo de una IRC irreversible. En relación con el grado de deterioro funcional y morfológico del riñón se produce una elevación plasmática y urinaria de fluoruro inorgánico y de ácido oxálico, a los que se atribuyen las lesiones renales.

Penicilamina

El 7%-10% de los pacientes tratados con penicilamina presenta proteinuria moderada, de los que el 30% llega a desarrollar un síndrome nefrótico por nefropatía membranosa. Raras veces se desarrolla insuficiencia renal, y la proteinuria suele desaparecer 6-8 meses después de retirar el fármaco. Ocasionalmente se ha descrito un síndrome renopulmonar semejante al síndrome de Goodpasture y, eventualmente, un síndrome similar al LES.

Inhibidores de la bomba de protones

Actualmente son el tratamiento de primera línea para la enfermedad acidopéptica y el reflujo gastroesofágico. Son unos de los fármacos que con mayor frecuencia producen nefritis intersticial aguda, además producen hipomagnesemia por pérdida renal.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Las estatinas (lovastatina, atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina) son los medicamentos de elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Un efecto común es la miopatía inducida por estatinas, la cual puede llegar a producir rabdomiólisis; esta última es infrecuente, pero es más común en pacientes que usan, además, fibratos.

Bisfosfonatos

Estos compuestos pueden producir insuficiencia renal un tiempo después de su administración. El uso de altas dosis intravenosas se ha asociado a fallo renal. El *pamidronato* puede ocasionar una glomerulosclerosis focal y segmentaria colapsante con síndrome nefrótico. El *zoledronato* causa lesiones tubulares asociadas a necrosis tubular aguda. El riesgo se asocia a una infusión rápida y altas dosis. Se puede prevenir ajustando la dosis en paciente con enfermedad renal y aplicación lenta.

METALES Y METALOIDES

Plomo

La intoxicación aguda por plomo se manifiesta, aparte de los síntomas extrarrenales, por signos de lesión tubular renal fundamentalmente proximal. Es característica la elevada eliminación urinaria de plomo, ácido δ-aminolevulínico (ALA), coproporfirinas, urobilinógeno y pigmentos biliares. Histológicamente se observa degeneración de las células tubulares proximales, con unos cuerpos de inclusión intranucleares eosinófilos característicos; estas células pueden observarse en el sedimento urinario. En la intoxicación aguda se administran quelantes, como el EDTA cálcico disódico por vía parenteral, que favorecen la formación de complejos EDTA-plomo no tóxicos y fácilmente eliminables por el riñón en función del filtrado glomerular. Debe vigilarse la propia nefrotoxicidad del EDTA. También puede emplearse el DMSA por vía oral aunque con menos experiencia. La intoxicación crónica por plomo produce una nefritis intersticial crónica de evolución muy lenta hacia la IRC (v. cap. 100, Nefropatías intersticiales).

Cadmio

La exposición aguda y grave se produce habitualmente por vía respiratoria; aparte de las manifestaciones de insuficiencia respiratoria y de alteraciones hepáticas puede ocasionar lesiones tubulares con necrosis tubular. La

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

intoxicación crónica causa lesiones tubulares proximales, manifestadas por proteinuria de bajo peso molecular. La determinación en orina de la proteína de unión al retinol es de utilidad en el diagnóstico de este trastorno. Otras manifestaciones renales son glucosuria, aminoaciduria, déficit de concentración urinaria y acidosis tubular. Algunos de estos hechos conducen a una hipercalciuria, con la consiguiente litiasis renal, y a una osteomalacia muy dolorosa. La hipercalciuria y la ausencia de hiperuricemia la distinguen de la nefropatía causada por plomo. La eliminación urinaria de cadmio es alta sólo durante la exposición. El diagnóstico definitivo se establece al determinar el contenido en cadmio en hígado y riñón mediante análisis por rayos γ. De forma crónica, el cadmio puede producir nefritis intersticial.

Mercurio

La toxicidad del mercurio depende de su forma química y de la vía de absorción. El mercurio elemental no es tóxico ingerido por vía digestiva; en cambio, la inhalación respiratoria de sus vapores metálicos produce lesiones bronquiales y encefalopatía. Las sales de mercurio orgánicas e inorgánicas son potencialmente nefrotóxicas; el bicloruro de mercurio ($HgCl_2$) es altamente nefrotóxico, con producción de necrosis tubular aguda.
Clínicamente, la intoxicación por mercurio se manifiesta por un sabor amargo-metálico, sensación de constricción faríngea, ardor retroesternal, náuseas, vómitos, gastritis, dolor abdominal, diarreas, *shock* e insuficiencia renal aguda. Antes de establecerse la anuria se halla proteinuria, hematuria, cilindros epiteliales, glucosuria, aminoaciduria y una elevada eliminación de mercurio por la orina. El dimercaprol (BAL) es el antídoto efectivo, dado que actúa en forma competitiva con los radicales sulfhidrilos biológicos. Dado que el complejo BAL-mercurio se elimina por vía renal y que su acumulación causa hipoglucemia y convulsiones, en caso de insuficiencia renal debe indicarse diálisis precozmente. Pueden utilizarse también otros quelantes como la penicilamina y el ácido dimercaptosuccínico (DMSA). La exposición al mercurio elemental u orgánico se ha relacionado ocasionalmente con casos de síndrome nefrótico en cuya patogenia interviene en una primera fase una nefropatía por anticuerpos antimembrana basal glomerular a la que posteriormente se superpone una glomerulonefritis membranosa.

Sales de oro

Las alteraciones renales aparecen gradualmente, primero con proteinuria y posteriormente con un síndrome nefrótico. La microhematuria y la insuficiencia renal son raras. La proteinuria se halla hasta en el 30% de los pacientes tratados y su presencia no se correlaciona con los niveles de oro en sangre ni en orina. El sustrato histológico de esta nefropatía corresponde en la mayoría de los casos a una nefropatía membranosa y sólo en ocasiones a una glomerulopatía con cambios mínimos. La supresión del fármaco suele negativizar la proteinuria al cabo de 4 a 18 meses. En estos casos no están indicados los glucocorticoides.

Litio

Hasta un 25% de los pacientes tratados con litio presenta diversos grados de poliuria con tendencia a la hipernatremia como expresión de una diabetes insípida nefrogénica. Su nefrotoxicidad se reduce de manera notable si se mantiene una concentración plasmática por debajo de 0,6 μmol/L (0,4 mg/dL). En la intoxicación aguda por litio puede producirse una insuficiencia renal aguda en la que deben evitarse tanto la hipovolemia como los diuréticos de asa por su efecto sobre el aumento de la reabsorción proximal de sodio y de litio. En cambio, la utilización de diuréticos tiazídicos y los AINE pueden estar indicados. En casos graves está indicada la hemodiálisis para su extracción plasmática. La nefrotoxicidad crónica puede inducir una nefritis intersticial crónica. También puede inducir una acidosis tubular distal incompleta. Excepcionalmente puede dar lugar a un síndrome nefrótico por glomerulosclerosis focal.

Radiocontrastes

El potencial nefrotóxico de los *contrastes yodados* se atribuye tanto a mecanismos de toxicidad celular directa, inducción de uricosuria y cristaluria obstructiva como a la vasoconstricción renal producida por la alteración del balance endotelina/óxido nítrico. El riesgo de desencadenar una IRA en la población normal se cifra en el 0,3%. Este porcentaje es superior al 50% de los casos en pacientes deshidratados, diabéticos o con insuficiencia renal previa y se asocia al uso de IECA o ARA-II. En general, la insuficiencia renal aguda se inicia a las 12-24 h de administrar el contraste, es no oligúrica y la recuperación se inicia a los 3-5 días con un pico máximo a las 72 h. Frente a la mayor nefrotoxicidad de los iniciales compuestos iónicos e hiperosmolares (diatrizoatos), los actuales compuestos no iónicos y menos hiperosmolares (iohexol, iodinoxanol) parecen ser menos nefrotóxicos. En las primeras horas tras la administración del radiocontraste las tiras reactivas urinarias pueden dar falsas proteinurias que no deben considerarse como daño glomerular. Una correcta hidratación con bicarbonato o con solución salina isotónica desde horas antes hasta horas después de la prueba y un adecuado estado hemodinámico constituyen la mejor profilaxis disponible en los pacientes con riesgo elevado. El *gadolinio,* contraste paramagnético utilizado en las exploraciones mediante RM, no es nefrotóxico, pero cuando se administra a pacientes con insuficiencia renal se ha relacionado con el desarrollo de la *dermopatía fibrosante nefrogénica* con eventual afección sistémica y evolución fatal, además se describe la hipocalcemia espuria.

DISOLVENTES ORGÁNICOS

Etilenglicol

El metabolito del etilenglicol, el ácido oxálico, es el causante de la necrosis tubular renal, cristalización intratubular renal birrefringente de oxalato cálcico, dilatación tubular y edema e infiltración mononuclear intersticial. Antes de instaurarse la oliguria es posible observar cristales de oxalato cálcico en la orina junto con microhematuria. Puede desarrollarse una acidosis metabólica de extrema gravedad. La presencia en el contexto clínico de acidosis metabólica con hiato aniónico elevado, junto con la presencia de hiato osmolar plasmático aumentado, sugiere intoxicación por etilenglicol. El tratamiento consiste en la perfusión de soluciones alcalinas (bicarbonato sódico) y en inducir una diuresis forzada con manitol o diuréticos del tipo de la furosemida o ácido etacrínico. Dado que el etanol utiliza la misma vía enzimática de metabolización, su administración puede retrasar la metabolización del etilenglicol a ácido oxálico. También puede eliminarse el etilenglicol circulante por diálisis.

Tetracloruro de carbono

El tetracloruro de carbono y sus metabolitos tienen efectos directamente tóxicos sobre el hígado, en el que origina una necrosis centrolobulillar, y sobre el riñón, donde provoca degeneración y necrosis tubular. La oliguria puede no ser aparente hasta pasados 7-10 días de la intoxicación y suele durar de 1 a 2 semanas. El análisis de orina muestra microhematuria y proteinuria de forma más frecuente e intensa que en otros cuadros nefrotóxicos. Tóxicos relacionados capaces de producir lesiones hepáticas y renales son el cloroformo y el tricloroetileno. Este último, aparte de como consecuencia de su uso industrial, es responsable de casos de insuficiencia renal aguda en inhaladores de colas.

Otros

El *tolueno* es muy utilizado como disolvente y es responsable de lesión renal y, sobre todo, de acidosis tubular renal en inhaladores de cola. Además, diferentes hidrocarburos se han asociado temporalmente con el desarrollo de glomerulonefritis.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bentley ML, Corwin HL, Dasta J. Drug-induced acute kidney injury in the critically ill adult: Recognition and prevention strategies. Crit Care Med 2010;38:169-74.

Izzedine H, Perazella MA. Thrombotic Microangipathy, Cancer and Cancer Drugs. Am J Kidney Dis 2015 May 2. pii: S0272-6386(15)00543-0. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.02.340.

Krishnan N, Perazella MA. Drug-induced Acute Interstitial Nephritis, pathology, pathogenesis and treatment. Int J Kidney Disease 2015;9:3-13.

Luciano RL, Perazella MA. Crystalline-induced kidney disease: a case of urine microscopy. Clin Kidney J 2015;8:131-6.

Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. Int J Nephrol Renovasc Dis 2014;7:457-68.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DEL TÚBULO RENAL

Capítulo 102

V. García Nieto | E. Poch López de Briñas

CONCEPTO

Las enfermedades del túbulo renal o tubulopatías se definen como las alteraciones clínicas en las que existe una disfunción tubular específica con una afección escasa o nula de la función glomerular. Esta afirmación es válida únicamente en los estadios precoces, ya que en el curso evolutivo de una tubulopatía puede producirse también una alteración glomerular secundaria y, en algunos casos, desarrollarse una enfermedad renal crónica (ERC). Las disfunciones tubulares pueden ser *simples* o *complejas* según se afecte el transporte tubular de una o de varias sustancias, respectivamente. Pueden también representar una anomalía *primaria,* casi siempre hereditaria, del transporte tubular o ser la consecuencia de un trastorno *secundario* a otras enfermedades o a la administración de medicamentos y tóxicos. En general, pueden distinguirse los siguientes *tipos patogénicos:* 1) trastornos de reabsorción (por defecto de captación en la membrana luminal, escape retrógrado excesivo o utilización celular alterada); 2) trastornos de secreción, y 3) trastornos de transporte hormonodependientes (por unión inapropiada de la hormona con sus receptores tubulares o una transmisión inadecuada de la señal hormonal).

GLUCOSURIA RENAL

Es un trastorno hereditario de la reabsorción de glucosa localizado en el túbulo renal. Se define por los siguientes criterios: 1) glucosuria constante; 2) glucemia normal; 3) utilización normal de los hidratos de carbono, y 4) ausencia de otras anomalías tubulares.

Se han propuesto dos tipos de herencia: autosómica dominante con penetrancia variable o autosómica recesiva. Los fenotipos A, B y 0 son fenotipos alélicos, con mutaciones en el gen codificador *(SLC5A2)* del cotransportador *SGLT2,* de baja afinidad/alta capacidad, que cotransporta una molécula de sodio y una molécula de glucosa en el lado epitelial de la célula tubular proximal.

El defecto tubular está representado por la disminución del *umbral* de reabsorción renal de glucosa, que se define como el nivel de glucemia a partir del cual la glucosuria excede 1 mg/min por 1,73 m^2 y es, por tanto, detectable por los métodos analíticos habituales. Esto ocurre normalmente cuando la glucemia alcanza 180-200 mg/100 mL, pero en los casos de glucosuria renal sucede aun con niveles normales de glucemia. Existen grados de severidad diferentes. En la glucosuria renal de tipo A tanto el umbral como el transporte tubular máximo de glucosa (TmG) están disminuidos, mientras que en la de tipo B el umbral está disminuido pero el TmG es normal. Existe una tercera categoría, de gran rareza, la llamada *de tipo 0,* en la que no existe ningún transporte tubular de glucosa, dado que la eliminación urinaria es igual a la cantidad filtrada por el glomérulo. La glucosuria suele detectarse de manera continua y es de grado moderado (5-30 g/24 h), aunque puede alcanzar un grado importante (más de 100 g/24 h). Ocasionalmente es sólo evidente en el período posprandial.

Se trata de un proceso benigno, ya que los pacientes permanecen asintomáticos, con la rara excepción de una mala tolerancia al ayuno o poliuria-polidipsia como consecuencia de la diuresis osmótica. La diferenciación entre la glucosuria renal y la diabetes mellitus es esencial para evitar peligrosos errores terapéuticos. Hay que descartar también otras meliturias (pentosuria, galactosuria, etc.) o la glucosuria presente durante el embarazo.

No existe indicación terapéutica. La cantidad de glucosa presente en la orina es independiente de la cantidad de hidratos de carbono ingerida, por lo que no debe prescribirse ninguna restricción dietética.

HIPERFOSFATURIAS

Entre el 80% y el 85% del fosfato inorgánico filtrado se reabsorbe normalmente en el túbulo renal proximal. Esta reabsorción está fundamentalmente regulada por la acción de la hormona paratiroidea, que inhibe dicho transporte al actuar a través del sistema adenilciclasa-AMP cíclico y disminuir la actividad de transportadores de membrana específicos. El 70%-80% del fosfato filtrado se reabsorbe a través de un transportador específico sodio-dependiente denominado *NPT2a,* que se expresa preferentemente en la membrana apical del túbulo contorneado proximal. La reabsorción tubular de fosfato depende estrechamente de la cantidad de fosfato ingerida, de manera que la eliminación urinaria aumenta o disminuye en respuesta a la ingesta. Este mecanismo de adaptación renal es independiente de la hormona paratiroidea. Las hiperfosfaturias de origen tubular renal están causadas por una disminución primaria de la reabsorción de fosfato y tienen como consecuencia clínica el raquitismo resistente a la vitamina D.

La causa genética de los raquitismos hipofosfatémicos hereditarios son: 1) raquitismo hipofosfatémico familiar ligado al sexo (mutaciones inhibidoras en el gen *PHEX,* codificador de endopeptidasas); 2) raquitismo hipofosfatémico familiar autosómico dominante (mutaciones activadoras en el gen codificador del factor de crecimiento fibroblástico 23 [FGF-23]); 3) raquitismo hipofosfatémico familiar autosómico recesivo (mutaciones inhibidoras en los genes codificadores de la proteína 1 de la matriz de la dentina (DMP1) y de la pirofosfatasa/fosfodiesterasa 1 (ENPP1), y 4) raquitismo hipofosfatémico familiar con hipercalciuria (mutaciones inhibidoras en el gen codificador del transportador luminal *NPT2c*). Recientemente, se ha descrito otra variante de raquitismo hipofosfatémico con hiperparatiroidismo debido a una traslocación *de novo* que cursa con valores elevados de α-Klotho. Se sabe que este último facilita la activación del receptor basolateral de FGF-23.

RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO FAMILIAR LIGADO AL SEXO

Concepto y etiología

Esta entidad constituye el defecto genético más frecuente causante de hiperfosfaturia aislada. Se estima una incidencia de 1/20 000 nacimientos. La enfermedad se transmite a través de una herencia dominante ligada al sexo, aunque pueden existir también formas aparentemente esporádicas. El gen causal, denominado *PHEX* y situado en la región Xp22.1, forma parte de la familia de genes que controlan la síntesis de *endopeptidasas.*

Fisiopatología

La enfermedad se caracteriza por un trastorno de la reabsorción tubular de fosfato inorgánico causado por un fallo de la degradación de una hormona polipeptídica, FGF-23 o *fosfatonina,* secretada en el osteoblasto y que interviene en la regulación del metabolismo calcio-fósforo al inhibir la reabsorción tubular proximal de fosfato inorgánico por parte de la proteína transportadora apical NPT2a. La función del gen *PHEX* es esencial para limitar esta inhibición del transporte de fosfato.

Cuadro clínico

Clínicamente se caracteriza por la aparición, entre los 6-12 meses de edad, de un raquitismo que se revela resistente a la administración de las dosis habituales de vitamina D. Este raquitismo se suele asociar a un retraso de crecimiento importante y a deformidades óseas del tipo de *genu varum* y, más raramente, de *genu valgum.* En el adulto, la enfermedad permanece generalmente inactiva y se reduce a la presencia de talla baja y de deformidades óseas residuales. Ocasionalmente, la osteomalacia se acompaña de calcificaciones difusas de los tendones y formación de osteófitos. El signo bioquímico cardinal es la hipofosfatemia, que se acompaña de normocalcemia y de elevación de la fosfatasa alcalina.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La hipofosfatemia puede constituir el único signo clínico en mujeres portadoras de la alteración genética. La tasa circulante de hormona paratiroidea es normal. La concentración plasmática de $1,25(OH)_2D_3$ está relativamente disminuida (inadecuadamente normal) habida cuenta de la coexistencia de una hipofosfatemia. Ello se debe al efecto inhibidor que el exceso de FGF-23 circulante ejerce sobre el gen codificador de la 1-α-hidroxilasa renal del $25(OH)D_3$.

Tratamiento

El tratamiento es difícil y con frecuencia decepcionante, especialmente, en lo que respecta a la reaceleración del crecimiento. En este sentido y, también, para prevenir las deformidades óseas, debe iniciarse lo antes posible. El tratamiento consiste en la administración oral de fosfato neutro de sodio (1,5 g/24 h) (solución de Joulie, Phospate Sandoz®) y de calcitriol ($1,25[OH]_2D_3$: 0,25-2 μg/día) o α-calcidiol (1-α [OH]-D_3: 0,5-3 μg/día). Este tratamiento requiere controles regulares de la calcemia, la calciuria y la concentración de PTH intacta, así como de ecografías renales periódicas, con el objeto de detectar situaciones de sobredosificación que pueden conllevar la aparición de hipercalcemia, nefrocalcinosis o hiperparatiroidismo secundario. En general, cuando se eleva la calciuria y/o la calcemia, es mandatorio reducir la dosis del derivado de la vitamina D_3 y, al contrario, cuando se incrementan los niveles de PTH intacta, se debe disminuir el aporte de fosfato. Con un tratamiento mantenido se consigue curar las lesiones óseas y acelerar el crecimiento, aunque no se puede normalizar completamente la hipofosfatemia. El tratamiento debe continuarse a lo largo de toda la infancia, incluida la adolescencia, si bien puede considerarse su supresión una vez alcanzada la edad adulta y finalizado el crecimiento. Los pacientes con velocidad de crecimiento muy reducida pueden beneficiarse del tratamiento con hormona humana de crecimiento recombinante.

HIPERFOSFATURIA DE ORIGEN TUMORAL

Existe un grupo raro de pacientes en los que el desarrollo del raquitismo u osteomalacia hipofosfatémicos va ligado a la presencia de tumores «no endocrinos» de origen fibroso o mesenquimatoso. El hecho remarcable es la curación de las lesiones óseas tras la resección del tumor, lo que demuestra que el tumor secreta una sustancia hiperfosfatúrica de características idénticas a la FGF-23.

HIPERFOSFATURIA ASOCIADA A OTRAS TUBULOPATÍAS

Lesiones de raquitismo u osteomalacia hipofosfatémicos pueden también formar parte del cuadro clínico de un conjunto de síndromes de disfunción tubular renal, tales como el síndrome de Fanconi o la acidosis tubular renal distal. Serán tratados en los apartados correspondientes.

HIPOURICEMIA DE ORIGEN RENAL

Tradicionalmente, se ha indicado que la excreción renal de ácido úrico está regulada por un sistema de cuatro componentes. Una vez filtrado, el ácido úrico sería, inicialmente, reabsorbido por un sistema de gran capacidad y afinidad, localizado en la porción contorneada del túbulo proximal. Posteriormente, tiene lugar su secreción en zonas más distales, tales como la parte recta del túbulo proximal. Una porción de la cantidad secretada es de nuevo reabsorbida por un mecanismo distal postsecretorio de menor afinidad que el mecanismo más proximal. En la actualidad, el mantenimiento de este esquema no se puede sostener, a falta de una detallada caracterización fisiológica y localización intrarrenal de los diferentes transportadores humanos de urato. El transportador URAT1 que reabsorbe el urato filtrado está localizado en la membrana apical de las células del túbulo proximal y es codificado por el gen *SLC22A12.* URAT1 pertenece a la familia de transportadores de aniones orgánicos (OAT). En el riñón humano, el urato es transportado por medio del URAT1 a través de la membrana apical de las células tubulares proximales, en intercambio con aniones que son transportados hacia la luz tubular para mantener un balance eléctrico adecuado. Mutaciones en el gen *SLC22A12* que codifica URAT1 originan la denominada *hipouricemia tubular renal de tipo 1.* La salida del ácido úrico hacia el espacio peritubular se realiza mediante el transportador basolateral GLUT9, que está codificado por el gen *SLC2A9.* Mutaciones en este gen son la causa de la hipouricemia tubular de tipo 2. La excreción urinaria normal de ácido úrico es de 520 ± 147 mg/24 h/1,73 m^2 lo que, expresado en forma de aclaramiento, representa un valor entre 6-12 mL/min/1,73 m^2.

Concentraciones de uricemia inferiores a 2 mg/dL son raras y cuando ocurren pueden ser debidos a una disminución de la producción de ácido úrico o a un aumento de su excreción renal. La *hipouricemia por hipoproducción* se observa en la xantinuria, entidad causada por un defecto congénito de la enzima xantina-oxidasa, o tras la administración de alopurinol, que inhibe dicha enzima. La *hipouricemia de origen renal,* causada por un aumento de la excreción de ácido úrico, se observa fundamentalmente en casos de síndrome de Fanconi o en asociación con hipercalciuria. Más excepcionalmente, puede estar causada por un defecto tubular primitivo, sin anomalía concomitante de otras funciones de transporte tubular renal. Como ya se ha indicado, la hipouricemia tubular de tipo 1, autosómica recesiva, depende de mutaciones en el gen *SLC22A12,* localizado en 11q13, que codifica el transportador de urato *URAT1,* que interviene en la reabsorción tubular proximal de urato. Esta enfermedad es especialmente frecuente en Japón, y suele ser asintomática o expresarse tardíamente en la edad adulta en forma de nefrolitiasis o de episodios de insuficiencia renal aguda en situaciones de ejercicio y estrés oxidativo.

AMINOACIDURIAS

Los aminoácidos presentes en el filtrado glomerular se reabsorben de manera casi completa a lo largo del túbulo proximal. Los únicos aminoácidos normalmente excretados en cantidad apreciable son histidina, glicina y serina. La reabsorción tubular de aminoácidos se efectúa por un proceso de transporte activo específico. Existen sitios diferentes de transporte para aminoácidos aislados o para grupos de aminoácidos, con mecanismos de inhibición competitiva o no competitiva para dicho transporte. En muchos casos la absorción de aminoácidos en la mucosa intestinal parece alterarse simultáneamente con el transporte tubular renal, lo que señala la existencia de mecanismos de transporte análogos en ambos órganos.

Un primer sistema afecta a los *aminoácidos dibásicos* (lisina, arginina y ornitina). Aparece con deficiencia en la *cistinuria,* trastorno hereditario que conduce a un defecto de la reabsorción tubular renal de dichos aminoácidos dibásicos y de cistina, y en las *hiperaminoacidurias dibásicas,* de las que existen dos tipos: la *aminoaciduria dibásica simple,* en la que existe una excreción aumentada de lisina, arginina y ornitina, sin hiperexcreción de cistina, y la *intolerancia lisinúrica* a las proteínas, en la que el defecto de transporte está también presente en hígado e intestino. Estos hallazgos sugieren que existen al menos dos sistemas de transporte para los aminoácidos dibásicos, de los que sólo uno es utilizado también por la cistina. Este aminoácido puede también ser transportado en un sitio específico, no compartido por otros aminoácidos, y su alteración da origen a un síndrome de *hipercistinuria aislada.*

Un segundo mecanismo de transporte es utilizado por los *aminoácidos dicarboxílicos* (ácido glutámico y ácido aspártico). Las anomalías de este sistema son muy poco frecuentes.

Un tercer sistema de transporte afecta a los *iminoácidos* (prolina e hidroxiprolina) y a la *glicina.* Está específicamente alterado en la *iminoglicinuria familiar.* La glicina puede también reabsorberse por un sistema independiente, ya que existe un síndrome de *hiperglicinuria aislada,* sin iminoaciduria acompañante.

Un cuarto sistema de transporte afecta al conjunto de *aminoácidos neutros* (con exclusión de la glicina y los iminoácidos) y aparece específicamente alterado en la *enfermedad de Hartnup.* En el síndrome de *malabsorción de metionina* existe un defecto específico, renal e intestinal, de absorción de metionina acompañado de la excreción de grandes cantidades de ácido β-hidroxibutírico, producto de degradación de la metionina que se forma en el intestino por acción de la flora bacteriana. Finalmente, existe un transporte común para los *compuestos β-aminados* (taurina, β-alanina, β-aminobutírico). Este sistema de transporte está inhibido competitivamente en individuos con β-alaninemia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

En general, la presencia de hiperaminoaciduria puede depender de uno de los siguientes mecanismos:

- *Saturación* del transporte tubular, causada por la elevación de la concentración plasmática del aminoácido o aminoácidos en cuestión (aminoaciduria por desbordamiento).
- *Competición* entre la reabsorción de varios aminoácidos que comparten un sistema de transporte común. La elevación en sangre de uno de dichos aminoácidos satura dicho transporte para él y para el resto de los aminoácidos que lo comparten (aminoaciduria específica).
- *Anormalidad selectiva,* que conduce a una deficiencia específica en el transporte de un aminoácido o de un grupo de aminoácidos (aminoaciduria renal específica)
- *Anormalidad generalizada,* que afecta a un grupo numeroso y heterogéneo de aminoácidos y que está generalmente causada por una disfunción no específica del túbulo proximal (aminoaciduria renal no específica o generalizada). En las dos últimas situaciones, el nivel plasmático de los aminoácidos es característicamente normal.

CISTINURIA

Concepto y etiología

Representa un trastorno hereditario del transporte tubular renal e intestinal de cistina, lisina, arginina y ornitina. Es una enfermedad relativamente común, con una incidencia de 1/20 000 nacimientos. Se hereda con carácter autosómico recesivo y se distinguen dos subtipos genéticos. El *tipo 1* está causado por mutaciones del gen *SLC3A1,* localizado en 2p21, que codifica un cotransportador de cistina y aminoácidos dibásicos llamado *rBAT.* El *tipo no-1* está causado por mutaciones del gen *SLC7A9,* localizado en 19q13.1, que codifica una proteína denominada $b^{0,+}AT$ que forma un heterodímero con *rBAT.* Estos avances genéticos han permitido una nueva subclasificación clínica de la cistinuria:

- *Cistinuria de tipo A,* causada por mutaciones de ambos alelos del gen *SLC3A1.* Los heterocigotos muestran una aminoaciduria normal.
- *Cistinuria de tipo B,* causada por mutaciones de ambos alelos del gen *SLC7A9.* Los heterocigotos muestran una elevación urinaria de cistina y aminoácidos dibásicos, pero en un 14% de los casos, el patrón de aminoaciduria puede ser normal.
- *Cistinuria de tipo AB,* causada por una mutación en *SLC3A1* y otra mutación en *SLC7A9.* Este tipo es infrecuente.

Fisiopatología

Los mecanismos de transporte transmembrana son independientes para la cistina y los aminoácidos dibásicos. El transportador de alta afinidad *rBAT* transporta tanto L-cistina como L-aminoácidos dibásicos, pero además existe un transportador de baja afinidad que solamente transporta L-cistina. Estudios de inmunolocalización han revelado que *rBAT* se expresa primariamente en las membranas luminales del túbulo proximal renal y del intestino delgado. La mutación más frecuentemente encontrada en España (40% de los cromosomas cistinúricos examinados) es la M467T.

Cuadro clínico

La importancia clínica deriva de la predisposición a formar cálculos de cistina por los individuos afectos. Los cálculos se forman cuando la concentración urinaria de cistina es superior a 250 mg de cistina por gramo de creatinina. La solubilidad de la cistina es mayor en pH alcalino (superior a 7,5) que en pH ácido. Los cálculos pueden aparecer precozmente en la vida y variar desde arenillas hasta grandes cálculos coraliformes que moldean la pelvis renal o la vejiga urinaria. Estos cálculos son poco visibles radiológicamente, aunque pueden serlo cuando contienen también sales cálcicas.

Diagnóstico

El diagnóstico puede efectuarse por la demostración de la hiperaminoaciduria dibásica característica. Debe sospecharse ante la aparición en la orina de abundantes cristales de cistina o ante una reacción de Brandt positiva. Esta reacción consiste en el desarrollo de un color purpúrico por la presencia de cistina cuando se añade a la orina cianuro sódico y nitroprusiato potásico. Esta prueba detecta la cistina sólo en concentraciones superiores a 75-125 mg/g de creatinina.

Tratamiento

Debe estar dirigido fundamentalmente a la prevención de la litiasis renal. Para ello es útil el incremento de la ingesta acuosa, la alcalinización constante de la orina con citrato potásico destinada a conseguir un pH mantenido por encima de 7,5 y la disminución de la cistinuria mediante un régimen pobre en sodio. Si estas medidas son insuficientes puede también aumentarse la solubilidad urinaria de la cistina mediante administración de D-penicilamina, captopril o α-mercaptopropionilglicina (tiopronina).

SÍNDROME DE FANCONI

Concepto

El síndrome de De Toni-Debré-Fanconi o, simplemente, síndrome de Fanconi, designa a una disfunción múltiple del túbulo proximal, caracterizada por un trastorno de la reabsorción de glucosa, aminoácidos, fosfato y, con frecuencia, también de bicarbonato, lo que se expresa clínicamente por glucosuria, aminoaciduria generalizada no específica, hiperfosfaturia y acidosis tubular renal proximal. Otras anomalías eventualmente presentes son proteinuria de tipo tubular, hiperuricosuria, conservación inadecuada de sodio y potasio e incapacidad para concentrar la orina, con poliuria y polidipsia. El término *síndrome de Fanconi* se utiliza indiscriminadamente para designar cualquier disfunción tubular proximal compleja, sea *completa* o *parcial,* e independientemente de la etiología responsable. Puede aparecer con carácter idiopático, ser secundario a enfermedades genéticas y adquiridas o estar causado por medicamentos y tóxicos (cuadro 102-1).

Cuadro 102-1 Clasificación etiológica del síndrome de Fanconi

SÍNDROME DE FANCONI DE ORIGEN GENÉTICO

Idiopático
- Esporádico
- Herencia autosómica dominante
- Herencia autosómica recesiva
- Herencia recesiva ligada al sexo

Asociado a enfermedades genéticas
- Síndrome de Dent
- Cistinosis
- Tirosinemia de tipo I
- Intolerancia hereditaria a la fructosa
- Galactosemia
- Síndrome de Bickel-Fanconi
- Enfermedad de Wilson
- Raquitismo vitamina D-dependiente de tipo I
- Síndrome oculocerebrorrenal de Lowe
- Citopatías mitocondriales

SÍNDROME DE FANCONI DE ORIGEN ADQUIRIDO

Asociado a enfermedades adquiridas
- Mieloma múltiple y otras paraproteinemias disproteinemias
- Síndrome nefrótico idiopático
- Nefritis intersticial aguda con anticuerpos antimembrana basal tubular
- Trasplante renal
- Neoplasias

Asociado a medicamentos y tóxicos
- Antibióticos y fármacos antivirales (tetraciclina degradada, metil-3-cromona, gentamicina y otros aminoglucósidos, tenofovir)
- Metales pesados (mercurio, uranio, plomo, cadmio, platino)
- Quimioterápicos (ifosfamida, 6-mercaptopurina, estreptozotocina)
- Ácido maleico, lisol, tolueno, paraquat
- Ácido valproico
- Ranitidina
- Hierbas medicinales chinas (ácido aristolóquico)

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Fisiopatología

El conocimiento de la fisiopatología del síndrome de Fanconi humano es limitado, pero su desarrollo parece depender de un trastorno metabólico de la célula tubular proximal que interfiere en la función de una serie de transportadores sodio-dependientes de la membrana luminal o de la membrana basolateral. En el síndrome de Fanconi parece existir una alteración del metabolismo oxidativo mitocondrial con disminución de la cantidad de ATP intracelular y alteración secundaria de la actividad de la H^+-ATPasa situada en la membrana luminal y de la Na^+-K^+-ATPasa situada en la membrana basolateral. La presencia de una proteinuria de bajo peso molecular refleja también la existencia de una anormalidad en el proceso de endocitosis/exocitosis del túbulo proximal, que podría dificultar la inserción exocítica de los transportadores en la membrana luminal. Este proceso de endocitosis es altamente dependiente de dos receptores, *megalina* y *cubilina,* que pertenecen a la familia de receptores LDL y que permiten la reabsorción por endocitosis de las macromoléculas filtradas en los glomérulos, entre ellas albúmina, enzimas, complejos proteína-vitaminas, apolipoproteínas, fármacos polibásicos, péptidos, hormonas de bajo peso molecular, etc. Además, interviene también un mecanismo de acidificación endosomal facilitado por la H^+-ATPasa y por el intercambiador cloro-protón ClC-5, situados ambos en la membrana del endosoma.

Cuadro clínico

Depende a la vez del grado de afección tubular y de la etiología del síndrome. En el niño, la clínica está siempre dominada por un retraso de crecimiento y por lesiones de raquitismo resistentes al tratamiento con dosis habituales de vitamina D. Puede haber poliuria y debilidad muscular o incluso parálisis periódicas atribuibles a hipocalemia. En el adulto, los síntomas más habituales son lesiones óseas (osteomalacia, dolor óseo, fracturas), debilidad muscular y fatiga. El estudio bioquímico revela hipofosfatemia y normocalcemia, así como elevación de la fosfatasa alcalina si existen lesiones activas de osteomalacia. La acidosis metabólica hiperclorémica, la hipouricemia y la hipopotasemia suelen completar el perfil bioquímico sanguíneo. El estudio urinario muestra glucosuria, proteinuria de tipo tubular, hiperaminoaciduria generalizada, hiperfosfaturia e hiperuricosuria. El estudio funcional del equilibrio acidobásico revela datos típicos de acidosis tubular renal proximal. Puede existir, también, una pérdida urinaria de sodio, con hiponatremia moderada secundaria, hipercalciuria y un defecto de la capacidad de concentración urinaria. Los pacientes con proteinuria tubular evidencian una pobre acumulación renal de DMSA-^{99m}Tc que, sin embargo, aparece acumulado en la vejiga urinaria. Este fenómeno se debe a que este trazador no es reabsorbido por las células tubulares proximales.

Pronóstico

Dependen de la etiología particular causante del síndrome. Las disfunciones tubulares secundarias desaparecen, en general, al suprimir el agente o al tratar la enfermedad causal.

Tratamiento

Las lesiones óseas de raquitismo u osteomalacia deben tratarse de manera semejante a lo recomendado en los pacientes con raquitismo hipofosfatémico familiar. Asimismo, el tratamiento de la acidosis metabólica y la hipopotasemia es similar al de la acidosis tubular. La administración de L-carnitina puede ser necesaria en determinados pacientes que demuestran concentraciones plasmáticas disminuidas y una miopatía secundaria a dicho déficit.

SÍNDROME DE FANCONI IDIOPÁTICO

El síndrome de Fanconi primario o idiopático es raro y puede observarse tanto en la edad infantil como en la edad adulta. La mayoría de los aproximadamente 50 casos comunicados en la literatura tienen un carácter esporádico. Sin embargo, un cierto número de pacientes dependen, con seguridad, de una herencia autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al sexo. Si bien se describe que pueden presentar una evolución estable, con frecuencia existe, por el contrario, una evolución progresiva a estadios avanzados de insuficiencia renal.

ENFERMEDAD DE DENT

La enfermedad descrita en 1964 por Dent y Friedman es la misma entidad que la comunicada en EE. UU. bajo el nombre de *urolitiasis familiar con herencia ligada al sexo,* en Japón como *proteinuria de bajo peso molecular familiar idiopática* y, en Italia, como *raquitismo hipofosfatémico recesivo ligado al sexo.* El gen mutado *(CLCN5),* situado en Xp11.22, codifica la síntesis del intercambiador de cloroprotón ClC-5, presente en la pared de los endosomas en colocalización con la H^+-ATPasa. Este hecho hace suponer que ambas proteínas contribuyen a mantener la electroneutralidad fisiológica del endosoma. La ausencia de ClC-5 conduce no sólo a una alteración de la función del endosoma sino, también, a una interrupción de todo el mecanismo de la endocitosis como consecuencia de una alteración del tráfico intracelular de megalina y cubilina que ocasiona una pérdida selectiva del contenido de estos receptores en el reborde en cepillo de la célula tubular proximal (detectándose como reducción del contenido urinario de megalina). Algunas familias con fenotipo idéntico al síndrome de Dent no presentan mutaciones en el gen *CLCN5,* pero sí en el gen *OCRL1* (Dent2), que está característicamente mutado en el síndrome de Lowe (con mutaciones diferentes a Dent2).

Esta enfermedad se presenta únicamente en varones y suele presentarse como una tubulopatía proximal compleja incompleta (no existe pérdida urinaria de bicarbonato) de tipo Fanconi con proteinuria tubular e hipercalciuria durante la infancia y urolitiasis, nefrocalcinosis, litiasis e insuficiencia renal crónica durante la edad adulta. La evolución hacia una insuficiencia renal crónica, como consecuencia de la nefrocalcinosis, es variable y, cuando ocurre, tiene lugar en la edad adulta. Se tiene conocimiento de enfermos sometidos a trasplante renal con un seguimiento durante más de 10 años en los que no se desarrolló litiasis ni nefrocalcinosis. El tratamiento es exclusivamente sintomático.

CISTINOSIS

La cistinosis es un error congénito del metabolismo, heredado de forma autosómica recesiva, que se caracteriza por una elevación del contenido intracelular de cistina libre, que se acumula en el interior de los lisosomas. El defecto genético implica a la proteína *cistinosina* que transporta la cistina a través de la membrana lisosomal. El gen mutado *(CTNS)* está situado en 17p13. El resultado es la acumulación de los cristales de cistina en todos los tejidos del organismo, con daño celular secundario progresivo.

Se distinguen tres tipos: *adulto*, *adolescente* e *infantil* o *nefropático.* El tipo *adulto* es una afección benigna, con depósito de cistina en la córnea y la médula ósea, pero sin anomalías renales acompañantes. El tipo *adolescente* es semejante al infantil, pero de comienzo más tardío, en la segunda década de la vida, y de una evolución más lenta a la insuficiencia renal. El tipo *infantil* o *nefropático* es la forma más frecuente y de mayor gravedad. La clínica del síndrome de Fanconi aparece en el primer año de la vida y comporta una evolución inexorable hacia la insuficiencia renal terminal en un período inferior a 10 años. Otros signos asociados son fotofobia, retinopatía periférica y un grado variable de disfunción tiroidea. El diagnóstico se establece por la demostración de cristales de cistina en diversos tejidos o, mejor, por el estudio del contenido intracelular de cistina libre en los leucocitos. Al tratamiento sintomático debe asociarse la administración de cisteamina, sustancia capaz de disminuir el contenido intracelular de cistina. Cuando se administra precozmente, antes de iniciarse la insuficiencia glomerular, puede contribuir a enlentecer la evolución hacia la insuficiencia renal. En todo caso, el trasplante renal puede acabar siendo necesario sin que se haya constatado recidiva en el riñón injertado. No obstante, el trasplante renal no elimina los riesgos derivados de la acumulación de cistina en otros órganos, es decir, la aparición progresiva de ceguera, daño hepático con hipertensión portal e hiperesplenismo, diabetes mellitus e insuficiencia pancreática exocrina, miopatía y atrofia cerebral. Existe la posibilidad de establecer un diagnóstico prenatal, tanto en el líquido amniótico como en la biopsia de las vellosidades coriales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

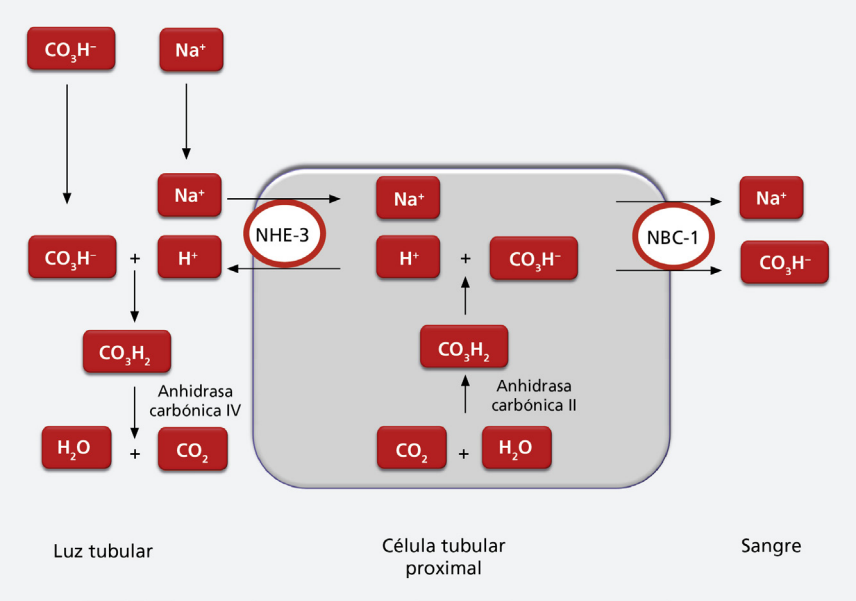


Figura 102-1 En el túbulo proximal se produce la reabsorción del 80%-90% del bicarbonato filtrado a través de unos mecanismos de transporte que incluyen la función de un intercambiador Na^+/H^+ en la membrana luminal (NHE-3) y de un cotransportador Na^+/HCO_3^- en la membrana basolateral (NBC-1). La anhidrasa carbónica de acción luminal (tipo IV) es fundamental para el funcionamiento paralelo de estos dos transportadores. Esta anhidrasa carbónica es genética y estructuralmente diferente de la anhidrasa carbónica intracelular (tipo II). Un 20% aproximadamente del bicarbonato filtrado se reabsorbe a través de mecanismos pasivos de retrodifusión a lo largo de los canales paracelulares. NBC-1: *Na^+-HCO cotransporter-1;* NHE-3: *Na^+/H exchanger-3*.

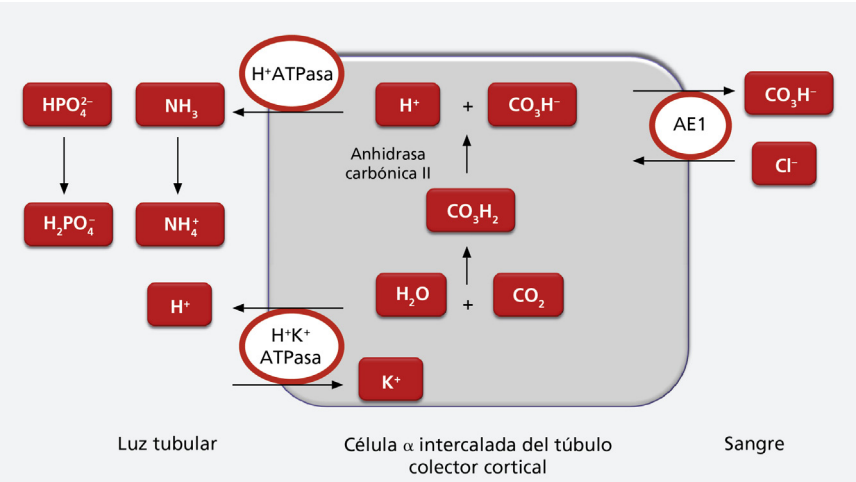


Figura 102-2 La acidificación de la orina tiene lugar en los túbulos distal y colector a través de tres procesos relacionados: a) reabsorción de la cantidad residual de bicarbonato (10%-20%) que no ha sido reabsorbida en zonas más proximales de la nefrona; b) titulación del anión fosfato divalente (HPO_4^{2-}) con H^+ que se transforma en anión fosfato monovalente ($H_2PO_4^-$) o acidez titulable, y c) acumulación de amoníaco (NH_3) intraluminal que capta H^+ y forma amonio (NH_4^+). La secreción de H^+ y la titulación de los tampones urinarios da lugar a la acidificación de la orina; se pueden alcanzar valores de pH cercanos a 4,5 en condiciones de estimulación máxima del proceso. La secreción distal de H^+ genera una cantidad equimolar de bicarbonato en las células tubulares, que es transferida a la sangre. La acidificación urinaria tiene lugar preferentemente en las células α-intercaladas del túbulo colector cortical. La secreción de H^+ está mediada por una ATPasa vacuolar que transfiere H^+ activamente a través de la membrana luminal. La función de esta ATPasa está marcadamente influenciada por la electronegatividad generada en la luz tubular por el transporte simultáneo de sodio en las células principales del túbulo colector. El H^+ puede también ser secretado gracias a una segunda ATPasa, la H^+-K^+-ATPasa que intercambia H^+ por potasio. El bicarbonato, formado intracelularmente por la acción de la anhidrasa carbónica intracitoplásmica de tipo II, abandona la célula a través de la membrana basolateral mediante un mecanismo de transporte eléctricamente neutro de intercambio Cl^-/HCO_3^- que se realiza por la acción del intercambiador Cl^--HCO_3^- o AE1. AE1: *Cl^--HCO_3^- exchanger-1*.

SÍNDROME OCULOCEREBRORRENAL O SÍNDROME DE LOWE

El síndrome de Lowe asocia un síndrome de Fanconi a afección neurológica, retraso mental grave y ceguera debida a catarata y glaucoma congénitos. Se trata de una entidad hereditaria, transmitida por herencia recesiva ligada al sexo. El gen mutado *(OCRL1)* ha sido localizado en la región Xq26 y codifica una proteína (fosfatidil-inositol 4,5-bifosfato 5-fosfatasa) que está presente también en las membranas lisosomales y que controla funciones celulares tales como la endocitosis, la exocitosis y el citoesqueleto de actina.

ACIDOSIS TUBULAR RENAL

La acidosis tubular renal (ATR) es un trastorno caracterizado por acidosis metabólica hiperclorémica causada por un defecto en la reabsorción renal de bicarbonato (fig. 102-1) o en la excreción urinaria de ion hidrógeno (fig. 102-2). En este síndrome, a diferencia de lo que ocurre en la *acidosis urémica,* la función glomerular es normal o está compara-

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

tivamente menos afecta que la función tubular. Aunque desde el punto de vista etiológico responde a numerosas causas, endógenas y exógenas, desde el clínico y fisiopatológico se puede clasificar en tres grandes categorías: a) ATR proximal o de tipo II; b) ATR distal o de tipo I, y c) ATR hiperpotasémica o de tipo IV. Cuando se asocia conjuntamente una ATR proximal con una distal, se denomina *ATR de tipo III.*

■ ACIDOSIS TUBULAR RENAL PROXIMAL

Concepto y etiología

Lo más frecuente es que la ATR proximal se asocie a síndrome de Fanconi o esté causada por fármacos o tóxicos. Menos frecuentemente, puede presentarse como una entidad primaria, es decir, idiopática y no asociada a otra anomalía tubular, y además puede adoptar un carácter transitorio o permanente (cuadro 102-2). En el adulto, las causas más frecuentes son el *mieloma múltiple* y el uso de *acetazolamida.* En los niños, lo son la forma idiopática, la provocada por *ifosfamida* y la *cistinosis.*

Fisiopatología

En este tipo de ATR, la acidosis hiperclorémica es el resultado de un defecto del túbulo en la reabsorción del bicarbonato filtrado (v. fig. 102-1), mientras que son normales los mecanismos distales de acidificación de la orina (v. fig. 102-2). Es probable que uno o más de los tres factores primordiales en la reabsorción proximal de bicarbonato se encuentre afecto: el intercambiador Na^+-H^+ luminal, la Na^+-K^+-ATPasa basolateral y la anhidrasa carbónica (luminal e intracelular) (v. fig. 102-1). El resultado es una disminución del umbral renal de excreción de bicarbonato, que normalmente se encuentra entre 22 mmol/L en el lactante y 26 mmol/L en el adulto. En general existe una tendencia a la pérdida renal de potasio debido a que también se reduce la reabsorción proximal de sodio y, así, se presenta en mayores cantidades en los segmentos distales de la nefrona.

Cuadro clínico

La forma *primaria transitoria* se observa en lactantes y presenta un carácter esporádico, no hereditario. Se manifiesta por un retraso de crecimiento, que responde bien a la terapéutica alcalina y que desaparece espontáneamente a los pocos años de evolución. Esta forma fue descrita por el nefrólogo pediátrico español Juan Rodríguez Soriano. Las formas *primarias permanentes* suelen tener un carácter familiar. Existe una forma transmitida con carácter autosómico dominante que se manifiesta también con retraso de crecimiento, sin anomalías asociadas, y otra forma transmitida con carácter autosómico recesivo, en la que el enanismo se acompaña de retraso mental y de anomalías oculares diversas. La clínica de las formas *secundarias* es la descrita en el síndrome de Fanconi.

Diagnóstico

El diagnóstico de una ATR proximal debe sospecharse ante un cuadro de acidosis metabólica hiperclorémica sin causa clara, con pH urinario variable y con un hiato aniónico *(anion gap)* urinario apropiadamente negativo, es decir, de una concentración de cloro en la orina superior a la suma de las concentraciones de sodio y potasio en situación de acidosis metabólica. El hiato aniónico urinario es una estimación de la excreción urinaria de amonio (en forma de sal de cloro). Debido a que la función de acidificación distal está conservada, la acidez titulable y la excreción

Cuadro 102-2 Clasificación etiológica de la acidosis tubular renal

ACIDOSIS TUBULAR RENAL PROXIMAL (TIPO II)
- Primaria
  - Idiopática esporádica
  - Familiar
    - Cistinosis
    - Tirosinemia
    - Intolerancia a la fructosa hereditaria
    - Galactosemia
    - Glucogenosis de tipo I
    - Enfermedad de Wilson
    - Síndrome de Lowe
    - Osteopetrosis/déficit de anhidrasa carbónica de tipo II
    - Déficit de piruvato carboxilasa
- Adquirida
  - Mieloma múltiple
  - Amiloidosis
  - Metales pesados: plomo, cadmio, mercurio, cobre, uranio
  - Déficit de vitamina D
  - Trasplante renal
  - Hemoglobinuria paroxística nocturna
  - Fármacos: acetazolamida, ifosfamida, mafenida

ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL (TIPO I)
- Primaria
  - Idiopática, esporádica o persistente
  - Familiar aislada (autosómica dominante, autosómica recesiva asociada a sordera nerviosa)
  - Familiar asociada
    - Osteopetrosis/déficit de anhidrasa carbónica II
    - Eliptocitosis hereditaria
    - Síndrome de Ehlers-Danlos
    - Hiperoxaluria primaria de tipo I
    - Síndrome de Marfan
- Adquirida
  - Enfermedades autoinmunes (Sjögren, LES, artritis reumatoide, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria)
  - Trasplante renal
  - Riñón en esponja
  - Hipertiroidismo
  - Malnutrición
  - Hipercalciuria
  - Nefrocalcinosis
  - Cirrosis hepática
  - Hiperglobulinemia
  - Drepanocitosis
  - Uropatía obstructiva
  - Enfermedad de Wilson
  - Medicamentos y tóxicos: anfotericina B, sales de litio, tolueno, ifosfamida, analgésicos, ciclamato

ACIDOSIS TUBULAR RENAL HIPERPOTASÉMICA (TIPO IV)
- Estados de hipoaldosteronismo primario o secundario
  - Primarios (aldosterona)
    - Déficit aislado de aldosterona sintasa
    - Enfermedad de Addison
    - Hiperplasia suprarrenal congénita (déficit 21-hidroxilasa)
    - Heparina y heparina de bajo peso molecular
  - Hiporreninemia
    - Nefropatía diabética
    - Nefropatía intersticial de causa diversa
    - Infección por el HIV
    - Expansión de volumen
    - Algunas causas de uropatía obstructiva
    - Fármacos: IECA, AINE, ciclosporina A, tacrolimus
- Resistencia a mineralocorticoides (seudohipoaldosteronismo [SHA])
  - Con pérdida salina, hipotensión
    - SHA de tipo I
  - Sin pérdida salina y con hipertensión
    - SHA de tipo II (síndrome de Gordon)
- Medicamentos y tóxicos: sales de potasio, heparina, espironolactona, amilorida, triamtereno, trimetoprim, pentamidina

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ATR: acidosis tubular renal; HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; LES: lupus eritematoso sistémico.

SECCIÓN VI

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de amonio son apropiadas. La disminución del umbral de excreción renal de bicarbonato se demuestra con una sobrecarga intravenosa de bicarbonato sódico. Así, cuando se corrige la bicarbonatemia hasta niveles de alrededor de 20 mmol/L, el pH urinario asciende a más de 7,5 y la excreción fraccional de bicarbonato asciende a valores muy altos, y llega al 15%-20%. En la práctica, cuando un paciente requiere más de 6 mmol/kg de peso y día de bicarbonato o citrato para mantener una cifra de bicarbonato plasmático superior a 22 mmol/L y, sin embargo, es capaz de acidificar la orina por debajo de un pH de 5,5 tras una sobrecarga ácida, puede afirmarse que padece una ATR proximal.

Tratamiento

Debe dirigirse a compensar la pérdida urinaria de bicarbonato, por lo que se requiere la administración de dosis elevadas de bicarbonato (o citrato) (hasta 10-20 mmol/kg de peso y día), repartidas cada 2-4 h, durante el día y la noche. La administración de parte del bicarbonato en forma de sales de potasio es importante, ya que la terapia alcalina agrava la pérdida renal de potasio. La administración de hidroclorotiazida puede facilitar la corrección de la acidosis con dosis menores de alcalinos, ya que la depleción de volumen provoca un aumento de la reabsorción proximal de sodio y, secundariamente, de bicarbonato. No obstante, puede aumentar el riesgo de hipopotasemia.

■ ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL

Concepto y etiología

En el niño, la ATR distal adopta casi siempre un carácter primario. La forma aislada es a menudo esporádica, aunque en algunos casos parece responder a una herencia autosómica dominante causada por mutaciones en el gen del intercambiador Cl^--HCO_3^- *(AE1),* localizado en 17q21-22. La forma asociada a sordera nerviosa presenta un carácter familiar y se transmite por herencia autosómica recesiva. En algunos de estos pacientes con ATR distal y sordera se han encontrado mutaciones en el gen que codifica la subunidad B1 de la H^+-ATPasa vacuolar *(ATP6B1),* localizado en 2p13. Otra forma autosómica recesiva de ATR distal sin sordera está causada por mutaciones en el gen *ATP6V0A4,* que codifica la subunidad a4 de la H^+-ATPasa. Una asociación interesante es la descrita con la osteopetrosis autosómica recesiva. Estos niños presentan también calcificaciones cerebrales y el defecto genético corresponde a una deficiencia de anhidrasa carbónica II. Con frecuencia, estos enfermos presentan una ATR mixta, proximal y distal (tipo III). En el adulto es una entidad generalmente adquirida y, aunque puede ser primaria, a menudo aparece en el contexto de enfermedades renales o sistémicas, especialmente de tipo autoinmune (v. cuadro 102-2). Se ha descrito una forma de ATR distal *incompleta,* sobre todo, en algunos pacientes afectos de litiasis cálcica y en familiares de pacientes con ATR distal.

Fisiopatología

En la ATR distal, el pH urinario es inapropiadamente elevado, es decir, superior a 5,5, a pesar de coexistir una acidosis metabólica sistémica. A diferencia de lo que ocurre en la ATR proximal, la excreción fraccional de bicarbonato es baja y no sobrepasa el 5% de la cantidad filtrada cuando se analiza dicha excreción después de conseguir niveles normales de bicarbonatemia. Tras una sobrecarga ácida, el pH urinario se mantiene elevado y la excreción renal de acidez titulable y de amonio aparece disminuida. El defecto celular es desconocido en la mayoría de las formas de ATR distal, aunque se han detectado tres anomalías de la acidificación distal: disfunción de la H^+-ATPasa situada en la membrana luminal de las células intercaladas del túbulo colector, aumento de la permeabilidad de la membrana luminal (retrodifusión de H^+) y reducción de la reabsorción de Na^+ en las células principales del túbulo colector (es uno de los mecanismos observados en la ATR de tipo IV).

Cuadro clínico

La *forma primaria* (enfermedad de Butler-Albright o *nephrocalcinosis infantum*) suele manifestarse de manera florida después de los primeros 2 años de edad, aunque, con frecuencia, la sintomatología está ya presente desde las primeras semanas de vida en forma de vómitos, poliuria, deshidratación y falta de ganancia ponderal. Más adelante, se hacen más evidentes el retraso de crecimiento y la poliuria. El raquitismo nunca se observa en la primera infancia, aunque sí tras muchos años de evolución sin tratamiento. La nefrocalcinosis, por el contrario, es un hallazgo precoz y puede detectarse por ecografía aun en los casos en los que no es visible radiológicamente. En el adulto, la sintomatología más frecuente es la litiasis renal, que puede asociarse a nefrocalcinosis o aparecer de forma aislada. La coexistencia de hipercalciuria e hipocitraturia determina la precipitación cálcica en el tejido renal y las vías urinarias. La filtración glomerular es normal al inicio, pero puede disminuir como consecuencia del daño renal originado por la nefrocalcinosis.

Diagnóstico

El diagnóstico de una ATR distal debe sospecharse cuando la acidosis metabólica hiperclorémica se acompaña de normopotasemia o hipopotasemia y de un hiato aniónico urinario positivo, es decir, de una concentración de cloro en la orina inferior a la suma de las concentraciones de sodio y potasio (calculado en situación de acidosis). En estas circunstancias, la demostración conjunta de un pH urinario elevado (más de 5,5) y de una amoniuria y una acidez titulable disminuidas establece el diagnóstico. Otra forma adecuada de estimar la excreción de hidrogeniones es la de medir la pCO_2 urinaria en orina alcalina. Este efecto se consigue mediante la administración de bicarbonato sódico y/o acetazolamida. Al ser la luz negativa debido a las altas concentraciones de HCO_3^-, en condiciones fisiológicas, se estimula la actividad de la H^+-ATPasa. En los casos de ATR distal la pCO_2 es siempre inferior a 70 mm Hg (la bicarbonaturia debe ser superior a 80 mEq/L). En la forma incompleta, la excreción neta de ácido está conservada, por lo que el bicarbonato plasmático suele ser normal. En estos casos, el diagnóstico se establece mediante la administración de ácido (cloruro amónico), que reduce la bicarbonatemia en unos 5 mEq/L. Los pacientes con ATR distal *incompleta* mantendrán un pH urinario elevado (más de 5,3) a pesar de esta maniobra.

Pronóstico

La ATR distal primaria tiene un carácter permanente, es decir, el defecto de acidificación no se modifica a lo largo de la vida. Sin embargo, el pronóstico es excelente si el diagnóstico y el tratamiento son tempranos y se previene así la aparición de un grado importante de nefrocalcinosis. Sin embargo, cuando el tratamiento es tardío, no podrá evitarse la progresión hacia la insuficiencia renal.

Tratamiento

Debe incluir la administración de bicarbonato (o citrato) en cantidad suficiente para compensar la producción endógena de ion hidrógeno. Los niños mayores y adultos suelen requerir alrededor de 1-3 mmol/kg de peso y día de bicarbonato o citrato, a la vez sódico y potásico. Una dosis correcta debe normalizar completamente el crecimiento, mantener una función glomerular normal y corregir la hipercalciuria y la hipocitraturia.

■ ACIDOSIS TUBULAR RENAL HIPERPOTASÉMICA O DE TIPO IV

Concepto y etiología

Esta entidad debe sospecharse en todo paciente con hiperpotasemia persistente sin causa aparente, como puede ser en casos de insuficiencia renal avanzada, depleción de volumen efectivo o tras la ingesta inadecuada de diuréticos ahorradores de potasio.

Este tipo de ATR incluye pacientes con hipoaldosteronismo, tanto primario como asociado a hiporreninemia, o con seudohipoaldosteronismo (SHA) (resistencia tisular a la aldosterona) (v. cuadro 102-2).

Fisiopatología

La patogenia de esta ATR es compleja pero, en algunas formas, depende fundamentalmente de un defecto de la amoniogénesis, causado por el hipoaldosteronismo y por la propia hiperpotasemia. La forma más frecuente es el *hipoaldosteronismo hiporreninémico,* que se observa, sobre todo, en la nefropatía diabética con insuficiencia renal leve, en las nefritis intersticiales crónicas de diverso origen, tras la administración de AINE, IECA o ciclosporina, sobre todo en el contexto de una insuficiencia renal. El trastorno fundamental es un defecto en la producción de renina

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

y aldosterona. Existen formas genéticas de ATR IV. El SHA de tipo I, que se caracteriza por aparición en el período neonatal de pérdida renal de sal, hipotensión, deshidratación y ATR hiperpotasémica a pesar de unos niveles de aldosterona elevados. Hay dos formas de SHA de tipo I. La autosómica recesiva es grave y persiste toda la vida, y está causada por mutaciones inactivantes de los genes que codifican las subunidades α, β y γ del canal epitelial de sodio del túbulo colector cortical. El SHA de tipo I autosómico dominante o esporádico es un trastorno más leve que remite con la edad y se produce por mutaciones en el gen del receptor de aldosterona. El SHA de tipo II (síndrome de Gordon) cursa con hipertensión arterial e hipercalemia. Es causado por mutaciones en las cinasas WNK 1 y 4 del túbulo contorneado distal que regulan el cotransportador Na-Cl sensible a tiazidas y ENaC de forma simultánea y diferenciada al canal ROMK, explicando así el cuadro clínico paradójico (HTA por retención de sodio con hipercalemia). Recientemente se han identificado también mutaciones en la *Kelch like protein 3* y *Cullin3.*

Cuadro clínico

Guarda relación con la enfermedad causal. En general, no suele asociarse a nefrocalcinosis o litiasis y las lesiones óseas sólo aparecen en individuos con uremia avanzada. Excepto en los casos de SHA de tipo I, el hipoaldosteronismo en adultos no se asocia con una marcada pérdida renal de sodio e hipovolemia debido a los mecanismos compensadores que aumentan la reabsorción renal de sodio (angiotensina II y noradrenalina). La acidosis es generalmente moderada, aunque la hiperpotasemia puede llegar a ser grave. El diagnóstico de una ATR hiperpotasémica o de tipo IV se establece fácilmente ante la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica, hiperpotasemia con un gradiente transtubular de potasio bajo y una capacidad intacta de acidificación urinaria (pH urinario inferior a 5,3) tras sobrecarga ácida, con amoniuria disminuida. La medida de la actividad de la renina plasmática y de los niveles de aldosterona, tanto basales como estimulados, es útil para distinguir estos procesos y serán, en general bajos excepto en el SHA de tipo I.

Tratamiento

Dependerá estrechamente de la etiología. En general, se debe suprimir siempre los fármacos que retienen potasio e intentar normalizar la potasemia mediante el uso de resinas de intercambio iónico o diuréticos de tipo furosemida. Si existe hipoaldosteronismo puede ser necesario administrar fludrocortisona. No obstante, muchos pacientes con hipoaldosteronismo hiporreninémico tienen hipertensión arterial o edemas que se agravan con la administración de fludrocortisona, lo que obliga a la adición de diuréticos de asa o tiazidas. En algunos casos, debe también prescribirse bicarbonato sódico a una dosis aproximada de 1,5-2 mmol/kg de peso y día.

SÍNDROME DE BARTTER

CONCEPTO

Esta entidad es una afección hereditaria, autosómica recesiva, caracterizada por alcalosis metabólica, hipopotasemia, hiperaldosteronismo con presión arterial normal, hiperprostaglandinismo e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular.

FISIOPATOLOGÍA

Existe en dos formas clínicas: la muy grave de presentación ante- o neonatal (síndrome de Bartter neonatal) y la de aparición algo más tardía, durante los primeros años de la vida (síndrome de Bartter típico). En todos los tipos, las mutaciones se encuentran en genes expresados en la rama gruesa del asa ascendente de Henle, e interfieren en la reabsorción de Na en esa porción de la nefrona (fig. 102-3). En el síndrome de Bartter neonatal se han identificado mutaciones en el gen *SLC12A1,* situado en 15q15-21, que codifica el cotransportador luminal Na^+-K^+-$2Cl^-$ sensible a la bumetanida (Bartter de tipo 1), y en el gen *KCNJ1,* situado en 11q24-25, (Bartter de tipo 2), que es necesario para

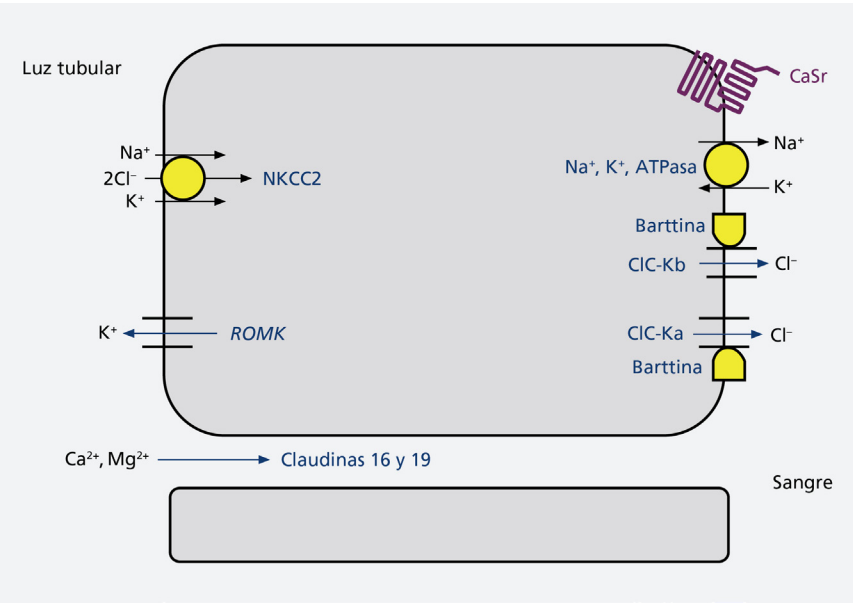


Figura 102-3 Reabsorción tubular de sodio, potasio y cloro en la rama gruesa ascendente del asa de Henle. La Na^+-K^+-ATPasa introduce K^+ en la célula y extrae Na^+ de la misma mediante el uso de la energía aportada por la hidrólisis del ATP. El gradiente de concentración resultante permite la acción del cotransportador NKCC2, que introduce Na^+, K^+ y Cl^- en la célula (mutaciones en el gen *SLC12A1* que codifica dicho transportador son las causantes del síndrome de Bartter de tipo 1). Para que NKCC2 sea más eficaz, se precisa que la luz tubular sea positiva por lo que sale K^+ de la célula (se recicla) mediante la acción del canal ROMK (mutaciones en el gen *KCNJ1* que codifica este canal son las causantes del síndrome de Bartter de tipo 2). El Cl^- sale de la célula gracias a la mediación de los canales de cloro ClC-Ka y ClC-Kb (mutaciones en el gen *CLCNKB* que codifica el canal ClC-Kb son las causantes del síndrome de Bartter de tipo 3). Para que ClC-Ka y ClC-Kb actúen, se precisa la actividad de una subunidad-β denominada *barttina* (mutaciones en el gen que codifica esta subunidad son las causantes del síndrome de Bartter de tipo 4A que cursa con sordera. Un cuadro clínico similar que se produce si existen mutaciones simultáneas en los genes *CLCNKA* y *CLCNKB* es conocido como *Bartter de tipo 4B*). La activación del receptor sensor del calcio (CaSr) por elevadas concentraciones de calcio extracelular inhibe la actividad del canal ROMK. En consecuencia, mutaciones activadoras o de «ganancia de función» del gen que codifica ese receptor son las causantes del síndrome de Bartter de tipo 5. En circunstancias normales, al ser la luz tubular positiva por efecto de gradiente, se permite la reabsorción intercelular de calcio y magnesio, gracias a la acción conjunta de las claudinas 16 y 19. Mutaciones en los genes que codifican estas proteínas causan la hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis. ClC-Ka y ClC-Kb: canales de cloro; NKCC2: *Na-K-2Cl cotransporter; ROMK:* gen del canal de K.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

mantener el funcionamiento del cotransportador antes mencionado. En el síndrome de Bartter típico se han identificado mutaciones en el gen *CLCNKB,* situado en 1p36 y codificador del canal de cloro ClC-Kb (Bartter de tipo 3). En España, la única mutación puntual encontrada por el momento en todos los enfermos es A204T. Además, se ha descrito el Bartter de tipo 4A, asociado a sordera neurosensorial y producido por mutaciones en el gen *BSND,* situado en 1p31 y que codifica para la *barttina* (v. fig. 102-3). Como en el lado basolateral existe otro canal de cloro, ClC-Ka (codificado por el gen *CLCNKA*) es probable que, por esta razón, la pérdida de ClNa sea menor que en la variante neonatal y que, por ende, exista una menor eliminación urinaria de calcio y una menor probabilidad de nefrocalcinosis. La razón por la que los pacientes con síndrome de Bartter de tipo 3 y, por tanto, con mutaciones en el gen *CLCNKB,* no tienen sordera es que en el oído interno se expresa, también el canal de cloro CIC-Ka, antes mencionado, que compensaría la ausencia de actividad del canal CIC-Kb. En este sentido, en un paciente con pérdida renal salina y sordera se ha identificado la presencia simultánea de una deleción en el gen *CLCNKB* y de una mutación *missense* en el gen *CLCNKA,* sin existir mutaciones en el gen *BSND* (Bartter de tipo 4B). Finalmente, el Bartter de tipo 5 se debe a mutaciones de «ganancia de función» en *CASR,* situado en 3q13.3-q21 que codifica para el receptor sensor del calcio, expresado en la membrana basolateral y que normalmente inhibe ROMK.

Todas las anomalías genéticas antes mencionadas tienen como consecuencia un defecto tubular renal de reabsorción de NaCl en la rama ascendente del asa de Henle. De hecho, la administración crónica de furosemida, que inhibe este transporte, ocasiona un cuadro clínico y bioquímico en todo similar al síndrome de Bartter. La llegada masiva de NaCl a zonas más distales de intercambio con potasio da origen a una marcada caliuresis con hipopotasemia secundaria. La hipersecreción de prostaglandinas sería el resultado de la deficiencia potásica y contribuiría a explicar la falta de respuesta vasoconstrictora que debería producirse dado el aumento de renina y angiotensina circulantes.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

El *síndrome de Bartter neonatal* se manifiesta ya prenatalmente por la presencia de polihidramnios y comporta un nacimiento prematuro y la aparición de un cuadro neonatal extremadamente grave de poliuria, deshidratación, retraso de crecimiento, hipercalciuria y desarrollo precoz de nefrocalcinosis. El *síndrome de Bartter típico* se inicia, por lo general, durante la infancia. Los primeros síntomas suelen ser poliuria y polidipsia, tendencia a la deshidratación, vómitos, anorexia, constipación y gran apetencia por los alimentos salados. El retraso de crecimiento es constante. Pueden también aparecer síntomas relacionados con la hipopotasemia. La presión arterial es siempre normal. Algunos pacientes presentan un retraso mental moderado. Los pacientes adultos pueden presentar crisis de artritis gotosa, que se han atribuido a una disminución del aclaramiento de ácido úrico como consecuencia de la alcalosis y la concentración de volumen. La nefrocalcinosis es menos frecuente. Bioquímicamente, el hallazgo fundamental es la presencia de hipopotasemia (en general, inferior a 2 mEq/L), que se acompaña de alcalosis metabólica e hipocloremia. Los datos urinarios más relevantes son hipercalciuria e hipercloruria. La única anormalidad renal constantemente presente es la disminución de la capacidad de concentración urinaria. Desde el punto de vista hormonal es característica la elevación de renina y aldosterona plasmática. Otro hallazgo sobresaliente es el aumento de la excreción urinaria de prostaglandina E_2.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Muchos de los hallazgos del síndrome de Bartter pueden ser simulados por otros trastornos, especialmente en la edad adulta. La *toma subrepticia de diuréticos* a menudo requiere la determinación de la concentración de diurético en orina para confirmarlo. Los *vómitos repetidos* autoinducidos o la aspiración nasogástrica prolongada se distinguirán por un cloro urinario < 20 mEq/L. Algunos tipos de *diarrea* como, a veces, ocurre en el adenoma velloso se asocian a pérdidas de cloro relativamente mayores que las de bicarbonato y, por tanto, se presentan con un cuadro de alcalosis metabólica hipopotasémica. Debe excluirse también el *abuso de laxantes.*

TRATAMIENTO

El tratamiento está dirigido a corregir la hipopotasemia y debe, necesariamente, incluir la administración de cloruro potásico, asociada a un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, tal como la indometacina (a la dosis de 2-5 mg/kg de peso y día). En ocasiones, es necesario asociar espironolactona (10-15 mg/kg de peso y día). El beneficio inmediato de esta terapéutica es aparente enseguida, con normalización casi completa de todas las alteraciones clínicas y bioquímicas, a excepción del mencionado defecto hereditario de transporte tubular de NaCl.

ENFERMEDAD DE GITELMAN

A diferencia del síndrome de Bartter, el de Gitelman se observa fundamentalmente en niños mayores y adultos y está caracterizado clínicamente por episodios repetidos de tetania y, bioquímicamente, por la presencia de hipopotasemia, alcalosis metabólica, hipomagnesemia e hipocalciuria. Esta enfermedad se transmite por herencia autosómica recesiva y está causada por mutaciones del gen *SLC12A3,* localizado en 16q13, que codifica la síntesis del cotransportador Na^+-Cl^- del túbulo contorneado distal (fig. 102-4). El cuadro clínico es

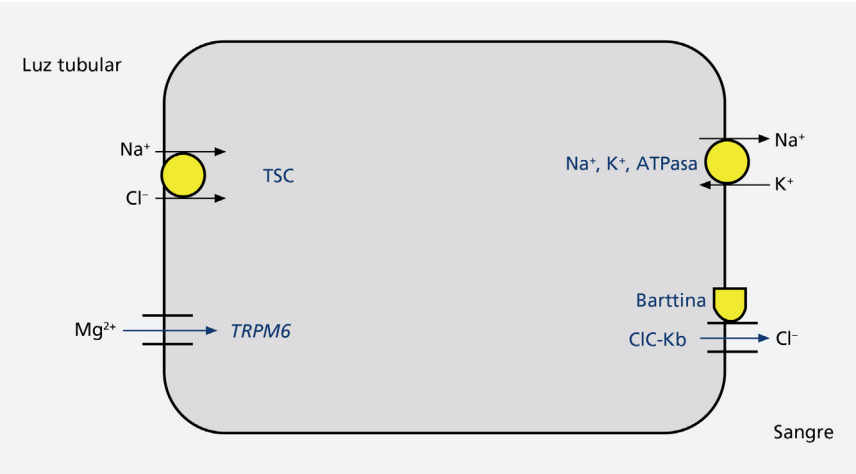


Figura 102-4 Mecanismos de transporte en el túbulo contorneado distal. Na^+ y Cl^- pasan desde la luz tubular al interior de la célula mediante el cotransportador de ClNa sensible a tiazidas (TSC). Mutaciones en el gen que codifica esa proteína causan la enfermedad de Gitelman. El Na^+ sale de la célula mediante la Na^+-K^+-ATPasa. El Cl^- sale de la célula mediante la acción del canal de cloro ClC-Kb. En la enfermedad de Gitelman, la hipomagnesemia se produce por una reducción en la actividad del canal epitelial de magnesio TRPM6. Mutaciones en el gen que codifica este último canal producen la hipomagnesemia familiar con hipocalcemia secundaria.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

muy semejante al observado tras la administración crónica de tiazidas que inhiben selectivamente este transportador. El tratamiento de estos pacientes requiere siempre la administración oral de cloruro de magnesio asociado a la administración concomitante de sales de potasio, indometacina, espironolactona o amilorida.

SÍNDROME DE LIDDLE

Es un trastorno excepcional, de herencia autosómica dominante, que se caracteriza por hipertensión grave de aparición temprana, hipopotasemia y alcalosis metabólica. Se produce por un aumento de la reabsorción de sodio en el túbulo colector no mediado por la aldosterona. Como consecuencia de la expansión de volumen extracelular, cursa con renina baja y aldosterona plasmática baja. No responde a los antagonistas de la aldosterona como la espironolactona, pero sí mejora con inhibidores del canal epitelial de sodio como el triamtereno o el amilorida. La anomalía molecular consiste en mutaciones de ganancia de función de los genes de las subunidades β y γ del canal epitelial de sodio del túbulo colector que condicionan una activación constitutiva del mismo. En situación de normalidad, la unión a la proteína Nedd4-2 favorece la endocitosis y la degradación del canal epitelial de sodio. En el síndrome de Liddle, las subunidades mutadas no se unen a Nedd4-2, con lo que aumenta la densidad apical de los canales de sodio.

HIPOMAGNESEMIA CON HIPERCALCIURIA Y NEFROCALCINOSIS

La hipomagnesemia con hipercalciuria y nefrocalcinosis familiar (FHHNC) es una enfermedad producida por un trastorno tubular renal, de herencia autosómica recesiva y con un alto riesgo de evolución a ERC terminal. Clínicamente se caracteriza por poliuria, polidipsia, en ocasiones infecciones del tracto urinario, eliminación de cálculos o nefrocalcinosis y otras manifestaciones menos frecuentes como hematuria, dolor abdominal, crisis de tetania o retraso del crecimiento. Uno de los signos más característicos es la presencia de anomalías oculares que pueden variar desde nistagmo, coloboma macular y miopía magna a signos de retinitis. También se han descrito trastornos auditivos, aunque con mucha menor frecuencia.

Los signos bioquímicos más relevantes son hipomagnesemia, hipermagnesuria e hipercalciuria. Otros datos que cabe encontrar son elevación de las cifras de urea y creatinina, hiperuricemia, hipocalcemia, hiperparatiroidismo y acidosis tubular renal incompleta, todo ello en dependencia del estadio evolutivo de la enfermedad.

La enfermedad está producida por un defecto en la función en dos genes que codifican sendas proteínas de la familia de las claudinas, el gen *CLDN-16* que codifica la claudina-16 y el gen *CLDN-19,* que codifica la claudina-19. La mayoría de los pacientes españoles tienen mutaciones en ese último gen. Ambas proteínas de unión están expresadas en las *tight junction* de las células epiteliales de la rama gruesa ascendente del asa de Henle y túbulo contorneado distal (v. fig. 102-3) y facilitan la reabsorción intercelular de calcio y magnesio.

El pronóstico de esta enfermedad es en general malo, lo que conduce a una progresiva pérdida de la función renal. Entre el 22% y el 70% de los pacientes ya presentan insuficiencia renal al diagnóstico y se llega a una situación terminal entre la segunda y la tercera década de la vida. No existe un tratamiento que pueda detener el curso de la enfermedad. Se deben administrar sales de magnesio. El uso de tiazidas disminuye la hipercalciuria pero puede empeorar la hipomagnesemia al disminuir la reabsorción tubular del magnesio. Tampoco se ha demostrado claramente que la administración de citrato potásico detenga el proceso de la enfermedad. La enfermedad no recidiva al realizarse un trasplante renal.

DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA

CONCEPTO

Consiste en la incapacidad, parcial o completa, del riñón para concentrar la orina en presencia de niveles altos de hormona antidiurética (ADH). Este trastorno puede reflejar bien una resistencia a la acción de la ADH en el túbulo colector renal, o bien, una interferencia en los mecanismos de la concentración medular de solutos.

FISIOPATOLOGÍA

La diabetes insípida (DI) nefrogénica *hereditaria* es una enfermedad rara, transmitida en la mayoría de los casos con carácter ligado al cromosoma X. El *defecto molecular* se encuentra en diversas mutaciones del gen del receptor V_2 de la vasopresina, localizado en Xq28, y que se traducen en un defecto de función. Aunque las portadoras son en general asintomáticas, hay casos con poliuria importante, por inactivación del cromosoma X normal y también porque diferentes mutaciones se traducen en grados variables de resistencia a la ADH. Además, mujeres asintomáticas pueden desarrollar poliuria importante durante el embarazo por el efecto de las vasopresinasas placentarias. Además, se ha descrito una forma de DI nefrogénica hereditaria que es autosómica recesiva por mutaciones del gen del canal de agua *acuaporina 2,* localizado en 12q13, y que impiden su función adecuada. En condiciones normales, la ADH promueve la expresión de acuaporina 2 en la membrana apical del túbulo colector, y media así la reabsorción de agua. Formas muy poco frecuentes con herencia autosómica dominante han podido también adscribirse a mutaciones en la zona C-terminal de la acuaporina 2.

Otras causas de DI nefrogénica son la *hipopotasemia,* la *hipercalcemia* y ciertos fármacos como el *metoxiflurano,* las sales de *litio,* el *propoxifeno,* la *anfotericina,* el *cidofovir,* el *foscarnet* y la *demeclociclina.* En un adulto con DI nefrogénica sintomática, las causas más habituales son la ingesta crónica de sales de *litio* y la *hipercalcemia*. En el caso de la hipopotasemia, el defecto de concentración suele ser menos importante y raramente es sintomático. En ambos casos el mecanismo incluye, además, la interferencia en la reabsorción de Na-Cl en la rama gruesa ascendente del asa de Henle. Entre las causas que modifican de modo predominante la concentración de solutos se incluyen situaciones muy variadas, como la insuficiencia renal crónica, la fase diurética de la insuficiencia renal aguda, la uropatía obstructiva, la nefronoptisis, la poliquistosis renal, las nefropatías intersticiales, la amiloidosis renal, el síndrome de Sjögren, el síndrome de Fanconi y la drepanocitosis.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Los defectos de concentración de escasa intensidad no producen en general manifestaciones clínicas. Si el defecto es más importante aparecen *polidipsia, poliuria* y *nicturia.* A veces se desarrollan episodios de *deshidratación* e *hipernatremia,* en especial si no existe acceso a la ingesta de agua. Como consecuencia del aumento del volumen urinario, en ocasiones se observa una *hidronefrosis* secundaria.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con la polidipsia psicógena, la diuresis osmótica y la DI hipofisaria. La mejor manera de diferenciar estos procesos es con la *prueba de la deshidratación.* Al paciente se le priva del acceso al agua durante un período de varias horas, mientras se miden el flujo y la osmolalidad urinarios de forma seriada. En la DI persisten la hipoosmolalidad urinaria y la producción de un volumen importante de orina a pesar de la deshidratación. En la DI nefrogénica la administración exógena de vasopresina o desmopresina produce un efecto nulo o mínimo, al contrario que en la DI central. Esta prueba puede combinarse con la medición de los niveles circulantes de ADH por *RIA*. El aumento de osmolalidad plasmática que acompaña a la deshidratación en la DI hipofisaria no produce una elevación de ADH, mientras que esta aumenta en la DI nefrogénica sin acompañarse de un incremento paralelo en la osmolalidad urinaria. En la polidipsia primaria, los valores de ADH y la osmolalidad plasmática están reducidos.

TRATAMIENTO

Siempre que sea posible hay que tratar la enfermedad causal. En caso contrario, el tratamiento se centra en proporcionar las cantidades adecuadas de líquidos para prevenir los episodios de deshidratación. Las secundarias a hipercalcemia suelen ser reversibles al normalizarse la calcemia. Sin embargo, las secundarias a sales de litio pueden ser irreversibles.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

A pesar de la resistencia renal a la ADH existen diversas formas de reducir de forma significativa el flujo urinario en estos pacientes. En primer lugar, paradójicamente, las tiazidas, solas o en combinación con amilorida, pueden ser muy útiles y producir reducciones importantes de la poliuria. Su mecanismo de acción parece residir en una natriuresis y contracción de volumen, que aumenta la reabsorción proximal de agua y solutos con lo que disminuye el flujo tubular hacia los lugares más distales de la nefrona. Debido a que las prostaglandinas antagonizan los efectos de la ADH, los AINE, sobre todo la indometacina, pueden ser eficaces para aumentar la capacidad de concentración y su efecto beneficioso es parcialmente aditivo con el propio de las tiazidas. Para reducir la excreción de solutos, una dieta pobre en sal y proteínas puede ser de ayuda. Finalmente, debido a que la mayoría de los pacientes presenta defectos parciales, algunos autores recomiendan ensayar desmopresina (dDAVP).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Claverie-Martin F, Ramos-Trujillo E, García-Nieto V. Dent's disease: clinical features and molecular basis. Pediatr Nephrol 2011;26:693-704.

Forster IC, Hernando N, Biber J, Murer H. Proximal tubular handling of phosphate: A molecular perspective. Kidney Int 2006;70:1548-59.

Naesens M, Steels P, Verberckmoes R, Vanrenterghem Y, Kuypers D. Bartter's and Gitelman's syndromes: from gene to clinic. Nephron Physiol 2004;96: 65-78.

Rjan SM, Levine MA. Molecular pathogenesis of hypophosphatemic rickets. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:2467-73.

Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. J Am Soc Nephrol 2002;13:2160-70.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MALFORMACIONES CONGÉNITAS Y ENFERMEDADES QUÍSTICAS DEL RIÑÓN

Capítulo 103

R. Torra Balcells

MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL RIÑÓN

Aproximadamente entre el 3% y el 16% de la población nace con malformaciones del sistema urinario. Entre ellas, las formas esporádicas son más frecuentes que las hereditarias (cuadro 103-1). Actualmente la ecografía prenatal detecta la mayoría de las anomalías del riñón y de la vía urinaria que constituyen el 20%-30% de las anomalías detectadas en el período prenatal. Las malformaciones congénitas renales son la causa del 20% de los casos de insuficiencia renal crónica terminal en la infancia. En inglés se asocian con el nombre de CAKUT *(congenital abnormalities of the urinary tract)* y se han descrito numerosos genes causantes de estas anomalías congénitas tales como *HNF1b.* Asimismo, se ha descrito que mutaciones en este gen producen diabetes, nefropatía intersticial y enfermedad glomeruloquística, entre otras.

■ ANOMALÍAS DEL PARÉNQUIMA RENAL

Agenesia renal

La agenesia renal es la ausencia de riñón, que puede ser unilateral o bilateral y es debida a una anomalía en el desarrollo del mesénquima metanéfrico. La forma más frecuente es la *unilateral,* con una incidencia aproximada de un caso por cada 500-1000 recién nacidos vivos. El uréter y el hemitrígono faltan en el 90% de los casos; en el resto se encuentra un uréter que acaba en fondo de saco ciego. En los varones es bastante frecuente hallar un testículo no descendido en el mismo lado de la agenesia. El riñón contralateral suele estar hipertrofiado y presenta una incidencia aumentada de litiasis e infecciones por su asociación a ectopia y obstrucción. El diagnóstico suele ser casual.
La agenesia *bilateral* es menos frecuente y presenta una incidencia de un caso por cada 3000 a 10 000 nacimientos. La gestación cursa con grave oligohidramnios por ausencia de orina. Es incompatible con la vida, por lo que suele producir muerte fetal o poco después del nacimiento.

Cuadro 103-1 Clasificación de las malformaciones congénitas del riñón

ANOMALÍAS DEL PARÉNQUIMA RENAL
Agenesia renal/hipoplasia renal/displasia renal

ANOMALÍAS DE POSICIÓN Y FORMA
Ectopia y fusión renales/duplicidad pieloureteral/riñón supernumerario

ANOMALÍAS DEL DESARROLLO DE LA VÍA URINARIA
Hidronefrosis congénita

Hipoplasia renal

Es la disminución congénita del tamaño del riñón que contiene un número reducido de nefronas. La hipoplasia renal *unilateral* suele ser asintomática, aunque a veces los sujetos afectos presentan dolor lumbar persistente y recurrente. No presenta signos displásicos. Da lugar a un 2,5% de los casos de riñones pequeños. Existe una incidencia aumentada de infecciones urinarias, litiasis y HTA, y es al explorar estos cuadros cuando suele detectarse el riñón disminuido de tamaño. La disminución uniforme de los vasos sanguíneos y del uréter permite el diagnóstico diferencial con las enfermedades adquiridas, en especial con la pielonefritis, en la cual la disminución del calibre vascular no es uniforme. El riñón contralateral se halla hipertrofiado para conservar el funcionalismo renal. Si no existe evidencia de que el riñón hipoplásico produce sintomatología clínica, no está indicada la nefrectomía. La hipoplasia renal puede ser *bilateral,* en cuyo caso provoca insuficiencia renal en la infancia o *segmentaria* en cuyo caso tiene escasa repercusión. La *oligomeganefronia* es más común en los varones que en las mujeres, con una relación de 3:1. Los riñones son muy pequeños y contienen un reducido número de nefronas, que suele equivaler al 20% de las habituales. Estas presentan una hipertrofia acusada, con un tamaño glomerular que llega hasta 12 veces el tamaño normal. La hipertrofia de las nefronas se interpreta como el resultado de la sobrecarga funcional a que están expuestas. El cuadro clínico cursa con poliuria y polidipsia llamativas que comienzan durante los primeros 2 años de vida. El curso natural de la insuficiencia renal sigue una evolución de 10-12 años. La *hipoplasia renal segmentaria,* o riñón de *Ask-Upmark,* se caracteriza por una o varias muescas en la superficie renal que marcan el plano de separación entre una porción hipoplásica y otra relativamente normal. Casi siempre es unilateral. El riñón contiene una o más zonas de hipoplasia medular y cortical, casi siempre aglomerulares, con túbulos atróficos y vasos engrosados. Se puede asociar a litiasis y, sobre todo, a HTA.

Displasia renal

Con este término se designan las anomalías del desarrollo causadas por una alteración de la nefrogénesis normal. La *displasia renal multiquística unilateral* es la anomalía congénita más frecuente del desarrollo renal. Su incidencia se estima en 1 de cada 4300 recién nacidos vivos. La histología se caracteriza por la existencia de túbulos y glomérulos de aspecto primitivo rodeados de estroma mesenquimatoso con islotes de cartílago; también es común la presencia de quistes. La displasia renal se asocia, en el 90% de los casos, a anomalías obstructivas del tracto urinario, cuya importancia determina, por lo general, el grado de la displasia. El riñón displásico es hipofuncionante y cuando la displasia es bilateral conduce al niño a la insuficiencia renal crónica terminal. La displasia puede ser segmentaria y afectar sólo a parte de un riñón.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

El *riñón multiquístico* es una forma extrema de displasia quística, caracterizada porque la mayor parte del parénquima está reemplazado por quistes unidos por tejido fibroso. Constituye una masa de tejido no funcionante de tamaño variable, que en ocasiones adquiere un gran volumen intraabdominal. Suele asociarse a oclusión ureteropiélica o a ausencia ureteral. La forma bilateral es rara y mortal en el recién nacido. La afección unilateral es la presentación más común y habitualmente ocurre como una anomalía aislada. Clínicamente puede manifestarse como una masa abdominal en el recién nacido. Es más frecuente en el riñón izquierdo (55% de los casos) y en varones (relación 1:1,48). El diagnóstico diferencial incluye la hidronefrosis, el neuroblastoma y el tumor de Wilms. La ecografía abdominal demostrará la presencia de la masa quística. La evolución natural es hacia la involución total o parcial entre el mes de vida y los 20 años; el período de máxima involución es los primeros 2 años. Sólo en un 15%-28% de los casos no se produce involución. A pesar de que 5,4 de cada 1000 pacientes pueden presentar HTA (especialmente si el riñón contralateral no es normal) y que las infecciones del tracto urinario son más frecuentes que en la población normal (especialmente si hay anomalías del tracto urinario), actualmente no se recomienda la nefrectomía profiláctica. Aunque la displasia suele considerarse una lesión esporádica, se ha descrito una incidencia familiar como componente de diversos síndromes de malformaciones múltiples (síndromes de Beckwith-Wiedemann, Meckel, Jeune, Zellweger, entre otros) en las que existe riesgo de malignización.

ANOMALÍAS DE POSICIÓN Y FORMA

Ectopia y fusión renales

La *ectopia renal* es el desplazamiento congénito del riñón junto con arterias renales de origen anómalo (en la ptosis renal las arterias tienen un origen normal), unilateral o bilateral. La ectopia renal puede ser simple o cruzada. La ectopia simple se caracteriza porque el riñón, el uréter y el orificio ureteral están en el mismo lado, el uréter es relativamente corto y presenta a menudo un orificio ureteral ectópico en la vagina, la uretra, la vesícula seminal o el recto. En la ectopia cruzada el uréter atraviesa la línea media. La ectopia renal se ha descrito en la población infantil con una incidencia de 1/5000 niños y entre 1/1000 autopsias. En el 10%-20% de los casos es un proceso bilateral y en ocasiones el riñón ectópico es el único presente. La ectopia renal se debe a un fallo en el proceso embriológico de ascenso desde su posición originariamente pélvica. Si no asciende, aparecerá el riñón ectópico pelviano; si asciende demasiado puede dar lugar a riñón torácico, y si cruza al lado opuesto ocasionará la ectopia cruzada. La ectopia se asocia con frecuencia a malformaciones de otros órganos (mielomeningocele y malformaciones cardiocirculatorias). La ectopia pélvica puede asociarse con anomalías de la vía urinaria y con malformaciones anorrectales, un hallazgo frecuente en los pacientes con imperforación anal. Los riñones ectópicos son a menudo pequeños y los pélvicos suelen ser displásicos. Hay malrotación, con el hilio en posición anterior, y en general una de las ramas arteriales mayores cruza por delante de la unión pieloureteral y puede causar obstrucción e hidronefrosis. El síntoma más común es el dolor abdominal o en el ángulo costovertebral, seguido de las infecciones. El riñón ectópico pélvico puede palparse como una masa infraumbilical.

La *fusión renal* es la unión de los dos riñones. La forma más común es el *riñón en herradura*, en el cual la unión se produce por delante de los grandes vasos abdominales mediante un istmo que puede ser una banda fibrosa o tejido renal funcionante; lo más frecuente es la fusión de los polos inferiores, aunque existen otras formas. Todas las variantes de fusión se caracterizan por la presencia de malrotación (pelvis en dirección ventral) y de anomalías de la vascularización. Los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar complicaciones como obstrucción ureteral, cálculos e infecciones de repetición. En los casos con manifestaciones clínicas importantes se puede practicar una pieloplastia o una división del istmo.

Duplicidad pieloureteral

Con este término se designa una anomalía caracterizada porque el riñón contiene dos pelvis que forman dos uréteres. Puede ser unilateral o bilateral, y la duplicidad ureteral, completa o parcial. En la duplicidad completa los uréteres entran por separado en la vejiga, mientras que en la incompleta, la forma más común, se unen antes y penetran por un solo punto. La prevalencia es del orden del 4% de la población y afecta con mayor frecuencia al lado izquierdo que al derecho. Uno de los orificios de entrada en la vejiga es a menudo ectópico y puede estar obstruido; asimismo, la porción intravesical puede estar dilatada y dar lugar a un quiste o un ureterocele. Casi siempre, el orificio ureteral ectópico corresponde al uréter que drena el polo renal superior y puede ser incontinente con reflujo. Las complicaciones clínicas que puede presentar corresponden a infecciones urinarias recidivantes. La duplicidad también puede descubrirse de forma casual. Si el paciente presenta una clínica acusada, el tratamiento de elección es la heminefrectomía. Si todo el riñón se encuentra muy lesionado se practica la nefrectomía.

Riñón supernumerario

El riñón supernumerario es una anomalía muy rara que se caracteriza por la existencia de una masa renal sin comunicación parenquimatosa con el otro riñón, que posee pelvis y uréter propios con irrigación vascular independiente. Por lo general es más pequeño y se halla por debajo del riñón normal del mismo lado y habitualmente su uréter se une al del riñón superior. La conducta terapéutica cuando el riñón supernumerario ocasiona manifestaciones clínicas es la nefrectomía.

ANOMALÍAS DEL DESARROLLO DE LA VÍA URINARIA

Hidronefrosis congénita

La hidronefrosis congénita se produce por obstrucción de la vía urinaria. Si la obstrucción es alta, suele ser una anomalía de la unión pieloureteral; es el trastorno congénito más importante y frecuente de la pelvis renal, con una incidencia de 1/500 nacidos vivos. La obstrucción pieloureteral se puede producir debido a vasos aberrantes, bandas fibrosas, anomalías de inserción del uréter en la pelvis o por causas no aclaradas que se interpretan como un defecto funcional que implica una dificultad en el vaciamiento normal de la pelvis renal. Puede ser unilateral o bilateral. La obstrucción de la unión pieloureteral suele asociarse a pelvis extrarrenal.

La obstrucción baja suele ser causada por la presencia de válvulas de uretra posterior. Se trata de un defecto localizado en la uretra prostática. Da lugar a la uropatía obstructiva más grave en la infancia. En ausencia de una intervención precoz, incluso prenatal, conduce a insuficiencia renal crónica terminal precoz por la lesión parenquimatosa grave causada por la hidronefrosis. Se acompaña siempre de vejiga trabeculada y frecuentemente de reflujo vesicoureteral.

La tercera causa de hidronefrosis congénita es el reflujo vesicoureteral congénito causado por una anomalía madurativa del mecanismo valvular de la unión ureterovesical. Entre el 1% y el 2% de la población tiene algún grado de reflujo. La nefropatía del reflujo es revisada en el capítulo 99, Nefropatía obstructiva y nefropatía del reflujo.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Kerecuk L, Schreuder MF, Woolf AS. Renal tract malformations: perspectives for nephrologists. Nat Clin Pract 2006;4:312-25.

Renkema KY, Winyard PJ, Skovorodkin IN, Levtchenko E, Hindryckx A, Jeanpierre C, et al. EUCAKUT consortium. Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). Nephrol Dial Transplant 2011;26:3843-51.

Vivante A, Kohl S, Hwang DY, Dworschak GC, Hildebrandt F. Single-gene causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans. Pediatr Nephrol 2014;29:695-704.

ENFERMEDADES QUÍSTICAS DEL RIÑÓN

Existe un grupo heterogéneo de enfermedades, congénitas o adquiridas, con una causa genética o sin ella, que tienen en común la existencia de quistes renales. Generalmente, estos son de origen tubular y su causa más frecuente es una alteración en los procesos de diferenciación y proliferación del epitelio tubular. Las enfermedades quísticas renales de origen genético se agrupan actualmente bajo el epígrafe de *ciliopatías.* En todas ellas se ha localizado la proteína para la que codifica el gen

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 103-2 Clasificación de las enfermedades quísticas del riñón

HEREDITARIAS
Autosómicas dominantes
- Poliquistosis renal autosómica dominante
- Esclerosis tuberosa
- Enfermedad de von Hippel-Lindau
- Nefropatía tubulointersticial autosómica dominante

Autosómicas recesivas
- Poliquistosis renal autosómica recesiva
- Nefronoptisis
- Ligadas al sexo
- Síndrome orofaciodigital

NO HEREDITARIAS
Quistes simples
Enfermedad quística adquirida
Espongiosis renal (enfermedad de Cacchi-Ricci o ectasia ductal precalicial)
Neoplasias quísticas

causante de la enfermedad, en el cilio primario. A continuación se describen las enfermedades más importantes de este grupo (cuadro 103-2), salvo las displasias quísticas, que ya han sido tratadas.

NEFRONOPTISIS

La *nefronoptisis* (NPH) es una enfermedad autosómica recesiva y constituye la principal causa de pérdida de función renal de origen hereditario dentro de la infancia-adolescencia. Su incidencia se ha estimado en 1/50 000, y representaría alrededor del 5% de los casos de enfermedad renal terminal (ERT) a edad pediátrica. Los síntomas iniciales son anemia, poliuria, polidipsia y enuresis. La ecografía mostrará riñones de tamaño normal, que en relación con la insuficiencia renal se irán haciendo pequeños, con o sin quistes corticomedulares. En la histología se pueden visualizar, además de los quistes, una nefropatía intersticial y la desestructuración de la membrana basal. La enfermedad progresa hacia la ERT y según la edad a la que esta tenga lugar puede hablarse de NPH infantil (dentro de los primeros 3 años de vida) y juvenil (dentro de las tres primeras décadas de vida).
Las manifestaciones extrarrenales se presentan en aproximadamente un 15% de los pacientes y pueden afectar a órganos tan diversos como los ojos, el corazón, el sistema nervioso central, el hígado o los pulmones. El gen mutado en cada paciente es el principal determinante del tipo de NPH y sus manifestaciones extrarrenales. Se trata de una enfermedad genéticamente muy heterogénea pues se han identificado hasta 13 genes causantes de la enfermedad en la actualidad: *NPHP1-NPHP13.* De los genes descritos destaca *NPHP1* como causante de la mayoría de casos de NPH juvenil.

NEFROPATÍA TUBULOINTERSTICIAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

Bajo este epígrafe se incluyen una serie de enfermedades antes llamadas enfermedad medular quística o nefropatía hiperuricémica familiar. La nefropatía tubulointersticial autosómica dominante (NTAD) se presenta en la cuarta o quinta décadas de la vida. Su forma de presentación es parecida a la NPH, excepto en el retraso de crecimiento y las manifestaciones extrarrenales. Se conocen, hasta el momento, cuatro genes causantes de la enfermedad: MUC1, UMOD, HNF1b y REN, por este orden de frecuencia. La insuficiencia renal crónica (IRC) terminal aparece entre los 40 y los 70 años, existiendo una gran variabilidad intra- e interfamiliar. Son frecuentes la hiperuricemia y la gota en caso de mutaciones en MUC1 y, sobre todo, en UMOD. Las mutaciones en HNF1b pueden asociarse a alteraciones tipo CAKUT, diabetes, hiperuricemia, hipomagnesemia e hipopotasemia. En la NTAD los riñones son pequeños, con ecogenicidad aumentada y ocasionalmente con quistes de pequeño tamaño en la unión corticomedular visibles en la TC. Suele tener una progresión muy lenta a IRC terminal y ausencia de hematuria y proteinuria significativa, con clínica propia de enfermedad tubulointersticial. No existe tratamiento específico.

QUISTES RENALES SIMPLES

Los quistes renales simples, solitarios o múltiples, suelen ser intrascendentes. Su frecuencia aumenta con la edad: son raros en niños o adultos jóvenes y muy frecuentes en individuos de edad avanzada. No son hereditarios, pero se sabe poco de la contribución de factores genéticos y ambientales a su formación. Pueden medir unos pocos milímetros o varios centímetros de diámetro. Su pared consiste en tejido fibroso revestido interiormente por células epiteliales de origen tubular. Su contenido es un líquido seroso cuya composición química es la de un trasudado de plasma. Pueden contener uno o varios tabiques incompletos.
Generalmente son asintomáticos, aunque los de gran tamaño pueden causar molestias en el abdomen y en la región lumbar. Raras veces una hemorragia intraquística o la rotura espontánea pueden causar dolor agudo de mayor gravedad. Excepcionalmente, un quiste simple puede causar hematuria microscópica o macroscópica, pero casi siempre existe otra causa de estos signos. Los quistes localizados en el hilio renal pueden producir la apariencia urográfica de obstrucción calicial o hidronefrosis, por lo común sin trascendencia funcional (gammagrafía renal dinámica normal antes y después de furosemida). Se han descrito casos de hipertensión nefrogénica por un quiste intrarrenal que causa compresión arterial e isquemia. Otra rara complicación, generalmente en mujeres, es la infección de un quiste, casi siempre por *Escherichia coli.* El cuadro clínico consiste en fiebre alta, dolor localizado y a menudo derrame pleural asociado.
El diagnóstico se realiza mediante ecografía o TC. El tratamiento quirúrgico está indicado sólo cuando hay sospecha de malignidad o en caso de quistes complicados que no pueden tratarse percutáneamente de forma adecuada.

RIÑÓN EN ESPONJA

Llamado también *enfermedad de Cacchi-Ricci* o ectasia ductal precalicial o espongiosis renal. Es un trastorno frecuente caracterizado por la dilatación de la porción terminal de los túbulos colectores con quistes limitados a las pirámides medulares y, especialmente, las papilas renales. Se considera un proceso no hereditario, pero en algunas familias se ha observado una herencia autosómica dominante. El riñón en esponja puede asociarse al síndrome de Ehlers-Danlos y a hemihipertrofia congénita. El tamaño renal es normal o ligeramente aumentado. La escasa frecuencia con que este trastorno se diagnostica durante la infancia sugiere que es un proceso adquirido y no una anomalía congénita, aunque la explicación más lógica es que esta enfermedad sólo se diagnostica por urografía intravenosa, exploración que ha caído bastante en desuso, especialmente en la población pediátrica. Por lo general es un trastorno benigno y a menudo asintomático. Puede acompañarse de trastornos de la función tubular. La complicación más frecuente es la formación de cálculos en las dilataciones quísticas de los conductos papilares, responsable de episodios de hematuria microscópica o macroscópica y cólicos renales. La frecuencia de hipertensión e infección urinaria parece similar a la observada en otros enfermos con nefrolitiasis. Excepcionalmente, enfermos con numerosos episodios de obstrucción, pielonefritis y múltiples intervenciones quirúrgicas pueden desarrollar insuficiencia renal. El diagnóstico se establece por la demostración mediante urografía de la dilatación de los conductos papilares (*blush* papilar, estriaciones lineales y formas quísticas en ramo de flores o racimo de uvas). El grado de dilatación tubular es muy variable. La coexistencia de hipocitraturia y en ocasiones de ATR tipo 1 junto con la anomalía anatómica condicionan la formación de litiasis renal y nefrocalcinosis. No existe un tratamiento específico.

POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA RECESIVA

Concepto

Se caracteriza por la asociación de dilataciones quísticas de los túbulos colectores renales, fibrosis hepática congénita y, en ocasiones, dilatación no obstructiva de los conductos biliares intrahepáticos (enfermedad de Caroli).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Etiología

La prevalencia neonatal del estado homocigoto se estima entre 1:10 000 y 1:40 000. El gen de la poliquistosis renal autosómica recesiva, *PKDH1,* se ha localizado en el cromosoma 6p21 y codifica una proteína conocida como *fibroquistina* o *poliductina.* Dicha proteína se localiza en el cilio primario, por lo que esta enfermedad queda incluida en las llamadas *ciliopatías.*

Anatomía patológica

Los quistes son en realidad dilataciones de los túbulos colectores. Los riñones son de tamaño aumentado en la infancia, y en el momento de alcanzar la insuficiencia renal terminal son de tamaño más o menos normal.

Cuadro clínico

La mayor parte de los niños presentan al nacimiento riñones ecográficamente grandes y con aumento de ecogenicidad. En los casos más graves, los neonatos afectos presentan «síndrome de Potter» con oligoamnios grave e hipoplasia pulmonar. La mortalidad neonatal se relaciona con la afección pulmonar (hipoplasia, atelectasia, neumotórax, neumomediastino) y no suele relacionarse con la disfunción renal. Las manifestaciones clínicas en los pacientes que sobreviven el período neonatal incluyen: ERC, retraso de crecimiento, dificultad para la alimentación, HTA, infección urinaria, hiponatremia, trastornos de acidificación urinaria y, finalmente, secundario a la fibrosis hepática: hipertensión portal. Si hay enfermedad de Caroli pueden presentar también colangitis de repetición.

Diagnóstico

Las características ecográficas de los riñones incluyen el aumento de tamaño y de ecogenicidad (especialmente en la médula) y, a menudo, la presencia de pequeños quistes (de 2 cm o menos). La asociación constante de fibrosis hepática congénita determina que el aspecto ecográfico del hígado (aumento de ecogenicidad), el FibroScan® (mediante ecografía) e incluso la RM del hígado, así como la biopsia hepática, sean de utilidad en casos dudosos. Aunque, si hay una clara sospecha de fibrosis hepática e insuficiencia renal, debe obviarse la biopsia hepática por el riesgo de hemorragia. La diferencia respecto a la poliquistosis renal autosómica dominante a nivel ecográfico radica en que, en presencia de insuficiencia renal, en la forma dominante los riñones están francamente aumentados de tamaño, mientras que en la forma recesiva son de tamaño normal o disminuido. Actualmente es posible realizar el diagnóstico genético de la enfermedad, lo cual abre la posibilidad de realizar diagnóstico genético prenatal y preimplantacional.

Tratamiento

Consiste en un control estricto de la HTA, tratamiento de las complicaciones metabólicas de la ERC y, en caso necesario, diálisis y trasplante renal. Los enfermos con hipertensión portal sintomática serían excelentes candidatos para una derivación portosistémica, pero dada la elevada comorbilidad suele practicarse doble trasplante renal y hepático. Es aconsejable evitar la manipulación de la vía biliar en casos de enfermedad de Caroli por el elevado riesgo de colangitis.

■ POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

Concepto

Es una enfermedad multisistémica de muy alta penetrancia y de expresión variable que se caracteriza por la presencia de quistes renales bilaterales, quistes en otros órganos (hígado, páncreas, bazo, vesículas seminales) y anomalías extrarrenales que afectan al sistema cardiovascular (aneurismas intracraneales, enfermedad valvular cardíaca), digestivo (diverticulosis) y musculoesquelético (hernias abdominales). Es la enfermedad renal hereditaria más frecuente, con una prevalencia estimada entre 1:600 y 1:1000 nacidos vivos; es la tercera causa de insuficiencia renal terminal y representa cerca del 10% de los pacientes que requieren tratamiento renal sustitutivo en España.

Etiología

Es una enfermedad genéticamente heterogénea, ya que puede estar causada por dos genes distintos. Mutaciones del gen *PKD1* (en el cromosoma 16p13) y del gen *PKD2* (en el cromosoma 4q21-23) son responsables del 85% y del 15% de los casos, respectivamente. Estos genes codifican para la poliquistina 1 y la poliquistina 2, respectivamente. Ambas proteínas se localizan en el cilio primario, considerándose, por tanto, esta entidad como una ciliopatía.

Anatomía patológica

Cuando la insuficiencia renal es avanzada, los riñones suelen ser de gran tamaño, no conservan su silueta típica y contienen numerosos quistes de dimensiones variables en la corteza y en la médula. Histológicamente, el epitelio que reviste los quistes presenta áreas hiperplásicas de tipo papilar o polipoide y una frecuencia elevada de apoptosis. Las membranas basales pueden ser normales o estar muy engrosadas o laminadas. Son frecuentes las lesiones vasculares (esclerosis arteriolar) e intersticiales (inflamación y fibrosis) incluso en estadios poco avanzados de la enfermedad.

Patogenia

Mediante microdisección de riñones poliquísticos se ha demostrado la presencia de numerosos divertículos en todos los segmentos del túbulo renal. El mecanismo responsable de la formación de estas dilataciones focales podría ser una alteración de la membrana basal tubular o una proliferación primaria excesiva del epitelio tubular. Sea cual fuere el mecanismo inicial, al aumentar de tamaño estos divertículos se desconectan de su origen tubular y crecen de forma autónoma. Se ha demostrado el origen clonal de los quistes renales y hepáticos. Diversos hallazgos sugieren que el primer paso en la expansión clonal de una célula epitelial de manera que un quiste aparece cuando el alelo no afecto por la mutación germinal sufre una mutación somática y, por consiguiente, tiene lugar la inactivación de los dos alelos del gen *PKD.* Actualmente se apoya también la dosis de proteína (haploinsuficiencia) como factor determinante de la gravedad de la enfermedad y base patogénica de la misma.

Cuadro clínico

Los primeros síntomas pueden presentarse a cualquier edad, siendo muy infrecuente en la infancia y generalmente aparecen entre la tercera y la quinta décadas de la vida. Consisten en dolor abdominal o lumbar, hematuria, hipertensión y, con menor frecuencia, infección urinaria, litiasis, insuficiencia renal descubierta de forma incidental o presencia de una masa abdominal palpable. Las causas de *dolor abdominal* son muy diversas e incluyen distensión producida por los quistes, hemorragia intraquística, hematuria macroscópica con coágulos, hematoma perinéfrico o nefrolitiasis. También puede originarse por quistes hepáticos complicados o diverticulitis. La HTA es muy frecuente y a menudo se desarrolla cuando la función renal es todavía normal, aunque el tamaño renal suele estar siempre aumentado. Parece probable que en la poliquistosis renal exista un defecto intrínseco renal responsable de retención de sodio, expansión de volumen e hipertensión. Los niveles de aldosterona y la actividad renina plasmática son normales o ligeramente elevados. La mayoría de los pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante desarrollan *insuficiencia renal* y esta alcanza el estadio terminal si sobreviven el número de años suficiente. El volumen renal es el factor pronóstico predictivo más importante de cara a la aparición de insuficiencia renal. Una vez aparece la insuficiencia renal, el filtrado glomerular disminuye a razón de unos 5 mL/min cada año. Aproximadamente el 50% de los pacientes desarrollan insuficiencia renal terminal alrededor de los 60 años. Los pacientes con mutaciones en el gen *PKD2* suelen tener un curso clínico más benigno que los pacientes *PKD1,* con una mayor supervivencia y una más lenta progresión de su insuficiencia renal. La edad media de entrada en diálisis es de 56 años para *PKD1* y de 74 para *PKD2.* Las mutaciones truncantes de *PKD1* dan lugar a las formas más graves de la enfermedad con inicio de diálisis más precoz, frecuentemente antes de los 50 años. La *infección* de un quiste renal es más frecuente en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

mujeres y suele estar causada por microorganismos entéricos. Si no existe comunicación del quiste con la vía urinaria los cultivos de orina pueden ser negativos. Si mediante ecografía o TC no se identifica el quiste infectado y es perentoria su localización dada la mala respuesta al tratamiento antibiótico y necesidad de drenaje, se recomienda realizar una PET-TC. Uno de cada cinco pacientes con poliquistosis desarrolla *nefrolitiasis.* La composición química de los cálculos (generalmente, oxalato cálcico o ácido úrico) y la frecuencia de valores subnormales de citrato en la orina y de valores de pH urinario bajos indican la importancia de factores metabólicos, además de factores mecánicos, en la patogenia de esta complicación. No está aumentada la prevalencia de cáncer renal en esta enfermedad, aunque si este existe puede retrasarse el diagnóstico debido a la alteración de la arquitectura renal.

La presencia de *quistes hepáticos* generalmente es asintomática, se desarrolla más tarde que la poliquistosis renal y tiende a ser más grave en las mujeres que en los varones, pero incluso los hígados más afectos contienen suficiente parénquima residual para mantener una función hepática normal. El desarrollo de ascitis en un enfermo con poliquistosis hepática se debe generalmente a la compresión por quistes de las venas hepáticas en su confluencia con la cava inferior. Es más frecuente la descompensación ascítica grave en pacientes con poliquistosis hepática masiva que son sometidos a nefrectomía bilateral.

Estudios angiográficos con RM detectan *aneurismas intracraneales* en el 5%-10% de los pacientes con poliquistosis renal. La mayoría de estos aneurismas son de tamaño muy pequeño, con un diámetro inferior a 6 mm, y con riesgo de rotura muy bajo. No obstante, la incidencia de hemorragia subaracnoidea por rotura de un aneurisma intracraneal en la poliquistosis renal es de 5 a 10 veces superior a la observada en la población general. Existe un acuerdo general en no hacer el despistaje sistemático de aneurismas intracraneales a todos los pacientes con poliquistosis. Se aconseja realizar una angio-RM sin contraste cuando hay antecedentes familiares de hemorragia cerebral o accidente vascular cerebral no filiado, cuando hay síntomas neurológicos atribuibles a un posible aneurisma y cuando el paciente desarrolla un trabajo de riesgo en el que una pérdida de conocimiento brusca podría tener consecuencias funestas. Otros trastornos asociados a la poliquistosis renal autosómica dominante incluyen anomalías cardiovasculares (prolapso de la válvula mitral, dilatación de la raíz aórtica, aneurismas o disecciones aórticas, válvula aórtica bicúspide y coartación de aorta), divertículos de colon y hernias inguinales.

Diagnóstico

El método de elección para el diagnóstico de la enfermedad, por su rapidez, sensibilidad, seguridad y costo, es la ecografía. No obstante, antes de los 20 años de edad el número de falsos negativos es elevado. En los sujetos con un 50% de riesgo de padecer la enfermedad, los criterios ecográficos diagnósticos de poliquistosis renal son la presencia de al menos tres quistes antes de los 39 años, de dos quistes o más en cada riñón entre los 39 y los 59 años y de cuatro quistes o más en cada riñón en sujetos de más de 60 años. La ausencia de quistes a los 40 años descarta razonablemente la enfermedad.

El diagnóstico molecular suele hacerse mediante detección directa de mutaciones tanto en *PKD1* como en *PKD2,* aunque mucho más compleja y costosa para *PKD1.* Dado su coste y complejidad, no se realiza de rutina en todos los pacientes, sino en casos dudosos, en ciertos casos de forma presintomática, en casos infantiles severos, en donantes renales emparentados y para ofrecer opciones reproductivas seguras.

Tratamiento

Está dirigido a la prevención de complicaciones y, si es posible, a retrasar la progresión de la insuficiencia renal. En mayo de 2015 se ha aprobado por parte de la Agencia Europea del Medicamento el primer fármaco para esta enfermedad: el tolvaptán (antagonista del receptor de la vasopresina). Dicho fármaco ha demostrado su efecto reduciendo la velocidad de crecimiento del volumen renal y enlenteciendo el declive de función renal. Independientemente de la existencia de un tratamiento específico debe prestarse especial atención a la detección precoz y al tratamiento estricto de la hipertensión, así como a la corrección de otros factores de riesgo cardiovasculares, ya que las complicaciones cardiovasculares constituyen la principal causa de mortalidad. Los IECA y los ARA-II parecen tener algunas ventajas sobre otros hipotensores. El estudio CRISP no ha mostrado un efecto sobre la progresión de la enfermedad por el hecho de utilizar doble bloqueo del SRAA mediante IECA y ARA-II; sin embargo, ha mostrado a largo plazo un enlentecimiento en el aumento de volumen renal en pacientes con función renal preservada y control muy estricto de PA (PAD < 75 mm Hg). Deben evitarse la participación en deportes de contacto y la utilización de cinturones apretados, el abuso de opiáceos o analgésicos, las manipulaciones innecesarias del tracto urinario y el uso inadecuado de diuréticos o la restricción excesiva de sodio en enfermos con insuficiencia renal y pérdida renal de sodio. En enfermos con insuficiencia renal es aconsejable una restricción proteica moderada. Si existe una elevada sospecha de infección quística se recomienda iniciar el tratamiento con ciprofloxacino o levofloxacino endovenoso u oral según la gravedad del cuadro. Ante la ausencia de respuesta se aconseja añadir una cefalosporina. Si a pesar del tratamiento antibiótico persiste el cuadro séptico, se aconseja drenar el quiste, que debe ser previamente identificado por ecografía/TC/PET-TC. La descompresión quirúrgica o laparoscópica de riñones poliquísticos sólo está indicada en enfermos con dolor renal crónico incapacitante. Los aneurismas intracraneales con un diámetro superior a 10 mm deben tratarse quirúrgicamente; aquellos con un diámetro inferior a 6 mm tienen un bajo riesgo de rotura y deben evaluarse anualmente. No existe acuerdo general acerca del tratamiento de los aneurismas entre 6 y 9 mm de diámetro.

SÍNDROME OROFACIODIGITAL

Es una enfermedad hereditaria ligada al sexo, letal en varones y que en mujeres cursa con alteraciones dentales y palatinas, hipoplasia de las aletas nasales, braquidactilia, retraso mental variable en algunos casos y riñones con múltiples quistes. Los riñones son parecidos a los de la poliquistosis dominante, pero de menor tamaño. En las familias destaca la afección exclusiva de las mujeres. Su prevalencia estimada es de 1/250 000. Está causado por mutaciones en el gen *CXORF5,* localizado en Xp22.

ESCLEROSIS TUBEROSA

Es una enfermedad autosómica dominante de alta penetrancia y expresión muy variable. Está causada por dos genes distintos, el primero en el brazo largo del cromosoma 9 *(TSC1)* y el segundo en el brazo corto del cromosoma 16 *(TSC2),* muy cerca del gen de la poliquistosis renal autosómica dominante *(PKD1).* La enfermedad es más frecuentemente causada por mutaciones en *TSC2* que en *TSC1* (79% frente al 21%) y la gravedad de la enfermedad es mayor también en pacientes con mutaciones en *TSC2* comparado con *TSC1.* Puede afectar al SNC (túberes corticales, astrocitomas), la piel (manchas hipomelánicas, angiofibromas faciales, nódulos de Könen, lesiones rasposas), la retina, los riñones, el corazón y los pulmones.

La afección renal se caracteriza por la presencia de angiomiolipomas, quistes y muy raramente carcinomas. Los angiomiolipomas son tumores benignos compuestos de tejido adiposo, músculo liso y vasos sanguíneos anormales. El componente muscular puede ser pleomórfico, con células intensamente eosinófilas, núcleos hipercromáticos de gran tamaño y figuras mitóticas esporádicas, lo que puede inducir a un diagnóstico erróneo de malignidad. Los angiomiolipomas pueden ser asintomáticos o causar hematuria macroscópica, dolor lumbar o abdominal, hemorragia retroperitoneal y fiebre. La distinción entre un angiomiolipoma y un carcinoma renal suele ser sencilla por TC, que demuestra claramente la presencia de grasa, pero en caso de angiomiolipomas pobres en grasa puede ser necesaria una RM o incluso una biopsia para descartar malignidad. La prevalencia de carcinoma renal no está aumentada, aunque aparecen en edades más precoces y son de estirpe histológica más variada que en la población general. El tratamiento de los angiomiolipomas antiguamente era mediante embolización arterial o nefrectomía parcial si el tamaño de las lesiones era grande. Actualmente, el tratamiento de esta enfermedad con inhibidores de mTOR se considera tratamiento de primera línea para la enfermedad. La insuficiencia renal es poco frecuente en estos pacientes y suele ser por intervenciones quirúrgicas repetidas

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

sobre los riñones o por invasión generalizada de los riñones por los angiomiolipomas. Existe una forma de esclerosis tuberosa peculiar que consiste en presencia de grandes masas quísticas renales al nacer y el resto de manifestaciones propias de la esclerosis tuberosa. Se trata de un síndrome de genes contiguos, causado por la deleción de parte del gen *TSC2* y del gen *PKD1*. En estos casos, la aparición de insuficiencia renal en la infancia-juventud suele ser la norma.

ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU

Es una enfermedad neoplásica familiar autosómica dominante con alta penetrancia y expresión variable, cuyo gen *(VHL)* se ha localizado en el brazo corto del cromosoma 3. Su prevalencia aproximada es de 1:40 000. Puede afectar al cerebelo, el bulbo y la médula espinal (hemangioblastomas), la retina (angiomatosis y hemangioblastomas), el riñón (quistes, hemangiomas, adenomas y carcinomas), el páncreas (quistes y, raras veces, neoplasias), el hígado (hemangiomas), el epidídimo (quistes y adenomas) y las glándulas suprarrenales (feocromocitoma). Los quistes renales generalmente están revestidos por un epitelio hiperplásico, a menudo con nódulos murales de carcinoma de células claras. Los carcinomas en esta enfermedad son con frecuencia multicéntricos y bilaterales. Los quistes suelen ser asintomáticos, pero los pacientes con riñones difusamente quísticos pueden desarrollar insuficiencia renal. Los carcinomas renales y los hemangioblastomas del SNC son las principales causas de morbimortalidad.

La detección presintomática y el tratamiento precoz de las complicaciones revisten especial importancia. Cada año debe realizarse una TC o una RM del abdomen. Actualmente se puede hacer un estudio genético de la enfermedad mediante detección de mutaciones en el gen *VHL*. El tratamiento quirúrgico de un carcinoma renal debe preservar tanto tejido renal como sea posible debido a la alta probabilidad de que posteriormente se desarrollen nuevas lesiones. La nefrectomía bilateral está indicada en enfermos con insuficiencia renal terminal.

ENFERMEDAD RENAL QUÍSTICA ADQUIRIDA

Es la degeneración quística del parénquima renal que ocurre en riñones con ERCT, probablemente como consecuencia del estado de uremia prolongado. De alguna manera el estado urémico proporciona una señal (trastorno metabólico, acumulación de un producto tóxico o factor de crecimiento) que, directa o indirectamente, estimula la proliferación del epitelio tubular. La regresión de la enfermedad quística observada en algunos enfermos después de un trasplante renal es compatible con esta hipótesis. El epitelio que reviste los quistes es de tipo cuboidal, a menudo hiperplásico y, en más del 90% de los quistes, de origen proximal. Al igual que en la poliquistosis renal autosómica dominante, los quistes se originan como dilataciones focales del túbulo renal.

Puede preceder al inicio de diálisis y progresar independientemente del tipo de diálisis utilizado. La frecuencia aumenta con el tiempo en diálisis, con mayor riesgo en pacientes varones, afectos de nefroangiosclerosis o de etnia negra. Afecta a más de la mitad de los enfermos en diálisis crónica durante más de 3 años. Suele ser asintomática, pero dos complicaciones pueden causar manifestaciones clínicas: hemorragia y degeneración maligna. La hemorragia retroperitoneal, subcapsular, intraquística o en el sistema colector puede causar dolor o hipotensión grave. Los carcinomas de células renales son cuatro veces más frecuentes y ocurren a una edad más temprana en esta enfermedad que en la población general. Por razones de coste no se puede justificar la evaluación indiscriminada de todos los pacientes en programas de diálisis. Obviamente, deben evaluarse aquellos que desarrollan hematuria, dolor abdominal o lumbar, fiebre, enfermedad sistémica sin explicación aparente y antes de recibir un trasplante renal. La TC con contraste intravenoso es mejor que la ecografía para la detección de un carcinoma en un riñón con enfermedad quística. Las lesiones sólidas de más de 2 cm de diámetro requieren tratamiento quirúrgico, generalmente una nefrectomía bilateral, debido a que los carcinomas renales en esta enfermedad son a menudo multifocales y bilaterales.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, Gansevoort RT, Harris T, Horie S, et al.; Conference Participants. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int 2015;88:17-27.

Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The Tuberous Sclerosis Complex. N Eng J Med 2006;355:1345-56.

Hildebrandt F, Attanasio M, Otto E. Nephronophthisis: disease mechanisms of a ciliopathy. J Am Soc Nephrol 2009;20:23-35.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

LITIASIS RENAL

Capítulo 104

E. Oliva Dámaso | J. C. Rodríguez Pérez

CONCEPTO

La litiasis renal es un cuadro complejo en el que intervienen factores genéticos, anatómicos y ambientales. Aunque se percibe como una afección aguda, existe cada vez más evidencia de que se trata de una enfermedad sistémica que puede llevar a una insuficiencia renal crónica susceptible de precisar diálisis. Además, en los últimos años se ha sabido que se asocia con un riesgo aumentado de padecer HTA, cardiopatía isquémica, síndrome metabólico y diabetes mellitus.

EPIDEMIOLOGÍA

La litiasis renal es un problema relativamente frecuente en la población general, cuya incidencia ha aumentado notablemente en los últimos años, aunque esta es muy variable según el área geográfica analizada. En Europa occidental, la incidencia estimada es del 0,5% en la población, con una prevalencia del 5% y una tendencia a la recidiva del 50% a los 5 años y del 75% a los 25 años. Predomina en el sexo masculino, con una relación de 2-4:1, y se presenta fundamentalmente durante la tercera década de la vida. En las mujeres existe un segundo pico de incidencia sobre la quinta década de la vida, como consecuencia de la hipercalciuria inducida por un aumento de resorción ósea relacionado con la menopausia. La población caucásica tiene mayor incidencia que hispánicos, asiáticos y afroamericanos, y aproximadamente un 30% tiene algún familiar de primer orden afecto de la misma enfermedad.

ETIOLOGÍA Y COMPOSICIÓN

Los cálculos renales son estructuras cristalinas incluidas en una matriz orgánica (una mucoproteína constituida en un 60% por proteínas y en un 20% por hidratos de carbono) y están compuestos por materiales que normalmente se eliminan por la orina. Se forman en las papilas renales y crecen hasta que, de forma aleatoria, se rompen y los fragmentos pasan al sistema excretor. Hasta un 70%-80% de los cálculos están constituidos por sales de calcio (los más frecuentes son los de oxalato cálcico), que pueden ser monohidratados (whewellita) o dihidratados (weddellita). Los cálculos de fosfato cálcico son poco frecuentes y están formados por apatita en el 7% y por brushita en el 1%. Aproximadamente un 20% de los cálculos son de estruvita, la cual

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

únicamente se forma en presencia de bacterias que poseen la enzima ureasa, y suelen ser cálculos de gran tamaño. Sus cristales están constituidos por iones de magnesio, amonio y fosfato que adquieren una forma prismática-rectangular (en tapa de ataúd). En un 5% y 15% de los casos, según las series, los cálculos son de ácido úrico y adquieren un color rojo anaranjado; muestran birrefringencia a la luz polarizada. Los cálculos de *cistina* se dan en menos del 1% de las litiasis, son de gran dureza y son planos, hexagonales y de color amarillo.

PATOGENIA

Los cálculos renales suelen ser el resultado de la rotura de un delicado equilibrio entre solubilidad y precipitación de sales, y se dan con mayor probabilidad cuando existen uno o más factores que dan lugar a la saturación de la orina, la formación de cristales y la consiguiente agregación para formar el cálculo clínicamente detectable. En el momento actual existe controversia acerca del lugar de inicio de la formación del cálculo. Algunos autores creen que en los túbulos se forman agregados de cristales que crecen y se anclan al epitelio tubular. Sin embargo, existe evidencia creciente de que los cálculos se forman en el intersticio medular, y posteriormente se adhieren a la papila y dan lugar a la placa de Randall (calcificación en el vértice de la papila).

SATURACIÓN

La orina contiene sales litógenas y en un momento determinado puede estar sobresaturada de estas sustancias y favorecer la formación de un cálculo. El límite en la solubilidad se halla determinado por el pH, la temperatura y la concentración de dicha sustancia.

NUCLEACIÓN

La nucleación espontánea ocurre cuando las moléculas en solución no pueden mantenerse aisladas entre sí y se agrupan para formar una estructura cristalina primitiva.

INHIBICIÓN DE LA CRISTALIZACIÓN

En la orina hay sustancias inhibidoras que impiden el crecimiento del cálculo y sustancias quelantes que se unen con los iones litogénicos para formar complejos solubles. Los inhibidores más importantes de los cristales de oxalato cálcico son los glucosaminoglucanos, la nefrocalcina y la proteína de Tamm-Horsfall, mientras que los inhibidores de los cristales de fosfato cálcico son citrato, pirofosfato y magnesio. Los quelantes más importantes son magnesio para oxalato y citrato para calcio.

ALTERACIÓN DEL pH URINARIO

La variación del pH urinario influye en gran manera en la formación de cálculos de ácido úrico (favorecidos por un pH ácido) y de estruvita (potenciados por un pH alcalino). El pH también influye, aunque de forma más moderada, en la formación de los cálculos de cistina (favorecidos por un pH ácido) y fosfato (favorecidos por un pH alcalino). Por el contrario, no influye en absoluto en los cálculos de oxalato cálcico.

DISMINUCIÓN DEL VOLUMEN URINARIO

La reducción del volumen de orina y la estasis urinaria favorecen la cristalización, la primera al aumentar la concentración de las sales y la segunda al favorecer el crecimiento del núcleo primitivo y retener más tiempo en el sistema urinario los núcleos cristalinos formados.

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico de la litiasis renal es muy variable. Mientras el cálculo está fijo en la papila o el sistema excretor, suele ser asintomático, con excepción de la presencia de hematuria macroscópica o microscópica, que obligan a realizar un diagnóstico diferencial con quistes renales, neoplasias de riñón o del urotelio, tuberculosis o infecciones del aparato urinario. Sin embargo, cuando el cálculo se desprende y desciende por la vía urinaria produce un dolor agudo característico como consecuencia de la distensión de la vía urinaria, conocido como cólico nefrítico. El dolor del cólico nefrítico se localiza inicialmente en la fosa lumbar y su intensidad aumenta rápidamente hasta hacerse intolerable. Una vez instaurado, el dolor puede tener oscilaciones de intensidad. Es frecuente que se acompañe de náuseas, vómitos, sudoración, palidez y, en ocasiones, íleo paralítico, así como hematuria microscópica o macroscópica.

El paciente también puede presentar hipersensibilidad en la zona lumbar o en la parte anterior del abdomen, con rigidez muscular asociada. El dolor puede permanecer en la fosa lumbar o irradiarse inicialmente al flanco abdominal y, posteriormente, a la zona testicular o vulva. Si el dolor migra hacia abajo indica que el cálculo desciende por el uréter. Los cálculos en el tercio medio del uréter suelen producir dolor en el flanco y los situados en el tercio inferior ocasionan dolor abdominal bajo o genital. Cuando el cálculo está en la porción intravesical del uréter produce síndrome miccional o dolor en la zona genital. El dolor del cólico nefrítico suele desaparecer cuando el desplazamiento del cálculo permite la descompresión de la vía urinaria. La presencia de microhematuria en el urianálisis y de un cuadro clínico sugestivo de cólico nefrítico tiene un alto valor predictivo de la presencia de litiasis, si bien la ausencia de hematuria no excluye el diagnóstico. Otras manifestaciones de la litiasis son dolor lumbar continuo, infección urinaria, uropatía obstructiva y expulsión de pequeñas concreciones semejantes a arena (arenilla) con dolor.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la litiasis se basa en confirmar la presencia de la misma, evitar y/o detectar las complicaciones asociadas y finalmente intentar identificar la alteración específica causante de la formación de cálculos para poder aplicar un tratamiento específico. Para ello se precisa una anamnesis dirigida que incluya número de cálculos, frecuencia de formación, edad de inicio, tamaño y riñón afecto, tipo de litiasis si se conoce, necesidad previa de intervención urológica y respuesta, infecciones asociadas, antecedentes familiares, tipo de dieta, medicación concomitante y enfermedades de base (hiperparatiroidismo, enfermedades digestivas crónicas). Así, una litiasis de inicio temprano orientará hacia una cistinuria o una hiperoxaluria primaria, la repetición de episodios litiásicos en un mismo riñón sugiere una malformación renal o de la vía urinaria y la mala respuesta a la litotricia puede indicar la presencia de litiasis de cistina, que son de alta dureza. La lista de fármacos implicados en la aparición de litiasis se resume en el cuadro 104-1. Para completar el estudio metabólico también es preciso una exploración física completa, disponer de una prueba de imagen adecuada y realizar un estudio metabólico en caso de estar indicado (cuadro 104-2).

Cuadro 104-1 Medicación asociada a litiasis

LITIASIS CÁLCICA
Diuréticos de asa
Vitamina D
Glucocorticoides
Antiácidos
Teofilina

LITIASIS ÚRICA
Salicilatos
Probenecid
Contraste yodado
Alopurinol (relacionado con litiasis xantínica)

LITIASIS QUE ESTÁ FORMADA POR EL FÁRMACO
Triamtereno
Aciclovir (infusión rápida)
Indinavir
Saquinavir
Ritonavir
Penicilina
Sulfamidas
Cefalosporinas
Quinolonas

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 104-2 Indicaciones de estudio metabólico

- Antecedentes familiares de litiasis
- Presencia de litiasis bilateral
- Enfermedades inflamatorias del intestino, diarrea crónica o síndromes de malabsorción
- Antecedente de operación bariátrica
- Afecciones asociadas a litiasis (hiperparatiroidismo primario, gota, acidosis tubular renal)
- Presencia de nefrocalcinosis
- Presencia de osteoporosis o fracturas esqueléticas patológicas
- Litiasis de cistina, ácido úrico o fosfato cálcico
- Niños

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

PRUEBAS DE IMAGEN

La TC helicoidal sin contraste se considera la mejor prueba radiológica para el diagnóstico de litiasis urinaria, ya que detecta la mayoría de las litiasis y según su densidad, su localización y su apariencia, puede sugerir la composición del cálculo. Además, detecta obstrucciones de la vía urinaria y es capaz de definir otros diagnósticos diferenciales. En cuanto a la radiografía simple de abdomen, esta aporta mucha información en el diagnóstico y seguimiento y es muy fácil de realizar, pero sólo es útil en casos de litiasis radiopaca, sin que se visualicen las litiasis úricas y de xantina. La ecografía abdominal es la técnica de elección en embarazadas y permite además detectar litiasis radiolúcidas y obstrucciones de la vía urinaria, pero tiene como desventaja la dificultad de visualización de las litiasis ureterales y las de pequeño tamaño.

ESTUDIO BIOQUÍMICO Y METABÓLICO DE LA LITIASIS

Entre las pruebas de laboratorio iniciales, la positividad de nitritos o bacterias en la tira reactiva orientará hacia una infección de la vía urinaria. La presencia de cristales y el pH en la orina pueden orientar respecto a la etiología de la litiasis. También se recomienda realizar una analítica sanguínea básica que incluya función renal, ionograma y hemograma completo; el estudio metabólico se reserva para un segundo tiempo. Si se dispone físicamente de la litiasis tras ser expulsada, esta se remitirá al laboratorio para el análisis de su composición. El estudio metabólico de la litiasis está encaminado a identificar la alteración que causa la litiasis con la intención de aplicar un tratamiento específico y sólo está indicado en las circunstancias expuestas en el cuadro 104-2. Esta evaluación se efectúa en régimen ambulatorio, separado al menos 3 meses del último episodio de cólico nefrítico, tras una dieta libre y con la medicación que el paciente toma habitualmente. Ha de incluir: perfil bioquímico sanguíneo (con pH), sedimento y cultivo de orina, determinación en orina de 24 h (con calcio, ácido úrico, oxalato, fosfato, sodio, cloro, citrato y magnesio). En los pacientes en que se detecta una hipercalciuria es aconsejable determinar: PTH, 25 hidroxivitamina D y calciuria/24 h tras una dieta de restricción de calcio después de un ayuno de toda la noche y tras sobrecarga oral de calcio. Esta técnica permite detectar la existencia de una hipercalciuria absortiva y clasificar esta como tipo I (no responde a la restricción de calcio y tiene una respuesta exagerada a la sobrecarga oral) o tipo II (en la que el calcio urinario se normaliza tras restringir el mismo en la dieta). La hipercalciuria tubular no se modifica por la restricción oral de calcio y cursa con niveles de PTH elevados y calcio sérico normal. Algunos autores recomiendan 3 determinaciones, ya que la determinación repetida de los parámetros urinarios incrementa la posibilidad de detectar alguna anomalía metabólica.

TIPOS DE LITIASIS

LITIASIS CÁLCICA

La litiasis cálcica es la causa más frecuente de litiasis renal y puede asociarse a hipercalciuria, hiperuricosuria, hiperoxaluria, hipocitraturia o cursar sin anomalías metabólicas conocidas, forma denominada *litiasis cálcica idiopática.* Es frecuente que en un mismo paciente con litiasis cálcica secundaria coexistan varias anomalías de las citadas.

Hipercalciuria

Ante un paciente con litiasis e hipercalciuria debe descartarse, en primer lugar, que esté afecto de hipercalcemia. La causa más frecuente de litiasis renal asociada a hipercalcemia es el hiperparatiroidismo primario, responsable del 5% de las litiasis; los cálculos están compuestos por oxalato cálcico o hidroxiapatita en la mayoría de las ocasiones (tabla 104-1). Cuando la calcemia es normal, se considera una hipercalciuria idiopática, si bien antes de establecer este diagnóstico hay que descartar otras causas como la acidosis tubular distal, tanto en su forma hereditaria como la esporádica, que son causa de nefrocalcinosis, litiasis renal e insuficiencia renal progresiva. La forma adquirida por otros procesos patológicos y la forma proximal no forman cálculos. Los cálculos de la acidosis tubular renal distal están compuestos por fosfato cálcico y resultan de la combinación de hipercalciuria, pH urinario alcalino, baja concentración de citrato en orina y elevada excreción urinaria de fosfato. Otras causas de hipercalciuria normocalcémica son la depleción de fosfato, el riñón en esponja medular, la diabetes mellitus, la artritis reumatoide juvenil y el uso prolongado de furosemida.

La *hipercalciuria idiopática* es la causa más frecuente de litiasis renal, responsable del 60% de los casos de litiasis renal y del 70%-80% de los de hipercalciuria. Tiende a ser familiar, es más prevalente en varones que en mujeres y el primer episodio litiásico suele ocurrir durante la tercera década de la vida. Existen también distintas formas monogénicas de hipercalciuria, entre las cuales se encuentra la enfermedad de Dent. Los cálculos se componen casi exclusivamente de oxalato cálcico, si bien el fosfato cálcico también puede formar parte de su composición.

Hipocitraturia

El citrato inhibe la nucleación espontánea del oxalato cálcico y retarda la aglomeración de los cristales preformados de este. Además, es un potente inhibidor del crecimiento de los cristales de fosfato cálcico y reduce la saturación urinaria de las sales cálcicas. La hipocitraturia (excreción urinaria menor de 300 mg/día en ambos sexos) aparece en el 30% de las litiasis cálcicas, y sus principales causas son la acidosis tubular renal, la enfermedad renal crónica, el tratamiento con acetazolamida o tiazidas, la depleción de potasio y magnesio, la inanición y la malabsorción intestinal. No obstante, lo más frecuente es que no se detecte ninguna causa conocida, situación que se denomina *hipocitraturia idiopática.*

Hiperoxaluria

El organismo humano no metaboliza el oxalato, por lo que este sólo puede eliminarse a través de la excreción renal, y proviene de dos fuentes: de la producción endógena y de la absorción intestinal a partir de los alimentos. La hiperoxaluria se define como la eliminación urinaria de oxalato superior a 50 mg/día.

La hiperoxaluria primaria (oxalosis) es el resultado de dos defectos genéticos bioquímicos del metabolismo del oxalato en el hígado. El tipo I se debe al déficit de la alanina-glioxilato aminotransferasa, de herencia autosómica recesiva, que cursa con una excreción urinaria alta de ácido glicólico y oxalato y se manifiesta clínicamente en la infancia con litiasis oxalocálcica recidivante que progresa hacia nefrocalcinosis e insuficiencia renal. Los pacientes con hiperoxaluria hereditaria de tipo II muestran deficiencia en la actividad de la enzima D-glicérico deshidrogenasa, y en la orina aparecen cantidades elevadas de oxalato y de ácido L-glicérico y, por tanto, cálculos de repetición. Ambas entidades se diagnostican por biopsia hepática y suelen presentar un depósito de oxalato cálcico generalizado en edades tempranas de la vida que suele condicionar además la aparición de una miocardiopatía y alteraciones hematológicas.

La hiperoxaluria secundaria o adquirida se ha descrito especialmente en pacientes con trastornos intestinales como fibrosis quística, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria del intestino y resección ileal. Los ácidos grasos libres en alta concentración ligan el calcio y reducen su concentración intraluminal. Con ello se reduce la formación normal de oxalato cálcico insoluble y existe más oxalato soluble disponible para su absorción intestinal. Existe también una forma ligada, por lo general, a una ingesta excesiva de alimentos y líquidos ricos en oxalato (té, chocolate, nueces, espinacas, etc.).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 104-1 Resumen de la etiología, diagnóstico y tratamiento de la litiasis renal

TIPO DE LITIASIS	CAUSA	ENFERMEDAD/ TRASTORNO DE BASE	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO ESPECÍFICO	MISCELÁNEA
Cálcica	Hipercalciuria idiopática	¿Hereditaria?	Hipercalciuria inexplicable con normocalcemia EU calcio > 300 mg/día (varones) y > 250 mg/día (mujeres) Cociente calcio/creatinina > 0,33	Dieta baja en sodio y proteínas, y normal en calcio Tiazidas +/– citrato potásico +/– bicarbonato	Absortiva de tipo I (no responde a la restricción de calcio y tiene una respuesta exagerada a la sobrecarga oral) o tipo II (en la que el calcio urinario se normaliza tras restringir el mismo en la dieta)
	Hiperuricosuria	Dieta, gota, sobreproducción por neoplasias, fármacos	EU ácido úrico > 750 mg/día (mujeres) y > 800 mg/día (varones)	Dieta baja en purinas +/– alopurinol +/– citrato potásico +/– bicarbonato	El 80% de las litiasis son úricas y el resto contienen también calcio Alto índice de recidivas
	Hiperparatiroidismo primario	Neoplasia	Hipercalciuria asociada a hipercalcemia y PTH elevada	Intervención quirúrgica	
	Acidosis tubular renal distal	Hereditaria y esporádica	Hipercalciuria con normocalcemia, pH urinario > 5,5, hipocitraturia, hiperfosfaturia. Acidosis hiperclorémica. PTH elevada	Citrato potásico +/– bicarbonato	No se modifica por la restricción oral de calcio
	Hiperoxaluria primaria u oxalosis	Hereditaria AR	EU oxalato > 50 mg/día (ambos sexos). Biopsia hepática	Piridoxina Trasplante hepático	Progresa a nefrocalcinosis e insuficiencia renal. Miocardiopatía y alteraciones hematológicas
	Hiperoxaluria secundaria o adquirida	Síndromes de malabsorción intestinal	EU oxalato ≥ 50 mg/día (ambos sexos)	Dieta baja en oxalatos, aporte oral de carbonato cálcico, +/– citrato potásico +/– magnesio. Colestiramina	Se observa en dietas ricas en oxalato y bajas en calcio
	Hipocitraturia	Hereditaria y dieta	EU citrato < 300 mg/día (ambos sexos)	Dieta baja en sodio y proteínas y rica en cítricos. Citrato potásico	ATR, ERC, tratamiento con tiazidas, hipopotasemia e hipomagnesemia
	Idiopática	Desconocida	No se detectan alteraciones metabólicas	Medidas generales	
Úrica	Gota	Hereditaria	Diagnóstico clínico	Dieta baja en purinas +/– alopurinol +/– citrato potásico +/– bicarbonato	Cálculos radiotransparentes, de color rojo anaranjado, birrefringentes a la luz polarizada Alto índice de recidivas Favorecidos por pH urinario ácido
	Ingesta excesiva de proteínas de origen animal	Dieta	Pueden aparecer con normouricemia y nomouricosuria si pH urinario < 5,5 persistentemente		
	Tumores malignos	Neoplasia	Hiperuricemia en síndromes mieloproliferativos y lisis tumoral en relación con quimioterapia		
	Idiopáticos	¿Hereditaria?	Cálculos de ácido úrico sin gota		
	Deshidratación frente a estados diarreicos	Alteraciones intestinales	Normouricemia y normouricosuria, pero aumento de concentración urinaria de ácido úrico por disminución del volumen urinario. pH ácido	Corrección de la causa, hidratación y bicarbonato	

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 104-1 Resumen de la etiología, diagnóstico y tratamiento de la litiasis renal *(cont.)*

TIPO DE LITIASIS	CAUSA	ENFERMEDAD/ TRASTORNO DE BASE	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO ESPECÍFICO	MISCELÁNEA
	Síndrome de Lesch-Nyhan	Hereditaria AR	Déficit de hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa. Hiperuricemia e hiperuricosuria. Cursa con parálisis cerebral, coreoatetosis, espasticidad, etc.	Alopurinol	
	Fármacos uricosúricos	Farmacológica	Tratamiento con probenecid, salicilatos y contrastes yodados	Suspender los fármacos	
Cistina	Cistinuria	Hereditaria AR	Cristales amarillos, hexagonales patognomónicos. EU cistina > 200 mg/día. pH < 7,5	Dieta baja en sodio y proteínas animales +/– citrato potásico o bicarbonato potásico +/– captopril +/– penicilamina	Litiasis de alta dureza Mala respuesta a la litotricia
Estruvita	Gérmenes ureolíticos	Infecciosa	Cálculos coraliformes de gran tamaño. pH > 7. Forma prismática, rectangular, «en tapa de ataúd»	Antibióticos +/– tratamiento urológico	*Proteus, Klebsiella, Serratia, Ureaplasma*
Xantina	Xantinuria	Hereditaria AR	Déficit de xantina-oxidasa Litiasis radiotransparentes EU xantina aumentada Hipouricemia e hipouricosuria	Medidas generales	Cuadro similar al observado en pacientes tratados con alopurinol

*Pueden dar también hipercalciuria e hipercalcemia: metástasis, mieloma múltiple, linfomas, leucemias, intoxicación por vitamina D, sarcoidosis, síndrome de leche y alcalinos, inmovilización, tirotoxicosis, enfermedad de Paget y síndrome de Cushing.
AR: autosómica recesiva; ATR: acidosis tubular renal; ERC: enfermedad renal crónica; EU: eliminación urinaria en orina de 24 h, siempre y cuando se confirme que la orina está bien recogida; PTH: hormona paratiroidea.

LITIASIS ÚRICA

Hiperuricosuria

Al igual que en la hipercalciuria, en la hiperuricosuria (excreción urinaria de ácido úrico superior a 800 mg/día en el varón y 750 mg/día en la mujer) deben considerarse inicialmente los valores plasmáticos de ácido úrico para distinguir los estados en los que existe sobreproducción de ácido úrico, en general asociados con hiperuricemia, de aquellos en los que se observa disminución de su reabsorción tubular, en los que habitualmente se detecta hipouricemia. Las circunstancias más comunes asociadas a hiperuricemia son la ingesta excesiva de proteínas, la gota primaria y los síndromes mieloproliferativos y la quimioterapia de los tumores malignos por sobreproducción de ácido úrico. El 10%-25% de los enfermos con gota presentan litiasis úrica, y en estos casos, el 80% de los cálculos están compuestos sólo por ácido úrico mientras que el resto contienen oxalato o fosfato cálcico sobre un núcleo de este ácido. Es característico en este tipo de litiasis su alto índice de recidiva. Existen otras formas más raras, como ciertos déficits enzimáticos y tubulopatías proximales complejas. Los cristales de ácido úrico se forman en pH ácido, por lo que pueden formarse incluso en presencia de normouricemia y normouricosuria, especialmente en pacientes con excesiva ingesta de proteínas de origen animal y pH urinario persistentemente por debajo de 5,5. Los estados diarreicos aumentan la concentración urinaria de ácido úrico al disminuir el volumen urinario por deshidratación y la excreción de una orina ácida por pérdida de bicarbonato a través de las heces también colabora a la formación de cálculos de ácido úrico.
Otra causa de litiasis úrica es el uso de fármacos uricosúricos, como el probenecid, los salicilatos y los contrastes radiológicos yodados.

LITIASIS CISTÍNICA

La cistinuria es una enfermedad hereditaria rara autosómica recesiva que se caracteriza por la recurrencia de cálculos de cistina, cuya solubilidad es muy baja cuando el pH urinario es inferior a 7,5. El diagnóstico de la enfermedad se basa en la historia familiar, la identificación de cristales hexagonales patognomónicos en el sedimento y la cuantificación de la cistina urinaria; se consideran valores normales de eliminación urinaria de cistina una excreción inferior a 200 mg/día o un cociente menor de 18 mg/g de creatinina.

LITIASIS INFECCIOSA (ESTRUVITA)

Los cálculos de estruvita sólo se forman en presencia de gérmenes ureolíticos como *Proteus, Klebsiella, Serratia* y *Ureaplasma urealyticum,* y menos frecuentemente *Staphylococcus, Pseudomonas* y *Enterobacter.* La enzima ureasa de estas bacterias hidroliza la urea y libera amonio y bicarbonato que aumentan el pH urinario, lo cual favorece la cristalización, a menudo mixta, de fosfato de amonio y magnesio, fosfato de calcio y urato de amonio. Esto da lugar a cálculos de estruvita (fosfato-amónico-magnésico), los cuales son de gran tamaño y se ramifican para adoptar la forma de la pelvis y los cálices renales (cálculos coraliformes) (fig. 104-1). Constituyen focos de sepsis permanente y causan obstrucción de las vías urinarias, con posible anulación de la función renal e insuficiencia renal crónica si son bilaterales.

OTRAS FORMAS DE LITIASIS

Síndrome de Lesch-Nyhan

Es una enfermedad hereditaria, que se transmite de forma autosómica recesiva y que se caracteriza bioquímicamente por el déficit completo de hipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasa. Clínicamente cursa con alteraciones neurológicas graves (parálisis cerebral, coreoatetosis, espasticidad, automutilación) asociadas a hiperuricemia, hiperuricosuria y litiasis renal.

Xantinuria

Es una enfermedad hereditaria de carácter autosómico recesivo que se atribuye a un defecto de la xantina-oxidasa, enzima que bloquea el paso de xantina a ácido úrico. Dos tercios de los casos cursan de forma asintomática, mientras que un tercio se presenta en forma de litiasis renal radiotransparente formada por xantina y, en ocasiones,

SECCIÓN VI

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

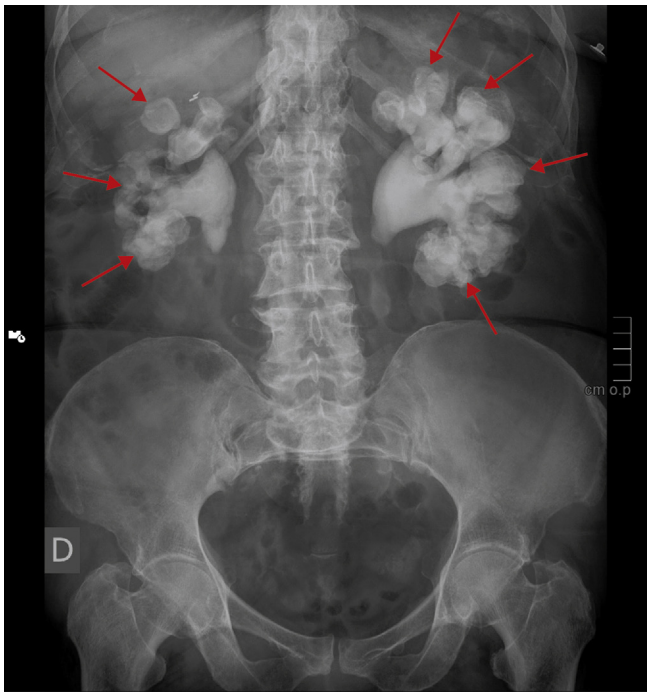


Figura 104-1 Radiología simple de abdomen donde se muestran cálculos coraliformes bilaterales que adoptan la forma de la pelvis y los cálices renales *(flechas)*.

sinovitis y miopatía cristalina. Analíticamente destaca un aumento de la excreción urinaria de xantina asociado a hipouricemia e hipouricosuria. La administración de alopurinol, que igualmente bloquea el paso de xantina a ácido úrico, también puede producir cálculos de esta naturaleza.

Litiasis farmacológica

La litiasis medicamentosa representa el 1,6% del total de litiasis. En aproximadamente 2/3 partes el cálculo está formado por el fármaco y en el tercio restante el fármaco puede promover la formación de una litiasis de estructura habitual. La lista de fármacos implicados en la aparición de litiasis se resume en el cuadro 104-1.

TRATAMIENTO

Se resume en la tabla 104-1.

TRATAMIENTO DEL CÓLICO NEFRÍTICO Y ABORDAJE UROLÓGICO DE LA LITIASIS

El tratamiento del cólico nefrítico consta de hidratación y analgesia a la espera de la eliminación del cálculo. Para el tratamiento del dolor suele ser suficiente la combinación de analgésicos y espasmolíticos por vía parenteral. Los AINE tienen como ventaja que actúan en la musculatura lisa ureteral con inhibición del espasmo ureteral responsable del dolor y disminución del edema local, pero deben evitarse en casos de insuficiencia renal y utilizarse con precaución en pacientes con HTA. Si están contraindicados, puede administrarse metilprednisolona, 0,5-1 mg/kg de peso y día i.m. o i.v., en una o dos dosis. En los casos con distensión abdominal o íleo reflejo importante, los espasmolíticos pueden agravar la situación e impedir la ingesta de líquidos. No es infrecuente tener que utilizar analgésicos mayores (pentazocina u opiáceos).

El tamaño de la litiasis es el principal determinante de su eliminación espontánea. Así, la expulsión ocurre espontáneamente si la litiasis mide menos de 5 mm de diámetro y es improbable con 8-10 mm y en cálculos enclavados en el uréter proximal. Existen fármacos que, según se ha demostrado, incrementan el porcentaje de paso de las litiasis a través del uréter, como la tamsulosina y el nifedipino. Si tras 4 semanas no se ha producido la expulsión del cálculo se precisará abordaje urológico. También son casos de tratamiento urológico aquellos que cursan con dolor incontrolable, las litiasis de tamaño mayor de 1 cm, las litiasis con sepsis urinaria concomitante y las que cursan con insuficiencia renal y en pacientes monorrenos.

Si fuera necesaria la desobstrucción de la vía urinaria de urgencia se procederá a maniobras urológicas como colocación de catéter ureteral o nefrostomía según los casos, así como tratamiento antibiótico empírico hasta disponer de cultivo urinario. La actuación urológica posterior sobre las litiasis depende fundamentalmente del tamaño y la localización de los cálculos. Así, los cálculos renales simples (menores de 2 cm) se tratan fundamentalmente con litotricia por ondas de choque con un porcentaje de éxito próximo al 80%-85%. En el resto se procederá a la pielolitotomía. Los cálculos complejos (mayores de 2 cm, cálculos coraliformes, riñones con anomalías anatómicas, litiasis resistentes a la litotricia, como las cistínicas) se tratan preferentemente con nefrolitotomía percutánea.

Para las litiasis localizadas en uréter: si tienen menos de 0,5 cm pasarán espontáneamente, si están entre 0,5-1 cm, y se hallan alojadas en el uréter proximal, o un tamaño menor pero no han respondido al tratamiento conservador, se utilizará preferentemente la litotricia. La ureteroscopia flexible se considera también una buena opción. Los porcentajes de éxito con estas técnicas en esta situación son muy altos (85%). Si la litiasis está en el uréter proximal y mide 1-2 cm, los porcentajes de éxito son inferiores, y si mide más de 2 cm, el tratamiento de elección es la nefrolitotomía percutánea. En los cálculos alojados en el uréter distal es más sencilla la expulsión espontánea, pero también puede ser necesaria la aplicación de litotricia o ureteroscopia con muy buenos resultados. Con este esquema de tratamiento, las maniobras agresivas han quedado restringidas a un número muy reducido de casos.

TRATAMIENTO MÉDICO GENERAL

El principal objetivo del tratamiento médico en los pacientes con litiasis renal es la prevención de la formación de nuevos cálculos, y lo deben realizar todos los pacientes con independencia del tipo de cálculo que presenten. Es preciso asegurar una hidratación suficiente para que el volumen urinario esté entre 2 y 3 L/día. Asimismo, se recomienda una restricción moderada de proteínas de origen animal y una restricción de la ingesta de sodio a 2 g/día, ya que una ingesta alta en sodio aumenta la calciuria, disminuye la citraturia y empeora la respuesta hipocalciúrica de las tiazidas.

TRATAMIENTO MÉDICO ESPECÍFICO Y PREVENCIÓN DE RECIDIVAS

Hipercalciuria y litiasis cálcicas

Además de las medidas generales antes mencionadas se recomienda que los lácteos cubran las necesidades de calcio según la edad, sin defecto ni exceso. La toma de suplementos de calcio puede aumentar la recidiva de la litiasis, y una dieta pobre en calcio puede repercutir negativamente en la densidad mineral ósea y eleva, por otra parte, la oxaluria. Es conveniente una ingesta adecuada de frutas (sobre todo cítricos), verduras (por su contenido en agua y magnesio), cereales integrales (los fitatos reducen la absorción intestinal de calcio) y pescado azul que, por su alto contenido en ácidos grasos ω-3, tiene un efecto protector en la formación de cálculos. Las dietas vegetarianas puras, sin embargo, son desaconsejables por su alto contenido en oxalato.

Para disminuir la hipercalciuria es útil administrar diuréticos del tipo hidroclorotiazida 25-50 mg/día o clortalidona 25-50 mg/día, con frecuencia asociados a citrato potásico para evitar la hipopotasemia y para contrarrestar el descenso de la citraturia que producen. También suele ser útil el amilorida (5 mg/día). Si después de esto aún persiste la hipercalciuria y el pH urinario es menor de 6,5, se puede administrar bicarbonato sódico (3-6 g/día) o citrato potásico (40-80 mEq/día o 5-10 g/día), ya que aumentan la concentración sérica de bicarbonato (que incrementa la reabsorción de calcio y disminuye la calciuria) y aumentan la citraturia.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Hipocitraturia

La citraturia se eleva por incremento de la ingesta de agua y de cítricos y reducción de la ingesta de proteínas de origen animal y de sal. El tratamiento médico consiste en citrato potásico oral, 1 mEq/kg de peso y día, repartido en tres tomas, con administración de la mayor parte por la noche al acostarse, ya que es el momento del día en el que aumenta más el riesgo litógeno por ser mayor la concentración de la orina.

Hiperuricosuria y litiasis de ácido úrico

La litiasis úrica es la que mejor responde al tratamiento, ya que se pueden disolver los cálculos existentes y evitar la formación de otros nuevos. Debe evitarse el consumo excesivo de proteínas animales, así como el de purinas y la cerveza, y favorecer el consumo abundante de frutas y verduras que incrementan el pH urinario, con lo que se reduce el riesgo de formación de cálculos. En caso de que las medidas dietéticas no sean suficientes, se puede utilizar alopurinol (100-300 mg/día), y en la litiasis úrica con pH urinario persistentemente ácido, el tratamiento con citrato potásico y/o con bicarbonato sódico (3-6 g/día fraccionados en varias tomas) es de elección.

Hiperoxaluria

En la hiperoxaluria secundaria de origen intestinal, además de intentar corregir la diarrea, se aconseja reducir el contenido de oxalato de la dieta (evitar el té y la cola), y debe realizarse un aporte oral de calcio (carbonato cálcico, 1-4 g/día), el cual, tras unirse al oxalato en la luz intestinal, se elimina en las heces. Pueden ser también necesarios aportes de magnesio y de citrato potásico, y un quelante de oxalato como la colestiramina (4 g/8 h). En la hiperoxaluria primaria el tratamiento es poco efectivo, aunque en algunos enfermos el uso de 300-1200 mg/día de piridoxina reduce la oxaluria. Si no existe respuesta, se pueden añadir también ortofosfatos, si bien en las formas graves debe considerarse el trasplante hepático precoz, único tratamiento que restituye el déficit enzimático original.

Cistinuria

En la cistinuria es muy importante reducir la ingesta de sodio y de alimentos ricos en metionina (proteínas animales), por su estrecha relación con la excreción de cistina. Debe alcalinizarse la orina, preferentemente con citrato potásico o bicarbonato potásico (nunca con sales sódicas), y añadir captopril (25-50 mg/día). Si con estas medidas no se logra reducir la cistinuria debe recurrirse a los tioles, como penicilamina (250-2000 mg/día) o 2-mercaptopropinolglicina (2-MPG), pero dados sus efectos secundarios (náuseas, fiebre, *rash* y síndrome nefrótico, entre otros) deben administrarse por ciclos, con administración de captopril en los períodos intermedios.

Litiasis por cálculos de estruvita

Es un tipo de litiasis que debe considerarse grave por las complicaciones que puede ocasionar. Los cálculos constituyen un foco continuado de sepsis, y su tratamiento consiste en combinar antibióticos con el abordaje urológico. En algunos casos concretos puede ser útil añadir ácido acetohidroxámico en dosis de 125-250 mg/8 h. El abordaje urológico consiste habitualmente en litofragmentación con ondas de choque o extracción del cálculo. Posteriormente, es necesario un seguimiento mediante pruebas de imagen y cultivos de orina seriados con el fin de detectar recidivas infecciosas o del cálculo y aplicar de nuevo tratamiento antes de que este adquiera gran tamaño.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bushinsky DA, Coe FL, Moe OW. Nephrolithiasis. En: Brenner B, ed. The Kidney, Vol. 1. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008. p. 1299-349.

García Nieto CM. Litiasis renal. En: Lorenzo Sellares V, López Gómez JM, eds. Nefrología al día. Madrid: Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología; 2010. p. 133-47.

González Enguita C. Litiasis renal. En: Aljama García P, Arias Rodríguez M, eds. Nefrología clínica. 3.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008. p. 567-80.

Sakhaee K. Recent Advances in the Pathophysiology of Nephrolithiasis. Kidney Int 2009;75:585-95.

Verkoelen CF, Verhulst A. Proposed Mechanisms in Renal Tubular Crystal Retention. Kidney Int 2007;72:13-8.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TUMORES DEL RIÑÓN Y DEL UROTELIO

Capítulo 105

A. Alcaraz Asensio

CONCEPTO

Los tumores renales suelen iniciarse como masas sólidas, sólo excepcionalmente como lesiones sólido-quísticas. Aproximadamente el 90% de las mismas son malignas y su origen es el parénquima renal. Otros tumores del riñón se originan en la vía urinaria y más raramente se trata de metástasis. La práctica totalidad de los tumores malignos de origen en el parénquima renal son los carcinomas de células renales; el carcinoma de células claras representa el 70% de los mismos. En la práctica clínica, el diagnóstico diferencial se debe realizar con los dos tumores benignos más comunes, el oncocitoma, prácticamente indiferenciable por imagen del carcinoma de células renales, y el angiomiolipoma, que suele ser fácilmente diagnosticable tanto por ecografía como por TC. En el cuadro 105-1 se incluye la clasificación de la OMS de las neoplasias renales originadas en la corteza renal. En el presente capítulo se hará una mención específica al nefroblastoma o tumor de Wilms, que es el tumor renal primario más común en la edad infantil.

TUMORES BENIGNOS DEL RIÑÓN

ONCOCITOMA

El oncocitoma renal es una neoplasia de crecimiento muy lento que habitualmente corresponde al 2%-5% de las neoplasias renales. Sin embargo, dentro de las masas de menos de 3 cm, puede representar hasta el 10% de las mismas. Tiene su origen en las células intercaladas del túbulo colector y está constituido por células de citoplasma amplio, intensamente eosinofílico, con gránulos que se corresponden con mitocondrias y núcleos pequeños redondos y uniformes (células oncocíticas). Para considerar estas neoplasias como oncocitomas deben carecer de mitosis atípicas y no deben existir otros grupos o tipos celulares.

Suele ser un tumor asintomático y su diagnóstico habitualmente es incidental por ecografía o TC. Macroscópicamente es un tumor bien delimitado, redondeado, con buena diferenciación entre el parén-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 105-1 Clasificación de los tumores de riñón más frecuentes (OMS, 2002) de características epiteliales

BENIGNAS
Adenoma metanéfrico
Adenoma papilar
Oncocitoma

MALIGNAS
Carcinoma de células renales
Carcinoma de células claras
Carcinoma papilar de células renales de tipos I y II
Carcinoma cromófobo
Carcinoma de conductos colectores o *ductus* de Bellini
Carcinoma renal medular
Carcinoma de células renales inclasificado

quima normal y el patológico. Los oncocitomas de mayor tamaño pueden tener un área central cicatricial de forma estrellada (imagen en rueda de carro). Se considera un tumor benigno, sin capacidad de producir metástasis, aunque puede producir alteraciones derivadas de su crecimiento local.
El tratamiento de elección del oncocitoma es la nefrectomía parcial, aunque también se puede contemplar la realización de una nefrectomía radical en tumores de gran tamaño, ante la imposibilidad de descartar totalmente la presencia de áreas de carcinoma renal de aspecto oncocítico, habitualmente carcinoma cromófobo.

ANGIOMIOLIPOMA

Es un tumor benigno del mesénquima renal constituido por vasos sanguíneos, músculo liso y tejido adiposo (histología mesodérmica). Corresponde al 2%-5% aunque, al igual que el oncocitoma, esta frecuencia es mayor en los tumores menores de 3 cm. Puede ser esporádico o asociarse a la esclerosis tuberosa (síndrome de Bourneville); en este caso es más frecuente que sea múltiple, bilateral y que afecte también a otros órganos (hígado, útero o retroperitoneo). Su mayor riesgo es que presente hemorragia espontánea, lo que puede originar una hemorragia retroperitoneal *(síndrome de Wunderlich)* debido a la fragilidad de los vasos neoformados y a la inexistencia de cápsula clásica. El síndrome de Wunderlich con la *tríada de Lenk* (dolor agudo, masa palpable y signos de hemorragia interna) se presenta en un 10% de los casos.
El tratamiento está condicionado por el riesgo de rotura y hemorragia. El factor pronóstico más importante para predecir dicha hemorragia es el tamaño tumoral, por lo que se suele aconsejar el tratamiento conservador expectante en lesiones de menos de 4 cm, y su exéresis o embolización a partir de este tamaño o bien tratamiento médico en contexto de esclerosis tuberosa (v. cap. 103, Malformaciones congénitas y enfermedades quísticas del riñón). El tratamiento quirúrgico de elección, siempre que técnicamente sea factible, es la nefrectomía parcial.

OTROS TUMORES BENIGNOS

Otros tipos de tumores renales benignos son el adenoma metanéfrico y diversos tumores como fibromas, leiomiomas, hemangiomas (capaces de ocasionar hematuria recurrente), nefromas mesoblásticos congénitos y, excepcionalmente, el tumor yuxtaglomerular productor de renina (*síndrome de Robertson-Kiara* o reninismo primario). En este caso, la ablación del tumor comporta la normalización de la HTA en un 75% de los casos.

TUMORES MALIGNOS DEL RIÑÓN

CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

Concepto

Antiguamente denominado *hipernefroma, adenocarcinoma renal* o *tumor de Grawitz,* es un carcinoma que se origina en las células epiteliales del túbulo renal. Es la décima neoplasia del varón en orden de frecuencia y la decimocuarta en la mujer. Representa el 2% de las neoplasias malignas y es más frecuente en varones que en mujeres (2:1). Su máxima incidencia se produce entre los 50-70 años, si bien puede aparecer a partir de los 35 años hasta la edad senil. En España, la incidencia es de 5-9 por 100 000 habitantes; cada año aparecen 3000-3500 casos nuevos. Existe una mayor frecuencia del cáncer renal en pacientes con insuficiencia renal en relación con el tiempo transcurrido en diálisis y el desarrollo de enfermedad renal quística adquirida. Así, los pacientes en diálisis llegan a representar entre el 4% y el 9% de los carcinomas de células renales sobre el riñón con enfermedad quística adquirida del adulto (1000 veces más que en la población normal).
Su génesis se ha relacionado con la dieta hipercalórica (dietas ricas en grasas y colesterol), la obesidad, la HTA, el tabaco (incidencia 1,7 veces mayor) y otros factores ambientales como los metales pesados (cadmio), sin que en la mayoría de los casos pueda determinarse un factor etiológico claro.

Anatomía patológica

El tipo más frecuente es el carcinoma de células claras (70%). La variante papilar (tipo I y tipo II) constituye el 15% de las neoplasias renales malignas. El patrón histológico de carcinoma renal cromófobo está presente en el 5% de los tumores renales malignos. Una variedad excepcional y con gran agresividad corresponde al carcinoma de los *ductus* colectores, o carcinoma de Bellini (1%), y el carcinoma medular.
El carcinoma de células renales tiene su origen en las células epiteliales del túbulo contorneado proximal (carcinoma de células claras) o túbulo colector (cromófobo y de Bellini). Un 2% de los carcinomas renales no puede clasificarse de acuerdo con ninguno de estos parámetros y corresponde a los carcinomas no clasificados o indiferenciados (sarcomatoides y de células fusiformes).
La existencia de formas familiares de los subtipos histológicos más comunes del carcinoma de células renales ha permitido un buen conocimiento de las alteraciones genéticas subyacentes en estos tumores, al demostrarse que tanto las formas esporádicas como las hereditarias comparten similares alteraciones genéticas. La forma familiar del carcinoma de células claras se encuentra presente en la *enfermedad de von Hippel-Lindau,* donde la alteración genética inicial se encuentra en el gen del mismo nombre, situado en 3p25. La ausencia de expresión de este gen provoca un aumento de VEGF que resulta en aumento de la angiogénesis y proliferación de las células que conducen a la neoplasia. Dicho conocimiento ha permitido desarrollar fármacos específicos dirigidos a bloquear estas vías biológicas, que se han convertido en primeras líneas de tratamiento de la enfermedad diseminada. La alteración genética presente en la forma familiar del carcinoma papilar de tipo I es una sobreexpresión de c-met que condiciona una activación de factor de crecimiento hepatocítico. También existen formas familiares del carcinoma papilar de tipo II, mientras que la *enfermedad de Birt-Hogg-Dubé* se asocia con el desarrollo tanto de tumores cromófobos como de oncocitomas.

Estadificación tumoral

En la estadificación del tumor renal, como en el resto de tumores sólidos, debemos tener en cuenta tanto la extensión tumoral, para la cual la clasificación más utilizada es la TNM, y por otra parte el grado de anaplasia celular (tabla 105-1). Una peculiaridad del tumor renal en su crecimiento local es su capacidad de progresión a través del sistema venoso que puede llegar a producir trombos de gran volumen que progresan a través de la vena cava inferior y que incluso pueden alcanzar la aurícula. En un 20%-30% de los casos, la primera manifestación de la enfermedad puede ser una metástasis, con localización preferente en pulmón (30%), huesos (15%), ganglios linfáticos (14%), suprarrenales (12%) y, con menor frecuencia, cerebro (8%), hígado (5%) y partes blandas.
Además de la extensión tumoral se debe conocer el tipo o patrón celular predominante, lo que confiere connotaciones especiales en cuanto a la posibilidad de multiplicidad, recidiva, progresión y aparición de metástasis. A lo anterior siempre es necesario añadir el grado de diferenciación celular. En el caso del cáncer de células renales, se utiliza la *clasificación de Fuhrman,* en la cual adquiere especial relevancia el grado de atipia nucleolar, con mayor agresividad tumoral en los grados III y IV que en los grados I y II.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 105-1 Estadios TNM del cáncer de riñón

T – TUMOR PRIMARIO	
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	Ausencia de datos de tumor primario
T1	Tumor ≤ 7 cm en su dimensión máxima, limitado al riñón
T1a	Tumor ≤ 4 cm en su dimensión máxima, limitado al riñón
T1b	Tumor > 4 cm, pero ≤ 7 cm en su dimensión máxima
T2	Tumor > 7 cm en su dimensión máxima, limitado al riñón
T2a	Tumor > 7 cm, pero ≤ 10 cm en su dimensión máxima
T2b	Tumor > 10 cm, limitado al riñón
T3	El tumor se extiende a venas importantes o invade directamente las glándulas suprarrenales o los tejidos perirrenales, pero no la glándula suprarrenal ipsolateral ni sobrepasa la fascia de Gerota
T3a	El tumor se extiende macroscópicamente a la vena renal o sus ramas segmentarias (con músculo) o el tumor invade la grasa perirrenal o del seno renal (peripélvica), pero no sobrepasa la fascia de Gerota
T3b	El tumor se extiende macroscópicamente a la vena cava por debajo del diafragma
T3c	El tumor se extiende macroscópicamente a la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava
T4	El tumor invade sobrepasando la fascia de Gerota (incluida la extensión por contigüidad a la glándula suprarrenal ipsolateral)
N – GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	Ausencia de metástasis ganglionares regionales
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático regional
N2	Metástasis en más de un ganglio linfático regional
M – METÁSTASIS A DISTANCIA	
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
AGRUPACIÓN EN ESTADIOS TNM	
Estadio I	T1 N0 M0
Estadio II	T2 N0 M0
Estadio III	T3 N0 M0 T1, T2, T3 N1 M0
Estadio IV	T4 – cualquier T – M0 Cualquier T – N2 – M0 Cualquier T – Cualquier T – M1

Cuadro clínico

La tríada clásica de hematuria, dolor y masa palpable se presenta sólo en un 15% de los casos, en la mayoría de los cuales se trata de pacientes con enfermedad neoplásica avanzada (30% de ellos con metástasis). En la actualidad, la mayor parte de los tumores renales se diagnostica de forma incidental (antes de presentar sintomatología) al realizar una exploración ecográfica o TC para estudio de otro proceso. Estos casos presentan en general una mayor supervivencia (85% a los 5 años) por tratarse de tumores de pequeño volumen y, por tanto, de bajo estadio. Cuando el tumor es sintomático, la hematuria es el síntoma más frecuente; es total, espontánea y de aparición caprichosa, sin molestias miccionales, pero en ocasiones capaz de provocar cólico nefrítico por la expulsión de coágulos ureterales.

El carcinoma de células renales puede aumentar la síntesis de hormonas y péptidos de origen renal y causar: a) hipercalcemia por hiperparatiroidismo ectópico; b) policitemia por aumento de secreción de eritropoyetina, y c) HTA por secreción de renina. Otras manifestaciones paraneoplásicas son la producción de péptidos y anticuerpos generados en respuesta a la neoplasia. Tumores de gran tamaño pueden presentarse con un cuadro inespecífico de fiebre, malestar general, anorexia y adelgazamiento, síntomas digestivos o síndrome endocrino paraneoplásico. El síndrome paraneoplásico más frecuente es la alteración funcional hepática con hepatoesplenomegalia, ictericia, elevación de fosfatasa alcalina, aumento de la α_2-globulina y haptoglobina *(síndrome de Stauffer)*. Muchas de las manifestaciones paraneoplásicas desaparecen tras la extirpación del tumor renal.

Diagnóstico

El esquema diagnóstico de exploración ante la sospecha clínica de una masa renal aparece plasmado en el algoritmo de la figura 105-1 (algoritmo diagnóstico).

La ecografía determina el tamaño y localización del tumor renal (fig. 105-2) y permite diferenciarlo claramente de las lesiones quísticas (quiste simple, quiste cortical o quiste seroso simple). Las lesiones quísticas con tabicaciones, engrosamiento parietal, hemorragia intraquística o la presencia de imágenes papilares en su interior

Figura 105-1 Algoritmo diagnóstico en el tumor renal. RM: resonancia magnética; Rx: radiografía; TC: tomografía computarizada.

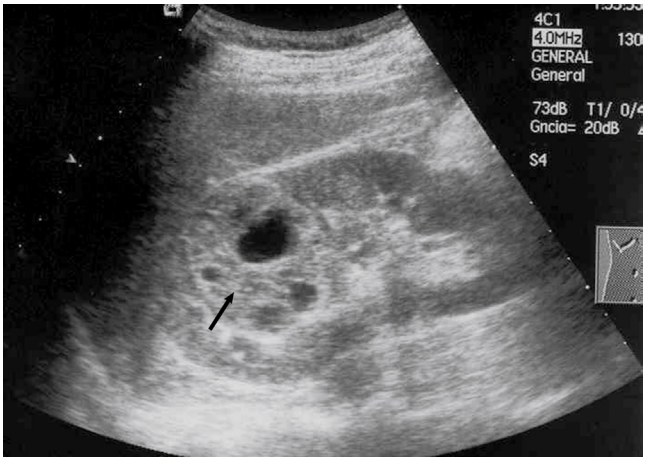


Figura 105-2 Ecografía renal. Tumor renal sólido en polo superior de riñón derecho con áreas heterogéneas hiperdensas y áreas quísticas en su interior *(flecha)*.

SECCIÓN VI

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

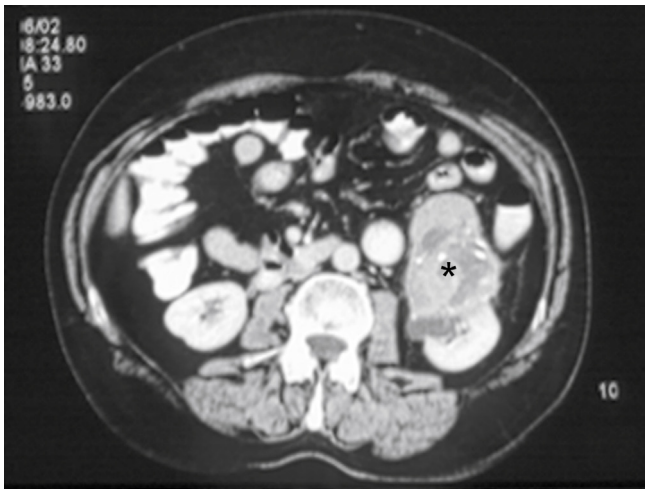


Figura 105-3 TC de abdomen. Lesión renal izquierda, de aspecto proliferativo, sólida e hipercaptante de contraste que indica abundante neovascularización *(asterisco)*.

constituyen el denominado *quiste complicado,* que debe estudiarse con ecografía con contraste o con TC con contraste (fig. 105-3), que además permite determinar la extensión local y a distancia del tumor (TC toracoabdominal). Asimismo, permite determinar la indemnidad y la función del riñón contralateral. Hasta un 5% de los pacientes presentarán un tumor contralateral de forma sincrónica o metacrónica. La RM permite determinar la extensión de la lesión de la vena cava inferior por trombo tumoral y también determinar si hay afección de partes blandas en tumores con gran extensión retroperitoneal.

Pronóstico

La supervivencia por estadios a los 5 años se establece en un 95% para el estadio T1, un 80%-90% para el T2, un 40%-60% para el T3 y un 20%-30% para el T4. En caso de afección ganglionar la supervivencia es de un 7%-15% y, si existen metástasis a distancia, la supervivencia es sólo del 2,5% a los 5 años. Sin embargo, en el enfermo metastásico la supervivencia es muy variable según los grupos de riesgo de los pacientes. Estos grupos vienen determinados por el número de factores de riesgo, que son: mal estado general (Karnofsky inferior a 80), LDH elevada, anemia, hipercalcemia y posible nefrectomía previa. Son de pronóstico favorable si no hay ningún factor de riesgo, en cuyo caso la supervivencia media es de 30 meses; de pronóstico intermedio si hay 1 o 2 factores de riesgo, con una supervivencia de 20 meses y de mal pronóstico con 3 o más factores con una supervivencia media de 8 meses. El hecho de clasificar los pacientes en grupos de riesgo también tiene importancia a la hora de seleccionar la terapia más adecuada.

Tratamiento

El tratamiento de elección del carcinoma renal es su exéresis quirúrgica. En sus estadios localizados se realiza con pretensión de curación, mientras que ante enfermedad metastásica también se aconseja a pesar de no ser curativa, al haber demostrado un aumento de la supervivencia. El carcinoma de células renales se considera radiorresistente y quimiorresistente.

El tratamiento quirúrgico empleado, la nefrectomía parcial o radical, depende del tamaño tumoral, de la posibilidad técnica de realizar la exéresis del tumor y del estado funcional del riñón contralateral. La nefrectomía parcial es la técnica de elección en los tumores en estadio I (menos de 7 cm), al haber demostrado igual supervivencia cáncer-específica que la nefrectomía radical pero mayor supervivencia global debido a la menor mortalidad cardiovascular de estos pacientes que mantienen una mayor reserva renal. La nefrectomía parcial ha de practicarse de forma obligada en casos de riñón único, afectos de patología concomitante (HTA, diabetes y enfermedades sistémicas susceptibles de provocar deterioro funcional renal). En tumores de estadio II o más es de elección la nefrectomía radical que incluye la exéresis en bloque del riñón afecto con envoltura grasa y fascia de Gerota. La linfadectomía regional se aconseja en tumores mayores de 10 cm, así como ante la presencia de adenopatías en las pruebas de imagen.

El tratamiento de la enfermedad diseminada (ganglionar o metastásica) se ha basado tradicionalmente en la inmunoterapia. Se puede utilizar interferón α o interleucina 2. La tasa de respuesta es baja, con una respuesta parcial alrededor del 15% de los casos; sin embargo, su interés radica en las ocasionales respuestas totales o muy duraderas. La IL-2 a altas dosis se considera aún un tratamiento de primera línea en la enfermedad metastásica de buen pronóstico, debido al 5%-8% de respuestas totales.

En la actualidad, los inhibidores tirosín-cinasas (sunitinib, sorafenib y pazopanib) y los anticuerpos anti-VEGF (bevacizumab) con marcado efecto antiangiogénico y antiproliferativo han desplazado la inmunoterapia. Se emplean en enfermos metastásicos en los grupos de buen pronóstico y pronóstico intermedio. Los inhibidores de la vía m-TOR (temsirolimus y everolimus) se han mostrado efectivos en los grupos de mal pronóstico y en el rescate de fracasos a inhibidores de la tirosín-cinasa. En caso de existencia de lesiones metastásicas únicas, estas pueden tratarse mediante intervención quirúrgica de rescate, sobre todo si son pulmonares, y mediante radioterapia estereotáctica las metástasis cerebrales.

NEFROBLASTOMA (TUMOR DE WILMS)

Concepto

Es un tumor renal de origen embrionario. Es el tumor sólido abdominal más frecuente en niños y la quinta lesión maligna en la infancia (1 de cada 200 000 niños). Más del 80% de estos tumores aparecen antes de los 5 años de edad, y son muy raros por encima de los 15 años. No suele haber diferencias significativas en la incidencia en cuanto a sexos. Un 75% de los casos se presentan en niños sanos, mientras un 25% se asocian a anomalías del desarrollo como malformaciones en la vía urinaria, ausencia del iris (aniridia) y hemihipertrofia (crecimiento desproporcionado de un lado del cuerpo). La presentación bilateral se observa entre el 5% y el 10% de los casos, de forma simultánea o sucesiva, respectivamente.

Anatomía patológica

Es un tumor capaz de mostrar una histología heterogénea. Macroscópicamente es una neoplasia encapsulada, de coloración parda al corte y con zonas de necrosis y áreas quísticas y hemorrágicas. Al examen microscópico se pueden encontrar tres tipos celulares entremezclados: células nefrogénicas (blastema); epiteliales, que forman estructuras tubulopapilares o glomeruloides renales de aspecto embrionario, y el estroma, que puede diferenciarse en células fusiformes musculares lisas o estriadas (frecuente), grasa o cartílago (raro) o estructuras óseas (muy raro).

La anaplasia, presencia de núcleos grandes e hipercromáticos y mitosis atípicas, se correlaciona con un peor pronóstico, dentro de la buena expectativa general de estas neoplasias, con una buena tasa de supervivencia (80%-90%), con tratamiento multimodal. Las metástasis más frecuentes se localizan en pulmón, hígado y ganglios linfáticos.

Cuadro clínico

El tumor de Wilms suele presentarse en forma de masa abdominal palpable (75%) firme, indolora, lisa y unilateral. Si aparece dolor abdominal (30%-40% de los casos) suele ser difuso, pero si aparece de forma brusca con anemia e hipertensión suele ser debido a hemorragia intratumoral repentina. Puede haber fiebre o febrícula (18% de los casos) y hematuria macroscópica (por hemorragia aguda) o microhematuria (25% de los pacientes). La existencia de HTA puede deberse a una compresión del parénquima que genera isquemia renal o a la producción aumentada de renina.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

Se realiza mediante TC, que permite indicar el tamaño tumoral, la existencia de adenopatías y establecer la posible presencia de metástasis hepáticas. La TC de tórax permite descartar la existencia de metástasis pulmonares o mediastínicas. Pueden ser necesarias exploraciones complementarias de gammagrafía ósea o RM. Puede solicitarse la determinación sanguínea de catecolaminas y ácido vanilmandélico si se sospecha un neuroblastoma, aunque en este caso la lesión suele ser más medial.

Tratamiento

El tratamiento depende de la extensión tumoral, con un abordaje preoperatorio, quirúrgico y postoperatorio mediante la combinación de quimioterapia, exéresis quirúrgica y radioterapia. La extirpación quirúrgica del tumor es necesaria, así como de otros tejidos adyacentes que puedan estar afectados. Desde la administración de radioterapia coadyuvante la supervivencia de pacientes con este tipo de cáncer mejoró en un 40% y desde el comienzo del uso de quimioterapia se han alcanzado tasas de supervivencia entre un 80% y un 90%.

■ SARCOMA RENAL

Los sarcomas son tumores malignos de origen mesenquimal. Estas neoplasias representan alrededor del 2% de los tumores malignos que afectan al riñón. La presencia de componente epitelial en la lesión indica que se trata de un carcinoma renal sarcomatoide, que debe diferenciarse de estas neoplasias. Existen diferentes variedades según el tipo mesenquimal predominante: leiomiosarcoma (50%-60% de los sarcomas renales), fibrosarcoma (10%-20%), liposarcoma (19%) y rabdomiosarcoma.

Sus manifestaciones clínicas suelen ser dolor y masa en el flanco y hematuria, pero a menudo su presentación es silente, de tal forma que suelen descubrirse en estadios avanzados. Está contraindicada la punción-biopsia, por la posibilidad de implantes en el trayecto de la aguja.

El tratamiento de elección es la exéresis radical del tumor mediante nefrectomía radical, a pesar de lo cual son frecuentes las recidivas locales. La presencia de metástasis configura un pronóstico muy desfavorable, con una expectativa de vida inferior a 3-6 meses.

La quimioterapia sistémica complementaria con vincristina, ciclofosfamida y actinomicina D, junto con doxorrubicina e ifosfamida, permite obtener respuestas objetivas. La radioterapia, a pesar de aplicarse con frecuencia, no ofrece beneficios considerables.

TUMORES UROTELIALES DE PELVIS Y URÉTER (CARCINOMAS UROTELIALES)

Estos tumores que afectan la pelvis, el uréter o los cálices renales son poco frecuentes, y representan el 3%-5% de todos los tumores renales. Comparten factores etiopatogénicos con el cáncer de vejiga y no es infrecuente su concurrencia. Aproximadamente el 10% de los tumores vesicales pueden llegar a presentar un tumor de vías urinarias asociado y un tercio de los pacientes con tumores de vías presentarán un tumor vesical en su evolución clínica, lo cual confirma un mismo agente etiológico y la posibilidad de enfermedad panurotelial.

La mayor parte de estas lesiones corresponden a carcinomas transicionales (95%), mientras otros tipos celulares, como el carcinoma de células escamosas, son raros, y excepcionales los adenocarcinomas. Se asientan sobre todo en la pelvis renal (75%) y en los cálices renales; un 25% de los mismos se localiza en el uréter, sobre todo en su trayecto distal. Suelen ser multitópicos (9%-25%) y pueden ser bilaterales, de forma sincrónica o asincrónica (2%-4%).

Como factores etiológicos predisponentes se encuentran el tabaco (el 70% de los varones y un 40% de mujeres con tumor de vías urinarias son fumadores), factores ocupacionales como la exposición a anilinas y aminas aromáticas (industrias químicas, tintes, imprentas, industrias del caucho y pinturas), tratamientos previos con ciclofosfamida, consumo de analgésicos (como la fenacetina) y, sobre todo, la denominada *nefropatía de los Balcanes.*

En función del grado celular se hacen infiltrantes de la pared muscular (cuanto mayor es el grado de anaplasia) y, dada esta afección de la pared muscular del uréter o de la pelvis renal, aparecerán metástasis linfáticas tempranas y a distancia, lo cual le confiere un peor pronóstico.

Suelen ser sintomáticos con hematuria total recidivante. El *diagnóstico* suele realizarse mediante TC con contraste, que pone de manifiesto un defecto de repleción lacunar en vía urinaria superior, realizada ante un primer diagnóstico de tumor vesical o ante la persistencia de hematuria con cistoscopia negativa. Además, la TC puede confirmar el diagnóstico y establecer si existe afección extraureteral o presencia de adenopatías, así como la existencia de metástasis viscerales. En casos de anulación renal puede ser útil para el diagnóstico la urografía por RM. Las exploraciones retrógradas con ureteroscopia permiten el diagnóstico en casos de duda, así como la toma de biopsia e incluso su resección si son muy papilares y exofíticos.

La citología de orina puede confirmar el diagnóstico. Es necesario investigar la posible existencia de tumor de vías cuando exista una citología urinaria positiva y la vejiga urinaria sea normal (con biopsias vesicales múltiples negativas para carcinoma *in situ*).

El único *tratamiento* efectivo es la exéresis quirúrgica. Se considera estándar la nefroureterectomía (extirpación del riñón, la pelvis y el uréter junto con un rodete perivesical, dada la posibilidad de implantes en sentido descendente). En tumores localizados y de bajo grado pueden realizarse resecciones del tumor con márgenes sanos mediante endoscopia o cirugía abierta, sobre todo si las lesiones son bilaterales. En este caso, el seguimiento clínico ha de ser muy estricto, para permitir un tratamiento temprano si se detecta recidiva.

El tratamiento de los pacientes con tumores infiltrantes o localmente avanzados y metastásicos exige complementarse con quimioterapia sistémica, con uso de cisplatino: M-VAC o en combinación con gemcitabina, a pesar de lo cual la tasa de progresión en estos casos es alta y el pronóstico desfavorable. La supervivencia en estadios Ta-T1-T2 es del 65%-100% a los 5 años, con disminución al 5%-30% en los estadios T4 y T3.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Alcaraz A. Nephron-sparing surgery: some considerations regarding an underused standard of care. Eur Urol 2010;58:346-8.

Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, eds. WHO Classification Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs: Pathology and Genetics. Lyon: IARC Press; 2004.

Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. Lancet Oncol 2006;7:735-40.

Linehan WM, Walther MM, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. J Urol 2003;170:2163-72.

Simmons MN, Hillyer SP, Lee BH, Fergany AF, Kaouk J, Campbell SC. Functional recovery after partial nephrectomy: effects of volume loss and ischemic injury. J Urol 2012;187:1667-73.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DE LAS VÍAS URINARIAS DE INTERÉS EN MEDICINA INTERNA

Capítulo 106

A. Franco de Castro

FIBROSIS RETROPERITONEAL

CONCEPTO

La fibrosis retroperitoneal (FR) es un raro proceso inflamatorio crónico que conduce a la formación de una masa fibrótica retroperitoneal que se extiende desde la zona sacra hasta los pedículos renales. Su consecuencia más relevante es el atrapamiento y la obstrucción ureteral. Tiene una prevalencia de 1/200 000 habitantes, afecta preferentemente al varón (relación 3:1) y predomina en la quinta y sexta década de la vida.

ETIOLOGÍA

Se distinguen dos formas de fibrosis retroperitoneal: la *idiopática* (70% de los casos), denominada también *enfermedad de Ormond,* y la *secundaria,* que puede deberse a ingesta de fármacos (metisergida, anfetaminas, haloperidol, reserpina, fenacetina, metildopa) o drogas (dietilamida del ácido lisérgico), traumatismos, aneurisma de aorta, irradiación, colitis ulcerosa, neoplasias y procesos inflamatorios no específicos (enfermedad del colágeno, periarteritis, urinoma).
Su origen inmunológico se ha postulado atendiendo a su asociación frecuente (15%) con enfermedades autoinmunes: síndrome de Raynaud, granulomatosis de Wegener, glomerulonefritis rápidamente progresiva, nefritis por inmunocomplejos, esclerodermia, tiroiditis de Riedel, panarteritis nudosa, etc. En fechas recientes se ha relacionado con él la enfermedad IgG4.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El estudio histopatológico de la masa fibrosa muestra áreas densamente fibróticas con gran cantidad de colágeno que alternan con zonas de inflamación. En la evolución natural de la enfermedad, las áreas de fibrosis se extienden progresivamente hasta ocupar la totalidad de la lesión, al tiempo que cede la actividad inflamatoria. El componente inflamatorio consiste fundamentalmente en linfocitos T y B, células plasmáticas y macrófagos, con alguna formación linfoide ocasional.

CUADRO CLÍNICO

En fases tempranas, las manifestaciones son fundamentalmente sistémicas: anorexia, pérdida de peso y fiebre. Es la evolución posterior la que condiciona las manifestaciones clínicas en función de los órganos afectos: uropatía obstructiva (con mucho la más frecuente), síndrome de la vena cava inferior y disfunción digestiva.
El síntoma más frecuente es el dolor (90%) de localización lumbosacra, de tipo sordo, que se distribuye en cinturón. En ocasiones responde más al tratamiento con ácido acetilsalicílico que a narcóticos.
En fases tardías, el cuadro clínico se debe a la obstrucción ureteral progresiva, que puede llegar a producir anuria. Sin tratamiento, la FR aboca a la insuficiencia renal crónica obstructiva. La lenta evolución de la enfermedad permite que la sintomatología pase inadvertida en muchas ocasiones. El deterioro general, la debilidad y la pérdida de peso secundarios a uremia pueden entonces constituir los primeros indicios de la enfermedad. La compresión de grandes vasos puede favorecer la aparición de edemas que suelen ser leves, tromboflebitis e incluso síndrome de la vena cava inferior.

DIAGNÓSTICO

No se ha descrito ninguna determinación de laboratorio que sea diagnóstica de FR. La elevación de las cifras de creatinina y urea traducen la afección renal y constituyen dos importantes factores pronósticos en la evolución de la enfermedad. La TC con contraste, con estudio de excreción, es la técnica de elección, ya que permite el estudio de la vía urinaria superior, así como la morfología y extensión de la placa fibrótica.
La ecografía se utiliza por su gran sensibilidad para detectar dilatación pielocalicilar, aunque es poco sensible para detectar la placa fibrótica. La RM puede ayudar a distinguir entre una fibrosis de origen benigno o de origen neoplásico, puesto que las imágenes heterogéneas en T2 sugieren malignidad. En los casos asociados a la enfermedad IgG4-SRD aparecen células plasmáticas con positividad para IgG4 en la placa. La elevación de IgG4 en suero no se presenta en todos los casos.

TRATAMIENTO

Su finalidad es mantener o preservar el funcionalismo renal, evitar la progresión de la obstrucción y mejorar los síntomas. Si se conoce la etiología de la FR, el tratamiento será el específico del proceso. En los casos idiopáticos, el tratamiento será distinto según el estadio evolutivo de la enfermedad. En una primera fase, cuando predomina el componente inflamatorio frente a la fibrosis, puede ensayarse el tratamiento con metilprednisolona a dosis de 1 mg/kg de peso y día durante 4-6 semanas para posteriormente reducir la dosis a 5-10 mg/día de mantenimiento hasta un plazo aproximado de 2 años. Algunos autores recomiendan añadir azatioprina (2 mg/kg de peso y día) o micofenolato (2 g/día) para evitar dosis elevadas de glucocorticoides durante tiempo prolongado. El último fármaco incorporado al tratamiento de la FR es el tamoxifeno en dosis de 20 mg/día durante varios meses. Tiene potente acción antiestrogénica, útil en procesos de fibrosclerosis, tal vez con inhibición de la proliferación de fibroblastos.
En caso de uropatía obstructiva la colocación de catéteres de tipo «doble J» de descarga mejora la función renal y retrasa el deterioro renal. La duración de la derivación estará determinada por la evolución del proceso y el resultado del tratamiento.
En estadios más avanzados, cuando predomina el componente fibroso, se impone el tratamiento quirúrgico. Este consiste en la liberación del uréter de la placa fibrosa (ureterólisis) y la interposición entre esta y la masa fibrosa de epiplón (epiploplastia) o peritoneo (intraperitonización de los uréteres) para evitar la recidiva, pero con pobres resultados. La técnica laparoscópica se ha perfilado como método de elección, a la espera todavía de suficiente casuística y seguimiento.
En los casos en los que el deterioro renal sea muy acusado, la colocación de una sonda de nefrostomía puede retrasar la instauración de la diálisis.

OBSTRUCCIÓN URINARIA

CONCEPTO

Se entiende por obstrucción urinaria la existencia de un obstáculo mecánico o funcional, de causa congénita o adquirida, al paso de la orina en alguna parte de la vía urinaria, desde el área cribosa papilar del riñón hasta el meato uretral.

ETIOLOGÍA

En los primeros años de vida se observan sobre todo procesos congénitos como válvulas uretrales o estenosis de la unión pieloureteral. En el varón joven, la litiasis, sobre todo de oxalato cálcico, es la causa más frecuente de obstrucción y es tres veces más frecuente en el sexo masculino que en el femenino. En la mujer joven, la causa más frecuente de obstrucción es el embarazo, sobre todo en el lado derecho (aunque no suele tener repercusión funcional sobre el riñón). En edades posteriores, las causas más comunes suelen ser procesos neoplásicos ginecológicos en la mujer y el adenoma, el carcinoma de próstata y los

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

tumores vesicales en el varón (v. cap. 90, Insuficiencia renal aguda, y cap. 99, Nefropatía obstructiva y nefropatía del reflujo).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las lesiones producidas por la obstrucción urinaria guardan relación con el lugar de la obstrucción, su grado, su duración y la posible infección añadida. En fases iniciales se observa dilatación de la vía urinaria, aplanamiento de las papilas, dilatación tubular y edema renal. A la dilatación de los túbulos colectores le sigue la atrofia de su epitelio, situación que progresivamente se transmite a los túbulos proximales. Cuatro semanas después de iniciada la obstrucción, el grosor de la médula se reduce en un 50% y la corteza inicia también su adelgazamiento. A las 8 semanas se observa una disminución muy marcada del parénquima renal y fibrosis intersticial. Por último, aparece una fibrosis periglomerular progresiva y tendencia a la hialinización.

CUADRO CLÍNICO

El síntoma más importante en la obstrucción urinaria es el dolor. En situaciones agudas, el dolor es de tipo cólico, con irradiación típica a trayecto ureteral y genitales. En la obstrucción subaguda (incompleta), el dolor es más impreciso y afecta al flanco y el hemiabdomen ipsolateral. La obstrucción crónica puede no acompañarse de dolor y puede darse el caso de que su primera manifestación clínica sea una insuficiencia renal. El volumen urinario suele ser un mal indicador de la obstrucción urinaria. Sólo en situaciones extremas, de obstrucción bilateral y completa, o en caso de obstrucción en el paciente monorreno, esta cursará con anuria. En caso de obstrucción incompleta, el volumen urinario puede ser normal o incluso cursar con poliuria y nocturia. La dilatación urinaria provocada por la obstrucción puede facilitar la aparición de infección, lo que empeora la función renal y puede poner en peligro la vida del paciente. En situaciones de obstrucción crónica incompleta, la infección urinaria puede ser el signo revelador. En caso de obstrucción urinaria completa y persistente se produce una insuficiencia renal grave con aumento de la urea y creatinina séricas, acompañada con frecuencia de acidosis metabólica e hiperpotasemia (nefropatía obstructiva). Cuando la causa de la obstrucción urinaria es tumoral o litiásica, es frecuente la presencia de hematuria macroscópica.

DIAGNÓSTICO

La primera prueba que debe realizarse ante la sospecha de obstrucción urinaria es una ecografía, que permite visualizar el grado de dilatación de la vía urinaria y el grosor del parénquima renal. Su mayor inconveniente es su imprecisión para confirmar el lugar y la causa de la obstrucción.

Entre los métodos radiológicos cabe considerar la radiografía simple de abdomen, que puede ser orientativa a partir de la valoración de signos indirectos como el tamaño de la silueta renal, el borramiento de la línea del psoas, la escoliosis de concavidad hacia el lado doloroso y la posible observación de un cálculo radiopaco. La TC permite demostrar en el estudio basal la presencia de cálculos urinarios y, en la fase de eliminación, el grado de repercusión de la obstrucción sobre los riñones. La uro-RM es una prueba diagnóstica no invasiva y de gran rendimiento diagnóstico en enfermos alérgicos al contraste yodado o en insuficiencia renal.

Entre los métodos isotópicos destaca el renograma isotópico funcional del riñón mediante inyección endovenosa de ^{99}Tc-DTPA con administración durante su realización de un diurético (furosemida). Esta prueba nos permite diferenciar una dilatación causada por una obstrucción de una dilatación congénita o residual no acompañada de proceso obstructivo.

TRATAMIENTO

Debe dirigirse a controlar el dolor, la obstrucción y la posible infección concomitante. En caso de coexistencia de obstrucción e infección urinaria es imperativo el tratamiento rápido y enérgico de ambas, dado que existe peligro de sepsis y *shock* séptico. Cuando existen dudas de la posibilidad de recuperación de un riñón obstruido es útil, antes de plantear una intervención quirúrgica agresiva, valorar la función renal residual mediante gammagrafía renal, nefrostomía por punción o cateterismo ureteral.

HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA

CONCEPTO Y ETIOLOGÍA

La hiperplasia benigna de próstata (HBP) es una entidad histopatológica específica caracterizada por una hiperplasia de las células epiteliales y estromales que produce un incremento del volumen prostático. Los nódulos epiteliales y mesenquimales neoformados se localizan en la parte periuretral de la glándula prostática, comprimen y rechazan la zona periférica y causan obstrucción de la luz uretral.

Afecta de manera sintomática a los varones a partir de los 50 años. La presencia de síntomas atribuibles a la HBP es de un 14% en la cuarta década hasta el 44% de los pacientes a partir de los 70 años.

En la etiopatogenia del aumento del volumen prostático se consideran dos grupos distintos de factores: los extrínsecos, especialmente las hormonas, los factores ambientales o la predisposición hereditaria, y los intrínsecos, que actúan como reguladores locales y directos de la replicación y diferenciación celular en la próstata, a través de procesos paracrinos y autocrinos. Los factores intrínsecos pueden dividirse en epiteliales, del estroma, endoteliales y de la matriz extracelular. Además, existe un componente de estimulación simpática con hiperactividad del esfínter interno, mediado por receptores alfa, que serán la diana del tratamiento con alfabloqueantes.

CUADRO CLÍNICO

Se distinguen dos tipos de síntomas del tracto urinario inferior (STUI): los de la fase de llenado y los de la fase de vaciado o miccionales. Los primeros son: la frecuencia miccional diurna elevada, la nicturia, la urgencia miccional y la incontinencia. Estos síntomas tienen su origen en la vejiga, que suele responder a la obstrucción con hiperactividad del detrusor. La nicturia puede ser debida también a una poliuria nocturna.

Entre los síntomas de la fase de vaciado están: la dificultad para iniciar la micción, el chorro fino, la sensación de micción incompleta y el goteo terminal. La obstrucción provocada por la HBP puede llegar a condicionar la existencia de residuo posmiccional, dilatación de la vía urinaria superior e insuficiencia renal, así como infección urinaria, formación de divertículos vesicales y litiasis vesical secundaria.

DIAGNÓSTICO

En la actualidad se suelen seguir las directrices de la guía de la Asociación Europea de Urología (tabla 106-1). Se debe constatar un aumento del tamaño de la próstata, la presencia de sintomatología del llenado y miccional y la existencia de obstrucción infravesical. La valoración del tamaño prostático se realizará en todos los pacientes mediante la exploración física (tacto rectal) y el estudio ecográfico (transabdominal o preferiblemente transrectal). El tacto rectal pone en evidencia una próstata aumentada de volumen, lisa, homogénea, no dolorosa y sin nódulos.

La sintomatología se evalúa mediante el cuestionario internacional IPSS (Escala Internacional de Síntomas Prostáticos), disponible en la web de la Asociación Española de Urología, en www.aeu.es/PDF/IPSS.pdf. El IPSS se basa en la respuesta a siete preguntas relacionadas con los síntomas urinarios. Cada pregunta permite la elección entre cinco respuestas que indican la intensidad de los síntomas, con puntuaciones asignadas entre 0 y 5. Así, la valoración total puede fluctuar entre 0 y 35, y los resultados se han estratificado en leves (0-13), moderados (14-25) y graves (26-35).

La estimación de la calidad de vida se hace con una simple pregunta cuya respuesta abarca de 0 a 6, donde una respuesta 0 significa «placentera» y una respuesta 6 equivale a «terriblemente mala».

Para conocer mejor el ritmo miccional del enfermo o diagnosticar una poliuria nocturna, es altamente recomendable realizar un diario miccional de 3 días (disponible en la web de la Asociación Española de Urología: http://www.aeu.es/PDF/DIARIO_MICCIONAL_3_DIAS.pdf).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 106-1 Nivel de evidencia y grado de recomendación para la evaluación de los síntomas del tracto urinario inferior en enfermos no neurológicos

HERRAMIENTA DE EVALUACIÓN	NE	GR
En los hombres con STUI es necesario realizar una historia clínica	4	A
En la evaluación rutinaria de todos los varones con STUI debe utilizarse un cuestionario validado de síntomas con preguntas sobre la calidad de vida, y se debe aplicar también en la reevaluación de los STUI durante el tratamiento	3	B
Los varones con STUI, sobre todo de llenado o nocturia, deben ser evaluados mediante hojas de frecuencia-volumen miccional o diarios miccionales	3	B
Las hojas de frecuencia-volumen deben tener una duración de al menos 3 días	2b	B
En la evaluación del varón con STUI debe estar incluida, de forma rutinaria, la exploración física, incluido el tacto rectal	3	B
En la evaluación de los STUI masculinos debe utilizarse un análisis de orina (por tira reactiva o sedimento urinario)	3	A
La determinación del PSA sólo debe realizarse si un diagnóstico de cáncer de próstata va a cambiar su tratamiento o si el PSA puede ayudar en la toma de decisiones para los pacientes con riesgo de progresión de la hiperplasia benigna prostática	1b	A
La función renal debe evaluarse si se sospecha una insuficiencia renal basada en la historia clínica y la exploración física, si existe una hidronefrosis o cuando se considera la posibilidad de un tratamiento quirúrgico para los STUI en el varón	3	A
La determinación del volumen residual posmiccional debe constituir parte de la evaluación rutinaria del varón con STUI	3	B
Una uroflujometría puede y debe realizarse antes de cualquier tratamiento en la evaluación inicial de los STUI masculinos	2b	B
En varones con STUI con un residuo posmiccional elevado, hematuria o antecedente de litiasis, debe realizarse un estudio de imagen del tracto urinario superior (mediante ecografía)	3	B
El diagnóstico por la imagen de la próstata, ya sea mediante ecografía transrectal o transabdominal, debe considerarse cuando su realización permita una mejor elección del fármaco más adecuado	3	B
En el caso de considerar un tratamiento quirúrgico, deben obtenerse imágenes de la próstata (ya sea por ecografía transrectal o abdominal)	3	B
La uretrocistoscopia se debe realizar en los varones con STUI para excluir sospecha de patología vesical o uretral y/o antes de realizar terapias mínimamente invasivas o cirugía, cuando los resultados de la misma puedan cambiar el tratamiento	3	B
Los EPF sólo deben realizarse en algunos pacientes para constatar indicaciones específicas antes de la cirugía o cuando se justifique la evaluación de la fisiopatología subyacente de los STUI	3	B
Debe realizarse un EFS en aquellos varones que han sido tratados sin éxito de su STUI mediante tratamiento invasivo	3	B
Cuando se considere un tratamiento quirúrgico, debe realizarse un EPF en aquellos enfermos que no pueden orinar más de 150 mL	3	C
Cuando se considere un tratamiento quirúrgico, debe realizarse un EPF en los varones con STUI predominantemente miccionales y con residuos posmiccionales > 300 mL	3	C
Cuando se considere un tratamiento quirúrgico, debe realizarse un EPF en los varones con STUI predominantemente miccionales y de edad > 80 años	3	C
Cuando se considere un tratamiento quirúrgico, debe realizarse un EPF en los varones con STUI predominantemente miccionales y de < 50 años	3	B

EPF: estudio presión-flujo (estudio urodinámico); GR: grado de recomendación; NE: nivel de evidencia; PSA: antígeno prostático específico; STUI: síntomas del tracto urinario inferior.

Mediante la flujometría pueden calcularse el caudal miccional máximo (Qmáx), el volumen miccional y el residuo posmiccional. Una Qmáx por debajo de 10 mL/s es sugerente de obstrucción en la mayoría de los pacientes, aunque el diagnóstico preciso de obstrucción precisaría un estudio urodinámico más complejo.

Es altamente recomendable la determinación del antígeno prostático específico (PSA), entre los 50 y 75 años, que orientará hacia la necesidad de realizar una biopsia por la posibilidad de que pueda coexistir un cáncer de próstata junto con la HBP. El otro motivo para indicar una biopsia prostática es el tacto rectal sospechoso, incluso con valores de PSA dentro de la normalidad.

El diagnóstico diferencial deberá establecerse con procesos que ocasionan síntomas de la fase de llenado o de la miccional (carcinoma vesical papilar o *in situ,* disfunción miccional neurógena, estenosis de uretra o de meato y falta de relajación del esfínter interno, litiasis vesicales, infección urinaria específica o inespecífica, etc.). Muchos de estos procesos pueden ser perfectamente excluidos mediante una ecografía, una citología urinaria y un análisis de orina.

TRATAMIENTO

Se dispone de tres grupos de fármacos. El uso de *fitoterápicos,* de escasa evidencia, pero que han sido usados de forma habitual. Los *bloqueantes alfaadrenérgicos* (o *alfabloqueantes*) como alfuzosina (10 mg/día), doxazosina (4 mg/día), terazosina (5 mg/día) y tamsulosina (0,4 mg/día), utilizados sobre todo en casos de volúmenes prostáticos pequeños. Debe vigilarse la presión arterial, ya que estos fármacos pueden ocasionar hipotensión en pacientes predispuestos. Los *inhibidores de la 5-alfa-reductasa* (finasteride y dutasteride) están indicados preferentemente en casos de hipertrofia de mayor tamaño. Existe evidencia clínica suficiente sobre la efectividad del uso combinado de estos dos últimos tipos de fármacos (alfabloqueantes e inhibidores de la 5-α-reductasa) cuando el volumen glandular es superior a 40 mL. El tratamiento de los síntomas vesicales se realiza con *anticolinérgicos* o *agonistas beta-3*. Si fracasa el tratamiento médico, se recurrirá a la resección transuretral (RTU) de la próstata cuando esta no sea muy grande, o en caso contrario, a la adenomectomía suprapúbica. Últimamente se plantean como alternativas válidas a la RTU el uso del resector bipolar y las aplicaciones del láser verde KTP o de Holmium.

ENURESIS NOCTURNA

Es la pérdida de orina durante el sueño a partir de una edad en la que se considera que el paciente debería tener control de su continencia. Su prevalencia disminuye con la edad (43% a los 2,5 años; 5%-15% a los 7). Se debe diferenciar la enuresis nocturna monosintomática (ENM) del síndrome enurético (SE). Este último se caracteriza por la presencia de sintomatología miccional acompañante (frecuencia miccional elevada, urgencia, incontinencia diurna, trastornos miccionales, retención urinaria, infección urinaria recidivante y fracaso terapéutico previo).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Asimismo, se debe descartar siempre la denominada *seudoenuresis* (incontinencia nocturna asociada a la epilepsia, diabetes, apnea del sueño, insuficiencia renal y simuladores). El estudio de la ENM incluye una detallada historia clínica, la exploración física, el diario miccional en que consten horas, volúmenes y escapes y el análisis de orina. El SE precisa estudios más complejos (urodinámicos y de imagen). La ENM parece ser un trastorno madurativo o del aprendizaje del niño, aunque se ha relacionado con factores genéticos, psicológicos y hormonales (déficit nocturno de ADH). Es más frecuente en las niñas. Su tratamiento se basa en el uso de alarmas nocturnas que despiertan al niño al detectar el escape, la desmopresina (120-240 μg al acostarse por vía sublingual) y los anticolinérgicos (oxibutinina 5 mg al acostarse o cada 12 h, o tolterodina 4 mg/día). El uso de antidepresivos prácticamente está descartado en la actualidad. También se han usado con buenas expectativas el *biofeedback* (retroalimentación), el diario miccional y las técnicas de reeducación vesical. Es muy aconsejable informar al paciente y a la familia del buen pronóstico del cuadro, con evitación de comportamientos que ocasionen la presión psicológica y el estrés del enfermo.

VEJIGA NEURÓGENA

Es la alteración de la función vesical atribuida a una causa neurológica conocida. La vejiga tiene un comportamiento bifásico, ya que se comporta como un órgano de almacenamiento hasta que se vacía por la contracción del detrusor. La inervación del detrusor, verdadero motor de la micción, es predominantemente de tipo parasimpático y su núcleo se encuentra en las astas intermediolaterales en los segmentos medulares S2-S4. El reflejo miccional se inhibe habitualmente desde centros superiores, localizados en la protuberancia (núcleo pontino de la micción y sustancia gris periacueductal), hasta el momento en que el paciente decide realizar la micción.

El sistema esfinteriano, por su parte, es doble: el interno (cuello vesical) está inervado por el sistema simpático (con centro medular en la médula torácica), mientras que el esfínter externo lo está por el sistema somático voluntario (nervio pudendo) con centro medular en las astas anteriores de S2-S4 (núcleo de Onuf). Cualquier alteración del sistema nervioso puede comprometer el delicado sistema de control de la micción y es posible esperar diferentes comportamientos vesicales y de su esfínter según el lugar de la lesión. Así, en casos de enfermedad de Parkinson, hidrocefalia, esclerosis múltiple, accidentes cerebrovasculares, mielomeningocele, traumatismos medulares, médula anclada, neuropatía diabética y compresión medular por hernias discales o metástasis óseas, pueden aparecer alteraciones del aparato urinario inferior.

Desde un punto de vista topográfico, las lesiones por encima del núcleo parasimpático de la micción (S2-S4) impiden la inhibición normal del reflejo, con lo que se aprecian vejigas «hiperactivas» con contracciones involuntarias del detrusor durante el llenado que causan urgencia miccional (sensación de micción imperiosa con temor al escape) e incontinencia urinaria cuando la presión producida por el detrusor supera a la presión ejercida por los esfínteres. A veces se aprecia incluso micción refleja y presión intravesical muy elevada con contracción simultánea del esfínter externo (disinergia detrusor-esfínter externo), lo que puede dar lugar a dilatación de la vía urinaria superior con deterioro de la función renal.

Las lesiones por encima del núcleo simpático torácico pueden ocasionar además la contracción simultánea del esfínter interno, el externo y el detrusor (la denominada *doble disinergia*); en estos casos es más probable la lesión renal (p. ej., en pacientes afectos de lesiones medulares por encima de C6).

Cuando se afecta el núcleo parasimpático de la micción o los nervios del arco sacro, se aprecian vejigas que durante la micción no se contraen (hipoactivas) con residuos posmiccionales elevados (p. ej., en la neuropatía diabética).

Los pacientes con lesiones por encima de la protuberancia, como en los accidentes cerebrovasculares, muestran una imposibilidad para inhibir el reflejo de la micción. Sin embargo, cuando esta se produce, el detrusor y los esfínteres están coordinados (no hay disinergia). No obstante, el enfermo orina muchas veces de forma inconsciente y en situaciones «socialmente incorrectas».

Los estudios urodinámicos son altamente aconsejables, ya que existe una escasa correlación entre la clínica y la patología. Por ejemplo: una frecuencia miccional elevada puede deberse a un detrusor hiperactivo o a la presencia de residuo, con tratamientos diametralmente opuestos.

El tratamiento de la vejiga neurógena depende del tipo de comportamiento que presente. En general se basa en preservar la función renal, prevenir la elevación de la presión en la vía urinaria superior mediante anticolinérgicos, tratar la infección urinaria (antibióticos profilácticos ante la primera sospecha de infección) y controlar el residuo posmiccional y la incontinencia por hiperactividad, dada su incidencia en la calidad de vida del enfermo. Para tratar la hiperactividad se usan básicamente los anticolinérgicos (oxibutinina 5 mg/8 h p.o., cloruro de trospio 20 mg/12 h p.o., tolterodina 4 mg/24 h p.o., solifenacina 5-10 mg/24 h p.o. o fesoterodina 4-8 mg/24 h p.o.) y se recurre al cateterismo intermitente o la sonda vesical permanente para evacuar el residuo. En la actualidad también contamos con un agonista beta-3 (mirabegrón 50 mg/24 h p.o.). Cuando existe una disinergia detrusor-esfínter externo con residuo y elevadas presiones intravesicales, se utilizan anticolinérgicos y el cateterismo intermitente. En los enfermos que no responden al tratamiento oral, está indicada la inyección intradetrusor de toxina botulínica.

INCONTINENCIA URINARIA

Es la presencia de escapes de orina. Puede ser contemplada como síntoma (referida por el enfermo), signo (en la exploración física) o como «condición» urodinámica (si se produce durante un estudio funcional del aparato urinario inferior). El tipo más frecuente de incontinencia urinaria en la mujer es el que se produce como consecuencia de la debilidad esfinteriana y de la musculatura perineal tras los embarazos y los partos. Se produce en situaciones en las que la presión intravesical supera a la presión uretral (tos, esfuerzos, estornudos) y se conoce como *incontinencia urinaria de esfuerzo femenina*. No es infrecuente que se asocie a cistocele, rectocele o prolapso uterino.

Cuando la incontinencia es leve, puede mejorar o solucionarse con la práctica de ejercicios orientados a fortalecer la musculatura del suelo pélvico (reeducación de la musculatura del suelo pélvico). Los casos más graves precisan corrección quirúrgica, con suspensión de la uretra por vía suprapúbica (TVT) o desde la zona obturatriz (TOT) mediante la colocación de una cinta de polipropileno trenzado monofilamento que se coloca sin tensión.

Otro tipo de incontinencia es la denominada *incontinencia de urgencia* o por hiperactividad. Suele traducir la presencia de contracciones involuntarias del detrusor durante el llenado y se caracteriza clínicamente por la tríada urgencia-frecuencia-incontinencia. La frecuencia miccional es superior a ocho micciones diarias. (Es útil el uso de un diario miccional de 3 días [DM3D] para conocer la frecuencia miccional real.) Su tratamiento consiste en administrar anticolinérgicos o agonistas beta-3, aunque algunos pacientes responden sólo parcialmente. Este tipo de incontinencia puede ser secundario a patología orgánica vesical (tumor vesical, carcinoma *in situ,* cálculo, infección, obstrucción), por lo que es obligado descartarla previamente (ecografía vesical, sedimento de orina).

La *incontinencia de esfuerzo masculina* suele ser consecuencia de lesiones del esfínter de origen yatrógeno (intervención quirúrgica prostática). También es posible apreciar *incontinencia por urgencia* en el varón; suelen ser pacientes con detrusor hiperactivo asociado o no a obstrucción, o en los que tras la resolución de la obstrucción la hiperactividad no remite.

Existe un tipo de incontinencia, denominada *incontinencia por rebosamiento* o *paradójica,* que se presenta en pacientes que tienen retención urinaria crónica. Ante la presencia de incontinencia en estos enfermos, habitualmente ancianos, es aconsejable realizar una ecografía (que suele mostrar una vejiga dilatada, así como una dilatación de la vía urinaria alta bilateral), un análisis de sangre con determinación de creatinina, potasio y un equilibrio acidobásico (suele detectarse una elevación de la creatinina junto con una acidosis metabólica). El tratamiento se inicia mediante colocación de una sonda vesical y evacuación de la orina. Posteriormente se deja la sonda conectada a una bolsa. Se precisa un minucioso control tanto de los iones como del equilibrio acidobásico,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

pues cabe esperar una abundante poliuria desobstructiva que puede alterar estos parámetros.
Finalmente, existe la denominada *incontinencia extraanatómica,* debida a causas tales como abocamientos ectópicos de los uréteres o fístulas vesicales (p. ej., vesicovaginales).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Dupont MC, Albo ME, Raz S. Diagnosis of stress incontinence: An overview. Urol Clin North Am 1996;23:407-16.

Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, et al. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. Eur Urol 2015;67:1099-111.

Khosroshahi A, Stone JH. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. (Edit. Review). Curr Opin Rheumathol 2011;23:57-66.

Klausner AP, Steers WD. The neurogenic bladder: an update with management strategies for primary care physicians. Med Clin North Am 2011;95:111-20.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

USO DE FÁRMACOS EN LA INSUFICIENCIA RENAL

Capítulo 107

D. Soy Muner

La actividad de la mayoría de los fármacos está relacionada con la concentración que estos alcanzan en los lugares de acción o biofase y, por tanto, esta debería ser la concentración diana que determinar. No obstante, debido a que esta es habitualmente poco accesible, se determinan las concentraciones de fármaco en otros fluidos (sangre, plasma, orina), con la suposición de que las concentraciones de fármaco en plasma están directamente relacionadas con las concentraciones de fármaco en la biofase. Las concentraciones que alcanza un fármaco en las diferentes partes del organismo están condicionadas por los procesos de disposición del fármaco, que abarca los procesos de absorción, distribución y eliminación (metabolismo y excreción) (ADME) del organismo.
Son numerosos los medicamentos utilizados habitualmente en la clínica que se eliminan mayoritariamente por vía renal. La insuficiencia renal provocará una disminución de la eliminación de estos fármacos y, en consecuencia, un aumento de sus concentraciones sanguíneas, con el riesgo de superar el margen terapéutico seguro y de que aparezcan, con más frecuencia, efectos tóxicos. La insuficiencia renal provoca modificaciones significativas en todos los procesos del ADME. A continuación se describen las principales alteraciones de los procesos de ADME en pacientes con disfunción renal.

ALTERACIÓN DE LOS PROCESOS FARMACOCINÉTICOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

■ ABSORCIÓN

El proceso de absorción comprende: a) los procesos de entrada, paso a circulación sanguínea en velocidad y cantidad de los fármacos en el organismo desde el lugar de administración; b) los mecanismos de transporte, y c) las características de cada vía de administración, así como los factores que pueden alterarla.
La absorción se caracteriza principalmente por los siguientes parámetros y/o medidas farmacocinéticas: *constante de absorción* (Ka), *biodisponibilidad* (F), *concentración máxima* ($C_{máx.}$) y *tiempo* al que se alcanza la $C_{máx.}$ ($t_{máx.}$). La biodisponibilidad (F) se define como la fracción de la dosis administrada que alcanza la circulación sistémica del paciente.
La absorción oral de algunos fármacos puede estar alterada en pacientes con insuficiencia renal, especialmente en aquellos que presentan concentraciones elevadas de sustancias nitrogenadas en sangre, lo que favorece un retraso en el vaciamiento gástrico y en el tránsito intestinal. Por otra parte, la administración de captores (p. ej., hidróxido de aluminio, carbonato cálcico) en estos pacientes para el control de la hiperfosfatemia contribuye también a alterar la biodisponibilidad de los fármacos.

■ DISTRIBUCIÓN

Los procesos de distribución de un fármaco en el cuerpo pueden tipificarse mediante el valor de su *volumen aparente de distribución* (Vd) en estado de equilibrio estacionario. El Vd de un medicamento es el volumen necesario de un compartimiento en el que se tendría que disolver la cantidad total de fármaco en el organismo para alcanzar la misma concentración a la que se encuentra en el plasma. No es un volumen fisiológico *per se,* por lo que un Vd mayor que el compartimiento plasmático (más de 0,04 L/kg) sólo indica que el fármaco está también presente en tejidos o líquidos extravasculares. El Vd es una estimación de la extensión corporal en la que se distribuye el fármaco y es, sin duda, una de las fuentes principales de variabilidad farmacocinética en pacientes con función renal alterada.
La insuficiencia renal conduce a una serie de modificaciones en los procesos de distribución. En pacientes oligúricos, la sobrecarga de líquidos por disminución de su eliminación (sobrehidratación) puede aumentar ligeramente el Vd de aquellos fármacos que se distribuyen mayoritariamente de manera homogénea a fluido extracelular o torrente sanguíneo (p. ej., aminoglucósidos: Vd_{FRN}: 0,20 L/kg; Vd_{IRCT}: 0,29 L/kg). También se producen cambios en la distribución de los fármacos en aquellos individuos con insuficiencia renal grave sometidos a técnicas de depuración extrarrenal. Asimismo, es posible observar un aumento del Vd de aquellos fármacos que presentan un elevado grado de unión a proteínas plasmáticas (mayor del 90%), principalmente a la albúmina (p. ej., daptomicina, teicoplanina, etc.). En pacientes urémicos, oligúricos o con función renal alterada, esta unión puede estar disminuida por: a) hipoalbuminemia; b) cambios cualitativos de la albúmina, con menor afinidad, o c) competición del fármaco por su unión a la albúmina con sustancias endógenas producto del metabolismo de las proteínas. Esto supone un aumento de la fracción libre del fármaco, un mayor aclaramiento plasmático y una disminución de sus concentraciones séricas totales. En fármacos con margen terapéutico estrecho, concentraciones totales disminuidas aparentemente subterapéuticas no son necesariamente una señal para aumentar la dosis prescrita. Sería recomendable la determinación analítica de las concentraciones libres de fármaco y, si esto no es posible por limitaciones técnicas, debe considerarse el empleo de ecuaciones matemáticas que permitan la corrección de la concentración del fármaco en función de los valores de albúmina sérica. Un ejemplo es la ecuación de Sheiner-Tozer (ecuación 1) para la fenitoína o la corrección propuesta por Hermida et al. para el ácido valproico.
Ecuación 1:

$$\text{ConcFenit corregida } (\mu g/mL) = \text{ConcFenit observada } (\mu g/mL)[0{,}9^{*} \times \text{ConcAlb}(g/dL)] + 0{,}144(g/dL)$$

donde ConcFenit significa concentración de fenitoína y ConcAlb, concentración de albúmina sérica.

*Se multiplicará por 0,48 en caso de hemodiálisis.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ELIMINACIÓN

La eliminación de un fármaco del organismo es el conjunto de los procesos de metabolismo y excreción. Los procesos de eliminación de un fármaco en el cuerpo pueden tipificarse mediante el valor de su *aclaramiento plasmático* (CL) y de su *semivida de eliminación* ($t_{1/2}$). El aclaramiento plasmático se define como el volumen de sangre que se depura del fármaco por unidad de tiempo y es la suma del aclaramiento específico de los distintos órganos eliminadores: riñón (CL_r), hígado (CL_h), etc. El Vd y el CL son parámetros farmacocinéticos independientes puesto que dependen sólo de parámetros fisiológicos y pueden variar independientemente uno del otro.

La semivida de eliminación es el tiempo (h) necesario para que la concentración plasmática de un fármaco se reduzca a la mitad. Se relaciona con otro parámetro farmacocinético, la constante de eliminación (K_e), que expresa la proporción de fármaco presente en el organismo que es eliminado por unidad de tiempo.

Metabolismo

El metabolismo, o biotransformación metabólica, es la conversión química de un fármaco por acción de los sistemas enzimáticos del organismo, para dar lugar a los metabolitos, sustancias en general más polares, hidrosolubles y con mayor eliminación renal y biliar. Estos procesos se producen generalmente en el hígado y, en menor grado, en pulmones, riñones y epitelio intestinal.

En la uremia, los procesos metabólicos hepáticos pueden sufrir alguna alteración que modifique las concentraciones y comportamientos cinéticos de determinados fármacos. Asimismo, los mecanismos de reducción e hidrólisis, propios de algunos procesos metabólicos, suelen estar disminuidos en la uremia. En otros casos, la alteración de la función renal puede afectar no sólo al aclaramiento renal del fármaco, sino también al aclaramiento no renal (p. ej., vancomicina o ceftriaxona).

Excreción

Numerosos fármacos se eliminan por el riñón de manera totalmente inalterada o en forma de metabolitos, tras su biotransformación. Los que presentan escasa biotransformación y se eliminan mayoritariamente en orina se acumularán en la insuficiencia renal. La estimación del grado de funcionalidad renal se establece mediante el filtrado glomerular. Para la mayoría de los fármacos eliminados por el riñón existe una estrecha correlación entre el filtrado glomerular y el aclaramiento plasmático del fármaco.

ESTIMACIÓN DEL GRADO DE FUNCIONALIDAD RENAL

Los fármacos que se eliminan predominantemente por vía renal serán los más afectados por la insuficiencia renal y, en general, se produce un aumento de sus concentraciones sanguíneas. En fármacos con estrecho margen terapéutico (intervalo de concentraciones en las que se establece la máxima probabilidad de conseguir efecto terapéutico con el mínimo riesgo de toxicidad), este aumento de concentraciones puede suponer la aparición de efectos tóxicos. Determinar el grado de insuficiencia renal permitirá ajustar las dosis de los fármacos con el fin de mantener sus concentraciones sanguíneas dentro del margen considerado de seguridad.

El *filtrado glomerular* (FG) es el parámetro más empleado para la estimación de la función renal, al ser un buen reflejo de la masa renal funcionante. El empleo de biomarcadores endógenos como la creatinina sérica o la cistatina C son métodos más fácilmente aplicables aunque presentan algunas limitaciones que se consideran a continuación (v. cap. 84, Exploración y principales síndromes del aparato excretor).

ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR A PARTIR DE LA CREATININA SÉRICA

El aclaramiento de creatinina durante 24 h ($CLcr_{24h}$) se considera un buen marcador endógeno de FG (v. apéndice, Pruebas especiales en nefrología). La principal limitación de este método es la inexactitud en la recogida de orina durante 24 h.

Se ha demostrado que los períodos de recogida de orina más cortos (p. ej., 4 h) son también representativos.

Sin embargo, los métodos más empleados para la estimación del FG son los que emplean ecuaciones basadas en las concentraciones séricas de creatinina. Las más conocidas son: a) Cockcroft-Gault (CG); b) *Modification of Diet in Renal Disease:* MDRD, y c) más recientemente, la sugerida por la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (v. apéndice, Pruebas especiales en nefrología).

Dichos métodos pueden ser imprecisos en individuos con: alteraciones de la masa muscular (amputaciones, enfermedades musculares), índice de masa corporal inferior a 19 kg/m^2 o superior a 35 kg/m^2, presencia de hepatopatía grave, ascitis o edema generalizado, y concentraciones séricas de creatinina inestables en el tiempo. También han demostrado ser poco precisos en poblaciones especiales de pacientes, como, por ejemplo, en población pediátrica.

ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR A PARTIR DE LA CISTATINA C

La cistatina C es una proteína no glucosilada de bajo peso molecular que se excreta por filtración glomerular y que posteriormente se reabsorbe a nivel tubular. Sus concentraciones séricas varían en función de la edad, el sexo, el peso, la talla y la concentración de proteína C reactiva y pueden verse afectados por la utilización de corticoides, pero presentan menor variabilidad interindividual que la creatinina sérica. Por ello, el empleo de ecuaciones basadas en las concentraciones de cistatina C (ecuación 2, de *Arnal-Dade*) podría ser útil en pacientes con pérdida de masa muscular o con alta variabilidad de la función renal.

Ecuación 2:

$$CLcr_{ccs} = 74{,}835 / (CC_S)^{1{,}333}$$

donde $CLcr_{CCS}$ (mL/min por 1,73 m^2) es el aclaramiento de creatinina y CC[5], la cistatina C sérica (mg/dL).

La estimación del FG mediante el cálculo del CLcr permite evaluar el grado de insuficiencia renal para el posterior ajuste de dosis necesario, en aquellos fármacos (o sus metabolitos) que se excretan prioritariamente por vía renal. Cualquiera de los métodos propuestos puede ser empleado para ello, teniendo en cuenta las limitaciones presentes en cada caso, aunque todavía el más utilizado es el de *Cockcroft-Gault* (CG). En general, este tipo de correlaciones permiten predecir el cambio en la eliminación del fármaco y son muy útiles para programar y corregir la posología en pacientes con distintos grados de disfunción renal.

DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS EN INSUFICIENCIA RENAL

DOSIS DE CHOQUE

En pacientes con insuficiencia renal es esperable un aumento de la $t_{1/2}$ y la acumulación sanguínea de aquellos fármacos que se eliminan principalmente por vía renal. Para un determinado régimen posológico, el tiempo para alcanzar el estado de equilibrio estacionario (EE), donde las concentraciones terapéuticas fluctúan poco, se admite que es de aproximadamente cinco veces la $t_{1/2}$ del fármaco.

No obstante, en algunos casos (sedación, taquicardia, convulsiones, etc.) es necesario obtener concentraciones terapéuticas de manera inmediata o más rápida, por lo que debe recurrirse a la administración de una *dosis «de choque»* (D*) (ecuación 3). Es importante subrayar que la dosis «de choque» no está influida por el aclaramiento plasmático del fármaco, por lo que, *a priori,* no será necesario modificarla en pacientes con insuficiencia renal. Para aquellos fármacos que presentan un comportamiento farmacocinético lineal y monocompartimental, la D* se define como:

Ecuación 3:

$$D^* = C_0 / Vd$$

SECCIÓN VI

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 107-1 Dosis de mantenimiento de algunos antibióticos y antifúngicos en función del CLcr

FÁRMACO/VÍA	DOSIS EN FR NORMAL	CLcr 50-90 mL/min	CLcr 10-50 mL/min	CLcr < 10 mL/min
Amikacina i.v.	15-20 mg/kg/24 h (peso ajustado)	CLcr > 60: DFRN CLcr 40-60: dosis habitual/36 h	CLcr 20-40: dosis habitual/48 h CLcr < 20: 15 mg/kg/48 h Monitorización farmacocinética a las 0,5 h y 8 h después de 1.ª dosis	Ídem CLcr < 20 mL/min
Amoxicilina/clavulánico i.v.	1000-2000 mg/200 mg/ 6-8 h	DFRN	CLcr 30-50: DFRN CLcr 10-30: 500/100 mg/12 h	500/100 mg/24 h
Amoxicilina/clavulánico p.o.	250-875/125 mg/8-12 h	DFRN	CLcr 30-50: DFRN CLcr 10-30: 500/125 mg/12 h	500/125 mg/24 h
Ampicilina i.v.	1-2 g/4-6 h	DFRN	CLcr 30-50: 1-2 g/6 h CLcr 10-30: 1-2 g/8 h	1 g/12 h
Cefotaxima i.v.	1-2 g/6-8 h	DFRN	1-2 g/8 h	1 g/12 h
Ceftazidima i.v.	1-2 g/8-12 h ($t_{infusión}$: 3-4 h) o PF continua 6 g/24 h	DFRN	CLcr 30-50: 1 g/12 h o (PFcont: 4 g/24 h) CLcr 15-30: 1 g/24 h o (PFcont: 3 g/24 h)	1 g/24 h
Ceftriaxona i.v./i.m.	1-2 g/24 h	DFRN	DFRN	1 g/24 h
Cefuroxima i.v./i.m.	750-1500 mg/8 h	DFRN	CLcr 10-20: 750 mg/12 h	750 mg/24 h
Ciprofloxacino i.v.	200-400 mg/12 h *Infección grave:* 400 mg/ 8 h	DFRN	CLcr 30-50: DFRN CLcr < 30: 400 mg/24 h	400 mg/24 h
Ciprofloxacino p.o	250-750 mg/12 h	DFRN	CLcr 30-50: 250-500 mg/12 h CLcr < 30: 500 mg/24 h	500 mg/24 h
Claritromicina i.v./p.o.	250-500 mg/12 h	DFRN	CLcr 30-50: DFRN CLcr < 30: 500 mg/24 h	500 mg/24 h
Colistimetato i.v.	3-6 MUI repartidos en 3 dosis/día	CLcr: 40-70: 1-1,5 MUI/ 8-12 h	CLcr 25-40 1-2 MUI/12-24 h CLcr < 25: 1-1,5 MUI/24 h	1-1,5 MUI/36 h
Cotrimoxazol i.v./p.o. (trimetoprim [T] + sulfametoxazol [S]) vial: 160(T)/800(S) mg comp *forte* = 1 vial comp: 80(T)/400(S) mg	160/800 mg/8-12 h *PjP (tratamiento):* 15-20(T) + 75-100(S) mg/kg al día, repartidos en 3-4 dosis	DFRN *PjP (tratamiento):* DFRN	CLcr 15-30: 160/800 mg/24 h *PjP (tratamiento):* CLcr 15-30: DFRN las primeras 48 h y después reducir dosis al 50%	No recomendado
Daptomicina i.v.	4 mg/kg/24 h *Endocarditis o bacteriemia por S. aureus:* 6 mg/kg/24 h *Infecciones graves*: 10 mg/kg/24 h	DFRN	CLcr 30-50: DFRN CLcr 10-30: 4 mg/kg/48 h *Endocarditis o bacteriemia por S. aureus:* 6 mg/kg/48 h	4 mg/kg/48 h *Endocarditis o bacteriemia por S. aureus:* 6 mg/kg/ 48 h
Etambutol p.o.	15 mg/kg/24 h	DFRN	DFRN	15 mg/kg/48 h
Fosfomicina p.o.	Sal cálcica: 0,5-1 g/6 h Trometamol: 3 g dosis única	DFRN	CLcr 20-40: reducir dosis al 75% CLcr 10-20: reducir dosis al 50%	Reducir dosis al 25%
Fosfomicina i.v.	100-300 mg/kg al día repartidos en 3-4 dosis	DFRN	CLcr 20-40: reducir dosis al 75% CLcr 10-20: reducir dosis al 50%	Reducir dosis al 25%
Flucitosina i.v./p.o.	25 mg/kg/6 h	DFRN	CLcr 30-50: 37,5 mg/kg/12 h CLcr 10-30: 37,5 mg/kg/24 h	37,5 mg/kg/48 h
Fluconazol i.v./p.o.	50-800 mg/24 h	DFRN	50-400 mg/24 h	50-200 mg/24 h
Gentamicina i.v.	5-7 mg/kg/24 h	CLcr > 60: DFRN CLcr 40-60: dosis habitual/36 h	CLcr 20-40: dosis habitual/48 h CLcr < 20: 5 mg/kg/48 h. Monitorización farmacocinética: 0,5 h y 8 h después de 1.ª dosis	5 mg/kg/48 h Monitorización farmacocinética a 0,5 h y 8 h después de 1.ª dosis
Imipenem/cilastatina i.v.	0,5-1 g/6-8 h ($t_{infusión}$: 3-4 h)	CLcr > 80: DFRN CLcr 50-80: 0,5-1 g/8 h ($t_{infusión}$: 3-4 h)	CLcr 20-50: 0,5 g/6-8 h ($t_{infusión}$: 3-4 h) CLcr < 20: 0,5 g/12 h	0,5 g/12 h
Levofloxacino i.v./p.o.	500 mg/24 h o D*: 500 mg/12 h × 3 días + 500 mg/24 h	DFRN	CLcr 20-50: 500 mg/24 h CLcr 10-20: D* = 500 mg + 250 mg/24 h	D* = 500 mg + 250 mg/24 h
Meropenem i.v.	0,5-1 g/8 h ($t_{infusión}$: 3-4 h)	DFRN	CLcr 25-50: 0,5-1 g/12 h ($t_{infusión}$: 3-4 h) CLcr 10-25: 0,5 g/12 h ($t_{infusión}$: 3-4 h)	0,5 g/24 h ($t_{infusión}$: 3-4 h)

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 107-1 Dosis de mantenimiento de algunos antibióticos y antifúngicos en función del CLcr *(cont.)*

FÁRMACO/VÍA	DOSIS EN FR NORMAL	CLcr 50-90 mL/min	CLcr 10-50 mL/min	CLcr < 10 mL/min
Metronidazol i.v./p.o.	250-750 mg/8-12 h	DFRN	DFRN	500 mg/12 h
Penicilina G sódica i.v./i.m.	2-24 MUI/24 h a intervalos de 2-4 h	DFRN	Reducir dosis al 75%	≤ 4 MUI/24 h a intervalos de 8-12 h
Piperacilina/tazobactam i.v.	4/0,5 g/6-8 h ($t_{infusión}$: 3-4 h) PF continua 2 g bolo de 30 min + 12-14 g/24 h PF	DFRN	CLcr > 40: DFRN CLcr 20-40: 4/0,5 g/8 h o PF continua 2 g bolo de 30 min + 8-10 g/24 h PF CLcr < 20: 2/0,25 g/6-8 h o PF continua 2 g bolo de 30 min + 4-6 g/24 h PF	2/0,25 g/6-8 h
Pirazinamida p.o.	15-30 mg/kg/24 h (máx. 2 g/24 h)	DFRN	DFRN	15-30 mg/kg/48 h
Rifabutina p.o.	150-300 mg/24 h	DFRN	CLcr < 30: reducir dosis al 50%	Reducir dosis al 50%
Rifampicina i.v./p.o.	600 mg/24 h	DFRN	DFRN	300 mg/24 h
Teicoplanina i.v./i.m.	6-10 mg/kg × 3 dosis + 400-600 mg/24 h	CLcr > 60: DFRN CLcr 40-60: 400 mg/12 h × 3 dosis + 400 mg/24 h × 3 dosis + 400 mg/48 h	CLcr < 40: 400 mg/12 h × 3 dosis + 400 mg/72 h	400 mg/12 h × 3 dosis + 400 mg/72 h
Tobramicina (T)	5-7 mg/kg/24 h	CLcr > 60: DFRN CLcr 40-60: dosis habitual/36 h	CLcr 20-40: dosis habitual/48 h CLcr < 20: 5 mg/kg/48 h Monitorización farmacocinética: 0,5 h y 8 h después de 1.ª dosis	5 mg/kg/48 h Monitorización farmacocinética a 0,5 h y 8 h después de 1.ª dosis
Vancomicina i.v.	1 g/8-12 h (30-40 mg/kg/24 h repartidos en 2-3 dosis)	DFRN + monitorización farmacocinética a 3 h y 12 h después de 4.ª dosis	CLcr 20-50: 1 g/24 h + monitorización farmacocinética a 3 h y 12 h después de 3.ª dosis CLcr < 20: 1 g + monitorización farmacocinética a 3 h y 12 h después de 1.ª dosis	1 g + monitorización farmacocinética a 3 h y 12 h después de 1.ª dosis

CLcr: aclaramiento de creatinina; DFRN: dosis FR normal; FR: función renal; i.m.: vía intramuscular; i.v.: vía intravenosa; MUI: millón de unidades internacionales; NC: no conocido; PjP: Neumonía por *Pneumocystis jirovecii;* p.o.: vía oral; PF: perfusión.
Adaptado de López Suñé E, Soy D, Mensa JM. Tríptic Antiinfecciosos: terapia seqüencial i ajust de dosi en adults amb insuficiència renal i hepàtica. Barcelona: Hospital Clínic de Barcelona; 2011.

donde D* es la dosis de choque (mg); C_0, la concentración plasmática inicial deseada (mg/L), y Vd, el volumen aparente de distribución (L). Es evidente que la D* depende principalmente del Vd y no del aclaramiento plasmático del fármaco.

DOSIS DE MANTENIMIENTO

La *dosis de mantenimiento* (D) o régimen de dosis múltiples sí estará influida por la funcionalidad renal en aquellos fármacos que presenten mayoritariamente eliminación vía renal. Tras la dosis de carga, la dosis de mantenimiento debe permitir mantener las concentraciones plasmáticas en EE dentro del margen terapéutico considerado seguro y eficaz.
Habitualmente, la dosis de mantenimiento se calcula en función del filtrado glomerular del paciente o del CLcr. Pueden encontrarse numerosas referencias sobre recomendaciones de dosificación sobre la base de los valores de CLcr. Dicha información debe formar parte de la ficha técnica del fármaco, documento legal que contiene la información necesaria para su aprobación y uso en clínica.
En las tablas 107-1 y 107-2 se muestran algunos ejemplos en fármacos antivíricos, antifúngicos y antimicrobianos. El ajuste de dosis puede realizarse mediante un alargamiento del intervalo posológico (p. ej., aminoglucósidos), una disminución de la dosis (p. ej., fluconazol) o la combinación de ambas estrategias. El aumento del intervalo posológico, sin modificación de la dosis, es recomendable en aquellos fármacos en los que su eficacia depende de las $C_{máx.}$, mientras que la disminución de la dosis debería realizarse en el caso de fármacos en los que su eficacia depende del mantenimiento de concentraciones medias (C^{SS}) o exposición (ABC: área bajo la curva de las concentraciones séricas respecto al tiempo).

ANTIBIÓTICOS

La sensibilidad del patógeno al antibiótico es el factor más elemental que ha de tenerse en cuenta al seleccionar la terapia antibiótica óptima. Habitualmente, la actividad intrínseca de los antimicrobianos se determina mediante la concentración inhibitoria mínima (CIM) de un germen frente a un antibiótico. La combinación de los datos de concentraciones séricas del antibiótico (FC) y su eficacia (FD) conlleva un mayor conocimiento y control sobre la terapia antimicrobiana, lo que debe traducirse en un aumento del éxito terapéutico y una disminución del riesgo de aparición de resistencias y de efectos secundarios.
La cuantificación de esta relación FC/FD ha sido tipificada mediante los índices FC/FD. En cada familia de fármacos, el índice FC/FD que presenta mejor correlación con la eficacia clínica y microbiológica depende principalmente del: a) patrón de actividad del fármaco; b) tipo de infección, y c) microorganismo implicado.
En antibioticoterapia, los índices FC/FD más estudiados son: ABC/CIM, $C_{máx.}$/CIM y $T_{>CIM}$ (fig. 107-1).

Aminoglucósidos

Gentamicina, tobramicina y amikacina son antibióticos con actividad dependiente de concentración y un efecto postantibiótico amplio. En este grupo de fármacos, el objetivo FC/FD es obtener la máxima concentración en el lugar de la infección. Al aumentar la concentración también lo hace la probabilidad de erradicación microbiológica, y por consiguiente, de éxito terapéutico. Varios estudios han permitido cuantificar la relación entre las concentraciones séricas máxima ($C_{máx.}$) y la CIM con una respuesta clínica adecuada, lo que demuestra que la

SECCIÓN VI

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 107-2 Dosis de mantenimiento de algunos antivíricos (no antirretrovirales) en función del CLcr

FÁRMACO/VÍA	DOSIS EN FR NORMAL	CLcr 50-90 mL/min	CLcr 10-50 mL/min	CLcr < 10 mL/min
Aciclovir i.v.	5-10 mg/kg/8 h	DFRN	CLcr 25-50: 5-10 mg/kg/12 h CLcr 10-25: 5-10 mg/kg/24 h	2,5-5 mg/kg/24 h
Aciclovir p.o.	VHS: 200 mg/4 h (– noche) VHZ: 800 mg/4 h (– noche)	DFRN	VHS: DFRN VHZ: CLcr 10-25: 800 mg/8 h	VHS: 200 mg/12 h VHZ: 800 mg/12 h
Foscarnet i.v.	90 mg/kg/12 h	*CLcr (mL/kg/min)* CLcr 1-1,4: 70 mg/kg/12 h CLcr 1-0,8: 50 mg/kg/12 h	*CLcr (mL/kg/min)* CLcr 0,6-0,8: 80 mg/kg/24 h CLcr 0,5-0,6: 60 mg/kg/24 h CLcr 0,4-0,5: 50 mg/kg/24 h CLcr < 0,4: no recomendado	No recomendado
Ganciclovir i.v.	5 mg/kg/12 h	DFRN	CLcr 25-50: 2,5 mg/kg/12 h CLcr 10-25: 2,5 mg/kg/24 h	1,25 mg/kg/24 h
Ganciclovir p.o.	1000 mg/8 h o 500 mg/4 h	CLcr > 70-90: DFRN CLcr 50-70: 1500 mg/24 h o 500 mg/8 h	CLcr 25-50: 1000 mg/24 h o 500 mg/12 h CLcr < 25: 500 mg/24 h	500 mg × 3 días por semana
Oseltamivir p.o.	*Profilaxis:* 75 mg/24 h *Tratamiento:* 75 mg/12 h	DFRN	CLcr 30-60: *Profilaxis:* 30 mg/24 h *Tratamiento:* 30 mg/12 h CLcr 10-30: *Profilaxis:* 30 mg/48 h *Tratamiento:* 30 mg/24 h	No recomendado
Valganciclovir p.o.	*Inducción:* 900 mg/12 h *Mantenimiento o profilaxis:* 900 mg/24 h	CLcr > 60: DFRN *Inducción:* CLcr 40-59: 450 mg/12 h *Mantenimiento o profilaxis:* CLcr 40-59: 450 mg/24 h	CLcr 25-39: *Inducción:* 450 mg/24 h *Mantenimiento/profilaxis:* 450 mg/48 h CLcr 10-24: *Inducción:* 450 mg/48 h *Mantenimiento/profilaxis:* 450 mg/2 días por semana	Se recomienda administrar ganciclovir
Valaciclovir p.o.	VHS: 0,5 g/12 h VHZ: 1 g/8 h	DFRN	CLcr 15-30: VHS: DFRN; VHZ: 1 g/12 h CLcr < 15: VHS: 0,5 g/24 h; VHZ: 1 g/24 h	Misma dosis CLcr < 15 mL/min

CLcr: aclaramiento de creatinina; DFRN: dosis FR normal; FR: función renal; i.v.: vía intravenosa; NC: no conocido; p.o.: vía oral; VHS: virus herpes simple; VHZ: virus herpes zóster.
Adaptado de López Suñé E, Soy D, Mensa JM. Tríptic Antiinfecciosos: terapia seqüencial i ajust de dosi en adults amb insuficiència renal i hepàtica. Barcelona: Hospital Clínic de Barcelona; 2011.

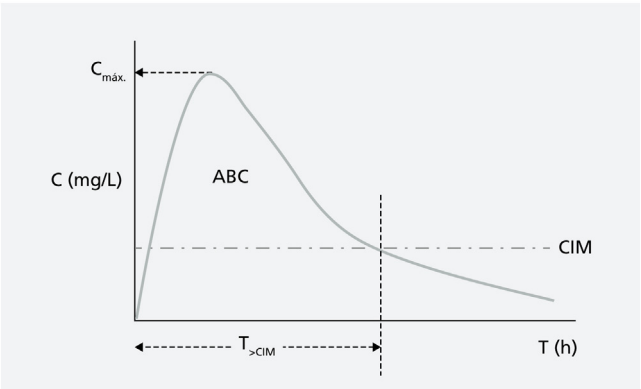


Figura 107-1 Gráfica de las concentraciones séricas de un fármaco (C: mg/L) respecto al tiempo (T: h). ABC: área bajo la curva (mg*h/L); CIM: concentración inhibitoria mínima (mg/L); $C_{máx.}$: concentración sérica máxima (mg/L); $T_{>CIM}$: tiempo durante el cual las concentraciones séricas de fármaco se mantienen por encima de la CIM (h).

relación óptima debe ser: $C_{máx.}$/CIM superior a 10-12. Este concepto es la base de la dosificación de los aminoglucósidos en administración en régimen de intervalo extendido. Numerosos estudios han demostrado las ventajas de este régimen modificado en cuanto a eficacia clínica y microbiológica, ahorro económico y menor riesgo de aparición de nefrotoxicidad.

En pacientes con insuficiencia renal, si se produce un incremento del Vd podría producirse una disminución de las concentraciones séricas del aminoglucósido, en especial de la $C_{máx.}$, lo que afecta a la relación $C_{máx.}$/CIM y compromete la eficacia del antibiótico. Para mantener las $C_{máx.}$ en concentraciones adecuadas se debería aumentar la dosis de aminoglucósido, sin olvidar que en pacientes con función renal alterada el aumento de la dosis supondrá también un mayor riesgo de nefrotoxicidad por acumulación del fármaco. El régimen de dosificación recomendado en los aminoglucósidos en pacientes con alteración de la función renal es de 5-7 mg/kg para gentamicina y tobramicina y de 15-20 mg/kg para amikacina, con un régimen posológico de ampliación de intervalo (c/36 h, c/48 h), posterior monitorización FC y recomendación individualizada de dosis (v. tabla 107-1).

β-lactámicos

En los β-lactámicos se observa que la máxima actividad bactericida se consigue cuando la concentración sanguínea del fármaco libre es de cuatro a cinco veces superior a la CIM del microorganismo causante de la infección y se mantiene por encima de la CIM durante, al menos, el 60%-70% del intervalo de dosificación ($T_{>CIM}$). Son fármacos de actividad tiempo-dependiente y con escaso efecto postantibiótico. La mejor estrategia de dosificación para maximizar dichos objetivos es la perfusión continua de β-lactámicos, la perfusión extendida en 3-4 h o pautas de dosificación de intervalo posológico corto.

Los β-lactámicos son antibióticos fundamentalmente de eliminación renal, salvo alguna excepción (p. ej., ceftriaxona y cloxacilina). Para evitar su acumulación en el torrente circulatorio, según el grado de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

disfunción renal, será necesario disminuir la dosis habitual y alargar el intervalo de dosificación (v. tabla 107-1).
La principal limitación de la administración en perfusión continua de los β-lactámicos es su inestabilidad química a corto/largo plazo cuando se diluyen en soluciones de gran volumen de un determinado vehículo y a cierta temperatura. Una posible solución a este problema es la administración en perfusión extendida del antibiótico. El meropenem, la piperacilina/tazobactam, la cefepima, etc., administrados a intervalos regulares en perfusión extendida de 3-4 h permiten optimizar el índice farmacocinético/farmacodinámico (FC/FD) ($T_{>CIM}$ = 100%).

Otros grupos de antibióticos

La tabla 107-1 resume las recomendaciones de dosificación de los antibióticos más frecuentemente prescritos, sobre la base de distintos grados de funcionalismo renal, para lo cual se toma el CLcr como marcador. Debe destacarse que en ciertos casos es muy recomendable la monitorización farmacocinética de las concentraciones sanguíneas del antibiótico (p. ej., vancomicina) con el fin de optimizar su posología (ABC/CIM superior a 400). Sólo en algunos antibióticos no es necesario el ajuste de dosis en el caso de insuficiencia renal (tabla 107-3).

ANTIFÚNGICOS

La mayoría de los antifúngicos son fármacos que sufren procesos de biotransformación o hidrólisis hepática. El porcentaje de eliminación vía renal de manera inalterada es muy bajo (inferior al 10%), por lo que no será necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (v. tabla 107-3).
El fluconazol y la flucitosina son dos excepciones. El fluconazol se elimina fundamentalmente por vía renal y es necesario disminuir su dosificación en pacientes con insuficiencia renal. En el caso de los azoles frente a levaduras, el índice que mejor se correlaciona con la eficacia antifúngica es el ABC/CIM. Por ello, una buena estrategia para disminuir la exposición al fármaco es la disminución de la dosis (v. tabla 107-1). La flucitosina, por su parte, es un antimicótico con un Vd pequeño y poca unión a proteínas plasmáticas, que se elimina en más de un 80% por vía renal de manera inalterada. En el caso de disminución de la función renal, su dosificación debe ser ajustada sobre la base de los valores del CLcr (v. tabla 107-1).

Tabla 107-3 Dosis de antibióticos y antifúngicos en los que no es necesario modificar su posología en pacientes con insuficiencia renal

FARMACO	DOSIS
ANTIBIÓTICOS	
Azitromicina p.o.	500 mg/24 h (3 días)
Clindamicina i.v.	300-900 mg/6-8 h
Clindamicina p.o.	150-450 mg/6 h (máx. 1800 mg al día)
Cloxacilina i.v.	1-2 g/4-6 h
Cloxacilina p.o.	0,5-1 g/4-6 h
Doxiciclina i.v./p.o.	100-200 mg/24 h
Isoniazida i.v./p.o.	5 mg/kg/24 h (máx. 300 mg)
Linezolid i.v./p.o.	600 mg/12 h
Moxifloxacino p.o.	400 mg/24 h
Quinina i.v.	D* = 20 mg/kg + 10 mg/kg/8-12 h
Quinina p.o.	600 mg/8 h
ANTIFÚNGICOS	
Anfotericina B i.v.	Anfotericina B compl. lipídico: 3-5 mg/kg/24 h Anfotericina B liposomal: 3-5 mg/kg/24 h
Anidulafungina i.v.	D* = 200 mg + 100 mg/24 h
Caspofungina i.v.	D* = 70 mg + 50 mg/24 h
Itraconazol p.o.	100-200 mg/24 h (máx. 200 mg/12 h)
Voriconazol p.o.	D* = 400 mg/12 h (2 dosis) + 200 mg/12 h

D*: dosis de choque.

ANTIVÍRICOS

Antivíricos no antirretrovirales

La mayoría de los antivíricos (no antirretrovirales) requieren un ajuste de dosis en la insuficiencia renal. La tabla 107-2 muestra las recomendaciones de dosis en función del CLcr del paciente.

Antirretrovirales

Muchos de ellos, como los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI): didanosina, emtricitabina, estavudina, lamivudina, tenofovir, zidovudina, precisan ajuste a valores de CLcr por debajo de 50 mL/min. Sólo sería necesario modificar la dosificación de zidovudina a CLcr inferiores a 15 mL/min. Excepcionalmente, abacavir no precisa modificación de la dosis en insuficiencia renal. Por otra parte, nevirapina, efavirenz, etravirina y rilpivirina, todos ellos inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI), fármacos con biotransformación hepática importante, no precisan ajuste de dosis por función renal. No obstante, todos ellos son sustratos de citocromos hepáticos, con lo que será necesario revisar las potenciales interacciones farmacológicas (inducción/inhibición enzimática) que pueden producirse al asociarlos al tratamiento con otros fármacos.
Tampoco es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal en: los inhibidores de la proteasa (IP) (saquinavir, fosamprenavir, lopinavir, atazanavir, ritonavir, tripanavir y darunavir), los inhibidores de la fusión (enfuvirtida y maraviroc) o los inhibidores de la integrasa (raltegravir, dolutegravir y elvitegravir).

OTROS GRUPOS TERAPÉUTICOS

Analgésicos

Los analgésicos son aquellos fármacos empleados para paliar y controlar el dolor. Pertenecen a distintas familias farmacológicas, entre las cuales las más representativas son las de los AINE y los derivados de la morfina (opiáceos o mórficos).
En cuanto al primer grupo, en el que se encuentran diclofenaco sódico, naproxeno, ibuprofeno, dexketoprofeno, ketorolaco, etc., es bien conocida la elevada prevalencia de fracaso renal agudo en pacientes de edad avanzada cuando se asocian al uso de diuréticos, depleción de volumen o existencia de insuficiencia renal previa. No es recomendable su utilización en pacientes con insuficiencia renal.
Respecto a los fármacos opiáceos, en función de su vía de eliminación será necesaria, o no, una modificación de su dosis según la función renal del paciente. Morfina, metadona, meperidina, fentanilo y tramadol, fármacos que presentan un cierto grado de eliminación vía renal de manera inalterada, precisarán una disminución de la dosis del 50%-75% cuando el CLcr es inferior a 10 mL/min. Su acumulación aumenta el riesgo de sedación excesiva y depresión respiratoria.
Remifentanilo (fármaco metabolizado por esterasas tisulares y sanguíneas inespecíficas que origina un metabolito inactivo) podría ser una buena elección en pacientes críticos que precisen sedación durante un período de tiempo corto y presenten insuficiencia renal.

Antiácidos y antisecretores

Los antiácidos son fármacos de prescripción frecuente. Existen distintos grupos de antiácidos en función de su mecanismo de acción: neutralizantes y protectores gástricos (hidróxido de aluminio, almagato, sucralfato), antihistamínicos H_2 (cimetidina, ranitidina, famotidina) e inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, etc.).
Los pacientes con insuficiencia renal reciben habitualmente alguno de los fármacos del primer grupo como quelantes del fósforo de la dieta. Estos fármacos deben ser prescritos con precaución por el riesgo de acumulación de aluminio. Los inhibidores anti-H_2 se eliminan prioritariamente por vía renal, por lo que es preciso el ajuste de dosis en caso de disminución de la función renal. La dosis de ranitidina, por ejemplo, debe ser reducida a un 75% cuando el CLcr está entre 10 y 50 mL/min y hasta un 50% cuando el CLcr es inferior a 10 mL/min. Sin embargo, no es preciso modificar la dosis en el caso de los inhibidores de la bomba de protones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Antiepilépticos

La mayoría de los antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital, ácido valproico, clonazepam, etc.) presentan metabolismo hepático como vía mayoritaria de eliminación y su dosificación no se verá afectada por la insuficiencia renal. En el caso de la fenitoína y el ácido valproico, fármacos con un porcentaje de unión a albúmina superior al 80%, la hipoalbuminemia y la uremia que se observan en la insuficiencia renal producirán cambios en el valor de la fracción libre (activa) del fármaco, pudiendo producirse ya sea riesgo de toxicidad, ya de ineficacia terapéutica.

La gabapentina, la vigabatrina, el topiramato y el levetiracetam, por el contrario, son antiepilépticos que se eliminan predominantemente por vía renal, por lo que podría producirse acumulación y aparición de efectos tóxicos en caso de insuficiencia renal. Por ejemplo, la dosis habitual de levetiracetam en adultos (500-1500 mg/día en 2 dosis) debe reducirse a 250-750 mg/día en dos dosis para CLcr de 50-79 mL/min por 1,73 m^2, 250-500 mg/día en 2 dosis para CLcr entre 30-49 mL/min por 1,73 m^2 y 500-1000 mg/día en una dosis para CLcr inferior a 30 mL/min por 1,73 m^2. En cualquiera de las dos situaciones, la monitorización farmacocinética de las concentraciones séricas de los antiepilépticos es de gran ayuda para su optimización terapéutica.

Hipolipemiantes e hipocolesterolemiantes

Con el fin de minimizar el riesgo de aparición de efectos secundarios (p. ej., rabdomiólisis), para CLcr 10-50 mL/min, la dosis de bezafibrato debe reducirse en un 50% y para clofibrato debe incrementarse el intervalo posológico a 12-24 h. Por el contrario, las estatinas (atorvastatina, lovastatina, pravastatina) no precisan ajuste de dosis. No obstante, cabe señalar que estos fármacos han mostrado un incremento significativo de aparición de rabdomiólisis en pacientes con insuficiencia renal, por lo que es preciso valorar el riesgo-beneficio en esta población de pacientes.

DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS EN PACIENTES SOMETIDOS A TÉCNICAS DE REEMPLAZO RENAL

HEMODIÁLISIS

La hemodiálisis (HD) es una técnica de depuración extrarrenal que permite eliminar las sustancias tóxicas (urea, creatinina, ácido úrico, etc.) en insuficiencia renal grave (CLcr inferior a 10 mL/min).

Tabla 107-4 Dosis recomendadas en hemodiálisis y en TCDE

FÁRMACO	DOSIS EN HEMODIÁLISIS	TCDE
ANTIBIÓTICOS		
Aminoglucósidos		
A: Amikacina	*A:* 15 mg/kg/48 h post-HD	*A:* 15 mg/kg/48 h
G: Gentamicina	*G y T:* 5 mg/kg/48 h post-HD y monitorización farmacocinética	*G y T:* 5 mg/kg/48 h y monitorización farmacocinética a los 30 min y 8 h después de 1.ª dosis
T: Tobramicina	pre-HD, post-HD predosis y 30 min después de dosis	
β-lactámicos		
Cefazolina	0,5 g/24 h + 500 mg post-HD	1-2 g/12 h
Cefotaxima	1-2 g/24 h + 1 g post-HD	1-2 g/12 h
Ceftriaxona	1 g/24 h, los días coincidentes con HD, administrar post-HD	1-2 g/24 h
Cloxacilina	*Sin cambios*	*Sin cambios*
Carbapenemes		
Imipenem/cilastatina	0,25-0,5 g/12 h post-HD	0,5 g/6-8 h
Meropenem	0,5 g/12 h los días coincidentes con HD, administrar post-HD	0,5 g/6-8 h (máx. 1 g/8 h)
Ertapenem	0,5 g/24 h	1 g/24 h
Quinolonas		
Ciprofloxacino	i.v.: 400 mg/24 h; p.o.: 250-500 mg/24 h, los días coincidentes con	i.v.: 200-400 mg/12h; p.o.: 250-500 mg/12 h
Levofloxacino	HD, administrar post-HD	D* = 500 mg + 250 mg/24 h
i.v./p.o.	D* = 500 mg + 250 mg/48 h, los días coincidentes con HD,	*Sin cambios*
Moxifloxacino	administrar post-HD	
	Sin cambios	
Macrólidos		
Claritromicina	500 mg/24 h	NC
Azitromicina	*Sin cambios*	*Sin cambios*
Otros		
Vancomicina	D* = 1 g dosis inicial + 500 mg post-HD *(membranas de alto flujo)*	1 g/24 h *(flujo de diálisis > 1500 mL/h)*
Teicoplanina	D* = 400 mg/12 h × 3 dosis + 400 mg/72 h	1 g/48 h *(flujo de diálisis 1500 mL/h)*
Linezolid	*Sin cambios*	D* = 400 mg/12 h × 3 dosis + 400 mg/48 h
Daptomicina	4 mg/kg cada 48 h (6 mg/kg cada 48 h en endocarditis o bacteriemia	*Sin cambios*
	por *S. aureus*), los días coincidentes con HD, administrar post-HD	8-10 mg/kg/48 h (controlar CK)
ANTIFÚNGICOS		
Anfotericina B	*Sin cambios*	*Sin cambios*
Azoles		
Fluconazol	50-400 mg post-HD	400-800 mg/24 h
Voriconazol	Contraindicado (acumulación del excipiente). Valorar beneficio-riesgo.	p.o.: *sin cambios*
Itraconazol	Administrar p.o.	*Sin cambios*
	Sin cambios	
Equinocandinas		
Caspofungina	*Sin cambios*	*Sin cambios*
Anidulafungina	*Sin cambios*	*Sin cambios*

D*: dosis de choque; HD: hemodiálisis; NC: no conocido; p.o.: vía oral; TCDE: técnicas continuas de depuración extrarrenal.
Adaptado de López Suñé E, Soy D, Mensa JM. Tríptic Antiinfecciosos: terapia seqüencial i ajust de dosi en adults amb insuficiència renal i hepàtica. Barcelona: Hospital Clínic de Barcelona; 2011.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La hemodiálisis convencional suele durar entre 4-5 h, con una frecuencia de tres sesiones a la semana (a días alternos). El principal efecto secundario es la extracción de líquido en exceso y/o con demasiada rapidez, para producir hipotensión, fatiga, mareos, calambres en las piernas, náuseas, cefalea, etc.

La eliminación de un fármaco por hemodiálisis depende de varios factores: membrana de diálisis (tamaño de los poros), duración de diálisis, características físico-químicas y peso molecular del fármaco, y del grado de unión a proteínas plasmáticas. Aquellos fármacos hidrosolubles, con peso molecular bajo, Vd pequeño y escasa unión a proteínas plasmáticas (inferior a 70%-80%) serán los más fácilmente eliminables por hemodiálisis. También afectarán a su eliminación aspectos propios del paciente, tales como diuresis residual, volemia, insuficiencia hepática, etc.

TÉCNICAS CONTINUAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL

Las terapias continuas de depuración extrarrenal (TCDE) tienen una duración continua de 24 h (a diferencia de la hemodiálisis convencional). Están indicadas en pacientes que no toleran la hemodiálisis intermitente debido, principalmente, a inestabilidad hemodinámica. Las TCDE permiten una mayor estabilidad hemodinámica al eliminar solutos y volumen de forma más lenta, y permiten un control preciso y adaptable de la volemia, lo que favorece además la eliminación de fármacos según sus características. La hemofiltración se fundamenta en un proceso convectivo, mientras que la hemodiafiltración se basa en dos procesos: convección y difusión.

En general, para que un soluto sea eliminado de forma efectiva por las TCDE deben cumplirse una serie de requerimientos, tales como: 1) eliminarse, en condiciones normales mayoritariamente por vía renal; 2) tener un peso molecular (Pm) inferior al tamaño de poro de las membranas; 3) unirse poco a proteínas plasmáticas, y 4) presentar un Vd bajo (poca distribución a tejidos). Respecto a las distintas TCDE, variaciones en los filtros empleados o en los flujos o en la administración del líquido de reposición (pre- o posfiltro), por ejemplo, también influyen en la extracción de los fármacos. En general, la eliminación de fármacos susceptibles de ser eliminados por TCDE es mayor cuanto mayor es el flujo de líquido de diálisis y/o reposición.

Los datos referentes a la farmacocinética de fármacos en hemodiálisis no pueden extrapolarse a las TCDE por la naturaleza continua de estas últimas y las diferencias en los flujos de los distintos líquidos o en los filtros. Tampoco son comparables los datos entre las diferentes TCDE debido principalmente a su diferente mecanismo de depuración. La tabla 107-4 muestra la recomendación de dosis en hemodiálisis y TCDE de antibióticos, antifúngicos y antivíricos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Trocóniz IF, Soraluce A, Maynar J, Sánchez-Izquierdo JA, et al. Population pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy: application to pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. J Antimicrob Chemother 2014;69:180-9.

Hermida J, Tutor C. A theoretical method for normalizing total serum valproic acid concentration in hypoalbuminemic patients. J Pharmacol Sci 2005;97:489-93.

Isla A, Fascon AR, Maynar J, Arzuaga A, Sanchez-Izquierdo JA, Pedraz JL. In vitro AN69 and polysulphone membrane permeability to ceftazidime and in vivo pharmacokinetics during continuous renal replacement therapies. Chemotherapy 2007;53:194-201.

Ulldemolins M, Vaquer S, Llauradó-Serra M, Pontes C, Calvo G, Soy D, et al. Beta-lactam dosing in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy. Crit Care 2014;18:227-42.

Vilay AM, Grio AM, Depestel DD, Sowinski K, Gao L, Heung M, et al. Daptomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous hemodialysis. Crit Care Med 2011;39:19-25.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Abboud H, Heinrich WL. Stage IV Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2010;362:56-65.

Adrogué HJ, Madias NE. Hypernatremia. N Engl J Med 2000;342:1493-9.

Adrogué HJ, Madias NE, Hyponatremia. N Engl J Med 2000;342:1581-9.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol 2013;122:1122-31.

Brier ME, Aronoff GR, eds. Drug Prescribing in Renal Failure. 5th ed. Philadelphia: American College of Physicians; 2007.

Chapman JR. The KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients. Transplantation 2010;89:644-5.

Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. N Engl J Med 2014;371:58-66.

D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. N Engl J Med 2011;365:2398-411.

Danziger J. Importance of low-grade albuminuria. Mayo Clin Proc 2008;83:806-12.

Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Handbook of dialysis. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007.

Davison AM, Cameron JS, Grunfeld J-P, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, et al. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 4th ed. Oxford: University Press; 2008.

Dillon MJ, Goonasekera CD. Reflux nephropathy. J Am Soc Nephrol 1998;9:2377-84.

Eckardt KU, Alper SL, Antignac C, Bleyer AJ, Chauveau D, Dahan K, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management-A KDIGO consensus report. Kidney Int 2015 Mar 4. doi: 10.1038/ki.2015.28.

Eyler RF, Mueller BA. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. Nat Rev Nephrol 2011;7:226-35.

Fujiwara TM, Bichet DJ. Molecular biology of hereditary diabetes insipidus. J Am Soc Nephrol 2005;16:2836-46.

Gansevoort RT, MatsushitaK, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. Kidney Int 2011;80:93-104.

Giebisch GH, Wang WH. Potassium transport - an update. J Nephrol 2010;23(Suppl 16):97-104.

Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. Nefrología 2014;34:302-16.

Gumz ML, Rabinowitz L, Wingo CS. An Integrated view of potassium homeostasis. N Engl J Med 2015;373:60-72.

Gunzel D, Yu ASL. Function and regulation of claudins in the thick ascending limb of Henle. Pflugers Arch 2009;458:77-88.

Himmelfarb J, Ikizler TA. Hemodialysis. N Engl J Med 2010;363:1833-45.

Hogan J, Mohan P, Appel GB. Diagnostic tests and treatment options in glomerular disease: 2014 update. Am J Kidney Dis 2014;63:656-66.

Jain G, Ong S, Warnock DG. Genetic disorders of potassium homeostasis. Semin Nephrol 2013;33:300-9.

Jodai U, Smellie JM, Lax H, Hoyer PF. Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final Report of the International Reflux Study in Chidren. Pediatr Nephrol 2006;21:785-91.

Johnson RJ, Feehally J, Floege J. Comprehensive Clinical Nephrology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.

Kavanagh D, Goodship T. Haemolytic uraemic syndrome. Nephron Clin Pract 2011;118:c37-42.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl 2012;2:1-138.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Korbet SM, Schwartz MM. Multiple myeloma. J Am Soc Nephrol 2006; 17:2533-45.

Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates and better risk predictions. Am J Kidney Dis 2010;55:622-7.

Lien YH. Is bowel preparation before colonoscopy a risky business for the kidney? Nat Clin Pract Nephrol 2008;4:606-14.

Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, Hu Y, Senior BA, Jennette CE, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: The role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. Arthritis Rheum 2012;64:3452-62.

Lodise TP, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-Tazobactam for Pseudomonas aeruginosa infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. Clin Infect Dis 2007;44:357-63.

Luciano RL, Perazella MA. Aristolochic acid nephropathy: epidemiology, clinical presentation, and treatment. Drug Saf 2015;38:55-64.

Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos KE, Menzies J, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. N Engl J Med 2015;372:407-17.

Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. Nefrología 2014;34:243-62.

Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. N Engl J Med 2007;357:1316-25.

Moe OW, Pearle MS, Sakhaee K. Pharmacotherapy of urolithiasis: evidence from clinical trials. Kidney Int 2011;79:385-92.

Murphy SP, Porrett PM, Turka LA. Innate immunity in transplant tolerance and rejection. Immunol Rev 2011;241:39-48.

National Kidney Foundation. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney Int 2012;2(Suppl):S163-71.

Ong ACM, Devuyst O, Knebelmann B, Walz G; ERA-EDTA Working Group for Inherited Kidney Diseases. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the changing face of clinical management. Lancet 2015;385:1993-2002.

Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. Clin Pharmacokinet 2007;46:997-1038.

Pichette V, Leblond FA. Drug metabolism in Chronic Renal Failure. Curr Drug Metab 2003;4:91-103.

Poch E, Liano F, Gainza FJ. Manejo de la disfunción aguda del riñón del paciente crítico en la práctica clínica. Madrid: Ergon; 2011. p. 1-173.

Ponticelli C, Moroni G, Glassock RJ. Recurrence of secondary glomerular disease after renal transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:1214-21.

Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Remission of proteinuria improves prognosis in IgAN. J Am Soc Nephrol 2007;18:3177-83.

Rennke HG, Denker BM. Renal Pathophysiology: The Essentials. 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott, Williams & Wilkins; 2009.

Roscioni SS, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D. The effect of RAAS blockade on the progression of diabetic nephropathy. Nat Rev Nephrol 2014;10:77-87.

Rose BD, Post T, Stokes J. Clinical Physiologya of Acid-Base and Electrolyte Disorders. 6th ed. New York: Mac Graw Hill; 2007.

Schrier RW. Manual of Nephrology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009.

Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. J Clin Invest 2004;114:5-14.

Seifter JL. Integration of acid-base and electrolyte disorders. N Engl J Med 2014;371:1821-31.

Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis-a new look at an old entity. N Engl J Med 2012;366:1119-31.

Sethi S, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated proliferative glomerulonephritis. Mayo Clin Proc 2013;88:1284-93.

Sneddon S, Ashman N, Chesser A, Cunningham J. Urinary tract obstruction. Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension. Oxford: Oxford University Press; 2006. p. 430-1.

Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. N Engl J Med 2006;354:2473-83.

Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Ann Intern Med 2013;158:825-30.

Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu ASL, Brenner BM, eds. Brenner & Rector's The Kidney. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012.

Tanagho EA. Urinary Obstructive and Stasis. En: Tanagho EA, McAninch JW, eds. Smith's General Urology. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 166-78.

Tanagho EA, Nguyen HT. Vesicoureteral reflux. En: Tanagho EA, McAninch JW, eds. Smith's General Urology. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 179-92.

Tett SE, Kirkpatrick CM, Gross AS, McLachlan AJ. Principles and clinical application of assessing alterations in renal elimination pathways. Clin Pharmacokinet 2003;42:1193-211.

Vajdic CM, van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. Nat J Cancer 2009;125:1747-54.

Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol J, Durrbach A, Grinyó J, Neumayer HH, et al. Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). Transplantation 2011;91:976-83.

Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. Am J Med 2013;126:S1-42.

Wyatt RJ, Julian BA. IgA Nephropathy. N Engl J Med 2013;368:2402-14.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INTRODUCCIÓN

Capítulo 108

J. M. Nolla Solé

La reumatología es la especialidad dedicada a los trastornos médicos del aparato locomotor y del tejido conectivo.

Las enfermedades que son competencia de la reumatología, las denominadas *enfermedades reumáticas,* constituyen un heterogéneo grupo de entidades que causan dolor e incapacidad funcional y, por ende, deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud; algunas de ellas, además, se asocian a un incremento de la mortalidad y a una disminución de la esperanza de vida. Son trastornos que generan un importante impacto socioeconómico, dado que en su mayoría cursan de forma crónica y presentan una prevalencia elevada. En el cuadro 108-1 se expone una clasificación operativa de estas enfermedades, en la que se incluyen los procesos más frecuentes y con mayor trascendencia clínica.

En España, a partir de los datos de un estudio epidemiológico realizado por la Sociedad Española de Reumatología (estudio EPISER), se conoce que el 22,6% de los sujetos mayores de 20 años refiere padecer alguna enfermedad reumática. La frecuencia de las distintas entidades varía con la edad y con el sexo. En términos globales, la prevalencia de la lumbalgia se ha estimado en un 14,8%, la de la osteoporosis en un 10,5%, la de la artrosis de rodilla en un 10,2%, la de la artrosis de manos en un 6,2%, la de la fibromialgia en un 2,4% y la de la artritis reumatoide en un 0,5%.

En Europa, a partir de diversos estudios, se ha evidenciado que un 20%-30% de los adultos sufre en algún momento de su vida dolor musculoesquelético y que las enfermedades reumáticas representan el 10%-20% del total de consultas realizadas a los médicos de familia, así como la principal causa de incapacidad laboral. También se ha constatado que uno de cada cinco pacientes que sigue un tratamiento crónico presenta una enfermedad reumática.

APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD REUMÁTICA

Ante la sospecha de estar frente a una enfermedad reumática**,** sentar un diagnóstico de certeza resulta absolutamente imprescindible para poner en marcha una adecuada estrategia terapéutica. En este sentido, como punto de partida del ejercicio de diagnóstico diferencial, es útil identificar cuál es la estructura del aparato locomotor que está causando el problema.

La primera decisión que se debe tomar tiene carácter dicotómico y se fundamenta en establecer si el paciente presenta o no afección articular. Si se evidencia compromiso de las articulaciones, el siguiente paso consiste en determinar si el enfermo está afecto de un síndrome articular degenerativo o inflamatorio.

En el síndrome articular degenerativo, el dolor es de «función mecánica», es decir, aparece al iniciarse el movimiento y cede con el reposo; además, no se evidencia elevación de los parámetros que analizan la reacción de fase aguda (VSG, PCR). En el síndrome articular inflamatorio, el dolor es de «naturaleza inflamatoria», es decir, persiste en reposo y, característicamente, los reactantes de fase aguda están elevados. El mecanismo lesivo fundamental en el síndrome articular degenerativo radica en la degradación del cartílago, mientras que en el síndrome articular inflamatorio, la lesión esencial es la inflamación de la membrana sinovial (sinovitis, artritis).

La artrosis, la artropatía más frecuente, es la única enfermedad responsable del síndrome articular degenerativo. En cambio, el número de enfermedades que pueden causar artritis es muy importante, si bien cabe considerar que muchas de ellas son extraordinariamente infrecuentes. Al realizar una aproximación al paciente con artritis suele ser suficiente contemplar cuatro grupos nosológicos: las enfermedades difusas del tejido conectivo (conectivopatías) —fundamentalmente la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren y la polimialgia reumática—, las espondiloartritis —especialmente la espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica—, las artritis microcristalinas —la gota y la enfermedad por cristales de pirofosfato cálcico— y las artritis infecciosas.

Si no se evidencia compromiso de las articulaciones, hay que diferenciar si la enfermedad es consecuencia de la afección de las partes blandas periarticulares, de los huesos o de los músculos.

Las enfermedades de las partes blandas periarticulares incluyen un grupo amplio de procesos en los que se afectan estructuras que se sitúan en la vecindad de las articulaciones como los tendones, los ligamentos y las bolsas sinoviales. Suelen manifestarse en forma de síndromes dolorosos locorregionales, y las zonas corporales que se afectan con mayor frecuencia son el hombro, el codo, la cadera y la rodilla.

En el apartado de las enfermedades óseas, cabe contemplar las metabólicas, fundamentalmente la osteoporosis, y las tumorales. En cuanto a las enfermedades musculares, debe tenerse presente que buena parte de ellas se sitúan fuera de la esfera reumatológica; se incluyen aquí, esencialmente, las miopatías inflamatorias.

Esta aproximación diagnóstica basada en la estructura afecta, pragmática y útil en la práctica asistencial, excluye una entidad muy prevalente que tradicionalmente se ha asignado a la reumatología, la fibromialgia, un trastorno de sensibilización central que cursa con dolor generalizado pero que no comporta ningún tipo de lesión estructural. El clínico debe tener presente esta circunstancia e incluir también la fibromialgia entre las enfermedades que se deben considerar en el momento de realizar el diagnóstico diferencial del paciente que consulta por dolor musculoesquelético.

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD REUMÁTICA

En los últimos años, con la llegada de las terapias biológicas, se ha producido una revolución en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, especialmente de aquellas que cursan con artritis crónica. La posibilidad de interferir las señales que producen y amplifican los fenómenos inflamatorios permite atenuar de forma notoria las manifestaciones clínicas e incluso, en ocasiones, alcanzar la remisión del proceso, circunstancia que constituía una quimera hace relativamente poco tiempo.

En paralelo al desarrollo farmacológico, se ha producido un cambio notable en el paradigma del modelo de atención a los pacientes. En la actualidad, se asume sin reservas que la respuesta al tratamiento instaurado necesariamente debe medirse. Han surgido así las denominadas *medidas de desenlace* (*outcomes* en terminología anglosajona), un conjunto de variables que en cada enfermedad reumática reflejan

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 108-1 Clasificación de las enfermedades reumáticas

- Enfermedades difusas del tejido conectivo (conectivopatías)
  - Artritis reumatoide
  - Artritis idiopática juvenil
  - Enfermedad de Still del adulto
  - Lupus eritematoso sistémico
  - Síndrome antifosfolipídico
  - Síndrome de Sjögren
  - Esclerosis sistémica
  - Enfermedad mixta del tejido conectivo
  - Síndromes de solapamiento
  - Dermatomiositis, polimiositis y otras miopatías inflamatorias idiopáticas
  - Vasculitis
- Espondiloartritis
  - Espondilitis anquilosante
  - Espondiloartritis axial no radiográfica
  - Artritis psoriásica
  - Artritis reactiva
  - Artritis asociada a enfermedad inflamatoria del intestino
  - Espondiloartritis indiferenciada
- Infección osteoarticular
  - Artritis infecciosa
  - Espondilodiscitis infecciosa
  - Osteomielitis
- Artritis microcristalinas
  - Gota
  - Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico
- Artrosis
  - Artrosis de los miembros
  - Espondiloartrosis
- Enfermedades hereditarias del tejido conectivo
- Reumatismos de partes blandas
- Enfermedades óseas
  - Osteoporosis
  - Osteomalacia
  - Enfermedad de Paget
  - Osteonecrosis
  - Distrofia simpático-refleja
  - Tumores
- Fibromialgia
- Otras enfermedades
  - Síndrome SAPHO
  - Reumatismo palindrómico
  - Artropatía neuropática
  - Osteoartropatía hipertrofiante
  - Sinovitis vellosonodular pigmentada
  - Hiperostosis anquilosante vertebral

la situación subyacente y permiten valorar de forma objetiva los resultados del tratamiento prescrito.

Además, al disponer de medidas de desenlace, es posible predefinir un objetivo terapéutico (remisión o baja actividad de la enfermedad). En cada consulta, el clínico evalúa el estado del paciente y, en caso de no haberse alcanzado el objetivo preestablecido, realiza de forma sistemática ajustes o cambios en el tratamiento. Esta estrategia terapéutica, denominada *tratamiento por objetivos* (*treat to target* en terminología anglosajona), goza de gran predicamento en la práctica reumatológica actual. La consecución del objetivo comporta la necesidad de contactar frecuentemente con el paciente para evaluar los logros alcanzados; este control estricto del enfermo (*tight control* en terminología anglosajona) tiene especial interés en las fases iniciales de las enfermedades.

A la par que se ha conseguido limitar, con los nuevos fármacos y con los cambios en el modelo de atención, la actividad de las enfermedades reumáticas inflamatorias, ha aumentado claramente la concienciación sobre los procesos comórbidos que se asocian a ellas. Así, se considera ahora de forma unánime que el clínico debe prestar también especial atención al control de las infecciones, de la osteoporosis y de los trastornos cardiovasculares, ya que estas comorbilidades determinan buena parte de la morbimortalidad que comportan las artropatías inflamatorias de naturaleza crónica.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. Ann Rheum Dis 2001;60:1040-5.

Pincus T, Castrejón I. Evidence that the strategy is more important than the agent to treat rheumatoid arthritis. Data from clinical trials of combinations of non-biologic DMARDs, with protocol-driven intensification of therapy for tight control or treat-to-target. Bull Hosp Jt Dis 2013;71 (Suppl 1):S33-40.

Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2016;75:3-15.

Woolf AD. European Union of Medical Specialists Section of Rheumatology/European Board of Rheumatology. Healthcare services for those with musculoskeletal conditions: a rheumatology service. Recommendations of the European Union of Medical Specialists Section of Rheumatology/European Board of Rheumatology 2006. Ann Rheum Dis 2007;66:293-301.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EXPLORACIÓN Y DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD REUMÁTICA

Capítulo 109

J. M. Nolla Solé

Ante la sospecha de estar frente a una enfermedad reumática, con relativa frecuencia es posible basar una hipótesis diagnóstica ya en el primer contacto con el enfermo, conjugando la información aportada por la anamnesis, la exploración física y las exploraciones complementarias.

ANAMNESIS

Se hará un especial énfasis en las manifestaciones musculoesqueléticas. El dolor es el síntoma principal de consulta. Los demás síntomas y signos son casi siempre manifestaciones acompañantes. La presencia de clínica constitucional y de manifestaciones de otros aparatos y sistemas suele indicar la existencia de una enfermedad difusa del tejido conectivo.

DOLOR ARTICULAR

El primer aspecto a considerar es el de su localización, ya que no siempre existe una correspondencia topográfica entre la zona en que el enfermo percibe el dolor y la proyección cutánea de las estructuras afectadas. Las articulaciones de situación profunda pueden proyectar el dolor hacia zonas alejadas en sentido distal («dolor referido»).

El segundo aspecto a tener en cuenta es su relación con el movimiento. En la artrosis el dolor cede (o disminuye de forma muy acentuada) con el reposo y se exacerba al iniciar el movimiento (dolor «de función mecánica»). En las artritis el dolor es continuo, es decir, persiste en reposo («dolor inflamatorio»). En las tendonitis y en las bursitis el dolor es continuo, aunque se exacerba con los movimientos de la zona afectada, y muy localizado. En la fibromialgia, el dolor es difuso.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TUMEFACCIÓN

Constituye el aumento del volumen de una articulación como consecuencia del engrosamiento de la formación capsulosinovial o de la acumulación de líquido intraarticular.

DERRAME ARTICULAR

Es la situación en la que el líquido intraarticular alcanza una cantidad suficiente como para que sea detectable con la exploración.

DEFORMACIÓN

Es toda alteración de la forma de una articulación como consecuencia de variaciones en su volumen o en la posición respectiva de los elementos óseos.

ERITEMA

Es el enrojecimiento («rubor») de la región cutánea que cubre una articulación; indica la existencia de una sinovitis intensa con participación del tejido subcutáneo periarticular. Es propio de las artritis infecciosas y de las microcristalinas. En ocasiones, el eritema puede reflejar sólo la existencia de enfermedad, inflamatoria o infecciosa, de la piel y del tejido subcutáneo.

AUMENTO LOCAL DEL CALOR

Es otro signo de inflamación. No obstante, ligeros incrementos locales de la temperatura pueden observarse también en la artrosis.

RIGIDEZ MATUTINA

Es una sensación de engrosamiento y torpeza en distintas regiones articulares, pero esencialmente en las manos, que se nota al despertar por la mañana y persiste durante minutos o, incluso, horas. Es muy frecuente en la artritis reumatoide.

ALTERACIÓN DE LA MOVILIDAD

La disminución de la movilidad pasiva es un signo de afección articular. A la ausencia total de movimiento se la denomina *anquilosis;* aparece como consecuencia de la fusión de los elementos óseos de una articulación.

RUIDO ARTICULAR

En determinadas situaciones los movimientos articulares, habitualmente silenciosos, pueden provocar ruidos. Los *chasquidos* son ruidos de tono alto, de breve duración y que aparecen una sola vez por movimiento; suelen producirse porque un tendón se engancha y se suelta bruscamente. Los *crujidos* son ruidos de tono más bajo y múltiples en cada movimiento; son frecuentes en la artrosis.

PARESTESIAS

Su presencia suele indicar la existencia de un atrapamiento nervioso (síndrome del túnel carpiano, síndrome del túnel tarsiano) o bien una radiculalgia.

DEBILIDAD

Traduce la existencia de pérdida de fuerza por afección muscular. Debe diferenciarse de la astenia.

EXPLORACIÓN FÍSICA DEL APARATO LOCOMOTOR

Debe llevarse a cabo una exploración física general de forma sistematizada, con especial énfasis en el aparato locomotor. Aunque el enfermo refiera síntomas localizados en una sola articulación deben explorarse todas.

FASES DE LA EXPLORACIÓN

La exploración del aparato locomotor debe integrarse en la exploración general. Es útil realizar la exploración del aparato locomotor en fases sucesivas con el paciente en tres posiciones distintas.

En bipedestación

Se buscan alteraciones de la estática vertebral (escoliosis, cifosis) y de las extremidades inferiores *(genu valgo, genu varo),* y se inspeccionan los pies *(hallux valgus).* También se explora la movilidad de la columna lumbar y se observa si existen alteraciones en la marcha.

En posición de sentado

Se examina sucesivamente la columna cervical, las articulaciones temporomandibulares, los hombros, la columna dorsal, los codos, las muñecas, las manos, los tobillos y los pies.

En decúbito

Con el enfermo en decúbito supino se exploran las articulaciones sacroilíacas, las caderas (maniobras del plano anterior) y las rodillas. Con el paciente en decúbito prono se evalúa el dolor a la presión de las apófisis espinosas dorsales y lumbares, y se efectúan las maniobras del plano posterior de las caderas.

TÉCNICA DE EXPLORACIÓN

En cada articulación se investiga la presencia de tumefacción, deformación, derrame o dolor a la presión. También se evalúan la movilidad pasiva y la contrarresistencia de la articulación, la presencia de dolor al movimiento y la fuerza muscular.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

ESTUDIO DEL LÍQUIDO SINOVIAL

El estudio de las características del líquido sinovial tiene gran interés en el diagnóstico de las artropatías. De forma prácticamente sistemática, debe practicarse: a) una evaluación macroscópica, con la consideración de la cantidad obtenida, el color y el grado de transparencia y de viscosidad; b) un análisis microbiológico, mediante cultivo del líquido articular en medios adecuados para microorganismos piógenos y, en determinados casos, para *Mycobacterium tuberculosis,* y practicar, además, tinciones (Gram y Ziehl-Neelsen) cuando la sospecha de infección sea alta; c) un estudio cristalográfico, que incluya cuanto menos la detección de cristales de ácido úrico y de pirofosfato cálcico, y d) un recuento celular, que permitirá clasificar los líquidos obtenidos en tres categorías: tipo I, si el recuento leucocitario es inferior a 2000/μL (2×10^9/L) y el porcentaje de polinucleares inferior al 25%, que es propio de la artrosis; tipo II, si el recuento leucocitario se sitúa entre 2000/μL (2×10^9/L) y 50 000/μL (50×10^9/L) y el porcentaje de polinucleares superior al 50%, que es propio de las artropatías inflamatorias, y tipo III, si el recuento leucocitario es superior a 50 000/μL (50×10^9/L) y el porcentaje de polinucleares superior al 75%, que es propio de las artritis infecciosas.

ANÁLISIS DE SANGRE

Cabe distinguir dos tipos: las inespecíficas y las específicas. Las primeras engloban todos aquellos exámenes útiles para poner de manifiesto la existencia de un proceso inflamatorio y monitorizar su evolución, pero que no sirven para precisar su naturaleza; evalúan la «reacción de fase aguda». Las específicas son aquellas cuya positividad tiene, hasta cierto punto, valor para reconocer la presencia de una enfermedad determinada.

Pruebas inespecíficas

La *VSG* es una prueba con la que se evalúa de forma indirecta la concentración de las proteínas de fase aguda (PCR, fibrinógeno y la proteína amiloide sérica A, entre otras). Depende de la agregabilidad

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

entre los hematíes, que es mayor cuando aumenta la concentración plasmática de proteínas de fase aguda.
La *PCR* es una gammaglobulina que debe su nombre a la capacidad de precipitar con el polisacárido C del neumococo. Su detección sérica es una medida directa de la reacción de fase aguda.

Pruebas específicas

Factores reumatoides

Son autoanticuerpos dirigidos contra el fragmento Fc de la inmunoglobulina G (IgG). Habitualmente son anticuerpos de clase IgM, aunque pueden detectarse isotipos IgG e IgA. Son característicos de la artritis reumatoide, se observan en un 70%-90% de los pacientes. No obstante, con frecuencia menor se detectan en individuos sanos (la prevalencia aumenta con la edad), en pacientes con otras enfermedades del tejido conectivo, como el síndrome de Sjögren, o el LES, e incluso en pacientes afectos de infecciones, neoplasias o enfermedades pulmonares y hepáticas.

Anticuerpos antipéptidos citrulinados cíclicos

Los anticuerpos antipéptidos citrulinados cíclicos (anti-PCC) son anticuerpos frente a las proteínas citrulinadas, denominadas así porque contienen citrulina, aminoácido sintetizado a partir de la arginina, mediante la acción de la peptidil arginina desaminasa (PAD).
Se observan en el 60%-80% de los pacientes con artritis reumatoide y son muy específicos (91%-98%). La detección de los anti-PCC es muy útil a la hora de establecer un diagnóstico de certeza de artritis reumatoide en los pacientes que presentan una poliartritis de inicio reciente.

Anticuerpos antinucleares

Son anticuerpos dirigidos contra autoantígenos localizados en el núcleo celular. Son positivos en el 95%-100% de los pacientes afectos de LES. Con frecuencias variables se observan en pacientes afectos de síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, enfermedad mixta del tejido conectivo o artritis reumatoide. Pueden aparecer también en pacientes con enfermedades hepáticas, infecciosas o neoplásicas, e, incluso, en individuos sanos.

HLA-B27

La utilidad de la determinación de este antígeno de histocompatibilidad radica en que su presencia se asocia con las espondiloartritis. No obstante, debe tenerse presente que su prevalencia en la población sana se sitúa en un 5%-10%.

■ PRUEBAS DE IMAGEN

Estudio radiográfico

Constituye un elemento diagnóstico de gran ayuda, siempre que la información que aporta sea valorada en su justa medida. Nunca debe establecerse un diagnóstico en virtud de una imagen determinada; es necesario subordinar los datos radiológicos al juicio clínico. Además, hay que recordar que una exploración radiológica normal no descarta la existencia de una enfermedad articular. Hay entidades que cursan con una expresividad radiológica mínima. En las demás, siempre existe un período de latencia entre el comienzo de las manifestaciones clínicas y la aparición de los primeros signos radiográficos.
Cuando sea posible se realizarán proyecciones de frente y de perfil. Asimismo, es conveniente practicar un estudio bilateral en las articulaciones simétricas. La lectura de las radiografías debe ser sistemática. Deben evaluarse los bordes de la superficie articular, la posición respectiva de los segmentos óseos, la amplitud de la interlínea y las partes blandas periarticulares.

Ecografía

Es la técnica de elección en la valoración de la patología localizada de las partes blandas (tendonitis, bursitis). Sirve también para confirmar la existencia de derrame en articulaciones profundas y para evidenciar la existencia de erosiones, antes de que puedan detectarse mediante radiografías. Resulta también útil para confirmar o descartar la presencia de inflamación sinovial en aquellas circunstancias en que existen dudas tras practicar la exploración física.

Tomografía computarizada

Es especialmente útil en la evaluación de las enfermedades de la columna (discopatías, estenosis de canal medular, tumores, infecciones).

Resonancia magnética

Su ventaja radica en la gran resolución de imagen que proporciona. Es útil en los mismos procesos que la tomografía computarizada y, además, en el estudio de las lesiones internas de las articulaciones, en las osteonecrosis y en las enfermedades de las partes blandas.

Gammagrafía ósea

Se utiliza habitualmente como isótopo el ^{99m}Tc. Permite detectar lesiones antes de que sean evidentes con la radiografía. Presenta el inconveniente de su inespecificidad.

Densitometría ósea

Permite evaluar de forma objetiva el estado de la densidad mineral ósea.

Electromiografía y electrografía

Constituyen un conjunto de pruebas de electrodiagnóstico neurológico que se utilizan para obtener una información cuantificada de la función motora y sensitiva. Son muy útiles para objetivar la presencia de una miopatía o de una neuropatía periférica.

■ ARTROSCOPIA

Permite explorar directamente las estructuras internas de la articulación. Con la generalización de la RM ha quedado un tanto relegada como técnica de diagnóstico.

■ BIOPSIA SINOVIAL

Se recurre a esta técnica cuando con las manifestaciones clínicas y con las exploraciones complementarias comentadas con anterioridad sea imposible sentar un diagnóstico. Su utilidad esencial radica en el diagnóstico etiológico de las artritis infecciosas.

DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD REUMÁTICA

■ APROXIMACIÓN INICIAL

En una primera aproximación el clínico debe investigar si el paciente presenta una enfermedad articular, sea de naturaleza degenerativa (artrosis) o inflamatoria (artritis), o si, en cambio, presenta una enfermedad que afecta a las partes blandas del esqueleto, a los músculos o a los huesos. Asimismo, especialmente cuando el paciente refiera dolor musculoesquelético generalizado, debe contemplar la posibilidad de estar frente a una fibromialgia.
En la práctica clínica, las entidades que se presentan con mayor frecuencia son las enfermedades articulares, los reumatismos de partes blandas y la fibromialgia. Establecer una diferencia entre ellas no suele comportar excesivos problemas. Asimismo, tampoco suele resultar difícil discernir si el paciente presenta una artropatía degenerativa o inflamatoria. La dificultad suele radicar en establecer un diagnóstico de certeza entre las diversas enfermedades que pueden cursar con artritis.

■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL PACIENTE CON ARTRITIS

La lista de enfermedades que causan artritis es muy amplia, aunque ello no debe desalentar, ya que un gran número de entidades tienen una prevalencia muy baja. El diagnóstico diferencial del paciente con artritis es más fácil si se establece en términos de grupos nosológicos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Así, es útil dividir las afecciones articulares inflamatorias en artritis infecciosas, artritis microcristalinas, espondiloartritis y enfermedades difusas del tejido conectivo.

Valor de los datos proporcionados por la anamnesis

La edad de los pacientes ayuda en el proceso diagnóstico. Cuando un niño o un adolescente presentan una artritis, en general se trata de una artritis idiopática juvenil. La artritis por depósito de cristales de pirofosfato cálcico y la polimialgia reumática son propias del paciente de edad avanzada.

Las enfermedades inflamatorias del tejido conectivo afectan preferentemente a las mujeres. La gota interesa sobre todo a varones adultos y es excepcional en mujeres premenopáusicas.

Las características del comienzo de los síntomas son un dato orientativo. Las artritis microcristalinas y las artritis infecciosas, en especial las inducidas por microorganismos piógenos, suelen tener un inicio brusco, y las enfermedades difusas del tejido conectivo y las espondiloartritis presentan en general un comienzo insidioso.

Deben recogerse los antecedentes familiares. Es muy importante la existencia de psoriasis, así como datos que sugieran agregación familiar en torno a las espondiloartritis. Hay que conocer si el paciente tiene hábitos tóxicos, padece alguna enfermedad o sigue algún tratamiento que pueda determinar inmunodepresión y predisponer a la aparición de una artritis infecciosa.

Se indagará específicamente si ha sufrido con anterioridad episodios similares al que motiva la consulta. Una historia personal de episodios autolimitados de artritis sugiere la existencia de una artropatía por microcristales.

Es preciso conocer las manifestaciones clínicas que precedieron a la artritis, las circunstancias que supuestamente la desencadenaron y los síntomas extraarticulares que la acompañaron. Así, el antecedente de diarrea o uretritis sugiere una artritis reactiva; si la diarrea se acompaña de productos patológicos, cabe pensar en la artropatía asociada a la enfermedad inflamatoria del intestino. No es excepcional que un episodio de artritis gotosa ocurra después de un traumatismo o en el transcurso de un ingreso hospitalario por una intervención quirúrgica.

La existencia del fenómeno de Raynaud orienta hacia la posibilidad de que se trate de una enfermedad difusa del tejido conectivo. La coexistencia de una artropatía inflamatoria de distribución rizomélica y cefalea sugiere arteritis de células gigantes. La asociación de una artropatía inflamatoria con xerostomía o xeroftalmia, síndrome de Sjögren.

Valor de los datos proporcionados por la exploración física

Manifestaciones articulares

Patrón de afección articular

Las artritis infecciosas y las microcristalinas se manifiestan fundamentalmente como monoartritis. En las espondiloartritis suele existir un patrón de afección oligoarticular y asimétrico. Las enfermedades difusas del tejido conectivo causan por lo general una poliartritis simétrica.

La afección del esqueleto axial orienta hacia la exitencia de una espondiloartritis. En la artritis reumatoide y el LES suelen afectarse, al inicio, las pequeñas articulaciones de las manos y de los pies. En la gota, la artritis se localiza preferentemente en las articulaciones de las extremidades inferiores, en especial en la primera metatarsofalángica. La artritis infecciosa suele comprometer las grandes articulaciones.

La presencia de una dactilitis o «dedo en salchicha» (tumefacción difusa de un dedo de la mano o del pie) es una manifestación muy característica de las espondiloartritis, en especial de la artritis psoriásica.

Eritema periarticular

La presencia de eritema periarticular debe sugerir la existencia de una artritis infecciosa; las artritis microcristalinas, en especial la gota, también pueden asociarse a eritema. Por otro lado, las artritis infecciosas no siempre determinan eritema; de hecho, en las artritis infecciosas de evolución habitualmente subaguda, como las tuberculosas, brucelares y fúngicas, su hallazgo es infrecuente. Incluso en las infecciones por microorganismos piógenos no siempre está presente este signo.

Manifestaciones extraarticulares

Manifestaciones generales

La existencia de fiebre debe orientar hacia una artritis infecciosa. Cabe considerar que también puede constatarse fiebre, por lo general bien tolerada, en las artritis microcristalinas y en algunas enfermedades difusas del tejido conectivo, fundamentalmente en el LES y en las vasculitis. La ausencia de fiebre no permite descartar sistemáticamente la existencia de una artritis infecciosa.

En las enfermedades difusas del tejido conectivo y en las artritis infecciosas, con relativa frecuencia se constata astenia, anorexia y pérdida ponderal; si estas manifestaciones son muy acusadas, cabe considerar la posibilidad de una artropatía paraneoplásica.

Manifestaciones cutáneo-mucosas

En un amplio abanico de enfermedades reumáticas inflamatorias pueden observarse lesiones cutáneas o mucosas. En ocasiones, estas manifestaciones extraarticulares son claves para el diagnóstico.

La exploración debe ser minuciosa. Debe incluir los pliegues submamarios y el interglúteo, la región umbilical y las uñas, puesto que estas zonas también se afectan en la psoriasis. Deben evaluarse los pulpejos de los dedos, donde pueden existir lesiones isquémicas sugestivas de vasculitis, y las palmas y las plantas, donde pueden observarse manifestaciones de psoriasis o la queratodermia blenorrágica propia de las artritis reactivas.

La presencia de ulceraciones en la cavidad oral es sugestiva de LES o de enfermedad de Behçet; también pueden observarse úlceras bucales, generalmente indoloras, en las espondiloartritis.

Ante determinadas presunciones diagnósticas se explorará la región genital. En el glande se manifiestan lesiones propias de las artritis reactivas. La evidencia de exudado uretral sugiere artritis reactiva y, en menor medida, artritis gonocócica. Las úlceras escrotales o vulvares son características de la enfermedad de Behçet.

Algunas lesiones cutáneas son prácticamente diagnósticas: el eritema malar del LES y el eritema en heliotropo de la dermatomiositis. En ocasiones las lesiones son más inespecíficas, pero, evaluadas en un contexto global, tienen utilidad diagnóstica. Destacan el exantema evanescente que acompaña a los accesos febriles en la enfermedad de Still o el eritema nudoso que aparece en la enfermedad de Behçet, sarcoidosis y artropatía asociada a la enfermedad inflamatoria del intestino.

La búsqueda de nódulos en las zonas de roce ha de ser sistemática. Sugieren fundamentalmente artritis reumatoide. En ocasiones son prácticamente indistinguibles de los tofos gotosos; estos, por lo general, se localizan también en el cartílago del hélix de la oreja.

Manifestaciones oculares

Muchas enfermedades reumáticas inflamatorias pueden cursar con enrojecimiento ocular. Las espondiloartritis, la enfermedad de Behçet, la artritis idiopática juvenil y la sarcoidosis originan uveítis. Puede observarse una conjuntivitis en la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren y en las espondiloartritis.

Otras manifestaciones extraarticulares

Si se comprueba un derrame pleural o pericárdico se deben considerar fundamentalmente el LES y la artritis reumatoide.

La constatación de alteraciones en la exploración física que sugieran un compromiso del sistema nervioso periférico orienta hacia una enfermedad difusa del tejido conectivo. Las neuropatías por atrapamiento, en especial el síndrome del túnel carpiano, están presentes en la artritis reumatoide y en el LES; la mononeuritis múltiple es característica de las vasculitis. La evidencia de alteraciones que sugieran compromiso del sistema nervioso central reduce el diagnóstico diferencial a las enfermedades difusas del tejido conectivo.

En el síndrome de Sjögren pueden observarse tumefacciones de la glándula parótida y de las glándulas lagrimales.

Valor de los datos proporcionados por las exploraciones complementarias

Estudios analíticos

El estudio analítico básico aportará información inespecífica pero útil. El hallazgo de anemia, leucopenia o trombocitopenia sugiere

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

enfermedad difusa del tejido conectivo, fundamentalmente LES. La VSG estará, por lo general, aumentada, aunque no debe descartarse la presencia de una artritis si es normal. La hiperuricemia orienta hacia la existencia de gota, pero no permite establecer un diagnóstico definitivo. Si se constata proteinuria a la vez que poliartritis de inicio, el diagnóstico más probable es el de LES.

En caso de sospecharse una espondiloartritis se determinará el HLA-B27, que tendrá únicamente un valor orientativo. Si se presume una artritis reactiva, será útil realizar estudios serológicos.

Si se sospecha una enfermedad difusa del tejido conectivo, bastará en la mayoría de los casos determinar inicialmente el factor reumatoide, los anti-PCC y los anticuerpos antinucleares. Los restantes parámetros inmunológicos se realizarán en virtud de esta aproximación inicial.

Pruebas de imagen

La presencia de calcificaciones en los meniscos de la rodilla, en la sínfisis pubiana y en el ligamento triangular del carpo es propia de la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico. En la artritis reumatoide pueden observarse erosiones, especialmente en las pequeñas articulaciones de las manos y de los pies, ya en los primeros meses de evolución. La observación de una rápida disminución de la interlínea articular junto con destrucción ósea sugiere artritis infecciosa.

Si se sospecha una espondiloartritis es útil practicar una radiografía de pelvis con la finalidad de visualizar si existen alteraciones sugestivas de sacroilitis. Si se estima que el paciente está en las fases iniciales de la enfermedad, se practicará una RM.

La práctica de una radiografía de tórax es casi obligada en un paciente que consulta por artritis. La rentabilidad es especialmente alta en las enfermedades inflamatorias del tejido conectivo.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Hernández JL, Casademont J, Nolla JM. Manifestaciones clínicas del aparato locomotor. En: García Conde J, Merino Sánchez J, González Macías J, eds. Patología General. Madrid: Marbán Libros; 2015. p. 839-44.

Iagnocco A, Ceccarelli F, Perricone C, Valesini G. The role of ultrasound in rheumatology. Semin Ultrasound CT MR 2011;32:66-73.

Waits JB. Rational use of laboratory testing in the initial evaluation of soft tissue and joint complaints. Prim Care 2010;37:673-89.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DIFUSAS DEL TEJIDO CONECTIVO

Capítulo 110

X. Tena Marsà | J. Antón López | A. Olivé Marqués

ARTRITIS REUMATOIDE

X. Tena Marsà

CONCEPTO

La artritis reumatoide es una enfermedad articular inflamatoria crónica de etiología desconocida. Afecta de forma simétrica y centrípeta a las articulaciones sinoviales, aunque también interesa a otros órganos, por lo que se considera una enfermedad sistémica. La inflamación sinovial persistente destruye el cartílago articular, provoca erosiones en las epífisis óseas y en fases avanzadas deforma las articulaciones y causa impotencia funcional; en algunos casos graves disminuye la esperanza de vida. A pesar de su capacidad lesiva articular, la evolución de la enfermedad es variable y su espectro clínico muy amplio.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad tiene una distribución universal. La prevalencia oscila entre el 0,3% y el 1,2%; las poblaciones africana y asiática ostentan las cifras más bajas, mientras algunas tribus de indios americanos y esquimales tienen las más altas; en España se estima en un 0,5%, similar a la de otros países europeos. Predomina en mujeres sobre los varones en una proporción de 3:1 y en áreas urbanas sobre las rurales. Su incidencia anual se estima en unos 25 casos por cada 100 000 habitantes. Se presenta a cualquier edad, pero es más frecuente entre la cuarta y sexta década de la vida.

ETIOPATOGENIA

La causa de la artritis reumatoide es desconocida. Se acepta que sobre una base genética, que constituye aproximadamente un 60% del riesgo de padecer la enfermedad, actuarían uno o distintos antígenos ambientales desencadenantes con resultado final de una reacción inflamatoria, perpetuada por mecanismos autoinmunitarios.

Algunas bacterias y virus son los *antígenos* candidatos a ser el agente etiológico de la enfermedad, aunque, por el momento, no hay ninguna prueba definitiva de ello, a pesar de haber logrado reproducirla de forma experimental en animales. Dada su distribución mundial, el agente infeccioso debería ser ubicuo. Así se ha especulado sobre *Mycoplasma,* virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus de la rubéola y parvovirus. Los mecanismos desencadenantes de la reacción inflamatoria crónica articular a partir de una supuesta infección son controvertidos: infección persistente de las estructuras articulares, retención de productos microbianos en la sinovial, reacción inmunitaria contra componentes articulares, mimetismo molecular entre antígenos bacterianos y de la molécula HLA-DR4, así como formación de superantígenos. En conjunción con otros condicionantes genéticos, el tabaquismo se ha vinculado claramente con el desarrollo de artritis.

La contribución de una *base genética* se fundamenta en la agregación familiar de la enfermedad, en la concordancia cuatro veces mayor entre gemelos monocigóticos que en dicigóticos y en una mayor prevalencia de ciertos antígenos de histocompatibilidad como HLA-DR4 en la mayoría de las etnias, además de la presencia de alelos en el *locus* DRB1 que comparten una secuencia de aminoácidos idéntica en un fragmento de la cadena beta (epítopo compartido). Los genes ligados al complejo mayor de histocompatibilidad sólo representan una parte de esta contribución, puesto que existen otros localizados fuera de él que también influyen, por ejemplo, los que codifican el subtipo 22 de la proteína tirosín-fosfatasa (PTPN22) y la peptidil arginina desaminasa de tipo IV (PADI4), además de los factores ambientales ya mencionados.

El *infiltrado inflamatorio* de la membrana sinovial está constituido por linfocitos T (predominan las células $CD4^+$ sobre las $CD8^+$), linfocitos B, que se diferencian localmente en células plasmáticas productoras de anticuerpos (factor reumatoide) con la consiguiente formación de inmunocomplejos. En la membrana sinovial reumatoide existe también gran número de células activadas como fibroblastos, mastocitos y células del estroma mesenquimatoso.

Las *citocinas* secretadas por los macrófagos y linfocitos T son mediadores intercelulares, entre los cuales el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y las interleucinas 1 y 6 (IL-1, IL-6) desempeñan un papel fundamental en la respuesta inflamatoria; estas estimulan a las células sinoviales para formar colagenasa y otras proteasas, a los condrocitos para formar enzimas proteolíticas y a los osteoclastos, que se acumulan en zonas de resorción ósea local y provocan las erosiones. Las prostaglandinas, formación de radicales libres, liberación de enzimas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

lisosómicas, fagocitosis de complejos inmunes y la activación del complemento son mecanismos adicionales implicados en la respuesta inflamatoria crónica. En resumen, a partir de un estímulo inflamatorio inicial inespecífico, el proceso se amplifica mediante la activación de células T y conduce a una fase de inflamación crónica con lesiones hísticas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La membrana sinovial reumatoide es un tejido hiperplásico e hipertrófico formado por varias capas de células sinoviales, vasos neoformados y un infiltrado inflamatorio de células mononucleares, de predominio perivascular, a modo de folículos linfoides secundarios, focos de necrosis fibrinoide, acúmulos de fibrina y depósitos de hemosiderina. Cuando la lesión está muy evolucionada forma una masa que se proyecta en la cavidad articular y da lugar a un *pannus* («paño»), que tiene un comportamiento seudotumoral, puesto que se adhiere, invade y destruye el cartílago articular y los ligamentos y erosiona el hueso subcondral en colaboración con los osteoclastos. La fibrina depositada en las superficies articulares origina anquilosis fibrosa y la destrucción epifisaria causa trastornos de la alineación, subluxación y luxación articulares, más frecuentes en manos y pies, así como cambios artrósicos secundarios. La cápsula articular y los ligamentos se retraen o se tornan laxos; ocasionalmente la sinovial sufre una transformación fibrosa. Los cambios en las vainas sinoviales tendinosas son similares a los descritos y originan rotura tendinosa.

El *nódulo reumatoide* es un granuloma característico en el que se distingue una zona central de necrosis fibrinoide, otra intermedia a su alrededor formada por histiocitos dispuestos en empalizada y una zona más externa formada por un infiltrado inflamatorio de células redondas, tejido fibroso y vasos sanguíneos. No son exclusivos de la artritis reumatoide, ya que se han observado también en la fiebre reumática, reumatismo palindrómico, lupus eritematoso sistémico y en el granuloma anular. Excepcionalmente pueden verse en ausencia de artritis.

Se han identificado tres tipos de *vasculitis:* a) una endarteritis digital con proliferación de la íntima; b) arteritis necrosante que interesa a arterias de calibre medio y pequeño, indistinguible de la poliarteritis nudosa, y c) inflamación de vénulas y arterias de pequeño calibre del tipo leucocitoclástico.

CUADRO CLÍNICO

Manifestaciones articulares

Patrones de inicio

En la mayoría de los casos, en el comienzo de la enfermedad predominan las manifestaciones articulares, a las que pueden asociarse otros signos y síntomas generales como astenia, anorexia, pérdida de peso y febrícula. Desde las primeras semanas, la artritis interesa a una o varias articulaciones de manera simultánea o aditiva, y de forma lenta y progresiva se suman más articulaciones. En ocasiones permanece en una gran articulación, como hombro, rodilla o muñeca (monoarticular), o en pocas (oligoarticular), durante semanas, meses o incluso más de 1 año hasta generalizarse. La distribución inicial suele ser en las pequeñas articulaciones de manos —especialmente en metacarpofalángicas e interfalángicas proximales—, muñecas, metatarsofalángicas de pies y rodillas, de forma bilateral y simétrica; en las extremidades el patrón aditivo suele serlo de forma centrípeta (fig. 110-1). La *rigidez matutina* al levantarse de la cama o después de un período de inactividad, especialmente si se prolonga más de 1 h, es un síntoma muy común, indicativo pero no específico de la enfermedad. En el paciente anciano suele iniciarse de forma aguda en grandes articulaciones rizomélicas (hombros y caderas) simulando una *polimialgia reumática.* Otras formas de inicio son las siguientes: *poliartritis aguda,* tenosinovitis del carpo, formas asimétricas y *reumatismo palindrómico* con crisis monoarticulares recurrentes. Excepcionalmente tiene un *inicio extraarticular* en forma de nódulos reumatoides, afección pulmonar intersticial, pleuritis o pericarditis u otras manifestaciones extraarticulares.

Figura 110-1 Artritis reumatoide en fase inicial. Se observa sinovitis de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, así como atrofia de la musculatura intrínseca de la mano.

Fase de estado

La sinovitis cursa con dolor con la presión o movilización, tumefacción articular a expensas de la inflamación e hipertrofia sinovial y del acúmulo de líquido articular, aumento de calor local sin enrojecimiento y disminución de la movilidad articular. Con la persistencia de la artritis aparece debilidad y atrofia musculares de forma precoz; en las manos es característica la atrofia de músculos interóseos y en las rodillas de los cuádriceps. La inflamación de las vainas tenosinoviales flexoras del carpo origina compresión del nervio mediano y es causa de un *síndrome del túnel carpiano.* Después de las muñecas y pequeñas articulaciones de manos —con excepción de las interfalángicas distales—, que se interesan en casi todos los casos, es muy constante la artritis de metatarsofalángicas y rodillas, seguidas en orden de frecuencia por tobillos, hombros, codos, caderas, temporomandibulares, esternoclaviculares y acromioclaviculares.

Fase avanzada

En fases avanzadas, especialmente si el tratamiento ha sido incapaz de modificar y controlar la artritis, aparecen las deformidades articulares como consecuencia de la destrucción del cartílago y epífisis articulares, alteraciones ligamentosas y tendinosas, atrofia muscular, retracción capsular, contracturas y subluxaciones.

En las manos son características las siguientes deformidades articulares: a) *desviación cubital* de los dedos, a menudo asociada a subluxación dorsal de las metacarpofalángicas; b) *dedos en cuello de cisne,* debido a hiperextensión de las interfalángicas proximales asociada a flexión compensadora de las distales; c) *dedos en ojal,* deformidad opuesta a la anterior debida a flexión de las proximales y extensión de las distales, y d) *pulgar en Z,* debido a flexión de la metacarpofalángica e hiperextensión de la interfalángica; a pesar de las notables deformidades conservan una capacidad funcional aceptable (fig. 110-2). Las muñecas adoptan una actitud en flexión, con lo que disminuye la fuerza de prensión de las manos; es característica la luxación dorsal de la apófisis estiloides cubital, reductible con la presión *(signo de la tecla);* la fricción que origina esta luxación con los tendones extensores del quinto y cuarto dedo contribuye a su ruptura y origina su caída en flexión. El codo adopta también actitud en flexión y el hombro sufre una subluxación proximal.

El pie suele perder los arcos de la bóveda plantar por hundimiento del tarso, ensanchamiento del metatarso y subluxación de las cabezas de los metatarsianos; las deformidades de los dedos consisten en *hallux valgus,* dedos

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

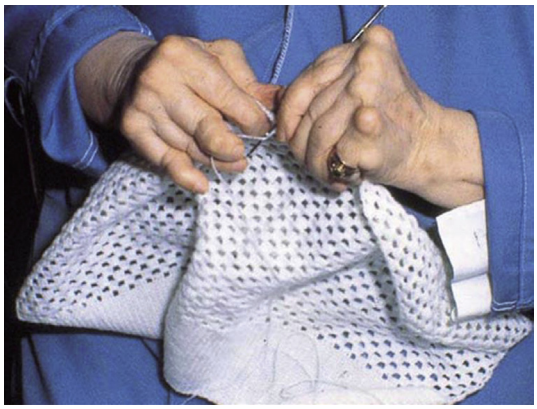


Figura 110-2 Artritis reumatoide. Deformidades articulares en un caso de enfermedad avanzada: luxación de metacarpofalángicas y dedos en cuello de cisne.

en martillo y desviación peroneal; la consecuencia final es un pie plano y valgo. Las rodillas adoptan actitud en flexión, presentan inestabilidad lateral y anteroposterior y deformación en valgo o varo. Con frecuencia se detecta la presencia de un *quiste de Baker* en el hueco poplíteo, al comunicar la cavidad articular con la bolsa serosa del músculo semimembranoso; un mecanismo valvular unidireccional origina un aumento de presión con la consiguiente ruptura del quiste y paso del líquido sinovial a las partes blandas de la pantorrilla simulando una tromboflebitis *(seudotromboflebitis)*. La afección de la cadera es muy dolorosa e invalidante y determina una actitud en flexión. La de las articulaciones temporomandibulares compromete la abertura bucal y la cricoaritenoidea produce dolor y disfonía.

La columna cervical es el único segmento vertebral afectado por la enfermedad. No es infrecuente que las articulaciones sinoviales de la columna cervical, como las atlantoaxoideas, occipitoatloideas y las articulaciones uncovertebrales, resulten también interesadas. En casos de enfermedad muy evolucionada, es frecuente la *luxación atlantoaxoidea* en dirección anterior, debida a ruptura o laxitud del ligamento transverso del atlas; se pone en evidencia mediante una radiografía de perfil en flexión forzada. Aunque menos frecuentes, también son posibles luxaciones en otras direcciones: vertical (protrusión de la odontoides en el agujero occipital), posterior (por destrucción o fractura de esta apófisis) y lateral (por artropatía destructiva occipitoatloidea o atlantoaxoidea). La extensión del proceso inflamatorio desde las articulaciones uncovertebrales (de Luschka) hasta el disco intervertebral puede originar también subluxación de otros segmentos cervicales inferiores. Las complicaciones neurológicas debidas a estas alteraciones son poco frecuentes, pero pueden causar compresión medular y muerte súbita.

Manifestaciones extraarticulares

La astenia, la anorexia y la pérdida de peso son frecuentes desde las primeras fases de la enfermedad. La fiebre está presente en casos de inicio agudo y cuando surgen complicaciones sistémicas como serositis, vasculitis o infección articular o extraarticular. La pérdida de peso y la atrofia muscular conducen a la *caquexia reumatoide.*

Nódulos reumatoides

Aparecen en un 20%-30% de los casos, habitualmente en pacientes con enfermedad grave y factor reumatoide positivo. Son subcutáneos y se localizan en zonas de roce o presión como el olécranon, tendones de la mano —son causa de un *dedo en resorte*—, dorso del pie, tendón de Aquiles, rodillas y también en sacro, omóplatos y occipucio en los enfermos encamados. Excepcionalmente pueden localizarse en vísceras como la pleura y el parénquima pulmonar (nódulos necrobióticos), pericardio, epicardio, anillos valvulares, páncreas y también se han descrito en laringe, esclerótica, coroides, meninges, médula espinal, pabellones auriculares, bolsas serosas, retroperitoneo, etc. Suelen ser indoloros, de consistencia firme, móviles o adheridos a planos profundos (periostio o tendones). Rara vez se ulceran y se forma una fístula que comunica con el exterior por la que drena material necrótico; también pueden infectarse. Pueden desaparecer espontáneamente o con el tratamiento, aunque en ocasiones la introducción de un fármaco inmunomodulador como metotrexato, leflunomida o etanercept desencadena su aparición súbita. Este cuadro clínico se conoce como *nodulosis reumatoide,* aunque no siempre va acompañado de artritis, o bien, cuando aparece, no siempre se corresponde con una artritis reumatoide.

Manifestaciones pulmonares

Predominan en varones y consisten en pleuritis, nódulos reumatoides, enfermedad pulmonar intersticial, bronquiolitis obliterante y, excepcionalmente, vasculitis pulmonar. El *derrame pleural,* uni- o bilateral, es la complicación más frecuente y aparece en algunos de los brotes de la enfermedad, en casos avanzados o de forma asintomática. El líquido pleural es un exudado con alto contenido en proteínas y valores elevados de LDH y adenosina desaminasa; la tasa de glucosa es baja —por bloqueo del transporte— y también la del complemento; el factor reumatoide es elevado. Generalmente se resuelve en pocos meses pero, en caso de recurrencia o persistencia, requiere medidas especiales de tratamiento. La *enfermedad pulmonar intersticial* adopta cualquiera de los patrones anatomopatológicos reconocidos, aunque el más habitual es la neumonía intersticial común; se manifiesta en forma de disnea, tos seca, estertores crepitantes, patrón radiográfico intersticial reticulonodular y fibrosis, alteración de tipo restrictivo y de la difusión pulmonar; comporta un mal pronóstico; excepcionalmente puede ser la primera manifestación de la enfermedad o seguir un curso agudo y rápidamente progresivo y ocasionar la muerte. El resultado final es una fibrosis pulmonar indistinguible de la idiopática, aunque responde más favorablemente al tratamiento inmunosupresor.

La *bronquiolitis obliterante* es una complicación aguda y grave debida a obstrucción inflamatoria de vías aéreas pequeñas; se reconoce con un patrón obstructivo en las pruebas funcionales respiratorias, hiperinsuflación pulmonar y nódulos centrolobulares en la TC de alta resolución. Existe una elevada incidencia de *bronquiectasias* asociadas a la artritis reumatoide. Los *nódulos reumatoides pulmonares,* de tamaño variable, únicos o múltiples, pleurales o parenquimatosos, se localizan preferentemente en la periferia de los campos pulmonares. Pueden complicarse con cavitación, infección, fístula bronquial o pleural y neumotórax. El *síndrome de Caplan* fue descrito inicialmente en mineros con neumoconiosis, artritis reumatoide y nódulos pulmonares múltiples. Menos frecuentes son *hipertensión pulmonar* debida a vasculitis y no secundaria a la fibrosis, *toxicidad por fármacos,* en especial metotrexato e *infección* por gérmenes oportunistas.

Manifestaciones cardíacas

Los enfermos con artritis reumatoide tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. La *pericarditis* se detecta en un 30% de los pacientes mediante ecocardiografía y hasta en un 50% en necropsias, aunque lo habitual es que sea asintomática; excepcionalmente evoluciona a una pericarditis constrictiva crónica o taponamiento cardíaco. Se han descrito miocarditis —necrosante o granulomatosa—, nódulos valvulares y aortitis, bloqueos de distinto grado debidos a nódulos reumatoides, arteritis coronaria, además de las complicaciones debidas a amiloidosis.

Vasculitis

La *vasculitis reumatoide* es indistinguible de la vasculitis necrosante de la poliarteritis nudosa. Ocurre en pacientes varones con enfermedad erosiva avanzada, nódulos, títulos altos de factor reumatoide e hipocomplementemia y denota peor pronóstico. Según los vasos afectados origina úlceras cutáneas profundas, gangrena digital, mononeuritis múltiple *(vasa nervorum),* infarto intestinal (arterias mesentéricas) u otras alteraciones en distintos órganos —corazón, hígado, bazo, páncreas, testículos—. Es excepcional que interese al riñón. La *vasculitis digital,* debida a endarteritis obliterante y manifestada como pequeños infartos hemorrágicos periungueales o del pulpejo, y la *vasculitis leucocitoclástica,* manifestada como púrpura palpable, no tienen la trascendencia de la primera.

Manifestaciones oculares

La complicación más frecuente es la queratoconjuntivitis seca como componente del *síndrome de Sjögren* asociado a la enfermedad. La epiescleritis es transitoria y benigna. Sin embargo, la escleritis se manifiesta con dolor intenso, lagrimeo y enrojecimiento ocular;

SECCIÓN VII

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

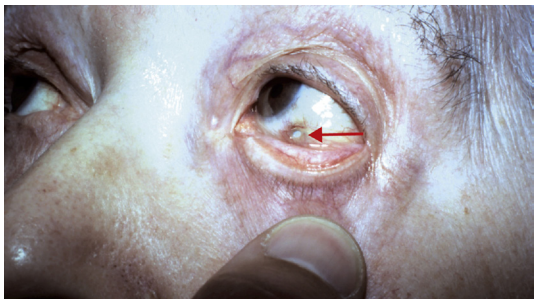


Figura 110-3 Escleromalacia perforante como complicación de una escleritis reumatoide *(flecha)*.

puede evolucionar hacia una *escleromalacia perforante* (fig. 110-3) y complicarse con endoftalmitis, glaucoma y pérdida de la visión del ojo. Se asocia a vasculitis y es indicativa de enfermedad grave.

Manifestaciones neurológicas

Las manifestaciones del sistema nervioso central son debidas a la compresión bulbar por luxación atlantoaxoidea o mielopatía por espondilitis cervical. Provocan cuadriparesia espástica, trastornos sensitivos desencadenados con los movimientos de la cabeza, alteraciones esfinterianas, pérdida brusca de conciencia y presencia del signo de Babinski. Es excepcional la vasculitis del sistema nervioso central. La afección del sistema nervioso periférico es debida a neuropatía por compresión secundaria a artritis o tenosinovitis, deformidad articular o nódulos. Suelen interesar a los nervios mediano (síndrome del túnel carpiano), tibial posterior (síndrome del túnel tarsiano) y cubital (artritis de codo). Otra complicación es la polineuropatía y mononeuritis múltiple secundaria a vasculitis reumatoide; se manifiesta con dolor neurítico, parestesias, parálisis, amiotrofia y arreflexia en distintos territorios, según el nervio afectado.

Manifestaciones hematológicas

La anemia es muy común; habitualmente se trata de una anemia normocítica y normocrómica propia de un trastorno inflamatorio crónico y no responde al tratamiento con hierro; si la tasa de hemoglobina es inferior a 9 g/L debe excluirse una ferropenia yatrogénica debida al tratamiento con AINE. La trombocitosis y la eosinofilia son indicativas de enfermedad activa. Se conoce como *síndrome de Felty* la asociación de artritis reumatoide, neutropenia y esplenomegalia. Se acompaña de fiebre, adelgazamiento, pigmentación y úlceras cutáneas, neuropatía, vasculitis, adenopatías, serositis y trombocitopenia. Es una complicación infrecuente y acontece en pacientes con artritis reumatoide seropositiva y nodular, con anticuerpos antinucleares y ocasionalmente con hipocomplementemia y crioglobulinemia. No se conoce su etiopatogenia y la causa de la neutropenia es multifactorial: marginación leucocitaria en el sistema reticuloendotelial, hiperesplenismo e inhibición de la mielopoyesis. Tienen una mayor predisposición a las infecciones por la disminución de granulocitos y alteración de su función. La leucemia de linfocitos grandes granulares es un síndrome linfoproliferativo crónico de células T de curso indolente que incide, en una cuarta parte de los casos, sobre pacientes con artritis reumatoide. Al igual que el síndrome de Felty, cursa también con esplenomegalia y neutropenia y probablemente representen dos manifestaciones (neutropenia y sinovitis) de un mismo proceso. Los pacientes con artritis reumatoide tienen de dos a cuatro veces más riesgo de padecer linfoma, habitualmente difuso de células B grandes.

Amiloidosis

La amiloidosis es una complicación tardía debida al depósito extracelular de material proteico autólogo, insoluble y resistente a la proteólisis, formado a partir de la proteína amiloide AA. En estudios necrópsicos se constata hasta en el 60% de los pacientes, aunque muchas veces es asintomática. Habitualmente se descubre al detectar proteinuria con o sin síndrome nefrótico. El diagnóstico se confirma mediante la demostración de amiloide en la grasa de la pared abdominal, mediante una punción aspirativa, o en una biopsia rectal o renal. De forma tardía se interesan el corazón (miocardiopatía infiltrativa) y otras vísceras (intestino).

Nefropatía

Las complicaciones renales debidas a la propia enfermedad son raras aunque se ha descrito glomerulonefritis mesangial y excepcionalmente vasculitis. Son más frecuentes las debidas al tratamiento con AINE, algunos inmunomoduladores, la tubulopatía del síndrome de Sjögren y la nefropatía por analgésicos, además de la amiloidosis ya mencionada.

Comorbilidad

Como otras enfermedades crónicas, las enfermedades concomitantes son frecuentes. Entre estas cabe mencionar la *enfermedad cardiovascular,* que constituye la primera causa de muerte, y la *osteoporosis,* a la que contribuyen la propia actividad de la enfermedad que activa los osteoclastos, el tratamiento con glucocorticoides y la inactividad debida a la artritis; su prevalencia se estima en un 20%-30%. El riesgo de *infecciones* de todo tipo, articulares y otras, es mayor debido al estado de inmunodepresión inducida por distintos tratamientos, incluidos los glucocorticoides. La artritis séptica por *Staphylococcus aureus* es una complicación grave y es causa de muerte en un tercio de los pacientes. Debe sospecharse en caso de exacerbación de la artritis en una articulación —generalmente la rodilla— o en varias, mientras que en otras permanece inalterado su estado. Las enfermedades cardiovasculares, seguidas de las infecciosas, son las principales causas de muerte.

No debe desdeñarse la yatrogenia debida a los fármacos utilizados para su tratamiento. Los AINE son causa de gastropatía y *ulcus* péptico complicado. En caso de debilidad muscular debe excluirse una miopatía por glucocorticoides o secundaria a antipalúdicos o estatinas.

■ EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Exámenes de laboratorio

Aunque no existe ninguna prueba diagnóstica específica, en dos de cada tres pacientes se detecta el *factor reumatoide*. Se trata de un anticuerpo, generalmente una inmunoglobulina de tipo IgM —pero también IgG e IgA—, dirigido contra determinantes antigénicos Fc de la propia IgG humana y habitualmente se determina por método de nefelometría automatizada; se considera positivo un título superior a 40 UI/mL. También está presente en un 5% de la población general y este porcentaje aumenta con la edad, hasta en un 20% en la población de más de 65 años. Puede aparecer años antes del inicio de la artritis y persistir durante el curso de la enfermedad, aunque en ocasiones desaparece como respuesta al tratamiento. También se detecta, en títulos bajos, en otras enfermedades como el lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, infecciones víricas (hepatitis, sida, estado posvacunal), infecciones crónicas bacterianas (endocarditis, tuberculosis, lepra, sífilis, brucelosis) o parasitarias, neoplasias, sarcoidosis, hepatopatía crónica, crioglobulinemia, fibrosis intersticial pulmonar y otras que cursan con hipergammaglobulinemia. Según la presencia o ausencia del factor reumatoide se distingue en artritis reumatoide seropositiva o seronegativa. Los pacientes seropositivos tienen un peor pronóstico, ya que se asocia a la presencia de erosiones, nódulos, serositis y otras complicaciones extraarticulares. Los pacientes con títulos elevados de factor reumatoide tienen mayor riesgo de enfermedad diseminada y grave como vasculitis o síndrome de Felty.

Los *anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados* constituyen un marcador diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. Al igual que el factor reumatoide, pueden detectarse años antes del inicio de la artritis. Aunque la sensibilidad de este marcador es similar a la del factor reumatoide, posee una mayor especificidad (95%) y es especialmente útil para predecir la evolución de las artritis de inicio (indiferenciadas), algunas de las cuales constituyen la primera manifestación de una artritis reumatoide.

Los *anticuerpos antinucleares,* generalmente de patrón homogéneo, son positivos en el 25% de los pacientes, pero los anticuerpos anti-DNA son negativos. Se han descrito otros muchos anticuerpos como anticitoplasma de neutrófilo, anticardiolipina, anti-Sa, entre otros, pero no son determinantes del diagnóstico ni del pronóstico como los dos primeros mencionados.

En la enfermedad activa, la VSG y otros reactantes de inflamación aguda, como PCR, fibrinógeno y trombocitosis, están elevados,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

además de la anemia ya mencionada. El líquido sinovial es de tipo inflamatorio, translúcido y poco viscoso, estéril y sin microcristales; los recuentos celulares oscilan entre 2000/μL (2×10^9/L) y 50 000/μL (50×10^9/L), y el porcentaje de polimorfonucleares es superior al 50%.

Pruebas de imagen

En las fases iniciales la radiología no aporta datos relevantes. La inflamación sinovial y la presencia de líquido articular se traduce en un aumento del tamaño y una mayor densidad de las partes blandas periarticulares. Con la persistencia de la artritis aparece osteoporosis en las epífisis óseas y más adelante, cuando el *pannus* inflamatorio sinovial invade el borde osteocartilaginoso, se originan erosiones y geodas, pérdida de la línea cortical subcondral y, progresivamente, disminución del grosor del espacio articular como traducción de la destrucción del cartílago. En fases más avanzadas, las imágenes osteolíticas progresan hasta interesar a toda la epífisis articular y aparecen subluxaciones. La destrucción ósea y la alteración capsular y ligamentosa originan pérdida de la alineación ósea. Ocasionalmente se observa una ligera esclerosis y osteofitosis —remodelación artrósica— en las articulaciones que soportan peso, o bien anquilosis ósea. Las erosiones son mucho más evidentes en las pequeñas articulaciones de manos y pies y se detectan hasta en un 70% de los enfermos al cabo de los primeros 2 o 3 años. Su cuantificación permite conocer el progreso del daño estructural anatómico o el efecto de los distintos tratamientos aplicados.

La *ecografía,* en manos expertas y con sondas de alta resolución potenciada con Doppler, detecta sinovitis y erosiones de forma temprana. Se recomienda su empleo cuando la exploración clínica no permite aseverar la presencia de signos inflamatorios articulares. La RM tiene mayor sensibilidad para identificar de forma precoz sinovitis, tenosinovitis, edema óseo y erosiones; se recomienda su empleo cuando se considere que su información vaya a tener relevancia clínica.

DIAGNÓSTICO

Aunque el diagnóstico de certeza no es difícil en el período de estado de la enfermedad, constituye un reto establecerlo en sus fases iniciales, en parte por la naturaleza inespecífica de la sintomatología. A partir del enfoque de predecir los pacientes con una artritis incipiente (indiferenciada), un grupo de expertos europeos y americanos establecieron de forma conjunta en el año 2010 los nuevos criterios de clasificación. Se basan en la presencia de sinovitis de una o más articulaciones, la ausencia de una alternativa diagnóstica mejor que explique la artritis y la consecución de una puntuación mínima de 6 (sobre un máximo de 10) en cuatro dominios: número y localización de las articulaciones afectas, presencia del factor reumatoide o de los anticuerpos antipéptidos citrulinados, reactantes de fase aguda y duración de los síntomas (tabla 110-1).

A pesar de que los criterios son de gran ayuda para clasificar como artritis reumatoide una poliartritis, el diagnóstico diferencial con otras causas de artritis es amplio. Si la artritis se acompaña de fiebre deben considerarse el lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Still, síndrome de Sweet, artritis infecciosa o reactiva asociada a endocarditis bacteriana, meningocócica o gonocócica, brucelosis, enfermedad de Lyme, artritis víricas —especialmente parvovirus B19— y fiebre reumática. Si adopta un patrón recurrente —como el reumatismo palindrómico— deben considerarse artritis microcristalinas, policondritis recidivante, enfermedad de Behçet y enfermedad de Whipple. También debe incluirse en el diagnóstico diferencial cualquier causa de artritis crónica como polimialgia reumática, síndrome de Sjögren primario, sarcoidosis, vasculitis, espondiloartritis —artritis psoriásica, síndrome de Reiter y enfermedad inflamatoria del intestino—, amiloidosis primaria, infección por el virus de la hepatitis C, osteoartropatía hipertrófica y artritis paraneoplásica, reticulohistiocitosis multicéntrica, entre otras, además de la artrosis, especialmente de manos.

Valoración clínica del paciente

Para la evaluación inicial y el seguimiento de la enfermedad se han ideado índices compuestos que combinan signos, síntomas y datos biológicos. El más utilizado en Europa se denomina *DAS-28 (Disease Activity Score 28),* obtenido a partir del recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas efectuado sobre 28 articulaciones diana (interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, hombros y rodillas), VSG y evaluación global por parte del paciente de su estado de salud en una escala analógica visual. Cada parámetro se pondera de forma distinta y el resultado final se obtiene mediante un cálculo matemático complejo. Según este índice, se considera actividad baja un valor inferior a 3,2, alta si es superior a 5,1, valores intermedios indican actividad moderada y remisión por debajo de 2,6. Estos puntos de corte están sujetos a revisión. La disminución del valor de este índice se utiliza también como criterio de respuesta al tratamiento.

La incapacidad funcional se evalúa mediante cuestionarios específicos validados para indagar el grado de dificultad para realizar actividades cotidianas como levantarse, comer, caminar, higiene personal, etc. El más utilizado es una versión modificada del cuestionario HAQ reducida a ocho ítems.

Tabla 110-1 Criterios de clasificación de 2010 elaborados conjuntamente por expertos del *American College of Rheumatology* y la *European League Against Rheumatism*

	PUNTUACIÓN
Pacientes con artritis de inicio reciente: 1) ≥ 1 articulaciones con sinovitis clínica definida 2) Ausencia de otra enfermedad que justifique la artritis	
Algoritmo basado en la suma de la puntuación de cuatro dominios (A + B + C + D). Es necesario alcanzar una puntuación ≥ 6 para clasificar un paciente como artritis reumatoide definida. Puede alcanzarse a lo largo de la evolución	
A) ARTRITIS	
De 1 articulación grande[a]	0
De 2-10 articulaciones grandes[a]	1
De 1-3 articulaciones pequeñas[b] (con o sin afección de las grandes)	2
De 4-10 articulaciones pequeñas[b] (ídem)	3
De >10 articulaciones (y como mínimo de 1 pequeña)	5
B) SEROLOGÍA (COMO MÍNIMO ES NECESARIA UNA PRUEBA)	
Factor reumatoide y anticuerpos antipéptidos citrulinados negativos (≤ límite inferior del valor normal)	0
Factor reumatoide o anticuerpos antipéptidos citrulinados débilmente positivos (≤ 3 veces el valor normal)	2
Factor reumatoide o anticuerpos antipéptidos citrulinados intensamente positivos (> 3 veces el valor normal)	3
C) REACTANTES DE FASE AGUDA (COMO MÍNIMO ES NECESARIA UNA PRUEBA)	
PCR y VSG normales (según estándar del laboratorio)	0
PCR o VSG elevadas (ídem)	1
D) DURACIÓN DE LOS SÍNTOMAS	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

[a] *Articulaciones grandes* incluye hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos.
[b] *Articulaciones pequeñas* incluye metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, articulaciones metatarsofalángicas (excepto la primera), interfalángica del pulgar y muñecas.
Nota: Deben clasificarse también como artritis reumatoide los pacientes con enfermedad erosiva típica, activa o inactiva con o sin tratamiento, los cuales se supone que previamente han cumplido estos criterios.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

PRONÓSTICO

La evolución de la enfermedad es muy variable, por lo que es difícil establecer un pronóstico individual. En la mayoría de los enfermos, la actividad inflamatoria sigue un curso fluctuante con períodos de exacerbaciones y remisiones parciales; en una minoría cursa de forma intermitente alternando brotes de artritis con períodos de remisión; es inhabitual observar formas erosivas graves, especialmente a partir de la terapia biológica. No obstante, el deterioro articular debido al daño estructural anatómico sigue un curso independiente de la actividad inflamatoria. La capacidad funcional depende de ambos factores: actividad inflamatoria y deterioro articular. Al cabo de una década, un 10% de los enfermos mantiene plena capacidad, mientras que otro 10% sufre un alto grado de incapacidad; un 25% tiene limitaciones importantes y el resto desarrolla su actividad laboral y cotidiana con alguna dificultad. Durante el embarazo la enfermedad suele remitir total o parcialmente desde el primer trimestre, aunque recidiva, o aparece de nuevo, después del parto.

Los factores relacionados con un peor pronóstico son la presencia del factor reumatoide y de los anticuerpos antipéptidos citrulinados, erosiones articulares, un número elevado de articulaciones inflamadas al inicio de la enfermedad, manifestaciones extraarticulares como nódulos, grados de escolarización y socioeconómico bajos y genotipo DR4. El principal factor de mal pronóstico es la imposibilidad de controlar el proceso inflamatorio ya que la persistencia de la artritis es la principal causa del daño estructural progresivo y la consiguiente incapacidad funcional. Aunque los enfermos pueden llegar a una edad avanzada, se ha estimado una tasa de mortalidad estandarizada entre 1,6 y 3, lo que se traduce en una reducción de la esperanza de vida de 7-10 años. Un 10% de las causas de muerte es atribuido directamente a la enfermedad y el resto a la comorbilidad. La curva de mortalidad de algunos casos graves es superponible a la de pacientes con enfermedad coronaria de tres vasos o algunas neoplasias.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son aliviar el dolor, disminuir la inflamación, prevenir la destrucción articular, mantener la capacidad funcional y controlar las complicaciones sistémicas, con el fin de alcanzar la remisión o, en su defecto, un grado mínimo de actividad durante el mayor tiempo posible. La instauración de un tratamiento precoz —en las primeras semanas— e intensivo y los controles estrictos son la clave para obtener un buen resultado. Es imprescindible obtener la máxima colaboración del enfermo para alcanzarlos. Es básico que este comprenda la naturaleza crónica de la enfermedad, el carácter paliativo y no curativo del tratamiento e informarle de que, a pesar de que el pronóstico no es necesariamente malo, puede haber secuelas invalidantes o complicaciones debidas a la propia enfermedad o a los fármacos administrados.

El reposo articular disminuye la intensidad de la artritis, pero no debe ser prolongado para evitar la rigidez. Debe alternarse con el ejercicio articular dirigido a preservar la movilidad, mantener el tono muscular, evitar su atrofia y prevenir deformidades y actitudes viciosas; no debe provocar fatiga ni aumentar el dolor. Ambos, reposo y ejercicio, deben combinarse adecuadamente y adaptarse a cada enfermo. El uso de férulas de reposo y la aplicación de calor contribuyen a alcanzar estos objetivos, así como cambios en el estilo de vida y una orientación laboral adecuada.

Se utilizan cuatro grupos principales de fármacos: antiinflamatorios no esteroideos, inmunomoduladores químicos, terapia biológica y glucocorticoides.

Antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE clásicos son fármacos con propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias inherentes al bloqueo de la actividad de la enzima COX-1. Están indicados como tratamiento adyuvante para aliviar los síntomas, pero no modifican el curso de la enfermedad; deben utilizarse en dosis plenas, durante el tiempo necesario y preferir aquellos con un bajo perfil de toxicidad y los que mejor se adapten a la sensibilidad del paciente: ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco e indometacina son los más utilizados. No están exentos de efectos secundarios, principalmente los gastroduodenales, derivados de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos. Otros efectos secundarios no desdeñables son los renales y cardiovasculares. Los antiinflamatorios COXib, caracterizados por inhibir de forma preferente la COX-2 tienen un mejor perfil de seguridad gastrointestinal pero no renal ni cardiovascular.

Inmunomoduladores químicos

Se trata de un grupo de fármacos inmunomoduladores, modificadores de la enfermedad, de acción lenta, que previenen la progresión del daño anatómico. Entre ellos se incluyen el metotrexato, la leflunomida, la hidroxicloroquina, la sulfasalazina y, mucho menos utilizado, el aurotiomalato sódico. A pesar de tener una estructura química muy diferente, distintos mecanismos de acción y un perfil de toxicidad variable, consiguen disminuir al cabo de unas semanas o meses la actividad inflamatoria y, en algunos casos, inducir aparentemente una remisión. Todos ellos exigen controles rigurosos dado que sus efectos secundarios pueden ser graves. La primera elección es controvertida y subjetiva, en función de la opinión del médico y las características del paciente. La falta de eficacia a cualquiera de ellos no presupone el fracaso de los demás. Deben prescribirse de forma precoz en cuanto se establezca el diagnóstico de artritis reumatoide —aun antes de cumplir los criterios diagnósticos—, puesto que el resultado es mejor en este período inicial, a la vez que enlentecen la progresión de las erosiones óseas. Con el tiempo pierden su eficacia, con lo que se opta por elegir otro o bien utilizarlos en combinación de dos e incluso de tres fármacos.

El *metotrexato,* un antagonista del ácido fólico, es el más utilizado como primera opción debido a un perfil de toxicidad aceptable, bajo coste, comodidad y el que más tiempo perdura como tratamiento. Se utiliza en dosis de 7,5-15 mg semanales, para aumentar progresivamente la dosis hasta 25 o 30 mg si el efecto no es el deseado en el curso del primer o el segundo mes. En caso de ineficacia o toxicidad gastrointestinal debe considerarse la administración parenteral por vía subcutánea (s.c.) a la misma dosis. La administración de ácido fólico (5 mg) o folínico (7,5-15 mg) el día siguiente de la toma de metotrexato disminuye la toxicidad gastrointestinal sin restarle eficacia. Esta se manifiesta en forma de estomatitis, náuseas y vómitos, diarrea y aumento transitorio de enzimas hepáticas; no obstante, el riesgo de fibrosis y hepatotoxicidad crónica es bajo. La neumonitis aguda por hipersensibilidad es una complicación rara, pero grave, que se manifiesta de forma insidiosa con tos, disnea, fiebre, eosinofilia e infiltrados pulmonares. Puede inducir alopecia, mielotoxicidad y trastornos linfoproliferativos. Está contraindicado en casos de infección por el virus de la hepatitis B o C, hepatopatía crónica y deseo de gestación, en cuyo caso se recomienda suspenderlo —para ambos sexos— 3 meses antes como mínimo. La contraindicación es relativa en caso de insuficiencia renal o enfermedad pulmonar crónica. No parece aumentar el riesgo de infecciones. En algunos casos provoca nodulosis reumatoide.

La *leflunomida,* un antagonista pirimidínico cuyo metabolito activo tiene una vida media muy prolongada, tiene un perfil de actividad y toxicidad similar al metotrexato. Se utiliza en dosis diaria de 20 mg. Es teratógena en modelos animales, por lo que se recomiendan medidas anticonceptivas antes de iniciar el tratamiento, no sólo en mujeres fértiles, sino también en varones, dada la posibilidad de teratogenia inducida por vía paterna. En caso de embarazo o toxicidad se recomienda administrar colestiramina en dosis de 8 g tres veces al día durante 11 días.

La *sulfasalazina,* un aminosalicilato clásico utilizado también en la enfermedad inflamatoria del intestino, se prescribe sobre todo en países anglosajones. Se administra por vía oral en pauta progresiva; a partir de una dosis inicial de 500 mg diarios se aumenta cada semana 500 mg más hasta alcanzar los 2-3 g diarios. Los efectos secundarios más frecuentes, neurológicos (cefalea y vértigo) y gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos), son leves y no requieren la supresión del fármaco; la toxicidad hematológica se traduce en macrocitosis, anemia megaloblástica o citopenias.

La *hidroxicloroquina,* un antipalúdico de síntesis, se administra por vía oral en dosis diaria de 400 mg sin superar los 6,5 mg/kg de peso y día y tiene un buen perfil de seguridad. Los efectos secundarios

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

más frecuentes son los gastrointestinales y cutáneos y los más graves la retinopatía y toxicidad neuromuscular. Se recomienda un examen oftalmológico antes de iniciar el tratamiento y anualmente en pacientes de riesgo (obesidad, hepatopatía, nefropatía, retinopatía previa o mayores de 65 años) o más espaciado en los otros pacientes sin factores de riesgo. Está indicada en casos leves o moderados, sin factores de mal pronóstico, o como adyuvante en tratamiento combinado.
El *aurotiomalato sódico, la ciclosporina A,* la *azatioprina* y la *D-penicilamina* prácticamente no se utilizan, y la *ciclofosfamida* tiene su indicación en casos de vasculitis reumatoide.

Tratamiento biológico

El desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos contra algunas citocinas proinflamatorias clave (TNF, IL-6), así como contra otras dianas terapéuticas, ha conducido en los últimos años al desarrollo de fármacos mucho más eficaces tanto para el control temprano de la inflamación como para detener el progreso del daño articular. Están indicados, solos o combinados con metotrexato, cuando ha fracasado el tratamiento estándar con uno o más inmunomoduladores químicos, utilizados en dosis plenas y durante un tiempo suficiente, o en casos de enfermedad agresiva. Su coste es muy elevado.
Este tipo de tratamiento conlleva un mayor riesgo de infecciones; la presencia de una infección activa es una contraindicación para su empleo. Se recomienda la vacunación contra la gripe y el neumococo y evitar las que contengan gérmenes vivos. Debe investigarse también una infección tuberculosa latente; para ello se recomienda practicar una radiografía de tórax y una intradermorreacción con tuberculina (repetida en caso de que la primera sea negativa); en el caso de que sea positiva, está indicada la quimioprofilaxis durante 6 meses con isoniazida y un tiempo después puede iniciarse el tratamiento biológico con una atenta vigilancia sobre reactivación o reinfección tuberculosa. No se recomienda su empleo en caso de insuficiencia cardíaca avanzada o con una fracción de eyección disminuida ni en pacientes con antecedentes de cáncer. Pueden inducir enfermedades autoinmunes como vasculitis cutánea o de tipo necrosante, lupus o seudolupus y enfermedad pulmonar intersticial, así como reacciones infusionales o cutáneas en el punto de inyección y pancitopenia. No existe información suficiente sobre su seguridad a largo plazo en cuanto al desarrollo de cánceres. Aproximadamente un 40% de los enfermos abandona el tratamiento en el curso de los primeros 3 años, por falta de eficacia, relacionada con la inmunogenicidad inducida por el propio fármaco, o por intolerancia. Los antagonistas del TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegilado y golimumab) son los más utilizados y, junto a tocilizumab y abatacept, son de primera elección después del fracaso de la terapia convencional. No se dispone de una evidencia científica clara sobre la superioridad de uno sobre otro y la elección se basa en criterios clínicos, comorbilidad asociada y opinión compartida con el paciente. En caso de fracaso del primer fármaco biológico se opta por cambiar de diana terapéutica. Una vez obtenida la remisión con el tratamiento, lentamente se tiende a reducir la dosis o alargar el intervalo de administración porque la supresión del fármaco comporta la reactivación de la enfermedad. Está disponible un preparado de infliximab biosimilar —y en el futuro aparecerán de otros biológicos—, notablemente más económico, lo cual facilitará el acceso a este tipo de tratamiento a poblaciones de países más pobres. La próxima generación de fármacos para el tratamiento de esta enfermedad está basada en inmunomoduladores de escaso peso molecular (p. ej., tofacitinib), inhibidores de distintas tirosín-cinasas, involucradas en una las vías de señalización celular de la reacción inflamatoria crónica.
A continuación se mencionan unas características sucintas y la dosificación de los fármacos biológicos indicados para el tratamiento de la enfermedad:

- *Infliximab:* es un anticuerpo monoclonal híbrido (murino y humano). Se administra en perfusión i.v. durante un período de 2 h en dosis de 3 mg/kg de peso. A continuación se administran dosis adicionales a la segunda y sexta semana siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. En caso de no obtener la respuesta deseada puede optarse por aumentar la dosis hasta 5 mg/kg de peso o reducir el intervalo de infusión a cada 6 o 4 semanas.
- *Etanercept:* es un dímero proteico de fusión que se liga al receptor del TNF soluble e impide su unión con la célula. Se administra en dosis de 50 mg una vez a la semana. Su eficacia es mayor cuando se combina con metotrexato. Puede producir neuritis óptica y enfermedad desmielinizante.
- *Adalimumab:* es un anticuerpo monoclonal humanizado que se administra por vía s.c. en dosis de 40 mg cada 15 días.
- *Golimumab:* se administra por vía s.c. en dosis de 50 mg cada mes.
- *Certolizumab pegilado:* se administra por vía s.c. en tres dosis iniciales de 400 mg cada 15 días seguidas de 200 mg cada 15 días.

Se dispone de fármacos biológicos dirigidos contra otras dianas terapéuticas:

- *Rituximab:* es un anticuerpo híbrido dirigido selectivamente contra los linfocitos B $CD20^+$ que induce una linfocitopenia selectiva y prolongada en sangre periférica; se administra en forma de ciclos de dos infusiones i.v. de 1 g administradas en un intervalo de 15 días, que pueden repetirse al cabo de 6 o 12 meses, según la respuesta.
- *Abatacept:* es un inhibidor de la coestimulación de linfocitos T; se administra una infusión i.v. inicial seguida de otra a las 2 semanas y sucesivamente cada 4 semanas, en dosis ajustadas al peso del paciente: 500 mg (para menos de 60 kg), 750 mg (60-100 kg) o 1000 mg (si el peso es superior a 100 kg). Existe una forma galénica de administración s.c. en dosis de 125 mg semanales.
- *Tocilizumab:* se une a los receptores de IL-6, tanto solubles como los unidos a la membrana celular e inhibe su señalización. Se administra por vía i.v. en dosis de 8 mg/kg de peso cada 4 semanas o por vía s.c. en dosis de 162 mg cada semana. Está indicado en pacientes con una notable actividad inflamatoria o manifestaciones sistémicas.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides son muy eficaces como tratamiento sintomático de la enfermedad, pero sus efectos secundarios limitan su empleo. A pesar de esta controversia, se utilizan en dosis bajas (menos de 7,5 mg de prednisona o equivalente) y a la mínima que sea eficaz durante el intervalo hasta conseguir el control de la enfermedad con los inmunomoduladores. Existen evidencias de que reducen la progresión de las erosiones articulares. En caso de manifestaciones extraarticulares relevantes, como pleuritis, pericarditis o epiescleritis, se utilizan en dosis intermedias de 15-30 mg. En caso de vasculitis la dosis indicada es de 1 mg/kg de peso y día, asociados a ciclofosfamida. En todo caso, la reducción de dosis debe ser lenta.

Otros tratamientos

Cuando se obtiene una respuesta clínica pero la artritis persiste en una articulación determinada, cabe el recurso de administrar glucocorticoides de acción lenta por *vía intraarticular,* con lo que se consigue una mejoría local de duración variable. No se recomienda repetirlo antes de los 3 meses. También es útil en casos de bursitis o tenosinovitis. Habitualmente se utiliza acetónido de triamcinolona en dosis de 40 mg para una articulación grande (rodilla, hombro), 20 mg para una de tipo mediano (codo, carpo, tobillo) y 10 mg para las pequeñas.
La *sinoviortesis radiactiva* consiste en la administración intraarticular de un radiofármaco en forma coloide, emisor de partículas β, el cual origina atrofia y esclerosis de la membrana sinovial. Se utiliza itrio-90 (^{90}Y) o erbio-169 (^{169}Er) para las grandes y pequeñas articulaciones, respectivamente.
El *tratamiento quirúrgico* es fundamental en caso de lesiones articulares irreversibles. La artroplastia total de cadera y rodilla mejora el dolor y la capacidad funcional de los pacientes. El síndrome del túnel carpiano debido a tenosinovitis persistente de los tendones flexores mejora con la sinovectomía de las vainas tendinosas y la liberación del ligamento transverso del carpo. En caso de artropatía destructiva de muñeca o tarso se recurre a una artrodesis. La resección de las cabezas de los metatarsianos es otro recurso útil en caso de metatarsalgia persistente. La fijación de la columna cervical está indicada en casos de complicaciones neurológicas debidas a luxación atlantoaxoidea.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

No deben descuidarse las normas de protección articular y el uso de *ortesis* para prevenir las deformidades articulares. La *fisioterapia* y la *terapia ocupacional* son útiles en pacientes con limitación funcional relevante, así como el uso de dispositivos o ayudas técnicas para las actividades de la vida diaria.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2010;69:1580-8.

Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, Gómez-Reino J, Kouloumas M, Smolen JS, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2010;69:1010-4.

Guipcar 2007 (actualización 2011). Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2011. Disponible en: http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Proyectos/GUIPCAR_2007/GUIPCAR_2011_V7_defi nitiva.pdf (Acceso el 31 de mayo de 2015.)

Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2016;75:3-15.

Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis 2014;73:492-509.

ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

J. Antón López

CONCEPTO

La artritis idiopática juvenil (AIJ) comprende un grupo heterogéneo de enfermedades con diferentes manifestaciones iniciales, patogenia, curso evolutivo, pronóstico y tratamiento. Es el trastorno del tejido conectivo más frecuente en la infancia; es aún una causa importante de discapacidad a corto y largo plazo.

CLASIFICACIÓN

Desde 2001 se dispone de unos criterios clasificatorios consensuados con el apoyo de la *International League Against Rheumatism* (ILAR). La AIJ se define como una artritis de etiología desconocida, persistente durante 6 o más semanas, en un paciente menor de 16 años y en ausencia de otras enfermedades con participación articular. Se establecen *cinco exclusiones* y se consideran *siete categorías.* Las exclusiones son las siguientes: a) psoriasis o antecedentes de psoriasis en el paciente o en un familiar de primer grado; b) artritis en un niño HLA-B27+ de más de 6 años de edad; c) espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroilitis con enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda, o antecedentes de uno de estos trastornos en un familiar de primer grado; d) presencia de un factor reumatoide (FR) de tipo IgM en al menos dos determinaciones con un intervalo de al menos 3 meses, y e) presencia de una AIJ de inicio sistémico.

Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico

Se caracteriza por presencia de fiebre durante al menos 2 semanas, que se ha documentado al menos durante 3 días consecutivos y que se asocia con uno o más de los siguientes síntomas: exantema evanescente, adenopatías generalizadas, hepatomegalia, esplenomegalia o serositis, y que se acompaña de artritis, concomitantemente o con posterioridad. Las exclusiones son: a, b, c y d.

Artritis idiopática juvenil oligoarticular

Es una artritis de una a cuatro articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad. Se establecen dos subtipos: a) persistente, cuatro o menos articulaciones afectadas durante el curso de la enfermedad, y b) extensa, afecta a cinco o más articulaciones después de 6 meses de evolución de la enfermedad. Las exclusiones son: a, b, c, d y e.

Artritis idiopática juvenil poliarticular FR (–)

Es la afección de cinco o más articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad y FR negativo. Las exclusiones son: a, b, c, d y e.

Artritis idiopática juvenil poliarticular FR (+)

Es la afección de cinco o más articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad y FR positivo en al menos dos determinaciones con 3 meses de intervalo. Las exclusiones son: a, b, c y e.

Artritis psoriásica

Se caracteriza por artritis y psoriasis, o artritis y al menos dos de los siguientes: a) dactilitis; b) *pitting* ungueal u onicólisis, y c) psoriasis en un familiar de primer grado. Las exclusiones son: b, c, d y e.

Artritis relacionada con entesitis

Es una artritis y entesitis o artritis o entesitis con al menos dos de los siguientes: a) presencia de una historia de dolor en articulaciones sacroilíacas y/o dolor lumbosacro inflamatorio; b) HLA-B27+; c) inicio de la artritis en un niño de más de 6 años de edad; d) uveítis anterior aguda (sintomática), y e) historia de espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroilitis con enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en un familiar de primer grado. Las exclusiones son: a, d y e.

Otras artritis

Son características de un paciente con artritis de causa desconocida que persiste al menos 6 semanas y que no cumple criterios de ninguna de las otras categorías o bien cumple criterios para más de una de las otras categorías.

EPIDEMIOLOGÍA

Los datos sobre incidencia de la AIJ varían entre 1,9 y 22,6 por 100 000 niños menores de 16 años/año. Las cifras de prevalencia oscilan entre 10 y 148,1 por 100 000 niños menores de 16 años. En España, en un estudio realizado en Cataluña se observó una incidencia de 6,9 y una prevalencia de 39,7, cifras similares a las de otros países del sur de Europa.

ETIOPATOGENIA

Se desconoce. Parecen existir factores predisponentes genéticos y ambientales. La existencia de familias con más de un miembro afecto destaca la importancia de la predisposición genética. Se han descrito asociaciones con moléculas HLA y no-HLA. Así, la forma *oligoarticular* se ha asociado entre otros con el HLA-A2, HLA-DRB1*11 y HLA-DRB1*08. La *AIJ poliarticular con FR positivo* se ha asociado con el HLA-DR4, y un 76% de los pacientes con *artritis relacionada con entesitis* presenta el HLA-B27.

La *AIJ poliarticular con FR positivo* es el equivalente en la infancia a la artritis reumatoide con FR positivo del adulto y comparte los mismos cambios anatomopatológicos. Por otra parte, entre el 60% y el 90% de estos pacientes presentan anticuerpos anticitrulina positivos.

En la actualidad se tiende a considerar a la *AIJ de inicio sistémico* como una enfermedad autoinflamatoria. A pesar de que su etiología no se conoce, en los últimos años se ha avanzado en la comprensión de su patogenia y en el papel que juegan algunas citocinas, como las interleucinas 1 (IL-1) y 6 (IL-6). Se ha constatado que el suero de pacientes con *AIJ de inicio sistémico* induce la expresión de genes de la inmunidad innata, entre ellos los de la IL-1, hallazgo similar al que presentan los pacientes con otras enfermedades autoinflamatorias, como las asociadas a mutaciones en el gen *NALP3* o criopirina. Por otra parte, en diferentes estudios se ha demostrado que los valores de IL-6 están aumentados en el suero y líquido sinovial de los pacientes

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

con *AIJ de inicio sistémico,* y que las células mononucleares de sangre periférica o de la sinovial producen espontáneamente valores altos de IL-6. Además, en esta enfermedad hay un aumento significativo de las concentraciones del receptor soluble de IL-6 (sIL-6R), que forma complejos con IL-6 y tienen relevancia patogénica *in vivo*. Esto, junto con el hecho de que los valores de IL-6 se correlacionan con los picos de fiebre, con la actividad de la enfermedad, con el recuento plaquetario y con otras manifestaciones como el aumento de la osteoclastogénesis y el retraso del crecimiento induce a considerar que la IL-6 puede explicar gran parte de los síntomas sistémicos y complicaciones secundarias de la AIJ de inicio sistémico.

CUADRO CLÍNICO

Artritis idiopática juvenil oligoarticular

Supone un 27%-56% de las AIJ. Se caracteriza por la inflamación de una a cuatro articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad. Normalmente se afectan grandes articulaciones (principalmente rodillas y tobillos), y en la mitad de los casos una sola articulación. Es más frecuente en la primera infancia con un pico de incidencia entre el año y los 2 años de edad; se observa más en niñas (3:1). No se observan manifestaciones sistémicas. Un 20% de estos pacientes pueden presentar una *uveítis anterior,* habitualmente *crónica,* que puede ser unilateral o bilateral, y entre cuyas características destaca su inicio insidioso y su carácter de indolora. Puede ser causa de secuelas importantes (sinequias, queratopatía en banda y cataratas entre otras). Habitualmente no se observa aumento de los reactantes de fase aguda. En un 65%-85% de los casos se constata positividad de los ANA.

Artritis idiopática juvenil poliarticular FR (–)

Constituye un 11%-28% de las AIJ. Se caracteriza por inflamación de 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad y por la negatividad del FR. Se observa una incidencia aumentada sobre los 3 años y otro pico alrededor del final de la infancia-inicio de la adolescencia. Es más frecuente en niñas con una proporción de 3:1 en la primera infancia y de 10:1 en la preadolescencia. La artritis, que puede ser simétrica o no, afecta a articulaciones grandes y pequeñas. Ocasionalmente puede acompañarse de febrícula.

Los parámetros de inflamación están discretamente aumentados. En virtud de la presencia o ausencia de ANA se distinguen dos subgrupos de pacientes: a) ANA positivos, que acontece en un 20%-40% de los pacientes, y suele comprometer a menores de 6 años, predominantemente a niñas, con afección articular asimétrica y un riesgo aumentado de uveítis, y b) ANA negativos, en el que el inicio es a una edad más avanzada (7-9 años), la afección articular es simétrica y el riesgo de uveítis es más bajo.

Artritis idiopática juvenil poliarticular FR (+)

Supone entre un 2%-7% de las AIJ. Las características clínicas son similares a las de la artritis reumatoide del adulto. El patrón más característico afecta de manera simétrica a las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales de las manos, las muñecas y las articulaciones metatarsofalángicas e interfalángicas proximales de los pies, aunque también pueden estar afectadas otras articulaciones de las extremidades y columna cervical. Puede haber cierto grado de fatiga y pérdida de peso, pero la fiebre es rara. Un 30% de estos pacientes pueden presentar nódulos subcutáneos.

Artritis relacionada con entesitis

Suma en torno al 3%-11% de las AIJ. La media de edad al diagnóstico es de 11-12 años; es mucho más frecuente en niños (de 3:1 a 7:1). El inicio puede ser insidioso y los pacientes presentan dolor musculoesquelético, rigidez e inflamación de las articulaciones periféricas, sobre todo de las extremidades inferiores, acompañado de entesitis en una o más localizaciones alrededor de las rodillas o los pies. Aunque ausente al inicio, el compromiso axial puede aparecer posteriormente, con afección característica de las articulaciones sacroilíacas. En ocasiones puede haber febrícula. Estos pacientes pueden presentar una *uveítis aguda,* usualmente dolorosa, que suele ser unilateral y puede ser recurrente.

Artritis psoriásica

Supone un 2%-11% de las AIJ. Su inicio sigue un patrón bifásico y es más frecuente hacia los 2-3 años y, con posterioridad, hacia los 10-14 años. Los más jóvenes, con inicio antes de los 5 años, suelen ser niñas con ANA positivos y presentan dactilitis. Los pacientes con un inicio más tardío se caracterizan por presentar entesitis y afección axial; no se evidencia diferencia de género. La enfermedad suele presentarse como una oligoartritis, aunque en ausencia de tratamiento un 60%-80% de los casos progresarán a una afección poliarticular, usualmente asimétrica. Se observan lesiones de psoriasis en un 40%-60% de estos niños. En estos pacientes es más frecuente la afectación ungueal. Un 10%-15% pueden presentar una *uveítis crónica* similar a la de las formas oligoarticulares ANA positivos.

Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico

Supone un 4%-17% de todas las AIJ. Se caracteriza por la presencia de síntomas sistémicos. La fiebre es característica, con picos una o dos veces al día hasta 39 °C, con un rápido descenso hasta la normalidad y un predominio por la tarde-noche. En algunas ocasiones al inicio de la enfermedad este patrón típico de la curva térmica puede no estar presente. También es característica la presencia de un exantema evanescente, de predominio en el tronco y la parte proximal de las extremidades. El exantema es migratorio, casi siempre asociado a los picos febriles, descrito clásicamente como asalmonado, con un centro pálido, macular en un 90% y maculopapular en un 10%. En algunas ocasiones puede ser pruriginoso o tener un fenómeno de Koebner asociado (aparición de lesiones en zonas de presión o traumatismo). En unos 2/3 de los pacientes se asocia hepatomegalia, esplenomegalia y/o poliadenopatías, y en un 25% de los casos se observa poliserositis. La artritis afecta a una o más articulaciones y puede aparecer al inicio de la enfermedad o durante el desarrollo de la misma. El patrón más característico es un inicio oligoarticular con un curso poliarticular. Aproximadamente un 50% de los pacientes muestra un curso monocíclico o recurrente, mientras que el otro 50% presenta una inflamación persistente.

La complicación más grave, y que puede estar presente en mayor o menor grado hasta en un 40% de estos pacientes en el inicio, es el *síndrome de activación del macrófago,* un tipo de linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria. Se caracteriza por una activación exagerada de los linfocitos T y los macrófagos que lleva a una respuesta inflamatoria excesiva. Este síndrome presenta clínicamente fiebre de difícil control, adenomegalias, hepatoesplenomegalia y, en casos más graves, ictericia, púrpura, equimosis, hemorragia en mucosas, afección del sistema nervioso central (convulsiones, desorientación) y fallo multiorgánico. En los análisis puede observarse una VSG normal, leucopenia, plaquetopenia y disminución del fibrinógeno, así como un aumento muy significativo en las cifras de ferritina, transaminasas, LDH y triglicéridos. La observación de hemofagocitosis en la punción medular o de otro órgano, si bien es confirmatoria del proceso, no siempre está presente.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es muy amplio. La AIJ oligoarticular con afección monoarticular debe diferenciarse de las artritis infecciosas o traumáticas, pero también de enfermedades como hemofilia, neuroblastoma, tuberculosis o sinovitis vellonodular. La AIJ oligoarticular con afección de más de una articulación o la AIJ poliarticular debe incluir otros cuadros como artritis reactivas, artritis asociadas a otras enfermedades del tejido conectivo (como LES o enfermedad mixta del tejido conectivo), artritis asociada a enfermedad inflamatoria del intestino, sarcoidosis o neoplasias (leucemias, linfomas, tumores óseos, metástasis). El diagnóstico diferencial de la AIJ de inicio sistémico debe incluir infecciones bacterianas, tuberculosis, infecciones víricas, neoplasias, enfermedades del tejido conectivo (enfermedad de Kawasaki, LES, poliarteritis nudosa, dermatomiositis) y algunos de los síndromes autoinflamatorios.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

PRONÓSTICO

Depende fundamentalmente de la forma de inicio y del tiempo transcurrido hasta conseguir el control de la enfermedad, así como de los efectos adversos de algunos tratamientos, como los glucocorticoides. Las formas de AIJ oligoarticular presentan fundamentalmente el riesgo de diferencias en la longitud de las extremidades inferiores en caso de actividad persistente no controlada en rodillas y/o tobillos, y de afección de la visión por *uveítis anterior crónica,* que en ocasiones puede llevar incluso a la ceguera. En las formas de AIJ poliarticular y de AIJ inicio sistémico en las que puede tardarse años en conseguir el control de la enfermedad hay más riesgo de lesión articular. En las formas de AIJ de inicio sistémico con difícil control se ha descrito la aparición de amiloidosis, si bien hoy en día es una complicación poco frecuente.

Aunque se creía que tras la adolescencia estos pacientes entraban en remisión, hoy en día se conoce que no es así; las cifras varían entre los diferentes subtipos. Se calcula que a los 10 años del inicio estarían en remisión un 35%-40% de los pacientes con AIJ de inicio sistémico, un 45% de los enfermos con AIJ oligoarticular, un 23% de los pacientes con AIJ poliarticular FR negativo y un 6% de los que presentan AIJ poliarticular FR positivo. En general puede considerarse que un 50% de los pacientes persistirán con artritis a los 30 años.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la AIJ depende de la forma de inicio y su gravedad. En la forma de *AIJ oligoarticular* se recomienda la infiltración intraarticular con glucocorticoides, junto con metotrexato oral en dosis de 10 mg/m^2 por semana (o 0,3 mg/kg por semana). En aquellos pacientes sin respuesta o con una respuesta incompleta a las 6-8 semanas se puede aumentar a 15 mg/m^2 por semana s.c. Una alternativa es la leflunomida, y en pacientes con el subtipo *artritis relacionada con entesitis,* con afección de articulaciones periféricas, la sulfasalazina. En caso de falta de respuesta en otras 6-8 semanas se recomienda pasar a uno de los anti-TNF (etanercept o adalimumab). Mención especial merecen los pacientes con *uveítis asociada a la AIJ,* en los que, en caso de falta de respuesta al tratamiento tópico con glucocorticoides y ciclopléjicos y metotrexato oral o subcutáneo, el anti-TNF de primera elección sería el adalimumab o, en su defecto, infliximab, que han mostrado mejor respuesta en esta complicación que el etanercept.

En la forma de *AIJ poliarticular* se recomienda iniciar metotrexato en el diagnóstico, que puede acompañarse de AINE e infiltraciones intraarticulares de las articulaciones más limitantes para la calidad de vida del paciente. Asimismo, en ocasiones se recomienda la administración de glucocorticoides orales en dosis bajas. En caso de persistencia de la actividad inflamatoria a pesar del aumento de la dosis de metotrexato (de 10 a 15 mg/m^2 por semana), a los 3-6 meses se recomienda iniciar tratamiento con un anti-TNF (etanercept o adalimumab) o anti-IL-6 (tocilizumab). Si persiste la inflamación se recomienda pasar a un segundo anti-TNF, cambiar de diana terapéutica (TNF o IL-6) o iniciar tratamiento con abatacept.

En la forma de *AIJ de inicio sistémico,* el tratamiento clásico han sido los glucocorticoides por vía oral (prednisona p.o., 1-2 mg/kg al día), aunque su administración en pulsos (metilprednisolona, 30 mg/kg al día; dosis máxima de 1 g) en ciclos de 3 días seguidos, se ha asociado con una mejoría más rápida y una disminución de las dosis totales del fármaco y, por consiguiente, de sus efectos adversos asociados. En caso de pobre respuesta se recomienda añadir un anti-IL-1 (anakinra, canakinumab o rilonacept), o un anti-IL-6 como tocilizumab. En la actualidad algunos autores postulan el tratamiento inicial con un inhibidor de la IL-1 como anakinra con o sin la administración concomitante de glucocorticoides.

Para el seguimiento de esta enfermedad se han definido unos criterios de inactividad y remisión con y sin tratamiento (criterios de Wallace). Por otra parte, existen encuestas específicas de calidad de vida validadas en castellano (*childhood Health Assessment Questionnaire* [cHAQ]), criterios de respuesta clínica y mejoría (ACR Pedi 30, 50, 70, 90), índices de actividad (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score* [JADAS]) e índices de daño (*Juvenile Arthritis Damage Index* [JADI]).

La fisioterapia con el objetivo de mantener la movilidad articular, impedir la atrofia muscular y conseguir un correcto rendimiento aeróbico de los pacientes, junto con la atención al desarrollo somático y psicológico del niño, son también piezas claves en el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Hinze C, Gohar F, Foell D. Management of juvenile idiopathic arthritis: hitting the target. Nat Rev Rheumatol 2015;11:290-300.

Modesto C, Antón J, Rodríguez B, Bou R, Arnal C, Ros J, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). Scand J Rheumatol 2010;39:472-9.

Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004;31:390-2.

Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet 2011;377:2138-49.

ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO

A. Olivé Marqués

CONCEPTO

Es una enfermedad que se caracteriza por la asociación de fiebre en agujas, artritis o artralgias, exantema cutáneo y odinofagia. Puede manifestarse en cualquier edad, fundamentalmente entre los 18 y los 45 años. La relación varón:mujer es de 1:1. Actualmente, la enfermedad de Still del adulto y la forma sistémica de la artritis idiopática juvenil (enfermedad de Still del niño) se consideran una misma entidad.

ETIOLOGÍA

Se desconoce. La etiología viral es plausible, aunque algunos autores postulan que se trata de una vasculitis. La predisposición genética puede tener un papel relevante, concretamente el antígeno de histocompatibilidad HLA-B35.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

No existe una anatomía patológica característica. En la biopsia de las lesiones cutáneas se evidencia un infiltrado perivascular de linfocitos; en ocasiones se observa una vasculitis leucocitoclástica. En los ganglios existe hiperplasia reactiva y en el hígado puede haber dilatación sinusoidal.

CUADRO CLÍNICO

El comienzo de la enfermedad suele ser agudo. La fiebre es diaria y de predominio vespertino. Es típica la presencia de dos picos febriles diarios, superiores a 39 °C. Es habitual que se acompañe de odinofagia o incluso que esta preceda al resto de síntomas. Las artralgias y la poliartritis afectan a las articulaciones de las rodillas, los tobillos y las muñecas, aunque pueden interesarse numerosas articulaciones. Los síntomas articulares pueden ser migratorios al inicio, para después hacerse persistentes. El exantema cutáneo es evanescente; suele ser poco pruriginoso, de carácter macular o maculopapular y de color rosa asalmonado. Aparece en tronco, partes proximales de las extremidades y zonas de presión, por lo general durante los episodios febriles. Cursa con dermografismo. También puede haber adenopatías, pleuritis, pericarditis, miositis, neumonitis, hepatomegalia y esplenomegalia. En ocasiones se produce un fallo multiorgánico.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Es característica la elevación de los reactantes de fase aguda. La VSG es mayor que 70 mm/h. Otras características son leucocitosis con neutrofilia, anemia normocroma y normocítica e hipertransaminasemia. La ferritina plasmática suele estar aumentada. Los anticuerpos antinucleares y el FR son negativos. Las alteraciones radiológicas son inespecíficas. La afección de las articulaciones del carpo y metacarpo-

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

falángicas es característica. En la fase inicial suele existir osteopenia y tumefacción de partes blandas. La artropatía puede evolucionar hacia la anquilosis.

DIAGNÓSTICO

Debe hacerse por exclusión. Para facilitar el diagnóstico de la enfermedad de Still se han propuesto criterios mayores (fiebre, exantema cutáneo, artritis y neutrofilia) y menores (serositis, artralgias, mialgias, faringitis no exudativa, alteración hepática, adenopatías, esplenomegalia y afección de cualquier otro órgano). La presencia simultánea de los cuatro criterios mayores establecería el diagnóstico de certeza, y la existencia de fiebre, artritis, otro criterio mayor y uno o varios criterios menores indicaría el de probabilidad.
El diagnóstico diferencial es amplio. La fiebre y las artralgias son frecuentes en otras entidades tales como linfomas, infecciones, neoplasias, fiebre reumática y lupus eritematoso sistémico.

PRONÓSTICO

Alrededor de un 30%-50% de los enfermos presenta un curso crónico con una artritis erosiva. Un tercio de los pacientes sufre un único brote (patrón monocíclico) y un cuarto evoluciona en forma de brotes (patrón policíclico). Las recidivas varían considerablemente en frecuencia y gravedad, si bien los síntomas en ellas suelen ser más leves que al inicio de la enfermedad. Un 80% de los pacientes mantiene una capacidad funcional de grado I o II, es decir, tiene autonomía. Durante la evolución puede instaurarse una afección erosiva de las articulaciones y desarrollarse una amiloidosis de tipo AA.

TRATAMIENTO

No existen estudios controlados sobre el tratamiento de la enfermedad. Este debe ser individualizado, siempre con valoración de la gravedad del paciente. La mayoría de los autores está de acuerdo en comenzar con AINE. El ácido acetilsalicílico en dosis altas (3-6 g/día) y la indometacina (100-200 mg/día) son efectivos en muchos pacientes. No obstante, un 40%-60% de los pacientes son refractarios a estos tratamientos y requieren glucocorticoides (0,5-1 mg/kg/día de prednisona) para controlar las manifestaciones sistémicas.
En ocasiones es necesario asociar azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida o metotrexato, tanto para el control de la enfermedad como para disminuir al máximo glucocorticoides. Otros tratamientos empleados ocasionalmente son los bolos de metilprednisolona, las inmunoglobulinas i.v. y el bloqueo con fármacos anti-TNF-α. Anakinra, un fármaco biológico antagonista de la IL-1, a dosis de 100 mg/día por vía s.c., se ha mostrado eficaz en el control de la enfermedad; asimismo, evidencias iniciales parecen apoyar la eficacia de tocilizumab, un anticuerpo monoclonal capaz de neutralizar el efecto biológico de la IL-6 a través del bloqueo de su receptor específico, en pacientes refractarios a otros tratamientos. La tendencia actual es tratar las formas sistémicas con tocilizumab y las articulares con anakinra.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Fautrel B, Zing E, Golmard JL, Le Moel G, Bissery A, Rioux C, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. Medicine (Baltimore) 2002;81:194-200.

Riera E, Olivé A, Narváez J, Holgado S, Sancho P, Mateo L, et al. Adult onset Stilll's disease: review of 41 cases. Clin Exp Rheumatol 2011;29:331-6.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ESPONDILOARTRITIS

Capítulo 111

R. Sanmartí Sala | D. Á. Galarza Delgado | X. Juanola Roura | A. Olivé Marqués

SECCIÓN VII

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

R. Sanmartí Sala

El término *espondiloartritis* incluye un grupo de enfermedades interrelacionadas de etiología desconocida que comparten una serie de características clínicas y genéticas comunes como inflamación crónica del esqueleto axial (columna vertebral y articulaciones sacroilíacas), artritis periférica con una distribución de la afectación articular característica (asimetría, patrón oligoarticular y predominio en miembros inferiores), entesitis, dactilitis, uveítis, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino y asociación con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. Es característico de estas enfermedades la ausencia de factor reumatoide y otros autoanticuerpos, así como la tendencia a la agregación familiar. Su prevalencia estimada en Europa es del 1,2%.
Las distintas enfermedades o síndromes que se incluyen en este grupo de artritis son la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica, la artritis reactiva, las artritis enteropáticas (asociadas a colitis ulcerosa y a enfermedad de Crohn), una forma de inicio tardío de la artritis idiopática juvenil y las espondiloartritis indiferenciadas. Algunas de las enfermedades incluidas dentro del grupo de las espondiloartritis afectan de forma predominante al esqueleto axial, mientras que en otras la afectación axial es mínima o ausente, predominando claramente la afectación periférica con sinovitis, entesitis o dactilitis. Esta circunstancia ha motivado la búsqueda de nuevos criterios diagnósticos o de clasificación de este grupo de enfermedades que pongan mayor énfasis en las manifestaciones clínicas más importantes (axiales o periféricas) más que en intentar definir un tipo específico de enfermedad. Los criterios de espondiloartritis de Amor et al. y el grupo europeo de estudio para las espondiloartritis (ESSG) desarrollados en la década de los noventa fueron un primer paso en este sentido, abordando el espectro más amplio del concepto de espondiloartritis, incluidas las espondiloartritis indiferenciadas. No obstante, la necesidad de realizar el diagnóstico en las fases precoces de la enfermedad, con la aplicación de técnicas de imagen como la RM, capaz de detectar la presencia de inflamación en sacroilíacas de forma muy precoz en ausencia de cambios radiológicos, ha llevado a redefinir algunos conceptos en estos últimos años. Así, el grupo ASAS *(Ankylosing Spondylitis Assessment Study)* ha desarrollado nuevos criterios de clasificación, subdividiendo a los pacientes afectos de espondiloartritis en dos subtipos en función de la manifestación clínica articular predominante:

1. Espondiloartritis predominantemente axiales (cuadro 111-1), donde se incluirían la espondilitis anquilosante clásica y otras formas de espondiloartritis axial que no cumplirían criterios de espondilitis anquilosante al no evidenciarse sacroilitis radiológica (espondiloartritis axial no radiográfica). Estas dos formas de espondiloartritis axial serían clínicamente indistinguibles, se beneficiarían por igual del tratamiento antirreumático incluyendo los fármacos biológicos y probablemente representarían una única entidad en distintos estadios evolutivos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 111-1 Criterios de clasificación de espondiloartritis axiales del grupo ASAS

Criterio obligado: dolor lumbar > 3 meses y edad < 45 años
Criterio necesario: sacroilitis por imagen* + ≥ 1 manifestación de espondiloartritis** o HLA-B27 positivo + ≥ 2 manifestaciones de espondiloartritis**

*Sacroilitis por imagen: inflamación activa (aguda) por RM altamente sugestiva de sacroilitis asociada a espondiloartritis *o* sacroilitis radiológica definida de acuerdo con los criterios de Nueva York modificados de espondilitis anquilosante.
**Manifestación de espondiloartritis:
- Dolor lumbar inflamatorio
- Artritis
- Entesitis (talón)
- Uveítis
- Dactilitis
- Psoriasis
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa
- Buena respuesta a AINE
- Historia familiar de espondiloartritis
- HLA-B27
- Proteína C reactiva elevada

ASAS: véase el texto.

Cuadro 111-2 Criterios de clasificación de espondiloartritis periféricas del grupo ASAS

Criterio obligado: presencia de artritis, entesitis, dactilitis y
L≥ 1 de:
- Psoriasis
- Enfermedad inflamatoria del intestino
- Infección previa
- HLA-B27
- Uveítis
- Sacroilitis por imagen (radiográfica o por RM)

O, alternativamente, ≥ 2:
- Artritis
- Dactilitis
- Entesitis
- Enfermedad inflamatoria del intestino en el pasado
- Historia familiar positiva de espondiloartritis

ASAS: véase el texto.

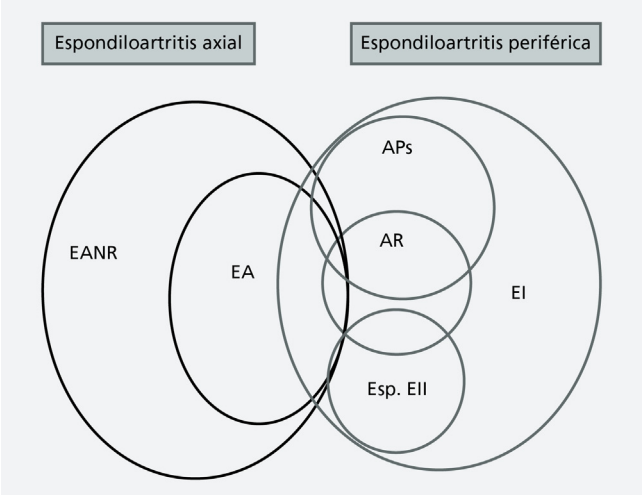


Figura 111-1 Concepto actual del espectro global de las espondiloartritis (EA). APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; EANR: espondiloartritis axial no radiográfica; EI: espondiloartritis indiferenciada; Esp. EII: espondiloartritis asociada a enfermedad inflamatoria del intestino.

2. Espondiloartritis predominantemente periféricas (cuadro 111-2), que incluirían la artritis psoriásica, la artritis reactiva, la artritis asociada a la enfermedad inflamatoria del intestino y las espondiloartritis indiferenciadas. El concepto actual del espectro global de las espondiloartritis puede observarse en la figura 111-1.

Las principales ventajas de estos nuevos criterios es que permiten realizar el diagnóstico en fases más precoces de la enfermedad y dan relevancia tanto a técnicas de imagen (RM de sacroilíacas) como al HLA-B27. Asimismo, permiten diagnosticar a pacientes que anteriormente no se incluían en una enfermedad específica (caso de las espondiloartritis no radiográficas o indiferenciadas) y que por su actividad o gravedad precisarían terapia biológica. Cabe decir, no obstante, que estas dos formas de espondiloartritis no son excluyentes entre sí, ya que en el curso evolutivo de la enfermedad muchos pacientes pueden pasar de uno a otro subtipo.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis 2011;70:25-31.

Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl 2):ii1-44.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

R. Sanmartí Sala

CONCEPTO

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria que afecta fundamentalmente al esqueleto axial, la pelvis, la columna vertebral, el tórax y, en especial, a las articulaciones sacroilíacas. También puede afectar a las articulaciones periféricas, y algunos pacientes desarrollan manifestaciones extraarticulares.

EPIDEMIOLOGÍA

Los varones se afectan con mayor frecuencia que las mujeres en una proporción de 2-3:1. Su prevalencia varía según la frecuencia del antígeno HLA-B27 en la población analizada. En la raza blanca se estima una prevalencia de 2 a 10 casos por 1000 habitantes.

ETIOPATOGENIA

La etiología y la patogenia son desconocidas. Existe una marcada predisposición genética. El haplotipo HLA-B27 es el que confiere mayor riesgo a la enfermedad, aunque sólo explicaría alrededor del 40% de su componente genético. Se han implicado también otros genes como *ERAP1,* que codifica para una aminopeptidasa del retículo endoplásmico, y *rIL-23,* que codifica para una subunidad del receptor de la citocina IL-23. En la etnia blanca, más del 90% de los pacientes con espondilitis son B27-positivos, mientras que la prevalencia de este antígeno en la población general es del 4%-10%. Sin embargo, menos del 5% de individuos B27-positivos desarrollan la enfermedad, y aumenta hasta el 12%-20% si existe un familiar afecto. Es posible también que operen algunos factores ambientales, como ciertos antígenos microbianos, aunque en todo caso con menor relevancia que los factores genéticos.

Se desconoce el mecanismo exacto de la asociación entre el HLA-B27 y la EA. Se han propuesto diversas teorías para explicar cómo el HLA-B27 causa espondilitis: a) teoría del péptido artritogénico: sólo el B27 sería capaz de unirse a determinados péptidos, que se presentarían a la célula T con la puesta en marcha de la respuesta inmunológica; b) teoría del mimetismo molecular: el B27 tiene homología con una secuencia de aminoácidos de proteínas bacterianas (como en el caso de la *Klebsiella pneumoniae*); la infección por este u otros gérmenes produciría una reacción cruzada con las células B27-positivas); c) un plegamiento anómalo u homodimerización de la cadena pesada de la molécula HLA-B27 y su acúmulo en el retículo endoplásmico iniciaría una respuesta proinflamatoria mediada por citocinas proinflamatorias como IL-17 o IL23, y d) los individuos B27-positivos tendrían un déficit selectivo para la eliminación intracelular de determinados microorganismos potencialmente artritogénicos. Para algunos autores las espondiloartritis serían más una enfermedad autoinflamatoria que

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

autoinmune, en la que el B27 tendría un papel esencial en el inicio de la respuesta inmune innata. Investigaciones recientes ponen de manifiesto el posible papel de la inflamación intestinal y la EA, al observarse un porcentaje alto de pacientes con afectación axial con inflamación intestinal subclínica, así como una correlación entre dicha inflamación y la presencia de edema en articulaciones sacroilíacas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las alteraciones histopatológicas son poco específicas. Se afectan las articulaciones fibrocartilaginosas, como la vertebral intersomática (disco intervertebral), la sínfisis del pubis o la manubrioesternal; las articulaciones sinoviales, como las interapofisarias posteriores, y las diartroanfiartrosis, como las sacroilíacas. La entesitis es la lesión más característica y explicaría muchos de los cambios histopatológicos que se observan en el esqueleto axial. Se produciría un infiltrado por células inflamatorias en la entesis (zona anatómica de unión entre el hueso y tendones, ligamentos o cápsula articular) que ocasionaría una erosión del hueso seguida de una proliferación fibroblástica y posterior osificación. Esta proliferación ósea es una de las características fundamentales del proceso patológico en la EA. No obstante, la interrelación directa entre osificación e inflamación está hoy en entredicho, ya que no siempre se ha observado la presencia de sindesmofitos en zonas con inflamación vertebral previa, y se ha sugerido que el proceso de osificación en la EA podría ser debido a una activación directa del estroma, independiente de la inflamación.

En las articulaciones sacroilíacas, la osteítis desempeñaría un papel principal. Los cambios histológicos en las articulaciones periféricas son semejantes a los de la artritis reumatoide (AR) y corresponden a los de una sinovitis crónica, aunque la tendencia a la formación de *pannus* es menor; también existen ciertas diferencias en el infiltrado inflamatorio, la expresión de citocinas y la vascularización entre la sinovitis de la EA y la AR. En este sentido se ha descrito una mayor infiltración por mastocitos, productores de la citocina IL-17 en la sinovial de pacientes con espondiloartritis. Se discute si la sinovitis periférica presente en la EA es secundaria a una entesitis de vecindad.

CUADRO CLÍNICO

La espondilitis aparece por lo general en la tercera década de la vida, con un pico máximo alrededor de los 25 años; el inicio es muy poco frecuente después de los 40 años, aunque las formas asociadas a psoriasis o enteropatía pueden iniciarse más tardíamente.

Los síntomas suelen iniciarse en el esqueleto axial. El dolor vertebral suele localizarse inicialmente en la región lumbar. El paciente aqueja dolor lumbar de aparición insidiosa o subaguda, que surge después de largos períodos de reposo y sobre todo de madrugada; el paciente se despierta y se ve obligado a continuos cambios de postura o a levantarse de la cama. Es característica la rigidez vertebral matutina, que desaparece con la actividad física a lo largo de la mañana. La lumbalgia no tiene relación con los esfuerzos y es característica la alternancia de períodos de remisión completa o parcial del dolor con otros de exacerbación.

El síndrome sacroilíaco constituye una de las formas clásicas de presentación. Aparece dolor en el cuadrante superointerno de la nalga, que irradia a la cara posterior del muslo hasta la rodilla, para simular una ciática. Con frecuencia es bilateral y es típico que el dolor salte de una a otra articulación sacroilíaca (sacroilitis basculante) y se exacerbe de madrugada. El dolor puede aumentar con la tos o el estornudo y provocar cojera. El origen sacroilíaco del dolor se pone de manifiesto por las maniobras exploratorias de las articulaciones sacroilíacas.

La artritis periférica afecta a más de la mitad de los pacientes; suele presentarse en los primeros años de la enfermedad y puede anteceder al dolor vertebral en un período de tiempo extremadamente variable (de 1 a 20 años). La afección periférica es generalmente de carácter oligoarticular y predomina en extremidades inferiores. Las articulaciones más comprometidas son caderas, hombros, rodillas, tobillos, tarso y metatarsofalángicas. Las caderas se afectan hasta en un 30%-40% de los casos, generalmente de forma bilateral. Las manifestaciones clínicas de entesitis, como la talalgia por tendinitis aquiliana o la fascitis plantar, son frecuentes. Las artritis periféricas, excluidas caderas y hombros, que tienen una evolución crónica, suelen cursar en forma de brote autolimitado, aunque no son raras las recidivas y en algunos casos son persistentes.

Es frecuente la presencia de dolor torácico, como consecuencia de la afección de las articulaciones condroesternales, manubrioesternal o esternoclaviculares.

El curso clínico de la enfermedad es muy variable; la limitación y la deformidad vertebral aumentan con el tiempo de evolución. A medida que avanza el proceso, la limitación de la columna lumbar es permanente, tanto en el plano sagital como en el frontal. El test de Schober, que evalúa la amplitud de la movilidad lumbar, y la medición de la distancia dedo-suelo son métodos útiles para seguir la progresión de la limitación. En esta fase, la musculatura paravertebral se atrofia y la lordosis lumbar desaparece. El paciente aqueja dolor de ritmo inflamatorio, que persiste durante años, aunque es frecuente que ceda con el paso del tiempo. A lo largo de meses o años el proceso presenta una tendencia topográfica ascendente con progresión hacia la región dorsal y tórax y el establecimiento progresivo de una cifosis armónica, de lo que resulta una proyección de la cabeza y el tronco hacia delante. Si la enfermedad prosigue se afecta la región cervical, con largos períodos de dolor y restricción progresiva de la movilidad. La astenia es frecuente.

Formas clínicas especiales

Espondilitis anquilosante en la mujer

No existen diferencias notables en la expresión clínica de la enfermedad en función del sexo, aunque existe una menor progresión hacia la anquilosis vertebral en la mujer.

Espondilitis juvenil

La espondilitis se inicia antes de los 16 años en un 10%-20% de pacientes, generalmente en forma de artritis periférica oligoarticular de miembros inferiores, con frecuente afectación del tarso y entesitis. Los síntomas vertebrales suelen estar ausentes al inicio del proceso y aparecerán junto a la evidencia radiológica de sacroilitis, de 1 a 12 años después, cuando la artritis periférica ha remitido totalmente.

Espondilitis de inicio tardío

Las espondiloartritis pueden iniciarse más raramente a partir de los 50 años, en forma de oligoartritis en extremidades inferiores, con la característica presencia de edema periarticular. Al inicio la afección axial es poco evidente, pero durante el seguimiento algunos pacientes acaban por desarrollar una EA típica.

Espondilitis anquilosante con B27 negativo

En los casos con B27 negativo, la enfermedad puede iniciarse más tardíamente, existe mayor frecuencia de psoriasis o enfermedad inflamatoria del intestino, se observa una menor frecuencia de uveítis y la afección axial es menos grave.

Espondilitis anquilosante asociada o secundaria

Un 15% de los pacientes con EA están afectos de una enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), artritis reactiva o psoriasis. Los casos asociados a estas dos últimas afecciones pueden presentar aspectos clínico-radiológicos distintos de las formas primarias.

Manifestaciones extraarticulares

Uveítis

Un 25%-40% de pacientes padece episodios de uveítis. Son agudas, unilaterales y curan en días o semanas, aunque la recurrencia no es rara. No suelen producirse secuelas oculares graves. La iritis aparece independientemente de las manifestaciones articulares o incluso puede precederlas. Se trata de una uveítis anterior aguda (iridociclitis) no granulomatosa.

Cardiopatía

La insuficiencia aórtica es poco frecuente y suele presentarse en pacientes con enfermedad evolucionada. En ocasiones se acompaña de fibrosis que puede invadir el septo ventricular y ocasionar trastornos de la conducción cardíaca que obliguen a la colocación de marcapasos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Enfermedad pulmonar
La afección y posterior fusión de las articulaciones costovertebrales comporta una reducción de los movimientos de la caja torácica y alteraciones ventilatorias restrictivas. Ocasionalmente puede producirse una fibrosis pulmonar apical con formación de bullas, que se confunde con tuberculosis, o sobreinfectarse por *Aspergillus.*

Neuropatía
La subluxación atlantoaxoidea es infrecuente. Los pacientes con anquilosis de la columna cervical pueden sufrir fracturas por traumatismos con compresión medular secundaria. En fases avanzadas se ha descrito un síndrome de la cola de caballo, atribuido a fibrosis aracnoidea.

Nefropatía
Puede deberse a toxicidad por AINE, amiloidosis renal y, en algunos casos, a una nefropatía IgA.

Enfermedad intestinal
Además de la asociación con la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn, un 50% de los pacientes tiene una inflamación intestinal subclínica con rasgos histopatológicos similares a los de la enfermedad de Crohn, de significado incierto.

Osteoporosis
Entre un 10%-18% de pacientes sufre fracturas vertebrales osteoporóticas, que pueden contribuir a la deformidad vertebral. La disminución de la masa ósea puede estar presente en fases iniciales de la enfermedad y se observa básicamente en pacientes con una actividad inflamatoria mayor y persistente.

Amiloidosis
En ocasiones es sólo un hallazgo casual si se ha realizado una biopsia de grasa subcutánea de forma sistemática. En los casos sintomáticos suele manifestarse por nefropatía. Esta complicación es más frecuente en casos evolucionados con artritis periférica persistente.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Exploración radiológica
La lesión radiológica más precoz y característica es la sacroilitis. Inicialmente puede ser unilateral, pero típicamente es bilateral y simétrica. En casos de apariencia dudosa es de utilidad la práctica de una RM, que es la exploración de elección en estos casos. La RM es más sensible y permite identificar lesiones no visibles en la radiografía convencional, como el edema óseo indicativo de la presencia de inflamación activa en la articulación (fig. 111-2). La lesión inicial característica en la columna vertebral es la erosión de los extremos anteriores de las plataformas vertebrales por entesitis en la zona de inserción del anillo fibroso discal en el cuerpo vertebral *(signo de Romanus).* La erosión borra los extremos de la concavidad que forma la cara anterior del cuerpo vertebral y conforma un cuerpo vertebral cuadrado *(squaring).* Con el tiempo, la osificación reactiva invade las fibras más externas del anillo fibroso discal y tiende a formar un puente entre dos vértebras contiguas: es el denominado *sindesmofito,* que suele aparecer inicialmente en la zona de transición dorsolumbar. En fases avanzadas, la sindesmofitosis se aprecia a lo largo de toda la columna, que adopta un contorno ondulado *(columna salomónica o en caña de bambú)* (fig. 111-3). En algunos casos, la erosión de las inserciones del anillo discal se generaliza a las plataformas vertebrales de dos vértebras contiguas para dar una imagen de discitis. La artritis interapofisaria posterior es característica; en la región cervical, la sinostosis de dichas articulaciones es, con frecuencia, la primera lesión visible en la espondilitis.

En las demás articulaciones periféricas, las imágenes radiológicas suelen diferir de las de la AR e incluyen lesiones asimétricas, discreta osteoporosis periarticular, presencia de periostitis, tendencia a la anquilosis y escasas erosiones y deformidad residual. La calcaneítis con erosiones y esclerosis es frecuente.

La RM ha demostrado su utilidad en la valoración de la lesión articular en el esqueleto axial de pacientes con EA, ya que en algunas

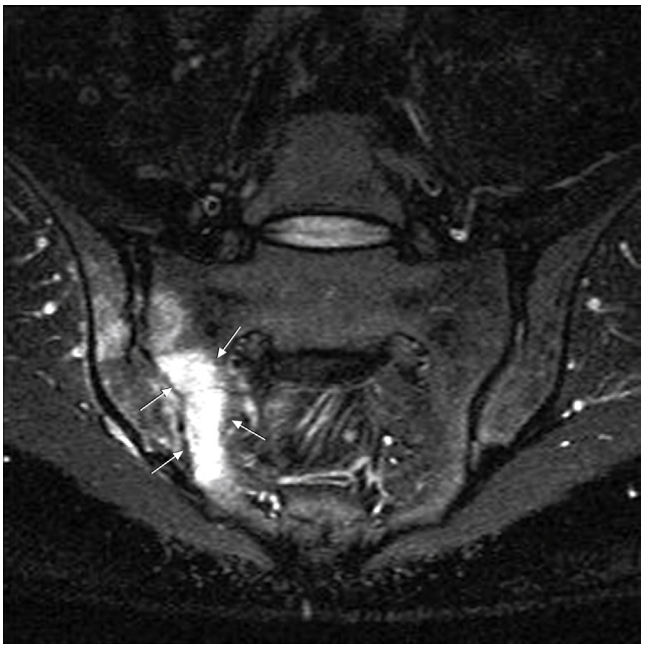


Figura 111-2 RM (secuencia T2) de sacroilíacas en una paciente con espondiloartritis axial sin afectación radiológica de sacroilíacas. Marcado edema óseo característico de osteítis e inflamación activa en la articulación sacroilíaca derecha *(flechas).*

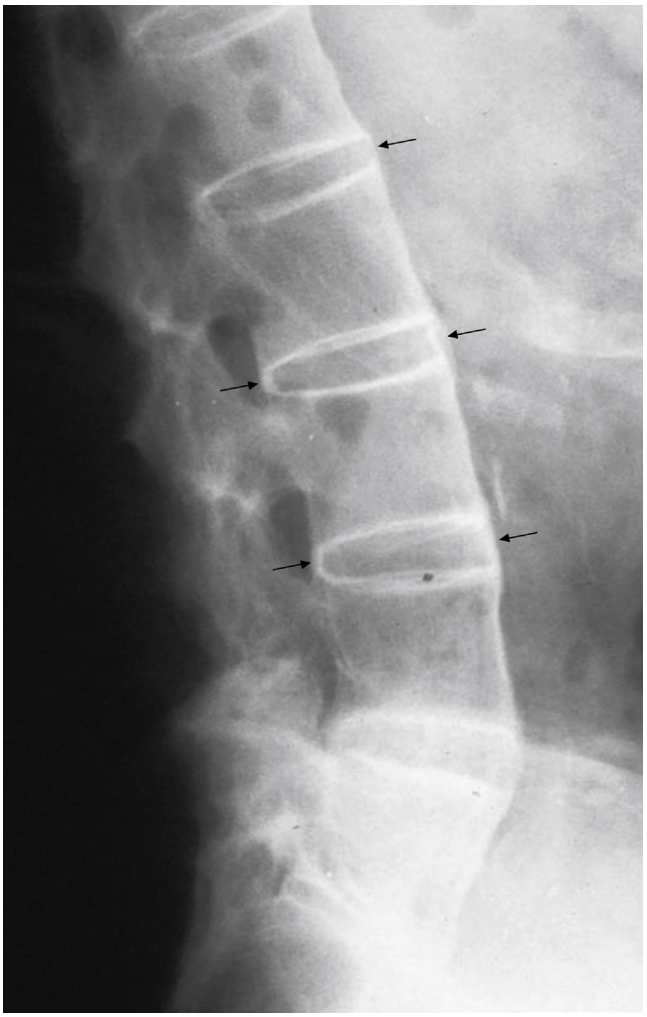


Figura 111-3 Imagen de perfil de columna lumbar en un paciente con espondiloartritis avanzada. Sindesmofitosis a lo largo de toda la columna lumbar *(flechas),* vértebras cuadradas *(squaring)* y fusión de interapofisarias posteriores.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

secuencias (T2 con supresión grasa, STIR), las imágenes aportan información de gran utilidad sobre la actividad inflamatoria de la enfermedad. Hoy en día es la exploración de elección en casos con radiología de sacroilíacas normales o de apariencia dudosa, y es de gran utilidad para objetivar la presencia de inflamación (edema) vertebral. Se está investigando también su posible uso para monitorizar la actividad de la enfermedad en casos determinados y su valor pronóstico para determinar cambios estructurales o el desarrollo de sindesmofitos. La ecografía es también útil y muy sensible a la hora de detectar cambios inflamatorios en las entesis (entesitis plantar, tendinitis aquiliana).

Datos de laboratorio

La VSG o la PCR están aumentadas en un porcentaje variable de casos, casi siempre que existe artritis periférica, pero pueden ser normales hasta en un tercio de los pacientes con sólo afección axial; no siempre existe correlación con la actividad clínica. Los autoanticuerpos (FR, anti-CCP, ANA) son negativos. Recientemente se ha descrito una alta prevalencia de anticuerpos anti-CD74 (CLIP) de significado incierto en estos pacientes.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, aunque son muy importantes también las técnicas de imagen. Con los criterios clásicos de clasificación de Nueva York modificados, es necesaria la presencia de síntomas axiales junto a la demostración de una sacroilitis radiológica, generalmente bilateral y simétrica. Dichos criterios incluyen tres variables clínicas y una radiológica (cuadro 111-3). Estos criterios han sido objeto de crítica porque identificarían a pacientes con enfermedad evolucionada al requerirse la presencia de afección radiológica sacroilíaca. Se conoce que un grupo importante de pacientes con criterios de espondiloartritis axial no tienen cambios radiográficos en las sacroilíacas, por lo que no pueden ser diagnosticados de EA (espondiloartritis axial no radiográfica). Suelen ser pacientes con menor evolución de la enfermedad que los pacientes con EA. Un número significativo de estos pacientes acabarán cumpliendo criterios de EA; así, por ejemplo, estudios recientes ponen de manifiesto la presencia de progresión radiológica en el 10% de estos pacientes a los 2 años de seguimiento. Con los nuevos criterios de clasificación de espondiloartritis axial (v. introducción al capítulo), que incluirían a todos los pacientes con EA más un grupo importante de pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica, este diagnóstico podría realizarse en sujetos jóvenes con dolor vertebral crónico pero sin sacroilitis radiológica siempre y cuando tuvieran sacroilitis por RM o un B27 positivo, más otros datos clínicos de espondiloartritis. El HLA-B27 no tiene valor diagnóstico por sí mismo, aunque su papel diagnóstico se ha visto reforzado con los nuevos criterios de espondiloartritis axial.

Cuadro 111-3 Criterios diagnósticos de espondilitis anquilosante (Nueva York; modificados, 1984)

- Dolor lumbar y rigidez de más de 3 meses de duración que mejora con el ejercicio y no se alivia en reposo
- Limitación de la movilidad de la columna lumbar en ambos planos, frontal y sagital
- Limitación de la expansión torácica según valores normales corregidos en función de la edad y el sexo
- Sacroilitis bilateral de grado 2 o superior, o bien unilateral de grado 3-4

Nota: Se considera espondilitis anquilosante *definida* si el criterio radiológico se asocia como mínimo a uno de los criterios clínicos. Se considera espondilitis anquilosante *probable* cuando existen los tres criterios clínicos sin el criterio radiológico, o bien el criterio radiológico sin ningún signo o síntoma que satisfaga los criterios clínicos, amén de excluir otras causas de sacroilitis.
La valoración de los cambios radiológicos en articulaciones sacroilíacas se realiza en función del grado de borrosidad de los márgenes articulares y la presencia de esclerosis, erosiones y pinzamiento. Por tanto, se distinguen los siguientes grados: 0, normal; 1, dudoso; 2, sacroilitis mínima; 3, sacroilitis moderada; 4, anquilosis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El dolor lumbar es uno de los síntomas más comunes en la población. Puede obedecer a múltiples causas y sólo un 5%-8% de lumbalgias crónicas vistas en atención primaria se debe a una EA. Debería sospecharse la enfermedad ante todo individuo con dolor vertebral crónico de carácter inflamatorio, definido como: a) edad de inicio menor de 40 años; b) inicio insidioso; c) presencia de dolor nocturno (con mejoría progresiva al levantarse); d) mejoría con el ejercicio, y e) no mejoría con el reposo. La presencia de cuatro de estos criterios de lumbalgia inflamatoria tiene una sensibilidad del 77% y una especificidad del 91,7%.
El síndrome sacroilíaco no debe confundirse con una ciática radicular, mientras que una sacroilitis aguda, unilateral y febril obliga a descartar un origen infeccioso.
La sacroilitis radiológica bilateral no debe considerarse como sinónimo de espondilitis si no se acompaña de síntomas. En las otras espondiloartritis es frecuente la sacroilitis unilateral o bilateral, en muchos casos asintomática. La sacroilitis deberá también diferenciarse de la osteítis condensante del ilíaco, frecuente en mujeres multíparas y que no suele ocasionar síntomas ni asociarse al HLA-B27.
Los sindesmofitos no deben confundirse con los osteófitos artrósicos o las osificaciones paravertebrales de la hiperostosis anquilosante vertebral.

PRONÓSTICO

El curso clínico y la historia natural de la enfermedad varían de un paciente a otro. Mientras algunos pacientes progresan de forma más o menos rápida hacia la anquilosis, muchos tienen formas paucisintomáticas que pueden prolongarse a lo largo de toda la vida del sujeto o cursar con exacerbaciones y remisiones espontáneas, aunque pocas veces totalmente definitivas, que son compatibles con una vida normal.
Los primeros años de la enfermedad tienen significación pronóstica, pues durante este período la progresión de la rigidez vertebral es más manifiesta. Los casos con inicio de los síntomas antes de los 16 años y artritis periférica, en especial de la cadera, tienen peor pronóstico.
Existe un leve exceso de mortalidad que vendría determinada por complicaciones propias de la enfermedad (neurológicas, insuficiencia aórtica) o la amiloidosis secundaria.
El aparente mejor pronóstico observado durante estos últimos años puede atribuirse a varios factores, como la identificación de formas paucisintomáticas que anteriormente pasaban desapercibidas, a un hipotético cambio en la expresión clínica de la enfermedad y posiblemente también al efecto del diagnóstico y el tratamiento tempranos.

TRATAMIENTO

Los objetivos terapéuticos consisten en reducir el dolor y la rigidez articular, prevenir la anquilosis y deformidades y, en definitiva, mantener al paciente con una buena capacidad funcional y calidad de vida. Para ello se dispone de los AINE, de los denominados *fármacos modificadores de enfermedad* como la salazopirina y de la terapia biológica dirigida contra el TNF-α. La fisioterapia, la educación sanitaria y la cirugía en casos seleccionados son de gran utilidad.
Los AINE producen en la mayoría de pacientes un efecto beneficioso inmediato, con mejoría del dolor y de la rigidez. Existen muchos AINE que han demostrado su eficacia para el control del dolor y la rigidez, incluidos los COXib. La mayoría de pacientes responden de forma favorable al tratamiento con AINE, aunque en un 25%-40% de los casos no se consigue un control adecuado de los síntomas. Se desconoce, no obstante, cuál es el efecto de los AINE sobre la historia natural de la EA, pero algunos estudios apuntan que podrían enlentecer la progresión de la anquilosis vertebral.
La salazopirina, en dosis de 2-3 g/día, sería eficaz para algunos pacientes que no responden a los AINE. Existen muchas dudas acerca de su eficacia sobre las manifestaciones axiales, mientras que está bien contrastada su efectividad en la artritis periférica, aunque con un efecto moderado. El metotrexato y otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, ampliamente utilizados en la AR, no son útiles en la EA. La terapia farmacológica dirigida contra el TNF-α, en forma de anticuerpo monoclonal quimérico (infliximab:

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

dosis de 5 mg/kg cada 6-8 semanas, i.v.), humanizado (certolizumab pegol: dosis de 200 mg cada 2 semanas) o humano (adalimumab, dosis de 40 mg/15 días s.c. y golimumab, dosis de 50 mg/mes s.c.) o de la proteína de fusión del receptor soluble del TNF-α (etanercept: dosis de 50 mg cada semana o 25 mg dos veces por semana, s.c.), ha demostrado ser muy eficaz en la EA resistente a la terapia con AINE y ha constituido el principal avance terapéutico en esta enfermedad en la última década. También se ha demostrado la eficacia de la terapia anti-TNF en las formas de espondiloartritis axial no radiográfica. Con la terapia biológica se consigue una mejoría rápida y significativa, tanto de los síntomas axiales como periféricos, en la gran mayoría de los pacientes. La observación de que reduce notablemente los cambios inflamatorios vertebrales, circunstancia que puede objetivarse mediante la RM, y que disminuye, o incluso normaliza, de forma rápida los reactantes de fase aguda aboga por que la terapia biológica pueda considerarse como un verdadero tratamiento modificador de la enfermedad. Diferentes estudios confirman que la eficacia se mantiene a medio y largo plazo, aunque la mayoría de pacientes sufren una recaída de los síntomas si se abandona el tratamiento. Datos de registros comprueban la efectividad de los anti-TNF en porcentajes más altos de retención del fármaco que en el caso de la AR. Si bien en los estudios iniciales no se comprobó que estos agentes biológicos eran capaces de detener el proceso de proliferación y anquilosis ósea, circunstancia que pondría en evidencia la disociación del proceso de inflamación y osificación en esta enfermedad, datos recientes a más largo plazo sugerirían un cierto efecto supresor de la osificación (sindesmofitosis).

Los antagonistas del TNF son fármacos bastante seguros, pero pueden ocasionar efectos adversos, potencialmente graves (infecciones sistémicas, como tuberculosis, insuficiencia cardíaca, posible incremento de enfermedad desmielinizante y reacciones de hipersensibilidad entre otros). Estos fármacos no se utilizan como la primera opción terapéutica sino que su uso debe restringirse a pacientes cuyas manifestaciones clínicas son resistentes a los AINE en caso de enfermedad exclusivamente axial y a la salazopirina en caso de presencia de artritis periférica. Los antagonistas del TNF son los únicos agentes biológicos aprobados actualmente para el tratamiento de la EA. Nuevos agentes biológicos dirigidos contra dianas terapéuticas distintas como IL-23 e IL-17 están en fase de investigación clínica avanzada con buenos resultados. La fisioterapia debe individualizarse para cada caso. Se aconsejan deportes que no requieran contacto físico; la natación resulta ideal.

La mayor parte de la cirugía articular en los pacientes con EA está confinada a la cadera. Se indica la artroplastia cuando el dolor y la limitación de la cadera son manifiestos y no responden a otras terapias. La cirugía del raquis es poco frecuente.

La uveítis aguda debe tratarse con urgencia para evitar secuelas. En los casos refractarios o recidivantes, la terapia anti-TNF, especialmente con anticuerpos monoclonales, ha demostrado también efectividad.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. Lancet 2011;377:2127-37.

Garg N, van den Bosch F, Deodhar A. The concept of spondyloarthritis: where are we now? Best Pract Clin Rheumatol 2014;28:663-72.

Paramarta JE, Baeten D. Spondyloarthritis: from unifying concepts to improved treatment. Rheumatology (Oxford) 2014;53:1547-59.

Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol 2010;22:275-80.

ARTRITIS PSORIÁSICA

R. Sanmartí Sala

CONCEPTO

La artritis psoriásica es una forma de artritis seronegativa (ausencia de factor reumatoide) que se manifiesta en pacientes con psoriasis.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de psoriasis en la población general es del 2%-3%, mientras que la frecuencia de artritis en pacientes con psoriasis es del 20%-30%. La incidencia de la enfermedad es de 3,4 a 8 casos por 100 000 personas/año. La artritis psoriásica afecta por igual a ambos sexos. Puede iniciarse en cualquier época de la vida, aunque su pico máximo de incidencia es la cuarta década.

ETIOPATOGENIA

Más del 40% de los pacientes con artritis psoriásica tiene un familiar de primer grado con psoriasis o artritis psoriásica. Se ha observado una frecuencia aumentada de psoriasis y artritis psoriásica en gemelos mono- y dicigotos. La herencia de la psoriasis y artritis psoriásica es poligénica. Se han descrito en estudios de genoma completo hasta 36 genes asociados a una mayor predisposición de psoriasis. Se ha descrito asociación de diversos alelos HLA, tanto de clase I (B13, B17, B27, B38, B39, Cw6) como de clase II (DR7 y DR4), en ambas formas de la enfermedad, cutánea y articular. El antígeno HLA-Cw0602 es el principal alelo de predisposición a la psoriasis cutánea y está asociado a un mayor riesgo de artritis psoriásica en sujetos que inician la psoriasis más tempranamente (antes de los 40 años). El antígeno HLA-B27 predispone básicamente al desarrollo de artritis de predominio axial. Algunos genes dentro *(MICA-9)* o fuera del sistema HLA (*CAR15-NOD2* y otros) se han asociado a la artritis psoriásica. Un estudio reciente pone en evidencia la asociación de artritis psoriásica, pero no psoriasis cutánea, con un polimorfismo del gen *PTPN22.*

Existen también factores ambientales implicados. Se ha evidenciado la aparición de psoriasis *guttata* después de infecciones estreptocócicas o el inicio explosivo de psoriasis cutánea o artritis psoriásica en pacientes con infección por el HIV. Se cree que también los traumatismos pueden jugar un papel relevante. La obesidad se considera un factor de riesgo para la psoriasis y la artritis psoriásica, así como el tabaquismo.

INMUNOPATOLOGÍA

La artritis psoriásica se caracteriza por la presencia de sinovitis crónica y entesitis. La proliferación vascular (neoangiogénesis) cumple un papel relevante, con presencia de vasos tortuosos en la membrana sinovial y alta expresión de moléculas implicadas en la angiogénesis como el factor de crecimiento endotelial (VEGF). En el infiltrado inflamatorio se observa un predominio de linfocitos T $CD4^+$ con un patrón de producción de citocinas Th1 (IFN-γ e IL-2) similar al observado en las placas psoriásicas. Los linfocitos T $CD8^+$ predominarían, sin embargo, en el líquido sinovial y en el infiltrado de las entesis. Es característico de la sinovitis psoriásica, a diferencia de la artritis reumatoide, una mayor infiltración por polimorfonucleares, macrófagos $CD163^+$ y mastocitos, que reflejarían una mayor relevancia de la participación del sistema inmunitario innato en esta enfermedad. La expresión génica en la sinovial difiere de la observada en las placas cutáneas, con predominancia de IL-17 en estas últimas.

CUADRO CLÍNICO

Cualquier variedad de psoriasis cutánea puede acompañarse de artritis. No obstante, los pacientes con afección ungueal están más predispuestos a esta complicación. No existe una correlación estricta entre la extensión o la gravedad de la psoriasis con la presencia o no de artritis y de su gravedad. La psoriasis antecede cronológicamente a la artritis en el 80% de los pacientes, generalmente por más de una década, mientras que la artritis precede a la psoriasis en el 15% de los casos.

La artritis periférica puede ser mono-, oligo- o poliarticular, y la afección es generalmente asimétrica. Es muy característica la afección de las articulaciones interfalángicas distales y un patrón de afección radial; es decir, la participación de diversas articulaciones de un mismo dedo (p. ej., metacarpofalángicas e interfalángicas) con frecuente preservación de otros dedos de manos o pies. Menos del 5% de los pacientes presentan una artritis grave y destructiva con osteólisis (artritis mutilante) que afecta principalmente a las pequeñas articulaciones de manos y pies.

La *dactilitis* o *dedo en salchicha,* ocasionada por la tenosinovitis de los flexores y frecuente presencia de artritis interfalángica, es muy característica de la artritis psoriásica, aunque no patognomónica. La dactilitis puede ser la manifestación inicial y única de la enfermedad. La presencia de dactilitis y oligoartritis en un mismo paciente es

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

altamente indicativa de artritis psoriásica y obliga a una búsqueda sistemática de las lesiones cutáneas que pueden ser poco expresivas clínicamente. La entesitis está presente en el 30%-50% de los casos. La entesitis calcánea, en la fascia plantar o en el tendón de Aquiles, es muy característica.

Las manifestaciones axiales son el rasgo predominante en muchos pacientes con artritis psoriásica. El antígeno HLA-B27 es el marcador genético de este grupo de enfermos. La sacroilitis subclínica es muy frecuente, pero sólo un 5%-10% de los casos evoluciona a una espondilitis anquilosante definida. Posiblemente existen dos tipos de espondilitis psoriásica, una indistinguible de la espondilitis anquilosante primaria y otra caracterizada por una edad de inicio más tardía, afección predominante de la región cervical y aspecto radiológico característico (asimetría de las lesiones y sindesmofitos no marginales). En la mayoría de los pacientes, la espondilitis se asocia con sinovitis periférica, aunque en ocasiones puede constituir la única manifestación de la enfermedad.

La manifestación extraarticular más habitual es la uveítis, en estrecha asociación con HLA-B27. Con el resto de las espondiloartritis comparte las manifestaciones cardíacas y gastrointestinales, entre otras.

Formas clínicas

Hoy en día se discute la existencia y frecuencia de los patrones clínicos clásicos descritos por Moll y Wright en 1973 (oligoartritis asimétrica, poliartritis simétrica, espondilitis, artritis mutilante y artritis de interfalángicas distales), dado que muchas veces se observa más de un patrón en un mismo paciente y pueden cambiar en el curso de la evolución de la enfermedad. Sobre esta base, actualmente existe la tendencia a clasificar a los pacientes con artritis psoriásica en tres formas clínicas de presentación: oligoarticular, poliarticular y espondilítica.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Los reactantes de fase aguda están elevados en fases de actividad de la enfermedad, aunque pueden ser normales en las formas axiales o en las oligoarticulares que afectan a pequeñas articulaciones. Típicamente no se observan autoanticuerpos. El líquido sinovial es de tipo inflamatorio.

Las imágenes radiológicas tienen rasgos distintivos peculiares. La ausencia de osteoporosis periarticular, las erosiones asociadas a cambios proliferativos, la anquilosis y la asimetría son los rasgos más característicos. En formas graves la destrucción de los extremos óseos de una articulación, habitualmente de manos, pies o ambos, es muy llamativa y origina imágenes típicas como la deformidad en «lápiz y copa». La periostitis y la reabsorción de los penachos de las falanges distales son otros rasgos distintivos de la enfermedad. La sacroilitis radiológica se observa en el 20%-40% de casos; suele ser bilateral, pero con tendencia a la asimetría o unilateral. Los sindesmofitos suelen ser de distribución asimétrica, de aspecto más exuberante que en la espondilitis primaria y localización paramarginal.

DIAGNÓSTICO

Es esencialmente clínico. En principio, en todo paciente con psoriasis y artritis seronegativa debe sospecharse artritis psoriásica, aunque en ocasiones el diagnóstico no es fácil por la coexistencia de otros tipos de artritis, la presencia aislada de entesitis/dactilitis o la ausencia de manifestaciones cutáneas. En los criterios vigentes actuales (CASPAR) el paciente debe tener artritis o entesitis y sumar al menos tres puntos de los siguientes: presencia de psoriasis (2 puntos), historia personal de psoriasis (1 punto), antecedentes familiares de psoriasis (1 punto), distrofia ungueal (1 punto), FR negativo (1 punto), presencia de dactilitis (1 punto) o historia de dactilitis (1 punto), radiografías de pies o manos con formación de nuevo hueso yuxtaarticular (1 punto). Con dichos criterios, un paciente puede no tener psoriasis cutánea y ser diagnosticado de artritis psoriásica.

La diferenciación entre poliartritis psoriásica y artritis reumatoide se basa en la presencia de un patrón asimétrico y/o radial, la coexistencia de entesis y/o dactilitis y la afección de las articulaciones interfalángicas distales junto con la ausencia de autoanticuerpos (factor reumatoide, antiproteínas citrulinadas). El diagnóstico diferencial de las formas raquídeas incluye el resto de las espondiloartritis, las espondilitis infecciosas y la hiperostosis anquilosante vertebral.

PRONÓSTICO

La enfermedad tiene un curso crónico con repercusiones importantes sobre la discapacidad y la calidad de vida. Más del 20% de los pacientes tendrán una artropatía deformante y destructiva con marcada discapacidad y más de las dos terceras partes de los pacientes tienen artritis erosiva. El patrón de inicio poliarticular es el de peor pronóstico. Los pacientes varones y con patrón oligoarticular tendrían mejor pronóstico. La mortalidad está elevada en comparación con la población general. Se ha evidenciado un incremento de la morbilidad cardiovascular en estos pacientes.

TRATAMIENTO

Pueden utilizarse analgésicos, AINE o glucocorticoides como medicación sintomática. En las formas axiales puras, los AINE pueden producir un gran beneficio sintomático. No obstante, la mayoría de los pacientes precisarán fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FAME) para controlar la artritis y evitar la destrucción articular y la progresión de la enfermedad. Dentro de dicha terapia antirreumática se incluyen los FAME sintéticos (químicos) y la terapia biológica.

Los FAME sintéticos estarían indicados en todas las formas de artritis psoriásica con artritis periférica persistente, generalmente formas poliarticulares y oligoarticulares, que no se controlan con AINE y terapia local con glucocorticoides. No son útiles para las formas axiales. Los más utilizados son metotrexato, sulfasalazina, leflunomida y ciclosporina. El más utilizado es el metotrexato, aunque curiosamente los resultados de ensayos clínicos no han acabado de demostrar definitivamente su mayor eficacia. Se administra en dosis de 7,5-25 mg/semana y produciría una mejoría tanto de la artritis como de las lesiones cutáneas. Puede ocasionar diversos efectos secundarios; el más frecuente es la toxicidad hepática con elevación de transaminasas, un efecto algo más frecuente en los pacientes con artritis psoriásica que en los afectos de artritis reumatoide.

La sulfasalazina (salazopirina) es el fármaco que ha sido objeto de mayor número de ensayos clínicos en la artritis psoriásica. Su eficacia se ha confirmado en la artritis, especialmente en las formas poliarticulares, pero no en las lesiones cutáneas; se emplea en dosis de 2-3 g/día. La leflunomida ha demostrado también que es eficaz en la artritis psoriásica, tanto en el componente articular como en el cutáneo; la dosis recomendada es de 20 mg/día. La ciclosporina A se utiliza fundamentalmente para tratar las manifestaciones cutáneas de la enfermedad, pero también es eficaz en el componente articular.

Los agentes biológicos disponibles para el tratamiento de la artritis psoriásica son los antagonistas del TNF-α (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab) y el ustekinumab.

Los cinco antagonistas del TNF han demostrado en ensayos clínicos y estudios observacionales su eficacia en la artritis psoriásica resistente a FAME sintéticos. Dichos agentes mejoran la sintomatología articular (tanto axial como periférica, lo que incluye también la dactilitis y la entesitis) y cutánea de forma rápida. Además, se ha demostrado que frenan la progresión radiológica. Los efectos secundarios son los mismos que los observados en la artritis reumatoide. Se han descrito casos paradójicos de exacerbación o aparición de nuevas lesiones de psoriasis en pacientes tratados con estos agentes biológicos. Estos fármacos antagonistas del TNF se utilizan a las mismas dosis recomendadas para la espondilitis anquilosante, aunque para el control de la sintomatología cutánea pueden utilizarse dosis superiores a las mencionadas, especialmente en la fase de inducción; estas dosis mayores no están justificadas para el tratamiento de la artritis. Los antagonistas del TNF pueden utilizarse en monoterapia o asociados a FAME sintéticos, como el metotrexato. Los cinco antagonistas del TNF tienen una eficacia similar sobre la artritis y, de acuerdo con las guías de tratamiento actuales, estarían indicados sólo en casos de artritis psoriásica que han fracasado a los FAME sintéticos, y nunca como primera opción de tratamiento.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

El ustekinumab, que recientemente ha recibido su aprobación tanto para el tratamiento de la psoriasis como de la artritis psoriásica, es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad común p40 de las citocinas IL-12 e IL-23. Ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos controlados en la artritis psoriásica, con unas tasas de respuestas parecidas a la de los antagonistas del TNF. Se utiliza a dosis de 45-90 mg cada 12 semanas por vía subcutánea. Existen otros fármacos en fases avanzadas del desarrollo clínico como anticuerpos monoclonales contra IL-17 o pequeñas moléculas como apremilast (inhibidor de fosfodiesterasa 4) que seguramente recibirán la aprobación de las autoridades regulatorias en un futuro próximo para el tratamiento de la psoriasis y la artritis psoriásica. Todos los pacientes con artritis psoriásica se pueden beneficiar de un programa fisioterápico adaptado a las necesidades individuales de cada uno. Las indicaciones quirúrgicas en pacientes con artritis psoriásica son semejantes a las que presentan los pacientes con artritis reumatoide o espondilitis anquilosante.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Hynch D, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: current therapy and future approaches. Rheumatology (Oxford) 2015;54:20-8.

Mease PJ. Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. Ann Rheum Dis 2011;70(Suppl 1):i77-84.

Queiro-Silva R. Artritis psoriásica. En: Alperi M, Balsa A, Blanco R, Hernández B, Medina J, Muñoz S, et al., eds. Manual SER de las enfermedades reumáticas. 6.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 271-7.

ARTRITIS REACTIVA

D. Á. Galarza Delgado

CONCEPTO

La artritis reactiva es una inflamación estéril de la membrana sinovial, tendón y fascia, desencadenada por una infección en un sitio distante, por lo general genital o gastrointestinal. Ocurre en individuos genéticamente susceptibles; el antígeno HLA-B27, presente en el 30%-50% de los pacientes, es el factor mejor conocido. Los principales patógenos asociados son *Chlamydia trachomatis, Shigella, Salmonella, Yersinia* y *Campylobacter.*

EPIDEMIOLOGÍA

El grupo de los 20 a 40 años de edad es el más afectado. La incidencia se estima en 30/100 000 sujetos. De 2 a 4 semanas después de una infección urinaria por *Chlamydia trachomatis* o una infección gastrointestinal, entre el 1% y el 5% de los pacientes desarrollará artritis reactiva (hombre:mujer 3:1). El riesgo es 50 veces mayor en personas que presentan el HLA-B27.

ETIOLOGÍA

Las infecciones asociadas con artritis reactivas se agrupan en dos categorías: secundarias a uretritis y secundarias a enteritis (tabla 111-1).

Tabla 111-1 Agentes infecciosos que ocasionan artritis reactiva

URINARIOS	GASTROINTESTINALES	OTROS
*Chlamydia trachomatis**	*Salmonella* spp.*	*Chlamydia pneumoniae*
Mycoplasma genitalium	*Shigella* spp.*	*Mycoplasma pneumoniae*
Ureaplasma urealyticum	*Yersinia* spp.*	*Haemophilus influenzae*
	Campylobacter spp.*	*Borrelia burgdorferi*
	Clostridium difficile	*Brucella*
		Streptococcus β-hemolítico

*Patógenos más comúnmente involucrados.

FISIOPATOLOGÍA

Los datos clínicos y epidemiológicos sustentan la noción de que una interacción entre los antígenos microbianos y la carga genética del huésped determinan la predisposición a la enfermedad.
Los mecanismos exactos por los que HLA-B27 causa la susceptibilidad a desarrollar artritis reactiva aún no están claros. Resultados de estudios *in vivo, in vitro* y de modelos animales demuestran que la expresión de HLA-B27 puede modular la interacción huésped-microorganismo. Los lipopolisacáridos y ácidos nucleicos de las bacterias se han aislado en las articulaciones afectadas, lo que sugiere que los antígenos bacterianos podrían jugar un rol importante en la patogenia de la artritis reactiva. Es probable que en los ganglios linfáticos o en la mucosa intestinal estas bacterias sobrevivan y que los monocitos se encarguen de transportarlas a la articulación. La respuesta inmune contra los distintos antígenos bacterianos es regulada por la acción de citocinas procedentes de células Th1 y Th2. El desenlace de la artritis reactiva puede depender del equilibrio de estas citocinas en el lugar de la inflamación.

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas constitucionales, como astenia, fatiga, anorexia o fiebre, son comunes en el inicio de la enfermedad, aunque habitualmente leves. Típicamente los síntomas de la artritis reactiva se presentan entre 1 y 4 semanas después del inicio de la infección desencadenante, a menudo cuando los síntomas de la infección genitourinaria o gastrointestinal se han resuelto. No existe una correlación directa entre la gravedad de la infección previa y los síntomas de la artritis reactiva.

Manifestaciones musculoesqueléticas

La artritis y la entesitis son las principales manifestaciones:

- Artritis: suele presentarse como oligoartritis aguda, asimétrica, no destructiva, de predominio en los miembros inferiores, principalmente rodillas, tobillos y pies. Un 30% de los pacientes puede presentar una raquialgia inflamatoria por la presencia de sacroilitis.
- Entesitis: se observa hasta en un 70% de pacientes con artritis reactiva. Las inserciones calcáneas son las más afectadas (tendón aquíleo y fascia plantar).
- Dactilitis: se observa en aproximadamente el 15% de los pacientes.

Manifestaciones extraarticulares

No son específicas de la artritis reactiva y no se consideran imprescindibles para el diagnóstico. Se observan en el 30% de los pacientes:

- Oculares: la conjuntivitis es la manifestación más común; se presenta en la tercera parte de los pacientes con artritis reactiva y en la mayoría de los que padecen infecciones intestinales; suele ser bilateral, indolora, no purulenta, leve y transitoria, aunque tiende a recurrir. La uveítis anterior puede presentarse en el 5% de los pacientes y es más común en aquellos con HLA-B27 positivo; produce dolor ocular, enrojecimiento, fotofobia y lagrimeo unilateral.
- Genitourinarias: la uretritis puede ser una manifestación principal aun en casos posdisentéricos, y en ocasiones se acompaña de descarga mucoide estéril o mucopurulenta. La prostatitis se observa hasta en el 80% de los casos. Algunos pacientes pueden presentar lesiones genitales que, en el 20%-40%, corresponden a balanitis circinada, consistente en pequeñas úlceras superficiales del glande y el meato uretral con un borde serpenteante, indoloras y eritematosas.
- Mucocutáneas: la *queratodermia blenorrágica* es una erupción cutánea hiperqueratósica, papuloescamosa e indolora que afecta a las plantas o las palmas; las lesiones son similares a las de la psoriasis pustulosa y están presentes en un 5%-30% de los pacientes. También puede observarse engrosamiento y queratosis de las uñas. Otras manifestaciones menos frecuentes incluyen las úlceras orales superficiales e indoloras y el eritema nudoso.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Excepcionalmente, pueden observarse manifestaciones cardíacas, pulmonares, renales y neurológicas.
Clásicamente se ha denominado *síndrome de Reiter* a la artritis reactiva que se acompañaba de uretritis y conjuntivitis. Esta denominación está en desuso y se prefiere la referencia genérica de *artritis reactiva.*

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En la etapa aguda de la enfermedad puede observarse leucocitosis con neutrofilia y elevación de la VSG y de la PCR. El FR y los ANA son negativos.
Se puede objetivar leucocituria, hematuria y proteinuria leve; la glomerulonefritis y la insuficiencia renal son raras. El recuento de leucocitos de líquido sinovial se sitúa entre 2000 y 64 000 mm^3, y el cultivo es negativo. Se pueden observar cambios benignos en el electrocardiograma, que indica una carditis subclínica. La biopsia sinovial no tiene valor diagnóstico.
Es posible observar anormalidades radiográficas como el aumento de volumen de partes blandas en las fases iniciales; posteriormente, tras episodios repetidos de artritis, puede observarse proliferación ósea reactiva asimétrica en los sitios de inflamación, así como reacción perióstica y erosiones en las zonas de inserción tendinosa y ligamentaria, como en el tendón de Aquiles y la fascia plantar. La ecografía constituye una herramienta diagnóstica de ayuda, en particular para la evaluación de las bursitis y la entesitis. La RM se utiliza cada vez más por su capacidad para identificar anormalidades de la membrana sinovial, el cartílago, el tendón, la entesis y las sacroilíacas, aunque no hay información específica en artritis reactiva.

DIAGNÓSTICO

Se basa en las características clínicas y en demostrar la existencia de una infección:

- *Identificar las características clínicas de artritis reactiva*. Debe estar presente la típica artritis periférica, oligoarticular, asimétrica, con predominio de miembros inferiores; dolor en la nalga sugestivo de sacroilitis, entesitis, y lesiones extraarticulares asociadas, junto con el antecedente de infección intestinal o uretral en las semanas anteriores.
- *Demostrar la existencia de infección.* En la práctica no siempre es posible identificar el germen causal. Los cultivos de orina, exudado uretral, heces y faringe suelen ser negativos. La técnica de la PCR puede mostrar la presencia de *Chlamydia* en el tracto urogenital o en el líquido sinovial, pero su sensibilidad y su especificidad están lejos de lo deseable. También se recomienda la serología para *Chlamydia, Yersinia, Salmonella y Campylobacter,* aunque con limitaciones similares.

Una historia clínica cuidadosamente realizada es aún la piedra angular para sentar el diagnóstico.
El *American College of Rheumatology* propuso los criterios de clasificación que se muestran en la tabla 111-2; sin embargo, su aplicación en la práctica clínica puede generar problemas, porque requieren de la identificación del microorganismo desencadenante y de la obtención de tejido sinovial para documentar infección persistente por *Chlamydia* mediante inmunohistoquímica y PCR.

PRONÓSTICO

El curso articular puede seguir varios patrones: corto y autolimitado, recurrente o continuo. La duración promedio de la artritis es de 3 a 5 meses, aunque en un 70% de los pacientes dura más de 1 año. Un 15%-30% de los enfermos desarrollarán artritis crónica o recurrente, secuelas o una espondiloartritis. Alrededor del 75% de los pacientes están en remisión completa al final del segundo año. La presencia del HLA-B27 se asocia con enfermedad más grave así como con frecuencia superior de sacroilitis, manifestaciones extraarticulares y artropatía persistente. Otros factores pronósticos adversos incluyen sexo masculino, historia familiar de espondilitis anquilosante o espondiloartritis, presencia de coxitis e inflamación intestinal crónica.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento incluyen: aliviar el dolor, suprimir la inflamación, mantener la funcionalidad, proteger las articulaciones y, cuando sea posible, erradicar la infección.
Se debe restringir la actividad física, realizar terapia física con el uso de almohadillas frías para aliviar el dolor articular y el edema, utilizar fisioterapia para evitar la atrofia muscular y mejorar el rango de movimiento en las articulaciones afectadas.
La piedra angular en el tratamiento son los AINE, que se deben emplear lo más tempranamente posible, de forma regular y a dosis altas. La aplicación de glucocorticoides intraarticulares es útil para complementar el tratamiento. Administrados de forma sistémica son efectivos en la artritis periférica a dosis de 10-20 mg/día de prednisona, especialmente para casos de poliartritis (por 2 a 4 meses). El uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad está justificado solamente en los pacientes que no responden a los AINE (20%-25%) durante los primeros 3 meses. El fármaco de elección es la sulfasalazina (2-3 g/día); si no existe respuesta en 6 meses, debe suspenderse. El metotrexato o la azatioprina pueden utilizarse en algunos casos.
La evidencia de eficacia de los fármacos anti-TNF es alentadora, pero proviene de casos clínicos y de series pequeñas de enfermos.
El uso de antibióticos en la artritis reactiva es controvertido; la mayoría de los estudios sugieren que son inefectivos. Se recomienda utilizarlos si la presencia de infección puede todavía ser identificada después del inicio de la artritis. En la artritis reactiva adquirida sexualmente, el uso apropiado de antibióticos para tratar el evento inicial de uretritis puede reducir significativamente el riesgo de artritis reactiva tanto en el paciente como en su pareja.
Los antibióticos con evidencia de eficacia son azitromicina, doxiciclina, rifampicina y ciprofloxacino. La duración del tratamiento en los ensayos clínicos va de 3 meses a 1 año.

Tabla 111-2 Criterios de clasificación para la artritis reactiva

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
Artritis con dos o tres de las siguientes características: Asimétrica Mono- u oligoarticular Compromiso de miembros inferiores Infección sintomática precedente con una o dos de las siguientes: Enteritis: diarrea durante al menos 1 día, de 3 días a 6 semanas antes de la aparición de la artritis Uretritis: disuria o exudado uretral durante al menos 1 día, de 3 días a 6 semanas antes de la aparición de la artritis	Al menos uno de los siguientes: Evidencia de la infección desencadenante: Reacción de ligasa positiva en orina o uretral/hisopado cervical para *Chlamydia trachomatis* Coprocultivo positivo para patógenos entéricos asociados con la artritis reactiva Evidencia de infección sinovial persistente (inmunohistoquímica positiva o PCR para *Chlamydia*)

Diagnóstico definitivo: dos criterios mayores y uno menor.
Diagnóstico probable: dos criterios mayores o uno mayor y uno o más menores.
Por cortesía del Dr. C. Abud. Abud C. Artritis reactiva. En: Pérez R, Espinoza L, eds. Tratado de reumatología. San Luis Potosí, México: Editorial Universitaria Potosina; 1999. p. 142-9.

SECCIÓN VII

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Carlin E, Ziza J, Keat A, Janier M. 2014 European Guideline on the management of sexually acquired reactive arthritis. Int J STD AIDS 2014;25:901-12.

Hannu T. Reactive arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2011;25:347-57.

Morris D, Inman RD. Reactive arthritis: developments and challenges in diagnosis and treatment. Curr Rheumatol Rep 2012;14:390-4.

Siepe J. Pathogenesis of reactive arthritis. Curr Rheumatol Rep 2001;3:412-8.

ARTRITIS ASOCIADA A LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA DEL INTESTINO

X. Juanola Roura

La afección osteoarticular es la manifestación extraintestinal más frecuente de la enfermedad inflamatoria del intestino; puede ser periférica o axial y cursar en forma de artritis, entesitis, periostitis o tendinitis.

La artritis periférica ocurre en el 10%-20% de los casos y puede ser de dos tipos: a) tipo I, oligoartritis aguda, que suele evolucionar de forma paralela a los síntomas digestivos y asociarse a otras manifestaciones extraintestinales como el eritema nudoso o la uveítis; la rodilla es la articulación que se afecta con mayor frecuencia, y b) tipo II, poliartritis crónica, que sigue un curso independiente de la enteropatía. Ninguno de los dos tipos suele causar erosiones.

La afección axial (tipo III) ocurre en un 5%-10% de los casos y se manifiesta con un cuadro clínico superponible al de la espondiloartritis axial. Cursa de forma independiente a los síntomas digestivos y puede preceder en muchos años a su aparición. Se ha relacionado con la presencia del antígeno HLA-B27, aunque con menor frecuencia que en la espondilitis anquilosante. De hecho, en los casos de espondilitis anquilosante con HLA-B27 negativo debe considerarse la posibilidad de que exista asociación con la presencia de una enfermedad inflamatoria del intestino.

Puede observarse entesitis, sobre todo en la fascia plantar o el tendón de Aquiles, y también artralgias (en un tercio de los pacientes).

Los AINE pueden mejorar parcialmente el proceso inflamatorio articular, aunque deben administrarse con cuidado (a la menor dosis y durante el menor tiempo posible) para evitar exacerbaciones de la enteropatía. Los glucocorticoides pueden controlar la inflamación intestinal y con ello algunas formas de artropatía asociada; a dosis bajas pueden ser útiles para la afección articular. La sulfasalazina también puede mejorar los síntomas intestinales y articulares. En casos refractarios seleccionados puede ser necesario recurrir a la administración de fármacos biológicos anti-TNF (infliximab y adalimumab).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Hepatol (NY) 2011;7:235-41.

Stolwijk C, Pierik M, Landewe R, Masclee A, van Tubergen A. Prevalence of self reported spondyloarthritis features in a cohort of patients with inflammatory bowel disease. Can J Gastroenterol 2013;27:199-205.

ESPONDILOARTRITIS INDIFERENCIADA

X. Juanola Roura

Con el término *espondiloartritis indiferenciada* se hace referencia a los pacientes afectos de una espondiloartritis periférica que no cumplen criterios de artritis psoriásica, artritis reactiva o artritis asociada a la enfermedad inflamatoria del intestino.

Son esencialmente varones de menos de 45 años (85%) que presentan artritis periférica y, en menor medida, entesitis y dactilitis; la combinación más frecuente es la coexistencia de artritis y de entesitis. A pesar de que no presentan dolor axial en el inicio de los síntomas, la evaluación radiográfica de las articulaciones sacroilíacas puede revelar cambios en el 20% de los pacientes, y el estudio mediante RM, en el 40%.

Los AINE a dosis plenas constituyen la primera línea de tratamiento. En casos de respuesta insuficiente debe valorarse la utilización de salazopirina; la dosis habitual será de 2 g/día durante al menos 3 meses. A pesar de la escasa evidencia científica disponible, se han utilizado también otros fármacos modificadores de la enfermedad como el metotrexato o la leflunomida. Las infiltraciones con glucocorticoides suponen una buena elección en casos de afectación mono- o pauciarticular y también en casos de entesopatía en los que no se evidencie respuesta a otros tratamientos.

En casos muy activos y refractarios a tratamientos previos puede recurrirse a la terapia biológica (antagonistas del TNF).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Juanola Roura X. Espondiloartritis axial. Espondiloartritis periférica e indiferenciada. Síndrome SAPHO. En: Alperi M, ed. Manual SER de enfermedades reumáticas. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 289-94.

Mease P, Sieper J, Van den Bosch F, Rahman P, Karunaratne PM, Pangan AL. Randomized Controlled Trial of Adalimumab in Patients With Nonpsoriatic Peripheral Spondyloarthritis. Arthritis Rheum 2015;67:914-23.

SÍNDROME SAPHO

A. Olivé Marqués

CONCEPTO

El acrónimo SAPHO (*s*inovitis, *a*cné, *p*ustulosis, *h*iperostosis, *o*steítis) designa un síndrome caracterizado por la afección osteoarticular y cutánea. Es una afección ósea hiperostosante e inflamatoria acompañada de sinovitis, que puede asociarse a la pustulosis palmoplantar o al acné.

ETIOLOGÍA

No se conoce, aunque el bacilo *Propionibacterium acnes* se ha aislado ocasionalmente en biopsias óseas. Otro punto de interés es una mayor prevalencia en estos pacientes del antígeno de histocompatibilidad HLA-B27, hecho que, aunado a la afección axial, la asociación con la enfermedad inflamatoria del intestino y la uveítis, aboga por su inclusión en las espondiloartritis.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En el comienzo de la enfermedad el cuadro morfológico sugiere una osteomielitis. Por el contrario, en casos avanzados, el infiltrado se compone de linfocitos y plasmocitos y puede observarse fibrosis.

CUADRO CLÍNICO

La mayoría de los pacientes acude por presentar dolor y tumefacción en la pared torácica anterior. Están afectadas las articulaciones esternoclaviculares, manubrioesternal, costoesternales y costocondrales. La exploración pone de manifiesto tumefacción y dolor a la presión. Pueden afectarse otros huesos en forma de lesiones esclerosantes (mandíbula, ilíaco, tibia, clavícula). La lumbalgia con un carácter inflamatorio o un síndrome sacroilíaco bilateral y alternante es semejante a la espondilitis anquilosante. La artritis periférica es poco frecuente. La afección cutánea puede anticipar, ser simultánea o aparecer después de la osteoarticular. Se caracteriza por pustulosis palmoplantar aislada o asociada a lesiones psoriásicas. Es un exantema que interesa palmas de manos y pies caracterizado por pústulas estériles. Su comienzo es agudo y puede ser transitorio. El acné es otra lesión cutánea que tiene protagonismo; puede ser de tipo *conglobata* o *fulminans,* o hidrosadenitis supurativa.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

No existe ninguna prueba de laboratorio específica. Los reactantes de fase aguda suelen estar aumentados. El HLA-B27 es positivo en un tercio de los casos.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La gammagrafía ósea es muy útil. Es característica la captación del radioisótopo en las articulaciones torácicas anteriores. La radiografía convencional y principalmente la TC tienen utilidad diagnóstica, ya que ponen de manifiesto lesiones osteoscleróticas, osteolíticas e hiperostósicas. El espacio articular puede estar aumentado o disminuido, en ocasiones, fusionado. Una de las características del síndrome SAPHO es la afección del esqueleto axial y, por tanto, las vértebras y articulaciones sacroilíacas pueden estar involucradas. En las vértebras se evidencian lesiones osteosclerosas *(vértebra de marfil)* y discitis aséptica. La afección de las articulaciones sacroilíacas es similar a la de las espondiloartritis, aunque existen diferencias: la predominancia unilateral y la mayor esclerosis de las lesiones con una mayor participación ilíaca.

DIAGNÓSTICO

Es eminentemente clínico y se complementa con los estudios de imagen. La presencia de manifestaciones cutáneas ayuda en el diagnóstico. Es frecuente la sospecha diagnóstica de osteomielitis, enfermedad de Paget o tumor metastásico, a veces difícil de resolver si las manifestaciones cutáneas no se hallan presentes en la fase de actividad osteítica.

PRONÓSTICO

El curso de la enfermedad es variable y puede evolucionar en brotes o, a veces, presentar un curso monocíclico.

TRATAMIENTO

El único tratamiento sintomático lo constituyen los AINE. Para los casos resistentes se han utilizado, de forma abierta y no controlada, la sulfasalacina o el metotrexato. Los antibióticos no han demostrado eficacia en el tratamiento sintomático de las lesiones osteoarticulares. El pamidronato i.v. puede ser efectivo. Los fármacos antagonistas del TNF-α se han utilizado con mejoría sintomática de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Sallés M, Olivé A, Pérez-Andrés R, Holgado S, Mateo L, Riera E, et al. The SAPHO syndrome: a clinical and imaging study. Clin Rheumatol 2011;30:245-9.

Rukavina I. SAPHO syndrome: a review. J Child Orthop 2015;9:19-27.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ARTROSIS

Capítulo 112

F. J. Blanco García | J. Tornero Molina

ARTROSIS DE LOS MIEMBROS

F. J. Blanco García

CONCEPTO

La artrosis no puede ser descrita como una única enfermedad, sino como un grupo heterogéneo de enfermedades con manifestaciones clínicas similares y cambios patológicos y radiológicos comunes. Recientemente, la *Osteoarthritis Research Society International* (OARSI) ha definido la artrosis como un trastorno que afecta a las articulaciones móviles, que se caracteriza por estrés celular y degradación de la matriz extracelular del cartílago y que se inicia con la presencia de micro- y macrolesiones que activan respuestas mal adaptadas de reparación, entre las que se incluyen las vías proinflamatorias de la inmunidad innata. La enfermedad se inicia como una alteración molecular (anormal metabolismo de los tejidos articulares); posteriormente surgen otras alteraciones (degradación del cartílago, remodelación ósea, formación de osteófitos, inflamación articular y pérdida de la función articular normal), que pueden comportar la aparición de la dolencia.

EPIDEMIOLOGÍA

A la hora de interpretar los datos epidemiológicos es importante conocer si los estudios han definido el caso como artrosis sintomática y/o radiológica.

PREVALENCIA E INCIDENCIA

La artrosis es la enfermedad reumática más prevalente; en España varía entre el 3% y el 26%. Este porcentaje, cambia en función de la localización del proceso, del sexo y la edad de la población estudiada. En el estudio EPISER, que se realizó bajo el auspicio de la Sociedad Española de Reumatología, en mayores de 20 años, la prevalencia de artrosis sintomática de rodilla se cifró en el 10,2% (14,0% en mujeres y 5,7% en varones) y la de mano en el 6,2% (9,5% en mujeres y 2,3% en varones). En los mayores de 50 años, la prevalencia de la artrosis de manos se situó en el 20% en las mujeres y en el 6% en los varones. No existen estudios longitudinales que evalúen la incidencia de artrosis en España. En la cohorte de Framingham, la incidencia anual en mayores de 50 años se estimó en el 2% para la artrosis radiológica en rodilla y en el 2,8% en manos. Para la artrosis sintomática de rodilla se cifró en el 1%; se constató progresión radiológica en el 4%.

FACTORES DE RIESGO

Obesidad

Son numerosos los estudios que defienden la relación entre obesidad y artrosis de rodilla, cadera y manos. Sin embargo, no se conocen todavía los mecanismos causales. Existen al menos tres teorías: 1) el sobrepeso aumenta la presión realizada sobre una articulación, y esto puede inducir la ruptura del cartílago, únicamente por un exceso de carga; 2) la obesidad actúa indirectamente induciendo cambios metabólicos, como intolerancia a la glucosa e hiperlipemia, o cambios en la densidad mineral ósea, y 3) determinados elementos de la dieta favorecedores de la obesidad producen daño en el cartílago, en el hueso y en otras estructuras articulares. La hipótesis más aceptada es la primera, aunque no explicaría la probable relación entre obesidad y artrosis de manos. Se calcula que el riesgo de padecer artrosis en las personas obesas con respecto a las no obesas es cuatro veces mayor en las mujeres y 4,8 veces en los varones.

Género

Hasta los 45 años, la artrosis de rodilla es poco frecuente, y levemente más prevalente en los hombres. Entre los 45 y 55 años, la frecuencia es similar en ambos géneros. A partir de los 55 años, la enfermedad afecta de modo significativo a las mujeres. En las mujeres, además, es más grave y afecta a más articulaciones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Edad

La correlación no es lineal; el incremento es exponencial a partir de los 50 años. La localización de la artrosis varía con la edad. La artrosis de rodilla se manifiesta principalmente en las mujeres de edad avanzada. Entre los mecanismos que explican la asociación entre el envejecimiento y la artrosis se incluyen pequeños cambios anatómicos de las articulaciones y alteraciones biomecánicas o bioquímicas en el cartílago articular que comprometen sus propiedades mecánicas. Se han confirmado los siguientes cambios en el cartílago: 1) descenso en el número de células; 2) aumento de la distensibilidad, lo cual propicia el contacto entre las dos superficies articulares; 3) mayor facilidad para inducir fatiga en la red de colágeno, lo que favorece su ruptura; 4) disminución del contenido de agua; 5) aumento del contenido total de glucosaminoglucanos, principalmente a expensas del keratán-sulfato; también se registra mayor cantidad de condroitín 6-sulfato que de condroitín 4-sulfato, y 6) aumento de la cantidad de ácido hialurónico.

Susceptibilidad genética

Existen evidencias de que algunas formas de artrosis poseen mayor susceptibilidad genética. El estudio de los defectos genéticos en la artrosis se ha centrado en el gen del procolágeno de tipo II *(COL2A1)*. Hasta la fecha, se han encontrado en este gen 37 mutaciones que predisponen a padecer una forma prematura de artrosis, generalmente acompañada de alteraciones condrodisplásicas a otros niveles. Otros genes involucrados en la susceptibilidad de la artrosis son *GDF-5, ASPN, CHST11, DOTIL, MCF2L, locus* del cromosoma 7q22 y genes codificados en el DNA mitocondrial.

Ocupación y actividad laboral

En el estudio NHANES I y en el de Framingham se evidencia que la actividad laboral es un factor que contribuye al riesgo de padecer artrosis. Para la artrosis de rodilla son determinantes aquellas profesiones que obligan a su uso frecuente, especialmente en flexión (albañiles, bomberos, marineros).

Ejercicio físico

Los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de artrosis en deportistas son la actividad física de competición, alteraciones anatómicas de la articulación, meniscectomía previa, ruptura previa del ligamento cruzado anterior de la rodilla y la continuación de la práctica deportiva tras sufrir alguna lesión articular.

Densidad mineral ósea

La explicación para la correlación inversa entre la artrosis y la densidad mineral ósea no se ha aclarado todavía, pero se ha postulado que una masa ósea reducida puede incrementar la capacidad ósea de absorción de las vibraciones del hueso yuxtaarticular, y proteger así el cartílago. Inversamente, un aumento de la densidad mineral ósea en la región subcondral puede aumentar la intensidad de las fuerzas que inciden en el cartílago y, de esta forma, predisponer a la artrosis.

Otros factores

Otros factores descritos que incrementan el riesgo de artrosis son la condrocalcinosis, la alteración en la alineación articular *(genu varum, genu valgum),* las alteraciones en la morfología de las superficies articulares (condrodisplasia de cadera) y la etnia.

Cabe considerar que factores como la obesidad, la inestabilidad articular, las alteraciones de la alineación, la densidad mineral ósea, los niveles de vitamina D y los nódulos de Heberden se asocian también con la progresión de la artrosis, especialmente en la rodilla.

Cuadro 112-1 Clasificación de la artrosis

IDIOPÁTICA

Localizada

Manos: nódulos de Heberden y Bouchard, interfalángica erosiva, metacarpoescafoidea, trapecioescafoidea
Pies: *hallux valgus, hallux rigidus*
Rodilla
- Compartimento medial
- Compartimento lateral
- Compartimento patelofemoral (condromalacia)

Caderas
- Excéntrica (superior)
- Concéntrica (axial, medial)
- Difusa *(coxae senilis)*

Columna (principalmente cervical y lumbar)
- Apófisis
- Intervertebral (disco)
- Espondilosis (osteófitos)
- Ligamentos (hiperostosis, enfermedad de Forestier-Rotés)

Otras localizaciones: hombro, temporomandibular, sacroilíaca, tobillo, muñeca, acromioclavicular

Generalizada: afecta a tres o más áreas articulares

Articulaciones pequeñas y columna
Articulaciones grandes y columna
Mixta: combinación de las anteriores

SECUNDARIA

Enfermedades congénitas o del desarrollo
- Localizada
  - Enfermedades de la cadera: Legg-Calvé-Perthes, dislocación congénita de cadera
  - Factores mecánicos y locales: obesidad, diferente tamaño de piernas, exagerada deformidad en varo o valgo, síndromes de hipermovilidad, escoliosis
- Generalizada
  - Displasias óseas: displasia de la epífisis, espondilodisplasias
  - Enfermedades metabólicas: hemocromatosis, ocronosis, enfermedad de Gaucher, hemoglobinopatía, Ehlers-Danlos

Enfermedad por depósito de calcio
- Depósito de pirofosfato cálcico
- Artropatía por hidroxiapatita
- Artropatía destructiva

Postraumática
Otras enfermedades del hueso y la articulación: necrosis avascular, artritis reumatoide, artritis gotosa, artritis séptica, enfermedad de Paget, osteopetrosis, osteocondritis
Otras enfermedades
- Endocrinas: diabetes mellitus, acromegalia, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo
- Artropatía neuropática: articulación de Charcot
- Miscelánea: enfermedad de Kashin-Beck, enfermedad de Caisson

Modificado de Altman RD. Classification of disease: osteoarthritis. Semin Arthritis Rheum 1991;20:40-7.

ETIOPATOGENIA

La etiología de la artrosis no se conoce totalmente. No obstante, clásicamente se clasifica a la artrosis en primaria o idiopática y secundaria a procesos asociados (cuadro 112-1). Una clasificación más actual se basa en la información epigenética de los pacientes, la cual está modulada por diferentes factores ambientales. Según esta propuesta, la artrosis se clasifica en cuatro fenotipos: «metabólico», «envejecimiento», «biomecánico» e «inflamatorio» (fig. 112-1). El fenotipo «envejecimiento» se caracteriza por un incremento en el estrés oxidativo y la población de más edad. El fenotipo «metabólico» se asocia con enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus de tipo 2 y la obesidad. Los fenotipos «inflamatorio» y «biomecánico» se correlacionan con una situación de inflamación articular y con el daño de los tejidos articulares (cartílago articular, meniscos), respectivamente.

Independientemente del tipo de artrosis, esta resulta de la pérdida de la función articular como consecuencia de la ruptura del cartílago. El cartílago articular es de tipo hialino, carece de vascularización e

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

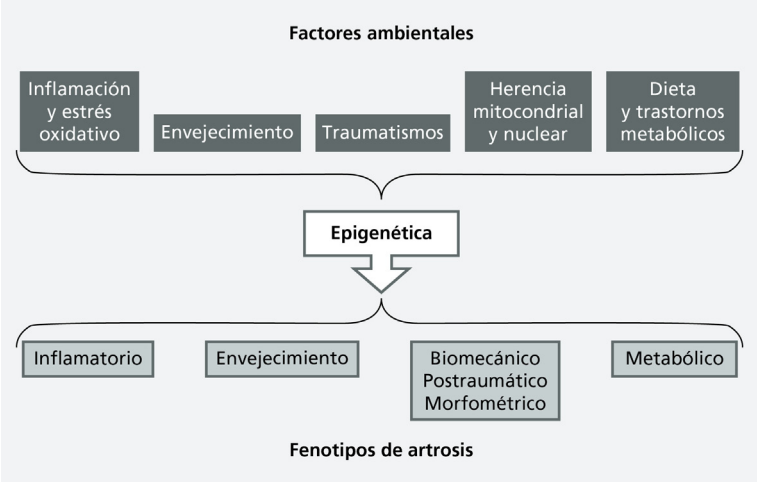


Figura 112-1 Etiopatogenia de la artrosis. Fenotipos.

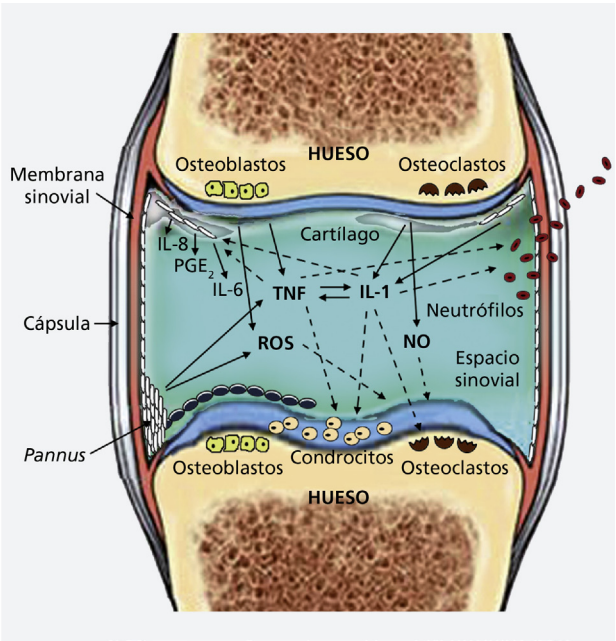


Figura 112-2 Esquema de una articulación con los mediadores implicados en el metabolismo del cartílago. Los factores etiológicos (independientemente de cuáles sean) desencadenan en el condrocito el programa catabólico y ocasionan un aumento de la síntesis de los mediadores proinflamatorios (IL-1, TNF, NO, PGE_2). Estos mediadores actúan sobre el cartílago y el tejido sinovial para producir la degradación del cartílago y la sinovitis. ROS: especies de oxígeno reactivo.

inervación y está anclado en el hueso (hueso subcondral). Permite el deslizamiento fácil de las dos superficies articulares, facilita su acoplamiento y previene su abrasión, y, además, ayuda a que se difundan las fricciones sobre toda la superficie. Por su elasticidad, es capaz de amortiguar las violentas presiones que pueden producirse durante las carreras y los saltos. Las propiedades mecánicas del cartílago articular se explican gracias a los elementos que lo componen: la matriz extracelular y un reducido número de células (condrocitos). Estas son responsables de la síntesis y el mantenimiento de la matriz extracelular y representan menos del 1%-2% del volumen total del cartílago. La matriz está compuesta por colágeno, proteoglicanos y agua.

Aunque la degradación del cartílago articular es el evento central en la patogenia de la artrosis, el tejido sinovial y el hueso subcondral participan en el inicio y en el desarrollo de esta enfermedad. Son múltiples los factores que pueden producir alteraciones en los procesos de síntesis y degradación de la matriz extracelular del cartílago articular. El resultado final es una destrucción acelerada de la matriz por enzimas procedentes de los condrocitos y de las células sinoviales, seguida por alteraciones en los sistemas de reparación del cartílago. Asimismo, la reducción del número de condrocitos por el incremento en el número de células que mueren por apoptosis y/o necrosis en el cartílago ayuda a comprender el proceso de destrucción del cartílago articular (fig. 112-2).

Mecanismos de degradación del cartílago

Factores mecánicos

Las articulaciones que soportan carga están sometidas a presiones repetidas y localizadas. Aunque una de las funciones de los tejidos periarticulares y del hueso subcondral es la de disipar la energía en las articulaciones de carga, algunas fuerzas mecánicas se transmiten al cartílago. En diversos estudios se ha demostrado que los factores mecánicos pueden favorecer su degradación. Existen dos formas de desgaste: el causado por la interacción entre las dos superficies articulares y el originado por una deformación de ambas producida por presiones repetitivas y cíclicas.

Mecanismos enzimáticos

Los grupos de enzimas que desarrollan una función esencial en la artrosis son las metaloproteasas, las serinoproteasas y las tiol-proteasas. Existen dos tipos básicos de metaloproteasas involucrados en la destrucción del cartílago, las colagenasas y las proteoglicanasas. Las colagenasas son un grupo de enzimas con capacidad para degradar la triple hélice del colágeno; se distinguen tres formas diferentes, la colagenasa 1 (MMP-1), la colagenasa 2 (MMP-8) y la colagenasa 3 (MMP-13). Se han identificado dos formas de proteoglicanasas: la neutra (MMP-3 o estromelisina) y la ácida. Ambas están aumentadas en el cartílago artrósico, y sus valores guardan relación con la gravedad de las lesiones. La actividad biológica de las metaloproteasas está controlada mediante inhibidores fisiológicos, denominados *inhibidores tisulares de las metaloproteasas* (TIMP-1 y TIMP-2). En el cartílago artrósico se produce un desequilibrio entre la cantidad de TIMP-1 y las metaloproteasas, de lo que resulta un déficit relativo en la cantidad del inhibidor. Las serinoproteasas, que pertenecen al grupo de los activadores del plasminógeno/plasmina, son capaces de activar la colagenasa, para lo cual requieren la presencia de la estromelisina. En el cartílago artrósico se han detectado valores elevados de estas enzimas, así como un descenso de la proteína encargada de neutralizar su función, el inhibidor fisiológico del activador del plasminógeno (PAI-1). Otras proteasas que participan en el proceso de degradación del cartílago son la catepsina B y la catepsina K.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Citocinas, óxido nítrico y prostaglandinas

La IL-1 y el TNF-α son citocinas catabólicas e inducen *in vitro* efectos que originan la destrucción del cartílago. Por ello tienen una función relevante en la patogénesis de la artrosis. El óxido nítrico (NO) se sintetiza a través de la oxidación del aminoácido L-arginina por una familia de enzimas denominadas *sintetasas del óxido nítrico* (NOS). En el cartílago articular y en los condrocitos únicamente se ha podido aislar la forma inducible de la enzima (iNOS). El NO producido en respuesta a la estimulación con citocinas ejerce unos determinados efectos catabólicos (aumento de metaloproteasas y de la apoptosis de los condrocitos) que favorecen la degradación del cartílago articular. La expresión de la forma inducible de la COX-2, está incrementada en el cartílago y en el tejido sinovial de pacientes con artrosis, que espontáneamente liberan PGE_2. Las prostaglandinas intervienen tanto en los fenómenos inflamatorios como en los destructivos, modulando la progresión de la enfermedad.

Mecanismos de reparación del cartílago

No se conocen bien, pero básicamente están formados por factores de crecimiento entre los que destacan el TGF-β, el IGF-1 y los TIMP y las células con potencial de diferenciación a condrocitos. Los pacientes con artrosis presentan un defecto en el mecanismo de reparación espontáneo del cartílago, lo que puede explicarse porque hay un defecto en el proceso de condrogénesis (diferenciación de las células madre mesenquimales a condrocitos).

Tejido sinovial

Clásicamente se ha considerado que la afectación del tejido sinovial en la artrosis es mínima y secundaria al daño originado en el cartílago articular. Sin embargo, recientes investigaciones han demostrado la existencia de inflamación del tejido sinovial en la artrosis, así como su participación en la destrucción del cartílago articular y en la cronificación de la enfermedad. No hay duda de que, en los estadios finales de la artrosis, la inflamación sinovial se mantiene, al menos en parte, por fragmentos de cartílago articular y por cristales liberados del cartílago dañado (v. fig. 112-2).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La alteración más precoz que se observa en la artrosis es la que experimenta la superficie articular, cuya apariencia brillante, blanquecina y de consistencia elástica, se vuelve opaca, amarillenta, rugosa o erosionada y de consistencia blanda. Macroscópicamente es posible graduar las alteraciones de la superficie articular en fibrilación, erosión y fragmentación. Los cambios histológicos del cartílago artrósico son: a) reducción de los proteoglicanos; b) aumento de agua, y c) multiplicación y migración de los condrocitos formando clones. En fases avanzadas, el número de condrocitos se reduce y aumenta el número de lagunas vacías. No suelen producirse alteraciones en la red de colágeno. Una de las características más llamativas de la artrosis es que la pérdida del cartílago articular se acompaña del desarrollo de excrecencias óseas, los osteófitos. El hueso subcondral experimenta además otras alteraciones como consecuencia de la pérdida del cartílago articular: la esclerosis y la eburneación. Los quistes o geodas constituyen otro hallazgo en el hueso de una articulación artrósica. La cápsula sufre normalmente un engrosamiento y, en ocasiones, aparece pegada al hueso adyacente, lo que provoca limitaciones en los movimientos articulares. El tejido sinovial muestra cambios inflamatorios. La superficie de la sinovial se encuentra hipervascularizada y se pueden observar zonas hemorrágicas y zonas nodulares con vellosidades hipertróficas.

CUADRO CLÍNICO

El dolor es el síntoma más frecuente. Es de tipo mecánico, se desencadena con el uso de la articulación y mejora con el reposo. A medida que progresa la enfermedad el dolor es más continuo, apareciendo en reposo e incluso por la noche, interfiriendo en el sueño. No existe siempre una correlación entre el dolor y el grado de daño estructural. El cartílago articular no presenta estructuras nerviosas, por lo que se estima que el origen del dolor es multifactorial. Se postulan los siguientes mecanismos causales: a) incremento en la presión intraósea secundario a una obstrucción intravenosa; b) estiramiento perióstal secundario a la formación de osteófitos y microfracturas subcondrales; c) hipertrofia sinovial que puede originar inflamación; d) distensiones capsulares y ligamentosas, y e) contracturas musculares.

La rigidez es otro de los síntomas característicos de la artrosis. Aparece en la articulación afectada, fundamentalmente, después de un período de inactividad (levantarse de una silla); puede existir también rigidez matutina. Su duración es corta (< 30 min), a diferencia de la de las enfermedades inflamatorias.

La incapacidad funcional es una consecuencia importante de la artrosis. La articulación afectada presenta dificultad para la movilidad, lo que origina, en ocasiones, imposibilidad de realizar tareas de la vida diaria; puede observarse aislamiento social y pérdida de oportunidades de trabajo. Todos estos factores dan lugar en algunos casos a depresión y ansiedad.

En la exploración física, la crepitación ósea al movimiento activo y pasivo de la articulación es un signo característico; es fácilmente perceptible mediante la palpación en todo el rango de movimiento. Puede existir dolor con la presión a lo largo de toda la línea articular. Con frecuencia se observa una disminución del movimiento articular con una pérdida de función de la articulación afectada. En ocasiones se constata un incremento de temperatura en la articulación afectada con derrame articular de intensidad variable. En los casos en los que la artrosis está muy avanzada existe deformidad. La inestabilidad articular es infrecuente. En estadios avanzados puede existir atrofia de la musculatura periarticular debido al desuso o a una inhibición refleja de la contracción muscular.

La artrosis se localiza en un número determinado de articulaciones. Se desconoce la razón de la predilección de la enfermedad por ciertas articulaciones

Mano y carpo

La artrosis afecta de forma característica a las articulaciones de los dedos, fundamentalmente las interfalángicas proximales (IFP) y distales (IFD). Es más frecuente en mujeres, iniciándose en la cuarta década de la vida aproximadamente. Existe, al principio, inflamación articular y periarticular, pueden formarse quistes mucosos que contienen ácido hialurónico y se localizan en la región posterolateral de las articulaciones interfalángicas. Posteriormente se desarrollan nódulos firmes en la región posterolateral de estas articulaciones; si se localizan en las IFD se denominan *nódulos de Heberden;* en las IFP se denominan *nódulos de Bouchard.* Cuando estos nódulos están perfectamente desarrollados, el dolor y la rigidez suelen desaparecer, el funcionamiento de la articulación habitualmente es bueno y rara vez se observa inestabilidad. Una variante es la denominada *artrosis nodal erosiva.* Se observan erosiones subcondrales en las radiografías y, en ocasiones, anquilosis de las articulaciones; puede existir compromiso en el funcionamiento articular. En el carpo la articulación más frecuentemente afectada es la primera carpometacarpiana (trapeciometacarpiana). La afectación de esta articulación suele ser muy sintomática, causando problemas en la actividad diaria del paciente (abrocharse, abrir botellas, escribir). En estadios avanzados se observa una cuadratura de la base del pulgar debido a la formación de osteófitos con marcada atrofia muscular de la eminencia tenar. La articulación escafotrapezoidea puede afectarse de forma aislada o conjuntamente con la primera carpometacarpiana; es menos dolorosa y no interfiere tanto en el funcionamiento articular.

Codo

La artrosis primaria de codo es rara. Suele ser secundaria a traumatismo o a enfermedades como la condrocalcinosis. Puede afectarse cualquiera de las tres articulaciones que forman el codo. No se compromete excesivamente el funcionamiento de la articulación.

Hombro

La articulación acromioclavicular se afecta frecuentemente. Existe dolor localizado que se exacerba con la abducción y la elevación del

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

brazo. La articulación glenohumeral se afecta raramente, excepto en mujeres ancianas en las cuales es una causa frecuente de dolor e incapacidad. Ambos tipos de artrosis se asocian con ruptura del manguito de los rotadores y con bursitis subacromial, lo que puede incrementar la incapacidad y complicar el cuadro clínico. La articulación esternoclavicular puede afectarse, aunque no suele originar síntomas.

Cadera

Se distinguen tres tipos de artrosis de cadera: a) la superior, que es la más habitual y afecta, fundamentalmente, a varones; suele ser unilateral; b) la medial, que es menos frecuente, afecta fundamentalmente a mujeres y suele ser bilateral, y c) la concéntrica, que se asocia a la artrosis generalizada. Clínicamente existe dolor en la región inguinal, aunque puede percibirse en el muslo o en la nalga; ocasionalmente existe dolor referido en la rodilla. Inicialmente el dolor se presenta al caminar, posteriormente aparece en reposo y finalmente en la cama, lo que impide el descanso nocturno. En la exploración física el dato más llamativo es la presencia de dolor con la rotación interna de la cadera flexionada.

Rodilla

La afección del compartimento tibiofemoral medial es la más frecuente. El compromiso del compartimento tibiofemoral lateral es menos habitual; suele aparecer a medida que se desarrolla la artrosis en los otros compartimentos. La afectación de la rodilla suele ser bilateral y es más frecuente en mujeres; si es unilateral, generalmente es secundaria a un proceso mecánico (traumatismo, rotura meniscal). El dolor se localiza en el compartimento afectado; es característica la presencia de rigidez y la dificultad para subir o bajar escaleras. En la exploración se observan crepitantes palpables y en casos avanzados claramente audibles, con disminución en el rango de flexión y extensión de la rodilla. Puede existir dolor en la línea articular y presencia de derrames sinoviales. La condromalacia rotuliana se caracteriza por una degradación del cartílago de la rótula ocasionado por causas desconocidas, aunque también se ha descrito una etiología traumática.

Tobillo y pie

La artrosis en el tobillo es poco frecuente, suele ser secundaria a traumatismos. Con mayor frecuencia se observa afectación de las articulaciones metatarsofalángicas del pie; suele ser asintomática excepto cuando se afecta la primera, circunstancia que origina un *hallux valgus.*

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico y la graduación de la gravedad de la artrosis de rodilla y cadera se realizan normalmente a partir de los datos clínicos (dolor mecánico) y la imagen radiológica. Los signos clásicos radiológicos son: disminución del espacio articular, osteófitos, esclerosis subcondral, quistes y anormalidades del contorno óseo (fig. 112-3). El sistema de graduación de los cambios radiológicos más utilizado es el desarrollado por Kellgren y Lawrence en 1957. Este índice valora de 0 a 4 la presencia de osteófitos, esclerosis subcondral y disminución del espacio articular. La ecografía y la RM son técnicas de imagen que permiten valorar la presencia de derrame articular, el grosor del cartílago y la existencia de afección periarticular. En la práctica clínica no se justifica realizar una ecografía o una RM para establecer el diagnóstico de artrosis, pero estas dos técnicas pueden ser útiles para descartar otras enfermedades asociadas. El *American College of Rheumatology* ha propuesto unos criterios para clasificar la artrosis. Estos criterios no son estrictamente de diagnóstico pero sirven para orientar los casos dudosos y para homogenizar las poblaciones de pacientes con manifestaciones clínicas similares. En el caso de la artrosis de rodilla, la combinación de los criterios con mayor sensibilidad y especificidad incluyen el dolor de rodilla, la presencia de osteófitos y alguno de los siguientes: edad superior a los 50 años, rigidez matutina de menos de 30 min y crepitaciones con el movimiento de la rodilla.

Actualmente se pueden definir tres fases en el diagnóstico de la artrosis: 1) *artrosis consolidada,* que se caracteriza por la presencia de síntomas y signos característicos y clásicos de esta enfermedad, además de cambios radiológicos evidentes; 2) *artrosis temprana,* fase que se caracteriza porque los cambios radiográficos no están presentes, pero se pueden observar cambios en los tejidos articulares cuando se utiliza la RM, y 3) *artrosis muy temprana,* en la que los únicos datos presentes son la presencia de biomarcadores genéticos y proteicos. Esta es una fase asintomática y tanto la imagen radiográfica como de RM es normal; esta fase todavía debe caracterizarse con exactitud.

La artrosis no determina alteraciones en los parámetros hematológicos o bioquímicos, ni en los reactantes de fase aguda (VSG, PCR). Aunque no se ha identificado hasta la actualidad ningún marcador en el suero o en el líquido sinovial de los pacientes que permita hacer un diagnóstico o un seguimiento de la enfermedad, se están realizando importantes avances en el estudio de los denominados *marcadores biológicos de la artrosis.* Son productos que se liberan desde el cartílago articular al líquido sinovial, orina o sangre durante la síntesis y destrucción del cartílago. Algunos de ellos son productos del colágeno de tipo II, del keratán-sulfato, del condroitín-sulfato, del ácido hialurónico o la proteína oligomérica de la matriz cartilaginosa (COMP).

El líquido sinovial de la artrosis presenta características *no inflamatorias* (tipo I). Es viscoso, no turbio, y el número de células es inferior a 2000/μL. Siempre se debe analizar con el microscopio de luz polarizada para descartar la presencia de cristales, fundamentalmente de pirofosfato cálcico dihidratado.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial de la artrosis primaria existen básicamente dos objetivos: a) descartar la presencia de una enfermedad inflamatoria, y b) diferenciar los pacientes con artrosis primaria de los pacientes con secundaria (v. cuadro 112-1). La clínica y el patrón de afectación articular, así como los hallazgos radiológicos y de laboratorio, permiten en la mayoría de las ocasiones identificar aquellos pacientes que presentan una artritis. En el diagnóstico diferencial de una gonalgia o de una coxalgia también deben tenerse en cuenta las complicaciones de origen inflamatorio, infeccioso y traumatológico que puede sufrir una articulación artrósica. En las del primer grupo la más frecuente es la artritis por microcristales, fundamentalmente la condrocalcinosis; en las del segundo, las infecciones producidas por microorganismos piógenos, en especial por *Staphylococcus aureus,* y en las del tercero, la meniscopatía degenerativa en la rodilla, y osteocondritis u osteonecrosis de la rodilla y de la cadera.

PRONÓSTICO

Entre los factores pronósticos destacan la edad, la raza, el índice de masa corporal (IMC), el género y la menopausia, el alineamiento de las rodillas en cualquiera de sus formas (*varus* o *valgus*), siendo esta asociación más grande en las personas con sobrepeso y obesas. Los biomarcadores pronósticos presentan gran interés desde el punto de vista de la aplicación clínica, puesto que permiten clasificar a los pacientes en diferentes grupos en función de su tasa de progresión. Se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre algunos polimorfismos del gen *ASPN* y la progresión en la artrosis de manos en un estudio de seguimiento de 6 años. Asimismo, se ha observado una relación entre los niveles de COMP, el agrecano y el PINP medidos en suero y los telopéptidos urinarios uCTX-II con la progresión hacia artrosis de rodilla. Se ha relacionado una mayor concentración de COMP en suero con un aumento en el grado de afección radiológica, mientras que una mayor concentración de agrecano se relaciona con una menor destrucción de cartílago y menor reducción del espacio articular. Entre los factores radiológicos que presentan mayor relevancia en la progresión de la artrosis de rodilla se encuentran la reducción del espacio articular, el grosor del espacio articular, el grado de afección radiológica, los osteófitos y la condrocalcinosis. Otras variables identificadas por RM asociadas con el pronóstico de la artrosis son la pérdida del grosor del cartílago en la zona central y medial, el edema óseo, el daño en los meniscos y el desplazamiento de su posición natural.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

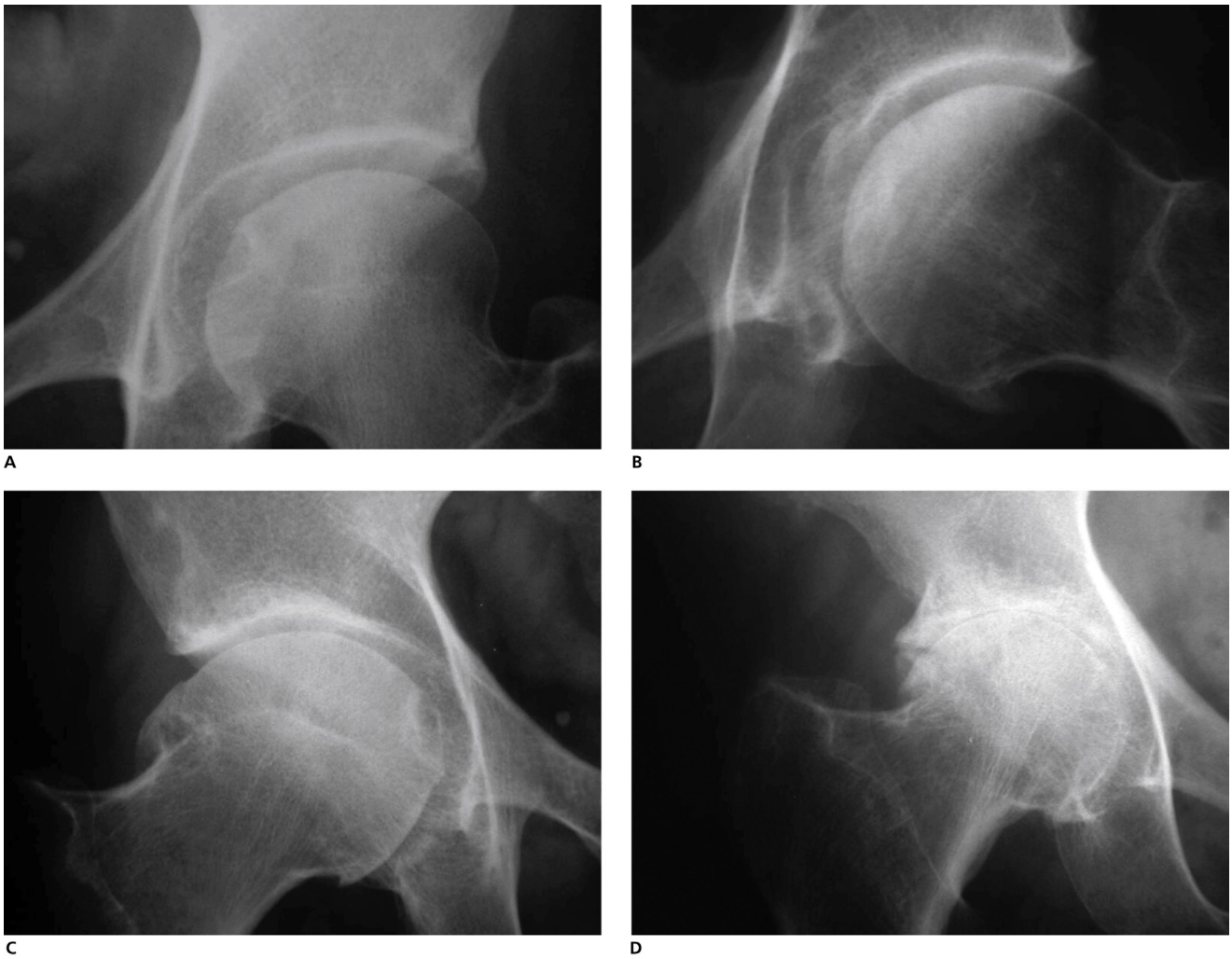


Figura 112-3 Progresión radiológica de la artrosis. Cadera izquierda (**A** → B) y cadera derecha (**C** → **D**).

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de la artrosis, que debe ser individualizado y ajustarse a la articulación afectada, son los siguientes: 1) controlar el dolor; 2) mantener la funcionalidad de la articulación, y 3) reducir al máximo la progresión de la artrosis. La estrategia terapéutica es doble: 1) tratamientos modificadores del síntoma (farmacológicos o no), que son aquellos que reducen el dolor del paciente, y 2) tratamientos modificadores de estructura, que son aquellos con capacidad de reducir, frenar o revertir la destrucción del cartílago articular. Es muy importante tener en cuenta el número de articulaciones afectadas y las diferentes comorbilidades de los pacientes, como la diabetes mellitus de tipo 2 y las patologías cardiovascular, gastrointestinal, hepática o renal. Con base en la presencia o ausencia de estas comorbilidades se han definido algoritmos de tratamiento (fig. 112-4).

Tratamiento no farmacológico

En primer lugar se debe explicar al paciente la naturaleza de la enfermedad y suscitar en él actitudes positivas. Debe saber que sólo excepcionalmente la enfermedad es invalidante y que, aunque no existe un tratamiento curativo, sí que existen técnicas y fármacos capaces de asegurarle una vida confortable. Se expondrán cuáles son los factores de riesgo que influyen en la presencia y progresión de la artrosis, haciendo especial énfasis sobre los que son susceptibles de modificarse. Se ha demostrado que la disminución del peso en pacientes obesos reduce los síntomas y retarda la destrucción del cartílago articular. El uso del bastón ayuda a mitigar el dolor, permite una vida más activa y reduce el riesgo de caídas. El ejercicio aeróbico incrementa la fuerza muscular y mejora el flujo sanguíneo en la articulación, la nutrición del cartílago y el rango de movilidad. El fortalecimiento de la musculatura próxima a la articulación (el cuádriceps en la rodilla o los abductores y los extensores en la cadera) con ejercicios isométricos es también beneficioso. El empleo de calzado adecuado puede disminuir el dolor de las articulaciones de las extremidades inferiores. En ocasiones se pueden corregir alteraciones de la alineación (*genu varum* o *genu valgum*) incorporando al calzado unas cuñas laterales. El calor y el frío aplicados de diferente forma (diatermia, ultrasonidos, infrarrojos, baños de parafina, almohadillas eléctricas entre otras) pueden ser útiles para aliviar el dolor. La terapia ocupacional puede desempeñar un papel importante en la educación del paciente.

Tratamiento farmacológico

Fármacos modificadores de los síntomas

En este grupo se incluyen los de acción rápida, como los analgésicos y los AINE, y de acción lenta, los llamados *SYSADOA (Symtomatic Slow Action Drugs for Osteoarthritis).*

Analgésicos

Si para controlar el dolor se requiere de la utilización de fármacos, la gran mayoría de las guías terapéuticas de la artrosis recomiendan administrar en primer lugar el paracetamol a dosis de 3-4 g/día. Los motivos que justifican esta recomendación son: 1) el paracetamol a estas dosis es un fármaco eficaz en el control del dolor; aproximadamente un 40% de los pacientes responden a este tratamiento, y 2) el paracetamol a las dosis recomendadas es un fármaco seguro. Mediante ensayos controlados se está demostrando que los analgésicos opiáceos

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

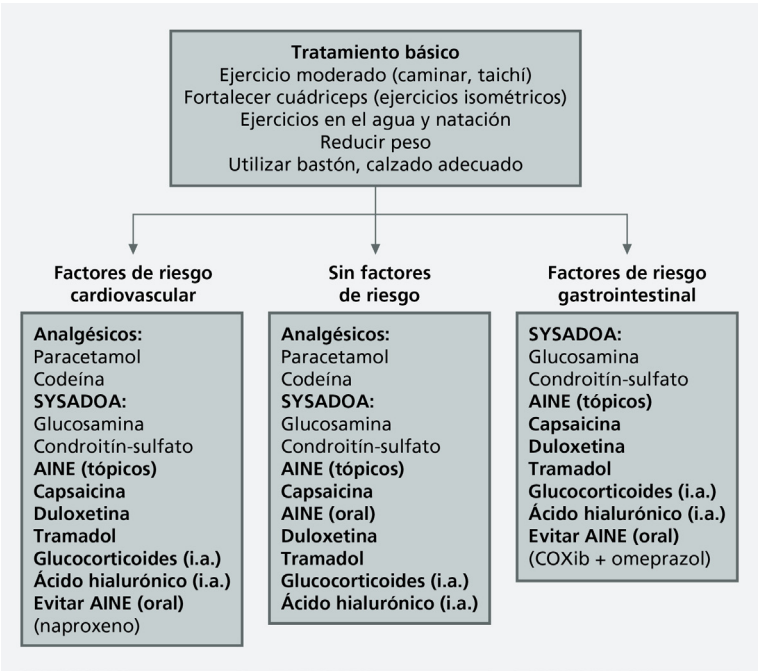


Figura 112-4 Algoritmos terapéuticos en la artrosis. i.a.: vía de administración intraarticular. SYSADOA: *Symptomatic Slow Action Drugs for Osteoarthritis*.

débiles (tramadol, codeína y dextropropoxifeno) son fármacos eficaces y seguros en el paciente artrósico. Se pueden utilizar solos o asociados al paracetamol. Durante años se recomendó no utilizarlos en períodos prolongados debido a los efectos secundarios que pueden ocasionar en pacientes de edades avanzadas. Sin embargo, la administración prolongada de tramadol es eficaz y segura en la artrosis de rodilla. Cuando el dolor es resistente a todo el arsenal terapéutico se puede recomendar la utilización de analgésicos opioides mayores, como el fentanilo.

Antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE se recomiendan como fármacos de segunda línea. No se ha demostrado que un AINE sea mejor que otro para el tratamiento de la artrosis. Tanto la eficacia como la tolerancia a los AINE varían de un paciente a otro. Son fármacos que se asocian con importantes efectos secundarios gastrointestinales, cardiovasculares y renales; por este motivo, su empleo debe realizarse con extrema precaución y analizando la situación de cada paciente. En este sentido se recomienda empezar con dosis analgésicas y, si no es suficiente, aumentar a dosis antiinflamatorias. Asimismo, se recomienda evitar su uso en pacientes con riesgo de toxicidad gastrointestinal y/o cardiovascular. Si fuese necesario administrarlos a pacientes con riesgo elevado de gastropatía asociada a AINE, se recomienda utilizar inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COXib) o AINE, asociados a inhibidores de la bomba de protones. Desde el punto de vista de eficacia, los COXib han demostrado presentar una eficacia igual que los AINE clásicos. Si fuese necesario administrar AINE a un paciente con riesgo de toxicidad cardiovascular, el naproxeno parece que es el que tiene mejor perfil de seguridad cardiovascular. La aplicación local de cremas o geles con AINE (o con capsaicina) constituye una alternativa que ha demostrado ser eficaz; se recomienda su uso como tratamiento complementario al resto del arsenal terapéutico.

Fármacos modificadores de los síntomas de acción lenta

Este grupo se caracteriza por que su efecto se inicia tras 2-3 semanas de su administración y persiste de 2 a 6 meses después de su cese (efecto remanente). Forman parte de este grupo terapéutico el ácido hialurónico, el condroitín-sulfato, la diacereína y el sulfato de glucosamina. Todos ellos cuentan con estudios que demuestran su eficacia para controlar el dolor de la artrosis, principalmente en la artrosis de rodilla. El ácido hialurónico es un polisacárido formado por una larga cadena de disacáridos (D-glucuronil-D-*N*-acetilglucosamina). Es un componente natural del cartílago y juega un papel esencial en la viscosidad del líquido sinovial. Además disminuye la síntesis de PGE_2 e iNOS por estímulos inflamatorios, incrementa la síntesis de ácido hialurónico endógeno por el tejido sinovial e incrementa los niveles de TIMP. Se administra por vía intraarticular (rodilla, cadera o primera articulación metacarpofalángica). La dosis recomendada es de 20 mg una vez a la semana durante 3-5 semanas consecutivas. Actualmente existen varios compuestos comercializados con diferente peso molecular, desde 500 kDa hasta 6000 kDa. La influencia del peso molecular en la eficacia del fármaco no se conoce totalmente. La tolerancia es buena, sólo se han descrito casos aislados de derrame sinovial agudo después de su administración.

El condroitín-sulfato es un proteoglicano con diferentes efectos biológicos demostrados en estudios *in vitro*. Disminuye la síntesis de MMP (colagenasa, elastasa) y del NO e incrementa los niveles del ácido hialurónico endógeno y de los glucosaminoglucanos. Se administra por vía oral a dosis de 800-1200 mg/día. Ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las artrosis de rodilla, cadera y manos. Su tolerancia es buena.

La glucosamina es un aminomonosacárido necesario para la síntesis de los glucosaminoglucanos, los cuales forman parte de la matriz extracelular del cartílago articular. Los efectos biológicos del sulfato de glucosamina descritos en modelos *in vitro* son la inhibición de la síntesis de la colagenasa 1, de la agrecanasa y de la fosfolipasa A_2. Además es capaz de estimular la síntesis de los glucosaminoglucanos. Se administra por vía oral a dosis de 1500 mg/día. Ha demostrado ser eficaz principalmente en la artrosis de rodilla, con una buena tolerancia. Recientemente la combinación de glucosamina y condroitín-sulfato ha demostrado ser tan eficaz como el celecoxib para reducir el dolor en la artrosis de rodilla.

Antidepresivos

Como algunos pacientes con artrosis tienen depresión y dolor neuropático, se ha estudiado el papel de fármacos como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y noradrenalina. Se ha demostrado que la duloxetina tiene una capacidad de reducir el dolor superior a placebo.

Glucocorticoides

La administración por vía sistémica no está indicada. Sin embargo, la infiltración intraarticular de glucocorticoides (de larga duración) es una opción terapéutica que ha demostrado ser eficaz en la artrosis de rodilla. Durante años se dudó del posible daño que los glucocorticoides podrían ocasionar al cartílago articular. Actualmente existe evidencia de que no son perjudiciales. Se recomienda la infiltración de glucocorticoides en los siguientes casos: 1) en el tratamiento de la sinovitis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

aguda que, en ocasiones, presentan los pacientes en algún momento de la evolución de la artrosis; 2) en los pacientes que están en espera de cirugía; 3) en estadios tardíos de la enfermedad, cuando son pocas las opciones terapéuticas que quedan por utilizar, y 4) en pacientes diagnosticados de artrosis con derrame sinovial a los que se les realiza una artrocentesis diagnóstica y/o terapéutica.

Fármacos modificadores de estructura

También se denominan *DMOAD (Disease Modifing Osteoarthritis Drugs).* Son aquellos capaces de reducir, frenar o revertir la destrucción del cartílago articular. En modelos *in vitro* o en modelos animales, el ácido hialurónico, el condroitín-sulfato, la diacereína y el sulfato de glucosamina han demostrado capacidad de preservar la destrucción del cartílago. También existen estudios que sugieren que el sulfato de glucosamina y el condroitín-sulfato frenan la pérdida progresiva del espacio articular del compartimento tibiofemoral medial de la rodilla cuantificado por radiología. Asimismo, existen evidencias científicas de que la diacereína frena la pérdida progresiva del espacio articular en la artrosis de cadera. Sin embargo, actualmente no existe ningún fármaco aprobado en España ni en otros países europeos para la artrosis con la indicación de fármaco modificador de la estructura.

Tratamiento quirúrgico

En este apartado se incluyen el lavado articular, las osteotomías correctoras y las prótesis articulares**.** El lavado articular se puede realizar con artroscopia o con aguja. El objetivo de este tratamiento es el de hacer desaparecer adhesiones intraarticulares, movilizar fragmentos de tejido cartilaginoso y citocinas con capacidad para inducir y cronificar la inflamación sinovial. Existe controversia en cuanto a su eficacia. Las osteotomías correctoras se realizan generalmente en pacientes menores de 65 años, en las fases sintomáticas iniciales de la artrosis de rodilla y cuando existen alteraciones de la alineación (*genu varum* o *valgum*). El objetivo es corregir la alteración de forma que se equilibran las fuerzas de carga y se consigue con éxito reducir el dolor y probablemente la progresión de la artrosis. También existe controversia en cuanto a su eficacia. La sustitución articular con una prótesis total ofrece resultados satisfactorios para suprimir el dolor y permitir la movilidad articular. Las principales indicaciones para el recambio protésico son el dolor refractario y el trastorno funcional grave de la articulación. Es aconsejable que el paciente sea mayor de 65 años.

Valoración de la respuesta terapéutica

En la valoración del paciente con artrosis se debe tener en cuenta el grado de dolor, el estado funcional de la articulación y el estado global del paciente. Para medir el grado de dolor y el estado global del paciente se recomienda utilizar la escala visual analógica (EVA) en formato de tipo Likert o cuantificada de 0 a 100 mm. Para valorar la función de la rodilla se utilizan el índice algo-funcional de Lequesne o el cuestionario de calidad de vida *Western Ontario McMaster University Osteoarthritis Index* (WOMAC). Existe una propuesta para definir la respuesta clínica mínima efectiva en la que se considera que una reducción del dolor del 45% y de 20 mm en la EVA es suficiente para considerar que un paciente ha respondido a un tratamiento con AINE por vía oral.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Blanco FJ, Rego-Pérez I. Editorial: Is it time for epigenetics in osteoarthritis? Arthritis Rheumatol 2014;66:2324-7.

Blanco FJ, Ruiz-Romero C. New targets for disease modifying osteoarthritis drugs: chondrogenesis and Runx1. Ann Rheum Dis 2013;72:631-4.

Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, Karsdal MA, Lohmander LS. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. Osteoarthritis Cartilage 2015;23:1233-41.

McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2014;22:363-88.

ARTROSIS VERTEBRAL

J. Tornero Molina

CONCEPTO

La artrosis vertebral (AV) o espondiloartrosis es una artropatía degenerativa caracterizada por: a) pérdida del cartílago hialino de la articulación interapofisaria y/o el fibrocartílago articular del disco intervertebral; b) cambios reactivos en el hueso subcondral; c) proliferación osteocondral en los márgenes de la articulación (osteófitos), y d) fibrosis capsular y potenciales episodios intercurrentes de sinovitis. Puede afectar a cualquiera de las articulaciones de la columna vertebral: discovertebrales e interapofisarias (que forman una unidad biomecánica funcional) y uncovertebrales, en la región cervical.

La detección radiológica de signos artrósicos en la columna vertebral es muy común, especialmente en personas mayores de 40 años, aunque no siempre originan síntomas.

ETIOPATOGENIA

La AV resulta de un fallo en el fibrocartílago y el cartílago articular vertebrales inducido por una compleja interacción de factores genéticos, metabólicos, bioquímicos y biomecánicos, con mecanismos secundarios de daño inflamatorio, con alteración en la difusión de nutrientes y de oxígeno.

Entre los factores biomecánicos, el ejercicio y la carga mecánica juegan un papel importante. Los condrocitos son sensibles a las fuerzas mecánicas. Este mecanismo por el que las células transforman estímulos mecánicos en señales bioquímicas se conoce como mecanotransducción. En los discos intervertebrales con artrosis se han detectado patrones de depósito de carboximetil-lisina compatibles con exceso de estrés oxidativo. El ejercicio guarda además una relación con la fortaleza muscular que protege del daño articular.

Los cristales de pirofosfato cálcico dihidratado, así como las hormonas sexuales femeninas, podrían jugar un papel patogénico en la AV; estas últimas explicarían la mayor prevalencia de la enfermedad en la mujer, su incidencia especialmente alta en la perimenopausia y la relación entre la AV y los marcadores de exposición hormonal, tales como la masa ósea y la obesidad.

Son factores de riesgo para el desarrollo de AV los siguientes: edad avanzada, sexo femenino, obesidad, profesiones con carga, actividades deportivas, traumatismos previos sobre la columna, debilidad e insuficiente desarrollo muscular, acromegalia y artropatía por depósito de pirofosfato cálcico dihidratado.

CUADRO CLÍNICO

La AV suele aparecer en personas mayores de 40 años. La AV primaria se suele acompañar de artrosis en articulaciones acromioclaviculares, trapeciometacarpianas, interfalángicas proximales y distales de los dedos de las manos, caderas, rodillas y primera metatarsofalángica del pie *(hallux rigidus).*

Dolor espinal

En las fases iniciales, el dolor suele ser mecánico: se exacerba con la actividad y la bipedestación y se alivia o desaparece con el reposo. Cuando la enfermedad avanza puede aparecer con actividades y esfuerzos cada vez más leves, e incluso desencadenarse en reposo o por la noche, en la cama, al cambiar de postura o dormir en decúbito supino (si existe estenosis del canal raquídeo lumbar). El dolor de la artrosis no es la consecuencia directa del daño cartilaginoso, ya que el tejido cartilaginoso es avascular y aneural. Por esto, personas con cambios radiológicos artrósicos puede que no presenten síntomas atribuibles a la enfermedad. El origen del dolor se encuentra en los cambios reactivos del hueso vertebral y en la distracción discal y ligamentaria, la inflamación sinovial y el espasmo muscular reflejo. El dolor mecánico de la AV se debe diferenciar del dolor inflamatorio producido por las espondiloartritis. En la afección de las articulaciones discovertebrales (espondilosis) el dolor suele ser fijo y localizado en la región comprometida. En la artrosis de articulaciones interapofisarias el dolor puede difundirse hacia las extremidades y adoptar un aspecto seudorradicular (sin distribuirse por

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ningún nivel metamérico). Así, por ejemplo, en la región cervical, el dolor se difunde hacia hombros, región periescapular, occipucio o la porción proximal de una extremidad superior. En la región lumbar, el dolor de esta localización de la AV se proyecta hacia las nalgas y las ingles, para dar lugar a lo que se conoce como *síndrome facetario.* La AV suele asentarse en las áreas de mayor flexibilidad espinal, es decir, alrededor de C5 y de L3. Se describe como *dolor discogénico* aquel que aparece en relación con alteraciones de la arquitectura del disco intervertebral, con incapacidad para repartir adecuadamente la presión sobre el mismo, los platillos vertebrales y las articulaciones interapofisarias. El síntoma se exagera cuando el paciente coloca la columna vertebral en una posición fija y la mantiene durante largo tiempo. Se suele asociar a contractura muscular y tirantez. La AV (especialmente en la columna cervical) puede acompañarse de dolor muscular regional de tipo miofascial, asociado a puntos gatillo, bandas musculares tensas y sensibilidad a la presión.

Rigidez espinal

Aparece especialmente cuando el paciente se levanta por la mañana, tras el reposo nocturno, y suele durar menos de 30 min. También puede recurrir durante el día, tras períodos prolongados de inactividad. En las espondiloartritis, la rigidez espinal matutina es más intensa y prolongada en el tiempo.

Otras manifestaciones clínicas

El desarrollo de grandes osteófitos anteriores en la región cervical puede llegar a comprimir la faringe y el esófago (y producir disfagia) o la laringe, con disfonía. Sin embargo, estos síntomas son raros en la práctica médica. La combinación de protrusión y desplazamiento discal posterior (por la discopatía degenerativa), junto con el crecimiento osteofitario de las facetas articulares de las interapofisarias y la hipertrofia de los ligamentos amarillos, contribuye a la estenosis del canal raquídeo, que es más frecuente y sintomático en la región lumbar. Se manifiesta clínicamente por la claudicación neurogénica, por la actitud simiesca (en flexión ventral de la columna al andar) y por no tolerar el decúbito supino ni la extensión espinal. Los osteófitos o las protrusiones/hernias discales pueden también comprimir las estructuras centrales del canal raquídeo, para originar una mielopatía por afección de la médula espinal cervical o un cuadro de *síndrome de cauda equina* por afección de la cola de caballo lumbar. También puede suceder que el proceso artrósico estenose los agujeros de conjunción intervertebrales y afecte a la salida de las raíces raquídeas (para originar cuadros de cervicobraquialgia o lumbociática).

Exploración física

Debe incluir: a) evaluación de la postura de la columna vertebral en reposo y con el movimiento; b) estimación de la movilidad espinal; c) palpación de las estructuras vertebrales y los músculos paraespinales, y d) examen neurológico, que deberá estudiar los reflejos osteotendinosos, fuerza y sensibilidad en las extremidades correspondientes, así como la evaluación de los haces nerviosos largos (piramidal, espinotalámico, cordones posteriores) y las maniobras provocadoras de dolor radicular. Se puede detectar dolor a la presión sobre las apófisis espinosas de los niveles espinales dañados, y limitación de la movilidad. El examen neurológico permite descartar complicaciones relacionadas con la AV (tabla 112-1).

DIAGNÓSTICO

Es clínico. Resulta importante correlacionar los síntomas y signos del paciente con la estructura anatómica que verdaderamente está lesionada, sin confundir los hallazgos con lesiones de las partes blandas espinales, con dolor referido desde otras estructuras articulares o incluso con dolor visceral.

Tabla 112-1 Complicaciones neurológicas en la artrosis vertebral

SÍNDROME NEUROLÓGICO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Mielopatía compresiva cervical	Dolor cervical (puede estar ausente)
	Hiperreflexia
	Signo de Babinski
	Marcha espástica
	Trastorno de esfínteres
	Paraparesia o tetraparesia
	Fasciculaciones
Radiculopatía compresiva cervical	Suelen localizarse en C5-C6 y C6-C7
	Radiculopatía C6: parestesias en la cara externa del antebrazo + 1.er y 2.° dedos; si hay déficit motor, la muñeca se desvía al lado cubital; hiporreflexia estilorradial
	Radiculopatía C7: parestesias en el 3.er dedo; si hay déficit motor, afecta a extensión del codo, flexión de la muñeca o extensión de los dedos; hiporreflexia tricipital
Radiculopatía compresiva lumbar	Suelen localizarse en L4-L5 y L5-S1
	Radiculopatía L5: parestesias en la cara lateral de la pierna y el dorso del pie hacia el primer dedo del pie; si hay déficit motor, afecta al extensor del 1.er dedo y común de los dedos (el paciente no puede andar de talones); no hay alteración de reflejos
	Radiculopatía S1: parestesias en la cara posterior de la pierna, el talón y la planta del pie; si hay déficit motor, afecta a los peroneos y el tríceps sural (el paciente no puede ponerse de puntillas, sobre los metatarsianos, varias veces seguidas); hiporreflexia aquílea
Estenosis del canal raquídeo lumbar	Claudicación neurogénica (seudoclaudicación)
	Dolor irradiado a ambos miembros inferiores que empeora con la extensión y mejora con la flexión del raquis
	A veces dolor radicular (uno o varios niveles, uni- o bilateral)
	Mala tolerancia al decúbito supino
	Actitud simiesca al andar: inclinado hacia delante con la columna lumbar en flexión
Síndrome de la cola de caballo	Puede no existir dolor lumbar
	Trastornos esfinterianos
	Paraparesia/debilidad muscular en ambos miembros inferiores
	Anestesia en círculos concéntricos perianales y región perineal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Las pruebas de laboratorio son de poca utilidad, salvo en aquellos casos en que se precise descartar otras causas de dolor espinal. La PCR o la VSG pueden diferenciar si el dolor cervical del paciente anciano se debe a una espondiloartrosis o a una polimialgia reumática.

La radiografía simple se debe interpretar adecuadamente, dada la gran frecuencia con la que se detectan signos artrósicos en la población general asintomática. Habitualmente se solicitan dos proyecciones: la anteroposterior y la lateral del segmento espinal correspondiente. Las radiografías oblicuas permiten estudiar los agujeros de conjunción cervicales y las articulaciones interapofisarias lumbares, junto con los pedículos y las láminas vertebrales lumbares.

Los signos radiológicos de AV incluyen (fig. 112-5): a) el pinzamiento del espacio articular discal o interapofisario; b) la esclerosis ósea en los platillos vertebrales o las facetas articulares, y c) el crecimiento del hueso en los márgenes del cuerpo vertebral o de la faceta articular, lo que origina las proliferaciones óseas que se conocen como osteófitos. En ocasiones se puede observar la presencia de una fina imagen de densidad aérea entre los cuerpos vertebrales; este hallazgo, conocido como *signo del «vacío discal»,* traduce la degeneración del disco intervertebral. Puede objetivarse también un engrosamiento focal o difuso de las láminas y un aumento de la longitud y anchura de las apófisis espinosas. La espondilosis vertebral puede desencadenar trastornos de la alineación entre los cuerpos vertebrales en el plano sagital, con retrolistesis. La artrosis grave de interapofisarias lumbares puede originar, al cambiar la orientación de las carillas articulares, una seudoespondilolistesis, sin espondilólisis. Típicamente afecta a las articulaciones interapofisarias entre L4 y L5.

En pacientes con AV lumbar grave, con hiperlordosis secundaria, pueden observarse en el estudio radiológico imágenes de aproximación entre las apófisis espinosas con esclerosis ósea en las mismas. Este hallazgo radiológico, conocido como *enfermedad de Baastrup,* no suele tener significación clínica.

La TC y la RM se deberían indicar en individuos con déficit neurológico objetivable, evidencia de mielopatía cervical o compresión de la *cauda equina,* claudicación neurogénica por sospecha de estenosis del canal raquídeo o con síntomas radiculares persistentes. La TC permite detectar cambios degenerativos tales como hernias discales, estenosis foraminales, estenosis centrales, artrosis facetaria, tumores y fracturas. La RM informa además de posibles cambios en la médula espinal por mielopatía compresiva. Una limitación de esta última técnica es la existencia de protrusiones e incluso extrusiones discales detectadas en hasta el 30% de los individuos asintomáticos. Finalmente, los estudios electromiográficos son útiles para diferenciar las radiculopatías, especialmente cervicales, de las neuropatías por atrapamiento del nervio periférico en la extremidad correspondiente. También resultan de utilidad para objetivar la gravedad de la lesión neurológica y los diversos puntos de afectación, en los casos de enfermedad espinal multisegmentaria.

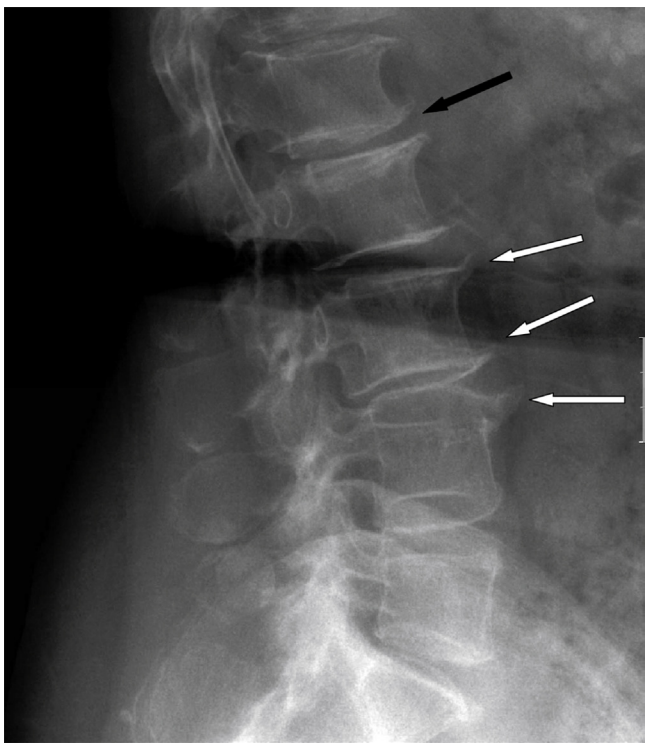


Figura 112-5 Signos radiológicos de la artrosis vertebral. Radiografía lateral de la columna lumbar. Se aprecian intensos pinzamientos en los discos intervertebrales L4-L5 y L5-S1 *(flecha negra),* con esclerosis ósea subcondral de los platillos vertebrales lumbares y proliferación ósea anterior de los cuerpos vertebrales (osteófitos) *(flechas blancas).*

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se debe realizar con: a) espondiloartritis, en las que el dolor es inflamatorio y aparece sacroilitis radiológica, vértebras cuadradas y sindesmofitos; b) hiperostosis anquilosante vertebral *(enfermedad de Forestier-Rotés-Querol),* que cursa con rigidez intensa y poco dolor y se acompaña de grandes puentes óseos anteriores entre las vértebras, con conservación del espacio discal y sin cambios degenerativos en las articulaciones interapofisarias; c) enfermedades metabólicas y endocrinas que afectan a la columna vertebral (osteoporosis avanzada con múltiples aplastamientos y deformidad raquídea, ocronosis, acromegalia, artropatía por depósito de pirofosfato cálcico); d) reumatismos de partes blandas de la región espinal y fibromialgia, y e) polimialgia reumática, especialmente en la región cervical.

TRATAMIENTO

En cuanto a la *terapia física* es importante el ejercicio correcto enseñado por profesionales entrenados. Permite mejorar la flexibilidad, mantener el tono y fortalecer la musculatura, no sólo espinal, sino también la abdominal en pacientes con afección lumbar (esto permite también prevenir la hiperlordosis). El aprendizaje de normas de higiene postural y la corrección de actitudes corporales viciosas ayuda a repartir adecuadamente la carga sobre el raquis. Se deberán corregir posibles dismetrías entre ambos miembros inferiores. Se debe evitar la obesidad para minimizar el impacto de sobrecarga que ejerce sobre la columna vertebral. La natación y los ejercicios de taichí también son útiles en la protección espinal. En situaciones de reagudización del dolor pueden resultar necesarios cortos períodos de reposo con o sin ortesis espinales de inmovilización. El masaje muscular parece tener utilidad en el paciente con dolor lumbar subagudo o crónico.

No existen, hasta la fecha, *tratamientos farmacológicos* específicos que prevengan la progresión del daño en la AV. El alivio del dolor es, en ausencia de tratamiento curativo, el fin primordial que se persigue con los medicamentos. Entre estos, cabe incluir: el paracetamol, los AINE y los COXib, los opioides débiles y fuertes, los relajantes musculares y los antidepresivos tricíclicos a dosis bajas. En pacientes con dolor neuropático por compresión radicular resultan útiles algunos fármacos anticonvulsionantes, tales como la gabapentina o la pregabalina.

El *tratamiento quirúrgico* tiene indicación inmediata en los pacientes con complicaciones neurológicas graves (compresión medular o de la *cauda equina*). En los casos de estenosis del canal raquídeo o de compresión radicular se puede valorar la descompresión quirúrgica tras el fracaso del tratamiento conservador, según las características psicológicas y sociales del paciente. En la AV sin afección neurológica, la intervención quirúrgica (generalmente de fusión) obliga a una individualización de la indicación, sin olvidar la posible inestabilidad que la espondiloartrosis puede ocasionar sobre la columna vertebral.

Los bloqueos anestésicos de raíces espinales pueden eliminar de forma temporal el dolor radicular. También se realizan sobre las facetas articulares. La denervación por radiofrecuencia de las facetas articulares puede intentarse en casos de artrosis interapofisaria muy sintomática, sin respuesta a tratamiento conservador. En casos inveterados de AV con dolor neuropático grave o dolor mixto se puede recurrir a la

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

administración intraespinal de opioides o a la estimulación medular de los cordones posteriores.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Blanco García FJ. Evaluación del paciente con artrosis. Tratamiento. Pronóstico. En: Alperi M, Balsa A, Blanco R, Hernández B, Medina J, Muñoz S, et al., eds. Manual SER de enfermedades reumáticas. 6.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 479-85.

Castañeda Sanz S, Vicente Rabaneda EF. Clínica, diagnóstico y diagnóstico diferencial. En: Alperi M, Balsa A, Blanco R, Hernández B, Medina J, Muñoz S, et al., eds. Manual SER de enfermedades reumáticas. 6.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 471-8.

Nolla Solé JM. Artrosis de la columna dorsal y lumbar. En: Benito Ruiz P, Blanco García FJ, Tornero Molina J, Möller Parera I, Monfort Faure J, Batlle Gualda E, eds. Artrosis: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 243-53.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIÓN OSTEOARTICULAR

Capítulo 113

J. M. Nolla Solé | J. Ariza Cardenal

ARTRITIS INFECCIOSA

CONCEPTO

El término *artritis infecciosa* hace referencia al proceso inflamatorio originado por la colonización de la articulación por parte de un microorganismo. *Artritis séptica* se utiliza a menudo como sinónimo de artritis infecciosa, pero debe reservarse para la artritis ocasionada por microorganismos piógenos. La artritis séptica constituye una urgencia médica, ya que su existencia determina una acentuada destrucción articular y puede comportar un riesgo vital para el paciente.

ETIOLOGÍA

Las artritis producidas por microorganismos piógenos son las más frecuentes. aunque *Mycobacterium tuberculosis* desempeña todavía un papel relevante.

Artritis producida por microorganismos piógenos

La importancia relativa de los diversos microorganismos varía en relación con la edad y el grupo de población considerado. Globalmente, *Staphylococcus aureus* es el microorganismo más frecuente (es el responsable del 50%-60% de los casos); en los últimos años se constata un aumento de los casos producidos por *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM), fundamentalmente en el contexto de infección nosocomial o en pacientes institucionalizados. En los recién nacidos son características, además, las infecciones por estreptococos del grupo B y por enterobacterias. En niños de 1 a 4 años, *Haemophilus influenzae* adquiere gran relevancia; en aquellos de edad inferior a los 2 años cabe considerar también a *Kingella kingae* como agente causal. En los pacientes con adicción activa a drogas por vía parenteral el predominio de *S. aureus* es muy notable; a diferencia de lo que ocurre en otras latitudes, la infección por bacilos gramnegativos es muy poco frecuente. La infección por bacilos gramnegativos, enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* aumenta notablemente en los pacientes de edad avanzada con una enfermedad debilitante de base. La infección estreptocócica está presente en mayor o menor grado en los diferentes grupos de pacientes, lo que incluye las infecciones debidas a *Streptococcus pneumoniae,* una miscelánea de estreptococos del grupo *viridans,* a veces asociada a endocarditis, y estreptococos β-hemolíticos, especialmente *Streptococcus agalactiae,* cuya frecuencia ha aumentado significativamente en los últimos años. Los estafilococos coagulasa negativos y particularmente *S. epidermidis* no suelen producir artritis séptica por vía hematógena, pero pueden ser responsables de las artritis que siguen a los procedimientos de artrocentesis y tienen un especial protagonismo en las infecciones posquirúrgicas, particularmente las que afectan a las prótesis articulares. Las artritis por gérmenes anaeróbicos y las polimicrobianas son excepcionales y suelen presentarse en pacientes portadores de enfermedades inmunodepresoras. En la actualidad, en Europa, las artritis debidas a *Neisseria gonorrhoeae* constituyen una rareza.

Artritis producida por microorganismos no piógenos

La incidencia de artritis tuberculosa y brucelar, que se tratan específicamente en otros capítulos, es menor que la de las artritis causadas por microorganismos piógenos. La infección por el HIV ha tenido secundariamente un impacto notable en la incidencia de tuberculosis y de las infecciones debidas a otras micobacterias, con posible tropismo osteoarticular, como *Mycobacterium kansasii.* Las artritis fúngicas son raras y los agentes causales son *Candida albicans* y, en menor medida, *Criptococcus neoformans.*

Las artritis víricas suponen una forma especial de artritis infecciosa. Se expresan esencialmente en forma de poliartritis con afección preferente de las pequeñas articulaciones de las manos y los pies, tienen un curso autolimitado y no producen destrucción articular. El parvovirus B19, el virus de la rubéola, el virus de la parotiditis y los virus de la hepatitis B y C son los agentes más habituales.

FISIOPATOLOGÍA

La artritis infecciosa se establece, por lo general, por vía hematógena. La membrana sinovial está muy vascularizada y carece de membrana basal limitante, lo que favorece la colonización de la articulación en caso de bacteriemia. Los microorganismos pueden alcanzar también la articulación por otras vías. Así, al margen de la infección posquirúrgica, se detectan casos producidos tras maniobras diagnósticas o terapéuticas que comportan la punción de la articulación o como consecuencia de una diseminación por contigüidad a partir de un foco vecino de osteomielitis.

La anidación del germen en la articulación determina que se pongan en marcha una serie de mecanismos de gran potencial lesivo. A grandes rasgos, la destrucción del cartílago y del hueso es consecuencia de la actividad del microorganismo, de la marcada reacción inflamatoria y del aumento de la presión intraarticular. Las artritis causadas por los microorganismos piógenos tienen mayor capacidad de destrucción que las producidas por los no piógenos.

Con relativa frecuencia, en las artritis infecciosas se constata la existencia de algún factor general (neoplasia, cirrosis hepática, diabetes mellitus, insuficiencia renal, adicción a drogas por vía parenteral, terapéutica inmunodepresora, alcoholismo) o local (artropatía previa, prótesis articular), favorecedor de la infección articular.

CUADRO CLÍNICO

Artritis producida por microorganismos piógenos

Puede estar implicada cualquier articulación, aunque existe una predilección por las grandes articulaciones de las extremidades inferiores (rodilla, cadera) y superiores (hombro, muñeca). Recientemente se ha enfatizado que el compromiso de las articulaciones axiales (sacroilíacas, interapofisarias, esternoclaviculares, acromioclaviculares, condroesternales y sínfisis pubiana) puede ser superior al que tradicionalmente se ha considerado.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La afección suele ser monoarticular; no obstante, en un 10%-15% de los casos se constata el compromiso de dos o más articulaciones. La enfermedad suele presentarse de forma aguda, con fiebre más o menos elevada, dolor de características inflamatorias, impotencia funcional y afección del estado general. Por el contrario, en cerca del 30% de los casos predominan los síntomas locales, con febrícula o apirexia.
Los signos inflamatorios suelen ser evidentes en las articulaciones superficiales y puede observarse eritema periarticular en un 50% de los casos. Por el contrario, en las articulaciones de localización profunda la tumefacción no es visible.
Las características particulares de los pacientes con drogadicción parenteral activa les confieren ciertas diferencias clínicas. El cuadro clínico suele instaurarse en el contexto de una sepsis estafilocócica, de forma aguda con fiebre en agujas y alteración del estado general. Se afectan las grandes articulaciones de las extremidades inferiores y, característicamente, las articulaciones axiales carentes de movilidad, especialmente las sacroilíacas y las esternoclaviculares.
La *artritis gonocócica* presenta unas manifestaciones clínicas especiales y se encuadra en un contexto epidemiológico diferenciado. Suele aparecer en pacientes previamente sanos, por lo general jóvenes y sexualmente activos. Existe un predominio femenino como consecuencia del carácter asintomático que la infección gonocócica tiene en las mujeres, lo que las expone a un mayor riesgo de diseminación. Durante la fase de bacteriemia se observa fiebre alta y lesiones cutáneas, inicialmente purpúricas, que se convierten en pústulas con centro necrótico. En esta fase es habitual observar tenosinovitis autolimitadas, así como poliartralgias e incluso oligoartritis o poliartritis migratorias; en el líquido sinovial raramente se aísla el microorganismo. A continuación suele presentarse una monoartritis como consecuencia de la colonización microbiana de una gran articulación de las extremidades superiores o inferiores. En esta fase existe un predominio de los signos y síntomas locales de la inflamación articular y puede cultivarse *N. gonorrhoeae* en el líquido articular. Por el contrario, no existen lesiones cutáneas y pierden protagonismo las manifestaciones generales.

Artritis producida por microorganismos no piógenos

El cuadro clínico difiere según la etiología, pero en general se instaura de forma subaguda; el compromiso habitualmente es monoarticular. En la artritis tuberculosa los síntomas locales y generales de inflamación suelen ser menos acentuados; ocasionalmente pueden inducir un trayecto fistuloso. La artritis brucelar tiene un gran polimorfismo clínico, a veces es poliarticular y migratoria y en general se acompaña de signos inflamatorios menos evidentes que las artritis producidas por gérmenes piógenos. Cursa a menudo con síntomas generales y coexiste con otras localizaciones propias de la enfermedad.

■ DIAGNÓSTICO

Análisis del líquido sinovial

La mayoría de las artritis infecciosas que comprometen a articulaciones no axiales se diagnostican a partir de los datos clínicos de inflamación articular y del estudio del líquido sinovial. El aspecto macroscópico del líquido, turbio o claramente purulento, orienta el diagnóstico. El recuento celular es usualmente superior a 50×10^9/L; no obstante, la variación es muy amplia.

Diagnóstico microbiológico

Ante la sospecha clínica de estar frente a una artritis infecciosa, es fundamental poner en marcha una estrategia de actuación encaminada a filiar el microorganismo causal.
Siempre que sea posible deberá practicarse una artrocentesis. El líquido articular se remitirá con la mayor rapidez posible al laboratorio y se procesará para cultivo de bacterias y, si las circunstancias clínicas lo aconsejan, para *M. tuberculosis* y hongos. En las artritis gonocócicas, la rentabilidad del cultivo del líquido sinovial es del 30%-50%; en las artritis piógenas no gonocócicas, prácticamente del 100%. En las artritis infecciosas producidas por microorganismos no piógenos oscila entre el 40% y el 60%.
Asimismo, se realizarán tinciones que permiten confirmar la etiología infecciosa del proceso a los pocos minutos de la realización de la artrocentesis y son extraordinariamente útiles a la hora de iniciar una antibioticoterapia empírica a la espera de los resultados de los cultivos. Una tinción negativa no descarta un origen infeccioso de la artritis. La tinción de Gram es positiva en el 75% de las artritis producidas por gérmenes grampositivos y en el 50% de las producidas por gérmenes gramnegativos. La tinción de Ziehl-Neelsen es positiva en el 20% de los casos de artritis tuberculosa.
Se recomienda practicar la técnica de la PCR en líquido sinovial, especialmente en los casos en que con las tinciones y los cultivos no pueda establecerse un diagnóstico etiológico.
Se practicarán hemocultivos seriados, preferentemente durante un acmé febril. Su rentabilidad varía en virtud del microorganismo responsable y del período evolutivo de la infección. Puede considerarse que son positivos en un 40%-50% de los casos de artritis séptica no gonocócica. El microorganismo aislado a partir de los hemocultivos tiene valor patognomónico. Los hemocultivos adquieren especial importancia cuando existe compromiso de las articulaciones axiales, como las sacroilíacas, la sínfisis pubiana o las esternoclaviculares, dada la dificultad de obtener material para cultivo con la punción.
Si se sospecha la existencia de una artritis gonocócica, se obtendrán muestras de exudado oral, uretral y anal y se cultivarán en medio de Thayer-Martin. El crecimiento de *N. gonorrhoeae* en cualquiera de estos tres focos tendrá valor diagnóstico siempre que se acompañe de un cuadro clínico compatible.
Se realizarán cultivos de posibles focos infecciosos extraarticulares si se sospecha su existencia. Los resultados tendrán valor orientativo, pero no se considerarán patognomónicos.
Ante la sospecha de una artritis producida por gérmenes no piógenos, es recomendable practicar una prueba de rosa de Bengala, para descartar el diagnóstico de brucelosis, y la prueba del PPD.
Si las maniobras diagnósticas expuestas hasta ahora resultan negativas, pero persiste la sospecha de artritis infecciosa, se realizará una biopsia sinovial. El material obtenido se procesará para estudio microbiológico (tinciones y cultivo de bacterias, micobacterias y hongos) y anatomopatológico; la constatación de granulomas caseificantes permitirá establecer el diagnóstico de tuberculosis.

Diagnóstico por imagen

Exploración radiológica convencional

En las fases iniciales el estudio radiográfico puede ser normal o poner de manifiesto signos muy inespecíficos como osteopenia periarticular y tumefacción de partes blandas. A partir de la tercera semana se observa una disminución del espacio articular y con posterioridad aparecen lesiones erosivas que traducen la existencia de una osteítis subcondral. Si no se detiene la progresión de la infección, se produce la destrucción de las epífisis. En las articulaciones dotadas de escasa movilidad, como las sacroilíacas, la fase de latencia es muy prolongada y las erosiones suelen ser el primer signo radiológico que sugiere la existencia de una colonización infecciosa.

Estudios isotópicos

Hacen posible un diagnóstico precoz, ya que se observan acúmulos patológicos del trazador en las primeras 48 h de evolución de la infección. Son especialmente útiles en aquellos casos en que se sospecha el compromiso de articulaciones de las que es difícil obtener material por punción. Su principal inconveniente radica en la falta de especificidad.

Ecografía

Permite confirmar la presencia de líquido articular en las articulaciones profundas, como las coxofemorales, y en guiar la práctica de artrocentesis en ellas.

Tomografía computarizada y resonancia magnética

La TC puede estar indicada para evaluar la afección de articulaciones con escasa movilidad y cuando se sospeche la existencia de abscesos de partes blandas adyacentes a la articulación afecta. La RM, en virtud

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de la gran definición anatómica que proporciona, puede ser útil en la planificación preoperatoria de algunos pacientes cuando se ha decidido practicar un desbridamiento quirúrgico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para diagnosticar correctamente una artritis infecciosa es preciso mantener un elevado índice de sospecha. La dificultad diagnóstica suele plantearse en dos circunstancias: el reconocimiento de una etiología infecciosa en un paciente que consulta por artritis o la identificación de la afección de una articulación profunda o axial, en el contexto de una infección sistémica. Constituye una buena práctica clínica cultivar el material obtenido en una artrocentesis en medios adecuados para bacterias y micobacterias, con independencia de las características macroscópicas del líquido sinovial.

Entre las enfermedades que producen monoartritis, el diagnóstico diferencial se planteará fundamentalmente con las artropatías microcristalinas. Es preciso destacar que la presencia de cristales en el líquido sinovial no exime de practicar un estudio microbiológico.

Hay que resaltar que la presencia de una artropatía crónica de base, especialmente si obliga a un tratamiento inmunodepresor, facilita la aparición de una artritis infecciosa. Por ello se tendrá especial cuidado en descartar su existencia en todo paciente afecto de artritis reumatoide o cualquier otro tipo de conectivopatía, que consulte por fiebre, tumefacción articular o deterioro del estado general.

En las fases avanzadas de las artritis infecciosas pueden existir problemas de diagnóstico diferencial radiológico con las artropatías destructivas, fundamentalmente con las formas monoarticulares de la artritis reumatoide y con algunos tipos de artrosis rápidamente progresiva.

PRONÓSTICO

Dependen del microorganismo causal, de las características del huésped y, fundamentalmente, de la rapidez con que se establezca el diagnóstico y se instaure el tratamiento. Las artritis gonocócicas y las artritis sépticas que comprometen a las articulaciones axiales en adictos suelen curar sin secuelas. En las demás, se estima que queda una alteración residual en aproximadamente un 30% de los casos. La mortalidad de las artritis sépticas no gonocócicas se sitúa en un 7%-10%.

Constituyen factores de mal pronóstico: a) la existencia de una inmunodepresión de base; b) la edad avanzada; c) el compromiso poliarticular; d) la presencia previa de lesiones articulares de naturaleza destructiva (artritis reumatoide); e) el retraso diagnóstico, y f) la presencia de la infección articular en un contexto de gran afección general.

TRATAMIENTO

El tratamiento adecuado de una artritis infecciosa debe conjugar una antibioticoterapia adecuada, el drenaje de la cavidad articular y una correcta inmovilización de la articulación en posición funcional. El tratamiento de una artritis séptica debe iniciarse lo antes posible, ya en el área de urgencias del hospital, una vez se han llevado a cabo las correspondientes maniobras diagnósticas. Se iniciará una antibioticoterapia empírica por vía intravenosa, preferiblemente a partir de los resultados de la tinción de Gram del líquido sinovial. En el cuadro 113-1 se expone un esquema de recomendaciones entre las diversas alternativas terapéuticas disponibles.

La antibioticoterapia debe reconsiderarse a las 48-72 h, al disponer de los resultados de los cultivos y antibiograma del agente causal. La duración del tratamiento variará según el microorganismo responsable y de las características del huésped. El período adecuado es de 7-10 días para la artritis gonocócica y de 3 semanas para las artritis estreptocócicas o por *Haemophilus* spp. Para las artritis producidas por *S. aureus* se recomienda un mínimo de 4 semanas y en las debidas a bacilos gramnegativos es preferible mantener la terapéutica antibiótica durante 6 semanas. En caso de sospecha de infección por *S. aureus* resistente a la meticilina y en alérgicos a penicilina, se aconseja vancomicina, daptomicina, linezolid o tigeciclina. La presencia de una enfermedad de base relevante, la evidencia de osteítis subcondral o el hecho de que la infección sea causada por *P. aeruginosa* son circunstancias que aconsejan prolongar el tratamiento durante 6-8 semanas. El tratamiento de las artritis tuberculosas, brucelares y fúngicas no difiere en general del que se utiliza habitualmente para estas infecciones en otras localizaciones.

El drenaje de la articulación tiene una importancia capital en la estrategia terapéutica. La realización de artrocentesis evacuadoras reiteradas no resulta suficientemente efectiva en un gran número de casos, por lo que debe recurrirse al desbridamiento quirúrgico. Existe cierto grado de controversia acerca de cuál es el procedimiento quirúrgico (artrotomía *vs.* artroscopia) más efectivo; en práctica asistencial la elección depende en gran medida de las preferencias del cirujano ortopeda y de la localización de la afección. El desbridamiento quirúrgico es obligado cuando se afecte la articulación coxofemoral en pacientes de edad inferior a los 14 años.

La articulación debe inmovilizarse en posición funcional. Lo más precozmente posible se iniciará la fisioterapia articular, al principio de forma pasiva y con posterioridad de forma activa.

Cuadro 113-1 Tratamiento antibiótico empírico de la artritis séptica

TINCIÓN DE GRAM POSITIVA	
Cocos grampositivos	
Estafilococos[a]	Cloxacilina
Estreptococos[a]	Penicilina o cefalosporinas de 3.ª generación (cefotaxima, ceftriaxona)
Dudosos	Amoxicilina-clavulánico
Cocos gramnegativos	Cefalosporinas de 3.ª generación (cefotaxima, ceftriaxona)
Bacilos gramnegativos[b]	Cefalosporinas de 3.ª generación (cefotaxima, ceftriaxona y, si existe sospecha de infección por *Pseudomonas aeruginosa,* ceftazidima, aztreonam, piperacilina-tazobactam o carbapenemes)
TINCIÓN DE GRAM NEGATIVA O IMPOSIBILIDAD DE OBTENER LÍQUIDO SINOVIAL	
Niños, adolescentes y adultos sanos	Amoxicilina-clavulánico o cefuroxima
Adictos activos a drogas por vía parenteral	Cloxacilina + aminoglucósido
Pacientes inmunodeprimidos[b]	Amoxicilina-clavulánico + aminoglucósido o cefalosporinas de 4.ª generación, piperacilina-tazobactam o carbapenemes

[a]En caso de sospecha de infección por *S. aureus* resistente a la meticilina y en alérgicos a la penicilina debe administrarse vancomicina, daptomicina, linezolid o tigeciclina.
[b]No es aconsejable el uso empírico de fluoroquinolonas. Si hay sospecha de infección por bacilos productores de betalactamasa de espectro extendido (BLEE), se debe considerar la utilización de carbapenemes (ertapenem).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Dubost JJ, Couderc M, Tatar Z, Tournadre A, Lopez J, Mathieu S, et al. Three-decade trends in the distribution of organisms causing septic arthritis in native joints: single-center study of 374 cases. Joint Bone Spine 2014;81:438-40.

Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. Lancet 2010;375:846-55.

Nolla JM, Lora-Tamayo J, Gómez Vaquero C, Narváez J, Murillo O, Pedrero S, et al. Pyogenic arthritis of native joints in non-intravenous drug users: A detailed analysis of 268 cases attended in a tertiary hospital over a 22-year period. Semin Arthritis Rheum 2015;45:9-17.

Pattamapaspong N, Muttarak M, Sivasomboon C. Tuberculosis arthritis and tenosynovitis. Semin Musculoskelet Radiol 2011;15:459-69.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ESPONDILODISCITIS INFECCIOSAS

CONCEPTO

El término *espondilodiscitis infecciosa* hace referencia a la colonización del cuerpo vertebral y del disco intervertebral por parte de un microorganismo. En la práctica clínica los conceptos *espondilodiscitis infecciosa* y *osteomielitis vertebral* se consideran sinónimos. No obstante, cabe considerar que es posible el compromiso infeccioso de las estructuras óseas del arco posterior o de las articulaciones interapofisarias sin afección del disco o del cuerpo vertebral.

ETIOLOGÍA

Espondilodiscitis producida por microorganismos piógenos

En las últimas décadas se ha observado un aumento de la incidencia de esta enfermedad. La mayoría de los casos se presentan en pacientes de más de 50 años y *S. aureus* es el agente causal más frecuente; los bacilos gramnegativos tienen también un notable protagonismo, especialmente si existe infección concomitante de las vías urinarias. La infección estreptocócica parece ir en aumento. *S. epidermidis* suele estar implicado únicamente en las espondilodiscitis secundarias a intervenciones quirúrgicas o punciones vertebrales. En el grupo de pacientes adictos a drogas por vía parenteral, la mayoría de los casos son por *S. aureus.* En niños y adolescentes la espondilodiscitis es muy rara; también *S. aureus* es el agente etiológico habitual.

Espondilodiscitis tuberculosa

Se conocen también con el nombre de mal de Pott. Su incidencia es inferior a la de la espondilodiscitis producida por microorganismos piógenos. Las espondilodiscitis representan aproximadamente el 50% de los casos de infección tuberculosa osteoarticular. La presencia de una inmunodepresión de base constituye el factor predisponente más importante.

Espondilodiscitis brucelar

Constituye la localización osteoarticular más frecuente en los pacientes con brucelosis tras la sacroilitis. Se presenta en el 5%-10% de los casos.

Espondilodiscitis fúngica

Es muy rara y debida casi exclusivamente a *Candida albicans.* Aparece fundamentalmente en drogadictos y en pacientes inmunodeprimidos sometidos a antibioterapia de amplio espectro o a cateterizaciones prolongadas del árbol vascular.

FISIOPATOLOGÍA

En la mayoría de las espondilodiscitis, el microorganismo alcanza la columna vertebral a través del torrente sanguíneo. Los pacientes con procesos infecciosos que comportan una elevada incidencia de bacteriemia, como las endocarditis o las infecciones urinarias, tienen un especial riesgo de sufrir una espondilodiscitis. Ocasionalmente, el microorganismo puede anidar en la columna por inoculación directa, a partir de una intervención quirúrgica o tras la práctica de punciones diagnósticas o anestésicas. La extensión por contigüidad o por vía linfática a partir de una zona vecina se produce rara vez. En una fase inicial, los microorganismos alcanzan la región subcondral del cuerpo vertebral, desde donde se extienden al disco intervertebral y a la región subcondral de la vértebra vecina. A menudo el proceso afecta también las partes blandas circundantes y pueden formarse abscesos paravertebrales o epidurales. Las alteraciones neurológicas que aparecen en algunos pacientes son fundamentalmente consecuencia de la compresión directa de las estructuras nerviosas por los abscesos, por los colapsos y subluxaciones de los cuerpos vertebrales y por las prominencias discales.

CUADRO CLÍNICO

El paciente presenta una raquialgia de características inflamatorias. El cuadro clínico suele instaurarse de forma subaguda, el protagonismo de los síntomas locales es muy acentuado y la repercusión general es discreta; se objetiva fiebre en alrededor del 50% de los enfermos. En algunos pacientes con espondilodiscitis producidas por bacterias piógenas puede instaurarse de forma aguda, en el contexto de una infección sistémica, con fiebre elevada y deterioro importante del estado general.

En un 10%-15% de los casos se observan manifestaciones neurológicas acompañantes, en forma de radiculalgia y, con menor frecuencia, de paresia o parálisis.

La exploración física pone de manifiesto una limitación de la movilidad en todos los planos espaciales del segmento vertebral afecto, una marcada contractura de la musculatura paravertebral y dolor a la presión de las apófisis espinosas. La región lumbar es la que se afecta con mayor frecuencia, seguida de la dorsal y de la cervical.

DIAGNÓSTICO

Planteada la sospecha a partir de los datos clínicos expuestos se pondrá en marcha una estrategia diagnóstica.

Diagnóstico por imagen

Exploración radiológica convencional

Tiene un papel fundamental, pero hay que tener en cuenta que no se observan anomalías radiológicas hasta que han transcurrido casi 2 semanas del inicio del proceso. La primera manifestación es la disminución de la altura del espacio intervertebral. A continuación se constata una rarefacción de las superficies de los cuerpos vertebrales seguida de la aparición de erosiones y de la destrucción, en mayor o menor grado, de los cuerpos vertebrales. La instauración de la terapéutica interrumpe el proceso destructivo y, a partir de la octava semana, empieza a observarse esclerosis con neoformación ósea que puede llegar a determinar la fusión de los cuerpos vertebrales. Esta secuencia evolutiva es común a las distintas formas etiológicas de espondilodiscitis. La observación de una destrucción del ángulo vertebral anterosuperior se considera más característica de la espondilodiscitis brucelar.

Estudios isotópicos

Su utilidad es máxima en las fases iniciales, cuando aún no se observan alteraciones radiológicas. Si se está ante un cuadro clínico compatible, la demostración de una hipercaptación del trazador hará aumentar la sospecha. La gammagrafía presenta la ventaja de facilitar un rastreo osteoarticular total, con lo que pueden poner de manifiesto la afección concomitante de otras zonas corporales, clínicamente silentes.

Tomografía computarizada

Con esta técnica se evalúa de forma precisa la afección ósea y discal. Asimismo, hace posible la identificación de los abscesos paravertebrales o intrarraquídeos. Con el advenimiento de la RM su práctica ha quedado un tanto relegada. No obstante, es la técnica de elección como guía de las punciones diagnósticas.

Resonancia magnética

La información que facilita la afección ósea y discal y la presencia de abscesos es similar a la que proporciona la TC. Presenta la importante ventaja de que hace posible la evaluación del compromiso neurológico, tanto de las raíces nerviosas como de la médula. Además, los cambios de señal en los cuerpos vertebrales se observan en fases muy precoces, antes de que se evidencien cambios destructivos.

Cabe recomendar la práctica sistemática de una RM (fig. 113-1) ante una sospecha fundada de espondilodiscitis infecciosa, para disponer de una mejor delimitación del proceso y apoyar la planificación terapéutica. La práctica de una RM de control puede no ser necesaria si se constata una buena evolución clínica.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

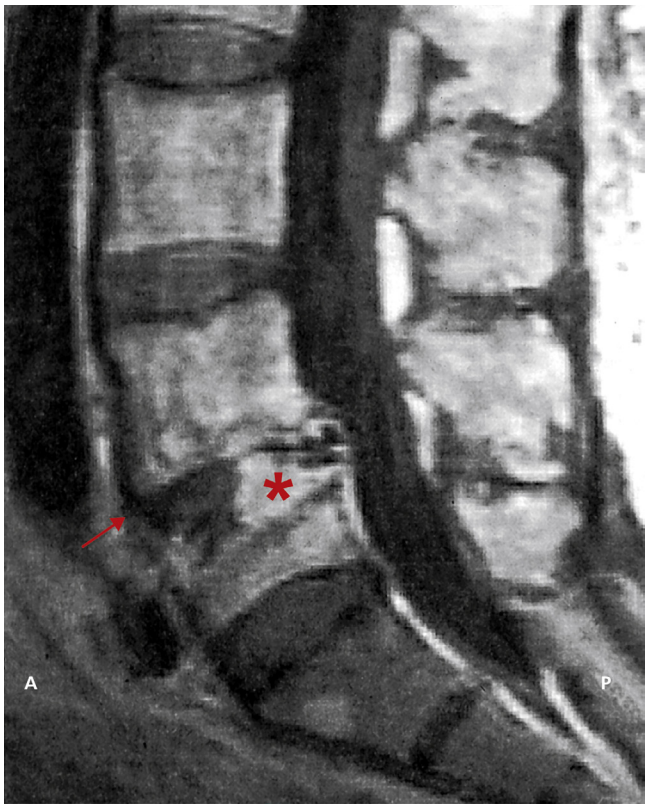


Figura 113-1 Espondilodiscitis bacteriana. Corte sagital de RM en secuencias potenciadas en T2. Se observan signos de espondilodiscitis D10-D11 *(flecha)*, con aumento de la señal en el disco intervertebral *(asterisco)*, cambios de edema óseo en los cuerpos vertebrales, erosiones y colapso del cuerpo de D11, y componente inflamatorio prevertebral.

Además, la RM permite establecer el diagnóstico diferencial entre la espondilodiscitis infecciosa y la artritis infecciosa de las articulaciones interapofisarias, dos entidades que cursan con manifestaciones clínicas prácticamente idénticas. Se estima que la artritis infecciosa de las articulaciones interapofisarias supone alrededor del 10% de las infecciones de la columna vertebral. *S. aureus* es el principal microorganismo causal (80%).

Diagnóstico etiológico

Sentado el diagnóstico clínico-radiológico, es preciso poner en marcha una estrategia encaminada a establecer el microorganismo causal. No pueden realizarse asunciones etiológicas definitivas a partir del cuadro clínico o de las técnicas de imagen.

Se practicarán de forma sistemática, incluso en ausencia de fiebre, hemocultivos seriados; son positivos en el 50% de los casos de espondilodiscitis producidas por bacterias piógenas. Es importante tener en cuenta la brucelosis, por lo que se recomienda la práctica habitual de un rosa de Bengala, cuyo resultado, obtenido en pocos minutos, tiene una gran sensibilidad y especificidad diagnóstica. Debe practicarse la prueba del PPD, aunque los resultados se interpretarán con cautela.

Ante resultados negativos de los hemocultivos y pruebas serológicas es necesario obtener una muestra de la vértebra lesionada para estudio microbiológico y anatomopatológico, preferiblemente mediante una punción-biopsia dirigida por TC. El material obtenido se procesará sistemáticamente en medios adecuados para bacterias aerobias, anaerobias, micobacterias y hongos; la práctica de la técnica de la PCR probablemente puede incrementar la rentabilidad diagnóstica, aunque aún no se dispone de información suficientemente contrastada. La negatividad de estos resultados puede hacer considerar la realización de una biopsia a cielo abierto en casos muy seleccionados. La observación de granulomas caseificantes permite asumir una etiología tuberculosa.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Desde un punto de vista clínico, el diagnóstico diferencial deberá realizarse con las enfermedades capaces de determinar una raquialgia de características inflamatorias, esencialmente con las espondiloartritis y las metástasis. Desde un punto de vista radiológico, el diagnóstico diferencial se establecerá con las entidades capaces de causar espondilodiscitis aséptica. Cabe recordar que, en las fases iniciales, la expresividad radiológica de las espondilodiscitis es mínima. Por ello, la presencia de signos radiológicos de artrosis, anomalías de transición, signos de hiperostosis o de distrofia de crecimiento vertebral no debe descartar de forma sistemática la existencia de una colonización infecciosa.

PRONÓSTICO

Las espondilodiscitis que se presentan en el contexto de una sepsis, especialmente si afectan a pacientes inmunodeprimidos o de edad avanzada, pueden comportar un riesgo vital, por lo que la monitorización clínica debe ser estricta.

La instauración de una terapéutica adecuada suele limitar la evolución del proceso destructivo, pero casi nunca se consigue mantener una indemnidad morfológica total. Se observan secuelas hasta en un 40% de los casos. Habitualmente son poco relevantes y se manifiestan en forma de raquialgia mecánica, aunque en ocasiones pueden observarse alteraciones estructurales graves. El pronóstico funcional se relaciona claramente con la precocidad del diagnóstico y con la rapidez en la instauración de las medidas terapéuticas.

TRATAMIENTO

La premura con la que debe instaurarse el tratamiento antibiótico dependerá del contexto en el que se presente la espondilodiscitis. En los casos que cursan con sepsis o fiebre muy elevada deberá iniciarse en el intervalo de pocas horas una antibioterapia empírica, tras la extracción de muestras para hemocultivos y, si es posible, la práctica de una punción vertebral. Si el curso es subagudo, el tratamiento puede retrasarse unos días, mientras se espera el resultado de los hemocultivos y de la punción vertebral; si estos resultados son negativos deberá decidirse, según los casos, entre iniciar una antibioterapia empírica o repetir la punción. El espectro de la antibioterapia empírica debe cubrir *S. aureus* y los bacilos gramnegativos; la combinación de cloxacilina y una cefalosporina de tercera generación es una razonable posibilidad entre otras opciones. La identificación definitiva del microorganismo permitirá la reconsideración de la antibioterapia según el antibiograma. El empleo de betalactámicos comporta la utilización de la vía i.v. durante 6 semanas, con la posibilidad, en una fase posterior, de prolongar el tratamiento p.o. según los casos. Las fluoroquinolonas p.o. son el tratamiento de elección para las espondilodiscitis producidas por bacilos gramnegativos sensibles a estos antibióticos. La combinación oral de rifampicina y fluoroquinolonas es una buena alternativa como antibioterapia empírica, en los casos de espondilodiscitis supuestamente producidas por bacterias piógenas de etiología no filiada, aunque la progresiva observación de cepas de *E. coli* de sensibilidad disminuida puede ser un factor limitante, y en el tratamiento de las espondilodiscitis producidas por *S. aureus;* la duración recomendada para estas pautas orales es de unas 8 semanas.

El tratamiento de las espondilodiscitis tuberculosa y brucelar es el mismo que para estas infecciones en otras localizaciones. El tratamiento más adecuado de las espondilodiscitis candidiásicas no está bien establecido.

El reposo del paciente en un lecho duro durante las primeras semanas de tratamiento es imprescindible para lograr una buena estabilidad de la columna vertebral. Progresivamente se permitirá la deambulación tras inmovilizar la columna con un corsé ortopédico, al menos durante 2 meses.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La intervención quirúrgica no suele ser necesaria para curar la gran mayoría de los casos de espondilodiscitis. La constatación de abscesos en la RM no comporta habitualmente una actuación quirúrgica. Tanto en los abscesos paravertebrales como en los epidurales, el drenaje quirúrgico se indicará únicamente si aparecen datos clínicos de compresión neurológica o persisten los síntomas clínicos a pesar de la antibioterapia, lo que puede ocurrir en los abscesos de gran tamaño. El control evolutivo de los pacientes con espondilodiscitis infecciosa es a veces notablemente difícil, por la persistencia de algunos datos clínicos como el dolor, que puede también estar relacionado con problemas mecánicos, y de alteraciones en las técnicas de imagen que pueden persistir durante meses; estas situaciones se deben abordar con sentido clínico y una interpretación cuidadosa de todos los datos. Una vez curado el proceso infeccioso, si han aparecido anomalías graves de la estática vertebral se recurrirá a la cirugía ortopédica.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Colmenero JD, Ruiz-Mesa JD, Sanjuan-Jimenez R, Sobrino B, Morata P. Establishing the diagnosis of tuberculous vertebral osteomyelitis. Eur Spine J 2013;(Suppl 4):579-86.

Euba G, Narváez JA, Nolla JM, Murillo O, Narváez J, Gómez-Vaquero C, et al. Long-term clinical and radiological magnetic resonance imaging outcome of abscess-associated spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis under conservative management. Semin Arthritis Rheum 2008;38:28-40.

Lora-Tamayo J, Euba G, Narváez JA, Murillo O, Verdaguer R, Sobrino B, et al. Changing trends in the epidemiology of pyogenic vertebral osteomyelitis: the impact of cases with no microbiologic diagnosis. Semin Arthritis Rheum 2011;41:247-55.

Nolla JM, Ariza J, Gómez Vaquero C, Fiter J, Bermejo J, Valverde J. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis in nondrug users. Semin Arthritis Rheum 2002;31:271-8.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ARTROPATÍAS MICROCRISTALINAS

Capítulo 114

E. Pascual Gómez

GOTA

CONCEPTO

La gota se caracteriza por el depósito de cristales de urato monosódico, sobre todo en estructuras articulares y periarticulares; la formación de cristales requiere concentraciones elevadas de ácido úrico en suero y precede a la aparición de síntomas. Los cristales de urato son reconocidos como señal de peligro por el sistema inmunitario nativo induciendo inflamación tras la producción de IL-1β por los macrófagos, vía patogénica común con la artritis por pirofosfato cálcico y las enfermedades autoinflamatorias. Clínicamente se caracteriza por presentar episodios de artritis aguda, que al principio suelen ser autolimitados y recurrentes pero que, en ausencia de diagnóstico y/o tratamiento adecuado, llegan a ser en poliarticulares y persistentes. En el curso de la gota pueden aparecer nódulos palpables formados por cristales de urato que se conocen como tofos. Durante los períodos intercríticos existe inflamación subclínica ligada a los cristales de urato, y a ella —y a los ataques— se ha atribuido el aumento de riesgo a sufrir infartos de miocardio y otras complicaciones arterioscleróticas que presentan los pacientes gotosos. Los cristales de urato monosódico se hallan invariablemente en el líquido sinovial de las articulaciones inflamadas, permitiendo un diagnóstico simple e inequívoco. El depósito de cristales de urato es reversible, y la normalización de la uricemia resulta en la disolución de los cristales de forma que la enfermedad se ha considerado curable (fig. 114-1).

EPIDEMIOLOGÍA

La gota es consecuencia de la hiperuricemia. Los valores séricos de ácido úrico antes de la pubertad son muy bajos. Los niños, salvo defectos enzimáticos excepcionales, no padecen gota. Tras la pubertad, en los varones se alcanzan los valores que se mantendrán a lo largo de la vida, aunque suelen aumentar ligeramente con los años. En las mujeres, el aumento de los niveles de uricemia producido tras la pubertad es pequeño, aumentando a cifras cercanas —pero menores a las de los varones— después de la menopausia. Esta distribución de los niveles de ácido úrico explica la observación de Hipócrates de que las mujeres no padecen gota antes de la menopausia, observación que con muy raras excepciones sigue siendo válida. Es frecuente observar varios miembros de una misma familia afectados de hiperuricemia y gota, presumiblemente por la existencia de predisposición genética, aunque los hábitos dietéticos comunes también desempeñan un papel. De manera generalizada la prevalencia de la gota está aumentando; el factor común parece ser la adquisición de hábitos dietéticos menos saludables, que también explican su asociación al síndrome metabólico.

FISIOPATOLOGÍA

Formación y depósito de cristales

La nucleación y crecimiento de cristales de urato monosódico requiere concentraciones séricas de ácido úrico en niveles de supersaturación (superiores a 7 mg/dL [420 mmol/L]). A pesar de que la precipitación de cristales de urato monosódico precisa valores de ácido úrico por encima del nivel de saturación, sólo un porcentaje reducido de individuos con hiperuricemia padece gota, aunque su prevalencia aumenta con el incremento del ácido úrico, acercándose al 50% cuando la concentración de ácido úrico supera los 9 mg/dL (530 mmol/L). Por otro lado, el depósito de cristales de urato precede a los ataques de gota —a veces largo tiempo, como sugieren los primeros ataques poliarticulares—. Se ha hallado depósito articular de cristales en alrededor de un quinto de sujetos hiperuricémicos (con uricemias superiores a 8 mg/dL); en este momento el significado de este hallazgo es incierto. El hallazgo de valores elevados de ácido úrico sérico en ausencia de gota o insuficiencia renal se denomina *hiperuricemia asintomática* y recibe una consideración diferente de la gota, con la que no se debe confundir, y se considera que no requiere tratamiento.

Los cristales de urato se disuelven tras la fijación con formol, por lo que en las preparaciones histológicas habituales solamente se observa la reacción inflamatoria que se asocia a su depósito; los cristales son claramente visibles en cortes histológicos realizados por congelación. Estudios ecográficos han permitido determinar que los cristales de urato se depositan en la superficie del cartílago articular (fig. 114-2) —localización confirmada por observaciones artroscópicas—; la presencia de artrosis parece favorecer el depósito de cristales y la gota consiguiente, lo que explicaría la preferencia de la enfermedad por articulaciones de carga. Ecográficamente también se ha demostrado la frecuente formación de cristales en tendones —como el rotuliano, el aquíleo, o en los tendones flexores de los dedos en gota avanzada— y ligamentos donde no suele producir síntomas quizás por encontrarse alejados de estructuras sinoviales. En gota de cierta evolución pueden aparecer erosiones radiográficas que se deben al crecimiento adyacente a hueso o intraóseo de tofos. Diversas técnicas de imagen están mostrando que el depósito de cristales de urato es bastante más amplio y precoz de lo que se ha

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Figura 114-1 Mano con tofos subcutáneos antes **(A)** y 2 años después del tratamiento con alopurinol **(B).** Esta figura muestra la reversibilidad del depósito de los cristales de urato monosódico.

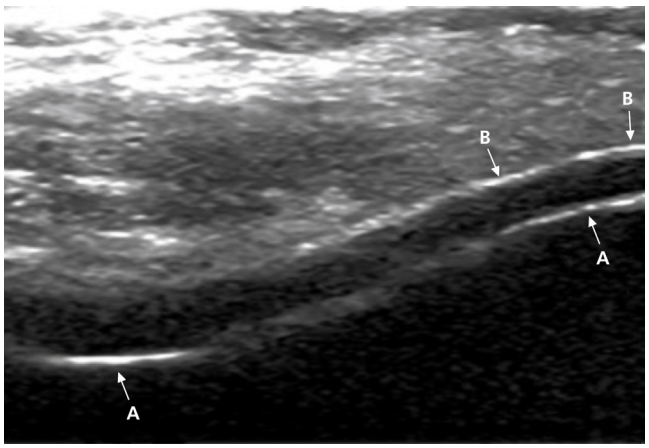


Figura 114-2 Ecografía que muestra el cartílago articular y el hueso cortical subyacente (A) de la cara anterior del cóndilo y el espacio intercondilar de la rodilla. Una línea (B) en la superficie del cartílago articular muestra el depósito de cristales de urato. (Imagen por cortesía del Dr. Agustín Martínez.)

venido pensando, y con toda probabilidad precede a la gota clínica. La magnitud total del depósito de cristales se va incrementando mientras persiste la hiperuricemia, y de momento carecemos de la técnica para cuantificarlo adecuadamente.

Los cristales de urato producen inflamación al ser tomados como una señal de peligro por los mecanismos de inmunidad innata, activando el inflamosoma e induciendo la producción de la interleucina proinflamatoria IL-1β por monocitos con la consiguiente inflamación. Los episodios de inflamación articular —que puede ser muy intensa— son la marca clínica de la enfermedad, pero de igual importancia es la inflamación subclínica y persistente que se produce en los depósitos de cristales en ausencia de síntomas. La inflamación asociada a los cristales de urato —clínica y silente— parece ser la razón por la que la gota resulta ser un factor de riesgo independiente para sufrir infarto de miocardio —consecuencia de la arteriosclerosis favorecida por la inflamación—. En ausencia de tratamiento, los ataques agudos de artritis gotosa suelen resolverse espontáneamente; esta resolución parece debida a un cambio en el patrón de producción de citocinas, de proinflamatorias por los monocitos al inicio del ataque a antiinflamatorias por los monocitos transformados en macrófagos unos días después. El desencadenante mejor definido de un ataque de gota es el descenso rápido de la uricemia que sigue al comienzo de tratamiento hipouricemiante; el tratamiento de la gota con uricasa resulta en un descenso muy rápido y profundo de la uricemia, dando lugar a ataques particularmente intensos y poliarticulares.

Mecanismos de producción de hiperuricemia

El ácido úrico es el resultado final del catabolismo de las purinas en el ser humano y algunos primates. El resto de los mamíferos, al poseer el enzima uricasa, transforman el ácido úrico en alantoína, mucho más soluble; por ello, sus valores séricos de ácido úrico son siempre bajos, y no padecen gota.

Las cifras séricas de ácido úrico aumentan por dos posibles mecanismos: 1) disminución del aclaramiento renal de ácido úrico, que es el mecanismo más común, y 2) aumento de la síntesis —que suele acompañarse de excreción renal aumentada y mayor incidencia de nefrolitiasis—.

Hiperuricemia por defecto de excreción renal de ácido úrico

Este mecanismo es responsable de la mayoría de las hiperuricemias. La excreción renal de ácido úrico es compleja ya que, tras filtrarse en el glomérulo, el ácido úrico se reabsorbe en gran parte por el túbulo, secretándose de nuevo distalmente, de forma que sólo entre un 6%-9% del ácido úrico filtrado es excretado finalmente. Las moléculas transportadoras de ácido úrico en las células tubulares (de las que la URAT-1 es la más relevante, cuyo bloqueo por la benzbromarona explica su modo de acción al aumentar el aclaramiento renal de ácido úrico) han sido identificadas recientemente.

La asociación de gota con el síndrome metabólico es habitual, y explica la prevalencia de gota en este grupo; esta asociación representa la causa identificable más común de hiperuricemia y gota en este momento. La restricción de la ingesta calórica en estos pacientes resulta en una mejora del aclaramiento de ácido úrico y la consiguiente disminución de la uricemia. El uso de diuréticos es causa común de hiperuricemia y gota —y es causante frecuente de la gota en mujeres de mayor edad—, al dar lugar, a través de la depleción de volumen, a una disminución de la filtración glomerular y un aumento de la absorción tubular de ácido úrico. Otros fármacos, como la aspirina en dosis bajas (en dosis altas es uricosúrica), el ácido nicotínico, el etambutol, la ciclosporina A y el tacrolimus (responsables de la hiperuricemia y gota en trasplantados), pueden causar hiperuricemia por disminución de la excreción renal a través de mecanismos mal definidos. La pirazinamida disminuye la excreción renal al inhibir la secreción tubular de ácido úrico.

La hiperuricemia que acompaña al hipotiroidismo, al hiper- e hipoparatiroidismo y al seudohipoparatiroidismo es probablemente de origen renal. La intoxicación crónica por plomo reduce el aclaramiento renal de ácido úrico y es causa de hiperuricemia y de la llamada *gota saturnina.*

La insuficiencia renal, por simple déficit de filtración glomerular, aunque se acompaña de hiperuricemia a veces muy marcada, sólo en raras ocasiones se acompaña de gota o tofos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Hiperuricemia por aumento de síntesis de ácido úrico

Defectos enzimáticos

Se han descrito dos defectos enzimáticos asociados a aumento acusado de la síntesis de ácido úrico, incremento de la excreción renal y nefrolitiasis: la ausencia total o parcial de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa, cuyo defecto ocasiona la falta de reutilización de purinas rescatadas de la vía catabólica para sintetizar nuevos nucleótidos, con el subsiguiente aumento de las purinas que llegan al final de la vía, y con ello de la cantidad de ácido úrico formado, y el aumento de la actividad de la 5-fosforribosil-1-pirofosfato-sintetasa (de la que se han detectado al menos tres variantes), que ocasiona un aumento de la síntesis de 5-fosforribosil-1-pirofosfato intracelular, factor importante en la síntesis de ácido úrico. Ambos defectos se transmiten ligados al cromosoma X. La ausencia de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa es el sustrato de la enfermedad de Lesch-Nyhan, que afecta a niños que, además de gota y litiasis renal, padecen retraso mental, tendencia a la automutilación, coreoatetosis y espasticidad. Los niños en edades muy tempranas, y debido al elevado aclaramiento del ácido úrico, no padecen gota pero pueden tener litiasis e insuficiencia renal causados por un aumento de la excreción renal de ácido úrico. Los pacientes afectados por glucogenosis de tipo I (enfermedad de von Gierke) padecen hiperuricemia por aumento de síntesis y disminución de su excreción renal.

Aumento del catabolismo de las purinas

En la mayoría de los pacientes con hiperuricemia por aumento de síntesis de ácido úrico, la anomalía subyacente es un aumento del catabolismo de las purinas. Se observa en enfermedades mielo- y linfoproliferativas, mieloma múltiple u otros tumores. Otras enfermedades como anemias hemolíticas, anemia perniciosa, hemoglobinopatías y policitemia vera, así como la destrucción de gran cantidad de células durante el tratamiento de neoplasias y probablemente la psoriasis extensa, también resultan en un aumento de producción y excreción de ácido úrico.

La ingestión de alcohol, además de reducir la excreción renal de ácido úrico, eleva el nivel de uricemia en mayor medida al aumentar su formación, acelerando el catabolismo del ATP. La ingestión de cerveza aumenta la uricemia todavía en mayor medida que otras bebidas alcohólicas por su alto contenido en guanosina.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de la gota son consecuencia directa de la presencia de cristales de urato monosódico y son esencialmente de dos tipos: a) inflamación, por lo general articular, pero que puede aparecer en otras estructuras sinoviales, como bolsas serosas o vainas de deslizamiento tendinoso, y b) aparición de nódulos formados por un depósito de cristales rodeados de una zona adyacente de tejido inflamatorio llamados *tofos*. En relación directa con la gota o con el aumento de excreción de ácido úrico puede también afectarse el riñón, habiéndose descrito tofos en la médula renal que posiblemente contribuyan a la disminución de la función renal de algunos gotosos no tratados de larga evolución.

En ausencia de tratamiento, la magnitud del depósito de cristales aumenta lentamente y se extiende a nuevas localizaciones; la aparición de episodios de artritis aguda —u ocasionalmente de tofos— indica al clínico la existencia del depósito de urato subyacente. Los ataques iniciales monoarticulares probablemente ocurren de forma precoz en relación con el inicio del depósito de urato. Comienzos poliarticulares, de artritis persistente o presentación en forma de tofos indican un comienzo tardío en relación con el inicio de este depósito. El tratamiento de la gota es eficaz; los estadios avanzados implican falta de diagnóstico o tratamiento, tratamiento inadecuado y ocasionalmente presentación tardía de la enfermedad en relación con el inicio del depósito de cristales.

Artritis gotosa

La inflamación de articulaciones u otras estructuras sinoviales constituye la manifestación clínica habitual de la gota. La descripción clásica de una artritis aguda, localizada en una mitad de los casos en la articulación metatarsofalángica del dedo gordo del pie —que origina la clásica podagra— o bien en el tarso, el tobillo, la bolsa preaquílea o prerrotuliana, la rodilla, la muñeca (donde se puede asociar a edema de la mano, probablemente por dificultades de drenaje linfático) o alguna articulación metacarpofalángica o interfalángica de la mano o en la bolsa olecraniana, es válida para la mayoría de las ocasiones y suele ser la forma de inicio de la enfermedad. En ocasiones la gota comienza con inflamación simultánea en más de una articulación.

Síntomas menores como dolores en pies variables de lugar o intensidad en un corto espacio de tiempo y a veces asociados a algo de eritema y/o tumefacción no son raros. En pacientes de larga evolución puede apreciarse dolor continuo de pies, dolor en rodillas y limitación de la flexoextensión, síndrome de túnel carpiano, pérdida de desteridad en manos o rigidez general. Esporádicamente la aparición de tofos sin artritis previa llama la atención sobre la enfermedad. Excepcionalmente, se describe artritis en otras articulaciones no mencionadas —como en la articulación acromioclavicular o en la columna lumbar o cadera—, y la posibilidad de gota debe considerarse ante toda artritis no filiada y también en tumoraciones yuxtaarticulares. Se han descrito ataques de gota en rodillas en las que se había implantado una prótesis.

Es habitual que los primeros ataques de gota tengan un comienzo agudo, en ocasiones nocturno, y que la intensidad máxima se alcance en pocas horas. Dejados a su evolución natural, los ataques ceden en escasas semanas. La inflamación articular suele ser intensa y las articulaciones afectas pueden ser muy dolorosas, no soportando en ocasiones ni la más ligera presión; sin embargo, esta no es una regla estricta y la artritis puede tener inicio solapado, duración prolongada e intensidad moderada.

En articulaciones —o estructuras sinoviales— situadas superficialmente, como la clásica podagra, tarso, tobillo, muñeca, bolsa olecraniana o tendón de Aquiles, puede haber eritema local intenso, que más tarde resulta en descamación cutánea. La inflamación de articulaciones situadas profundamente —como la rodilla— cursa habitualmente sin signos cutáneos. Los ataques, cuando ocurren en la muñeca, producen un importante edema en el dorso de la mano y los del tarso, eritema y edema local, y no deben confundirse con una celulitis.

Tras el cese de un ataque de gota, espontáneamente o tras tratamiento, el paciente queda asintomático (algunos refieren cierta sensación de rigidez articular o pequeñas molestias) hasta la aparición de nuevos episodios similares en la misma u otra articulación. La norma es que con el tiempo, en ausencia de tratamiento, los episodios tiendan a ser más frecuentes, más intensos y de mayor duración. En pacientes no tratados puede ocurrir que la inflamación articular llegue a ser crónica y persistente, fija en una o varias articulaciones, en ocasiones sucediendo unas articulaciones a otras sin período asintomático intermedio y dando lugar a una artropatía crónica muy invalidante. La evolución en diferentes pacientes es diversa; así, mientras algunos presentan rápidamente ataques de gota intensos y frecuentes, en otros transcurren años entre ataques y nunca llegan a tener manifestaciones importantes. Los ataques agudos de pequeñas articulaciones no suelen acompañarse de afectación general. Cuando la inflamación afecta una articulación mayor y es intensa, o si la gota es poliarticular, pueden aparecer signos generales de enfermedad, fundamentalmente leucocitosis y fiebre, simulando un proceso infeccioso.

Ciertos factores desencadenantes pueden influir en el inicio de los ataques de gota. Así, es frecuente que acompañen a procesos inflamatorios agudos o aparezcan después de intervenciones quirúrgicas, sobre todo si no se mantiene profilaxis con colchicina en el postoperatorio; los médicos que atienden a este tipo de pacientes deben estar familiarizados con este problema, que también ocurre en la artritis por pirofosfato cálcico. Algunos enfermos relacionan los ataques con el abuso de bebidas alcohólicas o de ingestión alimentaria y en otras ocasiones con traumatismos locales. La disminución rápida de la uricemia —habitual al iniciar los tratamientos hipouricemiantes— es el desencadenante mejor caracterizado de los ataques de gota, cuya prevención se discutirá en Tratamiento.

Gota tofácea

La gota tofácea implica ausencia de diagnóstico a pesar de manifestaciones recurrentes previas o tratamiento inadecuado. Los tofos son nódulos formados por cristales de urato monosódico rodeados por una

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

reacción granulomatosa, y que cuando son superficiales resultan palpables. Suelen aparecer tras una evolución prolongada de la enfermedad y crecen lentamente por aposición de nuevos cristales, siempre que los niveles séricos de ácido úrico permanezcan elevados. Pueden ser la primera manifestación de la enfermedad, tal y como ocurre en los tofos que aparecen sobre las articulaciones interfalángicas distales artrósicas (nódulos de Heberden) de personas mayores tratadas con diuréticos o en pacientes trasplantados tratados con ciclosporina A. Cuando la uricemia se normaliza, los cristales depositados en los tofos se disuelven lentamente, haciéndose más blandos y disminuyendo de tamaño hasta desaparecer; cuando con el tratamiento se alcanzan uricemias más bajas la disminución del tamaño de los tofos es más rápida.

Clínicamente pueden apreciarse en la superficie de extensión de los codos, en la proximidad de diversas articulaciones de la mano a lo largo de algunos tendones, como el aquíleo, en diversas localizaciones de los pies o cerca de las rodillas. A menudo, el color blanco de los tofos se aprecia a través de la piel; también pueden aparecer tofos cutáneos (v. fig. 114-1 A). Una localización singular es el borde externo del pabellón auricular, donde son fácilmente apreciables como pequeños agregados blanquecinos y opacos a la transiluminación, lo que permite diferenciarlos de otras formaciones locales. En ocasiones se aprecian tofos cutáneos, visibles a través de la epidermis; también en la piel pueden aparecer ampollas de contenido blanco, formado exclusivamente por cristales de urato monosódico. Raras veces se han apreciado en la esclerótica, la córnea, el cartílago nasal, los párpados, la laringe, las válvulas mitral y tricúspide, y la pared aórtica, intrarraquídeos y en la médula renal.

Los tofos situados en el interior o la proximidad de articulaciones pueden causar lesión estructural y originar una artropatía crónica deformante característica; el crecimiento de tofos adyacente e invadiendo el hueso articular es el causante de las erosiones radiológicas (fig. 114-3). Los tofos de crecimiento intraarticular pueden alterar el rango de motilidad y, en la rodilla, limitar la extensión. Los tofos más superficiales pueden fistulizarse al exterior, dejando salir un material blanco compuesto exclusivamente por cristales de urato monosódico; estos tofos fistulizados pueden infectarse.

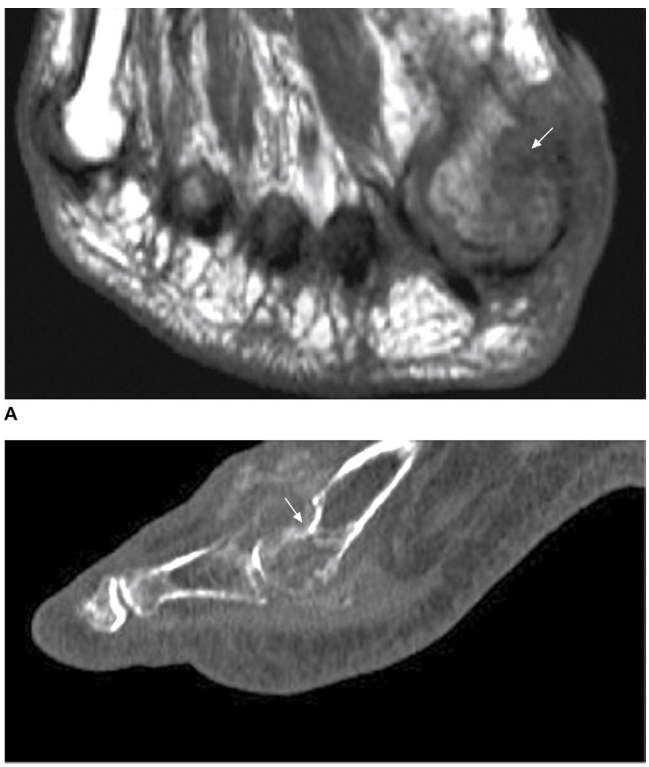


Figura 114-3 **A.** Imagen de RM (T1) que muestra un tofo que ocupa una erosión *(flecha)* en la cabeza del primer metatarsiano. La zona gris oscura circundante sobre la que está la *flecha* indicadora es parte del mismo tofo. **B.** TC de la misma lesión que muestra la erosión *(flecha).* La zona gris más clara sobre la que está la *flecha* corresponde al mismo tofo. Estas dos imágenes revelan que las erosiones en articulaciones gotosas están producidas por tofos, probablemente al crecer. (Imágenes por cortesía del Servicio de Radiología y RM del Hospital General Universitario de Alicante.)

Nefropatía úrica

Función renal

En la mayoría de los enfermos con hiperuricemia o gota, incluso tras una larga evolución, la función renal no suele alterarse de forma significativa, pero cuando esta se deteriora suele ser atribuible a alguna enfermedad asociada como hipertensión, diabetes mellitus, dislipemia o arteriosclerosis, aunque la responsabilidad de la gota en la insuficiencia renal no está del todo aclarada. El tratamiento adecuado de la hiperuricemia causante de la gota puede tener una influencia favorable sobre la función renal. La gota desarrolla con frecuencia insuficiencia renal en la denominada *nefropatía familiar asociada a hiperuricemia y gota,* de transmisión autosómica dominante, caracterizada por una marcada infraexcreción de purinas, riñones pequeños e hipertensión arterial, y en la gota asociada a nefropatía por plomo; aunque ambos procesos son de baja prevalencia.

Litiasis renal

Los enfermos con gota padecen con más frecuencia que los controles litiasis renal por cálculos de ácido úrico. Una mayor síntesis de purinas, responsable de la hiperuricemia en un grupo minoritario de casos, seguido del aumento de la excreción urinaria de uratos, es el factor más importante. Un 50% de los sujetos con uricosuria superior a 1100 mg/24 h (6740 mmol/24 h) sufre este problema.

También presenta relación con el nivel sérico de ácido úrico, por lo que el 50% de los sujetos con uricemia de 13 mg/dL (765 mmol/L) o superior sufre litiasis renal. Los pacientes con gota también sufren litiasis cálcica con mayor frecuencia. Se ha postulado que la precipitación inicial de cristales de ácido úrico podría servir de centro de nucleación para otros tipos de cristales.

Nefropatía úrica aguda

Sin relación con la gota, se debe a un depósito masivo de cristales de ácido úrico en los túbulos excretores renales como consecuencia de un aporte masivo de ácido úrico al riñón. Se asocia con leucemias o tumores, sobre todo a causa de la masiva destrucción celular provocada por el tratamiento, y probablemente tras ejercicio excesivo, convulsiones o rabdomiólisis.

Asociaciones clínicas

La asociación de gota con obesidad y alimentación excesiva se conoce desde antiguo y se ha confirmado en diversos estudios epidemiológicos. La hiperuricemia se considera parte del síndrome metabólico y parece que la obesidad es el factor común que relaciona la gota con otras alteraciones asociadas, como diabetes, hiperlipemia, hipertensión y arteriosclerosis. La asociación de la gota con la arteriosclerosis y sus complicaciones se produce en gran medida a través del síndrome metabólico aunque se ha demostrado que la gota es un factor de riesgo independiente añadido —evidenciado por la ya mencionada asociación independiente entre gota e infarto de miocardio; el riesgo relativo es mayor cuando la gota es más grave, y datos recientes indican que también en mujeres mayores—. Esta asociación podría explicarse por la inflamación subclínica persistente que los pacientes con gota sufren en las articulaciones en las que tienen cristales; ya que el objetivo principal del tratamiento de la gota es disolver los cristales causantes de la inflamación, esta asociación parece justificar un tratamiento precoz.

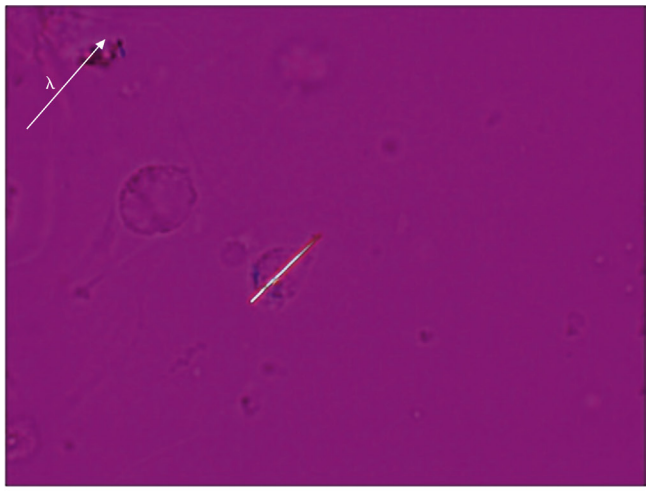
■ DIAGNÓSTICO

Identificación de cristales

El hallazgo de cristales de urato monosódico en el líquido sinovial (fig. 114-4 A y B) o en material obtenido de tofos (v. fig. 114-3 C) (aspirando con una aguja intramuscular sale material suficiente en el interior de la luz de la aguja) es diagnóstico y patognomónico de

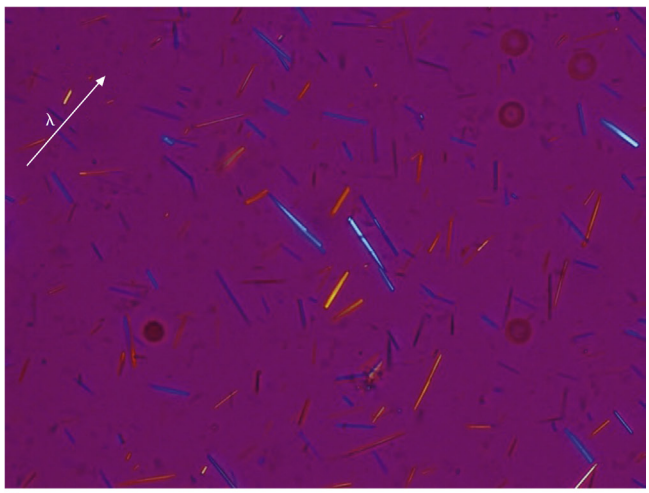
© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.



A

B



C

Figura 114-4 **A** y **B.** Cristales de urato monosódico intracelulares en líquido sinovial obtenido durante un ataque de gota (600 ×). **C.** Cristales de urato monosódico (aciculares) obtenidos mediante punción de un tofo (600 ×). El color del cristal se debe a su orientación en relación con el eje del compensador rojo (λ) e indica la birrefringencia negativa del urato monosódico.

gota. Mediante un microscopio provisto de filtros polarizados y un compensador rojo de primer orden, la identificación de estos cristales es rápida y simple, y por su fiabilidad constituye el procedimiento de elección para el diagnóstico. Cuando se desea establecer el diagnóstico entre ataques, pueden encontrarse cristales en el líquido sinovial de articulaciones previamente inflamadas, sobre todo si el paciente no ha recibido tratamiento con fármacos reductores del ácido úrico sérico. Raramente un ataque de gota puede coincidir con una infección articular (habrá cristales de urato monosódico en el líquido sinovial de una articulación infectada) o también pueden coexistir cristales de urato monosódico y cristales de pirofosfato cálcico en el mismo paciente, hallazgo cuya significación clínica es escasa (hay que tratar la gota, que es la única en la que podemos eliminar los cristales; v. Tratamiento).

Interpretación de la concentración sérica de ácido úrico

Al interpretar una elevación de la concentración sérica de ácido úrico como prueba diagnóstica de gota debe tenerse en cuenta que aproximadamente un 7% de los varones adultos sanos tiene niveles de ácido úrico sérico superiores a 7 mg/dL (420 mmol/L). Cuando no hay artritis o litiasis renal asociada, esta hiperuricemia se denomina *asintomática* y no requiere tratamiento (aunque es juicioso evaluar la posible presencia de un síndrome metabólico). Una incorrecta valoración de una concentración elevada de ácido úrico sérico en pacientes con molestias osteoarticulares de otro tipo puede llevar al diagnóstico erróneo de gota y a un tratamiento inoportuno.

Debido a un aumento del aclaramiento renal, el ácido úrico sérico disminuye durante los ataques y puede ser normal, confundiendo al clínico inadvertido. También la reducción rápida de ácido úrico sérico producida por tratamiento farmacológico puede desencadenar un ataque de gota en pacientes no protegidos con colchicina. En estos casos, el ataque de gota coexiste con cifras normales de ácido úrico sérico, como también ocurre cuando los ataques se dan en alguien que recibe tratamiento hipouricemiante (recuérdese que los ataques se deben a la presencia de cristales, no a los valores de ácido úrico sérico).

Valoración de las manifestaciones clínicas

Un ataque típico de *podagra* se considera muy característico de gota; sin embargo, no debe olvidarse que existen otras causas de inflamación de esta articulación. Una historia de ataques repetidos y típicos de podagra —o quizás también de inflamación aguda e intensa en el tarso— en un paciente con valores séricos elevados de ácido úrico se debe probablemente a gota. La afección de otras articulaciones es menos característica y, consecuentemente, el diagnóstico clínico ofrece mayor margen de error. La experiencia y el conocimiento de las patologías alternativas por parte del médico que realiza el diagnóstico también son determinantes.

Cuando la intensidad de los ataques de gota es leve, la inflamación articular puede pasar desapercibida o ser mal interpretada —sobre todo a médicos sin hábito de explorar el aparato locomotor—. El retraso, a veces de años, en el diagnóstico de gota a pesar de episodios inflamatorios recurrentes es bastante habitual y debe ser evitado en una enfermedad que se considera curable.

Cuando las manifestaciones clínicas no son claras pero tienen la suficiente importancia, difícilmente se justifica intentar establecer el diagnóstico mediante la valoración del nivel sérico de ácido úrico o la respuesta terapéutica, dado que la identificación de cristales de urato monosódico en líquido sinovial o material de un tofo es un procedimiento diagnóstico simple que proporciona un diagnóstico inequívoco.

Otras alteraciones analíticas concomitantes

Los episodios de artritis gotosa aguda se acompañan de una reacción de fase aguda, manifestada por elevación de la VSG, la PCR y otros reactantes de fase aguda. Los pacientes con artritis oligoarticular o monoarticular de grandes articulaciones pueden tener una leucocitosis intensa. El líquido sinovial es de naturaleza inflamatoria —con celularidad variable pero siempre elevada— y, por tanto, turbio. Todos estos datos son inespecíficos y simplemente evidencian la presencia de un proceso inflamatorio que la turbidez del líquido sitúa en la articulación.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Alteraciones de imagen

El papel de la radiología en el diagnóstico de la gota es casi nulo. Durante los primeros ataques de gota, y a menudo durante toda la vida, en la radiografía de la articulación afecta sólo se observa tumefacción de partes blandas, que ya es evidente durante la exploración física, por lo que no merece la pena realizar radiografías si se sospecha seriamente este diagnóstico. Sólo la aparición de tofos en estructuras articulares produce cambios radiológicos objetivables. Tales cambios consisten en una disminución de la altura de la interlínea articular y la presencia de erosiones muy características en los márgenes articulares en pacientes en los que, por lo demás, la gota tofácea suele ser obvia y fácilmente detectable en la exploración física, por lo que la imagen radiológica añade pocos datos a su diagnóstico o tratamiento.

Los depósitos de cristales de urato monosódico son fácilmente detectables mediante ecografía, lo que ha permitido determinar los sitios de depósito y estimar su magnitud. En la articulación los cristales urato se depositan en la superficie del cartílago articular, donde se muestran como una línea hiperecoica. Imágenes hiperecoicas sinoviales en tendones como el rotuliano y el aquíleo o ligamentos articulares son habituales, y los depósitos tofáceos son claramente visibles. Aun en estadios intercríticos —asintomáticos— la ecografía Doppler suele mostrar el aumento de vascularización en relación con los depósitos de cristales, indicativo de inflamación persistente. La resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada (TC) muestran bien los tofos, aunque estas técnicas tienen muy escasa utilidad clínica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se plantea en general con otras monoartritis u oligoartritis agudas, sobre todo si cursan con inflamación importante, como las artritis por cristales de pirofosfato cálcico (cuya presentación suele ser clínicamente indistinguible de la gota), artritis por microorganismos piógenos, espondiloartropatías con artritis periférica como el síndrome de Reiter o artritis reactivas, artritis psoriásica u otras monoartritis u oligoartritis menos comunes. Problemas articulares no inflamatorios, como artrosis e incluso afecciones dolorosas extraarticulares (sobre todo en el pie, donde los higromas pueden ser muy dolorosos y cursar con eritema en la parte medial de la articulación metatarsofalángica del primer dedo), o episodios de hemartrosis pueden ser tomados también como ataques de gota. En los pacientes de larga evolución la afección persistente de varias articulaciones, puede ser tomada como una poliartritis como una artritis reumatoide u otra artropatía inflamatoria crónica. Los tofos, sobre todo en la superficie extensora de los codos, pueden confundirse con nódulos reumatoides. El examen sistemático en busca de cristales en los líquidos obtenidos de artropatías no filiadas elimina estas dudas diagnósticas, que en general sólo existen cuando no se examina en busca de microcristales el líquido sinovial, o cuando la familiaridad del médico con la patología de aparato locomotor es escasa.

TRATAMIENTO

Objetivos

Al planificar el tratamiento debe considerarse que la gota se tiene por curable, al ser el depósito de cristales de urato monosódico reversible, ya que se disuelven y desaparecen cuando se normaliza la uricemia. El objetivo principal del tratamiento de la gota es eliminar los cristales sin los cuales desaparece la posibilidad de sufrir inflamación articular. El tiempo requerido para disolverlos es mayor en pacientes con gota de mayor duración. Hasta que los cristales se hayan disuelto por completo deben tratarse los ataques de gota que puedan ocurrir y para evitarlos debe realizarse una profilaxis o prevención de nuevos episodios. Además, deben ser reconocidas y tratadas las entidades asociadas a gota, como es el síndrome metabólico.

Eliminación de los cristales de urato monosódico

La reducción de la uricemia por debajo de su concentración de saturación tiene por objeto disolver los cristales de urato depositados en el organismo hasta su completa eliminación, lo que requiere un tratamiento prolongado.

El momento idóneo para iniciar el tratamiento hipouricemiante es todavía objeto de debate, pero iniciarlo tardíamente implica considerar inocuo el depósito de los cristales, y el mayor riesgo de infarto de miocardio observado en gotosos indica que no lo es. Niveles más bajos de uricemia producen una disolución más rápida de los cristales; parece adecuado, pues, llevar la uricemia, mediante el tratamiento a los niveles más bajos razonablemente alcanzables; en todo caso, es juicioso reducirla por lo menos por debajo de 5 mg/dL. En pacientes con gota de corta evolución los cristales pueden desaparecer del líquido sinovial tras 6 meses a 1 año de control eficaz de la uricemia. Cuando la enfermedad es de mayor duración —y la cantidad de cristales mayor— el tiempo requerido puede ser de 2 o 3 años. La reducción rápida de la uricemia que se produce al iniciar el tratamiento hipouricemiante es un desencadenante de ataques de gota bien conocido. Para evitar ataques debe siempre asociarse a cualquier terapéutica hipouricemiante —al menos durante su comienzo— preventiva de estos ataques, tal y como se describe más adelante en este capítulo. Algunos aspectos prácticos a considerar incluyen:

- El tratamiento hipouricemiante no debe iniciarse durante un ataque de gota, ya que puede prolongarlo —iniciar 2 o 3 semanas tras la resolución es suficiente—.
- Es conveniente explicar a los pacientes que si ocurre un ataque de gota tras el inicio de tratamiento hipouricemiante, es consecuencia de la eficacia de este y no un efecto secundario.
- Cuando ocurre un ataque de gota en un paciente tratado con un hipouricemiante, este no debe suspenderse, ya que las oscilaciones en la uricemia no facilitan la resolución del ataque.

Los valores de uricemia pueden reducirse por dos mecanismos diferentes: disminución de la síntesis de ácido úrico o aumento del aclaramiento renal del ácido úrico. El papel de la dieta se describe al final de este capítulo.

Disminución de la síntesis de ácido úrico

Alopurinol

El alopurinol disminuye la cantidad de ácido úrico formado, ya que este fármaco es un sustrato de la enzima xantina-oxidasa, que lo transforma en oxipurinol; de esta forma, parte de la xantina-oxidasa se desvía de su función natural (el paso de hipoxantina a xantina y el de esta a ácido úrico) con lo que la cantidad de hipoxantina y xantina finalmente oxidadas a ácido úrico disminuye (aumenta la excreción urinaria de xantina e hipoxantina, aunque, al ser estas muy solubles, este aumento no crea ningún problema). El alopurinol es un fármaco eficaz y habitualmente bien tolerado. Interfiere en el metabolismo de la azatioprina y la 6-mercaptopurina con las que no se debe usar. Su mayor inconveniente deriva de sus efectos secundarios; además de erupciones se han descrito necrólisis epidérmica, agranulocitosis, hepatitis granulomatosa y vasculitis, que aunque son ocasionales constituyen el mayor inconveniente de este fármaco. Los datos disponibles indican que la toxicidad se relaciona con la dosis inicial, siendo claramente más frecuente si se inicia en dosis de 300 mg/día que si se comienza con 100 mg/día. Parece prudente —y es la práctica del autor— iniciar en 50 mg/día, subiendo la dosis en 50 mg semanalmente hasta alcanzar 300 mg, momento en que se determina la uricemia alcanzada sobre la que se decide la dosis final. Debe tenerse en cuenta que a menor uricemia alcanzada, más rápida es la disolución de los cristales de urato, o dicho de otra manera al determinar la uricemia a alcanzar estamos decidiendo el tiempo hasta la disolución de los cristales.

En general puede emplearse en todos los pacientes excepto en los que presenten intolerancia. Deben emplearse dosis reducidas en los que presentan insuficiencia renal —sobre todo si el aclaramiento de creatinina es inferior a 50 mL/min—. Debe elegirse el alopurinol en pacientes con gota asociada a litiasis renal, sobre todo si los cálculos son de ácido úrico. La dosis del 300 mg/día —de la que hay un comprimido— se ha convertido en la dosis diaria habitual, pero resulta insuficiente para alcanzar valores de uricemia mínimamente adecuados (al menos < 6 mg/dL) en una tercera parte de los pacientes. Como la disolución de los cristales es más rápida con cifras más bajas de uricemia (es razonable llevarla < 5 mg/dL), bastantes pacientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

requieren dosis > 300 mg/día (450 mg/día y no pocas veces 600 mg/día), estando autorizadas dosis de hasta 900 mg/día, que puntualmente son necesarias. En pacientes con depósito de urato importante —los de larga duración y especialmente la gota tofácea— parece razonable disminuir la uricemia al menos < 4 mg/dL.

Febuxostat

Su mecanismo de acción es similar al alopurinol, aunque aquí la inhibición de la xantina-oxidasa es por acción directa sobre el enzima; sus indicaciones son las mismas. Está especialmente indicado en aquellos pacientes con intolerancia al alopurinol en cualquier grado (aproximadamente 5% de los pacientes), y por su metabolismo hepático parece especialmente indicado con mala función renal —sobre todo si el aclaramiento de creatinina es inferior a 40-50 mL/min—. Es un fármaco útil en aquellos pacientes con gota e insuficiencia renal con uricemias elevadas en las que no parece esperable que el alopurinol llegue a conseguir uricemias suficientemente bajas. Se han notado reacciones cutáneas similares a las del alopurinol en pacientes que ya las habían presentado con este.

Aumento del aclaramiento renal de ácido úrico (uricosúricos)

Benzbromarona

La benzbromarona (50-150 mg/día) es un fármaco de uso restringido. Reduce la uricemia al aumentar el aclaramiento renal de ácido úrico, que está reducida en la mayoría de los pacientes con gota. A raíz de la reciente observación de casos de toxicidad hepática grave con resultado fatal, ha quedado disponible para su utilización en pacientes refractarios al alopurinol por toxicidad de este o por ser refractarios al alopurinol por tener uricemias elevadas asociadas a moderada insuficiencia renal en los que el alopurinol puede resultar insuficiente o en pacientes trasplantados que requieran uso concomitante de azatioprina, junto a la que no debe administrarse alopurinol ni febuxostat. Su mayor problema estriba en que el aumento de excreción de ácido úrico puede ocasionar una litiasis urinaria, por lo que en pacientes con historia de litiasis es prudente alcalinizar la orina y aumentar la ingesta de líquidos para procurar una diuresis abundante. La asociación de alopurinol —que reduce la cantidad total de ácido úrico formado— con benzbromarona suele ser eficaz en pacientes con uricemias muy elevadas y refractarias al alopurinol. El probenecid y la sulfinpirazona son dos uricosúricos no comercializados en España, que ocasionalmente pueden resultar útiles.

Tratamiento de la inflamación articular

La inflamación articular de la gota responde a tratamiento con los fármacos que suprimen la inflamación: AINE y glucocorticoides. El tratamiento con colchicina tiene importancia histórica y ocupa un lugar secundario.

Antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE en dosis adecuadas hacen remitir la inflamación articular en la gota, con una eficacia similar para todos ellos. La dosis inicial (indometacina 100-150 mg/día, naproxeno 1500 mg/día, diclofenaco 200 mg/día) se administra durante las primeras 24-48 h y posteriormente se sigue con una dosis menor hasta la resolución completa de la artritis, que debe ocurrir en pocos días. Los inhibidores de la COX-2 tienen una eficacia similar. El mayor inconveniente de los AINE son los efectos secundarios comunes a este grupo, lo que no es un inconveniente menor, teniendo en cuenta que la gota frecuentemente afecta a personas mayores o con comorbilidades.

Glucocorticoides

En aquellas circunstancias en las que el uso de AINE suponga riesgo por sus efectos indeseables —coexistencia con enfermedad grave como hemorragia digestiva o con algún grado de insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o hipertensión, sobre todo en personas de edad avanzada— los glucocorticoides suponen una alternativa útil y segura para terminar rápidamente con el episodio inflamatorio. Pueden utilizarse diferentes preparaciones orales o parenterales (30 mg diarios de prednisona durante 2 días, disminuyendo hasta suspender en unos 4 días a 1 semana, puede ser una alternativa. Para evitar recurrencias inmediatas es oportuno acompañarlo desde el inicio de 0,5-1 mg de colchicina diario que debe mantenerse). Cuando se tiene certeza diagnóstica, y no exista un proceso séptico concomitante, una alternativa útil y bien tolerada consiste en la inyección de una pequeña dosis única de suspensión cristalina de glucocorticoides (8-20 mg de acetónido de triamcinolona o su equivalente en otro glucocorticoide). Con ello, los ataques suelen ceder rápidamente. Fuera del contexto de la resolución de un ataque de inflamación articular, los glucocorticoides no deben utilizarse nunca en el tratamiento de la gota (véase una excepción en Prevención de los ataques de gota).

Colchicina

El tratamiento con colchicina tiene gran tradición, ya que la respuesta a este fármaco se consideraba antaño como una prueba diagnóstica de gota. Históricamente las dosis recomendadas han sido excesivas, resultando en efectos secundarios gastrointestinales graves; en personas de edad avanzada o con insuficiencia renal una dosis excesiva puede ocasionar toxicidad medular. Un reciente estudio clínico controlado muestra que dosis de 1,5 a 2 mg el primer día tienen una eficacia similar a la de dosis superiores pero con mejor tolerancia. La existencia de alternativas terapéuticas bien toleradas y más eficaces, así como de procedimientos diagnósticos más fiables, han relegado este tratamiento a un lugar secundario.

Prevención de los ataques de gota

Durante las fases intercríticas, la presencia de cristales de urato mantiene en la cavidad articular una ligera inflamación subclínica y asintomática sobre la que se superponen los ataques. La administración de 0,5-1 mg/día de colchicina (o 0,5 mg a días alternos en los que no la toleran diariamente) disminuye esa ligera inflamación, haciéndola más estable, y los ataques de gota ceden o se hacen infrecuentes. La colchicina no influye en la concentración de ácido úrico ni en la precipitación de cristales de urato monosódico en las articulaciones o la formación de tofos, pero permite mantener a los pacientes libres de síntomas mientras se instauran tratamientos destinados a reducir la uricemia y disolver los cristales ya depositados. Cuando no se tolera —o resulta insuficiente a dosis toleradas— puede obtenerse idéntico efecto con dosis pequeñas diarias de AINE (como indometacina, 25 mg/día, o naproxeno, 250-500 mg/día). La duración de la profilaxis no está bien definida, pero debe ser al menos de varios meses tras el inicio del tratamiento hipouricemiante. Debe recordarse que mientras queden cristales de urato en la cavidad articular pueden seguir ocurriendo ataques de gota, y resulta útil explicárselo a los pacientes. Una situación especial la constituyen aquellos pacientes en general con gota de larga evolución que al iniciar tratamiento hipouricemiante presentan ataques de gota a pesar de realizar una profilaxis adecuada con colchicina. En ellos añadir un AINE a dosis baja (25-50 mg de indometacina o 250-500 de naproxeno) o, de existir contraindicación, 5-10 mg de prednisona diario durante un tiempo limitado (1-3 meses) permite iniciar el tratamiento sin ataques. En todo caso, los ataques se van haciendo menos frecuentes tras alcanzar valores normales de uricemia.

Dieta y modificación del estilo de vida

Es muy razonable recomendar una dieta destinada a reducir el peso a aquellos gotosos obesos, que frecuentemente sufren un síndrome metabólico y condiciones asociadas. En estos pacientes la restricción de calorías resulta en una mejoría del aclaramiento renal de ácido úrico, con la consiguiente reducción de la uricemia, y también esta dieta resulta muy beneficiosa para otros problemas asociados al síndrome metabólico. Es también aconsejable que los que ingieren cantidades elevadas de bebidas alcohólicas, sobre todo cerveza, reduzcan este hábito; en una reciente publicación se ha apreciado que el vino en cantidades moderadas no influye sobre la uricemia. Puede ser también recomendable reducir la ingesta de purinas a los que habitualmente las consumen en exceso. Fuera de estas consideraciones, debe tenerse en cuenta que un porcentaje importante de pacientes con gota requerirá tratamiento farmacológico destinado a reducir los valores de uricemia, por lo que, con excepción de quienes tengan hábitos dietéticos

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

excesivos o condiciones asociadas que así lo recomienden, las medidas dietéticas destinadas a reducir los niveles de ácido úrico sérico tienen un papel secundario. Finalmente, cabe considerar que el diagnóstico de gota ofrece una oportunidad a veces precoz para la identificación de un síndrome metabólico y prevenir sus consecuencias.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Abeles AM. Hyperuricemia, gout, and cardiovascular disease: an update. Curr Rheumatol Rep 2015;17:13.

Doherty M, Jansen TL, Nuki G, Pascual E, Perez-Ruiz F, Punzi L, et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? Ann Rheum Dis 2012;71:1765-70.

Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. Nature 2006;440:237-41.

Pascual E, Andrés M, Vela P. Gout treatment: should we aim for rapid cristal dissolution? Ann Rheum Dis 2013;72:635-7.

Pascual E, Sivera F. The time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricemic treatment relates to the duration of gout. Ann Rheum Dis 2007;66:1056-8.

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CRISTALES DE PIROFOSFATO CÁLCICO

CONCEPTO

La enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico se caracteriza por la formación de estos cristales en cartílago articular, fibrocartílago y otras estructuras periarticulares. Tras alcanzar la cavidad articular, se les encuentra regularmente en el líquido sinovial, habitualmente fagocitados. Con menor frecuencia se hallan en bolsas serosas y en tendones. Las manifestaciones clínicas son semejantes a las de la gota, aunque ocurren habitualmente en edades avanzadas, y consisten en episodios de artritis aguda por lo común monoarticulares y autolimitados en ausencia de tratamiento; algunos pacientes presentan formas oligo- o poliarticulares que pueden ser más persistentes y migratorias, y en ocasiones en personas mayores presentan una distribución simétrica similar a la de la artritis reumatoide. En una mayoría de los pacientes, el examen radiográfico muestra la presencia de calcificaciones del cartílago hialino o menisco articular (condrocalcinosis) (fig. 114-5). Finalmente, pueden aparecer formas de artrosis con distribución inhabitual y algunas veces precoz, que puede combinarse con inflamación articular más o menos frecuente. La identificación de cristales de pirofosfato cálcico en líquido sinovial permite un diagnóstico definitivo de la enfermedad. Los términos *condrocalcinosis, seudogota* y *artropatía por pirofosfato* se han utilizado como sinónimos de la enfermedad.

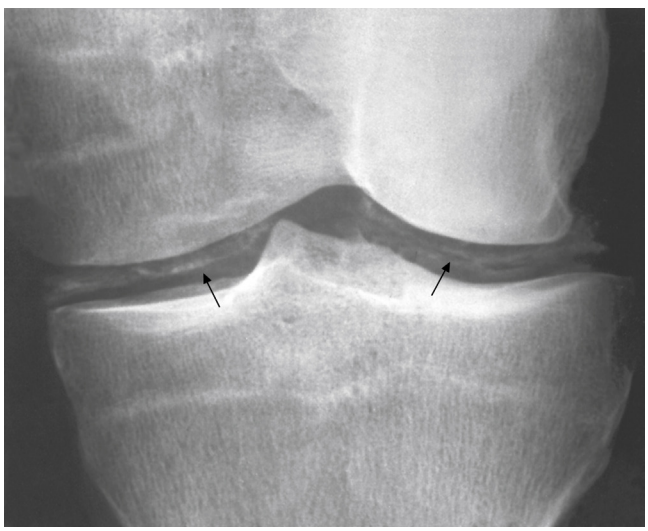


Figura 114-5 Condrocalcinosis de rodilla por depósitos de cristales de pirofosfato en el cartílago y el menisco articular *(flechas)*.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico es una entidad frecuente a partir de los 50 años de edad y supone una de las primeras causas de artropatía aguda y crónica en edades avanzadas. La prevalencia de condrocalcinosis en la población general es de 0,9 por 1000 habitantes y aumenta progresivamente con la edad; suele ser asintomática. La prevalencia de condrocalcinosis puede alcanzar hasta un 10% en individuos con edades comprendidas entre 60 y 75 años, y llegar hasta un 30% en los mayores de 80 años. En las mujeres la prevalencia de condrocalcinosis es algo mayor antes de los 80 años de edad. Las formas familiares o asociadas a enfermedades metabólicas pueden tener un comienzo más precoz. Se estima que las formas asociadas a enfermedades metabólicas representan una minoría; se han descrito formas familiares en diferentes países, lo que representa una forma minoritaria de la enfermedad.

PATOGENIA

Los cristales de pirofosfato cálcico se forman en la capa media del cartílago articular (fig. 114-6 A y B) en el interior de estructuras fibrocartilaginosas como el menisco o el ligamento triangular del carpo, así como en tendones y ligamentos (fig. 114-6 C y D). Su capacidad para dañar el cartílago articular todavía no está bien definida: 1) por un lado algunos pacientes con artritis inflamatoria crónica por cristales de pirofosfato presentan cambios artrósicos importantes que en algunas formas familiares constituyen una artropatía que llega a ser muy invalidante a una edad temprana; 2) por otro, el seguimiento de pacientes con artrosis y condrocalcinosis no ha demostrado una progresión de la artrosis diferente de la artrosis primaria, lo que sugiere que en esa circunstancia no son muy nocivos, y 3) finalmente, en ocasiones se hallan cristales de pirofosfato cálcico en líquido sinovial no inflamatorio de articulaciones con artrosis primaria; también se ha observado condrocalcinosis en rodillas meniscectomizadas en relación con las contralaterales o en articulaciones displásicas. En estos últimos contextos la presencia de cristales de pirofosfato parece consecuencia del proceso reparativo articular. Alguna publicación ha descrito la presencia de estos cristales en otras estructuras, como la válvula mitral o la duramadre.

La formación de cristales de pirofosfato cálcico requiere un aumento del pirofosfato inorgánico (PI). Tanto la producción de PI como el proceso de formación de los cristales de pirofosfato cálcico ocurren en la matriz cartilaginosa extracelular en relación con fibras colágenas y próximo a islotes de condrocitos. Varias enzimas concurren en este proceso: a) ANKH *(ankylosing homolog protein),* un transportador transmembrana que saca el PI de los condrocitos; b) PC-1 *(plasma cell glycoprotein-1)* un tipo de nucleótido-pirofosfato hidrolasa que sintetiza PI, y c) fosfatasa alcalina, que fragmenta e inhibe al PI. La formación de los cristales de pirofosfato cálcico parece deberse a anomalías funcionales de estas enzimas. Por ejemplo, se ha visto un aumento en la formación de pirofosfato por parte de la PC-1 cuando los condrocitos son sometidos a estrés mecánico, lo que puede explicar la presencia de condrocalcinosis en articulaciones de carga, y en situaciones tales como en las rodillas meniscectomizadas, o simplemente la presencia ocasional en artrosis. En el caso de la hipofosfatasia hay menor actividad de la fosfatasa alcalina que deriva en aumento de PI y formación de cristales de pirofosfato. Mutaciones de ANKH en el ratón resultan en un aumento de producción de PI y formación de cristales de pirofosfato cálcico. En su conjunto, el proceso y las razones de la formación de cristales de pirofosfato cálcico en estructuras articulares se comprenden todavía de forma incompleta.

La capacidad de producir inflamación de los cristales se debe a que el sistema inmunitario nativo los reconoce como una señal de peligro y el contacto con los cristales induce en los monocitos la producción de IL-1β con la inflamación subsiguiente; este mecanismo es similar al que ocurre en la gota. El *nod-like receptor* llamado *inflamosoma* es el operativo en las artritis cristalinas. La inflamación está presente durante los episodios agudos, las artritis más persistentes, y al igual que ocurre en la gota hay inflamación subclínica en articulaciones asintomáticas con cristales de pirofosfato cálcico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

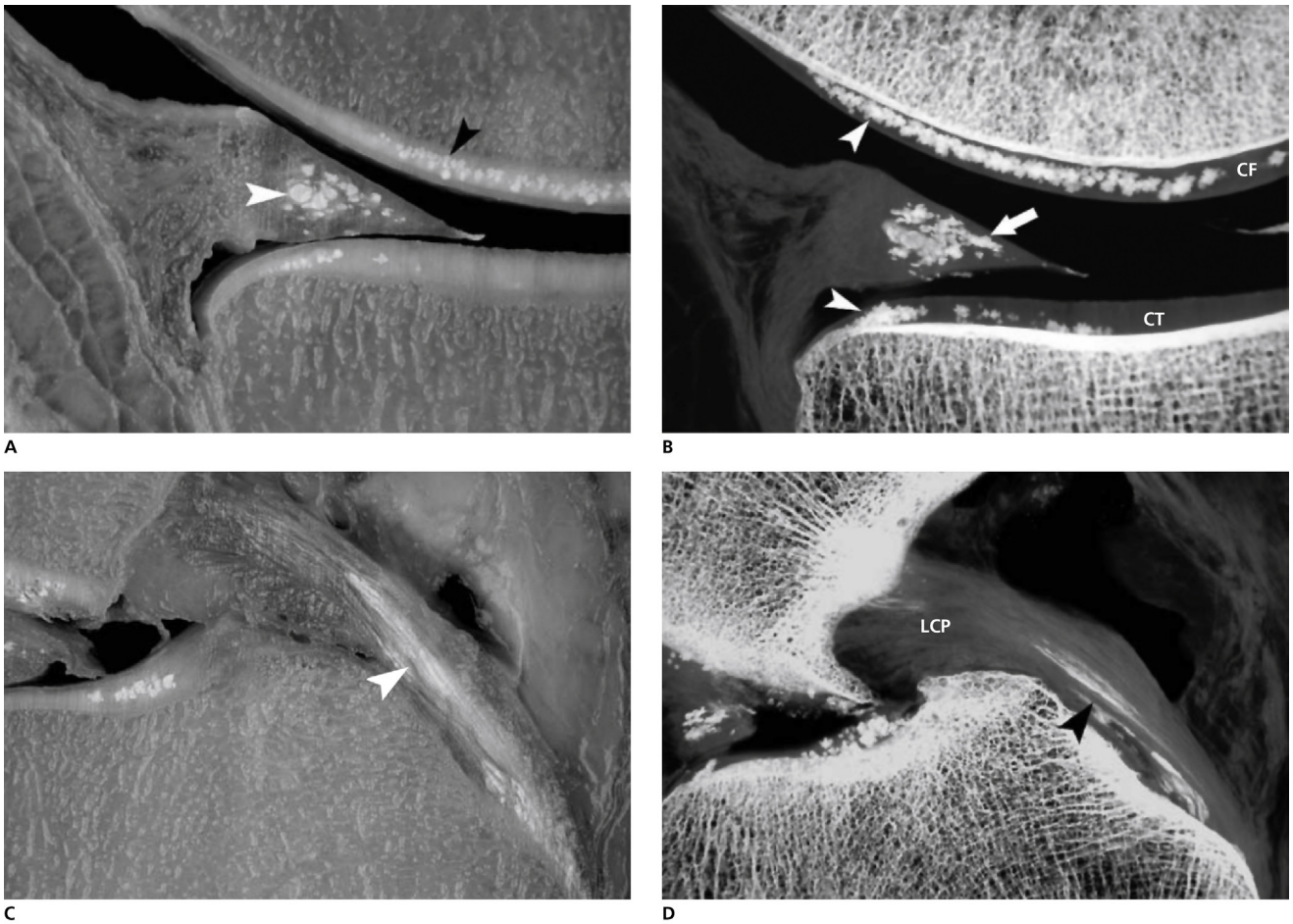


Figura 114-6 **A** y **B.** Fotografía y radiografía de una sección obtenida de una rodilla de cadáver que muestra el depósito de los cristales de pirofosfato cálcico en el espesor del cartílago articular del fémur (CF) y la tibia (CT) y en el menisco. **C** y **D.** Corte similar que muestra el depósito de cristales de pirofosfato en el ligamento cruzado posterior (LCP), también en el cartílago articular. (Reproducido con autorización de Springer Science + Business Media: Abreu M, Johnson K, Chung CB, De Lima JE Jr, Trudell D, Terkeltaub R, Pe S, Resnick D. Calcification in calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystalline deposits in the knee: anatomic, radiographic, MR imaging, and histologic study in cadavers. Skeletal Radiol 2004;33:392-8.)

CLASIFICACIÓN

Enfermedad esporádica o idiopática

Es la forma habitual y suele observarse en individuos de edad avanzada, pudiendo asociarse a artrosis. La forma más común es la artritis aguda, que afecta principalmente a rodillas o muñecas. Las otras formas clínicas menos comunes (artritis inflamatoria crónica y artrosis asociadas a cristales de pirofosfato cálcico) también se presentan habitualmente de forma esporádica.

Enfermedad asociada a enfermedades metabólicas

Ocasionalmente la enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico se encuentra asociada a otro proceso del que la artritis puede ser la manifestación inicial, llamando la atención sobre él. La condrocalcinosis puede observarse hasta en un 20%-30% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario, en un 40% de pacientes con hemocromatosis (donde la artrosis «atrófica» —sin osteófitos— de las articulaciones metacarpofalangianas suele llamar la atención) y también en pacientes con hipofosfatasia e hipomagnesemia primaria, síndrome de Bartter y síndrome de Gitelman. Todos ellos pueden presentarse con episodios de artritis por cristales de pirofosfato cálcico. La asociación de condrocalcinosis con hipotiroidismo, y también con la enfermedad de Wilson, no se ha confirmado en estudios controlados. Es posible que la asociación entre condrocalcinosis y acromegalia y ocronosis sea debida a la artropatía de naturaleza artrósica que presentan esos pacientes, junto con la predilección de estas enfermedades por individuos mayores de 60 años. Como estas asociaciones son infrecuentes y la artritis por pirofosfato común, no existe recomendación de investigar rutinariamente su presencia, aunque conviene recordar esta posibilidad.

Enfermedad familiar

Se han descrito un centenar de familias, distribuidas en diferentes países, especialmente en España y las islas de Chiloé o Nueva Galicia, en Chile (en poblaciones cuyo origen se pudo trazar al País Vasco). En su mayoría, la herencia es de forma autosómica dominante, mientras en otras la herencia es recesiva y también pudiera ser multigénica. En estas familias se han descrito cuatro fenotipos: a) artropatía de inicio precoz durante la segunda o tercera décadas de la vida, con manifestaciones poliarticulares graves con daño articular precoz y que pueden simular una artropatía inflamatoria crónica (Chiloé, Madrid, Argentina y Colombia); b) artropatía oligoarticular que afecta a individuos mayores de 50 años (Santander y Suecia); c) artropatía degenerativa de las articulaciones metacarpofalángicas, codos y hombros, pero sin condrocalcinosis, descrita como artropatía por pirofosfato (Madrid y Filadelfia), y d) condrocalcinosis asociada a displasia espondiloepifisaria y artrosis precoz (Túnez y Chiloé).

CUADRO CLÍNICO

La *European League Against Rheumatism* (EULAR) ha propuesto una terminología por consenso de las formas clínicas de la artritis

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

por pirofosfato que incluye: 1) artritis aguda por cristales de pirofosfato; 2) artritis inflamatoria crónica por cristales de pirofosfato, y 3) artrosis asociada a cristales de pirofosfato; además debe mencionarse la frecuente presencia asintomática de condrocalcinosis articular. Esta terminología intenta evitar términos como *condrocalcinosis, seudoartritis reumatoide* o *seudoespondiloartropatía,* que resultan equívocos y será la que se utilizará en este capítulo.

Al contrario de lo que ocurre en la gota, no se dispone de ningún tratamiento capaz de hacer desaparecer los cristales de pirofosfato cálcico y no parece que se pueda evitar la progresión a formas avanzadas (aunque suelen diagnosticarse ya en este estadio).

Condrocalcinosis asintomática

El hallazgo de condrocalcinosis en radiografías articulares —habitualmente de rodillas, pelvis o muñeca— es frecuente en personas de edad avanzada, y la mayoría nunca presentan síntomas asociados a ella ni requieren tratamiento.

Artritis aguda

Es la presentación más habitual de la enfermedad. Se caracteriza por episodios de artritis de inicio súbito o gradual, frecuentemente —pero no siempre—, con intensos signos inflamatorios locales que, en ausencia de tratamiento, pueden durar varias semanas, seguidos de períodos asintomáticos intercríticos, a veces muy prolongados; clínicamente, estos episodios suelen ser indistinguibles de los de gota. Son frecuentes la artritis aguda de rodilla o muñeca, seguidas de hombro, tobillo, codo, metacarpofalángicas y, más raramente, los pies, incluida la primera metatarsofalángica, lo que da lugar a una podagra por pirofosfato cálcico indistinguible de la gotosa, pero cualquier articulación puede verse afecta, incluida la cadera, donde junto con la artritis séptica es probablemente la causa más común de artritis aguda en edades avanzadas. La columna cervical a nivel atlantoaxoideo puede presentar un síndrome de intenso dolor y rigidez cervical, pudiendo simular un síndrome meníngeo —en esta localización el diagnóstico se realiza mediante TC porque permite la visualización de condrocalcinosis rodeando la apófisis estiloides del axis en lo que se ha llamado *odontoides coronada*—. Al igual que en la artritis gotosa, las articulaciones localizadas superficialmente pueden presentar eritema y, más adelante, descamación cutánea. En la muñeca se puede asociar a edema de la mano, probablemente por dificultades de drenaje linfático. Nuevos episodios de artritis pueden presentarse en la misma o en otra articulación y, aunque generalmente se distancian entre ellos, en ocasiones son frecuentes e incluso se solapan, afectando articulaciones de manera migratoria, lo que constituye una presentación que sugiere artritis por cristales (bien artritis por pirofosfato cálcico o gota); cuando los ataques se hacen suficientemente frecuentes esta forma cambia de denominación a la de *artropatía inflamatoria crónica por cristales de pirofosfato.* Muchos pacientes sufren solamente ataques esporádicos, alejados unos de otros, y para ellos la enfermedad no parece representar un inconveniente mayor.

Los ataques se suelen iniciar de manera espontánea pero pueden ser desencadenados por una intervención quirúrgica o una enfermedad aguda y grave, constituyendo junto con los ataques de gota la causa más común de artritis aguda en pacientes hospitalizados. La paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo y artritis por cristales de pirofosfato cálcico asociados suele desencadenar ataques agudos de artritis. Tanto tras el lavado artroscópico de rodilla como tras la inyección intraarticular con ácido hialurónico, y también en rodillas protésicas, se han descrito ataques de artritis por pirofosfato. Finalmente, cuando una articulación afecta de artritis por cristales de pirofosfato se infecta, los cristales se hallan en el líquido sinovial y pueden desviar la atención de la infección; por ello, cuando las características clínicas lo sugieran, los líquidos sinoviales deben ser siempre cultivados y el paciente seguido con atención.

Artropatía inflamatoria crónica por cristales de pirofosfato

Suele afectar a unas pocas articulaciones, con preferencia de muñecas y rodillas. La inflamación puede ser persistente pero con frecuencia resulta fluctuante o migratoria. Las presentaciones varían ampliamente y en ocasiones la distribución articular puede sugerir clínicamente otra artropatía inflamatoria crónica. La frecuente presencia en pacientes de edad avanzada de factor reumatoide —aunque usualmente en títulos bajos— puede contribuir a la confusión. Como se verá después, las articulaciones de los pacientes con artritis por pirofosfato pueden presentar artrosis, que puede tener una disposición inhabitual para la artrosis primaria. Estos pacientes pueden presentar o referir historia previa de episodios de artritis aguda. Algunos de estos pacientes con una poliartritis simétrica responden bien a tratamiento con metotrexato, y cabe la posibilidad de que la enfermedad sea realmente una artritis reumatoide seronegativa en un paciente que previamente tenía cristales de pirofosfato cálcico; por ello aparecen el líquido sinovial y la condrocalcinosis en los estudios radiológicos.

Artrosis asociada a cristales de pirofosfato cálcico

La artrosis asociada a cristales de pirofosfato cálcico de forma esporádica suele ser similar a la artrosis primaria. Algunos estudios prospectivos no muestran un pronóstico peor en la artrosis asociada a cristales. Las publicaciones sobre este problema son escasas, pero sugieren que la artrosis asociada a cristales de pirofosfato se caracteriza por: 1) distribución articular «atípica», incluyendo articulaciones que no son de carga (como muñeca, hombro o acromioclavicular); 2) distribución atípica en la articulación; 3) osteofitosis marcada; 4) quistes subcondrales que pueden ser grandes y confluentes, y 5) fragmentación o destrucción ósea. Una artrosis aislada trapecio-escafoidea, especialmente en ausencia de artrosis metacarpofalangiana, sugiere una artropatía por cristales de pirofosfato. Estos pacientes pueden también presentar episodios más o menos prolongados de artritis aguda o crónica, cuyo estudio ayuda a establecer el diagnóstico.

Otras formas de artritis por cristales de pirofosfato

Recientemente se ha descrito un cuadro clínico semejante a la polimialgia reumática donde el diagnóstico se produce al estudiarse el líquido sinovial en algún episodio de artritis intercurrente —que puede ser muy leve— o quizás sugerido al apreciarse condrocalcinosis articular. Los cristales de pirofosfato se han identificado en la columna a nivel de los discos intervertebrales —habiéndose descrito una discitis aséptica—, articulaciones interapofisarias o el ligamento vertebral anterior o el amarillo. Los síntomas raquídeos son raros y están mal caracterizados. La afectación atlantoaxoidea se describió con la artritis aguda. También se han descrito casos de artropatía rápidamente destructiva en cadera, hombro o rodilla, en la que los cristales de pirofosfato suelen ser escasos, pueden coincidir con cristales de apatita y su significación es menos clara (se ha descrito también como hombro de Milwaukee). Se han hallado nódulos periarticulares de cristales de pirofosfato en ausencia de condrocalcinosis articular, especialmente en las articulaciones temporomandibulares o la cadera. Los cristales también se encuentran en tendones y entesis, y se ha descrito tendinitis y rotura.

DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas y los signos radiográficos de condrocalcinosis o de artropatía por pirofosfato cálcico sugieren el diagnóstico, que se debe confirmar mediante la identificación de cristales de pirofosfato cálcico, habitualmente en muestras de líquido sinovial.

Identificación de cristales

En la artritis aguda el líquido sinovial es inflamatorio con aspecto turbio; en ocasiones puede ser muy celular y por ello muy turbio, lo que podría sugerir —junto con una clínica de intensa inflamación articular— infección articular. El recuento celular es variable y no aporta mayor información, pero sobre todo en articulaciones medianas y pequeñas puede sobrepasar las 50 000/μl, celularidad considerada en rango infeccioso. El examen microscópico en fres-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

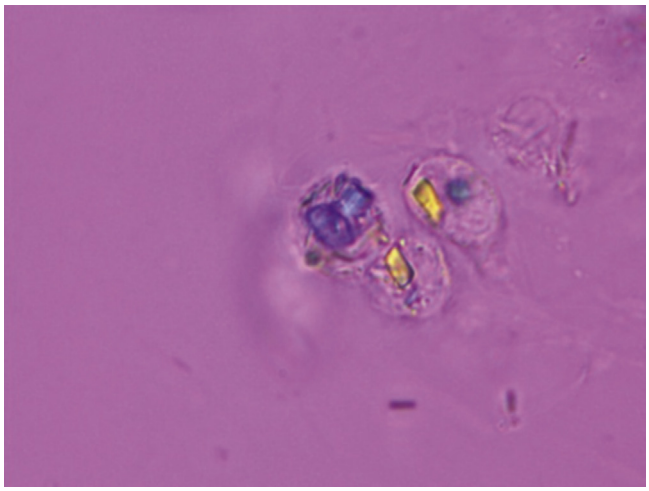


Figura 114-7 Cristales de pirofosfato cálcico (paralelepipédicos) intracelulares en líquido sinovial obtenido durante un episodio agudo de artritis. Microscopia polarizada compensada (600×). El color del cristal (amarillo en su eje longitudinal) se debe a su orientación en relación con el eje del compensador rojo e indica la birrefringencia positiva del pirofosfato cálcico.

co del líquido sinovial mediante microscopio óptico y polarizado compensado permite identificar los cristales de pirofosfato cálcico y establecer el diagnóstico de certeza. Se caracterizan por su polimorfismo, su forma de bastones, rombos o paralelepípedos y una birrefringencia débilmente positiva (fig. 114-7) y frecuentemente ausente cuando se observan con el microscopio polarizado. Estas características lo diferencian con facilidad de los cristales de urato monosódico causantes de la gota. De ocurrir una artritis séptica en una articulación afecta de artritis por cristales de pirofosfato, estos se hallarán en el líquido sinovial; si la clínica sugiere esta posibilidad, es obligado cultivar el líquido sinovial. No es infrecuente hallar algún cristal de pirofosfato cálcico en el líquido sinovial de articulaciones con artrosis primaria, hallazgo que parece carecer de significación clínica. En los casos de artropatía crónica, aun sin derrame sinovial manifiesto, a menudo se puede obtener una pequeña cantidad de líquido sinovial suficiente para la identificación de cristales de pirofosfato cálcico. Cuando una articulación ha sufrido un episodio de artritis por pirofosfato, los cristales también se pueden detectar posteriormente y de forma indefinida en una muestra de líquido articular.

Pruebas de imagen

Radiología convencional

Las calcificaciones del cartílago (condrocalcinosis), pero también en otras estructuras articulares como los meniscos de la rodilla, son la característica más relevante (v. fig. 114-5); en la rodilla se presentan como áreas radiodensas de aspecto puntiforme o lineales que siguen la distribución anatómica y contorno del cartílago o fibrocartílago articulares, siendo habitualmente bilateral y simétrica. Se aprecian también en el fibrocartílago de la sínfisis del pubis y ligamento triangular del carpo, siendo visible en diferentes articulaciones, incluida la primera metatarsofalangiana si la técnica radiológica es esmerada. En estructuras óseas como el tarso o la columna, donde diferentes huesos se superponen, dificultan su identificación. Pueden ocurrir calcificaciones similares debidas a otras sales de calcio. La condrocalcinosis con frecuencia es sutil. Finalmente, en articulaciones con artrosis avanzada asociada a estos cristales, si el cartílago ha desaparecido de la superficie articular, la condrocalcinosis puede haberlo hecho con él y no ser reconocible. En la enfermedad por cristales de pirofosfato pueden encontrarse calcificaciones en tendones, ligamentos, cápsula articular y otras estructuras. Raras veces se describen nódulos formados por cristales de pirofosfato que pueden ocurrir en ausencia de condrocalcinosis articular.

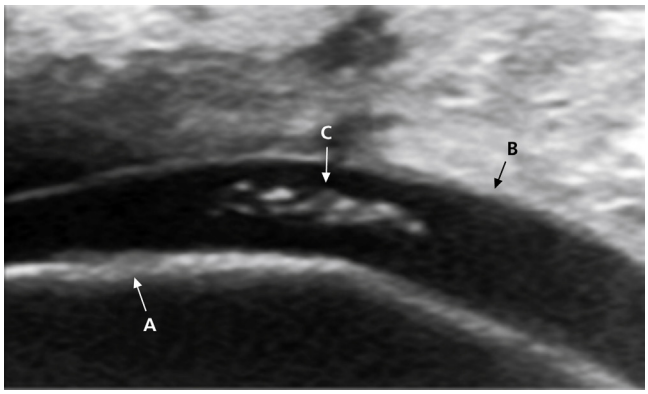


Figura 114-8 Ecografía que muestra el cartílago articular de la rodilla con un depósito de cristales de pirofosfato cálcico en su interior. A: hueso subcondral; B: superficie del cartílago articular; C: depósito de cristales. (Imagen por cortesía del Dr. Agustín Martínez.)

La condrocalcinosis es frecuente en personas de edad avanzada y su observación en un paciente que no refiere síntomas atribuibles a ella es común y no requiere ningún tipo de medida. El hallazgo de condrocalcinosis en el contexto de un cuadro sugerente de una artritis aguda apoya el diagnóstico de enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico, pero su ausencia no lo descarta.

Ecografía

Los depósitos de cristales de pirofosfato —igual que los de urato— son fácilmente visibles mediante ecografía, técnica que al igual que en la gota ha aportado datos valiosos para entender la enfermedad. Los grupos de cristales se depositan en la capa media del cartílago articular (fig. 114-8) y también en membrana sinovial y ligamentos y cápsula articulares. Con probabilidad la ecografía permite la detección de cristales de pirofosfato cálcico con mayor fiabilidad que la radiología convencional, y la posibilidad de hallar un instrumento diagnóstico adecuado es actualmente objeto de atención.

Pruebas de laboratorio

La artritis aguda, si ocurre en una articulación grande y es intensa, se acompaña de leucocitosis y aumento de los reactantes de fase aguda como la VSG y la PCR. La práctica de una anamnesis con historia familiar y una exploración completas, junto con determinaciones séricas de calcio, fosfato, fosfatasa alcalina, magnesio, perfil férrico y hormona paratiroidea, son útiles en la investigación de las diferentes enfermedades metabólicas o endocrinas asociadas a la artropatía por pirofosfato, aunque estas son muy ocasionales y su búsqueda rutinaria no está justificada, aunque debe hacerse en personas jóvenes.

■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La artritis aguda precisa ser diferenciada esencialmente de la gota y de las artritis sépticas. Dado que el diagnóstico definitivo de las dos artritis cristalinas (y entre ellas) depende de la identificación de cristales en líquido sinovial —cristales que con excepciones esporádicas están ausentes en las artritis sépticas—, esta dificultad sólo existe cuando no se realiza un análisis de líquido sinovial en busca de cristales. La artropatía crónica por pirofosfato cálcico puede simular gran número de enfermedades, entre las que se incluyen la artrosis primaria y diferentes artritis inflamatorias crónicas, como la polimialgia reumática. De nuevo, la investigación rutinaria del líquido sinovial en las artropatías mal definidas —sobre todo en pacientes de edad avanzada— minimiza el riesgo de confundir la artropatía crónica por cristales de pirofosfato con otra enfermedad y tratarla como tal, posiblemente con mala respuesta al tratamiento.

■ PRONÓSTICO

Se puede considerar bueno en las formas esporádicas, pero es de mayor gravedad en algunas formas familiares con compromiso poliarticular

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

en las que los pacientes pueden desarrollar artropatías destructivas de grandes articulaciones. La condrocalcinosis asintomática es frecuente en el anciano y no existe una buena relación entre el grado de calcificación y la progresión de la artropatía.

TRATAMIENTO

No existe ninguna medida preventiva capaz de evitar el depósito de pirofosfato cálcico, ni de eliminar los cristales ya formados.

Artritis aguda

Los ataques de artritis aguda por pirofosfato cálcico frecuentemente son esporádicos, por lo que tras ceder un ataque agudo debe esperarse la evolución (e informar al paciente) sin dar más medicación. El tratamiento de la artritis aguda es similar al de los ataques de gota; aunque los episodios de artritis suelen mejorar rápidamente con AINE, incluidos los COXib, la posibilidad de efectos indeseables de los AINE en el grupo de edad habitual de esta enfermedad hace menos recomendable su uso. Los glucocorticoides orales en dosis moderadas (20-30 mg de prednisona oral 1 o 2 días seguido de dosis decrecientes para suspenderlo en 4-7 días) suele ser muy eficaz. Para evitar recurrencias inmediatas puede ser oportuno acompañarlo de 0,5-1 mg de colchicina diarios, que debe mantenerse un tiempo, o una pequeña dosis de un AINE como el naproxeno, 250-500 mg/día. Existe poca información sobre la utilidad de la colchicina en este contexto, pero parece menos eficaz que en la gota y su utilización no es recomendable. Una alternativa muy eficaz si el diagnóstico es claro y no existe riesgo de infección articular es administrar una dosis pequeña de un glucocorticoide intraarticular —como 15-20 mg de acetónido de triamcinolona en una rodilla o una dosis menor en articulaciones más pequeñas— acompañado de un anestésico local como pueda ser mepivacaína, con lo que el dolor cesa rápidamente y de volver no lo hace con la misma intensidad.

Artritis inflamatoria crónica por cristales de pirofosfato

La artritis inflamatoria crónica —y con sintomatología persistente— por cristales de pirofosfato requiere un tratamiento que evite la inflamación articular y que en general debe ser continuo. La colchicina oral en dosis de 0,5-1 mg/día puede intentarse, pero aquí parece menos eficaz que en la prevención de ataques de gota. Una alternativa frecuentemente eficaz consiste en administrar dosis bajas de un AINE —como naproxeno, 250-500 mg/día, o indometacina, 25 mg/día —. Aunque la información existente es escasa y conflictiva en casos de artritis persistente, sobre todo si es de distribución simétrica y similar a la artritis reumatoide, el metotrexato es frecuentemente eficaz a dosis de 10-25 mg oral o subcutáneo semanal suplementados con ácido fólico; como se ha indicado anteriormente, es posible que el cuadro de los pacientes que responden se trate de una artritis reumatoide seronegativa, ocurriendo en personas de edad avanzada que tengan cristales de pirofosfato cálcico en sus articulaciones.

Artrosis asociada a cristales de pirofosfato cálcico

En ausencia de inflamación articular, el tratamiento no difiere del de la artrosis primaria.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Abhishek A. Calcium pyrophosphate deposition. Br J Hosp Med (Lond) 2014;75:C61-4.

Ea HK, Lioté F. Diagnosis and clinical manifestations of calcium pyrophosphate and basic calcium phosphate crystal deposition diseases. Rheum Dis Clin North Am 2014;40:207-29.

Gurley KA, Reimer RJ, Kingsley DM. Biochemical and genetic analysis of ANK in arthritis and bone disease. Am J Hum Genet 2006;79:1017-29.

Maldonado I, Reginato AM, Reginato AJ. Familial calcium crystal diseases: What we have learned? Curr Opin Rheumatol 2001;13:225-33.

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CRISTALES DE HIDROXIAPATITA

CONCEPTO Y PATOGENIA

Los cristales de hidroxiapatita forman parte del hueso normal y de la mayoría de las calcificaciones de partes blandas del organismo. En condiciones normales, diversos factores locales inhiben la formación de hidroxiapatita en el tejido conjuntivo. La formación de estos cristales puede ser el resultado de un aumento del producto *calcemia fosfatemia* (calcificación «metastásica»), como puede observarse en la insuficiencia renal crónica («calcifilaxis»), el hiperparatiroidismo, la intoxicación por vitamina D, la sarcoidosis, el síndrome por exceso de ingestión de leche y de alcalinos y la calcinosis tumoral. Con mayor frecuencia resultan de un trastorno localizado del tejido conectivo de la piel, bolsas serosas, tendones, cápsula articular, membrana sinovial y cartílago (calcificación «distrófica»). Este tipo se observa en tendonitis calcificante, artrosis, dermatomiositis, esclerosis sistémica, síndrome CREST, LES, enfermedades neurológicas y osteocondromatosis. Los depósitos de hidroxiapatita afectan preferentemente a tejidos periarticulares, tendones y bolsas serosas. Frecuentemente se manifiestan con signos de inflamación periarticular, pudiendo producir un dolor local intenso y, cuando la localización es periférica, cierta tumefacción local. Estos cristales son submicroscópicos y escapan al poder de resolución del microscopio óptico, aunque se agrupan formando conglomerados amorfos, de mayor tamaño, que es posible visualizar con tinciones para sales de calcio, como rojo de alizarina, pero que tienen el inconveniente de poseer baja especificidad. La identificación precisa de los cristales requiere microscopia electrónica de barrido o de transmisión y difracción de rayos X, que no están al alcance de todos los laboratorios.

CUADRO CLÍNICO

Se han descrito varios síndromes clínicos relacionados con la presencia de cristales de hidroxiapatita, si bien la mayoría de las calcificaciones de partes blandas son asintomáticas.

Periartritis calcificante

Se caracteriza por la presencia de calcificaciones en los tendones, zonas de inserción tendinosa o bolsas sinoviales. Aparecen a cualquier edad y en ambos sexos por igual. El hombro (manguito de los rotadores, bolsa subacromial o tendón del bíceps) es la localización preferente, pero también se pueden afectar caderas, rodillas, muñecas, primera metatarsofalángica e interfalángicas. Los depósitos de hidroxiapatita constituyen la causa principal de podagra en la mujer joven. A veces se observan localizaciones periarticulares múltiples de distribución familiar. La periartritis calcificante es asintomática o se acompaña de dolor crónico localizado que aumenta al contraer contra resistencia el tendón afectado. En ocasiones se presenta como un episodio agudo de dolor, con signos locales de inflamación y gran incapacidad funcional (periartritis calcificante aguda) probablemente debido a la rotura de la calcificación y liberación de cristales; estos episodios agudos pueden ser seguidos de disminución de tamaño o incluso desaparición de la calcificación. En la radiografía se observa una calcificación oval, redondeada o algodonosa sobre la estructura clínicamente implicada; una ecografía también permite identificar las calcificaciones y realizar inyecciones guiadas o aspiración.

Artritis

Excepcionalmente, y probablemente por la rotura de una calcificación periarticular en el interior de una articulación, puede producirse una artritis muy aguda —como ocurre esporádicamente en la cadera— cuyo depósito depende de la identificación de conglomerados de cristales en el líquido, que puede ser muy turbio—. Si el depósito es abundante, una TC puede también ser una técnica útil. En estos casos el tratamiento debe enfocarse como si fuera una artritis por pirofosfato o gota.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Artrosis

Los cristales de hidroxiapatita se han identificado en el líquido sinovial, membrana sinovial y cartílago de las articulaciones con artrosis, con una frecuencia que varía entre el 20% y el 60% de los pacientes estudiados. Su presencia se relaciona con la gravedad radiológica de la artrosis. El tratamiento es el de la artrosis primaria.

Artropatía destructiva

Se ha descrito una forma infrecuente de artropatía rápidamente destructiva en la que se hallan cristales de hidroxiapatita en el líquido articular y que predomina en mujeres mayores de 60 años. Por lo general se localiza en un hombro o una rodilla, aunque se pueden afectar varias articulaciones, en cuyo caso es bilateral y simétrica. Puede existir un antecedente de traumatismo o de sobrecarga de la articulación afecta. Clínicamente se acompaña de dolor leve o moderado, rigidez, inestabilidad articular y gran incapacidad funcional. La rotura del manguito de los rotadores suele coexistir con la afección del hombro reconocida como hombro senil hemorrágico y redescrita como *hombro de Milwaukee.* Radiológicamente se observa una gran destrucción articular con pérdida del cartílago y del hueso subcondral, subluxación y escasos fenómenos reparadores (osteófitos y esclerosis). Son frecuentes las calcificaciones de partes blandas. Es característico el hallazgo de un derrame sinovial copioso de aspecto hemático, con escasos leucocitos y cantidades variables de cristales de hidroxiapatita (en ocasiones también de pirofosfato cálcico). El papel de los cristales en la patogenia de este problema es dudoso, y los cristales de hidroxiapatita quizás provengan de la destrucción del hueso, que es importante.

TRATAMIENTO

El tratamiento se realiza con analgésicos y los AINE pueden ser de utilidad. En los episodios de dolor intenso puede intentarse la infiltración local con glucocorticoides. En determinados casos —sobre todo si el dolor es persistente y refractario a tratamiento— está indicada la artroplastia del hombro. La normalización del producto *calcemia-fosfatemia* en pacientes con insuficiencia renal en diálisis puede inducir una disminución de las calcificaciones.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Choi MH, Mackenzie JD, Dalinka MK. Imaging features of crystal-induced arthropathy. Rheum Dis Clin North Am 2008;32:427-46.

Maldonado I, Reginato AM, Reginato AJ. Familial calcium crystals diseases: What we have learned? Curr Opin Rheumatol 2001;13:225-33.

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CRISTALES DE OXALATO CÁLCICO

Se han identificado cristales de oxalato cálcico en articulaciones de pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con un tipo de filtración de hemodiálisis que ya se ha retirado, por lo que en estos pacientes este problema ya no es esperable. También ocurre en la hiperoxaluria primaria después de desarrollar una insuficiencia renal crónica. Los cristales de oxalato cálcico se depositan en la piel, la membrana sinovial, el cartílago, el hueso, las arterias, el riñón y el miocardio de dichos pacientes. El oxalato es un producto final del metabolismo de la glicina, la serina y el ácido ascórbico. Se alcanzan concentraciones séricas de sobresaturación como consecuencia de un aumento de la síntesis, una excreción renal disminuida y de otros factores como una ingestión elevada de vitamina C y alimentos ricos en oxalato (espinacas, ruibarbo). La artropatía se presenta como una poliartritis u oligoartritis aguda simétrica con afección de metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, con tendosinovitis o sin ella, junto con calcificaciones miliares o algodonosas de la piel y las arterias de los dedos, apareciendo en los estudios radiológicos condrocalcinosis y calcificaciones periarticulares. Otras manifestaciones incluyen artritis de grandes articulaciones, bursitis, episodios de podagra y condrocalcinosis en metacarpofalángicas y rodillas. El líquido sinovial es claro o hemático, con escasos leucocitos y abundantes cristales de oxalato cálcico, principalmente extracelulares, alguno de los cuales posee una forma bipiramidal o en sobre de carta, muy característica, con intensa birrefringencia de elongación positiva. Los cristales de oxalato cálcico también se pueden identificar a partir de los depósitos cutáneos. El curso suele ser crónico y rebelde al tratamiento con AINE, colchicina e infiltraciones de glucocorticoides. Los pacientes con una oxalosis primaria requieren un trasplante hepático y renal para reemplazar el defecto enzimático y corregir la insuficiencia renal.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Lorenz EC, Michet CJ, Milliner DS, Lieske JC. Update on oxalate cristal disease. Curr Rheumatol Rep 2013;15:340.

Maldonado I, Prasad V, Reginato AJ. Oxalate crystal deposition disease. Curr Rheum Rep 2002;4:257-64.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES HEREDITARIAS DEL TEJIDO CONECTIVO

Capítulo 115

J. C. Duró Pujol

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

La osteogénesis imperfecta (OI) se caracteriza por una fragilidad ósea con elevado riesgo de fractura ante traumatismos mínimos. Su prevalencia es de 1-5 casos/100 000 habitantes y su incidencia es de 1 caso/20 000 nacimientos. El defecto molecular se debe a una mutación en uno de los dos genes del colágeno de tipo I, responsable de codificar las cadenas alfa.

Se clasifica en 11 tipos; los 5 primeros se transmiten de forma autosómica dominante, y los 6 restantes, de forma autosómica recesiva.

El *tipo I* es la forma más leve y más común. Se subdivide en Ia y Ib, según exista o no *dentinogénesis imperfecta.* Los dientes tienen una coloración amarillenta debido al escaso depósito de dentina y son blandos. Los conductos radiculares están obliterados, por ello el paciente no siente dolor cuando acude al odontólogo. Las fracturas aparecen al iniciar la deambulación y disminuyen tras la pubertad. La piel es transparente, y es habitual que los pacientes presenten hematomas, laxitud articular y escleróticas azules. El 50% de los pacientes presentan sordera.

El *tipo II* es la forma más grave; la muerte ocurre en el útero. La radiología muestra fracturas intrauterinas.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

El *tipo III* es una forma intermedia que empeora con la edad. Los huesos son frágiles y es habitual que el paciente tenga un elevado número de fracturas. El retraso del crecimiento es una constante. Esta forma es compatible con la vida, pero el paciente necesita una rehabilitación intensa.
El *tipo IV* es una forma moderada; el diagnóstico suele realizarse al inicio de la deambulación. Las escleróticas son azules durante la lactancia y blancas en la edad adulta. Tienen numerosas fracturas que disminuyen después de la pubertad. Suelen ser de talla baja. Esta forma es compatible con una vida prácticamente normal.
El *tipo V* cursa con la tríada: banda metafisaria radiodensa, fracturas con callos hipertróficos y calcificación de la membrana interósea del antebrazo.
Los *seis tipos restantes* se deben a modificaciones postraslacionales del colágeno. Todos los pacientes tienen laxitud articular y suelen ser bajos a causa del acortamiento de las extremidades inferiores, originado por las fracturas; la mayoría presentan tórax «en tonel», con *pectus excavatum.* La cara es triangular y la frente es amplia; las regiones temporales prominentes presentan una relativa macrocefalia. La mayoría tienen una inteligencia por encima de la media. Los hallazgos radiológicos varían desde la normalidad hasta la osteopenia radiológica. Son características la imagen del fémur «en cayado de pastor», las costillas «arrosariadas» y la imagen en «palomitas de maíz» a nivel metafisario. El diagnóstico es clínico. La ecografía detecta fetos afectos en la semana 16 de la gestación, mediante la demostración de la síntesis de cadenas proalfa anormales o de la secuencia del DNA en las vellosidades coriónicas obtenidas por biopsia entre las semanas 8 y 12 de gestación. La natación y la terapéutica física son fundamentales para potenciar la fuerza muscular y evitar las fracturas. La sordera responde bien a la estapedectomía. El calcio y la vitamina D son útiles. El 50% de los pacientes del tipo IV responden al tratamiento con hGH. El alendronato y el pamidronato i.v. se reservan para pacientes con OI moderada o grave; pautados de forma cíclica producen unas líneas metafisarias horizontales llamadas *líneas de cebra.* Recientemente se ha ensayado con denosumab en pacientes con pobre respuesta a los bisfosfonatos con resultados prometedores.

SÍNDROME DE MARFAN

El síndrome de Marfan (SM) se debe a una mutación heterocigótica del gen del brazo largo del cromosoma 15 que codifica una glucoproteína, la fibrilina 1, principal componente de las microfibrillas presentes en los vasos de gran calibre, periostio, piel y ligamento suspensorio del cristalino. Su incidencia es de 1 caso/100 000 habitantes y su prevalencia de 1 caso/5000 habitantes. Afecta a ambos sexos por igual. Se transmite de forma autosómica dominante. Los pacientes son muy altos, con marcada atrofia muscular. Presentan aracnodactilia y dolicostenomelia. La relación entre el segmento superior y el inferior del cuerpo es dos veces superior a la normalidad, al igual que la braza, que es superior a la talla. Es característico que el pulgar aplicado a través de la palma sobrepase el borde cubital de la mano *(signo de Steinberg),* y cuando se abraza una muñeca con la otra, el pulgar y el meñique se superponen *(signo de Walker-Murdoch).* La escoliosis dorsal suele aparecer alrededor de los 7 años y es de mal pronóstico. La espondilolistesis lumbar es más frecuente que en la población general, al igual que la protrusión acetabular. El *pectus carinatum* o *excavatum,* la dolicocefalia, la micrognatia, el enoftalmos y la hipoplasia malar confieren al paciente un aspecto peculiar. La laxitud articular es habitual. La ectasia dural lumbosacra se objetiva en más del 90% de casos mediante RM. La debilidad de la capa media aórtica origina dilatación de la aorta ascendente y es causa de insuficiencia aórtica, disección y rotura. Un 60% de los pacientes presentan prolapso de la válvula mitral. La luxación del cristalino, presente en el 60% de los casos, es bilateral y ascendente. El globo ocular está alargado y es causa de miopía y desprendimiento de retina. La radiología muestra osteopenia. La práctica de una ecocardiografía semestral resulta obligada.
El diagnóstico de SM se basa en los criterios de Gante revisados en el 2010, en los que la luxación del cristalino y las manifestaciones cardiovasculares son suficientes para realizar el diagnóstico. En caso de duda, el análisis genético de la fibrilina 1 por cromatografía líquida de alto rendimiento puede ayudar al diagnóstico.
El principal objetivo terapéutico es tratar el aneurisma de aorta. El uso profiláctico de betabloqueantes puede prevenir la dilatación aórtica; una alternativa es el losartán. La cirugía cardíaca es obligada cuando el diámetro aórtico es superior a los 5 cm. Las escoliosis deben ser intervenidas si superan los 45°.

SÍNDROMES DE EHLERS-DANLOS

Los síndromes de Ehlers-Danlos (SED) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades del tejido conectivo debidas a defectos de los colágenos de tipos I, III y V que se caracterizan por la presencia de laxitud articular y manifestaciones cutáneas. Su prevalencia es de 1 caso/5000 nacimientos y su incidencia es de 1 caso/20 000 nacimientos. Clínicamente, la laxitud articular se valora utilizando los criterios de Brighton, y la extensibilidad de la piel se examina en la cara anterior del antebrazo. La piel varía desde una delgadez extrema hasta el aspecto de una gamuza mojada. La cicatrización de las heridas es lenta y tórpida.
Se distinguen seis tipos, que se detallan a continuación.

SED DE TIPO CLÁSICO

Se debe a una mutación del colágeno de tipo V. Se caracteriza por una hipermovilidad acentuada, hiperextensibilidad cutánea y cicatrización anormal.

SED DE TIPO LAXITUD

Se desconoce su origen genético. Su prevalencia en asistencia primaria es del 15% y en las consultas de Reumatología, del 25%. Es más frecuente en mujeres, en la raza negra y predomina en el lado corporal no dominante. Se manifiesta en la infancia y disminuye con la edad.
Da lugar a un gran número de manifestaciones clínicas: pie plano, *genu recurvatum,* escoliosis, entorsis frecuentes, luxaciones articulares, tortícolis espontáneos, meniscopatías y poliartralgias que aparecen durante la infancia y/o adolescencia y persisten durante años. En su evolución no se presentan brotes agudos, sólo exacerbaciones que coinciden con el ejercicio y la fatiga. El dolor predomina en las extremidades inferiores. La mayoría de los pacientes son catalogados como «reumáticos crónicos» o considerados afectos de fibromialgia. Estos enfermos presentan una mayor prevalencia de afecciones reumatológicas de partes blandas, y no es raro que presenten derrames no inflamatorios en rodillas y tobillos. Otra manifestación habitual son los dolores de origen vertebral, de ordinario en la columna lumbar. En las mujeres puede aparecer en el último trimestre del embarazo un síndrome doloroso de localización sacroilíaca con dolor referido a la cara posterior del muslo y a veces con claudicación del miembro inferior, que se confunde con una radiculitis ciática. La disfunción temporomaxilar es asimismo más prevalente.
Entre las manifestaciones extraarticulares más frecuentes destacan las equimosis espontáneas, hernias, prolapso genital, prolapso mitral y alteraciones del sistema nervioso autónomo, como hipotensión ortostática con o sin síncope, y cuadros de taquicardia postural ortostática. Los pacientes tienen una probabilidad ajustada por edad y sexo unas 10 veces mayor de padecer trastornos de ansiedad, 5 veces mayor de tener agorafobia y 7 veces mayor de presentar trastornos de pánico.
Las pruebas de laboratorio y de imagen son normales. La práctica de un ecocardiograma resulta obligada ante la sospecha de prolapso mitral. El diagnóstico es clínico. Se han propuesto criterios diagnósticos (cuadro 115-1) con intención de definir mejor el síndrome, entre los que se incluyen también las manifestaciones extraarticulares.
La fisioterapia es la piedra angular de la terapéutica. Los analgésicos y los AINE son útiles a corto plazo. La cirugía no aporta buenos resultados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 115-1 Criterios para el diagnóstico de síndrome de Ehlers-Danlos de tipo laxitud

CRITERIOS DE BEIGHTON[a]

Dorsiflexión pasiva del 5.° dedo que sobrepasa los 90°
Aposición pasiva del pulgar a la cara flexora del antebrazo
Hiperextensión activa del codo que sobrepasa los 10°
Hiperextensión de la rodilla que sobrepasa los 10°
Flexión del tronco hacia delante con las rodillas en extensión, de modo que las palmas de las manos se apoyen en el suelo

CRITERIOS DE BRIGHTON[b]

Criterios mayores

Puntuación de Beighton de 4 puntos o más
Artralgias de más de 3 meses de duración en cuatro articulaciones o más

Criterios menores

Puntuación de Beighton de 1, 2 o 3 puntos
Artralgias de más de 3 meses de duración en una, dos o tres articulaciones, lumbalgia de más de 3 meses de duración, espondilólisis, espondilolistesis
Luxación/subluxación en más de una articulación o en una articulación en más de una ocasión
Tres o más reumatismos de partes blandas (bursitis, tendinitis, etc.)
Hábito marfanoide (aracnodactilia, dolicostenomelia, talla, braza)
Alteraciones cutáneas (extensibilidad, estrías, piel delgada y frágil)
Alteraciones oculares (párpados caídos, surco palpebral antimongólico)
Prolapso uterino y/o rectal, hernias o varices

[a]Los cuatro primeros criterios puntúan 1 punto por cada lado del cuerpo (puntuación máxima: 9 puntos).
[b]Diagnóstico: dos criterios mayores, un criterio mayor y dos menores, o cuatro criterios menores.
Tomado de Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). J Rheumatol 2000; 27:1777-9.

SED DE TIPO VASCULAR

Se debe a una producción anómala del colágeno de tipo III. Se caracteriza por hipertransparencia cutánea, hipermovilidad de las pequeñas articulaciones y riesgo elevado de roturas arteriales.

SED DE TIPO CIFOESCOLIÓTICO

Se debe a un déficit de la isoenzima lisil-hidroxilasa. Los pacientes presentan una acentuada cifoescoliosis, junto con hipermovilidad articular, riesgo alto de rupturas arteriales y fragilidad ocular.

SED DE TIPO ARTROCALASIA

Se debe a una mutación del propéptido *N*-terminal de las cadenas proalfa 1 y proalfa 2 del procolágeno de tipo I. Se constatan hipermovilidad articular y luxación congénita de caderas.

SED DE TIPO DERMATOSPARAXIS

Se debe a un déficit del procolágeno de tipo I *N*-terminal propeptidasa. Cursa con hipermovilidad articular y fragilidad cutánea.
En general, los SED se asocian a una expectativa de vida normal, excepto el tipo vascular, a causa de las roturas uterinas, arteriales o intestinales.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Biggin A, Munns CF. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. Curr Osteoporos Rep 2014;12:279-88.

Byers PH, Murray ML. Ehlers-Danlos syndrome: a showcase of conditions that lead to understanding matrix biology. Matrix Biology 2014;33:10-5.

Duró JC. Enfermedades congénitas del tejido conjuntivo. En: Duró JC, ed. Reumatología Clínica. Madrid: Editorial Médica Panamericana (en prensa).

Malfait F, De Paepe A. The Ehlers-Danlos syndrome. Adv Exp Med Biol 2014;802:129-43.

Radke RM, Baumgartner H. Diagnosis and treatment of Marfan syndrome: an update. Heart 2014;100:1382-91.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Capítulo 116

FORMAS MISCELÁNEAS DE ARTRITIS

L. Arboleya Rodríguez | L. Barile Fabris | M. Portela Hernández | M. Á. Vázquez Zaragoza | J. M. Nolla Solé | R. Sanmartí Sala | X. Tena Marsà

ARTROPATÍA NEUROPÁTICA

L. Arboleya Rodríguez

CONCEPTO

También llamada *neuroartropatía de Charcot,* es una enfermedad destructiva articular causada por un déficit neurológico que se localiza preferentemente en regiones que soportan la carga corporal. Inicialmente se producen signos inflamatorios articulares que provocan escaso dolor pero que evolucionan, de forma progresiva, hacia una degeneración articular avanzada, con inestabilidad, subluxaciones, fracturas y notable discapacidad funcional.

ETIOLOGÍA

Aunque su causa más frecuente es la diabetes mellitus, la artropatía neuropática se ha asociado con múltiples enfermedades (tabes dorsal, siringomielia, esclerosis múltiple, lesiones traumáticas o quirúrgicas de la médula espinal y de los nervios periféricos y lepra entre otras). En el niño, la causa más frecuente es la espina bífida con mielomeningocele.

PATOGENIA

Es desconocida; se han propuesto dos mecanismos causales que no se excluyen mutuamente. Por un lado, la teoría neurotraumática postula que la existencia de una neuropatía de base reduciría la sensibilidad algésica y propioceptiva de la articulación, con pérdida o disminución de los mecanismos protectores, lo que provocaría finalmente la destrucción articular. Por otro lado, la teoría neurovascular indica que se producirían inicialmente una serie de alteraciones vasomotoras mediadas por el sistema nervioso autónomo que ocasionarían un incremento circulatorio anormal en la articulación afectada, con aparición de cortocircuitos arteriovenosos y, finalmente, aumento del remodelado local, osteopenia, laxitud ligamentosa y fragmentación de las estructuras articulares.

CUADRO CLÍNICO

Inicialmente se produce una inflamación articular que se acompaña progresivamente de tumefacción y deformidad marcada, pero con una llamativa ausencia de dolor. Las regiones más frecuentemente afectadas son los pies, los tobillos y las rodillas, excepto en la siringomielia, en la que la artropatía se produce en el hombro, el codo o la muñeca.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Afecta al 0,1%-0,5% de los diabéticos y al 16% de los pacientes con neuropatía diabética, generalmente entre 10 y 15 años después del comienzo. La articulación que se afecta con mayor frecuencia es la mediotarsiana. En estadios avanzados, la destrucción de las articulaciones tarsianas y tarsometatarsianas provoca la pérdida del contorno interno del pie y el colapso del arco plantar, para adoptar una morfología muy característica denominada *pie cúbico.*

DIAGNÓSTICO

En las radiografías se observa una combinación de imágenes destructivas e hipertróficas, con desaparición del cartílago articular, fragmentación y resorción del hueso subcondral y proliferación de hueso neoformado en los bordes articulares. Las fracturas patológicas son frecuentes, así como la existencia de cuerpos libres intraarticulares. En otros casos hay osteólisis, con desaparición absoluta de las epífisis. Como medios auxiliares para el diagnóstico se puede utilizar la gammagrafía, en la que se observa, cuando se utiliza Tc-MDP, una intensa hipercaptación del radioisótopo en las tres fases, y la RM, la prueba más sensible, que presenta una alta especificidad cuando es preciso realizar el diagnóstico diferencial con la infección osteoarticular. La RM y la radiografía simple constituyen las pruebas patrón en el estudio basal del pie diabético, así como en la valoración prequirúrgica y en el seguimiento de las lesiones.

TRATAMIENTO

En general, está establecido que la terapéutica adecuada de la enfermedad neurológica tiene muy poca o ninguna influencia sobre la artropatía, que tiende a progresar con el tiempo. En las fases iniciales, están indicados la inmovilización de la articulación afectada y el establecimiento de un plan de protección articular, lo que pone de relieve la importancia decisiva de un diagnóstico precoz, que va a determinar el pronóstico funcional de la artropatía. En estadios más avanzados, son útiles las ortesis correctoras. En articulaciones inestables se pueden practicar artrodesis. El tratamiento farmacológico se reduce a la prescripción de analgésicos en los períodos de dolor.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Blume PA, Sumpio B, Schmidt B, Donegan R. Charcot neuroarthropathy of the foot and ankle: diagnosis and management strategies. Clin Podiatr Med Surg 2014;31:151-72.

Rogers LC, Frykberg RG. The Charcot foot. Med Clin North Am 2013;97: 847-56.

Sinwar PD. The diabetic foot management. Int J Surgery 2015;15:27-30.

OSTEOARTROPATÍA HIPERTROFIANTE

L. Arboleya Rodríguez

CONCEPTO

La osteoartropatía hipertrofiante (OH) es un síndrome caracterizado por acropaquias y periostosis de los huesos largos.

La *patogenia* es desconocida. En las formas secundarias a un proceso neoplásico y según la hipótesis más aceptada, las células tumorales producirían factores de crecimiento que serían los responsables de los procesos proliferativos. En los casos secundarios a una enfermedad caracterizada por la exclusión funcional de una parte del pulmón o por la existencia de cortocircuitos derecha-izquierda, la hipertrofia estaría provocada por la llegada masiva de megacariocitos (que en condiciones normales se fragmentan en plaquetas en la microcirculación pulmonar) a la circulación arterial sistémica. Estas células impactarían en sitios distales, donde segregarían factores de crecimiento para los fibroblastos, con lo que se induciría la aparición de cambios hipertróficos. En las formas primarias se han descrito mutaciones en dos genes cuyos productos están relacionados funcionalmente: el *HPGD* y el *SLCO2A1,* que codifican la principal enzima catabólica de PGE_2 y el transportador de prostaglandinas, respectivamente.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Existen dos *formas clínicas:* primaria y secundaria. La primaria, también denominada *paquidermoperiostosis* o *síndrome de Touraine-Solente-Golé,* es una entidad rara que presenta una predisposición hereditaria variable (menos del 30% de los pacientes tiene algún familiar afectado). Es mucho más frecuente en varones y suele comenzar a manifestarse en la adolescencia con la aparición paulatina de deformidades digitales en manos y pies (*dedos en «palillo de tambor»* y *uñas en «vidrio de reloj»*), engrosamiento cutáneo *(paquidermia),* estrías profundas en cuero cabelludo y cara *(cutis verticis gyrata),* disfunción glandular con hiperhidrosis y seborrea, y dolor en las articulaciones y en los huesos largos. Sigue un curso lentamente progresivo, antes de que se detenga espontáneamente a los 10 años de evolución.

La OH secundaria, también llamada *síndrome de Pierre Marie-Bamberger,* es mucho más frecuente; su comienzo precede a menudo al de la entidad causal, es agudo y su evolución rápida. Se manifiesta clínicamente por acropaquias *(dedos en «palillo de tambor»).*

Los pacientes no suelen presentar paquidermia ni alteraciones glandulares. En un tercio de los enfermos se produce una artritis pauciarticular o poliarticular que afecta de forma predominante a grandes articulaciones. En estos casos, la artrocentesis muestra la presencia de líquido sinovial no inflamatorio cuyo origen se atribuye a irritación sinovial producida por la periostosis adyacente.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

El *hallazgo radiológico* característico es el engrosamiento perióstico, que es difuso y simétrico en la paquidermoperiostosis, mientras que en las formas secundarias adopta una morfología más irregular y variable: simple elevación del periostio separado del hueso cortical por una fina línea transparente, aspecto laminar, en varias capas («en bulbo de cebolla») o aposiciones irregulares distribuidas de manera segmentaria. En las fases tempranas de la enfermedad es útil la realización de una gammagrafía ósea en la que se puede observar una captación lineal yuxtacortical en las diáfisis de los huesos largos, antes de que se visualice la imagen radiográfica.

En el cuadro 116-1 se exponen las principales *causas* que se han relacionado con la aparición de una OH. En el adulto, un 90% de los

Cuadro 116-1 Etiología de la osteoartropatía hipertrofiante secundaria

PULMONAR
Neoplasia intratorácica
Enfermedad intratorácica supurativa
Enfermedad pulmonar difusa

CARDIOVASCULAR
Cardiopatía congénita cianótica
Cor pulmonale
Endocarditis bacteriana
Fístula arteriovenosa braquial (acropaquia unilateral)
Ictus hemipléjico (acropaquia unilateral)
Aneurisma aórtico (acropaquia unilateral)
Arteritis infecciosa (acropaquia unilateral)
Injertos arteriales infectados (acropaquia distal al injerto)

HEPÁTICA
Cirrosis hepática
Carcinoma hepatocelular

GASTROINTESTINAL
Enfermedad inflamatoria del intestino
Enfermedad celíaca
Cáncer de esófago, estómago, hígado y colon

MISCELÁNEA
Enfermedad de Graves-Basedow
Talasemia
Neoplasias
Infección por el HIV

SECCIÓN VII

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

casos está relacionado con una enfermedad neoplásica intratorácica, sobre todo con el carcinoma broncogénico, o con infecciones crónicas pulmonares (bronquiectasias, tuberculosis, abscesos, empiema) o cardíacas (endocarditis). En el niño, las causas más frecuentes son las cardiopatías congénitas, la fibrosis quística y el osteosarcoma con metástasis pulmonares.

TRATAMIENTO

El único tratamiento efectivo de la OH secundaria es la eliminación de la causa subyacente. El tratamiento sintomático de la dolencia se basa en la administración de glucocorticoides orales o intraarticulares en los casos que presentan artritis, así como analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos si presentan dolor osteoarticular. En algunos casos que provocan dolor intenso refractario al tratamiento sintomático básico se han utilizado los bisfosfonatos, con resultados variables.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Martínez Lavín M. Exploring the cause of the most ancient clinical sign of medicine: finger clubbing. Semin Arthritis Rheum 2007;36:380-5.

Rutherford JD. Digital clubbing. Circulation 2013;127:1997-9.

POLIARTRITIS PARANEOPLÁSICA

L. A. Barile Fabris, M. Portela Hernández

Hasta un 50% de los pacientes con cáncer pueden presentar un síndrome paraneoplásico, algunos de ellos de naturaleza reumática. Los síndromes reumáticos paraneoplásicos son inducidos por mediadores solubles y/o por linfocitos citotóxicos, y pueden preceder al tumor, aparecer concomitantemente o surgir después del diagnóstico. Entre los más frecuentes se encuentran la osteoartropatía hipertrofiante, la polimialgia reumática, la miositis inflamatoria idiopática y las vasculitis; otros menos comunes son el síndrome RS3PE *(remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema)* y la artritis por amiloide.

El síndrome reumático paraneoplásico también se puede expresar como una artropatía inespecífica, que en la mayor parte de los casos adopta un patrón poliarticular (poliartritis paraneoplásica). Para diagnosticarla debe mantenerse un alto índice de sospecha frente a toda artropatía de inicio agudo en un paciente de edad avanzada, que responde mal al tratamiento instaurado y que se acompaña de manifestaciones constitucionales.

Su *etiología* no está bien establecida. Se considera que aparece como consecuencia de una reacción autoinmune frente a un antígeno tumoral. Se asocia preferentemente a tumores sólidos, en especial al adenocarcinoma pulmonar.

Clínicamente se manifiesta como una poliartritis simétrica que afecta a manos y pies (80% de los casos); no obstante, puede adoptar un patrón oligoarticular y asimétrico, con compromiso de las grandes articulaciones de las extremidades inferiores. Existe una marcada alteración del estado general, con astenia, anorexia, pérdida ponderal y fiebre.

Los valores de la VSG y de la PCR suelen estar muy elevados. El factor reumatoide y los ANA son negativos en la mayor parte de los casos. El líquido articular es de naturaleza inflamatoria. En las radiografías no se observan signos de destrucción articular.

Los AINE y los glucocorticoides se utilizan como *tratamiento* sintomático. Característicamente, en la mayoría de los casos la poliartritis se resuelve o mejora notablemente al tratar la neoplasia asociada. La recaída tumoral no provoca necesariamente la reaparición de las manifestaciones articulares.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Racanelli V, Prete M, Minoia C, Favoino E, Persoa F. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. Autoimmun Rev 2008;7:352-8.

Szekanecz Z, Szekanecz E, Bakó G, Shoenfeld Y. Malignancies in autoimmune rheumatic diseases - a mini-review. Gerontology 2011;57:3-10.

SÍNDROME DE FASCITIS PALMAR Y POLIARTRITIS

L. Barile Fabris, M. Á. Vázquez Zaragoza

El síndrome de fascitis palmar con poliartritis es un síndrome poco frecuente caracterizado por contractura progresiva en flexión de los dedos, fascitis, fibrosis y artritis. Inicialmente fue descrito como un fenómeno paraneoplásico, aunque se ha asociado también a tuberculosis y a enfermedad tiroidea. La primera descripción fue realizada en 1982 por Medsger, y desde entonces se han publicado más de 50 casos. Como factor patogénico se ha propuesto el factor estimulador de fibroblastos y de crecimiento beta. En la biopsia existe proliferación de fibroblastos y aumento de la matriz extracelular, sin evidenciar atrofia perifascicular, necrosis, granulomas o vasculitis.

En la mayoría de los casos, los síntomas musculoesqueléticos preceden al diagnóstico de malignidad y se caracterizan por dolor, inflamación y rigidez. La artritis suele ser simétrica y la piel afectada está tumefacta, eritematosa, con tintes cianóticos, e indurada. Pueden existir fenómeno de Raynaud y signo del surco.

Los tumores implicados con mayor frecuencia son el adenocarcinoma de ovario, el cáncer de mama, próstata y pulmón, y el de tipo indiferenciado; es frecuente observar la presencia del marcador tumoral CA 125, asociado a tumores femeninos. La edad media de los pacientes oscila entre 60 y 80 años (relación mujer:hombre, 4:1).

Los estudios de laboratorio son poco útiles y presentan una gran variabilidad; en el 20% de los casos, la VSG y la PCR se sitúan por encima de 50 mm/h y 5 mg/L, respectivamente. Los ANA son negativos en la mayoría de los casos. El líquido sinovial tiene características inflamatorias, con predominio de polimorfonucleares. En las radiografías se observan manifestaciones de artrosis, condrocalcinosis y osteopenia; pueden existir erosiones. Por ultrasonido se pone de manifiesto la presencia de sinovitis, con señal eco-Doppler positiva.

La presentación y el curso clínico de la fascitis con poliartritis son indicadores de síndrome paraneoplásico, con poca respuesta a glucocorticoides y antiinflamatorios no esteroideos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Manger B, Schett G. Palmar fascitis and polyarthritis syndrome-Systematic literature review of 100 cases. Semin Arthritis Rheum 2014;44:105-11.

Sheehy C, Ryan JG, Kelly M, Barry M. Palmar fascitis and polyarthritis syndrome associated with non-small-cell lung carcinoma. Clin Rheumatol 2007;26:1951-3.

RETICULOHISTIOCITOSIS MULTICÉNTRICA

J. M. Nolla Solé

CONCEPTO

Es una enfermedad sistémica infrecuente caracterizada por una infiltración por histiocitos y células gigantes en múltiples órganos corporales, esencialmente en las articulaciones y en la piel. Su etiología no está aclarada, si bien se ha propuesto que es consecuencia de una respuesta de la función macrofágica frente a un antígeno exógeno, probablemente microbiano. Presenta predominio femenino (3:1) y tiene un pico máximo de incidencia entre los 40 y los 50 años.

CUADRO CLÍNICO

Por lo general, las manifestaciones articulares constituyen la primera evidencia de enfermedad. Consisten en una poliartritis simétrica que compromete preferentemente las muñecas y las pequeñas articulaciones de las manos; la afección de las interfalángicas distales es característica. Habitualmente sigue un curso progresivo y tiene carácter destructivo.

Las manifestaciones cutáneas consisten en lesiones papulonodulares, múltiples, de tamaño variable (desde pocos milímetros a 2-3 cm) y de color rojizo o parduzco. Se localizan preferentemente en la zona dorsal y lateral de los dedos.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Pueden observarse, con frecuencia variable, manifestaciones constitucionales (astenia, pérdida ponderal y elevación, habitualmente discreta, de la temperatura) y compromiso pulmonar (derrame pleural, fibrosis), cardíaco (derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca), hepático y ganglionar.

La reticulohistiocitosis multicéntrica se asocia a enfermedades autoinmunes sistémicas (artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico entre otras) y a enfermedades endocrino-metabólicas (diabetes mellitus, hipotiroidismo, hiperlipemia). Especialmente relevante es la asociación con neoplasias, tanto sólidas como hematológicas, que acontece hasta en un 25%-30% de los casos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sospecha se establece a partir de las manifestaciones clínicas, y el de certeza, a partir de la práctica de una biopsia de los órganos afectos, fundamentalmente de la piel. Característicamente, se observan histiocitos multinucleados gigantes e histiocitos mononucleares de tamaño variable con citoplasma eosinófilo y granular.

Suele constatarse aumento de los reactantes de fase aguda y anemia de proceso crónico. El factor reumatoide, los anticuerpos antipéptidos citrulinados y los anticuerpos antinucleares son negativos. En las radiografías se observan erosiones bien delimitadas, sin osteopenia ni reacción perióstica y, con posterioridad, disminución del espacio articular.

TRATAMIENTO

Habitualmente se utilizan los glucocorticoides (prednisona en dosis de 0,25-0,5 mg/kg/día) en asociación con fármacos inmunomoduladores (hidroxicloroquina, metotrexato, leflunomida, micofenolato, azatioprina). Asimismo, pueden resultar efectivas otras modalidades terapéuticas, como los fármacos biológicos, esencialmente los anti-TNF, y los bisfosfonatos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Islam AD, Naguwa SM, Cheema GS, Hunter JC, Gershwin ME. Multicentric reticulohistiocytosis: a rare yet challenging disease. Clin Rev Allergy Immunol 2013;45:281-9.

Kandiah DA. Multicentric reticulohistiocytosis. Mayo Clin Proc 2014; 89:e73.

REUMATISMO PALINDRÓMICO Y OTROS REUMATISMOS INTERMITENTES

R. Sanmartí Sala

CONCEPTO

El reumatismo palindrómico, del griego *palin dromein* («recurrente»), es una forma de artritis intermitente que evoluciona con frecuencia a una enfermedad crónica, principalmente a artritis reumatoide. Algunos datos epidemiológicos recientes sugieren que es una entidad más frecuente de lo que se consideraba anteriormente (relación reumatismo palindrómico:artritis reumatoide de 1:2). Su etiopatogenia es desconocida.

Existe discrepancia acerca de si el reumatismo palindrómico es una entidad por sí misma o sólo una forma de presentación de la artritis reumatoide (o incluso una forma incompleta de la enfermedad). Su nexo de unión vendría determinado por su similar componente genético (asociación a determinados alelos HLA-DRB), por la alta frecuencia de evolución a artritis reumatoide y por su asociación con el factor reumatoide y especialmente con los anticuerpos antipéptidos citrulinados (muy específicos de artritis reumatoide). No obstante, la presencia de dichos autoanticuerpos no es sinónima de evolución a artritis reumatoide, ya que un número significativo de pacientes con reumatismo palindrómico que los presentan, incluso en títulos elevados, no evoluciona ni a artritis reumatoide ni a ninguna otra enfermedad crónica después de un período de más de 10 años.

CUADRO CLÍNICO

El reumatismo palindrómico afecta más al sexo femenino, en la edad media de la vida. Se caracteriza por episodios agudos de artritis, de inicio súbito, casi siempre monoarticulares, a veces acompañados de eritema periarticular, y de muy corta duración, típicamente inferior a 72 h (en muchas ocasiones de sólo 24 h). Los ataques ceden de forma espontánea sin dejar secuelas. Puede afectar a cualquier articulación, aunque es más frecuente en pequeñas articulaciones de manos, muñecas, rodillas y hombros. Las crisis son recurrentes, con períodos intercríticos de duración variable en que el paciente está totalmente asintomático.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Los reactantes de fase aguda (PCR, VSG) son normales en la fase intercrítica, aunque en algunos casos pueden estar discretamente elevados durante la crisis aguda. En el 50% de los pacientes, aproximadamente, se detectan los autoanticuerpos característicos de la artritis reumatoide: el factor reumatoide y los anticuerpos antipéptidos citrulinados, que pueden estar presentes en títulos elevados. Los anticuerpos antinucleares pueden ser también positivos en un porcentaje variable de casos.

En las radiografías no se observan signos de destrucción articular (erosiones). La ecografía pone de manifiesto la presencia de sinovitis durante la crisis aguda, pero suele ser normal durante la fase intercrítica, lo que confirma la naturaleza intermitente del proceso.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen diversos criterios diagnósticos de reumatismo palindrómico, aunque todos se basan en la objetivación de la artritis por parte del médico, en su carácter intermitente y, sobre todo, en descartar otras entidades que pueden cursar con artritis intermitente, especialmente artritis por microcristales (gota, enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico), enfermedad de Whipple (que puede presentarse durante años sólo como artritis intermitente, con un cuadro muy parecido al reumatismo palindrómico) y síndromes autoinflamatorios (fiebre mediterránea familiar, síndrome TRAPS, síndrome de hiper-IgD; en estas entidades es característica la presencia de fiebre, ausente en el reumatismo palindrómico, y de otras manifestaciones extraarticulares). La hidrartrosis intermitente es una entidad muy poco frecuente que se caracteriza por episodios de tumefacción, casi siempre en la rodilla, a intervalos de 1-2 semanas con periodicidad exacta.

PRONÓSTICO

El pronóstico vendrá determinado por su posible evolución a una artritis crónica, como la artritis reumatoide. Más del 50% de los pacientes con reumatismo palindrómico seguidos a largo plazo acaban desarrollando una artritis reumatoide típica. Esta evolución sería más frecuente durante los primeros 2-3 años de inicio del reumatismo palindrómico, en pacientes con artritis repetidas en las manos y en presencia de autoanticuerpos (factor reumatoide y anticuerpos antipéptidos citrulinados). Puede evolucionar también a otras enfermedades, como lupus eritematoso sistémico, vasculitis y enfermedad de Behçet, entre otras.

TRATAMIENTO

No se han realizado ensayos clínicos en pacientes con reumatismo palindrómico. Se pueden utilizar analgésicos o AINE en la fase aguda. Muchos pacientes responden de manera favorable a los antimaláricos de síntesis, como la hidroxicloroquina, con disminución del número o la intensidad de las crisis; en algún estudio se ha sugerido que el tratamiento con este fármaco evitaría en parte o retrasaría la evolución a artritis reumatoide. Se desconoce el efecto de otros fármacos, como el metotrexato, en esta entidad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cabrera-Villalba S, Sanmarti R. Palindromic Rheumatism: a reappraissal. Int J Clin Rheumatol 2013;8:569-77.

Sanmartí R, Cabrera-Villalba S, Gómez-Puerta JA, Ruiz-Esquide V, Hernández MV, Salvador G, et al. Palindromic rheumatism with positive anticitrullinated peptide/protein antibodies is not synonymous with rheumatoid arthritis. A longterm followup study. J Rheumatol 2012;39:1929-33.

SINOVITIS VELLOSONODULAR PIGMENTADA

X. Tena Marsà

CONCEPTO

Es un trastorno proliferativo de la sinovial articular, las vainas tendinosas y las bolsas serosas de naturaleza indeterminada. Las distintas formas se clasifican según su ubicación y extensión (localizada o difusa). Por orden decreciente, su frecuencia es: tenosinovitis localizada, sinovitis (intraarticular) difusa, sinovitis (intraarticular) localizada, tenosinovitis difusa y bursitis vellosonodular pigmentada.

Su incidencia es baja: 1,8 nuevos casos por cada millón de habitantes y año. Es propia de adultos jóvenes.

CUADRO CLÍNICO

Suele interesar a una sola articulación, habitualmente rodilla o cadera, o a vainas tenosinoviales digitales. Excepcionalmente es oligoarticular, poliarticular, extraarticular o metastásica. Las formas localizadas aparecen como un tumor lobulado bien circunscrito, adherido al tendón. En las formas difusas, los múltiples nódulos pedunculados o sésiles coexisten con gruesas vellosidades sinoviales afelpadas que invaden el hueso y los tejidos vecinos. Al microscopio se observa una hiperplasia sinovial e histiocitaria con células gigantes multinucleadas, macrófagos cargados de hemosiderina y fibroblastos. Su etiología es desconocida.

La tenosinovitis nodular localizada se presenta como una tumoración indolente en una vaina flexora de los dedos, la muñeca, el pie o el tobillo. La forma intraarticular nodular provoca dolor, bloqueos o fallos, y la difusa cursa con dolor y tumefacción. Si interesa a las articulaciones interapofisarias vertebrales es frecuente la invasión del espacio epidural. El líquido sinovial es sanguinolento (hemartrosis), citrino o marrón, de celularidad variable. No están alterados los parámetros inflamatorios ni las pruebas de coagulación.

DIAGNÓSTICO Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En las fases iniciales o en las formas localizadas la *radiografía* simple es normal o se observa un aumento circunscrito de partes blandas; después aparecen erosiones, geodas o quistes óseos, bien delimitados por un ribete escleroso en ambas epífisis articulares. La interlínea articular suele estar preservada (excepto en las caderas) y no existen calcificaciones de partes blandas. La RM es característica pero no patognomónica: imágenes de hiposeñal en secuencias T1 y T2 en concordancia con las propiedades ferromagnéticas de la hemosiderina. Es útil para delimitar la extensión del proceso antes de la planificación quirúrgica y para detectar recidivas. El examen anatomopatológico de la sinovial confirma el diagnóstico.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser individualizado y precoz, según edad, localización, forma clínica, distribución, grosor del tejido sinovial alterado y afección ósea vecina. Se basa en una sinovectomía, parcial o total, según se trate de una forma localizada o difusa. La exéresis completa de un nódulo sinovial de las vainas tendinosas es fácil de practicar; en el caso de afección sinovial intraarticular, se lleva a cabo por vía artroscópica o quirúrgica, mediante una sinoviortesis radiactiva o con un tratamiento combinado. Debe practicarse un curetaje de las lesiones óseas. Las recidivas son frecuentes en la forma difusa en la rodilla; después de la primera recidiva, el tratamiento quirúrgico no se considera curativo. En caso de artropatía destructiva de cadera se recurre a una artroplastia total. En casos muy avanzados, para evitar la amputación, cabría aplicar radioterapia. Ensayos recientes con inhibidores de la tirosín-cinasa (imatinib y otros) han resultado prometedores.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Palmerini E, Staals EL, Maki RG, Pengo S, Cioffi A, Gambarotti M, et al. Tenosynovial giant cell tumour/pigmented villonodular synovitis: Outcome of 294 patients before the era of kinase inhibitors. Eur J Cancer 2015;51:210-7.

Temple HT. Pigmented villonodular synovitis therapy with MSCF-1 inhibitors. Curr Opin Oncol 2012;24:404-8.

Van der Heijden L, Gibbons CL, Dijkstra PD, Kroep JR, van Rijswijk CS, Nout RA, et al. The management of diffuse-type giant cell tumour (pigmented villonodular synovitis) and giant cell tumour of tendon sheath (nodular tenosynovitis). J Bone Joint Surg Br 2012;94:882-8.

SÍNDROME DE TIETZE

J. M. Nolla Solé

Es un proceso inflamatorio que afecta a la unión condroesternal y las partes blandas que lo rodean y que se manifiesta clínicamente por tumefacciones dolorosas en la región torácica anterior. Para establecer el diagnóstico de síndrome de Tietze es preciso descartar la existencia de otras enfermedades que, como las espondiloartritis, las artritis infecciosas y los tumores, puedan causar tumefacciones en esa localización.

La *etiología* se desconoce. Afecta predominantemente a adultos de 20-40 años. El compromiso es igual en ambos sexos. Los cartílagos costales 2.°, 3.° y 4.° son los que se afectan con mayor frecuencia. En el 80% de los casos el compromiso es único. Cuando hay afección múltiple, las tumefacciones suelen estar localizadas en la misma región paraesternal.

El *cuadro clínico* se caracteriza por dolor de características inflamatorias que se agrava con la presión local y con los movimientos respiratorios y de torsión del tronco. Su inicio puede ser insidioso o agudo; en este último caso puede plantear problemas de diagnóstico con el que provoca la cardiopatía isquémica. La práctica clínica ha convertido en sinónimos los términos *síndrome de Tietze* y *costocondritis.* En sentido estricto, el término *costocondritis* debería utilizarse sólo cuando existe dolor en la región paraesternal sin evidencia de tumefacción.

Puede haber un aumento de la VSG, pero por lo general no se observan alteraciones. La radiografía es normal. La enfermedad tiene tendencia a autolimitarse. La duración del proceso oscila, por lo general, entre 1 semana y 2 meses; pueden observarse recurrencias. El dolor se alivia y las tumefacciones disminuyen con el *tratamiento* con AINE. Puede ser útil la aplicación de infiltraciones locales de anestésico o de glucocorticoides. En casos recurrentes puede ensayarse la salazopirina.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Ayloo A, Cvengros T, Marella S. Evaluation and treatment of musculoskeletal chest pain. Prim Care 2013;40:863-87.

McConaghy JR, Oza RS. Outpatient diagnosis of acute chest pain in adults. Am Fam Physician 2013;87:177-82.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

FIBROMIALGIA

Capítulo 117

F. J. Ballina García

CONCEPTO

La fibromialgia es un constructo clínico que explica la existencia de personas con dolor generalizado, persistente e idiopático, y que se ha definido como un proceso reumático crónico y no inflamatorio que afecta a las partes blandas del aparato locomotor.

EPIDEMIOLOGÍA

Predomina en el sexo femenino (80%-90% de los casos). La edad habitual de aparición se sitúa entre los 30 y los 50 años. Se estima una prevalencia del 2%-4%.

ETIOLOGÍA

La causa es desconocida y probablemente multifactorial. Algunos pacientes niegan la existencia de factores desencadenantes; otros señalan enfermedades víricas, traumatismos, intervenciones quirúrgicas o sobrecargas emocionales. Es frecuente hallarla en coincidencia con otras enfermedades reumáticas, como la artritis reumatoide o el LES, y también con procesos infecciosos, como la enfermedad de Lyme, y la infección por el HIV y otros virus como de *Coxsackie B* o *Parvovirus B19*. No obstante, nunca se ha podido demostrar una relación directa.

FISIOPATOLOGÍA

Las teorías actuales sugieren una alteración funcional de la modulación del dolor en el sistema nervioso central. La hiperexcitabilidad de los nociceptores periféricos (hiperalgesia primaria) conduciría a una sensibilización central de las neuronas del asta dorsal de la médula y a una respuesta dolorosa incrementada (hiperalgesia secundaria). Esto se conoce como fenómeno de *wind up* y se debe a una activación y despolarización de los receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Otro mecanismo que se postula es la disfunción de los mecanismos inhibitorios nociceptivos por déficit de serotonina. Ambos mecanismos, sensibilización central y disfunción inhibitoria, pueden actuar sinérgicamente. Los estudios de imagen con resonancia magnética funcional han mostrado anormalidades en áreas cerebrales implicadas en el dolor y en las emociones, como la amígdala o el tálamo. Estas alteraciones podrían tener una base genética puesto que un reciente análisis de los polimorfismos de la enzima catecol-*O*-metiltransferasa, que inactiva las catecolaminas, indica que los genotipos LL y LH se encuentran más frecuentemente en la fibromialgia que en los controles.

También existen alteraciones neuroendocrinas como una respuesta atenuada de las glándulas suprarrenales frente a las situaciones de estrés, lo que podría causar fatiga y falta de potencia muscular, o como el déficit de liberación durante el sueño de somatomedina C, que limitaría la capacidad de reparar los microtraumatismos fisiológicos de los músculos. Se han comprobado alteraciones del ritmo del sueño, y en algunos pacientes las ondas alfa (presentes en vigilia y en la fase REM del sueño) se entremezclan con las ondas delta durante la fase IV del sueño no REM. Son habituales las alteraciones psicológicas y un nivel alto de ansiedad y depresión, por lo que algunos autores creen que formaría parte del espectro de las enfermedades psiquiátricas. Finalmente, una hipótesis formulada recientemente propone que la causa radica en un trastorno del sistema nervioso autónomo, ya que los pacientes presentan hipotensión o taquicardia postural ortostáticas tras maniobras exploratorias, sugestivos de una actividad aumentada del sistema nervioso simpático que, no obstante, presentaría una reactividad disminuida frente al estrés.

CUADRO CLÍNICO

El dolor domina todo el cuadro clínico; se caracteriza por ser intenso y generalizado («dolor en todo el cuerpo»), afecta al raquis y a los cuatro miembros, y empeora con el frío y climas desfavorables, con el estrés y la actividad física. Un 75% de los pacientes refieren rigidez matutina de duración prolongada. Un 40% de los enfermos refiere sensación subjetiva de tumefacción, así como parestesias en miembros o difusas. El fenómeno de Raynaud y la sequedad bucal se encuentran en alrededor de un 10% de los pacientes.

El 80%-90% de los enfermos refieren astenia y manifiestan «estar siempre cansados». Dos tercios tienen dificultades para conciliar el sueño que, además, no es reparador puesto que se levantan «como si les hubieran dado una paliza» o «más cansados de lo que se acostaron». Son muy comunes la ansiedad, la depresión y el estrés psíquico (30%-70%). Está claramente comprobada la asociación de fibromialgia con otros procesos como síndrome del intestino irritable, cefalea tensional, dismenorrea primaria y vejiga irritable. En la exploración destaca el hallazgo de puntos «sensibles», que proporcionan una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico. Se piensa que son manifestación de hiperalgesia secundaria, es decir, áreas sin alteraciones tisulares pero que se hacen dolorosas por la hiperexcitabilidad del sistema nervioso. El examen de estos puntos se hace con una presión firme y mantenida (de unos 4 kg, aproximadamente) realizada con el pulpejo del pulgar o con un dolorímetro; la reproducción de dolor se acompaña de signos visibles, como gestos faciales o movimientos de retirada (signo del salto). Los puntos «sensibles» se agrupan en determinadas áreas, especialmente uniones musculotendinosas, como la cintura escapular (cuello, trapecio, escápula), cara anterior del tórax, epicóndilo, cara interna de las rodillas y cintura pelviana.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Todos los estudios analíticos de tipo sistemático, como hemograma, VSG, PCR, bioquímica sérica, enzimas musculares y hormonas tiroideas, son normales. No obstante, deben realizarse con el fin de eliminar enfermedades que producen cuadros clínicos similares. Las pruebas serológicas, como factor reumatoide o anticuerpos antinucleares, tienen un pequeño número de falsos positivos que pueden inducir a confusión. Los estudios de imagen y las pruebas de conducción nerviosa son también normales y no deben plantearse más que en casos seleccionados.

DIAGNÓSTICO

Los criterios del *American College of Rheumatology* (cuadro 117-1) permiten clasificar un proceso como fibromialgia en presencia de dolor generalizado y al menos 11 de 18 puntos «sensibles» positivos (tienen una sensibilidad del 88,4% y una especificidad del 81%). Sin embargo, la fibromialgia tiene un espectro continuo, y pacientes con menos de 11 puntos positivos pueden padecerla. En el diagnóstico diferencial deben considerarse la polimialgia reumática, el hipotiroidismo, diversas miopatías, las enfermedades reumáticas inflamatorias, el síndrome de fatiga crónica y los síndromes miofasciales. Con el fin de facilitar el diagnóstico de esta entidad, el *American College of Rheumatology* ha propuesto unos criterios preliminares, que no requieren examen de los «puntos sensibles» y que se basan en un índice de dolor y en una escala de intensidad de los síntomas. Con estos nuevos criterios se detectan un mayor número de casos en varones que con los criterios basados en la presencia de «puntos sensibles».

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 117-1 Criterios de clasificación para la fibromialgia del *American College of Rheumatology* (1990)

ANTECEDENTES DE DOLOR DIFUSO

Se considera cuando existe dolor en ambos lados del cuerpo y dolor por encima y por debajo de la cintura; además debe existir dolor en el esqueleto axial (columna cervical, dorsal, lumbar o dolor en la cara anterior del tórax)

DOLOR DESENCADENADO CON LA PRESIÓN DIGITAL EN 11 DE 18 PUNTOS «SENSIBLES»

Occipitales: inserciones de los músculos suboccipitales
Cervicales bajos: en la cara anterior de los espacios intertransversos C5 a C7
Trapecios: punto medio de sus bordes superiores
Supraespinosos: en el nacimiento del músculo, por encima de la espina de la escápula, cerca del borde interno
Segunda costilla: lateral a la segunda articulación condrocostal
Epicondíleos: 2 cm distal a los epicóndilos
Glúteos: cuadrante superior y externo de las nalgas
Trocantéreos: posterior a los trocánteres mayores
Rodillas: en el paquete graso medial, proximal a la interlínea

Nota: Con fines de clasificación deben cumplirse ambos criterios. El dolor difuso debe persistir como mínimo 3 meses. La palpación digital debe hacerse con una fuerza aproximada de 4 kg. Para considerar positivo el punto explorado, el paciente debe manifestar (al menos verbalmente) que la palpación es dolorosa. La presencia de otra enfermedad no excluye el diagnóstico de fibromialgia.

PRONÓSTICO

Los pacientes controlados en consultas hospitalarias presentan un síndrome doloroso continuado durante años, con fluctuaciones en los síntomas y que rara vez remite. Suele tratarse de enfermos con problemas psiquiátricos, que se encuentran a sí mismos tan incapacitados como los que tienen una artritis reumatoide, y con una calidad de vida inferior a la de los pacientes con enfermedades crónicas más letales. La incapacidad laboral y los gastos que genera este tipo de pacientes están adquiriendo caracteres epidémicos en todo el mundo occidental. Por el contrario, los pacientes vistos en los reconocimientos de población general frecuentan poco las consultas médicas y suelen llevar una vida cercana a la normalidad.

TRATAMIENTO

Es una enfermedad difícil de tratar y no hay evidencias claras de remisión con ninguno de los tratamientos aplicados hasta el momento. Con frecuencia los pacientes se sienten descontentos con la atención médica que reciben y recurren al uso de medicinas alternativas. Seguidamente se detallan los aspectos terapéuticos fundamentales.

EDUCACIÓN SANITARIA

El paciente ha de conocer que la fibromialgia es un síndrome muy común en la población, que no tiene riesgo vital ni tampoco de degeneración muscular o articular. También ha de saber que no tiene curación conocida, dado que, aunque se dispone de tratamientos que mejoran los síntomas, una remisión completa sólo se consigue en menos del 25% de los casos, y aun así son muy frecuentes las recidivas. No es conveniente achacar, con exclusividad, el problema a las manifestaciones psiquiátricas, ya que puede hacer que los enfermos se sientan culpables de no poder controlar sus emociones.

VALORACIÓN DE LOS FACTORES PSICOLÓGICOS

Deben discutirse los posibles desajustes familiares o laborales presentes, pero sin crear excesiva dependencia del médico, ya que es el propio enfermo quien tiene que tomar la responsabilidad sobre el control del estrés. Se han experimentado con éxito técnicas psicológicas, como la terapia cognitivo-conductual, para aliviar la tensión. Si existe una enfermedad psiquiátrica (depresión, ansiedad o crisis de pánico) ha de recibir tratamiento específico.

EJERCICIO FÍSICO

Es muy recomendable que se realicen regularmente ejercicios aeróbicos de baja intensidad (andar rápido, bicicleta, natación en piscinas de agua caliente). También pueden ser útiles programas fisioterápicos que potencien la musculatura, con aplicaciones de calor y masaje.

FÁRMACOS

Los analgésicos simples, como el paracetamol en dosis de 2-4 g/día, son útiles en los casos más leves. Los AINE no son superiores a los analgésicos simples, y los glucocorticoides están contraindicados. Las infiltraciones, con una mezcla de anestésico y glucocorticoide, de los puntos sensibles pueden ser útiles en aquellos pacientes que presenten un número limitado (entre 1 y 4) de estos. Los opioides son efectivos, pero plantean el problema de una posible adicción. Tramadol, un opiáceo débil, solo o combinado con paracetamol, ha mostrado eficacia en diversos ensayos clínicos. La aplicación tópica de capsaicina al 0,025% puede disminuir la intensidad del dolor en los «puntos sensibles».

Los fármacos activos sobre el sistema nervioso central son los más efectivos, pero no suelen tolerarse bien. La amitriptilina (10-50 mg/día, tomados al acostarse) y otros antidepresivos tricíclicos como la ciclobenzaprina (10-40 mg en dosis divididas) modifican las alteraciones del sueño y tienen acción analgésica central; no obstante, la respuesta es inconstante y frecuentemente disminuye con el tiempo. Entre los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina se ha empleado la fluoxetina a dosis de 20 mg/día, con resultados discrepantes en diversos estudios. Nuevos tratamientos, como milnaciprán o duloxetina, que inhiben tanto la recaptación de serotonina como de noradrenalina, pueden ser más eficaces. Los antagonistas del receptor 5-HT3, como tropisetrón, han demostrado capacidad analgésica en la fibromialgia, al igual que algunos fármacos antiepilépticos, como la gabapentina y la pregabalina.

Otros fármacos pueden emplearse para tratar diversos síntomas asociados con la enfermedad: hipnóticos (zopiclona, zolpidem) para los trastornos del sueño y la fatiga, antagonistas del 5-HT3 en el síndrome de colon irritable, betabloqueantes o bloqueantes de los canales del calcio en los casos de cefalea y clonazepam en el síndrome de piernas inquietas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Ablin JN, Buskila D. Fibromyalgia syndrome–novel therapeutic targets. Maturitas 2013;75:335-40.

Clauw DJ. Fibromyalgia and Related Conditions. Mayo Clin Proc 2015;90: 680-92.

Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. J Rheumatol 2011;38:1113-22.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

REUMATISMOS DE PARTES BLANDAS

Capítulo 118

X. Juanola Roura

CONCEPTO

Los denominados *reumatismos de partes blandas* incluyen diversas enfermedades que asientan en estructuras extraarticulares del aparato locomotor como las bolsas sinoviales, los ligamentos, las fascias y las inserciones tendinosas o ligamentosas en el hueso (entesis). Se caracterizan por dolor persistente, localizado (el enfermo lo suele señalar con un solo dedo), que aumenta con determinados movimientos o maniobras exploratorias. En muchas ocasiones existe un antecedente de sobrecarga mecánica de la estructura afecta. La mejoría suele producirse con el cese de las actividades desencadenantes o con tratamientos locales, especialmente con las infiltraciones. La ecografía es muy útil como técnica diagnóstica. Las zonas anatómicas que se comprometen con mayor frecuencia son el hombro, el codo, la mano, la muñeca, la cadera, la rodilla y el pie.

HOMBRO

El dolor de hombro es una de las consultas más frecuentes en la práctica clínica. Se estima que hasta el 40% de la población padece hombro doloroso en algún momento de su vida.

ANATOMÍA Y BIOMECÁNICA DEL HOMBRO

El hombro constituye una unidad funcional que está formada por cuatro articulaciones fundamentales: la glenohumeral, la acromioclavicular, la esternoclavicular y la escapulotorácica.

Los principales músculos del hombro son el supraespinoso, el infraespinoso, el redondo menor y el subescapular, que conforman el manguito de los rotadores y se insertan conjuntamente en el troquíter, la porción larga del bíceps y el deltoides. Para cada uno de los movimientos del hombro intervienen diversos músculos (cuadro 118-1).

En el diagnóstico de las enfermedades propias del hombro, las características del dolor tendrán gran importancia, pero será la exploración física la que aportará una mayor precisión. La combinación de movimientos activos, pasivos y contra resistencia permitirá establecer el origen del dolor en una gran proporción de casos. La ausencia de alteración funcional y de signos significativos a la exploración, así como la negatividad en las sucesivas exploraciones complementarias realizadas, debe sugerir la presencia de una causa extrínseca en el origen del dolor (cuadro 118-2).

ETIOPATOGENIA

Causas intrínsecas

Afección de partes blandas

La mayor parte de los casos de dolor de hombro se deben a alteraciones del sistema formado por tendones, cápsula articular y bolsas serosas:

- *Alteraciones del manguito de los rotadores.* La tendinopatía del manguito de los rotadores constituye una de las principales causas de dolor de hombro, sobre todo a partir de los 50 años, edad a la que se empieza a poner de manifiesto la degeneración del tendón. La degeneración se localiza preferentemente en la porción del manguito correspondiente al supraespinoso. Es frecuente que el dolor se inicie tras un traumatismo o con un movimiento brusco del brazo; de lo contrario el inicio suele ser solapado y progresivo. En la exploración suele ponerse de manifiesto la presencia de un arco doloroso (dolor entre los 60° y los 110° de abducción) que puede acompañarse de sensación de roce o crepitación. La duración del proceso es variable, desde pocos días o semanas hasta años (cronificación). Puede ser recidivante. Con relativa frecuencia aparece, en ambos sexos y a partir de los 50 años, una rotura del manguito. Puede ser parcial o total y también afecta preferentemente al supraespinoso. En este caso el dolor intenso suele aparecer de forma brusca y existe dificultad o imposibilidad, en casos de rotura total, de elevar activamente el brazo con una movilidad pasiva conservada. Una de las principales causas no traumáticas de hombro doloroso es el pinzamiento con tendinopatía del manguito de los rotadores (en inglés, *impingement*). Se produce al pasar el manguito rotador por debajo del espacio comprendido entre el acromion, el ligamento coracoacromial, la coracoides y la articulación acromioclavicular durante el movimiento. La causa del pinzamiento puede deberse tanto a causas intrínsecas del propio tendón, con la consiguiente elevación de la cabeza humeral, como a un problema mecánico producido por una alteración del acromion.
- *Alteraciones del tendón largo del bíceps.* Tanto la tendinopatía como la subluxación o la rotura del tendón producen dolor en la cara anterior del hombro. La afección del tendón bicipital suele asociarse a alteraciones del manguito de los rotadores. La *maniobra de Yergason,* mediante la supinación resistida con el codo flexionado a 90°, ayuda a establecer el diagnóstico.
- *Tendinitis calcificante.* Se produce por depósitos de sales de calcio, principalmente hidroxiapatita. Se desconoce la causa, aunque se ha atribuido a una degeneración primaria del tendón. Suele predominar en el brazo dominante, pero puede ser bilateral; en ocasiones se asocia a pinzamiento del manguito. El dolor puede ser muy intenso con disrupción del sueño Es más frecuente en mujeres entre los 40 y 50 años. Se ha definido una forma crónica en la que se produce un dolor de intensidad moderada. El tratamiento con AINE constituye la primera medida terapéutica. En casos refractarios, la infiltración de glucocorti-

Cuadro 118-1 Músculos que intervienen en los movimientos del hombro

Abducción: deltoides, supraespinoso
Aducción: pectoral mayor, redondo mayor, dorsal mayor
Antepulsión: deltoides (fascículo anterior), pectoral mayor, bíceps
Retropulsión: deltoides (fascículo posterior), redondo mayor, dorsal mayor, tríceps
Rotación externa: infraespinoso, redondo menor
Rotación interna: subescapular, pectoral mayor, dorsal mayor, redondo mayor

Cuadro 118-2 Causas de hombro doloroso

INTRÍNSECAS
Tendones (manguito de los rotadores, bicipital, tendinitis calcificante)
Bursas (subacromial)
Cápsula articular (capsulitis retráctil)
Musculares (miopatías inflamatorias)
Óseas (osteonecrosis, tumores)
Articulares (artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis séptica, artrosis)
Distrofia simpática refleja
EXTRÍNSECAS
Radiculopatías (dermatomas correspondientes a las raíces cervicales 4.ª, 5.ª y 6.ª)
Síndrome Parsonage-Turner
Viscerales supradiafragmáticas (cardiopatía isquémica, tumor pulmonar de tipo Pancoast, tromboembolia pulmonar, pleuritis, pericarditis)
Viscerales infradiafragmáticas (colecistopatías, abscesos, tumores)

SECCIÓN VII

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

coides incluyendo, en ocasiones, la exéresis de la calcificación mediante control ecográfico suele constituir una alternativa eficaz. Sólo en raras ocasiones se precisa la eliminación quirúrgica del depósito de calcio.

- *Bursitis.* Suele estar en relación con una reacción secundaria a otros procesos locales como tendinitis del manguito o tendinitis calcificante. Se han descrito también bursitis infecciosas o asociadas a artritis reumatoide y otros procesos articulares inflamatorios.
- *Capsulitis retráctil.* Se caracteriza por dolor y limitación de todos los movimientos activos y pasivos y se ha atribuido a una retracción fibrosa de la cápsula articular. Es más frecuente en mujeres, sobre todo a partir de los 50 años, y en un 15% de los casos es bilateral. En su evolución natural desaparece antes el dolor que la limitación y la resolución suele observarse antes de los 2 años. La capsulitis retráctil puede aparecer más frecuentemente en el curso de algunas enfermedades como diabetes mellitus, tuberculosis pulmonar, cardiopatía isquémica, trastornos neurológicos o patología previa en la región del hombro.
- *Distrofia simpática refleja (síndrome hombro-mano) (v. cap. 121, Enfermedades óseas).* Es un síndrome caracterizado por dolor y limitación de la movilidad del hombro que se acompaña de dolor, edema y rigidez de la mano homolateral. La piel de la mano suele presentar inicialmente un aspecto brillante y distendido, con los pliegues atenuados, para presentar posteriormente un aspecto atrófico, con aparición de retracciones tendinosas. Suele remitir entre 1 y 2 años con persistencia de algunas alteraciones tróficas de la mano o limitación del hombro en algunos casos. La presencia de osteopenia radiológica suele ser habitual.

Afección osteoarticular

Aunque la enfermedad articular de naturaleza inflamatoria que más frecuentemente afecta a la articulación glenohumeral es la artritis reumatoide, otros procesos, como el lupus eritematoso sistémico, la espondilitis anquilosante o la condrocalcinosis, pueden comprometer también esta articulación. La aparición brusca de dolor y limitación simétrica de hombros en pacientes de edad avanzada debe hacer sospechar la presencia de una polimialgia reumática. La artritis séptica constituye una causa de omalgia que debe ser considerada en todos los casos de artritis unilateral de hombro. En ocasiones el dolor del hombro puede deberse a la existencia de una osteonecrosis de la cabeza humeral; el antecedente de un traumatismo y de terapéutica glucocorticoide debe sugerir, especialmente, esta posibilidad.

La afección de la articulación acromioclavicular constituye también una causa de hombro doloroso. La enfermedad más frecuente es la artrosis, que suele ser fácil de diagnosticar por la deformidad que suele provocar. El dolor suele ponerse de manifiesto en los últimos 40° de abducción y es más frecuente en el brazo dominante.

Causas extrínsecas

Diversas enfermedades viscerales abdominales o torácicas pueden cursar con dolor referido a la región del hombro. Es característica la irradiación del dolor al hombro o al brazo en caso de neumotórax, coronariopatía (con mayor frecuencia en el izquierdo) o colecistopatías (con mayor frecuencia en el derecho). Por lo general, la presencia de síntomas acompañantes ayuda a establecer el diagnóstico; sin embargo, en algunos pueden ser poco aparentes, como por ejemplo en procesos expansivos infradiafragmáticos o abscesos subfrénicos.

Muchos pacientes con artrosis cervical pueden referir dolor en el hombro que, por lo general, suele ser mal localizado e impreciso. Los dermatomas correspondientes a las raíces cervicales 4.ª, 5.ª y 6.ª inervan la región del hombro, por lo que su afección puede provocar dolor en la zona. La neuralgia cervicobraquial, la compresión radicular por una hernia discal cervical o el síndrome de Parsonage-Turner son entidades relacionadas con la afección radicular.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Tras la anamnesis y la exploración física deberá establecerse una sospecha diagnóstica que en algunos casos habrá que confirmar mediante exploraciones complementarias. La radiografía, que en todos los casos deber ser bilateral, suele dar poca información, con la excepción de los casos de tendinitis calcificante. Debe ser la primera exploración a realizar, dado que permite descartar la presencia de patología ósea o de daño estructural articular. La ecografía constituye una herramienta útil, inocua, cómoda y rápida en manos expertas y que permite el estudio dinámico del hombro. La RM es también una técnica muy fiable y no invasiva que permite establecer alteraciones en estructuras articulares y extraarticulares con gran precisión; la menor disponibilidad y el mayor coste en comparación con la ecografía hacen que su indicación sea más limitada.

TRATAMIENTO

La mayor parte de estos procesos responden bien a la administración de AINE y a la prescripción de reposo relativo. La fisioterapia y el tratamiento rehabilitador serán de gran ayuda en la mayor parte de los pacientes. La aplicación de infiltraciones locales de glucocorticoides puede suponer una medida de gran eficacia. El tratamiento quirúrgico debe reservarse para casos de roturas tendinosas en trabajadores jóvenes y en deportistas que no hayan mejorado con tratamiento conservador.

CODO

EPICONDILITIS

Suele manifestarse por dolor en la región externa del codo que puede estar referido de forma distal hacia la mano por la zona dorsal del antebrazo. Aparece con mayor frecuencia entre los 40 y 60 años y es más habitual en el brazo dominante. Por lo general, el inicio del dolor es insidioso; en ocasiones, no obstante, aparece justo después de una actividad física relacionada con la sobrecarga de la musculatura. Se denomina también *codo de tenista,* por su aparición en muchos practicantes de este deporte pero, en la práctica clínica, en la mayor parte de los pacientes no aparece una causa desencadenante. La exploración pone de manifiesto un dolor selectivo a la presión del área correspondiente al epicóndilo que aumenta al realizar maniobras contra resistencia del extensor común de los dedos. Para ello se indicará al paciente que realice una dorsiflexión resistida de la muñeca o una extensión del codo con la muñeca flexionada y la extensión contra resistencia del tercer dedo. La movilidad del codo suele estar conservada, salvo en un pequeño porcentaje de casos en los que existe un cierto grado de pérdida de la extensión. El diagnóstico diferencial incluye la afección articular del codo o la compresión de la rama profunda del nervio radial. El tratamiento requiere reposo, antiinflamatorios y fisioterapia y, en muchos casos, será de utilidad la infiltración local con glucocorticoides. En los casos refractarios puede ser necesario el tratamiento quirúrgico.

EPITROCLEÍTIS

Suele manifestarse por dolor en la región interna del codo (zona anatómica correspondiente a la epitróclea) que puede estar referido de forma distal hacia la mano por la parte interna del antebrazo. Es mucho menos frecuente que la epicondilitis. Se denomina también *epicondilitis medial* o *codo del golfista* por su aparición frecuente al realizar esta actividad, aunque en la mayor parte de los casos la causa desencadenante no se relaciona con esta práctica deportiva. La flexión contra resistencia empeora el dolor y la movilidad del codo está conservada. El tratamiento es básicamente el mismo que el indicado para la epicondilitis.

BURSITIS OLECRANIANA

La bolsa sinovial olecraniana puede presentar cambios inflamatorios en relación con microtraumatismos repetidos, infecciones y diversas causas de inflamación sinovial (artritis reumatoide o gota), aunque en muchos casos no se constatan causas desencadenantes. Su instauración suele ser brusca y se acompaña de una abultada tumefacción local y, en muchos casos, de eritema. El tratamiento con AINE y las infiltraciones pueden ser efectivas; debe tratarse también la causa desencadenante. En casos de sospecha de bursitis infecciosa debe instaurarse tratamiento antibiótico tras la realización de cultivos y, en ocasiones, será necesaria la intervención quirúrgica.

MANO Y MUÑECA

GANGLIÓN

Aparece en la zona dorsal de la muñeca como una tumoración, generalmente de pequeño tamaño, circunscrita, redondeada y habitualmente indolora. Suele estar relleno de material mucinoso. La evolución es variable; puede desaparecer espontáneamente.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ENFERMEDAD DE DUPUYTREN

Caracterizada por engrosamiento nodular y contracción de la aponeurosis palmar, junto con una flexión irreductible de los dedos, fundamentalmente 5.° y 4.°. No suele causar dolor. Muchas veces es bilateral y es más frecuente en varones a partir de los 50 años. Su etiología es desconocida aunque se ha observado una fuerte predisposición familiar. Se ha asociado a enfermedades como enolismo, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar crónica, epilepsia, cirrosis hepática y otros trastornos fibrosos localizados (enfermedad de La Peyronie, enfermedad de Ledderhose). El tratamiento conservador suele ser poco efectivo y la intervención quirúrgica puede, en ocasiones, ser resolutiva.

DEDO EN RESORTE

Es la consecuencia de una tenosinovitis estenosante de los tendones flexores de los dedos que interfiere en el deslizamiento libre del tendón dentro de su vaina. Suele observarse un bloqueo de la flexión de las articulaciones interfalángicas, irreductible con la extensión activa del dedo, que se vence con la extensión pasiva, al tiempo que el paciente suele referir un ligero chasquido. En la exploración se palpa el nódulo en el lugar donde se produce el resalte y esta zona suele ser dolorosa. En los casos en los que las infiltraciones de glucocorticoides no mejoren el proceso hay que recurrir a la intervención quirúrgica.

TENDINITIS CÁLCICA

Se produce por el depósito de microcristales de hidroxiapatita que provocan una intensa reacción inflamatoria de la sinovial. Las manifestaciones clínicas pueden remedar una crisis gotosa, con un comienzo brusco, una tumefacción local muy intensa y un dolor e incapacidad funcional total. En el estudio radiológico puede apreciarse la existencia de depósitos cálcicos.

TENOSINOVITIS DE DE QUERVAIN

Es una inflamación estenosante de la vaina tendinosa común de los músculos abductor largo y extensor corto del pulgar a su paso sobre la apófisis estiloides radial. Es más frecuente en mujeres entre 30 y 50 años y puede relacionarse con movimientos repetidos del tendón. La palpación suele ser dolorosa y el tendón puede estar tumefacto. La maniobra de Finkelstein es positiva y ayuda a diferenciarla de la artrosis de la articulación trapecio-metacarpiana. La inmovilización del primer dedo, los AINE o las infiltraciones suelen resolver el problema. La indicación quirúrgica se reservará para casos muy refractarios.

CADERA

BURSITIS TROCANTÉREA

Es la causa más común de dolor periarticular de la cadera. El dolor se localiza en la zona lateral de la cadera y aumenta con el decúbito lateral del lado afecto. Puede irradiarse por la cara externa del muslo y se desencadena con la presión de la zona alrededor del trocánter, la abducción activa o la rotación contra resistencia. Es más frecuente en mujeres y aparece a menudo en pacientes con antecedentes de dolor lumbar y en casos de obesidad. El estudio radiológico suele ser normal, aunque en ocasiones pueden observarse pequeñas irregularidades en el trocánter o calcificaciones peritrocantéreas. La ecografía permite la confirmación del diagnóstico. El tratamiento con AINE o la fisioterapia suele ser efectivo, aunque es frecuente que deba recurrirse a las infiltraciones. La intervención quirúrgica puede estar indicada en casos muy seleccionados.

BURSITIS DEL PSOAS O ILIOPECTÍNEA

La bolsa sinovial se sitúa entre la cápsula coxofemoral y el músculo psoasilíaco. Su inflamación provoca dolor en la región inguinal con aparición de una masa palpable que corresponde a un quiste sinovial que diseca hasta el ligamento inguinal. En estos casos deberá hacerse el diagnóstico diferencial con la hernia inguinal. El dolor de esta bursitis empeora con la presión sobre la bolsa, la hiperextensión pasiva de la cadera y la flexión contra resistencia. La ecografía ayuda a confirmar el diagnóstico.

BURSITIS ISQUIÁTICA O ISQUIOGLÚTEA

La bolsa sinovial separa la tuberosidad isquiática del glúteo mayor. La causa suele ser mecánica y provoca dolor en la propia tuberosidad isquiática que aumenta al sentarse o al realizar una extensión activa o resistida del muslo y puede irradiarse en sentido ascendente.

CADERA EN RESORTE

Algunos pacientes refieren molestias en la zona de la cadera que se asocian a un pequeño ruido y una sensación de crujido palpable. Es más frecuente en pacientes jóvenes y aparece al realizar determinados movimientos de la cadera que ocasionan el cruce de una banda fibrosa ancha del tendón de la *fascia lata* sobre el trocánter mayor. Muchos pacientes pueden reproducir los síntomas al realizar una flexión y rotación interna de la cadera. Los ejercicios dirigidos suelen mejorar los síntomas.

RODILLA

BURSITIS PRERROTULIANA

Suele estar relacionada con microtraumatismos repetidos y aparece con mayor frecuencia en personas que apoyan repetidamente las rodillas en el suelo. El diagnóstico suele ser evidente al observar una tumoración subcutánea bien definida en la cara anterior de la rótula, con aumento de temperatura y derrame en su interior. En los casos crónicos, el tejido puede estar endurecido. Debe descartarse inicialmente un origen infeccioso, aunque en la mayoría de casos suele ser de origen postraumático o relacionado con artritis crónicas o microcristalinas.

TENDINITIS DE LA PATA DE GANSO

Produce dolor en la cara superointerna de la tibia correspondiente a la zona de inserción de los músculos semitendinoso, recto interno y sartorio. Es una complicación frecuente de la artrosis y su tratamiento consiste en AINE e infiltraciones.

ENFERMEDAD DE PELLEGRINI-STIEDA

Es la calcificación postraumática dolorosa del ligamento lateral interno de la rodilla. Se estima que se debe a una calcificación de un hematoma previo. El estudio radiológico establece el diagnóstico. El reposo y los AINE suelen ser efectivos.

PIE

TENDINITIS AQUÍLEA

Es una entesopatía frecuente, caracterizada por dolor, tumefacción y, en ocasiones, crujidos, localizada en la zona distal del tendón de Aquiles, cerca de su inserción en el calcáneo. La flexión dorsal del tobillo aumenta el dolor, que puede estar relacionado con traumatismos repetidos o ser la expresión de artropatías inflamatorias y microcristalinas.

FASCITIS PLANTAR

Es la causa más común de talalgia y el dolor se localiza en la superficie inferior del talón. El dolor aparece con el apoyo del pie o con la presión durante la exploración. Puede estar relacionada con alteraciones de la estática del pie pero, sobre todo en pacientes jóvenes, puede corresponder a la manifestación inicial de una espondiloartritis. La radiografía puede evidenciar pequeñas excrecencias óseas del calcáneo en la zona de inserción de la fascia plantar denominadas *espolones calcáneos.*

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Saccomanni B. Corticosteroid injection for tennis elbow or lateral epicondylitis: a review of the literature. Curr Rev Musculoskelet Med 2010;15:38-40.

Teunis T, Lubberts B, Reilly BT, Ring D. A systematic review and pooled analysis of the prevalence of rotator cuff disease with increasing age. J Shoulder Elbow Surg 2014;23:1913-21.

Weinreb JH, Sheth C, Apostolakos J, McCarthy MB, Barden B, Cote MP, et al. Tendon structure, disease, and imaging. Muscles Ligaments Tendons J 2014;4:66-73.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DOLOR RAQUÍDEO

Capítulo 119

J. Tornero Molina

CONCEPTO

El dolor raquídeo es una experiencia sensorial desagradable asociada a daño tisular real o potencial, que se localiza o refiere en las estructuras anatómicas de la columna vertebral. Se pueden distinguir diferentes tipos de dolor raquídeo (tabla 119-1).

El dolor *nociceptivo somático espondilógeno profundo* se puede originar en los cuerpos vertebrales, las articulaciones interapofisarias, el anillo fibroso del disco intervertebral, los ligamentos longitudinales anterior y posterior, la duramadre, el nervio senovertebral y el ramo primario posterior (que inerva la cápsula discal). El dolor miofascial o muscular somático se localiza con frecuencia en el raquis, especialmente en la región cervical y dorsal alta. Se refiere a los músculos y sus tendones, los ligamentos y/o las bolsas sinoviales, en relación generalmente con sobrecarga o actividad muscular excesiva.

El dolor *neuropático* espinal radicular obedece habitualmente a la compresión mecánica simple o a la tracción de una raíz nerviosa inflamada (tabla 119-2); ha de diferenciarse del dolor seudorradicular debido a trastornos de la faceta articular en la articulación interapofisaria. En ocasiones, el dolor de las vísceras que comparten el mismo origen embrionario que la región espinal correspondiente puede manifestarse, en la región raquídea, como *dolor visceral referido*. Finalmente, algunos casos de dolor raquídeo pueden ser de origen *psicógeno,* por somatización de un trastorno psiquiátrico.

En España, el dolor raquídeo es, tras la hipertensión arterial, la segunda dolencia más frecuente. La lumbalgia ocasional aparece en el 15% de los adultos y la crónica, en el 8%. El 80% de los individuos refieren al menos un episodio de dolor lumbar en su vida. Entre los factores de riesgo para el dolor raquídeo se incluyen: hábito tabáquico, obesidad, edad avanzada, sexo femenino, trabajos con alta demanda de esfuerzo físico, trabajos sedentarios y con estrés, bajo nivel de estudios, insatisfacción laboral, ansiedad y depresión. El 90% de los casos de dolor raquídeo se resuelven en menos de 8 semanas.

EVALUACIÓN CLÍNICA

En sujetos jóvenes el dolor raquídeo puede aparecer por sobrecarga mecánica excesiva o vicios posturales que afectan a una columna vertebral sin lesión. Entre los pacientes que presentan causa filiada, en su mayoría se deben a trastornos mecánicos de la columna vertebral. En la región lumbar, el 70% de estos presentan un dolor mecánico idiopático en relación con afectación musculoligamentaria. El 10% exhiben degeneración discal o facetaria; el 4%, una fractura por compresión asociada a osteoporosis, y menos del 4%, espondilolistesis, escoliosis severa, cifosis, vértebras de transición o fractura traumática. En menos del 1% del total de los casos el dolor raquídeo es de origen inflamatorio (tabla 119-3).

El examen del paciente (v. tabla 119-2) incluirá el estudio de la postura y la alineación de la columna vertebral, la palpación de las estructuras raquídeas y la determinación de la movilidad de los distintos segmentos espinales. Se completará con una evaluación de signos neurológicos radiculares, de motoneurona superior, el estudio de la fuerza y sensibilidad segmentarias y el examen de los hombros y las caderas. La maniobra de Spurling se usa para detectar compromiso radicular cervical: la mano del explorador comprime la calota craneal hacia abajo con el cuello en posición neutra o rotado hacia el lado afecto e hiperextendido; es positiva si aparece dolor irradiado a la extremidad superior correspondiente. La maniobra de Lasègue estira la raíz ciática con el ascenso de la extremidad inferior con la rodilla en hiperextensión; presenta una alta sensibilidad (92%) para la detección de hernia discal lumbar, según se comprueba en los pacientes en los que esta se demuestra quirúrgicamente.

Los estudios de imagen sólo están indicados cuando se detecten déficit neurológico, señales de alarma que sugieran enfermedad neoplásica, fractura, infección o patología sistémica, o cuando la clínica del paciente no mejore después de 4-6 semanas de un tratamiento correcto. La radiografía simple en dos proyecciones es apropiada en los casos de dolor raquídeo crónico, especialmente en pacientes mayores de 50 años, cuando coexistan síntomas constitucionales, antecedente traumático o sospecha de osteoporosis. La TC y la RM son especialmente útiles cuando se detectan déficit neurológico progresivo, antecedentes neoplásicos con comienzo reciente del dolor espinal, riesgo de infección vertebral y radiculopatía/claudicación que dure más de 4-6 semanas. En esta última situación, los resultados se deben interpretar con prudencia y siempre en correlación con los hallazgos clínicos, ya que se han descrito protrusiones y hernias discales en personas asintomáticas. En este sentido, el tratamiento quirúrgico del dolor raquídeo mecánico crónico nunca se debe basar exclusivamente en el hallazgo de cambios degenerativos en la RM, si no se acompaña del adecuado soporte semiológico.

SITUACIONES ESPECIALES

Señales de alarma que obliguen a una intervención rápida. Comprenden traumatismo reciente, pérdida de peso no explicada, fiebre, inmunodepresión, antecedentes de cáncer, uso de drogas por vía intravenosa, osteoporosis, uso prolongado de glucocorticoides, comienzo a una edad superior a los 70 años y déficit neurológico progresivo; de todas ellas, la que presenta mayor significación clínica es el antecedente de enfermedad neoplásica. En personas con historia de fiebre y pérdida de peso, el dolor espinal puede ser debido a infecciones vertebrales (habitualmente espondilodiscitis piógena, brucelar o tuberculosa) o tumores (rara vez primarios; son más frecuentes las metástasis vertebrales procedentes de tumores de mama, riñón, próstata, tiroides o pulmón) (v. tabla 119-1). La mielopatía compresiva cervical puede deberse a herniación discal o crecimiento de osteófitos posteriores; cursa con signos de afección de tractos nerviosos largos, especialmente del haz piramidal (espasticidad e hipertonía, *clonus,* signo de Babinski, hiperreflexia, incontinencia). El síndrome de compresión de la cauda equina cursa con pérdida del control esfinteriano con incontinencia vesical y/o rectal, debilidad muscular en ambas extremidades inferiores y anestesia en silla de montar en la región perineal. Las causas más frecuentes del mismo incluyen herniación central masiva de un disco intervertebral, abscesos o hematomas epidurales, masas tumorales y divertículos aracnoideos.

Existencia de compromiso neurológico. Puede presentarse irradiación del dolor a las extremidades superiores (cervicobraquialgia) o inferiores (lumbociática), claudicación en la marcha, trastornos motores o sensitivos en las extremidades, disfunción de esfínteres (v. tabla 119-2). Aunque es infrecuente, en determinados pacientes con radiculopatías compresivas cervicales o lumbares pueden aparecer déficits motores en los músculos correspondientes a los niveles afectados; estas situaciones requerirán una evaluación quirúrgica preferente, ya que la dilación en el tiempo de la cirugía descompresiva de la raíz podría desencadenar una deficiencia neurológica irrecuperable.

Datos clínicos sospechosos de enfermedad sistémica. Aunque sólo el 5% de los casos de dolor raquídeo se deben a enfermedad sistémica, es preciso indagar siempre esta posibilidad mediante la búsqueda de la presencia de alguno de estos hallazgos: síntomas constitucionales, dolor en reposo, rigidez matutina prolongada (varias horas), dolor de localización ósea y/o dolor visceral concomitante (v. tabla 119-1). Cualquier proceso sistémico que incremente la pérdida de hueso desde la columna vertebral (osteoporosis), ocasione osteonecrosis de los cuerpos vertebrales (hemoglobinopatías) o sustituya las células del tejido óseo por componentes

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

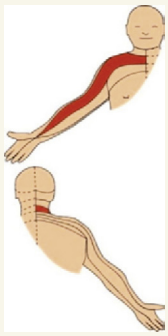
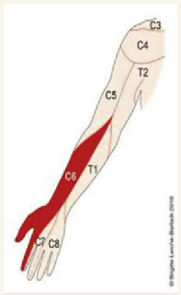
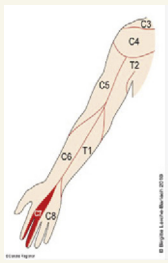
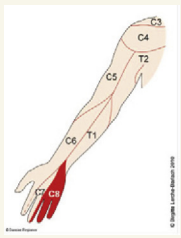
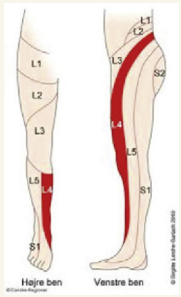
Tabla 119-1 Causas de dolor raquídeo

GRUPO NOSOLÓGICO	REGIÓN CERVICAL	REGIÓN DORSOLUMBAR
Lesiones del sistema nervioso central	Enfermedades vasculares de la médula espinal Síndrome de Arnold-Chiari Siringomielia	
Anomalías congénitas	Síndrome de Klippel-Feil Costilla cervical Bloques vertebrales congénitos	Espina bífida Carillas articulares asimétricas Dismorfogénesis lumbosacra Espondilólisis Estenosis espinal congénita
Traumatismos	Esguinces y fracturas vertebrales	Fracturas vertebrales
Patología del disco intervertebral	Protrusión y hernia discal	Protrusión y hernia discal
Enfermedades degenerativas	Espondilosis cervical Artrosis de interapofisarias cervicales Uncartrosis Hiperostosis anquilosante vertebral Artropatía neuropática: siringomielia	Espondilosis lumbar Artrosis de interapofisarias lumbares Artrosis interespinosa Hiperostosis anquilosante vertebral Artropatía neuropática: tabes dorsal luética
Enfermedades inflamatorias	Espondilitis anquilosante Otras espondiloartritis inflamatorias Artritis reumatoide Artritis idiopática juvenil Enfermedad de Still del adulto	Espondilitis anquilosante Espondilitis psoriásica Espondilitis en el síndrome de Reiter Espondilitis enterógena
Enfermedades metabólicas y endocrinas	Osteoporosis Enfermedad de Paget ósea Otras: ocronosis, acromegalia	Osteoporosis Osteomalacia Enfermedad de Paget Ocronosis Acromegalia Osteodistrofia renal
Enfermedades infecciosas	Espondilodiscitis piógenas Espondilodiscitis brucelar Espondilodiscitis tuberculosa	Espondilodiscitis piógena Espondilodiscitis brucelar Espondilodiscitis tuberculosa Quiste hidatídico vertebral
Enfermedades neoplásicas	Tumores extradurales: Benignos: hemangioma, osteoma osteoide, condroma Malignos: metástasis, mieloma, plasmocitoma, enfermedad de Hodgkin, sarcoma Tumores intradurales: Benignos: neurinoma, meningioma Malignos	Tumores extradurales: Benignos: osteoma, osteoblastoma benigno, condroma y osteocondroma, quiste óseo aneurismático, hemangioma Malignos: metástasis, mieloma, plasmocitoma, enfermedad de Hodgkin, cordoma, sarcoma Tumores intradurales Benignos: neurinoma, meningioma, ependimoma, lipoma, colesteatoma Malignos: glioblastoma del cono, siembras de meduloblastoma o pinealoblastoma
Dolor referido por enfermedad visceral	Tumor de Pancoast del vértice pulmonar Linfadenitis cervical Infecciones faríngeas Meningitis y meningismos Cardiopatía isquémica Alteraciones esofágicas Aneurisma disecante de aorta torácica Pericarditis Cefalea tensional occipital	Enfermedad gástrica Enfermedad pancreático-biliar Aneurisma de aorta abdominal Hematoma retroperitoneal Tumores retroperitoneales Enfermedad ginecológica Enfermedad urológica
Dolor referido desde otras estructuras articulares	Articulación temporomandibular Articulación esternoclavicular Hombro Síndrome del desfiladero torácico superior Lesiones del plexo braquial Polimialgia reumática	Articulaciones sacroilíacas Cadera
Reumatismos de partes blandas	Bursitis interespinosa Síndrome miofascial cervical Tortícolis Fibromialgia Mialgia de Bornholm (virus de Coxsackie B)	Bursitis interespinosa Síndrome miofascial dorsal o lumbar Fibromialgia Síndrome del músculo piramidal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 119-2 Evaluación clínica del paciente con dolor raquídeo: síntomas y signos radiculares

RAÍZ AFECTADA	DERMATOMO	DISTRIBUCIÓN DEL DOLOR	DISTRIBUCIÓN DEL DÉFICIT SENSITIVO	DISTRIBUCIÓN DEL DÉFICIT MOTOR	PÉRDIDA DE REFLEJOS
CERVICAL					
C5		Cuello hacia cara externa del hombro, parte alta del brazo	Hombro	Deltoides	Bicipital
C6		Parte externa de la extremidad superior hasta el pulgar y el índice	Dedos pulgar e índice	Bíceps, extensores de la muñeca	Estilorradial
C7		Parte central de la extremidad superior hacia los dedos medios	Índice y dedos centrales	Tríceps	Tricipital
C8		Parte medial de la extremidad superior hacia el meñique	Dedos anular y meñique	Músculos de la mano	Ninguno
LUMBAR					
L1		Región inguinal	Región inguinal	Psoas	Cremastérico
L2		Región inguinal Cara anterior del muslo	Cara anterior del muslo	Psoas Aductores	Cremastérico Aductor del muslo
L3		Cara anterior del muslo Rodilla	Parte distal anteromedial del muslo, incluida la rodilla	Psoas Aductores Cuádriceps	Aductor del muslo Rotuliano
L4		Parte anterior del muslo hasta la región interna de la pierna	Parte interna de la pierna hasta el maléolo interno	Tibial anterior	Rotuliano

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 119-2 Evaluación clínica del paciente con dolor raquídeo: síntomas y signos radiculares *(cont.)*

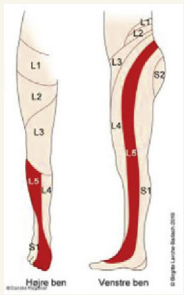
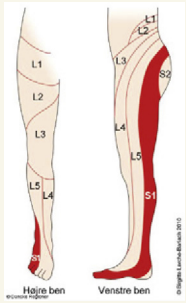
RAÍZ AFECTADA	DERMATOMO	DISTRIBUCIÓN DEL DOLOR	DISTRIBUCIÓN DEL DÉFICIT SENSITIVO	DISTRIBUCIÓN DEL DÉFICIT MOTOR	PÉRDIDA DE REFLEJOS
L5		Cara lateral de la pierna hasta el dorso del pie	Parte lateral de la pierna hasta el dorso del pie	Extensor del primer dedo. Extensor común de los dedos	Ninguno
S1		Cara posterior del muslo y de la pierna pierna hasta el talón y la planta del pie	Borde externo del pie y planta	Peroneos cortos y largos. Tríceps sural. Glúteo mayor	Aquíleo

Tabla 119-3 Dolor espinal mecánico frente a dolor inflamatorio

CARACTERÍSTICAS	DOLOR MECÁNICO	DOLOR INFLAMATORIO
Edad de comienzo (años)	30-50	20-30
Características del dolor		
Localización	Regional	Difusa
Comienzo	Agudo	Insidioso
Ejercicio	Empeora	Mejora
Reposo	Mejora	Empeora
Irradiación	Metamérica (extremidad)	Nalgas (alternante)
Artritis periférica	–	+
Entesitis periférica (fascitis plantar, tendinitis aquílea)	–	+
Hallazgos viscerales		
Oculares	–	+
Mucocutáneos	–	+
Intestinales	–	+
Genitourinarios	–	+
Antecedentes familiares	–	+
HLA-B27	–	+
Radiografía simple	Pinzamiento discal Esclerosis de platillos o de facetas articulares Osteófitos	Sacroilitis Vértebras cuadradas Sindesmofitos
Resonancia magnética	Enfermedad del disco vertebral: protrusión/hernia Compromiso agujeros vertebrales Estenosis canal raquídeo	Afectación de sacroilíacas Afectación entesis vertebrales: edema óseo, osificación
Tratamiento	Terapia física AINE/COXib Relajantes musculares Antidepresivos tricíclicos Antiepilépticos Opioides débiles y fuertes Tratamiento quirúrgico	Terapia física Buena respuesta a los AINE/COXib Anti-TNF si fracasan AINE/COXib

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

inflamatorios o neoplásicos (mieloma múltiple) puede ocasionar fracturas espontáneas o por mínimos esfuerzos. Alteraciones en los órganos que comparten inervación segmentaria con partes del esqueleto axial pueden ocasionar un dolor espinal referido desde anomalías viscerales. Este dolor raquídeo «viscerogénico» puede ser el resultado de enfermedad vascular, gastrointestinal o genitourinaria (v. tabla 119-1).

Detección de los signos de falta de organicidad de Waddell. Su presencia sugiere distrés psicológico desencadenante o amplificador del dolor raquídeo; entre ellos se incluyen la excesiva sensación de dolor cutáneo superficial al simple tacto en la espalda y la distribución del déficit sensitivo no dermatómica.

TRATAMIENTO

Terapias físicas. Acupuntura, cinesiterapia, masaje, calor, tracciones vertebrales, manipulación espinal, yoga, ortesis, TENS *(estimulación nerviosa transcutánea).*

Fármacos. El paracetamol y los AINE constituyen la primera línea de tratamiento. Los opioides débiles, e incluso los fuertes, muestran alguna evidencia en el alivio del dolor y en la mejoría de la función. Los antidepresivos se recomiendan como medicación coadyuvante o para tratar la depresión asociada. Los relajantes musculares, la medicación antiepiléptica útil en el dolor neuropático y los ciclos cortos de glucocorticoides por vía parenteral completan las opciones terapéuticas.

Tratamiento quirúrgico. El tratamiento quirúrgico urgente se debe realizar en pacientes con sospecha de compresión de la médula espinal o de la *cauda equina*. También está indicada la valoración quirúrgica en sujetos con déficit neurológico grave o progresivo. Los casos de radiculopatía persistente, con signos clínicos consistentes, que no mejoren después de 4-6 semanas de un tratamiento conservador adecuado también pueden beneficiarse de una evaluación quirúrgica.

Técnicas intervencionistas de alivio del dolor. Infusión intraespinal de fármacos analgésicos, radiofrecuencia con ablación de nervios sensitivos, neuroestimulación central.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Balague F, Mannion AF, Pellise F, Cedraschi C. Non-specific low back pain. Lancet 2012;379:482-91.

Golob AL, Wipf JE. Low-back pain. Med Clin N Am 2014;98:405-28.

van der Windt DA, Simons E, Riphagen II, Ammendolia C, Verhagen AP, Laslett M, et al. Physical examination for lumbar radiculopathy due to disc herniation in patients with low-back pain. Cochrane Database Syst Rev 2010;2:CD007431.

Williams CM, Henschke N, Maher CG, van Tulder MW, Koes BW, Macaskill P, et al. Red flags to screen for vertebral fracture in patients presenting with low-back pain. Cochrane Database Syst Rev 2013;1:CD008643.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

HIPEROSTOSIS ANQUILOSANTE VERTEBRAL

Capítulo 120

X. Tena Marsà

CONCEPTO

Es una enfermedad de etiología desconocida, caracterizada por calcificación y osificación de periostio, ligamentos, cápsula articular y entesis de la columna vertebral y también del esqueleto apendicular. Tiene una prevalencia del 6% en mayores de 40 años y del 12% a partir de 70 años, y predomina en varones. Se conoce con el epónimo *enfermedad de Forestier y Rotés-Querol,* a partir de la descripción inicial por estos autores (1950), que la diferenciaron de la espondilitis anquilosante y la espondiloartrosis. Posteriormente (1975), Resnick acuñó el acrónimo DISH (hiperostosis esquelética idiopática difusa), al observar lesiones similares en la pelvis y el esqueleto periférico.

ETIOPATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

El sustrato de la enfermedad es una metaplasia calcificante y osificante, expresada principalmente en el ligamento vertebral común anterior (perirraquis) (fig. 120-1). Se inicia con una proliferación de fibroblastos, seguida de la aparición de islotes cartilaginosos y después óseos, que se extienden a lo largo de los cuerpos vertebrales para formar puentes óseos exuberantes a modo de entesofitos, distintos de los de la espondilitis anquilosante. La entesopatía calcificante ocurre también en las inserciones tendinosas de la pelvis y esqueleto apendicular.

La enfermedad se asocia con alteraciones del metabolismo glucídico, lipídico y purínico, y los pacientes son propensos a padecer, además, hipertensión, obesidad y síndrome metabólico, con el consiguiente riesgo cardiovascular.

Se ha involucrado un polimorfismo del gen *COL6A1* que codifica la subunidad proteica de la cadena alfa 1 (α_1) del colágeno de tipo VI. Este mismo gen intervendría en la osificación del ligamento longitudinal posterior descrita en pacientes japoneses, muy similar a la hiperostosis. También estarían implicados la hormona del crecimiento, el factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1) y otros reguladores de la fisiología ósea y articular (Wnt-betacatenina, factor nuclear NF-κB, proteína morfogénica ósea BMP2, prostaglandina I_2 y endotelina 1), además de otros factores vasculares y mecánicos no bien dilucidados.

CUADRO CLÍNICO

La mayor parte de las veces la enfermedad se descubre al practicar una radiografía por otra causa. Los síntomas más comunes son la rigidez vertebral y la disminución de la movilidad. Los pacientes sufren raquialgia subaguda o crónica similar a la de otros sin hiperostosis, aunque con una frecuencia algo superior. Otras veces, las formaciones hiperostósicas comprimen estructuras anatómicas vecinas, como esófago (disfagia), faringe (neumonía por aspiración), laringe (ronquera, estridor, obstrucción y síndrome de apnea nocturna), nervios recurrentes (disfonía y parálisis de cuerdas vocales), médula espinal (paraparesia, paraplejía y cuadriplejía, por calcificación del ligamento vertebral común posterior o de los ligamentos amarillos en el interior del conducto raquídeo) y raíces nerviosas de los agujeros de conjunción vertebrales. Se ha descrito también dificultad para intubación, subluxación atlantoaxoidea y seudoartrosis.

Como consecuencia de la anquilosis vertebral, la columna es vulnerable a fracturas por traumatismos mínimos con desplazamiento de los segmentos anquilosados y compromiso neurológico consiguiente.

EXPLORACIONES RADIOLÓGICAS

COLUMNA VERTEBRAL

Es característica la presencia de calcificaciones u osificaciones en la cara anterolateral de los cuerpos vertebrales y en las áreas más periféricas del anillo discal que forman puentes óseos intervertebrales. Las osificaciones predominan en la región dorsal media y baja, especialmente en el lado derecho. En la columna cervical llegan a formar osificaciones prominentes, mientras que en la lumbar suelen ser más focales y adoptar la forma de *llama de bujía.*

El diagnóstico diferencial debe establecerse fundamentalmente con la espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis, enfermedades en las que son notables los cambios inflamatorios de las articulaciones sacroilíacas, mientras que están ausentes en la hiperostosis.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

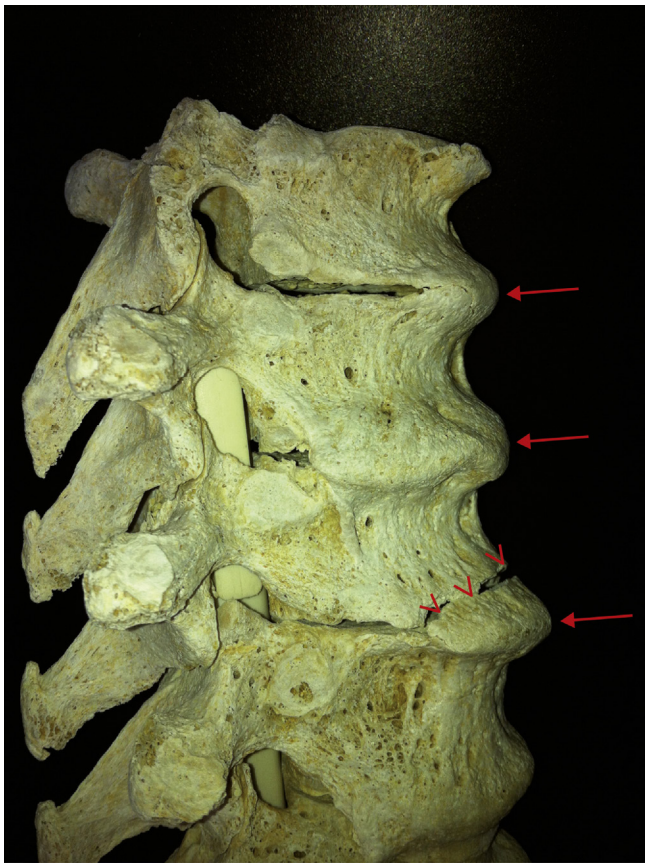


Figura 120-1 Pieza anatómica de una columna torácica en proyección de perfil oblicuo; se observan una anquilosis vertebral múltiple por osificación continua del ligamento vertebral común anterior *(flechas)* y una fractura del sindesmofito frente al tercer disco visible *(puntas de flecha)*. El tutor insertado en el conducto vertebral estabiliza el conjunto anatómico.

PELVIS Y ESQUELETO APENDICULAR

En la cadera se observa una osificación del *labrum* acetabular que progresivamente envaina la cabeza femoral y limita la movilidad articular. A menudo los pacientes desarrollan osificaciones heterotópicas en el postoperatorio de las artroplastias de cadera. En el resto de la pelvis se pueden observar calcificaciones entésicas a lo largo de las crestas y espinas ilíacas, tuberosidades isquiáticas, y alrededor de los trocánteres mayor y menor, así como osificaciones de los ligamentos iliolumbares, sacroisquiáticos y puentes óseos en las articulaciones sacroilíacas y la sínfisis del pubis.

En la rodilla se observan calcificaciones de las entesis cuadricipital y rotuliana en los márgenes superior e inferior de la rótula y en la tuberosidad tibial anterior; en el pie, espolones calcáneos y espículas en la cara dorsal del tarso (pie erizado); en el codo, entesofitos olecranianos en la inserción tricipital. En el hombro se forma una neoartrosis acromiotroquiteriana a partir de una entesopatía de la cara inferior del acromion.

TRATAMIENTO

No existe tratamiento etiológico para prevenir o retardar la lenta progresión de la enfermedad. Los analgésicos están indicados para controlar el dolor. En caso de compresión visceral o nerviosa puede ser necesaria la resección quirúrgica. Se han utilizado antiinflamatorios y bisfosfonatos para prevenir la aparición de calcificaciones periarticulares en la cadera en el curso postoperatorio, con resultados inciertos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Forestier J, Rotés-Querol J. Senile ankylosing hyperostosis of the spine. Ann Rheum Dis 1950;9:321-30.

Mader R, Verlaan JJ, Buskila D. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: clinical features and pathogenic mechanisms. Nat Rev Rheumatol 2013;9:741-50.

Mazières B. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (Forestier-Rotes-Querol disease): what's new? Joint Bone Spine 2013;80:466-70.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES ÓSEAS

Capítulo 121

J. González Macías | N. Guañabens Gay | J. M. Nolla Solé | L. Arboleya Rodríguez

GENERALIDADES

J. González Macías

TEJIDO ÓSEO

La estructura de los huesos permite distinguir una corteza externa de tejido compacto, conocida como *hueso cortical,* la cual continúa en el interior con un tejido de aspecto esponjoso, constituido por un entramado de tabiques y espículas que se orientan paralelamente a las líneas de fuerza *(hueso trabecular).* El hueso cortical predomina en los huesos largos de las extremidades (es el único tipo de hueso en las diáfisis) y el trabecular, en el esqueleto axial (vértebras y pelvis) y en los extremos de los huesos largos. En el esqueleto adulto el hueso compacto representa el 80% de la cantidad total de hueso, y el esponjoso, el 20% restante. Por su estructura, al primero le corresponde tan sólo el 30% de la superficie ósea, mientras que la correspondiente al segundo es del 70%.

El hueso está constituido por un tipo especializado de tejido conectivo consistente en una matriz mineralizada y tres tipos de células: *osteoblastos* (OB), *osteocitos* y *osteoclastos* (OC). Los OB pueden encontrarse en situación de reposo o en actividad (para formar hueso). Los OB de reposo son aplanados y forman una cubierta continua en la superficie del tejido óseo. Los OB activos son cúbicos y se disponen en las superficies óseas en formación, por lo que también se llaman *osteoblastos de superficie* o *de revestimiento.* Los OB son células de estirpe mesenquimatosa, por lo que tienen un origen común con los adipocitos, los fibroblastos y los miocitos. Parte de ellos, tras formar hueso a su alrededor, quedan enterrados en el seno del mismo, para transformarse en osteocitos, de forma estrellada, que se comunican entre sí y con las células de la superficie a través de prolongaciones de su citoplasma. Los osteocitos están capacitados para detectar la carga mecánica y las microlesiones de la matriz. Los OC son células multinucleadas destructoras de hueso y desarrollan su actividad en una superficie ósea. Su efecto resortivo se debe a la producción de hidrogeniones y enzimas proteolíticas, como la catepsina K. Derivan de un precursor común con el de las células monocito-macrofágicas.

La matriz ósea posee componentes orgánicos e inorgánicos. Las fibras de colágeno de tipo I constituyen el 95% de la matriz orgánica. El resto corresponde a material amorfo del que forman parte diversas proteínas funcionalmente importantes. En condiciones normales, el 99% de la matriz ósea presenta depósitos de fosfato cálcico en forma

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de cristales de hidroxiapatita y de depósitos amorfos. El 1% restante no presenta depósitos de sales minerales y recibe el nombre de *osteoide.* En el hueso cortical, las láminas óseas adoptan una morfología cilíndrica y se disponen unas dentro de otras concéntricamente en lo que se denomina *sistemas de Havers.* En el hueso trabecular, las láminas presentan una morfología entre plana y semilunar; se disponen paralelamente en paquetes equivalentes a sistemas de Havers abiertos. Ambos sistemas laminares se conocen como *osteonas* o *unidades estructurales óseas.*
En los últimos años se ha insistido en el concepto de *calidad ósea* para referirse a aquellos aspectos diferentes de la masa ósea que condicionan la fragilidad del hueso. Algunos de ellos guardan relación con la disposición del tejido óseo, y se califican de estructurales (macroestructurales, como la geometría, o microestructurales, como la conexión trabecular). Otros están relacionados con el propio tejido óseo (características del colágeno, presencia de microfracturas y otros).

MODELACIÓN Y REMODELACIÓN ÓSEAS

El hueso está sometido a continuas transformaciones que pueden sistematizarse en dos tipos: *modelación* y *remodelación.*

Modelación

Es el conjunto de modificaciones que experimenta el hueso durante su crecimiento para mantener sus características morfológicas. El hueso recién formado, en el cartílago de crecimiento, tiene la anchura de la metáfisis; a medida que los extremos óseos se separan, la zona metafisaria se transforma en diáfisis —de menor anchura—, para lo cual debe sufrir fenómenos de resorción subperióstica. En cuanto a la diáfisis, experimenta por una parte fenómenos de resorción en su superficie endóstica, para permitir el crecimiento de la cavidad medular, y, por otra, fenómenos de aposición subperióstica en la superficie externa, por los que crece en anchura.

Remodelación

Constituye el proceso en virtud del cual el hueso se renueva continuamente. Su finalidad es evitar la acumulación de lesiones de fatiga, y permite su adaptación a las necesidades mecánicas de cada momento. Se lleva a cabo mediante la acción sucesiva de OC (que destruyen hueso) y OB (que lo reponen) en un punto concreto de una superficie ósea (trabecular, endocortical o de los canales de Havers) (fig. 121-1). El hueso recién formado se deposita por capas, inicialmente sin mineralizar *(osteoide).* La mineralización tiene lugar tras un tiempo de *maduración* de unos 10 días de promedio, que se conoce como *tiempo de desfase de la mineralización (mineralization lag-time).* La mineralización se realiza también por capas, según el mismo orden que la aposición ósea. La zona de transición entre el hueso mineralizado y el que no lo está constituye el «frente de mineralización», que posee la característica de tener apetencia por las tetraciclinas. El grosor del hueso sin mineralizar que queda por delante de dicho frente es directamente proporcional a la velocidad de formación de la matriz orgánica e inversamente proporcional a la *velocidad de avance del frente de mineralización (mineral appositional rate).*
El conjunto de OC y OB que, de manera coordinada, actúan en un lugar concreto de una superficie ósea para su renovación recibe el nombre de *unidad de remodelación ósea* (BRU). El nuevo segmento de tejido óseo resultante de dicha actuación es la *unidad estructural ósea,* referida anteriormente. En el hueso cortical, los OC actúan en la superficie de interna del sistema de Havers, labrando una cavidad tuneliforme paralela a su eje; el resultado de la actuación posterior de los OB es el paquete de láminas cilíndricas concéntricas que constituye sistema de Havers nuevo. En cambio, en el hueso trabecular los OC actúan en la superficie y labran cavidades de tipo lacunar *(lagunas de Howship).*
La coordinación temporal y espacial entre los OC y los OB, en virtud de la cual los OB actúan a continuación de los OC y en el mismo lugar en que estos lo hicieron previamente, se denomina *acoplamiento.*
Durante cada ciclo de remodelación se produce una pérdida temporal de masa ósea, en tanto que el hueso destruido por los OC es repuesto por los OB. El conjunto de hueso que, en un momento determinado, falta del esqueleto por estar en fase de renovación se

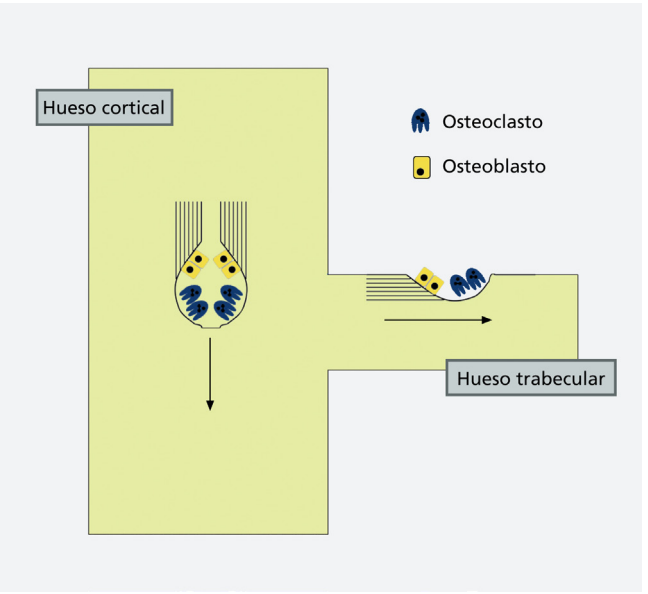


Figura 121-1 Remodelación ósea. Se representan dos unidades de remodelación ósea, una en el hueso cortical (vertical) y otra en el trabecular (horizontal). Las *flechas* indican la dirección en que se desplazan. Delante van los osteoclastos (multinucleados), que destruyen hueso, y detrás los osteoblastos (con un único núcleo), que lo forman. Las unidades trabeculares avanzan por la superficie mientras labran una especie de surco, en general zigzagueante. Las del hueso cortical, en el seno del mismo (aunque inician su acción en la superficie del canal de Havers), labran un túnel de disposición rectilínea y paralela al eje del hueso. Ello proporciona la impresión de que la unidad trabecular es, desde el punto de vista espacial, una mitad de la cortical. En la figura no se representa la membrana celular que cubre las unidades de remodelación y que es una continuación de la capa de osteoblastos que recubre la superficie ósea.

denomina *espacio en remodelación* (o *perdido transitoriamente*). En condiciones normales viene a suponer en el hueso trabecular un 5% de su volumen; en condiciones patológicas puede alcanzar hasta un 20%. Aunque transitoriamente, el hueco producido por los OC en la BRU adelgaza y sobrecarga la trabécula en ese punto, que por ello se califica de *concentrador de tensión.*

RECAMBIO Y BALANCE ÓSEOS

Se conoce por *recambio (turnover) óseo* el volumen de hueso renovado por unidad de tiempo. Las variaciones en el recambio óseo, aunque pueden deberse a modificaciones en la actuación de los OC y los OB, se deben principalmente a cambios en el número de BRU. El recambio óseo es más intenso en el hueso trabecular que en el cortical.
Se denomina *balance óseo* a la diferencia entre el volumen de hueso formado y el resorbido en cada BRU. Si la cantidad de hueso destruido y la formada son equivalentes, el balance será de cero y la masa ósea no variará. Si se forma menos hueso del que se destruye, el balance óseo resulta negativo, lo que determina pérdida de masa ósea. La máxima masa ósea se alcanza entre los 20 y 40 años. A partir de esta edad, el balance óseo de cada unidad, que hasta entonces era cero, se hace negativo (se calcula que en un 3%). El resultado es el desarrollo de una pérdida progresiva de masa ósea (por término medio, 0,6%-0,7% del esqueleto al año).
Cuando coincide una situación de balance óseo negativo con una de aumento de recambio, las pérdidas óseas totales se incrementan, ya que aumenta el número de unidades que pierden hueso. Ello hace que, en la mujer, la pérdida ósea tras la menopausia sea de alrededor de un 3% anual (la depleción de estrógenos aumenta el recambio óseo). Esta pérdida no es transitoria, sino definitiva. La aceleración posmenopáusica de las pérdidas desaparece paulatinamente en un plazo de 5-10 años. Por otra parte, el aumento del número de unidades incrementa el espacio en remodelación.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

REGULACIÓN DE LA REMODELACIÓN Y EL RECAMBIO ÓSEOS

En la regulación de la remodelación ósea interviene un elevado número de factores, tanto locales como generales. La existencia de algunos de ellos sólo se intuye, sin que lleguemos a conocerlos. Se piensa que, cuando una unidad de tejido óseo debe ser renovada, dicha necesidad es detectada por los osteocitos, los cuales envían diversas señales a la superficie ósea. Algunas de ellas (VEGF, *vascular endotelial growth factor*) atraen capilares y, con ellos, precursores de los OC. Otras (RANKL o *ligando del receptor RANK*) estimulan (en unión con el factor estimulante de colonias monocíticas) estos precursores para que maduren y lleven a cabo su función. El RANKL se comporta fundamentalmente como una proteína de membrana, de manera que su unión a su receptor (RANK) significa un contacto célula-célula. Este hecho dificulta la comprensión de cómo el RANKL de los osteocitos (células enterradas en el hueso) puede ponerse en contacto con los OC (presentes en la superficie). Una de las posibilidades es que en realidad lo haga el RANKL de cuerpos apoptóticos de los osteocitos, que podrían viajar por los canales del sistema osteocitario. Una vez destruida la cantidad adecuada, los OC son inhibidos por varios factores. Uno de ellos es la *osteoprotegerina* (OPG), una sustancia producida por células de estirpe osteoblástica, incluidos los osteocitos; la OPG tiene una gran afinidad por el RANKL, al que se une para impedirle actuar sobre el RANK. Otro factor que inhibe los OC es el *TGF-β*, que está depositado en el hueso y es liberado del mismo cuando es destruido. Una vez finalizada la resorción ósea, comienza la formación de hueso nuevo, para lo que debe estimularse la actividad osteoformadora de los OB. A ello contribuyen algunas de las sustancias liberadas del hueso durante su resorción, como el mismo *TGF-β*, así como otras producidas por los propios OC *(proteínas Wnt, proteínas morfogenéticas del hueso o BMP)*. La intervención de estas sustancias justifica el acoplamiento entre OC y OB previamente descrito. En el fenómeno intervienen además unas sustancias llamadas *efrinas* y sus receptores, que se encuentran, respectivamente, en las membranas de los OC y los OB, y tienen la particularidad de que al unirse (lo que, de nuevo, supone un contacto célula-célula) inhiben a los primeros y estimulan a los segundos. Una vez iniciada la actividad osteoblástica, es mantenida por diversos factores locales, entre los que destacan las proteínas *Wnt* y las BMP. Cuando los OB han formado la cantidad de hueso prevista, reciben señales inhibidoras, con lo que finaliza la formación ósea. Se cree que la principal señal inhibidora es la *esclerostina,* sustancia producida por los osteocitos que inhibe la actuación de las proteínas *Wnt*. El conocimiento de estas sustancias es importante porque el tratamiento de diversas enfermedades óseas se basa en su modificación. En los últimos años se insiste en que las unidades de remodelación se encuentran cubiertas por una membrana celular *(canopy)* que se continúa con los osteoblastos de superficie del tejido óseo, lo que configura un espacio cerrado que facilita el contacto de los factores locales referidos con las células, así como el de estas entre sí.

Al margen de las sustancias referidas, en gran medida producidas por las propias células óseas, existen otros factores locales reguladores de la remodelación, producidos por otras células del microambiente óseo, entre los que destacan las llamadas *citocinas inflamatorias* (IL-1, TNF, IL-6), que estimulan a los OC y, por tanto, la resorción ósea. Su actuación sobre los OC puede ser directa o indirecta, a través de células de estirpe osteoblástica, en las que modifican la relación RANKL/OPG. Los factores generales son de carácter hormonal, y entre ellos deben citarse en primer lugar las llamadas *hormonas calciotropas* (PTH, vitamina D, calcitonina). La calcitonina actúa directamente sobre los OC, a los que inhibe, y la PTH y la vitamina D indirectamente, a través de células de estirpe osteoblástica, en las que aumentan la relación RANKL/OPG. Pese a ello, el efecto final de la vitamina D es inhibir los OC ya que, tanto por aumentar la absorción intestinal de calcio como por actuar directamente sobre las células paratiroideas, reducen la secreción de PTH, de efecto más potente.

Otras hormonas con importante repercusión esquelética son los estrógenos y los glucocorticoides. Los estrógenos actúan de forma compleja. Por una parte, pueden inhibir los OC al actuar directamente sobre ellos. Por otra parte, lo hacen también indirectamente, a través de los OB, en los que disminuyen la relación RANKL/OPG. Además, actúan a través de los linfocitos T, que también producen RANKL y citocinas. Los estrógenos intervienen no sólo en la homeostasis esquelética femenina, sino también en la masculina, en la que de hecho son más importantes que los andrógenos. Se cree que el mecanismo de acción de estos es similar al de los estrógenos.

Los glucocorticoides actúan sobre los OB con un doble efecto: inhibición de su actividad osteoformadora y aumento de la relación RANKL/OPG, con lo que indirectamente estimulan a los OC. Este segundo efecto es, sin embargo, transitorio.

Como se ha señalado, los linfocitos T producen sustancias que actúan sobre el esqueleto. El efecto global unas veces es protector y otras, perjudicial. En relación con lo segundo, debe recordarse la pérdida de hueso que acompaña a la artritis reumatoide.

Entre los factores reguladores de la remodelación deben recordarse, finalmente, los de carácter mecánico, que son detectados por los osteocitos. La carga mecánica da lugar a un aumento de masa ósea (mediante una inhibición de la esclerostina), y su falta, a la pérdida de la misma (mediante su aumento).

La remodelación no tiene sólo como finalidad el mantenimiento del esqueleto en condiciones mecánicas adecuadas, sino también la regulación de la calcemia (al resorber hueso, sale calcio a la sangre). Lo primero significa que, cuando aparece una alteración en un lugar concreto del esqueleto (p. ej., una microfractura), debe generarse una BRU en el mismo que renueve la zona en que asienta dicha alteración. Este tipo de remodelación se califica de *dirigida.* La segunda finalidad implica la aparición de BRU en lugares del esqueleto que no sufren alteraciones estructurales, lo que se califica de remodelación *no dirigida.* Los mecanismos de regulación son, en el primer caso, predominantemente locales, y en el segundo, generales.

OSTEOPATÍAS METABÓLICAS

Concepto

Las osteopatías metabólicas son consecuencia de un trastorno de la modelación o de la remodelación. Las alteraciones de la modelación suelen manifestarse cuando la enfermedad está presente desde la infancia (aunque no siempre es así). El resultado puede ser la ausencia de resorción subperióstica metafisaria, con deformidad del hueso en matraz de Erlenmeyer, o la ausencia de resorción en el endostio, con estrechez de la cavidad medular y aumento del grosor cortical *(osteopetrosis).* Otras veces hay un aumento de la formación ósea que, si se da en el periostio, puede producir deformidades y comprimir nervios, por ejemplo en la *esclerosteosis,* por falta de esclerostina.

Desde el punto de vista de las enfermedades del adulto, interesan más los trastornos de la remodelación, que puede alterarse de diversas formas:

- *Balance negativo de las BRU.* La pérdida ósea resultante puede dar lugar al desarrollo de *osteoporosis.*
- *Aumento del número de BRU.* Si las BRU están en balance negativo, el aumento de su número (aumento del recambio) incrementa las pérdidas óseas y facilita el desarrollo de la *osteoporosis.*
- *Falta de mineralización del hueso recién formado.* El resultado es la *osteomalacia.*
- *Pérdida del acoplamiento.* Supone que a la destrucción ósea en algunos lugares no le siga la formación de hueso, lo que acaba por determinar la aparición de zonas líticas (p. ej., *osteítis fibrosa quística, lesiones del mieloma*).
- *Balance positivo de las BRU.* Determina un aumento de la masa ósea, como ocurre en la esclerosteosis, antes citada a propósito de un aumento de la formación perióstica.
- *Remodelación acelerada y caótica.* Da lugar a un hueso de trabeculación anormal, como ocurre en la enfermedad de Paget.

Cuadro clínico

Las principales manifestaciones de las osteopatías metabólicas son el dolor, las deformidades y las fracturas. El *dolor* varía mucho en sus características según el trastorno que lo produce. Como regla general puede decirse que es agudo cuando se debe a una fractura (aplastamiento vertebral) y sordo cuando se debe a la alteración ósea propiamente dicha (osteomalacia, enfermedad de Paget).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Las *deformidades* varían también según el tipo de trastorno. En unas ocasiones se deben a un crecimiento óseo excesivo, y en otras, a que el hueso es más blando de lo normal. También pueden producirse deformidades por la existencia de fracturas (p. ej., cifosis en las fracturas vertebrales). Las *fracturas* son consecuencia de un aumento de la fragilidad ósea. Las causas del aumento de fragilidad son diversas: disminución de la masa ósea total o de la mineralizada; alteraciones de la arquitectura o, en general, de la calidad del hueso; pérdida focal de sustancia ósea. Las alteraciones de la calidad explican que en algunas situaciones de aumento patológico de masa ósea haya, paradójicamente, un incremento de la fragilidad. Ocasionalmente se pueden observar las denominadas *fracturas por insuficiencia,* resultado de la exposición a una sobrecarga repetida de un hueso anormal. En ellas no hay desplazamiento de los extremos óseos, que simplemente se ven separados en la radiografía por una línea radiotransparente en la cortical del hueso. En el caso concreto de los trastornos de la mineralización revisten la forma conocida como *líneas de Looser-Milkman.* Estas lesiones se califican también como *seudofracturas*.

Es también posible, e incluso frecuente, la ausencia absoluta de manifestaciones.

Exploraciones complementarias

Bioquímica sérica

Los parámetros que habitualmente se valoran en las osteopatías metabólicas son el *calcio,* el *fosfato* y los *marcadores del recambio óseo.* De estos el más fácil de determinar es la *fosfatasa alcalina.* En la tabla 121-1 se señala su comportamiento en los trastornos más típicos.

La calcemia normal oscila entre 8,5 y 10,5 mg/dL (2,1 y 2,6 mmol/L). Dado que una proporción grande (alrededor del 40%) del calcio sérico está unida a las proteínas —fundamentalmente a la albúmina—, las modificaciones en la concentración de estas determinan cambios paralelos en la calcemia total. A fin de que estos no se interpreten como debidos a modificaciones en el calcio iónico, se aconseja aplicar un índice corrector, que consiste en sumar o restar 0,8 mg de calcio por cada g/dL que la albúmina sea menor o mayor, respectivamente, de 4 g/dL (0,2 mmol de calcio por cada 10 g/L que la albúmina sea menor o mayor de 40 g/L). La concentración de fósforo oscila en condiciones normales entre 2,5 y 5 mg/dL (0,7 y 1,15 mmol/L). La fosfatasa alcalina sérica total es en un 50% de origen hepático y en un 50% de origen óseo. Su determinación es, por tanto, relativamente inespecífica. Su elevación debe sugerir un origen óseo si la gamma-glutamil-transpeptidasa (GGT) es normal.

Los marcadores del recambio óseo son sustancias que indican la actividad formativa o resortiva del hueso. La fosfatasa alcalina es un marcador de formación. Es poco sensible, por lo que sólo es útil cuando las modificaciones del recambio son muy intensas (enfermedad de Paget). En las demás ocasiones (osteoporosis) se utilizan otros marcadores. El número de los que están disponibles es relativamente alto, lo que en gran parte se debe a que a lo largo del tiempo se han buscado marcadores nuevos, ante las limitaciones de los previamente existentes. En este momento, probablemente los marcadores de mayor interés son *P1NP (propéptido aminoterminal del procolágeno de tipo I)* como marcador de formación y *β-CTX (telopéptido carboxiterminal del colágeno de tipo I)* como marcador de destrucción, ambos en la forma determinada en sangre. Próximo al β-CTX, y de significado similar, es el *NTX* (telopéptido aminoterminal del colágeno de tipo I).

Tabla 121-1 Calcemia, fosforemia y fosfatasa alcalina sérica en diversas enfermedades óseas metabólicas

	CALCEMIA	FOSFOREMIA	FOSFATASA ALCALINA SÉRICA
Osteoporosis	N	N	N
Osteomalacia	↓	↓	↑
Osteítis fibrosa quística	↑	↓	↑
Enfermedad de Paget	N	N	↑

Bioquímica urinaria

El límite superior de la normalidad de la calciuria es de 4 mg/kg de peso y día (0,1 mmol/kg de peso y día) para una persona con dieta libre (sin restricción cálcica). El límite inferior es más difícil de establecer, pero probablemente un buen punto de referencia sea el de 100 mg/día (2,5 mmol/día). Con frecuencia, la calciuria se expresa en relación con la creatinuria. En este caso, los límites de la normalidad son aún más difíciles de señalar, pero probablemente sea útil recordar las cifras de 0,21 y 0,10 mg de calcio/mg de creatinina para los límites superior e inferior, respectivamente (0,6 y 0,3 moles de calcio/mol de creatinina). La calciuria de 24 h es un índice de absorción intestinal de calcio.

Estudios hormonales

De las denominadas *hormonas calciotropas,* la determinada con más frecuencia es la 25(OH)D, que se considera exponente de la dotación del organismo en vitamina D y que, por tanto, tiene interés en situaciones como la osteomalacia y la osteoporosis. Le sigue en frecuencia la determinación de PTH, útil sobre todo en el estudio de las hiper- y las hipocalcemias, pero potencialmente también en el de la osteoporosis. La determinación de calcitonina no aporta información útil para el diagnóstico; la de $1,25(OH)_2D$, sólo excepcionalmente.

Técnicas radiológicas e isotópicas

Exploración radiológica convencional. Pone de manifiesto deformidades, fracturas, lesiones con aumentos o disminuciones de densidad y anomalías del patrón estructural.

Gammagrafía ósea. Su interés fundamental estriba en el estudio de enfermedades óseas con lesiones localizadas en las que existe un aumento de la actividad osteoblástica, ya que este parece ser el fenómeno responsable de la captación de la sustancia marcada con el isótopo (habitualmente, bisfosfonato marcado con ^{99m}Tc). La sensibilidad del método para este tipo de lesiones es incluso mayor que la de la radiología convencional. También en las zonas hipervascularizadas se observa hipercaptación. La enfermedad de Paget y las metástasis óseas son enfermedades en cuyo estudio está indicada la práctica de una gammagrafía ósea. Captan también las seudofracturas (a veces sin detectarse radiológicamente), lesiones de osteomielitis, alteraciones como la distrofia simpática refleja y la osteonecrosis. No suelen captar las lesiones óseas del mieloma.

Densitometría ósea. Se describe en el apartado Osteoporosis.

Biopsia ósea. Para el estudio de las enfermedades metabólicas óseas, la biopsia debe realizarse en la cresta ilíaca (salvo que únicamente existan lesiones focales aisladas, en cuyo caso debe efectuarse en estas). Se utiliza un trocar con el que se atraviesa el hueso en dirección perpendicular a su cara externa. Se obtiene así un cilindro óseo que consta de un segmento central de hueso esponjoso limitado en sus extremos por las corticales externa e interna del ilíaco. El estudio suele centrarse en el hueso trabecular. La muestra debe procesarse sin descalcificar, a fin de poder valorar el osteoide. Cuando la biopsia se efectúa con fines diagnósticos convencionales, basta un estudio cualitativo. Si se pretende valorar la remodelación ósea, se procede a un estudio cuantitativo, denominado *histomorfometría ósea,* que permite calcular diversos volúmenes (cortical, trabecular, de osteoide), superficies (en resorción, de osteoide) y grosores (del osteoide). Además, facilita la realización de estudios dinámicos, mediante la administración de tetraciclinas en dos tandas separadas por un intervalo, en general de 2 semanas. Dado que las tetraciclinas son captadas por el frente de mineralización y emiten fluorescencia con la luz ultravioleta, dibujan en el hueso dos líneas separadas entre sí. De la relación entre la distancia entre las mismas y el tiempo transcurrido entre la administración de las dos tandas pueden deducirse varios parámetros: la velocidad a que avanza el frente de mineralización, el tiempo transcurrido desde que el osteoide se deposita hasta que se mineraliza, el volumen de hueso formado por unidad de superficie ósea en la unidad de tiempo y la frecuencia de activación, que es la probabilidad de que una zona concreta entre en remodelación en 1 año.

Tratamiento

El tratamiento de las osteopatías metabólicas presenta características específicas en cada una de las enfermedades y se aborda en profundidad en los apartados correspondientes. A grandes rasgos, en la mayoría de los procesos se conjuga, en mayor o menor medida, la terapéutica

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

farmacológica (fármacos con capacidad de incidir sobre la remodelación ósea y analgésicos) con la no farmacológica (medidas dietéticas, ejercicio físico y rehabilitación funcional).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Crockett JC, Rogers MJ, Coxon FP, Hocking LJ, Helfrich MH. Bone remodelling at a glance. J Cell Sci 2011;124:991-8.

Feng X, McDonald JM. Disorders of Bone Remodeling. Annu Rev Pathol Mech Dis 2011;6:121-45.

Ikeda K, Takeshita S. Factors and mechanisms involved in the coupling from bone resorption to formation: how osteoclasts talk to osteoblasts. J Bone Metab 2014;21:163-7.

Sims NA, Martin TJ. Coupling Signals between the Osteoclast and Osteoblast: How are Messages Transmitted between These Temporary Visitors to the Bone Surface? Front Endocrinol (Lausanne) 2015;6:41.

OSTEOPOROSIS

J. González Macías

CONCEPTO

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por un aumento de la fragilidad esquelética con tendencia al desarrollo de fracturas, debida a una disminución de la masa ósea y a una alteración de la calidad del hueso. La disminución de la masa ósea se establece en el caso de las trabéculas a base de un adelgazamiento (y en su caso, desaparición) de las mismas, y en el caso de la cortical por un adelgazamiento e incremento de la porosidad. La naturaleza de la alteración de la calidad es peor conocida y abarca dos aspectos: las modificaciones en el propio tejido óseo y las alteraciones estructurales que acompañan a la pérdida de masa ósea, como la disminución de la conexión entre las trabéculas. Por tanto, hay cierta superposición entre los conceptos de disminución de la masa ósea y alteración de la calidad. La disminución de la masa ósea y las alteraciones de la calidad ósea (estructurales o del tejido óseo) son asintomáticas. La osteoporosis sólo determina manifestaciones cuando se producen fracturas.

EPIDEMIOLOGÍA

Epidemiología de la osteoporosis y de sus fracturas

En EE. UU. se ha calculado que el riesgo de que una mujer blanca de 50 años padezca en el resto de su vida una fractura vertebral es ligeramente superior al 15%. Cifras similares son válidas para la fractura de cadera o la de muñeca. Dado que en algunas mujeres pueden coincidir varias de estas fracturas, el riesgo global es del 40%. En los países mediterráneos la cifra es algo menor, al menos en el caso de las fracturas de cadera. En los varones, el riesgo de fractura parece situarse en un tercio del de las mujeres. La incidencia de fracturas osteoporóticas aumenta con la edad, en relación con la disminución de la masa ósea, con un aumento en la incidencia de caídas, y probablemente con otros factores (alteración de la calidad ósea). En la fractura de cadera, el aumento es exponencial a partir de los 70-75 años. Se supone que algo similar debe ocurrir con la fractura vertebral, aunque su epidemiología se conoce peor por ser en muchos casos (dos tercios) asintomática. Su incremento comenzaría hacia los 65 años. El porcentaje de mujeres posmenopáusicas que, con independencia de haber sufrido fracturas, tiene valores de densidad ósea en valores osteoporóticos, oscila entre el 15% y el 30%, según la medición se realice en un único lugar o en varios.

Factores de riesgo

Factores de riesgo relacionados con el hueso

Los factores de riesgo de la osteoporosis son muy numerosos, pero no todos se asocian a la enfermedad con la misma fuerza. Pueden referirse a la disminución de la masa ósea, al desarrollo de fracturas o a ambos. Los principales son el sexo femenino y la edad (la osteoporosis es más frecuente en mujeres y en el último tercio de la vida). La asociación de la osteoporosis con el sexo femenino se debe en parte al menor desarrollo de masa ósea en la mujer durante la infancia y la juventud, y en parte a la pérdida de la misma tras la menopausia, en relación con la depleción de estrógenos que supone. La menopausia se asocia con mayor intensidad a la osteoporosis cuando es precoz (antes de los 40 años), y aún más si es quirúrgica. Cualquier situación de déficit de hormonas sexuales (hipogonadismo) es un factor de riesgo de osteoporosis en ambos sexos. Otros factores de riesgo importantes son el antecedente personal o familiar (en familiares de primer grado) de fractura osteoporótica y un índice de masa corporal (IMC) bajo ($\leq$ 19 kg/m^2). La asociación familiar indica la importancia de la herencia. La asociación con el IMC bajo se debe a varios hechos: por una parte, la delgadez constitucional suele cursar con un desarrollo esquelético pobre y, por otra, un tejido adiposo escaso da lugar a falta de producción de estrógenos y a otros fenómenos que guardan relación con la masa ósea y la tendencia a las fracturas.
Existen también factores de riesgo de carácter dietético, como, probablemente, la falta de calcio, aunque su trascendencia exacta no es bien conocida. También constituye un factor de riesgo la falta de ejercicio físico. Otros factores de riesgo vinculados al estilo de vida son el tabaquismo y el exceso de ingesta alcohólica, así como la falta de exposición al sol, con el consiguiente déficit de producción de vitamina D. Un amplio grupo de factores de riesgo tiene que ver con el padecimiento de diversas enfermedades y el seguimiento de diversos tratamientos (cuadro 121-1).

Factores de riesgo extraóseos

Son factores de riesgo que se asocian al desarrollo de fracturas por favorecer las caídas o las sobrecargas mecánicas. Las caídas pueden guardar relación con las condiciones del propio enfermo (mala visión, trastornos de la marcha) o con su entorno (alfombras, casas mal iluminadas, escaleras inadecuadas). Ejemplos de situaciones en que se produce una sobrecarga mecánica de la columna son coger peso, flexionarse por la cintura y llevar tacones altos.

Factores de riesgo del índice FRAX

El índice FRAX es una herramienta de evaluación de riesgo de fractura osteoporótica en rápida difusión por el mundo, que proporciona unas cifras en virtud de las cuales se puede decidir si un paciente determinado debe recibir tratamiento o no, e incluso si se le debe o no realizar un estudio densitométrico. Dada su difusión, interesa saber qué factores de riesgo incluye. Son los siguientes: edad, sexo, IMC, antecedentes personales de fractura osteoporótica, antecedentes de fractura de cadera en los padres, ser fumador, ingerir más de tres bebidas alcohólicas al día, seguir tratamiento con glucocorticoides y padecer artritis reumatoide. La versión española no está bien validada, por lo que su utilización en España no es aconsejable.

Cuadro 121-1 Clasificación de la osteoporosis

OSTEOPOROSIS PRIMARIAS
- Involutiva
  - Posmenopáusica (tipo I)
  - Senil (tipo II)
- Idiopática
  - Juvenil (adolescencia)
  - Del adulto joven

OSTEOPOROSIS SECUNDARIAS
- Endocrinas
  - Hipertiroidismo
  - Hiperparatiroidismo
  - Hipercortisolismo
  - Hipogonadismo
- Hematológicas
  - Mieloma
  - Leucemia
- Genéticas
  - Osteogénesis imperfecta
  - Homocistinuria
- Fármacos
  - Glucocorticoides
  - Antiestrógenos y antiandrógenos
- Inmovilización (general o local)
- Artritis reumatoide
- Otras

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ETIOLOGÍA

La osteoporosis es una enfermedad multifactorial, a cuyo desarrollo contribuyen numerosos factores genéticos (herencia poligénica) y ambientales. En general, su número es alto, y la contribución de cada uno de ellos pequeña. En menos ocasiones el número es escaso, incluso uno único, pero contribuye con más intensidad. En este último caso hablamos de osteoporosis secundaria (el ejemplo más claro lo constituye la osteoporosis por glucocorticoides); en el primero se habla de osteoporosis primaria. El efecto de la edad y el sexo se incluyen dentro de esta última (v. cuadro 121-1). En relación con ello, en la osteoporosis primaria algunos autores distinguen una forma posmenopáusica (en la que desempeña el papel principal la depleción estrogénica, aunque coexistan otros muchos factores, como herencia, inactividad, etc.) y una forma senil (en la que ocurriría algo similar, pero en la que la edad es el principal protagonista). La forma senil es propia de edades superiores a los 65-70 años en ambos sexos, y su fractura más típica es la de cadera. La forma posmenopáusica es propia de mujeres de entre 50 y 70 años, y su fractura más típica es la vertebral. La osteoporosis posmenopáusica y la senil en conjunto constituyen la osteoporosis involutiva. Las osteoporosis primarias en que la edad y la menopausia no desempeñan ningún papel se califican de idiopáticas, dentro de las que se distinguen una forma juvenil (12-14 años) y otra del adulto joven (menos de 50 años en la mujer y menos de 65 en el varón) (v. cuadro 121-1).

La masa ósea que posee una persona en un momento determinado de su vida es la diferencia entre la que alcanzó al final del desarrollo y la perdida después. En relación con ello, debe tenerse en cuenta que, de los numerosos factores que intervienen en la determinación de la masa ósea, unos lo hacen fundamentalmente sobre el desarrollo óseo y otros sobre las pérdidas sufridas posteriormente.

PATOGENIA

Ya se ha comentado que las manifestaciones de la osteoporosis son las ocasionadas por las fracturas. Merece la pena, por ello, distinguir dos apartados: patogenia de la osteoporosis propiamente dicha y patogenia de las fracturas.

Patogenia de la osteoporosis

El hueso está en constante renovación merced a la acción de las *unidades de remodelación,* que están constituidas por osteoclastos (OC) y osteoblastos (OB), los primeros de los cuales destruyen minúsculas cantidades de hueso que reponen los segundos. Para que la masa ósea no disminuya, la cantidad de hueso formada por los OB debe ser igual a la destruida por los OC. Cuando es menor, se produce un *balance negativo.* Sin balance negativo no hay disminución de masa ósea, ni por tanto osteoporosis. En todas las personas se establece desde la cuarta década de la vida un cierto grado de balance óseo negativo, en relación con una disminución en la función osteoblástica.

Un segundo factor patogénico es el *incremento del recambio óseo,* terminología con que se designa un aumento en la actividad y, sobre todo, en el número de las unidades de remodelación. Dicho aumento potencia las pérdidas óseas cuando las unidades se encuentran en balance negativo.

Las consecuencias de estas pérdidas óseas son distintas en el hueso trabecular y en el cortical. En el primero, las trabéculas llegan a perforarse, con lo que la conectividad trabecular disminuye; además, en las trabéculas conservadas, las cavidades labradas por los OC suponen la creación de puntos concentradores de tensión (v. cap. 108, Introducción). Respecto al hueso cortical, en su superficie interna (endostio), posee unidades de remodelación similares a las del hueso trabecular (superficiales), cuyo balance negativo supone un adelgazamiento cortical. Por otra parte, en la profundidad de la cortical se encuentran los sistemas de Havers, cuya renovación, cuando se encuentran en balance negativo, se traduce en la sustitución de los sistemas antiguos por otros con un menor número de láminas (lo que describimos como un *aumento de porosidad*). La depleción de estrógenos propia de la menopausia es la causa más típica de aumento del recambio. Parece que también la senectud se acompaña de un fenómeno similar, en el que se ha implicado al sistema vitamina D/PTH. Con el envejecimiento se establece una disminución en la síntesis del $1,25(OH)_2D$ en el riñón, lo que disminuye la absorción intestinal de calcio y, en respuesta a ello, aumenta la secreción de PTH, que estimula los OC. Este proceso se ve potenciado por diversos factores (ingesta pobre de calcio; escasa exposición al sol, con el consiguiente déficit de vitamina D; disminución del filtrado glomerular, con elevación de la PTH). Se considera que el aumento de recambio producido en la posmenopausia afecta fundamentalmente al hueso trabecular, mientras que el propio del envejecimiento repercutiría no sólo sobre el hueso trabecular, sino también sobre el cortical. Se acepta que lo primero predispone a la fractura vertebral, y lo segundo a la de cadera. A la pérdida de masa ósea propia del envejecimiento pueden colaborar otros mecanismos. Entre ellos se ha citado un descenso de IGF-I y un aumento del estrés oxidativo. Muchos de los fenómenos comentados hasta ahora son comunes a la mayoría de las personas. Sin embargo, sólo algunas desarrollan osteoporosis. Las razones no se conocen bien, pero seguramente consisten en que tanto el valor máximo de masa ósea alcanzado al final del desarrollo, como la repercusión de la menopausia y la del envejecimiento, pueden variar en su intensidad de unos individuos a otros. Por otra parte, la coexistencia de factores concomitantes, por definición, es distinta en unas y otras personas.

Patogenia de las fracturas

Las fracturas son el resultado de la interacción entre la resistencia ósea y la sobrecarga mecánica a que se somete el esqueleto. En el caso de la osteoporosis, aquella está disminuida y, por tanto, esta no precisa ser tan intensa como en condiciones normales (por ello se habla con frecuencia de *fracturas patológicas* o *por fragilidad*). La sobrecarga mecánica reviste con frecuencia la forma de una caída «simple» (desde la posición de bipedestación con los pies a la altura del suelo). El 95% de las fracturas de cadera se ve precedido por una caída de este tipo. Las caídas aumentan con la edad y son más frecuentes en las mujeres. Un 50% se asocia a disfunciones orgánicas y el otro 50% a factores ambientales. En las fracturas vertebrales no existen necesariamente antecedentes de caídas, sino que la sobrecarga mecánica suele ser de otro tipo (p. ej., flexión forzada, levantamiento de peso). En dos tercios de los casos se desarrollan de forma aparentemente espontánea. No todas las personas con un mismo valor de masa ósea presentan la misma incidencia de fracturas. Diversos factores determinan esta variabilidad: diferencias en aspectos cualitativos (geometría ósea, características del colágeno, etc.); diferencias en el grosor de las partes blandas (músculo y tejido adiposo, que suponen un almohadillado para el hueso que recubren y al que protegen de los efectos de los traumatismos); diferencias en la tendencia a las caídas.

CUADRO CLÍNICO

Desde el punto de vista clínico cabe distinguir tres grandes síndromes: síndrome de aplastamiento vertebral, fracturas periféricas y osteoporosis asintomática.

Síndrome del aplastamiento vertebral

La fractura vertebral osteoporótica no siempre produce dolor, teniendo más posibilidades de provocarlo cuanto más intensa sea. Se calcula que lo produce en un tercio de los casos. Es de instauración aguda y localizado en la línea media. Suele ser muy intenso las primeras 2 semanas, para después remitir lentamente a lo largo de las 4-6 siguientes. Se exacerba con el movimiento y tiende a irradiarse por la metámera correspondiente. La irradiación no se debe a compresión radicular, sino a un fenómeno de dolor referido. De hecho, en las fracturas vertebrales osteoporóticas prácticamente nunca se producen compresiones neurológicas (ni radiculares, ni medulares). A la exploración, la palpación sobre la columna es dolorosa y los músculos paraespinales están contracturados. El enfermo presenta un aspecto rígido, antiálgico. Encuentra alivio con el decúbito, aunque incluso en esta posición presenta dolor si se mueve. En ocasiones los enfermos refieren, independientemente del anterior, un dolor de espalda crónico, sordo, peor localizado, que también aumenta con los movimientos y disminuye con el reposo. Ocurre principalmente cuando las fracturas vertebrales son múltiples y se debe a que ello desestabiliza la columna, dando lugar a contractura de los músculos paravertebrales, tensión ligamentosa y pérdida del alineamiento de las articulaciones interapofisarias, con desarrollo de seudoespondilolistesis.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La afección de las vértebras dorsales suele ser en cuña (pérdida de altura de la parte anterior), lo que incrementa la cifosis dorsal. Merece la pena recordar que en la osteoporosis no se afectan las primeras vértebras torácicas (por encima de T4) ni las cervicales.
La afección de las vértebras lumbares suele interesar a la parte central de la vértebra o a todo el cuerpo vertebral y determina una aproximación de las costillas a la pelvis, con pérdida de altura del abdomen, el cual, para mantener su volumen, se abomba (prominencia abdominal). Las últimas costillas pueden llegar a rozar con las crestas ilíacas, lo que puede producir dolor, sobre todo al sentarse *(síndrome de fricción iliocostal).* Desaparece el talle de la cintura, y aparecen unos pliegues horizontales en la parte alta del abdomen.
La pérdida de altura de las vértebras da lugar a una disminución de la talla. Los cambios determinados por las fracturas vertebrales en la disposición de las vértebras pueden alterar la estática de la columna, lo que dificulta el mantenimiento del equilibrio y la marcha, e incluso facilita las caídas. El *síndrome de aplastamiento vertebral* es más frecuente en la mujer que en el varón (de tres a cuatro veces más), por ser característico de la osteoporosis posmenopáusica. Ocasionalmente, las mismas formas de osteoporosis que dan lugar al síndrome de aplastamiento vertebral afectan a otras estructuras axiales. Así, a veces se desarrollan fracturas de las ramas pubianas, de difícil visualización radiológica, que se traducen en dolor inguinal. En la osteoporosis por hipercortisolismo son típicas además las fracturas costales.

Fracturas de extremidades

Las dos principales son la de cadera y la de radio distal. Aquí se comentarán sólo brevemente, por concernir sobre todo al terreno de la traumatología. Aunque también pueden darse otras fracturas (húmero), no nos ocuparemos de ellas.

Fractura de cadera

Se acompaña de una alta mortalidad (alrededor de un 20% el primer año) e incapacitación (muchos enfermos no vuelven a andar). La mortalidad es mayor en el varón.

Fractura de radio distal

La fractura de radio distal puede darse a edades más tempranas que las anteriores, Tiene importancia en ello la distinta forma de caer que tienen las personas más jóvenes: tienden a hacerlo hacia delante, por la inercia de una marcha más dinámica, y adelantan los brazos para protegerse, por conservar mejor los reflejos defensivos. La fractura de radio distal no supone un aumento de la mortalidad y su morbilidad es inferior a la de las fracturas comentadas anteriormente.

Osteoporosis asintomática

Gran parte de la historia natural de la osteoporosis transcurre de forma asintomática. En primer lugar, como ya se ha indicado, la osteoporosis no es sintomática si no se desarrollan fracturas. En segundo lugar, hasta dos tercios de las fracturas vertebrales son asintomáticas. Finalmente, incluso cuando son dolorosas, lo habitual es que el dolor acabe por desaparecer al cabo de unas semanas.
El hecho de que la osteoporosis sea asintomática no debe hacernos pensar en ella como una entidad clínicamente irrelevante. La disminución de la masa ósea en 1 desviación estándar multiplica el riesgo de fractura por 2 aproximadamente, cifra de un orden similar a la que relaciona la hipertensión arterial o la hipercolesterolemia con el ictus o el infarto de miocardio. La presencia de una fractura vertebral, aunque asintomática, también aumenta el riesgo de una fractura futura en dos a cuatro veces.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Pruebas de laboratorio

En la osteoporosis primaria, la calcemia y la fosfatemia son normales. La calciuria con frecuencia es también normal, pero no resulta excepcional encontrar cifras bajas, que indican una ingestión o una absorción intestinal de calcio deficientes. La fosfatasa alcalina es igualmente normal. Los valores de otros marcadores del recambio óseo pueden encontrarse elevados en un porcentaje variable de casos. El marcador más sensible es el CTX. Las concentraciones séricas de 25(OH)D y $1,25(OH)_2D$ tienden a disminuir con la edad, y con frecuencia se encuentran reducidos en pacientes ancianos con osteoporosis. Con la PTH ocurre lo contrario: tiende a aumentar con la edad y, frecuentemente, está elevada en pacientes con osteoporosis senil.
Una calcemia elevada obliga a pensar en formas secundarias de osteoporosis (hiperparatiroidismo, mieloma). Una calciuria elevada debe recordar que con frecuencia la hipercalciuria, por razones poco claras, se asocia a osteoporosis.

Exploración radiológica

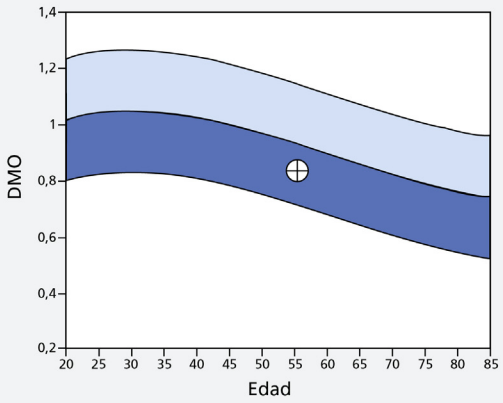
La valoración del grado de radiotransparencia tiene poco interés en el manejo de la osteoporosis, por ser poco sensible (sólo aumenta con disminuciones de masa ósea de un 30%-40%) y escasamente reproducible (varía con el grosor de las partes blandas y con la técnica radiológica —intensidad y voltaje—).
En las vértebras son cambios propios de la osteoporosis una disminución de la visibilidad de las trabéculas horizontales con aumento de la correspondiente a las verticales *(vértebra en lluvia),* el refuerzo de los platillos (que, junto con la menor densidad del cuerpo vertebral, determina la imagen denominada *vértebra vacía*) y un contorno quebrado (aunque sin lisis cortical, que es propia de procesos metastásicos o infecciosos). Cambios más avanzados son los *nódulos de Schmorl* o herniaciones del núcleo pulposo del disco en el cuerpo vertebral subyacente o suprayacente. En los huesos tubulares puede observarse un adelgazamiento de la cortical.
No obstante, la principal aplicación de la radiología en el estudio de la osteoporosis se refiere a la detección de fracturas. Las de los huesos largos suelen ser evidentes y no merecen comentario. En cuanto a las vertebrales, se han sistematizado en tres tipos: acuñamiento (disminución de la altura de la porción anterior de la vértebra), biconcavidad (disminución de la altura de la porción central) y aplastamiento completo (disminución de la altura en toda su extensión). Como ya se ha dicho, la deformidad en cuña es más propia de las vértebras intermedias de la región dorsal, y la biconcavidad (vértebra *de pez* o *en diábolo*), de las lumbares. En este caso, dada la morfología que adoptan los espacios intervertebrales, se habla de *abombamiento* de los mismos. El aplastamiento completo está más en relación con la intensidad del trastorno que con la localización de la vértebra. Para hablar de fractura vertebral se requiere que la pérdida de altura sobrepase unos valores mínimos, que suelen situarse en torno al 20%-25% (grado I de Genant). Disminuciones del 25%-40% se califican de grado II, y superiores al 40% de grado III. La afección vertebral de la columna osteoporótica es heterogénea, de manera que vértebras contiguas suelen tener grados de afección muy distintos. Las deformidades vertebrales osteoporóticas se deben estudiar en proyección lateral. En ella se ve que el perfil de los platillos en las vértebras fracturadas es quebrado y con tendencia a presentar, incluso en las vértebras en cuña, una depresión central (una silueta rectilínea sugiere otro proceso, como por ejemplo la deformidad por espondiloartrosis).

Densitometría

A falta de procedimientos que midan la resistencia del hueso, en el estudio de la osteoporosis se recurre a determinar su densidad mineral *(densitometría).* Las técnicas disponibles se basan en la absorción de radiaciones ionizantes por el hueso (al aumentar la masa ósea, lo hace también la cantidad absorbida). La más difundida valora la densidad en columna y cadera, y se conoce como DXA. Las técnicas que valoran la densidad en el radio distal o el calcáneo son menos fiables. Hay además técnicas de tomografía computarizada, pero son más caras y radian más. Los resultados (fig. 121-2) pueden expresarse en términos absolutos, pero dado que su interpretación es un poco engorrosa, se utiliza también el denominado *índice T,* que es la diferencia entre la densidad ósea del enfermo y la media de las personas jóvenes, cuantificada en desviaciones estándar (DE). Se llama *índice Z* a la diferencia entre la densidad ósea del enfermo y la media de las personas de la misma edad y sexo, de nuevo en DE (fig. 121-3). La utilidad de los ultrasonidos no está bien establecida.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.



Región	Área (cm^2)	DMO (g)	DMO (g/cm^2)	Índice T	Índice Z
L1	13,55	11,5	0,849	–1,3	–0,3
L2	14,14	12,01	0,848	–1,6	–0,6
L3	16,09	13,23	0,823	–2,4	–1,3
L4	14,8	12,03	0,813	–2,3	–1,1
Total	**58,61**	**48,78**	**0,832**	**–2**	**–0,9**

Figura 121-2 Forma en que el densitómetro proporciona los resultados. En la parte superior se dibuja la curva de evolución normal de la masa ósea. La línea central, que separa la banda azul oscura de la clara, representa los valores medios propios de cada edad (corresponde, por tanto, a un índice Z de 0). Las bandas oscura y clara tienen una anchura de 2 DE, por lo que la línea que marca el borde superior de aquella y el inferior de esta corresponden a unos índices Z de +2 y –2, respectivamente. La *cruz* señala el lugar en que se sitúa la persona estudiada. La parte inferior de la figura recoge los valores de densidad correspondientes a las diferentes vértebras lumbares y a su media. Dichos valores, además de expresarse en términos absolutos, se expresan en DE (índices T y Z) y en porcentaje respecto a la media normal. DMO: densidad mineral ósea.

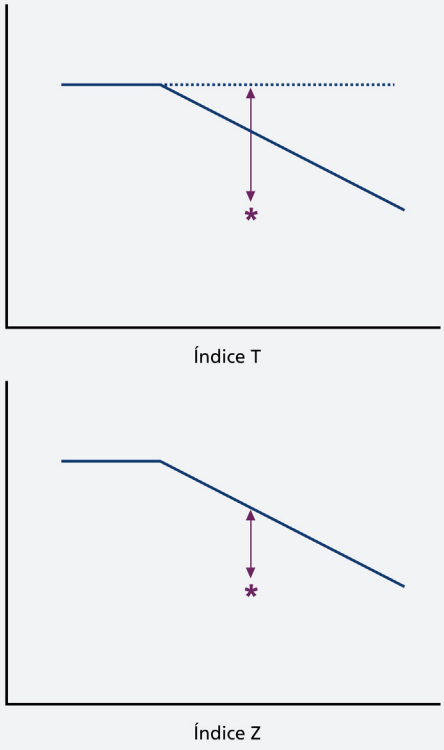


Figura 121-3 Representación esquemática de los índices T y Z (v. explicación en el texto).

Gammagrafía ósea

Encuentra su principal aplicación en el diagnóstico de las fracturas que son difícilmente visibles radiológicamente (p. ej., fracturas por insuficiencia en las ramas del pubis).

Biopsia ósea

No tiene interés en el diagnóstico o control evolutivo de la osteoporosis, salvo cuando conviene descartar una osteomalacia.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico positivo

La OMS ha propuesto que para el diagnóstico de la osteoporosis se utilice un criterio densitométrico: un valor de densidad ósea inferior al de la media de las mujeres jóvenes de etnia blanca en 2,5 DE (igual o menor que –2,5 T). Inicialmente, dicho criterio fue formulado sólo para su aplicación en mujeres posmenopáusicas de dicha raza, pero quienes lo definieron sostienen hoy que puede aplicarse también a varones y mujeres posmenopáusicas de otras etnias. No existe, en cambio, un criterio claro para las mujeres premenopáusicas y los varones en edades equivalentes; se ha sugerido un valor igual o inferior a –2,0 Z. Algunos autores propugnan que la medición debe hacerse en el cuello femoral, pero está más extendida la idea de que el diagnóstico puede hacerse cuando el valor de T es igual o inferior a –2,5 en la columna lumbar, el cuello femoral o la denominada *cadera total.* La OMS ha propuesto también utilizar el término *osteopenia* para referirse a las situaciones correspondientes a valores de densidad ósea entre –1 y –2,5 T, y el de *osteoporosis establecida* para aquellas situaciones en que la osteoporosis (densidad igual o menor de –2,5 T) se acompañe de fractura. Este último término no suele utilizarse.

Además de con el referido criterio densitométrico, la osteoporosis puede diagnosticarse cuando se desarrollan fracturas en ausencia tanto de traumatismos que las justifiquen como de otras alteraciones óseas. Diversos datos van en contra de la naturaleza osteoporótica de una fractura:

- *Datos clínicos.* Presencia de fiebre, de signos de compresión neurológica o de dolor que no cede con el reposo o incluso aumenta por la noche.
- *Datos analíticos.* Presencia de anemia, VSG elevada, hipercalcemia o fosfatasa alcalina alta (orientan a metástasis).
- *Datos radiológicos.* Existencia de lisis cortical, lesión de los pedículos *(vértebra tuerta),* localización de la fractura por encima de D4, afección intensa de una vértebra aislada con buena conservación del resto de la columna. Ante la duda, debe realizarse una TC, y en su caso, una gammagrafía ósea. No deben confundirse las deformidades vertebrales por fractura osteoporótica con las debidas a la enfermedad de Scheuermann ni con los ligeros acuñamientos torácicos que puede determinar la artrosis vertebral.

Diagnóstico diferencial

La osteoporosis puede plantear el diagnóstico diferencial con la osteomalacia, en que, además de poder existir fracturas vertebrales, los valores densitométricos son también bajos. En la osteomalacia, la fosfatasa alcalina está elevada y suele haber hipocalcemia e hipofosfatemia, aunque discretas. Para efectuar el diagnóstico diferencial puede ser preciso realizar una biopsia ósea, que muestra el aumento de grosor del osteoide en la osteomalacia.

Diagnóstico etiológico

La anamnesis es de gran ayuda en la orientación del diagnóstico etiológico (edad, antecedentes de distintos tratamientos y enfermedades). Antes de aceptar el diagnóstico de osteoporosis primaria deben descartarse sistemáticamente las formas secundarias tratables más frecuentes —hipertiroidismo (T_4 libre y TSH) y mieloma (proteinograma)—. En los varones debe descartarse además un hipogonadismo mediante determinación de la testosterona. Si el paciente es obeso (cosa rara en la osteoporosis), y más aún si es joven o hipertenso, debe descartarse también un hipercortisolismo. Si hay hipercalcemia,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

debe valorarse un hiperparatiroidismo. En su caso debe descartarse una celiaquía. En presencia de fracturas vertebrales, debe confirmarse su naturaleza osteoporótica de la forma comentada anteriormente.

Sospecha diagnóstica. Indicaciones para la realización de densitometría

La sospecha de osteoporosis debe plantearse en dos situaciones: cuando se observan manifestaciones clínicas propias de la enfermedad y cuando se detectan factores de riesgo de la misma.

Las manifestaciones derivan de la presencia de fracturas, y ya han sido comentadas. Ante su sospecha debe realizarse una radiografía. Aunque la presencia de fractura por fragilidad haya permitido efectuar el diagnóstico de osteoporosis, es recomendable realizar una densitometría para contar con un punto de referencia para la realización de valoraciones posteriores.

Los factores de riesgo son muy numerosos, y no todos ellos justifican la sospecha de osteoporosis y realización de una densitometría. Está indicada en la menopausia precoz, el hipogonadismo, el tratamiento con glucocorticoides durante más de 3 meses, el hiperparatiroidismo y el padecimiento de fracturas por fragilidad previas. En EE. UU. se aconseja además en las mujeres de más de 65 años. También puede ser aconsejable la realización de densitometría en personas con IMC bajo, antecedentes familiares de fracturas osteoporóticas y enfermedades o tratamientos que se asocian fuertemente con osteoporosis (artritis reumatoide, celiaquía, antiandrógenos, antiestrógenos y otros). Los médicos especialistas implicados en la atención de pacientes afectos de estas enfermedades o bajo estos tratamientos deben ser conscientes de ello.

Estudio aconsejable en el paciente con osteoporosis

Aunque las pruebas que pueden realizarse en un enfermo con osteoporosis son muy numerosas, en la práctica no es necesario recurrir a todas ellas:

- *Análisis.* Se considera recomendable realizar un hemograma con VSG, perfil bioquímico (calcio con albúmina, fósforo, fosfatasa alcalina, función renal, función hepática), hormonas tiroideas (TSH) y proteinograma, que en la osteoporosis primaria deben ser normales, por lo que su alteración debe hacer pensar en otros procesos, como las formas secundarias de la enfermedad, procesos tumorales u osteomalacia. En el varón deben medirse la testosterona y las hormonas gonadotropas. Hoy se considera que los enfermos con osteoporosis deben contar también con una determinación de 25(OH)D. Probablemente es recomendable determinar al menos un marcador de resorción (β-CTX), para valorar el efecto de los tratamientos antirresortivos. No debe determinarse la PTH de forma sistemática. En caso de sospecha de síndrome de Cushing o celiaquía deben realizarse las pruebas correspondientes.
- *Densitometría.* Es útil no sólo para la confirmación diagnóstica, sino para conocimiento de la gravedad de la enfermedad.
- *Radiografía lateral de columna.* Es aconsejable incluso en ausencia de manifestaciones de fracturas vertebrales, para identificar posible fracturas asintomáticas.

PRONÓSTICO

La tendencia espontánea de la enfermedad es a empeorar, ya que con el envejecimiento se pierde masa ósea. En los enfermos que ya han desarrollado fracturas es difícil saber si estas se repetirán y cuándo, pero debe tenerse en cuenta que su presencia aumenta el riesgo de nuevas fracturas en dos a cuatro veces, o más si son múltiples.

Clínicamente, la osteoporosis puede evolucionar en episodios dolorosos aislados (en coincidencia con las fracturas) o con un dolor crónico que puede o no experimentar agudizaciones.

El pronóstico en cuanto a la supervivencia depende de diversos factores. En primer lugar, las fracturas pueden aumentar la mortalidad por sí mismas, fundamentalmente en el caso de las fracturas de cadera, que con frecuencia se complican con procesos respiratorios y cardiovasculares. Independientemente de las fracturas, en las personas con disminución de la masa ósea también está aumentada la mortalidad, sin que se sepan exactamente las razones. En parte podría deberse a que la osteoporosis sea un marcador de mala salud.

TRATAMIENTO

Tratamiento de la osteoporosis

Fármacos

Los fármacos de que se dispone para el tratamiento de la osteoporosis son los *bisfosfonatos,* el *denosumab*, el *ranelato de estroncio,* los *estrógenos,* los *moduladores selectivos de los receptores de los estrógenos* (SERM), la *PTH* (que, paradójicamente, se ha mostrado eficaz cuando se administra intermitentemente) y el *calcio* y la *vitamina D* (o sus metabolitos). El mecanismo de acción de la PTH es incrementar la formación ósea (fármaco «osteoformador»). Los demás, excepto el estroncio, inhiben la resorción (fármacos «antirresortivos»). Del estroncio se ha dicho que es a la vez osteoformador y antirresortivo, aunque en realidad aún no se sabe cómo actúa. La calcitonina ha dejado de utilizarse, por haberse observado que desarrolla un efecto carcinógeno.

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos constituyen en general la primera línea de tratamiento. Los más utilizados son el *alendronato* y el *risedronato,* que están disponibles como genéricos. Ambos poseen un grupo amino *(aminobisfosfonatos).* Se han mostrado útiles en la prevención de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. Al absorberse mal, deben administrarse en ayunas, una media hora antes del desayuno, y al ser potencialmente lesivos para el tracto digestivo superior, exigen que el paciente no adopte el decúbito durante la media hora siguiente, y que se ingieran con al menos medio vaso de agua. La dosis diaria de alendronato es de 10 mg, y la de risedronato de 5 mg; sin embargo, suelen administrarse semanalmente en la dosis equivalente (70 mg y 35 mg, respectivamente). El risedronato puede administrarse también en dos dosis de 70 mg 2 días consecutivos una vez al mes. Otro aminobisfosfonato útil en la reducción de los tres tipos de fracturas es el *zoledronato,* que se administra por vía i.v. una vez al año en dosis de 5 mg, perfundidos en al menos 15 min. También es un aminobisfosfonato el ibandronato, disponible por vía oral una vez al mes (150 mg, p.o.) y por vía i.v. cada 3 meses (3 mg). El *etidronato* es un bisfosfonato de primera generación, carente de grupo amino, hoy poco utilizado. El ibandronato y el etidronato son sólo eficaces en la fractura vertebral.

Los bisfosfonatos pueden desarrollar diversos efectos secundarios, unos frecuentes pero poco graves, y otros raros, aunque de mayor trascendencia. Entre los primeros cabe señalar, para los bisfosfonatos orales, las molestias digestivas ya comentadas, y para los intravenosos un cuadro seudogripal que puede aparecer en los días siguientes a su perfusión. Entre los segundos debe mencionarse la *osteonecrosis de mandíbula* y la *fractura femoral subtrocantérea atípica*. La primera, aunque relativamente frecuente en pacientes con cáncer tratados con dosis altas de bisfosfonatos i.v., es rara en pacientes tratados con bisfosfonatos orales por osteoporosis. La segunda tiende a darse en pacientes tratados con bisfosfonatos durante varios años, pero es poco frecuente. Ambas complicaciones se han puesto en relación, aunque no existen pruebas fehacientes, con un posible exceso de inhibición de la remodelación ósea, pero las dos parecen exigir otros fenómenos acompañantes (en la osteonecrosis de mandíbula, una manipulación dentaria, sobre todo en personas con la cavidad bucal en mal estado; para las fracturas atípicas no se conocen bien). Los bisfosfonatos no deben utilizarse en pacientes con filtrado glomerular inferior a 30-35 mL/min.

Denosumab

El *denosumab* es un anticuerpo monoclonal completamente humano, dirigido contra el RANKL. Ello bloquea el efecto de este sobre los OC, con inhibición de la resorción ósea. Es eficaz en la prevención de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. Se administra cada 6 meses por vía subcutánea, en dosis de 60 mg. No se conocen efectos secundarios graves, pero comparte algunos con la osteonecrosis de mandíbula y las fracturas atípicas de fémur. Puede utilizarse en pacientes con insuficiencia renal, pero debe vigilarse el desarrollo de hipocalcemia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Ranelato de estroncio

Es eficaz sobre las fracturas vertebrales y no vertebrales. Se administra a la dosis de 2 g diarios, 2 h después de cenar. Por sus efectos secundarios vasculares, su uso está restringido a pacientes que no puedan ser tratados de otra manera y cuyo riesgo cardiovascular sea pequeño.

Estrógenos y moduladores selectivos de los receptores estrogénicos

Los estrógenos son eficaces en la disminución de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera, pero hoy se considera que sus efectos perjudiciales superan los favorables, por lo que en principio no se aconsejan, salvo en mujeres jóvenes (50-60 años) durante cortos espacios de tiempo. Deben administrarse de forma cíclica y asociados a un gestágeno (terapia hormonal sustitutiva), para evitar el cáncer de endometrio que inducen cuando se administran solos. Los SERM son fármacos que se han sintetizado con la idea de evitar los efectos perjudiciales de los estrógenos, a la vez que se mantienen los favorables. En este momento están disponibles el *raloxifeno* y el *bazedoxifeno,* ambos eficaces en la prevención de la fractura vertebral, aunque no en la de las fracturas no vertebrales. Se administran por vía oral a la dosis de 60 y 20 mg/día respectivamente, sin que su toma requiera cuidados especiales. Al igual que los estrógenos, aumentan la tendencia a la trombosis venosa. Los estrógenos y los SERM sólo deben administrarse a mujeres.

PTH

Al contrario de lo que ocurre cuando se administra de forma continuada, la PTH administrada intermitentemente aumenta la formación ósea (por lo que recibe el nombre de fármaco osteoformador o anabólico) y reduce las fracturas. La formación ósea que induce es de dos tipos: una tiene lugar en las unidades de remodelación, haciendo que su balance sea positivo (lo que se denomina *formación por remodelación*); la otra tiene lugar en superficies sin resorción previa, incluyendo el periostio (lo que se denomina *formación por modelación*). La forma actualmente disponible en el mercado es su fragmento aminoterminal 1-34, o *teriparatida,* que se administra en dosis de 20 μg/día por vía s.c. Es eficaz en la prevención de fracturas tanto vertebrales como no vertebrales. Se administra sólo durante 2 años, y debe seguirse de tratamiento antirresortivo. Su precio es muy superior al de las demás formas de tratamiento, pero, por su carácter osteoformador, su uso está justificado en formas graves de la enfermedad. Puesto que pueden producir hipercalcemia, debe controlarse la cifra sérica de calcio hacia el mes de instaurado el tratamiento.

Calcio y vitamina D

Pese a que no existen pruebas terminantes de su eficacia, se considera que el calcio y la vitamina D deben administrarse a todo paciente con osteoporosis, con la idea de evitar su deficiencia, que sí puede resultar perniciosa. Las dosis más adecuadas probablemente se sitúen entre 1000 y 1200 mg/día para el calcio y 800-1000 U/día para la vitamina D. El calcio debe administrarse preferentemente en forma de alimento (para calcular la cantidad ingerida, téngase en cuenta que una dieta carente de productos lácteos contiene aproximadamente 300-400 mg de calcio, un vaso de leche alrededor de 250 mg y un yogur, la mitad de este). Si con la dieta no se alcanza una ingestión adecuada, debe recurrirse a los suplementos medicamentosos, que suelen contener 500 mg por comprimido. En líneas generales, cualquier sal de calcio es útil. Suele aconsejarse su administración con las comidas. La vitamina D puede administrarse diariamente en las dosis referidas, o de forma espaciada (semanal, quincenal o mensualmente) en dosis equivalentes, lo que puede resultar más cómodo. Puede utilizarse la propia vitamina D o su derivado la 25(OH)D. Si el paciente sufre litiasis renal cálcica o tiene hipercalciuria, el calcio debe sustituirse por tiazidas, que retienen calcio en el túbulo renal. La asociación de tiazidas y vitamina D puede producir hipercalcemia, por lo que si se utiliza debe vigilarse la posible aparición de esta.

Indicaciones específicas de los fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis

No todos los fármacos eficaces en el tratamiento de la osteoporosis lo son en igual medida, ni tienen los mismos efectos secundarios o el mismo coste. Por ello pueden, según las circunstancias, preferirse unos a otros. Como norma general, los criterios que se deben seguir son los siguientes:

- La mayor parte de los enfermos deben tratarse inicialmente con alendronato, risedronato, zoledronato o denosumab. Los dos primeros deben preferirse en personas con buena tolerancia digestiva y en las que se presume una buena adherencia (enfermos de menos de 75 años sin pluripatología ni polimedicación), y los dos últimos en caso contrario (dentro de estos puede ser preferible el denosumab, del que algunos estudios sugieren que es más eficaz en la fractura de cadera).
- Cuando el enfermo presente varias fracturas vertebrales (dos o más) puede ser más beneficioso empezar con un fármaco osteoformador (teriparatida), que se sustituirá a los 2 años por uno de los del punto anterior para mantener la masa ósea aumentada.
- Por el contrario, cuando la osteoporosis es leve (ausencia de fracturas y DMO baja en columna pero no en cadera) y la paciente joven (menos de 65-70 años), puede ser recomendable un SERM. Con ello se reservan para edades más avanzadas los bisfosfonatos y el denosumab, con lo que se posponen sus posibles efectos secundarios. Además, se evita la osteonecrosis de mandíbula. Por otra parte, los SERM tienen en algunas mujeres un efecto protector sobre el desarrollo de cáncer de mama. Finalmente, a estas edades sus efectos secundarios son infrecuentes.
- El ibandronato, el ranelato de estroncio (y en su caso los propios SERM) se utilizan como fármacos de segunda elección.

En todos los casos debe añadirse calcio y vitamina D.

En líneas generales, se considera criterio para la instauración de tratamiento la presencia de un valor densitométrico inferior a –2,5 T en columna o cadera, así como la presencia de fracturas para las que se haya confirmado su naturaleza osteoporótica, incluso sin densitometría. La existencia de osteopenia no constituye indicación terapéutica, salvo en situaciones especiales (tratamiento con corticoides, osteopenia avanzada junto con factores de riesgo fuertemente asociados a fractura: menopausia precoz o hipogonadismo, antecedente familiar de fractura, artritis reumatoide, tabaquismo y alcoholismo marcados). Los efectos secundarios descritos para los bisfosfonatos y el hecho de que, por acumularse en el hueso, tengan un efecto residual prolongado (de años) han conducido a la idea de revisar la indicación terapéutica periódicamente (cada 5 años con el alendronato y el risedronato; cada 3 con el zoledronato). Si al cabo de este tiempo la DMO está por encima de –2,5 T, y no ha habido fracturas recientes (últimos 3-4 años), el fármaco puede retirarse, para reintroducirlo cuando vuelva a existir indicación («vacaciones terapéuticas»). En caso contrario, el paciente debe continuar con tratamiento. Si por el tiempo transcurrido se teme el desarrollo de una fractura atípica de fémur, el bisfosfonato puede sustituirse por teriparatida, para reintroducirlo a los 2 años. El caso del denosumab, por no depositarse en el hueso y por acompañarse su retirada de un aumento del recambio óseo, es diferente; cuando la DMO esté por encima de –2,5 T, y si no ha habido fracturas recientes (últimos 3-4 años), puede retirarse, pero se debe administrar temporalmente un fármaco que frene el recambio (un SERM o una única inyección de media dosis de zoledronato). Puede reintroducirse cuando reaparezcan las indicaciones terapéuticas.

La respuesta a la administración de fármacos antirresortivos se controla fácilmente mediante la determinación de CTX, cuyos niveles deben disminuir. La utilización de la densitometría con esta misma finalidad es más compleja, porque requiere más tiempo. El desarrollo de fracturas no es un buen índice de respuesta, porque consiste en un proceso estocástico, de forma que aquellas pueden producirse incluso aunque el enfermo esté respondiendo. Cuando se considera que el enfermo no responde y que se debe cambiar de tratamiento, para la elección de este puede tenerse en cuenta que un fármaco que sólo es eficaz sobre las fracturas vertebrales debe sustituirse por otro que lo sea también sobre las fracturas no vertebrales; que, dentro de estos, son preferibles los que además se han mostrado eficaces en la prevención de fracturas de cadera, y que los parenterales parecen ser más potentes que los orales y, en cualquier caso, aseguran mejor el cumplimiento terapéutico. La teriparatida, por su carácter osteoformador, es una alternativa a los demás fármacos en caso de mala respuesta.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tratamiento de los episodios de dolor

Durante el episodio de dolor agudo que sigue al desarrollo de una fractura vertebral, el enfermo debe guardar reposo en cama y recibir los analgésicos que sean necesarios, incluidos los opiáceos. Es aconsejable el uso de laxantes. Al cabo de unas 2 semanas el paciente debe empezar a levantarse y reincorporarse a la vida normal. Para ello puede precisar inicialmente un corsé.

En la actualidad se preconiza la vertebroplastia (inyección de un cemento en el cuerpo vertebral) en el tratamiento de la vértebra dolorosa de aplastamiento reciente. Parece muy útil en el control del dolor, pero aún no se conocen sus efectos a largo plazo. Una variante es la cifoplastia.

Ejercicio y estilo de vida

Se aconseja el paseo durante 1 h, de tres a cinco veces por semana. Son útiles los ejercicios de tonificación de la musculatura de la espalda. Deben evitarse el tabaco y la ingesta excesiva de alcohol. Deben evitarse también los factores que aumentan el riesgo de caídas, así como las situaciones que sobrecarguen la columna.

FORMAS ESPECIALES DE OSTEOPOROSIS

Osteoporosis del varón

Al hablar de las causas de osteoporosis, ya se ha hecho alusión a la osteoporosis del varón adulto joven (entre los 40 y los 60 años) caracterizada por fracturas vertebrales. De mecanismo mal conocido, en ella el recambio no está aumentado, pero responde a los bisfosfonatos y al denosumab. Puede recurrirse a la PTH.

Osteoporosis por hipercortisolismo

El hipercortisolismo, endógeno o exógeno, conduce tanto a pérdida de masa ósea como a deterioro de la calidad del hueso, lo que aumenta la tendencia a las fracturas, particularmente del esqueleto axial (columna, costillas). El deterioro ocurre fundamentalmente en los primeros meses. Se considera que 3 meses de tratamiento con más de 5 mg/día de prednisona justifican ya el tratamiento preventivo (bisfosfonatos, junto a calcio y vitamina D). Si el paciente presenta varias fracturas, puede ser preferible administrar PTH 1-34.

Una forma especial es la *osteoporosis postrasplante.* En su génesis, además de los glucocorticoides deben intervenir otros factores, como los fármacos inmunodepresores, la enfermedad de base, la inactividad o la falta de vitamina D.

Osteoporosis del embarazo

Es un proceso raro y de patogenia desconocida, que puede desarrollarse en el tercer trimestre o durante la lactancia. Parecen existir dos formas, una que afecta a la cadera (y que probablemente es indistinguible de lo que después denominaremos *osteoporosis regional*) y otra que lo hace a la columna, para determinar aplastamientos vertebrales. En su tratamiento parecen eficaces los bisfosfonatos, que deben utilizarse tras finalizar el embarazo (no se conocen sus efectos sobre el feto). Debe suspenderse la lactancia.

Osteoporosis juvenil idiopática

De patogenia desconocida, se da antes de la pubertad y es muy rara. Consiste en un proceso autolimitado que mantiene su actividad unos 3-4 años. Durante ellos se establecen múltiples fracturas, de las cuales las más frecuentes son las vertebrales, aunque también son posibles en otras localizaciones (metáfisis). Debe distinguirse de la osteogénesis imperfecta y la homocistinuria. Probablemente sean útiles los bisfosfonatos. Deben evitarse los traumatismos y sobrecargas.

Osteoporosis regional

Se trata de un proceso sin ningún parecido con las formas generalizadas de osteoporosis, con la que únicamente tiene en común el nombre. Los términos *distrofia simpática refleja* (síndrome de dolor regional complejo) o *edema transitorio de médula ósea* probablemente describen este mismo proceso. Se estudian en otros lugares.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Andreopoulou P, Bockman RS. Management of postmenopausal osteoporosis. Annu Rev Med 2015;66:329-42.

Emkey GR, Epstein S. Secondary osteoporosis: pathophysiology and diagnosis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2014;28:911-35.

Golob AL, Laya MB. Osteoporosis: Screening, Prevention, and Management. Med Clin North Am 2015;99:587-606.

Lim SY, Bolster MB. Current approaches to osteoporosis treatment. Curr Opin Rheumatol 2015;27:216-24.

OSTEOMALACIA

N. Guañabens Gay

CONCEPTO

La osteomalacia es una enfermedad metabólica ósea que se caracteriza por un defecto de la mineralización de la matriz ósea recién formada. Cuando este proceso ocurre en la infancia se denomina *raquitismo,* y afecta al tejido óseo y al cartílago de crecimiento.

ETIOLOGÍA

Las causas más frecuentes de osteomalacia son las alteraciones del metabolismo de la vitamina D y del fosfato. Además, existen otros procesos poco frecuentes, entre los que se incluyen alteraciones de la fosfatasa alcalina, algunos fármacos y trastornos de la propia matriz ósea que interfieren en su mineralización (cuadro 121-2).

Alteraciones del metabolismo de la vitamina D

El déficit de vitamina D es la causa más frecuente de osteomalacia. El déficit extrínseco se debe a una falta de exposición a la luz solar, común en grupos de alto riesgo como los ancianos recluidos en su domicilio o en asilos y los inmigrantes de procedencia asiática, en particular los hindúes y los paquistaníes. En este contexto, las mujeres embarazadas son el subgrupo de mayor riesgo. La contribución de la dieta al déficit extrínseco de vitamina D es escasa, pues son pocos los alimentos ricos en esta vitamina, cuya principal fuente son los pescados grasos. Sin embargo, en ciertos países el enriquecimiento con vitamina D de alimentos como los productos lácteos, contribuye a una menor carencia. El déficit intrínseco es secundario a procesos gastrointestinales, hepatobiliares o pancreáticos. Aunque la osteoporosis es la enfermedad ósea más frecuente, el desarrollo de osteomalacia puede observarse en pacientes con antecedentes de gastrectomía total o resección de tipo Billroth II, en enfermedades intestinales que cursan con malabsorción, en resecciones amplias del intestino delgado y en la cirugía bariátrica con componente malabsortivo. En estos procesos, el grado de malabsorción de vitamina D y calcio es variable y depende de la magnitud de la afección intestinal. Así, en la enfermedad de Crohn no suele desarrollarse una osteomalacia en ausencia de resección intestinal concomitante; sin embargo, la depleción de vitamina D es común en la enfermedad celíaca. El déficit de vitamina D es frecuente en la cirugía bariátrica para el tratamiento de la obesidad mórbida, cuando incluye técnicas con componente malabsortivo como el *bypass* gástrico en Y de Roux, y, en mayor medida, la derivación biliopancreática. En las colestasis crónicas, como la cirrosis biliar primaria, el desarrollo de osteomalacia es excepcional y sólo se observa en casos aislados cuando la colestasis es muy grave y de larga evolución. En la insuficiencia pancreática, la osteomalacia, que podría desarrollarse como consecuencia de la esteatorrea y la malnutrición resultantes, es extremadamente rara. Otra causa de déficit de vitamina D es el aumento de su catabolismo, secundario a la inducción farmacológica del citocromo P450. Los fármacos antiepilépticos como el fenobarbital o la fenitoína y ciertos tuberculostáticos pueden producir esta alteración. Por último, en el síndrome nefrótico se puede producir una pérdida de vitamina D ligada a las proteínas, y en la insuficiencia renal crónica hay un déficit en la hidroxilación renal de vitamina D, que es uno de los factores que favorecen el desarrollo de la osteodistrofia renal. Además, existen dos condiciones hereditarias de seudodéficit de vitamina D, los deno-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 121-2 Causas de osteomalacia

ALTERACIÓN DEL METABOLISMO DE LA VITAMINA D

Déficit extrínseco

Exposición insuficiente a la luz solar
Falta de aporte con la dieta

Déficit intrínseco

Gastrointestinal: gastrectomía, enfermedad celíaca, resección intestinal, cirugía bariátrica malabsortiva
Hepatobiliar: colestasis crónica grave
Pancreática: insuficiencia pancreática crónica

Aumento de catabolismo

Anticonvulsionantes: fenobarbital
Aumento de la pérdida renal: síndrome nefrótico

Déficit de 1-hidroxilación

Insuficiencia renal crónica

Hereditario

Déficit de 1-hidroxilación (raquitismo dependiente de vitamina D de tipo I)
Alteraciones en los receptores de la $1,25(OH)_2D$ (raquitismo dependiente de vitamina D de tipo II)

ALTERACIÓN DEL METABOLISMO DEL FOSFATO

De causa dietética

Baja ingestión de fósforo asociada a toma de antiácidos no absorbibles

Disminución de la reabsorción tubular de fosfatos

Hereditaria: raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante y recesivo, raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria
No hereditaria: osteomalacia tumoral
Disfunción del túbulo renal: síndrome de Fanconi, acidosis tubular renal

ANOMALÍAS DE LA MATRIZ ÓSEA Y DE LA FOSFATASA ALCALINA

Fibrogénesis imperfecta
Hipofosfatasia
Osteomalacia axial

INHIBICIÓN DE LA MINERALIZACIÓN

Etidronato
Flúor
Aluminio

minados *raquitismos dependientes de vitamina D de tipo I* (RVDDI) por déficit de la hidroxilación renal (por una mutación del gen de la 1-α-hidroxilasa) y de tipo II (RVDDII) por resistencia a la acción de la 1,25-dihidroxivitamina D [$1,25(OH)_2D$] debido a una alteración en su receptor.

Osteomalacia hipofosfatémica

La osteomalacia hipofosfatémica puede ser hereditaria o adquirida. El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X es la forma hereditaria más frecuente. Entre las formas adquiridas, destacan la osteomalacia oncogénica o tumoral, las secundarias a una disfunción del túbulo renal y, como entidad excepcional, la secundaria a la ingestión excesiva de antiácidos quelantes del fosfato como el hidróxido de aluminio. Además, se han descrito casos relacionados con ciertos fármacos antirretrovirales.

El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (XLH) se debe a una disminución de la reabsorción tubular de fosfatos. En este grupo también se incluyen otras formas menos frecuentes como el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante, el raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo y el asociado a hipercalciuria.

En la osteomalacia tumoral, el tumor es generalmente de origen mesenquimal, de pequeño tamaño y a menudo difícil de localizar, por lo que el diagnóstico es generalmente tardío. La osteomalacia secundaria a disfunción tubular incluye el síndrome de Fanconi y la acidosis tubular renal. También se puede desarrollar una osteomalacia en el contexto de la acidosis metabólica hiperclorémica que ocurre tras la práctica de una ureterosigmoidostomía. Se han descrito casos de osteomalacia asociados al tratamiento con tenofovir en pacientes con infección por el HIV, con adefovir y tenofovir en pacientes con hepatitis B, y con imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica o con tumores del estroma gastrointestinal. Además, se ha relacionado el desarrollo de osteomalacia hipofosfatémica con la administración de hierro intravenoso.

Otras causas

La osteomalacia puede presentarse en ausencia de una alteración del metabolismo de la vitamina D y del fosfato. Así, existen alteraciones de la fosfatasa alcalina que producen un trastorno de la mineralización ósea; esta entidad, la hipofosfatasia, es debida a un déficit congénito de la enzima no específica de tejido de la fosfatasa alcalina (TNSALP). Otra causa muy poco frecuente de osteomalacia es la osteomalacia axial. Además, fármacos como el etidronato y el flúor inhiben de forma directa la mineralización ósea y pueden provocar una osteomalacia, especialmente cuando se administran en dosis elevadas y durante un período de tiempo prolongado. Este es también el mecanismo de la osteomalacia por toxicidad del aluminio que se desarrolla en enfermos con insuficiencia renal crónica o en pacientes que reciben nutrición parenteral. Finalmente, existe una enfermedad muy infrecuente, la fibrogénesis imperfecta, en la que la causa de osteomalacia es una maduración anómala de la matriz ósea que dificulta su mineralización.

FISIOPATOLOGÍA

La osteomalacia se debe a la alteración en uno o más de los factores implicados en una correcta mineralización ósea: concentración normal de calcio y fosfato en el medio extracelular, actividad adecuada de la fosfatasa alcalina, pH normal en el lugar de la mineralización, adecuada estructura y composición de la matriz ósea y ausencia de cantidades significativas de inhibidores de la mineralización.

El principal mecanismo fisiopatológico de la osteomalacia por déficit de vitamina D es la alteración de las funciones del metabolito activo, $1,25(OH)_2D$ sobre el intestino, el riñón y el hueso. Así, en la osteomalacia por déficit de vitamina D se produce una disminución de la absorción intestinal de calcio, lo que conduce a una hipocalcemia, que a su vez estimula la secreción de la hormona paratiroidea (PTH). Esta hormona actúa sobre el hueso y el riñón con el fin de mantener unas concentraciones adecuadas de calcio y fosfato en sangre. Para ello moviliza los depósitos de calcio del esqueleto, estimula la resorción ósea y disminuye su pérdida urinaria a través de un aumento de la reabsorción tubular de calcio. Además, induce un aumento de la excreción de fosfatos que contribuye a la hipofosfatemia. Por otro lado, la vitamina D tiene receptores extraesqueléticos, como en el músculo, lo que explica la debilidad muscular que acompaña a esta patología.

En la osteomalacia hipofosfatémica, el factor determinante es la disminución del fosfato extracelular, que habitualmente se debe a alteraciones en su reabsorción tubular renal. En las últimas décadas, junto al efecto de la $1,25(OH)_2D$ y de la PTH en la regulación de metabolismo del fosfato, se ha identificado otro factor regulador, el factor de crecimiento de los fibroblastos 23 (FGF-23). El FGF-23 es un factor humoral fosfatúrico que se secreta por los osteocitos y modula la reabsorción tubular de fosfatos y la producción de calcitriol a nivel renal. Su papel es determinante en diversas formas de osteomalacia hipofosfatémica tanto congénitas como adquiridas. El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X se debe a mutaciones en el gen *PHEX* (gen regulador del fosfato con homologías con las endopeptidasas, localizado en el cromosoma X, Xp22.1) que aumenta la expresión ósea del FGF-23, mientras que el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante se ha asociado a mutaciones del gen del FGF-23, en el cromosoma 12p13. En la osteomalacia tumoral, las células tumorales mesenquimales expresan y secretan FGF-23, además de otras «fosfatoninas» como MEPE *(matrix extracellular phosphoglycoprotein)* de oscuro papel en este proceso. También se ha implicado al FGF-23 en la hipofosfatemia de la displasia fibrosa.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La osteomalacia se caracteriza por un aumento del volumen y del grosor del osteoide en la biopsia ósea no descalcificada, junto a la prolongación del tiempo de desfase de la mineralización. No se observan marcados de tetraciclina, aunque en las formas menos graves pueden observarse escasos marcados dobles o marcados únicos y difusos. Además, en la osteomalacia por déficit de vitamina D suelen coexistir signos histológicos de hiperparatiroidismo secundario. En la osteomalacia hipofosfatémica ligada al cromosoma X hay un aumento del volumen de las trabéculas y es característica la presencia de áreas de hueso no mineralizado que rodean las lagunas de los osteocitos.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clásicas de la osteomalacia incluyen dolor óseo difuso, especialmente en pelvis, raquis y parrilla costal, además de debilidad y dolor muscular (frecuente en cintura pelviana) que pueden ocasionar una alteración de la marcha, la denominada *marcha de pato.* Excepcionalmente puede desarrollarse tetania cuando la hipocalcemia es intensa y deformidades torácicas o pélvicas cuando la osteomalacia es grave y de larga duración. Sin embargo, las manifestaciones actuales de la osteomalacia suelen ser más sutiles y en muchas ocasiones indistinguibles de una osteoporosis, y se manifiestan mediante fracturas vertebrales y de fémur y escasas alteraciones biológicas. Las seudofracturas *(líneas de Looser-Milkman)* pueden progresar a fracturas completas.
La osteomalacia hipofosfatémica ligada al cromosoma X se asocia a talla baja y osificaciones de tendones y ligamentos que pueden producir rigidez vertebral y algias inespecíficas. En ocasiones se desarrollan deformidades de huesos largos (*genu varo* o *genu valgo*) y alteraciones de la dentición. En el adulto, la hipofosfatasia se puede manifestar por fracturas de estrés en metatarsianos y fémur, por condrocalcinosis y por tendinitis cálcica múltiple.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Las alteraciones en las pruebas de laboratorio dependen de la causa de osteomalacia. En la osteomalacia por déficit de vitamina D, las *alteraciones bioquímicas* incluyen hipocalcemia, hipofosfatemia y elevación de la fosfatasa alcalina. Sin embargo, la calcemia y la fosfatemia pueden ser normales. La excreción urinaria de calcio está disminuida. Los valores séricos de 25(OH)D son bajos, habitualmente inferiores a 10 ng/mL, mientras que los de la PTH están aumentados. Este aumento de la PTH junto a la hipofosfatemia estimula la producción renal de $1,25(OH)_2D$, por lo que los valores de esta hormona suelen ser normales, pero pueden ser bajos o estar aumentados. En la osteomalacia hipofosfatémica, la calcemia es normal y los valores séricos de fosfato están disminuidos. Hay un aumento de la excreción urinaria de fosfatos y la calciuria suele ser normal. Los valores de 25(OH)D y PTH son normales, y los del metabolito $1,25(OH)_2D$ suelen ser inapropiadamente normales, pero pueden ser bajos, como ocurre en la osteomalacia tumoral. Los valores de FGF-23 están aumentados en la osteomalacia tumoral, en formas de osteomalacia hereditaria como el raquitismo ligado al cromosoma X y en el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante y recesivo, así como en la displasia fibrosa. La hipofosfatasia se caracteriza por unos valores bajos de fosfatasa alcalina, aumento del piridoxal-5′-fosfato en plasma (vitamina B_6) y de la fosfoetanolamina en orina. En los raquitismos hereditarios vitamino-D-dependientes, el tipo I (RVDDI) se asocia a una marcada disminución de los valores de $1,25(OH)_2D$, mientras que en el tipo II (RVDDII) los valores de este metabolito son extremadamente altos.
La *manifestación radiológica* más frecuente de la osteomalacia por déficit de vitamina D es la disminución de la densidad ósea, con un patrón radiológico borroso. Otras alteraciones radiológicas más tardías incluyen el hundimiento del acetábulo, fracturas costales y deformidades vertebrales. La anomalía más característica es la presencia de líneas de Looser-Milkman o seudofracturas, que son bandas radiotransparentes perpendiculares a la cortical, generalmente bilaterales y simétricas. Sus localizaciones más frecuentes son las costillas, las ramas pubianas, el borde externo de la escápula, el borde interno del fémur proximal y los metatarsianos. En los pacientes con osteomalacia hipofosfatémica hereditaria se puede observar una osteosclerosis y es frecuente la osificación de las inserciones ligamentosas y tendinosas.
La *gammagrafía ósea* pone de manifiesto un aumento generalizado de la captación isotópica, especialmente en cráneo, mandíbula y articulaciones condrocostales. El rasgo más característico son las zonas aisladas de hipercaptación que corresponden a líneas de Looser-Milkman. No deben confundirse con metástasis óseas. En la osteomalacia tumoral, la gammagrafía con octreótido puede contribuir a la localización del tumor que expresa receptores para la somatostatina.
La *biopsia ósea* debe analizarse sin descalcificar el espécimen, con realización previa de un marcado con tetraciclina. Para el diagnóstico de osteomalacia se requiere un aumento del osteoide superior a 12,5 μm de grosor y mayor del 10% de volumen, junto a un tiempo de desfase de mineralización superior a 100 días. Cuando el trastorno es intenso es posible que no se pueda calcular este parámetro, debido a la ausencia de marcados dobles.
El estudio genético de la mayoría de las osteomalacias hipofosfatémicas (ligada al cromosoma X, autosómica dominante y recesiva, además de otras entidades menos frecuentes) evidencia mutaciones en los genes que regulan la homeostasis del fosfato. Además, en la hipofosfatasia existen distintas mutaciones del gen que codifica la TNSALP.

DIAGNÓSTICO

El criterio fundamental para establecer el diagnóstico de osteomalacia es el trastorno de la mineralización ósea, por lo que es necesario el examen anatomopatológico de la biopsia ósea. Sólo las formas avanzadas de osteomalacia pueden diagnosticarse sobre la base de los datos radiológicos y analíticos. Así, si el calcio y el fosfato en plasma son bajos y la fosfatasa alcalina elevada, el diagnóstico de osteomalacia por déficit de vitamina D es muy probable. Los valores séricos elevados de FGF-23 en diversas formas de osteomalacia hipofosfatémica contribuyen a su clasificación. Las líneas de Looser-Milkman son indicativas de osteomalacia. El estudio genético, en diversas formas de osteomalacia hipofosfatémica y en la hipofosfatasia, confirma la etiología.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se plantea especialmente con la osteoporosis y, ocasionalmente, con las miopatías. Si además existe un aumento de PTH, se planteará el diagnóstico diferencial con el hiperparatiroidismo primario, pero este cursa con calcemia y calciuria elevadas. En los casos en que exista una hipocalcemia se descartará la existencia de un hipoparatiroidismo que, al contrario de la osteomalacia, cursa con aumento del fosfato. El aumento de fosfatasa alcalina (isoenzima ósea) puede darse en otros procesos que cursan con aumento marcado del remodelado óseo, como hiperparatiroidismo, enfermedad ósea de Paget, hipertiroidismo, fracturas óseas recientes o cáncer metastásico; este último debe tenerse en cuenta ya que, si además existen seudofracturas, se observa un aumento focal de la captación gammagráfica similar al de una enfermedad metastásica.
En la osteomalacia hipofosfatémica ligada al cromosoma X, la presencia de osteosclerosis y entesopatía puede confundirse con otros procesos, como la fluorosis, las espondiloartritis o la hiperostosis anquilosante vertebral.

TRATAMIENTO

En la osteomalacia carencial la administración de vitamina D por vía oral (800 a 4000 UI/día) asociada a una ingesta elevada de calcio (1500-2000 mg/día) suele ser suficiente. Alternativamente pueden administrarse 50 000 UI/semana de vitamina D durante 4-8 semanas o una dosis inicial de 3 mg de calcidiol [25(OH)D], seguidos de dosis más bajas. La administración de metabolitos de la vitamina D está especialmente indicada cuando existe una alteración en la absorción intestinal o en el metabolismo de la vitamina D y, en estos casos, pueden requerirse dosis más altas para su tratamiento. Cualquiera que sea el derivado utilizado se precisa un control periódico de los parámetros fosfocálcicos, especialmente al inicio del tratamiento, con el fin de evitar una sobredosificación. La desaparición de las anomalías clínicas, radiológicas y humorales suele

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

observarse durante los primeros 6 meses de tratamiento, aunque puede requerirse más tiempo para la normalización de las cifras de PTH y fosfatasa alcalina. Tras la curación del proceso se continúa con un tratamiento profiláctico.

Cuando la hipofosfatemia es la causa de la osteomalacia, se administran fosfatos por vía oral (1-3 g/día), divididos en 3-4 tomas diarias, y calcitriol [1,25$(OH)_2$D] (0,5-2 μg/día); si además existe una acidosis asociada, se ha de corregir con tratamiento alcalino. Se está explorando la eficacia del anticuerpo anti-FGF-23 en el raquitismo hipofosfatémico del adulto ligado al cromosoma X. La osteomalacia tumoral remite con la extirpación del tumor.

Las osteomalacias por tóxicos son poco sensibles al tratamiento habitual y precisan la retirada del tóxico. Si existe depósito de aluminio, se requiere además la administración de quelantes (desferroxamina). Se ha descrito, de forma aislada, un efecto beneficioso de la teriparatida en la hipofosfatasia del adulto, y el tratamiento enzimático sustitutivo es prometedor, especialmente en las formas infantiles.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. J Bone Miner Res 2011;26:1381-8.

Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266-81.

Lips P, van Schoor NM, Bravenboer N. Vitamin D-related disorders. En: Rosen CJ, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 8th ed. Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research/Wiley-Blackwell; 2013. p. 613-23.

Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, McAlister WH, Mack KE, Benigno MC, et al. Hypophosphatasia: Validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. Bone 2015;75:229-39.

ENFERMEDAD DE PAGET

N. Guañabens Gay

CONCEPTO

La enfermedad ósea de Paget es un trastorno benigno que se caracteriza por un marcado aumento del remodelado óseo en áreas localizadas del esqueleto. En los tejidos se produce un marcado aumento de la resorción ósea al que sigue un incremento de la formación ósea, que se desarrolla de forma desorganizada, para dar lugar a un tejido óseo anómalo. El hueso afecto es de mayor tamaño y menor resistencia, y está predispuesto a la deformación y a la fractura.

EPIDEMIOLOGÍA

Suele presentarse en individuos mayores de 60 años, particularmente de más de 75 años, y es excepcional antes de los 40 años; afecta a ambos sexos, con un discreto predominio masculino. Se estima que su prevalencia es del 1,2% en la población española mayor de 55 años. Destaca una marcada agregación familiar, ya que aproximadamente un 15%-40% de los pacientes tiene familiares de primer grado afectos. Los casos familiares son más graves y se diagnostican a una edad más temprana que los casos esporádicos. Su distribución geográfica no es uniforme, incluso dentro de un mismo país. Es más frecuente en Europa, particularmente en el Reino Unido, y en los países que recibieron su emigración. Además, se han detectado focos de alta prevalencia en el Reino Unido (foco de Lancashire), España e Italia. Se ha descrito una disminución de su prevalencia, gravedad y extensión en los últimos años.

ETIOPATOGENIA

Se desconoce su etiología, pero la combinación de factores genéticos y ambientales es la hipótesis más fundamentada y extendida. La predisposición genética se apoya en datos epidemiológicos como la agregación familiar, la influencia étnica y los focos de alta prevalencia de la enfermedad, además de la asociación con ciertos polimorfismos genéticos. Hay una heterogeneidad genética, con distintos *loci* de predisposición, de forma que su ligamiento genético se ha sugerido en al menos siete *loci*. Se han identificado mutaciones que predisponen a la enfermedad ósea de Paget en distintos genes; las más importantes son las mutaciones en el gen sequestosoma 1 *(SQSTM1),* que codifica p62 que se comporta como proteína de unión en la vía de señalización de NF-κβ, localizado en el cromosoma 5q35. Estas mutaciones se han encontrado en más de un tercio de los pacientes con antecedentes familiares de enfermedad ósea de Paget y en un 2,5%-19% de casos esporádicos. La mutación P392L es la más prevalente. Sobre esta base genética, influirían factores ambientales. La hipótesis más extendida, aunque cuestionada en la actualidad, es que el factor exógeno sería una infección vírica, en concreto por paramixovirus como el virus del sarampión, el virus respiratorio sincitial o el virus del moquillo canino. Recientemente se ha sugerido que los cuerpos de inclusión hallados en los osteoclastos pagéticos no serían partículas víricas, sino agregados anómalos de proteínas secundarios a la alteración del proceso de autofagia.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El hueso pagético se caracteriza por una arquitectura y un patrón trabecular desorganizados, con un aumento de la vascularización. El número de osteoclastos y osteoblastos está aumentado. Los osteoclastos son característicos de esta enfermedad al ser más grandes y contener más núcleos (hasta 50 por célula) que los osteoclastos normales. La anomalía inicial es un marcado aumento de la resorción en las áreas afectas, seguido por un intenso aumento de la formación ósea. Los osteoblastos, de morfología normal, sintetizan matriz ósea a un ritmo tan acelerado que las fibras de colágeno se depositan de forma desorganizada, para formar hueso plexiforme que reemplaza al patrón laminar normal de las trabéculas óseas. Es típico el patrón en mosaico secundario a la prominencia de las líneas de cemento, que delimitan las superficies de resorción antiguas. Se observa fibrosis peritrabecular y numerosos vasos sanguíneos en la médula ósea.

CUADRO CLÍNICO

La enfermedad ósea de Paget suele ser asintomática. En estos casos, se descubre a raíz de anomalías radiológicas o bioquímicas. Cuando se diagnostica la enfermedad, un 30%-40% de los pacientes tienen síntomas que incluyen dolor óseo, deformidad ósea, fracturas patológicas, sordera o artropatía. Puede afectar a un solo hueso (forma monostótica) en su totalidad o parcialmente, o a varios huesos (forma poliostótica). Sus localizaciones más frecuentes son la pelvis, la columna vertebral, el fémur, el cráneo y la tibia, pero puede afectar a cualquier hueso.

El dolor óseo, localizado en el hueso pagético, es el síntoma más frecuente. Suele ser de intensidad leve a moderada, sordo y persistente durante el reposo, a diferencia del dolor secundario a artropatía degenerativa de la articulación adyacente al hueso pagético, que habitualmente afecta a rodilla o cadera (coxopatía pagética). La deformidad ósea es característica, así como el aumento de la temperatura cutánea cuando el hueso pagético es superficial. La tibia adopta una incurvación anterior y lateral (tibia «en sable») y el fémur aumenta su convexidad externa. La afección craneal puede dar lugar a un aumento del tamaño cefálico, con o sin abombamiento frontal, y deformidad de los huesos faciales, con prognatismo si está afectado el maxilar inferior. Pueden producirse fracturas de los cuerpos vertebrales o de huesos largos como el fémur. Las fisuras son más frecuentes y suelen localizarse en la zona convexa de los huesos incurvados de las extremidades inferiores. Pueden ser asintomáticas, pero cuando son extensas pueden progresar a fractura completa. Cuando la enfermedad afecta al cráneo puede aparecer cefalea, pero la complicación más frecuente es la hipoacusia debida a alteraciones neurosensoriales y/o de la conducción auditiva. Con menor frecuencia puede desarrollarse impresión basilar, hidrocefalia y parálisis de nervios craneales. Las complicaciones neurológicas de la localización vertebral se deben a estenosis de los agujeros de conjunción o del canal raquídeo, que pueden determinar un síndrome radicular, claudicación a la marcha y, muy raramente, compresión medular. En ocasiones, la clínica espinal se relaciona con el fenómeno de robo vascular, causado por lesiones óseas adyacentes muy activas. La degeneración sarcomatosa del hueso pagético es la complicación más grave. Ocurre en menos del 1% de pacientes y sus localizaciones más frecuentes son la pelvis, el fémur y el húmero. Su síntoma de sospecha es el empeoramiento

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

o aparición de dolor óseo intenso, el desarrollo de una masa o de una fractura. Otras complicaciones poco frecuentes de la enfermedad ósea de Paget incluyen alteraciones cardiovasculares y metabólicas. Hay un aumento de calcificaciones vasculares y los pacientes con una enfermedad muy activa y extensa pueden desarrollar insuficiencia cardíaca hiperdinámica o hipercalcemia tras inmovilización. Se ha descrito un aumento de la prevalencia de hiperparatiroidismo primario, que puede ser una coincidencia de ambos procesos.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Las pruebas complementarias incluyen la radiología, que es muy específica; la gammagrafía ósea, que es muy sensible, y las pruebas de laboratorio que, mediante los marcadores bioquímicos del recambio óseo, permiten estimar la actividad de la enfermedad. En casos seleccionados se puede precisar otra prueba de imagen (TC o RM) para el estudio de las manifestaciones neurológicas, la degeneración sarcomatosa o en el diagnóstico diferencial con metástasis óseas. La biopsia ósea se reserva para la confirmación de osteosarcoma o de metástasis.

Examen radiológico convencional

Es característica la coexistencia de los siguientes hallazgos radiológicos: a) áreas líticas; b) áreas blásticas, y c) aumento de tamaño óseo y deformidad. La demostración en las lesiones radiográficas del aumento del tamaño, la deformidad o ambos, son claves para el diagnóstico. Las lesiones osteolíticas corresponden a la fase inicial de la enfermedad. Es característica su localización en el cráneo, denominada *osteoporosis circunscrita,* y en los huesos largos, con un *frente de progresión de la enfermedad* en forma de llama, que puede aumentar a razón de 1 cm/año. La segunda fase es mixta y se caracteriza por cambios esclerosos que coexisten con las lesiones líticas en un mismo hueso. La cortical ósea está ensanchada y las trabéculas son más marcadas y toscas. En la afección pélvica son típicos el engrosamiento de la línea iliopectínea y la protrusión acetabular, y en la columna vertebral se puede observar la *vértebra enmarcada,* debido al refuerzo escleroso del contorno del cuerpo vertebral. En la tercera fase predomina la esclerosis ósea. Es característica la *vértebra de marfil,* que corresponde a una esclerosis homogénea del cuerpo vertebral y en el cráneo, el díploe está engrosado y aparecen imágenes globulares y densas, de aspecto algodonoso.

Gammagrafía ósea

La gammagrafía ósea con tecnecio (^{99m}Tc) muestra la distribución esquelética de las lesiones pagéticas (fig. 121-4). El trazador se localiza preferentemente en las zonas con actividad osteoblástica y aumento del flujo sanguíneo. Las imágenes suelen ser características y afectan al hueso en su totalidad o parcialmente, según la distribución de la enfermedad. En la columna vertebral son típicas las imágenes en *corazón* o en *trébol,* que corresponden a distintas fases evolutivas de la enfermedad.

Pruebas de laboratorio

Los marcadores bioquímicos del recambio óseo son muy sensibles para valorar la actividad de la enfermedad y la respuesta terapéutica. La fosfatasa alcalina total, que refleja el grado de formación ósea en ausencia de enfermedad hepática, es el marcador de referencia. Sin embargo, cuando la enfermedad es monostótica o tiene una baja actividad, la fosfatasa alcalina ósea (FAO) y el propéptido aminoterminal del procolágeno de tipo I (PINP) son más sensibles y específicos. También se ha demostrado que la FAO y el PINP son los marcadores óseos más sensibles para monitorizar el tratamiento. Entre los marcadores de resorción, los más sensibles son el telopéptido aminoterminal del colágeno de tipo I en orina (NTX) y, en menor grado, el telopéptido carboxiterminal del colágeno de tipo I sérico (CTX). Cabe destacar que la fosfatasa alcalina total puede ser normal en alrededor de un 15%-20% de los pacientes y que la osteocalcina es un marcador de formación poco sensible en esta enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de la enfermedad ósea de Paget se precisa una gammagrafía ósea, que muestra el «mapa» de la localización de los huesos afectos, y también radiografías de al menos una de las localizaciones pagéticas, dada su especificidad. Los marcadores bioquímicos del recambio óseo indicarán la actividad de la enfermedad. Si se plantea el diagnóstico diferencial con otros procesos, particularmente con metástasis óseas, se realizarán las pruebas de imagen o las que se necesiten en ese caso.

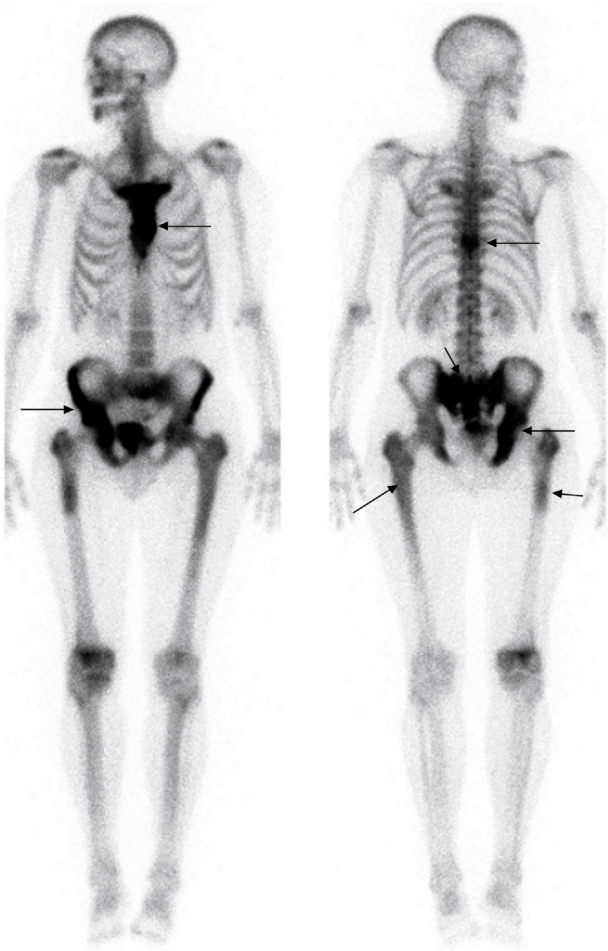


Figura 121-4 Gammagrafía ósea (^{99m}Tc) del esqueleto con imágenes hipercaptantes *(flechas)* características de la enfermedad ósea de Paget.

PRONÓSTICO

Dada la naturaleza de la enfermedad, el pronóstico suele ser benigno, pues en la mayoría de los pacientes cursa con pocos síntomas o sin ellos. A lo largo de su seguimiento pueden aparecer las complicaciones mencionadas (v. Cuadro clínico). La enfermedad con mayor o menor grado de actividad, y sus consecuencias, acompañarán al paciente a partir del diagnóstico y no son infrecuentes períodos de seguimiento de más de 20 años. La evolución natural de la enfermedad se ha modificado por la eficacia de los tratamientos actuales, que permiten frenar o detener su actividad durante períodos prolongados.

TRATAMIENTO

Debe tratarse si existe dolor óseo. También se recomienda tratar cuando hay deformidad ósea, antes de la cirugía articular electiva, en la hipercalcemia de la inmovilización y en los pacientes asintomáticos con riesgo de progresión de la enfermedad y complicaciones, debido a la localización y la actividad del hueso pagético. Cuando la indicación es el dolor, además del tratamiento específico para la enfermedad ósea, el paciente se puede beneficiar de fármacos analgésicos y/o antiinflamatorios. El objetivo del tratamiento antes de la cirugía es minimizar el sangrado del hueso pagético hipervascularizado. También se recomienda tratar a los pacientes asintomáticos con enfermedad localizada en la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

base del cráneo (riesgo de sordera y otras complicaciones neurológicas), en la columna vertebral (riesgo de complicaciones neurológicas) y en los huesos largos de las extremidades inferiores (riesgo de fractura, deformidad y artropatía). No se ha demostrado que la reducción de la actividad metabólica del hueso pagético o el tratamiento en individuos jóvenes se asocie a una reducción de las complicaciones a largo plazo; sin embargo, es una hipótesis razonable que apoya la intervención farmacológica en ambas situaciones.

Los fármacos indicados en la enfermedad ósea de Paget son los bisfosfonatos. El risedronato (30 mg/día, p.o.) durante 2 meses y, especialmente, el ácido zoledrónico (5 mg) en perfusión i.v. única son los más eficaces en reducir la actividad de la enfermedad durante un período de tiempo prolongado. Otros bisfosfonatos, menos utilizados, son el tiludronato (400 mg/día, p.o.) durante 3 meses, el pamidronato en perfusión i.v. (30 mg/día) 3 días consecutivos o (60-90 mg/día) en dosis única o repetida y el alendronato (40 mg/día, p.o.) durante 6 meses.

La intervención quirúrgica en pacientes con enfermedad ósea de Paget incluye la colocación de prótesis articulares, la fijación de las fracturas y la descompresión neurológica. Dadas las características del hueso pagético, el tratamiento conservador de las fracturas, especialmente de fémur, puede asociarse a problemas de consolidación. La colocación de prótesis articulares, aunque más compleja, parece tener resultados similares a la de los pacientes no pagéticos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cundy T, Bolland M. Paget disease of bone. Trends Endocrinol Metab 2008;19:246-53.

Ralston SH. Paget's Disease of Bone. N Engl J Med 2013;368:644-50.

Selby PL, Davie MWJ, Ralston SH, Stone MD; Bone and Tooth Society of Great Britain; National Association for the Relief of Paget's Disease. Guidelines on the management of Paget's disease of bone. Bone 2002;31:366-73.

Singer FR, Bone HG III, Hosking D, Lyles KW, Murad MH, Reid IR, et al. Paget's disease of bone: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:4408-22.

DISPLASIA FIBROSA

J. M. Nolla Solé

CONCEPTO

Es una enfermedad ósea que se produce por una alteración en la maduración del mesénquima. Es un trastorno infrecuente, con una prevalencia estimada de un caso por 30 000 habitantes.

PATOGENIA

Aparece como consecuencia de mutaciones del gen *GNSA1,* ubicado en el cromosoma 20qI3, que codifica la subunidad alfa de la proteína G estimuladora (Gsx). Las mutaciones, que tienen lugar tras la fase cigótica, causan efectos en las células osteoprogenitoras y en los osteoblastos maduros, fundamentalmente al determinar un aumento en los valores intracelulares de AMPc. Los espacios medulares se rellenan de un tejido fibroso, anómalo y se produce una pérdida local de tejido hematopoyético. Las delgadas trabéculas neoformadas de hueso plexiforme se distribuyen de forma irregular y están anormalmente distendidas (patrón en «escritura china»).

CUADRO CLÍNICO

La enfermedad puede afectar a un solo hueso o a varios; la forma monostótica es la más frecuente (60% de los casos). La forma poliostótica puede asociarse a trastornos extraesqueléticos, fundamentalmente dermatológicos (hiperpigmentación de tipo «café con leche»), endocrinológicos (pubertad precoz, hipertiroidismo, hipercortisolismo, acromegalia) y renales (pérdida tubular de fosfatos, mediada por un aumento de FGF-23). El denominado *síndrome de McCune-Albright* se define por la tríada displasia fibrosa poliostótica, hiperpigmentación de tipo «café con leche» y trastornos endocrinológicos, esencialmente pubertad precoz.

Puede estar afectado cualquier hueso. Las localizaciones más habituales son la base del cráneo, el fémur, la cara y las costillas. Radiológicamente, en los huesos planos se observan lesiones escleróticas; en los huesos tubulares, la enfermedad se expresa como una lesión lítica, con septos y estriaciones en su interior, de contorno nítido, liso o festoneado, y con adelgazamiento de la cortical.

Las manifestaciones clínicas fundamentales son el dolor óseo y las deformidades. Pueden aparecer también fisuras y fracturas de estrés, así como compresiones neurológicas, especialmente en la afección craneofacial (hipoacusia, disminución de la agudeza visual). Es posible observar una degeneración maligna (0,5%-4% de los casos), fundamentalmente en pacientes que previamente han recibido radioterapia. La transformación se produce a osteosarcoma o, con menor frecuencia, a condrosarcoma o fibrosarcoma.

Los pacientes que presentan hipofosforemia intensa como consecuencia de la pérdida renal de fosfatos pueden desarrollar una osteomalacia.

DIAGNÓSTICO

En ocasiones, el diagnóstico se establece de forma casual, al practicar un estudio radiográfico en un paciente que no presenta síntomas de afección ósea. Habitualmente, los hallazgos que se observan en las radiografías son lo suficientemente expresivos para, en un contexto compatible, sentar el diagnóstico; la TC y la RM pueden aportar información adicional en casos dudosos. La biopsia se practicará, esencialmente, en casos de duda respecto a la existencia de una lesión maligna. La gammagrafía ósea es la técnica de elección para establecer la extensión del proceso.

PRONÓSTICO

Las formas monostóticas no suelen evolucionar hacia poliostóticas y el pronóstico funcional es bueno. Los pacientes con formas poliostóticas tienen un peor pronóstico a largo plazo, con crecimiento de las lesiones, acentuación de las deformidades y aparición de compresiones neurológicas y fracturas.

TRATAMIENTO

El tratamiento sintomático del dolor se realiza con analgésicos y AINE. Debe recurrirse a la intervención quirúrgica en caso de deformidades marcadas y compresiones neurológicas. De la información obtenida a partir de estudios observacionales parece inferirse que la administración endovenosa de bisfosfonatos (pamidronato, ácido zoledrónico) podría ser útil para reducir el dolor y mejorar las lesiones óseas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Anitha N, Sankari SL, Malathi L, Karthick R. Fibrous dysplasia-recent concepts. J Pharm Bioallied Sci 2015;7(Suppl 1):S171-2.

Boyce AM, Bhattcharyya N, Collins MT. Fibrous dysplasia and fibroblast growth factor-23 regulation. Curr Osteoporos Rep 2013;11:65-71.

Steffner R. Benign bone tumors. Cancer Treat Res 2014;162:31-63.

OSTEOSCLEROSIS

N. Guañabens Gay

El término *osteosclerosis* se refiere al aumento de densidad ósea debida al engrosamiento de las trabéculas del tejido óseo. Se debe diferenciar de la hiperostosis, que se caracteriza por el engrosamiento de la cortical ósea. La osteosclerosis puede ser localizada o generalizada y sus causas son diversas. En la mayoría de los casos se trata de enfermedades hereditarias raras, pero también puede ser secundaria a otros procesos como alteraciones metabólicas, neoplasias y enfermedades hematológicas.

OSTEOPETROSIS

Se caracteriza por el fallo de la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Debido a ello, persiste el cartílago calcificado depositado durante la formación ósea encondral. Se distinguen diferentes formas de osteopetrosis según las manifestaciones clínicas y su patrón de herencia. La

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

forma infantil, la osteopetrosis autosómica recesiva (ARO), es la más grave y se caracteriza por fracturas, sordera, ceguera y pancitopenia. Suele llevar a la muerte durante la primera década de la vida, debido a anemia e infecciones graves. Se ha atribuido a distintas mutaciones que incluyen la del gen *TCIRG1,* que codifica la bomba de protones vacuolar y participa en la acidificación de la laguna de resorción, la del gen de *RANKL* y de *RANK,* con pérdida de su función, necesarios para la formación y diferenciación de los osteoclastos.

En el otro extremo se sitúa la forma autosómica dominante del adulto, que es benigna y se manifiesta por escasos síntomas o es asintomática. Habitualmente se detecta por las alteraciones radiológicas o a raíz de una discreta anemia, pero en otras ocasiones se manifiesta por fracturas patológicas de huesos largos. Ocasionalmente se han descrito parálisis de pares craneales; el síntoma más frecuente es pérdida de visión, además de coxartrosis y osteomielitis de la mandíbula. Se distinguen dos formas de osteopetrosis del adulto: la *osteopetrosis autosómica dominante de tipo I* (ADO-1), que corresponde esencialmente al fenotipo de alta masa ósea asociado a la activación del receptor de la LDL relacionado con la proteína 5 (LRP5), y la forma ADO-2, que corresponde a la genuina osteopetrosis, la enfermedad de Albers-Schönberg, que se ha relacionado con una pérdida de la actividad de acidificación de los osteoclastos, por mutaciones en el gen del canal del cloro *(CLCN7).*

Existe una forma intermedia de osteopetrosis que comparte con la forma grave una baja talla, anemia, alteraciones de la dentición y parálisis de pares craneales, pero la supervivencia no está reducida.

Las *alteraciones radiológicas* son características. Consisten en una esclerosis ósea generalizada y áreas alternantes, esclerosas y radiotransparentes, en las alas ilíacas y zonas distales de los huesos largos. Las metáfisis están ensanchadas en «matraz de Erlenmeyer» y en las vértebras suele observarse una banda hiperdensa junto a las plataformas con una zona más clara entre ellas, con una configuración de «hueso dentro de hueso». Las pruebas de laboratorio son normales en la enfermedad de Albers-Schönberg, excepto por un posible aumento de hormona paratiroidea, LDH, AST y de fosfatasa ácida resistente al tartrato 5b.

Los hallazgos histopatológicos son patognomónicos. Consisten en la presencia de cartílago calcificado en «islas» o «barras» dentro de las trabéculas óseas. Además, en la forma adulta suele ser abundante el hueso plexiforme y el osteoide, con un número variable de osteoclastos que pueden carecer de su borde en cepillo.

El *tratamiento* depende del tipo de osteopetrosis. El trasplante de progenitores de células hematopoyéticas ha mejorado el pronóstico de un porcentaje de pacientes con la forma infantil. Además, se han ensayado otros tratamientos que incluyen glucocorticoides, IFN-γ-1b y calcitriol, con resultados variables.

DÉFICIT DE ANHIDRASA CARBÓNICA II

El déficit hereditario de anhidrasa carbónica II se manifiesta por osteopetrosis (forma autosómica recesiva) asociada a acidosis tubular renal y a calcificaciones cerebrales. Las manifestaciones clínicas incluyen debilidad muscular, hipotonía, retraso mental y fracturas patológicas periféricas. Las características radiológicas son similares a las de otras formas de osteopetrosis, a las que se añaden calcificaciones cerebrales. Con el tiempo, la esclerosis ósea tiende a disminuir de forma espontánea. Esta enfermedad se debe a mutaciones en el gen que codifica la anhidrasa carbónica II.

PICNODISOSTOSIS

Se transmite de forma autosómica recesiva. Está causada por mutaciones en el gen de la *catepsina K,* proteasa abundante en los osteoclastos que participa en la degradación del colágeno. Las manifestaciones clínicas incluyen baja talla, agrandamiento craneal con abombamiento frontal y occipital, fontanelas abiertas y dismorfias faciales. Las manos son cortas, con aplasia total o parcial de las falanges distales. Comparte rasgos radiológicos con la osteopetrosis, pues se caracteriza por esclerosis ósea difusa y fracturas recurrentes, generalmente en extremidades inferiores. Sin embargo, no suele afectar el canal medular de los huesos largos y los cuerpos vertebrales son difusamente densos.

OSTEOPOIQUILIA

Se transmite de forma autosómica dominante, y se caracteriza por múltiples focos simétricos de esclerosis en los extremos de los huesos largos y en los huesos del carpo y del tarso. Las lesiones son asintomáticas. A menudo se asocia a dermatofibrosis lenticular diseminada.

OSTEOPATÍA ESTRIADA

Radiológicamente, se caracteriza por el hallazgo de estriaciones longitudinales densas en los extremos de los huesos largos y en la periferia del ilíaco. Las lesiones son asintomáticas. Puede presentarse de forma aislada o formar parte de distintos síndromes, asociada a esclerosis craneal o a hipoplasia focal dérmica.

OSTEOMALACIA AXIAL

Es un trastorno raro que se caracteriza por un marcado engrosamiento, con aumento de la densidad radiológica, de las trabéculas óseas, limitado al esqueleto axial. No se observan líneas de Looser-Milkman ni alteraciones analíticas, aunque la fosfatasa alcalina ósea puede estar aumentada.

FIBROGÉNESIS ÓSEA IMPERFECTA

Es otro trastorno raro, de presentación en la edad adulta, caracterizado radiológicamente por un engrosamiento difuso de las trabéculas óseas. Se manifiesta por dolor óseo y numerosas fracturas patológicas. Los cambios histopatológicos corresponden a los de una osteomalacia, asociados a un colágeno aberrante. No se han implicado factores genéticos.

FENOTIPO DE ALTA MASA ÓSEA

Se caracteriza por un aumento difuso y homogéneo de la densidad ósea, sin alteraciones en su calidad, habitualmente asintomático. Se debe a mutaciones en el gen que codifica el *LRP5,* que inducen una activación de la vía Wnt y, por tanto, un incremento de la formación ósea.

OTRAS FORMAS DE OSTEOSCLEROSIS

La osteosclerosis, difusa o localizada, es un signo radiológico de diversas enfermedades y, a menudo, su primera manifestación. En el diagnóstico diferencial se incluyen neoplasias, intoxicaciones, infecciones y enfermedades metabólicas, hematológicas y renales.

Las metástasis óseas de naturaleza osteoblástica son una causa frecuente de esclerosis ósea. Suelen deberse a cáncer de próstata, pero pueden aparecer en el contexto de lesiones mixtas de otros tumores que, como el cáncer de mama, se caracterizan por metástasis osteolíticas. Entre las intoxicaciones se incluyen la intoxicación crónica por flúor, vitamina A y vitamina D. Así, la fluorosis, debida a la ingesta o inhalación prolongada de altas cantidades de flúor, produce una osteosclerosis de predominio en el esqueleto axial, con calcificación de las membranas interóseas y de las inserciones de tendones y ligamentos. Entre las infecciones cabe destacar la osteosclerosis asociada al virus de la hepatitis C. Es un síndrome adquirido en individuos con antecedentes de adicción a drogas endovenosas y exposición al virus de la hepatitis C, caracterizado por dolor óseo y aumento de los marcadores de remodelado durante la fase activa de la enfermedad, con osteosclerosis generalizada e hiperostosis. La enfermedad ósea de Paget puede manifestarse por osteosclerosis localizada, particularmente cuando la afección es monostótica y afecta a una vértebra. Entre las enfermedades hematológicas destacan la mielofibrosis, el linfoma de Hodgkin, el mieloma múltiple y la mastocitosis sistémica. Por último, cabe considerar que el hiperparatiroidismo secundario de la insuficiencia renal crónica también es una causa de osteosclerosis.

ENFERMEDADES ESCLEROSANTES CON HIPEROSTOSIS

Existen displasias que se caracterizan por esclerosis ósea que afecta la cortical. Este grupo de enfermedades hereditarias incluye la *displasia*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

diafisaria progresiva o *enfermedad de Camurati-Engelmann,* la *enfermedad de Van Buchem* y la *esclerosteosis*. La enfermedad de Camurati, de transmisión autosómica dominante, debida a mutaciones en el gen del *TGF-β1,* se manifiesta por una esclerosis y engrosamiento diafisario bastante simétrico de los huesos largos, con afección del periostio y de la superficie endostal. Cuando la enfermedad es grave, puede afectar al cráneo y la columna. La *enfermedad de Van Buchem* y la esclerosteosis se producen por alteraciones en el gen de la esclerostina *(SOST)*. En la esclerosteosis se han descrito mutaciones en *SOST* y en la enfermedad de Van Buchem, una deleción en una zona reguladora de *SOST.* La enfermedad de Van Buchem se caracteriza por una hiperostosis endostal, con afección de los huesos tubulares y característicamente del cráneo y la mandíbula, localizaciones que determinan sus manifestaciones clínicas; la esclerosteosis se diferencia por la presencia de sindactilia y un fenotipo robusto.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

De Vernejoul MC. Sclerosing bone disorders. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008;22:71-83.

Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. Orphanet J Rare Dis 2009;4:5.

Whyte MP. Esclerosing bone disorders. En: Rosen CJ, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 8th ed. Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research/Wiley-Blackwell; 2013. p. 769-85.

OSTEONECROSIS

J. M. Nolla Solé

CONCEPTO

La osteonecrosis (necrosis avascular, necrosis isquémica del hueso) es una enfermedad que se produce por la interrupción del aporte sanguíneo a un segmento óseo. En puridad, los términos *osteonecrosis* e *infarto óseo* son sinónimos. No obstante, en la práctica clínica el término *osteonecrosis* se utiliza cuando se afectan las epífisis o los huesos del carpo y del tarso, mientras que el término *infarto óseo* se emplea cuando el trastorno isquémico compromete a las diáfisis de los huesos largos.

En la osteonecrosis, los pacientes experimentan dolor e impotencia funcional en la mayoría de las ocasiones, dado que la desvitalización tisular que comporta la isquemia puede causar el colapso de la estructura afecta y, secundariamente, la destrucción de la articulación. En el infarto óseo, los pacientes suelen permanecer asintomáticos, ya que no se produce un daño estructural relevante.

La incidencia de la osteonecrosis se desconoce. La enfermedad presenta un predominio masculino y se localiza, fundamentalmente, en la epífisis proximal del fémur y en los cóndilos femorales y, con menor frecuencia, en la epífisis proximal de la tibia, en la epífisis proximal del húmero y en los huesos del carpo y del tarso. Habitualmente, se afecta un único segmento óseo, aunque se estima que en un 3%-5% de los casos el proceso es multifocal.

ETIOPATOGENIA

Entre las causas de osteonecrosis cabe distinguir entre las de naturaleza traumática (fractura subcapital del cuello de fémur, luxación de la cadera) y las de naturaleza no traumática, entre las que cabe destacar tratamiento con glucocorticoides, alcoholismo, dislipemia, trasplantes de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos, y enfermedades autoinmunes de naturaleza sistémica, especialmente LES y síndrome antifosfolipídico. En bastantes ocasiones, no obstante, no es posible identificar una causa (osteonecrosis idiopática).

En las osteonecrosis de naturaleza traumática, la distorsión del lecho vascular (rotura, compresión) parece ser el elemento patogénico fundamental. En el resto se estima que el fenómeno isquémico aparece como consecuencia de la oclusión de la microcirculación (arteriosclerosis, trombosis, embolia grasa, incremento en la producción de sustancias vasoconstrictoras) o de su compresión (hipertrofia de los adipocitos); asimismo, se ha postulado que la alteración de los mecanismos de apoptosis de los osteocitos, podría desempeñar un papel relevante en la patogenia del proceso, especialmente en los casos secundarios al tratamiento con glucocorticoides.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas varían en virtud del estadio evolutivo de la osteonecrosis, aunque no siempre se observa una correlación entre la importancia del daño estructural y la intensidad del dolor. El inicio del cuadro álgico es insidioso; el dolor, que generalmente es de naturaleza inflamatoria, suele ir progresivamente en aumento. La impotencia funcional puede llegar a ser acentuada. En la osteonecrosis de la cadera, el dolor se localiza en la región inguinal y, con frecuencia, irradia al muslo. En la osteonecrosis de la rodilla, el dolor suele percibirse en la cara interna y pueden objetivarse tumefacción y derrame en la exploración física.

DIAGNÓSTICO

Para establecer el diagnóstico se precisa mantener un alto índice de sospecha en todo paciente que presente factores predisponentes. No se observan alteraciones analíticas.

En las fases iniciales no se observan anomalías en las radiografías. De forma progresiva se constatan alteraciones en la superficie de las epífisis (pérdida de esfericidad), disminución del espacio articular y aparición de signos degenerativos. En la osteonecrosis de la epífisis proximal del fémur, es muy característico el *signo de la semiluna,* que traduce la existencia de un colapso subcondral.

La RM (fig. 121-5) es la técnica que presenta una mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la osteonecrosis. Permite establecer el diagnóstico en estadios iniciales, cuando aún no se observan alteraciones en las radiografías. El signo característico y más precoz es el anillo de baja señal en T1 en localización subcondral, que representa la interfase entre el hueso isquémico y el normal. La gammagrafía presenta una menor sensibilidad y especificidad, aunque es especialmente útil en la detección de las formas multifocales de la enfermedad. El infarto óseo suele diagnosticarse de forma fortuita al practicar un estudio radiológico por cualquier otro motivo. La imagen es la de una lesión diafisaria de naturaleza esclerótica rodeada por un halo radiotransparente. Ocasionalmente puede plantear problemas de diagnóstico diferencial con tumores benignos de naturaleza cartilaginosa (encondroma, osteocondroma).

Figura 121-5 Osteonecrosis de cabeza femoral. Corte coronal en secuencias potenciadas en T1. Se observan una lesión en la cabeza femoral derecha *(asterisco),* delimitada por un margen de baja señal en T1 y rodeada de extensos cambios de edema óseo, y una moderada cantidad de derrame articular.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TRATAMIENTO

En el momento en que se establece el diagnóstico, necesariamente, debe prescribirse reposo con descarga de la articulación y tratamiento analgésico. Ello comporta una mejoría, más o menos marcada, de los síntomas, pero resulta insuficiente para detener la progresión de la enfermedad.

Con la finalidad de evitar la progresión del daño estructural se han postulado diversos procedimientos quirúrgicos como la descompresión por perforación *(forage),* la introducción de un injerto óseo, la implantación de un tornillo de tantalio o la práctica de una osteotomía. En las fases avanzadas de la enfermedad es preciso recurrir a la práctica de una artroplastia. Se ha sugerido que, en las fases iniciales de osteonecrosis de la cadera y de la rodilla, la administración de bisfosfonatos (alendronato, pamidronato) o de prostaglandina I_2 podría disminuir el dolor y el riesgo de colapso de la epífisis, y aumentar la funcionalidad de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Banerjee S, Issa K, Pivec R, Kapadia BH, Khanuja HS, Mont MA. Osteonecrosis of the hip: treatment options and outcomes. Orthop Clin North Am 2013;44:463-76.

Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. Endocrinol Metab Clin North Am 2012;41:595-611.

Zalavras CG, Lieberman JR. Osteonecrosis of the femoral head: evaluation and treatment. J Am Acad Orthop Surg 2014;22:455-64.

DISTROFIA SIMPÁTICO-REFLEJA

L. Arboleya Rodríguez

Es un síndrome caracterizado por dolor crónico localizado en una o varias articulaciones, con frecuencia rebelde al tratamiento. Es habitual que se produzcan edema y cambios en el color y la temperatura de la zona afecta. Existen varias denominaciones para el mismo proceso: *algodistrofia, atrofia ósea de Sudeck, síndrome doloroso regional complejo de tipo I* o *síndrome hombro-mano.*

No se conoce la etiopatogenia y se han promulgado múltiples teorías, que no son mutuamente excluyentes. Por un lado, después de un evento desencadenante (traumatismo, lesión neurológica, intervención quirúrgica, infarto de miocardio e ictus, entre otros) se produciría una lesión por *isquemia-reperfusión,* mediante la cual en el tejido lesionado se desencadenarían una respuesta inflamatoria y daño microvascular local; estos hechos conducirían a isquemia tisular e inflamación crónica, y a la cronificación del dolor por sensibilización periférica y central. Otras teorías sugieren que existiría una inflamación neurogénica, mediada por neuropéptidos como la sustancia P y el péptido relacionado con la calcitonina, basándose en la presencia evidente de inflamación clínica, en ausencia de un infiltrado inflamatorio clásico. No se puede descartar un origen autoinmune, ya que se han detectado autoanticuerpos frente a antígenos de superficie de las neuronas autonómicas e, incluso, la participación de mecanismos psicológicos y de sensibilización central.

El diagnóstico es eminentemente clínico; resultan útiles los criterios diagnósticos establecidos por la *International Association for the Study of Pain:* 1) presencia de un evento desencadenante o una causa de inmovilización (este criterio no es imprescindible para el diagnóstico); 2) dolor persistente, alodinia o hiperalgesia, con intensidad desproporcionada ante cualquier evento desencadenante conocido; 3) evidencia de edema, cambios en la circulación cutánea o en la actividad sudomotora en la región afecta, durante algún período evolutivo, y 4) exclusión de otras condiciones que se puedan relacionar con el dolor y la disfunción.

Se reconocen varios estadios evolutivos, aunque no siempre se producen. El proceso suele comenzar con una fase inflamatoria, que afecta a una sola articulación o a varias articulaciones de una sola región (muñeca y mano, y tobillo y pie, sobre todo). En una fase posterior, suelen aparecer los signos cutáneos, con una fase final en la que persiste el dolor intenso pero desparecen los signos inflamatorios y vasomotores, y se producen la retracción de tejidos blandos y un patrón radiográfico de osteoporosis regional, con un típico aspecto moteado. Los análisis y radiografías son normales hasta que aparece la osteoporosis moteada, ya en estadios avanzados. La gammagrafía ósea pone de manifiesto un aumento de la captación en la región afecta, que es difuso y periarticular, mucho más evidente en las fases tardías. Otras pruebas, como TC, RM o PET, pueden ser útiles en casos dudosos, sobre todo para descartar otras enfermedades, dada la inespecificidad de sus hallazgos.

El tratamiento se basa en el control del dolor y en la prevención de las retracciones capsulares, sinoviales y tenoaponeuróticas, con medidas rehabilitadoras. Se han ensayado múltiples modalidades terapéuticas, aunque según una reciente revisión sistemática de la Colaboración Cochrane no hay evidencia científica de alta calidad a favor o en contra de la efectividad de ninguna de las intervenciones disponibles. Existe evidencia de calidad moderada que indica que los bloqueos intravenosos regionales con guanetidina no son efectivos y provocan efectos adversos frecuentes. En cuanto a la calcitonina, los bisfosfonatos y los bloqueos simpáticos con anestésicos, existe evidencia de baja calidad acerca de su efectividad a corto plazo en el control del dolor. En las fases inflamatorias iniciales pueden ser útiles los corticoides locales o por vía sistémica, pero en las fases más avanzadas, con ausencia de signos inflamatorios, no está indicado su uso.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Borchers AT, Gershwin ME. Complex regional pain syndrome: A comprehensive and critical review. Autoimmun Rev 2014;3:242-65.

O'Connell NE, Wand BM, McAuley J, Marston L, Moseley GL. Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2013;4:CD009416.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Abhishek A, Doherty M. Epidemiology of calcium pyrophosphate crystal arthritis and basic calcium phosphate crystal arthropathy. Rheum Dis Clin North Am 2014;40:177-91.

Alten R, Cronstein BN. Clinical trial development for biosimilars. Semin Arthritis Rheum 2015;44:S2-8.

Arbelaez A, Restrepo F, Castillo M. Spinal infections: clinical and imaging features. Top Magn Reson Imaging 2014;23:303-14.

Azar L, Khasnis A. Paraneoplastic rheumatologic syndromes. Curr Opin Rheumatol 2013;25:44-9.

Banerjee S, Issa K, Pivec R, Kapadia BH, Khanuja HS, Mont MA. Osteonecrosis of the hip: treatment options and outcomes. Orthop Clin North Am 2013;44:463-76.

Bolland MJ, Cundy T. Paget's disease of bone: clinical review and update. J Clin Pathol 2013;66:924-7.

Braun J, Baraliakos X, Regel A, Kiltz U. Assessment of spinal pain. Best Pract Res Clin Rheumatol 2014;28:875-87.

Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Iannone F, Delogu G, Garlaschi G, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. Autoimmun Rev 2015;14:503-9.

Carpintero P, Caeiro JR, Carpintero R, Morales A, Silva S, Mesa M. Complications of hip fractures: A review. World J Orthop 2014;5:402-11.

Casale R, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. The therapeutic approach to complex regional pain syndrome: light and shade. Clin Exp Rheumatol 2015;33(1 Suppl 88):S126-39.

Castañeda S, Martín-Martínez MA, González-Juanatey C, Llorca J, García-Yébenes MJ, Pérez-Vicente S, et al. Cardiovascular morbidity and associated risk factors in Spanish patients with chronic inflammatory rheumatic diseases attending rheumatology clinics: Baseline data of the CARMA Project. Semin Arthritis Rheum 2015;44:618-26.

Clauw DJ. Fibromyalgia and related conditions. Mayo Clin Proc 2015;90:680-92.

Coates LC. Treating to target in psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol 2015;27:107-10.

Coulson EJ, Hanson HJ, Foster HE. What does an adult rheumatologist need to know about juvenile idiopathic arthritis? Rheumatology (Oxford) 2014;53:2155-66.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, Lim YW, Gellad WF, Booth M, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. Ann Intern Med 2014;161:711-23.

Escorpizo R. Defining the principles of musculoskeletal disability and rehabilitation. Best Pract Res Clin Rheumatol 2014;28:367-75.

Gallagher JA, Ranganath LR, Boyde A. Lessons from rare diseases of cartilage and bone. Curr Opin Pharmacol 2015;22:107-14.

Galson DL, Roodman GD. Pathobiology of Paget's Disease of Bone. J Bone Metab 2014;21:85-98.

Gill T, Asquith M, Rosenbaum JT, Colbert RA. The intestinal microbiome in spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol 2015;27:319-25.

Goldring MB, Berenbaum F. Emerging targets in osteoarthritis therapy. Curr Opin Pharmacol 2015;22:51-63.

Golob AL, Laya MB, Osteoporosis: screening, prevention, and management. Med Clin North Am 2015;99:587-606.

González-Álvaro I, Martínez-Fernández C, Dorantes-Calderón B, García-Vicuña R, Hernández-Cruz B, Herrero-Ambrosio A, et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologic optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2015;54:1200-9.

Gruener G, Camacho P. Paget's disease of bone. Handb Clin Neurol 2014;119:529-40.

Hague M, Shenker N. How to investigate: Chronic pain. Best Pract Res Clin Rheumatol 2014;28:860-74.

Hinze C, Gohar F, Foell D. Management of juvenile idiopathic arthritis: hitting the target. Nat Rev Rheumatol 2015;11:290-300.

Kang EJ, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: latest treatments and their place in therapy. Ther Adv Chronic Dis 2015;6:194-203.

Koenders MI, van den Berg WB. Novel therapeutic targets in rheumatoid arthritis. Trends Pharmacol Sci 2015;36:189-95.

Kumar A. How to investigate new-onset polyarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2014;28:844-59.

Lories RJ, Haroon N. Bone formation in axial spondyloarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2014;28:765-77.

Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. Ann Rheum Dis 2015;74:1327-39.

March L, Smith EU, Hoy DG, Cross MJ, Sanchez-Riera L, Blyth F, et al. Burden of disability due to musculoskeletal (MSK) disorders. Best Pract Res Clin Rheumatol 2014;28:353-66.

Maruotti N, Cantatore FP. Impact of biological therapy on spondyloarthritis. Eur J Clin Pharmacol 2014;70:1021-7.

Mathew AJ, Ravindran V. Infections and arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2014;28:935-59.

Mead T, Arabindoo K, Smith B. Managing gout: there's more we can do. J Fam Pract 2014;63:707-13.

Milte R, Crotty M. Musculoskeletal health, frailty and functional decline. Best Pract Res Clin Rheumatol 2014;28:395-410.

Nanes MS, Kallen CB. Osteoporosis. Semin Nucl Med 2014;44:439-50.

Puig-Junoy J, Ruiz Zamora A. Socio-economic costs of osteoarthritis: a systematic review of cost-of-illness studies. Semin Arthritis Rheum 2015;44:531-41.

Reid IR. Short-term and long-term effects of osteoporosis therapies. Nat Rev Endocrinol 2015;11:418-28.

Romano GF, Tomassi S, Russell A, Mondelli V, Pariante CM. Fibromyalgia and chronic fatigue: the underlying biology and related theoretical issues. Adv Psychosom Med 2015;34:61-77.

Salar O, Baker B, Kurien T, Taylor A, Moran C. Septic arthritis in the era of immunosuppressive treatments. Ann R Coll Surg Engl 2014;96:e11-2.

Sen ES, Clarke SL, Ramanan AV. The child with joint pain in primary care. Best Pract Res Clin Rheumatol 2014;28:888-906.

Seton M. Paget disease of bone: diagnosis and drug therapy. Cleve Clin J Med 2013;80:452-62.

Siebert S, Tsoukas A, Robertson J, McInnes I. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. Pharmacol Rev 2015;67:280-309.

Skaer TL. Fibromyalgia: disease synopsis, medication cost effectiveness and economic burden. Pharmacoeconomics 2014;32:457-66.

Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? Nat Rev Rheumatol 2015;11:390-400.

Skovrlj B, Gilligan J, Cutler HS, Qureshi SA. Minimally invasive procedures on the lumbar spine. World J Clin Cases 2015;3:1-9.

Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. Nat Rev Rheumatol 2015;11:276-89.

Sobey G. Ehlers-Danlos syndrome: how to diagnose and when to perform genetic tests. Arch Dis Child 2015;100:57-61.

Terzi R. Extraskeletal symptoms and comorbidities of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. World J Clin Cases 2014;2:422-5.

Tiku ML, Sabaawy HE. Cartilage regeneration for treatment of osteoarthritis: a paradigm for nonsurgical intervention. Ther Adv Musculoskelet Dis 2015;7:76-87.

Varma AK. Charcot neuroarthropathy of the foot and ankle: a review. J Foot Ankle Surg 2013;52:740-9.

Wechalekar MD, Vinik O, Moi JH, Sivera F, van Echteld IA, van Durme C, et al. The efficacy and safety of treatments for acute gout: results from a series of systematic literature reviews including Cochrane reviews on intraarticular glucocorticoids, colchicine, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and interleukin-1 inhibitors. J Rheumatol Suppl 2014;92:15-25.

Willson T, Nelson SD, Newbold J, Nelson RE, LaFleur J. The clinical epidemiology of male osteoporosis: a review of the recent literature. Clin Epidemiol 2015;7:65-76.

Wilson H. Biomarkers in autoimmune rheumatic diseases. Biomark Med 2015;9:497-8.

Zhang Z, Zhang C, Zhang Z. Primary hypertrophic osteoarthropathy: an update. Front Med 2013;7:60-4.

Zhao Y, Wallace C. Judicious use of biologicals in juvenile idiopathic arthritis. Curr Rheumatol Rep 2014;16:454.

Zimmerman RM, Astifidis RP, Katz RD. Modalities for Complex Regional Pain Syndrome. J Hand Surg Am 2015;40:1469-72.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Capítulo 122

INTRODUCCIÓN

M. Vilardell Tarrés | A. Selva O'Callaghan

Las enfermedades autoinmunes sistémicas constituyen una parte esencial de la medicina interna. El clínico se enfrenta a enfermedades de presentación variada y polimorfa que pueden afectar a distintos órganos o sistemas, de forma local, centrándose en una o varias estructuras, o generalizada, en forma de síndromes que incluyen la presencia de astenia, anorexia, pérdida de peso o fiebre.

Una formación amplia en lo referente a las distintas especialidades médicas, desde la dermatología hasta la nefrología, pasando por la neumología, la cardiología o la hematología, entre otras, facilita la aproximación diagnóstica a estos pacientes. Asimismo, la utilización juiciosa de las numerosas pruebas complementarias de que disponemos en la actualidad, tanto de índole inmunológica como morfológica o de imagen, estructural o funcional, ayuda a la correcta toma de decisiones en relación con la intensidad terapéutica a implementar en cada caso y en cada órgano afectado.

En los últimos años, hemos asistido a un refinamiento en la clasificación y diagnóstico de estas entidades, necesarias para identificar mejor y de forma precoz a estos pacientes. Son buenos ejemplos la reciente clasificación de la esclerodermia, que incorpora nuevos datos no sólo clínicos sino también de laboratorio o pruebas complementarias como la capilaroscopia, los nuevos criterios de diagnóstico y clasificación de lupus eritematoso sistémico establecidos por un amplio comité de expertos, o la última reunión de Chapel Hill, que ordena de forma racional el amplio de grupo de las vasculitis.

Sin embargo, el auténtico caballo de batalla en estas complejas enfermedades es el desconocimiento que en la mayoría de casos tenemos de su etiopatogenia. Esto constituye una barrera insalvable a la hora de diseñar nuevos fármacos que representen un verdadero avance en el pronóstico vital de estos pacientes, sobre todo en aquellos que presentan un curso clínico desfavorable, así como en una mejora de su calidad de vida. Hoy por hoy estas enfermedades son crónicas e incurables, si bien con las herramientas terapéuticas de que disponemos se consigue una importante mejoría en la mayoría de los casos. La falta de respuesta a terapias biológicas como los anti-CD20 en estudios controlados de asignación aleatoria en algunas enfermedades como el LES, el síndrome de Sjögren o las miositis contrasta con los resultados favorables obtenidos en otros trastornos autoinmunes como las vasculitis ANCA positivas, lo que pone de relieve la heterogeneidad de estas enfermedades y el desconocimiento de su etiopatogenia. Estudios ampliados del genoma humano (GWAS) podrían ayudar a un mejor conocimiento de las bases genéticas de estas enfermedades, si bien hasta el momento los resultados obtenidos no se han traducido en una mejora sustancial en la atención al paciente.

Es posible que sea necesario un nuevo paradigma en el tratamiento de los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas. Una decidida apuesta por la investigación clínica ayudará sin duda a desentrañar los mecanismos responsables de la aparición de estos trastornos, haciendo posible que la cura de estas enfermedades no sea una quimera.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Plotz PH. Autoimmunity. The History of an Idea. Arthritis Rheum 2014; 66:2915-20.

Wang S, Wiley GB, Kelly JA, Gaffney PM. Disease mechanisms in rheumatology–tools and pathways: defining functional genetic variants in autoimmune diseases. Arthritis Rheumatol 2015;67:1-10.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Capítulo 123

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

M. Vilardell Tarrés | J. Ordi Ros

CONCEPTO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad de causa desconocida que puede afectar a cualquier aparato o sistema del organismo y ocasionar una gran variedad de manifestaciones clínicas. Por ello se considera una enfermedad sistémica, y autoinmune por la gran cantidad de autoanticuerpos que presenta. La evolución clínica es crónica y cursa en brotes. Aunque no se dispone de un tratamiento curativo, el pronóstico ha mejorado gracias al diagnóstico precoz y a las nuevas pautas terapéuticas.

ETIOPATOGENIA

Los factores etiológicos implicados son de índole infecciosa, hormonal, genética, ambiental o química. La participación de un agente infeccioso, concretamente de un virus, se ha propuesto a causa de diversas observaciones clínico-biológicas.

La influencia hormonal se deduce por la clara prevalencia del LES en las mujeres, así como por su mayor frecuencia entre individuos con síndrome de Klinefelter. En animales de experimentación, la enfermedad se modifica con estímulos estrogénicos.

La base genética se fundamenta en que la enfermedad es 10 veces más frecuente entre gemelos idénticos, tiene una mayor prevalencia entre los familiares que en la población normal (10%-16% de familias tienen más de un caso) y existe una incidencia mayor de genes alelos comunes que en un grupo control. Los estudios del sistema HLA revelan una asociación con HLA-B8, HLA-DR3 y HLA-DR2. La enfermedad es 3 veces más frecuente en la etnia negra, y el déficit de componentes de la cascada del complemento (C1q, C2 o C4) es un factor predisponente. También, el déficit congénito de IgA sérica se relaciona con una mayor predisposición a sufrir esta enfermedad. Las radiaciones ultravioleta se han implicado como desencadenantes de ciertas lesiones cutáneas. Fármacos como hidralazina, procainamida, metildopa, quinidina, clorpromacina, isoniazida y minociclina se consideran inductores de lupus y justifican la participación de un elemento externo como agente etiológico.

En el LES se pueden detectar alteraciones de la inmunidad humoral y celular. Existe una hiperactividad de los linfocitos B junto a una inhibición de algunas funciones reguladoras de los linfocitos T y de los macrófagos. La imposibilidad de modular esta respuesta policlonal exagerada conduce a una gran producción de autoanticuerpos. Algunos tienen una acción directa específica de antígeno, como los antihematíes, los antiplaquetas o los anticuerpos dirigidos contra complejos fosfolípidos-proteínas (antifosfolipídicos); otros, como los antilinfocitos, podrían participar en el propio trastorno de la inmunorregulación. La formación de inmunocomplejos (IC) y su depósito hístico se sigue de una respuesta inflamatoria. Su capacidad para fijar complemento, el tipo de inmunoglobulina, su afinidad y las propiedades fisicoquímicas son características de los anticuerpos que contribuyen a explicar sus diferentes posibilidades patogénicas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La etiopatogenia más aceptada es la que considera que uno o varios estímulos etiológicos actuarían sobre una serie de variables de un huésped genéticamente susceptible, como la inmunidad celular, la humoral y el sistema mononuclear fagocítico o del complemento. Su interacción originaría la aparición de anticuerpos, la formación de IC circulantes, anticuerpos citotóxicos, células citotóxicas y mediadores químicos que serían responsables de las distintas manifestaciones. Una apoptosis anómala motivaría la producción de autoanticuerpos. Así, uno o varios defectos genéticos inducirían déficit de sustancias, como son el complemento, la DNasa-1 o la IgM, encargadas de eliminar los restos apoptóticos celulares o neoantígenos. Estos provocarían el desarrollo de autoanticuerpos frente a la cromatina, nucleosomas, DNA o fosfolípidos de membrana.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

No existe una anatomía patológica específica del LES. Los vasos de pequeño calibre, las arteriolas y los capilares pueden presentar una vasculitis necrosante con depósitos de un material fibrinoide que contiene inmunoglobulinas, fibrina y complemento. Un signo particular de la enfermedad es el cuerpo hematoxilínico, que consiste en una forma peculiar de necrosis basófila que se puede observar en cualquier tejido del organismo y se considera un equivalente histológico de la célula LE (neutrófilo que ha fagocitado restos nucleares).

Desde el punto de vista histológico, prácticamente todos los pacientes tienen alteraciones renales, ya sea por inmunofluorescencia o microscopia electrónica. Los tipos histológicos de lesión renal han cambiado desde 2003. Se consideran seis tipos histológicos: glomerulonefritis (GMN) mesangial a cambios mínimos o tipo I, GMN mesangial proliferativa o tipo II, GMN focal o tipo III con tres subtipos en función de la actividad y la cronicidad, GMN difusa o tipo IV con cuatro subtipos según la actividad y la cronicidad, GMN membranosa o tipo V y GMN esclerosante avanzada o tipo VI, que puede ser la fase final evolutiva de cualquier GMN y consecuencia de la falta de precocidad de la biopsia renal.

En la piel del LES agudo, los datos histológicos son bastante característicos, aunque no patognomónicos, y consisten en una degeneración vacuolar de las células basales de la epidermis. Cuando se trata de la forma discoide o lupus cutáneo crónico se observan hiperqueratosis, tapones foliculares, degeneración de la capa basal y un infiltrado mononuclear en la unión dermoepidérmica, perivascular y alrededor de los apéndices. En el lupus cutáneo subagudo, las lesiones se asemejan a las del lupus discoide, pero el engrosamiento de la membrana basal, que aparece en las formas crónicas, es mínimo o está ausente. Los estudios con inmunofluorescencia han demostrado depósitos de inmunoglobulinas y complemento en la unión dermoepidérmica, tanto en la piel lesionada como en la sana, en momentos de actividad; no obstante, su presencia no debe considerarse específica de la enfermedad.

Los ganglios linfáticos presentan hiperplasia folicular e infiltración de células plasmáticas y macrófagos junto a áreas de necrobiosis (cuerpos hematoxilínicos). En el bazo se puede distinguir un hallazgo singular que consiste en la presencia de varias capas circulares de colágeno periarteriolar (lesiones en «piel de cebolla»). Tanto el pericardio como el miocardio pueden presentar grados variables de infiltración inflamatoria; es característica la endocarditis verrugosa de Libman-Sacks, aunque también se ha observado otro tipo de lesión en forma de engrosamiento valvular. En el sistema nervioso se aprecian pequeños infartos cerebrales, relacionados casi siempre con alteraciones vasculares; los cuerpos cistoides que pueden aparecer en el examen del fondo de ojo corresponden a microinfartos y edema periinfarto de la capa superficial nerviosa de la retina.

CUADRO CLÍNICO

La prevalencia del LES oscila, según la población estudiada, entre 4 y 250 casos por cada 100 000 habitantes y año. Es más frecuente en la raza negra y en la hispánica. La proporción entre sexos en la edad adulta es de 9:1 a favor del femenino, pero en la infancia la relación puede ser de 5:1 y en pacientes mayores de 65 años, de 2:1. En el 65% de los casos, la enfermedad comienza entre la segunda y la cuarta décadas de la vida; el 20% de los enfermos tiene menos de 16 años y el 15% restante, más de 55 años.

La enfermedad puede acompañarse de manifestaciones generales en forma de astenia, anorexia, fiebre, pérdida de peso y malestar general. Las artromialgias son prácticamente constantes y se manifiestan en el 95% de los pacientes. La artritis se presenta en el 90% de los casos; puede afectar a cualquier articulación pero, en general, es más frecuente en articulaciones pequeñas y medianas; es poliarticular, simétrica y no erosiva, y en el 10% de los enfermos se observan deformidades en flexión, desviación cubital, laxitud articular y dedos en cuello de cisne; estas deformaciones, que son fáciles de reducir, se deben a la inestabilidad articular producida por la laxitud de los tendones, los ligamentos y la cápsula articular (artropatía de Jaccoud); aunque esta artropatía es más frecuente en pacientes con una larga evolución de su enfermedad, también puede observarse en etapas tempranas. La necrosis avascular puede estar presente en el 5% de los casos; existe dolor articular, pero no es raro que sea asintomática y que se detecte por un estudio gammagráfico; las cabezas femoral y humeral son las localizaciones más frecuentes; en la mayoría de las ocasiones existe una clara relación entre su presencia y la administración de glucocorticoides a dosis altas y sostenidas. La afección muscular se da en el 20%-30% de los enfermos; suele aparecer en forma de mialgias y debilidad muscular y, raras veces, como una verdadera miositis; también ha de valorarse la posibilidad de una miopatía por glucocorticoides o antipalúdicos.

La piel es el segundo órgano más afectado. Las lesiones cutáneas se observan hasta en el 70%-80% de los enfermos y se clasifican en específicas e inespecíficas. Las primeras se dividen en tres formas clínicas:

1. *Lupus cutáneo agudo,* cuya manifestación más característica es el eritema malar, en alas de mariposa o en vespertilio, que afecta a las mejillas y el puente de la nariz (fig. 123-1). Suele aparecer en la mitad de los casos, generalmente después de una exposición solar, al comienzo de la enfermedad y en las exacerbaciones; puede preceder a otras manifestaciones y no deja cicatrices, aunque puede quedar una hiperpigmentación y telangiectasias. Es posible que esta misma lesión eritematosa se extienda al resto de la cara, cuero cabelludo, cuello, región del escote, hombros, superficies de extensión de los brazos y dorso de las manos. Con menos frecuencia se observa una erupción ampollosa extensa.

Figura 123-1 Eritema en alas de mariposa.

2. *Lupus cutáneo subagudo,* caracterizado por extensas lesiones en forma de pápulas eritematosas, ligeramente escamosas, de distribución simétrica, con tendencia a confluir, que no dejan cicatriz; afectan a los hombros y las superficies de extensión de los brazos, la región del escote y la dorsal del tórax (fig. 123-2). Se distinguen dos tipos morfológicos: papuloescamoso o psoriasiforme y anular policíclico.
3. *Lupus eritematoso cutáneo crónico,* en el que se incluyen las diversas formas de lupus discoide, lupus *tumidus* y lupus profundo o paniculitis lúpica. Las lesiones en el lupus discoide están constituidas por placas eritematosas elevadas, con una superficie escamosa que afecta a los folículos pilosos; crecen lentamente y dejan una despigmentación permanente, telangiectasias y una cicatriz atrófica central característica. Las localizaciones más frecuentes de estas lesiones son cara, cuero cabelludo, cuello y región auricular; es rara la afección por debajo del cuello. En el 90%-95% de los pacientes con lupus discoide, la enfermedad se limita a la piel; es rara la evolución hacia la forma sistémica de lupus. El 35% de los enfermos con LES presenta lesiones discoides al comienzo de la enfermedad y casi el 25% las desarrolla durante su curso clínico. El lupus profundo es una forma rara de lupus cutáneo crónico caracterizada por la presencia de placas o nódulos subcutáneos indurados que respetan la epidermis y se localizan principalmente en las extremidades; en el 70% de los casos se acompaña de lesiones de lupus discoide y en más de la mitad de los enfermos se pueden demostrar manifestaciones sistémicas con poca agresividad.

El *lupus discoide hipertrófico,* cuyas lesiones tienen un aspecto verrugoso hiperqueratósico, y el *lupus ampollar* son manifestaciones cutáneas infrecuentes de la enfermedad. Casi el 60% de los enfermos con LES tiene fotosensibilidad y su expresión clínica es en forma de lesiones agudas, subagudas, discoides y, en ocasiones, ampollosas y urticariformes. La alopecia, circunscrita o difusa, se observa en el 40%-60% de los enfermos; la primera, que es secundaria a lesiones cutáneas crónicas del lupus discoide cicatrizal, es permanente, mientras que la difusa, que se produce durante las exacerbaciones de la enfermedad, suele ser transitoria. Otras manifestaciones cutáneas que pueden hallarse son: exantema maculopapular, telangiectasias, *livedo reticularis,* úlceras isquémicas de tipo crónico, urticaria, púrpura vasculítica o trombocitopénica, vasculitis de pequeñas arterias con infartos en la punta de los dedos o sin ellos, eritema periungueal, edema angioneurótico, eritema polimorfo, anetoderma y nódulos subcutáneos. El 40% de los enfermos presenta afección de la mucosa oral en forma de pequeñas úlceras superficiales, dolorosas o no, que también pueden localizarse en las fosas nasales.

El 50% de los pacientes con LES presenta afección pleuropulmonar, en general en forma de pleuritis, a menudo bilateral, que se manifiesta con dolor pleurítico o derrame pleural moderado: el líquido pleural es un exudado, linfocitario o neutrofílico, con complemento (C3, C4) bajo, glucosa normal, adenosina desaminasa elevada y alteraciones inmunológicas (células LE, ANA y anti-DNA). La neumonitis aguda lúpica es una manifestación grave pero poco frecuente (5%-12%), que se caracteriza por fiebre, dolor pleurítico, tos con expectoración hemoptoica, disnea e infiltrados pulmonares difusos de predominio basal en la radiografía de tórax. Otros enfermos desarrollan una neumonitis crónica, también rara (inferior al 9%), que se manifiesta en forma de disnea progresiva e infiltrados intersticiales difusos; desde el punto de vista funcional se comprueba un patrón restrictivo y una disminución de la DLCO. En algunos casos, el pulmón sufre una pérdida de volumen *(pulmón encogido)* con elevación de ambos hemidiafragmas y presencia de atelectasias bibasales, todo ello secundario a parálisis diafragmática o miopatía con debilidad de la musculatura respiratoria. Otras manifestaciones son: disfunción pulmonar con hipoxemia intensa en fases de actividad de la enfermedad, hipertensión arterial pulmonar o hemorragia pulmonar. En esta última complicación, el 80% de los enfermos padece nefropatía.

Figura 123-2 Lupus cutáneo subagudo. Forma anular policíclica.

El 30%-50% de los enfermos con LES presenta alguna forma de afección cardíaca. La más frecuente es la pericarditis (25%-40%), que raras veces provoca taponamiento o constricción y suele acompañarse de pleuritis. En el 8%-10% de los pacientes se manifiesta una miocarditis que cursa con trastornos de la conducción, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca. La endocarditis verrugosa de Libman-Sacks es un tipo de valvulopatía frecuente en estos enfermos. Los estudios ecográficos han demostrado lesiones valvulares, sobre todo en la aórtica y mitral, asintomáticas o, en algunas ocasiones, con disfunción importante, repercusión clínica grave y necesidad de recambio valvular. La patogenia de esta valvulopatía se relaciona con los anticuerpos antifosfolipídicos (aFl), ya sea anticoagulante lúpico (AL) o anticuerpos anticardiolipina (aCL), y se distinguen dos tipos: uno consistente en un engrosamiento y reducción del tamaño valvular que provoca insuficiencia y el otro, muy infrecuente, en el que se observa la presencia de auténticos trombos de localización valvular o subvalvular con riesgo de embolia; la presencia de valvulopatía en los pacientes lúpicos predispone a que desarrollen con mayor frecuencia endocarditis infecciosa, por lo que se indica profilaxis antibiótica. Los enfermos con LES tienen mayor predisposición a sufrir coronariopatía arteriosclerótica de patogenia multifactorial, debida al tratamiento prolongado con glucocorticoides, la coexistencia de nefropatía crónica, vasculitis o trombosis. Entre las manifestaciones vasculares destacan: fenómeno de Raynaud (20%), hipertensión arterial secundaria a la nefropatía o al tratamiento con glucocorticoides o anticalcineurínicos como la ciclosporina o el tacrolimus, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y arterial (15%-50%) casi siempre secundaria a los aFl u otros factores como síndrome nefrótico o actividad de la enfermedad.

Los enfermos con LES pueden presentar manifestaciones neuropsiquiátricas (25%-75%). Las formas de expresión son variables y en la mayoría de los casos se observan diferentes tipos de alteraciones en un mismo enfermo. Su diagnóstico entraña ciertas dificultades, ya que, a veces, es difícil diferenciar una afección orgánica de una psicológica secundaria a la cronicidad de la enfermedad, o a complicaciones como uremia, hipertensión, infección o el tratamiento. Tampoco se dispone de marcadores analíticos que puedan establecer el diagnóstico diferencial. El EEG está alterado en el 80% de los casos y los estudios gammagráficos, la angiografía, la TC o la RM evidencian alteraciones estructurales, pero no permiten obtener conclusiones definitivas. En el examen del LCR se detectan alteraciones inespecíficas: aumento de las proteínas, las gammaglobulinas y el número de células de tipo linfocitario.

Las complicaciones neurológicas pueden ser transitorias, pero su aparición ensombrece el pronóstico de la enfermedad. Ciertos trastornos, como depresión, ansiedad y reacciones de conversión, son los más frecuentes. La psicosis aislada no es habitual y se acompaña de alteración de la función cognitiva como parte de un síndrome cerebral orgánico. Siempre debe plantearse la posibilidad de que el cuadro psicótico se deba al tratamiento con glucocorticoides. La cefalea, migrañosa o tensional, afecta a muchos enfermos lúpicos. Se detectan crisis comiciales de pequeño mal, temporales, focales o jacksonianas, pero son más frecuentes las de tipo gran mal. Muchas veces forman parte del síndrome cerebral orgánico y pueden ser una forma de comienzo de la enfermedad. La presencia de un accidente vascular

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cerebral (AVC) suele relacionarse con un estado de hipercoagulación, casi siempre mediado por los aFl. Los AVC, cuando son de repetición, causan demencia multiinfártica; su origen puede ser embólico por la mayor frecuencia de valvulopatía entre los pacientes con aFl. Otras manifestaciones incluyen neuropatía craneal o periférica, mielitis transversa, coma, corea, ataxia cerebelosa o meningitis.

El 40%-50% de los pacientes con LES tiene nefropatía. En general, se desarrolla durante los primeros años de enfermedad (v. cap. 95, Nefropatías glomerulares secundarias).

El LES puede afectar tanto a los elementos celulares sanguíneos como a algunos factores de la coagulación. La mayoría de los enfermos tienen más de una alteración hematológica; la más frecuente es la anemia (60%-80%) de tipo crónico o no carencial; el 20%-60% muestra prueba de Coombs positiva, pero sólo el 10% desarrolla una anemia hemolítica autoinmune con prueba de Coombs directa positiva, que puede ser la primera manifestación de la enfermedad. La leucopenia (menos de 4×10^9/L) se halla en el 60% de los casos y no predispone a la infección. La linfocitopenia (80%) es una alteración característica, sobre todo en las fases agudas, y se ha relacionado con la presencia de anticuerpos antilinfocito. En el 25% de los casos hay trombocitopenia, que puede ser intensa y la primera manifestación del LES. En algunas ocasiones se acompaña de anemia hemolítica autoinmune (síndrome de Evans). Lo habitual es una trombocitopenia entre 50 y 100×10^9/L, sin clínica hemorrágica y con anticuerpos antiplaquetarios positivos. Se han demostrado anticuerpos frente a diversos factores de la coagulación (II, VIII, IX, XI, XII y XIII), pero la presencia de diátesis hemorrágica es rara. El hallazgo más común, entre las alteraciones de la coagulación, es la detección de los aFl (30%-50%). La mitad de los enfermos tiene adenopatías, y el 20% esplenomegalia, sobre todo en las fases de actividad de la enfermedad. Algunos pacientes desarrollan un síndrome hemofagocítico que cursa con fiebre, pancitopenia y hepatoesplenomegalia; en el examen histológico de la médula, el hígado o el bazo se observa una infiltración histiocitaria con fagocitosis y sin signos de malignidad; se desconoce la causa del cuadro y se duda acerca de si se debe al propio LES, al tratamiento inmunodepresor o a infecciones; tiene un mal pronóstico, con mortalidad superior al 50%.

Las alteraciones digestivas son inespecíficas o atribuibles al tratamiento. Un 20% puede presentar vómitos o diarreas al comienzo de la enfermedad o durante los brotes, sin que se observen alteraciones gastrointestinales radiológicas ni endoscópicas; se atribuyen a vasculitis y mejoran rápidamente con glucocorticoides. Otras manifestaciones son: peritonitis lúpica espontánea, infarto intestinal por vasculitis o trombosis, pancreatitis aguda, seudoobstrucción intestinal y enteropatía perdedora de proteínas.

La hepatopatía en el LES es rara, pero se han descrito diversos tipos. La manifestación hepática más frecuente es un aumento de las transaminasas durante las exacerbaciones de la enfermedad, que se normaliza con el tratamiento o el control del brote y que es la traducción de una hepatitis inespecífica. La presencia de una hepatitis crónica activa, con la observación de un infiltrado linfoplasmocitario en el examen histológico del hígado y aumento de las transaminasas, no es infrecuente, aunque a veces resulta difícil la diferenciación entre un lupus con hepatopatía o una hepatitis lupoide con manifestaciones extrahepáticas. También se han descrito casos de LES con cirrosis biliar primaria, colangitis autoinmune, hiperplasia nodular regenerativa, colangitis esclerosante, cirrosis hepática y una vasculopatía trombótico-oclusiva, como el síndrome de Budd-Chiari o la enfermedad venooclusiva hepática con hipertensión portal, secundario todo ello al estado de hipercoagulabilidad que pueden tener los pacientes lúpicos. El tratamiento del LES con ácido acetilsalicílico, inmunodepresores o glucocorticoides también puede ser origen de las alteraciones biológicas hepáticas observadas.

La afección ocular no es frecuente, pero se observan conjuntivitis o episcleritis (15%), uveítis, hemorragias subconjuntivales, arteritis retiniana y ceguera, trombosis arterial o venosa retiniana con neovascularización, cuerpos cistoides, exudados retinianos y síndrome seco asociado.

FORMAS CLÍNICAS

En el LES es posible observar determinadas formas clínicas que se describen a continuación.

Lupus cutáneo subagudo

El 10% de los enfermos con LES presenta lesiones en la piel compatibles con la forma subaguda descrita con anterioridad, mientras que en la mitad de casos de lupus cutáneo subagudo se observan manifestaciones sistémicas, como artralgias, astenia, fiebre y, muy raras veces, afección renal o neurológica. También se detectan alteraciones analíticas: leucopenia, célula LE, hipergammaglobulinemia policlonal, ANA y presencia de anticuerpos anti-Ro (SS-A) y anti-La (SS-B), así como una asociación con el haplotipo HLA-B8, DR3. Algunos enfermos son ANA negativo y anti-Ro positivo. La mayoría de las personas con déficit congénito del complemento, que desarrollan un síndrome lúpico, tienen lesiones de lupus cutáneo agudo o subagudo.

Lupus medicamentoso (seudolupus)

Existen numerosos fármacos que inducen un cuadro clínico e inmunológico prácticamente idéntico al LES, aunque es más frecuente que sólo se detecten los ANA (tabla 123-1). Tienen mayor probabilidad de desarrollar un lupus los individuos acetiladores lentos y existe una asociación con el HLA-DR4. El riesgo depende de la dosis total. La sintomatología, aunque muy parecida, muestra algunas diferencias con el LES idiopático. Así, en el seudolupus el proceso es reversible después de suprimir el medicamento, las manifestaciones clínicas consisten en síntomas generales, artralgias o artritis y serositis, mientras que la afección neurológica y renal es rara y no hay predominio de sexo. El perfil inmunológico de estos enfermos es también diferente: los ANA son casi siempre positivos (95%), los anti-DNA suelen ser positivos y en el 90% de los casos se hallan presentes anticuerpos antihistona.

Lupus según edad y sexo

El LES puede comenzar a cualquier edad, pero es más habitual entre la segunda y la cuarta décadas de la vida. En la infancia es más grave que en la edad adulta, con una mayor frecuencia de nefritis, trastornos neurológicos y afección del sistema mononuclear fagocítico. Todo lo contrario sucede en los enfermos mayores de 50 años, la mayoría de los cuales presentan un curso clínico más benigno con una baja frecuencia de afección renal y mayor prevalencia de artritis, serositis y mialgias. El LES puede afectar también al recién nacido en forma del denominado *lupus neonatal,* con lesiones dermatológicas de tipo

Tabla 123-1 Medicamentos relacionados con la inducción de un lupus eritematoso sistémico

DEFINIDOS	POSIBLES	CASOS AISLADOS
Procainamida	Fenitoína	Sulfasalazina
Hidralazina	Penicilamina	Griseofulvina
Clorpromacina	Fluvastatina	Propafenona
Metildopa	Carbamazepina	Estrógenos
Isoniazida	Propiltiouracilo	Sales de oro
Minociclina	Quinidina	

cutáneo subagudo que desaparecen a los 6 meses, hepatoesplenomegalia, anemia hemolítica y trombocitopenia transitorias o bloqueo cardíaco congénito. Es raro que posteriormente desarrollen un LES. Las madres no siempre tienen la enfermedad y pueden verse afectadas por otras enfermedades del tejido conectivo o estar asintomáticas. Se ha comprobado que la presencia de lupus neonatal sería secundaria a la acción de los anticuerpos anti-Ro (SS-A) o anti-La (SS-B) transferidos de la madre al feto y, además, ha podido demostrarse que las madres tienen una elevada frecuencia de HLA-DR3.

El sexo femenino muestra un claro predominio sobre el masculino, pero no se registran diferencias clínicas significativas entre el varón y la mujer. Con excepción de los casos con síndrome de Klinefelter, los varones con enfermedad lúpica no tienen alteraciones en el metabolismo androgénico ni signos clínicos de hiperestrogenismo.

Lupus y embarazo

La fertilidad se halla preservada en la mujer lúpica. Algunos casos presentan amenorrea precoz que se atribuye a una ooforitis autoinmune. Lo habitual es una amenorrea transitoria relacionada con la actividad de la enfermedad o con un tratamiento inmunodepresor con ciclofosfamida, que puede provocar menopausia precoz. La eclampsia es más frecuente en estas enfermas y se discute si el embarazo puede provocar brotes de la enfermedad. El riesgo es más elevado si la enfermedad se halla activa en el momento de la concepción y la mayor frecuencia de brotes se sitúa en los primeros 2 meses del puerperio. El porcentaje de pérdidas fetales en forma de abortos en mujeres con LES se aproxima al 40%, mientras que el estimado en las gestantes normales es del 25%.

Se ha comprobado una relación entre diversas complicaciones obstétricas (aborto espontáneo, prematuridad o muerte fetal) y la presencia en la embarazada de nefropatía activa, hipertensión arterial o aFl. En cualquier caso, si no existe nefropatía grave y la enfermedad está controlada, la mayoría de las pacientes completan el embarazo y dan a luz a niños normales. Las pacientes con aFl precisarán tratamiento anticoagulante durante todo el embarazo, pues en caso contrario las complicaciones obstétricas llegan al 80%. La posibilidad de lactancia materna ha de ser individualizada para cada enferma, pero no es recomendable si se requiere una dosis de glucocorticoides superior a 30 mg/día o si se prescriben inmunodepresores, por el paso de los fármacos a través de la leche materna.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Los ANA se detectan en el 95% de los casos y, aunque no son específicos de la enfermedad, su negatividad hace dudar del diagnóstico. Los anti-DNA bicatenario o nativo, que se demuestran en el 80% de los enfermos, a título alto, son específicos de la enfermedad y marcadores de actividad y de riesgo de nefritis; los anti-Sm están presentes en el 20%-35% y son también específicos de LES; los anti-RNP se detectan en casi el 30%-40% y se han relacionado con el fenómeno de Raynaud y mejor pronóstico, y los anti-Ro (SS-A)/anti-La (SS-B), aparte de su presencia en determinados subtipos de lupus, se pueden demostrar con mayor frecuencia cuando el LES se acompaña de síndrome de Sjögren. Los restantes autoanticuerpos se resumen en la tabla 123-2. La prueba de la célula LE puede ser de interés en los pacientes paucisintomáticos con serositis, en los que el hallazgo de las células LE en el líquido pleural puede tener valor diagnóstico.

La actividad hemolítica del complemento (CH_{50}) está disminuida y se correlaciona con la actividad de la enfermedad (sobre todo con la nefropatía); los componentes C4 y C3 son los que presentan una concentración más baja. Algunos enfermos lúpicos tienen déficit congénito de ciertos componentes del complemento (C2, C4). Habitualmente se detectan IC circulantes y crioglobulinas. El factor reumatoide se halla presente en el 40% de los casos. Alrededor del 25% de los pacientes con LES tiene una prueba falsamente positiva para sífilis (VDRL) que se ha relacionado con la presencia de aFl. Asimismo, se han detectado algunos casos con serología falsamente positiva para el HIV. La hipergammaglobulinemia policlonal es una observación común; también se han comunicado gammapatías monoclonales y déficit de inmunoglobulinas (IgA o IgM).

Las alteraciones hematológicas más destacadas son anemia, de tipo crónico o hemolítica, leucopenia, linfocitopenia y trombocitopenia. La VSG suele estar elevada y, en general, no se relaciona con la actividad de la enfermedad. Los valores de la proteína C reactiva o la procalcitonina pueden ayudar a diferenciar una exacerbación lúpica de la presencia de una infección añadida, ya que en esta última están aumentados de forma acusada. En caso de nefropatía, en el examen urinario se observan hematuria, leucocituria, cilindros granulosos, hialinos y hemáticos y grados variables de proteinuria.

DIAGNÓSTICO

Los parámetros más utilizados para clasificar el LES son las distintas manifestaciones clínicas, con el soporte de ciertos datos de laboratorio. Con objeto de homogeneizar los diversos grupos de enfermos que son motivo de estudio, el *American College of Rheumatology* (ACR) publicó en 1982 unos criterios de clasificación, revisados en 1997, en los que se reflejaban las afecciones orgánicas y las alteraciones inmunológicas. En 2012 se publicaron los nuevos criterios revisados y validados para la clasificación del LES por el ACR (tabla 123-3) por el *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) formado por autores expertos en LES.

Tabla 123-2 Autoanticuerpos en el lupus eritematoso sistémico

ANTÍGENO	FRECUENCIA (%)	CUADRO CLÍNICO
DNA nativo	80	Nefropatía, actividad
Histona	30	Nefropatía
		Lupus inducido por fármacos (80%)
Nucleosoma/cromatina	85	Nefropatía
C1q	40	Nefropatía
Ro/SS-A, La/SS-B	20-40	Síndrome de Sjögren, lupus neonatal, lupus cutáneo subagudo
Sm	20-30	¿Hepatopatía?
U1 RNP	30-40	Polimiositis, Raynaud
AL, cardiolipina, β_2-glucoproteína I	30-50	Trombosis, pérdidas fetales, valvulopatía, trombocitopenia
Hematíes	10-50	Anemia hemolítica
Plaquetas	10-20	Trombocitopenia
Proteína P ribosómica	15	Psicosis
Factor reumatoide	40	¿?

AL: anticoagulante lúpico; RNP: ribonucleoproteína.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 123-3 Criterios SLICC para la clasificación del lupus eritematoso sistémico

CRITERIOS CLÍNICOS	DEFINICIÓN
Lupus cutáneo agudo	Eritema malar; lupus ampollar, necrólisis tóxica epidérmica variante del LES; exantema lúpico maculopapular; fotosensibilidad (en ausencia de dermatomiositis) O Lupus cutáneo subagudo (psoriasiforme no indurado y/o anular-policíclico que curan sin dejar secuelas, excepto telangiectasias o despigmentación en ocasiones)
Lupus cutáneo crónico	Exantema discoide clásico; localizado (por encima del cuello); generalizado (situado por encima y debajo del cuello) Lupus hipertrófico o verrugoso; lupus *profundus* o paniculitis lúpica; lupus de mucosas; lupus eritematoso *tumidus;* sabañones lúpicos O Superposición de lupus discoide/liquen plano
Alopecia no cicatricial	Adelgazamiento difuso o fragilidad con pelos rotos visibles en ausencia de otras causas, como alopecia *areata,* fármacos, ferropenia o alopecia androgénica
Úlceras orales o nasales	En paladar, boca, lengua o úlceras nasales en ausencia de otras causas como vasculitis, enfermedad de Behçet, infección herpética, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reactiva o ingesta de alimentos ácidos
Afectación articular	Sinovitis que afecta a dos o más articulaciones caracterizadas por tumefacción o derrame articular O Dolor en dos o más articulaciones y rigidez matutina al menos durante 30 min
Serositis	Clínica típica de pleuritis, de más de 1 día de duración, derrame pleural o roce pleural O Dolor típico de pericarditis (dolor que aumenta en decúbito y mejora en posición sentada) durante más de 1 día, derrame pericárdico, roce pericárdico o signos de pericarditis en el ECG, en ausencia de otras causas tales como infección, uremia o síndrome de Dressler
Renal	Cociente proteínas/creatinina (o proteínas en orina de 24 h) representando 500 mg de proteínas en orina de 24 h O Cilindros hemáticos en orina
Neurológico	Convulsiones; psicosis; mononeuritis múltiple (en ausencia de otras causas conocidas, como vasculitis); mielitis; neuropatía craneal o periférica en ausencia de otras causas como vasculitis primaria, infección o diabetes mellitus O Estado confusional agudo en ausencia de otras causas, entre las que se incluyen uremia, fármacos o tóxico-metabólicas
Anemia hemolítica	Anemia hemolítica
Leucocitopenia o linfocitopenia	Leucocitopenia (< 4000/mm^3 al menos una vez) en ausencia de otras causas conocidas como síndrome de Felty, fármacos o hipertensión portal O Linfocitopenia (< 1000/mm^3 al menos una vez) en ausencia de otras causas conocidas, como glucocorticoides, infección o fármacos
Trombocitopenia	Trombocitopenia (< 100 000/mm^3 al menos una vez) en ausencia de otras causas conocidas, como fármacos, hipertensión portal y púrpura trombótica trombocitopénica
CRITERIOS INMUNOLÓGICOS	**DEFINICIÓN**
ANA	Valores superiores al rango de normalidad del laboratorio
Anti-dsDNA	Valores superiores al rango de normalidad del laboratorio (o > dos veces superior si se determinan por ELISA)
Anti-Sm	Anticuerpos frente al antígeno nuclear Sm
Anticuerpos antifosfolipídicos	En alguna de las formas siguientes: anticoagulante lúpico; serología RPR falsamente positiva; títulos moderados-altos de anticardiolipina (IgG, IgA o IgM); o antiglucoproteína I positivo (IgG, IgM o IgA)
Valores de complemento disminuidos	C3 bajo, C4 bajo o CH50 bajo
Test de Coombs directo positivo	En ausencia de anemia hemolítica

Los criterios son acumulativos y no necesariamente tienen que estar presentes a la vez. Para clasificar a un paciente como LES es preciso que cumpla cuatro criterios entre clínicos e inmunológicos, incluyendo al menos uno de cada grupo. Asimismo, la presencia de nefritis lúpica en presencia de ANA o anti-dsDNA permite la clasificación.
ds: cadena doble *(double stranded);* SLICC: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics.*

PRONÓSTICO

El LES tiene una evolución generalmente crónica y cursa en brotes de forma espontánea o al reducir el tratamiento. Se han comunicado diversas causas que desencadenan su comienzo o exacerbación, como las infecciones, las intervenciones quirúrgicas, la exposición solar, el embarazo, la toma de anticonceptivos estrogénicos o el aborto. A veces es difícil poder asegurar si el enfermo presenta una reactivación, otra enfermedad sobreañadida o una complicación del tratamiento.

Desde el punto de vista clínico, la actividad se expresa por las nuevas manifestaciones o empeoramiento de la sintomatología ya conocida, junto a signos de tipo general, como fiebre, astenia y malestar. El análisis de laboratorio puede ser de ayuda si se demuestran títulos elevados

de anticuerpos anti-DNA nativo y descensos del complemento. La sola alteración de los parámetros analíticos no debe conducir a la adopción de decisiones terapéuticas, puesto que la correlación clínico-biológica no siempre se comprueba. Se usan índices de actividad de la enfermedad para cuantificarla de forma más objetiva; tienen interés para valorar la eficacia de las pautas de tratamiento y para valoración de los resultados de ensayos clínicos. Los más usados son SLEDAI *(Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)* y BILAG *(British Isles Lupus Assessment Group)*. También se han diseñado índices para valorar el daño orgánico o la cronicidad de la enfermedad, como el SLICC.

Durante los últimos 20 años se ha podido comprobar un incremento lineal en la supervivencia del LES que en la actualidad, a los 10 años del comienzo de los síntomas, es superior al 80% en países desarrollados. El pronóstico es mejor, posiblemente porque se reconocen lupus menos graves, el diagnóstico es más temprano y se dispone de medidas terapéuticas más eficaces. Un factor que influye en el pronóstico y la mortalidad es el grado de afección renal y del SNC, así como la presencia de aFl. Las causas de muerte más frecuentes son infecciones, nefropatía y lesiones neurológicas. La mayor supervivencia de estos enfermos hace que desarrollen más arteriosclerosis lo que, junto a un mayor número de infecciones, constituye la primera causa de muerte no lúpica. En la actualidad se habla de una mortalidad bimodal del lupus: una precoz relacionada con la actividad de la enfermedad, el tratamiento inmunodepresor o infecciones y otra tardía relacionada con una arteriosclerosis precoz.

TRATAMIENTO

Se recomienda evitar la exposición a los rayos ultravioleta en los enfermos con fotosensibilidad. Los anticonceptivos orales, con excepción de los progestágenos, están contraindicados en mujeres con aFl, ya que aumentan el riesgo de trombosis. No obstante, parece que no exacerban la enfermedad, por lo que pueden darse en mujeres con LES estable que lo precisen como método anticonceptivo. Los medicamentos que actualmente se usan con mayor frecuencia para el tratamiento son antipalúdicos, glucocorticoides e inmunodepresores. El empleo de cada uno de ellos depende del tipo y de la gravedad de las manifestaciones clínicas.

La fiebre, las artralgias o artritis y la pleuropericarditis pueden controlarse mediante AINE, si bien no modifican la evolución de la enfermedad y no deberían usarse. Cabe atribuir la presencia de estas manifestaciones a una forma de comienzo del LES o a un brote de la enfermedad, por lo que casi siempre se debe recurrir a los glucocorticoides (prednisona o metilprednisolona) en dosis de 0,5-1 mg/kg de peso y día, la forma más rápida de controlar los síntomas. Cuando estos hayan remitido, la dosis se deberá reducir cada semana, y de manera progresiva, a razón de un 20% de la dosis diaria hasta alcanzar los 10 mg/día de mantenimiento. La necesidad de seguir con dosis bajas diarias o a días alternos o incluso de retirar la medicación deberá ser valorada por el clínico, ya que puede ocasionar una recidiva de la enfermedad.

En las lesiones cutáneas (lupus discoide, lupus subagudo o agudo), si son las únicas manifestaciones, puede aplicarse un tratamiento tópico con hidrocortisona o glucocorticoides fluorados, más potentes, pero con riesgo de atrofia cutánea; sin embargo, si son extensas o se acompañan de afección articular, han de emplearse antipalúdicos de tipo hidroxicloroquina, 200-400 mg/día, o difosfato de cloroquina, 250-500 mg/día. Dichos fármacos requieren el control periódico por el oftalmólogo, a fin de detectar signos de retinopatía, que obligan a su retirada, u otros efectos como miopatía o cardiopatía; si estas lesiones persisten, deben tratarse con glucocorticoides orales, inmunodepresores (azatioprina, micofenolato, metotrexato), sulfonas, talidomida o lenalidomida.

La artritis, cuando es la manifestación predominante, puede tratarse con antipalúdicos y/o glucocorticoides a dosis bajas; si no se obtiene la mejoría esperada es posible utilizar metotrexato a dosis única semanal de 7,5-15 mg/semana p.o. o s.c., leflunomida p.o. de 10 a 20 mg/día, anticalcineurínicos (ciclosporina 1-5 mg/kg de peso y día o tacrolimus 0,075 mg/kg de peso y día), anti-TNF (etanercept) o incluso una combinación de dos o tres fármacos, de manera semejante a las pautas utilizadas en el tratamiento de la artritis reumatoide.

La anemia hemolítica requiere tratamiento con prednisona o metilprednisolona p.o. a dosis altas (1-2 mg/kg de peso y día); si no hay respuesta, la terapia más eficaz, en la fase aguda, es la administración de pulsos i.v. de metilprednisolona (1 g/día) durante 3 días o gammaglobulina i.v. (0,4 g/kg/día durante 5 días), plasmaféresis o incluso esplenectomía. Si la reducción de los glucocorticoides a dosis sostenibles inferiores de 10 mg/día se acompaña de aumento de la hemólisis se prescribirán inmunodepresores (azatioprina, micofenolato, ciclofosfamida), danazol, megadosis orales de dexametasona o pulsos i.v. de ciclofosfamida (0,5-1 g/m^2). En los casos refractarios se indica anti-CD 20 (rituximab) a dosis de 1 g/día dos veces en 15 días, pero también dosis de 100 mg/día, una vez a la semana durante 4 semanas. Si después de 6 meses de tratamiento la anemia recidiva o no se controla con dosis bajas de glucocorticoides (5-10 mg/día o días alternos) y/o inmunodepresores, puede estar indicada la esplenectomía. El tratamiento de la trombocitopenia autoinmune es el mismo que para la anemia hemolítica. La trombocitopenia con cifras superiores a 50×10^9/L, asintomática, no debe de tratarse.

Las trombosis venosas en presencia de aFl requieren tratamiento con heparina de bajo peso molecular en la fase aguda y posteriormente dicumarínicos de forma crónica; se recomienda un control de INR entre 2,5 y 3,5. Los fármacos antifactor Xa (rivaroxabán, apixabán) o antitrombina (dabigatrán) por vía oral son una opción a falta de los resultados de los ensayos clínicos en curso. El tratamiento de las trombosis arteriales contempla el AAS y/o anticoagulantes orales. En las complicaciones obstétricas por aFl (profilaxis primaria o secundaria de las pérdidas fetales), se utiliza la anticoagulación, ya que la eficacia de la anticoagulación con heparina de bajo peso molecular es superior a la de la antiagregación con AAS. La inmunodepresión no ha mostrado eficacia a largo plazo.

La afección parenquimatosa pulmonar, de tipo neumonitis intersticial, debe tratarse con glucocorticoides, aunque siempre hay que descartar la infección, un proceso más frecuente; la hemorragia pulmonar se tratará con plasmaféresis y pulsos i.v. de glucocorticoides seguidos de pulsos de ciclofosfamida.

El tratamiento de la nefropatía lúpica se ha clarificado desde el 2000. La realización de ensayos clínicos controlados ha contribuido a establecer el tratamiento en las GMN tipo III, IV y V. El tratamiento actual contempla una fase de inducción y otra de mantenimiento. La inducción debe realizarse con 3 pulsos iniciales de metilprednisolona de 1 g/día durante tres días consecutivos seguido de ciclofosfamida i.v. a dosis de 0,75 g/m^2 y día mensual o micofenolato mofetilo p.o. a dosis de 2 g/día, hasta conseguir la remisión. El mantenimiento de la remisión se debe de realizar con azatioprina (que se dosificará según el polimorfismo de la enzima metabolizadora TPMT) o micofenolato p.o. a dosis de 2 g/día con reducción progresiva después de los primeros 3 meses hasta completar un mínimo de 2 años; no está indicado administrar pulsos de ciclofosfamida i.v. en la fase de mantenimiento de remisión.

La GMN membranosa puede responder sólo a tratamiento con prednisona p.o. durante 3 meses o a anticalcineurínicos. Son alternativas de tratamiento los minipulsos de ciclofosfamida i.v. (500 mg cada 15 días) para la inducción de remisión de la nefritis y la anticalcineurina para el mantenimiento de remisión. No obstante, la ausencia de criterios de remisión bien establecidos hace difícil saber si el paciente presenta una proteinuria residual por secuelas renales irreversibles o por actividad renal. En ausencia de biomarcadores séricos o de orina fiables, únicamente la biopsia renal permite resolver esta situación clínica. Si la nefritis no responde a la ciclofosfamida se suele pasar a micofenolato, y a la inversa. El micofenolato tiene menos toxicidad hematológica que la ciclofosfamida y menor riesgo de infección y no presenta toxicidad ovárica. Finalmente, un 30% de pacientes con LES y nefritis no responden y arrastran secuelas renales irreversibles. En estos casos de nefritis refractaria no existe una pauta bien establecida; se utilizan anti-CD20, aunque no han demostrado su eficacia en estudios controlados y de asignación aleatoria, y también se propone añadir anticalcineurínicos al micofenolato.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El tratamiento de la afección neurológica plantea aún más dudas que el de la nefropatía, ya que no existen ensayos terapéuticos controlados. Antes de instaurar el tratamiento debe tenerse la seguridad de que las manifestaciones se deben a la enfermedad y no a infecciones, a crisis hipertensivas o a los efectos de algunos fármacos (AINE, glucocorticoides). Los trastornos neuropsiquiátricos graves como meningomielitis, coma, mielitis transversa o psicosis deben tratarse de forma rápida. Aunque no existe una pauta bien establecida, se utilizan glucocorticoides a dosis de 1-2 mg/día o mediante pulsos i.v. de 1 g/día durante 3 días; también se han usado plasmaféresis, pulsos de ciclofosfamida, gammaglobulina i.v. o anti-CD20. En los cuadros psicóticos se deben añadir neurolépticos. Los trastornos psicológicos leves (ansiedad, depresión, ideas obsesivas) requieren tratamiento sintomático. Otras manifestaciones, como meningitis aséptica o corea, pueden tratarse con glucocorticoides y las crisis comiciales de repetición con anticomiciales, como en cualquier epilepsia.

Se ha realizado tratamiento con dosis ablativas de ciclofosfamida i.v. (50 mg/kg de peso y día durante 3 días) o el autotrasplante de médula ósea, en los casos refractarios, pero la enfermedad recidiva en el 50% de los casos. Un primer fármaco biológico, el belimumab, anticuerpo monoclonal humanizado contra la molécula estimuladora de los linfocitos B (BlyS), ha mostrado su eficacia en ensayos clínicos controlados y ha sido aprobado para el tratamiento del lupus activo clínica y biológicamente.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Chan TM. Treatment of severe lupus nephritis: the new horizon. Nat Rev Nephrol 2015;11:46-61.

Marion TN, Postlethwaite AE. Chance, genetics, and the heterogeneity of disease and pathogenesis in systemic lupus erythematosus. Semin Immunopathol 2014;36:495-517.

Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2012;64:2677-86.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ESCLERODERMIA

Capítulo 124

M. Vilardell Tarrés | V. Fonollosa Pla

Con el término *esclerodermia,* que en sentido literal significa *piel dura,* se designa un grupo de enfermedades y síndromes que tienen como característica común la induración y el engrosamiento cutáneos (cuadro 124-1).

ESCLEROSIS SISTÉMICA (ESCLERODERMIA)

CONCEPTO

Es una enfermedad generalizada que se caracteriza por la presencia de un depósito excesivo de los componentes del tejido conectivo, expresado en forma de fibrosis hística, y por alteraciones estructurales del lecho vascular. Afecta fundamentalmente a la piel y ciertos órganos internos, como tubo digestivo, pulmón, corazón y riñón.

ETIOPATOGENIA

Se desconocen. Existen tres elementos básicos que, al parecer, intervendrían en el mecanismo patogénico: el trastorno en la síntesis de colágeno, las alteraciones vasculares y las anomalías inmunológicas.

La propuesta patogénica más aceptada sostiene que, en el seno de una actividad inmunológica «cooperadora» aumentada que facilita la formación de anticuerpos y la expansión de linfocitos T específicos de antígeno, la alteración vascular, más concretamente la lesión endotelial, precede y es fundamental en la aparición de la fibrosis. En efecto, después de la acción de un agente lesivo (citocinas, factor citotóxico [granzima 1], anticuerpos específicos, infección) para el endotelio se produciría la activación de diferentes tipos celulares (plaquetas, mastocitos, linfocitos, monocitos y la propia célula endotelial), con la consiguiente síntesis, por parte de estos, de diferentes factores (TNF-α, IFN-γ, TGF-β, IL-1, IL-2, PDGF) que, a su vez, actuarían sobre el endotelio y los fibroblastos y, en definitiva, motivarían la presencia de alteración vascular y de la fibrosis intersticial. Algunos factores genéticos pueden contribuir a la presencia de la enfermedad. En la población española, el HLA-DRB1*11 confiere predisposición para el desarrollo de la esclerosis sistémica. Asimismo, se ha podido establecer una relación entre el contacto con diversas sustancias (cloruro de polivinilo, sílice, disolventes orgánicos, silicona, bleomicina, pentazocina o la ingestión de aceite tóxico) y la aparición de manifestaciones clínicas parecidas a las de la esclerodermia.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Entre las múltiples afecciones de la esclerosis sistémica, la cutánea es la más peculiar. Histológicamente se caracteriza por la presencia de un gran aumento del colágeno dérmico de tipos I y III, así como de glucosaminoglucanos y fibronectina. Hay también pérdida de los apéndices dérmicos y adelgazamiento de la epidermis. En más de la mitad de las biopsias cutáneas se comprueba la presencia de un infiltrado mononuclear perivascular e intersticial, a expensas sobre todo de linfocitos T. La alteración vascular puede demostrarse en cualquiera de los órganos afectados. Las lesiones se localizan tanto en las arteriolas como en la microcirculación (capilares). El examen arterial demuestra la

Cuadro 124-1 Clasificación de la esclerodermia y síndromes esclerodermiformes

ESCLERODERMIA SISTÉMICA
Forma difusa
Forma limitada

ESCLERODERMIA LOCALIZADA
Morfea
Morfea lineal
Morfea generalizada
Morfea panesclerótica

ALTERACIONES ESCLERODERMIFORMES INDUCIDAS POR SUSTANCIAS QUÍMICAS
Cloruro de polivinilo
Pentazocina
Bleomicina
Tricloroetileno
Aceite tóxico
Sílice
Gadolinio (fibrosis nefrogénica sistémica)
L-triptófano (síndrome mialgia-eosinofilia)

SÍNDROMES SEUDOESCLERODERMIFORMES
Fascitis eosinofílica
Escleromixedema
Escleredema de Buschke
Porfiria cutánea tarda
Síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, banda monoclonal y alteraciones cutáneas)
Acrodermatitis crónica atrófica
Enfermedad del injerto contra el receptor

presencia de hiperplasia en la íntima, a expensas del colágeno, y de fibrosis de la adventicia, con infiltrados aislados de células mononucleadas. En el tejido sinovial puede hallarse un infiltrado perivascular, difuso o local, constituido por células plasmáticas y linfocitos. La fibrosis es también patente alrededor de las células sinoviales y pueden demostrarse extensos depósitos de fibrina en la superficie sinovial.

En el examen histológico del esófago distal se distingue una muscular atrófica, parcialmente reemplazada por tejido fibroso; en la lámina propia y la submucosa hay un aumento en la cantidad de colágeno, mientras que la mucosa presenta signos de esofagitis. La segunda y la tercera porciones del duodeno y el yeyuno son las regiones del intestino delgado más afectadas por la enfermedad. Con respecto al intestino grueso, las alteraciones no difieren de las descritas en los otros tramos del tubo digestivo, aunque el adelgazamiento de la capa muscular favorece el desarrollo de los característicos divertículos de «boca ancha». En la infrecuente afección pancreática se puede observar fibrosis de la glándula.

Las alteraciones histopatológicas pulmonares son de dos tipos y ambas pueden estar presentes en un mismo enfermo. Consisten en una fibrosis difusa intersticial, alveolar y peribronquial, predominantemente basal, con un grado variable de infiltración inflamatoria, y, cuando afecta a los vasos (pequeñas arterias y arteriolas), en un engrosamiento de la íntima con hipertrofia de la capa muscular y fragmentación de la elástica.

La fibrosis miocárdica es una alteración frecuente en las autopsias (80%) y se caracteriza por ser focal y biventricular y extenderse desde el epicardio hasta el endocardio. En un considerable número de casos, las coronarias son normales; sin embargo, se identifican alteraciones de los pequeños vasos intramurales en forma de proliferación de la íntima, hiperplasia de la media y, en ocasiones, necrosis fibrinoide y trombosis. Casi un tercio de los enfermos presenta necrosis miocárdica en banda, originada por un mecanismo de isquemia/reperfusión. Estas alteraciones sugieren que la lesión miocárdica es el resultado de un trastorno fundamentalmente vasomotor (fenómeno de Raynaud coronario) y de la microcirculación. El pericardio puede presentar pericarditis fibrinosa o fibrosa crónica. En el tejido de conducción puede observarse también la presencia de lesiones fibróticas.

La lesión característica del riñón esclerodérmico es la proliferación concéntrica de las células de la íntima de las pequeñas arterias arciformes e interlobulillares. Esta lesión es indistinguible de la que se observa en la hipertensión maligna, aunque en esta última la necrosis fibrinoide es más frecuente.

CUADRO CLÍNICO

La incidencia se sitúa entre 4 y 12 nuevos casos por millón de habitantes y año. Predomina en mujeres, de 3 a 5 veces más que en varones. La edad media de comienzo es 40 años. No hay preferencias étnicas y su distribución es universal.

Con cierta frecuencia el comienzo es insidioso, en forma de dolores generalizados, rigidez, fatigabilidad y pérdida de peso. En algunos casos, incluso, la enfermedad se presenta sólo como una manifestación visceral, sin alteraciones cutáneas. Lo habitual, sin embargo, es que durante un número variable de años el enfermo presente fenómeno de Raynaud, a la vez que un progresivo endurecimiento cutáneo, sobre todo de las manos (fig. 124-1).

La *afección cutánea* es la manifestación clínica más característica de la enfermedad. Su patocronía pasa por tres fases sucesivas: en la primera, o edematosa, se afectan principalmente los dedos de las manos, que adoptan la morfología de una «salchicha»; le sigue la fase indurativa, en la que la piel aparece engrosada y a la vez tirante, y, por último, una fase de atrofia y adelgazamiento cutáneos. En la mayoría de los casos, cuando el enfermo recibe atención por primera vez se halla ya en la fase de induración cutánea y pueden comprobarse los rasgos más peculiares, como son: textura dura, más o menos extensa, de la piel, con imposibilidad de pellizcarla; pérdida de las arrugas y de los pliegues cutáneos; dedos de las manos indurados *(esclerodactilia)* con poca movilidad, y rostro carente de expresividad, con la abertura bucal limitada *(microstomía)* y la aparición de abundantes surcos peribucales. La extensión, al igual que la progresión de la afección cutánea, es variable y tiene implicaciones en el pronóstico. Con algunas excepciones, pueden considerarse dos formas clínicas: la limitada, en la que la alteración cutánea comprende manos, cara, pies, cuello o zonas distales a los codos y rodillas, con una progresión apenas imperceptible

Figura 124-1 Esclerodactilia.

a lo largo de los años, y la difusa, en la que la afección cutánea se extiende además al tronco y, aunque la progresión es más evidente e intensa durante los primeros 3 años, después tiende a estacionarse e incluso a regresar en algunas de las zonas afectadas.

En la piel esclerodérmica también se pueden observar áreas de hipopigmentación e hiperpigmentación, telangiectasias en manos, cara, tórax y mucosas y úlceras con cicatrices puntiformes, sobre todo en las puntas de los dedos (en «mordedura de rata»).

El *fenómeno de Raynaud* es la manifestación inicial en más del 90% de los casos y su presencia durante la evolución de la esclerodermia ocurre prácticamente en todos los pacientes. Su ausencia invita a dudar del diagnóstico. En la forma limitada, la presencia de este fenómeno precede de forma característica en varios años a la aparición de alteraciones cutáneas, mientras que en la forma difusa ambas manifestaciones suelen observarse sin mucha separación temporal. Si el paciente, además del fenómeno de Raynaud, presenta alteraciones capilaroscópicas, anticuerpos antinucleares y/o lesiones isquémicas acras, evolucionará en la mayoría de los casos hacia una esclerodermia.

La *afección articular* puede estar presente en el comienzo de la enfermedad en forma de rigidez y dolor articular, así como de poliartritis. En la enfermedad evolucionada se observa una marcada limitación de la movilidad articular, sobre todo en los dedos de las manos, al aparecer contracturas en flexión. Se palpan roces tendinosos, característicos de la forma difusa. En general, la artropatía no es erosiva. Algunos enfermos presentan calcinosis subcutánea, habitualmente circunscrita, en zonas periarticulares de las manos y olecraneanas. Es característica la resorción ósea de las falanges distales. La asociación a miopatía inflamatoria configura el cuadro clínico de la escleromiositis.

La *afección gastrointestinal* es la manifestación visceral más frecuente en todas las formas clínicas de la enfermedad. La mayor parte de la sintomatología puede atribuirse a la alteración esofágica, pero cualquier región del tubo digestivo puede estar afectada. En estudios manométricos se ha demostrado que más del 80% de los enfermos presenta una disfunción esofágica, pero sólo el 50% tiene síntomas en forma de disfagia, pirosis, dolor retroesternal o plenitud epigástrica posprandial. Los exámenes radiológicos con papilla de bario revelan una peristalsis casi nula en la porción distal, con dilatación y reflujo, que favorece el desarrollo de esofagitis, estenosis y metaplasia de Barrett. En alrededor del 50% de los enfermos se puede demostrar un retraso en el vaciamiento gástrico. El intestino delgado se halla afectado, según estudios autópsicos, en la mitad de los casos y la sintomatología clínica que presentan, en forma de náuseas, vómitos, dolor, distensión abdominal y obstrucción intestinal, puede atribuirse a la atonía intestinal que, además, sería la responsable indirecta de la aparición de malabsorción por sobrecrecimiento bacteriano. Los estudios radiológicos pueden demostrar dilatación de asas, floculación y espiculación. La neumatosis cistoide es una rara complicación que se traduce radiológicamente en forma de quistes radiotransparentes o imágenes lineales en la pared del intestino delgado. La rotura de alguno de los quistes puede ocasionar un neumoperitoneo. La afección del colon tiene poca expresividad clínica: variaciones en el volumen de las heces, estreñimiento y, raras veces, abscesos o hemorragia de los divertículos de boca ancha. La

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

afección del hígado es rara, pero se ha observado una asociación entre la forma limitada de la enfermedad y la cirrosis biliar primaria.

La *afección pulmonar* ocupa, en frecuencia, el segundo lugar de las manifestaciones viscerales después del tubo digestivo. Entraña un mal pronóstico y es, en la actualidad, la principal causa de muerte. La disnea de esfuerzo es el síntoma más común y se acompaña de tos no productiva. Son característicos los estertores basales a modo de crujidos. En la radiografía de tórax se observa una imagen de afección intersticial que predomina en los dos tercios inferiores de los campos pulmonares; no obstante, puede ser normal, a pesar de que haya síntomas. En estos casos casi siempre se demuestran alteraciones de las pruebas funcionales que traducen un patrón restrictivo y un descenso en la DLCO, que es el indicador más sensible de la afección pulmonar. El curso es variable y, aunque en algunos enfermos la evolución es rápidamente progresiva, la mayoría presenta un deterioro gradual de la función pulmonar. La frecuencia de hipertensión arterial pulmonar, que se manifiesta casi siempre en forma de disnea progresiva, es difícil de determinar, pero puede detectarse entre un 10% y un 15% de los pacientes mediante exploraciones hemodinámicas o ecocardiográficas. Puede ser secundaria a la fibrosis intersticial, pero es más habitual que se presente de forma aislada. Esta última posibilidad es más frecuente en la forma clínica limitada (13%-15%) y, en la mayoría de las ocasiones, progresa en varios años hacia la insuficiencia cardiorrespiratoria, con una mala evolución. Es recomendable, sobre todo en las formas limitadas, la realización anual de unas pruebas funcionales respiratorias y una ecocardiografía Doppler, con objeto de poder diagnosticar la afección pulmonar en fases tempranas.

Las *manifestaciones cardíacas* consisten en disnea de intensidad variable, edemas, dolor torácico de tipo anginoso, arritmias y trastornos de la conducción. No son demasiado aparentes; sin embargo, cuando están presentes se acompañan de un mal pronóstico. Los signos de miocardiopatía congestiva sólo se observan en el 10% de los enfermos y, casi exclusivamente, en la forma difusa. En estudios mediante ultrasonografía Doppler, gammagrafía cardíaca y RM, se ha podido demostrar que el 75% de los individuos con esclerodermia difusa y el 60% con la forma limitada tienen alteraciones de la perfusión y funcionalismo cardíacos. En su mayoría, sin embargo, se hallan clínicamente asintomáticos y sólo se detectan alteraciones en el ECG en forma de trastornos en la conducción o signos de necrosis.

La aparición de *manifestaciones renales* entraña un mal pronóstico. Habitualmente, la sintomatología se manifiesta durante los primeros años de evolución de la enfermedad y su expresión varía desde una proteinuria o un sedimento patológico hasta el desarrollo de la grave crisis renal esclerodérmica, caracterizada por una insuficiencia renal rápidamente progresiva, hipertensión maligna con encefalopatía y retinopatía hipertensiva, acompañada a veces de una anemia hemolítica microangiopática; todos estos signos aparecen casi siempre en enfermos con la forma clínica difusa. Afortunadamente, en la mayoría de los casos la hipertensión, que se comprueba en el 25%, es moderada y, aunque pueden también evolucionar hacia una insuficiencia renal crónica, sólo un tercio de los hipertensos desarrolla la crisis renal. Algunos pacientes presentan crisis renal sin hipertensión y tienen un peor pronóstico. Las dosis altas de glucocorticoides pueden favorecer el desarrollo de una crisis renal esclerodérmica.

Otras manifestaciones que se han reseñado son: síndrome seco, en el 30%; neuropatía periférica y neuralgia del trigémino; endocrinopatías, como hipogonadismo; tiroiditis de Hashimoto, hipotiroidismo e hipertiroidismo.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Junto a datos inespecíficos —VSG acelerada, anemia multifactorial, FR positivo (25%), hipergammaglobulinemia—, los ANA constituyen el dato inmunológico de mayor interés. Su frecuencia es aproximadamente del 90% y el patrón de inmunofluorescencia más habitual es el moteado, aunque el nucleolar es el más específico. Las identidades antigénicas de mayor relevancia son aquellas a las que se ha podido atribuir la distinción de marcador específico. Así, los anti-Scl 70, reactivos frente al antígeno DNA-topoisomerasa I, se detectan globalmente en el 20%-25% de los casos, y la mayoría de los pacientes pertenece a la forma difusa. Los anticuerpos anticentrómero, que se encuentran en el 50% del conjunto, son característicos de la forma limitada, donde se hallan presentes en el 70%-80% de los casos. También son propios de la enfermedad varios tipos de ANA que se han relacionado con diversas manifestaciones clínicas. Así, los anti-RNA polimerasa III se asocian con la crisis renal esclerodérmica, los antifibrilarina o U3-RNP (ribonucleoproteína) con la afección pulmonar tanto intersticial como vascular y los anti-PM-Scl se detectan en los casos de solapamiento con miositis.

DIAGNÓSTICO Y FORMAS CLÍNICAS

Cuando la esclerosis sistémica se halla desarrollada y puede objetivarse la presencia de las alteraciones más genuinas —fenómeno de Raynaud, induración cutánea (esclerodactilia) o trastorno esofágico—, el diagnóstico no plantea demasiadas dificultades. En casos dudosos puede ser orientadora la presencia de marcadores inmunológicos específicos y, tal vez, de mayor utilidad la presencia de alteraciones en la morfología de la microcirculación mediante la capilaroscopia del lecho ungueal en forma de dilataciones capilares (megacapilares), hemorragias, ramificaciones y áreas con ausencia de capilares (figs. 124-2 y 124-3). En 2013, el *American College of Rheumatology* y la *European League Against Rheumatism* establecen, de forma conjunta, unos nuevos criterios de clasificación que incluyen datos específicos de laboratorio, la mayoría de manifestaciones clínicas y las alteraciones capilaroscópicas propias de la enfermedad (tabla 124-1). Su sensibilidad y especificidad alcanzan el 91% y el 92%, respectivamente, y con su aplicación

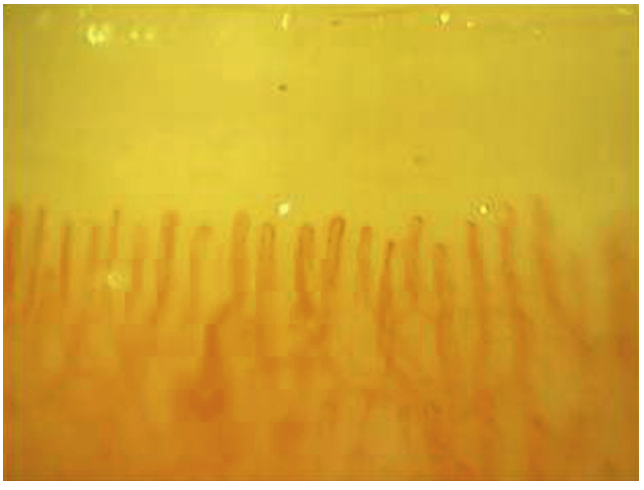


Figura 124-2 Capilaroscopia normal.

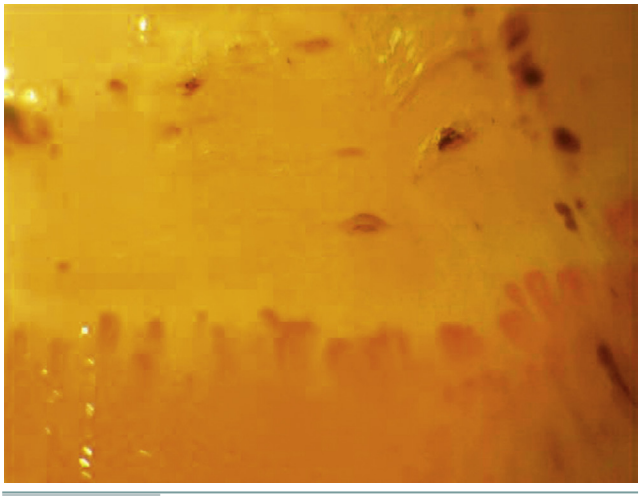


Figura 124-3 Capilaroscopia: dilataciones (megacapilares) y hemorragias (patrón esclerodérmico).

se puede clasificar, como afectos de esclerodermia, un considerable porcentaje de pacientes —sobre todo con formas limitadas y aquellos sin afección cutánea— que quedaban excluidos cuando se utilizaban los criterios de 1980. Desde un punto de vista práctico tiene gran utilidad clasificar la enfermedad en dos formas clínicas, según la magnitud de la lesión cutánea, la difusa y la limitada, con sus correspondientes rasgos diferenciales, y considerar paralelamente la posibilidad de la forma preesclerodérmica y esclerodermia *sine* esclerodermia (cuadro 124-2).

PRONÓSTICO

La evolución natural de la enfermedad es variable. La mayoría de los enfermos, sin embargo, tiene un curso prolongado y no es infrecuente una supervivencia superior a los 20 años, después del diagnóstico. Un porcentaje reducido de enfermos desarrolla un curso rápidamente progresivo hacia el deterioro orgánico y la muerte. Las formas difusas tienen peor pronóstico que las limitadas, porque presentan con mayor frecuencia afección renal, pulmonar o cardíaca. En general, la aparición de alguna afección grave suele suceder durante los primeros años de evolución.

TRATAMIENTO

En la actualidad no se dispone de un tratamiento satisfactorio. La terapéutica comprende dos tipos de medidas: unas de carácter general (o tratamiento de base) y otras específicas.

Entre las primeras se han ensayado un sinfín de medicamentos e intervenciones terapéuticas (colquicina, IFN-γ, IFN-α, azatioprina, ciclosporina, metotrexato, ciclofosfamida, fotoquimioterapia y anticitocinas) sin conseguir, la mayoría de las veces, los efectos deseados. Se puede indicar, no obstante, en los pacientes con la forma difusa, y menos de 3 años de evolución, la prescripción de micofenolato sódico, o de mofetilo, como tratamiento de fondo y dosis de glucocorticoides inferiores a 15 mg/día, ya que las dosis altas constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de crisis renal.

El tratamiento específico depende de las manifestaciones presentes. En el fenómeno de Raynaud, aparte de aconsejar una protección especial frente al frío, deben considerarse de cierta utilidad los bloqueadores de los canales del calcio, como el nifedipino (20-30 mg/día) o el diltiazem (180 mg/día) y, en casos de úlceras necróticas, la perfusión con prostaciclina (o sus análogos como el alprostadil) y el bosentán, un antagonista dual de los receptores de la endotelina, a dosis de 125 mg/12 h p.o., cuya eficacia se ha demostrado en el tratamiento de las úlceras digitales; los antiagregantes plaquetarios (tipo ácido acetilsalicílico) pueden tener utilidad como terapia complementaria. Es recomendable el uso de cremas hidratantes para la piel. Los inhibidores de la bomba de protones están indicados en los pacientes con manifestaciones esofágicas. Puede recomendarse antibioticoterapia cíclica si se comprueba sobrecrecimiento bacteriano intestinal. La rigidez y las artralgias responden de forma variable a los AINE. En cuanto a la afección pulmonar intersticial, las medidas terapéuticas son muchas veces sintomáticas (oxigenoterapia, broncodilatadores, antibioticoterapia), aunque se ha observado mejoría, o estabilidad funcional, con la administración de ciclofosfamida —en pulsos— o micofenolato y glucocorticoides. La indicación de tratar la neumopatía intersticial se establece según una estratificación basada en dos parámetros: la extensión de la afección pulmonar, medida mediante TC de alta

Cuadro 124-2 Clasificación de la esclerodermia según sus formas clínicas

PREESCLERODERMIA
Fenómeno de Raynaud
Alteraciones capilaroscópicas
ANA positivos

FORMA LIMITADA
Fenómeno de Raynaud de varios años de evolución
Afección cutánea limitada a manos, cara y/o antebrazos
Presencia tardía de afección visceral
Anticuerpos anticentrómero (70%-80%)
Capilaroscopia: megacapilares, asas dilatadas, sin pérdida capilar

FORMA DIFUSA
Fenómeno de Raynaud de aparición reciente
Afección cutánea de tronco y partes acras
Presencia temprana de afección visceral
Anticuerpos antitopoisomerasa 1 (30%)
Capilaroscopia: asas dilatadas y pérdida capilar

ESCLERODERMIA *SINE* ESCLERODERMIA
Fenómeno de Raynaud +/−
Ausencia de afección cutánea
Afección visceral (pulmonar, cardíaca, renal y/o digestiva)
ANA positivos

Tabla 124-1 Criterios de clasificación para la esclerosis sistémica según el ACR/EULAR (2013)

ÍTEM	SUBÍTEM	PUNTOS*
Esclerosis de los dedos de ambas manos y proximal a MCF (criterio suficiente)	—	9
Endurecimiento de la piel de los dedos (sólo se cuenta la puntuación más alta)	Dedos en salchicha	2
	Esclerodactilia (distal a MCF pero proximal a IFP)	4
Lesiones en los pulpejos de los dedos (sólo se cuenta la puntuación más alta)	Úlceras digitales (distal a IFP)	2
	Lesiones en «mordedura de rata»	3
Telangiectasias (no arañas vasculares)	—	3
Alteraciones capilaroscópicas (dilataciones y/o pérdida capilar)	—	2
HAP y/o EPI (puntuación máxima 2)	HAP (CCD)	2
	EPI (TCAR o Rx o crepitantes tipo «velcro» sin otra causa)	2
Fenómeno de Raynaud	—	3
Autoanticuerpos relacionados con ES (ACA; ATA; RNA polimerasa III) (puntuación máxima 3)	ACA o ANA con patrón centromérico	3
	ATA	3
	RNA polimerasa III	3

*La puntuación total se establece por la suma de la puntuación más alta de cada ítem. Pacientes con un total de ≥ 9 puntos se clasifican como afectos de esclerosis sistémica definida.
ACA: anticuerpos anticentrómero; ACR: *American College of Rheumatology;* ATA: anticuerpos antitopoisomerasa I; CCD: cateterismo cardíaco derecho; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; EULAR: *European League Against Rheumatism;* HAP: hipertensión arterial pulmonar; IFP: interfalángicas proximales; MCF: metacarpofalángicas; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

resolución, y el valor de la capacidad vital forzada. Puede indicarse el tratamiento (ciclofosfamida en *pulsos* o micofenolato) si la extensión de la afección pulmonar es superior al 20% o la capacidad vital forzada es inferior al 70%. El autotrasplante con progenitores hematopoyéticos parece eficaz, incluso más que la ciclofosfamida, en el tratamiento de la neumopatía intersticial, aunque son necesarios más estudios que confirmen estos resultados. En la hipertensión arterial pulmonar pueden indicarse los vasodilatadores tipo nifedipino. Se ha observado una mejoría de los parámetros clínicos, funcionales y hemodinámicas, así como de la supervivencia, con el uso de los antagonistas de los receptores de la endotelina (bosentán, ambrisentán), sildenafilo y prostaciclinas, tanto en monoterapia como en terapia combinada, que en la mayoría de ocasiones es la pauta más utilizada.

La cardiopatía debe tratarse en función del tipo de manifestaciones presentes. Tanto en la hipertensión arterial moderada como, sobre todo, en la grave crisis renal esclerodérmica, los fármacos de elección son los IECA, ya que su uso ha mejorado el pronóstico de estos enfermos. La serositis y la miositis deben tratarse con glucocorticoides.

FASCITIS EOSINOFÍLICA

Descrita en 1975 por Shulman, se han comunicado varios centenares de casos. Consiste en la inflamación y el engrosamiento de la fascia que pueden extenderse hacia el músculo, el tejido celular subcutáneo y la dermis. Al comienzo, la fascia y el tejido subcutáneo están edematosos e infiltrados por linfocitos, células plasmáticas, histiocitos, mastocitos y eosinófilos. Con la progresión de la enfermedad, dichos tejidos aparecen engrosados y fibróticos. El comienzo de la enfermedad se puede relacionar con un ejercicio físico intenso o con un traumatismo y el paciente presenta dolor y edema de las extremidades, seguidos rápidamente de induración de la piel y del tejido subcutáneo. La piel adquiere un aspecto eritematoso brillante que se ha comparado a la piel de naranja. La presencia de un síndrome del túnel carpiano es frecuente. Puede afectar el tronco y la cara, pero el fenómeno de Raynaud y la afección visceral están ausentes de forma característica. La VSG está acelerada y se detecta una eosinofilia en sangre periférica y en los tejidos afectados, sobre todo al comienzo, así como hipergammaglobulinemia. Aunque algunos enfermos mejoran espontáneamente, la mayoría requiere tratamiento con glucocorticoides a dosis de 1 mg/kg de peso y día, con reducción progresiva después de las primeras 4 semanas. La hidroxicloroquina puede ser una alternativa terapéutica, al igual que el metotrexato, la ciclosporina o las inmunoglobulinas i.v.

CUADROS CLÍNICOS ESCLERODÉRMICOS INDUCIDOS POR SUSTANCIAS QUÍMICAS

La más conocida y singular es el cloruro de polivinilo, especialmente cuando se manipula en la fase industrial de polimerización. El cuadro clínico se caracteriza por acroosteólisis de las falanges distales, fenómeno de Raynaud y alteraciones cutáneas esclerodermiformes. Otras sustancias, como la bleomicina, pueden producir placas infiltrativas y nódulos, y la pentazocina provoca fibrosis localizada en el lugar de la administración. Entre los mineros expuestos a la sílice, la esclerodermia es casi unas 25 veces más frecuente. Con respecto a la epidemia registrada en España en 1981, debida al parecer a la ingestión de aceite tóxico, puede indicarse que en la fase crónica los enfermos presentaban neuromiopatía, lesiones cutáneas esclerodérmicas, fenómeno de Raynaud, disfagia, síndrome seco e hipertensión arterial. En 1989, y también con carácter epidémico, se describió en EE. UU. el *síndrome mialgia-eosinofilia* en relación con la ingestión de L-triptófano; entre sus manifestaciones destacaban mialgias, eosinofilia, alteraciones cutáneas esclerodermiformes, neuropatía central y periférica y neumonitis intersticial. Recientemente se ha descrito una fibrosis sistémica en pacientes con insuficiencia renal en relación con la administración de gadolinio, sustancia utilizada como contraste en la RM.

SÍNDROMES SEUDOESCLERODERMIFORMES

Existen múltiples enfermedades que producen lesiones cutáneas que pueden parecerse a las de la esclerodermia, como el síndrome carcinoide, la porfiria cutánea tarda o la amiloidosis. Otra entidad de este apartado es el *escleredema de Buschke,* que se caracteriza por una induración cutánea de comienzo súbito, simétrica, localizada en las zonas posterior y lateral del cuello con extensión posterior a hombros, brazos y cara; en muchos casos existe una infección, generalmente estreptocócica o vírica, y, además, se ha comprobado que el 50% de los pacientes son diabéticos. La evolución es hacia la resolución en un plazo de 3-5 años, excepto en las formas asociadas a diabetes. En algunos casos que no retrogradan puede utilizarse la talidomida. Por último, el escleromixedema es una entidad muy rara en la que hay una induración cutánea con erupción liquenoide generalizada, acompañada de una gammapatía monoclonal (IgG).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum 2014;44:208-19.

Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Ramos-Casals M, Campillo-Grau M, et al. Registry of the Spanish network for systemic sclerosis: clinical pattern according to cutaneous subsets and immunological status. Semin Arthritis Rheum 2012;41:789-800.

Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2013;65:2737-47.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

SÍNDROME DE SJÖGREN

Capítulo 125

M. Ramos Casals

CONCEPTO

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta principalmente al sistema glandular exocrino y cuyas principales manifestaciones clínicas son la xerostomía y la xeroftalmia. Predomina en las mujeres (10-15:1) y suele manifestarse entre la cuarta y la quinta década de la vida, aunque puede aparecer en cualquier edad. La prevalencia de esta enfermedad oscila entre el 0,01% y el 0,1% de la población general, según los criterios clasificatorios aplicados.

ETIOPATOGENIA

La etiología se desconoce pero probablemente estén implicados factores intrínsecos (genéticos) y ambientales. Los análisis multigénicos han identificado como los principales *locus* genéticos predisponentes aquellos relacionados con el interferón α *(IRF5, STAT4),* junto con otros genes como *TNFSF4, HLA-DR/DQ, FAM167A-BLK* y *EBF1*. Las principales características patogénicas de este síndrome son la infiltración glandular exocrina por linfocitos $CD4^+$ y la hiperestimulación de los linfocitos B. El proceso autoinmune se inicia en el tejido glandular

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

exocrino (epitelitis autoinmune) desencadenado por agentes externos (probablemente por virus con especial tropismo), bien directamente o bien por una reacción cruzada con moléculas propias (mimetismo molecular). La hiperestimulación de linfocitos B determinaría la producción de numerosos autoanticuerpos.

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas de sequedad se deben a la disfunción/atrofia glandular. La sequedad ocular y bucal está presente en más del 95% de los pacientes. La queratoconjuntivitis seca se manifiesta como sensación de «arenilla» en los ojos, dolor ocular, quemazón y fotofobia, mientras que los síntomas relacionados con la xerostomía incluyen sequedad bucal, dificultad para hablar y deglutir y la necesidad de beber líquidos con frecuencia. En la exploración de la boca puede observarse lengua depapilada, caries, queilitis y rágades. La hipertrofia parotídea se presenta en un 10%-20% de los pacientes y puede ser recurrente. Otros síntomas relacionados con la sequedad de otras mucosas son tos seca, xerodermia y dispareunia en mujeres.

La afección sistémica del SS se traduce en la existencia de las denominadas *manifestaciones extraglandulares.* Entre las manifestaciones generales destacan la fiebre y la astenia, mientras que la afección articular incluye artralgias y, en ocasiones, oligoartritis o poliartritis, que afectan sobre todo a las pequeñas articulaciones de ambas manos. Entre las manifestaciones cutáneas destacan la púrpura palpable (asociada con frecuencia a crioglobulinemia) y las lesiones cutáneas anulares (relacionadas con la presencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A). El fenómeno de Raynaud se observa en cerca del 20% de los pacientes. La afección del aparato respiratorio incluye la tos seca, la afectación bronquial y bronquiolar y la enfermedad intersticial pulmonar. La afección renal más frecuente es la acidosis tubular renal distal, aunque también se ha descrito la glomerulonefritis. Las manifestaciones del sistema nervioso más prevalentes son la neuropatía periférica y la afección de pares craneales (neuralgia del trigémino), y es infrecuente la afección del sistema nervioso central. Otras manifestaciones sistémicas incluyen sordera neurosensorial, disautonomía o cistitis intersticial. La alteración hepática más frecuente se relaciona con la presencia de procesos asociados como la infección crónica por el VHC, la cirrosis biliar primaria (CBP), la esteatosis o la hepatitis autoinmune. La complicación más grave es la aparición de un linfoma B, con un riesgo entre 10 y 44 veces superior al de la población general; la localización más frecuente son las glándulas parótidas, con frecuencia de bajo grado. Estudios prospectivos han identificado como principales factores pronósticos asociados a una peor evolución (desarrollo de linfoma y mayor mortalidad) la presencia en el momento del diagnóstico de actividad sistémica de la enfermedad (especialmente vasculitis), la hipocomplementemia y la crioglobulinemia.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Los principales datos de laboratorio incluyen elevación de la VSG, anemia normocítica, leucopenia e hipergammaglobulinemia. Respecto a los autoanticuerpos, los más frecuentes son los ANA (70%-90%) y el factor reumatoide (40%-60%); los anticuerpos anti-Ro/SS-A (52 y 60 kDa) y los anti-La/SS-B (48 kDa) son los más específicos. Estos autoanticuerpos se detectan entre el 30% y el 70% de los pacientes con SS primario, aunque pueden observarse en otras enfermedades como LES, artritis reumatoide o esclerosis sistémica. La positividad de los anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B se asocia a una mayor frecuencia de afección extraglandular, un mayor infiltrado linfocitario en la glándula salival, la existencia de alteraciones analíticas y el desarrollo de bloqueo cardíaco congénito intraútero en hijos de mujeres portadoras de anticuerpos anti-Ro. Se aconseja determinar los anticuerpos anti-Ro52 en casos de alta sospecha de la enfermedad, ya que pueden estar presentes incluso con negatividad de los ANA. La presencia de otros autoanticuerpos orienta a la asociación con otras enfermedades autoinmunes, como los títulos elevados de anti-DNA o anticuerpos anti-Sm (LES), anticuerpos anticentrómero (esclerosis sistémica limitada) o anticuerpos antimitocondriales (CBP).

La biopsia de las glándulas salivales menores muestra una infiltración linfocitaria focal constituida por células linfoplasmocitarias. En estadios más avanzados puede aparecer hiperplasia de las células del epitelio ductal y atrofia acinar. Cuando existe afección visceral, la anatomía patológica se caracteriza por infiltración linfocitaria intersticial difusa o focal.

DIAGNÓSTICO

El estudio de la afectación ocular se realiza mediante la medida de la capacidad de humidificación lagrimal (prueba de Schirmer, que consiste en la colocación de un papel secante milimetrado en el fondo del saco conjuntival de ambos ojos, y que se considera anormal cuando a los 5 min la humidificación es inferior a 5 mm en ambos ojos) y el estudio de la lesión corneal (tinciones corneales) mediante la observación con lámpara de hendidura de la captación del colorante por las células conjuntivales y corneales.

Para el estudio de la disfunción de las glándulas salivales mayores se puede determinar la capacidad de secreción de saliva, tanto basal como tras estímulos (estudio de los flujos salivales), o se puede realizar un estudio funcional y de imagen mediante gammagrafía con ^{99m}Tc.

La biopsia de glándulas salivales menores objetiva la existencia del dato histológico característico de la enfermedad, la infiltración linfocitaria focal. Su realización está especialmente indicada ante una alta sospecha clínica, pero con resultados inmunológicos negativos, y en pacientes con síndrome seco en los que se sospeche una enfermedad infiltrativa diferente al SS.

La cuantificación de la afectación sistémica de la enfermedad es un dato crucial, especialmente en el momento del diagnóstico, y debe realizarse mediante la aplicación del índice de actividad sistémica ESSDAI *(EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index).*

Los criterios clasificatorios que se deben utilizar son los propuestos por el Grupo de Consenso Europeo-Americano en 2002 (cuadro 125-1),

Cuadro 125-1 Criterios para la clasificación del síndrome de Sjögren*

SÍNTOMAS OCULARES
Una o más respuestas positivas a las siguientes preguntas:
- ¿Ha tenido molestias diarias y persistentes de sequedad ocular que duraran más de 3 meses?
- ¿Ha tenido sensación recurrente de arenilla en los ojos?
- ¿Utiliza lágrimas artificiales más de tres veces al día?

SÍNTOMAS ORALES
Una o más respuestas positivas a las siguientes preguntas:
- ¿Ha tenido sensación diaria de sequedad bucal durante más de 3 meses?
- ¿Ha tenido de forma recurrente o persistente tumefacción de alguna glándula salival en la edad adulta?
- ¿Ingiere a menudo líquidos durante las comidas?

SIGNOS OCULARES
Resultado positivo de al menos una de las dos pruebas siguientes:
- Prueba de Schirmer (< 5 mm en 5 min)
- Tinciones corneales (> 4, según la clasificación de Van Bijsterveld)

AFECCIÓN DE GLÁNDULAS SALIVALES
Resultado positivo de al menos una de las tres pruebas siguientes:
- Gammagrafía salival
- Sialografía parotídea
- Flujo salival no estimulado (< 1,5 mL en 15 min)

DATOS HISTOPATOLÓGICOS
Uno o más focos en la biopsia de glándula salival menor (el foco se define como un agregado de 50 o más células mononucleadas. El número de focos se valora en 4 mm^2 de tejido glandular)

AUTOANTICUERPOS
Presencia en suero de anticuerpos anti-Ro/SS-A y/o anti-La/SS-B

*Criterios de exclusión: linfoma previo, sida, infección por el VHC, sarcoidosis o enfermedad del injerto contra el receptor.
Se acepta que existe un síndrome de Sjögren definido cuando están presentes al menos cuatro de los seis criterios, incluyendo obligatoriamente el criterio histopatológico o el inmunológico.
Tomado de Vitali et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002;61:554-8.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico octubre 23, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

para los que se requiere la presencia de cuatro de los seis criterios, con la inclusión obligatoria del criterio inmunológico o el histológico.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras entidades que infiltran las glándulas salivales, como sarcoidosis, amiloidosis, enfermedad por IgG_4, procesos linfoproliferativos o metabólicos e infecciones víricas crónicas (VHC, HIV-1, HTLV-1).

TRATAMIENTO

No existe una terapéutica que modifique la evolución de la enfermedad. El tratamiento de la sequedad es fundamentalmente sintomático (saliva y lágrimas artificiales). La introducción del clorhidrato de pilocarpina, a dosis de 5 mg/6-8 h por vía oral, mejora la sequedad pero se asocia a un significativo porcentaje de efectos adversos (30%-40%). En casos de afección corneal grave puede utilizarse ciclosporina A tópica en forma de colirio. Para la sintomatología general y la articular se utilizan paracetamol, antiinflamatorios e hidroxicloroquina. Los glucocorticoides e inmunodepresores sólo están indicados en pacientes con afección sistémica grave, especialmente en afectación del sistema nervioso, alveolitis pulmonar, glomerulonefritis y vasculitis sistémica. Respecto a las terapias biológicas, se han obtenido buenos resultados con la utilización de terapias depletivas de células B (rituximab) en pacientes con afección sistémica grave o linfoma, mientras que el uso de fármacos anti-TNF no ha demostrado eficacia en estudios controlados.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Brito-Zerón P, Kostov B, Solans R, Fraile G, Suárez-Cuervo C, Casanovas A, et al; on behalf of the SS Study Group, GEAS-SEMI. Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. Ann Rheum Dis 2014 Nov 28. pii: annrheumdis-2014-206418. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206418.

Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, EULAR-SS task force group. Advances in the understanding and treatment of systemic complications in Sjögren's syndrome. Curr Opin Rheumatol 2014;26:520-7.

Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. JAMA 2010;304:452-60.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO Y SÍNDROMES DE SOLAPAMIENTO

R. Cervera Segura

Capítulo 126

Entre las enfermedades autoinmunes sistémicas, junto a las entidades específicas previamente descritas, existen otros cuadros clínicos de difícil clasificación que cubren un amplio espectro de posibilidades. Algunos pacientes presentan sólo escasas manifestaciones clínicas o serológicas y no reúnen los criterios propuestos para el diagnóstico de ninguna de las enfermedades específicas. Otros, en cambio, tienen manifestaciones combinadas o solapadas de varias enfermedades, si bien en algunos casos el cuadro clínico se encuentra relativamente bien definido, como sucede con la enfermedad mixta del tejido conectivo. Por último, en el extremo del espectro se encuentran ciertos pacientes con cuadros clínicos muy floridos y que reúnen, simultáneamente o a lo largo de los años, los criterios clasificatorios de varias enfermedades autoinmunes sistémicas. Ciertas estimaciones indican que hasta el 25% de los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas presenta alguno de estos cuadros clínicos indiferenciados o de solapamiento.

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

CONCEPTO

La descripción de esta enfermedad fue realizada por Sharp et al. en 1972, a raíz de la observación de un grupo de pacientes con un síndrome caracterizado por fenómeno de Raynaud, edema de las manos, sinovitis, acroesclerosis y miositis, junto a la presencia de anticuerpos anti-U1-RNP a título elevado. Afecta sobre todo a mujeres (80%), por lo general al final de la cuarta década de la vida.

CUADRO CLÍNICO

El fenómeno de Raynaud es el síntoma más precoz y persistente. Puede llegar a ser grave, con la aparición de gangrena de las puntas de los dedos. Otras manifestaciones iniciales son artralgias, tumefacción de las manos, fiebre y neuralgia del trigémino. La manifestación cutánea más característica es la esclerodactilia, con tumefacción de los dedos en forma de salchicha e hinchazón del dorso de las manos. También es muy frecuente la artritis (80%-90%), que puede ser erosiva y deformante. Suele ser simétrica y afecta sobre todo a las articulaciones interfalángicas proximales y las metacarpofalángicas, las muñecas y las rodillas. Más de la mitad de los pacientes presenta miositis.

Los pulmones se afectan aproximadamente en el 60%-80% de los pacientes. La DLCO está alterada en la mayoría de los casos y en ocasiones aparecen pleuritis, fibrosis pulmonar difusa e hipertensión pulmonar. Alrededor del 40% de los pacientes desarrolla pericarditis y también se han observado alteraciones de la conducción cardíaca, miocarditis e insuficiencia cardíaca congestiva. Las anomalías en el tracto gastrointestinal son similares a las de la esclerodermia. En un 50% de los casos puede producirse afectación renal en forma de glomerulonefritis (GMN) de tipo mesangial, membranosa o proliferativa. Alrededor del 55% de los pacientes presenta anomalías neuropsiquiátricas en el curso de la enfermedad. La meningitis aséptica y la neuralgia del trigémino son las alteraciones neurológicas más frecuentes.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

La VSG es un indicador de actividad de la enfermedad. Aproximadamente, el 75% de los pacientes presenta anemia e hipergammaglobulinemia. Los marcadores serológicos característicos son los anticuerpos anti-U1-RNP, que se detectan a títulos elevados. Se observan también ANA con patrón moteado. El FR está presente en el 25% de los casos.

DIAGNÓSTICO

Dado que los pacientes con esta enfermedad pueden presentar muchas manifestaciones de «solapamiento», el diagnóstico debe basarse en el cumplimiento de varios criterios (cuadro 126-1). No obstante, debe sospecharse esta enfermedad si aparecen las manifestaciones clínicas centrales en ausencia de anticuerpos anti-U1-RNP, los cuales pueden aparecer con posterioridad.

PRONÓSTICO

En muchos pacientes, el cuadro clínico de esta enfermedad evoluciona hacia el desarrollo de esclerosis sistémica o, más raras veces, de LES. Puede observarse la desaparición de los anticuerpos anti-U1-RNP. El pronóstico depende de la naturaleza y la gravedad de la afección de los órganos principales. Las complicaciones graves más frecuentes son hipertensión pulmonar, miocarditis e hipertensión renovascular.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 126-1 Criterios diagnósticos de la enfermedad mixta del tejido conectivo

CRITERIOS SEROLÓGICOS
Anticuerpos anti-U1-RNP positivos a títulos elevados

CRITERIOS CLÍNICOS
Edema de las manos
Sinovitis
Miositis
Fenómeno de Raynaud
Acrosclerosis

REQUISITOS PARA EL DIAGNÓSTICO
Cumplir el criterio serológico más tres criterios clínicos (la asociación de edema de las manos, fenómeno de Raynaud y acrosclerosis requiere, además, al menos uno de los otros dos criterios)

Tomado de Alarcón-Segovia y Cardiel, 1989.

TRATAMIENTO

En general, estos pacientes requieren el mismo tratamiento que los que padecen LES o esclerosis sistémica con manifestaciones clínicas similares. La mayoría responde a la prednisona, a una dosis inicial de 15-30 mg/día. Por lo general, se produce mejoría en las manifestaciones inflamatorias, como miositis, artritis, serositis o tumefacción de las manos. Sin embargo, las manifestaciones esclerodermiformes, como engrosamiento de la piel, esofagitis o fenómeno de Raynaud, suelen ser persistentes y no responden al tratamiento glucocorticoide. La forma florida de enfermedad mixta del tejido conectivo suele ser más resistente al tratamiento y puede requerir el empleo de inmunodepresores (ciclofosfamida, azatioprina o micofenolato). La gravedad de la inflamación articular puede llegar a necesitar un tratamiento similar al utilizado en la artritis reumatoide. La hipertensión pulmonar puede responder al tratamiento inmunodepresor.

ENFERMEDAD INDIFERENCIADA DEL TEJIDO CONECTIVO

Este término se utiliza para clasificar a los pacientes con una enfermedad sistémica, generalmente caracterizada por la presencia de artralgias, fenómeno de Raynaud, xerostomía, xeroftalmia, edema de las manos, mialgias y, en ocasiones, acrosclerosis o artritis, junto a la detección de algún autoanticuerpo no específico de órgano. Algunos de estos pacientes (10%-30%) evolucionan en 2 o 3 años a una enfermedad definida, pero la mayoría presenta una estabilidad clínica que se suele controlar satisfactoriamente con antiinflamatorios, antimaláricos o dosis bajas de glucocorticoides.

SÍNDROME SIMILAR AL LUPUS *(LUPUS-LIKE)* O LUPUS PROBABLE

Estos términos se han introducido para designar a los pacientes que presentan algunas manifestaciones habituales del LES, como artritis no erosiva, eritema malar, fotosensibilidad, linfocitopenia o ANA, pero que sólo reúnen dos o tres criterios del *American College of Rheumatology* para la clasificación de esta enfermedad. La mayoría de estos pacientes (60%-70%) desarrolla otras manifestaciones del LES en los años siguientes.

SÍNDROME ANTISINTETASA

Se caracteriza por la asociación de miopatía inflamatoria idiopática, neumopatía intersticial y anticuerpos antisintetasa como el dirigido contra el antígeno Jo-1 (histidil-tRNA-sintetasa). Otras manifestaciones presentes en estos pacientes son el fenómeno de Raynaud, artritis y fiebre. Es característica la presencia de hiperqueratosis en la cara lateral de los dedos de las manos («manos de mecánico»). El tratamiento debe ser enérgico si existe alveolitis, con glucocorticoides e inmunodepresores, para intentar evitar la evolución a fibrosis pulmonar.

SÍNDROMES DE SOLAPAMIENTO

Ciertos pacientes presentan, de forma simultánea o consecutiva, dos o más enfermedades autoinmunes sistémicas. Es muy frecuente la asociación del síndrome de Sjögren o de un síndrome antifosfolipídico con otras enfermedades autoinmunes sistémicas. Se ha descrito también la asociación de LES y artritis reumatoide («rupus»), de LES y dermatomiositis, de esclerosis sistémica y artritis reumatoide o de polimiositis y esclerosis sistémica asociados a la presencia del anticuerpo PM-Scl. También de esclerodermia limitada y cirrosis biliar primaria *(síndrome de Reynolds)*. En ocasiones se ha observado asimismo que en algunos pacientes se produce la transición de una enfermedad a otra, como LES que evoluciona a esclerosis sistémica o a una vasculitis.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Alarcón-Segovia D, Cardiel MH. Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Study of 593 patients. J Rheumatol 1989;16:328-34.

Mosca M, Tani C, Neri C, Baldini C, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD). Autoimmun Rev 2006;6:1-4.

Pope JE. Scleroderma overlap syndromes. Curr Opin Rheumatol 2002;14:704-10.

Tani C, Carli L, Vagnani S, Talarico R, Baldini C, Mosca M, et al. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease. J Autoimmun 2014;48-49:46-9.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

Capítulo 127

M. Khamashta

CONCEPTO

El síndrome antifosfolipídico o de Hughes, descrito en 1983, se caracteriza por la aparición de trombosis, tanto arteriales como venosas, abortos de repetición o muerte fetal, entre otras manifestaciones, junto a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos. Afecta sobre todo a las mujeres (80%) y aunque puede aparecer a cualquier edad, es más habitual entre los 20 y los 40 años. Este síndrome es más frecuente en pacientes afectados de LES, pero también se ha descrito asociado a otras enfermedades, fundamentalmente de naturaleza autoinmune, y en individuos sin ninguna otra afección (cuadro 127-1).

PATOGENIA

Se cree que los anticuerpos podrían producir los fenómenos trombóticos como consecuencia de su interacción con los fosfolípidos unidos a proteínas expresadas en las membranas de las células endoteliales y de las plaquetas y provocar su activación. Para esta unión se requiere además la presencia de un cofactor sérico, identificado como la β_2-glucoproteína I. También la protrombina puede participar como cofactor para el anticoagulante lúpico. Otros mecanismos implicados son la alteración del equilibrio prostaciclina/tromboxano, la inhibición de mecanismos anticoagulantes (proteína C/S o de la antitrombina) o de la fibrinólisis, así como la interferencia con la acción de la anexina A5.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 127-1 Enfermedades y situaciones en las que se han detectado anticuerpos antifosfolipídicos

- Enfermedades inmunológicas
  - Lupus eritematoso sistémico
  - Síndrome lúpico inducido por fármacos (quinidina, fenotiazinas, hidralazina)
  - Enfermedad mixta del tejido conectivo
  - Dermatomiositis
  - Vasculitis
  - Síndrome de Sjögren
  - Anemia hemolítica autoinmune
  - Púrpura trombocitopénica idiopática
  - Púrpura trombótica trombocitopénica
  - Tiroiditis de Hashimoto
  - Miastenia grave
- Enfermedades infecciosas
  - Mononucleosis infecciosa y otras viriasis
  - Lepra
  - Tuberculosis
  - Sífilis
  - Enfermedad de Lyme
  - Rickettsiosis
  - Sida
- Enfermedades neoplásicas
  - Mieloma múltiple
  - Enfermedad de Hodgkin y otros linfomas
  - Carcinomas (colon, cérvix, próstata)
- Otras enfermedades
  - Aterosclerosis
  - Mielofibrosis
  - Síndrome de Sneddon
  - Diabetes mellitus
  - Linfedema congénito
  - Condromalacia
  - Enfermedad de Degos
  - Enfermedad de von Willebrand
  - Síndrome de Guillain-Barré
  - Anemia drepanocítica
- Embarazo y esterilidad
- Individuos aparentemente sanos

CUADRO CLÍNICO

Los fenómenos trombóticos más habituales son las trombosis venosas profundas en las extremidades, que a menudo se complican con tromboembolias pulmonares, seguidas en frecuencia por las trombosis arteriales cerebrales, que se manifiestan en forma de AVC o demencia multiinfártica. Pueden aparecer también trombosis en cualquier otro territorio vascular. Las trombosis de las arterias renales y las lesiones intravasculares renales pueden provocar la tríada característica de hipertensión, proteinuria e insuficiencia renal.

Las muertes embriofetales constituyen otro fenómeno importante y se producen en cualquier período del embarazo, aunque son más características en el segundo y el tercer trimestre. Se atribuyen a alteraciones en la circulación y trombosis de los vasos placentarios y fetales, así como a la acción inhibitoria de estos anticuerpos sobre la anexina A5.

Otras manifestaciones del síndrome son trombocitopenia, anemia hemolítica, lesiones valvulares cardíacas, hipertensión pulmonar, *livedo reticularis,* toxemia gravídica y diversas alteraciones neurológicas (mielitis transversa, epilepsia, déficit cognitivo, corea y síndrome de Guillain-Barré). Algunos pacientes pueden desarrollar un cuadro trombótico multisistémico (fundamentalmente con afección renal, pulmonar, cardíaca y neurológica) de curso muy grave y denominado *síndrome antifosfolipídico catastrófico.*

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Los marcadores serológicos de este síndrome son los anticuerpos antifosfolipídicos. Su presencia puede detectarse mediante pruebas coagulométricas (anticoagulante lúpico) o inmunológicas (anticuerpos anticardiolipina y anti-β_2-glucoproteína I).

Las técnicas inmunológicas, como el enzimoinmunoanálisis, permiten la detección directa de estos anticuerpos y son más sensibles. Estas técnicas han permitido el reconocimiento de anticuerpos contra fosfolípidos de carga negativa, como la cardiolipina, que son los que se detectan con mayor frecuencia. Recientemente se ha desarrollado la técnica de detección de anticuerpos dirigidos de forma específica frente al dominio I de la β_2-glucoproteína I. Si se confirman los resultados experimentales preliminares, estos anticuerpos pueden identificar a los individuos con un mayor riesgo de sufrir complicaciones tromboembólicas.

En algunos pacientes se hallan anticuerpos antifosfolipídicos únicamente por una de estas técnicas, debido a la heterogeneidad de dichos anticuerpos. Por esta razón, cuando se sospecha la existencia de este síndrome es preciso determinar simultáneamente al menos los anticuerpos anticardiolipina y el anticoagulante lúpico.

DIAGNÓSTICO

Debe basarse en el cumplimiento de una serie de criterios clínicos y biológicos (tabla 127-1).

TRATAMIENTO

Dada la morbilidad y la mortalidad potencial en la recurrencia de AVC o trombosis venosas con tromboembolias pulmonares, se aconseja la administración de anticoagulantes, heparina en el

Tabla 127-1 Criterios de clasificación del síndrome antifosfolipídico

CLÍNICOS	LABORATORIO
TROMBOSIS	Anticoagulante lúpico
Venosa, arterial o de pequeño vaso en cualquier territorio	Anticuerpos anticardiolipina (IgG y/o IgM) a título medio o alto
MORBILIDAD EN EL EMBARAZO	Anticuerpos anti-β_2-glucoproteína I (IgG y/o IgM) a título medio o alto
Una o más muertes inexplicadas a partir de la décima semana de gestación, con feto normal	
Parto prematuro en la semana 34 del embarazo o anteriores por preeclampsia o insuficiencia placentaria	
Tres o más abortos espontáneos, consecutivos y no justificados por otros mecanismos antes de la décima semana de gestación, y excluidas causas cromosómicas maternas o paternas, u hormonales o anatómicas maternas	
DIAGNÓSTICO	
Un dato clínico y uno analítico	
Las pruebas de laboratorio deben ser positivas en dos o más ocasiones, en un intervalo superior a 12 semanas	

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

episodio agudo y posteriormente dicumarínicos durante períodos prolongados. Se recomienda que los pacientes que sufren trombosis arteriales reciban tratamiento combinado con anticoagulantes orales y antiagregantes o bien anticoagulación de mayor intensidad a la habitual. Otras terapéuticas inmunodepresoras deben reservarse sólo para el tratamiento de la enfermedad autoinmune de base, si esta lo requiere.

Para el tratamiento de las mujeres con antecedentes de abortos de repetición es recomendable la administración de ácido acetilsalicílico (75-125 mg/día), si existe la posibilidad de administrarlo antes de la concepción y durante todo el embarazo. Sin embargo, algunos autores recomiendan asociar desde un inicio heparina de bajo peso molecular. En las mujeres que presentan antecedentes de trombosis, la utilización de heparina de bajo peso molecular, junto con ácido acetilsalicílico, es la pauta más recomendable. En la forma catastrófica, además de la anticoagulación deben administrarse glucocorticoides y asociarse plasmaféresis. En la actualidad no parece necesario tratar a los pacientes con anticuerpos pero sin manifestaciones clínicas, a no ser que tengan un LES o un perfil de anticuerpos antifosfolipídicos de alto riesgo (presencia mantenida de anticoagulante lúpico, especialmente si se acompaña de anticuerpos anticardiolipina y anti-β_2-glucoproteína I), en cuyo caso se recomienda el tratamiento profiláctico con ácido acetilsalicílico. El control estricto de los factores de riesgo vascular presentes se considera primordial.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cervera R, Serrano R, Pons Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, De Ramon E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-Year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. Ann Rheum Dis 2015;74:1011-8.

Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006;4: 295-306.

Sciascia S, Khamashta MA, D'Cruz DP. Targeted therapy in antiphospholipid syndrome. Curr Opin Rheumatol 2014;26:269-75.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

VASCULITIS

Capítulo 128

J. Á. Bosch Gil | M.ª C. Cid Xutglà | R. Solans Laqué | A. Selva O'Callaghan | R. Cervera Segura | M. Ramos Casals | G. J. Pons-Estel | B. A. Pons-Estel

GENERALIDADES

J. Á. Bosch Gil

CONCEPTO

El espectro de las vasculitis es muy heterogéneo e incluye diversos síndromes y enfermedades con evolución muy variable que tienen como característica común la inflamación, y a veces necrosis, de la pared de los vasos sanguíneos. La capacidad de respuesta de los vasos a las agresiones es limitada. El aumento de permeabilidad puede causar edema y púrpura; el debilitamiento de la pared arterial favorece la formación de aneurismas o su ruptura con hemorragia y la proliferación de la íntima o la trombosis puede causar estenosis u oclusión con isquemia e infarto tisular. Las vasculitis pueden aparecer de forma primaria sin causa identificada o, de forma secundaria, asociadas a algún agente infeccioso, farmacológico o a alguna enfermedad neoplásica o del tejido conectivo.

EPIDEMIOLOGÍA

Las vasculitis son infrecuentes. El aumento de casos comunicado en los últimos años se debe en parte a su mejor conocimiento por los clínicos, a la determinación de los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) para la identificación de ciertos tipos de vasculitis y, probablemente también, a un aumento real de su incidencia. En España, la incidencia de vasculitis primarias se estima en 115 casos por millón de habitantes y año, y la de las vasculitis secundarias, en 26 casos por millón de habitantes y año.

ETIOPATOGENIA

La etiología de la mayoría de las vasculitis es desconocida y, si bien en alguna ocasión se ha podido responsabilizar a ciertos agentes infecciosos o farmacológicos, en la mayoría de los casos la evidencia es circunstancial. Se han comunicado agrupaciones familiares de granulomatosis con poliangitis (Wegener), poliangitis microscópica, enfermedad de Takayasu o enfermedad de Behçet. Los portadores del alelo HLA-DRB1*04 tienen un riesgo relativo incrementado de padecer arteritis de células gigantes. La enfermedad de Behçet también es más frecuente y grave entre individuos portadores del alelo HLA-B51. El alelo HLA-DRB4 puede ser un factor de riesgo para la granulomatosis eosinofílica con poliangitis (Churg-Strauss). Los déficits genéticos de ciertos inhibidores de proteinasas (p. ej., α_1-antitripsina) se asocian a formas más graves de vasculitis. En las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (VAA) los factores infecciosos (particularmente *S. aureus*), ambientales (exposición al sílice) y ciertos fármacos (propiltiouracilo, minociclina) también parecen desempeñar un papel etiopatogénico. En la patogenia de las vasculitis pueden intervenir diversos mecanismos lesionales (depósito de inmunocomplejos, respuestas patológicas de las células T con activación de los macrófagos, agresión directa de las células endoteliales por anticuerpos, agentes infecciosos o células tumorales, citocinas y moléculas de adhesión celular) que, modulados por factores endocrinos y genéticos, tienen como resultado la inflamación y el debilitamiento de la pared vascular, la oclusión de su luz y la aparición de necrosis e isquemia tisular.

CLASIFICACIÓN

Aunque los cuadros vasculíticos se clasifican a menudo según el tamaño o el tipo de vasos afectados, en la práctica son frecuentes las superposiciones. La propuesta surgida en la Conferencia de Consenso de Chapel Hill (CHCC, 2012) sobre la nomenclatura de las vasculitis figura en el cuadro 128-1, y su definición se recoge en los apartados correspondientes.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas varían según la localización y el tamaño de los vasos afectados. La claudicación de las extremidades, la ausencia de pulsos, los soplos vasculares, las asimetrías en la presión arterial y la dilatación aórtica son características de las vasculitis de grandes vasos. En las de tamaño medio son frecuentes nódulos cutáneos, úlceras, *livedo reticularis,* gangrena digital, multineuritis y presencia de microaneurismas. La púrpura palpable, la urticaria, la glomerulonefritis, la hemorragia alveolar, la escleritis, la episcleritis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 128-1 Nombres adoptados para las vasculitis en la Conferencia de Consenso de Chapel Hill (2012)

VASCULITIS DE VASOS GRANDES
Arteritis de Takayasu
Arteritis de células gigantes

VASCULITIS DE VASOS MEDIANOS
Poliarteritis nudosa
Enfermedad de Kawasaki

VASCULITIS DE VASOS PEQUEÑOS
Vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA)
- Poliangitis microscópica
- Granulomatosis con poliangitis (Wegener)
- Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (Churg-Strauss)

Vasculitis mediada por inmunocomplejos
- Enfermedad por anticuerpos antimembrana basal (anti-GBM)
- Vasculitis crioglobulinémica
- Vasculitis IgA (Schönlein-Henoch)
- Urticaria vasculítica hipocomplementémica

VASCULITIS DE VASOS VARIABLES
Enfermedad de Behçet
Síndrome de Cogan

VASCULITIS DE ÓRGANO AISLADO
Angitis cutánea leucocitoclástica
Arteritis cutánea
Vasculitis primaria del sistema nervioso central
Aortitis aislada
Otras

VASCULITIS ASOCIADAS A ENFERMEDAD SISTÉMICA
Vasculitis lúpica
Vasculitis reumatoide
Vasculitis sarcoide
Otras

VASCULITIS ASOCIADAS CON UNA PROBABLE ETIOLOGÍA
Vasculitis crioglobulinémica asociada al virus de la hepatitis C
Vasculitis asociada al virus de la hepatitis B
Aortitis asociada con la sífilis
Vasculitis inmune por fármacos (asociada o no a ANCA)
Vasculitis neoplásica
Otras

y la uveítis constituyen manifestaciones propias de las vasculitis de vasos pequeños. En cualquiera de los casos puede haber fiebre, pérdida de peso, fatiga, malestar general, artralgias o artritis. Las pruebas de laboratorio nos informan de la repercusión orgánica del síndrome vasculítico y, en ocasiones, nos ayudan a excluir otros procesos (infecciosos, autoinmunes o neoplásicos). La única prueba definitiva de la existencia de una vasculitis es la evidencia histológica de la misma. El patrón de necrosis de los órganos afectados, la presencia de granulomas o no y la composición del infiltrado permiten delimitar las posibilidades diagnósticas. Las claves principales para el diagnóstico de un trastorno vasculítico específico son el patrón de afección orgánica y determinados hallazgos de laboratorio. La evaluación inicial de los pacientes en los que se sospecha una vasculitis debe incluir una historia clínica detallada sobre exposición a fármacos y factores de riesgo para infección por VHB, VHC y HIV, entre otras. Además, la identificación de alguna enfermedad reumática subyacente (p. ej., artritis reumatoide, lupus eritematoso) puede tener implicaciones terapéuticas relevantes.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

Los determinantes más importantes para el pronóstico y la elección del tratamiento son la extensión, la gravedad y la velocidad de progresión de la afección visceral junto con la historia natural del síndrome específico. Las formas más virulentas de vasculitis son susceptibles de tratamiento y tienen una considerable morbimortalidad si no se tratan. En casos con vasculitis graves que amenazan la vida, el tratamiento inicial a corto-medio plazo con glucocorticoides a altas dosis debe complementarse ya desde el comienzo con un tratamiento inmunodepresor a largo plazo. Los modernos protocolos terapéuticos han convertido a muchas de estas vasculitis en enfermedades crónicas con remisiones y recaídas. El tratamiento de las vasculitis moderadas, lentamente progresivas o autolimitadas es más problemático. El riesgo de una exposición a fármacos tóxicos durante mucho tiempo debe compararse con los beneficios que puedan obtenerse. La naturaleza tóxica de muchos de los tratamientos para las vasculitis graves subraya la necesidad de asegurar el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Pérez-Bocanegra C, Selva O'Callaghan A, Simeón-Aznar C, Vilardell-Tarrés M. Paraneoplastic vasculitis associated with solid organ tumors. Report of fifteen cases with review of the literature. J Rheumatology 2008;35:294-304.

VASCULITIS DE GRANDES VASOS

M.ª C. Cid Xutglà

Las arteritis de grandes vasos son vasculitis granulomatosas que afectan fundamentalmente a la aorta y sus ramas de calibre grande y mediano. Las entidades más características son la arteritis de células gigantes y la enfermedad de Takayasu.

ARTERITIS DE TAKAYASU

Concepto

Es una vasculitis granulomatosa que afecta sobre todo a la aorta y sus ramas principales. Predomina en mujeres asiáticas durante la segunda y la tercera décadas de la vida. Su incidencia en la raza blanca se estima en 2,6 por millón de habitantes y por año. Su etiopatogenia no se conoce.

Anatomía patológica

Las lesiones se distribuyen fundamentalmente en la aorta y los troncos supraaórticos. También se afectan con frecuencia las arterias pulmonares, femorales, renales, mesentéricas, coronarias y vertebrales. Se caracteriza por un infiltrado linfomonocitario con formación de granulomas y presencia esporádica de células gigantes. En estadios más avanzados existe fibrosis de la túnica media y la luz se halla reducida de manera segmentaria por una hiperplasia de la íntima.

Cuadro clínico

La enfermedad se instaura de manera insidiosa, y es habitual un retraso diagnóstico de meses e incluso años tras la aparición de los primeros síntomas. El 70%-80% de los pacientes presenta soplos vasculares, disminución de pulsos y claudicación intermitente de extremidades. En el 30%-60% de los casos hay hipertensión arterial, que puede deberse a estenosis de arteria renal, pérdida de elasticidad aórtica o estenosis de aorta torácica. Es también frecuente la aparición de cefalea y vértigo. Otras complicaciones más graves son: accidente vascular cerebral, amaurosis fugaz o permanente, hipertensión pulmonar, cardiopatía isquémica y disfunción valvular aórtica. Aproximadamente el 50% de los pacientes presenta manifestaciones sistémicas en forma de artralgias, mialgias, febrícula y pérdida de peso. En algunos casos puede aparecer un eritema nudoso.

Exploraciones complementarias

El 50%-70% de los pacientes presenta elevación de la VSG y de los reactantes de fase aguda durante los períodos de actividad.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece, ante un cuadro clínico compatible, mediante técnicas de imagen que ponen en evidencia las alteraciones características: estenosis vasculares, dilataciones y circulación colateral (fig. 128-1). La angio-RM es la exploración de elección, ya que proporciona información no sólo sobre la permeabilidad de la luz vascular sino sobre el grosor y características de la pared arterial, no produce radiación y no es invasiva. La arteriografía convencional se reserva actualmente para casos en que existen dudas sobre la magnitud de una estenosis, ya que su resolución es superior para evaluar la luz vascular, cuando se plantea la posibilidad de realizar una angioplastia o para medir la presión arterial central cuando existen estenosis importantes en las extremidades que impiden una determinación fidedigna.

Pronóstico

El control y el tratamiento a largo plazo son complejos debido a la tendencia de la enfermedad a recurrir, a las complicaciones derivadas de un tratamiento inmunodepresor a largo plazo y a que, en ocasiones, las estenosis vasculares progresan a pesar de este tratamiento. Es difícil evaluar clínicamente la actividad de la enfermedad y es necesario practicar pruebas de imagen periódicas. Se está evaluando la utilidad de la RM y otras técnicas de imagen como la tomografía por emisión de positrones para distinguir entre la existencia de inflamación activa y fibrosis cicatricial en la pared de los grandes vasos. La mortalidad directamente relacionada con la enfermedad es inferior al 10%, pero la morbilidad secundaria a ella o al tratamiento se incrementa a lo largo de los años.

Tratamiento

Más del 90% de los pacientes responde inicialmente al tratamiento con prednisona (60 mg/día con reducción paulatina), las manifestaciones sistémicas desaparecen y la sintomatología vascular remite o mejora. No obstante, la remisión se mantiene en sólo el 20% de los pacientes. Más del 70% requiere la adición de otros fármacos inmunodepresores y tratamiento prolongado con dosis bajas de glucocorticoides. El metotrexato p.o. o s.c. a dosis de 15-25 mg semanales, la azatioprina a dosis de 1,5-2 mg/kg de peso y día o el micofenolato de mofetilo (2-3 g/día) son los fármacos más utilizados. En casos refractarios pueden ser útiles los bloqueantes de TNF, tocilizumab e incluso al rituximab.

El 20% de los enfermos nunca alcanza la remisión completa, y sus lesiones progresan a pesar del tratamiento. En el 50% de los casos se requieren procedimientos de revascularización (angioplastia o cirugía derivativa) por hipertensión vasculorrenal grave, afección de las arterias carótidas o vertebrales, isquemia de extremidades o lesión coronaria. Estos procedimientos deben realizarse si es posible cuando los pacientes están en remisión. El índice de reestenosis es superior al observado en las revascularizaciones realizadas por aterosclerosis.

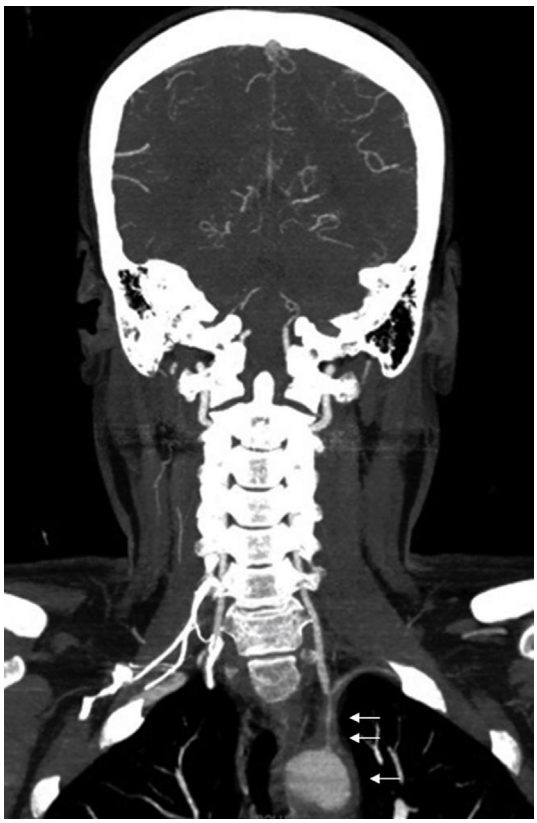


Figura 128-1 Engrosamiento de la pared aórtica y tronco braquicefálico con estenosis de su luz en una paciente con enfermedad de Takayasu (angio-TC) *(flechas)*.

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

Epidemiología

La arteritis de células gigantes afecta predominantemente a individuos de raza blanca mayores de 50 años. Su máxima incidencia ocurre en la octava década de la vida y es unas dos veces más frecuente en la mujer que en el varón. La incidencia anual de la arteritis temporal en los países anglosajones es de 17-24 casos nuevos por 100 000 habitantes por año, con una prevalencia próxima al 1% en individuos de edad avanzada. La incidencia calculada en España es de 6/100 000 habitantes y año.

Anatomía patológica

La pared arterial está ocupada por un infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos y macrófagos que adoptan una organización granulomatosa. Es frecuente la presencia de células gigantes multinucleadas. El infiltrado se localiza preferentemente en la adventicia y en la zona de unión entre la íntima y la media con fragmentación de la lámina elástica interna aunque a menudo abarca todo el grosor de la pared. La luz vascular se encuentra reducida por una hiperplasia de la íntima. En ocasiones las lesiones no están plenamente desarrolladas y se observan sólo infiltrados adventiciales. Aunque la afección de las ramas de las carótidas y de las arterias vertebrales es la que tiene mayor expresividad clínica, en estudios necrópsicos y de imagen se ha comprobado que en un alto porcentaje de casos hay compromiso de la aorta y sus ramas principales.

Etiopatogenia

La etiología es desconocida. Existe predisposición genética a padecer la enfermedad, y varios estudios coinciden en señalar una mayor prevalencia de alelos DRB1*04 del sistema HLA en los pacientes que en la población general.

El infiltrado inflamatorio se halla compuesto fundamentalmente por macrófagos y linfocitos T de fenotipo CD4 que expresan en proporción variable marcadores de activación inmunológica y exhiben una diferenciación funcional de tipo *helper* 1 (Th1) y 17 (Th17). Existen expansiones clonales de una minoría de los linfocitos infiltrantes, hecho que sugiere que la enfermedad se produce a consecuencia de una respuesta antigénica específica. La respuesta vascular a los mediadores liberados por los leucocitos infiltrantes es prominente e incluye fenómenos de neovascularización y expresión de moléculas de adhesión endotelial para los leucocitos, procesos que amplifican la inflamación vascular. Finalmente se produce una hiperplasia de la íntima con reducción de la luz vascular que puede condicionar la aparición de fenómenos isquémicos.

Cuadro clínico

La sintomatología puede aparecer de manera repentina o de forma insidiosa. Con frecuencia, la enfermedad lleva varias semanas de evolución en el momento del diagnóstico debido a que, en ocasiones, las manifestaciones iniciales son inespecíficas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones craneales

La cefalea es uno de los síntomas más característicos de la enfermedad y se halla presente en el 60%-98% de los casos. Suele ser de instauración reciente o de características distintas a las habituales. Con frecuencia se acompaña de dolorimiento en el cuero cabelludo y de algias faciales atípicas o en las zonas occipital o cervical. La claudicación mandibular, aunque se ha observado también en otros procesos (amiloidosis, vasculitis necrosantes), es muy característica y refuerza la sospecha diagnóstica.

Pueden hallarse anomalías en la exploración física de las arterias temporales: el endurecimiento y la disminución o ausencia de pulso a la palpación de las arterias temporales superficiales u otras arterias craneales constituyen datos clínicos importantes (fig. 128-2). La presencia de signos inflamatorios es menos frecuente pero altamente específica. La pérdida de visión unilateral o bilateral es una de las complicaciones más graves de la arteritis temporal. Se produce como consecuencia de la neuritis óptica isquémica anterior, por afección de las arterias ciliares posteriores y, con menor frecuencia, por oclusión de la arteria central de la retina. La pérdida de visión puede ser total (amaurosis) o consistir en reducciones del campo visual (hemianopsias o cuadrantanopsias). Suele ser de aparición brusca y en ocasiones se halla precedida por episodios de pérdida de visión transitoria (amaurosis fugaz) o diplopía. Aproximadamente el 15%-20% de los pacientes sufre defectos visuales permanentes. También puede ocurrir pérdida de audición y disfunción vestibular.

Entre un 3%-6% de los pacientes desarrolla infartos cerebrales a consecuencia de la enfermedad. Con frecuencia son múltiples y conllevan una discapacidad y una mortalidad elevada.

Afección de otros territorios vasculares

La aplicación de técnicas de imagen ha demostrado que la afección de la aorta o sus ramas ocurre en un 70% de los casos. Con frecuencia esta afección es asintomática pero puede conllevar complicaciones habitualmente tardías. Durante el seguimiento, aproximadamente la cuarta parte de los pacientes desarrolla aneurisma/dilatación de la aorta torácica. La disección aórtica es menos frecuente, pero conlleva una elevada mortalidad. Un 10%-15% de pacientes presentan síntomas derivados de la estenosis de los grandes vasos, fundamentalmente claudicación intermitente de extremidades. La afección clínicamente aparente de las arterias coronarias y mesentéricas es poco frecuente.

Polimialgia reumática

Aproximadamente el 40%-60% de los pacientes presenta en algún momento de su evolución polimialgia reumática, síndrome clínico caracterizado por dolor en las cinturas escapular y pelviana. El dolor se exacerba con la movilización y se acompaña de una notable rigidez, especialmente matutina. El sustrato morfológico es una sinovitis, bursitis o tenosinovitis que afecta principalmente a las articulaciones proximales. Estas anomalías pueden detectarse mediante ecografía o RM y sirven para diferenciarla de otros procesos que pueden cursar con dolor y rigidez de cinturas. La biopsia muscular no muestra alteraciones específicas. Puede preceder en varios meses, coincidir o aparecer posteriormente a la sintomatología craneal típica de la arteritis de células gigantes. Los enfermos con polimialgia pueden presentar sinovitis periférica, habitualmente oligoarticular. En estos casos es importante descartar una artritis reumatoidea de inicio tardío. La polimialgia reumática puede existir como entidad propia sin inflamación vascular. Es más frecuente que la arteritis de células gigantes, con una incidencia de 50-77/100 000 habitantes y año y una prevalencia del 1%-3,5% en individuos mayores de 65 años.

Manifestaciones sistémicas

La arteritis de células gigantes y la polimialgia reumática tienen con frecuencia una importante repercusión sobre el estado general, con astenia, anorexia, pérdida de peso y depresión. Más de la mitad de los pacientes presenta fiebre o febrícula. En ocasiones, las manifestaciones craneales son leves o transitorias y la fiebre es el signo más llamativo. La arteritis de células gigantes es uno de los diagnósticos que se debe considerar ante un anciano con fiebre de origen desconocido. Estudios recientes apuntan que los pacientes con una respuesta inflamatoria sistémica muy intensa tienen un riesgo inferior de desarrollar complicaciones isquémicas, pero son más resistentes al tratamiento y sufren más recurrencias.

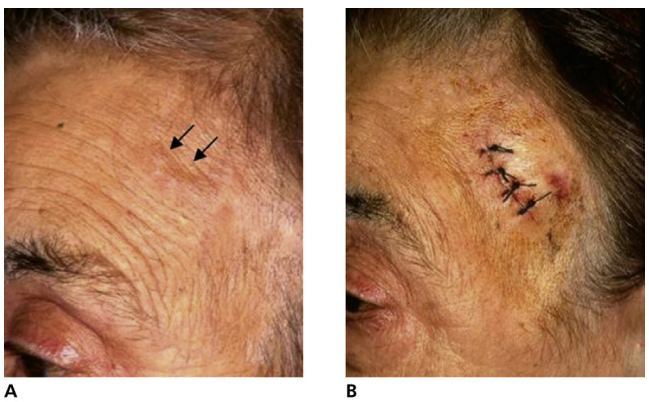
Exploraciones complementarias

Es muy característica la elevación de la VSG, con frecuencia cercana a 100 mm en la primera hora, tanto en la arteritis de células gigantes como en la polimialgia reumática. Destaca también un aumento en la concentración plasmática de las proteínas de fase aguda como la PCR. Es común la presencia de anemia por bloqueo medular y trombocitosis. Puede detectarse aumento de gamma-glutamil-transpeptidasa y fosfatasa alcalina hepática.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo se establece mediante biopsia de la arteria temporal superficial que debe realizarse siempre que se sospeche la enfermedad. Es un procedimiento inocuo y de elevada sensibilidad y especificidad cuando se selecciona cuidadosamente la zona que se va a someter a biopsia. Debe extirparse un fragmento de 2-3 cm y hay que examinar numerosas secciones histológicas. La ausencia de alteraciones histológicas no excluye totalmente el diagnóstico debido a que las lesiones pueden ser segmentarias. La ecografía dúplex puede demostrar alteraciones muy sugestivas (halo hipoecoico) y permite la exploración de territorios vasculares adicionales; la angio-TC, la angio-RM o la PET pueden demostrar afectación de grandes vasos.

En casos con biopsia negativa, podría admitirse el diagnóstico clínico si se sospecha fuertemente la enfermedad, se han excluido otros procesos, los pacientes cumplen criterios de clasificación del *American College of Rheumatology* (cuadro 128-2), actualmente en revisión, y la respuesta a los glucocorticoides es rápida, completa y duradera. El diagnóstico de polimialgia reumática es fundamentalmente clínico, por lo que requiere la exclusión cuidadosa de procesos que pueden



A B

Figura 128-2 **A.** Arteria temporal prominente en una paciente con arteritis temporal *(flechas)*. **B.** La biopsia de la arteria temporal superficial es el procedimiento más sensible y específico para el diagnóstico.

Cuadro 128-2 Criterios del *American College of Rheumatology* para la clasificación de la arteritis temporal*

Edad ≥ 50 años
Cefalea de aparición reciente o características distintas a las habituales
Anomalías en la exploración física de las arterias temporales (dolor a la palpación o disminución de pulso)
Elevación de la VSG
Biopsia arterial con inflamación vascular constituida por células mononucleadas o inflamación granulomatosa, con presencia frecuente de células gigantes

*Un paciente con vasculitis puede clasificarse como arteritis temporal si cumple al menos tres de los cinco criterios con una sensibilidad del 93,5% y una especificidad del 91,2%.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 128-1 Criterios de la *European League Against Rheumatic Diseases* y del *American College of Rheumatology* para la clasificación de la polimialgia reumática (PMR)

Se consideran criterios obligatorios: a) edad ≥ 50 años; b) dolor bilateral en hombros, y c) elevación de PCR o VSG*	
Rigidez matutina de duración superior a 45 min	2 puntos
Dolor o limitación de la movilidad en las caderas	1 punto
Ausencia de factor reumatoide o anticuerpos antipéptidos citrulinados	2 puntos
Ausencia de afectación de articulaciones periféricas	1 punto

*Para clasificar a un paciente como PMR se requieren al menos 4 puntos de los 6 posibles. Si se consideran datos ecográficos (bursitis, sinovitis o tenosinovitis en un hombro y una cadera [1 punto] o en ambos hombros [1 punto]) se requieren al menos 5 puntos de los 8 posibles.

presentarse con una sintomatología parecida: artritis reumatoide, vasculitis necrosantes, espondiloartropatías o polimiositis. Los nuevos criterios de clasificación se describen en la tabla 128-1.

Pronóstico

Tanto en el curso de la arteritis temporal como en el de la polimialgia son frecuentes las recidivas. Una cuidadosa valoración clínica y la determinación de la VSG y la PCR son las medidas más útiles para evaluar la actividad de la enfermedad. Durante las reagudizaciones, la probabilidad de complicaciones isquémicas es baja y, por lo general, las recidivas se controlan con ligeras modificaciones en la dosis de prednisona. Aproximadamente la mitad de los pacientes puede abandonar el tratamiento a los 3 años. Otra mitad requiere tratamientos prolongados, a veces indefinidamente, con dosis habitualmente muy bajas de prednisona.

El pronóstico vital de la arteritis temporal es bueno. Sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes presenta complicaciones graves: rotura de aneurisma aórtico, accidente vascular cerebral o infarto de miocardio por afección coronaria.

Tratamiento

El tratamiento de elección lo constituyen los glucocorticoides. Además de producir una remisión rápida y completa de la sintomatología se ha demostrado su eficacia en la prevención de complicaciones isquémicas. En la arteritis temporal se instaura una dosis inicial de 40-60 mg/día de prednisona. Cuando existe pérdida de visión se recomienda administrar metilprednisolona i.v. a dosis de 250 mg/6 h durante 3 días y aspirina (100-300 mg/día). A partir de las 4 semanas, cuando se ha obtenido la remisión clínica y la mejoría de los parámetros biológicos alterados, se inicia una reducción de la dosis a razón de unos 10 mg semanales. Aproximadamente a los 3-4 meses debe alcanzarse una dosis de mantenimiento alrededor de los 7,5-10 mg/día, con la que la mayoría de los pacientes tienen una evolución favorable.

A partir del segundo año se inicia una reducción muy paulatina de la prednisona, hasta su supresión. Los pacientes con polimialgia aislada, en los que se ha excluido razonablemente la existencia de arteritis temporal, presentan una respuesta favorable con una dosis inicial de 10-20 mg/día de prednisona. La yatrogenia derivada del tratamiento no es despreciable, por lo que los pacientes deben someterse a un control minucioso y recibir la mínima dosis de prednisona necesaria para mantener la remisión. Debe prevenirse la osteoporosis por glucocorticoides con aporte de calcio (1000 mg/día), vitamina D (800 UI/día) y bisfosfonatos. En los pacientes con recurrencias o complicaciones de los glucocorticoides, la adición de metotrexato (oral o subcutáneo) a dosis de 15 mg/semana ayuda a reducir la dosis. Los bloqueantes del TNF no han mostrado eficacia manifiesta.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Dasgupta B, Cimmino MA, Kremers HM, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C, et al. 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2012;71:484-92.

García-Martínez A, Arguis P, Prieto-González S, Espígol-Frigolé G, Alba MA, Butjosa M, et al. Prospective long term follow-up of a cohort of patients with giant cell arteritis screened for aortic structural damage (aneurysm or dilatation). Ann Rheum Dis 2014;73:1826-32.

Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations and guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. Arthritis Rheum 2007;56:1000-9.

VASCULITIS DE VASO MEDIANO

POLIARTERITIS NUDOSA

M.ª C. Cid Xutglà

Concepto

La poliarteritis nudosa (PAN) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta predominantemente a arterias de tamaño mediano (arterias viscerales principales), y respeta las arteriolas, los capilares y las venas. Cursa sin glomerulonefritis y los ANCA son negativos. Fue la primera vasculitis necrosante sistémica caracterizada histológicamente por Kussmaul y Maier en 1866. Durante mucho tiempo se ha incluido bajo el concepto de PAN la mayor parte de las vasculitis necrosantes sistémicas y todavía existe cierta confusión al respecto. La identificación y la caracterización posterior más precisa de otras vasculitis necrosantes como la granulomatosis con poliangitis (Wegener; GPA), la granulomatosis eosinofílica con poliangitis (Churg-Strauss) (GEPA), la poliangitis microscópica (PAM) e incluso la vasculitis crioglobulinémica han motivado que muchos casos diagnosticados de PAN en el pasado se ajusten mejor a la definición actual de estos procesos, especialmente la PAM.

En la mayor parte de los casos la etiología es desconocida. La PAN puede asociarse a infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y, con menor frecuencia, a infección por el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Recientemente se ha descrito el desarrollo de una vasculopatía inflamatoria que cumple criterios de clasificación de PAN en pacientes con mutaciones con pérdida de función en el gen *CECR1* que codifica la adenosina desaminasa 2 (déficit de ADA-2 o DADA2). Esta enfermedad se transmite con un patrón de herencia autosómica recesiva y el debut suele ser precoz, aunque hay casos diagnosticados en la edad adulta.

Epidemiología

La PAN, tal como se define actualmente, es una enfermedad infrecuente. Su incidencia se estima entre 2,4 y 16 casos por millón de habitantes y año. Aunque puede aparecer en la edad infantil, especialmente cuando deriva del DADA2, la incidencia máxima se sitúa entre 40 y 60 años con un ligero predominio en varones. No muestra predominio racial.

Anatomía patológica

La lesión fundamental se caracteriza por la inflamación de la pared de las arterias de tamaño mediano y pequeño. Las lesiones son de distribución segmentaria y predominan en zonas de bifurcación de las arterias. En la fase aguda, los polimorfonucleares neutrófilos predominan en los infiltrados inflamatorios, mientras que en lesiones más crónicas predominan los linfocitos y macrófagos. Es característica la coexistencia de lesiones en distintos estadios evolutivos. La inflamación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

conlleva una desestructuración de la pared vascular, con necrosis fibrinoide, estenosis de la luz vascular por hiperplasia de la íntima o dilataciones aneurismáticas. La enfermedad puede afectar a cualquier órgano, con preferencia del riñón y el corazón en series de autopsia.

Cuadro clínico

La forma de presentación y el curso evolutivo de la PAN son muy variables. Puede aparecer de modo indolente, incluso subclínico, o de manera fulminante con afección visceral grave. La PAN combina con frecuencia síntomas sistémicos (fiebre, pérdida de peso, afección del estado general) con manifestaciones focales derivadas de la isquemia o hemorragia de los órganos irrigados por las arterias afectas. En algunos pacientes, la fiebre es el síntoma predominante y la enfermedad se presenta como fiebre de origen desconocido. Las artralgias y mialgias son frecuentes. En ocasiones puede aparecer artritis de predominio en las grandes articulaciones. La neuropatía periférica aparece en el 40%-70% de los pacientes y, aunque su forma más característica es la mononeuritis múltiple, puede presentarse como polineuropatía sensitivomotora. La afección del SNC es mucho menos frecuente (2%-28%) y puede manifestarse como encefalopatía difusa o con defectos focales (isquemia, hemorragia o infarto). Las manifestaciones cutáneas están presentes en el 28%-58% de los pacientes y consisten en *livedo racemosa,* nódulos subcutáneos o úlceras necróticas. En ocasiones, la PAN puede quedar limitada a la piel como única expresión de la enfermedad. La afección gastrointestinal es frecuente (14%-40%). El dolor abdominal es un síntoma común y se debe a isquemia mesentérica por vasculitis intestinal (ángor intestinal). También pueden producirse ulceraciones intestinales que pueden dar lugar a hemorragia digestiva o perforación. La afección hepática es variable y más frecuente en los casos de PAN asociada a VHB o VHC. Otras manifestaciones digestivas menos habituales son colecistitis alitiásica, pancreatitis aguda, inflamación pancreática focal seudotumoral o infarto pancreático. La hipertensión arterial es frecuente (10%-63%).

Entre un 6% y un 66% de los pacientes con PAN presenta afección renal, consecuencia principalmente de fenómenos de isquemia, hemorragia o infarto. Puede aparecer proteinuria de grado no glomerular, microhematuria sin cilindros hemáticos y compromiso variable de la función renal, ya sea silente o manifiesta, con dolor lumbar por infarto renal o rotura de un microaneurisma con hematoma perirrenal potencialmente grave. La afección coronaria puede producir manifestaciones de cardiopatía isquémica, arritmias e insuficiencia cardíaca. Puede aparecer serositis (pleuritis, pericarditis), pero es infrecuente (5%). La afección genital se expresa como orquiepididimitis o prostatitis. La orquitis es más frecuente (hasta en un 35%) en la PAN asociada al VHB. En el ámbito ocular puede aparecer vasculitis y oclusión de los vasos retinianos. Se acepta que el pulmón está respetado en la PAN clásica y la presencia de infiltrados pulmonares apoyaría el diagnóstico de PAM, GEPA o GPA.

Exploraciones complementarias

No existen alteraciones de laboratorio específicas de la enfermedad. En la mayoría de los pacientes se observa un aumento importante de los reactantes de fase aguda (VSG y proteína C reactiva), leucocitosis con neutrofilia y sin eosinofilia llamativa, anemia de trastornos crónicos. Es común la hipergammaglobulinemia. En la PAN asociada a VHB puede haber hipocomplementemia por consumo. Los ANCA y las crioglobulinas son siempre negativos.

Diagnóstico

Dado que las lesiones pueden afectar a los vasos de múltiples órganos y sistemas con distinta intensidad, las manifestaciones clínicas de la PAN y de las vasculitis necrosantes sistémicas en general son variadas. Debe considerarse la posibilidad de una PAN ante las siguientes situaciones clínicas: a) fiebre de origen desconocido; b) cuadro de afección multisistémica; c) manifestaciones de isquemia en cualquier localización, especialmente si son múltiples y ocurren en personas jóvenes o sin factores de riesgo vascular; d) mononeuritis múltiple; e) dolor abdominal de causa incierta, y f) hipertensión arterial de inicio reciente. La existencia de glomerulonefritis o púrpura cutánea sugiere la existencia de otro tipo de vasculitis sistémica (vasculitis asociadas a ANCA, púrpura de Schönlein-Henoch o crioglobulinemia). Es deseable la confirmación histológica de la inflamación vascular.

Se obtendrán biopsias de territorios afectados y, preferentemente, de tejidos superficiales o con poco riesgo de complicaciones, como la piel o el músculo. La biopsia de nervio periférico tiene rentabilidad elevada si existe afección clínica o electromiográfica. La biopsia testicular debe reservarse en principio para los casos con orquiepididimitis. No deben prodigarse las biopsias de órganos profundos (riñón, hígado) si no son imprescindibles, por el elevado riesgo de hemorragia por rotura de un aneurisma o de desarrollo de una fístula arteriovenosa. Cuando sea preciso se realizarán con la ayuda de técnicas de visualización directa (p. ej., laparoscopia) o indirecta (ecografía) para controlar las complicaciones. La biopsia muscular a ciegas tiene una rentabilidad limitada pero ofrece la ventaja de su poca agresividad y, por tanto, es recomendable. Dado el carácter segmentario de las lesiones, una biopsia negativa no excluye el diagnóstico y en ocasiones es necesaria su repetición.

La angiografía selectiva del tronco celíaco y de las arterias renales puede ser de gran ayuda diagnóstica, al poner de manifiesto estenosis, irregularidades de la luz, trombosis y, en particular, microaneurismas característicos de la enfermedad (fig. 128-3). Técnicas menos agresivas como la angiografía por TC o la angiografía por RM tienen una rentabilidad inferior, ya que su resolución disminuye para las arterias de calibre mediano y pequeño. Hay que considerar que los microaneurismas no son específicos de la PAN y pueden observarse en otras vasculitis sistémicas, en el LES, en la endocarditis infecciosa y en los síndromes seudovasculíticos que cursan con alteraciones estructurales de la pared vascular. El diagnóstico diferencial entre las diversas vasculitis necrosantes es difícil de establecer, dada la similitud de las lesiones. El *American College of Rheumatology* definió en 1990 unos criterios de clasificación para la PAN (cuadro 128-3) que se hallan en reconsideración. Se ha aceptado un algoritmo diagnóstico mediante el cual, ante una vasculitis necrosante, puede aceptarse el diagnóstico de PAN cuando no existe afección de vasos pequeños (arteriolas, capilares y vénulas) y se ha excluido razonablemente la existencia de una GEPA, una GPA o una PAM.

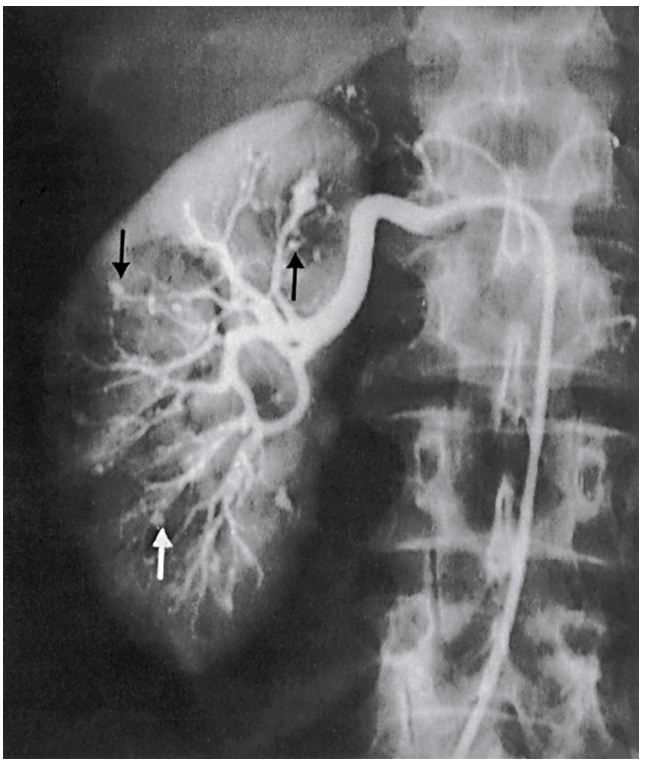


Figura 128-3 Arteriografía renal derecha de una paciente con PAN. Se observan irregularidades del calibre arterial, estenosis y múltiples microaneurismas *(flechas).*

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 128-3 Criterios para la clasificación de la poliarteritis nudosa según el *American College of Rheumatology* (1990)*

Pérdida de peso mayor o igual que 4 kg desde el comienzo de la enfermedad
Livedo reticularis
Dolor o inflamación testicular
Mialgias, debilidad o inflamación muscular
Mononeuropatía o polineuropatía
PA diastólica > 90 mm Hg
Elevación del BUN (40 mg/dL) o de la creatinina (> 1,5 mg/dL)
Presencia del antígeno de superficie o de anticuerpo frente al virus de la hepatitis B
Arteriografía demostrativa (microaneurismas o trombosis)
Presencia de infiltración por polimorfonucleares en la biopsia de arterias de mediano o pequeño tamaño

*La presencia de tres criterios o más proporciona una sensibilidad del 82,2% y una especificidad del 86,6% para el diagnóstico de la poliarteritis nudosa.

Pronóstico

La introducción de los glucocorticoides y de la ciclofosfamida en casos graves ha hecho que la supervivencia a los 5 años sea de un 80% cuando antes no superaba el 10%-15%. La edad avanzada y la intensidad de la afección visceral condicionan un peor pronóstico. Los fallecimientos se deben a la afección renal, del SNC, digestiva y cardíaca, que se consideran indicadores de pronóstico grave. Se estima que el 25% de los fallecimientos se debe a actividad de la enfermedad. Las infecciones graves y las complicaciones vasculares tardías (accidentes vasculares cerebrales, infarto de miocardio) tienen un protagonismo importante como causa de muerte tras la introducción del tratamiento.

Tratamiento

Es importante considerar que tanto las estimaciones pronósticas como las recomendaciones terapéuticas se basan en estudios realizados sobre cohortes mixtas de pacientes. La mayor parte de estudios incluyen pacientes con PAN, GEPA o PAM, ya que la necesidad de individualización precisa entre estas entidades es de apreciación relativamente reciente. Los glucocorticoides constituyen la base del tratamiento de la PAN. El tratamiento se inicia con prednisona a dosis de 1 mg/kg de peso y día (máximo 60 mg/día) durante 4 semanas con reducción posterior paulatina hasta su suspensión, que se hará de forma individualizada, de acuerdo con la tolerancia y la respuesta.

Este tratamiento puede ser suficiente en pacientes sin determinantes de mal pronóstico, pero si la prednisona no puede reducirse por debajo de 15-20 mg/día sin reactivación debe añadirse otro inmunodepresor como azatioprina a dosis de 1,5-2 mg/kg de peso y día. En las formas graves, con afección renal, del SNC, cardíaca o digestiva se debe asociar a la prednisona ciclofosfamida p.o. a dosis de 2 mg/kg de peso o preferentemente en pulso i.v. de 0,6 g/m^2 de superficie corporal en administración mensual. En situaciones muy graves puede iniciarse el tratamiento con pulsos de 1 g de metilprednisolona i.v. durante 3 días. Los recambios plasmáticos no mejoran el pronóstico. Por analogía a la evidencia acumulada en el tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA, se aconseja sustituir la ciclofosfamida por un inmunodepresor menos tóxico (azatioprina o metotrexato) una vez alcanzada la remisión.

En los pacientes con PAN asociada a infección por virus se recomienda la combinación de un tratamiento inicial breve con glucocorticoides y tratamiento antiviral específico. En la PAN asociada al VHB, la asociación de recambios plasmáticos ha demostrado beneficio.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cid MC, Arostegui JI. New insights into the molecular basis of systemic vasculitis. Nat Rev Rheumatol 2014;10:323-4.

Hernández-Rodríguez J, Alba MA, Prieto-González S, Cid MC. Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa. J Autoimmun 2014;48-49:84-9.

Mukhtar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, De Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009;68:310-7.

ENFERMEDAD DE KAWASAKI

R. Cervera Segura

Es una vasculitis sistémica que afecta a las arterias de tamaño mediano o pequeño, con una proliferación típica de la íntima y un infiltrado de los vasos con células mononucleadas, asociado a un síndrome linfomucocutáneo. Aunque es mucho más prevalente en Asia, tiene una distribución universal y puede aparecer en cualquier grupo étnico. En el 85% de los pacientes se diagnostica antes de los 5 años de edad y es dos veces más frecuente en los niños que en las niñas. Su etiología es desconocida, aunque puede estar causada por un agente infeccioso en un huésped predispuesto. Las lesiones del endotelio vascular se producen por mecanismos inmunes. En general es una enfermedad benigna, de curso agudo y de carácter sistémico. Las *manifestaciones* más frecuentes son fiebre (100%), exantema (95%), cambios en extremidades (eritemas, edemas, descamaciones) (93%), conjuntivitis (90%), lesiones orales (93%) y adenopatías (43%). En un 25% de los casos se desarrollan aneurismas de las arterias coronarias, que suelen aparecer durante la fase de convalecencia (a partir de la segunda semana de enfermedad), con una mortalidad total de alrededor del 2,5%, en general relacionada con la rotura de dichos aneurismas durante la tercera o cuarta semana de la enfermedad.

Para su *diagnóstico* hace falta la presencia de cinco de las seis manifestaciones propuestas por el *Kawasaki Disease Research Committee* (cuadro 128-4). Si existen aneurismas coronarios, sólo hacen falta cuatro criterios. Se han descrito otras manifestaciones clínicas asociadas a la enfermedad (derrame pericárdico, aneurismas de arterias periféricas, ángor, artritis). Es importante considerar que esta enfermedad también tiene un interés especial en la edad adulta. Aquellas personas que han pasado la enfermedad en la edad infantil pueden desarrollar en la edad adulta estenosis coronarias que finalizan en isquemia miocárdica. En la actualidad se considera una de las causas de isquemia silente y muerte súbita en varones asintomáticos de mediana edad. También puede comenzar en la edad adulta; al igual que en los niños, la principal causa de mortalidad se asocia a los aneurismas coronarios.

El *tratamiento* se basa en la administración de aspirina (100 mg/kg de peso y día, divididos en 4 dosis, durante el período febril inicial que suele ser de 2-3 días y disminución posterior a 3-5 mg/kg de peso y día durante 6-8 semanas) y gammaglobulina intravenosa a la dosis de 400 mg/kg de peso y día durante 5 días o una única dosis de 2 g/kg en infusión durante 10 h, tanto en niños como en adultos. Si dicho tratamiento es precoz, en los días iniciales de la enfermedad, el riesgo de desarrollar un aneurisma coronario disminuye desde el 20% a un 3%. Si no se produce respuesta con este tratamiento pueden administrarse pulsos de metilprednisolona (30 mg/kg de peso y día durante 1-3 días), inmunodepresores (ciclofosfamida), pentoxifilina o infliximab.

Cuadro 128-4 Criterios diagnósticos de la enfermedad de Kawasaki

Fiebre persistente (38 °C-40 °C) durante 5 días o más
Inyección conjuntival bilateral
Alteraciones en los labios y en la cavidad oral
Eritema orofaríngeo difuso
Lengua en «frambuesa»
Enrojecimiento, sequedad y fisuración labial
Cambios en extremidades periféricas
Enrojecimiento de las palmas y plantas de manos y pies, edema indurado en la fase inicial y descamación membranosa de las puntas de los dedos en la fase convaleciente
Exantema polimorfo en las superficies extensoras de los miembros y el tronco
Adenopatías cervicales agudas no purulentas

SECCIÓN VII

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

VASCULITIS DE VASO PEQUEÑO

R. Solans Laque, J. Á. Bosch Gil, M.ª C. Cid Xutglà

VASCULITIS ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILO (ANCA)

Granulomatosis con poliangitis (granulomatosis de Wegener)

R. Solans Laqué, J. Á. Bosch Gil

Concepto

Es una vasculitis granulomatosa necrosante que afecta preferentemente a vasos de tamaño mediano y pequeño de cualquier localización, y cuya manifestación más frecuente es la afección de las vías respiratorias superiores e inferiores y de los glomérulos renales. La afección otorrinolaringológica es característica. Pueden hallarse afectados los nervios periféricos, el sistema nervioso central, el sistema digestivo, la piel y las articulaciones.

Etiopatogenia

La etiología es desconocida, pero se acepta que en su patogenia participa el sistema inmune. Se ha relacionado ocasionalmente con el consumo de cocaína y con la exposición a sílice. Es probable que un antígeno extraño inhalado y/o propio localizado en las vías respiratorias sea el factor desencadenante de una respuesta inmunológica anómala, que origina la síntesis de anticuerpos dirigidos contra el citoplasma de los neutrófilos, con especificidad frente a la proteinasa 3 (PR3), y un patrón de tinción citoplasmática granular (c-ANCA). Estos anticuerpos se han implicado en modelos experimentales y en observaciones clínicas en la patogenia de la enfermedad e inducen una activación inadecuada de los polimorfonucleares. El desarrollo de estos anticuerpos se ha relacionado con la colonización por *Staphylococcus aureus.*

Anatomía patológica

El patrón histológico característico está constituido por la tríada de vasculitis, granulomas y necrosis, aunque existe heterogeneidad en su intensidad en los distintos órganos afectados. Las lesiones histológicas de las vías respiratorias y del parénquima pulmonar se caracterizan por la presencia de granulomas necrosantes confluentes, con células epitelioides y células gigantes multinucleadas o de cuerpo extraño. Además puede observarse una vasculitis necrosante y característicamente granulomatosa, que suele afectar a pequeñas arterias y venas, aunque también puede afectar a vasos de mediano calibre. En el 35% de los casos existe capilaritis alveolar.

La afección renal característica es una glomerulonefritis necrosante segmentaria y focal que puede evolucionar hacia una forma proliferativa extracapilar. Puede observarse una reacción granulomatosa con rotura de la membrana basal de la cápsula de Bowman alrededor de algunos glomérulos. La vasculitis renal, no estrictamente glomerular, afecta al 3%-15% de los pacientes y es de patrón necrosante del tipo poliarteritis o granulomatosa. La inmunofluorescencia indirecta del tejido renal y pulmonar es característicamente negativa. También se puede observar vasculitis leucocitoclástica cutánea o vasculitis de los *vasa nervorum* en la mononeuritis múltiple.

Cuadro clínico

La GPA (granulomatosis de Wegener) predomina en pacientes de 40-50 años y afecta de forma similar a ambos sexos. Es una enfermedad más frecuente en el norte de Europa y su prevalencia en España se ha estimado alrededor de 3-6 casos por millón de habitantes. Las manifestaciones clínicas iniciales suelen corresponder a las *vías respiratorias superiores* y pueden presentarse de forma aislada o asociadas a un cuadro general de astenia, anorexia y pérdida de peso. Desde el inicio o a lo largo de la evolución de la enfermedad, se desarrollan lesiones en otras localizaciones, entre las que destacan las renales, articulares, cutáneas, oculares y neurológicas.

Las vías respiratorias superiores se afectan en más del 90% de los pacientes, con desarrollo de sinusitis, rinitis y otitis media. Se han descrito ulceraciones nasales, perforaciones del tabique nasal y deformidad de la nariz en *silla de montar.* Estas lesiones inflamatorias se pueden sobreinfectar, en especial por *Staphylococcus aureus.* En el 25% de los pacientes puede aparecer una estenosis traqueal subglótica.

La *afección pulmonar* se halla presente en la mitad de los pacientes desde el inicio, y aparece en la mayoría (87%) a lo largo de la evolución. Se pueden objetivar infiltrados pulmonares difusos y/o nódulos pulmonares bien delimitados, múltiples, bilaterales, de predominio en campos medios e inferiores, que se cavitan en una tercera parte de los casos. En un 8% de los pacientes se produce hemorragia pulmonar por capilaritis alveolar. Las manifestaciones clínicas suelen ser tos, disnea, dolor torácico y hemoptisis que puede llegar a ser masiva. Sin embargo, no es excepcional que estas lesiones permanezcan asintomáticas.

La *afección renal* no es precoz, pero ocurre en más del 80% de los pacientes durante los primeros 2 años de evolución. Se han descrito casos de enfermedad limitada a los riñones. Las manifestaciones iniciales incluyen proteinuria y alteraciones en el sedimento urinario con microhematuria y cilindros hemáticos. La evolución es variable, desde insidiosa hasta fulminante, con rápida progresión hacia la insuficiencia renal terminal.

El 70% de los pacientes presenta *artralgias,* que aparecen ya en fases iniciales de la enfermedad. La artritis es menos frecuente y suele ser poliarticular, simétrica, no deformante y de predominio en las extremidades inferiores.

En el 50%-60% de los casos existe compromiso *ocular* por efecto directo de las vasculitis o por extensión de la inflamación granulomatosa desde los senos. Las formas de presentación incluyen episcleritis, escleritis con queratitis periférica o sin ella, uveítis, afección vascular retiniana y dacriocistitis. La afección orbitaria es causa de proptosis (seudotumor orbitario) y de compromiso del nervio óptico.

En el 50% de los pacientes se afectan *la piel y las mucosas.* La manifestación más frecuente es la púrpura localizada en las extremidades inferiores. También pueden aparecer lesiones ulceradas, pápulas o nódulos subcutáneos. Ocasionalmente aparecen úlceras y lesiones granulomatosas gingivales (encías en «frambuesa»).

En el 15%-25% de los pacientes se produce una *mononeuritis* múltiple o una *polineuropatía* simétrica. En el 8% existe afección del SNC, que es muy variable e incluye lesión de pares craneales, paquimeningitis, vasculitis y compromiso hipofisario.

Exploraciones complementarias

En el hemograma suele existir anemia normocítica y normocrómica, leucocitosis neutrofílica sin eosinofilia y trombocitosis con elevación de la VSG. En caso de afección renal se produce elevación de la creatinina sérica, alteración del sedimento urinario (microhematuria con hematíes dismórficos y cilindros hialinos) y proteinuria. También puede observarse hipergammaglobulinemia y positividad del FR (50% de los casos) con negatividad de los ANA. Los ANCA con patrón citoplasmático (c-ANCA) y especificidad frente a PR3 son el marcador con mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica en las formas generalizadas (en torno al 90%). Su positividad disminuye al 40%-50% en las formas localizadas. Sus valores no se correlacionan claramente con la actividad de la enfermedad.

Diagnóstico

La sospecha diagnóstica se fundamenta en la presencia de manifestaciones clínicas típicas de la enfermedad en el tracto respiratorio/otorrinolaringológico y/o en el riñón. El diagnóstico es clínico-patológico con soporte serológico. Para seleccionar la muestra biópsica más idónea, conviene tener en cuenta que el patrón histológico típico no siempre se encuentra en cualquier tejido afectado. La biopsia abierta de pulmón es, con mucho, la más rentable (90% de positividades), mientras que la rentabilidad diagnóstica de la biopsia transbronquial o la de las vías respiratorias es muy inferior. Los criterios empleados para su diagnóstico se describen en el cuadro 128-5. Se deben descartar diversas enfermedades con manifestaciones clínicas y lesiones patológicas similares (cuadro 128-6).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 128-5 Criterios diagnósticos de la granulomatosis de Wegener según el *American College of Rheumatology* (1990)*

Inflamación nasal u oral: úlceras orales, con o sin dolor, o secreción nasal purulenta o hemorrágica
Alteraciones de la radiografía de tórax: nódulos, cavitación o infiltrados no migratorios ni fugaces
Alteraciones en el sedimento urinario: microhematuria (> de 5 hematíes por campo) o cilindros hemáticos
Presencia de inflamación granulomatosa en la biopsia: inflamación granulomatosa dentro de la pared de una arteria o en la región perivascular o extravascular de una arteria o arteriola

*La presencia de dos criterios o más proporciona una sensibilidad del 88,2% y una especificidad del 92% para el diagnóstico de granulomatosis de Wegener.

Cuadro 128-6 Diagnóstico diferencial de la granulomatosis con poliangitis (Wegener)

Enfermedades inflamatorias con afección vascular sistémica
Lupus eritematoso sistémico
Otras vasculitis (poliarteritis nudosa, síndrome de solapamiento, granulomatosis eosinofílica con poliangitis [Churg-Strauss] y vasculitis por hipersensibilidad)
Enfermedades granulomatosas
Sarcoidosis
Beriliosis
Tuberculosis
Lepra
Micosis profundas
Granuloma de la línea media
Granulomatosis linfomatoide
Enfermedades con diferentes causas en los órganos afectados en las formas localizadas de la enfermedad

Pronóstico y tratamiento

Sin tratamiento, el pronóstico es ominoso, con una supervivencia media de 5 meses tras el desarrollo de la afección renal y una mortalidad del 90% a los 2 años. En la actualidad, el tratamiento se ha estratificado según la gravedad de la enfermedad (formas localizadas, generalizadas o graves) y se ha dividido en una fase de inducción de remisión y en otra de mantenimiento de la remisión, para disminuir al máximo los efectos farmacológicos adversos. Para inducir la remisión de la enfermedad en las formas generalizadas y/o graves se recomienda administrar glucocorticoides y ciclofosfamida i.v. (0,6 g/m^2) en pulsos mensuales, aunque también se puede administrar ciclofosfamida p.o. a dosis de 1-2 mg/kg de peso y día. La dosis de ciclofosfamida se debe ajustar según la creatinina del paciente, a fin de mantener el recuento de leucocitos en sangre superior a 3×10^9/L o la de granulocitos superior a $1,5 \times 10^9$/L, y debe disminuirse un 25% en pacientes mayores de 65 años. Inicialmente se administra prednisona (1 mg/kg de peso y día) en dosis única matutina diaria, que a partir del primer mes se puede reducir progresivamente hasta alcanzar una dosis igual o inferior a 5 mg/día a los 6 meses. Es esencial el seguimiento de la actividad de la enfermedad por el control de las manifestaciones clínicas, la VSG y los valores séricos de ANCA. Una vez alcanzada la remisión de la enfermedad, puede sustituirse la ciclofosfamida por azatioprina (1-2 mg/kg de peso y día), que se mantendrá durante un mínimo de 18 meses. En pacientes con formas localizadas o sin afectación renal se pueden administrar 20-25 mg semanales de metotrexato de forma alternativa a la ciclofosfamida para inducir la remisión de la enfermedad. La administración de terapia biológica anti-CD20 (rituximab) se ha demostrado no inferior al tratamiento con ciclofosfamida en la inducción de remisión en pacientes con formas generalizadas y/o graves de la enfermedad y algo superior en formas recidivantes y/o refractarias al tratamiento convencional.

Dada la alta mortalidad que representa la infección por *P. jirovecii* se aconseja hacer profilaxis con trimetoprim (160 mg) y sulfametoxazol (800 mg), tres veces por semana en todos los pacientes que reciben glucocorticoides y ciclofosfamida. Se ha sugerido que la administración de cotrimoxazol puede ser útil para disminuir la tasa de recidivas. Debe tenerse en cuenta que las infecciones bacterianas de las vías respiratorias pueden provocar sintomatología y aumentos de la VSG que en ocasiones se interpretan de forma errónea como reactivaciones de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Guillevin L. Rituximab for ANCA-associated vasculitides. Clin Exp Rheum 2014;32(Suppl 82):S118-21.

Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA associated vasculitis. N Engl J Med 2010;363:221-32.

Solans-Laque R, Bosch Gil JA, Canela M, Lorente J, Pallisa E, Vilardell-Tarres M. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. Lupus 2008;17:832-6.

Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (granulomatosis alérgica de Churg-Strauss)

R. Solans Laqué

Concepto

Se caracteriza por historia previa de asma y rinitis alérgica, eosinofilia en sangre periférica, afección pulmonar y vasculitis necrosante sistémica.

Etiopatogenia y epidemiología

Su etiología es desconocida. Es más frecuente en mujeres que en varones (relación 1,1:3), en la cuarta o quinta década de la vida. Su incidencia en España es baja, alrededor de 1,3 casos por millón de habitantes. Se caracteriza por la presencia de eosinofilia en sangre periférica, formación de granulomas de eosinófilos en los órganos afectados y presencia de anticuerpos dirigidos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA). Los ANCA están más implicados en el desarrollo de las manifestaciones vasculíticas de la enfermedad, especialmente con la afección renal y neurológica. Se ha sugerido una posible asociación entre la administración de antagonistas de los receptores de los leucotrienos en pacientes con asma grave y desarrollo de la enfermedad.

Anatomía patológica

Se caracteriza por la presencia de una vasculitis necrosante que afecta a arterias musculares de mediano y pequeño tamaño, capilares, vénulas y venas, con infiltración tisular por eosinófilos y granulomas extravasculares. La vasculitis puede ser granulomatosa o no, y puede presentar una histología indistinguible de la que se observa en la PAN, aunque el infiltrado de la pared vascular suele contener una mayor proporción de eosinófilos. Los granulomas vasculares y extravasculares están formados por un núcleo central de eosinófilos rodeado de células epiteliales dispuestas en empalizada y células gigantes multinucleadas. Puede afectar a cualquier órgano, pero, a diferencia de la PAN clásica, predomina la afección pulmonar. Las lesiones extrapulmonares se hallan con mayor frecuencia en tracto digestivo, nervios periféricos, corazón y piel y, al contrario que en la GPA, la afección renal es rara.

Cuadro clínico

Las mialgias, la fiebre y la pérdida de peso son síntomas frecuentes de la enfermedad, que se caracteriza por tres fases evolutivas. En la fase inicial o prodrómica, el asma es la manifestación predominante. Suele aparecer alrededor de la tercera década de la vida, en personas con antecedentes de atopia, historia de alergia estacional, rinitis, sinusitis o poliposis nasal, y puede preceder hasta en 30 años a la aparición de las manifestaciones sistémicas. La progresión de asma a vasculitis en menos de 3 años conlleva un peor pronóstico. Los ataques de asma son moderados al comienzo y luego rebeldes, con crisis agudas y aparición de alteraciones radiológicas pulmonares, en forma de infiltrados segmentarios fugaces o infiltrados nodulares bilaterales persistentes,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

no cavitados y peor definidos que en la GPA. La afección de las vías respiratorias superiores es también más leve que en la GPA. Existe una estrecha relación entre la gravedad del asma y la intensidad de la eosinofilia periférica. La segunda fase de la enfermedad se caracteriza por la presencia de eosinofilia y manifestaciones derivadas de la infiltración eosinófila tisular, tales como neumonía eosinófila crónica o gastroenteritis y pancreatitis eosinofílica, y puede remitir y recidivar durante varios años antes de que aparezcan las manifestaciones sistémicas características de la tercera fase de la enfermedad (vasculítica). El 20% de los enfermos presenta un derrame pleural con contenido elevado de eosinófilos. La intensidad del asma suele disminuir al aparecer las manifestaciones sistémicas. La afección cardíaca presente en el 20% de los casos, en forma de insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento o de infarto de miocardio por vasculitis, es responsable de más del 50% de las muertes debidas a esta enfermedad. En ocasiones aparece una pericarditis constrictiva.

Las lesiones cutáneas ocurren en el 40%-70% de los casos, y se caracterizan por la presencia de nódulos cutáneos en codos y cuero cabelludo debidos a granulomas extravasculares necrosantes con infiltración eosinófila, o púrpura en extremidades inferiores debida a vasculitis leucocitoclástica. La afección gastrointestinal puede cursar con dolor abdominal, diarrea, enterorragia u obstrucción intestinal por formación de granulomas intraluminales voluminosos; vasculitis mesentérica con perforación intestinal, colecistitis y pancreatitis. El 60%-70% de los pacientes presentan manifestaciones neurológicas, siendo la más común la mononeuritis múltiple. La afección renal con presencia de glomerulonefritis, necrosante focal y segmentaria, es poco frecuente. Un 20%-50% de los pacientes presenta artritis no erosiva. La afección ocular incluye episcleritis, uveítis o afección retiniana. Raramente se han descrito granulomas en pene, próstata y uréteres, que causan prostatismo o uropatía obstructiva

Exploraciones complementarias

En fase aguda de la enfermedad es típica la presencia de eosinofilia periférica con valores que oscilan entre 5-10 $\times$ 10^9 eosinófilos/L (500-1000/μL), que disminuye rápidamente con la administración de glucocorticoides, incluso antes de que el proceso inflamatorio esté bajo control. Por ello, ha interpretarse con cautela la normalización de este parámetro. Además, suele observarse una elevación de los reactantes de fase aguda, anemia y valores elevados de IgE. Los ANCA son positivos en el 60% de los pacientes, y en el 70% de los casos presentan especificidad antimieloperoxidasa (MPO). Su positividad es más común en pacientes con glomerulonefritis necrosante, mientras que en pacientes con ANCA negativos predomina la afección cardíaca. Los valores de complemento suelen ser normales y con frecuencia se detecta FR positivo a título bajo.

Diagnóstico

La presencia de asma, eosinofilia, infiltrados pulmonares y datos de afección multisistémica en un paciente con antecedentes de atopia sugiere el diagnóstico de esta vasculitis. Es recomendable la confirmación histológica mediante la biopsia de lesiones cutáneas, tracto respiratorio superior, pulmón, nervio periférico o cualquier otro órgano potencialmente afectado, según las manifestaciones clínicas presentes. Siempre deben solicitarse los ANCA. El diagnóstico diferencial debe incluir otras vasculitis sistémicas, especialmente PAN y GPA, y el síndrome hipereosinofílico primario, que también puede cursar con afección pulmonar y cardíaca.

Pronóstico

Presenta una respuesta rápida y espectacular a los glucocorticoides. Tras su introducción, la supervivencia ha aumentado hasta más del 90% a los 5 años. La afección cardíaca y la gastrointestinal son indicadores de mal pronóstico. Las secuelas más frecuentes son dolor y parestesias debidos a neuropatía periférica, que suelen mejorar lentamente. Una vez controlada la vasculitis, en general se requieren dosis bajas de glucocorticoides para tratar el asma residual. Las recurrencias de la vasculitis se observan en un 25% de los pacientes y suelen cursar con eosinofilia y elevación de las cifras de IgE. No existe correlación entre los valores de ANCA y la actividad de la enfermedad.

Tratamiento

El tratamiento clásico se basa en la administración de glucocorticoides, inicialmente a dosis de 1 mg/kg de peso y día, con descenso progresivo según la respuesta terapéutica, que suele ser rápida. Los glucocorticoides deben mantenerse al menos durante 1 año a dosis bajas. Cuando existe afección neurológica, cardíaca o digestiva, o si el paciente requiere dosis elevadas de glucocorticoides, deben añadirse al tratamiento otros agentes inmunodepresores como azatioprina o metotrexato. En las formas más graves se aconseja utilizar pulsos i.v. de ciclofosfamida durante un mínimo de 6 meses, para después sustituirla por azatioprina hasta completar un mínimo de 18 meses de tratamiento. En formas refractarias o graves, se ha descrito buena respuesta a la terapia biológica (rituximab).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). Clinical Characteristics and Long-Term Followup of the 383 Patients Enrolled in the French Vasculitis Study Group Cohort. Arthritis Rheum 2013;65:270-81.

Solans R, Bosch JA, Selva A, Orriols R, Vilardell M. Montelukast and Churg-Strauss syndrome. Thorax 2002;57:183-5.

■ VASCULITIS POR COMPLEJOS INMUNES

M.ª C. Cid Xutglà

Concepto

Las vasculitis por complejos inmunes constituyen un grupo heterogéneo de vasculitis de vaso pequeño que incluye la vasculitis por IgA (previamente conocida como *síndrome de Schönlein-Henoch*), la vasculitis crioglobulinémica, la enfermedad antimembrana basal glomerular (previamente llamada *enfermedad de Goodpasture*) y la vasculitis hipocomplementémica, de acuerdo con la conferencia de consenso de Chapel Hill (2012).

Etiopatogenia

Estas son las vasculitis que mejor se ajustan al modelo patogenético de enfermedad por complejos inmunes. Según este modelo, el depósito o formación *in situ* de complejos inmunes en los vasos activaría la cascada del complemento cuyos productos quimiotácticos atraerían a los neutrófilos que, al activarse, liberan enzimas proteolíticas y radicales libres capaces de lesionar la pared de los vasos.

Anatomía patológica

En lesiones incipientes se observa un infiltrado inflamatorio, constituido principalmente por neutrófilos, que afecta de manera preferente a las vénulas poscapilares, arteriolas y venas. Excepto en la enfermedad antimembrana basal glomerular, que afecta exclusivamente a vasos pequeños, en los otros procesos pueden afectarse en ocasiones arterias de calibre pequeño y mediano. Típicamente se observa la presencia de fragmentos nucleares de granulocitos (fenómeno llamado *leucocitoclasia*). El endotelio de los vasos afectados se halla edematoso; existen fenómenos de trombosis, necrosis de la pared y extravasación de hematíes que originan la púrpura palpable en la piel, órgano que se afecta con frecuencia. En fases posteriores, el infiltrado inflamatorio se halla compuesto por células mononucleadas. En las vasculitis por complejos inmunes es frecuente la glomerulonefritis, que adopta distintas modalidades según el proceso de base (v. cap. 95, Nefropatías glomerulares secundarias).

Cuadro clínico

Vasculitis por IgA

Es más frecuente en la infancia, pero también puede ocurrir en la edad adulta. La afectación cutánea se produce casi invariablemente. Consiste en una vasculitis leucocitoclástica que se manifiesta clínicamente en forma de púrpura palpable (fig. 128-4) y, con menor frecuencia, flictenas hemorrágicas, *livedo racemosa* o úlceras necróticas. Además de la afección cutánea son comunes la afección gastrointestinal, la oligoartritis

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Figura 128-4 Típicas lesiones purpúricas en extremidades inferiores en un paciente con vasculitis por IgA.

y la afección renal. La implicación del tracto digestivo se manifiesta clínicamente en forma de dolor abdominal difuso, generalmente de tipo cólico, y es posible detectar la presencia de sangre oculta en las heces; raramente se complica con perforación o invaginación. La afección renal consiste en una glomerulonefritis focal y segmentaria o mesangial que se manifiesta clínicamente en forma de hematuria, en general microscópica, y proteinuria discreta. Mediante inmunofluorescencia es posible detectar depósitos de IgA_1 y C3 en el mesangio y en los vasos de otros tejidos afectados. La afección renal, indistinguible de la nefropatía por IgA, suele ser más grave en las formas del adulto.

Vasculitis crioglobulinémica

Es una enfermedad caracterizada por la presencia de crioglobulinas circulantes. Las crioglobulinas son inmunoglobulinas capaces de precipitar a temperaturas bajas (v. sección XX, Inmunología). En las vasculitis crioglobulinémicas, los vasos alterados pueden ser de tamaño más variable y no es raro que se afecten arterias pequeñas y, en ocasiones, de mediano tamaño. Las manifestaciones clásicas de la vasculitis crioglobulinémica consisten en púrpura palpable, artralgias o artritis y astenia, que ocurren en el 90%-100% de los casos sintomáticos. Otras manifestaciones cutáneas menos frecuentes son úlceras cutáneas, fenómeno de Raynaud, acrocianosis y lesiones necróticas en zonas acras. La neuropatía periférica clínicamente manifiesta o subclínica se halla presente en el 50%-70% de los casos. En un 40%-80% de los pacientes existe una glomerulonefritis membranoproliferativa difusa, con depósitos de crioglobulinas y complemento, con frecuencia leve. La afección gastrointestinal y pulmonar es rara pero potencialmente grave. Las manifestaciones clínicas de la crioglobulinemia aparecen como consecuencia de la oclusión vascular por crioprecipitados (más común en las crioglobulinemias de tipo I que cursan con criocito elevado) o a consecuencia de una vasculitis por complejos inmunes formados por crioglobulinas (más frecuentes en las crioglobulinemias mixtas). Las fracciones C3, y sobre todo C4, del complemento suelen estar disminuidas y el factor reumatoide es, en general, positivo en las crioglobulinemias mixtas.

Enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular (MBG)

Véase la sección VI, Nefrología.

Vasculitis hipocomplementémica

Se caracteriza por la aparición de una erupción urticariforme; cursa en brotes de 1 a 4 días de duración, que se suceden durante meses o años. Los habones, que típicamente persisten durante más de 24 h, pueden acompañarse de lesiones purpúricas o vesiculosas. Es frecuente que los brotes cursen con fiebre, artralgias o poliartritis. Puede aparecer episcleritis, uveítis, angioedema y neuropatía periférica. Esta enfermedad cursa con hipocomplementemia, que se debe a la existencia de autoanticuerpos contra el componente C1q del complemento y dan lugar a una activación crónica y continua del mismo. En ocasiones se asocia a LES, síndrome de Sjögren, gammapatía monoclonal de significado incierto o síndrome linfoproliferativo con producción de paraproteína.

Diagnóstico

El diagnóstico de vasculitis se basa en la demostración histológica de inflamación en las arteriolas, los capilares y, sobre todo, las vénulas poscapilares, frecuentemente con fenómenos de leucocitoclasia en la biopsia de una lesión cutánea o glomerulonefritis en la biopsia renal. A diferencia de las vasculitis asociadas a ANCA, en las vasculitis por complejos inmunes se detectan depósitos de inmunoglobulinas en los vasos afectados. Por este motivo, la realización de una inmunofluorescencia indirecta en el tejido biopsiado para demostrar la presencia de depósitos de inmunoglobulinas y complemento es de gran ayuda diagnóstica. Así, en la vasculitis por IgA suelen observarse depósitos de IgA_1, tanto en la piel como en el glomérulo, y en las crioglobulinemias, depósitos de inmunoglobulinas del mismo isotipo que las crioglobulinas circulantes y complemento. En la enfermedad anti-MBG se detectan depósitos de IgG a lo largo de la membrana basal. La detección sérica de crioglobulinas, de anticuerpos anti-MBG o anti-C1q es fundamental para realizar el diagnóstico de cada una de estas vasculitis.

Evolución y pronóstico

La vasculitis por IgA tiene un pronóstico benigno, especialmente en los niños. En un pequeño porcentaje de pacientes puede aparecer afección visceral grave (renal y gastrointestinal, fundamentalmente, pero también pulmonar o neurológica). En los adultos, la afectación renal es más frecuente y suele requerir tratamiento. La vasculitis crioglobulinémica puede seguir un curso indolente con brotes recurrentes de púrpura cutánea, pero puede ocasionar afección visceral grave.

Tratamiento

El tratamiento de las vasculitis sistémicas, especialmente en casos graves o recidivantes, debe llevarse a cabo en centros especializados, dada la emergencia y disponibilidad de nuevas terapias en las que no existe todavía amplia experiencia.

En la mayor parte de los pacientes con vasculitis por IgA basta con reposo y administración de AINE en caso de artralgias intensas o artritis, especialmente en pacientes pediátricos. Si la expresividad cutánea es muy acentuada, se ha mostrado eficaz la administración de dapsona a dosis de 50 a 100 mg/día. Otros fármacos utilizados son colquicina o pentoxifilina. Cuando existe afección visceral es recomendable utilizar prednisona en dosis de 0,5 a 1 mg/kg de peso y día con reducción posterior paulatina según la respuesta clínica. En casos graves se añaden inmunodepresores según las pautas recomendadas para las vasculitis asociadas a ANCA.

En la crioglobulinemia mixta, el tratamiento debe ser conservador en los casos leves. Cuando las lesiones son graves o existe afección visceral es recomendable la depleción de linfocitos B (p. ej., rituximab a dosis de 375 mg/m^2/semana durante 4 semanas) precedida o no de recambios plasmáticos, según la gravedad. También puede asociarse prednisona en las dosis habituales durante períodos cortos. En los casos de crioglobulinemia mixta asociada al virus de la hepatitis C debe intentarse la eliminación del virus mediante tratamiento específico (v. sección II, Enfermedades del aparato digestivo. Hepatología) como primera opción en casos leves/moderados y, una vez controladas las manifestaciones graves de la enfermedad, en los casos más agresivos. En el caso de la crioglobulinemia de tipo I, la depleción de linfocitos B no suele ser efectiva y se obtienen mejores resultados con tratamientos dirigidos hacia las células plasmáticas (bortezomib, lenalidomida) según las pautas utilizadas para el tratamiento del mieloma múltiple (v. sección XIV, Hematología).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Los recambios plasmáticos tienen un papel muy importante en la enfermedad anti-MBG, donde se aplican además las mismas pautas de tratamiento inmunodepresor que se utilizan para las vasculitis asociadas a ANCA graves (v. sección VI, Nefrología).
Las manifestaciones cutáneas de la vasculitis hipocomplementémica se tratan de modo similar a las de la vasculitis por IgA. En casos graves, la depleción de linfocitos B parece dar mejores resultados que los inmunodepresores clásicos, aunque la experiencia es todavía limitada. Los nuevos inhibidores del complemento pueden desempeñar un papel relevante en las vasculitis por inmunocomplejos en un futuro próximo, pero su eficacia no está todavía probada.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Audemard-Verger A, Pillebout E, Guillevin L, Thervet E, Terrier B. IgA vasculitis (Henoch-Shönlein purpura) in adults: Diagnostic and therapeutic aspects. Autoimmun Rev 2015;14:579-85.

Besada E, Vik A, Koldingsnes W, Nossent JC. Successful treatment with bortezomib in type-1 cryoglobulinemic vasculitis patient after rituximab failure: a case report and literature review. Int J Hematol 2013;97:800-3.

Dammacco F, Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. N Engl J Med 2013;369:1035-45.

Jachiet M, Flageul B, Deroux A, Le Quellec A, Maurier F, Cordoliani F, et al.; French Vasculitis Study Group. The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients. Arthritis Rheumatol 2015;67:527-34.

Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. Lancet 2012;379:348-60.

VASCULITIS DE VASO VARIABLE (ENFERMEDAD DE BEHÇET)

■ ENFERMEDAD DE BEHÇET

R. Solans Laqué

Concepto

Es una enfermedad multisistémica, crónica y recidivante de etiología desconocida caracterizada por cursar con aftas orales, aftas genitales, lesiones cutáneas e inflamación ocular. El sustrato patológico es una vasculitis preferentemente de capilares y vénulas, si bien también se pueden afectar arterias y venas de cualquier tamaño.
Aunque es mucho más frecuente en los países mediterráneos orientales y en Japón (ruta de la seda), tiene distribución universal. Predomina en el sexo masculino (2-4:1) y puede aparecer a cualquier edad, aunque se diagnostica con la máxima frecuencia entre los 18-40 años. Los casos pediátricos representan el 1%-2% de los enfermos.

Etiopatogenia

Es probable que la enfermedad sea el resultado de una actividad inmune aberrante desencadenada por la exposición a algún agente responsable, posiblemente de naturaleza infecciosa, en pacientes genéticamente predispuestos a desarrollarla. La susceptibilidad a la enfermedad se ha asociado con polimorfismos en el gen HLA-B, particularmente HLA-B51. La enfermedad cursa con un patrón de respuesta inmune Th1, con aumento de citocinas proinflamatorias. El mecanismo a través del cual estas anormalidades contribuyen a la patogenia de la enfermedad no está claro. Se han descrito anticuerpos anticélula endotelial (AECA) de tipo IgM anti-α-enolasa que podrían estar relacionados en su etiopatogenia.

Cuadro clínico

Es característica la aparición de aftas orales recidivantes (100%), dolorosas, de tamaño y aspecto variable, que curan en 1-3 semanas, generalmente sin dejar cicatriz. En la mayoría de los casos son la primera manifestación. Las aftas genitales, presentes en el 72%-94% de los casos, son morfológicamente similares a las orales. En varones su localización más frecuente es el escroto; en el pene son raras. Generalmente curan en 2-4 semanas, dejando cicatriz. En la mujer se localizan en la vulva y, con menor frecuencia, en la vagina o cérvix uterino, y pueden pasar desapercibidas. Pueden ser causa de dispareunia. Las recurrencias son menos frecuentes que en el caso de las aftas orales.
La afección ocular está presente en el 25%-75% de los pacientes y constituye la primera manifestación de la enfermedad en el 10% de los casos. Aunque puede ser unilateral en su inicio, suele ser bilateral en su evolución. La afección del segmento anterior en forma de uveítis es la más característica, pero la del segmento posterior, sola o junto con la del segmento anterior (panuveítis), es más frecuente. Junto con la uveítis posterior, la vasculitis retiniana, la oclusión vascular y la neuritis óptica pueden causar una pérdida irreparable de la visión. Otras lesiones oculares que pueden ocurrir son hemorragia vítrea, neovascularización retiniana y papiledema.
La afección cutánea es frecuente (70%-80%) y variada (lesiones papulopustulosas, eritema nudoso, vasculitis cutánea, nódulos acneiformes, foliculitis). El acné es más común en pacientes con artritis. La *patergia,* de interés diagnóstico, es poco frecuente en nuestro medio. Es el único hallazgo específico de la enfermedad de Behçet y traduce la existencia de una hiperreactividad inespecífica de la piel a los traumas menores. Consiste en la aparición de una pápula eritematosa o pustular de más de 2 mm en la zona de punción, a las 24-48 h.
Las artralgias son más comunes que las artritis (40%-65%). La artritis suele ser monoarticular u oligoarticular, no deformante ni erosiva, de curso agudo o subagudo, y autolimitada pero recidivante. Las articulaciones más afectadas son las rodillas, los tobillos, los codos y las muñecas.
La afección de vasos distintos de los de la microcirculación se halla presente en un tercio de los pacientes y es fundamentalmente venosa. Se trata de tromboflebitis superficiales y, con menor frecuencia, de trombosis del sistema venoso profundo y/o de grandes troncos venosos (venas cava superior e inferior o suprahepáticas). La embolia y el infarto pulmonar no son comunes. El compromiso arterial es raro (1%-7% pacientes), más frecuente en varones, y en general de tipo obstructivo o aneurismático. Los aneurismas arteriales pulmonares son una importante causa de mortalidad. Las manifestaciones venosas aparecen antes que las arteriales en el curso de la enfermedad.
Las manifestaciones neurológicas están presentes en el 4%-48% de los casos y en ocasiones (5%) constituyen la primera manifestación. Son polimorfas, puesto que se puede afectar cualquier región del SNC. Lo más frecuente es la afección focal del parénquima cerebral (80%), en especial el tronco del encéfalo, sustancia blanca periventricular y ganglios basales. La afección medular es posible y la cerebelosa, inusual. La afección no parenquimatosa, que incluye trombosis de los senos durales, meningitis aséptica y vasculitis arterial, también puede ocurrir. La afección parenquimatosa es más grave y tiene mayores probabilidades de ser recurrente y causar la muerte. La presentación clínica es variable, y es más frecuente la aparición de signos piramidales bilaterales, hemiparesia, cefalea, hipertensión endocraneana, alteraciones de personalidad y conducta, y depresión. Un elevado porcentaje de pacientes presentan deterioro cognitivo, generalmente leve, de tipo frontosubcortical. Los potenciales evocados y la RM craneal tienen un alto rendimiento diagnóstico y son de utilidad para detectar lesiones subclínicas. La SPECT permite visualizar alteraciones del flujo cerebral, incluso en sujetos asintomáticos. El LCR es con frecuencia normal, aunque pueden objetivarse hiperproteinorraquia moderada y una pleocitosis discreta de predominio polimorfonuclear, linfocitario o mixto en las meningitis asépticas. No es habitual observar vasculitis franca en las lesiones parenquimatosas, pero puede encontrarse en los grandes vasos cerebrales y ser causa de ictus isquémico, dilataciones aneurismáticas, hemorragia subaracnoidea y trombosis.
Las manifestaciones digestivas (5%-40%) consisten por lo general en episodios de diarrea, a veces hemática, dolor abdominal, distensión, náuseas y vómitos. Pueden aparecer úlceras únicas o múltiples, en especial en la región ileal o ileocecal, y causar complicaciones agudas (perforación, hemorragia masiva). Ocasionalmente, la afección digestiva se asemeja a la colitis ulcerosa o a la enfermedad de Crohn, si bien las úlceras suelen localizarse con mayor frecuencia en la zona ileal terminal o en la unión ileocecal.
La afección cardíaca es rara, aunque pueden aparecer pericarditis, miocarditis, anomalías valvulares, aneurismas y vasculitis coronaria, y fibrosis endomiocárdica.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La afección renal con proteinuria, hematuria e insuficiencia renal moderada se ha descrito de forma ocasional. Otras manifestaciones menos frecuentes son fiebre y orquiepididimitis.

Exploraciones complementarias

Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos. Los marcadores de actividad inflamatoria como la PCR y la VSG son frecuentes en pacientes con artritis o eritema nudoso, pero pueden ser normales en pacientes con enfermedad orogenital, ocular y/o neurológica activa. Las alteraciones de la coagulación son inespecíficas y no se asocian con la aparición de complicaciones tromboembólicas. Su estudio sistemático no está justificado. Los ANA, FR y ANCA son negativos.

Diagnóstico

Debe basarse en la historia clínica detallada y en la observación clínica a largo plazo. No hay forma de predecir si un paciente con úlceras orales recidivantes desarrollará la enfermedad, aunque los brotes muy frecuentes constituyen un signo de alarma. El retraso diagnóstico puede ser de meses a años, aunque es menor en los casos con afección ocular inicial. De las diversas clasificaciones diagnósticas propuestas, la más utilizada es la recogida en el cuadro 128-7. El diagnóstico diferencial es muy amplio: aftosis oral recidivante, infección por el HIV, neutropenia cíclica, LES, síndrome de Reiter, síndrome MAGIC (*mouth and genital ulcers with inflamed cartilage,* «úlceras orales, úlceras genitales y policondritis»), síndrome FAPA (fiebre, adenitis, faringitis, aftosis), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, neurosarcoidosis y tumores cerebrales, entre otros.

Pronóstico

Por lo general es una enfermedad benigna, aunque en ocasiones se asocia a complicaciones graves. Su curso clínico es muy variable y se caracteriza por recidivas y remisiones, si bien con el paso de los años la sintomatología tiende a remitir. En un estudio con un seguimiento de 20 años, la mortalidad global de la enfermedad fue del 9,8%. Muchos pacientes con afección del segmento ocular posterior sufren una pérdida grave y permanente de la visión. La mayoría de los casos mortales presentan afección neurológica, intestinal o vascular. La afección neurológica causa una morbilidad significativa y una mortalidad del 5%-10%. Las lesiones vasculares aneurismáticas tienen peor pronóstico que las oclusivas. Algunos pacientes desarrollan una amiloidosis sistémica de tipo AA.

Cuadro 128-7 Criterios del grupo internacional para el diagnóstico de la enfermedad de Behçet

AFTAS ORALES DE REPETICIÓN
Aftas menores, aftas mayores o ulceraciones herpetiformes observadas por un médico o por el paciente, que han aparecido al menos tres veces en los 12 meses previos
Más dos de los siguientes:

AFTAS GENITALES RECIDIVANTES
Úlceras genitales o cicatrices, observadas por un médico o por el paciente

LESIONES OCULARES
Uveítis anterior o posterior o presencia de células en el vítreo mediante examen con lámpara de hendidura o vasculitis retiniana observada por un oftalmólogo

LESIONES CUTÁNEAS
Eritema nudoso observado por un médico o por el paciente, lesiones papulopustulosas o seudofoliculitis, nódulos acneiformes observados por un médico en pacientes postadolescentes que no reciben tratamiento con glucocorticoides

TEST DE PATERGIA POSITIVO*
Leído por un médico a las 24-48 h
Ausencia de otra explicación clínica

*Consiste en la aparición de una pápula estéril de 2 mm de diámetro o más a las 24-48 h de efectuar un pinchazo cutáneo en dirección oblicua en condiciones estériles con una aguja del calibre 20-25. Dado que entre los pacientes caucásicos el test de patergia positivo es poco frecuente, algunos grupos proponen la sustitución de este criterio por algún otro de entre los siguientes: meningitis aséptica, encefalitis, vasculitis cerebral, flebitis recurrente, arteritis, artritis o úlceras digestivas focales.

Tratamiento

La elección del tratamiento depende de las manifestaciones clínicas y de su gravedad. Para las aftas orales puede utilizarse el cocimiento de llantén, la colquicina, el sucralfato o los glucocorticoides tópicos. De manera similar, las aftas genitales suelen mejorar con la aplicación tópica de glucocorticoides. La colquicina oral es también eficaz para el tratamiento de las lesiones cutáneas y de las artritis. Los glucocorticoides son efectivos para la mayoría de las manifestaciones, pero no evitan las recidivas. Las dosis elevadas (1 mg/kg de peso y día) se reservan para las formas graves de la enfermedad. En los casos con enfermedad ocular se aconseja administrar glucocorticoides y ciclosporina A (3-5 mg/kg de peso y día), o tacrolimus. Ambos pueden causar nefrotoxicidad, hipertensión arterial y neurotoxicidad. El tratamiento precoz con azatioprina mejora el pronóstico ocular de la enfermedad, y además este fármaco es útil en el tratamiento de las aftas orogenitales rebeldes y de la artritis y podría prevenir la aparición de trombosis venosas profundas. La talidomida a dosis de 100 mg/día es útil para el tratamiento de las aftas orogenitales y de las manifestaciones mucocutáneas refractarias. Sin embargo, su teratogenicidad y efectos secundarios (polineuropatía) limitan su uso. La eficacia del tratamiento con interferón α 2a y 2b en la enfermedad de Behçet ha sido confirmada en diversos ensayos clínicos, con remisiones parciales o completas en el 94% de los casos con enfermedad ocular. Los efectos beneficiosos son evidentes a las pocas semanas de iniciar el tratamiento, aunque las recidivas son frecuentes al suspenderlo.
La terapia biológica con infliximab y adalimumab ha demostrado su eficacia en pacientes con afección ocular grave o con exacerbaciones intratables, si bien no existen estudios comparativos sobre su eficacia. La cirugía convencional o endovascular está indicada para el tratamiento de los aneurismas arteriales, puesto que se acompañan de un alto riesgo de ruptura. La embolización arterial constituye otra alternativa. El tratamiento debe complementarse con la administración de inmunodepresores. Las complicaciones trombóticas se tratan con anticoagulantes, aunque no existe consenso respecto a la duración del tratamiento. Se recomienda el uso de azatioprina en pacientes con trombosis recurrentes o progresivas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Desbois AC, Wechsler B, Resche-Rigon M, Piette JC, Huong Die T, Amoura Z, et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet disease. Arthritis Rheum 2012;64:2753-60.

Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamurduyan V, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome. A 2-decades outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. Medicine 2003;82:60-76.

TROMBOANGITIS OBLITERANTE (ENFERMEDAD DE BUERGER)

A. Selva O'Callaghan

CONCEPTO

La tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger) es una enfermedad vascular inflamatoria, no aterosclerótica, relacionada con el consumo del tabaco. Afecta de forma segmentaria a las arterias y venas de pequeño y mediano calibre en las extremidades superiores e inferiores, aunque ocasionalmente puede afectar a vasos en otros territorios.

ETIOPATOGENIA

De causa desconocida, su frecuencia es de 6,5-50 casos (11 en España) por 100 000 habitantes. Predomina en varones entre 40-50 años y se relaciona con el consumo de tabaco en cualquiera de sus

SECCIÓN VII

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

modalidades (95% de los casos son fumadores; mascar tabaco es un factor de riesgo) y ocasionalmente también de cannabis. Se postula que el tabaco puede actuar como desencadenante de una reacción de hipersensibilidad retardada en sujetos con una cierta predisposición genética (HLA-DRB1*1501), en la que actuarían como cofactores implicados procesos inflamatorios (afectación periodontal crónica), inmunológicos y protrombóticos (anticuerpos anticardiolipina).

Anatomía patológica

La enfermedad de Buerger es fundamentalmente una trombosis inflamatoria segmentaria, no ateromatosa, que afecta a arterias y venas de mediano y pequeño calibre. La fase aguda se caracteriza por un infiltrado inflamatorio intenso, constituido por fibroblastos, leucocitos neutrófilos, células gigantes y por trombosis inflamatoria oclusiva de los segmentos comprometidos. En la fase subaguda se aprecia una organización progresiva del trombo por fibroblastos. La lámina elástica interna suele estar respetada y la calcificación está ausente (diferencias con arteriosclerosis obliterante). En las lesiones antiguas o en fase de cronicidad, se observa recanalización del trombo, vascularización prominente en la media y fibrosis de la adventicia y de la zona perivascular. La afección venosa asienta sobre vasos superficiales (más raramente en profundos) antes, durante o después de la fase de inflamación arterial. Los cambios anatomopatológicos son muy semejantes a los descritos en las arterias afectadas y muy diferentes de la simple trombosis venosa.

CUADRO CLÍNICO

El inicio es agudo o insidioso y progresivo. Los trastornos tróficos en forma de úlceras isquémicas distales en los dedos de las manos y, sobre todo, de los pies, que pueden evolucionar hasta la gangrena, son los síntomas iniciales más frecuentes. No es inusual que más de una extremidad esté afectada en el momento del diagnóstico. Los pulsos distales pueden estar ausentes. La maniobra de *Allen* positiva (ausencia de revascularización del arco palmar al liberar la presión digital ejercida sobre una de las dos arterias, radial o cubital, tras la isquemia provocada al abrir y cerrar la mano repetidamente al tiempo que se comprimen de forma simultánea ambas arterias) en un varón joven fumador con isquemia digital sugiere el diagnóstico.

Es común la claudicación intermitente, aunque menos frecuente que en la arteriosclerosis obliterante, ya que la inflamación afecta predominantemente a vasos más pequeños y puede haber daño tisular extenso antes de que exista claudicación. De predominio distal, suele progresar centrípetamente: la afección de grandes arterias sin oclusión distal concomitante de pequeños vasos es excepcional. En fases avanzadas aparece dolor en reposo por neuritis isquémica. El 40% de los pacientes presenta fenómeno de Raynaud, que suele ser asimétrico, y un 40%-50%, tromboflebitis *migrans,* expresión clínica de la afectación venosa superficial, en ocasiones heraldo de la enfermedad. Los síntomas dependientes de afección visceral son mucho más raros. Se han comunicado casos de isquemia intestinal (a veces como cuadro de inicio) y, de forma excepcional, en otros territorios (cerebral, coronario). Existe afectación articular, en manos y muñecas, en forma de artralgias y artritis de curso episódico en un escaso porcentaje de pacientes, que suele preceder en meses el inicio clásico de la enfermedad.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

La arteriografía pone de manifiesto la oclusión precoz, bilateral, distal, infrapoplítea, de miembros inferiores. La participación proximal (ilíaca o femoral) es muy infrecuente. La afección de miembros superiores, presente en el 15% de los pacientes en el momento del diagnóstico, suele ser general a lo largo del tiempo. La oclusión segmentaria de las arterias principales se acompaña casi siempre de un importante desarrollo de la circulación colateral, de cuya eficacia dependerá el grado de deterioro circulatorio distal, lo que confiere a esta técnica un importante valor pronóstico: la opacificación de segmentos situados distalmente a la zona obstruida establece un pronóstico relativamente bueno. Todo lo contrario que cuando, a partir de la obstrucción, se aprecian vasos *«en sacacorchos»,* imágenes que se interpretaban como recanalización de las zonas ocluidas pero que corresponden a *vasa vasorum* muy dilatados. La angio-RM y la ultrasonografía Doppler son técnicas útiles, pero para el estudio de la vasculatura en manos y pies es necesaria la inyección intraarterial. Es recomendable la práctica de una ecografía cardíaca para descartar el posible origen embólico de las lesiones.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico, aunque la biopsia de las lesiones, que no suele ser necesaria, es la única manera de establecer un diagnóstico definitivo. Se sospechará ante un paciente joven, fumador, con isquemia digital en manos y/o pies. La determinación de reactantes de fase aguda (VSG y PCR), autoanticuerpos, crioglobulinas y complemento sérico suele ser normal. Existen numerosos sistemas de criterios diagnósticos que combinan, de forma variable: 1) edad entre 15 y 40 años; 2) sexo masculino; 3) tabaquismo; 4) frialdad asimétrica de extremidades; 5) disminución o ausencia de pulsos periféricos; 6) asociación con tromboflebitis migratoria; 7) fenómeno de Raynaud o de Allen; 8) exclusión de hipertensión, hiperlipemia, crioglobulinemia, albuminuria, glucosuria, calcificaciones arteriales, arteriosclerosis retiniana, anomalías del ECG, conectivopatías (esclerodermia, lupus eritematoso, poliarteritis nudosa) o toma de fármacos ergóticos; 9) hallazgos arteriográficos: estrechamiento, oclusión abrupta, aspecto en *«raíz de árbol»* o en *«sacacorchos»,* y 10) exclusión de casos con ateroma.

PRONÓSTICO

La evolución de las lesiones depende fundamentalmente de la supresión del tabaco. Los pacientes que continúan fumando presentan un curso progresivo con frecuentes amputaciones, si bien la abstinencia tabáquica las reduce. La supervivencia es semejante a la de la población general y superior a la de pacientes con arteriosclerosis obliterante. Algunas localizaciones poco comunes, como las digestivas, ensombrecen el pronóstico.

TRATAMIENTO

El diagnóstico debe conducir de inmediato a la supresión absoluta del consumo de tabaco (incluso la exposición pasiva o el uso de parches que contienen nicotina). Se debe evitar la exposición al frío, así como el uso de fármacos vasoconstrictores. A menudo es precisa la analgesia a causa del dolor isquémico. La sobreinfección es tributaria de tratamiento antibiótico y desbridamiento quirúrgico. La utilización de inmunodepresores y glucocorticoides o de agentes antiagregantes (aspirina), trombolíticos (estreptoquinasa o urocinasa intraarterial) o de estatinas no parece ser de utilidad.

El tratamiento con perfusión i.v. de prostaglandina (PGE_1) o, más recientemente, con análogos de la prostaciclina (iloprost, i.v. o p.o.) reduce significativamente los síntomas y las complicaciones de la enfermedad. Se ha sugerido un posible efecto beneficioso de los calcioantagonistas, de los inhibidores de la fosfodiesterasa (cilostazol) y de los antagonistas del receptor de la endotelina (bosentán). La simpatectomía se reserva para casos graves, progresivos y rebeldes al tratamiento médico. La reconstitución quirúrgica se indica raramente, dado que la enfermedad afecta fundamentalmente a vasos pequeños. Cuando el dolor isquémico, las úlceras o la gangrena no pueden modificarse al cabo de 2 o 3 semanas por ninguno de los métodos expuestos estaría indicada la amputación.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bozkurt AK, Cengiz K, Arslan C, Mine DY, Oner S, Deniz DB, et al. A stable prostacyclin analogue (iloprost) in the treatment of Buerger's disease: a prospective analysis of 150 patients. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2013;19:120-5.

Piazza G, Creager MA. Thromboangiitis Obliterans. Circulation 2010;121: 1858-61.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

VASCULITIS DE ÓRGANO AISLADO

M. Ramos Casals, M.ª C. Cid Xutglà

VASCULITIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Concepto

Es una forma de vasculitis que afecta exclusivamente al sistema nervioso central (SNC) y cuya frecuencia estimada es de 2 casos por millón de habitantes. La edad media al diagnóstico es de 50 años.

Cuadro clínico

La presentación clínica es heterogénea y poco específica. Desde un punto de vista sindrómico, la enfermedad debe sospecharse ante pacientes con disfunción neurológica difusa, enfermedad neurológica focal recurrente o meningitis/mielitis crónicas que no puedan atribuirse a otras causas. Los tres síntomas más frecuentes son la cefalea (63%), el deterioro cognitivo (50%) y la focalidad neurológica (44%). Pueden observarse síntomas de afección de grandes vasos como afasia y déficit visuales (20%-30%), convulsiones (25%) y síntomas generales como fiebre, astenia o algias (menos del 20%).

Existen algunas formas de presentación específicas, que incluyen el inicio agudo de una disfunción cognitiva (con captación leptomeníngea prominente en la RM y habitualmente angiografía sin alteraciones significativas), la hemorragia intracraneal (11%-12%) o la presentación en forma de masa sólida de aspecto neoplásico (4%).

Diagnóstico

En la analítica no suele haber datos de inflamación sistémica, y la VSG está elevada en menos del 25% de los casos. El líquido cefalorraquídeo está alterado en el 80%-90% de los casos, aunque sólo muestra elevaciones modestas de proteínas y células nucleadas (raramente más allá de 250 células). Los cultivos y estudios microbiológicos, así como la inmunología, deben ser negativos.

Los estudios de imagen son claves en la aproximación diagnóstica. La RM y la angio-RM son las pruebas de neuroimagen de elección, ya que la TC es menos sensible (excepto en los casos de hemorragia cerebral); suelen evidenciar alteraciones en el 90%-100% de los pacientes, aunque pueden ser negativas en pacientes con lesiones localizadas en circulación posterior o en vasos muy distales. Las lesiones más frecuentes son los infartos múltiples en la sustancia blanca subcortical y profunda, en la sustancia gris y en el córtex cerebral. Las anomalías de la sustancia blanca confluyentes o necrosis laminar cortical, seudotumores o lesiones hemorrágicas son menos frecuentes. Existe captación leptomeníngea en un 10%-15%.

La angiografía confirma la existencia de alteraciones en los contornos vasculares de las arterias afectas. Las principales alteraciones que sugieren vasculitis son los estrechamientos segmentarios y las dilataciones/oclusiones que afectan a múltiples arterias cerebrales en ausencia de cambios vasculares proximales sugestivos de aterosclerosis. Aunque se detectan alteraciones principalmente en pequeños vasos, se ha descrito también la alteración de grandes vasos y la existencia de microaneurismas.

La biopsia cerebral o meníngea confirma el diagnóstico de vasculitis, aunque estudios recientes muestran que un 40%-50% de los pacientes con una alta sospecha clínica presentan biopsia negativa, lo que podría estar relacionado con la afección parcheada característica de las vasculitis. Por ello, la decisión de realizar una técnica invasiva con un riesgo notable de producir secuelas neurológicas debe evaluarse de forma cuidadosa e individualizada en un ámbito altamente especializado. La biopsia se realizará en el hemisferio no dominante, si es posible en leptomeninges que muestren captación; la biopsia estereotáctica suele reservarse para lesiones seudotumorales, especialmente para descartar otros procesos. El patrón histopatológico más frecuente es el de una vasculitis granulomatosa que afecta a vasos de pequeño/mediano calibre (58%), siendo más infrecuentes la vasculitis linfocítica y la necrosante. En un 25% de biopsias cerebrales se detecta angiopatía amiloidea.

En 1988, Calabrese y Mallek propusieron los siguientes criterios diagnósticos: 1) déficit neurológico de causa no conocida tras realizar un estudio exhaustivo incluyendo punción lumbar y pruebas de neuroimagen; 2) angiografía sugestiva de vasculitis o demostración histológica de vasculitis en el SNC, y 3) ausencia de vasculitis sistémica o cualquier otro proceso que pudiera causar las alteraciones angiográficas y/o histológicas descritas.

Diagnóstico diferencial

Es una enfermedad cuyo diagnóstico siempre debe ser cuidadosamente evaluado por ser altamente infrecuente, por la inherente dificultad para obtener muestras histopatológicas confirmatorias y por tratarse de un diagnóstico de exclusión que obliga a descartar un gran número de enfermedades (cuadro 128-8). Lógicamente, cualquier enferme-

Cuadro 128-8 Diagnóstico diferencial de la vasculitis primaria del SNC

ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS
Vasculitis sistémicas
Sarcoidosis
Enfermedad de Behçet
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Sjögren
Síndrome antifosfolipídico
Enfermedad por IgG_4
Síndrome de Cogan
Amiloidosis

INFECCIONES
Víricas (varicela-zóster, HIV, VHC, CMV, parvovirus B19)
Bacterianas (*Treponema, Borrelia,* micobacterias, micoplasma, *Bartonella, Rickettsia*)
Hongos (aspergilosis, mucormicosis, coccidiosis, candidiasis)
Parásitos (cisticercosis)

NEOPLASIAS
Linfoma primario del SNC
Enfermedades angioinmunoproliferativas
Meningitis carcinomatosa
Glioma infiltrante
Angioendoteliomatosis maligna

ABUSO DE DROGAS
Anfetaminas
Efedrina
Fenilpropanolamina
Cocaína
Ergotamina

ENFERMEDADES VASOESPÁSTICAS
Angiopatía posparto
Eclampsia
Feocromocitoma
Hemorragia subaracnoidea
Migraña y cefalea de esfuerzo
Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible

OTRAS ENFERMEDADES
Aterosclerosis
Displasia fibromuscular
Enfermedad de Moya-Moya
Púrpura trombótica trombocitopénica
Drepanocitosis
Neurofibromatosis
Enfermedades desmielinizantes
Artritis reumatoide
Enfermedad embólica
Estados de hipercoagulabilidad
Síndrome de Susac
CADASIL
Síndrome de MELAS

CADASIL: arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; MELAS: miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a accidentes vasculares cerebrales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

dad autoinmune, infecciosa, neoplásica o neurológica de base debe cuestionar la consideración de vasculitis «primaria» del SNC. No obstante, la enfermedad con la que debe realizarse siempre el diagnóstico diferencial es el *síndrome de vasoconstricción cerebral reversible* (SVCR), un cuadro autolimitado de pronóstico generalmente benigno relacionado con múltiples causas, especialmente con fenómenos de vasoconstricción. La presentación es una cefalea muy aguda e intensa que puede hacer pensar en una hemorragia subaracnoidea, con focalidad neurológica y un estudio del líquido cefalorraquídeo normal.
Existen algunos perfiles de presentación que pueden ayudar a orientar el diagnóstico. En personas de menos de 40 años, especialmente mujeres, se considerará el diagnóstico de SVCR, y por encima de los 75 años, se valorará la angiopatía amiloide. La existencia de síntomas sistémicos y alteraciones analíticas debe hacer pensar en enfermedades autoinmunes, neoplasias o infecciones, y la afección de predominio basilar, en infecciones por micobacterias u hongos o en sarcoidosis.

Pronóstico y tratamiento

El pronóstico de la enfermedad, a pesar de la gravedad inherente al órgano que afecta, ha mejorado ostensiblemente en los estudios publicados este siglo. Se ha descrito una forma de presentación rápidamente progresiva y de pronóstico grave que podría afectar a un 10% de los pacientes.
Respecto al tratamiento, no existen estudios controlados ni prospectivos. Por similitud con las vasculitis sistémicas y por la gravedad del proceso se emplean glucocorticoides en dosis altas (inicialmente con pulsos i.v. de metilprednisolona, 1 g/día durante 3 días y posteriormente prednisona p.o.) y la ciclofosfamida en pulsos i.v., obteniéndose respuesta en el 80%-85% de pacientes. Se recomienda un período de inducción de 3 a 6 meses, para continuar con inmunodepresores p.o. (micofenolato, azatioprina, metotrexato) hasta completar 2-3 años.

VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA CUTÁNEA

Anteriormente llamada *vasculitis por hipersensibilidad,* en la actualidad se incluye dentro de las vasculitis de órgano aislado (vasculitis limitada a la piel). Es la más común de las vasculitis. Se manifiesta clínicamente en forma de lesiones purpúricas palpables que predominan en zonas declives y sometidas a presión. En las áreas afectadas es frecuente el edema. Su distribución es simétrica. Las lesiones duran entre 1 y 4 semanas, y al desaparecer pueden dejar una zona hiperpigmentada. En aproximadamente el 50% de pacientes, la enfermedad puede acompañarse de síntomas generales como febrícula, postración, artralgias o artritis, en general leves y transitorias. Puede ser de causa desconocida o estar desencadenada por fármacos o infecciones. Diversas enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Sjögren, la artritis reumatoide o las neoplasias, fundamentalmente hematológicas, pueden acompañarse de vasculitis limitada a la piel.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

De Boysson H, Zuber M, Naggara O, Neau JP, Gray F, Bousser MG, et al. French Vasculitis Study Group and the French NeuroVascular Society. Primary angiitis of the central nervous system: description of the first fifty-two adults enrolled in the French cohort of patients with primary vasculitis of the central nervous system. Arthritis Rheumatol 2014;6:1315-26.

OTRAS VASCULITIS

G. J. Pons-Estel, B. A. Pons-Estel

SÍNDROME DE COGAN

Enfermedad crónica de etiología desconocida y probable patogenia autoinmune. Afecta a adultos jóvenes de ambos sexos. Las principales manifestaciones clínicas son oculares, audiovestibulares y sistémicas. Las *oculares,* habitualmente bilaterales, incluyen queratitis intersticial, iritis, uveítis y epiescleritis/escleritis. Las *audiovestibulares* simulan un síndrome de Ménière: vértigo, acúfenos, pérdida de la audición y ataxia. Las *sistémicas,* como cefalea, fiebre, mialgia, artralgia/-itis, aparecen hasta en el 50%. Aproximadamente un 20% desarrollan vasculitis sistémicas con compromiso cardiovascular, digestivo y neurológico varios años después del diagnóstico. El curso clínico es variable, aunque habitualmente evoluciona a la cronicidad. La complicación más frecuente es la sordera (50%), siendo rara la ceguera.
El diagnóstico es clínico con exclusión de enfermedades que pueden mimetizarla, como la sífilis, la artritis reumatoide, la sarcoidosis y la granulomatosis eosinofílica con poliangitis, entre otras. El tratamiento de elección son los glucocorticoides tópicos y sistémicos en dosis altas (1 mg/kg/día) e inmunodepresores. El implante coclear es una alternativa en casos de sordera.

ENFERMEDAD DE EALES

Vasculopatía retiniana venosa de etiología desconocida, aunque se ha asociado a hipersensibilidad a la tuberculosis. Habitualmente afecta a hombres de 20-30 años de la India. Se caracteriza por una fase inflamatoria seguida de isquemia, y finalmente por una fase proliferativa con neovascularización, hemorragia y desprendimiento de retina. Al inicio, las lesiones son bilaterales y asintomáticas, pudiendo evolucionar a visión borrosa y disminución de la agudeza visual.
El diagnóstico es de exclusión. El tratamiento se basa en glucocorticoides sistémicos e intraoculares y fotocoagulación. Otras opciones terapéuticas incluyen tuberculostáticos, inyección intravítrea de anticuerpos neutralizantes del factor de crecimiento endotelial vascular y la vitrectomía.

SÍNDROME DE SUSAC

Síndrome inmunomediado, de curso limitado o recurrente, más frecuente en mujeres. Se caracteriza por la tríada clínica siguiente: encefalopatía secundaria a pequeños infartos, hipoacusia neurosensorial y oclusiones en ramas de la arteria retiniana.
El diagnóstico clínico se apoya en la resonancia magnética cerebral, donde la afectación del cuerpo calloso, en su área central, es probablemente patognomónica. Dada su probable naturaleza autoinmune y trombótica, el tratamiento incluye glucocorticoides, anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Kessel A, Vadasz Z, Toubi E. Cogan syndrome--pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. Autoimmun Rev 2014;13:351-4.

Dörr J, Krautwald S, Wildemann B, Jarius S, Ringelstein M, Duning T, et al. Characteristics of Susac syndrome: a review of all reported cases. Nat Rev Neurol 2013;9:307-16.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

GRANULOMA DE LA LÍNEA MEDIA

Capítulo 129

J. Á. Bosch Gil

CONCEPTO

El granuloma de la línea media es un síndrome muy poco frecuente que causa inflamación y destrucción de los tejidos del tracto respiratorio superior, la nariz, los senos paranasales, el paladar y la cara. Existe una forma idiopática y otras secundarias a tóxicos, infecciones, neoplasias y enfermedades inmunológicas. El linfoma de células T/NK extraganglionar de tipo nasal, asociado con el virus de Epstein-Barr (EBV) en más del 95% de los casos, es la causa más frecuente de este síndrome y de él dependen muchas de las formas consideradas

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

inicialmente idiopáticas. La frecuente ausencia de cambios granulomatosos hace que el término *granuloma de la línea media* se preste a confusión.

CUADRO CLÍNICO

Puede presentarse a cualquier edad dependiendo de la causa. Las formas idiopáticas y las debidas al linfoma T/NK nasal aparecen especialmente en la quinta o sexta década y entre varones orientales. Suele presentarse como una enfermedad localizada causante de obstrucción nasal, rinorrea recurrente, epistaxis por ulceración de la mucosa nasal, dolor facial, inicialmente por pansinusitis y, en fases más avanzadas, por la destrucción de estructuras óseas y cartilaginosas centrofaciales. Otras manifestaciones posibles son alteraciones visuales por la afección orbitaria y/u ocular, dacriocistitis por la obstrucción del conducto nasolagrimal, reflujo nasal de los alimentos por la afectación del paladar, infecciones graves y otitis media.

La rapidez de progresión varía según la causa. Las formas debidas al linfoma T/NK nasal son muy agresivas y pueden afectar a otros puntos extraganglionares, ya sea de forma primaria o como resultado de su extensión directa. Un 35% tiene síntomas B (p. ej., fiebre, pérdida de peso, sudación nocturna), en el 10% hay afección de la médula ósea y un 3% se asocia a un síndrome hemofagocítico. La supervivencia media en los casos no tratados es de 12,5 meses, y entre los tratados sólo el 31% está libre de enfermedad a los 2 años.

DIAGNÓSTICO

Antes de etiquetar al cuadro como idiopático, debemos descartar su etiología infecciosa (tuberculosis, sífilis, micosis, lepra), tóxica (abuso de cocaína), inmunológica (policondritis recidivante, granulomatosis con poliangitis) o neoplásica. En la actualidad, la evaluación de un paciente con un proceso destructivo progresivo que afecta a la región centrofacial debe incluir estudios de imagen (para delinear la extensión de la enfermedad), microbiológicos e histológicos con aplicación de técnicas sofisticadas que incluyen estudios inmunohistoquímicos, citometría de flujo y estudios moleculares, si es necesario. La búsqueda de un posible linfoma T/NK nasal debe ser prioritaria, porque es la causa más frecuente. Deben tomarse múltiples y generosas muestras para el estudio histológico.

La clave diagnóstica es la demostración mediante inmunofenotipaje de marcadores de células T/NK en las células atípicas y la presencia del EBV, preferentemente por hibridación *in situ.*

El diagnóstico diferencial del linfoma T/NK nasal incluye otras neoplasias hematológicas de células T y NK, el linfoma difuso de células B grandes extranodal, la granulomatosis linfomatoide y el carcinoma nasofaríngeo no queratinizante, todos ellos relacionados también con el EBV. La ausencia de vasculitis, infección o linfoma sugiere el diagnóstico de granuloma de la línea media idiopático.

TRATAMIENTO

Si es posible, el tratamiento será etiológico. En casos de linfoma localizado, la radioterapia (50-55 Gy) de la zona afectada con quimioterapia adyuvante simultánea constituye el tratamiento de elección. Las pautas basadas en L-asparraginasa son altamente efectivas. La frecuente recaída local obliga a una vigilancia continuada. En las formas idiopáticas el tratamiento más adecuado es la irradiación de las áreas afectadas, seguida en casos seleccionados de cirugía reconstructiva.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Park S, Ko YH. Epstein-Barr virus-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorders. J Dermatol 2014;41:29-39.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

PANICULITIS Y OTROS TRASTORNOS DE LA GRASA SUBCUTÁNEA

Capítulo 130

R. Cervera Segura

PANICULITIS

En este término se agrupan los procesos que cursan con inflamación del tejido celular subcutáneo, susceptibles de aparecer de forma aislada o asociados a enfermedades diversas. Se manifiestan como nódulos inflamatorios, dolorosos, que pueden ulcerarse. La clasificación actual de las paniculitis (cuadro 130-1) se basa en criterios anatomopatológicos (inflamación del lóbulo o del tabique adiposo, presencia o ausencia de vasculitis).

ERITEMA NUDOSO

Es una paniculitis septal sin vasculitis, de patogenia desconocida, que se presenta en forma de nódulos eritematosos y dolorosos localizados en la cara anterior de las piernas que se resuelven sin cicatriz en 3-4 semanas. Los brotes, que pueden ser recurrentes, se acompañan de fiebre, astenia y artralgias. Es la forma más frecuente de paniculitis y se asocia a múltiples procesos (cuadro 130-2). Como tratamiento se aconseja reposo y administración de AINE o yoduro potásico. Si se conoce el proceso causal, se debe proceder a su tratamiento específico.

VASCULITIS NODULAR. ERITEMA INDURADO DE BAZIN

La vasculitis nodular es una forma de paniculitis lobular con vasculitis necrosante de los vasos septales, probablemente mediada por inmunocomplejos. El eritema indurado de Bazin es una forma clínica especial que se caracteriza por la erupción recidivante de nódulos indurados, con tendencia a la ulceración, en el tercio posteroinferior de ambas piernas. Las pruebas cutáneas a la tuberculosis son muy positivas y, mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se han detectado fragmentos de DNA de *Mycobacterium tuberculosis* en las lesiones. El cuadro responde favorablemente al tratamiento con tuberculostáticos. En las formas idiopáticas se administra yoduro potásico.

PANICULITIS LOBULAR IDIOPÁTICA O ENFERMEDAD DE WEBER-CHRISTIAN

Es una erupción de nódulos subcutáneos de tipo inflamatorio, sin tendencia a la supuración, que se resuelven con atrofia y fibrosis. Desde el punto de vista anatomopatológico, estas lesiones no son específicas, por lo que se considera que muchos procesos incluidos en este diagnóstico en realidad corresponden a otras formas de paniculitis (necrosis pancreática, paniculitis lúpica, déficit del inhibidor de α_1-proteinasa, paniculitis histiocítica citofágica). No tiene tratamiento específico, y si los brotes son muy intensos, se recomienda la utilización de prednisona, a dosis de 0,5-1 mg/kg de peso y día.

PANICULITIS PANCREÁTICA

Es una inflamación del tejido celular subcutáneo inducida por la liberación de enzimas pancreáticas y ocurre en asociación con pancreatitis o carcinoma de páncreas. La lesión anatomopatológica se caracteriza

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 130-1 Clasificación de las paniculitis según criterios histológicos

PANICULITIS LOBULAR

Sin vasculitis

Paniculitis lobular idiopática (enfermedad de Weber-Christian)
Paniculitis inducidas (frío, traumatismo, químicos)
Necrosis de la grasa subcutánea
Escleredema del recién nacido
Enfermedades sistémicas (LES, sarcoidosis, linfoma, dermatomiositis, infección, calcifilaxis)
Paniculitis pancreática
Déficit de α_1-antitripsina
Paniculitis citofágica
Paniculitis facticia

Con vasculitis

Vasculitis nodular y eritema indurado de Bazin
Eritema nudoso de la lepra. Fenómeno de Lucio

PANICULITIS SEPTAL

Sin vasculitis

Eritema nudoso
Esclerodermia
Nódulo reumatoide
Necrobiosis lipoídica
Xantogranuloma necrobiótico

Con vasculitis

Tromboflebitis migratoria superficial
Poliarteritis nudosa

Cuadro 130-2 Causas de eritema nudoso

Infecciones bacterianas
- Estreptococo
- Tuberculosis
- Lepra
- Leptospirosis
- Tularemia
- Infecciones por *Yersinia enterocolitica*
- Enfermedad por arañazo de gato
- Psitacosis
- Otras

Infecciones por hongos
- Aspergilosis
- Histoplasmosis
- Blastomicosis
- Coccidioidomicosis

Infecciones por virus
- Citomegalovirus
- Mononucleosis infecciosa
- Hepatitis vírica
- HIV
- Parvovirus B19
- Otras

Inducido por fármacos
Otras enfermedades
- Sarcoidosis
- Enfermedades inflamatorias del intestino
- Linfomas, carcinomas
- Enfermedad de Behçet
- Otras

Embarazo

Cuadro 130-3 Clasificación de las lipodistrofias

LIPODISTROFIAS HEREDITARIAS

Generalizadas

Lipodistrofia congénita generalizada (síndrome de Berardinelli-Seip)
Displasia mandibuloacral de tipo B
Lipodistrofias asociadas a progeria

Parciales

Lipodistrofia familiar parcial
Forma de Dunnigan
Forma de Köbberling
Displasia mandibuloacral de tipo A

LIPODISTROFIAS ADQUIRIDAS

Generalizadas

Lipodistrofia generalizada adquirida (síndrome de Lawrence)

Parciales

Lipodistrofia parcial adquirida (síndrome de Barraquer-Simons)
Lipodistrofia secundaria a tratamiento antirretroviral (en la infección por el HIV)
Lipodistrofias localizadas
- Inducidas por fármacos
- Por presión, por flujos electromagnéticos
- Secundarias a paniculitis
- Idiopáticas

por la presencia de áreas de necrosis de los adipocitos, calcificaciones y escaso infiltrado inflamatorio. Los nódulos inflamatorios suelen localizarse en las piernas y tienen tendencia a la ulceración y supuración.

LIPODISTROFIAS

Constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades, hereditarias o adquiridas, que se caracterizan por la ausencia parcial o total de tejido celular subcutáneo (cuadro 130-3). La pérdida del tejido graso se manifiesta por adelgazamiento progresivo de las zonas afectadas, transparencia de los trayectos vasculares y relieve de las prominencias óseas, musculares y tendinosas. Pueden acompañarse de obesidad de las partes respetadas. Se asocian a diabetes mellitus precoz e hipertrigliceridemia, con aumento de riesgo de arteriosclerosis.

La *lipodistrofia generalizada congénita (síndrome de Berardinelli-Seip)* es una enfermedad autosómica recesiva y de gran heterogeneidad genética. Se han identificado genes responsables en los cromosomas 9q34 *(BSCL1)* y 11q13 *(BSCL2)*. La *lipodistrofia generalizada adquirida (síndrome de Lawrence)* afecta predominantemente a mujeres y se inicia en la adolescencia. Se han descrito tres variedades clínicas: idiopática, asociada a enfermedades autoinmunes y asociada a paniculitis.

Las *lipodistrofias parciales congénitas (tipo Dunnigan y tipo Köbberling)* presentan alteraciones en los genes que codifican los filamentos intermedios de las láminas nucleares (LMNA); se supone que su transmisión hereditaria está ligada al cromosoma X. La *lipodistrofia parcial adquirida (enfermedad de Barraquer-Simons)* se acompaña de glomerulonefritis y alteraciones del complemento.

La *lipodistrofia adquirida* es también frecuente en pacientes con sida sometidos a tratamientos antirretrovirales. Se caracteriza por la pérdida del tejido graso de las extremidades y la cara, con aumento de la grasa visceral y de la zona superior de la espalda. Se asocia a incrementos de colesterol y triglicéridos. Se recomienda tratamiento hipolipemiante para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Monajemi H, Stroes E, Hegele RA, Fliers E. Inherited lipodystrophies and the metabolic syndrome. Clin Endocrinol 2007;67:479-84.

Requena L. Normal subcutaneous fat, necrosis of adipocytes and classification of the panniculitides. Semin Cutan Med Surg 2007;26:66-70.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

POLICONDRITIS RECIDIVANTE

Capítulo 131

A. Selva O'Callaghan

CONCEPTO

Es una enfermedad multisistémica, recidivante y de carácter inflamatorio, que afecta a las estructuras cartilaginosas, en especial de los órganos auditivo y visual, las articulaciones y el árbol traqueobronquial. Su incidencia es de 3 casos por millón de habitantes/año. La causa es desconocida, aunque de probable base inmunológica. Se asocia en un tercio de los casos, a otras enfermedades autoinmunes sistémicas o a síndromes mielodisplásicos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El cartílago y las estructuras relacionadas están invadidas por un infiltrado inflamatorio en el que primero predominan los neutrófilos y, más tarde, las células mononucleadas. Como consecuencia de ello, el cartílago degenera y finalmente se sustituye por tejido fibroso, que puede calcificarse.

CUADRO CLÍNICO

Puede aparecer en cualquier edad, pero predomina entre los 40 y los 60 años. Afecta por igual a ambos sexos y se asocia con el HLA-DR4. La condritis de los pabellones auriculares es la manifestación clínica más frecuente y la forma de inicio de la mitad de los casos. El comienzo de la condritis es súbito, con dolor intenso y un enrojecimiento violáceo de la parte cartilaginosa del pabellón auricular respetando el lóbulo de la oreja (fig. 131-1), que en ocasiones se extiende hacia el conducto auditivo externo. La inflamación mejora en el transcurso de unos días, con tratamiento o sin él. La recurrencia de los episodios conduce a la deformidad del pabellón auditivo en forma de «coliflor». La afección del oído interno produce un síndrome vestibular. La artritis es la segunda manifestación más frecuente de inicio. Cursa con oligoartritis o poliartritis asimétrica no erosiva que afecta a cualquier articulación, pero en especial a las paraesternales.

La condritis nasal se traduce en episodios súbitos de dolor y tumefacción con sensación de obstrucción nasal, rinorrea e incluso epistaxis. La inflamación reiterada produce una deformidad típica de la nariz «en silla de montar». La episcleritis, la conjuntivitis y la uveítis son las lesiones oculares más frecuentes. La afección del cartílago del tracto respiratorio produce ronquera, tos, disnea, estridor y dolor a la palpación del cartílago tiroides y de la tráquea. La cuarta parte de los pacientes presenta lesiones cutáneas, sobre todo vasculíticas. En el sistema cardiovascular puede producir insuficiencia aórtica por dilatación del anillo valvular, insuficiencia mitral y aneurisma aórtico. Se han descrito lesiones vasculares, principalmente arteriales, en cualquier territorio debidas por lo general a vasculitis. Asimismo, se han observado casos de glomerulonefritis necrosante y focal secundarias a una vasculitis renal. En ocasiones puede presentarse como fiebre de origen desconocido y síndrome constitucional.

Figura 131-1 Aspecto característico de una condritis auricular.

DIAGNÓSTICO

Se basa fundamentalmente en el cuadro clínico, y sólo en los casos en que este es dudoso está indicada la biopsia del cartílago afectado. Se han propuesto diversos criterios diagnósticos. Los más recientes se exponen en el cuadro 131-1. Los datos de laboratorio son inespecíficos, aunque los anticuerpos anticolágeno de tipo II pueden ser positivos. La VSG suele aumentar durante los brotes. En algunos casos se detecta positividad del FR, de anti-RNP y de los ANCA. El estudio funcional respiratorio y la TC de la vía aérea permiten evaluar la afectación respiratoria.

PRONÓSTICO

El curso de la enfermedad es variable; algunos pacientes evolucionan de forma progresiva e insidiosa, mientras que en otros el curso es rápido y mortal. La esperanza de vida a los 5 y 10 años del diagnóstico es del 74% y el 55%, respectivamente. Las principales causas de muerte son las infecciones, principalmente pulmonares, y las vasculitis sistémicas.

TRATAMIENTO

La prednisona, en dosis de 0,5-1 mg/kg de peso y día, es útil para controlar los brotes de condritis, así como para disminuir su número y recurrencia, pero no altera la progresión de la enfermedad ni la aparición de sus complicaciones. En ausencia de afectación visceral, la dapsona parece ser igual de eficaz. En casos rebeldes a los glucocorticoides pueden emplearse inmunodepresores como la azatioprina, la ciclofosfamida, la ciclosporina o el metotrexato. El micofenolato de mofetilo y las terapias biológicas pueden ser también de utilidad. Los AINE son eficaces en los casos leves. La estenosis traqueal o laríngea puede hacer necesaria la traqueostomía, la implantación de *stents* o la práctica de plastias traqueales. La ventilación externa por BiPAP (presión positiva bifásica en la vía aérea) puede ayudar a evitar el colapso de la vía aérea. En la insuficiencia aórtica puede estar indicada la cirugía.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cantarini L, Vitale A, Brizi MG, Caso F, Frediani B, Punzi L, et al. Diagnosis and classification of relapsing polychondritis. J Autoimmun 2014;48-49:53-9.

Lahmer T, Treiber M, von Werder A, Foerger F, Knopf A, Heeman U, et al. Relapsing polychondritis: An autoimmune disease with many faces. Autoimmun Rev 2010;9:540-6.

Cuadro 131-1 Criterios diagnósticos de la policondritis recidivante*

CRITERIOS MAYORES
Condritis auricular
Condritis nasal
Condritis laringotraqueal

CRITERIOS MENORES
Inflamación ocular
Síndrome vestibular
Hipoacusia
Poliartritis seronegativa

*El diagnóstico se establece en presencia de dos criterios mayores o de un criterio mayor asociado a, al menos, dos menores.

SECCIÓN VII

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR Y OTROS SÍNDROMES HEREDITARIOS DE FIEBRE PERIÓDICA

Capítulo 132

J. I. Aróstegui Gorospe

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

Las enfermedades autoinflamatorias son trastornos caracterizados por una inflamación anormalmente aumentada, mediada por las células y moléculas del sistema inmune innato. Existen formas hereditarias, con defecto genético conocido, y no hereditarias (fig. 132-1). Entre las hereditarias se diferencian dos grupos: los síndromes hereditarios de fiebre periódica y las enfermedades autoinflamatorias persistentes. En todas ellas, la amiloidosis reactiva (tipo AA) es la complicación más grave.

Los síndromes hereditarios de fiebre periódica representan el grupo más importante de estas enfermedades e incluyen la fiebre mediterránea familiar (FMF), el síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica (HIDS) y el síndrome periódico asociado al receptor I del TNF (TRAPS, tabla 132-1). Se caracterizan por episodios inflamatorios agudos, autolimitados, recurrentes o periódicos, no debidos a infecciones, neoplasias o a autoinmunidad.

Las enfermedades autoinflamatorias persistentes son entidades clínicas diversas entre sí, caracterizadas por una inflamación persistente, con posibles exacerbaciones puntuales. En este grupo se incluyen los síndromes periódicos asociados a criopirina, el síndrome de Blau, el síndrome de artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné (PAPA), la deficiencia del antagonista del receptor de la IL-1 (DIRA), la deficiencia del antagonista del receptor de la IL-36 (DITRA) y ciertas vasculitis hereditarias (deficiencia de adenosina desaminasa 2 y síndrome SAVI) (tabla 132-2).

En las enfermedades autoinflamatorias hereditarias se ha identificado el defecto genético causal, localizándose en proteínas involucradas en la regulación de la inflamación. Por ello, todos estos pacientes presentan una incapacidad para frenar la respuesta inflamatoria normal. El diagnóstico diferencial de estas enfermedades es difícil por el solapamiento sintomático, por la práctica ausencia de marcadores de laboratorio y por tratarse de enfermedades minoritarias, con un conocimiento limitado de las mismas en la comunidad médica. Su sospecha se basa en criterios clínicos (edad de inicio, duración de los episodios, periodicidad, síntomas más relevantes, patrón de herencia, respuesta a tratamientos), mientras que su diagnóstico definitivo precisará, en la mayoría de los casos, un estudio genético positivo.

Aunque incurables, son enfermedades tratables. Los objetivos del tratamiento incluyen la reducción del número y gravedad de los episodios inflamatorios y la normalización de la respuesta de fase aguda para disminuir el riesgo de amiloidosis reactiva. En la FMF, el tratamiento de elección es la colquicina oral, mientras que en el resto de enfermedades los tratamientos biológicos con bloqueantes de la IL-1 o de TNF se vislumbran como los fármacos de elección.

FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

CONCEPTO

Se trata de la enfermedad autoinflamatoria más frecuente, siendo sus tres características principales la fiebre, el componente hereditario y una alta prevalencia en poblaciones mediterráneas (judíos, árabes, turcos y armenios). Dado que ha sido descrita en poblaciones no mediterráneas, actualmente se recomienda que el factor étnico no constituya un motivo de exclusión para su diagnóstico.

ETIOPATOGENIA

El gen responsable de la FMF recibe el nombre *MEFV* (del inglés *MEditerranean FeVer*) y codifica para la proteína pirina/marenostrina. Se han identificado más de 150 mutaciones diferentes, la mayoría en el exón 10, destacando un grupo de cinco mutaciones (p.E148Q, p.M680I, p. M694V, p.M694I, p.V726A), denominadas *mutaciones fundadoras,* que son las responsables de la alta prevalencia de la enfermedad en las poblaciones mediterráneas. Si bien se desconoce en gran parte la función de la proteína, los datos más recientes sugieren un papel regulador en la producción de interleucina 1β.

CUADRO CLÍNICO

La enfermedad comienza habitualmente en la edad pediátrica (50% en la primera década; 80% antes de los 20 años). Los episodios inflamatorios son breves (24-72 h) y recurren cada 3-4 semanas, separados por intervalos asintomáticos. Sin embargo, la duración de los episodios y la sintomatología pueden variar notablemente de un episodio a otro en el mismo paciente. Sus *principales manifestaciones* son las siguientes:

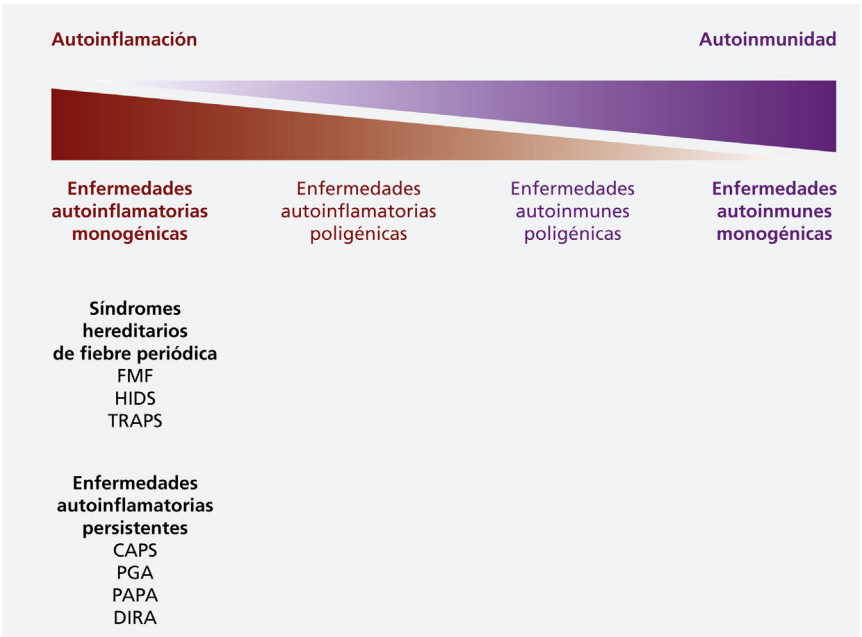


Figura 132-1 Clasificación de las enfermedades de base inmunológica. Espectro continuo entre autoinflamación y autoinmunidad. CAPS: síndromes periódicos asociados a la criopirina; DIRA: deficiencia del antagonista del receptor de la interleucina 1; FMF: fiebre mediterránea familiar; HIDS: síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica; PAPA: síndrome de artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné; PGA: artritis granulomatosas pediátricas; TRAPS: síndrome periódico asociado al receptor del TNF.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 132-1 Principales características de los síndromes hereditarios de fiebre periódica

CARACTERÍSTICA	FMF	HIDS	TRAPS
MIM	249100	260920	142680
Herencia	Autosómico recesivo	Autosómico recesivo	Autosómico dominante
Gen	*MEFV*	*MVK*	*TNFRSF1A*
Proteína	Pirina/marenostrina	Mevalonato cinasa	Receptor I del TNF
Parámetros temporales			
Comienzo	Antes 20 años (80%)	Antes del 1 año (70%)	Variable. Inferior a 10 años
Duración de los episodios	1-3 días	3-7 días	Más de 7 días
Periodicidad	1 ep./3-4 semanas	1 ep./4-6 semanas	Variable
Manifestaciones clínicas			
Fiebre	Sí	Sí	Sí
Digestivas	Peritonitis estéril (90%)	Dolor abdominal frecuente	Dolor abdominal frecuente
	Estreñimiento	Diarrea	Estreñimiento
	Dolor abdominal muy frecuente		
Musculoesqueléticas	Artralgias	Artralgias	Intensas mialgias migratorias
	Mono- u oligoartritis	Oligoartritis	Artralgias
			Monoartritis
Cutáneas	Eritema erisipeloide en extremidades inferiores	Exantema maculopapular	Exantema maculopapular migratorio
Oculares	Poco frecuente	Poco frecuente	Edema periorbital, Conjuntivitis
Linfadenopatías	Poco frecuentes	Muy frecuentes Laterocervicales bilaterales	Ocasionales
Otras	Pleuritis ocasionales		
Amiloidosis AA	Poco frecuente. Variable según mutación y etnia	Muy poco frecuente	2%-25%, dependiente de mutación
Laboratorio	Leucocitosis	IgD sérica > 100 UI/mL	Leucocitosis. Neutrofilia
	Neutrofilia	Excreción urinaria de ácido mevalónico aumentada durante episodio agudo	Trombocitosis
	Trombocitosis		
Tratamiento	Colquicina	Bloqueantes de IL-1	Glucocorticoides
			Bloqueantes de TNF
			Bloqueantes de IL-1

FMF: fiebre mediterránea familiar; HIDS: síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica; IL-1: interleucina 1; MIM: *Mendelian Inheritance in Man;* TNF: factor de necrosis tumoral; TRAPS: síndrome periódico asociado al receptor del TNF.

- *Fiebre.* Presente en casi todos los pacientes, se instaura de forma brusca, pudiendo alcanzar los 39-40 °C. Puede precederse o acompañarse de escalofríos y fatiga.
- *Manifestaciones digestivas.* Presentes en un porcentaje muy alto de pacientes (91%), son secundarias a una peritonitis aséptica, manifestándose como dolor abdominal de intensidad variable, desde un leve malestar hasta un abdomen agudo. Es frecuente que algunos pacientes hayan sufrido cirugía abdominal, siendo el resultado habitualmente el de laparotomía blanca. Asimismo, son frecuentes las náuseas, los vómitos y el estreñimiento.
- *Dolor torácico.* Se debe a pleuritis y/o pericarditis estéril. La pleuritis aparece en el 50% de los pacientes, es de inicio brusco y se acompaña de pequeños derrames pleurales. La pericarditis es mucho menos frecuente, y también se acompaña de efusiones pericárdicas pequeñas.
- *Manifestaciones articulares.* Se deben a una sinovitis estéril, que se manifiesta como poliartralgias o artritis, habitualmente monoarticulares y afectando a grandes articulaciones.
- *Manifestaciones cutáneas.* Son muy diversas; la más típica, el eritema erisipeloide, se localiza en la parte anterior de la pierna y el dorso del pie.

Con menor frecuencia, se observan *otras manifestaciones* como orquitis aguda estéril, mialgias, esplenomegalia, linfadenopatías o meningitis aséptica. Durante los episodios inflamatorios se detecta leucocitosis con neutrofilia, trombocitosis y cierto grado de anemia, todo ello asociado con una elevación de la VSG y de los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, proteína sérica del amiloide, etc.). Durante los intervalos asintomáticos, estos parámetros pueden ser normales o discretamente elevados.

La amiloidosis reactiva es su complicación más grave, si bien el porcentaje de pacientes que la desarrollan es afortunadamente bajo, debido en gran parte al tratamiento con colquicina. La amiloidosis reactiva se debe al depósito de fibrillas amiloideas de tipo AA en diferentes órganos y tejidos. Es una amiloidosis sistémica en la que muchos órganos pueden estar afectados. No obstante, las primeras manifestaciones suelen ser renales, en forma de proteinuria que evoluciona a insuficiencia renal crónica, diálisis y trasplante. La amiloidosis reactiva aparece tras bastantes años (10-15) de procesos inflamatorios repetidos y mal controlados. Su principal factor de riesgo es una concentración plasmática persistentemente elevada de la proteína sérica del amiloide.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de FMF se basa en sus manifestaciones clínicas, la presencia de antecedentes familiares y la respuesta a la colquicina, habiéndose propuesto diferentes criterios diagnósticos. El análisis del gen *MEFV* permite obtener el diagnóstico definitivo en muchos pacientes.

El diagnóstico de la FMF es difícil por tratarse de una enfermedad minoritaria, por ser habitual la ausencia de antecedentes familiares y por el hecho de que sus manifestaciones recuerdan a las observadas en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 132-2 Principales características de las enfermedades autoinflamatorias hereditarias de tipo persistente

	CAPS								
CARACTERÍSTICA	**FCAS**	**SD. MUCKLE-WELLS**	**CINCA-NOMID**	**SD. BLAU**	**PAPA**	**DIRA**	**DITRA**	**DADA2**	**SAVI**
MIM	120100	191900	607115	186580/609464	604416	612852	614204	615688	615934
Patrón de herencia	AD	AD	AD	AD	AD	AR	AR	AR	AD
Gen	*NLRP3*	*NLRP3*	*NLRP3*	*NOD2*	*CD2BP1*	*IL1RN*	*IL36RN*	*CECR1*	*TMEM173*
Proteína	Criopirina	Criopirina	Criopirina	Nod2	Pstpip1	IL1Ra	IL36Ra	Adenosina desaminasa 2	STING
Parámetros temporales									
Comienzo	Nacimiento	Antes de los 5 años	Edad neonatal	Antes de los 4 años	Infancia	Nacimiento	Habitualmente 1.ª década	Antes de los 5 años (80%)	Infancia
Duración de los episodios	12-24 h	3-7 días	Persistente	Persistente	Variable	Persistente	Variable	Variable	Persistente
Periodicidad	Dependiente de la exposición al frío	1 episodio/ 4-6 semanas	Persistente	Persistente	Variable	Persistente	Variable	Variable	Persistente
Manifestaciones clínicas									
Fiebre	Febrícula	Sí	Sí	Sí (50%)	Ocasional	No	No	Sí	Sí
Digestivas	Molestias abdominales	Dolor abdominal Estreñimiento	Dolor abdominal	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes; colangitis ocasionales	Hepatoesplenomegalia; elevación de las transaminasas hepáticas	Poco frecuentes
Musculoesqueléticas	Artromialgias	Artromialgias Artritis recurrente	Artritis recurrente Artropatía Contracturas	Poliartritis crónica Tendosinovitis	Monoartritis piogénica estéril	Lesiones osteolíticas multifocales	Artromialgias; oligoartritis ocasionales	Artromialgias; miositis ocasionales	Artromialgias; miositis ocasionales
Cutáneas	Exantema urticariforme	Exantema urticariforme	Exantema urticariforme	Exantema maculopapular	Pioderma gangrenoso Acné quístico	Pustulosis	Episodios recurrentes de exantema pustular generalizado	*Livedo racemosa;* exantema urticarial	Placas violáceas acrales; lesiones ulcerativas con infartos; necrosis de los dedos; perforación del tabique nasal
Oculares	Conjuntivitis	Conjuntivitis	Papiledema Conjuntivitis Uveítis	Uveítis	Ocasional	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Linfadenopatías	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Ocasionales	Poco frecuentes	Ocasionales	Ocasionales	Ocasionales

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Otras		Meningitis crónica aséptica Sordera neurosensorial	Meningitis crónica aséptica	Neuropatías craneales		Distrés respiratorio		Aneurismas arteriales; infartos cerebrales recurrentes; infartos lacunares; infartos de los órganos abdominales	Fibrosis pulmonar intersticial; infiltrados linfoides pulmonares
Amiloidosis AA	Poco frecuente	Frecuente (25%-35%)	Muy poco frecuente	Muy poco frecuente	No descrita	No descrita	No descrita	No descrita	No descrita
Tratamiento	Bloqueantes IL-1	Bloqueantes IL-1	Bloqueantes IL-1	Glucocorticoides Bloqueantes TNF	Bloqueantes TNF Bloqueantes IL-1	Anakinra	Glucocorticoides Acitretino Anakinra	Bloqueantes TNF Posible utilidad de plasma fresco	Bloqueantes JAK

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; CAPS: síndromes periódicos asociados a la criopirina; CINCA: síndrome crónico, infantil, neurológico, cutáneo y articular; DADA2: déficit de adenosina desaminasa 2; DIRA: deficiencia del antagonista del receptor de la interleucina 1; DITRA: deficiencia del antagonista del receptor de la interleucina 36; EOS: sarcoidosis de inicio precoz; FCAS: síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío; IL-1: interleucina 1; IL1Ra: antagonista del receptor de la interleucina 1; IL36Ra: antagonista del receptor de la interleucina 36; JAK: *Janus Kinase;* MIM: *Mendelian Inheritance in Man;* NOMID: enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal; PAPA: síndrome de artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné; PGA: artritis granulomatosas pediátricas; SAVI: vasculopatía asociada a STING de inicio infantil; Sd.: síndrome; STING: *stimulator of interferon genes*; TNF: factor de necrosis tumoral.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

enfermedades más frecuentes (apendicitis aguda, colecistitis aguda, pancreatitis aguda, brote ulceroso agudo, porfiria aguda intermitente y procesos ginecológicos agudos). Asimismo, en el *diagnóstico diferencial* de la FMF deberían incluirse los otros síndromes hereditarios de fiebre periódica, y otras enfermedades autoinflamatorias hereditarias (síndrome de Muckle-Wells, deficiencia de adenosina desaminasa 2).

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

El tratamiento de elección de la FMF es la colquicina (0,5-1 mg/día) por vía oral y continuada en el tiempo. Sus objetivos son prevenir la recurrencia de los episodios agudos (respuesta completa), disminuir su frecuencia e intensidad (respuesta parcial) y reducir el riesgo de amiloidosis reactiva. Es preciso tener en cuenta que la colquicina no es un fármaco eficaz para el tratamiento de los episodios agudos, que deberá basarse habitualmente en AINE. Para aquellos pacientes refractarios a la colquicina, o que desarrollan efectos secundarios inasumibles, se utilizan con éxito los bloqueantes de IL-1.
El pronóstico de la enfermedad está íntimamente ligado al desarrollo de amiloidosis reactiva. Es necesario enfatizar que la mayor parte de los pacientes no la desarrollará, y que aquellos que la desarrollen lo harán tras varios años de enfermedad mal controlada.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM, et al. The TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS). Emerging Concepts of an Autoinflammatory Disorder. Medicine 2002;81:349-68.

Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. Medicine 1998;77:268-97.

The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. Nat Genet 1997;17:25-31.

The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. Cell 1997;90:797-807.

Van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JP, Van der Meer JW, International HIDS Study Group. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. Medicine 2008;81:301-10.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

FIBROSIS SISTÉMICAS DE TIPO IDIOPÁTICO. PERIAORTITIS CRÓNICA. ENFERMEDAD RELACIONADA CON IgG_4

Capítulo 133

M. Ramos Casals | A. Selva O'Callaghan

CONCEPTO

Las fibrosis sistémicas de tipo idiopático o fibrosis seudotumorales consisten en una serie de afecciones de diversas topografías con un sustrato anatomopatológico común que evoluciona en tres estadios: inflamatorio, fibroso y escleroso. La enfermedad relacionada con IgG_4 (ER-IgG_4), entidad fibroinflamatoria de reciente descripción caracterizada por lesiones infiltrativas en uno o varios órganos causadas por un denso infiltrado linfoplasmocitario rico en células plasmáticas IgG_4 positivas, ha contribuido a unificar trastornos fibrosantes previamente limitados a otros órganos y de etiopatogenia no conocida como el síndrome de Mikulicz o la tiroiditis de Riedel.

ETIOPATOGENIA

Las causas son numerosas y varían ligeramente según la topografía. Las tres cuartas partes de las fibrosis retroperitoneales (enfermedad de Ormond) se asocian a neoplasias (digestiva o ginecológica y linfomas). La fibrosis mesentérica se ha descrito en adictos a drogas por vía parenteral y en pacientes sometidos a diálisis peritoneal. Los fármacos se han incriminado como otra causa de fibrosis, con una mayor prevalencia entre las mujeres. Entre ellos destacan α-metildopa, hidralazina, metisergida, bromocriptina, diversos betabloqueantes y antineoplásicos. La tuberculosis y la histoplasmosis se han relacionado con la fibrosis mediastínica. Asimismo, los traumatismos y el aneurisma aórtico también se han incriminado como causa del proceso. En la ER-IgG_4 parecen coexistir fenómenos alérgicos (activación de citocinas Th2 dependientes, elevación de IgE sérica y en ocasiones eosinofilia) y de autoinmunidad.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La fibrosis puede afectar a todo el organismo, aunque las localizaciones más frecuentes son la cervicofacial, la retroperitoneal, la mesentérica y la mediastínica. La presencia de un infiltrado linfoplasmocitario denso organizado en un patrón estoriforme (es decir, irregular en forma de espiral o remolino enmarañado) es característico de la ER-IgG_4. La presencia de células plasmáticas IgG_4-positivas detectadas en el infiltrado celular mediante técnicas inmunohistoquímicas apoya el diagnóstico.

CUADRO CLÍNICO

Se presentan en ambos sexos, aunque la fibrosis retroperitoneal y la mesentérica son más frecuentes en el varón. La edad de presentación se sitúa entre 50 y 60 años. Al inicio, el cuadro es muy inespecífico. La astenia, la anorexia y la febrícula son comunes. El dolor es el síntoma más frecuente. La fibrosis retroperitoneal se localiza en la región lumbar y abdominal baja e incluso en los genitales externos. En la fibrosis mesentérica el dolor suele ser más difuso o periumbilical. La oclusión intestinal es la principal complicación de la forma esclerosa o mesenteritis retráctil. La insuficiencia renal traduce la obstrucción progresiva de los uréteres (v. sección VI, Nefrología). En ocasiones, la palpación de una masa abdominal asintomática es la primera manifestación. La afección de las estructuras vasculares origina un síndrome de la vena cava inferior o una trombosis mesentérica y en la fibrosis mediastínica, un síndrome de la vena cava superior. La tiroiditis de Riedel y el seudotumor de la órbita son las formas cervicofaciales más frecuentes, y se consideran formas localizadas de ER-IgG_4. La pancreatitis autoinmune tipo 1, la afectación de las glándulas salivales/lagrimales y de la vía biliar en forma de colangitis esclerosante son manifestaciones clínicas que hay que considerar en la ER-IgG_4. El cuadro clínico puede ser muy variado, ya que las diferentes localizaciones pueden asociarse entre sí, así como a otros procesos fibrosantes. Es frecuente la asociación de la enfermedad de Dupuytren (fibrosis y contracción de la aponeurosis palmar) con la enfermedad de La Peyronie (induración plástica de cuerpos cavernosos del pene).
El término *periaortitis crónica* incluye la fibrosis retroperitoneal idiopática, la fibrosis perianeurismática y los aneurismas de la aorta abdominal inflamatorios.

DIAGNÓSTICO

Los datos de laboratorio consisten en VSG elevada y anemia moderada. La TC es la prueba de elección para demostrar la presencia de una masa inflamatoria en el abdomen. La RM tiene mayor resolución en el mediastino. La urografía intravenosa y las pruebas angiográficas sirven para poner de manifiesto las diversas complicaciones. En los casos que pudieran simular una neoplasia se requiere la confirmación histológica. Los anticuerpos antinucleares son positivos en un 60% de los casos. Un resultado histopatológico característico con un infiltrado

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

difuso de células plasmáticas con más de 10 células IgG_4-positivas por campo, una relación de IgG_4:IgG total mayor del 50% y valores séricos elevados de IgG_4 asegura prácticamente el diagnóstico de ER-IgG_4.

TRATAMIENTO

La prednisona, en dosis de 0,5-1 mg/kg de peso y día, es el tratamiento de elección en las fibrosis sistémicas. Se administra en dosis decrecientes durante un período de 6-12 meses. Su uso ha reducido notablemente la indicación del tratamiento quirúrgico como solución de las complicaciones. En la ER-IgG_4, la afectación de órganos vitales obliga a tratamiento con glucocorticoides, especialmente en fases iniciales, donde la fibrosis no está aún instaurada. Si la respuesta no es satisfactoria, puede añadirse ciclofosfamida, azatioprina o metotrexato; también rituximab. Recientemente se ha indicado la utilidad del tamoxifeno y del micofenolato de mofetilo en algunos casos. Si existe insuficiencia renal refractaria, están indicadas la cateterización ureteral (doble «J») y/o la ureterólisis con intraperitonización de los uréteres, así como la derivación digestiva, en caso de obstrucción intestinal.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. Lancet 2015;385:1460-71.

Stone JR. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. Curr Opin Rheumatol 2011;23:88-94.

Vaglio A, Palmisano A, Alberici F, Maggiore U, Ferretti S, Cobelli R, et al. Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomised controlled trial. Lancet 2011;378:338-46.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

SARCOIDOSIS

Capítulo 134

J. Mañá Rey

CONCEPTO

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica de etiología desconocida caracterizada por la acumulación de linfocitos T, macrófagos activados y granulomas no caseificantes en los órganos afectados. El diagnóstico requiere la exclusión de otras enfermedades granulomatosas, en especial la TBC y las reacciones sarcoideas asociadas a cáncer.

EPIDEMIOLOGÍA

Tiene una distribución mundial, aunque se desconoce su incidencia real. La prevalencia oscila entre 10 y 40 casos por 100 000 habitantes en EE. UU. y Europa. La mayoría de los pacientes son adultos jóvenes, con ligero predominio femenino, pero puede ocurrir en la infancia y en la edad avanzada. La raza negra y los indios asiáticos padecen formas clínicas más graves, mientras que la enfermedad asintomática es más frecuente en caucásicos.

ETIOLOGÍA

La evidencia disponible sugiere que la causa de la sarcoidosis no se relaciona con una exposición específica, sino que es una respuesta inmunológica anormal, de un huésped genéticamente susceptible, a una de varias exposiciones ambientales posibles. La predisposición genética se basa en la existencia de agregación familiar, así como en variaciones raciales en la incidencia, la forma clínica de presentación y el pronóstico. Las mayores asociaciones entre el genotipo y el fenotipo en la sarcoidosis se encuentran en la región del HLA de clase II del cromosoma 6. El haplotipo HLA-DRB1*0301 y el gen del receptor de la quimiocina CCR2 constituyen factores de riesgo genéticos asociados al síndrome de Löfgren. Asimismo, la identificación de aglomeraciones temporoespaciales de la enfermedad sugiere la posibilidad de exposición o transmisión de algún agente ambiental. Algunos estudios han demostrado evidencia molecular de la presencia de *Mycobacterium* spp. en muestras de tejidos sarcoideos, aunque no se ha establecido su papel en el desarrollo de la enfermedad. Se ha descrito recurrencia de la enfermedad en órganos trasplantados a pacientes con sarcoidosis, así como el desarrollo de sarcoidosis en receptores de donantes con la enfermedad.

PATOGENIA

La sarcoidosis se produce porque uno o varios antígenos que actúan de forma persistente inducen una respuesta inmunitaria exagerada en individuos genéticamente predispuestos. El antígeno se presenta al receptor de la célula T mediante el HLA de clase II. El estímulo antigénico activa los macrófagos y determina la liberación de diversas linfocinas que provocan una hiperactividad de la inmunidad celular. Ello conduce a una acumulación en los órganos afectados de linfocitos $CD4^+$ y macrófagos activados que segregan IL-2, interferón γ y otras interleucinas, en lo que constituye una respuesta inmunológica de tipo Th1. La proteína amiloide A sérica, reactante de fase aguda que interviene en la producción de diversas citocinas y en la regulación de la respuesta inmune Th1, parece estar elevada en pacientes con sarcoidosis. Como consecuencia, se produce una disminución de la inmunidad celular en sangre periférica y anergia cutánea. Concomitantemente, se produce una hiperactividad de la inmunidad humoral por activación de los linfocitos B que puede causar hipergammaglobulinemia.

En los tejidos afectados, los linfocitos $CD4^+$ y los macrófagos activados se transforman en células epitelioides y gigantes multinucleadas, para dar lugar a la formación de granulomas. Puede existir necrosis fibrinoide central sin caseosis. El grado de infiltración granulomatosa de cada órgano condiciona su daño funcional y la repercusión clínica. La lesión granulomatosa puede resolverse de forma espontánea o con tratamiento, o evolucionar hacia una fibrosis con daño tisular permanente. El TNF desempeña un papel importante en la inhibición de la apoptosis celular, con mantenimiento del proceso granulomatoso y progresión hacia la fibrosis.

CUADRO CLÍNICO

FORMAS DE PRESENTACIÓN

La tabla 134-1 muestra los estadios radiológicos de la sarcoidosis pulmonar. La sarcoidosis puede tener un inicio agudo o insidioso. La sarcoidosis aguda, o subaguda, se presenta en semanas o pocos meses. En España, el *síndrome de Löfgren* es una forma clínica frecuente. Predomina en los meses de primavera. Se caracteriza por la asociación de eritema nudoso con un estadio I o II y suele acompañarse de artralgias, fiebre moderada y, en ocasiones, uveítis anterior. Algunos pacientes presentan sólo una inflamación periarticular de los tobillos sin eritema nudoso (fig. 134-1), lo que se considera una variante clínica del síndrome de Löfgren.

Otras formas de presentación de sarcoidosis aguda son el hallazgo casual en una radiografía de tórax en individuos asintomáticos de un estadio I o II, un cuadro constitucional leve con astenia intensa, fiebre de bajo grado y artralgias, síntomas respiratorios, lesiones cutáneas papulares, uveítis o parálisis facial periférica. En general, la sarcoidosis aguda se asocia a un buen pronóstico. En cambio, la sarcoidosis crónica tiene un comienzo insidioso, de meses, y sigue un curso tórpido. La

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 134-1 Estadios radiológicos en la sarcoidosis[a]

ESTADIO	AL INICIO	CON RESOLUCIÓN
Estadio 0: radiografía de tórax normal	< 10%	
Estadio I: adenopatía hiliar bilateral y/o paratraqueal derecha sin infiltrados pulmonares	50%	65%; < 10% progresan a afección parenquimatosa pulmonar
Estadio II: adenopatía hiliar bilateral con infiltrados pulmonares	30%	20%-50%
Estadio III: infiltrados pulmonares sin adenopatía hiliar[b]	10%-15%	< 20%

[a]Clasificación basada en la radiografía de tórax. Aunque en ocasiones la TC de alta resolución de tórax puede sugerir un estadio diferente, no es necesario cambiar el criterio de clasificación, dado que esta exploración está indicada en un número limitado de pacientes.
[b]El estadio III se subdivide en un grupo (estadio IV) que incluye los casos con fibrosis pulmonar avanzada (retracción hiliar, panalización, bullas, enfisema e hipertensión pulmonar).

Figura 134-1 Inflamación periarticular de tobillos. Obsérvense la tumefacción y el enrojecimiento cutáneo.

clínica más frecuente es la respiratoria, aunque pueden predominar síntomas de otros órganos afectados. La afección exclusiva extratorácica (estadio 0) es más característica de las formas crónicas y dificulta el diagnóstico.

SARCOIDOSIS INTRATORÁCICA

Ocurre en el 90% de los pacientes. La afectación más característica es la presencia en la radiografía de tórax de adenopatías hiliares bilaterales. En el pulmón, el proceso inflamatorio se localiza fundamentalmente en los alvéolos, los bronquíolos y los vasos sanguíneos pequeños. Puede ser asintomática o cursar con tos seca, disnea de esfuerzo y con auscultación normal. Puede asociarse hiperreactividad bronquial. La hemoptisis es rara. La figura 134-2 muestra un estadio II. En general, los infiltrados pulmonares son de tipo reticulonodulillar y de predominio en lóbulos superiores. Alrededor de la mitad de los pacientes desarrolla alteraciones radiológicas permanentes y un pequeño porcentaje evoluciona a fibrosis pulmonar progresiva. Raramente aparece hipertensión arterial pulmonar como consecuencia de fibrosis pulmonar avanzada o por afectación vascular directa.

PIEL

Las lesiones cutáneas granulomatosas están presentes en un 15%-25% de los pacientes. Las lesiones papulares violáceas en las rodillas, una zona de antiguas cicatrices microscópicas, son muy características y pueden coexistir con eritema nudoso (fig. 134-3). El *lupus pernio* consiste en lesiones violáceas infiltrativas en nariz, mejillas y orejas, y se asocia a fibrosis pulmonar, afección del tracto respiratorio superior y ósea y uveítis crónica.

OJOS

La afección ocular ocurre en un 15%-20% de los pacientes. Como puede ser asintomática, debe efectuarse de forma sistemática un examen de la cámara anterior con lámpara de hendidura, del fondo del ojo mediante oftalmoscopio y, si procede, una angiografía con fluoresceína. Las lesiones más frecuentes son uveítis anterior y posterior,

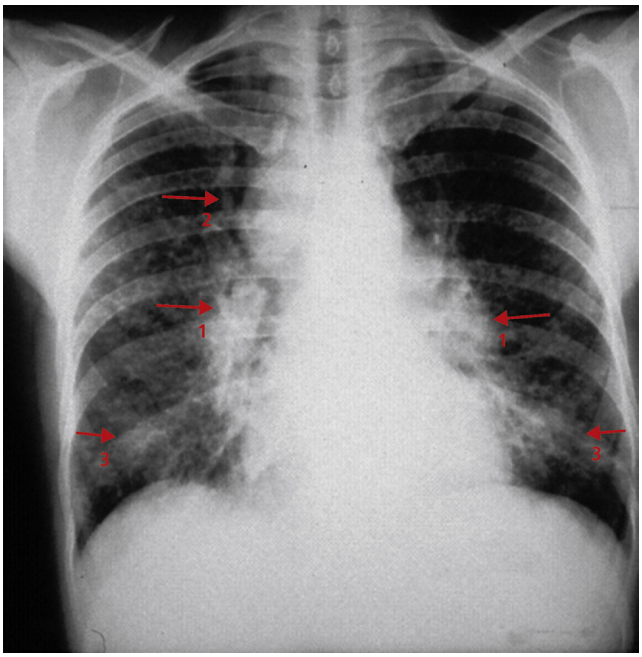


Figura 134-2 Sarcoidosis en estadio II: adenopatías hiliares bilaterales *(flechas 1)* y paratraqueal derecha *(flecha 2)* con infiltrado pulmonar reticulonodulillar bilateral *(flechas 3)*.

Figura 134-3 Sarcoidosis papular de las rodillas *(flechas)* asociada a lesiones de eritema nudoso *(puntas de flecha)*.

coriorretinitis, periflebitis, papiledema y hemorragias retinianas. También pueden observarse escleritis, conjuntivitis, afección de glándula lagrimal, síndrome seco ocular, cataratas y glaucoma.

SISTEMA LINFÁTICO Y MÉDULA ÓSEA

Pueden existir adenopatías periféricas en región cervical, supraclavicular, submaxilar, epitroclear, axilar e inguinal. Igualmente se afectan las adenopatías mediastínicas, retroperitoneales y mesentéricas. Puede haber esplenomegalia palpable, pancitopenia y nódulos esplénicos de baja densidad en la TC (fig. 134-4). La afección de la médula ósea es rara.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

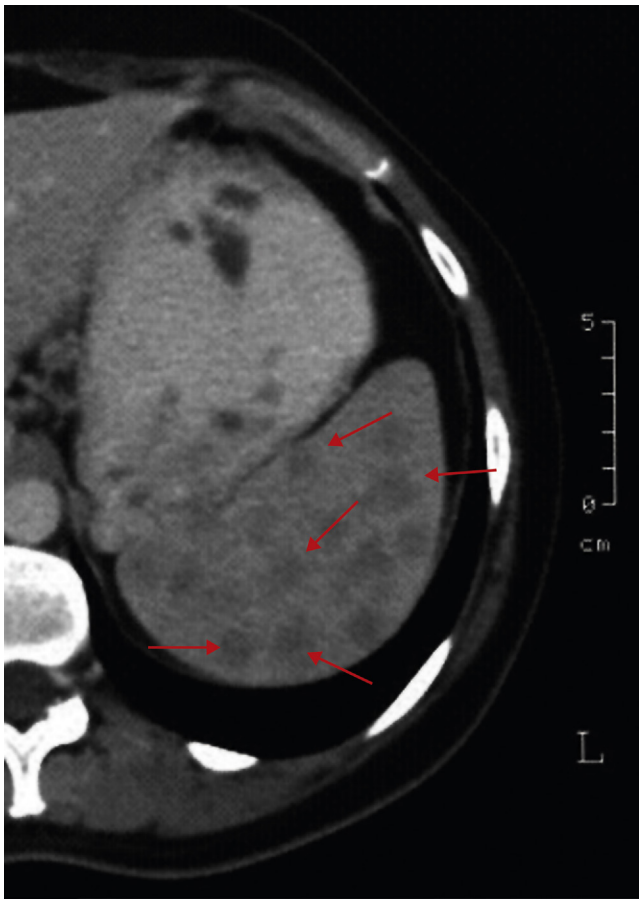


Figura 134-4 TC abdominal. Múltiples lesiones hipodensas en el bazo *(flechas)*.

HÍGADO

Puede haber hepatomegalia y colestasis leve. Alrededor de dos tercios de los pacientes presenta granulomas, predominantemente periportales, en la biopsia hepática. Pueden hallarse síndromes colestásicos graves, hipertensión portal y, raramente, síndrome de Budd-Chiari. En la TC de abdomen pueden observarse nódulos de baja densidad que simulan metástasis o abscesos.

NEUROSARCOIDOSIS

Entre un 5%-10% de los pacientes presenta afección neurológica. Suele ocurrir en la fase inicial de la enfermedad y ser su primera manifestación. Tiene predilección por las meninges de la base del cráneo y produce multineuritis craneal. Con mayor frecuencia causa parálisis facial periférica, en ocasiones bilateral, y afección del nervio óptico. Otras manifestaciones son meningitis aséptica, convulsiones, signos piramidales, hipertensión intracraneal, afección hipotalamohipofisaria con diabetes insípida o hipopituitarismo, alteraciones cognitivas, psiquiátricas y afección de la médula espinal. En el LCR puede observarse elevación de proteínas, pleocitosis linfocitaria, disminución de la glucosa y presencia de bandas oligoclonales. La RM puede mostrar lesiones hiperintensas periventriculares en la sustancia blanca, en ocasiones indistinguibles de las producidas por la esclerosis múltiple, captación meníngea de gadolinio, lesiones ocupantes de espacio hipercaptantes o hidrocefalia. La polineuropatía axonal periférica es poco frecuente.

SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

Son frecuentes las poliartralgias, de predominio en tobillos, en compañía o no de eritema nudoso. La artritis es rara. La afección ósea es poco frecuente y consiste en lesiones osteolíticas que predominan en manos y pies, aunque se han descrito en múltiples huesos. La miopatía nodular o difusa sintomática es rara.

SARCOIDOSIS CARDÍACA

La afección cardíaca clínicamente evidente puede ocurrir hasta en un 5% de los casos. Se manifiesta como bloqueos auriculoventriculares o de rama, arritmias supraventriculares o ventriculares, muerte súbita y miocardiopatía con insuficiencia cardíaca. El *cor pulmonale* es secundario a fibrosis pulmonar. Para su diagnóstico se recomiendan Holter de 24 h, ecocardiograma y RM y PET cardíacas. La biopsia endomiocárdica tiene una rentabilidad baja.

OTRAS MANIFESTACIONES

La infiltración granulomatosa puede producir hipertrofia de las glándulas parótidas y xerostomía. Puede observarse hipercalcemia, transitoria o persistente, hipercalciuria, litiasis renal y raramente nefrocalcinosis. La hipercalcemia se debe a un incremento en la absorción intestinal del calcio causada por un aumento de la producción de $1,25(OH_2)D_3$ por los granulomas. Se ha descrito nefritis intersticial granulomatosa o linfocitaria e insuficiencia renal. La infiltración granulomatosa del tracto respiratorio superior se localiza con mayor frecuencia en la mucosa nasofaríngea y los senos y puede causar obstrucción nasal y perforación del tabique. La afección gastrointestinal, genital y de glándulas endocrinas es rara.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Además de las alteraciones analíticas descritas según los órganos afectados pueden hallarse linfocitopenia, eosinofilia e hipergammaglobulinemia. Al menos el 60% de los pacientes con sarcoidosis activa presenta elevación de la ECA sérica, pero su especificidad es limitada. La función pulmonar puede ser normal o mostrar un patrón restrictivo y/o disminución de la DLCO. También puede observarse obstrucción bronquial por afección de las vías aéreas periféricas, inflamación endobronquial, hiperreactividad bronquial o distorsión de la vía aérea secundaria a fibrosis. La prueba de la marcha de 6 minutos es útil en pacientes con disminución importante de la DLCO. Su alteración puede ser sugestiva de presencia de hipertensión arterial pulmonar e indicativa de oxigenoterapia ambulatoria. Aunque la gammagrafía con galio 67 ha caído en desuso, los patrones de captación *lambda* y *panda* son sugestivos de sarcoidosis. El lavado broncoalveolar puede mostrar alveolitis linfocitaria de predominio $CD4^+$. La TC de alta resolución de tórax no añade una información significativa cuando la radiografía de tórax es típica, pero puede ser de ayuda en casos con radiología atípica o con fibrosis pulmonar para detectar focos de alveolitis activa susceptible de tratamiento. Además de las adenopatías hiliares, los hallazgos más característicos son engrosamiento con micronodularidad de las vainas broncovasculares, patrón miliar, áreas en vidrio deslustrado, nódulos subpleurales, engrosamiento de los septos interlobulares, consolidación alveolar o nódulos parenquimatosos y hallazgos de fibrosis, en general todo ello de predominio en campos pulmonares medios y superiores. La PET-TC puede ser muy útil para el estudio de casos con sospecha de extensa actividad inflamatoria. Aunque el patrón más característico es la presencia de adenopatías hiliares, es muy sensible para la detección de focos ocultos de actividad granulomatosa susceptibles de ser biopsiados. El 80% de los pacientes tiene una prueba de la tuberculina negativa.

DIAGNÓSTICO

En la figura 134-5 se sugiere un algoritmo diagnóstico. El diagnóstico se basa en los siguientes criterios: a) presencia de un cuadro clínico-radiológico compatible; b) demostración de granulomas no caseificantes en uno o más tejidos con cultivos para micobacterias y hongos negativos o una *prueba de Kveim-Siltzbach* positiva; c) exclusión de otras enfermedades granulomatosas o de reacciones granulomatosas locales, y d) evolución clínica compatible. La prueba de Kveim-Siltzbach, consistente en la biopsia de la pápula obtenida a las 4-6 semanas de la inyección intradérmica de una suspensión con extracto de bazo sarcoideo, es positiva en un 70%-90% de los casos y tiene una especificidad del 97%. Actualmente no se usa en Europa, pero se sigue utilizando en EE. UU. El tipo de biopsia dependerá del órgano afectado y de su accesibilidad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

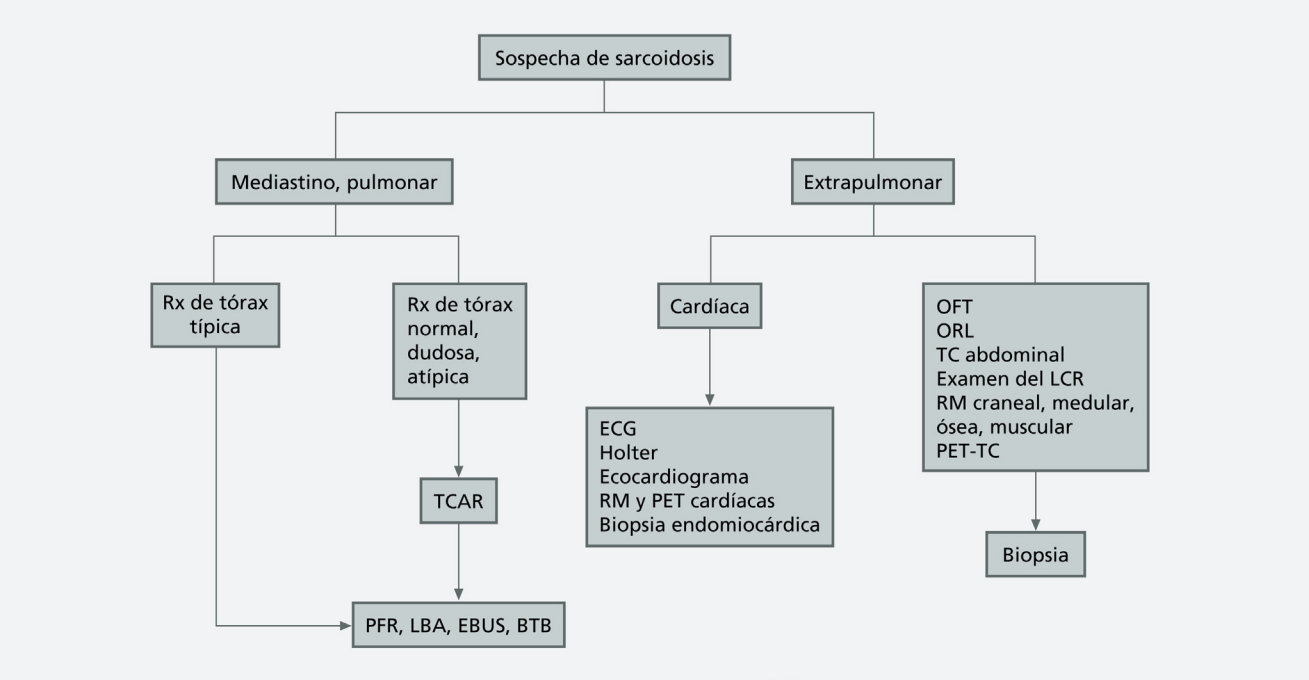


Figura 134-5 Algoritmo diagnóstico de la sarcoidosis. BTB: biopsia transbronquial; EBUS: ecobroncoscopia; LBA: lavado broncoalveolar; LCR: líquido cefalorraquídeo; OFT: oftalmología (examen con lámpara de hendidura, fondo del ojo, angiografía con fluoresceína); ORL: valoración otorrinolaringológica; PET-TC: tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada; PFR: pruebas funcionales respiratorias; RM: resonancia magnética; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

En el síndrome de Löfgren, el diagnóstico puede aceptarse sin confirmación histológica. En el estadio I, la ecobroncoscopia (EBUS) con PAAF de las adenopatías mediastínicas es altamente rentable y específica. Cuando hay afectación del parénquima pulmonar, la biopsia transbronquial, con un mínimo de cuatro muestras, o la criobiopsia son muy rentables. Ocasionalmente puede requerirse mediastinoscopia o biopsia pulmonar por videotoracoscopia. Otros territorios accesibles son piel, adenopatías periféricas e hígado. La presencia de reacción granulomatosa a cuerpo extraño en la biopsia cutánea no excluye sarcoidosis. El hallazgo de granulomas hepáticos o en adenopatías es más inespecífico que en otros órganos. Las biopsias de conjuntiva y mucosa nasal, incluso a ciegas, son altamente rentables. También pueden hallarse granulomas en la biopsia de la grasa preescalénica (biopsia de Daniels), endobronquial, muscular, bazo, adenopatías intraabdominales, glándulas parótida y lagrimal, tracto respiratorio superior, conjuntiva, sistema nervioso, riñón, hueso, corazón o médula ósea. Cuando el cuadro clínico-radiológico no es típico de sarcoidosis, es conveniente demostrar granulomas en más de un tejido.

El diagnóstico diferencial de las enfermedades granulomatosas depende del órgano afectado. En la sarcoidosis intratorácica se incluyen fundamentalmente el de las adenopatías hiliomediastínicas (TBC asociada o no al sida, linfoma, metástasis, silicosis) y el de las enfermedades que pueden producir patrón intersticial pulmonar (TBC, neoplasias, metástasis, neumoconiosis, alveolitis alérgica extrínseca y enfermedades intersticiales difusas idiopáticas). Es muy importante excluir siempre la TBC y las reacciones sarcoideas asociadas a cáncer.

Una vez establecido el diagnóstico, el proceso de valoración de la sarcoidosis debe incluir los siguientes pasos: 1) evaluar el grado de actividad de la enfermedad, su extensión y su repercusión en la disfunción de los órganos afectados; 2) valorar si la enfermedad se halla en situación estable o está en progresión, y 3) decidir si precisa tratamiento o requiere un tiempo de observación. La actividad de la sarcoidosis se define como la formación continuada de granulomas. Sin embargo, la actividad puede tener poca repercusión clínica, carece de valor pronóstico y no implica *per se* la administración de tratamiento. Hay que diferenciarla de la fibrosis establecida.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

Existe una gran controversia sobre cuándo tratar a un paciente con sarcoidosis porque en más de la mitad de los casos, especialmente en pacientes asintomáticos o con síndrome de Löfgren, la enfermedad remite espontáneamente en pocos meses, mientras que las alteraciones permanentes no mejoran con el tratamiento. Además, si bien los glucocorticoides mejoran la clínica, la radiología y la función pulmonar, no se ha confirmado que afecten a la evolución a largo plazo de la enfermedad. Los objetivos del tratamiento deben ser el control sintomático y la prevención de fibrosis de los órganos afectados, con la intención de producir los menores efectos secundarios posibles. El eritema nudoso y las artralgias pueden tratarse con yoduro potásico, AINE o dosis bajas de prednisona durante pocas semanas.

El tratamiento de elección lo constituyen los glucocorticoides p.o., en dosis de 0,5 mg/kg de peso y día de prednisona para la sarcoidosis pulmonar y de 1 mg/kg de peso y día en caso de afección extrapulmonar, con disminución gradual hasta la dosis mínima necesaria para mantener el efecto clínico deseado; pueden administrarse en días alternos. El tiempo de tratamiento debe ser como mínimo de 1 año para la sarcoidosis pulmonar y de 2 años para la extrapulmonar. La supresión del tratamiento puede considerarse cuando un paciente ha permanecido estable durante un período de 6 meses con una dosis de 10-20 mg en días alternos o 5-10 mg al día. Las recaídas tras la supresión del tratamiento no son infrecuentes y responden a la menor dosis que controlaba los síntomas.

En el estadio I se recomienda tratar sólo a los pacientes que presentan signos funcionales de obstrucción bronquial. En los casos con afección del parénquima pulmonar (estadios II y III) se administra tratamiento si hay síntomas respiratorios o alteración de la función pulmonar. En los pacientes asintomáticos con afección del parénquima pulmonar y función normal o mínimamente alterada debe establecerse un período de observación de 6 a 12 meses e introducir tratamiento en caso de persistencia de las alteraciones radiológicas o empeoramiento de la función pulmonar. En el estadio IV, dado que con frecuencia coexisten fibrosis con focos de alveolitis activa, se aconseja ensayar tratamiento, con una nueva evaluación a los 3-6 meses. En casos de fibrosis pulmonar avanzada, la PET-TC puede ser útil para detectar presencia de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

actividad inflamatoria residual y ayudar a decidir la continuidad o supresión del tratamiento. Los glucocorticoides inhalados pueden ser útiles para tratar la hiperreactividad bronquial asociada. El seguimiento de la sarcoidosis pulmonar se realiza mediante la clínica, radiografía de tórax y función pulmonar.

Las indicaciones de tratamiento de la sarcoidosis extrapulmonar son uveítis posterior, afección cardíaca, del SNC (en casos graves pueden administrarse dosis altas de metilprednisolona en pulsos i.v.), renal, hipercalcemia persistente, formas cutáneas graves, hiperesplenismo y afección intensa hepática y del tracto respiratorio superior. Si se precisan de forma persistente dosis de prednisona superiores a 20 mg/día, con los consiguientes efectos secundarios, es recomendable usar tratamientos alternativos combinados con dosis bajas de glucocorticoides. Los más utilizados son metotrexato, 10-25 mg semanales, e hidroxicloroquina, 200 mg/día. También pueden ser útiles la ciclofosfamida en pulsos i.v., la azatioprina, el micofenolato o la pentoxifilina. El infliximab se ha mostrado útil en ciertas formas extratorácicas, como la neurosarcoidosis o formas cutáneas graves, si bien son frecuentes las recaídas al finalizar el tratamiento. En la sarcoidosis cardíaca puede ser necesaria la implantación de marcapasos y desfibrilador automático. En casos de enfermedad avanzada se ha indicado el trasplante de pulmón, hígado, riñón y corazón.

Los pacientes con sarcoidosis deben someterse a seguimiento con el fin de detectar afectación de nuevos órganos, recidivas por supresión del tratamiento o progresión de la disfunción orgánica. Se han descrito recurrencias años después de remisiones espontáneas, con mayor frecuencia en el síndrome de Löfgren. Otros casos persisten con enfermedad activa leve y estable o con oscilaciones en el transcurso del tiempo, con escasa repercusión orgánica y clínica, sin necesidad de tratamiento. El 10%-30% de los casos desarrolla enfermedad crónica a pesar del tratamiento. La mortalidad es inferior al 5%. El embarazo no está contraindicado excepto en casos de disfunción orgánica grave. Pueden producirse recaídas posparto.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Baughman RP, Nunes H, Sweiss NJ, Lower EE. Established and experimental medical therapy of pulmonary sarcoidosis. Eur Respir J 2013;41:1424-38.

Hunninghake GW, Costable U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, Du Bois R, et al. The joint statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS), and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). Am J Respir Crit Care Med 1999;160:736-55.

Mañá J, Gómez-Vaquero C, Montero A, Salazar A, Marcoval J, Valverde J, et al. Löfgren's syndrome revisited. A study of 186 patients. Am J Med 1999;107:240-5.

Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunham Y, Brillet PY, Müller-Querheim J. Sarcoidosis. Lancet 2014;383:1155-67.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

AMILOIDOSIS

Capítulo 135

J. M.ª Campistol Plana

CONCEPTO

La amiloidosis o enfermedad amiloide constituye un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por el depósito extracelular de material proteico autólogo, fibrilar, y con estructura molecular terciaria en disposición β-plegada. Esta estructura molecular característica y propia de la sustancia amiloide es la responsable de la insolubilidad de los depósitos amiloides y de su resistencia a la digestión proteolítica. Como consecuencia de la estabilidad molecular de la proteína fibrilar amiloide, el depósito amiloide provoca de forma progresiva la sustitución y destrucción del parénquima en los órganos afectados, lo que condiciona alteraciones funcionales diversas según la localización e intensidad del depósito.

El término *amiloide* (similar a la celulosa o almidón) fue introducido por Virchow en 1853 al observar que los depósitos amiloides tenían un aspecto similar a la celulosa en la tinción con yodo y ácido sulfúrico. Posteriormente, la sustancia amiloide se ha identificado por sus características tintoriales específicas, como son la «metacromasia» con cristal violeta, el aspecto violáceo con el ácido peryódico de Schiff y la congofilia o positividad para el rojo Congo, criterio utilizado actualmente.

La sustancia amiloide está formada básicamente por la proteína fibrilar amiloide, que definirá cada variedad de amiloidosis, el componente P del amiloide, común a todas las variedades, y la presencia en mínimas cantidades de glucosaminoglucanos (sulfato de heparina), proteoglucanos y calcio. Hasta la actualidad se han descrito más de 30 proteínas fibrilares distintas con capacidad para desarrollar depósitos amiloides.

CLASIFICACIÓN

La amiloidosis se puede clasificar en función de dos criterios: 1) por la distribución de los depósitos amiloides, en formas localizadas y sistémicas, y 2) por la proteína fibrilar constituyente, específica de cada variedad. La terminología utilizada en la clasificación de la enfermedad amiloide incluye dos letras, la primera es la A de amiloide, y la segunda letra se refiere a la proteína fibrilar específica o a criterios clínicos destacados (tabla 135-1).

FORMAS SISTÉMICAS

AMILOIDOSIS AL

Este tipo de amiloidosis se describe en el capítulo 206, Gammapatías monoclonales.

AMILOIDOSIS AA

Corresponde a las formas de amiloidosis secundaria, relacionada con procesos inflamatorios crónicos de origen infeccioso, inmunológico o neoplásico, incluyendo en este grupo la amiloidosis asociada a las enfermedades autoinflamatorias (fiebre mediterránea familiar, TRAPS, CAPS, HIDS, PAPA).

La amiloidosis AA está formada por la proteína fibrilar AA (proteína amiloide A), con una estructura no inmunoglobulínica, constituida por 76 aminoácidos y con un peso molecular de 8500 dalton. La proteína AA deriva de una apolipoproteína de síntesis hepática denominada *precursor sérico de la proteína amiloide A* (SAA), que circula en plasma unido a la lipoproteína HDL3. El SAA es un reactante de fase aguda, con incrementos marcados en caso de estímulos inflamatorios o necrosis tisular, mediada a través de diversas citocinas como interleucina 1, interleucina 6 y TNF-β. Se ha demostrado, tanto *in vitro* como *in vivo,* la transformación del SAA en proteína amiloide AA por proteólisis enzimática, fenómeno que tiene lugar en el macrófago. La diversidad genotípica en la síntesis hepática de SAA favorecería el desarrollo de la amiloidosis AA en el contexto de procesos inflamatorios crónicos.

AMILOIDOSIS AF

Se incluyen bajo esta denominación diversas formas de amiloidosis hereditarias (autosómicas dominantes), principalmente la polineuropatía amiloidea familiar y la variedad miocardiopática (tipo danés). Este tipo de amiloidosis representa la forma más frecuente de amiloidosis familiar, constituida por el depósito de la proteína fibrilar transtiretina o prealbúmina; se han identificado más de 100 variedades bioquímicas distintas secundarias a mutaciones puntuales. Otras proteínas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 135-1 Clasificación de la amiloidosis

DENOMINACIÓN	SÍNDROME CLÍNICO	PROTEÍNA AMILOIDE
FORMAS SISTÉMICAS		
AL	Primaria-mieloma múltiple	Ig/cadenas ligeras
AA	Secundaria (reactiva)	Proteína AA
	Fiebre mediterránea familiar	
	TRAPS-CAPS	
AF	Polineuropatía familiar	Transtiretina
	Miocardiopatía familiar (tipo danés)	Apo-A_1
	Amiloidosis familiar tipo finlandés	Gelsolina
AH	Amiloidosis asociada a diálisis	β_2-microglobulina
ALECT2	Amiloidosis ALECT2	*Leukocyte cell-derived chemotaxin 2*
FORMAS LOCALIZADAS		
AS	Amiloidosis senil	Transtiretina
AE	Amiloidosis endocrina	Amilina
		Calcitonina
AD	Amiloidosis cutánea	Queratina
AB	Enfermedad de Alzheimer/síndrome de Down	β-proteína
	Enfermedad de Parkinson	α-sinucleína

amiloidogénicas responsables del desarrollo de amiloidosis familiar son las apolipoproteínas A_1 y A_2 con afección predominantemente hepática, el fibrinógeno con afección renal, la gelsolina con un cuadro clínico similar al de la polineuropatía amiloidea familiar con predominio de afección de los pares craneales y ocular, y la lisozima con afección visceral.

AMILOIDOSIS AH

La amiloidosis asociada a la hemodiálisis (AH) constituye una variedad de amiloidosis sistémica descrita en pacientes afectos de insuficiencia renal crónica terminal y sometidos durante períodos prolongados (más de 5 años) a tratamiento sustitutivo con diálisis, especialmente hemodiálisis. En 1985 se identificó la β_2-microglobulina como la proteína fibrilar constituyente y responsable de esta variedad de amiloidosis. La proteína plasmática β_2-microglobulina por su metabolismo exclusivamente renal se acumula de manera progresiva al déficit de función renal. La clínica es esencialmente osteoarticular, con depósitos viscerales escasos y con poca traducción clínica.

AMILOIDOSIS ALECT2

Corresponde a una nueva variedad de amiloidosis sistémica descrita en población hispana, con afectación renal y hepática. La proteína fibrilar amiloide es la LECT2 *(leukocyte cell-derived chemotaxin 2)*. La etiología es desconocida, con sospecha de componente genético, por el predominio racial y la agregación en determinados polimorfismos. Clínicamente cursa en forma de insuficiencia renal crónica terminal de evolución lenta con afección en población de edad avanzada. El depósito amiloide a nivel renal es esencialmente en córtex, con infiltración glomerular y vascular.

FORMAS LOCALIZADAS

Se incluyen en este grupo las variedades de amiloidosis con depósitos localizados o selectivos en determinados tejidos u órganos, con carácter local.

AMILOIDOSIS ENDOCRINA

Son formas localizadas de amiloidosis en relación con tumores endocrinos, especialmente del sistema APUD. Existe una íntima relación entre la proteína fibrilar amiloide característica de cada variedad y la hormona sintetizada y segregada por el tumor. La variedad más frecuente es la asociada al carcinoma medular de tiroides secretor de calcitonina.

En los pacientes afectados por diabetes mellitus tipo II se detectan depósitos amiloides en los islotes de Langerhans en más del 90% de casos; la proteína fibrilar depositada es el polipéptido amiloide de los islotes (PPAI), también denominado *amilina,* segregado conjuntamente con la insulina. Se desconoce el papel patogénico de los depósitos de amilina, pero probablemente participan de manera activa en el desarrollo de la diabetes tipo II.

AMILOIDOSIS SENIL

La amiloidosis senil se puede englobar dentro del contexto general de degeneración senil o envejecimiento tisular; es el resultado de la desnaturalización de las proteínas celulares. Corresponde a una variedad de amiloidosis localizada, que se caracteriza por pequeños depósitos de sustancia amiloide en corazón, válvulas cardíacas, cerebro, páncreas y también bazo. En general, la amiloidosis senil cursa de forma leve, aunque en el corazón puede condicionar alteraciones de conducción, con arritmias de diversa intensidad e insuficiencia cardíaca congestiva. Las proteínas fibrilares amiloides implicadas son la transtiretina y el factor natriurético atrial (ANF).

AMILOIDOSIS CEREBRAL

En este grupo se incluyen las formas de amiloidosis asociada a la demencia senil/presenil de Alzheimer y al síndrome de Down; la proteína fibrilar es la β-proteína o proteína A_4. También en la enfermedad de Parkinson se han detectados depósitos amiloides de la proteína α-sinucleína con un papel central en su patogenia (v. sección XII, Neurología).

La amiloidosis cerebral hemorrágica de tipo islandés, de carácter hereditario, afecta exclusivamente a los vasos de la leptomeninge en el nivel cerebral. Las manifestaciones clínicas consisten en hemorragias cerebrales recidivantes en individuos jóvenes. La proteína fibrilar es la cistatina C (inhibidor de la cisteín-proteasa) mutada. Otra variedad similar es la amiloidosis cerebral hemorrágica de tipo holandés con un cuadro clínico superponible al tipo islandés; la proteína fibrilar es la β-proteína. Esta afección podría corresponder a formas precoces de enfermedad de Alzheimer hereditaria con depósitos amiloides predominantemente vasculares.

Recientemente se han identificado depósitos amiloides en diversas enfermedades neurodegenerativas transmisibles o encefalopatías espongiformes, como *scrapie,* kuru, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, síndrome de Gerstmann-Straussler-Schinker y encefalopatía espongiforme bovina. La proteína fibrilar originaria del depósito amiloide es la proteína priónica (PrP) modificada, que constituye un agente infeccioso distinto de los virus y viriones, con un mecanismo de replicación poco conocido. La proteína priónica modificada derivaría de la proteína priónica celular normal, por la existencia de una mutación puntual en el gen codificador (formas hereditarias de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob) o por el carácter infeccioso de la proteína priónica modificada que se uniría a la proteína priónica celular para alterar su estructura de α-helicoidal a β-plegada. Las lesiones anatomopatológicas de la encefalopatía espongiforme son depósitos amiloides en forma de placas, degeneración neuronal, vacuolización y proliferación astroglial, alteraciones todas ellas sugestivas de un origen infeccioso y/o genético.

AMILOIDOSIS CUTÁNEA

Se ha observado que la degeneración de la epidermis produce la transformación de los tonofilamentos de queratina en sustancia amiloide. La propia queratina o un derivado de la misma es el componente fibrilar de la amiloidosis cutánea primaria. Corresponde a una variedad de amiloidosis localizada exclusivamente en la piel, con un significado patogénico similar a la amiloidosis senil.

PATOGENIA

En general, se acepta que todas las variedades de sustancia amiloide (proteína fibrilar amiloide) derivan de un precursor proteico específico con alta tendencia a la polimerización y degradado posteriormente a proteína fibrilar. El esquema más aceptado de la amiloidogénesis se basa en dos factores: 1) la existencia de alteraciones en la concentración y/o estructura primaria del precursor proteico de las fibrillas amiloides, y 2) alteraciones en la degradación y/o metabolismo del precursor en proteína fibrilar amiloide. El componente P del amiloide (común a todas variedades) probablemente participa de manera directa en la polimerización de las fibrillas amiloides, y sobre todo en la estabilidad e insolubilidad de los depósitos amiloides. También lo hacen los proteoglucanos y glucosaminoglucanos, presentes en mínimas cantidades en el depósito de amiloide.

Con respecto a la amiloidosis AA, existe una síntesis aumentada del precursor plasmático, con incremento en los valores circulantes, y un segundo proceso de proteólisis del precursor plasmático a proteína fibrilar amiloide. En la amiloidosis AF y AH, la generación de fibrillas amiloides es distinta, ya que las proteínas fibrilares, β_2-microglobulina y transtiretina, tienen la misma estructura molecular que sus precursores, sin precisar un proceso previo de proteólisis o degradación. Probablemente, determinadas secuencias de aminoácidos específicas o modificaciones postraslacionales (mutaciones puntuales) confieren una elevada capacidad amiloidogénica y de polimerización y son resistentes a la proteólisis enzimática.

Existen otros dos factores, poco conocidos, relacionados con la patogenia de la amiloidosis: el factor favorecedor de la amiloidosis (FVA) y el factor degradante del amiloide (FDA). El FVA representa una sustancia, probablemente de naturaleza glucoproteica, capaz de inducir amiloidosis experimental de forma acelerada. El FDA constituye un factor con capacidad para disolver la proteína fibrilar AA suspendida en agar, cuya probable traducción fisiológica es la elastasa leucocitaria, sintetizada por los neutrófilos, en un intento de eliminar los depósitos de proteína amiloide.

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico de la amiloidosis sistémica es diverso y variado, y dependerá de la distribución e intensidad de los depósitos amiloides para inducir alteraciones funcionales diversas (tabla 135-2). La distribución de los depósitos en la amiloidosis AA es más limitada que en la amiloidosis AL, y afecta principalmente al riñón, las suprarrenales, el hígado y el bazo. La afección renal cursa en forma de proteinuria, con el posterior desarrollo de síndrome nefrótico e insuficiencia renal. El cuadro clínico de la amiloidosis AF cambia en función de cada variedad de proteína fibrilar amiloide. La variedad más frecuente es una polineuropatía mixta de predominio sensitivo, con afección cardíaca en forma de trastornos de conducción y/o insuficiencia cardíaca congestiva. El cuadro clínico de la amiloidosis β_2-M consiste en la presencia de síndrome del túnel carpiano, artropatía amiloide, fracturas patológicas y/o roturas tendinosas espontáneas. La clínica de las distintas formas de amiloidosis localizadas es más recortada y está relacionada con la localización de los depósitos amiloides.

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de amiloidosis se requiere un elevado índice de sospecha, sobre la base de los datos clínicos, analíticos y epidemiológicos de cada paciente, que pueden ser sugestivos de una determinada variedad específica de amiloidosis (tabla 135-3). El diagnóstico definitivo se basa en la demostración anatomopatológica de los depósitos de sustancia amiloide que se identifican por sus características tintoriales específicas, afinidad por el rojo Congo o congofilia y birrefringencia verde manzana en el examen con luz polarizada (fig. 135-1). La técnica de la decoloración con permanganato potásico ha sido prácticamente abandonada por su poca especificidad, para ser sustituida por los estudios inmunohistoquímicos con anticuerpos monoclonales específicos, que nos permitirán determinar la variedad concreta de amiloidosis. Los análisis proteómicos de los depósitos amiloides permitirán definir la variedad específica de amiloidosis, además de conocer la secuencia de la proteína amiloide depositada.

Tabla 135-2 Principales manifestaciones clínicas de la amiloidosis sistémica

LOCALIZACIÓN AMILOIDE	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	VARIEDAD DE AMILOIDOSIS
Riñón	Proteinuria, síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica	AA, AL, AF (TTR, Apo-A_1, fibrinógeno), ALECT2
Corazón	Insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomegalia, arritmias	AL, AA, AF (TTR)
Tubo digestivo	Macroglosia, malabsorción, diarreas	AA, AL
Hígado	Hepatomegalia, colestasis anictérica	AA, AL, ALECT2
Sistema nervioso	Polineuropatía mixta (afectación autonómica)	AF (TTR, gelsolina)
	Síndrome del túnel carpiano	AL, AH
Piel	Lesiones papulosas, equimosis	AL
Sistema endocrino	Hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal	AL, AA
Aparato locomotor	Artralgias, artritis (afección sinovial)	AL, AH
Aparato respiratorio	Tos, alteraciones respiratorias	AL

AA: amiloidosis secundaria; AF: amiloidosis familiar; AH: amiloidosis asociada a la hemodiálisis; AL: amiloidosis primaria; ALECT2: *leukocyte cell-derived chemotaxin 2;* Apo-A_1: apolipoproteína A_1; TTR: transtiretina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 135-3 Diagnóstico diferencial entre las diversas variedades de amiloidosis sistémica

	AMILOIDOSIS PRIMARIA (AL)	AMILOIDOSIS SECUNDARIA (AA)	AMILOIDOSIS FAMILIAR (AF)	AMILOIDOSIS POR HEMODIÁLISIS (AH)
Anamnesis Exploración física	Miocardiopatía Síndrome nefrótico Hepatoesplenomegalia Neuropatía periférica Macroglosia	Enfermedad inflamatoria crónica Síndrome nefrótico Hepatoesplenomegalia	Historia familiar Neuropatía periférica Síndrome del túnel carpiano Opacidades vítreas	Hemodiálisis Síndrome del túnel carpiano Artropatía
Laboratorio	Aumento de células plasmáticas en médula ósea Banda M (sangre/orina)	Aumento SAA Aumento PCR	Disminución de TTR Mutación TTR	Aumento β_2-M
Diagnóstico	Biopsia tejido	Biopsia tejido	Biopsia tejido	Biopsia tejido
Permanganato potásico	Resistente	Sensible	Sensible	Sensible
Inmunohistoquímica	Anti-K/anti-L	Anti-AA	Anti-TTR Anti-Apo A_1	Anti-β_2-microglobulina
Composición de depósitos Ig	Cadenas ligeras Ig	Proteína AA	TTR Apolipoproteína A_1	β_2-microglobulina
Tratamiento	Citostáticos	Colquicina Antibióticos/citostáticos	Trasplante hepático	Trasplante renal

SAA: precursor sérico de la proteína amiloide A; TTR: transtiretina.

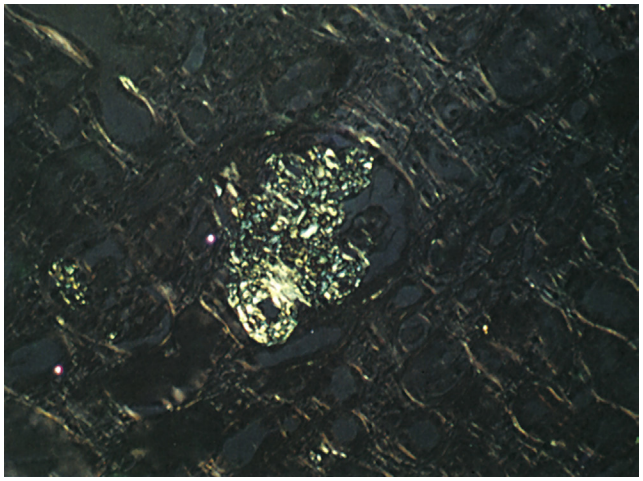


Figura 135-1 Amiloidosis renal (examen con luz polarizada). Aspecto birrefringente de la sustancia amiloide.

El estudio con microscopia electrónica demuestra la estructura fibrilar característica de la sustancia amiloide, fibrillas rígidas, no ramificadas, con una longitud variable y un diámetro de 7,5-10 nm; cada fibrilla contiene dos o más subunidades filamentosas (2,5-3,5 nm de diámetro). Técnicas de biología molecular con la secuenciación del DNA permiten conocer la variedad específica y la mutación puntual en los casos de amiloidosis hereditaria.

La demostración anatomopatológica de los depósitos amiloides se realiza en los órganos con sospecha clínica y/o analítica de infiltración (riñón, hígado, corazón), o mediante la realización de biopsias con alto rendimiento diagnóstico. Actualmente, la punción aspirativa de grasa abdominal subcutánea ha sustituido a la biopsia rectal o gingival como técnica de elección en el diagnóstico de la amiloidosis sistémica, por ser una técnica sencilla, poco agresiva, exenta de riesgos y con un alto rendimiento diagnóstico.

En el diagnóstico de la amiloidosis cardíaca son de utilidad el ECG, la gammagrafía con ^{99m}Tc y el ecocardiograma. En el ECG se observa típicamente un bajo voltaje del complejo QRS, con alteraciones en la conducción auriculoventricular e intraventricular y presencia de arritmias. La gammagrafía con ^{99m}Tc muestra una captación patológica en caso de afección cardíaca. El ecocardiograma bidimensional constituye la exploración de elección en el diagnóstico de la amiloidosis cardíaca, ya que permite observar un engrosamiento simétrico de las paredes del ventrículo izquierdo y del tabique interventricular e hipoquinesia y disminución de las cavidades izquierdas. La infiltración miocárdica por amiloide se traduce en una imagen ecocardiográfica patognomónica constituida por un granulado brillante *(granular sparkling)* en la pared del ventrículo izquierdo y el *septum* interventricular.

En los últimos años se han introducido técnicas isotópicas en el diagnóstico de la amiloidosis sistémica, especialmente el marcaje del componente P del amiloide con ^{123}I, que ha demostrado una gran sensibilidad y especificidad, no solamente en el diagnóstico sino también en el seguimiento de los depósitos amiloides.

TRATAMIENTO

La diversidad etiológica y patogénica de la amiloidosis sistémica impide la generalización de pautas terapéuticas comunes. El enfoque terapéutico se basa en tres objetivos: a) reducir la producción-síntesis de la proteína precursora de las fibrillas amiloides; b) evitar el depósito-polimerización de la proteína precursora en fibrillas amiloides, y c) aplicar tratamiento específico sintomático de los órganos afectados. Para el tratamiento de la amiloidosis AL, véase el capítulo 206, Gammapatías monoclonales.

El tratamiento de la amiloidosis secundaria AA consiste en controlar los procesos inflamatorios crónicos que mantienen elevada la síntesis de hepática de SAA, mediante la utilización de agentes citostáticos y/o el bloqueo del TNF-α o IL-1 en las enfermedades reumáticas crónicas (artritis reumatoide o enfermedad de Still) y con la administración de antibióticos específicos en las enfermedades infecciosas de curso crónico. En la fiebre mediterránea familiar, la utilización de colquicina evita los episodios inflamatorios agudos y recidivantes y el desarrollo de amiloidosis AA, al disminuir la síntesis hepática de SAA y la polimerización del SAA en la proteína fibrilar AA. En las formas graves de enfermedades autoinflamatorias hereditarias (FMF, TRAPS, CAPS, HIDS), el bloqueo de la inflamación mediante fármacos anti-TNF-α o anti-IL-1 (anakinra o canakinumab) resulta esencial para prevenir el desarrollo de amiloidosis secundaria. El

bloqueo del TNF-α mediante terapias biológicas (infliximab o etanercept) podría constituir una alternativa terapéutica útil en casos de amiloidosis AA con afección orgánica grave, que no respondieran al tratamiento convencional. Recientemente se ha demostrado que el tratamiento con eprodisato disódico (estructura similar a la del sulfato de heparina), que bloquea la interacción entre los glucosaminoglucanos y las fibrillas amiloides para evitar la polimerización, podría enlentecer la progresión de la enfermedad renal (proteinuria) en la amiloidosis AA.

En los últimos años se han obtenido resultados esperanzadores con el trasplante hepático en diversas variedades de amiloidosis AF. El trasplante hepático restablecería la normalidad bioquímica del precursor amiloide (síntesis hepática), interrumpiría la polimerización del precursor en fibrillas amiloides y favorecería una lenta pero progresiva reabsorción y desaparición de los depósitos amiloides preexistentes. La utilización del hígado de los pacientes con amiloidosis AF *(trasplante dominó)* está cuestionada actualmente por el riesgo de desarrollo de la enfermedad en los receptores del trasplante hepático. En la amiloidosis asociada a la diálisis, el trasplante renal representa el tratamiento de elección, aunque no hay evidencias de la desaparición de los depósitos amiloides.

El tafamidis, estabilizador del tetrámero de la TTR, ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de pacientes con AF sintomáticos (estadio I), al enlentecer la progresión de la amiloidosis, especialmente la polineuropatía sensitiva. También el diflunisal, estabilizador de la TTR, ha demostrado resultados esperanzadores en la amiloidosis por TTR. Tratamientos biológicos mediante silenciadores del mRNA que bloquean la síntesis hepática de TTR han demostrado en resultados preliminares eficacia en frenar la progresión de la amiloidosis, mejorando incluso en algunos casos el cuadro clínico. En los próximos años se deberá definir el papel del trasplante hepático frente a otras alternativas terapéuticas farmacológicas y/o biológicas, en general menos agresivas, y que demuestran buena eficacia en la reversibilidad del cuadro clínico en la amiloidosis por TTR.

Estudios recientes demuestran datos esperanzadores con inhibidores competitivos del componente P del amiloide. Se trata de moléculas de pequeño tamaño que desplazan al componente P, con lo que evitan la polimerización de las fibrillas amiloides y provocan una depleción del componente P. Estos fármacos podrían ser útiles en todas las variedades de amiloidosis.

El tratamiento sintomático de las diversas variedades de amiloidosis dependerá de la distribución y gravedad de los depósitos amiloides en órganos y tejidos y de las manifestaciones clínicas secundarias a la infiltración por sustancia amiloide. La afección renal en el curso de la amiloidosis sistémica puede progresar a insuficiencia renal crónica terminal, con lo que requiere tratamiento sustitutivo con diálisis y/o trasplante renal. El bloqueo de la angiotensina II con IECA o ARA-II se ha mostrado eficaz en el control de la proteinuria en las fases iniciales de la amiloidosis renal, aunque su utilización está limitada por la tendencia a la hipotensión de los pacientes con amiloidosis sistémica. El tratamiento sustitutivo renal podrá realizarse indistintamente con hemodiálisis o diálisis peritoneal, sin que existan diferencias marcadas con respecto a la tolerancia clínica y/o supervivencia del paciente. La experiencia con trasplante renal en la amiloidosis sistémica es limitada y casi exclusiva de la amiloidosis AA, con unos resultados aceptables de supervivencia del paciente e injerto. En casos de afección cardíaca grave se puede considerar el trasplante cardíaco como única alternativa terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Desai HV, Aronow WS, Peterson SJ, Frishman WH. Cardiac amyloidosis: approaches to diagnosis and management. Cardiol Rev 2010;18:1-11.

Khalighi MA, Dean Wallace W, Palma-Diaz MF. Amyloid nephropathy. Clin Kidney J 2014;7:97-106.

Larsen CP, Kossmann RJ, Beggs ML, Solomon A, Walker PD. Clinical, morphologic, and genetic features of renal leukocyte chemotactic factor 2 amyloidosis. Kidney Int 2014;86:378-82.

Real de Asúa D, Costa R, Galván JM, Filigheddu MT, Trujillo D, Cadiñanos J. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. Clin Epidemiol 2014;6:369-77.

Richards DB, Cookson LM, Berges AC, Barton SV, Lane T, Ritter JM et al. Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component. N Engl J Med 2015;373:1106-14.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Allanore Y, Simms R, Distler O, Trajanowaska M, Pope J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis. Nat Rev Dis Primers 2015;1:1-21.

Blancas-Mejía LM, Ramirez-Alvarad M. Systemic Amyloidoses. Annu Rev Biochem 2013;82:745-74.

Giannakopoulos B, Krilis SA. The Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 2013;368:1033-44.

Gillmore JD, Hawkins PN. Pathophysiology and treatment of systemic amyloidosis. Nat Rev Nephrol 2013;9:574-86.

Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013;65:1-11.

Lisnevskaia L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. Lancet 2014;384:1878-88.

Mitchell DN, Moller DR, Spiro SG, Wells A. Sarcoidosis. London: Hodder Arnold; 2012.

Russo RA, Brogan PA. Monogenic autoinflammatory diseases. Rheumatology (Oxford) 2014;53:1927-39.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

VISIÓN DE CONJUNTO DE LA ONCOLOGÍA MÉDICA

Capítulo 136

J. Estapé Rodríguez

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En el papiro descubierto en 1872 por E. Smith, con una antigüedad cifrada en unos 3000 años a. C., se describen ocho mujeres con bultomas mamarios, la descripción de una de las cuales corresponde con propiedad a un cáncer de mama. Hipócrates (480-375 a. C.) utilizó por primera vez el término carcinoma. Leónidas de Alejandría (año 180 d. C.) es el precursor de la cirugía del cáncer de mama. Durante la Edad Media, los médicos se dedicaron más a la teoría que a la observación y el alivio del sufrimiento de los enfermos, época en que la medicina se hundió en una profunda decadencia. Una excepción fue Lanfranco de Milán (1250-1306), quien, en su *Chirurgia Magna,* propuso una estrategia trascendental: las intervenciones precoces y radicales del cáncer de mama.

El progreso médico alcanzado en el Renacimiento (siglos XV y XVI) se refleja en positivo en la oncología. Paracelso (1493-1541) describió el cáncer de pulmón. J. Fabricio (1537-1619) abogó a favor de las extirpaciones completas de los cánceres. En los ensayos clínicos merece un reconocimiento especial A. Paré (1510-1590): al quedarse sin el tratamiento clásico para las heridas de guerra (cauterización con aceite hirviendo), decidió tratar a varios heridos con una cataplasma de hierbas medicinales y clara de huevo. En su diario, explica que aquella noche no durmió, pues temía por los resultados del experimento. Por la mañana observó que, al contrario, estos habían mejorado, más que los cauterizados. Así, dio paso a los ensayos conocidos después como método histórico-comparativo, en los que se compara retrospectivamente un tratamiento anterior con uno nuevo. En 1625, F. Cortesius (1585-1647) realizó la primera descripción autópsica del cáncer de colon. R. Wiseman (1622-1676) estableció indicaciones concretas de curabilidad según el grado de localización de los tumores. El siglo XVIII fue denominado *el siglo de oro de la oncología*. Le Dran (1685-1770), mediante estudios necrópsicos, confirmó que el cáncer era, en principio, una enfermedad local que se extendía a través de los linfáticos y tendía a recidivar. En 1728 se estableció en Londres el *General Census of Cancer,* primer antecedente sobre registro de tumores. En 1748, J. Lind (1716-1795) realizó el primer ensayo terapéutico comparativo en 12 marineros con escorbuto. Comparó seis tratamientos aplicados, cada uno, a dos pacientes. Los que recibieron cítricos sanaron. Sir Percival Pott (1714-1788) descubrió la causa del cáncer de escroto y formuló el trascendental concepto de la prevención primaria del cáncer. Uno de sus discípulos, J. Howard, puso en marcha en 1791 el primer servicio de oncología en un hospital general, en Middlesex.

En el siglo XIX nació en Londres (1802) la primera sociedad para la investigación del cáncer. R. Virchow (1821-1902) creó la patología celular del cáncer, sobre la base de la doctrina *omnia cellula e cellula* (1858). H. W. Waldeyer (1836-1921) afirmó que las metástasis nacen de células transportadas a distancia y no de la transformación cancerosa de los tejidos donde se desarrollan. Dos grandes avances hicieron posible el progreso de la cirugía: la anestesia (Morton, 1819-1868) y la antisepsia (I. F. Semmelweis, 1810-1865). Surgieron entonces grandes cirujanos oncológicos, como T. Billroth (1829-1894), padre de la cirugía abdominal moderna; E. Wertheim (1864-1920), autor de la primera histerectomía radical por cáncer de útero, y W. Halsted (1852-1922), quien realizó el primer abordaje radical del cáncer de mama con extirpación del tumor primitivo, los tejidos circundantes y el drenaje linfático. W. Röntgen (1845-1923) produjo una radiación electromagnética en las longitudes correspondientes a los hoy llamados *rayos X.* Los esposos P. Curie (1859-1906) y M. Curie (1867-1934) descubrieron en 1889 el polonio y el radio, para señalar el punto de partida de la radioterapia oncológica.

El siglo XX puede dividirse en tres períodos. El primero cubre desde 1900 a 1940. En 1913, A. Salomon realizó los primeros estudios radiológicos de la mama, mediante una correlación anatomorradiológica de 3000 piezas de mastectomía, origen de la mamografía. En 1923, G. Papanicolaou (1883-1962) facilitó el diagnóstico de cáncer de útero mediante estudio microscópico de secreciones vaginales. Así nació el descubrimiento oncológico más trascendental, el diagnóstico precoz. La radioterapia progresó con la instalación en 1936, en el St. Bartholomew Hospital de Londres, de un aparato de rayos Röntgen de un millón de voltios. Después apareció el betatrón (D. W. Kerst, 1911-1993) y, en 1951 (I. Smith y R. Emington), la primera fuente de cobalto. Esto hizo posible obtener dosis homogéneas y con menos efectos secundarios que en los primeros aparatos. Los problemas médicos derivados de la segunda guerra mundial generalizaron la transfusión sanguínea y el uso de antibióticos, con gran repercusión en la cirugía oncológica. A P. Denoix, 1912-1990, se debe la clasificación TNM, que dotaría a la oncología de un lenguaje común y mundial.

El segundo período del siglo XX comprende desde 1940 con el inicio del tratamiento médico del cáncer a la definición de la oncología médica como especialidad. En 1940, C. B. Huggins (1901-1996) propuso la estrogenoterapia mediante el estilbestrol en el del cáncer de próstata. La quimioterapia nació durante la segunda guerra mundial con la observación de los efectos del gas mostaza en el bombardeo aéreo en Bari con la exposición a dicho gas de cientos de soldados, que desarrollaron aplasia mielopoyética. Un derivado de dicho gas, la mostaza nitrogenada, fue aplicado (1944) en clínica humana por L. Goodman y A. Gilman, con eficacia en la enfermedad de Hodgkin. Este hallazgo impulsó febrilmente la investigación de medicamentos contra el cáncer.

En 1957, el *American College of Physicians* advirtió sobre la falta de médicos cualificados en el diagnóstico y tratamiento del cáncer y propuso fomentar su formación. En 1970, Theologides y Kennedy observaron que, sin docencia oncológica programada, el estudiante adquiría una idea del cáncer parcelada y deformada, generalmente en la sala de necropsias. En 1973, el *American Board of Internal Medicine* creó la especialidad de oncología médica. El médico oncólogo, según lo definieron, como abogado del paciente con cáncer, puede integrar los conocimientos y habilidades científicos para controlar, e incluso curar, las enfermedades neoplásicas. El tercer período nace con la proclamación de The Cancer Act, en diciembre de 1971, por el presidente Nixon (EE. UU.). Se trata del esfuerzo global jamás visto para intentar acabar con el cáncer. Desafortunadamente, se dedicaron pocos fondos a prevención primaria. No obstante, repercute en la mejora a veces espectacular en los índices de curación del cáncer, cuyo tratamiento multidisciplinario sitúa la curación global alrededor del 60%. Finalmente, el siglo XXI viene caracterizado por el desarrollo de la biología molecular del cáncer.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cuomo ML. A world without cancer. The making of a new world and the real promise of prevention. New York: Rodale Books; 2012.

Estapé J. Antecedentes de la Oncología Médica: la cancerología. En: Historia de la Oncología Médica en España. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2009. p. 16-28.

Estapé J, Estapé T. 703 preguntas, 703 respuestas. La odisea del cáncer de mama. Tarrasa: Momentum; 2013.

Yang W, William JH, Hogan PF, Bruinooge SS, Rodriguez GI, Kosty MP, et al. Projected supply of and demand for oncologists and radiation oncologists through 2025 and aging, better insured population will result in shortage. J Oncol Pract 2014;101:39-45.

Zsuzsanna J. The cancer burden in the European Union and the European region: The current situation and the way forward. Address to the Informal Meeting of Health Ministers. Brussels: Health Ministers; 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EPIDEMIOLOGÍA Y PREVENCIÓN

Capítulo 137

J. M. Reyes | E. Vilar

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer corresponde a un conjunto de enfermedades con una serie de características comunes que las hacen reconocibles respecto a otras patologías sistémicas, pero con una etiología tremendamente dispar. Más todavía si se tiene en cuenta que incluso tumores que se han originado en el mismo órgano representan enfermedades distintas desde el punto de vista molecular, clínico-patológico y pronóstico. La incidencia del cáncer se ha visto aumentada en las últimas décadas de manera más notable asociada al aumento de la longevidad en la población, pero también influenciada por el nivel de desarrollo económico que conlleva múltiples factores asociados y que se reflejan por la mayor incidencia en términos absolutos y relativos en los países menos desarrollados.

En 2012, 14,1 millones de personas se diagnosticaron con cáncer a nivel mundial (incidencia) y 8,2 millones de personas fallecieron por estas enfermedades, excluyendo los cánceres de la piel no melanoma. Esto representa una incidencia y mortalidad estandarizada por edad de 182 y 102 por 100 000 habitantes, respectivamente. La incidencia y mortalidad entre hombres es ligeramente superior que en mujeres (53% y 47%, respectivamente). Se espera que el número de nuevos casos aumente aproximadamente el 70% en las próximas dos décadas (impactando en un total de 22 millones de personas). En la actualidad, la edad mediana al diagnóstico es de 65 años (1% de todos los cánceres aparecen en individuos < 20 años). Los cinco cánceres más frecuentemente diagnosticados y que más muertes causaron en hombres a nivel mundial durante el año 2012 fueron los de pulmón, próstata, colon-recto, estómago e hígado. En las mujeres fueron mama, colon-recto, pulmón, cérvix y estómago.

La distribución de la carga poblacional producida por las enfermedades cancerosas es distinta en los países más desarrollados en comparación con los países menos desarrollados (tabla 137-1). Es importante mencionar que más del 60% del total de los cánceres a nivel mundial ocurren en países menos desarrollados (concentrándose en África, Asia y América Central y del Sur). Este hecho podría explicarse por la transferencia de hábitos de vida desde los países más desarrollados a los países menos desarrollados, lo cual se conoce como *migración de factores ambientales* u *occidentalización del estilo de vida*. Un ejemplo es el hábito tabáquico y el aumento que lleva asociado en la incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón en China, Indonesia o Sudamérica o el aumento de la incidencia y mortalidad por mama, próstata, colon-recto en países en rápida transición económica que lleva al sedentarismo y la obesidad. Asimismo, dentro de un mismo país existen diferencias en cuanto a la incidencia y mortalidad de algunos cánceres; por ejemplo, el mayor riesgo de cáncer de próstata o de mama triple-negativo observado en EE. UU. en estudios comparativos de población afroamericana y población caucásica. Finalmente, el coste económico asociado a cáncer es el más elevado (media de 105 310 dólares americanos por paciente). El del accidente cerebrovascular (siguiente en coste) está en torno a los 44 937 dólares.

- *Cáncer de pulmón.* En 2012, más de 1 825 000 personas fueron diagnosticadas de cáncer de pulmón, representando el 12,9% de todos los cánceres en ambos sexos. En hombres representa el 16,7% de la incidencia de cáncer y en mujeres el 8,7%. Es la principal causa de mortalidad por cáncer, representando el 19,4% del total. El hábito tabáquico es la causa principal.
- *Cáncer de mama.* Es la segunda causa en incidencia mundial, afectando a 1 677 000 mujeres en 2012 (11,9% de todos los cánceres a nivel mundial y 25% de todos los cánceres en mujeres) y produciendo 522 000 muertes (6,4% de todas las muertes por cáncer en el mundo y 15% de las muertes por cáncer en mujeres). Su incidencia ha aumentado en prácticamente todos los países del mundo debido al uso sistemático de la mamografía como herramienta de cribado poblacional, lo cual ha derivado en un sobrediagnóstico, estableciendo el debate sobre su utilidad a nivel global y también sobre la edad más adecuada para su inicio.
- *Cáncer de próstata.* Es el segundo cáncer con mayor incidencia entre hombres con 1 100 000 nuevos casos diagnosticados en 2012 (15% de todos los cánceres en hombres) y una mortalidad de 300 000 varones en ese mismo período (7% de las muertes por cáncer en hombres). Su incidencia es mayor en los países desarrollados probablemente debido a una mayor longevidad y por las campañas de detección precoz utilizando el PSA.
- *Cáncer de colon y recto.* Afectó a 1 360 000 personas en 2012, lo cual representa el 10% de la carga mundial por cáncer. La incidencia y la mortalidad son ligeramente menores en mujeres que en hombres. En general, el cáncer de mama en el período posmenopáusico, el de próstata mal diferenciado y el cáncer de colon están ligados al estilo de vida occidental, que se caracteriza por un aumento del índice de masa corporal y obesidad.
- *Cáncer gástrico.* Se diagnosticó en 2012 en 950 000 personas y produjo la muerte de 723 000. Es principalmente un tumor que se presenta en países menos desarrollados, con 2/3 del total en Asia (especialmente en China) y en países de América del Sur.
- *Cáncer de hígado.* Se presentó en 134 000 nuevos casos en el año 2012 en países más desarrollados y en cerca de 650 000 personas residentes en países menos desarrollados. Este tumor representa el 6% de la incidencia y el 9% de la mortalidad global por cáncer.
- *Cáncer de cérvix.* Es la cuarta causa de cáncer y de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial. Su incidencia es algo más de cuatro veces en países menos desarrollados en comparación con países desarrollados. La mayor incidencia la presentan países del África subsahariana (25% de todos los cánceres en la mujer), algunos países de Asia y de América del Centro y del Sur, donde en países como Haití la infección por cepas de virus del papiloma humano de alto potencial carcinogénico llega a estar presente en un 19% de las mujeres de entre 25 y 60 años. También es importante el hecho de que en España se ha producido una estabilización de las curvas de incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix tras un período de descenso sostenido. Los tumores de estómago, hígado y cérvix son ejemplos de carcinogénesis secundaria a etiología infecciosa, siendo destacables las asociaciones de infección por *Helicobacter pylorii* y cáncer y linfoma gástrico, virus de la hepatitis B y C y cáncer hepático, infecciones por *Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis* y hepatocarcinoma, virus del papiloma humano y cáncer de cérvix, así como orofaríngeo, pene, vulva, vagina y ano. Finalmente, existen cánceres que se han ligado a exposición ocupacional como son el mesotelioma y la exposición a asbestos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Baena Ruiz R, Salinas Hernández P. Diet and cancer: Risk factors and epidemiological evidence. Maturitas 2014;77:202-8.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 137-1 Incidencia y mortalidad de los principales cánceres *(expresadas en miles)*

	PAÍSES DESARROLLADOS		PAÍSES EMERGENTES	
	INCIDENCIA	MORTALIDAD	INCIDENCIA	MORTALIDAD
Pulmón				
Varones	490	417	751	682
Mujeres	268	210	315	281
Colon-recto				
Varones	399	175	347	198
Mujeres	338	158	276	163
Estómago				
Varones	175	107	456	362
Mujeres	99	68	221	186
Hígado				
Varones	92	80	462	441
Mujeres	42	43	186	182
Esófago				
Varones	68	56	255	225
Mujeres	18	15	114	104
Próstata	759	142	353	165
Mama	794	198	883	324
Cérvix	83	35	445	230

Adaptado con autorización a partir de Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC. IARC CancerBase No. 11. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: http://globocan.iarc.fr (Acceso el 23 de noviembre de 2015.)

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015;136:E359-86.

Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T, Rotal M, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women? Annals of Oncology 2015;26:779-86.

PREVENCIÓN

La prevención primaria trata de las medidas para disminuir o eliminar los factores que producen la enfermedad en población sana. La Organización Mundial de la Salud ha definido un grupo de factores de riesgo que pueden ser modificados para disminuir la incidencia del cáncer. En Reino Unido, en 2010 el 45,3% de los cánceres en hombres y el 40,1% en mujeres podrían haberse prevenido actuando sobre estos factores. Sin embargo, la proporción y el tipo de cáncer que se debe prevenir varían de acuerdo con el desarrollo de los países.

La adicción tabáquica es el factor que más muertes genera a nivel mundial, estando implicada en la muerte de alrededor de 5 a 6 millones de personas al año, ya sea como efecto directo o por exposición pasiva o como consecuencia de enfermedades malignas y benignas inducidas por ella, principalmente en países menos desarrollados. Se ha demostrado que la educación poblacional no es suficiente para prevenir o evitar la adicción al tabaco, haciendo necesarias otras medidas como una mayor regulación de la industria.

Por otro lado, la adopción del llamado *estilo de vida occidental* es otro factor importante cuya modulación facilitaría la prevención de varios tipos de tumores entre los cuales figuran el de mama posmenopáusica, colon y próstata mal diferenciado. Se estima que el impacto de la intervención en la modificación del estilo de vida a nivel dietético, nutricional y de ejercicio podría prevenir alrededor del 5% de los cánceres. Por otro lado, la prevención de enfermedades infecciosas crónicas que son causa de cáncer a través de agentes tales como el virus de la hepatitis C y B, el del papiloma humano, el de la inmunodeficiencia adquirida y el *Helicobacter pylori* podría disminuir el 16% de los cánceres.

Los factores ambientales como la contaminación del aire, alimentos y agua son relevantes en la carcinogénesis. Si bien algunos de ellos pareciesen ser más fáciles de prevenir, otros son intrínsecos al desarrollo industrial y la alteración del medio ambiente. Un ejemplo histórico es el reconocimiento de la asociación entre el cáncer de escroto y la ocupación como deshollinador de chimeneas, así como el cáncer de vejiga y las aminas aromáticas, los bencenos y algunos tipos de leucemias y el mesotelioma con el asbesto. Por otro lado, la radiación solar e ionizante en general es otro factor indiscutiblemente modificable y prevenible relacionado con los tumores los cutáneos, entre ellos el melanoma, y en el caso de las radiaciones ionizantes con el linfoma, cáncer de mama y tiroides (tumores secundarios a tratamiento con radioterapia).

Recientemente se ha sugerido una correlación estadística entre la tasa de división de las células progenitoras de cada tipo tisular y el riesgo de desarrollo de cáncer. Esto ha introducido el concepto de que el cáncer en su totalidad no es prevenible, ya que hay un porcentaje que surge de manera inherente por el efecto estocástico que suponen los errores introducidos en el DNA que no son corregidos por nuestra maquinaria reparadora interna.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Vineis P, Wild CP. The cancer wars 1. Global cancer patterns: causes and prevention. Lancet 2014;383:549-57.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA EN ONCOLOGÍA

Capítulo 138

A. Prat | J. Albanell

PLAN DIAGNÓSTICO GENERAL

Ante todo paciente con cáncer es necesario realizar un correcto diagnóstico histológico, así como una correcta estatificación de la enfermedad para determinar su extensión, antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento. Asimismo, en la mayoría de los tumores es actualmente necesaria la determinación molecular de uno o varios biomarcadores, los cuales pueden tener valor pronóstico o predictivo. El valor pronóstico hace referencia a la capacidad de predecir la evolución de la enfermedad (más o menos agresiva) si no se administrara ningún tratamiento. Este es el caso del biomarcador Ki-67, el cual identifica el índice proliferativo de un tumor, muy útil en cáncer de mama y en tumores neuroendocrinos. El valor predictivo hace referencia a la capacidad de predecir el beneficio a un fármaco determinado. Este es el caso del gen *HER2,* el cual predice beneficio a terapias anti-*HER2* si se encuentra amplificado. Otro ejemplo son las mutaciones de *EGFR* o las traslocaciones de *ALK* en cáncer de pulmón no microcítico avanzado, las cuales predicen beneficio a inhibidores de tirosina cinasa de *EGFR* o *ALK*.

TÉCNICAS DE RADIODIAGNÓSTICO

Las pruebas radiológicas iniciales suelen variar según la localización del tumor (p. ej., mamografía y cáncer de mama). En general, en todo paciente diagnosticado de un cáncer debe realizarse un estudio de extensión con una tomografía computarizada (TC) torácica y abdominopélvica. En casos seleccionados, se complementará con una gammagrafía ósea y una TC cerebral. En algunos tumores determinados, sobre todo cuando se plantea una cirugía radical (p. ej., el cáncer de pulmón no microcítico,) para una correcta estadificación debe realizarse una tomografía por emisión de positrones (PET) junto con una TC (PET/TC).

ANÁLISIS DE SANGRE

Es necesario determinar en un análisis de sangre completo la función orgánica del paciente. Por ejemplo, alteraciones de la función hepática o de la serie roja nos deben hacer sospechar infiltración tumoral en el hígado o en la medula ósea, respectivamente. Asimismo, marcadores como el lactato-deshidrogenasa (LDH) nos pueden orientar sobre la carga tumoral del paciente.

MARCADORES TUMORALES SÉRICOS

En general, la utilidad de los marcadores tumorales séricos durante el diagnóstico de un cáncer es incierta, aunque su concentración en sangre suele estar elevada en casos de enfermedad diseminada. Los marcadores más utilizados en oncología son el antígeno carcinoembrionario (CEA) en cáncer colorrectal, CA 125 en cáncer de ovario, la alfafetoproteína en hepatocarcinoma y CA 13-5 en cáncer de mama. En pacientes con elevación de un marcador tumoral, este puede ser de utilidad para hacer seguimiento de la enfermedad.

PLATAFORMAS GENÉTICAS Y GENÓMICAS

Para el diagnóstico y el tratamiento de un tumor hoy en día, es cada vez más necesaria la identificación de múltiples alteraciones moleculares, siendo la principal las mutaciones somáticas de genes, seguida de amplificaciones y expresión de genes determinados. Esta necesidad viene acompañada de una mejoría en las tecnologías o plataformas de secuenciación o de expresión génica que nos permite realizar la determinación en 48-72 h. Asimismo, cada vez se hace más necesario disponer de biopsias del tumor durante la evolución de este. Este es el caso del cáncer de pulmón no microcítico *EGFR*-mutado, que tras la progresión de la enfermedad a un inhibidor de *EGFR* es necesario determinar si el tumor resistente tiene la mutación *EGFR* T790M, la cual nos puede indicar la administración de un fármaco u otro. Para evitar la realización de múltiples biopsias al paciente, se está valorando el empleo de tecnologías de secuenciación de DNA circulante como un método no invasivo (llamada *biopsia líquida*) de detección de mutaciones y seguimiento de la enfermedad.

TRANSVERSALIDAD DE LA ONCOLOGÍA MÉDICA

Hasta la fecha, la oncología se ha organizado basándose en el órgano de origen del tumor. Ahora bien, los importantes estudios de caracterización molecular del cáncer que han sido completados por grandes consorcios internacionales, como el proyecto *The Cancer Genome Atlas,* demuestran que existen múltiples alteraciones en común entre tumores de órganos distintos. Este es el caso de las mutaciones de *BRAF* en el melanoma, el cáncer de tiroides de tipo papilar, el cáncer colorrectal y el cáncer de pulmón no microcítico. De forma similar, las mismas terapias inmunológicas han demostrado eficacia en tumores sólidos muy diversos. Por tanto, es de esperar que en los próximos años la transversalidad de la oncología médica aumente considerablemente.

DIAGNÓSTICO DE EXTENSIÓN DEL CÁNCER (TNM Y ESTADIOS)

Aunque cada vez más la oncología médica determina sus tratamientos basándose en las alteraciones biológicas del tumor, es aún necesario determinar, en el momento del diagnóstico, la cantidad y extensión de la enfermedad. Para ello, se utiliza el sistema TNM y la clasificación en estadios. Tres parámetros son valorados: tumor primario (T), ganglios linfáticos regionales (N) y metástasis (M). Un tumor se considera T0 cuando no hay evidencia del mismo (como en el cáncer de origen desconocido), Tx si no puede determinarse su extensión y Tis para referirse al carcinoma *in situ.* T1, T2, T3, T4 corresponden a categorías crecientes según el tamaño; algo similar sucede con N0, N1, N2, N3, con respecto a los ganglios; y M0 y M1 corresponde a ausencia o presencia de metástasis. Para globalizar las múltiples situaciones TNM, es posible condensar estas categorías en estadios (0, I, II, III, IV), que facilitan la práctica clínica y la estadística. Finalmente, el TNM (que es clínico y preterapéutico) se completa con el pTNM (precedido de la letra «p» de *posquirúrgico*), que se basa en el examen macroscópico y microscópico de las muestras tumorales intervenidas.

PLAN TERAPÉUTICO GENERAL

La estrategia terapéutica oncológica es multidisciplinaria y abarca procedimientos quirúrgicos, radioterapia, hormonoterapia, quimioterapia, terapias biológicas antitumorales e inmunoterapia. Antes de plantear una estrategia terapéutica ante un paciente con cáncer es necesario determinar el diagnóstico histológico del tumor, sus alteraciones moleculares, el grado de extensión de la enfermedad (localizada frente a metastásica), así como el estado general del paciente y sus comorbilidades.

El cáncer debe considerarse una enfermedad sistémica en la mayoría de los casos. En los casos donde la enfermedad se encuentra localizada por métodos de imagen, el objetivo debe ser la curación. Para alcanzarlo, es necesario, en general, plantear un tratamiento quirúrgico del tumor primario antes o después de la administración de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

tratamientos sistémicos como la quimioterapia, la hormonoterapia o tratamientos biológicos dirigidos. El objetivo de estos tratamientos sistémicos es el de eliminar posibles metástasis a distancia y disminuir el riesgo de recidiva. Si el tratamiento sistémico se administra tras la cirugía, se denomina *terapia adyuvante;* si el tratamiento sistémico se administra antes de la cirugía, se llama *neoadyuvante.* El tratamiento neoadyuvante permite alcanzar una reducción de la masa tumoral y, en general, permite realizar una cirugía con más garantías de éxito. En los casos donde la enfermedad se encuentra diseminada por métodos de imagen, las terapias sistémicas ocupan el primer lugar, mientras que los procedimientos quirúrgicos y la radioterapia son complementarios. En este contexto, el objetivo es mejorar la calidad de vida y la supervivencia.

COMITÉS DE TUMORES

Determinan para cada paciente el diagnóstico y el tratamiento adecuados según protocolos diagnósticos y terapéuticos previamente pactados aplicables a cada etapa evolutiva de las distintas enfermedades neoplásicas malignas. Los componentes del comité incluyen oncólogo médico, patólogo, oncólogo radioterapeuta, cirujano, radiólogo y otros especialistas según el tipo de cáncer.

ENSAYO CLÍNICO Y PROTOCOLO

Los tratamientos sistémicos utilizados en oncología deben pasar por toda una serie de ensayos clínicos prospectivos (investigación clínica) que demuestren la tolerancia y la eficacia del fármaco en un contexto determinado. Dicha investigación consta de cuatro fases, que se detallan a continuación. El ensayo clínico se basa en un protocolo de seguimiento estricto. Este protocolo se inicia con la exposición de las bases científicas que lo justifican y de sus objetivos. Es esencial la selección de pacientes que reunirá los criterios de inclusión (alteración molecular, edad, diagnóstico, estadio, estado general, tratamientos previos) y de exclusión. A continuación se expondrá el plan terapéutico, la información sobre los fármacos en estudio y las medidas de soporte. Se definirán las actitudes ante la respuesta, el fracaso y la toxicidad, junto con la monitorización y modificaciones de las dosis. Son muy importantes las consideraciones estadísticas (número necesario de pacientes y metodología de la aleatorización). Es esencial un detallado y comprensible documento denominado *consentimiento informado,* generalmente escrito y firmado por el paciente ante testigos. Finalmente, se incluyen las hojas de recogidas de datos, la bibliografía actualizada en que se basa el estudio en cuestión y los datos del coordinador del ensayo y de los participantes en el mismo, así como los medios de contacto en caso de urgencia.

Fase I

Es el punto de unión entre las etapas preclínica y clínica. El objetivo fundamental es determinar la dosis máxima tolerada (DMT) por los pacientes, mediante un escalado de dosis. Se aumenta la dosis y en cada escalón se analizan entre tres y seis pacientes. En general, los candidatos son pacientes que no tienen opciones de tratamiento activas conocidas, con un estado general conservado y supervivencia previsible al menos de 3 meses. Ahora bien, en los últimos años el concepto de estudio de fase 1 está modificándose. El motivo es que se están realizando ensayos de fase 1 en cohortes seleccionadas de pacientes basándose en las alteraciones moleculares de su tumor y, aparte de la DMT, el estudio busca ver cierta actividad antitumoral del fármaco antes de pasar la fase II.

Fase II

Se establece la actividad de un fármaco que ha superado la fase I. El desarrollo de medicamentos antidiana ha introducido una nueva complejidad en la fase II. En estos casos sería más apropiado seleccionar pacientes según la alteración genética a la que se dirigirá el medicamento, más que por el tipo de órgano de origen del tumor. Los ensayos en fase II pueden ser no aleatorizados (cuando se valora un solo fármaco) o aleatorizados (en especial, cuando se analiza la efectividad de una poliquimioterapia a la que se ha añadido un nuevo citotóxico).

Fase III

Su objetivo es dictaminar si un nuevo tratamiento iguala o supera a otro utilizado hasta entonces. Por requerimientos estadísticos se precisan muchos casos, por lo que suelen ser llevados a cabo por grupos cooperativos nacionales e internacionales. Es fundamental la comparabilidad de los grupos de pacientes. Para ello, se planificarán y estratificarán (según factores pronósticos), de modo que los tratamientos comparados constituyan el único factor conocido capaz de modificar las respuestas y supervivencias. La inclusión de pacientes se realiza por el método aleatorizado (dos o más grupos de pacientes reciben una u otra opción terapéutica según tablas dispuestas al azar). Debe procurarse que los médicos que lo controlan y los pacientes desconozcan el grupo terapéutico al que pertenecen (ensayo clínico aleatorizado en doble ciego). Según el concepto de «intención de tratar», en la evaluación final debe valorarse a todos los pacientes, incluso los excluidos durante su transcurso (por desviaciones del tratamiento, muerte precoz o porque se retiran del ensayo), para no distorsionar los resultados del estudio global.

Fase IV

Una vez aprobado el nuevo medicamento para uso general, entra en la etapa de aplicación general. En la misma no se abandona la observación de efectos secundarios diferidos. Si se presentan, deben ser comunicados.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cook N, Hansen AR, Siu LL, Abdul Razak AR. Early phase clinical trials to identify optimal dosing and safety. Mol Oncol 2015;9:997-1007. doi: 10.1016/j.molonc.2014.07.025.

Wilson MK, Collyar D, Chingos DT, Friedlander M, Ho TW, Karakasis K, et al. Outcomes and endpoints in cancer trials: bridging the divide. Lancet Oncol 2015;16:e43-52. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70380-8.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRATAMIENTOS MÉDICOS EN ONCOLOGÍA

Capítulo 139

M. Muñoz | A. Prat | N. Reguart | J. Maurel | J. Albanell | A. Arance Fernández

TRATAMIENTO HORMONAL

M. Muñoz, A. Prat

La identificación y caracterización de receptores hormonales esteroideos como factores de transcripción intracelulares dependientes de ligando, entre ellos los receptores de estrógenos (RE), receptores de andrógenos (RA) y receptores de progesterona (RP), han permitido el desarrollo de tratamientos contra tumores hormonosensibles. El bloqueo o interrupción de las vías de señalización de estos receptores se han mostrado útiles en el tratamiento de tumores hormonodependientes, sobre todo de los carcinomas de mama y de próstata. Estas estrategias se utilizan tanto en los estadios iniciales de la enfermedad como en el tratamiento de la enfermedad avanzada o metastásica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

tratamientos sistémicos como la quimioterapia, la hormonoterapia o tratamientos biológicos dirigidos. El objetivo de estos tratamientos sistémicos es el de eliminar posibles metástasis a distancia y disminuir el riesgo de recidiva. Si el tratamiento sistémico se administra tras la cirugía, se denomina *terapia adyuvante;* si el tratamiento sistémico se administra antes de la cirugía, se llama *neoadyuvante.* El tratamiento neoadyuvante permite alcanzar una reducción de la masa tumoral y, en general, permite realizar una cirugía con más garantías de éxito. En los casos donde la enfermedad se encuentra diseminada por métodos de imagen, las terapias sistémicas ocupan el primer lugar, mientras que los procedimientos quirúrgicos y la radioterapia son complementarios. En este contexto, el objetivo es mejorar la calidad de vida y la supervivencia.

COMITÉS DE TUMORES

Determinan para cada paciente el diagnóstico y el tratamiento adecuados según protocolos diagnósticos y terapéuticos previamente pactados aplicables a cada etapa evolutiva de las distintas enfermedades neoplásicas malignas. Los componentes del comité incluyen oncólogo médico, patólogo, oncólogo radioterapeuta, cirujano, radiólogo y otros especialistas según el tipo de cáncer.

ENSAYO CLÍNICO Y PROTOCOLO

Los tratamientos sistémicos utilizados en oncología deben pasar por toda una serie de ensayos clínicos prospectivos (investigación clínica) que demuestren la tolerancia y la eficacia del fármaco en un contexto determinado. Dicha investigación consta de cuatro fases, que se detallan a continuación. El ensayo clínico se basa en un protocolo de seguimiento estricto. Este protocolo se inicia con la exposición de las bases científicas que lo justifican y de sus objetivos. Es esencial la selección de pacientes que reunirá los criterios de inclusión (alteración molecular, edad, diagnóstico, estadio, estado general, tratamientos previos) y de exclusión. A continuación se expondrá el plan terapéutico, la información sobre los fármacos en estudio y las medidas de soporte. Se definirán las actitudes ante la respuesta, el fracaso y la toxicidad, junto con la monitorización y modificaciones de las dosis. Son muy importantes las consideraciones estadísticas (número necesario de pacientes y metodología de la aleatorización). Es esencial un detallado y comprensible documento denominado *consentimiento informado,* generalmente escrito y firmado por el paciente ante testigos. Finalmente, se incluyen las hojas de recogidas de datos, la bibliografía actualizada en que se basa el estudio en cuestión y los datos del coordinador del ensayo y de los participantes en el mismo, así como los medios de contacto en caso de urgencia.

Fase I

Es el punto de unión entre las etapas preclínica y clínica. El objetivo fundamental es determinar la dosis máxima tolerada (DMT) por los pacientes, mediante un escalado de dosis. Se aumenta la dosis y en cada escalón se analizan entre tres y seis pacientes. En general, los candidatos son pacientes que no tienen opciones de tratamiento activas conocidas, con un estado general conservado y supervivencia previsible al menos de 3 meses. Ahora bien, en los últimos años el concepto de estudio de fase 1 está modificándose. El motivo es que se están realizando ensayos de fase 1 en cohortes seleccionadas de pacientes basándose en las alteraciones moleculares de su tumor y, aparte de la DMT, el estudio busca ver cierta actividad antitumoral del fármaco antes de pasar la fase II.

Fase II

Se establece la actividad de un fármaco que ha superado la fase I. El desarrollo de medicamentos antidiana ha introducido una nueva complejidad en la fase II. En estos casos sería más apropiado seleccionar pacientes según la alteración genética a la que se dirigirá el medicamento, más que por el tipo de órgano de origen del tumor. Los ensayos en fase II pueden ser no aleatorizados (cuando se valora un solo fármaco) o aleatorizados (en especial, cuando se analiza la efectividad de una poliquimioterapia a la que se ha añadido un nuevo citotóxico).

Fase III

Su objetivo es dictaminar si un nuevo tratamiento iguala o supera a otro utilizado hasta entonces. Por requerimientos estadísticos se precisan muchos casos, por lo que suelen ser llevados a cabo por grupos cooperativos nacionales e internacionales. Es fundamental la comparabilidad de los grupos de pacientes. Para ello, se planificarán y estratificarán (según factores pronósticos), de modo que los tratamientos comparados constituyan el único factor conocido capaz de modificar las respuestas y supervivencias. La inclusión de pacientes se realiza por el método aleatorizado (dos o más grupos de pacientes reciben una u otra opción terapéutica según tablas dispuestas al azar). Debe procurarse que los médicos que lo controlan y los pacientes desconozcan el grupo terapéutico al que pertenecen (ensayo clínico aleatorizado en doble ciego). Según el concepto de «intención de tratar», en la evaluación final debe valorarse a todos los pacientes, incluso los excluidos durante su transcurso (por desviaciones del tratamiento, muerte precoz o porque se retiran del ensayo), para no distorsionar los resultados del estudio global.

Fase IV

Una vez aprobado el nuevo medicamento para uso general, entra en la etapa de aplicación general. En la misma no se abandona la observación de efectos secundarios diferidos. Si se presentan, deben ser comunicados.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cook N, Hansen AR, Siu LL, Abdul Razak AR. Early phase clinical trials to identify optimal dosing and safety. Mol Oncol 2015;9:997-1007. doi: 10.1016/j.molonc.2014.07.025.

Wilson MK, Collyar D, Chingos DT, Friedlander M, Ho TW, Karakasis K, et al. Outcomes and endpoints in cancer trials: bridging the divide. Lancet Oncol 2015;16:e43-52. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70380-8.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRATAMIENTOS MÉDICOS EN ONCOLOGÍA

Capítulo 139

M. Muñoz | A. Prat | N. Reguart | J. Maurel | J. Albanell | A. Arance Fernández

TRATAMIENTO HORMONAL

M. Muñoz, A. Prat

La identificación y caracterización de receptores hormonales esteroideos como factores de transcripción intracelulares dependientes de ligando, entre ellos los receptores de estrógenos (RE), receptores de andrógenos (RA) y receptores de progesterona (RP), han permitido el desarrollo de tratamientos contra tumores hormonosensibles. El bloqueo o interrupción de las vías de señalización de estos receptores se han mostrado útiles en el tratamiento de tumores hormonodependientes, sobre todo de los carcinomas de mama y de próstata. Estas estrategias se utilizan tanto en los estadios iniciales de la enfermedad como en el tratamiento de la enfermedad avanzada o metastásica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

BASES PARA EL TRATAMIENTO HORMONAL DEL CÁNCER DE MAMA

Los estrógenos promueven la proliferación celular en tejidos mamarios normales y malignos, ya que favorecen la transcripción de genes, entre ellos el gen del receptor de progesterona y genes involucrados en el ciclo celular y la apoptosis. El bloqueo de las vías de señalización del receptor de estrógeno es un tratamiento útil para una gran mayoría de los pacientes con expresión de receptores hormonales. Estudios de expresión genética identifican dos subtipos de tumores hormonosensibles, los luminales A y luminales B, con diferencias clínicas importantes, a la vez que advierten de la importancia del receptor de andrógeno para algunos tumores mamarios.

OPCIONES TERAPÉUTICAS ANTIESTROGÉNICAS

Tratamiento ablativo

Castración quirúrgica o análogos de la hormona LHRH (aLHRH). En las mujeres premenopáusicas, el ovario es la principal fuente de producción de estrógenos. La ablación de la función ovárica mediante la ovariectomía es terapéutica en tumores hormonosensibles. Su uso ha sido abandonado por la incorporación de los aLHRH, que provoca una supresión de la función ovárica reversible. Algunos de los aLHRH utilizados en la práctica clínica son la triptorelina y la goserelina.

Inhibidores de la aromatasa (IA). Las pacientes posmenopáusicas sintetizan estrógenos en tejidos periféricos, gracias a la enzima citocromo P450 aromatasa, responsable de la transformación de andrógenos suprarrenales en estrógenos. Los inhibidores de la aromatasa bloquean la síntesis de estrógenos. Los actuales IA de tercera generación son altamente selectivos en su unión con la enzima aromatasa: *anastrozol* y *letrozol* son inhibidores no esteroideos con una unión reversible; mientras que *exemestano* es esteroideo y su unión es irreversible, por lo que se le considera un inactivador de la enzima. Los efectos secundarios más frecuentes son las artralgias y mialgias.

Tratamiento anti-RE

Moduladores del RE. El tamoxifeno es el modulador selectivo del RE (SERM) por excelencia, provocando un bloqueo parcial de la transcripción. Mientras es un antagonista estrogénico en la mama, es agonista en los huesos y sobre el metabolismo lipídico con efectos beneficiosos sobre estos tejidos. Aunque es un fármaco muy seguro, el tamoxifeno se asocia a un aumento del riesgo de trombosis y cáncer de endometrio.

Antagonistas del RE. Estos fármacos son antiestrógenos puros, es decir, sin actividad agonista, siendo el fulvestrant el más empleado en el tratamiento del cáncer de mama avanzado. El fulvestrant tras unirse al RE inhibe su dimerización, con la consiguiente degradación de este y la inhibición completa de la transcripción.

BASES PARA EL TRATAMIENTO HORMONAL DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El RA es un receptor nuclear que modula la transcripción de genes relacionados con esta vía, modulando así el crecimiento y la diferenciación de las células dependientes de andrógenos. Desde 1941 se conoce el beneficio terapéutico de la castración, al reducir los niveles de testosterona, por debajo de 50 ng/mL, inhibiendo la proliferación de las células hormonodependientes del cáncer de próstata. La gran mayoría de los pacientes responden a este tratamiento inicial de privación de andrógenos.

OPCIONES TERAPÉUTICAS ANTIANDROGÉNICAS

Terapia de privación androgénica. La castración quirúrgica consigue un elevado índice de respuestas en estadios avanzados de la enfermedad. Su impacto psicológico y social negativo en los pacientes ha motivado que su uso haya sido desplazado por la castración química mediante los aLHRH. Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (Gn-RH) son preferidos a los anteriores, ya que no provocan la estimulación temprana del crecimiento tumoral que provocan los aLHRH.

Inhibidores de la síntesis de andrógenos. Son fármacos capaces de inhibir la síntesis de andrógenos suprarrenales al bloquear el citocromo P450 hepático, tales como el ketoconazol y la abiraterona. Este último es un inhibidor irreversible del gen del P450, consiguiendo un bloqueo completo de la síntesis de andrógenos en el tumor, los testículos y la glándula suprarrenal.

Inhibidor del RA. La unión al RA de estos fármacos bloquea la vía de señalización del RA. Entre los antiandrógenos más antiguos destacan la flutamida y la bicalutamida, con un mecanismo de acción similar y con una mayor afinidad por el RA de este último. La enzalutamida es un inhibidor de la señalización del RA recientemente incorporado que presenta una capacidad de unión al RA.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. J Clin Oncol 2014;32:2255-69.

Higano CS. New treatment options for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Cancer Treat Rev 2012;38:340-5.

TRATAMIENTOS CITOTÓXICOS

N. Reguart, J. Maurel

El término *quimioterapia* se refiere al conjunto de fármacos antitumorales que tienen como función principal interferir en el ciclo celular inhibiendo el crecimiento tumoral.

MECANISMOS DE ACCIÓN

La quimioterapia también se denomina *terapia citotóxica* porque induce la muerte celular a partir de la disrupción del ciclo celular mediante la alteración en la síntesis de ácidos nucleicos y de proteínas o en el proceso de mitosis celular.

La quimioterapia tiene grandes limitaciones: su escasa especificidad, es decir, afecta a todas las células del organismo, sobre todo si se encuentran en división activa; y la resistencia tumoral, que puede acontecer de forma primaria (resistencia intrínseca) o tras la exposición previa al fármaco (resistencia adquirida). Entre los mecanismos de resistencia al tratamiento con quimioterapia se encuentran el incremento del eflujo de las proteínas de membrana transportadoras (glucoproteína-P) mediada por el gen *MDR-1R (multidrug resistance protein 1),* el aumento del metabolismo celular, el incremento de la capacidad de reparación del DNA y la inhibición de las vías de señalización de la apoptosis.

En la actualidad se han añadido al arsenal terapéutico del cáncer nuevas terapias dirigidas «diana» desarrolladas para inhibir moléculas específicas necesarias para el crecimiento, la división y la supervivencia tumoral. Un ejemplo son los inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6. A diferencia del efecto citotóxico que ocurre con la quimioterapia, el efecto de la terapia dirigida es mayoritariamente citostático.

La quimioterapia se administra mayoritariamente de forma endovenosa, aunque también puede administrarse por vía oral. Su actividad está ligada a la «densidad de dosis», es decir, a la cantidad de fármaco administrado, y a la «intensidad de dosis» o intervalo entre la administración del fármaco. Para identificar la densidad de dosis óptima de un fármaco citotóxico, se realizan estudios de fase I, en donde se evalúa la dosis máxima tolerada con la menor toxicidad limitante para conseguir el mayor número de tasas de respuestas o la mayor efectividad.

TIPOS DE QUIMIOTERAPIA

El tratamiento del cáncer es multidisciplinar, es decir, incluye la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. La quimioterapia se clasifica en distintas modalidades en función de la intención del tratamiento con respecto a las otras modalidades terapéuticas y su forma de administración.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Según la intención del tratamiento

Quimioterapia neoadyuvante o de inducción

La quimioterapia neoadyuvante se administra antes del tratamiento local (cirugía y/o radioterapia). La quimioterapia neoadyuvante tiene como intención: 1) disminuir el tamaño tumoral para facilitar el posterior tratamiento radical con cirugía o radioterapia; 2) eliminar las posibles micrometástasis subclínicas, y 3) aumentar la supervivencia. Finalmente, la sensibilidad *in vivo* durante el tratamiento neoadyuvante puede dar información pronóstica y predictiva de la enfermedad.

Quimioterapia adyuvante

La quimioterapia adyuvante se administra después de un tratamiento radical (cirugía y/o radioterapia). Su objetivo principal es eliminar las posibles micrometástasis subclínicas y disminuir el índice de recidivas a distancia, aumentando así la supervivencia. Su eficacia se evalúa mediante el análisis de la supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global.

Quimioterapia paliativa

Este término se utiliza para todos los tratamientos sistémicos con quimioterapia cuando se desestima el tratamiento radical con cirugía y/o radioterapia, y la finalidad no es curativa. El objetivo es la paliación, mediante el control de la enfermedad, la disminución de los síntomas y el aumento de la cantidad y calidad de vida. Habitualmente, la quimioterapia paliativa se basa en la administración de un solo agente citotóxico o una combinación de dos agentes (tabla 139-1).

Según la forma de administración

Quimioterapia concomitante con radioterapia

También llamada *quimiorradioterapia,* se administra de forma concurrente con la radioterapia. Su objetivo es el de potenciar el efecto de la irradiación a la vez que el de disminuir el riesgo de recidiva local. El tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia también puede realizarse como tratamiento de inducción previo al rescate quirúrgico (neoadyuvancia) o tras el tratamiento quirúrgico (adyuvancia).

Quimioterapia de mantenimiento

La quimioterapia de mantenimiento ha sido posible por la aparición de nuevos citotóxicos con un perfil de toxicidad más tolerable, que permite el tratamiento mantenido hasta la progresión de la enfermedad con una buena adherencia y tolerancia. Su objetivo es incrementar el tiempo hasta la progresión de la enfermedad en pacientes con tratamiento paliativo. Por lo general son pautas de tratamiento de un solo fármaco.

■ FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

Disruptores directos del DNA

Agentes alquilantes

Incorporan grupos alquilo que dan lugar a la formación de puentes intra- o intercatenarios responsables de la disfunción del DNA y de la muerte celular. Los agentes alquilantes alcanzan su mayor nivel de actividad durante la fase de reposo celular. Estos tipos de fármacos no son específicos del ciclo celular.
A este grupo pertenecen:

- Derivados del gas mostaza: ciclofosfamida, ifosfamida.
- Hidrazinas y triazinas: dacarbacina (DTIC), procarbacina, temozolamida.
- Nitrosoureas (atraviesan la barrera hematoencefálica): carmustina (BCNU), lomustina (CCNU) y fotemustina.
- Aziridininas: mitomicina C.
- Ecteinascidinas: trabectidina.

Agentes seudoalquilantes (análogos del platino)

Aunque en general los platinos se designan como agentes alquilantes, carecen de grupo alquil, por lo que no pueden generar reacciones alquilantes. Los platinos interfieren en la construcción del DNA formando enlaces covalentes intra- o intercatenarios con la guanina y la adenina del DNA, lo que induce la muerte programada celular o apoptosis. Componen este grupo el cisplatino, el carboplatino y el oxaliplatino.

Tabla 139-1 Principales fármacos citotóxicos según su mecanismo de acción

MECANISMO DE ACCIÓN	FÁRMACOS
Alquilantes	Derivados de la mostaza nitrogenada: ciclofosfamida*, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, busulfán, aziridinas (tiotepa) Derivados de tiazinas: dacarbacina (DTIC), procarbacina, temozolamida Derivados de antibióticos: mitomicina C Derivados de nitrosoureas: carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), fotemustina, estreptozotocina Derivados marinos: trabectidina
Derivados del platino	Cisplatino (CDDP) Carboplatino (CBDCA) Oxaliplatino
Antimetabolitos	Antifolatos: metotrexato, raltitrexed, pemetrexed Análogos a pirimidinas: 5-fluorouracilo (5-FU), fluoropirimidinas* (capecitabina, tegafur [UFT], S-1), arabinósido de citosina (ARA-C), gemcitabina Análogos a purinas: 6-mercaptopurina, tioguanina Análogos a adenosina: fludarabina, pentostatina, cladribina
Inhibidores de las topoisomerasas	Antraciclinas: doxorubicina, daunorubicina Análogos a antraciclinas: epirubicina, idarubicina, doxorubicinas liposomales (liposomas convencionales, liposomas de vida larga, liposomas pegilados), mitoxantrona Epipodofilotoxinas: etopósido (VP-16)*, tenipósido (VM-26) Derivados de camptotericina: irinotecán (CPT-11), topotecán* Actinomicina-D
Antimicrotúbulos	Alcaloides de la vinca: vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina* Taxanos: docetaxel, paclitaxel, cabazitaxel, epotilonas
Otros	Bleomicina L-asparraginasa Hidroxiurea

*Disposición oral.

SECCIÓN VIII

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La administración de cisplatino requiere una compleja regulación de la diuresis, dada su potencial nefrotoxicidad. Otros efectos adversos frecuentes son la neurotoxicidad, la ototoxicidad y las náuseas y vómitos. Otro derivado, el carboplatino, es prácticamente indistinguible del cisplatino en su espectro de actividad clínica y no requiere monitorización renal. El oxaliplatino es un análogo de tercera generación del cisplatino con mecanismo de acción similar, pero además tiene capacidad de unión a proteínas nucleares y citoplasmáticas.

Antimetabolitos

Son análogos estructurales de metabolitos naturales, pero con uno o dos cambios en su estructura química, que interfieren en la síntesis de bases purínicas o pirimidínicas necesarias para la correcta síntesis celular de ácidos nucleicos. Los antimetabolitos son muy específicos al ciclo celular (fase S) y se clasifican de acuerdo con las sustancias con que interfieren.
Componen este grupo:

- Antagonistas de folatos: metotrexato, raltitrexed, pemetrexed.
- Antagonistas de pirimidinas: 5-fluorouracilo, fluoropirimidinas orales (capecitabina), arabinósido de citosina, gemcitabina.
- Antagonistas de purinas: 6-mercaptopurina, tioguanina.
- Antagonistas de adenosina desaminasa: fludarabina, pentostatina, cladribina.

Inhibidores de la topoisomerasa

Los inhibidores de la topoisomerasa interfieren en la acción de las enzimas topoisomerasas (I y II), fundamentales en el proceso de replicación, transcripción y reparación del DNA. Como los agentes alquilantes, no son específicos del ciclo celular.
Este grupo incluye:

- Inhibidores de topoisomerasa I: derivados de camptotericina (irinotecán [CPT-11], topotecán).
- Inhibidores de topoisomerasa II: antraciclinas (doxorubicina), análogos a antraciclinas (epirubicina, idarubicina, doxorubicinas liposomales [liposomas convencionales, liposomas de vida larga, liposomas pegilados], mitoxantrona), epipodofilotoxinas (etopósido [VP-16]) y actinomicina-D. El principal efecto secundario de las antraciclinas es la cardiotoxicidad (dosis limitante de 400 mg/m^2). Las doxorubicinas liposomales se diseñaron con el objetivo de disminuir la toxicidad cardíaca de la doxorubicina.

Agentes antimicrotúbulo

Productos naturales y sintéticos que provocan la disrupción del microtúbulo que forma parte del huso mitótico necesario en el proceso de mitosis y división celular. Los agentes antimicrotúbulo detienen las células durante la mitosis celular (fase M).
Se incluyen:

- Alcaloides de la vinca: vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina.
- Taxanos: docetaxel, paclitaxel, cabazitaxel, nab-paclitaxel.

Los alcaloides de la vinca son derivados naturales del arbusto *Vinca rosea*. Provocan la disrupción del microtúbulo mediante su unión a la tubulina, subunidad proteica del microtúbulo, por lo que la célula se detiene en la metafase por su acción preferente sobre el huso mitótico. Los alcaloides de la vinca son muy irritantes, por lo que requieren infusiones rápidas. En estos casos puede considerarse el uso de vinorelbina oral. También pueden provocar íleo paralítico y neurotoxicidad periférica.
Los taxanos derivan de la corteza del tejo e interfieren en el microtúbulo en sentido contrario a los derivados de la vinca, ya que los taxanos estabilizan los microtúbulos. Uno de los efectos secundarios más frecuentes de los agentes antimicrotúbulo es la neurotoxicidad periférica que es dosis independiente. Otros efectos secundarios incluyen: neutropenia, alopecia, artralgias, mialgias, mucositis y diarreas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Carmen Guillén Ponce, María José Molina Garrido. Qué es, cómo funciona y tipos de quimioterapia (monografía en Internet). Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2013. Disponible en: http://www.seom.org (Acceso el 3 de mayo de 2015.)

DeVita VT Jr, Chu E. Physicians' cancer chemotherapy drug manual 2011. Massachusetts: Jones & Bartlett; 2011.

TRATAMIENTOS ANTIDIANA

J. Albanell, A. Prat

GRUPOS DE TERAPIAS ANTIDIANA

La formación de un tumor avanzado requiere que las células adquieran las siguientes características: 1) proliferación celular autónoma; 2) insensibilidad a señales antiproliferativas; 3) evasión de apoptosis (muerte celular programada); 4) capacidad de división indefinida (inmortalidad replicativa); 5) capacidad de invasión y metástasis, y 6) inducción de angiogénesis. Cada una de estas características está regulada por moléculas específicas susceptibles de ser dianas terapéuticas, sobre todo receptores de membrana y moléculas de transducción implicados en proliferación y angiogénesis (fig. 139-1 y tabla 139-2). Otros eventos favorecedores del crecimiento tumoral son: la reprogramación del metabolismo energético, la evasión de los mecanismos de vigilancia inmune, la inestabilidad genómica y la acción promotora del crecimiento del tumor por el estroma.
El mecanismo oncogénico suele deberse a amplificación génica (p. ej., *HER2*), traslocación cromosómica (p. ej., *ALK*) o mutación puntual (p. ej., *EGFR, B-Raf*) de protooncogenes. Los tratamientos antidiana se dirigen contra los productos de estos genes anómalos. Dada la mayor selectividad de la terapia antidiana, en comparación con la quimioterapia citotóxica, presenta *a priori* al menos dos ventajas: menos efectos secundarios (p. ej., no suelen causar alopecia, neutropenia ni vómitos, entre otros) y, en muchos casos, selección de tratamiento en función de biomarcadores predictivos de eficacia. Sin embargo, algunos pacientes tienen resistencia primaria a estas terapias y, de los pacientes sensibles, virtualmente todos desarrollan con el tiempo mecanismos de resistencia adquirida. La comprensión de estos mecanismos es clave para diseñar terapias de combinación y para tratar de manera más racional a los pacientes resistentes.
Las terapias antidiana se agrupan en: 1) terapia hormonal; 2) terapia dirigida molecularmente, y 3) terapia biológica, que incluye los anticuerpos reguladores de tumor y los conjugados fármaco-anticuerpo. En este capítulo se revisa la terapia dirigida molecularmente, los anticuerpos reguladores de tumor y los conjugados. En la tabla 139-2 se listan estas terapias antidiana, la diana e indicaciones aprobadas en tumores sólidos (v. capítulos sobre cada tumor para información más detallada).

TERAPIA DIRIGIDA MOLECULARMENTE CON BIOMARCADOR PREDICTIVO

Los biomarcadores predictivos son alteraciones moleculares del tumor que se usan para seleccionar a los pacientes que tratamos con una serie de terapias dirigidas molecularmente o a anticuerpos. Casi siempre, el biomarcador es la propia diana. La terapia dirigida molecularmente suele ser administrada por vía oral, y los efectos secundarios vienen determinados por el papel de la diana en la homeostasis tisular y por efectos *off-target*.
Gefitinib, erlotinib y afatinib inhiben la actividad tirosín-cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (v. fig. 139-1). EGFR requiere la activación de su dominio intracelular tirosín-cinasa para desencadenar una cascada de transducción de señales que regula la transcripción génica y una serie de eventos potencialmente oncogénicos. Los efectos secundarios más frecuentes son erupciones cutáneas y diarrea. En estos tejidos se expresa el EGFR, lo que explicaría estos efectos. Un 10%-15% de los cánceres de pulmón de célula no pequeña tienen mutaciones del EGFR, y las mutaciones predicen mayor eficacia. Erlotinib está aprobado también en cáncer de páncreas, pero aporta poco beneficio clínico.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

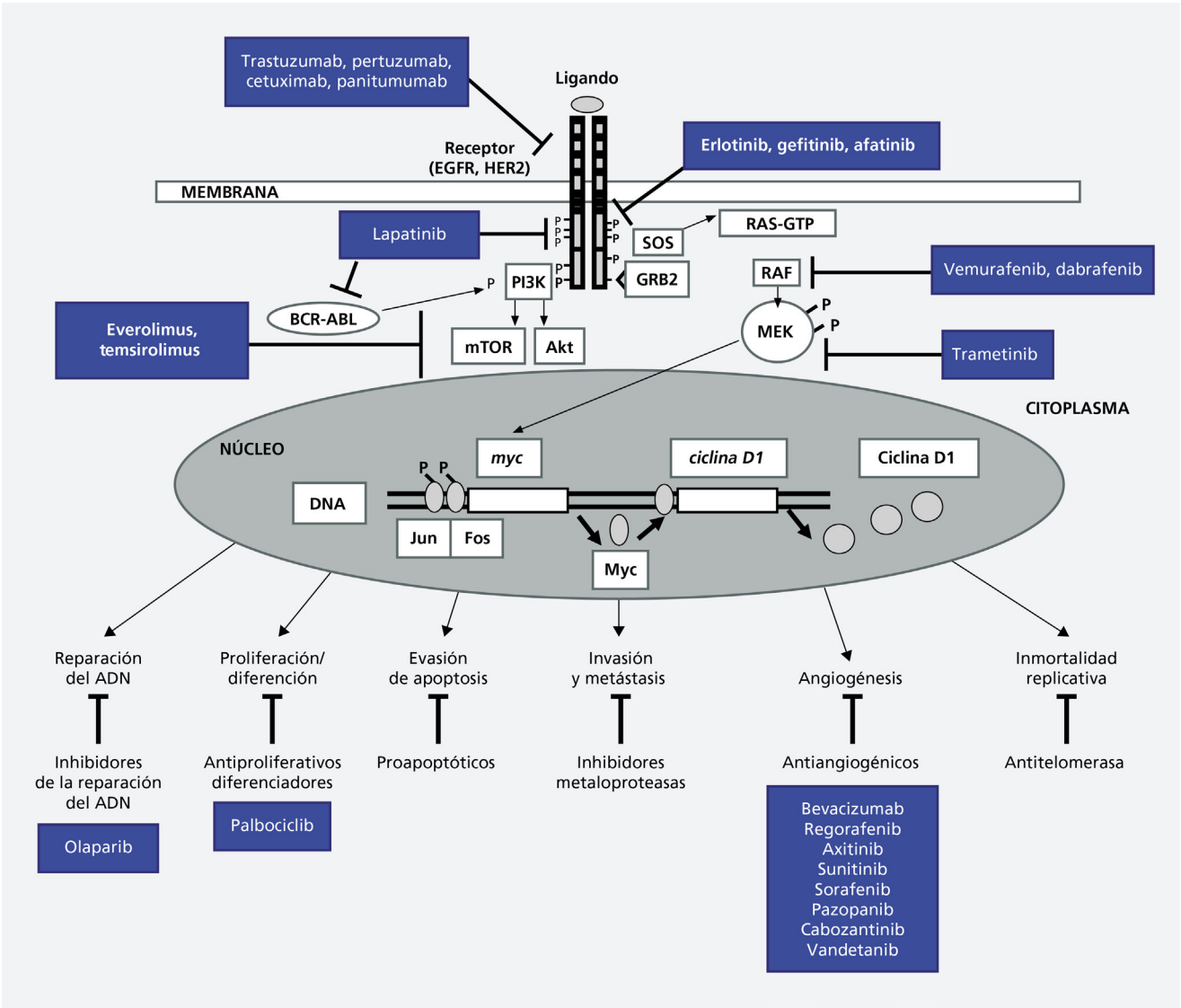


Figura 139-1 Mecanismo de acción de algunos fármacos utilizados en la terapia del cáncer. Los receptores de membrana (p. ej., EGFR, HER2 o c-kit), mediante la activación de su actividad tirosín-cinasa, desencadenan una cascada de transducción de señales que finalmente regulan la transcripción de DNA en el núcleo. El resultado final de la activación de oncogenes, o de la pérdida de genes supresores de tumor, en cáncer es la adquisición de capacidad de proliferación autónoma, la evasión de apoptosis, la inducción de angiogénesis, la capacidad de proliferación ilimitada (inmortalización mediante reactivación de telomerasa) o la capacidad de causar metástasis. Cada uno de estos eventos es esencial para el comportamiento maligno y, por tanto, el desarrollo de inhibidores de estos procesos es una gran promesa para el tratamiento del cáncer. Erlotinib, gefitinib, lapatinib, imatinib y otros *(rectángulos azules)* son inhibidores de moléculas clave (erlotinib-EGFR; lapatinib-EGFR y HER2; imatinib-BCR-ABL y c-kit), que están aprobados para el tratamiento de determinados tipos de cáncer. Hay también inhibidores de mTOR, un mediador intracelular del crecimiento celular.

Lapatinib es un inhibidor dual de la actividad tirosín-cinasa de los receptores EGFR y *HER2*. Puede causar erupciones cutáneas y diarrea, entre otros efectos. Está indicado en combinación con quimioterapia, hormonoterapia o con trastuzumab en cáncer de mama avanzado HER2-positivo.

Imatinib es un inhibidor oral de la actividad tirosín-cinasa de las proteínas BCR-ABL, c-kit y PDGFR (v. fig. 139-1). *BCR-ABL* es un oncogén intracelular que resulta de la traslocación (9:22), característica del cromosoma Filadelfia, que se detecta en un 95% de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC). Imatinib inhibe el crecimiento de las células leucémicas *BCR-ABL*-positivas. El c-kit *(stem cell factor)* es un receptor particularmente importante en los sarcomas del tracto gastrointestinal (GIST) e imatinib está aprobado para este tipo de tumor.

Crizotinib está indicado en cáncer de pulmón de célula no pequeña con reordenamiento genético de *ALK-EML4*. Vemurafenib y dabrafenib están aprobados en melanoma con mutación de V600E de *BRAF*. Un efecto secundario característico es el aumento de riesgo de otros tumores cutáneos. Trametinib inhibe MEK y mejora la eficacia de los inhibidores de BRAF.

Olaparib es un inhibidor de PARP1/2, enzimas implicadas en la reparación del DNA, y es activo en tumores con mutación germinal o somática del gen *BRCA1* y *2*, implicado en una vía complementaria de reparación. La actividad de olaparib en presencia de mutaciones de *BRCA1/2* se denomina *letalidad sintética.*

TERAPIA DIRIGIDA MOLECULARMENTE SIN BIOMARCADOR PREDICTIVO

Disponemos de terapias moleculares frente a vías oncogénicas para las que no disponemos de biomarcadores predictivos de eficacia. Las terapias antidiana sin marcador predictivo incluyen inhibidores multicinasa e inhibidores de mTOR.

Los inhibidores multicinasa inhiben múltiples proteínas implicadas en el crecimiento tumoral y la angiogénesis. Sunitinib inhibe la actividad tirosín-cinasa del VEGFR1-3 (VEGFR, receptor del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 139-2 Terapias moleculares dirigidas y anticuerpos monoclonales reguladores de tumor en el tratamiento de tumores sólidos

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	DIANA MOLECULAR	INDICACIONES EN TUMORES SÓLIDOS[a]
TERAPIA MOLECULAR DIRIGIDA CON BIOMARCADOR PREDICTIVO			
Erlotinib	ITC	EGFR	Cáncer de pulmón de célula no pequeña con mutación de EGFR (menos activo sin mutación), cáncer de páncreas
Gefitinib	ITC	EGFR	Cáncer de pulmón de célula no pequeña con mutación de EGFR
Afatinib	ITC	EGFR	Cáncer de pulmón de célula no pequeña con mutación de EGFR
Lapatinib	ITC	HER2 y EGFR	Cáncer de mama HER2-positivo
Imatinib	ITC	BCR-ABL, c-kit y PDGFR	Sarcomas del tracto gastrointestinal (GIST)
Crizotinib	ITC	ALK	Cáncer de pulmón de célula no pequeña con traslocación de ALK
Vemurafenib	Inhibidor serina-treonina cinasa	B-Raf	Melanoma con mutación de B-Raf V600
Dabrafenib	Inhibidor serina-treonina cinasa	B-Raf	Melanoma con mutación de B-Raf V600
Trametinib	Inhibidor serina-treonina cinasa	MEK	Melanoma con mutación de B-Raf V600
Olaparib	Inhibidor de PARP	PARP1/2	Cáncer de ovario con mutación germinal o somática de BRCA
TERAPIA MOLECULAR DIRIGIDA SIN BIOMARCADOR PREDICTIVO			
Sunitinib	ITC	VEGFR1-3, PDGFR, c-kit	Cáncer renal
Axitinib	ITC	VEGFR1-3 PDGFRα/β, c-KIT, FLT-3, CSF-1R, RET	Cáncer renal
Sorafenib	ITC	VEGFR1 y 2, PDGFRβ, Raf	Cáncer renal, GIST, cáncer de tiroides diferenciado, carcinomas neuroendocrinos pancreáticos
Pazopanib	ITC	VEGFR1/3, PDGFR, kit	Cáncer renal, sarcomas de tejidos blandos
Nindetanib	ITC	VEGFR 1-3, PDGFR, FGFR 1-3	Cáncer de pulmón de célula no pequeña
Vandetanib	ITC	VEGFR2, EGFR, RET	Cáncer medular de tiroides
Cabozantinib	ITC	c-MET, VEGFR1-3, TIE-2, Kit, RET, FL-3, TRKB, AXL	Cáncer medular de tiroides
Regorafenib	ITC	VEGFR1-3, TIE2, c-kit, RET, BRAF, EGFR-1, PDFGR	Cáncer colorrectal, GIST
Vismodegib	ITC	*Hedgego*	Carcinoma basocelular
Everolimus	Inhibidor mTOR	mTOR1	Cáncer renal, carcinoma neuroendocrino de páncreas, astrocitoma de células gigantes, cáncer de mama con receptores hormonales positivos
Temsirolimus	Inhibidor mTOR	mTOR1	Cáncer renal
ANTICUERPOS MONOCLONALES (AcMo) REGULADORES DE TUMOR CON BIOMARCADOR PREDICTIVO			
Trastuzumab	AcMo	HER2	Cáncer de mama HER2-positivo, cáncer gástrico HER2-positivo
Pertuzumab	AcMo	HER2	Cáncer de mama HER2-positivo
T-DM1	Conjugado fármaco-anticuerpo	HER2	Cáncer de mama HER2-positivo
Cetuximab	AcMo	EGFR	Cáncer colorrectal sin mutación de K-Ras ni N-Ras[b] Cáncer de cabeza y cuello
Panitumumab	AcMo	EGFR	Cáncer colorrectal sin mutación de K-Ras ni N-Ras[b]
ANTICUERPOS MONOCLONALES (AcMo) REGULADORES DE TUMOR SIN BIOMARCADOR PREDICTIVO			
Bevacizumab	AcMo	VEGF	Cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de cérvix, cáncer renal, cáncer de pulmón de célula no pequeña no escamoso, tumores del SNC
Ramucirumab	AcMo	VEGFR2	Cáncer gástrico
OTROS			
Aflibercept	Proteína de fusión-trampa	VEGF-A-B, PlGF	Cáncer colorrectal

[a]Para más detalles, véanse los capítulos específicos sobre cada entidad.
[b]Mutaciones de K-Ras y N-Ras predicen resistencia.
ITC: inhibidor de la tirosín-cinasa.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

factor de crecimiento endotelial vascular), PDGFRα/β, c-kit, FLT-3, CSF-1R y RET. Las reacciones adversas más típicas son hipertensión, fatiga, despigmentación de la piel, erupción cutánea y transaminitis. Está aprobado en cáncer renal. Axitinib inhibe a las mismas dianas y está aprobado también en cáncer renal. Sorafenib es otro inhibidor múltiple de la actividad tirosín-cinasa del VEGFR1 y 2, PDGFRβ y Raf cinasa, con actividad antitumoral y antiangiogénica. Está aprobado en cáncer renal, cáncer de tiroides diferenciado, GIST y carcinomas neuroendocrinos pancreáticos. Las reacciones adversas más comunes atribuibles son erupción cutánea, diarrea, hipertensión y síndrome de mano-pie. Pazopanib es un inhibidor múltiple de la actividad tirosín-cinasa del VEGFR1 y 3, PDGFR y kit, con actividad antitumoral y antiangiogénica. Está aprobado en cáncer renal y sarcomas de tejidos blandos. Nindetanib es un inhibidor multicinasa aprobado en cáncer de pulmón no microcítico. Los efectos secundarios más frecuentes son diarrea e hipertensión. Vandetanib es un inhibidor dual de EGFR y del VEGFR. Los efectos adversos más frecuentes son erupción cutánea, diarrea, náuseas y vómitos. Está aprobado en cáncer medular de tiroides. Cabozantinib es otro fármaco aprobado en cáncer medular de tiroides que inhibe VEGFR y c-Met. Regorafenib es un inhibidor pan-VEGR aprobado en cáncer de colon y en GIST. Vismodegib está aprobado en carcinomas basocelulares avanzados, y actúa a nivel de la vía *hedgehog*.

mTOR *(mammalian target of rapamycin)* es un mediador clave del crecimiento de las células tumorales y de las células endoteliales. Los inhibidores de mTOR ejercen efectos antitumorales por vía directa, pero también al reducir la angiogénesis. Everolimus es un inhibidor de mTOR aprobado en cáncer renal, carcinoma neuroendocrino de páncreas, astrocitoma de células gigantes y, en combinación con hormonoterapia, en cáncer de mama con receptores hormonales positivos. Entre los efectos secundarios más típicos se incluyen mucositis, infecciones y neumonitis no infecciosa. También puede causar cambios en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Temsirolimus es otro inhibidor de mTOR, aprobado en cáncer renal. Finalmente, los inhibidores de las cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (CDK4/6), como el palbociclib, inhiben la proliferación celular y serán aprobados para el cáncer de mama hormonosensible en combinación con tratamiento endocrino.

ANTICUERPOS MONOCLONALES REGULADORES DE TUMOR

Los anticuerpos monoclonales reguladores de tumor se producen mediante tecnología de hibridoma. Atacan a la célula tumoral de manera directa (bloqueo de vías de crecimiento tumoral mediante unión del anticuerpo a una diana molecular) y/o indirecta (induciendo una respuesta inmune del paciente contra la célula a la que se ha unido el anticuerpo). Se suelen tolerar muy bien, pero pueden ocasionar algunos efectos secundarios si su diana desempeña algún papel en la homeostasis.

El primer anticuerpo monoclonal frente a un defecto en un gen en el tratamiento del cáncer fue trastuzumab, dirigido contra el receptor HER2. HER2 está sobreexpresado en un 15%-20% de los cánceres de mama, y trastuzumab es eficaz, sobre todo combinado con quimioterapia, en tumores con esta sobreexpresión. Trastuzumab es también eficaz combinado con quimioterapia en cáncer gástrico HER2-positivo. Otro anticuerpo anti-HER2, pertuzumab, se une a una región de HER2 que impide la formación de dímeros de HER2 con otros receptores de la familia, y aumenta de manera importante la actividad de trastuzumab cuando se combinan. El principal efecto secundario de los anticuerpos anti-HER2 son cardíacos, de muy baja frecuencia.

EGFR es la diana de cetuximab y panitumumab, ambos aprobados en cáncer colorrectal avanzado, siempre y cuando no tenga mutaciones de genes de *K-Ras* y *N-Ras*, dado que causan resistencia primaria. Cetuximab está también aprobado en cánceres de cabeza y cuello. El principal efecto secundario de los anticuerpos anti-EGFR son erupciones cutáneas.

La angiogénesis puede bloquearse mediante un anticuerpo, bevacizumab, que se une a VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), lo que impide la unión del ligando a su receptor. Bevacizumab está aprobado, en combinación con quimioterapia, para cánceres avanzados de mama, colon, ovario, cérvix, renal (con interferón) y pulmón de célula no pequeña-no escamoso. Otro anticuerpo antiangiogénico es ramucirumab, dirigido frente al receptor VEGFR2. Está aprobado en cáncer gástrico. Zib-aflibercept es otro fármaco antiangiogénico (no es un anticuerpo realmente, sino una proteína sintética de fusión) aprobado en cáncer de colon. Los principales efectos secundarios de las terapias antiangiogénicas son hipertensión y proteinuria y, raramente, perforaciones intestinales.

Conjugados fármaco-anticuerpo

Trastuzumab-emtansina (T-DM1) es un conjugado de trastuzumab y un quimioterápico muy potente (DM1) que permite la liberación selectiva de DM1 en el interior de la célula tumoral HER2-positiva. Esto permite una importante acción antitumoral sin la toxicidad de la quimioterapia citotóxica tradicional. T-DM1 está indicado en monoterapia en cáncer de mama HER2-positivo previamente tratado con trastuzumab. Los principales efectos secundarios son plaquetopenia, transaminitis y cardiotoxicidad.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2014; 32: 2078-99.

Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011;144:646-74.

Kalia M. Biomarkers for personalized oncology: recent advances and future challenges. Metabolism 2015;64(Suppl 1):S16-21.

TRATAMIENTOS INMUNOLÓGICOS

A. Arance Fernández

La inmunoterapia del cáncer conlleva reclutar células del sistema inmunitario adaptativo e innato para activar el sistema inmunitario del huésped contra las células tumorales. En los últimos años se han aprobado numerosos productos inmunológicos con actividad antitumoral.

INMUNOESTIMULADORES INESPECÍFICOS

Existen numerosos productos naturales y sintéticos que desencadenan respuestas inmunes y una respuesta inflamatoria inespecífica que pueden afectar a las células cancerosas. El más conocido es el *bacilo de Calmette-Guérin,* el cual se utiliza hoy en día en el tratamiento intravesical y la profilaxis de carcinomas superficiales de vejiga.

CITOCINAS

Las citocinas son proteínas sintetizadas por células del sistema inmunitario que actúan sobre otras células del mismo sistema. De ellas, la interleucina 2 (IL-2 o aldesleucina) y el interferón alfa tienen actividad en algunos tumores humanos. La IL-2 y el interferón alfa tienen efectos antitumorales demostrados en algunos pacientes con melanoma y cáncer renal diseminados. Su mecanismo de acción incluye la activación de linfocitos T y linfocitos asesinos naturales (NK). El índice de respuestas es bajo, entre el 10% y 15%, pero la mitad de estas respuestas son duraderas y se mantienen durante años.

ANTICUERPOS MONOCLONALES INMODULADORES

Los anticuerpos monoclonales (AcM) inmunomoduladores operan interaccionando con componentes solubles o celulares del sistema inmunitario. Están diseñados para restablecer una respuesta inmune antitumoral. Esto se ha conseguido mediante varias estrategias: 1) inhibición de receptores inmunosupresores expresados por linfocitos T activados, tales como el antígeno asociado a los linfocitos T citotóxicos número 4 (CTLA-4) y muerte celular programada 1 (PD1); o por células NK como el receptor similar a inmunoglobulinas de las células NK (KIR); 2) inhibición de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

principales ligandos de estos receptores, como el ligando de PD-1, llamado *PDL-1;* 3) la activación de receptores coestimuladores expresados en la membrana de las células inmunes efectoras, tales como la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral miembro 4 (TNFRSF4 u OX40), TNFRSF9 (CD137 o 4-1BB) y TNFRSF18 (GITR), y 4) la neutralización de factores inmunodepresores liberados por el microambiente tumoral como el factor transformador de crecimiento 1 (TGF-β1). Algunos de estos AcM como anti-CTLA4 (ipilimumab) y anti-PD-1 (pembrolizumab y nivolumab) están ya aprobados para el tratamiento del melanoma y el cáncer de pulmón metastático en diversas indicaciones.

INMUNOTERAPIA

Se han probado distintas formulaciones en inmunoterapia dirigidas a primar y conducir una respuesta inmune contra antígenos asociados a tumores o contra antígenos tejido-específicos. La base para su uso es que los epítopos antigénicos, tales como el antígeno prostático específico (PSA) o la fosfatasa ácida prostática (PAP) en cáncer de próstata, serían presentados para activar células del sistema inmunitario. Los tipos de vacunas tumorales van desde fragmentos de tumores administrados solos o con un adyuvante inmunológico, células tumorales obtenidas de cultivos celulares o células tumorales de pacientes, alteradas química o genéticamente para que sean más inmunogénicas. Para que funcionen, los antígenos tumorales tienen que ser capturados por células presentadoras de antígeno del paciente (células dendríticas, macrófagos), que son las adecuadas para activar respuestas inmunes antígeno-específicas. El efecto de la inmunoterapia con frecuencia se ve amplificado por la coadministración de una citocina (GM-CSF), que promueve la activación de células presentadoras de antígenos, y recluta además granulocitos y efectores de la respuesta inmune.

Varias estrategias de vacunas han producido resultados prometedores y en el año 2010 se aprobó, en EE. UU., la primera vacuna para el tratamiento del cáncer, en concreto para el cáncer de próstata metastásico. Esta vacuna, llamada *Sipuleucel-T,* es una vacuna autóloga preparada a partir de las células mononucleadas de sangre periférica del paciente, que incluyen células presentadoras de antígenos. Estas células se cultivan con una proteína de fusión que integra la fosfatasa ácida prostática y el GM-CSF, y luego se infunden de nuevo al paciente. En un estudio aleatorizado de fase 3 en pacientes con cáncer de próstata hormonorrefractario, los pacientes que recibieron Sipuleucel-T vivieron más tiempo que el grupo control.

TRANSFERENCIA ADOPTIVA DE LINFOCITOS

El término *terapia celular adoptiva* (TCA) se refiere a un tipo de inmunoterapia celular que implica: 1) la extracción de linfocitos circulantes o infiltrantes de tumor; 2) su selección/modificación/expansión/activación *ex vivo,* y 3) su reinfusión a pacientes, muchas veces después de tratamientos linfodeplecionantes y en combinación con agentes inmunomoduladores. En la TCA se reintroduce una población celular enriquecida en células inmunes efectoras potencialmente reactivas contra el tumor.

Se han investigado diversas estrategias para aumentar el potencial de la TCA. Por ejemplo, la modificación genética de linfocitos para dotarlos de especificidad antigénica única, aumento de su capacidad proliferativa o persistencia *in vivo.* La especificidad de los linfocitos puede alterarse antes de la reinfusión para que expresen un receptor de células T Ag-específico o con un receptor quimérico (CAR), por ejemplo. Una proteína de membrana que incluye el dominio de una inmunoglobulina, que reconoce a un antígeno específico, unida a uno o más dominios inmunoestimuladores intracelulares. Esta estrategia permite que los linfocitos T reconozcan células que expresan determinados antígenos de una manera independiente del complejo mayor de histocompatibilidad. Varios ensayos clínicos han demostrado el potencial terapéutico de las células T expresando CAR, en especial en pacientes afectos de enfermedades hematológicas. Es de esperar en los próximos años el desarrollo de CAR dirigidos a tumores sólidos.

VIRUS ONCOLÍTICOS

El potencial antineoplásico de los virus oncolíticos puede ser innato y simplemente se origina como consecuencia de su efecto citopático, o estos virus pueden tener actividad oncológica porque producen proteínas que son letales para la célula huésped. Los virus oncolíticos pueden ser modificados genéticamente para adquirir características ventajosas como: 1) enzimas que conviertan una prodroga inocua en citotóxica; 2) proteínas que puedan activar cascadas de señalización letales en las células neoplásicas, o 3) RNA que actúan sobre dianas que son necesarias para la supervivencia de células transformadas y no sobre las normales. La evidencia indica que la actividad terapéutica de los virus oncolíticos proviene de su habilidad inducir respuestas inmunes antitumorales mediante la liberación de antígenos tumorales. Asimismo, los virus oncolíticos se pueden modificar para expresar receptores coestimuladores o citocinas inmunoestimuladoras. A finales de 2015, se aprobó la administración intradérmica del virus oncolítico talimogene laherparepvec (T-VEC) para el tratamiento del melanoma avanzado.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Galluzzi L, Vacchelli E, Bravo-San Pedro JM, Buqué A, Senovilla L, Baracco EE, et al. Classification of current anticancer immunotherapies. Oncotarget 2014;5:12472-508.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA EN LOS PRINCIPALES TUMORES SÓLIDOS

Capítulo 140

M. Muñoz | A. Prat | J. J. Grau de Castro | N. Viñolas | N. Reguart | E. Vilar | J. Maurel | B. Mellado González | A. Arance Fernández

CÁNCER DE MAMA

M. Muñoz, A. Prat

EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y DIAGNÓSTICO PRECOZ

El cáncer de mama (CM) es el tumor más frecuente en la mujer y excepcional en el varón. Supone un gran problema sanitario para las mujeres de todo el mundo, sobre todo en países industrializados, donde se observa un aumento de incidencia a la vez que una disminución en la mortalidad gracias a los avances en su diagnóstico precoz y en los tratamientos realizados. Existen múltiples factores que elevan el riesgo de desarrollar un CM. Entre ellos cabe destacar la edad, la influencia de hormonas endógenas en mujeres con menarquias precoces y un número bajo de embarazos o la toma de tratamientos hormonales. El sedentarismo, la ingesta de una dieta rica en grasas o la exposición a radiaciones también son factores predisponentes. El diagnóstico de hiperplasia atípica aumenta el riesgo de sufrir CM.

Un 10% de las pacientes son diagnosticadas de CM hereditario. Las mutaciones germinales hereditarias más importantes ocurren en *BRCA1* (cromosoma 17) y *BRCA2* (cromosoma 13). Las portadoras tienen un riesgo elevado de desarrollar CM a lo largo de su vida de hasta el 85%. Las mutaciones en *BRCA1* aumentan el riesgo de aparición de CM del tipo triple-negativo o *basal-like* y también incrementan la incidencia

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de carcinoma de ovario seroso de alto grado. En familias portadoras de mutaciones germinales de *BRCA2,* se observa la presencia de CM en varones. Al mismo tiempo, existen familias con múltiples casos de cáncer, pero sin encontrarse mutaciones genéticas conocidas en la línea germinal, que se agrupan bajo la denominación de *agrupación familiar.*

ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO. FACTORES PRONÓSTICOS Y FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA

A nivel morfológico, es importante diferenciar entre carcinomas infiltrantes y carcinomas *in situ.* Originados en el epitelio del conducto ductolobulillar, sólo el carcinoma infiltrante invade la membrana basal con el consiguiente riesgo de invasión y desarrollo de metástasis. El tipo histológico más frecuente es el carcinoma ductal, seguido por el carcinoma lobulillar. A diferencia del carcinoma ductal *in situ,* el lobulillar *in situ* sólo debe considerarse un marcador de riesgo.

A nivel molecular, es necesario determinar para decidir el tratamiento sistémico que se debe realizar en todos los carcinomas infiltrantes de mama, la expresión de los receptores hormonales (RH), de estrógeno y de progesterona, y la presencia de sobreexpresión o amplificación del receptor o gen *HER2,* respectivamente. Son pacientes candidatas a hormonoterapia las que al menos un 1% de las células infiltrantes de su tumor expresa cualquiera de los dos RH. Las pacientes con sobreexpresión de HER2 (tinción completa e intensa de la membrana celular en al menos el 10% de la células) o amplificación del gen *HER2* pueden ser tratadas con terapia dirigida anti-HER2. El índice de proliferación tumoral, llamado *Ki67,* mide el porcentaje de células en división. Aunque existe controversia, tumores con un Ki67 superior al 20%-30% se consideran alto proliferativos.

SUBTIPOS MOLECULARES

El CM es una enfermedad heterogénea desde un punto de vista clínico y biológico y está causada por la progresiva acumulación de aberraciones genéticas y otras alteraciones moleculares que afectan a procesos fundamentales de la célula. En los últimos 15 años, estudios moleculares que han utilizado plataformas de expresión génica global (p. ej., *microarrays*) han identificado cinco subtipos de CM, conocidos como los subtipos intrínsecos de CM (luminal A, luminal B, HER2-enriquecido, *basal-like* y *claudin-low*). Estos subtipos se distinguen por la expresión de miles de genes. A nivel clínico existen diferencias notables en su comportamiento, así como en su respuesta a tratamientos sistémicos. Los tumores luminales A son tumores hormonosensibles, con expresión baja de genes proliferativos, y de buen pronóstico en general; los tumores luminales B son también hormonosensibles, con expresión elevada de genes proliferativos, y con mal pronóstico; los tumores *basal-like* no son hormonosensibles, tienen una elevada expresión de genes proliferativos y queratinas 5, 14 y 17, y una baja expresión de genes luminales incluidos los RH; los tumores HER2-enriquecido tienen una hormonosensibilidad intermedia y suelen sobreexpresar *HER2* y su vía de señalización intracelular; finalmente, el subtipo *claudin-low* es muy infrecuente y está caracterizado por la pérdida de moléculas de adhesión y elevada expresión de genes relacionados con el estroma. Existe una estrecha relación entre los tumores *claudin-low* y el CM metaplásico.

Aunque las técnicas de expresión génica son el *gold standard* para identificar los subtipos intrínsecos y en la actualidad se están implementando paulatinamente en la práctica clínica diaria, se puede utilizar la expresión de RH, HER2 y la cuantificación de Ki67 para estimar el subtipo molecular. Así, los tumores con positividad elevada para los RH, negatividad para HER2 y baja expresión del Ki67 < 14% diremos que son tumores luminal *A-like,* que obtienen poco beneficio a la administración de quimioterapia; en un caso similar pero con expresión del Ki67 > 14% los identificaremos como luminales *B-like,* los cuales son más sensibles a este tratamiento. En caso de que no haya expresión de los RH ni sobreexpresión de HER2, los llamaremos *triple-negativos/basal-like* y el único tratamiento disponible será la quimioterapia. Finalmente, a los tumores HER2+ que no expresen los receptores RH los denominaremos *HER2-enriquecido.* En caso de expresión de los RH, los llamaremos *luminal B/HER2+.* Pese a este aproximamiento, la correlación entre subtipos moleculares y patológicos es muy imperfecta (fig. 140-1). Por tanto, cada día se hace más necesario incorporar la información molecular en la mayoría de las pacientes para indicar el tratamiento más correcto.

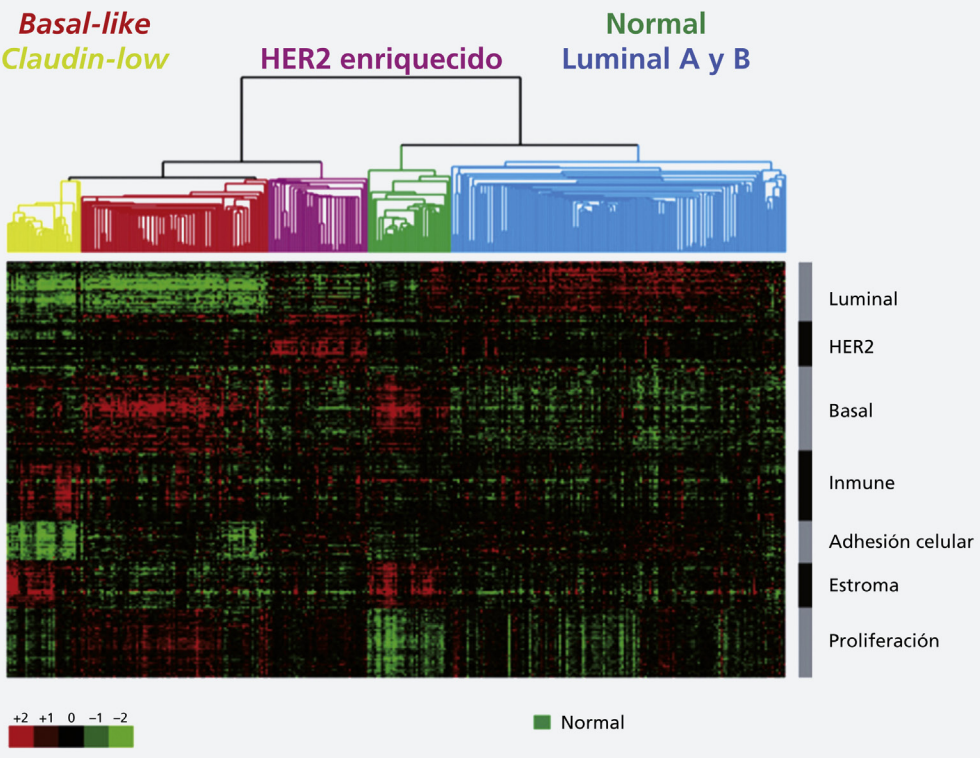


Figura 140-1 Identificación de los diferentes subtipos intrínsecos de cáncer de mama. *Basal-like* y *claudin-low:* terminología ampliamente utilizada en estos subgrupos moleculares. (Figura adaptada de Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. Mol Pathol 2011;5:5-23.) (OPEN ACCESS.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

En un 50% de los casos, el CM se detecta en mujeres asintomáticas mediante mamografía. Sin embargo, el síntoma más frecuente es la palpación de una tumoración. Otros síntomas pueden ser el dolor mamario, la retracción cutánea o del pezón, la telorragia o la presencia de ganglios en la axila. El diagnóstico radiológico se realizará mediante mamografía y ecografía axilar homolateral. Se aconseja la realización de una resonancia magnética mamaria en pacientes que van a recibir tratamiento neoadyuvante para una posterior valoración de respuesta. Menos del 10% de las pacientes presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, por lo que sólo se indicarán otras pruebas como una tomografía computarizada (TC) o gammagrafía ósea cuando exista sospecha de afectación a distancia. Las metástasis más frecuentes son óseas, pulmonares y hepáticas. Los tumores HER2+ y triple-negativos son los que presentan una mayor afectación cerebral.

El diagnóstico patológico se realizará practicando una biopsia con aguja gruesa (BAG) del tumor mamario. En caso de sospecha de afectación ganglionar se aconseja realizar una punción con aguja fina (PAAF) o BAG del ganglio sospechoso. El material obtenido en la BAG permite realizar el diagnóstico de infiltración y todos los estudios de inmunohistoquímica o plataformas genómicas necesarios para indicar el tratamiento. Los marcadores tumorales séricos, CEA y CA15.3, pueden ser útiles en determinadas pacientes, aunque no suelen elevarse en presencia de enfermedad locorregional.

Una vez finalizado el tratamiento inicial del carcinoma de mama localizado, el seguimiento se realizará con visitas donde se realizará una anamnesis y una exploración mamaria cada 3-6 meses y anuales tras el quinto año. Los marcadores tumorales CEA y CA 15.3 pueden ser útiles para determinadas situaciones, sobre todo en la monitorización del tratamiento en enfermedad avanzada.

PRONÓSTICO

La supervivencia global a los 5 años es superior al 80%, con diferencias importantes por estadios y según subtipos tumorales. Las pacientes con peor pronóstico son aquellas con tumores triple-negativos, mientras que las pacientes con tumores luminales y las pacientes HER2+, con el tratamiento adecuado, presentan mayor posibilidad de curación, exceptuando el luminal B, que aunque tiene un mejor pronóstico que los tumores triple-negativos a los 5 años, este es similar a los 10 años. Durante el seguimiento se observan dos picos de recidiva, el primero tras 2-3 años de la cirugía, con recaídas sobre todo para las pacientes con tumores agresivos, triple-negativos o HER2+ sin tratamiento adecuado, y otro pico sobre los 7-8 años tras la cirugía más propio de pacientes con tumores luminales, especialmente luminal B.

CLASIFICACIÓN EN ESTADIOS

La clasificación TNM recoge los rasgos más destacados en cuanto a tamaño tumoral, afectación ganglionar y presencia o no de metástasis. Existe un TNM clínico realizado con los datos aportados por la exploración física y las pruebas radiológicas iniciales; un TNM patológico, que recoge los datos obtenidos del estudio de la pieza quirúrgica, y, por último, un ypTNM, con datos, también patológicos, pero analizados en pacientes que han recibido tratamiento sistémico neoadyuvante previo a la cirugía.

TRATAMIENTO

Tratamiento locorregional

La cirugía del CM incluye la resección del tumor primario con márgenes negativos tanto en pacientes con tumores infiltrantes como no infiltrantes *(in situ)*. Siempre que sea posible, según la relación del tamaño del tumor con respecto al tamaño de la mama, se propondrá un tratamiento quirúrgico conservador. En carcinomas infiltrantes es necesario realizar una biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) si la axila es clínicamente negativa o un vaciamiento ganglionar si existe afectación ganglionar clínica. Existen indicaciones que se deben individualizar.

Tratamiento sistémico

El tratamiento sistémico del carcinoma de mama en estadios iniciales va dirigido a reducir la probabilidad de recidiva y, por tanto, el riesgo de muerte asociado a la enfermedad. Existen dos opciones según el momento de su administración: el tratamiento neoadyuvante, previo a la cirugía, y el adyuvante, tras el tratamiento radical. Ambas opciones de tratamiento se consideran equivalentes. Cada vez es más extendido el uso del tratamiento neoadyuvante en carcinomas sensibles al tratamiento con quimioterapia como son los tumores triple-negativos o los tumores HER2+, y en aquellos tumores hormonosensibles que precisan una reducción tumoral para poder realizar una cirugía conservadora de la mama. Conseguir una desaparición completa del carcinoma infiltrante, es decir, una respuesta completa patológica (RCp), es un marcador de mayor supervivencia global. Disponemos de diferentes tipos de tratamiento y esquemas de quimioterapia, hormonoterapia y tratamientos biológicos dirigidos (tabla 140-1). La indicación de tratamiento sistémico se establece según el subtipo de carcinoma.

Tratamiento de pacientes en estadio inicial en cáncer de mama

Tumores luminales/HER2-negativos

Las pacientes con tumores luminales *A-like*, de mejor pronóstico que los luminales *B-like,* con mayor hormonosensibilidad, mayor expresión de genes luminales y menor expresión de genes proliferativos, pueden ser tratadas sólo con hormonoterapia adyuvante. Limitaremos la administración de quimioterapia a pacientes con mayor volumen de enfermedad y con características de mal pronóstico. Está indicado en estas pacientes, donde se plantea la duda de añadir o no quimioterapia a la realización de plataformas de expresión génica (Prosigna®, OncotypeDX® o Mammaprint®), que en pacientes con tumores hormonosensibles distinguen entre tumores luminal A o tumores luminal B. Para las pacientes con tumores luminales *B-like* mayores de 1 cm, el tratamiento estándar es quimioterapia seguido de hormonoterapia.

Los esquemas adecuados para estas pacientes son tratamientos secuenciales de antraciclinas y taxanos. Los esquemas de quimioterapia «sin antraciclinas» con cuatro ciclos con docetaxel y ciclofosfamida se administran sobre todo a pacientes de bajo riesgo.

Tras la intervención quirúrgica y una vez finalizada la quimioterapia, en aquellas pacientes que la reciban, todas las pacientes con expresión de receptor de estrógeno (RE) y/o receptor de progesterona (RP) ≥ 1% de células tumorales deben recibir tratamiento adyuvante con al menos 5 años de hormonoterapia. Estudios han demostrado que 10 años de tamoxifeno es superior a 5 años en términos de supervivencia libre de enfermedad y riesgo de muerte por CM. El fármaco indicado en premenopáusicas es el tamoxifeno, mientras que en posmenopáusicas se debe utilizar un inhibidor de la aromatasa no esteroideo, como anastrozol o letrozol, o un esteroideo, como el exemestano. En pacientes premenopáusicas de alto riesgo, la adición de un análogo de la hormona liberadora de la luteotropina (LHRH) al tratamiento hormonal disminuye el riesgo de recaídas.

Triple-negativos

Las pacientes con tumores sin expresión de RH ni sobreexpresión ni amplificación de *HER2,* con tumores mayores de 5-10 mm, recibirán tratamiento con quimioterapia. Hasta el momento, ningún otro tratamiento ha demostrado mejorar la supervivencia de estas pacientes en los estadios iniciales. Estudios recientes demuestran que añadir carboplatino a los esquemas con antraciclinas y taxanos puede mejorar el beneficio obtenido sobre todo en respuestas a tratamiento neoadyuvante. Finalmente, en un subgrupo de tumores triple-negativos está en investigación el papel del receptor de andrógeno y los inhibidores antiandrogénicos.

HER2+

Estas pacientes deben recibir tratamiento combinado de quimioterapia y fármacos anti-HER2, en esquemas de tratamiento neoadyuvante como adyuvante. Trastuzumab, un anticuerpo monoclonal anti-HER2 que se une al dominio IV del receptor, es el tratamiento estándar en estadios iniciales.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 140-1 Tratamientos sistémicos en cáncer de mama

Quimioterapia en estadios localizados	Adriamicina 50 mg/m^2 + ciclofosfamida 600 mg/m^2 → docetaxel 100 mg/m^2 Epirrubicina 90 mg/m^2 + ciclofosfamida 600 mg/m^2 → docetaxel 100 mg/m^2 Adriamicina 50 mg/m^2 + ciclofosfamida 600 mg/m^2 → paclitaxel semanal 80 mg/m^2 Docetaxel 75 mg/m^2 + adriamicina 50 mg/m^2+ ciclofosfamida 600 mg/m^2 Docetaxel 75 mg/m^2 + ciclofosfamida 600 mg/m^2 *(Las pacientes HER2+ recibirán concomitante con taxanos, trastuzumab. No se administrará concomitante con antraciclinas)*
Hormonoterapia en estadios localizados	Premenopáusicas Tamoxifeno 20 mg/día × 5-10 años ± aLHRH (triptorelina o goserelina) Exemestano 25 mg/día × 5 años + aLHRH Posmenopáusicas IA no esteroideos: anastrozol 1 mg/día o letrozol 2,5 mg/día × 5 años IA esteroideo: exemestano 25 mg/día × 5 años *(Recibirán tamoxifeno si se presenta intolerancia a IA)*
Quimioterapia en estadios avanzados	Docetaxel 75 mg/m^2 cada 21 días Paclitaxel semanal 80 mg/m^2 Nab-Paclitaxel semanal 125-150 mg/m^2 Vinorelbina 30 mg/m^2 días 1 y 8 cada 31 días Capecitabina 2500 mg/m^2/día × 14 días cada 21 días Eribulina 1,23 mg/m^2 días 1 y 8 cada 21 días
Hormonoterapia en estadios avanzados	Fulvestrant 500 mg cada 4 semanas (con dosis extra día +15) *(También pueden utilizarse los mismos tratamientos que se indican en enfermedad localizada)*
Hormonoterapia + fármacos dirigidos en estadios avanzados	Everolimus 10 mg/día + exemestano 25 mg/día Palbociclib 120 mg/día + letrozol 2,5 mg/día o fulvestrant 500 mg/4 semanas (dosis suplementaria a día +14 de 500 mg)
Tratamiento biológico dirigido contra HER2	Taxanos + trastuzumab 6 mg/kg de peso cada 21 días (dosis de carga 8 mg/kg de peso) + pertuzumab 420 mg/kg de peso cada 21 días (dosis de carga 840 mg/kg de peso) T-DM1 3,6 mg/kg de peso cada 21 días Lapatinib 1250 mg/día + capecitabina 2000 mg/m^2/día × 14 días cada 21 días

Pacientes con enfermedad metastásica

El tratamiento en esta situación se indica según la biología del tumor, la extensión y localización de las metástasis y el momento evolutivo de la enfermedad. Usaremos diferentes esquemas y tratamientos de forma secuencial, empezando con los más activos. El tratamiento de las pacientes metastásicas se mantiene hasta la progresión de enfermedad o cuando existe una toxicidad inaceptable. A menudo se realizan entre tres y seis líneas de tratamiento con quimioterapia (con o sin fármacos anti-HER2) y otras líneas de tratamiento con hormonoterapia. Se prefiere el tratamiento con monoterapia, excepto en situación de alta agresividad o carga tumoral.

Tumores luminales/HER2-negativos

Excepto cuando la enfermedad metastásica amenace la vida de la paciente, se indicará tratamiento con hormonoterapia según su estado hormonal y tratamientos previos (v. tabla 140-1). La supresión de la función ovárica (SFO) se realiza en pacientes premenopáusicas para incluir los IA entre sus opciones terapéuticas. Estudios recientes han demostrado que la combinación de everolimus, un inhibidor de mTOR, y exemestano retrasa la progresión de enfermedad.

En pacientes luminales con enfermedad metastásica agresiva se debe administrar tratamiento con quimioterapia e iniciar hormonoterapia cuando exista una remisión importante de la enfermedad y se desee un tratamiento menos tóxico. Recientemente palbociclib, un fármaco específico que actúa sobre el ciclo celular mediante la inhibición de las cinasas dependientes de ciclina 4/6 (CDK4/6), ha demostrado aumentar también la respuesta y el tiempo sin progresión al administrarse en combinación con letrozol o fulvestrant, frente a la administración de hormonoterapia sola. Ambos fármacos suponen un avance importante para el tratamiento de las pacientes metastásicas con tumores luminales.

Triple-negativos

El tratamiento sistémico indicado en estas pacientes es la quimioterapia. Aunque se prefiere la administración en general de monoterapia frente a la poliquimioterapia (asociación de dos o más fármacos), la presencia de enfermedad que comprometa la vida puede llevarnos a indicar tratamientos con poliquimioterapia, ya que consigue respuestas y un control más rápido de la enfermedad. Recientemente se valora el papel del carboplatino en pacientes triple-negativos, sobre todo útil en pacientes con mutaciones de *BRCA1* en línea germinal. Los antiangiogénicos, en concreto bevacizumab, un anticuerpo anti-VEGF, han demostrado ser capaces de retrasar la progresión de la enfermedad sin prolongar la supervivencia global. Los inhibidores de PARP, fármacos que inciden en los sistemas de reparación celular, son eficaces en tumores triple-negativos, pero sólo en aquellos con mutaciones germinales de los genes *BRCA1* o *BRCA2*.

Tumores HER2+

Todas las pacientes con sobreexpresión o amplificación de *HER2* recibirán tratamiento anti-HER2. En primera línea, una combinación de quimioterapia (taxanos) y dos fármacos anti-HER2, trastuzumab y pertuzumab, otro anticuerpo anti-*HER2* que se une al dominio II responsable de la heterodimerización del receptor, ha demostrado ser capaz de conseguir incrementar la supervivencia global de las pacientes hasta 56 meses. En líneas posteriores, T-DM1, un anticuerpo monoclonal conjugado que une una molécula de quimioterapia (la emtasina, que actúa sobre los microtúbulos) al trastuzumab, ha demostrado ser superior al tratamiento con lapatinib más capecitabina.

Otras situaciones en pacientes con metástasis

Bisfosfonatos y denosumab (anti-RANK-L) en metástasis óseas. En pacientes con metástasis óseas, los dos fármacos han demostrado reducir y retrasar la aparición de eventos óseos: dolor, necesidad de radioterapia, fracturas e hipercalcemias.

Intervención quirúrgica. Se plantea su realización con poca evidencia en pacientes con lesiones metastásicas únicas o incluso la resección del tumor primario. Debe individualizarse su indicación. La *radioterapia* paliativa tiene un papel en comprensión medular, metástasis cerebrales y óseas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

SITUACIONES TERAPÉUTICAS ESPECIALES: CÁNCER DE MAMA DURANTE EL EMBARAZO

Se diagnostica 1 caso cada 1000 embarazos (hace unos años era de 1 caso cada 10 000 gestaciones). A menudo se diagnostican en estadios avanzados. El tratamiento quirúrgico se puede realizar sin problemas. La quimioterapia, aunque está contraindicada en el primer trimestre, sí puede administrarse en el segundo y tercero. No se debe administrar trastuzumab ni hormonoterapia por el riesgo fetal. La radioterapia se debe aplazar hasta el final del embarazo. El pronóstico es semejante al del CM en mujeres no gestantes.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Burstein HJ, Harris JR, Morrow M. Malignant tumors of the breast. En: De Vita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. Cancer, Principles & Practice of Oncology. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 1401-47.

Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol 2015;ppi:mdv221. May 4.

Edge SB, Bird DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. The American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. 7th ed. New York: Springer; 2010. p. 347-76.

Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. Mol Pathol 2011;5:5-23.

Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. Breast 2015 Aug 4. pii: S0960-9776(15)00146-0.

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

J. J. Grau de Castro

En este apartado se incluyen los tumores malignos originados en la cabeza y el cuello (TCC): nasofaringe, rinosinusales, cavidad oral (hasta el tercio posterior de la lengua), orofaringe, hipofaringe, laringe (glotis y supraglotis) y glándulas salivales. La incidencia de los TCC varía del 5% al 50% entre todos los cánceres (con un caso extremo en la India), según condicionamientos geográficos y socioeconómicos. Los factores etiológicos fundamentales son el tabaco, el alcohol y virus, como el del papiloma humano en tumores de orofaringe o el de Epstein-Barr en tumores de nasofaringe. En su gran mayoría son carcinomas de células escamosas.

En los últimos años, el tratamiento de los TCC ha evolucionado, al tiempo que se intensificaban las investigaciones con citostáticos y citotóxicos asociados a radioterapia de forma concomitante para tumores inoperables. Por otra parte, el tratamiento conservador de la voz se ha difundido ampliamente gracias a la utilización de quimioterapia de inducción, seguida de radioterapia más cisplatino o cetuximab, y mediante la cirugía con bisturí de láser.

DIAGNÓSTICO DE EXTENSIÓN

En la categoría T se emplean diferentes criterios para la clasificación de los TCC: a) en labio, orofaringe y cavidad oral, tamaño del tumor e invasión; b) en nasofaringe, número de regiones anatómicas afectadas; c) en hipofaringe, regiones concretas infiltradas, y d) en laringe, división en tres regiones, con gran atención a la afección de las cuerdas vocales y a su movilidad. La categoría N es común para todos los TCC.

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

Las indicaciones de intervención quirúrgica, radioterapia y quimioterapia dependen de la estructura anatómica afectada y del alcance de la invasión local. La cirugía es, en general, el tratamiento de elección. Sin embargo, un 40% de los tumores no metastásicos se consideran inoperables por ser irresecables, al invadir las vértebras, el esófago o las partes blandas, o por su mal pronóstico con cirugía, en los cuales la radioterapia y la quimioterapia ofrecen menos mutilación y mayores tasas de curación. La radioterapia tiene la capacidad de destruir células indetectables que pueden rebasar los márgenes quirúrgicos, muchas veces limitados por la anatomía de la región. Los tumores pequeños de lengua móvil se pueden curar con radioterapia intersticial mediante aplicación de agujas de iridio radiactivo. La radioterapia externa asociada a cisplatino o al anticuerpo monoclonal cetuximab en tumores faringolaríngeos puede preservar la voz con tasas de curación similares a la cirugía.

TRATAMIENTO LOCAL SEGÚN SU LOCALIZACIÓN

Cavidad oral

Labio. Los tumores de pequeño tamaño (T_{is}, T_1, T_2) pueden curarse tanto con extirpación como con radioterapia. Lo mismo sucede en los localmente avanzados (T_3, T_4), aunque en estos el tratamiento local suele completarse con la disección ganglionar radical.

Mucosa bucal. Las lesiones de pequeño tamaño curan tanto con extirpación como con radioterapia. A partir del T_2 está indicada la intervención quirúrgica con reconstrucción.

Suelo de la boca. Se prefiere radioterapia intersticial para T_1 y cirugía para T_{2-4}.

Lengua. En general, se indica radioterapia intersticial en T_1 y hemiglosectomía o glosectomía parcial, según los casos, en tumores mayores.

Paladar duro. Se requiere casi siempre la exéresis ósea.

Orofaringe

El tratamiento de elección es la quimiorradioterapia concomitante, con o sin quimioterapia de inducción y con o sin intervención quirúrgica sobre cadenas ganglionares. Los tumores primarios sólo se tratan con exéresis si tienen pequeño tamaño (T_1, T_2). En estos casos, la radioterapia en solitario también ofrece altas tasas de curación sin operación.

Tumores rinosinusales

Para su tratamiento, se combinan extirpación y radioterapia, según la resecabilidad de cada caso.

Faringe

Nasofaringe. Se aplica radioterapia que incluya ambas regiones cervicales, además de la nasofaringe. La asociación de quimioterapia basada en cisplatino incrementa la tasa de curaciones, especialmente de forma concomitante. La quimioterapia de inducción con docetaxel y cisplatino mejora las tasas de curación en estadios T_3 y T_4.

Hipofaringe. En los estadios T_{is}, T_1 y T_2 está indicada la radioterapia con quimioterapia concomitante (cisplatino) o con cetuximab con intención de curar y preservar la laringe; en T_3 se realizará extirpación (laringectomía y disección ganglionar radical), y en T_4 se aplicará radioterapia, sola o asociada a quimioterapia o cetuximab, seguida de exéresis de rescate si no hay respuesta completa.

Laringe

Supraglotis. La intervención está indicada en todas las categorías de T (laringectomía parcial o total, con disección ganglionar radical, unilateral o bilateral o sin ella). La intervención quirúrgica con láser puede ser una opción en T_{1-3}.

La quimioterapia de inducción con docetaxel, cisplatino y 5-flluorouracilo, seguida de quimiorradioterapia concomitante con cisplatino o con cetuximab, consigue preservar la laringe y tasas de curación similares a la extirpación.

Glotis. Los T_{1-2} curan por medio de radioterapia externa; la exéresis de la cuerda vocal o la intervención quirúrgica con láser que preserva la voz resultan igualmente eficaces. Los T_3 se pueden someter a laringectomía parcial o total, y los T_4, a laringectomía total y faringectomía parcial o total. Esta región no drena a ganglios linfáticos, por lo que en los T_1 y T_2 no se practica disección ganglionar profiláctica. Sin embargo, en tumores más avanzados existe el riesgo de invasión ganglionar por otras vías y puede estar indicada la adenectomía terapéutica o profiláctica.

Subglotis. Están indicadas la laringectomía total y la disección ganglionar o intervención quirúrgica con láser, según los casos.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Glándulas salivales

La histopatología suele ser de carcinoma mucoepidermoide, adenoide quístico o mixto. El tratamiento es la resección quirúrgica. La radioterapia está indicada cuando no puede realizarse la extirpación o después de esta en caso de resección incompleta. Estos tumores se consideran resistentes a la quimioterapia. El pronóstico suele ser bueno, aunque depende del tipo histológico, el estadio y las posibilidades terapéuticas.

QUIMIOTERAPIA Y NUEVOS FÁRMACOS

Puede indicarse en situaciones clínicas distintas: neoadyuvante, adyuvante o paliativa. La *quimioterapia neoadyuvante* consiste en administrar tres ciclos de poliquimioterapia antes de la exéresis o la radioterapia en pacientes previamente no tratados. El citostático más eficaz es el cisplatino en dosis de 100 mg/m^2, asociado con 5-fluorouracilo, 1000 mg/día en perfusión continua de 24 h durante 4 o 5 días. Ahora también se puede añadir docetaxel, que consigue mayor eficacia, aunque con mayor toxicidad. En general, se consigue un 80%-90% de respuestas, el 20%-40% de las cuales pueden ser completas. Así se facilita la ulterior resección quirúrgica y mejoran las respuestas positivas a la radioterapia asociada a cisplatino concomitante. Esta estrategia aumenta la tasa de resecabilidad, de cirugía conservadora y de supervivencia.

La *quimioterapia adyuvante* consiste en cisplatino concomitante con radioterapia adyuvante durante tres ciclos en los días 1, 22 y 43 de la radioterapia.

El *tratamiento paliativo* con quimioterapia en pacientes con metástasis o con recidiva local que no puede tratarse mediante extirpación o radioterapia ha cobrado un interés creciente, ya que reduce los síntomas, especialmente el dolor, y mejora la calidad de vida y la supervivencia. La mayoría de los autores prefieren utilizar una poliquimioterapia que sea bien tolerada con dos o tres fármacos (como carboplatino más tegafur). La asociación de cisplatino (o carboplatino) con 5-FU y el anticuerpo cetuximab mejoran las respuestas y la calidad de vida, con aumento de la supervivencia si se incluye cetuximab. Esta pauta se considera estándar como tratamiento paliativo en estadio IV o diseminado. Recientemente, el agente antidiana afatinib, un inhibidor de la tirosín cinasa EGFR, ha demostrado incrementar la supervivencia libre de progresión tras fracaso de primera línea de quimioterapia paliativa.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. Lancet Oncol 2010;11:21-8.

Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, Berrocal A, García-Girón C, Irigoyen A, et al.; Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group (TTCC). A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. Ann Oncol 2014;25:216-25.

Machiels JP, Haddad RI, Fayette J, Licitra LF, Tahara M, Vermorken JB, LUX-H&N 1 investigators. et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:583-94.

Mesía R, Pastor M, Grau JJ, del Barco E. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (HNC) 2013. Clin Transl Oncol 2013;15:1018-24.

Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 2008;359:1116-27.

CÁNCER DE PULMÓN

N. Viñolas, N. Reguart

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es el tumor más frecuente a nivel mundial y representa la primera causa de muerte por cáncer. Según el informe GLOBOCAN 2012, la incidencia de cáncer de pulmón en España es la segunda más frecuente en hombres después del cáncer de próstata, mientras que en mujeres ocupa el cuarto lugar. Aunque tradicionalmente el cáncer de pulmón era una entidad asociada a hombres, el aumento del hábito tabáquico en mujeres ha provocado un incremento notable de la incidencia es este grupo social. En EE. UU., el cáncer de pulmón en mujeres ocupa ya el primer lugar tanto en relación con la incidencia como con la mortalidad. Es importante destacar el gran aumento de cáncer de pulmón en pacientes no fumadores, en especial en mujeres.

El abordaje terapéutico del cáncer de pulmón está asociado al estadio tumoral (TNM), así como al subtipo histológico (carcinoma pulmonar de célula pequeña [CPCP] y carcinoma pulmonar de célula no pequeña [CPCNP]) y su caracterización molecular.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULA NO PEQUEÑA

Estadios I y II

Aproximadamente el 25%-30% de los pacientes con CPCNP se diagnostican en estadios iniciales (I y II). En este contexto, el tratamiento estándar es la cirugía mediante la lobectomía, aunque en ocasiones es necesaria la realización de una neumonectomía. En relación con la linfadenectomía sigue existiendo controversia del beneficio de la disección ganglionar sistemática. La Asociación Internacional para Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC) recomienda explorar un mínimo de seis estaciones ganglionares, tres de ellas mediastínicas, incluyendo la estación subcarinal (nivel 7).

El 50% de los pacientes intervenidos presentan recidiva de la enfermedad a nivel sistémico (2/3) y local (1/3). En este sentido, diversos estudios aleatorizados han demostrado el beneficio en supervivencia global de la quimioterapia adyuvante basada en platino, con un beneficio absoluto del 5%-15% a los 5 años en pacientes en estadio II y IIIA. No existen estudios que apoyen el tratamiento con terapias dirigidas en el tratamiento adyuvante.

La radioterapia adyuvante mediastínica no ha demostrado beneficio en estadios iniciales de la enfermedad. No obstante, en los pacientes con CPCNP estadio I no candidatos a cirugía, la radioterapia estereotáctica radical ha demostrado beneficio similar a la cirugía en términos de supervivencia.

Estadio III

El estadio III (15% del estadio IIIA, 15% del estadio IIIB) se define como la enfermedad locorregional por extensión del tumor primario (T3 o T4), afectación mediastínica ipsolateral (N2) o contralateral (N3). Comprende un grupo muy heterogéneo de pacientes subsidiarios de tratamiento multimodal.

Estadio IIIA

- Estadio IIIA posquirúrgico (pN2): comprende los tumores en los que se evidencia afectación patológica mediastínica nodal tras la resección quirúrgica (pN2). Al igual que en los estadios iniciales, está demostrado el beneficio del tratamiento con QT adyuvante (cisplatino-vinorelbina). La radioterapia mediastínica posoperatoria (PORT) también es de elección al disminuir las recidivas locales y aumentar la supervivencia.
- Estadio IIIA (N2) prequirúrgico potencialmente resecable: comprende tumores con un único nivel ganglionar N2 afecto y de pequeño tamaño (no *bulky*). Varios metaanálisis confirman el beneficio absoluto de la QT de inducción basada en platino previa cirugía en términos de supervivencia global, similar al beneficio obtenido en el tratamiento adyuvante (5% a los 5 años, HR 0,84). La adición de RT a la QT neoadyuvante consigue un mayor número de respuestas y *downstaging*. En la actualidad, no está claro el beneficio del tratamiento trimodal (quimioterapia, radioterapia y cirugía) frente al tratamiento radical con quimioterapia y radioterapia, aunque sí parecen beneficiarse los pacientes tributarios a lobectomía.
- Estadios IIIA irresecables: deben considerarse como un estadio IIIB o localmente avanzado.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Estadio IIIB

En pacientes con estadio IIIA irresecable o estadio IIIB, el tratamiento de elección está basado en quimioterapia y radioterapia en administración concomitante. El tratamiento multimodal está asociado a una mayor toxicidad, por lo que debe reservarse a pacientes con buen estado general y mínima pérdida de peso. No existe un régimen de quimioterapia específico, si bien los esquemas que incluyen dosis plenas de cisplatino han obtenido hasta el momento los mejores resultados en supervivencia. En la actualidad no hay evidencia de que el tratamiento con nuevas terapias dirigidas tenga impacto en este grupo de pacientes.

Estadio IV

Quimioterapia

El tratamiento de la enfermedad diseminada tiene una intención paliativa, es decir, aumenta la supervivencia y mejora la calidad de vida a partir de la reducción del volumen tumoral. Las combinaciones de platino con fármacos de tercera generación (vinorelbina, paclitaxel, docetaxel y gemcitabina) han demostrado beneficios similares en supervivencia. La incorporación de pemetrexed, un antifolato de nueva generación, ha demostrado ser superior a otros esquemas en el CPCNP con histología no escamosa, por lo que la correcta identificación del subtipo histológico (escamoso frente a no escamoso) es vital para el correcto abordaje terapéutico del paciente. El tratamiento de mantenimiento, es decir, tras la inducción con doblete de cisplatino hasta la progresión de la enfermedad, ha demostrado beneficios en supervivencia global y tiempo a la progresión en el CPCNP no escamoso con un muy buen perfil de tolerancia y adherencia.

Los pacientes que progresan tras la primera línea de tratamiento y que mantienen un buen estado general son tributarios de recibir tratamiento de segunda línea (pemetrexed, en histologías no escamosas, docetaxel y erlotinib).

Tratamientos antidiana

El estudio molecular CPCNP ha permitido la identificación de alteraciones moleculares en el 60% de los adenocarcinomas pulmonares, entre los que se encuentran *K-Ras*, *EGFR*, *ALK*, *ROS*, *RET*, amplificación de *MET*, *HER2* y *B-RAF*, entre otros. Esto ha permitido el desarrollo de tratamientos dirigidos antidiana como los inhibidores de la tirosín-cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o inhibidores del linfoma anaplásico (ALK). Por esto, en la actualidad, todas las guías clínicas recomiendan la realización de un estudio molecular del tumor al diagnóstico en todos los pacientes con CPCNP no escamoso avanzado (estadio IV) independientemente del hábito tabáquico o sexo:

- *Mutación de EGFR:* se localiza mayoritariamente en los exones 19 (deleciones) y 21 (L858R) del gen y su incidencia varía según la raza (15% en los caucásicos, 35% en los asiáticos), siendo más frecuentes en adenocarcinomas, no fumadores y mujeres. Se dispone de varios inhibidores de la tirosín-cinasa como gefitinib, erlotinib y afatinib con clara superioridad a la quimioterapia (supervivencia libre de progresión de 12 meses y supervivencia global de 24-26 meses). Tras la exposición al inhibidor, los tumores desarrollan resistencia, mayoritariamente tras la adquisición de una mutación de resistencia en el exón 20 (T790M). Nuevos tratamientos dirigidos con inhibidores de la tirosín-cinasa de tercera generación anti-T790M están pendientes de aprobación tras la adquisición de resistencia, al demostrar actividad similar a los inhibidores en primera línea de tratamiento.
- *Traslocación ALK y ROS* (5% de los adenocarcinomas pulmonares): representan el tercer mecanismo de adicción oncogénica más frecuente después de KRAS y EGFR. Los pacientes con dichas traslocaciones cumplen un perfil similar a los pacientes con mutación de EGFR, son más frecuentes en adenocarcinomas y no fumadores. En la actualidad se disponen de varias terapias dirigidas inhibidoras de ALK. Crizotinib, un inhibidor de ALK y ROS, ha demostrado ser superior a la quimioterapia en pacientes con reordenamientos de ALK, y estudios fase I corroboran su gran actividad en pacientes con reordenamientos de ROS.
- *Otros oncogenes:* tenemos resultados prometedores de ensayos clínicos en subgrupos minoritarios de pacientes portadores de alteraciones moleculares subsidiarias de tratamientos dirigidos, como el tratamiento con inhibidores de B-RAF (dabrafenib y vemurafenib), inhibidores de c-MET (crizotinib), inhibidores de Ret (vandetanib, cabozantinib) o trastuzumab y afatinib en pacientes con mutaciones de *HER2.*
- *Antiangiogénicos:* el tratamiento antiangiogénico inhibe la angiogénesis esencial para el crecimiento del tumor y el desarrollo de las metástasis. El tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-VEGF, como bevazicumab, o inhibidores de VEGFR, como nintedanib, han demostrado actividad antitumoral y beneficio en supervivencia en el CPCNP no escamoso combinados con quimioterapia. No obstante, no se ha identificado ningún biomarcador predictivo de respuesta al tratamiento antiangiogénico, por lo que en la actualidad su tratamiento está restringido a histologías no escamosas basado en el perfil de toxicidad y riesgo asociado de hemoptisis.

Inmunoterapia

La inmunoterapia representa uno de los avances más importantes en el desarrollo del tratamiento de los tumores sólidos. El tratamiento del carcinoma pulmonar con anticuerpos monoclonales inhibidores específicos del punto de control inmunitario PD-1 como pembrolizumab o nivolumab ha demostrado unos resultados muy esperanzadores con respuestas mantenidas a largo plazo (> 2 años) y excelente tolerancia. Nivolumab es el primer anticuerpo que inhibe la vía de señalización PD1-PDL1 que ha obtenido indicación para el tratamiento en segunda línea del CPCNP al demostrar superioridad frente a quimioterapia. En la actualidad no existe evidencia clara que la determinación de los receptores PD1/PDL1 o el subtipo histológico sean un marcador predictivo de respuesta al tratamiento con inmunoterapia. En la actualidad se está evaluando el papel de la inmunoterapia en el CPCP, así como en la enfermedad localizada.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULA PEQUEÑA

El CPCP representa el 15% de todos los cánceres de pulmón y se caracteriza por su alta agresividad (2/3 de los pacientes se diagnostican en estadios avanzados). A pesar de ser un tumor con característica sensibilidad al tratamiento con quimioterapia, la mayoría de los pacientes recaen y se hacen refractarios al tratamiento.

Estadio intratorácico

El pronóstico de los pacientes con CPCP ha mejorado notablemente en los últimos años debido a la mejor integración de la radioterapia y la quimioterapia. La quimioterapia con cisplatino y etopósido es el estándar por su eficacia y facilidad de administración con la radioterapia torácica. La radioterapia debe administrarse durante el segundo y tercer ciclo de forma hiperfraccionada 45 Gy o a dosis estándar 50-60 Gy. El tratamiento concomitante consigue supervivencias medianas de 16-20 meses con curaciones a largo plazo en el 20% al 25% de los pacientes. En los pacientes con respuesta completa o parcial, la radioterapia holocraneal profiláctica disminuye el índice de recidivas cerebrales y aumenta la supervivencia global.

Estadio extendido

El tratamiento con quimioterapia paliativa con platino y etopósido sigue siendo el tratamiento estándar. La radioterapia craneal profiláctica debe realizarse al completar el tratamiento sistémico en aquellos pacientes sin evidencia de progresión. En la actualidad no existe ningún tratamiento dirigido que haya demostrado beneficio en este grupo de pacientes.

Futuro

La caracterización molecular ha supuesto, sin duda, el avance más relevante en el cáncer de pulmón en los últimos años. El tratamiento con nuevas terapias antidiana y la inhibición de los mecanismos oncogénicos

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

necesarios para la supervivencia celular han cambiado de forma significativa el curso natural de esta enfermedad. El reconocimiento del cáncer de pulmón como un tumor inmunogénico más allá del melanoma abre las puertas a un futuro prometedor en el tratamiento de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC. IARC CancerBase No. 11. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013. (Acceso el 23 de noviembre de 2015.)

CÁNCER COLORRECTAL

E. Vilar

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El cáncer de colon y recto (CCR) es la tercera neoplasia más frecuente y la segunda causa de mortalidad por cáncer en países desarrollados cuando se combinan ambos sexos. La incidencia de esta enfermedad ha ido disminuyendo de forma paulatina durante las últimas tres décadas debido a la introducción de programas de cribado poblacional. Sin embargo, las tasas de mortalidad no se han reducido homogéneamente en ambos sexos, siendo más pronunciada la reducción entre las mujeres. Múltiples estudios epidemiológicos poblaciones han confirmado la existencia de factores de riesgo para el desarrollo de CCR como son: la dieta (alto consumo de carne roja y bajo de fibras vegetales), la historia familiar de cáncer, la detección previa de pólipos adenomatosos y el diagnóstico de enfermedad inflamatoria del intestino. Asimismo, el tratamiento quirúrgico y quimioterápico del CCR ha experimentado un avance sustancial en las últimas décadas contribuyendo a la prolongación de la supervivencia en los pacientes diagnosticados en estadios avanzados. Este avance se ha debido al desarrollo de nuevos regímenes de quimioterapia combinando varios agentes y al desarrollo de nuevos fármacos biológicos dirigidos contra dianas moleculares.

BASES MOLECULARES

La lesión precursora del CCR es el pólipo, el cual se trata de una protuberancia del epitelio intestinal. Estos son generalmente asintomáticos y menos de un 5% generará la presencia de sangre oculta en heces. Sin embargo, la práctica totalidad de los CCR están precedidos por el desarrollo de un pólipo y se ha establecido un modelo molecular conocido como modelo de progresión de epitelio normal-adenoma-carcinoma (también denominado *Vogelgram*) que describe con claridad las distintas alteraciones genéticas y aberraciones cromosómicas, así como los cambios en el nivel de expresión génico y metilación que preceden a la progresión a través de las distintas etapas sucesivas que llevan a la formación de un CCR. En este modelo, el primer evento molecular iniciador de la proliferación del epitelio colónico es la pérdida somática de la funcionalidad del gen supresor tumoral *APC* (que originará la transformación del epitelio normal en hiperplásico), seguida de hipometilación generalizada del genoma (generando la transición de hiperplasia a adenoma) e hipermetilación de regiones promotoras de genes específicos (tales como los genes *MLH1* o *MGMT*), así como de mutaciones en el oncogén *KRAS* (evento significativo en adenomas avanzados) y en el gen supresor *TP53* (que confirma la progresión a carcinoma), el cual es un paso esencial para transitar a etapas más avanzadas de la carcinogénesis. Por otro lado, las alteraciones cromosómicas secundarias al establecimiento de inestabilidad genómica como la pérdida del 18q o del 17p son también esenciales, así como cambios de expresión en genes relacionados con la inflamación como es la ciclooxigenasa 2 (COX-2).

Los avances en biología molecular han permitido clasificar el CCR en al menos tres subtipos y poner de relieve que existen diferencias entre estos asociadas al pronóstico, así como una respuesta diferencial a las distintas terapias disponibles. Estos son: 1) inestabilidad cromosómica, que incluye a los tumores con cariotipos aneuploides caracterizados por pérdidas y ganancias cromosómicas múltiples y que representan aproximadamente el 85% de los CCR; 2) mutadores (o hipermutadores), que incluyen a tumores con cariotipos estables y diploides, pero con acumulación de miles de mutaciones puntuales tanto en regiones codificantes como intrónicas, correspondiendo a tumores con alta inestabilidad de microsatélites y que representan el 15% del total. Estos tumores son generalmente insensibles al 5-fluorouracilo (5-FU) y posiblemente más sensibles al irinotecán, y 3) metiladores, que incluye tumores con abundancia de hipermetilación en regiones de islas CpG y que se estiman son el 20%. Estos grupos no son mutuamente excluyentes, ya que existe cierto solapamiento entre estos subtipos, fundamentalmente entre los mutadores y los metiladores.

PRESENTACIÓN CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE

La presentación clínica depende de la localización del tumor primario. Así los tumores distales pueden cursar con la presencia de heces melénicas (tumores proximales), siendo más frecuentes la hematoquecia y rectorragia en los tumores colónicos distales y rectales. Por tanto, la presencia de anemia microcítica hipocrómica obliga a descartar la presencia de neoplasia intestinal mediante colonoscopia, aunque no todos los CCR presentan sangrado. Asimismo, los tumores con hemorragia crónica suelen asociar astenia, palpitaciones e incluso angina cardíaca. Otras manifestaciones clásicas son los cambios en el ritmo intestinal y del calibre de las deposiciones. La presencia de dolor abdominal está asociada a tumores primarios más avanzados con componente obstructivo o signos de perforación, y el dolor pélvico o tenesmo a los tumores rectales.

Para establecer un diagnóstico inicial y ubicar el tumor primario, la colonoscopia es la técnica de referencia. En el caso de tumores distales y rectales que generan obstrucción intestinal, la inspección del colon distal al tumor primario es habitualmente imposible, por lo que impide el diagnóstico de pólipos o tumores sincrónicos, lo cual es una circunstancia frecuente y que obliga a repetir la colonoscopia en los primeros 3-6 meses tras la resección quirúrgica del tumor primario. El estadiaje completo requiere la obtención de una TC de tórax, abdomen y pelvis con contraste, que permite descartar la presencia de lesiones metastásicas en el hígado, pulmón (lo cual es especialmente relevante en los tumores rectales, que tienen capacidad de diseminación al pulmón a través del drenaje linfático retroperitoneal y del drenaje venoso a través de la vena hemorroidal inferior y vena cava inferior), peritoneo y localizaciones ganglionares retroperitoneales. La PET es una herramienta diagnóstica de alta sensibilidad para la detección de localizaciones metastásicas a distancia que puede tener un papel en los tumores que son candidatos a resección quirúrgica del tumor primario; sin embargo, su papel con respecto a la TC no está determinado, siendo esta la prueba estándar en la actualidad. Asimismo, los estudios de laboratorio incluyendo hemograma, bioquímica básica y función hepática son esenciales como complemento en el estadiaje. La determinación del marcador tumoral sérico CEA (antígeno carcinoembrionario) es esencial para el seguimiento, la evaluación de posibles recurrencias y la respuesta al tratamiento. No obstante, la elevación del marcador tumoral de forma aislada no es diagnóstica y obliga a la consecución de estudios adicionales. Por otro lado, aproximadamente el 60% de los CCR presentan elevaciones del marcador CEA y es, por tanto, un marcador imperfecto. En aquellos casos con presencia de metástasis al diagnóstico, una alternativa aceptable a la biopsia del tumor primario por vía endoscópica será la obtención de una biopsia proveniente de las lesiones metastásicas guiada por TC.

El estadiaje final se establece siguiendo el sistema TNM, dejando obsoletas a las clasificaciones de Dukes o la modificada de Astler-Coller, que no deben de utilizarse en la actualidad. La clasificación TNM asigna estadios para cada uno de los parámetros evaluados: T para el grado de invasión del tumor primario, N para la presencia, número y localización de los ganglios linfáticos afectos y M para la presencia de metástasis a distancia. Las lesiones superficiales sin invasión de ganglios linfáticos y que no penetran completamente la submucosa (T1) o la *muscularis propria* (T2) se designan como estadio I (T1-2N0M0). Los tumores que penetran más allá de la *muscularis* pero que no asocian afectación de los ganglios linfáticos se definen como estadio II (T3-T4N0M0). La afectación de los ganglios linfáticos implica la designación del estadio III (T1-4N1-2M0) y,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

asimismo, la presencia de metástasis a distancia en pulmón, hígado, peritoneo, ganglios a distancia o hueso confirman el diagnóstico de estadio IV.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA (ESTADIOS I-III)

El tratamiento primario de los CCR que se encuentran localizados y en los cuales no existe evidencia de diseminación a distancia es la resección del tumor primario. Existen criterios oncológicos que detallan de forma estricta las características de la cirugía para que pueda ser considerada como óptima incluyendo la disección de un número mínimo de 12 ganglios regionales, así como la inspección detallada de la cavidad y pared abdominal y la obtención de márgenes libres de enfermedad confirmados mediante patología. Se ha demostrado que la cirugía laparoscópica no es inferior a la resección abierta de los CCR en términos de supervivencia, teniendo una tasa de complicaciones comparable y un tiempo de recuperación inferior. Los casos en estadio III tienen indicación absoluta de quimioterapia adyuvante debido al riesgo de recurrencia secundario a la presencia hipotética de enfermedad microscópica más allá del campo quirúrgico. La administración de quimioterapia en este contexto se basa en probabilidad estimada de recurrencia y existen distintos modelos que pueden informar al paciente de la probabilidad de recidiva, así como de supervivencia. En la actualidad, el procedimiento estándar es completar el tratamiento con un régimen basado en el 5-FU durante un período aproximado de 6 meses. Estudios clínicos aleatorizados en fase III han concluido que existe beneficio con la adición de oxaliplatino al 5-FU (esquema FOLFOX), a pesar del riesgo de desarrollar neuropatía crónica secundaria al oxaliplatino. En este contexto, se debe seguir al paciente de forma estrecha durante los ciclos sucesivos de quimioterapia (12 ciclos cada 2 semanas) para detectar la presencia neuropatía crónica y así ser capaz de modificar el régimen o discontinuar su administración en caso de aparición de los síntomas. En pacientes de edad avanzada (mayores de 75 años), con comorbilidades significativas y neuropatía preexistente, existe la alternativa de la administración de 5-FU solo o del agente oral equivalente llamado *capecitabina* (8 ciclos cada 3 semanas). Se ha demostrado que el efecto de la capecitabina es equivalente a la administración endovenosa continua de 5-FU modulado con leucovorín. Asimismo, la administración de oxaliplatino y 5-FU endovenoso de forma cronomodulada es equivalente a la combinación de capecitabina y oxaliplatino (esquema XELOX).

Existe debate sobre la indicación de quimioterapia en estadios II de CCR, lo cual ha llevado a la realización de múltiples estudios clínicos, patológicos y de marcadores moleculares para poder definir un perfil de paciente con alto riesgo de recurrencia y que han concluido que en los tumores con infiltración del peritoneo (T4), presencia de invasión vascular, linfática o perineural, presentación de obstrucción o perforación intestinal, un número de ganglios resecados inferior a 12 y elevación del marcador CEA previo a la cirugía se deberá discutir la administración de quimioterapia adyuvante con capecitabina o 5-FU. El uso de quimioterapia de combinación (FOLFOX o XELOX) en estadio II está actualmente muy debatido y no debe recomendarse de forma sistemática. Finalmente en tumores con alta inestabilidad de microsatélites y estadio II, el uso de quimioterapia está desaconsejado debido a la inactividad del 5-FU en este subtipo tumoral.

Existen guías clínicas que detallan el seguimiento posterior a la cirugía en estos pacientes y que incluyen el examen físico, análisis de laboratorio, determinación del CEA y obtención de reestadiaje con TC de manera periódica durante un total de 5 años. Asimismo, es importante el seguimiento con colonoscopia de estos pacientes en el primer año tras el diagnóstico y después de forma periódica dependiendo de la presencia y abundancia de pólipos.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO LOCALIZADO Y LOCALMENTE AVANZADO

Los tumores rectales son los situados por debajo de la línea definida por el promontorio del sacro y por debajo de la reflexión peritoneal, lo cual es equivalente al segmento de intestino delgado que va desde el ano hasta 12-15 cm del recto y que corresponde a la porción extraperitoneal. El estadiaje del tumor primario rectal requiere la obtención de una ecoendoscopia o de una resonancia magnética de la pelvis para poder determinar el grado de infiltración tumoral en la pared rectal, del espacio mesorrectal, así como la presencia de ganglios linfáticos pélvicos, lo cual es esencial para informar el diagnóstico y diseñar un plan terapéutico idóneo. Exceptuando los tumores que reciben un estadio clínico I, el resto (estadios II y III) debe tratarse con quimiorradioterapia preoperatoria. Se ha demostrado que el uso de radiación combinada con quimioterapia basada en el 5-FU (o capecitabina) disminuye el riesgo de recurrencia local y ganglionar y facilita la preservación del esfínter. La resección deberá incluir una disección minuciosa del mesorrecto que incluya todos los ganglios. La elección del tratamiento adyuvante dependerá del estadiaje radiológico preoperatorio, así como de los antecedentes personales, comorbilidades y otros factores clínicos y anatomopatológicos.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA (ESTADIO IV)

En aquellos pacientes con presencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico el enfoque terapéutico debe centrarse en el carácter paliativo del tratamiento para la preservación de un nivel de calidad de vida adecuado y la prolongación de supervivencia. En casos muy seleccionados se puede plantear la resección quirúrgica de las metástasis y que fundamentalmente se restringen al contexto oligometastásico (básicamente en presencia de lesiones hepáticas y pulmonares). Por último, en la actualidad es esencial la determinación de marcadores moleculares antes de la iniciación del tratamiento, ya que determinan la estrategia de administración secuencial de líneas de quimioterapia. En concreto, la determinación del estado mutacional de *KRAS, NRAS* y *HRAS* es esencial para determinar si el paciente es candidato al tratamiento con anticuerpos monoclonales contra el EGFR, ya que la presencia de estas mutaciones activadoras de la vía de señalización descarta su uso.

El tratamiento sistémico del CCR implica el uso de quimioterapia de combinación basada en el 5-FU administrado en infusión continua y modulado por leucovorín (o capecitabina) y que puede ir acompañado de oxaliplatino (régimen FOLFOX o XELOX) o irinotecán (CPT-11, régimen FOLFIRI). La combinación de capecitabina con irinotecán no se recomienda dado su alto nivel de toxicidad. El empleo de FOLFOX o FOLFIRI depende de la discusión entre el médico y el paciente y el perfil de efectos secundarios que se pueden tolerar, ya que ambos regímenes han demostrado eficacia similar en supervivencia y respuesta en el contexto de primera y segunda línea. Estos dos regímenes pueden combinarse con agentes biológicos (anticuerpos monoclonales) contra el VEGF (bevacizumab, aflibercept y ramucirumab) y el EGFR (cetuximab y panitumumab) en aquellos casos con un genotipo silvestre del *KRAS*. El irinotecán se puede administrar en líneas subsiguientes como agente único o en combinación con cetuximab en casos con *KRAS* silvestre. Por último, el regorafenib se ha aprobado como tratamiento en el contexto de progresión a todos los agentes anteriores y se trata de un agente biológico con capacidad de inhibir múltiples proteínas tirosín-cinasas. En aquellos pacientes que hayan agotado todas las alternativas terapéuticas y que conserven un estado general adecuado se podrá discutir la posibilidad de participar en ensayos clínicos experimentales evaluando nuevos agentes.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Dienstmann R, Vilar E, Tabernero J. Molecular predictors of response to chemotherapy in colorectal cancer. Cancer J 2011;17:114-26.

Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. Annu Rev Pathol 2011;6:479-507.

Gustavsson B, Carlsson G, Machover D, Petrelli N, Roth A, Schmoll H-J, et al. A Review of the Evolution of Systemic Chemotherapy in the Management of Colorectal Cancer. Clin Colorectal Cancer 2015;14:1-10.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Heinemann V, Douillard JY, Ducreux M, Peeters M. Targeted therapy in metastatic colorectal cancer-An example of personalised medicine in action. Cancer Treat Rev 2013;39:592-601.

Vilar E, Tabernero J. Molecular dissection of microsatellite instable colorectal cancer. Cancer Discov 2013;3:502-11.

CÁNCER ESOFAGOGÁSTRICO

J. Maurel

EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y ESTADIFICACIÓN

La incidencia y distribución geográfica del carcinoma de esófago (CE), el carcinoma de la unión esofagogástrica (CUGE) y el carcinoma gástrico (CG) varía en función de los distintos hábitos dietéticos y de salud. Así, el CE se asocia fundamentalmente al tabaco y alcohol, es en general de tipo escamoso y mientras su incidencia ha disminuido en EE. UU. y Europa (< 3/100 000), se ha incrementado en países en desarrollo asiáticos, especialmente en China, que acumula la mitad de los 500 000 nuevos casos al año. La susceptibilidad genética intrínseca asociada a alteraciones en la función de *p53,* y no sólo el tabaco y el alcohol, desempeña un importante papel en la elevada incidencia en estos países (16/100 000). El adenocarcinoma de esófago y de UEG, sin embargo, ha aumentado su incidencia en EE. UU. y Europa y, actualmente, supone el 58% de los casos. La etiología es distinta, ya que se ha asociado a reflujo gastroesofágico, obesidad central y tabaquismo. El esófago de Barrett es una lesión premaligna que se produce por reflujo esofagogástrico y que consiste en la sustitución del epitelio escamoso normal del esófago inferior por metaplasia intestinal. Requiere de programas de seguimiento específico con endoscopia cada 3-5 años. Por último, el adenocarcinoma gástrico es un problema de gran magnitud en Asia, donde se contabilizan el 74% de 1 000 000 de casos nuevos. Se consideran factores de riesgo la edad, el sexo masculino y la infección por *Helicobacter pylori.* Los programas de *screening* poblacional implantados en Japón y Corea han conseguido disminuir la mortalidad relacionada con CG en estos países.

La endoscopia es la prueba de rutina para confirmar el diagnóstico. Una vez que se ha establecido el diagnóstico histológico se recomiendan para la estadificación de CE y CUGE la TC de tórax y abdomen y la ultrasonografía endoscópica (USE). En tumores < 2-3 cm la USE está especialmente indicada, ya que permite distinguir entre T1a (infiltración hasta mucosa), T1b (infiltración hasta submucosa) o ≥ T2 (infiltración *muscularis propria*), que tiene implicaciones terapéuticas. Sin embargo, para las lesiones precoces (T1a) o submucosa, la USE no tiene suficiente resolución con frecuencias estándar y en estos casos la inspección endoscópica complementa la estadificación. La laparoscopia para el adenocarcinoma de la unión GEJ permite descartar la diseminación peritoneal. En el CG se recomienda la TC de tórax y abdomen. Se recomienda también la exploración laparoscópica antes de la resección quirúrgica (ya sea con un abordaje laparoscópico o cirugía abierta). La PET-TC se considera investigacional.

BIOLOGÍA Y PATOGENIA

El carcinoma escamoso de esófago se asocia a mutaciones de *p53* en > 90% de los casos, siendo también frecuentes las mutaciones en *CCND1* (33%), *NOTCH* (22%) y *CDKN2* (20%). La mayoría de los carcinomas gástricos son adenocarcinomas que se subdividen en los subtipos intestinal o difuso de la clasificación de Lauren. Los adenocarcinomas de células en anillo de sello (> 50% de células en anillo de sello) tienen un especial mal pronóstico. Sin embargo, esta clasificación no permite distinguir el pronóstico de los pacientes ni predecir la eficacia a los distintos tratamientos. Recientemente, se ha propuesto una clasificación molecular que diferencia tres subtipos distintos. Un 20% de los pacientes presentan inestabilidad de microsatélites (MSI-H), se asocian al subtipo intestinal, presentan mutaciones en la vía de *PI3K/PTEN* (44%), *p53* (25%), *KRAS* (23%), *ALK* (16%) y se asocian a buen pronóstico. Un 17% de los pacientes serían estables (MSS) con un fenotipo mesenquimal, se asocia al subtipo difuso, a alteraciones de la vía de NF-κB y NOTCH y se identifican por inmunohistoquímica por la expresión de VIM, ZEB1 y CDH1 y un peor pronóstico. Por último, en el tercer subgrupo (60% de pacientes), encontramos los casos con mutaciones de *p53* (60%) y a amplificación de *HER2* (17%). Esta clasificación tiene, por tanto, implicaciones terapéuticas.

TRATAMIENTO

En todos los pacientes independientemente del estadio debe realizarse la evaluación de ECOG *performance status,* las comorbilidades, la pérdida de peso y el estado nutricional. En función de estas características son susceptibles o no de recibir tratamientos activos y la supervivencia claramente está influida por estas variables.

Enfermedad localizada

Estadios precoces (T1)

En pacientes con carcinoma escamoso de esófago sólo se recomienda la resección endoscópica en tumores cT1a (mucoso) de < 2 cm y bien diferenciados. En la displasia de alto grado sobre esófago de Barrett y adenocarcinoma cT1a está indicado el tratamiento endoscópico con radiofrecuencia previa mucosectomía de las lesiones visibles. En adenocarcinomas de la UGE o gástricos en cT1 bien diferenciados de subtipo intestinal, de cualquier tamaño y no ulcerados o en cT1 bien diferenciados, de subtipo intestinal y ulcerados si ≤ 3 cm de tamaño están indicados tratamientos endoscópicos de resección, debido a la baja frecuencia de infiltración ganglionar (2%). En estos casos, cuando el margen patológico está afecto o si el tumor infiltra la submucosa > 200 μm (SM1) en los tumores de la UEG o > 500 μm (SM1) en los gástricos, la cirugía radical estaría indicada. En los T1 ulcerados > 3 cm, del subtipo intestinal moderada o pobremente diferenciados o de subtipo difuso o en anillo de sello, debido al riesgo elevado de diseminación ganglionar (20%) se recomienda tratamiento quirúrgico (resección transtorácica de Ivor-Lewis o resección transhiatal). En Corea y Japón, hasta el 50% de los pacientes son diagnosticados en este estadio.

Carcinoma de esófago y de la unión gastroesofágica

En T1N1 o T2,3Nx, de CE y CUGE (Siewert I-II), el tratamiento de elección es la quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de cirugía (resección transtorácica con anastomosis intratorácica [Ivor-Lewis] o a nivel cervical o resección transhiatal). Diversos estudios que compararon cisplatino y fluorouracilo con radioterapia seguida de cirugía frente a cirugía sola arrojaron resultados contradictorios. Un reciente estudio de fase III evaluó el beneficio de tratamiento con radioterapia y uso concomitante semanal de carboplatino y paclitaxel seguido de cirugía frente a cirugía. El estudio está bien diseñado, la estadificación es adecuada, la cirugía es óptima en los dos brazos de tratamiento y el estudio es positivo (respuesta patológica completa en el 29% de casos) y beneficio a 3 años (58% frente a 44%) y 5 años (47% frente a 34%), por lo que se considera el tratamiento estándar en CE y CUGE (Siewert I-II).

Adenocarcinoma gástrico

En estadios Tb1 o superiores se recomienda la gastrectomía subtotal evitando la gastrectomía total de rutina. La pancreatectomía distal o esplenectomía asociadas sólo están indicadas para lograr márgenes libres. La gastrectomía total con resección de los últimos centímetros del esófago distal está indicada también para CUGE Siewert III. Se recomienda un mínimo de 15 ganglios extirpados para la correcta estadificación (cirugía óptima).

La mayor diferencia en CG en comparación con CE o CUGE es que la gran mayoría de los ensayos clínicos se han realizado en adyuvancia. La causa principal es que la cirugía gástrica no se limita a los centros de alto volumen (como es el caso de las CE y CUGE) y la estrategia neoadyuvante implica una interacción cercana entre el oncólogo y los cirujanos. Un reciente metaanálisis demostró que la quimioterapia adyuvante basada en regímenes de fluorouracilo se asoció con un 5% de reducción de en comparación con la cirugía sola. Deben tenerse en cuenta ciertas limitaciones en este metaanálisis (se incluyeron ensayos realizados desde los años setenta, sin la potencia estadística suficiente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

y el diseño de los estudios no es óptimo). Además, el beneficio parece estar restringido a los estudios realizados en Asia y en los estudios occidentales con resección gástrica subóptima. El estudio MAGIC con tratamiento preoperatorio con ECF se considera ahora el tratamiento de elección en Europa. El segundo ensayo seminal utilizó quimiorradioterapia adyuvante con FU/LV y se considera el tratamiento de elección en US. Los dos estudios tienen las mismas limitaciones: pobre estadificación de la enfermedad y cirugía subóptima debido a la ausencia de información sobre la evaluación de los ganglios linfáticos resecados y pobre supervivencia a 5 años de los pacientes resecados (< 30%). A pesar de ello y debido a que sólo el 30% de los pacientes resecados tienen un mínimo de 15 ganglios en centros no especializados europeos y norteamericanos, esta estrategia puede ser considerada estándar en CG con resección ganglionar inadecuada. En Asia, dos estudios han demostrado el beneficio de la adyuvancia con oxaliplatino-capecitabina o S1.

Enfermedad avanzada

En la enfermedad avanzada, el objetivo del tratamiento es la paliación de síntomas. Los pacientes con buen ECOG *performance status* (0-2) son candidatos a tratamiento con quimioterapia con esquemas con platino y fluoropirimidinas, siendo la mediana de supervivencia entre 9-11 meses. Son factores pronósticos establecidos el ECOG PS y la presencia de ascitis. En los pacientes HER2-positivos (por IHC +++ o FISH-positivo), el trastuzumab asociado a quimioterapia ha demostrado beneficio en supervivencia (16 meses frente a 11,8 meses) frente a quimioterapia sola. En segunda línea, recientemente la combinación de un inhibidor de la angiogénesis (ramucirumab) asociado a paclitaxel ha demostrado ser superior a paclitaxel (9,6 meses de supervivencia global frente a 7,4 meses).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Noh SI, et al.; CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. Lancet 2012;379:315-21.

Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature 2014;513:202-9.

Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006;355:11-20.

Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001;345:725-30.

Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 2012;366:2074-84.

CÁNCER DE PÁNCREAS

J. Maurel

EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y ESTADIFICACIÓN

El cáncer de páncreas (CP) es el cuarto cáncer en cuanto a mortalidad. La neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI) es una lesión premaligna que representa el 20%-50% de todas las neoplasias quísticas de páncreas. Es importante caracterizar adecuadamente la NMPI, ya que en función del riesgo de malignización está indicado el tratamiento quirúrgico. La TC de tórax y abdomen con imágenes idealmente de espesor máximo de 3 mm es la prueba de elección para la estadificación del CP. El estudio debe incluir una fase pancreática y portal. La estadificación por TC se basa en el grado de invasión vascular (venosa y arterial) y la presencia o ausencia de enfermedad metastásica. El 15%-20% de casos son resecables (ausencia de infiltración venosa o arterial o con infiltración de la vena porta (VP) o la vena mesentérica superior [VMS] < 180°), un 5% *borderline* resecables (infiltración de VP o VMS > 180° o infiltración de tronco celíaco [TC], arteria hepática [AH] o arteria mesentérica superior [AMS] < 180°), el 10% son localmente avanzados (infiltración de TC, AH o AMS > 180°) y entre 65%-70% de los casos son metastásicos. La ecoendoscopia con punción con aguja fina (PAAF) o la ecoendoscopia con biopsia deben realizarse en los estadios *borderline* resecable, localmente avanzado y enfermedad metastásica y se recomienda en los pacientes resecables, para obtener diagnóstico citohistológico de adenocarcinoma. En los pacientes metastásicos, la obtención de diagnóstico citohistológico puede obtenerse también en las metástasis.

BASES BIOLÓGICAS

El CP es una enfermedad biológica compleja en la que coexisten mutaciones en genes como *KRAS* (> 90%) y *p53* (> 70%), alteraciones en la expresión de micro-RNA y cambios en la activación o represión de proteínas implicadas en la resistencia a tratamientos de quimioterapia y terapias dirigidas (TD). Los tratamientos tanto de quimioterapia como con TD pueden alterar la expresión de miRNA y la función de proteínas críticas; por tanto, la biología del CP debe entenderse como un proceso dinámico. Distintos biomarcadores han intentado diferenciar en modelos preclínicos la población de pacientes sensibles de los resistentes a quimioterapia y TD. Recientemente se ha intentado diferenciar dos subtipos de CP (epitelial y mesenquimal). Esta clasificación permite identificar un grupo de CP (epitelial) sensible a tratamientos con quimioterapia e inhibidores de MEK/PI3K/AKT de un grupo más resistente a estos tratamientos (mesenquimal) asociado a la mutación de *p53,* a la activación de las vías de NOTCH, CXCL12/CXCR4, STAT3 y NF-kB y con una mayor interacción con el estroma. No hay, sin embargo, evidencia de que estos subtipos reflejen en la práctica clínica distinta sensibilidad a la quimioterapia o las TD.

TRATAMIENTO

Las expectativas de supervivencia de los pacientes con CP localmente avanzado o metastásicos es inferior al 5% a 5 años, con medianas de supervivencia entre 6-11 meses, mientras que en los pacientes resecables y *borderline* resecables la supervivencia a 5 años oscila entre el 10%-30%. La cirugía es el único tratamiento curativo en el CP. Está indicado el tratamiento adyuvante con gemcitabina en los pacientes resecados con una mediana de supervivencia de 24 meses y 20% de supervivencia a 3 años. En los pacientes *borderline* resecables se recomienda realizar tratamiento neoadyuvante (previo a la cirugía), con la intención de obtener márgenes histológicos negativos. Es fundamental al realizar la anamnesis de los pacientes evaluar los requerimientos analgésicos y la intensidad del dolor mediante escalas analógicas, la pérdida de peso en los 6 meses previos al diagnóstico y la evaluación del *performance status* con la escala ECOG. En la analítica basal deben evaluarse los niveles de albúmina y proteína C reactiva, ya que se han asociado al pronóstico de la enfermedad. La estrategia de tratamiento en enfermedad localmente avanzada es controvertida dada la ausencia de estudios sólidos. Tanto la quimioterapia como la quimioterapia seguida de quimiorradioterapia se consideran opciones válidas.

Los pacientes con ECOG PS de 2 presentan una mediana de supervivencia que oscila entre 2-4 meses y a menudo se excluyen en los estudios aleatorizados fase III. Los tratamientos con FOLFIRINOX o gemcitabina/nab-paclitaxel han demostrado recientemente un beneficio frente a gemcitabina y estarían indicados en los pacientes con ECOG PS 0-1 de ≤ 70 años. En los pacientes con ECOG PS de 2 o > 70 años, la gemcitabina en monoterapia puede considerarse el tratamiento de elección, ya que esta población de pacientes no está suficientemente representada en los estudios y los pacientes son más susceptibles de presentar toxicidad. Ningún fármaco ha demostrado eficacia en CP en segunda línea. El CP constituye un ejemplo paradigmático de tumor pobremente inmunogénico debido a la alta presencia de estroma y pobre infiltración linfocitaria. Los inhibidores de PD1 y PD-L1 no han demostrado eficacia en CP. Las combinaciones de inhibidores de PD1 o PD-L1 asociados a vacunas o las combinaciones de PD1 o PD-L1 asociados a fármacos que deplecionen el estroma y las citoquinas que estas producen son estrategias que se desarrollarán en los próximos años.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al.; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011;364:1817-25.

Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al.; European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA 2010;304:1073-8.

Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2007;297:267-77.

Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med 2013;369:1691-703.

Waddell N, Pajic M, Patch AM, Chang DK, Kassahn KS, Bailey P, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. Nature 2015;518:495-501.

CÁNCER DE PRÓSTATA

B. Mellado González

CONCEPTO Y FACTORES DE RIESGO

El cáncer de próstata (CP) es el tumor sólido más frecuente en el varón y la segunda causa de muerte en el mundo occidental. El factor de riesgo más importante es la edad: el riesgo de desarrollar un CP clínico aumenta con la misma, siendo raro antes de los 40 años. El CP familiar representa el 10% de los casos. Las mutaciones germinales en *BRCA2* se asocian con mayor incidencia, diagnóstico temprano y mayor agresividad. Los hombres con un familiar de primer grado con CP tienen dos o tres veces más riesgo que la población general. Otros factores de riesgo son la raza, los factores ambientales, una dieta rica en grasas y la obesidad.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El 95% son adenocarcinomas, frecuentemente multifocales y heterogéneos. Para valorar el grado de agresividad histológica se utiliza el índice de Gleason, que se obtiene valorando las dos áreas más representativas del tumor, a las que se asigna una puntuación que va de 1 (bien diferenciado) a 5 (indiferenciado). El índice de Gleason combinado se calcula mediante la suma de ambas.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

La mayor parte se diagnostica por la elevación del antígeno prostático específico (PSA) en sangre. El PSA normal no debe superar los 4 ng/mL, si bien niveles más bajos pueden ser patológicos en pacientes jóvenes. La elevación PSA alerta del CP, pero no es diagnóstica, ya que también aumenta en procesos benignos (adenoma, prostatitis). La sintomatología es inespecífica: disminución, interrupción, dolor, ardor o dificultad para orinar; poliuria, nicturia y urgencia miccional; presencia de sangre en orina o semen; eyaculación dolorosa. Ante la sospecha diagnóstica, debe realizarse tacto rectal, determinación de PSA y ecografía transrectal con biopsias múltiples. Si se confirma el diagnóstico, se indicarán TC abdominal y gammagrafía ósea en función del estadio clínico, PSA, Gleason o si existe sospecha de enfermedad a distancia.

IMPORTANCIA DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

El CP es un tumor hormonodependiente, donde el receptor de andrógenos (RA) desempeña un papel esencial. El RA es fundamental para el desarrollo y mantenimiento de los órganos reproductores masculinos, incluyendo la glándula prostática, y, a su vez, está implicado tanto en el desarrollo como en la progresión del CP. El gen del RA está situado en el cromosoma Xq11-12 y codifica un factor de transcripción que pertenece a la familia de los receptores esteroideos. La unión a andrógenos activa al RA, lo que tiene como consecuencia la transcripción de genes diana implicados en la progresión tumoral y de PSA (fig. 140-2). La supresión del estímulo androgénico induce la regresión tumoral.

ESTADIOS Y TRATAMIENTO

Cáncer de próstata localizado

Se puede clasificar en tres grupos de riesgo, con una evolución clínica muy distinta: bajo riesgo (tumor localizado en próstata, T1-T2, con Gleason < 6 y/o PSA < 10), riesgo intermedio (T1-T2 con Gleason 6-7 y/o PSA 10-20) y riesgo alto (T1-T2 con Gleason ≥ 8 y/o PSA ≥ 20 o afectación extraprostática, T3-T4). Los tumores de bajo riesgo raramente comprometerán la expectativa vital del enfermo, mientras que el 30%-50% de los pacientes con tumores de alto riesgo

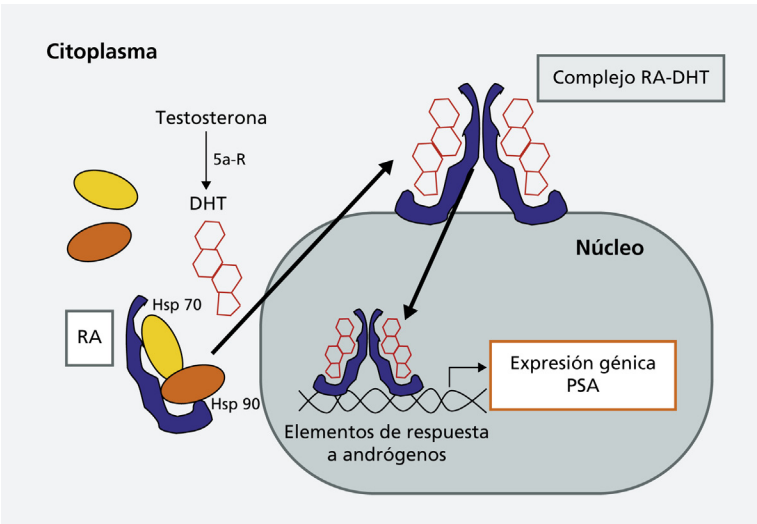


Figura 140-2 La testosterona entra en la célula prostática desde el torrente sanguíneo y allí se transforma en dihidrotestosterona (DHT) por medio de la enzima 5-alfa-reductasa (5a-R). Antes de unirse a DHT el RA está en el citoplasma, unido a proteínas de estrés térmico o *heat shock proteins* (Hsp), que lo mantienen inactivo. Tras unirse a DHT, el RA cambia de conformación, se separa de Hsp y forma homodímeros con otras parejas de DHT-AR. El homodímero es la forma activa del RA capaz de interactuar con secuencias cortas de DNA específicas llamadas *elementos de respuesta a andrógenos,* que se encuentran en la región promotora de los genes regulados por los mismos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

presentarán recidiva de la enfermedad, con posibilidad de desarrollar metástasis y fallecer por ello (30%-40% a los 10 años). Existen diferentes opciones terapéuticas que no han sido comparadas. El único tratamiento comparado en estudios aleatorizados es la prostatectomía radical, que ha demostrando una reducción de riesgo de muerte por CP y de aparición de metástasis, especialmente en pacientes de riesgo intermedio de menos de 65 años, frente a la abstención terapéutica de entrada. La decisión de tratamiento deberá tomarse de forma individualizada según edad, esperanza de vida, enfermedades concomitantes, factores de riesgo del CP y opinión del paciente. A continuación se describen las opciones más validadas:

- *Actitud expectante o vigilancia activa con tratamiento diferido.* No tratar al diagnóstico y esperar al momento de la aparición de síntomas (actitud expectante) o controlar de forma estricta (vigilancia activa) y tratar ante aumentos de PSA, volumen de enfermedad o índice de Gleason en biopsias de repetición pueden ser opciones que valorar en pacientes de bajo riesgo, especialmente de edad avanzada, sin comprometer su supervivencia.
- *Prostatectomía radical.* Puede ser abierta, laparoscópica y robótica. Será de elección en pacientes con expectativa vital superior a 10 años, con tumores de riesgo intermedio. Puede plantearse en casos seleccionados de riesgo alto. Riesgos: incontinencia, disfunción eréctil.
- *Radioterapia externa.* Alternativa a la prostatectomía en pacientes con expectativa vital inferior a 10 años, riesgo quirúrgico elevado o preferencia del paciente. Evita el riesgo quirúrgico, pero puede producir toxicidad aguda y a largo plazo, con mayor frecuencia enteritis y cistitis rádica, y también disfunción eréctil.
- *Radioterapia externa asociada a tratamiento sistémico.* Tratamiento de elección en tumores de alto riesgo, donde el tratamiento con supresión androgénica es superior a la radioterapia sola. Recientemente, se han presentado datos que sugieren que la quimioterapia adyuvante (docetaxel), junto con la hormonoterapia y la radioterapia, aumenta la supervivencia en estos pacientes.
- *Braquiterapia.* Puede indicarse en tumores muy iniciales, confinados en la próstata.

Recidiva bioquímica

Es la elevación de PSA tras un tratamiento local en ausencia de enfermedad clínicamente detectable. No existe tratamiento estándar. Si se sospecha la enfermedad local tras intervención quirúrgica, puede recomendarse radioterapia. En casos de rápido aumento de PSA (implica elevado riesgo de desarrollar metástasis), puede indicarse el tratamiento hormonal.

Cáncer de próstata metastásico

En esta fase evolutiva el CP es incurable, con una expectativa vital aproximada de 5 años, que ha mejorado en los últimos años gracias a la introducción de nuevos tratamientos. La localización más frecuente de las metástasis es el hueso. También pueden presentar afectación ganglionar o visceral (peor pronóstico). El síntoma más frecuente es el dolor óseo y los pacientes tienen un elevado riesgo de presentar complicaciones óseas, como fracturas o compresión medular:

- *Tratamiento de primera línea. Enfermedad sensible a la castración.* El tratamiento de elección es la castración quirúrgica (orquiectomía) o química con análogos de LH-RH (hormona liberadora de la hormona luteinizante), como goserelina, acetato de leuprolide, histrelín y pamoato de triptorelina. Con ella se suprime la producción de andrógenos de origen testicular. La castración puede asociarse antiandrógenos, como bicalutamida o flutamida, que impiden la unión de los andrógenos al RA (bloqueo androgénico completo). La gran mayoría de los pacientes responden a la castración. Entre sus efectos secundarios se encuentran sofocaciones, ginecomastia, disminución de libido y disfunción eréctil, astenia, pérdida de masa ósea y trastornos metabólicos. La asociación de quimioterapia (docetaxel) a la castración aumenta la supervivencia de forma significativa, por lo que debe considerarse sobre todo en pacientes jóvenes y con elevado volumen tumoral.
- *Tratamiento de segunda línea y posterior. CP resistente a la castración (CPRC).* La mayoría de los enfermos progresan a la castración. La definición de CPRC es la progresión (por elevación de PSA y/o radiológica) con niveles de testosterona inferiores a 50 ng/mL en sangre. Se han descrito varios mecanismos moleculares implicados en la reactivación del RA en el CPRC: a) la producción de andrógenos suprarrenales o intratumorales; b) mutaciones del RA, que hacen que pueda ser estimulado por otras hormonas esteroideas o antiandrógenos. Explicarían las respuestas observadas tras las retiradas del antiandrógeno en el 20%-30% de los casos; c) la amplificación o sobreexpresión de AR, que le confiere mayor sensibilidad a niveles bajos de andrógenos, y d) la activación del RA de una manera independiente a la unión a andrógenos.

Diversos tratamientos que han demostrado actividad, mejoría de síntomas y de supervivencia en CPRC: a) hormonoterapia: acetato de abiraterona, que es un inhibidor de la enzima CYP17, esencial en la producción de andrógenos en testículo, glándula suprarrenal e intratumoral; enzalutamida, antiandrógeno con gran afinidad por el RA, que además inhibe su traslocación nuclear y la actividad transcripcional; b) quimioterapia: los taxanos, docetaxel y cabazitaxel, que, además de su efecto citotóxico, inhiben el paso a núcleo del RA y su actividad transcripcional; c) cloruro de radio-223: sustancia radiactiva que se administra de forma endovenosa y se fija en el hueso, donde ejerce la actividad antitumoral, y d) inmunoterapia: la vacuna de células dendríticas sipuleucel-T (no aprobada en Europa).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011;364:1995-2005.

De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010;376:1147-54.

Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013;369:213-23.

Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012;367:1187-97.

CÁNCER DE VEJIGA

B. Mellado González

CONCEPTO, ANATOMÍA PATOLÓGICA Y CUADRO CLÍNICO

El cáncer de vejiga se presenta entre la quinta y la séptima década de la vida y es más frecuente en el sexo masculino. El tabaco es el principal factor de riesgo, que aumenta entre dos y cinco veces la probabilidad de padecer un cáncer de vejiga. Otros factores predisponentes son exposición a aminas aromáticas y anilinas, infecciones urinarias de repetición, la infección por *Schistosoma haematobium* (carcinomas escamosos) y la ingesta crónica de fenacetinas. La forma histopatológica más frecuente es el carcinoma de urotelial. El 70% de los tumores son superficiales (limitados al epitelio), con escasa capacidad de infiltración y diseminación, aunque con gran tendencia a la recidiva local. El 30% restante son tumores infiltrantes (invaden la capa muscular) con gran poder de progresión local y a distancia. La manifestación clínica más frecuente es la hematuria o síndrome miccional irritativo crónico, especialmente en los carcinomas *in situ* difusos.

DIAGNÓSTICO DE EXTENSIÓN Y PRONÓSTICO

Para el diagnóstico y el estudio de extensión del cáncer de vejiga son necesarias cistoscopia, pruebas de imagen (TC abdominopélvica) u

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

otras en función del estadio. Es imprescindible realizar una resección transuretral (RTU) del tumor. El estudio patológico del tumor obtenido de la RTU permite conocer la profundidad de invasión de la pared vesical o estadio local (T), que es el factor pronóstico más importante en el cáncer de vejiga localizado. Influirán en el pronóstico también el grado de diferenciación tumoral y la afectación linfática. En tumores superficiales la supervivencia a los 5 años es del 80%-100%, mientras que en tumores infiltrantes esta se reduce al 50%. En caso de afectación local extravesical (T4) o afectación ganglionar locorregional (N1-N3) esta es de un 15%-25%, y sólo de un 5% en los enfermos con metástasis a distancia.

TRATAMIENTO

Cáncer de vejiga superficial (T_a-T_1)

El tratamiento de elección es la resección transuretral (RTU). Debido al alto índice de recurrencia local (el 30%-70%, según el estadio y el grado), está indicado realizar terapia endovesical adyuvante en tumores multifocales, recidivados, de alto grado o carcinoma *in situ*. El tratamiento endocavitario estándar es BCG *(Bacillus Calmette-Guérin),* que reduce el riesgo de recurrencias. En caso de múltiples recidivas, resistencia a BCG, grado histológico elevado, múltiples áreas de carcinoma *in situ* (factores asociados a riesgo de desarrollo de tumor infiltrante) estaría indicada la cistectomía radical. La supervivencia a los 5 años es del 80%-100%.

Carcinoma vesical infiltrante (T_2-T_4)

El tratamiento de elección es la cistectomía radical más linfadenectomía locorregional. La administración de quimioterapia neoadyuvante (antes de la intervención quirúrgica) o quimioterapia complementaria (después de la cistectomía radical) está indicada en enfermos con tumores que atraviesan todo el grosor de la pared de la vejiga (T_3), afectan órganos colindantes (T_4) o con afección ganglionar. El tratamiento neoadyuvante con quimioterapia con pautas basadas en cisplatino ha demostrado que mejora la supervivencia de los pacientes.
Otra opción es el tratamiento conservador con RTU, radioterapia y quimioterapia, que permite preservar la vejiga en la mitad de los enfermos sin afectar de forma significativa a sus posibilidades de curación. Debe hacerse a enfermos muy seleccionados (p. ej., con tumores de pequeño tamaño, en los que la RTU ha sido completa y en ausencia de carcinoma *in situ* asociado) o puede ser una alternativa para enfermos que rechacen la cistectomía o en quienes esta esté contraindicada.

Cáncer de vejiga diseminado

En esta fase, el cáncer de vejiga se considera incurable. La quimioterapia (combinaciones de cisplatino con otros fármacos) ha demostrado que mejora la supervivencia de los pacientes, proporcionan un porcentaje de respuestas objetivas del 30%-50% y una mediana de supervivencia de 14-16 meses. Las pautas más utilizadas son cisplatino- gemcitabina o MVAC (metotrexato, vinblastina, adriamicina, cisplatino). En pacientes que no pueden recibir cisplatino (mal estado general, insuficiencia renal, pérdida auditiva o neuropatía) la supervivencia es inferior a 1 año y se tratan con carboplatino en combinación con otros fármacos. La actividad de los tratamientos de segunda línea (taxanos, vinflunina) es pobre.

Nuevos avances terapéuticos

En los últimos años, el mejor conocimiento de la biología molecular del cáncer de vejiga y la actividad de la inmunoterapia en enfermedad diseminada proporcionan datos esperanzadores y hacen prever que el tratamiento y el pronóstico del cáncer de vejiga puedan mejorar de forma significativa en un futuro próximo. Diferentes estudios moleculares, entre los que se encuentra el análisis del *The Cancer Genome Atlas,* han identificado un abanico de alteraciones moleculares, entre las que se encuentran mutaciones genéticas, traslocaciones cromosómicas y diferentes patrones de expresión de RNA o de proteínas, que distinguen diferentes subtipos moleculares de cáncer de vejiga. Ello ha permitido, a su vez, identificar potenciales dianas terapéuticas y están en marcha múltiples ensayos clínicos de terapias dirigidas en poblaciones de pacientes seleccionadas mediante el perfil molecular. Por otro lado, la inmunoterapia con agentes dirigidos al sistema del receptor de muerte celular programada de tipo 1 o *programmed cell death-1* (PD-1) es activa en cáncer de vejiga. El anticuerpo monoclonal frente al ligando de PD-1/PDL-1 ha demostrado actividad clínica prometedora en cáncer urotelial metastásico.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. Nature 2014;20:315-22.

International Collaboration of Trialists on behalf of the Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group), the European Organisation for Research and Treatment. International Phase III Trial Assessing Neoadjuvant Cisplatin, Methotrexate, and Vinblastine Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: Long-Term Results of the BA06 30894 Trial. J Clin Oncol 2011;29:2171-7.

Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, Loriot Y, Cruz C, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Nature 2014;27:558-62.

CÁNCER RENAL

B. Mellado González

INTRODUCCIÓN

La visión global del cáncer de riñón aparece en la sección VI, Nefrología. El presente capítulo se centra en el tratamiento del carcinoma renal metastásico y en las bases moleculares que justifican el tratamiento antiangiogénico sistémico.

FACTORES PRONÓSTICOS

La evolución clínica y la supervivencia de los pacientes con cáncer de riñón diseminado son variables. Se han identificado factores clínicos y analíticos que permiten clasificar a los pacientes en grupos pronósticos con una supervivencia muy distinta. Dichos factores se describieron inicialmente en pacientes tratados con inmunoterapia y han sido validados posteriormente en pacientes con tratamiento antiangiogénico. Factores de pronóstico adversos son índice de Karnofsky < 80%, anemia, tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento inferior a 1 año, hipercalcemia, neutrofilia y trombofilia. Según la clasificación del *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC), los pacientes sin factores desfavorables se considerarían como de buen pronóstico; con uno o dos, de pronóstico intermedio; y con más de tres factores, de mal pronóstico; con medianas de supervivencia de 35,3, 16,6 y 5,4 meses, respectivamente.

ALTERACIONES DEL GEN *VON HIPPEL-LINDAU (VHL)*

Diferentes histologías se asocian a diferentes alteraciones genéticas. Entre ellas, la más importante es la alteración del gen *VHL* en los carcinomas renales de células claras (histopatología más frecuente). Aproximadamente dos terceras partes de los carcinomas de células claras presentan mutaciones o alteraciones genéticas que implican la pérdida de función de este gen. El gen *VHL* es un gen supresor de tumor. En condiciones normales, la proteína VHL inhibe los factores de transcripción inducibles por la hipoxia α (HIF-α) que a su vez regulan factores implicados en angiogénesis, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la proliferación celular o el factor transformador de crecimiento α (TGF-α). Al perder su función, los HIF-α se acumulan en la célula, lo que lleva a la sobreexpresión de los factores regulados por los mismos, aumentando la angiogénesis, la proliferación celular y la progresión tumoral. Así, las células deficientes de VHL se comportan como si se encontraran en situación de hipoxia continua (fig. 140-3). Además, el acúmulo de HIF-α activa la vía de *mammalian target of rapamycin* o mTOR, que estimula, a su vez, la traducción de diferentes proteínas, entre ellas de HIF-α.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

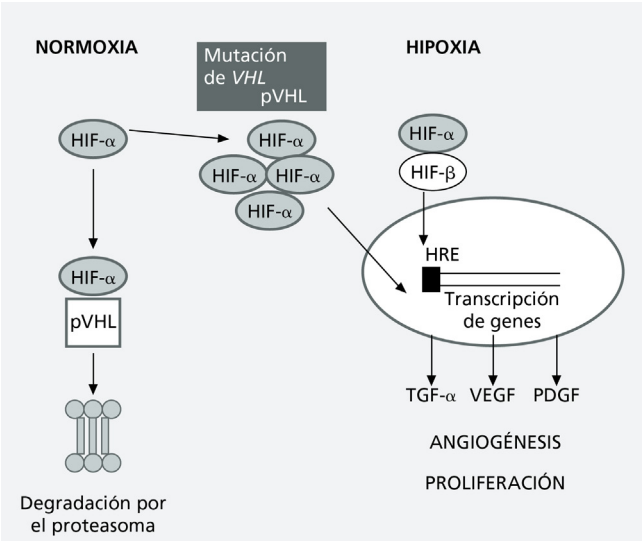


Figura 140-3 Alteración de la vía de *von Hippel-Lindau* en el carcinoma de células renales. HIF-α factor inducible por la hipoxia de tipo α; HIF-β: factor inducible por la hipoxia de tipo β; *HRE:* genes de respuesta a la hipoxia; PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; pVHL: proteína de von Hippel-Lindau; TGF-α: factor transformador de crecimiento; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; *VHL: von Hippel-Lindau.*

TRATAMIENTO ANTIANGIOGÉNICO EN CARCINOMA RENAL

En la actualidad están aprobados distintos agentes biológicos frente a la vía del VEGF, como el bevacizumab, que es un anticuerpo monoclonal anti-VEGF, o inhibidores de tirosín-cinasas de receptor del VEGF y de otros receptores implicados en la progresión tumoral, como sunitinib, sorafenib, pazopanib y axitinib. También dos inhibidores de mTOR, temsirolimus y everolimus, están aprobados en esta indicación. Existen recomendaciones específicas para su uso en función de los factores de riesgo del paciente y de la línea de tratamiento (tabla 140-2).
En líneas generales, los agentes biológicos en el carcinoma renal inducen un bajo porcentaje de respuestas objetivas, pero lo que se observa es que, en la mayoría de los enfermos, la enfermedad deja de progresar. La mayor parte se aprobó al demostrar un beneficio significativo en la supervivencia libre de progresión al compararse a interferón o placebo; o, en caso de axitinib en segunda línea, frente a sorafenib. Temsirolimus demostró aumentar la supervivencia global frente a interferón en pacientes de mal pronóstico. El perfil de toxicidad es bueno, por lo que es posible realizar tratamientos prolongados, que incluso pueden durar varios años. Debe destacarse la hipertensión arterial, el cansancio, el síndrome mano-pie, los trastornos digestivos, el hipotiroidismo o la toxicidad cardiovascular, que son comunes para los inhibidores de tirosín-cinasas. Los inhibidores de mTOR pueden producir hiperglucemia y toxicidad pulmonar, en forma de neumonitis intersticial como toxicidades más características. Las curvas de supervivencia actuales de los pacientes con cáncer renal diseminado son claramente mejores que las esperadas antes de la introducción de estos tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Gossage L, Eisen T. Alterations in VHL as potential biomarkers in renal-cell carcinoma. Nature Rev Clin Oncol 2010;7:277-88.

Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee JL, Rini BI, Knox JJ. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. Lancet Oncol 2015;16:293-300.

Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. Eur Urol 2015;67:913-24.

McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. J Clin Oncol 2015;33:2013-20.

TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO

B. Mellado González

CONCEPTO, ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores germinales se localizan en más de un 90% de los casos en el testículo. Pueden aparecer también en estructuras centrales, como mediastino o retroperitoneo (generalmente asociado a tumor testicular silente), glándula pineal, zona presacra y en la gónada femenina. Es el tumor sólido más frecuente en el varón entre los 15 y 34 años. Entre los factores predisponentes se encuentran disgenesias gonadales, malformaciones de tracto urinario o criptorquidia (10% de los casos).

ANATOMÍA PATOLÓGICA, HISTORIA NATURAL Y CUADRO CLÍNICO

Se clasifican en dos grandes tipos anatomopatológicos: a) seminoma (clásico y espermatocítico), y b) no seminoma (carcinoma embrionario, tumor del saco vitelino [seno endodérmico], coriocarcinoma y las subvariedades de teratoma maduro, inmaduro y maligno). La lesión precursora común es la neoplasia testicular intratubular formada por células tetraploides de gran parecido con los gonocitos embrionarios. El 95% de los TGT presentan un isocromosoma en el brazo corto del cromosoma 12 (i12p). Es característica la pluripotencialidad de los no seminomas, capaces de diferenciarse en estructuras embrionarias (teratomas) y extraembrionarias (seno endodérmico y coriocarcinoma) y hasta un 75% tienen componentes mixtos.
Los seminomas aparecen en la cuarta década de la vida, suelen ser localizados (75%), un 20% puede producir gonadotropina coriónica humana (HCG), la diseminación suele ser ganglionar inicialmente y, tardíamente, visceral. Los no seminomas se presentan en la tercera década de vida, un 60% de los casos presentan metástasis ganglionares o viscerales al diagnóstico y el 80% producen α-fetoproteína (AFP), HCG o LDH. La presencia de AFP elevada en

Tabla 140-2 Recomendaciones del tratamiento del carcinoma renal metastásico

TRATAMIENTO	PRONÓSTICO O TRATAMIENTO PREVIO	AGENTE RECOMENDADO
1.ª línea	Pronóstico bueno o intermedio	Sunitinib Bevacizumab + interferón Pazopanib
	Mal pronóstico	Temsirolimus
2.ª línea	Citocinas previas	Sorafenib, pazopanib, axitinib, sunitinib
	Previo inhibidores de VEGF	Axitinib, everolimus, sorafenib
	Previo dos inhibidores de VEGF	Everolimus
	Previo inhibidores de VEGF y mTOR	Sorafenib u otro inhibidor de tirosín-cinasas

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

suero es incompatible con el diagnóstico de seminoma. La clínica característica es la aparición de una masa testicular indolora, pero puede doler en un 40% de los casos. Puede existir dolor lumbar por afectación ganglionar retroperiontoneal o ginecomastia secundaria a la producción de HCG.

DIAGNÓSTICO LOCAL Y DE EXTENSIÓN

Para el diagnóstico se realizará una ecografía testicular y determinación en sangre de LDH, AFP y HCG. Para el diagnóstico de extensión se realiza radiografía de tórax y una TC de abdomen en seminoma y una TC toracoabdominal en el no seminoma. En los pacientes con cifras de HCG superiores a 1000 mUI/mL (1000 UI/L) o gran número de metástasis pulmonares se recomienda efectuar TC o RM cerebral. En caso de estar elevados, los marcadores tumorales se realizarán de manera periódica y serán útiles para el control evolutivo.

TRATAMIENTO

Para todos los pacientes, independientemente del estadio, el tratamiento inicial es la orquiectomía por vía inguinal. En enfermos con múltiples metástasis y rápida evolución, es posible hacer la orquiectomía diferida después de la quimioterapia.

Estadio I (enfermedad localizada en testículo, tasas de curaciones del 97%)

Bajo riesgo: el tratamiento es orquiectomía, tasas de recidiva entre un 12%-20% y del 25%-30% para el seminoma y no seminoma, respectivamente. Alto riesgo: seminoma (tamaño > 4 cm, invasión de la *rete testis*) con tasas de recidiva del 30%. Puede realizarse seguimiento y tratar con quimioterapia en caso de recidiva o quimioterapia complementaria (1 o 2 ciclos de carboplatino). La supervivencia de los pacientes es la misma con ambos tratamientos. En pacientes que no realizarán seguimiento o tengan contraindicación de quimioterapia puede plantearse la radioterapia complementaria con 20 Gy. No seminoma: la invasión vascular y linfática y el coriocarcinoma puro se asocian a tasas de recidiva cercanas al 50%. Dos ciclos de quimioterapia con bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP) reducen las recidivas a menos del 2%. De nuevo en este punto puede aplicarse la política adaptada al riesgo similar a la señalada en el apartado anterior. La linfadenectomía retroperitoneal reglada sólo se recomienda en los pacientes en que el control seriado no parezca posible.

Estadios II (afectación ganglionar retroperitoneal) y III (afectación ganglionar supradiafragmática y/o visceral)

En estadio III, los enfermos pueden ser de buen, intermedio y mal pronóstico (según niveles de marcadores tumorales, la presencia o no de metástasis viscerales, el tipo histológico y la localización primitiva del tumor germinal), con tasas de curación del 95%, 85% y 50%-60%, respectivamente. El seminoma nunca se considera de mal pronóstico. El tratamiento de elección es la quimioterapia: tres o cuatro ciclos de BEP en los pacientes con no seminoma y tres o cuatro ciclos de EP (cisplatino-etopósido) o tres de BEP en los afectados por seminoma.

Actitud ante tumor residual tras finalizar la quimioterapia

En los pacientes con tumores no seminomatosos, es frecuente la presencia de lesiones residuales tras finalizar la quimioterapia. Dichas lesiones deben resecarse sistemáticamente (si son mayores de 1-1,5 cm), dado que en un 40% de los casos se detecta teratoma maduro, con tendencia a crecer y degenerar en el futuro, y en un 15%-20% restos de tumor germinal maligno. En caso de persistencia de enfermedad residual maligna, se indicará quimioterapia adicional. En los pacientes con seminoma y masa residual, la PET/TC es útil para conocer si existe tumor residual, aunque las masas inferiores a 3 cm pueden ser sometidas a observación. En caso de masas de más de 3 cm que presenten captación en la PET/TC, se indicaría intervención quirúrgica de rescate o radioterapia.

Tratamiento de rescate

En pacientes en los que no se consigue la curación con la primera línea de tratamiento, es posible curarlos con quimioterapia de segunda línea, como la pauta que incluye taxol, ifosfamida y cisplatino (TIP) o, en casos seleccionados, en tercera línea, con quimioterapia en dosis altas y trasplante de progenitores hematopoyéticos. La intervención quirúrgica de rescate es importante también en el tratamiento de los enfermos no curados con quimioterapia.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Aparicio J, Germà JR. Treatment of stage I testicular germ-cell tumors. Med Oncol 2006;23:305-15.

Winter C, Albers P. Testicular germ cell tumors: pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol 2011;7:43-53.

MELANOMA

A. Arance Fernández

CONCEPTO

El melanoma es un tumor maligno constituido por melanocitos. Los melanocitos derivan embriológicamente de la cresta neural y se encuentran en la piel, mucosas, cápsula ganglionar, suprarrenal, meninges y retina. Así, puede formarse un melanoma primitivo en cualquiera de las estructuras referidas: sin lesión previa (75%) o a partir de lesiones pigmentadas benignas, como los *nevi* congénitos o adquiridos típicos, o con cierto potencial de malignidad, como los *nevi* adquiridos atípicos o la melanosis de Dubreuilh (25%).

EPIDEMIOLOGÍA

Su incidencia se ha triplicado en los últimos 20 años en la raza blanca. La mayor incidencia de melanoma se ha producido en población blanca descendiente de británicos de Australia y Nueva Zelanda, seguida por la población judía de Israel y la población blanca en EE. UU. La media de edad de presentación es sobre los 50 años, y hay un ligero predominio en las mujeres.

ETIOLOGÍA

Hoy ya es conocida la interrelación entre la predisposición genética y el sol. Se ha demostrado que el sol que más perjudica es el recibido de forma intermitente e intensa con producción de quemaduras, sobre todo si se ha recibido durante la infancia y la adolescencia. Algunos autores relacionan el porcentaje de mutaciones con el sol recibido, el tipo de melanoma y el número de *nevi.* Se conocen ya varios genes implicados en el desarrollo y la predisposición *(NRAS, VRAS, CDKN2A, CDK4),* que están ligados de forma mayor o menor al fenotipo cutáneo (tipo de piel, color de ojos, color de pelo, número de *nevi*), al fototipo (capacidad para broncearse), al desarrollo de un tipo u otro de melanoma, a la historia familiar y al desarrollo de melanomas múltiples.

CUADRO CLÍNICO-PATOLÓGICO

El aspecto clínico del melanoma se asocia íntimamente a la expresión histológica. La clasificación es clínico-histopatológica y depende de que el tumor crezca en un sentido horizontal o no. Hay cuatro melanomas que tienen un crecimiento horizontal: a) el lentigo maligno melanoma (LMM; melanoma de evolución lenta, debido a exposiciones crónicas al sol, que se localiza en zonas expuestas, evoluciona en años y afecta a individuos de edad avanzada); b) el melanoma de extensión superficial (SSM, el más frecuente, que puede aparecer en todo el tegumento y a todas las edades); c) el melanoma acral (localizado en zonas acras, como subungueal, dedos, manos y pies, palmas y plantas, y puede afectar a cualquier edad); d) el melanoma de mucosas (oral, nasal, conjuntival, rectal, genital, que es poco frecuente), y e) el melanoma nodular (MN), que no tiene fase de crecimiento horizontal y crece rápidamente en la profundidad de la piel (afecta a cualquier zona del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

cuerpo y a cualquier edad). Los melanomas pueden ser pigmentados o acrómicos. En las fases iniciales son máculas asimétricas, policromas con bordes geográficos.

PRONÓSTICO

Aunque aún no puede precisarse, el comportamiento de un melanoma depende de los genes que participen en su desarrollo. Actualmente todavía se define el pronóstico a través de las características histológicas del tumor primitivo: tipo de melanoma (SSM, LMM, ACRAL, MN, melanoma de mucosas), profundidad de la lesión (Breslow-Clark), presencia de ulceración, regresión, mitosis, invasión vascular y/o linfática, tipo celular y, finalmente, tipo de infiltrado. La combinación de ellas perfila el pronóstico del tumor en estadios de mejor a peor pronóstico (estadio 0-IA-IB-IIA-IIB-IIC).

Si hay afección ganglionar (estadio III), el pronóstico es peor. El pronóstico en esta fase se asociará al tipo de invasión del ganglio (micro- o macroinvasión) y al número de ganglios afectados. Cuando hay afección visceral (estadio IV), menos del 5% de los enfermos sobreviven a los 5 años. En esta fase, el pronóstico también está relacionado con las vísceras afectadas y la cifra de elevación de LDH.

TRATAMIENTO

Tratamiento quirúrgico

Desempeña un papel en: a) la extirpación del melanoma primitivo (con márgenes de seguridad que van de 0,5 a 3 cm según que la profundidad de Breslow sea de 0, menos de 1 mm, 1 a 2 mm o mayor de 2 mm); b) la determinación del ganglio centinela (primer ganglio de drenaje de la cadena ganglionar) en los estadios IB-IIA-IIB-IIC; c) la extirpación de los ganglios clínicamente afectos; d) la exéresis de las metástasis cutáneas, ganglionares o viscerales resecables, y e) la perfusión locorregional de citostáticos.

Tratamiento sistémico

Tratamiento sistémico adyuvante. Aquellos pacientes con melanomas con índice elevado de Breslow o afección ganglionar se considera que presentan alto riesgo de recidiva, diseminación metastásica y muerte por melanoma. Los resultados de 25 años de estudios aleatorizados con interferón-α en melanoma han demostrado que la eficacia de la terapia adyuvante con interferón es modesta. Metaanálisis de tres ensayos en fase III demuestran que el interferón tiene un efecto consistente en supervivencia libre de recidiva, pero con un beneficio pequeño en supervivencia. Debido al éxito de los AcM inmunomoduladores, ipilimumab y anti-PD1 y de los inhibidores de BRAF y MEK en pacientes con melanoma metastásico se han iniciado nuevos estudios de adyuvancia con estos agentes.

Tratamiento sistémico de melanoma metastásico. En el estadio IV, cuando el melanoma presenta metástasis a distancia, la supervivencia de los enfermos es inferior a 1 año y casi siempre se trata de una situación incurable. Las combinaciones de quimioterapia e inmunoterapia aumentan las respuestas y los efectos adversos sin beneficio en supervivencia. Hasta recientemente dacarbacina era el único agente aprobado a nivel internacional, fotemustina en países europeos e IL-2 en EE. UU. Este escenario terapéutico ha cambiado espectacularmente. Dos estrategias terapéuticas distintas han demostrado beneficios en supervivencia en pacientes con melanoma metastásico: la inmunomodulación y las terapias diana.

Inmunomodulación

El bloqueo con AcM de CTLA4 (ipilimumab) puede inhibir la tolerancia inmunológica e inducir regresiones tumorales. Dos estudios aleatorizados han demostrado que ipilimumab mejora la supervivencia de los pacientes con melanoma cuando se ha comparado con DTIC o una vacuna peptídica, lo que ha dado lugar a la aprobación de este agente para el tratamiento del melanoma metastásico.

Ipilimumab es un fármaco complejo. Los efectos adversos, la mayoría de naturaleza inmune, ocurren en un 40% de los pacientes. Estos incluyen toxicodermias, colitis, hepatitis e hipofisitis. Los efectos adversos de grado 3-4 ocurren en aproximadamente un 10%-15% de los pacientes, pero pueden ser fatales. Los efectos adversos se resuelven con tratamiento esteroideo, y en algunas ocasiones pueden requerir anti-TNF-α. Las tasas de respuesta con ipilimumab son bajas (10%), pero de larga duración. También se han descrito respuestas después de 3 meses o más, y respuestas que ocurren después de una progresión inicial o la aparición de nuevas lesiones.

PD1 es una proteína de control inmune con dos ligandos PDL1 y PDL2. La interacción de PD1 y PDL1 en la membrana de los linfocitos suprime la activación de los linfocitos T. Dos AcM anti-PD1 (nivolumab y pembrolizumab) se han desarrollado en melanoma y han demostrado por segunda vez que la modulación del sistema inmunitario puede traducirse en respuestas tumorales objetivas en más de un 30% de los pacientes y beneficio a largo plazo en la mayoría de los pacientes respondedores. Estudios aleatorizados en melanoma metastásico ya han demostrado que los AcM anti-PD1 consiguen supervivencias del 61% y 44% a los 2 años en pacientes con melanoma metastásico. Y que mejoran la supervivencia de estos pacientes comparado con ipilimumab. La combinación de terapia anti-PD1 con anti-CTLA4 también se está investigando y tiene el potencial de formar parte del tratamiento en primera línea de pacientes con melanoma metastásico.

Terapia dirigida

El descubrimiento de *drivers* oncogénicos en melanoma ha facilitado el desarrollo de inhibidores farmacológicos que actúan sobre dianas mutadas de cascadas de señalización relevantes en melanoma. Estas terapias dirigidas se están explorando en ensayos clínicos de algunos subgrupos genéticamente definidos de pacientes con melanoma. Se han descrito mutaciones activadoras y amplificación de *KIT* en algunos subtipos de melanoma: 39% de los melanomas de mucosas, 36% de los acrales y 28% de los melanomas que aparecen en piel crónicamente expuesta al sol, con frecuencias de mutaciones entre el 11% y el 21%. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado unas proporciones más bajas. Los inhibidores de KIT imatinib y nilotinib han demostrado una actividad modesta en estos pacientes.

Las mutaciones de *BRAF* están presentes en aproximadamente el 40%-50% de los melanomas y son más frecuentes en los melanomas de extensión superficial, individuos jóvenes y en piel expuesta al sol de manera intermitente. La proteína BRAF mutada ha demostrado ser una diana terapéutica en melanoma. Se dispone de dos inhibidores selectivos de BRAF: vemurafenib y dabrafenib, que están aprobados para el tratamiento del melanoma metastásico BRAF mutado. Los dos inhibidores han sido comparados con dacarbacina, demostrando un beneficio significativo en supervivencia y en supervivencia libre de progresión. Los efectos adversos más frecuentes son artralgias, astenia, toxicidad cutánea y carcinoma de células escamosas de piel. Las respuestas con estas terapias son frecuentes (≈ 50% tasa de respuestas); sin embargo, en la mayoría de los pacientes dejan de ser activos aproximadamente a los 6 meses. Se han descrito varios mecanismos moleculares responsables del desarrollo de resistencia al tratamiento, siendo el más frecuente la reactivación de la vía de las MAPK. Por esta razón se ha investigado la combinación de inhibidores de BRAF (dabrafenib o vemurafenib) y MEK (trametinib o cobimetinib) en melanoma BRAF mutado que ha demostrado aumentar la tasa de respuestas y prolongar el control de la enfermedad con un perfil de toxicidad favorable.

Las mutaciones de *NRAS* se detectan en un 10%-15% de los melanomas y dan lugar primordialmente a la activación de la vía MAPK. Actualmente está en fase de investigación clínica el bloqueo de esta vía mediante el uso de inhibidores de MEK.

PREVENCIÓN Y DIAGNÓSTICO PRECOZ

En primer lugar, es importante evitar la exposición solar excesiva en horas, en horario de mediodía y verano, y a las lámparas solares, y las quemaduras solares, sobre todo en niños y adolescentes. En segundo lugar, hay que controlar las personas con riesgo a padecer melanoma: personas con piel blanca, ojos claros, pelo rubio o pelirrojo, más de 50 *nevi* o más de 10 *nevi* atípicos, que tienen escasa capacidad de bronceado, antecedentes personales de melanoma y antecedentes familiares de melanoma, cáncer o *nevi* atípicos, y las portadoras de las mutaciones genéticas conocidas hasta ahora. En tercer lugar, hay que

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

reconocer las lesiones precursoras o iniciales, que pueden identificarse clínicamente por su asimetría, policromía, bordes irregulares y lesiones de cierto tamaño (mayores de 4 mm), ayudados con los criterios microscópicos e *in vivo* de la epiluminiscencia y de la microscopía confocal.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. Lancet 2014;383:816-27.

TUMORES CEREBRALES

A. Arance Fernández

Los tumores del sistema nervioso central son proliferaciones benignas o malignas que aparecen en el tejido intracraneal. Representan el 2% de los tumores de los adultos y presentan una incidencia de 2,8-8,3 casos/100 000 habitantes.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los síntomas con los que se presentan más frecuentemente son cefalea, náuseas y vómitos. Otros síntomas frecuentes son las crisis comiciales, confusión, afasia, debilidad de miembros, cambios conductuales y pérdida de memoria. La exploración física debería poner atención en el examen neurológico y de los pares craneales, la valoración de campos visuales y la detección de la presencia o la ausencia de papiledema, que aporta información sobre la presencia de hipertensión intracraneal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

La RM con gadolinio es la prueba de elección para el diagnóstico de un tumor cerebral, ya que visualiza la base de cráneo, el tronco cerebral, la fosa posterior y tumores menores de 0,5 cm. Pruebas de imagen fuera del SNC suelen ser innecesarias, puesto que los tumores cerebrales no suelen metastatizar debido a la presencia de la barrera hematoencefálica. Sin embargo, ciertos tumores como los meduloblastomas pueden diseminar a través del espacio subaracnoideo y una RM medular puede descartar esta circunstancia. Los tumores del SNC se pueden biopsiar para obtener un diagnóstico histológico definitivo. Otra alternativa es que el diagnóstico se haga como parte de la cirugía de escisión del tumor.

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

Los tumores del SNC se pueden clasificar en función de las células de origen, gliomas y no gliomas, de acuerdo con si los tumores proceden de las células gliales (astrocitos, oligodendrocitos, tumores mixtos, células ependimarias) o de otros tipos celulares intracraneales. También en función del grado de malignidad de la OMS 2007: I-IV según la presencia de atipia, mitosis, hiperplasia endotelial y necrosis. La mayoría de las lesiones diagnosticadas en los adultos tienden a ser supratentoriales (por encima del tentorio del cerebelo), el 86% de estas son gliomas e incluyen a los astrocitomas, oligodendrogliomas, oligoastrocitomas y ependimomas.

Gliomas

Los gliomas más frecuentemente diagnosticados en adultos son neoplasias derivadas de los astrocitos u oligodendrocitos. Los glioblastomas representan el 50% de los gliomas, seguidos de los oligodendrogliomas (9,2%), otros astrocitomas (9,1%) y ependimomas (5,6%). La gradación de los gliomas se establece de acuerdo con la escala de la OMS de I a IV. Tumores de grado I: bajo potencial proliferativo y con posibilidad de curarse quirúrgicamente. Suelen estar bien delimitados y pueden ser totalmente resecados. Tumores de grado II: bajo potencial proliferativo pero, como infiltran, no se pueden resecar completamente y recidivan a veces, incluso con un mayor grado que el primer tumor. Tumores de grado III: tumores con signos histológicos de malignidad como atipia y un índice proliferativo alto, que tienen aún más tendencia a la recidiva. Tumores de grado IV: tumores con histología maligna con necrosis, proliferación vascular y el mayor grado de malignidad. El glioblastoma multiforme sería un grado IV, que es el tumor primario cerebral más agresivo con una supervivencia mediana de 14 meses desde el diagnóstico incluso administrando la terapia óptima. La gradación de los tumores es muchas veces independiente de la clasificación histológica y aporta datos muy útiles para el pronóstico y la decisión de los tratamientos.

No gliomas

Los tumores no gliomas componen el resto de los tumores del SNC. Estos incluyen a los meningiomas, adenomas pituitarios, meduloblastomas y linfomas primarios del SNC.

TRATAMIENTO

Cirugía

La primera línea de tratamiento de los tumores cerebrales es la cirugía. Los objetivos son: 1) conseguir diagnóstico histológico; 2) reducir el efecto de masa del tumor y prevenir el déficit neurológico de la manera más efectiva posible, y 3) tratamiento de la hidrocefalia si está presente. El tipo y la extensión de la cirugía dependerán de los siguientes factores: edad, estado general y resecabilidad (número de lesiones, localización del tumor). Las opciones quirúrgicas pueden abarcar desde la biopsia estereotáctica con control con neuronavegadores, biopsia abierta y resección parcial y resección máxima, según localización. Debe realizarse una RMN postoperatoria en el plazo máximo de 72 h para evaluar la extensión de la resección y permitir un seguimiento posterior de la enfermedad.

Radioterapia

La radioterapia externa postoperatoria es una importante herramienta, además de la cirugía, y está indicada en pacientes con gliomas de alto grado porque prolonga la supervivencia. La radioterapia holocraneal se usa en ciertos tumores como el meduloblastoma y en los linfomas primarios del SNC. La radiocirugía estereotáctica administra una dosis elevada de radiación sobre el tumor en una dosis única basándose en pruebas de imagen que delimitan la lesión. La radioterapia estereotáctica dirige la radiación sobre el tejido tumoral teniendo en cuenta las diferencias en radiosensibilidad de las células neoplásicas comparadas con las células normales.

Quimioterapia

El agente más frecuentemente usado es la temozolomida, que es un agente alquilante con un buen paso de la barrera hematoencefálica. En los gliomas de alto grado (III-IV) se administra de manera continua durante la irradiación postoperatoria y posteriormente al fin de la radioterapia. La enzima reparadora de DNA O6-metilguanina-DNA metiltransferasa (MGMT) cataliza la reparación de las guaninas que temozolomida y los agentes alquilantes producen. La metilación del gen da lugar a la falta de producción de MGMT, lo que facilita que no se reparen las lesiones que temozolomida produce y, por tanto, se espera una mayor eficacia del fármaco. Los pacientes con gen metilado tienen mejor pronóstico y, además, es un factor predictivo de respuesta a temozolamida. La quimioterapia con PCV ha demostrado aumentar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia especialmente en los casos de oligodendrogliomas anaplásicos con codeleción de 1p/19q. Se ha investigado el papel de los fármacos antiangiogénicos como bevacizumab para el tratamiento de la recidiva de los gliomas de alto grado: sin embargo, no está claro su impacto sobre la supervivencia global.

Otros tratamientos

Los pacientes con tumores cerebrales pueden necesitar tratamiento con corticoides para reducir el efecto de masa, contribuir al alivio de síntomas y mejorar la calidad de vida. La terapia anticonvulsivante se puede usar en pacientes con crisis comiciales. Las trombosis venosas profundas y la embolia pulmonar pueden ocurrir en un 20%-30% de los pacientes con tumores cerebrales, por lo que estos pueden precisar tratamiento anticoagulante.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Mehta M, Vogelbaum M, Chang S, Patel N. Neoplasms of the central nervous system. En: DeVita VT Jr, ed. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

CÁNCER DE OVARIO

M. Muñoz, A. Prat

CONCEPTO

El cáncer de ovario es la sexta neoplasia maligna más frecuente entre las mujeres, pero es la que mayor mortalidad provoca. Representa entre el 4% y el 5% de los tumores femeninos. En España se diagnostican unos 3300 casos anuales, lo que representa el 5,1% de los cánceres entre las mujeres, por detrás del de mama, de los colorrectales y del de cuerpo de útero. La mayoría de los casos se diagnostican entre los 45 y los 75 años. Hay un número significativo de casos desde los 30 años, asociados con frecuencia a mutaciones germinales de genes hereditarios, y no es infrecuente diagnosticar tumores en jóvenes desde los 15 años.

ETIOLOGÍA

La mayoría de los cánceres de ovario se presentan de forma esporádica y afectan a mujeres sin factores de riesgo aparentes ni predisposición genética. Se han descrito tres formas de cáncer de ovario familiar: cáncer de ovario solo, asociado a cáncer de mama y síndrome de Lynch de tipo II (cáncer de colon, endometrio, mama y ovario). El síndrome de cáncer de mama y ovario de tipo hereditario autosómico dominante representa un 15% de los casos y está asociado a la presencia de mutaciones en los genes *BRCA1* o *BRCA2.*

FISIOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los tumores epiteliales representan más del 90% y se originan en las células epiteliales de la superficie del ovario o de las trompas de Falopio. La forma histopatológica más frecuente es el carcinoma seroso papilar, seguido del indiferenciado, el mucinoso, el endometrioide y las células claras. Los tumores germinales sólo representan el 2% de los tumores, pero son estos precisamente los que se diagnostican en las más jóvenes, los que mejor responden a los tratamientos y, por tanto, los que mejor supervivencia tienen. El resto deriva de células del estroma (4%). El cáncer de ovario habitualmente se disemina por desprendimiento local hacia la cavidad peritoneal —seguido de implantación en el peritoneo— y por invasión de los ganglios linfáticos paraaórticos y, más raramente, a otros órganos.

BASES MOLECULARES

Los estudios de caracterización molecular han demostrado que los tumores serosopapilares de ovario de alto grado (los más frecuentes) son completamente distintos de los de bajo grado. Los tumores de bajo grado se asocian a un componente *borderline* (características histológicas intermedias entre la benignidad y la malignidad) en la mayoría de los casos, tienen mutaciones de *KRAS* y *BRAF* y no se relacionan con alteraciones de *p53* ni de *BRCA1/2*. En cambio, los tumores serosopapilares de alto grado no tienen componente *borderline* y tienen mutaciones de *p53* en el 90% de los casos y mutaciones de *BRCA1* y *2* en el 20% de los casos (15% germinales y 5% somáticas). Tanto *p53* como *BRCA1* y *2* tienen un papel clave en la reparación del daño al DNA mediante la recombinación homóloga. De hecho, se estima que el 40%-50% de todos los tumores de alto grado tienen defectos en la reparación de DNA debido a alteraciones de otros genes implicados en este proceso como, por ejemplo, EMSY o metilación del mismo *BRCA1* sin estar mutado. Por otro lado, los tumores mucinosos suelen presentar mutaciones de *KRAS* de forma similar a los tumores colorrectales, mientras que los tumores endometrioides suelen presentar mutaciones en la β-catenina (*CTNNB1*) y *PTEN*. La inactivación de PTEN conlleva una activación de la vía intracelular de señalización PI3K-AKT que inhibe la apoptosis. Finalmente, los carcinomas de células claras se asocian a mutaciones en *ARID1A*.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

En un 75% de los casos se diagnostica en estadios avanzados, y los síntomas más frecuentes son distensión y dolor abdominal. No existe actualmente ningún método eficaz que facilite el diagnóstico precoz. La presencia de ascitis en una mujer obliga a descartar un cáncer de ovario. Una masa pélvica en una mujer asociada a una elevación de CA 125 es altamente sugestiva de cáncer de ovario. En ese caso estará indicada la realización de ecografía ginecológica o TC torácica y abdominopélvica, pero siempre con confirmación histológica. Dicha confirmación puede hacerse mediante un examen citológico de líquido ascítico, en caso de que exista ascitis maligna, o bien con toma de biopsias por laparotomía reglada o laparoscopia. El CA 125 es un marcador tumoral útil en el seguimiento y la evaluación de la respuesta al tratamiento; puede ser negativo en los tipos mucinosos, células claras o endometrioides.

El *diagnóstico de extensión* se lleva a cabo según la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), e implica la realización de una *operación quirúrgica reglada,* que consiste en anexectomía bilateral más histerectomía total, inspección y palpación de todas las superficies peritoneales con biopsia de cualquier lesión sospechosa, omentectomía infracólica, muestreo ganglionar ilíaco y paraaórtico, biopsias a ciegas en el peritoneo vesical, fondo de saco, en ambos repliegues paracólicos, peritoneo de la pared pélvica adyacente al tumor primario y hemidiafragma derecho, así como realización de lavados peritoneales.

PRONÓSTICO

El pronóstico depende del estadio inicial de la enfermedad y de la cantidad de tumor residual tras la resección quirúrgica inicial. Las pacientes con un tumor residual menor de 1 cm de diámetro máximo en cada uno de los nódulos tienen más probabilidades de alcanzar una remisión completa con la quimioterapia posterior y, por tanto, una mayor supervivencia. Otros factores de mal pronóstico son edad avanzada, mal estado general, gran volumen tumoral inicial, abundante ascitis y ciertas características histopatológicas, como alto grado de malignidad y presencia de células claras o mucinosas. En los estadios avanzados, la mediana del tiempo a progresión es de 15-18 meses y la mediana de supervivencia es inferior a 3 años.

TRATAMIENTO

Los dos tratamientos fundamentales son la intervención quirúrgica, la quimioterapia y las terapias biológicas. En los tumores bien diferenciados, sin histología de células claras en estadios IA y IB, el tratamiento es sólo quirúrgico, dado que la supervivencia es superior al 90%. En el resto de las situaciones se debe realizar la intervención quirúrgica reglada seguida, antes o después, de tratamiento de quimioterapia intraperitoneal o sistémica. En tumores muy avanzados, claramente irresecables o estadios IV, el tratamiento inicial debe ser la quimioterapia, seguida de exéresis en casos de muy buena respuesta (la llamada *cirugía de intervalo*).

Tratamiento quirúrgico

La intervención quirúrgica reglada estándar con una resección completa del tumor es el punto de referencia básico para la correcta estadificación y tratamiento del cáncer de ovario, por lo que lo debe realizar un equipo quirúrgico con experiencia. En casos de enfermedad avanzada en los que no es posible una resección tumoral completa, es fundamental la realización de una resección citorreductora, siempre que la reducción de la masa tumoral sea óptima, es decir, que la enfermedad residual sea inferior a 1 cm. Ello facilita la acción de la quimioterapia posterior, reduce el efecto catabólico del tumor y previene las compresiones tumorales de la vía urinaria y digestiva. Una segunda operación quirúrgica citorreductora —denominada *de intervalo*— tras un mínimo de tres y máximo de cinco ciclos de quimioterapia de inducción ha demostrado su eficacia en pacientes cuya intervención inicial no ha sido óptima por las malas condiciones de la paciente o por la inexperiencia del equipo quirúrgico.

La operación quirúrgica de tipo *segunda mirada* se realizaba en algunas pacientes con una remisión clínica completa tras el tratamiento inicial con intervención quirúrgica y quimioterapia con el objetivo de descartar la presencia de enfermedad residual no detectada clínicamente. En la actualidad no se aconseja fuera de ensayos clínicos.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Quimioterapia y terapias biológicas

El tratamiento estándar adyuvante es la combinación de un derivado del platino, actualmente carboplatino y paclitaxel. La adición de bevacizumab, un anticuerpo antagonista de VEGF-A (implicado en la angiogénesis), ha demostrado en dos estudios de fase III que aumenta la supervivencia libre de progresión de forma modesta (2,5 meses), pero no la supervivencia global. La quimioterapia intraperitoneal ha mostrado en diversos estudios superioridad con respecto a la vía intravenosa en términos de eficacia y supervivencia. La recurrencia de la enfermedad se clasifica, desde el inicio de la quimioterapia, en platinorresistente (< 6 meses) y platinosensible (> 6 meses). En pacientes con platinorresistencia se puede administrar quimioterapia en monoterapia como docetaxel, gemcitabina o doxorubicina liposomal, y se obtiene un 15%-20% de respuestas. La adición de bevacizumab en este contexto (si no se ha recibido previamente) aumenta la progresión libre de la enfermedad. En pacientes con sensibilidad previa al platino, la combinación de carboplatino con paclitaxel o con adriamicina liposómica produce elevadas tasas de respuesta y control de la enfermedad. Recientemente, en pacientes con mutaciones germinales de *BRCA1* y *2* y enfermedad controlada con platinos, olaparib —un inhibidor de PARP1 (proteína implicada en la reparación del DNA) y de administración oral— en monoterapia ha demostrado aumentar la supervivencia libre de progresión de 4,3 a 11,2 meses. La intervención quirúrgica citorreductora en el tratamiento de rescate se debe valorar sólo en tumores con un intervalo libre de enfermedad largo, de lento crecimiento, con pocas localizaciones afectadas.

Tumores epiteliales de tipo *borderline*

Son tumores con características histológicas intermedias entre malignidad y benignidad. Se presentan en mujeres más jóvenes y evolucionan lentamente en años. Suelen diagnosticarse localizados en el ovario, aunque también pueden presentar diseminación peritoneal. El tratamiento es quirúrgico, dado que no suelen responder a la quimioterapia. Están en marcha estudios con inhibidores de BRAF, dada la elevada frecuencia (35%) de mutaciones.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Abdul Razak AR, Li L, Bryant A, Díaz-Padilla I. Chemotherapy for malignant germ cell ovarian cancer in adult patients with early stage, advanced and recurrent disease. Cochrane Database Syst Rev 2011;CD007584.

González-Martín A, Bover I, Del Campo JM, Redondo A, Vidal L. Clinical Guides in Oncology. SEOM guideline in ovarian cancer 2014. Clin Trans Onol 2014;10. 1007/s12094-014-1229-z.

CÁNCER DE ORIGEN DESCONOCIDO

N. Reguart, A. Prat

El carcinoma de origen desconocido (COD), llamado también *CUP (cancer of unknown primary site),* se define como un tumor metastásico en ganglios linfáticos u órganos sólidos, en el que tras realizar todos los procedimientos diagnósticos necesarios no puede identificarse el tumor primario causante de las metástasis.

EPIDEMIOLOGÍA, INCIDENCIA Y PATOGENIA

El COD representa el 2%-5% de todos los tumores malignos. El COD se caracteriza por ser un tumor de gran agresividad y resistencia al tratamiento con supervivencias medianas de 6-9 meses. No existe una clara asociación con el sexo y su incidencia aumenta con la edad. A pesar de haberse identificado múltiples alteraciones genéticas comunes a múltiples tumores sólidos con primario conocido, en la actualidad no se ha identificado ninguna firma génica específica del COD, por lo que no hay consenso en definir el COD como un tumor metastásico sin origen del tumor primario identificado o como un tumor con entidad genética-fenotípica propia que lo defina como una «enfermedad primaria metastásica». En estudios *post mortem* de pacientes con COD se ha podido identificar el tumor primario hasta en un 55% de los casos, entre los más frecuentes identificados el de pulmón, páncreas y tracto gastrointestinal. No obstante, y a pesar del exhaustivo estudio diagnóstico, el tumor de origen se identifica en menos del 30% de los casos. En el COD se reconocen múltiples presentaciones clínicas y fenotípicas que definen dos grupos pronóstico bien diferenciados: un grupo mayoritario (80%-85%) de mal pronóstico con medianas de supervivencia < 12 meses (6-9 meses) y resistentes al tratamiento sistémico. En este grupo de pacientes, el ECOG *performance status* (≤ 1 frente a ≥ 2), los niveles sanguíneos de LDH (normales frente a elevados) y el grado de extensión de la enfermedad (oligo frente a multifocal) se han identificado como factores independientes pronóstico y permiten seleccionar a aquellos pacientes candidatos a recibir tratamientos sistémicos. El segundo grupo es menos frecuente (15%-20%), pero agrupa a pacientes de mejor pronóstico (supervivencia > 12 meses) que muestran un claro beneficio clínico tras recibir el tratamiento apropiado.

DIAGNÓSTICO

El estudio del COD debe ser muy preciso en cuanto a que su diagnóstico será resultado excluyente de la no identificación de un tumor primitivo. Entre los requisitos fundamentales se incluye la obtención de una buena muestra de tumor adecuada para la revisión patológica, así como una detallada evaluación clínica.

La evaluación inicial debe ser patológica con microscopia convencional, que permite realizar una primera clasificación del COD basada en distintos subtipos histológicos: adenocarcinomas bien-moderadamente diferenciados (50%), carcinomas mal diferenciados (30%), carcinoma escamoso (15%), neoplasias indiferenciadas (5%) y carcinomas neuroendocrinos. Mediante la detección de antígenos específicos (inmunohistoquímica) se puede identificar el origen primario de la enfermedad, así como descartar tumores con potencial de curabilidad como el linfoma o los tumores germinales. Una primera tinción positiva para queratinas apoya el diagnóstico de carcinoma y permite excluir de entrada entidades como el linfoma (CD45), el melanoma (S100, HBM45 y vimentina) y los sarcomas (vimentina). Posteriormente pueden realizarse otros marcadores específicos que ayuden a orientar el origen primario del carcinoma como receptores hormonales, HER2 y mamoglobina en cáncer de mama, PSA en cáncer de próstata, CDX2, queratina 20 y CEA en cáncer colorrectal, TTF1 en adenocarcinoma de pulmón y tiroides, calretinina y mesotelina en mesotelioma, α-fetoproteína (AFP) y gonadotropina coriónica humana (β-HCG) en tumores germinales o marcadores neuroendocrinos como sinaptofisina, cromogranina A o CD56 en tumores neuroendocrinos. La tinción queratina 7 (CK7) está expresada en mama, páncreas, pulmón y vía biliar, mientras que la queratina 20 (CK20) es más común del tracto gastrointestinal.

El estudio del COD debe incluir, además, una detallada anamnesis, exploración física, analítica completa y TC de tórax y abdominopélvica. La solicitud de otras técnicas diagnósticas complementarias dependerá de las características de presentación y/o fenotipos indicativos del origen primario del COD como son: 1) mamografía y resonancia mamaria (bilateral) en mujeres con metástasis axilares de adenocarcinoma; 2) laparoscopia exploradora y CA 125 en mujeres con carcinomatosis peritoneal, historia familiar y adenocarcinoma papilar; 3) marcadores serológicos (AFP, β-HCG) y ecografía testicular en pacientes jóvenes con tumores de la línea media; 4) PSA plasma en hombres con adenocarcinoma y metástasis óseas blásticas; 5) endoscopia digestiva en caso de sintomatología asociada o varones con adenocarcinoma en forma de metástasis hepáticas o carcinomatosis peritoneal, o 6) cromogranina A y ácido 5-hidroxindolacético (5-HIAA) plasmáticos y un escáner de octreótido (octreoscan) en tumores neuroendocrinos bien diferenciados, dado que el 80% de los mismos expresan receptores de somatostatina.

La tomografía con emisión de positrones (FDG-PET) puede ser de utilidad en la identificación de los tumores primarios y está indicada principalmente en el estudio de las metástasis cervicales de carcinomas escamosos, ante la sospecha de tumores primarios pulmonares o en COD oligofocales como estudio extensión previa realización de un tratamiento radical. No obstante, su uso rutinario en el diagnóstico COD está controvertido por la ausencia de estudios prospectivos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TRATAMIENTO

En la actualidad no existe ningún marcador predictivo molecular que permita dirigir el tratamiento del COD. El tratamiento se define basándose en las características fenotipicopatológicas del tumor y los dos grupos pronósticos. La evidencia del beneficio clínico del tratamiento es muy limitada, puesto que sólo se dispone de estudios pequeños y no existen estudios aleatorizados. En los pacientes de mal pronóstico se indican combinaciones de platino (cisplatino o carboplatino) con taxanos (paclitaxel o docetaxel) o citotóxicos de nueva generación (gemcitabina, alcaloides de la vinca, irinotecán) o combinaciones de 5-fluorouracilo con oxaliplatino. Los resultados de dichas combinaciones son superponibles según un reciente metaanálisis. Según el modesto beneficio clínico del tratamiento, debe tenerse en cuenta el perfil de toxicidad de la combinación principalmente en aquellos pacientes con factores de mal pronóstico.

El 10%-15% de los pacientes con pronóstico favorable pertenecen a COD con patrones fenotipicopatológicos reconocibles (mimetizan el tumor primario) y deben ser tratados con estrategias terapéuticas similares a las de los pacientes con tumores metastásicos específicos. Mediante estas estrategias se consiguen alto índice de control enfermedad (30%-60%) y mayores índices de supervivencia comparados con el grupo de mal pronóstico. Las guías clínicas recomiendan un tratamiento basándose en los siguientes patrones fenotípicos: 1) mujeres con carcinoma serosopapilar peritoneal; 2) mujeres con metástasis axilares de adenocarcinoma; 3) metástasis ganglionar cervical (no supraclavicular) de carcinoma escamoso; 4) carcinoma neuroendocrino; 5) carcinoma pobremente diferenciado de la línea media; 6) COD unifocal, y 7) metástasis óseas con PSA-positivo (inmunohistoquímica y/o plasma). En dichos subgrupos se establecen tratamientos específicos similares al tratamiento de un tumor avanzado proveniente de dichas localizaciones.

ESTRATEGIAS FUTURAS

La caracterización molecular del COD es necesaria para la identificación de factores pronósticos y subgrupos de pacientes que se beneficien de nuevas terapias dirigidas. En la actualidad se han desarrollado varios test moleculares *(Tissue-of-Origin Molecular Profiling),* basados en DNA-microarrays, qRT-PCR o miRNA, que permiten identificar firmas génicas del tejido originario del tumor. Algunas de estas firmas han sido validadas y están disponibles comercialmente (CancerTypeID®, Pathwork®, CupPrint®). La caracterización molecular en muestras de tejido metastásico permite identificar hasta en un 87%-90% el origen primario tumoral en pacientes con primarios conocidos. No obstante, estas plataformas no han sido validadas en estudios prospectivos que los comparen con las técnicas convencionales de microscopia y tampoco han demostrado un beneficio en supervivencia tras su implementación. Por esto, en la actualidad, el uso de dichas plataformas está muy restringido y ninguna guía clínica avala su uso en la práctica clínica.

Una estrategia alternativa al tratamiento convencional con quimioterapia sería la identificación en el tejido tumoral de dianas moleculares subsidiarias de tratamientos dirigidos como EGFR, BRAF, Kit, HER2, PDGFR. Esto permitiría la inclusión de dichos pacientes en estudios clínicos fase I y evaluar la actividad de dichos tratamientos.

En definitiva, el mejor conocimiento de los mecanismos moleculares subyacentes al COD permitirá en un futuro la identificación de terapias más efectivas para este grupo de pacientes con pronóstico desfavorable. El estudio y el tratamiento dirigido de las aberraciones genéticas subyacentes al tumor metastásico, sin tener en cuenta su tumor de origen, deben ser prioritarios para conseguir el beneficio individual de cada paciente. Por el momento, los esfuerzos se centran en predecir, mediante firmas génicas y con la mayor precisión posible, el tejido de origen y evaluar el beneficio de nuevas terapias dirigidas en el tratamiento del COD.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2011;22(Suppl 6): vi64-8.

Greco FA, Lennington WJ, Spigel DR, Hainsworth JD. Molecular profiling diagnosis in unknown primary cancer: accuracy and ability to complement standard pathology. J Natl Cancer Inst 2013;105:782-90.

Massard C, Loriot Y, Fizazi K. Carcinomas of an unknown primary origin-diagnosis and treatment. Nat Rev Clin Oncol 2011;8:701-10.

Varadhachary GR, Raber MN. Cancer of unknown primary site. N Engl J Med 2014;371:757-65.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRATAMIENTO DE SOPORTE Y PALIATIVO EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Capítulo 141

A. Tuca | T. Estapé Madinabeitia

TRATAMIENTO DE SOPORTE

A. Tuca

Los objetivos de los cuidados de soporte son: aliviar los síntomas y complicaciones del cáncer; prevenir y reducir la toxicidad de los tratamientos del cáncer; mejorar la tolerancia y adherencia a los tratamientos del cáncer; ofrecer información sobre la enfermedad y su pronóstico; facilitar el acceso al soporte psicológico del paciente y su familia; ayudar a los supervivientes en los problemas psicológicos, sociales y laborales vinculados con el impacto de la enfermedad.

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

El síndrome de vena cava superior (SVCS) se debe a la obstrucción venosa parcial o completa por compresión mediastínica. La neoplasia que ocasiona con más frecuencia el SVCS es el cáncer de pulmón (65%), seguido del linfoma (8%-15%) y de metástasis ganglionares mediastínicas de otros orígenes. Se manifiesta por disnea, edema en esclavina y de extremidades superiores, ingurgitación yugular y aumento de la circulación colateral torácica. La TAC torácica permite el diagnóstico del nivel obstructivo y la asociación o no de trombosis de la vena cava. El tratamiento etiológico del SVCS se basa en la radioterapia y la quimioterapia, especialmente en tumores altamente quimiosensibles (carcinoma de pulmón de célula pequeña, linfomas). La inserción de una prótesis autoexpandible *(stent)* puede permeabilizar la luz venosa en aquellos casos no tratables con otros medios. El SVCS trombótico sin compresión tumoral se asocia con frecuencia al uso de catéteres venosos centrales. El diagnóstico se puede establecer mediante cavografía a través del propio catéter. El tratamiento de elección son los fibrinolíticos (urocinasa, estreptocinasa, factor tisular de plasminógeno recombinante).

El derrame pericárdico debido a la infiltración neoplásica puede provocar un taponamiento cardíaco (TP), cuya consecuencia puede ser una reducción del gasto cardíaco y *shock* cardiogénico. Las manifestaciones clínicas del TP son disnea, dolor torácico, reducción de los tonos

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

cardíacos en la auscultación, pulso paradójico (descenso de la presión arterial durante la inspiración) y el signo de Kussmaul (aumento de la ingurgitación yugular en la inspiración). Las medidas generales de tratamiento se basan en oxigenoterapia, fármacos expansores e inotropos (dopamina, dobutamina) si existe *shock* cardiogénico. Los diuréticos están contraindicados, ya que reducen la precarga y pueden desencadenar un *shock* cardiogénico. La quimioterapia puede ser efectiva según la quimiosensibilidad del tumor primario y si no existe deterioro hemodinámico. La pericardiocentesis o pericardiostomía quirúrgica con tubo de instilación de agentes esclerosantes (tetraciclinas, bleomicina, fluorouracilo o metotrexato) puede ser necesaria para reducir la presión intrapericárdica y evitar la recidiva del derrame. La incidencia de complicaciones tromboembólicas (trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar) en el enfermo con cáncer es del 20%-30%, cuatro veces más frecuente que en la población general. Los factores predisponentes más destacados son la edad avanzada, la obesidad, la comorbilidad, el deterioro funcional, el tabaquismo y mutaciones protrombóticas hereditarias (factor V de Leyden). Los orígenes neoplásicos que más frecuentemente se asocian a fenómenos tromboembólicos (FTE) son los de páncreas, estómago, riñón, ovario y sistema nervioso central. La profilaxis antitrombótica con heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina y dalteparina) consigue una reducción significativa de la incidencia de FTE en enfermos con cáncer; sin embargo, no aumenta la supervivencia global. Las recomendaciones de expertos basados en la literatura no aconsejan el uso rutinario de profilaxis antitrombótica en cáncer y aconsejan la utilización de heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas tras el diagnóstico precoz de FTE.

COMPLICACIONES RESPIRATORIAS

La insuficiencia respiratoria es una complicación frecuente en cáncer. Su etiología suele ser multifactorial y puede estar relacionada con los siguientes mecanismos fisiopatológicos: obstrucción de vía aérea, edema pulmonar, taponamiento pericárdico, derrame pleural, neumonía, tromboembolia pulmonar y anemia. Requiere un diagnóstico cuidadoso para establecer el mejor tratamiento etiológico posible. Los principios del tratamiento sintomático se recogen más adelante, en Tratamiento paliativo. El derrame pleural (DP) es una complicación frecuente, especialmente en neoplasia de pulmón, mama y ovario. Las manifestaciones clínicas son disnea y dolor pleurítico. El DP suele ser un exudado y en el 60% de los casos la citología confirma la presencia de células neoplásicas. La toracocentesis de repetición, la pleurodesis con instilación de agentes esclerosantes (talco, tetraciclinas) o la inserción de un catéter de drenaje pleural permanente son de gran utilidad para reducir la presión intrapleural y favorecer la reexpansión pulmonar.

COMPLICACIONES DIGESTIVAS

La obstrucción biliar es especialmente frecuente en enfermos con cáncer de páncreas (70%), cuyas consecuencias pueden ser ictericia y colangitis. La colocación de una prótesis biliar endoscópica *(stent)* puede permeabilizar la luz biliar en el 85% de los casos. Cuando no es posible la colocación endoscópica con un *stent,* puede ser necesaria la colación de un catéter mediante colangiografía percutánea transparietohepática. La obstrucción duodenal también es muy frecuente en cáncer de páncreas (26%) y se puede resolver en más del 80% de los casos mediante la colocación endoscópica de un *stent* duodenal o una gastroyeyunostomía quirúrgica. La obstrucción intestinal maligna debida a estenosis intraluminal o extrínseca de la luz intestinal es frecuente en enfermos con cáncer avanzado (11%), especialmente en tumores de origen digestivo y ovárico. Una intervención quirúrgica de *bypass* o una colostomía de descarga puede ser necesaria en los enfermos con un nivel único obstructivo y con un estado general preservado.

COMPLICACIONES METABÓLICAS

La hipercalcemia es la complicación metabólica más frecuente en cáncer. Se debe a un desequilibrio entre la reabsorción y la formación óseas provocado por factores estimulantes de osteoclastos (metástasis óseas) o por la producción ectópica o *like* de paratohormona. La poliuria, polidipsia, astenia y fallo cognitivo son las manifestaciones clínicas más frecuentes. Debido a la intensa unión del calcio con las proteínas, la determinación plasmática de la calcemia debe ser corregida según la albuminemia. La hidratación enérgica y el uso de diuréticos (furosemida) y de corticoides comprenden la primera medida de tratamiento. Los bisfosfonatos (pamidronato y ácido zoledrónico) y los anticuerpos RANKL (denosumab) son útiles en hipercalcemia y reducen el riesgo de fracturas patológicas debidas a metástasis osteolíticas. La hiponatremia, hipomagnesemia y la hiperuricemia (síndrome de lisis tumoral) son también complicaciones metabólicas frecuentes.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

Las metástasis cerebrales (MC) afectan al 20%-40% de los enfermos con cáncer avanzado según estudios necrópsicos. Los tumores que con más frecuencia provocan MC son los de pulmón (16%-64%) y mama (14%-21%). Las manifestaciones clínicas más frecuentes son cefalea, náuseas, crisis comicial, déficit cognitivo, alteraciones visuales e inestabilidad cefálica. La reducción del edema cerebral con dexametasona y los fármacos anticomiciales pueden ser la primera línea de tratamiento sintomático. La exéresis quirúrgica debe considerarse en lesiones únicas, en enfermos con un estado general conservado y en tumores con posibilidades de tratamiento sistémico. La radioterapia holocraneal es el tratamiento de elección en aquellos casos no quirúrgicos.

La compresión medular secundaria a infiltración neoplásica de la médula espinal es una complicación frecuente del cáncer (5% en los estudios necrópsicos), especialmente de pulmón y mama. La paraparesia y la reducción de la sensibilidad distal al segmento medular comprimido son los síntomas más frecuentes. La RM es la prueba diagnóstica de elección para la confirmación diagnóstica y la identificación del nivel de la compresión. El tratamiento con corticoides se ha de establecer de forma precoz porque reduce el edema vasogénico y limita la progresión de la lesión medular. La laminectomía quirúrgica y la radioterapia, sola o complementaria a la cirugía, consiguen una recuperación neurológica que oscila entre el 30% y el 80% de los casos, dependiendo de la radiosensibilidad del tumor y el grado de compromiso neurológico previo al inicio del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Dormann A, Meisner S, Verin N, Wenk Lang A. Self-expanding metal stents for gastroduodenal malignancies: systematic review of their clinical effectiveness. Endoscopy 2004;36:543.

Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Supportive Care Objectives. Disponible en: http://www.mascc.org/about-mascc (Acceso mayo de 2015.)

Rittenberg CN, Johnson JL, Kuncio GM. An oral history of MASCC, its origin and development from MASCC's beginnings to 2009. Support Care Cancer 2010;18:775-84.

Shiue K1, Sahgal A, Chow E, Lutz ST, Chang E, Mayr N, et al. Management of metastatic spinal cord compression. Expert Rev Anticancer Ther 2010;10:697-708.

Tuca A, Jiménez-Fonseca P, Gascón P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. Crit Rev Oncol Hematol 2013;88:625-36.

TRATAMIENTO PALIATIVO

A. Tuca

La definición de *cuidados paliativos* (CP) es la atención sanitaria que tiene por objetivo mejorar la calidad de vida de los pacientes y de las familias que presentan una enfermedad que amenaza la vida, a través de la prevención y el alivio del sufrimiento mediante una identificación precoz y una esmerada valoración y tratamiento del dolor y de otros problemas físicos, psicosociales y espirituales. Los enfermos con cáncer avanzado presentan múltiples síntomas, de intensidad moderada-intensa y variables en el tiempo. La media de síntomas por enfermo es de cinco a seis en un registro sistemático de diez síntomas y cerca del 25% de los enfermos presentan cinco o más síntomas no adecuadamente controlados (intensidad superior

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

4 sobre 10 puntos en una escala analógico-visual). Cerca del 60% de los enfermos se consideran de media-alta complejidad clínica y requieren una intensificación de la atención especializada en CP. Los síntomas físicos más frecuentes en enfermos con cáncer avanzado son la astenia (90%-78%), anorexia (78%-72%), dolor (76%-69%), insomnio (60%-50%), estreñimiento (60%), disnea (46%-43%) y náuseas-vómitos (34%-24%). Asimismo, los enfermos presentan un intenso impacto emocional condicionado por la amenaza vital, la imposibilidad de tratamiento curativo y el deterioro funcional progresivo e irreversible. Más del 50% de los enfermos con cáncer avanzado presentan una ansiedad y depresión de intensidad moderada-intensa. Los casos con factores de riesgo sociofamiliar que condicionan una sobrecarga inasumible para establecer un cuidado continuo del enfermo en su entorno familiar superan al 35%. Los CP se estructuran en equipos multidisciplinares que intentan afrontar la complejidad de la situación clínica y establecer una atención integral que abarque todas las dimensiones del sufrimiento y el cuidado del enfermo. La OMS y el Consejo de Europa instan a los Estados miembros a la implementación de los CP en el contexto de sus políticas de desarrollo sanitario. La intervención precoz de los CP en los enfermos con cáncer puede mejorar el control de síntomas, la calidad de vida, el estado emocional y la supervivencia de los enfermos.

DOLOR EN CÁNCER

El 50% de los enfermos con cáncer considerados globalmente presentan dolor y supera al 75% en casos avanzados. El dolor por cáncer puede ser nociceptivo somático, visceral o neuropático. Más de un 30% de los enfermos presentan más de un tipo de dolor o de características mixtas. La OMS ha propuesto una guía de tratamiento del dolor por cáncer que sugiere el uso racional y escalonado de diferentes fármacos analgésicos en función de la intensidad del dolor y la respuesta a la analgesia instaurada previamente. La escala analgésica de la OMS comprende tres escalones analgésicos. El primer escalón propone la utilización de analgésicos no opioides (paracetamol o AINE), asociados o no a fármacos adyuvantes. El segundo escalón de la OMS propone la utilización de la analgesia de primer escalón asociado a opioides débiles (codeína, tramadol). Finalmente, el tercer escalón de la OMS incluye la utilización de opioides potentes (morfina, oxicodona, fentanilo, hidromorfona, metadona). Los ensayos clínicos no demuestran diferencias en la eficacia y tolerabilidad entre los diferentes opioides mayores. Se recomienda restringir el uso de metadona a unidades de dolor o de CP debido a su complejo perfil farmacocinético. Recientemente se ha introducido el tapentadol, nuevo opioide mayor que asocia una acción agonista para los receptores opioides y de inhibición de la recaptación de noradrenalina. Algunos estudios confirman la efectividad del tapentadol en dolor oncológico, aunque todavía la evidencia científica es insuficiente en esta indicación. Los fármacos adyuvantes son drogas sin un efecto analgésico intrínseco, pero que contribuyen a la analgesia en combinación con fármacos analgésicos puros. Ejemplos de fármacos adyuvantes serían los antiinflamatorios y los bisfosfonatos en dolor óseo, y los antidepresivos y anticomiciales en dolor neuropático. La eficacia de la escalera analgésica de la OMS confirmada en múltiples estudios de validación es del 80%-90%. El dolor irruptivo oncológico (DIO) se define como una crisis de exacerbación del dolor de alta intensidad y corta duración, en el contexto de un dolor basal continuo adecuadamente controlado con opioides mayores. El fentanilo de absorción transmucosa (oral o nasal) debido a su alta liposolubilidad presenta una alta biodisponibilidad, un pico de concentración plasmático rápido (menor de 15 min) y una vida media corta (inferior a 90 min). Actualmente, se considera que el fentanilo transmucoso es el fármaco de elección en el DIO, debido a que su comportamiento farmacocinético se ajusta al perfil de la mayoría de las crisis irruptivas. La utilización conjunta de un agonista opioide μ, como la oxicodona, y un antagonista μ, como la naloxona por vía oral, es útil para evitar o controlar el estreñimiento provocado por la disfunción intestinal inducida por opioides. El dolor refractario se define cuando no se consigue un control analgésico adecuado a dosis plenas de opioides mayores y/o que provoque efectos secundarios no controlables por las medidas habituales. Los factores que aumentan el riesgo de sufrir un dolor refractario son el dolor neuropático, las crisis de DIO, la adicción a drogas o alcohol, los antecedentes psicopatológicos y el deterioro cognitivo. La estrategia de tratamiento del dolor refractario requiere una evaluación cuidadosa e individual. Las posibles medidas de tratamiento son la rotación de opioides, la analgesia raquídea (epidural o intratecal) o la utilización de antagonistas de los receptores NMDA (ketamina, metadona).

CONTROL PALIATIVO FARMACOLÓGICO DE OTROS SÍNTOMAS FÍSICOS

Las náuseas crónicas son muy frecuentes en enfermos con cáncer (34%-24%). El tratamiento sintomático se basa en fármacos antidopaminérgicos de acción periférica, procinéticos (metoclopramida, domperidona), en náuseas originadas en la estimulación vagal digestiva, o de acción central (haloperidol, clorpromazina) en náuseas de origen en la estimulación del quimiorreceptor de la emesis por vía hematógena (opioides, alteraciones metabólicas). Los antagonistas de los receptores de serotonina (ondansetrón, granisetrón) y los corticoides pueden ser útiles en náuseas refractarias. En la obstrucción intestinal maligna inoperable el tratamiento sintomático se basa en antieméticos de acción central o antagonistas de la serotonina, asociados a corticoides y antisecretores (octeótrido). La utilización de morfina a dosis bajas puede ser muy útil en el tratamiento de la disnea una vez establecido el tratamiento etiológico. La morfina reduce la sensación subjetiva de disnea y mejora la tolerancia al esfuerzo sin alterar significativamente la saturación de oxígeno plasmático. El síndrome caquexia-anorexia es muy frecuente en cáncer avanzado y puede contribuir significativamente a una reducción de las expectativas de supervivencia. Se define como un complejo síndrome metabólico asociado al cáncer que se caracteriza por pérdida de peso involuntaria y de masa muscular, con o sin pérdida de masa grasa, asociado frecuentemente a anorexia, procesos inflamatorios (reactantes de fase aguda), resistencia a la insulina y aumento de la proteólisis. La fisiopatología de este proceso depende de factores propios del tumor (factor inductor de proteólisis o el de movilización lipídica) y de factores humorales generados por la relación del huésped con el tumor (factor de necrosis tumoral, interleucinas 1 y 6, interferón-γ, neuropéptido Y, serotonina, melanocortina, leptina). El tratamiento se basa en el consejo nutricional y en los fármacos capaces de modificar la cascada de fenómenos metabólicos propios de este síndrome. El progestágeno acetato de megestrol es el único fármaco que ha mostrado eficacia en múltiples ensayos clínicos, mejorando el apetito, el peso y parámetros funcionales y de calidad de vida. Es un fármaco que potencialmente puede provocar un aumento de incidencia de fenómenos tromboembólicos, por lo que debe ser utilizado con mucha prudencia o contraindicado en aquellos enfermos con claros factores de riesgo vascular. Los corticoides pueden mejorar la anorexia, pero su indicación es limitada porque su efecto es de corta duración (menos de 3-4 semanas) y su utilización a largo plazo puede provocar serios efectos secundarios (síndrome de Cushing yatrógeno, miopatía esteroidea).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

González-Barboteo J1, Trelis-Navarro J, Tuca-Rodríguez A, Gómez-Batiste X. Opioid rotation: a therapeutic choice in the management of refractory cancer pain. Med Clin (Barc) 2010;135:617-22.

Organización Mundial de la Salud. WHO's cancer pain ladder for adults. Disponible en: http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/ (Acceso el 11 de diciembre de 2014.)

Tuca A, Guell E, Martinez-Losada E, Codorniu N. Malignant bowel obstruction in advanced cancer patients: epidemiology, management, and factors influencing spontaneous resolution. Cancer Manag Res 2012;4:159-69.

Tuca A, Jiménez-Fonseca P, Gascón P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. Crit Rev Oncol Hematol 2013;88:625-36.

Tuca-Rodríguez A, Gómez-Batiste X, Espinosa-Rojas J, Martínez-Muñoz M, Codorniu N, Porta Sales J. Structure, organisation and clinical outcomes in cancer patients of hospital support teams in Spain. BMJ Support Palliat Care 2012;2:356-62.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

INFORMACIÓN, COMUNICACIÓN Y CALIDAD DE VIDA

T. Estapé Madinabeitia

Las bases del soporte psicológico en oncología son el cáncer como tabú (debido a su relación con muerte, dolor y sufrimiento) y su efecto en la calidad de vida. Hay creencias erróneas que hacen del cáncer una dolencia especial: el 26% de las 541 mujeres de sectores desfavorecidos de la población piensan que el cáncer es contagioso, y entre personas mayores de 65 años, el 10%; el 9% opina que aparece como castigo. Es un tabú relacionado con el desconocimiento sobre la causa del cáncer, fundamental pues puede determinar la aceptación. Otra es sobre la actitud positiva como factor curativo del cáncer, presente en el 84% de las personas mayores de 65 años. Es la tiranía del pensamiento positivo, que consiste en presionar al paciente para que muestre una actitud animada, pues se supone que va a contribuir a su curación, cuando no hay relación. Esto perjudica al paciente, que intenta suprimir su tristeza o ira con niveles de ansiedad y depresión por la sensación de no cumplir las expectativas del entorno. Un 86% de las 434 pacientes con cáncer de mama se han sentido presionadas en este sentido, lo que interfiere en las relaciones. La aceptación de emociones negativas en una fase inicial es mucho más adaptativa a la larga. La actitud positiva favorece la convivencia familiar y el ajuste a la enfermedad, y la depresión puede inducir al paciente a una baja adherencia al tratamiento o a no seguir las recomendaciones del médico, lo que podría llevar a un pobre resultado. Como parte del tabú, debemos hablar de curas milagrosas y del uso en medios de comunicación de cáncer como adjetivo. Esto ha hecho que durante tiempo se haya ocultado la información del diagnóstico y queda el reto de cómo informar. En pacientes con cáncer de mama, un 45% opina que no se ha dedicado tiempo necesario a informarlos de su diagnóstico, y un 65%, del tratamiento. Un 38% de los familiares no tienen claro si es mejor dar una información total, temen la situación que pueda vivirse en el hogar. Lo adecuado es hablar de comunicación, implica un papel activo e igualitario: el paciente aporta su realidad personal al acto médico. La OMS aboga por el derecho a recibir la información, pero también a no recibirla si el enfermo no lo desea. Hay una gama de situaciones intermedias que hacen necesario adaptarse a cada caso.

Calidad de vida es una suma de áreas (física, psíquica, social, laboral, familiar, pareja) susceptibles de alteración debido al cáncer. Cada vez se prolonga más la supervivencia con nuevas áreas (sexualidad, espiritualidad, función cognitiva). En el área psíquica, las alteraciones más frecuentes son las afectivas y el reto es su evaluación cuando aspectos físicos se solapan con síntomas de ansiedad (miedo, descontrol, sudoración) y depresión (pensamientos de muerte, dificultades para hacer planes, cansancio, anhedonia). Se habla de distrés, «experiencia desagradable de naturaleza emocional, psicológica, social o espiritual que interfiere en la habilidad de afrontar el cáncer y su tratamiento». Hay instrumentos de evaluación como el termómetro de distrés.

La afectación psicológica de la cirugía viene de: 1) ansiedad prequirúrgica; 2) miedo a no despertar; 3) a la anestesia, y 4) a alteraciones de la imagen corporal. Es la más aceptada, pues se ve la extirpación como la desaparición del cáncer. Ello explicaría algunas dificultades en pacientes con cánceres no sólidos, que sienten que no tienen la opción de erradicación. La quimioterapia es la más temida por alteraciones relacionadas con sus efectos secundarios. Se inicia con ansiedad, por miedo a no poderlo tolerar, y hacia la mitad aumenta la depresión, que se puede confundir con fatiga (del 25% al 99%). La radioterapia tiene repercusiones por ser diaria, pero es mejor tolerada. La hormonoterapia es menos temida, pero no deben desdeñarse sus efectos secundarios, como retención de líquidos y aumento del apetito, problemas de obesidad y vasculares, cambios de humor y alteraciones sexuales (disminución en la libido y sequedad vaginal). Estas últimas son un ejemplo de alteración debida al tratamiento (un 44% de los casos y hasta el 29% a largo plazo).

Hay un curso psicológico variable paralelo al médico. Los avances en el campo de la oncología abren retos como consejo genético o atención a la supervivencia con los efectos de los tratamientos; un 48% siente cansancio; el 23%, problemas laborales; un 24%, dificultades para asegurarse en una mutua privada; y un 16% considera haber recibido apoyo inadecuado de su pareja; el 25%, problemas neuropsicológicos; y un 33%, síndrome de la espada de Damocles (miedo a la recaída). Algunos hallan una oportunidad de cambio positivo con modificación en su escala de valores. Es el crecimiento postraumático: integrar la experiencia como algo de lo que extraer una mejora como adopción de estilos de vida saludables, sensación de control y autoestima reforzada por haber superado la enfermedad o cambios en el rumbo de su vida en aspectos como la pareja o el trabajo.

Los familiares también son supervivientes con la misma prevalencia de alteraciones afectivas que los pacientes, se los denomina *pacientes de segundo orden.* El apoyo familiar se correlaciona con una buena adaptación del enfermo, aunque este a veces lo observa con excesivo detalle (síndrome de la lupa) y se le presiona con múltiples demandas. El aumento en la esperanza de vida implica atención a personas mayores menos informadas sobre prevención y diagnóstico; un 33% de ellos no se consideran grupo de riesgo, son pesimistas respecto a la curación, menos adherentes al tratamiento, con más depresión (a menudo por solapamiento con características de su edad), con menos ansiedad (por un mecanismo de adaptación a los estímulos estresantes) y con mejor relación con el equipo sanitario.

Nuestra era es la de la información, y las nuevas tecnologías influyen en el acceso a ella. Se atiende a enfermos alejados geográficamente o en obligado aislamiento (trasplante de progenitores hematopoyéticos) o con impedimentos laborales o familiares. Redes sociales, aplicaciones, plataformas virtuales son una realidad y debemos velar por su rigurosidad.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Estapé J, Estapé T. 703 preguntas, 703 respuestas: La odisea del cáncer de mama. Tarrasa: Momentum; 2013.

Estapé T, Estapé J, Grau JJ, Ferrer C. Cancer knowledge among Spanish women participating in literacy schemes. Psycho oncology 2003;12:194-7.

Estapé T, Estapé J, Soria S, Torre, A. Knowledge and Attitudes Towards Cancer in an Old Sample: Final Report Psycho-Oncology Psycho-Oncology 2013;22(Suppl 3):124-362.

Estapé T, Estapé J, Soria-Pastor S, Díez A. Uso de Internet para evaluar el distrés psicológico en pacientes con cáncer de mama. Psicooncología 2014;11:271-83.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. J Clin Oncol 2014;32:2255-69.

Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature 2014;513:202-9.

Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. Nature 2014;20:315-22.

Cuomo ML. A world without cance. The making of a new world and the real promise of prevention. New York: Rodale Books; 2012.

De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011;364:1995-2005.

DeVita VT Jr, Chu E. Physicians' cancer chemotherapy drug manual 2011. Subbury (Massachusetts): Jones & Bartlett; 2011.

Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. Lancet 2014;383:816-27.

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015;136:E359-86.

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC. IARC CancerBase No. 11. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013.

Galluzzi L, Vacchelli E, Bravo-San Pedro JM, Buqué A, Senovilla L, Baracco EE, et al. Classification of current anticancer immunotherapies. Oncotarget 2014;5:12472-508.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Gossage L, Eisen T. Alterations in VHL as potential biomarkers in renal-cell carcinoma. Nature Rev Clin Oncol 2010;7:277-88.

Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011;144:646-74.

Mehta M, Vogelbaum MA, Chang S, Patel N. Neoplasms of the central nervous system. En: DeVita VT Jr, ed. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Supportive Care Objectives. Disponible en: http://www.mascc.org/about-mascc (Acceso el 15 de mayo de 2015.)

Organización Mundial de la Salud. WHO's cancer pain ladder for adults. Disponible en: http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/

Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffreyk SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000;406:747-52.

Prat, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. Mol Pathol 2011;5:5-23.

Varadhachary GR, Raber MN. Cancer of unknown primary site. N Engl J Med 2014;371:757-65.

Vineis P, Wild CP. The cancer wars 1. Global cancer patterns: causes and prevention. Lancet 2014;383:54-7.

Waddell N, Pajic M, Patch AM, Chang DK, Kassahn KS, Bailey P, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. Nature 2015;518:495-501.

Wilson MK, Collyar D, Chingos DT, Friedlander M, Ho TW, Karakasis K, et al. Outcomes and endpoints in cancer trials: bridging the divide. Lancet Oncol 2015;16:e43-52. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70380-8.

Winter C, Albers P. Testicular germ cell tumors: pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol 2011;7:43-53.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

BASES MOLECULARES DE LA HERENCIA. GENES Y ENFERMEDAD

Capítulo 142

V. Campuzano Uceda | X. Estivill Pallejà

INTRODUCCIÓN A LA GENÉTICA

V. Campuzano Uceda

La «Genética» (1906, Bateson) es la ciencia que estudia la transferencia de los caracteres transmisibles, «genes» (1909, Johannsen), en los seres vivos. Se considera a Gregor J. Mendel como el fundador de la genética, desde que en 1865 publicara sus conclusiones sobre los experimentos con guisantes (leyes de Mendel).

Ya en 1944 Avery, McLeod y McCarty establecieron que el ácido desoxirribonucleico o DNA es el portador de la información genética. En 1953 Watson y Crick (premios Nobel de 1962) propusieron el modelo de estructura (doble hélice) del DNA. Los trabajos sobre la síntesis *in vitro* de los ácidos nucleicos de Ochoa y Kornberg (premios Nobel de 1959) sirvieron de fundamento para que Holley, Khorana y Nirenberg (premios Nobel de 1968) descifraran el código de tripletes degenerado y sin solapamientos para la formación de proteínas. Los primeros experimentos de DNA recombinante los realizó Berg en 1973. Arber, Nathans y Smith descubrieron las enzimas de restricción (premios Nobel de 1978) y los métodos para la secuenciación del DNA en 1977 (Sanger y Gilbert). En 1983, Mullis desarrolló la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Bishop y Varmus recibieron el Premio Nobel en 1989 por definir el cáncer como una enfermedad genética. La terapia génica fue utilizada por primera vez en 1990 en una niña que padecía inmunodeficiencia combinada grave y se lanzó el proyecto Genoma Humano con el primer boceto de la secuencia del genoma humano en 2003. En 2008 se impulsó el Proyecto 1000 Genomas y en febrero de 2011 se hicieron públicos los primeros resultados. Desde el descubrimiento del genoma, las técnicas para su lectura y secuenciación han mejorado continuamente. Numerosos estudios han demostrado la utilidad de la secuenciación de exomas y genomas como herramienta para identificar los genes responsables de enfermedades genéticas o las mutaciones implicadas en la respuesta al tratamiento. Nuevas tecnologías de secuenciación masiva, como STAT-Seq, permiten analizar de forma simultánea, en poco más de 2 días, los más de 4.000 genes responsables de las enfermedades mendelianas conocidas. Otra modalidad en continuo progreso desde su descubrimiento por Capecchi, Smithies y Evans (premios Nobel de 2007) es el uso de células madre y la capacidad de transferir genes entre especies. Estos organismos modelo, además de estudiar el gen en sí mismo, permiten estudiar su acción sobre otros genes implicados en una enfermedad o comprobar los efectos de fármacos.

Las pruebas genéticas y la terapia génica forman ya parte importante de la medicina. Se ha utilizado RNA sintético para reprogramar células para que cambien su desarrollo y se comporten como células madre en un embrión. Su uso permitirá garantizar una mayor seguridad en la aplicación terapéutica de estas células madre. La combinación de las pruebas genéticas y el consejo genético sirve para proporcionar a las familias una información objetiva de las enfermedades con componente genético, sus riesgos, tratamientos y alternativas reproductivas (Edwards, Premio Nobel 2010 por el desarrollo de la fecundación *in vitro*).

MATERIAL GENÉTICO

El material genético de todos los organismos está compuesto por los ácidos nucleicos. Estos son capaces de: 1) almacenar gran cantidad de información en un mínimo volumen, y 2) copiarse fielmente *(replicación)* y transmitir la información genética con gran exactitud y estabilidad en cada división celular. El *genotipo* es la composición genética (secuencia de bases) de un organismo, mientras que el *fenotipo* es la expresión física del mismo. Cambios que alteran la información genética de un individuo pueden asociarse a variaciones benignas *(polimorfismo)* o a cambios perjudiciales *(mutación)*. La tasa de mutación es la probabilidad de que un gen cambie de secuencia en una generación. Existen muchos tipos de mutaciones y un consenso en su nomenclatura (tabla 142-1).

ÁCIDOS NUCLEICOS: ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO Y ÁCIDO RIBONUCLEICO

La unidad base, el nucleótido, está compuesta por la unión mediante un enlace *N*-glucosídico de un azúcar (ribosa en el RNA y desoxirribosa en el DNA) a una base nucleotídica. Existen cinco bases nucleotídicas esenciales: dos purinas (adenina [A] y guanina [G]) y tres pirimidinas (citosina [C], timina [T] y uracilo [U]) (fig. 142-1). Estas bases pueden sufrir modificaciones, por ejemplo epigenéticas, por adición de un grupo metilo a la citosina (5-metilcitosina). Los nucleótidos se unen entre sí mediante enlaces 3′-5′-fosfodiéster.

Ácido desoxirribonucleico y replicación

El DNA tiene una estructura de doble hélice dextrógira compuesta por dos cadenas antiparalelas. Según las leyes de Chargaff, en la molécula de DNA las cantidades de guanina igualan a las de citosina, y las de adenina son iguales a las de timina, con lo que se establecen puentes de hidrógeno entre bases complementarias (A=T y G≡C) que mantienen unidas ambas cadenas. En la doble hélice, las bases se sitúan en el interior y los grupos fosfato hacia el exterior, con diez nucleótidos por vuelta de hélice (fig. 142-2). La *replicación* es el proceso mediante el cual cada una de las cadenas de DNA sirve de molde para la síntesis de una nueva cadena complementaria. Según un modelo semiconservativo, la nueva doble hélice está formada por una cadena antigua y una de nueva síntesis (Meselson y Stahl, 1958). Se inicia simultáneamente a partir de múltiples orígenes de replicación (alrededor de 1 cada 20 kb) y progresa de un modo bidireccional. La dirección de la síntesis es 5′→3′, por lo que una de las cadenas se sintetiza de manera continua *(leading),* mientras que la complementaria *(lagging)* se realiza de forma discontinua mediante pequeños fragmentos (fragmentos de *Okazaki*). En el origen de replicación empieza el ensamblaje de toda la maquinaria encargada de la replicación para formar la «horquilla de replicación» (fig. 142-3). Los componentes de la horquilla son: 1) topoisomerasa, encargada de corregir los superenrollamientos producidos debido a la acción de la helicasa; 2) helicasa, responsable de la apertura de la doble hélice; 3) SSB, proteínas que se unen a cadena sencilla de DNA e impiden que pueda volver a formarse la doble hélice; 4) primasa, responsable de la síntesis de pequeñas moléculas de RNA que sirven de iniciadores *(cebadores)* para la actividad de la DNA polimerasa; 5) DNA polimerasa, holoenzima responsable de la síntesis; 6) nucleasa (RNAasa H), causante de la degradación de los cebadores, y 7) ligasa, responsable de la unión de los fragmentos de *Okazaki* en la cadena discontinua.

Durante la replicación se producen errores de lectura que deben ser corregidos para evitar la acumulación de mutaciones. Estos errores de apareamiento son reparados por una maquinaria especializada (MMR, del inglés *DNA mismatch repair,* «desajuste de reparación del DNA») y altamente conservada a lo largo de la evolución. En los telómeros, la maquinaria de mantenimiento es específica y está formada por la telomerasa. Esta enzima está compuesta por dos subunidades, la catalítica *(Tert)* y una molécula de RNA *(Terc)* que funciona como molde para la síntesis (Blackburn, Greider y Szostak, premios Nobel de 2009). Las alteraciones en estas enzimas están relacionadas con procesos tumorales, de envejecimiento prematuro y de senescencia celular.

Ácido ribonucleico y transcripción

El RNA casi siempre es de cadena simple con regiones complementarias cortas que, al aparearse, forman estructuras secundarias (*hairpin-loops* y *stem-loops*) que desempeñan un papel muy importante en su función. Existen distintas clases de RNA:

- *Ribosómico (rRNA).* Constituye las moléculas precursoras de los ribosomas.
- *RNA de transferencia (tRNA).* Existen 20 tipos *(isoaceptores)* que incorporan un aminoácido distinto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 142-1 Nomenclatura de las mutaciones

TIPO DE MUTACIÓN	SECUENCIA GENÓMICA DE REFERENCIA	SECUENCIA cDNA DE REFERENCIA	INDICA
RESPECTO A LA SECUENCIA DE NUCLEÓTIDOS			
Cambio de nucleótido	g.237G > T	c.24G >T	Sustitución del nucleótido G de la posición dada por el nucleótido T
Deleciones	g.237delG	c.24delG	Deleción del nucleótido G de la posición dada
Inserciones	g.237-238insT	c.24-25insT	Inserción del nucleótido T entre las posiciones dadas
Variabilidad de secuencias repetidas	g.237(GCA)6-22	c.24(GCA)6-22	237 es el primer nucleótido del GCA que está repetido de 6 a 22 veces
Mutaciones en intrones	IVS4 + 1G > T	c.24 + 1G >T	Cambio de G a T en el nucleótido G del sitio donante invariable (GT)(+1) del intrón 4
IVS4-2A > C	c.24-2A > C	Cambio de A a C en el nucleótido A(-2) a partir de la G del lugar aceptor invariable (AG) del intrón 4	
RESPECTO A LA SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS			
Sustitución de aminoácidos	Y97S		Tirosina en codón 97 sustituida por serina
Sustitución de aminoácido por codón de parada	Y97X		Tirosina en codón 96 sustituida por codón de parada (X)
Deleciones	Y97del		Tirosina en codón 96 delecionada
Inserciones	T97-98ins		Inserción de un codón de treonina entre los codones 97 y 98 de la proteína de referencia

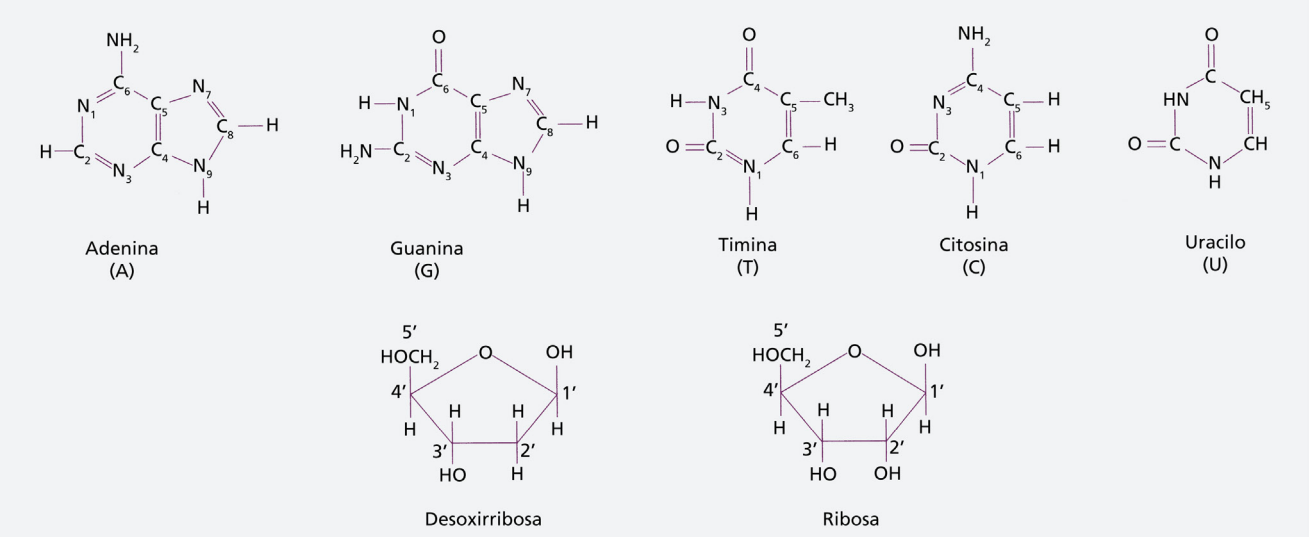


Figura 142-1 Estructura de las cinco bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos y de las pentosas.

- *RNA mensajero (mRNA).* Porta la información codificada para la síntesis proteica. Las moléculas precursoras grandes son los RNA premensajeros (pre-mRNA), de vida muy corta.

Existen muchas clases de RNA no codificante (ncRNA), que se agrupan en cortos (< 200 nucleótidos) y largos (> 200 nucleótidos), y que se diferencian por su origen, biogénesis y modo de acción. Aquí señalamos algunos de ellos:

- *Micro-RNA (miRNA).* Son pequeñas moléculas de unos 22 nucleótidos codificadas en regiones intrónicas. Suelen mostrar complementariedad imperfecta con la región 3' UTR del mRNA, y generalmente inhiben su traducción.
- *PIWI-RNA (piRNA).* Son los mayores de los ncRNA (26-31 nucleótidos) y actúan como cofactores de las proteínas PIWI silenciando los elementos genéticos transponibles *(transposones)* en línea germinal para así mantener la estabilidad genómica.
- *Long non-coding RNA (lncRNA) (> 200 nucleótidos).* Representan el mayor grupo de los ncRNA transcritos en mamíferos. Están relacionados con un gran número de procesos, incluidos la regulación epigenética, la regulación transcripcional y postranscripcional, la edición y el *splicing* del RNA, la función telomérica, el desarrollo, el cáncer y otras enfermedades. Los lncRNA se codifican en grandes regiones intergénicas o en regiones que se solapan con genes codificantes.

La transcripción es el proceso de síntesis de RNA desde DNA mediante una RNA polimerasa junto con otros cofactores. La dirección de síntesis es 5' → 3' a partir de una de las cadenas del DNA, molde. La cadena que no se transcribe es la cadena con sentido cuya

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

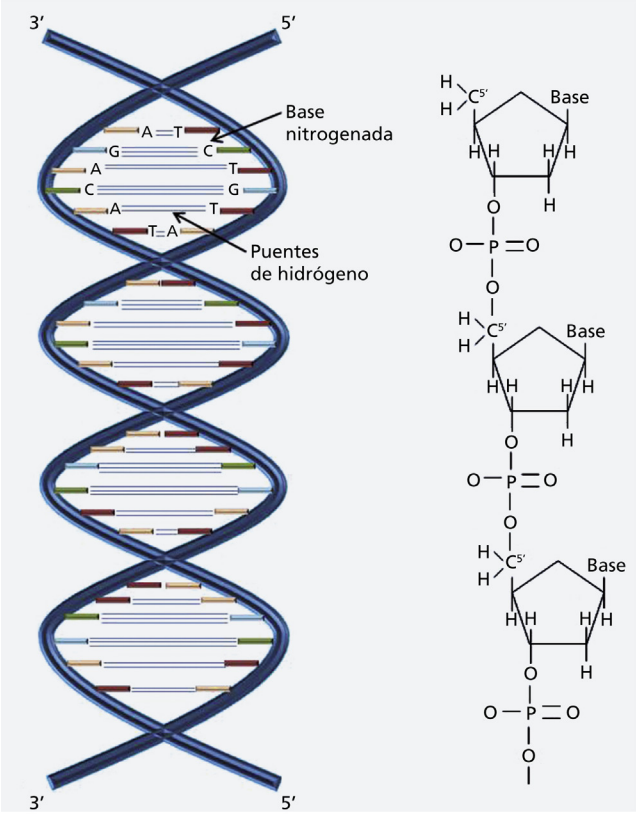


Figura 142-2 Estructura espacial de la molécula de doble hélice del DNA y organización molecular de este. A: adenina; C: citosina; G: guanina; T: timina.

secuencia es la que quedará en el RNA con la sustitución de timinas por uracilos. Una unidad de transcripción es un trozo de DNA que codifica una molécula de RNA con las secuencias adecuadas para la correcta transcripción (promotora, región codificadora y terminadora) (fig. 142-4).

La transcripción consta de tres fases: 1) iniciación, enganche de los factores de transcripción y de la RNA polimerasa al promotor (caja TATA); 2) elongación, unión covalente de nucleótidos mediante enlaces fosfodiéster, y 3) terminación, reconocimiento del punto de terminación y disociación.

Hay genes de expresión ubicua *(housekeeping)* que son esenciales para el funcionamiento de la célula, mientras que otros se expresan de manera selectiva. No obstante, se puede detectar muy bajos niveles de expresión de genes específicos en todos los tipos celulares (expresión ilegítima).

Sólo una pequeña proporción del DNA de una célula se transcribe (DNA codificante). Las secuencias codificantes de un gen *(exones)* están interrumpidas por secuencias no codificantes *(intrones)*. Los intrones son eliminados tras la transcripción del RNA, mediante proceso endonucleolítico que produce el corte y empalme de secuencias *(splicing)*. El *splicing* del RNA depende de unas secuencias consenso sobre las que actúa la maquinaria del *splicesome*. Las únicas secuencias conservadas en la casi totalidad de los genes son GU al inicio y AG al final de cada intrón (Roberts y Sharp, premios Nobel de 1993). Modificaciones adicionales al mRNA incluyen el tapón 5′ con una G metilada *(capping)* y la *poliadenilación* del extremo 3′, adición tras la secuencia AAUAAA de unos 200 residuos de adenina (poliA) (v. fig. 142-4).

Existen vías de procesamiento alternativo, por las que una única molécula de pre-mRNA se procesa de diferente forma para producir distintos mRNA. Un ejemplo típico es el gen de la α-tropomiosina con al menos 9 mRNA distintos producidos a partir del mismo pre-mRNA. De este modo, aunque el número total de genes de un organismo sea relativamente pequeño, las combinaciones de los productos génicos son muchas más.

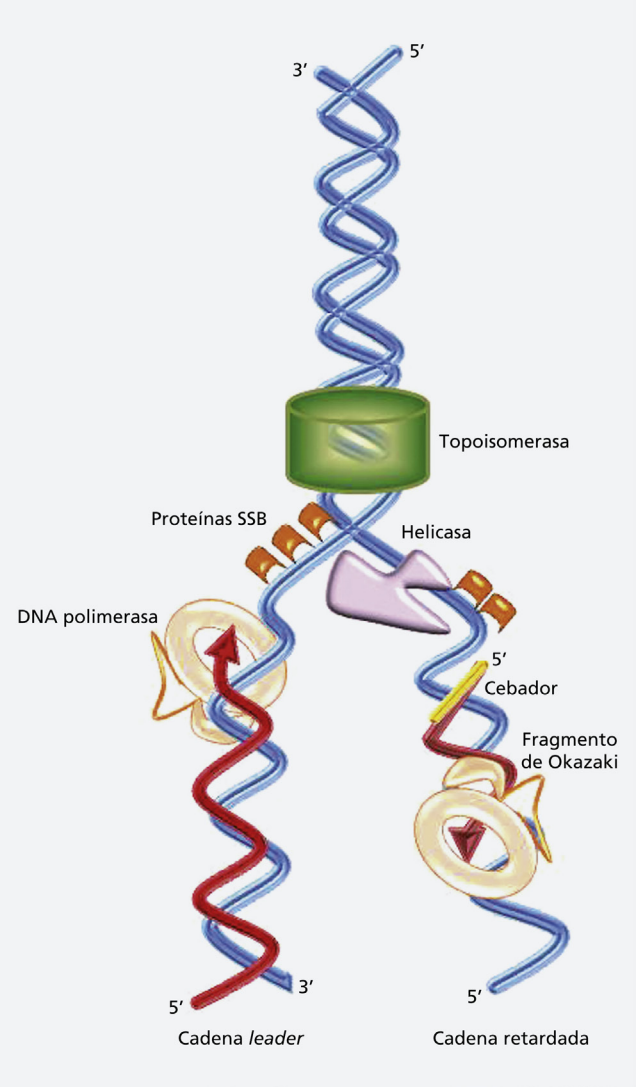


Figura 142-3 Esquema representativo de una horquilla de replicación con los distintos componentes del replisoma. SSB: proteínas que se unen a una cadena de DNA *(single stranded DNA binding protein)*.

CÓDIGO GENÉTICO Y TRADUCCIÓN

Las proteínas, centrales en todos los procesos biológicos, están constituidas por cadenas polipeptídicas. La unidad base es el aminoácido; los aminoácidos se unen entre sí mediante enlaces peptídicos. Existen 20 aminoácidos comunes en estructura: un carbono central unido a un grupo amino, un átomo de hidrógeno, un grupo carboxilo y un grupo R (radical), que es diferente en cada aminoácido. La estructura molecular de una proteína tiene varios niveles de organización: 1) la estructura primaria o secuencia de aminoácidos; 2) las interacciones entre los aminoácidos determinan las estructuras secundarias (hojas β- y α hélices), y 3) las estructuras secundarias se pliegan para constituir las estructuras terciarias, que son las formas funcionales, tridimensionales de la proteína.

Código genético

El código genético es un código de tripletes. Cada aminoácido está codificado por tres nucleótidos consecutivos del mRNA. Cada nucleótido puede tener cuatro bases posibles (A, G, U, C) en cada posición del triplete o codón, lo cual permite 64 codones posibles (4^3). Tres de estos codones son de terminación (UAA-UAG-UGA) y el resto son codones con sentido (tabla 142-2). Se llama *degeneración del código* al hecho de que a cada aminoácido le corresponde más de un codón. Muchos de los codones sinónimos difieren sólo en la tercera posi-

SECCIÓN IX

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

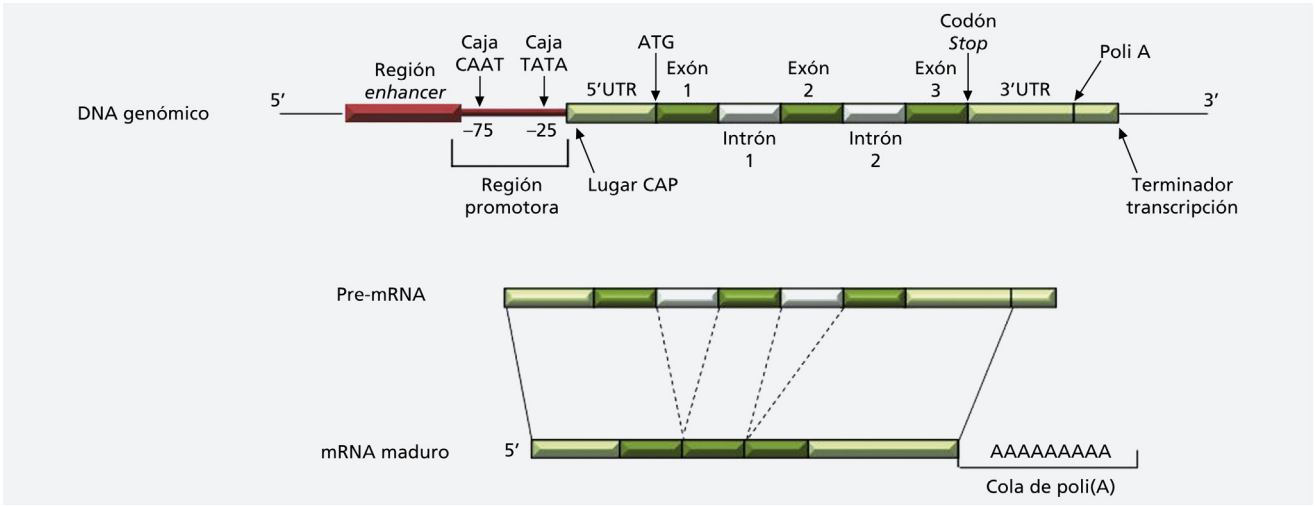


Figura 142-4 Representación esquemática de un gen eucariota típico. Se puede apreciar una región *enhancer,* la región promotora con las cajas CAAT y TATA. ATG es la secuencia iniciadora de la traducción, correspondiente al aminoácido metionina. 3′UTR: región 3′ no traducida; CAP: casquete de metilguanina.

Tabla 142-2 Código genético según la información contenida en el RNA mensajero

PRIMERA POSICIÓN (EXTREMO 5′)	SEGUNDA POSICIÓN				TERCERA POSICIÓN (EXTREMO 3′)
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	*Stop*	*Stop*	A
	Leu	Ser	*Stop*	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

A: adenina; Ala: alanina; Arg: arginina; Asn: asparragina; Asp: ácido aspártico; C: citosina; Cys: cisteína; G: guanina; Gln: glutamina; Glu: ácido glutámico; Gly: glicina; His: histidina; Ile: isoleucina; Leu: leucina; Lys: lisina; Met: metionina; Phe: fenilalanina; Pro: prolina; Ser: serina; *Stop:* terminación; Thr: treonina; Trp: triptófano; Tyr: tirosina; U: uracilo; Val: valina.

ción. Después de que las dos primeras bases han formado puentes de hidrógeno, las terceras bases se aparean más débilmente y puede haber tambaleo. Por universalidad del código se entiende que es el mismo para todos los organismos vivos, a excepción de algunos procariotas, los protozoos ciliados y las mitocondrias. El codón de iniciación es casi invariablemente AUG (metionina) y es el que establece el marco de lectura que en general no se superpone.

Traducción

Es el proceso por el cual la información contenida en el mRNA dirige la síntesis de proteínas. La síntesis proteica puede dividirse en cuatro etapas: 1) unión de los aminoácidos a los tRNA específicos mediante la acción de aminoacil-tRNA sintasas; 2) iniciación, cuando a la molécula de mRNA se unen secuencialmente los ribosomas maduros citoplásmicos constituidos por rRNA y proteína y el tRNA iniciador se une al codón de iniciación (AUG); 3) elongación, de manera que en cada ribosoma se incorporan moléculas de tRNA que portan en un extremo un aminoácido y poseen en el otro el anticodón, secuencia de tres nucleótidos que se unirá por complementariedad de bases al codón del mRNA, que «se leen» en la dirección 5′ →3 ′; en el interior del ribosoma se producen los enlaces peptídicos, con elongación del polipéptido desde su extremo aminoterminal (NH_2) al carboxi-terminal (COOH), el mRNA, y 4) terminación, donde el ribosoma se trasloca a un codón de terminación y une proteínas específicas que provocan la liberación del polipéptido. Una molécula de mRNA puede transcribirse simultáneamente en varios ribosomas para generar una estructura denominada *polirribosoma.*

CICLO CELULAR

Las células siguen un conjunto ordenado de sucesos que conducen a su crecimiento y a su división en dos células hijas. Estos procesos constituyen el ciclo celular, que consta de varias etapas. En la fase G1, la célula duplica su tamaño y su masa como resultado de la síntesis de RNA y proteínas responsables de su fenotipo particular, con carga genética 2n 2c *(diploides).* Durante la fase S se produce la replicación del DNA. La fase G2 es un período de crecimiento en el que continúa la síntesis de proteínas y RNA y se corrigen los errores de replicación. Termina cuando la cromatina empieza a condensarse al inicio de la mitosis. La carga genética es 2n 4c, ya que cada cromosoma tiene dos cromátidas. En la fase M, la célula se divide en dos células hijas idénticas. La progresión en el ciclo celular es controlada en los «puntos de control» regulados por la interacción entre ciclinas y cinasas dependientes de ciclinas (Hunt, Hartwell y Nurse, premios Nobel 2001). Cuando la célula alcanza un grado de diferenciación tisular entra en un estado «quiescente» (sin división) llamado *G0.*

CROMOSOMAS

El DNA está organizado en un número variable de estructuras alargadas lineales, *cromosomas*. Todo cromosoma posee dos elementos esenciales:

1. *Centrómero,* visible como el punto en que las cromátidas hermanas permanecen unidas. De acuerdo con su localización, los cromosomas se clasifican en metacéntricos, submetacéntricos, acrocéntricos y telocéntricos. Los dos brazos de cada cromosoma se denominan *p* (corto) y *q* (largo). Según las técnicas de bandeo (tinciones) cada cromosoma tiene un patrón de bandas característico. Las bandas se numeran desde el centrómero, de manera centrífuga.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

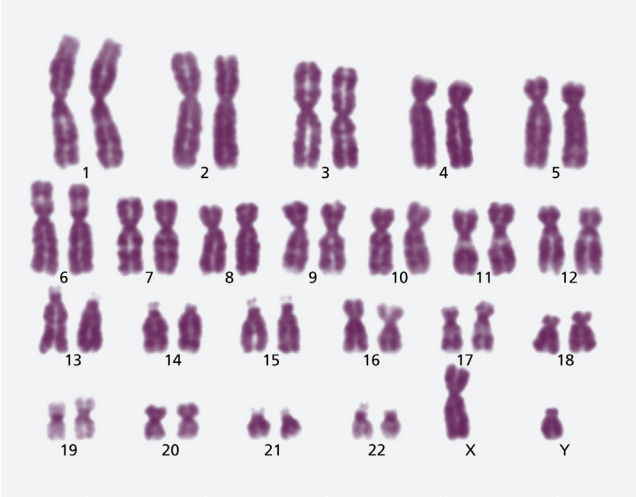


Figura 142-5 Cariotipo normal correspondiente a un varón.

2. *Telómeros* (monocatenarios), o extremos de los cromosomas y son responsables de su estabilidad.

Cada especie posee un número característico de cromosomas, cada uno de ellos presente en dos copias (un par de cromosomas *homólogos, diploide*). El *cariotipo* es una muestra en imágenes de cromosomas en metafase de una célula mitótica (fig. 142-5). Durante la formación de las células sexuales *(meiosis)* el número de cromosomas se reduce de un *diploide (2n)* a un *haploide (n).*

MITOSIS

Es la división nuclear acompañada de citocinesis, que produce dos células hijas idénticas (fig. 142-6). Transcurre durante cuatro fases:

1. *Profase,* en la que los cromosomas comienzan a ser visibles por condensación de la cromatina; desaparece la membrana nuclear y empieza a formarse el huso mitótico.
2. *Metafase,* cuando los microtúbulos del huso mitótico encuentran y se anclan a los centrómeros de los cromosomas que se congregan en el *plano ecuatorial,* una línea imaginaria que es equidistante de los dos centrosomas que se encuentran en los dos polos del huso. Los centrómeros son los responsables del proceso de segregación cromosómica que está sometida a una fuerte presión evolutiva, ya que la pérdida/ganancia de cromosomas *(aneuploidía)* puede producir importantes trastornos (p. ej., síndrome de Down, trisomía del cromosoma 21).
3. *Anafase,* en la que los pares de cromosomas se separan y se mueven hacia los centrosomas. Al final, la célula ha conseguido separar dos juegos idénticos de material genético en dos grupos definidos, cada uno alrededor de un centrosoma.
4. *Telofase,* cuando las cromátidas llegan a los polos opuestos de la célula y nuevas membranas se forman alrededor de los núcleos hijos. Los cromosomas se dispersan y ya no son visibles. La citocinesis puede comenzar también durante esta etapa.

REPRODUCCIÓN SEXUAL: MEIOSIS

La *meiosis* es la división de las células germinales, se realiza en las glándulas sexuales para la producción de los gametos (óvulos y espermatozoides). Los gametos son las únicas células que proporcionan continuidad de la vida a través de generaciones y, por tanto, las más importantes desde el punto de vista genético. En el varón se da proliferación mitótica de las espermatogonias hasta la pubertad. En ese momento algunas espermatogonias siguen proliferando, mientras otras se dividen para formar los espermatocitos. Cada espermatocito primario origina cuatro espermatozoides haploides tras la meiosis. En la mujer, las ovogonias paran su proliferación mitótica al quinto mes de gestación. A partir de la pubertad, en cada ovulación la meiosis de un

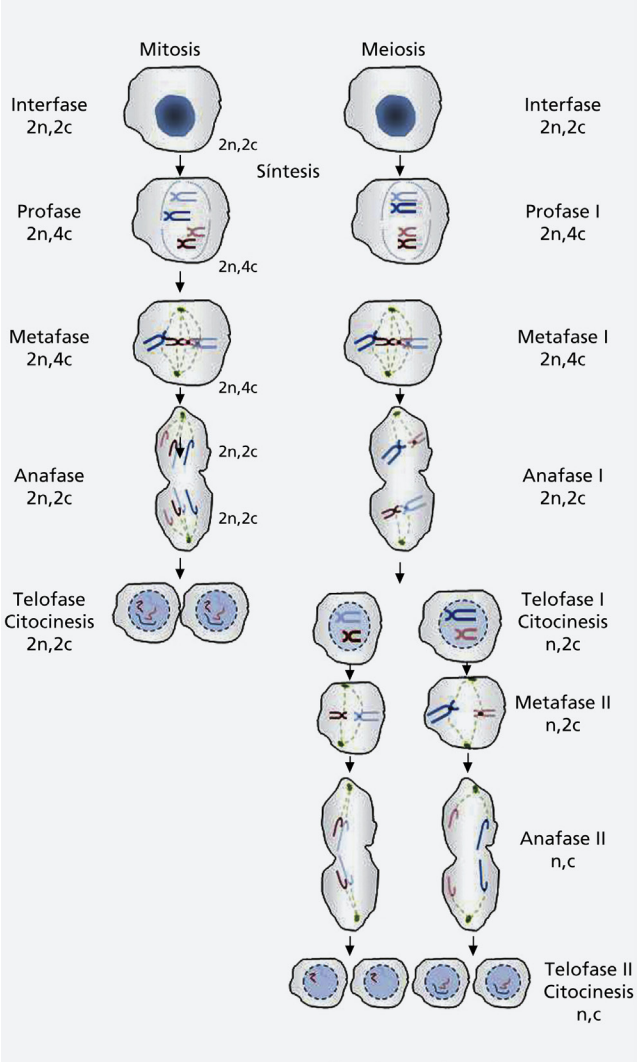


Figura 142-6 Representación esquemática de los procesos de mitosis y meiosis.

oocito primario da lugar a un óvulo haploide (con la casi totalidad del citoplasma) y dos o tres corpúsculos polares no funcionales. La meiosis se divide en dos fases: meiosis I (paso que genera diversidad genética) y meiosis II (v. fig. 142-6).

La *profase I* es la etapa más compleja del proceso, la masa genética de la células es 2n4c (dos cromosomas y cuatro cromátidas). Se divide en cinco subetapas; en *leptotena* los cromosomas empiezan a ser visibles en el núcleo; en *cigotena,* los cromosomas homólogos se alinean en uniones proteicas a lo largo de toda la extensión (bivalentes); en *paquitena* aparecen los quiasmas, que suponen puntos de entrecruzamiento en los cuales las cromátidas homólogas no hermanas intercambian material genético; en *diplotena,* los cromosomas continúan condensándose. Los cromosomas homólogos parecen repelerse y permanecen conectados sólo por los quiasmas y el centrómero. Los quiasmas «terminan» en la *diacinesis.* En este punto, como resultado del entrecruzamiento algunos alelos de distintos *loci* presentan nuevas combinaciones entre ellos, han *recombinado* y las dos cromátidas hermanas ya no son genéticamente idénticas (fig. 142-7). La recombinación es la primera fuente de variación del genoma humano.

En la *metafase I* los cromosomas se alinean en la placa ecuatorial. La orientación es al azar, con cada homólogo en un lado. *Anafase I,* los cromosomas se mueven a polos opuestos. Cada una de las células hijas ahora es haploide (n,2c). *Telofase I,* las envolturas nucleares se vuelven a formar. Cada nueva célula puede comenzar rápidamente la meiosis II sin nueva ronda de síntesis de DNA. La *meiosis II* es similar a la mitosis, con separación de la célula madre en dos células hijas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

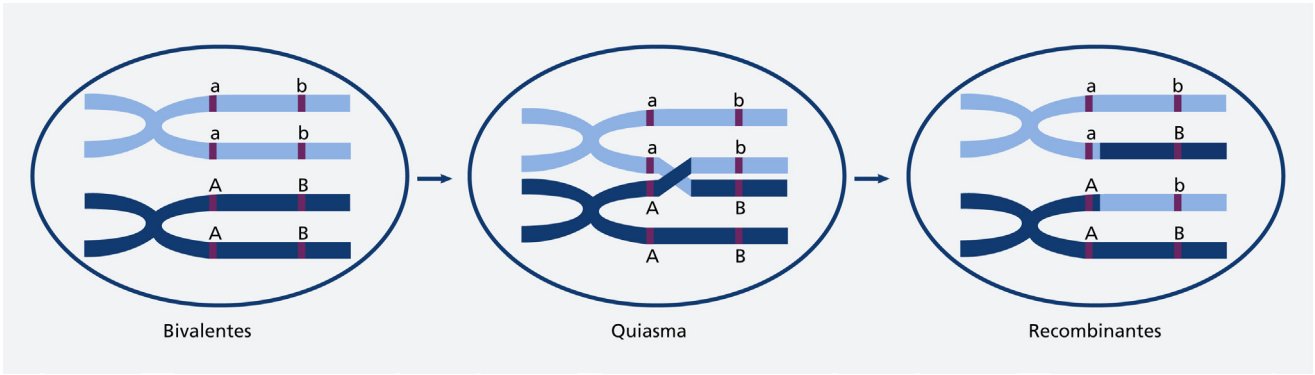


Figura 142-7 Esquema representativo de un quiasma de recombinación homóloga que se produce en la etapa de profase I de la meiosis y cuyo resultado es la variabilidad genética.

Una característica importante de la meiosis es la segregación al azar de cromosomas, hecho que contribuye al aumento de la diversidad genética. En el ser humano, con 23 pares de cromosomas homólogos, tiene la posibilidad de formar 2^{23} = 8 388 608 combinaciones (gametos distintos), sin tener en cuenta las múltiples combinaciones facilitadas por la recombinación.

La división celular meiótica presenta una de las tasas de mutación más altas; es responsable de gran variedad de enfermedades genéticas. Cuando los cromosomas homólogos no se separan correctamente en meiosis I o II *(no disyunción)* pueden dar lugar a alteraciones numéricas (aneuploidías) en los gametos resultantes. También pueden darse otros reordenamientos cromosómicos (traslocaciones, recombinaciones no homólogas entre duplicaciones segmentarias). Estas alteraciones se asocian a enfermedades en la descendencia, abortos e infertilidad.

MODELOS DE HERENCIA Y ENFERMEDAD

X. Estivill Pallejà

Las enfermedades hereditarias se deben a alteraciones que afectan a los genes o las estructuras que los regulan (mutaciones genéticas), a fragmentos de un cromosoma (mutaciones genómicas) o a los cromosomas (alteraciones cromosómicas). Todas ellas pueden considerarse defectos congénitos, por estar generalmente presentes en el momento del nacimiento, aun cuando las manifestaciones fenotípicas puedan aparecer mucho más tarde. Su incidencia total varía según las casuísticas y estaría alrededor de 50 por cada 1000 individuos nacidos vivos. Existen unos 9000 defectos genéticos listados en *Online Mendelian Inheritance of Man* (OMIM) que siguen un patrón de herencia compatible con una transmisión mendeliana (sigue las leyes de Mendel) o de tipo mitocondrial y que dependen de mutaciones en un gen (herencia monogénica). Entre ellos, la base molecular y la descripción fenotípica se conocen para más de 5500 procesos, que son causados por un total de unos 3500 genes. Para unas 1500 enfermedades de herencia mendeliana conocida, las bases moleculares son desconocidas y para unas 2000 enfermedades se sospecha que existe una base de origen mendeliano. Estos procesos comprenden enfermedades de *herencia autosómica dominante, recesiva* o *ligada al sexo* y, en conjunto, tienen una incidencia de 4 a 15 por cada 1000 nacimientos. Actualmente, se estima que hay más de 10 000 enfermedades debidas a herencia monogénica. Entre las enfermedades monogénicas de mayor incidencia destacan la hemocromatosis, la anemia de células falciformes o drepanocitosis, el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o fabismo, la poliquistosis renal del adulto, la fibrosis quística y el retraso mental ligado al cromosoma X frágil. Las enfermedades de índole multifactorial-poligénica presentan una incidencia aproximada de 20:1000 y las de causa cromosómica, de 6-7:1000.

Existen enfermedades de causa no primariamente genética que ocasionan generalmente defectos congénitos como infecciones pre o perinatales (rubéola, sida, hepatitis, lúes, etc.), sustancias químicas teratogénicas o radiaciones. Ocasionan asimismo alteraciones congénitas factores mecánicos del parto, circunstancias de salud materna (diabetes, cáncer, etc.) o hábitos tóxicos (alcohol, tabaco u otras drogas).

HERENCIA MONOGÉNICA

Las enfermedades de herencia monogénica corresponden a las ocasionadas principalmente por la alteración de un solo gen, que se heredan según los modelos mendelianos clásicos. El término *locus* se refiere a una *posición definida* de una secuencia de DNA determinada en un cromosoma. Si la secuencia mencionada corresponde a un gen, se hablará de *locus genético.* Los organismos diploides (2n) poseen dos formas aproximadamente iguales de cada cromosoma autosómico: los cromosomas homólogos. En estos, los diferentes *loci* pueden estar ocupados en posiciones equivalentes por secuencias o formas génicas distintas: los *alelos.* Un individuo diploide sólo puede presentar dos alelos para cada *locus,* pero un *locus* puede presentar varios alelos (sistema polialélico) en los individuos de una población. Un *locus* es polimórfico si el alelo más frecuente no supera el 95% del total de ellos en la población considerada. La combinación de alelos de uno o más *loci* de un individuo constituye un *genotipo.* El *fenotipo* se refiere a la manifestación (expresión) de un *genotipo* en el organismo. Para un determinado *locus,* si los dos alelos respectivos de ambos cromosomas homólogos son idénticos, se trata de un genotipo homocigoto (1/1) (para dicho *locus*); si son distintos, es un genotipo heterocigoto (1/2). La interacción de los dos alelos (1/2) de un gen o *locus* para constituir un fenotipo *(interacción génica)* responde a las clásicas relaciones mendelianas de *dominancia* y *recesividad.* Existe dominancia *completa* (1 domina sobre 2) cuando el fenotipo de un individuo (1/2) es el mismo que el de un individuo (1/1), pero distinto al de (2/2). Al alelo 1 se le denomina *dominante,* y al 2, *recesivo.* Si el fenotipo de (1/2) es *intermedio* al de (1/1) y (2/2) se habla de dominancia *incompleta* o *semidominancia.* Cuando los efectos de 1 y 2 no se mezclan en el heterocigoto y cada alelo contribuye al fenotipo, se trata de una *herencia codominante.* Los alelos de los *loci* de los cromosomas sexuales (X,Y) presentan el mismo tipo de relaciones de dominancia-recesividad en las mujeres (X/X), pero no en los varones (X/Y), que sólo presentan un alelo *(hemicigotos),* tanto si el *locus* es del cromosoma X como del cromosoma Y *(herencia ligada al sexo)*. Para distinguir los alelos de un gen cuya alteración causa una enfermedad hereditaria, atendiendo a sus relaciones de dominancia o recesividad, se suele seguir una sencilla nomenclatura: *D* indica un alelo deletéreo dominante, *d* indica un alelo recesivo y + se refiere al alelo *normal* o *salvaje.*

Globalmente, la herencia autosómica de las enfermedades depende de unos 7500 *loci,* la herencia ligada al cromosoma X depende de más de 500 *loci,* la herencia ligada al cromosoma Y está definida por 11 *loci* y la herencia mitocondrial depende de 28 *loci*. Además de estos *loci* identificados, existen muchos genes para los que no se ha definido todavía una acción patogénica.

Herencia autosómica dominante

En su conjunto, las enfermedades de herencia autosómica dominante presentan una incidencia entre 2 y 10 casos por cada 1000 nacidos vivos, con una moda de 7 por cada 1000. Los heterocigotos (+/D) padecen la enfermedad, con lo que la presencia de una sola copia del alelo deletéreo (D) es suficiente para que esta se manifieste. Los homo-

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

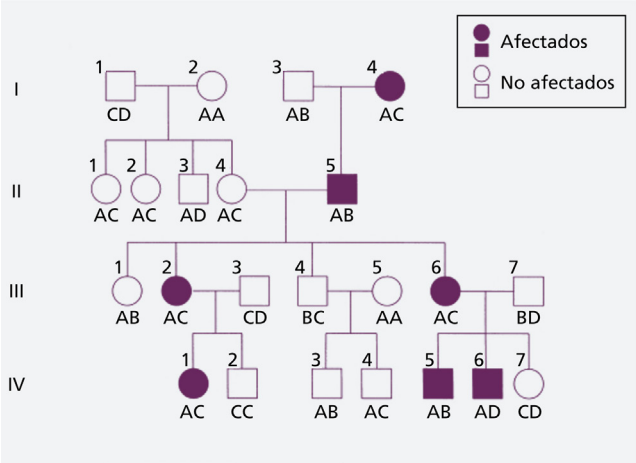


Figura 142-8 Genealogía de una familia con miembros afectos de corea de Huntington, enfermedad de herencia autosómica dominante, en la que se aprecia un patrón de herencia de tipo vertical. En esta familia, la enfermedad se hereda asociada al haplotipo A, asociada a la expansión CAG en el gen *HTT,* responsable de la enfermedad.

cigotos (D/D) pueden estar más gravemente afectados (dominancia incompleta) o ser indistinguibles de los heterocigotos (dominancia pura). Para la mayoría de los procesos de herencia autosómica dominante no se han descrito casos de homocigotos, quizá debido a la escasa incidencia de las entidades o a que los homocigotos mueren antes de nacer.

En la figura 142-8 se muestra la genealogía de una enfermedad autosómica dominante. Para distinguir un proceso de herencia dominante pueden establecerse los siguientes criterios esenciales: a) los individuos enfermos tienen a su padre o a su madre también afectados por el proceso, en cuyo caso se habla de un patrón de herencia *vertical;* b) ambos sexos tienen el mismo riesgo de padecer el defecto genético y de transmitirlo a la descendencia; c) cuando un individuo afecto se empareja con uno sano de la población general, tiene un riesgo de 1:2 de tener hijos afectos por la enfermedad, y d) los hijos normales de una pareja en la que uno de los miembros padece el defecto no lo transmitirán a su descendencia (salvo en casos de que hubiesen heredado el alelo deletéreo y este tuviese penetrancia incompleta).

Una característica de las enfermedades genéticas dominantes es la expresión variable, de forma que en ciertos casos existe una manifestación clínica amplia, mientras que en otros pasan casi inadvertidas. Esta circunstancia puede darse incluso en el seno de una misma genealogía. La falta completa de expresión del defecto dominante en un individuo se conoce como *ausencia de penetrancia.* Un ejemplo claro lo constituye el de un individuo que no padece la enfermedad, pero que es hijo y padre de afectos, con lo que necesariamente es portador heterocigoto (+/D) del alelo mutado. Para explicar los fenómenos de penetrancia y expresividad variables se aduce usualmente la presencia de otros muchos genes *modificadores (genes menores)* que interaccionan con el ambiente y con el gen *fundamental* del proceso *(gen mayor).*

Una determinada proporción de los individuos enfermos (+/D) que aparecen en cada generación se debe a mutaciones nuevas. La probabilidad de que un alelo *normal* (+) mute para ocasionar uno *deletéreo* (D), en la unidad de tiempo de una generación, se conoce como *tasa de mutación* (μ). La proporción de la incidencia atribuible a mutaciones *de novo* está en relación inversa con la capacidad de los individuos afectados de tener hijos que puedan llegar a la edad adulta y reproducirse. Si la *penetrancia* (P) se define como la probabilidad de que se manifieste un determinado fenotipo (en este caso, la enfermedad), dado que se posee un genotipo concreto, y la *eficacia o aptitud biológica* (f, de *fitness*) como la probabilidad relativa de dejar descendientes, es posible encontrar expresiones matemáticas que relacionen todas las variables mencionadas, atendiendo a cálculos de genética de poblaciones.

Si la mutación *de novo* se ha producido en una célula germinal de uno de los padres, sólo el hijo afectado transmitirá la enfermedad a la mitad de su descendencia, mientras que sus hermanos y padres estarán libres de padecerla o transmitirla. En una enfermedad con aptitud biológica nula (f = 0, alelo D, letal en términos de genética de poblaciones), todos los casos (+/D) se deberán a mutaciones *de novo.*

Herencia autosómica recesiva

En conjunto, las enfermedades de herencia autosómica recesiva presentan una incidencia alrededor de 2,5 casos por cada 1000 nacidos vivos. En este modelo de herencia, únicamente los homocigotos (d/d) manifiestan la enfermedad y los padres de los individuos enfermos son portadores obligados o heterocigotos (+/d), pero fenotípicamente normales. El 25% de los hijos de una pareja serán genotípicamente no portadores (+/ +), el 50% portador (+/d), y el 25%, afectos (d/d). Es decir, el 75% de ellos serán fenotípicamente sanos (de los cuales 2/3 son portadores) y el 25% serán enfermos.

En estos procesos, la penetrancia suele ser completa (P = 100%) y la expresividad poco variable en los homocigotos (d/d), y nula penetrancia (P = 0) en los heterocigotos (+/d). Las enfermedades recesivas acostumbran a ser más graves que las dominantes, con una eficacia biológica muy baja (no llegan a la edad reproductiva o dejan pocos descendientes). La pérdida de alelos deletéreos de la población se compensa por otros mecanismos, como la ventaja selectiva de los heterocigotos (+/d) (demostrada en la drepanocitosis frente al paludismo), efectos fundadores o consanguinidad *(deriva genética).* Dichos mecanismos compensatorios pueden explicar la alta incidencia de determinados procesos recesivos en algunas poblaciones, como la fibrosis quística en la población caucásica (etnia blanca) o la drepanocitosis (hemoglobinopatía S) y las talasemias en regiones con malaria.

Otras características de los procesos recesivos son: a) la transmisión es de tipo *horizontal,* en la que padres normales tienen uno o más hijos enfermos; b) en el caso de que un individuo afecto tenga hijos, estos serán normales a no ser que su pareja sea un individuo portador, y c) ambos sexos se ven igualmente afectos. La consanguinidad es común en muchos casos de herencia recesiva, especialmente en aquellos cuya incidencia en la población general es baja. Un matrimonio consanguíneo favorece la concurrencia en un mismo individuo de genes recesivos «idénticos por descendencia» (fig. 142-9).

Herencia autosómica codominante

En la herencia codominante el carácter fenotípico producido por cada alelo tiene su expresión en el heterocigoto. Es el caso del grupo sanguíneo ABO (9q34), en el que los genotipos I^A/I^A e I^A/i ocasionan el grupo sanguíneo «A», I^B/I^B e I^B/i el «B», e i/i el «0». En todos los casos expuestos existe dominancia con $I^B > i$ e $I^A > i$. La codominancia se da en el genotipo I^A/I^B, que causa un grupo sanguíneo (fenotipo) «AB». Existe asimismo codominancia en el complejo del sistema HLA (complejo mayor de histocompatibilidad) y numerosas variantes bioquímicas. Los polimorfismos neutros (sin efecto biológico) del DNA, que se utilizan en los estudios genotípicos, tienen un patrón de herencia codominante.

Herencia ligada al cromosoma X

Las enfermedades de herencia recesiva ligada al cromosoma X presentan una incidencia de entre 1 y 2 casos por cada 1000 nacidos vivos, con una moda de 0,5 casos por cada 1000. La enfermedad se transmite a la siguiente generación mediante una mujer portadora asintomática (X/X) (+/d) (penetrancia nula), en la que la mitad de los hijos varones (X/Y) serán enfermos (d/–) (hemicigotos) y la mitad de las hijas (X/X) serán portadoras (+/d) (heterocigotas) sanas. En la figura 142-10 se muestra una genealogía donde se transmite un defecto recesivo ligado al cromosoma X.

En algunas circunstancias se pueden presentar mujeres afectadas. Ello es debido a distintas situaciones: a) hijas de un varón enfermo (d/–) y de una mujer portadora sana (+/d); b) casos de penetrancia incompleta del alelo *d* en las mujeres o *semidominancia* (fenotipo menos grave), con un ejemplo en el síndrome de Alport o la enfermedad de Fabry; c) *inactivación estocástica* preferente del cromosoma X portador del alelo «sano» (+) en suficiente proporción de células como para manifestarse la afección, y d) *inactivación no estocástica* (dirigida) del citado cromosoma. Esto último suele ocurrir en traslocaciones recíprocas autosoma/X,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

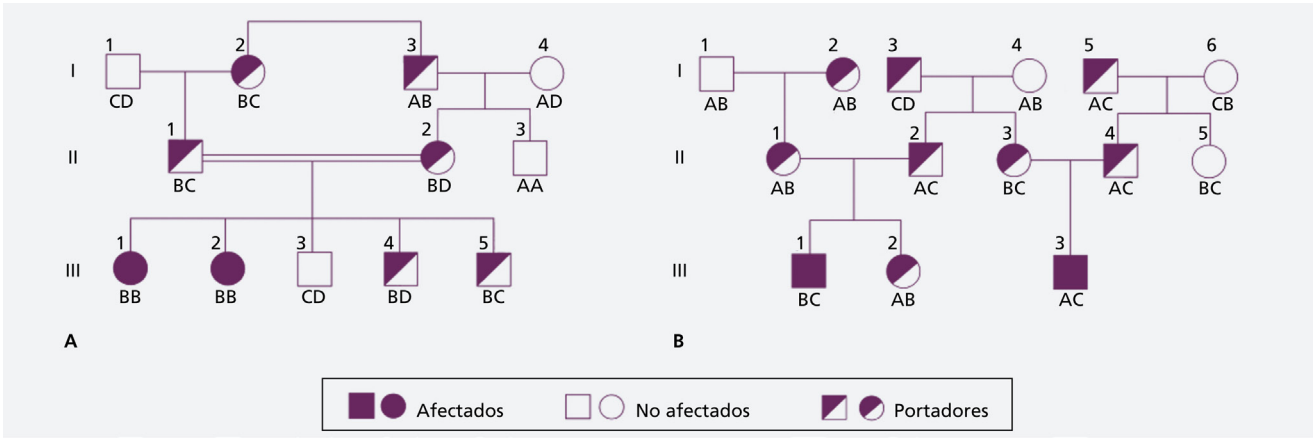


Figura 142-9 **A.** Patrón de herencia de la fibrosis quística, enfermedad autosómica recesiva, en una familia en la que se puede advertir una unión consanguínea (II-1 y II-2). El mismo alelo B correspondiente a una mutación en el gen *CFTR,* responsable de la fibrosis quística, está asociado a la enfermedad en las dos ramas de la familia. **B.** Genealogía de otra familia con fibrosis quística en la que no existe consanguinidad, pero los dos hermanos portadores del alelo C, correspondiente a una mutación patogénica en *CFTR* (II-2 y II-3), se han unido con sujetos de la población general portadores de mutaciones deletéreas en el gen *CFTR,* correspondiendo en este caso a los alelos A y B (probabilidad de 1 en 25), y han tenido hijos enfermos. En ambas familias se aprecia el patrón de herencia horizontal.

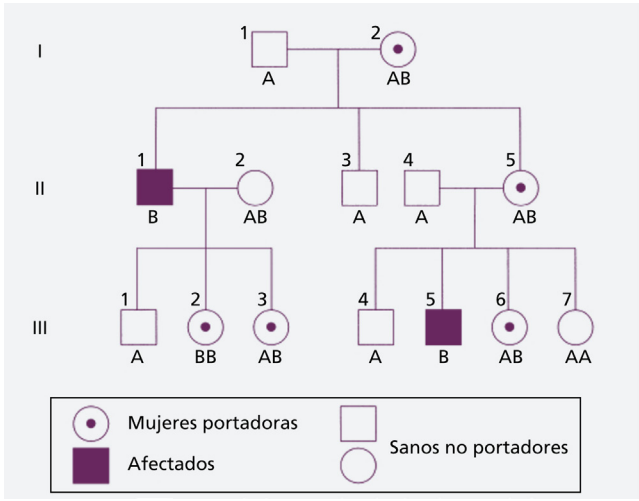


Figura 142-10 Genealogía de una familia afecta de hemofilia A, enfermedad recesiva ligada al cromosoma X. La enfermedad se hereda asociada al alelo B de un marcador cercano al gen del factor VIII de la coagulación. Las mujeres I-2, II-5, III-2, III-3 y III-6 son diagnosticadas como portadoras de la mutación de la hemofilia A.

causantes de enfermedad por disrupción de un gen, en las que se inactiva siempre el cromosoma X no afecto por aquella, como sucede en algunos casos de distrofia muscular de Duchenne (DMD). Las enfermedades de herencia recesiva ligada al sexo suelen ser, en general, de gravedad intermedia en relación con las autosómicas dominantes y recesivas.

La *herencia dominante ligada al cromosoma X* se transmite por mujeres afectadas (+/D). Un claro ejemplo es la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) ligada al cromosoma X. Algunas de estas enfermedades, como la incontinencia *pigmenti,* se presentan de forma más grave o incluso letal en los varones, de los que suele ser causa de aborto espontáneo. Son asimismo de herencia dominante la hipoplasia dérmica focal, el síndrome oro-facio-digital y el déficit de ornitina-transcarbamilasa, entre otros procesos.

IMPRONTA GENÓMICA

El término *impronta genómica (imprinting)* se refiere a la diferente expresión de los genes en un individuo según el sexo del progenitor del que proceden, lo que sucede en determinadas regiones del genoma. El fenómeno del *imprinting* actuaría sobre los gametos o sobre el embrión de forma distinta en función del sexo del progenitor que transmite el gen mutado. Existen más de 245 genes humanos que están sujetos al fenómeno del *imprinting.* Los genes que controlan el *imprinting* podrían desempeñar un papel esencial en la expresividad de determinadas enfermedades que se tratan en mayor detalle en el capítulo 147, Epigenética y enfermedad.

HERENCIA POLIGÉNICA

El *fenotipo* de un individuo es el resultado de la interacción de sus distintos genes entre sí y con el ambiente con el que se relaciona. Un gen determinado produce efectos (fenotipo) a distintos niveles anatomofisiológicos de un organismo, lo que recibe el nombre de *pleiotropía.* De forma recíproca, un fenotipo determinado suele deberse a la interacción de varios genes. Cuando un fenotipo depende fundamentalmente de la acción de un solo gen, denominado *gen mayor,* se trata de una *herencia monogénica,* explicable con modelos mendelianos sencillos. Son caracteres fenotípicos fácilmente clasificables desde el punto de vista cualitativo o de variación discreta. El efecto del gen mayor puede estar modulado por la acción de un conjunto de *genes menores* o *modificadores,* además de por el ambiente, para producir una distribución más continua en la variación de los fenotipos. Existen caracteres hereditarios susceptibles de medición cuantitativa y que siguen una distribución continua de tipo «curva normal». En ellos se invoca una herencia dependiente de pequeñas acciones aditivas de muchos genes o *herencia poligénica,* que en combinación con las circunstancias ambientales configura el fenotipo final.

HERENCIA MITOCONDRIAL: HERENCIA MATERNA

Se conoce como *herencia materna* la que depende de genes localizados en las mitocondrias. Las mitocondrias del cigoto proceden del óvulo, por lo que sólo las mujeres transmiten las lesiones en el DNA mitocondrial; en cambio, ambos sexos pueden padecer por igual las enfermedades derivadas de ellas.

El DNA mitocondrial tiene 16 569 nucleótidos en una molécula circular. Codifica para 13 polipéptidos de la vía generadora de ATP de la mitocondria para la fosforilación oxidativa, funcionalmente implicados en la cadena de transporte electrónico de la respiración aerobia, junto con RNA ribosómico (rRNA) 12S y 16S, y 22 RNA de transferencia (tRNA). Cada célula tiene centenares de mitocon-

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

drias y cada mitocondria posee de 2 a 10 cadenas dúplex de DNA mitocondrial; se calculan unas 5000 copias de DNA mitocondrial por genoma diploide. Las dos cadenas de cada molécula son codificantes, sin intrones en sus genes, y cabe distinguir entre una cadena «pesada» y una «ligera», según su composición nucleotídica, que se transcriben a partir de un RNA policistrónico como sucede en los organismos procariotas. El DNA mitocondrial presenta un elevado índice de mutación. Las mutaciones que se producen en la línea germinal se transmitirán como una enfermedad familiar, mientras que las que sucedan en las células somáticas del individuo darán lugar a una enfermedad esporádica.

Las células de los tejidos afectados pueden no presentar la mutación en el DNA de todas sus mitocondrias, sino sólo en un grupo de ellas, fenómeno conocido como *heteroplasmia.* Cuando las células se dividen mitóticamente, las mitocondrias se reparten al azar entre las dos células hijas, con lo que la proporción de las mitocondrias mutadas varía de una célula a otra. Las mutaciones del DNA mitocondrial ocasionan anomalías cuando se implica una proporción suficiente o umbral (cifrada en el 10%) de mitocondrias. Los tejidos más afectados serán aquellos en los que el metabolismo aerobio tiene especial relevancia, como el cerebro, el corazón, el músculo, el riñón y las glándulas exocrinas. La distinta heteroplasmia explica la expresividad tan variable en intensidad y extensión histológica de este grupo de enfermedades.

La mayor parte de las proteínas mitocondriales está codificada por genes nucleares cuyas mutaciones operarán alteraciones en la mitocondria, para dar lugar asimismo a enfermedad mitocondrial. Entre las enfermedades mitocondriales más conocidas se citan: la atrofia óptica hereditaria de Leber (LHON), la epilepsia mioclónica y la enfermedad de fibras rojas rasgadas (MERRF), la miopatía mitocondrial (MM), la encefalomiopatía mitocondrial (MELAS) y el síndrome de Kearns-Sayre. Es relevante señalar que la ataxia de Friedreich se debe a mutaciones de un gen nuclear en 9q13 codificante de la proteína *frataxina,* que tiene su acción en la mitocondria (v. Anticipación genética: del córtex cerebral al músculo, en cap. 148).

HETEROGENEIDAD Y ENFERMEDAD

Heterogeneidad genética

Existe *heterogeneidad genética* cuando un mismo tipo de enfermedad hereditaria se debe a alteraciones de diversos genes, que independientemente son capaces de producirla. Un gen determinado será responsable del trastorno hereditario en una proporción determinada de genealogías, no necesariamente relacionadas. Algunas posibles explicaciones de la heterogeneidad son las mutaciones en distintos genes que codifican proteínas concatenadas en una vía de acción común *(epístasis)* o en la alteración de subunidades, dependientes de distintos genes, de un complejo proteico determinado.

La metahemoglobinemia se relaciona con la metahemoglobinemia hereditaria y la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Un gen importante asociado a la metahemoglobinemia es *CYB5A* (citocromo b5 de tipo A). Los compuestos con ácido ascórbico y dimetilhidroxilamina se han relacionado con este trastorno. Los tejidos afectados incluyen los riñones, el corazón y los pulmones. La metahemoglobinemia de tipo 1, también conocida como metahemoglobinemia debida a la deficiencia de metahemoglobina reductasa, tiene herencia autosómica recesiva. La metahemoglobinemia congénita autosómica recesiva (MCR) de tipo 1 está causada por mutaciones en el gen *CYB5R3* (cromosoma 22) que codifica para la enzima NADH-citocromo b5 reductasa (CB5R). En la MCR de tipo 1, la deficiencia de CB5R se limita a los eritrocitos, mientras que en la forma más grave de la enfermedad, la MCR de tipo 2, existe una pérdida global de la función de la CB5R. La metahemoglobinemia adquirida es más común que las formas hereditarias y ocurre en algunas personas después de la exposición a ciertos químicos y drogas, como anestésicos (benzocaína), benceno, ciertos antibióticos (dapsona y cloroquina) o nitritos.

La ataxia cerebelosa autosómica dominante se debe a mutaciones en genes distintos y ubicados en cromosomas distintos. La CMT de tipo I (forma más común, hipertrófica y desmielinizante) presenta dos formas con herencia autosómica dominante y ubicación cromosómica distinta. En la forma *Ia* el gen *PMP22,* localizado en el cromosoma 17, es responsable de la enfermedad. La forma *Ib* es debida a mutaciones en el gen *MPZ,* en el cromosoma 1. Por otra parte, existen familias en las que se diagnostica otra forma menos frecuente y más grave de CMT de tipo I, de herencia autosómica recesiva, así como una forma ligada al cromosoma X (*GJB1,* codificante para conexina 32, Cx32). La heterogeneidad se ha descrito en muchas enfermedades, como poliquistosis renal del adulto, esclerosis tuberosa, ataxia-telangiectasia, sordera congénita, retinosis pigmentaria, etc. Deben tenerse en cuenta en los cálculos de riesgo para evaluar la recurrencia de la enfermedad.

Heterogeneidad alélica

La heterogeneidad alélica se refiere a las distintas mutaciones en un mismo gen (alelos), que a menudo causan enfermedades distintas. La DMD es debida a mutaciones en un gen situado en Xp21.2, mientras que otro tipo de mutaciones en este gen causan una forma menos grave, la distrofia muscular de Becker (DMB). Del mismo modo, distintas mutaciones en el gen de las cadenas β de la globina originan diferentes formas de talasemia o anemia drepanocítica. Finalmente, mutaciones en los genes del colágeno *COL1A1* y *COL1A2* causan enfermedades muy distintas, como la osteogénesis imperfecta o la enfermedad de Ehlers-Danlos, según el tipo de defecto molecular.

Penetrancia e interacción genética

Como ya se ha mencionado previamente, la *penetrancia* es la probabilidad de que se presente un determinado fenotipo, dado que se posee un genotipo concreto. Un individuo que ha heredado un alelo deletéreo (D) de una enfermedad autosómica dominante poseerá un genotipo (+/D) para el *locus* donde se encuentra el gen responsable de la enfermedad [(+) corresponde al alelo no mutado]; la penetrancia del genotipo (+/D) corresponde a la probabilidad de que dicho individuo desarrolle la enfermedad. Si la citada probabilidad es 1 (100% de los casos), se habla de *penetrancia completa;* si es menor que 1, de *penetrancia incompleta* [sólo una proporción de individuos (+/D) padecen la enfermedad]. Usualmente, las enfermedades autosómicas recesivas tienen penetrancia completa, y las dominantes penetrancia incompleta. Por lo general, la penetrancia varía según la edad; muchas veces es completa en términos globales si se considera toda la vida de un individuo, pero incompleta según cada edad. Un individuo de 10 años con un genotipo (+/D) tiene menos del 5% de probabilidad de manifestar ataxia cerebelosa autosómica dominante en comparación con uno de 70 años, con una probabilidad acumulada de prácticamente el 100%.

Las *fenocopias* son los fenotipos que emulan a uno que depende de un genotipo dado. Corresponden generalmente a caracteres adquiridos, no hereditarios. Un ejemplo de fenocopia es el enfisema asociado al tabaquismo frente al enfisema que se desarrolla en los pacientes homocigotos para mutaciones en el gen codificante para alfa-1-antitripsina *(AAT).*

La *expresividad* se refiere al grado de manifestación de un fenotipo determinado. Si una enfermedad presenta varios grados de manifestación (heterogeneidad clínica), se dice que es de expresividad variable. La penetrancia y la expresividad responden a la *interacción de genes menores* y factores ambientales, que modulan el efecto del gen mayor, principal responsable de la enfermedad y de su modelo de herencia.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Botstein D. Decoding the Language of Genetics. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2015.

Korf BR, Irons MB. Human Genetics and Genomics. 4th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2013.

Krebs JE, Lewin B, Kilpatrick ST, Goldstein ES. Lewin's Genes XI. 11th ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning; 2014.

Strachan T, Read A. Human Molecular Genetics. 4th ed. New York: Garland Publishing; 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

GENOMA HUMANO: MÉTODOS DE ANÁLISIS

Capítulo 143

Ll. Armengol Dulcet | M. Bayés Colomer

PRINCIPIOS DEL ANÁLISIS GENÉTICO

Ll. Armengol Dulcet

El descubrimiento de la estructura del DNA en la segunda mitad del siglo XX y el desarrollo de metodologías para su análisis permitieron la identificación y caracterización molecular de los genes causantes de las principales enfermedades hereditarias. En el siglo XXI, la determinación de las secuencias del genoma humano y el desarrollo de los *arrays* (matrices) y de las nuevas técnicas de secuenciación masiva iniciaron la era de la genómica, que está suponiendo un cambio radical en la práctica médica.

La identificación del componente genético de las enfermedades exige el estudio del DNA a nivel molecular. La genética molecular se centra en el estudio de las características como secuencia y estructura de los ácidos nucleicos (DNA y RNA), y de su función. Para poderlos estudiar es preciso, en la mayoría de los casos, extraerlos y purificarlos a partir de cualquier célula nucleada del organismo y disponer de herramientas para seleccionarlos y manipularlos, así como determinar su abundancia, estructura y secuencia.

Las aproximaciones tradicionales para el estudio de los ácidos nucleicos se basaban en la hibridación, para detectar de manera específica una secuencia de nucleótidos concreta en una mezcla, en el uso de enzimas naturales que cortan (endonucleasas), unen (ligasas) o sintetizan (polimerasas) material genético, y en la amplificación selectiva de regiones diana mediante técnicas de clonación (*in vitro* o *in vivo*). Este material clonado es el sustrato para los posteriores análisis de secuencia, estudios de mutagénesis, de expresión, etc. Actualmente, estas técnicas se han combinado, miniaturizado y automatizado en equipos que permiten la realización de estos análisis en el genoma completo, en un gran número de muestras, en poco tiempo y a precios más que razonables. La genómica, que estudia la globalidad del componente genético de un individuo en lugar de centrarse en un único gen o región, proporciona herramientas que permiten un diagnóstico más preciso y la administración de tratamientos a medida del perfil genético del paciente, lo que hace posible el nacimiento de la medicina personalizada y de precisión, que es ya una realidad en muchos ámbitos de la actividad asistencial en distintos países del mundo.

Este avance de la genética molecular ha sido posible gracias a la obtención de la secuencia de referencia del genoma humano como resultado del Proyecto Genoma (http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml) y a los avances tecnológicos que ha propiciado este conocimiento.

EXTRACCIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Es posible obtener DNA y RNA a partir de cualquier célula nucleada del cuerpo humano. Lavados bucales, raíces capilares, fragmentos de tejido procedente de biopsias o autopsias y material parafinado son algunas de las fuentes empleadas habitualmente. Por su elevado rendimiento y su facilidad de extracción, la fuente más común de ácidos nucleicos son los leucocitos obtenidos de sangre periférica, que además pueden ser inmortalizados mediante infección por virus de Epstein-Barr, para convertirse en una fuente permanente de DNA y RNA.

Hoy en día existen muchos métodos y aparatos que automatizan la extracción del DNA y que permiten procesar muchas muestras de forma simultánea. Aun así, el método clásico de extracción con fenol y cloroformo es todavía el que proporciona DNA de mayor pureza y calidad. Cuando se aísla el RNA, es esencial asegurar su pureza (ausencia de DNA) mediante la desnaturalización del DNA en un medio ácido (fenol/isotiocianato de guanidinio), o su degradación con enzimas específicas (DNAsas).

HERRAMIENTAS Y TÉCNICAS MOLECULARES PARA EL ESTUDIO DEL DNA. CLONACIÓN, CORTE, LIGACIÓN, SEPARACIÓN E HIBRIDACIÓN DE MOLÉCULAS DE DNA

Se calcula que la cantidad de DNA presente en el interior del núcleo de una célula eucariota no excede los 5 pg. Las herramientas moleculares de las que se dispone en la actualidad no permiten analizar con fidelidad ínfimas cantidades de DNA, por lo que para abordar su estudio es conveniente llevar a cabo procesos de clonación molecular que permitan obtener cantidades suficientes de DNA de las secuencias de interés. Esto se consigue por amplificación del DNA *in vivo* (cultivos celulares) o *in vitro* (PCR).

La clonación *in vivo* consiste en la introducción de un vector con el fragmento de DNA de interés en un organismo hospedador que, al reproducirse, genera gran cantidad de copias de este DNA. Entre los organismos hospedadores más utilizados se encuentran bacterias como *Escherichia coli,* las levaduras y las células de mamífero. El tipo de vector utilizado (plásmido, fósmido, cósmido, BAC *[bacterial artificial chromosome]* o YAC *[yeast artificial chromosome]*) dependerá del tamaño del fragmento de DNA a clonar. Los vectores de levaduras (YAC) permiten la clonación de fragmentos de DNA de hasta 2 Mb. El conjunto de clones que cubre la totalidad de un genoma se denomina *genoteca (library).* No sólo es posible clonar el DNA genómico, sino que también se puede clonar el DNA complementario (cDNA) que se sintetiza a partir del RNA mensajero (mRNA) de un determinado tejido o tipo celular, por acción de la enzima transcriptasa reversa, mediante una RT-PCR *(reverse-transcriptase PCR).* Las genotecas pueden cribarse con una sonda genómica o de cDNA, con un oligonucleótido o con un anticuerpo. Los distintos pasos del cribado permiten seleccionar el clon único de interés, que podrá amplificarse y purificarse para estudios posteriores.

En 1985, Mullis et al. desarrollaron la técnica de clonación *in vitro* por excelencia, conocida como *reacción en cadena de la polimerasa* o PCR (del inglés *polymerase chain reaction*), que permite la amplificación *in vitro* de una secuencia específica de DNA a partir de una única cadena de DNA molde, con el empleo de un sistema de síntesis catalizado por la enzima DNA polimerasa. La revolución que supuso la PCR en el campo de la genética le valió a Mullis el premio Nobel de Química en 1993.

El método de la PCR (fig. 143-1) se basa en el uso de polimerasas termoestables para replicar las hebras de DNA. Consiste en una serie de ciclos (20-40), en cada uno de los cuales se modifica la temperatura de la reacción para conseguir: 1) la desnaturalización o separación de las dos cadenas que conforman la doble hélice de la molécula de DNA; 2) el anillamiento de los cebadores *(primers),* que son oligonucleótidos de unos 20 pares de bases (pb) que hibridan de manera específica en los extremos de la región de interés y que tienen la función de iniciadores de la polimerización; y 3) la última fase de cada ciclo, denominada *de síntesis,* que consiste en la elongación de los cebadores, lo que da como resultado la copia de la secuencia de interés por acción de la polimerasa. Este proceso cíclico se automatiza en los *termocicladores,* que permiten obtener en unas dos o tres horas millones de copias de distintas secuencias de interés en un gran número de muestras al mismo tiempo.

La reacción de PCR es el núcleo sobre el que se han desarrollado infinidad de variantes (con distintos tipos de enzimas, combinaciones de cebadores, modificaciones químicas de los cebadores, pretratamiento de los ácidos nucleicos, etc.), que han dado lugar a nuevas técnicas para conseguir distintos propósitos por parte de los investigadores. A título de ejemplo, si en una reacción de PCR se utilizan reactivos

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

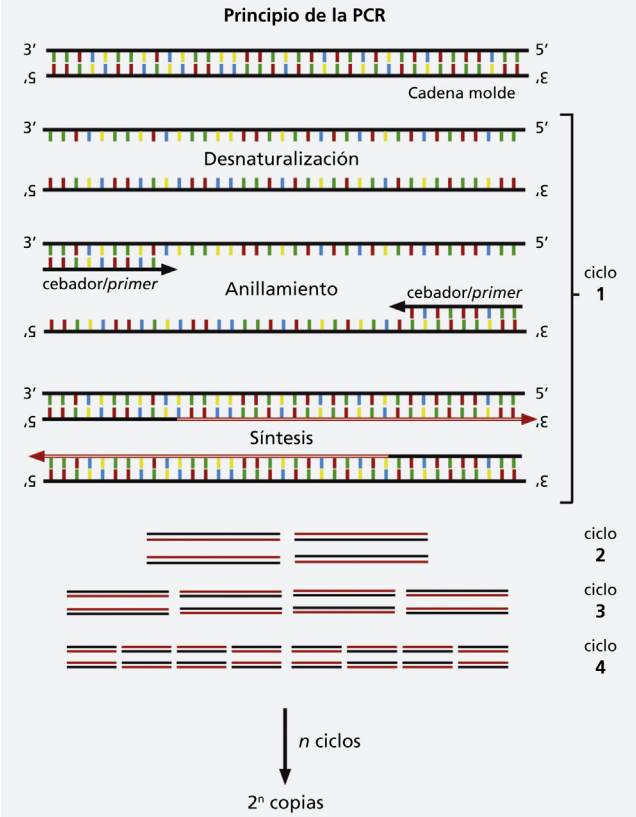


Figura 143-1 Principio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La cadena molde inicial es replicada tras *n* ciclos en los que se suceden: 1) desnaturalización, 2) anillamiento de los *primers* o cebadores y 3) síntesis desde los cebadores, en presencia de nucleótidos libres y la enzima *Taq* DNA-polimerasa.

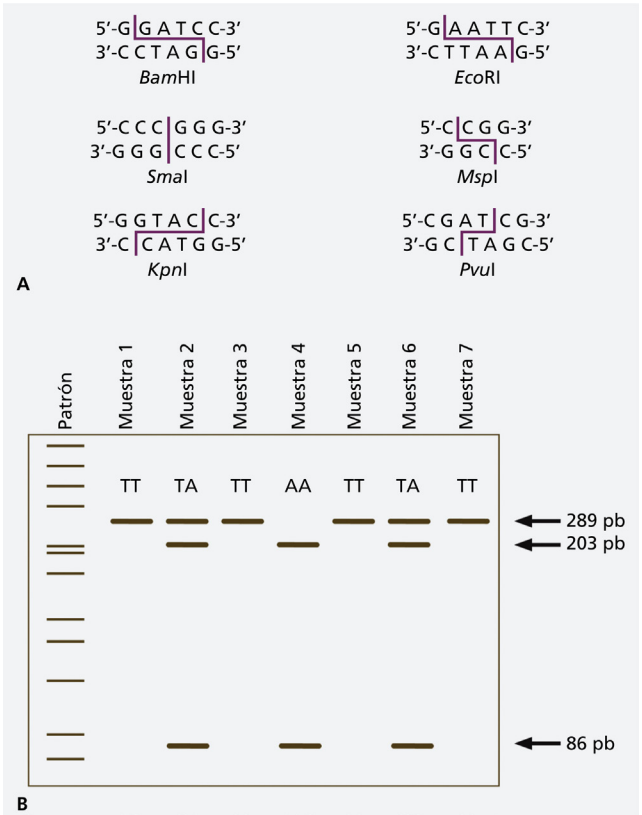


Figura 143-2 **A.** Algunas enzimas de restricción, sus secuencias diana de reconocimiento y detalle del corte en la doble hebra. **B.** Análisis de restricción con *Eco*RI de un fragmento polimórfico de 289 pb. La digestión con esta enzima permite distinguir el alelo T, no reconocido por la enzima, del alelo A, reconocido y cortado en dos fragmentos de 203 y 86 pb. TT, TA y AA indican el genotipo de las muestras analizadas: homocigotos para el alelo T, heterocigotos TA y homocigotos para el alelo A, respectivamente. En el carril izquierdo se muestra el estándar de fragmentos de DNA de longitud conocida.

fluorescentes es posible, mediante equipos detectores de fluorescencia acoplados a los termocicladores, seguir la progresión de la PCR en tiempo real, lo que resulta útil para determinar la cantidad de molde inicial, la abundancia relativa de distintos DNA/RNA molde, etc.

Mediante PCR convencional se pueden amplificar fragmentos de DNA de tamaños que oscilan entre 60 pb y 5 kilobases (kb), y con polimerasas especiales se pueden amplificar fragmentos de hasta 30 kb. Recientemente se han desarrollado métodos que consiguen la amplificación del genoma completo usando múltiples cebadores de manera simultánea. La PCR ha simplificado y magnificado las posibilidades diagnósticas del DNA en los trastornos hereditarios y en la detección de patógenos, y también ha permitido realizar numerosos avances en el estudio de enfermedades complejas o adquiridas como la diabetes o el cáncer.

Las enzimas de restricción son endonucleasas que cortan la doble hebra de DNA en puntos específicos de una secuencia de nucleótidos determinada (generalmente palindrómica). Algunas enzimas producen un corte limpio en la molécula de DNA, y otras dejan un pequeño segmento de una sola hebra en los extremos 3′ y 5′ resultantes de la digestión (fig. 143-2A). Dado que estos extremos libres son complementarios, pueden unirse mediante la acción de una ligasa del DNA. De este modo, las enzimas de restricción permiten cortar y empalmar fragmentos de DNA para su clonación. Otras aplicaciones de estas endonucleasas son la realización de mapas de restricción mediante la digestión del DNA en la secuencia de bases reconocida por la enzima y su utilización para la validación o detección de mutaciones.

A pH fisiológico, la molécula de DNA tiene carga neta negativa, con lo que si se somete a un campo eléctrico migrará hacia el polo positivo según su tamaño y su carga total. Así pues, los fragmentos de DNA generados tras una PCR o tras una digestión, pueden separarse mediante electroforesis en matrices porosas (geles de agarosa o poliacrilamida), y ser visualizados tras tinción con colorantes específicos (bromuro de etidio, SYBR Green, entre otros). El tamaño de los fragmentos resultantes se determina por comparación con la movilidad de moléculas de tamaño conocido analizadas en el mismo gel (fig. 143-2B). Según las concentraciones empleadas, los geles de agarosa permiten separar fragmentos de entre 50 y 30 kb, mientras que los geles de poliacrilamida permiten separar fragmentos menores, entre 1 y 1500 pb. Un tipo particular es la electroforesis en geles de campos pulsantes (PFGE, *pulsed field gel electrophoresis*), que permite la separación de fragmentos de DNA de entre 50 y 10 000 kb.

Dada la complejidad del genoma y el limitado conocimiento que de él tenemos, la obtención de información relevante a partir del estudio de la totalidad del genoma es una tarea compleja que ha empezado a acometerse recientemente (v. cap. 144, Bioinformática médica). Todavía hoy es habitual trabajar con la información que se obtiene a partir del estudio de porciones concretas del DNA (p. ej., mutaciones en un gen determinado). El estudio dirigido de los ácidos nucleicos es posible gracias a las propiedades fisicoquímicas de la doble hebra de DNA, que le permiten disociarse a altas temperaturas y reasociarse cuando estas disminuyen y se guarda la complementariedad de sus bases. Esta propiedad de hibridación selectiva permite emplear pequeños fragmentos de cadena sencilla de DNA genómico, cDNA o RNA complementarios a la secuencia objeto de estudio, a modo de sonda molecular. A menudo, estas sondas se han marcado con moléculas fluorescentes, luminiscentes o radiactivas para visualizar los fragmentos de interés en una mezcla, pero también se emplean inmovilizadas sobre soportes sólidos (*microarrays* o micromatrices) o en solución para capturar o enriquecer en una mezcla los fragmentos de interés previos a su análisis molecular.

La técnica de Southern permite transferir por capilaridad a un soporte sólido (filtro de nailon o nitrocelulosa) los fragmentos de DNA digeridos y separados por electroforesis en un gel de agarosa. Mediante

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 143-1 Métodos para el genotipado de SNP según el tipo de estudio

NÚMERO DE SNP QUE ANALIZAR	ESTUDIO	MÉTODO DE GENOTIPADO-PLATAFORMA
1-50	Genes candidatos Réplicas de estudios de asociación	Pirosecuenciación-PyroMark TaqMan-7900HT
50-500	Ligamiento genético Mapeo fino de regiones Réplicas de estudios de asociación	iPlex-MassArray
500-10 000	Ligamiento genético Mapeo fino de regiones Estudios de asociación con paneles específicos Réplicas de estudios de asociación	TaqMan-OpenArray TaqMan-Biomark Infinium iSelect-iScan Axiom Arrays-GeneTitan
10 000-500 000	Estudios de asociación con paneles específicos	Infinium iSelect-iScan Infinium CoreArray-iScan Axiom Arrays-GeneTitan GeneChip-GeneChipScanner
> 500 000	Estudios de asociación con SNP distribuidos por todo el genoma	Infinium OmniArray-iScan Axiom Arrays-GeneTitan GeneChip-GeneChipScanner

sondas moleculares radioactivas o luminiscentes es posible determinar, sobre este soporte sólido, la presencia y el tamaño de una secuencia determinada en una mezcla de DNA.

La hibridación *in situ* de fluorescencia (o FISH, *fluorescence in situ hybridization*) permite visualizar y localizar una secuencia de ácidos nucleicos de interés sobre una estructura biológica conservada, generalmente cromosomas metafásicos y núcleos en interfase. Las sondas marcadas con fluoróforos se hibridan con el DNA fijado en un soporte sólido, tras lo que se visualizan con un microscopio de fluorescencia. Mediante FISH pueden detectarse deleciones y duplicaciones de poco más de 50 kb de DNA, aneuploidías y traslocaciones. Más recientemente, se desarrollaron variantes mejoradas de esta técnica que permiten aumentar su resolución, como el *Fiber FISH* (FISH directo sobre fibras de DNA) o la hibridación genómica comparada (CGH, de *comparative genomic hybridization*).

MÉTODOS DE ANÁLISIS GENÓMICO

M. Bayés Colomer

GENOTIPADO DEL DNA

Se han descrito más de cien métodos distintos para la identificación de mutaciones puntuales o variantes polimórficas de cambio de nucleótido (SNP, del inglés *single nucleotide polymorphism*) que difieren en la estrategia química utilizada para discriminar el cambio y en el método de detección. El proceso de identificación de estos cambios en el DNA conocidos *a priori* se denomina *genotipado* u *obtención del genotipo.*

La técnica más sencilla de genotipado se denomina *RFLP* (del inglés *restriction fragment length polymorphism*) y utiliza una enzima de restricción cuya diana resulta alterada por la presencia de un cambio en la secuencia de DNA. Se amplifica dicha región por PCR, y los productos resultantes se digieren con la enzima en cuestión y se analizan por electroforesis en un gel de agarosa o acrilamida, según su tamaño (v. fig. 143-2B).

Otros métodos permiten discriminar los alelos de un SNP, aunque este no afecte a una diana para una enzima de restricción. Se basan en el uso de oligonucleótidos específicos, que permiten discriminar los dos alelos en una reacción de extensión del cebador (pirosecuenciación), hibridación (TaqMan, GenChip, Axiom) o secuenciación de una sola base (Infinium, iPlex). Algunos de estos ensayos se realizan en solución y otros en formatos sólidos, como los ya citados *chips* de DNA o *microarrays,* que permiten analizar hasta cinco millones de SNP simultáneamente. En general, el número de SNP a analizar en un conjunto de muestras varía según el objetivo o diseño del estudio y determina qué método de genotipado debe emplearse (tabla 143-1). En los estudios de genes candidatos se analiza un número limitado de SNP, mientras que para los estudios de asociación a escala genómica (*Genome Wide Association Study* [GWAS]) se requieren centenares de miles o millones de SNP distribuidos por todo el genoma.

SECUENCIACIÓN DEL DNA

La determinación de la secuencia de bases en un fragmento de DNA es un proceso fundamental en la mayoría de los estudios de biología molecular. Nos permite detectar cambios o mutaciones en una muestra determinada, constitucional o somática en un tejido. Actualmente, gran parte de la secuenciación de DNA se realiza todavía mediante la técnica enzimática desarrollada por Sanger en 1977. Se basa en el uso de una enzima, la DNA polimerasa, para sintetizar *in vitro* nuevas cadenas a partir de la cadena de DNA que se quiere secuenciar. La reacción requiere además la presencia de un oligonucleótido para iniciar la síntesis, los cuatro dinucleótidos (dNTP) y una pequeña cantidad de cada uno de los cuatro didesoxinucleótidos (ddNTP) marcados con una molécula capaz de emitir fluorescencia en distintas longitudes de onda. La incorporación de cada ddNTP a la hebra naciente de DNA provoca la terminación prematura de la síntesis de esa cadena, ya que el ddNTP carece del grupo hidroxilo necesario para que se forme un enlace fosfodiéster con el dNTP siguiente. De esta forma, tras la reacción de secuenciación, se obtiene una colección de moléculas de DNA de distintos tamaños que pueden separarse mediante electroforesis en capilares con una matriz porosa en un secuenciador o autoanalizador. Un láser situado al final del capilar detecta la señal fluorescente de las moléculas del DNA a medida que pasan, y un *software* asigna a la fluorescencia emitida la base correspondiente para generar un cromatograma. Los equipos de secuenciación actuales permiten generar unas 2 megabases (Mb; 1 Mb = 1.000.000 pb) de secuencia en unas 24 h mediante el método de Sanger.

En el año 2005, surgieron las primeras tecnologías de secuenciación masiva (o nuevas tecnologías de secuenciación, NGS), que permiten generar cantidades de secuencia sin precedentes a un coste relativamente bajo y en un tiempo corto. Combinan el uso de técnicas de ingeniería genética, nanotecnología y la generación de millones de datos basados en la imagen. A diferencia de la secuenciación por el método de Sanger, que se basa en el análisis individual de fragmentos de DNA, los equipos de NGS son capaces de analizar millones de fragmentos de DNA en paralelo y, en consecuencia, de secuenciar un genoma humano entero (3000 Mb) en unos pocos días. Generan una cantidad de datos genómicos impensable hace unos años, de cualquier organismo, aunque no conozcamos su genoma previamente, y de forma robusta.

Las plataformas actuales de NGS tienen un flujo de trabajo conceptualmente similar (fig. 143-3). El primer paso consiste en fragmentar el DNA de forma aleatoria y añadir unas secuencias comunes en los extremos de los millones de fragmentos resultantes que serán el molde para cebadores. Después se obtienen millones de copias de cada uno de los fragmentos mediante la técnica de la PCR. Una vez concluida la amplificación de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Figura 143-3 Representación esquemática de los principios de la técnica de secuenciación de *Illumina* y de los instrumentos utilizados en el proceso. El DNA genómico (en gris) se fragmenta al azar y se unen adaptadores universales (en negro) en los extremos de los fragmentos (como ejemplo, se representan tres fragmentos en tres colores distintos). La amplificación clonal de los fragmentos se realiza en la superficie de un soporte sólido. Durante el proceso de secuenciación se repiten ciclos de extensión mediante el empleo de una DNA polimerasa, un oligonucleótido para iniciar la síntesis y terminadores reversibles marcados por fluorescencia. Una cámara de alta resolución captura la fluorescencia emitida por los nucleótidos después de cada ciclo de extensión.

las moléculas originales, se secuencian utilizando equipos que combinan sistemas de microfluidos y la detección de imágenes de elevada resolución a tiempo real. La mayoría de las plataformas actuales utilizan la secuenciación mediante síntesis, es decir, utilizando la enzima DNA polimerasa. Las lecturas son más cortas (generalmente entre 100 y 500 pb) que las que se obtienen por el método de Sanger (800-1000 pb), pero permiten secuenciar los dos extremos de cada fragmento, lo que facilita el mapeo al genoma de referencia y la detección de reordenamientos genómicos. El procesamiento, el análisis y la interpretación de los datos producidos por estos equipos representan un nuevo reto para la bioinformática.

Varias casas comerciales han desarrollado equipos de NGS, como los HiSeq2500/4000 de Illumina, el Genome Sequencer FLX de Roche o el Ion Proton de Life Technologies (tabla 143-2). Difieren en los métodos para preparar, aislar y amplificar las librerías de DNA, en la estrategia para detectar la señal resultante de la secuenciación, que puede ser óptica, química o eléctrica, y en la cantidad de gigabases (Gb; 1 Gb = 1 000 000 000 pb) que se pueden generar en cada carrera o experimento. Existen versiones más pequeñas de estos instrumentos, como el MiSeq o NexSeq (Illumina) o el Ion Personal Genome Machine (Life Technologies), pensados para investigadores individuales o para el ámbito clínico. En el extremo opuesto encontramos los equipos X Ten de Illumina, que permiten secuenciar un genoma humano entero por menos de 1000 euros y que generan 1800 Gb de secuencia en sólo 3 días. Recordemos que para obtener el primer genoma humano completo se necesitaron más de 10 años y una inversión de 3000 millones de euros.

El procesamiento, el análisis y la interpretación de los datos producidos por estos equipos representan un nuevo reto para la bioinformática. Estas nuevas tecnologías de secuenciación se han implantado rápidamente y tienen un profundo impacto en muchas áreas de la biomedicina como la genómica del cáncer y la identificación de genes responsables de enfermedades. Se utilizan para la secuenciación de genomas enteros; la secuenciación de regiones genómicas de interés, como, por ejemplo, el conjunto de exones de un genoma o exoma; la caracterización de modificaciones epigenéticas, como la metilación de citosinas y la identificación de los sitios de unión del DNA a una determinada proteína; la caracterización de variantes genómicas estructurales y variaciones en el número de copias; la identificación de agentes infecciosos, y la secuenciación de mRNA, RNA total o de los RNA de pequeño tamaño (*small* RNA).

En la actualidad, varias empresas desarrollan lo que se denomina la *tercera generación de tecnologías de secuenciación.* Estas tecnologías presentan sistemas de detección extremadamente sensibles que permiten la secuenciación de moléculas individuales de DNA, sin necesidad de amplificación mediante PCR. Algunos de estos equipos, como los de Oxford Nanopore Technologies, están ya disponibles. El sistema desarrollado por esta empresa se basa en la detección de los cambios en el potencial de membrana que tienen lugar cuando los nucleótidos pasan a través de unos pequeños poros. Se trata de un campo en constante evolución, pero está claro que la tecnología del futuro podrá secuenciar moléculas individuales de DNA o RNA, distinguir marcas epigenéticas y generar lecturas de varias megabases de longitud, de forma rápida y con una elevada precisión, y a un coste asequible.

ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

Para estudiar la expresión de un gen o del conjunto de genes de un genoma en un tejido es preciso estudiar sus unidades transcripcionales o mRNA, y determinar su abundancia relativa, así como la existencia de las distintas formas secundarias al uso de sitios de *splicing* o de poliadenilación alternativos.

En la técnica clásica, denominada *Northern blotting,* las muestras de RNA se separan mediante electroforesis en geles de agarosa desnaturalizantes, se transfieren a un filtro de nailon y se hibridan con la sonda de interés marcada, en un proceso análogo al del análisis del DNA por el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 143-2 Características de las plataformas de secuenciación de primera, segunda y tercera generación

	ABI3730XL	ION PROTON	HiSeq2500	HiSeqXTen	MINION
Generación	1.ª	2.ª	2.ª	2.ª	3.ª
Casa comercial	Life Technologies	Life Technologies	Illumina	Illumina	Oxford Nanopore Technologies
Método de amplificación	PCR/clonación	PCR en emulsión	Amplificación en un soporte sólido	Amplificación en un soporte sólido	Sin amplificación
Método de secuenciación	Síntesis de DNA utilizando ddNTP y detección óptica	Pirosecuenciación y detección de cambios de voltaje	Síntesis de DNA utilizando ddNTP reversibles y detección óptica	Síntesis de DNA utilizando ddNTP reversibles y detección óptica	Detección de cambios en la corriente eléctrica en un nanoporo durante el paso de una molécula de DNA
N.° de lecturas por carrera	3840	60 millones	4 billones	6 billones	–
N.° de bases por lectura	500 pb	150 pb	2 × 125 pb	2 × 150 pb	5000 pb
Datos generados por carrera	2 Mb	10 Gb	1000 Gb	1800 Gb	500 Mb
Tiempo por carrera	1 día	4 h	6 días	3 días	1,5 días

método de *Southern.* Con el desarrollo de la PCR a tiempo real o PCR cuantitativa (qPCR), el análisis cualitativo y cuantitativo de la expresión génica puede realizarse de un modo más rápido y relativamente simple. En un primer paso el mRNA se convierte en cDNA gracias a la acción de una enzima llamada *transcriptasa reversa.* El cDNA resultante es amplificado por PCR utilizando oligonucleótidos específicos para el transcrito que se quiere detectar. Durante la reacción de amplificación, la abundancia relativa del transcrito en relación con un estándar conocido se mide en tiempo real utilizando sondas fluorescentes.

El conocimiento generado a partir del proyecto Genoma Humano abrió la posibilidad de determinar simultáneamente la expresión de todos los genes de un genoma. Con este propósito, en la década de los noventa se desarrollaron los *microarrays* o *chips* de DNA, que son soportes sólidos miniaturizados (del tamaño y apariencia de un portaobjetos de microscopia) donde se adhieren, en posiciones fijas y ordenadas, miles o millones de sondas de DNA representativas de los genes sometidos a estudio. Sobre este *microarray* se hibrida la solución de ácidos nucleicos que se pretende estudiar (normalmente, cDNA obtenido a partir del mRNA del tejido de interés) marcados con fluorescencia. Mediante el uso de un escáner equipado con un láser y con detectores de alta resolución, se detecta la intensidad de la señal fluorescente resultante de la hibridación sobre cada sonda del *chip,* que es proporcional a la abundancia del mRNA correspondiente en la muestra original. También se pueden marcar con dos fluorocromos distintos los cDNA procedentes de dos muestras e hibridarlas simultáneamente en el mismo *chip* (p. ej., tejido normal y tejido canceroso) para comparar sus patrones de expresión génica (fig. 143-4). Para el análisis de los datos generados se necesitan programas informáticos especializados que permitan normalizar los resultados e identificar genes que se expresan de manera diferencial en los dos tejidos o estados fisiológicos.

Las tecnologías de secuenciación masiva son también muy útiles para el análisis de la expresión de los genes, y están reemplazando los métodos basados en *arrays.* En un primer paso se convierte el RNA a cDNA, y este es secuenciado por los procedimientos descritos en el apartado anterior. En estos experimentos de secuenciación de RNA, los niveles de expresión de un gen se deducen a partir del número total de lecturas en las que aparece esa secuencia génica, y se normaliza según la longitud del gen. La secuenciación de RNA proporciona información digital precisa sobre los perfiles de expresión, y además permite caracterizar variantes de *splicing,* genes de fusión o expresión específica de alelo.

ANÁLISIS DEL NÚMERO DE COPIAS

A finales de la década de los cincuenta, poco después de conocerse la estructura de doble hélice del DNA, se estableció por primera vez la relación entre la presencia de material genético adicional y enfermedades humanas. Posteriormente, se hizo evidente la relación entre la alteración de la estructura o la dosis de ciertos genes y los procesos neoplásicos, las enfermedades genéticas y los síndromes genómicos.

Para detectar variaciones en el número de copias en un número limitado de regiones se utiliza el método denominado *MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification).* Se basa en la amplificación simultánea, en una sola reacción de PCR, de hasta 45 regiones del genoma de distintos tamaños y su análisis por electroforesis capilar en un autoanalizador de DNA. Uno de los cebadores de la reacción de PCR está marcado con fluorescencia, de tal forma que la intensidad de la señal en comparación con una muestra control nos permite determinar la presencia de amplificaciones o deleciones en los fragmentos analizados. La simplicidad del método, su bajo coste y su comercialización en formato de *kits* para la detección de deleciones y amplificaciones en genes o regiones cromosómicas de interés clínico hacen que este método sea muy utilizado para fines diagnósticos.

Los *microarrays* de DNA también se usan para detectar duplicaciones y deleciones a escala genómica. En estos *arrays* se disponen un gran número de sondas de pocos nucleótidos, permitiendo resolver así pequeñas alteraciones que, por su tamaño, serían indetectables por las técnicas citogenéticas convencionales o por FISH. En el caso de los *arrays* de hibridación genómica comparada (aCGH, *array-based comparative genomic hybridization*), la hibridación se realiza sobre un *microarray,* enfrentando el DNA de la muestra problema y un DNA de referencia marcados con distintos fluorocromos, con la finalidad de detectar regiones cromosómicas que presenten un número de copias (dosis) distinto en una muestra respecto a la otra. La adaptación de los algoritmos de análisis ha permitido que las técnicas de genotipado masivo de SNP distribuidos por todo el genoma descritas en un apartado anterior puedan utilizarse también para la detección de cambios en el número de copias de una secuencia de DNA a partir de las intensidades detectadas para SNP consecutivos y de las distribuciones de sus alelos, en comparación con las intensidades observadas en muestras de referencia *(comparative genome intensity).*

Finalmente, existen algoritmos que permiten la detección de alteraciones en el número de copias de una región a partir de la cuantificación de las lecturas obtenidas mediante las nuevas tecnologías de secuenciación. Debido a su gran sensibilidad, este método se utiliza en la actualidad para detectar trisomías fetales a partir del estudio del DNA presente en sangre materna. En otra aproximación experimental, se utiliza la información de la secuenciación de los extremos de fragmentos de DNA de tamaño conocido *(paired-end sequencing)* y su posterior mapeo sobre el genoma de referencia, para identificar variantes estructurales (traslocaciones, inserciones e inversiones).

COMPLEJIDAD DEL GENOMA HUMANO

Ll. Armengol Dulcet

El Proyecto Genoma ha permitido la identificación de los genes codificantes, su localización cromosómica específica y la obtención de la totalidad de la secuencia de referencia del genoma. Esta información supone una herramienta esencial para el desarrollo de la genómica.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

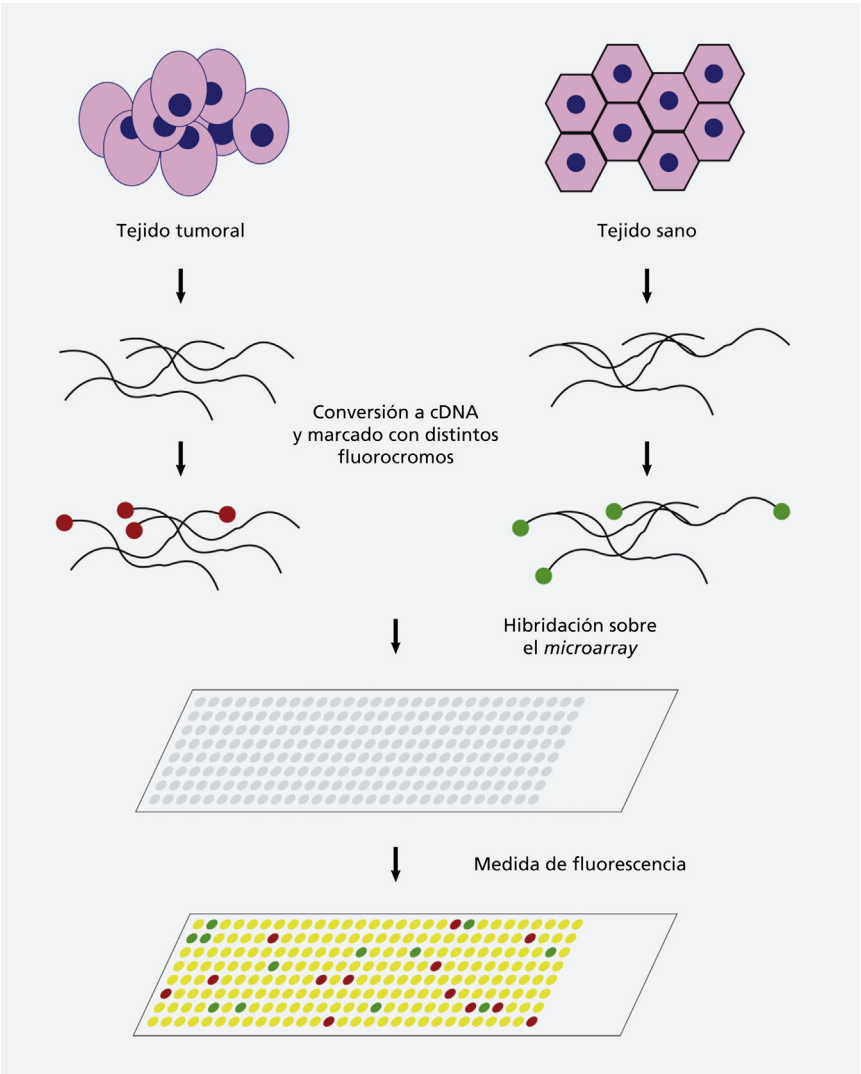


Figura 143-4 Experimento de *microarrays* para determinar la expresión diferencial de los genes entre un tejido normal y un tejido tumoral. Se extrae el mRNA de células procedentes de un tejido normal (muestra de referencia) y de un tejido tumoral (muestra experimental), se convierten a cDNA y se marcan con fluorocromos distintos. Se hibridan sobre un único *microarray* que contiene sondas de los distintos genes del genoma y se detectan las diferencias de los niveles de mRNA en los dos tejidos mediante comparación de las intensidades de las señales de fluorescencia para cada una de las sondas. En este ejemplo, las posiciones del *microarray* marcadas en amarillo denotan genes que se expresan a niveles similares en los dos tejidos. Las posiciones en rojo se corresponden con genes que se expresan relativamente más en el tejido tumoral, mientras que los puntos verdes corresponden a genes que se expresan preferentemente en el tejido normal.

Ha proporcionado ya importantes frutos con la identificación de los genes responsables de más de 4000 enfermedades genéticas humanas. En paralelo, también se ha determinado la secuencia de numerosos organismos modelo (*E. coli, S. cerevisiae, C. elegans, D. melanogaster, M. musculus,* entre otros), que son de gran utilidad para el estudio de las enfermedades y para entender la función de cada uno de los genes y las proteínas.

MAPAS DEL GENOMA HUMANO

El estudio de la complejidad de la molécula del DNA humano ha requerido del empleo de herramientas (mapas) para la orientación de los genes y de otras secuencias de DNA de interés (marcadores). Dado que las enfermedades genéticas se deben a alteraciones en genes específicos, con una localización definida en el genoma, estas también pueden asignarse a localizaciones determinadas en nuestro genoma. De este modo, para el estudio del genoma humano se emplean fundamentalmente mapas físicos, genéticos y de enfermedades (fig. 143-5).

Mapas físicos del genoma

Se han empleado diferentes métodos físicos para localizar y ordenar las secuencias de DNA en términos citogenéticos o en unidades de DNA (pares de bases). La principal diferencia entre los mapas físicos generados por uno u otro método es el grado de resolución que producen. El empleo de sondas de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) permite la localización específica de los genes en los cromosomas. El grado de resolución de los mapas obtenidos mediante FISH es de unas 2-10 Mb. En los últimos años, el empleo de métodos de *Fiber-FISH* permite una mayor resolución que llega a varios centenares de kb.

Para construir mapas físicos basados en roturas cromosómicas, se han generado células híbridas resultantes de la fusión de células de ratón y de células humanas, normales o portadoras de anomalías cromosómicas (híbridos somáticos). También se han usado células híbridas generadas mediante la fusión de células de hámster chino con células humanas en las que se han inducido artificialmente roturas cromosómicas mediante irradiación con rayos X (híbridos de radiación). Los híbridos somáticos y de radiación han permitido localizar numerosos genes y fragmentos anónimos de DNA en el genoma.

El empleo de electroforesis en geles de campos pulsantes (PFGE) permite la separación de fragmentos de DNA de elevado peso molecular, lo que facilita el desarrollo de mapas detallados de distintas regiones del genoma. Estos mapas emplean enzimas de restricción que cortan de forma infrecuente el DNA.

Por último, es posible construir mapas físicos del genoma mediante el uso de minicromosomas artificiales que contienen DNA humano y pueden propagarse en levaduras (YAC) o en bacterias (BAC, PAC, cósmido y fósmido). El sistema se basa en la utilización de vectores que tienen todas las señales específicas necesarias para propagarse de forma estable en células eucariotas o procariotas, dentro de los cuales se insertan fragmentos de DNA humano de tamaño variable. Los YAC, BAC o PAC reducen considerablemente la complejidad de los estudios moleculares al centrarse sólo en una porción del genoma y permiten

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

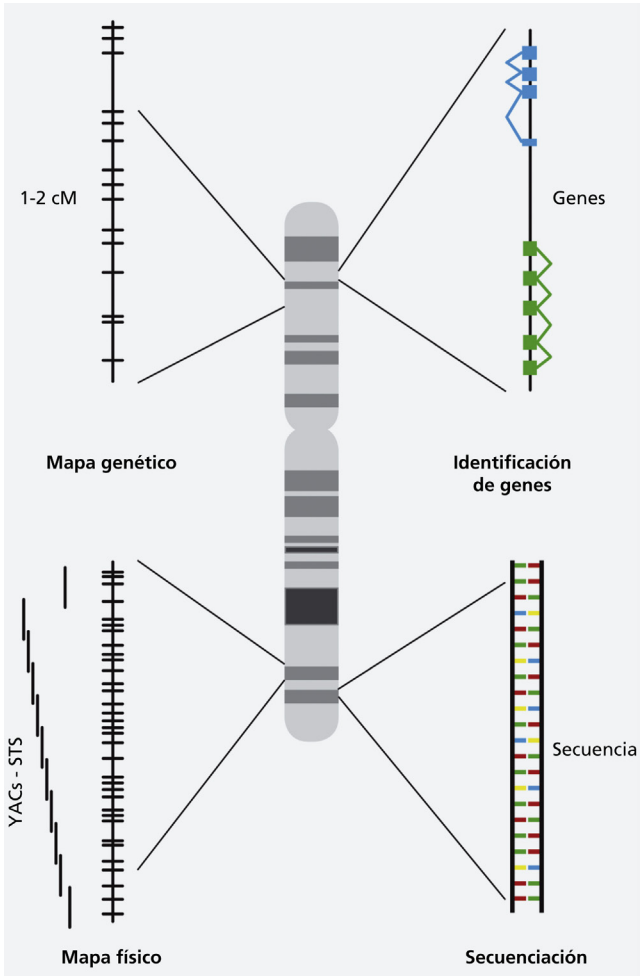


Figura 143-5 Objetivos del estudio del genoma humano entre los que se incluyen el mapa genético, la identificación de genes, el mapa físico y la secuenciación del DNA. cM: centimorgan; STS: unidades físicas de mapeo; YAC: cromosomas artificiales de levaduras. (Modificada de Collins F, Galas D. Science 1993; 262: 43-7.)

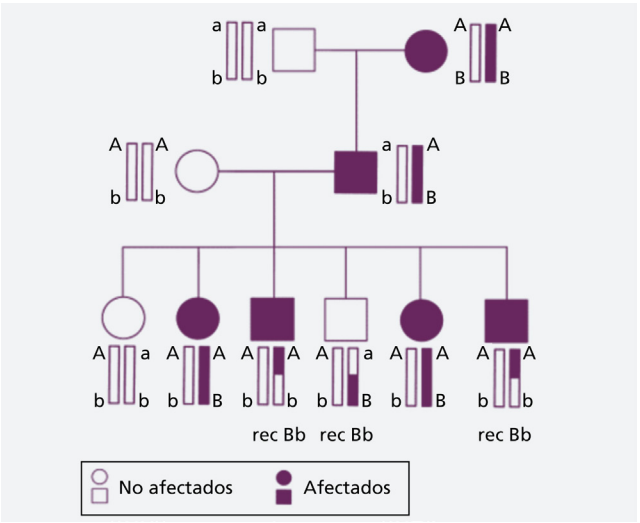


Figura 143-6 Análisis de ligamiento genético entre una enfermedad autosómica dominante y dos *loci* definidos por marcadores. La ausencia de recombinación con el *locus* Aa sugiere que este se encuentra más cerca del gen de la enfermedad que el *locus* Bb, con el que se observan tres recombinaciones.

disponer de la totalidad del mismo en sólo unas decenas de miles de clones. La consecución del mapa físico completo del genoma humano ha sido posible mediante la clonación de fragmentos de DNA en estos vectores, su análisis y posterior ordenación en «contigs» (o grupos de clones contiguos) para reconstruir los cromosomas. La totalidad de la secuencia del genoma humano (y otros organismos) está organizada y disponible en colecciones de vectores (denominadas *genotecas*), a partir de los cuales se ha obtenido su secuencia.

Mapas genéticos y ligamiento genético

Dos *loci* se encuentran ligados genéticamente si se heredan juntos de forma más frecuente que por azar. Los *loci* ligados se sitúan en el mismo cromosoma, mientras que la ausencia de *ligamiento genético (linkage)* implica que estos *loci* se encuentran lejos el uno del otro en el mismo cromosoma o en cromosomas distintos. La distancia genética entre *loci* está determinada por la frecuencia con que se producen recombinaciones meióticas o *cross-over*. El índice de recombinación (θ) refleja la distancia que separa a dos *loci*. A mayor distancia, las posibilidades de recombinación son mayores. Cuando dos *loci* están muy cerca tienen altas probabilidades de heredarse juntos, por lo que se dice que se encuentran «ligados». El sistema para valorar el ligamiento genético es la *cosegregación* a través de varias generaciones (fig. 143-6).

Para localizarlos en un mapa genético y medir su grado de ligamiento, es preciso que los *loci* en estudio puedan distinguirse mediante marcadores genotípicos (p. ej., una variante nucleotídica o SNP) o un marcador fenotípico (una enfermedad). Por otra parte, el número de meiosis (posibilidades de recombinación) debe permitir obtener un valor estadísticamente significativo que apoye el ligamiento o su exclusión.

Si se supone que la recombinación genética se produce por igual en cualquier parte del genoma y en ambos sexos, puede establecerse una correlación entre la *distancia genética* y la *distancia física* entre dos *loci*. La unidad de medida de la distancia genética es el *Morgan* o unidad de recombinación. La distancia relativa entre distintos *loci* en un cromosoma determinado está relacionada con la frecuencia con la que se producen recombinaciones entre ellos. En los cromosomas humanos existe una media de 52 *quiasmas* (puntos de entrelazamiento entre cromátidas) durante la primera división meiótica en el total de 22 pares de autosomas. Los quiasmas se correlacionan con la recombinación genética, por lo que la longitud genética total del genoma humano haploide es de 26 morgans (30, si se cuenta el cromosoma X). Si se considera que la longitud física del genoma humano es de 3000 millones de pb, 1 *morgan* equivale a 100 millones de pb o, lo que es lo mismo, 1 centimorgan (cM) es, aproximadamente, 1 Mb. Todos los cromosomas tienen una longitud genética de, al menos, 50 cM, y casi todos sobrepasan los 100 cM.

Principios del ligamiento genético

Es posible estudiar la distancia entre dos *loci* y establecer su orden en el seno de un cromosoma frente a un tercer *locus*. Si se consideran dos *loci* con un polimorfismo dialélico, en el caso de que no exista ligamiento entre ellos se obtendrá que la mitad de los gametos recombinará, mientras que la otra mitad permanecerá ligado, por lo que θ = 0,5. Por otra parte, si los *loci* están ligados en esta familia, θ será igual a 0, con lo que puede establecerse que la distancia genética entre los *loci* es nula.

El método de probabilidades para el análisis de ligamiento se basa en la valoración de la *fracción de recombinación* (θ) y en probar si una observación determinada es significativamente inferior al 50%. La valoración del ligamiento genético requiere un análisis estadístico en el que se calcula la relación entre dos hipótesis opuestas: a) que los dos *loci* se encuentren ligados a una fracción de recombinación determinada (θ inferior a 0,5) y b) que no exista ligamiento (θ igual a 0,5). La fracción de estas probabilidades *(odds ratio)* es la posibilidad de que los *loci* se encuentren ligados. Para facilitar el cálculo se utiliza el logaritmo decimal de esta fracción, que se conoce como *lod score* $Z(\theta)$:

$$Z(\theta) = \log_{10}[L(\theta)/L(\theta_{0,5})]$$

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

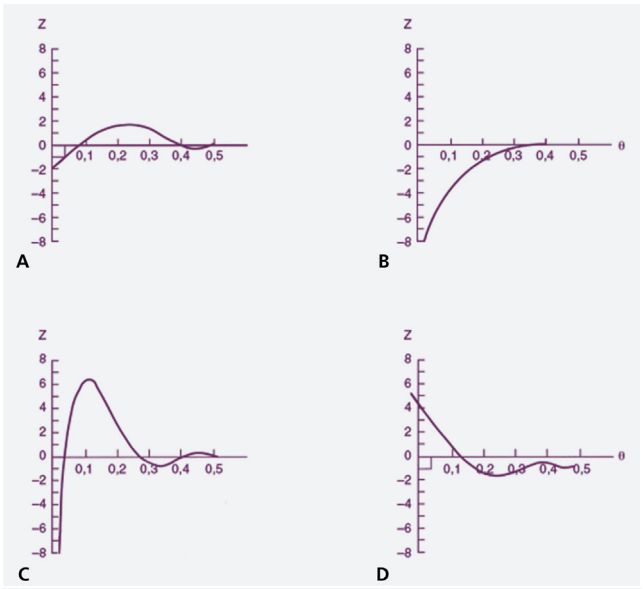


Figura 143-7 Ejemplos de análisis de ligamiento genético mediante el método del *lod score* (v. texto). **A.** Para distintos valores de recombinación se obtiene un Z(θ) entre 3 y –2, con lo que no es posible confirmar ni excluir ligamiento. **B.** Se excluye ligamiento a una distancia de 15 cM. **C.** Ligamiento entre los *loci* significativo con distancia genética de unos 10 cM. **D.** Curva de ligamiento genético máximo para una fracción de recombinación de 0.

Los *lod scores* se calculan para θ que van de 0 a 0,5. El valor más elevado de Z(θ) señala la fracción de recombinación más probable entre los *loci*. Un Z(θ) de 0 significa que puede haber ligamiento o no entre los *loci;* un valor positivo está a favor de ligamiento, y uno negativo está en contra de él, a la fracción de recombinación señalada (fig. 143-7). Si el Z(θ) máximo es igual a 3 o superior, el resultado es significativo e indica que el valor de recombinación tiene una fiabilidad de 1 frente a 1000. La fracción de recombinación a la que se obtiene dicho Z(θ) da la distancia genética entre *loci,* por lo que una frecuencia de recombinación del 1% corresponde a 1 cM. Si el *lod score* es inferior a –2, se puede excluir ligamiento entre los *loci*. Se conviene en admitir como ambiguos los resultados entre –2 y 3.

En la figura 143-7 se muestran cuatro ejemplos: en A los valores de Z(θ) están entre 3 y –2, por lo que no es posible ni confirmar ni excluir ligamiento; la curva B permite excluir un ligamiento más cercano a 15 cM, debido a que coincide el límite de exclusión de –2 con la θ de 0,15; la curva C muestra un Z(θ) de 6,5, el cual es significativo y corresponde a una θ = 0,1, lo que significa una distancia genética de unos 10 cM, lo que supone que la probabilidad es de 1 millón contra uno de que exista ligamiento entre los *loci,* y de que estos se encuentren separados a una distancia de 10 cM; la curva D muestra un estrecho ligamiento con el valor máximo de Z(θ) = 6, con una θ de 0, debido a que no se han observado recombinantes.

Una ventaja en la utilización de *lod scores* es que estos son aditivos, de forma que si inicialmente los datos recogidos en el estudio de familias para ligamiento de una enfermedad determinada eran insuficientes, habría que estudiar más familias y sumar los datos obtenidos. Aunque se considera el límite de un *lod score* de 3 para su credibilidad, existe todavía un 5% de posibilidades de que este *lod* se deba al azar, por lo que han de mantenerse ciertas reservas para los valores entre 3 y 5, y cierto escepticismo para los inferiores a 3. El cálculo de Z(θ) puede realizarse de forma manual, pero resulta de elevada complejidad cuando se trata de árboles familiares extensos con varias generaciones o si se estudian enfermedades complejas. El programa *Linkage* y otros similares ayudan a calcular el ligamiento genético y a establecer el orden de *loci,* e incluso el análisis con varios *loci,* para establecer el lugar más probable en el que un determinado *locus* puede encontrarse frente a otros.

Aunque es posible establecer que la distancia genética equivale a la distancia física, esta equivalencia no se cumple completamente. Por ejemplo, en el genoma hay regiones con alta o baja frecuencia de recombinación. Por razones desconocidas, la recombinación es generalmente mayor en las mujeres que en los varones.

Variabilidad nucleotídica y estudios de asociación

La secuencia de DNA de dos humanos cualquiera es idéntica en el 99,9% de la composición de sus nucleótidos. Los sitios del DNA en los que dos individuos difieren en un solo nucleótido se denominan *SNP (single nucleotide polymorphism).* La elevada densidad de SNP en el genoma humano (1 cada 300 nucleótidos) hace que estos polimorfismos sean la herramienta de elección en estudios de asociación. Además, los SNP son marcadores polimórficos susceptibles de automatización, lo que facilita su utilización en estudios que impliquen números muy elevados de marcadores, como es el caso de aquellos estudios que consideren el genoma humano completo. De este modo, se han empleado centenares de miles de SNP en estudios de asociación para enfermedades complejas.

Desequilibrio de ligamiento

La construcción del mapa de haplotipos de SNP del genoma es el objetivo del proyecto HapMap. En las primeras fases de este proyecto se analizaron muestras de DNA de sujetos de las poblaciones africana, asiática y europea para más de 3 millones de SNP, con los objetivos de definir SNP que se heredan en bloque (fig. 143-8) y de identificar aquellos SNP que les son representativos (*tag*-SNP, un millón de los más de 100 millones de SNP actualmente descritos) y que permiten capturar la totalidad de la información sobre variabilidad genética de una región determinada.

El estudio de los haplotipos (combinaciones de alelos para *loci* ligados o para un mismo *locus* en una población determinada) permite comparar la frecuencia alélica observada con la esperada. Cuando estas coinciden, se dice que estos *loci* se encuentran en equilibrio. Si los valores observados son significativamente distintos a los esperados se habla de desequilibrio de ligamiento. Es decir, existen asociaciones preferenciales que indican una proximidad física entre *loci*. Como estos *loci* pueden corresponderse también a *loci* patológicos, el desequilibrio de ligamiento puede facilitar la localización de genes al acotar la región cromosómica en la que puede encontrarse el gen mutado en los pacientes afectos.

Mapa de enfermedades

Las mutaciones presentes en el seno de un gen implican la existencia de dos alelos para el *locus* de este gen, uno correspondiente al estado patológico y el otro, a la normalidad. Así pues, el estado patológico es un marcador del gen, con lo que puede establecerse ligamiento genético entre el *locus* para la enfermedad y el marcador de localización conocida en el genoma.

Mapa de variantes estructurales del genoma

En los últimos años se ha descubierto que el genoma humano contiene una elevada variabilidad estructural. Esta variabilidad se manifiesta en forma de duplicaciones, deleciones, inversiones y otros cambios en la secuencia del genoma (fig. 143-9). Los estudios realizados en miles de individuos de distintas poblaciones humanas han demostrado que esta variabilidad afecta a cerca del 35% de la secuencia del genoma. En la actualidad hay descritos en el genoma humano más de 30 000 *loci* variables en número de copia (CNV) y más de 1000 inversiones polimórficas. La información sobre variantes estructurales puede encontrarse en http://dgv.tcag.ca/. Para la identificación de estas variantes, han jugado un papel clave tanto los *microarrays* como las nuevas tecnologías de secuenciación masiva.

Una característica importante de los CNV es que contienen genes, la mayoría de los cuales codifican para proteínas con un papel la adaptación o respuesta a estímulos externos, como citocinas, receptores olfatorios, etc. Hasta donde se conoce, esta variabilidad estructural parece tener una repercusión fenotípica relativamente limitada en la etiopatogenia de las enfermedades comunes, pero está por determinar

SECCIÓN IX

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

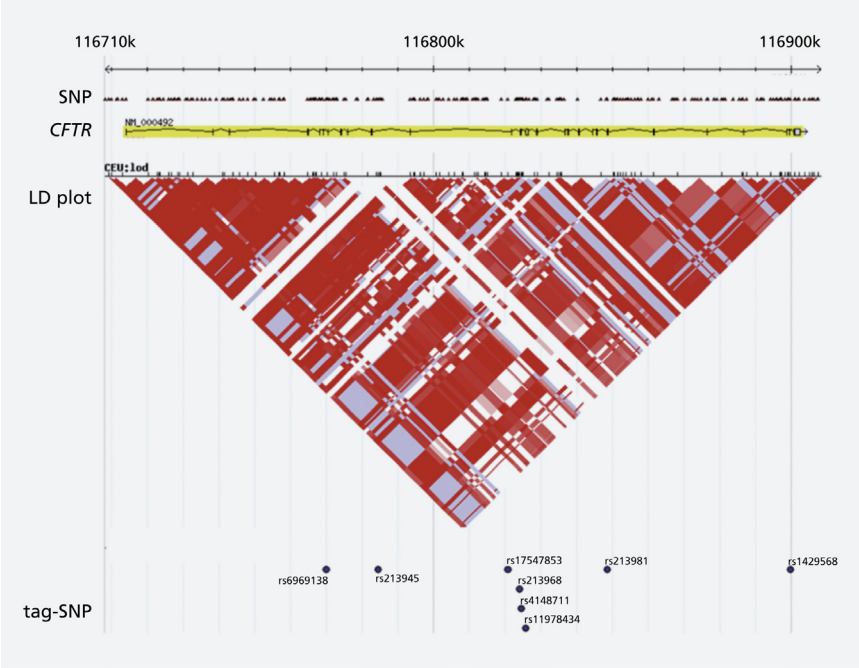


Figura 143-8 Bloque de desequilibrio de ligamiento que contiene SNP del gen de la fibrosis quística *(CFTR)* en la población de origen europeo (CEU). Se indican los SNP que se utilizan como *tag*-SNP y que pueden extraer el máximo de la información genética de la región del gen.

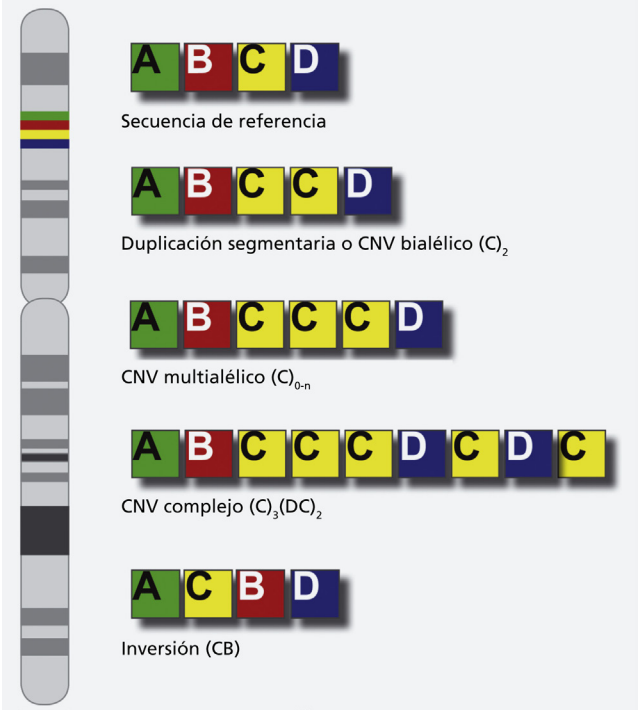


Figura 143-9 Representación esquemática de distintos tipos de variantes estructurales presentes en el genoma humano. Las letras indican distintos bloques de secuencia. La repetición de un mismo bloque una o varias veces o su cambio de orden u orientación respecto a la secuencia de referencia constituye la base de la variabilidad estructural del genoma.

su papel en la modulación de respuesta terapéutica a fármacos. Para algunas enfermedades como la pancreatitis crónica hereditaria o la enfermedad de Crohn, así como para rasgos fenotípicos asociados a condiciones sindrómicas (autismo y esquizofrenia), se han identificado CNV que desempeñan un papel fundamental como factores de predisposición y/o en el desarrollo de las mismas.

A pesar de los grandes avances realizados en los últimos años, los CNV y las inversiones constituyen fuentes de variabilidad del genoma todavía no suficientemente exploradas. Los estudios de secuenciación de la totalidad del genoma de distintos individuos o de regiones específicas que pueden contener un elevado grado de variabilidad proporcionarán una panorámica completa de la dimensión de las diferencias en la organización del genoma y sus consecuencias funcionales.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Estivill X, Armengol L. Copy number variants and common disorders: filling the gaps and exploring complexity in genome-wide association studies. PLoS Genet 2007;3:1787-99.

Goldstein DB, Allen A, Keebler J, Margulies EH, Petrou S, Petrovski S, et al. Sequencing studies in human genetics: design and interpretation. Nat Rev Genet 2013;14:460-70.

International HapMap 3 Consortium. Integrating common and rare genetic variation in diverse human populations. Nature 2010;467:52-8.

Snyder MW, Adey A, Kitzman JO, Shendure J. Haplotype-resolved genome sequencing: experimental methods and applications. Nat Rev Genet 2015;16:344-58.

Sudmant PH, Rausch T, Gardner EJ, Handsacker RE, Abyzov A, Huddleston J, et al. An integrated map of structural variation in 2,504 human genomes. Nature 2015;526:75-81.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

BIOINFORMÁTICA MÉDICA

Capítulo 144

J. Dopazo Blázquez

PRINCIPIOS DE BIOINFORMÁTICA

INTRODUCCIÓN

En la última década, el desarrollo de las técnicas de alto rendimiento, inicialmente los *microarrays* y en los últimos años la secuenciación de nueva generación (NGS), ha provocado un espectacular incremento en nuestro conocimiento del espectro mutacional de las enfermedades y ha permitido ahondar en la comprensión de sus mecanismos moleculares mediante el estudio de la dinámica de la expresión de sus genes. La irrupción de la genómica en la investigación biomédica y, más recientemente, en la clínica implica la necesidad de almacenar, manejar e interpretar enormes volúmenes de datos, donde hasta hace muy poco se manejaban simplemente medidas cualitativas. La disciplina que ha desarrollado los métodos y el conocimiento para manejar estos datos genómicos es la bioinformática. La informática médica se dedica más a aspectos ingenieriles de importancia médica, como telemedicina, procesamiento de imagen médica, sistemas informatizados en hospitales, etc., mientras que la bioinformática se encarga del manejo de los datos genéticos y sobre todo genómicos (entendido en sentido amplio y con inclusión de otras «ómicas», como proteómica, metabolómica, etc.) y su transformación en información útil para la investigación biomédica o la práctica clínica.

La capacidad de producir datos sobre centenares de miles de variables (genes, proteínas, metabolitos, etc.) es una realidad que ha elevado esta disciplina a la condición de ciencia cuantitativa. Este nuevo escenario, por otra parte, ha de llevar a un replanteamiento profundo de diversos aspectos básicos de la medicina, como son los perfiles profesionales que van a necesitarse en los laboratorios clínicos y, en general, de medicina en los próximos años, o los conocimientos sobre manejo de datos que deberá adquirir en la carrera un médico o un biólogo.

La bioinformática, como respuesta al desarrollo de las técnicas ómicas, está llamada a desempeñar un papel cada vez más preeminente en la medicina y forma parte de una revolución conceptual que ya está en marcha.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Durante la última década del siglo pasado se conformó el concepto de bioinformática como una disciplina que conjuntaba técnicas informáticas y de inteligencia artificial para trabajar con datos moleculares (principalmente, secuencias de DNA y proteínas). La reconstrucción de estructuras de proteínas fue el campo que experimentó mayor actividad, impulsada, de una parte, por el interés de la industria farmacéutica en conocer detalles de las dianas moleculares de los fármacos y, de otra, por el hecho de que otros tipos de datos no presentaban unos requerimientos informáticos tan exigentes. Otro campo de interés, sobre todo dentro de los primeros proyectos de genomas bacterianos y posteriormente el humano, fue el de la anotación de genes. Durante estos años nacieron iniciativas, como el *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) estadounidense o el *European Bioinformatics Institute* (EBI) y se consolidaron las principales bases de datos para el almacenamiento de los datos de secuenciación que se producían en los distintos proyectos de genomas, como el *GenBank* (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/), el *European Molecular Biology Laboratory* (EMBL) (http://www.ebi.ac.uk/embl/) o la *DNA DataBank of Japan* (DDBJ) (http://www.ddbj.nig.ac.jp).

Lo cierto es que, hasta principios de este siglo, la bioinformática se mantuvo como una disciplina principalmente académica y sin demasiado impacto real, especialmente en el campo de la medicina. Esta situación empezó a cambiar drásticamente cuando se empezaron a desarrollar los primeros *microarrays* de expresión génica y de genotipado.

MICROARRAYS DE EXPRESIÓN Y DE GENOTIPADO

Estos dispositivos suelen ser soportes sobre los que se depositan (o se sintetizan directamente) de manera ordenada centenares de miles de sondas que permiten estudiar distintos parámetros biológicos según el diseño experimental. Las aplicaciones más habituales son la cuantificación de niveles de expresión de los genes y la tipificación (genotipado) de variantes de un nucleótido (SNP) o incluso de las variantes de número de copia (CNV). Durante la primera década de este siglo se ha producido un desarrollo vertiginoso del uso de *microarrays*. Los *microarrays* de expresión se han usado para el subtipado clínico y molecular de enfermedades, y para la obtención de biomarcadores y predictores clínicos, pronósticos y diagnósticos de diferentes enfermedades, aunque predominantemente de cáncer. Los *microarrays de genotipado* han mejorado constantemente su resolución y han sido usados en numerosos proyectos de asociación a escala genómica (GWAS). Una prueba de su utilidad es que en 2005, cuando se publicaron los primeros GWAS, sólo se conocían unas pocas asociaciones de SNP a enfermedades y, actualmente, según el *NHGRI GWAS Catalog* (http://www.genome.gov/GWAStudies), se conocen más de 14 000 SNP asociados a más de 1500 enfermedades. Estos *microarrays* y otros similares se emplean también para estudiar regiones de los cromosomas afectadas por fenómenos de amplificación o pérdida (CNV) mediante una técnica conocida como *array*-CGH. La base de datos DECIPHER (https://decipher.sanger.ac.uk/) del Instituto Sanger contiene abundante información sobre CNV y datos clínicos asociados. Como es de esperar, estas técnicas han requerido desarrollos bioinformáticos para permitir el manejo de decenas de miles de datos proporcionados por los *microarrays* de expresión y hasta los millones de datos aportados por los *microarrays* de genotipado o algunos *array*-CGH. Esta necesidad de procesamiento e interpretación de datos masivos ha impulsado una actividad sin precedentes en el campo de la bioinformática y en pocos años se han desarrollado nuevos algoritmos, o se han adaptado versiones clásicas de otros, para analizar datos de *microarrays*.

Se ha producido también una gran actividad orientada a proveer a los investigadores experimentales de *software* de uso fácil que permite trabajar con este tipo de datos. Así nació una generación de programas bioinformáticos para simplificar el manejo de datos de *microarrays*. Algunos de estos programas pueden descargarse para su uso en ordenadores personales, pero presentan limitaciones de memoria que afectan al número y el tamaño de los datos que pueden manejar. Durante mucho tiempo, los programas más populares eran aplicaciones en páginas web de dominio público. Con la reciente introducción de métodos aún más masivos, en términos de producción de datos, como la secuenciación de nueva generación, la transmisión de datos a través de la red se ha convertido en un nuevo problema y las soluciones tienden a ser otra vez locales, aunque obviamente requieren ordenadores más potentes que los de sobremesa.

Uno de los grandes problemas de la bioinformática, especialmente en el contexto genómico, ha sido la falta de estándares para el almacenamiento de datos. Esta carencia ha condicionado de tal manera la posibilidad de explotar los resultados obtenidos con técnicas como los *microarrays* que se ha dado el caso de experimentos del mismo laboratorio que no se han podido analizar en conjunto por estar hechos con técnicas diferentes. Esta falta de estándares no sólo ocurre con el almacenamiento de los datos, sino también con los métodos bioinformáticos o estadísticos usados para analizarlos. Recientemente, la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense impulsó una iniciativa para llegar a un consenso sobre buenas prácticas para el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

uso de *microarrays* orientados a la obtención de biomarcadores y de predictores pronósticos y diagnósticos. Debe destacarse que uno de los factores que más dispersión produjo en la obtención de resultados fue la experiencia del equipo bioinformático que hacía el análisis. Ello muestra que un factor importante para asegurar una correcta explotación de los experimentos genómicos es disponer de un buen equipo de bioinformáticos asociado al proyecto.

OTRAS ÓMICAS

Aunque las ómicas del DNA o el RNA son las de mayor impacto en investigación y aplicación clínica, otras técnicas de producción masiva de datos como la proteómica o la metabolómica también tienen una enorme importancia clínica. La mayor diferencia de estas, respecto a la genómica o la transcriptómica, estriba en que no proporcionan una panorámica completa de todas las moléculas analizadas (proteínas o metabolitos), sino sólo un rango de ellas. La proteómica y la metabolómica ofrecen un gran potencial en clínica para la detección de biomarcadores pronósticos o diagnósticos. En general, las técnicas bioinformáticas usadas en la definición de biomarcadores y en su uso son similares a las empleadas en genómica con modificaciones especiales que dan cuenta de la naturaleza de los datos obtenidos según los métodos aplicados. Por ejemplo, en el caso de la proteómica, unas técnicas producen datos sobre las proteínas directamente (p. ej., genes bidimensionales), mientras que otras (p. ej., espectrometría de masas) generan datos sobre péptidos a partir de los cuales hay que inferir las proteínas presentes en la muestra. En cualquier caso, la obtención de biomarcadores o el empleo de estas técnicas para separar subtipos de pacientes requieren de métodos bioinformáticos muy similares a los usados con datos genómicos o transcriptómicos.

BIOINFORMÁTICA ESTRUCTURAL

La bioinformática estructural comprende todos los desarrollos para estudiar y predecir la estructura tridimensional de las proteínas, el RNA y el DNA. Por razones coyunturales, en Europa se desarrolló una importante escuela de bioinformática estructural durante la última década del siglo pasado. Esta ventaja con respecto a EE. UU. se convirtió posteriormente en una desventaja cuando el foco de actividad en desarrollos bioinformáticos se desplazó a la necesidad imperiosa de procesar, analizar e interpretar datos genómicos.

Desde el punto de vista de la medicina, la contribución más importante de la bioinformática estructural ha sido la capacidad de comprender la relación entre la estructura y la función de las proteínas en dos importantes contextos: entender el posible efecto nocivo de las mutaciones y comprender la actividad de los fármacos. La secuenciación de nueva generación ha puesto de manifiesto un inesperado panorama de variabilidad genética, cuyo posible impacto funcional es necesario entender. En consecuencia ha surgido un renovado interés en métodos capaces de relacionar el efecto de los cambios de proteína con sus alteraciones funcionales, y en este escenario la bioinformática estructural tiene mucho que aportar. Por otra parte, gracias al conocimiento de estructuras tridimensionales de las proteínas y de los fármacos, se han desarrollado herramientas bioinformáticas que comprueban si es factible la interacción entre ambos e intentan predecir cómo se verá alterado el comportamiento de la proteína en relación con su actividad. Estos cribados reciben el nombre de *virtual ligand screening* y permiten reducir el número de compuestos que deben analizarse en las primeras fases del desarrollo de fármacos.

BIOINFORMÁTICA EN LA ERA DE LA SECUENCIACIÓN MASIVA

La reciente introducción de técnicas de secuenciación masiva ha vuelto a cambiar el escenario de las aplicaciones bioinformáticas. En primer lugar, el enorme volumen de datos producidos (en el rango de 300 a 500 Gb de datos crudos y alrededor de los 30 Gb de datos procesados, con una tendencia constante a aumentar) hace que la transmisión de datos a través de la red no sea factible, necesitando de acciones a través del denominado *cloud computing*. Por otra parte, la situación actual dista mucho de ofrecer soluciones de consenso para los distintos tipos de experimentos de secuenciación masiva que se realizan (resecuenciación, RNA-seq, Chip-Seq, etc.). En el siguiente apartado, en la subapartado Herramientas bioinformáticas de análisis de datos genómicos, se comentarán algunas de las soluciones existentes.

HERRAMIENTAS BIOINFORMÁTICAS

BASES DE DATOS

La información generada en los experimentos genómicos, tanto si es particular de un diseño experimental (p. ej., diferencias de expresión génica en un caso-control en una enfermedad determinada), como si es de ámbito general (p. ej., interacción de dos proteínas), se almacena en bases de datos. La mayoría de estas bases de datos son de libre acceso, constituyendo así un enorme cuerpo de conocimiento que se puede usar con propósitos de investigación. A continuación se mencionan algunas de las bases de datos más relevantes.

Bases de datos de secuencias genómicas

Los genomas más importantes desde el punto de vista biomédico, como el humano y los de algunos animales modelo (ratón, rata, *C. elegans,* etc.), están disponibles en bases de datos públicas. Para acceder a los mapas de estos genomas y a la información disponible sobre ellos, los portales más utilizados son MapViewer, del NCBI (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/mapview/); *Genome Browser Gateway* (también conocido como *GoldenPath;* http://genome.ucsc.edu/), de la *University of California Santa Cruz* (UCSC), y *Ensembl* (http://www.ensembl.org/), que mantienen conjuntamente el *Wellcome Trust Sanger Institute* y el EBI. Todos ellos cuentan con un navegador que permite visualizar la versión más actualizada de la secuencia de los genomas incluidos, junto con herramientas de acceso a un gran número de datos (genes, elementos reguladores, SNP y otras variantes genómicas, entre otros). Los resultados de secuenciación de nueva generación también se almacenan en diversas bases de datos. Las más usadas son la *Short Read Archive* (SRA; http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sra) y su contrapartida europea, el *European Genome-phenome Archive* (EGA; https://www.ebi.ac.uk/ega). Colateralmente a las bases de datos genómicas están las bases de datos de proteínas. Entre ellas merece la pena destacar la iniciativa UNIPROT (http://www.ebi.ac.uk/uniprot/index.html), una de las escasas iniciativas internacionales que conjunta esfuerzos de EE. UU. y Europa y contiene información sobre proteínas.

Bases de datos de expresión génica

Otro tipo de datos de gran interés en biomedicina es la expresión génica. Con el uso masivo de datos de *microarrays* de expresión se han establecido diversas bases de datos que ofrecen los resultados de más de 25 000 experimentos, junto con datos adicionales sobre estos. Las dos más usadas son *Gene Expression Omnibus* (GEO; http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/), del NCBI, y *ArrayExpress* (http://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/), del EBI. Recientemente, otros interesantes proyectos están empezando a ver la luz, como el atlas de expresión génica en tejidos humanos *Genotype-Tissue Expression project* (GTEx; http://www.gtexportal.org/home/).

Bases de datos de variantes genómicas

La base de datos dbSNP (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/) recopila la información existente sobre variantes nucleotídicas (mayoritariamente SNP) conocidas en la secuencia del genoma humano y otros genomas, junto con otros datos, tales como las frecuencias alélicas, el tipo de validación empleado, etc. Su contrapartida europea, en el EBI, aloja las páginas del *European Variation Archive* (EVA; http://www.ebi.ac.uk/eva/), que ofrece acceso a la variabilidad genética observada en humanos y otras especies. De forma similar, otras bases de datos, como *Database of Genomic Variants* (http://projects.tcag.ca/variation/), contienen la información referente a variantes estructurales del genoma humano (variaciones de número de copia, polimorfismos de inversión, etc.). También existen bases de datos con información sobre la asociación de las variantes con enfermedades, como la *Genetic Association Database* (GAD; http://geneticassociationdb.nih.gov/) del NCBI. Su objetivo es permitir al usuario la identificación de polimorfismos con relevancia médica a partir del enorme volumen de datos de variantes y mutaciones publicadas. Los proyectos de secuenciación de gran escala también ofrecen portales en los que la variabilidad de las poblaciones

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

puede ser consultada. El primer proyecto de estas características, *1000 genomas* (http://www.1000genomes.org/), almacena los resultados de secuenciación de más de 2500 individuos. Más recientemente, otros proyectos han desarrollado sus propios portales de consulta de variantes, como el *Exome Variant Server* (EVS; http://evs.gs.washington.edu/EVS/), con 6503 exomas, o el *Exome Aggregation Consortium* (ExAC; http://exac.broadinstitute.org/), con 60 706 exomas. Existen iniciativas locales de alto interés para la búsqueda de genes de enfermedad, como la del genoma de los holandeses (http://www.nlgenome.nl/) o la de los españoles (http://ciberer.es/bier/exome-server/). Parte de la información de análisis genómicos está contenida en *Ensembl* o *GoldenPath.*

Bases de datos de interacciones de proteínas

Las interacciones de proteínas se han convertido en un dato de gran interés para estudiar los sistemas vivos desde el punto de vista de la biología de sistemas. Existe un gran número de datos proveniente de distintos experimentos sobre la capacidad de las proteínas de interaccionar físicamente entre ellas. El conjunto de estos datos permite reconstruir el mapa global de interacciones entre todas las proteínas, también conocido como *interactoma.* Si bien se trata de una descripción todavía incompleta del *interactoma* real, tiene una innegable utilidad para empezar a comprender los mecanismos moleculares de muchas enfermedades. La información sobre interacciones de proteínas se almacena en distintas bases de datos y, lamentablemente, es todavía muy dispersa. Las bases de datos que se pueden considerar más completas son *IntAct* (http://www.ebi.ac.uk/intact/) que incluye más de 520 000 interacciones y STRING (http://string-db.org/), que incluye más de 5 millones de proteínas de más de 1000 organismos.

Bases de datos de vías metabólicas y de señalización

Las descripciones más completas de las rutas de señalización, metabólicas y otras rutas que dan cuenta de variadas funciones celulares son KEGG (http://www.genome.jp/kegg/) y *Reactome* (http://www.reactome.org/). Estas bases de datos son de gran utilidad para entender en detalle enfermedades que afecten a alguna de estas rutas y para proponer posibles vías de intervención terapéutica en un contexto de biología de sistemas. También existen otras bases de datos desarrolladas por compañías, como *BioCarta* (http://www.biocarta.com/), e iniciativas orientadas al *open access,* como *Pathway Commons* (http://www.pathwaycommons.org/)

Bases de datos de enfermedades

La base de datos *Online Mendelian Inheritance of Man* (OMIM; http://omim.org/) es un catálogo de las distintas enfermedades hereditarias y de los genes que se han implicado en la enfermedad. Mejor estructurada, aunque más específicamente orientada a enfermedades raras, es ORPHANET (http://www.orpha.net/), con casi 6000 enfermedades, que contiene además información sobre ensayos clínicos, profesionales que trabajan en la enfermedad, etc. También DisGeNet (http://www.disgenet.org/web/DisGeNET/) contiene información sobre las relaciones de más de 16 000 genes con más de 13 000 enfermedades. Otras iniciativas, como ClinVar (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/) o COSMIC (http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic), reúnen datos de variantes relacionadas con enfermedades en general y mutaciones somáticas de cáncer, respectivamente. Otras bases de datos interesantes contienen datos sobre asociaciones de SNP a rasgos genéticos (la gran mayoría enfermedades o susceptibilidad a estas), como el catálogo NHGRI-EBI GWAS (http://www.ebi.ac.uk/gwas/home).

Bases de datos en la era del *Big Data*

Los datos contenidos en estas bases de datos han sido usados no sólo para las publicaciones originales sino también para cientos de publicaciones posteriores de reanálisis y metaanálisis de datos, en lo que se ha dado en llamar, en el entorno de la bioinformática, experimentos *in silico*. Con esto, la biomedicina ha entrado definitivamente en la era del *Big Data,* con datos de los que, al estudiarlos en conjunto, se puede extraer más información de la que se preveía originalmente en el experimento que los generó.

HERRAMIENTAS BIOINFORMÁTICAS DE ANÁLISIS DE DATOS GENÓMICOS

Cabe distinguir dos tipos de herramientas bioinformáticas según el tipo de usuario: las diseñadas para usuarios finales, sin experiencia en programación, o las dirigidas a bioinformáticos que normalmente facilitan un entorno de programación donde la realización de aplicaciones es más rápida y eficiente. Además de los entornos genómicos previamente comentados, se describen a continuación las herramientas bioinformáticas más importantes, en el contexto de la genómica, para usuarios finales.

Programas de análisis de datos genómicos

Existe un gran número de programas bioinformáticos disponibles para analizar datos genómicos de distinto tipo, tanto públicos como comerciales. Por motivos de extensión, esta exposición se limita a los datos genómicos más usados (expresión génica y genotipado) y a programas de dominio público.

Antes de ser usados, los datos de expresión génica obtenidos de *microarrays* requieren un paso previo de preprocesamiento que incluye controles de calidad y normalización (operación por la cual se ponen todos los datos en la misma escala y, así, se pueden comparar). Una vez listos para usarse, se pueden realizar con ellos distintos tipos de operaciones, según cuál sea el diseño experimental. Normalmente se utilizan para buscar genes diferencialmente expresados entre condiciones (biomarcadores), o incluso para desarrollar predictores pronósticos o diagnósticos de la condición estudiada. En otras ocasiones, el objetivo consiste en encontrar subgrupos basados en la similitud de los perfiles de expresión génica dentro de un gran grupo de pacientes. Hay distintos tipos de algoritmos y test estadísticos que se pueden usar para estas operaciones y están implementados en programas que actúan como servidores web, como *Babelomics* (http://www.babelomics.org). Para el estudio de datos de genotipado, el programa más popular y completo es PLINK (http://pngu.mgh.harvard.edu/purcell/plink/), que importa datos de distintas plataformas y realiza una batería de análisis primarios y distintos tipos de análisis de asociación.

Programas de interpretación de datos

El resultado de los programas mencionados en el anterior apartado, también conocido como *análisis secundario,* consiste usualmente en listas de genes o de marcadores, que *per se* no son muy informativas. Para dar sentido a estos resultados, se ha desarrollado una generación de programas bioinformáticos que relaciona los genes o marcadores con sus anotaciones funcionales y con otra información relevante (p. ej., interacción de proteínas, regulación, etc.), y devuelve el tipo de función (o grupo de proteínas que interaccionan, etc.) afectada significativamente por el experimento. Para esto también se utilizan distintos test que se han implementado en los programas que se muestran en la tabla 144-1. Hay programas específicos para manejar distintos tipos de redes, lo que resulta de especial interés en situaciones en las que la enfermedad afecta a genes que son parte de un complejo o de una vía de señalización.

Tabla 144-1 Lista de programas de interpretación funcional, con su dirección de Internet y su uso estimado como el número de citas de *Google Scholar* que obtiene el artículo de la publicación original del programa*

PROGRAMA	DIRECCIÓN WEB	CITAS
GSEA	http://www.broad.mit.edu/gsea/	7486
David	http://david.abcc.ncifcrf.gov/	2997
Babelomics	http://www.babelomics.org/	1935
GOMiner	http://discover.nci.nih.gov/gominer/	1375
GOStat	http://gostat.wehi.edu.au/	1001
MappFinder	http://www.genmapp.org/help_v2/MAPPFinder.htm	662
WebGestalt	http://bioinfo.vanderbilt.edu/webgestalt/	746
OntoTools	http://vortex.cs.wayne.edu/ontoexpress/	734

*Se consignan sólo los programas con más de 500 citas en la fecha de publicación de este capítulo.

SECCIÓN IX

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

El programa más popular es *Cytoscape,* una aplicación de escritorio que se puede descargar desde Internet y que permite situar los datos de experimentos genómicos dentro del contexto del interactoma o de otros tipos de red que se carguen en el programa. Recientemente se han desarrollado alternativas basadas en la web, como *CellMaps* (http://cellmaps.babelomics.org/). La base de datos *String* dispone también de un avanzado sistema de representación gráfica que permite ver las conexiones de los genes que se han obtenido en un experimento genómico.

Priorización de genes de enfermedad

Un rasgo común a varias técnicas genómicas (GWAS, resecuenciación de pacientes, experimentos de expresión diferencial) es que sus resultados suelen consistir en grandes cantidades de genes candidatos, presuntamente relacionados con la condición experimental estudiada. La búsqueda entre ellos de unos pocos genes candidatos a ser los causantes reales de la condición estudiada se conoce como *priorización de genes.* Se han propuesto varios algoritmos basados en la idea de que los genes de la enfermedad estarán funcionalmente relacionados entre ellos y, por tanto, compartirán diversas propiedades observables, como interacción física, coexpresión, colocalización en tejidos, similitud en función, etc. Sobre la base de estas propiedades y en distintas formas de medirlas se construyen listas de prioridad que se unen finalmente en una única lista de priorización. En el *Gene Prioritization Portal* (http://www.esat.kuleuven.be/gpp) se puede ver una lista de estos programas con sus características. Recientemente y con el auge de la secuenciación exómica y genómica, orientadas al estudio de enfermedades genéticas mendelianas y complejas, se han desarrollado nuevos programas, como el *Exomiser* (http://www.sanger.ac.uk/resources/databases/exomiser/) u otros que se pueden usar vía web, como AVIA (http://avia.abcc.ncifcrf.gov/) o BiERapp (http://bierapp.babelomics.org/).

Finalmente, la aparición de paneles de gran cantidad genes específicamente orientados a la clínica está facilitando la introducción de la NGS directamente en el proceso de diagnóstico. Una idea interesante es el uso de paneles diagnósticos con genes de muchas enfermedades (p. ej., *TruSight One* de *Illumina*; v. http://www.illumina.com/products/trusight-one-sequencing-panel.html, que contiene más de 4800 genes asociados a fenotipos clínicos), que pueden ser utilizados para distintos diagnósticos enmascarando la parte que no sea relevante mediante paneles virtuales diseñados por software (p. ej., programa TEAM; http://team.babelomics.org/).

Entornos de programación avanzada

El lenguaje de programación R está diseñado para realizar aplicaciones estadísticas de forma rápida y eficaz. El paquete *Bioconductor* (http://www.bioconductor.org/) es una librería en R especialmente orientada a manejar datos genómicos (*microarrays* de expresión y genotipado y secuenciación masiva). En la actualidad es el recurso más usado por bioinformáticos que trabajan en el área de la genómica. Otro entorno de programación que permite fabricar fácilmente *pipelines* (ensamblar secuencias de programas) es *Galaxy* (http://main.g2.bx.psu.edu/), cuyo uso está creciendo recientemente.

APLICACIONES CLÍNICAS

BIOINFORMÁTICA, MEDICINA PERSONALIZADA Y MEDICINA DE PRECISIÓN

La medicina de precisión o P4 (de «preventiva», «predictiva», «personalizada» y «participativa») está basada en un mejor conocimiento de las relaciones entre el genotipo y la enfermedad. Este conocimiento requiere de maneras más precisas de definir las enfermedades mediante el uso de tecnologías genómicas en los procedimientos diagnósticos. Esta precisión, que permitirá diagnosticar con mayor exactitud y disponer de biomarcadores fiables de respuesta a tratamientos, viene de la mano de las técnicas de secuenciación masiva, que han empezado ya a usarse con éxito en el descubrimiento de genes en enfermedades hereditarias, así como en cáncer. La reducción del coste de estas técnicas hace prever que en pocos años tendrán un uso sistemático en la práctica clínica. El poder de resolución de la secuenciación masiva hace de ella el instrumento ideal para hacer realidad las promesas de la medicina personalizada. De hecho, actualmente, el principal obstáculo para la explotación de estos datos es su procesamiento bioinformático. Áreas como el diagnóstico y el pronóstico de enfermedades, la personalización de tratamientos y, en general, la mayor parte de las facetas de la medicina personalizada van a sufrir un cambio espectacular en cuanto a las posibilidades de obtención de datos mediante la secuenciación masiva. La capacidad de manejar, procesar y convertir en información útil el gran volumen de datos producido por estas técnicas, a través de métodos bioinformáticos que están en desarrollo actualmente, marcará la diferencia entre la aplicación clínica de calidad y la obsolescencia. En especial, será clave en la implementación de nuevos métodos de diagnóstico y protocolos de tratamiento en la clínica, así como en el desarrollo de fármacos orientados a pacientes. La medicina genética, basada en el uso de unos pocos marcadores moleculares de características muy generales, dejará paso paulatinamente a la medicina genómica, basada en el uso de la información genómica que permitirá asociaciones de perfiles mutacionales a rasgos fenotípicos mucho más precisos. El mayor conocimiento sobre el perfil mutacional del enfermo y su relación con la enfermedad, su curso y su respuesta a los tratamientos permitirá avanzar a pasos agigantados hacia una medicina cada vez más personalizada. La bioinformática tiene que dar aún respuesta a algunas de las necesidades de análisis de los datos de secuenciación para su empleo sistemático en la práctica clínica.

MEDICINA GENÓMICA Y FUTURO DE LA PRÁCTICA CLÍNICA

En los entornos de desarrollo bioinformático para la aplicación de la genómica en la práctica clínica se distinguen dos fases. En una primera fase (fig. 144-1), la medicina genómica deberá acumular información que le permita entrar en una segunda fase de medicina personalizada. En ella se requiere un sistema informatizado de historial clínico que permita archivar los datos genómicos junto con datos clínicos relevantes para el

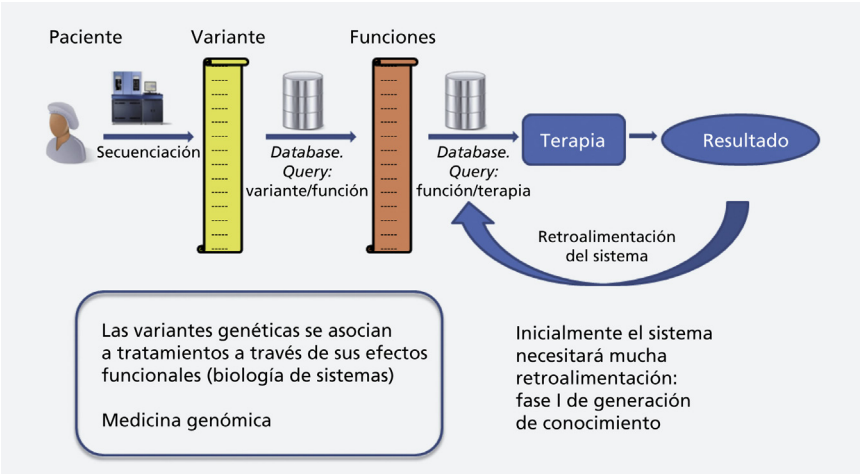


Figura 144-1 Esquema de la fase I de la medicina genómica. El sistema relacionará los perfiles mutacionales de los pacientes con los tratamientos y sus respuestas a través de los perfiles funcionales. La base de datos se retroalimentará con el resultado de las terapias.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

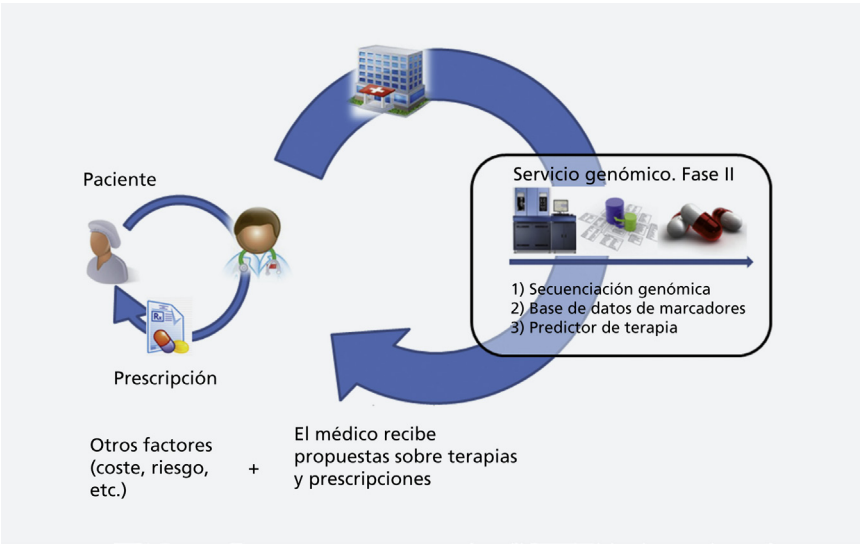


Figura 144-2 Esquema de la fase II de la medicina genómica. Una vez que la base de datos tenga almacenado suficiente conocimiento, podrá ser usada como un sistema más de apoyo a la decisión del clínico. Este contrastará el perfil mutacional del paciente con la información de la base de datos mediante herramientas bioinformáticas adecuadas, y el sistema propondrá una terapia para la enfermedad sobre la que se hace la consulta. El facultativo, tras considerar esta información junto con otros factores, adoptará una decisión terapéutica.

tratamiento. El sistema relacionará los perfiles mutacionales de los pacientes con los tratamientos y sus respuestas a través de los perfiles funcionales correspondientes a los genes afectados. El motivo de esta aproximación es que se sabe que se asocian mucho mejor las funcionalidades moleculares a los fenotipos que las mutaciones en sí, aisladas de su contexto funcional. La introducción de conceptos de biología de sistemas en biomedicina ha permitido obtener relaciones mucho más precisas genotipo-fenotipo, dentro del contexto del sistema celular. Tanto los éxitos terapéuticos como los fracasos se aprovecharán para ampliar la base de datos de conocimiento en esta primera fase, que requiere mucha retroalimentación.

En una segunda fase (fig. 144-2), en un futuro un poco más lejano, las bases de datos tendrán almacenado el conocimiento suficiente para su empleo como un sistema más de apoyo a la decisión del clínico, cuando este sirva para contrastar el perfil mutacional del paciente con la información de las bases de datos. De este modo, es posible imaginar servicios genómicos en los hospitales que realicen la secuenciación (o consulten una base de datos donde se encuentre este dato del paciente almacenado), obtengan el perfil mutacional, lo comparen con la base de datos mediante herramientas bioinformáticas adecuadas, y propongan una terapia para la enfermedad sobre la que se hace la consulta. El facultativo, basado en esta información y en otros factores, adoptará una decisión terapéutica. Este escenario, que puede parecer ciencia ficción, es simplemente el avance de un futuro próximo cuya realidad sólo depende de que se resuelvan diversos problemas bioinformáticos referidos al procesamiento de los datos genómicos, su almacenamiento y su uso en la toma de decisiones clínicas. Para que se produzca esta transición a la nueva realidad de la medicina genómica deben confluir varios factores:

- Se ha de demostrar que la medicina genómica es más eficaz y barata que los sistemas de decisión utilizados actualmente. En la actualidad, la secuenciación de nueva generación mediante paneles de genes es ya más barata que la secuenciación convencional mediante el método de Sanger en la mayoría de los casos.
- Debe formarse a clínicos con conocimientos genómicos.
- Se tienen que reformar los sistemas de información clínicos para almacenar y manejar esta información.
- Se ha de establecer un marco regulatorio que permita manejar la información genómica de forma cómoda, segura y sin perjuicio para nadie.

Como sucede en todas las realidades nuevas se generarán nuevos problemas de orden ético, de protección de datos, etc., cuyo tratamiento excede al ámbito de este capítulo.

FORMACIÓN DEL PROFESIONAL DE LA BIOMEDICINA

Varias universidades imparten estudios de máster de bioinformática, algunos de ellos centrados en el área de la salud. Destacan, por ejemplo, el Máster en Bioinformática para las Ciencias de la Salud *(Universitat Pompeu Fabra)* de orientación biomédica (http://www.upf.edu/postgrau/es/masters/biomedicina/bioinfo/presentacio/index.html) o el de Bioinformática y bioestadística *(Universitat Oberta de Catalunya)* con una orientación más bioestadística (http://www.uoc.edu/masters/esp/web/ciencias_salud/bioinformatica/master/bioinformatica_bioestadistica/), así como el Máster en Bioinformática de la *Universitat de Valencia* (http://www.uv.es/bioinfor/).

NUEVOS RETOS

El creciente uso de los datos genómicos en la clínica se traducirá en la aparición de nuevos retos, algunos desconocidos hasta ahora en este ámbito. El reto inicial consistirá en resolver el problema del almacenamiento de la información, para el que en la actualidad ningún hospital está preparado. Varias soluciones pueden tener que ver con la informatización paulatina de la información médica y del manejo de otros datos, como la imagen médica, que también ocupan mucho espacio. Obviamente existe también el reto de desarrollar una infraestructura bioinformática en la que toda esta información tenga cabida y sea útil al clínico. No es un problema sencillo, pero se trata de un reto tecnológico y algorítmico cuya solución, aunque compleja, es factible. Un problema más grave es la falta de profesionales cualificados para manejar, analizar e interpretar los datos genómicos. Sólo una política muy decidida y rápida de formación puede ayudar a paliar este problema. La falta de estandarización de datos y su tratamiento ha obstaculizado durante más de una década la plena aplicación clínica de técnicas como la de los *microarrays*. Es de esperar que la nueva generación de datos provenientes de los secuenciadores masivos no adolezca de este problema, o al menos no de modo tan acusado como en anteriores generaciones de datos genómicos. Los problemas más graves pueden provenir de la falta de planificación y de previsión, susceptible de generar una situación de demanda de los pacientes que podría no ser atendida rápidamente y que sólo se resolvería con grandes inversiones y dependencia tecnológica de terceros.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Biesecker LG, Green RC. Diagnostic clinical genome and exome sequencing. N Engl J Med 2014;370:2418-25.

Schreiber SL, Shamji AF, Clemons PA, Hon C, Koehler AN, Cancer Target Discovery and Development Network, et al. Towards patient-based cancer therapeutics. Nat Biotech 2010;28:904-6.

Collins FS, Hamburg MA. First FDA Authorization for Next-Generation Sequencer. N Engl J Med 2013;369:25.

Hawkins RD, Hon GC, Ren B. Next-generation genomics: an integrative approach. Nat Rev Genet 2010;11:476-86.

Rehm HL. Disease-targeted sequencing: a cornerstone in the clinic. Nat Rev Genet 2013;14:295-300.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

GENÉTICA CLÍNICA Y DISMORFOLOGÍA

Capítulo 145

M. del Campo Casanelles | L. A. Pérez Jurado

CONCEPTO DE GENÉTICA CLÍNICA

M. del Campo Casanelles

La genética clínica es la especialidad médica que se ocupa del estudio y abordaje de pacientes con un trastorno genético o un riesgo de padecerlo. Un grupo importante de trastornos genéticos se manifiestan como alteraciones del desarrollo del embrión, lo que se refleja por la presencia de defectos o anomalías estructurales. La dismorfología se ocupa de su diagnóstico mediante el reconocimiento clínico de patrones de anomalías múltiples. Los defectos congénitos mayores son aquellos que representan un problema médico serio, los cuales precisan tratamiento o tienen consecuencias cosméticas graves para el paciente, a diferencia de los defectos menores, que no cumplen ninguna de las dos condiciones. Los defectos menores son hallazgos relativamente infrecuentes en la población general (< 4%), si bien algunos defectos se presentan con mayor frecuencia en determinadas familias y deben entonces catalogarse como variantes familiares sin significado patológico. La importancia de las anomalías menores reside, por un lado, en que proporcionan más ayuda para hacer el diagnóstico que las mayores. Por ejemplo, el síndrome de Down se reconoce por un patrón de anomalías menores múltiples, no por la presencia de un defecto cardíaco congénito, que bien puede darse de forma aislada. Por otro lado, los defectos menores pueden predecir la presencia de malformaciones mayores, que deberán buscarse activamente, y se asocian también con elevada frecuencia a trastornos del crecimiento y del desarrollo psicomotor y cognitivo. El hallazgo de tres o más defectos menores en un recién nacido debe orientar al clínico para buscar una posible base genética o cromosómica.

El examen dismorfológico detallado permite en muchos casos reconocer patrones específicos, y es aún la herramienta con mayor rendimiento diagnóstico para la filiación de síndromes polimalformativos. El genetista clínico es el principal responsable del diagnóstico posnatal de los pacientes con anomalías congénitas, y colabora estrechamente con el obstetra-ecografista en el diagnóstico y la interpretación de los defectos detectados en la etapa prenatal. Para los pacientes con otras enfermedades genéticas, el genetista depende de otros especialistas y colabora con ellos en el diagnóstico clínico, con un papel principal en la confirmación del diagnóstico y el asesoramiento genético del paciente y su familia.

Existen miles de síndromes polimalformativos reconocidos y aparecen semanalmente nuevos cuadros sindrómicos que no encajan en ninguna entidad conocida. Si se considera el elevado número de genes del genoma humano, la posibilidad de que existan síndromes que no han sido previamente descritos es casi infinita, puesto que mutaciones diferentes en el mismo gen y combinaciones de genes que se pueden afectar de manera contigua pueden causar cuadros malformativos únicos, aparentemente irreconocibles en ocasiones. Por ello, el rendimiento diagnóstico en dismorfología no sobrepasa el 50% en las mejores manos. En cualquier caso, el rendimiento diagnóstico depende del conocimiento por parte del clínico de las grandes categorías patogénicas de defectos, de la realización de una historia familiar protocolizada y exhaustiva de al menos tres generaciones, de un examen físico muy detallado y, finalmente, del empleo experto de las herramientas y bases de datos disponibles de apoyo al diagnóstico clínico.

Es verdad que la filiación clínica precisa del cuadro permite la confirmación biológica de este y, por tanto, es un proceso fundamental. Pero también es verdad que las pruebas de diagnóstico genético y genómico son cada vez de cobertura más amplia y menos costosas, aunque no por ello deben solicitarse de manera indiscriminada. El papel del clínico debe ser el de reconocedor de síndromes o categorías de enfermedades, y debe complementarse con el conocimiento profundo de las nuevas herramientas diagnósticas, necesario para su correcta interpretación. El análisis del fenotipo y el conocimiento de la historia natural de un cuadro necesitan hoy una definición mucho más precisa, ya que los datos genómicos son específicos de cada paciente con un síndrome concreto. Por tanto, su evolución será particular y se debería poder predecirla y/o tratarla, o dar la información precisa de su pronóstico en un diagnóstico prenatal.

Alcanzar un diagnóstico etiológico tiene dos implicaciones fundamentales. Por un lado, puede proporcionar al paciente y su familia información pronóstica precisa, plantear la posibilidad de un tratamiento, si existe, y realizar un seguimiento encaminado a supervisar la salud y el desarrollo del paciente basado en las complicaciones reconocidas en el cuadro sindrómico. Por otro lado, determinará si el cuadro es hereditario y cuál es la forma de herencia, permitirá asesorar al paciente y a todos los miembros de la familia acerca de si existe un riesgo de recurrencia incrementado del cuadro o formas de prevención primaria o secundaria de las recurrencias, incluido el diagnóstico prenatal o preimplantatorio. La genética clínica es una disciplina eminentemente orientada a la familia como conjunto. Los esfuerzos diagnósticos no sólo están dirigidos al paciente, para quien en ocasiones un diagnóstico etiológico puede aportar poco, sino también a la familia completa, como se detalla en el capítulo sobre asesoramiento genético. En muchas ocasiones, la comprensión patogénica del trastorno, que se describe a continuación, da ya las respuestas que se necesitan para el asesoramiento, aunque se desconozca la etiología del proceso. Esta es una labor eminentemente clínica.

CLASIFICACIÓN PATOGÉNICA DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS

Una anomalía o defecto mayor aislado suele tener un pronóstico bien definido, por lo que es posible proporcionar información sobre su patogenia, su tratamiento y su pronóstico para la vida posnatal. También sobre su riesgo de recurrencia para futuras gestaciones, generalmente de acuerdo con un modelo de herencia compleja o multifactorial, a menos que no sea en absoluto de origen genético. Para un síndrome de anomalías múltiples concreto, la posibilidad de una causa única con un riesgo de recurrencia concreto (25%, 50%, 1%, etc.) es mucho mayor. Por ello, la confirmación clínica, a través del examen físico, de si se trata de una anomalía aislada o combinada en un patrón reconocible de defectos múltiples es fundamental. En la tabla 145-1 se describen las principales categorías de defectos simples aislados del desarrollo y en la tabla 145-2 de los patrones de defectos múltiples.

Defectos del desarrollo simples y aislados

Malformación

Es una anomalía intrínseca del desarrollo de una estructura corporal o de un órgano, de causa genética, ambiental o mixta. Las malformaciones aisladas tienen como causa más frecuente una herencia multifactorial, con influencia de distintas variantes génicas o genómicas en genes implicados en su desarrollo que confieren un riesgo de aparición o predisposición, al que puede sumarse la influencia de factores ambientales que interfieren en la expresión génica. La reducción en la incidencia de defectos de cierre del tubo neural y otras anomalías, tras la suplementación con ácido fólico al inicio de la gestación, es un buen ejemplo de su componente ambiental en el desarrollo de estos procesos. Para cada órgano o estructura, que se comporta como unidad reactiva, existe sólo un número limitado de malformaciones viables que pueden resultar de la suma de múltiples factores o tener una causa genética o teratogénica concretas.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 145-1 Características principales de los cuatro tipos de defectos simples del desarrollo

	MALFORMACIÓN	DEFORMACIÓN	DISRUPCIÓN	DISPLASIA
Patogenia	Error en la formación	Modificación externa de la forma	Interrupción brusca o destrucción	Error en la organización tisular
Etiología	Genética, ambiental, herencia compleja	Causa extrínseca a la estructura	Causa extrínseca a la estructura	Genética, ambiental, herencia compleja
Riesgo de recurrencia	Incrementado	Esporádico	Esporádico	Variable
Ejemplos	Mielomeningocele Agenesia renal CIV Labio leporino	Pies zambos Plagiocefalia Facies asimétrica	Reducción de miembros Anomalía de Poland	Estenosis de píloro Hemangioma

CIV: comunicación interventricular.

Tabla 145-2 Características principales de los tres tipos de patrones de defectos múltiples

	SECUENCIA	SÍNDROME	ASOCIACIÓN
Patogenia	Una anomalía causa directamente las otras	Patrón específico de defectos	Interrupción brusca o destrucción
Etiología	Genética, ambiental, herencia compleja, depende de la anomalía originaria	Específica y única (cromosómica, genómica, mendeliana, teratogénica)	Desconocida o multifactorial
Riesgo de recurrencia	El de la anomalía original	Específico de la causa	Esporádico Situaciones con riesgo incrementado
Ejemplos	Agenesia renal-oligoamnios, holoprosencefalia	Síndrome de Down, acondroplasia, síndrome alcohol-fetal	VACTERL, MURCS

MURCS: anomalías de conductos de Müller, renales y de somitas cervicales; VACTERL: anomalías vertebrales, anales, cardíacas, traqueoesofágicas, renales y radiales.

Deformación

Es la modificación de la forma de una estructura tras una formación correcta de esta, generalmente por un factor extrínseco a ella. La deformación fetal puede ser global, como en la compresión fetal a consecuencia de un oligoamnios, o puede ser localizada, como en el caso de miomas uterinos, encajamientos cefálicos prematuros o septos uterinos maternos. La causa de la deformación no suele ser genética, aunque el factor inicial desencadenante, a través de una secuencia, sí puede ser una malformación de origen genético, como sucede cuando el oligoamnios es secundario a agenesia renal bilateral.

Disrupción

Se denomina así a la interrupción brusca del desarrollo o incluso a la destrucción de una estructura cuya formación original era normal. Las alteraciones del aporte vascular a una estructura en desarrollo o las bandas y bridas amnióticas son causas clásicas de disrupciones que pueden afectar a partes del organismo muy diversas: músculos pectorales en la anomalía de Poland, nervios craneales en la secuencia de Moebius, neuronas motoras en la artrogriposis múltiple congénita de mayor prevalencia (amioplasia congénita), porencefalias e infartos perinatales en estados protrombóticos. Las anomalías disruptivas son más frecuentes en gemelos monocigóticos, probablemente por los trastornos circulatorios que pueden presentarse en estos casos. Asimismo, parecen estar asociadas a edad materna baja, estados de trombofilia —deficiencias de proteína C, S, antitrombina III y mutaciones específicas en el gen de la protrombina y en la enzima MTHFR, metileno-tetrahidrofolato-reductasa (NAD[P]H)—, primera gestación o presencia de anticuerpos antifosfolipídicos, lo que sugiere que en la alteración circulatoria placentaria y fetal puedan estar implicados factores tanto de la coagulación como inmunológicos.

Displasia

Cuando existe una alteración de la organización o proliferación de un tejido, se denomina *displasia.* Así como la malformación afecta a una estructura completa o un órgano, la displasia produce una alteración cualitativa o cuantitativa de la organización tisular y altera su función (hipertrofia de píloro, displasia de caderas) o su aspecto y su capacidad de crecimiento (angiomas, displasias óseas localizadas). La etiología es similar a la de las malformaciones (multifactorial), aunque en muchos casos representan alteraciones genéticas somáticas localizadas en una región del embrión y, por tanto, no comportan un riesgo de recurrencia incrementado para la descendencia, como en el caso de los angiomas. Las displasias óseas generalizadas son, en general, enfermedades monogénicas con herencias diversas.

Patrones de defectos múltiples

Como ya se ha mencionado, cuando se ha detectado una anomalía del desarrollo existe un riesgo claro de la presencia de otros defectos adicionales que deben buscarse con insistencia. Un patrón de varias anomalías puede representar categorías muy diferentes desde el punto de vista de su interpretación etiopatogénica.

Secuencia

Cuando todos los defectos identificados pueden ser explicados como consecuencia de un defecto original (disrupción, deformación o malformación simple) se denomina *secuencia.* Aunque, por definición, la secuencia combina múltiples anomalías que pueden ser malformativas, deformativas o disruptivas, debe considerarse como un defecto único del desarrollo desde el punto de vista de su etiopatogenia, con lo que esto implica para el asesoramiento sobre el riesgo de recurrencia. Por ejemplo, la deformación corporal por oligoamnios puede derivar de la ruptura prematura de las membranas; en general, no existe una base genética y no hay riesgo de recurrencia incrementado, salvo en trastornos genéticos del tejido conectivo que predisponen a amniorrexis espontánea, como los síndromes de Marfan y de Ehlers-Danlos. El anhidramnios también puede resultar de malformaciones renales, fundamentalmente agenesia bilateral, y el riesgo de recurrencia será el propio de la malformación o la enfermedad original. Todas las malformaciones faciales en la holoprosencefalia (hipotelorismo, ciclopía, probóscide e incisivo central único) son consecuencia de la falta de división hemisférica o prosencefálica cerebral. Si no se considerara así, parecería que todas las holoprosencefalias son sindrómicas, cuando la realidad es la contraria: son aisladas y de etiología compleja, con un menor número de casos causados por mutaciones en un único gen y con herencia mendeliana.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Síndrome polimalformativo

Los síndromes polimalformativos se presentan como un patrón de defectos malformativos múltiples aparentemente independientes en su aparición, pero con una causa común, generalmente genética pero en ocasiones ambiental o teratogénica. Todas las malformaciones son consecuencia de la causa original (genética, teratogénica), pero no de un defecto concreto como en la secuencia. Lo característico es que, dentro de una variabilidad de expresión en ocasiones amplia, un síndrome constituye un patrón único muchas veces reconocible y al cual es posible poner nombre concreto por el conjunto de sus defectos mayores y menores. Suele existir una etiología única, cromosómica (síndrome de Down), genómica (síndrome por microdeleción 22q11.2), monogénica (poliquistosis renal del adulto) o teratogénica (síndrome alcohol-fetal).

Asociaciones y anomalías politópicas de campos de desarrollo

De forma mucho más inconstante y con un patrón mucho más variable que en los síndromes, algunas anomalías se asocian estadísticamente con mayor frecuencia que otras. La principal implicación es que, cuando se detecta una de estas anomalías, se debe buscar la presencia de las otras, como en la asociación VACTERL (anomalías vertebrales, anales, cardíacas, traqueoesofágicas, renales y radiales *[limb]*) o en la asociación MURCS (anomalías de conductos de Müller, renales y de somitas cervicales). Aunque en muchos casos no se conoce la causa, se sabe que algunas se dan con más frecuencia por causa teratogénica (diabetes materna-VACTERL), y parece claro que las asociaciones politópicas de anomalías probablemente representan alteraciones del desarrollo precoces en el embrión. Este concepto no indica necesariamente que varias estructuras deriven de una sola, sino que se desarrollan en un momento similar, utilizan la expresión de los mismos genes para hacerlo y su alteración conduce a los diferentes defectos. La falta de recurrencia de las asociaciones indica que los defectos, genéticos o no en su causa, aparecen después de la fecundación ya en el embrión en desarrollo (somáticos), sin que ninguno de los progenitores aporte un factor causal genético. Aunque un patrón malformativo contenga las malformaciones típicas de una asociación, habrá que realizar siempre un estudio citogenético o molecular, de cribado o dirigido para descartar un posible origen genético o cromosómico, además de realizar una historia familiar y un examen de los padres para descartar un síndrome monogénico variable, e indagar sobre posibles teratógenos. Cuadros antes catalogados como asociaciones, como el CHARGE (del inglés *coloboma, heart anomaly, choanal atresia, retardation, genital and ear anomalies*), han resultado estar causados por mutaciones de un único gen, con expresión clínica tan variable que impedía el reconocimiento de un patrón clínico concreto. Se ha demostrado que se trata de un síndrome polimalformativo autosómico dominante con riesgo de transmisión vertical del 50%.

ANAMNESIS PERSONAL Y FAMILIAR

L. A. Pérez Jurado

Para el diagnóstico preciso de las alteraciones genéticas, igual que para el diagnóstico clínico en otras áreas de la medicina, es necesaria la combinación de los datos recogidos en la historia personal y familiar con los obtenidos con la exploración física y los resultados de las pruebas de laboratorio. La anamnesis puede servir para sospechar o establecer la etiología de una anomalía congénita o de un retraso del desarrollo somático o psicomotor, y de hecho es todavía el elemento que con mayor frecuencia proporciona el diagnóstico, por delante del examen físico y las pruebas complementarias. Con una buena anamnesis se pueden identificar causas ambientales como infecciones connatales o teratógenos, o bien factores de riesgo intrauterinos (miomas, septos) para problemas deformativos o disruptivos en el desarrollo fetal (bandas amnióticas). Es fundamental recoger todos los datos relevantes que pueden incidir en el desarrollo desde incluso antes de la concepción, así como durante la gestación y su control, el período perinatal y todo lo acontecido posteriormente.

Por otra parte, en cualquier historia médica, la correcta elaboración del árbol familiar y la interpretación de los antecedentes familiares pueden ayudar al clínico a establecer la forma de herencia, haya o no diagnóstico concreto de la enfermedad o enfermedades que aparezcan en la familia. La afección de un progenitor y su descendiente puede hacer pensar en un proceso autosómico dominante, mientras que la existencia de vínculos familiares entre los progenitores alertará de la probabilidad de herencia recesiva, que aumenta considerablemente con la consanguinidad. La presencia de varones afectados en más de una generación con mujeres sanas transmisoras y sin transmisión de varón a varón es muy sugerente de herencia ligada al cromosoma X. La elaboración de un árbol familiar es también imprescindible para identificar a las personas con riesgo de padecer una enfermedad o de transmitirla, quienes podrán beneficiarse de estudios diagnósticos de confirmación para su correcto asesoramiento genético y reproductivo. La calidad de la información obtenida en la historia clínica y familiar depende de la fuente de obtención de los datos, que debe ser lo más cercana posible y conocedora del problema. El árbol genealógico o *pedigrí* supone un registro normalizado de la información obtenida acerca de los antecedentes familiares con una representación esquemática que facilita la apreciación de la estructura familiar y de la relación entre sus miembros. La estandarización de los distintos símbolos empleados en su elaboración es indispensable tanto para el estudio de familias amplias como para la correcta comunicación entre distintos grupos de trabajo, y se ha establecido por consenso de un panel de expertos (fig. 145-1). En caso de duda o de falta de símbolo exacto se recomienda describir literalmente la situación, con adición de anotaciones al margen o bajo los afectados. La información contenida en el árbol debe ser completa, pero muchas veces deberá ser orientada según el diagnóstico del caso índice o *probando.* Así, la talla, el peso, el perímetro cefálico u otras características familiares deberán precisarse en algunos casos específicos y según la sospecha diagnóstica. En el árbol se deben consignar todos los emparejamientos, embarazos, nacimientos y condiciones patológicas de, al menos, tres generaciones, e idealmente más. Es importante atenerse a una técnica estandarizada para su elaboración que sea luego entendible por

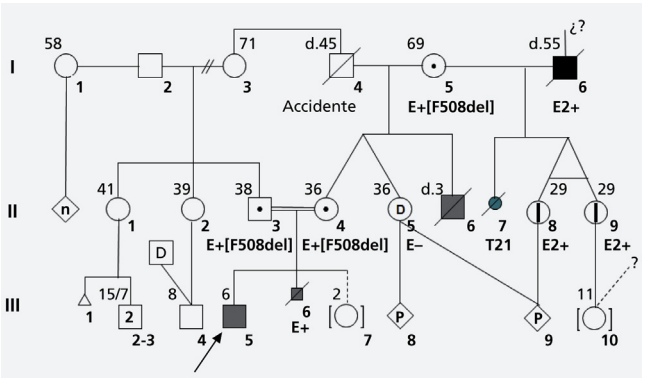


Figura 145-1 Árbol genealógico modelo que muestra la disposición correcta de los símbolos (*círculos:* mujeres; *cuadrados:* varones; *rombos:* sexo no definido) y vínculos, así como los datos médicos y genéticos relevantes en una familia con casos de fibrosis quística (E), enfermedad de Huntington (E2) y síndrome de Down (T21). La edad actual o de defunción se muestra encima de cada símbolo y debajo se hacen anotaciones de interés (como estudio molecular u otras). Las generaciones se anotan en números romanos y los individuos, en números arábigos. Los símbolos corresponden a: I1/I2: pareja con varios hijos de diferentes sexos (n); I2/I3: pareja separada; I4: varón fallecido a los 45 años de accidente de tráfico; I5: mujer, estudiada y portadora heterocigota de fibrosis quística (mutación F508del); I6: varón fallecido a los 55 años con enfermedad de Huntington y estudio molecular positivo, de historia familiar desconocida; II3/II4: pareja consanguínea (primos hermanos), ambos portadores de fibrosis quística; II4/II5: gemelas dicigóticas; II5 no es portadora de fibrosis quística tras estudio, está embarazada y ha sido donante de óvulo para el embarazo de II8; II6: varón fallecido con 3 años y afecto de fibrosis quística; II7: aborto voluntario por trisomía 21; II8/II9: portadoras presintomáticas de la mutación de la enfermedad de Huntington; II8 embarazada por fecundación *in vitro* tras donación de óvulo; II9 tuvo una hija, que fue dada en adopción; III1: aborto espontáneo; III2-3: dos varones sanos; III4: hijo de II2 nacido tras inseminación artificial con donante de esperma; III5: caso índice, varón afecto de fibrosis quística; III6: aborto voluntario por feto afecto de fibrosis quística; III7: hija adoptada; III8/III9: embarazos de sexo desconocido; III9: de donante de óvulo; III10: hija dada en adopción.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

cualquier otro profesional, y hacer constar la fuente de información, así como la fecha en que se realiza. Debe empezarse por la generación más reciente, para la cual la seguridad de la información es mayor y su calidad más precisa, utilizar un orden concreto, con las mujeres de las parejas situadas a la derecha y los varones a la izquierda, y empezar por los hermanos/as de mayor edad y sus hijos y progresar retrospectivamente y en ambos lados familiares. La información recogida en un árbol genealógico familiar debe ser considerada confidencial, ya que puede contener datos que el paciente o entrevistado no desea compartir con otros familiares.

Como ya se ha comentado pero es importante enfatizar, el análisis del *pedigrí* puede permitir establecer el patrón de herencia en muchos casos, incluso en enfermedades o rasgos para los que se desconozca de antemano.

EXPLORACIÓN DISMORFOLÓGICA

Una evaluación óptima en genética clínica debe incluir siempre un examen minucioso de posibles anomalías leves que pueden sugerir una etiología o contribuir al reconocimiento de un determinado patrón diagnóstico, una evaluación dismorfológica. Se conoce desde hace tiempo la asociación de malformaciones congénitas y pequeñas anomalías con problemas de desarrollo y discapacidad intelectual, por lo que un componente fundamental en la evaluación de cualquier paciente es un examen dismorfológico integral.

La exploración debe ser sistemática y completa. Es conveniente disponer de una guía exploratoria que facilite seguir una metodología rigurosa, y se debe describir y documentar los hallazgos de la forma más exacta posible. Las mejores herramientas diagnósticas de la dismorfología son relativamente simples, la cámara fotográfica y la cinta métrica. Cualquier rasgo relevante debería quedar reflejado en fotografías (proporciones corporales, rasgos faciales, lesiones cutáneas), y todo parámetro debería ser medido rigurosamente (fig. 145-2). Una buena objetivación permitirá además hacer valoraciones evolutivas en el seguimiento del paciente.

DATOS ANTROPOMÉTRICOS, HÁBITO Y PROPORCIONES CORPORALES

Como se ha mencionado, es fundamental la determinación objetiva de los parámetros de crecimiento con la medición de talla, peso y perímetro craneal, y la comprobación de su posición en la gráfica de percentiles. Hay que considerar siempre la relación de proporciones entre los diferentes parámetros: un perímetro craneal en el percentil 3 puede resultar normal en un niño con una talla en el mismo percentil, pero no si la talla se sitúa en el percentil 90. Es útil utilizar el concepto de edad-talla, la edad para la cual la talla actual se encontraría en el percentil 50, para relativizar el percentil de peso y el perímetro craneal. El mejor parámetro para indicar sobrepeso u obesidad es el índice de masa corporal (IMC). Como cualquier parámetro dinámico, una medición puntual antropométrica no suele permitir obtener conclusiones definitivas y hay que realizar mediciones seriadas espaciadas en el tiempo.

Además de la inspección visual del hábito corporal y la actitud en diversas posturas, es conveniente medir y documentar la posibilidad de desproporciones corporales o asimetrías si hay alguna sospecha en la inspección y en todos los casos de talla anormal (alta o baja), mediante gráficas de relaciones corporales correspondientes al grupo de edad. La sínfisis del pubis delimita los segmentos superior e inferior, que deben ser de una longitud similar, al igual que las relaciones brazo-antebrazo y muslo-pierna. Un acortamiento absoluto del tronco sugiere una posible afectación de los cuerpos vertebrales *(platispondilia)* o desviaciones de la columna. Cuando existe acortamiento de las extremidades, hay que documentar si el segmento afectado es el proximal *(rizomelia),* el distal *(mesomelia)* o ambos, así como la longitud de manos, pies y dedos. Es preciso comprobar la movilidad de todas las articulaciones por si existen limitaciones por alteraciones óseas o secundarias a problemas neurológicos o neuromusculares o si, por el contrario, hay hiperlaxitud articular. Existe una *escala de laxitud* de referencia (de Beighton) para determinar la laxitud anormal. Todos estos datos son muy importantes en la orientación diagnóstica de diversas enfermedades genéticas, sobre todo para las displasias esqueléticas y las alteraciones del tejido conectivo.

PIEL Y ANEJOS

La piel es el órgano más asequible a la exploración y debe inspeccionarse por completo. Se debe comprobar su consistencia y elasticidad, dado que la excesiva laxitud, una consistencia anormal o una excesiva finura y friabilidad, que transparenta la vascularización subcutánea, pueden orientar a enfermedades del tejido conectivo. También hay que comprobar si existen anomalías de la pigmentación, las cuales resultan más evidentes en la exploración con una lámpara de luz ultravioleta (luz de Wood). Es importante documentar su tamaño, número, distribución y delimitación de sus bordes, con examen de axilas, pliegues inguinales y zona genital para buscar efélides o pecas, y signos de acantosis *nigricans,* que da un aspecto de piel sucia y es característica de resistencia a la insulina. La distribución del patrón de pigmentación es muy relevante para un posible diagnóstico: las manchas que siguen las líneas de Blaschko (trayecto de migración de las células ectodérmicas procedentes de la cresta neural durante el desarrollo embrionario) sugieren mosaicismo somático. El nevo epidérmico lineal, por ejemplo, presenta alteraciones pigmentarias con superficie áspera y algo verrugosa en una distribución según las líneas de Blaschko; está causado por mutaciones somáticas en genes de la vía de señalización de las proteínas RAS o FGFR3. Las

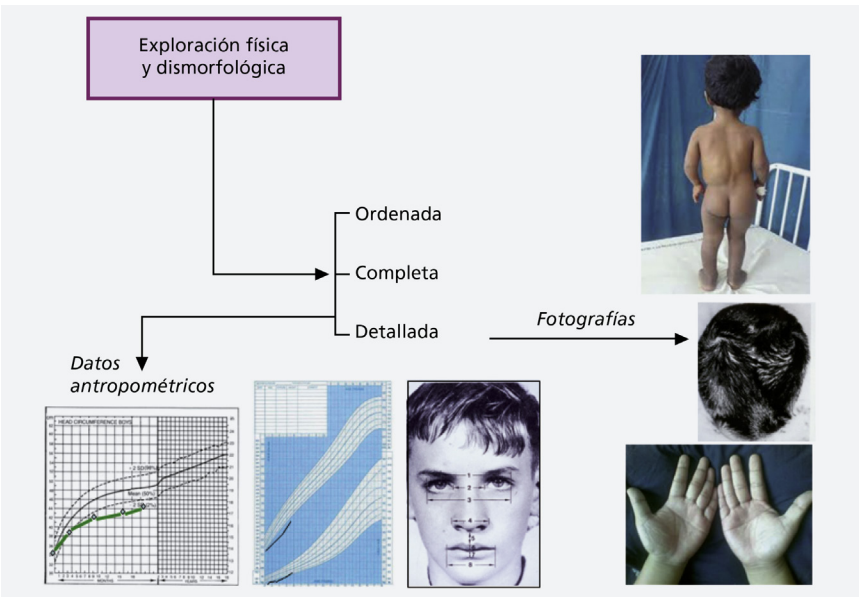


Figura 145-2 Fundamentos de la exploración física en dismorfología. Se basa en una buena documentación de rasgos y datos antropométricos, que deben quedar reflejados en las curvas estándares de percentiles. Las mediciones de las distancias interpupilares *(1),* intercantal interna *(2)* e intercantal externa *(3),* de la anchura entre alas nasales *(4),* de la longitud del filtro *(5),* del grosor de los labios superior *(6)* e inferior *(7)* y de la anchura de la boca *(8),* entre otras, pueden ser importantes. Debe dejarse constancia con fotografías, como las de cuerpo entero, para mostrar proporciones corporales, o las de rasgos de interés, como el cuero cabelludo con doble remolino o el pliegue palmar único que se observa en ambas manos de la figura.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

manchas rosadas por angiomas son comunes, aunque algunos tipos pueden sugerir patología subyacente, como ocurre con los angiomas hemifaciales que pueden afectar al párpado superior y confieren un riesgo de anomalías vasculares intracraneales en el síndrome de Sturge-Weber. Las telangiectasias, o vascularizaciones visibles, pueden también orientar a enfermedades concretas según su localización y problemas asociados. Ante malformaciones vasculares de miembros, hay que comprobar si se asocia asimetría del tamaño de los miembros, que puede ser homo- o contra-lateral (síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber).
Se ha de valorar la cantidad, distribución y calidad del cabello y del vello corporal, y buscar posibles lesiones en el cuero cabelludo. Una alopecia generalizada con pelo ralo y de mala calidad puede sugerir una displasia ectodérmica, mientras que la hipertricosis generalizada debe hacer sospechar un trastorno endocrino o metabólico. Las anomalías de la pigmentación del cabello como mechones blancos *(poliosis)* en la línea anterior del pelo pueden indicar una forma de albinismo parcial o un síndrome de Waardenburg, y la aparición de canas prematuras puede ser también un signo asociado. La implantación frontal del cabello en forma de «pico de viuda» es característica en algunos síndromes como el de Aarskog, y la implantación posterior baja puede hacer notar un cuello corto como en el síndrome de Turner o de Down. Uno o dos remolinos laterales en la línea del vértex son normales; un remolino mal emplazado sugiere una anomalía subyacente del desarrollo cerebral. Las lesiones en sacabocados del cuero cabelludo son características de disrupción intrauterina (bridas, lesiones vasculares) y de entidades específicas con una posible etiopatogenia vascular *(aplasia cutis)* o síndrome de Adams Oliver. Se deben inspeccionar las uñas, su morfología, consistencia y tamaño. Las uñas pequeñas pueden indicar una hipoplasia de falanges terminales.

RASGOS CRANEOFACIALES

En dismorfología, es posible que en un paciente se reconozcan un conjunto de rasgos prototípicos que orientan de manera casi inmediata a un diagnóstico. El término *Gestalt,* que se ha acuñado en el idioma inglés de la palabra alemana que significa «forma completa y característica de una entidad», se aplica a los rasgos craneofaciales muy definitorios. Por ejemplo, los individuos con síndrome de Down son reconocibles desde el nacimiento, y también son muy característicos los rasgos de otras muchas entidades como los síndromes de Williams, Noonan o Kabuki, si bien casi siempre a una edad más avanzada. El aspecto facial secundario a escaso tono muscular o facies miopática puede sugerir la existencia de una alteración muscular, y los rasgos toscos (cejas pobladas, relieve supraorbitario prominente, nariz corta y gruesa, labios gruesos y/o lóbulos de la oreja prominentes) están presentes en alguna enfermedad metabólica de depósito.
Se debe comprobar la forma y simetría del cráneo y el estado de las suturas y fontanelas por palpación, así como las proporciones de la cara. Una asimetría *(plagiocefalia)* puede ser debida a un aplanamiento postural o a un cierre prematuro de suturas craneales *(craneosinostosis).* En las deformidades posturales no suele haber asimetría en la implantación de los pabellones auriculares, lo que sí puede ocurrir en la craneosinostosis. Un acortamiento del diámetro anteroposterior *(braquicefalia)* es sugestivo de cierre prematuro de la sutura coronal; un acortamiento del diámetro lateral *(dolicocefalia)* es sugestivo de cierre prematuro de la sutura sagital; un cierre prematuro de la sutura metópica determina una forma de frente en quilla *(trigonocefalia).* Una fontanela anterior muy amplia puede ser un signo indirecto de una posible anomalía de la osificación craneal. Un desarrollo excesivo de la frente y pobre de la mandíbula (microrretrognatia) confiere al rostro un aspecto triangular, y un excesivo desarrollo mandibular se manifiesta con prognatismo. Es importante analizar el perfil para valorar el desarrollo del macizo maxilar central, que está característicamente poco desarrollado en el síndrome alcohólico fetal y otras alteraciones del desarrollo.
Hay que valorar si las cejas son pobladas o escasas, si están unidas entre sí *(sinofridia),* si son excesivamente rectas o arqueadas, si se interrumpen o son deficitarias en su tercio externo, lo que es característico del síndrome de Kabuki y del hipotiroidismo. Se debe reseñar el tamaño, simetría y posicionamiento de los ojos con mediciones concretas que permitan determinar si están demasiado juntos *(hipotelorismo)* o separados *(hipertelorismo)* y si la posición de las hendiduras es horizontal o si existe oblicuidad y de qué tipo, ascendente o descendente (v. fig. 145-2). Como referencia, puede ser útil recordar que la distancia entre los ojos equivale a suma de la longitud de las hendiduras palpebrales. La distancia interpupilar aumentada denota hipertelorismo, mientras que la distancia intercantal interna puede estar aumentada sin afección de la primera en casos de telecanto, característico del síndrome de Waardenburg tipo I. Un desarrollo excesivo del pliegue cutáneo del ángulo interno del ojo (pliegue epicántico) puede dar la impresión de hipertelorismo, que desaparece al pinzar dicho pliegue entre los dedos, especialmente en lactantes y niños pequeños. Además de valorar la longitud de las hendiduras palpebrales, debe apreciarse si hay eversión del párpado inferior como en el síndrome de Kabuki, y si presenta hendiduras o *colobomas*. La ptosis o descenso parcial de uno o de ambos párpados puede ser secundaria a debilidad muscular o característica de entidades como los síndromes de Noonan y de Dubowitz. Es importante la exploración de cámara anterior ocular para descartar cataratas, problemas de desarrollo del iris *(aniridia)* o anomalías en su pigmentación con diferente color *(heterocromía),* y buscar si existe un defecto que da una imagen de ojo de cerradura *(coloboma).*
Es importante la exploración de los pabellones auriculares, con registro de su forma, implantación y grado de rotación posterior. Normalmente, las orejas se sitúan entre dos líneas horizontales trazadas a la altura de las cejas y de la base de la nariz. Su eje longitudinal está discretamente rotado hacia atrás, con una inclinación de unos 15°. Si el límite superior se encuentra por debajo de una línea horizontal trazada desde la comisura palpebral, entonces se considera que la implantación es baja. Hay que fijarse en los pliegues auriculares externo (hélix) e interno (antehélix), los lóbulos y el conducto auditivo externo, en busca de la presencia de posibles anomalías, como fositas o apéndices preauriculares.
La nariz tiene diferentes componentes que se suelen separar en el análisis dismorfológico: raíz, puente, punta, narinas, alas nasales y *columella*. Un puente aplanado está presente en muchos defectos del desarrollo mediofacial, mientras que un puente ancho da un aspecto tubular a la nariz de personas con un síndrome velocardiofacial. La nariz bulbosa con alas nasales poco desarrolladas es característica del síndrome tricorino-falángico y la *columella* prominente por debajo de la implantación de las alas nasales es típica del síndrome de Rubinstein-Taybi. En la zona peribucal se mide la amplitud y la horizontalidad u oblicuidad de las comisuras bucales y el desarrollo del filtro (surco medial entre la *columella* y el borde bermellón del labio superior formado por dos pilares). La longitud de la nariz y el grado de eversión y grosor del labio superior determinan la amplitud del filtro. Los pilares marcados del borde bermellón forman el llamado *arco de Cupido.* La ausencia del arco de Cupido con labio superior fino y lineal y filtro liso es característica del síndrome alcohol-fetal. En la facies miopática se observa un labio superior en V invertida, en forma de acento circunflejo o de tienda de campaña. Las fositas simétricas en el labio inferior son típicas del síndrome de Van der Woude que asocia hendidura labial y palatina. La inspección dentro de la boca, lo que incluye lengua, encías, dentición y paladar, es también importante. Una hiperplasia de los procesos alveolares puede ser secundaria a hipotonía lingual, por lo que es frecuente en casos de hipotonía global, trastornos del metabolismo del colesterol o por medicación (hidantoínas). La lengua puede ser grande y gruesa en algunas cromosomopatías, hipotiroidismo, enfermedades de depósito o entidades específicas como el síndrome de Beckwith-Wiedemann. El examen de la dentición debe descartar anomalías de la forma o posición de las piezas dentales, y anomalías del esmalte que se asocian a enfermedades del colágeno. Se debe comprobar si el paladar es normal o excesivamente alto («ojival»), y la posición, morfología y movilidad de la úvula. Un paladar hendido submucoso se debe sospechar si existe regurgitación nasal en lactantes, voz nasal en niños mayores o úvula bífida, y puede precisar una exploración más detallada de movilidad e incluso palpación con el dedo.

EXPLORACIÓN TORACOABDOMINAL

La exploración del cuello debe valorar su longitud y movilidad. Un cuello corto se acompaña habitualmente de una implantación baja de la línea posterior del cabello. La inspección debe descartar quistes o

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

fístulas branquiales y la presencia de hipertrofia tiroidea o bocio. En el tórax se valora el tamaño y la forma para detectar posibles deformidades como el hundimiento *(pectus excavatum)* o protrusión del esternón *(pectus carinatum),* ambos frecuentemente asociados a laxitud articular en enfermedades de tejido conectivo, o anomalías claviculares presentes en algunas displasias (displasia cleidocraneal). La agenesia del músculo pectoral unilateral en la anomalía de Poland se puede asociar a hipoplasia o ausencia mamaria del mismo lado. La hipoplasia mamaria unilateral también es frecuente en la *incontinentia pigmenti* o asociada a ectrodactilia y fisuras orales. La distancia intermamilar está característicamente aumentada en los síndromes de Turner y Noonan, y otras anomalías son los pezones invertidos o supernumerarios, característicos del síndrome de Simpson-Golabi-Behmel.

La exploración abdominal debe descartar posibles defectos de pared (*diástasis* de rectos del abdomen), hernias inguinales o malposición del ombligo (alto en el síndrome de Robinow). La palpación también sirve para buscar organomegalias, posibles malposiciones por *situs inversus* abdominal, y posibles masas abdominales en síndromes con riesgo tumoral. Se debe comprobar la implantación del ano, si su localización es normal o está desplazado, y la posible presencia de fístulas. Los pliegues sacros anormales pueden ser indicativos de enfermedad.

Es importante realizar una exploración genital detallada. Se debe reflejar el estadio de desarrollo gonadal y de caracteres sexuales secundarios según los criterios de Tanner. En varones, debe apreciarse el tamaño ($\geq$ 0,5 cm de grosor y $\geq$ 2 cm de largo en neonatos) y la forma del pene, posibles anomalías *(hipospadias o epispadias),* el volumen y el grado de descenso testicular, así como la forma del escroto. En niñas, deben explorarse la vulva, el clítoris y los labios mayores y menores. Si existen signos de ambigüedad genital, está indicado hacer un estudio para confirmar el sexo genético y cromosómico junto con una valoración endocrinológica y estudio de imagen pélvica para determinar el grado de desarrollo de los órganos sexuales internos.

ESQUELETO Y EXTREMIDADES

Se debe determinar si existe alguna desviación de la columna (cifosis, escoliosis) y comprobar si hay fosita sacra, y si esta tiene *sinus* o no. Una fosita por encima del nivel L2 o una zona de hipertricosis marcada localizada en región lumbosacra son hallazgos sugestivos de espina bífida oculta, que deberá buscarse mediante un estudio de imagen correspondiente. El sacro se debe palpar para buscar una posible hipoplasia o agenesia, especialmente en presencia de anomalías ano-rectales, y, en caso de duda, solicitar estudio radiológico.

Cabe descartar anomalías tales como *cúbito valgo* (desviación externa del antebrazo) o acortamiento del antebrazo con deformidad en tenedor o bayoneta de la articulación de la muñeca (deformidad de Madelung), secundaria a acortamiento y curvatura del radio con dislocación del extremo distal del cúbito, así como comprobar si las manos son proporcionalmente grandes o pequeñas, los relieves de las eminencias tenar e hipotenar y los pliegues palmares. Un pliegue palmar transverso único unilateral es relativamente frecuente en la población general (4%), pero si es bilateral sugiere movimiento reducido de la mano durante el período intrauterino y se asocia a cromosomopatías. Se explora el número de falanges (un pulgar trifalángico puede sugerir síndrome de Holt Oram), la implantación, la desviación y posibles anomalías del dedo pulgar. Un pulgar ancho, incluso con duplicación de falange distal, de implantación proximal y desviación radial (autoestopista) puede ser característico del síndrome de Rubinstein Taybi. Al comprobar la longitud, forma y movilidad de los dedos, se detecta si existen contracturas *(camptodactilia),* desviaciones *(clinodactilia)* o *sindactilia* cutánea, con pliegues interdigitales ausentes en casos de camptodactilia y de fusión de la articulación interfalángica *(sinfalangismo).* La *polidactilia*, predominantemente aislada, puede formar parte de muchos síndromes.

Si se aprecia dismetría de extremidades inferiores se debe comprobar si existe desviación de la columna o no, y repetir la medición con el paciente en decúbito supino. Una dismetría real puede explicar una desviación de columna secundaria. Si una aparente dismetría en bipedestación no se confirma al realizar la medición en decúbito y no hay una desviación de columna significativa, habrá que sospechar una displasia de cadera. Se debe valorar la masa muscular, si está reducida o aumentada. Una hipertrofia de pantorrillas que contrasta con unos muslos poco desarrollados es característica de la distrofia muscular de Duchenne. Al examinar la rodilla se debe descartar un engrosamiento anómalo de la misma y comprobar el tamaño de la rótula, cuya hipoplasia es característica de algunos síndromes (uña-rótula, displasia cleidocraneal). En los pies se valora el tamaño y la forma, el desarrollo del arco plantar, si existe prominencia del talón, así como el número, tamaño y forma de los dedos y la presencia de *sindactilia* o *polidactilia*.

EXPLORACIONES ADICIONALES

Se debe realizar una exploración médica completa que incluya una exploración cardiovascular y respiratoria con auscultación y palpación de pulsos en varias extremidades, así como la toma de presión arterial. El examen neurológico (definido como el examen físico centrado en la detección de alteraciones neurológicas) se considera esencial en la evaluación de todas las personas con problemas de desarrollo, discapacidad intelectual o sospecha de enfermedades genéticas. Debe incluir al menos la comprobación del tono muscular, los reflejos, la sensibilidad, la presencia o no de ataxia y el grado de coordinación motora, y la función de los pares craneales. En lactantes y niños pequeños es importante valorar la reacción a la luz, el seguimiento visual, la presencia de nistagmo y la amplitud de los movimientos oculares en todo su recorrido. En algunos casos se debe hacer una exploración del fondo de ojo por la posible existencia de colobomas retinianos o retinosis pigmentaria. Hay pocos estudios sistemáticos sobre la utilidad de la exploración neurológica para establecer un diagnóstico, si bien el 40% de los pacientes con discapacidad intelectual presentan anomalías en la exploración neurológica que pueden incluir debilidad muscular, espasticidad, parálisis o microcefalia. Encontrar alteraciones en el examen neurológico ayuda en la determinación de la necesidad de estudios adicionales, tales como el electroencefalograma, la neuroimagen o la necesidad de derivación a otros especialistas. Según la sospecha clínica y la historia médica previa, tal vez sea preciso profundizar en aspectos concretos exploratorios de algún órgano o aparato, como los ejemplos que se han introducido en el texto.

Tras completar la historia clínica y familiar y la exploración física, existen diversas herramientas de apoyo que se desarrollan a continuación, así como libros de texto y bibliografía adicional que deben ayudar a generar una hipótesis diagnóstica y a establecer un plan. Es muy posible que se requieran estudios adicionales analíticos, estudios de imagen o de otro tipo más especializados, que deben ser algo dirigidos según los problemas planteados y de la sospecha diagnóstica (fig. 145-3). Para la comprobación de la hipótesis de alguna alteración genética, se plantearán estudios genéticos, bien dirigidos por sospecha o bien de cribado. En ausencia de una hipótesis clara o cuando se sospecha que la causa puede ser muy heterogénea, se indicarán estudios de cribado genéticos o genómicos a gran escala, si bien la interpretación y el rendimiento diagnóstico de estos estudios genómicos van a ser muy dependientes de la hipótesis clínica.

RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA

Aproximadamente el 40% de los niños con discapacidad intelectual presentan tres o más anomalías menores en la exploración, mientras que es excepcional encontrar más de dos anomalías en controles sin problemas de desarrollo. Ello sugiere que la presencia de varias anomalías de menor importancia en el examen físico puede ser clave para predecir otras alteraciones en el desarrollo o función del sistema nervioso central u otros órganos y descubrir su etiología. Los hallazgos físicos en el paciente son fundamentales para determinar un posible diagnóstico. Aproximadamente la mitad de los diagnósticos clínicos se hacen sobre la base de algún hallazgo clave, como la incompetencia velofaríngea o la ya mencionada *«Gestalt»* del paciente.

En estudios retrospectivos realizados en consultas de genética, aproximadamente un tercio de los diagnósticos se consiguen sobre la base de la historia clínica y el examen físico exclusivamente, en un segundo tercio la historia y examen dan pistas esenciales para la necesaria confirmación por estudios adicionales, y los estudios de laboratorio por sí solos contribuyen al diagnóstico en el tercio restante. De alguna manera, el examen dismorfológico contribuye al diagnóstico en el 80% de los casos y es imprescindible en el 60%; es fundamental para

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

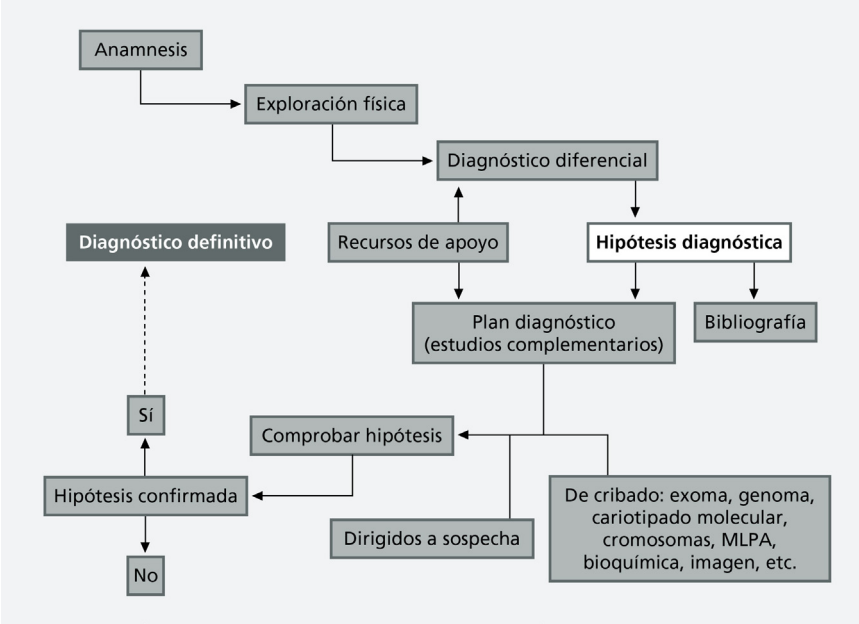


Figura 145-3 Algoritmo diagnóstico en genética clínica y dismorfología. Tras las anamnesis personal y familiar, la exploración física, y el uso de herramientas o los recursos de apoyo y la bibliografía, se debe generar una hipótesis diagnóstica para cuya comprobación se debe establecer un plan. Dependiendo de la hipótesis diagnóstica deben utilizarse exámenes complementarios dirigidos o basados en la sospecha (v. cap. 146, Anomalías cromosómicas). En caso de que no exista una sospecha clara y/o que se conozca la existencia de heterogeneidad en la etiología del cuadro, existen cada vez más herramientas de cribado diagnóstico con estudios genómicos (por cariotipado molecular, secuenciación de exoma o de genoma y otros) que se pueden indicar. MLPA: amplificación tras ligación múltiple de sondas.

indicar pruebas complementarias. Por tanto, el examen dismorfológico, realizado por un profesional formado y con experiencia, es un elemento clave de la evaluación diagnóstica.

La evaluación dismorfológica observacional ha sido también instrumental en el desarrollo de la teratología humana. La exploración de bebés expuestos prenatalmente a un agente en particular ha jugado un papel primordial en la detección de posibles agentes teratógenos. La mayoría de los teratógenos humanos, fármacos o alcohol por ejemplo, han sido identificados por la observación, la documentación y la delimitación de casos individuales examinados por profesionales con habilidad en la exploración dismorfológica. Estudios prospectivos de cohortes centrados en la evaluación rigurosa de los niños expuestos prenatalmente han sido también eficaces para la validación de las observaciones iniciales, así como los estudios de casos y controles.

HERRAMIENTAS DE APOYO AL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES RARAS

M. del Campo Casanelles

La gran mayoría de las anomalías congénitas son enfermedades raras con una prevalencia menor de 1/2000 afectados según la definición europea, y algunas de ellas mucho más infrecuentes, incluso con dos o tres casos publicados en total. Esto determina la dificultad de conocer todos los síndromes descritos, en parte debido a la enorme variabilidad que existe en sus manifestaciones clínicas. Las enfermedades raras y las anomalías congénitas tienen características comunes: son con frecuencia crónicas, invalidantes, graves, multisistémicas, su diagnóstico es complejo y se retrasa, y su abordaje exige recursos médicos, sociales y psicoeducativos. Todo ello hace muy necesario disponer de herramientas de apoyo que permitan contribuir a su diagnóstico y conocimiento precisos. Los avances en el conocimiento en esta área han sido tan importantes en los últimos años, que casi cada paciente exige una búsqueda encaminada a la actualización. Las búsquedas de bibliografía a través de PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/) son fundamentales para conocer con el máximo detalle los datos de casos previos con defectos similares. Es necesario conocer el diagnóstico concreto para poder aprovechar la búsqueda, y no es la herramienta adecuada para buscar un diagnóstico desconocido. Desde luego, será mucho mejor basarse en series largas de pacientes que en casos anecdóticos para confirmar el diagnóstico y extraer elementos para el asesoramiento, y será siempre necesario valorar el contexto científico, ideológico e incluso religioso y político de la procedencia del trabajo. Existen marcadas diferencias entre los estudios retrospectivos o de casos anecdóticos y aquellos basados en estudios prospectivos y de series largas bien estudiadas. Son ejemplos dramáticos los conocimientos actuales en relación con el pronóstico intelectual en las anomalías de cromosomas sexuales detectadas prospectivamente por el diagnóstico prenatal (45,X, 47,XXX, 47,XXY, 47,XYY), que muestran déficits ligeros y manejables, en comparación con los casos descritos en el pasado con problemas cognitivos importantes y graves, cuyo sesgo reflejaba que el cariotipo se hacía precisamente por la presencia de estos hallazgos anómalos.

Existen recursos más especializados para el conocimiento de las enfermedades de base genética, como el ya mencionado OMIM (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim) en la misma página que PubMed, una excelente enciclopedia *online* gratuita que recoge de forma cronológica todos los hallazgos relacionados con las enfermedades genéticas, malformaciones y síndromes polimalformativos, tanto de su descripción clínica como de su causa genética conocida o no y de las variantes moleculares identificadas. Recoge toda la bibliografía relacionada con enlaces directos desde el portal. Orphanet (http://www.orpha.net) es el portal europeo de información en relación con las enfermedades raras. No sólo hace revisiones estructuradas y didácticas en relación con los conocimientos actualizados por parte de un experto europeo en la materia, sino que además asocia a cada enfermedad las consultas y los expertos de cada país, los laboratorios diagnósticos, los proyectos de investigación relacionados, los ensayos clínicos, los registros epidemiológicos e incluso las asociaciones de apoyo a pacientes. Existe un portal similar de recursos para enfermedades raras en EE. UU., Geneclinics/genetests (http://www.geneclinics.org), que recoge información similar para Norteamérica y contiene excelentes revisiones de algunas enfermedades. Para obtener datos exhaustivos sobre anomalías citogenéticas y de citogenética molecular y los fenotipos asociados existen dos bases de datos *online:* Ecaruca y Decipher (http://www.ecaruca.net y https://decipher.sanger.ac.uk). En el contexto de las nuevas técnicas de diagnóstico de anomalías genómicas es importante destacar que el genetista clínico y los laboratorios de diagnóstico deben incluir en estas bases de datos los datos de los pacientes identificados que puedan contribuir a definir mejor el espectro fenotípico de estas alteraciones. Existen también recursos de utilidad para el diagnóstico clínico que no son gratuitos. Hay dos bases de datos comerciales que sirven de apoyo al diagnóstico posnatal a través de la inclusión de hallazgos, y proporcionan las respuestas posibles con una actualizada descripción de los síndromes con buena documentación fotográfica (*London Dysmorphology Database* [LDDB] y *Pictures Of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations* [POSSUM]). POSSUM y *Radiological Electronic Atlas of Malformation Syndromes and Skeletal Dysplasias* (REAMS) son dos bases de datos similares para apoyar el difícil diagnóstico de las displasias esqueléticas. El proyecto *Dynamic Radiological Electronic Atlas of Malformation Syndromes* (dREAMS), disponible en una web interactiva de acceso libre (http://d-reams.org/), intenta facilitar los recursos gene-

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

rados por REAMS para su aplicabilidad clínica y en la enseñanza. Estos recursos son muy útiles para cualquier profesional, pero lo son mucho más en manos de expertos con formación en dismorfología.
Aunque lo ideal es consultar a servicios expertos en asesoramiento de teratógenos, la base de datos TERIS y los catálogos de agentes teratogénicos pueden ser muy útiles. La discusión de casos difíciles entre expertos ha demostrado ser una herramienta de apoyo diagnóstico importante y todas las reuniones científicas en el área incluyen sesiones de «casos sin diagnóstico». Se han desarrollado iniciativas *online* para la discusión interdisciplinar de casos, gratuitas, y que se han mostrado eficientes para incrementar el rendimiento del diagnóstico clínico, si bien tienen una duración limitada en el tiempo al estar mantenidas por fondos de investigación (http://www.telegenetica.org, http://www.teledismorfologia.org, y http://www.dyscerne.org).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bennett RL, Steinhaus KA, Resta RG, Lochner-Doyle D. Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns 2008;17:424-33.

Jones KL, Jones MC, del Campo M. Smith's recognizable patterns of human malformations. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Sounders; 2013.

McCandless SE, Brunger JW, Cassidy SB. The burden of genetic disease on inpatient care in a children's hospital. Am J Hum Genet 2004;74:121-7.

Rich EC, Burke W, Heaton CJ, Haga S, Pinsky L, Short MP, et al. Reconsidering the family history in primary care. J Gen Intern Med 2004;19:273-80.

Toriello HV. Role of the dysmorphologic evaluation in the child with developmental delay. Pediatr Clin North Am 2008;55:1085-98.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

Capítulo 146

M. Milà Recasens | L. A. Pérez Jurado

MECANISMOS DE LAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

M. Milà Recasens, L. A. Pérez Jurado

La citogenética es la rama de la genética que estudia los cromosomas y sus propiedades, así como las alteraciones que se producen en los mismos. La preparación de cromosomas para su análisis se basa en tres pasos fundamentales: el crecimiento mitótico de células vivas de cualquier origen tisular, la detención del ciclo celular en metafase para la que se usa colquicina (rompe el huso mitótico por intercalado en microfilamentos) y la rotura de las células sobre un portaobjetos con extensión de los cromosomas para su análisis al microscopio tras tinciones específicas. De cada célula se obtiene un cariotipo, que representa la visualización de todos los cromosomas existentes en dicha célula detenida en una metafase mitótica. En la figura 146-1 se muestra un cariotipo normal de varón con fórmula 46,XY, así como el idiograma o dibujo representativo de cada cromosoma y su patrón de bandas estándar tras tinción con Giemsa (bandas G). Existe una nomenclatura consensuada para definir la dotación cromosómica o cariotipo de cada individuo con una fórmula precisa y relativamente fácil de descifrar (fig. 146-2 y tabla 146-1).
Cualquier variación en el número o en la forma de los cromosomas de un individuo constituye una anomalía cromosómica. Las anomalías pueden ser numéricas o estructurales. Las *alteraciones numéricas* constituyen cambios en la dotación total o individual de cromosomas. Cuando el número de cromosomas es un múltiplo exacto del número haploide y excede el número diploide, se habla de *poliploidía,* por ejemplo *triploidía 3n* o *tetraploidía 4n*. Cuando los cromosomas de más o de menos no corresponden a un juego completo se habla de *aneuploidías*. En general, se trata de un cromosoma en exceso o defecto y recibe el nombre de *monosomía (2n – 1)* o *trisomía (2n + 1),* respectivamente. La mayoría de los casos se debe a errores en la separación o disyunción de los cromosomas durante la división celular, fundamentalmente en la meiosis. Las *anomalías estructurales* son aquellas en las que uno o más cromosomas presentan alteraciones en su forma o tamaño. El resultado puede ser una alteración cromosómica *equilibrada,* cuando el contenido total de material genético se conserva, o *desequilibrada,* si se gana o se pierde material.
La mayor parte de las alteraciones cromosómicas afectan a la estructura y/o la dosis de varios o muchos genes, incluidos en la misma alteración o en proximidad física. Los efectos sobre el fenotipo de una alteración cromosómica están, por tanto, relacionados frecuentemente con la alteración de funciones reguladoras y de dosis de varios genes, más que con defectos estructurales en un único gen. De hecho, cualquier variación en lo que se considera cariotipo normal puede implicar un efecto fenotípico, cuyo grado dependerá de la cantidad de material implicado y de la relevancia del mismo (si se trata de un autosoma o gonosoma o si implica zonas de *heterocromatina* o *eucromatina*). Cuando el material cromosómico implicado es eucromatina comporta generalmente consecuencias, entre las que deben destacarse retraso mental y en el desarrollo, como las más generales, y las características dismorfológicas y malformaciones debidas a los genes perdidos o duplicados, que a menudo darán un patrón de anomalías característico de una alteración cromosómica determinada, para constituir un *síndrome cromosómico.*

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS NUMÉRICAS

M. Milà Recasens

La incidencia de anomalías cromosómicas numéricas en recién nacidos vivos es del 0,5%. Según el momento del desarrollo prenatal, la incidencia varía: durante el primer trimestre de la gestación, los estudios en biopsia coriónica muestran un 10% de fetos con alteraciones cromosómicas y en líquido amniótico (segundo trimestre) el 2% y se suponen mucho más frecuentes en etapas más precoces aunque no lleguen a constatarse por no ser viables. La mayoría de las anomalías detectadas citogenéticamente son trisomías y monosomías. Las poliploidías están presentes en el 2% de los abortos espontáneos y se observan con frecuencia en los diagnósticos prenatales, pero los fetos raramente llegan a término.

ANOMALÍAS NUMÉRICAS DE LOS AUTOSOMAS

Las anomalías numéricas de los autosomas se pueden producir para cualquier cromosoma, pero en su mayoría son inviables en los primeros estadios del desarrollo embrionario. Las más frecuentes de observar son las trisomías, que presentan una viabilidad mayor que las monosomías. Generalmente todas las células del individuo presentan la misma fórmula cromosómica, pero existe la posibilidad de que coexistan dos o más líneas celulares procedentes de un mismo origen; se dice entonces que el individuo presenta mosaicismo o un *mosaico cromosómico.* Los individuos que tienen una alteración en mosaico con una línea celular normal presentan una atenuación en las manifestaciones clínicas respecto al individuo que tiene la alteración en línea pura.
En la mayoría de los casos, el origen de las anomalías numéricas es la ausencia de disyunción o separación de cromosomas homólogos durante la división celular, y es mucho más frecuente que ocurra en la meiosis, aunque también pueden ocurrir en mitosis. Mediante estudios de marcadores polimórficos del DNA realizados principalmente sobre

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

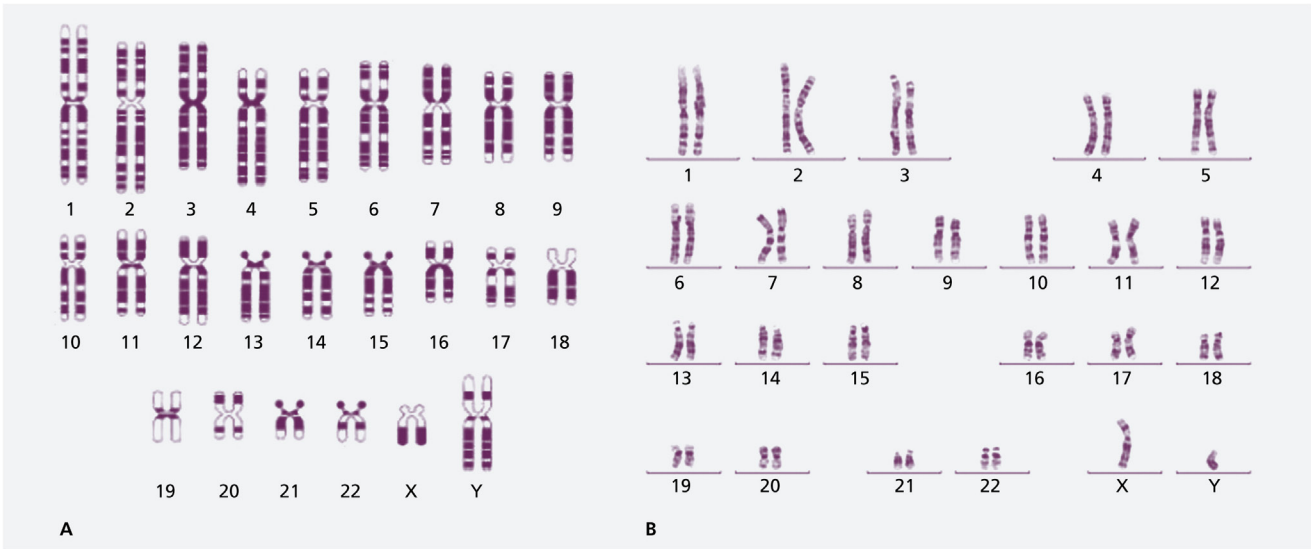


Figura 146-1 **A.** Idiograma representativo del patrón de bandas cromosómicas (bandas G) en un cariotipo humano. **B.** Representación del cariotipo real de una metafase procedente de un varón normal (46,XY), con los cromosomas ordenados en parejas y por grupos.

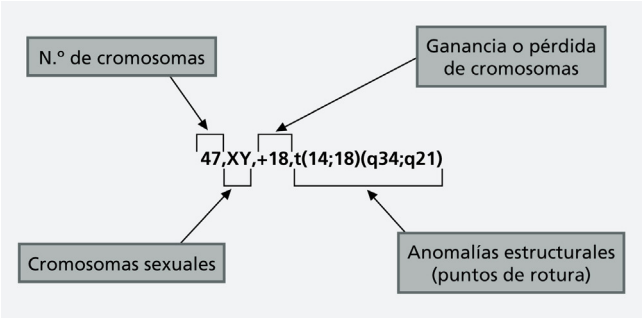


Figura 146-2 Nomenclatura de un cariotipo y sus anomalías (v. ejemplos en tabla 146-1).

Tabla 146-1 Abreviaturas comunes en el cariotipo y algunos ejemplos de la nomenclatura de sus anomalías

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
ace	Fragmento acéntrico
del	Deleción
ins	Inserción
ic	Dicéntrico
i	Isocromosoma
mar	Cromosoma marcador
t	Traslocación
der	Cromosoma derivativo
dup	Duplicación
inv	Inversión
fra	Sitio frágil
ish	Hibridación *in situ*
min	Minuta acéntrica
rob	Traslocación robertsoniana
EJEMPLOS	
Triploidía	69,XXX (o bien 69,XYY o 69,XXY)
Trisomía 13	47,XY, + 13
Trisomía X	47,XXX
Mosaicismo	47,XXX/46,XX
Deleción	46,XX,del(7)(q11.23;q21.1)
Duplicación	46,XY,dup(7)(q11.23;q21.1)
Inversión pericéntrica	46,XX,inv(9)(p12;q12)
Inserción (tres puntos de rotura)	46,XX,ins(2)(p13q21q31)
Cromosoma marcador	47,XX, + mar
Traslocación recíproca	46,XY,t(7;15)(q11.23;q21)
Traslocación robertsoniana	5,XY,rob(13;21)(q10;q10)

trisomías 16 y 21, se ha demostrado que en el 80% de los casos el origen se debe a un error en la meiosis I materna. La frecuencia de no disyunción aumenta con la edad materna, debido a las peculiaridades de la compleción de cada meiosis en la mujer y al fracaso de los mecanismos celulares de control con el paso del tiempo. La principal causa de errores en la disyunción cromosómica se cree debida a una alteración en la localización y la frecuencia de la recombinación de los cromosomas homólogos. Las anomalías numéricas más comunes en gestaciones avanzadas, las únicas viables hasta el período de recién nacido, son las trisomías de los cromosomas 21, 18, y 13, cuyas incidencias estimadas durante el año 2010 en Cataluña, fueron de 1/600, 1/2000 y 1/7500 respectivamente, de un total de 60 000 embarazos controlados. Toda anomalía numérica que implica a los autosomas se asocia a retraso mental y a otras anomalías múltiples del desarrollo, dado que el desbalance de dosis génica con ganancia de una copia de un cromosoma entero es muy importante.

Trisomía 21: síndrome de Down

La trisomía 21 es la alteración cromosómica responsable del síndrome de Down. Fue la primera cromosomopatía descrita y es la más frecuente en recién nacidos. El 95% de los síndromes de Down presentan una fórmula cromosómica 47,XX o XY,+ 21. El 4% de los casos de síndrome de Down resultan de una segregación desequilibrada de una traslocación parental. Aproximadamente el 3% de los síndromes de Down son mosaico, con una línea normal.

El cromosoma 21 fue el primero en secuenciarse por completo y contiene poco más de 200 genes. La investigación sobre estos genes ha permitido definir su papel en este síndrome. La mortalidad del síndrome de Down en el período prenatal y neonatal es elevada. El 50% de los fetos con trisomía 21 muere antes de nacer. El fenotipo de esta cromosomopatía en nacidos vivos se caracteriza por retraso mental, oblicuidad superoexterna de las hendiduras palpebrales, epicanto, macroglosia, braquicefalia, pliegue simiesco y cardiopatías congénitas (persistencia del conducto arterioso y defectos del tabique ventricular).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La expectativa de vida depende de la gravedad de las malformaciones asociadas. Después de la segunda década se desarrollan signos de degeneración cerebral que recuerdan la enfermedad de Alzheimer. Los varones son estériles y las mujeres pueden mantener su capacidad reproductora. En las personas con síndrome de Down existe mayor riesgo de padecer una leucemia aguda.

Trisomía 18: síndrome de Edwards

Es la segunda trisomía autosómica más frecuente. Su incidencia en el primer y segundo trimestres de gestación es elevada, además con una elevada mortalidad. Sólo los fetos femeninos llegan a término, y tan sólo un 10% de los nacidos llega a los 3 meses de vida; los efectos fenotípicos más característicos son bajo peso, tórax en escudo, cardiopatía congénita, anomalías renales, dedos en flexión, hipertonía y pies en mecedora. Los parámetros ecográficos para la sospecha de esta cromosomopatía son muy sugerentes si se detecta higroma nucal o *hidrops fetalis* en el primer trimestre. El resto de los parámetros, a excepción del retraso intrauterino, sólo son patentes a partir de las 18 semanas de gestación. Los casos de mosaicismo presentan una mayor supervivencia e incluso pueden no tener síntomas clínicos acusados si el porcentaje de células afectadas en los órganos relevantes es bajo.

Trisomía 13: síndrome de Patau

La trisomía 13 se observa en 1 de cada 7000-11 000 nacimientos. Se asocia a una alta mortalidad en el segundo y tercer trimestres de gestación, por lo que muchos no llegan a nacer. Sólo en el 10% de los casos el cromosoma extra procede del padre. El 20% de las trisomías 13 resulta de un desequilibrio cromosómico en la segregación de una traslocación parental. El fenotipo se caracteriza por microcefalia, labio leporino y polidactilia. También se han detectado pacientes con trisomía parcial que permiten establecer correlaciones clínico-moleculares y asignar los genes responsables de cada anomalía. La arrinencefalia y la holoprosencefalia están presentes tanto en trisomías totales como parciales. Los pacientes con mosaicismo para la trisomía 13 son infrecuentes y en los pocos casos descritos sus efectos fenotípicos están atenuados.

ANOMALÍAS DE LOS GONOSOMAS

Las anomalías en los cromosomas sexuales tienen una repercusión fenotípica menor que las de los autosomas y una incidencia mayor. Las principales características que comportan las gonosomopatías son las alteraciones en la diferenciación sexual y la esterilidad. Las alteraciones de los cromosomas sexuales más frecuentes son síndrome de Turner (45,X), síndrome de Klinefelter (47,XXY), síndrome triple X (47,XXX) y síndrome doble Y (47,XYY).

Síndrome de Turner

El síndrome de Turner tiene una prevalencia de 1 por cada 2000 mujeres y fue descrito en 1938 por Turner como un cuadro caracterizado por talla baja (135-150 cm), disgenesia gonadal, amenorrea primaria, *pterygium colli* y *cubitus valgus*. Otras manifestaciones clínicas frecuentes son linfedema en las recién nacidas, coartación aórtica y acortamiento del cuarto metacarpiano. Por ecografía (o laparoscopia) se puede evidenciar la presencia de cintillas gonadales y un útero hipoplásico.

El desarrollo intelectual de la mayoría de las pacientes es normal. Las manifestaciones clínicas son variables debido a que el síndrome engloba alteraciones distintas en el cariotipo; la más típica (40%-60% de los casos) es la monosomía del cromosoma X (45,X). Otras alteraciones incluyen: 46,X,i(Xq) isocromosoma del brazo largo, que supone una monosomía para el brazo corto y una trisomía para el largo; 46,X,delXp, deleción del brazo corto; 46,X,delXq, deleción del brazo largo, y otras alteraciones estructurales del cromosoma X, como cromosoma X en anillo 46,X,r(X), 46,X,i(Xp) isocromosoma del brazo corto, traslocaciones del cromosoma X a un autosoma e inversiones. En casos de cromosoma X en anillo o traslocaciones que implican un autosoma t(X; A), la incidencia de retraso mental o malformaciones congénitas puede ser significativamente mayor. Los mosaicismos son muy frecuentes, tanto que, de hecho, se sospecha que todos los casos de síndrome de Turner son mosaicos con alguna línea celular con complemento cromosómico normal y que el cariotipo 45,X en línea pura es letal. Mediante la amplificación por PCR de genes localizados en el cromosoma Y, como el gen *SRY* (*sex-determining* región Y), resulta más fácil y eficaz el estudio de la presencia de un mosaico (45,X/46,XY). Estos estudios muestran que en el 8% de las mujeres con síndrome de Turner se detecta la presencia de parte del gonosoma Y. El interés de su detección radica en que el 30% de las mismas desarrollará un gonadoblastoma o disgerminoma sobre la gónada displásica si no se interviene. Estudios recientes apoyan la hipótesis de que todos los casos de síndrome de Turner con monosomía X (45,X) viables son mosaicos, con una línea celular de rescate disómica (46,XX) con un origen mitótico.

El síndrome de Turner supone el 3% de las concepciones, el 90% de los abortos subclínicos, un 10% de los abortos espontáneos del primer trimestre y 1 de cada 500 recién nacidos. En el 70%-80% de los casos, el cromosoma que se pierde es de origen paterno.

Síndrome de Klinefelter

El síndrome de Klinefelter se presenta en varones con displasia gonadal e hipogonadismo que poseen como mínimo dos cromosomas X y un Y. La incidencia es de 1 de cada 700 varones recién nacidos. El 10% de los varones estériles corresponden a este síndrome. Es la causa más frecuente de hipogonadismo y esterilidad en varones. En general, los pacientes afectos son de estatura elevada, tienen hipoplasia testicular y producen concentraciones bajas de testosterona, con lo que desarrollan de forma pobre los rasgos sexuales secundarios; el 40% de los casos desarrolla ginecomastia. La incidencia de retraso mental en este síndrome es la misma que la observada en la población general. El tratamiento con testosterona puede mejorar las características sexuales secundarias, aunque persiste la esterilidad. El cariotipo es 47,XXY, con raras anomalías estructurales. Se detecta mosaicismo en el 15% de los casos.

Se han descrito también *polisomías* X (48,XXXY o 49,XXXXY) que pueden formar parte de mosaicos con líneas normales de 46,XY o 47,XXY. El caso del mosaicismo 47,XXY/46,XY es el único que puede dar lugar a una espermatogénesis completa. El cromosoma X extra es de origen materno en el 50% de los casos y se produce por segregación anómala de los cromosomas sexuales durante la división meiótica.

Síndrome del triple X

El síndrome del triple X se presenta en una de cada 1200 mujeres. En la mayoría de los casos el fenotipo, la pubertad y la fertilidad son normales, aunque alrededor del 15% al 25% presenta un retraso mental leve. Generalmente se debe a una ausencia de disyunción materna en meiosis I. Se han descrito casos con fórmula 48,XXXX y 49,XXXXX, con cocientes de inteligencia entre 50 y 70. Cerca del 75% de los casos es fértil y se esperaría que la mitad de la descendencia estuviese afecta, aunque el porcentaje de hijos sin cromosomopatía es superior al esperado.

Síndrome del doble Y

Afecta a 1 de cada 1000 varones recién nacidos. El aspecto fenotípico es normal. Los pacientes son en general altos y pueden presentar problemas de aprendizaje, aunque son más frecuentes los problemas de comportamiento. Los pacientes se reproducen normalmente y estudios de meiosis revelan la formación de un bivalente sexual normal con un solo gonosoma Y.

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS ESTRUCTURALES

L. A. Pérez Jurado

Las alteraciones estructurales se originan por roturas de doble cadena en la molécula de DNA. Habitualmente estas roturas son reparadas mediante recombinación homóloga o por unión no homóloga de los extremos rotos, de forma que la mayor parte de las lesiones no tiene consecuencias.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

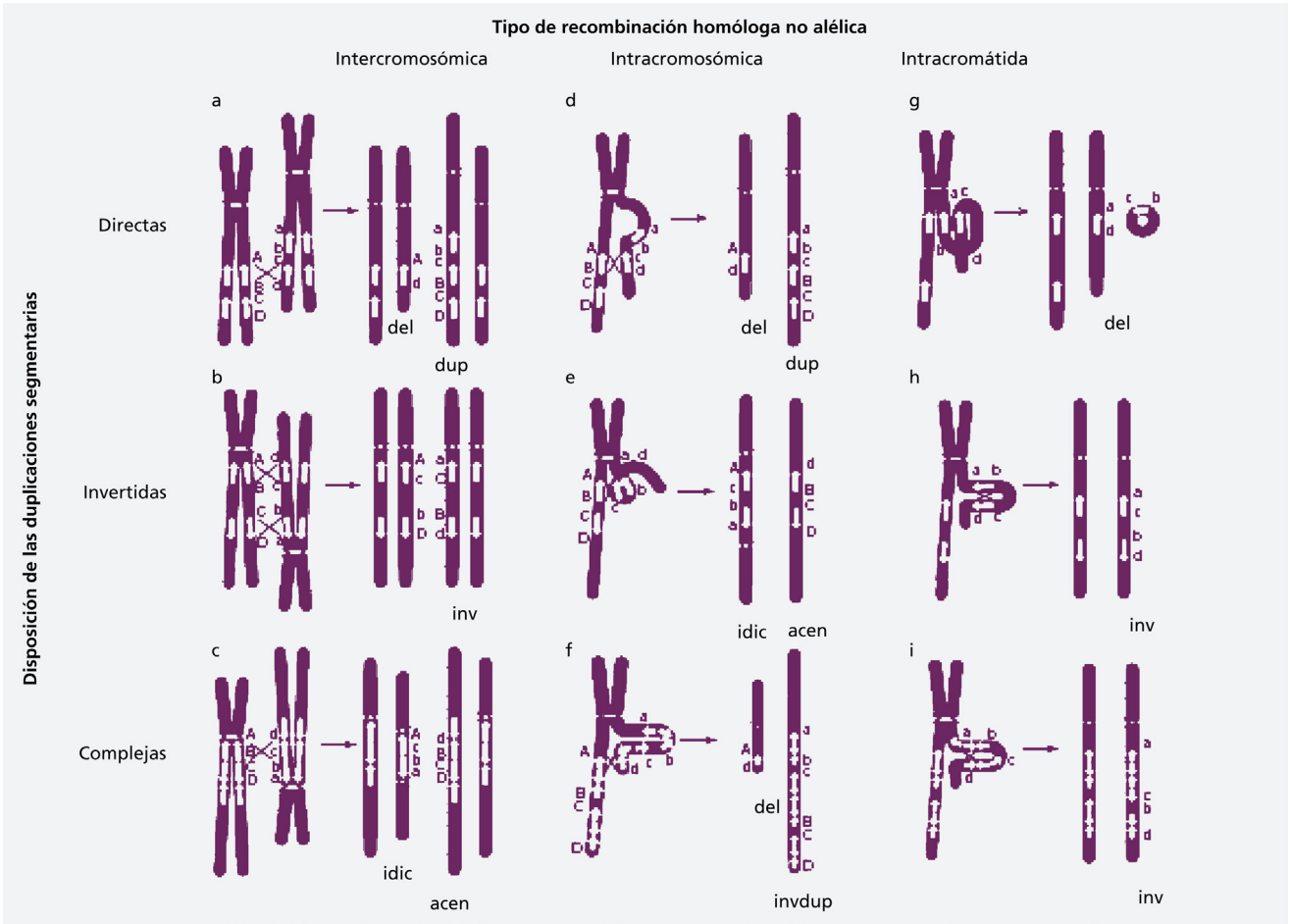


Figura 146-3 Mecanismos moleculares de producción de algunos reordenamientos cromosómicos estructurales, mediados por recombinación homóloga no alélica. Los distintos tipos de recombinación (intercromosómica, intracromosómica o intracromátida) dependen de la disposición de las secuencias facilitadoras o duplicaciones segmentarias, con generación de deleciones (a, d, f, g), duplicaciones (a, d, f), inversiones (b, f, h, i), cromosomas acéntricos o dicéntricos (c, e) o reordenamientos complejos (f, i).

Sin embargo, en los casos en que no hay reparación o esta es defectuosa o insuficiente puede producirse una alteración cromosómica.

Las *deleciones* consisten en la pérdida de una parte del cromosoma, para dar como resultado una *monosomía* para la parte delecionada. Una única rotura sin reparación dará lugar a una *deleción terminal* cuyo extremo cohesivo será cubierto por adición de repeticiones teloméricas, ya sea por acción de la telomerasa o por traslocaciones crípticas. Cuando se producen dos roturas a un mismo lado del centrómero con posterior unión de los extremos se origina una *deleción intersticial*. Cuando las roturas ocurren a ambos lados del centrómero, la posterior unión de los extremos da lugar a un *anillo*. Otra posibilidad es la formación de un cromosoma *dicéntrico,* que posee dos centrómeros y es el resultado de dos roturas en dos cromosomas distintos y de la posterior reunión de los dos fragmentos que incluyen el centrómero. La supervivencia de estos cromosomas está supeditada a la inactivación de uno de los centrómeros, con lo cual actúa uno solo y el cromosoma funciona como un monocéntrico.

Las *inversiones* se producen como resultado de dos roturas en un mismo cromosoma; el fragmento roto gira 180° y se reinserta en el cromosoma. El material que contiene este cromosoma es el mismo que en su forma original, pero su orden es distinto.

En el caso de roturas en cromosomas distintos pueden producirse reorganizaciones intercromosómicas. Las alteraciones más comunes son las *traslocaciones,* consistentes en intercambios de fragmentos generalmente entre cromosomas distintos. La aplicación de las técnicas de citogenética molecular ha permitido la identificación de *reorganizaciones complejas* en las que pueden estar implicados múltiples cromosomas, así como la de *cromosomas marcadores* que se definen como cromosomas anormales supernumerarios.

Algunos de los reordenamientos cromosómicos (deleciones, duplicaciones, inversiones o traslocaciones) son recurrentes y están mediados por recombinación no alélica entre secuencias homólogas (fig. 146-3). Se denomina *isocromosomas* a los cromosomas en los que un brazo es la imagen especular del otro, de manera que está formado por dos brazos idénticos, ya sea los dos cortos o los dos largos. Su formación tiene lugar durante el período de división, y se debe a que el centrómero se divide de forma transversal en vez de hacerlo longitudinalmente, como sucede de modo habitual. Otro mecanismo, más frecuente, implica la recombinación homóloga no alélica.

Aunque el cariotipo es todavía la técnica más utilizada en muchos laboratorios citogenéticos para la detección de las anomalías cromosómicas, el desarrollo de nuevas técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa fluorescente cuantitativa (QF-PCR) (fig. 146-4), la amplificación y ligación múltiple de sondas (MLPA), la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) (fig. 146-5), la hibridación genómica comparada (CGH) y, finalmente, las micromatrices o *microarrays* de CGH (aCGH) se han revelado como métodos rápidos y eficaces para la detección de variaciones del número de copia en el genoma humano. Existen distintas variantes de cuantificación de dosis en múltiples puntos del genoma que conducen a lo que se ha llamado *cariotipo molecular* (fig. 146-6). En la tabla 146-2 se resumen las características y la información aportada por estas técnicas. Entre un 7% y 11% de pacientes con cariotipo convencional normal se pueden detectar desequilibrios (pérdidas o ganancias) mediante el uso de cariotipo molecular, con resolución variable. Estas técnicas pueden servir como herramientas de apoyo al cariotipo convencional, aunque se produce una sustitución progresiva de las indicaciones del cariotipo por estas

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

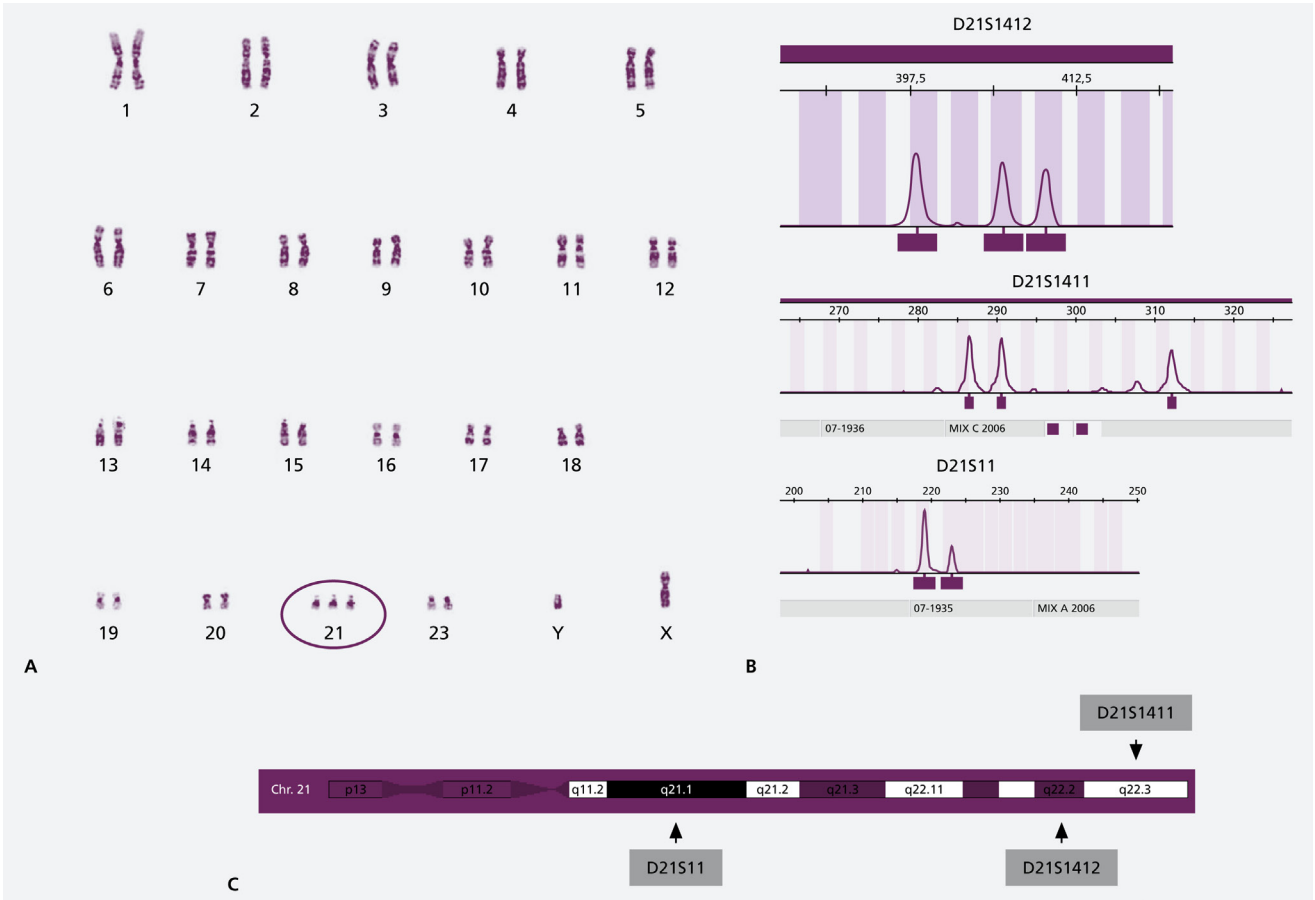


Figura 146-4 **A.** Cariotipo representativo de una trisomía 21 primaria causante de síndrome de Down, 47,XY. **B.** Detección de tres alelos en los marcadores del cromosoma 21 por reacción en cadena de la polimerasa fluorescente cuantitativa (QF-PCR) en el diagnóstico rápido de aneuploidías. **C.** La localización de los marcadores usados en el análisis de QF-PCR se muestra sobre un esquema representativo del cromosoma 21.

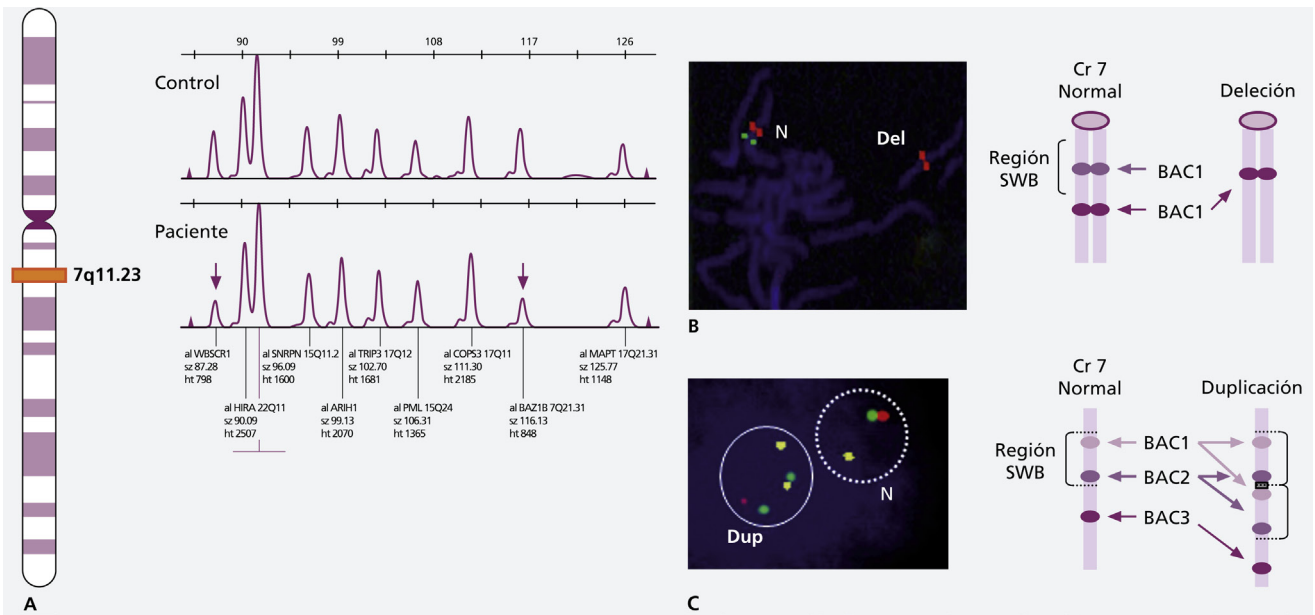


Figura 146-5 Idiograma del cromosoma 7 que indica el *locus* del síndrome de Williams-Beuren (SWB) en naranja. **A.** Diagnóstico de la deleción en un paciente por amplificación y ligación múltiple de sondas (MLPA): las dos sondas de la región crítica se detectan con menor dosis en el paciente *(flechas)* que en un control. **B.** Diagnóstico de la deleción en 7q11.23 por hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) en metafase con dos sondas. La sonda marcada en rojo se observa en ambos cromosomas 7 de la metafase fotografiada, mientras que la sonda marcada en verde se observa sólo en un cromosoma, al estar delecionada en el otro, como se muestra en el esquema a la derecha. **C.** Diagnóstico del síndrome de microduplicación 7q11.23 por FISH en interfase con tres sondas: dos localizadas en la región crítica y la tercera distal a ambas. La fotografía muestra una duplicación en tándem de las sondas verde y amarilla en uno de los cromosomas interfásicos, como se muestra también en el esquema de la derecha.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

nuevas técnicas, fundamentalmente el cariotipo molecular. Estos métodos, aunque de mayor resolución, no detectan reorganizaciones equilibradas y sí detectan con mayor frecuencia alteraciones de significado clínico incierto.

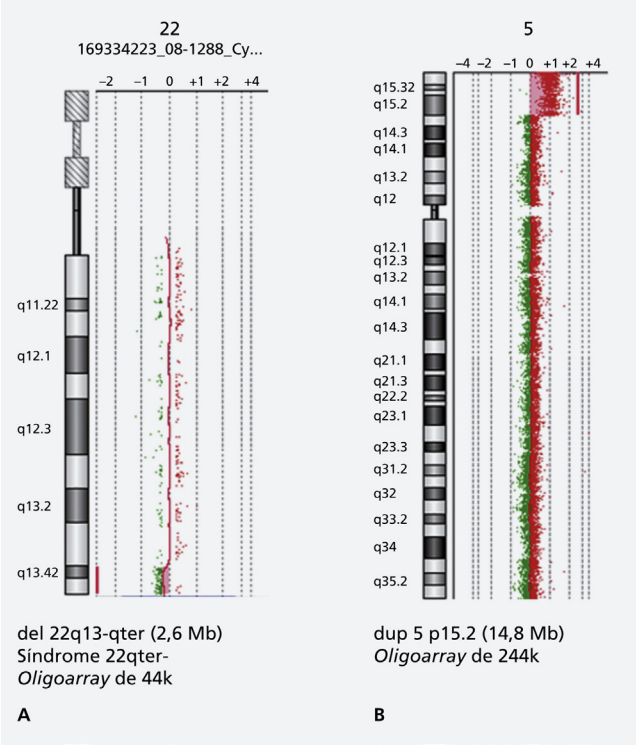


Figura 146-6 Cariotipo molecular por micromatrices *(microarrays)* de hibridación genómica comparada (CGH) con oligonucleótidos y dos resoluciones diferentes para el análisis de alteraciones cromosómicas. **A.** Idiograma del cromosoma 22 y patrón de hibridación de sondas correspondientes con pérdida de dosis en la región terminal de 22q. **B.** Idiograma del cromosoma 5 y patrón de hibridación de sondas correspondientes con ganancia de dosis en la región terminal de 5p.

Las indicaciones para el estudio de las anomalías cromosómicas están bien definidas, como se resumen en la tabla 146-3. El tipo de prueba indicado dependerá mucho de la indicación y de la resolución de análisis que se precisa. Es posible que se tenga que utilizar más de una técnica y que haya que extender el estudio citogenético o citogenético molecular a otros miembros de la familia para comprobar si la alteración detectada ha ocurrido *de novo* o es heredada.

La repercusión clínica de las alteraciones estructurales depende de la región cromosómica afectada y, por tanto, del defecto o exceso de dosis de los genes que contiene la región con aneusomía parcial. Algunos de los síndromes de deleciones terminales que pueden ser detectados mediante cariotipo convencional se asocian a un cuadro clínico muy bien definido:

- El *síndrome de* cri du chat *(maullido de gato),* causado por una deleción terminal en el brazo corto del cromosoma 5, 5p- o del(5)(p15-pter), afecta a 1/50 000 recién nacidos y se caracteriza por microcefalia, retraso mental grave, hipertelorismo, pliegues epicánticos, cara de luna llena que con la edad se alarga progresivamente, hipotonía y llanto más agudo de lo normal.
- El *síndrome de Wolf-Hirschhorn* o 4p-, causado por una deleción terminal del brazo corto del cromosoma 4, es algo menos frecuente que el anterior con una incidencia mínima de 1/95 000 recién nacidos. Los pacientes presentan un retraso acusado de crecimiento, retraso mental, microcefalia con facies típica «en casco de guerrero griego» y defectos de cierre como fisura palatina, labio leporino, coloboma ocular o defectos septales del corazón.
- La monosomía 1p36 por deleción terminal del brazo corto del cromosoma 1 afecta a 1 de cada 5000 recién nacidos. Clínicamente se caracteriza por retraso mental, talla baja, facies característica con frente prominente, ojos hundidos, hipoplasia medio-facial y braquicefalia, hipotonía, cardiopatía y sordera en un 80% de los casos. Se ha visto que en estos pacientes hay una elevada incidencia de algunos tipos de cáncer, debido a que en esta región se localizan varios genes supresores de tumores.
- Otro cuadro bien definido es la monosomía 22q13.3, por deleción terminal del brazo largo del cromosoma 22, caracterizado por hipotonía neonatal, crecimiento normal o acelerado, ausencia de lenguaje con rasgos autistas asociados y rasgos dismórficos menores. A pesar de ser un cuadro de deleción cromosómica, se

Tabla 146-2 Indicaciones del estudio cromosómico

DIAGNÓSTICO	INDICACIONES	MUESTRA	TÉCNICA
Preimplantacional	Riesgo de anomalías cromosómicas en el feto	2.° corpúsculo polar Uno o dos blastómeros	FISH/SNPa
Prenatal	Riesgo de anomalías cromosómicas en el feto: Edad materna avanzada (> 35 años) Embarazo anterior con anomalías cromosómicas Antecedentes familiares Marcadores bioquímicos alterados en suero materno Anomalía fetal por ecografía o retraso de crecimiento Abortos de repetición Exposición a radiaciones ionizantes	Vellosidades coriónicas Líquido amniótico Sangre de cordón	Cariotipo molecular QF-PCR Cariotipo FISH interfase Otras para validación
Posnatal	Discapacidad intelectual (DI) DI + malformaciones Sospecha de síndrome cromosómico Retraso de crecimiento Ambigüedad genital Hipogonadismo Amenorrea primaria/secundaria Infertilidad/esterilidad Historia familiar de alteraciones cromosómicas[a] Sospecha de inestabilidad cromosómica[b]	Sangre periférica Piel u otro tejido	Cariotipo molecular Cariotipo FISH MLPA Técnicas de alta resolución: CGH, aCGH, FISH y MLPA específicos

[a]También en espermatozoides del eyaculado, técnica: cariotipo fundamentalmente.
[b]Cariotipo tras inducción con fármacos o exposición a radiaciones.
aCGH: *microarrays* de CGH; CGH: hibridación genómica comparada; FISH: hibridación *in situ* con fluorescencia; MLPA: amplificación y ligación múltiple de sondas; QF-PCR: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa fluorescente; SNPa: cariotipo molecular por *microarrays* de polimorfismos de tipo polimorfismo de nucleótido simple.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 146-3 Métodos de estudio de las alteraciones cromosómicas

	CARIOTIPO CONVENCIONAL	CARIOTIPO MOLECULAR	QF-PCR	MLPA
Muestra	Células en división	DNA 1 mg	DNA 30 ng	DNA 1 mg
Tiempo para obtener el resultado	4-15 días	3-7 días	24 h	3 días
Información aportada	Cualquier alteración cromosómica de > 5-10 Mb, equilibrada o no equilibrada	Pérdidas o ganancias de resolución variable > 10 KbUPD si SNPa	Alteraciones numéricas de los cromosomas 13, 18, 21, X, Y*	Alteraciones numéricas en zonas específicas del genoma según diseño
Coste aproximado	150 euros	250-500 euros	80 euros	100-200 euros

*Son el 98% de las cromosomopatías diagnosticadas en la etapa prenatal.
MLPA: amplificación y ligación múltiple de sondas; QF-PCR: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa fluorescente; UPD: disomía uniparental.

Tabla 146-4 Algunos de los síndromes de genes contiguos reconocibles clínicamente

SÍNDROME	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	ALTERACIÓN	GENES IMPLICADOS
Tumor de Wilms-aniridia (WAGR)	Tumor de Wilms, aniridia, malformaciones genitourinarias y discapacidad intelectual	Deleción en 11p135 mutaciones en WT1	*PAX6* (aniridia) WT1 (anomalías genitourinarias y tumor de Wilms)
Langer-Giedion	Síndrome triconorrinofalángico (TRPI) con múltiples exóstosis cartilaginosas	Deleción 8q24.1	*TRPS1* (síndrome triconorrinofalángico) *EXT1* (exóstosis)
Miller-Dieker	Lisencefalia, facies característica y otras malformaciones	Microdeleciones17 p13.3	*LIS1* (lisencefalia)
Potocki-Shaffer	Aumento de los *foramina* parietales, exóstosis múltiples y discapacidad intelectual	Microdeleciones de tamaño variable del cromosoma 11p11.2	*ALX4 (foramina)* *EXT2 (exóstosis)*
Beckwith-Wiedemann	Hipercrecimiento de origen prenatal onfalocele, macroglosia, hipoglucemia y riesgo de cáncer	Alteraciones varias en la región 11p15.5 *imprinting*	*H19* *CDKN1C* *IGF2* *KCNQ1OT* *NSP1*
Silver-Rusell	Hipocrecimiento de origen prenatal, facies triangular, asimetrías, clinodactilia	Hipometilación 11p15.5 afectado al gen *H19* (30%-60% de casos) Disomía uniparental del cromosoma 7 (UPD7) (10% de los casos)	*H19, IGF2,* otros Único síndrome causado por alteraciones de *imprinting* en dos cromosomas diferentes

ha comprobado que un único gen, *SHANK3,* es responsable de la mayoría de las manifestaciones del síndrome de monosomía 22q13.3 (v. fig. 146-5).

La aplicación de las técnicas de alta resolución cromosómica y la combinación con las técnicas citogenéticas y moleculares ha puesto de manifiesto que un 7% de los retrasos mentales son debidos a reorganizaciones subteloméricas, para dar lugar a la descripción de nuevos síndromes de aneusomía parcial. Cualquier combinación de deleción y/o duplicación de regiones subteloméricas puede darse, con el resultado de una monosomía y/o trisomía parcial.

El cariotipado molecular ha permitido además la observación de pequeñas anomalías estructurales, microdeleciones, microduplicaciones, traslocaciones —intersticiales y en cualquier localización del genoma—. Los ejemplos más claros de esta microcitogenética se hallan en una serie de cuadros clínicos que se han reconocido recientemente. La mayoría de estos síndromes resulta de la alteración en la dosis o en la función de genes independientes que se hallan contiguos en el cromosoma; por ello se clasifican como síndromes de genes contiguos o de aneusomía de segmento. Un porcentaje reducido (3%-5%) se debe a reorganizaciones cromosómicas, como traslocaciones o inversiones, y el resto a deleciones o duplicaciones intersticiales que sólo son visibles con técnicas moleculares o mediante FISH. Algunas microdeleciones o microduplicaciones afectan a regiones del genoma sujetas a impronta genómica *(imprinting),* es decir, en las que se localizan genes cuya expresión es monoalélica y dependen del origen paterno o materno del cromosoma en que se encuentran. La pérdida de un segmento con *imprinting* da lugar a una monosomía estructural y nulisomía funcional, mientras que la duplicación implica una trisomía estructural y disomía funcional. En estas regiones, la disomía uniparental (hecho de heredar dos cromosomas del mismo progenitor) equivale a una deleción o duplicación funcional, y puede ser también la causa del cuadro.

Algunos síndromes de genes contiguos debidos a aneusomía parcial y que son reconocibles clínicamente se exponen en la tabla 146-4. Su presentación es esporádica, pero cuando se detectan casos familiares la deleción sigue un patrón de herencia dominante. Algunos de estos cuadros se producen en regiones del genoma especialmente inestables, ricas en duplicaciones segmentarias. Estos trastornos genómicos recurrentes consisten en deleciones y duplicaciones, que afectan comúnmente a intervalos genómicos concretos con tamaño idéntico entre pacientes, y que se dan con una frecuencia relativamente elevada, que afecta globalmente a aproximadamente 1 de cada 1000 recién nacidos. El estudio de múltiples pacientes con retraso mental mediante a-CGH de alta resolución ha puesto de manifiesto la existencia de más cuadros causados por deleciones recurrentes en regiones genómicas inestables ricas en duplicaciones segmentarias. Sus características principales, frecuencia y genes potencialmente implicados se exponen en la tabla 146-5. Algunos de estos cuadros recurrentes, como los síndromes de microdeleción de 1q21.1, 16p11.2 y 15q13.3, cursan con trastornos del neurodesarrollo con expresividad muy variable e incluso penetrancia incompleta. En algunos casos se han detectado polimorfismos estructurales en la región, como inversiones paracéntricas o variación en el tamaño de las duplicaciones segmentarias regionales, que son más prevalentes entre progenitores de afectados. Estas inversiones y variaciones polimórficas que suponen alelos de susceptibilidad se han encontrado en progenitores de pacientes con los síndromes de Williams, de Angelman y varios otros cuadros de microdeleción (15q13.3 y 17q21.31).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 146-5 Síndromes recurrentes de microdeleción y microduplicación

LOCUS	TAMAÑO (kb)	DEL/DUP	SÍNDROME DESCRITO	DISCAPACIDAD INTELECTUAL	OTROS RASGOS	GEN O GENES CANDIDATOS	OMIM	OTRO MECANISMO PATOGÉNICO
1q21.1	1350	del		De leve a moderada	Microcefalia, cataratas, esquizofrenia, cardiopatía, puede incluir TAR	*GJA5, GJA8* (cardiopatía), *CHD1L*	612474	
	1350	dup		De leve a moderada	Macrocefalia, autismo, cardiopatía	*GJA5, GJA8* (cardiopatía), *CHD1L*	612475	
3q29	1500	del		De leve a moderada	Dismorfia, autismo, trastorno bipolar	*PAK2, DLG1*	609425	
	1500	dup		De leve a moderada	Microcefalia, obesidad	*PAK2, DLG2*	611936	
5q35	1500	del	Sotos	De leve a grave	Hipercrecimiento, dismorfia, edad ósea avanzada	*NSD1*	117550	Mutaciones puntuales NSD1
7q11.23	1550	del	Williams-Beuren	De leve a grave	Facies característica, valvulopatía (estenosis aórtica supravalvular), hipersociabilidad, anomalías conectivas	*ELN* (vasculopatía), *GTF2I* (SNC)	194050	
	1550	dup		De leve a grave	Trastorno específico del desarrollo del lenguaje, rasgos autistas, epilepsia	*GTF2I, GTF2IRD1*	609757	
7q11.23 distal	1200	del		De leve a grave	Epilepsia, autismo, dismorfia	*HIP1*	613729	
15q11.2	500	del		De nada a leve	Epilepsia, esquizofrenia	*NIPA1, NIPA2, CYFIP1*	608145	
15q11-q13	4500-8000	del paterna	Prader-Willi	De leve a grave	Hipotonía neonatal, hipogonadismo e hipogenitalismo, obesidad, conducta obsesiva, retraso del crecimiento	*SNRNP*	176270	UPD materna, mutaciones del centro de la impronta
	4500-8000	del materna	Angelman	De leve a grave	Ausencia de lenguaje, estereotipias, brotes de risa inapropiados, epilepsia, ataxia	*UBE3A*	105830	UPD paterna, mutaciones del centro de la impronta, mutaciones UBE3A
	4500-8000	dup materna		De leve a grave	Retraso de lenguaje y fenotipo de autismo clásico, epilepsia	*UBE3A, ATP10A*	608636	
15q13.3	1900	del		De leve a grave	Autismo, agresividad, conducta antisocial, epilepsia, esquizofrenia, cardiopatía	*CHRNA7*	612001	
	1900	dup		De nada a moderada	Autismo, depresión, esquizofrenia, retraso de lenguaje	*CHRNA7*	612001	
15q24	1700-3900	del		De moderada a grave	Dismorfia, retraso de crecimiento, hipotonía, hernia diafragmática, anomalías digitales, anomalías genitales	Muchos, no definidos	613406	
	1700-3900	dup		De nada a moderada	Dismorfia, anomalías digitales	Muchos, no definidos	613406	
15q25.2	660	del		De nada a moderada	Miopatía, epilepsia	*HOMER2, SH3GL3*	614294	
16p13.11	1000	del		De leve a grave	Anomalías congénitas, autismo, epilepsia	*NDE1, MYH11, ABCC1*	610543	
	1000	dup		De nada a moderada	Autismo, esquizofrenia	*NDE1, MYH11, ABCC1*	613458	

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

16p12.1	600	del		De leve a grave	Obesidad, dismorfismo	*EEF2K, CDR2, POLR3E*	136570	Segundo «hit» modelador de fenotipo
16p12-p11.2	7000-8000	del		De moderada a grave	Dismorfia, macrocefalia, obesidad	Muchos, no definidos	613604	
16p11.2 (Mb28)	400	del		De nada a moderada	Obesidad	*SH2B1, ATXN2L, ATP2A1*	608937	
16p11.2 (Mb29)	700	del		De leve a moderada	Autismo, macrocefalia, obesidad	*SEZ6L2, ALDOA, TBX6, QPRT*	611913	
	700	dup		De nada a moderada	Autismo, microcefalia, esquizofrenia	*SEZ6L2, ALDOA, TBX6, QPRT*	608937	
17p12	1500	del	Neuropatía hereditaria	De nada a leve	Neuropatía progresiva	*PMP22*	162500	
	1500	dup	Charcot-Marie-Tooth	Nada	Neuropatía progresiva	*PMP22*	118220	
17p11.2	3775	del	Smith-Magenis	De moderada a grave	Ausencia de lenguaje, agresividad y alteraciones del sueño, epilepsia, rasgos dismórficos leves y malformaciones	*RAI1*	182290	*RAI1* (mutaciones puntuales con fenotipo similar)
	3775	dup	Potocki-Lupski	De leve a moderada	Talla baja, problemas de conducta, autismo, rasgos dismórficos, maloclusión	*RAI1* (modelo de ratón)	610883	
17q11.2	1200	del	Neurofibromatosis	De nada a leve	Manchas cutáneas, neurofibromas, nódulos de Lisch, riesgo de tumores	*NF1*		
17q12	1500	del		De nada a moderada	Autismo, quistes renales, diabetes (RCAD), epilepsia	*TCF2, LHX1, ACACA, HNF1β*	137920	
	1500	dup		De nada a moderada	Epilepsia, problemas de conducta	*TCF2, LHX1, ACACA, HNF1β*	137920	
17q21.31	900	del		De leve a grave	Rasgos dismórficos, epilepsia	*CRHR1, MAPT*	610443	
	900	dup		Leve a moderada	Autismo, dismorfia, hipotonía	*CRHR1, MAPT*	613533	
22q11.2	1500-3000	del	Di George-Velocardiofacial	De leve a grave	Rasgos dismórficos, cardiopatía conotruncal, hipoplasia de timo y paratiroides, hipocalcemia, autismo o esquizofrenia	*TBX1, COMT*	188400	*TBX1* (mutaciones puntuales con fenotipo parcial)
	1500-3000	dup		De nada a moderada	Disfunción palatina, esquizofrenia	*TBX1, COMT*	608363	
22q11.2 distal	1700	del		De moderada a grave	Retraso de crecimiento, cardiopatía, dismorfia	*UBE2L2, GNAZ, MAPK1*	611867	
	1700	dup		De nada a moderada	Hipotonía, macro o microcefalia	*UBE2L2, GNAZ, MAPK2*	611867	
Xq28	215-640	dup	MECP2 dup	De moderada a grave	Autismo, epilepsia, trastornos de conducta	*MECP2*	300815	

DEL/DUP: deleción/duplicación; OMIM: *Online Mendelian Inheritance of Man.*

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ANOMALÍAS ESTRUCTURALES DEL CROMOSOMA Y

La longitud del cromosoma Y es variable dentro de la población general, si bien es una característica constante entre padre e hijo, de manera que cuando se detecta una alteración en un cromosoma Y, este debe compararse con el del padre. Como regla general podría decirse que las deleciones del brazo largo del cromosoma Y no afectan a la determinación testicular, por lo que los pacientes son fenotípicamente varones, mientras que las deleciones del brazo corto que provocan la pérdida del gen *SRY* dan lugar a un fenotipo femenino. No obstante, deleciones y otros reordenamientos en el cromosoma Y son relativamente frecuentes y son una de las principales causas de infertilidad masculina por problemas en la espermatogénesis.

TRASLOCACIONES

Las traslocaciones son el resultado de roturas y reorganizaciones de segmentos cromosómicos entre cromosomas. Representan la anomalía estructural más frecuente entre los individuos vivos (1/1000). Los portadores de una traslocación equilibrada presentan habitualmente un fenotipo normal, excepto en los casos en los que alguno de los puntos de rotura cromosómicos afecta a la expresión de algún gen relevante lo que, según se estima, sucede en aproximadamente un 6% de los casos. Cuando se analiza por técnicas de *microarrays* de CGH de alta resolución, el 30%-40% de los casos puede presentar algún desequilibrio (deleción o inserción) en los puntos de rotura. En cualquier caso, una traslocación equilibrada puede dar problemas en la descendencia como resultado del desequilibrio cromosómico derivado de una segregación anormal en la meiosis. Según el segmento traslocado, el riesgo varía y se puede observar en la descendencia una proporción variable de hijos fenotípicamente normales (portadores o no de la traslocación), abortos, mortinatos e hijos con malformaciones. Existen varios tipos de traslocaciones. Las *transposiciones* o *inserciones* se producen cuando un segmento cromosómico se inserta en otro cromosoma. Son las menos frecuentes y los portadores de estas anomalías presentan efectos fenotípicos adversos. Las traslocaciones *recíprocas* suceden cuando se produce un intercambio de segmentos cromosómicos entre cromosomas no homólogos. A mayor tamaño de segmentos intercambiados menor viabilidad de los desequilibrios cromosómicos. Los portadores de traslocaciones recíprocas donde los segmentos intercambiados son pequeños tienen mayor riesgo de tener hijos malformados a término.

Las traslocaciones *robertsonianas* (ROB) son las más comunes y se producen entre dos cromosomas acrocéntricos, de los grupos D (13-15) y/o G (21-22). Tienen la característica de que, al reordenarse los dos cromosomas acrocéntricos, se forma un cromosoma derivativo *(der)* que está formado por los brazos largos de los dos cromosomas acrocéntricos implicados en la traslocación. El 90% de estas traslocaciones es heredado.

La traslocación robertsoniana más común es la t(13; 14) con una frecuencia de 1 en 500 individuos adultos; el resto de combinaciones son raras. Los portadores de esta traslocación tienen un riesgo de un 30% de que en su descendencia se produzcan abortos y el riesgo de tener hijos con trisomía 13 es menor de un 2%; el 60% de su descendencia presentará la traslocación en equilibrio o un cariotipo normal. La segunda traslocación más frecuente es la t(14; 21). Los portadores equilibrados de esta traslocación tienen un riesgo de trisomía 21 para la descendencia del 8% si la madre es la portadora y del 1% si el portador es el padre. Aunque sean aparentemente equilibradas cuando en un diagnóstico prenatal se ponga de manifiesto que implican a cromosomas improntados es recomendable realizar un estudio de disomía uniparental.

Varones XX

Se presenta con una incidencia de 1 cada 20 000 recién nacidos, y con un fenotipo parecido al del síndrome de Klinefelter, aunque con una talla media inferior y ginecomastia menos frecuente. El gen *SRY* está presente en la mayoría de los varones XX, de forma que parte del brazo corto del cromosoma Y está traslocado al brazo corto del cromosoma X como resultado de un intercambio anómalo durante la meiosis paterna. No obstante, existen varones XX en los que no se pone de manifiesto la presencia del gen *SRY*. Se sabe que existe también un gen autosómico dominante determinante de factor testicular *(TDFA),* que puede tener una expresión variable en los individuos XX, a menudo para causar una ambigüedad sexual o un hermafroditismo verdadero. Es recomendable completar el estudio citogenético de las gonosomopatías con los estudios moleculares, para clarificar posibles alteraciones estructurales asociadas y poner de manifiesto la presencia de mosaicismos de baja frecuencia.

VARIACIÓN ESTRUCTURAL POLIMÓRFICA

Las técnicas de cariotipado molecular de alta resolución han puesto de manifiesto que el genoma humano es muy polimórfico debido a múltiples variaciones estructurales, algunas visibles citogenéticamente, pero sobre todo submicroscópicas. Las variantes submicroscópicas o crípticas incluyen inversiones, deleciones, duplicaciones, inserciones y también reordenamientos cromosómicos complejos. A excepción de las inversiones que son equilibradas, se denominan colectivamente *variantes de número de copias* (CNV) porque hay ganancia o pérdida de material genético. Existen numerosas CNV polimórficas en la población que ocupan hasta el 20% del genoma, con una divergencia de tamaño entre dos genomas que puede ser de varias megabases. Cada individuo puede presentar decenas de CNV relativamente grandes (de 20 a 1000 kilobases) y centenares de CNV de menor tamaño. Al igual que otros reordenamientos cromosómicos, las CNV polimórficas abundan más en las regiones del genoma que presentan duplicaciones segmentarias. Muchas de estas CNV asociadas con duplicaciones segmentarias no representan polimorfismos simples de inserción/deleción, sino que pueden constituir una amplia variedad de reorganizaciones con ganancias o pérdidas parciales y conversión génica con gran variabilidad interindividual. Estos patrones complejos son el resultado de reordenamientos recientes del genoma y están en pobre desequilibrio de ligamiento con los SNP. Por definición, las CNV y variantes estructurales del genoma polimórficas no se asocian a enfermedad. Sin embargo, es posible que combinaciones de algunas de ellas puedan tener consecuencias patológicas y algunas suponen factores de predisposición a enfermedades complejas. Además, también pueden suponer factores de predisposición a nuevos reordenamientos en la meiosis, con el resultado de problemas en la descendencia, o incluso en cada división mitótica, para dar lugar a enfermedades somáticas.

DISOMÍAS UNIPARENTALES

La disomía uniparental (UPD) se refiere a la presencia de dos cromosomas homólogos procedentes del mismo progenitor en una línea celular disómica. Se desconoce la incidencia, pero puede ser un fenómeno relativamente frecuente. Se denomina *isodisomía* cuando se trata del mismo cromosoma duplicado y *heterodisomía* cuando son los dos cromosomas homólogos diferentes de un mismo progenitor. El mecanismo de producción de la UPD más frecuente es la no disyunción en meiosis, seguida de un mecanismo corrector, ya sea la duplicación cromosómica posterior por no disyunción mitótica (isodisomía) o la pérdida cromosómica subsiguiente (heterodisomía).

También es teóricamente posible que se produzca por complementación gamética, es decir, la fecundación de un gameto nulisómico para determinado cromosoma por otro disómico para el mismo cromosoma, lo que también originaría heterodisomía. La disomía uniparental puede ser regional y afectar sólo a parte del cromosoma. En estos casos, el mecanismo de producción más probable es la recombinación mitótica.

Los posibles efectos de las UPD son: 1) aparición de enfermedades recesivas, con un único padre portador (isodisomías), o mujeres homocigotas para enfermedades recesivas ligadas al X; 2) existencia de transmisión varón a varón de enfermedades ligadas al X, y 3) anomalías del desarrollo si hay regiones con impronta genómica en la región disómica. Los cromosomas en los que hay regiones improntadas y

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

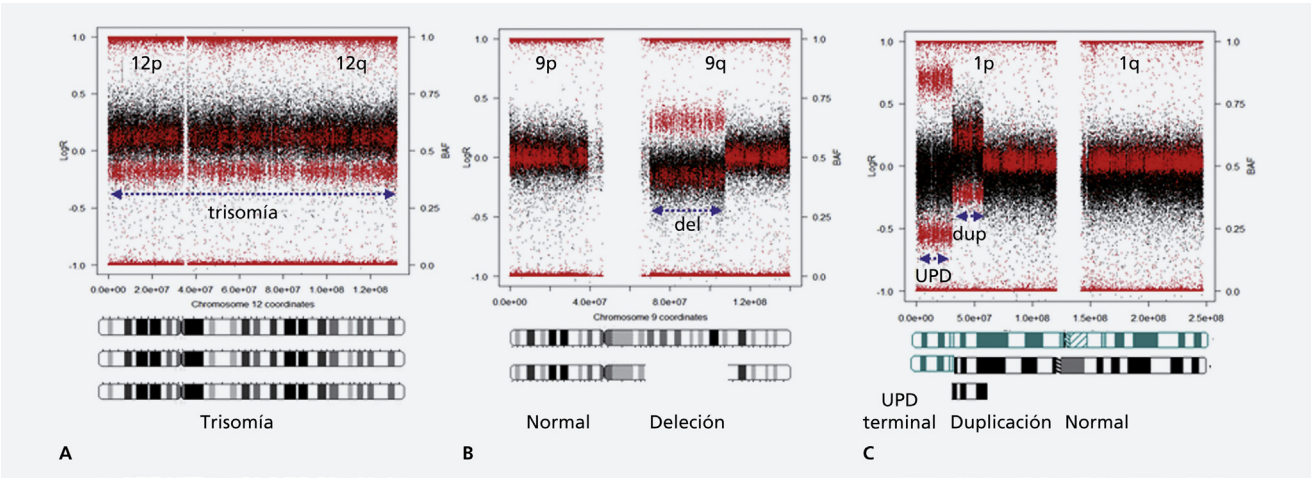


Figura 146-7 Cariotipo molecular por *microarray* de polimorfismo de nucleótido simple (SNP) que detecta alteraciones en mosaico. Los *arrays* de SNP aportan información de dosis total de hibridación (*puntos negros,* cuantificados como una relación logarítmica LRR: valores normales de alrededor de 0) y también de la dosis de un alelo respecto al otro (en *rojo,* denominado *BAF* y con tres posibles valores: 1, 0 y 0,5). Las alteraciones de estos parámetros permiten detectar alteraciones presentes en un porcentaje de células como las reflejadas en la figura. **A.** Trisomía 12 en mosaico. **B.** Deleción grande en el brazo largo del cromosoma 9 en mosaico. **C.** Región de desequilibrio alélico sin alteración de dosis (disomía uniparental [UPD]), seguido de una región duplicada en el brazo corto del cromosoma 1, ambas en mosaicismo.

para los cuales se conoce un efecto fenotípico en caso de UPD son: 6, 7, 11, 14, 15, 16 y 20.

Aunque se trata de una alteración cromosómica, la UPD no es reconocible por métodos citogenéticos. La documentación de su existencia tiene que hacerse por técnicas moleculares. Mediante el uso de marcadores genéticos polimórficos (microsatélites o SNP) se observa la falta de herencia de alelos de un progenitor en el cromosoma o región cromosómica correspondiente. En la isodisomía se detecta homocigosis a lo largo de todo el cromosoma o región, mientras que en la heterodisomía se detecta heterocigosis idéntica a la de un progenitor, sin ningún alelo del otro progenitor.

MOSAICISMO

Como ya se ha comentado para alguno de los trastornos mencionados previamente, las alteraciones genéticas, en este caso cromosómicas, pueden no estar presentes en todas las células del organismo sino sólo en una proporción de ellas. Mosaicismo se define como la presencia en un individuo o tejido de al menos dos líneas celulares que difieren en su genotipo (o cariotipo, en este caso); ambas derivan de un cigoto único. Por tanto, se requiere que haya existido una mutación poscigótica, durante el crecimiento de las células somáticas. Las alteraciones cromosómicas presentan una tasa mutacional muy alta, sobre todo en la meiosis, pero también se producen en la mitosis, por lo que es posible que aparezca mosaicismo para alteraciones cromosómicas de todo tipo. Alteraciones cromosómicas presentes en el cigoto, como trisomías o monosomías, pueden ser rescatadas mediante una nueva no disyunción mitótica para dar lugar a dos líneas celulares cariotípicamente diferentes. De hecho, datos recientes obtenidos mediante cariotipado molecular por *microarrays* demuestran que es relativamente frecuente encontrar mosaicismo para diversas alteraciones cromosómicas en muestras de sangre de personas adultas (fig. 146-7). El origen del mosaicismo, no obstante, parece haberse producido durante el desarrollo embrionario en células pluripotenciales que permanecen quiescentes hasta etapas posteriores. Cuando las alteraciones somáticas se seleccionan positivamente y proliferan, suponen la base molecular de muchos cánceres, como se trata en el capítulo 150, Genes, herencia y cáncer.

El mosaicismo puede estar confinado a la placenta, lo que se puede producir por cualquiera de los mismos mecanismos que originan mosaicismo en un organismo: 1) por la aparición de una mutación *de novo* en células placentarias o 2) por el rescate (normalmente en células fetales y no placentarias) de una mutación existente en el cigoto. Este último mecanismo, sobre todo en relación con anomalías cromosómicas, es probablemente bastante frecuente, ya que el desarrollo placentario no requiere una información genética tan exhaustiva y bien orquestada como el desarrollo fetal. Por ello, anomalías genéticas letales para el feto y que son muy frecuentes en las concepciones, como la mayoría de las trisomías cromosómicas, pueden ser toleradas por la placenta y no por el feto.

La supervivencia de esa gestación depende del rescate del cigoto trisómico mediante la pérdida de un cromosoma en las células totipotenciales que van a dar origen al feto. Las células placentarias pueden ser todavía trisómicas (mosaicismo confinado a la placenta), mientras que las únicas células fetales que sobrevivirán y proliferarán por selección son las rescatadas y disómicas. Como consecuencia del rescate de la trisomía, existe una probabilidad de 1:3 de que los dos cromosomas que se queden procedan del mismo progenitor: riesgo de disomía uniparental asociada a mosaicismo placentario. El mosaicismo placentario es una de las causas de insuficiencia placentaria y posible retraso del crecimiento fetal intrauterino.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cooper GM, Coe BP, Girirajan S, Rosenfeld JA, Vu TH, Baker C, et al. A copy number variation morbidity map of developmental delay. Nat Genet 2011;43:838-46.

Hazzi S, Brioude F, Le Bouc Y, Netchine I. Human imprinting anomalies in fetal and childhood growth disorders: clinical implications and molecular mechanisms. Curr Pharm Des 2014;20:1751-63.

Hook EB, Warburton D. Turner syndrome revisited: review of new data supports the hypothesis that all viable 45,X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an origin by mitotic loss. Hum Genet 2014;133:417-24.

Machiela MJ, Zhou W, Sampson JN, Dean MC, Jacobs KB, Black A, et al. Characterization of large structural genetic mosaicism in human autosomes. Am J Hum Genet 2015;96:487-97.

Sudmant PH, Rausch T, Gardner EJ, Handsaker RE, Abyzov A, Huddleston J. An integrated map of structural variation in 2,504 human genomes. Nature 2015;526:75-81.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EPIGENÉTICA Y ENFERMEDAD

Capítulo 147

M. Esteller Badosa

REGULACIÓN EPIGENÉTICA DEL GENOMA

La genética por sí sola no puede explicar la variabilidad poblacional y la enfermedad humana. Personas con la misma secuencia de DNA, como los gemelos monocigóticos, pueden presentar diversos fenotipos y discordancias en el desarrollo de enfermedades. El término cada vez más popular de «epigenética» proporciona una explicación parcial de ambos fenómenos. Este término fue introducido por Waddington en 1939 para denominar «las interacciones causales entre los genes y sus productos, que generan el fenotipo en sí». De una manera más mecanística, fue definida posteriormente como el campo del estudio de los cambios hereditarios en la expresión del gen que no son debidos a ninguna alteración en la secuencia del DNA.

El marcador epigenético más conocido es la metilación del DNA, pero la importancia de la modificación química de las histonas, proteínas que empaquetan/regulan el DNA, está en crecimiento. En el presente capítulo se estudian las principales marcas epigenéticas y analiza el impacto clínico de esta disciplina en la salud y la enfermedad.

METILACIÓN DEL DNA

Las modificaciones epigenéticas, particularmente la metilación del DNA y las modificaciones de las histonas, deben situarse en un contexto fisiológico. La metilación del DNA tiene un papel crítico en el control de la actividad de los genes y de la arquitectura nuclear. En seres humanos, la metilación del DNA mayoritaria y más estudiada ocurre en la citosina dentro del dinucleótido CpG, donde se encuentran metiladas entre el 3% y 6% de todas las citosinas, denominadas *5-metilcitosinas.* Los sitios de CpG no se distribuyen aleatoriamente en el genoma humano; las regiones ricas en CpG, conocidas como *islas CpG,* se encuentran especialmente enriquecidas en la región reguladora de los extremos-5′ de muchos genes, generalmente desmetiladas en células normales (fig. 147-1). El estado desmetilado se corresponde con la capacidad de estos genes que contienen islas CpG de ser transcritos en presencia de los activadores necesarios. Sin embargo, se puede encontrar metilación del DNA de subconjuntos particulares de islas CpG en tejidos normales. La metilación del DNA es, por ejemplo, una de las formas de control epigenético de genes específicos de tejidos.

Los genes que sufren fenómenos de impronta requieren hipermetilación del DNA sólo en uno de dos alelos parentales para asegurar la expresión monoalélica. La metilación de islas CpG también está implicada en la reducción de la dosis génica relacionada con la inactivación del cromosoma X en mujeres. Por otra parte, las secuencias genómicas repetitivas también están sujetas a una densa metilación. El mantenimiento de la metilación del DNA de las mismas garantiza la integridad cromosómica; previene inestabilidad, traslocaciones y deleciones, y evita la reactivación de secuencias endoparasitarias adquiridas en la evolución. Además de la 5-metilcitosina, cabe mencionar el reciente descubrimiento de la 5-hidroximetilcitosina, que podría ser importante en las funciones cerebrales.

El estudio de la metilación del DNA en la salud y la enfermedad ha avanzado de manera muy notable en los últimos años por el desarrollo

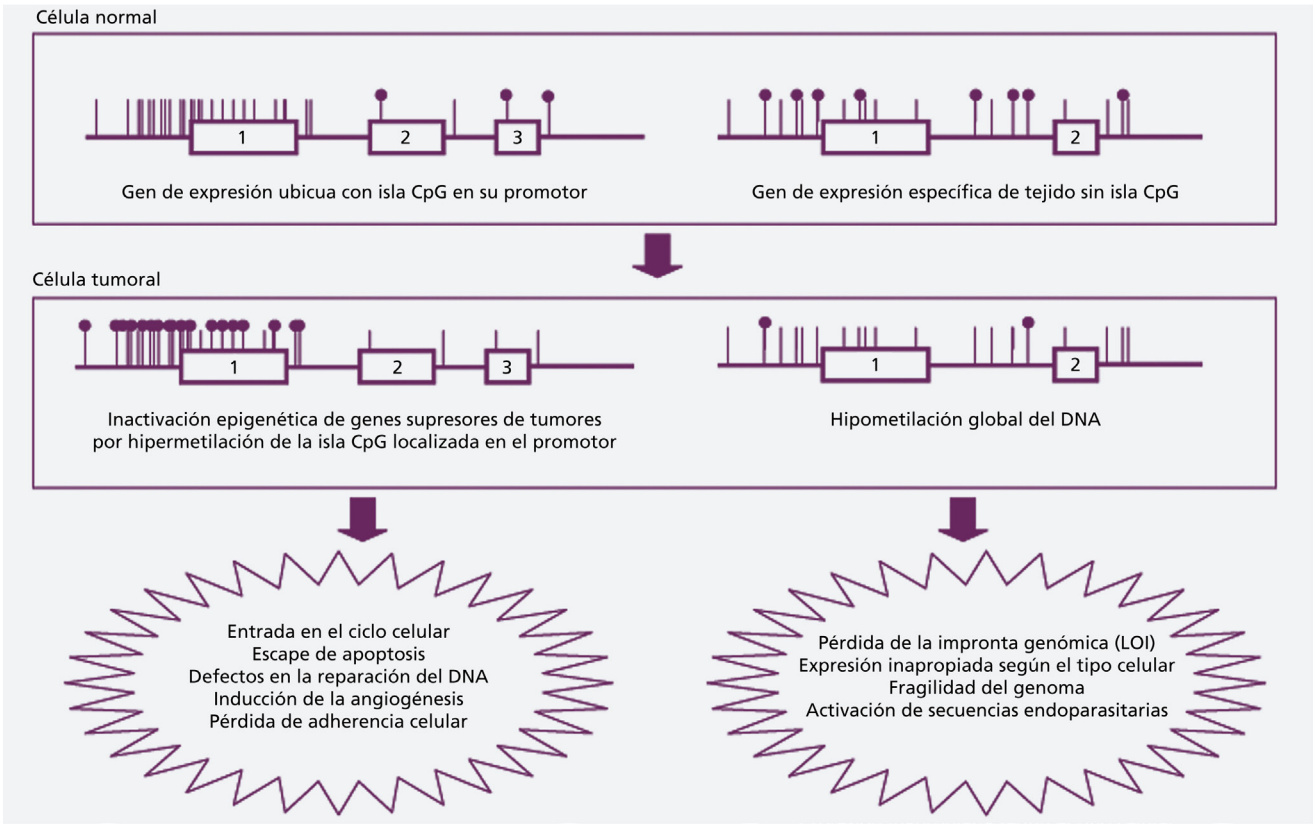


Figura 147-1 Disrupción de la metilación del DNA en células tumorales y sus consecuencias. Las *líneas verticales* indican el dinucleótido CpG y un *círculo* indica 5-metilcitosina.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

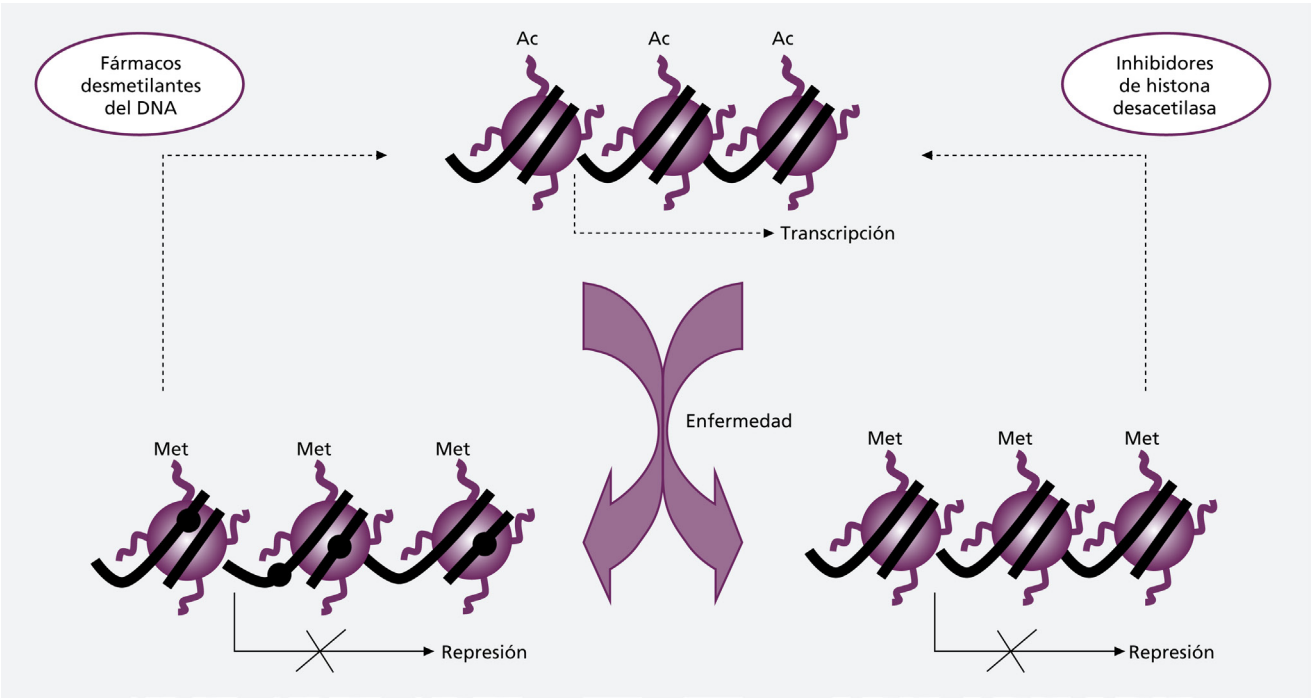


Figura 147-2 Modificaciones de las histonas. El DNA se muestra como una cinta negra enrollada alrededor de un octámero de histonas del que protruyen sus colas, para formar el nucleosoma. En la parte superior, un código de modificación química de las histonas, formado principalmente por la acetilación de las mismas, se asocia a un estado de cromatina «abierto» y activación transcripcional. En la parte inferior, silenciamiento transcripcional anómalo que ocurre en distintas enfermedades: izquierda, la metilación del DNA *(círculos negros)* en genes supresores tumorales se asocia también a la metilación de las histonas; derecha, existen genes cuya expresión se reprime en ausencia de metilación de DNA sólo por el código de las histonas (metilación de las mismas). La primera alteración es reversible con fármacos desmetilantes del DNA, la segunda con inhibidores de histona desacetilasa.

de tecnologías genómicas, como la secuenciación de bisulfito y los *microarrays,* que permiten su estudio en detalle.

MODIFICACIONES DE LAS HISTONAS

La metilación del DNA no es un fenómeno epigenético aislado, se produce en el contexto de las modificaciones químicas de las proteínas llamadas *histonas*. Consideradas en principio sólo como proteínas «empaquetadoras» del DNA, las histonas se consideran ahora coprotagonistas en el almacenamiento de la información epigenética a través de un sistema complejo de modificaciones postraduccionales (fig. 147-2). La mayoría de estas modificaciones (p. ej., acetilación del aminoácido lisina, metilación de la arginina y de la lisina, y fosforilación de la serina, entre otras) tienen efectos directos y efectos arquitectónicos indirectos en una variedad de procesos nucleares, incluida la transcripción del gen, la reparación y la replicación del DNA. Se ha propuesto que las modificaciones distintas de la histona en unas o más colas actúan secuencialmente o en combinación para formar un «código de histonas». La acetilación de las lisinas de la histona se asocia generalmente a la activación transcripcional, mientras que la metilación de las mismas tiene diversas consecuencias funcionales según el tipo de aminoácido, lisina (K) o arginina (R), y el sitio específico que se modifica. Por ejemplo, la metilación de histona H3 en K4 se asocia a transcripción, mientras que la metilación de H3 en K9 se relaciona con represión.

RNA NO CODIFICANTE

Finalmente, los micro-RNA (miRNA) forman también parte de los mecanismos epigenéticos. Estos miRNA, de 22 nucleótidos de longitud, son RNA transcritos, pero no traducidos a proteína, que regulan la expresión de otros genes por hibridación con una secuencia específica diana en las regiones 3′ no traducidas (UTR) del RNA mensajero (mRNA), para inducir la degradación directa del mRNA o la inhibición de su traducción. Se considera que estos miRNA desempeñan papeles importantes en la proliferación, la apoptosis y la diferenciación de la célula. En plantas, los miRNA pueden inducir hipermetilación del DNA, silenciar promotores y evitar la transcripción del gen correspondiente, pero este mecanismo no parece ser común en células de mamíferos. Sin embargo, el número de genes humanos conocidos que pierden actividad como resultado de la interacción de miRNA con la UTR de su mRNA ha crecido rápidamente y está relacionado con todas las vías de señalización celulares.

El número de RNA no codificantes implicados en enfermedades humanas más allá de los miRNA va creciendo, y entre estas nuevas moléculas cabe citar los RNA antisentido (regulando a los mRNA), los RNA asociados a PIWI (piRNA; importantes en el desarrollo testicular) y el RNA Xist, responsable de la inactivación del cromosoma X en mujeres.

En resumen, los mecanismos epigenéticos que incluyen un patrón flexible pero fiel de metilación del DNA, modificaciones de las histonas y la expresión de miRNA son esenciales para la funcionalidad correcta de la célula, del tejido y del organismo.

IMPRONTA GENÓMICA

CARACTERÍSTICAS DE LA IMPRONTA GENÓMICA

La impronta genómica es un sistema de la herencia no mendeliana único en las especies de mamíferos más evolucionadas. Es un mecanismo epigenético de regulación de un número de genes durante el desarrollo que determina la expresión sólo de los alelos que provienen de uno de los progenitores. Los genes que se someten a impronta están marcados en la línea germinal del varón o de la mujer y conservan memoria molecular de su origen parental, para dar como resultado diferencias alélicas de la expresión. La metilación del DNA es un mecanismo básico para el establecimiento y el mantenimiento de la impronta. El concepto de *impronta genómica,* como mecanismo posible para explicar diferencias funcionales entre los genomas maternos y paternos en mamíferos, fue propuesto en 1984. Pocos años más tarde, se sugirió un papel de la impronta en enfermedades humanas al comprobar que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 147-1 Principales alteraciones genéticas en los síndromes de impronta Prader-Willi, Angelman y Beckwith-Wiedemann

CLASE MOLECULAR	PRADER-WILLI	ANGELMAN	BECKWITH-WIEDEMANN
Deleción o duplicación	75% de deleciones paternas	75% de deleciones maternas	< 1% de duplicaciones paternas
Disomía uniparental	22%, materna, cromosoma entero	2%, paterna, cromosoma entero	10%, paterna, fragmento cromosómico (11p)
Mutaciones de impronta			
Hereditarias	1% de microdeleciones del centro de la impronta	1% de microdeleciones del centro de la impronta	Ninguna
Esporádicas	2% de microdeleciones del centro de la impronta	2% de microdeleciones del centro de la impronta	Pérdida de impronta en *IGF2* (20%) o *LIT1* (50%)
Traslocaciones, efectos cromatina	< 1% de herencia paterna	—	< 1% de herencia materna
Mutaciones en genes	—	7% de *UBE3A* maternal	10% de *CDKN1C* materna
Desconocida	—	13%	10%-20%

la misma deleción cromosómica en 15q11-15q13 causaba bien el síndrome de Prader-Willi, bien el síndrome de Angelman, dependiendo del origen parental del cromosoma delecionado (paterno o materno, respectivamente), y fue identificado el primer gen sometido a impronta, *IGF2.* Los métodos de investigación sistemáticos han contribuido a la identificación de numerosos genes que sufren este fenómeno y a la localización exacta de regiones cromosómicas con impronta. Hasta la fecha se han identificado cerca de 60 genes sometidos a impronta genética, la mayoría comunes en el ser humano y el ratón.

Los genes sometidos a impronta en mamíferos comparten una gama interesante de características moleculares, genéticas y epigenéticas, que se pueden resumir en algunos puntos principales:

- Raramente se encuentran dispersos, ya que alrededor del 80% se localizan en regiones cromosómicas muy cercanas a otros genes con igual regulación por impronta. Se cree que la organización en equipo *(cluster)* de estos genes refleja su regulación coordinada en determinados dominios cromosómicos, en donde existen centros de control de la impronta (IC). La deleción o la metilación inadecuada de las regiones IC se asocian a la pérdida de impronta y a la expresión inapropiada de los dos alelos parentales.
- Se pueden diferenciar con respecto a la estructura general de la cromatina por poseer modificaciones específicas de las histonas y de RNA no codificante, que determina una accesibilidad diferente al DNA y, por tanto, una expresión distinta del gen subyacente.
- Presentan regiones diferencialmente metiladas (DMR) entre ambos alelos, las cuales pueden tener diversas características y patrones de metilación durante el desarrollo y en células germinales y somáticas. Las DMR son generalmente ricas en CpG y satisfacen a menudo los criterios que definen las islas CpG. Algunas DMR *(H19, IGF2R)* contienen también elementos de DNA repetitivo.
- Causan enfermedades en las que frecuentemente aparecen diferencias en el patrón de la metilación del DNA con respecto al patrón normal. Son enfermedades generalmente autosómicas que demuestran efectos de origen parental, con manifestaciones únicas o diferentes dependiendo del alelo en que se encuentre la alteración, y con un patrón de herencia indicativo de transmisión sólo a través de uno de los progenitores. La inhibición de DMR da lugar a la pérdida de la impronta.

Las bases moleculares de la regulación de la impronta genómica son complejas y sólo se entienden parcialmente. Se ha establecido que la metilación del DNA desempeña un papel principal en la impronta. La metilación del DNA marca generalmente alelos no expresados, pero no es una regla absoluta. La impronta genética cambia durante el ciclo vital del organismo y es diferente en células somáticas y germinales. La impronta se establece durante la maduración de las células germinales hasta formar los gametos haploides, el espermatozoide o el óvulo. Después de la fertilización, la marca epigenética diferenciada de alelos paternos y maternos en células somáticas se mantiene durante el desarrollo del organismo y se regula de una manera tejido-específica. En las células germinales del nuevo organismo, la impronta se borra en una primera etapa en las células germinales primordiales, y en una fase posterior del desarrollo se establece otra vez de una manera específica según sea el sexo del individuo.

IMPRONTA EN ENFERMEDADES GENÉTICAS

La impronta genómica desempeña un papel crítico en embriogénesis según lo evidenciado por ciertas aberraciones del embarazo humano, como la mola hidatiforme o los quistes dermoides ováricos. Una gran cantidad de genes regulados por impronta identificados en seres humanos y ratones están implicados en el desarrollo prenatal y posnatal. Los estudios recientes asocian genes sometidos a impronta en los procesos de determinación y diferenciación del cerebro, y la expresión de genes paternos se ha asociado a la regulación de comportamientos maternales en ratones. Un número creciente de evidencias sugieren que los genes regulados por impronta en mamíferos influyen en el comportamiento neuropsicológico complejo y en los trastornos neuropatológicos. Los síndromes más comunes asociados a alteraciones de la impronta se resumen en la tabla 147-1.

Síndromes de Prader-Willi (PWS, OMIM 176270) y de Angelman (AS, OMIM 105830)

Estas dos enfermedades genéticas del neurodesarrollo se asocian a defectos de la impronta en la región cromosómica 15q11-15q13 y tienen una frecuencia de 1:10 000/1:40 000. Ambos síndromes son trastornos neurológicos y conductuales con discapacidad intelectual asociados a deficiencias en el desarrollo físico y otras alteraciones. El PWS se caracteriza por hipotonía neonatal, hipogonadismo, hiperfagia de inicio a los 2 años, con marcada obesidad secundaria, y discapacidad intelectual leve o moderada, con problemas importantes de conducta. El AS se caracteriza por una disfunción neurológica más severa con ataxia, temblores, posible epilepsia, discapacidad intelectual más grave con ausencia de lenguaje, trastornos del sueño e hiperactividad. La causa más común de PWS y AS es una deleción intersticial *de novo* de 3-4 Mb en la región cromosómica 15q11-15q13, en el cromosoma de origen materno en pacientes con AS y en el de origen paterno en pacientes con PWS, y ambas patologías también pueden estar causadas por disomía uniparental (v. cap. 146, Anomalías cromosómicas).

El IC que controla la impronta en esta región es funcional en la línea germinal y en el desarrollo temprano del poscigoto, y regula el establecimiento de diferencias alélicas específicas parentales en la metilación del DNA, la estructura de la cromatina y la expresión. El IC de 15q11-15q13 tiene una estructura bipartita con una porción implicada en la conmutación de la impresión paterna en materna y la otra responsable del cambio opuesto. Se han identificado y caracterizado varios genes que presentan expresión exclusiva del alelo paterno, mientras que al menos dos genes, *UBE3A* y *ATP10C,* expresan sólo el alelo materno en algunos tejidos. Dado que se han detectado deleciones pequeñas y mutaciones puntuales en *UBE3A* en pacientes con AS, está claro que la falta de expresión de *UBE3A* es la causa del AS. *UBE3A* codifica para una ubiquitina-ligasa, que se cree que desempeña un papel en la

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

marca, por ubiquitinación, de las proteínas destinadas a degradación en el cerebro. Este gen se expresa en el hipocampo y las células de Purkinje con una impronta específica en el cerebro (expresión del alelo materno), mientras que la expresión es bialélica en otros tejidos. En pacientes con PWS, no se han encontrado lesiones en un único gen, pero sí deleciones pequeñas, y en la región hay varios genes con impronta paterna candidatos para el PWS. Parece que la falta de expresión de *SNRF/SNRPN,* un gen de transcripción policistrónica variable desde un precursor con funciones múltiples, lo que origina también RNA nucleolares pequeños (snoRNA), es la causa principal del PWS.

Síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS, OMIM 130650)

Se presenta de manera esporádica y, en algunos casos (mutaciones en el gen *CDKN1C*), se puede transmitir de manera autosómica dominante. Se caracteriza clínicamente por crecimiento excesivo pre- y posnatal, macroglosia y defectos de la pared abdominal anterior. Puede haber también organomegalia, hipoglucemia neonatal, anomalías genitourinarias y, en alrededor del 5% de los niños afectados, tumores embrionarios, con frecuencia tumor de Wilms. La frecuencia del tumor de Wilms es alrededor de 1000 veces más alta en los casos de BWS que en la población normal. La región 11p15.5 se organiza en dos dominios que sufren impronta. El dominio distal 1 contiene los genes regulados por impronta *IGF2, H19* e *INS* y una región diferencialmente metilada, DMR1. *IGF2* codifica un factor de crecimiento fetal, expresado sólo desde el alelo paterno; *H19* codifica un transcrito no traducido, expresado sólo desde el alelo materno. La DMR1 regula la expresión relacionada con la impronta recíproca de *IGF2* y de *H19.* Esta región reguladora funciona como un límite o un aislante de cromatina *(insulator),* que es reconocido por el factor CTCF. La DMR1 se metila en el cromosoma paterno, mientras que no está metilada en el alelo materno. El dominio proximal o DMR2 contiene varios genes regulados por impronta. *CDKN1C* codifica un inhibidor de las cinasas dependientes de ciclinas de expresión exclusiva desde el alelo materno. Las mutaciones en este gen causan BWS y se asocian a la transmisión dominante del síndrome. Otro gen identificado es *KCNQ1,* expresado desde el alelo materno, que codifica varios transcritos.

En la patogénesis de BWS parecen estar implicados varios mecanismos principales: duplicaciones del alelo paterno, disomía uniparental, pérdida de impronta en la región de *IGF2* y mutaciones específicas en el alelo materno del gen *CDKN1C.* Estos dos últimos genes parece que son los que contribuyen mayoritariamente al fenotipo de BWS.

EPIGENÉTICA DEL CÁNCER

El cáncer es una enfermedad prototípica donde confluyen en su generación y progresión fenómenos genéticos y epigenéticos. Los tres niveles de control epigenético, la metilación del DNA, las modificaciones de las histonas y los micro-RNA, pueden contribuir a la enfermedad neoplásica. Existe un fenómeno dual en la metilación del DNA: hipometilación global del genoma, pero hipermetilación de islas CpG localizadas en los promotores de genes supresores de tumores (v. fig. 147-1).

HIPOMETILACIÓN DEL DNA EN TUMOROGÉNESIS

La demostración de que los niveles de metilación del DNA son inferiores en tumores humanos en comparación con los correspondientes tejidos normales fue una de las primeras alteraciones epigenéticas que se describieron en cáncer. Esta observación fue corroborada en estudios subsiguientes que demuestran que las células malignas tienen en su DNA un 20%-60% menos de 5-metilcitosina que sus respectivas células normales. Esta pérdida se debe principalmente a la hipometilación de las secuencias repetitivas del DNA, que suponen el 20%-30% del genoma humano, y la desmetilación de los genes (exones e intrones). El grado de hipometilación genómica del DNA aumenta con la evolución de la tumorogénesis. Una pregunta aún por contestar es cómo la hipometilación del DNA contribuye al origen de las células de cáncer. Por lo menos pueden ser invocados tres mecanismos: generación de inestabilidad cromosómica, reactivación de elementos tipo transposón y pérdida de impronta. La desmetilación del DNA puede favorecer la recombinación mitótica, lo que conduce a reordenamientos cromosómicos como pérdidas de heterocigosidad y traslocaciones. Además, la desmetilación del DNA a gran escala en secuencias centroméricas es común en tumores humanos y puede desempeñar un papel en la aneuploidía. La hipometilación del DNA de las células malignas puede también reactivar el DNA parásito intragenómico, como las repeticiones de secuencias *L1* y *Alu.* Estos y otros transposones previamente inactivos se pueden transcribir en estas circunstancias e incluso desplazar a otras regiones genómicas, en donde pueden interrumpir genes celulares normales.

La pérdida de grupos metilos del DNA puede afectar a genes inhibidos por impronta. El caso mejor estudiado se refiere a los efectos en el *locus H19/IGF-2* en el cromosoma 11p15 en ciertas neoplasias infantiles, como los tumores de Wilms, y a su papel como modificadores del riesgo a desarrollar tumores colorrectales. Finalmente, puesto que la mayoría de las regiones promotoras de los genes están ya desmetiladas en células normales, la hipometilación genómica no se asocia a sobreexpresión de oncogenes, como se pensó originalmente. Sin embargo, hay un subconjunto relativamente pequeño de islas CpG asociadas a genes con expresión específica de tejido o germinal que se metila normalmente en los tejidos somáticos que podrían desmetilarse y reexpresarse en células tumorales.

INACTIVACIÓN DE GENES SUPRESORES DE TUMORES POR HIPERMETILACIÓN DEL DNA

Los primeros estudios describieron áreas locales de hipermetilación del DNA en los tumores que estaban ausentes en los tejidos normales correspondientes, y un trabajo aislado describió la metilación de la isla CpG del gen supresor de tumores retinoblastoma (Rb) en un cáncer humano. Sin embargo, no fue hasta 1994 cuando la idea de la hipermetilación de islas CpG localizadas en promotores como mecanismo para inactivar los genes supresores de tumores fue elaborada completamente, como resultado del descubrimiento de este mecanismo en el gen de von Hippel-Lindau *(VHL).* El hallazgo de otros muchos genes supresores de tumores que experimentan metilación del DNA, como *p16INK4a, hLMLH1, BRCA1* y *p14ARF,* permitió demostrar que la hipermetilación de islas CpG del promotor de genes supresores de tumores es un paradigma del cáncer humano. Este mecanismo afecta a genes implicados en ciclo celular, reparación del DNA, destoxificación de carcinógenos, adhesión celular, apoptosis, angiogénesis y todas las vías consideradas importantes para el desarrollo del cáncer (tabla 147-2). Los perfiles de la hipermetilación de islas CpG son específicos para cada tipo de cáncer. A cada tipo de tumor se le puede ahora asignar un hipermetiloma del DNA que define esa neoplasia en particular, de una manera similar a los marcadores morfológicos, citogenéticos y genéticos. Este patrón cuidadosamente respetado de la inactivación epigenética es no solamente una característica de los tumores esporádicos, sino también de las neoplasias que aparecen en los síndromes de cáncer hereditario, donde incluso puede actuar como segundo fenómeno en el modelo de Knudson (fig. 147-3). La mayoría de estos hipermetilomas del DNA fueron descritos estudiando genes candidatos, pero las técnicas epigenómicas actuales sugieren que hay entre 100 y 500 promotores hipermetilados en las islas CpG en los tumores humanos.

CAMBIOS EN LAS MODIFICACIONES DE LAS HISTONAS EN CÁNCER HUMANO

Si bien la metilación del DNA es un marcador único, las modificaciones de las histonas ocurren en diversas proteínas de esta familia (H1, H2A, H2B, H3, H4). Existen distintas variantes de cada histona (H3.3, CenH3) y varios aminoácidos modificables en cada histona (lisina, arginina, serina), lo que implica diversos grupos químicos (metilo, acetilo, fosfato) y diversos grados de metilación (monometilación, dimetilación, trimetilación). Las combinaciones de las modificaciones de las histonas son numerosas. La hipermetilación de la isla CpG del promotor de los genes supresores de tumores está asociada

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 147-2 Genes supresores de tumores inactivados en cáncer humano por hipermetilación de islas CpG en la región promotora

GEN	ACTIVIDAD	*LOCUS*	TIPOS TUMORALES AFECTADOS	SÍNDROME FAMILIAR ASOCIADO CON RIESGO DE CÁNCER
hMLH1	Reparación de lesiones mínimas en el DNA	3p21.3	Colon, endometrio, estómago	Cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC)
BRCA1	Reparación de DNA y transcripción	17q21	Mama, ovario	Cáncer de mama y ovario
MGMT	Reparación de DNA	10q26	Glioma, colon, linfoma, pulmón	—
WRN	Reparación de DNA	8p12-p11.2	Colon, estómago, sarcoma	Síndrome de Werner (progeria)
p16INK4a	Inhibidor de cinasas dependientes de ciclo	9p21	Múltiples tipos	Cáncer de páncreas
p15INK4b	Inhibidor de cinasas dependientes de ciclo	9p21	Leucemia	No descrito
Rb	Inhibidor de ciclo celular	13q14	Retinoblastoma	Retinoblastoma
ER	Receptor de estrógenos	6q25.1	Mama	—
PR	Receptor de progesterona	11q22	Mama	—
AR	Receptor de andrógenos	Xq11	Próstata	—
PRLR	Receptor de prolactina	5p13-p12	Mama	—
TSHR	Receptor de hormona tiroestimulante	14q31	Tiroides	—
RARB2	Receptor B2 del ácido retinoico	3p24	Colon, pulmón, cabeza y cuello	—
CRBP1	Proteína de unión a retinol	3q21-q22	Colon, estómago, linfoma	—
RASSF1A	Efector de Ras	3p21.3	Múltiples tipos	—
NORE1A	Efector de Ras	1q32	Pulmón	—
GATA-4	Factor de transcripción	8p23-p22	Colon, estómago	—
GATA-5	Factor de transcripción	20q13	Colon, estómago	—
ID4	Factor de transcripción	6p22-p21.3	Leucemia, estómago	—
HIC-1	Factor de transcripción	17p13.3	Múltiples tipos	—
CDH1	E-cadherina, adhesión celular	16q22.1	Mama, estómago, leucemia	Cáncer de estómago
CDH13	H-cadherina, adhesión celular	16q24	Mama, pulmón	—
APC	Inhibidor de β-catenina	5q21	Tracto aerodigestivo	Poliposis familiar (FAP)
SFRP1	Proteína 1 secretada relacionada con Frizzled	8p12-p11	Colon	—
DKK-1	Inhibidor extracelular de Wnt	10q11.2	Colon	—
SOCS-1	Inhibidor de la vía JAK/STAT	16p13.13	Hígado, mieloma	—
DAPK	Proapoptótico	9q34.1	Linfoma, pulmón, colon	Leucemia linfocítica crónica
TMS1	Proapoptótico	16p11	Mama	—
HOXA9	Proteína homeobox	7p15-p14	Neuroblastoma	—
p14ARF	Inhibidor de MDM2	9p21	Colon, estómago, riñón	—
GSTP1	Conjugación de glutatión	11q13	Próstata, mama, riñón	—
p73	Homólogo de p53	1p36	Linfoma	—
LKB1/STK11	Serina/treonina cinasa	19p13.3	Colon, mama, pulmón	Síndrome de Peutz-Jeghers
VHL	Función ubiquitina-ligasa	3p25	Riñón, hemangioblastoma	Síndrome de von Hippel-Lindau
THBS-1	Trombospondina 1, antiangiogénica	15q15	Glioma	—
COX-2	Ciclooxigenasa 2	1q25	Colon, estómago	—
CHFR	Gen de control en estrés mitótico	12q24.33	Múltiples tipos	—
SYK	Tirosín-cinasa	9q22	Mama	—
HLTF	Remodelador de cromatina, familia SWI/SNF	3q25.1-q26.1	Múltiples tipos	—
SLC5A8	Transportador de sodio	12q23	Glioma, colon	—
EXT1	Síntesis de heparán-sulfato	8q24	Leucemia, piel	Múltiples exóstosis
SLIT2	Molécula guía en la formación de axones	4p15.2	Neuroblastoma, riñón	—
EMP3	Gen relacionado con la mielina	19q13.3	Glioma, neuroblastoma	—
LAMIN A/C	Filamento nuclear intermedio	1q21.2	Linfoma, leucemia	Síndrome de Werner atípico (progeria)

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

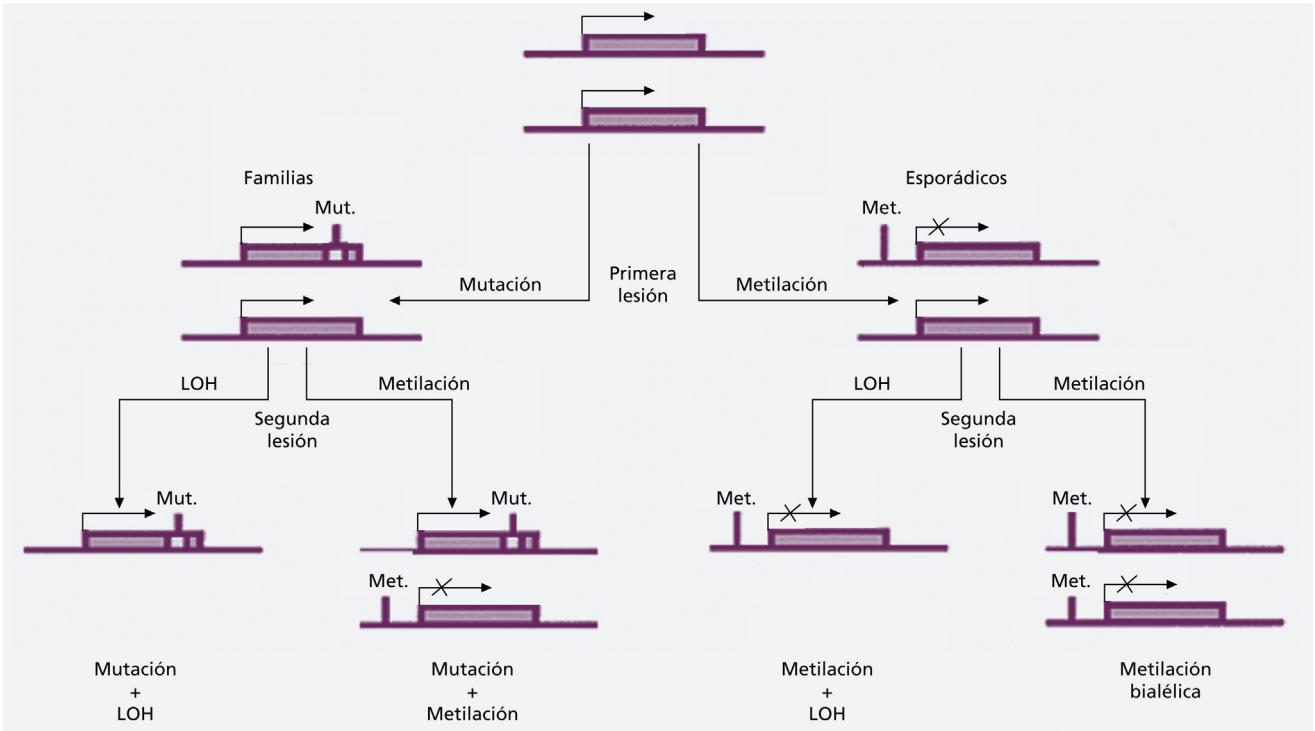


Figura 147-3 Patrones de metilación de genes supresores de tumores en neoplasias esporádicas y asociadas a síndromes familiares. LOH: pérdida de heterocigosidad; Met.: metilación; Mut.: mutación.

a un patrón de modificaciones de las histonas típico de un estado de cromatina «cerrado», tal como sucede con otros genes reprimidos con características de supresores de tumores como *p21WAF1.* Desde un punto de vista global, las modificaciones postraduccionales de la histona H4 exhiben una pérdida de formas monoacetiladas y trimetiladas en tumores humanos. Además, en tumores de la próstata, dos modificaciones de la histona H3 se han propuesto como marcadores de un mayor riesgo de recidiva del tumor.

DISRUPCIÓN DE MICRO-RNA

Los estudios recientes han demostrado que los perfiles de expresión de los miRNA son diferentes entre tejidos normales y tumores derivados de los mismos, así como entre diversos tipos del tumor. Es más, la disminución de subgrupos de miRNA es un hallazgo común de muchos de estos estudios, lo que implicaría que algunos de estos miRNA pueden actuar como genes supresores de tumores. Una explicación para la disminución de miRNA en tumores humanos sería un defecto en la regulación postranscripcional de los mismos o una alteración en las proteínas de unión a RNA que los estabilizan. Sin embargo, podrían estar implicados mecanismos aberrantes epigenéticos, especialmente la metilación de DNA en las regiones 5′ reguladoras de miRNA, con funciones inhibidoras de crecimiento, de forma similar a como se ha descrito en los genes supresores de tumores clásicos (*BRCA1, hMLH1, P16INK4a,* etc.).

ALTERACIONES DE LOS GENES EPIGENÉTICOS EN CÁNCER

Una de las demostraciones más claras del papel de las modificaciones epigenéticas en el origen del cáncer humano es la inactivación de los genes de la reparación del DNA por hipermetilación de la isla CpG del promotor. Cabe mencionar cuatro ejemplos: *hMLH1* (reparación de lesiones mínimas del DNA), *BRCA1* (reparación de doble cadena), *MGMT* (reparación de O6-metilguanina) y el gen del síndrome de Werner (helicasa y exonucleasa). En cada caso, el silenciamiento asociado a la metilación del DNA induce un defecto en la reparación del DNA que conduce a la formación de alteraciones genéticas como acontecimiento secundario, para empujar la célula hacia la tumorogénesis.

Recientemente se han descrito en células tumorales las primeras alteraciones genéticas que implican de manera directa a genes de la maquinaria de metilación de DNA (*DNMT3A* y *DNMT3B*) (fig. 147-4). En leucemias y sarcomas, está claro que una de las lesiones genéticas patognomónicas es la presencia de traslocaciones cromosómicas que generan proteínas aberrantes de fusión y afectan a genes que codifican para proteínas modificadoras de histonas, tales como acetiltransferasas (*CBP, MOZ* y *MORF*) y metiltransferasas (*MLL1, NSD1* y *NSD3*). En tumores sólidos se ha descrito la amplificación de genes miembros de la familia Polycomb (represores transcripcionales) como *EZH2* y *BMI1,* y la desmetilasa de histonas *JMJD2C/GASC1.* Finalmente, también existen alteraciones genéticas que inactivan los genes codificantes de la histona-desacetilasa HDAC2 y los factores remodeladores de cromatina HLTF, BRG1 y SWI/SNF5 en diversos tipos de tumores.

EPIGENÉTICA EN LA ASISTENCIA AL PACIENTE ONCOLÓGICO

El papel de la epigenética en el origen y la progresión del cáncer, especialmente los cambios de metilación del DNA y de modificación de histonas, cierra progresivamente la brecha entre el conocimiento biomédico y sus aplicaciones translacionales y clínicas. El uso de métodos de alta sensibilidad basados en PCR en los estudios de hipermetilación de islas CpG permite detectar la lesión epigenética en un entorno de células normales, y es posible diseñar estrategias moleculares más fáciles para su detección. Así, se ha propuesto que los marcadores de la hipermetilación del DNA pueden utilizarse como herramientas de diagnóstico complementarias, siendo factores pronósticos y predictivos de respuestas terapéuticas. Un ejemplo relevante que puede tener un impacto para uso diagnóstico a corto plazo es la hipermetilación del gen *GSTP1* (glutatión S transferasa P1) en cáncer de próstata. *GSTP1* está hipermetilado, y por tanto es informativo, en el 80%-90% de los casos del carcinoma de la próstata, donde podría ser una prueba complementaria excelente para distinguir entre los varones con altos niveles del antígeno prostático específico (PSA) y aquellos que presentan o no tumor. Los perfiles de metilación del DNA también permiten identificar el tumor primario desde donde se han producido las llamadas *metástasis de origen desconocido,* un cuadro clínico que comporta muy mal pronóstico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

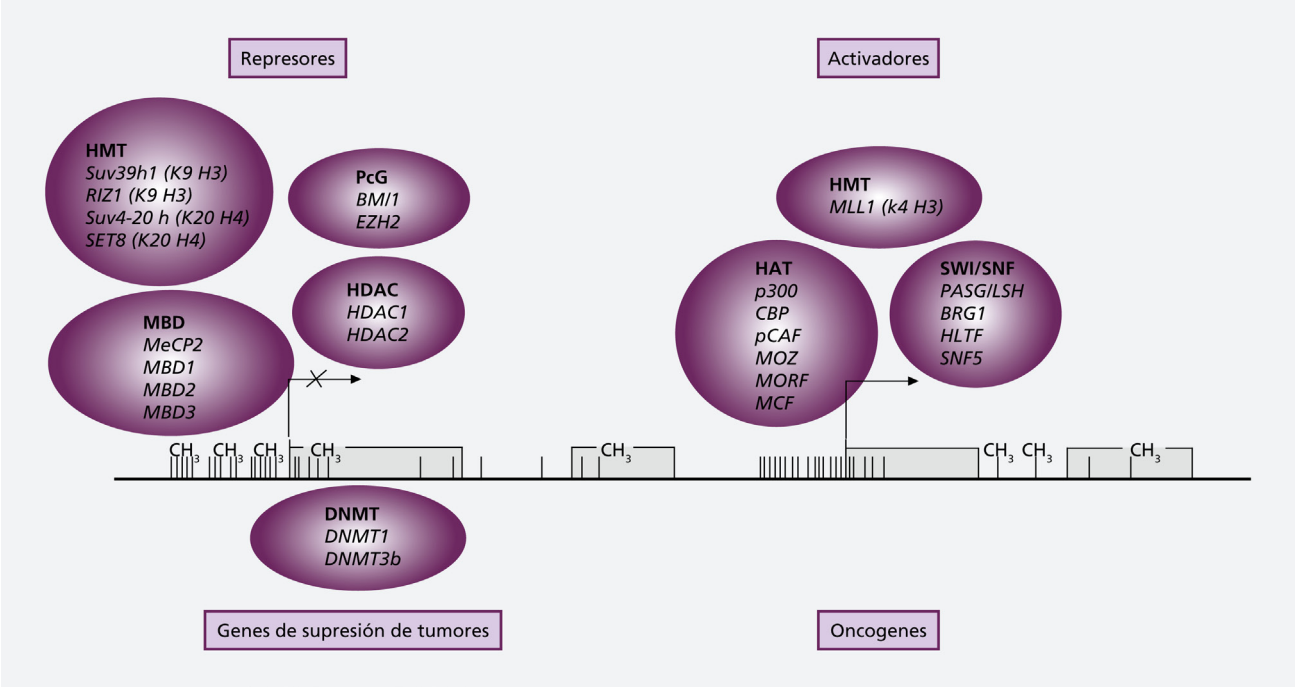


Figura 147-4 Genes epigenéticos implicados en la inactivación de genes supresores de tumores y la activación de oncogenes. DNMT: DNA metiltransferasas; HAT: histona-acetiltransferasas; HDAC: histona-desacetilasas; HMT: histona-metiltransferasas; MBD: proteínas de unión al DNA metilado; PcG: proteínas Polycomb; SWI/SNF: proteínas de remodelación de cromatina.

La hipermetilación de los genes supresores de tumores puede también ser un marcador de pronóstico. Los dendrogramas pronósticos usan una combinación de marcadores hipermetilados, similares a los usados en los análisis de *microarrays* de expresión. Estos perfiles epigenómicos son complementarios a los perfiles de expresión génica, pero tienen la ventaja de que pueden estudiarse utilizando DNA extraído del material archivado en los servicios de anatomía patológica. Finalmente, la hipermetilación de genes particulares se podía utilizar como predictor de la respuesta a las terapias del cáncer; el mejor ejemplo es proporcionado por la hipermetilación del gen *MGMT,* el mejor predictor independiente de la respuesta a carmustina y temozolomida en gliomas. Recientemente, la hipermetilación del gen *BRCA1* también se ha propuesto como predictiva de buena respuesta a los fármacos inhibidores de PARP y agentes que dañen el DNA.

TERAPIA EPIGENÉTICA DEL CÁNCER

Una diferencia esencial entre la epigenética y la genética del cáncer es que los cambios de la modificación de metilación y de histonas de DNA son reversibles: es posible reactivar genes supresores de tumores hipermetilados inactivos empleando fármacos adecuados, de tal modo que recuperen sus funciones de inhibición del crecimiento neoplásico. La agencia reguladora de los medicamentos estadounidense, *Food and Drug Administration* (FDA), ha aprobado el uso de dos agentes desmetilantes del DNA, 5-azacitidina (Vidaza) y 5-aza-2'-desoxicitidina (Decitabine), como tratamientos para el síndrome mielodisplásico y ciertas leucemias. Los inhibidores de desacetilasas de histonas son otro grupo prometedor de agentes para la terapia epigenética del cáncer, dado que pueden inducir la diferenciación, la detención del ciclo celular y la apoptosis. Un mecanismo probable de acción de los inhibidores de HDAC es la reactivación transcripcional de genes inactivos con efectos antiproliferativos, tales como *p21WAF1.* Muchos ensayos clínicos indican que los inhibidores de HDAC parecen ser bien tolerados. Los primeros fármacos de este tipo, SAHA (Zolinza) y MGCD0103, han sido aprobados por la FDA para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T y del linfoma de Hodgkin, respectivamente. Están también en desarrollo fármacos inhibidores de las histona-metiltransferasas e inhibidores de los dominios «bromo» que se unen a histonas acetiladas.

OTRAS ENFERMEDADES CON COMPONENTE EPIGENÉTICO

EPIGENÉTICA EN INMUNOLOGÍA, CARDIOLOGÍA, NEUROLOGÍA Y ENFERMEDADES METABÓLICAS

Si la enfermedad oncológica ha sido la punta de lanza para la irrupción de la epigenética en la patología, otras enfermedades comparten dichas alteraciones. La metilación del DNA también ocupa un lugar en la encrucijada de muchos caminos en inmunología, lo que proporciona una comprensión más clara de la red molecular del sistema inmunitario. Las enfermedades autoinmunes clásicas, como lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide, están caracterizadas por una hipometilación genómica masiva que desenmascararía muchos autoantígenos. Este fenómeno es altamente evocador de la desmetilación global observada en el DNA de las células de cáncer, comparado con sus correspondientes tejidos normales. Otros ejemplos son también dignos de mencionar, como el control epigenético propuesto para los genes de grupos sanguíneos ABO y el silenciamiento de los antígenos de histocompatibilidad humanos de la clase I (HLA). La familia de genes *MAGE* proporciona otro ejemplo ilustrativo de la inmunorrespuesta mediada por la metilación de DNA. Estos genes no se expresan en células normales porque sus islas CpG están hipermetiladas. Sin embargo, en la transformación maligna, las islas se desmetilan e inducen la expresión de estos genes, con el resultado de que sus productos son reconocidos como antígenos específicos de tumor por los linfocitos citolíticos T. Los patrones aberrantes de la metilación del DNA van más allá de los campos de la oncología y de la inmunología, abarcando una amplia gama de campos del conocimiento biomédico y científico. En neurología, por ejemplo, sorprendió el descubrimiento de que las mutaciones en la línea germinal en la proteína que se une al DNA metilado, llamada *MECP2*, causaban el síndrome de Rett, responsable de retraso mental en mujeres. Ello conduce a preguntarse sobre cuántas alteraciones en la metilación del DNA son la base de otras enfermedades neurológicas frecuentes, tales como la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer. En este sentido, estudios recientes muestran que existe una inactivación específica por hipermetilación del DNA de ciertos genes en el córtex

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

frontal, el hipocampo y otras regiones del cerebro afectadas en los trastornos neurodegenerativos.

Además, los cambios de metilación del DNA también están implicados en enfermedades cardiovasculares, la causa de muerte más importante en los países occidentales. Se ha descrito una hipermetilación aberrante de islas CpG en lesiones ateroscleróticas. Las variantes genéticas de las enzimas implicadas en el metabolismo de los grupos químicos metilo y acetilo, que se incorporarán al DNA y las histonas, y los factores dietéticos pueden ser importantes para otras enfermedades. Por ejemplo, las dietas deficientes en donantes del grupo metilo, como colina y metionina, o en coenzimas del metabolismo del grupo metilo, como folato y vitamina B_{12}, alteran los valores de *S*-adenosil-metionina (SAM), el donante universal de grupos metilos, para causar hipometilación del DNA. Otro ejemplo es una variante genética del gen de la metilenotetrahidrofolato reductasa (alelo *MTHFR*-677T), que se asocia a valores constitutivamente bajos de 5-metilcitosina. Este alelo también se ha asociado a defectos del cierre del tubo neural y a la enfermedad vascular. Con respecto a tumores humanos, se ha sugerido que las variantes de MTHFR modulan el riesgo de cáncer. Un caso similar se da con el de la metionina sintasa; la deficiencia de esta enzima causa anemia megaloblástica con o sin discapacidad intelectual, pudiendo aparecer también alteraciones en la metilación del DNA.

SÍNDROMES GENÉTICOS QUE AFECTAN A GENES EPIGENÉTICOS

Un número creciente de síndromes genéticos ha contribuido a definir la función de los componentes de la cromatina y de las enzimas que la modifican. Se pueden dividir en síndromes que afectan a la remodelación de la cromatina, el establecimiento y reconocimiento de la metilación del DNA, y las modificaciones de las histonas.

Remodelación de cromatina

Síndrome de α-talasemia y retraso mental ligado al cromosoma X (ATR-X) (OMIM 301040)

Está asociado a discapacidad intelectual grave, microcefalia, facies característica, anomalías genitales y anemia talasémica. El síndrome de ATR-X es debido a un defecto en el gen *ATRX,* un miembro de la familia SNF2 de helicasas/ATPasas, que actúan como motores moleculares en la remodelación de la cromatina mediante la hidrólisis del ATP.

Síndrome de CHARGE (OMIM 214800)

Las siglas CHARGE definen las características más comunes de esta condición: coloboma, cardiopatía, atresia de las coanas, retraso del crecimiento y desarrollo, hipoplasia genital, anomalías en el oído y/o sordera. La incidencia aproximada es de 1:10 000 y los casos son generalmente esporádicos. Se debe a deleciones o mutaciones puntuales en el gen *CHD7,* un miembro de las helicasas de DNA con cromodominio (CHD), que actúa como una ATPasa parecida a SNF2, en la regulación de la estructura de la cromatina y la expresión génica.

Síndrome de Cockayne B (CSB) (OMIM 133540)

El CSB es un trastorno autosómico recesivo que consiste en fotosensibilidad de la piel, cabello seco fino, aspecto prematuramente envejecido, sordera y retinopatía. El CSB está causado por mutaciones en *ERCC6,* un gen de reparación del DNA por escisión de nucleótidos (NER), lesiones causadas por la irradiación ultravioleta. *ERCC6* posee también actividad en la remodelación de nucleosomas.

Síndrome de Schimke o displasia inmunoósea (SIOD) (OMIM 242900)

Es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por displasia espondiloepifisaria, disfunción renal, pigmentación cutánea aberrante, isquemia cerebral episódica e inmunodeficiencia de células T. Se asocia a las mutaciones en *SWI/SNF2,* un remodelador de nucleosomas y, por tanto, de la cromatina.

Establecimiento y reconocimiento de la metilación del DNA

Síndrome de inmunodeficiencia, inestabilidad centromérica y anomalías faciales (ICF) (OMIM 242860)

El ICF es una condición autosómica recesiva rara caracterizada por facies inusual y susceptibilidad a infecciones recurrentes. En el cariotipo de linfocitos de un individuo afecto se aprecian una descondensación e inestabilidad en la heterocromatina pericentromérica de los cromosomas 1 y 16 que son diagnósticas, inducibles al tratar las células con agentes desmetilantes. En aproximadamente el 40% de los casos de ICF se detectan mutaciones en el gen de la DNA metiltransferasa 3B del DNA, *DNMT3B,* que está implicada en la metilación *de novo* del DNA. La etiología del síndrome de ICF es desconocida en el otro 60% de casos y no parece implicar a otra *de novo* DNA-metiltransferasa conocida *(DNMT3A).*

Síndrome de Rett (RTT, OMIM 312750)

Es un trastorno neurológico grave que afecta a mujeres con una incidencia de aproximadamente 1:15 000. Generalmente no hay problemas en el nacimiento, y el cuadro clínico aparece en la niñez temprana (6-18 meses), con una pérdida progresiva de función intelectual y motora, retraso del crecimiento, movimientos estereotípicos de las manos, disfunción del sistema nervioso autónomo y características autísticas. Se asocia a mutaciones en el gen *MECP2* en el cromosoma X (Xq28), que codifica una proteína de unión a DNA metilado. El patrón de inactivación del cromosoma X en mujeres con RTT es al azar y generalmente equilibrado. Sesgos del mismo marcan la gravedad de la enfermedad. El RTT clásico en varones es muy raro y se asocia a mosaicismo. Recientemente se ha demostrado que las mutaciones en el gen ligado al cromosoma X de la proteína parecida a la cinasa dependiente de ciclina 5 *(CDKL5)* dan lugar a cuadros similares al RTT. MECP2, por su unión al dinucleótido CpG metilado, reprime la expresión génica y puede regular el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF), genes del cromosoma X metilados y genes con impronta.

Modificación de las histonas

Síndrome de Coffin-Lowry (CLS) (OMIM 303600)

El CLS es una forma de retraso mental severo, asociado a facies característica, y está ligado al cromosoma X. Se asocia a mutaciones en el gen que codifica la cinasa 2 de la proteína S6 del ribosoma *(RSK2).* El patrón de las mutaciones encontradas y el fenotipo consiguiente son consistentes con la pérdida de función. *RSK2* es responsable en parte de fosforilar la histona H3.

Síndrome de Rubinstein-Taybi (RSTS) (OMIM 180849)

El RSTS se presenta en 1/125 000 de nacimientos. Los individuos afectados tienen retraso mental asociado a defectos cardíacos, pulgares anchos y facies característica, así como un riesgo incrementado de formación de tumores infantiles originados en la cresta neural. En el RSTS se observan mutaciones o deleciones en un alelo del coactivador transcripcional CREBBP *(CBP)* o en el gen *EP300,* ambos codificantes de acetiltransferasas de histonas.

Síndrome de Sotos (OMIM 117550)

El síndrome de Sotos es un cuadro autosómico dominante que ocurre generalmente de forma esporádica y está caracterizado por crecimiento excesivo prenatal y posnatal, edad ósea avanzada, aspecto facial característico, macrocefalia y dificultades leves en el aprendizaje. Los pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar tumores derivados de la cresta neural, especialmente teratomas sacrococcígeos y algunas neoplasias hematológicas. El gen causante de la enfermedad, *NSD1,* codifica una metiltransferasa de histonas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Azad N, Zahnow CA, Rudin CM, Baylin SB. The future of epigenetic therapy in solid tumours-lessons from the past. Nat Rev Clin Oncol 2013;10:256-66.

Esteller M. Epigenetics in cancer. N Engl J Med 2008;358:1148-59.

Feinberg AP. Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease. Nature 2007;447:433-40.

Heyn H, Esteller M. DNA methylation profiling in the clinic: applications and challenges. Nat Rev Genet 2012;13:679-92.

Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. Cell 2007;128:693-705.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES MONOGÉNICAS RARAS

Capítulo 148

F. Palau Martínez

ENFERMEDADES RARAS: CONCEPTOS

Los términos *enfermedades raras, enfermedades minoritarias* y *enfermedades poco frecuentes* hacen referencia a los trastornos patológicos que se presentan con baja frecuencia en las poblaciones humanas en general, con una estimación de una prevalencia menor de 5 casos por cada 10 000 habitantes en la Unión Europea. Sin embargo, conviene extender más allá de las cifras lo que se pretende decir al nombrar un conjunto amplio de entidades nosológicas como enfermedades raras (ER) e indicar qué relación tienen con las enfermedades genéticas y muy especialmente con las enfermedades monogénicas y los distintos patrones de herencia, mendeliana y no mendeliana.

ELEMENTOS PARA UN MARCO CONCEPTUAL DE LAS ENFERMEDADES RARAS

Aparte de su baja prevalencia, las ER muestran otros aspectos que, sin ser estrictamente específicos de las mismas, es frecuente encontrar en ellas y que ayudan a caracterizarlas en su conjunto. A modo de ejemplo cabe reseñar su presentación en cualquier edad de la vida (transversalidad) y la complejidad fisiopatológica de muchas de estas enfermedades. A continuación se detallan los elementos sobre los que se plantea un marco conceptual para las ER como un paradigma emergente, relativamente nuevo, de la medicina y de la atención sanitaria del siglo XXI.

Componente de salud pública

El concepto de enfermedades raras eleva un conjunto de trastornos, vistos aisladamente o agrupados (p. ej., distrofia muscular de Duchenne frente a distrofias musculares y a enfermedades neuromusculares), a la categoría de problema de salud pública que afecta a un gran número de enfermedades (en la base de datos *Orphanet,* el total de ER reconocidas con número ORPHA asignado es de 5833, http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES; acceso el 31 de mayo de 2015). La esclerodermia o la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, con una prevalencia en el extremo alto de la definición de ER, esto es, 4,2 y 2,8 afectados por cada 10 000 habitantes, respectivamente, no se consideran *per se* un problema de salud pública que afecte a un colectivo amplio de la población. Sin embargo, la afectación de en torno a 3 000 000 de personas con problemas de salud compartidos (y otros muchos no compartidos) en una población como la española tomada en su globalidad es una cuestión que requiere una aproximación sanitaria y científica desde los supuestos de la salud pública. Este hecho se ha explicado como paradoja de la rareza. Se necesita conocer la extensión en la población de las ER, tener datos fiables acerca de la epidemiología de estas enfermedades y disponer de registros de las mismas que ofrezcan información de la carga poblacional que suponen en su conjunto y para cada una de ellas.

Historia natural: diversidad y heterogeneidad

En un conjunto de afecciones tan amplio como el de las ER, la diversidad es una característica intrínseca. La naturaleza de los procesos varía desde enfermedades que afectan a un único sistema orgánico hasta enfermedades que son multisistémicas. Así sucede en la retinosis pigmentaria y en el conjunto de distrofias retinianas, donde el órgano diana es el ojo y los pacientes sufren un trastorno sensorial, o en las distrofias musculares, en las que el músculo esquelético es la estructura afectada y ocasiona problemas motores. Por otra parte, en enfermedades metabólicas como la enfermedad de Gaucher, un trastorno que afecta a diversos órganos como el sistema hematopoyético, el sistema nervioso y los huesos, o en las enfermedades autoinmunes sistémicas como el lupus eritematoso o la esclerodermia, existen varios órganos involucrados.
La heterogeneidad de estas enfermedades se manifiesta en distintos perfiles de su historia natural, lo cual condiciona la actuación clínica y preventiva de los servicios de salud. Estos perfiles hacen referencia a las causas de la enfermedad (etiología), la edad de aparición y el desarrollo temporal de la enfermedad (cronobiología), la expresión clínica (semiología y fisiopatología) y el grado de afección (gravedad y pronóstico). Evidentemente, los perfiles de la historia natural son muy diversos y varían de una enfermedad a otra, de un enfermo a otro.

Atención integral y multidisciplinar

Una ER suele ser crónica e incapacitante. En muchas ocasiones, el paciente con este tipo de enfermedades necesita una atención que va más allá de la asistencia clínica específica que se le ofrece desde un servicio especializado. Esta atención se debe plantear en un contexto global en el que participa el pediatra o el médico de familia en atención primaria, el especialista o especialistas que entienden de los problemas clínicos específicos del enfermo, la atención de enfermería y fisioterápica, los servicios sociales y el apoyo psicológico. Esta atención integral requiere para muchos pacientes, especialmente aquellos en los que la enfermedad afecta a varios órganos o sistemas, un acercamiento desde múltiples perspectivas, con la participación de diversos especialistas con una coordinación única que los incorpore en un circuito de atención integral e integrado. Esta atención ha de tener en cuenta la transición niño-adolescente-adulto.

Componente sociosanitario

Muchas ER suponen un alto grado de dependencia y carga social, sanitaria y económica. Esto no es algo particular de las ER, aunque son aspectos específicos de las mismas y les confieren cierto grado de particularidad. En gran medida, tiene que ver con el hecho de que muchas de estas enfermedades muestran los primeros síntomas en la infancia o la adolescencia, lo que conlleva que la carga familiar y social sea prácticamente de por vida. En las ER de inicio en la edad pediátrica, la invalidez o la discapacidad física o psíquica aparecen pronto en la biografía del individuo, por lo que su historia vital se ve afectada desde muy temprano. Esto implica que la acción sanitaria, social, escolar y laboral debe ejercerse en un período extenso de la vida y requiere acciones planificadas a largo plazo y de un modo continuo y continuado en el tiempo.

Herencia genética

Se estima que el 80% de las ER son genéticas, mayoritariamente monogénicas, y siguen las leyes de la herencia mendeliana. Ello significa que la causa primera subyace en una mutación genética en los casos autosómicos dominantes, ligados al cromosoma X y mitocondriales, y dos mutaciones en los casos autosómicos recesivos. Un hecho propio de estas enfermedades es, por tanto, que los individuos enfermos muestran la expresión clínica de mutaciones nocivas que son compartidas por el conjunto de la población. Resulta especialmente evidente para las mutaciones recesivas. Tales mutaciones no son algo propio y único de los enfermos, sino que están compartidas con un subconjunto de individuos de la población a partir del momento en que la mutación penetró y se fijó en la misma (fig. 148-1). La carga génica del conjunto de estas enfermedades es compartida por todos los individuos que forman parte de una población determinada.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

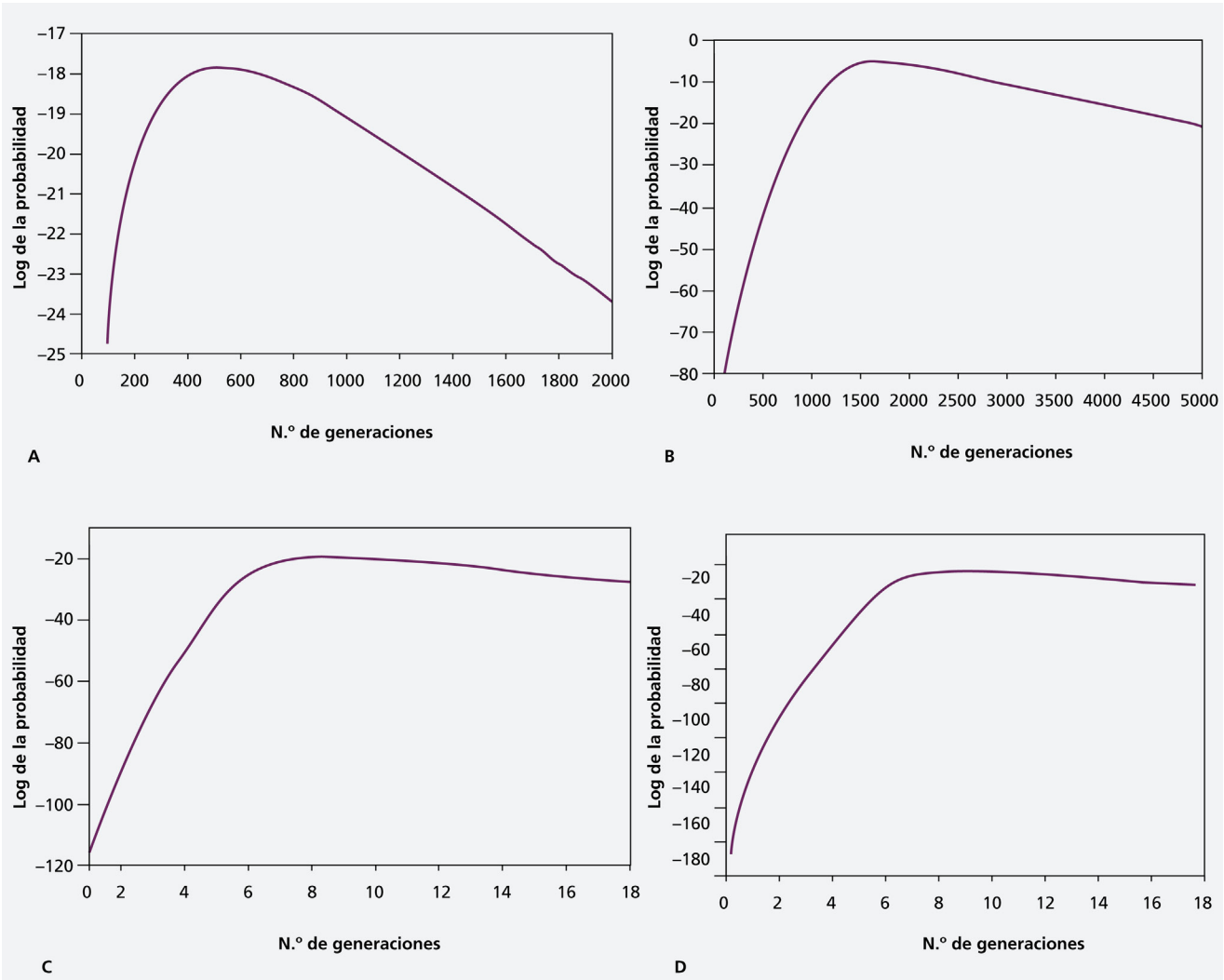


Figura 148-1 Datación alélica de mutaciones en la población española con el programa BDMC21 v2.1 basado en la variación en distintos individuos enfermos de alelos de marcadores y/o haplotipos ligados al gen en cuestión. El valor máximo alcanzado se toma como edad probable en número de generaciones, con un intervalo de confianza. Se observa que algunas mutaciones son muy antiguas y otras, asociadas a la etnia gitana, son relativamente recientes. **A.** Expansión mutante del triplete CAG en la enfermedad de Huntington, autosómica dominante, en población valenciana (1 generación = 20 años): origen aproximado hace 500 generaciones, con unos límites estimados entre 4700 y 10 000 años (neolítico). **B.** Mutación p.Q163X en el gen *GDAP1* que causa las variantes fenotípicas de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth CMT4A y ARCMT2K, autosómicas recesivas (1 generación = 20 años): la datación sitúa el origen o llegada a la península Ibérica hace 1650 generaciones, 33 000 años (paleolítico superior). **C.** Mutación p.1109X en el gen *SH3TC2* responsable de la forma CMT4C desmielinizante de la neuropatía de Charcot-Marie-Tooth en población gitana, autosómica recesiva (1 generación = 25 años): la datación ubica la llegada de esta mutación a España a finales del siglo XVIII. **D.** Mutación g.9712G > C del gen *HK1* relacionado con la forma CMT4G o Russe de neuropatía de Charcot-Marie-Tooth en población gitana: la mutación penetró en nuestro país hace aproximadamente 250 años. Las mutaciones forman parte del acervo genético compartido por la población general o por subpoblaciones.

Riesgo de recurrencia de una enfermedad genética en las familias

Una característica propia de las enfermedades monogénicas es el riesgo de recurrencia familiar, variable según el tipo de herencia, pero siempre elevado, que puede oscilar entre el 25% y el 50%. En algunos casos, como son las malformaciones o defectos congénitos que tienen un componente genético no mendeliano, este riesgo de recurrencia es menor y, aunque en muchas ocasiones no se puede establecer bien, los datos empíricos que se conocen indican que, sin ser tan alto como el riesgo mendeliano, aún es mayor que el de la población general.

Dispersión geográfica

La distribución de los enfermos y las familias por una geografía amplia es un fenómeno intrínseco a las ER. La distribución aleatoria hace que pueda haber casos en cualquier lugar, ya sea un medio urbano o rural, sin que se concentren en ningún área concreta excepto en aquellas circunstancias en que exista un aislamiento de una población que haya supuesto un cuello de botella y efecto fundador para las mutaciones que causan una enfermedad, con el consiguiente aumento de la tasa de portadores en dicha población. Esta dispersión por la geografía hace que no sea fácil implementar actuaciones específicas orientadas a estas enfermedades por parte de la sanidad pública, especialmente en el medio rural. Esta situación, junto a la escasa información en general y en el medio sanitario en particular, hace que las personas afectadas y sus familias se sientan solas y aisladas.

Oportunidades de tratamiento y desarrollo de terapias

Las opciones terapéuticas son, en general, escasas y poco eficaces. El desarrollo de nuevas terapias y fármacos para estas enfermedades requiere esfuerzos dirigidos desde las administraciones públicas hacia el sector productivo biofarmacéutico que hagan atractivos la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

investigación y el desarrollo de medicamentos para las ER. En este sentido están orientadas las políticas sobre medicamentos huérfanos, entendidos como aquellos de cualquier índole (fármacos, terapia génica, terapia celular) orientados expresamente a tratar las ER. El desarrollo de medicamentos huérfanos presenta aspectos y complicaciones propios que conviene destacar; el mayor desafío es la obtención de evidencia suficiente sobre la efectividad y la seguridad de estos fármacos o terapias. En los ensayos clínicos cabe detectar varios problemas: disponibilidad e interés por parte de investigadores clínicos, financiación de los mismos y, sobre todo, reclutamiento de pacientes con diagnóstico correcto y en un número adecuado. A pesar de todas estas cuestiones, mediante el estudio de su fisiopatología molecular, las ER constituyen un modelo clínico para la investigación de dianas terapéuticas de interés no sólo para las propias ER, sino también para las enfermedades comunes en la que puedan participar procesos moleculares idénticos y relacionados con ellas.

ENFERMEDADES MONOGÉNICAS: ENTRE LA HERENCIA Y LA COMPLEJIDAD

Son enfermedades en las que hay una relación directa entre las mutaciones en un gen concreto y un fenotipo clínico específico, aunque la fisiopatología celular y general subyacente a los fenotipos es compleja. De hecho, un amplio número de las enfermedades monogénicas muestran heterogeneidad genética, de modo que son varios genes y vías biológicas los que subyacen a la expresión clínica de un fenotipo común o entidad nosológica reconocida. Entender esta complejidad de las enfermedades monogénicas y su relación con los aspectos médicos exige conocer el patrón de herencia y las bases genéticas, moleculares y celulares que explican los mecanismos de acción de las proteínas, los cambios funcionales introducidos por las mutaciones y las vías biológicas involucradas en el proceso.

La herencia y la expresión fenotípica están relacionadas por la variación genética (genotipo) y la variación del genoma con los distintos polimorfismos que se encuentran en el mismo, ya sean de nucleótido sencillo (SNP) o repeticiones de trinucleótidos (ambos alteran la secuencia del DNA) o variaciones del número de copias (CNV) que alteran la propia arquitectura del genoma. Los aspectos genéticos y genómicos que afectan la expresión clínica de una enfermedad tienen que ver con la heterogeneidad alélica (un número variable de alelos o mutaciones alélicas en un gen), el tipo de mutación, la heterogeneidad de *locus*, los genes modificadores o epistásicos y los elementos funcionales en el genoma no codificante que participan en la regulación génica.

La complejidad también subyace en el número de enfermedades/fenotipos monogénicos que se han descrito en la bibliografía. Con fecha 31 de mayo de 2015, el número total de entradas del *Online Mendelian Inheritance of Man* (OMIM; http://omim.org/) por fenotipos era de 7940, de los cuales 4453 correspondían a fenotipos con base molecular conocida, 1660 a fenotipos o *loci* mendelianos de base molecular desconocida y 1827 a la categoría de «otros», principalmente fenotipos con sospecha de base mendeliana.

A continuación se exponen varias características de diversas enfermedades genéticas como representación de algunos de los aspectos que se han desarrollado anteriormente, especialmente el tipo de herencia mendeliana o monogénica.

ENFERMEDADES AUTOSÓMICAS RECESIVAS

HEMOGLOBINOPATÍAS: MODELO DE PATOLOGÍA MOLECULAR

Las mutaciones en los genes de las hemoglobinas humanas (Hb) están entre las causas más frecuentes de enfermedad genética en el mundo y representan una alta tasa de morbilidad. Los genes de las hemoglobinas fueron los primeros en clonarse y caracterizarse; por esa razón, la patología molecular ha tomado sus principios y muchos ejemplos a partir de los cambios que se han encontrado en pacientes afectados por una hemoglobinopatía. En estas enfermedades se ejemplifican muchos mecanismos patogénicos posibles: efectos de dosis génica por deleción, mutaciones puntuales o genes quiméricos por mecanismos de recombinación homóloga. Las hemoglobinas humanas son proteínas tetraméricas formadas por cuatro subunidades. Su composición precisa responde a las necesidades de adaptación a los requerimientos de oxígeno durante el desarrollo. La HbA adulta está compuesta por dos cadenas α y dos cadenas β ($\alpha_2\beta_2$). El gen que codifica para las cadenas α se localiza en el cromosoma 16p y el de las cadenas β se encuentra en el cromosoma 11p, y se expresan de forma diferencial durante el desarrollo ontogénico con respecto a otros genes de Hb. Las alteraciones moleculares que afectan a la HbA incluyen las variantes estructurales, las talasemias y la persistencia hereditaria de Hb fetal. La mayoría de las variantes estructurales causan cambios en la estabilidad del tetrámero de Hb, para hacerlo inestable o más rígido, y se expresan con un fenotipo de anemia hemolítica. Las variantes estructurales de la Hb más frecuentes son HbS, responsable de la anemia falciforme, y HbC (tabla 148-1). Otras variantes se asocian a una alteración en el transporte de oxígeno.

Las talasemias son el resultado de un desequilibrio de las cantidades relativas de las cadenas α y β debido a la disminución de la síntesis de una o más cadenas de α-globina (α-talasemias) (tabla 148-2) o de β-globina (β-talasemias).

Tabla 148-1 Mutaciones más frecuentes en el gen de la β-globina

NOMBRE	SUSTITUCIÓN DE NUCLEÓTIDO	CAMBIO DE AMINOÁCIDO	HERENCIA	EFECTO FISIOPATOLÓGICO
HbS	GAG > GTC	E6V (Glu6Val)	AR	La HbS desoxigenada polimeriza y produce drepanocitosis, oclusión vascular y hemólisis
HbC	GAG > AAG	E6K (Glu6Lys)	AR	La HbC oxigenada tiende a cristalizar y produce hemólisis leve
HbE	GAG > AAG	E26K (Glu26Lys)	AR	Hb anómala y reducción en la síntesis, que conlleva una talasemia leve

AR: herencia autosómica recesiva.

Tabla 148-2 Fenotipos clínicos de los genotipos de las α-talasemias

CONDICIÓN CLÍNICA	N.° DE GENES α FUNCIONALES	GENOTIPO	PRODUCCIÓN DE CADENAS α
Normal	4	αα/αα	100%
Portador silente	3	αα/α−	75%
Rasgo α-talasémico (anemia leve, macrocitosis)	2	αα/−−	50%
Enfermedad HbH (β4) (anemia hemolítica moderada/grave)	1	α−/−−	25%
Hydrops fetalis o α-talasemia homocigota (Hb de Bart, γ4)	0	−−/−−	0%

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS: DEFECTOS ENZIMÁTICOS Y TERAPIAS

Las enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) constituyen un grupo muy amplio de más de 600 enfermedades catalogadas, en las que subyace un defecto enzimático. Las enzimas son los catalizadores naturales de las reacciones biológicas. Aunque hay algunos RNA catalíticos, la mayoría de las enzimas son proteínas. Las EMH afectan a todos los componentes y vías del metabolismo, entre ellos hidratos de carbono, lípidos, aminoácidos, ácidos orgánicos, nucleótidos (purinas y pirimidinas), metales, transportadores y enzimas que actúan en orgánulos específicos como los lisosomas y los peroxisomas, lo que condiciona enfermedades de depósito de moléculas complejas, o con afectación de las mitocondrias en las que tiene lugar el metabolismo energético.
Un grupo muy relevante de estos trastornos es el formado por las enfermedades de depósito lisosómico, que se caracterizan por la incapacidad de degradar las macromoléculas procedentes del recambio celular debido al déficit de una enzima (en algunos casos, por fallo en proteínas implicadas en la biosíntesis de los lisosomas). Según las moléculas complejas que se acumulan por las deficiencias de las hidrolasas lisosómicas se puede hablar de esfingolipidosis (p. ej., enfermedad de Tay-Sachs o gangliosidosis GM-2, enfermedad de Gaucher), lipidosis (p. ej., enfermedad de Niemann-Pick), mucolipidosis o mucopolisacaridosis (MPS) (p. ej., síndrome de Hunler o MPS I, síndrome de Hunter o MPS II, síndrome de Sanfilippo o MPS III). La mayoría de estos trastornos son autosómicos recesivos, aunque las MPS I (síndromes de Hurler, Scheie y Hurler-Scheie) y la enfermedad de Fabry se heredan como carácter ligado al cromosoma X.
Aunque en un sentido reduccionista, las EMH constituyen el ejemplo del concepto clásico de un gen-una enzima, lo cierto es que se trata de enfermedades complejas. También son enfermedades para las que se han desarrollado nuevas terapias que han cambiado su curso y su pronóstico. La enfermedad de Gaucher sirve como ejemplo. Esta enfermedad está causada por mutaciones en el gen *GBA* que codifica la enzima β-glucocerebrosidasa, cuyo defecto conduce al acúmulo de glucocerebrósido en hígado y bazo o en cerebro. Se reconocen tres formas clínicas de enfermedad de Gaucher: variante crónica o tipo 1, sin afección neurológica, variante aguda neuronopática infantil o tipo 2 y variante subaguda neuronopática juvenil o tipo 3. La enfermedad de Gaucher es actualmente un paradigma de enfermedad genética con tratamiento enzimático sustitutivo de la enzima defectuosa. El uso de enzima recombinante de la glucocerebrosidasa se aprobó en Europa en 1998 para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher del adulto y pediátrico con diagnóstico confirmado de variante de tipo 1. En 2003 se aprobó para el tratamiento de las formas no neuronopáticas de tipo 3. No obstante, la β-glucocerebrosidasa no penetra en el sistema nervioso central ni en los huesos, por lo que no previene las crisis óseas, y en las variantes neuronopáticas el deterioro neurológico se desarrolla inexorablemente. Por ello, se manejan aproximaciones terapéuticas diferentes como el tratamiento con un inhibidor reversible (Miglustat) de la glucosilceramida-sintasa, enzima que cataliza la síntesis del glucocerebrósido, sustrato acumulado en la enfermedad. Su inhibición produce reducción del sustrato y, por tanto, disminución del depósito del material no degradado.

FIBROSIS QUÍSTICA: EXPRESIVIDAD CLÍNICA Y GENES MODIFICADORES

La causa de la fibrosis quística (FQ) es la mutación en *CFTR,* el primer gen aislado mediante la estrategia de cartografiado por ligamiento genético y clonación posicional. *CFTR* es un gen de 250 kb con 27 exones que codifica la proteína CFTR (canal de 170 kDa regulador del Cl^- y de la conductancia transmembrana), localizada en la membrana apical de las células epiteliales. El fallo en el transporte del Cl^- es el defecto fundamental en los epitelios pulmonares y pancreáticos. Los pacientes con FQ manifiestan la enfermedad en pulmones, páncreas, intestino, hígado, vasos deferentes masculinos y glándulas sudoríparas. La evolución del cuadro clínico está condicionada fundamentalmente por las infecciones respiratorias y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica que desarrollan un elevado número de pacientes, y por la insuficiencia pancreática.

Tabla 148-3 Principales mutaciones en el gen *CFTR* responsable de la fibrosis quística en la población española

MUTACIÓN	LOCALIZACIÓN GÉNICA	PORCENTAJE POBLACIONAL
F508del	Exón 10	53,2
G542X	Exón 11	8,4
N1303K	Exón 21	2,6
1811 + 1,6 kb A > G	Intrón 11	1,8
711 + 1G > T	Intrón 5	1,7
R1162X	Exón 19	1,6
R334W	Exón 7	1,6
R1066C	Exón 17b	1,1
1609delCA	Exón 10	1
Q890X	Exón 15	1
Otras (< 1%)		22,7
Desconocidas		3,3

El canal del Cl^- constituido por CFTR está conformado por cinco dominios: dos transmembranosos, cada uno con seis secuencias transmembrana; dos de unión a ATP, y uno regulador. Se han descrito más de 1800 mutaciones (http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app) distribuidas por todos los dominios, aunque en su gran mayoría son extremadamente infrecuentes. La mutación F508del supone la pérdida de un residuo fenilalanina y constituye alrededor del 70% de los alelos mutantes en las distintas poblaciones europeas (hay un gradiente norte-sur en Europa de mayor a menor prevalencia de esta mutación). En la población española, la mutación F508del representa el 53% de los alelos; la segunda en frecuencia es el cambio G542X, y no más de 12 mutaciones tienen una frecuencia superior al 1% (tabla 148-3). La mutación IVS8-6(5T) tiene un efecto relativamente benigno, dado que se encuentra en homocigosis en pacientes con azoospermia obstructiva por defecto de los vasos deferentes sin otra sintomatología asociada.
Del estudio de correlación entre el genotipo y el fenotipo se pueden extraer dos conclusiones generales: 1) el genotipo del gen *CFTR* se correlaciona bien con la función pancreática exocrina, de modo que los individuos homocigotos F508del o para otros alelos nulos generalmente padecen una insuficiencia pancreática, y 2) la correlación entre el genotipo y la enfermedad pulmonar es pobre. La variación alélica no explica las diferencias que se observan entre individuos homocigotos para la misma mutación. Se puede afirmar que gran parte de los trastornos en la FQ, esto es, la función pulmonar, la obstrucción intestinal neonatal y la diabetes, tienen un control genético independiente del gen *CFTR*. La FQ es, pues, una de las enfermedades monogénicas prototipo para el estudio de la influencia de otros factores genéticos (heredabilidad, genes modificadores y modificaciones epigenéticas) y del medio ambiente sobre la expresión clínica. Estos estudios han de basarse en amplias series clínicas, con pacientes bien fenotipados, y la aplicación de técnicas de secuenciación masiva y análisis bioinformático de exomas y genomas. Dado que los genes modificadores pueden influir en el curso de la enfermedad, su conocimiento es relevante también para definir nuevas dianas de intervención terapéutica.

ENFERMEDADES AUTOSÓMICAS DOMINANTES

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR: DIVERSIDAD DE LOS MECANISMOS PATOGÉNICOS DE LAS MUTACIONES

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno dominante muy frecuente. La prevalencia de individuos heterocigotos es del orden de 1 en 500, mientras que la de los individuos homocigotos, más gravemente afectados, es de uno en un millón. Es una de las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

hiperlipoproteinemias más conocidas y estudiadas y su conocimiento abrió el camino de la biología de los receptores celulares. Se clasifica como hiperlipoproteinemia de tipo 2, con elevación del colesterol plasmático transportado por las lipoproteínas de baja densidad o LDL. La enfermedad se debe a mutaciones en el gen del receptor de las LDL, una proteína de la superficie celular responsable de la unión e internalización de las LDL al interior celular. Este receptor reconoce la apoproteína B-100, que es la fracción proteica de las LDL. Tanto los heterocigotos como los homocigotos desarrollan placas de ateromas en los vasos sanguíneos, xantomas en la piel y los tendones, y arcos corneales por depósitos de colesterol en la periferia de la córnea.

El gen del receptor LDL contiene 18 exones que codifican una proteína con varios dominios funcionales, uno de unión a las LDL, otro con homología al factor de crecimiento endotelial EGF necesario para la disociación del receptor de la LDL en el endosoma, un tercero transmembrana para el anclaje, y la secuencia diana para las vesículas recubiertas de clatrina. Las mutaciones en el gen del receptor LDL afectan a diversos puntos del proceso celular de las LDL, como la síntesis en el retículo endoplásmico, el transporte vesicular hasta alcanzar la membrana plasmática, la localización en las vesículas recubiertas de clatrina y el reciclaje mediante el sistema de endosomas. En concreto, las mutaciones definidas como clase 1, las más frecuentes, afectan a la síntesis misma del receptor. Las mutaciones de clase 2 condicionan el acúmulo del receptor LDL en el retículo endoplásmico y bloquean su liberación al aparato de Golgi, debido a que impiden el plegamiento correcto de la proteína. Las mutaciones de clase 3 son aquellas que, aunque alcanzan la superficie celular, impiden la unión de las LDL. Por mutaciones de clase 4 se entiende aquellas que impiden que el receptor se localice adecuadamente en las vesículas de clatrina, lo que conlleva que las LDL unidas no se internalicen. Finalmente, las mutaciones de clase 5 son formas alélicas del receptor que impiden que se libere apropiadamente el ligando (LDL) del receptor. Estas mutaciones que afectan a la función del receptor constituyen, al igual que las hemoglobinopatías, un compendio de patología molecular que incluye grandes reordenamientos (en algunos casos participan secuencias Alu y mecanismos de recombinación homóloga no alélica), sustituciones de un nucleótido e inserciones y deleciones pequeñas.

TRASTORNOS DEL DESARROLLO ÓSEO RELACIONADOS CON RECEPTORES DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO DE LOS FIBROBLASTOS: HETEROGENEIDAD CLÍNICA

Las alteraciones genéticas que se asocian a trastornos del desarrollo óseo afectan a los huesos craneales y/o al resto del esqueleto. Algunos de los cuadros se deben a mutaciones en los genes de los receptores de los factores de crecimiento de los fibroblastos (FGF) o *FGFR,* como son varios síndromes de craneosinostosis y condrodisplasias. Se conocen al menos 22 factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) y cuatro genes que codifican receptores de los mismos, con un número elevado de isoformas que varían en sus propiedades de unión a ligandos y los dominios cinasa, si bien todos ellos comparten la región extracelular compuesta de tres dominios de tipo inmunoglobulina. Los ocho síndromes encuadrados en el espectro de las craneosinostosis por mutaciones en los genes FGFR son los síndromes de Crouzon, de Apert, de Pfeiffer, de Beare-Stevenson, de Jackson-Weiss y de Crouzon con acantosis *nigricans,* la sinostosis coronaria aislada y el síndrome de Muenke. La gran mayoría de las mutaciones que se encuentran en estos síndromes involucran al gen *FGFR2,* y sólo algunas a los genes *FGFR1* y *FGFR3.* No se han descrito mutaciones en el gen *FGFR4,* y la situación es algo más heterogénea, dado que hay otros síndromes de craneosinostosis con mutaciones en genes diferentes a los *FGFR.* Las condrodisplasias que se deben a mutaciones en los genes *FGFR* son acondroplasia, hipocondroplasia y displasia tanotofórica, todas ellas debidas a mutaciones específicas en el gen *FGFR3*. Las anomalías relacionadas con *FGFR* muestran así dos principios fundamentales de la genética médica: 1) la heterogeneidad genética de *locus,* esto es, la producción de un mismo fenotipo o fenotipos similares por diferentes genes y mecanismos genéticos, que viene representada por el hecho de que mutaciones en los genes *FGFR2* o *FGFR3* pueden producir el síndrome de Crouzon, y 2) la pleiotropía, término que describe genes con múltiples efectos fenotípicos que puede alcanzar la expresión de fenotipos clínicos diferentes a partir de mutaciones en el mismo gen, lo cual se puede ver reflejado para cada uno de los tres genes *FGFR:*

- La mutación p.P252R en el gen *FGFR1* produce síndrome de Pfeiffer, pero mutaciones en este gen también son responsables de displasia osteoglosofónica, una displasia esquelética que comparte características con síndromes craneosinostósicos y enanismos, y el síndrome de Kallman autosómico dominante.
- Las mutaciones en el gen *FGFR2* no sólo producen las craneosinostosis mencionadas anteriormente sino también otras como el síndrome de Saethre-Chotzen, una craneosinostosis habitualmente causada por mutaciones en el gen *TWIST1*.
- Las mutaciones en el gen *FGFR3* provocan el síndrome de Muenke (mutación p.P250R) y el síndrome de Crouzon con acantocitosis nigricans, pero también son responsables de acondroplasia (p.G380R por la transición c.1138G > A o por la transversión c.1138G > C), hipocondroplasia, displasia tanatofórica y síndrome CATSHL (campodactilia, talla corta, escoliosis e hipoacusia).

Las enfermedades causadas por mutaciones en los genes *FGFR* tienen una herencia autosómica dominante, aunque en muchos casos son consecuencia de una mutación *de novo*. Este es un aspecto crucial que ha de valorarse en el consejo genético, ya que supone un riesgo de recurrencia muy bajo para los progenitores, salvo en los casos de mosaicismo somático y germinal. En cambio, hay un riesgo de transmisión del 50% para el propio afectado.

NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS HEREDITARIAS: LA COMPLEJIDAD MENDELIANA

En este grupo de enfermedades es posible distinguir entre neuropatías hereditarias asociadas a defectos metabólicos y neuropatías hereditarias no metabólicas que afectan principalmente a la estructura de los nervios periféricos. Las neuropatías no metabólicas o estructurales constituyen el conjunto más prevalente de neuropatías periféricas de índole hereditaria. Gran parte de estas neuropatías se heredan con carácter autosómico dominante, pero también hay formas recesivas y ligadas al cromosoma X. Desde un punto de vista del compartimento afectado y el patrón clínico, se pueden reconocer varios tipos de neuropatías periféricas hereditarias: 1) neuropatías sensitivo-motoras hereditarias (NSMH), cuya lesión afecta a la célula de Schwann de la mielina periférica o al axón neuronal y constituyen la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) propiamente dicha; 2) neuropatías focales recurrentes de índole hereditaria, caracterizadas por un cuadro de episodios con manifestación clínica y períodos intercríticos libres de enfermedad; 3) neuropatías o neuronopatías motoras hereditarias (NMH), también conocidas como atrofia muscular espinal distal, en las que la lesión se sitúa en la propia neurona del asta anterior de la médula espinal, y 4) neuropatías sensitivas hereditarias (NSH) y sensitivas y autonómicas hereditarias (NSAH) de tipo hereditario, que afectan a los nervios sensitivos y al sistema autonómico.

La enfermedad CMT es la neuropatía hereditaria más frecuente con una prevalencia estimada en España de 28 por cada 100 000 habitantes. Su nosología y herencia permiten identificarla como un ejemplo de trastorno complejo que pueden mostrar las enfermedades monogénicas. Es posible diferenciar varios niveles de complejidad según los siguientes criterios: 1) fenotipo clínico y fisiopatología; 2) patrón de herencia mendeliano, y 3) mecanismos patogénicos de los genes en la célula de Schwann, en el axón o en la neurona (tabla 148-4).

Fenotipo y fisiopatología

Según la lesión primaria se encuentre en la célula de Schwann o en el axón neuronal puede hablarse de CMT desmielinizante (denominada también *CMT1*) o CMT axonal (CMT2).

Herencia mendeliana

La herencia que se observa con mayor frecuencia es la autosómica dominante. La duplicación de 1,4 Mb, que se asocia a la neuropatía

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 148-4 Fenotipo, genética y biología de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT)*

TIPO DE CMT	GEN	*LOCUS*	PROTEÍNA
CMT1: CMT DESMIELINIZANTE AUTOSÓMICA DOMINANTE			
CMT1A	*PMP22*	17p11.2	Proteína periférica de la mielina 22
CMT1B	*MPZ/P0*	1q22	Proteína cero de la mielina
CMT1C	*LITAF/SIMPLE*	16p13.1-p12.3	Factor α del lipopolisacárido-TNF
CMT1D	*EGR2*	10q21.1-q22.1	ERG2
CMT1E	*PMP22*	17p11.2	Proteína periférica de la mielina 22
CMT1F	*NEFL*	8p21	Neurofilamento ligero L
CMT2: CMT AXONAL AUTOSÓMICA DOMINANTE			
CMT2A1	*KIF1B*	1p36.2	Kinesina KIF1β
CMT2A2	*MFN2*	1p36.2	Mitofusina 2
CMT2B	*RAB7*	3q21	RAB7
CMT2C	*TRPV4*	12q23-q24	Potencial receptor transitorio vaniloide 4
CMT2D	*GARS*	7p15	Glicil-tRNA transferasa
CMT2E	*NEFL*	8p21	Neurofilamento L
CMT2F	*HSPB1/HSP27*	7q11-q21	Proteína de choque térmico de 27 kDa
CMT2G	Desconocido	12q12-q13	Desconocida
CMT2H	Desconocido	8q12-q21.1	Desconocida
CMT2I/CMT2J	*MPZ/P0*	1q22	Proteína cero de la mielina
CMT2K	*GDAP1*	8q12-q21.1	GDAP1
CMT2L	*HSPB8/HSP22*	12q24	Proteína de choque térmico de 22 kDa
CMT2M	*DNM2*	19p12-p13.2	Dinamina 2
CMT2N	*AARS*	16q21-q23	Alanil-tRNA-sintetasa
CMT2O	*DYNC1H1*	14q32	Dineína citoplasmática, cadena pesada 1
CMT2P	*LRSAM1*	9q33	LRSAM1
CMT2Q	*DHTKD1*	10p14	2-oxoglutarato-deshidrogenasa E1, componente DHKTD1
CMT2T	*DNAJB2*	2q35	Homólogo de DNAJ/HSP40, subfamilia B, miembro 2
CMT2U	*MARS*	12q13	Metionil-tRNA-sintetasa (MARS)
CMT INTERMEDIA DOMINANTE			
DI-CMTA	Desconocido	10q24.1-q25.1	
DI-CMTB	*DNM2*	19p12-p13.2	Dinamina 2
DI-CMTC	*YARS*	1p34p35	Tirosil-tRNA-sintetasa
DI-CMTD	*MPZ/P0*	1q22	Proteína cero de la mielina
DI-CMTE	*INF2*	14q32	Formina 2 invertida
DI-CMTF	*GNB4*	3q26	Proteína de unión al nucleótido guanina β4
CMT INTERMEDIA RECESIVA			
RI-CMTA	*GDAP1*	8q12-q21.1	GDAP1
RI-CMTB	*KARS*	16q22.2-q22.3	Lisil-tRNA-sintetasa
RI-CMTC	*PLEKHG5*	1p36	PLEKHG5
RI-CMTD	*COX6A1*	12q24	COX6A1
CMT4: CMT DESMIELINIZANTE AUTOSÓMICA RECESIVA			
CMT4A	*GDAP1*	8q13-q21.1	GDAP1
CMT4B1	*MTMR2*	11q22	Proteína relacionada con miotubularina 2
CMT4B2	*SBF2/MTMR13*	11p15	Proteína relacionada con miotubularina 13
CMT4C	*SH3TC2*	5q32	Proteína con dominios SH3 y TPR
CMT4D/NHSM-Lom	*NDGR1*	8q24.3	NDGR1
CMT4E	*EGR2*	10q21.1-q22.1	EGR2
CMT4F	*PRX*	19q13.1-q13.2	L-periaxina
CMT4G/NHSM-Russe	*HK1*	10q22-q23	Hexocinasa 1
CMT4H	*FGD4*	12p11.21-q13.1	Frabina
CMT4J	*FIG4*	6q21	Fosfatasa relacionada con la síntesis de PtdIns(3,5)P_2

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 148-4 Fenotipo, genética y biología de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT)* *(cont.)*

TIPO DE CMT	GEN	*LOCUS*	PROTEÍNA
AR-CMT2: CMT AXONAL AUTOSÓMICA RECESIVA			
AR-CMT2A	*LMNA*	1q21.2	Lámina A/C
AR-CMT2B	*MED25*	19q13.3	Subunidad 25 del complejo mediador de la transcripción por RNA polimerasa II
AR-CMT2K	*GDAP1*	8q13-q21.1	GDAP1
AR-CMT2C	Desconocido	8q21.3	Desconocida
AR-CMT2F/distal HMN	*HSPB1*	7q11-q21	Proteína 1 *heat-shock* de 27 kDa
AR-CMT2H/signos piramidales	Desconocido	8q21.3	Desconocida
CMTX: CMT LIGADA AL CROMOSOMA X			
CMTX1	*GJB1*	Xq13.1	Conexina 32
CMTX5	*PRSP1*	Xq21-q24	Fosforribosilpirofosfato-sintetasa 1
Otras formas ligadas al cromosoma X (de CMTX2 a CMTX4)	Desconocido(s)	Varios	Desconocida(s)
CMT MITOCONDRIAL			
MT-ATP6	*MT-ATP6*		ATP6

*Consúltese http://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html. No se incluyen las variantes complejas.

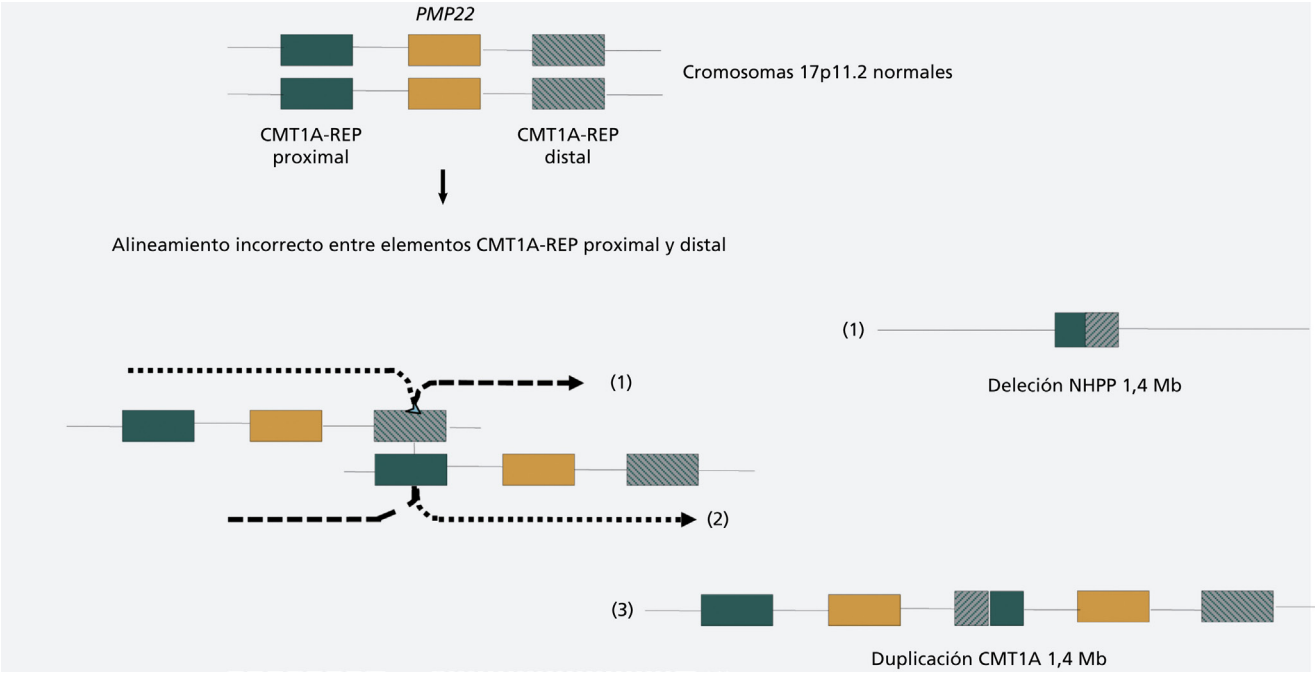


Figura 148-2 Modelo de recombinación homóloga no alélica (NAHR) para explicar el origen de la duplicación y la deleción recíprocas de 1,4 Mb. Se produce un mal alineamiento entre las secuencias CMT1A-REP de 24 kb proximal y distal en el cromosoma 17p11.2 y la segregación meiótica posterior condiciona un gameto portador de la duplicación CMT1A y un gameto portador de la deleción NHPP. En ambos casos, el gen PMP22 sufrirá un efecto de dosis génica responsable último de ambas neuropatías periféricas. CMT1A-REP: repeticiones flanqueantes, proximal y distal del *locus* CMT1A/NHPP; Mb: megabases.

CMT1A, constituye el 42% de las mutaciones del conjunto global de casos CMT (75% de las variantes desmielinizantes). La deleción recíproca de 1,4 Mb es la mutación que se encuentra en más del 85% de los casos de neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión (NHPP), una neuropatía recurrente, también autosómica dominante. Tanto en la duplicación CMT1A como en la deleción NHPP, el gen *PMP22* se ve afectado por cambios en la dosis génica, lo que constituye la causa primaria del trastorno en ambas enfermedades. La duplicación y la deleción son los productos derivados de entrecruzamiento desigual entre cromosomas homólogos durante la meiosis de las células germinales, más frecuentemente en los gametos masculinos, que se produce mayoritariamente por un mecanismo de recombinación homóloga no alélica (NAHR) entre duplicaciones segmentarias (fig. 148-2). Ambas mutaciones pueden ocurrir *de novo,* lo que explica que algunos casos de CMT1 y NHPP dominantes no tengan antecedentes familiares. Sin embargo, hay formas de neuropatía CMT, menos frecuentes y habitualmente más graves, que se heredan con carácter autosómico recesivo, y variantes que segregan con herencia ligada al cromosoma X. Estas pueden ser parcialmente dominantes, como es el caso de la neuropatía CMTX1 por mutaciones en el gen *GJB1* que codifica para la conexina-32 (Cx32), o recesivas.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Mecanismos patogénicos

Según la localización y la función de las proteínas codificadas por los genes CMT se puede hablar de mecanismos que afectan la estructura de la mielina (PMP22, P0 y Cx32), los procesos de endocitosis (SH3TC2), la dinámica mitocondrial y su papel regulatorio del Ca^{2+} (MFN2, GDAP1), la estructura de los neurofilamentos (NEF-L), la regulación de la proliferación celular (EGR2, Frabina) y otros.

ENFERMEDADES LIGADAS AL CROMOSOMA X

El cromosoma X humano alberga un número relativamente elevado de genes con respecto a otros cromosomas. La segregación mendeliana y la expresión fenotípica de las enfermedades ligadas al cromosoma X están condicionadas por la situación de hemicigosidad de todos los varones para los genes del cromosoma X, por el hecho de que el cromosoma Y no es un verdadero homólogo del cromosoma X, y el fenómeno de inactivación aleatoria de un cromosoma X en las mujeres. Es importante definir que la herencia ligada al cromosoma X no es igual que la herencia ligada al sexo, dado que también hay genes ubicados en el cromosoma Y. Los rasgos que se afectan por mutaciones en el cromosoma X pueden segregar como recesivos, como en la distrofia muscular de Duchenne y las hemofilias A y B, o como dominantes, tal como ocurre en la *incontinentia pigmenti* o en el síndrome de Rett, o de manera intermedia. Trastornos como el síndrome del cromosoma X frágil asociado a discapacidad intelectual muestran una herencia intermedia o parcialmente dominante que afecta a los varones hemicigotos y a las mujeres heterocigotas, si bien estas con menor intensidad y frecuencia.

En el caso de la herencia recesiva ligada al cromosoma X, con mucho la más frecuente, la enfermedad la padecen los varones hemicigotos y la transmiten las mujeres portadoras heterocigotas. La probabilidad de transmisión de la mutación de la mujer portadora es del 50% tanto a sus hijos como a sus hijas. Sin embargo, el riesgo de recurrencia *a priori* de la enfermedad es del 25%, que aumenta al 50% una vez determinado que el sexo del feto es masculino. Los varones afectados, si pueden alcanzar la edad reproductiva y son fértiles, transmiten la mutación al 100% de sus hijas, que son portadoras obligadas, lo cual es muy importante para el consejo genético. Por el contrario, ninguno de los hijos de varones afectados será portador ni padecerá la enfermedad.

DISTROFINOPATÍAS: HETEROGENEIDAD ALÉLICA Y DIVERSIDAD FENOTÍPICA

Las distrofias musculares constituyen un grupo importante de la patología hereditaria que se caracteriza por debilidad muscular progresiva a cualquier edad, infantil o adulta, Enfermedades musculares). Las distrofias musculares se clasifican según las manifestaciones clínicas, los patrones de debilidad en las extremidades (proximal, distal o regional), las características «distróficas» de las fibras musculares en la histopatología y el patrón de herencia. Así, se habla de distrofias musculares ligadas al cromosoma X, distrofias de cinturas (autosómicas dominantes y autosómicas recesivas), distrofias musculares congénitas, distrofia miotónica y distrofia facioescapulohumeral. Además, cabe hablar también de miopatías no distróficas hereditarias. Gran parte de las proteínas afectadas en las distrofias musculares son proteínas estructurales de membrana, fundamentales para el mantenimiento de la estructura del sarcolema o de la membrana basal de la fibra muscular (fig. 148-3 A).

Las distrofinopatías son un conjunto de distrofias musculares alélicas en las que está afectado el gen *DMD,* un gen de 2300 kb con 7 promotores específicos de tejido, 79 exones y varias isoformas por *splicing* alternativo, que codifica la distrofina, molécula de 427 kDa en su tamaño mayor. La distrofina tiene una localización subsarcolémica

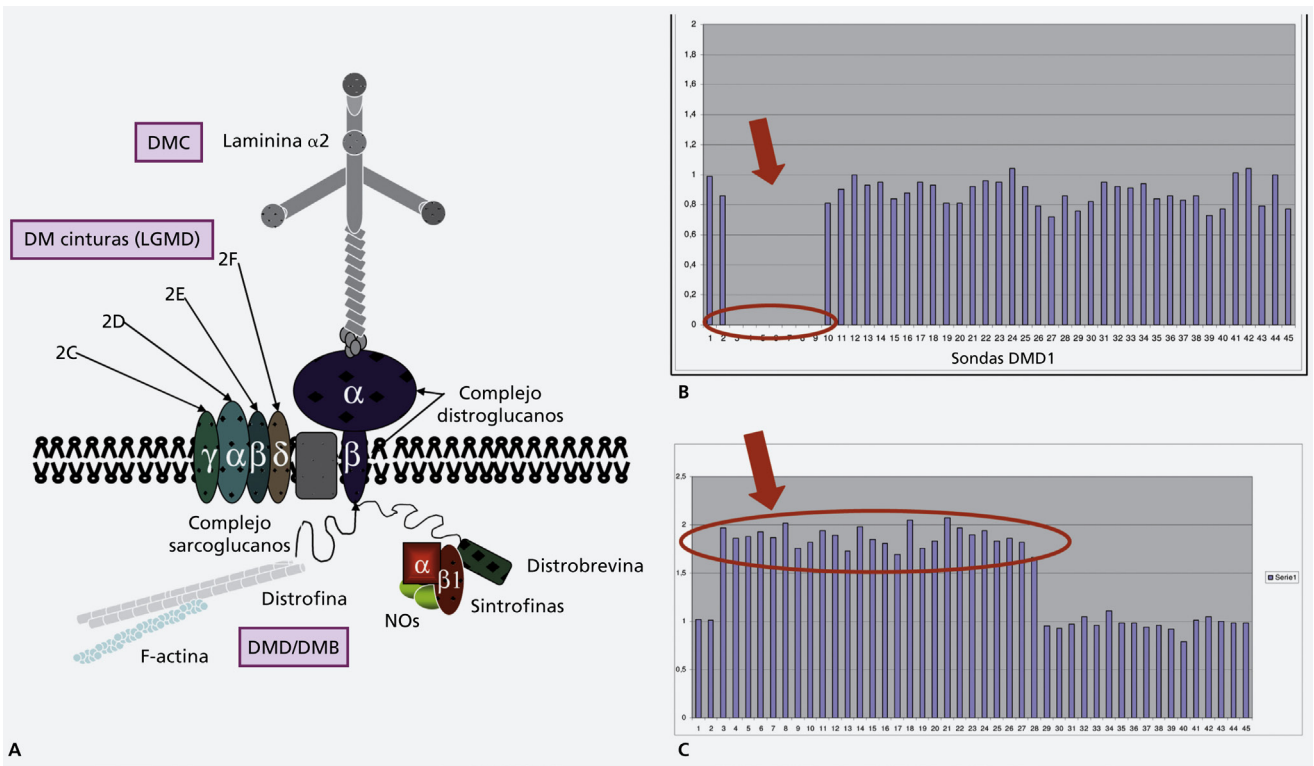


Figura 148-3 Modelo del complejo distrofina-glucoproteínas en el sarcolema de la fibra muscular y análisis de mutaciones en el gen *DMD*. **A.** Esquema del complejo que muestra la conexión estructural que realiza la distrofina entre la matriz extracelular (laminina) y la actina del citoesqueleto. Se muestran los sarcoglucanos, que se asocian a formas de distrofia muscular de cinturas (LGMD2C, 2D, 2E, 2F), los distroglucanos y la α2-laminina o merosina responsable de una forma de distrofia muscular congénita (DMC). **B.** Análisis de mutaciones en el gen *DMD* mediante la técnica de MLPA que muestra una deleción que involucra los exones 3 al 9. **C.** Duplicación de los exones 3 al 28. En ambos casos no hay pérdida de la pauta de lectura y, en estos casos, el fenotipo se suele asociar a la forma clínica de Becker; sin embargo, algunas deleciones en pauta que afectan al extremo 5′ del gen se expresan con fenotipo Duchenne. MLPA: amplificación múltiple de sondas dependiente de ligazón. NOs: NO-sintasa. (Véase también la figura 183-3.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

y es fundamental para el mantenimiento de la estructura del complejo distrofina-glucoproteínas y del propio sarcolema. La variante clínica más frecuente y grave es la distrofia muscular de Duchenne (DMD). Los niños afectados inician los síntomas hacia la edad de 3 años y desarrollan una debilidad muscular progresiva que los confina en silla de ruedas no más allá de los 12 años de edad, con mal pronóstico vital. Otras formas alélicas son la distrofia muscular de Becker (DMB), definida como tal a mediados del siglo xx, que, aunque variable, tiene mejor pronóstico (silla de ruedas siempre después de los 16 años de edad); la miocardiopatía dilatada ligada al cromosoma X; el síndrome de mialgias-calambres con o sin mioglobinuria, y la hiper-CKemia asintomática.

El trastorno molecular del gen de la distrofina explica en gran medida la presencia de distintas formas alélicas. Alrededor del 60% de las mutaciones asociadas a la DMD son deleciones pequeñas o grandes, un 6% son duplicaciones (fig. 148-3 B y C) y el resto (34%), mutaciones puntuales (http://www.dmd.nl/nmdb/home.php). Tanto las deleciones como las duplicaciones alteran la pauta de lectura del gen *DMD* (mutaciones *out-frame*) y condicionan la síntesis de una distrofina truncada (fig. 148-4 A). Las formas más leves, incluida la DMB, se asocian con deleciones que permiten la lectura del gen (mutaciones *in-frame*) y la síntesis de distrofina de menor tamaño pero parcialmente funcional (fig. 148-4 B).

Para el consejo genético es importante el conocimiento clínico y genético de la enfermedad. En los casos esporádicos, sin historia familiar previa, hay que definir en qué momento se produjo la mutación y si la madre es portadora o presenta mosaicismo germinal, situaciones ambas en las que habrá un riesgo de recurrencia cuantificable.

En ocasiones, el tipo de mutación (es decir, el genotipo) que causa la enfermedad puede relacionarse con la expresión clínica y la gravedad de la misma, como sucede en las deleciones según afecten o no a la pauta de lectura del gen *DMD*. También el conocimiento de las bases moleculares orienta la investigación terapéutica, como la terapia basada en salto de exones *(exon skipping)* mediante oligonucleótidos antisentido en caso de la distrofia de Duchenne con pérdida de la transcripción correcta del gen, lo cual puede permitir la recuperación del marco correcto de lectura y la síntesis de una distrofina parcialmente funcional.

HEMOFILIA A: UN MODELO PARA EL CONSEJO GENÉTICO

La hemofilia A es un trastorno de la coagulación por un déficit del factor VIII que conduce a hemorragias que no se controlan espontáneamente tras lesiones o heridas cutáneas, intervenciones quirúrgicas o extracciones dentales. La hemofilia se clasifica en grave (< 1% de actividad de coagulación *in vitro* del FVIII), moderada (1%-5% de actividad) y leve (6%-35% de actividad). El gen responsable de la hemofilia A *(F8C)* se localiza en el cromosoma Xq28 y contiene 26 exones. Mientras las formas moderada y leve se deben a mutaciones puntuales, la grave se explica en parte por inversiones del gen debidas a la propia estructura del mismo. La inversión del intrón 22 es la mutación que se encuentra en el 48% de los casos graves; en frecuencia siguen las deleciones (6%), la inversión del intrón 1 (3%) y las mutaciones puntuales (43%). La inversión del intrón 22 es la consecuencia de un reordenamiento que involucra a dos genes

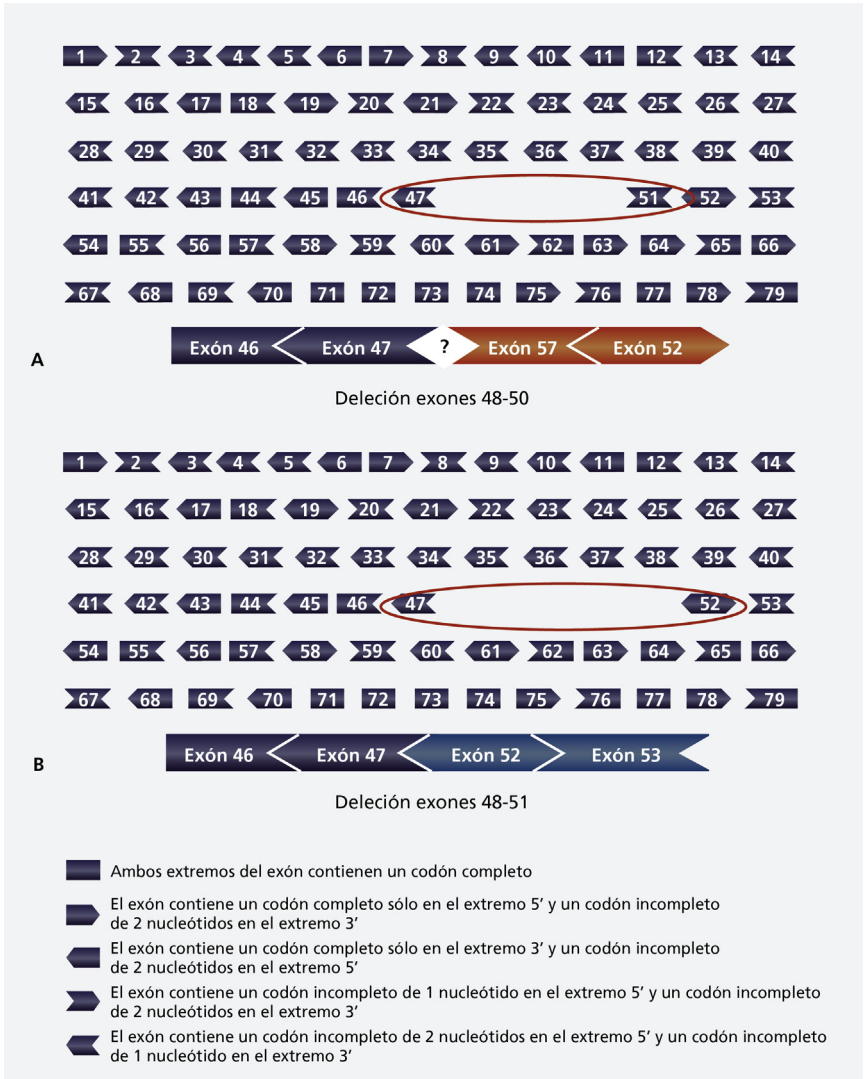


Figura 148-4 Esquema de los 79 exones del gen *DMD* consecutivos que ilustra las características de los extremos 5' y 3' de cada exón. En el panel superior se muestra una deleción de los exones 48 al 50 en la región central del gen. El extremo 3' del exón 47 y el extremo 5' del exón 51 no acoplan, por lo que se infiere una pérdida de la pauta de lectura en la transcripción del gen, una proteína truncada y un fenotipo Duchenne. En el panel inferior se muestra la deleción de los exones 48 al 51 y, en este caso, ambos extremos de los exones 47 y 52 sí se acoplan, por lo que no hay pérdida del marco de lectura y se presupone la síntesis de una distrofina más pequeña pero funcional; el fenotipo asociado es una forma Becker o incluso más leve.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ubicados en el mencionado intrón: el gen A asociado al FVIII *(F8A),* que se transcribe en dirección opuesta al *F8C* en un mRNA de 1,8 kb, y el gen B asociado al factor VIII *(F8B),* que se transcribe en la misma dirección que el *F8C* en un transcrito de 2,5 kb. Esta inversión se suele producir como mutación *de novo* en las células germinales de varones y las hijas que la reciben son portadoras.

La hemofilia A representa un buen ejemplo (también lo son las distrofinopatías) de los múltiples aspectos que hay que tener en cuenta en el consejo genético, más concretamente en las enfermedades ligadas al cromosoma X. Hay pacientes con antecedentes familiares y casos esporádicos sin historia familiar. Si existe historia familiar, las principales cuestiones que han de tenerse en cuenta son: 1) el varón no afectado no es portador y no transmite la enfermedad; 2) todas las hijas de un varón enfermo son portadoras obligadas, mientras que los hijos son sanos; 3) las mujeres que tienen un hijo afectado y un hermano o familiar por la vía materna son portadoras obligadas, y 4) si una mujer tiene más de un hijo enfermo y la mutación no se encuentra en los leucocitos de su sangre, se puede inferir que es portadora de un mosaicismo germinal. Sin embargo, entre un tercio y la mitad de los varones enfermos no tienen historia familiar y se explican como casos esporádicos. En esta situación hay que tener en cuenta varias posibilidades según la condición de la madre:

- La madre no es portadora y el hijo varón afectado tiene una mutación *de novo*. Cuando se trata de mutaciones puntuales, el mosaicismo somático puede ocurrir hasta en el 15% de los casos; el mosaicismo germinal es infrecuente.
- La madre es portadora de una mutación *de novo* que ha ocurrido en alguno de los siguientes niveles: a) como una mutación de línea germinal (p. ej., en el óvulo o en el espermatocito en el momento de la concepción y, por tanto, está presente en todas las células del organismo y es detectable en el DNA); b) como una mutación somática (p. ej., el cambio ha ocurrido muy precozmente en la embriogénesis y está presente en parte de las células, y puede detectarse o no en el DNA leucocitario), y c) como un mosaicismo germinal (unas células germinales tienen la mutación y otras no y la mutación no se detecta en los leucocitos).
- La madre es portadora y ha heredado la mutación de su madre, que poseería una mutación *de novo,* o de su padre asintomático, que es un mosaico, generalmente germinal, de la mutación.
- La madre es portadora de una mutación originada en generaciones previas pero que se ha trasmitido siempre entre mujeres portadoras sin que hubiera varones afectados.

En su conjunto, la madre de un varón afectado esporádico tiene aproximadamente una probabilidad del% de ser portadora; sin embargo, si se trata de un caso de hemofilia grave con inversión del intrón 22 la probabilidad sube al 98%. Ello se debe a que esta mutación suele ocurrir durante la espermatogénesis masculina, normalmente del abuelo materno del probando. Este hecho confirma la importancia del diagnóstico molecular en la hemofilia A y, por extensión, en las enfermedades monogénicas.

ANTICIPACIÓN GENÉTICA: DEL CÓRTEX CEREBRAL AL MÚSCULO

La anticipación genética es un término clínico y genético que hace referencia al inicio progresivamente más precoz y al incremento de la gravedad de la enfermedad a lo largo de las sucesivas generaciones de una familia. La razón biológica de esta anticipación está en la expansión intergeneracional de repeticiones de secuencias, generalmente trinucleótidos, en el seno o asociadas al gen responsable de la enfermedad. Estas repeticiones microsatélites o STR (del inglés *short tandem repeats,* «repeticiones cortas en tándem») constituyen la base de las mutaciones dinámicas. Estas secuencias son inestables y presentan cierta tendencia al aumento de tamaño durante la transmisión meiótica. Por este motivo, algunos de estos STR pueden tener implicaciones en el desarrollo de la enfermedad, ya que a partir de un umbral de repeticiones causan su aparición. En gran parte de las enfermedades debidas a expansión de mutaciones dinámicas, el tamaño del alelo mutante expandido muestra una correlación inversa con la edad de inicio y una correlación directa con el grado de afectación y gravedad de la misma (fig. 148-5 A), lo que da un fundamento genético y biológico al fenómeno de la anticipación.

Las mutaciones dinámicas más habituales son las causadas por la expansión de tractos repetitivos de trinucleótidos. Se han descrito catorce enfermedades genéticas neurodegenerativas y tres sitios frágiles asociados con la expansión de repeticiones de tripletes CAG•CTG, CGG•GCC o GAA•TTC. Estas enfermedades presentan alteraciones en diferentes partes del sistema nervioso central y periférico e incluso en el músculo. Así, los síndromes de fragilidad ligados al cromosoma X (FRAXA y FRAXE) son trastornos cognitivos asociados a la expansión CGG. La enfermedad de Huntington, que cursa con movimientos anormales afectando los ganglios basales, caudado y putamen, y las ataxias espinocerebelosas autosómicas dominantes (SCA en terminología genética), que son un conjunto de cuadros clínicos caracterizados principalmente por un síndrome cerebeloso, se deben a expansiones CAG en un exón del gen en cuestión. También hay trastornos neuromusculares progresivos como la distrofia miotónica de tipo 1 que cursa con debilidad progresiva, atrofia y miotonía, o la atrofia muscular progresiva espinobulbar que presenta debilidad muscular proximal, atrofia muscular y fasciculación. Ahora bien, hay que señalar que se han descrito variantes de las enfermedades anteriormente mencionadas debidas a la repetición de un tracto constituido por un mayor número de nucleótidos, como la SCA10, que es causada por la expansión de un pentanucleótido ATTCT, y la distrofia miotónica de tipo 2, debida a la repetición de un tetranucleótido CCTG.

La localización de estas mutaciones en el gen es variable. Es de esperar que el efecto que la repetición expandida tiene en la patogénesis molecular dependa en mayor o menor medida de su localización en el gen. Se han descrito mutaciones dinámicas situadas en regiones promotoras, en intrones, en las regiones génicas no traducidas 5'UTR y 3'UTR y en regiones exónicas codificantes (fig. 148-6). En líneas generales, las mutaciones localizadas en regiones no codificantes se caracterizan por presentar expansiones largas y variables. En estos casos se postula un mecanismo de pérdida de función o haploinsuficiencia. En cambio, todas las mutaciones dinámicas expandidas localizadas en regiones codificantes son producidas por la repetición de un triplete CAG que codifica el aminoácido glutamina, de modo que las proteínas mutantes presentan grandes tractos de poliglutaminas. La mayoría de estas enfermedades presentan una herencia autosómica dominante y el mecanismo que se postula es el de una ganancia de función.

SÍNDROME DEL CROMOSOMA X FRÁGIL

El síndrome del cromosoma X frágil (FRAXA) es una enfermedad ligada al sexo caracterizada por discapacidad intelectual y causada por la repetición de un triplete CGG en la región 5′UTR del gen *FMR1*. Los alelos sanos tienen entre 6 y 53 repeticiones CGG, entre las que se intercalan tripletes AGG (uno o más) que confieren estabilidad al tracto repetitivo. La pérdida de estos tripletes AGG, unida a la expansión de más de 230 unidades CGG, da lugar a una hipermetilación de estas repeticiones CGG y también de islas CpG localizadas en la región promotora del gen *FMR1*. Esta hipermetilación supone una reducción del nivel de transcripción del gen, por lo que la mutación conduce a la pérdida de la función normal de FMRP que es el producto proteico del gen *FMR1*. Los pacientes varones expresan un cuadro clínico de discapacidad intelectual. Algunas mujeres portadoras de expansiones de más de 200 repeticiones pueden expresar la enfermedad, aunque en un grado más leve; de ahí que la herencia del síndrome del cromosoma X frágil se defina como ligada al cromosoma X parcialmente dominante. Cuando el número de repeticiones CGG está entre 50 y 200 se habla de estado premutado. La premutación puede transmitirse de un modo inestable con expansión del trinucleótido CGG, ya sea por un varón sano portador a sus hijas sanas o por una mujer portadora a sus hijos afectados o a sus hijas; estas podrán ser sanas o manifestar algunos síntomas. Los individuos portadores de una premutación tienen un riesgo elevado de desarrollar a partir de los 60 años de edad un cuadro clínico que se caracteriza por ataxia y temblor de intención conocido como *FXTAS.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

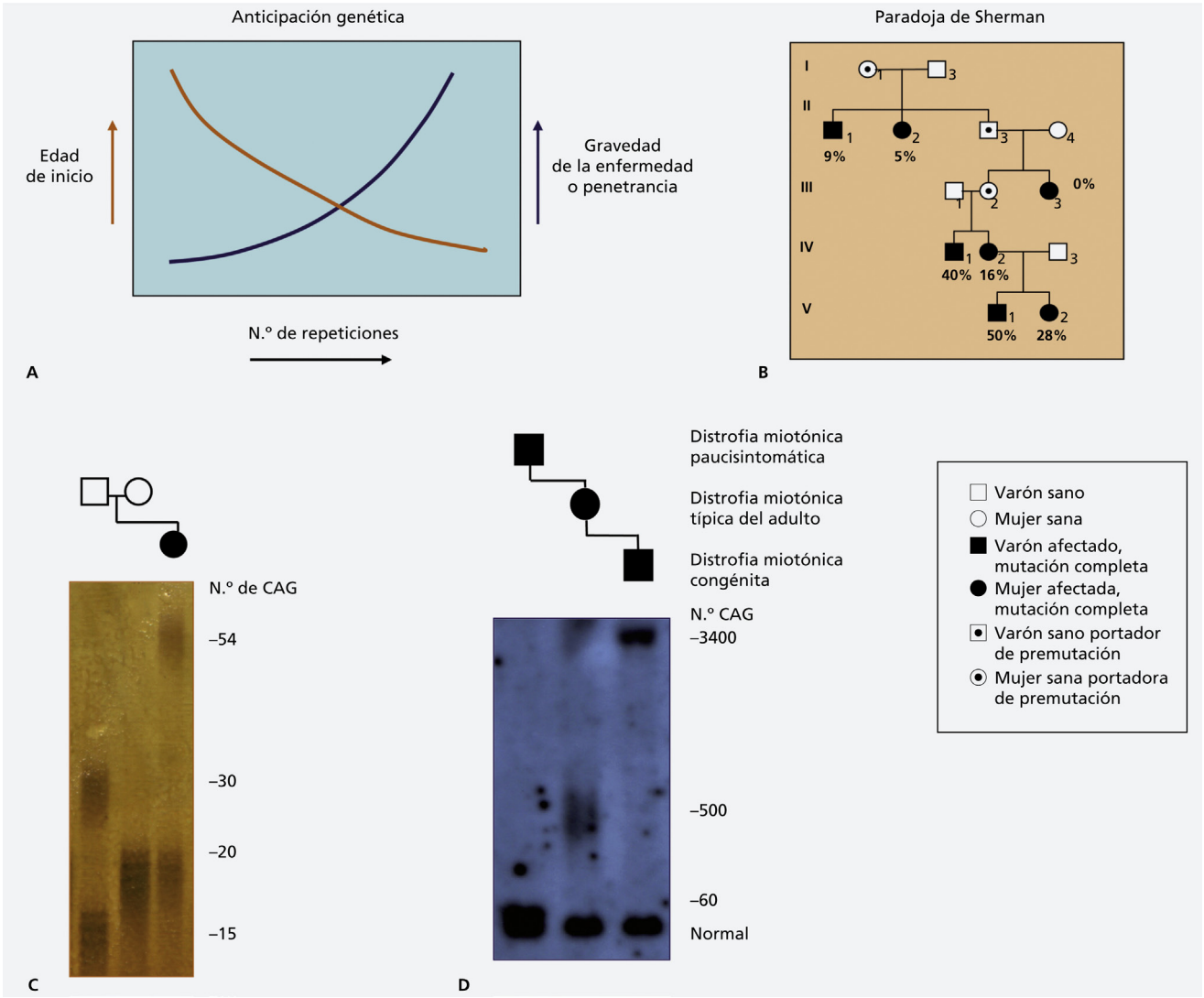


Figura 148-5 Anticipación genética en enfermedades por expansión de trinucleótidos o tripletes. **A.** Gráfica donde se describe el fenómeno de anticipación: el número de repeticiones se incrementa de modo directo con el aumento de la gravedad de la enfermedad y se correlaciona inversamente con la edad de los primeros síntomas. **B.** Explicación genealógica de la paradoja de Sherman: el porcentaje de afectados aumenta conforme se desciende en las sucesivas generaciones del árbol; el porcentaje relativo es mayor en varones que en mujeres. **C.** Análisis de la expansión CAG del gen *HTT* de la enfermedad de Huntington mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), electroforesis de poliacrilamida (PAGE) y tinción de plata: el padre es heterocigoto sano (CAG 15/30), la madre es homocigota sana (CAG 20/20), la hija enferma (CAG 20/54) es portadora de una expansión mutante *de novo* originada a partir del alelo normal de 30 repeticiones del padre (falsa paternidad excluida). **D.** Análisis de la expansión CTG del gen *DMPK* de la DM1 mediante la técnica clásica de transferencia de Southern: se aprecia la variación de tamaño de los distintos alelos que se corresponden con variación en el número de repeticiones CTG, que se correlacionan con la gravedad del fenotipo clínico.

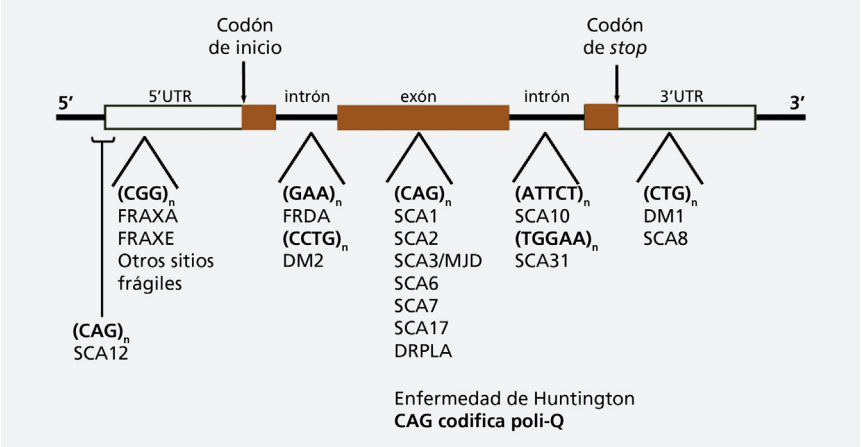


Figura 148-6 Esquema de un gen en el que se aprecian las distintas regiones. Se indican las enfermedades por expansión de trinucleótidos u otras STR en relación con el tipo de secuencia propio de cada una y la localización en el gen. 3'UTR: región 3' no traducida; 5'UTR: región 5' no traducida; DM1 y DM2: distrofias miotónicas; DRPLA: atrofia dentato-rubro-palido-luisiana; FRAXA y FRAXE: sitios frágiles asociados a los síndromes de discapacidad intelectual del cromosoma X; FRDA: ataxia de Friedreich; Q: glutamina; SCA: genes de las ataxias espinocerebelosas dominantes.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

En el síndrome del cromosoma X frágil, el fenómeno de la anticipación genética se conoce como *paradoja de Sherman* (fig. 148-5 B), definida a partir de una serie de observaciones en estudios genealógicos: 1) el 30% de las mujeres portadoras mostraban algún grado de discapacidad mental, una proporción mayor de la que se esperaría para un trastorno recesivo ligado al cromosoma X, y 2) los varones fenotípicamente normales (varones transmisores) pasaban un alelo mutado a sus hijas normales, a las cuales se asociaba un mayor riesgo de tener hijos afectados. Se observó que el daño intelectual en los individuos de una familia dependía de la posición que ocuparan en la genealogía. La probabilidad de estar afectado era mayor en la descendencia de hijas normales de varones normales transmisores que en la descendencia de las madres normales de varones transmisores. La patología molecular y la expansión del triplete CGG ha permitido explicar la paradoja y el fenómeno de anticipación que subyace a la misma: las madres de varones transmisores tienen una premutación que varía entre 60 y 69 repeticiones; estas se pueden transmitir como premutación al hijo varón transmisor normal o expandirse hasta una mutación completa para engendrar un hijo afectado. Los varones transmisores pasan la premutación a sus hijas que suelen tener una premutación de tamaño ligeramente más grande, normalmente entre 70 y 90 repeticiones; a partir de esta situación la probabilidad de expansión meiótica es mucho mayor y el riesgo de tener un hijo enfermo alcanza el valor del 50%.

ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Es un trastorno neurodegenerativo hereditario que cursa con un patrón de herencia autosómico dominante y se caracteriza por movimientos anormales (p. ej., corea), pérdida de memoria y trastornos cognitivos. La mutación causante de la enfermedad es la repetición inestable de un triplete CAG. El triplete CAG, localizado en un exón 1 en el gen *HTT,* codifica glutaminas en la proteína huntingtina. En la enfermedad de Huntington el número de copias puede variar de 6 a 35 en cromosomas sanos y de 40 a 121 en mutados. Las repeticiones entre 36 y 39 se consideran alelos intermedios con tendencia a la inestabilidad en la transmisión meiótica, una cuestión muy importante en el consejo genético y en el diagnóstico presintomático de familiares sanos. La amplificación de las repeticiones CAG no altera la transcripción o la traducción de los genes afectados, pero la proteína anómala se acumula en el núcleo celular en forma de agregados insolubles. Estas formas expandidas de poliglutamina provocarían la muerte selectiva de determinadas neuronas, por mecanismos que todavía no se conocen bien (parece que intervienen rutas apoptóticas), pero que actuarían como una ganancia de función, ya sea por una vía tóxica o por adquisición de nuevas propiedades. En este sentido, se ha demostrado que la expresión total o en parte de secuencias que contienen estas repeticiones en ratones transgénicos conduce a la enfermedad, mientras que la pérdida de la función de la proteína en el ratón nulo no lleva al fenotipo característico.

Ambos aspectos de la enfermedad, el patrón hereditario dominante y la expansión CAG en la región codificante, los comparten con las ataxias cerebelosas autosómicas dominantes (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 y SCA17) y la atrofia dentato-rubro-palido-luisiana. En su conjunto se habla de enfermedades por expansión de poliglutaminas. En la enfermedad de Huntington se ha descrito también el fenómeno de anticipación genética. El tamaño de la expansión tiende a aumentar de una generación a otra, especialmente cuando el progenitor portador y transmisor es el padre. Las expansiones maternas suelen ser menos frecuentes y más cortas que las de origen paterno. Aunque es un fenómeno muy raro, se dan casos de mutación *de novo* por expansión de un alelo grande dentro de los límites de la normalidad (menos de 35 repeticiones CAG) que se expande por encima del umbral a un tamaño anormal (fig. 148-5 C).

ATAXIA DE FRIEDREICH

La ataxia de Friedreich (FRDA) es la ataxia hereditaria más prevalente en la población caucasiana. Es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen *FXN* que codifica una proteína mitocondrial, la frataxina. La mutación más frecuente que causa la ataxia de Friedreich es una mutación dinámica, aunque se estima que un 2% de los cromosomas Friedreich son portadores de un cambio puntual. La expansión consiste en un tracto repetitivo de GAA localizado en un elemento *Alu* del intrón 1 del gen *FXN*. El rango de repeticiones varía en los alelos normales entre 7-34, mientras que los alelos mutados contienen más de 100 repeticiones; puede llegar a amplificarse unas 1000 veces. Alelos con tamaños comprendidos entre 33-55 copias no son muy frecuentes. Al igual que en otras enfermedades, los alelos expandidos contienen intercaladas repeticiones GAG que aportan estabilidad al tracto repetitivo. Así, los alelos con una «premutación» tienen expansiones que sólo contienen el trinucleótido GAA repetido entre 34-65 veces y que puede ser inestable y expandirse hasta 300-650 repeticiones en una sola generación.

Las repeticiones GAA en el gen *FXN* se asocian con un nivel de expresión reducido de este, y hay evidencias de silenciamiento de la transcripción por hipermetilación y modificaciones epigenéticas en el código de histonas. Las repeticiones GAA forman estructuras de triple cadena que bloquean la correcta transcripción del DNA, con la consiguiente reducción de la producción de frataxina. Un portador heterocigoto para la mutación muestra un nivel intermedio de expresión de mRNA entre lo que presenta un individuo sano y uno enfermo. Los niveles reducidos de expresión de mRNA se asocian con una pérdida parcial de la función de la frataxina. Esta idea se ve además apoyada por el hecho de que un sujeto heterocigoto compuesto para un alelo expandido y una mutación puntual en el gen *FXN* manifiesta la clínica asociada a esta ataxia y formas atípicas relacionadas con determinadas mutaciones puntuales.

Por heredarse con carácter autosómico recesivo, las genealogías de ataxia de Friedreich no muestran el fenómeno de anticipación intergeneracional asociado a las enfermedades causadas por mutaciones dinámicas, pero en ella se encuentra una correlación inversa entre el tamaño de alelo expandido más pequeño y la edad de inicio de la enfermedad. Esto es, un mayor tamaño de los alelos GAA expandidos induce un mayor bloqueo de la transcripción y menos frataxina, lo que se correlaciona con un inicio más precoz de la enfermedad.

DISTROFIA MIOTÓNICA DE TIPO 1

La distrofia miotónica (DM) es una enfermedad multisistémica caracterizada por una amplia variabilidad fenotípica y anticipación que cursa con un patrón de herencia autosómico dominante. Se conocen dos formas genéticas: DM1 en el cromosoma 19p13, que es la variante clásica y más común, y DM2 cuyo gen se localiza en el cromosoma 3. La distrofia miotónica de tipo 1 se caracteriza por miotonía, distrofia y debilidad muscular, cataratas, hipogonadismo, calvicie frontal y cambios en el electroencefalograma. Está causada por la expansión de un trinucleótido CTG localizado en la región 3′UTR del gen *DMPK*. Se considera que los alelos que tienen entre 5 y 37 copias del triplete son normales; entre 50 y 180 son alelos premutados, y con más de 200 —a veces de más de 2000 repeticiones CTG— son alelos mutados.

Todavía no se conoce bien cómo actúa esta mutación dinámica. En un principio, se propuso que la expansión anómala podría causar una haploinsuficiencia, ya que esta podría afectar a la transcripción del gen y conducir a una pérdida de función de la proteína. Sin embargo, aunque se han descrito algunos cambios en la transcripción y procesado de mRNA del gen *DMPK* portador de una expansión, estos no son suficientes para justificar un fenotipo de distrofia miotónica. Los ratones *knock-out* de *DMPK* sólo manifiestan debilidad muscular leve y conducción cardíaca alterada, pero no miotonía. Por tanto, la carencia de la proteína DMPK debe contribuir al desarrollo del fenotipo enfermo, pero no explica en su totalidad los síntomas clínicos característicos de la distrofia miotónica. Otra opción es que la expansión afecte a genes vecinos: las expansiones CTG podrían comprometer la expresión de genes próximos como *DMWD* y *DMAHP/SIX5,* cuya región promotora se solapa con la región 3′UTR del *DMPK*. Se ha visto que la expresión del gen *DMAHP/SIX5* está

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

reducida en presencia de la expansión anómala del gen *DMPK,* lo que podría estar relacionado con la patología ocular y la esterilidad asociadas a la distrofia miotónica de tipo 1. El ratón *knock-out* de *SIX5* muestra cataratas, mientras que el homólogo en *Drosophila* de esta proteína, Dsix4, provoca hipogonadismo en los mutantes nulos para este gen.

El hecho de que en pacientes afectados por DM1 no se haya encontrado ningún otro tipo de mutación sugiere que la expansión CTG podría ser una mutación con ganancia de función. Las horquillas formadas por las repeticiones CUG podrían regular el procesado del mRNA dentro del núcleo, ya que favorecerían la unión de proteínas que dificultan la salida del mRNA del núcleo; al mismo tiempo se produciría un secuestro de la proteína o proteínas que se unirían al RNA, lo que favorecería que grandes expansiones quedaran retenidas en el núcleo y no ejercieran función alguna en el citoplasma. De hecho, la expresión de una expansión de trinucleótidos CUG en un mRNA heterólogo (gen de la actina del músculo) en ratones transgénicos logra que estos animales manifiesten miotonía y miopatía. Por otro lado, hay evidencia de que el secuestro de proteínas de tipo *muscleblind* (MBNL) por estas repeticiones expandidas conlleva la regulación anómala del *splicing* de muchos transcritos génicos, lo que podría explicar el carácter multisistémico de la enfermedad.

Sea cual fuere el mecanismo de acción, la DM1 muestra un fenómeno de anticipación muy evidente; de hecho, es la enfermedad en la que se describió este fenómeno. El tamaño de la expansión guarda relación con el fenotipo clínico que se observa en las genealogías (fig. 148-5 D). El análisis a fondo de los árboles genealógicos muestra en muchas ocasiones la mayor afectación de los portadores de la expansión en sucesivas generaciones. Se pueden encontrar formas graves congénitas en recién nacidos con grandes expansiones (más de 1000 repeticiones CTG), formas clásicas de la enfermedad (comienzo entre la adolescencia y la edad adulta joven) y expansiones de tamaño medio entre 200 y 1000 repeticiones, así como variantes paucisintomáticas y de inicio tardío, expresadas en ocasiones como cataratas precoces, que muestran expansiones entre 42 y 180 repeticiones. La expansión asociada a formas congénitas tiene la peculiaridad de que prácticamente siempre es de origen materno. Este es un aspecto fundamental en el consejo genético, ya que una mujer afectada de DM1 y portadora de una expansión de más de 200 CTG tiene un riesgo muy alto de que en una gestación en la que se transmita el alelo expandido, este incremente su tamaño y el hijo o hija esté afectado por una distrofia miotónica congénita.

HERENCIA MITOCONDRIAL

Las ER monogénicas se transmiten mayoritariamente según las leyes de Mendel. Sin embargo, algunas enfermedades monogénicas no siguen una herencia no tradicional, esto es, no mendeliana. Entre estas herencias cabe reseñar la inestabilidad de las mutaciones dinámicas (revisadas en el apartado anterior), la impronta génica y la herencia epigenética, y las herencias digénica y mitocondrial. Esta última se caracteriza porque las mutaciones afectan a los genes del genoma o DNA mitocondrial (mtDNA), distinto del genoma nuclear, que es el afectado en las enfermedades con herencia mendeliana clásica.

La herencia mitocondrial o citoplasmática es materna y ocasionalmente se confunde con una herencia autosómica dominante (transmisión vertical). Consiste en la transmisión de los genes contenidos en las mitocondrias. Sólo el gameto femenino (óvulo) proporciona las mitocondrias al cigoto, de modo que únicamente las mujeres transmiten las lesiones moleculares en el mtDNA.

Las mitocondrias son orgánulos citoplasmáticos que tienen entre sus funciones la producción de energía en forma de ATP. El DNA mitocondrial es una molécula circular de 16 569 pares de bases que contiene 37 genes: 2 codifican para RNA ribosómico, 22 para RNA de transferencia y 13 para RNA mensajeros que se traducen en subunidades de enzimas de los complejos de la cadena respiratoria. En órganos como el cerebro, el corazón, el músculo, el riñón y las glándulas endocrinas, en los que el metabolismo aerobio tiene una especial relevancia, el genoma mitocondrial desempeña un papel importante en la producción de energía. Cada célula contiene centenares de mitocondrias y cada mitocondria, entre 8 y 10 cadenas de DNA dúplex; se estiman unas 5000 copias de mtDNA por genoma diploide. En las enfermedades genéticas mitocondriales hay gran variabilidad en la expresión fenotípica. El mtDNA mutado suele estar presente sólo en parte de las células de un tejido afectado. Este fenómeno se conoce como *heteroplasmia* (presencia de tipos diferentes de mtDNA en la célula, los tejidos, el individuo) y el porcentaje de heteroplasmia guarda relación con la gravedad del cuadro clínico, de modo que cuanto más próximo se esté de la homoplasmia (un único tipo de DNA mitocondrial) mayor será el efecto fenotípico. Las mutaciones del mtDNA producen un fenotipo anómalo cuando se sobrepasa un umbral de mitocondrias mutadas, estimado en torno a un 10%.

La tasa de mutación espontánea del mtDNA es elevada, aproximadamente 10 veces mayor que la del DNA nuclear. Cuando las mutaciones tienen lugar en una línea germinal son transmitidas a generaciones futuras (enfermedad familiar), mientras que si suceden durante el desarrollo producirán un trastorno somático esporádico. Durante la división celular, las mitocondrias se distribuyen al azar entre las células hijas (segregación mitótica), por lo que el porcentaje de mitocondrias mutadas cambia de una célula a otra. Este aspecto explica el amplio espectro de rasgos fenotípicos en las enfermedades debidas a mutaciones del mtDNA, entre las que se encuentran la neuropatía óptica de Leber, la epilepsia mioclónica, la enfermedad de fibras rojo-rasgadas (MERFF) o la neuropatía con ataxia y retinosis pigmentaria (NARP). En líneas generales, las neuronas son particularmente sensibles a la disfunción mitocondrial porque la fosforilación oxidativa les proporciona ATP y la mitocondria, en tanto que participa en la homeostasis celular del calcio e interviene en la regulación de la excitabilidad neural y de la transmisión sináptica. La disfunción mitocondrial por estrés oxidativo puede provocar convulsiones epilépticas y, además, ha sido implicada en la patogenia de enfermedades neurodegenerativas como el síndrome de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la ataxia de Friedreich, aunque son trastornos debidos a alteraciones en el genoma nuclear.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Orr HT, Zoghbi HY. Trinucleotide repeats disorders. Annu Rev Neurosci 2007;30:575-621.

Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH et al., eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Disponible en: https://www.genetests.org/resources/genereviews.php (Acceso el 30 de noviembre de 2015.)

Rimoin DL, Pyeritz RE, Korf B. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 5th ed. San Diego: Elsevier; 2013.

Strachan T, Goodship J, Chinnery P. Genetics and Genomics in Medicine. New York: Garland Science; 2014.

Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, Gibson K, Mitchell G, eds. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID). New York: McGraw-Hill; 2015. Disponible en: http://ommbid.mhmedical.com/ (Acceso el 30 de noviembre de 2015.)

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

GENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES COMPLEJAS

Capítulo 149

X. Estivill Pallejà | R. Rabionet Janssen

HERENCIA MULTIFACTORIAL

X. Estivill Pallejà

En 1918, Fisher propuso un modelo en el que caracteres como altura, peso, conducta, inteligencia, etc., se heredan según una *herencia poligénica* o *cuantitativa.* Se trata de muchos *loci* que siguen una *herencia mendeliana* y que contribuyen cada uno de forma aditiva a un fenotipo. Cada *locus* puede presentar varios alelos de efectos aditivos. Además de los factores genéticos *(herencia poligénica),* se valora la importancia de los factores ambientales en el fenotipo final, lo que se denomina *herencia multifactorial.* La distribución de la acción del conjunto de genes y factores ambientales que influyen en un fenotipo sigue un patrón *normal*, en campana de Gauss.

Muchos defectos congénitos pueden explicarse mediante un modelo multifactorial, ya que aparecen en individuos que presentan varios factores o alelos que en su conjunto superan los umbrales que separan afección de no afección. Las cardiopatías congénitas, los defectos del tubo neural, el retraso mental, la estenosis pilórica, la fisura palatina y muchas malformaciones congénitas encajan en este modelo.

Para ciertas enfermedades existe una gradación continua en determinados caracteres mediante el acúmulo de diversos factores genéticos o ambientales en un mismo individuo. Se habla de predisposición genético-multifactorial en caso de rasgos comunes, no aparentes clínicamente en el nacimiento, como hipertensión esencial, enfermedad coronaria, asma, diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, epilepsia, migraña, artritis reumatoide, trastorno bipolar, cáncer, etc. Todos estos procesos son enfermedades de rasgos complejos.

ANÁLISIS DE HEREDABILIDAD

La *heredabilidad* de un determinado fenotipo complejo se define como el componente de la varianza de dicho fenotipo que es debido a la acción de los genes. La existencia de un sustrato genético para una enfermedad se plantea al observar genealogías en las que existe recurrencia en varios miembros; como consecuencia, la incidencia en los sujetos de estas familias es superior a la de la población general. Así, se define *agregación familiar* como la mayor incidencia de un proceso en una o varias genealogías de la que se encuentra en la población general. La *agregación familiar* no indica necesariamente un fuerte componente genético subyacente, ya que la aparición de un fenotipo en individuos de distintas generaciones puede ser debido a causas ambientales compartidas por los miembros de la familia. Estas causas ambientales pueden ser de tipo cultural, alimentario, o farmacológico. Los factores genéticos y los ambientales coinciden a menudo en una misma familia.

VARIABILIDAD EN LOS FENOTIPOS COMPLEJOS

La variación en los fenotipos *(F)* se debe a la variación en los genotipos *(G)* y a la variación en el ambiente *(A).* En términos de varianza, (s^2): $s^2_F = s^2_G + s^2_A$. La heredabilidad *(h^2)* de un carácter cuantitativo continuo se calcula mediante la relación entre la varianza del carácter debida al genotipo respecto y la total: $h^2 = s^2_G/s^2_F$.

Estudios en gemelos

Los gemelos monocigóticos comparten prácticamente el mismo material genético nuclear pero difieren en la distribución del DNA mitocondrial, en mutaciones somáticas y en cambios epigenéticos ocurridos en el transcurso del desarrollo embrionario y durante la vida adulta. La variabilidad de un carácter determinado en los gemelos se atribuye al ambiente, con existencia de alta concordancia para caracteres con gran heredabilidad por depender fundamentalmente de los genes. Los gemelos dicigóticos comparten la mitad de su dotación genética y el ambiente, con lo que la concordancia es atribuible a factores ambientales, y la variabilidad a aspectos genéticos no compartidos, igual que en hermanos no gemelos.

Estudios en hijos adoptados

Los estudios en sujetos adoptados utilizan dos enfoques: a) individuos adoptados de familias en las que aparece más frecuentemente un fenotipo determinado, y se observa la ocurrencia del rasgo en individuos adoptados o en sus descendientes a pesar de incorporarlos a un ambiente familiar distinto, y b) individuos adoptados por familias en las que se da recurrentemente un fenotipo, en los que se observa si este aparece también en los sujetos adoptados, lo que indicaría una causa ambiental y no genética.

Análisis de asociación

Se basa en buscar asociaciones estadísticas entre determinados alelos de *loci* marcadores y un rasgo fenotípico determinado. Los alelos asociados pueden estar involucrados en el desarrollo del fenotipo, pero también pueden deberse a desequilibrio de ligamiento. El desequilibrio de ligamiento hace referencia a las asociaciones poblacionales entre alelos que ocurren con más frecuencia de la esperada al azar, mientras que el ligamiento es la segregación meiótica conjunta de los alelos. El desequilibrio de ligamiento se atenúa y desaparece a lo largo de sucesivas generaciones debido a recombinación alélica. Una asociación inicial puede ser consecuencia de migraciones, deriva genética o presiones selectivas a favor de determinadas asociaciones alélicas y es independiente del ligamiento entre *loci.*

Análisis de ligamiento genético

En el estudio de los fenotipos complejos se utilizan métodos paramétricos y no paramétricos. Los primeros pretenden identificar ligamiento mediante la aportación simultánea de un valor numérico a una variable o parámetro, que en este caso es la frecuencia de recombinación o su correspondiente distancia genética. El método de *lod score* requiere la asunción previa del modelo de herencia, generalmente desconocido en enfermedades complejas. Los modelos de herencia susceptibles de hipótesis suelen basarse en definiciones complejas de penetrancia en conjunción con la consideración o no de afección de los distintos individuos.

Los análisis no paramétricos definen únicamente la existencia o no de ligamiento genético. Los más usados son los *análisis de identidad por descendencia* (IBD, del inglés *identity by descent*), que consisten en observar en todos los emparejamientos posibles de afectos [$N = (2,m)$] el número de veces que comparten alelos heredados «idénticos por descendencia», es decir, procedentes de un antepasado común. Si el dato obtenido es significativamente superior al esperado por segregación al azar de los respectivos fenotipos (enfermedad y marcador) para esa genealogía, se concluye que existe ligamiento entre los *loci.* De ese modo, se pueden definir en el genoma regiones y *loci* de predisposición, relacionados con el fenotipo, ya sea en el nivel causal o por proximidad en el mapa genético.

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

La predisposición genética hace referencia a las variantes genéticas que confieren riesgos aumentados o disminuidos para determinadas enfermedades. Por ejemplo, los individuos heterocigotos para la hemoglobina S, el déficit para la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y otras hemoglobinopatías tienen protección frente a la infección palúdica, al crearse en el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

hematíe un ambiente bioquímico adverso al desarrollo del esporozoo. El gen *APOE* presenta una asociación entre el alelo e4 y formas esporádicas o familiares de inicio tardío de enfermedad de Alzheimer.

Complejo mayor de histocompatibilidad y enfermedad

Los alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) pueden utilizarse como marcadores para una amplia variedad de enfermedades autoinmunes y otros procesos. La interpretación de las asociaciones debe considerarse en relación con los haplotipos del MHC, altamente conservados para varios millones de pares de bases del DNA. Las regiones conservadas en haplotipos representan al menos un tercio de los haplotipos europeos del MHC normales y contribuyen a la mayor parte de la susceptibilidad a la enfermedad. Si bien ello ha facilitado la detección de asociación entre genes y enfermedad, paradójicamente hace que la identificación de los verdaderos *loci* de susceptibilidad genética (a diferencia de los marcadores genéticos) sea más difícil. Es probable que la gran mayoría de los verdaderos genes de susceptibilidad para enfermedades asociadas al MHC estén aún por descubrir.

Existen asociaciones con el MHC para más de 200 enfermedades. Los genes del MHC conforman los antígenos leucocitarios humanos (HLA), constituidos por un conjunto de proteínas relacionadas con el sistema inmunitario, que en su mayor parte corresponden a antígenos de membrana de leucocitos (v. sección XX, Inmunología). Los genes que codifican dichas proteínas están situados en una región, de unas 4 Mb, del brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3), agrupados en tres subregiones funcionalmente similares. La subregión más telomérica (distal) codifica para las *proteínas de tipo I,* que corresponden a un componente (cadena pesada de 44 kDa, hipervariable) de antígenos de membrana ampliamente distribuidos en la superficie de células de muchos tejidos, reconocibles por los linfocitos T citotóxicos. Los genes responsables se agrupan en varios *loci* (> 20), tres de los cuales presentan *sistemas polialélicos,* reconocibles inmunológicamente: A, B y C. El grupo incluye asimismo el gen de la hemocromatosis idiopática. La subregión centromérica (proximal) codifica para las *proteínas de tipo II:* antígenos de membrana de linfocitos B, macrófagos y células epiteliales. Entre sus genes destacan los *loci* polialélicos *DP, DQ* y *DR,* que codifican, cada uno de ellos, para una cadena polipeptídica a (34 kDa) y una b (29 kDa), identificables inmunológicamente. La región central codifica para las *proteínas de tipo III,* que corresponden a ciertos factores del complemento. Además contiene el gen de la 21-OH-hidroxilasa de esteroides.

Se han descrito centenares de situaciones en las que, en los individuos afectos de diversas enfermedades, la frecuencia de determinados alelos es significativamente distinta a la frecuencia correspondiente a individuos de la población general. La asociación se explica por una de las dos siguientes hipótesis: a) un efecto inmunológico directo debido a la peculiar estructura del antígeno, o b) un desequilibrio de ligamiento: la proximidad de los alelos del MHC con los *loci* responsables de algunas enfermedades la asociación preferente de determinados alelos del MHC con alelos nocivos. Este último mecanismo explicaría la asociación del alelo A3 con la hemocromatosis, cuyo gen está ligado al MHC de tipo I y la del alelo Bw47 con la deficiencia de 21-OH-hidroxilasa, ligada al MHC de tipo III.

La asociación del MHC a distintas entidades puede corresponder a cualquiera de las dos hipótesis. Así, la espondilitis anquilosante, la artritis reumatoide, la diabetes juvenil insulinodependiente y otras con un sustrato fisiopatológico autoinmunitario pueden estar causadas por algún déficit inmunológico debido al propio antígeno, o bien puede tratarse de un desequilibrio de ligamiento subyacente con algún *locus* próximo al complejo de genes del MHC, la alteración de cuyo producto ocasiona la enfermedad. Los alelos del MHC no sirven para diagnosticar una enfermedad porque se encuentran también en población sana. Hay algunas enfermedades para las que determinados alelos tienen un gran valor predictivo: a) la ausencia del alelo *B27* en un individuo hace muy improbable que esté presente una espondilitis anquilosante (100 veces menos probable que cuando se detecta); b) la asociación entre el alelo *DR2* y la narcolepsia es tal que todos los individuos con la enfermedad lo presentan, mientras que sólo se detecta en el 10%-34% de la población general. La ausencia del alelo *DR2* en un individuo excluye la enfermedad y su presencia la hace improbable: probabilidades del 0,5%, debido a su baja incidencia (0,05%-0,67%).

En la tabla 149-1 se muestran algunas de las asociaciones entre enfermedades y alelos de los *loci* del MHC.

ESTUDIOS GLOBALES DEL GENOMA Y ENFERMEDADES COMPLEJAS

El empleo de grandes colecciones de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en un elevado número de muestras bien caracterizadas ha permitido la identificación de numerosos *loci* implicados en distintas enfermedades complejas mediante estudios de asociación globales del genoma (GWAS). En julio de 2015 se habían publicado más de 2000 estudios con más de 15 000 SNP asociados a enfermedades comunes y rasgos complejos (www.ebi.ac.uk/gwas). A pesar del éxito de los GWAS en la investigación de las enfermedades complejas, el peso específico de las asociaciones detectadas en cuanto a susceptibilidad genética es pequeño, con lo que parece evidente que los principales componentes genéticos de estas enfermedades no se han identificado

Tabla 149-1 Enfermedades que muestran asociación en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y sus alelos asociados*

ENFERMEDAD	ASOCIACIONES EN EL MHC
Psoriasis	*HLA-C(*0602)*
Miastenia grave	*HLA-C(*0701)*
HIV/sida	*HLA-B, HLA-C*
Espondilitis anquilopoyética	*HLA-B27*
Malaria	*HLA-B52*
Hipersensibilidad al abacavir	*HLA-B (*5701)*
Síndrome del *shock* de dengue	*MICB*
Sialidosis	*NEU1*
Déficit de complemento	*C2, C4A, C4B*
Hiperplasia suprarrenal congénita	*CYP21A2*
Síndrome de Ehlers-Danlos	*TNXB*
Sarcoidosis	*BTNL2*
Diabetes de tipo 1	*HLA-DRB1(*04)-HLA-DQA1 (*0301)-HLA-DQB1(*0302), HLA-DRB1(*03)-HLA-DQA1 (*0501)-HLA-DQB1(*0201)*
Artritis reumatoide	*HLA-DRB1(*0401), HLA-DQA1(*0301)*
Lupus eritematoso sistémico	*HLA-DRB1(*0301)*
Esclerosis múltiple	*HLA-DRB1(*0501)*
Pénfigo vulgar	*HLA-DQB1(*0301)*
Lepra	*HLA-DRB1(*0602)*
Narcolepsia	*HLA-DRB1, HLA-DQA1*
Colitis ulcerosa	*HLA-DRB1(*1101)*
Enfermedad de Graves	*HLA-DRB1(*0301), HLA-DQA1(*0501)*
Enfermedad celíaca	*HLA-DRA1(*0501), HLA-DQB1(*0201)*
Déficit selectivo de IgA	*HLA-DQB1(*0201)*
Síndrome del linfocito desnudo	*TAP1, TAP2, TABP*
Epilepsia mioclónica juvenil	*BRD2*

*Listado representativo de algunas enfermedades asociadas al *locus* de los antígenos de histocompatibilidad (HLA).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

todavía. Ello conlleva un bajo valor predictivo de las asociaciones detectadas. Es muy posible que en la génesis de estas enfermedades participen combinaciones de variantes raras en grupos de genes, además de fenómenos moleculares epigenéticos, variantes estructurales del genoma que no siguen patrones mendelianos y mecanismos que implican al RNA no codificante.

VARIANTES DE NÚMERO DE COPIA Y ENFERMEDADES COMPLEJAS

De forma simultánea a los GWAS se han realizado estudios de variantes de número de copia (CNV) para varias enfermedades complejas. El resultado de tales investigaciones ha sido la identificación de CNV que contienen genes cuya dosis tiene un papel en una mayor o menor predisposición para enfermedades como el lupus eritematoso sistémico, la psoriasis, la enfermedad de Crohn, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la pancreatitis crónica y la infección por el HIV-1. A pesar de estas identificaciones, las herramientas moleculares para detectar CNV no han sido tan potentes como las empleadas para el estudio de SNP. Es de esperar que el número de CNV asociadas a enfermedades comunes o complejas crezca con estudios de secuenciación que cubran mejor estas regiones del genoma.

SECUENCIACIÓN DEL GENOMA Y ENFERMEDADES COMPLEJAS

El empleo de técnicas de secuenciación de alta capacidad, que exploran las regiones codificantes (exones), el RNA o la totalidad del genoma, ha abierto nuevos horizontes en las estrategias de investigación de las enfermedades complejas. Se han realizado numerosos estudios que analizan la totalidad de las variantes del genoma, lo que permite determinar su potencial con respecto a la causalidad de la enfermedad. Estos estudios implican el análisis de millares de muestras de distintas enfermedades, con exploración del RNA, el DNA y las modificaciones del mismo mediante la metilación u otros cambios. Existen distintos consorcios y proyectos *(1000 Genomes Consortium, International Cancer Genomics Consortium, Human Epigenome Consortium, International Rare Diseases Research Consortium)* que exploran el genoma de distintas enfermedades y condiciones. Por otra parte, en varios países se han lanzado distintas iniciativas con el objeto de secuenciar el genoma de millares de individuos que representan distintas condiciones clínicas. Destacan por su volumen y ambición el proyecto del Servicio Nacional de Salud en Inglaterra para secuenciar 100 000 pacientes don datos clínicos (www.genomicsengland.co.uk), y el proyecto del Instituto Nacional de Salud americano que platea el proyecto de medicina de precisión para secuenciar un millón de sujetos de distintas cohortes de salud (https://www.whitehouse.gov/precision-medicine). Se calcula que hacia 2020 se habrá secuenciado el genoma de varios millones de sujetos, principalmente con objetivos médicos. Ello redundará en un profundo conocimiento sobre las bases genéticas y moleculares de enfermedades comunes y rasgos complejos, lo que proporcionará información para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades.

ENFERMEDADES MEDIADAS POR MECANISMOS INMUNOLÓGICOS

R. Rabionet Janssen

Las enfermedades inflamatorias autoinmunes son un ejemplo claro de enfermedades con un modo de herencia complejo, en el que intervienen múltiples factores ambientales y genéticos. Varios de los factores genéticos de riesgo son comunes a dos o más enfermedades inflamatorias autoinmunes distintas. Este es el caso, por ejemplo, de los genes del complejo mayor de histocompatibilidad, asociados a casi todas las enfermedades autoinmunes; de *PTPN22,* que se ha asociado ya a 20 fenotipos distintos; de *IL23R,* que se ha asociado a enfermedad inflamatoria del intestino (EII), psoriasis, tiroiditis (v. Diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea en el embarazo, en cap. 230) y espondilitis anquilopoyética, o de *CARD9,* asociado a EII y espondilitis anquilopoyética.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA DEL INTESTINO

Las EII comprenden la colitis ulcerosa (CU; *Online Mendelian Inheritance of Man* [OMIM] 191390) y la enfermedad de Crohn (EC; OMIM 266600). Se han descrito hasta 163 *loci* de riesgo para estas enfermedades, muchos de ellos asociados a ambas patologías, aunque con contribuciones distintas. A pesar de que estas enfermedades tienen un claro componente genético, este no es suficiente para causar la enfermedad y son necesarios factores ambientales para desencadenarla, entre los que cada vez cobra más importancia la composición de la microbiota del sistema digestivo.

Por ejemplo, el primer gen asociado a la EC, *NOD2,* participa en la respuesta del sistema inmunitario a la presencia de determinados péptidos de origen bacteriano. Otros genes asociados a las EII también son importantes en la respuesta a patógenos, como *IL23R* o *SC22A5,* o en el proceso de autofagia *(ATG16L1, IGRM),* entre otros.

Las contribuciones de los distintos genes al riesgo de cada patología son variables. De los 163 *loci* identificados, 110 serían de riesgo para las dos enfermedades (*IL23R, IL10, CD48, FCGR2A, FCGR2B, FCGR3A*, *PTGER4*, *TNFSF15, STAT4, IRGM, CARD9, NKX2-3, SMAD3, TYK2,* etc.), 23 estarían asociados sólo a CU (*CARD11, IRF5, ITGAL, TNFRSF14, HNF4A,* etc.) y 30 sólo a EC (*NOD2, PTPN22, ATG16L1, LACC1, ADAM30, FUT2,* etc.). Aun así, en la mayoría de los casos las variantes muestran una misma dirección del efecto en las dos patologías, lo que evidencia la implicación de los mismos mecanismos biológicos en ambas patologías. La excepción son los casos de *NOD2* y *PTPN22,* donde la variante de riesgo para una enfermedad es protectora para la otra. *NOD2* es, además, el factor de riesgo más importante en la EC. Las variantes en *NOD2* tienen un efecto aditivo: el riesgo para un heterocigoto es de 2 a 4 veces mayor, y unas 20 veces mayor para un homocigoto. Por otra parte, entre las variantes asociadas, la variante R381Q en *IL23R* es protectora tanto para EC como para CU. A pesar del número de variantes asociadas, en total sólo explican una pequeña parte de la varianza de la enfermedad (el 14% en la EC, y menos aún en la CU).

Finalmente, es interesante comentar que el 70% de los 163 *loci* asociados a las EII se han asociado también a otras patologías complejas. Hay genes que se asocian a otras enfermedades inmunitarias, 20 a la enfermedad celíaca, otros 20 a la diabetes de tipo 1, 14 a la psoriasis y 8 a la espondilitis anquilopoyética. También es destacable el número de genes compartidos con inmunodeficiencias primarias y susceptibilidad a micobacterias, especialmente a la lepra (siete de los ocho *loci* de lepra conocidos están implicados en las EII).

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso sistémico (LES; OMIM 152700) es el paradigma de las enfermedades autoinmunes generalizadas. Se trata de una enfermedad compleja caracterizada, en el 95% de los casos, por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA). El LES se desarrolla en individuos con predisposición genética tras estar expuestos a determinados estímulos ambientales. Una de las evidencias de la contribución genética al LES proviene de los estudios de gemelos, con concordancias del 24%-56% en gemelos monocigóticos frente al 2%-5% en los heterocigóticos. Se estima que la heredabilidad es del 66%.

Se han descrito más de 40 *loci* asociados a LES en estudios globales del genoma. La primera región asociada a LES fue la del antígeno de histocompatibilidad (HLA), que se ha identificado consistentemente en todos los análisis del genoma como el factor de riesgo genético más importante. La contribución del HLA se produce a través de varios efectos distintos: son importantes las variantes en la región del HLA de clase II (*HLA-DRB1* y *HLA-DQA2*) y de clase III (*MSH5* y *SKIV2L*). Las deficiencias de genes del sistema del complemento, en la región del HLA de clase III, son una de las causas genéticas de LES. Una deficiencia del complejo C1Q, por ejemplo, se asocia a un 93% de riesgo de LES, y deficiencias en C4, C1r, C1s y C2 también son factores de riesgo establecidos con penetrancias menores (75%, 57%, 32% y 10%, respectivamente), pero sólo se dan en el 1%-2% de los casos.

Aparte de la región del HLA, se han identificado más de 30 *loci* asociados a LES, todos ellos de efecto pequeño o moderado (*odds ratio* [OR] 1,1 y 2,3), aunque el riesgo global para LES es más alto

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

que en otras enfermedades autoinmunes. Entre los genes asociados a LES destacan *STAT4, BANK1, TNFSF4, TNFAIP3, ITGAM, IRF5* y *IRAK1/MECP2.*
Se ha descrito también la asociación de variantes de número de copia en dos genes, *FCGR3B* y *C4,* aunque es posible que en este último se deba a un desequilibrio de ligamiento en la región del HLA. En ambos casos, el riesgo de LES se asociaría con la presencia de un menor número de copias del gen.

ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR, OMIM 180300) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por una destrucción progresiva de las articulaciones. El componente genético de la AR queda plasmado en el aumento del riesgo relativo de los familiares de primer grado (OR 3) y de segundo grado (OR 2), y en la mayor concordancia en gemelos monocigóticos con respecto a los dicigóticos. La heredabilidad de la AR se estima alrededor del 60%.
El factor de riesgo genético más importante para la AR es la región HLA, en concreto, la tercera región hipervariable de la cadena DRB1, a la que se ha denominado *epítopo compartido.* Las variantes en el HLA pueden representar entre el 11% y el 37% del componente de riesgo genético de predisposición a la AR. Aparte del HLA, los estudios de GWAS han identificado más de 100 *loci* de riesgo para AR, entre los que se encuentran *PTPN22, TNFAIP3, PADI4, TRAF1/C5, CD40, STAT4, CTLA4, KIF5A* y *IL2/IL21.* En la mayoría de los casos no se ha identificado el alelo causante y, generalmente, el efecto de las variantes asociadas es pequeño. Los mayores efectos, después del HLA, serían la variante R620W en *PTPN22* (OR 1,92) y algunas variantes en *TNFAIP3* (OR 1,19-1,4). Algunos de los genes asociados a AR también se han identificado en estudios de asociación con otras enfermedades autoinmunes, como es el caso de *PTPN22,* que, además, muestra efectos distintos según la patología: es de riesgo en la AR y protector frente a la EC.
Las frecuencias de las variantes genéticas asociadas y la intensidad de la asociación pueden variar entre poblaciones. Así, la variante R620W es frecuente en la población europea, pero prácticamente no existe en la asiática. Por otra parte, también se ha observado que el riesgo asociado a estas variantes puede verse modificado por factores ambientales; en concreto, se han observado efectos epistásicos entre el tabaquismo y el efecto de las variantes en el *HLA-DRB1, PTPN22* y *PADI4*. Finalmente, se ha observado que las variantes están más fuertemente asociadas a la patología en los pacientes con anticuerpos anti-CCP (del inglés *anti-cyclic citrullinated peptide*) positivos, lo que podría indicar que los pacientes positivos y negativos para anti-CCP son genéticamente distintos.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las enfermedades cardiovasculares en general presentan un modo de herencia complejo, en el que influyen la presencia de variantes en uno o varios genes y su interacción con factores de riesgo ambientales, como el sedentarismo, la dieta o el tabaquismo. Aun así, algunos de estos trastornos presentan un modo de herencia mendeliana. Este es el caso de algunas miocardiopatías y arritmias familiares, y de algunos casos de hipercolesterolemia e hipertensión.

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA FAMILIAR

La miocardiopatía hipertrófica familiar afecta aproximadamente a 1 de cada 500 personas, sin diferencias importantes entre sexos u origen étnico. De herencia autosómica dominante, está causada por mutaciones en al menos 18 genes conocidos, todos ellos codificadores de proteínas relacionadas de algún modo con el sarcómero, tanto proteínas sarcoméricas propiamente dichas como proteínas asociadas con él. Hasta el momento se han descrito más de 500 mutaciones distintas en estos genes, la mayor parte de ellas variantes raras, que han sido identificadas en una sola familia. En una gran parte de los casos (30%-50%) la mutación causal se encuentra en el gen de la cadena pesada de la β-miosina cardíaca *(MYH7),* que fue, de hecho, el primer gen de miocardiopatía identificado. Las variantes en *MYH7* son, en su mayoría, variantes de cambio de sentido en regiones críticas de la proteína, lo que afecta a su función. Las mutaciones en la proteína C de unión a la miosina *(MYBPC3)* causarían entre el 15% y el 20% de los casos y son en su mayor parte mutaciones sin sentido que dan lugar a la ausencia de proteína. Finalmente, variantes en el gen de la troponina T cardíaca *(TNNT2)* causarían entre un 5% y un 10% más de casos. Las variantes en los genes de la α-tropomiosina (*TPM1),* la α-actina cardíaca *(ACTC1),* la troponina I cardíaca *(TNNI3)* o las cadenas ligeras de la miosina (*MYL2* y *MYL3*) podrían causar hasta un 5% de los casos, mientras que variantes en otros genes, como la troponina C cardíaca *(TNNC1),* la cadena pesada de la α-miosina cardíaca *(MYH6)* o la caveolina 3 *(CAV3),* son aún más raras, estando presentes en menos del 1% de los casos.
Ciertas mutaciones tienen mejor pronóstico que otras en el mismo gen, incluso llegando a mostrar fenotipos distintos, por ejemplo miocardiopatía dilatada o miocardiopatía hipertrófica (tabla 149-2). Las mutaciones causantes de miocardiopatía hipertrófica suelen incrementar la sensibilidad al Ca^{2+} del miofilamento cardíaco, mientras que las causantes de miocardiopatía dilatada la reducen. Cabe destacar el caso de la titina (TTN), uno de los genes de mayor tamaño en humanos, que presenta mutaciones que truncan la proteína en el 25% de los casos de miocardiopatía dilatada, pero raramente en la miocardiopatía hipertrófica. Además, la expresión de la miocardiopatía también se ve modificada por factores ambientales y genes modificadores.

ARRITMIAS PRIMARIAS FAMILIARES

Las arritmias cardíacas son una de las mayores causas de mortalidad y morbilidad en la población. Las arritmias que se presentan de forma aislada —y no de forma secundaria a una miocardiopatía u otra afección cardíaca— se denominan *primarias.* En estas, la genética juega un papel importante, aunque las variantes en genes conocidos explican diversos porcentajes de los casos dependiendo de la patología. Así, mientras que en el síndrome de QT corto sólo se conoce la causa genética en un 20% de los casos, en el síndrome de QT largo (síndrome de Romano-Ward) se llega al 75% de los casos.
Los primeros genes causantes del síndrome de QT largo, *SCN5A, KCNH2* y *KCNQ1,* que codifican para proteínas de los canales de sodio y de potasio, se identificaron en 1995 y 1996. Tras estos, se han identificado hasta 13 genes relacionados con este síndrome, aunque la mayor parte de los casos se explica por mutaciones en los tres primeros genes. Todos estos genes están relacionados con las corrientes iónicas, codificando directamente a proteínas del canal (KCNE1, KCNE2 y KCNJ2) o a chaperonas y otros moduladores. La mayoría de los casos de arritmia hereditaria se heredan de forma autosómica dominante, aunque en ciertos casos algún gen puede presentar mutaciones en homocigosis y dar lugar a fenotipos distintos, como ocurre en el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen, en el que la arritmia va acompañada de sordera.
Al igual que en el caso de las miocardiopatías, los genes causantes del síndrome de QT largo también se encuentran mutados en otras canalopatías. Por ejemplo, mutaciones de pérdida de función de *SCN5A* dan lugar al síndrome de QT largo, y mutaciones de ganancia de función, al síndrome de Brugada; en el caso de *KCNH2,* las mutaciones de pérdida de función provocan el síndrome de QT largo, y las de ganancia, el síndrome de QT corto.

FORMAS COMUNES DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La mayor parte de los casos de enfermedad cardiovascular se deben a una combinación de factores de riesgo ambientales y genéticos, en los que participan un elevado número de variantes comunes y raras, la mayor parte de ellas con efectos relativamente pequeños en el riesgo total. En este grupo de patologías se incluyen la enfermedad arterial coronaria y la mayoría de los casos de hipertensión arterial e hipercolesterolemia. Es interesante destacar que muchos de los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio (IM) tienen una historia familiar de enfermedad cardiovascular, que confiere un riesgo dos veces mayor entre los familiares, aun después de ajustar por los factores de riesgo tradicionales.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 149-2 Genes identificados en formas familiares de enfermedades cardiovasculares*

LOCALIZACIÓN	FENOTIPOS	GEN	PROTEÍNA	OMIM
1q43	Miocardiopatía hipertrófica con LVNC y sin ella Miocardiopatía dilatada	*ACTN2*	α-actinina 2	102573
1q22	**Miocardiopatía dilatada** Distrofia muscular del anillo óseo Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth	***LMNA***	Laminina A y C	150330
1p31.1	Miocardiopatía hipertrófica Miocardiopatía dilatada	*NEXN*	Nexilina	613121
1p32	Hipercolesterolemia familiar Niveles bajos de c-LDL	*PCSK9*	Proproteína convertasa de tipo subtilisina/kexina	607786
1q32.1	**Miocardiopatía hipertrófica** LVNC Miocardiopatía dilatada Miocardiopatía restrictiva	***TNNT2***	Troponina T cardíaca	191045
1p36.11	**Hipercolesterolemia familiar**	***LDLRAP1***	Proteína adaptadora del receptor LDL	605747
2p24	Hipercolesterolemia familiar	*APOB*	Apolipoproteína B	107730
2p21	Síndrome de QT largo	*CALM2*	Calmodulina 2	114182
2p21	Sitosterolemia	*ABCG5*	Subfamilia G de proteínas de casete de unión a ATP, miembro 5	605459
2p21	Sitosterolemia	*ABCG8*	Subfamilia G de proteínas de casete de unión a ATP, miembro 8	605460
2q31.2	Miocardiopatía hipertrófica Miocardiopatía dilatada Distrofia muscular del anillo óseo Miopatía proximal	*TTN*	Titina	188840
3p21.31	Miocardiopatía hipertrófica	*MYL3*	Cadena ligera reguladora de la miosina β	160790
3p21.1	Miocardiopatía hipertrófica Miocardiopatía dilatada	*TNNC*	Troponina C	191040
3p25.3	Miocardiopatía hipertrófica Síndrome de QT largo Distrofia muscular del anillo óseo Miopatía distal de Tateyama	*CAV3*	Caveolina 3	601253
3p22.2	**Síndrome de QT largo** Fibrilación ventricular **Síndrome de Brugada** Fibrilación auricular Miocardiopatía dilatada	***SCN5A***	$Na_v1.5$, subunidad α del canal de sodio	600163
4q26	Miocardiopatía hipertrófica	*MYOZ2*	Miozenina 2	605602
4q25-q26	Arritmia cardíaca Síndrome de QT largo	*ANK2*	Anquirina 2	106410
6q22.31	Miocardiopatía hipertrófica Miocardiopatía dilatada	*PLN*	Fosfolambán	172405
7q21.2	Síndrome de QT largo	*AKAP9*	Proteína de anclaje de la cinasa A	604001
7q36.1	**Síndrome de QT largo** **Síndrome de QT corto**	***KCNH2***	HERG, subunidad α del canal de potasio	152427
7q36.1	Miocardiopatía hipertrófica Síndrome de Wolf-Parkinson-White	*PRKAG3*	Subunidad γ_2 de la proteína cinasa activada por AMP	602743
10q21.3	Miocardiopatía hipertrófica Miocardiopatía dilatada Miocardiopatía restrictiva	*MYPN*	Miopaladina	608517
10q22.2	Miocardiopatía hipertrófica Miocardiopatía dilatada	*VCL*	Vinculina	193065
10q23.2	Miocardiopatía hipertrófica LVNC Miopatía miofibrilar	*LDB3*	Proteína de unión por dominios LIM	605906
11p15.1	Miocardiopatía hipertrófica	*CSRP3*	Proteína muscular LIM	600824
11p11.2	**Miocardiopatía hipertrófica** Miocardiopatía dilatada LVNC	***MYBPC3***	Proteína C ligada a la miosina	600958

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 149-2 Genes identificados en formas familiares de enfermedades cardiovasculares* *(cont.)*

LOCALIZACIÓN	FENOTIPOS	GEN	PROTEÍNA	OMIM
11p15.5-p15.4	**Síndrome de QT largo** **Síndrome de QT corto** **Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen** Fibrilación auricular	***KCNQ1***	KvLQT1, subunidad del canal de potasio lks	607542
11q23.3	Fibrilación auricular Síndrome de QT largo	*SCN4B*	Canal de sodio de tipo 4, subunidad β	608256
11q24.3	Síndrome de QT largo	*KCNJ5*	Canal de potasio, subfamilia J, miembro 5	600734
12p13.33	Síndrome de Timothy Síndrome de Brugada	*CACNA1C*	Canal de calcio de tipo L subunidad α_1 C	114205
12q24.11	Miocardiopatía hipertrófica	*MYL2*	Cadena ligera esencial de la miosina β	160781
14q11.2	**Miocardiopatía hipertrófica** Miocardiopatía dilatada LVNC Miopatía distal de Laing	***MYH7***	Cadena pesada de la miosina β	160760
14q11.2	Miocardiopatía hipertrófica Miocardiopatía dilatada Defecto del tabique auricular	*MYH6*	Cadena pesada de la miosina α	160710
14q32.11	Síndrome de QT largo Taquicardia ventricular	*CALM1*	Calmodulina 1	114180
15q14	Miocardiopatía hipertrófica Miocardiopatía dilatada Defectos del tabique auricular LVNC	*ACTC1*	Actina cardíaca α	102540
15q22.2	**Miocardiopatía hipertrófica** Miocardiopatía dilatada LVNC	***TPM1***	Tropomiosina α	191010
17q24.3	Síndrome de Andersen Fibrilación auricular **Síndrome de QT corto**	***KCNJ2***	K_{ir}2.1, subunidad del canal rectificador del potasio	600681
17q12	Miocardiopatía hipertrófica Distrofia muscular del anillo óseo	*TCAP*	Teletonina	604488
19p13.11	Miocardiopatía hipertrófica	*CALR3*	Calreticulina	611414
19p13.2	Hipercolesterolemia familiar	*LDLR*	Receptor de lipoproteínas de baja densidad	606945
19q13.42	**Miocardiopatía hipertrófica** Miocardiopatía dilatada Miocardiopatía restrictiva	***TNNI3***	Troponina I cardíaca	191044
20q11.21	Miocardiopatía hipertrófica	*MYLK2*	Cinasa de la cadena ligera de la miosina	606566
20q13.12	Miocardiopatía hipertrófica	*JPH2*	Junctofilina	605267
20q11.21	Síndrome de QT largo	*SNTA1*	Sintrofina α_1	601017
21q22.11	Síndrome de QT largo Fibrilación auricular	*KCNE2*	MiRP1, subunidad β del canal de potasio ISK	603796
21q22.11-q22.12	Síndrome de QT largo Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen	*KCNE1*	MINK, subunidad del canal de potasio	603796

*Se indican en **negrita** las parejas gen-enfermedad para las que se recomienda el test genético de los pacientes.
LVNC: no compactación del ventrículo izquierdo; OMIM: *Online Mendelian Inheritance of Man.*

La identificación de factores genéticos en las enfermedades cardiovasculares complejas no ha sido posible hasta después de completarse el proyecto Genoma Humano, pero desde entonces se han identificado cientos de regiones cromosómicas asociadas a enfermedades y fenotipos cardiovasculares, gracias a los estudios de asociación del genoma completo. Así, se han identificado más de 25 *loci* asociados a hipertensión arterial, 35 *loci* asociados a niveles elevados de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y más de 30 *loci* para riesgo de IM (especialmente *SORT1* y 9p21), y se han replicado 13 *loci* asociados a enfermedad de la arteria coronaria, entre los que destacan *ABO, ADAMTS7* y *LIPA*. Entre los *loci* de IM destaca el *locus* 9p21, que ha sido consistentemente asociado con el riesgo de infarto y con enfermedad coronaria. La región no contiene ningún gen codificante para proteínas, los genes más próximos son *CDKN2A* y *CDKN2B,* implicados en la apoptosis y la tumorogénesis. En cambio, en la región asociada se sitúa el gen de un RNA largo no codificante (lncRNA), *ANRIL*. Se ha observado que un aumento de expresión de *ANRIL* se correlaciona con la gravedad de la aterosclerosis. Otros *loci* asociados a riesgo de IM implican a los genes *SORT1, PCSK9* o *LPA,* importantes en la variación lipídica, y a genes relacionados con mecanismos inflamatorios o con el mantenimiento de la estructura y el tono vascular (*SELE, ACE, AGTR1* y *MTHFR*).

La mayoría de las variantes asociadas en estos *loci,* con la excepción de 9p21, son variantes relativamente poco comunes y muestran efectos pequeños (riesgos relativos de entre 1,1 y 1,3), explicando, cada una por sí sola, menos de un 1% de la varianza en el riesgo de sufrir la

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

enfermedad. Por ejemplo, utilizando de forma agregada la información de los 95 *loci* relacionados con niveles de colesterol y triglicéridos se puede explicar el 25% de la varianza genética en los niveles de colesterol y, agregando la información de los *loci* de IM, el 10%.

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

La hipercolesterolemia familiar es la excepción dentro de los factores de riesgo de enfermedad coronaria. Se trata de una enfermedad autosómica dominante que se presenta de dos formas, en función de que las variantes se presenten de forma hetero- u homocigota. La forma homocigota es más grave y de aparición más temprana. La hipercolesterolemia familiar, es, de hecho, la enfermedad autosómica dominante más frecuente (1 de cada 500 personas es portadora heterocigota). La hipercolesterolemia familiar se caracteriza por niveles muy altos de c-LDL, lo que aumenta el riesgo de IM antes de los 60 años. En la hipercolesterolemia homocigota se observa la presencia de xantomas cutáneos y tendinosos en edades tempranas.

Mutaciones en varios genes distintos pueden dar lugar a niveles elevados de colesterol en sangre. Se han descrito más de 1000 mutaciones en el gen del receptor de LDL que reducen la actividad del receptor y la captación de c-LDL. Las mutaciones en el gen de la apolipoproteína B, que reconoce el c-LDL y permite que se una a su receptor, también pueden causar hipercolesterolemia. En este caso, la mayoría de los afectos presentan una variante común, R3500Q. Finalmente, el último gen de hipercolesterolemia identificado fue *PCSK9.* Mutaciones de ganancia de función en este gen dan lugar a una mayor degradación del receptor de LDL, menor densidad de receptor en la superficie celular y, por tanto, niveles más elevados de c-LDL, mientras que mutaciones de pérdida de función en *PCSK9* dan lugar a niveles más bajos de c-LDL. La hipercolesterolemia homocigota puede darse por homocigosis, heterocigosis compuesta (ambos alelos del mismo gen presentan variantes distintas) o incluso por doble heterocigosis (variantes en heterocigosis en dos genes distintos, uno de ellos generalmente *LDLR*). Existe también una forma de hipercolesterolemia recesiva, debida a mutaciones en ambos alelos del gen *LDLRAP1,* que codifica para un adaptador que promueve la internalización del complejo LDLR/c-LDL. Un fenotipo similar al de la hipercolesterolemia es el producido por la sitosterolemia, debido a mutaciones recesivas en *ABCG5* o *ABCG8* que aumentan la captación de esteroles vegetales y causan también aumento del c-LDL. A pesar de la heterogeneidad genética, casi el 95% de los casos se deben a mutaciones en *LDLR.*

ENFERMEDADES MENTALES

X. Estivill Pallejà

Los estudios epidemiológicos y de heredabilidad en gemelos destacan la existencia de un componente genético importante en la predisposición a los trastornos psiquiátricos. La prevalencia de las enfermedades mentales en gemelos monocigotos es superior que en los dicigotos. Además, el riesgo de desarrollar una enfermedad psiquiátrica está incrementado si otros miembros en la familia padecen la misma u otras enfermedades psiquiátricas. Las enfermedades mentales constituyen rasgos genéticos complejos, con un componente genético variable y heterogéneo. Como en otras enfermedades complejas, las enfermedades psiquiátricas se deben al efecto de múltiples genes y a la interacción con factores ambientales que actúan a lo largo de la vida del individuo.

TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Los trastornos de ansiedad incluyen la ansiedad generalizada, el trastorno de angustia (o pánico), las fobias, el trastorno obsesivo-compulsivo y el trastorno por estrés postraumático. La transmisión familiar de los trastornos de ansiedad se debe a factores genéticos y ambientales, con una heredabilidad del 32%-46%.

Trastorno de pánico

La mayoría de los estudios de asociación para el trastorno de pánico con genes candidatos han dado resultados inconsistentes, negativos o no replicados. El polimorfismo funcional Val58Met del gen de la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) se ha confirmado en un metaanálisis. Hay dos análisis globales del genoma: uno en población japonesa, que detectó una variante común en *PKP1,* y otro en población alemana, que halló otra variante en *TMEM132D.*

Trastorno obsesivo-compulsivo

El trastorno obsesivo-compulsivo muestra una concordancia en gemelos monocigotos del 33%-63%. Se ha detectado asociación significativa con el transportador de serotonina, los receptores 1B y 2A de la serotonina, el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF) y el transportador de glutamato *(SLC1A1).* Los estudios de ligamiento genético en familias han generado múltiples *loci* sugestivos de contener genes candidatos, y entre ellos destaca el transportador de glutamato, en 9p24, para el que se ha encontrado asociación con el trastorno obsesivo-compulsivo de inicio precoz. Un estudio global del genoma ha detectado asociación con *DLGAP1,* un miembro del complejo de densidad postsináptica neuronal. También se ha detectado asociación para un marcador cercano a *PTPRD17,* que codifica para una proteína y promueve la diferenciación de sinopsis glutamatérgicas e interacciona con *SLITRK3,* un gen asociado a síndrome de Guilles de la Tourette.

TRASTORNOS AFECTIVOS

Depresión mayor

La depresión mayor muestra una clara agregación familiar y el riesgo de padecer trastornos afectivos en los familiares de pacientes depresivos es muy superior al de la población general. La concordancia para la depresión mayor en los gemelos monocigotos es del 40%. Los estudios de asociación de genes candidatos muestran asociación con *APOE, DRD4, GNB3, MTHFR, SLC6A3* y *SLC6A4.* Se han realizado varios estudios globales del genoma pero ninguno de ellos ha dado resultados positivos, lo que sugiere que serán necesarios miles de casos para encontrar asociación significativa.

Trastorno bipolar

El riesgo de los familiares de pacientes con trastorno bipolar es superior al de los familiares de personas sin este trastorno, y la concordancia para los gemelos monocigotos es del 62% frente al 8% en los dicigotos. En los estudios de genes candidatos, los resultados más consistentes son para el receptor D1 de dopamina, el transportador de dopamina y el receptor 3B de serotonina.

Los estudios globales del genoma realizados con más de 24 000 muestras analizadas han identificado más de cinco regiones cromosómicas que contienen los genes *ANK3, ODZ4, TRANK1, ADCY2, MIR2113* y *POU3F2.* Las predicciones indican que será necesario el análisis de más de 60 000 muestras en para detectar unos 100 *loci* asociados a trastorno bipolar.

ESQUIZOFRENIA

Múltiples estudios han demostrado una heredabilidad del 80% para la esquizofrenia y los fenotipos relacionados. La concordancia en gemelos monocigotos es del 40%-50% frente al 6%-10% en dicigotos.

Si bien los estudios de ligamiento han detectado regiones en varios cromosomas, ninguno de ellos ha identificado los genes implicados en la esquizofrenia. Los estudios de asociación a genes candidatos incluyen los genes *NRG1, DTNBP1, DISC1* y *DAOA.* Los estudios de asociación global del genoma con 37 000 casos y 113 000 controles han identificado más de 100 *loci.* La mayoría de los *loci* contienen genes expresados en el cerebro, incluidos genes implicados en la neurotransmisión dopaminérgica y glutamatérgica, genes con papeles importantes en la inmunidad, lo que apoya la relación entre el sistema inmunitario y la esquizofrenia.

Se han identificado microdeleciones genómicas que contribuyen al desarrollo de la esquizofrenia. Estas regiones también están alteradas en otras situaciones clínicas, como los trastornos del espectro autista o la discapacidad intelectual. Este es el caso de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

CNV localizadas en las regiones 1q21.1, 2p16.3 *(NRXN1),* 3q29, 7q36.3 *(VIPR2),* 15q13.2, 16p11.2 y 22q11.2. En un estudio de más de 11 000 casos y 16 000 controles se ha observado un enriquecimiento de CNV para genes implicados en la neurotransmisión GABAérgica.

TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA

El riesgo de desarrollar un trastorno de la conducta alimentaria (anorexia y bulimia) en gemelos monocigotos es del 23%-71%, frente al 4%-9% en los familiares de primer grado de un paciente afecto. Se estima una heredabilidad del 86% para la anorexia y del 55% para la bulimia. Los estudios de genes candidatos han identificado asociaciones para los receptores 2A y 2C de la serotonina, y para *BDNF* y su receptor *NTRK2.* Los estudios globales del genoma no han identificado regiones que contengan asociación significativa con el número de muestras analizadas, con lo que será necesario analizar miles de casos y controles para identificar los genes implicados en la susceptibilidad a estas patologías.

AUTISMO

Los análisis de segregación estiman un patrón de herencia poligénico para el autismo, con una elevada concordancia en gemelos monocigotos (60%-90%) con respecto a dicigotos (10%-20%). Se han detectado numerosas anomalías cromosómicas en los pacientes con autismo, pero la más común consiste en duplicaciones de 15q11-13, la región crítica de los síndromes de Prader-Willi y Angelman. Además, se han descrito mutaciones raras en individuos con autismo idiopático en los genes *NGLN4X, SHANK3, SHANK2* y *NRXN1*. Diversos estudios han identificado CNV en regiones de autismo, incluidos *GSTM1-5, DISC1, FHIT, RBFOX1, CHRNA7,* 15q11.2, 15q13.2-q13.3, 17q12 y 22q11.21. Del mismo modo, se han identificado mutaciones puntuales de aparición *de novo* en distintos genes, además de una acumulación de mutaciones que interrumpen la función génica. Los estudios sistemáticos de secuenciación del genoma en cada paciente con autismo y en sus progenitores permitirán definir el espectro de genes y la combinación de los mismos en la susceptibilidad y desarrollo del autismo.

TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD

Se estima que el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) afecta al 10% de los niños en edad escolar. A pesar de la alta heredabilidad (70%-80%), las bases genéticas del TDAH siguen siendo desconocidas.

Los estudios de asociación de genes candidatos han identificado asociaciones para *SLC6A3, DRD5, DRD4, SLC6A4, LPHN3, SNAP-25, HTR1B, NOS1* y *GIT1.* También se han identificado CNV en los genes de los receptores de glutamato (*GRM1, GRM5, GRM7* y *GRM8*). Los estudios globales del genoma no han alcanzado el umbral de significación. No obstante, los mejores SNP incluyen genes candidatos que codifican la proteína de adhesión celular *CDH13,* el receptor de glutamato *GRM5,* la proteína transportadora de soluto *SLC9A9,* el receptor colinérgico *CHRNA7,* y los reguladores del canal de potasio *KCNIP1, KCNIP4* y *KCNC1.*

ABUSO DE SUSTANCIAS

Dependencia de la nicotina

Los estudios globales del genoma realizados sobre el hábito tabáquico muestran que la mayor contribución genética a la dependencia de la nicotina proviene de las subunidades de los receptores nicotínicos α5 *(CHRNA5),* α3 *(CHRNA3)* y β4 *(CHRNB4)* en el cromosoma 15q25, y por los receptores α6 *(CHRNA6)* y β3 *(CHRNB3)* en el cromosoma 8. La región del cromosoma 19 que contiene el gen *CYP2A6,* implicado en el metabolismo de la nicotina, está asociada al número de cigarrillos consumidos al día.

Dependencia del alcohol

Existen muchas variantes en los genes que codifican para enzimas implicadas en la metabolización del alcohol, como *ADH1B*2,* que disminuye la actividad enzimática de la alcohol-deshidrogenasa, y *ALDH2*2,* que produce una enzima aldehído-deshidrogenasa prácticamente inactiva. Estas variantes reducen la probabilidad de un consumo excesivo de alcohol y de desarrollar dependencia del mismo. Los estudios de GWAS han detectado SNP asociados significativamente en *PECR, PKNOX2, C12orf51, CCDC63* y *MYL2* (mayoritariamente intrónicos), aunque *C12orf51* está en desequilibrio con SNP en *ALDH2*. Serán necesarios estudios que exploren variantes comunes y raras del genoma para identificar la totalidad del componente genético implicado en la adicción al alcohol.

Adicción a otras sustancias

El modelo biológico para la adicción a cannabis y alucinógenos incluye factores genéticos, familiares y ambientales. Sin embargo, para el abuso de sedantes, estimulantes, cocaína y opiáceos, la causa parece sólo genética, con una elevada heredabilidad (60%-80%). Los estudios en familias y gemelos demuestran la contribución de factores genéticos comunes a la dependencia de varios tipos de sustancias. Los estudios en gemelos muestran que la mayor parte de la variación genética en la adicción es compartida entre la predisposición a desarrollar dependencia de nicotina, alcohol u otras drogas. Los GWAS han identificado un gran número de SNP asociados al consumo, el abuso o la dependencia de drogas. SNP en genes de metabolización del alcohol, en el grupo de genes *CHRNA5-CHRNA3-CHRNB4* y en los genes *DRD2* y *ANNK1* son los más replicados y significativos asociados con el alcohol y los fenotipos relacionados con la nicotina. *CHRNA5-CHRNA3-CHRNB4,* asociados a un riesgo aumentado de desarrollar dependencia de la nicotina, también se han descrito vinculados a un mayor riesgo de dependencia del alcohol y de la cocaína. La variante rs16969968 en *CHRNA5* está asociada a un riesgo aumentado de dependencia de la nicotina, pero disminuido de dependencia al alcohol y la cocaína.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cahill TJ, Ashrafian H, Watkins H. Genetic cardiomyopathies causing heart failure. Circ Res 2013;113:660-75.

Cho JH, Feldman M. Heterogeneity of autoimmune diseases: pathophysiologic insights from genetics and implications for new therapies. Nat Med 2015;21:730-8.

Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee SH, Ripke S, Neale BM, Faraone SV, Purcell SM, et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. Nat Genet 2013;45:984-94.

Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. Nature 2012;491:119-24.

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature 2014;511:421-7.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

GENES, HERENCIA Y CÁNCER

Capítulo 150

F. X. Real Arribas | C. López Otín

El cáncer surge de la acumulación de alteraciones genéticas en una amplia variedad de genes implicados en numerosos procesos biológicos esenciales para la célula. Estas alteraciones pueden ser heredables (constitucionales) o adquiridas durante el desarrollo y la vida adulta; el conjunto de todas ellas conduce al desarrollo y progresión de los tumores. En los últimos años se han producido avances espectaculares en el conocimiento de estas alteraciones genéticas y de los mecanismos bioquímicos que operan en las células durante la carcinogénesis, lo que proporciona nuevas oportunidades para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes. Se espera que un conocimiento más detallado de estas alteraciones genéticas pueda permitir una mejor estratificación del tratamiento y un diseño más racional de las estrategias terapéuticas.

Existen tres categorías principales de genes implicados en el desarrollo del cáncer: 1) oncogenes, que participan a través de un mecanismo de ganancia de función; 2) genes supresores, que contribuyen a través de un mecanismo de pérdida de función, y 3) genes implicados en el control de la integridad del genoma y en la reparación del material genético. En general, las alteraciones oncogénicas tienen un efecto dominante, mientras que las que conducen a una pérdida de función tienen efecto recesivo, con lo que frecuentemente se requiere la inactivación de ambos alelos. En algunos casos, la funcionalidad de un solo alelo es insuficiente para la homeostasis celular, en cuyo caso se habla de «haploinsuficiencia».

MECANISMOS GENÉTICOS IMPLICADOS EN EL CÁNCER HUMANO

GENES Y CÁNCER. CAMBIOS GENÉTICOS MÚLTIPLES QUE CONDUCEN AL CÁNCER

La incidencia de la mayoría de los cánceres humanos aumenta con la edad y la exposición a carcinógenos sólo conduce al desarrollo de tumores muchos años después de la exposición. Existen evidencias sólidas de que una proporción elevada de los tumores que se desarrollan durante la infancia podría ser consecuencia de alteraciones genéticas que tienen lugar durante el desarrollo embrionario, especialmente en el caso de las leucemias.

Para que se desarrolle un tumor es necesario que se acumulen múltiples alteraciones genéticas. El patrón de las mismas es característico de cada tumor y refleja, al menos en parte, la biología subyacente a las funciones del tejido normal en que se desarrolla. Este hecho está de acuerdo con la observación anatomopatológica de la presencia de lesiones morfológicas intermedias entre el tejido normal y una neoplasia maligna (p. ej., los adenomas colorrectales) (fig. 150-1). Las alteraciones genéticas que conducen al desarrollo de un tumor pueden encontrarse en las células del individuo desde varios años antes del diagnóstico de la neoplasia. La prueba más clara en apoyo de esta hipótesis procede de los síndromes de cáncer hereditario. En general, en estas neoplasias son necesarias mutaciones en los dos alelos de un gen en una célula para que se produzca el tumor: una de estas mutaciones es heredada y la otra, somática.

Además, cambios epigenéticos heredables, especialmente en la metilación de citosinas localizadas en las regiones reguladoras de los genes, contribuyen de forma importante a las alteraciones moleculares presentes en los tumores (v. cap. 152, Farmacogenética).

El conocimiento acerca de los cambios genéticos y epigenéticos responsables de la progresión tumoral ha avanzado de forma espectacular como consecuencia de la utilización de las técnicas de secuenciación masiva del genoma. Los dos principales proyectos de secuenciación de genomas del cáncer son el *International Cancer Genome Consortium* (ICGC) y *The Cancer Genome Atlas* (TCGA).

MUTACIONES PUNTUALES

La secuenciación de exomas o genomas tumorales ha demostrado el gran número de mutaciones que existen en los tumores malignos, la diversidad de sus efectos funcionales y la temporalidad con la que ocurren. Muchas mutaciones puntuales presentes en los genomas tumorales son de significación incierta o no desempeñan un papel patogénico; se denominan *pasajeras* y resultan de la alta tasa de duplicación de las células tumorales o de defectos en la reparación del DNA. Distinguir las mutaciones pasajeras de las mutaciones *conductoras* es uno de los desafíos más importantes de los estudios de secuenciación del genoma.

Las mutaciones puntuales pueden producirse de forma espontánea como consecuencia de la naturaleza química de la molécula de DNA. La citosina tiene tendencia a sufrir una desaminación que la convierte en uracilo, el cual se aparea con adenina durante la replicación del DNA; puede instaurarse así una mutación en una de las dos células hijas. La probabilidad con la que se produce este proceso aumenta por la metilación de la citosina en secuencias de dinucleótidos CpG, puesto que la desaminación de un residuo de metilcitosina da lugar a timina, que al ser un componente natural del DNA no constituye una diana para los sistemas de reparación. Estas mutaciones se acumulan a lo largo de la vida y generan un patrón mutacional asociado a la edad, identificado en los estudios de secuenciación masiva.

Las mutaciones puntuales también constituyen un mecanismo de acción bien conocido de los carcinógenos. La radiación ultravioleta induce la formación de dímeros de timina que, si no son reparados, conducen a mutaciones durante la replicación del DNA. Este tipo de mutaciones se describieron inicialmente en el gen *TP53* en zonas de piel expuesta a radiación ultravioleta, así como en tumores queratinocíticos, pero están presentes a lo largo de todo el genoma, así como en la piel normal expuesta al sol. Los carcinógenos químicos también son capaces de inducir mutaciones específicas en el DNA; así, el benzopireno del tabaco induce transversiones (G a T) y los tumores de pulmón asociados al consumo de tabaco presentan un exceso de esta sustitución, lo que apoya el papel causal del tabaco en el desarrollo del tumor. Mutaciones puntuales en zonas no codificantes del DNA pueden también contribuir al desarrollo de neoplasias, ya sea porque modifican la expresión de genes importantes para el control de la proliferación, diferenciación o muerte celular, porque alteran el procesamiento *(splicing)* del mRNA o porque afectan a la expresión o secuencia de RNA no codificantes (p. ej., micro-RNA) o de sus secuencias diana en los RNA mensajeros.

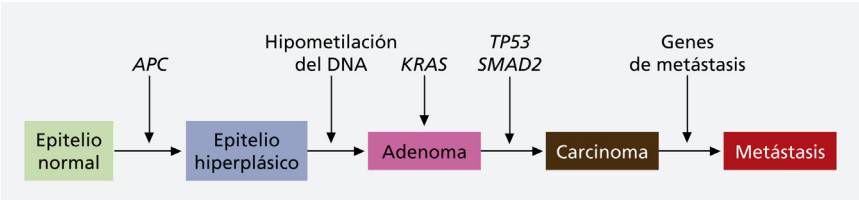


Figura 150-1 Estadios en la progresión del cáncer de colon como ejemplo de acumulación de daño genético. (Modificado de Kinzler KW, Vogelstein B. Cell 1996; 87:159-70.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Las mutaciones puntuales que afectan a oncogenes y conducen a una activación constitutiva de la proteína suelen ser sustituciones recurrentes de aminoácidos que se producen en unas pocas regiones o codones del gen *(hotspots),* capaces de conducir a una ganancia de función. Por el contrario, en el caso de los genes supresores las mutaciones se distribuyen mucho más ampliamente a lo largo del gen y, con frecuencia, dan lugar a proteínas truncadas como consecuencia de la aparición de codones de parada prematuros. Según el tamaño de la proteína resultante, esta puede degradarse rápidamente, retener parcialmente sus funciones o actuar como un dominante negativo y bloquear la acción de la proteína normal codificada por el otro alelo.

Indels

La inserción o deleción de un nucleótido, o de unos pocos, en la secuencia codificante de un gen conduce con frecuencia a un cambio en la pauta de lectura y en la secuencia aminoacídica correspondiente, y da lugar a una proteína truncada. Por esta razón, este tipo de mutaciones suelen afectar de forma importante a la función de la proteína.

Cambios en el número de copias génicas

El análisis citogenético fue la primera técnica que permitió identificar la existencia de cambios frecuentes de dosis génica en las células tumorales. La alteración en el número de cromosomas (aneuploidía) es uno de los mecanismos más frecuentes que conducen a cambios en la dosis génica en los tumores, y ha existido un debate importante acerca de si son causa o consecuencia de la progresión tumoral.

Posteriormente, diversos métodos moleculares han facilitado la identificación de las regiones cromosómicas en las que se producen deleciones o ganancias génicas con mayor frecuencia. Las regiones que se pierden suelen contener genes cuya inactivación favorece el desarrollo del cáncer. Los mecanismos por los cuales se producen las deleciones génicas de gran tamaño no se conocen con detalle; se ha implicado a regiones frágiles en las zonas de rotura. Otras deleciones afectan solamente a fragmentos de DNA de unos pocos nucleótidos. En algunos casos se producen pérdidas de heterocigosidad pero se mantienen dos copias idénticas de la región génica particular. Este fenómeno se conoce como *disomía uniparental* y puede ser resultado de la recombinación mitótica en células somáticas, conversión génica, errores en la reparación de roturas de doble hebra del DNA o de alteraciones en la segregación de cromosomas enteros durante la mitosis. De esta forma pueden contribuir al tumor variantes genéticas cuyo efecto se produce sólo de forma recesiva.

Las ganancias génicas pueden ser consecuencia de la aneuploidía, en cuyo caso raramente hay más de cuatro o cinco copias y afecta en general a todos los genes de un cromosoma, o de la amplificación génica. Este proceso consiste en un aumento del número de copias de uno o más genes que constituyen un amplicón; el número de copias del amplicón es muy variable. Este fenómeno se ha asociado exclusivamente a las células neoplásicas, aunque no está claro si los mecanismos que operan en su producción pueden también activarse en células normales. En la mayoría de los casos de amplificación de oncogenes, la estructura molecular del gen es aparentemente normal. El principal mecanismo a través del cual la amplificación génica contribuye a la progresión tumoral es el aumento de la dosis de proteína traducida y la ganancia de función que se deriva de ello (p. ej., *ERBB2* en cáncer de mama). Con frecuencia, distintos mecanismos moleculares pueden conducir a un aumento de la dosis de proteína pero la significación biológica y terapéutica, no es necesariamente equivalente. La amplificación génica es uno de los principales mecanismos de adquisición de resistencia a fármacos antitumorales.

Al igual que ocurre con otras alteraciones genéticas, las regiones de amplificación suelen ser características de un tipo concreto de tumor, lo que refleja la biología subyacente. Así, en el caso del neuroblastoma es muy frecuente e importante desde el punto de vista clínico la amplificación del protooncogén *N-MYC,* mientras que en cáncer de mama tiene un papel relevante la de *ERBB2.* En algunos casos se produce más de un tipo de alteración genética que contribuye a la ganancia de función de una proteína: en los tumores que presentan mutaciones en los genes de la familia *RAS,* la amplificación del alelo mutado y la pérdida génica del alelo normal son mecanismos adicionales que contribuyen a la progresión del tumor.

REORDENAMIENTOS GÉNICOS

De todas las lesiones genéticas del DNA, las roturas de doble hebra son las más peligrosas en cuanto a la integridad del genoma dado que pueden conducir a reordenamientos génicos, resultantes de la unión de dos fragmentos de DNA del mismo o distinto cromosoma que normalmente no son adyacentes.

Las traslocaciones suelen constituir el mecanismo de activación de un oncogén asociado con los puntos de rotura cromosómicos. Las traslocaciones más frecuentes son las recíprocas o intercambios de fragmentos entre cromosomas distintos (tabla 150-1). Se distinguen dos tipos fundamentales de traslocaciones:

1. Las que yuxtaponen un oncogén situado en un cromosoma determinado junto a las potentes secuencias reguladoras de otro gen. La estructura del oncogén suele estar preservada y se sintetiza una proteína normal en cantidades anormalmente elevadas (fig. 150-2).
2. Las que producen un gen quimérico por la fusión de dos genes que se encuentran en los cromosomas que participan en la traslocación, para dar lugar a una proteína inexistente en células normales (v. fig. 150-2). Este tipo de traslocaciones se describió inicialmente en neoplasias mieloides (v. tabla 150-1) y sarcomas (tabla 150-2); más recientemente se han demostrado también en otros tumores, especialmente a través de la secuenciación global del transcriptoma (RNA-Seq). Por ejemplo, más del 80% de los carcinomas de próstata presentan traslocaciones que con frecuencia afectan a miembros de la familia del oncogén ETS que se sobreexpresan como consecuencia de hallarse bajo el control de secuencias del gen *TMPRSS2* reguladas por andrógenos. El 5% de los tumores de pulmón presentan reordenamientos de los genes *EML4-ALK,* y el 3% de los glioblastomas y los tumores de vejiga presentan reordenamientos de los genes *FGFR3-TACC3* (v. tabla 150-2). Otros genes que codifican para cinasas participan en reordenamientos génicos (*ROS1, RET, NTRK1, NTRK3, ERBB2, PDGFRA* y *PDGFRB*) y son relevantes porque las proteínas de fusión derivadas pueden constituir una diana terapéutica eficaz.

Un aspecto importante de las traslocaciones cromosómicas es la asociación específica de cada una de ellas a un tipo determinado de tumor. Esta estrecha relación permite utilizarlas como un elemento diagnóstico de gran utilidad en la práctica clínica, por ejemplo en la monitorización de la respuesta al tratamiento y la detección de enfermedad residual mínima.

Recientemente, se ha descrito un nuevo tipo de alteración masiva (cromotripsis) que ocurre, al menos, en el 2%-3% de los tumores e implica decenas o centenares de roturas que, a través de múltiples reordenamientos génicos, dan lugar a ganancias, pérdidas, inversiones y traslocaciones. Estos cambios se explican gracias a la participación de un único evento molecular con carácter catastrófico que implicaría a regiones del DNA con microhomología.

Tabla 150-1 Traslocaciones que generan genes quiméricos en neoplasias hematológicas

TRASLOCACIÓN	NEOPLASIA	ONCOGÉN	FUNCIÓN
t(2; 5)(p23; q35)	Linfoma anaplásico	*ALK-NPM*	Cinasa
t(9; 22)(q34; q11)	LMC LAL	*ABL-BCR*	Cinasa
t(15; 17)(q22; q21)	LAM-M3	*PML-RARa*	Receptor ácido retinoico
t(8; 21)(q22; q22)	LAM-M2	*ETO-AML1*	Cinasa
Inv(16)(p13; q22)	LAM-M4	*MYH-CBFB*	Cinasa
t(1; 19)(q23; q13)	LAL	*PBX1-EA*	Factor de transcripción

LAL: leucemia aguda linfoide; LAM: leucemia aguda mieloide; LMC: leucemia mieloide crónica.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

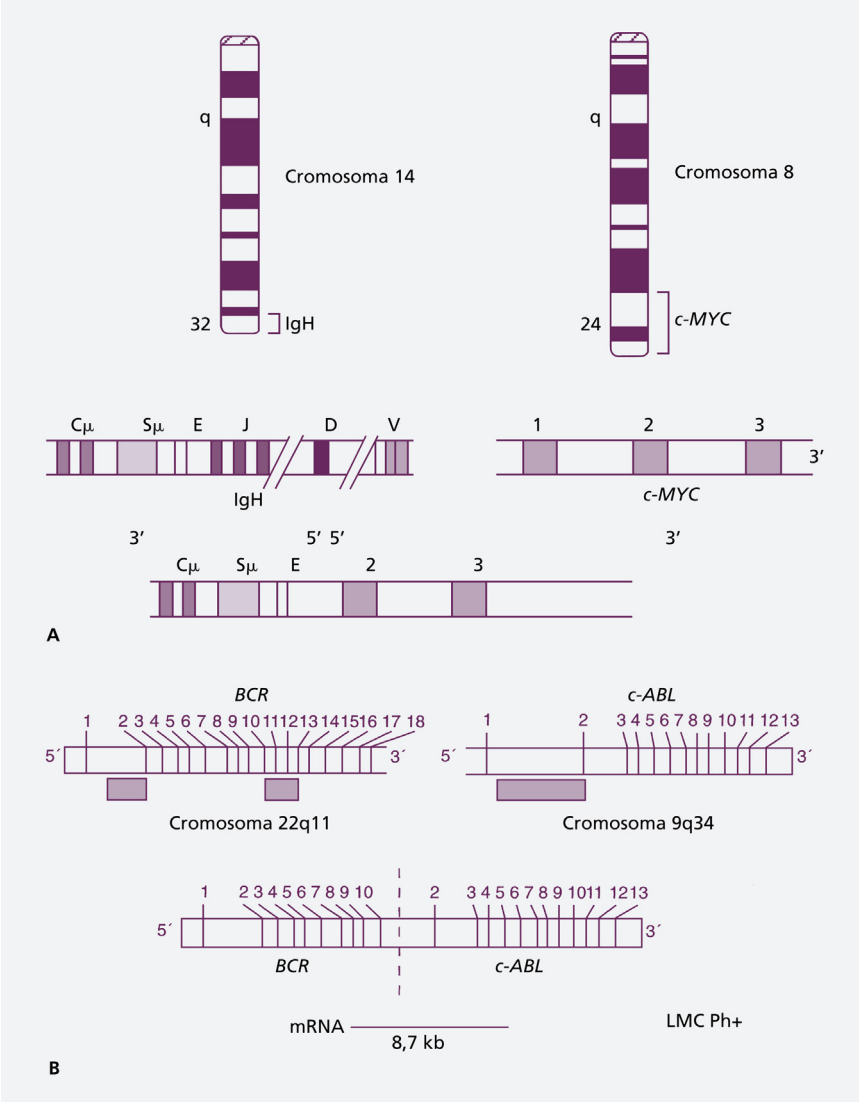


Figura 150-2 Mecanismos moleculares de dos traslocaciones implicadas en el desarrollo de tumores hematopoyéticos. En el panel **A** se muestra la traslocación t(8;14) del linfoma de Burkitt. En la parte superior se indica la localización cromosómica de los genes y su estructura molecular. En la parte inferior se representan tres fusiones distintas de los genes *MYC* y cadena pesada de la IgM. En este tipo de traslocación, la expresión de un gen, *MYC,* se ve incrementada como consecuencia de su paso bajo el control de secuencias de otro gen (es decir, el de la cadena pesada de las inmunoglobulinas). En el panel **B** se muestra la estructura del cromosoma Filadelfia implicado en la génesis de la leucemia mieloide crónica (LMC) y la leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivas (Ph+). Como consecuencia de la traslocación, el gen *BCR* se fusiona con el oncogén *ABL:* en el oncogén *ABL* la fragmentación se produce en una región de unas 200 kb entre los exones 1 y 2, mientras que en el gen *BCR* esta puede producirse en diferentes localizaciones. Así, la célula sintetiza una proteína de fusión nueva BCR-ABL.

Tabla 150-2 Principales reordenamientos cromosómicos recurrentes asociados a tumores sólidos

TIPO DE TUMOR	GEN	REORDENAMIENTO	LOCALIZACIÓN
SARCOMAS			
Sarcoma de Ewing	*EWSR1-FLI1*	Traslocación	(11;22)(q24; q12)
Tumores neuroectodérmicos periféricos	*EWSR1-FLI1*	Traslocación	(11;22)(q24; q12)
Tumores desmoplásicos de células redondas	*EWSR1-WT1*	Traslocación	(11;22)(p13; q12)
Sarcoma de células claras	*EWSR1-ATF1*	Traslocación	(12;22)(q13; q12)
Sarcoma sinovial	*YT-SSX2*	Traslocación	(X;18)(p11.2;q11.2)
CARCINOMAS			
Próstata	*TMPRSS2-ERG*	Deleción	21q22
	TMPRSS2-ETV1	Traslocación	(7;21)(p21;q22)
	TMPRSS2-ETV4	Traslocación	(17;21)(q21;q22)
	TMPRSS2-ETV5	Traslocación	(3;21)(q27;q22)
Pulmón (de célula no pequeña)	*EML4-ALK*	Deleción	2p

CAMBIOS EPIGENÉTICOS

Los cambios genéticos heredables que no afectan a la secuencia del DNA constituyen un reciente e importante mecanismo que contribuye a la carcinogénesis. En esta categoría se incluyen la metilación del DNA en posición 5 de la citosina y las modificaciones postraduccionales de las histonas. Aunque los genomas tumorales suelen presentar una disminución en la cantidad total de 5-metilcitosina, las secuencias CpG en las regiones promotoras de genes supresores se encuentran hipermetiladas, lo que conduce al silenciamiento de los genes flanqueantes. Los cambios en la metilación del DNA y las modificaciones de las histonas suelen producirse de forma coordinada en la regulación de la expresión génica gracias a que la 5-metilcitosina puede atraer a proteínas que tienen actividad histona desacetilasa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

(HDAC), lo que contribuye a la remodelación de la cromatina en regiones específicas del genoma. Un aspecto particularmente relevante de estas alteraciones es que son potencialmente reversibles y, por tanto, proporcionan oportunidades terapéuticas a través de la modulación de la actividad de las DNA metiltransferasas o de las enzimas que introducen modificaciones en las histonas (p. ej., metilación, acetilación, ubicuitinación). Los genes que codifican este último grupo de proteínas han adquirido una gran notoriedad recientemente, ya que mutaciones en los mismos, identificadas a través de los proyectos de secuenciación de los genomas del cáncer, son frecuentes en una amplia variedad de tumores humanos.

GENES Y VÍAS DE SEÑALIZACIÓN IMPLICADAS EN TUMORES SÓLIDOS ESPORÁDICOS

El tema común a estas vías de señalización es que son sensibles a la acción de estímulos extracelulares y transmiten la información recibida del entorno hacia diversos compartimentos subcelulares que han de participar en la respuesta de la célula a los cambios que se producen en el ambiente. Por ello, estas vías se caracterizan por estar compuestas por receptores de membrana, proteínas que participan en la transmisión de las señales y efectores finales; estos últimos son con frecuencia factores de transcripción que regulan la expresión génica.

RECEPTORES TIROSÍN-CINASA Y PROTEÍNAS RAS: VÍA DE RAS-MAPK

El primer oncogén activado identificado en un tumor humano se aisló a partir de DNA de células de cáncer de vejiga; se comprobó que un fragmento de este DNA poseía capacidad transformante y su secuencia nucleotídica era homóloga a la del oncogén del virus del sarcoma murino de Harvey *(c-HRAS1).* Este gen codifica una proteína denominada *p21 HRAS.* La comparación de la secuencia del gen *HRAS* aislado de las células tumorales con la de las células normales reveló que sólo difería en una base en el codón 12, lo cual comportaba la sustitución de un residuo de glicina por uno de valina. En seres humanos, la familia RAS comprende tres genes homólogos: *HRAS, KRAS* y *NRAS.* El gen *KRAS* está frecuentemente mutado en tumores de páncreas, colon y pulmón, mientras que *NRAS* se halla a menudo mutado en melanoma, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda; *HRAS* se encuentra mutado en tumores epidérmicos y uroteliales. Las bases moleculares de esta especificidad no se conocen con exactitud. Aunque la mayoría de las mutaciones se localizan en los codones 12, 13 y 61 (denominados *hotspots*), la secuenciación masiva ha permitido identificar mutaciones en otros codones cuya significación funcional no está establecida. Las proteínas RAS están unidas a la cara interna de la membrana citoplasmática y tienen actividad GTPasa, de modo que funcionan como interruptores moleculares implicados en la transmisión de señales desde la membrana celular.

Cuando RAS está unida a GTP, la proteína se halla activada y cuando el GTP es hidrolizado a GDP, se produce la transición a la forma inactiva. El intercambio de GDP por GTP, favorecido por ciertas proteínas asociadas a RAS p21, conduce a su activación. Las mutaciones confieren a la proteína la capacidad de permanecer unida a GTP y, por tanto, mantener el estado activado.

Así, por encima de RAS se encuentran numerosos receptores de membrana que también pueden tener actividad oncogénica y que normalmente participan en la respuesta a factores de crecimiento, a moléculas de la matriz extracelular o a moléculas implicadas en las interacciones célula-célula. Uno de los tipos más importantes de receptores para factores de crecimiento son los que tienen actividad tirosín-cinasa: presentan una región extracelular de unión al ligando, una región transmembrana y una región intracelular con actividad cinasa. En general, la unión al ligando induce la dimerización del receptor, que conduce a la activación del dominio cinasa y la autofosforilación del receptor, a la fosforilación de otros sustratos y al reclutamiento de proteínas citoplasmáticas con capacidad de unirse a grupos fosfotirosina, con lo que se inicia la transmisión de señales. En esta cascada participan las proteínas RAS las cuales, en su estado activo, pueden reclutar otras proteínas con actividad serín/treonín-cinasa como las de la familia RAF. Este proceso conduce a la activación secuencial de tres cinasas de la familia MAPK que fosforilan factores de transcripción, lo que comporta cambios de la expresión génica (fig. 150-3). Estas señales regulan la expresión de moléculas que participan en el control de la proliferación y diferenciación celular. Diversos componentes de esta cascada de señalización pueden participar como oncogenes en cáncer. La detección de alteraciones en estos genes tiene una gran relevancia clínica tanto en la selección de terapias moleculares como en la identificación de resistencias al tratamiento.

VÍA DE PI3K/mTOR

La vía de señalización de PI3K interviene en la amplificación y diversificación en la que convergen las señales procedentes de diversos tipos de receptores de membrana, entre ellos los receptores tirosín-cinasa y los receptores con 7 dominios transmembrana acoplados a proteínas G. Las fosfatidilinositol-3-cinasas (PI3K) están implicadas en la producción de un segundo mensajero lipídico, el PIP3. Existen varias subclases; las de clase I son las mejor estudiadas en cáncer. Las PI3K de la clase IA señalizan desde receptores tirosín-cinasa, a través de las proteínas RAS activadas, mientras que las de clase IB lo hacen desde receptores acoplados a proteínas G. Las PI3K de clase IA

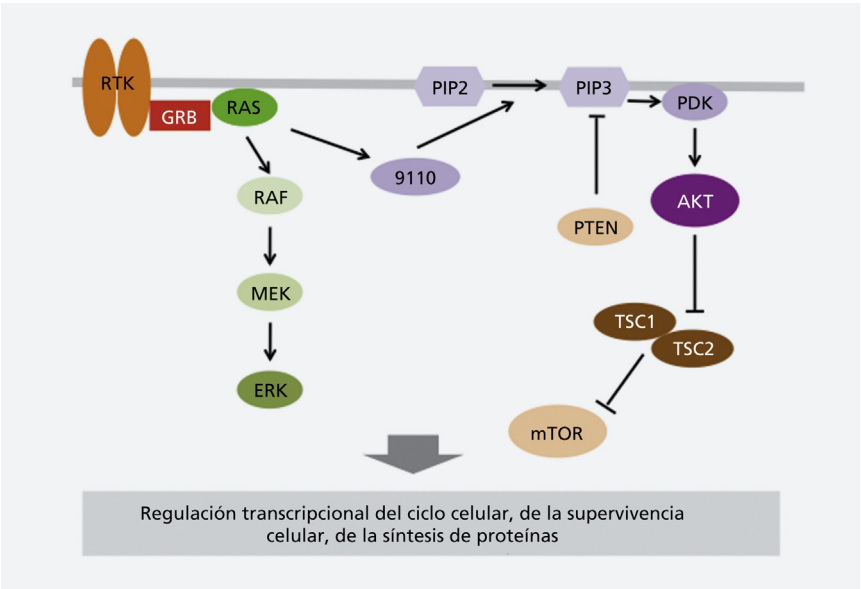


Figura 150-3 Esquema de las principales vías de señalización que participan en la respuesta a la unión de ligandos a receptores tirosín-cinasa (RTK) de membrana (p. ej., EGFR). A pesar de la representación lineal, estas vías presentan numerosos mecanismos de retroalimentación y de regulación cruzada. La vía de MAP-cinasa se representa en verde; la vía de PI3K/mTOR se representa en lila y marrón. Como resultado de la señalización se producen importantes cambios de la expresión génica que participan en la respuesta celular a los ligandos.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

están constituidas por una subunidad reguladora (p85/PIK3R1) y una catalítica (p110). Existen cuatro genes que codifican para la subunidad catalítica (α, β, γ y δ), los cuales presentan una expresión específica de tejido. El PIP3 se une a la cara interna de la membrana citoplasmática, donde recluta y activa la proteína cinasa PDK1 y esta a su vez activa a AKT, que desempeña un papel importante en la supervivencia celular. La vía de PI3K puede ser activada por numerosos mecanismos; mutaciones puntuales activadoras en *PIK3CA,* codificante de p110α, son frecuentes en tumores de colon, mama, vejiga urinaria y endometrio, entre otros. También pueden hallarse mutaciones puntuales activadoras en la subunidad reguladora *PIK3R1* y en *AKT1* en diversos tumores. La concentración celular de PIP3 depende, asimismo, de la actividad de una fosfatasa lipídica, PTEN, que convierte PIP3 en PIP2 y constituye un mecanismo importante de regulación negativa de la ruta de PI3K. *PTEN (Phosphatase and TENsin homologue deleted in chromosome ten)* es un importante gen supresor que se halla inactivado en una amplia variedad de tumores como consecuencia de mutaciones puntuales o deleción génica, entre otros mecanismos. AKT, a su vez, regula la actividad de la cinasa mTOR *(mammalian target of rapamycin),* la cual está involucrada en el control de la síntesis proteica y el metabolismo celular (v. fig. 150-3). La cinasa mTOR ejerce su acción a través de las proteínas TSC1 y TSC2, implicadas en la esclerosis tuberosa.

RECEPTORES DE MOLÉCULAS DE ADHESIÓN Y LA VÍA DE WNT

Del amplio grupo de moléculas implicadas en adhesión celular, las que participan en los complejos adherentes desempeñan un papel muy importante en los carcinomas. La E-cadherina, responsable de uniones intercelulares mediadas por Ca^{++} en epitelios, actúa funcionalmente como un supresor tumoral. La inactivación de la E-cadherina se produce raramente por mutación somática; por el contrario, cambios en su concentración o su distribución subcelular son muy frecuentes. El dominio citoplasmático de la E-cadherina interacciona con el citoesqueleto de actina de forma indirecta a través de las cateninas: β-catenina, que se une directamente a E-cadherina y α-catenina. En la mayoría de las células normales, la β-catenina citosólica se degrada rápidamente tras su fosforilación por GSK3-β y posterior ubicuitinación. Sin embargo, en respuesta a señales extracelulares inducidas por los ligandos WNT se produce la estabilización de la β-catenina y su traslocación al núcleo, donde funciona en la regulación de la expresión génica. Como consecuencia de la pérdida de expresión de E-cadherina, la inactivación del complejo de degradación (p. ej., por mutaciones del gen *APC*), o por mutaciones puntuales que la hacen resistente a la fosforilación, la β-catenina puede acumularse en el núcleo, donde tiene actividad oncogénica. La vía de WNT desempeña un papel fundamental en la homeostasis de la renovación celular en el epitelio intestinal normal y su activación anómala se produce en la mayoría de los tumores colorrectales, pero está también implicada en otras neoplasias.

VÍA DE NOTCH

La vía de Notch se descubrió durante el estudio de mutaciones que afectaban a la forma de las alas en *Drosophila melanogaster* y está implicada en el control de la especificación celular. Comprende 4 receptores de membrana (NOTCH1-4) cuyos ligandos están anclados a la membrana de células vecinas; existen tres familias de ligandos (Delta, Serrate, Jagged). Al unirse al ligando, las proteínas NOTCH son proteolizadas en una región yuxtamembrana por la γ-secretasa, con lo que se libera el fragmento citosólico que puede traslocarse al núcleo y regular la expresión génica al unirse a la proteína RBPJ-κ y reclutar coactivadores. La vía de Notch puede participar en el desarrollo del cáncer a través de diversos mecanismos. Así, se han identificado mutaciones activadoras en *NOTCH1* en diversos tipos de leucemia, que provocan la activación anormal de las dianas transcripcionales; además, *NOTCH1/2* pueden actuar como supresores tumorales cuya inactivación contribuye al desarrollo de tumores epidérmicos, de cabeza y cuello y de la vejiga.

VÍA DEL FACTOR TRANSFORMADOR DE CRECIMIENTO β: RECEPTORES Y SMAD

Los ligandos de la familia del factor transformador de crecimiento β (TGF-β), que incluye las proteínas BMP y las activinas, constituyen potentes señales antiproliferativas que también participan en la regulación de la diferenciación y el desarrollo. Los receptores de TGF-β son heterodímeros de serín/treonín-cinasas (tipos I y II) de membrana. La unión del ligando al receptor de tipo II resulta en el reclutamiento del receptor de tipo I, su activación y la consiguiente fosforilación por este de proteínas SMAD, responsables de la transmisión de señales. SMAD2/SMAD3 median los efectos de activinas y TGF-β, mientras que SMAD1/SMAD5/SMAD8 transmiten los efectos de las BMP. Estas dos vías convergen en la activación de SMAD4/DPC4. La vía de señalización de TGF-β tiene efectos complejos sobre la carcinogénesis. En etapas tempranas posee actividad supresora de tumores y son frecuentes las mutaciones inactivadoras en los receptores de membrana, así como en SMAD, en cáncer colorrectal. Los genes *SMAD2* y *SMAD4* se hallan inactivados en un 20% y un 60% de tumores colorrectales y de páncreas, respectivamente. En etapas más avanzadas, la activación de la vía de TGF-β favorece la progresión tumoral. Esta vía desempeña un papel importante en las interacciones entre las células tumorales y el estroma no neoplásico.

VÍA DE HEDGEHOG

Tres ligandos extracelulares participan en la vía de Hedgehog (HH): SHH, IHH y DHH. Estos ligandos son producidos con frecuencia por las células no neoplásicas del estroma y se unen a receptores de membrana presentes en las células tumorales. El principal de ellos es la proteína PTCH, que normalmente se une y reprime a SMO, otra proteína de membrana. La unión del ligando a PTCH libera a SMO, lo que le permite participar en una cascada de señalización que eventualmente conduce a la producción de las proteínas GLI, que son factores de transcripción implicados en la regulación de la expresión génica. Las alteraciones en la vía de HH son frecuentes en diversos tumores humanos; destacan los de páncreas, piel y tumores del sistema nervioso central. Los principales mecanismos a través de los cuales la vía de HH participa en el cáncer son la activación paracrina por las células del estroma y la inactivación de *PTCH* por mutaciones.

CONTROL DE LA PROLIFERACIÓN Y MUERTE CELULARES

CONTROL DE LA PROLIFERACIÓN CELULAR

El control de la proliferación celular es esencial para el mantenimiento de la homeostasis tisular, por lo que no es sorprendente que la función principal de numerosos oncogenes y genes supresores de tumores sea la regulación del ciclo celular. La entrada y la progresión del ciclo celular dependen de la activación coordinada de procesos de fosforilación y desfosforilación de proteínas; ello depende a su vez de la expresión de proteínas que no se producen en la fase G0. En la mayoría de las células, el control de la proliferación se ejerce sobre la progresión a lo largo de la fase G1 a través de unas proteínas, denominadas *ciclinas,* cuya vida media y concentración están finamente reguladas y oscilan durante el ciclo celular. Las ciclinas D participan principalmente en la progresión de la fase G1 del ciclo. Los niveles de ciclinas D aumentan en respuesta a factores de crecimiento, hormonas y otros tipos de estímulos. Las ciclinas D se unen a dos serín/treonín-cinasas, CDK4 y CDK6, cuya actividad es estrictamente dependiente de dicha unión. La activación de CDK4 y CDK6 es esencial a su vez para la fosforilación de la proteína del retinoblastoma, RB. La actividad de las cinasas CDK4 y CDK6 depende también de la concentración y la distribución subcelular de proteínas inhibidoras que pertenecen a dos familias principales: la familia INK, que incluye inhibidores específicos de CDK4/CDK6 (P15, P16, P18 y P19), y la familia CIP/KIP (P21, P27 y P57).

La proteína RB desempeña un papel muy importante en el control del ciclo celular gracias a su capacidad, cuando no está fosforilada, de inhibir los factores de transcripción E2F. Una vez fosforilada RB, se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

libera E2F y se activa la expresión de un gran número de genes, entre los cuales están algunos esenciales para la progresión del ciclo, como los que codifican la timidilato-sintasa y la dihidrofolato-reductasa. RB integra las señales que proceden de una amplia variedad de rutas de señalización y constituye la vía común efectora de diversas moléculas implicadas en el cáncer. En consecuencia, la inactivación de RB es un fenómeno muy frecuente en los tumores.

En los últimos años se ha demostrado que, como resultado de la activación de oncogenes, las células pueden poner en marcha un mecanismo protector frente al desarrollo de tumores denominado *senescencia* que designa un estado de parada irreversible del ciclo de división celular. En este proceso desempeñan un papel importante las proteínas p53 y p16/RB.

Ciclinas y CDK

Las ciclinas D, CDK4 y CDK6 se comportan como oncogenes gracias a su capacidad de activar la progresión de la fase G1. Las alteraciones en los niveles de ciclinas D son frecuentes en tumores humanos, pero las mutaciones en ciclinas son infrecuentes. En gliomas y otros tipos de tumores se han descrito amplificaciones del gen *CDK4* y, de forma infrecuente, se han descrito algunas mutaciones en *CDK4* que conducen a la síntesis de una proteína resistente a la acción de los inhibidores de la familia INK. Las ciclinas y CDK que participan en otras fases del ciclo celular, como la progresión de G2 a M, también pueden contribuir a la progresión de diversos tipos de tumores.

Reguladores negativos de las familias INK y CIP/KIP

Los genes que codifican P15 y P16 se localizan en la región 9p21, que se halla delecionada en numerosos tumores humanos. P15 se induce en respuesta a inhibidores exógenos de la proliferación celular, tales como el TGF-β. P16 está implicada en la salida del ciclo celular y participa en la senescencia celular. El gen de *P16* también codifica, gracias a la utilización de un exón 1 alternativo, otra proteína denominada *ARF* que es capaz de activar P53 en ausencia de daño del DNA. Este gen se inactiva con frecuencia en tumores humanos, especialmente en gliomas, tumores de páncreas, de cabeza y cuello, y de vejiga urinaria. La pérdida de actividad de P16 se produce por deleción génica, mutación puntual o silenciamiento por metilación del promotor del gen.

La expresión de *P21* se regula en respuesta a un gran número de situaciones fisiopatológicas y contribuye al efecto antiproliferativo de P53. Por otra parte, los niveles de P27 y P57 se regulan en respuesta al contacto célula-célula y, en algunos casos, al TGF-β. Hasta ahora se han descrito pocas alteraciones estructurales en estos genes.

Proteínas de la familia RB

La familia de proteínas «bolsillo» *(pocket proteins)* se define por la homología entre los tres miembros que la componen, RB o P105, P107 y P130, y su capacidad de interaccionar con los factores de transcripción E2F. En la mayoría de los tumores humanos se detectan alteraciones en moléculas que participan en la fosforilación de RB. Las mutaciones germinales en el gen *RB* son responsables del retinoblastoma hereditario y se han descrito mutaciones somáticas en el gen *RB* en las formas esporádicas del tumor y en otros tumores humanos.

P53 Y GENES IMPLICADOS EN APOPTOSIS

La apoptosis es un proceso de muerte celular programada que forma parte del desarrollo y diferenciación normal de los tejidos. Las alteraciones en genes implicados en apoptosis (hiperactivación de inhibidores de apoptosis o inactivación de genes proapoptóticos) son frecuentes en tumores. El gen más importante implicado en apoptosis y en cáncer es *TP53,* localizado en 17p13.1, que está alterado en más del 50% de las neoplasias humanas a través de mutaciones puntuales y deleciones. La proteína P53 normal actúa como supresora de tumores de forma recesiva, mientras que las formas mutadas de *P53* actúan como un oncogén dominante. P53 regula la expresión génica y participa en el control del ciclo celular, la muerte celular programada (apoptosis), la senescencia y la reparación y síntesis del DNA. En respuesta a la lesión del DNA y otros tipos de estrés celular, p53 se fosforila, sus niveles aumentan y se activa la expresión de genes que inhiben la progresión del ciclo celular. Esto permite la reparación del DNA dañado y la posterior reentrada de las células en el ciclo celular. Si el DNA no se repara, las células sufren apoptosis. Por esta razón se ha dado en llamar a *P53 el guardián del genoma.* El control de los niveles de P53 es muy importante en la regulación de la proliferación celular. El gen *MDM2,* que es una diana de P53 y está amplificado en algunos tumores, codifica una proteína capaz de estimular la degradación de P53, al igual que la proteína E7 del HPV. Las moléculas de P53 mutadas pueden inhibir la acción de P53 normal, gracias a que forman parte de complejos oligoméricos que son inactivos. La capacidad de secuestrar la proteína P53 normal convierte a las formas mutadas de P53 en proteínas oncogénicas con efecto dominante (fig. 150-4). Asimismo, algunas mutaciones de *TP53* pueden conferir a la proteína nuevas actividades reguladoras de la transcripción.

Las mutaciones inactivadoras de *TP53* se producen en una región muy amplia del gen que incluye regiones de unión al DNA altamente conservadas (v. fig. 150-4). La mayoría de las mutaciones conducen a sustituciones de un aminoácido y a un aumento de la vida media de la proteína y a la acumulación de P53 en el núcleo celular. Generalmente, las mutaciones en *TP53* se asocian a un peor pronóstico clínico en varios tumores (cáncer de pulmón, mama y vejiga urinaria). Otros genes que participan en el control de la apoptosis, especialmente en la mitocondria, se hallan con frecuencia alterados en el cáncer, especialmente los de la familia de BCL-2.

REGULACIÓN DE LA CROMATINA

Los estudios de secuenciación del genoma han puesto de manifiesto la relevancia, en el cáncer, de un grupo numeroso de genes que codifican proteínas implicadas en la regulación de la cromatina y en procesos epigenéticos. Estas proteínas participan en el posicionamiento de los nucleosomas, las modificaciones postraduccionales de las histonas, la metilación de la citosina y la regulación de la expresión génica, entre otros mecanismos. Cabe destacar los genes *IDH1* e *IDH2,* frecuentemente mutados en leucemias agudas, gliomas y tumores óseos.

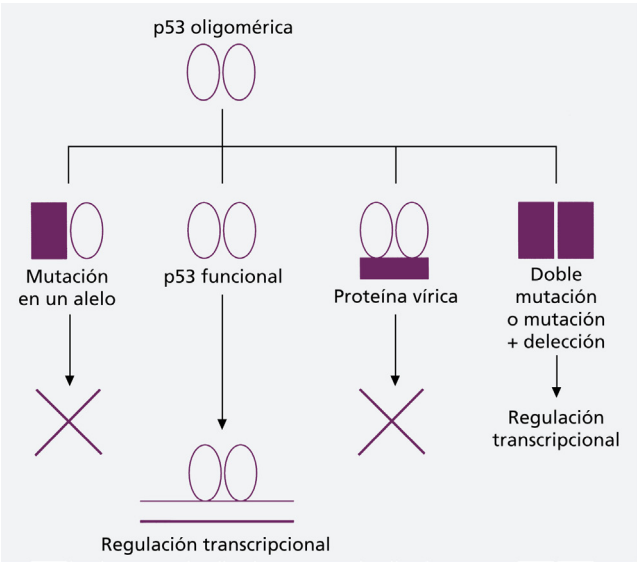


Figura 150-4 La proteína P53 normal tiene una vida media de 30 min y ejerce su efecto en forma de oligómeros (representado como dímeros). Las formas mutadas de la proteína P53 tienen una vida media más larga y conservan su capacidad de formar oligómeros con P53 normal. De esta manera, la secuestran e impiden que ejerza sus efectos normales de regulación transcripcional. Ello explica que P53 funcione de forma dominante. Las formas de P53 mutada podrían tener también capacidad reguladora de la transcripción propia y actuar como un oncogén. P53 puede unirse a proteínas víricas, para producir diversos tipos de alteraciones en su funcionamiento normal.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

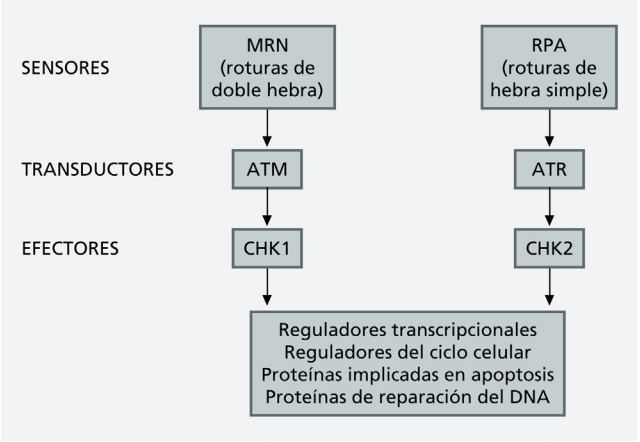


Figura 150-5 Respuesta al daño del DNA. Las proteínas MRN y RPA son los principales sensores de las roturas de doble y simple hebra del DNA, respectivamente. Las cinasas ATM y ATR fosforilan, con la mediación de otras proteínas, a las cinasas efectoras CHK1 y CHK2 que, a su vez, tienen como sustratos a proteínas implicadas en la regulación del ciclo celular y la transcripción, el control de la apoptosis (p. ej., P53) y las proteínas implicadas en la reparación del daño al DNA. Muchas de las proteínas que participan en este proceso son codificadas por genes que se alteran durante el desarrollo del cáncer, por ejemplo ATM, ATR, P53, BRCA1, CHK1 y CHK2, entre otras.

REPARACIÓN DEL ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO

Uno de los principales mecanismos protectores frente al desarrollo del cáncer es la reparación del daño genético. En este proceso intervienen los sensores del daño al DNA, los mecanismos de transmisión de señal en respuesta a la activación de los sensores y los mecanismos efectores de la reparación del DNA. Se conoce relativamente poco acerca de los sensores del daño, que conducen a la activación de dos proteínas con actividad cinasa (ATM y ATR) que activan las proteínas CHK2 y CHK1, y estas, a su vez, activan proteínas que participan en la reparación del daño al DNA (fig. 150-5). Los principales mecanismos de reparación son la escisión de bases, la escisión de nucleótidos, la reparación de los desapareamientos del DNA y los dos mecanismos de corrección de las roturas del DNA de doble hebra: la reparación homóloga y la reparación por unión de extremos no homólogos. Los genes que participan en estos procesos contribuyen al desarrollo de numerosos tipos de tumores, así como a los síndromes de cáncer hereditario (v. más adelante).

COOPERACIÓN ENTRE LAS CÉLULAS TUMORALES Y EL MICROAMBIENTE

Numerosas evidencias indican que el comportamiento de las células tumorales es modulado de forma importante por los componentes del estroma (proteínas de la matriz extracelular, endotelio vascular, fibroblastos activados y células inflamatorias). Esta cooperación es particularmente importante para algunas de las vías de señalización implicadas en el cáncer, como son las mediadas por TGF-β, Hedgehog y STAT. Con frecuencia, citocinas solubles producidas por las células del estroma pueden activar la señalización en células tumorales, lo que contribuye a la modulación de la proliferación, la capacidad migratoria e invasiva y el metabolismo de las células neoplásicas. El estroma y la vascularización regulan la accesibilidad de los fármacos a las células tumorales. Por todo ello, la manipulación terapéutica del estroma es un área de creciente interés en oncología.

HERENCIA Y CÁNCER

Como se ha indicado anteriormente, las variantes genéticas heredadas pueden contribuir al desarrollo del cáncer. La forma más clara de su participación se halla en las familias que presentan una fuerte agregación de cáncer y resulta de la herencia de variantes genéticas con un efecto de alta penetrancia; en muchos de los llamados *cánceres esporádicos* participan variantes genéticas de baja penetrancia. Datos recientes indican que en el 25% de los cánceres es posible demostrar una agregación familiar, si bien sólo en el 5% del total cabe identificar una mutación patogénica responsable. El descubrimiento de diversos genes implicados en el cáncer familiar ha proporcionado numerosas claves biológicas acerca del origen, naturaleza y mecanismos subyacentes al desarrollo del cáncer esporádico.

Se han definido con precisión más de 50 síndromes de cáncer familiar y se han identificado los genes responsables de una buena parte de dichas neoplasias hereditarias (tabla 150-3). La mayoría de los genes de predisposición al cáncer son del tipo supresor de tumores, siendo necesaria la inactivación de ambos alelos para que se desarrolle un tumor. El mecanismo fundamental subyacente a dicho proceso sigue el modelo de doble lesión descrito por A. G. Knudson (fig. 150-6). La primera lesión consiste en una mutación en un alelo del gen de predisposición transmitida en la línea germinal, mientras que la segunda consiste habitualmente en una mutación somática o en la deleción del otro alelo del gen afecto, aunque se han descrito casos de inactivación mediada por efectos epigenéticos como la metilación de la región promotora de los genes de predisposición. Por tanto, la predisposición neoplásica se transmite de forma dominante, mientras que el desarrollo tumoral se produce de manera recesiva; se necesita la acumulación de dos mutaciones en el mismo gen. También se han descrito algunos cánceres familiares generados por mutaciones germinales en protooncogenes, como es el caso de *RET, MET, KIT* y *CDK4*. Al contrario que los genes supresores de tumores, los oncogenes activados funcionan de manera dominante en la célula y no se requiere la mutación somática del otro alelo para el desarrollo del cáncer. El predominio de genes supresores probablemente se debe a que las mutaciones oncogénicas constitutivas tienen efectos nocivos durante el desarrollo embrionario. Finalmente, hay síndromes familiares de predisposición al cáncer, como el xeroderma pigmentario, la anemia de Fanconi, el síndrome de Bloom o la ataxia telangiectasia, que siguen un patrón de herencia autosómica recesiva. Un aspecto común a todos ellos es que surgen de la inactivación en la línea germinal de genes de reparación de daño genético.

El estudio de las neoplasias hereditarias ha permitido extraer algunas conclusiones generales acerca de sus características clínicas y biológicas. Así, entre los aspectos clínicos, cabe destacar la manifestación de la enfermedad en diversos miembros de las familias afectas, el diagnóstico a edades tempranas y el desarrollo de múltiples tumores. Además, algunas de las neoplasias familiares pueden ir acompañadas de anomalías congénitas adicionales, que derivan del hecho de que numerosos genes de predisposición al cáncer desempeñan funciones importantes en el desarrollo embrionario.

Las proteínas codificadas por los genes de predisposición al cáncer han sido implicadas fundamentalmente en cuatro procesos celulares distintos: proliferación, diferenciación, apoptosis y reparación del daño genético. En el terreno funcional pueden clasificarse como receptores transmembrana (RET, MET, KIT, PTCH), proteínas implicadas en regulación de la señalización celular (HRAS, NF1, NF2, PTEN, APC), factores de transcripción o reguladores de la transcripción (P53, WT1, RB1), proteínas reguladoras del ciclo celular (P16, CDK4) y proteínas de mantenimiento de la integridad genética (MSH2, MLH1, PMS1, PMS2, MUTYH, ATM, BRCA1, BRCA2, FANCA, FANCC, XPB, XPD, BLM).

Otro aspecto importante en los síndromes de cáncer familiar es la heterogeneidad genética, que puede manifestarse en distintos niveles:

- Mutaciones en distintos genes pueden dar lugar a síndromes clínicos muy semejantes; esta heterogeneidad se ha evidenciado en melanoma, carcinomas de mama, próstata o colon.
- Alteraciones en un gen pueden tener una presentación fenotípica variable, según la naturaleza de la mutación en el gen de predisposición o de la interacción con otros genes. Entre estos casos se pueden mencionar mutaciones en el gen *RET* que pueden ocasionar tanto carcinomas medulares del tiroides como enfermedad de Hirschsprung, o mutaciones en el gen supresor *VHL* que predisponen a carcinomas renales de células claras o a feocromocitomas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 150-3 Principales genes implicados (genes supresores) en el cáncer familiar (herencia dominante)

TIPO DE TUMOR	GEN	CROMOSOMA	FUNCIÓN
Retinoblastoma	*RB1*	13q14	Control del ciclo celular
Tumor de Wilms	*WT1*	11p13	Regulación transcripcional
Cáncer de mama familiar	*BRCA1*	17q21	Reparación del DNA
	BRCA2	13q12	Reparación del DNA
Poliposis adenomatosa familiar	*APC*	5q21	Señalización; función microtubular
Cáncer de colon hereditario no polipósico			
Tipo I	*MSH2*	2p22	Reparación del DNA
Tipo II	*MLH1*	3p21	Reparación del DNA
Melanoma	*P16*	9p21	Reparación del DNA
Síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1	*MEN1*	11q13	Regulación transcripcional
Síndrome de von Hippel-Lindau	*HIF1*	13q23	Regulación transcripcional
Síndrome de Li-Fraumeni	*TP53*	17p13	Regulación transcripcional
Síndrome de Cowden	*PTEN*	10q23	Fosfatasa lipídica; síntesis de proteínas
Poliposis juvenil familiar	*SMAD4*	18q21	Regulación transcripcional
	BMPR1A	10q23	Receptor de membrana
Síndrome de Peutz-Jeghers	*LKB1/STK11*	19p13	Señalización; síntesis de proteínas
Síndrome nevo-basocelular	*PTCH*	9q22	Receptor de membrana
Cáncer gástrico familiar	*CDH1*	16q22	Adhesión celular
Esclerosis tuberosa de tipo 1	*TSC1*	9q34	Señalización; síntesis de proteínas
Esclerosis tuberosa de tipo 2	*TSC2*	16p13	Señalización; síntesis de proteínas
Exóstosis múltiple	*EXT1*	8q24	Síntesis de sulfato de heparán
Leiomiomatosis familiar	*FH*	1q43	Metabolismo, ciclo de Krebs
Feocromocitoma familiar	*MAX*	14q23	Regulación transcripcional
Paraganglioma familiar	*SDHD*	11q23	Metabolismo, ciclo de Krebs
Cilindromatosis	*CYLD*	16q21	Deubicuitinasa; señalización
Síndrome de tumores rabdoides	*SNF5*	22q11	Remodelación de la cromatina

- La transmisión de un alelo de riesgo mutado en un gen de cáncer familiar no conlleva necesariamente que el portador desarrolle una neoplasia. El riesgo está influenciado por múltiples factores como la naturaleza de la mutación y sus efectos funcionales, y su interacción con otros genes o con factores ambientales. El conjunto de todos estos factores afecta a la probabilidad de aparición de la enfermedad, a la edad a la que esta se manifiesta o a la gravedad de la misma.

SÍNDROMES DE CÁNCER FAMILIAR: GENES/ALELOS DE ALTA PENETRANCIA

Retinoblastoma

El retinoblastoma es un tumor de las células embrionarias del ojo que afecta a 1 de cada 20 000 niños y que puede tener una presentación esporádica (60%) o con agregación familiar y un patrón de herencia autosómica dominante (40%). La enfermedad está causada por alteraciones en el gen *RB1,* el primer gen supresor de tumores identificado y aislado, y constituye el paradigma del modelo de *Knudson* de inactivación de genes supresores de tumores. El gen *RB1* se localiza en el cromosoma 13q14, se expresa en la práctica totalidad de las células del organismo y codifica una proteína implicada en el control de la progresión de la fase G1 del ciclo celular. Los casos esporádicos, con tumores unilaterales, se deben a la existencia de dos mutaciones somáticas en células de la retina que afectan a ambos alelos del gen *RB1*. Los casos hereditarios, frecuentemente con tumores bilaterales, se deben a una primera mutación constitucional del gen presente en todas las células del organismo, seguida en general de pérdidas de heterocigosidad que afectarían sólo a algunas células de la retina y que determinarían el desarrollo de la neoplasia. En ambos casos, la formación del tumor va asociada a la inactivación de ambos alelos de *RB1* (v. fig. 150-6). La inactivación de *RB1* también se asocia con otros tumores, como el osteosarcoma y el cáncer de vejiga urinaria.

Tumor de Wilms

El tumor de Wilms (TW) se deriva del blastema renal y afecta aproximadamente a 1 de cada 10 000 niños. Al igual que en el caso del retinoblastoma, la mayoría de los casos de TW son esporádicos y unilaterales, pero en un 5%-10% son bilaterales y hay agregación familiar. Sin embargo, varios genes distintos son responsables del desarrollo del TW, lo que implica una mayor heterogeneidad genética. El mecanismo por el cual se desarrolla el TW es semejante al descrito para el retinoblastoma. Algunos pacientes presentan una deleción de la banda p13 del cromosoma 11. En estos casos, el TW se asocia a un síndrome denominado *WAGR* (tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y discapacidad intelectual) que cursa con anomalías adicionales como aniridia, alteraciones genitourinarias y retraso mental. La caracterización molecular de deleciones homocigotas en 11p13 en tumores de pacientes con TW y en individuos con síndrome WAGR permitió el aislamiento del primer gen implicado en esta neoplasia, al que se denominó *WT1*. El análisis mutacional de este gen en pacientes con TW ha permitido el hallazgo de mutaciones puntuales o alteraciones que interrumpen el gen *WT1,* algunas en estado homocigoto, lo que confirma la función de *WT1* como gen

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

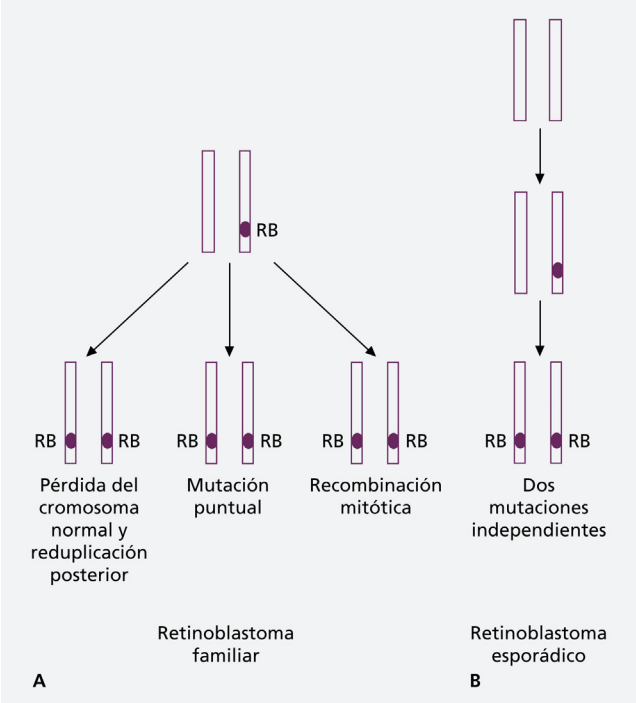


Figura 150-6 Mecanismo de producción del retinoblastoma familiar **(A)** o esporádico **(B).** En el retinoblastoma familiar existe una mutación heredada en uno de los genes, lo que produce una segunda mutación, la pérdida y duplicación posterior del cromosoma mutado o la recombinación mitótica; todos estos mecanismos conducen a dos genes mutados. En los casos esporádicos deben producirse de forma secuencial dos mutaciones independientes. *RB:* gen del retinoblastoma.

supresor tumoral. El patrón de expresión del gen *WT1* es compatible con la posible función de WT1 en la diferenciación de las células progenitoras metanéfricas. La presencia de alteraciones genitourinarias en individuos con deleciones en el gen *WT1* ha confirmado la función de este gen en el desarrollo del aparato genitourinario. Por otra parte, se han encontrado mutaciones en *WT1* en el 90% de pacientes con síndrome de *Denys-Drash*, en el que, además de TW, se detectan seudohermafroditismo e insuficiencia renal.

El gen *WT1* codifica un regulador de la transcripción génica que podría actuar como represor transcripcional mediante supresión de la proliferación celular al unirse y bloquear los promotores de genes que favorecen el crecimiento celular. Se ha definido un segundo *locus* en 11p15, denominado *WT2,* asociado con el síndrome de *Beckwith-Wiedemann*, que también predispone al desarrollo de TW, si bien no está clara la relación entre *WT2* y este síndrome.

Cáncer de mama familiar

El cáncer de mama es la neoplasia más común entre las mujeres del mundo occidental: el 10% de las mujeres desarrollarán un tumor de mama durante su vida. Un 5%-10% de pacientes con cáncer de mama presentan agregación familiar de la enfermedad con un patrón de herencia aparentemente dominante y se han realizado numerosos estudios para la identificación de los genes implicados. Los dos genes principales de predisposición al cáncer de mama son *BRCA1* (17q21) y *BRCA2* (13q12), que serían responsables de un 30% de los casos; 1 de cada 500 mujeres son portadoras de mutaciones en estos genes. *BRCA1* estaría implicado mayoritariamente en familias con cáncer de mama y ovario, mientras que *BRCA2* estaría implicado en familias con cáncer de mama, especialmente cuando presentan varones afectos. Se estima que un 60% de las mujeres portadoras de una mutación en alguno de estos dos genes desarrollarán un cáncer de mama a lo largo de su vida, un 40% desarrollarán un cáncer de ovario (las portadoras de *BRCA1*) y existe también un incremento en el riesgo de padecer otros tumores como melanomas o cáncer de páncreas; los varones portadores de mutaciones en estos genes además del incremento del riesgo del cáncer de mama tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Además, cabe señalar que mutaciones en otros genes, entre ellos *TP53, PTEN, LKB1, CDKN2A, RAD51C, CDH1, ATM, CHK2, PALB2, RAD50* y *BRIP1 (FANCJ),* explican aproximadamente un 10% de casos de cáncer de mama familiar.

BRCA1 y *BRCA2* presentan una estructura genética compleja y codifican proteínas cuya función principal está relacionada con la reparación del DNA, en parte a través de su capacidad de unirse a RAD51, que participa en dicho proceso. Además, BRCA1 podría actuar como regulador de la actividad transcripcional, de la reorganización cromatínica y de la síntesis de DNA. La mayoría de las mutaciones en ambos genes son pequeñas inserciones o deleciones que provocan un cambio en la pauta de lectura para dar lugar a la aparición de un codón de parada prematuro cuya consecuencia es el truncamiento y pérdida de función de la proteína. Sin embargo, con frecuencia se identifican en estas familias mutaciones con una significación patogénica incierta.

El estudio molecular de *BRCA1/BRCA2* está indicado en los siguientes casos: a) familias con antecedentes de cáncer de mama/ovario (al menos tres parientes de primer/segundo grado y alguno menor de 50 años); b) familias con algún varón con cáncer de mama; c) familiares de algún paciente portador de mutación en alguno de los genes; d) pacientes de ascendencia judía, dado que en este grupo existen mutaciones fundadoras en *BRCA1* (185delAG) y *BRCA2* (6174delT) y con una frecuencia de portadores de 1:40, y e) mujeres con cáncer de mama/ovario menores de 30 años. La identificación de individuos portadores es importante para la prevención secundaria (cribado) de los tumores que incluye autoexploración mamaria periódica, mamografías, RM mamaria y ecografías transvaginales y, finalmente, mastectomía y/o salpingovariectomía profiláctica.

Para el 60% de las familias con agregación de cáncer de mama no se ha identificado un gen/alelo de alta penetrancia responsable de la enfermedad. En la actualidad se piensa que estos casos probablemente resultan del efecto conjunto de múltiples variantes genéticas de penetrancia moderada.

Cáncer colorrectal hereditario

Los tumores colorrectales constituyen la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo occidental. Un 5%-10% de los pacientes presentan agregación familiar de cáncer colorrectal. Se conocen dos formas hereditarias que predisponen a los tumores colorrectales: la poliposis adenomatosa familiar (PAF) y el cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP). La PAF representa un 1% de todos los casos de cáncer colorrectal, se caracteriza por el desarrollo de múltiples pólipos adenomatosos colorrectales desde una edad temprana y sigue un modelo de herencia autosómica dominante. Aunque inicialmente son benignos, algunos adenomas progresarán hacia adenocarcinomas si no se extirpan durante la segunda década de la vida. El gen supresor de tumores *APC (adenomatous polyposis coli)* es el responsable de la mayoría de estos casos. Este gen codifica una proteína que está implicada en la regulación de la actividad de la vía de señalización de WNT y en la función de los microtúbulos. Su inactivación conduce a la acumulación nuclear de β-catenina, que actúa como regulador transcripcional, y a la aneuploidía. La mayoría de las mutaciones asociadas a PAF dan lugar a un codón de parada prematura y ocasionan la falta de proteína APC. El estudio del gen *APC* pone de manifiesto la relevancia de estudiar síndromes relativamente raros, como la PAF, ya que las mutaciones somáticas en *APC* son también el evento genético iniciador de más del 85% de los tumores colorrectales esporádicos.

La PAF tiene variantes como el síndrome de Gardner, en el que, además de poliposis, los pacientes pueden presentar quistes epidermoides, tumores dermoides y osteomas, o el síndrome de Turcot, asociado también a tumores cerebrales. En ambos se detectan mutaciones en el gen *APC* en la línea germinal. El síndrome PAF ha servido de modelo para el estudio de la evolución del adenocarcinoma colorrectal (v. fig. 150-1).

Existe una forma menos grave de PAF, denominada *PAF atenuada,* que se asocia a mutaciones del gen *APC* (generalmente en los últimos exones del gen), que permiten que la proteína retenga parte de su función, o a la presencia de mosaicismo genético. Otras familias con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

poliposis atenuada presentan mutaciones en otro gen, *MUTYH;* en ellas, el modelo de herencia es recesivo. El reconocimiento de estas familias es relevante porque el diferente patrón hereditario implica un cambio en el consejo genético y en el seguimiento clínico de los miembros afectados.

Cerca de un 10% de pacientes con cáncer colorrectal presentan agregación familiar sin poliposis intestinal y con un patrón de herencia aparentemente dominante, para constituir el CCHNP. Algunas familias presentan exclusivamente cáncer de colon (síndrome de Lynch de tipo I), mientras que en otras familias también se pueden encontrar carcinomas de endometrio, estómago, uréter y hepatobiliares (síndrome de Lynch de tipo II). Los principales genes responsables del CCHNP son *hMSH2* (2p22), *hMLH1* (3p21), *hMSH6* (2p16) y *hPMS2* (7p22); la penetrancia de estas mutaciones es próxima al 90%. Estos genes codifican proteínas implicadas en la reparación de los desapareamientos de las bases del DNA y su inactivación se manifiesta en una inestabilidad genómica, especialmente en regiones que contienen secuencias de tipo microsatélite (repeticiones en tándem de 1-4 nucleótidos); el análisis genético de estas regiones y la evaluación por inmunohistoquímica de las proteínas codificadas por estos genes permiten identificar la existencia de alteraciones en estos genes. La acumulación de daño genético en secuencias de microsatélites asociadas a genes implicados en procesos biológicos fundamentales (señalización: *TGFBRII,* y apoptosis: *BAX* y *CASP5,* entre otros) constituye el mecanismo patogénico. Los tumores asociados a defectos en la estabilidad de los microsatélites suelen tener un mejor pronóstico que los que lo hacen a través de la inactivación del gen *APC*.

Las mutaciones en los genes mencionados están presentes en más del 70% de las familias con CCHNP. Otros genes que pueden ser responsables del desarrollo de la enfermedad en las restantes familias con CCHNP son *hPMS1* y *hMSH3* localizados en 2q31 y 5q11, respectivamente, y también codificantes de proteínas implicadas en la reparación del daño genético. En un 30% de familias con agregación de cáncer colorrectal no se detectan alteraciones en ninguno de los genes descritos anteriormente y se cree que múltiples alelos/genes de moderada/baja penetrancia contribuyen a estos casos.

Melanoma familiar

El melanoma es una neoplasia de los melanocitos cuyo desarrollo está asociado a la exposición solar (especialmente durante la infancia), al fenotipo cutáneo (tez clara) y a un color de pelo y ojos claros. El 10% de los pacientes con melanoma tienen antecedentes familiares de la enfermedad. Cuando se asocia a múltiples lesiones pigmentadas cutáneas se denomina *FAMMM* (del inglés *familial atypical mole and malignant melanoma*). Este síndrome sigue una herencia mendeliana autosómica dominante; se ha identificado el gen que codifica para P16, localizado en el cromosoma 9p21, como responsable en un 40% de estas familias. Las mutaciones heredables en P16 asociadas a melanoma familiar también confieren un aumento del riesgo de desarrollar adenocarcinoma de páncreas. Sin embargo, se han descrito familias con melanoma y ligamiento genético de la enfermedad a otros cromosomas distintos del 9p21, e incluso familias en las que el desarrollo de un tumor se asocia a marcadores genéticos del cromosoma 9p21 pero no se detectan mutaciones en el gen de P16. Por otra parte, se ha identificado una mutación activadora en el gen *CDK4* que sería responsable del desarrollo de melanomas malignos en una pequeña fracción de familias con predisposición a esta neoplasia. Asimismo, mutaciones en el gen *POT1,* relacionado con el mantenimiento de la estabilidad de los telómeros, son responsables de algunos casos de melanoma familiar.

Neurofibromatosis (tipos 1 y 2)

Las dos formas de neurofibromatosis se transmiten con un patrón de herencia autosómica dominante. Los pacientes con neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) desarrollan neurofibromas múltiples, cutáneos o plexiformes (tumores benignos formados por células de Schwann y fibroblastos), manchas café con leche y nódulos de Lisch (hamartomas del iris), así como neurofibrosarcomas malignos, feocromocitomas y gliomas ópticos. Esta enfermedad se ha asociado a alteraciones en el gen supresor de tumores *NF1,* localizado en el cromosoma 17q11. La proteína codificada por *NF1*, la neurofibromina, tiene homología con proteínas GAP *(GTPase activating proteins)* que regulan negativamente la actividad de proteínas GTP pequeñas como las de la familia RAS. La relevancia de la neurofibromina en el cáncer se ha corroborado con el hallazgo de mutaciones en esta proteína en tumores no relacionados con NF1. Se ha demostrado la presencia de mutaciones somáticas o pérdida de heterocigosidad en los neurofibromas de los pacientes con mutaciones germinales en *NF1,* lo que confirma la necesidad de inactivación del segundo alelo. La penetrancia y la expresividad que confieren estas mutaciones son muy variables y pueden encontrarse fenotipos muy graves hasta otros muy poco agresivos.

La neurofibromatosis de tipo 2 (NF2), menos frecuente que NF1, se caracteriza por schwannomas bilaterales que se desarrollan en la rama vestibular del VIII par craneal. Otros tumores del sistema nervioso central acompañan la enfermedad, especialmente meningiomas y schwannomas de otros nervios craneales y de raíces periféricas. El gen *NF2,* localizado en 22q12, codifica una proteína denominada *schwannomina* o *merlina,* que interacciona de forma regulada con proteínas de la membrana y con proteínas del citoesqueleto de actina.

Tumores endocrinos

El *síndrome de neoplasia endocrina múltiple* (MEN) sigue un modelo de herencia autosómica dominante con penetrancia casi completa. Se clasifica como tipo 1 y tipo 2 según su presentación clínica. Los pacientes con MEN1 presentan hiperplasia o tumor de paratiroides, páncreas endocrino e hipófisis, aunque en algunos casos el espectro clínico incluye tumores neuroendocrinos y lipomas. Con frecuencia se trata de tumores benignos que presentan sintomatología relacionada con la secreción endocrina asociada. El gen responsable de MEN1 se localiza en el cromosoma 11q13 y codifica una proteína nuclear denominada *menina,* que parece actuar como represor transcripcional. El 90% de las familias con MEN1 presentan mutaciones, que se distribuyen ampliamente a lo largo del gen; su identificación permite el diagnóstico precoz de la enfermedad en las familias de riesgo.

Las diferentes formas de MEN2 se caracterizan por tener en común el carcinoma medular de tiroides (CMT). Sin embargo, un 90% se clasifican como MEN2A, porque además presentan afección de las suprarrenales (feocromocitomas en un 50% de los casos), así como hiperplasia del paratiroides o adenomas. Un 5% se clasifican como MEN2B porque también se acompañan de neurinomas en las mucosas, ganglioneuromatosis intestinal y hábito marfanoide, en ausencia de hiperparatiroidismo. Finalmente, el 5% de los casos restantes presentan un CMT como única manifestación de la enfermedad y reciben la denominación de *CMT familiar.* El principal gen responsable de estas formas clínicas es el protooncogén *RET,* localizado en 10q11. *RET* es un receptor tirosín-cinasa que se expresa en los tejidos normales y en tumores derivados de la cresta neural, y uno de cuyos ligandos es el factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF). Más del 95% de las familias presentan mutaciones en los exones 10 y 11 del gen, que provocan una actividad cinasa constitutiva de la proteína RET. La especificidad de estas mutaciones facilita el diagnóstico precoz del síndrome MEN2, para evitar el seguimiento bioquímico y hormonal (concentración de calcitonina) periódico y/o la tiroidectomía preventiva en individuos de familias de riesgo. El gen *RET* se encuentra también mutado, aunque en distintas regiones, en pacientes con enfermedad de *Hirschsprung* (megacolon con ausencia congénita de ganglios entéricos), que afecta a 1/5000 individuos y se hereda de forma autosómica dominante.

El gen *MAX,* que codifica para una proteína que interacciona con el oncogén c-*MYC,* es responsable de una proporción de feocromocitomas bilaterales, en los que se comporta como un supresor tumoral clásico. Los genes que codifican para fumarasa *(FH)* y succinato deshidrogenasas A *(SDHA),* B *(SDHB),* C *(SDHC),* D *(SDHD)* y AF *(DHAF2* o *SDH5*) son responsables de formas hereditarias de paraganglioma/feocromocitoma.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Síndromes de cáncer familiar recesivos

Además de los síndromes de cáncer familiar descritos anteriormente debidos a alteraciones en oncogenes y genes supresores de tumores que se transmiten hereditariamente como rasgos autosómicos dominantes, existen otros síndromes de predisposición neoplásica transmitidos de manera recesiva. Entre ellos se encuentran la *anemia de Fanconi*, el *xeroderma pigmentario,* la *ataxia-telangiectasia* y el *síndrome de Bloom.* En los últimos años se han realizado importantes progresos en la caracterización de los genes responsables de estas enfermedades, los cuales están implicados en el mantenimiento de la integridad del genoma.

La *anemia de Fanconi* es un síndrome de predisposición al cáncer caracterizado por una hipersensibilidad a los agentes que entrecruzan el DNA y la presencia de numerosas aberraciones cromosómicas debidas a un defecto en la reparación del DNA. Se han descrito 15 genes cuyas alteraciones causan esta enfermedad (*FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCH, FANCI, FANCJ, FANCM, FANCN, FANCO* y *FANCP*). Los productos de los genes *FANCA, FANCC, FANCE, FANCF* y *FANCG* forman un complejo que interacciona con BRCA1 en situaciones de respuesta a daño genético. Varios de los genes implicados en la anemia de Fanconi contribuyen también a síndromes de cáncer de mama hereditario con patrón de herencia aparentemente dominante y al cáncer familiar de páncreas: *FANCD1* es *BRCA2, FANCN* es *PALB2* y *FANCJ* es *BRIP1.* Estos hallazgos vinculan funcionalmente los genes implicados en la anemia de Fanconi y en tumores sólidos.

El *xeroderma pigmentario* es una enfermedad de sensibilidad extrema a la radiación solar como consecuencia de una deficiencia en la reparación de las lesiones que esta radiación produce en el DNA. Los pacientes con este síndrome muestran una incidencia de tumores queratinocíticos cercana al 100%. La enfermedad es muy heterogénea genéticamente; se han descrito al menos 8 grupos de complementación (de XPA a XPG y XPV) asociados a la misma. Los genes responsables del xeroderma pigmentario codifican proteínas que intervienen en el sistema de reparación de lesiones mediado por escisión de nucleótidos que repara nucleótidos químicamente modificados.

La *ataxia-telangiectasia* se caracteriza por ataxia cerebelosa progresiva, infecciones recurrentes, telangiectasias, alteraciones cromosómicas, hipersensibilidad celular a las radiaciones ionizantes y riesgo elevado de neoplasias hematopoyéticas, meduloblastomas y gliomas. El gen responsable denominado *ATM* codifica una serín/treonín-cinasa nuclear implicada en la señalización del daño del DNA que fosforila y activa a la proteína p53.

El *síndrome de Bloom* se caracteriza por retraso en el crecimiento, fotosensibilidad, alteraciones cutáneas, inmunodeficiencia, y elevada incidencia de cánceres de diversos tipos en individuos jóvenes. Las células de estos pacientes muestran un alto grado de fragilidad cromosómica. El gen responsable codifica una helicasa de la familia RecQ, probablemente implicada en la reparación de horquillas de replicación del DNA dañadas.

Otras neoplasias hereditarias

Además de los trastornos y genes descritos previamente, recientemente se han descubierto otros genes que predisponen al desarrollo de diversas neoplasias hereditarias (v. tabla 150-3).

Cáncer renal

El gen supresor *VHL* predispone a tumores renales, oculares y cerebrales, que configuran el *síndrome de von Hippel-Lindau* (VHL). Este gen codifica una proteína que participa en la ubicuitinación del factor inducible por hipoxia (HIF) y que tiene un papel importante en angiogénesis. Se ha descrito también que el protooncogén *MET,* que codifica el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), es responsable del carcinoma papilar renal hereditario (HPRC), que predispone a desarrollar múltiples tumores papilares renales bilaterales y que se distingue histológica y genéticamente del síndrome de VHL. El síndrome HPRC sigue un modelo de herencia autosómica dominante con penetrancia reducida.

Síndromes asociados a hamartomas

El *síndrome de Peutz-Jeghers,* de herencia autosómica dominante, se caracteriza por el desarrollo de pólipos intestinales benignos hamartomatosos, máculas melanocíticas en labios y mucosa bucal y un aumento del riesgo de tumores gastrointestinales y de ovario. Este síndrome es causado por mutaciones en *STK11/LKB1* que codifica una proteína con actividad serín-treonín-cinasa y participa en la regulación del metabolismo energético celular, la síntesis de proteínas y la polarización de células epiteliales.

El gen supresor *PTEN,* localizado en 10q23, es responsable del *síndrome de Cowden*, una enfermedad rara que sigue un modelo de herencia dominante. Estos pacientes presentan múltiples lesiones hamartomatosas que predisponen al desarrollo de tumores malignos de piel, tiroides, mama y cerebro. También se encuentran mutaciones en *PTEN* en un subgrupo de individuos con poliposis familiar juvenil. Esta enfermedad se transmite de manera autosómica dominante y se caracteriza por una elevada predisposición al desarrollo de pólipos hamartomatosos y cáncer gastrointestinal, especialmente cáncer colorrectal. Además, el gen *PTEN* se encuentra mutado somáticamente en múltiples tumores esporádicos.

Otro grupo de genes de predisposición a hamartomas y cáncer está configurado por los responsables de *esclerosis tuberosa,* asociados al desarrollo de diversos tumores como angiofibromas o angiomiolipomas renales (*TSC1* y *TSC2*). *TSC1* codifica una proteína que inhibe la cinasa mTOR y *TSC2* codifica una proteína que puede activar la función GTPasa de RAP1. Las proteínas TSC1 y TSC2 regulan la actividad de la vía de señalización de PI3K/mTOR, que participa en el control de la traducción y síntesis proteica y el crecimiento celular.

Síndrome nevo-basocelular o de Gorlin

El gen *PTCH (Patched),* localizado en 9q22, es responsable de este síndrome de herencia autosómica dominante caracterizado por la aparición de múltiples carcinomas de células basales, manchas en las palmas de las manos y las plantas de los pies, queratoquistes mandibulares y una variedad de otros tumores. El gen *PTCH* codifica una proteína de membrana que, como se indicó anteriormente, interacciona con la proteína secretada SHH *(Sonic Hedgehog);* la vía de señalización de Hedgehog desempeña un papel importante en el desarrollo embrionario.

Síndrome de Li-Fraumeni

Mutaciones constitucionales del gen *TP53* son responsables de esta entidad, en la que individuos de las familias afectas presentan a edad temprana sarcomas y tumores hematológicos, neurológicos y de mama, entre otros. La tabla 150-3 incluye algunos otros genes implicados en predisposición al cáncer con agregación familiar, entre los que se hallan los responsables del *paraganglioma familiar* (*SDHD, SDHC, SDHB, SDHA* y *SDHAF2*), *leiomiomatosis familiar (FH),* tumores del estroma gastrointestinal *(KIT),* cáncer gástrico difuso familiar *(CDH1)* y exóstosis múltiple hereditaria (*EXT1, EXT2* y *EXT3*).

HERENCIA Y CÁNCER ESPORÁDICO: FACTORES DE PREDISPOSICIÓN

Estudios en gemelos han permitido estimar la contribución de los factores hereditarios y los factores ambientales al desarrollo del cáncer. Estos estudios ponen de manifiesto la contribución de alelos cuya prevalencia en la población general es mayor que la de los alelos implicados en síndromes de cáncer familiar. El uso de plataformas de genotipado de alto rendimiento que incorporan un gran número de sondas para variantes polimórficas (incluso más de 1 millón, distribuidas a lo largo de todo el genoma) ha permitido identificar variantes genéticas (generalmente polimorfismos de secuencia de un solo nucleótido [SNP, del inglés *single nucleotide polymorphisms*]) asociadas a los tumores «esporádicos» más prevalentes. Estas variantes son frecuentes en la población general y se asocian a aumentos discretos del riesgo (10%-40% sobre la variante de referencia), por lo que su detección individual no contribuye a la toma de decisiones clínicas. Se han identificado numerosas variantes de susceptibilidad al desarrollo de tumores de mama, pulmón, próstata, colon,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

páncreas, estómago y melanoma, entre otros. Hasta el momento no se ha demostrado la utilidad clínica de estos hallazgos si bien se ha sugerido que los individuos portadores de varios alelos de susceptibilidad podrían tener un riesgo relevante desde el punto de vista clínico.

El cáncer de próstata representa un paradigma de este tipo de herencia. Los estudios de mellizos han evidenciado un papel muy importante de factores heredables en este tumor pero no se han identificado alelos de alta penetrancia en las familias afectadas. Los estudios de predisposición han permitido identificar varias regiones del genoma implicadas en este tumor como son 8q24, 10q11, 3q21, 11q13 y 17q21. En un número reducido de familias se han identificado también mutaciones en el gen *RNASEL (Ribonucleasa L),* un gen supresor implicado en regulación de la proliferación y la apoptosis.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Berger AH, Knudson AG, Pandolfi PP. A continuum model for tumor suppression. Nature 2011;476:163-9.

Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011;144:646-74.

Lawrence MS, Stojanov P, Mermel CH, Robinson JT, Garraway LA, Golub TR, et al. Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumour types. Nature 2014;505:495-501.

Mertens F, Johansson B, Fioretos T, Mitelman F. The emerging complexity of gene fusions in cancer. Nat Rev Cancer 2015;15:371-81.

Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA Jr, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. Science 2013;339:1546-58.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DIAGNÓSTICO Y ASESORAMIENTO GENÉTICO

Capítulo 151

M. del Campo Casanelles | L. A. Pérez Jurado

ASESORAMIENTO GENÉTICO

M. del Campo Casanelles

El *asesoramiento genético* es un proceso de comunicación que trata sobre la ocurrencia o recurrencia, o el riesgo de ocurrencia o recurrencia, de una posible enfermedad genética en la familia. El proceso implica el intento por parte de un profesional adecuadamente formado de ayudar al individuo y a su familia a entender los aspectos médicos de la enfermedad, su modo de herencia y los riesgos de padecerla o transmitirla a su descendencia, comprender las posibles opciones para modificar esos riesgos, usar la información de una manera que le sirva a los interesados para mejorar la salud y minimizar el estrés psicológico, además de ayudar a elegir el curso de acción apropiado para la familia. Por tanto, las áreas de intervención del asesoramiento genético incluyen la identificación de riesgos genéticos preconcepcionales, prenatales y presintomáticos, la indicación de pruebas encaminadas a precisar estos riesgos, la información sobre opciones reproductivas futuras y el apoyo en las decisiones que se van a tomar, así como la atención psicosocial continuada a pacientes con enfermedades genéticas y a sus familias. También implica la participación en la investigación biomédica, y la formación y educación de la comunidad y otros agentes sanitarios. Todas estas actividades pueden ser realizadas por médicos y por asesores genéticos no médicos, profesionales cuya formación y actividad está regulada en muchos países de nuestro entorno.

El asesoramiento genético debe realizarse de forma individual a cada miembro de una familia, o a los dos miembros de una pareja. Se pretende que la información adecuada ayude al consultante a entender y asumir los problemas, así como a la *toma de decisiones* con respecto a una planificación familiar futura según sus propios valores y criterios personales. Debe adjuntarse un informe escrito que aclare todas las dudas que este suscite. Se debe evitar una actitud directiva, por lo que en lengua castellana es más adecuado el término *asesoramiento* que el de *consejo.*

El asesoramiento requiere que se establezca un *diagnóstico preciso en el caso índice,* algo que compete al médico exclusivamente, y/o que se logre determinar el patrón de herencia de la enfermedad. En muchas ocasiones es necesaria la confirmación de una sospecha clínica mediante estudios citogenéticos y/o moleculares. No obstante, todavía hay enfermedades en las que no es posible identificar la mutación y el asesoramiento genético depende del diagnóstico clínico correcto y del conocimiento del patrón de herencia del trastorno. La obtención de una historia familiar completa es indispensable en las enfermedades genéticas, porque puede permitir identificar el patrón de herencia para aplicar esta información al asesoramiento genético, incluso aunque el diagnóstico de la entidad concreta no sea definitivo. En muchas ocasiones, los resultados no son completamente determinantes y se expresan en cifras de probabilidad de heredar o haber heredado una determinada alteración genética.

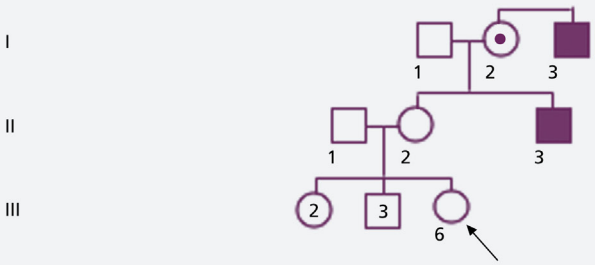
RIESGO DE OCURRENCIA Y RECURRENCIA. RIESGO CONDICIONAL

Uno de los objetivos del asesoramiento es informar al consultante sobre el *riesgo genético,* es decir, la probabilidad que posee de padecer o transmitir a sus descendientes una enfermedad genética determinada. Dicho riesgo dependerá del patrón de herencia de la enfermedad en cuestión. En general, las enfermedades de herencia monogénica entrañan un alto riesgo, mientras que este es bajo o moderado en las debidas a herencia multifactorial. El riesgo genético se expresa con cifras probabilísticas cuya exactitud y precisión dependen tanto de la enfermedad de que se trate como de la certeza diagnóstica. Se pueden considerar cuatro tipos de riesgos: 1) riesgo mendeliano, basado en el conocimiento del patrón de herencia; 2) riesgo empírico, basado en la experiencia con otras familias con defectos o enfermedades idénticas, sin que exista un patrón mendeliano determinado; 3) riesgos modificados, que son riesgos mendelianos *a priori* modificados por información condicional, como la edad en la enfermedad de Huntington o en el cáncer de mama hereditario, y 4) riesgos estimados por evidencia independiente, como, por ejemplo, la modificación de un riesgo previo de síndrome de Down por edad materna en función del cribado bioquímico en sangre materna.

Es importante tener en consideración que la percepción del riesgo es siempre subjetiva, independientemente de la cifra objetiva que resulte del cálculo matemático. Lo que una persona percibe como riesgo depende mucho de su experiencia previa con la enfermedad y de otras cuestiones éticas y culturales. Aunque parezca obvio, es importante enfatizar que el riesgo «no tiene memoria». La probabilidad de una pareja con un hijo afectado de una enfermedad recesiva de tener otro hijo que padezca la enfermedad es siempre de un 25%, con independencia del genotipo que tengan los anteriores hijos.

El riesgo de ocurrencia o recurrencia debe establecerse mediante un cálculo de *probabilidad condicionada,* con una consideración de todas las variables que influyen. La probabilidad de que ocurra un suceso determinado (tener un hijo afectado por determinada enfermedad) está condicionada por todos los sucesos en la genealogía (patrón de herencia, afectados e individuos sanos, resultados del análisis molecular, etc.). El teorema de Bayes es un método general para combinar probabilidades (tras considerar todos los hechos o evidencias) y obtener una probabilidad final. Si $\{H_1, H_2 \ldots, H_n\}$ es un conjunto de hechos incompatibles cuya suma es el total (probabilidad de cada uno de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.



La mujer I2 es portadora obligada al tener un hermano y un hijo afectados. La probabilidad *a priori* de que su hija (II2) sea portadora es 1/2. Sin embargo, ha tenido tres hijos varones sanos.
Probabilidad de que II2 sea portadora (P) o no portadora (NP):

	P	NP
A priori	1/2	1/2
Condicional (tres hijos varones sanos)	$(1/2)^3$	1
Combinada	1/2 × 1/8 = 1/16	1/2
Final	1/16/(1/16 + 1/2) = 1/9	1/2 (1/16 + 1/2) = 8/9

La probabilidad de que la hija de II2 (III6) sea portadora es la mitad que la de su madre: 1/18, tras haber considerado toda la información del pedigrí (en lugar de 1/4, que sería el riesgo *a priori*).

Figura 151-1 Árbol genealógico de una familia con varios casos de hemofilia (enfermedad recesiva ligada al cromosoma X). El cálculo del riesgo de que la mujer señalada sea portadora debe tener en cuenta toda la información del pedigrí, con aplicación del teorema de Bayes.

ellos distinta de cero) y E es un suceso o evidencia del que se conocen las probabilidades condicionales $P(E/H_i)$, la probabilidad final de un hecho concreto $P(H_i/E)$ viene dada por la siguiente fórmula:

$$P\left(\frac{H_i}{E}\right)=\frac{P(H_i)\quad P\left(\frac{E}{H_i}\right)}{\left[P(H_1)\quad P\left(\frac{E}{H_1}\right)\right]+\left[P(H_2)\quad P\left(\frac{E}{H_2}\right)\right]+\cdots+\left[P(H_n)\quad P\left(\frac{E}{H_n}\right)\right]}$$

donde H_i es la hipótesis de que ocurran determinados hechos (H_1, H_2, …, H_n), $P(H_i)$ son las probabilidades *a priori*, $P(E/H_i)$ es la probabilidad de E en la hipótesis H_i y $P(H_i/E)$ son las probabilidades *a posteriori*.
En la figura 151-1 se desarrolla un análisis de Bayes para establecer el riesgo de que determinada persona sea portadora de una enfermedad que ha ocurrido en la familia.
Para el cálculo del riesgo de recurrencia en un árbol genealógico con un caso esporádico de una enfermedad dominante se debe tener en cuenta la penetrancia (según las edades de los individuos) del genotipo mutante y las probabilidades de reproducción relativa o eficacia biológica de los enfermos. El resultado serán expresiones bayesianas complejas. En los procesos multifactoriales, el riesgo de recurrencia suele basarse en datos empíricos, fruto de la observación estadística. Deben tenerse en cuenta asimismo factores raciales y el área de procedencia de los individuos de la genealogía, con valoración de la consanguinidad (que facilita la homocigosis). Por ejemplo, el riesgo de recurrencia en los padres de un hijo previo con espina bífida se estima entre el 2% y el 5%, pero es más elevado en algunas poblaciones como los hispanos americanos. En la tabla 151-1 se muestra el riesgo variable de ocurrencia de fisura del labio y/o paladar hendido en relación con el número de familiares afectados y el tipo de parentesco, así como con el tipo y la lateralidad del defecto.

Tabla 151-1 Riesgo de ocurrencia de fisura del labio y/o paladar hendido

PARENTESCO	LABIO + PALADAR (%)	PALADAR SOLO (%)
Hermanos (global)	4	1,8
Sólo un hermano	2,2	
Dos hermanos	10	8
Hermano y progenitor	10	
Hijos	4,3	3
Segundo grado	0,6	
Tercer grado	0,3	
Población general	0,1	0,04

GENÉTICA DE POBLACIONES Y EQUILIBRIO DE HARDY-WEINBERG

Como la información genética de nuestras células es diploide, cada gen autosómico es dialélico *A/a.* La genética de poblaciones se usa para calcular, en una población de individuos diploides, las frecuencias *(f)* alélicas *[f(a) = q; f(A) = p]* y genotípicas *[f(AA) = P; f(Aa) = H; f(aa) = Q],* y averiguar cómo se comportan a lo largo de las generaciones. La suma de las frecuencias de un alelo normal *(A)* y un alelo mutado con cualquier tipo de mutación *(a)* tiene que ser igual a la unidad: $p + q = 1$.
En una población panmíctica, de apareamiento aleatorio como la mayoría de las poblaciones humanas, suficientemente grande y no sometida a grandes flujos de migración, mutación, deriva génica o selección, las frecuencias génicas y genotípicas se mantienen constantes de generación en generación. Cuando se cumplen estas condiciones, se dice que la población está en equilibrio de Hardy-Weinberg: las combinaciones al azar de los gametos portadores de dotaciones haploides *A* o *a,* cuyas frecuencias en la población son respectivamente *p* y *q,* producirán individuos diploides cuyas frecuencias genotípicas vendrán dadas según el desarrollo $(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$. Los homocigotos normales son $P = p^2$; los heterocigotos son $H = 2pq$, y los homocigotos para la mutación son $Q = q^2$. Si se considera una población con *N* individuos, las frecuencias alélicas *p* y *q* son calculables *[p = (2PN + HN)/2N; q = (2QN + HN)/2N]* y permanecen invariables. Si no intervienen otras causas externas, la población permanecerá constante en frecuencias alélicas y en frecuencias genotípicas, es decir, estará en *equilibrio.* Aunque ninguna de las circunstancias que hacen posible el equilibrio de Hardy-Weinberg se cumple por completo en la realidad en la mayoría de las poblaciones, se puede asumir el equilibrio para estimar frecuencias porque las desviaciones son generalmente pequeñas. La mayor utilidad práctica de la ley es la posibilidad de calcular la frecuencia de portadores si se conoce la incidencia de determinada enfermedad. Por ejemplo,

SECCIÓN IX

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

en una enfermedad hereditaria autosómica recesiva con incidencia de 1 afectado por cada 10 000 nacidos vivos, se sabe la frecuencia de homocigotos para el alelo deletéreo *d/d, 1/10 000 = Q = q^2*, por lo que se pueden deducir las frecuencias alélicas *[$q = Q^{(1/2)} = 1/100$, $p = 99/100$]* y la frecuencia de portadores en la población [$H = 2pq < 1/50$, con $p < 1$], aproximadamente 1 de 50. La tasa de mutación nueva en la mayoría de las enfermedades recesivas es despreciable, por lo que la reserva de alelos mutados está en los heterocigotos asintomáticos. En algunos casos, la ventaja selectiva de los heterocigotos puede compensar la pérdida de alelos que ocurre en los enfermos, que no suelen dejar descendientes, como por ejemplo en la anemia falciforme o drepanocitosis, en la que los heterocigotos tienen la ventaja selectiva de un menor riesgo de infectarse por el parásito de la malaria. Hay que tener en cuenta la importancia de la consanguinidad en la familia o de la presencia de alelos recesivos frecuentes en la población, así como del grado de parentesco global de la población.

En la mayoría de las enfermedades dominantes, los homocigotos para el alelo nocivo son extraordinariamente raros o letales, y la incidencia de la enfermedad se corresponderá con los heterocigotos [$H = 2pq \sim 2q$, donde $p \sim 1$]. El mantenimiento de los alelos nocivos en la población se explica por mutación y por la transmisión desde individuos no penetrantes y desde los propios enfermos, al tratarse de procesos que merman pero no anulan la reproducción de estos últimos. Los procesos dominantes letales tienen una duración efímera en las poblaciones, al requerir su persistencia tasas de mutación muy altas.

El conocimiento de los patrones de herencia y la ley de Hardy-Weinberg permiten calcular la probabilidad de cualquier pareja de una población de tener un hijo afectado de determinada enfermedad conocida. Si existe historia familiar de la enfermedad, se puede estimar directamente el riesgo de que el individuo sea portador (y demostrarlo por estudios moleculares si se conoce el gen). Por ejemplo, el hermano sano de un paciente afectado por una enfermedad de herencia autosómica recesiva tiene una probabilidad de 2/3 de ser portador heterocigoto. En ausencia de historia familiar, la probabilidad de que un individuo sea portador es la frecuencia poblacional, *2pq*.

DIAGNÓSTICO GENÉTICO

L. A. Pérez Jurado

Hasta hace relativamente poco tiempo, la genética médica se basaba en el diagnóstico clínico de las enfermedades genéticas y en el uso de modelos empíricos para aplicar el cálculo de probabilidades al asesoramiento genético. El gran avance de la disciplina, fundamentalmente precipitado por los descubrimientos en genética molecular y el Proyecto Genoma, ha cambiado completamente el panorama y ha hecho posible el diagnóstico etiológico en una gran variedad de enfermedades genéticas, así como el diagnóstico presintomático y prenatal, además de sus aplicaciones a otras disciplinas médicas. La eclosión en años recientes de las técnicas moleculares aplicables al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades genéticas, ha condicionado una evolución desproporcionada de la genética con respecto a otras especialidades médicas. Hoy día existen instrumentos para el diagnóstico de más de 4500 enfermedades genéticas por diversos métodos citogenéticos y moleculares, lo que implica un cambio importante en las posibilidades de atención y seguimiento de estos pacientes, así como una creciente responsabilidad por parte de los profesionales de la sanidad en la transmisión de esta información, la cual se sustenta en parte sobre la indicación e interpretación de las pruebas genéticas. De hecho, se ha establecido un consorcio internacional para el fomento coordinado de la investigación en enfermedades raras, el *International Rare Diseases Research Consortium* (IRDiRC; http://www.geneticalliance.org/irdirc), cuyo principal objetivo es que en el año 2020 exista la posibilidad de diagnóstico molecular para todas las enfermedades conocidas, además de nuevos desarrollos terapéuticos.

El diagnóstico correcto de las enfermedades genéticas es sumamente importante, independientemente de que exista o no alguna opción terapéutica, por tres motivos principales: 1) facilita la atención al paciente y hace posible el tratamiento individualizado, etiológico o sintomático, la evitación de factores ambientales agravantes conocidos y la aportación de información pronóstica basada en casos previos; 2) permite el asesoramiento genético certero, extensible a otros miembros de la familia, y la oferta de opciones reproductivas, y 3) facilita el diagnóstico presintomático, de portadores, preimplantacional o prenatal, una vez se ha diagnosticado correctamente el caso índice. Como se puede deducir, la principal diferencia del diagnóstico genético respecto al diagnóstico en otras áreas de la medicina es que, en muchos casos, es extensible a otros miembros de la familia.

Las técnicas de la genética molecular hacen posible el diagnóstico etiológico en los casos en los que hay una sospecha clínica definida y el gen causante de la enfermedad se ha localizado en el mapa cromosómico. Además, se han desarrollado métodos de análisis genómico que suponen herramientas de cribado para el estudio de diversos cuadros de posible etiología genética aunque no esté bien definida o sea heterogénea.

DIAGNÓSTICO DIRECTO

El diagnóstico directo supone el análisis específico de la mutación (o reordenamiento cromosómico) responsable de la enfermedad. Es posible hacer un estudio dirigido en todos los casos en los que el gen responsable de la enfermedad es conocido. Actualmente son muchos los genes identificados como responsables de enfermedades hereditarias, lo que se actualiza permanentemente en la base de datos *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM; http://www.ncbi.nih.gov/OMIM).

Existen algunas enfermedades con mutaciones específicas o muy prevalentes, como las mutaciones del gen *FGFR3* en la acondroplasia, o las mutaciones dinámicas responsables de la enfermedad de Huntington, la distrofia miotónica o diversas ataxias espinocerebelosas. No obstante, en la mayoría de las enfermedades, aunque se conozca el gen mutante, cada caso o cada familia presentan una mutación que suele ser única y diferente. La búsqueda de cada mutación puede ser compleja sobre todo en genes de tamaño grande. Las técnicas o estrategias que se usan dependen del diagnóstico de sospecha, de la posible heterogeneidad genética subyacente y del tipo de mutación más prevalente en cada gen o enfermedad (fig. 151-2). Para detectar mutaciones puntuales existen técnicas muy diversas, casi siempre tras la amplificación por reacción en cadena de polimerasa (PCR) de las regiones codificantes del gen, seguidas de la secuenciación, la hibridación de oligonucleótidos específicos de alelo o las reacciones de ligación (p. ej., la fibrosis quística y la β-talasemia). Para detectar deleciones, duplicaciones, reordenamientos génicos y amplificaciones grandes se utilizan *Southern blot,* amplificación y ligación múltiple de sondas (MLPA) o PCR cuantitativa a tiempo real (p. ej., en el estudio del cromosoma X frágil, la distrofia muscular de Duchenne o la α-talasemia). Para detectar mutaciones dinámicas basta con una PCR fluorescente y análisis de fragmentos (p. ej., enfermedad de Huntington o ataxias espinocerebelosas).

Los avances técnicos recientes, sobre todo las micromatrices o *microarrays* y la ultrasecuenciación de última generación (NGS), han permitido el desarrollo de estrategias diagnósticas aplicables a cuadros de posible causa genética sin clara definición clínica, y también a cuadros definidos pero de base molecular muy heterogénea. El cariotipado molecular por *microarrays* se ha convertido en la técnica de diagnóstico de elección para detectar posibles reordenamientos cromosómicos o genómicos, deleciones o duplicaciones, llamadas *variantes en número de copia* (CNV), no visibles en el cariotipo y responsables de discapacidad intelectual (DI), trastornos del espectro autista (TEA) o malformaciones congénitas. Se ha demostrado su eficacia y su relación coste-eficiencia por delante del cariotipo y otras técnicas en todos aquellos cuadros en los que no hay una sospecha clara que permita un estudio más dirigido. De hecho, el cariotipado molecular tiene utilidad clínica como herramienta diagnóstica en otras patologías heterogéneas como la epilepsia. Además, la reducción progresiva de los costes de la NGS permite la aplicación de estos métodos para el diagnóstico mutacional a gran escala, en múltiples genes, incluso en todos. Se han desarrollado métodos de captura selectiva de regiones genómicas que permiten la secuenciación rápida de regiones genómicas enteras (varias megabases), de muchos genes candidatos (p. ej., un panel de genes implicados en sordera) o de todas las secuencias codificantes (el exoma completo [WES, del inglés *whole exome sequencing*], algo más del 1% del genoma) (fig. 151-3).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

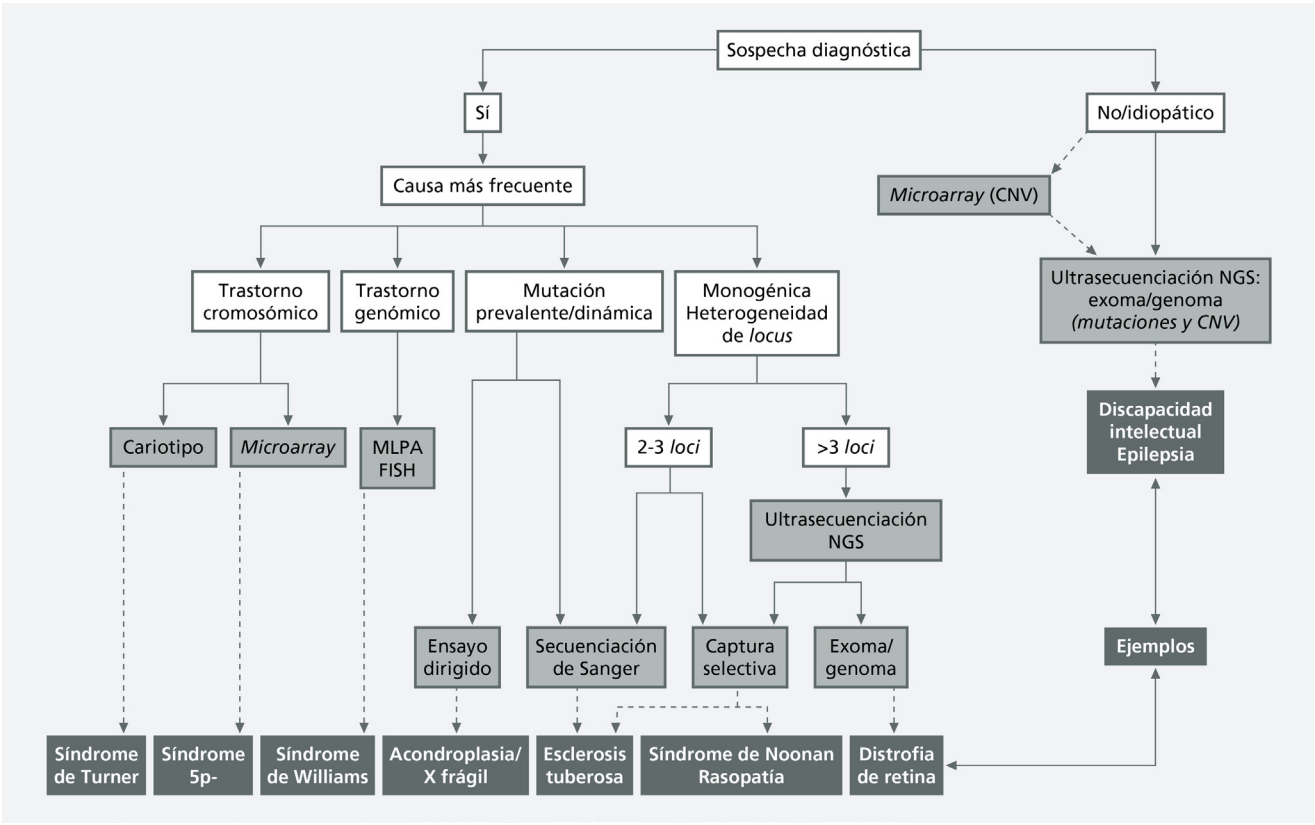


Figura 151-2 Algoritmo para la indicación de técnicas de diagnóstico por genética molecular en función de la sospecha clínica y de la esperada heterogeneidad genética y molecular subyacente. Se indican algunos ejemplos en cada caso. CNV: variantes en número de copia; NGS: *next-gen sequencers*.

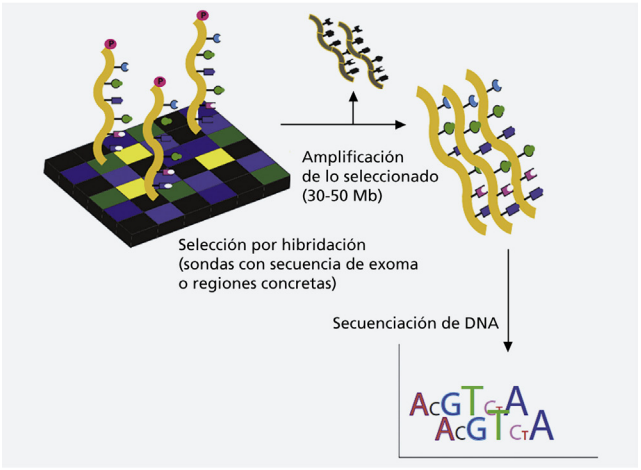


Figura 151-3 Sistema de captura para secuenciación masiva selectiva de regiones del genoma con aplicación clínica, ya sean regiones concretas o todas las secuencias codificantes del genoma y el exoma (1%-1,5%). Tras hibridación de DNA de la paciente durante el primer trimestre del embarazo es posible obtener material fetal, que puede ser objeto de varios estudios.

Estas aproximaciones ya se han demostrado útiles en el diagnóstico clínico de enfermedades monogénicas con heterogeneidad de *locus*, y en aquellas en las que algunos o todos los genes responsables eran desconocidos. Con estas técnicas se pueden detectar las causas de numerosas enfermedades monogénicas, algo que ha ocurrido a un ritmo inaudito en los últimos años, pero también muchas variantes genéticas con un efecto desconocido o incierto, las llamadas *VOUS* o *VUS* (del inglés *variants of uncertain significance*). También es posible detectar variantes de riesgo para problemas que no se están buscando, son los llamados *hallazgos incidentales*. El *American College of Medical Genetics* ha publicado recientemente una lista de hallazgos incidentales que, por su importancia en términos de tratamiento preventivo o anticipación de problemas de salud, deben ser comunicados obligatoriamente al paciente mediante asesoramiento genético, independientemente de que el objetivo del estudio genético fuera para diagnóstico o para investigación. Por tanto, hay consideraciones éticas importantes que deben tenerse en cuenta, y nunca debe realizarse este tipo de análisis sin haber informado en detalle sobre todas las posibles consecuencias a las personas implicadas y sus familias, y sin haber obtenido el consentimiento informado. La posibilidad de utilización de la secuenciación completa del genoma para su diagnóstico y pronóstico es una realidad ya disponible, si bien la mayor dificultad todavía radica en el procesamiento informático de los datos y en su interpretación, dado que se detectarán numerosas variantes de significado incierto.

La detección de una mutación por primera vez en un caso índice requiere casi siempre su validación mediante la secuenciación del DNA por el método clásico de Sanger, junto con posteriores estudios genéticos y funcionales para comprobar que la mutación hallada es la causa del cuadro. Una vez detectada la mutación en el caso índice, el estudio molecular directo se puede extender a otros individuos en riesgo (de afectación o de ser portadores) (fig. 151-4). Este estudio de segregación es muy importante a la hora de asignar a una variante un carácter patogénico.

DIAGNÓSTICO INDIRECTO

Cuando no se detecta la mutación causante de una enfermedad genética por complejidad técnica o porque el gen está localizado pero no identificado todavía, se puede realizar un diagnóstico de tipo indirecto. En el diagnóstico indirecto, al no examinar el defecto molecular responsable, es indispensable que el diagnóstico clínico en el caso índice sea correcto. El diagnóstico indirecto se realiza mediante el análisis de heredabilidad del fragmento de DNA cercano a la mutación. La necesidad de diagnóstico indirecto es cada vez menor, pero todavía se aplica habitualmente en el diagnóstico preimplantacional, asociando

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

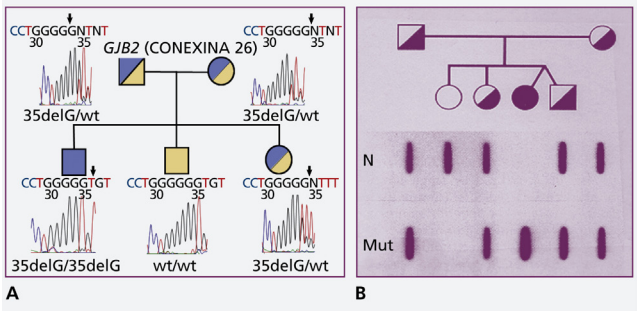


Figura 151-4 **A.** Detección de una mutación por secuenciación en el gen de la conexina 26 *(GJB2)* en una familia con un caso de sordera congénita, que evidencia el estado de portador heterocigoto en ambos progenitores y en la hermana pequeña del probando. **B.** Análisis por hibridación específica de alelo (ASO) de una mutación conocida en el gen *CFTR* en una familia con un caso de fibrosis quística. Resulta fácil definir el genotipo homocigoto para el alelo normal (N), homocigoto para la mutación en la paciente (Mut) o heterocigoto en los portadores.

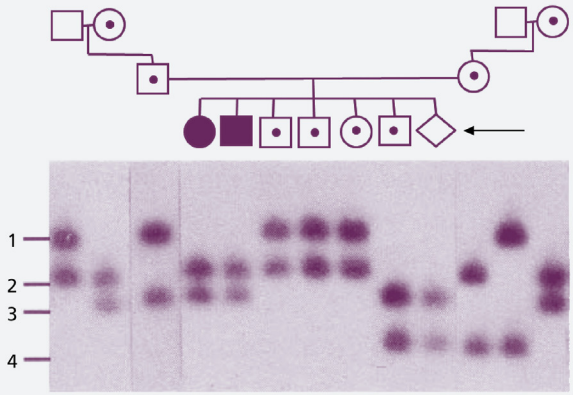


Figura 151-5 Análisis molecular indirecto en una enfermedad recesiva que utiliza un marcador de tipo microsatélite localizado dentro del gen *(D9S64).* En la familia representada se han dado dos casos de enfermedad de Walter-Warburg, debidos a mutaciones en el gen *POMT1,* confirmado por estudios de ligamiento. A pesar de no haberse detectado la o las mutaciones responsables, el estudio indirecto permite definir en la muestra de feto *(flecha)* que será portador pero no resultará afectado por la enfermedad.

estudio directo e indirecto a la vez para obtener una evidencia más firme del estatus del embrión. Requiere del uso de marcadores genéticos (polimorfismos del DNA) para determinar si la persona en estudio ha heredado la misma región cromosómica (identificada por el marcador) que el caso índice (fig. 151-5). Para llevar a cabo el análisis de segregación se requiere que el individuo cuya meiosis se analiza sea informativo, es decir, heterocigoto para el marcador analizado, lo que permite distinguir los dos alelos en dicho *locus*. Se juega siempre con un posible error debido a la posibilidad de recombinación genética entre el marcador y la mutación. Por tanto, con métodos indirectos, se debe usar también el *cálculo bayesiano* para establecer la probabilidad de poseer un genotipo determinado. En este caso, debe conocerse la frecuencia de recombinación entre cada marcador genético utilizado y el *locus* de la enfermedad, y la posición relativa (ordenación) de todos ellos. Es conveniente utilizar más de un marcador dentro del gen y en posiciones flanqueantes al mismo, al objeto de obtener haplotipos completos que eviten errores en la interpretación, sobre todo en genes de gran tamaño como el de la neurofibromatosis (NF1), el síndrome de Marfan (FBN1) o la distrofia muscular de Duchenne/Becker (DMD).

La heterogeneidad alélica no supone un problema para el diagnóstico indirecto, siempre que se tenga seguridad del *locus* mutado. La heterogeneidad genética o del *locus* entraña dificultades; por ello, si existe la posibilidad de heterogeneidad, el *locus* responsable debe determinarse para cada familia antes de hacer un estudio con fines diagnósticos.

DETECCIÓN DE PORTADORES

Idealmente, el riesgo genético, tanto para los trastornos genéticos conocidos en una familia como para los riesgos generales de la población, debería ser evaluado siempre antes de la concepción y, por supuesto, también en el contexto de la reproducción asistida. Es absolutamente recomendable que todas las parejas reciban información sobre el riesgo genético, incluido el riesgo de ser portadores de alelos mutantes que causan enfermedades presentes en la familia o en la población, y plantear estudios prospectivos si corresponde. Identificar a los portadores de enfermedades recesivas antes de la concepción permite tomar decisiones informadas acerca de las opciones reproductivas.

El estudio molecular directo, si es posible, o indirecto mediante marcadores, constituye el método más adecuado para el diagnóstico de portadores de una enfermedad hereditaria. Se utilizan diferentes métodos para el cribado o diagnóstico de portadores en función de lo que se pretenda analizar. El objetivo es detectar a los individuos sanos pero portadores de enfermedades hereditarias que pueden transmitir a su descendencia. Incluye a las mujeres portadoras de defectos recesivos ligados al cromosoma X, los individuos de ambos sexos portadores de enfermedades autosómicas recesivas y los sujetos afectos o portadores de un proceso de herencia autosómica dominante que no han desarrollado la enfermedad por penetrancia incompleta. En el caso de la fibrosis quística, el riesgo de un hermano de un individuo afecto —diagnosticado portador de la enfermedad— de tener un hijo enfermo es de 1/100, sensiblemente superior al que tendría una pareja de la población general (1/2500). Así pues, una vez detectados los portadores del alelo deletéreo en una familia con miembros afectos de fibrosis quística, el estudio de las parejas de cada uno de ellos, sin antecedente y, por tanto, de la población general, permitirá reducir o aumentar el riesgo final de la pareja de tener un hijo enfermo de fibrosis quística. El estudio de cribado o detección de portadores debería ofrecerse a padres prospectivos, incluido el estudio de las mutaciones de las enfermedades presentes en su familia, junto con las mutaciones de las enfermedades más comunes, como la fibrosis quística, la atrofia muscular espinal, el síndrome del cromosoma X frágil o las talasemias en poblaciones mediterráneas. En personas pertenecientes a grupos étnicos concretos, como los de ascendencia judía askenazí o en población gitana, se pueden ofrecer pruebas de detección de enfermedades comunes en el grupo poblacional al que pertenecen. Actualmente, es posible realizar estudio de portadores para cientos de enfermedades recesivas o ligadas al cromosoma X mediante NGS, lo que puede ofrecerse preconcepcionalmente a las parejas que lo deseen. Estos estudios ya se están utilizando ampliamente en programas de donación de gametos en centros de reproducción asistida, con el objetivo de aparear donantes y receptores con el menor riesgo posible de generar descendencia afectada por una de estas enfermedades. Sólo su coste y el número de variantes de significado incierto detectadas están retrasando su oferta generalizada a la población general preconcepcional.

En el caso de las enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X, la madre de un afecto es, *a priori,* portadora del gen mutado, y la mitad de las hermanas del afecto (y de la madre) tienen también riesgo de serlo. La confirmación del estado de portadora incluso en la madre de un caso índice afectado por una enfermedad ligada al cromosoma X es necesaria por la posibilidad de que se trate de una mutación *de novo*. En la distrofia muscular de Duchenne/Becker, la proporción de mutaciones *de novo* es alta, casi el 30%, aunque existe un cierto riesgo de recurrencia no despreciable incluso en estos casos por la posibilidad de que exista mosaicismo germinal (3%-20%). La detección de una donante de oocitos de un estatus de portadora de enfermedad ligada al cromosoma X, con impacto significativo en caso de descendencia afectada, suele conducir a la exclusión de la donante y a contactar con descendientes previos, si los hay, para informar del riesgo de afectación.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

DIAGNÓSTICO PRESINTOMÁTICO

Actualmente es posible realizar el diagnóstico presintomático de muchas enfermedades de presentación tardía, lo que supone, por parte del individuo que lo solicita, la posibilidad de conocer el riesgo casi determinístico de padecer en un futuro una determinada enfermedad genética, independientemente de si existe o no tratamiento para la misma.

Uno de los ejemplos más conocidos es el de las enfermedades neurodegenerativas, especialmente la enfermedad de Huntington y las ataxias espinocerebelosas, en las que la edad de presentación es tardía y la prueba genética es diagnóstica e incluso pronóstica, en términos de edad de presentación y gravedad. Estas enfermedades se transmiten en la familia según un patrón de herencia dominante con anticipación, una mayor gravedad e inicio más temprano en las generaciones siguientes, y están causadas por el mecanismo mutacional de la expansión de repeticiones de un determinado trinucleótido. El hallazgo de esta mutación en un individuo en riesgo presupone la presencia futura de una enfermedad grave, para la cual no existe tratamiento en la actualidad. Todo ello hace que se deban optimizar las condiciones en las que se realice un asesoramiento y diagnóstico presintomático, para evitar consecuencias psicológicas negativas para el individuo. Debe realizarse en unidades multidisciplinarias especializadas que garanticen la mejor atención.

Un diagnóstico presintomático sólo debe llevarse a cabo en individuos que hayan alcanzado la mayoría de edad, psicológicamente estables, y que tengan un riesgo elevado teórico de padecer la enfermedad, evitando en lo posible que la prueba desenmascare el diagnóstico de algún familiar que no haya sido informado o no haya consentido. Sólo se ofrecerá un estudio presintomático tras informar en detalle sobre la enfermedad en todos sus aspectos y las posibles reacciones psicológicas y opciones de seguimiento y tratamiento tras conocer el estatus. Como el estudio de la mutación se determina de forma directa, no es necesaria la participación familiar, lo que permite un estudio individualizado, pero por ello se debe garantizar la confidencialidad de los resultados. Otros profesionales no deberán informar nunca del resultado a otros familiares en riesgo. Estos deberán ser citados y recibir asesoramiento si lo consiente el caso índice. Las razones que llevan a un individuo a realizar un estudio presintomático son la posibilidad de seguimiento anticipatorio o tratamiento preventivo, planificación del futuro personal, conocer el riesgo reproductivo y poder evitar la descendencia afectada, así como el alivio de la ansiedad creada por la incertidumbre del no conocer.

CRIBADO Y DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRECONCEPCIONAL

La concienciación sobre los posibles problemas genéticos aumenta siempre en padres prospectivos durante el período pre- y perinatal. Los avances en las técnicas de reproducción asistida y genómica han creado nuevas oportunidades para detectar trastornos genéticos y variantes genómicas o cromosómicas de predisposición. Es una responsabilidad de los profesionales sanitarios animar a las personas que desean ser padres a informarse acerca de sus antecedentes familiares, para asesorarlos sobre los riesgos específicos de enfermedad en la población y las pruebas existentes, y remitirlos si es preciso a los especialistas en genética y medicina materno-fetal antes de la concepción, pues este es, sin duda, el mejor momento para ello. Como se ha mencionado anteriormente, tras un adecuado asesoramiento existe una posible oferta de pruebas a las parejas para detectar la condición de portadores y planificar con el máximo conocimiento sus opciones reproductivas.

SELECCIÓN DE GAMETOS

En reproducción asistida existe la posibilidad de hacer estudios genéticos de los gametos (espermatozoide y primer corpúsculo polar del oocito) previos a la fecundación *in vitro,* para seleccionar aquellos no portadores de alteraciones genéticas. Al eliminar gametos se evita generar embriones que haya que eliminar, con las implicaciones éticas que ello conlleva. Los estudios genéticos en el corpúsculo polar del oocito son difíciles y tienen unas tasas de fracaso mayor que el diagnóstico preimplantacional posconcepcional en células embrionarias. Se pueden analizar los corpúsculos polares de la primera y la segunda meiosis para determinar la contribución materna e inferir la carga genética del oocito, en enfermedades ligadas al cromosoma X y algunas enfermedades autosómicas dominantes (p. ej., en la distrofia muscular de Duchenne, la incontinencia *pigmentii* o la neurofibromatosis de tipo 1). En el caso del gameto masculino, se limita a la selección de espermatozoides portadores de un cromosoma X o Y mediante técnicas de citometría de flujo, especialmente útil en aquellas parejas con riesgo de transmitir a su descendencia enfermedades genéticas de herencia ligada al cromosoma X. Estos estudios son cada vez menos comunes, dada la disponibilidad del diagnóstico genético específico para muchas enfermedades ligadas al sexo.

CRIBADO GENÉTICO DE ANEUPLOIDÍAS PREIMPLANTACIÓN

El cribado genético preimplantación implica la selección de embriones generados por fecundación *in vitro* antes de ser transferidos al útero para aumentar el éxito de la reproducción asistida. Hay que tener un cuenta que más del 50% de los embriones generados son aneuploides, con proporciones más altas en casos de riesgo (edad materna avanzada, factor masculino grave, fallos de implantación). El análisis genético se lleva a cabo en una o dos blastómeras que se obtienen del embrión microquirúrgicamente el día 3 de cultivo, aunque el estudio más tardío en múltiples células en estadio de blastocisto está ganando terreno. Los resultados se deben obtener rápidamente para que los embriones seleccionados se puedan transferir el día 5, o congelar para su futura transferencia. El análisis para detectar anomalías cromosómicas se realiza actualmente mediante *microarray,* técnica con la que pueden detectarse todas las aneuploidías (excepto triploidías XXX y algunos mosaicismos) y los productos de segregación desequilibrada de una traslocación o inversión familiar. También puede hacerse por hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) mediante el uso de sondas de DNA marcadas con fluorescencia en los núcleos en interfase.

Este cribado preimplantación de aneuploidías se ha aplicado en casos de edad materna avanzada, fracaso repetido de implantación y pérdida idiopática recurrente del embarazo, y con el fin de mejorar las tasas de embarazo en las transferencias de un solo embrión, lo que permite evitar el embarazo múltiple y sus importantes complicaciones asociadas. Su utilidad clínica es todavía controvertida, debido a que existe una elevada frecuencia de mosaicismo cromosómico en las etapas iniciales de división celular en el desarrollo embrionario que puede confundir la interpretación de los resultados o requerir validaciones, aunque parece asociarse a mejores tasas de implantación y nacidos vivos.

DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIÓN

El diagnóstico genético preimplantacional se introdujo en año 1990 y permite la selección de embriones libres de una enfermedad conocida en la familia para ser transferidos al útero tras fecundación *in vitro*. Una de las finalidades es evitar el aborto terapéutico en parejas con un alto riesgo genético. La mejoría de la tasa de éxito de la fecundación *in vitro* ha sido notable (40%-60%), particularmente cuando al estudio molecular específico se le añade el cribado de aneuploidías. La necesidad de corroborar el resultado mediante diagnóstico prenatal en la mayoría de los casos es más una formalidad rutinaria que una obligación, ya que el error humano en la clasificación de los embriones es la principal causa de posible discrepancia. Por tanto, deberá valorarse en cada caso según el valor singular de la gestación, el riesgo de pérdida de gestación y la presencia o ausencia de marcadores ecográficos que puedan determinar la afectación que sugiera un error. En teoría, las indicaciones de un diagnóstico preimplantacional serían las mismas que las del diagnóstico prenatal, pero dada la limitación del material disponible y las características de dicho material, no toda indicación de un diagnóstico prenatal lo es de uno preimplantacional. Por ejemplo, el diagnóstico preimplantacional estaría indicado preferentemente en parejas portadoras de anomalías cromosómicas en equilibrio en las que se ha demostrado, en gestaciones anteriores, la presencia de alteraciones cromosómicas desequilibradas resultantes de segregación anómala.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

El método más empleado para el cribado y diagnóstico preimplantación consiste en la obtención mediante biopsia de una o dos células de un embrión en estadio de seis a ocho células, lo que equivale en tiempo al tercer día posfecundación. La biopsia de una o dos células en este estadio embrionario no tiene efectos adversos sobre la viabilidad y el desarrollo embrionario posteriores. También pueden realizarse biopsias en un embrión en estadio de blastocisto (quinto día posfecundación), con la posibilidad de obtener mayor número de células (entre 10 y 20), o incluso más tarde, y los resultados son prometedores para su aplicación clínica. El estudio de un mayor número de células ofrece mayor facilidad técnica y también salvaguarda del error por mosaicismo precoz cuando estudiamos una única célula, ya que esta puede no representar al conjunto del embrión.

Para el análisis genético se utilizan *microarrays* de polimorfismos de nucleótido simple (SNP) o FISH para detectar los cromosomas sexuales y descartar anomalías cromosómicas específicas, y la PCR para amplificar el DNA y realizar el diagnóstico molecular de entidades monogénicas concretas, dominantes, recesivas o ligadas al sexo.

La detección de mutaciones en el DNA mitocondrial es también posible, siempre que afecten a todas o a la mayoría de las mitocondrias. Con los métodos actuales, el diagnóstico de estos trastornos mendelianos es muy preciso, con una tasa de diagnóstico erróneo inferior al 1%, debido a errores técnicos o contaminación de material extraembrionario, y al error humano de clasificación de los embriones.

El diagnóstico genético preimplantacional está disponible cada vez en más centros y para más enfermedades, siempre que se conozcan las mutaciones o marcadores para analizar. Existen directrices y recomendaciones de acreditación para los laboratorios que lo realizan.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

M. del Campo Casanelles

El desarrollo de las técnicas de diagnóstico intrauterino o diagnóstico prenatal invasivo se inició en 1966, tras observarse que la constitución cromosómica fetal podía determinarse mediante el estudio de células cultivadas del líquido amniótico. No obstante, el objetivo del diagnóstico prenatal no es sólo la detección de anomalías fetales o embrionarias, sino también proporcionar seguridad a la pareja y disminuir su ansiedad, e informar objetivamente del riesgo fetal y de las distintas opciones de diagnóstico. En la práctica médica, más del 95% de los diagnósticos prenatales tiene un resultado normal.

Durante el seguimiento sistemático de un embarazo, actualmente se programan exploraciones ecográficas periódicas cuyo objetivo es determinar la edad gestacional, verificar la viabilidad del feto y detectar diversas anomalías de su desarrollo, algunas de las cuales se asocian a anomalías cromosómicas. También se suele realizar la determinación de la concentración de α-fetoproteína, gonadotropina coriónica (β-HCG) y estriol no conjugado en suero materno durante el segundo trimestre de embarazo (normalmente en la semana 14), lo que se conoce como el *triple screening,* aunque este cribado ha sido sustituido en la mayoría de los centros por el cribado combinado que incluye la medición de la translucencia nucal y la determinación de la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) y la β-HCG al final del primer trimestre. Estas analíticas sirven, en combinación con el factor edad materna y los hallazgos ecográficos, para estimar el riesgo fetal tanto de cromosomopatías (síndrome de Down, trisomías 18 y 13) como de defectos de cierre del tubo neural. Si el riesgo estimado es superior a un determinado umbral de corte, se ofrecería a la pareja la opción de realizar estudios adicionales sobre una muestra fetal, es decir, una prueba prenatal invasiva. El desarrollo reciente del cribado de aneuploidías desde DNA fetal circulante en sangre materna (prueba genética con procedimientos no invasivos [NIPT, del inglés *non invasive prenatal testing*]) mediante técnicas de secuenciación masiva o *microarrays* tiende a sustituir al cribado combinado a medida que se abaratan sus costes y se incorpora su uso en los centros sanitarios.

En la actualidad, las indicaciones más frecuentes de diagnóstico prenatal invasivo (muestra fetal) son: 1) la presencia de una alteración cromosómica desequilibrada en uno de los padres que puede transmitirse al feto con un riesgo significativo de afectación (aunque presente penetrancia incompleta y expresión variable); 2) la existencia de una alteración cromosómica equilibrada en un progenitor con riesgo de segregación anómala causante de malformaciones y/o afectación cognitiva; 3) el antecedente familiar de una enfermedad mendeliana diagnosticable por métodos bioquímicos o análisis del DNA; 4) el incremento del riesgo tras el cribado combinado o tras el estudio no invasivo de aneuploidías en suero materno, y 5) la detección ecográfica de anomalías fetales. Es muy importante una sesión de asesoramiento a la pareja antes de plantear ningún estudio prenatal, en la que se anticipen los posibles problemas y dudas que se pueden plantear, así como la obtención de consentimiento informado.

La edad materna avanzada (> 35 o 37 años según los protocolos de diversos sistemas de salud) representaba hasta hace poco el 60%-70% de las indicaciones de prueba invasiva, pero la mayor capacidad de predicción del cribado combinado de primer trimestre o de la NIPT a cualquier edad ha hecho disminuir o desaparecer esta indicación y reducir el número de pruebas invasivas realizadas. De igual manera, el antecedente de un hijo con una anomalía cromosómica determina un riesgo más inexacto que los cribados, pero la ansiedad resultante del antecedente puede requerir la prueba invasiva. La ansiedad o preocupación de la pareja por un antecedente previo relevante puede condicionar la indicación de prueba invasiva aunque el riesgo real sea el de la población general. En casos de antecedente familiar, el estudio del caso índice es necesario para definir riesgos y la posibilidad de indicar un estudio preconcepcional de la pareja o prenatal del embarazo.

OBTENCIÓN DE MUESTRAS PARA EL DIAGNÓSTICO PRENATAL

El diagnóstico prenatal se puede realizar mediante el análisis de material biológico de origen fetal, como el líquido amniótico, las vellosidades coriónicas o la sangre fetal, obtenido por métodos invasivos, o de las células o DNA libre de origen fetal circulantes en sangre materna. Los estudios que deben realizarse dependen de las indicaciones para la obtención de la muestra: 1) estudio cromosómico para descartar alteraciones cromosómicas, progresivamente sustituido por el cariotipo molecular por *microarrays;* 2) valores enzimáticos o de metabolitos intermedios para detectar enfermedades metabólicas; 3) concentración de α-fetoproteína o acetilcolinesterasa en líquido amniótico para diagnosticar defectos del tubo neural, y 4) análisis del DNA nuclear o mitocondrial con el fin de identificar enfermedades hereditarias.

La amniocentesis es la técnica obstétrica de extracción de una muestra de líquido amniótico mediante punción transabdominal. Se realiza generalmente entre las semanas 14 y 17 del embarazo, bajo control ecográfico. En el líquido se pueden hacer estudios bioquímicos y obtener DNA de las células para análisis rápido. El cariotipo y otros estudios diagnósticos requieren el cultivo de los amniocitos, de origen fetal, durante al menos 2 semanas. Conlleva un riesgo de un 0,5%-1% de complicaciones para la gestación (aborto espontáneo, infección, pérdida de líquido amniótico, etc.). La posibilidad de isoinmunización Rh de la madre debe prevenirse mediante la administración de anticuerpos en mujeres con Rh negativo antes de la intervención.

A partir de las 9 semanas, bajo control ecográfico (fig. 151-6), es posible realizar biopsia o aspiración de una muestra de las vellosidades coriónicas para obtener células del trofoblasto de origen fetal. La mayor parte de las biopsias de corion para diagnóstico prenatal se realizan entre las semanas 10 y 11 de embarazo. La biopsia coriónica tiene la ventaja de permitir el diagnóstico más precoz en el embarazo con las mismas aplicaciones que el material del líquido amniótico, pero tiene un ligero mayor riesgo de aborto espontáneo, aproximadamente el doble que la amniocentesis. En ocasiones precisa una posterior amniocentesis por la posibilidad de diagnóstico no concluyente o de hallazgos de mosaicismos que pudieran estar confinados a la placenta.

La cordocentesis consiste en la aspiración de sangre fetal mediante punción directa del cordón umbilical bajo control ecográfico a partir de la semana 18-19. Tiene pocas indicaciones, salvo la necesidad de un diagnóstico hematológico, bioquímico o citogenético rápido, y tiene más complicaciones, con pérdida fetal en el 3% de casos.

El DNA fetal libre en plasma materno es actualmente el material de elección para el diagnóstico prenatal no invasivo. Representa entre el

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

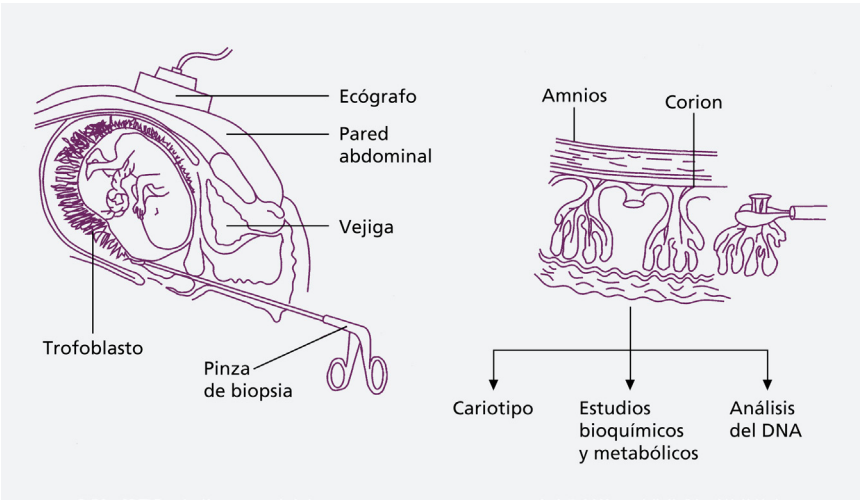


Figura 151-6 Biopsia de vellosidades coriónicas. Durante el primer trimestre del embarazo es posible obtener material fetal, que puede ser objeto de varios estudios.

3% y el 6% del DNA extracelular circulante en el plasma materno, y puede ser detectado en el primer trimestre del embarazo, aumentando según crezca la placenta. Aunque el DNA fetal se puede detectar a las 5 semanas de gestación, los métodos actuales de análisis no son fiables antes de las 7 semanas de gestación.

PRUEBAS CITOGENÉTICAS Y GENÉTICAS PRENATALES, NO INVASIVAS E INVASIVAS

Las alteraciones cromosómicas son muy frecuentes en la etapa prenatal, y suponen la principal causa de abortos espontáneos en la primera mitad de la gestación. Además, alrededor del 0,5% de los recién nacidos vivos tienen alguna anomalía cromosómica visible, la mayoría de las cuales son responsables de alteraciones en el fenotipo (tabla 151-2). Las trisomías y monosomías completas, junto con la triploidía, son las principales causas de aborto en el primer trimestre. A medida que avanza la gestación, generalmente sólo son viables alteraciones cromosómicas más pequeñas. Tradicionalmente, la indicación principal de diagnóstico prenatal ha sido descartar una anomalía cromosómica, más concretamente un síndrome de Down, dada la asociación de esta y otras trisomías con la edad avanzada de la madre (tabla 151-3). Así, se desarrollaron los cribados prenatales encaminados a determinar riesgos de trisomías para ofrecer pruebas invasivas en casos de riesgo elevado, pero la mayoría de los defectos congénitos detectables por ecografía quedaban sin una causa genética identificable. Se ha demostrado que, a partir de la semana 12, el cariotipado molecular por *microarray* tiene mayor capacidad de detección que el cariotipo convencional para todas las indicaciones de prueba invasiva (12%-15% frente a 3%). Por otro lado, la ampliación de técnicas de diagnóstico en DNA libre en suero materno está cambiando el panorama del diagnóstico prenatal en la actualidad. A continuación ofrecemos detalles técnicos e indicaciones actuales para los diferentes tipos de pruebas prenatales posibles que conforman un protocolo en continuo cambio.

Tabla 151-2 Detección de anomalías cromosómicas en embarazos de mujeres mayores de 35 años de edad, comparada con datos del total de nacimientos

TIPO DE ALTERACIÓN CROMOSÓMICA	DIAGNÓSTICO PRENATAL (%)	SEGUIMIENTOS EN EL TOTAL DE NACIMIENTOS	
		%	ÍNDICE
ALTERACIONES AUTOSÓMICAS			
Trisomía 21	1,16	0,12	1:700
Trisomía 18	0,23	0,01	1:3000
Trisomía 13	0,047	0,01	1:5000
t(13q14q)	0,05	0,07	
Otras traslocaciones desequilibradas	0,18	0,12	
Marcador cromosómico extra	0,06	0,02	
Otras traslocaciones no desequilibradas	0,08	0,06	
ALTERACIONES EN LOS CROMOSOMAS SEXUALES			
47,XXX	0,25	0,10	1:800
47,XXY	0,33	0,09	1:700
47,XYY	0,07	0,09	1:800
45,X	0,09	0,01	1:2500
Otras alteraciones	0,05	0,06	

Datos tomados de Ferguson-Smith MA, Yates JRW. Prenat Diagn 1984;4:5-44, y Hook EB, Hamerton JL. En: Hook EB, Porter IH, eds. Population Cytogenetics: Studies in humans. New York: Academic Press; 1977 p. 63.

Pruebas genéticas con procedimientos no invasivos

La detección de alteraciones de dosis genómica y otros análisis en DNA fetal en plasma materno se ha perfeccionado hasta convertirse en la prueba de cribado más sensible y específica. Dado que la presencia del cromosoma Y define el sexo masculino, su detección o falta de ella en DNA circulante en plasma materno puede ser utilizada para deducir el sexo fetal, con buenos resultados, aunque imperfectos. Además, la detección de contribuciones de genoma paterno al DNA fetal libre se puede utilizar para determinar el estado de RhD fetal en mujeres

Tabla 151-3 Relación entre la edad materna y la trisomía 21

EDAD MATERNA (AÑOS)	TRISOMÍA 21 (%)
35	0,35
36	0,57
37	0,68
38	0,81
39	1,09
40	1,23
41	1,47
42	2,19
43	3,24
44	2,96
45	4,53
46	8,19

Tomado de Ferguson-Smith MA, Yates JRW. Prenat Diagn 1984;4:5-44.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

embarazadas con Rh negativo. Este enfoque también se puede utilizar para detectar la transmisión de mutaciones dominantes cuando el transmisor es el padre, por ejemplo en la enfermedad de Huntington, la acondroplasia o la distrofia miotónica.

La medición de dosis por ultrasecuenciación o NGS del DNA permite detectar aneuploidías, y se ha utilizado con éxito para identificar las trisomías de los cromosomas 13, 18 y 21. También es posible usar *microarrays* para el análisis del DNA fetal en suero materno, aunque resulta técnicamente más complicado. Ya hay también ensayos de NGS que permiten identificar además microdeleciones comunes y reordenamientos desbalanceados grandes en todo el genoma. Es todavía una técnica de cribado con elevadas cifras de valor predictivo positivo y negativo, particularmente para trisomías 21 y 18 (> 99%), pero menor para T13, trisomías sexuales y microdeleciones. Por tanto, al ser su elevado coste su principal limitación, se está indicando en casos de edad materna avanzada o cribado combinado de riesgo elevado. Su uso previo a la decisión de hacer una prueba invasiva, relegando estas sólo a la comprobación de los casos positivos, está contribuyendo a una drástica disminución de las pruebas invasivas en la gestación. La mejoría técnica predice la posibilidad de detectar mutaciones familiares conocidas e incluso analizar exomas y genomas completos fetales desde el DNA fetal de sangre materna, en el futuro próximo.

Pruebas genéticas en procedimientos invasivos

El estudio de las alteraciones cromosómicas de gran tamaño se ha realizado tradicionalmente mediante pruebas rápidas para la detección de las aneuploidías más frecuentes y cariotipo. La PCR cuantitativa fluorescente (QF-PCR) es la técnica establecida para el análisis rápido del DNA de amniocitos o células coriales. Se utiliza para determinar la dosis en los cromosomas más frecuentemente trisómicos (21, 18, 13 y cromosomas sexuales) mediante marcadores polimórficos. El resultado es rápido y fiable, y el número de marcadores utilizados suele garantizar un estudio informativo. Se realiza cuando hay una indicación de prueba invasiva y también para comprobar los resultados positivos de la NIPT. El resultado requiere el estudio adicional del cariotipo en células cultivadas para poder precisar el riesgo de recurrencia para futuras gestaciones, dado que dependerá de si se trata de una trisomía libre, una traslocación parental o mosaicismo. El FISH de varios colores se ha utilizado para los mismos propósitos que la QF-PCR, pero es más costoso y está siendo sustituido por esta.

El cariotipo requiere cultivo de al menos 1 semana para las células coriales y de 2 semanas para los amniocitos. Sólo detecta alteraciones visibles, superiores a 5-10 Mb, y su fiabilidad depende mucho del profesional a cargo de su lectura. Es necesario para determinar la estructura cromosómica en el consejo genético de una trisomía. Sus indicaciones se limitan hoy a la sospecha clara de trisomía o alteración cromosómica visible, y está siendo sustituido por el cariotipado molecular para la mayor parte de las indicaciones.

El cariotipado molecular por *microarrays* de oligonucleótidos o SNP es actualmente el estudio más apropiado en caso de detección de defectos congénitos durante la gestación. En casos en que se realiza previamente NIPT, QF-PCR o cariotipo, si el resultado es normal puede necesario un *microarray,* por su mayor capacidad de detección. Generalmente no se requiere cultivo de la muestra, por lo que el resultado es también más rápido que el cariotipo, alrededor de 1 semana. Los resultados son altamente fiables y de mayor resolución, aunque no detectan alteraciones cromosómicas estructurales equilibradas, triploidías XXX ni mosaicismos de bajo grado o compensados (45,X/47,XXX). La principal dificultad radica en la interpretación correcta de las variantes encontradas cuando no son claramente patogénicas por asociación conocida con fenotipos anómalos documentados. Las variantes de significado incierto, para las que no existen datos que permitan clasificarlas como benignas o patogénicas, van disminuyendo con el aumento de información en las bases de datos y con los estudios en muestras parentales. Su interpretación como potencialmente patogénicas puede derivarse de su contenido génico, de su equivalencia en modelos animales o celulares, o de su carácter *de novo,* particularmente cuando hay anomalías ecográficas. Entre las variantes potencialmente patogénicas existe un numeroso grupo que se asocia a penetrancia incompleta y que puede existir en progenitores o familiares con fenotipo normal. Su expresión fenotípica, en caso de ser penetrantes, puede también ser muy variable, siendo el ejemplo más claro las llamadas *variantes de susceptibilidad a trastornos neurogenéticos,* que se asocian a discapacidad intelectual y TEA, trastornos de aprendizaje, epilepsia o enfermedad mental del adulto. El hallazgo de variantes inciertas y de penetrancia incompleta plantea dificultades particulares en el asesoramiento del diagnóstico prenatal, del que pueden derivarse actuaciones como la interrupción del embarazo. Se considera que sólo una firme sospecha de patogenicidad o una penetrancia suficiente (sin definir) podrían justificar la interrupción del embarazo por causa fetal, tras un asesoramiento genético experto. La importancia del estudio de estas variantes en los progenitores y en familiares con fenotipo normal o alterado hace que se tienda cada vez más a estudiar las muestras de los familiares antes de informar de la posible patogenicidad de una variante. El *microarray* puede detectar mosaicismos incluso de bajo grado (10%-20%), y el hecho de realizarse en DNA de la muestra en fresco, no cultivada, hace que su detección por esta técnica refleje mejor que el cariotipo la situación real en el tejido fetal analizado. En definitiva, el *microarray* es hoy en día la prueba estándar para el diagnóstico prenatal en caso de hallazgos ecográficos y debe considerarse su utilización para casi todas las indicaciones. Otras utilidades son la definición del contenido génico de un cromosoma marcador o la identificación de un desequilibrio de una traslocación familiar.

Las técnicas de NGS también tienen ya su aplicación prenatal. Fenotipos poco definidos, como, por ejemplo, la sospecha de displasia ósea sin precisar, pueden beneficiarse de paneles de genes diseñados para su detección o incluso del estudio completo del exoma o el genoma. Estas técnicas ofrecen ya en la etapa prenatal la posibilidad de llegar a un diagnostico causal y poder precisar el pronóstico fetal global cada vez mejor, si bien hay que tener cautela porque la cantidad de variantes de significado incierto puede ser mucho mayor. Por tanto, su implantación progresiva, particularmente en casos de detección por imagen de malformaciones fetales, es previsible a corto plazo.

El estudio de las concentraciones de α-fetoproteína y la determinación de la acetilcolinesterasa en líquido amniótico son útiles para la detección de defectos de cierre del tubo neural, si bien es frecuente que sean detectables por ecografía. Otras determinaciones bioquímicas y enzimáticas pueden servir para determinar la afectación por un error innato del metabolismo familiar sin necesidad de pruebas genéticas.

Finalmente, el objetivo del diagnóstico genético durante la gestación es ofrecer información pronóstica fiable que permita tomar decisiones sobre la continuación de la misma, pero también y cada vez más para abrir la puerta a terapias fetales intraútero capaces de modificar ese pronóstico. El conocimiento de la causa genética es también imprescindible para los futuros planes reproductivos de la pareja. Por tanto, el esfuerzo de diagnosticar la causa debe ir más allá de la terminación del embarazo, y debe también aplicarse a abortos y mortinatos. Los fetos resultantes deben ser estudiados mediante necropsia, se han de tomar siempre muestras de DNA y cultivo celular, y se deben realizar las pruebas genéticas apropiadas encaminadas establecer el diagnóstico etiológico y transmitir después la información a la familia en el proceso de asesoramiento genético. Lo mismo ocurre con los neonatos vivos para los cuales no se ha alcanzado un diagnóstico durante la gestación. Si se sospecha una alteración genética, será necesario llegar al diagnóstico del caso índice en todos los casos para poder afrontar una nueva gestación conociendo los riesgos y las opciones reproductivas. El proceso es complejo, suele implicar a obstetras, genetistas clínicos y asesores genéticos, y puede requerir de segundas opiniones por la trascendencia de las decisiones que se van a tomar.

CRIBADO GENÉTICO NEONATAL

Cada año, millones de recién nacidos en el mundo se someten a pruebas de cribado neonatal, con programas que difieren entre los diferentes países. El cribado neonatal es un ejemplo de un beneficio para la salud pública derivado de la aplicación de los descubrimientos genéticos, sobre todo en condiciones médicas que tienen un tratamiento eficaz si se implanta al poco tiempo del nacimiento. Las pruebas de cribado se han ampliado notablemente debido a la mejoría técnica en la detección de alteraciones bioquímicas y genéticas, y por la mayor disponibilidad

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de tratamientos para las enfermedades detectadas. La disponibilidad de ensayos clínicos con mejoras potenciales para la salud de los niños con algunas enfermedades raras se ha convertido en un argumento para incentivar la identificación temprana de más enfermedades genéticas en el recién nacido, aunque todavía no exista un tratamiento óptimo para algunos trastornos. Sin embargo, el beneficio reproductivo, es decir, la posibilidad de detectar portadores y su acceso a información genética en un momento en que se puede utilizar para guiar opciones reproductivas futuras, no ha sido históricamente uno de los motivos para la inclusión de las condiciones específicas de evaluación del recién nacido, aunque es parte de la discusión. El cribado bioquímico en los recién nacidos se inició en los años sesenta para la fenilcetonuria, cuando se hizo evidente que la introducción de una dieta restringida en fenilalanina podría mejorar la evolución de los niños afectados. Otras condiciones sometidas a cribado desde hace años incluyen el hipotiroidismo, la fibrosis quística, la sordera y trastornos del metabolismo, y en algunos lugares las hemoglobinopatías, la inmunodeficiencia combinada y la atrofia muscular espinal. Actualmente, la mayoría de los sistemas de salud han asumido el llamado *cribado neonatal expandido,* y se detectan decenas de enfermedades con marcadores bioquímicos adecuados. También se está empezando a utilizar el estudio genético de mutaciones en los genes implicados, bien como primera prueba, bien para confirmar los resultados de una anomalía bioquímica. Los estudios de secuenciación masiva permiten el estudio de múltiples genes a la vez. Para muchas parejas, especialmente para aquellas con un riesgo genético conocido, la decisión de llevar a cabo otras pruebas genéticas específicas se determina después de discutirlo con su médico y con un especialista en genética.

ANÁLISIS GENÉTICOS DIRECTOS AL CONSUMIDOR

Las mejoras en la rapidez y la precisión de las pruebas de DNA y la facilidad para obtener material genético desde células descamadas en la saliva y otras fuentes han facilitado la explotación comercial de las pruebas genéticas, con una oferta creciente a través de Internet. Se ofrecen estudios de variantes genéticas de predisposición basadas en estudios de asociación genómica para rasgos complejos, pero también análisis específicos o generales de mutaciones responsables de enfermedades de herencia mendeliana, con información sobre condición de portador, y en algunos casos la secuenciación completa del genoma. La proliferación comercial ha progresado más rápidamente que la capacidad de desarrollo de políticas públicas y normativas, en parte porque los criterios para evaluar la utilidad clínica de la información genómica personal no están definidos. Algunas empresas indican que proporcionan información sobre predisposición genética pero reducen al mínimo su implicación directa en la atención médica, mientras otras emplean a profesionales y asesores genéticos.

Las agencias de control sanitario y las sociedades científicas y profesionales recomiendan que las pruebas genéticas directamente ofertadas a los consumidores se sometan a inspección sanitaria, con responsabilidad de profesionales médicos en la interpretación de los resultados y su obligada mediación antes y después de las pruebas, sin proporcionar datos directamente a los consumidores. En general, se desalienta la oferta de pruebas directas al consumidor hasta la resolución de cuestiones básicas como la garantía de que consumidores y proveedores conocen las limitaciones, las dificultades de interpretación, la falta de regulación y los posibles problemas de privacidad y confidencialidad. Algunas de estas ofertas de pruebas han sido ilegalizadas en EE. UU. y otros países. Se requiere una mayor educación de los profesionales sanitarios en general, así como una mayor participación de los asesores genéticos y los médicos especialistas en genética y medicina materno-fetal.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Armengol L, Nevado J, Serra-Juhé C, Plaja A, Mediano C, García-Santiago FA, et al. Clinical utility of chromosomal microarray analysis in invasive prenatal diagnosis. Hum Genet 2012;131:513-23.

Borrell A, Armengol L, Casals E, Cirigliano V, del Campo M, de la Chica R, et al. Recommendations for the clinical application of aneuploidy detection in cell-free fetal DNA in maternal blood. Prog Obstet Ginecol 2015;58:199-201.

Chong JX, Buckingham KJ, Jhangiani SN, Boehm C, Sobreira N, Smith JD, et al. The genetic basis of Mendelian phenotypes: discoveries, challenges and opportunities. Am J Hum Genet 2015;97:199-215.

Evans MI, Andriole S, Evans SM. Genetics: update on prenatal screening and diagnosis. Obstet Gynecol Clin North Am 2015;42:193-208.

Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. Genet Med 2013;15:565-74.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

FARMACOGENÉTICA

Capítulo 152

Á. Carracedo Álvarez

FARMACOGENÉTICA Y FARMACOGENÓMICA: INTRODUCCIÓN Y CONCEPTO

El término *farmacogenética* fue usado por primera vez en el año 1959 por Friedrich Vogel, quien la definió como «variación hereditaria de importancia clínica en la respuesta a los fármacos». El mismo Vogel, junto con Motulsky, sentó las bases teóricas de esa nueva disciplina, basándose en la observación de diferencias interindividuales en la actividad de enzimas metabolizadoras de fármacos que explicaban efectos secundarios a los mismos y que a su vez variaban en diversas poblaciones humanas. Poco tiempo después, en 1962, Werner Kalow sentó las bases de la farmacogenética como ciencia con su monografía *Pharmacogenetics: Heredity and Response to Drugs.*

Sin embargo, la idea de la farmacogenética es bastante anterior. En 1902, Archibald E. Garrod formuló la hipótesis «un gen, una enzima», sentando así las bases de la «medicina molecular» e introduciendo por primera vez el concepto de farmacogenética al postular que variaciones genéticas podrían causar diferencias interindividuales en el metabolismo de los alcaptanos. Garrod se dio cuenta de que existían patrones familiares en la alcaptonuria, y que esta debía estar causada por la modificación o fallo de una enzima metabólica responsable de la degradación de los alcaptanos, lo cual causaba el oscurecimiento de la orina característico de esta afección.

El polimorfismo de la enzima hepática *N*-acetil-transferasa y su papel en el metabolismo de los fármacos fueron descubiertos entre los años cuarenta y cincuenta, al observarse diferencias entre individuos en el metabolismo de la isoniazida, utilizada para el tratamiento de la tuberculosis, que permitía clasificarlos como acetiladores lentos y rápidos. Los acetiladores lentos tenían un efecto terapéutico más prolongado, pero también podían experimentar toxicidad cuando tomaban dosis normales del fármaco, mientras que los acetiladores rápidos podían no responder a la isoniazida. Poco tiempo después se comprobó que estas diferencias genéticas eran la causa de la hipersensibilidad a las sulfonamidas, usadas, por lo general, para tratar episodios infecciosos. Posteriormente se describieron reacciones hemolíticas por sensibilidad a la primaquina asociadas al déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD). La deficiencia de G-6-PD variaba enormemente en poblaciones humanas, con una incidencia máxima en judíos sefardíes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

y kurdos, pero también alta en poblaciones mediterránea, africana y afroamericana. Algún tiempo después se observó que no sólo los antipalúdicos sino también medicamentos como las sulfamidas, la quinina o la propia aspirina, podían provocar anemias hemolíticas graves en pacientes con déficit de G-6-PD.

La variación genética heredable de la seudocolinesterasa fue extensamente estudiada en los años cincuenta. La succinilcolina, que es hidrolizada por esta enzima, se emplea como relajante muscular asociado en la anestesia y provoca, en individuos deficientes en esta enzima, una parálisis flácida de los músculos esqueléticos que se puede prolongar durante muchas horas.

En el caso del antihipertensivo debrisoquina, se observó que el 10% de los pacientes eran metabolizadores lentos y desarrollaban con frecuencia efectos secundarios. Poco tiempo después se comprobó que la responsable era la variación genética de los citocromos P450 (CYP) y se empezó a vislumbrar su importancia en la respuesta a antipsicóticos y antidepresivos, ya que estos fármacos son, en su práctica totalidad, metabolizados por estas enzimas.

Pero la gran revolución vino de la mano del proyecto *Genoma Humano.* El descubrimiento masivo de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), el proyecto *HapMap* (http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/), y el desarrollo de técnicas de genotipado y de análisis de expresión posibilitaron que se encontraran numerosísimos ejemplos de genes relacionados con la respuesta a fármacos. Se introdujo entonces el término *farmacogenómica* para explicar la búsqueda de nuevos biomarcadores de respuesta a fármacos con herramientas genómicas y, por ende, la generación de una nueva categoría de medicamentos ya personalizados para subgrupos de individuos.

La introducción del término *farmacogenómica* produjo cierta confusión terminológica y ambos términos, *farmacogenética* y *farmacogenómica,* se utilizaron prácticamente como sinónimos hasta que las agencias reguladoras de medicamentos primero, la *European Medicament Agency* (EMA) en Europa y la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense en América, y después la *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use* (ICH) en 2006, emitieron definiciones muy similares. La EMA define *farmacogenética* como el estudio de las diferencias interindividuales en el DNA que pueden explicar la respuesta variable a los fármacos. *Farmacogenómica,* en cambio, es un término más amplio que se define como el estudio de la variabilidad de la expresión de genes individuales en relación con la susceptibilidad a la enfermedad, así como con la respuesta a fármacos en ámbito celular, tisular, individual o poblacional. Este término es aplicable por extensión a la búsqueda de nuevas dianas para fármacos con herramientas genómicas y a las fases de su desarrollo que impliquen el uso de la genómica.

IMPORTANCIA DE LA FARMACOGENÉTICA

A pesar de un diagnóstico y un tratamiento supuestamente acertados, algo más de uno de cada tres pacientes no responde adecuadamente a la terapia con fármacos. En unos casos, la terapéutica no es suficientemente eficaz, en otros aparecen efectos adversos y, algunas veces, ambos problemas se dan simultáneamente. Ello se debe a diferencias interindividuales en la respuesta a los fármacos, causadas por la interacción de nuestros genes con diversos factores ambientales (estilo de vida, edad, interacción entre fármacos, función renal y hepática, etc.).

La farmacogenética podría permitir que, al menos, la mitad de las reacciones adversas (ADR) a medicamentos fuesen previstas y evitadas. Las ADR son responsables de una parte importante de la morbimortalidad en todos los países, así como de un porcentaje nada despreciable del gasto sanitario. Un estudio en el Reino Unido sugiere que 1 de cada 15 ingresos en hospitales se debe a reacciones adversas a medicamentos, mientras que un análisis realizado en EE. UU. muestra que unos 2,2 millones de norteamericanos hospitalizados cada año tienen reacciones adversas a fármacos, aun cuando estos hayan sido prescritos y administrados adecuadamente. Si trasladáramos los resultados de este estudio sobre reacciones adversas a fármacos a pacientes hospitalizados en España, alrededor de 300 000 pacientes hospitalizados sufrirían efectos adversos graves y más de 12 000 de estos morirían anualmente a causa de ADR. Una reducción a la mitad de estas magnitudes sería sin duda enormemente significativa, tanto en términos de calidad de vida como en términos económicos (reducción de estancias hospitalarias, tratamiento de los efectos adversos, etc.).

Las variaciones interindividuales en la respuesta a fármacos dependen de dos factores, uno es la enfermedad en sí misma (en la mayoría de los casos un fenotipo determinado por mecanismos patogénicos diversos), y el otro, el efecto del fármaco en un individuo. Ambos factores son ejemplos de rasgos complejos en los que diversos genes interactúan entre sí y también con el ambiente.

Cuando un fármaco se administra, es absorbido y distribuido hasta su lugar de acción, donde interactúa con su sustrato (receptores y enzimas), para posteriormente metabolizarse y excretarse. La existencia de variaciones genéticas en cada una de estas etapas es el resultado de la variación en la acción de estos genes de unos individuos a otros y dentro de una misma población, algo que afecta, en mayor o menor medida, a todos los fármacos.

FARMACOLOGÍA Y VARIABILIDAD EN LA RESPUESTA A FÁRMACOS

El objetivo último de la farmacología es el de administrar el fármaco adecuado en la dosis apropiada para producir el efecto deseado con la mínima toxicidad. Sin embargo, existe una enorme variabilidad en la respuesta, lo que está influido por factores genéticos y no genéticos, como se puede ver en la tabla 152-1. Las influencias genéticas en la respuesta a fármacos están mediadas a través de procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos. La farmacocinética estudia la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos a través del organismo; en cambio, la farmacodinámica es el estudio de las reacciones entre los fármacos y las estructuras moleculares y tisulares (p. ej., las interacciones fármaco-receptor). Entre las variaciones genéticas de importancia en la respuesta a fármacos hay polimorfismos en receptores, enzimas metabolizadoras, proteínas transportadoras y dianas específicas para efectos adversos, como se verá más adelante.

Los genes que codifican dianas tienen muchas veces un efecto profundo en la respuesta a fármacos. Un ejemplo es la warfarina, el anticoagulante oral más usado en el mundo actualmente. La enzima vitamina K epóxido reductasa (VKOR) fue ya reconocida como diana para este fármaco hace más de 30 años, aunque más recientemente se identificó la diana específica en el complejo subunidad 1 (VKORC1). Como veremos más adelante, mutaciones en el gen *VKORC1* están asociadas con la resistencia a la warfarina.

Otro ejemplo es la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), que es una diana para el tratamiento de la hipertensión arterial. Una

Tabla 152-1 Principales factores que afectan a la respuesta individual a los fármacos

FACTORES	EFECTOS
Factores genéticos	Variables principales: estables y hereditarias
Dianas terapéuticas	Eficacia (farmacodinámica)
Enzimas metabolizadoras	Metabolismo (farmacocinética)
Proteínas transportadoras	Toxicidad (farmacodinámica y farmacocinética)
Dianas de reacciones adversas	Eficacia y toxicidad
Factores ambientales	La mayor parte transitorios
Sustancias químicas Otros fármacos Tabaco, alcohol y constituyentes de la dieta	Eficacia, farmacocinética y toxicidad
Factores fisiológicos	La mayor parte transitorios
Edad, sexo, situación de la enfermedad, embarazo, ejercicio, ritmo circadiano, etc.	Eficacia, farmacocinética y toxicidad

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

inserción-deleción *(indel)* en el gen que codifica la ECA produce una inhibición de la terapia con consecuencias sobre la progresión de la enfermedad.

El desarrollo de nuevas estrategias contra el cáncer, en las que moléculas específicas interfieren en eventos moleculares responsables del fenotipo de los tumores, ha revolucionado el tratamiento de un cierto número de estas dolencias, y variaciones en las dianas son clave en la respuesta. Así, por ejemplo, en la quimioterapia contra el cáncer de pulmón de células grandes, la mayoría de los pacientes no responden al *gefitinib,* un inhibidor de tirosín-cinasa que actúa sobre el receptor del factor del crecimiento epidérmico (EGFR). Sin embargo, aproximadamente el 10% de los pacientes tienen una rápida respuesta que parece deberse a mutaciones somáticas en EGFR, de modo que mediante el análisis de mutaciones en el EGFR se puede identificar a los pacientes con respuesta al gefitinib.

En la actualidad son muy utilizados en el tratamiento de algunos tipos de cáncer, y especialmente en el cáncer colorrectal, anticuerpos monoclonales, como el *cetuximab,* para bloquear los EGFR. Sin embargo, en la vía de señalización hacia el núcleo desencadenada por los EGFR participan moléculas intracelulares como KRAS, de modo que mutaciones en KRAS hacen que esta vía de señalización pueda estar permanentemente activada, por lo que los anticuerpos monoclonales frente a EGFR tienen un efecto menor. El análisis de mutaciones en KRAS (que aparecen en un 40% de los pacientes) es esencial para decidir el tratamiento.

POLIMORFISMOS EN PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS Y ENZIMAS METABOLIZADORAS

Son muchas las enzimas metabolizadoras de fase I, fase II y fase III (o transportadoras) que tienen que ver con la farmacocinética del fármaco y que exhiben polimorfismos que condicionan la respuesta. Entre ellas, la enzima de fase I más estudiada es el citocromo P450, que actúa en el metabolismo de aproximadamente el 25%-30% de los fármacos (incluida la práctica totalidad de los antidepresivos, los antipsicóticos, los anticonvulsivantes y los anticoagulantes). Los CYP son una superfamilia de enzimas evolutivamente muy conservadas, presentes tanto en animales como en bacterias y plantas. En animales, los CYP se encuentran asociados a la membrana mitocondrial interna y a las membranas del retículo endoplásmico liso (microsomas). En humanos, los CYP se expresan en numerosos tejidos, pero son los presentes en el hígado los más estudiados, debido a que en este órgano tiene lugar una parte importante del metabolismo de sustancias exógenas, entre las que figuran los fármacos.

Según la nomenclatura estandarizada, la superfamilia de CYP se divide en familias, cuyos miembros deben compartir más del 40% de sus aminoácidos. Cada familia queda identificada mediante un número tras la palabra *CYP.* En la actualidad hay 708 familias descritas, de las cuales 101 pertenecen a animales. Cada familia se divide en subfamilias, que se identifican mediante una letra mayúscula. Las enzimas pertenecientes a la misma subfamilia deben tener al menos un 55% de sus aminoácidos en común.

La nomenclatura de los CYP está estandarizada por el *Human Cytochrome P450* (CYP) *Allele Nomenclature Committee* (http://www.cypalleles.ki.se). Utilizando esta nomenclatura, los alelos se identifican mediante un asterisco seguido de un número (p. ej., *CYP2D6**2).

Los CYP hepáticos más estudiados por su relevancia en el metabolismo y aclaramiento de los fármacos son los de las subfamilias 1A, 2D, 2C y 3A, que son responsables del 90% de los fármacos metabolizados por CYP.

Los CYP son enzimas de baja especificidad, ya que la mayoría actúa sobre múltiples sustratos y en numerosas reacciones. Cumplen numerosas funciones en el organismo, principalmente como detoxificadores de sustancias exógenas (venenos, pesticidas, fármacos), en la degradación de sustancias endógenas derivadas del metabolismo (como vitaminas, hormonas, etc.), pero también en la bioactivación de ciertos compuestos que son inactivos en su forma habitual y son transformados a su principio activo (p. ej., ciertos profármacos).

Muchas de las sustancias exógenas son liposolubles, con lo cual pueden atravesar las membranas e interferir en los procesos normales de las células, provocando reacciones farmacológicas o toxicológicas, según la naturaleza de la sustancia. La función de los CYP y de otras enzimas de fase I es oxidar estos compuestos, haciéndolos menos lipófilos y convirtiéndolos en derivados electrofílicos; de ese modo, afectan a las concentraciones sanguíneas del principio activo.

Si la oxidación ocurriese muy rápidamente el fármaco no causaría efecto, ya que su degradación se vería acelerada y el compuesto terapéutico permanecería muy poco tiempo en la sangre. Por el contrario, si el CYP encargado de la oxidación de dicho fármaco tuviese una actividad menor de lo normal, el fármaco permanecería demasiado tiempo en el sistema sin ser eliminado, lo cual haría que se acumulase hasta alcanzar niveles tóxicos, que podrían producir reacciones adversas graves.

Posteriormente estos derivados electrofílicos, resultantes de las enzimas de fase I, serán convertidos mediante otras enzimas de fase II (acetiltransferasas, glucotransferasas, etc.) a derivados hidrofílicos para su excreción. Las enzimas de fase III, o transportadoras, serán las encargadas del transporte de estos y posibilitarán su absorción, su distribución y su posterior excreción.

El hecho de que los CYP metabolicen un número importante de fármacos, pero actúen también sobre otros muchos compuestos, puede provocar consecuencias sobre el metabolismo de un fármaco. Así, por ejemplo, el zumo de pomelo, que inhibe las isoenzimas CYP3A y CYP1A2, puede interferir en fármacos metabolizados por estos CYP, y lo mismo ocurre con otros factores de la dieta. Del mismo modo, la administración de varios fármacos simultáneamente puede producir efectos concomitantes de cara a una competencia por los mismos CYP.

La particularidad de los CYP es que se puede predecir la actividad metabólica de un individuo según la combinación de los dos alelos que presente, partiendo del conocimiento de cómo influyen los polimorfismos que determinan los alelos en la actividad de la enzima. Así, los individuos se pueden clasificar en metabolizadores eficientes (de actividad normal), intermedios (con actividad ligeramente reducida), deficientes o metabolizadores pobres (con actividad reducida) y metabolizadores ultrarrápidos (con actividad aumentada). Así, por ejemplo, en el caso de los metabolizadores pobres, la aparición de efectos secundarios para la misma dosis será más frecuente, mientras que en el caso de los metabolizadores ultrarrápidos, el fármaco apenas tendrá efectividad en dosis normales.

CYP1A2

El CYP1A2 representa aproximadamente el 15% de los CYP hepáticos. Se ha visto que factores externos modifican de forma importante su actividad, ya que muchos de sus inductores e inhibidores son sustancias de uso habitual, como por ejemplo la cafeína y el tabaco, pero también medicamentos muy utilizados, como el omeprazol, la rifampicina, el ritonavir o la carbamazepina, y antidepresivos como la fluoxetina y la fluvoxamina o los antidepresivos tricíclicos. El CYP1A2 es el responsable de la mayor parte del metabolismo de la clozapina y de la olanzapina.

El gen *CYP1A2* está situado en el brazo largo del cromosoma 15 (15q24.1) y posee siete exones, el primero de los cuales no es codificante. Al igual que ocurre con el resto de los CYP, el *CYP1A2* posee 21 alelos, presentando el alelo *1 21 subtipos. Entre ellos destaca el *1F, que se correlaciona con una mayor actividad metabólica. Los alelos *1C, *1K, *7, *8, *11, *15 y *16 poseen, por el contrario, una actividad enzimática por debajo de lo normal, con lo cual se espera que los pacientes que muestren estos alelos en homocigosis se comporten como metabolizadores pobres, mostrando efectos secundarios a dosis estándar.

CYP2D6, CYP2C9 Y CYP2C19

El gen *CYP2D6* codifica para la primera enzima metabolizadora de fármacos documentada como polimórfica y es el más estudiado, encontrándose una correlación entre el genotipo y la actividad metabólica de la enzima. Si bien no participa en el metabolismo de tantos fármacos como el CYP3A, sí metaboliza un gran número de ellos de gran importancia: analgésicos opioides, antiarrítmicos, betabloqueantes, numerosos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

antidepresivos (amitriptilina, citalopram, fluoxetina o fluvoxamina) y varios antipsicóticos (risperidona y aripiprazol, fundamentalmente).
El *CYP2D6* está situado en el brazo largo del cromosoma 22 (22q13.1) y posee nueve exones. Es un gen altamente polimórfico, y en la actualidad hay descritos más de 100 alelos, algunos de los cuales poseen múltiples subtipos, como ocurre con CYP2D6*2.
Los polimorfismos y haplotipos de *CYP2D6* varían considerablemente entre poblaciones humanas, lo que podría explicar algunas diferencias poblacionales en la respuesta a fármacos metabolizados por esta enzima. Se estima que el porcentaje de metabolizadores pobres en poblaciones europeas se encuentra entre el 5% y el 12%, siendo en España alrededor del 7%. Sin embargo, el porcentaje de metabolizadores ultrarrápidos es más alto en España, en torno a un 5%, que en otras partes de Europa, pero más bajo que en algunas regiones africanas, donde puede alcanzar frecuencias del 25%. Hay publicados estudios que calculan el incremento o disminución de la dosis para diversos fármacos antipsicóticos y antidepresivos de acuerdo con el genotipo *CYP2D6,* y se ha sugerido que el análisis de este gen podría ser coste-efectivo en la identificación de pacientes con efectos secundarios a antipsicóticos. Pero la utilidad del *CYP2D6* no se limita a psiquiatría, sino que se ha demostrado que su análisis podría haber evitado serias consecuencias por tratamientos con codeína en metabolizadores ultrarrápidos. Los fármacos más importantes metabolizados por CYP2D6 se pueden ver en la tabla 152-2.
El *CYP2C19* está situado en 10q24 y es también altamente polimórfico; en la actualidad existen 35 haplotipos, de los cuales el *2 presenta un total de 9 subtipos. Los haplotipos *8, *9, *10 y *27 representan actividades enzimáticas reducidas, mientras que el haplotipo *17 codifica una actividad enzimática incrementada. Presenta diferencias interpoblacionales relativamente marcadas. Los metabolizadores pobres representan el 2%-5% de los caucásicos y el 13%-23% de los asiáticos, alcanzando valores del 38%-79% en las islas de la Polinesia y la Micronesia. El CYP2C19 está implicado en el metabolismo de muchos fármacos de interés, como inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, etc.), muy utilizados en gastroenterología, antidepresivos (trimipramina, citalopram, etc.) y antiplaquetarios (clopidogrel), entre otros.
Dentro de esta subfamilia, el CYP2C9 es también altamente polimórfico, con 60 variantes polimórficas descritas actualmente, y presenta una gran relevancia en farmacogenética por estar implicado en el metabolismo de anticoagulantes en el hígado (warfarina), como se verá más adelante, y de ciertos antiinflamatorios, entre otros.

CYP3A4 Y CYP3A5

La familia 3A del complejo de los citocromos P450 está implicada en el metabolismo de un gran porcentaje de medicamentos, desde inmunodepresores hasta bloqueantes de los canales de calcio. Cataliza reacciones de oxidación, peroxidación y reducción. Además, está implicada en el metabolismo de sustratos endógenos como los estrógenos. Como ocurre en otros CYP, esta familia presenta variabilidad tanto poblacional como interindividual en cuanto a la expresión.
Los genes *CYP3A4* y *CYP3A5* se encuentran en tándem en el brazo largo del cromosoma 7, en la región 7q21-q22.1. La familia CYP3A es la responsable del metabolismo de dos antipsicóticos atípicos frecuentemente utilizados en el tratamiento de las psicosis, especialmente en esquizofrenia, la quetiapina y la ziprasidona. En ambos se han descrito variantes (no frecuentes) que implican un metabolismo más rápido o más lento de los fármacos sobre los que actúan.
Además de los CYP, se han descrito polimorfismos en otras enzimas metabolizadoras de fase I y fase II, así como en proteínas transportadoras, que veremos en algunas de las aplicaciones que se describen a continuación.

APLICACIONES DE LA FARMACOGENÉTICA

FARMACOGENÉTICA EN PSIQUIATRÍA

En psiquiatría la farmacogenética posee una gran importancia, no sólo por las resistencias al tratamiento en antipsicóticos sino también por la posible predicción de efectos adversos de antidepresivos y antipsicóticos, que para estos últimos es una causa frecuente de interrupción del tratamiento.
No sólo el polimorfismo de los CYP que metabolizan la gran mayoría de los fármacos en psiquiatría es, como acabamos de ver, importante; también se conocen polimorfismos en receptores para antipsicóticos y antidepresivos que explican parte de la respuesta al tratamiento (p. ej., polimorfismos en receptores de dopamina y receptores 5-HT).
A pesar de que la farmacogenética es el área con más estudios científicos y que cuenta con los primeros biomarcadores y *chips* diagnósticos aprobados por las agencias reguladoras de medicamentos, su aplicación es todavía limitada. Ello se debe a diversos factores, entre los que se encuentran la falta de estudios de coste-eficacia, las dificultades de traslación a la práctica clínica (falta de tradición y ausencia de flujos establecidos de análisis rápidos) y, en algunos casos, el hecho de que muchos polimorfismos asociados con respuesta son exploratorios y se encuentran todavía en fase de validación.

FARMACOGENÉTICA Y CÁNCER

Sin duda, es en el ámbito de la terapia del cáncer donde la investigación y la aplicación práctica de la farmacogenética están siendo más notables (tabla 152-3). Muchos de los nuevos quimioterápicos están indicados en subgrupos particulares o en entidades clínicas concretas que se diagnostican con herramientas moleculares, lo que puede considerarse una aplicación de la farmacogenética en un sentido amplio. Es el caso, por ejemplo, de los inhibidores de la BRC-ABL-cinasa, como el *imatinib,* para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica t(9; 22) (q34; q11), en la que, además, ya se han descrito variantes genéticas de resistencia contra las que se están diseñando fármacos específicos. Otros ejemplos los constituyen la *tretinoína,* diseñada para su uso en la leucemia promielocítica aguda (t15; 17), o la *lenalidomida,* que está indicada para el tratamiento de pacientes con síndromes mielodisplásicos asociados a la deleción del 5q.
Quizás el ejemplo más claro de aplicación de la farmacogenética a la práctica diaria sea el análisis de la expresión de Her2 para el tratamiento con *trastuzumab*. Solamente del 20% al 25% de los pacientes con cáncer de mama sobreexpresan Her2, y sólo en ellos está indicado este tratamiento, por lo que es preciso su análisis (para lo que existen productos comerciales autorizados por la FDA) antes de administrarlo. Otro ejemplo que ya hemos visto es el análisis de mutaciones en KRAS en la terapia con anticuerpos monoclonales contra el EGFR, y el análisis de expresión del EGFR en personas que reciben tratamiento por inhibidores de tirosín-cinasa del EGFR, como el *erlotinib.*
En otros quimioterápicos, las agencias reguladoras han acordado cambios en la ficha técnica para aconsejar análisis farmacogenéticos antes de su uso. Esto ocurre con la *6-mercaptopurina,* el *irinotecán*, los derivados del *fluorouracilo* (5-FU) y, más recientemente, el *tamoxifeno.*
La tiopurín-metiltransferasa (TPMT) convierte la 6-mercaptopurina en un metabolito activo denominado *metilmercaptopurina.* El 90% de los individuos son metabolizadores normales, pero existen un 10% de metabolizadores pobres en los que la toxicidad es alta. El 0,3% de los homocigotos para estas variantes tienen un elevadísimo riesgo de mielosupresión. En la ficha técnica del producto se recomienda el uso de la farmacogenética para guiar la dosis. La *azatioprina,* también metabolizada por la TPMT, se encuentra en la misma situación. Lo mismo ocurre con el *irinotecán;* los individuos homocigotos para el alelo UGT1A1*28 tienen un riesgo muy elevado de neutropenia, por lo que se considera apropiada una reducción de la dosis inicial.
La enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPYD) cataliza la inactivación de 5-FU a dehidrofluoruracilo en el hígado, de este modo, una actividad reducida de DPYD puede dar lugar a un incremento de la semivida plasmática de 5-FU y, por tanto, de su toxicidad. En torno al 5% de los individuos son portadores heterocigotos de variantes alélicas de DPYD asociadas con actividad reducida (alelos *2 y *13) en los que se recomienda una reducción de la dosis inicial.
En cuanto al *tamoxifeno*, este es convertido por el CYP2D6 en endoxifeno, su metabolito activo. Los metabolizadores pobres del CYP2D6 no se beneficiarán de su efecto en dosis habituales. Al mismo tiempo, se sabe que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como antidepresivos, muy frecuentemente administrados a

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 152-2 Fármacos con indicaciones en la ficha técnica referidas al biomarcador CYP2D6 por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA)*

FÁRMACO	ÁREA TERAPÉUTICA	FDA	EMA
Amitriptilina	Psiquiatría	Justificable	—
Aripiprazol	Psiquiatría	Justificable	Justificable
Atomoxetina	Psiquiatría	Justificable	—
Citalopram	Psiquiatría	Justificable	—
Clomipramina	Psiquiatría	Justificable	—
Clozapina	Psiquiatría	Justificable	—
Desipramina	Psiquiatría	Justificable	—
Doxepina	Psiquiatría	Justificable	—
Fluvoxamina	Psiquiatría	Informativo	—
Fluoxetina	Psiquiatría	Informativo	—
Galantamina	Psiquiatría	Informativo	—
Iloperidona	Psiquiatría	Justificable	—
Imipramina	Psiquiatría	Justificable	—
Modafinilo	Psiquiatría	Justificable	—
Nefazodona	Psiquiatría	Informativo	—
Nortriptilina	Psiquiatría	Justificable	—
Olanzapina	Psiquiatría	Informativo	Informativo
Paroxetina	Psiquiatría	Informativo	—
Perfenazina	Psiquiatría	Justificable	—
Pimozida	Psiquiatría	Obligatorio	—
Protriptilina	Psiquiatría	Justificable	—
Risperidona	Psiquiatría	Informativo	—
Tioridazina	Psiquiatría	Justificable	—
Trimipramina	Psiquiatría	Justificable	—
Venlafaxina	Psiquiatría	Justificable	—
Vortioxetina	Psiquiatría	Justificable	Justificable
Carvedilol	Cardiología	Justificable	—
Dronedarona	Cardiología	—	Informativo
Metoprolol	Cardiología	Informativo	—
Propafenona	Cardiología	Justificable	—
Propranolol	Cardiología	Informativo	Informativo
Quinidina	Cardiología	Recomendado	Justificable
Ranolazina	Cardiología	—	Justificable
Timolol	Cardiología	—	Informativo
Paracetamol	Analgesia/anestesiología	Justificable	—
Codeína	Analgesia/anestesiología	Justificable	—
Dextrometorfano	Analgesia/anestesiología	Recomendado	Justificable
Tramadol	Analgesia/anestesiología	Justificable	—
Eliglustat	Enfermedades genéticas	Obligatorio	Obligatorio
Terbinafina	Enfermedades infecciosas	Informativo	—
Tetrabenazina	Neurología	Obligatorio	—
Tamoxifeno	Oncología	Justificable	—
Darifenacina	Urología	Justificable	Justificable
Tolterodina	Urología	Justificable	—
Arformoterol	EPOC	Informativo	—
Tiotropio	EPOC	Informativo	—
Cevimelina	Otras	Justificable	—
Fesoterodina	Otras	Justificable	Justificable
Quinina	Otras	Justificable	—

*En la tabla se indica el área terapéutica, así como el nivel de recomendación establecido por ambas agencias.
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 152-3 Fármacos contra el cáncer con indicaciones en la ficha técnica referidas a marcadores farmacogenómicos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA)

BIOMARCADOR	FÁRMACO
BIOMARCADOR CON EFECTOS FARMACOCINÉTICOS	
CYP2D6	Tamoxifeno
DPYD	Capecitabina, fluorouracilo
G-6-PD	Rasburicasa, dabrafenib
TPMT	Mercaptopurina, tioguanina, cisplatino
UGT1A1	Irinotecán, nilotinib, pazopanib
BIOMARCADOR CON EFECTOS FARMACODINÁMICOS	
ALK	Crizotinib, ceritinib
BCR-ABL	Imatinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib
BRAF	Trametinib, vemurafenib, dabrafenib
EGFR	Cetuximab, erlotinib, gefitinib, panitumumab, afatinib
ESR1	Tamoxifeno, anastrozol, everolimus, exemestano, letrozol, fulvestrant
FIP1L1/PDGFRA	Imatinib
Her2/neu	Lapatinib, trastuzumab, pertuzumab, everolimus, lapatinib
KRAS	Cetuximab, panitumumab
MS4A1	Ibritumomab, tiuxetano, ofatumumab, tositumumab, rituximab
PML/RARA	Tretinoína, trióxido de arsénico

ALK: cinasa de linfoma anaplásico; BCR-ABL: *breakpoint cluster region*/Abelson; BRAF: v-raf homólogo B1 del oncogén viral del sarcoma murino; DPYD: dihidropirimidina deshidrogenasa; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; ESR1: receptor de estrógenos 1; FIP1L1/PDGFRA: *factor interacting with PAPOLA* y CPSF1/factor de crecimiento derivado de las plaquetas; G-6-PD: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; Her2: receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano; KRAS: homólogo del oncogén viral *Kirsten 2* del sarcoma de rata; MS4A1: membrana-*spanning* 4-dominio, subfamilia A, miembro 1; PML/RARA: leucemia promielocítica/receptor de ácido retinoico α; TPMT: tiopurina-metiltransferasa; UGT1A1: uridina difosfato glucuroniltransferasa.

este tipo de pacientes, pueden inhibir el metabolismo del *tamoxifeno* bloqueando la acción del CYP2D6, lo que ha llevado a la FDA a incluir estos datos en la ficha técnica.

Aunque todavía no está incluido en la ficha técnica, hay varios fármacos en proceso de validación como biomarcadores relacionados con respuesta o efectos secundarios a quimioterápicos. Tal es el caso del *gefitinib,* utilizado en el tratamiento de cánceres de pulmón de células no pequeñas. Un SNP funcional en el gen *ABCG2* está asociado con toxicidad, de forma que las personas con actividad reducida de ABCG2 tienen un riesgo elevado de padecer diarreas graves.

Se podrían dar muchos más ejemplos de variación ligada a respuesta a quimioterápicos que no sólo incluyen variantes estructurales sino también variaciones epigenéticas y de micro-RNA, que se tienen cada vez más en cuenta al investigar las reacciones adversas a fármacos o su falta de actividad.

OTROS EJEMPLOS DE APLICACIÓN PRÁCTICA DE LA FARMACOGENÉTICA

CYP2C9/VKORC1 (warfarina)

Otros biomarcadores validados para los que se aconseja analizar en la ficha técnica del medicamento son *CYP2C9* y *VKORC1* en el tratamiento con warfarina. Esta es metabolizada en el hígado por el CYP2C9 y variantes de este gen (CYP2C9*2 y CYP2C9*3) están asociadas con una respuesta anticoagulante exagerada, con efectos adversos graves, ya que los heretocigotos para estas variantes requieren unas dosis entre un 60% y un 75% más bajas que los homocigotos normales. Las frecuencias alélicas del *CYP2C9* varían mucho entre poblaciones; en Europa, la frecuencia del CYP2C9*2 es del 10%, y la del CYP2C9*3, del 8%, mientras que en la población española son de alrededor del 15% y del 10%, respectivamente.

Las variantes en el gen *VKORC1* son responsables de una cuarta parte de las diferencias de respuesta a la warfarina. Sus variantes alélicas y haplotípicas son conocidas y, como en el caso anterior, se ha determinado la dosis que habría que administrar para lograr el mismo efecto en las diferentes variantes. La FDA considera altamente recomendable analizar ambos polimorfismos antes de administrar warfarina.

HLA-B*5701 (abacavir)

La hipersensibilidad al antirretroviral *abacavir* ocurre en aproximadamente el 5% de los pacientes, con síntomas que aparecen en las primeras 2 semanas, produciéndose una afección multiorgánica que puede ser grave y que obliga a la interrupción del tratamiento. El alelo HLA-B*5701 está presente en el 95% de estos casos, comparado con un 1,5% de los controles, y en combinación haplotípica con un SNP no sinónimo de Hsp70-Hom puede predecir un número aún mayor de casos.

La frecuencia del alelo HLA-B*5701 varía considerablemente entre poblaciones, con frecuencias de alrededor del 8% en el Reino Unido, entre el 5% y el 7% en Europa y poblaciones europeas en América y Australia, del 1%-2% en el Mediterráneo y algo superiores al 10% en el sur de Asia.

TÉCNICAS DE ANÁLISIS

La aplicación de la farmacogenética en la clínica era totalmente impensable hace unos años, debido a que el nivel de conocimiento no era suficiente y a que las técnicas disponibles en aquellos momentos no lo permitían. Un test farmacogenético debe estar sustentado en un conocimiento amplio y profundo tanto del tratamiento y su mecanismo de acción-eliminación como de los mecanismos moleculares que determinan la variabilidad en la respuesta al mismo. A la revolución en el conocimiento se suma el hecho de que ya disponemos de las técnicas necesarias para efectuar este tipo de pruebas con fiabilidad, alta sensibilidad y especificidad, que permiten realizar un análisis poco costoso en un período de tiempo tal que no supone un retraso excesivo para el inicio del tratamiento. Entre técnicas de análisis destaca el uso de *microarrays,* métodos basados en minisecuenciación analizados con formato electroforético (SNaPshot®), con espectrometría de masas (MALDITOF-MS) o con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real (OpenArray®).

FUTURO DE LA FARMACOGENÉTICA

PAPEL DE LAS AGENCIAS REGULADORAS

A pesar de la gran información acumulada, la farmacogenética es un campo que está todavía en sus inicios y es una realidad sólo para un número reducido de fármacos. La FDA y la EMA han identificado varias decenas de biomarcadores validados y desarrollado un nivel de recomendación apropiado para cada fármaco, en función de las evidencias previas. De este modo, se clasifican los biomarcadores como obligatorios, recomendables, justificables e informativos. Toda esta información científica está organizada y accesible a través de la página de PharmGKB (*Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Database,* www.pharmgkb.org), donde es posible consultar las fichas técnicas de los medicamentos (www.pharmgkb.org/search/labelList.action), así como recomendaciones de dosis propuestas por ambas agencias.

Se conocen centenares de biomarcadores que posiblemente influyan en la respuesta (llamados *biomarcadores exploratorios*), pero en pocos casos se ha acumulado una evidencia suficiente, y tanto la búsqueda de nuevos biomarcadores como la necesidad de estudios para validar los existentes abren un campo excitante de investigación para los próximos años, en los que poco a poco se debe producir una incorporación definitiva de la farmacogenética a la práctica clínica. Del mismo modo, las implicaciones económicas de la farmacogenética en el sentido de su coste-eficacia se han estudiado poco y son muy necesarios estudios al respecto.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La traslación de la investigación a la clínica es otro de los problemas. Incluso en aquellos casos en los que el uso clínico es obligado o altamente recomendable, la implantación no es completa. Una encuesta reciente *(European Pharmacogenetics Task Force)* muestra que sólo el 12% de los médicos usan de forma continuada el test TPMT en pacientes con leucemia linfática aguda (que mide la actividad metabólica para predecir toxicidad). El uso clínico del test Her2 (en pacientes con cáncer de mama antes del tratamiento con herceptina, para predecir su efectividad) tampoco es completo (sólo un 84% de los encuestados lo usan de forma constante en su praxis), a pesar del impulso de la industria en este ámbito. En la actualidad, no existe un marco regulador que imponga una homogeneidad para los test y parece obvio que un marco legal adecuado podría promover el desarrollo de la farmacogenética. Para responder a esta necesidad, la EMA y la FDA han comenzado a desarrollar nuevas capacidades relacionadas con la concesión de licencias para la Unión Europea, EE. UU. y otros mercados. Por ejemplo, la EMA estableció en 2002 un grupo de expertos en farmacogenética (el primero creado por una agencia); este grupo incluye a expertos legislativos y de la academia, y proporciona recomendaciones en todas las materias relacionadas directa o indirectamente con la farmacogenética. Estas iniciativas en ambas agencias parecen haber sido incentivadas por las cuestiones planteadas por la industria. Los acuerdos alcanzados recientemente por las agencias reguladoras EMA y FDA prometen dar un nuevo impulso a este campo, ya que han diseñado una estructura conjunta para validar las evidencias científicas en el sector, que serán trasladadas con más eficacia a las fichas técnicas de los medicamentos.

Se han establecido consorcios para coordinar la investigación y la traslación a la práctica clínica, como el Consorcio Japonés de Farmacogenómica (iniciado en 2003) y la *Pharmacogenetics Research Network* (de los *National Institutes of Health* estadounidenses), creado en 2000, que están proporcionado un gran empuje a la transferencia tecnológica en farmacogenética. Esfuerzos similares se están comenzando a desarrollar en Europa, por ejemplo la *European Society of Pharmacogenomics and Personalized Therapy* (ESPT), destacando en España la creación de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica (SEFF) como un marco de coordinación de los esfuerzos científicos en este sector.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Dahl ML. Cytochrome p450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: useful aid to prescribing? Clin Pharmacokinet 2002;41:453-70.

Ehmann F, Caneva L, Prasad K, Paulmichl M, Maliepaard M, Llerena A, et al. Pharmacogenomic information in drug labels: European Medicines Agency perspective. Pharmacogenomics J 2015;15:201-10.

Pirmohamed M. Personalized pharmacogenomics: predicting efficacy and adverse drug reactions. Annu Rev Genomics Hum Genet 2014;15:349-70.

Rodríguez-Antona C, Taron M. Pharmacogenomic biomarkers for personalized cancer treatment. J Intern Med 2015;277:201-17.

Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. N Engl J Med 2011;364:1144-53.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES GENÉTICAS Y MODELOS DE ENFERMEDAD

Capítulo 153

C. Fillat Fonts | J. M. Aran Perramon

Se puede considerar que, hoy por hoy, los recursos terapéuticos para las enfermedades genéticas son aún escasos y relativamente poco eficaces. En muchos casos, estas dolencias se dan con una baja frecuencia en la población y esto hace que resulte muy cara la puesta en el mercado de nuevos medicamentos.

MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

A partir de 1999, en Europa se adoptó una política común sobre los llamados *medicamentos huérfanos,* que facilita el desarrollo y la puesta en el mercado de productos dirigidos a un bajo número de pacientes, es decir, al tratamiento de las enfermedades raras, entre las que se encuentran muchas de las enfermedades genéticas. Desde el año 2001 hasta finales de 2013, el comité competente en la Unión Europea ha aprobado 85 productos médicos con la designación de medicamentos huérfanos que han recibido autorización para su comercialización. En la tabla 153-1 se exponen los principales medicamentos huérfanos autorizados en Europa para enfermedades genéticas. EE. UU. está aplicando una política activa en este campo desde hace 32 años, con un total de 448 medicamentos huérfanos aprobados según datos de diciembre de 2013. Si bien ello constituye un avance, se está todavía lejos de disponer de tratamientos específicos para la mayoría de estas enfermedades, sobre todo si se tiene en cuenta que estudios recientes sitúan el número estimado de enfermedades raras en más de 7000.

Los medicamentos huérfanos no sólo se limitan a los desarrollados para combatir las enfermedades raras, sino que se extienden a medicamentos para el tratamiento de enfermedades que carecen de opciones terapéuticas, o cuyos costes de producción y comercialización no serían viables sin los incentivos proporcionados por su designación como *huérfanos* por los órganos legislativos de los diferentes países. Entre los medicamentos huérfanos aprobados o en vías de desarrollo se encuentran fármacos convencionales: tobramicina, ivacaftor (fibrosis quística), estatinas (hipercolesterolemia familiar), penicilamina y tetratiomolibdato de bis-colina, (enfermedad de Wilson), pralatrexato (linfoma de células T periféricas); proteínas recombinantes: pulmozima (fibrosis quística), imiglucerasa (enfermedad de Gaucher), inhibidor de la esterasa C1 del sistema del complemento (angioedema hereditario), eculizumab (hemoglobinuria paroxisomal nocturna), idursulfasa (síndrome de Hunter), glucosidasa αλφα (enfermedad de Pompe), galsulfasa (mucopolisacaridosis de tipo VI), y productos de terapia génica: gendicina (para el carcinoma escamoso de cabeza y cuello), Glybera® (para la deficiencia de proteína-lipasa), lenti-D (para la adrenoleucodistrofia) y AAV2-REP1 (para la distrofia retinal hereditaria ligada al cromosoma X).

Entre los medicamentos huérfanos, cabe destacar el rituximab, un anticuerpo monoclonal recombinante dirigido contra el antígeno CD20 presente en los linfocitos B, aprobado inicialmente para artritis reumatoide, que tiene también estatus de medicamento huérfano para linfoma de Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, granulomatosis de Wegener y poliangitis microscópica, y actualmente es el segundo fármaco más vendido en el mundo.

TERAPIA GÉNICA

Los avances en el conocimiento de las bases moleculares de las enfermedades facilitan enormemente el posible desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. De hecho, la identificación de las proteínas cuya alteración o deficiencia origina una determinada enfermedad o cuya administración podría paliar los síntomas o progreso de la misma es la base de la terapia génica. En este capítulo se hace especial énfasis en el concepto, los métodos, los modelos preclínicos y la situación actual de los ensayos clínicos en terapia génica. La transferencia de genes tiene una utilidad general al sustituir la administración de una proteína con valor terapéutico por la administración del DNA que la codifica. De este modo, teóricamente puede conseguirse la generación *in situ* de la proteína de manera prolongada, regulada y específica. Alternativamente, es posible administrar DNA con la finalidad de bloquear la expresión de una determinada proteína causante de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 153-1 Listado de medicamentos huérfanos con autorización para su comercialización aprobados por la Unión Europea en el período 2002-2015 para algunas enfermedades genéticas

AÑO DE APROBACIÓN	GENÉRICO	INDICACIÓN
2002	Miglustat	Enfermedad de Niemann-Pick de tipo C
2003	Ácido carglúmico	Hiperamoniemia
2004	Ibuprofeno	*Ductus* arterioso permeable
	Dihidrato de acetato de cinc	Enfermedad de Wilson
	Clorhidrato de anagrelida	Trombocitemia
2005	Nitisinona	Tirosinemia hereditaria de tipo I
	Citrato de sildenafilo	Hipertensión arterial pulmonar
2006	Galsulfasa	Mucopolisacaridosis de tipo VI
	Alglucosidasa α	Enfermedad de Pompe
	Tosilato de sorafenib	Carcinoma de células renales
2007	Estiripentol	Epilepsia miotónica grave de la infancia
	Idursulfasa	Mucopolisacaridosis de tipo II
	Rufinamida	Síndrome de Lennox-Gastaut
	Betaína	Homocistinuria
	Temsirolimus	Carcinoma de células renales
2008	Ambrisentán	Hipertensión arterial pulmonar
	Dihidrocloruro de sapropterina	Hiperfenilalaninemia
2009	Lisinato de aztreonam	Infecciones por gérmenes gramnegativos en fibrosis quística
	Canakinumab	Síndrome periódico asociado a criopirinas
2010	Velaglucerasa α	Enfermedad de Gaucher
	Ofatumumab	Leucemia linfocítica crónica
	Tiotepa	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
2011	Pirfenidona	Fibrosis pulmonar idiopática
	Everolimus	Angiomiolipoma renal
	Tobramicina	Infecciones por gérmenes gramnegativos en fibrosis quística
2012	Manitol	Fibrosis quística
	Decitabina	Leucemia mieloide
	Alipogén tiparvovec	Deficiencia de lipoproteína-lipasa
	Ivacaftor	Fibrosis quística
	Pasireotide	Enfermedad de Cushing
2013	Defibrotida	Enfermedad venooclusiva hepática grave
	Ponatinib	Leucemia mieloide crónica Leucemia linfoblástica aguda (Ph+)
	Pomalidomida	Mieloma múltiple
	Mercaptamina	Cistinosis nefropática
2014	Riociguat	Hipertensión arterial pulmonar Leucemia linfocítica crónica
	Delamanid	Tuberculosis multirresistente
	Ketoconazol	Síndrome de Cushing
	Afamelanotida	Protoporfiria eritropoyética
	Atalureno	Distrofia muscular de Duchenne
2015	Eliglustat	Enfermedad de Gaucher de tipo I
	Nintedanib	Fibrosis pulmonar idiopática

Adaptado de «Orphanet Report Series» - Lists of medicinal products for rare diseases in Europe. April 2015. Disponible en: www.orpha.net (Acceso el 22 de octubre de 2015.)

enfermedad mediante la técnica denominada *antisentido,* para silenciar la expresión de un gen concreto mediante el método de interferencia por RNA, o incluso para reparar de manera precisa alteraciones en el genoma mediante nuevas herramientas de edición génica.

La terapia génica se concibió inicialmente para el tratamiento de enfermedades de origen genético causadas por deficiencias en un único gen. La razón de tal aplicación era clara: si una enfermedad está causada por la deficiencia en un determinado gen, es posible corregir este defecto mediante la restitución del gen funcional. La terapia génica podría, en teoría, proporcionar una solución definitiva para estas enfermedades si se consiguiera modificar exclusivamente las células diana de forma adecuada y persistente. No obstante, pronto

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

se puso de manifiesto que, además de las enfermedades causadas por la deficiencia en un único gen, la terapia génica tiene una aplicación muy amplia y puede aplicarse a enfermedades muy variadas: cardiovasculares, cáncer, trastornos endocrinos o infecciones víricas. De hecho, el origen poligénico o multifactorial no es un inconveniente para el diseño de terapia génica, siempre que se demuestre la posible utilidad terapéutica de la introducción o modificación de un gen. En la elección de las enfermedades diana deben considerarse factores tan importantes como la elevada morbimortalidad, la falta de terapias alternativas satisfactorias y la existencia de una relación beneficio-riesgo positiva. Por otra parte, aunque éticamente controvertida, la terapia génica fetal tiene posibles de aplicaciones para la prevención o tratamiento de enfermedades monogénicas letales en el estadio perinatal.

Inicialmente, los genes fueron considerados como las principales moléculas con potencial terapéutico en terapia génica, más adelante se identificó que secuencias oligonucleotídicas sintéticas eran también capaces de modular la expresión génica. Los oligonucleótidos terapéuticos más desarrollados hasta el momento son las moléculas antisentido, que actúan en la fase transcripcional. Su hibridación con una cadena complementaria de mRNA en el interior de la célula forma un *dúplex* que es degradado por la RNAsa H, lo cual provoca una reducción de expresión del correspondiente producto génico. La introducción de modificaciones químicas en la estructura de los oligonucleótidos (cambio de los enlaces fosfodiéster de la cadena por enlaces fosforotioato o metilfosfonato) representó un incremento en su estabilidad, aunque no en afinidad por la secuencia diana. Nuevos avances en la química de los oligonucleótidos modificados han producido análogos con las deseadas propiedades de estabilidad, afinidad y permeación para su uso terapéutico. Recientemente se ha descrito un método original de silenciamiento génico postranscripcional basado en el fenómeno de interferencia por RNA (RNAi). Se ha demostrado, tanto *in vitro* en modelos celulares como *in vivo* en modelos animales, la supresión específica de la expresión génica a partir de oligonucleótidos de RNA de 21-25 nucleótidos (siRNA) estructurados en forma de *dúplex*. Las moléculas de siRNA *dúplex* aparentemente actúan como secuencia guía que se une a un complejo proteico con actividad nucleasa. Dicho complejo se acopla al mRNA diana, que contiene una secuencia específica complementaria a la cadena antisentido del siRNA, e inicia su degradación. Los siRNA tienen una mayor potencia y estabilidad que los oligonucleótidos antisentido, por lo que pueden resultar muy efectivos como agentes terapéuticos.

Están en desarrollo también nuevas estrategias de edición o reparación génica dirigida basadas en el uso de nucleasas modificadas mediante ingeniería genética, como las nucleasas *Zinc-Finger* (ZFN), los *transcription activator-like effector nucleases* (TALEN) y los sistemas *clustered regularly interspaced short palindromic repeat* (CRISPR)-Cas. Dichas moléculas quiméricas se han diseñado para cortar selectiva y eficientemente cualquier región del DNA genómico e incrementar así localmente los mecanismos endógenos de reparación génica. Se ha demostrado la eficacia reparadora de dichas estrategias en modelos animales y en células progenitoras humanas, aunque quedan pendientes estudios dirigidos a evaluar exhaustivamente su potencial toxicidad y/o los efectos secundarios asociados a su aplicación terapéutica. De todas formas, dichos prometedores sistemas de edición génica pueden constituir en el futuro la base de la medicina personalizada para tratar las enfermedades hereditarias.

MÉTODOS PARA LA TRANSFERENCIA DE GENES

Para conseguir incorporar secuencias nucleotídicas en una célula diana debe vencerse una serie de barreras celulares que permitan introducir este material intacto en el núcleo celular. Cuando además se administra *in vivo* tendrá una biodisponibilidad limitada por barreras de tejido (membranas conectivas, epitelio vascular, membrana hematoencefálica), proteínas inactivadoras (proteasas-nucleasas, proteínas con carga positiva que adsorberán el DNA) y la respuesta inmunitaria (sistema del complemento, inmunidad celular y anticuerpos neutralizantes). Para optimizar la introducción de este material genético en las células se requieren vehículos, también denominados *vectores génicos.* Los sistemas de transferencia actuales se pueden dividir en métodos físico-químicos de transfección y métodos de transducción vírica. Entre los métodos físico-químicos de aplicación en terapia génica cabe destacar los liposomas, los conjugados moleculares y la transferencia directa del DNA purificado. Entre los vectores virales, los más usados para el tratamiento de enfermedades genéticas son los vectores retrovirales y los vectores derivados de virus adenoasociados (AAV).

Métodos víricos

Los retrovirus son virus de RNA. La infección de una célula por un retrovirus precisa en primer lugar la interacción de una proteína de la cubierta del virus con una proteína de la membrana celular; en consecuencia, se produce la internalización de la partícula viral y se libera el genoma RNA. El RNA, por acción de la transcriptasa reversa, se retrotranscribe en el citoplasma y se genera el DNA copia o complementario, el cDNA, que se traslada al núcleo, donde se integra en el genoma de la célula huésped. El DNA viral integrado se denomina *provirus* y se expresa como un gen más de la propia célula. El provirus consta de dos regiones en sus extremos, los LTR *(long terminal repeat),* que contienen secuencias reguladoras de la expresión de los genes virales. Entre los dos LTR se localizan los genes *gag, pol* y *env,* que codifican para proteínas estructurales y funcionales del virus. Como resultado de la interacción entre *gag* y la señal de encapsidación, tiene lugar el empaquetamiento de las partículas víricas, con lo que se generan nuevas partículas infectivas.

Los vectores retrovirales se obtienen al sustituir parte del genoma viral, los genes *gag, pol* y *env,* por el DNA de interés. El sistema que permite obtener retrovirus recombinantes consiste en transferir el vector retroviral a células empaquetadoras, que expresan los genes virales, o bien introducir estos genes simultáneamente con el vector retroviral a las células, dando como resultado la acumulación de las partículas virales en el medio de cultivo. Los retrovirus recombinantes así preparados serán capaces de transducir las células diana y, de esta forma, dichas células contendrán el gen de interés (fig. 153-1). Una de las particularidades de los vectores retrovirales más utilizados, los derivados del virus de la leucemia murina (MoMuLV), es que las células susceptibles de modificación deben estar en división, lo que permitirá que el transgén se integre de forma estable, pero aleatoriamente, en el genoma de la célula huésped y que, por tanto, esta quede permanentemente modificada. Esto supone una limitación, puesto que excluye la modificación de células quiescentes. Sin embargo, dentro de la familia *Retroviridae,* se encuentran los lentivirus, como el HIV, los cuales sí son capaces de modificar las células quiescentes. Esta propiedad ha hecho que las aplicaciones de terapia génica con vectores lentivirales hayan crecido espectacularmente en los últimos años. La modificación permanente que conlleva la transferencia del gen de interés mediante vectores retrovirales, tanto los derivados del MoMuLV como del HIV, puede representar una ventaja cuando se trata de actuar sobre enfermedades hereditarias y alteraciones crónicas, si bien también comporta ciertos riesgos. Así, podrían darse alteraciones debidas a una sobreexpresión crónica del producto o se podrían introducir cambios mutacionales como resultado del lugar de inserción en el genoma (p. ej., disrupción de un gen supresor de tumor o activación de un oncogén). Para evitar la activación oncogénica por inserciones mutacionales, los vectores retrovirales han sido modificados para generar vectores con secuencias autoinactivadoras (SIN) en las regiones promotoras LTR, dando lugar a vectores mucho más seguros.

Los AAV han irrumpido con fuerza en los últimos años, y se usan fundamentalmente para la aplicación de estrategias de terapia génica *in vivo.* Son virus de DNA de la familia de los parvovirus, que necesitan de la infección con un virus *helper* (adenovirus o herpesvirus) para completar su ciclo de vida. El genoma del AAV es pequeño y puede ser reemplazado prácticamente en su totalidad por el gen terapéutico, manteniendo las secuencias ITR en los extremos. La cotransfección del vector AAV, junto con las proteínas virales necesarias para la formación de los viriones a células eucariotas y la posterior infección con un virus *helper,* permite la generación de los AAV recombinantes. Los AAV son vectores no integrativos con capacidad para infectar células

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

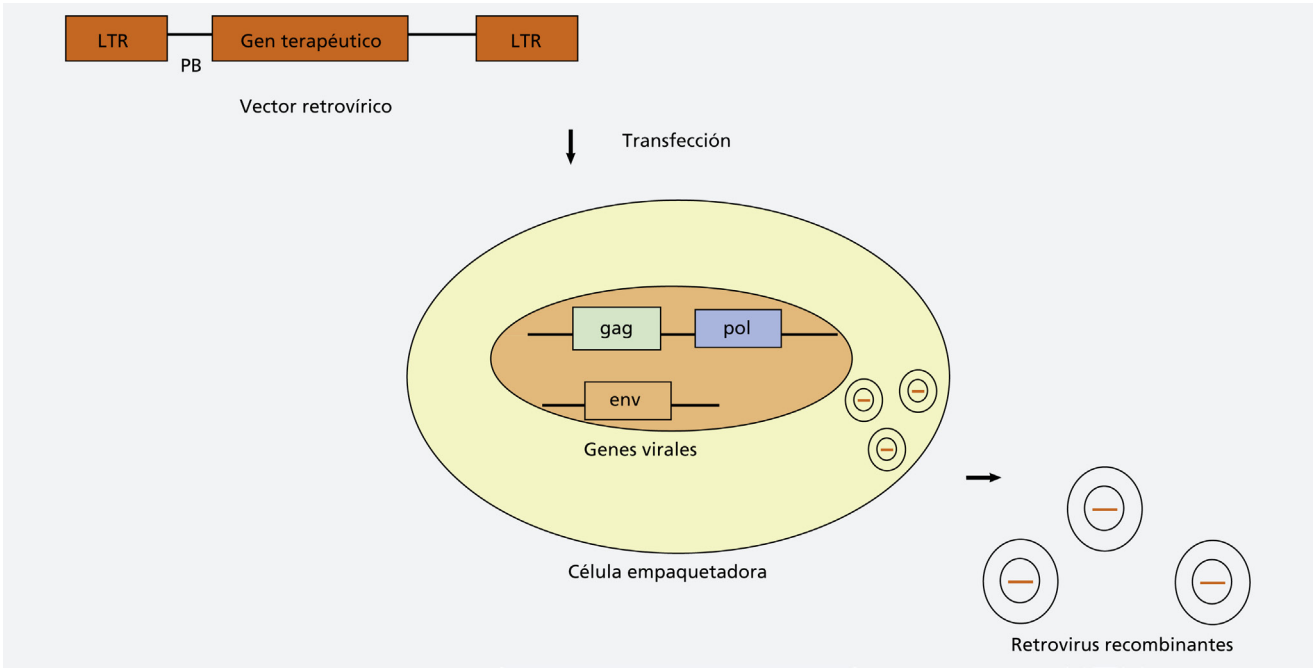


Figura 153-1 Esquema de la generación de retrovirus recombinantes. El vector retrovírico contiene las secuencias necesarias para la transcripción y la encapsulación víricas y en él se ha introducido el gen terapéutico. Dicho vector se transfecta a una línea celular empaquetadora que expresa las proteínas víricas necesarias para la formación de partículas víricas. Como resultado de la transfección se obtienen partículas víricas recombinantes que contienen el gen de interés. Dichos retrovirus son defectuosos en su replicación y podrán infectar a la célula diana únicamente una vez. LTR: *long terminal repeat.*

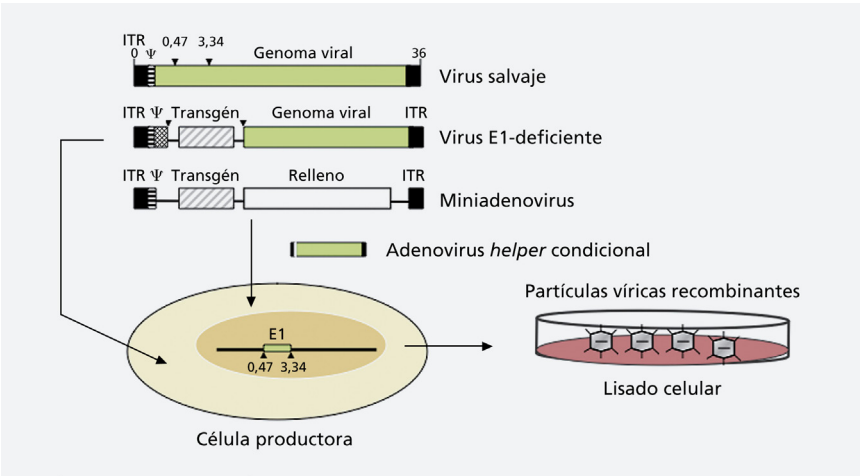


Figura 153-2 Esquema de la generación de vectores adenovíricos. El genoma del Ad5 (36 kb) se deleciona en la región E1, comprendida entre 0,47 kb y 3,34 kb (virus E1-deficientes) o en la totalidad de los genes (miniadenovirus), con mantenimiento de las regiones ITR terminales y la señal de empaquetamiento. En el espacio liberado se inserta la secuencia de interés (transgén) y en los miniadenovirus se adiciona además un DNA de relleno. Los genomas recombinantes se transfectan en células productoras que incorporan la región E1 viral y proporcionan en *trans* las funciones eliminadas. Para la generación de miniadenovirus es necesario coadministrar un adenovirus *helper* condicional (que no genera viriones). En estas células se empaquetan y liberan por lisado los adenovirus recombinantes que se utilizarán, directamente o tras purificación, para transducir células diana. ITR: *inverted terminal repeat.*

posmitóticas y se han descrito una gran variedad de serotipos con tropismo específico de tejido.

Los adenovirus siguen siendo vectores ampliamente utilizados, especialmente para el tratamiento de neoplasias. Son virus de DNA con cápside proteica y sin envuelta. Se han descrito más de 50 serotipos humanos, de los que los serotipos 2 y 5 son los más utilizados como vectores. Para estos, el primer acontecimiento en la infección viral es el reconocimiento entre la proteína fibra de la cápside y el receptor celular altamente conservado y expresado en la mayoría de tejidos CAR *(Coxsackie-adenovirus receptor).* El virus se introduce a continuación por endocitosis, y se libera en el nucleoplasma el DNA viral, el cual no se integra en los cromosomas. Los adenovirus utilizados como vectores están delecionados en al menos la región temprana *(early)* E1, la cual es esencial para la replicación. Adicionalmente, algunos de ellos presentan extensivas deleciones en la región E3 o E4 o incluso la deleción de la totalidad de los genes (fig. 153-2). En el espacio liberado puede acomodarse el transgén, si se considera que la longitud máxima del genoma empaquetable es sólo un 10% superior a la del genoma natural (36 kb). La generación y propagación de partículas víricas con genomas E1 (y E4) deficientes se lleva a cabo mediante transfección en líneas celulares que han incorporado estableMente las regiones virales indispensables delecionadas. En estas células se completa el ciclo lítico y en el medio de cultivo se recogen los adenovirus recombinantes.

El principal inconveniente de los adenovirus para su uso en el tratamiento de enfermedades genéticas es la respuesta inmunitaria celular y humoral generada, contra la cápside del virus, debida a inmunidad preexistente en la mayoría de la población o después de la primera inoculación. Esta respuesta se estimula si el vector adenoviral expresa proteínas víricas, como ocurre en los vectores con genomas parcialmente delecionados. Los anticuerpos neutralizantes dirigidos contra la cápside del virus impiden su captación celular y la respuesta inmunitaria celular destruye la célula transducida y acorta el tiempo de expresión.

Métodos no víricos

Paralelamente al desarrollo de los vectores víricos como vehículos de transferencia se han establecido también otros métodos basados en

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

principios físico-químicos. La esencia de dichos métodos no víricos estriba en emular algunas de las características de los virus, como su facilidad de penetración a través de las membranas celulares y su capacidad para proteger el transgén de la degradación por nucleasas intracelulares. Por otra parte, la naturaleza «artificial» de dichos vectores introduce características favorables como una seguridad elevada y una mayor facilidad de elaboración, caracterización, manipulación y escalado, frente a los vectores víricos. Otra ventaja inherente a los sistemas de transferencia no víricos es su flexibilidad, ya que disponen de una capacidad ilimitada para acomodar secuencias génicas de gran tamaño y diferente composición. Sin embargo, hasta el momento los métodos no víricos no han tenido la trascendencia que se esperaba debido fundamentalmente a la baja eficiencia demostrada en ensayos preclínicos y clínicos y a su inespecificidad de tejido. No obstante, puede que dichas limitaciones pronto sean superadas por los nuevos progresos tanto en ciencias de materiales, que están proporcionando nuevos lípidos y polímeros como vectores de administración, como en nanotecnología, que permite una mejor comprensión del comportamiento de las correspondientes nanopartículas no víricas para transferencia génica. Además, recientes avances en la química de los ácidos nucleicos y, particularmente, de las moléculas de RNA, están mejorando su potencia y estabilidad, y reduciendo su inmunogenicidad.

Los métodos no víricos más relevantes, desde el punto de vista de su aplicación clínica potencial, implican el uso de lípidos y polímeros de diversas composiciones, péptidos que facilitan la penetración celular y nanopartículas inorgánicas.

Debido a las características que presenta el DNA purificado en solución acuosa (carga neta negativa y elevado diámetro hidrodinámico) se ha constatado su dificultad de difusión a través de los tejidos. Por tanto, la estrategia de transferencia génica no vírica más explorada ha sido la condensación del DNA mediante lípidos o polímeros catiónicos. La formación de lipoplejos y poliplejos entre el vector no vírico y el DNA recombinante facilita la incorporación celular de dichas nanopartículas, vía difusión a través de los fosfolípidos y otros componentes de las membranas celulares o mediante endocitosis, macropinocitosis o fagocitosis en forma de vesículas intracelulares de las que se libera una pequeña fracción de DNA al citoplasma. La posterior migración del material genético al núcleo de las células diana facilita su expresión. El tamaño y la carga de los complejos lípido-DNA y polímero-DNA se han de optimizar mediante la alteración de la proporción y la composición de los agentes químicos, para lograr la máxima eficiencia de transferencia (un tamaño de unos 100 nm se considera óptimo, tanto para la adecuada disociación intracelular DNA-vector como para su direccionamiento a los diferentes tejidos). Para transferir genes a varios tejidos *in vivo* se han utilizado complejos de DNA con lípidos catiónicos, como DOTMA (bromuro de 1,2-dioleil-oxipropil-3-trimetil-amonio) o análogos, polímeros catiónicos como la polietilenimina (PEI) o, más recientemente, péptidos catiónicos derivados de protamina, poliamidoaminas biodegradables, proteínas virales o histonas. Actualmente se estudian sistemas para incrementar la eficiencia de transfección de los lipoplejos o poliplejos, como la conjugación del DNA a péptidos endosmolíticos (melitina, penetratina) o a señales de localización nuclear (antígeno T de SV40, c-*myc*), o para dirigirlos hacia tipos celulares específicos mediante el acoplamiento de anticuerpos u otros ligandos (hormonas, factores de crecimiento, glucoproteínas víricas de superficie, etc.) a los lípidos o polímeros. Finalmente, se ha progresado en el diseño de plásmidos de expresión específica de tejido, autorreplicativos o con capacidad de integración (como los sistemas de transposición basados en recombinasas), y de reducida capacidad inmunoestimuladora (mediante la eliminación de motivos CpG y/o secuencias bacterianas) para conseguir una expresión génica significativa y prolongada.

En general, la transferencia génica no vírica se realiza actualmente en tejidos accesibles por administración intersticial directa, como músculo, tumores sólidos, piel y epitelio pulmonar, así como en tejidos accesibles al compartimiento vascular, como el endotelio pulmonar y los hepatocitos. En cualquier caso, los métodos no víricos son relativamente poco tóxicos, aunque la expresión de los genes transferidos ha resultado ser transitoria. Por tanto, se está evaluando su aplicación clínica fundamentalmente en la inmunoterapia contra el cáncer y las enfermedades infecciosas, aunque se han iniciado también ensayos clínicos de transferencia génica al epitelio respiratorio para el tratamiento de la fibrosis quística.

Mención aparte merece el enorme potencial terapéutico de la transferencia de siRNA *in vivo* formando nanopartículas lipídicas (SNALP, del inglés *stable nucleic acid lipid particle*), nanopartículas basadas en polímeros como la ciclodextrina (CDP) o policonjugados moleculares como la siRNA-*N*-acetilgalactosamina (GalNAc). Todas estas formulaciones sintéticas se han ensayado con éxito en modelos animales y se está mejorando su composición y estructura para incrementar su potencia y especificidad. De hecho, ya se han iniciado o completado más de 25 ensayos clínicos que utilizan vectores no virales de siRNA para el tratamiento de infecciones virales, cáncer, hipercolesterolemia o enfermedades oculares, como el glaucoma o la degeneración macular asociada a la edad, entre otras.

ESTUDIOS CLÍNICOS DE TERAPIA GÉNICA CON MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Para aplicar la terapia génica a diferentes enfermedades es necesaria su puesta a punto con modelos preclínicos y clínicos. Los modelos preclínicos tienen una importancia fundamental para el futuro desarrollo de ensayos clínicos en seres humanos, ya que permiten la validación y optimización de los protocolos de terapia génica, especialmente en lo referente a toxicidad y eficacia terapéutica.

Los ensayos clínicos de terapia génica se rigen por principios éticos que han perfilado las características generales de las enfermedades idóneas para su tratamiento mediante esta nueva modalidad de medicina molecular: a) enfermedad grave o letal; b) carencia de un tratamiento satisfactorio para dicha enfermedad, y c) enfermedad causada por un defecto genético y bioquímico conocido. A partir de estas premisas, se ha avanzado inicialmente en grupos patológicos concretos, como las enfermedades genéticas clásicas, en las que mutaciones en un determinado gen originan anomalías de muy diversa índole que componen su cuadro clínico. La adición de una copia funcional del gen a los tejidos afectos debería corregir los trastornos originados por la mutación. Así, desde 1989 hasta 2014 se aprobaron en todo el mundo 2142 ensayos clínicos de terapia génica en los que han participado cerca de 8000 pacientes (http://www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/). La mayoría han sido ensayos clínicos de fase I distribuidos principalmente entre EE. UU. (63%) y Europa (24%). En cuanto a las principales indicaciones, en primer lugar se encuentra la oncología, seguida de enfermedades monogénicas, infecciosas, cardiovasculares y neurológicas, respectivamente. En la tabla 153-2 se indican las principales enfermedades con ensayos clínicos de terapia génica.

Recientemente se ha evidenciado el beneficio terapéutico de varios ensayos clínicos de terapia génica para enfermedades oftalmológicas congénitas, enfermedades del sistema inmunitario, hemofilia B, y transferencia de células T genéticamente modificadas para el tratamiento del cáncer. Además, en el año 2012 una aproximación terapéutica para la deficiencia de lipoproteína-lipasa (Glybera®, también llamado *alipogén tiparvovec,* un vector viral derivado del virus adenoasociado [AAV1] que expresa una variante del gen de la lipoproteína-lipasa humana, LPL^{S447X}) se convirtió en el primer producto de terapia génica en obtener una licencia en Europa.

A continuación se describen con mayor detalle dos de las principales áreas sobre las que la terapia génica está dando resultados para el tratamiento de las enfermedades genéticas.

ENFERMEDADES OFTALMOLÓGICAS

El ojo se considera un órgano ideal para aproximaciones de terapia génica debido a su reducido tamaño, organización compartimentada, bajo recambio celular y bajo riesgo de inmunogenicidad. Una forma de amaurosis congénita de Leber (un grupo de enfermedades que cursan con distrofia retinal grave y ceguera) es consecuencia de mutaciones en el gen que codifica para la proteína de 65 kDa específica del epitelio pigmentado de la retina *(RPE65).* La proteína RPE65 es una enzima que cataliza la conversión de moléculas implicadas en la fototransducción. En un modelo canino deficiente en RPE65, una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 153-2 Principales enfermedades con ensayos clínicos establecidos de terapia génica

ENFERMEDAD	N.° DE PROTOCOLOS APROBADOS (ENERO DE 2015)	GEN O SECUENCIA TRANSFERIDA	ÓRGANO O CÉLULAS DIANA	VECTORES*
ENFERMEDADES ADQUIRIDAS				
Cáncer	1376	Genes supresores de tumores	Carcinomas de hígado, pulmón, cabeza y cuello, etc.	Retrovirales, adenovirales
		HSV timidina cinasa/ganciclovir	Tumores cerebrales y de ovario, glioblastomas, etc.	Retrovirales, adenovirales
		Citocromo P450 *2B6*/ciclofosfamida	Cáncer de mama	Retrovirales
		Gen *MGMT* (P140K)	Células hematopoyéticas	Retrovirales
		Factor de necrosis tumoral (TNF)	Linfocitos infiltradores de tumores, cáncer de cabeza y cuello	Retrovirales, adenovirales
		Cofactor B7	Melanoma, glioma	Retrovirales
		HLA-B7	Melanoma (HLA-B7 negativo)	Liposomas
		Citocinas	Tumores de pulmón, próstata, colon	Retrovirales, liposomas
		α-interferón	Melanoma maligno	Liposomas
		—	Glioblastomas, cáncer de mama, etc.	Virus oncolíticos
Enfermedades infecciosas (fundamentalmente sida)	172	Genes virales antigénicos, ribozimas y sondas antisentido contra el virus del sida	Células musculares, linfocitos, células progenitoras hematopoyéticas	Retrovirales, liposomas
Enfermedades vasculares (enfermedad de las arterias periféricas y coronarias, reestenosis)	168	Factor de angiogénesis tumoral (VEGF)	Células endoteliales	Plásmidos (DNA purificado), liposomas, adenovirales
ENFERMEDADES HEREDITARIAS	196			
Fibrosis quística		*CFTR*	Tracto respiratorio	Basados en el virus adenoasociado, adenovirales, liposomas
Inmunodeficiencias combinadas graves		Adenosina desaminasa, cadena común g (gc)	Linfocitos, células progenitoras hematopoyéticas	Retrovirales
Enfermedad de Gaucher		Glucocerebrosidasa	Células progenitoras hematopoyéticas	Retrovirales
Enfermedad granulomatosa crónica		*p47PHOX, gp91PHOX* (oxidasas)	Células mieloides, células progenitoras hematopoyéticas	Retrovirales
Hipercolesterolemia familiar		Receptor de lipoproteínas de baja densidad, oligonucleótido antisentido contra apolipoproteína B	Hepatocitos	Retrovirales, adenovirales, solución acuosa inyectable (oligonucleótido purificado)
Deficiencia de lipoproteína-lipasa		Gen *LPL* (S447X)	Células musculares	Basados en el virus adenoasociado
Hemofilias A y B		Factor VIII, factor IX	Hepatocitos, células musculares, fibroblastos	Retrovirales, basados en el virus adenoasociado, adenovirales
Amaurosis congénita de Leber		Gen *RPE65*	Retina	Basados en el virus adenoasociado

*Bajo el término *retrovirales* se incluyen aquí los vectores retrovirales clásicos y los vectores lentivirales.

sola inyección subretinal del vector rAAV2-*RPE65* restauró la respuesta retinal y la visión durante más de 3 años. Se ha llevado a cabo una aproximación análoga en tres ensayos clínicos de fase I, y se han documentado tanto su seguridad como beneficios clínicos estables en más de 30 pacientes tratados. Recientemente, la readministración de rAAV2-*RPE65* en el ojo contralateral se ha mostrado también segura y efectiva en tres pacientes. Sin embargo, dicho tratamiento no previene la degeneración retinal, aunque corrige su disfunción, lo cual sugiere una aproximación combinada para una eficacia terapéutica a largo plazo. Dichos resultados han estimulado el desarrollo de otras

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

aproximaciones de terapia génica, utilizando vectores AAV derivados de diferentes serotipos y diferentes promotores, para otras enfermedades oftalmológicas monogénicas. Así, muy pronto se iniciará un ensayo clínico de fase II para el tratamiento de la coroideremia, una forma rara de distrofia retinal hereditaria ligada al cromosoma X causada por mutaciones en el gen *CHM,* utilizando un vector rAAV2-REP1.

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

Una serie importante de enfermedades de origen genético, tanto hereditarias como adquiridas, se manifiesta fundamentalmente en células del sistema hematopoyético. Dichas células presentan una gran facilidad de extracción e introducción en el organismo mediante métodos no invasivos, así como la posibilidad de su manipulación *ex vivo* sin que pierdan sus propiedades originales. De hecho, varias enfermedades pueden tratarse de manera eficaz mediante trasplante de progenitores hematopoyéticos, lo cual demuestra la utilidad terapéutica de «corregir» la propia médula ósea del paciente mediante terapia génica.

En el año 2000 se documentó el primer tratamiento con éxito de una enfermedad hereditaria mediante terapia génica. Varios niños con inmunodeficiencia grave combinada ligada al cromosoma X (SCID-X1) recibieron células hematopoyéticas propias $CD34^+$ transducidas *ex vivo* con un vector retrovírico que contenía el gen que codifica para la cadena común γ (γ_c), un componente esencial de cinco receptores de citocinas necesarias para el desarrollo de las células T. Aunque se ha demostrado una corrección de la inmunodeficiencia en la mayoría de los 20 pacientes tratados con la consecuente erradicación de las infecciones, lo cual les permite llevar una vida normal, 5 de dichos pacientes desarrollaron una leucemia linfoblástica aguda a los 2,5-5 años de iniciar el tratamiento que pudiera estar relacionada, al menos en parte, con la mutagénesis y posterior proliferación celular clonal causada por la inserción del vector retrovírico utilizado en dicho ensayo en una región que codifica para un protooncogén. Sobre la base de dichos resultados, en 2010 se inició un nuevo ensayo clínico internacional utilizando un vector retroviral mejorado con capacidad para autoinactivación (SIN), con el fin de reducir el riesgo de mutagénesis por inserción. Los datos preliminares obtenidos a partir de ocho pacientes indican una buena reconstitución inmune sin efectos adversos.

Por otra parte, se han llevado a cabo hasta el momento tres ensayos clínicos para el tratamiento de la inmunodeficiencia grave ligada a la deficiencia de adenosina desaminasa (ADA-SCID). En dichos ensayos se ha tratado a 38 pacientes utilizando células progenitoras autólogas $CD34^+$ transducidas con un vector γ-retroviral que contenía el gen *ADA.* Después de un seguimiento de 3,5 años, se ha podido demostrar una corrección génica eficiente y persistente que ha dado lugar a una mejora de las respuestas humorales y celulares, y a una adecuada desintoxicación metabólica en todos los pacientes tratados. Además, hasta el momento no se ha detectado ningún indicio de genotoxicidad asociada al tratamiento.

Otro ensayo clínico aparentemente exitoso está dirigido al tratamiento de otra inmunodeficiencia primaria, la enfermedad granulomatosa crónica (X-CGD). Análogamente al anterior ensayo, se han tratado 10 pacientes con deficiencia de una de las subunidades de la enzima NADPH oxidasa *(gp91 phox)* mediante transducción *ex vivo* de células progenitoras hematopoyéticas $CD34^+$ con un vector retroviral que contiene el gen que codifica para *gp91 phox*. En los pacientes tratados la actividad de la NADPH oxidasa alcanzó concentraciones terapéuticas capaces de eliminar y prevenir sus continuas infecciones fúngicas y bacterianas, aunque tres de ellos desarrollaron también una mieloproliferación clonal parecida a un estado preleucémico debido a la activación de genes implicados en la progresión del ciclo celular (MDS1-EVI1) por inserción retroviral. Además, los bajos valores de injerto alcanzados en los restantes pacientes, incluso con un acondicionamiento previo de su médula ósea, dieron como resultado un beneficio terapéutico transitorio. Dicho ensayo pionero ha promovido el desarrollo de una nueva estrategia de terapia génica para X-CGD basada en el uso de un vector lentiviral SIN que contiene un promotor específico de células mieloides. Recientemente se ha iniciado un nuevo ensayo clínico internacional utilizando dicha estrategia.

Asimismo, se han iniciado ensayos clínicos cuyo fin es desarrollar terapia génica para hemofilia, anemia de Fanconi, β-talasemia, síndrome de Wiskott-Aldrich y otras enfermedades hematológicas hereditarias mediante transducción de las células progenitoras hematopoyéticas. Los avances más notables se han producido en el tratamiento de la hemofilia. Se han realizado varios ensayos clínicos de fase I mediante la transducción *in vivo* con vectores virales, o la transfección *ex vivo* con plásmidos de expresión seguido de reimplantación de las células manipuladas. Aunque ha habido evidencia de transferencia génica e incluso de efectos terapéuticos transitorios en algunos de dichos ensayos, no se ha alcanzado todavía una expresión estable de factor VIII o factor IX. Mejoras en los vectores y un mayor conocimiento de las consecuencias inmunes de la transferencia génica han propiciado la utilización de un vector optimizado basado en el virus AAV (AAV8) con el cual se han observado efectos terapéuticos a largo plazo en dos pacientes afectados de hemofilia B.

TERAPIA GÉNICA GERMINAL Y SOMÁTICA

La terapia génica en seres humanos se restringe a la manipulación genética de las células somáticas. Con ello se consigue la modificación genética únicamente de un grupo de células del individuo, con el consiguiente cambio fenotípico, sin alterar el material genético constitutivo y sin ser transmisible a la descendencia. El primer ensayo de terapia génica aplicada a células somáticas se llevó a cabo en EE. UU. en 1989. El experimento consistió únicamente en un ensayo de marcaje genético. Se introdujeron retrovirus que expresaban el gen *neo* en linfocitos infiltrantes de tumor y tras reimplantarlos a los pacientes se evaluó la presencia del gen marcador. Desde entonces se han ensayado numerosos protocolos con finalidad terapéutica, tanto en EE. UU. como en Europa, y existe una legislación que regula su aplicación. Concretamente, en la Unión Europea se han elaborado unas directrices que sirven de base para que cada estado miembro aplique su propia legislación.

La modificación genética de las células germinales o embriones en las primeras fases del desarrollo implica que la modificación introducida se transmita a la descendencia y los nuevos individuos posean en todas las células de su organismo la modificación introducida. La aplicación de la modificación genética en la línea germinal en seres humanos con el fin de evitar la transmisión hereditaria de enfermedades genéticas, denominada *terapia génica germinal,* está en discusión. Por un lado existen todavía importantes obstáculos de tipo técnico para que pueda desarrollarse, además de las consideraciones éticas que plantea, aunque algunos investigadores propugnan que en 20 años se estará a punto para que la terapia génica germinal pueda llevarse a la clínica.

Recientemente, la tecnología de edición del genoma mediante el uso de las ZFN, TALEN o el sistema CRISPR/Cas ha reabierto el debate sobre la posibilidad de modificar la línea germinal, con la corrección *in situ* de la alteración genética en la línea germinal de los progenitores. No obstante, hay que ser muy cautos, dado que es una tecnología muy incipiente y se desconocen sus posibles efectos colaterales.

Sin embargo, la modificación genética de la línea germinal en animales ha sido muy útil en investigación puesto que ha permitido la generación de los animales genéticamente modificados, los cuales se utilizan frecuentemente como modelos experimentales de enfermedades humanas. En estos modelos se realizan ensayos de nuevos tratamientos, tanto farmacológicos como de terapia génica. En el ensayo de una estrategia de terapia génica en modelos animales es posible evaluar la eficiencia de la transferencia del gen de interés al tejido diana, valorar la expresión del gen transferido a corto y largo plazo y determinar la eficacia terapéutica del nuevo sistema. También es posible desarrollar experimentos dirigidos a evaluar posibles efectos secundarios asociados al tratamiento. Los resultados obtenidos en los modelos experimentales resultan extremadamente útiles para el posterior diseño de protocolos para su ensayo en la clínica humana.

MODELOS ANIMALES DE ENFERMEDADES HUMANAS

Los modelos animales contribuyen a profundizar en el conocimiento de muchos procesos biológicos y de la fisiopatología de las enfermedades, además de constituir una herramienta fundamental sobre la que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ensayar nuevas terapias. El ratón es el animal más utilizado, puesto que tiene una fisiología similar a la de los seres humanos y es un animal de fácil manipulación. En el ratón se han identificado más de 1000 mutantes, debidos a cambios espontáneos o inducidos por radiación o por tratamientos químicos. Dichos animales constituyen modelos potenciales de enfermedades humanas. Los avances tecnológicos sobre la manipulación de la línea germinal de los animales (transgénicos, *knockout, knockin*) ha permitido sin duda ampliar el número de modelos de tal manera que es posible modificar de múltiples formas cada uno de los genes conocidos del genoma.

ANIMALES TRANSGÉNICOS

Los primeros experimentos dirigidos a introducir genes exógenos en la línea germinal de los mamíferos se llevaron a cabo en 1976 por Jaenisch, quien demostró que un retrovirus murino era capaz de infectar embriones de ratón y el DNA insertado en el genoma del ratón se transmitía como un carácter mendeliano a la descendencia. En 1980, Gordon y Ruddle desarrollaron la técnica de la microinyección de DNA al pronúcleo de oocitos fecundados (fig. 153-3). A los animales transformados por esta tecnología los denominaron *transgénicos,* puesto que poseen genes transferidos. Pero no fue hasta 1 año más tarde, en 1981, cuando Brinster et al. demostraron la expresión de los genes introducidos a dichos animales por esta técnica, lo que constituyó la demostración convincente de las enormes posibilidades que ofrecerían los animales transgénicos.

Los animales transgénicos se utilizan para elucidar mecanismos de regulación génica. Cabe destacar su contribución en el campo de la inmunología, donde han ayudado a comprender los mecanismos de exclusión alélica de las inmunoglobulinas, y en el área de la oncología, donde se ha podido demostrar que la sobreexpresión de protooncogenes predispone al desarrollo de neoplasias.

Los animales transgénicos sirven como modelos experimentales de diversas enfermedades humanas, lo que sin duda permite avanzar en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad, así como en el desarrollo de nuevas terapias. Los animales transgénicos se han generado en diferentes especies y, si bien los animales murinos y principalmente los ratones son los más utilizados para las aplicaciones biomédicas, cabe señalar también que otras especies animales, como la cabra o la oveja, son utilizadas para la producción de proteínas con interés biológico.

Otra aplicación de los animales transgénicos que está en fase de investigación es la de los xenotrasplantes. Conseguir que el órgano de interés de un animal resulte menos inmunogénico al trasplantarse al hombre evitaría los problemas de rechazo existentes y sería una alternativa al trasplante de órganos. Los avances en el campo de los animales transgénicos permiten en la actualidad introducir grandes fragmentos de DNA de hasta 2 Mb mediante el uso de YAC *(yeast artificial chromosomes).* Ello permite desarrollar modelos animales para enfermedades en las que se hallan implicados varios genes como, por ejemplo, las trisomías.

ANIMALES *KNOCKOUT* Y *KNOCKIN*

Uno de los avances principales en la generación de modelos animales ha sido el desarrollo de las técnicas de la recombinación homóloga en células embrionarias totipotenciales. Los primeros artículos en los que se describió este método son de finales de

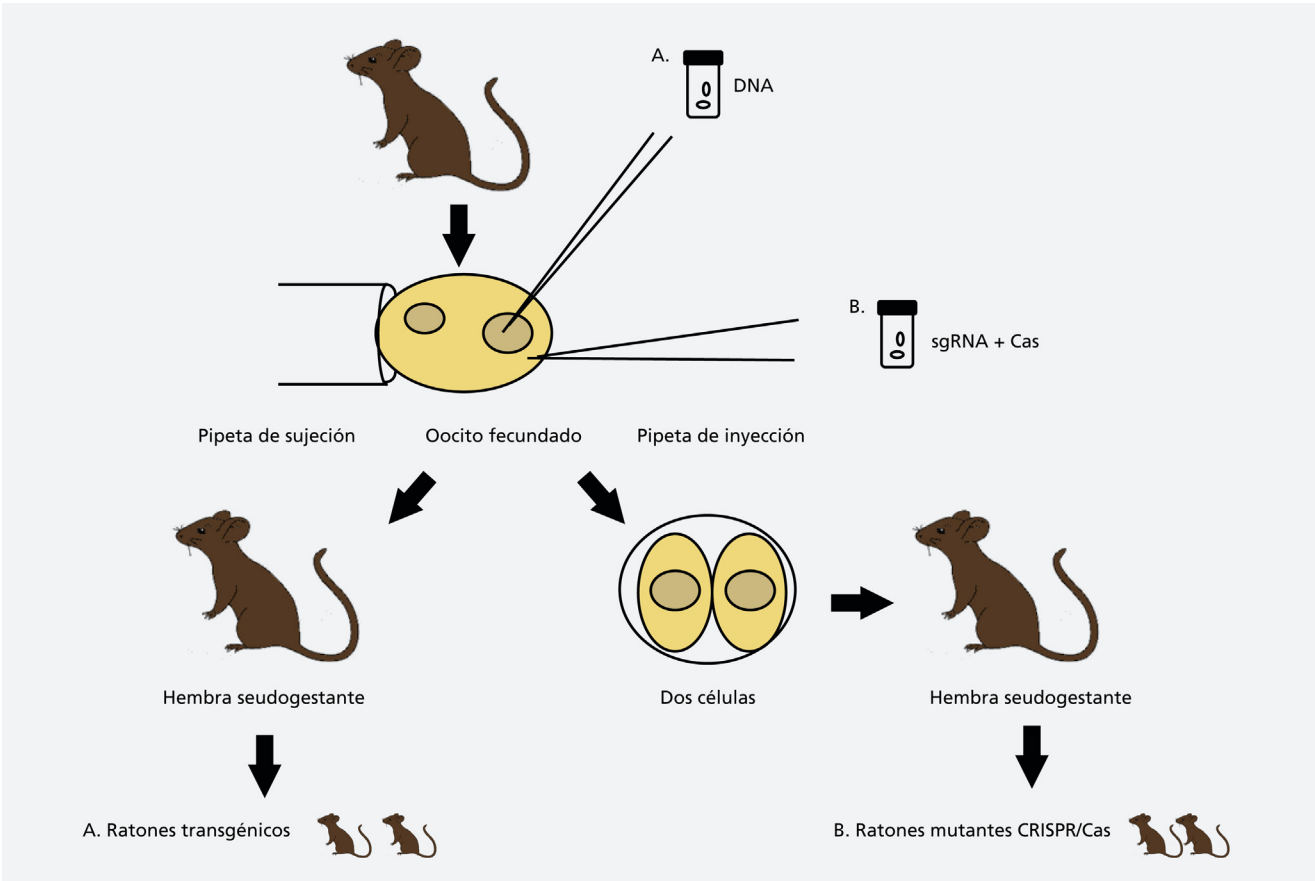


Figura 153-3 Obtención de animales transgénicos y de ratones mutantes mediante el sistema CRISPR/Cas. **A.** El DNA de interés se microinyecta en el pronúcleo masculino de un oocito fecundado en el estadio unicelular, y tras la microinyección se implantan en el oviducto de hembras seudogestantes. Algunos de los animales que nacerán poseen, integradas en el genoma del ratón, una o varias copias del DNA inyectado. **B.** La secuencia sgRNA y un plásmido que expresa la proteína Cas se inyectan en el citoplasma de un oocito fecundado en el estadio unicelular. Tras la microinyección se cultivan hasta el estadio de dos células y se implantan en hembras seudogestantes. Algunos de los animales que nacerán poseerán mutaciones (de tipo inserción o deleción en los genes seleccionados).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

los años ochenta; sin embargo, su alcance ha sido tal que en el año 2007 los investigadores que la descubrieron, Mario Capecci, Oliver Smithies y Martin J. Evans, fueron galardonados con el Premio Nobel de Medicina. La recombinación homóloga permite el intercambio de material genético entre dos fragmentos de DNA que poseen regiones con secuencias idénticas y una zona de secuencia diferente. El fragmento de DNA que se quiere sustituir se introduce en un vector de sustitución o de inserción y se transfectan las células embrionarias totipotenciales. En ellas tendrá lugar el proceso de recombinación homóloga; las células recombinantes identificadas se introducirán en blastocitos, con lo que se generarán animales quiméricos que poseen dos poblaciones celulares, unas con el gen mutado y otras normales. Si las células recombinantes que poseen la mutación han dado lugar a las células germinales, cuando dicho animal se cruce transmitirá la mutación a la descendencia. El tipo de mutaciones más frecuentes introducidas es el de las denominadas *mutaciones nulas,* que eliminan una parte esencial del gen diana, con lo que no se genera el producto génico. Es posible también introducir mutaciones puntuales, así como reordenamientos cromosómicos, traslocaciones o inversiones. Los animales llamados *knockout* se refieren principalmente a los modelos que presentan mutaciones nulas, mientras que se habla de ratones *knockin* cuando la mutación introducida es un cambio puntual que va a dar lugar a la expresión de una proteína aberrante.

Anular la función de un gen permite determinar su papel en el organismo, además de constituir modelos en los que desarrollar estrategias terapéuticas. En muchos casos, la mutación nula en todas las células de un individuo da lugar a la muerte embrionaria del animal, con lo que no es posible estudiar el efecto de la mutación. El uso de *knockout* condicionales que poseen nula la expresión del gen diana únicamente en el tejido de interés o en el período de desarrollo que se expresa constituye una buena alternativa.

GENERACIÓN DE RATONES MODIFICADOS GENÉTICAMENTE MEDIANTE LA TECNOLOGÍA CRISPR/CAS DE EDICIÓN DEL GENOMA

Los sistemas optimizados de CRISPR/Cas consisten en la generación de un RNA guía (sgRNA) capaz de unirse de forma específica a la región del genoma de interés, y en la aplicación de la nucleasa Cas que inducirá una rotura en la doble hebra del DNA. La coinyección del RNA guía y la proteína Cas a embriones unicelulares provoca la introducción de mutaciones en el *locus* de interés. El uso de varios sgRNA permite de forma sencilla generar mutantes para varios genes. Los embriones inyectados se cultivan hasta el estadio de dos células y se reimplantan a hembras seudogestantes. La progenie será mutante para los genes seleccionados. Este sistema es mucho más eficiente y simple que la tecnología de los ratones *knockout* descrita en el apartado anterior, aunque hay que estar alerta de posibles cortes inespecíficos. Sin embargo, los primeros estudios parecen indicar que estos eventos son poco frecuentes.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Davidson BL, McCray PB Jr. Current prospects for RNA interference-based therapies. Nat Rev Genet 2011;12:329-40.

Wang D, Gao G. State-of-the-art human gene therapy: Part I. Gene delivery technologies. Discov Med 2014;18:67-77.

Wang D, Gao G. State-of-the-art human gene therapy: Part II. Gene therapy strategies and applications. Discov Med 2014;18:151-61.

Yang H, Wang H, Jaenisch R. Generating genetically modified mice using CRISPR/Cas-mediated genome engineering. Nature Protocols 2014;9:1956-68.

Yin H, Kanasty RL, Eltoukhy AA, Vegas AJ, Dorkin JR, Anderson DG. Non-viral vectors for gene-based therapy. Nat Rev Genetics 2014;15:541-55.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Altman RB, Flockhart D, Goldstein DB, eds. Principles of Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. Cambridge: Cambridge University Press; 2012.

Ausubel FM, Brent R, Kingston RE, Moore DD, Seidman JG, Smith JA, eds. Current Protocols in Molecular Biology. New York: John Wiley and Sons; 1987-2016.

Botstein D, ed. Decoding the Language of Genetics. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2015.

GeneTests (portal de información sobre enfermedades monogénicas que incluye revisiones en el apartado GeneReviews). Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/.

Goldstein DB, Allen A, Keebler J, Margulies EH, Petrou S, Petrovski S, et al. Sequencing studies in human genetics: design and interpretation. Nat Rev Genet 2013;14:460-70.

Haines JL, Corp BR, Morton CC, Seidman CE, Seidman JG, Smith DR, eds. Current Protocols in Human Genetics. New York: John Wiley and Sons; 1994-2016.

Harper P. Practical genetic counseling. 7th ed. London: Hodder Arnold; 2010.

Human Gene Mutation Database (base de datos sobre las mutaciones que condicionan enfermedad genética humana). Disponible en: http://www.hgmd.org/.

Innocenti F, van Schalk RHN, eds. Pharmacogenomics: Methods and protocols. Methods in Molecular Biology. 2nd ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2013.

Jones KL, Carey JC. The importance of dysmorphology in the identification of new human teratogens. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2011;157:188-94.

Jones KL, Jones MC, del Campo M, eds. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2013.

Kaur IP, Chopra K, Rishi P, Puri S, Sharma G. Small RNAs: the qualified candidates for gene manipulation in diverse clinical pathologies. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 2014;31:305-29.

Korf BR, Irons MB. Human Genetics and Genomics. 4th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2013.

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2016.

On line Mendelian Inheritance on Man, OMIM (portal de información clínica y genética sobre enfermedades genéticas y genes asociados). Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim.

Orphanet (portal de enfermedades raras y medicamentos huérfanos). Disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES; http://www.orpha.net/national/ES-ES/.

Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, eds. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 6th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone, Elsevier; 2013.

Samuels Y, Bardelli A, López-Otín C. The Cancer Genome. En: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles & Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

Simonato M, Bennett J, Boulis NM, Castro MG, Fink DJ, Goins WF, et al. Progress in gene therapy for neurological disorders. Nat Rev Neurol 2013;9:277-91.

Strachan T, Goodship J, Chinnery P, eds. Genetics and Genomics in Medicine. New York: Garland Science; 2014.

Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, et al., eds. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID). New York: McGraw-Hill; 2015. Disponible en: http://ommbid.mhmedical.com/.

Weinberg RA. The Biology of Cancer. 2nd ed. London: Garland Science Textbooks; 2013.

Young ID, ed. Introduction to risk calculation in genetic counseling. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INTRODUCCIÓN

Capítulo 154

J. M. Ribera Casado

CONCEPTOS

Se denomina *gerontología* al estudio del proceso de envejecimiento en cualquiera de sus aspectos. Abarca desde investigaciones en temas relacionados con la genética o la biología molecular hasta estudios socioeconómicos sobre las consecuencias de la jubilación. El término fue utilizado por primera vez por Metchnikoff en 1901 en su libro *La naturaleza del hombre: estudios de una filosofía optimista.* Como se desprende de su definición, los estudios gerontológicos pueden establecerse desde diversos prismas, abarcan diferentes ciencias y son, por ello, multidisciplinares.

La edad moderna de los estudios gerontológicos comienza en EE. UU. en 1941 con los primeros programas de estudio sobre el envejecimiento, de los que fue pionero Nathan Shock. En los años cincuenta se inició la época de los estudios longitudinales, de los que el de Baltimore fue el primero y uno de los más completos. En 1975 se creó en EE. UU. el *National Institute of Aging.* En la actualidad, las investigaciones gerontológicas son consideradas prioritarias por los organismos oficiales de ayuda a la investigación de numerosos países, incluidos los programas marco de la Unión Europea.

La investigación gerontológica incluye tres grandes áreas: a) los mecanismos implicados en el proceso de envejecimiento de los individuos y las posibilidades de actuar sobre ellos (biogerontología); b) los aspectos más directamente relacionados con la salud (gerontología clínica o geriatría), y c) las cuestiones relacionadas con las ciencias sociales y del comportamiento.

La *geriatría* se define como la rama de la medicina que estudia los aspectos clínicos, preventivos, terapéuticos y sociales del anciano, en situación de salud o de enfermedad. Incluye cuestiones relacionadas con la mayor parte de las disciplinas médicas y forma parte de la gerontología. En 1909, Nascher utilizó por primera vez el término *geriatría* para referirse a la parte de la medicina relativa a la vejez y sus enfermedades. A finales de los años treinta, la Dra. Majorie Warren, en el West Middlesex de Londres, demostró que tomar en consideración el factor edad en la asistencia específica a determinados ancianos mejoraba la morbilidad y la mortalidad. En los años cuarenta se establecieron en Inglaterra las bases doctrinales de la moderna medicina geriátrica. La especialidad nacía para luchar contra el fatalismo y la resignación, concentrar esfuerzos en la recuperación funcional, encontrar y combatir situaciones desconocidas previamente, integrar soluciones a problemas médicos y sociales, y prevenir en lo posible procesos patológicos de alta incidencia y prevalencia en le edad avanzada

En España se reconoce de forma oficial la *Geriatría como especialidad médica* en 1978. Desde esa fecha se forman especialistas según el sistema MIR. Las razones más importantes para entender el auge de la geriatría en el último medio siglo son:

- *Demografía.* El número de personas mayores crece en todos los países y los ancianos cada vez alcanzan edades más elevadas, con mejor nivel cultural y mayor conciencia de sus derechos. Además, forman el colectivo que presenta más enfermedades, con un mayor grado de complejidad y más relacionadas con su situación social.
- *Razones socioeconómicas.* Derivadas de la trascendencia que las decisiones médicas tienen en la política, la economía y los aspectos sociales. Baste recordar los costes en pensiones, los derivados del consumo de fármacos o la necesidad de aportar recursos sanitarios y sociales a los ancianos incapacitados o con problemas de dependencia. En España, la llamada *Ley de Dependencia,* que entró en vigor en 2007, afecta en más del 80% de los casos a personas con edad superior a 65 años.
- *Razones científicas.* La doctrina geriátrica, generada en la segunda mitad del siglo xx, cubre desde el conocimiento de los cambios incluidos en el proceso de envejecer con sus implicaciones específicas diagnósticas y terapéuticas hasta una sistemática de trabajo basada en los principios de la valoración geriátrica integral y el respeto a la bioética, obviando cualquier forma de discriminación por edad.

El máximo beneficio de la geriatría se centra en torno al grupo de los llamados *ancianos frágiles*. Son aquellos ancianos cuyas pérdidas en lo que se conoce como *reserva funcional* van más allá de lo normal y, por ello, resultan especialmente vulnerables ante la enfermedad y los problemas psicosociales.

Numerosas aportaciones médicas nacidas de la geriatría han sido exportadas a otras especialidades. Entre ellas: a) la lucha contra la inmovilidad (el lema *«Bed is bad»* fue introducido por L. Cosin en 1947); b) el trabajo multi- e interdisciplinar abierto a profesionales no médicos, puesto en marcha por esas mismas fechas; c) el desarrollo de la ortogeriatría; d) los hospitales de día desarrollados por la geriatría británica a partir de 1950 y extendidos a otro gran número de especialidades médicas y quirúrgicas; e) la planificación de los cuidados progresivos y de los programas de atención domiciliaria; f) la creación de las unidades de memoria por Exton-Smith en 1953, y g) las unidades de ictus, introducidas en medicina por Bernard Isaacs en 1972.

Otros principios médicos incorporados desde la geriatría han sido: a) el reconocimiento de la importancia del entorno del anciano en la práctica médica (M. Warren, 1935-1948); b) el valor de la calidad de vida (*«Dar vida a los años»;* Lord Amulree, 1951); c) la necesidad de indagar sobre los problemas no reportados (teoría del iceberg; J. Sheldon, 1952), y d) la incorporación de los «gigantes de la geriatría» (los llamados *síndromes geriátricos;* B. Isaacs, años setenta).

No existe un punto de corte para hablar de *paciente geriátrico.* El factor edad no es el único ni el principal determinante. Cuestiones como la multimorbilidad, los problemas funcionales físicos o mentales, la labilidad social y el potencial rehabilitador físico, social y psicológico deber ser tenidos en cuenta. En la práctica esto representa que van a requerir una atención geriátrica específica no más del 10%-15% de los pacientes atendidos por el sistema sanitario por encima de los 65 años, con proporciones más altas cuanto mayor es la edad. Después de los 85 años, la mayoría de las personas que sufren un proceso agudo intercurrente suelen cumplir criterios de paciente geriátrico y deben ser evaluadas como tal.

ASPECTOS DEMOGRÁFICOS

Conviene aclarar varios conceptos que no siempre se emplean con propiedad. En primer lugar, el de *extensión de vida* o *expectativa de vida máxima.* Sería el máximo período de tiempo que puede alcanzar la vida de un individuo o animal. Es diferente para cada especie y común para los distintos individuos de una misma especie. Se ha mantenido con mínimas modificaciones a lo largo de la historia. En todos los períodos de esta y en todas las especies animales han existido individuos excepcionales que han logrado alcanzar ese límite. En la especie humana, la esperanza de vida máxima se sitúa en torno a 120 años. La persona más longeva, Jeanne Calment, falleció en Francia, en 1997 a los 122 años. Buena parte de la investigación biogerontológica se encamina a modificar —alargar— esta constante a través de procederes que interfieran con los mecanismos responsables de nuestro envejecimiento.

El segundo concepto es el de «*esperanza o expectativa de vida media*». Alude al período de tiempo que, con criterios estadísticos, puede vivir previsiblemente un individuo a partir de un momento determinado, el de su nacimiento o el de otra edad cualquiera. Para su cálculo se toma como base el conjunto de la población utilizado como punto de referencia y se establece el valor medio previsible. Es un valor cambiante que ha sufrido modificaciones importantes a lo largo de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 154-1 Esperanza de vida al nacer en los países de la Unión Europea

	MUJERES	VARONES
Alemania	82,03	76,71
Austria	82,27	76,79
Bélgica	81,85	76,18
Bulgaria	76,24	68,99
Chipre	81,09	76,82
Dinamarca	80,50	75,96
Eslovaquia	78,06	70,17
Eslovenia	80,86	73,94
España	83,66	76,98
Estonia	78,15	67,33
Finlandia	82,51	75,59
Francia (2004)	83,82	76,74
Gran Bretaña	81,12	77,08
Grecia	81,63	76,82
Holanda	81,72	77,25
Hungría	77,17	68,69
Irlanda	81,72	77,29
Italia (2003)	87,77	77,12
Letonia	76,50	65,37
Lituania	77,34	65,30
Luxemburgo	82,24	76,63
Malta	81,39	77,25
Polonia	79,33	70,70
Portugal	81,33	74,90
República Checa	79,25	72,92
Rumania	75,70	68,68
Suecia	82,90	78,49

Datos de Eurostat, 2005.

Figura 154-1 Evolución de la esperanza de vida al nacer en España. (Datos tomados de las tablas de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística. Actualizados a 20 de mayo de 2015.)

la historia y según el referente geográfico. En la Roma del siglo I la esperanza de vida media al nacer superaba ligeramente los 30 años. En la España de principios del siglo XX se situaba en 35 años. En 2015, con mínimas variaciones regionales, estos valores giran sobre los 79-80 para los varones y los 84 para las mujeres, similares a los de otros países desarrollados (tabla 154-1). La esperanza de vida media se mantiene al alza tanto al nacer como a los 65 años (figs. 154-1 y 154-2). A este cambio han contribuido sobre todo la reducción de la mortalidad infantil, las mejoras higiénicas y de alimentación, la lucha contra los factores de riesgo y, en menor medida, los avances médicos: control de infecciones, anestesia, cirugía, fármacos, etc.

Otros dos conceptos importantes son los de *esperanza de vida independiente* y *esperanza de vida dependiente,* según el individuo sea o no capaz de valerse por sí mismo o requiera la ayuda de terceros. En 1998, el Consejo de Europa definió como dependientes a «quienes por razones ligadas a la falta o a la pérdida de capacidad física, psíquica o intelectual, tienen necesidad de una asistencia y/o ayuda importante para la realización de las actividades de la vida diaria». Luchar contra «la dependencia» y conseguir una buena «capacidad funcional» constituyen el objetivo fundamental de la geriatría.

Por *índice de envejecimiento* se entiende la proporción de individuos mayores de 65 años en relación con el total de la población. Se trata de un índice en crecimiento continuo, que en España ha pasado del 7,2% en 1950 al 8,2% en 1960, hasta llegar al 17% a principios del siglo XXI, momento en el que, por primera vez en la historia, los mayores de 65 años (17%-18%) superaban a los menores de 16 (15%). En cifras absolutas, en 1960 los españoles mayores de 65 años sumaban 2 500 000, mientras que en 2015 se llega a los 8 000 000, con casi 3 000 000 por encima de los 80 años. Son datos similares a los de los demás países desarrollados y muy superiores a los correspondientes al resto de países del mundo.

Al incremento del índice de envejecimiento contribuye no sólo el hecho de que la vida se haya alargado, sino también la disminución en la natalidad que, en el caso de España, ha pasado de 2,8 hijos

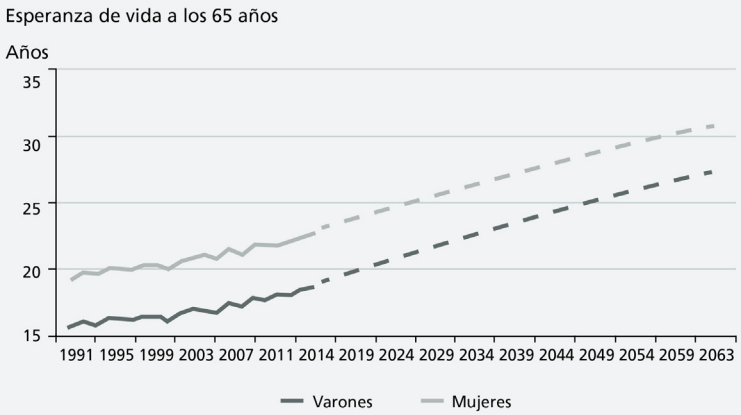


Figura 154-2 Esperanza de vida en España a los 65 años. Realidad y proyecciones. (Datos tomados de las proyecciones de población del Instituto Nacional de Estadística.)

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

por mujer en 1970 a 1,1 en el 2000. En 2015, este índice es de 1,4, uno de los más bajos del mundo. El índice de envejecimiento se ha utilizado como parámetro para medir el desarrollo de un país; de forma arbitraria, se ha establecido el valor del 10% como frontera entre desarrollo y subdesarrollo.

Se denomina *índice de dependencia de la población anciana* el que se establece entre el segmento de población de 65 años o más, laboralmente inactivo (pensionistas), con el comprendido entre 15 y 64 años, población laboralmente activa.

Objetivos fundamentales de la medicina geriátrica, mientras no se consiga extender la esperanza máxima de vida, son: prolongar la esperanza de vida media hasta cerca de la máxima *(rectangularización de la curva de supervivencia)* y *«comprimir» la morbilidad* para ceñirla a la que, de forma inevitable, va a preceder en días o semanas a la muerte, es decir, mejorar la funcionalidad del individuo hasta el final de su vida.

ASISTENCIA GERIÁTRICA

Se entiende por *asistencia geriátrica* un conjunto de niveles asistenciales que, desde una óptica sanitaria y social, debe garantizar la calidad de vida de las personas mayores habitantes de un área sectorizada, para proporcionar respuestas adecuadas a las diferentes situaciones de enfermedad o de dificultad social que aquellos presenten. Su objetivo prioritario es conseguir que el anciano permanezca, o se reintegre, en su domicilio habitual en condiciones suficientes de bienestar y seguridad.

En España, desde que en los años noventa se publicaron el «Plan Gerontológico Nacional» (Ministerio de Asuntos Sociales, 1993), las «Bases para la Ordenación de servicios para la atención sanitaria a las personas mayores» (Insalud, 1993) y los «Criterios de Ordenación de servicios para la atención sanitaria a las personas mayores» (Ministerio de Sanidad y Consumo, 1996), no han vuelto a aparecer documentos oficiales específicos dirigidos a la persona mayor. Quizá lo más aproximado sea la Ley 39/2006 de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las Personas en situación de dependencia (*BOE* 299, 15 de diciembre de 2006) y «La estrategia para el abordaje de la cronicidad», aprobada en el Consejo Interterritorial (27 de junio de 2012). En algunas comunidades autónomas existen normas de carácter local.

Los documentos oficiales de los años noventa que, en teoría, siguen en vigor ofrecen un modelo de asistencia geriátrica, con base hospitalaria, muy integrado en la comunidad. Se señala que el «sistema de servicios ha de ser integral, interdisciplinar y rehabilitador». Entre los objetivos aplicables a la salud de los mayores se habla de «potenciar las actuaciones de prevención del deterioro funcional y de promoción de la salud», de «garantizar la continuidad de los cuidados a los diferentes niveles». El último de los documentos citados dedica un capítulo a la «atención primaria de salud a las personas mayores», donde como objetivo principal del médico de atención primaria se establece la colaboración «en el mantenimiento de la persona mayor en la comunidad durante el mayor tiempo posible y en adecuadas condiciones de salud».

Otros documentos importantes son las recomendaciones del Consejo de Europa (1985), de las Asambleas Mundiales sobre el Envejecimiento (Viena, 1982, y Madrid, 2002), el «Silver Paper» de la Comisión Europea correspondiente (2009), las recomendaciones de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (1986, 2000 y 2005) y las del Defensor del Pueblo (2000). Todos coinciden en que la organización debe ser integral, con objetivos preventivos, asistenciales, rehabilitadores y sociales. Además, debe ser sectorizada con áreas que abarquen idealmente entre 150 000 y 300 000 habitantes (40 000-50 000 ancianos). En cada sector cabe considerar atención ambulatoria o primaria, atención hospitalaria y atención posthospitalaria (cuidados intermedios).

ASISTENCIA GERIÁTRICA EN ATENCIÓN PRIMARIA

Más de la mitad del tiempo de consulta del médico de atención primaria se dedica a pacientes de más de 65 años, así como dos terceras partes de los avisos urgentes. En este nivel asistencial, el cuidado del anciano recae en el médico de familia y su punto inicial de referencia será el centro de salud. Esto obliga al médico de familia a recibir una formación geriátrica específica, algo que debería adquirir durante su período de residencia.

La atención domiciliaria al anciano corresponde básicamente al médico y al enfermero de atención primaria, tanto en los casos de enfermedad aguda en sujetos con una vida normal como en los que ha recibido asistencia previa en el hospital, o en los procesos crónicos que requieren controles periódicos. En esta atención pueden desempeñar un papel decisivo los servicios de ayuda a domicilio en su doble vertiente sanitaria y social, tanto si el punto de referencia inicial de estos servicios se sitúa en el centro de atención primaria como si lo hace en el hospital. También pueden ser de ayuda las organizaciones de voluntariado.

Los centros de atención primaria, en coordinación con el hospital de referencia correspondiente, deben desempeñar una labor preventiva, educativa y de seguimiento que cubra al menos los siguientes aspectos: a) control del cumplimiento terapéutico (adherencia), lo que incluye labores de farmacovigilancia; b) programación de campañas educativas para ancianos, familiares y cuidadores sobre las enfermedades más comunes en geriatría, así como autocuidado y autocontrol; c) campañas de cribado ante procesos frecuentes como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus de tipo 2, el hipotiroidismo o determinados tipos de cáncer, así como revisiones de vista, boca, piel y oído; d) campañas de vacunación en situaciones que lo aconsejen, y de forma específica de vacunación antigripal en otoño, y e) en su caso, programas de preparación para la jubilación y, en general, de educación sanitaria para la vejez (alimentación, actividad física, etc.).

La atención sanitaria de los ancianos en el marco de la atención primaria ha de garantizar tres aspectos básicos: a) detección precoz y valoración de situaciones de riesgo y enfermedad; b) ser la «puerta de entrada» al sistema de salud por la función de agencia que este nivel cumple con respecto al usuario, y c) mayor coordinación con los recursos sociales a la luz de las necesidades que se detecten.

ASISTENCIA GERIÁTRICA EN EL HOSPITAL

El servicio de geriatría de un hospital constituye el vértice de la pirámide asistencial y debe estar integrado y coordinado con el resto de los niveles asistenciales. Su principal objetivo es mejorar la atención al anciano con criterios de paciente geriátrico. Paralelamente, prestará un servicio al hospital dentro del área asistencial que le corresponde, ofrecerá posibilidades docentes al personal en formación, médico y paramédico, contribuirá a la educación sanitaria de enfermos y familiares y, según sus posibilidades, realizará una labor investigadora en gerontogeriatría.

Debe tener una concepción «centrífuga». Todo lo que pueda ser atendido fuera del hospital no tiene por qué serlo dentro. Con ello se reducen ingresos y se fuerza la relación con los centros de atención primaria, con los hospitales de apoyo o centros sociosanitarios y con los servicios sociales. Este principio es válido antes de que el paciente acuda al centro y, sobre todo, una vez atendido en él. Sobre la base de un criterio económico y, sobre todo, conceptual y humano, el anciano no debe organizar su vida en torno al hospital sino buscar su inserción en áreas más próximas y menos agresivas.

ASISTENCIA GERIÁTRICA POSTHOSPITALARIA

El objetivo fundamental de la asistencia geriátrica es mantener al anciano en su domicilio en las mejores condiciones de bienestar. El problema puede residir en la imposibilidad de lograrlo por razones médicas o sociales (demencia, enfermedad crónica e invalidante, ausencia de personal cuidador, falta de vivienda o de condiciones en la misma, etc.). En España viven solas entre el 20% y el 30% de las personas mayores de 65 años.

Una alternativa al domicilio son las residencias de ancianos o centros sociosanitarios que buscan integrar la parte de la población anciana más desprotegida, con problemas crónicos de salud y limitaciones múltiples, en las mejores condiciones posibles y a un coste razonable. El 5% de la población española mayor de 65 años vive en el medio residencial.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

El desarrollo de otras alternativas sociales complementarias, como centros de día, sistemas de teleasistencia, programas de ayuda a domicilio, etc., se encuentra bastante por debajo de la media europea y muy lejos de lo que se admite como ideal. La Ley de Dependencia de 2006 prevé potenciar este tipo de medidas, incrementar las prestaciones sociales y favorecer la preparación profesional del personal cuidador.

ENVEJECIMIENTO

El proceso del envejecimiento se inicia al nacer y se acentúa a partir de los 30 años, aproximadamente a la edad en que los procesos catabólicos empiezan a dominar sobre los anabólicos. Es de naturaleza multifactorial. Se caracteriza por una pérdida de vitalidad que, en último término, conduce a la muerte. La vitalidad se puede definir como la capacidad que tiene el organismo para realizar sus distintas funciones biológicas. A medida que el ser humano envejece, pierde vitalidad a través de un deterioro progresivo de casi todas sus funciones fisiológicas, lo que ocurre incluso en ausencia de enfermedad.

En los últimos años ha adquirido especial relevancia la idea de inflamación asociada a la de envejecimiento y se ha acuñado el término *inflammaging,* que se definiría como un estado inflamatorio crónico, de bajo grado de actividad, común en la vejez, que juega un papel crítico en la aparición de la fragilidad y de enfermedades frecuentes en el anciano. Se considera un factor biológico común a todos aquellos procesos que favorecen el declinar asociado al envejecimiento. Un argumento a favor sería la elevación prácticamente universal asociada a la edad de los diferentes marcadores inflamatorios. Actuar sobre ello tendría consecuencias positivas para la salud y contribuiría a aumentar la esperanza de vida.

La característica fundamental del envejecimiento es la pérdida de los mecanismos de reserva del organismo a todos los niveles, lo que hace que aumente la vulnerabilidad ante cualquier estímulo nocivo. La consecuencia directa es una incidencia negativa sobre la salud, con el consiguiente aumento del riesgo de enfermar y con peores posibilidades de recuperación. Los cambios asociados al envejecimiento facilitan el aumento del número de procesos dependientes de la edad, como, en primer lugar, procesos agudos que, además, cursan con peor pronóstico que cuando aparecen en pacientes más jóvenes y, sobre todo, procesos crónicos, dadas las posibilidades que ofrece la medicina actual para superar, amortiguar o retrasar las complicaciones de muchos de esos procesos agudos que resultaban mortales en épocas pretéritas. Otra consecuencia ligada a la cronicidad es el aumento progresivo de las situaciones de dependencia y la necesidad de prever, por tanto, un incremento del uso de recursos sociales.

Las pérdidas asociadas al envejecimiento se producen por diferentes vías. En primer término, por el mero paso del tiempo. Se habla, en este caso, de *envejecimiento primario* o de pérdidas fisiológicas, condicionadas por nuestra carga genética. Los cambios vinculados al envejecimiento primario se integran en el acrónimo CUPID, que implica que son: a) *cumulativos,* se acumulan e incrementan a lo largo de la vida; b) *universales* en todos los sentidos; afectan a todos y a cada uno de los componentes del organismo y también a todas y a cada una de las personas; la única variedad viene dada por la cadencia en la que aparecen, distinta de unos individuos a otros y diferente también entre los propios componentes orgánicos de un mismo individuo; c) *progresivos,* graduales en su tiempo de aparición; d) *intrínsecos,* es decir, que se manifiestan haya o no influencias externas vinculadas al envejecimiento secundario, y e) *deletéreos,* pues generan daño y reducen de forma progresiva la capacidad funcional del individuo.

Junto a las anteriores aparecen las pérdidas debidas al *envejecimiento secundario,* responsables del 75% del total del deterioro asociado a la edad. Son, por una parte, las secuelas de procesos patológicos previos (enfermedades, cirugía, accidentes, etc.) y, por otro, las consecuencias del estilo de vida del individuo, que incluyen factores ambientales acumulados, tanto médicos como sociales. Es importante destacar que no es lo mismo envejecer que enfermar —la equiparación de ambos términos es una idea equivocada pero extendida en la sociedad—, por más que, como es lógico, la vejez se acompañe de un mayor número de enfermedades.

En el proceso de envejecer se producen cambios muy importantes en los planos morfológico, fisiológico, funcional, psicológico y social. Son cambios con repercusión directa en la valoración semiológica (los síntomas y los signos físicos no se manifiestan de la misma forma ni por las mismas causas que en el adulto joven), la fisiopatología de sus enfermedades, la actitud diagnóstica y el tipo de decisiones terapéuticas, tanto farmacológicas como no farmacológicas, que deben ser tomadas. La geriatría obliga, además, al conocimiento de algunos procesos inhabituales para otras edades, como los llamados *síndromes geriátricos,* con un énfasis especial en todo lo relativo a la «función» en sus vertientes física y mental. Aporta así una visión integral del conjunto de las enfermedades que contempla aspectos sociales, de capacidad y de comportamiento.

La prevalencia de muchas enfermedades aumenta con la edad, como la de infecciones, cáncer, enfermedades cardiovasculares (a la cabeza están la insuficiencia cardíaca, la enfermedad coronaria y la hipertensión arterial), enfermedades degenerativas neurológicas, vasculares u osteoarticulares, diabetes mellitus, enfermedad respiratoria obstructiva crónica, etc. Aparecen los llamados *síndromes geriátricos* (caídas, incontinencia urinaria, inmovilidad, desnutrición, etc.), cuyas peculiaridades específicas semiológicas, diagnósticas y terapéuticas es necesario conocer. Con mayor frecuencia que en el joven se ven comprometidos otros órganos y sistemas en el curso de sus enfermedades y concurre más de un proceso mórbido (multimorbilidad). Finalmente, cada vez en mayor medida, estas situaciones están moduladas por problemas sociales (económicos, soledad, incapacidades, etc.), psicológicos y de comportamiento (actitud ante la vida, deterioro mental, etc.), y aumenta la necesidad de tener en cuenta factores como la rehabilitación, la reinserción social, etc.

TIPOS DE CAMBIOS CON EL ENVEJECIMIENTO

Pérdida total de determinadas funciones. El ejemplo más claro es la pérdida de la capacidad reproductora en la mujer después de la menopausia. En menor medida y de forma más tardía e irregular, esta pérdida también ocurre en el varón.

Cambios funcionales secundarios a otros estructurales. Son los más comunes y, en menor o mayor grado, afectan a todos los órganos y sistemas. Como norma, las alteraciones funcionales siguen a las pérdidas anatómicas, aunque no siempre está claro que este sea el orden y no el inverso. Muchas de estas pérdidas pueden suplirse parcialmente durante un tiempo a través de los mecanismos de reserva fisiológica del organismo. Un ejemplo podría ser la pérdida progresiva en el funcionalismo renal secundaria a la disminución de la población de nefronas que se debe probablemente (al menos en gran medida, como en el caso de otros parénquimas nobles) a la reducción del flujo vascular del riñón.

Pérdidas o limitaciones funcionales sin alteraciones estructurales demostrables. Muy raras. Un ejemplo es el de la reducción en la velocidad de conducción de la fibra nerviosa periférica sin acompañamiento de cambios morfológicos detectables en el nervio.

Cambios secundarios a fallos o interrupción de los mecanismos de control. Como ejemplo, cabe citar el aumento en los niveles de gonadotropinas en la mujer debido al sistema de contrarregulación cuando, tras la menopausia, hay una caída en la producción de hormonas sexuales. Otro sería la peor respuesta de los barorreceptores, lo que contribuye a explicar la facilidad para la hipotensión ortostática en los ancianos. Lo mismo sucede con los quimiorreceptores o con los receptores cutáneos. Otros sistemas reguladores, como los de la termorregulación, la neurotransmisión y los sistemas superiores de regulación endocrina y metabólica, también sufren pérdidas con el envejecimiento.

Respuestas por exceso con aumento de la función. Se producen en raras ocasiones. Se observan algunos ejemplos en el sistema endocrino, como el aumento de secreción de hormona antidiurética como respuesta a las modificaciones con la osmolaridad.

Cambios que sólo trascienden en circunstancias no basales, cuando se produce un aumento de la demanda. Son muy típicos en los órganos de los sentidos. La presbicia es la limitación para la visión de cerca, que se manifiesta en la lectura cuando la letra es muy pequeña o el texto está muy próximo; algo similar sucede con la presbiacusia, que sólo se manifiesta cuando la intensidad del sonido se reduce considerablemente. Otro cambio comparable se da en la frecuencia cardíaca,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

que se mantiene prácticamente inalterada en reposo pero que, con el ejercicio, es incapaz de alcanzar las altas frecuencias que pueden lograrse en los individuos de menor edad.

Todas las circunstancias señaladas favorecen la aparición de *fragilidad,* concepto que se define como una reserva orgánica escasa asociada a un elevado riesgo de vulnerabilidad (v. cap. 155, Aspectos diagnósticos y terapéuticos. Fragilidad y valoración geriátrica integral).

La configuración general del cuerpo durante el envejecimiento muestra una pérdida de estatura (1 cm por década aproximadamente, a partir de los 40-50 años), que se atribuye a la pérdida de masa ósea y la consiguiente reducción en la altura de los cuerpos vertebrales. Hay una redistribución del tejido adiposo con tendencia a fijarse de forma centrípeta en el tronco. La pérdida de masa muscular (sarcopenia) alteran el índice grasa/masa noble. Se pierde agua, sobre todo intracelular. En los cuadros 154-1 y 154-2 se muestran de forma muy esquemática las principales consecuencias morfológicas y funcionales derivadas del envejecimiento.

TEORÍAS DEL ENVEJECIMIENTO

El estudio de la razón última de todos estos cambios constituye la *biogerontología*. Para estudiar el envejecimiento humano se recurre a diferentes modelos —entre ellos, al animal (biogerontología experimental)—, a estudios en humanos, morfológicos o funcionales, transversales o longitudinales, a observaciones clínicas, a estudios sobre el envejecimiento celular *(citogerontología),* etc. Este asunto ha apasionado a la ciencia desde hace más de un siglo. En 1881, Augusto Weismann ligaba la muerte de las células a su incapacidad para reduplicarse de forma indefinida. El propio Weismann o Alexis Carrel, en el primer tercio del siglo xx, con su teoría de la inmortalidad celular, aparecen vinculados inevitablemente a cualquier estudio en este terreno. Desde 1961, merced en parte a Hayflick, existe evidencia de que ninguna población celular humana o animal es inmortal. Es decir, es incapaz de autorreproducirse en cultivos seriados continuos *in vivo* o *in vitro* hasta un mínimo de 100 duplicaciones durante un mínimo de 2 años.

El fundamento de la moderna citogerontología, estriba en el principio de que el origen de los cambios en el proceso de envejecer en los organismos multicelulares sólo puede deberse a trastornos en el seno de una célula individual, cambios en los componentes de la matriz extracelular y/o modificaciones debidas a la influencia que células con un alto grado de organización jerárquica puedan ejercer sobre otros tejidos u órganos.

En los últimos años se presta gran interés a la célula grasa como modelo para el estudio del envejecimiento celular. Sobre esta base, se considera que se trata de un proceso en el que se produce sucesivamente una pérdida en la absorción de triglicéridos y en la actividad lipogénica, lipolítica y oxidativa de la célula. Todo ello guardaría una buena

Cuadro 154-1 Principales cambios morfológicos de los aparatos y sistemas en relación con el envejecimiento

APARATO CARDIOVASCULAR
- Reducción en el número de células marcapaso
- Mayor grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo
- Aumento de las áreas de fibrosis
- Menor número de miocitos, con modificación en las características del sarcolema y en la composición de las isoenzimas
- Calcificaciones valvulares y subvalvulares
- Degeneración mixoide de las valvas auriculoventriculares
- Engrosamiento de la pared arterial de los vasos grandes y medianos

APARATO RESPIRATORIO
- Calcificación de los cartílagos traqueales
- Disminución del número y actividad de los cilios
- Aumento en número y tamaño de las glándulas mucosas de los bronquios
- Aumento del volumen residual y del «espacio muerto»
- Pérdida del «resorte elástico» y de la elasticidad pulmonar
- Reorganización de la arquitectura alveolar con aplanamiento de los alvéolos y pérdida de superficie interna del pulmón
- Pérdidas en el aparato de sostén (vértebras, discos, cartílagos costales y musculatura auxiliar)

APARATO DIGESTIVO
- Menor producción de saliva
- Pérdidas frecuentes de piezas dentarias
- Tendencia a la atrofia y a la desdiferenciación funcional de toda la mucosa gastrointestinal
- Zonas de gastritis atrófica
- Reducción del número de glándulas mucosas
- Tendencia a la aparición de divertículos
- Modificación en la cuantía y en los componentes de la macrobiota intestinal

SISTEMA NERVIOSO
- Pérdida de peso del cerebro (10% entre los 20 y los 90 años)
- Aumento del tamaño de los surcos interhemisféricos y de los ventrículos cerebrales
- Fibrosis, calcificación y osificación de las meninges
- «Encogimiento neuronal»
- Fenómenos de neuroplasticidad (neoconexiones dendríticas)
- Cambios en la membrana citoplásmica de las neuronas
- Aumento progresivo de «hallazgos-problema»: cuerpos de Lewy, ovillos neurofibrilares, placas seniles, degeneración granulovacuolar, distrofia neuroaxonal

SISTEMA NEFROUROLÓGICO
- Reducción en el volumen y peso del riñón
- Despoblación progresiva de nefronas, más acusada en la cortical
- Reducción progresiva de la superficie de filtración de la membrana basal del glomérulo
- Aumento de tejido mesangial
- Aparición de microdivertículos en la porción distal del túbulo
- Pérdidas en el tono muscular de la vejiga
- Trabeculación de la mucosa vesical y pérdida de su elasticidad
- Aumento progresivo del tamaño de la próstata, con pérdida del tejido noble e hiperplasia glandular

SISTEMA ENDOCRINO
- Aumento de células cromófobas de la hipófisis
- Tendencia a la aparición de microadenomas en hipófisis, tiroides y suprarrenales
- Pérdida progresiva de tejido glandular y su sustitución por fibrosis (tiroides, suprarrenales, gónadas)
- Pérdida de islotes de Langerhans del páncreas, sustituidos por otros en número menor pero de mayor tamaño

SISTEMA HEMATOLÓGICO
- Reducción a un tercio de la superficie medular activa entre los 20 y los 70 años
- Mayor segmentación nuclear y granulación citoplasmática de los leucocitos neutrófilos

SISTEMA OSTEOARTICULAR
- Pérdida de masa ósea, con tendencia a la osteopenia y a la osteoporosis
- Cartílago articular: menor elasticidad, con superficie más fina y friable; aparición de pequeñas fisuras
- Pérdida de viscosidad del líquido sinovial
- Aumento de la rigidez de los tendones

PIEL
- Mayor fragilidad de la epidermis
- Disminución del grosor de la dermis
- Tendencia a la atrofia con pérdida de elasticidad
- Aparición de manchas
- Sequedad progresiva

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 154-2 Principales cambios fisiológicos-funcionales de los distintos aparatos y sistemas en relación con el envejecimiento

APARATO CARDIOVASCULAR
Incapacidad progresiva para alcanzar frecuencias muy elevadas con el ejercicio
Peor respuesta β-adrenérgica
Aumento de la poscarga
Aumento de la duración de la sístole por un enlentecimiento en su fase de relajación muscular, con acortamiento paralelo en la duración de la diástole
Peor llenado diastólico, sobre todo en situaciones de estrés
Mayor compromiso auricular en el llenado ventricular
Utilización del mecanismo de Frank-Starling para mantener el volumen minuto con el ejercicio
Probable pérdida de la contractilidad durante el ejercicio

APARATO RESPIRATORIO
Disminución de la capacidad vital (VC) y del volumen de reserva espiratorio
Disminución del volumen espiratorio máximo por segundo (FEV_1) y de la relación FEV_1/VC
Descenso progresivo de la PaO_2 arterial (0,42 mm Hg/año), más acusado en supino
Disminución progresiva de la capacidad de difusión

APARATO DIGESTIVO
Pérdida progresiva en la función motora del estómago (vaciamiento más lento, tendencia al reflujo)
Pérdidas en la función motora intestinal (tendencia al estreñimiento)
Disminución de la secreción gástrica
Limitaciones frecuentes y variables en la capacidad para la absorción de diversas sustancias
Limitación funcional de la microbiota intestinal

SISTEMA NERVIOSO
Pérdidas en los sistemas de neurotransmisión (dopaminérgico, neuroadrenérgico, serotoninérgico, acetilcolínico y aminérgico)
Pérdida en la sensibilidad vibratoria, discriminativa y táctil
Pérdida en la capacidad de coordinación y de control muscular
Pérdida en la memoria reciente, en la capacidad de aprendizaje y en la «inteligencia fluida»
Reducción en la cuantía e intensidad del sueño y aumento en los despertares nocturnos
Pérdida en la adaptabilidad al medio

SISTEMA NEFROUROLÓGICO
Reducción del flujo renal (10% por década)
Aumento de la fracción de filtración
Disminución progresiva de la cuantía del filtrado y del aclaramiento de creatinina
Disminución en la capacidad para concentrar y, posteriormente, diluir orina
Aumento en el umbral de reabsorción de glucosa
Disminución en la capacidad para reabsorber sodio
Pérdida en la capacidad funcional de la vejiga
Pérdida de la actividad secretora del epitelio prostático

APARATO GENITAL
Pérdida de la capacidad reproductora (absoluta en la mujer tras la menopausia y progresiva en el varón)
Limitación progresiva en el varón de la capacidad de erección y de eyaculación, con aumento del período refractario tras la actividad sexual
Mantenimiento de la libido en ambos sexos, con modificaciones en su forma de expresión

SISTEMA ENDOCRINO
Cambios de comportamiento y respuesta de la ADH (la hiponatremia es frecuente en el anciano)
Aumento en la producción de FSH y LH por reducción en la producción y secreción de hormonas sexuales
Modificaciones en el comportamiento de GH y prolactina
Menor producción y eliminación de T_3 y T_4, manteniéndose sus concentraciones séricas sin cambios
Menor producción y eliminación de cortisol, manteniéndose sus valores séricos
Menor producción de aldosterona y de renina
Aumento de la resistencia periférica a la insulina
Aumento de los niveles de los péptidos natriuréticos
Menores niveles de vitamina D
Menor producción de eritropoyetina
Hormonas gastrointestinales: mayor actividad de glucagón, CCK y leptina. Menores niveles de gastrina y de grelina

SISTEMA HEMATOLÓGICO
Discreto descenso en la actividad hematopoyética
Menor capacidad bactericida de los neutrófilos
Moderados cambios cualitativos en la función linfocitaria
Pérdidas en la hemostasia primaria por aumento de la fragilidad capilar

SISTEMA OSTEOARTICULAR
Disminución en las propiedades elásticas del cartílago articular
Disminución de la capacidad del cartílago para soportar sobrepeso sin presentar fisuras y erosiones
Limitación de la capacidad funcional de los tendones

PIEL
Menor protección ante las agresiones (sol o microorganismos)
Mayor facilidad para las heridas ante pequeños traumatismos

correlación con el progresivo declive de la síntesis proteica y de su sensibilidad a hormonas, mediadores y otros factores.

Numerosas teorías pretenden explicar el porqué del proceso de envejecer. Todas tienen cierta base pero ninguna reúne la suficiente para ofrecer por sí sola una explicación unitaria y satisfactoria. Las teorías se suelen agrupar en bloques. Una clasificación es la que las divide en estocásticas y no estocásticas. Según las primeras, los procesos que determinan el envejecimiento ocurren de modo aleatorio y se acumulan en el tiempo como consecuencia de las «agresiones» del medio ambiente hasta alcanzar un nivel incompatible con la vida. Para las segundas, el proceso de envejecer se establece de acuerdo con normas predeterminadas.

Teoría de los radicales libres o de la peroxidación

Enunciada en 1956 por Harman, propugna que los radicales libres que se forman durante el proceso oxidativo del metabolismo normal reaccionan con los componentes celulares para originar la muerte de células vitales y, finalmente, el envejecimiento y muerte del organismo. Los radicales libres son muy reactivos, lo que los convierte a su vez en fuente de nuevos radicales, y da lugar a una cadena que conduce al consumo de muchas moléculas estables.

Todas las células del organismo son susceptibles de sufrir este proceso. Las alteraciones que pueden producirse son resumidas por Hayflick en: a) oxidación acumulativa de colágeno, elastina y DNA; b) rotura de las cadenas de mucopolisacáridos a través de una degradación oxidativa; c) acumulación de sustancias metabólicamente inertes; d) cambios en las características de la membrana, las mitocondrias y los lisosomas, y e) fibrosis de arteriolas y capilares secundaria a lesiones originadas por productos resultantes de la peroxidación del suero y de los componentes de la pared vascular. Estudios con agentes antioxidantes (superóxido dismutasa, α-tocoferol, vitamina E, etc.) en modelos animales elementales han permitido en algún caso prolongar la extensión de vida máxima conocida de la especie correspondiente, algo que no se ha logrado en la especie humana.

Teoría de los enlaces cruzados

Tiene su fundamento en los cambios moleculares que se producen con la edad, en los espacios intra- y extracelular, y que afectan a la información contenida en el DNA y en el RNA. Con la edad se

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

produce una mayor frecuencia de «enlaces covalentes» o mediante bandas de hidrógeno entre macromoléculas, fenómenos que, si bien inicialmente pueden ser reversibles, a la larga determinan una secuencia de agregación e inmovilización, que convierten a estas moléculas en inertes o malfuncionantes.
Según esta teoría, la alteración originada en el DNA daría lugar a una mutación en la célula y, posteriormente, a su muerte. Esta teoría tiene a su favor que parte de un fenómeno que ocurre realmente, tiene una cierta base fisiológica y es aplicable potencialmente a todos los tejidos. En su contra está el hecho de que buena parte de las moléculas a las que afecta corresponden a células que pueden ser renovadas; además, no se ha demostrado que se trate de una situación cuya extensión sea suficiente como para producir el envejecimiento biológico universal que se le quiere atribuir.

Teoría del error catastrófico

Es un buen ejemplo de teoría estocástica. Plantea que, con el paso del tiempo, se producen diversos errores en la síntesis proteica que acaban por trastornar la función celular y determinan cambios en ella que facilitarían su envejecimiento y, finalmente, la muerte de la célula. Tiene el inconveniente de que, tanto en modelos animales como en humanos, al menos en muchas ocasiones no se encuentra este tipo de errores en el anciano.

Teoría inmunológica

Con el envejecimiento se produce un declive importante del sistema inmunológico. Los cambios más conocidos son: a) pérdidas cualitativas de los linfocitos CD4 cooperadores, probable mayor actividad de los CD8 supresores y menor actividad de los CD8 citotóxicos; b) menor capacidad de los linfocitos B para producir anticuerpos y, en general, para responder a los antígenos externos; c) pérdida progresiva de respuesta en las pruebas de hipersensibilidad retardada; d) aumento en la producción de autoanticuerpos (microsómicos, antitiroglobulina, células parietales, músculo liso, etc.); e) aumento en la producción de inmunocomplejos circulantes; f) pérdida de la capacidad de reduplicación ante la estimulación con mitógenos (fitohemaglutinina o concanavalina A), y g) menor capacidad de las células T para producir factor de crecimiento.
Estos cambios determinan pérdidas en la capacidad de defensa del organismo y limitan su capacidad para discernir entre lo que le es propio y ajeno. Este aspecto facilita la aparición de un mayor número de enfermedades de tipo autoinmune, infeccioso y tumoral. Como aspecto crítico cabe señalar que esta teoría es incapaz de explicar todos los cambios asociados al proceso de envejecer. Además, el sistema inmunitario no es totalmente autónomo, sino que está sometido a otros tipos de regulación superior (genético, hormonal, etc.). Por último, la terapia sustitutiva no ha logrado, ni siquiera en los modelos animales más simples, una respuesta suficientemente satisfactoria en cuanto a enlentecer el proceso de envejecimiento.

Teoría neuroendocrina

Tiene una fundamentación análoga a la inmunológica. La principal causa de envejecimiento sería el deterioro en los mecanismos superiores de regulación neuroendocrina. Su fundamento se basa en la pérdida objetiva de células nerviosas y, en algunos casos, en la pérdida de la capacidad funcional en el mecanismo endocrino regulador. El fallo principal reside en la falta de universalidad cuando se propone como una teoría unitaria.

Teoría de la acumulación de productos de desecho

Se basa en la observación de que la mayor parte de las células en animales de edad avanzada contienen un número elevado de cuerpos de inclusión. Son productos de degradación metabólica que actúan como agentes patógenos para la propia célula, alteran su metabolismo y aceleran su destrucción. Las más comunes de estas sustancias son la lipofuscina y la resultante de la degeneración basófila. No parece que ni ellas ni ningún otro cuerpo de inclusión desempeñen funciones activas en el proceso de envejecer. La presencia de lipofuscina se interpreta como resultado de reacciones oxidativas, incrementada en los casos de déficit de vitamina E, y como un mero marcador indirecto de envejecimiento.

Teoría del acortamiento del telómero

Se basa en la pérdida progresiva de secuencias teloméricas en las partes distales del cromosoma que tiene lugar a lo largo del tiempo. Es un fenómeno que se ha observado en sujetos con progeria, una forma patológica de envejecimiento acelerado. Los intentos para impedir este acortamiento telomérico han tenido hasta ahora poco éxito.

Teorías basadas en mecanismos genéticos

Constituyen el prototipo de las teorías no estocásticas. Entre ellas cabe incluir las hipótesis de la programación genética, la mutación somática y el error genético. Todas parten del supuesto de que la longevidad de una determinada especie y de sus individuos está predeterminada en parte por mecanismos genéticos. A su favor juega una cierta correlación en cuanto a la longevidad que se observa entre individuos de la misma familia o la longevidad equivalente descrita en gemelos univitelinos. El individuo nacería con una secuencia de envejecimiento escrita (programada) en su genoma que le adjudicaría una máxima extensión de vida. Las circunstancias ambientales y la patología acumulada limitarían en mayor o menor medida esa programación.
Para otros autores, el acúmulo de un nivel significativo de mutaciones en las células es la responsable de las pérdidas fisiológicas características del hecho de envejecer. Esta teoría tuvo un gran predicamento en los veinte años siguientes a la Segunda Guerra Mundial, siguiendo la idea de que las radiaciones ambientales podían originar alteraciones genéticas en la célula hasta el punto de alcanzar un nivel crítico que determinaría su muerte. Para los que hablan de «error genético», estas mutaciones se derivarían de la pérdida de una secuencia de DNA.
En su conjunto, cabe considerar que ninguna de las teorías enunciadas basta por sí sola para explicar el hecho de envejecer. Parece bastante probable que los mecanismos genéticos y las pérdidas inmunológicas, o la producción de radicales libres o de enlaces covalentes, contribuyen en cierta manera a explicar los fenómenos que hoy se conocen e interpretan como constitutivos del proceso de envejecer. En todo caso, la cuestión sigue abierta y así se mantendrá previsiblemente durante mucho tiempo.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cruz-Jentoft AJ, Franco A, Sommer P, Baeyens JP, Jankowska E, Maggi A, et al. Silver Paper: the future of health promotions and preventive actions, basic research, and clinical aspects of age-related disease. A report of the European Summit on age-related diseases. Aging Clin Exp Res 2009;21:376-85.

Fillit HM, Rockwood K, Woodhouse K, eds. Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.

IMSERSO. Libro blanco del envejecimiento activo. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2011.

Mathers CD, Stevens GA, Boerma T, White RA, Tobias M. Causes of international increases in older age life expectancy. Lancet 2015;385:540-8.

Ribera Casado JM. Los tiempos de la geriatría (cien años de compromiso con la salud del mayor). Madrid: Senda Editorial; 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ASPECTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS. FRAGILIDAD Y VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL

Capítulo 155

R. Miralles Basseda

Las personas ancianas presentan algunas características propias que les confieren un modo diferente de enfermar. Esto se produce por la conjunción de los cambios fisiológicos propios del envejecimiento y los efectos de las enfermedades que puedan aparecer. Este hecho da lugar a una diferente presentación de las enfermedades (presentación atípica), a una respuesta al tratamiento distinta (tendencia a la cronicidad) y a una repercusión de la enfermedad sobre la función física, mental y social (dependencia, problemática social).

ASPECTOS DIAGNÓSTICOS

PRESENTACIÓN ATÍPICA DE LAS ENFERMEDADES

Debido a los cambios sufridos por el envejecimiento, las enfermedades se asientan sobre un organismo que tiene diferencias morfológicas y funcionales; por ello, los síntomas y signos clásicos pueden presentarse de forma atípica. Por ejemplo, el dolor en punta de costado típico de una neumonía podría mostrar unas características diferentes, o bien estar ausente, si el tórax sobre el que se asienta está previamente deformado por una cifoescoliosis. En otro ejemplo, la disminución del número de glándulas sudoríparas y la pérdida de grasa en las axilas provocan unos cambios anatómicos, propios del envejecimiento, que hacen que la determinación de la temperatura en el hueco axilar sea más insegura e irregular.

Asimismo, el deterioro de los mecanismos de defensa y la menor capacidad de reserva y de adaptación frente a la agresión que supone la enfermedad pueden hacer que la respuesta febril y la respuesta inflamatoria local disminuyan, hasta pasar desapercibidas. Este hecho justifica que, en muchos procesos, predominen los síntomas generales e inespecíficos sobre los síntomas típicos y locales del órgano afectado (p. ej., infección que puede cursar con deterioro psicofísico general pero sin fiebre, o proceso agudo intraabdominal con gran afección general y cuyo dolor abdominal pueda pasar inadvertido).

Otra característica propia del paciente anciano es la facilidad con que las enfermedades muestran tendencia a la discapacidad, hasta hacer frecuente la aparición de dependencia para las actividades de la vida diaria (AVD). Esta dependencia no suele estar en consonancia con la gravedad del proceso, sino que es un signo de vulnerabilidad del anciano, a modo de un reflejo de su baja reserva funcional ante el estrés de la enfermedad (una idea que se corresponde con el concepto de fragilidad que se desarrollará más adelante en este capítulo). También existe mayor facilidad para la aparición de alteración en el estado mental y de confusión, en el contexto de muchas enfermedades agudas.

Otra situación frecuente en geriatría se da cuando una enfermedad que afecta a un órgano (pulmón, corazón, riñón, etc.) se manifiesta como un deterioro general del paciente. Este fenómeno se conoce como *fallo orgánico a distancia* y puede dar lugar a presentaciones funcionales en forma de síndromes geriátricos (inestabilidad y caídas, confusión mental, deterioro psicofísico progresivo o reciente, disminución de actividad y de la movilidad, rechazo de la ingesta y desnutrición).

De acuerdo con algunos estudios, en los pacientes geriátricos el modelo clásico de presentación de las enfermedades, que consiste en que una enfermedad provoca un síntoma principal (p. ej., angina de pecho provoca dolor precordial), sólo se presenta en un 40% de los casos.

Se han descrito diversos modelos de presentación atípica de las enfermedades en ancianos:

- *Modelo sinérgico.* Mezcla de síntomas y signos de dos o más enfermedades, cuyo efecto causante de discapacidad es superior a la suma de los efectos por separado de cada una de ellas (p. ej., mayor disminución de la movilidad si se suma una artrosis de cadera y una disnea por insuficiencia cardíaca).
- *Modelo de falsa atribución.* Los síntomas y signos de una enfermedad oculta o desconocida son atribuidos falsamente a los de otra enfermedad crónica ya conocida (p. ej., atribuir el deterioro de un anciano a la progresión de una demencia ya conocida y no detectar a tiempo los síntomas de una anemia ferropénica por una posible neoplasia oculta).
- *Modelo facilitador.* Los síntomas de una enfermedad crónica ya conocidos se utilizan para entrar en contacto con el sistema sanitario, con la finalidad de obtener algún beneficio o de resolver otro problema no reconocido (p. ej., reclamar atención o exigir un ingreso hospitalario por síntomas de dolor crónico osteoarticular, cuando en realidad existe un trastorno de conducta por una demencia que desborda a la familia).
- *Modelo de causas encadenadas.* Una enfermedad (o sus complicaciones) desencadena la aparición de otra, que a su vez provoca una tercera. Asimismo, es posible que la segunda o tercera enfermedad desencadenada (o sus complicaciones) empeore las anteriores o retrase su curación (p. ej., una neumonía puede desencadenar un síndrome confusional, el cual puede provocar disminución de la movilidad con aparición de úlceras por presión y reducción de la ingesta con deshidratación y desnutrición: la deshidratación puede empeorar aún más la confusión, y la desnutrición puede retrasar la curación de las úlceras).
- *Modelo del acontecimiento desenmascarante.* Una enfermedad crónica compensada y que ha pasado desapercibida (o no diagnosticada) hasta el momento se descompensa y se manifiesta a partir de algún acontecimiento que actúa como desenmascarante (p. ej., un hipotiroidismo larvado u oculto puede manifestarse a partir de una intervención quirúrgica u otro proceso agudo intercurrente).

COMORBILIDAD

La coexistencia de varias enfermedades simultáneas (comorbilidad o pluripatología) es frecuente en geriatría y en ocasiones hace que síntomas y signos de distintas enfermedades se mezclen para generar falsas atribuciones (de un síntoma o signo de una enfermedad a otra), o bien que un síntoma de un proceso determinado (o su tratamiento) enmascare u oculte el síntoma de otra enfermedad. Por ejemplo, la ausencia de disnea de esfuerzo en un anciano con insuficiencia cardíaca podría estar enmascarada, o minimizada, si existe además una poliartrosis grave que reduzca su capacidad de moverse, con lo cual nunca llegará a hacer el esfuerzo necesario para que su disnea llegue a manifestarse como un síntoma típico. Otro ejemplo sería el de un anciano con diabetes, cuya neuropatía autonómica enmascara el dolor de un infarto de miocardio (infarto silente). También podría suceder que, en ancianos con comorbilidad, el tratamiento crónico con paracetamol, antiinflamatorios o glucocorticoides necesarios para tratar una enfermedad enmascare la aparición de fiebre y dolor de un proceso infeccioso agudo intercurrente.

DIFICULTADES EN LA ANAMNESIS E HISTORIA CLÍNICA

Con frecuencia surgen dificultades para obtener información durante la realización de la historia clínica, ya sea por problemas de comunicación relacionados con un posible deterioro sensorial (vista y oído) o por la presencia de una demencia o una depresión que dificultan la anamnesis adecuada. En otras ocasiones existen actitudes y prejuicios entre los profesionales, los cuidadores o las propias personas ancianas, que tienen tendencia a minimizar algunos síntomas y los aceptan

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

como normales al atribuirlos al envejecimiento (menor percepción de enfermedad).
También puede darse el fenómeno contrario, cuando una persona exagera los síntomas del envejecimiento para generar la sospecha de una supuesta enfermedad oculta que es inexistente. Como ejemplo de estas actitudes cabe citar la somnolencia y la apatía causadas por un hipotiroidismo oculto o una depresión, que podrían atribuirse falsamente al envejecimiento, o la fatiga y la disminución de actividades propias de una edad avanzada, que a veces se interpretan como manifestación de una enfermedad oculta y propician exploraciones complementarias sin resultados concluyentes.
Por su propia naturaleza y biografía, las personas mayores acumulan más antecedentes que los adultos jóvenes. Este hecho, unido a la accesibilidad al sistema sanitario en los países occidentales (facilidad para acceder a exploraciones complementarias y a tratamientos) y a la informatización de la historia clínica (creciente disponibilidad de la información), conduce a que, con frecuencia, el médico deba enfrentarse a un cúmulo de información que requiere tiempo y paciencia para ser revisada y contrastada; ello obliga a menudo a realizar varias visitas para conocer a fondo la historia clínica detallada del anciano.
En el cuadro 155-1 se muestra una lista de características y recomendaciones que deben tenerse en cuenta en la historia clínica en los pacientes ancianos. Durante la historia clínica, puede aprovecharse algún momento, ya sea en las primeras visitas o en las posteriores, para valorar algunos aspectos bioéticos relacionados con las expectativas y deseos del paciente (o su familia) acerca del proceso de diagnóstico y tratamiento de su enfermedad, y también ante la posible toma de decisiones difíciles al final de la vida (voluntades anticipadas, prolongación artificial de la vida, etc.).

DIFICULTADES EN LA EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física en el paciente anciano puede resultar dificultosa. Los problemas de movilidad hacen dicha exploración más lenta y laboriosa y obligan a disponer de más tiempo para su realización, siempre con una actitud de comprensión y paciencia. La exploración física debe abordarse con calma, sin incurrir en el error de proceder de forma rutinaria y superficial. Para el registro de constantes ha de tenerse en cuenta que la toma de la temperatura axilar resulta irregular en pacientes geriátricos muy deteriorados; la temperatura rectal es más segura. Se recomienda tomar la presión arterial en decúbito y tras un minuto de bipedestación, para evaluar la posible existencia de hipotensión ortostática. Finalmente, es fundamental registrar el peso y la talla para la evaluación y el seguimiento del estado nutricional.
En la interpretación de los hallazgos y signos clínicos interfieren los cambios propios del envejecimiento. Algunos de estos hallazgos, como el pliegue cutáneo en casos de deshidratación o la auscultación de estertores crepitantes pulmonares en ancianos encamados, pierden significado clínico, por lo que a veces tiene más valor saber si un signo es de aparición reciente, más que constatar su presencia.

DIFICULTADES EN LA OBTENCIÓN E INTERPRETACIÓN DE EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Los resultados de las exploraciones complementarias en los pacientes ancianos son a veces difíciles de interpretar, lo que hace necesario diferenciar entre los hallazgos propios del envejecimiento y los relacionados con la presencia de enfermedad. Sirvan de ejemplo las dificultades en la interpretación de la radiología de tórax en ancianos debilitados y encamados, cuando la realización de la misma resulta laboriosa por las condiciones precarias del enfermo (proyección inadecuada, imágenes de baja calidad). En estos casos es frecuente la presencia de imágenes confusas por superposición de otros procesos (calcificaciones, lesiones fibrosas cicatriciales antiguas, etc.).
También aparecen problemas en la obtención e interpretación de muestras para cultivo. Son conocidos los problemas que encierra la toma de muestras de esputo fiables en ancianos debilitados y escasamente colaboradores, o las que plantea la recogida de muestras de orina en las condiciones de higiene necesarias en ancianos que se encuentran en situación precaria (las muestras contaminadas son frecuentes). También debe recordarse el dudoso significado clínico de un cultivo positivo en el frotis de una úlcera por presión, que lleve a sobrevalorar el resultado microbiológico y que pudiera generar tratamientos innecesarios o cuestionables desde el punto de vista de su eficacia.
En pacientes ancianos con dependencia crónica establecida y deterioro del estado de salud, es frecuente que se planteen dudas acerca del beneficio de ciertas exploraciones complementarias en relación con las posibles complicaciones y el coste que conllevan. Otras veces, si el anciano está en su domicilio o en una residencia, la exploración necesaria obliga al traslado del paciente al hospital. Aunque, en general, en estos casos se tiende a otorgar prioridad al bienestar y el confort por encima de la necesidad rigurosa de llegar a un diagnóstico, el dilema clínico del riesgo/beneficio de determinadas exploraciones

Cuadro 155-1 Aspectos diferenciales de la anamnesis y la historia clínica en el paciente anciano. Recomendaciones generales

ACTITUD EN LA ENTREVISTA CLÍNICA
- Dirigirse al paciente y darle la oportunidad y el tiempo necesario para expresarse
- Minimizar los problemas de comunicación (situarse a su misma altura, contacto físico, preguntas sencillas, gafas y audífono si fuese necesario, etc.)
- Evitar actitudes nihilistas que lleven a una valoración superficial (atribuir erróneamente todos sus síntomas a la edad, evitar la idea de que «no se puede hacer nada», etc.)
- Evitar actitudes exageradas que lleven a considerar como anormales cambios fisiológicos propios del envejecimiento (evitar exploraciones exhaustivas e innecesarias)
- Contrastar la información obtenida con familiares y cuidadores (al mismo tiempo evitar que estos sean los únicos protagonistas de la entrevista)

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS
- Recoger resultados de análisis, radiografías y electrocardiogramas previos, así como otras exploraciones si las hubiese, con fines comparativos
- Recoger información sobre la situación previa del anciano antes del proceso actual (independencia para actividades de la vida diaria y estado mental)
- Ser riguroso en aceptar como válidos algunos diagnósticos hechos en el pasado (buscar datos y pruebas objetivas, si es posible)

ENFERMEDAD ACTUAL
- Ser consciente en la anamnesis de que pueden existir múltiples enfermedades a la vez, con la consiguiente mezcla de signos y síntomas (comorbilidad)
- Saber identificar el problema clínico principal que motiva la consulta
- Hacer constar el grado de repercusión de los síntomas y/o de los diagnósticos principales sobre la capacidad funcional (es recomendable utilizar escalas y sistemas de clasificación de severidad de las enfermedades; p. ej., clasificación de la disnea por la escala de Nueva York, clasificación de Child en las hepatopatías crónicas o simplemente describir el grado de repercusión sobre las actividades de la vida diaria, etc.)

HISTORIA DE LA MEDICACIÓN
- Pedir al anciano que traiga todos los medicamentos que toma, revisar los motivos por los que fueron prescritos y la adecuación de los mismos

INCORPORACIÓN A LA HISTORIA DE DATOS SOCIALES Y FAMILIARES
- Presencia de acontecimientos vitales que pudieran influir en la salud física y mental del anciano (viudedad reciente, ingreso en una institución, etc.)
- Identificar la figura del familiar/cuidador principal
- Evaluar la presencia de barreras arquitectónicas en domicilio (escaleras, ascensor, otras condiciones de la vivienda, etc.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

complementarias siempre es una decisión compleja en la que deben tenerse en cuenta los deseos y expectativas del paciente (o su familia) y la opinión del resto de los miembros del equipo.

ASPECTOS TERAPÉUTICOS

ENFERMEDADES CON TENDENCIA A LA CRONICIDAD Y A LA DISCAPACIDAD

Gracias a los avances de la medicina moderna en el último siglo, la mortalidad por enfermedades agudas en la etapa media de la vida adulta ha disminuido considerablemente. Por ello, las enfermedades crónicas suelen ser el problema clínico más prevalente en etapas avanzadas de la vida. Este hecho supone que, con frecuencia, el tratamiento no será curativo, sino que una vez superado el proceso agudo mostrará tendencia a la cronicidad y la discapacidad. En este sentido, los profesionales que atienden a los pacientes ancianos deben saber planificar las necesidades de atención en el futuro y en cada uno de los diferentes estadios evolutivos de la enfermedad, así como utilizar el nivel asistencial más adecuado para cada momento (hospital de agudos, cuidados intermedios de media estancia o convalecencia, cuidados de larga duración en el domicilio o en instituciones residenciales).

NECESIDAD DE INDIVIDUALIZAR EL TRATAMIENTO

En las personas de edad avanzada con buen estado de salud que mantienen su independencia y poseen una buena expectativa de vida (dentro de lo razonable para su edad), será posible aplicar sin restricciones la mayoría de los tratamientos que existan para una determinada enfermedad y los protocolos terapéuticos basados en la evidencia científica. Sin embargo, en ancianos dependientes con discapacidad crónica y deterioro progresivo de su estado de salud, que limita su expectativa de vida, es necesario individualizar las terapias. En estos casos ha de valorarse el riesgo y el beneficio de determinados tratamientos, que posiblemente no serán eficaces en un estadio evolutivo avanzado y/o podrían provocar efectos indeseables que alteren el bienestar del anciano.

Con frecuencia sucede que, en edades extremas de la vida, no existe evidencia científica suficiente sobre los beneficios de determinados tratamientos que se han mostrado válidos en otras etapas de la vida; en algunos casos, estos tratamientos podrían ser perjudiciales. A modo de ejemplo cabe considerar el elevado riesgo de hipoglucemia asociado a la insulinoterapia cuando se exige un control metabólico estricto en ancianos discapacitados con escasa expectativa de vida y en los que los beneficios de dicho control a largo plazo parecen estar cuestionados. Análogamente, cuando se aplican restricciones dietéticas para controlar una diabetes o una dislipemia en ancianos convalecientes tras un proceso agudo o en una situación clínica deteriorada y próxima al final de su vida, aumenta el riesgo de desnutrición. Otras necesidades de individualización de las terapias se plantean cuando se decide aplicar ciertos tratamientos en entornos no habituales para respetar los deseos y expectativas del anciano y/o su familia (p. ej., antibióticos orales por una neumonía en un anciano discapacitado que desea permanecer en su domicilio o en su residencia habitual).

William Osler señaló que «es más importante el paciente que tiene una enfermedad que la enfermedad que tiene el paciente». Esta afirmación sugiere otorgar mayor prioridad a las condiciones en que está el enfermo que a la aplicación de los métodos diagnósticos y terapéuticos habituales. En otras palabras, el conocimiento de la situación basal del anciano, sus deseos y sus expectativas, puede ser más valioso para la toma de decisiones clínicas que los conocimientos derivados de la evidencia científica y de la práctica clínica habitual.

Recientemente, en este mismo sentido se ha pronosticado «el final de la era de las enfermedades», al sugerir que los tratamientos basados sólo en conseguir la curación de la enfermedad y los avances tecnológicos dirigidos a preservar el funcionamiento de los órganos enfermos no siempre se acompañan de mejoría en el funcionamiento psíquico y físico global del paciente. Según esta perspectiva, se debería dejar paso a un modelo de atención integral, individualizado y centrado en la persona, con objetivos hechos a la medida atendiendo a sus deseos y preocupaciones (idea de medicina basada en la persona, en contraste con la idea de medicina basada en la evidencia).

RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE ANCIANO Y EQUIPO INTERDISCIPLINAR

Debido a la tendencia a la cronicidad de muchas enfermedades frecuentes en la tercera edad, la relación médico-enfermo adquiere una especial relevancia, ya que los profesionales de la salud atenderán a estos pacientes a largo plazo. Además del tratamiento para la enfermedad se han de proporcionar todos los medios de soporte necesarios también para el confort y el bienestar del paciente. Asimismo, la cronicidad de los procesos favorece que esta relación sea duradera en el tiempo y deba compatibilizarse con el resto de los especialistas que intervienen.

Por otra parte, el anciano con discapacidad crónica suele ser atendido por un equipo de profesionales en el que el médico es uno más y debe compartir su responsabilidad con otros participantes (enfermería, trabajador social, fisioterapeuta, otros especialistas, etc.). Es fundamental mantener una actitud de respeto hacia el trabajo de los demás para compartir objetivos comunes y evitar informaciones contradictorias.

IMPORTANCIA DEL ENTORNO SOCIAL Y FAMILIAR EN EL TRATAMIENTO

Las enfermedades en los ancianos suelen tener más repercusión en su entorno familiar y social debido a la facilidad con que, durante su evolución, aparece dependencia y/o confusión mental. La elevada frecuencia de síntomas inespecíficos y presentaciones atípicas en estos pacientes lleva a que la enfermedad parezca menos evidente, y a una sobrestimación de la problemática sociofamiliar. En estas circunstancias, no es infrecuente que estos pacientes sean calificados peyorativamente de «problema social». El abuso de esta terminología genera actitudes negativas en algunos profesionales y lleva a minimizar el problema de salud y a cometer errores de diagnóstico y de tratamiento. Según algunos estudios, hasta el 35% de los pacientes ancianos que en un servicio de urgencias habían sido catalogados de «problema social» tenían problemas clínicos de presentación atípica que acabarían por requerir su ingreso hospitalario.

En 1977, Engel utilizó el término *modelo biopsicosocial* para sugerir la idea de que lo social y lo mental *(psique)* influyen en la evolución de los fenómenos biológicos. Diversos estudios han demostrado que los ancianos con mejor soporte social (mayor número de personas que conviven en una misma familia, número superior de contactos sociales, percepción de sentirse bien atendido y capacidad de confiar sus problemas a alguien) tienen una tasa menor de complicaciones, una mayor probabilidad de recuperación y una mejor supervivencia.

UTILIZACIÓN DE FÁRMACOS EN PACIENTES GERIÁTRICOS

Debido a la comorbilidad, la polimedicación es una cuestión de interés en pacientes de edad avanzada. En la mayoría de los estudios, la media del número de fármacos al día que toman los ancianos que viven en la comunidad se sitúa en torno a cinco. Esta cifra aumenta en la población anciana institucionalizada, en la que se ha descrito un promedio de seis a ocho fármacos al día. Asimismo, los cambios fisiológicos asociados a la edad avanzada y la existencia de algunas enfermedades crónicas (insuficiencia renal o hepática), junto con estados como la desnutrición, modifican el comportamiento cinético de los fármacos (farmacocinética) y favorecen la aparición de efectos tóxicos, interacciones medicamentosas y reacciones adversas. Estas últimas pueden tener una forma de presentación atípica o inespecífica, como anorexia, rechazo de la ingesta, deterioro psicofísico, caídas o confusión, formas que se asemejan a los síntomas y signos de enfermedades crónicas y pueden generar confusión acerca de la verdadera etiología de los síntomas. Por ello, algunos autores consideran la «polifarmacia» como un síndrome geriátrico más que ha de evaluarse y

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

tratarse como tal. Asimismo, la polifarmacia puede ser causa de errores en la medicación y de incumplimiento terapéutico, así como generar un aumento del riesgo de hospitalización y un mayor gasto sanitario. Otro problema frecuente es el llamado *efecto «dominó»* o *prescripción en cascada,* por el cual un efecto secundario de un fármaco es tratado con la administración de otro, que a su vez puede presentar nuevos efectos, y así sucesivamente.

Aparte del número de fármacos, otro aspecto importante que ha de evaluarse es la adecuación de la prescripción a las circunstancias del paciente. Se considera inadecuada la prescripción de fármacos de baja utilidad terapéutica, las indicaciones mal definidas, las duplicidades, la perpetuación en el tiempo sin un motivo justificable y la administración de fármacos que podrían ser sustituidos por otros parecidos de mejor perfil terapéutico. En el cuadro 155-2 se muestra una serie de recomendaciones para el uso de medicamentos en pacientes ancianos. Por otra parte, existen listados de criterios consensuados para detectar prescripciones inadecuadas y evitar errores por omisión de posibles tratamientos beneficiosos en pacientes ancianos. Son los llamados *criterios STOPP* (acrónimo de *Screening Tool of Older Person's Prescriptions*) y *criterios START* (acrónimo de *Screening Tool to Alert Doctors to the Right Treatment;* versión en castellano de E. Delgado, 2015).

Cuadro 155-2 Recomendaciones para el uso de fármacos en el paciente anciano

- Antes de prescribir un fármaco, valorar si hay opciones no farmacológicas para mejorar el problema (reposo, movilizaciones o fisioterapia en problemas musculoesqueléticos, medidas físicas antitérmicas, vendajes compresivos y/o medidas posturales en casos de edemas, terapias de conducta y modificaciones del entorno en casos de síntomas conductuales, infusiones calientes relajantes, etc.)
- Tratar solamente aquellos síntomas o problemas que puedan suponer una amenaza potencial para la vida del anciano, para su nivel de independencia o para su confort
- Establecer los balances coste/beneficio y riesgo/beneficio
- Cuando se inicie un tratamiento con un fármaco, debe haber un diagnóstico preciso, un objetivo terapéutico bien definido y un seguimiento bien organizado
- Iniciar a dosis bajas e incrementar de forma progresiva y lenta hasta alcanzar la eficacia terapéutica, con los mínimos efectos indeseables posibles *(start low and go slow)*
- Antes de introducir un nuevo fármaco, valorar si es posible retirar algún otro, intentar siempre que el paciente tome el menor número de fármacos posibles
- Prescribir pautas más simples, siempre que sea posible, para facilitar el cumplimiento
- Priorizar cuando sea posible la vía oral sobre la parenteral
- Ajustar las dosis más adecuadas, evitar fármacos de vida media larga (excepto cuando sean una ventaja), los que presentan riesgo de acumulación y los que tienen efectos sobre el sistema nervioso central
- Registrar en la historia los fármacos prescritos, el tiempo y duración de la prescripción
- Revisar periódicamente toda la medicación, evitar duplicidades de fármacos del mismo grupo farmacológico (o para los mismos síntomas), evitar medicamentos de eficacia dudosa y evitar prescripciones por problemas mal definidos
- Recordar que la edad no es una contraindicación absoluta en el caso de un tratamiento potencialmente beneficioso
- Implicar y corresponsabilizar al paciente en el proceso de la toma de decisión de los tratamientos e informar al paciente (y al cuidador) de los posibles efectos indeseables más relevantes (información ajustada y no alarmante)
- Dar al paciente instrucciones precisas sobre los tratamientos prescritos; son útiles los esquemas o listas de resumen de medicamentos para pacientes y cuidadores

NECESIDAD DE TRATAR ASPECTOS DEL ESTADO GENERAL DEL ANCIANO

En los pacientes ancianos, además del tratamiento específico de las enfermedades agudas y de otros procesos es especialmente importante llevar a cabo tratamientos dirigidos a evitar descompensaciones de otras enfermedades coexistentes (diabetes, insuficiencia cardíaca, etc.), así como evitar y prevenir la aparición de deshidratación, desnutrición o pérdida de capacidad funcional por encamamiento. En este sentido conviene saber que, en ancianos muy deteriorados, el pronóstico de algunas enfermedades agudas parece más relacionado con los cuidados generales que con el tratamiento específico de la enfermedad.

CONCEPTO DE FRAGILIDAD

Entre los cambios fisiológicos propios del envejecimiento destacan aquellos que por los órganos o sistemas a los que afectan influyen más directamente sobre el funcionamiento global de la persona anciana. La disminución de la masa y de la fuerza muscular (sarcopenia), los cambios en el sistema cardiovascular y en el aparato respiratorio que disminuyen la capacidad aeróbica y la tolerancia al ejercicio, la reducción de algunas funciones de integración neurológica (vista, laberinto y propiocepción) que producen deterioro en el equilibrio y de la marcha, y la disminución de la reserva nutricional son cambios que llevan al anciano a una situación de mayor vulnerabilidad, con una menor capacidad de respuesta ante la enfermedad y un mayor riesgo de volverse dependiente. Esta última idea es la que se expresa en el concepto de fragilidad. Según Buchner, la *fragilidad* se define como el umbral a partir del cual la pérdida de la reserva fisiológica y de la capacidad de adaptación del organismo empieza a ser insuficiente como para mantener la independencia y conlleva el riesgo de perderla. El deterioro fisiológico que conduce hacia la fragilidad como consecuencia del propio envejecimiento biológico puede ser aún más pronunciado en casos de estilos de vida poco saludables y en presencia de enfermedades crónicas.

La fragilidad tiene un componente físico que depende del sistema musculoesquelético, de los órganos del equilibrio y del aparato cardiorrespiratorio, cuyo deterioro se manifiesta con la disminución de la actividad del anciano y la aparición de dependencia (función física). También se describe un componente mental que depende del estado cognitivo y de la presencia de condicionantes psicosociales adversos (viudedad, soledad, etc.), que se manifiesta con una mayor facilidad para la aparición de confusión mental y depresión (función mental). Finalmente, existe un componente nutricional de la fragilidad favorecido por el propio envejecimiento, por la posible presencia de malos hábitos alimentarios y por la repercusión de enfermedades u otras condiciones crónicas sobre la reserva nutricional. En consecuencia, según lo expuesto, cualquier parámetro, escala o instrumento de medida que evalúe alguna de estas tres funciones (física, mental y nutricional) puede constituirse por sí mismo en una forma de medir directa o indirectamente la fragilidad.

Para evaluar la función física se han descrito las llamadas *pruebas de ejecución de actividades* (fuerza y equilibrio de extremidades inferiores [velocidad de la marcha, levantarse de una silla, equilibrio de pie] y fuerza en extremidades superiores con dinamómetro de mano), las *actividades instrumentales de la vida diaria* (índice de Lawton) y algunos instrumentos inicialmente diseñados para la *evaluación del riesgo de caídas,* como son el test de equilibrio y de la marcha de Tinetti y el *Timed Get Up & Go* (v. más adelante).

Algunos instrumentos evalúan las tres funciones (física, mental y nutricional) de una forma global (cuestionario de detección de riesgos y necesidades de Barber, *Hospital Admission Risk Profile* [HARP], un instrumento diseñado para cuantificar el riesgo de pérdida de la independencia durante un ingreso hospitalario) y la Escala Clínica de Fragilidad de Rockwood, que utiliza siete definiciones para identificar diferentes grados de fragilidad.

La fragilidad no puede asumirse como un concepto dicotómico (frágil o no frágil) sino como un proceso de deterioro continuo lineal y progresivo. En etapas iniciales puede existir una percepción subjetiva

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de declive que únicamente podría ser detectada en cuestionarios de calidad de vida. Otros autores, como Fried et al., a partir de cinco criterios clínicos objetivos y subjetivos (pérdida de peso no intencionada, debilidad muscular, baja resistencia-cansancio, lentitud de la marcha y nivel bajo de actividad física), definieron la fragilidad en su etapa clínica inicial como la existencia de tres o más de estas condiciones (la evaluación de estos criterios está ampliamente detallada en la publicación original).

Aunque el concepto de fragilidad se utiliza, en general, para describir el riesgo y el inicio de la dependencia, en etapas avanzadas la fragilidad se manifiesta a través del deterioro de las tres funciones (física, mental y nutricional) en forma de síndromes geriátricos (deterioro funcional, síndrome de inmovilidad, deterioro cognitivo, confusión mental y desnutrición). Finalmente, al entender la fragilidad como un deterioro continuado, se comprende también que aquellos ancianos que ya son dependientes siguen siendo frágiles, pues siguen teniendo riesgo de empeorar y volverse aún más dependientes.

VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL

La evaluación completa de un paciente anciano enfermo debe incluir, por una parte, la valoración de la enfermedad principal y de la comorbilidad que le acompaña y, por otra, la valoración de la fragilidad (deterioro del anciano relacionado con su envejecimiento), la cual puede estar aún más deteriorada por la propia repercusión de la enfermedad y/o de su comorbilidad. Se establece entonces una compleja interrelación entre síntomas y signos de la enfermedad (o enfermedades) y las manifestaciones del deterioro de los distintos componentes de la fragilidad (función física, mental y nutricional), cuyo resultado constituye una mezcla compleja de síntomas y discapacidades con la consecuente repercusión sobre el entorno social y familiar.

En estas condiciones, el modelo clásico de atención médica, basado únicamente en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad, no suele tener éxito, ya que controla la enfermedad en su fase aguda pero no interviene directamente sobre las repercusiones que esta tiene sobre las funciones anteriormente mencionadas. Por ello, apenas influye en la discapacidad y la dependencia. Para mejorar el resultado global en salud, en estos casos es necesario evaluar las funciones perdidas y llevar a cabo tratamientos dirigidos específicamente a recuperarlas y/o conservarlas (fig. 155-1).

Figura 155-1 Valoración geriátrica integral. Incluye la valoración de las enfermedades (enfermedad principal y comorbilidades) y de las funciones física, mental, nutricional y social.

La valoración geriátrica integral es un sistema de trabajo propio de los profesionales que ejercen atención geriátrica específica y que consiste en un «proceso diagnóstico multidimensional e interdisciplinar destinado a valorar y tratar las enfermedades en los ancianos, y a evaluar y cuantificar la función física, mental, nutricional y social con la intención de elaborar un plan terapéutico y de intervención multidisciplinar con reevaluaciones a medio y largo plazo» (v. fig. 155-1). A continuación se exponen los diferentes componentes que forman parte de la valoración geriátrica.

VALORACIÓN MÉDICA: ENFERMEDAD PRINCIPAL Y COMORBILIDAD

El médico deberá cumplimentar los apartados habituales de la historia clínica y la exploración física, cuyos aspectos y características propios de la edad geriátrica se han comentado previamente en este capítulo. Habrá de identificar el diagnóstico médico principal, entendido como el problema clínico más importante que justifica la discapacidad del anciano. Además, tendrá que hacer constar los diagnósticos «secundarios», entendidos como enfermedades o problemas crónicos cuya vigilancia y control deben estar presentes en todo momento (hipertensión, diabetes, etc.). Existen algunos instrumentos que permiten medir y cuantificar la comorbilidad, para aportar información pronóstica, como son el índice de comorbilidad de Charlson y la *Cumulative Illness Rating Scale*.

Otro aspecto relevante es la valoración de la función sensorial. Los principales órganos de los sentidos que influyen en la percepción y la comunicación con el entorno son la vista y el oído (función perceptiva). La evaluación de la visión puede realizarse con ayuda de cartas oftalmológicas (Jaeger) o mediante la simple observación de la llamada *visión útil,* entendida como la mínima necesaria para mantener la independencia en las AVD. Sin embargo, sería más recomendable realizar una revisión oftalmológica para detectar enfermedades oculares potencialmente curables y/o tratables (cataratas, glaucoma, problemas de refracción, retinopatía diabética, etc.).

Por otro lado, el deterioro auditivo (hipoacusia) puede contribuir a aumentar la discapacidad al favorecer los problemas de comunicación y ser un factor predisponente a la aparición de confusión. La detección de dicho deterioro se realiza de modo sencillo mediante el test del susurro (se susurra una serie de números por detrás del paciente a una distancia de unos 60 cm del oído y se le pide que los repita) o mediante cuestionarios diseñados específicamente para evaluar la repercusión de una hipoacusia en la vida cotidiana de la persona *(Hearing Handicap Inventory for Elderly).* Se recomienda también una otoscopia simple para descartar tapón de cera u otra anomalía ótica. Finalmente, la polifarmacia y la revisión de la medicación deberán formar parte sistemática de la valoración médica, en la que es importante revisar la indicación y adecuación correctas de todos los fármacos que esté tomando el paciente. Estos aspectos se han abordado en un apartado anterior dentro del presente capítulo.

VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN FÍSICA (CAPACIDAD FUNCIONAL)

Esta parte de la valoración se centra principalmente en la evaluación del nivel de independencia para las AVD. En el ámbito de la atención geriátrica es habitual referirse a dicho nivel de independencia con el término genérico *capacidad funcional.*

Las AVD se dividen en dos grandes grupos: las seis tareas necesarias para el autocuidado, denominadas *básicas* (lavarse, vestirse, usar el inodoro, moverse, ser continente y alimentarse), y las ocho que se precisan para vivir sólo de forma independiente, o instrumentales (usar el teléfono, ir a la compra, prepararse la comida, hacer las tareas domésticas, lavar la ropa, usar el transporte público, responsabilizarse de la medicación y manejar el dinero). Las actividades instrumentales tienen un mayor grado de complejidad que las básicas.

La evaluación de estas actividades puede realizarse por simple anamnesis. No obstante, es habitual recurrir a instrumentos y escalas estandarizados, como el índice de Katz, la escala física de la Cruz Roja, el

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 155-1 Índice de Barthel (actividades básicas de la vida diaria; versión modificada por Granger, 1979)

	SIN AYUDA	CON AYUDA	NO REALIZA
Beber de un vaso	4	0	0
Comer	6	0	0
Vestirse parte superior del cuerpo	5	3	0
Vestirse parte inferior del cuerpo	7	4	0
Ponerse ortesis o prótesis	0	–2	No aplicable
Actividades de aseo	5	0	0
Lavarse o bañarse	6	0	0
Control de orina	10	5 accidentes	0
Control intestinal	10	5 accidentes	0
Sentarse/levantarse de la cama/silla	15	7	0
Utilización del WC	6	3	0
Entrar/salir de bañera o ducha	1	0	0
Caminar 50 m en llano	15	10	0
Subir/bajar tramo de escalera	10	5	0
Si no camina, impulsa silla de ruedas	5	0	No aplicable
Puntuación total (0-100)*			

*Dependencia leve (61-99), dependencia moderada (41-60), dependencia acusada (21-40), dependencia total (0-20).
Nota: Esta misma versión ha demostrado tener una buena correlación entre puntuación obtenida en el índice y el tiempo necesario de ayuda que el paciente requiere. Así, una puntuación de 61 puntos se estima que requiere unas 2 h de ayuda al día.
Tomado de Granger et al. Arch Phys Med Rehabil 1979;60:145-54.

Tabla 155-2 Índice de Lawton y Brody (actividades instrumentales de la vida diaria)

	VARONES	MUJERES
TELÉFONO		
Utiliza el teléfono por propia iniciativa, busca y marca los números	1	1
Sabe marcar números conocidos	1	1
Contesta el teléfono, pero no sabe marcar	1	1
No utiliza el teléfono en absoluto	0	0
COMPRAS		
Realiza todas las compras necesarias de manera independiente	1	1
Sabe hacer pequeñas compras solo	0	0
Ha de ir acompañado para cualquier compra	0	0
Completamente incapaz de hacer la compra	0	0
PREPARACIÓN DE COMIDA		
Organiza, prepara y sirve cualquier comida por sí solo	—	1
Prepara la comida solo si se le proporcionan los ingredientes	—	0
Prepara, calienta y sirve la comida, pero no sigue una dieta adecuada	—	0
Necesita que le preparen y le sirvan la comida	—	0
TARES DOMÉSTICAS		
Realiza las tareas de la casa por sí solo, con ayuda ocasional	—	1
Realiza tareas ligeras (fregar platos, camas, etc.)	—	1
Realiza tareas ligeras, pero no mantiene un nivel de limpieza adecuado	—	1
Necesita ayuda, pero realiza todas las tareas domésticas	—	1
No participa ni hace ninguna tarea	—	0
LAVAR LA ROPA		
Lava solo toda la ropa	—	1
Lava solo prendas pequeñas (calcetines, medias, etc.)	—	1
La ropa la tiene que lavar otra persona	—	0
TRANSPORTE		
Viaja por sí solo, utiliza transporte público/ conduce coche	1	1
Puede ir sólo en taxi, no utiliza otro transporte público	1	1
Sólo viaja en transporte público si va acompañado	1	1
Viajes limitados en taxi o coche con ayuda de otros (adaptado)	0	0
No viaja en absoluto	0	0
RESPONSABILIDAD RESPECTO A LA MEDICACIÓN		
Es capaz de tomar la medicación a la hora y en las dosis correctas solo	1	1
Toma la medicación solo si se la preparan previamente	0	0
No es capaz de tomar la medicación solo	0	0
CAPACIDAD DE UTILIZAR DINERO		
Se responsabiliza de asuntos económicos solo	1	1
Se encarga de compras diarias, pero necesita ayuda para ir al banco	1	1
Incapaz de utilizar dinero	0	0

Nota: Hay tres actividades que, en la cultura occidental, son más propias de mujeres (comida, tareas del hogar, lavar la ropa); por ello los autores de la escala admiten que en los varones estas actividades puedan suprimirse de la evaluación, de manera que existirá una puntuación total para varones y otra para mujeres (se considera anormal < 5 en varones y < 8 en mujeres).
Tomado de Lawton y Brody. Gerontologist 1969;9:179-86.

índice de Barthel para las actividades básicas y el índice de Lawton y Brody para las instrumentales (tablas 155-1 y 155-2). En este apartado pueden incluirse también instrumentos específicos para la valoración del equilibrio y la marcha (test de equilibrio y marcha de Tinetti y test de *Timed Get Up & Go*).

Existe una relación entre el deterioro de la capacidad funcional y el número de enfermedades o procesos crónicos que padece la persona anciana. En este sentido, la capacidad funcional puede considerarse un marcador fiable del estado de salud basal del anciano y es un parámetro clínico fácil de medir y con gran valor pronóstico. En enfermedades agudas, el deterioro funcional constituye una variable predictiva de mortalidad intrahospitalaria. Asimismo, el deterioro de la capacidad funcional que se establece de manera lenta y progresiva, en compañía de enfermedades crónicas evolutivas (insuficiencia cardíaca congestiva, EPOC, cirrosis hepática), sirve como un marcador predictivo de mortalidad, de fiabilidad semejante o superior a los parámetros clínicos indicadores de evolución de la enfermedad.

Se ha visto que, en los meses precedentes a la muerte en dichas enfermedades crónicas, existe de manera casi constante un deterioro en las AVD, básicas e instrumentales, lo cual se considera un indicador fiable de situación de enfermedad terminal. En otras palabras, podría decirse que, en atención geriátrica, la evaluación de la capacidad funcional representa un indicador fiable del estado de salud basal de los ancianos,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

equivalente al significado clínico que pueda tener la espirometría en neumología o la agudeza visual en oftalmología.

VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN MENTAL (COGNITIVA Y EMOCIONAL)

En el estado mental se distinguen tres grandes componentes: nivel de conciencia y alerta, función cognitiva y estado afectivo. Los dos últimos tienen el máximo interés en la valoración geriátrica. Las funciones cognitivas son propias de la corteza cerebral y se adquieren con el aprendizaje (orientación, memoria, lenguaje, cálculo, pensamiento abstracto, etc.). Para evaluar su función se usan frecuentemente sencillos instrumentos de cribado (test de Pfeiffer y *Mini-Mental State Examination* de Folstein; v. sección XII, Neurología).

La función afectiva o emocional se refiere al estado del ánimo y, en los ancianos, es especialmente importante el ánimo deprimido, por su alta prevalencia. Para detectar la depresión puede utilizarse una única pregunta de cribado: ¿se siente usted a menudo triste o deprimido? Esta pregunta ha mostrado interés como factor de selección con un buen valor predictivo negativo. Es decir, la respuesta negativa excluye la existencia de depresión; sin embargo, la positiva obliga a continuar la evaluación. La Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage en su versión de 15 preguntas, adaptada al castellano, se ha revelado como un instrumento útil en nuestro entorno para la detección de síntomas depresivos (fig. 155-2).

VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN NUTRICIONAL

La evaluación del estado nutricional constituye un indicador importante de la condición basal de salud del anciano. El objetivo principal de esta valoración será detectar desnutrición e intervenir para mejorarla, ya que esta mejoría ha mostrado un efecto positivo en la evolución de muchas enfermedades crónicas. En general, es recomendable incluir una valoración de la ingesta, de los parámetros antropométricos básicos (es decir, peso, talla, IMC) y algunos parámetros bioquímicos, como la albúmina y el colesterol total. El deterioro de la función nutricional favorece la aparición de complicaciones, confiere menor resistencia al organismo y es un factor global de mal pronóstico en el contexto de múltiples enfermedades.

Instrucciones:

Preguntar al paciente acerca de las siguientes cuestiones y escoger las respuestas más adecuadas sobre cómo se ha sentido en las últimas 2 semanas.

Marcar con un círculo la respuesta escogida y al final sumar la puntuación.

Si la *Mini-Mental State Examination*, de Folstein, es ≤ 14 puntos, la aplicación de la escala puede no ser valorable (J Am Geriatr Soc 1994;42:490).

	SÍ	NO
1. ¿Está básicamente satisfecho con su vida?	0	1
2. ¿Ha abandonado muchas de sus actividades e intereses?	1	0
3. ¿Siente que su vida está vacía?	1	0
4. ¿Se aburre a menudo?	1	0
5. ¿Está animado casi todo el tiempo?	0	1
6. ¿Tiene miedo de que le vaya a pasar algo malo?	1	0
7. ¿Está contento durante el día?	0	1
8. ¿Se siente desamparado o abandonado?	1	0
9. ¿Prefiere quedarse en casa o en la habitación en vez de salir y hacer cosas nuevas?	1	0
10. ¿Cree que tiene más problemas de memoria que la mayoría de la gente?	1	0
11. ¿Cree que es estupendo estar vivo?	0	1
12. ¿Se siente inútil tal como está ahora?	1	0
13. ¿Se siente lleno de energía?	0	1
14. ¿Cree que su situación es desesperada?	1	0
15. ¿Cree que la mayoría de la gente está mejor que usted?	1	0

Puntuación total =

Puntuación ≥ 5 indica probable depresión.
El diagnóstico se debe confirmar evaluando los criterios DSM-IV de los diferentes trastornos depresivos.

Versión validada en castellano tomada de Martí D, et al. Rev Esp Geriatr Gerontol 2000;35:7-14.

Figura 155-2 Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage (versión abreviada de 15 preguntas).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 155-3 Escala de valoración sociofamiliar de Gijón, versión abreviada (versión de Barcelona)

SITUACIÓN FAMILIAR	
Vive con pareja y/o familia sin conflicto	1
Vive con pareja de similar edad	2
Vive con pareja y/o familia y/u otros, pero no pueden o no quieren atenderlo	3
Vive solo, hijos y/o familiares próximos que no cubren todas las necesidades	4
Vive solo, familia lejana, desatendido, sin familia	5
RELACIONES Y CONTACTOS SOCIALES	
Mantiene relaciones sociales fuera del domicilio	1
Sólo se relaciona con familia/vecinos/otros, sale de casa	2
Sólo se relaciona con familia, sale de casa	3
No sale de su domicilio, recibe familia o visitas (> 1 por semana)	4
No sale del domicilio, ni recibe visitas (< 1 por semana)	5
APOYOS RED SOCIAL	
No necesita ningún apoyo	1
Recibe apoyo de la familia y/o vecinos	2
Recibe apoyo social formal suficiente (centro de día, trabajador/a familiar, vive en residencia, etc.)	3
Tiene soporte social, pero es insuficiente	4
No tiene ningún soporte social y lo necesita	5
PUNTUACIÓN	
≤ 7 situación social buena (bajo riesgo institucionalización)	
8-9 situación intermedia	
≥ 10 deterioro social severo (alto riesgo de institucionalización)	

Tomado de Miralles et al. J Am Geriatr Soc 2003;5:252-7.

VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN SOCIAL

La valoración social tiene como objetivo evaluar la posibilidad de que el anciano pueda seguir viviendo en la comunidad. Para ello es necesario valorar la figura del cuidador principal, su capacidad y su disponibilidad, y también los recursos que necesitan el cuidador y paciente para permanecer en dicho entorno. Cuando no es posible, debe evaluarse la necesidad de ingreso en una institución residencial. Dada la complejidad de los componentes de la función social, existe un menor consenso en cuanto al uso de escalas e instrumentos, aunque en nuestro medio se han utilizado escalas como la de valoración sociofamiliar de Gijón. Una versión abreviada de la misma empleada en nuestro entorno (versión de Barcelona) ha mostrado su utilidad en la predicción del destino al alta tras la hospitalización (domicilio frente a institución) (tabla 155-3).

VALORACIÓN GERIÁTRICA Y TRABAJO EN EQUIPO

Como en la valoración geriátrica es necesaria la intervención sobre múltiples áreas de la salud, para llevar a cabo un programa de valoración geriátrica se precisa la actuación de un grupo de profesionales que trabajen en equipo (enfermera, trabajador social, médico, fisioterapeuta, etc.). El modelo de trabajo más apropiado en los equipos de valoración geriátrica es el «interdisciplinar», en el que distintos profesionales se comunican entre sí e interaccionan, con una conjunción de esfuerzos individuales, para conseguir un diagnóstico multidimensional y un plan terapéutico integral.

ETAPAS DEL PROCESO DE LA VALORACIÓN Y LA INTERVENCIÓN GERIÁTRICA

Se distinguen cuatro etapas:

1. *Valoración de la situación basal,* que consiste en responder a las preguntas sobre el nivel de independencia y el estado mental del anciano y los soportes necesarios para vivir en la comunidad, con el fin de conocer el punto de partida en que se encuentra.
2. *Valoración exhaustiva,* en la que intervienen los distintos profesionales (médico, enfermera, trabajador social y otros, según el caso), realizan su valoración correspondiente, aplican escalas e instrumentos que correspondan y detectan áreas que presentan déficits o dificultades.
3. *Formulación de problemas detectados a modo de listado,* entendiendo por problema cualquier situación o condición que impide el bienestar (p. ej., síntomas y signos de enfermedades, síndromes geriátricos o necesidades básicas alteradas). Para cada problema se decidirán unos objetivos (el fin que debe conseguirse en un tiempo dado como, por ejemplo, aliviar el dolor en dos días o lograr marcha autónoma con caminador en 3 semanas).
4. *Elaboración de un listado de intervenciones y tratamientos* (plan terapéutico individualizado), que se llevará a cabo para conseguir los objetivos marcados. Al finalizar esta fase de intervención se acude de nuevo a la primera etapa y se vuelve a valorar la situación basal para analizar posibles avances favorables.

A modo de resumen, en los cuadros 155-3 y 155-4 se muestran los datos que deben recogerse en una valoración geriátrica integral, con

Cuadro 155-3 Valoración geriátrica integral. Datos que deben recogerse y propuesta de instrumentos para utilizar

DATOS BIOMÉDICOS
Diagnóstico médico principal (que justifica discapacidad)
Coexistencia de enfermedades crónicas (índice de comorbilidad Charlson)
Valoración nutricional (peso, IMC, circunferencia brazo, albúmina, colesterol)
Evaluación sensorial (vista-oído)
Valoración de la polifarmacia (adecuación de la prescripción)
Revisión sistematizada de los grandes síndromes geriátricos
Evaluación sistematizada de las 14 necesidades básicas del paciente (modelo de Virginia Henderson)
Riesgo de úlceras por presión (escala de Norton)
Diagnósticos de enfermería

DATOS FUNCIONALES
Función física
Capacidad funcional previa al ingreso (o al inicio del programa) (índice de Lawton e índice de Barthel)
Capacidad funcional al ingreso (o al inicio del programa) y al alta (índice de Barthel)
Capacidad de marcha y riesgo de caídas (test de Tinetti, test de *Timed Get Up & Go*)

Función cognitiva
Mini-Mental State Examination de Folstein, miniexamen cognitivo de Lobo, test de Pfeiffer

Función emocional
(Escala de depresión geriátrica de Yesavage de 15 preguntas)

DATOS SOCIALES
Convivencia y contactos sociales (escala sociofamiliar de Gijón abreviada)
Valoración del cuidador principal
Sistemas de apoyo requeridos para vivir en la comunidad (consumo de recursos sociales, etc.)

SECCIÓN X

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

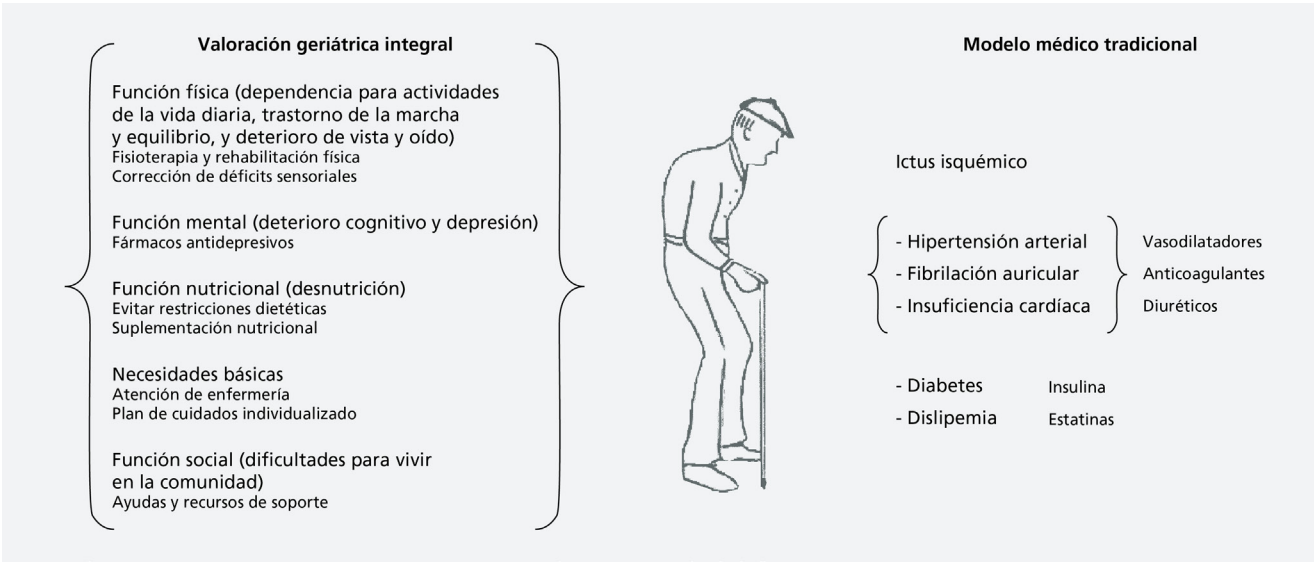


Figura 155-3 Modelo médico tradicional, con un ejemplo de diagnósticos y tratamiento *(derecha)* y modelo de valoración geriátrica integral, también con el mismo ejemplo, con sus áreas de valoración y sus propios tratamientos e intervenciones *(izquierda)*.

Cuadro 155-4 Principios generales en los que se basan los programas de valoración e intervención geriátrica integral

Evaluación geriátrica completa interdisciplinar (biomédica, necesidades de cuidados de enfermería, valoración por trabajador social) (historia clínica común)
Trabajo en equipo interdisciplinar, reuniones semanales para consensuar los objetivos y evaluar la consecución de los mismos en cada paciente
Cuidados de enfermería individualizados y programa de fisioterapia, si procede, encaminados a conseguir la máxima autonomía en las actividades de la vida diaria
Monitorización de la capacidad funcional y del estado mental (función cognitiva y estado emocional)
Detección y manejo protocolizado de los síndromes geriátricos más importantes (confusión, desnutrición, caídas, demencia, incontinencia, inmovilidad, úlceras por presión, etc.)
Adecuación del nivel de intensidad terapéutica (relación riesgo/beneficio de las intervenciones, evitar yatrogenia, respetar deseos y expectativas del paciente)
Planificación del alta encaminada al retorno al domicilio con la implicación de familiares y cuidadores, si no es posible buscar ubicación más adecuada

propuestas de instrumentos y los principios básicos generales que han aplicarse para llevar a cabo todo el proceso. En la figura 155-3 se muestra el ejemplo de un paciente anciano en el que se contrastan las diferencias entre la aplicación del modelo médico tradicional y el modelo de la valoración geriátrica integral.

VENTAJAS Y EFICACIA DE LA VALORACIÓN GERIÁTRICA

Las ventajas de los programas de valoración e intervención geriátrica han sido avaladas por la experiencia clínica de los últimos 30 años y por la evidencia científica publicada en ensayos clínicos controlados. Un metaanálisis sobre 28 ensayos clínicos reveló que los programas de valoración geriátrica se mostraron eficaces para rebajar la mortalidad, aumentar la probabilidad de vivir en domicilio (reducción del riesgo de institucionalización), reducir los reingresos hospitalarios y mejorar la función cognitiva y la capacidad funcional. En general, los programas que permiten un mayor contacto del anciano con el equipo (intervención intensa) durante más tiempo (intervención duradera) han mostrado mayor eficacia en la consecución de mejores resultados en salud.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Delgado E, Montero B, Muñoz M, Vélez-Díaz M, Lozano I, Sánchez C, Cruz-Jentoft A. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios de STOPP/START. Rev Esp Geriatr Gerontol 2015;50:89-96.

Ellis G, Whitehead MA, Robinson D, O'Neill D, Langhorne P. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2011;343(d6553).

Fried L, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol Med Sci 2001;56A:M146-56.

Fried T, Tinetti ME. The end of the disease era. Am J Med 2004;116:179-85.

Vázquez O, Miralles R, Llopis A, Robles MJ, Porta M, Gutiérrez J, Cervera AM. Deterioro psicofísico reciente en ancianos: una urgencia médica potencialmente grave Valoración y actitudes. Rev Clin Esp 2002;202:644-8.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

PROBLEMAS CLÍNICOS MÁS RELEVANTES EN EL PACIENTE GERIÁTRICO

Capítulo 156

R. Cristòfol Allué

En los últimos años hemos asistido a avances importantes en el conocimiento de la biología y los cambios asociados al proceso de envejecimiento. Se ha podido comprobar que muchos de estos cambios son, en realidad, el resultado de factores de riesgo potencialmente modificables como la alimentación, tabaco, alcohol, inactividad, utilización de fármacos y factores psicosociales.

Los trastornos más comunes a partir de los 65 años en nuestro medio son los que afectan al sistema cardiorrespiratorio, los neuropsiquiátricos, las infecciones, los procesos osteoarticulares y los metabólicos. Menos frecuentes son los trastornos que afectan al aparato digestivo, al aparato genitourinario, a los órganos de los sentidos, etc.

El envejecimiento es el resultado de la suma de dos factores principales: pérdida individualizada de la reserva funcional de cada órgano o aparato y la pérdida de los mecanismos de función de los mismos.

En el anciano, muchas veces el médico es llamado más que para atender enfermedades clásicas, para resolver «problemas concretos o quejas». Estos pueden ser causa de incapacidad y no se explican por enfermedades previamente documentadas. Surgen en un marco funcional cambiante que obliga a valorar al paciente a través de las consecuencias de la enfermedad y no sólo de las causas que la provocan. Estos problemas, de difícil inclusión en los tratados clásicos de medicina, se engloban en lo que se conoce en geriatría como *síndromes geriátricos.*

SÍNDROMES GERIÁTRICOS

Son situaciones de enfermedad expresadas por conjuntos de síntomas que: a) presentan una alta incidencia y prevalencia en la población anciana; b) suelen ser el resultado de variadas etiologías, y c) producen alteraciones significativas en la capacidad funcional.

Los más relevantes son: deterioro intelectual (demencia, delirio), incontinencia, inestabilidad-caídas, inmovilidad, malnutrición, alteraciones sensoriales (auditivas, visuales), depresión-soledad y polifarmacia (yatrogenia) (tabla 156-1). Aunque se pueden encontrar en todos los niveles asistenciales, en general son más frecuentes entre personas mayores hospitalizadas o institucionalizadas en residencias. La mayoría de los ancianos vive en la comunidad y conserva una capacidad funcional suficiente para realizar las actividades de la vida diaria, a pesar de que pueda padecer enfermedades o déficits funcionales parciales intercurrentes. El 83% de las personas mayores de 65 años que viven en la comunidad no presentan limitación en la movilidad, y el 68% de los ancianos mayores de 70 años en el ámbito comunitario piensan que su salud es buena o excelente.

Las alteraciones funcionales que pueden causar los grandes síndromes geriátricos únicamente pueden tratarse si son reconocidas. Incluso para aquellas situaciones en las que no existe un tratamiento efectivo, el uso apropiado de los diferentes dispositivos sanitarios, las modificaciones ambientales oportunas y la rehabilitación de las actividades de la vida diaria pueden mejorar el impacto sobre la capacidad funcional del individuo y retardar la discapacidad y la dependencia.

Tabla 156-1 Síndromes geriátricos en el anciano. Prevalencia

	COMUNIDAD (%)	HOSPITAL (%)	RESIDENCIA (%)
Malnutrición	16	25-75	30-55
Incontinencia urinaria	10-20	35	50
Incontinencia fecal	1	11	50
Caídas	25/año	2-26/año	52/año
Inmovilidad	3-6	33,6	65
Depresión	5-10	33	15-50
Alteraciones de la visión	40	10	35-50
Alteraciones de la audición	25-40	5	25-35
Deterioro intelectual	8-23	30-50	47-65

DELIRIO

Concepto

Es un problema psiquiátrico frecuente entre los ancianos que, en numerosas ocasiones, no es diagnosticado. El 10%-15% de los ancianos ingresados en un hospital por una enfermedad médica aguda presentan un cuadro confusional agudo. El 5%-30% adicional lo desarrollan durante su estancia hospitalaria, a menudo como consecuencia de yatrogenia. Entre los ancianos frágiles ingresados, la prevalencia de esta entidad puede superar el 50%. El delirio puede definirse como un síndrome transitorio de comienzo agudo, potencialmente reversible, que manifiesta una disfunción cerebral. La disfunción cerebral es secundaria a una enfermedad sistémica o a trastornos cerebrales primarios. Se caracteriza por síntomas de embotamiento intermitente de la conciencia, falta de atención, trastornos en el ciclo vigilia/sueño y deterioro de la memoria.

La terminología utilizada ha sido muy amplia y, con frecuencia, esta dolencia se conoce como *confusión aguda, síndrome cerebral agudo, psicosis tóxica, seudosenilidad,* etc. La clasificación actual del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) ha establecido criterios y terminologías estrictos (v. cap. 194, *Delirium*).

Aunque el delirio es una manifestación de disfunción cerebral, se desconoce su fisiopatología. En el anciano, entre los factores que pueden predisponer a su desarrollo se incluyen trastornos sensoriales, lesión cerebral, disminución de la reserva homeostática, tensiones psicosociales, presencia de enfermedades crónicas y cambios fisiológicos relacionados con la edad. Se ha postulado igualmente que el delirio puede ser el resultado de niveles plasmáticos anormalmente elevados de glucocorticoides en el hipotálamo. También se han implicado otros neurotransmisores en la etiopatogenia del delirio, como serotonina, glutamato, endorfinas, GABA y sobre todo disfunción de la actividad colinérgica y dopaminérgica.

Etiología

En la mayoría de los casos, las causas son múltiples y pueden actuar simultáneamente. No obstante, se pueden distinguir cuatro grandes grupos causales:

1. *Alteración intracraneal primaria.* Sobre todo secundaria a hematoma subdural crónico, tumores intracraneales y accidente vascular cerebral isquémico. Con mayor frecuencia se localiza en el hemisferio dominante y en el área presilviana.
2. *Enfermedades sistémicas.* En la población anciana cabe destacar: insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio, arritmias, procesos infecciosos, trastornos metabólicos, deshidratación, insuficiencia renal, impactación fecal y malnutrición.

SECCIÓN X

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

3. *Agentes tóxicos exógenos.* Posiblemente la causa más frecuente en los ancianos sea la intoxicación por fármacos, en especial los que presentan actividad anticolinérgica. Otros fármacos responsables de cuadros confusionales son: digoxina, cimetidina, ranitidina, antihipertensivos, benzodiazepinas, AINE, etc.
4. *Factores ambientales.* Los cambios de ubicación y las privaciones sensoriales pueden desencadenar confusión en el anciano.

Cuadro clínico

Suele ser de comienzo brusco, aunque también puede presentarse de forma progresiva. En este último caso, los síntomas más frecuentes son: pensamiento oscurecido, pérdida de atención, de memoria y alteración del sueño.

El síntoma característico del delirio es la falta de atención. Se han diseñado dos pruebas específicas para valorar los trastornos de la atención: repetición de números y reconocimiento de letras. En la prueba de los números se pide al paciente que repita siete números que el médico le recita. La incapacidad para repetir al menos cinco de dichos números se considera anormal. En la prueba de reconocimiento de letras se insta al paciente a que levante la mano, por ejemplo, cuando oiga la letra *a*.

Suelen observarse anomalías en la percepción con alteración en la interpretación de estímulos sensoriales, que producen ilusiones pobremente sistematizadas y de tipo persecutorio en el 50% de los pacientes, alucinaciones visuales y auditivas en el 40% e ideas paranoides, sobre todo nocturnas.

A menudo se producen alteraciones del sueño y del ritmo vigilia-sueño, con sueño nocturno acortado o fragmentado y somnolencia diurna acompañante. Dentro de las manifestaciones clínicas también se pueden observar alteraciones del lenguaje, que abarcan desde parafasias hasta un lenguaje ilógico e incoherente.

Desde la perspectiva clínica se distinguen tres variantes: a) tipo hiperactivo-hiperalerta, con el paciente inquieto y agitado, que suele diagnosticarse como demencia; b) tipo hipoactivo-hipoalerta, con el paciente letárgico y diagnóstico frecuente de depresión, y c) tipo mixto, donde el paciente exhibe un comportamiento impredecible.

La demencia, la depresión, los estados psicóticos y la ansiedad deben ser incluidos en el diagnóstico diferencial de los síntomas que se presentan como delirio. La confusión observada en los estados de demencia puede ser intermitente, pero no suele ser aguda, gradual, ni tampoco reversible. En ocasiones, la depresión y el delirio tienen formas de presentación similares, lo que dificulta la diferenciación. Los pacientes con delirio de origen orgánico tienden a presentar síntomas psicóticos fluctuantes. Por su parte, los que padecen psicosis primaria presentan alucinaciones e ilusiones fijas.

Diagnóstico

En primer lugar es necesario un alto índice de sospecha, sobre todo en los pacientes de alto riesgo. Entre estos se encuentran los ancianos en postoperatorio, con historia previa de deterioro cognitivo y privaciones sensoriales. En la evaluación del paciente es importante una historia farmacológica pormenorizada, ya que la toxicidad por fármacos representa el 30% de los casos de delirio.

Se procederá a una cuidadosa exploración clínica que debe centrarse en la obtención de los signos vitales, el estado de hidratación, la situación de la piel, la presencia de focalidad neurológica y posibles focos infecciosos. Como pruebas complementarias, en todo paciente con sospecha de delirio se deben determinar electrólitos, creatinina, función hepática, VSG y análisis de orina. Si con estas determinaciones no se llega a un diagnóstico, debe ampliarse el estudio con ECG, radiografías de tórax y abdomen, determinación de magnesio, calcio, fósforo, gasometría y osmolaridad. El EEG puede ser útil para distinguir varias causas de delirio. Cuando se observen signos claros de focalidad neurológica se realizará una TC craneal.

En la evaluación del paciente con delirium se pueden utilizar diversos instrumentos o escalas, como *Confussion Assessment Method* (CAM) o *Delirium Rating Scale* (DRS), que permiten abordar el cuadro clínico de forma sistematizada y cuantificar la respuesta al tratamiento.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son:

- *Corregir la causa subyacente.* Para que esta no se enmascare debido a la toma de algún medicamento, se suspenderán o se reducirán las dosis de fármacos sospechosos.
- *Proporcionar un ambiente tranquilo y de apoyo.* Los objetos familiares, como relojes, fotografías y calendarios, un ambiente confortable e iluminado, con personal regular y sereno inducen calma y confianza al paciente.
- *Garantizar la seguridad del paciente.* Cuando existe agitación acusada, alucinaciones, inquietud o miedo, puede ser necesaria la utilización de antipsicóticos. Al iniciar el tratamiento se comenzará con dosis bajas, que se aumentarán si no se obtienen los efectos deseados y si no desarrollan efectos tóxicos. Entre los antipsicóticos más utilizados en el anciano se encuentran la risperidona (dosis de 0,25-2 mg/día), la quetiapina (dosis de 25 a 200 mg/día) y el haloperidol (dosis de 0,5-2 mg/día). También pueden ser útiles la olanzapina y la ziprasidona. Los hipnóticos, las benzodiazepinas y los antidepresivos tricíclicos deben evitarse, ya que pueden intensificar e incluso cronificar el delirio.

DEPRESIÓN

Concepto

La prevalencia de la depresión en el anciano varía entre los diferentes estudios. Esta variabilidad se atribuye a la dificultad para reconocer la depresión en este grupo etario. De acuerdo con los criterios establecidos en la DSM-5, aproximadamente entre el 15% y el 30% de los mayores de 65 años presenta un trastorno del estado de ánimo; un 4%, criterios de depresión mayor, y el 8,5%, cuadro depresivo asociado a otras enfermedades. La prevalencia de estas entidades aumenta en pacientes hospitalizados o que viven en residencias.

Etiología

Factores biológicos, psicológicos y sociológicos pueden predisponer al desarrollo de depresión. Los cambios que ocurren como consecuencia del paso de los años en el SNC, como aumento en la actividad de la monoaminooxidasa y disminución en la concentración de neurotransmisores, sobre todo catecolaminérgicos, podrían desempeñar un papel fundamental en su desarrollo.

Las pérdidas son frecuentes en los ancianos. Las de tipo físico pueden llevar a una disminución en la capacidad de autocuidado y a privaciones sensoriales que dan como resultado pérdida de independencia y aislamiento. Las pérdidas personales, laborales, económicas y de soporte social también favorecen el desarrollo de depresión.

La existencia de pluripatología orgánica, enfermedades crónicas e invalidantes (comorbilidad) y polifarmacia son factores que pueden predisponer a la aparición de síndromes depresivos en el anciano.

Cuadro clínico

Quizá la diferencia más notable entre la depresión de los jóvenes y la de los ancianos sea la tendencia de estos últimos a negar o minimizar los síntomas. Más que quejas de infelicidad, el anciano presenta mayor tendencia a estar apático y solitario. Suele manifestar sentimientos de inutilidad, pérdida de autoestima, alteraciones perceptivas, de la memoria, trastornos del sueño, del apetito, alteraciones de la motricidad y, sobre todo, alteraciones somáticas. De forma alternativa, la depresión en los ancianos puede presentarse con ilusiones paranoides con tal intensidad que los síntomas depresivos subyacentes pasen inadvertidos. Las formas de presentación atípica de depresión más frecuentes son el alcoholismo, la presencia de dolor, la hipocondría y las seudodemencias.

Diagnóstico

El diagnóstico de depresión es básicamente clínico. Debido a la existencia de síntomas atípicos es necesario acordar unos criterios rígidos, como los que se establecen en la DSM-5. Para apoyar el diagnóstico se

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

han utilizado diversas escalas o test. Entre ellas la más usada y validada en la población anciana es la Escala de Depresión Geriátrica (GDS, del inglés *Geriatric Depression Scale*) de Yesavage et al.
Una amplia variedad de enfermedades pueden presentarse o estar acompañadas de síntomas y signos depresivos. Entre las enfermedades claramente relacionadas con la depresión destacan:

- *Cáncer.* La relación puede basarse en la existencia de metástasis cerebrales, aumento de la presión intracraneal, déficit en el sistema inmune o síndrome paraneoplásico, como ocurre en el carcinoma de páncreas.
- *Enfermedades cardiovasculares.* Los pacientes con infarto de miocardio, los que han sufrido una intervención quirúrgica del corazón o aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva pueden presentar un síndrome depresivo que con frecuencia se mantiene en el tiempo.
- *Enfermedades cerebrovasculares.* La depresión es una complicación específica del accidente vascular cerebral agudo, sobre todo del localizado en el hemisferio anterior izquierdo.
- *Enfermedad de Parkinson.* La depresión se puede observar en el 40%-70% de los pacientes, sobre todo en mujeres.
- *Enfermedad de Alzheimer.* Los síntomas depresivos suelen acompañar a las primeras fases de la enfermedad.
- *Otros trastornos.* Hipotiroidismo, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica, artritis reumatoide, etc.
- *Fármacos.* Determinados medicamentos, por sí mismos o por sus efectos secundarios, pueden agravar una depresión existente o mimetizar sus síntomas. Entre otros destacan digital, propranolol, L-DOPA, glucocorticoides, inmunodepresores, citostáticos e hidralazina.

Tratamiento

En el momento de prescribir un fármaco antidepresivo al anciano deben tenerse en cuenta los siguientes apartados: 1) manifestaciones específicas de la enfermedad; 2) presencia de enfermedades concomitantes que pueden contribuir a complicar el tratamiento; 3) polifarmacia; 4) constancia de respuesta previa a tratamientos con antidepresivos; 5) conocimiento de los mecanismos de acción y de los efectos adversos; 6) los fenómenos de toxicidad en el anciano no dependen de la dosis sino de la concentración; 7) el margen terapéutico de la concentración sérica del fármaco está mal establecido en la mayoría de antidepresivos; 8) falta información rigurosa sobre la concentración sérica óptima en mayores de 75 años, y 9) el anciano requiere entre un tercio y la mitad de dosis que los jóvenes para alcanzar el mismo efecto terapéutico.
Los fármacos más utilizados se detallan en la tabla 156-2.
Las medidas de soporte y psicoterapia, a menudo olvidadas en el arsenal terapéutico, pueden ser útiles en el tratamiento de las depresiones moderadas. No obstante, se dispone de escasa información sobre la eficacia de las diversas formas de psicoterapia en el anciano.

Tabla 156-2 Dosis de antidepresivos en ancianos

ANTIDEPRESIVO	DOSIS INICIAL (mg/día)	DOSIS DE MANTENIMIENTO (mg/día)
Fluoxetina	10	10-40
Paroxetina	10	10-40
Sertralina	25	50-200
Fluvoxamina	25	50-200
Citalopram	10	10-40
Venlafaxina	37	150-375
Duloxetina	30	30-60
Mirtazapina	15	15-30
Nortriptilina	10	50-150
Trazodona	50	50-300

Pronóstico

El tratamiento médico debe mantenerse al menos 6 meses en los pacientes especialmente vulnerables. Así, en aquellos en los que la enfermedad comienza después de los 50 años, el tratamiento se mantendrá durante largos períodos. El riesgo de suicidio aumenta con la edad. Es tres veces superior en los ancianos mayores de 75 años. Presentan un riesgo elevado los pacientes con enfermedad física grave, enfermedad mental y en situación de extrema dependencia. Los factores psicosociales, como la soledad, la pérdida de cónyuge, la jubilación y los procesos patológicos asociados, también potencian la tendencia al suicidio.

DEMENCIA

Concepto

La definición de demencia utilizada más ampliamente en la actualidad es la que establece el DSM-5, según la cual se requiere que el paciente presente deterioro de la memoria a corto y largo plazo, más una alteración, como mínimo, en alguna de las siguientes áreas: pensamiento abstracto, juicio, lenguaje, praxis, reconocimiento visual, capacidad construccional o personalidad. Estas alteraciones deben ser suficientemente graves para interferir en la actividad laboral, las actividades sociales o la vida de relación. Debe existir evidencia de etiología orgánica o de que la alteración no pueda ser atribuida a una enfermedad mental «no orgánica» como la depresión.
Los diferentes datos epidemiológicos indican que tanto la incidencia como la prevalencia de demencia guardan relación con la edad. Se puede estimar que el 6% de los individuos mayores de 65 años presenta demencia grave y que hasta en el 10%-15% es de intensidad leve o moderada. En términos generales, la prevalencia se duplica cada 5 años después de los 65 años. Así, la prevalencia para la población entre 65 y 74 años en España es del 4,2%, de los 75 a los 84 años del 12,5% y a partir de los 85 años del 29,7%.
En cuanto a la incidencia, también se registra un aumento exponencial de las cifras en función de la edad. Se llegan a alcanzar cifras de incidencia del 10% en la población mayor de 95 años. Los diferentes subtipos de demencia se distribuyen de la siguiente forma: 50%-60% por procesos neurodegenerativos, dentro de los cuales se incluyen la enfermedad de Alzheimer y la de cuerpos difusos de Lewy, 20%-25% de perfil vascular y 10%-15% de tipo mixto.

Cuadro clínico

Los diversos aspectos etiopatogénicos, hallazgos neurobiológicos, manifestaciones clínicas y métodos diagnósticos se tratan en la sección XII, Neurología. La supervivencia de los pacientes desde el comienzo de la enfermedad es variable. En su transcurso asistimos a una pérdida progresiva de la capacidad funcional y cognitiva que requieren actuaciones cambiantes y modificaciones en los soportes médicos, familiares y comunitarios.

Enfermedades intercurrentes

Los pacientes afectados por un síndrome demencial están sujetos a los avatares propios de su grupo de edad, más el riesgo adicional que surge de la presencia de una enfermedad cerebral degenerativa. En raras ocasiones mueren como consecuencia directa de su demencia. En general el fallecimiento sobreviene por enfermedades intercurrentes como neumonías aspirativas, deshidratación, malnutrición, sepsis de origen urinario, úlceras por presión o enfermedades de incidencia elevada en este grupo de edad, como cáncer o cardiopatías. Deben excluirse alteraciones metabólicas como causa de demencia.
El paciente con demencia puede sufrir alguna de las enfermedades comunes del anciano y, con frecuencia, presenta varias al mismo tiempo. Estas situaciones pueden exacerbar su deterioro cognitivo, lo que obliga a un seguimiento y una actuación terapéutica adecuados. En las últimas fases de la demencia, los pacientes se encuentran encamados, incontinentes e imposibilitados para autoalimentarse. A pesar de las dificultades inherentes a esta situación, se debe intentar una nutrición e hidratación adecuadas y movilizar al paciente encamado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

lo suficiente para evitar las úlceras por presión. En estas fases, las convulsiones y las mioclonías no son infrecuentes y deben tratarse con antiepilépticos como fenitoína, ácido valproico, gabapentina o carbamazepina.
La incontinencia urinaria está presente en el 40%-60% de los pacientes. La incontinencia fecal es común, sobre todo asociada a incontinencia urinaria. La pérdida de continencia es una causa mayor de estrés para los cuidadores y figura como dato muy determinante en la decisión de ingresar al paciente en una institución.
Es frecuente el vagabundeo. Aproximadamente el 10% de los pacientes con demencia ingresados en residencias muestran este tipo de conducta. Existen tres opciones para combatirla: medicación, sujeción y modificaciones ambientales o conductuales. Estas últimas son las que plantean menores consecuencias adversas y, por tanto, constituyen el método de elección. Pueden ser útiles varios tipos de intervención: identificar y eliminar los factores desencadenantes, retirar neurolépticos e hipnóticos sedantes (incrementan el riesgo de caídas), iniciar períodos alternantes de ejercicio y reposo y repetir al paciente instrucciones de no salir a la calle. Es aconsejable que los dementes posean una banda o placa de identificación con información sobre sus datos personales y diagnósticos.
En las fases avanzadas de la enfermedad son comunes también los trastornos nutricionales como disfagia multifactorial, apraxia de la ingesta, disminución de la sensación de hambre y/o sed, alteraciones del gusto, etc.

Tratamiento

En el tratamiento de estos pacientes se incluyen fármacos que actúan fundamentalmente sobre parámetros cognitivos como son los potenciadores de la vía colinérgica. En el grupo de los inhibidores de la acetilcolinesterasa se encuentran los siguientes fármacos: donepezilo (dosis de 5-10 mg), rivastigmina (dosis de 6-12 mg) y galantamina (dosis de 8-24 mg). Recientemente se ha incorporado al arsenal terapéutico un fármaco que actúa sobre la vía glutaminérgica como es la memantina en dosis de 20 mg/día.
Estos fármacos que actúan sobre diversos sistemas de neurotransmisión han mostrado eficacia discreta en varios dominios de la enfermedad de Alzheimer como son cognición, trastornos psicológicos y conductuales, funcionalidad, impresión del cuidador y valoración global del médico. En cualquier caso debe tenerse presente que su beneficio es, hasta el momento, únicamente sintomático. Otras opciones terapéuticas en estudio son utilización de antioxidantes (vitamina E), hipocolesterolémicos (estatinas), AINE, etc.
Los *trastornos conductuales* se definen como conductas inapropiadas, que interfieren en los cuidados o en la calidad de vida del paciente. Esta amplia definición destaca que un aspecto clave de los problemas conductuales es su efecto sobre las personas que interaccionan con el paciente. Entre los principales problemas se encuentran: agitación en el 24%-61% de los casos, conductas agresivas en el 21%, alucinaciones en el 30%-50% y alteraciones del sueño en el 50%.
Existen escalas para la valoración de los trastornos conductuales. La más utilizada es el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) de Cummings, que realiza una aproximación cuantitativa a la gravedad y frecuencia de los diversos trastornos conductuales. El tratamiento efectivo de estas conductas puede incluir farmacoterapia, psicoterapia y manipulaciones ambientales.

Farmacoterapia

Debe reducirse al mínimo la utilización de fármacos. Las consecuencias adversas de su consumo son frecuentes y pueden llevar a aumentar la discapacidad y exacerbar el sufrimiento del paciente y sus familiares.
La aproximación más prudente es evitar al máximo los fármacos y valorar otras alternativas terapéuticas no farmacológicas. Si se emplea un fármaco hay que tener en cuenta las siguientes consideraciones: a) se debe realizar una cuidadosa historia farmacológica; b) los fármacos se comenzarán a administrar a la mitad o la tercera parte de la dosis en jóvenes y se incrementarán paulatinamente; c) se utilizará la dosis mínima que produzca el efecto deseado, y en algunos casos se aceptará una respuesta parcial; d) se deben evitar los regímenes de múltiples fármacos; e) se darán las instrucciones tanto de forma verbal como escrita; f) se revisará regularmente la medicación y se retirarán los fármacos que sea posible, y g) se determinarán los niveles plasmáticos de los fármacos y de sus metabolitos.
Los medicamentos prescritos más frecuentemente para tratar los problemas conductuales son los neurolépticos, los antidepresivos y los hipnóticos sedantes.
Los neurolépticos han constituido la base fundamental del tratamiento de los problemas conductuales graves en pacientes con trastornos cognitivos. La actividad antipsicótica resulta del bloqueo dopaminérgico mesolímbico, mientras que gran parte de los efectos secundarios se deben al bloqueo de receptores dopaminérgicos nigroestriados. Entre los efectos adversos destacan: discinesia tardía, distonía aguda, parkinsonismo, acatisia, síndrome neuroléptico maligno, toxicidad anticolinérgica y cardiovascular. Ningún neuroléptico ha demostrado ser más efectivo que otro en el control de las ilusiones y alucinaciones, y la elección del fármaco dependerá de sus efectos secundarios. Los neurolépticos pueden clasificarse en dos grandes grupos: 1) clásicos, como el haloperidol y la levomepromacina, y 2) atípicos, que corresponden a un nuevo y amplio grupo de fármacos dotados de menos efectos secundarios e incluyen risperidona, olanzapina, quetiapina y ziprasidona.
Otros agentes, no neurolépticos, que pueden ser útiles en el control de la agitación incluyen: antidepresivos como trazodona, paroxetina, citalopram o buspirona, y anticonvulsivantes como carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina y ácido valproico. Recientemente se ha publicado el efecto beneficioso que sobre los trastornos conductuales pueden tener los inhibidores de la acetil-colinesterasa, como el donepezilo, la rivastigmina o la galantamina.
La depresión es frecuente en muchas formas de demencia; aparece en el 10%-40% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer de grado leve o moderado. El antidepresivo de elección será aquel que no provoque efectos adversos cardiovasculares, no produzca hipotensión ortostática, no tenga efectos anticolinérgicos y sea bien tolerado por el anciano. Los fármacos apropiados para los pacientes con depresión agitada son trazodona, citalopram, escitalopram y mirtazapina. Para los pacientes con depresión inhibida se deben utilizar inhibidores de la recaptación de serotonina como sertralina o duloxetina, o bien, aunque no sean muy recomendables, desipramina o amoxapina. La ansiedad, como síntoma acompañante, no es infrecuente en las fases iniciales de la enfermedad. Los fármacos ansiolíticos, como el oxazepam y el lorazepam, pueden emplearse también, ya que tienen una vida media corta.
El insomnio y el vagabundeo nocturno pueden tratarse con hipnóticos sedantes, aunque con gran precaución, pues con frecuencia aumentan la confusión diurna y el riesgo de caídas. Las benzodiazepinas de vida media corta, como el triazolam o el midazolam tienen utilidad durante breves períodos. Otro fármaco muy utilizado es el clometiazol.
La agresividad sexual es infrecuente; más a menudo se observa conducta sexual inapropiada como exhibicionismo, masturbaciones repetitivas, etc. Los varones sexualmente agresivos pueden ser tratados, con relativo éxito, con acetato de medroxiprogesterona o moduladores de la conducta como la carbamazepina, oxcarbazepina, pregabalina o gabapentina.

Psicoterapia

Las modalidades de psicoterapia, potencialmente útiles para su empleo en pacientes con deterioro cognitivo, incluyen psicoterapia convencional y terapias cognitivas, de realidad, de grupo, familiar, reminiscencia, directa y de apoyo. El método terapéutico se escogerá de acuerdo con el nivel intelectual, los conocimientos del psicoterapeuta y los problemas específicos que se han de tratar.
La pérdida inicial de introspección que presentan estos pacientes limita la tradicional psicoterapia psicodinámica a las fases iniciales de la enfermedad, pero durante este tiempo es posible mejorar la ansiedad, aumentar el sentido de control, dirigir los sentimientos de pudor y vergüenza, mejorar la comunicación con otros y aliviar el malestar que producen las conductas de mala adaptación.
Las terapias cognitivas dependen de la memoria y su utilidad está limitada a las fases iniciales de la enfermedad cuando persiste todavía buena parte de ella.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La psicoterapia de apoyo tiene como objetivo proporcionar guías y modular la ansiedad y la inseguridad. Puede combinarse efectivamente con la terapia de reminiscencia, usando la memoria remota más intacta para mantener una conexión con el pasado. Las fotografías, los álbumes familiares y antiguos amigos pueden considerarse instrumentos de una valiosa ayuda.
A medida que avanza la enfermedad, la terapia de la realidad se irá enfocando hacia la comida apropiada, el aseo y la conducta socializada.

Manipulaciones ambientales

El medio que rodea al paciente debe ser modificado y adaptado a las nuevas necesidades. Toda actuación ambiental debería ir dirigida a: a) favorecer la realización de actividades básicas e instrumentales de la vida diaria mediante las ayudas técnicas necesarias; b) proponer normas generales y básicas de seguridad para el paciente y para el cuidador, entre las cuales se incluyen actuaciones sobre la toma de gas, luz, escaleras, baño, objetos punzantes y oscuridad; c) establecer consejos dirigidos hacia la orientación temporoespacial del paciente, y d) ocupar el tiempo libre con actividades recreativas y terapéuticas.

Recursos comunitarios

Cuando estos pacientes se encuentran en una fase avanzada, frecuentemente requieren cambios en el soporte familiar y comunitario.

Cuidados en el hogar

El recurso comunitario más importante es el domicilio familiar y deben realizarse todos los esfuerzos para mantener al paciente en su domicilio. Aproximadamente el 80% de los cuidados al paciente con demencia son brindados en el hogar y por miembros de la familia. En la mayoría de los casos, el cuidador es el cónyuge (50%), hija o hijo, nuera o yerno. Los programas que ayudan a conseguir este objetivo incluyen soporte familiar y cuidados domiciliarios.
A medida que la enfermedad progresa, el cuidador va asumiendo diversas tareas, como comprar, adquirir la comida, conducir y escribir (actividades instrumentales de la vida diaria); cuando el deterioro es ya avanzado se incrementan los cuidados hasta la ayuda en el vestido, la comida y el aseo (actividades básicas de la vida diaria). Se precisa un amplio espectro de ayudas (enfermeras, auxiliares, voluntarios) para brindar una atención domiciliaria digna o para proporcionar un descanso al cuidador habitual.
El hogar requiere adaptaciones, cuyo principal objetivo es conseguir o facilitar las actividades de la vida diaria y crear un espacio vital seguro. A estos pacientes se les debe prohibir la conducción desde las fases iniciales. La demencia es un factor de riesgo contrastado, ya que aproximadamente el 30% de los enfermos con demencia que conducen han tenido un accidente.

Cuidados de día

Los programas de cuidados de día se ubican en la comunidad. Estos programas representan una alternativa a las residencias y retrasan la institucionalización de los ancianos que no pueden ser atendidos en el hogar a tiempo completo. Incluyen música, ejercicio, recreación y juegos. Las actividades tienen una duración de varias horas al día, 5 días a la semana, y se organizan en grupos de 10-20 pacientes. El período de asistencia a estos programas es variable y oscila entre 1 y 3 años.

Cuidados en el ámbito residencial

Las residencias constituyen un recurso integral en los cuidados continuados del paciente con demencia. En EE. UU., el 5% de la población mayor de 65 años vive en residencias, y el 40%-70% de los ancianos que viven en residencias sufren demencia. Existen pocas residencias que tengan establecidos programas específicos para residentes con demencia. Lo más frecuente es que los pacientes con trastornos cognitivos y sin ellos hagan vida común (cuadro 156-1). En la actualidad, ninguna opción de cuidados ha demostrado ser preferible a las demás. La transición del hogar a la residencia suele ser difícil para la mayoría de los pacientes. Durante las primeras semanas se incrementa la confusión y empeoran sobre todo las alteraciones conductuales. En este período de tiempo no son infrecuentes complicaciones como caídas, hiporexia, broncoaspiraciones, hiperactividad, insomnio, etc.

Cuadro 156-1 Principios del tratamiento del paciente con demencia en el ámbito institucional

Fomentar visitas de familiares y amigos
Limitar el número de médicos y enfermeras al cuidado del paciente con demencia
Explicar todas las técnicas antes de realizarlas
Fomentar en el paciente la realización por sí mismo de sus actividades
Implicarlo en la decoración de su habitación
Realizar la higiene personal sin ayuda
Utilizar calendarios para orientarlo en la realidad
Incluir alimentos familiares en la dieta
Evitar los ambientes hostiles y proteccionistas

Cuidadores

Cuando se habla de «carga» para los cuidadores se hace referencia a la magnitud con que el cuidador percibe el deterioro de su situación emocional o física, su vida social y su estado financiero como consecuencia del cuidado que presta a su familiar. Los problemas comunes de los cuidadores incluyen pérdida de los objetivos vitales, frustración, ansiedad, tristeza y culpa. El conflicto entre miembros de la familia acerca de las responsabilidades y la institucionalización en residencia son también frecuentes. Estas circunstancias generan mayor estrés y se correlacionan directamente con el grado de institucionalización.
La depresión, los síntomas de estrés psicológico, el uso de fármacos psicótropos y las enfermedades clínicas se incrementan entre los cuidadores de pacientes con demencia. Se ha observado que el 55% de los cuidadores presenta síntomas depresivos. La depresión del cuidador puede reducirse mediante la participación en grupos de soporte o de terapia, terapia individual o medicación. La terapia familiar puede ayudar a mejorar la «sensación de carga» del cuidador y su autocontrol.

ALTERACIÓN DE LA MOVILIDAD

La prevalencia y la incidencia de los problemas de movilidad aumentan en la edad avanzada. Aproximadamente el 18% de las personas mayores de 65 años presentan dificultad para movilizarse. El 50% de los mayores de 75 años tienen problemas para salir del domicilio. El 59% de los ancianos ingresados en unidades hospitalarias de agudos inician dependencia en alguna actividad de la vida diaria. Por ello, ante cualquier cuadro de deterioro físico es preceptivo proceder a una evaluación completa y urgente para determinar las causas, valorar la reversibilidad del cuadro y prevenir las complicaciones inherentes a la patología de base y sus consecuencias.

CAUSAS

Existen múltiples situaciones que predisponen al anciano a disminuir su actividad y, en muchas ocasiones, no es posible destacar una única causa. A continuación se detallan las principales:

- *Enfermedades musculoesqueléticas.* Los procesos degenerativos de las articulaciones que soportan el peso corporal, los trastornos del pie del tipo *hallux valgus* o callosidades, la osteoporosis y las fracturas son las situaciones que más predisponen a la inmovilidad.
- *Enfermedades neurológicas.* Los trastornos cerebrovasculares, la enfermedad de Parkinson y el deterioro cognitivo en sus últimas fases evolutivas favorecen la inmovilidad.
- *Enfermedades cardiorrespiratorias y vasculares.* La insuficiencia cardíaca, la cardiopatía isquémica, las alteraciones vasculares periféricas y la enfermedad respiratoria crónica en sus últimas fases restringen la actividad y favorecen el encamamiento.
- *Fármacos.* Gran variedad de fármacos, por sí mismos o por sus efectos secundarios, pueden disminuir la actividad física. Entre ellos destacan los sedantes e hipnóticos, causantes de somnolencia y trastornos de la marcha, y los antipsicóticos (sobre todo los «clásicos»: haloperidol, levomepromazina, clorpromazina), que producen efectos secundarios extrapiramidales y anticolinérgicos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

como rigidez, temblor, bradicinesia, bradipsiquia y, en algunos casos, hipotensión ortostática.
- *Factores psicológicos y ambientales.* La disminución de la movilidad es una manifestación común de la depresión. El miedo a las caídas, la presencia de alteraciones sensoriales y la existencia de un medio ambiental peligroso favorecen la inmovilidad.

COMPLICACIONES

Las consecuencias de la inmovilidad son graves y numerosas. El reposo en cama debe reservarse para las situaciones clínicas en que el riesgo asociado a mantener una actividad física sobrepasa los riesgos muy significativos de la inmovilidad.
La falta por omisión, inherente a no reconocer los problemas de movilidad como situaciones patológicas y, por tanto, potencialmente tratables, es sólo sobrepasada en frecuencia y gravedad por el «consejo» de familiares, amigos o profesionales de la salud que recomiendan, por suerte de forma cada vez menos frecuente, el reposo en cama como un plan terapéutico para los ancianos.
Las principales consecuencias de la inmovilidad son:

- *Alteraciones del metabolismo,* que incluyen balance cálcico y nitrogenado negativo, alteración en la tolerancia a la glucosa y modificaciones farmacocinéticas.
- *Trastornos psicológicos,* como la depresión y el delirio.
- *Alteraciones musculoesqueléticas,* que incluyen fatiga, contracturas, atrofia muscular y disminución de la densidad ósea.
- *Complicaciones cardiopulmonares,* ya que, a consecuencia del encamamiento prolongado, se produce una alteración de los reflejos vasculares y una disminución del volumen plasmático, todo lo cual predispone a hipotensión postural. Es bien conocida la aparición de tromboflebitis, tromboembolia pulmonar, atelectasias y neumonía por aspiración, asociadas a elevada morbimortalidad.
- *Trastornos gastrointestinales y genitourinarios,* a veces olvidados, como el estreñimiento, la impactación fecal, la incontinencia urinaria y fecal y la infección urinaria, son fuente de molestias para el paciente y pueden producir una cascada de complicaciones.

TRATAMIENTO

En primer lugar se debe proceder a una cuidadosa evaluación del estado funcional del paciente. Esta evaluación debe incluir una detallada historia clínica y una valoración en las áreas física, mental (cognitiva y psicológica) y social. Los componentes de la valoración física comprenden las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria y de la movilidad. Esta última puede realizarse a través del test de «levantarse y andar» de Tinnetti, que consiste en que el paciente se levante de la silla, camine 10 pasos, se dé la vuelta y se siente.
Una vez conocido el grado de capacidad existente, y en función de la misma, se propondrán unos objetivos realistas con mediciones repetidas de la capacidad funcional. La fisioterapia debe ir dirigida a aliviar el dolor, a aumentar la fuerza, el endurecimiento muscular y la amplitud articular y a mejorar la marcha. La terapia ocupacional enfoca sus esfuerzos en la capacidad funcional, en las actividades de la vida diaria mediante la utilización de ayudas y en las adaptaciones del propio hogar (cuadro 156-2).

Cuadro 156-2 Terapia física en el paciente anciano que sufre inmovilidad

OBJETIVOS
Aliviar el dolor
Evaluar, mantener y mejorar la amplitud articular
Evaluar y mejorar la fuerza, dureza y coordinación musculares
Evaluar y mejorar la marcha y la estabilidad
Valorar las ayudas a la deambulación
MODALIDADES DEL TRATAMIENTO
Ejercicio activo (isométrico e isotónico)
Ejercicio pasivo
Calor local
Hidroterapia
Ultrasonidos
Estimulación eléctrica transcutánea

CAÍDAS

Las caídas suponen un problema clínico importante entre los ancianos por su frecuencia y por sus consecuencias físicas, psíquicas y sociales. La incidencia depende de la ubicación del anciano. En el domicilio se producen 0,5 caídas por persona y año, el 5% de las cuales causan lesiones que requieren hospitalización en el 50% de los casos. En el medio hospitalario, la incidencia es de 1,5 caídas/cama y año, y se relaciona con la gravedad de la enfermedad, el motivo de ingreso, la polifarmacia y, en especial, los psicofármacos. La caída puede ocasionar una cascada de acontecimientos negativos, de forma que aparecen complicaciones significativas en el 13% de los casos. En el medio residencial, la incidencia es de 2 caídas/cama y año, de las cuales el 10%-25% provocan lesiones y el 2,4% implican fracturas.

Aproximadamente el 30% de los mayores de 65 años independientes sufren una caída al año. El porcentaje asciende en el caso de los mayores de 75 años hasta el 35% y alcanza hasta el 50% en los mayores de 80 años.

CAUSAS

Varios factores relacionados con la edad, que suelen interaccionar con un medio agresivo y peligroso, contribuyen a la inestabilidad y las caídas. Los sistemas visual, auditivo, neurológico y musculoesquelético deben trabajar en perfectas condiciones para mantener el equilibrio o responder ante situaciones inesperadas.
La visión es importante para mantener la estabilidad tanto en reposo como en movimiento. La disminución de la agudeza visual y la pérdida de sensibilidad para discriminar los contrastes de luz y color son frecuentes en estos pacientes.
En los ancianos es frecuente el hallazgo de depósitos cálcicos en el órgano de Corti, cuya consecuencia es la pérdida o el deterioro del equilibrio, sobre todo ante movimientos bruscos.
Se observa, además, una disminución de los estímulos propioceptivos, de la velocidad de conducción nerviosa y de la fuerza y contracción musculares. Estas alteraciones conllevan cambios en la marcha. Los ancianos tienden a desarrollar una postura en flexión con la base de sustentación ampliada. Es frecuente observar una marcha lenta con pasos cortos, arrastrando los pies y disminución en el balanceo de los miembros superiores. La presencia de enfermedades degenerativas osteoarticulares y los frecuentes problemas podológicos predisponen también, a sufrir caídas.
Para sintetizar, dividimos las caídas en tres grandes grupos etiológicos.

Caídas accidentales

Constituyen el 35%-40% de las caídas. Habitualmente, los accidentes ocurren en presencia de una situación subyacente que incrementa la posibilidad de que se produzcan. En pacientes con privaciones sensoriales, los riesgos ambientales deben valorarse cuidadosamente. Estos incluyen: a) suelos resbaladizos por la presencia de agua u orina, productos de abrillantamiento, pulido o encerado, alfombras de pelo alto o rugosidades; b) una iluminación excesivamente intensa, inadecuada o escasa; c) en el baño, presencia de un piso húmedo o con obstáculos, ausencia de barras o asideros o taza de baño muy baja, y d) escaleras con ausencia de pasamanos, pobremente iluminadas o con peldaños gastados o muy elevados.
En el hospital y en la residencia, el lugar más frecuente donde caerse es la propia habitación, sobre todo al lado de la cama. La frecuencia aumenta mientras el paciente se acuesta o se levanta. El pico de máxima incidencia de caídas en estos niveles asistenciales ocurre en las primeras semanas de internamiento. El motivo fundamental es la falta de familiaridad con el medio y la ansiedad producida por el propio ingreso.
Las actividades asociadas con mayor frecuencia a caídas son el traslado hacia la cama (acostarse o levantarse), la silla o el baño, coger objetos del suelo, bajar escaleras, superficies resbaladizas, realización de actividades peligrosas como deportes, subirse en sillas, etc.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Caídas sin síncope

El 20%-25% de las caídas ocurren sin accidentes ni síncopes. Las enfermedades que producen deterioro sensorial, neurológico, cognitivo o musculoesquelético incrementan el riesgo de caídas. El factor de riesgo cardiovascular más frecuente es la hipotensión ortostática, que puede ser asintomática en el 20% de los ancianos. Existen varias situaciones en las que se puede hacer sintomática. Entre ellas figuran estados de bajo gasto cardíaco, disfunción del sistema nervioso autónomo, deterioro del retorno venoso, permanencia en cama y utilización de determinados fármacos.

Enfermedades neurológicas, como la de Parkinson, la parálisis supranuclear progresiva, la hidrocefalia con presión normal, los tumores intracraneales, los hematomas subdurales, la disfunción vestibular y la neuropatía periférica, afectan al control postural, producen una marcha anómala y, por tanto, favorecen las caídas. En la demencia, la frecuencia de caídas aumenta debido a una falsa interpretación de los peligros ambientales y de las propias capacidades, asociada a apraxia de la marcha.

Existe una correlación directa entre el número de fármacos y la frecuencia de caídas. Los sedantes, al disminuir los reflejos y el sensorio, son los que se asocian más a menudo a caídas. Otros grupos farmacológicos incluyen: diuréticos, hipotensores, antagonistas del calcio, hipoglucemiantes, nitratos, barbitúricos y antidepresivos tricíclicos. Los aminoglucósidos, la furosemida, el ácido acetilsalicílico y la quinidina afectan al sistema vestibular y, por este mecanismo, favorecen las caídas.

Caídas con síncope

Los síncopes causan el 1% de todas las caídas. El 50% de ellos son de origen cardiovascular. Las arritmias sólo causan síncopes y caídas cuando se asocian a situaciones de bajo gasto. Otras causas cardíacas son infarto agudo de miocardio de presentación atípica, miocardiopatía hipertrófica y estenosis aórtica. Entre las causas de síncopes vasovagales, de incremento del tono vagal con bradicardia e hipotensión, se encuentran la tos, la micción, la hiperventilación y la defecación.

CONSECUENCIAS

Traumatismos

Ocurren en el 40%-75% de las caídas, aunque en su mayoría son de escasa intensidad y no requieren actuación médica. Los más intensos pueden causar fractura de cadera, columna vertebral y costillas. Los ancianos suelen presentar más traumatismos craneales como consecuencia de una alteración fisiológica del reflejo de protección, que consiste en extender la mano para evitar el golpe directo en la cabeza.

La incidencia de fractura de cadera alcanza el 5% en personas mayores de 65 años y es la lesión que con mayor frecuencia (80% de las fracturas del anciano) requiere hospitalización. El 25% de los pacientes fallecen en los siguientes 6 meses, y el 60% de los que sobreviven presentan disminución importante de la movilidad y el 25% permanecen con dependencia funcional.

Los hematomas y las laceraciones cutáneas son lesiones comunes en los ancianos que se caen y están agravadas por cambios degenerativos de la piel, alteraciones vasculares o enfermedad subyacente.

Miedo a una nueva caída (síndrome poscaída)

Puede tener, en algunos casos, efectos catastróficos sobre la movilidad y el grado de dependencia. Hay evidencia de que las caídas producen síntomas de ansiedad y depresión. Los trastornos del estado de ánimo son muy frecuentes después de una fractura (cadera, húmero, radio, ramas isquiopubianas, etc.).

Repercusiones en el ámbito social

Pueden ser dramáticas e incluyen dependencia, aislamiento social e incluso institucionalización. El punto final y básico de las consecuencias negativas es la pérdida de capacidad funcional.

EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO

En todas las personas mayores de 75 años que sufran una caída es preceptiva la realización de una evaluación sistemática y detallada. La recomendación de realizar una historia clínica completa es particularmente valiosa en las caídas. Se valorarán las actividades antes, durante y después de la caída, la existencia de síntomas prodrómicos y la medicación global que recibe el paciente.

La audición y la visión deben examinarse cuidadosamente. Hay que valorar la utilización de lentes, la agudeza visual, la visión periférica y la discriminación de colores y contrastes.

Se debe realizar una cuidadosa exploración de la marcha con el paciente vestido y calzado en forma adecuada. La zona que ha de recorrer debe estar libre de barreras y el suelo ha de ser uniforme. Entre los diferentes parámetros que hay que tener en cuenta destacan: a) simetría en la longitud de los pasos; b) inclinación de la pelvis; c) amplitud del paso largo; d) movimiento de los brazos, y e) postura del tronco durante la deambulación.

Se debe examinar el equilibrio, con observación del balanceo, el braceo y las oscilaciones durante la incorporación desde la silla, en bipedestación, en la deambulación de puntillas y en el giro del cuerpo.

La valoración del paciente que ha sufrido una caída debe incluir la exploración del medio ambiente, en busca de peldaños desgastados, barandillas en mal estado, existencia de alfombras, muebles inestables, escasa iluminación, etc. Asimismo, se explorará la capacidad para la realización de actividades básicas (índice de Barthel) e instrumentales (escala de Lawton-Brody), el estado cognitivo (miniexamen cognitivo de Folstein) y la presencia de depresión (escala de Yesavage).

El objetivo básico del tratamiento del paciente después de una caída es reducir al mínimo el riesgo de nuevas caídas sin comprometer la movilidad y la independencia funcional. Los componentes estratégicos para prevenir las caídas son los siguientes: a) valoración y manejo de los factores de riesgo; b) observación y evaluación del balanceo y de la marcha; c) valoración de la seguridad del medio, y d) revisión de las circunstancias de las caídas previas.

Las primeras medidas terapéuticas consistirán en mejorar el estado general de salud, tratar los problemas obvios e interrumpir la ingesta de fármacos perjudiciales. Tanto el fisioterapeuta como el terapeuta ocupacional pondrán en marcha programas específicos de fortalecimiento muscular y de reentrenamiento de la marcha y del balanceo. El terapeuta corregirá las posturas incorrectas y adiestrará en las formas seguras de acostarse, sentarse y levantarse tanto de la cama como de la silla. Al aumentar la movilidad, lo hará la seguridad del paciente. Dentro del quehacer del terapeuta ocupacional, las adaptaciones en el hogar, que se acompañarán de una disminución de los peligros ambientales, ocupan un lugar primordial del manejo terapéutico (cuadro 156-3). El apoyo psicológico es otro punto fundamental, sobre todo en relación con los temores del paciente. Un refuerzo social que implique un aumento en el número y la variedad de contactos puede ser beneficioso.

Cuadro 156-3 Principios del tratamiento del anciano que ha sufrido una caída

- Tratamiento de las lesiones
- Tratamiento de la causa subyacente
- Terapia física y educacional
  - Entrenamiento de la marcha
  - Fortalecimiento muscular
  - Ayudas para la deambulación
  - Adaptaciones
  - Calzado adecuado
- Actuaciones sobre el medio
  - Eliminar obstáculos
  - Iluminación adecuada
  - Modificaciones estructurales del hogar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ÚLCERAS POR PRESIÓN

Constituyen la situación más común, previsible y prevenible de las complicaciones que puede provocar la inmovilidad. Como su nombre indica, se producen sobre áreas del cuerpo que están expuestas a una presión elevada y prolongada.
El 71% de las úlceras por presión aparecen en pacientes mayores de 70 años. Se estima que, después de 3 semanas de permanecer encamado, la prevalencia es del 7,7%. Aproximadamente el 20% de los ancianos que viven en residencias desarrollarán úlceras por presión en algún momento de su evolución.

FACTORES DE RIESGO

El principal factor de riesgo es la inmovilidad, ya sea por encamamiento o por sedestación persistente. Los cambios que ocurren en la piel asociados al envejecimiento, como la pérdida de vasos en la dermis, el adelgazamiento de la epidermis, el aplanamiento de la línea de unión dermoepidérmica, la pérdida de fibras elásticas y el aumento de la permeabilidad cutánea, incrementan la susceptibilidad al desarrollo de úlceras.
Algo similar sucede con los trastornos nutricionales, como la hipoproteinemia y los déficits de cinc, hierro y ácido ascórbico. La incontinencia, tanto urinaria como fecal, multiplica el riesgo por cinco, igual que las fracturas, sobre todo la de cadera. Otros factores de riesgo son presencia de deterioro cognitivo, enfermedades neurológicas como enfermedad de Parkinson, insuficiencia vascular periférica y anemia.
Existen cuatro elementos implicados en la génesis de estas úlceras: presión, fuerzas de cizallamiento-estiramiento, fricción y humedad. La fricción y la humedad son los factores más importantes en el desarrollo de lesiones superficiales de la piel, mientras que la presión y el cizallamiento lesionan los tejidos profundos.

CLASIFICACIÓN

Las úlceras por presión se clasifican según el grado de lesión tisular. Las nuevas recomendaciones de la *Agency for Health Care Policy and Research* (AHCPR) establecen cuatro estadios:

- *Estadio I.* Piel intacta pero eritematosa que no blanquea con la presión.
- *Estadio II.* Pérdida parcial del espesor cutáneo, con afección de la epidermis y la dermis. La úlcera es superficial.
- *Estadio III.* Pérdida completa del espesor de la piel, con afección del tejido celular subcutáneo. La lesión puede extenderse hasta la fascia subyacente, pero no atravesarla.
- *Estadio IV.* Pérdida de la piel en todo su espesor, con destrucción extensa, necrosis tisular o lesión de los músculos, huesos o estructuras de soporte.

TRATAMIENTO

Con respecto al tratamiento, tanto profiláctico como terapéutico, cabe destacar las medidas que se detallan en el cuadro 156-4.

Medidas generales

La mejor profilaxis es la movilidad continuada del paciente: cambiarlo de posición cada 2 h, colocarlo girado 30° en posición oblicua, no elevar la cabecera de la cama más de 30° y levantarlo si está sentado cada 10 min durante 10 s.

Medidas antipresión

El objetivo de los diferentes métodos existentes es reducir la presión sobre las estructuras óseas a valores inferiores a 32 mm Hg, ya que es la presión aceptada a partir de la cual puede cesar el flujo sanguíneo y producirse isquemia.
Estas medidas se pueden clasificar en estáticas y dinámicas. Las estáticas ejercen su función cuando se moviliza el paciente, y entre ellas se incluyen geles, espumas y algunas camas de aire. Las dinámicas requieren un sistema de energía adicional. Entre ellas destacan las camas de aire con presión alternante, el sistema de soporte de baja pérdida de aire, las camas de aire fluidificado y los modernos sistemas de microesferas. Su utilización reduce a menos de la mitad la incidencia de úlceras por decúbito en pacientes hospitalizados.

Cuadro 156-4 Principios en el cuidado de las úlceras por presión

PREVENCIÓN
Identificar a los pacientes de riesgo
Disminuir la presión y fricción
Mantener la piel seca y limpia
Nutrición e hidratación adecuadas
Evitar la sobresedación

ÚLCERAS DE GRADOS I Y II
Evitar la presión y la humedad
Cuidados locales de la piel

ÚLCERAS DE GRADO III
Desbridar tejidos necróticos
Limpieza y cuidados de la úlcera
Cura húmeda

ÚLCERAS DE GRADO IV
Desbridar tejidos necróticos
Reparación quirúrgica
Antibióticos sistémicos si existe celulitis u osteomielitis
Cura húmeda

Medidas sistémicas

Los factores nutricionales son de gran valor, y puede ser útil establecer una dieta rica en calorías y aminoácidos con suplementos vitamínicos (vitamina C). Se ha comprobado que uno de los mejores factores de cicatrización de las úlceras es establecer un balance nitrogenado positivo.
Los antibióticos administrados por vía sistémica están indicados en presencia de sepsis, celulitis, osteomielitis y como profilaxis de la endocarditis. Las sepsis originadas en las úlceras por presión tienen una mortalidad del 50% en pacientes hospitalizados. Se recomienda recoger muestras de material del lecho ulceroso y hacer cultivo y antibiograma. La colonización por SARM de las úlceras por presión es un problema cada vez más frecuente. En el 20%-30% de los casos están causados por más de un germen. En este caso y ante la posibilidad de sepsis secundaria están indicados antibióticos de amplio espectro que cubran microorganismos gramnegativos, grampositivos y anaerobios.

Medidas locales

El tratamiento local de la úlcera depende, en gran medida, de la extensión del daño tisular.

Desbridamiento

Si existe material necrótico está indicado realizar un desbridamiento local sin lesionar el tejido de cicatrización. Las preparaciones enzimáticas como colagenasa, fibrinolisina, desoxirribonucleasa y estreptocinasa-estreptodornasa pueden ayudar a desbridar y limpiar el exceso de secreción purulenta.
Es razonable usar un antiséptico local durante un período corto de tiempo. Los que han demostrado ser bactericidas y no citotóxicos son, entre otros, la povidona yodada al 0,001% y el hipoclorito sódico al 0,005%. También pueden utilizarse no más de 5 a 7 días por el peligro de crear resistencias, ácido fusídico, sulfadiacina argéntica, metronidazol o mupirocina.

Curas oclusivas

Los apósitos hidrocoloides oclusivos han demostrado su utilidad en el tratamiento de las úlceras por decúbito. Los apósitos hidrocoloides extrafinos y protectores constituyen el tratamiento óptimo para las úlceras en estadios I y II. En las úlceras de grados III y IV, siempre que no haya infección subyacente grave, son efectivos los apósitos hidrorreguladores.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tratamiento quirúrgico

Se escinde la úlcera en bloque con amplios márgenes hasta el hueso y se efectúa un injerto rotando una placa de espesor completo, con grasa y músculo, para cubrir la herida. Este tipo de tratamiento se debe valorar en los estadios III y IV.

Apósitos húmedos

El desbridamiento quirúrgico y enzimático y las gasas no selectivas retrasan la epitelización. Por tanto, deben suspenderse cuando se haya eliminado el material necrótico y sólo se observe tejido de granulación sano y rosado. Cuando la herida está limpia se requiere un ambiente húmedo para que se produzca la migración de las células epiteliales hacia la superficie desde el tejido de granulación profundo.

INCONTINENCIA URINARIA

■ CONCEPTO

La incontinencia urinaria se puede definir como la pérdida involuntaria de orina que puede demostrarse de forma objetiva. Origina un problema de higiene, y en muchas ocasiones retracción o reprobación social. Su incidencia en ancianos que viven en la comunidad es del 5%-10%, en pacientes hospitalizados del 35% y en residencias alcanza al 50% de la población.

En relación con la edad se observan cambios en el tracto urinario bajo. Entre los cambios en la función vesical atribuidos al envejecimiento se incluyen: menor capacidad de la vejiga, aumento del volumen residual, contracciones desinhibidas de la vejiga y disminución de la longitud funcional de la uretra. Todas esas alteraciones predisponen a desarrollar incontinencia.

Es importante hacer una buena historia farmacológica dado que hay fármacos de uso habitual que pueden provocar incontinencia. Los diuréticos (polaquiuria, urgencia miccional, poliuria), hipnóticos (sedación, inmovilidad, delirio), antipsicóticos (sedación, parkinsonismo, inmovilidad, delirio), antidepresivos (sedación, propiedades anticolinérgicas), antagonistas del calcio (retención urinaria), anticolinérgicos (impactación fecal, delirio, retención urinaria) y opiáceos (impactación fecal, delirio, retención urinaria) son los fármacos más comúnmente relacionados con la incontinencia urinaria.

■ CUADRO CLÍNICO

Habitualmente, la incontinencia se clasifica atendiendo a la evolución en el tiempo (aguda o transitoria y crónica o establecida) o al mecanismo etiopatogénico (urgencia, rebosamiento, estrés y funcional).

Incontinencia aguda o transitoria

Hace referencia a los casos de incontinencia de corta evolución que se resuelven en menos de 4 semanas. En el 50% de los ancianos hospitalizados que presentan incontinencia, esta es de tipo reversible, mientras que el 33% de los que viven en la comunidad refieren de forma ocasional pérdidas de orina transitorias. Las causas que desencadenan incontinencia aguda son múltiples, pero las principales son: infecciones del tracto urinario, delirio, vaginitis o uretritis atrófica, fármacos (sedantes, diuréticos, anticolinérgicos, antagonistas del calcio), disfunción psicológica, trastornos endocrinos (hiperglucemia e hipercalcemia), inmovilidad e impactación fecal.

Incontinencia crónica o establecida

Es aquella situación que por problemas físicos estructurales, urodinámicos, neurológicos, vasculares o mixtos el paciente refiere incontinencia urinaria superior a 4 semanas de duración.

Incontinencia de urgencia

También conocida como *inestabilidad del detrusor,* es el tipo de incontinencia urinaria más frecuente (65% de los casos) entre las personas mayores. Esta incontinencia se produce cuando las contracciones no inhibidas del detrusor superan la resistencia de la uretra, lo que permite la pérdida de pequeñas cantidades de orina. Los ancianos presentan urgencia súbita de orinar y un residuo posmiccional inferior a 50 mL. Básicamente, existen cuatro mecanismos responsables de este tipo de incontinencia: defectos en la regulación por parte del SNC, obstrucción del tracto urinario inferior, alteración orgánica de la vejiga e inestabilidad idiopática.

La hiperactividad del detrusor asociada a deterioro de la contractilidad, entidad descrita recientemente, es desde el punto de vista urodinámico un subtipo de inestabilidad del detrusor. Es una causa de incontinencia urinaria preponderante entre los ancianos ingresados.

Incontinencia por rebosamiento

Ocurre cuando la presión de llenado vesical excede a la uretral, pero sólo con grandes volúmenes de orina dentro de la vejiga. Suele corresponder a la etapa final de la obstrucción del tracto urinario inferior y se caracteriza por un residuo posmiccional superior a 100 mL. Los síntomas más frecuentes son dificultad para iniciar la micción, sensación de micción incompleta, episodios de retención urinaria y, en ocasiones, ausencia de deseo miccional. Los escapes de orina suelen ser de escaso volumen. En muchas ocasiones, para iniciar la micción hay que recurrir a maniobras para incrementar la presión abdominal.

Dentro de este grupo se puede incluir el diagnóstico urodinámico de detrusor acontráctil. Suele asociarse a lesiones neurológicas como accidente vascular cerebral, neuropatía diabética o tumoraciones del centro sacro. Clínicamente se manifiesta con síntomas obstructivos, aunque algunos pacientes pueden referir polaquiuria.

Incontinencia de esfuerzo

Se produce cuando el aumento de presión intraabdominal supera la resistencia uretral, lo que permite la expulsión de pequeñas cantidades de orina. Entre sus causas se incluyen el déficit de estrógenos, la debilidad de los músculos pelvianos, la debilidad del esfínter uretral y la obesidad. Clínicamente existen pequeñas pérdidas de orina después de la tos o de un acceso de risa. El residuo posmiccional es mínimo.

Incontinencia funcional

En este tipo de incontinencia, la función del tracto urinario inferior se encuentra conservada, pero existen situaciones externas que precipitan la incontinencia. Por ejemplo, un deterioro en la movilidad o una demencia en estadio grave en la que el anciano es incapaz de alcanzar el lavabo para orinar. Existen situaciones variadas que contribuyen a este tipo de incontinencia, entre ellas: depresión, hostilidad, alteraciones musculoesqueléticas, ausencia de iluminación en la habitación, etc.

■ DIAGNÓSTICO

Comenzar por una historia clínica completa que incluya valoración física, psíquica y análisis generales de sangre y orina. En la exploración física se prestará especial atención a la sensibilidad anal y perianal, con observación del introito vulvar, evaluación prostática, motricidad y reflejos como el bulbocavernoso o el cremastérico.

Se recomienda una valoración del residuo posmiccional de todo anciano con incontinencia y se sugiere el estudio urológico en pacientes con más de 100 mL. El estudio urodinámico formal (cistomanometría, flujometría, prueba de presión detrusor/flujo miccional, perfil uretral) habitualmente no se realiza durante la evaluación inicial. Las indicaciones para la práctica de este estudio son: incontinencia tras cirugía prostática, antes de cirugía de la incontinencia, ausencia de respuesta médica, aumento del residuo posmiccional y existencia de dudas diagnósticas.

■ TRATAMIENTO

Los programas terapéuticos deben ser individualizados en función del paciente y de la situación fisiopatológica.

Incontinencia de urgencia

Los tratamientos básicos de este tipo de incontinencia incluyen los farmacológicos y la terapia de comportamiento. Los fármacos anticolinérgicos y/o los relajantes de músculo liso son las principales opciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

con la finalidad de reducir las contracciones no inhibidas del detrusor. La oxibutinina, fármaco de propiedades anticolinérgicas y relajante muscular (2,5 mg/8-12 h) y la tolterodina, antimuscarínico selectivo de los receptores vesicales (2-4 mg/12 h) y la solifenacina (5 mg/12 h), son los más utilizados.

Las técnicas de comportamiento incluyen entrenamiento de hábitos, continencia y reentrenamiento vesical. Requieren que el anciano tenga un nivel funcional elevado y esté motivado. Las técnicas de biorretroacción intentan evitar la incontinencia alterando las respuestas fisiológicas de la vejiga y la musculatura del suelo pélvico. Una última opción con resultados esperanzadores es la estimulación eléctrica.

Incontinencia por rebosamiento

En casos de obstrucción prostática se realizará una prostatectomía. En las situaciones de obstrucción de la uretra distal en el sexo femenino se procederá a dilataciones uretrales o a uretrotomía endoscópica. El tratamiento farmacológico con agonistas colinérgicos y bloqueadores adrenérgicos (doxazosina, tamsulosina y terazosina) sólo es eficaz en caso de obstrucción leve. No han mostrado beneficios valorables los inhibidores de la α-reductasa.

En los casos de detrusor acontráctil, el objetivo terapéutico es reducir la cantidad de orina intravesical para disminuir la incontinencia y evitar la hidronefrosis y la urosepsis. En primer lugar se debe realizar una cateterización intermitente para descomprimir la vejiga y recuperar la capacidad contráctil del detrusor. Como este método no es muy factible en población anciana, se puede utilizar una cateterización durante 2 semanas y un estudio posterior de viabilidad. Si no es exitosa, se volverá a realizar durante 4 semanas y nueva evaluación. También se pueden utilizar las técnicas de Valsalva y Credé para aumentar o inducir contracciones vesicales.

Incontinencia de esfuerzo

El tratamiento no quirúrgico incluye pérdida de peso en pacientes obesos, técnicas de actuación sobre el suelo pélvico, utilización de conos vaginales y técnicas de biorretroacción *(biofeedback)*. Estos métodos requieren la colaboración del paciente. Las contracciones repetidas de los músculos del suelo pelviano mejoran la incontinencia de estrés en el 60% de los pacientes. Estos ejercicios han de realizarse varias veces al día (100 repeticiones o más), y pueden transcurrir de 2 a 9 meses antes de que se aprecie su efecto. La estimulación eléctrica del suelo pelviano con corriente farádica puede ser útil en algunos casos. Los tapones uretrales se están desarrollando como terapia coadyuvante para este tipo de incontinencia. Se requiere un alto grado de destreza manual para su implantación.

El tratamiento farmacológico está basado en la utilización de α-adrenérgicos (seudoefedrina, 15-30 mg/6-8 h) y estrógenos por vía oral o vaginal. La duloxetina, inhibidor mixto de la serotonina y la noradrenalina, es un antidepresivo que se ha mostrado eficaz en estos casos.

El tratamiento quirúrgico consiste en la elevación de la unión uretrovesical hacia una situación intraabdominal por encima del pubis. Con estas técnicas quirúrgicas se alcanza un éxito del 70%-90% en el primer año. Posteriormente, el nivel de éxito terapéutico va disminuyendo. En ocasiones sólo es posible tratar la incontinencia con el empleo de colectores externos, compresas y otros materiales con propiedades absorbentes (tabla 156-3).

Tabla 156-3 Tratamiento de la incontinencia urinaria en el anciano

TIPO DE INCONTINENCIA	TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
De urgencia	Terapia de comportamiento Entrenamiento de hábitos Reentrenamiento vesical Entrenamiento de la continencia Biorretroacción	Oxibutinina Flavoxato Tolterodina Cloruro de trospio Solifenacina
De esfuerzo	Ejercicios del suelo pelviano Biorretroacción Estimulación eléctrica Intervención quirúrgica	Estrógenos Agonistas α-adrenérgicos
Por rebosamiento	Sondaje Intervención quirúrgica	Alfusozina Doxazosina Tamsulosina Terazosina
Por hiperactividad del músculo	Terapia de comportamiento Sonda vesical	Relajantes Antiespasmódicos

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cristòfol Allué R, ed. Societat Catalana de Geriatria i Gerontologia. Síntomas conductuales y psicológicos de las demencias. Una revisión desde la geriatría. Colección Geriatría 21. Barcelona: Esmon; 2013.

Fort I, Duaso E, Reig L, Robles MJ, eds. Atención a la demencia. Visión integradora desde la geriatría. Colección Geriatría 21. Barcelona: Nexus Médica; 2007.

Gil Gregorio P, coord. Incontinencia urinaria. Guía de buena práctica clínica en Geriatría. Madrid: Sociedad Española de Geriatría y Gerontología; 2012.

Rosenthal TH, Naughton B, Williams M. Office Care Geriatrics. Philadephia: Lippincott/Williams & Wilkins; 2006.

Selva A, Cristófol R, Altimir S, eds. Delirium, síndrome confusional en el anciano. Colección Geriatría 21. Barcelona: Nexus Médica; 2007.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ASPECTOS ÉTICOS DE LA ASISTENCIA EN GERIATRÍA

Capítulo 157

J. M. Ribera Casado

INTRODUCCIÓN

Las consideraciones éticas referidas al paciente anciano no tienen por qué ser muy distintas de las que se plantean ante un paciente de cualquier otra edad. No obstante, existen algunos aspectos más específicos en los que merece la pena insistir. Se trata de valorar problemas que tienen su principal razón de ser en dos circunstancias: en primer lugar, el progreso tecnológico de la medicina, que ha incrementado de forma espectacular su efectividad en términos diagnósticos y terapéuticos, con coste alto, acceso restringido, y planteando su uso en términos competitivos. En segundo lugar, las transformaciones ocurridas en la sociedad y su repercusión en los comportamientos, los valores y las actitudes. Factores importantes en este sentido han sido:

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

- *El salto demográfico.* Conlleva el consiguiente aumento de la población de más edad, tanto en términos relativos como absolutos.
- *La modificación de la forma de ser y de estar del anciano en la sociedad.* El anciano actual es más culto y exigente que el de hace unas décadas y tiene más asumidos sus derechos y deberes. Ello es reconocido por la sociedad y por los poderes públicos que la representan.
- *Connotaciones socioeconómicas.* Los recursos no son infinitos y el anciano precisa y consume muchos, tanto en términos de salud como en el ámbito social. El gestor sanitario y los poderes públicos suelen plantearse la distribución de estos recursos en términos de «prioridades» y de costes.
- *Cambio en la relación médico-paciente.* A partir de una concepción vertical y paternalista como modelo único desde la medicina griega hasta bien entrado el siglo xx, se ha transformado hacia un patrón mucho más horizontal. Este modelo añade a los tradicionales principios de «beneficencia» (procurar el bien del enfermo) y «no maleficencia» (no dañar al paciente), contemplados en el código hipocrático, dos nuevos principios claves en la bioética actual: «autonomía» (respeto a los criterios y a la voluntad de la persona) y «justicia» (dar a cada uno lo suyo con igual consideración y respeto). En geriatría, el cambio de modelo con la incorporación de los principios de autonomía y justicia se está operando de forma mucho más lenta y dificultosa que en otras áreas de la medicina.

En 1969, Robert Butler acuñó en EE. UU. el término *ageism,* definido como «discriminación en contra del anciano sobre la base de su propia edad». En este sentido, o en el más amplio de falta de tolerancia en muchos casos y de abuso franco en otros, el vocablo se ha incorporado a otros «ismos» más clásicos, como el racismo o el sexismo. Actitudes «ageístas» —viejistas, diríamos en español— son comunes fuera y dentro de la profesión médica. En el marco de este viejismo se contemplan buena parte de los problemas éticos que se comentan a continuación.

APLICABILIDAD DE LA «ALTA TECNOLOGÍA» A LA POBLACIÓN ANCIANA

Cada vez con mayor frecuencia se tiende a utilizar el criterio de «rentabilidad» al establecer decisiones médicas. Esta rentabilidad puede serlo en diferentes campos: económicos, de posibilidad de recuperación, expectativa de vida del paciente, presión social, etc. Sobre esta base, el anciano es víctima frecuente de discriminación negativa cuando presenta su opción a un programa de coste tecnológico elevado o limitado en cuanto al número de personas que pueden beneficiarse de él. Esto ha ocurrido y, en algunos casos, sigue ocurriendo en situaciones como los programas de hemodiálisis, el acceso a unidades de cuidados especiales o el orden de prioridad ante determinadas exploraciones diagnósticas (técnicas de imagen o de laboratorio complejas y caras, etc.) o terapéuticas (anticoagulación oral, revascularización coronaria, alta cirugía, programas de trasplantes, etc.). En EE. UU. se ha llegado a sugerir que algunas de estas medidas aplicadas a la población mayor sólo deberían utilizarse cuando el anciano sea capaz de sufragarlas por sí mismo. En España, una encuesta de ámbito nacional ponía de manifiesto, todavía en los años noventa que la edad en sí misma era criterio absoluto de exclusión para entrar en una unidad coronaria, al menos a juicio del 25% de los médicos que trabajaban en ellas.

En ocasiones han sido criterios supuestamente médicos los determinantes de esta selección negativa basada en la edad. Al generalizarse la técnica, en muchos casos esos criterios se han revelado como infundados y, hoy en día, la edad ya no es contraindicación para los mismos. Sin embargo, en la práctica el anciano sigue encontrando barreras cuando se establecen prioridades para acceder a determinados procedimientos. Situaciones clínicas que pueden servir de ejemplo en las que hubo que rectificar los criterios de exclusión iniciales sin base científica han sido, entre otras, la angioplastia coronaria, los programas de diálisis renal, determinadas cirugías, etc. En la actualidad, muchos de estos procedimientos son norma entre la población anciana.

En el paciente de edad avanzada las razones «médicas» reales que desaconsejen su incorporación a programas de este tipo son más frecuentes. Si esto ocurre, la negativa se establecerá sobre esta base, pero no con la edad como argumento. Cabe admitir la posibilidad de que, en casos concretos, un paciente de edad avanzada renuncie a este derecho, sobre todo en los casos en los que la tecnología asociada puede convertirse en un instrumento agresor para su calidad de vida sin que ofrezca a cambio la esperanza de un futuro mejor.

Cuando se plantea a una persona mayor la posibilidad de expresarse sobre este tipo de medidas, en muchos casos sus objetivos y actitudes difieren bastante de los imaginados por sus médicos. El anciano suele aceptar riesgos más altos de mortalidad quirúrgica o posquirúrgica que los que le plantea el cirujano, pero es menos proclive a someterse a maniobras de dependencia tecnológica como las que ofrecen muchas unidades especiales. Numerosos ancianos prefieren afrontar la posibilidad de morir ante el temor de ser sometidos a procedimientos excesivamente agresivos. Este punto, la voluntad del protagonista, su salvaguardia ante algunos tratamientos muy agresivos, es un elemento que necesariamente debe tomarse en consideración.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se deriva del principio de autonomía y constituye el primero de los derechos del paciente de cualquier edad en materia de salud. Supone la principal garantía para mantener la propia capacidad de decisión. El médico debe informar de todas las posibles opciones diagnósticas y terapéuticas, con sus ventajas e inconvenientes, incluida la de no hacer nada. Junto a ello podrá recomendar una u otra opción, pero será el paciente quien, adecuadamente informado, dará o no su conformidad al plan propuesto. Esto implica la necesidad de un diálogo y el reconocimiento por parte del médico de que el paciente ha comprendido el problema y tiene capacidad para decidir a favor o en contra de su propuesta *(rechazo informado).*

Elementos esenciales de este derecho son la comunicación correcta de la información, su comprensión y la voluntariedad del consentimiento o rechazo por parte del enfermo. En el anciano, este derecho suele pasarse por alto en mayor medida que a otras edades, tanto por el médico como, con frecuencia, por la familia, que tiende a erigirse en intérprete de su voluntad y conveniencia.

Un problema que surge con frecuencia es el de la capacidad real para tomar decisiones por parte del anciano. El deterioro cognitivo, las dificultades de comunicación o enfermedades diversas, fundamentalmente neurológicas o psiquiátricas, dificultan valorar este punto en casos límite. El hecho de que el paciente sea poco cooperador o adopte, a juicio del médico, una mala decisión no constituye prueba alguna de incapacidad. Excepto en los pacientes en coma o con demencia avanzada, la incapacidad no suele ser absoluta y es importante respetar el margen de capacidad que pueda poseer el paciente.

Cuando, pese a lo anterior, exista incapacidad manifiesta, el consentimiento debe proceder de la familia *(proxy consent).* Es importante valorar que las decisiones no perjudiquen al anciano, ya que sus intereses no siempre coinciden con los de su familia. Tampoco está claro en todos los casos quién es su representante auténtico y pueden darse discrepancias entre los distintos familiares. Una ayuda puede ser la existencia de documentos o de testimonios escritos por parte del interesado (directrices/voluntades anticipadas).

ABUSO Y MALTRATO DEL ANCIANO

El reconocimiento efectivo de que el anciano, como otros colectivos más frágiles —niños, mujeres—, puede ser, y es, víctima de abusos, de maltratos y de negligencias por parte de sus cuidadores o de las personas que conviven con él data de fechas tan recientes como el último tercio del siglo xx. Estos casos se sitúan en el límite superior del espectro conocido como *síndrome de la violencia familiar.*

La *American Medical Association* ha definido el abuso en 1987 como todo «aquel acto u omisión que lleva como resultado un daño o amenaza de daño para la salud o el bienestar de una persona anciana». Una definición muy amplia que incluye las tres categorías esenciales que perfilan el tipo de abuso: maltrato físico, abuso psicológico y abuso económico. Con frecuencia, estas distintas formas de abuso se superponen en una misma víctima.

Aunque los datos conocidos pueden no ser del todo fiables, en EE. UU. se estima que, por encima de los 65 años, al menos el 2%-3%

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de la población es víctima de alguna forma de abuso. Esta proporción aumenta en paralelo con la edad del grupo analizado. En ocasiones, el anciano no se queja o, en todo caso, no llega a denunciar el hecho. Esta cuestión incide directamente en la práctica médica. En raras ocasiones porque el médico sea protagonista directo de alguna forma de abuso. Normalmente, el médico actúa como testigo y, en ocasiones, denunciante, cuando constata maltrato. En su papel de velador y valedor del paciente debe mostrar una sensibilidad especial, tener un alto índice de sospecha y, ante la menor duda, indagar como estime más oportuno.

En este campo existen factores de riesgo que el médico debe conocer tanto en lo que se refiere a las características del agresor, el perfil de la víctima o el medio en el que ocurre el maltrato. Además de mostrarse sensibilizado con el asunto, deberá identificar, valorar al anciano maltratado y buscarle una atención multidisciplinar con apoyo social y psicológico.

EL TEMA DEL «ANTIENVEJECIMIENTO» (*ANTIAGING*)

La llamada *medicina antienvejecimiento* se ha convertido en un tópico de nuestro tiempo. Con ella se pretende: a) alcanzar la vejez en las mejores condiciones; b) enlentecer el proceso de envejecer, o c) revertir alguno de los cambios asociado a este proceso. Hoy por hoy la única forma de conseguirlo es mediante medidas de prevención primaria y secundaria sobre las enfermedades y llevando a cabo una vida saludable con énfasis en la actividad física, la alimentación y la lucha contra los hábitos tóxicos. Intentar actuar sobre los mecanismos básicos del envejecimiento primario o aplicar terapias sustitutivas no ha demostrado su eficacia en la especie humana. Hace una década un amplio grupo de investigadores señalaba que, en el mercado *antiaging,* «la eficacia de los productos no se ha demostrado científicamente y en algunos casos puede ser peligrosa. Quienes los venden a menudo falsean la ciencia en la que se apoyan […] ninguna forma de intervención ha demostrado enlentecer, parar o revertir el proceso de envejecimiento…».

ATENCIÓN AL PACIENTE AL FINAL DE LA VIDA

En torno al paciente terminal se centran buena parte de los problemas éticos más importantes que debe afrontar el médico. La muerte representa un fallo, un fracaso, una frustración para todos, pero especialmente desagradable y acusadora para los médicos.

La norma es que el anciano sea el protagonista de esta historia: cuatro de cada cinco muertes hospitalarias ocurren en mayores de 65 años. Normalmente el anciano tiene una experiencia mayor de la muerte. La ha vivido en más ocasiones a través de sus conocidos y de su propia familia. Está familiarizado con ella, la sabe próxima, y todas estas vivencias le otorgan mayor sensibilidad.

Existen dos *mensajes* de partida: el médico *no* puede rehuir la cuestión, que encontrará desde el primer día, *ni* eludir su propia responsabilidad. Tendrá que asumir, quiéralo o no, un papel que va más allá del mero ejercicio de curar —o intentar curar—, para el que ha sido preparado; se aproximará al rol de un director de escena que debe ejercer cierto control sobre las circunstancias que acompañan a la muerte del paciente. Por tanto, debe estar preparado desde su período de formación, reflexionar, asumir algunas ideas —sus ideas— que le permitan evitar inhibirse, sin tener que improvisar para afrontar esta situación de manera coherente.

Ante la muerte sólo existen dos certezas: la seguridad de que nos va a alcanzar y la ignorancia del momento. Nuestra época ha introducido cambios importantes en la manera de vivir la muerte. Se muere de otra forma y en otros sitios. Los hospitales e instituciones tienden a reemplazar a la propia cama. La tecnificación y los aparatos sustituyen a la familia. En muchos casos, los avances de la medicina permiten una estimación aproximativa razonable sobre cuándo se va a producir. Todo ello ha determinado que la búsqueda de una «muerte digna» se haya convertido en uno de los temas —y de las obsesiones— más discutidos de nuestro tiempo.

Entre los miedos que afloran cabe destacar, en primer lugar, el temor a la propia muerte. Elisabeth Kübler-Ros sistematizó cinco fases por las que suele pasar quien sabe que le llega el momento: negación, indignación y rabia, regateo, depresión y aceptación. A menudo, estos miedos se traducen en pérdida de esperanza, sentimientos de frustración cuando se analiza la vida pasada o en exageración del sentido de la responsabilidad al pensar en los problemas pendientes. El miedo se expresa también en aspectos como el dolor que puede llegar, los efectos del tratamiento, la situación económica o el rechazo y abandono por parte de la familia y los amigos.

Resulta imposible dar normas específicas sobre cuál debe ser la actuación del médico cuando se encuentra con un anciano moribundo. Aun así, tiene interés recordar algunos de los problemas concretos con los que deberá enfrentarse el médico al llegar a este punto.

COMUNICACIÓN DE LA NOTICIA

¿Se debe o no informar al paciente? Los hábitos varían según países y culturas. En el mundo de habla inglesa se tiende a explicar la verdad. En ello influye una tradición religiosa y social favorable. También, sobre todo en EE. UU., razones más pragmáticas, como el miedo a procesos por mala práctica médica. El mundo latino tiende más a la ocultación. Una encuesta amplia sobre el tema pedía la opinión del encuestado referida a sí mismo, a los padres y a su cónyuge, así como las razones de sus respuestas. Hay que destacar la incongruencia de que, mientras la mayoría de las respuestas eran favorables a una información extensa referida a uno mismo, para los demás se solicitaba más restringida, especialmente para los padres (los ancianos). Razones válidas para uno, derecho a la verdad, capacidad para asimilar la noticia o necesidad de resolver asuntos materiales o espirituales no se valoraban igual para unos padres a los que se consideraba incapaces de asumir esa información, iban a sufrir mucho o se les pretendía evitar angustia. Sobre este asunto no existen recetas generales. Ningún médico puede decir a otro cómo actuar. La decisión es muy personal. Varía según las circunstancias, en particular de acuerdo con cuatro aspectos: características de la enfermedad, personalidad y posibles declaraciones previas del enfermo, entorno sociofamiliar (muy importante en el caso del anciano) y experiencia previa del médico. En todo caso debe exigirse una reflexión cuidadosa, pormenorizada y muy individualizada antes de tomar cualquier decisión.

CÓMO AFRONTAR EL DOLOR

Los enfermos preguntan con frecuencia acerca del dolor físico. El médico debe saber que el temor al dolor físico es a menudo más insoportable que el propio dolor. Es necesario explicar que, en el momento actual, todos los dolores son controlables y que, si llega el caso, se aplicarán los medios precisos. Más importante, sobre todo en el anciano, es el sufrimiento moral: el temor a la soledad o al abandono, y el miedo a la muerte y a la separación. También aquí la actitud del médico tiene gran importancia. El temor es menor cuando el paciente confía en el médico y en su capacidad profesional.

DÓNDE MORIR

Se trata de un problema reciente. Hasta hace poco no se moría en los hospitales. El gran desarrollo de la medicina hospitalaria y la tecnificación son los determinantes de este problema. Ya se han mencionado las cuestiones que plantean en el terreno ético los avances tecnológicos y el derecho que asiste al anciano a poder renunciar a algunas de sus «ventajas». La muerte en el propio domicilio se asocia a un menor riesgo de futilidad terapéutica y ofrece la posibilidad de despedirse en el entorno en el que se ha vivido.

ATENCIÓN RELIGIOSA

La posibilidad de que el anciano reciba o no una atención religiosa en consonancia con sus creencias y deseos depende, a menudo, de una decisión médica. El descuido, el miedo a la reacción del enfermo o de su familia o, simplemente, la proyección sobre el paciente de las propias ideas pueden condicionar un vacío importante en este terreno. Es difícil valorar en qué medida la religión ayuda a superar buena parte de los problemas que acompañan al trance del morir. Existe evidencia

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

histórica acumulada para pensar que muchas personas, probablemente más entre los ancianos, desean recibir atención religiosa. Facilitar esta asistencia, no olvidándola ni sintiéndose incómodo ante ella, debe estar siempre presente en la mente del médico.

LIMITACIÓN DEL ESFUERZO TERAPÉUTICO

Los intentos de reanimación ante una parada cardíaca son norma en muchos hospitales. Dada la urgencia de la situación, en numerosos casos estos intentos se llevan a cabo sin tiempo para una reflexión individual sobre las posibilidades específicas de recuperación del paciente y en ausencia de una información precisa acerca de su voluntad en este sentido.

En el anciano hospitalizado, el pronóstico de las enfermedades que conducen a este punto suele ser sombrío, y las escasas encuestas que se conocen tampoco apuntan que deseen ser reanimados. No suele disponerse de una comunicación explícita sobre la cuestión. Por ello, teniendo en cuenta la agresividad de esta alternativa, es aconsejable que tanto el médico que atiende de forma habitual al anciano como aquel al que se le presenta el problema en forma de emergencia médica extremen la prudencia y rechacen actitudes alegremente agresivas. Podemos utilizar tablas de «Niveles de intensidad terapéutica». La del *Rogers Memorial Veterans Hospital* (Bedford, Massachusetts, EE. UU.) es una de las más utilizadas por ser poco agresiva y de fácil aplicación. Tiene cinco niveles que van desde el tratamiento sin límites hasta cuidados exclusivos de confort y relaciona cada nivel con los recursos asistenciales que precisa.

ALIMENTACIÓN E HIDRATACIÓN ARTIFICIAL

La decisión de proporcionar alimentos o de hidratar a un paciente anciano, a veces inconsciente, como forma de mantener su vida constituye otro dilema. Parece claro que se recurrirá a ello siempre que exista una esperanza razonable de recuperación o mientras se obtiene información clínica suficiente. En caso contrario, ante situaciones terminales no reversibles, la decisión puede depender de factores como el nivel de conciencia del paciente, su función mental y la posibilidad de expresar su voluntad. Las evidencias en este campo no son concluyentes y las soluciones deben tomarse sobre bases individuales. Alimentar o hidratar en situaciones de terminalidad ni prolonga la vida, ni mejora su calidad, ni alivia dolores u otros síntomas.

OTROS ASPECTOS CONFLICTIVOS

Otros problemas, tal vez de segundo orden en relación con los que se han comentado pero que también surgen ante esta clase de situaciones son los concernientes a la *normativa legal:* informes, certificaciones, normas de la institución, posibilidades de traslado del cadáver, solicitud de autopsia, etc. Buena parte de estos aspectos pueden englobarse dentro de un contexto más amplio como es el de *relación con la familia*. En el buen o mal planteamiento y resolución de estas cuestiones tendrá un papel muy importante el grado de sintonía que el médico haya adquirido con el entorno del enfermo, así como la delicadeza formal y el respeto por la situación que se está viviendo.

Solicitar y conseguir permiso para un *estudio necrópsico* es una tarea que inicialmente puede resultar incómoda y difícil para el médico inexperto. Sin embargo, esta petición puede ser necesaria. Es preciso adaptarse a las situaciones en cada caso. Las circunstancias específicas determinarán cómo plantear el tema. Es un error y, con toda probabilidad, una falta de responsabilidad profesional considerar que la edad avanzada del fallecido resta valor a las aportaciones que, eventualmente, puedan obtenerse.

Así pues, los conflictos que pueden aquejar al anciano que va a morir son numerosos, como también los problemas que se le pueden plantear al médico responsable. Ya he destacado que no existen recetas válidas universales. Aun así, caben dos *recomendaciones* fundamentales que pueden tener algún valor. La primera es que, en circunstancias semejantes, ante todo y sobre todo el profesional ha de mantener la cabeza fría y no dejarse llevar por la intensa emotividad de que suele estar impregnado el ambiente. La racionalidad debe prevalecer sobre los sentimientos. La segunda recomendación, quizá más importante, es de índole general, no puede improvisarse y constituye una actitud que se debe ir aprendiendo a lo largo de toda la vida. Se trata de la necesidad de haber asumido la propia muerte. Sólo de esta manera el médico podrá ponerse en el lugar del otro, una forma de comportamiento recomendable en todo momento de la relación médico-paciente, y mucho más en estas circunstancias, cuando adquiere su máximo sentido.

EUTANASIA Y SUICIDIO ASISTIDO

La Real Academia Española define eutanasia como «muerte sin sufrimiento físico y, en sentido restricto, la que así se provoca voluntariamente». Tradicionalmente se habla de eutanasia activa y pasiva. La primera, también llamada *positiva* o *directa,* implica una actuación dirigida expresamente a facilitar o determinar la muerte del enfermo. La segunda representa más una omisión que una acción. Incluye tanto la renuncia al uso de las medidas llamadas *extraordinarias* para mantener la vida como la utilización de fármacos destinados a mejorar algún síntoma que pueden secundariamente acelerar la muerte. Esta última forma ha recibido el nombre de *eutanasia activa indirecta.* En los últimos años es frecuente escuchar la expresión *sedación terminal,* un término que deja las fronteras relativamente laxas y que podría considerarse una situación próxima a la denominada *eutanasia activa indirecta.*

La eutanasia ha sido siempre objeto de reflexiones y polémicas entre profesionales procedentes de áreas tan diversas como la medicina, el derecho, la ética o la religión. Su discusión rebasa ampliamente el marco académico e intelectual, alcanza de forma apasionada y extensa a muchos grupos sociales y aparece cotidianamente en los medios de comunicación.

En esta cuestión han de considerarse las connotaciones legales y valorarse las creencias religiosas expresadas por el protagonista. El Código Penal español de 1995 mantiene en su artículo 143 pena de prisión de 4 a 8 años para la inducción al suicidio, de 2 a 5 años a quien cooperase con actos necesarios al suicidio y de 6 a 10 si la cooperación llega al punto de ejecutar la muerte. Introduce un epígrafe que reduce estas penas cuando exista «petición expresa, seria e inequívoca […] en el caso de que la víctima sufriera una enfermedad grave que conduciría necesariamente a su muerte, o que produjera graves padecimientos permanentes y difíciles de soportar». La palabra eutanasia no aparece en esta versión del Código Penal.

Desde una perspectiva médica, sobre todo en el paciente anciano, los médicos llevamos a cabo con mano amplia, y aceptación mayoritaria por la sociedad, medidas encuadrables dentro de la denominada *eutanasia pasiva.* Se trata de decisiones como omitir actos que podrían prolongar la vida del enfermo: transfusiones sanguíneas, administración de algunos fármacos o traslado a unidades especiales. Junto a ello aplicamos medidas, sobre todo en situaciones de dolor, encuadrables en lo que se ha dado en llamar *sedación terminal.*

El anciano en mal estado, con toda suerte de limitaciones presentes y futuras, se constituye en sujeto ideal para quien tenga la tentación de dar el salto a la eutanasia activa. Sus mecanismos de defensa son escasos y las posibilidades de evitar una agresión de este tipo quedan casi siempre en manos de terceros. Las decisiones —por acción o por omisión— del médico en estas situaciones están cargadas de una alta responsabilidad. Puede surgir un conflicto importante con la familia del anciano por las presiones que esta puede ejercer en un sentido o en otro, al atribuirse el papel de intérprete. Hay que repetir que, con mayor frecuencia de la que se piensa, los intereses y deseos del moribundo y los de su familia pueden no ser coincidentes.

El 20 de septiembre de 1984, un grupo numeroso de médicos franceses de gran prestigio hizo público un manifiesto en el que, entre otras cosas, afirmaban «haberse sentido impulsados en el curso de su carrera a ayudar a los enfermos en fase terminal a acabar su vida en las condiciones menos malas posibles, con la conciencia de haber cumplido su misión». También decían estar «dispuestos a abordar con los enfermos y, a petición suya, la cuestión de su muerte y a reflexionar con ellos acerca del medio de asegurarles un fin tan desprovisto de sufrimiento y angustia como sea posible».

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La diferencia fundamental entre la asistencia médica al suicidio y la eutanasia voluntaria activa estriba en que, en el *suicidio asistido,* el acto final corresponde sólo al paciente y se reduce enormemente el riesgo de coacción por parte de médicos, familiares y otras fuerzas sociales. El papel del médico se limita al de consejero y testigo, así como al de facilitador de los medios. En último término es el paciente quien decide actuar o no y quien, de hecho, actúa. Se trata de una propuesta-alternativa especialmente valorable en el caso del anciano.
Como criterios clínicos que justificarían la participación médica en un suicidio asistido, Quill, Cassel y Meier (1992) proponen los siguientes:

- El enfermo debe padecer un proceso incurable, asociado a sufrimiento muy grave y no controlable. Todo ello debe conocerlo el paciente, así como las posibles alternativas terapéuticas.
- El médico debe estar convencido de que esa situación no se deriva de un tratamiento inadecuado.
- La petición de morir como consecuencia del sufrimiento debe proceder de forma clara, repetida y libre del propio enfermo.
- El médico ha de estar seguro de que el paciente no tiene alterada su capacidad de juicio y es capaz de entender todo lo que implica su petición.
- La asistencia médica al suicidio sólo podría darse en el contexto de una relación médico-paciente óptima y, en la medida de lo posible, con un conocimiento previo directo de la enfermedad por parte del médico.
- Se precisaría la consulta y opinión de otro médico experto para asegurar que la propuesta del enfermo es voluntaria y racional, así como la seguridad diagnóstica y pronóstica.

Por último, cabe requerir una constancia escrita y firmada por cada una de las partes implicadas acerca de todos los aspectos mencionados.
En una época en la que proliferan las sociedades proderecho a morir dignamente y donde cada vez es más frecuente encontrarse con los denominados *testamentos vitales,* merece la pena establecer algunas reflexiones sobre estos puntos. Frank Ingelfinger, que fue director del *New England Journal of Medicine,* comentaba poco antes de morir, en un editorial de la revista, que a la vista de lo que ocurre diariamente en nuestros hospitales con frecuencia resulta un auténtico sarcasmo hablar de muerte digna y que, tal vez, a lo máximo que el médico puede aspirar es a no añadir más indignidad al hecho de morir.
En una línea parecida, López Aranguren (1992) señalaba, en relación con la muerte del anciano, que el individuo nunca puede ser en sentido estricto protagonista de su propia muerte. Siempre será, por definición, el sujeto pasivo. Nosotros no nos morimos, somos muertos. La máxima aspiración en este terreno, señala, es una muerte estéticamente digna. Dignidad equivaldría a la valoración de la propia vida por los demás y ante los demás. En este sentido, la muerte siempre es sólo un espectáculo en el cual nos morimos para los demás. ¿Qué pide López Aranguren a la muerte? Cuatro cosas: que sea un espectáculo decoroso, que no desdiga de lo que fue nuestra vida, que lo sea en compañía y no en el aislamiento tecnológico, y que tenga lugar en el propio entorno en el que hemos vivido.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Finlay IG, Dorman S. Management of the dying patient. En: Pathy J, Sinclair AJ, Morley JE, eds. Principles and Practice of Geriatric Medicine. 4th ed. Chichester: Wiley; 2006. p. 2001-16.

Gracia-Guillén D. Como arqueros al blanco Estudios de bioética. Madrid: Triascastela; 2004.

Holm S. Ethical issues in geriatric medicine. En: Fillit HM, Rockwood K, Woodhouse K, eds. Brocklehurst Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 983-7.

Olshansky SJ, Hayflick L, Carnes BA. Position statement on human ageing. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2002;57:B292-7.

Ribera Casado JM. Problemas éticos en la atención geriátrica. En: Ribera Casado JM, Cruz Jentoft AJ, eds. Geriatría en atención primaria. 4.ª ed. Madrid: Aula Médica; 2008. p. 181-90.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Abizanda Soler P, Rodríguez Mañas L, eds. Tratado de medicina geriátrica. Barcelona: Elsevier; 2014.

American Geriatric Association. Geriatric Review Syllabus. Aproximación al paciente geriátrico. Barcelona: Medical Trends; 2007.

Gil Gregorio P, coord. Manual del residente en Geriatría. Madrid: Sociedad Española de Geriatría y Gerontología: 2011.

Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana S. Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology. 6th ed. New York: McGraw Hill; 2009.

Holm S. Ethical issues in geriatric medicine. En: Fillit HM, Rockwood K, Woodhouse K, eds. Brocklehurst Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 983-7.

López Arrieta JL, Rodríguez Mañas L. Atención sanitaria al anciano. Madrid: Sociedad Española de Medicina Geriátrica; 2008.

Morley JE, Armbrecht HJ, Coe RM, Vellas B. The Science of Geriatics. New York: Springer Publishing Company; 2000.

Pathy MSJ, Sinclair AJ, Morley JE. Principles and Practice of Geriatric Medicine. 5th ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2012.

Ribera Casado JM, Cruz Jentoft AJ, eds. Geriatría en atención primaria. 4.ª ed. Madrid: Aula Médica; 2008.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

PROCESOS DERMATOLÓGICOS FRECUENTES

Capítulo 158

C. Ferrándiz Foraster

DERMATOSIS PAPULOESCAMOSAS

■ PSORIASIS

Concepto

Enfermedad inflamatoria de la piel de base inmunológica y curso crónico con gran impacto en la calidad de vida relacionada con la salud.

Epidemiología

Su prevalencia en el mundo se cifra alrededor del 2% (2,3% en España). Su inicio antes de los 40 años (más del 65% de los casos) se asocia a un curso más grave y a una más frecuente asociación al HLA-Cw6 e historia familiar de la enfermedad.

Etiología

Es de causa desconocida. Se acepta la existencia de factores genéticos predisponentes y factores desencadenantes. Se han identificado diversos *loci* de predisposición, denominados *PSORS* (del inglés *psoriasis susceptibility*), donde el asociado más claramente a la psoriasis es el PSORS-1 (cromosoma 6p21.3), siendo el alelo HLA-Cw6 el que confiere mayor riesgo para el desarrollo de la enfermedad.
Entre los factores capaces de desencadenar o exacerbar un brote se incluyen traumatismos, infecciones, algunos fármacos (sales de litio, betabloqueantes, antipalúdicos, AINE e IECA), factores metabólicos (hipocalcemia), cambios climáticos, alcohol, tabaco y estrés emocional.

Anatomía patológica

Es diagnóstica en las lesiones incipientes. La epidermis muestra paraqueratosis, cúmulos de neutrófilos en la capa córnea (abscesos de Munro-Sabouraud) y alargamiento de las crestas interpapilares con adelgazamiento de la epidermis suprapapilar. En las papilas dérmicas se observan infiltrados perivasculares de células mononucleares junto con capilares dilatados y tortuosos.

Patogenia

Es muy compleja y depende de la interacción de numerosos elementos de la inmunidad innata y adquirida. Se le considera como una enfermedad inflamatoria de base inmunológica dependiente de la diferenciación y proliferación de linfocitos Th1 y Th17, que surge tras la activación de las células dendríticas de la piel como respuesta a antígenos o autoantígenos aún desconocidos y cuyo resultado final es una alteración en la diferenciación y proliferación de los queratinocitos epidérmicos.

Cuadro clínico

Puede iniciarse a cualquier edad. Se caracteriza por el brote de pápulas y placas eritematosas bien delimitadas y cubiertas de escamas finas y nacaradas de tamaño variable entre uno y varios centímetros (fig. 158-1). Tras eliminar las escamas, por raspado de las lesiones, aparece en su superficie un piqueteado hemorrágico *(signo de Auspitz).*
El prurito es de intensidad variable. En general, el inicio es gradual y la distribución de las lesiones, simétrica; las zonas afectadas con mayor frecuencia son el cuero cabelludo, la región lumbosacra y la superficie de extensión de las extremidades, sobre todo codos y rodillas. Es frecuente la aparición de lesiones en áreas que han sufrido traumatismos (fenómeno isomórfico). En ocasiones se afectan también los pliegues, a veces como única localización de la enfermedad (psoriasis invertida). En los niños puede tener un inicio explosivo, con la aparición súbita de numerosas lesiones de pequeño tamaño, después de una infección faringoamigdalar de origen estreptocócico (psoriasis *guttata*).

La afección de las uñas es frecuente y puede adoptar distintos patrones: piqueteado de la lámina, mancha eritematosa en el lecho o hiperqueratosis subungueal con engrosamiento de la lámina y onicólisis *(uña en médula de saúco).*
El 10%-20% de los psoriásicos desarrollarán una artritis antes, al mismo tiempo o después del inicio de las lesiones cutáneas. Esta artritis es seronegativa y puede adoptar uno de los patrones siguientes: oligoartritis asimétrica (70%), poliartritis simétrica seronegativa clínicamente similar a la artritis reumatoide (15%), formas limitadas a las articulaciones interfalángicas distales (5%), artritis mutilante (5%) y espondilitis anquilosante (5%).
Las formas clínicas menos frecuentes incluyen:

- *Psoriasis pustulosa.* Existe una forma generalizada, caracterizada por el brote agudo y generalizado de pústulas estériles de 2-3 mm sobre una piel eritematosa, acompañada de fiebre alta, mal estado general, hipocalcemia, leucocitosis y elevación de la VSG; y una forma localizada en palmas y plantas, de curso muy crónico y rebelde al tratamiento, pero sin fiebre ni alteración del estado general.
- *Psoriasis eritrodérmica.* Hace referencia a una forma generalizada de psoriasis que afecta a más del 90% de la superficie corporal. Puede surgir como consecuencia de la extensión progresiva de una psoriasis vulgar o aparecer bruscamente tras un período de intolerancia al tratamiento tópico, a la luz o a un tratamiento inadecuado. En la segunda circunstancia, suele acompañarse de fiebre, mal estado general y alteraciones hidroelectrolíticas.

Figura 158-1 Psoriasis. Placas eritematosas, bien delimitadas y cubiertas de escamas son las características que definen la típica lesión de psoriasis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

Es fundamentalmente clínico. Algunas formas y determinadas localizaciones pueden inducir a error, así la psoriasis de cuero cabelludo puede confundirse con una dermatitis seborreica. Otras enfermedades que hay que considerar son la sífilis secundaria (psoriasis en gotas), enfermedad de Reiter (formas pustulosas localizadas), lupus eritematoso, liquen plano, parapsoriasis, erupciones medicamentosas, neurodermitis, pitiriasis rosada, etc. En casos clínicamente dudosos la biopsia puede ser de ayuda.

Pronóstico

El curso es imprevisible. La mayoría de los pacientes padece formas leves o moderadas que siguen un curso crónico con remisiones y recurrencias variables en duración y frecuencia. La psoriasis pustulosa generalizada y la eritrodérmica son las más graves. La forma pustulosa localizada suele ser muy incapacitante. La forma invertida y la afección ungueal son rebeldes al tratamiento. Las formas graves de la enfermedad se asocian a diversas comorbilidades entre las que destacan el síndrome metabólico y sus diferentes componentes, depresión, enfermedad de Crohn y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Es una enfermedad con escaso impacto en la esperanza de vida y gran impacto en los índices de calidad de vida.

Tratamiento

La enfermedad no tiene cura. El tratamiento debe individualizarse atendiendo a la extensión, forma clínica y localización de la enfermedad, a las circunstancias personales de trabajo y al ambiente sociocultural y a las comorbilidades.

Tratamiento tópico

Se utilizará en las formas leves. Pueden emplearse emolientes para evitar la sequedad excesiva de la piel, junto con queratolíticos, como el ácido salicílico, que eliminan las escamas y facilitan la penetración de otros medicamentos; glucocorticoides de potencia media, aunque su uso prolongado suele acompañarse de una pérdida de eficacia; análogos de la vitamina D (calcipotriol y tacalcitol), en general muy bien tolerados, y tazaroteno, un retinoide de síntesis. Otros productos como la antralina y derivados del alquitrán han caído en desuso.

Fototerapia y fotoquimioterapia

Consiste en aprovechar el efecto beneficioso de la luz ultravioleta sobre la psoriasis. Se utilizan rayos ultravioletas B (UVB) de banda estrecha y psoralén y luz ultravioleta (PUVA), con buenas respuestas. No obstante, su potencial carcinogenicidad cutánea y su inducción de fotoenvejecimiento precoz limitan su uso de forma indiscriminada.

Tratamiento sistémico

Debe reservarse para las formas moderadas-graves definidas por la regla de los 10: índice de extensión y gravedad (*Psoriasis Area and Severity Index* [PASI]) > 10 y/o superficie afectada (*Body Surface Area* [BSA]) > 10% y/o *Dermatologic Life Quality Index* (DLQI) > 10. Puede utilizarse: metotrexato oral, en tres dosis semanales de 2,5-5 mg separadas por intervalos de 12 h; acitretina, en dosis de 25-50 mg/día, aunque su teratogenicidad limita su empleo en mujeres en edad fértil, y CsA en dosis de 4-5 mg/kg de peso y día. En caso de falta de respuesta, intolerancia o contraindicación a estos fármacos se utilizan los agentes biológicos, de los que existen cuatro aprobados por la EMA: tres de ellos pertenecen al grupo de los bloqueantes del TNF (infliximab, etanercept y adalimumab) y otro, el ustekinumab, es un inhibidor de la p40, que comparten la IL-12 y la IL-23. Tienen la ventaja sobre los fármacos sistémicos tradicionales de carecer de toxicidad específica de órgano, lo que les confiere la posibilidad de utilización continuada, pero los inconvenientes de no conocer, aun con certeza, su seguridad a largo plazo (infecciones y neoplasias) y su elevado coste. Una nueva generación de agentes biológicos, dirigidos contra la IL-17 o sus receptores, está en fase muy avanzada de desarrollo y muestran aun mayor eficacia que los ya existentes.

■ LIQUEN PLANO

Concepto

Enfermedad inflamatoria que afecta a la piel y a las mucosas, de etiología desconocida, en general pruriginosa, que se caracteriza por una erupción de pápulas violáceas, poligonales, a menudo acompañadas de lesiones orales.

Etiopatogenia

La causa es desconocida, aunque se ha relacionado con enfermedades virales (virus de la hepatitis C), fármacos (sales de oro, diuréticos tiazídicos), enfermedades autoinmunes y vacunas. Es probable que se trate de una reacción autoinmune contra epítopos de queratinocitos basales que han sido modificados por agentes virales o fármacos.

Anatomía patológica

Consiste en hiperqueratosis, con hipergranulosis alternante, presencia de queratinocitos necróticos en la epidermis, degeneración hidrópica de la capa basal y un infiltrado en banda subepidérmico, principalmente linfocitario.

Cuadro clínico

Es una enfermedad de distribución universal, con igual incidencia en ambos sexos. Su prevalencia es del 0,5%-1% y tiene un pico de máxima incidencia entre los 30 y los 60 años. Es rara en los niños y ancianos. Se caracteriza por pápulas poligonales, violáceas, de superficie lisa, aplanada y brillante, de 2-10 mm de tamaño, bastante pruriginosas. En su superficie presentan unas líneas blanquecinas *(estrías de Wickham)* que se hacen más evidentes al humedecer la lesión con aceite de anilina. Puede observarse el fenómeno isomórfico (v. Cuadro clínico, en Psoriasis). El inicio puede ser brusco o, con mayor frecuencia, insidioso. La distribución es bilateral y simétrica, respetando en general la cara. La afección de la superficie de flexión de muñecas y antebrazos, dorso de manos y tobillos y región lumbosacra es casi constante. En el cuero cabelludo puede dar lugar a placas de alopecia cicatrizal.

La afección de la mucosa oral es frecuente y en el 15%-25% de los casos constituye la única manifestación de la enfermedad. Se observa en forma de lesiones blanquecinas y lineales que forman un reticulado en la mucosa yugal y en la lengua (fig. 158-2). Con menor frecuencia las lesiones son erosivas; en este caso es importante el seguimiento, ya que sobre ellas puede desarrollarse un carcinoma escamoso. Menos a menudo se afecta la mucosa genital. En el 10% de los pacientes se afectan las uñas, con adelgazamiento y aumento de la estriación longitudinal de la lámina y la presencia de onicosquicia.

Figura 158-2 Reticulado blanquecino en la mucosa yugal de un paciente con liquen plano.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Existen numerosas variantes, como el liquen plano pilar, anular, atrófico y erosivo en palmas y plantas, y formas hipertróficas manifestadas como placas verrugosas, pigmentadas y muy pruriginosas que suelen localizarse en tobillos y piernas.

Evolución

Es variable, pero la mayoría de los pacientes curan en 6-18 meses con pigmentación residual duradera. Las lesiones hipertróficas y las de las mucosas suelen persistir más tiempo.

Diagnóstico

Es fundamentalmente clínico. En caso de duda, la biopsia es característica. Debe diferenciarse de erupciones liquenoides inducidas por fármacos, verrugas planas, liquen amiloide y liquen simple crónico. Las lesiones persistentes en la mucosa oral deben diferenciarse de la leucoplasia.

Tratamiento

Es sintomático y se basa fundamentalmente en la aplicación tópica de glucocorticoides potentes y antihistamínicos orales. Los glucocorticoides orales (prednisona 40-60 mg/día) durante 6 semanas deben reservarse para casos graves en los que el prurito interfiere en la vida normal del paciente, cuando haya lesiones erosivas en mucosas o en caso de destrucción progresiva de las uñas.

■ PITIRIASIS ROSADA

Concepto

Enfermedad de la piel aguda y autolimitada, de probable etiología viral, caracterizada por una erupción de morfología y distribución características.

Cuadro clínico

Puede aparecer a cualquier edad, pero la mayor incidencia se observa entre los 15 y los 35 años, durante la primavera y el otoño. Se inicia con una única lesión de 20-50 mm de diámetro (placa heraldo) que, al cabo de 3-12 días, se acompaña de una erupción de lesiones semejantes pero que son de menor tamaño y están distribuidas por el tronco, el cuello y la raíz de las extremidades. La erupción persiste durante 3-6 semanas y luego desaparece sin dejar residuo alguno. Las lesiones consisten en maculopápulas redondeadas u ovales, con su eje mayor paralelo a las líneas de la piel, de color rosado y cubiertas con escamas finas y secas. El centro tiende a aclararse, mientras que en la periferia se forma un collarete de escamas. En general, no se acompaña de síntomas subjetivos y sólo a veces puede existir discreto prurito, febrícula y microadenopatías.

Diagnóstico

La morfología, la distribución y la evolución son muy características. El diagnóstico diferencial debe establecerse con secundarismo luético, dermatofitosis, dermatitis seborreica, erupciones por fármacos, psoriasis en gotas y pitiriasis versicolor.

Tratamiento

Al ser asintomática y autolimitada, no requiere tratamiento.

DERMATOSIS ECCEMATOSAS

El término *eccema* define un patrón determinado de respuesta inflamatoria de la piel a una gran variedad de agentes que le son hostiles. Dicho patrón incluye lesiones cutáneas, clínica e histológicamente bien definidas, y comunes a todas las entidades englobadas bajo este término, a pesar de que estas difieren en cuanto a la etiología y la patogenia. Las principales son la dermatitis de contacto, la dermatitis atópica y la dermatitis seborreica.

Desde el punto de vista *anatomopatológico,* en la fase aguda domina la espongiosis, en la subaguda, la acantosis con paraqueratosis, y en la crónica, la acantosis con ortoqueratosis, fibrosis en la dermis superficial y discretos infiltrados mononucleares de disposición perivascular.
Clínicamente se distinguen tres fases evolutivas: aguda, caracterizada por áreas de eritema, edema y vesículas; subaguda, con formación de costras y descamación, y crónica, en la que predominan la sequedad cutánea y la liquenificación. Como norma, el prurito suele estar presente en todas las fases.
Respecto al *tratamiento,* en la fase aguda es imprescindible empezar por el secado de las lesiones mediante la aplicación de fomentos con soluciones astringentes (p. ej., solución acuosa de permanganato potásico al 1/10 000) varias veces al día, seguida del tratamiento de la fase subaguda. En esta se aplicarán glucocorticoides en cremas poco grasas, mientras que en la fase crónica los glucocorticoides se vehiculizarán en pomada o crema grasa. La potencia del glucocorticoide empleado dependerá de la localización y extensión del área para tratar, la duración del tratamiento y la edad del paciente.

■ DERMATITIS DE CONTACTO

Es una inflamación aguda, subaguda o crónica de la piel producida por sustancias que entran en contacto con ella. De acuerdo con la patogenia, se distingue una forma irritativa y otra alérgica.

Dermatitis de contacto alérgica

Concepto

Define una reacción eccematosa, en general de tipo agudo, como consecuencia del contacto de un alérgeno con la piel de un individuo previamente sensibilizado.

Etiopatogenia

Se trata de una reacción de hipersensibilidad retardada frente a alérgenos que entran en contacto con la piel. Los alérgenos posibles son múltiples, variados y muy difundidos en el medio laboral, personal y ambiental. Son frecuentes en medicamentos tópicos (antibióticos, antihistamínicos, anestésicos), compuestos metálicos como el níquel (causante de muchos eccemas de contacto entre mujeres que utilizan bisutería), el cromo y el cobalto (responsables del eccema de manos de personas que trabajan con cemento), diversos productos utilizados en la manufactura del calzado y la ropa (aceleradores y antioxidantes del caucho, colorantes orgánicos), tintes y cosméticos (*p*-fenilenodiamina, lanolina, parabenos) y un sinfín de productos.

Cuadro clínico

En general, se manifiesta en forma de eccema agudo o subagudo. Las áreas afectadas serán las que hayan entrado en contacto con el alérgeno responsable.

Diagnóstico

Además de la anamnesis y la morfología de las lesiones, es importante conocer diversos aspectos, como la historia profesional, las aficiones, las ropas y los cosméticos utilizados, etc., con la finalidad de identificar el alérgeno responsable. El diagnóstico definitivo se conseguirá mediante pruebas epicutáneas (prueba del parche), con la finalidad de desencadenar una reacción eccematosa localizada, al aplicar sobre la piel una sustancia a la que el paciente está sensibilizado. Los resultados se leen a las 48 h o a las 96 h si la primera lectura es negativa. Los alérgenos usados son los recomendados por el Grupo Español de Investigación de la Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC) (cuadro 158-1). En caso de negatividad, las pruebas se realizarán mediante alérgenos en relación con la historia particular de cada enfermo.

Prevención y tratamiento

La eliminación del alérgeno es la medida más útil, pero no siempre posible. El tratamiento sintomático será el señalado para el eccema en general. Si el prurito es muy intenso se prescribirán antihistamínicos orales. En casos graves o muy extensos pueden utilizarse glucocorticoides orales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 158-1 Batería estándar de alérgenos*

Sulfato de níquel
Lanolina
Sulfato de neomicina
Dicromato potásico
Mezcla de caínas
Mezcla de perfumes
Colofonia
Resina epoxi
Clioquinol
Bálsamo del Perú
Diclorhidrato de etilendiamina
Cloruro de cobalto
Resina de paraterciario butilfenol-formaldehído
Mezcla de parabenos
Mezcla de carbas
Fenilisopropil-*p*-fenilendiamina
Kathon CG
Quaternium-15
Mercaptobenzotiazol
p-fenilenodiamina
Formaldehído
Mezcla de mercaptos
Tiomersal
Mezcla de tiurán
Mercurio amoniacado
Budesonida
Lactona sesquiterpeno
Euxyl K-400. Tixocortol pivalato
Metildibromoglutaronitrilo
Lyral
Primina
Fenoxietanol

*Elaborada según las recomendaciones del Grupo Español de Investigación de la Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC).

DERMATITIS DE CONTACTO IRRITATIVA

Concepto

Define una reacción inflamatoria de la piel desencadenada por «irritantes primarios», es decir, todo agente físico o químico que, aplicado a la piel a una concentración o durante un tiempo determinados, es capaz de ocasionar una lesión celular sin que participen mecanismos inmunológicos.

Cuadro clínico

Si el irritante primario es muy potente (p. ej., los cáusticos), la piel se lesionará ya tras el primer contacto y la lesión se manifestará en forma de vesiculación, ampollas y necrosis (dermatitis de contacto tóxica). Si la acción del irritante es más débil, las lesiones aparecerán tras varias exposiciones y existirá cierta predisposición individual a que estas aparezcan con mayor facilidad o intensidad (eccema de contacto irritativo por desgaste o acumulativo), y se expresa clínicamente en forma de eritema, sequedad, descamación y fisuración. El ejemplo clásico lo constituye el llamado *eccema del ama de casa,* eccema crónico limitado a las palmas que aparece por realizar las tareas domésticas sin la debida protección.

Diagnóstico

Se basa en la anamnesis y la clínica y se realiza tras la eliminación de otras causas de dermatitis eccematosa.

Prevención y tratamiento

La prevención se basa en reducir la exposición a irritantes domésticos y ocupacionales, en utilizar guantes de plástico, en evitar los jabones abrasivos y en lubrificar la piel después de la realización de labores domésticas. El tratamiento será el del eccema subagudo o crónico.

DERMATITIS ATÓPICA

Concepto

Enfermedad inflamatoria de la piel, pruriginosa, de curso crónico y recidivante, que aparece en individuos con historia personal o familiar de diátesis atópica.

Etiopatogenia

Es compleja y aún no aclarada. Es evidente la intervención de factores de susceptibilidad genética, alteraciones inmunológicas, alteraciones de la función barrera de la epidermis y anomalías en el patrón de reactividad vascular frente a agentes farmacológicos y estímulos neurógenos. Cada vez es mayor la evidencia que sustenta la asociación de dermatitis atópica con mutaciones en la filagrina.

Cuadro clínico

Más frecuente en la etnia blanca y en ambientes urbanos, su incidencia aumenta de forma paralela al desarrollo industrial. Su historia natural se divide en tres fases, con interposición de períodos de latencia o sin ellos. Sin embargo, ninguna de dichas fases es obligatoria, de manera que puede aparecer o sanar en cualquiera de ellas, siempre con una clara tendencia a la mejoría en la edad adulta. El prurito, muy intenso, es común a todas las fases.

Fase de lactante

Se inicia entre los 2 y los 6 meses y dura hasta los 2-3 años. En ella predominan las lesiones de eccema agudo en frente, mejillas y cuero cabelludo; posteriormente puede extenderse a la superficie de extensión de las extremidades y el tronco.

Fase infantil

Se desarrolla entre los 4 y los 10 años. Las lesiones son menos exudativas y en ellas predominan la sequedad, la liquenificación y las excoriaciones por rascado (eccema subagudo). Afecta a muñecas, tobillos y pliegues de codos y rodillas.

Fase adulta

Las lesiones tienden a ser más localizadas y a hacerse crónicas, con predominio de las grandes placas secas, liquenificadas y escasas en número, principalmente en pliegues (fig. 158-3).
Además de estas lesiones eccematosas de carácter intermitente, los atópicos suelen presentar una serie de rasgos somáticos de gran ayuda para el diagnóstico, como xerosis cutánea, queratosis pilar en brazos y muslos, pitiriasis alba, palmas hiperlineares y un doble pliegue en el párpado inferior *(pliegue de Dennie-Morgan).*

Figura 158-3 Placas liquenificadas (eccema crónico) con lesiones de rascamiento en el cuello de una paciente adulta con dermatitis atópica.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Entre las complicaciones más frecuentes y graves destacan la sobreinfección de las lesiones por estafilococos y estreptococos, el eccema herpético por contacto con el virus del herpes simple y la catarata atópica.

Diagnóstico

Es eminentemente clínico y se basa en la evaluación del conjunto de síntomas, signos, rasgos somáticos, curso clínico y antecedentes familiares y personales de atopia. En la fase de lactante debe diferenciarse de la dermatitis seborreica.

Prevención y tratamiento

Medidas generales

Están encaminadas a evitar los irritantes cutáneos y a hidratar la piel. Deben evitarse los tejidos que impidan la transpiración o sean mal tolerados por su carácter irritante como la fibra sintética, la lana o los plásticos. En el hogar debe eliminarse todo aquello que pueda ser un reservorio de polvo (moquetas, alfombras, cortinados, etc.), así como animales de pelo. Se deben prohibir los climas extremos y los ambientes demasiado secos. Hay que instruir al paciente para que use jabones grasos y se aplique cremas emolientes varias veces al día.

Tratamiento tópico

Dependerá de si la dermatitis es aguda, subaguda o crónica (v. Dermatosis eccematosas, para el tratamiento sintomático del eccema). En los niños debe evitarse la aplicación prolongada o extensa de glucocorticoides de alta potencia. Los inhibidores de la calcineurina tópicos (tacrolimus y pimecrolimus) son muy eficaces en los casos leves o moderados.

Tratamiento oral

Se reduce al uso de antihistamínicos con efecto sedante, con la finalidad de aliviar el prurito… En casos graves pueden ser necesarios la fototerapia, los glucocorticoides orales o los inmunodepresores como la ciclosporina, el micofenolato de mofetilo y la azatioprina. En caso de sobreinfección se utilizarán antibióticos orales.

■ DERMATITIS SEBORREICA

Concepto

Es una dermatitis eritematoescamosa crónica confinada típicamente a las áreas de piel con alta producción de sebo y grandes pliegues.

Epidemiología

Se estima que el 5% de la población adulta la padece en algún momento. Es más frecuente en varones, así como en ancianos con procesos neurológicos y pacientes con sida.

Etiopatogenia

Es de causa desconocida. En su génesis se acepta la participación de diferentes factores como alteraciones cuantitativas y cualitativas de la secreción sebácea, factores infecciosos (hongos del género *Malassezia*), factores inmunológicos y factores climáticos (empeora en invierno y mejora con la exposición solar) y emocionales, que actuarían sobre individuos predispuestos genéticamente.

Cuadro clínico

Forma infantil

Puede manifestarse en el primer mes de vida con la aparición de la *costra láctea,* que consiste en un cúmulo de escamas grasas, amarillas y adherentes en el cuero cabelludo. Más adelante aparecen placas eritematoescamosas en la periferia de la cara, el pliegue del cuello y el área del pañal. En casos graves se generalizan y provocan una eritrodermia.

Forma del adulto

En su forma mínima se manifiesta como una descamación difusa del cuero cabelludo (pitiriasis seca o caspa). En casos más intensos aparecen placas de escamas blanquecinas, gruesas, como de amianto, que aglutinan los cabellos (falsa tiña amiantácea). Fuera del cuero cabelludo forma placas de eritema cubiertas de escamas untuosas que se localizan en el borde de implantación del cabello, la zona retroauricular, el surco nasogeniano, las cejas, el bigote, las áreas centrotorácica e interescapular o los grandes pliegues (intertrigo). La evolución es crónica con tendencia a las recidivas.

Diagnóstico

Se fundamenta en la clínica. En la forma intertriginosa debe diferenciarse de la candidosis de pliegues y, en el cuero cabelludo, de la psoriasis. La forma eritrodérmica en la infancia debe diferenciarse de la eritrodermia de Leiner.

Tratamiento

Se basa en el empleo de cremas con un corticoide de mediana o baja potencia asociado o no a un queratolítico suave (sulfuro de selenio, coaltar, keluamida) y antifúngicos tópicos (derivados imidazólicos) para disminuir la población de *Malassezia.*

■ OTRAS DERMATOSIS ECCEMATOSAS

Eccema numular

Dermatitis eccematosa subaguda, de causa desconocida, constituida por lesiones de morfología numular, pruriginosas que aparecen en cualquier zona. Curan con cremas de glucocorticoides, pero recidivan con frecuencia.

Neurodermatitis (liquen simple crónico)

Dermatitis eccematosa crónica localizada y muy pruriginosa, que se manifiesta por una o pocas placas bien delimitadas, liquenificadas, descamativas y engrosadas debidas al rascamiento continuado sobre determinadas zonas. Se trata con pomadas de glucocorticoides de alta potencia.

Eccema asteatótico

Dermatitis eccematosa que aparece en las piernas y los brazos de personas de edad avanzada que, durante el invierno, están expuestas a calefacción por aire caliente.
Se manifiesta por la aparición de grietas muy superficiales sobre una piel ligeramente eritematosa, lo que le confiere un aspecto cuarteado muy característico. Cura al evitar los ambientes secos y tras la aplicación de cremas emolientes.

DERMATOSIS REACTIVAS

En este grupo se incluye una serie de cuadros clínicos de etiopatogenia poco clara y, en general, autolimitados, considerados como patrones de reacción a diversas noxas.

■ ERITEMA MULTIFORME

Concepto

Reacción clínica e histológicamente bastante característica, de curso agudo y autolimitado, con sintomatología cutáneo-mucosa de morfología variada y localización simétrica.

Anatomía patológica

Los hallazgos principales consisten en edema e infiltrados discretos de células mononucleares de disposición perivascular en la dermis superficial, borramiento de la unión dermoepidérmica por un infiltrado linfohistiocitario y degeneración vacuolar de la capa basal con presencia de queratinocitos necróticos en la epidermis.

Etiopatogenia

El eritema multiforme se considera una reacción de base inmunológica, posiblemente mediada por células. Los brotes pueden ser

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

precipitados por varios factores; el VHS es el responsable de la mayor parte de casos de la forma *minor,* y algunos fármacos y las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae,* de la forma *major.* La mayoría de los casos considerados idiopáticos está relacionada con infecciones subclínicas por el VHS.

Cuadro clínico

Forma minor

Tiene su máxima incidencia entre las décadas segunda y cuarta. Consiste en una erupción bilateral y simétrica de rápida instauración que se distribuye por la cara y superficie de extensión de las zonas acras de las extremidades. Las lesiones iniciales son máculas eritematosas que evolucionan con rapidez a placas urticariales de 1-2 cm que muestran alteraciones concéntricas en su morfología o color, para dar lugar a las características lesiones denominadas *en diana* o *en escarapela* o, en casos más intensos, al *«herpes iris de Bateman»,* lesión caracterizada por una ampolla central que se rodea de un halo eritematoso y de un anillo marginal de vesículas. Las lesiones permanecen estables durante 1-2 semanas y luego desaparecen. La afección de las mucosas es poco frecuente (25% de los casos) y se limita a la mucosa oral. Las recurrencias son frecuentes.

Forma major

Afecta a individuos de todas las edades. El brote de lesiones va precedido de un período prodrómico de 1-14 días de duración con sintomatología variada (fiebre, artralgias, mialgias, tos, cefalea, etc.). Se caracteriza por lesiones cutáneas semejantes a las de la forma *minor* pero de mayor intensidad, por la importante afectación de las mucosas, por la presencia de síntomas generales (fiebre y síntomas respiratorios) y por la escasa tendencia a las recurrencias. En esta forma, la afección de al menos dos mucosas es la norma, sobre todo de la mucosa oral y de los labios, en forma de ampollas que al romperse dejan erosiones sangrantes y dolorosas, cubiertas de seudomembranas grisáceas; la afección de la conjuntiva puede dejar secuelas en forma de cicatrices corneales y ceguera. Sin tratamiento se autolimita en 3-6 semanas y no suele haber recidivas.

Diagnóstico

Es fundamentalmente clínico. En caso de duda debe confirmarse mediante biopsia.

Tratamiento

Es importante identificar la causa precipitante y tratarla o suprimirla. En la forma *minor,* el tratamiento sintomático con glucocorticoides tópicos es suficiente. Existe controversia sobre la conveniencia de utilizar glucocorticoides orales en la forma *major.* Hay que prestar especial atención al cuidado de la mucosa ocular, con objeto de evitar las secuelas.

■ SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON Y NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA

Constituye un patrón de reacción cutánea, caracterizado clínicamente por un aspecto semejante a una escaldadura del tegumento y cuyo sustrato patológico es una necrosis masiva de los queratinocitos. Si la necrosis afecta a menos del 10% de la superficie cutánea, se denomina *síndrome de Stevens-Johnson,* y cuando afecta a más del 30% de la superficie corporal se llama *necrólisis epidérmica tóxica*. Los demás casos se consideran formas intermedias. La necrólisis epidérmica tóxica tiene una alta mortalidad.

■ DERMATOSIS NEUTROFÍLICAS

Engloba una serie de procesos de naturaleza no infecciosa bastante semejantes en sus manifestaciones clínicas, patogenia y asociaciones y que tienen en común la microscopia de sus lesiones cutáneas, caracterizada por una infiltración difusa de la dermis por polinucleares neutrófilos, sin evidencia de vasculitis primaria.

Síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda)

Concepto

Consiste en un síndrome con cuatro manifestaciones cardinales: fiebre, neutrofilia sanguínea, infiltrado denso de la dermis por polimorfonucleares neutrófilos y lesiones cutáneas características.

Anatomía patológica

Se caracteriza por edema de la dermis papilar e infiltración difusa de la dermis por polimorfonucleares neutrófilos maduros que presentan fenómenos de leucocitoclasia.

Cuadro clínico

Más frecuente en mujeres, tiene su máxima incidencia entre los 35 y los 55 años de edad. A menudo existe un período prodrómico con sintomatología del tracto respiratorio superior. Al cabo de unos días y de forma brusca aparecen fiebre alta, malestar general y lesiones cutáneas consistentes en pápulas y placas eritematosas, de bordes irregulares, seudovesiculosas, bien delimitadas, distribuidas de forma asimétrica principalmente en extremidades superiores, cara y cuello. A veces se acompañan, en las piernas, de nódulos subcutáneos semejantes a los del eritema nudoso. No es infrecuente la presencia de artralgias/artritis y de conjuntivitis. La analítica muestra neutrofilia y aumento de la VSG. Aunque suele presentarse de forma aislada, se ha descrito en asociación con varios procesos, entre los que destacan, por su frecuencia, la leucosis mieloide aguda y, en menos ocasiones, la enfermedad inflamatoria del intestino.

Diagnóstico

Se basa en la clínica y la anatomía patológica. En sus fases iniciales, el diagnóstico diferencial debe establecerse con el eritema multiforme y el eritema nudoso.

Tratamiento

La administración oral de prednisona a dosis de 0,5-1 mg/kg de peso y día provoca una espectacular mejoría en 24-48 h y la desaparición de las lesiones en 1-3 semanas. El yoduro potásico y la colquicina son alternativas terapéuticas para cuando, no puedan administrarse glucocorticoides.

Pioderma gangrenoso

Concepto

Se manifiesta por una úlcera destructiva que puede aparecer aislada o asociada a una serie de enfermedades sistémicas.

Anatomía patológica

Es inespecífica y cambiante según el momento evolutivo de la lesión. Es constante un marcado infiltrado de leucocitos polimorfonucleares en la dermis que puede extenderse al tejido celular subcutáneo.

Cuadro clínico

Las lesiones pueden ser únicas o múltiples. Se inician de forma espontánea o tras traumatismos locales en forma de pústulas, placas o nódulos que posteriormente se ulceran. Una vez desarrolladas, las lesiones son úlceras profundas de fondo necrótico, cuyo dato más característico es su borde socavado y violáceo, rodeado por un área de eritema. En su crecimiento pueden llegar a alcanzar más de 10 cm de diámetro. Con frecuencia son dolorosas y se acompañan de malestar general y a veces de fiebre y artritis. Es constante la presencia de leucocitosis y aumento de la VSG. La resolución de las lesiones deja una cicatriz atrófica con una epidermis con aspecto de «papel de fumar». El 40%-50% de los casos aparecen sin asociación alguna. El resto se asocia a diversos procesos, entre los que destacan enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, mieloma y procesos hematológicos.

Tratamiento

La ciclosporina A (CsA) p.o. en dosis de 6-10 mg/kg de peso y día o los glucocorticoides en altas dosis (prednisona, 100-200 mg/día) o en forma de pulsos (1 g/día de metilprednisolona) constituyen los fármacos de elección.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Otras dermatosis neutrofílicas

Otras enfermedades, todas poco frecuentes, a considerar en este grupo son la hidradenitis neutrofílica ecrina, en general en pacientes leucémicos en tratamiento con ARA-C, el síndrome dermatosis-artritis asociado a enfermedad intestinal, el granuloma facial eosinófilo y la pustulosis subcórnea de Sneddon-Wilkinson.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Baron SE, Cohen SN, Archer CB. Guidance on the diagnosis and clinical management of atopic eczema. Clin Exp Dermatol 2012;(Suppl 1):7-12.

Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. Actas Dermosifiliogr 2014;105:504-9.

Ferrándiz-Pulido C, García-Fernández D, Gómez-Morell P, Palao R, García-Patos V. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: revisión de la experiencia clínica en un Hospital Universitario (1989-2008). Med Clin (Barc) 2011;136:583-7.

Ferrándiz-Pulido C, García-Patos V. Pioderma gangrenoso. Diagnóstico y tratamiento. Piel 2008;23:24-9.

Puig LL, Carrascosa JM, Carretero G, Cueva P, Belinchón I, Moreno JC, et al. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos Consideraciones de eficacia y selección del tratamiento. Actas Dermosifiliogr 2013;104:694-709.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES AMPOLLARES AUTOINMUNES

Capítulo 159

I. Bielsa Marsol

Las enfermedades ampollares autoinmunes constituyen un grupo de procesos que tienen en común la formación espontánea de ampollas como consecuencia de la acción de autoanticuerpos dirigidos frente a determinados antígenos propios de la piel. Estos antígenos, que se encuentran en la superficie celular de los queratinocitos o en la unión dermoepidérmica, son los responsables en condiciones fisiológicas del contacto entre los queratinocitos o entre estos y la matriz extracelular. En función de la localización microscópica de la ampolla, se clasifican en dos grandes grupos: el de las enfermedades ampollares intraepidérmicas (grupo de los pénfigos) y el de las subepidérmicas (tabla 159-1).

ENFERMEDADES AMPOLLARES INTRAEPIDÉRMICAS (PÉNFIGOS)

Los antígenos diana son, en el caso de los pénfigos, unas proteínas del tipo de las cadherinas que forman parte de los desmosomas,

Tabla 159-1 Enfermedades ampollares autoinmunes

ENFERMEDADES	IFD	IFI	ANTÍGENO
INTRAEPIDÉRMICAS			
Pénfigo vulgar	IgG y/o C3 intercelular	IgG intercelular (sustrato: epitelio plano estratificado)	Desmogleínas 3 (130 kDa) y 1 (160 kDa) Desmocolina 3
Pénfigo foliáceo	IgG y/o C3 intercelular	IgG intercelular (sustrato: epitelio plano estratificado)	Desmogleína 1 (160 kDa)
Pénfigo paraneoplásico	IgG y/o C3 intercelular IgG lineal o granular en MB	IgG intercelular (sustrato: epitelio plano estratificado, epitelio transicional de vejiga de rata)	Desmogleínas 1 y 3 Antígeno de 170 kDa Complejo de plaquinas: desmoplaquinas I y II, antígeno BP230, envoplaquina, periplaquina y plectina
Pénfigo IgA	IgA intercelular	IgA intercelular (50%)	Desmocolina 1
SUBEPIDÉRMICAS			Localización en piel separada artificialmente
Penfigoide ampollar	IgG y/o C3 lineal en MB	IgG dirigida frente a MB (80%)	BP230 (230 kDa) (lado epidérmico) Colágeno XVII (180 kDa) (lado epidérmico)
Penfigoide anti-p200	IgG y/o C3 lineal en MB	IgG dirigida frente a MB	Proteína de 200 kDa (lado dérmico)
Penfigoide de mucosas	IgG y/o C3 lineal en MB	IgG dirigida frente a MB (30%)	Colágeno XVII (180 kDa) (lado epidérmico) BP230 (lado epidérmico) Laminina 332 (165 kDa) (lado dérmico) Integrinas α-6 y β-4 (lado epidérmico)
Herpes gestacional	C3 lineal en MB	IgG dirigida frente a MB (20%)	Colágeno XVII (180 kDa) (lado epidérmico)
Epidermólisis bullosa	IgG y/o C3 lineal en MB	IgG dirigida frente a MB (50%)	Colágeno VII (290 kDa) (lado dérmico)
Dermatosis IgA lineal	IgA y C3 lineal en MB	IgA dirigida frente a MB	Fragmentos de porción extracelular del BP-180 (antígenos de 97 kDa [LAD1] y 120 kDa; lado epidérmico) Epítopo NC16a de BP-180 (lado epidérmico)
Dermatitis herpetiforme	IgA y C3 en papilas dérmicas	No se detectan	Transglutaminasa epidérmica

IFD: inmunofluorescencia directa; IFI: inmunofluorescencia indirecta; MB: membrana basal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

siendo estos unas estructuras que permiten la adhesión entre los queratinocitos. La pérdida de su función da lugar a la acantólisis, fenómeno común a todos los pénfigos que se traduce con la formación de ampollas intraepiteliales en la piel y/o las mucosas. Según el lugar de formación de la ampolla en la epidermis se distingue entre una forma más profunda (pénfigo vulgar) y otra más superficial (pénfigo foliáceo). Otros subtipos menos frecuentes son el pénfigo paraneoplásico y el pénfigo IgA (v. tabla 159-1).

PÉNFIGO VULGAR

Anatomía patológica

Como consecuencia de la acantólisis, en el pénfigo vulgar se origina primero una hendidura, y luego una ampolla, justo por encima de los queratinocitos de la capa basal, en cuyo interior pueden verse las células acantolíticas, que se muestran como células redondeadas y globulosas en lugar de poligonales. En la dermis subyacente se observa un escaso infiltrado inflamatorio mixto. En el pénfigo vegetante a esta imagen microscópica se añade la presencia de acantosis y papilomatosis intensas.

Mediante inmunofluorescencia directa (IFD) de la piel perilesional es posible demostrar el depósito de anticuerpos IgG y/o complemento en la superficie celular de los queratinocitos. La inmunofluorescencia indirecta (IFI) revela la presencia de estos anticuerpos en sangre periférica. Más sencilla resulta su identificación en la actualidad mediante una técnica de ELISA (antidesmogleína 1 y 3). Los pacientes con lesiones limitadas a las mucosas desarrollan anticuerpos dirigidos frente a la desmogleína 3, pero cuando aparecen lesiones en la piel presentan anticuerpos frente a la desmogleína 3 y 1.

Cuadro clínico

Es una enfermedad infrecuente con cierta predilección por la población judía y de ascendencia mediterránea. Suele aparecer entre la cuarta y sexta década de la vida, y afecta por igual a ambos sexos. Se caracteriza por la aparición progresiva de ampollas en cualquier zona del tegumento, que asientan sobre una piel aparentemente sana o con un ligero eritema. Por definición, son ampollas frágiles que se rompen con facilidad y dan lugar a erosiones que a menudo se cubren de costras grisáceas, húmedas y malolientes (fig. 159-1). Sin tratamiento, estas erosiones confluyen para formar amplias zonas de piel denudadas, exudativas, hemorrágicas y dolorosas que no muestran ningún signo de reepitelización espontánea. En el período de estado, entre 4 y 12 meses después del inicio de la enfermedad, las lesiones asientan en cualquier punto del tegumento, pero muestran cierta predilección por la cara, el cuero cabelludo, las áreas de presión y las regiones intertriginosas.

Casi siempre las lesiones en la piel se acompañan de erosiones dolorosas en las mucosas, sobre todo en la mucosa oral; no es infrecuente la afección de los genitales, la faringe, la laringe o el recto, siendo más rara la localización ocular. En más de la mitad de los casos, la enfermedad se inicia en la mucosa oral, donde a menudo permanece limitada antes de que ocurra la progresiva generalización de las lesiones por toda la piel. Es muy característico que, en la periferia de las lesiones, la piel aparentemente sana muestre el *signo de Nikolsky,* que consiste en el despegamiento de la epidermis al presionarla lateralmente con la yema del dedo.

Se reconocen dos variantes clínicas: el pénfigo vegetante y el herpetiforme. En el primero, las lesiones tienden a formar un tejido de granulación excesivo, para formar lesiones vegetantes, rojas y mamelonadas, en general, localizadas en las áreas intertriginosas. El pénfigo herpetiforme se manifiesta en forma de placas urticariales y vesículas que se ordenan siguiendo un patrón anular o herpetiforme; además, el prurito es un síntoma frecuente y las mucosas suelen respetarse.

Figura 159-1 Ampollas flácidas y colapsadas y erosiones típicas del pénfigo vulgar.

PÉNFIGO FOLIÁCEO

Anatomía patológica

Se caracteriza por la presencia de ampollas intraepidérmicas situadas en la capa granulosa, justo por debajo de la capa córnea, y de un infiltrado inflamatorio mixto en la dermis. Los patrones de IFD e IFI son superponibles a los del pénfigo vulgar. El antígeno corresponde a la desmogleína 1 (160 kDa).

Cuadro clínico

Se distinguen dos formas: esporádica y endémica. Esta última, también denominada *fogo selvagem,* se observa en determinadas áreas de Brasil, Colombia y Túnez y afecta sobre todo a adolescentes y adultos jóvenes, pudiendo verse en varios miembros de una misma familia. Por su distribución geográfica, el desarrollo de la enfermedad podría estar relacionado con una mosca *(Simulium pruinosum)* que actuaría como vector.

Desde el punto de vista de la clínica, ambas formas de pénfigo foliáceo son similares. El comienzo suele ser súbito, con la aparición de unas lesiones escamocostrosas, húmedas y untuosas, cuyas escamas se desprenden fácilmente dejando erosiones muy superficiales. La visualización de ampollas en este tipo de pénfigo es rara, ya que estas son muy frágiles y se rompen con facilidad debido a que el proceso de acantólisis ocurre en las capas más altas de la epidermis. El signo de Nikolsky es positivo. Las lesiones predominan en las áreas seborreicas (cuero cabelludo, zona central de la cara, pecho y espalda), y puede producirse una generalización progresiva hasta constituir una eritrodermia exfoliativa. No se afectan las mucosas.

PÉNFIGO PARANEOPLÁSICO

Es una enfermedad ampollar que se asocia a diversos tipos de neoplasias, sobre todo de origen hematológico, y en la clínica se caracteriza por una intensa estomatitis (v. cap. 161, Síndromes paraneoplásicos de expresión cutánea).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

PÉNFIGO IgA

Subtipo de pénfigo en el que predomina la formación de vesículas y pústulas con una distribución anular o circinada y escasa afectación de las mucosas. El antígeno diana es la desmocolina 3 (otra glicoproteína de membrana en el interior de los desmosomas) y mediante la IFD y la IFI se identifica el depósito intercelular de IgA.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS PÉNFIGOS

El *pénfigo vulgar* es la forma más grave de la enfermedad. Sin tratamiento, los brotes repetidos de nuevas lesiones conducen a un empeoramiento progresivo y, finalmente, a la muerte en el 75% de los pacientes en menos de 1 año. Por el contrario, el *pénfigo foliáceo* sigue un curso más benigno.

Como fármaco de elección se administran glucocorticoides orales. Su empleo reduce la mortalidad del pénfigo vulgar al 10%. La dosis inicial oscila entre 1 y 2 mg/kg de peso y día de prednisona en función de la gravedad del cuadro clínico. La mayor parte de los pacientes precisará una dosis mínima de mantenimiento durante años o de forma indefinida. Cuando la respuesta a los glucocorticoides es mala o se desean paliar los efectos de una terapia prolongada con este fármaco, pueden utilizarse en combinación diversos inmunodepresores (azatioprina, micofenolato mofetilo, ciclofosfamida, metotrexato), o inmunoglobulinas i.v. En ausencia de respuesta puede administrarse rituximab. El tratamiento del pénfigo foliáceo sería similar, si bien la dosis inicial es inferior (0,5-1 mg/kg de peso y día) y la de mantenimiento, menos prolongada.

ENFERMEDADES AMPOLLARES SUBEPIDÉRMICAS

El denominador común de este grupo de enfermedades es la formación de la ampolla entre la epidermis y la dermis, y el depósito de anticuerpos en la unión dermoepidérmica (v. tabla 159-1).

PENFIGOIDE AMPOLLAR

Concepto

Es una enfermedad ampollar subepidérmica que afecta a personas mayores y en la que aparecen autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana basal.

Anatomía patológica

Se caracteriza por una ampolla subepidérmica y un infiltrado en la dermis superficial de intensidad variable donde predominan los eosinófilos. En el penfigoide ampollar es característico que el suelo de la ampolla conserve el festoneado de las papilas dérmicas.

En la IFD de la piel perilesional se observan depósitos lineales de IgG y C3 a lo largo de la unión dermoepidérmica. En el suero de casi todos los pacientes se puede demostrar la presencia mediante IFI de anticuerpos de tipo IgG dirigidos contra antígenos de la membrana basal. En la IFI con piel separada (técnica en la que el sustrato se incuba previamente en una solución de ClNa 1 molar, lo que separa la epidermis de la dermis en la lámina lúcida) se puede evidenciar que los anticuerpos se unen al techo (lado epidérmico) y, en pocos casos, al techo y al suelo (lado dérmico) de la separación (penfigoide anti-p200). Estos anticuerpos reconocen dos antígenos. El primero, llamado *antígeno mayor del penfigoide bulloso* o *BP230,* es una proteína intracelular del tipo de las plaquinas que permite la conexión de los filamentos intermedios del citoesqueleto con las proteínas transmembrana de los hemidesmosomas. El segundo, denominado *antígeno menor del penfigoide bulloso* o *BP180,* es una proteína transmembrana que interacciona con las proteínas de anclaje de la membrana basal y pertenece a la familia de los colágenos (colágeno XVII o COL17A1). En la actualidad se dispone de técnicas de ELISA para la identificación de estos anticuerpos.

Cuadro clínico

Se caracteriza por la aparición de ampollas tensas en la piel y la ausencia casi constante de lesiones en las mucosas. Afecta principalmente a individuos por encima de los 60 años. La lesión preponderante es una ampolla que asienta sobre la piel sana o, lo que es más frecuente, sobre áreas de eritema o placas urticariales. Las ampollas, a diferencia de lo que ocurre en el pénfigo, son grandes, tensas y se mantienen intactas durante más tiempo. Cuando finalmente se rompen, las erosiones reepitelizan con facilidad sin dejar cicatriz. En un período de tiempo variable, las lesiones se generalizan, sin tendencia a la simetría y con cierta predilección por el abdomen, los muslos, los grandes pliegues y la superficie de flexión de las extremidades.

Pronóstico y tratamiento

Sigue un curso crónico con exacerbaciones y remisiones periódicas de duración variable. La presencia de anticuerpos circulantes anti-BP180 parece asociarse a un curso más tórpido y una mortalidad más elevada. Con tratamiento es posible conseguir remisiones completas. La prednisona oral (0,5-1 mg/kg de peso y día) sigue siendo el fármaco más utilizado. Sin embargo, su administración en pacientes de edad avanzada conlleva numerosos efectos secundarios que son causa de muerte hasta en el 30% de los pacientes durante el primer año de tratamiento. Otras alternativas que pueden resultar eficaces son la asociación de oxitetraciclina y niacinamida, la sulfona o la administración tópica de glucocorticoides potentes.

PENFIGOIDE DE LAS MUCOSAS

Concepto

Es una enfermedad ampollar subepidérmica de carácter crónico que afecta principalmente a las mucosas.

Anatomía patológica

Es similar a la del penfigoide ampollar. La IFD de piel o mucosa demuestra la presencia de un depósito lineal de IgG, en la unión dermoepidérmica. Por el contrario, la IFI suele ser negativa. La sensibilidad de esta técnica aumenta si se utiliza mucosa oral o conjuntiva humana como sustratos, o si se usa piel humana separada; en este caso, los anticuerpos se unen al techo o al suelo de la separación. La mayoría de estos anticuerpos reconoce el antígeno BP180, mientras que un pequeño porcentaje reconoce otros antígenos como el BP230, la laminina 332, colágeno de tipo VII o la integrina $\alpha 6\beta 4$.

Cuadro clínico

Es un proceso infrecuente. Las mucosas oral y conjuntival son las que se involucran con más frecuencia y de forma más precoz. En un pequeño porcentaje de pacientes, cuando las ampollas curan lo hacen dejando cicatriz. En este sentido, resultan especialmente importantes las complicaciones oculares: simbléfaron y anquiloblépharon, ectropión, úlceras y opacidades corneales que pueden ocasionar ceguera. En la mucosa oral, las erosiones, que resultan especialmente dolorosas, se localizan sobre todo en la mucosa yugal y en las encías (gingivitis descamativa). Sólo un tercio de los pacientes desarrolla lesiones en la piel, que suelen ser escasas en número y se limitan a las zonas próximas de la mucosa afecta. Se ha observado la asociación a neoplasia en el penfigoide de mucosas antilaminina 332 y puede sospecharse cuando los anticuerpos se unen al suelo de la ampolla en la IFI con piel separada.

Pronóstico y tratamiento

Sigue un curso tórpido y sólo en contadas ocasiones el tratamiento es capaz de conseguir la remisión completa. Los glucocorticoides orales suelen ser insuficientes y en la mayoría de los pacientes deben asociarse inmunodepresores (ciclofosfamida o rituximab en el penfigoide ocular grave).

HERPES GESTACIONAL (PENFIGOIDE GESTACIONAL)

Concepto

Es una enfermedad infrecuente que aparece únicamente durante el embarazo, o a veces durante el puerperio, con unas características microscópicas e inmunopatológicas muy similares a las del penfigoide ampollar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Anatomía patológica

La histopatología muestra una ampolla subepidérmica con necrosis ocasional de los queratinocitos basales.
El examen con IFD permite observar un depósito lineal de C3 a lo largo de la unión dermoepidérmica. En el 20% se detecta además un depósito de IgG y, en un porcentaje similar, estos mismos anticuerpos se identifican en sangre periférica mediante IFI. La sensibilidad es casi del 100% si se utiliza una técnica de ELISA frente al segmento NC16A del colágeno XVII, ya que estos anticuerpos reconocen el antígeno BP180.

Cuadro clínico

Puede presentarse en el curso del primer embarazo o en cualquier embarazo de pacientes que previamente habían tenido gestaciones normales. Suele iniciarse durante el segundo trimestre y la erupción se caracteriza por ser polimorfa y extremadamente pruriginosa. Sobre todo en el abdomen, y más concretamente en el área periumbilical, aparecen placas eritematoedematosas dispuestas a menudo de forma anular y sobre las que se implantan más adelante ampollas tensas de tamaño variable. A partir de esta localización inicial, las lesiones pueden generalizarse y afectar cualquier zona del tegumento cutáneo

Pronóstico y tratamiento

La erupción cede espontáneamente antes de los 3 meses posteriores al parto. La enfermedad puede reaparecer con mayor precocidad, intensidad y duración en los embarazos posteriores. No condiciona un mayor riesgo materno ni fetal. El tratamiento más eficaz es la prednisona oral.

EPIDERMÓLISIS BULLOSA ADQUIRIDA

Concepto

Es una dermatosis ampollar subepidérmica crónica en la que aparecen anticuerpos dirigidos contra el colágeno VII. Se observa con poca frecuencia, en los individuos adultos y no tiene predilección por ningún sexo.

Anatomía patológica

En la forma clásica, las ampollas, siempre subepidérmicas, no muestran apenas infiltrado inflamatorio. En la forma inflamatoria, por el contrario, se observan densos infiltrados de neutrófilos, linfocitos y eosinófilos.
Los hallazgos tanto de la IFD como de la IFI son superponibles a los del penfigoide ampollar. Sin embargo, a diferencia de este, en la IFI con piel separada los depósitos de inmunorreactantes asientan en el suelo de la ampolla. Estos anticuerpos reconocen una glucoproteína de 290 kDa que corresponde a la cadena α del colágeno VII, un elemento estructural fundamental de las fibrillas de anclaje, situadas por debajo de la lámina densa.

Cuadro clínico

Se distinguen al menos tres presentaciones clínicas. En la forma clásica, el síntoma dominante es la fragilidad cutánea. Las vesículas y las erosiones aparecen, tras traumatismos mínimos, en las áreas de roce (codos, rodillas, dorso de manos y pies), sin que existan en la piel signos previos de inflamación. Las lesiones curan con la formación de cicatrices y de quistes de *millium.* A diferencia de la anterior, la forma inflamatoria se caracteriza por la formación espontánea y generalizada de ampollas tensas que asientan sobre una base inflamatoria, muchas veces de aspecto urticariforme, que recuerdan a las del penfigoide ampollar. En la tercera forma, la más infrecuente, las vesículas y las erosiones asientan en las mucosas (boca, conjuntiva, laringe, esófago), ocasionando al curar cicatrices que pueden conducir, según su localización, a la ceguera o la estenosis de las vías aérea o digestiva.

Pronóstico y tratamiento

Sigue un curso crónico y la respuesta a los glucocorticoides orales y los inmunodepresores habituales suele ser pobre, sobre todo en la forma clásica. En este caso pueden ser útiles ciertas medidas preventivas, como evitar los traumatismos y las infecciones. Puede resultar eficaz la administración de colquicina y sulfonas, sobre todo en la forma inflamatoria, y de inmunoglobulinas i.v o rituximab en la forma clásica.

DERMATOSIS IgA LINEAL

Concepto

Define una o varias enfermedades ampollares subepidérmicas que, como denominador común, tienen el depósito lineal de IgA a lo largo de la unión dermoepidérmica. Puede presentarse en la infancia, en general antes de los 5 años, o en la vida adulta, alrededor de la quinta década.

Anatomía patológica

Suele observarse una ampolla subepidérmica con un infiltrado variable en la dermis superficial constituido por eosinófilos o neutrófilos.
La IFD muestra un depósito lineal de IgA a lo largo de la membrana basal. En un pequeño porcentaje de pacientes adultos y en la mayoría de los casos infantiles se identifican, mediante IFI, anticuerpos circulantes de tipo IgA a títulos bajos, que van dirigidos frente a determinados fragmentos de la porción extracelular del BP-180.

Cuadro clínico

La clínica es bastante heterogénea. En general, se observan ampollas tensas de gran tamaño que asientan sobre una piel sana o eritematosa. Parece bastante característico de este proceso que las ampollas nuevas se distribuyan alrededor de otras en fase de curación, para formar una imagen en «rosetón» o «collar de perlas». Las lesiones pueden quedar limitadas a las regiones perioral, genital y de las extremidades, o bien extenderse a todo el tegumento. Las mucosas (boca, genitales y conjuntiva) están afectadas con relativa frecuencia en los adultos.

Tratamiento

Es, con frecuencia, un proceso autolimitado que cura en el plazo aproximado de 2 años. Responde bien al tratamiento con sulfonas o sulfonamidas.

DERMATITIS HERPETIFORME

Concepto

Es una dermatosis intensamente pruriginosa que, en la mayor parte de los pacientes, se asocia a una enteropatía sensible al gluten.

Anatomía patológica

Es característico observar en las cúspides de las papilas dérmicas pequeños acúmulos de polimorfonucleares que conforman pequeños microabscesos. El crecimiento y la confluencia de estos microabscesos contribuyen a la formación de una ampolla subepidérmica con neutrófilos y eosinófilos en su interior.
La IFD de piel sana y perilesional muestra un depósito granular de IgA y C3 en la punta de las papilas de la dermis. Mediante la IFI no se detectan anticuerpos específicos antimembrana basal. En cambio, se han identificado anticuerpos IgA dirigidos frente a la transglutaminasa epidérmica, una enzima que se expresa de manera predominante en las capas superiores de la epidermis. Los anticuerpos anti-transglutaminasa epidérmica y tisular pueden detectarse en sangre periférica mediante una técnica de ELISA. Por otro lado, los pacientes con dermatitis herpetiforme muestran una elevada asociación con el haplotipo HLA-B8, DR3 y DQw2.

Cuadro clínico

Se inicia, ya sea de forma brusca o gradual, entre la segunda y cuarta década de la vida en forma de una erupción muy polimorfa y tremendamente pruriginosa. Debido al intenso prurito, las lesiones aparecen muchas veces modificadas, lo que dificulta el diagnóstico. Son pápulas y placas eritematosas, a veces urticariformes, que se acompañan de abundantes excoriaciones ocasionadas tanto por el rascamiento como por la fácil rotura de las vesículas, así como máculas residuales hipopigmentadas e hiperpigmentadas secundarias a la involución de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

las lesiones activas. Entre estos elementos, a veces se observa la lesión que, por otro lado, resultaría más característica: las vesículas o ampollas intactas que asientan en los bordes de las placas eritematoedematosas en una distribución más o menos herpetiforme. Resulta también muy característica la agrupación bilateral y simétrica de las lesiones en los codos, las rodillas, la región lumbosacra, los hombros, las nalgas y el cuero cabelludo, con la práctica ausencia de lesiones en las mucosas. En la biopsia de yeyuno se observan, en la mayor parte de los pacientes, cambios microscópicos semejantes a los de la enfermedad celíaca, si bien sólo en una minoría estos cambios tendrán traducción clínica. Una dieta rica en gluten, así como el yodo, contribuye al empeoramiento de los síntomas cutáneos. Por el contrario, los depósitos de IgA en las papilas dérmicas pueden desaparecer al suprimir el gluten de la dieta, a la par que también curan las lesiones cutáneas.

Pronóstico y tratamiento

Responde de forma drástica al tratamiento con sulfona, hasta el punto de que esta respuesta se ha utilizado durante algún tiempo como criterio diagnóstico. Asimismo, la instauración simultánea de una dieta estricta libre de gluten permitirá en la mayor parte de las ocasiones retirar este fármaco en unos meses. Si aparecen efectos secundarios a las sulfonas, las sulfonamidas (sulfapiridina y sulfametoxipiridazina) constituyen el tratamiento alternativo.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Baum S, Sakka N, Artsi O, Trau H, Barzilai A. Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases. Autoimmun Rev 2014;13:482.

Huilaja L, Mäkikallio K, Tasanen K. Gestational pemphigoid. Orphanet J Rare Dis 2014;9:136-44.

Iranzo P, Herrero-González JE, Mascaró-Galy JM, Suárez-Fernández R, España A. Epidermolysis bullosa acquisita: a retrospective analysis of 12 patients evaluated in four tertiary hospitals in Spain. Br J Dermatol 2014;171:1022-30.

Wang HH, Liu CW, Li YC, Huang YC. Efficacy of Rituximab for Pemphigus: A Systematic Review and Meta-analysis of Different Regimens. Acta Derm Venereol 2015 Apr 17. doi: 10.2340/00015555-2116.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS DE LAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Capítulo 160

E. Fonseca Capdevila

La exploración de la piel puede aportar datos muy útiles para el diagnóstico de cualquier paciente, ya que muchas de las enfermedades internas y multisistémicas se inician o se acompañan de manifestaciones cutáneas. En este capítulo se considerarán, agrupadas por su morfología, las lesiones cutáneas que pueden indicar la existencia de una enfermedad interna.

PRURITO

Sus principales causas se exponen en el cuadro 160-1.

Cuadro 160-1 Principales causas de prurito

- Insuficiencia renal
- Colestasis
- Embarazo
- Hipertiroidismo
- Hipotiroidismo
- Hipoparatiroidismo
- Diabetes
- Síndrome carcinoide
- Hiperuricemia
- Lesiones cerebrales
- Esclerosis múltiple
- Tabes dorsal
- Notalgia parestésica
- Herpes zóster
- Neoplasias
  - Linfomas
  - Síndromes mieloproliferativos
  - Carcinomas
- Mastocitosis
- Síndrome de Sjögren
- Anemia ferropénica
- Excoriaciones neuróticas
- Delusión de parásitos
- Parasitosis
- Infección por el HIV
- Fármacos

INSUFICIENCIA RENAL

Es la causa más común de prurito de origen sistémico. Aparece en el 85%-90% de los enfermos dializados y, con menos frecuencia, en los no dializados, pero pocas veces es el síntoma de presentación de la insuficiencia renal crónica. Se desconoce si está en relación con la evolución natural de la enfermedad, prolongada por este tratamiento, o con la propia diálisis. Es raro en la insuficiencia renal aguda.
El tratamiento más eficaz es la fototerapia con luz UVB. La paratiroidectomía tiene resultados espectaculares en algunos casos. Otras alternativas son secuestrantes, como colestiramina y carbón vegetal, heparina, lidocaína intravenosa, eritropoyetina, emolientes, antihistamínicos H_1 con acción central, incremento de la transpiración mediante baños calientes o sauna y dietas bajas en proteínas con suplementos de aminoácidos. El prurito desaparece con rapidez tras el trasplante renal.

COLESTASIS

El prurito suele iniciarse en palmas y plantas, y después se generaliza. Aparece casi en el 100% de los casos de cirrosis biliar primaria, en el 50% es el primer síntoma y puede preceder en años a la ictericia. A veces es tan intenso que llega a provocar el suicidio. Se encuentra en el 50% de las colestasis tumorales extrahepáticas y es raro en las hepatitis infecciosas. La colestasis se considera responsable también del prurito gravídico y del causado por fármacos, como anovulatorios, anabolizantes, eritromicina y fenotiazinas.
La colestiramina es el tratamiento más eficaz. Otros tratamientos incluyen fenobarbital, andrógenos, rifampicina, perfusión extracorpórea con carbón activado y fototerapia con UVA y UVB.

ENFERMEDADES ENDOCRINAS Y METABÓLICAS

El prurito es un síntoma frecuente en el hipertiroidismo y el hipotiroidismo; suele desaparecer al normalizarse la función tiroidea con el tratamiento. Es también una manifestación del hipoparatiroidismo. El 3%-5% de los pacientes con diabetes desarrolla prurito generalizado, sin relación con otras causas ni con la gravedad de su proceso. La prevalencia del prurito localizado es del 40%-60%, con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

predominio anal y genital, que pueden relacionarse con infecciones por *Candida.*
De forma esporádica se ha citado la hiperuricemia como causa de prurito generalizado y urticaria. Los ataques de gota pueden ser precedidos por prurito localizado.

ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Se han descrito crisis de prurito paroxístico unilateral, con disminución de la sensibilidad termoalgésica y vibratoria, en enfermos con lesiones hemisféricas contralaterales de diversa etiología. En la esclerosis múltiple puede aparecer prurito paroxístico, que responde a la carbamazepina.

NEOPLASIAS

Linfomas

El 25% de los enfermos con linfoma de Hodgkin desarrolla prurito intenso, que puede preceder a los restantes síntomas en varios años y es un signo de mal pronóstico. Predomina en la mitad inferior del cuerpo, en fases avanzadas, en ancianos y en pacientes con xerosis. Sigue un curso paralelo al de la enfermedad basal.
En el linfoma cutáneo de células T, el prurito es más frecuente en las fases iniciales y en las lesiones precursoras de tipo parapsoriasis en placas. Es casi constante en las formas eritrodérmicas, incluyendo el síndrome de Sézary, en el que puede preceder a las recaídas. En otros tipos de linfomas T y B aparece con menor frecuencia.

Síndromes mieloproliferativos

Entre el 10% y el 60% de los enfermos con policitemia vera sufre crisis de prurito y parestesias desencadenadas por cambios de la temperatura cutánea, por lo que son frecuentes tras el contacto con agua. Se relacionan con una liberación de histamina o serotonina y responden a los antihistamínicos; también se ha empleado la colestiramina. En las leucemias el prurito es raro, excepto en leucemias linfoides de larga evolución. Otras causas inhabituales de prurito son mieloma, macroglobulinemia de Waldenström y gammapatía monoclonal de significado incierto.

Carcinomas

El prurito nasal intenso y persistente puede ser un síntoma de tumores cerebrales; el prurito anal, de cáncer colorrectal, y el genital, de cáncer genital.

EXCORIACIONES NEURÓTICAS. DELUSIÓN DE PARÁSITOS

El prurito de causa psicógena, del que estos cuadros son formas extremas, plantea frecuentes problemas de diagnóstico y tratamiento, ya que el paciente no suele aceptar una intervención psiquiátrica. La pimocida y la risperidona pueden resultar eficaces. Los trastornos sexuales a menudo se presentan como prurito genital.

PÚRPURA

La púrpura es una extravasación hemática en la dermis. Puede deberse a alteraciones de los componentes de la sangre (púrpuras intravasculares o hematológicas), del propio vaso (púrpuras vasculares) o extravasculares, como trastornos de los tejidos de sostén del vaso. Desde el punto de vista semiológico, se distinguen petequias, máculas purpúricas menores de 2-3 mm, equimosis, lesiones maculosas purpúricas de mayor tamaño, que suelen estar relacionadas con traumatismos leves, y contusiones, lesiones hemorrágicas que se extienden al tejido celular subcutáneo, dolorosas a la presión y habitualmente causadas por traumatismos más intensos.
Aunque muchas veces la púrpura se debe a procesos dermatológicos, siempre debe hacer considerar una enfermedad sistémica (cuadro 160-2).

Cuadro 160-2 Principales causas de púrpura

- Vasculitis
  - Vasculitis por hipersensibilidad
  - Púrpura de Schönlein-Henoch
  - Vasculitis linfocitaria
  - Poliarteritis nudosa
  - Granulomatosis de Wegener
  - Granulomatosis alérgica
  - Arteritis de la temporal
  - Endarteritis obliterante
- Síndrome antifosfolipídico
- Sepsis
- Trombocitopenia/trombocitopatías
- Trombocitosis
- Coagulopatías
- Coagulación intravascular diseminada
- Calcifilaxis
- Crioaglutininas
- Crioglobulinemia
- Criofibrinogenemia
- Púrpura senil
- Neoplasias
- Macroglobulinemia de Waldenström
- Síndrome de Marfan
- Síndrome de Ehlers-Danlos
- Osteogénesis imperfecta
- Seudoxantoma elástico
- Colagenosis
  - Lupus eritematoso
  - Esclerodermia
  - Dermatomiositis
  - Artritis reumatoide
  - Síndrome de Sjögren
- Síndrome de solapamiento
- Embolias
- Hepatopatía crónica
- Amiloidosis
- Hipertiroidismo
- Hipotiroidismo
- Insuficiencia renal
- Síndrome de Cushing
- Enfermedad de Whipple
- Escorbuto
- Déficit de proteínas C y S
- Déficit de vitamina K
- Púrpura facticia
- Púrpura psicogénica
- Traumatismos
- Maltrato
- Fármacos
- Tóxicos

VASCULITIS

Vasculitis por hipersensibilidad

El tipo más común de vasculitis cutánea es la vasculitis por hipersensibilidad, vasculitis leucocitoclástica o venulitis necrosante, cuyo marcador clínico son las lesiones purpúricas palpables, que suelen iniciarse en las extremidades inferiores (fig. 160-1). Es causada por depósito de inmunocomplejos circulantes en la pared vascular, activación del complemento y atracción de neutrófilos, que desencadenan fenómenos inflamatorios en la pared del vaso. Los antígenos responsables son muy variados e incluyen fármacos, microorganismos y componentes tisulares normales o tumorales. El tratamiento fundamental es la eliminación del antígeno; pueden conseguirse mejorías sintomáticas con glucocorticoides y otros inmunodepresores, sulfona y colquicina. La vasculitis por hipersensibilidad puede ocurrir en el contexto de complejos sintomáticos característicos. La púrpura de Schönlein-Henoch es más frecuente en niños y asocia glomerulonefritis, dolor

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Figura 160-1 La presencia de lesiones purpúricas palpables debe considerarse un marcador clínico de vasculitis por hipersensibilidad.

articular y abdominal. En su patogenia tienen un papel esencial los inmunocomplejos que contienen IgA. El curso suele ser autolimitado en menos de 1 semana, pero pueden presentarse recurrencias y afección renal grave.

Vasculitis linfocitaria

Es el sustrato histopatológico de entidades muy diversas, como eritema nudoso, lesiones cutáneas y mucosas del síndrome de Behçet, aftosis orogenitales, sífilis, pitiriasis liquenoide y púrpuras pigmentarias.

Vasculitis necrosante de grandes vasos

La púrpura es frecuente en la poliarteritis nudosa (PAN), la granulomatosis de Wegener y la granulomatosis alérgica, en las que aparece en el 40%-65% de los casos, y es rara en la arteritis de la temporal. Cuando se afectan arterias musculares de pequeño y mediano calibre pueden producirse nódulos, ulceraciones, equimosis, *livedo reticularis,* fenómeno de Raynaud e infartos periungueales. En la PAN, la mayoría de las biopsias cutáneas muestra una vasculitis por hipersensibilidad de vaso fino, siendo difícil demostrar vasculitis de vasos gruesos.

SEPSIS

La aparición de petequias, hemorragias subungueales en astilla, nódulos de Osler y manchas de Janeway es típica de la endocarditis bacteriana subaguda, pero ocurre también en sepsis de distinto origen. Otras manifestaciones cutáneas de la sepsis son vesiculoampollas hemorrágicas, úlceras, gangrena y las lesiones equimóticas de la púrpura fulminante. La histología de la vasculitis séptica muestra infiltración neutrofílica con trombos y poca o nula leucocitoclasia; en ocasiones pueden demostrarse los gérmenes causales con tinciones apropiadas.

CRIOGLOBULINEMIA

Origina fenómeno de Raynaud, lesiones purpúricas, pápulas, habones, vesiculoampollas, *livedo reticularis,* úlceras y gangrena, con predominio en zonas acras y que pueden desencadenarse por exposición al frío, sobre todo en el tipo I. Otros hallazgos frecuentes son artralgias, artritis y glomerulonefritis. El tipo I ocasiona lesiones obstructivas por depósitos intravasculares. En los tipos II y III predomina la vasculitis leucocitoclástica. Las crioglobulinemias pueden asociarse a procesos mieloproliferativos, linfomas, otras neoplasias, colagenosis, enfermedades autoinmunes e infecciones, en especial hepatitis B y C.

EMBOLIAS

Las lesiones purpúricas, petequiales, no palpables, pueden ser una manifestación de tromboembolias de cualquier naturaleza cuando comprometen la vascularización cutánea. En ocasiones se acompañan de ampollas, úlceras, gangrena y *livedo reticularis*. Entre las causas no trombóticas se encuentran embolia grasa, émbolos por cristales de colesterol e inyección intravenosa accidental o voluntaria de productos inadecuados para esta vía.

PÚRPURA FACTICIA (PÚRPURA AUTOPROVOCADA)

La autoagresión puede ser evidente, pero algunos pacientes emplean técnicas complicadas e incluso autoadministración de heparina y dicumarínicos para provocarse púrpura. El patrón inusual de las lesiones, los rasgos psicopatológicos del paciente y la ausencia de justificación de la púrpura deben hacer sospechar el diagnóstico.

INCREMENTO DE LA PRESIÓN INTRAVASCULAR

Origina lesiones purpúricas en el territorio afectado. Las más típicas son las causadas por la maniobra de Valsalva y aparecen con el llanto, vómitos, tos, etc.

TELANGIECTASIAS

Son dilataciones de las terminaciones vasculares. Se observan como lesiones rojas, de 1-5 mm de diámetro, redondeadas, lineales o en araña. Con frecuencia carecen de trascendencia clínica (telangiectasias esenciales) y aparecen en embarazadas o en procesos limitados a la piel, pero pueden ser un marcador de enfermedades sistémicas (cuadro 160-3). Ocurren también en personas sanas con condicionamiento hereditario, pacientes tratados con estrógenos y vasodilatadores y consumidores de alcohol, sin que existan anomalías hepáticas.

ENFERMEDAD DE RENDU-OSLER

Tiene una herencia autosómica dominante. Las telangiectasias cutáneas se inician en la segunda o la tercera década de la vida y predominan en cara, labios (fig. 160-2), nariz, lengua, orejas, manos, pies y tórax. A partir de la tercera década son muy frecuentes las epistaxis y pueden producirse hemorragias gastrointestinales por telangiectasias, malformaciones arteriales y aneurismas. Estas anomalías vasculares aparecen también en hígado, pulmón, SNC y otros órganos.

PAPULOSIS ATRÓFICA MALIGNA (ENFERMEDAD DE DEGOS)

Predomina en varones jóvenes. Se caracteriza por lesiones papulosas que evolucionan hacia la necrosis, formación de escamas semejantes a la porcelana, cicatrices y telangiectasias. Los hallazgos histopatológicos incluyen atrofia epidérmica, necrosis dérmica, mucinosis y vasculitis obliterante. Se producen, además, infartos en diversos órganos, sobre todo en el tracto intestinal y el SNC. Es frecuente la muerte por hemorragias digestivas o peritonitis fulminante.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 160-3 Causas de telangiectasias

Ataxia-telangiectasia
Síndrome de Bloom
Síndrome de Rothmund-Thomson
Enfermedad de Rendu-Osler
Esclerosis tuberosa
Síndrome de Hallermann-Streiff
Xeroderma pigmentoso
Síndrome de Morquio
Papulosis atrófica maligna
Colagenosis
Síndrome de Raynaud
Síndrome carcinoide
Síndrome de Cushing
Diabetes
Hipertiroidismo
Hepatopatías
Anemia drepanocítica
Mastocitosis
Micosis fungoide
Linfoma de Hodgkin
Angiosarcoma de Kaposi
Tuberculosis
Infección por el HIV
Rechazo de injerto crónico
Enfermedad del injerto contra el receptor
Radiodermitis
Fármacos/tóxicos

Figura 160-2 Enfermedad de Rendu-Osler. La localización de las telangiectasias en los labios debe hacer sospechar el diagnóstico.

■ HEPATOPATÍAS

Las arañas vasculares son frecuentes en las hepatopatías, con distribución en cara, cuello, brazos y parte alta del tronco.

HIPERPIGMENTACIÓN

■ HIPERPIGMENTACIÓN DIFUSA

Sus causas se exponen en el cuadro 160-4.

Enfermedad de Addison

La hiperpigmentación es casi constante y puede ser la primera manifestación clínica. Se debe a una hiperproducción de ACTH y MSH hipofisarias, que origina un incremento de la pigmentación fisiológica, más intensa en zonas expuestas al sol, aréolas, genitales, codos, rodillas, áreas sometidas a presión o roce y cicatrices. Pueden aparecer también pigmentaciones mucosas, incremento de la pigmentación en los nevos y melanoniquia. Muchos enfermos muestran áreas de piel clara y hasta el 10% desarrolla vitíligo.

Cuadro 160-4 Principales procesos causantes de hiperpigmentación

HIPERPIGMENTACIÓN DIFUSA
Síndrome de Fanconi
Síndrome de Albright
Síndrome de Chédiak-Higashi
Síndrome de Niemann-Pick
Neurofibromatosis
Enfermedad de Addison
Síndrome de Cushing
Síndrome de Nelson
Producción ectópica de ACTH
Acromegalia
Feocromocitoma
Hipertiroidismo
Embarazo
Ictericia
Asma
Caquexia/malabsorción
Pelagra/déficits nutricionales
Melanodermia de los vagabundos
Cirrosis biliar primaria
Hemocromatosis
Enfermedad de Wilson
Enfermedad de Hartnup
Colagenosis
Insuficiencia renal crónica
Infecciones crónicas
Acantosis *nigricans*
Porfirias
Ocronosis
Carotinemia
Radiodermitis
Tóxicos/fármacos

HIPERPIGMENTACIÓN LOCALIZADA
Síndrome de Goltz
Síndrome de Albright
Incontinencia de pigmento
Síndrome de Peutz-Jeghers
Síndrome de Cronkhite-Canada
Síndrome de Laugier-Hunziker
Neurofibromatosis
Xeroderma pigmentoso
Síndrome LEOPARD
Acantosis *nigricans*
Mastocitosis
Hemosiderosis
Linfoma de Hodgkin
Leishmaniasis
Enfermedad de Whipple
Radiodermitis
Tóxicos/fármacos
Tatuajes

Cirrosis biliar primaria

La hiperpigmentación puede ser el primer síntoma. Se inicia en las zonas perioral y perioculares (cloasma hepático o máscara biliar) o de manera difusa en áreas expuestas, para luego generalizarse, con las características de la pigmentación addisoniana. Su asociación con prurito tiene gran valor diagnóstico.

Carotinemia

El aumento de la concentración hemática de carotenos, con independencia de su causa, produce una tonalidad amarillenta de la piel, que se aprecia mejor en palmas, plantas y pliegues faciales y retroauriculares. Lo mismo ocurre con el aumento de licopenos, debido en general a la ingesta de grandes cantidades de tomate.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

HIPERPIGMENTACIONES LOCALIZADAS

Síndrome de Albright

Es de causa desconocida y más frecuente en mujeres. Asocia manchas café con leche de gran tamaño y de bordes irregulares, displasia fibrosa poliostótica, pubertad precoz (en niñas) y otras endocrinopatías.

Incontinencia de pigmento

Tiene una herencia dominante ligada al cromosoma X y suele ser letal para los varones. Las lesiones cutáneas pueden comenzar *in utero* como una erupción vesiculoampollar, con eosinofilia sanguínea, seguida por lesiones verrugosas liquenoides y, más tarde, pigmentaciones melánicas en remolinos, que desaparecen al cabo de varios años. Otras manifestaciones son alopecia, anomalías dentarias, onicodistrofias, tumores subungueales dolorosos, hipocromía, afección del SNC, ocular y esquelética. La detección de pequeñas anomalías, como alopecia parcial, dientes cónicos o hipopigmentación, permite identificar a mujeres portadoras.

Xeroderma pigmentoso

Se hereda de forma autosómica recesiva. Se debe a defectos en la reparación de las alteraciones producidas en el DNA por la radiación actínica. Los niños afectados desarrollan precozmente fotosensibilidad, conjuntivitis y fotofobia. A partir de los 2 años aparecen pigmentaciones similares a las pecas en zonas expuestas y más tarde en zonas cubiertas y en las mucosas, y la piel expuesta se vuelve seca y poiquilodérmica. A partir de los 5-7 años presentan tumores cutáneos y oculares malignos, que suelen causar la muerte por diseminación local o metastásica. Puede asociarse a anomalías neurológicas. El *xeroderma moide* es una variante de evolución más lenta y tardía. El *síndrome de De Sanctis-Cacchione* asocia xeroderma pigmentoso, deterioro mental progresivo, enanismo y desarrollo sexual tardío e incompleto.

HIPOPIGMENTACIÓN

HIPOPIGMENTACIÓN DIFUSA

La hipopigmentación difusa (cuadro 160-5) puede ser difícil de apreciar en las personas de etnia blanca, en especial en fototipos de piel clara. En el albinismo se produce un fallo en la síntesis de melanina por anomalías en la síntesis o actividad de la tirosinasa; la hipopigmentación cutánea favorece el desarrollo de tumores cutáneos malignos, y la posible hipopigmentación ocular causa disminución de la agudeza visual, nistagmo y fotofobia. En la fenilcetonuria hay una disminución de la síntesis de melanina debida a una inhibición competitiva de la tirosinasa por los elevados niveles de fenilalanina y sus productos de degradación, sobre todo el ácido fenilpirúvico. En la enfermedad de Chédiak-Higashi se produce autofagocitosis de los melanosomas.

Cuadro 160-5 Causas más frecuentes de hipopigmentación

HIPOPIGMENTACIÓN DIFUSA
Albinismo
Fenilcetonuria
Enfermedad de Chédiak-Higashi
Hipopituitarismo

HIPOPIGMENTACIÓN LOCALIZADA
Síndrome de Waardenburg
Esclerosis tuberosa
Incontinencia de pigmento
Lepra
Pinta
Vitíligo
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
Oncocercosis
Melanoma
Micosis fungoide
Tóxicos/fármacos

Figura 160-3 Lesiones acrómicas bilaterales y simétricas en un paciente con vitíligo.

En el panhipopituitarismo, la hipopigmentación se debe a falta de estimulación melanocitaria por ACTH y MSH.

HIPOPIGMENTACIÓN LOCALIZADA

Vitíligo

Su causa es desconocida, aunque es común que existan antecedentes familiares. La hipocromía se debe a la desaparición de los melanocitos, que se atribuye a fenómenos autoinmunes o síntesis de productos tóxicos por el propio organismo.

Las lesiones suelen ser simétricas e iniciarse en regiones periorificiales, periungueales, genitales, aréolas y prominencias óseas (fig. 160-3). La extensión que alcanzan es muy variable, pero es muy rara la despigmentación total. El cabello de las zonas afectadas también se vuelve blanco (poliosis). Existen formas de vitíligo zoniforme. En las fases iniciales es frecuente la repigmentación parcial, pero rara vez se consigue una recuperación total espontánea o con los tratamientos utilizados (glucocorticoides tópicos y sistémicos, PUVA, UVB, psoralén, kellina, microinjertos autógenos, etc.). Los ojos pueden afectarse por despigmentación de retina y coroides.

Entre las enfermedades que se asocian al vitíligo se encuentran tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, diabetes (en general, insulinodependiente), enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo, anemia perniciosa, candidosis mucocutánea crónica, esclerodermia, enteropatías inflamatorias, alopecia *areata,* halo nevo y melanoma maligno. El síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada asocia uveítis crónica, sordera, alopecia, vitíligo y meningismo.

ÚLCERAS

Sus causas se exponen en el cuadro 160-6.

AFTOSIS Y SÍNDROME DE BEHÇET

Las aftas orales son ulceraciones bien delimitadas, dolorosas y de tamaño muy variable, al igual que su número, localización y frecuencia de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 160-6 Principales procesos que pueden cursar con úlceras

Aftosis/síndrome de Behçet
Colitis ulcerosa
Enfermedad de Crohn
Diabetes
Lupus eritematoso
Síndrome de Raynaud/esclerodermia
Artritis reumatoide
Síndrome antifosfolipídico
Hipertensión arterial
Vasculitis
Crioglobulinemia
Embolia/isquemia
Trombocitosis/policitemia
Coagulación intravascular diseminada
Déficit de proteínas C y S
Enfermedad de Buerger
Anastomosis arteriovenosas
Insuficiencia venosa
Neoplasias/metástasis
Pioderma gangrenoso
Sepsis bacterianas
Ectima gangrenoso
Gangrena/fascitis necrosante
Micobacteriosis
Leishmaniasis
Sífilis
Chancro blando
Linfogranuloma venéreo
Granuloma inguinal
Herpes simple/zóster
Citomegalovirus
Micosis profundas
Osteomielitis
Amiloidosis
Síndrome de Werner
Enfermedad del injerto contra el receptor
Anemia
Calcinosis
Calcifilaxis
Neuropatías periféricas
Siringomielia
Tabes dorsal
Espina bífida/lesiones medulares
Radiodermitis
Medicamentos/tóxicos
Úlceras facticias

los brotes. A veces adoptan una disposición arracimada (herpetiforme). Hasta el 20% de la población presenta aftosis oral recidivante. Pueden aparecer lesiones similares en la mucosa nasal, la faringe y el tracto digestivo superior. Los brotes pueden desencadenarse por factores traumáticos, hormonales, psíquicos y alimentos, existiendo una mayor incidencia familiar.

Las formas leves pueden controlarse con glucocorticoides, anestésicos o tetraciclinas tópicos. Los casos graves y muy recurrentes requieren tratamiento sistémico, en el que se emplean glucocorticoides, sulfona, colquicina, pentoxifilina y aciclovir. La talidomida es más eficaz, pero es teratógena y puede originar neuropatía periférica.

Las aftas son más frecuentes en pacientes con enfermedades alérgicas, esprúe tropical, celiaquía, enteropatías inflamatorias, agranulocitosis, neutropenia, enfermedad granulomatosa crónica, infección por el HIV, síndrome hiper-IgD, síndrome PFAPA (fiebre periódica con estomatitis aftosa, faringitis y adenitis) y diversos estados carenciales (hierro, vitamina B_{12}, ácido fólico, etc.).

En el síndrome de Behçet, la aftosis oral es uno de los criterios mayores para el diagnóstico y en muchos casos es el primer síntoma. Lesiones similares pueden observarse en las regiones genital y anal. Otras manifestaciones dermatológicas son erupciones papulopustulosas, eritema nudoso, tromboflebitis subcutánea y patergia.

ENTEROPATÍAS INFLAMATORIAS

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa causan aftas orales (fig. 160-4) y lesiones ulceroerosivas anales y perianales, en las regiones vecinas y alrededor de fístulas, ileostomías o colostomías, que pueden ser su primer síntoma. En la enfermedad de Crohn son más frecuentes las pápulas y nódulos, que pueden fistulizarse o ulcerarse, y en la colitis ulcerosa el pioderma gangrenoso. Otras manifestaciones de ambas enfermedades son eritema nudoso, eritema polimorfo, vasculitis por hipersensibilidad, pústulas y erupciones inespecíficas.

PIODERMA GANGRENOSO

Origina una o varias úlceras de bordes socavados (fig. 160-5). Se asocia a colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, leucosis, linfomas, mielomas, gammapatías monoclonales, policitemia vera, aplasia medular, artritis reumatoide, síndrome de Behçet y enfermedad de Wegener, a los que puede preceder en años. Los tratamientos más empleados son glucocorticoides sistémicos e intralesionales, salazopirina, clofacimina, tetraciclinas, ciclosporina y otros inmunodepresores, incluyendo anti-TNF. El síndrome PAPA asocia pioderma gangrenoso, acné y artritis piogénica estéril.

ECTIMA GANGRENOSO

Es característico de la sepsis por *Pseudomonas*. Se inicia con máculas eritematosas, que evolucionan a vesiculoampollas hemorrágicas, rodeadas por un halo eritematoso y que se rompen para originar necrosis

Figura 160-4 Erosiones dolorosas en la mucosa labial (aftas) en un paciente con colitis ulcerosa.

Figura 160-5 Pioderma gangrenoso. Úlceras destructivas de bordes socavados en un paciente con artritis reumatoide.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 160-7 Causas de paniculitis

- Eritema nudoso
  - Infección estreptocócica, TBC, yersiniosis, salmonelosis, histoplasmosis, dermatomicosis, enfermedad por arañazo de gato, sarcoidosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome de Behçet, linfomas, carcinomas, embarazo, tóxicos, medicamentos
- Eritema nudoso leproso
- Vasculitis nodular (eritema indurado de Bazin)
  - Hiperergia tuberculínica, TBC, hepatitis C
- Tromboflebitis *migrans*
  - Neoplasias, síndrome de Behçet, enfermedad de Buerger, enfermedad de Hodgkin, mieloma, sífilis, rickettsiosis, déficit de factores de coagulación
- Necrosis grasa subcutánea
  - Pancreatitis, tumores pancreáticos
- Déficit de α_1-antitripsina
- Necrobiosis lipoidea y granuloma anular
  - Diabetes, enfermedades tiroideas
- Lupus eritematoso
- Esclerodermia
- Miositis/dermatomiositis
- Paniculitis citofágica
  - Infecciones víricas y bacterianas, linfomas, familiar
- Nódulos reumatoides
- Sarcoidosis
- Linfomas
- Perniosis
- Facticia

y ulceración. Las lesiones suelen ser múltiples y predominan en el tronco. En algunos casos la enfermedad permanece limitada a la piel. Otros gramnegativos y de forma excepcional otros gérmenes, como *Staphylococcus aureus, Aspergillus* y *Candida,* pueden producir lesiones muy similares.

MAL PERFORANTE PLANTAR (ULCERACIONES NEUROPÁTICAS)

Ocurre en neuropatías que alteran la sensibilidad dolorosa. Son más frecuentes en los talones, los dedos y las cabezas de los metatarsianos. La ulceración suele ser indolora, estar rodeada de un área de hiperqueratosis y acompañarse de trastornos de la sudación. La causa más frecuente es la diabetes, pero puede deberse a siringomielia, tabes dorsal, espina bífida, sífilis, lepra, anemia perniciosa, tumores y traumatismos medulares, alcoholismo y neuropatías hereditarias.

PANICULITIS

En el cuadro 160-7 se recogen las principales enfermedades sistémicas que se asocian a paniculitis (v. cap. 130, Paniculitis y otros trastornos de la grasa subcutánea).

VESÍCULAS Y AMPOLLAS

Sus causas se exponen en el cuadro 160-8.

DERMATITIS HERPETIFORME

Es una dermatitis autoinmune que cursa con lesiones vesiculosas, simétricas y muy pruriginosas (v. cap. 159, Enfermedades ampollares autoinmunes).

COMA

Los pacientes que sufren un coma por cualquier causa y permanecen inmóviles durante un período prolongado pueden desarrollar lesiones ampollares en las zonas sometidas a presión. Un dato histológico característico es la necrosis de los anejos cutáneos. Se asocia con frecuencia a rabdomiólisis y las parálisis motoras, también debidas a la presión.

Cuadro 160-8 Enfermedades que pueden manifestarse con vesículas, ampollas y pústulas

- Porfirias
- Dermatitis herpetiforme
- Coma
- Pénfigo
- Pénfigo paraneoplásico (síndrome paraneoplásico autoinmune multiorgánico)
- Penfigoide
- Epidermólisis ampollar adquirida
- Dermatosis pustulosa subcórnea
- Colagenosis
- Vasculitis
- Diabetes
- Insuficiencia renal
- Síndrome de Gianotti-Crosti
- Herpes simple/varicela/zóster
- Síndrome de la escaldadura estafilocócica de la piel
- Síndrome del *shock* tóxico
- Eritema exudativo multiforme
- Necrólisis epidérmica tóxica
- Hipocinquemia
- Síndrome del glucagonoma
- Toxicodermias
- Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)

SÍNDROME DE GIANOTTI-CROSTI

Es una erupción papulovesiculosa en las extremidades y la cara, que aparece casi siempre en niños. Tiene un curso autolimitado en días o pocas semanas. Puede ser causado por el virus de la hepatitis B, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, vacunas, etc. En muchos pacientes no es posible demostrar la etiología.

SÍNDROME DE LA ESCALDADURA ESTAFILOCÓCICA DE LA PIEL

Es causado por la toxina epidermolítica estafilocócica. Es más frecuente en niños menores de 6 años, pero puede darse en adultos, favorecido por insuficiencia renal o inmunodeficiencia. Tras una infección estafilocócica localizada, aparece un cuadro eritrodérmico, fiebre de corta duración y despegamientos epiteliales con aspecto de escaldadura. Histológicamente, la separación ocurre inmediatamente por debajo de la granulosa. El tratamiento se basa en penicilinas resistentes a la penicilinasa y control del balance hidroelectrolítico.

SÍNDROME DEL *SHOCK* TÓXICO

Se debe a infecciones por cepas de *Staphylococcus aureus* productoras de toxinas que actúan como superantígenos. Ocurre tras infecciones vaginales en mujeres durante la menstruación que utilizan tampones y, con menor frecuencia, en otras infecciones, con preferencia en niños. Cursa con *shock* y fallo multiorgánico. Entre sus manifestaciones destacan fiebre, hipotensión y eritema cutáneo difuso, con tendencia a la descamación al cabo de 1 semana, sobre todo en las partes acras. El diagnóstico exige la afección de otros tres órganos. El tratamiento requiere el ingreso en una UCI y la administración de penicilinas resistentes a la penicilinasa. La mortalidad es de un 5%.

El síndrome del *shock* tóxico estreptocócico está causado por estreptococos betahemolíticos. Predomina en pacientes de 20-50 años y se asocia con mayor frecuencia a erisipela, celulitis, fascitis necrosante, miositis, flebitis y osteomielitis. El tratamiento es con medidas de soporte vital y antibioticoterapia con penicilina G. La mortalidad alcanza el 30%.

ERITEMA EXUDATIVO MULTIFORME

Es un proceso reactivo a diversas causas, del que existen una forma leve y otra grave con importante afectación de mucosas (v. cap. 158, Procesos dermatológicos frecuentes).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON-NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA

Constituyen un patrón de reacción cutánea, caracterizado clínicamente por un aspecto semejante a una escaldadura del tegumento y cuyo sustrato patológico es una necrosis eosinofílica de la epidermis. Puede ser causada por numerosos fármacos y tóxicos, EICR, virus, linfomas, leucemias y radioterapia. La hipersensibilidad a fármacos está restringida por antígenos HLA de clase I (v. cap. 158, Procesos dermatológicos frecuentes).

HIPOCINQUEMIA

La acrodermatitis enteropática es una enfermedad de herencia autosómica recesiva, que origina hipocinquemia por un defecto en la absorción intestinal de cinc. La tríada diagnóstica está formada por dermatitis, alopecia y diarrea. Las lesiones predominan en las áreas perioriificiales y acras y son placas de aspecto seco o eccematoso, sobre las que pueden aparecer vesiculoampollas. La sobreinfección por *Candida* es frecuente. Un cuadro similar aparece en los hijos de mujeres con déficit de cinc en la leche. En los adultos, la hipocinquemia grave con manifestaciones floridas tipo acrodermatitis enteropática es rara y se limita a pacientes con nutrición parenteral prolongada sin aporte de cinc. Otras causas de déficit de cinc son anorexia nerviosa, dietas vegetarianas, malnutrición grave, celiaquía, síndrome del intestino corto, insuficiencia pancreática, alcoholismo, diarreas crónicas y dermatosis descamativas graves.

SÍNDROME DEL GLUCAGONOMA

Las lesiones se inician con vesículas o ampollas sobre una base eritematosa y adoptan formas anulares o arciformes de crecimiento excéntrico, con curación central y borde vesiculocostroso (eritema necrolítico migratorio). Las localizaciones habituales son alrededor de la cintura pelviana, genitales y perianales. Otras manifestaciones frecuentes son diarrea, diabetes, anemia, glositis, trombosis, caquexia y trastornos psíquicos. Suele deberse a tumores pancreáticos productores de glucagón, pero pueden causarlo tumores con producción ectópica de glucagón, otras enfermedades pancreáticas y hepáticas y la celiaquía (síndrome del seudoglucagonoma).

PUSTULOSIS EXANTEMÁTICA GENERALIZADA AGUDA

Se inicia con fiebre y eritema en la cara y grandes pliegues, con posterior aparición de pequeñas pústulas no foliculares, con tendencia a generalizarse. Es un cuadro autorresolutivo en unos 15 días. Los principales desencadenantes son medicamentos, sobre todo betalactámicos, pero también lo son infecciones, tóxicos, picaduras y radiaciones.

SÍNDROMES ESCLERODERMIFORMES

Sus causas se recogen en el cuadro 160-9.

ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL RECEPTOR

Las manifestaciones en la fase aguda incluyen erupciones maculopapulares, descamativas y ampollares, poco específicas y en ocasiones superponibles al eritema exudativo multiforme y la necrólisis epidérmica tóxica. En la fase crónica, a partir de los 3 meses, predominan las lesiones liquenoides y esclerodermiformes, generalizadas o localizadas. Otros trastornos dermatológicos frecuentes son anomalías de la pigmentación, alopecia, onicodistrofias, lesiones mucosas liquenoides y xerostomía.

SÍNDROME TÓXICO POR ACEITE ADULTERADO

Este síndrome apareció en España en 1981, debido a la ingesta de aceite de colza desnaturalizado y sometido a procesos fraudulentos para ser utilizado en el consumo humano. En su fase aguda causaba fiebre elevada, tos, disnea, cefaleas, artralgias, síntomas gastrointestinales, linfadenopatías, hepatomegalia, eosinofilia, edema pulmonar no cardiogénico, exantemas y prurito. En su fase crónica se observaron astenia, pérdida de peso, neuropatía periférica, atrofia muscular, hipertensión pulmonar, hepatopatía, alteraciones de la motilidad esofágica y del sueño, mucinosis cutánea, trastornos de la pigmentación y un cuadro esclerodermiforme reversible.

Cuadro 160-9 Principales síndromes esclerodermiformes

- Esclerodermia
- Dermatomiositis
- Artritis reumatoide
- Lupus eritematoso
- Síndromes de solapamiento
- Síndrome de Raynaud
- Enfermedad de Dupuytren
- Porfiria cutánea tarda
- Edema crónico
- Escorbuto crónico
- Síndrome carcinoide
- Síndrome de Werner
- Enfermedad del injerto contra el receptor
- Fascitis eosinofílica
- Síndrome tóxico por aceite adulterado
- Síndrome mialgia-eosinofilia
- Fibrosis sistémica nefrogénica
- Exposición a cloruro de polivinilo
- Mucinosis
  - Mixedema difuso
  - Mixedema pretibial
  - Liquen mixedematoso
  - Escleredema

SÍNDROME MIALGIA-EOSINOFILIA

Es un síndrome multisistémico que guarda muchas semejanzas con el síndrome tóxico por aceite adulterado. Apareció en EE. UU. en 1989, en relación con la ingesta de suplementos de triptófano. Las lesiones cutáneas incluyen exantemas, mucinosis y lesiones esclerodermiformes.

FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

También denominada *dermopatía fibrosante nefrogénica*. Ocurre en pacientes con nefropatía y se ha relacionado con la utilización de gadolinio como contraste para estudios con resonancia magnética. Comienza de forma brusca, con engrosamiento y endurecimiento de la piel de las extremidades y el tronco, que puede causar contracturas en flexión e imposibilidad de caminar. La fibrosis habitualmente afecta la dermis, la fascia y los músculos estriados, pero puede extenderse al miocardio, los pulmones y otros órganos.

FOTOSENSIBILIDAD

La fotosensibilidad es un valioso dato en el diagnóstico de enfermedades sistémicas que tienen como base trastornos metabólicos, como las porfirias o la enfermedad de Hartnup, colagenosis, estados carenciales como la pelagra y genodermatosis, en las que existe un trastorno en la reparación del DNA, como el xeroderma pigmentoso. La hipocromía produce sensibilidad a la luz solar por fallo en los mecanismos defensivos naturales. Múltiples fármacos administrados por vía tópica o general pueden causar fototoxicidad y fotoalergia (cuadro 160-10).

ERITEMAS, EXANTEMAS Y PÁPULAS

Sus causas se exponen en el cuadro 160-11.

ERITEMA ANULAR CENTRÍFUGO

Ocasiona lesiones anulares, arciformes o policíclicas, asintomáticas, con poco o ningún relieve sobre la piel circundante, que se extienden durante semanas o meses y luego desaparecen sin dejar secuelas. El curso suele ser prolongado y en brotes. Casi siempre es un hallazgo aislado,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 160-10 Causas de fotosensibilidad

Porfirias
Lupus eritematoso
Dermatomiositis
Síndrome de Rothmund-Thomson
Síndrome de Bloom
Síndrome de Cockayne
Xeroderma pigmentoso
Pelagra
Enfermedad de Hartnup
Tricotiodistrofia
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
Hipocromía
Fármacos/tóxicos

Cuadro 160-11 Procesos que cursan con eritemas, exantemas y pápulas

Eritema anular centrífugo
Eritema anular repetido
Eritema marginado
Enfermedad de Lyme
Enfermedad de Kawasaki
Escarlatina
Sífilis
Tifus
Otras infecciones
Artritis reumatoide juvenil
Síndromes autoinflamatorios
Síndrome de Sweet
Síndrome DRESS
Hipertiroidismo
Lupus eritematoso
Lupus eritematoso neonatal
Dermatomiositis
Perniosis
Embolias grasas
Sofocaciones
Fármacos/tóxicos

pero puede asociarse a micosis cutáneo-mucosas, parasitosis intestinales, carcinomas, leucosis, paraproteinemias, colelitiasis, pacientes y portadores de enfermedad granulomatosa crónica y a diversos fármacos.

ERITEMA *GYRATUM REPENS*

Es un eritema similar a las vetas de la madera, que suele extenderse por todo el cuerpo. La mayoría de los casos se asocia a neoplasias (v. cap. 161, Síndromes paraneoplásicos de expresión cutánea).

SÍNDROME DE SWEET (DERMATOSIS AGUDA FEBRIL NEUTROFÍLICA)

Es con frecuencia un proceso paraneoplásico en leucemias, pero puede asociarse a otras enfermedades y presentarse de forma aislada (v. cap. 158, Procesos dermatológicos frecuentes).

SÍNDROME DRESS *(DRUG REACTION WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS)*

Es un cuadro desencadenado por fármacos, sobre todo antiepilépticos, que cursa con fiebre, *rash* maculopapular, eosinofilia y alteraciones multisistémicas. En muchos casos se produce reactivación de virus latentes.

SOFOCACIONES

Las crisis de sofocación o *flushing* son típicas de la menopausia. Pueden tener un origen emocional, ser una manifestación de rosácea, síndrome carcinoide, feocromocitoma, síndrome de Zollinger-Ellison, urticaria, angioedema hereditario, mastocitosis, síndrome auriculotemporal, síndrome esfenopalatino, neuralgia ciliar, síndrome de Riley-Day y ser inducidas por alcohol, fármacos (vasodilatadores, liberadores de histamina, etc.), glutamatos y aditivos alimentarios (nitritos y metabisulfitos). Aparecen formas acrales en la eritromelalgia y poscrisis de Raynaud.

LESIONES PSORIASIFORMES E HIPERQUERATOSIS

La psoriasis puede cursar con una artropatía superponible a la artritis reumatoide seronegativa (cuadro 160-12). Las lesiones del síndrome de Reiter son similares a la psoriasis pustulosa. La dermatitis seborreica intensa puede ser un marcador de la infección por el HIV y se asocia también a enfermedad de Parkinson, lesiones nerviosas, alcoholismo, insuficiencia cardíaca, hipocinquemia y fenilcetonuria. La enfermedad de Paget mamaria se debe a la extensión intraepidérmica de un carcinoma intraductal de la mama; existen formas extramamarias, que se asocian a carcinomas de glándulas sudoríparas, rectales y genitales. La enfermedad de Bowen es un carcinoma epidermoide intraepitelial y puede ser manifestación del arsenicismo crónico y asociarse a carcinomas viscerales. La ictiosis adquirida es con frecuencia paraneoplásica, sobre todo por linfomas, y también se produce en la infección por el HIV y en síndromes de malabsorción. La queratodermia palmoplantar zoniforme o difusa puede ser consecuencia de diversas neoplasias.

ACANTOSIS *NIGRICANS*

La piel aparece engrosada, seca, oscura y en ocasiones muestra lesiones papilomatosas. Las localizaciones más habituales son axilas, ingles y cuello, pero pueden afectarse otros pliegues, la región anogenital y en la acantosis *nigricans* paraneoplásica toda la superficie corporal.
Existen formas de acantosis *nigricans* benigna de herencia autosómica dominante, asociadas a diversas genodermatosis, como los síndromes de Bloom, Seip-Lawrence y Rud y la enfermedad de Wilson, endocrinopatías como el síndrome de Cushing, hiperandrogenismo, diabetes resistente a la insulina, acromegalia, enfermedad de Addison, hipogonadismo, hipotiroidismo, síndrome de Stein-Leventhal y pinealoma. Asimismo, puede ser consecuencia de tratamientos medicamentosos, incluyendo anticonceptivos orales, obesidad (seudoacantosis *nigricans*) y neoplasias malignas, sobre todo adenocarcinomas.

ACROQUERATOSIS PARANEOPLÁSICA

Es casi exclusiva de varones con tumores malignos del tracto respiratorio o digestivo alto (v. cap. 161, Síndromes paraneoplásicos de expresión cutánea).

ALOPECIA

Sus causas se recogen en el cuadro 160-13.

Cuadro 160-12 Enfermedades que pueden causar lesiones psoriasiformes e hiperqueratosis

Psoriasis/psoriasis artropática
Síndrome de Reiter
Dermatitis seborreica
Enfermedad de Paget
Enfermedad de Bowen
Sarcoidosis
Sífilis
Acantosis *nigricans*
Acantosis palmar
Ictiosis adquirida
Hiperqueratosis palmoplantar
Acroqueratosis paraneoplásica
Fármacos/tóxicos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 160-13 Causas de alopecia

ALOPECIAS NO CICATRIZALES
Atriquias e hipotricosis congénitas
Síndromes virilizantes
Hipopituitarismo
Síndrome de Cushing
Hipertiroidismo
Hipotiroidismo
Hipoparatiroidismo
Diabetes
Síndromes carenciales
Fiebre prolongada
Sífilis
Lupus eritematoso
Alopecia *areata*
Traumatismos
Tricotilomanía
Tóxicos/fármacos

ALOPECIAS CICATRIZALES
Aplasia cutis
Infecciones
Neoplasias/metástasis
Lupus eritematoso
Esclerodermia
Enfermedades ampollares
Porfiria
Traumatismos/autoagresión

ALOPECIAS NO CICATRIZALES

Forman parte del complejo sintomático de multitud de síndromes hereditarios, síndromes virilizantes, en los que adopta el patrón de alopecia androgenética, endocrinopatías y estados carenciales. Pueden ser también causadas por procesos febriles prolongados de cualquier etiología, infecciones no febriles, como la sífilis, lupus eritematoso, traumatismos, arrancamiento del pelo en trastornos psíquicos y diversos tóxicos y medicamentos. La alopecia *areata* o pelada es más frecuente en el síndrome de Down, inmunodeficiencias congénitas, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, diabetes e hipertiroidismo, y está influida por factores psicológicos.

ALOPECIAS CICATRIZALES

Pueden obedecer también a causas congénitas, infecciones, colagenosis, enfermedades ampollares y ser autoprovocadas, pero tiene especial importancia la producida por tumores primarios o metastásicos, sobre todo las metástasis del cáncer de mama.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Braverman IM. Skin Signs of Systemic Disease. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998.

Fonseca Capdevila E. Fotosensibilidad. Madrid: Jarpyo Editores; 2002.

Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L. Cutaneous adverse drug reactions. Rev Med Interne 2015;36:256-70.

William A. Skin signs of systemic disease in childhood. Adv Dermatol 2006;22:1-30.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS DE EXPRESIÓN CUTÁNEA

Capítulo 161

D. Moreno Ramírez

Existen tres escenarios clínicos en los que un paciente con un proceso neoplásico interno puede presentar manifestaciones cutáneas: metástasis cutáneas, relacionadas con la infiltración de la piel por células neoplásicas; genodermatosis o enfermedades hereditarias, en las que se combinan manifestaciones cutáneas y predisposición al cáncer, y síndromes paraneoplásicos. Estos últimos incluyen los cuadros dermatológicos desarrollados en un paciente con cáncer que no se relacionan con la infiltración directa de la piel por células neoplásicas. Aunque los mecanismos patogénicos de las dermatosis paraneoplásicas no están completamente aclarados, se acepta que la producción o depleción de productos hormonales activos o factores de crecimiento (acantosis *nigricans* maligna [ANM], eritema necrolítico migratorio, etc.) por parte del tumor y el desencadenamiento de una respuesta inmunológica del huésped (p. ej., pénfigo paraneoplásico [PPN]) serían las vías fundamentales.

Para la consideración de síndrome paraneoplásico existen unos criterios basados en la relación evolutiva y cronológica entre un cuadro cutáneo concreto y un proceso oncológico subyacente. Así, el síndrome paraneoplásico presenta habitualmente un curso paralelo al del tumor que lo origina con tendencia a la desaparición cuando el tumor es tratado con éxito, e incluso con reactivación en casos de recaída de la enfermedad tumoral. Con respecto a la cronología, el síndrome paraneoplásico es siempre posterior al desarrollo del tumor, aunque el lento crecimiento tumoral permita que el diagnóstico del síndrome cutáneo se realice con anterioridad al cáncer.

Dentro del concepto de dermatosis paraneoplásica se han descrito entidades clínico-patológicas con una asociación prácticamente constante con un proceso neoplásico y que resultan excepcionales en pacientes sin cáncer. Son las llamadas *dermatosis paraneoplásicas* en sentido estricto (tabla 161-1). Existen otras dermatosis que, aunque asociadas con una frecuencia variable a un proceso neoplásico, pueden observarse en pacientes sin cáncer, por lo que se clasifican como dermatosis paraneoplásicas facultativas (tabla 161-2).

ACANTOSIS *NIGRICANS* MALIGNA

La acantosis *nigricans* (AN) es una dermatosis benigna en el 80% de los casos mientras que en el resto se asocia a procesos neoplásicos subyacentes (ANM), de los que el 70%-90% de los mismos se corresponden con tumores intraabdominales, especialmente el adenocarcinoma gástrico (50%-60%).

La ANM se ha relacionado patogénicamente con un incremento en la producción de factor transformador de crecimiento alfa (TGF-α) por parte del tumor y con una expresión aumentada de receptores de factor de crecimiento epidérmico en piel lesional. Recientemente se ha atribuido un papel patogénico a los receptores tirosín-cinasa expresados en las células basales epidérmicas.

Clínicamente la AN se caracteriza por placas hiperpigmentadas aterciopeladas en los pliegues corporales (axila, ingles, retrocervical, etc.). Otras localizaciones menos frecuentes son la mucosa oral, los genitales, los pliegues antecubitales y los poplíteos. Aunque clínicamente las formas benignas y malignas de la AN son indistinguibles, la aparición de lesiones de rápida evolución y en edades superiores a 40 años debe hacer sospechar un origen paraneoplásico. El diagnóstico de ANM precede, es concomitante o sigue al diagnóstico del tumor en el 20%, el 60% y el 20% de los casos, respectivamente.

Un porcentaje de pacientes con ANM presenta manifestaciones adicionales como las «palmas en tripa» y el signo de Leser-Trélat. Las

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 161-1 Dermatosis paraneoplásicas

	DERMATOSIS PARANEOPLÁSICAS EN SENTIDO ESTRICTO	DERMATOSIS PARANEOPLÁSICAS FACULTATIVAS
Enfermedades hiperqueratósicas	Acantosis *nigricans* maligna: «Palmas en tripa» Signo de Leser-Trélat Acroqueratosis paraneoplásica (síndrome de Bazex) Ictiosis adquirida	
Eritemas reactivos	Eritema *gyratum repens* Eritema necrolítico migratorio	
Enfermedades colágeno-vasculares		Dermatomiositis Esclerosis sistémica progresiva
Dermatosis neutrofílicas		Pioderma gangrenoso Síndrome de Sweet
Enfermedades proliferativas dérmicas	Reticulohistiocitosis multicéntrica	Xantogranuloma necrobiótico
Enfermedades con depósito dérmico		Escleromixedema Amiloidosis sistémica
Enfermedades ampollares	Pénfigo paraneoplásico Síndrome paraneoplásico autoinmune multiorgánico	
Otras alteraciones	Hipertricosis lanuginosa adquirida	

«palmas en tripa» constituyen una forma de ANM de localización palmoplantar caracterizada por múltiples pápulas diminutas que proporcionan el aspecto de las vellosidades intestinales; el tipo tumoral más frecuentemente asociado es el carcinoma de pulmón, seguido por el adenocarcinoma gástrico.

El signo de Leser-Trélat consiste en la aparición brusca de numerosas queratosis seborreicas. Debido a la elevada frecuencia de la queratosis seborreica múltiple en la edad avanzada, la naturaleza paraneoplásica de este signo es controvertida. No obstante, un tercio de los casos de signo de Leser-Trélat se asocian a adenocarcinoma gastrointestinal, seguido por procesos linfoproliferativos.

ACROQUERATOSIS PARANEOPLÁSICA O SÍNDROME DE BAZEX

El síndrome de Bazex es una dermatosis paraneoplásica infrecuente de predominio en hombres fumadores de edad superior a los 40 años. Clínicamente consiste en el desarrollo de hiperqueratosis palmoplantar, afección ungueal (paroniquia y distrofia ungueal) y eritema violáceo distribuido de forma simétrica en las palmas, plantas, dedos, nariz y los pabellones auriculares (fig. 161-1).

El principal diagnóstico diferencial del síndrome de Bazex debe establecerse con la psoriasis palmoplantar. El inicio tardío de una hiperqueratosis palmoplantar en un paciente sin antecedentes previos de psoriasis y con lesiones nasales y en pabellones auriculares debe orientar hacia la posibilidad de un proceso neoplásico subyacente.

Los tipos tumorales asociados con más frecuencia al síndrome de Bazex son los carcinomas escamosos de orofaringe, laringe, esófago y pulmón. En el 60% de los casos la dermatosis paraneoplásica se diagnostica hasta 1 año antes que el tumor primario; en el 20%, ambos procesos se diagnostican simultáneamente; el 15% restante de los pacientes desarrolla la dermatosis posteriormente a la detección del tumor primario. Las manifestaciones cutáneas siguen estrechamente el curso de la neoplasia, con resolución posterior al tratamiento quirúrgico o radioterápico del tumor.

ICTIOSIS ADQUIRIDA

Las ictiosis representan un grupo de enfermedades caracterizadas por la descamación exagerada de la superficie de la piel. Aunque las formas más frecuentes son hereditarias, existen ictiosis adquiridas en el contexto de una neoplasia sistémica subyacente.

Las formas asociadas a procesos neoplásicos suelen presentar un inicio repentino y una evolución rápida. Esta forma de presentación en un adulto sin antecedentes de ictiosis debe hacer pensar en la existencia de un proceso neoplásico, que en el 70%-80% de los casos se corresponderá con un linfoma de Hodgkin. La ictiosis adquirida se ha relacionado también con linfomas no hodgkinianos, mieloma múltiple, leucemia y, menos frecuentemente, con tumores sólidos. Además, los pacientes con sida pueden representar hasta el 30% de los casos de ictiosis adquirida.

El paciente con ictiosis adquirida presenta descamación romboidal difusa con márgenes sobreelevados y distribuidos sobre el tronco, superficies de extensión de las extremidades con respeto de los pliegues, palmas y plantas.

ERITEMA *GYRATUM REPENS*

Dermatosis paraneoplásica infrecuente definida por la aparición de bandas eritematosas, urticariformes y a veces descamativas de morfología ondulada, anular y espiral con orientación paralela y concéntrica, que confieren el aspecto de las «vetas de la madera». Las lesiones se localizan principalmente en el tronco y presentan un patrón evolutivo migratorio con una rápida expansión desde los bordes (fig. 161-2). Suele respetar la región facial, las palmas y las plantas. En el 16% de los pacientes se ha descrito ictiosis asociada y hasta en el 10%, hiperqueratosis palmoplantar. La mayoría de los pacientes refieren prurito generalizado.

El eritema *gyratum repens,* se asocia a un proceso neoplásico subyacente en el 82% de los casos; el carcinoma bronquial es el más frecuente (32%), seguido del carcinoma esofágico (8%) y del adenocarcinoma de mama (6%); otros tipos tumorales descritos en pacientes con eritema *gyratum repens* son el carcinoma de útero, de vejiga urinaria, de próstata, el mieloma múltiple y tumores del tracto digestivo alto. En el 80% de los casos, la erupción cutánea precede al diagnóstico del tumor hasta 12 meses, aunque en otras ocasiones la erupción puede ser simultánea o incluso posterior al diagnóstico del tumor.

ERITEMA NECROLÍTICO MIGRATORIO

El eritema necrolítico migratorio representa la manifestación cutánea característica del glucagonoma o tumor funcionante de células pancreáticas α. En los casos en los que se asocia a glucagonoma, el 50% de los tumores son metastásicos en el momento del diagnóstico. No

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 161-2 Dermatosis paraneoplásicas facultativas

	PIODERMA GANGRENOSO	SÍNDROME DE SWEET	DERMATOMIOSITIS	RETICULOHISTIOCITOSIS MULTICÉNTRICA	ESCLEROMIXEDEMA	AMILOIDOSIS CUTÁNEA	XANTOGRANULOMA NECROBIÓTICO
Frecuencia de asociación a proceso neoplásico	7%	20%	25%-30%	20%-25%	80%	13%-16%	80%
Proceso neoplásico asociado	Leucemia mieloide aguda Mieloma múltiple	Leucemia mieloide aguda y linfoma (85%) En el 60% la dermatosis se desarrolla con anterioridad al diagnóstico del tumor	Carcinoma de ovario en mujeres El riesgo de cáncer asociado a dermatomiositis aumenta con la edad	Procesos hematológicos malignos Cáncer de mama, ovario, gástrico, cérvix	Gammapatía monoclonal IgG Mieloma múltiple Linfoma de Hodgkin Linfoma no hodgkiniano	Mieloma múltiple Carcinoma de tiroides Neoplasia endocrina múltiple	Gammapatía monoclonal IgG benigna Procesos linfoproliferativos y hematológicos
Manifestaciones clínicas	Lesiones ulcerativas profundas de fondo esfacelado y bordes geográficos con halo violáceo Fenómeno de patergia	Pápulas edematosas y dolorosas localizadas en tórax y extremidades superiores Fiebre y neutrofilia	*Rash* heliotropo de distribución periorbitaria Pápulas planas sobre las articulaciones interfalángicas (pápulas de Gottron)	Nódulos de color rosado-marrón de 2 mm a 2 cm con una distribución en «collar de perlas» localizados en las manos, dorso de los dedos, codos, rodillas y en la región facial Artropatía destructiva simétrica de las manos y las rodillas	Pápulas de 2-4 mm con distribución simétrica localizadas en los brazos, las manos y la cara	Pápulas no pruriginosas de aspecto céreo y lesiones equimóticas localizadas en la región periorbitaria, la cara y el cuello	Nódulos rojo-anaranjados y placas ulceradas localizadas en la región periorbitaria y en el tronco

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Figura 161-1 Acroqueratosis paraneoplásica —síndrome de Bazex—. Hiperqueratosis plantar y del dorso de los dedos de los pies con inicio en un paciente de edad avanzada sin antecedentes de psoriasis.

Figura 161-2 Eritema *gyratum repens.* Erupción urticariforme con distribución anular y aspecto en «vetas de madera» localizadas en las nalgas.

obstante, esta dermatosis se ha descrito también en algunos casos como enfermedad hepática crónica o malabsorción con atrofia vellositaria sin glucagonoma asociado, situaciones clínicas en las que se conoce como *seudoglucagonoma.*

Clínicamente se caracteriza por lesiones anulares o arciformes con tendencia al desarrollo de ampollas, erosiones y costras con una localización habitual en áreas intertriginosas, especialmente ingles, periné, nalgas y abdomen; la superficie distal de las extremidades y la piel perioral son otras localizaciones habituales. Los pacientes con esta afección suelen desarrollar también lesiones mucosas, principalmente glositis y queilitis.

El eritema necrolítico migratorio suele presentar sobreinfección por *Candida albicans* o *Staphylococcus aureus,* motivo por el que los pacientes son erróneamente diagnosticados de candidiasis crónica y tratados con antifúngicos sin mejoría.

Además de la clínica cutáneo-mucosa, los pacientes con glucagonoma presentan pérdida de peso, intolerancia a la glucosa o diabetes, diarrea, anemia, enfermedad tromboembólica y alteraciones del estado mental. Los niveles de glucagón en estos pacientes se encuentran habitualmente por encima de 1000 pg/mL (normal de 50-150 pg/mL), pudiendo objetivarse también déficit de cinc y aminoácidos.

PÉNFIGO PARANEOPLÁSICO

El PPN, también descrito como parte del síndrome paraneoplásico autoinmune multiorgánico, es una entidad autoinmune descrita exclusivamente en asociación a procesos neoplásicos, especialmente síndromes linfoproliferativos. Destaca su gravedad clínica y refractariedad, tanto al tratamiento inmunodepresor habitual del pénfigo vulgar como al de tumor subyacente cuya resolución no siempre se acompaña de la remisión de la actividad autoinmune. La práctica totalidad de los casos cursa con una estomatitis erosiva grave que puede constituir la única expresión clínica del cuadro. A continuación, las manifestaciones cutáneas vienen marcadas por el polimorfismo, con lesiones similares al pénfigo vulgar (ampollas flácidas, erosiones y costras en el tronco, polo cefálico y superficie proximal de las extremidades), al liquen plano (pápulas liquenoides violáceas intensamente pruriginosas) y al eritema multiforme (lesiones en diana). Además de la estomatitis descrita, también es frecuente la afección de la mucosa conjuntival y genital.

El estudio histopatológico refleja el polimorfismo clínico del PPN, con cambios histopatológicos compatibles con el pénfigo vulgar (ampolla intraepidérmica, acantólisis), liquen plano y eritema multiforme (infiltrado linfocitario en banda dermoepidérmica y daño de la interfase, con queratinocitos necróticos). La inmunofluorescencia directa muestra el depósito intercelular de IgG y complemento. La inmunofluorescencia indirecta también demuestra anticuerpos circulantes tipo IgG frente a las desmogleínas 1 y 3.

Los tumores asociados con mayor frecuencia son el linfoma no hodgkinianos (44%), la leucemia linfocítica crónica (19%) y la enfermedad de Castleman (16%), seguidos del timoma, sarcoma retroperitoneal y macroglobulinemia de Waldenström. No existe correlación entre la carga tumoral y la actividad de la enfermedad autoinmune. Además, a diferencia de otras dermatosis paraneoplásicas, este pénfigo puede ser causante de la muerte del paciente debido al riesgo de sepsis, hemorragia digestiva alta y fallo multiorgánico. La bronquiolitis obliterante derivada del daño directo del epitelio bronquial con insuficiencia respiratoria refractaria a las medidas habituales representa un evento final común en estos pacientes. Recientemente se ha descrito la presencia de miastenia grave en el 35% de los pacientes con PPN.

HIPERTRICOSIS LANUGINOSA ADQUIRIDA

Es una manifestación cutánea paraneoplásica infrecuente, caracterizada por el desarrollo de vello no pigmentado y fino, similar al lanugo fetal, sobre la superficie corporal y especialmente en la cara. La aparición de este tipo de vello en adultos de edad media o avanzada se relaciona con cánceres de pulmón y colorrectal en ambos sexos y de mama en la mujer. La hipertricosis adquirida también se ha descrito en pacientes con cáncer de ovario, útero, vejiga y páncreas.

En el curso evolutivo de un proceso neoplásico, la hipertricosis adquirida aparece de forma tardía, aunque en algunos casos ha permitido el diagnóstico precoz del mismo.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Lee J, Bloom R, Amber KT. A Systematic Review of Patients with Mucocutaneous and Respiratory Complications in Paraneoplastic Autoimmune Multiorgan Syndrome: Castleman's Disease is the Predominant Malignancy. Lung 2015;193:593-6.

Levine D, Miller S, Al-Dawsari N, Barak O, Gottlieb AB. Paraneoplastic dermatoses associated with gynecologic and breast malignancies. Obstet Gynecol Surv 2010;65:455-61.

Wang R, Li J, Wang M, Hao H, Chen X, Li R, Zhu X. Prevalence of myasthenia gravis and associated autoantibodies in paraneoplastic pemphigus and their correlations with symptoms and prognosis. Br J Dermatol 2015;172:968-75.

Yuste-Chaves M, Unamuno-Pérez P. Alertas cutáneas en malignidades sistémicas (parte I). Actas Dermosifiliogr 2013;104:285-98.

Yuste-Chaves M, Unamuno-Pérez P. Alertas cutáneas en malignidades sistémicas (parte II). Actas Dermosifiliogr 2013;104:543-53.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bologna JL, Jorizzo J, Schaffer JV, eds. Dermatology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. Rook's Textbook of Dermatology. 8th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd.; 2010.

Callen JP, Jorizzo JL, Bolognia JL, Piette WW, Zone JJ, eds. Dermatological signs of internal diseases. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.

Ferrándiz C. Dermatología clínica. 4.ª ed. Madrid: Elsevier España; 2014.

Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.

Kleyn CE, Lai-Cheong JE, Bell HK. Cutaneous manifestations of internal malignancy. Diagnosis and management. Am J Clin Dermatol 2006;7: 71-84.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN DEL PACIENTE CON SINTOMATOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO

Capítulo 162

J. J. Zarranz Imirizaldu

ESTUDIO CLÍNICO DEL PACIENTE CON SINTOMATOLOGÍA NEUROLÓGICA

Los principios básicos del diagnóstico neurológico son: 1) todo paciente debe ser considerado como urgente por la especial vulnerabilidad del tejido nervioso; cualquier retraso en el diagnóstico puede tener consecuencias muy graves; 2) el primer objetivo es discriminar entre los pacientes que aquejan *síntomas funcionales* sin valor patológico y los que son verdaderamente sospechosos de una *enfermedad orgánica;* 3) todos los síntomas y signos se deben valorar en términos anatomofisiológicos, dado que la queja del enfermo no apunta necesariamente al lugar de la lesión; 4) al terminar la anamnesis, el médico debe tener alguna hipótesis sobre la naturaleza de la enfermedad (por su historia natural); 5) al finalizar la exploración, debe haber llegado a un diagnóstico topográfico al menos aproximado, y 6) tras elaborar un posible diagnóstico etiológico, el médico solicitará las exploraciones complementarias pertinentes.

El contenido de este capítulo es esencial en la formación de todo médico. Es más importante identificar y orientar los síntomas y signos neurológicos que las enfermedades, que con frecuencia son competencia del especialista.

ANAMNESIS

La importancia respectiva de la anamnesis y de la exploración en la orientación diagnóstica de los pacientes neurológicos varía en razón del problema. En las consultas de medicina primaria es mucho más importante una anamnesis minuciosa que el virtuosismo de una exploración exhaustiva: pocos signos y seguros son de más utilidad en la exploración neurológica de asistencia primaria.

Dificultades en la anamnesis neurológica

La anamnesis neurológica es compleja, porque cada uno de los numerosos síntomas posibles requiere unas preguntas particulares. El médico debe adquirir, con la experiencia, el equilibrio que le permita recoger fielmente las quejas del paciente y orientar sin deformar, mediante sus preguntas dirigidas, los puntos esenciales. Algunos síntomas son tan relevantes que deben ser investigados siempre, con independencia de la queja principal. Son, por ejemplo, cefaleas, crisis de inconsciencia o convulsiones, vértigos, alteraciones visuales, parestesias, parálisis facial o de las extremidades, debilidad en una extremidad, desequilibrio, deterioro de la memoria o cambios en la conducta. Las enfermedades neurológicas alteran con frecuencia la conciencia, el estado mental del enfermo o el lenguaje y, por tanto, la historia debe obtenerse de otra persona próxima. Así sucede en la mayoría de las urgencias neurológicas.

Forma de comienzo y progresión de los síntomas

La aparición súbita de los síntomas sugiere un ictus, una crisis epiléptica y, más raramente, una migraña. Los síntomas progresivos son típicos de los procesos neurodegenerativos o neoplásicos, mientras que los que se acompañan de manifestaciones sistémicas, como fiebre, rigidez de nuca o alteración de la conciencia, deben hacer pensar en una enfermedad infecciosa.

Historia familiar

Muchas enfermedades neurológicas tienen carácter hereditario. Siempre hay que preguntar por antecedentes familiares de ataxia, demencia, epilepsia, esclerosis múltiple, malformaciones vasculares, migraña, miopatía, movimientos anormales, neuropatía periférica, paraplejía, y síndromes neurocutáneos.

Antecedentes personales

Debe interrogarse minuciosamente el hábito tabáquico (enfermedades cerebrovasculares), la ingesta de alcohol (polineuropatía, encefalopatía de Wernicke, miopatía) y el consumo de medicamentos (parkinsonismos, discinesias tardías, miastenia grave, trombosis, polineuritis), dada su relación con gran número de procesos neurológicos. Al realizar la historia laboral se indagará sobre contactos con tóxicos, como monóxido de carbono, plomo y mercurio. También debe preguntarse por la alimentación para descartar cuadros de desnutrición o déficits vitamínicos y se indagarán las posibles relaciones sexuales con personas con riesgo de padecer sífilis o infección por el HIV.

Antecedentes patológicos

Es importante delimitar si el paciente ha sufrido cuadros neurológicos previos similares al actual que puedan sugerir una enfermedad en brotes como la esclerosis múltiple. Se indagará sobre la existencia de enfermedades generales, como cardiopatías embolígenas, arteriosclerosis, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus, dislipemias y, especialmente, neoplasias. Los tumores malignos sistémicos pueden originar metástasis en el sistema nervioso central (SNC) o diferentes síndromes neurológicos paraneoplásicos. Finalmente, antecedentes de sufrimiento fetal, convulsiones febriles e infecciones como el sarampión, varicela y parotiditis, pueden justificar cuadros de epilepsia o encefalitis desmielinizante en el adulto.

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

Signos meníngeos

Estos signos se observan en la irritación meníngea, como en las meningitis o en la hemorragia subaracnoidea, e incluyen la rigidez de la nuca, y los signos de Kernig y Brudzinski.

Exploración de los pares craneales

El par craneal I (nervio olfatorio) debe explorarse en cada narina por separado utilizando menta, café o limón (ya hay baterías de olores normalizadas). El par craneal II (nervio óptico) se explora mediante los exámenes de agudeza visual, perimetría y fondo de ojo. La agudeza visual se mide con una tarjeta de bolsillo de optotipos. La perimetría manual compara el campo visual del paciente con el del explorador, sentados uno en frente del otro, mediante un índice (un alfiler de cabeza roja gruesa). El examen del fondo de ojo debe realizarse con un oftalmoscopio. Se debe valorar el color y la forma del disco óptico, la claridad de sus bordes y la profundidad de la fosita fisiológica, así como la existencia de cambios degenerativos, de pigmentación, cambios en la vascularización y hemorragias de la retina.

Los pares craneales III (ocular común), IV (patético) y VI (ocular externo) son los responsables de la motilidad ocular extrínseca e intrínseca y suelen explorarse juntos. Los seis músculos que controlan la *motilidad ocular extrínseca* del globo ocular se distribuyen en tres pares. La exploración de los restantes pares craneales (V, VII, VIII, IX, X, XI y XII) se detalla en el capítulo 181, Mononeuropatías.

Exploración del sistema motor

Incluye la inspección de los músculos, la percusión y el examen del tono, de la fuerza y de los reflejos musculares.

Inspección

En la inspección de los músculos se pueden observar fasciculaciones, atrofias, hipertrofias, seudohipertrofias, calambres o contracturas, fibrosis y retracciones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Percusión
La percusión del vientre de un músculo puede producir miotonía en forma de un resalte o rodete palpable.

Valoración de la fuerza muscular
La fuerza se explora músculo a músculo (balance muscular). Se puntúa como 0 si no hay contracción; 1-2, si se contrae el músculo y se produce un leve desplazamiento sin vencer la gravedad; 3, si vence la gravedad; 4, si vence una resistencia del examinador, y 5, si es normal. Se exploran los principales músculos de las extremidades, flexores y extensores del cuello. Para detectar una debilidad global se usan las maniobras de caída del brazo sostenido al frente *(Barré)* o de la pierna sostenida en semiflexión *(Mingazzini)*. La fuerza en la cara se explora en tres maniobras básicas: arrugar las cejas (músculo frontal), cerrar los ojos (músculo orbicular de los párpados) y sonreír o enseñar los dientes (músculo orbicular de los labios); la exploración de la faringe, la laringe y los músculos respiratorios requiere maniobras adicionales.

Exploración del tono muscular
El tono muscular se explora por palpación y por la movilidad pasiva de las extremidades. Apreciar las desviaciones del tono muscular con respecto a la normalidad requiere cierta experiencia del observador. En la *hipotonía,* los músculos están flácidos, y la pasividad y la extensibilidad de las articulaciones están aumentadas. Se observa en las lesiones agudas del cerebelo y de la médula, y en la mayoría de las enfermedades neuromusculares. Hay dos tipos principales de *hipertonía:*

1. La *rigidez* es una hipertonía constante durante todo el arco del movimiento. Es característica de los síndromes parkinsonianos. Si se combina con temblor produce la impresión de mover una rueda dentada.
2. La *espasticidad* es una hipertonía que depende de la velocidad y el ángulo de desplazamiento. Es leve cuando el movimiento pasivo se realiza lenta y suavemente, e intensa si se hace de forma rápida y brusca. Es característica de las lesiones del sistema corticoespinal o piramidal.

La *paratonía* es la resistencia a cualquier movimiento que el observador hace en el paciente y se observa en encefalopatías difusas o disfunciones frontales. La *catatonia* es el mantenimiento de una postura que se impone pasivamente a una extremidad (p. ej., levantada) sin que haya necesariamente aumento del tono basal. Se observa en enfermedades psiquiátricas.

Exploración de los reflejos musculares
Los reflejos musculares (osteotendinosos) son la expresión del reflejo fisiológico de estiramiento. Este arco reflejo medular está sometido a influencias reguladoras (inhibidoras) de las vías descendentes corticoespinales. Todas las lesiones del arco reflejo medular producirán una disminución o abolición del reflejo muscular correspondiente, mientras que las lesiones de la vía corticoespinal o «piramidal» causarán una exaltación de los reflejos. En la práctica se exploran los principales reflejos musculares: bicipital (nivel C5), tricipital (C7), estilorradial (C6), rotuliano (L3-L4) y aquíleo (S1).

Exploración de otros reflejos
Reflejos corticobulbares o de la línea media. Los tres que se suelen explorar en clínica son el orbicular de los ojos o glabelar, el del «hocico» y el mandibular, que se obtienen percutiendo en la región interciliar, sobre el labio superior y sobre el mentón, respectivamente. Están exaltados en pacientes con síndromes piramidales, parkinsonismos o demencias.
Reflejos superficiales o cutáneos. Los reflejos abdominales se producen al pasar la punta de un alfiler por la piel del abdomen, lo que desencadena la contracción de los músculos de la pared: el reflejo abdominal superior se integra en los segmentos dorsales D7-D9, mientras que el abdominal inferior lo hace entre D11 y D12. Los reflejos cremastéricos consisten en la elevación del testículo o del labio mayor vulvar al pasar un alfiler por la piel de la cara interna del muslo, y se integran en el segmento medular L1-L2. El reflejo cutáneo-plantar se produce al rascar el borde externo de la planta del pie, con lo que el primer dedo normalmente se flexiona. La respuesta en extensión es patológica (signo de Babinski) y se observa en las lesiones de la vía corticoespinal y también en estados de coma de diversa etiología.

Exploración de la sensibilidad
Sensibilidad superficial
Deben valorarse las sensibilidades táctil, dolorosa y térmica. La *sensibilidad táctil* se explora con ayuda de un algodón. Para la *sensibilidad dolorosa* se punciona la piel del paciente con la punta de un alfiler y la *sensibilidad térmica* se observa con ayuda de dos tubos de ensayo, uno con agua fría (10 °C) y otro con agua caliente (45 °C).

Sensibilidad profunda
Es suficiente con explorar la sensibilidad vibratoria, la presión, el dolor profundo y la artrocinética, junto con la prueba de Romberg. La sensibilidad vibratoria se analiza con ayuda de un diapasón de 128 Hz que, después de hacerlo vibrar, se coloca sobre prominencias óseas (maléolos, crestas tibiales). La sensibilidad a la presión se puede determinar presionando con firmeza en los tendones y los músculos, y la sensibilidad al dolor profundo, mediante un pellizco. La sensibilidad artrocinética se explora moviendo pasivamente una articulación; el paciente debe notar el movimiento y señalar la posición de la articulación. La prueba de Romberg se halla alterada en los pacientes con trastornos de la sensibilidad profunda (el paciente no puede sostenerse con los pies juntos si cierra los ojos).

Exploración de la integración sensitiva cortical
La valoración de estos defectos requiere la conservación de las sensibilidades elementales (tacto, dolor, propiocepción). La localización táctil (topoestesia) es la capacidad de localizar sobre el cuerpo, con los ojos cerrados, un estímulo táctil superficial. La prueba de discriminación entre dos puntos permite definir la distancia mínima para que dos puntos simultáneos sean identificados como independientes. Se explora con un compás de puntas romas. La estimulación simultánea de dos puntos simétricos detecta la extinción sensitiva (el paciente sólo percibe uno de los dos). La astereognosia es la incapacidad de reconocer la forma, el tamaño, el peso y la textura de un objeto por palpación a ciegas. La agrafoestesia es la incapacidad de identificar formas trazadas sobre la piel.

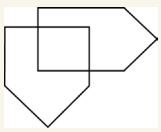
Exploración de la coordinación
Los movimientos espontáneos del paciente mientras se desviste, anda o coge los objetos ya pueden revelar que son incoordinados (bruscos o inapropiados al objetivo). En las maniobras dedo-nariz o talón-rodilla, la ataxia cerebelosa hace que los movimientos sean toscos y desmedidos (dismetría). En los movimientos alternantes o repetidos (hacer las marionetas, contar los dedos, palmear repetidamente, zapatear con la punta o el talón del pie) se aprecia que, en las lesiones cerebelosas y en las coreas, la amplitud del movimiento es normal o exagerada y las extremidades bailotean sin medida (adiadococinesia), mientras que en los síndromes extrapiramidales los movimientos suelen ser lentos, de amplitud pequeña y decreciente (acinesia-hipocinesia) o con los dedos en posturas forzadas abigarradas (atetosis-distonía).

Exploración de la marcha y del equilibrio
Se solicita al paciente que se levante de una silla, camine en línea recta y vuelva al punto de partida. Si tiene una debilidad muscular proximal, le costará incorporarse de la silla o desde la posición en cuclillas y bamboleará las caderas al andar. Si tiene una debilidad muscular distal, elevará las rodillas y los pies serán péndulos (*steppage,* estepaje o marcha equina). La marcha de puntillas y de talones permite detectar una debilidad de los músculos extensores o flexores del pie.
Si se repite el recorrido varias veces con los ojos cerrados puede aparecer una marcha en estrella por una lateropulsión vestibular. La marcha en tándem (un pie delante de otro) es más sensible para detectar un desequilibrio. En las lesiones del cerebelo el paciente separa las piernas y titubea al andar. En los síndromes parkinsonianos, la marcha es a pasos cortos arrastrando los pies. Se debe valorar el equilibrio de pie con los pies juntos, con ojos abiertos y cerrados (prueba de Romberg). Se valorará la respuesta del paciente a un empujón hacia atrás (reflejos de postura).

Exploración de la función mental
Durante la entrevista es posible hacerse una idea aproximada sobre el estado mental del paciente y es esencial la información de la familia

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 162-1 Examen cognitivo (*Mini-Mental State Examination* de Folstein)

DOMINIO	PUNTUACIÓN
ORIENTACIÓN	
Dígame el día/la fecha/el mes/la estación/el año (1 punto a cada respuesta)	5
Dígame el ambulatorio/el hospital/el servicio/ la ciudad/la provincia/el país (1 punto a cada respuesta)	5
ATENCIÓN	
Repita estas tres palabras: *peseta, caballo, manzana*	3
CONCENTRACIÓN Y CÁLCULO	
Restar de 7 en 7 (o de 3 en 3) desde 100 (cinco sustracciones)	5
MEMORIA	
Repita las tres palabras anteriores	3
LENGUAJE	
Muestre un reloj y un bolígrafo, y pregunte: «¿Qué es esto?»	2
Repítame «Ni sí ni no ni pero»	1
Coja este papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad y póngalo en el suelo	3
Lea esta frase («Cierre los ojos») y haga lo que dice	1
ESCRITURA	
Escriba una frase	1
COPIA	
Copie este dibujo (se puntúa si están presentes los ángulos y hay una intersección) 	1
Total	30

sobre su memoria, orientación y actividades cotidianas. Una de las escalas más utilizadas para una cuantificación básica del estado mental es la *Mini-Mental State Examination* (tabla 162-1).

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS EN NEUROLOGÍA

Las pruebas complementarias deben solicitarse siguiendo e indicando claramente la sospecha de localización de la lesión y su posible naturaleza (v. cap. 163, Pruebas complementarias en neurología).

TRASTORNOS MOTORES

El eje básico de la regulación motora es el sistema corticoespinal que conecta las áreas motoras primarias (motoneurona superior) con el asta anterior de la médula (motoneurona inferior y unidad motora) y sus lesiones producen pérdida de fuerza de diferente tipo. El sistema corticoespinal está regulado por otros dos sistemas complejos, el cerebelo y los ganglios basales, cuyas lesiones no producen déficit de fuerza sino alteraciones de la coordinación motora, el equilibrio y la marcha, y movimientos anormales involuntarios.

PÉRDIDA DE FUERZA MUSCULAR

Las lesiones del sistema corticoespinal y de la unidad motora se traducen por pérdida de fuerza, de distintas características en cada caso (tabla 162-2). La pérdida de fuerza se denomina *paresia* si es incompleta o parálisis cuando es completa.

Síndromes por lesión del sistema corticoespinal o piramidal

Tienen en común el hecho de que producen una pérdida de fuerza global que, en el brazo, predomina sobre los movimientos finos de la mano y, en la pierna, sobre los músculos antigravitatorios. Esta paresia se acompaña de signos piramidales: espasticidad, hiperreflexia con posible *clonus,* signo de Babinski y sincinesia.

Monoparesia de la pierna o del brazo

La *monoparesia de la pierna* puede deberse a una lesión en el nivel medular dorsolumbar o en la parte superior del área motora primaria. Sin embargo es mucho más frecuente que las lesiones de la médula dorsolumbar produzcan paraparesia (debilidad de las dos piernas) que monoparesia. La monoparesia de la pierna por lesión del área motora primaria se observa en los infartos de la arteria cerebral anterior y en cualquier proceso expansivo de esa zona como, por ejemplo, en un meningioma parasagital.

La *monoparesia del brazo* es muy frecuente en las lesiones de la porción inferior y media del área motora primaria, sobre todo por infartos del territorio de la arteria cerebral media.

Las monoparesias del brazo o de la pierna por lesiones de la neurona motora (o motoneurona) inferior (del sistema nervioso periférico) son flácidas, sin signos piramidales, y se deben a lesiones de las propias motoneuronas (poliomielitis, atrofia muscular espinal) o de las raíces espinales correspondientes o de los plexos braquial o lumbosacro por causas muy diversas.

Hemiparesia

Puede deberse a lesiones en la corteza motora primaria o en cualquier punto de la vía motora descendente (cápsula interna, tronco cerebral o médula cervical). En cada caso producirá síntomas y signos asociados que permiten su localización. Es uno de los síndromes neurológicos

Tabla 162-2 Diferencias semiológicas entre las parálisis por lesión de la motoneurona superior o inferior

	MOTONEURONA SUPERIOR	MOTONEURONA INFERIOR
Distribución del déficit motor	Global o de tipo «piramidal», generalmente hemicorporal (músculos antigravitatorios) Rara vez limitada a la mano o el pie	Troncular, radicular, en músculos individuales o difusa (polineuropatías, enfermedad de las motoneuronas)
Tono muscular	Hipertonía espástica	Hipotonía
Reflejos musculares	Vivos *(clonus)*	Disminuidos
Reflejos plantares	Extensores (signo de Babinski)	Flexores
Atrofia muscular	Leve (desuso)	Intensa, precoz
Fasciculaciones	No	Sí
Movimientos automáticos	Posibles	Ausentes
Electromiograma	Escasa activación	Signos de denervación
Electroneurograma	Normal	Posible alteración de la velocidad de conducción o de la amplitud de los potenciales del nervio y músculo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 162-3 Diagnóstico topográfico de la hemiparesia

NIVEL DE LA LESIÓN	DISTRIBUCIÓN DEL DÉFICIT MOTOR	SÍNTOMAS Y SIGNOS ASOCIADOS	CAUSAS MÁS FRECUENTES
Cortical (área motora primaria)	Desproporcionado con predominio faciobraquial o más rara vez con predominio crural	Paresia facial de tipo central (predominio inferior) Afasia, apraxia Mioclonías, crisis convulsivas Trastornos sensitivos corticales Hemianopsia homónima	Infartos extensos (cerebral media, cerebral anterior) Hemorragias lobulares Procesos expansivos
Cápsula interna	Proporcionado	Puede ser pura o asociar trastornos sensitivos de tipo talámico, o movimientos anormales	Infarto lacunar capsular Hemorragia profunda (capsulotalámica) Procesos expansivos
Mesencéfalo	Proporcionado	Síndrome alterno: paresia del par III homolateral y hemiparesia contralateral Temblor de mano contralateral de tipo Holmes	Aneurisma cerebral posterior Infartos lacunares
Protuberancia	Proporcionado	Síndrome alterno: paresia de mirada horizontal y déficits de pares V, VI, VII homolaterales con hemiparesia contralateral	Infartos lacunares Hemorragias Lesiones desmielinizantes Procesos expansivos
Bulbo	Proporcionado	Síndrome alterno: déficits de pares IX, X y XII homolaterales con hemiparesia contralateral	Infartos lacunares Lesiones desmielinizantes Procesos expansivos

más frecuentes por las lesiones vasculares isquémicas o hemorrágicas en cualquier nivel. La hemiparesia de origen cervical es excepcional.
El diagnóstico topográfico de una hemiparesia según su comienzo y los signos y síntomas asociados se resume en la tabla 162-3. Su interés no es sólo didáctico sino práctico, pues es el primer paso para orientar bien los exámenes complementarios y determinar la etiología.
El valor localizador de los síntomas y signos asociados a la hemiparesia es un concepto fundamental. Así, las hemiparesias por lesiones hemisféricas se asociarán a trastornos como afasia, hemianopsia, hemiinatención, etc. Por el contrario, la hemiparesia por lesión capsular será pura y si la lesión se extiende al tálamo, se acompañará de hemihipoestesia pero no de los otros trastornos de tipo cortical. Las hemiparesias por lesiones del tronco cerebral formarán parte de un síndrome alterno. Este término significa que el paciente presenta síntomas de lesión de uno o varios pares craneales del lado de la lesión, mientras que la hemiparesia y los trastornos sensitivos, si los hubiera, aparecen en el hemicuerpo contralateral.

Paraparesia y tetraparesia

Son los déficits motores característicos de las lesiones medulares según el nivel sea dorsolumbar o cervical, respectivamente. Muy rara vez, una paraparesia es de origen cortical en infartos bilaterales de la arteria cerebral anterior. Una tetraparesia por lesión de la base de la protuberancia no es infrecuente y se acompaña de anartria y disfagia (síndrome del enclaustramiento o *locked-in*).
Las paraparesias o tetraparesias de origen medular se acompañan de un defecto sensitivo a la altura de la lesión y a menudo asocian alteraciones en el control de los esfínteres. La primera causa de lesión de la médula son los traumatismos seguidos de inflamaciones (mielitis), compresiones discartrósicas, metástasis, tumores primarios, infartos y hemorragias. Pueden observarse paraparesias o tetraparesias en las enfermedades neuromusculares y de las motoneuronas, en cuyo caso no presentan signos piramidales sino que cursan con hipotonía, amiotrofia y abolición de reflejos.

Síndromes por lesiones de la neurona motora inferior

Sus características comunes los contraponen a los síndromes por lesión de la motoneurona superior: a) una debilidad que puede llegar hasta la parálisis total (tanto de los movimientos voluntarios como automáticos y reflejos); b) hipotonía; c) abolición de los reflejos musculares, y d) amiotrofia precoz y fasciculaciones.
Las lesiones puras de las motoneuronas (como en la esclerosis lateral amiotrófica) no se acompañan de trastornos sensitivos ni dolores. Cuando las lesiones de las motoneuronas inferiores ocurren en el contexto de enfermedades de la médula o de los nervios periféricos, se acompañan a menudo de trastornos de la sensibilidad y/o de la inervación vegetativa.
La distribución del déficit y de la amiotrofia ayuda en el diagnóstico de la causa. En las lesiones focales de las motoneuronas espinales (como en la poliomielitis), el déficit puede afectar a un solo músculo o a una parte de él, o a los músculos dependientes de un segmento espinal. Las lesiones circunscritas a un nervio periférico producirán parálisis y atrofia en su territorio muscular correspondiente. Las lesiones difusas de las motoneuronas suelen producir atrofias y debilidad distal en manos y pies, aunque pueden predominar en los grandes músculos de las cinturas.

Síndrome de los trastornos de la unión neuromuscular

Es característico de la miastenia y los síndromes miasténicos. Predomina la fatigabilidad sobre la parálisis, aunque es habitual cierto grado de debilidad permanente. Puede afectar a determinados grupos musculares o ser generalizada. Los reflejos musculares suelen estar conservados y la amiotrofia es nula o muy poco intensa. No hay calambres, ni dolor, ni retracciones musculares, ni trastornos de la sensibilidad.

Síndrome de las enfermedades musculares primarias

Es el síndrome característico de las miopatías (distrofias musculares, polimiositis). La pérdida de fuerza es el dato fundamental y no suele haber fasciculaciones. Los reflejos musculares se conservan hasta fases relativamente avanzadas de la enfermedad. La atrofia es importante y a veces rápida. Hay alteraciones en la consistencia del músculo (por la infiltración grasa y de tejido conectivo) y retracciones tendinosas. Los músculos más afectados son las grandes masas de las cinturas escapular y pelviana, pero hay toda clase de variaciones posibles. Nunca hay trastornos sensitivos. Puede haber dolor muscular en las lesiones tóxicas o inflamatorias agudas.

SÍNDROMES CEREBELOSOS

El cerebelo es esencial en la regulación motora, ya sea de las extremidades, los ojos, el equilibrio o la marcha. El cerebelo también interviene en la regulación de las funciones superiores. Hay, por tanto, un síndrome cerebeloso cognitivo-conductual y un síndrome cerebeloso motor que incluye los siguientes aspectos semiológicos:

- *Hipotonía muscular.* Se expresa por el aumento de la pasividad, los reflejos rotulianos pendulares y el signo del rebote. Si el examinador

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

se opone al movimiento voluntario del paciente y suelta bruscamente su resistencia, la extremidad del paciente hace un rebote de movimiento exagerado.

- *Ataxia.* Es la pérdida de la armonía del movimiento voluntario por asincronía y falta de precisión *(dismetría)* de la fuerza y de la rapidez (adiadococinesia) de los músculos agonistas y antagonistas implicados. La ataxia se divide en: a) apendicular, si afecta a las extremidades, en cuyo caso refleja una lesión hemisférica, y b) de la marcha o del tronco, si altera el equilibrio del eje corporal, y entonces se debe a una lesión de predominio en el vermis. La ataxia cerebelosa debe diferenciarse de la secundaria a un defecto de la sensibilidad propioceptiva (llamada *ataxia sensitiva* o *locomotriz*), en la que siempre hay trastornos importantes de la sensibilidad profunda consciente y el signo de Romberg es positivo.
- *Temblor.* Es grosero y lento, de tipo postural y, sobre todo, intencional.
- *Mioclonías.* Son sacudidas musculares breves, espontáneas, intencionales o reflejas.
- *Trastornos oculomotores.* El principal es el nistagmo, cuya fase rápida varía según la dirección de la mirada. Otras anomalías son la dismetría ocular (las sacadas son hipo- o hipermétricas), el flúter (los ojos oscilan en el momento de la fijación) y el opsoclono (sacudidas rápidas, conjugadas, caóticas, en todas direcciones).

TRASTORNOS DE LOS GANGLIOS BASALES

Producen trastornos del tono muscular, de la postura y del movimiento voluntario, y movimientos involuntarios anormales.

Alteraciones del tono muscular

La hipotonía se observa en alguna coreas. Es mucho más frecuente la hipertonía de los síndromes parkinsonianos por lesiones de la sustancia negra, que se denomina *rigidez.*

Alteraciones del movimiento voluntario

La *hipocinesia* o *acinesia* es el retraso y la pobreza de los movimientos, y la *bradicinesia* es la lentitud en los movimientos. Estos tres trastornos son expresión del mismo defecto básico en el circuito motor característico de los síndromes parkinsonianos.

Alteraciones de la postura

Las anomalías posturales se deben tanto a la adopción de posturas fijas anormales como, especialmente, a la pérdida de la estabilidad por alteración de las reacciones de enderezamiento y de los reflejos posturales anticipadores. Los pacientes no compensan un empujón y caen fácilmente.

Movimientos anormales involuntarios

Temblor. Se define por su carácter repetido y oscilatorio a uno y otro lado de un eje. Puede afectar a cualquier segmento corporal (párpados, lengua, mandíbula, laringe, cabeza, tronco y extremidades). Hay un temblor fisiológico que se puede exagerar en condiciones de estrés, ansiedad y por efecto de sustancias excitantes y fármacos (glucocorticoides, antidepresivos, broncodilatadores, hormonas tiroideas, etc.). Los principales tipos de temblor (esencial, parkinsoniano, cerebeloso, ortostático, etc.) se diferencian por su distinto modo de aparición, su frecuencia y los hallazgos en el EMG (tabla 162-4).

Corea. Es un movimiento involuntario amplio, brusco, irregular, sin un patrón fijo, cambiante de un momento a otro. La corea afecta a cualquier grupo muscular, pero es más evidente en la cara, el cuello y los brazos. Cuando interesa al tronco desplaza al paciente durante la marcha, que se hace grotesca (de polichinela). Parece que los pacientes disimulan sus movimientos anormales de las manos continuándolos con un gesto voluntario como de tocarse la cara o alisarse el cabello o componerse la ropa. Las causas de corea son muy numerosas. Actualmente, la corea más frecuente es la producida en los pacientes con enfermedad de Parkinson por el tratamiento dopaminérgico crónico. En general, los movimientos coreicos se alivian por fármacos antidopaminérgicos y se agravan con los anticolinérgicos.

Balismo. Es un movimiento más amplio y brusco que la corea, pero tiene la misma base fisiopatológica. El balismo afecta sobre todo a los músculos proximales de las extremidades, que son desplazadas brutalmente, con frecuente rotación interna y cierto patrón estereotipado del movimiento. Se observa en forma de hemibalismo en las extremidades contralaterales a una lesión (infarto o hemorragia) del núcleo subtalámico o de sus conexiones. El balismo se alivia con fármacos antidopaminérgicos (fenotiazinas, butirofenonas o tetrabenazina).

Distonía. Es una co-contracción involuntaria y prolongada de los músculos agonistas y antagonistas, tanto en reposo como durante el movimiento voluntario (atetosis). El resultado de esa co-contracción de músculos antagónicos es la adopción de posturas forzadas y abigarradas; con frecuencia se produce la torsión de la extremidad o del eje corporal. Los movimientos distónicos son lentos, repetidos y estereotipados. La distonía puede ser focal, segmentaria o generalizada. Las distonías pueden ser primarias, con frecuencia hereditarias, o secundarias a otras enfermedades cerebrales definidas. Aunque, en general, las distonías aparecen con todos los movimientos voluntarios, hay un grupo de ellas que se desencadenan sólo con un movimiento específico, como un gesto profesional muy repetido (escribir o tocar un instrumento musical).

Tics. Son movimientos involuntarios breves, rápidos, repetidos y estereotipados. Afectan sobre todo a la cara, el cuello y los hombros. Se acentúan en los estados de tensión emocional. El paciente siente la necesidad imperiosa creciente de moverse antes de generar el tic. Los tics se pueden inhibir durante un breve tiempo, pero reaparecen sobre todo si se distrae la atención. Pueden ser simples, como sacudidas de uno o varios músculos, o complejos con gestos de toqueteo o manipulación, vocalizaciones, ruidos guturales, etc. Los tics simples no reflejan siempre una patología de los ganglios basales. Así, son muy frecuentes en la infancia, a menudo transitorios. Los tics más graves se observan en la enfermedad de Gilles de la Tourette, cuya base patológica es desconocida, y en la enfermedad de Huntington.

Tabla 162-4 Características diferenciales de los principales temblores

TIPO	CAUSA MÁS HABITUAL	FRECUENCIA (Hz)	REGISTRO DE EMG
Reposo	Enfermedad de Parkinson	4-6	Descargas rítmicas alternantes agonistas/antagonistas
Intencional	Lesiones cerebelosas o combinadas con lesiones de los ganglios basales	2-4	Descargas irregulares y asíncronas
Postural y de acción	Idiopático (familiar)	6-8	Descargas síncronas agonistas y antagonistas
Fisiológico	Exagerado por ansiedad o estimulantes	7-12	Descargas irregulares asíncronas
Ortostático	Idiopático	13-18	Descargas variables
	Asociado a enfermedad de Parkinson y otros síndromes	6-9	
Velo del paladar	Idiopático o lesiones de la vía dentado-olivar y degeneraciones cerebelosas	1-4	Descargas breves rítmicas
Temblor neuropático	Polineuropatías adquiridas o familiares	4-6	Descargas síncronas e irregulares

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Mioclonías. Son sacudidas musculares involuntarias debidas a contracciones muy breves (como choques eléctricos) que afectan a parte de un músculo, a todo él o a varios músculos al mismo tiempo. Aparecen por lesiones en diversos niveles del SNC, por lo que no son exclusivas de las enfermedades de los ganglios basales. Las mioclonías de origen cortical se asocian a descargas irritativas en el EEG y se observan en muchos síndromes epilépticos. Las mioclonías negativas producen inhibiciones del tono muscular y son responsables de la caída de los brazos cuando se sostienen hacia delante (asterixis) y de caídas del individuo al suelo cuando afectan a las piernas.

TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO Y DE LA MARCHA

La capacidad de mantenerse erguido en equilibrio y caminar sobre las piernas, y aún más de correr, es una característica de la especie humana que depende de una complejísima organización neural en la que intervienen todos los niveles del sistema nervioso, desde el sistema neuromuscular periférico a la médula, el cerebelo, el aparato vestibular, el sistema visual y todos los circuitos sensitivo-motores de los ganglios de la base y de la corteza cerebral. Por ello, el equilibrio y la marcha son extremadamente sensibles y se alteran en la mayoría de las lesiones o disfunciones de cualquier nivel del sistema nervioso y, por supuesto, muscular.

Pérdida del equilibrio

Puede deberse a lesiones cerebrales y se denomina *abasia,* por ejemplo, en demencias, hidrocefalia, infartos múltiples subcorticales, etc. También se observa en las lesiones de los ganglios basales (sobre todo del tálamo), el cerebelo (ataxia del tronco), el sistema vestibular con desviación del eje corporal y el sistema sensitivo cordonal posterior (ataxia locomotriz). La pérdida del equilibrio da lugar a caídas. Algunos pacientes tienen caídas sin anomalías objetivas del equilibrio y se denominan *drop-attacks* idiopáticos. Las caídas representan un grave problema en los ancianos por una etiología multifactorial.

Variedades de marcha anormal

Marcha con estepaje. Se produce por paresia de los músculos elevadores (extensores) del pie en las polineuritis, lesiones del nervio ciático poplíteo externo o ciático mayor, lesiones de la cola de caballo, algunas formas de esclerosis lateral amiotrófica o miopatías distales. El paciente eleva mucho la rodilla al dar el paso, con el pie colgante, y al caer es la punta o la planta, no el talón, la que golpea sobre el suelo. Al no poder levantar la punta del pie, el paciente tropieza con alfombras y escalones, sufre frecuentes esguinces de tobillo y se cae al suelo con facilidad.
Marcha de pato o miopática. Se debe a la debilidad de los erectores del tronco y de los grandes músculos (glúteos, iliopsoas) de la cintura pelviana. Es característica de las distrofias musculares y las atrofias musculares espinales. Con un equilibrio del tronco muy inestable, el paciente camina bamboleando las caderas con las piernas separadas y el vientre prominente (aumento de la lordosis lumbar).
Marcha tabética. Se debe a trastornos importantes de la sensibilidad profunda (posición articular). La falta de seguridad en la marcha aumenta cuando se suprime la ayuda visual y el signo de Romberg es positivo. Los pacientes caminan con los ojos fijos en el suelo a cada paso que dan, y que suele ser brusco golpeando el suelo. Este tipo de marcha se observa en la tabes y en las polineuritis sensitivas paraneoplásicas, por paraproteinemias o familiares, en algunos casos de síndrome de Guillain-Barré, en la esclerosis múltiple y en la carencia de vitamina B_{12}.
Marcha espástica. Se caracteriza por la hipertonía de la o las piernas que no se flexionan por la rodilla. La pierna se avanza tiesa, incluso con el pie en ligera flexión y rotación interna (equinovaro) y la planta del pie roza con el suelo. Puede afectar a una sola pierna (en la hemiplejía espástica) o a las dos (paraparesia espástica de las lesiones medulares). En casos extremos, por la hipertonía de los músculos aductores del muslo, el paciente avanza penosamente una pierna que se cruza delante de la otra a cada paso *(marcha en tijera).*
Marcha cerebelosa. Es propia de las lesiones del vermis. Se caracteriza por el desequilibrio tanto con ojos abiertos como cerrados. En casos leves se pone de manifiesto en la marcha en tándem (contar pies). En casos graves, el paciente anda con las piernas separadas, titubea, busca apoyo, da pasos cortos dismétricos, puede sufrir oscilación de la cabeza y el tronco, si se para le cuesta encontrar la posición de equilibrio, gira con cuidado en varios pasos y puede caer, generalmente hacia atrás.
Marcha parkinsoniana. En fases precoces, el paciente arrastra algo los pies, da pasos cortos, descompone el giro en dos o tres movimientos, va con la cabeza y el tronco algo inclinados y bracea poco. Más adelante aparece pérdida del equilibrio y tendencia a caer hacia atrás (retropulsión) o hacia delante (propulsión) por la pérdida de los reflejos de postura. La tendencia a inclinarse hacia adelante provoca una aceleración de los pasos con arrastre de los pies o festinación. También se observa dificultad para iniciar el paso y el paciente queda con los pies pegados al suelo (congelación, o *freezing*). Si se le toma de la mano y se le pide que marque el paso militar, anda normalmente, pero cualquier pequeño obstáculo, o atravesar una puerta, puede bloquearle de nuevo.
Apraxia de la marcha. El paciente no tiene dificultad para mover las piernas cuando está sentado o en la cama, no está rígido ni parético, pero es incapaz de despegar los pies del suelo y de dar un paso cuando está de pie. Se diría que ha perdido el programa motor de la marcha. Es característica de la hidrocefalia del adulto.
Marcha senil. Los trastornos de la marcha en los ancianos, como los del equilibrio y las caídas, suelen ser multifactoriales. No obstante, algunas personas mayores tienen una marcha cautelosa, insegura, buscando apoyo sin que presenten ninguna anomalía objetiva en el examen neurológico.

TRASTORNOS SENSITIVOS

En la orientación de los trastornos de la sensibilidad se deben distinguir los fenómenos positivos, que son las parestesias y los dolores, de los negativos, que son los defectos objetivables en la exploración (fig. 162-1). Es frecuente que los trastornos sensitivos subjetivos del paciente no se objetiven en la exploración. El dolor neuropático puede aparecer en cualquier lesión de la vía espinotalámica en todos los niveles del sistema nervioso periférico o del SNC. El prurito y las cosquillas tienen una fisiopatología incierta.
Los síndromes sensitivos se correlacionan con dos hechos anatomofisiológicos: a) los dos sistemas sensitivos principales, y b) la topografía lesional.
Así, los defectos de las sensibilidades térmica y dolorosa dependen de la lesión de las fibras mielínicas finas o amielínicas que forman el sistema espinotalámico. Los defectos de las sensibilidades propioceptivas dependen de la lesión de las fibras mielinizadas y caminan por el sistema del cordón posterior y el lemnisco medio. En la clínica es posible observar síndromes con alteración de ambos tipos de sistemas y de sensibilidades o bien síndromes con defectos disociados que interesan a un tipo de sensibilidad y no a otro. En cuanto a la topografía lesional, la distribución de los defectos sensitivos se representa en la figura 162-1.

TRASTORNOS SENSITIVOS DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Afectan a un territorio cutáneo preciso en una mononeuropatía, a varios territorios en una multineuropatía y de forma difusa a pies y manos *(en guantes y calcetines)* en las polineuropatías. En este último caso puede haber un claro predominio sobre las sensibilidades termoalgésicas en polineuropatías de fibra fina (diabetes, amiloidosis, HIV, lepra) frente a los defectos preferentes en las sensibilidades profundas en polineuropatías de fibra gruesa (paraneoplásicas, déficit de vitamina B_{12}, etc.). En las lesiones de los plexos y de las raíces, los defectos dependen también de la topografía de la lesión.

TRASTORNOS SENSITIVOS EN LESIONES MEDULARES

En la sección medular completa, todas las sensibilidades están abolidas por debajo del nivel de la lesión. En el caso de una hemisección estarán abolidas las sensibilidades propioceptivas del lado de la lesión (las fibras del cordón posterior aún no han decusado) y las termoalgésicas del lado

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

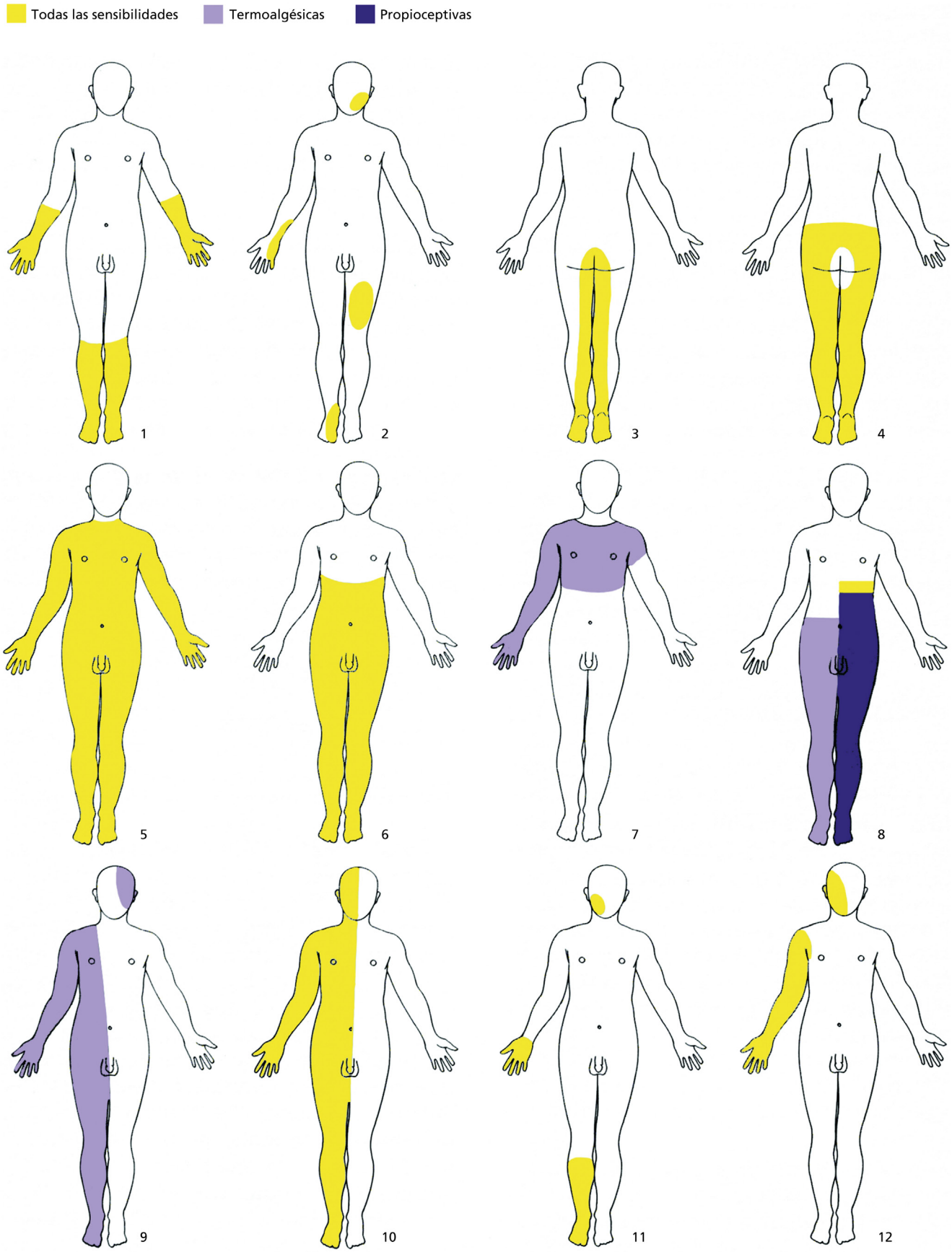


Figura 162-1 Esquema de los patrones de distribución y tipo de sensibilidad afectada en algunas de las lesiones más comunes del sistema nervioso central y periférico. Los límites de los defectos están dibujados como nítidos pero son difusos en la realidad. *1.* Polineuritis. *2.* Multineuritis. *3.* Lesión de la cola de caballo. *4.* Lesión en el interior del cono terminal. *5.* Lesión transversa medular cervical. *6.* Lesión transversa medular dorsal. *7.* Lesión intramedular cervical (disociación «siringomiélica»). *8.* Síndrome alterno de Brown-Séquard por lesión dorsal izquierda. *9.* Síndrome alterno de tipo Wallenberg por lesión bulbar. *10.* Hemisíndrome sensitivo por lesión talámica. *11.* Síndrome oro-queiro-podal por lesión talámica. *12.* Síndrome queiro-oral por lesión talámica o cortical.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

contrario (las fibras espinotalámicas ya han decusado en cada segmento) (síndrome de Brown-Séquard). En las lesiones centromedulares se produce el síndrome siringomiélico, que se caracteriza por la abolición de las sensibilidades termoalgésicas, cuyas fibras decusan alrededor del epéndimo, en los dermatomas de los segmentos medulares que alcance la lesión. En las lesiones del cordón posterior se pierden las sensibilidades propioceptivas *con ataxia locomotriz*. En las lesiones centromedulares en la región del cono medular la sensibilidad de la zona perianal puede estar conservada, mientras que las lesiones completas del cono producen una pérdida global de la sensibilidad por debajo de la lesión. Las lesiones de las últimas raíces de la cola de caballo producen una anestesia perineal, glútea y en la parte posterior de los muslos («en silla de montar»).

TRASTORNOS SENSITIVOS EN LAS LESIONES DEL BULBO

En el bulbo, el lemnisco medio y el haz espinotalámico están separados, por lo que es posible observar síndromes alternos y con alteraciones sensitivas disociadas:

- *Síndrome medial del bulbo (Déjerine).* Se caracteriza por parálisis del hipogloso del lado de la lesión y hemiparesia con hemihipoestesia propioceptiva con conservación de la termoalgésica en el lado contralateral.
- *Síndrome lateral del bulbo (Wallenberg).* Se caracteriza por la lesión del núcleo descendente del trigémino con hipoalgesia de la hemicara homolateral a la lesión, y del haz espinotalámico con hipoestesia termoalgésica de nivel variable en el hemicuerpo contralateral respetando la sensibilidad profunda. Además, los pacientes tienen otros síntomas y signos homolaterales a la lesión: núcleos IX y X con disfagia y disfonía, y vía oculosimpática con síndrome de Horner. La lesión vestibulocerebelosa es variable y los pacientes tienen vértigo, nistagmo y ataxia.

TRASTORNOS SENSITIVOS EN LAS LESIONES PROTUBERANCIALES Y DEL MESENCÉFALO

En la protuberancia, la proximidad del lemnisco medio y del haz espinotalámico hace que las lesiones produzcan, en general, una hemihipoestesia global del lado contralateral. En el mesencéfalo, de nuevo ambos haces están relativamente separados y es posible observar hemihipoestesias disociadas. En las lesiones del dorso mesencefálico puede haber hipoestesia trigeminal del lado de la lesión y hemihipoalgesia del lado contralateral.

TRASTORNOS SENSITIVOS EN LAS LESIONES TALÁMICAS

Ocurren por lesión del núcleo ventral-posterolateral, donde hacen sinapsis todas las aferencias somestésicas. El defecto sensitivo depende de la extensión de la lesión y puede limitarse a cara y mano (queiro-oral), a cara, mano y pie (queiro-oro-podal) o extenderse al hemicuerpo. Las lesiones en el tálamo son las que, característicamente, se acompañan de dolor neuropático de tipo central. La semiología de las lesiones subcorticales en las radiaciones de la cápsula es similar a la de las talámicas.

TRASTORNOS SENSITIVOS CORTICALES

Lesiones en la corteza sensitiva primaria

Se alteran todas las modalidades sensitivas con una distribución somatotópica. Así, los trastornos sensitivos predominan sobre la cara y la extremidad superior cuando la lesión afecta a la superficie externa de la convexidad cerebral, y predominan sobre la pierna cuando afecta a la superficie medial. Suele haber una mayor alteración de la sensibilidad táctil que de la dolorosa.

Lesiones en el lóbulo parietal posterior

Se observan otros trastornos sensitivos complejos, como dificultad de discriminación de dos puntos, extinción sensitiva, incapacidad de reconocer las características de los objetos por el tacto (astereognosia), incapacidad de identificar un objeto aunque se perciban sus características (agnosia táctil) e incapacidad de reconocer figuras trazadas sobre la piel (agrafoestesia). Además, pueden aparecer otros fenómenos, como el desconocimiento de la propia mano o mano ajena, la sensación de persistencia de un miembro amputado o miembro fantasma, así como otras ilusiones, aberraciones y alucinaciones corporales.

VÉRTIGO

El aparato vestibular está destinado a registrar el movimiento de la cabeza en sentido lineal (utrículo y sáculo) o angular (canales semicirculares, cada uno en su plano del espacio). La información del aparato vestibular es modulada por el SNC a través de los reflejos vestibulooculares y vestibuloespinales, para mantener la fijación de la mirada durante el movimiento y también la postura del cuerpo. La disfunción del sistema vestibular periférico o central produce vértigo, que es la percepción falsa de movimiento de uno mismo o de lo que le rodea. La mayoría de los vértigos se deben a trastornos del sistema vestibular periférico y no entrañan una importante gravedad o una amenaza vital para los pacientes que, sin embargo, sufren una notable alteración de su calidad de vida. No es raro que pacientes con síndromes crónicos de vértigo, mareo, acúfeno y sordera tengan cuadros depresivos graves. El vértigo es un síndrome multietiológico, pero conviene desterrar dos mitos: el vértigo de origen cervical por cervicoartrosis y el debido a insuficiencia circulatoria vertebrobasilar. Ambos son diagnósticos socorridos para personas con mareos, pero no tienen ningún fundamento científico. Para la orientación diagnóstica del vértigo es conveniente partir de dos dicotomías, la primera entre vértigo funcional/psicógeno y vértigo orgánico y, dentro de este, los vértigos periféricos y los centrales.

VÉRTIGO FUNCIONAL Y PSICÓGENO

Vértigos funcionales son los producidos por sobreestimulación o hipersensibilidad (juego de girar sobre sí mismo, cinetosis del barco o de la noria). También hay sensaciones de vértigo y caída por estímulos emocionales muy fuertes, por la altura y por reacciones fóbicas. En personas ansiosas y depresivas, la queja más frecuente es la del mareo subjetivo crónico, que describen como cabeza que flota e inseguridad al andar que no corroboran los allegados y no se comprueba en la exploración. No confundir este mareo crónico con el síndrome crónico de hipofunción vestibular residual a las lesiones agudas.

VÉRTIGOS ORGÁNICOS

Es fundamental distinguir el vértigo debido a lesiones del aparato vestibular periférico del central, tal como se recoge en la tabla 162-5. Los principales vértigos de acuerdo con su topografía son los siguientes.

Vértigos centrales

Tienen su origen en el par VIII, el tronco cerebral, el cerebelo y la corteza parietal:

- *Paroxismia vestibular.* Se debe a la compresión por un bucle vascular del par VIII. Produce crisis de vértigo sin otra sintomatología. Se diagnostica por RM y angio-RM. El tratamiento médico se basa en carbamazepina. Cabe el tratamiento quirúrgico para descomprimir el nervio.
- *Schwannoma del par VIII.* Produce sensación de desequilibrio y, muy rara vez, se presenta en crisis agudas. Se acompaña de sordera. El diagnóstico se debe hacer precozmente por RM contrastada, cuando es de pequeño tamaño (en el conducto auditivo interno), antes de que crezca en el ángulo y produzca compresión de otros pares craneales y del tronco cerebral.
- *Lesiones del tronco cerebral.* El vértigo se acompaña de síntomas o signos de disfunción de otros pares craneales o vías largas, pero no suele haber acúfeno ni sordera. Las lesiones agudas, como ictus o brotes de esclerosis múltiple, pueden producir vértigo agudo. Los procesos expansivos producen sensación de mareo y desequilibrio.
- *Vértigos de origen cerebeloso.* Se deben a la lesión del lóbulo flóculonodular, ya sean agudas (ictus) o progresivas (procesos expansivos).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 162-5 Diferencias principales entre los vértigos periféricos y centrales

CUADRO CLÍNICO	VÉRTIGO CENTRAL	VÉRTIGO PERIFÉRICO
Inicio	Raramente agudo (con la excepción de los ictus y de los brotes de esclerosis múltiple)	Agudo
Síntomas	Inestabilidad/mareo Pulsión hacia un lado o sensación de caída o inversión del espacio	Ilusión de rotación
Síntomas vegetativos	Poco intensos (salvo excepciones)	Muy intensos
Hipoacusia	Rara	Frecuente
Acúfenos	Casi nunca	Posibles
Signos asociados	Déficit neurológico (de pares craneales, de vías largas, disartria, dismetría, cerebeloso)	Hipoacusia
Tipo de nistagmo	Variable (rotatorio puro, vertical, retráctil, dependiente de la mirada)	Casi siempre horizontal en dirección fija (horizontorrotatorio en el VPPB)
Desviación de índices y tronco (prueba de Bárány)	En el sentido de la fase rápida del nistagmo	En el sentido de la fase lenta del nistagmo
Evolución	A menudo crónico	Paroxístico/recurrente

VPPB: vértigo paroxístico posicional benigno.

Un tipo particular de vértigo cerebeloso agudo recurrente son las ataxias periódicas.

- *Vértigos de origen cortical.* Son infrecuentes y se deben a disfunciones parietales donde convergen aferencias vestibulares con somestésicas. Por eso se acompañan de sensaciones corporales complejas, como desplazamiento o inversión del cuerpo. Pueden ser agudos en auras epilépticas o de migraña, o en ictus cerebrales.

Vértigos periféricos

- *Neuritis vestibular.* Se atribuye a una inflamación del nervio vestibular, en algunos casos por virus herpes. Produce vértigo agudo con signos de paresia de canal (hipoexcitable en las pruebas calóricas o en el reflejo vestibulocefálico). El tratamiento es sintomático y con corticoides. El paciente puede quedar con síntomas duraderos de hiporreflexia vestibular (mareo e inseguridad al andar o mover la cabeza).
- *Vértigo paroxístico posicional benigno.* Es uno de los vértigos más frecuentes, sobre todo en personas mayores y por traumas craneales. Se atribuye a oclusión de un canal por restos de otoconias. El canal más afectado es el posterior. Produce vértigo paroxístico en una posición electiva. Aparece al acostarse o al darse la vuelta en la cama. En la consulta se provoca mediante la maniobra de Dix-Hallpike (para el canal posterior). No se acompaña de síntomas cocleares ni neurológicos. Tiende a remitir espontáneamente. Se puede resolver mediante una maniobra liberadora de Epley o mediante ejercicios específicos.
- *Vértigo recurrente benigno.* Este tipo de vértigo ocurre en episodios repetidos, de unas horas de duración, y se relaciona con la migraña.
- *Enfermedad de Ménière.* Esta enfermedad se atribuye a la acumulación de líquido endolinfático. Produce vértigos agudos con gran cortejo vegetativo de unas horas de duración, a los que se asocian acúfenos, sensación de plenitud del oído y sordera neurosensorial. El diagnóstico es clínico y otológico. Las pruebas de neuroimagen son normales. El tratamiento es sintomático y, excepcionalmente, quirúrgico.
- *Vértigo y sordera bruscos.* El paciente sufre súbitamente una sordera unilateral que se acompaña de sensación vertiginosa. Algunos casos pueden ser infecciosos, por tóxicos (cocaína) o enfermedades autoinmunes. En su mayoría se asocian a infartos de la arteria auditiva o hemorragias laberínticas por coagulopatías o tratamientos anticoagulantes. El pronóstico es malo.

TRASTORNOS DEL OLFATO

La pérdida del olfato se denomina *anosmia.* Los pacientes a menudo la confunden con la pérdida del gusto (ageusia), porque la mayoría de los «gustos» o sabores son en realidad aromas. Las anosmias se deben más frecuentemente a lesiones de los receptores en la mucosa de la nariz por el efecto de inflamaciones o rinitis, y de tóxicos como el tabaco, la cocaína y los agentes irritantes. Muchos fármacos alteran el olfato. La anosmia por lesiones de los filetes nerviosos que van de los receptores al bulbo olfatorio es muy frecuente después de traumatismos craneales, hemorragia subaracnoidea o meningitis. La anosmia unilateral por lesión del bulbo olfatorio se puede observar en los tumores de la base, como meningiomas. Hay anosmias en las enfermedades neurodegenerativas (en la de Parkinson, en la de Alzheimer) incluso de manera muy precoz. Algunos pacientes con lesiones en cualquier nivel tienen aberraciones olfativas y perciben los olores distorsionados (parosmias). Otros pacientes tienen alucinaciones olfativas, como en la esquizofrenia y en el aura de la epilepsia amigdalohipocámpica.

TRASTORNOS DEL GUSTO

Las fibras gustativas aferentes pasan por la cuerda del tímpano, acompañan al nervio facial e ingresan en el núcleo del fascículo solitario del bulbo. En las parálisis faciales, como en la parálisis facial aguda de tipo Bell, puede haber ageusia en los dos tercios anteriores de la lengua. La ageusia bilateral, más o menos grave, es más frecuente por lesiones de los receptores en la mucosa lingual y del paladar, como en el síndrome seco, por tóxicos metálicos, fármacos, posradioterapia, escleroderma, déficit de vitamina B_{12}, etc. Las ageusias centrales por lesión talámica o cortical son excepcionales.

TRASTORNOS DE LA VISIÓN

Cabe distinguir los trastornos de la visión de origen periférico (globo ocular, nervio, quiasma y tracto ópticos), de los de origen central por lesiones desde el cuerpo geniculado y las radiaciones ópticas hasta las cortezas visuales primarias y asociativas. Los defectos campimétricos principales se resumen en la figura 162-2.

TRASTORNOS DE LA VISIÓN DE ORIGEN OCULAR

Son de la competencia exclusiva del oftalmólogo. Algunas patologías oculares, como las degeneraciones retinianas, se asocian a enfermedades degenerativas neurológicas. Otras lesiones oculares son de especial relevancia en las enfermedades neurológicas, como coriorretinitis en el curso de diversas meningoencefalitis, hamartomas o hemangioblastomas en los síndromes neurocutáneos, retinopatías pigmentarias en las encefalopatías mitocondriales, cataratas precoces en girasol en la distrofia miotónica, isquemias retinianas en las estenosis de carótida o en vasculitis, papiledema en la encefalopatía hipertensiva y en la hipertensión intracraneal, etc.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

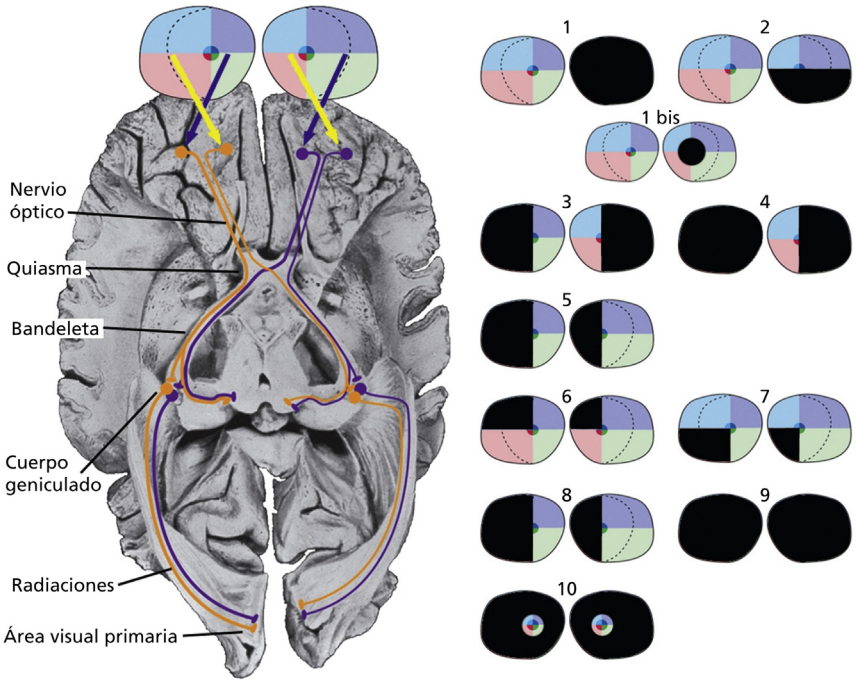


Figura 162-2 Esquema en el plano horizontal de las vías visuales y de los posibles defectos de los campos visuales según la topografía lesional. Lesiones del nervio óptico. *1.* Ceguera monocular. *1bis.* Escotoma central. *2.* Escotoma altitudinal. Lesiones del quiasma óptico. *3.* Hemianopsia bitemporal. *4.* Escotoma de la unión del quiasma y el nervio óptico con amaurosis de un ojo y hemianopsia temporal del otro. Lesión de la bandeleta óptica. *5.* Hemianopsia homónima. Lesión de las radiaciones ópticas. *6.* Cuadrantopsia homónima superior por lesión del asa temporal de las radiaciones. *7.* Cuadrantanopsia homónima inferior por lesión de las radiaciones temporales. Lesiones del área visual primaria. *8.* Hemianopsia homónima con respeto macular. *9.* Ceguera cortical en una lesión bilateral sin respeto de la mácula. *10.* Visión por «cañones de escopeta» en lesiones bilaterales con respeto macular. (Modificada de Nolte.)

LESIONES DEL NERVIO ÓPTICO

El síntoma fundamental es la baja de agudeza visual uni- o bilateral, según la etiología. El defecto campimétrico asociado suele ser un escotoma central, aunque es variable según la causa. Las causas de lesión del nervio óptico son muy numerosas por tumores y otras compresiones, vasculares, tóxicas, infecciosas (sífilis), inflamatorias y degenerativas. Las principales lesiones se exponen a continuación.

Tumores

Es el caso del glioma del nervio óptico, del meningioma de su vaina o del hemangioma de la órbita. Producen un cuadro de baja agudeza visual unilateral progresiva, a menudo con diplopía y exoftalmos. El diagnóstico es de neuroimagen y el tratamiento, quirúrgico.

Neuropatía óptica isquémica anterior

Se debe a una isquemia en el tercio distal (anterior) del nervio óptico, territorio de las arterias ciliares cortas. Produce un descenso brusco en la agudeza visual, a menudo con un defecto campimétrico altitudinal (puede haber otros) y papilitis isquémica. Tiene dos etiologías principales: arteritis de células gigantes y arteriolosclerosis de la diabetes y la HTA. En el primer caso se trata con corticoides. En el segundo, con antiagregantes y control de los factores predisponentes. En ambos casos, el pronóstico es sombrío.

Neuritis óptica

Produce una disminución rápida, pero no brusca, de la agudeza visual. Suele haber un escotoma central y una desaturación de los colores (todo se ve como gris). También se observa dolor moderado retroocular con el movimiento del ojo. La porción más afectada del nervio es posterior, por lo que el fondo de ojo es normal. Se puede confirmar la inflamación del nervio en RM, lo que permite descartar otras causas. Existen dos etiologías posibles: esclerosis múltiple y procesos infecciosos de vecindad o sistémicos. En el primer caso se trata con corticoides en pauta intravenosa. En el segundo supuesto, el tratamiento depende de la etiología. Muchos pacientes se recuperan bien, aunque pueden quedar secuelas con disminución de la agudeza visual, atrofia del sector temporal de la papila y defecto pupilar aferente (pupila de Marcus Gunn): al pasar la luz de la linterna de la pupila sana a la del lado enfermo, la pupila de este se dilata.

Neuropatía óptica tóxica y carencial

El nervio óptico es sensible al efecto tóxico del etambutol, el alcohol metílico y otras muchas sustancias. El efecto tóxico del tabaco se atribuye a los derivados cianhídricos y a la combinación con carencia de ácido fólico y vitamina B_{12}. Además, muchos de esos pacientes abusan también del alcohol (ambliopía alcohólico-tabáquica). El diagnóstico debe ser precoz. Se evitarán los tóxicos y se aportarán suplementos de vitaminas; en caso contrario se produce una atrofia óptica irreversible.

Neuropatía óptica hereditaria

Se distinguen diversos tipos, todos debidos a la degeneración de las células ganglionares de la retina. La heterogeneidad genética es muy grande y se conocen casos con herencia autosómica dominante o recesiva, ligados al cromosoma X o con herencia mitocondrial. Todas las variedades comparten los rasgos clínicos principales, que son afección bilateral y simétrica, pérdida de la visión central, discromatopsia, palidez inicial del sector temporal de las papilas ópticas y predominio lesional por el haz papilomacular.

LESIONES DEL QUIASMA ÓPTICO

De forma característica producen una hemianopsia bitemporal por lesión de las fibras procedentes de las retinas nasales que decusan en el quiasma. La mayoría de las lesiones son procesos expansivos de la región selar (adenomas de hipófisis, craneofaringioma), por lo que el defecto campimétrico suele comenzar por los cuadrantes superiores y progresa lentamente. En casos de hemorragia intratumoral (apoplejía hipofisaria), la compresión quiasmática puede ser aguda. Si la compresión es anterior y lateral se produce escotoma de la unión de un nervio óptico con el quiasma, lo que da lugar a una amaurosis de un ojo con hemianopsia temporal del otro. El quiasma aparece afectado en la enfermedad de Devic, la esclerosis múltiple y por tóxicos como el Mexaform®.

LESIONES DE LA CINTILLA ÓPTICA

Producen una hemianopsia homónima contralateral. Se observan en algunas lesiones traumáticas o quirúrgicas y en el infarto de la arteria coroidea anterior.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

LESIONES DE LAS RADIACIONES ÓPTICAS

La lesión completa produce una hemianopsia homónima contralateral. Es más frecuente una lesión parcial en infartos, hemorragias o procesos expansivos. En tal caso, las lesiones inferiores o temporales producen cuadrantanopsia homónima superior y las lesiones superiores o parietales, una cuadrantanopsia homónima inferior.

LESIONES DEL ÁREA VISUAL PRIMARIA

Son muy frecuentes en infartos de la arteria cerebral posterior. Producen una hemianopsia homónima contralateral si la lesión es completa o cuadrantanopsias si la lesión es parcial, como en las lesiones de las radiaciones ópticas. Dado que la porción más polar del área calcarina donde se proyecta la mácula recibe irrigación de la arteria cerebral media, es posible observar que, en las hemianopsias por infarto de la arteria cerebral posterior, se respeta la visión central. La lesión de ambas áreas visuales primarias produce la ceguera cortical si es completa y una visión por cañones de escopeta si se respeta la percepción central o macular. A menudo, la ceguera cortical se acompaña de anosognosia del defecto y el paciente niega que no vea o atribuye su falta de visión a explicaciones fantasiosas (síndrome de Anton).

LESIONES DE LAS ÁREAS VISUALES ASOCIATIVAS

Desde el área visual primaria, las proyecciones visuales hacia las áreas asociativas siguen dos vías. La superior o parietal sirve a las funciones necesarias para localizar y coger un objeto en el espacio (¿dónde está el objeto?). Por su parte, la vía inferior o temporal sustenta las funciones del reconocimiento de los objetos, los colores y las caras (¿qué es esto?). Las lesiones de la vía superior producen defectos como la ataxia óptica (dificultad para coger los objetos bajo control visual). Las de la vía inferior causan agnosia visual, bien para los objetos aislados, para varios objetos al mismo tiempo (simultagnosia), para las caras familiares (prosopagnosia) o para los colores (acromatopsia central). Otros defectos visuales de las áreas asociativas son la dificultad de fijación ocular (parálisis psíquica de la mirada), la inatención visual y la desorientación topográfica. La lesión de un área específica (V5) produce incapacidad para ver un objeto en movimiento o acinetopsia, lo cual es muy raro. Es mucho más frecuente el fenómeno contrario, por el cual un paciente ve el movimiento de un objeto en un campo anópsico o fenómeno de Riddoch. También es común que los pacientes con lesiones en las áreas visuales experimenten aberraciones, ilusiones y alucinaciones visuales como poliopsia (ver un objeto repetido) o palinopsia (seguir viendo un objeto que ya no está en el campo visual) o alestesia (pasar un objeto de un campo visual a otro).

TRASTORNOS OCULOMOTORES

LESIONES DE LOS NERVIOS OCULOMOTORES III, IV Y VI

Se estudian en detalle en el capítulo 181, Mononeuropatías. Producen parálisis de los músculos correspondientes y se manifiestan por diplopía y estrabismo de diferente tipo. Las lesiones del par III producen paresia de la pupila (midriasis paralítica). Los nervios oculomotores se pueden lesionar aislada o combinadamente en muchos procesos expansivos de la órbita, la región del seno cavernoso y la base del cráneo, además de en meningitis infecciosas o carcinomatosas.

- *Síndrome de Tolosa-Hunt.* Asocia una oftalmoplejía unilateral por lesión de los nervios oculomotores y dolor en la región frontoorbitaria por lesión de la primera rama del trigémino. Se debe a inflamaciones granulomatosas de la región del seno cavernoso. Otros procesos, como aneurismas o tumores, pueden producir un síndrome similar de oftalmoplejía dolorosa.
- *Síndrome de Miller-Fisher.* Combina una oftalmoplejía bilateral total o parcial con arreflexia y ataxia. Se debe a una polirradiculoneuritis inflamatoria (variante del síndrome de Guillain-Barré).
- *Síndrome de Wernicke-Korsakoff.* Se debe a lesiones vasculares y necróticas en el tegmento del tronco cerebral por carencia de tiamina. Cursa con oftalmoplejía, ataxia y trastornos mentales.

TRASTORNOS DE LA MIRADA

Producen dificultad para generar movimientos rápidos o sacádicos de los ojos conjugadamente en el plano vertical u horizontal. No se acompañan de diplopía ni estrabismo.

- *Parálisis nucleares de la mirada.* Se deben a lesiones focales en los núcleos o centros de la mirada horizontal en la protuberancia o de la vertical en el mesencéfalo. En esta parálisis nuclear están abolidos los movimientos voluntarios, automáticos y reflejos.
- *Parálisis supranucleares de la mirada.* Se deben a lesiones de los centros frontales y sus conexiones subcorticales con los núcleos de la mirada en el tronco cerebral. El paciente no puede hacer movimientos voluntarios, pero sí automáticos o reflejos. Las parálisis supranucleares son más frecuentes en enfermedades neurodegenerativas corticales o de los ganglios basales.
- *Parálisis internucleares de la mirada.* La más frecuente es la oftalmoplejía internuclear anterior por lesión del fascículo longitudinal medial que conecta el centro de la mirada horizontal en la protuberancia con el núcleo del par III en el mesencéfalo. Por eso, al intentar el paciente una mirada horizontal al lado de la lesión sólo consigue activar el recto externo homolateral y no el recto interno contralateral. Se comprueba que no hay verdadera paresia del recto interno, porque el paciente conserva la convergencia. Se puede ver en lesiones focales del tronco cerebral, muy especialmente en la esclerosis múltiple.
- *Síndrome de la una y media.* Se debe a la combinación de una lesión del centro de la mirada horizontal en la protuberancia con una lesión del fascículo longitudinal medial adyacente, por lo que asocia la parálisis de la mirada (una) con la oftalmoplejía internuclear anterior (media).
- *Síndrome de Parinaud.* Se debe a una compresión extrínseca de la región de la comisura posterior en el mesencéfalo y produce una parálisis supranuclear vertical, además de nistagmo vertical, alteraciones de la convergencia, retracción palpebral y una disociación en los reflejos pupilares. Como las fibras del reflejo fotomotor son más superficiales, se lesionan antes que las del reflejo de acomodación (disociación luz-acomodación).

MOVIMIENTOS OCULARES ANORMALES

NISTAGMO

Existen dos tipos principales de nistagmo: en resorte (o con fase rápida) y pendular.

1. *Nistagmo en resorte.* Se caracteriza por una fase de desviación ocular lenta y una fase de recuperación rápida. Por convención, la dirección del nistagmo se denomina por la fase rápida. Este nistagmo es fisiológico si se desencadena por la persecución ocular de un objeto en movimiento (fase lenta) y la fijación (fase rápida) en un nuevo objeto que aparece en el campo visual. Es el nistagmo optocinético. También es fisiológico cuando se produce por estimulación vestibular rotatoria o calórica (nistagmo vestibular). En el apartado sobre el vértigo se han descrito los diferentes tipos de nistagmo según que las lesiones sean centrales o periféricas.
2. *Nistagmo pendular.* No tiene fase rápida. Los ojos oscilan lentamente, en el plano horizontal o vertical o en ambos. Hay un nistagmo pendular congénito y otro adquirido casi siempre por esclerosis múltiple avanzada.

MIORRITMIA OCULOMASTICATORIA

En este síndrome coexisten contracciones rítmicas continuas de la mandíbula síncronas con oscilaciones oculares disociadas de vergencia. Se ha descrito como patognomónico de la enfermedad de Whipple cerebral.

MIOQUIMIA DEL MÚSCULO OBLICUO MAYOR

Está producida por descargas oscilatorias rápidas de baja amplitud que producen un movimiento de torsión de un ojo. Producen una sensación de diplopía intermitente, borrosidad visual o temblor del ojo. Se atribuyen a una compresión vascular del nervio troclear.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

BOBBING OCULAR

Consiste en sacudidas conjugadas rápidas hacia abajo seguidas de una recuperación lenta en dirección ascendente. Se observa en lesiones agudas de la protuberancia. Se han descrito variantes de este síndrome.

CRISIS OCULÓGIRAS

Son movimientos conjugados más a menudo en el sentido vertical hacia arriba. Son rápidos, pero no sacádicos sino tónicos de varios segundos o minutos. Descritos en la encefalitis letárgica se observan en la enfermedad de Wilson y por el efecto de muchos fármacos, especialmente los antidopaminérgicos.
La dismetría, el flúter y el opsoclono se han descrito en el síndrome cerebeloso.

TRASTORNOS DE LAS PUPILAS

El examen básico de las pupilas incluye el reflejo fotomotor directo de la pupila que se ilumina, el reflejo fotomotor cruzado o consensual de la pupila contralateral y el reflejo de acomodación de ambas pupilas al converger los ojos. La contracción del iris depende de la inervación parasimpática que llega por el par III, y la dilatación de la inervación simpática de los nervios ciliares. El brazo aferente del reflejo fotomotor es el nervio óptico; por eso, en sus lesiones se pierde el reflejo fotomotor directo pero se conservan los consensuales y de acomodación.
Un gran número de enfermedades oculares alteran la forma y el tamaño de las pupilas. Siempre que exista una midriasis o miosis superiores a los límites fisiológicos se debe descartar una causa farmacológica, ya sea por instilación de colirios, por tóxicos (opiáceos) o fármacos (adrenérgicos, anticolinérgicos, etc.). Los trastornos de interés neurológico principal son los siguientes:

- *Midriasis paralítica.* Indica una lesión del par III. En los pacientes con procesos expansivos hemisféricos es un signo de alarma de hernia del hipocampo.
- *Síndrome de Horner.* La pupila es ligeramente miótica y no se dilata en la oscuridad. Se acompaña de ligero enoftalmos y reducción de la hendidura palpebral. Para distinguir un síndrome de Horner pre- o posganglionar se hacen pruebas de colirios.
- *Síndrome de Adie.* Es más frecuente unilateral y la pupila suele ser ligeramente midriática. El reflejo fotomotor directo está abolido o es muy lento, mientras que la acomodación produce una miosis normal lenta y duradera (tónica). Si se acompaña de arreflexia muscular es el síndrome de Adie-Holmes.
- *Síndrome de Argyll Robertson.* Las pupilas suelen ser mióticas e irregulares. No reaccionan a la luz y sí a la acomodación. Es característico de la neurosífilis, pero se puede observar en algunas neuropatías periféricas (amiloidosis, Charcot-Marie-Tooth, etc.).
- *Defecto pupilar aferente relativo o signo de Marcus Gunn.* Se iluminan una pupila y otra alternativamente. Al pasar del lado sano al enfermo, la pupila no se contrae sino que se dilata. Es característico como defecto residual de una neuropatía óptica.

TRASTORNOS DE LAS FUNCIONES CEREBRALES SUPERIORES

Se entiende por *funciones superiores* las que se integran en las cortezas cerebrales asociativas y en sus circuitos corticales y subcorticales, tales como la memoria, el lenguaje, las actividades práxicas y ejecutivas, el reconocimiento visual, etc. Los principales trastornos neurológicos de estas funciones son los siguientes.

ALTERACIONES DE LA MEMORIA O AMNESIAS

Tipos de memoria

La memoria es una facultad del cerebro que permite registrar experiencias nuevas y recordar otras pasadas para, en última instancia, modificar nuestra conducta. No es un proceso unitario: una parte de la memoria es de acceso consciente (explícita) y puede ser recuperada voluntariamente (declarativa); dentro de este tipo se distinguen las memorias inmediata, de trabajo, episódica y semántica. Otras memorias se expresan por cambios de comportamientos (implícita) que no son de acceso consciente (no declarativa).
Algunos nodos críticos cuya lesión altera los diferentes tipos de memoria son: la corteza prefrontal lateral para la memoria de trabajo, la corteza temporal anterior y externa para la memoria semántica, los ganglios de la base y el cerebelo para la memoria de procedimientos y todo el circuito hipocampo-mámilo-talámico (núcleos dorsomediano y ventral anterior) para la memoria episódica. Se llama *memoria episódica* a la que tiene que ver con el recuerdo ordenado en el tiempo de los acontecimientos de la vida de cada individuo formada por una memoria de su contenido y otra de su contexto (cuándo, dónde), que son disociables. La memoria semántica se refiere a conceptos, hechos o acontecimientos históricos de carácter cultural o de conocimiento general, desprovistos de referencias personales.

Síndromes amnésicos

Una condición imprescindible para el diagnóstico de un síndrome amnésico es la conservación de la inteligencia global, de la atención-concentración y del lenguaje. Los pacientes con demencias degenerativas muestran defectos no sólo en la esfera de la memoria, sino también en otras tareas cognitivas.
Los síndromes amnésicos o tipos de amnesia coinciden únicamente en parte con los tipos de memoria antes descritos. Las amnesias pueden ser clasificadas por la etiología o topografía de las lesiones o por la presentación (aguda, crónica, progresiva). Una dicotomía clínica clásica divide la amnesia en anterógrada y retrógrada, tomando como punto de referencia la enfermedad o agresión cerebral. La amnesia anterógrada es la incapacidad de adquirir nueva información conservando los recuerdos del pasado. La amnesia retrógrada es la pérdida de la memoria de hechos antiguos de los que se tiene constancia (por una persona allegada) que el paciente conocía previamente.
Se distinguen los siguientes tipos de amnesias o síndromes amnésicos:

- *Amnesias psicógenas.* Se pueden distinguir varios tipos principales, la que se presenta en forma de crisis agudas en trastornos conversivos (fuga histérica), la que concierne al olvido permanente de los acontecimientos traumáticos pasados, especialmente de los abusos sexuales y la que acompaña a los estados disociativos.
- *Amnesia global transitoria.* Es un defecto selectivo de la memoria, fundamentalmente anterógrada, que aparece de modo súbito y dura de promedio 4-6 h. Ocurre por estresantes físicos (más frecuente en varones) o psíquicos (más frecuente en mujeres). Su patogenia es incierta, pero no se debe a ictus ni epilepsia. Durante la crisis, el paciente está amnésico, característicamente repite las mismas preguntas cuya respuesta no retiene, pero no está afásico ni confuso y puede hacer actos complejos normalmente. El diagnóstico es clínico. No requiere tratamiento. En las formas típicas recidiva pocas veces.
- *Lagunas amnésicas por agresiones agudas.* Son muy frecuentes tras los traumatismos, crisis convulsivas, electroshock, fármacos (benzodiazepinas) y drogas (alcohol).
- *Amnesias y epilepsia.* Muchos pacientes con epilepsia aquejan fallos de memoria que son multifactoriales por efecto de las crisis, los fármacos y la comorbilidad psiquiátrica (ansiedad, depresión). Más específicamente, los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal pueden tener crisis epilépticas de amnesia pura que se distinguen de la amnesia global transitoria por su brevedad y repetición. También se ha comprobado que tienen mala memoria biográfica y un olvido acelerado de los acontecimientos.
- *Síndromes amnésicos permanentes.* Se observan tras lesiones bilaterales del sistema hipocampo-mámilo-talámico en cualquier nivel. Sus causas principales son: traumatismos, encefalitis herpética, encefalitis límbica autoinmune, anoxia, infartos, hemorragia subaracnoidea, tóxicos (ácido domoico) y carencia de tiamina (encefalopatía de Wernicke-Korsakoff). Los pacientes no pueden retener ninguna nueva información. Si la lesión es asimétrica o unilateral, la amnesia puede predominar sobre la memoria verbal (lesión izquierda) o visual (lesión derecha).
- *Síndromes amnésicos progresivos.* La mayoría de las enfermedades neurodegenerativas que cursan con deterioro cognitivo producen

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

amnesia progresiva. Esta puede tener un perfil diferente según las dolencias. Por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer típica de comienzo hipocámpico la amnesia predomina sobre la memoria episódica. En las demencias frontotemporales puede predominar inicialmente sobre la memoria de trabajo (atrofia cortical frontal dorsolateral) o sobre la semántica (atrofia temporal anterior izquierda).

- *Amnesia senil benigna.* La pérdida de memoria reciente y la anomia son defectos universales en los seres humanos asociados al envejecimiento. No obstante, se considera que esos fallos de memoria no desembocan en una demencia sólo por la edad, sino que se requiere un proceso patológico del cerebro. En cualquier caso, un deterioro cognitivo amnésico significativo predice con gran frecuencia una demencia de tipo Alzheimer.

ALTERACIONES DEL LENGUAJE Y DEL HABLA

El lenguaje es el código de sonidos o gráficos que sirven para la comunicación de las ideas. Las alteraciones del lenguaje o afasias se deben siempre a lesiones cerebrales, en su mayoría en el hemisferio izquierdo, incluso en los zurdos. Las afasias se deben distinguir de las alteraciones del habla, ya sean disartrias por alteraciones en su modulación (buco-linguo-faríngea) o disfonías por trastornos en la emisión de la voz (laringe). Mutismo es la ausencia del habla. Hay un mutismo primario por defecto de adquisición del habla, como en los sordos que no reciben educación especial. El mutismo puede acompañar a la afasia en lesiones agudas extensas del hemisferio izquierdo. Es más frecuente en las parálisis bulbares (enfermedad de las motoneuronas). Las afasias se asocian casi siempre con trastornos de las otras funciones del lenguaje escrito (agrafia) y de la lectura (alexia), aunque ambas pueden ocurrir por separado. La agrafia sin afasia, con alexia, acalculia y agnosia digital, se observa en las lesiones próximas al giro angular (síndrome de Gerstmann). La alexia sin agrafia se aprecia en los infartos de la arteria cerebral posterior izquierda.

El examen clínico de una afasia es muy complejo, aunque lo importante en la clínica ordinaria es reconocer la afasia por sus elementos básicos: la falta de la palabra o anomia, la sustitución de sílabas (parafasias fonémicas) o de palabras (parafasias semánticas), las repeticiones o estereotipias y los defectos gramaticales.

La división básica de las afasias se establece entre las no fluidas por lesiones frontotemporales en las áreas de emisión del lenguaje (área de Broca) y las afasias fluidas por lesiones temporales posteriores (área de Wernicke). Una clasificación detallada de las afasias se recoge en la tabla 162-6.

APRAXIAS

Apraxia es la incapacidad de ejecutar correctamente un movimiento como respuesta al estímulo apropiado, visual o verbal, sin que exista otra explicación posible como déficit motor primario, incoordinación cerebelosa, acinesia, distonía, inatención o falta de colaboración del paciente. En la práctica esto se traduce en la incapacidad para producir el movimiento correcto, ya sea espontáneamente o a la orden, o para imitar el gesto del observador, ejecutar el movimiento apropiado a un estímulo visual o manipular los objetos según su uso normal. Se puede considerar, por tanto, que la apraxia es un defecto del nivel más *alto* de la integración motora del gesto. Se distinguen varios tipos de apraxia:

- *Apraxia melocinética.* Se define por la pérdida de la destreza para los movimientos finos, simples, melodiosos, de los dedos de las manos. A veces es difícil de separar de la simple paresia que se observa en las lesiones del sistema corticoespinal.
- *Apraxia ideomotora.* Consiste en la incapacidad de hacer gestos con cualquier segmento del cuerpo a la orden, por imitación o al manejar objetos reales, por un fallo en la programación temporal o secuencial o espacial de los movimientos gestuales. El paciente hace gestos toscos e irregulares, o con segmentos del cuerpo que no corresponden a la orden solicitada.
- *Apraxia ideatoria.* También denominada *conceptual,* supone un fallo en la capacidad de hacer una secuencia ordenada de gestos destinados a un fin o en el uso inadecuado del objeto por una mala ideación-planificación del gesto a ejecutar. Los gestos no son torpes, mal medidos o mal localizados, sino que el paciente no acierta a producir el gesto adecuado al objeto en uso o no es capaz de hacer los gestos en el orden correcto cuando es una tarea en varias etapas.
- *Apraxia del vestir.* El paciente no consigue colocarse bien las prendas de ropa, desde las formas más sutiles en las que se abrocha mal los botones de la camisa hasta las más groseras, en que se pone las prendas del revés o una encima de otra de cualquier modo.
- *Apraxia constructiva.* Consiste en la comisión de errores en el dibujo o en la construcción de figuras con palillos o bloques.
- *Apraxia diagonística.* La mano ejecuta gestos contrarios a la voluntad del paciente.
- *Apraxia agonística.* Una mano hace gestos contrarios a los de la otra (conflicto intermanual).
- *Apraxia visomotora.* Es la incapacidad del paciente de alcanzar bien los objetos bajo control visual (ataxia óptica).
- *Apraxia palpebral.* Es la incapacidad del paciente para abrir o cerrar los ojos a la orden o voluntariamente.
- *Apraxia ocular.* Es la incapacidad para mover los ojos a la orden o voluntariamente.
- *Apraxia de la marcha.* Es la incapacidad del paciente para andar en ausencia de parálisis o incoordinación cerebelosa o acinesia parkinsoniana.

AGNOSIAS

El paciente agnósico no puede reconocer el significado de un estímulo visual, auditivo o táctil, aunque lo perciba correctamente. En neurología, el término *agnosia* se usa para muchos trastornos que no tienen relación con un defecto de integración sensorial sino de la conciencia de uno mismo, como asomatognosia, autotopoagnosia, anosognosia. El diagnóstico de agnosia exige que, además de una percepción sensorial primaria normal, el individuo no esté afásico, confuso ni demente. El paciente debe reconocer el estímulo por otra vía sensorial; por ejemplo, identifica por el tacto el objeto que no puede reconocer visualmente, o la persona a la que no es capaz de identificar por su cara resulta conocida por la voz. En una agnosia visual no reconocerá visualmente un manojo de llaves pero sí por el tintineo al moverlas. A la inversa, en una agnosia auditiva no reconocerá el ruido de las llaves, pero sí al verlas o tocarlas.

Se distinguen tres tipos de agnosia:

1. *Agnosia táctil.* Es rara y se produce en lesiones parietales posteriores. Los pacientes no pueden reconocer los objetos a ciegas pero tienen normales las sensibilidades elementales e incluso las de integración cortical, como la apreciación de la longitud y el material del cual está hecho el objeto o su peso; tampoco tienen extinción sensitiva. Cuando agarran un objeto con la mano agnósica, lo palpan y lo manipulan bien repetidamente pero no lo reconocen hasta que lo ven.
2. *Agnosia auditiva.* Las variedades más graves se producen con lesiones temporales bilaterales en las que el individuo se comporta como si estuviera sordo, pues no reacciona adecuadamente a sonidos tan significativos como el timbre del teléfono. Sin embargo, el paciente oye bien, como lo prueba el que, con los ojos cerrados, levanta la mano cada vez que se da una palmada o cualquier otra clave auditiva.
3. *Agnosia visual.* Es frecuente y se debe, por un lado, a la alta especialización de la corteza visual en el hombre y, por otro, a la vulnerabilidad de la corteza cerebral posterior en infartos de la arteria cerebral posterior o en condiciones de hipoperfusión, anoxia o intoxicación por CO. Los pacientes conservan la visión primaria, lo que les distingue de los casos de ceguera cortical. «Ven» los objetos, pero no los reconocen. Hay diferentes tipos de agnosia visual según el estímulo (palabras, objetos, caras) y el nivel de reconocimiento.

DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA

La demencia se define convencionalmente como el deterioro de la memoria y de al menos otra función superior (como lenguaje, gnosias, praxias o función ejecutiva) con preservación del nivel de vigilancia y que interfiere en el rendimiento laboral o social del individuo, haciéndole perder su autonomía personal. La incidencia y prevalencia de las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 162-6 Clasificación de las afasias

	BROCA	WERNICKE	CONDUCCIÓN	TRANSCORTICAL MOTORA	TRANSCORTICAL SENSITIVA	TRANSCORTICAL MIXTA Y GLOBAL	ANÓMICA	ÓPTICA
Fluencia	Mala	Buena	Intermedia-buena	Mala	Buena	Mala	Buena	Buena
Contenido	Buena	Mala	Buena	Buena	Mala	Mala	Buena	Buena
Comprensión	Palabras y frases sencillas	Mala	Palabras y frases sencillas	Palabras y frases sencillas	Mala	Mala	Buena	Buena
Repetición	Mala, no fluida	Mala, jerga fluida	Mala	Buena	Buena	Mixta: buena Global: mala	Buena	Buena
Denominación	Peor para verbos	Peor para sustantivos	Intermedia-buena	Intermedia-buena	Mala	Mala	Peor para sustantivos	Mala con estímulo visual
Escritura	Mala	Mala	Puede conservarse	Puede conservarse	Mala	Mala	Puede conservarse	Buena
Lectura	Mala	Mala	Puede conservarse	Puede conservarse	Mala	Mala	Puede conservarse	Mala
Signos asociados	Debilidad faciobraquial derecha Apraxia bucolingual y del habla	Déficit del campo visual superior	Mala memoria de trabajo	Abulia	Déficit del campo visual derecho	Hemiplejía derecha	Ninguno o residuales	Hemianopsia derecha
Localización de la lesión	Corteza frontal posteroinferior e ínsula izquierda	Corteza temporal posterosuperior izquierda	Controvertido, normalmente giro supramarginal +/– fascículo *arcuato* izquierdo	Territorio límite entre ACM y ACA, o corteza frontal media izquierda	Territorio límite entre ACM y ACP, o tálamo izquierdo	Global: áreas grandes incluyendo corteza frontal, temporal y/o parietal izquierda; ATM: territorios límites entre ACM-ACA y ACM-ACP izquierdo	Variable	Corteza occipital y esplenio izquierdo
Etiología más frecuente	Ictus de rama superior de ACM izquierda	Ictus de rama inferior de ACM izquierda	Ictus de parte de la rama inferior de ACM izquierda	Ictus de ACI o ACA izquierdo	Ictus de ACI o rama talámica de ACP izquierda	Ictus de ACI izquierda o demencia	Recuperación de otra variedad de afasia Inicio de cualquier deterioro cognitivo	Ictus de ACP izquierda

ACA: arteria cerebral anterior; ACI: arteria carotídea interna; ACM: arteria cerebral media; ACP: arteria cerebral posterior.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

demencias se incrementa con la edad. Se calcula que menos del 1% de las personas menores de 50 años tiene demencia, un problema que afecta al 5% de las personas mayores de 65 años.

Cualquier enfermedad orgánica cerebral, ya sea vascular, infecciosa, tumoral, desmielinizante, degenerativa, metabólica o tóxica, puede dar lugar a un deterioro cognitivo o mental que desemboque en una demencia. La enfermedad de Alzheimer, la demencia con cuerpos de Lewy, las demencias frontotemporales, las enfermedades priónicas y las demencias vasculares representan el 90% o más de las causas de demencia.

El diagnóstico se hace en varias etapas. En primer lugar se confirma el deterioro cognitivo orgánico mediante el examen neurológico y neuropsicológico, para descartar, por ejemplo, una seudodemencia depresiva. Como prueba sencilla de cribado es muy útil el *Mini-Mental-State-Examination* (v. tabla 162-1). Después se aplica una batería de análisis generales y de imagen para excluir una causa total o parcialmente tratable, como un trastorno endocrino, metabólico, carencial o un proceso expansivo (tumor, hematoma subdural) o hidrocefalia del adulto. En tercer lugar se realizan pruebas específicas (RM, isótopos, líquido cefalorraquídeo [LCR], EEG) para el diagnóstico, si es posible, de otras causas. Además de los tratamientos específicos o etiológicos cuando sean posibles, deben tenerse presentes el cuidado sintomático de los pacientes y el apoyo psicológico y social a las familias.

TRASTORNOS DE LA CONCIENCIA

Hay trastornos de la conciencia o vigilancia, que son breves y reversibles como los síncopes, las crisis psicógenas o las crisis epilépticas, que no se tratarán en este capítulo. Otros trastornos, como los estados confusionales o de estupor y coma, pueden ser reversibles en función de la causa y del tratamiento. Finalmente, hay trastornos irreversibles de la conciencia como el estado vegetativo o la muerte cerebral.

DELIRIO Y ESTADO CONFUSIONAL AGUDO

El delirio o estado confusional agudo es un estado psíquico anormal, generalmente de causa orgánica. No es sólo un estado alterado de la conciencia vigil que oscila de la obnubilación a la hipervigilancia, sino también de la atención, la percepción, el pensamiento, la memoria, la emoción y el sueño. En algunas variedades de delirio *(delirium tremens)* se añaden trastornos vegetativos (sudoración, taquicardia, hipo-/hipertensión) que pueden ser graves e incluso mortales. Muchos estados confusionales se resuelven o mejoran después de un sueño profundo.

El delirio es una de las urgencias médicas más frecuentes, especialmente entre las personas de edad avanzada. En los ancianos se observa en el 25%-50% de los pacientes ingresados, bien en su ingreso o por un desarrollo ulterior. Entre las causas de delirio se incluyen prácticamente todas las agresiones agudas del cerebro. Predominan las alteraciones metabólicas y tóxicas en el servicio de urgencias de un hospital general, mientras que las agresiones orgánicas del cerebro, vasculares o infecciosas, serán las más frecuentes si se trata de un servicio neurológico o neuroquirúrgico. El estado confusional postoperatorio es multifactorial.

El delirio agudo se desarrolla en horas o días (menos de 1 semana). Se caracteriza por: 1) fluctuaciones del nivel de vigilancia con momentos de alerta y otros de somnolencia; 2) en los momentos de vigilancia normal, el paciente tiene trastornos del curso del pensamiento, que es incoherente; no sólo está desorientado, sino que confunde lugares y personas; 3) alteraciones de la atención (distractibilidad); 4) trastornos de la percepción (ilusiones o alucinaciones); 5) cambios de la conducta (agitación, irritabilidad, agresividad) o, por el contrario, apatía e inactividad; 6) trastornos de la memoria, por lo que recuerda con dificultad acontecimientos del pasado y no fija nueva información, sin guardar ningún recuerdo de lo que ocurra durante el episodio confusional, y 7) alteraciones del sueño (insomnio, inversión del ritmo vigilia/sueño nocturno).

El diagnóstico se basa primero en la anamnesis, que es muy importante en todos los casos de causa tóxica (fármacos) o en personas que presentan delirio postoperatorio y que ya habían empezado a perder facultades intelectuales sin que su familia lo hubiera descubierto (demencia larvada). En estos pacientes, cualquier alteración metabólica menor, numerosos fármacos o cambios de situación ambiental desencadenan el estado confusional. Algunos no recuperan completamente su situación previa cuando cesa el delirio.

Las pruebas disponibles en una batería de urgencias (hematimetría, urea, glucemia, gases, iones, transaminasas, amonio y tóxicos) son suficientes para diagnosticar la mayoría de las causas metabólicas del estado confusional. Hay que revisar la hoja de tratamientos para detectar los fármacos que, por sus efectos anticolinérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos, hipnóticos o sedantes pueden haber contribuido al delirio. El EEG es una exploración útil. En general, los trastornos orgánicos que producen delirio agudo alteran el EEG en forma de enlentecimiento difuso de la actividad de fondo. Las intoxicaciones farmacológicas (barbitúricos o benzodiazepinas) provocan la aparición de ritmos muy rápidos (beta) sobreimpuestos al ritmo de fondo. Los trastornos metabólicos, especialmente de origen hepático, pueden producir ondas trifásicas de predominio frontal. El EEG es la única forma de diagnosticar correctamente los estados de mal epiléptico focal o de ausencia que se expresan por estado confusional. Las pruebas de imagen permiten detectar las lesiones estructurales (infartos, encefalitis focales, hemorragias, tumores) y el LCR, las infecciones (meningoencefalitis).

El tratamiento depende de la etiología, siempre y cuando sea corregible. Hay que suprimir todos los fármacos que no sean imprescindibles, especialmente si son de introducción reciente. En los ancianos, sobre todo en delirios hospitalarios, es fundamental tratar una infección oculta urinaria o respiratoria. Hay que mantener al paciente en un ambiente en calma, evitando ruidos y molestias y permitiendo que un familiar le acompañe. No hay que encamar sistemáticamente al paciente; si se le fuerza a estar acostado, a menudo se agita más y hay que sujetarlo o darle más sedantes. Lo mismo ocurre con sueros y sondas; cuando irritan a los pacientes, es preferible retirarlos, si es posible.

En los delirios leves puede ser suficiente la sedación con un neuroléptico por vía oral. El más clásico es haloperidol (10 gotas = 1 mg), en dosis variable de 1 a 5 mg/8 h, o más si fuera necesario. Los nuevos neurolépticos como quetiapina (se comenzará con 50 mg), olanzapina (2,5 mg), risperidona (0,5 mg) o ziprasidona (20 mg) son también útiles. Las dosis se incrementan según la respuesta. Los pacientes intratables en un ambiente ordinario deben ingresar en la UCI para sedación intensa con midazolam o propofol. No se debe olvidar añadir tiamina (100-500 mg) y niacina (50 mg) para evitar la encefalopatía de Wernicke y la encefalopatía pelagrosa, respectivamente, en pacientes malnutridos.

OBNUBILACIÓN, ESTUPOR Y COMA

Estos términos expresan grados crecientes de disminución del nivel de vigilancia, alerta o conciencia. En el diagnóstico y el tratamiento del paciente en coma se manejan tres principios fundamentales: 1) el coma es un síndrome debido a una enfermedad subyacente que puede ser tratable; 2) el diagnóstico y el tratamiento son urgentes para prevenir un daño cerebral irreversible, y 3) el mantenimiento vital del enfermo precede a cualquier maniobra diagnóstica.

Medidas inmediatas en un paciente en coma en una sala de estabilización

- Se comprobará de forma rápida que el enfermo está inconsciente y no en otro estado, por ejemplo, crisis psicógena, tetraplejía o mutismo acinético.
- Se realizará un despistaje ABC (A: abrir y limpiar la vía *A*érea; B: ventilación *B*oca-boca; C: masaje *C*ardíaco), se cateterizarán dos vías venosas periféricas (preferentemente gruesas, 16G-14G) para infusión rápida de líquidos y se extraerá analítica completa, con gasometría para conocer el estado ácido-base, iones, tóxicos en plasma (depresores del SNC). Se aplicará sondaje vesical y detección de tóxicos en orina.
- Si se debe proceder a la intubación y a conexión a ventilación artificial, se comprobará que la vía aérea está libre y que no hay neumotórax.
- En un paciente traumatizado se colocará un collarín cervical y se tomarán las precauciones adecuadas si es necesario intubarlo.
- Se comprobará la presión arterial y se tratará según el tipo de *shock*.
- Se medirá la glucemia o se administrarán 40 mL de un suero glucosado al 50%.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

- Si hay indicios de alcoholismo o malnutrición, se administrará un complejo de vitaminas del grupo B (con tiamina y niacina).
- Si se sospecha una intoxicación por opiáceos, se administrará naloxona por vía parenteral (se diluye una ampolla de 0,4 mg en 9 mL de suero fisiológico y se infunde en bolos de 3 mL según la respuesta clínica hasta un máximo de 10 mg).
- Si se sospecha una intoxicación por benzodiazepinas, se administrará flumazenilo por vía intravenosa; una dosis inicial de 0,3 mg puede repetirse si el enfermo no mejora, hasta un total de 2 mg.
- Si el paciente llega ya en coma y con fiebre, se dará cobertura empírica de una meningitis bacteriana (vancomicina, 1 g/12 h i.v., más ceftriaxona, 3 g/12 h, y en mayores de 50 años ampicilina, 2 g/4 h).
- Se trasladará al paciente a otro centro si no se dispone de medios de diagnóstico (TC) o tratamiento (UCI, intervención quirúrgica, etc.).

Anamnesis y exploración

La anamnesis se hace a los allegados. Hay dos grandes grupos de pacientes: aquellos en los cuales el coma es secundario a una enfermedad previa conocida, tratable o no, y los que muestran un coma de presentación brusca o inesperada cuya causa no es evidente. El estado de coma postraumático suele ser de diagnóstico evidente, pero en las personas encontradas inconscientes es preciso buscar señales externas de violencia o trauma en la cabeza. En los niños maltratados, la información de la familia puede ser deliberadamente confusa o parcial. Deben averiguarse, a través de testigos, allegados, la policía o los bomberos, las circunstancias en las que se ha encontrado al enfermo: lugar exacto, indicios de violencia, existencia de braseros o medicamentos en las cercanías. Cada vez más, los casos de intoxicaciones proceden de los ambientes de recreo juveniles.

El lapso de tiempo transcurrido entre el momento en que alguien vio al paciente bien por última vez y el momento en que fue encontrado inconsciente es muy indicativo. Cuanto más breve sea este plazo más probable es que se trate de una lesión cerebral primaria, sobre todo un ictus; si es más largo, orienta hacia un disturbio metabólico o tóxico. Algunos síntomas en las horas o minutos antes de entrar en coma son orientadores: cefalea y vómitos en una hemorragia cerebral, los mismos síntomas con fiebre en una meningoencefalitis, el dolor torácico en un infarto de miocardio o disección de aorta con posible embolia o anoxia cerebral, las crisis convulsivas o cualquier indicio de lesión focal cerebral como disartria, paresia facial, desviación ocular o hemiparesia.

Exploración general

Se debe realizar una exploración general convencional. Como norma general, una bradicardia, taquicardia, alteración del ritmo cardíaco o de la presión arterial deben atribuirse a una causa no neurológica. Sin embargo, en la hipertensión intracraneal (HIC) grave de cualquier causa, en la hemorragia subaracnoidea y en los traumatismos craneales se puede observar HTA, taquicardias y alteraciones del ritmo cardíaco, e incluso imágenes en el ECG de necrosis miocárdica (por miocitólisis). En casos de gran descarga adrenérgica puede observarse el síndrome de disfunción miocárdica aguda o de *takotsubo*. Una HTA extrema con coma, escasos o nulos signos focales y papiledema es indicativa de una encefalopatía hipertensiva. En personas previamente no hipertensas, como niños, embarazadas o trasplantados, la encefalopatía hipertensiva puede ocurrir con cifras moderadas de HTA. La HTA está presente en otros síndromes como encefalopatía postransplante, angiopatía vasoespástica reversible, leucoencefalopatía posterior reversible y eclampsia, en cuya patogenia se asocian otros factores como disfunción endotelial, vasoespasmo, pérdida de la autorregulación y efecto de ciertos fármacos (ergóticos, dopaminérgicos, inmunodepresores, etc.).

La hipotensión indica un fracaso cardiocirculatorio de cualquier causa (infarto agudo de miocardio, hipovolemia, *shock* séptico, intoxicaciones) y muy rara vez se debe a una lesión primaria bulbopontina.

Una hipertermia sugiere una enfermedad infecciosa sistémica, con la excepción de las infecciones del propio SNC. Un enfermo en coma y con fiebre exige, si no hay contraindicación, la práctica de una punción lumbar (con TC previa). La hipertermia de origen central por lesiones del tronco cerebral ocurre en el contexto de un cuadro neurológico evocador del nivel de la lesión (hiperventilación, rigidez de descerebración). Entre las hipertermias extremas que, en sí mismas, son causa de coma se encuentran el golpe de calor, la hipertermia maligna, el síndrome serotoninérgico y el síndrome maligno de los neurolépticos. Una hipotermia orienta hacia mixedema, alcoholismo, enfermedad de Wernicke-Korsakoff e intoxicaciones por fármacos sedantes con depresión vegetativa. La hipotermia es capaz por sí sola de reducir el metabolismo cerebral a un nivel de entrada en coma potencialmente letal. Esto puede ocurrir por exposición al frío ambiental, sobre todo si coexiste con intoxicación de cualquier tipo, y es especialmente frecuente en los alcohólicos que duermen en invierno en la calle.

Exploración neurológica

Actitud del enfermo. Un enfermo que parece dormido y que realiza movimientos semiintencionados (p. ej., rascarse) no sufre una patología grave (en ese momento) y permite cierta calma en su evaluación. Los movimientos espontáneos con posturas de descerebración o decorticación indican una situación de gravedad. La misma connotación tiene cualquier alteración del patrón respiratorio o cualquier tipo de respiración dificultosa o deprimida.

Nivel de conciencia. Se cuantifica por la respuesta a dos estímulos básicos, la voz y el dolor, mediante la escala de coma de Glasgow (GCS), que se ha hecho universal (tabla 162-7). Los pacientes obnubilados o en coma grado I corresponden a una la GCS de 14-15, se despiertan a la voz y responden completamente al dolor. Los pacientes estuporosos o en grado II necesitan un estímulo más fuerte (el dolor) para responder y pueden estar confusos o con lenguaje inapropiado y corresponden a una GCS de 11-13. Los pacientes en coma (grado III) responden fragmentariamente: con un gruñido o sólo con la retirada del miembro, o únicamente entreabriendo los ojos ante el dolor intenso

Tabla 162-7 Escala de coma de Glasgow (GCS)

PUNTUACIÓN DE LOS DIFERENTES ÍTEMS DE LA ESCALA	
APERTURA DE OJOS	
Espontánea	4
A la voz	3
Al dolor	2
No los abre	1
RESPUESTA VERBAL	
Orientado	5
Confuso	4
Inapropiado	3
Incomprensible	2
Ninguna	1
RESPUESTA MOTORA	
Obedece una orden	6
Localiza el dolor	5
Retira la extremidad	4
Flexión anormal	3
Extensión anormal	2
Sin respuesta	1

RELACIÓN CON OTRAS CLASIFICACIONES		
PUNTUACIÓN EN LA GCS	**OBNUBILACIÓN/ ESTUPOR/COMA**	**GRADOS DEL COMA**
15	Normal	Vigil/normal
14	Obnubilación	Grado I
11-13	Estupor	Grado II
9-10	Coma	Grado III
≤ 8	Coma profundo	Grado IV

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

y corresponden a una GCS de 9-10. Una GCS de 8 o menos indica ya un coma profundo y riesgo de depresión respiratoria.

Examen de las pupilas y los movimientos oculares. El fin último del examen ocular es establecer una dicotomía normal/anormal. Si las pupilas son isocóricas y normorreactivas, los movimientos oculares son completos y los reflejos oculocefálicos son normales, se puede concluir que el tronco cerebral no está dañado y que, por tanto, la causa del estado de coma es con gran probabilidad una disfunción cerebral difusa. El primer signo de que un proceso expansivo hemisférico produce una hernia del lóbulo temporal y comprime el tronco cerebral es la dilatación de la pupila homolateral y, más tarde, la paresia del par III y la reacción de descerebración.

Signos meníngeos. La presencia de rigidez de nuca indica con toda probabilidad una meningitis (si se asocia con fiebre) o una hemorragia subaracnoidea (normalmente sin fiebre).

Patrón respiratorio. La hipoventilación suele ser una manifestación de la intoxicación por depresores del SNC o hipotiroidismo; la hipoventilación por lesión del tronco aparece en pacientes ya moribundos con signos de lesión bulbar, y suele ser muy irregular (respiración atáxica). La *respiración de tipo Cheyne-Stokes* consiste en un patrón periódico regular en el que la amplitud de la inspiración aumenta a lo largo de varias inspiraciones para luego descender de la misma forma regular hasta la apnea que dura varios segundos; se reanuda entonces la inspiración de amplitud creciente para dar lugar a un nuevo ciclo. Este tipo de respiración es inespecífico y se observa en cualquier situación de disfunción cerebral en ausencia de lesión del tronco cerebral, por lo que no es un signo de particular gravedad. Muchas personas mayores con alteraciones cerebrales metabólicas o de otro tipo leves tienen respiración de tipo Cheyne-Stokes durante el sueño, que desaparece al despertarlos. En la *respiración apnéustica,* el paciente presenta ciclos en los que la ventilación queda bloqueada durante unos segundos en inspiración *(gasping).* Otros pacientes tienen brotes de movimientos respiratorios cíclicos sin el carácter regular ascendente-descendente de la respiración de tipo Cheyne-Stokes. Todos estos tipos respiratorios son propios de las lesiones de la protuberancia, indican un nivel de gran profundidad del coma y añaden un significado pronóstico sombrío. La hiperventilación es síntoma habitualmente de una infección respiratoria, edema agudo de pulmón, cetoacidosis diabética u otra acidosis metabólica.

Respuestas motoras y otros signos motores. Si el enfermo presenta espontáneamente una desviación conjugada de cabeza y ojos a un lado y las extremidades contralaterales están más hipotónicas o no se movilizan al estímulo doloroso, es suficiente para hacer el diagnóstico de una lesión grave expansiva hemisférica del lado al que mira el paciente. En las lesiones del tronco cerebral, generalmente en la protuberancia, la desviación conjugada se hace al lado contrario al de la lesión, y el paciente mira a su hemiplejía; además habrá alteraciones pupilares y de los reflejos del tronco. La rigidez de descerebración, en la que las extremidades superiores se hiperextienden, aducen y rotan mientras que las inferiores se hiperextienden, es indicativa de una lesión mesencefálica o protuberencial alta, ya sea primaria o secundaria a las hernias transtentoriales en los procesos expansivos hemisféricos focales o difusos. La rigidez de descorticación, en la que las extremidades superiores se semiflexionan y aducen y las inferiores se hiperextienden, es propia de las lesiones hemisféricas difusas. Las crisis focales repetidas (epilepsia parcial continua) son indicativas de una lesión hemisférica, ya sea isquémica o infecciosa, como causas más frecuentes. Las mioclonías generalizadas son habituales en los estados postanóxicos, pero también pueden ser consecutivas a tóxicos. Algunos enfermos con lesiones de la parte inferior del tronco cerebral tienen contracciones rítmicas en flexión de las piernas. En los pacientes con encefalopatías metabólicas son muy frecuentes las mioclonías parcelares multifocales. Algunos pacientes que han sufrido un estado de mal convulsivo quedan en coma sin convulsiones pero siguen en estado de mal en el EEG, y sólo presentan leves manifestaciones motoras (parpadeo rítmico, sacudidas de un dedo, etc.). Es el estado de mal «sutil».

Otros datos de la exploración neurológica. El resto de la exploración neurológica posible (fondo de ojo, reflejos osteotendinosos y cutáneo-plantar, etc.) puede no ser esencial para evaluar la profundidad o la fisiopatología del estado de coma pero sí su causa (p. ej., los hallazgos del fondo de ojo).

Clasificación fisiopatológica y clínico-patológica

Con los datos recogidos en la historia y en la exploración se debe poder clasificar al paciente en uno de los tipos principales de coma, lo que debe guiar la solicitud de exámenes complementarios y orientar el tratamiento (tabla 162-8).

Pronóstico y evolución

El pronóstico del coma es muy variable en función de la causa y es muy difícil de predecir en la fase aguda. El éxito de la moderna reanimación ha traído como consecuencia dos situaciones de gran interés: el estado vegetativo y la muerte cerebral.

Tratamiento

Medidas inmediatas

Las medidas inmediatas de soporte vital ya se han comentado previamente. Las que se citan a continuación son propias de la unidad de reanimación:

- Cuidados generales de enfermería: barandillas en la cama, sujeción de las manos, vendaje de los pies, sonda nasogástrica, sonda uretral,

Tabla 162-8 Clasificación fisiopatológica y clínico-patológica del estado de coma

TIPO DE COMA	POSTURA ANORMAL	MOVIMIENTOS OCULARES	REFLEJOS DEL TRONCO	PATRÓN RESPIRATORIO	CAUSA TÍPICA	EXPLORACIÓN COMPLEMENTARIA ESENCIAL
Disfunción hemisférica difusa	Ninguna o descorticación	Ninguno o penduleo horizontal	Conservados	Cheyne-Stokes Hipo- o hiperventilación (según la causa)	Intoxicación o trastorno metabólico	Batería bioquímica y toxicológica
Lesión focal hemisférica con hernia y compresión del tronco cerebral	Descerebración uni- o bilateral	Parálisis III par	Abolición del ROC y ROV	Hiperventilación	Hemorragia ganglionar, hematoma subdural	TC o RM
Lesión primaria del SRAA (tronco cerebral)	Descerebración bilateral	*Bobbing* y variantes	Alterados	Hiperventilación o patrones periódicos *Gasping*	Hemorragia, infarto o contusión del tronco	TC o RM
Inconsciencia psicógena «seudocoma»	Ninguna	Normales	Normales	Normal	Trastorno conversivo	Ninguna

ROC: reflejos osteotendinosos y cutáneo-plantar; ROV: reflejo oculovestibular; SRAA: sistema reticular activador ascendente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

movilización periódica, prevención de malas posturas y escaras por decúbito, protecciones oculares.
- Asegurar la vía aérea: intubación o traqueotomía y ventilación mecánica; sedación si es necesaria.
- Asegurar el equilibrio hemodinámico: reponer el volumen; fármacos vasoactivos (dopamina).
- Nutrición adecuada: polivitamínicos.
- Prevención de la trombosis venosa y embolia pulmonar: medias de compresión; masaje y movilización pasiva; heparina cálcica de bajo peso molecular.
- Prevención de la úlcera gástrica de estrés: ranitidina (150 mg/8-12 h) y omeprazol (20 mg/12 h).
- Regulación de presión arterial, glucemia y osmolaridad.
- Tratamiento de la hipertensión intracraneal: según la causa y la situación se pueden usar agentes osmóticos, glucocorticoides, hiperventilación, barbitúricos, drenaje del LCR o craniectomía descompresiva.

Tratamiento etiológico

Siempre que sea factible se debe tratar la causa del coma. No es posible detallar aquí las medidas específicas que se exponen en los capítulos correspondientes, como una meningoencefalitis o absceso cerebral, las consecuencias de un ictus isquémico incluido el edema maligno o hemorrágico, un estado de mal epiléptico, la descompensación de un tumor cerebral, el trauma craneal grave o ciertas intoxicaciones. Todos los desequilibrios metabólicos deberán tener la corrección apropiada.

ESTADO VEGETATIVO

Casi siempre es consecuencia de graves lesiones anóxicas, traumáticas o hemorrágicas. No rara vez hay una combinación de varios tipos de lesiones. Se caracteriza porque los pacientes están despiertos/vigiles pero sin conocimiento de sí mismos ni del ambiente («contenido» de la conciencia). Se acepta que es permanente o definitivo si dura más de 3-6 meses. En los casos de etiología traumática, el plazo se debe extender al menos a 2 años.

La base neuropatológica es la destrucción de la mayor parte de la corteza de los hemisferios cerebrales, la sustancia blanca subcortical y los tálamos, con preservación, al menos parcial, del hipotálamo y el tronco cerebral, lo que permite el mantenimiento de la homeostasis interna. La profundidad de la inconsciencia es variable. Algunos pacientes permanecen la mayor parte del tiempo con los ojos cerrados y en una postura de descorticación o descerebración constante, y sólo abren los ojos transitoriamente a un estímulo, generalmente el dolor. Mueven los ojos pero no dirigen la mirada. Suelen tener movimientos repetidos estereotipados. Con el paso del tiempo, algunos pacientes recuperan una mínima perceptividad (estado de conciencia mínimo). Los pacientes en estado vegetativo definitivo plantean un enconado debate ético sobre si es apropiado o no mantenerlos artificialmente.

ESTADO DE MUERTE CEREBRAL

Es el punto de no retorno, cuando el cerebro se ha destruido total e irremediablemente. El paciente debe estar en coma y en apnea sin reflejos del tronco cerebral. Es equivalente a la muerte del individuo, aunque el sistema cardiopulmonar siga funcionando. Es una consecuencia de la reanimación, al disociar la destrucción del cerebro y la parada cardiorrespiratoria que debe seguir inmediatamente. Los fundamentos para el diagnóstico de la muerte cerebral son dos:

1. Que por el examen neurológico apropiado se demuestre que la ausencia de función cerebral es total, incluido el tronco cerebral.
2. Que el cese funcional es irreversible en razón de la naturaleza destructiva conocida de la agresión y de haber transcurrido un tiempo suficiente para confirmar que no hay ninguna recuperación.

Los exámenes complementarios no son imprescindibles para hacer el diagnóstico, que puede basarse en las pruebas clínicas. Son técnicas de ayuda la comprobación de un EEG isoeléctrico, la ausencia de PE de tronco y el paro circulatorio cerebral medido por Doppler o angiografía. El diagnóstico de muerte cerebral permite firmar el certificado de defunción, la supresión de todo el tratamiento y el uso del cadáver para trasplantes si está indicado. En España, el diagnóstico de muerte cerebral está regulado (Real Decreto [RD] 2079/1999), y en su anexo se establecen los criterios diagnósticos según la situación del paciente y la edad.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Arias M. Trastornos psicógenos: concepto, terminología y clasificación. Neurología 2004;37:73-85.

Glick TH. Toward a more efficient and effective neurologic examination for the 21st century. Eur J Neurol 2005;12:994-7.

Jozefowicz R. Neurophobia: the fear of neurology among medical students. Arch Neurol 1994;51:328-9.

Moore FC, Chalk C. The essential neurologic examination: what should medical students be taught? Neurology 2009;72:2020-3.

Zarranz JJ. Neurología. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS EN NEUROLOGÍA

Capítulo 163

J. Valls Solé | J. Santamaría Cano | À. Rovira Cañellas

ELECTRODIAGNÓSTICO DEL SISTEMA NERVIOSO

J. Valls Solé, J. Santamaría Cano

El electrodiagnóstico neurológico es el conjunto de las pruebas basadas en el registro de la actividad eléctrica de los tejidos excitables que se utilizan para conocer las condiciones funcionales en que se encuentran determinados segmentos, circuitos o estructuras de los sistemas nerviosos central (SNC) y periférico (SNP). En su mayoría son pruebas incruentas que pueden requerir cierta colaboración del paciente, excepto los estudios durante el sueño o el coma, o la monitorización neurofisiológica intraoperatoria.

En sus aplicaciones convencionales clásicas, el electrodiagnóstico neurológico debe entenderse como una continuación del examen clínico y no como una prueba aislada. Por ejemplo, en la exploración mediante EMG, el médico que realiza el examen debe ir seleccionando y aplicando una serie de técnicas, según su propio criterio, hasta obtener un conocimiento del estado funcional de la parte del sistema nervioso examinado. El registro EEG y de los potenciales evocados se efectúa habitualmente de modo sistematizado, de tal manera que puede realizarse por personal técnico especialmente entrenado. En cualquier caso, para que los resultados de las exploraciones neurofisiológicas tengan sentido, la interpretación de los resultados debe hacerse por un médico especializado, y la conclusión final debe tener en cuenta el contexto clínico.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ELECTROENCEFALOGRAFÍA

Es el registro de la actividad eléctrica cerebral mediante electrodos colocados sobre la piel del cráneo. La amplitud media de la señal de EEG es muy baja, de unos 40-100 μV (millonésimas de voltio), si se compara con las del EMG, el ECG o la producida por artefactos eléctricos ambientales. Su realización requiere una técnica depurada para ofrecer al clínico la máxima información. El registro EEG estándar dura unos 30 min y se debe complementar con maniobras de activación como la hiperventilación y la fotoestimulación; si se realiza el registro tras privación de sueño la prueba debería durar unos 60 min. Las diferencias de potencial eléctrico entre los diversos puntos de la superficie craneal medidos por los electrodos se amplifican, filtran y presentan en la pantalla en un orden lógico para facilitar su interpretación, comparando entre sí la actividad de las diversas regiones cerebrales.

La actividad EEG normal es muy variable y se compone de ondas de frecuencia, amplitud, localización y reactividad diversa. La actividad que predomina en un trazado EEG se conoce como *ritmo de fondo* o *ritmo de base* y suele ser simétrica en los dos hemisferios. En un adulto sano despierto y con los ojos cerrados se registra en general un ritmo *alfa* (8-12,9 ciclos/s o Hertz; Hz) en las áreas posteriores y *beta* (> 13 Hz) en las anteriores. Típicamente, el ritmo alfa desaparece al abrir los ojos o con el adormecimiento y el sueño, apareciendo en este último caso frecuencias cada vez más lentas —*theta* (4-7,9 Hz) y *delta* (< 3,9 Hz)— a medida que su profundidad aumenta.

Diferentes procesos modifican de forma variable el trazado del EEG, para dar lugar a aumentos focales o generalizados, no fisiológicos, de actividad lenta, alteraciones epileptiformes o disminución o ausencia de la actividad normal en una o más zonas cerebrales. Estas alteraciones traducen una disfunción cerebral en las zonas afectadas, no siempre asociada a cambios estructurales en las mismas, y su etiología es variable. A pesar de ello, el EEG sigue siendo hoy una exploración asequible, relativamente sencilla y de utilidad clínica en el estudio de enfermedades como epilepsia, encefalopatías, alteraciones del sueño y la conciencia, y en la muerte cerebral.

En los pacientes con sospecha de epilepsia, el EEG constituye una exploración básica porque: a) durante una crisis epiléptica con alteración de conciencia pone de manifiesto casi invariablemente cambios que sustentan este diagnóstico; ello permite, en pacientes con síntomas poco claros, confirmar o excluir el diagnóstico de epilepsia, como en el caso de los pacientes con *seudocrisis* o con *estatus no convulsivo,* y b) fuera de las crisis, la presencia y la frecuencia de aparición de la actividad epileptiforme permitirán orientar el diagnóstico y su gravedad clínica. A pesar de ello, debe reconocerse que aproximadamente en el 10%-15% de los pacientes epilépticos puede encontrarse un EEG normal durante el período intercrisis, y en una tercera parte aproximadamente, durante las crisis focales sin alteración de conciencia. Los elementos que constituyen la actividad epileptiforme son la *punta,* la *onda aguda,* la *polipunta* y diversas combinaciones de los mismos como la *punta/onda* (figs. 163-1 y 163-2). La punta y la onda aguda tienen un aspecto similar. Se diferencian porque la primera dura entre 20 y 70 ms, mientras que la segunda se prolonga entre 70 y 200 ms. La onda lenta dura más de 200 ms. Habitualmente, la punta aparece de forma aislada o se sigue de una onda lenta, pero en otras la primera punta tiene a continuación múltiples puntas, para configurar una *polipunta,* que es el elemento EEG con más valor epileptógeno.

El EEG es útil también en la localización del foco epiléptico en los pacientes con epilepsia focal refractaria al tratamiento médico que son candidatos a la resección quirúrgica del área cerebral origen de las crisis. En combinación con el registro vídeo del paciente (vídeo-EEG), el EEG tiene un papel fundamental para reconocer diversos patrones electroclínicos; por ejemplo, las crisis epilépticas de la parte medial del lóbulo temporal, que se encuentran entre las que mejor responden al tratamiento quirúrgico.

En las lesiones cerebrales focales, el papel del EEG se ha reducido a valorar la función eléctrica de la zona y, en especial, su epileptogenicidad. El EEG se ha demostrado útil en la monitorización de la isquemia cerebral, en las encefalitis o en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. En la isquemia producida durante una endarterectomía carotídea, el EEG es muy sensible para detectar disfunción neuronal secundaria a la misma: la disminución ipsolateral de amplitud del EEG y predecir déficits neurológicos en el postoperatorio. En las encefalitis se produce un enlentecimiento en las áreas afectadas y puede aparecer actividad epileptiforme o crisis eléctricas. En la encefalitis herpética, el EEG practicado en las primeras 48 h pone a menudo de manifiesto enlentecimiento focal y ausencia de reactividad del ritmo de fondo en la zona afecta, y más adelante, entre 2 y 30 días tras el inicio de los síntomas, se registran los complejos periódicos unilaterales característicos. Finalmente, en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob el EEG ha sido hasta hace poco la única prueba complementaria capaz de sustentar el diagnóstico en vida del paciente, con la presencia de complejos periódicos de onda aguda bilaterales, habitualmente en el curso de las primeras 12 semanas de la enfermedad.

El estudio EEG en el *coma* y otras alteraciones de la conciencia es también de utilidad clínica y pronóstica, al igual que en las *encefalopatías.* La observación de un enlentecimiento del trazado puede sugerir sufrimiento neuronal y demuestra la organicidad del coma. Además, la aparición de determinados patrones EEG puede orientar sobre la etiología del proceso y ayudar en la gradación de su gravedad, como en el caso de la hipoxia (patrón brote-supresión primero y ausencia de actividad EEG después, en ausencia de fármacos depresores del SNC), la encefalopatía hepática (ondas trifásicas) o la intoxicación por barbitúricos o benzodiazepinas (actividad beta difusa que impregna la mayor parte del trazado, hipoactividad EEG difusa o patrón brote-supresión). También resulta útil el EEG para sustentar el diagnóstico clínico de *muerte cerebral*. La presencia de un trazado isoeléctrico (o mal llamado *plano*), es decir, sin actividad eléctrica cerebral por encima de 2 μV, indica, en ausencia de fármacos sedantes, hipotensión arterial o hipotermia graves, un daño cerebral masivo del cerebro, incluido el tronco cerebral (en este caso, el paciente está en muerte cerebral), o, más raramente, de la corteza cerebral con preservación del tronco/diencéfalo (estado vegetativo).

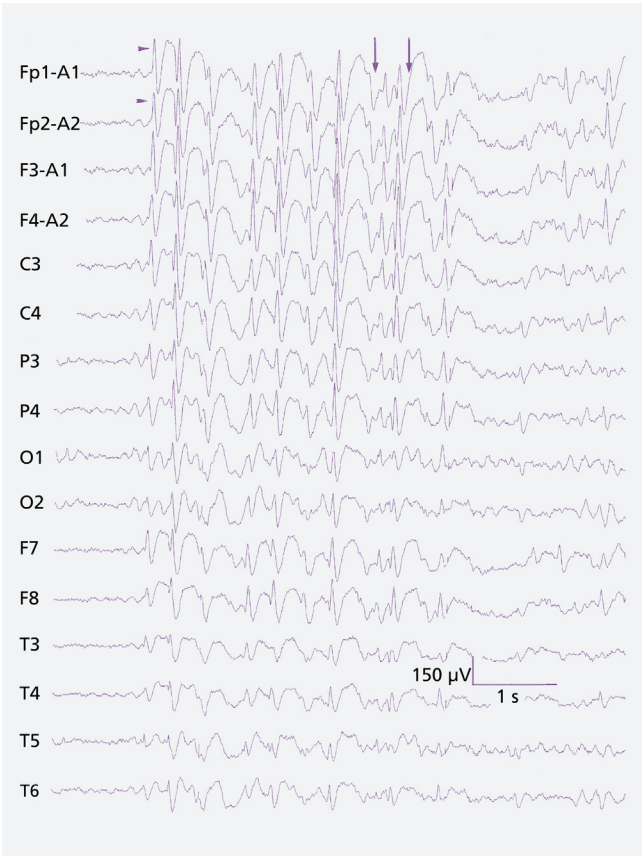


Figura 163-1 Actividad epileptiforme interictal: brotes de punta y onda *(puntas de flecha)* o de polipunta *(entre las flechas)* generalizada en un paciente con epilepsia generalizada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

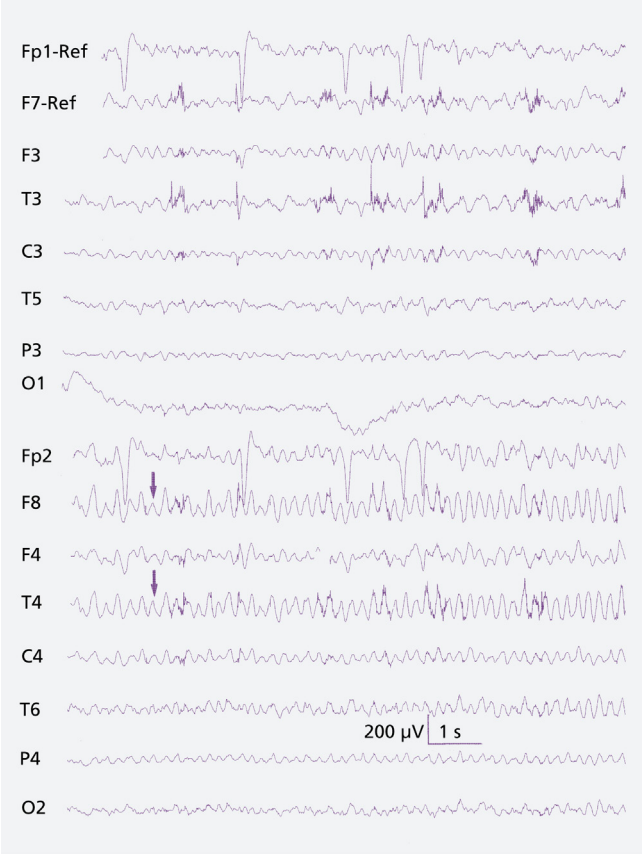


Figura 163-2 Actividad EEG ictal: descarga rítmica a 6 Hz con máximo en área frontotemporal derecha (*flechas* en electrodos F8, T4, en la mitad inferior de la figura; compárese con los canales F7 y T3, en la mitad superior) durante una crisis parcial compleja en una paciente con epilepsia temporal mesial.

POTENCIALES EVOCADOS

Los potenciales evocados representan la respuesta eléctrica del sistema nervioso a determinados estímulos sensoriales. A diferencia del EEG, que es actividad espontánea, los potenciales evocados constituyen la respuesta a estímulos externos: auditivos, visuales o somatosensitivos. Debido a su baja amplitud se requiere la repetición múltiple del estímulo y la suma y promediado electrónico de la respuesta registrada (entre 100 y 1000 estímulos).

Potenciales evocados de tipo visual

Se estudian mediante la estimulación luminosa de ambas retinas y la recogida de la respuesta en la zona occipital. El estímulo puede ser una pantalla en forma de damero en blanco y negro o un *flash* de luz blanca. En circunstancias normales se observa una onda trifásica con un pico positivo a los 90-120 ms que se conoce como *P100*. Se exploran ambos ojos independientemente y se mide la latencia de la respuesta y su amplitud. Es una técnica muy sensible para detectar alteraciones desmielinizantes del nervio óptico, como ocurre en la esclerosis múltiple, las compresiones del nervio y las neuropatías tóxicas o metabólicas.

Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral

Se aplica un estímulo sonoro en forma de «clic» mediante unos auriculares y se recoge la respuesta en el vértice cerebral y en la zona auricular ipsolateral, que consiste en cinco a siete ondas dentro de los primeros 10 ms después de aplicar el estímulo. El primer potencial está generado en la parte distal del nervio auditivo, cerca de la cóclea, y las siguientes ondas identifican el paso del estímulo auditivo a diferentes niveles, desde la porción proximal del nervio acústico a los núcleos y vías auditivas de la protuberancia baja y el mesencéfalo, ipsolaterales al estímulo. Estos potenciales se alteran en caso de lesiones desmielinizantes, destructivas o compresivas de las vías auditivas en su trayecto desde el oído hasta la parte alta del tronco cerebral, por lo que es útil en el estudio de neurinoma del acústico, esclerosis múltiple, lesiones vasculares o en la mielinólisis centropontina. También son muy útiles para determinar la presencia de hipoacusia en pacientes que no pueden colaborar en la audiometría.

Potenciales evocados de tipo somatosensitivo

Se estimulan eléctricamente los nervios medianos en la muñeca o tibial posterior en el tobillo y se recoge el potencial evocado en plexo braquial o en rodilla, columna cervical o lumbar y cuero cabelludo. Permite medir la conducción a través de fibras sensitivas gruesas (las que transmiten la sensibilidad vibratoria, artrocinética, táctil), por lo que es útil en el estudio de las lesiones desmielinizantes, nutricionales, compresivas o destructivas que alteren dichas vías en la médula espinal, el tronco cerebral, el tálamo y la corteza. Los potenciales evocados de tipo somatosensitivo y motores intraoperatorios permiten monitorizar la integridad de las vías sensitivas y motoras durante las intervenciones quirúrgicas sobre la médula espinal o el tronco cerebral. Para el estudio de la conducción en fibras que transmiten la sensibilidad termoalgésica se utilizan estimuladores láser o termodos de contacto, que activan los receptores nociceptivos y se utilizan, por tanto, en el diagnóstico clínico del dolor neuropático.

Otros potenciales evocados de menor utilidad clínica

Los *potenciales cognitivos* son aquellos que indican la toma de conciencia de una señal sensorial. El potencial P300 se registra cuando entre una serie de estímulos auditivos monótonos se introduce un estímulo sonoro de diferentes características. El reconocimiento de dicha diferencia hace aparecer una onda positiva en el cerebro a una latencia de alrededor de 300 ms. La *variación de contingente negativo* es la desviación del nivel de actividad EEG basal que ocurre cuando se aplican dos estímulos separados por un cierto intervalo de tiempo fijo y el sujeto detecta la relación temporal entre los dos estímulos.
Los *potenciales premotores* son aquellos que ocurren justo antes de la ejecución de un acto motor. El potencial premotor propiamente dicho ocurre alrededor de los 20 ms precedentes a la ejecución de un acto motor, se utilice o no una señal externa para la iniciación de la actividad. El potencial de preparación, o *bereitschaftpotential,* es una ligera desviación del nivel de actividad EEG basal que ocurre hasta 1 s antes de la ejecución de un acto voluntario autopautado.

ELECTROMIOGRAFÍA

Se entiende por *electromiografía* el conjunto de pruebas de electrodiagnóstico neurológico que se utilizan para obtener una información cuantificada de la función motora y sensitiva en el individuo sano o en pacientes con enfermedades del SNC o del SNP. El especialista debe seleccionar y aplicar las técnicas que, según su criterio, permitirán conocer el estado funcional de la parte del sistema nervioso examinado. Los aparatos de electromiografía están dotados esencialmente de un sistema de detección y amplificación de señales bioeléctricas, de un sistema de reproducción gráfica o de almacenamiento y de un generador de estímulos eléctricos, cuya activación está sincronizada con el inicio del barrido del osciloscopio. Las técnicas de electrodiagnóstico más comúnmente utilizadas son la electromiografía de inserción, la neurografía motora y sensitiva, la estimulación nerviosa repetitiva a baja y alta frecuencia y el estudio de las respuestas reflejas. También existen técnicas neurofisiológicas para el examen de los reflejos de tronco cerebral, algunas funciones del sistema nervioso autónomo, la conducción motora central y otras funciones del SNP y del SNC.

Electromiografía de inserción

Consiste en el examen funcional de la actividad eléctrica de las fibras musculares. En la práctica convencional se utilizan electrodos de aguja insertados en el vientre muscular. En un músculo normal no debe

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

captarse ninguna actividad eléctrica en reposo. Durante la contracción muscular se observan potenciales de acción, denominados *potenciales de unidad motora,* que corresponden a la actividad generada por una unidad motora, concepto desarrollado por Leyton y Sherrington en 1925 para definir a la unidad funcional integrada por una motoneurona del asta anterior, su axón y todas las fibras musculares inervadas por él. Al aumentar la intensidad de la contracción, los potenciales de unidad motora aumentan en frecuencia (sumación temporal) y en cantidad (sumación espacial), hasta llegar a constituir un patrón de interferencia (fig. 163-3 A).

En los músculos de pacientes con enfermedades neuropáticas se observan dos cambios fundamentales: actividad espontánea durante el reposo y reducción del número de potenciales de acción durante la contracción muscular (fig. 163-3 B). La actividad espontánea de denervación consiste en fibrilación u ondas lentas, que son los potenciales generados espontánea e individualmente por cada fibra muscular. La actividad espontánea irritativa consiste en fasciculación o descargas repetitivas de potenciales de acción, que se generan por excitación de la propia motoneurona o de las terminaciones axonales. La reducción del número de potenciales de unidad motora se traduce en una menor densidad del patrón de interferencia. A menudo se observa una modificación de la morfología de los potenciales de acción, incrementándose el número de fases, la duración y la amplitud.

En los músculos de pacientes con enfermedades miopáticas puede observarse también actividad espontánea en forma de fibrilación y ondas lentas, sobre todo en las miopatías inflamatorias. Sin embargo, el cambio más característico de la afección miopática se produce durante la contracción muscular. La pérdida funcional de fibras musculares de la unidad motora da lugar a una deformación del potencial de acción unitario y un reclutamiento precoz de un número de unidades motoras mayor que el requerido en un músculo normal para producir una determinada fuerza. Ello dará lugar a un patrón de interferencia denso, con una fuerza relativamente escasa (fig. 163-3 C).

El análisis de los componentes individuales de los potenciales de unidad motora puede efectuarse mediante electrodos especiales, denominados *electrodos de fibra única,* con los que se puede medir el *jitter,* definido como la variabilidad de latencia en pulsaciones sucesivas entre los potenciales de fibra muscular que componen una misma unidad motora en el área de registro. El estudio del *jitter* se utiliza para el diagnóstico de procesos en los que existe una disminución de la seguridad en la transmisión neuromuscular, como en la miastenia. La actividad EMG puede registrarse también con electrodos de superficie, lo cual resulta adecuado para el análisis de la actividad muscular global ligada a los movimientos involuntarios tales como el temblor, la distonía o las mioclonías.

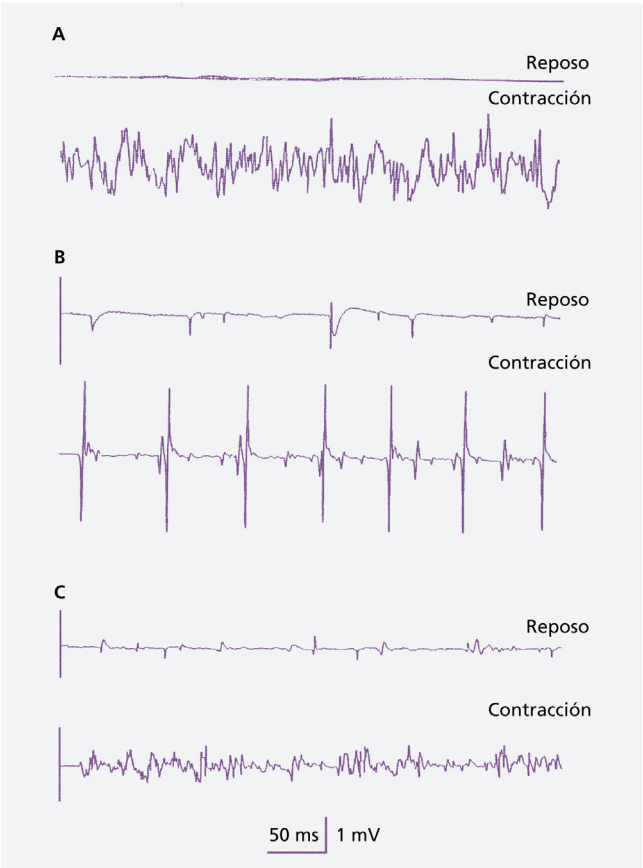


Figura 163-3 EMG en un músculo normal **(A),** en un músculo con denervación por lesión neurógena **(B)** y en un músculo con afección miógena **(C).** En cada caso, el trazo superior muestra el registro en reposo y el trazo inferior durante la contracción voluntaria. En reposo se observa silencio eléctrico en el músculo normal y actividad espontánea en el músculo con denervación neurógena (elementos de fibrilación y ondas lentas) y en el músculo con afección miógena (fibrilación). Durante la actividad voluntaria se observa patrón de interferencia en el músculo normal, un patrón deficitario en el músculo denervado y un patrón de interferencia denso y de baja amplitud en el músculo miopático.

Neurografía motora y sensitiva

La estimulación eléctrica de un nervio motor induce potenciales de acción que recorren todo su axón y activan las fibras musculares por él inervadas. Los potenciales de acción musculares pueden registrarse fácilmente por medio de electrodos de superficie o de aguja y su denominación habitual es *potencial de acción motor compuesto* u *onda M.* Es aconsejable que la onda M sea originada por estímulos de intensidad supramaximal, es decir, que sean capaces de despolarizar la práctica totalidad de los axones del nervio motor. Si se aplican dos estímulos en puntos distintos del mismo nervio y se registra la onda M en el mismo músculo se puede calcular la velocidad de conducción motora entre los dos puntos de estimulación dividiendo la distancia entre ellos por la latencia (tiempo) diferencial entre las respuestas obtenidas.

En la neurografía sensitiva, el estímulo se aplica sobre nervios sensitivos, mientras que en la neurografía mixta se estimula un nervio mixto y se registra la respuesta en otro punto del mismo nervio. El potencial de acción que se registra sobre el trayecto de un nervio en la neurografía sensitiva y mixta es de amplitud mucho menor que el que se registra en el músculo. Por ello se emplea la técnica de promediado continuo de la señal, de modo similar a lo que se efectúa en el registro de los potenciales evocados. La velocidad de conducción normal, calculada por neurografía motora, sensitiva o mixta en un nervio periférico humano, es de alrededor de 50 m/s. Una reducción significativa de la velocidad de conducción nerviosa sugiere una alteración de tipo desmielinizante, mientras que una reducción significativa de la amplitud de los potenciales de acción sugiere una alteración de tipo axonopático.

La estimulación repetitiva de los nervios periféricos a baja y alta frecuencia es una prueba que se realiza con el objeto de evaluar el estado funcional de la unión neuromuscular en pacientes con sospecha clínica de miastenia o de síndrome miasteniforme de Eaton-Lambert. Cuando se estimula un nervio a intensidad supramaximal y a una frecuencia constante de 2-3 Hz, la onda M debe mantener su amplitud sin modificaciones en una persona sana. En cambio, en una persona con miastenia la amplitud decrece a partir del tercer o cuarto estímulo, lo que refleja un defecto en la generación de potenciales de acción postsinápticos. Si en una persona sana se estimula un nervio motor a frecuencia de 20 a 50 Hz, la onda M muestra un aumento moderado de la amplitud como consecuencia de una mayor sincronización de la despolarización de las fibras musculares. Esta facilitación es significativamente mayor en personas afectadas de un síndrome miasteniforme, en el que la llegada de impulsos nerviosos sucesivos permite la liberación presináptica de una cantidad de acetilcolina cada vez mayor, de modo similar a como sucede con el ejercicio.

Estudio de reflejos de las extremidades y respuestas tardías

La despolarización de un axón por medio de un estímulo eléctrico da lugar a un potencial de acción propagado en las dos direcciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 163-1 Hallazgos de las pruebas de electromiografía en pacientes con enfermedades neuropáticas y miopáticas

TÉCNICA	MEDICIÓN	NEUROPATÍA		MIOPATÍA
		AXONOPÁTICA	DESMIELINIZANTE	
Electromiografía	Reposo	Fibrilación/fasciculación	Silencio	Silencio/fibrilación
	Potenciales de unidad motora	Anormales	Normales/anormales	Anormales
	Patrón de interferencia	Reducido	Reducido	Normal (precoz)
Neurografía	Velocidad de conducción	Normal	Reducida	Normal
	Amplitud potenciales de acción	Reducida	Normal/reducida	Normal/reducida
Reflejos	Latencia ondas reflejas	Normal	Retrasada	Normal

del axón (ortodrómica y antidrómica). Los impulsos conducidos en dirección proximal en fibras motoras y sensitivas pueden producir la activación de las propias motoneuronas, ya sea por vía transináptica, tras la llegada de impulsos excitatorios al cuerpo de la motoneurona a través de los axones sensitivos (onda H), o por vía antidrómica, tras la invasión del cuerpo de la motoneurona por impulsos propagados en los axones motores (onda F). La importancia clínica del estudio de las respuestas H y F viene dada por la posibilidad de examinar la conducción en segmentos proximales de los nervios, incluyendo las raíces y los plexos. En la tabla 163-1 se resumen las alteraciones que se detectan más comúnmente con la electromiografía de inserción, la neurografía y el estudio de reflejos y respuestas tardías.

Reflejos de tronco cerebral

La mayor parte de la información funcional acerca de los nervios craneales se consigue mediante el estudio de respuestas reflejas. El reflejo del parpadeo consiste en el cierre palpebral y se registra habitualmente por medio de electrodos de superficie colocados sobre el músculo orbicular de los párpados. Si se aplica un estímulo eléctrico en el nervio supraorbitario de un lado se obtiene respuesta en los dos lados. La del lado ipsolateral al estímulo está configurada por dos componentes: R1 y R2, mientras que la del lado contralateral al estímulo contiene únicamente la respuesta R2. A través de la obtención de respuestas consensuales, el reflejo del parpadeo permite detectar lesiones en la vía eferente (facial) o aferente (trigeminal).

Estudio del sistema nervioso autónomo

Las dos pruebas más utilizadas en la evaluación neurofisiológica de las funciones del sistema nervioso autónomo son la respuesta sudomotora simpática cutánea, que detecta la actividad sudoral refleja de glándulas ecrinas en la palma de la mano o en la planta del pie, y la variación del intervalo R-R de la frecuencia cardíaca, que indica el estado funcional de fibras del sistema nervioso autónomo cardiorregulador. En el estudio se incluyen maniobras de respiración profunda, maniobra de Valsalva o el paso de decúbito a bipedestación.

Estudio de la vía motora central

La corteza cerebral puede activarse mediante la estimulación transcraneal magnética. Esta técnica se basa en la descarga masiva de la energía eléctrica de un banco de condensadores de alto voltaje, a través de una bobina de hilo de cobre cubierta de material aislante. El paso de la corriente eléctrica por dicha bobina genera un campo magnético perpendicular a ella que da lugar a un nuevo campo eléctrico a distancia. Cuando la bobina se aplica sobre la corteza motora se consigue una respuesta muscular en varios músculos del organismo. También se puede generar una respuesta en los mismos músculos por la activación magnética de las raíces. La diferencia de latencia de la respuesta generada por activación cortical y medular se conoce como *tiempo de conducción eferente central,* que en individuos sanos en reposo no supera los 9,5 ms en la musculatura de la mano o los 18 ms en la musculatura de la pierna (fig. 163-4).

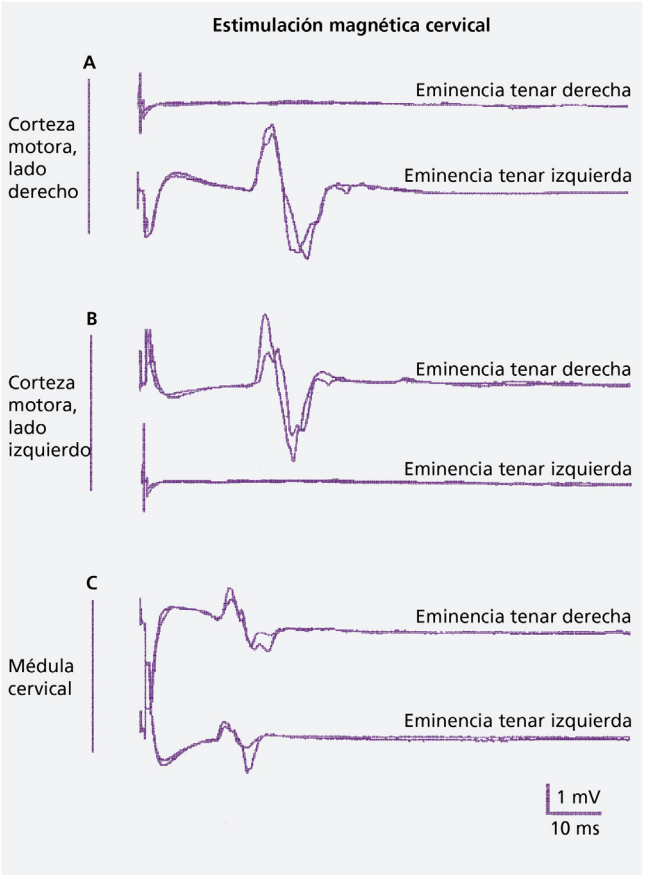


Figura 163-4 Potenciales evocados motores obtenidos en la eminencia tenar por estimulación cortical del hemisferio contralateral (**A** y **B**) y por estimulación cervical medial **(C).** El tiempo de conducción eferente central se calcula sustrayendo la latencia de la respuesta a la estimulación cervical de la de la respuesta a la estimulación cortical. En cada trazo se han reflejado dos respuestas, para mostrar la consistencia de los datos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Brown WF, Bolton CF, Aminoff MJ. Neuromuscular function and disease. Basic, Clinical and Electrodiagnostic Aspects. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002.

Kimura J. Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle. Principles and Practice. Oxford: Oxford University Press; 2001.

Kimura J. Peripheral nerve diseases. En: Daube JR, Mauguière F, eds. Handbook of Clinical Neurophysiology. Amsterdam: Elsevier; 2006. p. 237-62.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

NEUROIMAGEN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

À. Rovira Cañellas

ESTUDIO RADIOLÓGICO CONVENCIONAL

La radiología convencional de cráneo y la de la columna vertebral siguen teniendo utilidad para la identificación de lesiones óseas de origen tumoral, traumático o congénito, tales como a) luxaciones, fracturas y fisuras (fig. 163-5); b) tumores óseos (mieloma múltiple, tumores óseos primarios), y c) malformaciones congénitas (malformaciones charnela occipitocervical, anomalías de segmentación de raquis, escoliosis). Estos estudios son, sin embargo, obsoletos en el diagnóstico de lesiones que afectan al SNC, debido a la disponibilidad de técnicas tomográficas de alta sensibilidad para detectar estas lesiones, como son la TC, la RM, la PET y la SPECT.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

Actualmente, la TC es una técnica ampliamente disponible y de primera elección en diferentes procesos neurológicos, especialmente los de instauración aguda (ictus isquémicos y hemorrágicos, lesiones traumáticas craneales, hipertensión intracraneal). En ocasiones, los estudios de TC se obtienen tras la administración de medios de contraste intravenoso (compuestos que contienen yodo), que aumenta los coeficientes de atenuación de aquellas lesiones que tienen un incremento en la permeabilidad o una ausencia de la barrera hematoencefálica (en condiciones normales estos contrastes no atraviesan la barrera), lo que permite incrementar la sensibilidad y especificidad de esta técnica diagnóstica para detectar y caracterizar las lesiones del SNC. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que estos contrastes yodados pueden provocar reacciones alérgicas y que se eliminan por vía renal, por lo que su utilización debe realizarse con precaución en pacientes con antecedentes alérgicos o con insuficiencia renal (riesgo de desarrollar una nefropatía). Actualmente, las principales indicaciones de la TC en el campo de la neurorradiología son:

- *Traumatismos craneoencefálicos.* La TC tiene una gran sensibilidad en la detección de lesiones traumáticas primarias (hematomas epidurales, subdurales o intraparenquimatosos, hemorragias subaracnoideas, contusiones hemorrágicas o edematosas, fracturas) y secundarias (infartos, hidrocefalia). Si bien otras técnicas como la RM tienen una mayor sensibilidad en la detección de determinados tipos de lesiones traumáticas primarias como la lesión axonal difusa, la TC detecta con suficiente sensibilidad aquellas lesiones que requieren tratamiento quirúrgico urgente (fig. 163-6), lo que, junto a las ventajas que le son propias (disponibilidad, rapidez), hace que esta técnica de imagen deba considerarse de primera elección en el estudio del traumatismo craneoencefálico.
- *Ictus cerebrovascular.* Por su amplia disponibilidad, rapidez de ejecución y probada eficacia, la TC cerebral simple sigue siendo el examen neurorradiológico de primera elección en todo paciente que presenta un déficit neurológico de instauración aguda y probable origen vascular, como son los ictus isquémicos y los hemorrágicos. La TC permite diferenciar con gran precisión entre estos dos tipos de ictus, y descartar la presencia de lesiones intracraneales de origen no vascular causales del cuadro de ictus, como tumores o hematomas subdurales. Además, la TC se utiliza para la selección de pacientes con ictus isquémico agudo que pueden beneficiarse de terapias recanalizadoras de las arterias ocluidas, bien mediante fármacos con acción trombolítica, o a través de la extracción mecánica del material trombótico (trombectomía mecánica), según la extensión de las lesiones isquémicas (fig. 163-7).
- *Hipertensión intracraneal.* Ante la sospecha clínica, la TC debe realizarse de forma inmediata, ya que en estas situaciones la TC es altamente sensible en la detección de diferentes lesiones (procesos expansivos, hidrocefalia) causantes del cuadro clínico.
- *Alteración neurológica en paciente con neoplasia conocida (déficit focal, crisis comicial).* En estos pacientes, la TC permite descartar la presencia de enfermedad metastásica con adecuada sensibilidad. La RM debe considerarse, sin embargo, como técnica de primera elección en el despistaje de enfermedad metastásica intracraneal en pacientes asintomáticos.
- *Demencias.* El examen neurorradiológico de primera elección en un paciente con un deterioro cognitivo o con un síndrome demencial es la RM, pero la TC puede considerarse una adecuada alternativa cuando la RM no está disponible, o si está contraindicada, pues permite identificar causas potencialmente tratables (tumores, hidrocefalia crónica), además de mostrar hallazgos que orientan el diagnóstico de diferentes enfermedades neurodegenerativas, tal como la enfermedad de Alzheimer.

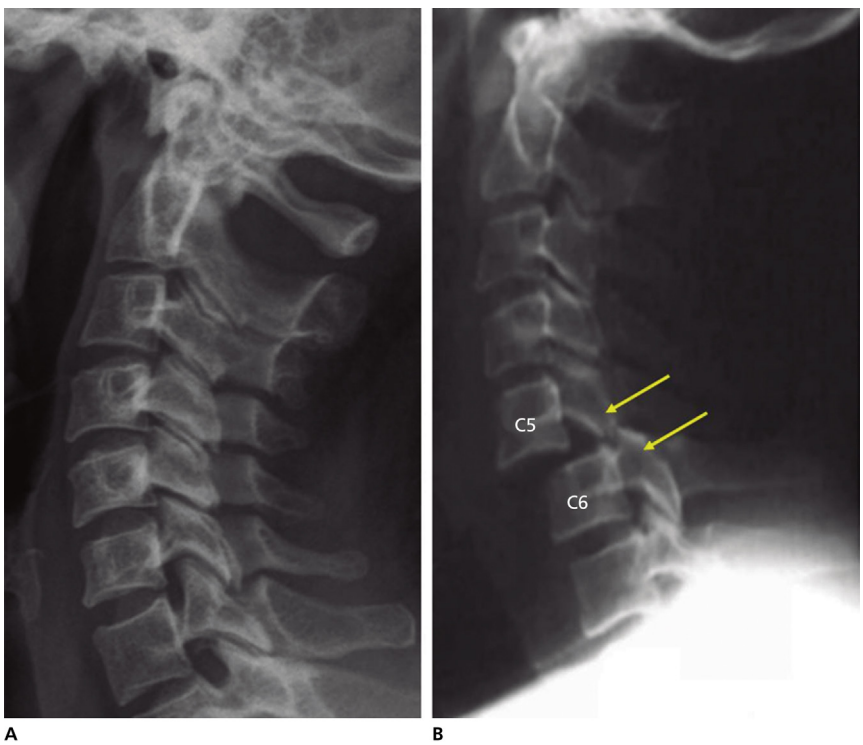


Figura 163-5 Radiografía convencional de la columna cervical (proyección lateral). En un sujeto normal **(A)**, este estudio muestra una correcta morfología y alineación de las estructuras vertebrales, mientras que un sujeto con un traumatismo cervical **(B)** muestra una luxación en C5-C6 que afecta a los cuerpos vertebrales y a las facetas articulares *(flechas)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

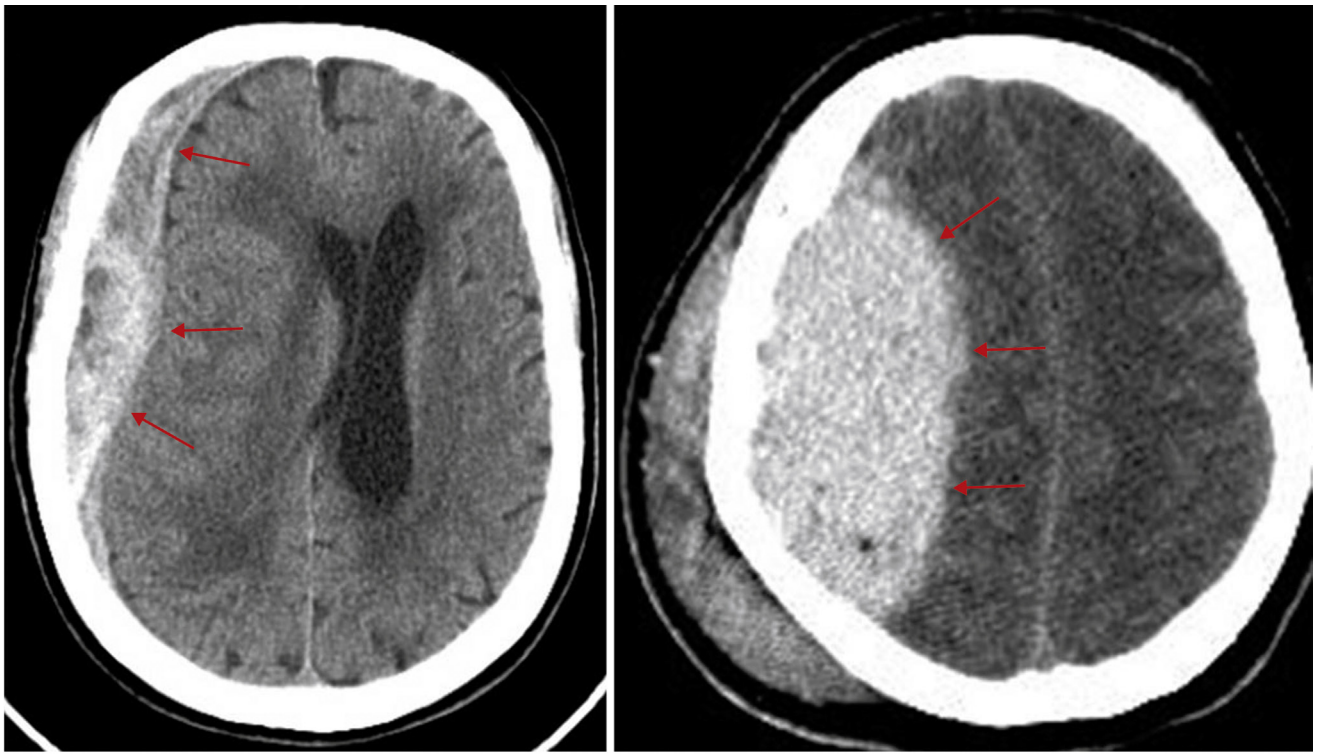


Figura 163-6 Estudio de TC simple en dos pacientes que han sufrido un traumatismo craneoencefálico grave. Este estudio muestra la existencia de lesiones traumáticas primarias que requieren tratamiento quirúrgico urgente, como son un hematoma subdural **(A)** y un hematoma epidural **(B)** *(flechas)*.

- *Alteración neurológica en paciente con riesgo de presentar un proceso infeccioso intracraneal (fiebre, inmunodepresión, infección de senos paranasales o de oído medio).* En estos pacientes, la TC permite identificar de forma rápida abscesos cerebrales y empiemas subdurales, y sugerir la existencia de encefalitis.

Tomografía computarizada avanzada

Las técnicas de TC avanzada incluyen la angiografía por TC (angio-TC) y la perfusión por TC (pTC). Ambas se han introducido en la práctica clínica coincidiendo con la progresiva implantación de equipos de TC multidetector (TCMD), que permiten obtener estudios cerebrales completos en pocos segundos.

Angiografía por tomografía computarizada

La angio-TC es una técnica que puede complementar a la TC sin contraste en el estudio de las enfermedades cerebrovasculares, y que se obtiene en pocos segundos utilizando equipos de TCMD. Estos estudios se obtienen inmediatamente después de la administración intravenosa de contraste yodado, mediante la adquisición rápida de secciones tomográficas finas en el plano transversal que abarcan completamente el árbol vascular intracraneal y cervical. A partir de estas imágenes transversales se obtienen imágenes tridimensionales selectivas del árbol vascular. La angio-TC es muy sensible en la detección de aneurismas mayores de 3 mm, la caracterización de estenosis de los troncos supraaórticos (fig. 163-8), y la detección de oclusiones de las arterias intracraneales (v. fig. 163-7), y de trombosis de senos y venas intracraneales.

Perfusión por tomografía computarizada

Los estudios de pTC se obtienen a partir de la realización de cortes rápidos seriados sobre el parénquima cerebral, en una misma posición anatómica, adquiridos de forma inmediatamente posterior a la administración de un bolo de contraste intravenoso. Esta técnica ofrece información temporal del paso de contraste a través de la red capilar del tejido cerebral y, por tanto, permite calcular mapas hemodinámicos cuantitativos en los que participa el factor tiempo, como son los derivados del flujo sanguíneo cerebral y del tiempo de tránsito del contraste a través de la red capilar cerebral. Los estudios de pTC son altamente sensibles en la detección precoz de la isquemia cerebral aguda, y son capaces de estimar de modo aproximado la extensión de tejido en penumbra isquémica y, por tanto, de detectar tejido cerebral potencialmente recuperable tras restauración del flujo arterial. Por ello, la pTC se utiliza de forma complementaria a la TC simple en la selección de pacientes que han presentado un ictus isquémico agudo candidatos a terapia recanalizadora arterial.

RESONANCIA MAGNÉTICA

La RM es un fenómeno fisicoquímico basado en las propiedades magnéticas de ciertos núcleos del sistema periódico. La etapa «clínica» de la RM se inició de forma algo tímida al inicio de los años ochenta, y ya de manera definitiva al final de esta década. Fue a principios de los años noventa cuando se produjo una auténtica explosión en la utilización de la RM, no como una técnica diagnóstica simplemente complementaria a otras más establecidas (radiología convencional, TC, angiografía por sustracción digital [angio-SD]), sino como una técnica de primera elección en numerosos procesos patológicos, especialmente en el campo de las neurociencias.

Concepto de «señal»

La RM es un fenómeno físico por el cual ciertos núcleos atómicos con un número impar de protones y/o un número impar de neutrones tienen la propiedad de absorber selectivamente energía de radiofrecuencia al ser colocados bajo un potente campo magnético. Cuando los núcleos han absorbido la energía de radiofrecuencia (resonancia) emitida por una antena o bobina emisora de radiofrecuencia, devuelven el exceso energético mediante una liberación de ondas de radiofrecuencia (relajación). Esta liberación energética induce una señal eléctrica en una antena o bobina receptora de radiofrecuencia con la que se puede obtener una imagen bidimensional en escala de grises, o hacer un análisis espectrométrico (espectroscopia por RM). En los estudios clínicos de RM, el único núcleo utilizado es el de hidrógeno, por su abundancia en los tejidos orgánicos.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

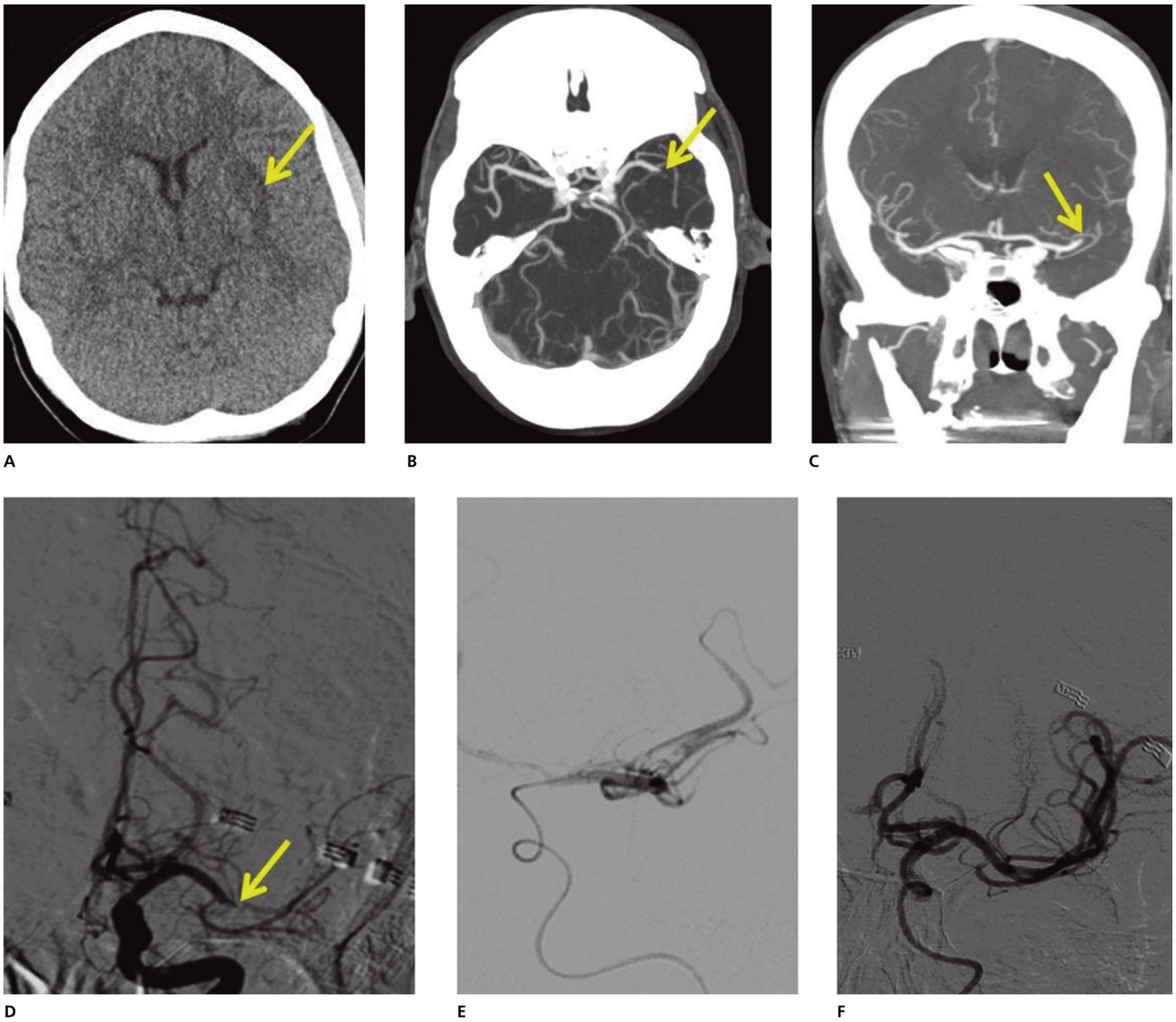


Figura 163-7 Estudio de TC simple **(A)** y de angio-TC (**B** y **C**) en un paciente con un ictus isquémico en territorio silviano izquierdo de 4 h de evolución. La TC muestra una leve hipodensidad del núcleo lenticular izquierdo (*flecha* en **A**) que refleja tejido isquémico. El estudio de angio-TC en las proyecciones transversal **(B)** y coronal **(C)** muestra una oclusión de la arteria cerebral media izquierda *(flechas).* El estudio angiográfico intraarterial confirma la oclusión arterial (*flecha* en **D**), que fue tratada mediante extracción mecánica intraarterial del trombo **(E),** con lo que se consiguió una recanalización completa de la arteria **(F).**

La intensidad de señal obtenida depende de ciertas características del tejido, como la densidad de núcleos de hidrógeno o densidad protónica (DP), y sus tiempos de relajación en los ejes longitudinal (T1) y transversal (T2). La ponderación que se quiera obtener de una imagen de RM en alguno de estos tres parámetros básicos (DP, T1 o T2) se consigue a través de las «secuencias de pulsos» utilizadas, que corresponden al conjunto de parámetros técnicos que especifican el modo de estimulación de los núcleos y de lectura de la señal de resonancia. El análisis combinado de imágenes ponderadas en DP, T1 y T2 es lo que confiere a la RM su elevada capacidad de caracterización tisular y, por tanto, una elevada sensibilidad y especificidad en la detección y caracterización de diferentes lesiones del SNC.

Técnicas convencionales e indicaciones generales

Se incluyen dentro de las técnicas convencionales de RM aquellas que, a partir de diferentes secuencias de pulsos, obtienen imágenes ponderadas en DP, T1 y T2. La capacidad multiplanar y su elevada capacidad de caracterización tisular son las principales ventajas de la RM frente a otras técnicas neurorradiológicas como la TC. En la actualidad, la RM es la técnica neurorradiológica de primera elección en el diagnóstico de múltiples procesos que afectan al SNC, con excepción de ictus en fase aguda, traumatismo craneoencefálico y raquimedular en fase aguda, cuadros de hipertensión intracraneal y de procesos neurológicos agudos o subagudos en pacientes con neoplasia conocida o con riesgo de presentar un proceso infeccioso intracraneal. Con frecuencia, la RM se utiliza en estas situaciones como técnica de segunda elección para caracterizar mejor las lesiones detectadas en la TC o cuando los resultados no son concluyentes. En el resto de situaciones (detección y caracterización de enfermedades congénitas, y procesos inflamatorio-desmielinizantes, metabólicos, neurodegenerativos) (fig. 163-9), la RM es el examen a considerar de primera elección, siempre teniendo en cuenta factores tales como disponibilidad, coste, factibilidad y contraindicaciones al uso de esta técnica.

Medios de contraste

La necesidad de utilizar medios exógenos de contraste para mejorar la utilidad diagnóstica de la RM se hizo patente desde el inicio de la aplicación clínica de esta técnica. Entre ellos, los compuestos que contienen gadolinio son los que se utilizan de forma prácticamente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

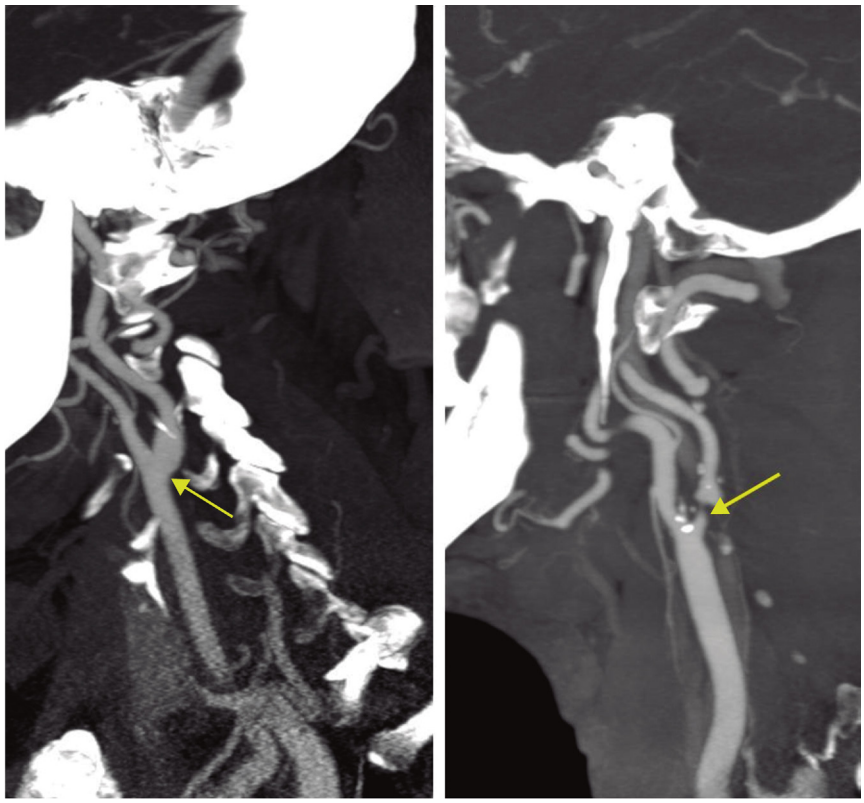


Figura 163-8 Angio-TC de troncos *(flechas)* supraaórticos. En **A,** se muestra una bifurcación de la arteria carótida normal, mientras que en **B** se aprecia una estenosis grave que afecta al origen de la arteria carótida interna *(flecha)* y se acompaña de calcificaciones de la pared arterial.

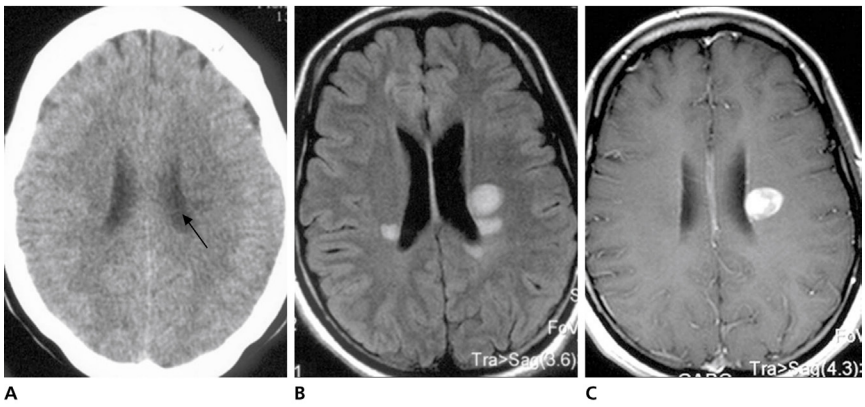


Figura 163-9 TC y RM craneal obtenidas en un paciente con esclerosis múltiple. El estudio de TC **(A)** muestra un foco levemente hipodenso en la sustancia blanca periventricular izquierda *(flecha).* La RM en secuencias ponderadas en T2 **(B)** muestra claramente múltiples lesiones hiperintensas correspondientes a placas desmielinizantes. Obsérvese la hiperseñal de una de estas placas en la imagen ponderada en T1 obtenida tras la administración de gadolinio **(C),** hallazgo que indica un incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y la existencia de actividad inflamatoria.

exclusiva en los estudios clínicos gracias a sus propiedades paramagnéticas que facilitan el intercambio de energía de los núcleos de hidrógeno. En la práctica clínica, el gadolinio se emplea habitualmente en combinación con las secuencias ponderadas en T1, ya que el efecto de acortar este tiempo de relajación produce un incremento de señal de determinados tejidos en los que la barrera hematoencefálica está alterada o ausente, de forma similar a como hacen los contrastes yodados en la TC (v. fig. 163-9).

Tras su administración intravenosa, el gadolinio se distribuye con rapidez en el espacio intravascular y se elimina mayoritariamente por vía renal. La administración de gadolinio provoca ocasionalmente en los pacientes cefalea y náuseas. Más raramente produce reacciones urticariformes, y son excepcionales las reacciones anafilácticas. No existe reacción alérgica cruzada con los contrastes yodados, por lo que el antecedente en un paciente de una reacción alérgica frente a estos contrastes no eleva el riesgo de presentarla frente a la administración de gadolinio.

Como el gadolinio es una sustancia muy tóxica, debe administrarse quelado a macromoléculas (DTPA, BOPTA, DOTA, DO3A y otras) que impiden su depósito en los tejidos y favorecen su rápida eliminación. Aunque se tenía el concepto de que estos quelatos de gadolinio eran muy estables, se ha descrito una relación entre su administración en pacientes con insuficiencia renal grave y el desarrollo de *fibrosis sistémica nefrogénica* (FSN). La FSN se desarrolla con especial frecuencia tras la administración de quelatos de gadolinio poco estables (no iónicos y de estructura química lineal), mientras que es muy infrecuente con los de mayor estabilidad (estructura macrocíclica), por lo que los primeros están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal grave. Se produce por el depósito de gadolinio en los tejidos. Se caracteriza por una reacción progresiva, principalmente en la piel, con formación excesiva de tejido conectivo que provoca un edema inicial y fibrosis subsiguiente. Como consecuencia, se produce hinchazón, engrosamiento, rugosidad y aspereza que progresa a contracturas incapacitantes y disminución de la movilidad articular. También se asocia dolor en caderas y costillas, y debilidad muscular. La FSN se desarrolla en un período de días a meses tras la administración del contraste, pero en el 5% de los casos aparece de forma rápida, progresiva y fulminante, y puede llegar a ser letal.

Técnicas avanzadas de resonancia magnética

Entre las numerosas innovaciones tecnológicas desarrolladas en los últimos años, cabe destacar la obtención de imágenes sensibles a

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

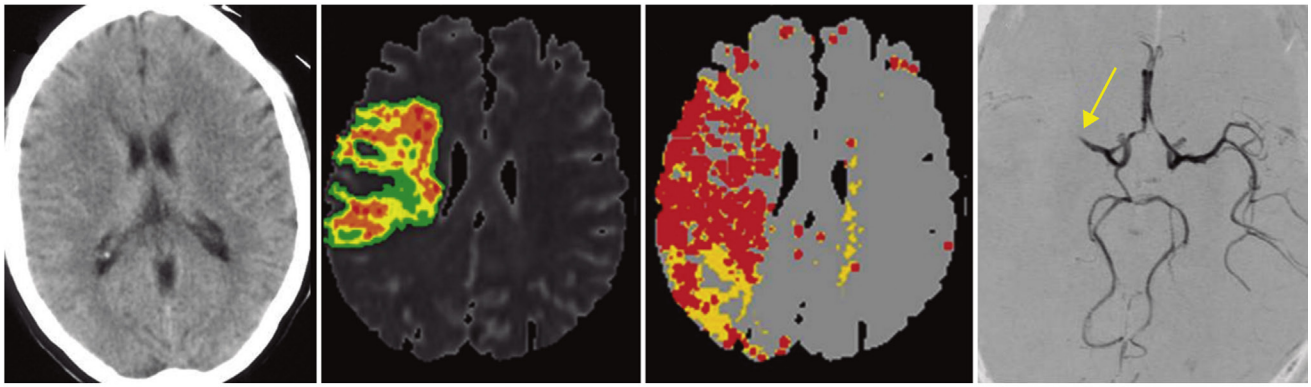


Figura 163-10 Estudio en un paciente con un ictus isquémico en territorio silviano derecho de 4 h de evolución. **A.** TC simple que no evidencia signos de infarto. **B.** RM con secuencia de difusión (dRM) que muestra un infarto que afecta parcialmente al territorio silviano derecho. **C.** RM con secuencia de perfusión (pRM) en la que se aprecia un extenso defecto hemodinámico en todo el territorio silviano. Habitualmente, el área lesional detectada con la dRM es menor que el área lesional detectada con las secuencias de perfusión, lo que indica la presencia de áreas de penumbra isquémica y un potencial beneficio del paciente al tratamiento recanalizador. **D.** Angio-RM que muestra una oclusión proximal de la arteria cerebral media *(flecha)*.

movimientos microscópicos del agua tisular (difusión), de estudios hemodinámicos (perfusión), de estudios que detectan y cuantifican diferentes metabolitos tisulares *in vivo* (espectroscopia) y de mapas de activación cerebral (RM funcional [RMf]).

Difusión por resonancia magnética

Los estudios de difusión por RM (dRM) son sensibles al movimiento aleatorio de las moléculas de agua en el tejido cerebral. Cuando en determinadas circunstancias se produce un desplazamiento de moléculas de agua desde el compartimiento extracelular al intracelular, la difusión tisular de agua se ve restringida por efecto de las barreras que forman las membranas celulares y los orgánulos citoplasmáticos, y también por la reducción de volumen del espacio extracelular. La dRM es, por tanto, capaz de detectar la existencia de edema citotóxico al producir este una restricción del movimiento de las moléculas de agua en el tejido, que produce un aumento de la señal de RM. En la práctica clínica, la dRM ha supuesto una revolución en el diagnóstico temprano de la isquemia cerebral, gracias a su sensibilidad para detectar el edema citotóxico (fig. 163-10), pero también ha contribuido al estudio de diferentes procesos que producen un aumento del agua intracelular (encefalitis, mielinólisis central pontina, algunas placas agudas de esclerosis múltiple) o un incremento en la viscosidad tisular (abscesos) o densidad celular (linfomas).

La dRM también se está utilizando como marcador específico de la organización de las fibras mielínicas, y a partir de la obtención de mapas axonales (tractografías) es posible realizar una aproximación a la organización de las conexiones corticales y de sus proyecciones en la sustancia blanca. Esta aplicación, que se está utilizando en el estudio prequirúrgico de lesiones cerebrales con el objeto de identificar tractos de sustancia blanca que no deben ser lesionados (fig. 163-11), también ofrece grandes posibilidades para la investigación funcional del cerebro sobre la base de su conectividad y para el estudio del desarrollo cerebral normal y patológico.

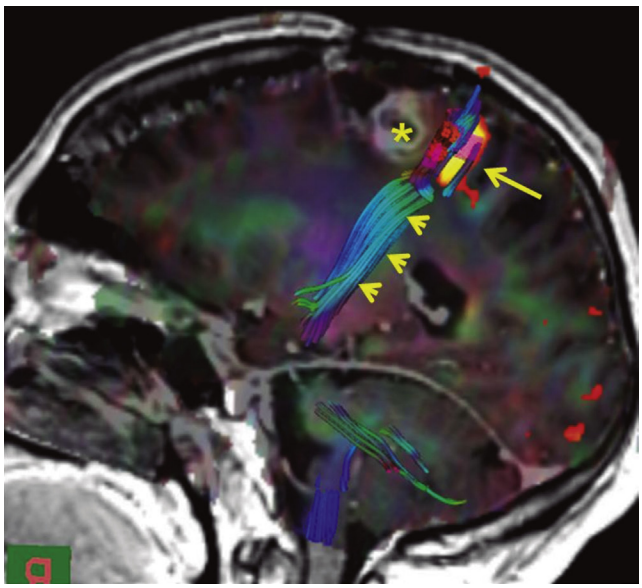


Figura 163-11 Estudio combinado de RM funcional y tractografía en la valoración prequirúrgica de una recidiva de un glioma frontal izquierdo. Imagen sagital ponderada en T1 tras la administración de contraste, que identifica la recidiva tumoral *(asterisco),* sobre la que se ha superpuesto el área cerebral que se activa durante el movimiento activo de la mano derecha *(flecha)* y el tracto corticoespinal que se origina a partir de ella *(puntas de flecha).* Esta información ayuda a realizar una resección quirúrgica de la lesión evitando lesionar estas áreas cerebrales y, por tanto, minimizando el riesgo de déficits motores tras la cirugía.

Perfusión por resonancia magnética

Los estudios de perfusión por RM (pRM) también se obtienen con técnicas ultrarrápidas, tras la administración intravenosa de gadolinio. Los estudios miden el primer paso de este contraste por la red capilar cerebral para proporcionar diferentes parámetros (tiempo de tránsito, volumen sanguíneo, flujo sanguíneo) que permiten obtener información sobre el estado hemodinámico del tejido. La aplicación de esta técnica se ha centrado en el estudio de la isquemia cerebral aguda, donde en combinación con los estudios de dRM (que identifica la existencia de lesión isquémica irreversible) es capaz de detectar zonas de penumbra isquémica potencialmente reversibles con tratamientos de reperfusión. El uso combinado de dRM y pRM proporciona información que permite seleccionar a los pacientes con ictus agudo candidatos a tratamiento fibrinolítico (v. fig. 163-10). La pRM también se utiliza para valorar el estado hemodinámico en la enfermedad cerebrovascular crónica o en procesos inflamatorios difusos, así como en la valoración del grado de angiogénesis de las lesiones tumorales y, por tanto, de su grado de malignidad (fig. 163-12). Esta última aplicación se está utilizando en la actualidad no sólo en la caracterización de los tumores intracraneales, sino también en su seguimiento para la detección de restos o recidiva, y para diferenciar recurrencias tumorales de lesiones inducidas por la quimio- o la radioterapia que reciben estos pacientes (seudoprogresión, radionecrosis).

En los últimos años se ha introducido una nueva técnica de RM para el estudio de la perfusión cerebral, llamada *arterial spin labeling* (ASL), que permite obtener mapas de flujo sanguíneo cerebral a partir del marcaje con un pulso de radiofrecuencia de las moléculas de agua de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

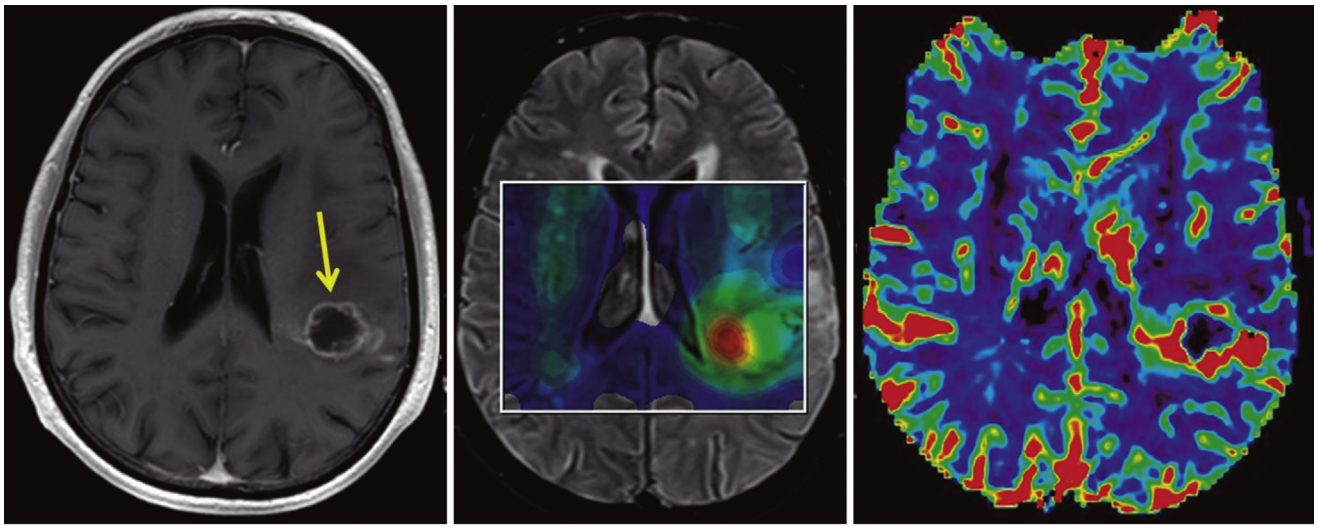


Figura 163-12 RM cerebral obtenida en un paciente con un tumor parietal izquierdo *(flecha).* Imagen ponderada en T1 con contraste **(A),** mapa de colina obtenido mediante espectroscopia **(B)** y mapa de volumen sanguíneo cerebral obtenido con un estudio de perfusión con contraste **(C).** El incremento de colina (en *rojo* en **B**), que indica una elevada proliferación celular, y el aumento del volumen sanguíneo cerebral (en *rojo* en **C**), que indica elevada angiogénesis en el seno de la lesión, sugieren el diagnóstico de un proceso tumoral de alto grado de malignidad (glioblastoma).

la sangre arterial. Esta técnica no precisa el uso de gadolinio, por lo que es una alternativa a las técnicas de pRM con contraste, cuando su administración esté contraindicada.

Espectroscopia por resonancia magnética

La espectroscopia por RM de protón (^{1}H-ERM) es una técnica que permite determinar *in vivo* la concentración de diferentes metabolitos en regiones determinadas de un tejido. Esta capacidad se basa en el hecho de que la frecuencia de resonancia de un núcleo varía en función de su entorno químico y, por tanto, permite identificar la molécula en que está incorporado. Al mismo tiempo, la amplitud de la señal obtenida proporciona información sobre la concentración en que se encuentra.

La mayor limitación de esta técnica es su baja sensibilidad, ya que sólo metabolitos que estén en una concentración superior a 1 mM se pueden detectar con facilidad. Así, la mayoría de los neurotransmisores, compuestos del metabolismo intermediario y pequeños péptidos, son indetectables porque están en una concentración por debajo del límite de detección de la técnica. Además, la ^{1}H-ERM sólo detecta señal de los núcleos que tienen libertad de movimientos. En consecuencia, núcleos de moléculas grandes como proteínas, ácidos nucleicos o integradas en macroestructuras como la mielina o membranas, aunque pueden encontrarse en concentraciones elevadas, son difíciles de detectar. En el tejido cerebral normal, la ^{1}H-ERM muestra resonancias atribuidas principalmente al *N*-acetilaspartato (NAA), creatina y fosfocreatina (Cr), compuestos que contienen colina (Cho), como son la glicerofosfocolina y la fosfocolina, el mioinositol (mIns) y la glutamina/glutamato (Glx).

Los cambios en la concentración de estos metabolitos, así como la aparición de otros que, en condiciones normales, no son identificables (lípidos, lactato, acetato, etc.), son un reflejo de los cambios patológicos que se producen en una zona determinada del parénquima cerebral. La ^{1}H-ERM permite caracterizar lesiones focales (tumores, abscesos) y detectar alteraciones metabólicas en áreas de tejido aparentemente normales en los estudios de RM convencional, tal como la disminución del NAA (lo que indica lesión o disfunción axonal) en pacientes con esclerosis múltiple o infectados por el HIV, o el aumento del complejo Glx asociado a una disminución del mIns (que refleja un incremento de glutamina en los astrocitos) en la encefalopatía hepática.

Sin embargo, es en el campo de los tumores donde los estudios de ^{1}H-ERM tienen una mayor relevancia clínica, tanto en el diagnóstico inicial como en el seguimiento, pues los valores de Cho se correlacionan con el grado de malignidad de los tumores astrocitarios (v. fig. 163-12) y se pueden utilizar para analizar la respuesta frente a un determinado tratamiento. Finalmente, los valores de Cho pueden utilizarse para diferenciar entre focos de recidiva (Cho aumentado) y de seudoprogresión o radionecrosis (Cho reducido), lo cual es un problema diagnóstico frecuente en la práctica clínica.

Resonancia magnética funcional

La RMf es una técnica de imagen cuyo contraste se fundamenta en los cambios que se producen en el lecho capilar en la concentración relativa de oxihemoglobina y desoxihemoglobina, inducidos por un incremento de la actividad cerebral. La RMf se define, por tanto, de forma más adecuada como RM BOLD (del inglés *blood oxygenation level dependent).* A diferencia de la pRM, que utiliza como medio de contraste un trazador exógeno (gadolinio), en la RM-BOLD se utiliza un trazador endógeno (desoxihemoglobina).

Cuando existe un incremento de la actividad cerebral se produce un incremento de la actividad sináptica local que provoca un aumento en el consumo de oxígeno y del flujo sanguíneo local. Como el aumento en el flujo sanguíneo es mayor que el del consumo de oxígeno, tiene lugar un efecto paradójico con aumento de la concentración relativa de oxihemoglobina con relación a la de desoxihemoglobina**.** Como consecuencia, se produce una reducción del efecto paramagnético sobre los protones vecinos, que experimentan una menor pérdida de magnetización transversal, detectable en secuencias ponderadas en T2, con el consiguiente aumento de la señal de resonancia en las áreas corticales activadas.

Esta técnica permite obtener mapas *in vivo* de las diferentes áreas activas cerebrales en relación con funciones motoras o sensitivas, y también identificar áreas cerebrales asociadas a procesos cognitivos o perceptivos específicos, tanto en el contexto de sujetos normales como en el de situaciones patológicas (plasticidad cerebral ante traumatismos craneoencefálicos, infartos cerebrales o enfermedades neurodegenerativas). El uso clínico más habitual es la identificación prequirúrgica de zonas funcionalmente críticas (motoras, sensitivas, lenguaje), en relación con lesiones tratables quirúrgicamente (tumores cerebrales, malformaciones cerebrales, lesiones epileptógenas del lóbulo temporal). La representación de la RMf sobre imágenes anatómicas es de especial utilidad para facilitar la práctica de una cirugía lo más funcional y menos lesiva posible (fig. 163-13; v. también 163-11).

El paradigma clásico utilizado se basa en realizar una tarea (motora, cognitiva) o someter al sujeto a un estímulo sensitivo, lo que provoca un aumento de la actividad neuronal en las áreas implicadas. En los

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

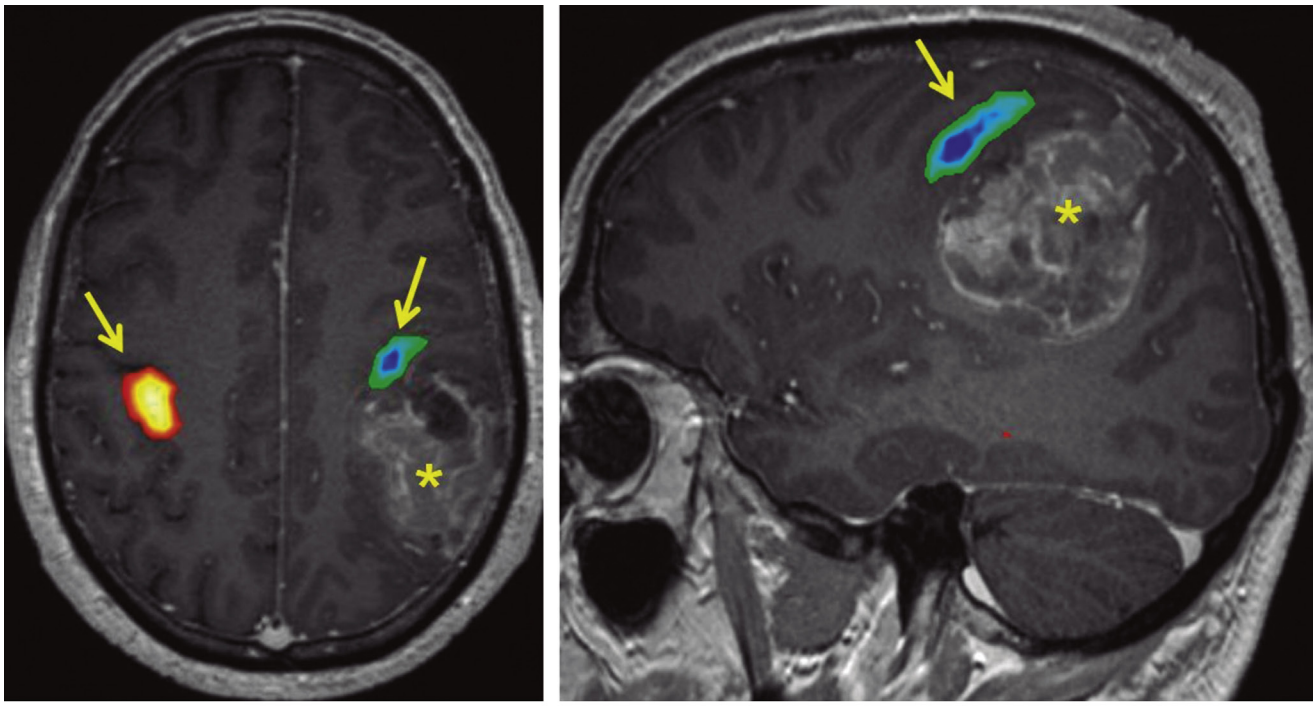


Figura 163-13 RM funcional en la valoración prequirúrgica de un glioma parietal izquierdo. **A.** Imágenes de RM ponderada en T1 tras la administración de contraste en los planos transversal **(A)** y sagital **(B)** que muestran la lesión tumoral *(asteriscos).* Superpuestas a estas imágenes se identifican las áreas cerebrales que se activan durante el movimiento activo de las manos *(flechas).* Obsérvese la íntima relación entre el tumor y el área motora dependiente de la activación de la mano derecha (desplazada en sentido anterior por efecto del tumor), lo que aumenta el riesgo de lesionar esta área durante el acto quirúrgico.

últimos años, se ha desarrollado una nueva técnica que se obtiene con el sujeto en estado de reposo, es decir, sin realizar ninguna tarea. Esto es lo que se denomina *resting-state* (RS) RMf. El RS RMf parte de la misma premisa del acoplamiento entre activación y cambio en la oxigenación de la sangre, pero realiza la medición cuando no se está efectuando ninguna tarea concreta. Con la información que se obtiene, se pueden caracterizar una serie de subredes que reflejan distintos sistemas funcionales implicados en diferentes tareas globales del SNC, como los sistemas ejecutivo, sensitivomotor, de la atención, visual, auditivo y del lenguaje, y el llamado *sistema por defecto,* o *default-mode network.* Su ventaja principal en relación con la RMf clásica es el hecho de que elimina la variabilidad relacionada con la ejecución de tareas o con la aplicación de estímulos sensitivos.

Angiografía por resonancia magnética

La angiografía por RM (angio-RM) permite el estudio angiográfico no invasivo de las arterias y venas intracraneales y cervicales. Los estudios intracraneales se adquieren habitualmente utilizando técnicas denominadas *en tiempo de vuelo,* que no requieren la administración de gadolinio. Mediante esta técnica se obtienen imágenes en las que se minimiza la señal proveniente del tejido estacionario y en las que se resalta la que se origina en el tejido en movimiento (sangre circulante). Con relación a la angio-TC, tiene las ventajas de no requerir la administración de contraste, de visualizar de forma selectiva las venas y arterias y de no distorsionarse por el efecto del calcio de las placas ateromatosas o de las estructuras óseas de la base del cráneo. La desventaja es que sobrevalora las estenosis y no valora correctamente zonas con flujos turbulentos o las arterias distales, ya que la señal obtenida es dependiente de la dinámica y la velocidad del flujo. Por otro lado, las imágenes obtenidas con la angio-RM requieren tiempos de adquisición relativamente largos (3-10 min) y están fuertemente ponderadas en T1, lo cual produce que determinadas lesiones con un T1 muy corto (especialmente hemorragias subagudas) produzcan artefactos en las imágenes angiográficas obtenidas. Por ello, la angio-TC se considera superior a la angio-RM en el despistaje de aneurismas o malformaciones vasculares en pacientes con hemorragia subaracnoidea o intraparenquimatosa.

La sensibilidad y especificidad de la angio-RM en la detección de oclusiones arteriales intracraneales es elevada, por lo que esta técnica puede utilizarse de forma complementaria a otras secuencias de RM en el estudio del ictus isquémico, con el objeto de identificar lesiones estenótico-oclusivas de las arterias intracraneales causales del cuadro de ictus (v. fig. 163-7). La sobrevaloración del grado de estenosis ha hecho que esta técnica está prácticamente en desuso en el estudio de la patología estenótico-oclusiva de los troncos supraaórticos. En esta situación deben utilizarse técnicas de angio-RM con gadolinio, que se obtienen a partir de secuencias ponderadas en T1 que se adquieren pocos segundos después de la administración de gadolinio i.v. en forma de bolo. Al igual que ocurre con la angio-TC, la imagen angiográfica obtenida depende de la presencia de contraste en el interior del vaso y no de las características del flujo, lo cual evita los errores en la caracterización de las estenosis por efecto de turbulencias o flujo lento. La angio-RM con gadolinio, junto al Doppler, o a la angio-TC puede considerarse como alternativa a la angio-SD, para identificar estenosis carotídeas tributarias de tratamiento recanalizador (endarterectomía o angioplastia con prótesis) (fig. 163-14).

Resonancia magnética de «alto campo»

Si bien hasta hace pocos años se consideraba que el campo óptimo en los estudios clínicos de RM aplicados a la neuroimagen era de 1,5 Tesla, en la actualidad esta consideración la tienen los equipos de 3,0 Tesla. Las principales ventajas de estos equipos son su incremento de señal, factor que puede utilizarse bien en la reducción de los tiempos de adquisición de los estudios o en el incremento de la resolución espacial con el consiguiente incremento de la sensibilidad.

Estas ventajas, sin embargo, deben contraponerse a un coste económico significativamente mayor en relación con los equipos de 1,5 Tesla, pero benefician a aquellas técnicas en las que es esencial obtener imágenes con alta señal como son la angio-RM, la dRM, la pRM, la RMf y la ^{1}H-ERM.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

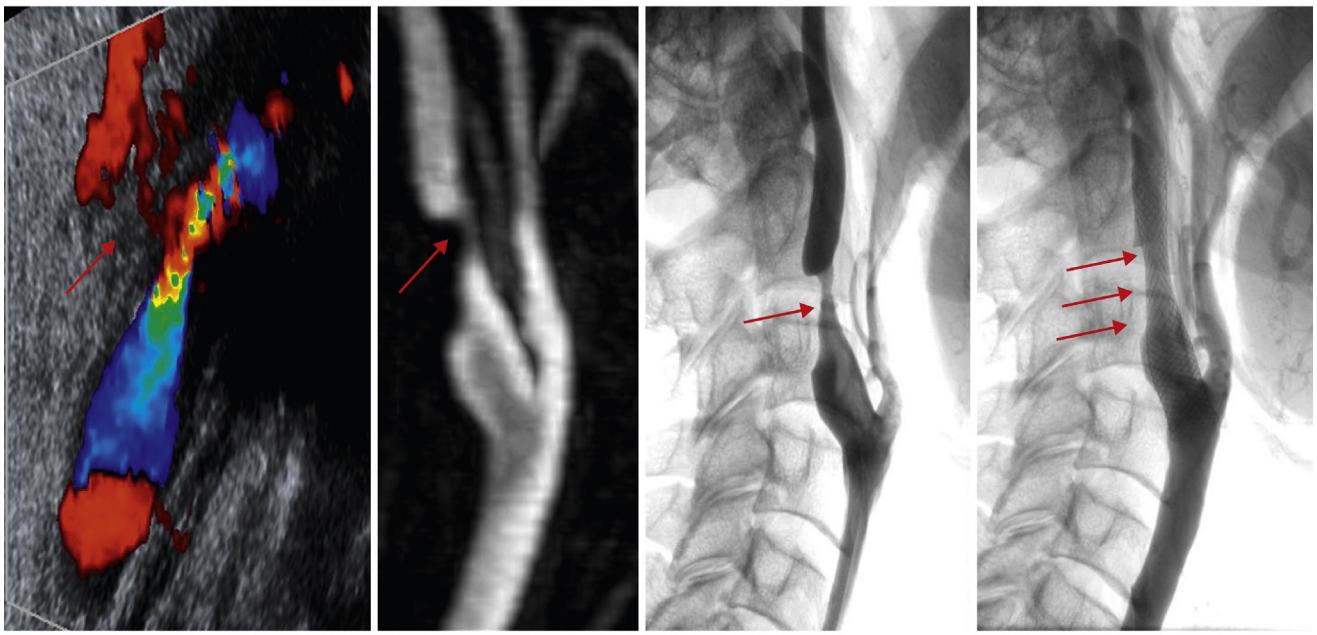


Figura 163-14 Estenosis intensa del segmento proximal de la arteria carótida interna. Estudio Doppler que muestra la estenosis focal **(A),** la cual se confirma en el estudio de angio-RM tras la administración de gadolinio **(B).** Un estudio mediante angiografía por sustracción digital **(C)** identifica con precisión la estenosis, que fue tratada mediante angioplastia y colocación de una prótesis por vía intraarterial **(D)** *(flechas).*

Riesgos y limitaciones de la resonancia magnética

La RM no es una técnica exenta de riesgos sobre los pacientes y los profesionales, que son sometidos al efecto de un potente campo magnético y a la emisión de ondas de radiofrecuencia. Trabajar bajo un campo magnético implica en todo momento un estricto control en el acceso a la sala del imán de objetos paramagnéticos que puedan ser atraídos hacia el imán.

Los estudios de RM están contraindicados en pacientes portadores de elementos que pueden movilizarse o alterar su función bajo el efecto del campo magnético externo (marcapasos, clips aneurismáticos ferromagnéticos, bombas de infusión, prótesis endococleares). Un listado detallado y actualizado de los diferentes elementos protésicos que pueden someterse sin peligro para los pacientes a campos magnéticos puede encontrarse en diferentes publicaciones, entre las que destaca *MRI Safety, Bioeffects and Patient Management* (http://www.mrisafety.com).

La claustrofobia es otra limitación que se presenta en un bajo, aunque significativo, porcentaje de pacientes, sobre todo cuando se utilizan imanes de cuerpo entero de configuración cerrada. En ocasiones es preciso utilizar sedación o incluso anestesia para poder realizar los estudios en estos pacientes. La utilización de imanes más cortos, y sobre todo de imanes de configuración abierta, minimiza la sensación de claustrofobia, aunque estos equipos no ofrecen estudios con la misma calidad.

■ ANGIOGRAFÍA POR SUSTRACCIÓN DIGITAL

La angio-SD es la técnica de referencia para el estudio vascular intracraneal y cervical. Los estudios angiográficos obtenidos con esta técnica se adquieren inyectando de forma directa contraste yodado en la luz arterial, por lo que se requiere la cateterización previa de la arteria de interés. Las ventajas de esta técnica son su elevada resolución espacial y temporal, la posibilidad de estudiar de forma selectiva y superselectiva un territorio arterial, la óptima delineación de la luz arterial y, sobre todo, la posibilidad de realizar procedimientos terapéuticos oclusivos o recanalizadores intraarteriales. La angio-SD es, sin embargo, una exploración invasiva con una morbimortalidad que, aunque baja, no es despreciable, la cual se ve significativamente influida por la experiencia del neurorradiólogo, por el tiempo utilizado en el procedimiento y por la existencia de enfermedad aterosclerótica.

Con la progresiva implantación y la probada eficacia diagnóstica de los estudios vasculares no invasivos (Doppler, angio-TC, angio-RM), la angio-SD ha perdido relevancia como técnica diagnóstica de primera elección en la mayoría de los procesos en los que se precisa un estudio angiográfico (despistaje de lesiones arteriales estenooclusivas intracraneales o cervicales, malformaciones vasculares, aneurismas; valoración prequirúrgica de procesos tumorales, etc.). Hay que tener en cuenta, no obstante, que sigue siendo la técnica diagnóstica más sensible y la que permite una mejor caracterización de estas lesiones, en especial cuando pueden requerir tratamiento quirúrgico.

La angio-SD tiene una gran importancia dentro de la terapéutica endovascular (neurorradiología intervencionista), tanto en el campo de la terapia recanalizadora (trombólisis farmacológica o mecánica en el ictus isquémico agudo, y angioplastia con colocación de *prótesis* en lesiones estenóticas arteriales extra e intracraneales) (v. figs. 163-7 y 163-14), así como de la terapia oclusiva (colocación de espirales electrolargables para el tratamiento de aneurismas (fig. 163-15), o de diferentes materiales de embolización para el tratamiento de malformaciones vasculares intracraneales o intrarraquídeas o para la desvascularización prequirúrgica de procesos tumorales con alto riesgo de hemorragia peroperatoria.

■ TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES Y DE FOTONES

Técnicas de medicina nuclear como la PET y la SPECT tienen en la actualidad un papel relevante en el campo del diagnóstico en las neurociencias. Las imágenes se adquieren tras la inyección de un compuesto radiactivo (radiofármaco) que se incorpora al tejido diana. Posteriormente, una cámara con un sistema tomográfico de detectores sensibles a la energía emitida por este radiofármaco permite obtener imágenes del cerebro en las que se valora la mayor o menor actividad biológica de las diferentes zonas cerebrales.

La SPECT con radiofármacos que se fijan en el tejido cerebral según el flujo regional, como el tecnecio 99 metaestable hexametilpropilenamina oxima (^{99m}Tc-HMPAO), se utiliza preferentemente en el estudio de la perfusión cerebral en campos como las enfermedades vasculares o la epilepsia. Estos estudios se emplean para medir la intensidad y la extensión de la disminución o el incremento de flujo que pueden existir entre las regiones del cerebro. La SPECT de perfusión se usa en la enfermedad cerebrovascular y otras entidades en las que el flujo cerebral está alterado secundariamente, como las

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

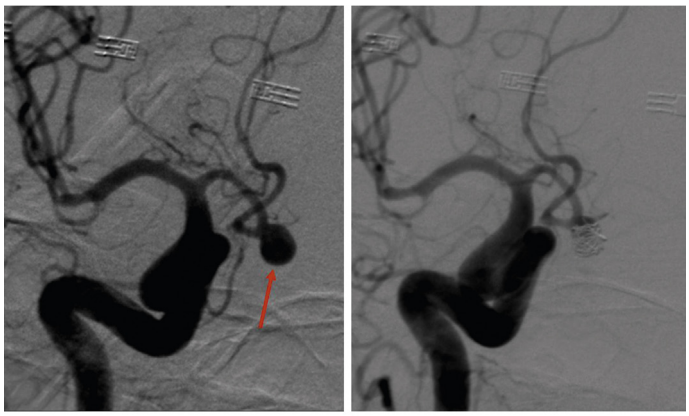


Figura 163-15 Neurorradiología intervencionista. **A.** Terapia oclusiva de un aneurisma de la arteria comunicante anterior mediante espirales de liberación controlada por un sistema eléctrico *(flecha)*. **B.** Obsérvese la oclusión completa de la luz del aneurisma tras la colocación de las espirales.

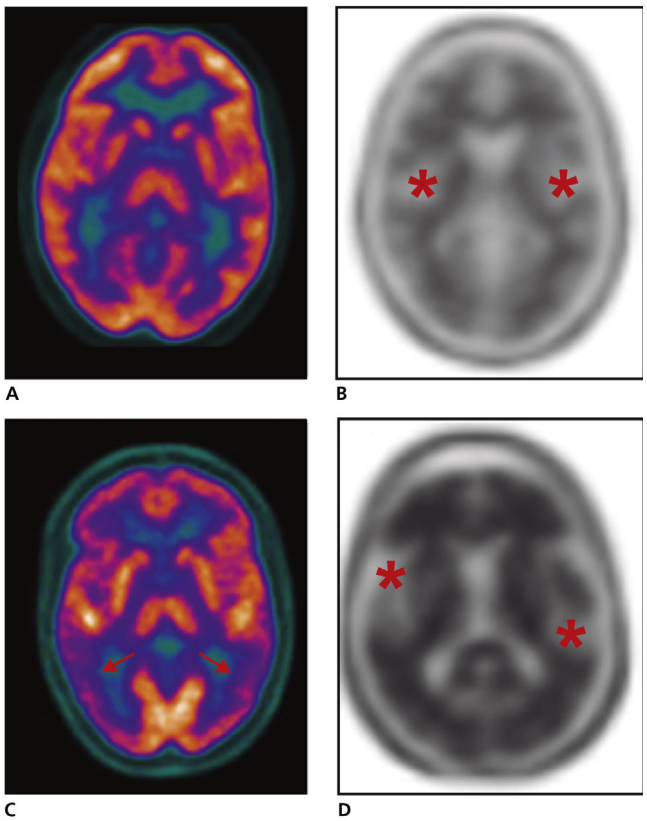


Figura 163-16 Cortes transversales de cerebro obtenidos mediante técnica de PET. **A.** Imagen de la distribución normal de FDG en el cerebro. **B.** Distribución de un marcador de betaamiloide (^{18}F-florbetapir) en un cerebro sin depósitos de betaamiloide. La captación se localiza en la sustancia blanca *(asteriscos)*. **C.** Hipometabolismo glucídico en los lóbulos temporales de ambos hemisferios en un paciente con enfermedad de Alzheimer *(flechas)*. **D.** En este paciente, los depósitos de betaamiloide se extienden a la sustancia gris *(asteriscos)*, con pérdida de la diferenciación con la sustancia blanca, traduciendo la presencia de este biomarcador de forma generalizada en toda la corteza cerebral. (Por cortesía de los Dres. Joan Castell y Carles Lorenzo, Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.)

enfermedades neurodegenerativas, el traumatismo craneoencefálico, etc. Dado que este tipo de radiofármacos se fijan a la sustancia gris según la distribución del flujo en el momento de su inyección intravenosa y puesto que las imágenes pueden obtenerse más tarde, sin cambios en la captación cerebral, se han utilizado en situaciones que modifican el flujo de forma espontánea o inducida. Es el caso de la epilepsia, en la que el análisis de las diferencias en el flujo regional de las imágenes ictales e intericticales contribuye a la localización de focos epileptógenos. En las enfermedades de las arterias cerebrales, la exploración tras la administración de fármacos vasodilatadores, como la acetazolamida, puede mostrar las diferencias en la reserva de flujo o la inducción de isquemia por robo de las áreas comprometidas.

Los radiofármacos que se unen a receptores de la dopamina permiten la caracterización de los trastornos del movimiento. El ioflupano (^{123}I-FP-CIT) es un radiofármaco que se fija en las terminaciones presinápticas de las neuronas de la sustancia negra que terminan en los núcleos del estriado (caudado y putamen). Es una técnica que permite objetivar el sustrato orgánico de la enfermedad, y de utilidad en el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos.

El uso clínico de la PET se centra en la exploración del metabolismo de la glucosa y en la identificación de marcadores específicos de las enfermedades neurodegenerativas (fig. 163-16) y el cáncer. Aunque muchos radiofármacos PET se han desarrollado marcados con carbono-11, el corto período de semidesintegración de este radionúclido (20 min) impide su aplicación en la clínica. El Flúor-18 tiene un semiperíodo de 109 min y puede transportarse desde los ciclotrones de producción hasta los tomógrafos PET situados en los centros médicos. La ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (FDG) se considera el mejor biomarcador de imagen de daño neuronal. Presenta una elevada captación por la sustancia gris, y sigue el mismo patrón de la glucosa como único sustrato energético cerebral. Se emplea para detectar y cuantificar la extensión e intensidad de la pérdida neuronal en las enfermedades neurodegenerativas y otras enfermedades cerebrales. Los patrones de distribución de las alteraciones de la FDG, junto con la clínica, la evaluación neuropsicológica, el análisis del líquido cefalorraquídeo y la RM, permiten caracterizar los procesos neurodegenerativos con una elevada precisión diagnóstica. La FDG también se emplea en el seguimiento de los pacientes.

Tras el descubrimiento de los derivados de la tioflavina marcados con carbono-11 como biomarcadores de los depósitos de betaamiloide, directamente relacionados con la enfermedad de Alzheimer, se han desarrollado moléculas con las mismas propiedades pero marcadas con flúor-18. Se utilizan para la detección de los depósitos de betaamiloide, en el diagnóstico diferencial o en la valoración pronóstica de los pacientes. Un gran interés puede tener su aplicación en el control de la eficacia de los tratamientos que modifican la carga amiloidea cerebral. Los aminoácidos como la ^{11}C-metionina se utilizan en la detección de recidivas de los tumores del SNC, especialmente en la diferenciación entre radionecrosis y recaída de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Castaño CH. Neurorradiología intervencionista. Barcelona: Rubes Editorial; 2006.

Naidich T, Castillo M, Cha S, Smirniotopoulos JG. Imaging of the brain. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Rovira A, Bargalló N. Neurorradiología. En: Del Cura JL, Pedraza S, Gayete A, eds. Radiología Esencial. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011.

Van Heertum RL, Tikofsky RS, Ichise M. Functional cerebral SPECT and PET Imaging. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

X. Navarro Acebes

Capítulo 164

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso autónomo (SNA) está constituido por el conjunto de neuronas y vías nerviosas que controlan la función de los sistemas viscerales. Su función consiste en mantener la homeostasis y efectuar las respuestas de adaptación ante cambios del medio externo e interno. El SNA está formado por vías aferentes, centros de integración en tronco encefálico, hipotálamo y córtex cerebral, y vías eferentes, que forman parte del sistema nervioso central y periférico. A través de sus tres sistemas eferentes, simpático, parasimpático y entérico, inerva el músculo cardíaco, el músculo liso de todos los órganos y las glándulas exocrinas y endocrinas.

Las divisiones simpática y parasimpática del SNA están reguladas por una red neuronal autonómica central (RNAC). El núcleo del tracto solitario (NTS) bulbar y, secundariamente, el núcleo parabraquial constituyen los principales puntos de relevo central de la información sensorial visceral. De ellos se establecen circuitos de conexión recíproca con regiones de la formación reticular, el hipotálamo, la amígdala, el sistema límbico y el córtex insular y somestésico, para constituir la RNAC, donde se elaboran respuestas integradas de control visceral.

Las vías eferentes de los sistemas simpático y parasimpático constan de dos neuronas. Las neuronas preganglionares, cuyo soma se localiza en el sistema nervioso central, envían sus axones a sinaptar con neuronas de los ganglios autonómicos, que a su vez inervan los órganos diana. Las neuronas preganglionares simpáticas se ubican en la médula espinal entre T1 y L2 e inervan los ganglios simpáticos paravertebrales y prevertebrales. Las neuronas preganglionares parasimpáticas se localizan en los núcleos de los pares craneales III, VII, IX y X y en los segmentos medulares S2-S4. Las neuronas preganglionares, tanto simpáticas como parasimpáticas, utilizan acetilcolina que actúa sobre receptores nicotínicos en las sinapsis ganglionares. Las neuronas ganglionares parasimpáticas emplean acetilcolina que, a través de receptores muscarínicos, influye en las células diana viscerales. Las neuronas ganglionares simpáticas liberan noradrenalina, excepto en las glándulas sudoríparas y algunos vasos sanguíneos, donde emplean acetilcolina. Muchas de estas neuronas usan además otros neurotransmisores, principalmente purinérgicos, nitrérgicos y peptidérgicos, englobados como transmisión no adrenérgica-no colinérgica.

La mayor parte de las vísceras reciben inervación doble, simpática y parasimpática. Los dos sistemas funcionan integradamente para ejercer efectos opuestos sobre cada órgano y, al mismo tiempo, se establece una retroalimentación entre el órgano diana y su terminación nerviosa. Algunas estructuras, como las glándulas sudoríparas y la mayoría de vasos sanguíneos, reciben inervación simpática únicamente.

CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA

La categorización de las disfunciones autonómicas puede realizarse desde distintos enfoques. Los trastornos del SNA pueden considerarse focales o generalizados. También pueden clasificarse en función de la estructura lesionada, ya sea del sistema nervioso central, del periférico, de ambos o de los órganos efectores. Además, cabe siempre considerar si las manifestaciones son debidas a disfunción simpática, parasimpática o mixta (pandisautonomía). Por último, existen algunos trastornos neurológicos que afectan puramente al SNA, pero en otros muchos se asocian a lesiones del sistema nervioso somático.

Las causas más frecuentes de alteraciones autonómicas se indican en el cuadro 164-1. La mayor parte de estas causas se describen en los capítulos correspondientes.

EXPLORACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Las disfunciones del SNA pueden deberse tanto a aumento como a disminución de la actividad autonómica y el nivel de afección puede ser aferente, central y eferente. Los síntomas son múltiples y pueden afectar a prácticamente todos los sistemas viscerales. Síntomas característicos de disfunción autonómica son: hipotensión ortostática, molestias gastrointestinales, alteraciones de la micción, impotencia sexual, disminución o aumento de la sudación, sequedad de mucosas, enfriamiento o decoloración de las extremidades, dificultad de adaptación a cambios de temperatura y a variaciones de luminosidad.

En la práctica clínica, los síntomas de disfunción autonómica son a menudo infravalorados, porque son frecuentes de forma transitoria en sujetos sanos, de evolución lenta y, en estadios iniciales, poco incapacitantes. Los síntomas y signos autonómicos se deben valorar durante la anamnesis por su implicación diagnóstica y por la repercusión sobre la

Cuadro 164-1 Clasificación de las disfunciones autonómicas

PRIMARIAS
- Fallo autonómico puro (hipotensión ortostática idiopática)
- Atrofia multisistémica (síndrome de Shy-Drager)
- Enfermedad de Parkinson
- Neuropatía pandisautonómica
- Neuropatía autonómica autoinmune (aguda, crónica), ganglionopatía autonómica autoinmune
- Neuropatía autonómica paraneoplásica

SECUNDARIAS
- Trastornos generales: diabetes, alcoholismo, insuficiencia renal, amiloidosis, neoplasias
- Enfermedades autoinmunes: polineuropatía inflamatoria aguda y crónica, neuropatía paraneoplásica, síndrome de Lambert-Eaton, miastenia *gravis*, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren
- Enfermedades metabólicas: porfiria, enfermedad de Tangier, enfermedad de Fabry, anemia perniciosa
- Enfermedades hereditarias: disautonomía familiar, neuropatías hereditarias motoras y sensoriales, neuropatías hereditarias sensoriales y autonómicas, ataxia de Friedreich
- Enfermedades infecciosas: enfermedad de Chagas, sida, botulismo, lepra, sífilis, difteria, mononucleosis infecciosa
- Enfermedades del SNC: lesiones medulares, siringomielia, esclerosis múltiple, accidentes cerebrovasculares, tumores, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Adie
- Intoxicaciones: acrilamida, talio, metales pesados, disolventes orgánicos
- Fármacos: antineoplásicos, antidepresivos, neurolépticos, sedantes, antihipertensivos, diuréticos, bloqueantes adrenérgicos, bloqueantes colinérgicos

OTRAS CAUSAS
- Aumento de producción o déficit de aclaramiento de catecolaminas
- Síndrome de taquicardia ortostática postural
- Síndrome de Raynaud
- Disautonomía del envejecimiento
- Deficiencia de dopamina-β-hidroxilasa
- Deficiencia de monoaminooxidasa

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

calidad y la expectativa de vida. Si se confirma una alteración específica, se deben excluir en primer lugar los posibles efectos de numerosos fármacos (diuréticos, bloqueantes adrenérgicos, vasodilatadores, agonistas dopaminérgicos, anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, broncodilatadores), así como los efectos directos de ciertas sustancias (alcohol, cocaína, opiáceos, anfetaminas y similares). La exploración de los pacientes con síntomas de disautonomía debe incluir el estudio de la función cardiovascular, en reposo, con estímulos respiratorios controlados (respiración profunda, maniobra de Valsalva) y con estímulo postural (mesa basculante), la valoración de la función sudomotora, la función pupilar, la inspección del color, la temperatura (termografía) y el trofismo de la piel y pruebas de motilidad digestiva. Estas pruebas (tabla 164-1) permiten realizar una evaluación diagnóstica objetiva, así como mostrar alteraciones subclínicas y valorar la progresión y los efectos del tratamiento.

CUADRO CLÍNICO

TRASTORNOS CARDIOVASCULARES

Hipotensión ortostática

Entre los síntomas autonómicos, la hipotensión ortostática es la causa más frecuente de consulta médica. Se define como la caída de la presión arterial sistólica de 20 mm Hg o más y de la presión diastólica de 10 mm Hg o más durante 3 min después de adoptar la posición erecta. Los síntomas habituales son sensación de mareo, visión borrosa, debilidad e incluso síncope, debidos a la reducción del flujo cerebral y muscular. Los síntomas son más frecuentes por la mañana, en el período posprandial, en ambientes calurosos, durante el ejercicio intenso o al realizar maniobras de Valsalva.

Tabla 164-1 Principales pruebas de evaluación de la función autonómica

PRUEBA	SEGMENTO NEURAL
FUNCIÓN CARDIOVASCULAR	
Respiración profunda	PS
Maniobra de Valsalva	PS, S
Ortostatismo activo o pasivo	PS, S
Análisis espectral de frecuencia cardíaca	PS, S
Gammagrafía de miocardio	PS, S
Doppler de láser	S
FUNCIÓN SUDOMOTORA	
Test de sudoración térmica	Aferente y S
Impresión de gotas de sudor (silicona, fotografía)	S
Neuropad®	S
Test de reflejo axónico (QSART)	S
Respuesta simpática cutánea (SSR)	Sensorial y S
FUNCIÓN PUPILAR	
Respuestas farmacológicas	S y PS
Tiempo de ciclo pupilar	PS
Pupilometría	S y PS
Microscopia confocal corneal	Sensorial y S
FUNCIÓN DIGESTIVA	
Gammagrafía de vaciamiento gástrico	PS y entérico
Tránsito intestinal	PS y entérico
Manometría gastrointestinal	PS, S y entérico
FUNCIÓN GENITAL	
Tumescencia peneana nocturna	PS

PS: sistema parasimpático; S: sistema simpático.

La lesión causal puede localizarse en cualquier segmento del circuito reflejo barorreceptor, pero con mayor frecuencia en la vía eferente, con degeneración de fibras simpáticas vasomotoras que regulan la circulación esplácnica y muscular. En esta situación, el descenso de la columna de sangre con el ortostatismo no se compensa por la respuesta normal de taquicardia, vasoconstricción y aumento de resistencias periféricas, con lo que la presión arterial desciende de forma sintomática. La hipotensión puede exacerbarse a causa de una reducción de la secreción de renina por denervación del aparato yuxtaglomerular renal. La hipofunción simpático-adrenal determina una baja concentración de catecolaminas circulantes en sangre, que acentúa la hipotensión ortostática.

En su evaluación hay que tener en cuenta los efectos secundarios de diversos fármacos. El tratamiento con insulina y la hemodiálisis la pueden agravar por su efecto hipovolemiante. Por el contrario, la insuficiencia cardíaca congestiva o la insuficiencia renal mejoran los síntomas por el aumento de la volemia que conllevan. Algunos pacientes con intolerancia ortostática están predispuestos al síncope debido a la activación de reflejos vasodepresores y cardiodepresores, por situaciones de ansiedad, bipedestación (síncope neurogénico), tos o maniobra de Valsalva, hipersensibilidad del seno carotídeo o neuralgia del glosofaríngeo. Algunos pacientes desarrollan una taquicardia exagerada al adoptar la posición erecta (síndrome de taquicardia postural). En el tratamiento de la hipotensión postural se deben eliminar los factores agravantes, como depleción de volumen, anemia y fármacos hipotensores, y evitar los factores o maniobras desencadenantes. Algunas terapias eficaces son: aumentar la ingesta hidrosalina, dormir con la cabecera elevada, usar medias elásticas hasta la cintura, aumentar la volemia (fludrocortisona) y administrar agonistas adrenérgicos (midodrina, droxidopa, dihidroergotamina) o inhibidores de la acetilcolinesterasa (piridostigmina). En pacientes con poca respuesta, se puede añadir tratamiento con cafeína, inhibidores de la ciclooxigenasa y eritropoyetina. En pacientes con síncope neurológicamente mediado, la opción terapéutica debe tomarse después de tipificar los desencadenantes y el mecanismo responsable. La implantación de marcapasos sólo suele ser efectiva en adultos con etiología cardiológica.

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial puede presentarse como consecuencia de un aumento de la actividad simpática, que incrementa el gasto cardíaco y las resistencias vasculares, o de una reducción de la actividad parasimpática, que eleva la frecuencia cardíaca. La hipertensión arterial en algunas neuropatías, como diabetes, síndrome de Guillain-Barré, porfiria aguda y disautonomía colinérgica, se atribuye principalmente a la denervación aferente de los barorreceptores arteriales con aumento del tono simpático. El fallo autonómico primario puede cursar con hipertensión paradójica en decúbito supino, por el tono simpático residual. En procesos centrales que cursan con hipertensión arterial, las lesiones afectan principalmente al NTS y también derivan en una desinhibición simpática.

Otro mecanismo etiopatogénico radica en la hipersensibilidad a la denervación de los receptores adrenérgicos vasculares, con lo que las catecolaminas circulantes ejercen un efecto exagerado sobre el tono miógeno, para aumentar la presión arterial. A pesar de que la resistencia vascular periférica en reposo se encuentra elevada, las respuestas reflejas al ortostatismo o al frío están reducidas. En las lesiones medulares pueden presentarse crisis de hipertensión, cefalea y sudoración, inducidas por estímulos viscerales o emocionales. Se deben a un aumento de actividad simpática, no sólo en los nervios cutáneos sino también en los musculares, por falta de control supraespinal, lo que induce vasoconstricción en un extenso territorio.

Infarto de miocardio

La elevada incidencia de infarto de miocardio en pacientes diabéticos se ha atribuido en parte a la existencia de disfunciones autonómicas. La lesión de fibras aferentes del miocardio determina la ausencia de dolor isquémico, por lo que el infarto es silente. Inmediatamente después de un infarto miocárdico se desencadena un reflejo excitatorio simpático cardiocardíaco, que juega un importante papel en la aparición de arritmias ventriculares. La paralela activación parasimpática disminuye

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

el umbral de fibrilación ventricular y contrarresta la arritmogenicidad simpática. La ausencia de esta respuesta, por disfunción vagal, puede causar la aparición de fibrilación ventricular.
La actividad autonómica juega un papel importante en la muerte súbita. La administración de betabloqueantes reduce la mortalidad por infarto de miocardio y la muerte súbita.

TRASTORNOS DE LA TERMORREGULACIÓN

Lesiones que afectan al hipotálamo suelen causar defectos de la termorregulación, usualmente hipotermia, incluso como primera manifestación de craneofaringiomas, astrocitomas o hemorragias intracraneales. Trastornos que predisponen a la hipotermia son también el hipotiroidismo, el hipopituitarismo, la diabetes, las alteraciones vasculares, los fármacos psicótropos y la ingesta de alcohol. El deficiente control termorregulador puede manifestarse como golpes de calor ante temperaturas elevadas, debido a un aumento del umbral para la sudoración y la vasodilatación cutánea. Las lesiones espinales altas causan alteraciones de la termorregulación, debido a la interrupción de las vías descendentes. Los pacientes pueden presentar escalofríos e hipotermia en climas fríos o hipertermia en ambientes calurosos.
Los trastornos de la sudoración pueden ser segmentarios, como la hiperhidrosis palmoplantar idiopática que suele comenzar en la adolescencia, se circunscribe a los períodos de vigilia y mejora con la edad. En otras ocasiones se produce hipohidrosis que afecta a zonas acras y progresa proximalmente (polineuropatías) o se distribuye de forma parcheada y alternante (hipohidrosis-hiperhidrosis), para constituir la hipohidrosis esencial o idiopática que se puede asociar a alteraciones pupilares y cardiovasculares. La hiperhidrosis puede resultar de una actividad excesiva de las fibras sudomotoras, de hiperactividad compensatoria de zonas anhidróticas o de alteraciones en la termorregulación central. Puede acompañar a neuropatías tóxicas y metabólicas, lesiones de plexos o raíces nerviosas, síndrome de dolor regional complejo y enfermedades neuroendocrinas. La hipohidrosis es frecuente en neuropatías periféricas (diabetes, alcoholismo), lesiones de nervios periféricos, lesiones espinales, disautonomías generalizadas por lesión central (atrofia multisistémica, enfermedad de Parkinson) o periférica (fallo autonómico puro o hipotensión ortostática idiopática, neuropatía panautonómica, enfermedad de Tangier). La sudoración gustativa consiste en una sudoración profusa de la cara y el cráneo, desencadenada por la ingesta de alimentos que excitan la salivación. Aparece con cierta frecuencia tras lesiones del nervio auriculotemporal, simpatectomía y en la neuropatía diabética. La hiperhidrosis puede atenuarse con agentes anticolinérgicos (trihexifenidilo, glucopirrolato) o mediante inyecciones intracutáneas de toxina botulínica. No existe tratamiento efectivo para la hipohidrosis.
La neuropatía autonómica altera también la contractilidad vascular en respuesta a cambios de temperatura corporal. La vasoconstricción predominante en estadios iniciales resulta de la hipersensibilidad de las arteriolas denervadas a las catecolaminas. La vasodilatación anormal sigue a la denervación simpática completa. Además, la denervación simpática determina apertura de los *shunts* arteriovenosos, que explica la distensión venosa y el elevado flujo sanguíneo en reposo. Estas alteraciones subyacen en la clínica del síndrome de dolor regional complejo, en la aparición de úlceras cutáneas y de artropatías.

TRASTORNOS PUPILARES

Funcionalmente, el sistema parasimpático provoca constricción y el simpático, dilatación de la pupila. La inervación dual del iris implica que una pupila miótica pueda deberse a disminución de la actividad simpática o bien a aumento de la parasimpática; en el caso de una pupila midriática sucede lo contrario. Por ello, para explorar aisladamente un sistema es conveniente bloquear el otro farmacológicamente. Asimismo, ante una alteración pupilar debe descartarse que sea secundaria a la administración de fármacos (opiáceos, cocaína, colinérgicos, anticolinérgicos).
Las lesiones que afectan a la vía parasimpática pupilomotora, que incluye núcleo de Edinger-Westphal, tercer par craneal, ganglio ciliar y fibras ciliares posganglionares, producen midriasis. La compresión del tercer par puede ocurrir por tumores, aneurismas o herniación transtentorial. El síndrome de Adie es un proceso benigno en el que existe una disminución del tono parasimpático ganglionar, con lo que la pupila del lado afectado se halla dilatada y los reflejos fotomotores directo y consensual están abolidos o disminuidos, pero durante la acomodación la pupila reduce su diámetro lentamente hasta llegar a ser menor que la normal y la contracción persiste después de interrumpir el estímulo (pupila tónica). La pupila de Argyll-Robertson, descrita en la sífilis, en pinealomas y en encefalitis, es miótica y no reacciona a la luz pero sí a la visión cercana. La lesión, en el núcleo pretectal-oculomotor, afecta a las fibras fotomotoras pero no a las acomodadoras.
La denervación simpática produce miosis y ptosis palpebral, signos cardinales del síndrome de Bernard-Horner, que suelen acompañarse de anhidrosis en la hemicara afectada. La causa puede localizarse a nivel central (síndrome de Wallenberg), preganglionar (síndrome de Pancoast, lesiones del plexo braquial, aneurismas de aorta o de subclavia) o posganglionar (cefalea en cúmulos, disección de carótida, compresión del ganglio cervical superior). Mediante pruebas farmacológicas, combinando las respuestas a la cocaína y a la hidroxianfetamina, es posible diferenciar si la lesión es preganglionar o posganglionar.
Las neuropatías periféricas, particularmente en diabetes mellitus, alcoholismo o uremia, son causas frecuentes de disfunción pupilar, por afección tanto simpática como parasimpática, y suelen acompañarse de otras alteraciones autonómicas. Pueden aparecer también pupilas pequeñas en situaciones que cursan con desinhibición central del núcleo de Edinger-Westphal, como son el sueño, la fatiga y la adicción a los opiáceos. Por otra parte, un incremento de actividad simpática central, en situaciones de ansiedad, estrés o dolor, puede causar midriasis.

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

La regulación de la función digestiva se realiza localmente por parte del sistema nervioso entérico, que a su vez está controlado por los sistemas simpático y parasimpático. Los trastornos autonómicos gastrointestinales suelen cursar al comienzo con manifestaciones de discinesia, pero con el tiempo se instaura la denervación y predomina la ectasia. Cuando el proceso se cronifica pueden aparecer respuestas peristálticas paradójicas a causa de infecciones intercurrentes o por respuestas aberrantes. Se deben descartar siempre factores coadyuvantes de tipo farmacológico y de patologías digestivas (úlceras de estrés, colon irritable, etc.).
La denervación del estómago causa retraso del vaciamiento gástrico (gastroparesia), sensación de saciedad, náuseas, vómitos e incluso pérdida de peso y malnutrición. La prueba diagnóstica más útil es el estudio del vaciamiento gástrico con isótopos radiactivos, empleando alimento sólido, ya que el vaciamiento de fase líquida suele ser normal. Los síntomas de gastroparesia pueden mejorarse con medidas dietéticas y mediante la administración de fármacos que aumentan la motilidad gastrointestinal (eritromicina, análogos de grelina) y antieméticos (domperidona, metoclopramida). La constipación es el síntoma digestivo más frecuente en las disautonomías, debido al enlentecimiento del tránsito intestinal, la atonía del colon y la reducción de reflejos gastrocólicos. La constipación habitual puede verse interrumpida por episodios de diarrea, sobre todo nocturnos, debido a disfunción motora del intestino delgado y a infecciones intercurrentes. La diarrea nocturna y la incontinencia fecal sugieren la existencia de denervación simpática del esfínter anal interno. La constipación puede tratarse con preparados ricos en fibra y con bisacodilo o metoclopramida, mientras que los episodios de diarrea suelen responder a agonistas α_2-adrenérgicos (clonidina).
La anormal motilidad de los intestinos delgado y grueso puede conducir a un síndrome de seudoobstrucción intestinal crónica, con episodios recurrentes de cierre intestinal, distensión abdominal, náuseas y vómitos, sin que pueda demostrarse una lesión obstructiva. Generalmente, la dismotilidad por neuropatía autonómica resulta en un esófago hipercinético y escasa dilatación duodenal, mientras que en las miopatías de músculo liso y en la intoxicación botulínica el esófago es hipocinético y la dilatación duodenal aparece marcada. Entre las causas más frecuentes de trastornos gastrointestinales figuran afecciones centrales, como esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y lesiones medulares, y neuropatías periféricas, como diabetes, alcoholismo, porfiria, amiloidosis, síndrome de Guillain-Barré y enfermedad de Chagas.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TRASTORNOS URINARIOS

Las principales manifestaciones son la incontinencia y la retención urinarias. La incontinencia puede subdividirse en incontinencia de urgencia, asociada a micción imperiosa, por hiperreflexia del detrusor, e incontinencia de estrés, con pérdida de orina, por un aumento de presión intraabdominal sin contracción del detrusor.

Las lesiones suprapontinas (accidentes vasculares cerebrales, tumores, enfermedad de Parkinson, traumatismos craneoencefálicos) reducen las influencias inhibitorias del córtex cerebral hacia el centro pontino de la micción e inducen una hiperactividad de la vejiga con coordinación normal de los esfínteres. Las lesiones medulares rostrales a los segmentos lumbosacros producen un período inicial de arreflexia vesical con retención urinaria, que puede durar semanas, seguido de un estado de micción automática con hiperreflexia del detrusor y función esfinteriana incoordinada (disinergia detrusor-esfínter). La hiperreflexia del detrusor se debe a la emergencia de un nuevo reflejo segmentario, por reorganización de conexiones sinápticas en la médula y aumento de excitabilidad de las fibras aferentes C vesicales, normalmente poco activas en el reflejo de la micción. Las lesiones subsacras que afectan al cono medular, las raíces S2-S4 (cauda equina) o los nervios periféricos, interrumpen las vías parasimpáticas y producen una pérdida de funciones sensoriales y motoras de las vías urinarias. El músculo detrusor es arrefléxico, el esfínter incompetente y no existe sensación de plenitud de la vejiga; se produce un aumento del contenido vesical y micción por rebosamiento. La retención urinaria aumenta el volumen posmiccional residual y exacerba los síntomas de disfunción vesical. El tratamiento se describe en el capítulo 171, Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central.

TRASTORNOS SEXUALES

La libido y la excitación sexual dependen de la integridad de centros cerebrales, como hipotálamo, sistema límbico y córtex frontotemporal. Las vías espinales y los nervios periféricos conducen por los sistemas parasimpático, simpático y somático la actividad eferente y aferente necesaria para las respuestas genitales. Entre las causas orgánicas de disfunción sexual hay que considerar el consumo de alcohol, tabaco y medicamentos (antihipertensivos, antidepresivos, sedantes, antihistamínicos H_2, hormonas), así como las enfermedades vasculares, hepáticas, renales y endocrinas. Entre las causas neurológicas figuran trastornos centrales, espinales y periféricos. Los trastornos hipotálamo-hipofisarios y la epilepsia temporal a menudo causan reducción de la libido como síntoma precoz. Los pacientes con lesiones medulares tienen erección refleja pero no son capaces de mantenerla en el coito, y además presentan trastornos de la eyaculación y del orgasmo. Las neuropatías periféricas de fibra pequeña (diabetes, amiloidosis y alcoholismo) causan disfunción eréctil de forma precoz, fallo de eyaculación y déficit sensorial. Después de traumas o cirugía que lesionen los nervios pélvicos o cavernosos aparece disfunción eréctil con sensibilidad preservada, si los nervios pudendos no están afectados. El tratamiento de la disfunción eréctil, tanto de origen psicógeno como neurológico, se basa en la administración oral de sildenafilo y derivados, que aumentan la relajación mediada por óxido nítrico en el cuerpo cavernoso. La inyección intracavernosa de prostaglandina PGE_1 puede emplearse en casos que no responden al sildenafilo.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Colombo J, Arora R, DePace NL, Vinik AI. Clinical Autonomic Dysfunction. Philadelphia: Springer; 2015.

Low PA, Benarroch EE. Clinical Autonomic Disorders. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

Mathias CJ, Bannister R. Autonomic Failure. A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System. 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 2013.

Navarro X. Evaluación del sistema nervioso autónomo. Barcelona: JR Prous; 1993.

Robertson D, Biaggione I, Burnstock G, Low PA, Paton JFR. Primer on the Autonomic Nervous System. 3rd ed. London/San Diego: Elsevier; 2012.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRASTORNOS DEL SUEÑO

Capítulo 165

J. Santamaría Cano | A. Iranzo de Riquer

A pesar de que el sueño ocupa la tercera parte de nuestra existencia, su naturaleza y sus alteraciones se han ignorado en medicina durante siglos. En las últimas décadas se ha comprobado que el sueño es una conducta heterogénea y compleja, que el 8%-15% de la población sufre algún trastorno en relación con él y que sus alteraciones pueden tener consecuencias importantes sobre la salud. Por tanto, es útil conocer las características clínicas de estos trastornos, su diagnóstico diferencial, su evaluación y su tratamiento.

SUEÑO NORMAL

ESTADIOS DEL SUEÑO

La mayoría de los datos sobre el sueño se ha obtenido mediante el registro nocturno continuo de tres variables electrofisiológicas: la actividad eléctrica cerebral (electroencefalograma [EEG]), los movimientos oculares (electrooculograma [EOG]) y la actividad muscular (electromiograma [EMG]). Durante la vigilia, con los ojos cerrados, el EEG (fig. 165-1) registra una mezcla de frecuencias relativamente rápidas de baja a moderada amplitud que se designan como *beta* (13-25 ciclos/s o Hz) y *alfa* (8-12 Hz); el EMG (de los músculos de la barbilla) muestra el mayor grado de actividad tónica, y el EOG registra movimientos oculares rápidos y parpadeos.

Durante el estadio N1 del sueño, los movimientos oculares se vuelven lentos y desconjugados, la actividad EMG disminuye y aparecen frecuencias de EEG más lentas (4-7 Hz) de baja amplitud y brotes aislados de ondas de mayor voltaje sobre el centro del cráneo (ondas agudas del vértex). A continuación, estadio N2, aparecen los complejos K (brotes de ondas lentas de 1 Hz, de amplitud elevada en el área central y frontal) y los husos del sueño (brotes de actividad rítmica a 12-15 Hz); estos últimos traducen el bloqueo en el tálamo de la transmisión de impulsos sensoriales hacia el córtex. Al aumentar la profundidad del sueño se registra actividad delta (1-3 Hz) de amplitud elevada, que si ocupa más del 20% del tiempo analizado se designa como *estadio N3.* Los estadios N1 y N2 corresponden al llamado *sueño superficial,* y N3, al *sueño profundo.* En este período, los movimientos oculares son indetectables y el tono muscular está aún presente.

En un adulto sano joven, el sueño se inicia con varios minutos de estadio N1, seguido por los estadios N2 y N3. En este punto, la secuencia se invierte, y durante un tiempo se registran los estadios N3 y N2; unos 60-100 min tras el inicio del sueño llega la primera fase REM *(rapid eye movement),* caracterizada por movimientos oculares rápidos similares a los de la vigilia (aunque con los ojos cerrados), mínima o ausente actividad muscular (el sujeto está paralizado) y un EEG intermedio entre el de la vigilia y el estadio N1. Tras esta fase

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

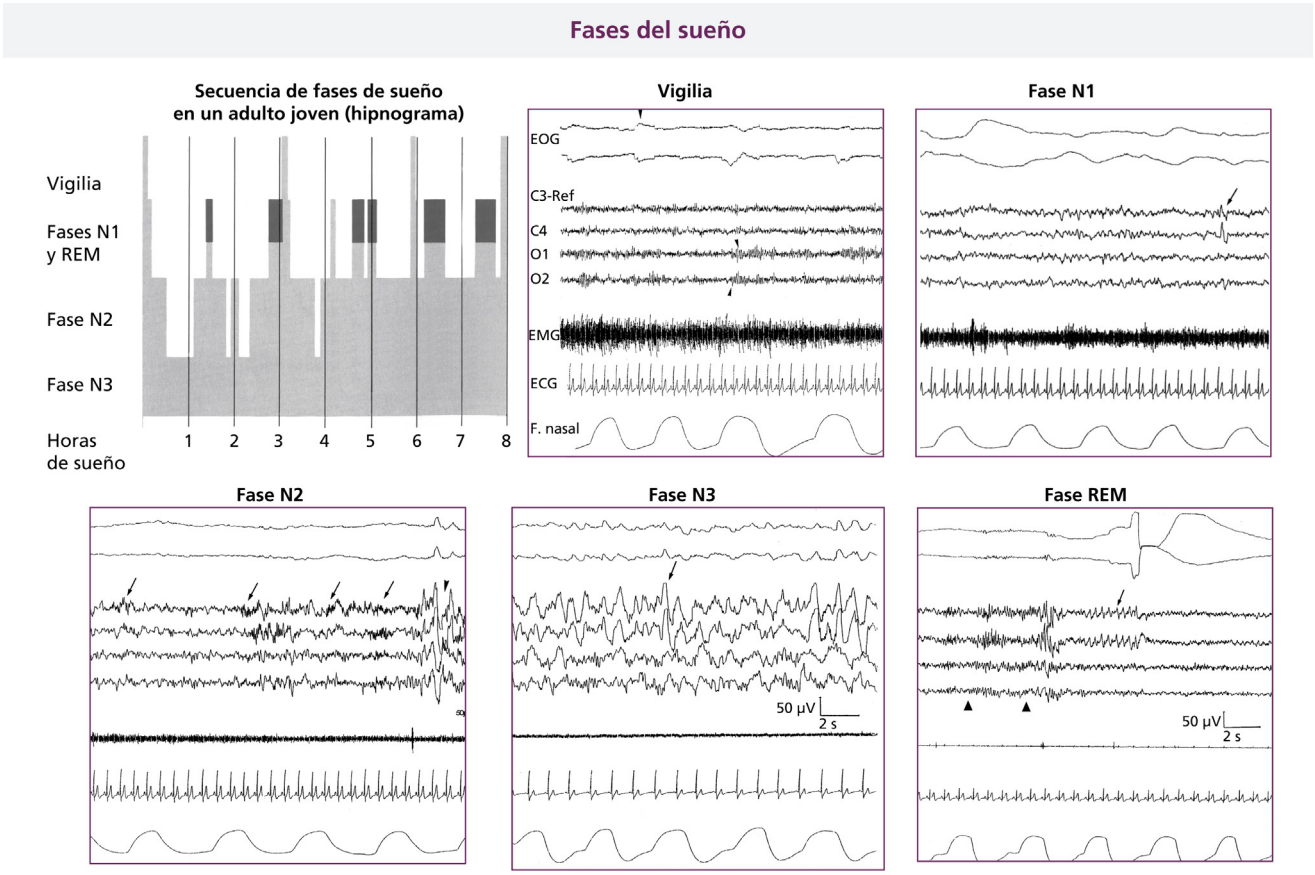


Figura 165-1 Fases del sueño. *Arriba, a la izquierda.* Secuencia normal de fases de sueño a lo largo de la noche en un adulto joven. Se presentan las diferentes fases *(en ordenadas)* y el número de horas de sueño *(en abscisa).* Las fases N1 y REM se representan al mismo nivel para mayor simplicidad, aunque la fase REM se indica de forma más oscura en el gráfico. *Arriba, en el centro y a la derecha.* Registro poligráfico de sueño (polisomnograma) con electrooculograma (EOG), electroencefalograma (área central izquierda o C3, derecha o C4, occipital izquierda u O1 y derecha u O2), electromiograma del mentón (EMG), electrocardiograma (ECG) y flujo respiratorio nasal. En vigilia se registran movimientos oculares rápidos en EOG *(punta de flecha)* y un ritmo alfa posterior *(puntas de flecha).* En la fase N1 ha desaparecido el ritmo alfa, hay movimientos oculares lentos y ondas agudas de vértex *(flecha). Abajo.* En la fase N2 se registran husos de sueño *(flechas)* y complejos K *(punta de flecha).* En la fase N3 hay actividad lenta y de gran amplitud en el EEG *(flecha)*, con tono muscular conservado. En la fase REM se registran movimientos oculares rápidos y tono muscular ausente *(puntas de flecha) (compárese el EMG con el resto de fases)* y ondas en «diente de sierra» en el EEG *(flecha).*

se repite de nuevo el proceso, y se alternan 60-90 min de sueño no REM (fases N1, N2 y N3) con 15-30 min de sueño REM. El sueño N3 predomina en el primer tercio de la noche, y el sueño REM, en el último. En total, el 75% del sueño es no REM y el 25% es REM. Estas proporciones varían a lo largo de la vida.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS DURANTE EL SUEÑO

Aparte de los cambios en el EEG, el EOG y el EMG, hay un cortejo de variables fisiológicas que se modifican durante el sueño. Por ejemplo, en la fase REM el control de la temperatura se hace dependiente de la temperatura ambiental, a diferencia del sueño no REM y la vigilia, en que es independiente. En la fase REM, la respuesta ventilatoria al CO_2 disminuye, la presión arterial aumenta y también se incrementan el gasto cardíaco, la frecuencia respiratoria, el consumo de oxígeno cerebral y el flujo sanguíneo en el sistema límbico, el córtex asociativo visual y auditivo y el tronco cerebral. En esta fase, sobre todo, se producen los sueños que habitualmente recordamos al despertar. Otra de las características más destacables de la fase REM es la parálisis de la musculatura voluntaria estriada. Sólo el diafragma y los músculos oculares extrínsecos mantienen parcialmente su actividad habitual. Esta parálisis se debe a una inhibición de las motoneuronas espinales por los núcleos de la formación reticular del tronco cerebral.

RITMOS CIRCADIANOS

La oscilación rítmica cada 24 h de la conducta de sueño y vigilia no depende sólo de la presencia de luz y oscuridad, sino que está impresa en nuestro organismo, ya que después de suprimir las influencias externas persiste un ritmo similar. Muchas funciones biológicas tienen variaciones rítmicas de alrededor de 24 h, entre ellas la secreción hormonal, la temperatura corporal, la excreción urinaria de potasio, la secreción gástrica y la secreción ácida renal. El hecho de que estos ritmos duren más o menos 1 día hace que se conozcan como ritmos circadianos (de *circa,* «alrededor de»). La temperatura corporal, por ejemplo, tiene un ritmo circadiano muy estable de alrededor de 24 h, con un mínimo en las primeras horas de la madrugada y un máximo al final de la tarde. El período de menor temperatura suele estar sincronizado normalmente con el del sueño nocturno. El área cerebral que controla los ritmos circadianos es el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, mientras que en el control de los mecanismos del sueño son básicos el hipotálamo, el tálamo y el tronco cerebral.

TRASTORNOS DEL SUEÑO

Los trastornos del sueño se pueden clasificar en cuatro grandes grupos: a) *trastornos con somnolencia diurna excesiva* (narcolepsia, síndrome de apneas de sueño e hipersomnia idiopática); b) *trastornos con dificultad*

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

para conciliar y mantener el sueño o *insomnio;* c) *trastornos con conductas anormales durante el sueño* o *parasomnias* (sonambulismo, terrores nocturnos, pesadillas), y d) *trastornos del ritmo sueño-vigilia*.

El *insomnio* es el trastorno del sueño más común, con una prevalencia que varía con la edad (mayor en adultos) y con el sexo (mayor en mujeres). El 20%-30% de la población refiere dificultades para dormir y el 2%-3% recibe prescripción de hipnóticos. Antes de la edad adulta, el insomnio es raro, con excepción del insomnio infantil por malos hábitos de sueño. Los trastornos con *somnolencia diurna excesiva* afectan al 4%-9% de la población adulta y se deben principalmente a apneas del sueño, narcolepsia e hipersomnia idiopática. La narcolepsia ocurre en 1 caso por cada 2000 personas. Las *parasomnias* son raras en adultos, pero el 15% de los niños presentan alguna vez un episodio de sonambulismo; el 1%-6%, terrores nocturnos, y el 20%, pesadillas.

La historia clínica (siempre contrastada con la persona que duerme con el paciente) es esencial para el *diagnóstico.* Debe incluir: hora habitual de acostarse y tiempo que transcurre hasta conciliar el sueño, horas de sueño y sensación de descanso al despertar, presencia de ronquidos o apneas, parálisis de sueño o cataplejía, número de despertares y motivo, estado de ánimo habitual, horario de trabajo, consumo de alcohol y fármacos hipnóticos, presencia de somnolencia diurna y horas en que es más intensa, número de siestas y accidentes laborales o de tráfico debidos a la somnolencia. Un diario de los hábitos de sueño durante 2 semanas completa la información. A veces, el diagnóstico clínico puede confirmarse con la polisomnografía nocturna o el test de múltiples latencias de sueño.

SOMNOLENCIA DIURNA EXCESIVA

Los trastornos que la producen tienen en común una tendencia anormal e involuntaria a dormirse en momentos inapropiados. La somnolencia se presenta en situaciones pasivas como leer o ver la televisión y sólo si es muy intensa ocurre mientras se conduce, se habla, se come o se trabaja. Hay cuatro causas principales de hipersomnia diurna: sueño insuficiente nocturno (dormir menos de lo que se necesita), síndrome de apneas obstructivas durante el sueño, narcolepsia e hipersomnia idiopática. Las dos primeras son las responsables de la mayoría de los casos. Debe sospecharse la presencia de privación de sueño cuando el paciente duerme de media al menos 2 h más los días festivos que los laborables junto con una alta eficiencia de sueño. El paciente se duerme apenas se acuesta y no se despierta antes de la hora de levantarse.

Narcolepsia

En el síndrome típico, la somnolencia diurna excesiva se asocia a cataplejía y menos frecuentemente también a parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas. La enfermedad es casi siempre esporádica y aparece sobre todo en la segunda a tercera décadas y, una vez instaurada, dura toda la vida, con escasas oscilaciones, aunque puede presentarse también antes de la adolescencia. Existe una historia familiar en menos del 5% de los casos y ambos sexos se afectan por igual. No es raro que los enfermos permanezcan sin diagnóstico durante años.

La somnolencia puede ser continua y perceptible por el paciente (que puede intentar oponerse a ella) u ocurrir en forma casi imprevisible como ataques de sueño. Estos, aunque breves, tienen un efecto reparador, un fenómeno no tan claro en otras hipersomnias. La somnolencia suele ser el primer síntoma, seguido en poco tiempo del resto. Los ataques de *cataplejía* son prácticamente patognomónicos de la enfermedad y consisten en episodios súbitos de debilidad muscular durante la vigilia desencadenados por emociones como risa, cólera, miedo o sorpresa; pueden ser fugaces y leves o tan intensos que provoquen la caída del paciente, o bien generalizados o afectar sólo a una parte del cuerpo. El sujeto no pierde la conciencia en los ataques de cataplejía. Los episodios de *parálisis del sueño,* que pueden ocurrir también de forma aislada en sujetos sanos sin narcolepsia, producen una imposibilidad para moverse, de varios minutos de duración, al inicio del sueño o al despertar y finalizan de forma espontánea o gracias a estímulos externos. La conciencia está preservada durante el episodio.

Las *alucinaciones hipnagógicas* son sensaciones vívidas táctiles, cenestésicas, auditivas aunque, sobre todo, visuales, que aparecen durante la vigilia, en momentos de somnolencia intensa o durante los episodios de parálisis de sueño. Además de los síntomas clásicos, en la narcolepsia hay un sueño nocturno fragmentado, lo que se debe a la incapacidad de mantener de forma estable tanto la vigilia como el sueño. El sueño nocturno y muchos de los ataques de sueño se inician con una fase REM muy precoz. Los ataques de cataplejía y parálisis del sueño producen una fase REM parcial, con la atonía muscular típica de esta fase, pero en vigilia.

La causa del síndrome narcoléptico es desconocida. Se ha descrito una alta asociación entre el síndrome típico, esporádico o familiar, y el antígeno de histocompatibilidad (HLA) DQB1*0602. Así, mientras este se halla sólo en el 30% de la población general, en los pacientes con narcolepsia se encuentra en un 90%. Esta proporción tan elevada es única entre las más de 60 enfermedades con asociación al HLA. Sin embargo, tener el antígeno HLA/DQB1*0602 no es suficiente para desarrollar la enfermedad y probablemente son necesarios otros factores. En cambio, DRB1*1301-DQB1*0603 protege de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con narcolepsia y cataplejía tienen un déficit de un neurotransmisor que se sintetiza en el hipotálamo posterior, la hipocretina (también conocida como *orexina*), y que favorece la vigilia e inhibe el sueño REM. Déficit debido a la muerte, probablemente de origen autoinmune, de las neuronas hipotalámicas que lo producen. Se ha encontrado que el 20% de pacientes con narcolepsia, sobre todo los de inicio reciente, presentan anticuerpos contra una proteína (TRIB2) que se expresa en las neuronas que producen hipocretina en el hipotálamo, así como mayores niveles de anticuerpos contra *Streptococcus pyogenes.* La administración de la vacuna H1N1 contra el virus de la gripe A se ha asociado a la aparición de narcolepsia en niños. La *causa* de la narcolepsia, sin embargo, sigue siendo desconocida.

El *diagnóstico* de narcolepsia debe establecerse por historia clínica, y con confirmación de un polisomnograma nocturno seguido del test de latencias de sueño múltiples (MSLT, del inglés *multiple sleep latency test*) antes de iniciar el tratamiento, que será crónico y no exento de efectos secundarios. El MSLT consiste en el registro poligráfico diurno de 5 períodos de 20 min cada 2 h (en general, de las 9:30-10:00 a las 17:30-18:00 h), en cada uno de los cuales se mide la latencia de aparición de signos electroencefalográficos de sueño y si hay inicios de sueño en fase REM. Una latencia media de sueño menor de 8 min y, al menos, dos inicios de sueño en fase REM son típicos de narcolepsia. La tipificación del HLA y, sobre todo, la determinación de los niveles de hipocretina en el líquido cefalorraquídeo pueden ser útiles en el diagnóstico, en especial en casos complejos.

El *tratamiento* de la narcolepsia es sintomático, ya que no se dispone de hipocretina como fármaco o agonistas. Cuando el paciente puede efectuar alguna siesta diurna, su rendimiento mejora. Si esto es insuficiente, el tratamiento farmacológico debe dirigirse al síntoma más incapacitante, ya sea la somnolencia, la cataplejía o ambos. Para la somnolencia se utilizan agentes estimulantes del sistema nervioso central (SNC), como el metilfenidato (10-60 mg/día) en dos o tres tomas que no coincidan con comidas o el modafinilo (100-400 mg/día en dos tomas), y nunca después de las 18:00 h para no producir insomnio nocturno. Para la cataplejía se recomienda el oxibato sódico (6-9 g divididos en dos tomas al acostarse y a las 3 h), la clomipramina (25-200 mg/día), la fluoxetina (20-60 mg/día) y la venlafaxina (75-300 mg/día). El oxibato sódico también mejora la somnolencia y, especialmente la cantidad y continuidad del sueño nocturno.

Síndrome de apneas/hipopneas del sueño

El síndrome de apneas/hipopneas del sueño (SAHS) se caracteriza por la presencia de pausas frecuentes en la respiración (apneas) durante el sueño (v. cap. 82, Trastornos ventilatorios). El síntoma diurno más habitual es la hipersomnia, a la que se asocia disminución de atención y rendimiento. Durante el sueño, los pacientes tienen ronquidos, pausas en la respiración de más de 10 s (a veces de hasta 1-2 min) con ruidos inspiratorios intensos al finalizar la apnea y un sueño nocturno poco reparador. Este síndrome es un factor de riesgo cardiovascular y debe buscarse su presencia, por ejemplo, en pacientes con accidente vascular cerebral. El tratamiento más efectivo para la mayoría de los casos es la administración por vía nasal de aire a presión positiva continua (CPAP). En casos leves (< 30 apneas/h), la uvulopalatofaringoplastia es una técnica quirúrgica que puede ser efectiva, además de los dispositivos intrabucales de avance mandibular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Hipersomnia idiopática

Consiste en somnolencia diurna excesiva crónica en ausencia de una causa identificable, como narcolepsia, apneas, depresión y sueño nocturno insuficiente. Los episodios de somnolencia pueden ser cortos o largos, sin un efecto reparador como en la narcolepsia. El sueño nocturno es de mayor duración que el normal y el despertar matutino, difícil. El síndrome no es familiar, afecta a ambos sexos por igual, se inicia en la adolescencia y dura toda la vida. La causa es desconocida. En estos pacientes no hay inicios de sueño en fase REM ni asociación a un HLA. Es obligatorio excluir un SAHS y una forma parcial de este, conocida como *síndrome del aumento de resistencia de las vías aéreas superiores,* que se debe a una fragmentación del sueño de origen respiratorio pero sin apneas claras. La diferenciación entre la hipersomnia idiopática y la narcolepsia sin cataplejía es difícil y debe realizarse practicando un MSLT, que excluya la presencia del sueño REM en las siestas practicadas. El tratamiento consiste en los mismos fármacos estimulantes que se utilizan en la narcolepsia.

Hipersomnias secundarias

La hipersomnia asociada a la depresión, la secundaria a lesiones del SNC (habitualmente hipotalámicas), la distrofia miotónica y la debida a alteraciones metabólicas o endocrinas, como uremia, insuficiencia hepática o hipotiroidismo, deben distinguirse de la hipersomnia idiopática por su diferente tratamiento. El *síndrome de Kleine-Levin* afecta sobre todo a adolescentes varones y cursa con períodos recurrentes de días a semanas de somnolencia excesiva, hiperfagia, hipersexualidad y cambios de conducta como irritabilidad o desinhibición, que alternan con otros de absoluta normalidad. Durante los episodios, el paciente duerme por períodos prolongados, levantándose de la cama sólo para comer o evacuar. El curso del síndrome es hacia la mejoría espontánea con los años. Los fármacos estimulantes aumentan el grado de alerta, pero pueden exacerbar los síntomas conductuales.

INSOMNIO

El insomnio es la sensación subjetiva de no poder dormir cuando o cuanto se desea. Es el trastorno del sueño más frecuente, tiene muchas causas y varía en gravedad y duración. La mayoría de los individuos con insomnio no buscan ayuda médica ni usan fármacos para dormir. La duración del insomnio es la guía más importante para su evaluación y tratamiento. El insomnio transitorio (no más de unas cuantas noches) o de poca duración (≤ 3 semanas) ocurre en personas sin historia de alteraciones del sueño. El insomnio de larga duración o crónico (> 3 semanas) puede asociarse a una gran variedad de enfermedades.

Insomnio de corta duración

Las causas más frecuentes son el estrés y las alteraciones ambientales, como un examen, la pérdida de un ser querido, una hospitalización y la presencia de dolor. También puede inducirse farmacológicamente por estimulantes (café, nicotina) o por la retirada de agentes depresores del SNC (barbitúricos, benzodiazepinas, alcohol).

Insomnio de larga duración

En la mayoría de los casos de insomnio crónico, la cantidad de sueño nocturno que se pierde es mínima, la somnolencia diurna es escasa y el rendimiento es normal. No obstante, el paciente puede presentar cansancio y sensación de falta de sueño. Hay varias causas, que se detallan en los siguientes apartados.

Insomnio asociado a trastornos psiquiátricos

El 30%-60% de los pacientes con insomnio crónico tienen un trastorno psiquiátrico identificable, sobre todo depresión mental, trastornos de ansiedad y obsesivo-compulsivos, ataques de pánico, personalidad limítrofe *(borderline),* abuso de fármacos y alcohol, anorexia nerviosa o trastornos adaptativos, entre otros. Sin embargo, el insomnio no es *per se* un síntoma de enfermedad psiquiátrica y, en ocasiones, pacientes psiquiátricos pueden tener otras causas de insomnio, como el síndrome de piernas inquietas. El patrón característico en la depresión, aunque no específico, consiste en un sueño de inicio normal pero con despertar precoz en la madrugada.

Insomnio asociado a abuso de fármacos y otras sustancias

El 10%-15% de los pacientes con insomnio crónico tienen problemas de abuso de alcohol u otros agentes sedantes. Aunque el alcohol es inductor del sueño, puede producir insomnio como resultado de la privación parcial durante la noche o de otros trastornos (gastritis, cefalea). No es acertado tratar con hipnóticos a los alcohólicos con insomnio, ya que ambas sustancias tienen tolerancia cruzada.

Insomnio condicionado y psicofisiológico (insomnio «aprendido»)

Factores psicológicos pueden contribuir o ser la causa esencial del insomnio. Las personas que sufren este proceso pueden entrar en un círculo en el que el intenso deseo de dormir les impide conseguirlo a pesar de intentarlo de múltiples maneras. Estas personas llegan a asociar la habitación o la rutina anterior al sueño con el insomnio. Su pensamiento reiterativo en el proceso puede hacer que disminuyan de manera exagerada actividades sociales, comidas o deportes por miedo a que les produzcan insomnio. Típicamente, estos pacientes refieren haber dormido 2-3 h menos que las determinadas en un estudio polisomnográfico simultáneo.

Insomnio asociado a enfermedades médicas (no psiquiátricas)

Enfermedades como la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca, el asma, el hipertiroidismo, las enfermedades reumáticas, la demencia, la enfermedad de Parkinson, el reflujo esofágico o cualquier proceso que curse con dolor pueden asociarse a insomnio, ya sea debido a la enfermedad o a su tratamiento (p. ej., propranolol en la hipertensión arterial, ya que es un agente estimulante). El insomnio letal familiar es una enfermedad por priones, autosómica dominante, en la que degenera el tálamo y aparece insomnio, somnolencia diurna, disautonomía y demencia, con una supervivencia media de unos 2 años.

Síndrome de las piernas inquietas y movimientos periódicos de las piernas durante el sueño

El paciente con el síndrome de las piernas inquietas presenta una necesidad irresistible de mover las piernas, asociado a molestias en estas, que aparece por la tarde y la noche, se acentúa con el reposo y mejora con el movimiento. Las molestias en las piernas impiden conciliar el sueño. Es una entidad muy frecuente, que afecta al 5%-10% de la población. Hay una forma esporádica, una familiar y otra asociada a ferropenia, embarazo e insuficiencia renal. El tratamiento de elección se basa en agentes dopaminérgicos (pramipexol, ropinirol, rotigotina, levodopa). Los opiáceos, como la naloxona/oxicodona, y otros medicamentos como la gabapentina y la pregabalina pueden ser también útiles. Siempre se debe excluir la presencia de ferropenia en un paciente con piernas inquietas, determinando los niveles de hierro y ferritina en sangre.

El 80% de los pacientes con el síndrome de piernas inquietas, cuando duermen, presentan movimientos periódicos de las piernas, consistentes en dorsiflexión del pie, extensión del dedo gordo y flexión de la rodilla y la cadera de unos segundos de duración. Estos movimientos se repiten cada 5-30 s, en especial durante las primeras horas del sueño. Si son suficientemente intensos y frecuentes, pueden causar una microfragmentación del sueño y molestar al acompañante. En muchos casos, sin embargo, son un hallazgo asintomático en sujetos sanos que refieren dormir bien.

Tratamiento del insomnio

Medidas terapéuticas generales y tratamiento conductual

Son medidas que tratan de disminuir la ansiedad del paciente ante el problema y de instaurar hábitos de sueño regulares. Incluyen una buena relación médico-paciente, un horario regular para acostarse y despertarse, evitar leer o permanecer en la cama si el sueño

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

no ocurre antes de 30 min, ejercicio físico regular, psicoterapia y restricción del sueño (basta que el paciente se limite a dormir las horas que cree que duerme). Es importante disminuir el abuso de hipnóticos y alcohol.

Fármacos hipnóticos

Los fármacos más utilizados son las benzodiazepinas y los agonistas del receptor benzodiazepínico. Según su vida media pueden ser de acción corta (vida media de 2-5 h), intermedia (8-20 h) y larga (2-4 días). Ejemplo de cada uno son, respectivamente, el triazolam o la zopiclona, el lorazepam o el zolpidem y el flurazepam. Sus efectos secundarios varían según la potencia, el tipo, la dosis y la edad del paciente e incluyen disminución del rendimiento, amnesia anterógrada, tolerancia e insomnio de «rebote» al suspenderlos. El riesgo de abuso es pequeño, aunque existe. Las dosis habituales deben reducirse en el anciano.

Estos fármacos aumentan discretamente la duración media del sueño (~30 min), pero el efecto se pierde al cabo de 2-3 semanas. Por ello, los hipnóticos están indicados sólo en el tratamiento del insomnio de corta duración o de forma intermitente en el crónico. Al iniciar la terapia se debe prever su duración y valorar los factores asociados (depresión mental, consumo de alcohol, presencia de apneas de sueño, demencia). Si a pesar del uso habitual de hipnóticos el paciente no mejora, la instauración de tratamiento conductual puede ser beneficiosa.

■ PARASOMNIAS

Son conductas anormales durante el sueño, de las que el enfermo pocas veces es consciente. No suelen asociarse a hipersomnia ni a insomnio.

Sonambulismo y terrores nocturnos

Ambos trastornos comparten una historia familiar con frecuencia positiva y una tendencia a ocurrir durante el sueño profundo (estadio N3). Son más frecuentes en niños y adolescentes y ocurren sobre todo durante el primer tercio de la noche, con amnesia completa del episodio.

En el *sonambulismo* el individuo se levanta de la cama y deambula durante unos minutos con expresión vacía, ojos abiertos y reactividad mínima. Hay riesgo de caídas y lesiones, que aumenta si el sujeto no duerme en su lugar habitual. Los episodios aparecen en épocas de estrés y algunos sujetos recuerdan pesadillas con un contenido claustrofóbico.

Los episodios de *terror nocturno (pavor nocturnus)* son más dramáticos y suelen iniciarse con un fuerte grito, pánico intenso inconsolable, vocalización y actividad motora importante, como golpear la pared y deambular sin objetivo, con posibilidad de producirse lesiones o de romper objetos. Se acompañan de intensa actividad autónoma, como piloerección, sudación, rubefacción, hipertensión, taquipnea y taquicardia. Los pacientes parecen despiertos, pero no se dan cuenta de lo que sucede a su alrededor.

En el registro poligráfico, los episodios de sonambulismo y terror nocturno se inician con un despertar parcial durante la fase N3 del sueño y cursan con un patrón polisomnográfico diferente de la vigilia o del sueño normal. Ambos procesos mejoran con la edad, pero casos excepcionales pueden persistir hasta los 60 años. No hay un tratamiento efectivo, si bien bajar la altura de la cama, quitar objetos de su trayecto o cerrar con seguro ventanas y puertas peligrosas pueden evitar que el paciente se lesione. La administración nocturna de clonazepam, puede disminuir la intensidad y el número de episodios.

Pesadillas

Son sueños vívidos asociados a ansiedad intensa y taquicardia, taquipnea o diaforesis moderadas que ocurren durante el sueño REM. Al despertar, el paciente mantiene una buena memoria del contenido del sueño.

El fenómeno puede deberse a factores orgánicos, de crecimiento, psicológicos o medicamentosos. Los niños tienen mayor tendencia a las pesadillas que el resto de la población y la fiebre aumenta su frecuencia. En adultos, el inicio de las pesadillas parece asociarse a depresión, trastorno de conducta durante el sueño REM, apneas obstructivas y trastornos psicopatológicos de intensidad moderada, aunque el uso de fármacos (neurolépticos o betabloqueantes), la privación de barbitúricos, benzodiazepinas o alcohol y factores que alteren el sueño (p. ej., dolor) pueden provocarlas. En niños, las pesadillas no requieren otro tratamiento que una explicación tranquilizadora a los padres. En adultos con pesadillas persistentes se debe hacer una evaluación médica y psiquiátrica y puede ser de ayuda un registro polisomnográfico. El tratamiento con prazosina (un antagonista α-1-adrenérgico) puede ser de utilidad en estos casos.

Trastorno de conducta asociado al sueño REM

Es un trastorno de sueño crónico caracterizado por la pérdida intermitente de la atonía muscular típica del sueño REM asociada a conductas complejas y vigorosas como hablar, chillar, dar puñetazos, patalear o saltar de la cama y que puede causar hematomas y traumatismos. Los pacientes tienen pesadillas en las que son atacados o perseguidos por un agresor desconocido. El trastorno es más frecuente en varones a partir de los 60 años, no se relaciona con alteraciones psicopatológicas y es crónico. Puede ser idiopático o asociado a la narcolepsia, una enfermedad neurodegenerativa como la enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica y demencia por cuerpos de Lewy, y a la toma de medicamentos como antidepresivos y betabloqueantes liposolubles. Es muy raro en la enfermedad de Alzheimer.

Algunos pacientes a quienes inicialmente se diagnostica la forma idiopática, al cabo de unos años desarrollan una enfermedad de Parkinson, una demencia por cuerpos de Lewy o una atrofia multisistémica. Es decir, el trastorno de conducta durante el sueño REM precede en estos casos al inicio del parkinsonismo, las quejas cognitivas y la ataxia. Los pacientes con trastorno de conducta asociado al sueño REM idiopático que presentan alteraciones subclínicas típicas de la enfermedad de Parkinson (pérdida de olfato, disminución de la captación del trazador en los ganglios basales del transportador de la dopamina e hiperecogenicidad de la sustancia negra) son los que tienen más riesgo de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa a corto plazo. El diagnóstico se ha de confirmar mediante un polisomnograma con vídeo en el que se demuestre que en la fase REM hay tono muscular y el paciente presenta conductas anormales. La buena respuesta al tratamiento con 0,5-3 mg de clonazepam al acostarse es característica. La melatonina también puede ser útil.

Parasomnia asociada a anticuerpos contra la proteína IgLON5

Ocurre en varones que presentan una desestructuración de las fases del sueño asociada a anticuerpos contra la proteína IgLON5 de las neuronas, pérdida celular y depósitos de la proteína tau en los núcleos del tronco y el hipotálamo, que regulan el sueño. Los pacientes presentan un sueño agitado, con conductas anormales en el sueño N2, trastorno de conducta asociado al sueño REM, apneas obstructivas y estridor por paresia de las cuerdas vocales.

Crisis epilépticas durante el sueño

Las crisis epilépticas ocurren de forma preferente o exclusiva durante el sueño en el 30% de los pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas y en el 10% de los que presentan crisis parciales. Son frecuentes en N1, N2, poco frecuentes en N3 y muy raras durante el sueño REM. En ocasiones son difíciles de distinguir clínicamente de una parasomnia. Un ejemplo de esta dificultad es la distonía paroxística nocturna, considerada primero una parasomnia y actualmente una forma de epilepsia frontal.

Los pacientes presentan durante el sueño no REM episodios breves (< 1 min) de movimientos de tipo distónico, estereotipado, tras los cuales el paciente vuelve a dormirse sin dificultad. Es habitual que ocurran una o más veces por noche, varias noches a la semana, durante años. En ocasiones hay síntomas diurnos sugestivos de epilepsia. El diagnóstico sólo es posible mediante un polisomnograma con registro simultáneo en vídeo. La mayoría de las crisis epilépticas nocturnas tienen su origen en el lóbulo frontal. El tratamiento más eficaz se basa en carbamazepina, oxcarbazepina o clobazam, en las dosis antiepilépticas habituales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TRASTORNOS DEL CICLO SUEÑO-VIGILIA

El síntoma cardinal de estos trastornos es un desajuste involuntario entre los períodos de vigilia y sueño del paciente y los de su entorno. Puede ser *secundario* o *primario*. El secundario ocurre tras viajes aéreos a través de zonas de diferente horario o debido a cambios frecuentes en el horario de trabajo. Se sabe que las rotaciones en sentido antihorario se toleran mal y que los cambios de turno espaciados al menos 3 semanas entre sí mejoran el rendimiento y la satisfacción personal y disminuyen el número de accidentes de trabajo. El primario suele enmascararse como otros trastornos de sueño (típicamente, insomnio o hipersomnia) que se detallan a continuación.

Síndrome de fase de sueño atrasada

Los pacientes, de forma continuada, no pueden dormirse antes de las 2-3 h de la madrugada, aunque el sueño, una vez iniciado, es normal en cantidad y calidad, aunque el despertar se produce de manera también retrasada, alrededor del mediodía o más tarde. No debe confundirse con insomnio ni con hipersomnia. El tratamiento es complejo y se basa en administrar de forma continuada luz por la mañana temprano, durante 30 a 240 min, melatonina por la noche o cronoterapia, es decir, retrasar progresivamente la hora de acostarse cada día hasta volver a sincronizarla con el ciclo habitual.

Síndrome de fase de sueño adelantada

Es justo la situación contraria, y suele presentarse en edades avanzadas y confundirse con hipersomnia o insomnio con despertar precoz (típico de la depresión). Existe una forma asociada a una mutación del gen *Period*. La administración de luz a última hora del día de forma mantenida puede ser útil.

Síndrome de ciclo de sueño-vigilia diferente de 24 h

En estos pacientes, el sueño sobreviene cada día un poco más tarde, sin que puedan ajustarse a un horario estable. Puede verse en lesiones hipotalámicas, enfermedades neurodegenerativas o en personas ciegas de nacimiento. La melatonina a dosis de 6-10 mg al final de la tarde puede ser útil.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria—history, rationale, description, and significance. Sleep Med 2014;15:860-73.

Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. Lancet 2007;369:499-511.

Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, Molinuevo JL, Valldeoriola F, Serradell M, et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. Lancet Neurol 2013;12:443-53.

Sabater L, Gaig C, Gelpi E, Bataller L, Lewerenz J, Torres-Vega E, et al. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study. Lancet Neurol 2014;13:575-86.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CEFALEAS Y ALGIAS FACIALES

Capítulo 166

J. Pascual Gómez

CONCEPTO

La cefalea es el principal motivo neurológico de consulta. Las cefaleas pueden clasificarse en *primarias* y *secundarias*. Las primarias son las más frecuentes y comprenden fundamentalmente la cefalea de tensión, la migraña, la cefalea en racimos y otras cefaleas trigémino-vasculares. Las secundarias son sintomáticas de una lesión intracraneal, de patología de las estructuras pericraneales o de enfermedades sistémicas.

FISIOPATOLOGÍA

Con la excepción de los núcleos del rafe, el parénquima cerebral es insensible al dolor, lo cual explica la baja incidencia de cefalea como síntoma de inicio de los procesos expansivos intracraneales. La cefalea es consecuencia de la activación de los receptores nociceptivos craneales extracerebrales. Las estructuras craneales sensibles al dolor son el cuero cabelludo, las meninges, las porciones proximales extracerebrales de las grandes arterias, las ramas de la carótida interna y externa, y los senos venosos. Los estímulos dolorosos recogidos en estas estructuras son vehiculados por el nervio trigémino para el caso de las estructuras supratentoriales, y por las tres primeras raíces cervicales para las infratentoriales.

DIAGNÓSTICO

La *anamnesis* es el instrumento principal en el diagnóstico. Los errores en cefaleas están condicionados en general por una anamnesis deficiente. La anamnesis específica de un dolor de cabeza ha de seguir un protocolo sencillo, pero reglado. En un primer momento hay que precisar el *tiempo de evolución* y la *periodicidad* de la cefalea. Como regla general, las cefaleas de más de 3 meses de evolución raramente serán secundarias a una masa intracraneal. Las cefaleas agudas e intensas obligan a descartar enfermedades graves, como una hemorragia subaracnoidea o hipertensión intracraneal. La *edad de comienzo* es de gran ayuda diagnóstica. Las cefaleas *de novo* en mayores de 65 años obligan a descartar cefalea secundaria a un proceso expansivo intracraneal o arteritis de la temporal. Las cefaleas de inicio en las tres primeras décadas de la vida prácticamente siempre son cefalea tensional o migraña.

La *duración* es de inapreciable ayuda diagnóstica. La cefalea tensional es típicamente continua y sólo desaparece con el sueño o la distracción. Las cefaleas secundarias predominan ciertas horas del día: al amanecer para la cefalea tumoral y durante el reposo nocturno para la arteritis de la temporal. La duración de la migraña oscila entre 4 y 72 h, mientras que la cefalea en racimos se prolonga entre 30 y 120 min.

La *localización* y la *calidad* del dolor, aun siendo útiles, no son tan específicas. La localización holocraneal es sugestiva de cefalea tensional, la migraña es hemicraneal y la cefalea tumoral presenta una localización más variable. En otras cefaleas, la localización es muy característica como, por ejemplo, la periocular de la cefalea en racimos o la temporal de la arteritis de células gigantes. La definición de la calidad del dolor es el dato más subjetivo del interrogatorio. Además se debe interrogar la *intensidad* del dolor. La mayoría de los pacientes describen sin problemas el dolor pulsátil moderado-intenso de la migraña o la molestia leve en forma de pesadez de la cefalea tensional.

Los *factores desencadenantes o que alivien el dolor* pueden ser de gran ayuda no sólo diagnóstica, sino también terapéutica. Por ejemplo, la provocación del dolor por la tos obliga a descartar la malformación de Chiari de tipo I. Es importante indagar acerca de la presencia o no de *síntomas acompañantes*. La migraña se acompaña de síntomas como

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

fotofobia, sonofobia, náuseas y, ocasionalmente, se ve precedida de sintomatología neurológica focal transitoria (aura). La cefalea tumoral suele acompañarse de sintomatología neurológica focal progresiva o irritativa y otras cefaleas presentan fenómenos acompañantes casi diagnósticos, como la polimialgia o la claudicación mandibular en la arteritis de la temporal, o la rinorrea, el lagrimeo o el signo de Horner en la cefalea en racimos. Por último, se ha de recoger la *respuesta a los tratamientos* ya ensayados. Hay que confirmar también las dosis y la vía de administración que han sido las adecuadas. No es infrecuente encontrar que el tratamiento es el correcto, pero la dosis es claramente insuficiente o que, por ejemplo, los tratamientos antimigraña no son eficaces al haber sido administrados por vía oral a pacientes con vómitos.

Es necesario confirmar la sospecha diagnóstica con la *exploración física.* Se ha de prestar atención a la posible presencia de hipertensión arterial, que obligaría a descartar entidades como el feocromocitoma, de manchas de café con leche o neurofibromas cutáneos, diagnósticos de neurofibromatosis, de implantación baja del cabello, sugestiva de malformación de Chiari de tipo I y de dolor a la palpación de senos paranasales. El fondo de ojo ocupa una especial relevancia. La presencia de pulso venoso descarta la hipertensión intracraneal, mientras que en pacientes con cefalea la existencia de atrofia óptica es sugestiva de una masa en la región de la silla turca.

La anamnesis y la exploración regladas permitirán el diagnóstico de la mayoría de los pacientes que consultan por cefalea, y no son necesarios *estudios complementarios* para el diagnóstico de las dos entidades más frecuentes, cefalea tensional, migraña u otras cefaleas primarias. La velocidad de sedimentación es obligatoria ante una cefalea de reciente aparición en ancianos, sobre todo si no hay focalidad. En pacientes con sospecha clínica de cefalea secundaria la prueba indicada es la TC/RM de cráneo. En la investigación de pacientes con cefalea no están indicados la radiología simple de cráneo o el electroencefalograma.

La TC/RM de cráneo debe solicitarse si la cefalea: a) se desencadena por esfuerzo; b) es de inicio súbito; c) se acompaña de focalidad; d) no responde al tratamiento, o e) la velocidad de sedimentación es normal y es de reciente aparición en ancianos. En una cefalea clínicamente secundaria con neuroimagen normal, las grandes posibilidades diagnósticas que restarían serían la hipertensión intracraneal idiopática, la aracnoiditis leptomeníngea y el Chiari de tipo I. En estos casos está indicada la RM y, si es negativa, en ocasiones la punción lumbar. Sólo ante una sospecha clínica fundada de cefalea referida (v. más adelante) se necesitarán exploraciones para descartar glaucoma, sinusitis u otitis o síndrome de Costen.

CEFALEAS PRIMARIAS

CEFALEA TENSIONAL

Es la cefalea primaria más frecuente. Dos tercios de la población han padecido cefalea de tensión episódica, mientras que el 3% sufre cefalea de tensión crónica (dolor > 15 días al mes). Puede aparecer a cualquier edad y es más frecuente en el sexo femenino. Esta cefalea es de duración variable, de carácter opresivo (no pulsátil), localización bilateral e intensidad leve o, como máximo, moderada, lo que explica que la mayoría de los pacientes no llegue a acudir a consulta por este motivo. A diferencia de la migraña, el dolor no se acompaña de vómitos, fotofobia y sonofobia, ni empeora con el ejercicio físico. Es frecuente que estos pacientes aquejen sensación vaga de mareo y síntomas sugestivos de ansiedad o rasgos depresivos. La exploración es normal.

El primer paso en el tratamiento es una buena anamnesis y una cuidadosa exploración para que el paciente sienta que su queja está siendo tomada en serio. Si presenta ansiedad o depresión relevantes, está indicada de entrada la opinión psiquiátrica. Para el tratamiento sintomático serán suficientes los analgésicos simples, preferiblemente paracetamol en dosis de 0,5 a 1 g. Si no hay respuesta estarían indicados los AINE, de tipo ácido acetilsalicílico o naproxeno sódico. Es conveniente evitar asociaciones de fármacos. El tratamiento preventivo está indicado en pacientes con cefalea más de 8 días al mes. La amitriptilina en dosis bajas, de 20 a 50 mg, es el fármaco de elección y debe mantenerse entre 3 y 6 meses. Es importante explicar sus posibles efectos secundarios (estreñimiento, sequedad de boca, somnolencia o insomnio y ganancia de peso), tener en cuenta las contraindicaciones (enfermedad prostática, glaucoma) e insistir en que el efecto puede tardar 2 semanas en aparecer.

MIGRAÑA

Epidemiología y cuadro clínico

El 10%-15% de la población padece migraña. La migraña es un motivo de consulta muy frecuente debido a la gravedad de las crisis, que además predominan en las etapas más productivas de la vida del individuo. Es más común en mujeres (3-4:1) y más de la mitad de los pacientes presentan antecedentes familiares de migraña. Característicamente, aparece en la niñez o adolescencia; el 80% de los pacientes han presentado su primer episodio antes de cumplir los 30 años, y menos del 3%, después de los 50 años. La frecuencia de las crisis suele oscilar entre un episodio cada varios meses y cuatro episodios al mes, si bien el 2% de la población sufre migraña crónica (dolor > 15 días al mes, que cumple criterios de migraña ≥ 8 días al mes). El dolor se instaura rápida pero progresivamente y persiste durante un mínimo de 4 h (o incluso menos, en niños) hasta un máximo de 3 días. En el 50% de los casos el dolor es hemicraneal; en el resto, ya desde su inicio o a lo largo del ataque, será bilateral. Es referido como pulsátil, si bien puede ser sordo u opresivo cuando el enfermo se encuentre inmóvil. Es moderado o intenso y característicamente empeora con el ejercicio o los cambios posturales. La mayoría de los pacientes experimenta fotofobia y sonofobia. Por todo ello, en el ataque el paciente estará quieto, acostado con la cabeza algo levantada, en un lugar oscuro y sin ruidos.

La sintomatología asociada es frecuente y variada. El 90% de los pacientes sufren náuseas y algo menos de la mitad, vómitos. Muchos refieren, el día antes del dolor, los denominados *pródromos,* consistentes en cambios de humor, bostezos, retención de líquidos o avidez por determinados alimentos. Hasta en un tercio de los casos, la cefalea se precede de sintomatología neurológica focal que permanece entre pocos minutos y un máximo de 1-2 h. Estos episodios reciben genéricamente el nombre de *migraña con aura*. El aura más típica es la visual, en forma de fotopsias, espectros coloreados, escotomas o hemianopsia. La sensación hemicorporal de parestesias y, menos frecuentemente, de afasia pueden ocurrir como aura solitaria o acompañando a la clínica visual. Salvo en la variante de migraña hemipléjica familiar, la hemiparesia es rara. La focalidad del tronco del encéfalo en forma de coma, diplopía o parestesias periorales, entre otras, ocurre en menos del 10% de los pacientes que consultan por migraña, en general mujeres jóvenes, y se conoce como *migraña basilar.* Menos del 1% de los pacientes presentarán un aura consistente en amaurosis unilateral *(migraña retiniana).* A cualquier edad, pero sobre todo en la infantil, en algunos pacientes aparece el aura sin cefalea posterior; este cuadro recibe el nombre de *aura sin cefalea.* Por último, dentro del extenso espectro clínico de la migraña y, excepcionalmente, tras un episodio típico de migraña con aura, la focalidad neurológica persiste y aparece un infarto cerebral en los estudios de neuroimagen. Este cuadro recibe el nombre de *infarto migrañoso.* En estos casos, el diagnóstico de infarto migrañoso ha de basarse en una historia previa de migraña con aura y en la ausencia de otros procesos que justifiquen el diagnóstico.

Etiología y fisiopatología

Los pródromos se han adscrito clásicamente a una alteración del hipotálamo, si bien los datos recientes indican que pueden traducir una hiperexcitabilidad cortical más difusa. El aura se debe a un fenómeno de depresión cortical propagada, que consiste en una onda de despolarización cortical que avanza hacia delante a un ritmo de 3 mm por minuto desde el lóbulo occipital. El auténtico generador de un ataque de migraña parece ser el tronco del encéfalo, más concretamente el *locus ceruleus* y los núcleos del rafe, fuentes de inervación cerebral de catecolaminas y serotonina, respectivamente. Esta activación da lugar a su vez a la activación del denominado *sistema trigémino-vascular,* formado por el nervio trigémino y la porción parasimpática del nervio facial.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Al activarse, las terminaciones de este sistema dilatan los vasos craneales sensibles al dolor, en su mayoría leptomeníngeos, y liberan neuropéptidos algógenos, fundamentalmente el péptido en relación con el gen de la calcitonina (CGRP), que inducen su inflamación estéril. Ambos fenómenos vasculares, dilatación e inflamación leptomeníngea, son los responsables del dolor migrañoso propiamente dicho. Están controlados negativamente por dos receptores de la serotonina, el receptor 5-HT1B, localizado en la pared vascular y responsable del control de la vasodilatación, y el 5-HT1D, localizado en los terminales presinápticos del nervio trigémino y responsable del control de la liberación de péptidos. Es posible que, en conjunción con los datos clínicos, los niveles en plasma de CGRP constituyan un biomarcador útil en la migraña y fundamentalmente en la migraña crónica.

Para que tenga lugar una crisis de migraña ha de existir un estado de hiperexcitabilidad cerebral, determinada genéticamente, que sea capaz de poner en marcha esta cascada fisiopatológica. La migraña es una enfermedad poligénica. Se conocen tres de los genes implicados en una variante rara de migraña, la hemipléjica familiar. Los tres genes mutados son canales iónicos de membrana y sus mutaciones dan lugar a un estado de hiperexcitabilidad neuronal debido a un incremento en las concentraciones extracelulares de K^+ y glutamato. De momento, los grandes estudios de asociación genética no han sido capaces de aclarar el sustrato genético para las formas habituales de migraña con y sin aura.

Tratamiento

La migraña influye muy negativamente en la calidad de vida del paciente que la sufre, por lo que debe ser tratada con interés. La identificación de los posibles factores desencadenantes es el primer paso del tratamiento. El estrés es el más frecuente. Algunos alimentos, como chocolate, derivados lácteos o alcohol, y fármacos como los anovulatorios deberían evitarse en lo posible en pacientes claramente sensibles. La mayoría de los desencadenantes (estrés, cambios atmosféricos, menstruación) no son evitables, por lo que en la práctica el tratamiento de la migraña es farmacológico. En los pacientes con menos de tres episodios al mes sólo está indicado el tratamiento sintomático. En niños y adultos con dolores leves-moderados pueden ser útiles los analgésicos de tipo paracetamol o ácido acetilsalicílico. Para ataques más intensos deben emplearse AINE de absorción oral rápida como naproxeno sódico en dosis de entre 550-1100 mg, ibuprofeno (600-1200 mg) o dexketoprofeno trometamol (25-50 mg). Este último puede emplearse por vía parenteral junto con metoclopramida si hay náuseas o vómitos.

Si no hay respuesta a los AINE, los agonistas de los receptores 5-HT1B/D o «triptanes» (sumatriptán, zolmitriptán, naratriptán, rizatriptán, almotriptán, eletriptán y frovatriptán) son los fármacos de elección. Estos fármacos tienen las ventajas de que son agonistas selectivos de los receptores implicados en el control del dolor y los vómitos en las crisis de migraña, por lo que la capacidad de inducir vasoconstricción periférica es menor que la de los ergóticos. Tienen un nivel de eficacia más elevado que los AINE, pueden utilizarse por vía subcutánea, intranasal u oral y son eficaces en el acmé del dolor y frente las náuseas y los vómitos. Pueden coadministrarse con AINE y conjuntamente con los tratamientos preventivos. Están contraindicados en pacientes con patología cardiovascular. Los ergóticos y los opiáceos deben evitarse por sus efectos secundarios, fundamentalmente por la capacidad de inducir cefalea de rebote e inducir cronificación de la migraña.

Los pacientes con más de tres crisis de dolor al mes precisan *tratamiento preventivo,* que en general consigue reducir la frecuencia y la intensidad de las crisis a aproximadamente la mitad. Los fármacos preventivos habitualmente se administran entre 3 y 9 meses, si bien los pacientes con migraña crónica suelen necesitar tratamientos durante años. Los betabloqueantes, y dentro de ellos propranolol en dosis de entre 20 y 40 mg/8 h, y nadolol, 60-160 mg/24 h, son los fármacos de elección en la migraña sin aura. En caso de migraña con aura, o si el paciente tiene problemas de sobrepeso, topiramato (50-100 mg/día) sería el fármaco de elección. Si existen intolerancia/contraindicaciones puede administrarse flunarizina (5-10 mg/noche), vigilando la posible aparición de sobrepeso, somnolencia, depresión o parkinsonismo, o bien candesartán (8-32 mg/día) o lisinopril (5-20 mg/día), dos fármacos antihipertensivos que han demostrado una acción antimigraña específica. En casos con abuso de fármacos o con cefalea tensional asociada puede ser útil la amitriptilina (20-50 mg/día). En pacientes refractarios a lo anterior está indicado el ácido valproico, en dosis de 500-1000 mg/día. Se han de vigilar sus posibles efectos secundarios, como sobrepeso, alopecia, temblor o aumento de las enzimas hepáticas. En los pacientes con migraña crónica que no respondan o no toleren los fármacos orales está bien demostrada la eficacia y excelente tolerabilidad de la toxina botulínica de tipo A (Botox®, entre 155 y 195 U) en inyecciones pericraneales trimestrales. Esta toxina actúa sobre la migraña crónica no por su efecto relajante muscular, sino inhibiendo la liberación local de CGRP. Los anticuerpos monoclonales frente al CGRP para la prevención de la migraña están en avanzada fase de desarrollo.

CEFALEA EN RACIMOS Y OTRAS CEFALEAS TRIGÉMINO-AUTONÓMICAS

La cefalea en racimos es cuatro veces más frecuente en varones. Se inicia entre los 20 y los 50 años. El dolor es periocular, estrictamente unilateral, y alcanza su acmé aproximadamente en 5 min, hasta hacerse muy intenso y terebrante. Se mantiene entre 30 y 180 min y se acompaña de lagrimeo, rinorrea y signo de Horner homolaterales. Típicamente, el paciente presenta entre uno y cuatro ataques de dolor al día, muchas veces nocturnos. La mayoría de los racimos duran entre 2 y 3 meses, con períodos libres de dolor de entre unos meses y varios años (forma episódica), mientras que en el 10% el dolor es crónico (episodios diarios durante > 6 meses). La exploración es normal.

La patogenia del proceso se desconoce, si bien su ritmicidad apunta a un trastorno hipotalámico. A semejanza de la migraña, en la fisiopatología del dolor propiamente dicho aparece implicada la activación del sistema trigémino-vascular.

El tratamiento *sintomático* puede hacerse con oxígeno al 100% por mascarilla o con 6 mg de sumatriptán por vía subcutánea. El tratamiento *preventivo* debe instaurarse desde el inicio del racimo. En las formas episódicas puede emplearse prednisona por vía oral (con una dosis inicial de 1 mg/kg al día para ir retirando el fármaco lentamente en 3 o 4 semanas) asociada a verapamilo (80-180 mg/8 h), que ha de mantenerse durante los 2 o 3 meses que teóricamente vendría a durar el racimo. En los casos con mala respuesta o en la forma crónica, el tratamiento de elección es el carbonato de litio (300 mg/8-12 h, para mantener una litemia de 0,5-1 mEq/L aproximadamente). La ausencia de respuesta a estas terapias farmacológicas hace necesaria la valoración de opciones quirúrgicas, como la termocoagulación del ganglio de Gasser o las técnicas de estimulación suboccipital o hipotalámica.

La *hemicránea paroxística* es una cefalea muy infrecuente que aparece predominantemente en mujeres de edad media de la vida. El cuadro clínico es similar al de la cefalea en racimos excepto por tres aspectos: menor duración (10-20 min), mayor frecuencia de los episodios dolorosos (habitualmente 10-20/día) y respuesta al tratamiento con indometacina. Se han identificado dos nuevas variedades de cefaleas trigémino-autonómicas. La hemicránea continua se caracteriza por dolor estrictamente hemicraneal continuo que responde selectivamente a indometacina. El síndrome SUNCT (del inglés *short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing*) cursa con episodios de dolor intenso, unilateral, periocular, de aproximadamente 1 min de duración. El tratamiento de elección es la lamotrigina.

CEFALEAS SECUNDARIAS

Las cefaleas secundarias engloban un heterogéneo grupo de entidades en las que el dolor se puede presentar de forma aislada o asociado a otros síntomas clínicos. Aunque su incidencia es baja (< 5% de las cefaleas), el carácter sintomático de las mismas hace necesario su diagnóstico rápido.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

CEFALEAS POR TRASTORNOS DE LA PRESIÓN INTRACRANEAL

La *hipertensión intracraneal* condiciona una cefalea de corta evolución, de predominio matutino y que empeora con los esfuerzos. No es infrecuente la diplopía por parálisis del nervio craneal VI. En el fondo de ojo hay edema de papila. Puede ser secundaria a cualquier tipo de proceso ocupante de espacio intracraneal: tumores, hematoma intracraneal, hematoma o infecciones. En todos estos casos es excepcional la cefalea aislada. La presencia de sintomatología focal o de crisis epilépticas suele ser la norma.

En los pacientes con cefalea por hipertensión intracraneal es obligatoria la TC/RM de cráneo. Si esta fuera normal, probablemente se trate de un *síndrome de hipertensión intracraneal primaria o seudotumor cerebral.* Esta entidad, de patogenia desconocida, afecta típicamente a mujeres de alrededor de 30 años y obesas y cursa con hipertensión intracraneal sin focalidad neurológica, que suele permanecer durante meses y puede ser recurrente. El pronóstico es benigno, salvo por la potencial aparición de atrofia óptica, lo que aconseja cuantificar la agudeza visual en intervalos prudenciales de tiempo. El diagnóstico reside en cuatro criterios: a) clínica de hipertensión intracraneal aislada; b) TC y RM de cráneo normales; c) composición de líquido cefalorraquídeo normal, y d) presión de salida de este líquido incrementada. La mayoría de los casos son idiopáticos, si bien este cuadro puede ser secundario a enfermedades endocrinológicas (hipoparatiroidismo, e hiper- o hipofunción suprarrenal), hipervitaminosis A y administración de fármacos, sobre todo ácido nalidíxico, nitrofurantoína o tetraciclinas. El tratamiento consiste en dieta hipocalórica y acetazolamida

El *síndrome de hipotensión intracraneal* cursa con una cefalea característica, que aparece sólo con la bipedestación y desaparece al adoptar el decúbito *(cefalea ortostática).* La causa más frecuente es la realización de una punción lumbar o anestesia epidural, si bien puede ocurrir tras un esfuerzo físico o sin causa aparente. En la RM hay captación meníngea de gadolinio. Esta cefalea suele ceder al cabo de unos días. Los casos prolongados pueden tratarse con un parche epidural de sangre autóloga.

CEFALEAS PROVOCADAS POR ESFUERZO

Reciben este nombre las cefaleas desencadenadas por maniobras como la tos, el ejercicio físico prolongado o la actividad sexual. La cefalea provocada por la tos u otras maniobras de Valsalva bruscas *(cefalea tusígena)* constituye una entidad separada de las cefaleas desencadenadas por el ejercicio físico prolongado y por la excitación sexual, que comparten muchos rasgos.

La *cefalea tusígena* puede ser primaria, sin lesión estructural, o secundaria. Los pacientes con cefalea tusígena benigna son mayoritariamente ancianos y responden a indometacina. La cefalea tusígena secundaria se inicia por debajo de los 50 años y no responde a la indometacina. Estos pacientes presentan algún trastorno en la región del foramen magno, casi siempre una malformación de Chiari de tipo I visible sólo con RM. El tratamiento consiste en la craniectomía descompresiva suboccipital.

Las cefaleas por ejercicio físico prolongado o cefaleas en relación con la excitación sexual pueden también ser primarias o secundarias. Las primarias suelen darse en varones jóvenes y responden a los fármacos antimigraña, tales como los betabloqueantes. Aquellos con cefalea por ejercicio prolongado o sexual secundaria a trastorno craneal estructural pueden estar afectados de un proceso expansivo intracraneal, o bien de una malformación vascular con pequeña hemorragia subaracnoidea, por lo que han de estudiarse mediante TC de cráneo; si esta es negativa se valorará angio-RM e incluso punción lumbar.

CEFALEAS REFERIDAS

Con este nombre se denominan las cefaleas secundarias a un trastorno de las estructuras pericraneales. No es frecuente que un proceso ocular, otorrinolaringológico, maxilofacial o cervical se manifieste como cefalea aislada. En ausencia de inyección conjuntival, la cefalea no será de causa ocular. Los únicos cuadros oftalmológicos que pueden cursar con cefalea, de localización oculofrontal, son el glaucoma agudo y la uveítis anterior.

La sinusitis aguda puede ser causa de cefalea. El dolor de cabeza es referido y dependerá de la localización de la sinusitis: frontal en la sinusitis frontal, en el pómulo en la maxilar y retro o interocular en la sinusitis frontal o esfenoidal. El dolor empeora con la palpación local y mejora con posturas que faciliten el drenaje del seno afectado. La sinusitis crónica no es causa demostrada de dolor de cabeza; excepcionalmente, en niños o cuando condiciona un mucocele, la sinusitis crónica causa cefalea.

Entre las causas maxilofaciales de cefalea hay que mencionar la disfunción de la articulación temporomandibular o síndrome de Costen, de causa degenerativa o inflamatoria, que provoca dolor local irradiado a hemifacies homolateral y empeora con los movimientos masticatorios. En la exploración se comprueban dolor a la palpación de la articulación y restricción en los movimientos de la mandíbula.

CEFALEAS EN RELACIÓN CON ENFERMEDADES SISTÉMICAS

La cefalea puede aparecer como epifenómeno asociado a numerosas enfermedades sistémicas. Existen, sin embargo, algunas entidades en las que la cefalea es casi la norma. Entre ellas destacan ciertas viriasis, la insuficiencia respiratoria hipercápnica, el feocromocitoma, la infección por el HIV, el lupus o la tiroiditis de Hashimoto. La hipertensión arterial no es causa de cefalea, salvo en situaciones concretas como las crisis hipertensivas y siempre con cifras de presión diastólica superiores a 120 mm Hg. Por último, la cefalea puede aparecer en relación con la administración de multitud de fármacos, como estrógenos, nitritos, nifedipino y dipiridamol, entre otros.

ALGIAS FACIALES

Las neuralgias faciales pueden ocurrir en el territorio de cualquiera de los nervios sensitivos craneales: trigémino, glosofaríngeo u occipital. La más frecuente es la del nervio trigémino «idiopática». Producida en realidad por un contacto de alguna de las arterias cerebelosas sobre el nervio craneal V, es típica de ancianos y cursa con múltiples episodios de dolor lancinante, de segundos de duración, localizados en la región maxilar o mandibular. El dolor puede ser espontáneo, pero habitualmente se desencadena por maniobras «gatillo», como lavarse los dientes, masticar, etc. La exploración del trigémino es normal y el cuadro puede ceder específicamente con carbamazepina (600-1200 mg/día).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. (beta version). Cephalalgia 2013;33:629-808.

Mateos V, Pareja J, Pascual J. Tratado de cefaleas. Madrid: Ergon; 2009.

Nappi G, Moskowitz MA. 3rd ed. Headache. Handbook of Clinical Neurology, vol. 97. Amsterdam: Elsevier; 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EPILEPSIAS

Capítulo 167

J. J. Zarranz Imirizaldu

INTRODUCCIÓN

Las epilepsias son una de las principales y más frecuentes enfermedades neurológicas crónicas. Los pacientes epilépticos sufren un injustificado estigma social derivado de errores conceptuales históricos. Por ello, todo médico de familia debe conocer las bases fundamentales para el cuidado de sus propios enfermos epilépticos, la mayoría de los cuales no requieren atenciones especializadas.

CONCEPTO Y DEFINICIONES

CRISIS EPILÉPTICA

Es el resultado clínico, síntomas y signos transitorios, de una descarga brusca, anormal por su intensidad e hipersincronía, de un agregado neuronal del cerebro. Por tanto:

- No toda descarga paroxística del cerebro, aunque sea detectable en el electroencefalograma (EEG), es una crisis epiléptica si no tiene traducción clínica.
- Las disfunciones paroxísticas cerebrales cuya base no sea una descarga neuronal hipersíncrona sino de otro tipo como, por ejemplo, una depresión funcional isquémica o anóxica, no deben considerarse crisis epilépticas aunque pueden dar lugar a manifestaciones clínicas parecidas.
- Las descargas de otros agregados neuronales fuera de la corteza cerebral, por ejemplo del tronco cerebral o de la médula, producen manifestaciones clínicas paroxísticas como neuralgias, vértigo, mioclonías, ataxia o espasmos musculares que no son crisis epilépticas, aunque respondan a los mismos fármacos.

Las manifestaciones clínicas de una crisis epiléptica se caracterizan por ser bruscas y breves. Pueden ser motoras, sensitivas, vegetativas, psíquicas, con o sin disminución de la conciencia. Una crisis epiléptica es un síntoma y por sí sola no define un síndrome o enfermedad epiléptica. Del 2% al 3% de la población tiene en algún momento de su vida una crisis epiléptica.

CRISIS PROVOCADA, CRISIS PRECIPITADA Y CRISIS REFLEJA

Crisis provocada

Es la que aparece en relación temporal inmediata con una agresión aguda del cerebro como un ictus, traumatismo, anoxia, encefalitis o trastorno tóxico-metabólico agudo.

Crisis precipitada

Sucede por la intervención de un factor inespecífico como la privación de sueño o el estrés, o el abuso de alcohol en una persona con o sin crisis espontáneas previas.

Crisis refleja

Es la que sigue a un estímulo sensitivo o sensorial o psíquico específico.

EPILEPSIA

El concepto clínico y epidemiológico de epilepsia como enfermedad recomendado internacionalmente exige la repetición crónica de crisis epilépticas, lo que conlleva repercusiones neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales. De manera pragmática, el diagnóstico de epilepsia se establece cuando el paciente ha tenido dos o más crisis espontáneas. No se debe considerar como enfermo epiléptico a quien sufre una crisis aislada o crisis que se relacionan directamente con agresiones agudas del cerebro o factores precipitantes. Se puede diagnosticar epilepsia e iniciar un tratamiento desde la primera crisis cuando existen factores etiológicos o alteraciones en el EEG que indican un alto riesgo de repetición.

Epilepsia en actividad y epilepsia en remisión

Una epilepsia está en actividad cuando el paciente ha sufrido una crisis en los últimos 2 años y está en remisión si no ha tenido crisis en 2 años.

Epilepsia de difícil control o refractaria o farmacorresistente

Se define, convencionalmente, por el fracaso de dos pautas de fármacos antiepilépticos (FAE), tolerados y elegidos apropiadamente, en mono- y biterapia.

Crisis continuas o estado de mal epiléptico

La duración de las crisis o el tiempo durante el que se repiten para considerar que el paciente está en estado de mal es arbitrario, pero se suele aceptar el de 30 min. Los estados de mal epiléptico se dividen en convulsivos y no convulsivos.
Un estado de mal epiléptico es refractario cuando las crisis duran más de 60 min a pesar del tratamiento adecuado con dos fármacos de primera línea por vía intravenosa. Ocurre en un 30% de los casos, aproximadamente.

SÍNDROME EPILÉPTICO

Es un conjunto de síntomas y signos que definen un proceso epiléptico por su historia natural, sus causas reconocidas, la predisposición hereditaria, un determinado tipo de crisis y de anomalías en el EEG, la respuesta al tratamiento y el pronóstico.

ENFERMEDAD EPILÉPTICA

Es una entidad patológica con una etiología única y precisa. Así, la epilepsia mioclónica es un síndrome epiléptico, pero el subtipo Unverricht-Lundborg es una enfermedad.

ENCEFALOPATÍA EPILÉPTICA

Es una entidad en la que las propias descargas o anomalías epileptógenas contribuyen al deterioro progresivo de la función cerebral. Cursan con defectos motores y mentales graves.

EPIDEMIOLOGÍA

Las epilepsias afectan al 0,5%-1,5% de la población, según el nivel sanitario de los países. Su curva de incidencia tiene dos picos, uno en la primera década de la vida y otro en la séptima. La mayoría de los casos incidentes ocurren en niños menores de 10 años y en personas mayores de 65. El pico precoz se debe sobre todo a las epilepsias del primer año de vida, cuya incidencia parece ir en disminución en los países desarrollados. Por el contrario, el pico de las epilepsias tardías se incrementa por las enfermedades vasculares cerebrales y las demencias, en especial la enfermedad de Alzheimer.
Los pacientes con epilepsia sufren una morbimortalidad incrementada que incluye traumatismos, quemaduras, ahogamientos, neumonías, muerte prematura, suicidio y muerte súbita. Parte de la mortalidad se

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

debe a la causa de la epilepsia y no a las crisis en sí mismas. El exceso de mortalidad recae en los enfermos con lesiones cerebrales graves y crisis incontroladas. La mortalidad específicamente relacionada con las crisis se debe al riesgo de sufrir estados de mal convulsivo y accidentes graves o asfixia durante los ataques. Ocasionalmente, los pacientes epilépticos sufren muerte súbita inexplicada. Es más frecuente en varones, adolescentes o adultos jóvenes con crisis convulsivas generalizadas. Muchas muertes súbitas ocurren durante el sueño o sin testigos.
La tasa de suicidios también es ligeramente superior entre los pacientes con epilepsia. Los factores que más inducen al suicidio por sobredosis de medicamentos u otro medio son los trastornos de la personalidad y las alteraciones psicóticas intercrictales.

ETIOLOGÍA

La *International League Against Epilepsy* (ILAE) ha propuesto los términos *genética, desconocida* y *metabólico-estructural* en lugar de los clásicos *idiopática, criptogénica* o *sintomática.* Las causas principales están resumidas en el cuadro 167-1.

GENÉTICA

El tipo de herencia en las epilepsias se divide en dos grandes grupos: a) patrón mendeliano simple (autosómico dominante, autosómico recesivo y ligado al cromosoma X), y b) patrón no mendeliano o complejo (poligénico). Muchas encefalopatías mitocondriales cursan con crisis epilépticas en un cuadro clínico complejo como los síndromes MERFF o MELAS por mutaciones en el DNA mitocondrial. Algunas mutaciones en el DNA mitocondrial cursan sólo con epilepsia rebelde. Las microdeleciones y microduplicaciones en diversos cromosomas están presentes en algunas epilepsias idiopáticas.
Muchos síndromes epilépticos son genéticamente heterogéneos y, a la inversa, mutaciones en el mismo gen dan lugar a síndromes diferentes. En la tabla 167-1 se recoge una clasificación de las bases genéticas conocidas de las epilepsias. Pero el número de genes implicados crece continuamente con las nuevas técnicas de estudio del genoma orientadas por el conocimiento de las proteínas implicadas en la fisiopatología de las crisis.

Cuadro 167-1 Causas principales de las epilepsias

HEREDITARIAS
Epilepsias genéticamente determinadas

CONGÉNITAS (HEREDITARIAS O ADQUIRIDAS)
Displasias o disgenesias cerebrales
Algunos tumores cerebrales
Lesiones intraútero
Malformaciones vasculares
Síndromes neurocutáneos (neurofibromatosis, enfermedad de Sturge-Weber, esclerosis tuberosa)
Anomalías cromosómicas (síndrome de Down-trisomía 21, cromosoma 20 en anillo, síndrome de Angelman-deleciones en cromosoma 15, trisomía o microdeleciones en otros cromosomas)
Trastornos congénitos del metabolismo (aminoacidurias, leucodistrofias)
Miopatías congénitas tipo Fukuyama
Epilepsias mioclónicas progresivas

ADQUIRIDAS
Traumatismos
Lesiones posquirúrgicas
Lesiones postinfecciosas
Infarto y hemorragia cerebrales
Tumores
Esclerosis del hipocampo (del lóbulo temporal)
Tóxicos (alcohol y otras drogas)
Enfermedades degenerativas (enfermedad de Alzheimer y otras demencias)
Enfermedades metabólicas adquiridas

FISIOPATOLOGÍA

Las crisis epilépticas se deben a una descarga anormal y exagerada de ciertos agregados o poblaciones neuronales del cerebro. Las descargas neuronales anormales producen crisis epilépticas gracias a los procesos de sincronización, amplificación y propagación de las descargas. En última instancia, todas las crisis son un desequilibrio entre la neurotransmisión excitadora e inhibidora en el cerebro. Con el descubrimiento de los anticuerpos antiglutamato y anti-GABA, se ha iniciado el capítulo fisiopatológico de las epilepsias autoinmunes.
El elemento neuronal básico de la descarga epiléptica es el llamado *cambio de despolarización paroxística* (PDS, del inglés *paroxismal depolarization shift*). La sincronización de muchos PDS es capaz de producir los paroxismos irritativos en forma de puntas o punta-onda que se recogen en el EEG convencional, con o sin manifestaciones clínicas. La propagación de la descarga epiléptica por el cerebro se hace mediante el reclutamiento de circuitos locales (intracorticales) y siguiendo las vías anatómicas de conexión intra- e interhemisféricas, así como las proyecciones subcorticales. Las crisis generalizadas se originan, probablemente, en estos circuitos bihemisféricos o de rápida propagación y no en la corteza cerebral en su conjunto de forma simultánea.
La epileptogénesis primaria es el proceso por el que una estructura nerviosa normal se convierte en hiperexcitable, hasta el punto de ocasionar crisis epilépticas de manera espontánea. La epileptogénesis secundaria es el conjunto de cambios neuroquímicos e histológicos que siguen a las crisis epilépticas repetidas y que contribuyen a la persistencia de las crisis y su transformación en farmacorresistentes.
Las ausencias típicas dependen de la hipersincronía de los circuitos talamocorticales por la producción de corrientes de calcio en los canales de bajo umbral (canales T) de las neuronas del núcleo reticular del tálamo. De ahí el efecto terapéutico específico de la etosuximida en las ausencias, ya que inhibe las corrientes de calcio en los canales T.
Las crisis focales se producen experimentalmente por la aplicación tópica de diversas sustancias y por la estimulación eléctrica repetida *(kindling).* Este es el modelo experimental más utilizado de las epilepsias temporolímbicas de la especie humana. Existen también modelos genéticos animales de las epilepsias humanas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las lesiones cerebrales relacionadas con las epilepsias varían según la edad y el reclutamiento. En las series neuropatológicas clásicas de centros para epilépticos crónicos predominaban las lesiones graves malformativas o adquiridas en la primera infancia. En las series neuropatológicas modernas basadas en las piezas de resección quirúrgica, la esclerosis del hipocampo es la lesión que se encuentra más frecuentemente (el 60% de los casos), y le siguen en frecuencia los tumores gliales o neurogliales mixtos, los hamartomas y las heterotopias o displasias (el 25% de casos entre los tres); el resto son malformaciones vasculares venosas, granulomas y otras lesiones. Al menos en el 10% de los casos, el tejido extirpado es normal histológicamente. No es raro encontrar, sobre todo en niños, una doble enfermedad; por ejemplo, la esclerosis mesial a veces se asocia a otra lesión neoplásica o malformativa.

CUADRO CLÍNICO

CRISIS EPILÉPTICAS

La ILAE propone clasificar las crisis según se recoge en el cuadro 167-2.

Síntomas prodrómicos

Son síntomas inespecíficos como cambios del humor, irritabilidad, alteraciones del sueño o del apetito o del comportamiento, desde horas o días antes de la crisis.

Aura epiléptica

Es la sensación inmediatamente previa a la crisis. En la práctica se aplica a las sensaciones epigástricas o psíquicas, como miedo, angustia, malestar indefinible, nerviosismo, alucinaciones, distorsiones de memoria y otras, que los pacientes experimentan casi siempre en el contexto

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 167-1 Bases genéticas de las epilepsias y otros síndromes neurológicos

	TIPO	SUBUNIDAD	SÍNDROMES RELACIONADOS
Canalopatías	Canal de Na dependiente del voltaje	*SCN1A*	Síndrome de Dravet Otras epilepsias (GEFS +) Migraña hemipléjica familiar
		SCN1B	Epilepsias generalizadas (GEFS +) Epilepsia frontal nocturna familiar
		SCN2A	Crisis neonatales-infantiles benignas
		SCN3A	Epilepsia focal
		SCN4A	Parálisis periódica Paramiotonía congénita Miastenia infantil
		SCN8A	Encefalopatía epiléptica precoz Atrofia cerebelosa
		SCN9A	Insensibilidad congénita al dolor Eritromelalgia, dolores paroxísticos
	Canal de K dependiente del voltaje	*KCNQ2*	Convulsiones neonatales familiares benignas 1
		KCNQ3	Convulsiones neonatales familiares benignas 2
		KCNA1	Epilepsia focal Ataxia periódica 1
		KCNT1	Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante
	Canal de Cl	*CLCN2*	EGI
	Canal de Ca	*CACNA1A*	EGI Ataxia episódica de tipo 2
		CACNA1H	Ausencias infantiles
		CACNB4	EGI
Proteínas de receptores	Receptor nicotínico de acetilcolina	*CHRNA2*	Crisis infantiles familiares benignas Epilepsia frontal nocturna
		CHRNA4	Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante 1
		CHRNA7	Aumento del riesgo de EGI Esquizofrenia
		CHRNB2	Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante 2
	Receptores GABA A (subunidades α1, α6, β2, β3, γ2, o δ) (ligando canal Cl)	*GABRA1, GABRA6, GARBRB2, GABRB3, GABRG2, GARBRD*	Varios fenotipos (EGI, síndromes de Dravet, de West y Lennox-Gastaut, GEFS +)
	Receptor NMDA	*GRIN1*	Encefalopatías epilépticas, movimientos anormales, estereotipias manuales
Otros genes		Transportador GABA-*SLC6A1*	Crisis astatomioclónicas
		LGI1	Epilepsia focal autosómica dominante con síntomas auditivos
		MASS/VLGR1	Crisis febriles y no febriles
		SLC2A1 (GLUT1)	Ausencias y otros fenotipos variados
		PCDH19	Crisis focales (afectivas) en niñas
		SIK1	Encefalopatía mioclónica
		DEPDC5	Epilepsia focal familiar con fenotipo variable

de las crisis temporolímbicas. En las crisis focales frontales, los pacientes tienen sensaciones extrañas de mareo, vacío, presión u otras en la cabeza («aura cefálica»).

Crisis generalizadas

El primer síntoma apreciable depende de la disfunción de ambos hemisferios cerebrales, por lo que la pérdida de conciencia ocurre desde el inicio del ataque, la descarga en el EEG es difusa y simétrica en las derivaciones de ambos hemisferios y las manifestaciones motoras, si las hay, afectan a las cuatro extremidades.

Crisis generalizadas convulsivas

Pueden ser tónicas, clónicas o más frecuentemente una combinación de ambos tipos. Las mioclonías (o clonías) epilépticas son sacudidas musculares breves, como un choque eléctrico, que en el EMG duran entre 20 y 120 min. Por efecto de estas mioclonías, los enfermos lanzan los objetos que tienen en las manos. En el EEG se registran paroxismos de puntas o polipunta-onda generalizados y simétricos. Las mioclonías ocurren aisladas o en salvas, espontáneas o provocadas por estímulos sensitivos o sensoriales, como la estimulación luminosa intermitente u otros y facilitadas por la fatiga, el estrés o la privación de sueño. Forman parte de muchos síndromes epilépticos.

Las crisis tónicas producen un espasmo muscular prolongado que se acentúa y se extiende de una manera progresiva por el tronco y las extremidades en un patrón variable. Las crisis tónicas suelen ser muy breves y provocan la caída del enfermo, que se golpea en la cabeza. En el EEG se registran ritmos rápidos de bajo voltaje que aumentan progresivamente de amplitud y disminuyen de frecuencia hasta el final de la crisis.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 167-2 Clasificación de los tipos de crisis epilépticas (*International League Against Epilepsy* [ILAE], 2010)

- Crisis generalizadas
  - Tónico-clónica (en cualquier combinación)
  - Ausencias
    - Típicas
    - Atípicas
    - Ausencias con rasgos especiales:
      - Ausencia mioclónica
      - Mioclonía palpebral
  - Mioclónica
    - Mioclónica
    - Mioclónica atónica
    - Mioclónica tónica
  - Clónica
  - Tónica
  - Atónica
- Crisis focales
- Desconocida
  - Espasmos infantiles

La crisis tónico-clónica se inicia por la contracción tónica en flexión o en extensión, a veces con evolución de una a otra. Durante la fase tónica, de unos 10 a 30 s, el enfermo puede emitir un grito agudo por el espasmo de la laringe y tiene la mandíbula encajada. En esta fase, que dura de 10 a 30 s, la respiración se interrumpe y aparece cianosis. La fase clónica comienza con sacudidas muy breves y poco amplias, como una especie de tremulación, y progresivamente los movimientos son más amplios, violentos y espaciados, síncronos y aproximadamente simétricos en las cuatro extremidades. El enfermo suda y babea y la saliva es sanguinolenta si se ha mordido la lengua o la mejilla; la respiración es estertorosa incluso cuando han cesado las convulsiones. Suele haber taquicardia y subida de la presión arterial. Es frecuente que el enfermo se lastime al caer y se orine, pero estos acontecimientos, como también la mordedura de la lengua, son aleatorios, y pueden faltar en una crisis epiléptica auténtica, mientras que a veces ocurren en ciertos síncopes o crisis psicógenas. Algunos enfermos sufren luxaciones del hombro o aplastamientos vertebrales. Al despertar de la crisis, el paciente está confuso, con amnesia de lo ocurrido, cefalea y dolorimiento muscular difuso. También puede quedar estuporoso y dormir incluso varias horas.

La expresión EEG de estas crisis comienza con un ritmo reclutante durante la fase tónica, que se sigue de descargas más o menos rítmicas durante la fase clónica y de una lentificación difusa del trazado en el estado estuporoso poscrítico.

Crisis amiotónicas

Producen la pérdida del tono postural, que puede ser limitada sólo a la cabeza o a una flexión de las rodillas, o ser total, lo que provoca la caída del enfermo (*drop-attack* epiléptico). Las crisis amiotónicas son más frecuentes en los síndromes epilépticos sintomáticos de lesiones cerebrales difusas y, a menudo, se combinan con crisis mioclónicas (epilepsias astatomioclónicas).

Crisis generalizadas no convulsivas

Reciben el nombre clásico de *ausencias* porque el enfermo detiene su actividad, queda con la mirada fija, como ausente, no contesta y pasados unos segundos recupera la conciencia. Hay ausencias típicas y atípicas.

Las ausencias típicas se caracterizan por la aparición en el EEG de una descarga de complejos de punta-onda generalizados, síncronos y simétricos a una frecuencia de 3 Hz o más. Pueden repetirse muchas veces en un día. Son muy sensibles a la hiperventilación. En algunas ausencias típicas hay otras manifestaciones motoras como mioclonías posturales de los brazos, retropulsión del tronco, desviación conjugada de la cabeza y ojos, atonía postural o automatismos gestuales.

Tabla 167-2 Sintomatología de las crisis epilépticas focales según su origen

LOCALIZACIÓN	SÍNTOMAS MÁS FRECUENTES
Lóbulo frontal	Desviación conjugada de los ojos
	Contracción tónica postural del brazo
	Vocalización simple
	Enuresis
	«Ausencia» sin automatismos
	Comienzo y fin brusco
	Movimientos repetitivos complejos de tronco, brazos y piernas
Área motora primaria	Contracción tónica y/o sacudidas clónicas del hemicuerpo contralateral con o sin «marcha» jacksoniana (sin disminución de conciencia) Detención del lenguaje, vocalización simple, disfasia
Área sensitiva primaria (y lóbulo parietal)	Parestesias, dolor, alucinaciones somestésicas en el hemicuerpo contralateral con o sin propagación jacksoniana, ilusiones de movimiento, vértigo, alucinaciones visuales elaboradas (sin disminución de conciencia)
Lóbulo occipital	Alucinaciones visuales elementales (luces, chispas) o complejas
	Distorsiones visuales de los objetos
	Desviación conjugada de los ojos
Lóbulo temporal	
Del complejo amígdalo-hipocámpico	Sensaciones indefinibles, alucinaciones olfatorias, digestivas o gustativas, detención y fijación de la mirada y de toda actividad, fenómenos dismnésicos *(déjà vu)* o pensamiento forzado, automatismos buco-linguofaríngeos o de las manos, postura distónica de la mano contralateral, descarga autonómica (enrojecimiento o palidez, sudoración, ruidos intestinales) Confusión, amnesia y disfasia prolongadas
De la corteza posterolateral	Alucinaciones auditivas simples o complejas, vértigo, movimientos faciales, signos vegetativos

Las ausencias atípicas se caracterizan por descargas en el EEG de punta-onda lenta a unos 2 Hz, a menudo son prolongadas, se asocian a mioclonías o crisis astatomioclónicas y forman parte del síndrome de Lennox-Gastaut.

Crisis epilépticas focales

Se deben a descargas en un área limitada de la corteza cerebral, por lo que remedan su función fisiológica (tabla 167-2). El paciente experimenta una combinación variada de síntomas de los cuales es total o parcialmente consciente.

Los *síntomas y signos vegetativos* consisten en cambios en el color de la piel, aumento de la presión arterial, piloerección, dilatación pupilar, movimiento intestinal, salivación, taquicardia o bradicardia y síncope.

Los *síntomas sensitivos* pueden ser elementales en forma de hormigueos, quemazón, dolor u otras sensaciones desagradables en un área corporal que se extienden o no al resto de un hemicuerpo. Las sensaciones más elaboradas como deformación o desaparición del hemicuerpo tienen su origen en las áreas parietales próximas al surco central.

Los *síntomas visuales* simples consisten en la alucinación de chispas, luces o colores en el hemicampo contralateral y ocurren en las crisis focales occipitales del área visual primaria. En las crisis de las áreas visuales asociativas aparecen trastornos visuales complejos como poliopsia, palinopsia o metamorfopsias y alucinaciones diversas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Los *síntomas y signos motores* son de diverso tipo. Pueden ser clonías de un segmento corporal que se extienden o no al resto del hemicuerpo *(marcha jacksoniana)* cuando el foco está próximo al área motora primaria. En los focos frontales puede haber una conducta motora abigarrada y repetitiva. En las crisis del área motora suplementaria, el paciente adopta una postura con extensión de la pierna contralateral (o de ambas) y elevación y semiflexión del brazo contralateral; el giro de la cabeza es como si mirara a su puño cerrado.

Las *alteraciones del lenguaje* son variadas dependiendo del origen de la descarga, casi siempre en el hemisferio izquierdo. Puede haber una detención del lenguaje. En otros casos, el paciente repite una frase sin sentido o contesta inadecuadamente al observador. Casi siempre que la estereotipia verbal es una frase larga y bien inteligible, el foco es del lado derecho. En las crisis del área motora suplementaria puede haber vocalizaciones simples iterativas.

El *contenido psíquico* de las crisis es variado. Los pacientes pueden tener alteraciones dismnésicas y cognitivas. Las sensaciones dismnésicas pueden oscilar en los dos sentidos extremos y el paciente experimenta o bien una sensación de irrealidad como si todo fuera desconocido *(jamais vu)* o, bien al contrario, la de asistir a un acontecimiento muy familiar, siempre el mismo *(déjà vu, déjà vécu)*. También hay crisis de amnesia pura (amnesia transitoria epiléptica). Se considera un trastorno cognitivo el bloqueo mental interferido por una idea fija, idéntica cada vez (pensamiento «forzado»).

Otras *alucinaciones* pueden ser olfativas o auditivas, bien simples, como la percepción de un olor desagradable o un zumbido, o bien complejas, de olores elaborados o de audiciones musicales, voces o mensajes con experiencias místicas.

Los *automatismos* pueden ser simples, de chupeteo, deglución, apertura y cierre de una mano o cambio de la expresión facial (como de alegría, sorpresa o miedo). Otros automatismos más complejos son los de frotar las manos entre sí, manosear un objeto o la ropa o sus genitales. Pueden hacer intentos de vestirse o desvestirse, o de levantarse y salir. El paciente puede responder verbalmente o con gestos semiautomáticos a las órdenes del observador. Muchos de los automatismos complejos ocurren en el período confusional poscrítico y no durante la propia crisis. Uno de ellos, relativamente frecuente, es la respuesta violenta cuando se intenta sujetar al paciente, que quiere levantarse o desvestirse o marcharse. El paciente puede responder con mordiscos, puñetazos o patadas. Estos gestos no son premeditados ni muy bien dirigidos y cesan en cuanto se le deja tranquilo o cuando aclara su sensorio. Estas respuestas violentas transitorias poscríticas no pueden justificar la leyenda negra de la violencia de los pacientes epilépticos ni servir de coartada para rebajar la condena de los criminales a quienes sus abogados y peritos hacen pasar por epilépticos que actúan en estado automático.

Crisis gelásticas

Cursan con sensación de alegría inmotivada y risa automática incontrolable. Las muecas faciales que remedan una sonrisa son muy frecuentes en el curso de crisis complejas del lóbulo temporal. Pero las verdaderas crisis gelásticas son muy raras. Se han descrito sobre todo en pacientes con hamartomas del hipotálamo.

Crisis continuas o estados de mal epiléptico

Se considera un estado de mal cuando la crisis dura al menos 30 min o cuando su repetición es tan frecuente que no hay recuperación del paciente entre una y otra. Se dividen en dos grandes grupos, los convulsivos (que a su vez pueden ser focales o generalizados) y los no convulsivos (que pueden ser de crisis focales complejas o de ausencia). Cualquiera de ellos puede hacerse refractario. Los estados de mal no convulsivo no conllevan ninguna amenaza vital, mientras que los convulsivos, especialmente el tónico-clónico, son una urgencia médica. Los estados de mal de ausencia y de crisis focales complejas ocurren casi siempre en pacientes con epilepsia conocida previamente. Por el contrario, los estados de mal de epilepsia focal continua o de mal tónico-clónico son con frecuencia episodios sintomáticos de una agresión aguda del cerebro, tales como meningoencefalitis, intoxicaciones, enfermedades vasculares cerebrales, traumatismos y alteraciones metabólicas o tóxicas. Los tumores cerebrales frontales pueden debutar por un estado de mal convulsivo. En los enfermos epilépticos conocidos, las causas más frecuentes de un estado de mal son el abandono de la medicación, el abuso de alcohol u otras drogas recreativas, la privación de sueño, las enfermedades febriles o los disturbios metabólicos. Los estados de mal son más frecuentes en los niños que en los adultos y más en los portadores de encefalopatías y epilepsias sintomáticas que idiopáticas.

En ciertos ambientes, la cocaína (en particular el *crack*) y otras drogas simpaticomiméticas son causa de estados de mal rebeldes al tratamiento.

Epilepsia focal continua o estado de mal focal motor

Ocurre en pacientes que o bien tienen lesiones focales corticales estáticas, o bien sufren lesiones agudas, como infartos, abscesos, encefalitis etc. Las crisis afectan generalmente a la cara y al brazo, aunque pueden interesar a cualquier grupo muscular, sobre todo distal, y saltar de uno a otro. Las clonías son más o menos rítmicas y se caracterizan por su rebeldía al tratamiento farmacológico, por lo que duran a veces varios días.

Estado de mal tónico-clónico

Se desarrolla progresivamente. Tras varios minutos de fase clónica, disminuye más el nivel de conciencia, la amplitud de las convulsiones se reduce y el paciente puede estar en coma profundo con mínimas manifestaciones convulsivas. La actividad paroxística del EEG se hace menos evidente cuando se profundiza el estado de coma y es sustituida por un trazado cada vez más lento y aplanado. Durante la fase convulsiva del *status* tienen lugar repercusiones metabólicas graves derivadas del incremento metabólico cerebral, de la actividad muscular intensa y de la descarga de catecolaminas. Estas consecuencias, que incluyen hipertermia, hiperglucemia, taquicardia, sudoración, salivación, acidosis láctica y rabdomiólisis, pueden compensarse sin graves amenazas vitales durante una primera fase del *status*. Pero si las convulsiones persisten, la situación se descompensa y aparece hipoglucemia, hipotensión arterial, anoxia tisular, edema pulmonar y cerebral, arritmias cardíacas, fracaso renal agudo y coagulación intravascular diseminada. El hiperaflujo circulatorio cerebral y el edema consiguiente producen hipertensión intracraneal. La anoxia cerebral puede ser causa de lesiones cerebrales definitivas. Este daño cerebral secundario al *status* es más frecuente en los niños y puede revestir la forma de una epilepsia residual, retraso mental o hemiplejía. La mortalidad global es de un 5%-10%, teniendo en cuenta que esta cifra engloba la mortalidad debida a la causa que provoca el *status*.

Estado de mal sutil

Se caracteriza por una profunda disminución del nivel de conciencia hasta el coma, con actividad irritativa continua en el EEG y mínimas manifestaciones motoras, como pueden ser pequeñas clonías de los dedos o de los párpados o de la cara o desviaciones oculares tónicas o sacudidas nistagmoideas.

Estado de mal de ausencias

Se manifiesta por descenso de nivel de conciencia, confusión mental, amnesia y alteraciones de la conducta o conducta automática. El estado de mal de ausencias típicas es raro, mientras que el de ausencias atípicas es relativamente frecuente, sobre todo en el síndrome de Lennox-Gastaut. El estado de mal de ausencias en un adulto no epiléptico *(de novo)* ocurre como consecuencia de la supresión de benzodiazepinas, trastornos metabólicos como hiponatremia, hipocalcemia o la administración de otros psicofármacos. Una vez controlado no suele recidivar si no se repiten las mismas circunstancias etiológicas y no comporta el diagnóstico de epilepsia.

Estado de mal de crisis focales complejas

Suele ocurrir en pacientes con historia previa de epilepsia frontal o temporal. A menudo, los pacientes tienen períodos de letargo y otros de confusión, agitación, lenguaje incoherente y delirio, o bien de conducta automática y amnesia.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

SÍNDROMES EPILÉPTICOS

Los principales síndromes epilépticos según la ILAE se recogen en el cuadro 167-3, de los que no se describirán la mayoría de los pediátricos.

Epilepsias focales idiopáticas

Este grupo de síndromes tiene como características comunes la relación con la edad, la predisposición genética, su aparición en niños sin anomalías neurológicas ni mentales, la normalidad de las pruebas de imagen, la actividad paroxística florida en el EEG y el buen pronóstico (en general). Puede haber formas de tránsito entre ellas y variantes atípicas.

Cuadro 167-3 Clasificación de los síndromes epilépticos electroclínicos y otras epilepsias (*International League Against Epilepsy* [ILAE], 2010)

SÍNDROMES EPILÉPTICOS ELECTROCLÍNICOS ORDENADOS POR LA EDAD

Período neonatal
- Epilepsia benigna neonatal familiar
- Encefalopatía mioclónica precoz
- Síndrome de Ohtahara

Lactante
- Epilepsia con focos migratorios
- Síndrome de West
- Epilepsia mioclónica de la infancia
- Epilepsia infantil benigna
- Síndrome de Dravet
- Encefalopatía mioclónica en trastornos no progresivos

Niño/escolar
- Crisis febriles plus (pueden empezar antes)
- Síndrome Panayiotopoulos
- Epilepsia con crisis atónico-mioclónicas
- Epilepsia benigna con puntas centrotemporales
- Epilepsia frontal nocturna autosómica-dominante
- Epilepsia occipital de comienzo tardío en el niño (Gastaut)
- Epilepsia con ausencias mioclónicas
- Síndrome de Lennox-Gastaut
- Encefalopatía epiléptica con punta-onda continua durante el sueño
- Síndrome de Landau-Kleffner
- Epilepsia con ausencias del niño

Adolescente/adulto
- Epilepsia con ausencias juveniles
- Epilepsia mioclónica juvenil
- Epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas aisladas
- Epilepsias mioclónicas progresivas
- Epilepsia autosómica dominante con síntomas auditivos
- Otras epilepsias familiares del lóbulo temporal

Sin relación específica con la edad
- Epilepsia focal familiar con focos variables
- Epilepsias reflejas

AGRUPACIONES CARACTERÍSTICAS

Epilepsia del lóbulo temporal medial con esclerosis hipocampo
Síndrome de Rasmussen
Crisis gelásticas con hamartoma hipotalámico
Síndrome hemiconvulsión-hemiplejía

OTRAS EPILEPSIAS

Epilepsias atribuidas a causas metabólico-estructurales, como:
- Malformaciones del desarrollo cortical
- Síndromes neurocutáneos
- Tumor
- Infección
- Traumatismo
- Angioma
- Lesión perinatal
- Ictus
- Otras causas

Epilepsias de causa desconocida
Crisis que no comportan el diagnóstico de epilepsia *per se*
- Crisis neonatales benignas
- Crisis febriles

Epilepsia infantil con paroxismos centrotemporales («epilepsia rolándica»)

Se transmite con una herencia compleja. Raras veces sigue un patrón autosómico dominante ligado al *locus* 15q14. El paroxismo irritativo consiste en puntas aisladas o agrupadas o de punta onda, de gran amplitud, sobre todo en áreas centrales y temporales. No es raro que sean bilaterales o que cambien de lado de uno a otro registro. El 2%-3% de la población infantil presenta esos paroxismos en el EEG, pero sólo la tercera parte tiene crisis epilépticas, muy relacionadas con el sueño nocturno o diurno. Las crisis suelen ser focales motoras, sobre todo guturales y de la cara, de todo el hemicuerpo o generalizadas. Las crisis son breves y los estados de mal, muy infrecuentes.

Esta epilepsia ocurre entre 1 y 15 años, con un máximo hacia los 9 y predominio masculino. Desaparece tras la adolescencia, salvo en una minoría de casos de evolución complicada con otros síndromes epilépticos. Muchos niños no requieren tratamiento. El fármaco de elección es levetiracetam o clobazam. Hay que vigilar la posibilidad de un agravamiento del síndrome por estos u otros FAE.

Epilepsia focal occipital con crisis vegetativas o síndrome de Panayiotopoulos

Ocurre en niños entre 1 y 14 años (pico de 3 a 6) sin predominio de sexo. Las crisis son poco frecuentes, cursan con náuseas, vómitos, palidez, incontinencia de orina y, más rara vez, de heces, hipersalivación, cianosis, midriasis o miosis, tos, movimiento intestinal y alteraciones respiratorias y taquicardia. El paciente puede aparentar un síncope por su aspecto fláccido y pálido. Además, los niños pueden mostrar detención del lenguaje, desviación de los ojos, contracciones hemifaciales e incluso hemicorporales o generalizadas. Las crisis son largas, de 6 min en promedio, y ocurren sobre todo durante el sueño. El pronóstico es bueno y las crisis remiten en la adolescencia por lo que, en general, no es necesario ningún tratamiento.

Epilepsia occipital de comienzo tardío

Ocurre en los niños entre 3 y 15 años (pico de 8 a 11) sin diferencias por el sexo. No se descubren antecedentes familiares. Las crisis son breves y frecuentes, sobre todo diurnas. Se caracterizan por desviaciones tónicas de los ojos, alucinaciones visuales elementales, pérdida de visión que puede ser total, cefalea intensa y vómitos. A veces hay alteraciones de la conciencia y de la conducta y alucinaciones complejas. Pueden evolucionar hacia crisis convulsivas en algunos casos. En el EEG interictal se observan paroxismos de puntas y ondas lentas occipitales al cerrar los ojos que se atenúan al abrirlos. El pronóstico es benigno aunque puede ser necesario el tratamiento.

Epilepsias focales familiares autosómicas dominantes

Se han descrito tres fenotipos: frontal, temporal y con foco variable. Hay mutaciones genéticas *(DEPDC5)* que pueden producir los tres.

Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante

Este síndrome es genéticamente heterogéneo (v. cuadro 167-3), causado por los genes *SCN1B, CHRNA2, CHRNA4* y *CHRNB2,* que sólo se encuentran en una minoría de casos. Comienza en la infancia. Los pacientes son de nivel intelectual normal, con exploraciones clínica y de imagen normales. Las crisis ocurren durante el sueño o al despertar. Son de tipo motor simple o complejo con movimientos abigarrados hipercinéticos. El diagnóstico diferencial incluye los movimientos anormales y las parasomnias. Las crisis responden adecuadamente al tratamiento pero pueden persistir en la edad adulta y en algunos casos (30%) son rebeldes.

Epilepsia familiar del lóbulo temporal

Hay dos variedades, una con crisis de la corteza lateral que se debe, en algunas familias, a mutaciones en el gen de la epitempina *(LGI1)* y otra con crisis mediales de tipo amígdalo-hipocámpico y de base genética

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

aún desconocida. Las crisis se inician en la segunda o tercera décadas de la vida. Las crisis de la corteza lateral tienen síntomas auditivos, visuales y del lenguaje. Pueden generalizarse con cierta frecuencia. Los pacientes son, por lo demás, normales. La respuesta al tratamiento suele ser favorable, pero las crisis recidivan fácilmente si se intenta suspender la medicación.

Epilepsias focales sintomáticas (o probablemente sintomáticas)

Epilepsias límbicas

Son frecuentes en la edad adulta, especialmente entre los pacientes crónicos con crisis rebeldes a la medicación. Su causa más frecuente es la esclerosis del hipocampo. Cursan con crisis focales complejas que tienen tres fases, el aura, la disminución de conciencia y los automatismos, pero no están presentes siempre los tres. Puede haber aura sin el resto de la crisis.

En las crisis amígdalo-hipocámpicas, el aura suele ser una sensación indefinible de «mala gana» en epigastrio, ascendente hacia la garganta, acompañada de una impresión de aturdimiento y de cierta angustia o nerviosismo o miedo y más rara vez de una sensación placentera, mística o de éxtasis. Con frecuencia, el paciente advierte del inicio de la crisis con alguna palabra o con una búsqueda de protección (se agarra a alguien, se sienta) o deja lo que estaba haciendo. En ese momento puede sentir alucinaciones sensoriales simples olfativas o gustativas desagradables (como quemado o podrido). En las crisis extrahipocámpicas, las sensaciones psíquicas más frecuentes son las distorsiones cognitivas y las alucinaciones auditivas. En esta fase de la crisis hay alteraciones vegetativas (hipertensión, taquicardia, sudación, cianosis labial, dilatación de las pupilas, ruidos y movimientos intestinales y piloerección). Excepcionalmente se produce un paro sinusal con síncope y anoxia cerebral secundaria.

Si la crisis prosigue el enfermo detiene la actividad o la conversación y fija la mirada con los párpados abiertos («reacción de parada»). Realiza movimientos lentos o rápidos como de inspección de los objetos de su alrededor. En esa fase, el paciente no responde a lo que se le pregunta, o lo hace parcial o automáticamente, y puede presentar pequeños movimientos repetidos de chupeteo, deglución, náuseas o escupir, al tiempo que manosea un objeto o sus ropas. Los gestos automáticos repetidos suelen ser de la mano homolateral a la descarga, mientras que la mano contralateral está inmóvil y fija en una postura distónica. La pierna contralateral también puede adoptar una postura fija. En algunos pacientes, sobre todo con crisis del hemisferio derecho, la vocalización no está interrumpida, sino que dicen frases automáticas repetidamente.

El nivel de conciencia y reactividad oscila durante la crisis. Hay automatismos motores más complejos como vestirse o desvestirse, deambular por la habitación, salir fuera de la casa, etc.; estos actos automáticos, así como cierta irritabilidad, pueden formar parte del estado confusional poscrítico y no de la propia crisis epiléptica, como demuestran los registros vídeo-EEG. Las conductas agresivas o de exhibición sexual son excepcionales, aunque algunos enfermos manosean sus genitales. En ciertos casos puede haber sensaciones sexuales placenteras. El final de la crisis es relativamente gradual y muchos enfermos permanecen confusos y amnésicos durante un rato hasta que se recuperan completamente. Si el paciente tiene claros elementos disfásicos del lenguaje es muy probable que el foco sea del lado izquierdo.

Las crisis focales complejas del lóbulo temporal son las que pueden plantear más problemas de diagnóstico diferencial con las crisis generalizadas de ausencia, especialmente en los jóvenes y adultos (tabla 167-3).

Epilepsias neocorticales

Síndrome de Rasmussen

Es un cuadro raro que ocurre preferentemente en niños o adolescentes. Se considera de origen inmunológico mediado por linfocitos T citotóxicos y activación microglial. Se manifiesta por una epilepsia focal rebelde al tratamiento y a la que con el paso de los meses se añaden signos de déficit progresivo debido a la atrofia del hemisferio afectado, con hemiplejía y retraso intelectual progresivos. Como tratamiento se recomienda el ensayo de inmunosupresores (tacrolimus, natalizumab) e inmunoglobulinas i.v., pero los mejores resultados se han obtenido con la cirugía radical (hemisferectomía).

Síndrome hemiconvulsión-hemiplejía

Es el resultante de estados de mal hemiconvulsivo que suceden en niños durante un proceso febril. El *status* se sigue de una hemiplejía flácida que evoluciona hacia la espasticidad. El hemicuerpo afectado sufre un retraso del desarrollo. Los pacientes pueden tener otras secuelas como retraso mental y crisis epilépticas, casi siempre de comienzo focal motor por las extremidades paréticas. En caso de crisis muy rebeldes e incapacitantes, estos pacientes también son candidatos a hemiesferectomía.

Epilepsias sintomáticas del lóbulo frontal

Su causa más frecuente es el trauma craneal. En un porcentaje importante son criptogénicas, aunque es preciso practicar RM de gran calidad para detectar las pequeñas disgenesias corticales o alteraciones de la migración. Entre sus características comunes destacan:

- La *ausencia* de aura. En caso de estar presente es muy breve, como una sensación «rara» en la cabeza (aura «cefálica»), sin las sensaciones psíquicas complejas de las crisis límbicas.
- El *comienzo* de las crisis y su difusión es rápido.
- La *fase de ausencia* o de parada es también breve y pronto se oscurece por la importancia de las manifestaciones motoras, que son mucho más complejas y abigarradas que en las crisis límbicas.
- Las *crisis* tienen tendencia a ser breves y con recuperación rápida.
- La *versión ocular* y de la cabeza es muy frecuente, aunque este hecho también se observa en otras crisis neocorticales (temporales y occipitales).
- La *incidencia* es preferentemente nocturna, durante el sueño.
- Existe *agrupación de las crisis* en forma de pequeños brotes en uno o dos días.
- La *incidencia de estados de mal* es elevada, tanto focales como generalizados.

Tabla 167-3 Diferencias entre las crisis de ausencia típica y las crisis focales complejas

	AUSENCIAS	CRISIS FOCALES COMPLEJAS
Edad de comienzo	Infantil	Cualquier edad (más rara en niños)
Predisposición	Familiar	Crisis febriles prolongadas
Aura	No	Sí (en la mayoría)
Automatismos	Sólo en las crisis largas	En la mayoría de las crisis
Duración de las crisis	Muy breves (media, 10 s)	Más largas (media, 30 s)
Recuperación	Inmediata	Más lenta. Posible confusión, amnesia y disfasia
Precipitación	Hiperventilación	Varios (somnolencia o sueño, estrés, menstruación)
Frecuencia de las crisis	Muy alta, a menudo más que diarias	Menos frecuentes. Agrupadas en brotes con intervalos libres
Electroencefalograma	Paroxismos generalizados de punta-onda a 3Hz	Paroxismos irritativos focales

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Algunas diferencias semiológicas de las crisis del lóbulo frontal según el origen de la descarga son las siguientes:

- Las originadas en la *cara lateral externa* comienzan con giro de la cabeza y contracción tónica postural del brazo contralateral. En otras ocasiones, los gestos son bilaterales y bruscos.
- Las que se originan en la porción *orbitomesial* se caracterizan por ser breves, frecuentes (varias en un día y muchas cada mes), estereotipadas, con mucha actividad motora de tipo repetido (pegar con un brazo, patalear), a veces movimientos abigarrados que parecen histéricos, vocalizaciones, conducta sexual impulsiva y escasa o breve confusión poscrítica.
- Las crisis de la *cara medial* del lóbulo frontal a menudo sólo provocan la disminución de conciencia con *ausencia*. También producen la caída brusca *(drop-attack),* aunque esta manifestación puede tener su origen en focos de localización variable.

Epilepsias idiopáticas generalizadas

El *comienzo* es infantil o juvenil y con frecuentes antecedentes familiares. Se suelen *asociar* tres tipos de crisis, ausencias, mioclonías y convulsiones tónico-clónicas. En el *EEG* se recogen ritmos de punta-onda a 3 Hz y otros paroxismos de punta-onda o polipunta-onda generalizados. Las *crisis* son más frecuentes al despertar o durante el sueño. Los *niños* son, por lo demás, normales salvo en algunas excepciones. No hay anomalías en las *pruebas de imagen.* La respuesta al *tratamiento* con ácido valproico, lamotrigina o levetiracetam es, en general, buena o excelente.

Epilepsia con ausencias de la infancia

La variedad característica de este tipo de epilepsia ocurre en niños de 6-8 años que presentan muchas ausencias simples cada día *(picnolepsia).* La predisposición genética es importante, con una concordancia entre gemelos univitelinos próxima al 75%. El pronóstico es bueno (85% de las remisiones totales). Rara vez las ausencias comienzan en la edad adulta, pero pueden persistir durante ella. El pronóstico en los niños es reservado hasta superar los 20 años, por la posibilidad de que presenten crisis convulsivas, aun cuando las ausencias hayan remitido. El pronóstico es peor en las ausencias mioclónicas y en las ausencias juveniles. Los fármacos de elección son la etosuximida y el ácido valproico.

Epilepsia mioclónica juvenil

La predisposición genética es muy importante; el 50% de los pacientes tienen antecedentes familiares de epilepsia similar o con otro fenotipo. Este síndrome es heterogéneo genéticamente (mutaciones en *GABRA1, EFHC1, CACNB4, BRDA y* microdeleciones en varios cromosomas).

Aparece en la adolescencia y se caracteriza por crisis mioclónicas, sobre todo en los brazos, más frecuentes al despertar y tras privación de sueño o por el efecto de la fatiga, el estrés y el alcohol. Las mioclonías tienden a ser generalizadas y violentas, pero pueden ser focales. En el 90% de los pacientes se asocian a crisis tónico-clónicas, y en el 30%, a ausencias que suelen ser infrecuentes y breves. El nivel intelectual es normal, pero algunos presentan defectos de atención y discretas alteraciones de conducta con inestabilidad emocional y escaso autocontrol.

En el EEG se registran paroxismos de punta-onda y polipunta-onda con gran fotosensibilidad. La respuesta al tratamiento es buena, pero los pacientes pueden conservar de por vida la sensibilidad a las mioclonías y a las crisis tónico-clónicas en situaciones de estrés, falta de sueño o por fotoestimulación intermitente. El tratamiento se basa en ácido valproico o levetiracetam.

Epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas

Este síndrome epiléptico es idiopático, comienza antes de los 20 años y cursa con crisis convulsivas generalmente tónico-clónicas o clónico-tónico-clónicas poco después de despertar o en las últimas horas del sueño; también ocurren en las siestas diurnas. Muchas de las crisis están desencadenadas por la privación de sueño. Se tratan con ácido valproico, lamotrigina o levetiracetam. El pronóstico es, en general, bueno.

Epilepsias reflejas

Las epilepsias reflejas son aquellas en que las crisis están provocadas directamente por un estímulo sensitivo, sensorial o emocional, no simplemente precipitadas por factores inespecíficos como el estrés o la falta de sueño. Hay dos variedades principales: las provocadas por estímulos elementales, como la luz o el ruido, en las que la latencia entre estímulo y ataque es muy breve, y las producidas por estímulos psicosensoriales complejos como la escritura, la música, la lectura u otras actividades mentales complejas como jugar al parchís o al ajedrez, hacer cálculos aritméticos, medir distancias imaginariamente, hacer crucigramas, etc., en las que la latencia del ataque es más larga y la especificidad del estímulo es, a veces, muy elevada. La mayoría de esos pacientes tiene crisis generalizadas convulsivas o no convulsivas espontáneas idiopáticas.

La epilepsia sobresalto es una variedad en la que cualquier estímulo sensorial o sensitivo inesperado que sorprenda al enfermo desencadena el ataque. Suele ocurrir en niños o jóvenes portadores de lesiones corticales con hemiparesia o tetraparesia y la crisis afecta al hemicuerpo parético bajo la forma de una breve contracción tónica que puede generalizarse. El ácido valproico y el clonazepam son los fármacos más eficaces.

Encefalopatías epilépticas

Este grupo de trastornos debe considerarse como una respuesta del cerebro dependiente de la edad ante una variedad de etiologías diferentes. Todas ellas son graves por su etiología y porque las propias crisis epilépticas inducen un deterioro neurológico secundario. Forman este grupo la encefalopatía mioclónica precoz, el síndrome de Ohtahara, el síndrome de West, el síndrome de Dravet, el síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de Landau-Kleffner y la epilepsia con punta-onda continua durante el sueño.

Síndrome de West

Se caracteriza por la asociación de espasmos mioclónicos masivos, retraso o deterioro psicomotor e hipsarritmia en el EEG. Aparece entre 3 y 6 meses, casi siempre antes de los 12. Es familiar en el 10% de los casos, con dos genes identificados (*ARX* y *CDKL5*), pero el 80% son sintomáticos de lesiones cerebrales. El tratamiento precoz es esencial para evitar el deterioro. El primer fármaco es la vigabatrina y se asocia ACTH si no hay respuesta.

Síndrome de Lennox-Gastaut

Aparece entre 2 y 8 años. Coexisten diferentes tipos de crisis, como ausencias atípicas, crisis astatomioclónicas y crisis tónicas con retraso mental. Las crisis y los *status* de mal son frecuentes. En el EEG hay descargas de complejos de punta-onda lenta difusos o multifocales, además de la presencia de ritmos rápidos reclutantes a 10 Hz durante el sueño. Puede acaecer en niños previamente sanos (25%), aunque lo habitual es que los pacientes sufran alguna encefalopatía del mismo tipo que las mencionadas en el síndrome de West. El pronóstico suele ser desfavorable. Se trata con la combinación de ácido valproico y clobazam, y algunos nuevos fármacos como levetiracetam, topiramato o lamotrigina. La rufinamida se ha aprobado específicamente para tratar este síndrome.

Epilepsias mioclónicas

Se caracterizan por la asociación de tres elementos: mioclonías parcelares o generalizadas, crisis convulsivas tónico-clónicas y, en algunos casos, deterioro intelectual. Puede haber otros signos neurológicos asociados como ataxia cerebelosa, alteraciones de los movimientos oculares, de la sensibilidad profunda o de los reflejos. En su mayoría se deben a cinco enfermedades: enfermedad de Lafora, enfermedad de Unverricht-Lundborg, ceroidolipofuscinosis, sialidosis y citopatías mitocondriales.

■ CRISIS QUE NO CONLLEVAN NECESARIAMENTE EL DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA

Crisis febriles

Son convulsiones propias de la infancia, más frecuentes en varones, entre 1 y 4 años de edad, que se provocan por la fiebre debido a una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

predisposición genética. Las convulsiones febriles no comportan el diagnóstico de enfermedad epiléptica y son un fenómeno transitorio dependiente de la edad. Son extraordinariamente frecuentes (3% de la población infantil). Son recurrentes en el 30%-50% de los casos susceptibles en los siguientes 1 o 2 años, pero sólo el 10% de los niños tienen más de tres crisis. Habitualmente son muy breves y se las llama *simples.* En ocasiones son de larga duración (> 15 min) e incluso en forma de *status* generalizado o hemigeneralizado, o bien recurren en menos de 24 h y se catalogan de complicadas porque pueden dejar lesiones permanentes del lóbulo temporal o de todo un hemisferio cerebral, con secuelas definitivas de epilepsia, retraso mental, hemiplejía y hemiatrofia corporal (síndrome hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia [HHE]). Si son prolongadas o si se presentan en forma de *status* se tratan inicialmente con diazepam rectal (Stesolid®, 0,5 mg/kg) o con midazolam sublingual o intranasal, mientras se traslada al paciente al hospital. Hay que bajar la temperatura del niño con paracetamol y refrigeración externa.
No está indicado el tratamiento farmacológico preventivo en las crisis febriles simples ni en las complicadas, pues los efectos secundarios superan a los beneficios. Si los padres reclaman un tratamiento, se puede indicar diazepam intermitentemente al detectar la fiebre. El riesgo global de epilepsia ulterior en niños con convulsiones febriles es muy bajo, del orden del 3%.

DIAGNÓSTICO

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

El diagnóstico de la epilepsia es clínico y se basa en la anamnesis, ya que tanto la exploración como los exámenes complementarios pueden ser normales. Ninguna anomalía paroxística en el EEG prejuzga la existencia de crisis epilépticas. Habitualmente es necesario obtener información de un familiar o próximo que haya visto los ataques, pues el paciente no es capaz de describirlos en su totalidad. Hay que recabar información sobre todo lo ocurrido antes, durante y después de la crisis.
El diagnóstico de epilepsia debe ser positivo. No se puede hacer por exclusión. En caso de duda es preferible esperar a que la evolución descarte o confirme el diagnóstico que iniciar un tratamiento. El diagnóstico completo incluye tres puntos:

1. *Distinguir* si las crisis son de naturaleza epiléptica y no de otro tipo (síncopes, vértigos, ictus, crisis psicógenas).
2. *Definir,* si es posible, el tipo de crisis y de síndrome epiléptico.
3. *Conocer* la etiología.

Los antecedentes etiológicos más importantes son los de trauma perinatal, alteración en el desarrollo psicomotor, convulsiones febriles, meningoencefalitis, otros traumatismos craneales, enfermedades neurológicas o psiquiátricas familiares e historia de epilepsia familiar. Para una evaluación completa hay que tener en cuenta el estado mental, la personalidad y la adaptación escolar, social, matrimonial y profesional del enfermo.
A la exploración física general y neurológica completa hay que añadir, especialmente en los niños, algún test psicométrico para cuantificar el estado intelectual y detectar precozmente su deterioro, ya sea secundario a la propia enfermedad o al efecto neurotóxico de los fármacos. En las mujeres es muy importante la historia obstétrica, saber si ha habido embarazos o abortos y toda la información referida a los ciclos menstruales, toma de anticonceptivos, etc. Además de los análisis que puedan ser sugeridos por la historia y la exploración, debe hacerse siempre una hematimetría, un perfil bioquímico general, análisis de orina, radiografía de tórax, ECG y un EEG. La serología de sífilis sólo se justifica si hay algún indicio clínico o epidemiológico.

ELECTROENCEFALOGRAMA

El EEG es una exploración fundamental en el diagnóstico de la epilepsia. Tiene importantes limitaciones. Los electrodos sobre la piel recogen una actividad propagada desde la corteza cerebral que siempre llega distorsionada al atravesar la dura, el cráneo y el cuero cabelludo. Esto hace que algunas crisis epilépticas generadas por descargas muy localizadas no den alteraciones en el EEG de superficie, el cual, además, puede no localizar con exactitud el origen de las crisis epilépticas.
En un primer EEG ordinario de unos 20 min sólo se suele registrar actividad paroxística intercrítica en el 50% de los epilépticos adultos. La ausencia de actividad epileptiforme en el EEG no debe poner nunca en duda el diagnóstico clínico bien fundado de epilepsia. La sensibilidad del EEG aumenta al realizar un registro de sueño o tras privación de sueño. La presencia de actividad epileptiforme intercrítica no es sinónimo de epilepsia pues pueden ocurrir en personas sanas. En la mayoría de los casos se puede caracterizar el tipo de epilepsia por la historia y el EEG intercrítico. Sólo en algunas ocasiones es necesario registrar un episodio crítico. Para obtener registros críticos está indicada la monitorización vídeo-EEG prolongada mediante técnicas de telemetría. El EEG puede dar alguna orientación sobre la retirada de medicación en ciertos síndromes epilépticos infantiles, no así en los adultos. La existencia o la cantidad de actividad epileptiforme intercrítica no es una guía sobre la eficacia del tratamiento o la frecuencia de crisis que presenta el paciente.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA Y RESONANCIA MAGNÉTICA

Estas pruebas son normales en los síndromes epilépticos idiopáticos definidos por la clínica y el EEG, y por ello no están indicadas. La indicación es relativa cuando se trata de objetivar lesiones ya sospechadas por la historia y sin potencial evolutivo como, por ejemplo, epilepsia postraumática del adulto, secuelas de trauma de parto o infecciones infantiles, de anoxia, ictus o lesiones posquirúrgicas. En estos pacientes nunca se deben repetir las pruebas de imagen. La indicación es definitiva y con prioridad en todas las epilepsias con crisis generalizadas o focales de causa desconocida, especialmente si es de reciente comienzo o la exploración neurológica es anormal o si en el EEG hay signos de sufrimiento cerebral focal.
La RM es mucho más sensible que la TC. Un paciente con epilepsia bien controlada médicamente y una TC normal no requiere más exploraciones. Debido a la alta sensibilidad de la RM hay que tener en cuenta que algunas imágenes aparentemente lesionales son falsas, pueden ser evanescentes y desaparecen en una segunda exploración. A veces, estas lesiones están relacionadas con alteraciones bioquímicas o edemas poscríticos.
La espectroscopia por RM permite estudios bioquímicos de neurotransmisores y metabolitos cerebrales. En los focos epilépticos se observa una reducción de la relación entre el pico de la concentración de *N*-acetil-aspartato con respecto a los de creatina y colina, lo cual se interpreta como un reflejo de la pérdida neuronal. La RM funcional permite la localización de las áreas del lenguaje u otras y ayuda en la planificación prequirúrgica.
La aportación de la PET y la SPECT al diagnóstico de las epilepsias es selectiva y está limitada, en la práctica, a pocos casos. Durante la crisis, los focos epilépticos se realzan en la SPECT y en la PET por el incremento enorme del metabolismo oxidativo y del flujo sanguíneo y ayudan en la localización prequirúrgica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se plantea con una gran cantidad de fenómenos paroxísticos y se apoya en el interrogatorio. La grabación en vídeo de un episodio por la familia puede ser de gran ayuda.
Los *espasmos del sollozo* ocurren en niños pequeños; durante el llanto o una rabieta el niño sufre apnea en espiración con cianosis e inconsciente hasta que rompe a llorar y respirar de nuevo. En las *crisis de vértigo paroxístico benigno* el niño no pierde el conocimiento, grita como asustado, tiene tendencia a agarrarse a un mueble o a una persona mayor ocultando la cara, se pone algo pálido e inmediatamente después reanuda su juego normalmente. Las *parasomnias* (v. cap. 165, Trastornos del sueño) deben incluirse en el diagnóstico diferencial.
En la *jaqueca de tipo basilar*, tras los pródromos de vértigo, fosfenos, escotomas y ataxia, aparece la cefalea con alteraciones vegetativas y obnubilación, a veces intensa. El desarrollo progresivo de la crisis y

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

el enlentecimiento del EEG sin anomalías paroxísticas ayudan a establecer el diagnóstico correcto. Las crisis de *jaqueca con aura* pueden confundirse con las crisis epilépticas focales visuales o somatosensitivas. En las jaquecas suele haber un antecedente familiar, con historia de otras jaquecas sin aura, la frecuencia de las crisis es baja y el desarrollo de los síntomas visuales o sensitivos es muy lento y progresivo durante varios minutos, mientras que en las crisis epilépticas focales son muy breves y rápidos en su difusión. En la jaqueca las parestesias suelen comenzar por el dedo meñique o la palma de la mano y afectan de forma parcheada a la mano, boca, lengua y a veces al pie; en las crisis epilépticas, las parestesias suelen ser dolorosas, comienzan por el dedo pulgar y se extienden muy rápidamente por todo el hemicuerpo.

Si en un enfermo se asocian crisis epilépticas y migrañas no puede descartarse, dada la frecuencia de ambos procesos, que no sea una coincidencia fortuita; pero es obligado sospechar que una lesión focal, como malformación arteriovenosa, meningioma o enfermedad de Sturge-Weber, explique los dos síntomas. Muy excepcionalmente, una crisis de migraña culmina con una crisis epiléptica secundaria a la isquemia focal o a otro disturbio metabólico cortical durante el aura migrañosa. A la inversa, las crisis epilépticas focales occipitales y a veces también las crisis focales complejas del lóbulo temporal se siguen de una cefalea pulsátil muy similar a una migraña.

Los *síncopes* son crisis breves de inconsciencia por una hipoxia cerebral global y se distinguen varios subtipos por la etiología o la fisiopatología. El diagnóstico diferencial de los síncopes se plantea con las crisis epilépticas generalizadas. Los síncopes vasovagales (vasodepresores) y ortostáticos son frecuentes en los adolescentes y jóvenes, más en las chicas. Ocurren en ambientes cerrados y calurosos y también provocados por estímulos dolorosos o impresiones psíquicas desagradables. Cursan con sensación de desgana, aturdimiento, zumbido de oídos, calor o frío y flojedad general; el enfermo queda inconsciente, hipotónico y pálido («como muerto»), con los ojos vueltos hacia arriba, con sudor frío y pulso débil. Al despertar suele notar náuseas, vómitos, escalofríos y un gran cansancio general.

En los adultos son más frecuentes los síncopes miccionales o tusígenos. Los síncopes miccionales se desencadenan por el estímulo vagal de vaciar la vejiga de pie y ocurren casi siempre en la madrugada en un paciente febril o con una enfermedad debilitante o que ha hecho un exceso etílico. Los síncopes tusígenos ocurren tras un acceso de tos quintosa generalmente en fumadores obesos por la mañana sentados en el borde de la cama o en una silla baja.

En las personas ancianas predominan los síncopes cardiogénicos o por hipersensibilidad del seno carotídeo y los debidos a hipotensión ortostática por enfermedades degenerativas o por efecto de los fármacos. Los síncopes cardiogénicos se caracterizan por su comienzo súbito sin ningún pródromo, su duración muy breve (unos segundos), la recuperación inmediata y la posibilidad de ocurrir en la cama y de repetirse varios seguidos o en el mismo día.

El *síndrome de QT prolongado* es una alteración de los canales iónicos cardíacos, sobre todo de K, que hace al corazón vulnerable a las descargas nerviosas simpáticas. Puede ser hereditario o adquirido y existe una larga lista de fármacos que producen un alargamiento de QT al provocar hipopotasemia. Las formas genéticas son autosómicas dominantes y el diagnóstico por genética molecular permite detectar a portadores con ECG normal.

Los síncopes pueden producir convulsiones por una anoxia cerebral prolongada (síncope convulsivo). Las convulsiones de los síncopes siempre suelen ser muy breves, bien una extensión tónica o más a menudo unas pocas sacudidas clónicas de la cabeza y los brazos en flexión; en ese momento, el enfermo se puede morder la lengua, pero, detalle importante para el diagnóstico diferencial, se morderá la punta y no la parte lateral o el carrillo como en las crisis epilépticas.

En el *síndrome de la narcolepsia-cataplejía*, el enfermo sufre crisis de sueño invencible y de hipotonía muscular desencadenadas por estímulos sorpresa, por la cólera o la risa, en las que puede caer al suelo, inmóvil, pero consciente y sin trastornos respiratorios.

Las *crisis de inconsciencia psicógena* tienen características diferenciales con respecto a las dos categorías principales de crisis epilépticas, convulsivas o focales complejas (tabla 167-4). Las crisis psicógenas o seudocrisis epilépticas pueden dividirse en dos grandes tipos, que con frecuencia se alternan en el mismo individuo. Unas cursan con inercia e hipotonía y las otras con movimientos exagerados. Las dos características comunes son su sugestionabilidad y su larga duración. Las del tipo inerte suelen empezar lentamente, el paciente se ensimisma, queda silencioso y finalmente cierra los ojos. Puede permanecer así sentado como en un trance con posturas seudocatatónicas cuando se le levanta un brazo, o bien acaba por caerse más o menos lentamente. La apariencia del enfermo es de sueño fisiológico, sin trastornos de la respiración.

La exploración ocular proporciona unos datos valiosísimos para el diagnóstico diferencial. En la inconsciencia psicógena los ojos están en la posición primaria de la mirada, no ligeramente estrábicos como en los enfermos en coma, el enfermo parpadea a un ruido (palmada) y conserva el reflejo de amenaza. Si el paciente tiene los párpados cerrados y se le fuerza a abrirlos, se resiste. Si se levantan los párpados los ojos no tienen movimientos pendulares ni de ningún otro tipo y

Tabla 167-4 Criterios principales y secundarios de diagnóstico diferencial entre crisis epilépticas y crisis psicógenas

CRITERIOS	CRISIS EPILÉPTICA		CRISIS PSICÓGENA
	CONVULSIVA TÓNICO-CLÓNICA	FOCAL COMPLEJA	
PRINCIPALES			
Variabilidad con respecto a patrones conocidos	Poca	Poca	Importante
EEG crítico	Anormal	Generalmente anormal	Normal
EEG poscrítico	Anormal	Anormal	Normal
Relación de las crisis con el tratamiento farmacológico	Importante	Bastante	Ninguna
Nivel de prolactina poscrítico	Siempre elevado	A veces elevado	Normal
SECUNDARIOS			
Comienzo	Paroxístico	Paroxístico (pero con cierta progresión)	A menudo gradual
«Aura»	Ninguna	Posible, breve y característica	Rara vez, prolongada e inespecífica
Confusión o sueño poscrítico	Frecuente e intensos	Variable	No
Otros síntomas poscríticos	Cefaleas, mialgias, amnesia	Variables (amnesia, disfasia)	Llanto, agotamiento, lasitud
Sugestionabilidad	Ninguna	Ninguna	Frecuente, fácil
Memoria intracrítica	Ninguna	Mínima, parcial	Completa
Conducta agresiva crítica	No	Rara y no dirigida	Frecuente y dirigida

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

los reflejos pupilares son normales. Al soltar los párpados, estos caen con rapidez y no lentamente como en los enfermos en coma.
Las crisis psicógenas del tipo hipercinético o seudoconvulsivas cursan con agitación psicomotriz. Suelen comenzar explosivamente después de un contratiempo emocional; el enfermo se tira al suelo, grita, verbaliza palabras u obscenidades, cierra fuertemente los ojos, rechina los dientes, se rompe la ropa, arquea la espalda y contorsiona la pelvis, patalea e intenta agredir o morder a los que le sujetan. Los movimientos no son convulsivos sino semiintencionales; el enfermo brega si se intenta sujetarle y a menudo termina la crisis llorando. En ocasiones, la crisis tiene un aspecto más teatral, en la que el paciente adopta posturas místicas o de trance, hace gestos abigarrados con las manos, deambula por la habitación y rechaza el contacto con los demás. La violencia en las crisis psicógenas puede ser autodirigida y el paciente se lesiona a sí mismo durante la crisis, se muerde la lengua o los labios, se pega cabezadas contra la pared o se golpea contra los muebles. Estas conductas autodestructivas se acompañan más a menudo de incontinencia de esfínteres, estados depresivos manifiestos y tendencias suicidas, pero la mayoría tienen un trastorno de conversión. Ocurren más a menudo en mujeres con una historia familiar negativa y abusos físicos y sexuales en la infancia. Otras crisis psicógenas no son conversivas y tienen relación con estados de ansiedad, simulación (síndrome del barón de Munchausen), alteración de personalidad o abusos de tóxicos. Puede suceder que un paciente epiléptico tenga, además, crisis psicógenas. El 20%, aproximadamente, de los pacientes remitidos a una consulta de epilepsia como refractarios al tratamiento farmacológico tienen crisis psicógenas y en estos casos ayuda la monitorización vídeo-EEG.
Los *movimientos anormales paroxísticos* tienen un parecido sólo superficial con las crisis epilépticas. El espasmo carpopedal o facial de la tetania se distingue por su duración, localización y por ser fácilmente reproducible con la hiperpnea y la isquemia. Las distonías agudas son espasmos musculares abigarrados de cara, cuello y tronco, producidos frecuentemente por fármacos antidopaminérgicos. Hay una variedad de coreoatetosis familiar paroxística que se desencadena por el ruido o el movimiento brusco y otra con crisis espontáneas.
Con el término *drop-attacks* se denominan unas crisis de caída al suelo por flojedad de las piernas, sin pérdida de conocimiento ni ningún otro síntoma neurológico acompañante. Una variedad benigna de estos ataques de caída al suelo inexplicados se observa en mujeres de mediana edad y no se siguen, pasado el tiempo, de ninguna manifestación patológica grave. Otra variedad de *drop-attacks* se observa en personas mayores ateromatosas o con bajo gasto cardíaco por isquemia vertebrobasilar. En la epilepsia del lóbulo temporal o en la epilepsia con crisis astatomioclónicas puede haber caídas bruscas al suelo, pero casi nunca son la única manifestación epiléptica.
Las *crisis de isquemia cerebral transitoria* del territorio carotídeo pueden cursar con convulsiones del hemicuerpo contralateral, pero lo habitual es que produzcan un cuadro deficitario con paresia e hipotonía. A veces el diagnóstico diferencial es muy difícil porque, tras una crisis epiléptica focal motora, aunque sea muy breve, puede quedar una parálisis transitoria (parálisis de Todd) que remeda la paresia de una isquemia; y porque, de otro lado, un enfermo que ha tenido previamente un ataque isquémico puede sufrir más tarde crisis epilépticas si la zona infartada se convierte en un foco crónico (epilepsia postinfarto).
Las *crisis hipoglucémicas* pueden llegar a producir convulsiones, pero esto sucede sólo después de un largo período de mareo, sudor, sensación de hambre, confusión o conducta anormal. Estos pródromos pueden faltar cuando la hipoglucemia sucede a la noche.
La *amnesia global transitoria* se caracteriza por la pérdida selectiva de la memoria anterógrada de varias horas de duración y la ausencia de otros síntomas, como alucinaciones, disfasia, confusión o convulsiones, que suelen acompañar a los fenómenos amnésicos de las crisis epilépticas focales complejas. Se debe sospechar que un episodio amnésico pueda ser de origen epiléptico si es breve y repetido.

PRONÓSTICO

El pronóstico de las epilepsias es diverso, desde los síndromes benignos que remiten totalmente hasta los refractarios al tratamiento, pasando por los que, sin desaparecer, son perfectamente controlables con la medicación y permiten a quien lo presenta llevar una vida normal. Los defectos intelectuales y motores incapacitan a muchos pacientes más que las crisis. No se debe cometer el error de generalizar a todos los tipos de epilepsias el pronóstico desfavorable de las poblaciones seleccionadas de enfermos graves crónicos ingresados en los asilos. La historia natural de los diferentes síndromes epilépticos permite hacer un pronóstico bastante ajustado en cada caso particular. De ahí la importancia del diagnóstico sindrómico siempre que sea posible y el ajustar a él la información que se le proporciona al paciente y a su familia.
En general tienen mejor pronóstico las epilepsias idiopáticas que las sintomáticas. El pronóstico es tanto peor cuanto mayor sea la evidencia clínica o en la neuroimagen de la existencia de lesiones orgánicas cerebrales, cuanto más bajo sea el nivel intelectual, si el paciente sufre más de un tipo de ataques, si la edad de comienzo fue muy precoz y cuanto más larga sea la duración de la enfermedad.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las epilepsias es puramente farmacológico en los pacientes más favorables, con respuesta total a la medicación, buen estado mental y neurológico y buena inserción social y familiar. En muchos otros con crisis rebeldes, polimedicados y con defectos asociados que repercuten en su calidad de vida se requiere un tratamiento multidisciplinario.
En muchos casos, el 50%-60% de los pacientes, el tratamiento farmacológico es sencillo y requiere muy poca supervisión, al alcance del médico general con visitas muy espaciadas al neurólogo. Alrededor el 20% de los enfermos necesitan, para suprimir los ataques, ajustes o combinaciones de fármacos que suponen más experiencia y frecuentes controles por parte del especialista. Otro 20% de los pacientes son incontrolables con los fármacos actualmente disponibles. Una minoría de ellos es candidato a tratamiento quirúrgico. En bastantes casos, los problemas psicológicos y psiquiátricos derivados de o asociados a la enfermedad epiléptica requieren más atención que los ataques en sí mismos.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El buen uso de los FAE requiere unos conocimientos básicos de sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas para pasar después a intentar responder a las tres preguntas claves: cuándo empezar el tratamiento, cómo controlarlo regularmente y en qué momento y en qué condiciones es posible suprimirlo.

Fármacos antiepilépticos

Se dispone actualmente de dos grupos, divididos arbitrariamente en:

1. Fármacos antiguos: fenobarbital (PB), fenitoína (PHT), primidona (PRM), etosuximida (ESM), carbamazepina (CBZ), ácido valproico (VPA), clobazam (CLB) y clonazepam (CLN).
2. Fármacos modernos: vigabatrina (VGB), lamotrigina (LTG), gabapentina (GBP), felbamato (FBM), topiramato (TPM), tiagabina (TGB), oxcarbazepina (OXC), levetiracetam (LEV), pregabalina (PRG), zonisamida (ZNS), retigabina (RET), rufinamida (RUF), lacosamida (LCM), eslicarbazepina (ESL) y perampanel (PER).

De todos los FAE, la PHT (y su profármaco fosfenitoína), el PB, el VPA, el LEV, la LCM y las benzodiazepinas están disponibles por vía intravenosa, lo cual tiene gran utilidad en postoperatorios u otras situaciones en las que el paciente no pueda alimentarse por vía oral y en los estados de mal epiléptico.
El mecanismo de acción de los FAE se conoce incompletamente y se resume en la tabla 167-5. Los FAE son eficaces si se prescriben para el síndrome o tipo de crisis adecuado, pero tienen un estrecho margen terapéutico, lo que significa que la concentración requerida en el interior del sistema nervioso central para que sea eficaz está muy próxima a la que produce efectos secundarios y es difícil encontrar un equilibrio entre ambas. Las características farmacocinéticas de los FAE están resumidas en la tabla 167-6, donde se indican también las dosis estándar.
Los FAE difieren unos de otros en sus interacciones y en su perfil de efectos adversos (tabla 167-7). Las interacciones son muy numerosas y es

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 167-5 Resumen del mecanismo de acción principal de los fármacos antiepilépticos (FAE)[a]

FAE	DISMINUCIÓN EXCITACIÓN GLUTAMATÉRGICA	INHIBICIÓN DEL CANAL DEL SODIO	ESTIMULACIÓN GABAÉRGICA (INHIBITORIA)	INHIBICIÓN CORRIENTES DE CALCIO
PHT	–	+++	–	–
CBZ	–	+++	–	–
OXC	–	+++	–	–
PB	+	+	++	–
VPA	–	++	++	++
ESM	–	–	–	+++ (tipo T)
GBP[b]	–	–	¿+++?	–
LTG	¿++?	+++	–	–
FBM	+++	–	¿+?	–
TPM	++	+++	++	+
ZNS	+	++	+	++ (tipo T)
VGB	–	–	+++	–
TGB	–	–	+++	–
LEV[c]	–	–	–	–
BZD	–	–	+++	–
PGB[b]	+	–	–	+++
RET[d]	–	–	–	–
RUF	–	+++	–	–
LCM	–	+++	–	–
ESL	–	+++	–	–
PER	+++	–	–	–

[a]El número de cruces (+) indica arbitrariamente la intensidad del efecto. Los signos de interrogación (¿?) indican que el mecanismo no está completamente probado.
No se han señalado las acciones que los fármacos ejercen en dosis superiores de las terapéuticas y que pueden interesar a mecanismos diversos.
[b]La GBP y la PGB, a pesar de ser estructuralmente similares al GABA, no parece que actúen como agonistas gabaérgicos. Parece que su función está más relacionada con los canales de calcio activados por alto voltaje (subunidad $\alpha_2\delta$).
[c]El LEV actúa por un mecanismo completamente diferente a los conocidos, uniéndose a la proteína de vesícula sináptica (SV2A).
[d]La RET incrementa las corrientes de tipo M neuronales al abrir los canales de potasio (KCNQ2 y KCNQ3).
BZD: benzodiazepinas; CBZ: carbamazepina; ESL: eslicarbazepina; ESM: etosuximida; FBM: felbamato; GBP: gabapentina; LCM: lacosamida; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina; PB: fenobarbital; PER: perampanel, PGB: pregabalina; PHT: fenitoína; RET: retigabina, RUF: rufinamida; TGB: tiagabina; TPM: topiramato; VGB: vigabatrina; VPA: ácido valproico; ZNS: zonisamida.

conveniente consultar en la ficha técnica o en un texto de farmacología cada vez que se prescribe un nuevo a FAE a un paciente ya en tratamiento.

Inicio del tratamiento

Iniciar un tratamiento antiepiléptico exige un diagnóstico seguro. La indicación de los FAE, además de exponer al paciente a sus efectos secundarios, le va a conferir la «condición de epiléptico», lo cual puede repercutir de una manera negativa en su autoestima, en sus relaciones sociales y en su educación o empleo. En la duda del diagnóstico es preferible abstenerse y dar al paciente un tiempo de observación antes que un «ensayo de tratamiento» que puede traer consecuencias nefastas.
Si las crisis se precipitan sólo en determinadas circunstancias (privación de sueño, abuso de alcohol, etc.) se debe instruir al paciente para evitarlos, pero sin prescribirle ningún FAE. Los FAE actuales no actúan sobre la epileptogénesis primaria, por lo que no previenen el desarrollo de «focos» epilépticos postraumáticos o posquirúrgicos.
Los FAE se deben introducir de manera progresiva, especialmente los de mayor efecto sedante o con peor tolerabilidad. En las primeras semanas después de iniciado el tratamiento es conveniente volver a ver al enfermo para reiterarle las normas generales del tratamiento, vigilar los efectos adversos y monitorizar los niveles plasmáticos si se considera necesario.

Tratamiento tras la primera crisis

En adolescentes o adultos jóvenes que tienen un primer ataque convulsivo, sobre todo si ocurre en una situación especial de estrés o falta de sueño, se aconseja una actitud expectante, pues con frecuencia se trata de ataques únicos que no vuelven a repetirse. Un primer EEG con puntas o punta-onda aumenta el riesgo de tener más crisis, pero el valor predictivo de un EEG normal o con otro tipo de anomalías no está claro. Dos crisis no provocadas separadas por 24 h justifican iniciar el tratamiento. Una crisis con antecedentes en la historia o con imagen de una lesión, también

Cumplimiento del tratamiento

Los enfermos epilépticos suelen ser poco dóciles para tomar diariamente la medicación y colaboran mucho mejor si se les explican repetidamente los objetivos del tratamiento, al indicarles que el ajuste de la medicación se hace por tanteo y al tranquilizarles acerca de sus efectos secundarios. La falta de cumplimiento del tratamiento es una de las principales causas de su falta de eficacia y su interrupción brusca es el origen de estados de mal graves. El cumplimiento disminuye si los pacientes tienen que tomar muchas dosis y muchos comprimidos cada día. Siempre que sea posible se administrarán los fármacos en una o dos dosis.

Elección del fármaco

Las recomendaciones más conservadoras señalan que se debe comenzar siempre por uno de los fármacos antiguos, básicamente por una cuestión económica, y sólo se pasa o añade uno de los fármacos modernos en caso de fracaso. Sin embargo, la mayoría de las guías terapéuticas más actuales recomiendan la indicación primaria de los FAE modernos por su eficacia con menos efectos secundarios.
Sólo las crisis generalizadas no convulsivas (ausencias) tienen un tratamiento específico que puede ser ESM o VPA. En las demás

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 167-6 Fármacos antiepilépticos y su farmacocinética

FÁRMACO	DOSIS DIARIA	N.° MÍNIMO DE DOSIS	UNIÓN A PROTEÍNAS	DÍAS HASTA CONCENTRACIÓN ESTABLE	CONCENTRACIONES TERAPÉUTICAS (μg/mL)
Fenitoína	A: 150-400 N: 5 mg/kg	2	90%	7-21	10-20
Carbamazepina	A: 400-1600 N: 10-30 mg/kg	2-3[a]	75%	2-6	6-12
Ácido valproico	A: 600-3000 N: 20-50 mg/kg	2[a]	92%	2-4	50-100
Fenobarbital	A: 90-200 N: 2-6 mg/kg	1	45%	10-30	15-40
Primidona	A: 250-1500 N: 15-30 mg/kg	2	20%	10-30[b]	15-40[b]
Etosuximida	A: 500-1500 N: 10-25 mg/kg	2	0%	7-14	60-100
Lamotrigina	A: 100-400 N: 3-15 mg/kg	2	55%	3-8	2,5-15
Vigabatrina	A: 1000-3000 N: 40-100	1-2	0%	2	0,8-36
Tiagabina	A: 10-30 N: 0,5-2	2-3	96%	1-2	0,02-0,2
Oxcarbazepina	A: 600-2400 N: 10-30 mg/kg	2	67%[c]	2-3	3-35
Gabapentina	A: 900-3600 N: 50-100	3	0%	1-2	40-100
Pregabalina	A: 150-600 N: no aprobado	2-3	0%	1-2	No conocidas
Topiramato	A: 100-400 N: 1-10	2	15%	4-8	5-20
Levetiracetam	A: 1000-3000 N: 10-40	2	<10%	2	12-46
Zonisamida	A: 100-600 N: 2-8	1-2	40%	10-15	10-40
Rufinamida	A: 400-3200 N: 200-1000	2	34%	1-2	30-40
Lacosamida	A: 100-400 N: no aprobado	2	90%	3	No conocidas
Eslicarbazepina	A: 400-1200 N: no aprobado	1	30%	4-5	3-35
Retigabina	A: 600-120 N: no aprobado	3	80%	1-2	No conocidas
Perampanel	A: 2-12 mg	1	90%		

[a]Existen formas *retard*.
[b]De fenobarbital como su principal metabolito.
[c]Su metabolito MHD se une en un 38%.
A: adultos; N: niños.

formas de epilepsia, la elección del fármaco depende sólo en parte del tipo de ataques y hay que tomar en consideración otros factores individuales del paciente. Esto es especialmente cierto en el nivel primario de la asistencia, donde la mayoría de los pacientes sufren epilepsias criptogénicas inclasificables dentro de los síndromes caracterizados y, por tanto, el tratamiento es aún más empírico e inespecífico. En una población de epilépticos *de novo* no seleccionados, la eficacia de los FAE es similar, por lo que la preferencia debe ser guiada en gran parte por los efectos secundarios. Una propuesta de selección del fármaco en función del tipo de síndromes epilépticos figura en la tabla 167-8.

Monoterapia y politerapia

La regla universal es la de intentar el tratamiento del paciente con un solo medicamento (monoterapia). Los enfermos con epilepsias primarias que sufren varios tipos de crisis, de ausencia y convulsivas, y algunas epilepsias mioclónicas pueden requerir dos fármacos. Un porcentaje próximo al 30% de los enfermos es resistente a los FAE y en este conjunto está indicada la politerapia. La recomendación es que esa politerapia combine fármacos con diferente mecanismo de acción para buscar una sinergia y reducir los efectos secundarios.

Cambio del tratamiento

Todo cambio de FAE se debe hacer gradualmente. Si se ha comprobado que un fármaco es ineficaz, se introduce otro de manera progresiva y hacia la segunda o tercera semana, cuando se presume que el segundo fármaco ha alcanzado ya niveles terapéuticos, se retira paulatinamente el primero; una pauta aceptable es retirar el fármaco a razón de un cuarto de la dosis total cada semana, a excepción del PB, que se retira cada 2 semanas o aún más lentamente.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 167-7 Efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos

FÁRMACO	EFECTO ADVERSO DEPENDIENTE DE LA DOSIS	EFECTO ADVERSO IDIOSINCRÁSICO
Ácido valproico	Alteraciones gastrointestinales	Insuficiencia hepática aguda
	Aumento de peso, temblor, alopecia, ovario poliquístico e hiperandrogenismo Potencial teratógeno y defectos del desarrollo cognitivo del niño	Pancreatitis aguda, encefalopatía hiperamoniémica
Fenitoína	Ataxia, nistagmo, somnolencia atrofia cerebelosa, cefalea corea, distonía, neuropatía periférica, hipertrofia gingival, hirsutismo, rasgos faciales toscos, alteraciones metabolismo óseo, deficiencia de folatos	Discrasias sanguíneas, síndrome lúpico, síndrome de Stevens-Johnson, nefritis intersticial
Carbamazepina	Diplopía, ataxia, sedación, tics, asterixis, agranulocitosis, leucopenia, síndrome de Stevens-Johnson, alteración de la conducción cardíaca, hiponatremia	Anemia aplásica, necrólisis epidérmica tóxica
Fenobarbital	Sedación, fatiga, depresión, deterioro cognitivo, irritabilidad, agresividad, impotencia sexual, induración plástica del pene, retracción palmar de Dupuytren, periartritis escapulo-humeral	Síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica
Primidona	(Como fenobarbital)	
Etosuximida	Molestias gástricas, cefalea, sedación, agitación	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson
Clonazepam	Fatiga, sedación, ataxia, agresividad, hipercinesia, trombocitopenia	Ninguno
Clobazam	(Como clonazepam)	
Gabapentina	Somnolencia, fatiga, agresividad, ataxia, molestias gástricas. Ganancia de peso	Ninguno
Lamotrigina	Temblor, ataxia, diplopía, molestias gástricas, insomnio	Síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de hipersensibilidad, erupción cutánea
Felbamato	Irritabilidad, insomnio, anorexia, náuseas, cefalea	Anemia aplásica, hepatotoxicidad
Vigabatrina	Adormecimiento, fatiga, cefaleas, mareos, temblor, aumento de peso, trastornos gastrointestinales, cuadros psicóticos, reducción del campo visual	Excepcionales
Tiagabina	Mareo, nerviosismo, somnolencia, temblor, trastorno del lenguaje, dificultad de atención, psicosis	No descritos
Oxcarbazepina	Mareo, sedación, ataxia hiponatremia	Reacciones de hipersensibilidad
Topiramato	Cefalea, alteración de memoria, lentitud mental, alteraciones de conducta, parestesias	Pérdida de peso, litiasis renal, glaucoma
Zonisamida	Mareo, anorexia, irritabilidad, alteración cognitiva	Erupción cutánea, litiasis renal, pérdida de peso, glaucoma
Levetiracetam	Mareo, alteración de conducta y humor Astenia, somnolencia	No descritos
Pregabalina	Somnolencia, mareo, aumento de apetito, agresividad, ataxia, molestias gastrointestinales, edema periférico	No descritos
Rufinamida	Cefalea, mareo, fatiga, somnolencia	Síndrome de hipersensibilidad
Lacosamida	Mareo, cefalea, náuseas, diplopía	No descritos
Eslicarbazepina	Mareo, cefalea, somnolencia, diplopía, náuseas/vómitos, incoordinación, hiponatremia	Erupción cutánea, hipersensibilidad
Perampanel	Cambios en el humor, el comportamiento o la personalidad con efectos de tipo psicótico; mareo leve, incoordinación, somnolencia, cansancio, náuseas, ganancia de peso o dolor de cabeza	No descritos

Supresión del tratamiento

Sólo la toxicidad comprobada y relacionada con los FAE es razón suficiente para suspender un tratamiento antiepiléptico. Si el tratamiento es eficaz y sin efectos secundarios no debe ser modificado por ninguna razón. No se debe suprimir o reducir para hacer un control del EEG ni por enfermedades intercurrentes menores ni intervenciones quirúrgicas.

El tratamiento farmacológico no parece alterar la historia natural de la enfermedad, aunque sí controla las crisis. La decisión de suprimir el tratamiento en un paciente completamente controlado ha de ser individualizada y aconsejada por un neurólogo experto que conozca bien el pronóstico y la historia natural del síndrome que padece ese paciente en concreto. Como norma general se puede aceptar el aconsejar la supresión de la medicación en los pacientes, niños y adultos, que llevan de 2 a 5 años libres de crisis, que han sufrido un solo tipo de crisis focales o generalizadas, que tienen una exploración neurológica y nivel intelectual normales y que, asimismo, el EEG se ha normalizado durante los años de tratamiento.

Aun en estas condiciones más favorables el riesgo general de recidiva es del 31% para los niños y del 39% para los adultos. La supresión del tratamiento debe ser siempre gradual y una norma prudente es hacerlo a razón de un cuarto de la dosis total por trimestre. La mayoría de las recaídas ocurren en los primeros meses tras la supresión de la medicación.

Resistencia al tratamiento farmacológico

Cuando un paciente no responde al tratamiento y sigue teniendo crisis hay que considerar varias posibilidades antes de atribuirlo a resistencia a los fármacos:

- Un *error en el diagnóstico,* lo que no es raro con síncopes y crisis psicógenas.
- *Mala obediencia* con ingesta nula o errática de los medicamentos.
- *Error en la selección* del fármaco.
- Una *mala prescripción,* por ejemplo, una politerapia con niveles inadecuados de todos los fármacos como consecuencia de bajas dosis o de interacciones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 167-8 Elección del fármaco antiepiléptico según el tipo de síndrome

TIPO DE SÍNDROME	FÁRMACO DE ELECCIÓN
Epilepsia benigna infantil (con paroxismos rolándicos o en otra localización)	Levetiracetam
Epilepsia generalizada con ausencias típicas	Etosuximida, ácido valproico
Epilepsia generalizada con ausencias atípicas	Ácido valproico Lamotrigina
Síndrome de West	Vigabatrina, ACTH
Síndrome de Lennox	Rufinamida, ácido valproico (dosis altas) Lamotrigina/topiramato
Epilepsia mioclónica juvenil	Levetiracetam/ácido valproico
Epilepsia con «gran mal» del despertar	Levetiracetam/ácido valproico Fenobarbital o fenitoína Lamotrigina
Convulsiones febriles (profilaxis a largo plazo)	Benzodiazepinas (casos seleccionados)
Epilepsia fotosensible y epilepsia sobresalto	Ácido valproico Clonazepam
Epilepsia con crisis focales simples o complejas	Carbamazepina/oxcarbazepina/eslicarbazepina Lamotrigina Topiramato Gabapentina Lacosamida Fenitoína Perampanel
Epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas	Ácido valproico/levetiracetam Lamotrigina Topiramato Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital

- Una *causa evolutiva no diagnosticada* en primera instancia como un tumor de lento crecimiento o una enfermedad degenerativa.

Si no existe ninguna de esas causas, está justificado realizar ensayos de politerapia. Se considera que el fracaso de dos ensayos en 2 años permite sentar el diagnóstico de epilepsia refractaria y considerar la posibilidad de un tratamiento quirúrgico.

Concentraciones plasmáticas de los fármacos antiepilépticos y controles analíticos

El medir la concentración de los FAE es de ayuda para su uso más racional, en particular aquellos con cinética más compleja, como la PHT y la CBZ. La necesidad de vigilar las concentraciones de FAE ha disminuido con los fármacos modernos. En la práctica, muchos enfermos se tratan perfectamente con dosis promedio de los FAE sin necesidad de medir el valor plasmático, que es sólo un dato orientativo. Es frecuente que los enfermos estén libres de ataques con valores por debajo de los considerados eficaces.

La monitorización de los niveles ayuda a comprender y solucionar los fracasos del tratamiento, mientras que es poco útil cuando el enfermo está bien controlado. Salvo en casos especiales, el control de la hematimetría y de la bioquímica general es suficiente.

Interacciones de los fármacos antiepilépticos

Las interacciones farmacocinéticas implican cambios en la absorción, distribución y eliminación, mientras que las interacciones farmacodinámicas se deben a sinergias o antagonismos en el mecanismo de acción. Las interacciones de más importancia clínica resultan de la inducción o inhibición del metabolismo del FAE.

Las interacciones durante la absorción son poco importantes, pero se aconseja administrar los FAE separados de otros fármacos si es posible. El desplazamiento de un FAE de su unión a las proteínas, por ejemplo la PHT por fenilbutazona, aspirina o tolbutamida, aumenta su fracción libre y el riesgo de toxicidad, sin aumentar el nivel total del FAE en suero.

La inducción enzimática por los FAE antiguos, la CBZ, la PHT, el PB y la PRM, sobre el citocromo P450 y otros puede reducir los niveles de otros FAE y la eficacia de otros fármacos, como anticoagulantes, antagonistas del calcio, esteroides, anticonceptivos, antibióticos, antineoplásicos, y vitaminas D y K. A la inversa, los estrógenos reducen el nivel de LTG. Otros FAE, como la OXC, la ESL, la RUF, el TPM (> 200 mg/día) y el PER (> 8 mg/día), son inductores más leves.

La inhibición enzimática puede incrementar el nivel e inducir toxicidad, por ejemplo, el VPA sobre el PB y la LTG, Muchos fármacos incrementan los niveles de PHT por competición metabólica como hidrazidas, imipramina, trimetoprim, cloranfenicol, metilfenidato, cimetidina y propoxifeno. La isoniazida eleva el nivel de PRM y el propoxifeno, el de CBZ. Los calcioantagonistas verapamilo y diltiazem, pero no el nifedipino, aumentan los niveles con riesgo de toxicidad de CBZ y PHT.

Las interacciones farmacodinámicas sinérgicas pueden ser favorables, por incrementar la eficacia sin más toxicidad, por ejemplo, el VPA con LTG, mientras que pueden ser desfavorables cuando incrementan la toxicidad sin mayor beneficio, por ejemplo, la asociación de dos FAE que sean ambos bloqueantes de los canales de sodio.

Efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos

Los FAE producen una gran cantidad de efectos secundarios (v. tabla 167-7) en casi la mitad de los casos, aunque pocas veces son efectos graves o intensos. Es importante advertir a los pacientes de los síntomas y signos de alarma de los efectos más graves como fiebre, erupción cutánea, ictericia, adenopatías, hemorragia gingival, etc.

CONSEJOS GENERALES Y ESTILO DE VIDA

La mayoría de los enfermos epilépticos que viven en su medio familiar no deben tener ninguna restricción en su dieta y régimen de vida. El régimen alimentario debe ser el normal en su ambiente. La hiperventilación durante el ejercicio físico no tiene los mismos efectos que la realizada en reposo y que se utiliza para activar las anomalías paroxísticas en el EEG. Los niños pueden hacer deporte, incluso el baño, vigilados por un monitor. Sólo están prohibidos los deportes de riesgo no supervisables, como el alpinismo o la pesca submarina.

Hay dos precauciones generales, que son la abstención de alcohol y de otras drogas, y el mantenimiento de un sueño nocturno regular, pues la privación de sueño es un factor desencadenante de primer orden de todas las crisis epilépticas. Los derivados del cannabis y la cocaína desencadenan crisis frecuentemente.

Los enfermos epilépticos de inteligencia normal no deberían sufrir ninguna discriminación laboral si están bien controlados. Las condiciones para el permiso de conducir vehículos o maquinaria pesada es motivo de polémica, pues no son uniformes entre los diferentes países. La legislación vigente en España exige un año sin crisis y tiene en cuenta el tipo de crisis, si son diurnas o sólo nocturnas, y si el permiso es para profesional o no.

Los médicos tienen una grave responsabilidad en el consejo a los pacientes con epilepsia no controlada, para que se abstengan de conducir. Los jóvenes se sienten discriminados sin permiso de conducir y, para muchos, es un grave trastorno psicológico. La perspectiva de tener el permiso es un motivo adicional para cuidar mejor su enfermedad, tomar bien el tratamiento y no hacer excesos. Los enfermos epilépticos tienen restringido su acceso a los servicios militares o de policía.

El riesgo de herencia directa de los síndromes epilépticos es tan bajo y su gravedad tan moderada, que no se plantea ningún consejo genético, salvo en casos especiales. Este consejo está indicado, obviamente, cuando la epilepsia es sintomática de una encefalopatía hereditaria grave.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TRATAMIENTO EN EL ANCIANO

En la actualidad, la prevalencia de personas mayores de 70 años en tratamiento por epilepsia es el doble que la de los niños y el número va en aumento. La principal causa de epilepsia por encima de los 65 años es la enfermedad vascular cerebral. El 0,7% de este grupo de edad recibe tratamiento antiepiléptico y la epilepsia ocupa el tercer lugar en los problemas neurológicos después de la demencia y el ictus. Existen problemas específicos del tratamiento que provienen de la frecuente concurrencia de otras patologías y, por tanto, de interacciones de fármacos, diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas con mayor riesgo de inducir efectos secundarios y precipitar fallos funcionales (ataxia, caídas, fallos de memoria). El GBP y LEV son fármacos sin interacciones y poco sedantes para poder ser usados en los ancianos.

TRATAMIENTO EN LA MUJER

Las mujeres con epilepsia requieren una atención especial en muchos momentos de sus vidas.

Control de natalidad

Los anticonceptivos orales no aumentan la frecuencia de las crisis. Su eficacia disminuye si se administran junto a FAE que sean inductores enzimáticos como CBZ, PB, PHT, PRM, OXC, por lo que es preciso dar preparados con 50 μg o más de etinilestradiol, lo que conlleva más riesgo de efectos secundarios. Los anticonceptivos orales disminuyen hasta un 50% la concentración plasmática de LTG.

Ciclo menstrual y crisis

El 75% de las crisis se producen en relación con el ciclo menstrual y, en ocasiones, sólo con la menstruación (epilepsia catamenial). El incremento de las crisis se produce en los momentos del ciclo con un predominio estrogénico (los estrógenos facilitan las crisis) o una caída en los niveles de progesterona (esta hormona aumenta el umbral convulsivo). Existen algunas medidas para tratar de controlar mejor este tipo de crisis como son la administración de progesterona en la segunda mitad del ciclo o de benzodiazepinas (la más empleada es el CLB), de forma cíclica en los días de más riesgo de las crisis.

Disfunciones reproductoras

Las mujeres con epilepsia tienen una mayor incidencia de anomalías del ciclo menstrual (amenorrea, metrorragias, variaciones en la duración del mismo) y síndromes ginecológicos como ciclos anovulatorios y el síndrome del ovario poliquístico. Desde hace años se conoce la relación de este síndrome con el VPA.

Embarazo

El 0,5% de las mujeres embarazadas sufren crisis epilépticas. Todo embarazo en una mujer con epilepsia debe ser considerado de alto riesgo y vigilado en consecuencia. Es preciso planificar el embarazo.
El riesgo teratógeno se incrementa exponencialmente con la politerapia, por lo que la recomendación es que la paciente esté en monoterapia, a la menor dosis eficaz posible y fraccionada esta en varias tomas para evitar que los picos altos del fármaco en la sangre materna faciliten su paso al feto.
Si la paciente está libre de crisis en los 2 últimos años se puede intentar retirar la medicación y esperar 6 meses para la concepción. Cuando no es posible retirar la medicación, y dado que el efecto teratógeno de los fármacos se produce muy pronto tras la concepción, hay que indicar que tan pronto como abandone las medidas anticonceptivas tome una dosis de 4 mg/día de ácido fólico si se trata con VPA o CBZ, o de 0,4 mg/día si toma cualquier otro FAE, lo cual disminuye las disrafias del tubo neural. El VPA reduce significativamente el cociente intelectual de los niños. Se han descrito síndromes dismórficos fetales por PHT, PB y otros barbitúricos. El VPA y la CBZ incrementan los defectos del cierre del tubo neural en una proporción del 1%-2% y del 0,5%-1%, respectivamente. Las disrafias se pueden diagnosticar durante el embarazo por la elevación de la alfafetoproteína en suero (en el 75%-80% de los casos) que se debe practicar en la semana 14-16 y por la ecografía de alta calidad (durante la 18-19 semana).
La mayoría de las otras malformaciones mayores se pueden detectar mediante ecografía en la semana 18-22. De los FAE nuevos se considera que LTG y OXC son suficientemente seguros. La inhibición de la vitamina K puede dar lugar en el feto en las primeras 24 h a un síndrome hemorrágico. Se aconseja prescribir vitamina K a la gestante en dosis de 20 mg/kg desde la semana 37 si el FAE utilizado puede inducir un déficit de la misma (especialmente el PB), así como 1 mg en el momento del parto a la madre y al recién nacido.

Lactancia

No se debe desaconsejar la lactancia de manera sistemática. Los beneficios para el bebé pueden superar los riesgos de la exposición al FAE que tome la madre. La decisión de dar de mamar debe individualizarse teniendo en cuenta los factores a favor y en contra y la postura personal de la madre.

TRATAMIENTO DEL ESTADO DE MAL CONVULSIVO

Un estado de mal convulsivo es una urgencia médica.
En el medio extrahospitalario se ha demostrado la eficacia de midazolam tanto por vía intramuscular como por vía oral.
Si el paciente no recibe ninguna atención previa y llega al hospital en una fase avanzada del *status* convulsivo con signos de hipoxia grave y colapso circulatorio, o si ha consumido drogas, debe ser ingresado directamente en la unidad de cuidados intensivos (UCI). En estos enfermos, ya muy inestables, el riesgo de agravación de la situación cardiorrespiratoria por los fármacos es muy alto; en ellos se dan más accidentes de yatrogenia cuando se administran fármacos potencialmente depresores sin tener ni medios ni experiencia en reanimación.
En la atención inicial hay que proceder a:

- Limpiar la *vía aérea superior* de sangre y secreciones, colocar un tubo de Mayo bien sujeto y administrar oxígeno.
- Monitorizar el *ECG* y utilizar un pulsioxímetro.
- Disponer el material de *intubación* por si fuera necesario.
- Tomar una vía venosa.
- Extraer una *muestra de sangre* para determinar glucemia, iones, gases, pH y bicarbonato, calcio, concentración plasmática de FAE (si estaba previamente en tratamiento) y detectar la presencia de tóxicos exógenos.
- Si existe sospecha de *hipoglucemia,* administrar 50 mL de glucosa al 50% por vía i.v., pero no sistemáticamente. Si hay datos de malnutrición o alcoholismo, 250 mg de tiamina i.v. y 50 mg de niacina.
- Mantener la *vía con suero glucosalino* y administrar los fármacos de primer o segundo nivel (tabla 167-9). En todas las guías el primer fármaco es diazepam i.v. (10-20 mg en adultos, 2 mg/min) o lorazepam (no disponible en España). La vida media del diazepam es muy corta y se recomienda añadir un FAE de acción más prolongada, como PHT, 700-1000 mg a 50 mg/min. Otras alternativas son VPA, 600-1200 mg; LCM, 200-400 mg; PB, de 400-600 mg a 100 mg/min, o LEV, 1000-2000 mg, sin que esté establecida la superioridad de un FAE sobre otro. En caso de resistencia se procede a anestesiar al paciente en la UCI con perfusión de propofol o midazolam.

Además del control de las crisis, hay que proceder a diversas medidas diagnósticas y terapéuticas: 1) *diagnóstico etiológico* mediante punción lumbar o TC (sospecha de meningoencefalitis, trauma, tumor o hemorragia subaracnoidea); 2) *control de la hipertermia,* de la acidosis, del edema pulmonar, del edema cerebral o del equilibrio hidroelectrolítico; 3) *tratamiento específico* de las enfermedades ya mencionadas y de otras como encefalopatía hipertensiva, eclampsia o infecciones sistémicas, y 4) *reanudar el tratamiento antiepiléptico* en los pacientes que lo hubieran abandonado.
Cuando las crisis han desaparecido durante 12 h, la medicación debe ser retirada lentamente en otras 12 h. El control EEG de la respuesta

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 167-9 Tratamiento farmacológico del estado de mal epiléptico en adultos

FÁRMACO	DOSIS	RITMO	VÍA
PRIMERA FASE (EN URGENCIAS O UCI, PRIMEROS 20-30 min)			
Diazepam o	10-20 mg	2 mg/min	i.v.
Lorazepam[a]	4 mg	2 mg/min	i.v.
Fenitoína	700-1000 mg	50 mg/min	i.v.
Fosfenitoína[a]	1000 mg	100 mg/min	i.v.
Ácido valproico sódico	600-1200 mg 15 mg/kg (pulso) seguido de perfusión	— 1-3 mg/min 1 mg/kg/h	Rectal i.v. i.v.
Lacosamida	400 mg en bolo i.v. seguidos de 200-400 mg/día p.o. o i.v.		
SEGUNDA FASE (EN LA UCI, SEGUNDOS 20-30 min)			
Fenobarbital[b]	400-600 mg	100 mg/min	i.v.
Levetiracetam[b]	500-1000 mg (pulso)	500-1000 mg/12 h	i.v.
TERCERA FASE (EN LA UCI)			
Propofol	2 mg/kg (uno o dos pulsos) seguidos de perfusión	5-10 mg/kg/h	i.v.
Tiopental	100-250 mg (pulso) seguidos de perfusión	En ~20 s 3-5 mg/kg/h	 i.v.
Midazolam	0,1-0,3 mg/kg (pulso) seguidos de perfusión	<4 mg/min 0,05-0,4 mg/kg/h	i.v. i.v.

[a]No disponibles en España.
[b]En algunas guías de recomendaciones se suprime este segundo paso y se va directamente a los fármacos anestésicos que requieren ventilación mecánica.
UCI: unidad de cuidados intensivos.

a la medicación es una medida imprescindible, puesto que es posible que los fármacos consigan la relajación del paciente y la desaparición de las convulsiones, pero no de las descargas eléctricas corticales. En ese caso, el cese de las convulsiones hace desaparecer el riesgo de las complicaciones sistémicas (rabdomiólisis, hipertermia, acidosis, etc.), pero no el daño neuronal irreversible secundario a la actividad paroxística no controlada.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Se entiende por cirugía de la epilepsia la que se realiza a un paciente portador de una lesión benigna o estática y cuyo objetivo es librarle de las crisis. Por tanto, si persisten las crisis tras la cirugía, aunque al paciente se le haya extirpado la lesión, la intervención quirúrgica ha sido un fracaso. Excepcionalmente, se operan pacientes con *focos* epilépticos bien localizados por el EEG sin lesión aparente en la neuroimagen.

La cirugía está reservada para un pequeño porcentaje de epilepsias focales (2%-3%). La decisión no se debe demorar durante años, especialmente en los niños y adolescentes en los que su desarrollo psicomotor, escolarización, madurez sexual y personal e inserción social se pueden ver seriamente afectados si pasan la adolescencia con muchas crisis mal controladas. Los niños toleran mejor que los adultos la cirugía de una lesión cerebral epileptógena, pueden soportar resecciones corticales más amplias sin déficit residual y, en muchos casos, la resección del tejido anormal no sólo no se sigue de déficit, sino que facilita el desarrollo neuropsicológico del niño y mejora su conducta.

La primera condición que se debe cumplir es la de padecer una epilepsia farmacorresistente. La selección de candidatos debe hacerse en unidades de epilepsia multidisciplinarias. El objetivo del estudio prequirúrgico es localizar, mediante diferentes métodos el *área epileptógena* que se pueda resecar sin ocasionar defectos neurológicos.

La epilepsia del lóbulo temporal con crisis focales complejas es la más susceptible de indicación quirúrgica, y en la que se obtienen buenos resultados en más del 80% de los casos con muy escasa morbimortalidad. La cirugía en otras áreas corticales es posible, pero los resultados son algo inferiores (50%-60% en focos frontales y 60%-70% en occipitales). En la cirugía extratemporal no hay un protocolo de estudio y de cirugía estándar, sino que cada caso debe considerarse individualmente, en razón del tipo de lesión detectada y de su localización.

La hemisferectomía total está indicada en la encefalitis de Rasmussen y en casos desesperados de epilepsia focal incontrolable en niños hemipléjicos por lesiones graves infantiles (síndrome HHE) o por enfermedad de Sturge-Weber extensa. La sección del cuerpo calloso es una cirugía paliativa indicada en pacientes con epilepsia generalizada intratable, sobre todo con crisis que provocan caídas. La radiocirugía estereotáctica es poco eficaz y conlleva el riesgo de radionecrosis diferida. La colocación de un estimulador vagal es una técnica paliativa indicada en casos muy seleccionados de pacientes con epilepsias refractarias no quirúrgicas. La estimulación cerebral profunda está todavía en fase experimental.

TRASTORNOS PSICOLÓGICOS Y PSIQUIÁTRICOS

Estos problemas son frecuentes en los pacientes epilépticos. Sin embargo, los conceptos de personalidad, psicosis y demencia epilépticas deben ser abandonados por ser inespecíficos, ambiguos y presentes sólo en unos pocos pacientes por motivos siempre multifactoriales.

Entre los epilépticos adultos, las alteraciones psicológicas más comunes son la ansiedad y la depresión. Se deben a diversos factores asociados, como la propia naturaleza de la enfermedad, las limitaciones que las crisis y el tratamiento médico imponen al desarrollo personal, el rechazo social y el efecto depresor de muchos fármacos. La depresión que aparece después de la cirugía de la epilepsia es relativamente frecuente (10% de los casos) y debe ser vigilada porque puede conducir al suicidio. Aunque todos los antidepresivos, tanto los tricíclicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), facilitan las crisis, en la práctica el uso de los modernos ISRS no conlleva un riesgo inaceptable.

Los trastornos de la personalidad se observan sobre todo en los pacientes que asocian otros factores etiológicos como defectos intelectuales, mala inserción familiar, desajuste social y escolar, reacción desfavorable del paciente a la enfermedad y yatrogenia por los fármacos. Entre los epilépticos no hay desviaciones sexuales particulares.

No hay ninguna relación general entre las epilepsias y la conducta antisocial violenta. Los pacientes encefalópatas y oligofrénicos tienen reacciones agresivas, pero esto es independiente de que padezcan o no

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

crisis epilépticas. La inmensa mayoría de los psicópatas antisociales o criminales condenados no son epilépticos, aunque algunos hayan recibido sustanciales reducciones de condenas gracias a la utilización hábil y abusiva del EEG por sus abogados y peritos médicos. El estudio sistemático de algunas series de criminales ha demostrado una incidencia alta entre ellos de disfunción orgánica cerebral de diferentes etiologías, historia de malos tratos en la infancia, paranoia y alcoholismo, pero no de epilepsia.

Los trastornos psicóticos se presentan de dos maneras: episódicamente en relación temporal con las crisis o de manera permanente en unos pocos enfermos epilépticos. Los episodios agudos se pueden desencadenar por cambios en la medicación tanto con los fármacos clásicos como con los modernos, especialmente los que tienen más efecto gabaérgico y pueden observarse antes (en el pródromo o aura), durante o después de las crisis, especialmente de las temporolímbicas. Rara vez constituyen un problema clínico.

Los trastornos psicóticos persistentes no ocurren en todos los pacientes epilépticos en general o repartidos al azar, sino que están claramente relacionados con la epilepsia sintomática del sistema temporolímbico. Los estados psicóticos permanentes ocurren independientemente del buen o mal control de las crisis e incluso sin relación con el resultado de una intervención quirúrgica. Pueden permanecer inmodificados, aunque las crisis desaparezcan, o bien pueden aparecer tras la cirugía en pacientes que no eran psicóticos previamente.

El tratamiento farmacológico de las psicosis conlleva el riesgo de provocar crisis, pues todos los neurolépticos disminuyen el umbral convulsivo. Las fenotiazinas y, sobre todo, la clozapina son las de mayor riesgo. Se ha calculado que los nuevos antipsicóticos (olanzapina, risperidona) tienen un riesgo similar al haloperidol y son los que deberían indicarse.

PROBLEMAS SOCIALES Y LEGALES

Los pacientes con epilepsia soportan, además de una enfermedad crónica, una carga derivada de la imagen social peyorativa de la enfermedad. La inmensa mayoría de los pacientes ocultan su enfermedad salvo a sus más allegados. No la declaran cuando intentan acceder a un puesto de trabajo. Las asociaciones de ayuda mutua se desarrollan poco, pues los pacientes no acuden para no declarar su enfermedad.

Los problemas legales derivan de una jurisprudencia inaceptable desde el punto de vista neurológico. Esta jurisprudencia negativa se ha extendido a todos los códigos (civiles, laborales, eclesiásticos, militares, etc.). La consideración de la epilepsia en términos generales como una enfermedad mental conlleva abusos en diversos sentidos. Por una parte, todo paciente epiléptico, por el hecho de serlo, ve limitados sus derechos y puede verse privado de su capacidad en términos jurídicos. Por otro lado, el abuso ante los tribunales de recurrir a la disminución de la conciencia durante las crisis o durante los períodos pre- o poscríticos, a la supuesta agresividad de los pacientes en esos momentos o a los trastornos permanentes de personalidad, han permitido extender la falta de imputabilidad a delincuentes amparados por una etiqueta injustificada de ser epilépticos, que contribuye a perjudicar la imagen social de la mayoría de ellos.

La ley española prohíbe conducir a personas que hayan tenido crisis en el transcurso del último año (Real Decreto 772/1997). En caso de licencias para conductores profesionales este período se aumenta a 5 años, sin crisis y sin tratamiento. Si las crisis son *exclusivamente* nocturnas, es posible obtener el permiso. Si existen crisis mioclónicas se requiere un período mínimo de 3 meses (1 año para profesionales) libre de crisis. En caso de una crisis convulsiva única deberá pasar un período mínimo de 6 meses para la obtención del permiso (≥ 12 meses en profesionales).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia 2010;51:676-85.

Forcadas I, Garamendi I, García A. Epilepsias. En: Zarranz JJ, ed. Neurología. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2011.

Meierkord H, Boon P, Engelsen B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus. Eur J Neurol 2010;17:348-55.

Moshe S, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. Lancet 2015;385:884-98.

Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. Lancet Neurol 2014;13:1114-26.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Capítulo 168

J. C. García-Moncó

INFECCIONES NO VÍRICAS

MENINGITIS AGUDA BACTERIANA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

La meningitis aguda representa una emergencia médica que requiere rapidez en el diagnóstico y tratamiento, pues su evolución puede ser fatal en unas horas. Puede ser adquirida en centros hospitalarios o en la comunidad, y esta última puede ser de origen viral o bacteriano. La incidencia de meningitis bacteriana en adultos es de 1,3-5 casos por cada 100 000 habitantes, pero alcanza los 70 casos por cada 100 000 habitantes en la región subsahariana de África («la franja de la meningitis»). Su mortalidad es del 10%-20% en el en el mundo occidental, pero alcanza el 50% en países subdesarrollados.

Etiología y factores predisponentes

La etiología ha variado en las últimas décadas por diversos factores. En primer lugar, la meningitis por *Haemophilus influenzae,* que hace tres décadas era el microorganismo causal más frecuente, ha descendido debido a la vacunación masiva. Actualmente, este organismo provoca algunos casos esporádicos de meningitis en pacientes mayores, con enfermedad crónica pulmonar, y en niños no vacunados. En segundo lugar, la edad de mayor incidencia de la meningitis ha aumentado (de los 9 meses de edad a los 25 años como promedio). Finalmente, ha aumentado la incidencia de meningitis por *Listeria monocytogenes,* y la de las meningitis nosocomiales.

El neumococo y el meningococo son en la actualidad los agentes que causan meningitis con más frecuencia a partir del año de edad y son responsables del 80% de los casos de meningitis en el adulto. Les siguen *L. monocytogenes* y los estreptococos del grupo B (particularmente *Streptococcus agalactiae,* en mayores de 50 años y con enfermedades debilitantes). La meningitis por *L. monocytogenes* se asocia a alcoholismo, tumores hematológicos y trasplante renal, aunque ocurre también en adultos sanos. Los pacientes sin bazo o con déficit de inmunoglobulinas son propensos a infecciones por organismos encapsulados, como neumococo o meningococo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

En los recién nacidos, los principales organismos son *S. agalactiae* (primera causa de sepsis y meningitis neonatal), *E. coli, L. monocytogenes* y *Klebsiella pneumoniae*. Las enterobacterias gramnegativas causan meningitis en pacientes inmunodeprimidos, con diabetes mellitus, cirrosis, alcoholismo e infecciones de las vías urinarias. *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis* causan meningitis después de procedimientos neuroquirúrgicos, en particular tras la colocación de válvulas ventriculares por hidrocefalia, y de reservorios para la administración de quimioterapia intratecal. Se describen al final de esta sección.

La mitad de los pacientes con meningitis bacteriana aguda tiene un factor predisponente, ya sea un foco infeccioso parameníngeo (otitis, sinusitis, mastoiditis, absceso cerebral o empiema subdural, etc.), un traumatismo craneal previo con o sin fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR), una intervención neuroquirúrgica previa, una infección a distancia (neumonía, endocarditis, etc.) o una inmunodepresión subyacente. La meningitis tras una punción lumbar (PL) o anestesia epidural es muy infrecuente, teniendo en cuenta la cantidad de procedimientos de este tipo que se practican a diario. La meningitis bacteriana recurrente aparece en pacientes con defectos congénitos del tipo del meningocele, con fractura craneal previa y fístula dural, con un foco infeccioso parameníngeo (p. ej., mastoiditis) o con inmunodeficiencias. Los niños a quienes se les coloca un implante coclear están expuestos a una elevada incidencia de meningitis por neumococo, por lo que se recomienda su vacunación y seguimiento posterior al implante.

Fisiopatología

La mayoría las meningitis comienza con la colonización de la mucosa de las vías respiratorias superiores, lo cual se sigue en algunos individuos de la invasión sanguínea (bacteriemia) y posterior invasión meníngea. Tanto *H. influenzae* como neumococo y meningococo son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y alcanzar el espacio subaracnoideo. Sin embargo, *Listeria* spp. y las bacterias gramnegativas atraviesan la mucosa digestiva con las subsecuentes bacteriemia e invasión meníngea. Una vez en el espacio subaracnoideo, las bacterias provocan una respuesta inflamatoria intensa que se puede extender hacia el parénquima cerebral a través de los espacios perivasculares de Virchow-Robin y que puede dar lugar a trombosis arterial y venosa, ocasionando infartos cerebrales. También se producen edema cerebral e hidrocefalia por bloqueo de las vellosidades aracnoideas.

Cuadro clínico

Consiste en una combinación de cefalea con náuseas y vómitos, fiebre, meningismo y alteración del estado mental. Los vómitos son bruscos, «en escopetazo». La tríada clásica (fiebre, rigidez de nuca y alteración del estado mental), sin embargo, tiene una baja sensibilidad (44%). En cambio, el 95% de los pacientes tienen al menos dos de los cuatro síntomas siguientes: fiebre, cefalea, rigidez de nuca o alteración del estado mental. La fiebre suele ser elevada (> 39 °C), pero puede estar ausente en ancianos, inmunodeprimidos, pacientes en estado de shock o medicados con antitérmicos. La rigidez de nuca puede ser leve o estar ausente en niños, en ancianos y en inmunodeprimidos.

En la exploración, el paciente puede presentar, como expresión del meningismo espiral, el signo de Kernig (la extensión de la rodilla cuando el muslo está flexionado sobre el abdomen desencadena dolor) y el de Brudzinski (la flexión del cuello con el paciente en decúbito supino provoca una flexión antiálgica de las caderas y las rodillas), así como tendencia al opistótonos. El 10%-20% de los pacientes tienen focalidad neurológica, y el 20%-40% desarrollan crisis epilépticas. En el 10% de los pacientes aparece parálisis de pares craneales, y hasta un tercio de ellos desarrollan una laberintitis purulenta con sordera posterior como secuela (más frecuente en la meningitis neumocócica). La presentación habitual es aguda, en 24-48 h, aunque determinados casos, particularmente los debidos a infección meningocócica, tienen un curso fulminante en pocas horas y dan lugar al síndrome de Waterhouse-Friderichsen (sepsis meningocócica fulminante), caracterizado por la aparición de grandes hemorragias petequiales en piel y mucosas, coagulación intravascular diseminada, e insuficiencia suprarrenal y cardiovascular generalizada.

Los aspectos particulares de las meningitis por los microorganismos más frecuentes se describen en los capítulos correspondientes de la sección XVII, Enfermedades infecciosas.

Diagnóstico

La prueba diagnóstica más relevante es el análisis del LCR mediante PL. Antes de la PL y la antibioterapia se deben extraer hemocultivos, que son positivos en el 20%-70% de los casos y podrían identificar el germen causal. El esquema de actuación diagnóstica se expone en la figura 168-1.

La PL está contraindicada en presencia de una lesión intracerebral, por la posibilidad de herniación cerebral. Aunque no hay criterios sólidos para establecer cuándo se debe practicar una neuroimagen (generalmente una TC craneal) antes de la PL, se recomienda realizarla en pacientes con crisis epilépticas de inicio reciente, en inmunodeprimidos, o en pacientes con focalidad neurológica o alteración del nivel de conciencia. En estos casos, casi la mitad de las imágenes mostrará anomalías. Hay que tener en cuenta que, incluso en pacientes con papiledema, el riesgo de la PL es 10-20 veces inferior al asociado con una meningitis no tratada. En cualquier caso, la práctica de una neuroimagen no debe retrasar nunca el inicio del tratamiento antibiótico.

El LCR muestra una presión de salida elevada (> 180 mm H_2O) en la mayoría de los pacientes, y una pleocitosis (habitualmente entre 100 y 1000 células/mm^3) de predominio polinuclear con glucorraquia baja (< 40% de la glucemia plasmática simultánea) y aumento de proteínas (> 50 mg/dL). La tinción de Gram es rápida y detecta el organismo causal aproximadamente en el 60%-90% de las ocasiones. El cultivo de LCR proporciona el diagnóstico definitivo en el 50%-60% de los casos. La PL se debe repetir si no se obtiene respuesta favorable a las 48 h; con una evolución favorable, no se aconseja su repetición de forma rutinaria. Se puede, además, detectar el antígeno bacteriano neumocócico en LCR, una técnica de alta sensibilidad y especificidad (~95%-99%), aunque la experiencia indica que existen falsos negativos. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) aún no es una técnica diagnóstica rutinaria, aunque se emplea para la

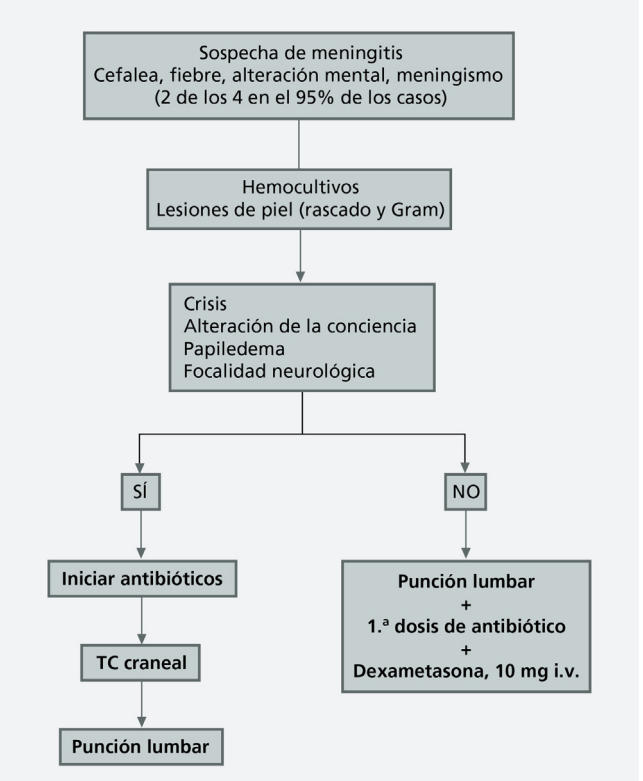


Figura 168-1 Secuencia de punción lumbar, neuroimagen y tratamiento ante la sospecha de meningitis aguda bacteriana adquirida en la comunidad.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

tipificación del meningococo. La administración previa de antibióticos (meningitis decapitada) disminuye el rendimiento del cultivo e influye en menor grado sobre la tinción directa de Gram.

En los pacientes con lesiones cutáneas, el procesamiento de las mismas tras su rascado mediante tinción de Gram puede proporcionar un diagnóstico rápido, evidenciando la presencia de microorganismos.

Se han elaborado diversos modelos predictivos para diferenciar una meningitis bacteriana aguda de otras etiologías (particularmente virales), que incluyen parámetros clínicos y del LCR. Alguno de ellos concluye, con elevado nivel de fiabilidad, que una meningitis bacteriana aguda es particularmente probable en presencia de una glucorraquia descendida (< 45 mg/dL), un aumento de proteínas en el LCR (> 220 mg/dL) y una pleocitosis total > 2000 células/μL en el LCR (o > 1180 polinucleares/μL).

Tanto la TC como la RM craneal muestran alteraciones variadas en las meningitis. Así, se puede observar la presencia de edema cerebral, hidrocefalia, infartos cerebrales (debidos a arteritis séptica o embolismos sépticos, o a trombosis venosa), signos de trombosis venosa, focos infecciosos parameníngeos (p. ej., otitis o sinusitis), captación meníngea y ependimaria, y abscesos cerebrales o empiema subdural.

Tratamiento

Medidas generales

Los pacientes con meningitis pueden desarrollar una situación séptica grave con coagulopatía y estado de shock, por lo que se ha de considerar su ingreso en una unidad de cuidados intensivos. Cuando existe una sospecha de meningitis meningocócica, se debe proceder al aislamiento respiratorio del paciente durante las primeras 24 h del tratamiento. En el resto de las etiologías el aislamiento no es necesario.

Tratamiento antibiótico

La precocidad del diagnóstico y del inicio del tratamiento en los pacientes con meningitis aguda bacteriana es fundamental. Es importante la elección de fármacos con buena capacidad de penetración en el LCR, que alcancen niveles adecuados rápidamente, y con actividad bactericida. La inflamación meníngea de por sí produce un aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica que facilita el paso de agentes que en condiciones normales penetran escasamente, como es el caso de los antibióticos betalactámicos. El cloranfenicol (actualmente se emplea de modo muy ocasional), el trimetoprim-sulfametoxazol y la rifampicina alcanzan niveles adecuados, al igual que las cefalosporinas de tercera (cefotaxima y ceftriaxona) y cuarta (cefepima) generaciones. Los aminoglucósidos, sin embargo, tienen una penetración muy escasa, y ocasionalmente se administran por vía intratecal en meningitis por gramnegativos.

El tratamiento antibiótico empírico de acuerdo a la edad y a los factores predisponentes, así como a los gérmenes más probables, se expone en las tablas 168-1 y 168-2. La dosificación de los diferentes antibióticos y su capacidad de penetración en el LCR se exponen en la tabla 168-3.

La posibilidad de infección por neumococo resistente a la penicilina, una situación cada vez más frecuente, justifica la asociación de vancomicina a la pauta de tratamiento con una cefalosporina de tercera generación (habitualmente cefotaxima o ceftriaxona). La meningitis por meningococo sensible puede tratarse con penicilina G. Esta terapia, sin embargo, no elimina el estado de portador, por lo que se ha de administrar, además, quimioprofilaxis. La posibilidad de listeriosis en sujetos de más de 50 años se cubre con ampicilina.

La duración del tratamiento es tradicionalmente de 10-14 días, aunque 7 días pueden bastar para la meningitis meningocócica. Se debe prolongar al menos 3 semanas en la causada por *L. monocytogenes* y por gérmenes gramnegativos, debido a la alta tasa de recidivas con tratamientos más cortos. Los pacientes con meningitis por estreptococos deben ser tratados durante 2-3 semanas.

Existen antibióticos recientes con buena penetración en el LCR, de potencial utilidad en situaciones especiales de meningitis. Aunque su uso no está aprobado, conviene considerarlos en las situaciones que se reflejan en la tabla 168-4.

Tratamiento con glucocorticoides

La terapia con dexametasona disminuye la mortalidad y mejora el pronóstico de los pacientes adultos con meningitis bacteriana aguda, particularmente en pacientes graves con meningitis neumocócica. Se recomienda administrar una dosis de 10 mg de dexametasona antes

Tabla 168-1 Tratamiento empírico de la meningitis bacteriana aguda adquirida en la comunidad de acuerdo a la edad y predisponentes

EDAD/SITUACIÓN	AGENTE ETIOLÓGICO MÁS FRECUENTE	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE ELECCIÓN
Recién nacido	Enterobacterias gramnegativas, *S. agalactiae*, *L. monocytogenes*	Cefotaxima más ampicilina
16-50 años	*N. meningitidis*, *S. pneumoniae*	Cefalosporina de tercera generación Asociar vancomicina si es zona de resistencias
> 50 años, inmunodepresión o etilismo	*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *L. monocytogenes*, bacilos gramnegativos	Cefalosporina de tercera generación, vancomicina y ampicilina
Nosocomial, posneurocirugía o *shunt*, postraumática	Enterobacterias gramnegativas, *Staphylococcus aureus* o *epidermidis*	Ceftazidima (o meropenem) más vancomicina Si hay *shunt*, retirarlo y valorar terapia intratecal con vancomicina (20 mg/día)

Tabla 168-2 Terapia antibiótica de elección según el germen causal de meningitis aguda bacteriana

BACTERIA	ANTIBIÓTICO
Meningococo	Penicilina G o ampicilina o cefalosporina de tercera generación*
Neumococo	Vancomicina más una cefalosporina de tercera generación (si es sensible, retirar vancomicina)
Listeria monocytogenes	Ampicilina o penicilina G (alternativa: meropenem) más gentamicina o trimetoprim-sulfametoxazol
Streptococcus agalactiae	Ampicilina o penicilina G más gentamicina
Escherichia coli	Cefalosporina de tercera generación
Haemophilus influenzae B	Ampicilina
Staphylococcus aureus o epidermidis	Vancomicina (y retirar dispositivo neuroquirúrgico de tipo *shunt* si lo tiene) con o sin rifampicina. Alternativas: meropenem, linezolid, cloxacilina, trimetoprim-sulfametoxazol, clindamicina (valorar resistencias para la elección de antibiótico)

*Si hay sospecha de resistencia a penicilina, se aconseja una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) o de cuarta generación (cefepima).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 168-3 Dosificación y penetración en el LCR[a] de los antibióticos empleados en el tratamiento de la meningitis

ANTIBIÓTICO[b]	DOSIS DIARIA (INTERVALO DE DOSIS)	GRADO DE PENETRACIÓN EN EL LCR EN PRESENCIA DE INFLAMACIÓN MENÍNGEA
Ampicilina	Adultos: 12-15 g/día (cada 4-6 h) Niños: 400 mg/kg al día (cada 4 h)	++
Ceftriaxona	Adultos: 4 g/día (cada 12 h) Niños: 80-100 mg/kg al día (cada 12 h)	+++
Cefotaxima	Adultos: 12 g/día (cada 4 h) Niños: 300 mg/kg al día (cada 6 h)	+++
Ceftazidima	Adultos: 6 g/día (cada 8 h) Niños: 50 mg/kg cada 8 h	+++
Cefepima	Adulto: 4-6 g/día (cada 8-12 h) Niños: 50 mg/kg/12 h	+++
Cloxacilina	Adulto: 4-6 g/día (cada 4-6 h) Niños: 100 mg/kg al día (cada 6 h)	+++
Gentamicina	Adulto: 6 mg/kg al día (cada 8 h) Niños: 5-7,5 mg/kg al día (cada 8 h)	+
Linezolid	Adultos: 1200 mg/día (cada 12 h) Niños: escasa experiencia	++++
Meropenem	Adultos: 6 g/día (cada 8 h) Niños: 40 mg/kg cada 8 h	++/+++
Metronidazol	Adultos: 1500-2000 mg/día (cada 8 h) Niños: 30 mg/kg al día (cada 6 h)	++++
Trimetoprim-sulfametoxazol	Adultos: 15-20 mg/kg al día de TMP (cada 8 h) Niños: igual dosis	++++
Vancomicina	Niños: 60 mg/kg al día (cada 6 h) Adultos: 2-3 g/día (cada 6-12 h)	+++

[a]Equivalencia estimada (porcentaje del nivel plasmático que se alcanza en el LCR).
[b]Todos los antibióticos mencionados son bactericidas, salvo los aminoglucósidos y el linezolid.
+: < 5% ; ++: 5-10 %; +++: 11-19%; ++++: ≥ 20%.
Tomado de Cunha, 2007.

Tabla 168-4 Nuevos antibióticos con uso potencial en meningitis (ninguno tiene aprobada su indicación en España)

ANTIBIÓTICO	COMENTARIOS	POSIBLE INDICACIÓN
Cefepima	Buena penetración en LCR Estable frente a lactamasas Activo frente a *P.aeruginosas,* neumococo resistente y *H. influenza*	Meningitis por *H. Influenza* (1.ª línea) Meningitis posneurocirugía (2.ª línea, alternativa a ceftazidima)
Carbapenems	El imipenem penetra bien en LCR Activos frente a grampositivos y gramnegativos Eficacia similar a la de la ceftriaxona	Alternativa a la ceftriaxona como 1.ª línea (alergias, etc.)
Fluoroquinolonas	El gatifloxacino y el moxifloxacino penetran bien en LCR Activos frente a neumococo resistente	Alternativa a ceftriaxona + vancomicina en meningitis por neumococo resistente a penicilina y ceftriaxona Algunos sugieren su combinación con ceftriaxona o vancomicina
Daptomicina	Lipopéptido activo frente a grampositivos solamente Buena penetración en LCR	Casos aislados de meningitis por estafilococo resistente a meticilina y enterococos resistentes a vancomicina tratados con daptomicina y rifampicina
Linezolid	Activo frente a grampositivos solamente Buena penetración en LCR	Casos aislados descritos
Tigeciclina	Activo frente a grampositivos y gramnegativos Activo frente a *Acinetobacter*	Meningitis por *Acinetobacter* multirresistente

de la primera dosis de antibiótico, o junto con ella, seguida de 10 mg cada 6 h durante 4 días en todos los casos de meningitis purulenta. Algunos autores suspenden el tratamiento si confirman que el origen no es neumocócico.

Complicaciones y factores pronósticos

La meningitis bacteriana aguda se puede complicar con la aparición de hiponatremia (por secreción inadecuada de hormona antidiurética), de crisis epilépticas por inflamación cortical, de infartos cerebrales por arteritis oclusiva, de hidrocefalia por obstrucción de las cisternas basales por el exudado inflamatorio y de edema cerebral difuso. Con menos frecuencia puede aparecer un absceso cerebral o un empiema subdural, con la posibilidad de herniación transtentorial. El 10%-30% de los pacientes quedan con secuelas auditivas o vestibulares, y es frecuente encontrar alteraciones cognitivas en las pruebas neuropsicológicas.

Los factores que se asocian con una evolución desfavorable son edad avanzada, presencia de otitis o sinusitis, puntuación baja en la escala

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 168-5 Frecuencia y características de las diferentes condiciones asociadas a las meningitis nosocomiales

SITUACIÓN PREDISPONENTE	FRECUENCIA DE MENINGITIS ASOCIADA	COMENTARIO
Craneotomías	1%	Relacionada con la infección de la herida quirúrgica y con cirugías prolongadas (> 4 h)
Catéteres intraventriculares	4-17%	Por colonización del catéter durante la colocación del catéter
Catéteres ventriculares externos para monitorizar la presión intracraneal o alivio de hidrocefalias agudas	8%	El riesgo se relaciona con la duración del drenaje
Catéter lumbar para diagnóstico de HPN	5%	Se aconseja que el período de drenaje sea < 5 días
TCE graves cerrados	1%	La mayoría tienen fractura de base de cráneo que conecta el espacio subaracnoideo con los senos paranasales
TCE abiertos	2-11%	
Punción lumbar	1 de cada 50 000 punciones	Muy infrecuente, la mayoría para anestesia espinal o mielografías. El riesgo disminuye con condiciones asépticas estrictas y si el explorador lleva una mascarilla

HPN: hidrocefalia a presión normal; TCE: traumatismo craneoencefálico.

de coma de Glasgow al ingreso, compromiso hemodinámico con taquicardia, hemocultivos positivos, aumento de la velocidad de sedimentación globular, trombopenia y recuento celular bajo en el LCR (< 100 células/μl). La aparición de crisis epilépticas en las primeras 24 h conlleva también un peor pronóstico.

MENINGITIS NOSOCOMIALES

Se adquieren como complicación de cirugía craneal, de la colocación de catéteres intraventriculares o de drenaje lumbar, de traumatismos craneales graves, de punciones lumbares o, con menor frecuencia, de una infección a distancia en pacientes con septicemia hospitalaria.

La incidencia de estas infecciones ha aumentado notablemente en las últimas décadas, en parte por el incremento de las intervenciones neuroquirúrgicas. Los gérmenes causales varían según la condición predisponente y se exponen en la tabla 168-5.

El cuadro clínico es inespecífico, con cefalea y fiebre, o febrícula, y los signos meníngeos sólo aparecen en la mitad de los casos. Se debe practicar una neuroimagen en la mayoría de los casos, así como un análisis del LCR y hemocultivos. En pacientes con catéter el LCR puede obtenerse a su través; en otros casos se precisa una PL. Hay que considerar que, en pacientes con hidrocefalia obstructiva, el LCR lumbar no refleja la posible infección ventricular, al no estar comunicados ambos compartimentos.

El recuento celular es normal en un 20% de las meningitis asociadas a catéter externo. Se ha estudiado el valor del lactato en el LCR (elevado en las infecciones), pero el valor de corte no está bien establecido. En el momento actual, otros marcadores séricos de infección, como la proteína C reactiva o la procalcitonina, carecen de un valor predictivo adecuado y precisan de más estudios.

El tratamiento empírico según las condiciones asociadas se expone en la tabla 168-6. La duración del tratamiento no está bien establecida, pero oscila entre 3 y 4 semanas en la mayoría de los casos. En los casos asociados a catéteres ventriculares, es necesaria la retirada de los mismos, y no se aconseja implantar un nuevo catéter hasta que han transcurrido al menos 7 días con cultivo negativo del LCR.

En los pacientes alérgicos a las penicilinas o las cefalosporinas con una meningitis por bacilos gramnegativos se puede emplear aztreonam (2 g/6-8 h) o ciprofloxacino (400 mg/8-12 h). El linezolid y la daptomicina son una opción en las meningitis por estafilococo.

MENINGITIS TUBERCULOSA

Etiopatogenia

Está causada, mayoritariamente, por *M. tuberculosis* y, en mucha menor medida, por otras micobacterias, ya sean tuberculosas o no tuberculosas (atípicas). La infección se adquiere por inhalación, tras un contacto estrecho y prolongado con un enfermo contagioso. Tras su inhalación, las micobacterias se multiplican en los macrófagos alveolares, desde donde se diseminan a órganos distantes 2-4 semanas más tarde. Como resultado, se forman granulomas meníngeos que tiempo después se pueden romper al espacio subaracnoideo y dar lugar a una meningitis. También se forman granulomas en el parénquima cerebral, denominados *tuberculomas*.

Manifestaciones clínicas

La meningitis se precede de un pródromo de 2-4 semanas durante el cual hay síntomas inespecíficos, como fatiga, malestar general, artromialgias y fiebre. Posteriormente aparecen fiebre, cefalea y vómitos,

Tabla 168-6 Gérmenes más frecuentes y tratamiento empírico de las meningitis nosocomiales según las condiciones predisponentes

CONDICIÓN PREDISPONENTE	PATÓGENOS MÁS PROBABLES	TRATAMIENTO EMPÍRICO
Neurocirugía, traumatismo penetrante, drenajes lumbares o ventriculares	*Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis,* bacilos gramnegativos *(Pseudomonas aeruginosa), Propionobacterium acnes*	Vancomicina (15 mg/kg cada 8-12 h) + Cefepima (2 g/8 h) o Ceftazidima (2 g/8 h) o Meropenem (2 g/8 h)
Cirugía ORL, fractura de la base cráneo	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae,* estreptococos del grupo A	Vancomicina (15 mg/kg cada 8-12 h) + Cefotaxima (2 g/4-6 h) o Ceftriaxona (2 g/12 h)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

junto con alteraciones del nivel de conciencia y meningismo. En una cuarta parte de los pacientes existe parálisis de pares craneales, de los cuales la más frecuente es la del VI, seguida por la de los pares craneales III, IV, VII y VIII. En el 5%-10% de los pacientes se producen hemiparesia, edema de papila y crisis epilépticas. La mitad de los pacientes presenta hiponatremia por secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Debido al tiempo trascurrido desde la primoinfección, la radiografía de tórax puede ser normal, y la prueba de la tuberculina, negativa.

Diagnóstico

El LCR muestra una pleocitosis linfocitaria (~200 células/μl), un nivel elevado de proteínas (~200 mg/dL) y una glucorraquia descendida. Los niveles de adenosina desaminasa están elevados. Hay que tener en cuenta que pueden estar elevados en otro tipo de meningitis (p. ej., sarcoidosis, brucelosis, linfoma, listeriosis). La tinción del LCR para micobacterias es positiva en el 5%-25% de las muestras, y el cultivo, aproximadamente en el 60%. El examen de varias muestras (pueden ser necesarias hasta cuatro) con gran volumen de LCR mejora el rendimiento de forma significativa.

La presencia de un patrón miliar o de lesiones sugestivas de tuberculosis pulmonar activa sugiere el diagnóstico, así como el hallazgo de adenopatías mediastínicas, derrame pleural o imágenes de tuberculosis antigua. La TC craneal puede mostrar la existencia de hidrocefalia, lesiones vasculares, tuberculomas y afección de las meninges basales; la captación de contraste en estas últimas reviste especial utilidad. La RM es todavía más sensible. El diagnóstico diferencial debe plantearse con otras meningitis que cursan con líquido claro, con predominio linfocitario, sobre todo criptocócicas, brucelares, sifilíticas, raramente víricas y, ocasionalmente, linfomatosas.

Tratamiento

Al ser la confirmación microbiológica tardía, el tratamiento se instaura de forma empírica ante la sospecha diagnóstica. Una opción aceptada consiste en emplear cuatro fármacos a diario (isoniazida, rifampicina, piracinamida y etambutol) durante 2 meses, continuando con dos fármacos (isoniazida y rifampicina) hasta completar 9-12 meses de tratamiento. Si no hay evidencia de fracaso terapéutico previo, el paciente no procede de un país con una elevada prevalencia de multirresistencia y la tasa de resistencias a la isoniazida es inferior al 4%, se podría prescindir del etambutol. Se han estudiado pautas más cortas, de 6 meses, que han demostrado una morbimortalidad similar a la de pautas más largas. El tratamiento de los pacientes HIV positivos es similar, aunque se emplea rifabutina en lugar de rifampicina, por interacciones farmacológicas con los antirretrovirales.

Aunque el beneficio de su uso no está totalmente demostrado, parece que los corticoides pueden disminuir la mortalidad de la meningitis tuberculosa grave. Se utiliza prednisona, en dosis de 1 mg/kg que se disminuye gradualmente a partir de las 2 semanas, con una duración total de 4-6 semanas.

MENINGITIS BRUCELAR

La infección por *Brucella melitensis* se transmite del ganado o los cerdos al hombre por ingesta de productos no pasteurizados. Es más frecuente en ganaderos y profesiones relacionadas, y cursa con fiebre ondulante, sudoración, artromialgias y cefalea. La infección se puede convertir en crónica en el 20% de los pacientes. La afectación del sistema nervioso central (SNC) ocurre en el 5% de los pacientes, en forma de meningitis o meningoencefalitis, aunque pueden ocurrir parálisis de pares craneales o afectación medular, entre otros. El LCR es claro, con presión de apertura elevada, pleocitosis linfocitaria moderada (entre 10 y 500 células/μL), proteínas aumentadas, y glucorraquia normal o ligeramente disminuida. La prueba de rosa de Bengala en suero y LCR es muy sensible y específica; la intensidad de la aglutinación en el LCR puede ser inferior a la del suero, debido al menor título de anticuerpos. El cultivo del LCR es positivo en la mitad de los casos y puede requerir varias semanas por su lento crecimiento.

El tratamiento consiste en doxiciclina (100 mg/12 h), rifampicina (15 mg/kg de peso y día) y gentamicina (4 mg/kg cada 24 h) durante las primeras 2 semanas, manteniendo los dos primeros fármacos hasta completar un período mínimo de 8 semanas. En los casos con intensa disminución del nivel de conciencia, hipertensión intracraneal o focalidad neurológica está indicada la administración precoz de dexametasona.

MENINGITIS POR ESPIROQUETAS

Las espiroquetas son bacterias helicoidales que pueden provocar meningitis. Particular tropismo por el sistema nervioso muestran *Treponema pallidum,* agente de la sífilis, y *Borrelia burgdorferi,* responsable de la enfermedad de Lyme. Aunque con menor frecuencia, *Leptospira* spp. también puede dar lugar a una infección meníngea.

Meningitis sifilítica

Tras la infección cutáneo-mucosa inicial, *T. pallidum* se disemina a diversos órganos, incluido el sistema nervioso.

Los pacientes pueden desarrollar una *meningitis asintomática* en cualquiera de las fases de la infección, caracterizada por un LCR con pleocitosis (< 100 células/μL), proteínas elevadas, y VDRL positiva. Estas alteraciones se resuelven sin tratamiento. La *meningitis sintomática* aparece con más frecuencia durante los primeros 2 años de infección. Además del cuadro meníngeo, se puede acompañar de hidrocefalia, focalidad neurológica y crisis epilépticas, así como de una meningitis basilar con afectación de pares craneales, particularmente los oculomotores y el VIII. Las alteraciones del LCR son más pronunciadas que en la asintomática.

Las pruebas serológicas treponémicas son positivas en sangre, y la VDRL, en el LCR. La *sífilis meningovascular* aparece con más frecuencia en fases tardías, y consiste en una afectación meníngea y vascular que da lugar a infartos cerebrales, con los consiguientes signos y síntomas focales (p. ej., hemiparesia, hemianopsia o afasia, entre otros). Las pruebas de neuroimagen ponen de manifiesto las lesiones isquémicas, predominantes en el territorio de la arteria cerebral media, y una vasculopatía inflamatoria difusa. También puede haber afectación de la médula espinal. En fases tardías (sífilis terciaria) pueden aparecer las *formas parenquimatosas* de neurosífilis: la tabes dorsal y la parálisis general progresiva. Ambas son mucho más frecuentes en el varón y su incidencia ha disminuido drásticamente en las últimas décadas, particularmente la de la tabes. La parálisis general se presenta como una demencia que puede revertir parcialmente con el tratamiento. La tabes dorsal es un proceso desmielinizante de los cordones posteriores que conduce a una ataxia sensitiva con parestesias y dolores en los miembros inferiores.

Los casos de neurosífilis deben tratarse con altas dosis de penicilina G sódica intravenosa durante 10 a 14 días. Una alternativa en alérgicos es la ceftriaxona, 1-2 g/24 h.

Enfermedad de Lyme

Esta infección, también conocida como *neuroborreliosis de Lyme,* está causada por otra espiroqueta, *Borrelia burgdorferi,* y es transmitida por la picadura de garrapatas del género *Ixodes* (complejo de *Ixodes ricinus*). La infección ocurre entre los meses de mayo y octubre (época de mayor actividad de las garrapatas), y está asociada con las actividades al aire libre del tipo del senderismo, las excursiones al monte, etc. Las garrapatas se mantienen en reservorios animales que implican a pequeños roedores y grandes mamíferos, y el ser humano se infecta por casualidad. Su descripción en detalle se hace en el capítulo 260, Enfermedad de Lyme y otras borreliosis.

Tras la picadura, que puede ser indolora, aparece una lesión cutánea, el eritema migratorio (lesión «en diana»), y posteriormente (fase diseminada precoz) puede producirse una meningitis linfocitaria con radiculitis y parálisis facial, que constituye una tríada muy sugestiva de la infección, y la manifestación neurológica más frecuente.

Los antecedentes de exposición a garrapatas, junto con el cuadro clínico, los hallazgos inflamatorios del LCR (pleocitosis moderada con proteínas elevadas y glucosa normal) y las pruebas de serología en sangre y en LCR, constituyen la base del diagnóstico.

Las manifestaciones neurológicas, a excepción de la parálisis facial aislada, que puede tratarse por vía oral, deben tratarse por vía intravenosa con ceftriaxona (2 g/día), cefotaxima (2 g/8 h) o penicilina G (20 MU/día),

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

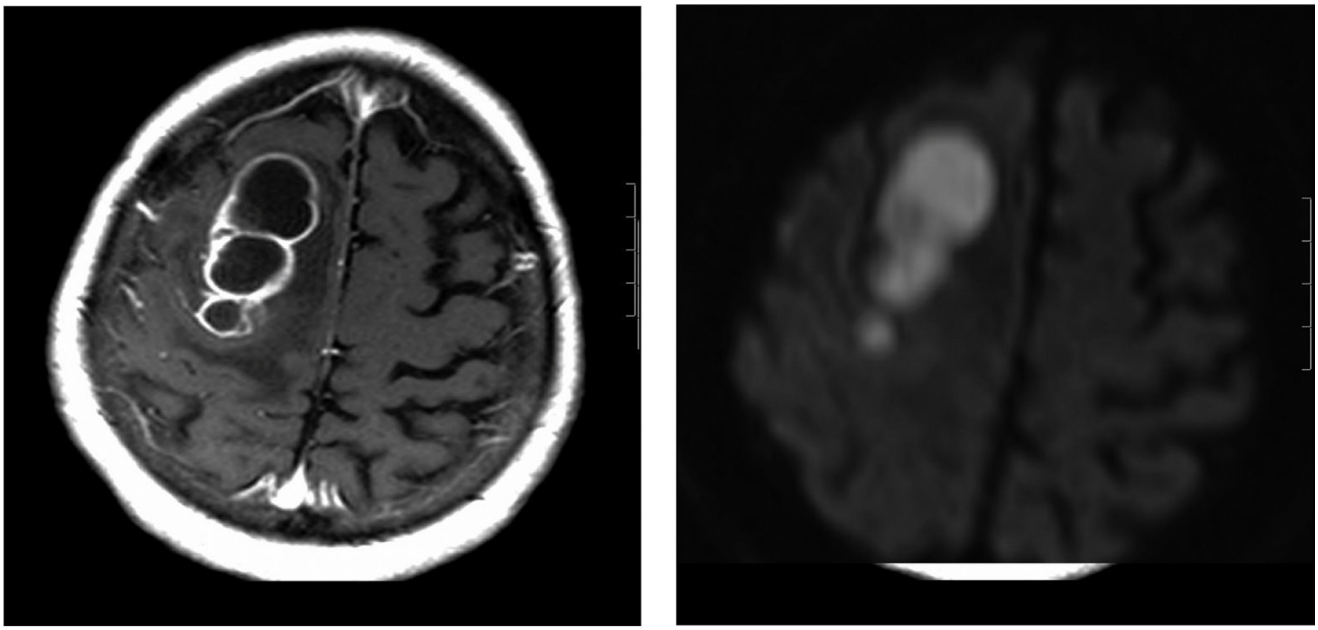


Figura 168-2 Imagen de absceso cerebral en un paciente de 90 años que no mejoró tras 3 semanas de antibioterapia. La RM muestra una lesión lobulada, con captación en anillo en secuencias T1 *(izquierda).* La imagen de la *derecha* corresponde a las secuencias en difusión, donde se observa el aumento de señal correspondiente a la restricción de la difusión, muy sugestiva de absceso y a diferencia de los tumores. La aspiración descubrió que se trataba de una aspergilosis, y el paciente se curó con cirugía y voriconazol. (Por cortesía de Iñigo Vicente, Unidad de RM, Osatek-Hospital de Galdakao.)

todas durante 2-4 semanas, según la respuesta. La ceftriaxona parece ser superior a los otros tratamientos. En pacientes alérgicos se utiliza doxiciclina.

Meningitis por *Leptospira*

La infección por *Leptospira* spp. es de distribución mundial y se adquiere por contacto directo con orina infectada de los animales portadores (roedores sobre todo) o, con más frecuencia, por exposición indirecta a la bacteria tras contacto indirecto con agua o suelo húmedo contaminados (fiebre de los arrozales).

Tras una incubación de 10 días aparece la fase de bacteriemia, con fiebre elevada, cefalea y síntomas sistémicos. Aunque la bacteria se recupera del LCR, la afectación meníngea no es marcada en esta fase. Posteriormente (de 4 a 30 días), aparece la fase inmune, durante la cual aparecen anticuerpos IgM frente a *Leptospira,* fallo hepático y renal, y una meningitis aséptica característica, con cefalea intensa y un LCR que muestra pleocitosis linfocitaria (< 500 células/μL), elevación moderada de proteínas y glucorraquia normal.

INFECCIONES PIÓGENAS LOCALIZADAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Absceso cerebral piógeno

El absceso cerebral piógeno consiste en un área focal de infección parenquimatosa bacteriana con pus en su interior, rodeada de una cápsula muy vascularizada. Su formación se precede de una fase de inflamación poco definida denominada *cerebritis.* Es más frecuente en varones en las primeras cuatro décadas de la vida, y su incidencia es de 0,4-0,9 casos por cada 100 000 habitantes.

Etiopatogenia

Se produce como consecuencia: a) de la propagación de una infección de vecindad (otomastoiditis, sinusitis, absceso dental); b) de la diseminación hematógena de una infección a distancia; c) de un traumatismo craneal, o d) de una intervención neuroquirúrgica. Hasta el 30% son criptogénicos, sin un origen identificado. Las cardiopatías congénitas cianóticas, las malformaciones arteriovenosas pulmonares, la endocarditis infecciosa y las infecciones abdominales representan fuentes potenciales para el absceso de origen hematógeno. Otros predisponentes son la diabetes mellitus, el uso de drogas parenterales, el alcoholismo y la inmunodepresión.

Habitualmente se trata de una infección polimicrobiana; los gérmenes implicados con más frecuencia son estreptococos, bacterias anaerobias, estafilococo dorado, y bacterias gramnegativas.

Diagnóstico

Los síntomas varían según la localización, el tamaño y las complicaciones asociadas. El síntoma más frecuente es la cefalea, a la que se pueden asociar fiebre, déficit neurológico focal, vómitos y crisis epilépticas. Puede haber leucocitosis, pero su ausencia no lo descarta. En los casos de origen hematógeno, los hemocultivos identifican la etiología en una cuarta parte de los casos.

La RM muestra una masa hiperintensa en secuencias potenciadas en T2 con captación de contraste en anillo, e hiperintensidad en las secuencias de difusión (fig. 168-2). Los secundarios a otomastoiditis se localizan en el lóbulo temporal y el cerebelo, mientras que los de origen sinusal lo hacen en el lóbulo frontal. Los hematógenos pueden ser múltiples y tienen preferencia por la interfase entre las sustancias gris y blanca cerebrales. La TC muestra una lesión en anillo con captación periférica. En las fases previas de cerebritis se aprecia con ambas técnicas una lesión inflamatoria mal definida.

El diagnóstico diferencial es amplio, e incluye tumores primarios y metástasis, infartos, aneurismas trombosados y lesiones desmielinizantes. Los pacientes inmunocomprometidos pueden presentar abscesos no piógenos, de los que destacan los producidos por *Toxoplasma gondii* en los pacientes con infección por el HIV. Además, se han de considerar los hongos, la tuberculosis y los parásitos.

Tratamiento

El tratamiento médico consiste en antibioterapia prolongada (6-8 semanas). Los abscesos mayores de 2,5 cm de diámetro o con gran efecto de masa son subsidiarios de neurocirugía, que permite aspirar y cultivar el contenido, y así identificar los gérmenes causales. En casos de evolución desfavorable tras 3 semanas de tratamiento, se debe realizar aspiración para descartar una etiología inusual (v. fig. 168-2). Los pacientes HIV positivos deben recibir tratamiento antitoxoplasma cuando tienen una serología (IgG) antitoxoplasma positiva en suero.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Empiema subdural

Se trata de una colección de pus entre la duramadre y la aracnoides. El predisponente fundamental es la infección de senos paranasales (40%-80% de los casos), la otomastoiditis (10%-20%), la meningitis bacteriana, el trauma craneal y la neurocirugía. El 5% de los casos se relacionan con infección pulmonar a distancia.

Los gérmenes más implicados son estreptococos, estafilococos, bacilos gramnegativos, y anaerobios.

La presentación clínica es relativamente aguda, con fiebre, cefalea, alteración del estado mental, vómitos, y otros síntomas y signos de hipertensión intracraneal, además de focalidad neurológica variable (hemiparesia, afasia, oftalmoparesia, etc.). Los pacientes con tratamiento antibiótico previo y los casos secundarios a neurocirugía pueden seguir un curso más indolente.

La TC craneal muestra una hipodensidad en semiluna o elíptica por debajo del cráneo, o adyacente a la hoz del cerebro, con efecto de masa y captación periférica de contraste. La RM es más sensible, y representa la técnica diagnóstica de elección (fig. 168-3).

El tratamiento incluye el drenaje quirúrgico y la antibioterapia prolongada (4 semanas) con vancomicina, metronidazol y una cefalosporina de tercera generación.

Absceso epidural

Consiste en una colección de pus entre la duramadre y el cráneo o la columna vertebral. A menudo coexiste con un empiema subdural, pues la infección epidural se puede propagar a través de las venas emisarias (no tienen válvulas) hacia el espacio subdural. Por tanto, los gérmenes implicados son los mismos en ambas entidades, y la antibioterapia recomendable es la misma. El foco infeccioso inicial más frecuente es, también, el oído, la mastoides y los senos paranasales. A veces son producto de una infección distante, o por contigüidad de una osteomielitis vertebral. En el 20%-40% de los pacientes no se identifica el foco infeccioso original. La diabetes, el alcoholismo y la inmunodepresión son predisponentes.

La presentación clínica es insidiosa e incluye fiebre y cefalea, aparte de los síntomas propios de la infección original. Los pacientes pueden desarrollar signos focales, crisis epilépticas y datos de hipertensión intracraneal.

En los casos de absceso espinal puede haber dolor de espalda con hipersensibilidad local (80% de los casos), dolor radicular, disfunción de la médula espinal y paraplejía.

La RM es la técnica diagnóstica de elección, y muestra un área de disminución de la señal con captación paquimeníngea asociada. En la médula espinal detecta, además, las lesiones asociadas (osteomielitis vertebral, discitis, etc.).

El tratamiento incluye evacuación neuroquirúrgica y antibioterapia prolongada (3-6 semanas tras el drenaje, o 6-8 semanas si hay osteomielitis asociada). De forma empírica, se emplean vancomicina y una cefalosporina de tercera generación o meropenem. La mortalidad puede llegar al 30%, y el pronóstico se relaciona con el déficit neurológico antes del tratamiento.

Tromboflebitis intracraneal

Ocurre como complicación de infecciones de vecindad (en los senos paranasales, la cara, la faringe, el oído o la mastoides), asociada a infección de las meninges (meningitis bacteriana, absceso epidural, empiema subdural) o como consecuencia de una infección a distancia. El aumento de la viscosidad plasmática y los estados de hipercoagulabilidad (deshidratación, poliglobulia, embarazo, neoplasias, síndrome antifosfolipídico, etc.) son predisponentes.

Etiopatogenia

Las infecciones de la cara y las meninges se asocian con tromboflebitis del seno sagital superior; la otomastoiditis, con la del seno lateral, y la sinusitis, con la del seno cavernoso. Los gérmenes más frecuentes en los casos asociados a sinusitis son estafilococos, estreptococos, bacilos gramnegativos y anaerobios. El *Staphylococcus aureus* es el organismo más frecuente en la tromboflebitis del seno cavernoso, al igual que en los casos asociados a infección facial. La tromboflebitis del seno lateral suele ser polibacteriana, incluyendo anaerobios, *S. aureus, E. coli* y estreptococos. En pacientes inmunodeprimidos la aspergilosis y la mucormicosis (esta última particularmente en diabéticos) han de ser consideradas.

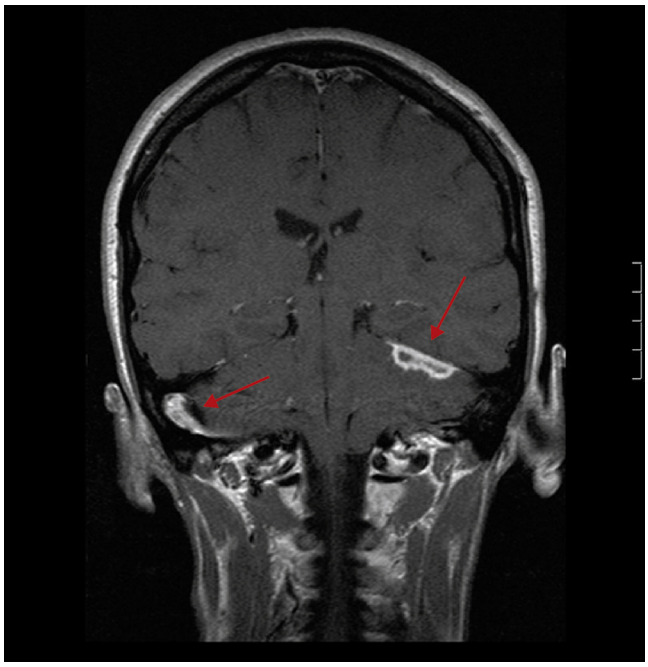


Figura 168-3 RM (secuencias T1) de un paciente con otomastoiditis que se complicó con la aparición de un empiema subdural localizado en el tentorio *(flechas)*. En este caso, la lesión se resolvió con tratamiento antibiótico. (Por cortesía de Iñigo Vicente, Unidad de RM, Osatek-Hospital de Galdakao.)

Cuadro clínico

En la trombosis de los senos cavernosos, los síntomas más frecuentes son el edema periorbitario y la cefalea. Además, puede haber diplopía, lagrimeo y ptosis palpebral. Los pacientes suelen tener fiebre, somnolencia, proptosis, quemosis, edema periorbitario y oftalmoparesia (por el seno cavernosos pasan los pares craneales III, IV y VI). El examen del fondo de ojo puede mostrar papiledema (60%), y los pacientes pueden tener signos meníngeos (40%). Con frecuencia, el proceso se extiende al lado contralateral en 1-2 días. La presentación puede ser aguda (< 1 semana desde la infección local) o crónica. La tromboflebitis del seno lateral cursa con cefalea, fotofobia, otalgia, vómitos y vértigo en diferentes combinaciones. La mayoría de los pacientes tiene fiebre y una alteración en la exploración del oído, incluyendo la presencia de edema doloroso del pabellón auricular. La trombosis del seno superior conduce a alteración mental, crisis epilépticas, déficit neurológico focal, meningismo y edema de papila, y suele asociarse a meningitis bacteriana.

Diagnóstico

La prueba diagnóstica de elección es la RM, que muestra áreas de captación de contraste como consecuencia de la rotura de la barrera hematoencefálica, y la arteriografía por RM o la TC, que ponen de manifiesto la oclusión venosa. Estas técnicas permiten descartar patologías concomitantes (p. ej., sinusitis) y complicaciones asociadas (infartos cerebrales, hemorragias, edema cerebral, etc.).

Tratamiento

El tratamiento antibiótico ha disminuido drásticamente la mortalidad, que se sitúa en torno al 30% en la tromboflebitis del seno cavernoso y a un 15% en la del seno lateral. La más grave es la del seno longitudinal superior (mortalidad ≤ 80%). El tratamiento empírico debe incluir vancomicina, metronidazol y una cefalosporina de tercera generación, y se debe mantener 3-4 semanas.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Aunque es objeto de controversia, la mayoría de los autores recomienda la anticoagulación precoz para prevenir la extensión del proceso trombótico en la tromboflebitis del seno cavernoso, manteniéndola durante varios meses. Por el contrario, no se recomienda en las del seno venoso lateral o del seno sagital superior, por el riego de hemorragia cerebral.

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL POR HONGOS

Están causadas por hongos ampliamente diseminados (p. ej., criptococosis) o restringidos a determinadas regiones geográficas (p. ej., histoplasmosis), y son más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos. La historia previa de exposición y el estado inmune son, por tanto, factores que se deben considerar. Algunos hongos causan con más frecuencia meningitis (p. ej., criptococosis), mientras que otros tienden a causar abscesos cerebrales (p. ej., aspergilosis).

En los casos de meningitis, la presentación es subaguda y la fiebre no es constante, sobre todo en el paciente inmunodeprimido. El LCR muestra una pleocitosis linfocitaria con descenso moderado de la glucorraquia. Algunos hongos tienden a producir una pleocitosis polinuclear o eosinófila (blastomicosis). La neuroimagen revela una captación meníngea de contraste inespecífica, a veces con hidrocefalia asociada. Para *Criptococcus* spp. se puede realizar una prueba de detección de antígeno en suero y en LCR. El cultivo del LCR requiere grandes volúmenes (20 mL) del mismo para aumentar su rendimiento. En caso de negatividad y elevada sospecha, es aconsejable repetir la PL. El tratamiento es prolongado y varía según el organismo implicado (tabla 168-7).

INFECCIONES PARASITARIAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las infecciones causadas por parásitos son poco frecuentes en el mundo occidental, pero aún son causa importante de enfermedad en entornos desfavorecidos. Por otro lado, los viajes internacionales hacen cada vez más frecuente la posibilidad de encontrar procesos infecciosos de este tipo en entornos inhabituales.

Son de dos tipos: protozoarias y causadas por helmintos.

Infecciones protozoarias

La infección por protozoos cursa con afectación frecuente del sistema nervioso, bien en forma de encefalitis difusa o de lesiones focales. Entre ellas se encuentran la toxoplasmosis, la infección por amebas, la malaria y la tripanosomiasis. Todas ellas se describen en detalle en la sección XVII, Enfermedades infecciosas.

Toxoplasmosis cerebral

La toxoplasmosis es causada por el protozoo *Toxoplasma gondii,* infección que se adquiere al ingerir o inhalar heces de gato, o comer carne semicruda contaminada por el parásito. Causa coriorretinitis y encefalitis congénita, meningoencefalitis en el individuo inmunocompetente, y masas cerebrales, encefalitis y coriorretinitis en el inmunodeprimido, particularmente pacientes con infección por el HIV (v. sección XVII, Enfermedades infecciosas).

Infección por amebas

Diversas especies de amebas de vida libre pueden ocasionalmente infectar al ser humano y provocar una meningoencefalitis de evolución fatal. Existen dos tipos, la primaria y la granulomatosa. Las meningoencefalitis primarias están causadas por la ameba termófila de vida libre *Naegleria fowleri,* que causa una meningoencefalitis necrohemorrágica que conduce a la muerte en 3-7 días. Estas infecciones suceden en niños y jóvenes con antecedentes de haber nadado recientemente en lagos, piscinas o lagunas contaminadas, o haber tenido contacto con barro o polvo. La ameba penetra en el sistema nervioso tras atravesar la mucosa nasal y la lámina cribosa del etmoides. El diagnóstico debe considerarse ante un paciente joven con meningoencefalitis grave, un LCR con pleocitosis polinuclear y un estudio microbiológico negativo. El antecedente de inmersión en agua dulce es crítico, y se debe realizar una extensión en fresco de LCR, que permitirá la visualización de los trofozoítos. Los escasos pacientes que han sobrevivido fueron tratados con altas dosis de anfotericina B y rifampicina. La encefalitis *amebiana granulomatosa* es causada por las amebas oportunistas *Acanthamoeba* y *Balamuthia mandrillaris.* Afectan a sujetos desnutridos, alcohólicos crónicos, pacientes portadores del HIV o sometidos a terapia inmunodepresora tras un trasplante de órgano, y causan una encefalitis crónica. *Balamuthia* puede infectar también a huéspedes sanos y a niños.

Infecciones por helmintos

Entre ellas están el cisticerco, la equinococosis (quiste hidatídico) y otros procesos menos frecuentes, como la triquinosis, la toxocariasis, la esquistosomiasis, la estrongiloidosis o la paragonimiasis. Describiremos aquí brevemente la primera.

Cisticercosis cerebral

Es la infección por helmintos más frecuente del SNC, provocada por el estadio larvario enquistado de *Taenia solium.* Habitualmente, el huésped alcanza un estado de tolerancia inmune hacia los parásitos, dejando que vivan durante varios años. Sin embargo, existe una forma grave de la enfermedad, llamada *encefalitis cisticercótica,* que sucede cuando se produce una reacción inflamatoria aguda en el parénquima cerebral en respuesta a una infestación masiva por cisticercos. Es más frecuente en niños y mujeres jóvenes.

El cuadro clínico consiste en cefalea, vómitos, crisis epilépticas y disminución del nivel de conciencia. La fiebre y los signos meníngeos son infrecuentes. Los estudios de neuroimagen muestran edema cerebral difuso, colapso del sistema ventricular y múltiples nódulos de pequeño tamaño que se impregnan de contraste, que son los cisticercos en fase de degradación. El LCR tiene una presión intrarraquídea elevada y muestra pleocitosis, aumento de proteínas y una glucorraquia normal. La serología en suero y LCR es positiva.

Los fármacos cestocidas (prazicuantel, albendazol) están contraindicados durante la fase aguda de la encefalitis cisticercótica, pues pueden exacerbar la respuesta inflamatoria y los síntomas neurológicos. Los corticoides endovenosos (dexametasona, 24-32 mg/día) se han empleado para tratar el edema cerebral.

Tabla 168-7 Tratamiento farmacológico recomendado en las principales meningitis fúngicas

TIPO DE MENINGITIS	TRATAMIENTO
Criptococcus neoformans	Inducción: anfotericina B i.v. (0,7 mg/kg al día) + flucitosina (100 mg/kg al día) durante 15 días Consolidación: fluconazol p.o. (400-800 mg/día) durante 8 semanas Mantenimiento: fluconazol (200 mg/día) durante 1 año en inmunocompetentes (permanente en caso de sida)
Aspergilosis	Voriconazol Alternativa: anfotericina B i.v. (0,7-1 mg/kg al día) + 5-flucitosina (100 mg/kg al día) Resección quirúrgica de los abscesos si es posible
Candida albicans	Anfotericina B i.v. (0,7 mg/kg al día) + 5-flucitosina (100 mg/kg al día)
Mucormicosis	Anfotericina B o liposomal i.v. (5 mg/kg al día)
Histoplasmosis	Inducción: anfotericina B liposomal i.v. (0,7-1 mg/kg al día) durante 4-6 semanas Consolidación: itraconazol (200 mg/12 h) durante 6-12 meses (hasta la normalización del LCR)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

CAUSAS NO INFECCIOSAS DE MENINGITIS Y MENINGITIS RECURRENTE

El diagnóstico diferencial de un paciente con meningitis es amplio e incluye diversas entidades no infecciosas que cursan con inflamación del LCR. Entre ellas se encuentra el *lupus eritematoso,* que causa ocasionalmente una meningitis aséptica, aunque raramente es la forma de presentación. La *sarcoidosis* es otra entidad que se debe considerar, en la que con frecuencia hay una parálisis facial uni- o bilateral.

Los *fármacos* a veces dan lugar a una meningitis aséptica con una pleocitosis polinuclear en el LCR (a veces linfocitaria). Los más implicados son los AINE (sobre todo el ibuprofeno), las inmunoglobulinas intravenosas, los anticuerpos monoclonales y otros inmunomoduladores, determinados antibióticos y algunos antiepilépticos (particularmente la lamotrigina). El cuadro puede ser recurrente. Por tanto, la historia detallada de exposición a fármacos es importante en los pacientes con meningitis, particularmente si la etiología no es aparente.

La meningitis puede ser recurrente en ciertos pacientes. Como se mencionó, la exposición a determinados fármacos puede ser la causa. Otra posibilidad es que el paciente tenga una fuga de LCR a través de un defecto dural congénito o adquirido (p. ej., tras infecciones otorrinolaringológicas); en estos casos es importante conocer si hay historia de otorrea o rinorrea, y realizar una evaluación otorrinolaringológica completa. Los pacientes con déficit de los componentes terminales del complemento (de C5 a C9) están expuestos a meningitis meningocócica de repetición. En estos casos se ha de analizar la actividad hemolítica total del complemento (CH50) y, en caso de encontrarse descendida, proceder al análisis individual de los diferentes factores.

Finalmente, los pacientes con la conocida como *meningitis de Mollaret* tienen varios episodios de meningitis linfocitaria sin causa aparente. Durante las primeras 24 h, el LCR muestra, en el 60%-70% de los pacientes, la presencia de unas células endoteliales de gran tamaño (células de Mollaret). La causa más probable es la reactivación del virus del herpes simple (VHS) de tipo 2 (VHS-2), aunque la ausencia de lesiones genitales asociadas es la norma.

INFECCIONES VÍRICAS

Una gran variedad de virus afectan al sistema nervioso, bien como una infección primaria del mismo u ocasionando síntomas neurológicos en el contexto de una infección sistémica. Además, pueden estar implicados en procesos inflamatorios postinfecciosos del tipo de la encefalomielitis aguda diseminada. Nos centraremos aquí en las formas primarias de infección del sistema nervioso, cuya forma de presentación es amplia: meningitis, encefalitis, mielitis, ganglionitis o polirradiculitis.

Las complicaciones neurológicas de la infección por el HIV se describen en el capítulo 299, Infecciones causadas por los virus de la inmunodeficiencia humana de tipos 1 y 2.

MENINGITIS VIRALES

Las meningitis virales, también denominadas *asépticas* porque los cultivos convencionales son negativos, son procesos benignos, generalmente autolimitados en 1-2 semanas. Ocurren a cualquier edad, aunque son más frecuentes en niños. A diferencia de las encefalitis, no se acompañan de disfunción cerebral ni crisis epilépticas. Cursan con fiebre, cefalea, vómitos y rigidez de nuca en combinaciones variables. La exploración física puede mostrar signos de meningismo.

Etiopatogenia

Los enterovirus son los virus más frecuentes (responsables del 85%-95% de los casos en los que se identifica la etiología) e incluyen los virus ECHO, los virus de Coxsackie A y B, y el virus de la polio; este último, erradicado del mundo occidental. El período de incubación de los enterovirus es de 3-6 días y se transmiten por la vía oral-fecal. La meningitis por enterovirus es más frecuente en verano y otoño.

Con menos frecuencia, otros virus pueden producir una meningitis aséptica, incluidos los virus del herpes (VHS, EBV, varicela-zóster) y el virus de la parotiditis, entre otros. El VHS causa el 10% de los casos en el adulto. El VHS-2, causante del herpes genital, se asocia a episodios recurrentes (meningitis de Mollaret), y es posible identificar su etiología mediante PCR en el LCR; los pacientes no suelen presentar lesiones genitales en el momento de la meningitis. El virus del herpes zóster causa meningitis, además de otras manifestaciones, tanto en la primoinfección como en la reactivación, en pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos. El diagnóstico se establece mediante PCR en LCR, dado que la lesión cutánea está ausente en muchos casos.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece mediante PL, que muestra un líquido claro, con un aumento de células (pleocitosis) de predominio linfocitario, cifras normales de glucorraquia y elevación de las proteínas. Los virus de Coxsackie suelen cursar con un LCR con 200-300 células/mm^3, de las cuales el 10%-50% son polinucleares. Los virus ECHO tienen una pleocitosis superior y un predominio polinuclear que cambia a linfocitario en las primeras 24 h. En algunas ocasiones (p. ej., virus de la parotiditis) la glucorraquia está descendida y puede haber predominio polinuclear persistente. Los cultivos bacterianos son negativos.

La PCR en el LCR puede confirmar la etiología en los casos debidos a enterovirus, virus del grupo herpes y parotiditis.

La distinción entre una meningitis viral y una bacteriana no suele ser complicada. La presencia de una meningitis linfocitaria en un paciente con fiebre y cefalea de reciente comienzo, que no ha sido tratado con antibióticos, y que muestra un LCR con pleocitosis linfocitaria y glucosa normal es sugestivo de una meningitis séptica, la mayor parte de las veces viral, y no requerirá más que tratamiento sintomático. En los casos en los que se plantea la duda (p. ej., cuando ha habido tratamiento antibiótico previo) es razonable mantener el tratamiento empírico de meningitis bacteriana aguda hasta obtener los resultados de los cultivos del LCR (≥ 3 días).

Tratamiento

Las meningitis víricas no requieren tratamiento específico, únicamente sintomático para el dolor, la fiebre y otros síntomas asociados. La evolución es favorable, la fiebre desaparece en unos días y los pacientes se recuperan en 2-3 semanas, aunque en algunas ocasiones la resolución es más lenta y la fiebre es más persistente.

Los pacientes con meningitis secundaria al virus del herpes zóster, particularmente los inmunodeprimidos, son tratados habitualmente con aciclovir intravenoso, 10 mg/kg de peso cada 8 h, durante 7-10 días.

ENCEFALITIS VÍRICAS

El término *encefalitis* se refiere a una inflamación aguda del parénquima cerebral asociada a síntomas de disfunción cerebral. Constituye un síndrome con numerosas etiologías, la mayoría virales, que varían según la localización geográfica y la estación del año (tabla 168-8). La etiología específica se identifica en un tercio de los pacientes, siendo los principales agentes causales el VHS de tipo 1 (VHS-1), el virus de la varicela-zóster y los arbovirus.

En nuestro entorno, el tipo predominante es el de *encefalitis esporádica,* cuya causa más frecuente son los virus del grupo herpes.

Sin embargo, el incremento de los viajes, la inmigración y, en general, los frecuentes desplazamientos de la población nos enfrentan a patologías menos frecuentes, como son las *encefalitis epidémicas.* Ese fue el caso de la encefalitis del Nilo occidental *(West Nile encephalitis),* un arbovirus transmitido por mosquitos frecuente en determinadas zonas de África y desconocido en EE. UU. hasta el año 1999, época en que se «importó» a Nueva York, desde donde se extendió al resto del país y a Canadá.

En viajeros procedentes de Centroeuropa y Europa del Este hay que considerar la posibilidad de una encefalitis transmitida por garrapatas *(tick-borne encephalitis),* otra arbovirosis no frecuente en España, pero endémica en dichas localizaciones. Por ejemplo, en Brasil, el dengue es la causa de la mitad de los casos de encefalitis.

El cuadro clínico neurológico asociado es de utilidad para orientar la etiología de una encefalitis viral (tabla 168-9).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 168-8 Etiología más frecuente de las encefalitis virales

FAMILIA DE VIRUS	TIPO DE VIRUS	COMENTARIOS
ESPORÁDICAS		
Virus del herpes	Herpes simple de tipo 1	La causa más frecuente de encefalitis esporádica
	Herpes simple de tipo 2	Meningitis en adultos, a veces recurrente (Mollaret) Inmunodeprimidos y niños
	Varicela-zóster	Ataxia aguda (cerebelitis) frecuente Vasculitis
	Epstein-Barr	Inmunocomprometidos Papel en el linfoma cerebral primario
	Citomegalovirus	Inmunocomprometidos
	Virus del herpes humano de tipos 6 y 7	Convulsiones febriles en niños Inmunocomprometidos
Enterovirus	Enterovirus 70	Conjuntivitis hemorrágica con encefalitis
	Enterovirus 71	Enfermedad pie-mano-boca con meningitis, encefalitis de tronco o mielitis
	Poliovirus	Afectación medular asimétrica
	Coxsackie	Meningitis más frecuente
Paramixovirus	Parotiditis	Puede haber parotiditis, orquitis o pancreatitis
	Sarampión	Encefalitis aislada
Inmunodeficiencia humana	HIV-1 y HIV-2	Transmisión sexual, transfusión sanguínea, madre-feto Encefalopatía con lesiones de la sustancia blanca Inmunodepresión avanzada (recuento de linfocitos CD4 muy bajos)
Otros menos frecuentes	Influenza, adenovirus, parvovirus B19, coriomeningitis linfocitaria, rubeola	
ENDÉMICAS-EPIDÉMICAS (ARBOVIRUS Y OTRAS ZOONOSIS)		
Flavivirus	Virus del Nilo occidental	Mundial Mosquitos, garrapatas Afectación medular y ganglios basales
	Encefalitis por garrapatas	Europa del Este y Centro, Asia Garrapatas (*Ixodes* spp.) Encefalitis, parálisis flácida
	Encefalitis japonesa	Asia Mosquitos *(Culex)* Afectación medular y ganglios basales
	Dengue	Nueva Guinea, Filipinas, Hawái Mosquitos *(Aedes aegypti)* Fiebre y hemorragias. Encefalopatía, encefalitis
Togavirus	Encefalitis equina occidental, oriental y venezolana	América, humanos y caballos Mosquitos
Bunyavirus	Virus de la Toscana	Cuenca mediterránea Mosquitos (*Phlebotomus* spp.) Más frecuentemente, meningitis aséptica Mosquitos (*Phlebotomus* spp.)
Coltivirus	Fiebre por garrapatas del Colorado	Norteamérica
Rabdovirus	Virus de la rabia	Diversos vectores no artrópodos (perros, murciélagos, etc.) Mundial
Henipavirus	Virus Nipah	Murciélagos Malasia, Bangladesh

Encefalitis esporádicas

Encefalitis herpética

La etiología más frecuente de encefalitis esporádica es el VHS-1, cuya incidencia se estima en cuatro casos por millón de habitantes. Más del 90% de los casos del adulto se deben al VHS-1, mientras que en el período neonatal el 80% de los casos es debido al VHS-2, que se asocia con el herpes genital y que es consecuencia del paso a través de un canal del parto infectado.

Alrededor de un tercio de los casos de encefalitis herpética por el VHS-1 ocurren en menores de 20 años, y son consecuencia de una primoinfección, mientras que el resto de los casos son debidos a una reactivación viral. El 60%-80% de los adultos son seropositivos para el VHS-1, consecuencia de una primoinfección previa en la juventud, generalmente una gingivoestomatitis o un síndrome similar a la mononucleosis. La primoinfección se transmite por contacto con secreciones respiratorias y saliva. La encefalitis ocurre en todas las épocas del año y afecta a ambos sexos, sin que se haya detectado factores de riesgo predisponentes, y no es transmisible.

Etiopatogenia

El virus penetra a través de la mucosa oral u ocular (y a través de la genital en el caso del VHS-2) y es transportado retrógradamente a través de axones sensitivos al ganglio trigeminal o a los ganglios

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 168-9 Posible agente infeccioso viral en las encefalitis según el cuadro neurológico asociado

PRESENTACIÓN CLÍNICA	VIRUS IMPLICADO
Ataxia cerebelosa	VVZ (niños), EBV, parotiditis, encefalitis de San Luis
Parkinsonismo	Encefalitis de San Luis, encefalitis japonesa, virus del Nilo occidental
Parálisis de pares craneales	VHS, EBV
Demencia	HIV
Parálisis flácida de tipo poliomielitis	Virus del Nilo occidental, encefalitis japonesa, encefalitis por garrapatas, enterovirus (enterovirus 71, virus de Coxsackie, poliovirus)
Rombencefalitis	VHS, virus del Nilo occidental, enterovirus 71

EBV: virus de Epstein-Barr; VHS: virus del herpes simple; VVZ: virus de la varicela-zóster.

raquídeos, el tronco cerebral o el cerebro, donde permanece latente por largos períodos de tiempo hasta que se reactiva, dando lugar a la encefalitis.

Cuadro clínico

Incluye alteración de la conciencia (95%), fiebre (90%), cefalea (80%), cambios de personalidad (80%), crisis epilépticas (60%) y focalidad neurológica (afasia, hemiparesia y otros; 40%). Aproximadamente el 75% de los pacientes presentan un EEG anormal, incluyendo un enlentecimiento de la actividad, bien difuso o focalizado a regiones temporales, o descargas periódicas lateralizadas. Aunque no hay un patrón EEG exclusivo de esta entidad, la presencia de alteraciones focales frontotemporales en un contexto clínico adecuado es altamente sugestiva de encefalitis herpética (fig. 168-4).

El LCR muestra una pleocitosis linfocitaria (entre 200 y 500 células/mm^3 habitualmente), con un incremento de proteínas y valores normales de glucorraquia (puede estar moderadamente descendida en el 5% de los casos). El recuento celular es normal en un 5% de los pacientes (más frecuente en inmunodeprimidos), y existe un predominio polinuclear en menos del 2% de los casos confirmados, por lo que su presencia debe orientar hacia otras etiologías.

La RM muestra alteraciones en más del 90% de los pacientes, fundamentalmente hiperintensidades, uni- o bilaterales, en el lóbulo frontal y temporal, que se extienden hacia la ínsula (v. fig. 168-4). Con frecuencia hay un componente hemorrágico. Si es muy precoz, la RM puede ser normal, pero siempre muestra alteraciones a partir de las 48 h del inicio de los síntomas. La RM por difusión es útil para analizar la eficacia del tratamiento y para determinar el momento de finalizar el tratamiento, pues se ha observado que el aumento de señal en la difusión desaparece a los 4 días de síntomas con un tratamiento efectivo, aunque persistan señales anormales en las secuencias convencionales.

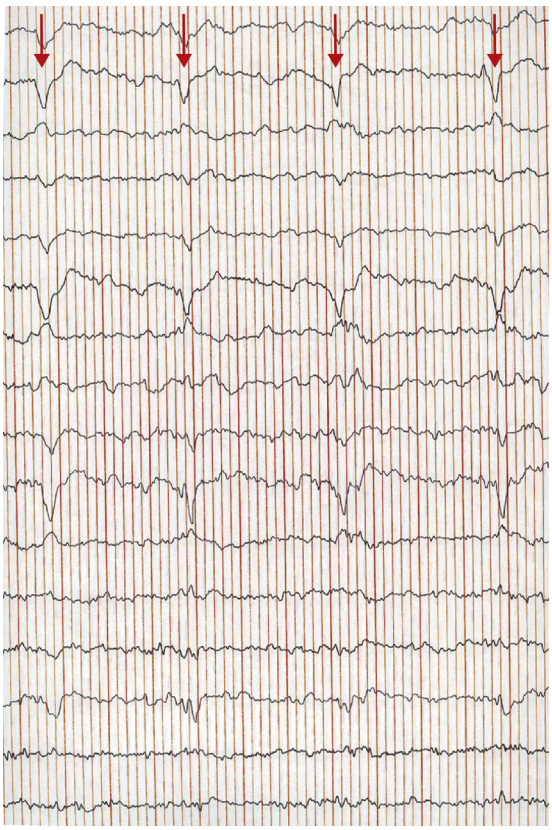
El diagnóstico etiológico se basa en la detección del genoma viral en el LCR mediante PCR, que ha suplantado a la biopsia cerebral como medio diagnóstico de elección. Su especificidad y sensibilidad son superiores al 95%, aunque puede ser negativa en las primeras 72 h de la enfermedad o con punciones muy traumáticas.

Tratamiento

El tratamiento de elección en la actualidad es el aciclovir intravenoso, en dosis de 10 mg/kg de peso cada 8 h, durante 10-21 días. Recientemente se ha descubierto que las recidivas de la enfermedad, así como las evoluciones tórpidas, están en relación con la aparición de anticuerpos frente a un receptor de glutamato, el NMDA, por lo que en tales casos puede ser necesaria la inmunoterapia.

Encefalitis esporádicas por otros virus

El *virus de la varicela-zóster* produce también una encefalitis que sigue tres patrones clínicos diferentes, dependiendo de la localización del virus durante su reactivación y del modo en que fue transportado al SNC. La diseminación hematógena da lugar a una vasculitis de



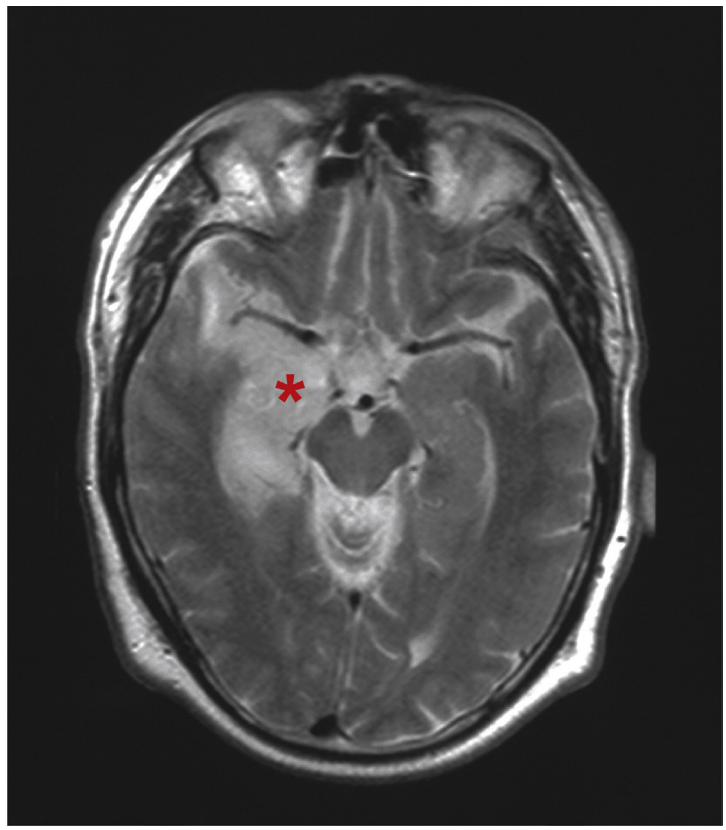


Figura 168-4 Paciente con encefalitis herpética. Obsérvense la actividad periódica en el electroencefalograma *(flechas)* y la lesión hiperintensa *(asterisco)* afectando al lóbulo temporal en la RM craneal (secuencia T2).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

grandes o de pequeños vasos. La de grandes vasos ocasiona la aparición de infartos isquémicos o hemorrágicos en el territorio de la arteria afecta; sucede semanas o meses tras la aparición de un herpes zóster en la región trigeminal (herpes zóster oftálmico) en pacientes inmunocompetentes. La vasculitis de pequeños vasos cursa con pequeñas lesiones isquémicas, hemorrágicas o desmielinizantes en las zonas de interfase entre la sustancia gris y la blanca; ocurre casi exclusivamente en inmunodeprimidos y con frecuencia sin lesión cutánea precedente (zóster *sine herpete*). Finalmente, la encefalitis puede presentarse en forma de una periventriculitis como resultado de una diseminación viral ventricular, o de lesiones isquémicas o desmielinizantes en la región periventricular; se presenta como una encefalitis con o sin hidrocefalia en pacientes inmunocomprometidos. El LCR muestra una pleocitosis moderada (~100 células/mm^3), con aumento de proteínas y glucorraquia normal. El diagnóstico se basa en la detección del genoma viral mediante PCR en el LCR, así como en la demostración de IgM frente al virus en el LCR o de un aumento del título de anticuerpos específicos en el LCR.

La incidencia de esta encefalitis se ha estimado en 1-2 individuos por cada 10 000 casos de varicela. El riesgo anual de reactivación del virus del zóster se incrementa con la edad y con los estados de inmunodepresión, como la infección por el HIV. Aunque no existen ensayos aleatorizados y controlados para su tratamiento, se emplea aciclovir intravenoso (10 mg/kg de peso cada 8 h) durante 14-21 días. En los casos de arteritis se suelen emplear además corticoides.

Otro virus del grupo herpes, el *citomegalovirus,* produce encefalitis en pacientes inmunodeprimidos, particularmente coinfectados por el HIV. Para su tratamiento se emplea ganciclovir intravenoso, 5 mg/12 h, durante 2 semanas, seguido por una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg de peso al día. Algunos autores recomiendan asociar foscarnet. Aunque el valaciclovir oral tiene una excelente biodisponibilidad, no existen estudios que avalen su uso en este contexto.

Los *enterovirus* son responsables del 10%-20% de las encefalitis en las que se identifica una agente etiológico y del 70%-80% de los casos de meningitis aséptica. Son virus RNA, transmitidos por la ruta fecal-oral, y de ellos los más probables causantes de encefalitis son los virus ECHO (6, 9 y 18) y los virus de Coxsackie (A9, B2 y B5). Su clasificación taxonómica se ha modificado recientemente en cuatro grupos (A-D). Habitualmente causan una enfermedad benigna, aunque en pacientes con agammaglobulinemia la infección puede ser grave. Recientemente se identificó a los enterovirus 71 como una infección emergente en niños a nivel mundial, con importantes epidemias en Taiwán y otros países del sudeste asiático y, más recientemente, en EE. UU. Producen fiebre persistente, herpangina, linfopenia y la enfermedad boca-mano-pie. Puede cursar con complicaciones hemorrágicas cardiopulmonares y encefalíticas, con afectación del tronco cerebral que suelen ser fatales.

Encefalitis endémicas o epidémicas (encefalitis por arbovirus)

Los arbovirus son virus transmitidos por artrópodos *(arthropod-borne virus),* bien mosquitos o garrapatas, que producen un cuadro clínico variado, incluyendo la infección asintomática, el síndrome febril, las fiebres hemorrágicas, y la meningitis y la encefalitis, a veces acompañadas de parálisis flácida. Son más frecuentes en los meses de verano. Se trata de zoonosis esporádicas o epidémicas, en las que suelen estar involucradas diversas aves y roedores como reservorio, y en las que el hombre se infecta de forma accidental, sin formar parte del ciclo vital. Existen más de 150 especies patógenas para el hombre, divididas en diferentes familias, entre las que destacan los alfavirus, los bunyavirus (el virus de la Toscana y otros) y los flavivirus (tabla 168-10).

En Europa, las arbovirosis con afectación neurológica más frecuentes son la encefalitis transmitida por garrapatas, la infección por el virus de la Toscana y las enfermedades por flavivirus, que incluyen el virus del Nilo occidental. Las migraciones aviares y los viajes hacen que estas infecciones aparezcan en lugares donde no se habían descrito previamente. En España, la única arbovirosis descrita es la infección por el virus de la Toscana.

El cuadro clínico neurológico producido por estos virus corresponde a una meningitis aséptica o a una encefalitis, y el diagnóstico se basa en la serología, particularmente el ELISA, para la detección de IgM e IgG específicas en suero y LCR. El aumento del título de IgG entre la fase aguda y 3 semanas después es diagnóstico. Existe la posibilidad de detección del genoma viral en LCR en determinados virus. No existe tratamiento específico, y el diagnóstico precoz, la prevención de la

Tabla 168-10 Principales arbovirus que producen enfermedad neurológica en el ser humano

ARBOVIRUS	AISLADO POR PRIMERA VEZ EN	DISTRIBUCIÓN	VECTOR	HOSPEDADOR	ENFERMEDAD
FLAVIVIRUS					
Encefalitis por garrapatas	Rusia, 1937	Europa, Asia	Garrapatas (*Ixodes* spp.)	Roedores	Encefalitis, parálisis flácida
Virus del Nilo occidental *(West Nile virus)*	Uganda, 1937	Mundial	Mosquitos, garrapatas	Pájaros	Encefalitis, parálisis flácida
Encefalitis japonesa	Japón, 1935	Asia	Mosquitos *(Culex)*	Pájaros	Encefalitis
Encefalitis de San Luis	EE. UU., 1933	Centroamérica y Sudamérica	Mosquitos *(Culex)*	Pájaros	Encefalitis
Dengue	Nueva Guinea, Filipinas, Hawái, 1944	Áreas tropicales y subtropicales	Mosquitos *(Aedes aegypti)*	Humanos	Fiebre y exantema
Fiebre amarilla	Gana, 1927	África subsahariana, Sudamérica	Mosquitos (*Aedes* spp.)	Monos	Ictericia
BUNYAVIRUS					
Virus de la Toscana	Toscana, Italia, 1971	Cuenca mediterránea	Mosquitos (*Phlebotomus* spp.)	Desconocido	Meningitis aséptica
TOGAVIRUS					
Encefalitis equina occidental	EE. UU., 1930	EE. UU.	Mosquitos (*Culex* y otras especies)	Aves, conejos	Encefalitis
Encefalitis equina oriental	Massachusetts, 1981	América	Mosquitos (varias especies)	Aves	Encefalitis (pleocitosis persistente en LCR)
Encefalitis equina de Venezuela	Venezuela, 1938	Sudamérica, Centroamérica	Mosquitos (varias especies)	Roedores	Encefalitis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

picadura y la vacunación para aquellos casos en los que está disponible son los métodos más eficaces para luchar contra estas infecciones. Comentaremos brevemente algunos detalles de los virus más relevantes.

Virus de la Toscana

Es un virus transmitido por mosquitos cuyo reservorio animal no se conoce. El virus se distribuye por todos los países mediterráneos, incluida España.

Da lugar con más frecuencia a una meningitis aséptica de curso benigno en adultos jóvenes, y con menos frecuencia a una encefalitis. El LCR revela una pleocitosis linfocitaria con hiperproteinorraquia y glucorraquia normal.

Encefalitis transmitida por garrapatas

Está causada por un flavivirus, una familia que incluye virus transmitidos por garrapatas y mosquitos, entre los que se encuentran el del Nilo occidental, el de la encefalitis japonesa o el de San Luis, entre otros.

La encefalitis por garrapatas es muy frecuente en Austria, Rusia y otros países del centro y el este de Europa. Se transmite por garrapatas del género *Ixodes,* el mismo vector involucrado en la enfermedad de Lyme. La actividad de estas garrapatas en Europa comienza en primavera y continúa hasta noviembre. La enfermedad se adquiere, por tanto, en torno al verano, particularmente al practicar actividades recreativas al aire libre. En España no se han descrito casos hasta el momento, aunque esta es una enfermedad que se podría presentar en un viajero procedente de áreas endémicas.

La encefalitis aparece tras un período de incubación de 8 días (intervalo de 4 a 28 días) después de la picadura, la cual pasa desapercibida en un tercio de los casos. La enfermedad sigue un curso bifásico.

El LCR muestra una pleocitosis moderada (generalmente < 100 células/mm^3), inicialmente de predominio polinuclear y posteriormente linfocitario. El nivel de proteínas está discretamente elevado, y la glucorraquia es normal. Un 20% de los pacientes tiene alteraciones en la RM cerebral, habitualmente localizadas en el cerebelo, el tálamo, el caudado y el tronco cerebral. El EEG muestra alteraciones inespecíficas en la mayoría de los pacientes.

Algunos pacientes desarrollan una parálisis flácida similar a la poliomielitis, aunque a diferencia de esta, tiene preferencia por afectar a los miembros superiores.

La serología demuestra la presencia de anticuerpos de tipo IgM e IgG frente al virus en suero obtenido en la fase encefalítica de la enfermedad.

No existe tratamiento específico para esta infección. La utilidad de los corticoides no ha sido demostrada. El 5%-10% de los pacientes requerirán ventilación asistida.

Existen vacunas que se han empleado con éxito en Austria (tasa de protección > 90%), aunque su efectividad no ha sido demostrada en estudios controlados.

Virus del Nilo occidental (West Nile virus)

Aunque en España no se han comunicado casos hasta la fecha, se ha descrito la presencia del virus del Nilo occidental asociado a meningoencefalitis en Francia, Portugal y países del Magreb, lo que podría incrementar el riesgo de su aparición esporádica en nuestro entorno. Además, ha de tenerse en cuenta en viajeros de zonas endémicas.

El virus del Nilo occidental afecta primordialmente a pájaros y se transmite por mosquitos *Culex.* El hombre y el caballo se infectan ocasionalmente. La infección aparece en primavera y continúa hasta el otoño, coincidiendo con la efervescencia de los mosquitos.

La mayor parte de estas infecciones son asintomáticas. Una de cada cinco personas infectadas desarrolla una enfermedad febril leve de tipo gripal que dura 3-6 días, conocida como *fiebre del Nilo* y que se acompaña de malestar general, cefalea, síntomas gastrointestinales y exantema. Uno de cada 150 presenta afectación neurológica importante en forma de meningitis o encefalitis. El período de incubación es de 2 a 14 días. Aunque la infección aparece en personas sanas, un porcentaje elevado de los pacientes tiene una enfermedad concomitante, y la mayoría está por encima de los 50 años de edad.

La meningitis es inespecífica (meningitis aséptica). La encefalitis puede ser focal o difusa, y puede acompañarse de afectación de la motoneurona inferior. Predomina la afección subcortical (la afasia y los cambios de personalidad son, por tanto, infrecuentes), con aparición de síndrome parkinsoniano, mioclonías y temblor. Estas alteraciones son consistentes con la afinidad de este virus por los ganglios de la base, como revelan los hallazgos en la RM craneal. Las crisis son menos frecuentes (5%) que en la encefalitis herpética (40%). El 20%-60% de los pacientes presentan una parálisis aguda y asimétrica en las extremidades, secundaria a una afectación de la motoneurona inferior similar a la poliomielitis.

El LCR muestra una pleocitosis linfocitaria (en el 40% de los casos inicialmente hay predominio polinuclear) en torno a 200 células/mm^3 con elevación moderada de proteínas (~100 mg/dL) y glucorraquia normal. El diagnóstico se basa en la detección de anticuerpos IgM en el LCR, que tiene una sensibilidad del 80% en la primera muestra. La PCR en el LCR tiene una sensibilidad inferior.

No hay una terapia específica para la infección por el virus del Nilo; el manejo del paciente se basa en el tratamiento sintomático. En algunas ocasiones se han empleado inmunoglobulinas intravenosas, pero su eficacia no es conocida. Hay diversas vacunas en desarrollo, pero actualmente no están disponibles para su uso en humanos.

Los pacientes con meningitis se recuperan en días o meses. El pronóstico es peor para los pacientes con encefalitis, cuya mortalidad ronda el 10% y deja secuelas en el 25%.

Enfermedades neurológicas causadas por «virus lentos»

Clásicamente, las infecciones neurológicas por «virus lentos» se dividían en dos grandes grupos: a) las causadas por virus convencionales que, por las características del propio virus o del huésped, provocan una enfermedad crónica de lenta evolución, y b) las encefalopatías espongiformes transmisibles, que, según se acepta hoy en día, no están causadas por un virus sino por una proteína contagiosa, la proteína priónica o prion, que se describen en el capítulo 175, Enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas.

En el primer grupo se incluyen, además de la panencefalitis esclerosante subaguda y la leucoencefalopatía multifocal progresiva, el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1, que causa un cuadro de demencia, y el virus HTLV-1 *(human T-lymphotropic virus type 1),* que se ha asociado a paraparesia espástica progresiva en áreas tropicales del Caribe y América del Sur, así como en Japón.

Panencefalitis esclerosante subaguda (enfermedad de van Bogaert)

Concepto

Está causada por el virus del sarampión, que, después de la infección sistémica típica, persiste durante años en el sistema nervioso y después destruye las neuronas y las células gliales. La infección afecta tanto a la sustancia blanca como a la corteza, y se observan infiltrados inflamatorios perivasculares e intraparenquimatosos. Las células infectadas tienen cuerpos nucleares de inclusión formados por agregados de virus.

El virus del sarampión también puede causar una encefalitis convencional durante la fase aguda (exantematosa) de la enfermedad en los niños, generalmente al cabo de una semana del inicio de los síntomas.

La causa de la persistencia del virus en el sistema nervioso se desconoce, aunque se cree que se debe a la carencia de una proteína, denominada *M,* que es esencial para su ensamblaje. Este déficit de proteína M dificultaría además la eliminación del virus por parte del sistema inmunitario.

Cuadro clínico

Es relativamente estereotipado y se manifiesta en niños y adolescentes, generalmente 6-8 años después de haber padecido el sarampión. Es más frecuente en niñas (3:1) y el riesgo es mayor si el sarampión ocurrió en el primer año de vida. Se han descrito cuatro estadios. En el primero se producen cambios de personalidad y conducta, con peor rendimiento escolar. En el segundo aparecen mioclonías, crisis epilépticas, incoordinación, ataxia, y deterioro cognitivo marcado. El tercer estadio (1-3 años después del inicio) se caracteriza por una rigidez progresiva que da paso, en el cuarto, a un estado de mutismo y coma. Entre el 10% y el 50% de los pacientes tienen coriorretinitis, ceguera cortical y atrofia óptica.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, junto con los hallazgos del EEG, la RM, el LCR y la serología. El EEG muestra unos complejos periódicos (de Radermecker) característicos, de alto voltaje, de 1-3 s de duración y que se repiten cada 2-20 s. Aparecen en el 60%-80% de los pacientes. En el suero y el LCR se detectan títulos altos de anticuerpos contra el virus, y el cociente LCR:suero es consistente con una síntesis intratecal de los anticuerpos. En el LCR se detectan bandas oligoclonales. La RM muestra una atrofia corticosubcortical y afección de la sustancia blanca, aunque no son hallazgos específicos. En los infrecuentes casos de adultos, el diagnóstico suele ser más difícil, por la presencia de manifestaciones clínicas atípicas y la ausencia del EEG característico.

Tratamiento

La vacunación contra el sarampión ha logrado disminuir de forma notable la incidencia de la enfermedad, si bien algunos casos se han atribuido a la propia vacuna. Se han descrito casos de remisiones prolongadas tras tratamiento con interferón alfa intraventricular asociado a ribavirina intravenosa.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Concepto

Consiste en la infección del SNC por un poliomavirus (virus JC) que destruye de manera selectiva los oligodendrocitos, para provocar la desmielinización de la sustancia blanca cerebral. Afecta a individuos inmunodeprimidos, particularmente por infección por el HIV/sida (5% de prevalencia), por enfermedades hematológicas malignas, o por ser receptores de trasplantes o estar tratados con inmunodepresores/antineoplásicos (metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato y, en especial, fludarabina). Más recientemente, se ha descrito asociado al uso de anticuerpos monoclonales, como el natalizumab, para la enfermedad de Crohn o la esclerosis múltiple. El riesgo estimado tras 24 infusiones de natalizumab en pacientes seropositivos para el virus y tratados previamente con inmunodepresores es de 11 de cada 1000 pacientes. La leucoencefalopatía multifocal progresiva ocurre también con otros monoclonales (rituximab, alemtuzumab y efalizumab), en otras enfermedades autoinmunes sistémicas (lupus, artritis reumatoidea, psoriasis) y en enfermedades hematológicas malignas.

Etiopatogenia

La primoinfección es asintomática (a través de vías respiratorias con replicación en las amígdalas) y ocurre en la infancia tardía, lo que da lugar a una seropositividad del 80% en adultos. El virus se disemina —asociado a los linfocitos B— y alcanza el bazo, los ganglios linfáticos, el riñón y la médula ósea, donde permanece latente. La reactivación ocurre por mecanismos no conocidos, aunque la inmunodepresión juega un papel facilitador obvio. Desde diferentes lugares extraneurales se disemina al SNC, donde infecta principalmente a los oligodendrocitos, aunque también a otras células gliales y neuronales. Los núcleos de estas células contienen inclusiones intranucleares características que contienen partículas virales.

Cuadro clínico

El cuadro de presentación subaguda se manifiesta por un déficit focal neurológico, junto con deterioro cognitivo. La afección frecuente de los lóbulos parietooccipitales ocasiona trastornos visuales, como hemianopsia homónima o ceguera cortical, y trastornos apráxicos. Durante la evolución, la mayoría de los pacientes presenta hemiparesia o cuadriparesia progresivas, y deterioro mental. La mortalidad ocurre en el 30% y el 50% de los casos dentro de los primeros 3 meses.

Diagnóstico

La RM es útil, al mostrar lesiones únicas o multifocales en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales (fig. 168-5), que muy infrecuentemente captan contraste. El diagnóstico de certeza requiere la práctica de una biopsia cerebral, pero la alta sensibilidad (72%-92%) y especificidad (92%-100%) de la PCR para detectar el DNA del virus JC en el LCR ha llevado a que esta última sea la exploración diagnóstica habitual.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento efectivo, aunque se han empleado la mirtazapina, la mefloquina y el cidofovir. El curso natural de la enfermedad

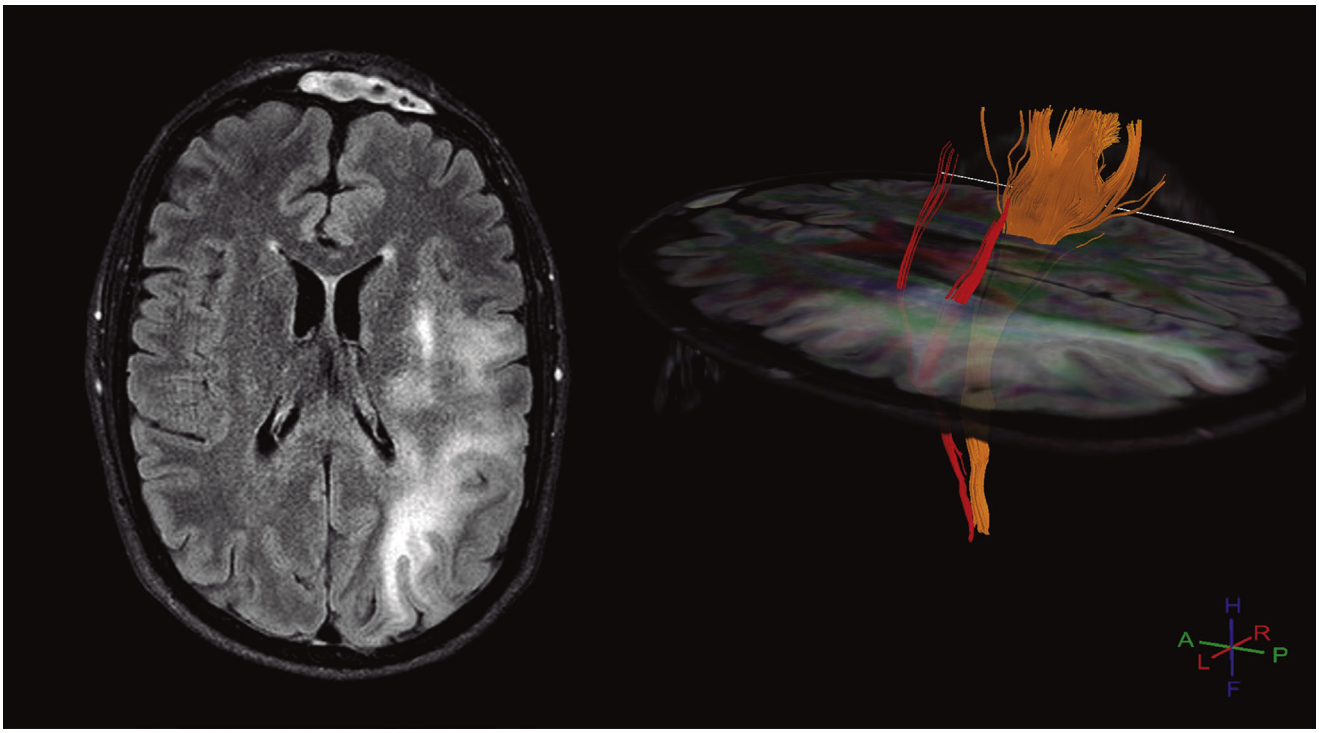


Figura 168-5 Paciente de 39 años que consulta por alteraciones visuales y hemiparesia derecha de 1 mes de evolución. Se descubrió una infección por el HIV con recuento linfocitario CD4 muy bajo. La RM craneal muestra lesiones hiperintensas de la sustancia blanca del hemisferio izquierdo *(izquierda),* consistentes con una leucoencefalopatía multifocal progresiva. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en LCR confirmó infección por virus JC. Una reconstrucción de los tractos piramidales *(derecha)* indica que el del lado izquierdo *(rojo)* está adelgazado e infiltrado por la lesión. Compárese con el derecho, de aspecto normal *(naranja).* (Por cortesía de Iñigo Vicente, Unidad de RM, Osatek-Hospital de Galdakao.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

es fatal en 4 meses de promedio. La reconstitución del sistema inmunitario, con eliminación o disminución de la terapia inmunodepresora, y la optimización de la terapia antirretroviral altamente activa, se asocia a una supervivencia más prolongada. En ocasiones, los pacientes sufren un cuadro de empeoramiento paradójico al mejorar su inmunidad, conocido como *síndrome de la reconstitución inmune* (IRIS, del inglés *immune reconstitution inflammatory syndrome*), en el que las lesiones previas adquieren un carácter inflamatorio, ocasionando un empeoramiento clínico. Se emplean corticoides en dosis altas para su manejo.

Infección por el virus HTLV

Se trata de un retrovirus que causa la leucemia de células T del adulto y una mielopatía crónica y progresiva, más frecuente en regiones del Caribe (por eso se conoce como *mielopatía progresiva tropical*). De los dos serotipos virales existentes, la mayoría de los casos se deben al HTLV-1.

Los pacientes presentan una paraparesia lentamente evolutiva que se sigue de parestesias, alteración urinaria e impotencia. La exploración muestra reflejos musculares exaltados con signo de Babinski bilateral. El LCR puede ser normal o mostrar una pleocitosis linfocitaria ligera o elevación moderad de proteínas. La serología en suero y LCR frente al virus apoyan el diagnóstico en el contexto clínico adecuado. El curso es lento a lo largo de años, y no existe un tratamiento efectivo.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Brouwer MC, Tunkel AR, McKhann GM 2nd, van de Beek D. Brain abscess. N Engl J Med 2014;31; 371:447-56.

García-Moncó JC, ed. CNS Infections. A Clinical Approach. London: Springer-Verlag; 2014.

Morís G, García-Moncó JC. The challenge of drug-induced aseptic meningitis revisited. JAMA Intern Med 2014;174:1511-2.

Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2004;351:1849-59.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ACCIDENTES VASCULARES CEREBRALES

Capítulo 169

Á. Chamorro Sánchez

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

Los accidentes vasculares cerebrales (AVC) o ictus son trastornos clínicos habitualmente súbitos derivados de una isquemia o hemorragia del SNC. Su incidencia anual en España no difiere de modo significativo de los 176 casos por 100 000 habitantes observados en los países de su entorno, si bien esta incidencia se está incrementando en ambos sexos. Los AVC ocupan en el mundo occidental la tercera causa de mortalidad, sólo superada por las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. En España representan la primera causa de mortalidad femenina y la segunda de mortalidad masculina, y constituyen la principal causa de secuelas neurológicas permanentes en el adulto. El AVC isquémico representa el 70%-80% de todos los ictus, seguido en frecuencia por la hemorragia intraparenquimatosa (10%-15%) y la hemorragia subaracnoidea (HSA; 5%-10%).

En este capítulo se estudian los AVC de tipo isquémico, las trombosis de los senos venosos y los AVC de tipo hemorrágico, tanto la hemorragia intracerebral (HIC) como la HSA.

ACCIDENTES VASCULARES DE TIPO ISQUÉMICO

Son los AVC debidos al insuficiente aporte de sangre al SNC. El AVC isquémico se define arbitrariamente como establecido cuando los síntomas tienen una duración mayor de 24 h y como accidente isquémico transitorio (AIT), cuando duran menos de este tiempo. Recientemente, el AIT se ha redefinido como una alteración neurológica breve causada por una isquemia focal cerebral o retiniana, con síntomas clínicos que típicamente duran menos de 1 h, y en los que no se evidencia un infarto. A su vez, el AVC establecido se considera progresivo o en evolución si los síntomas empeoran durante las horas iniciales.

Etiología

El AVC isquémico se clasifica en los siguientes subtipos: arteriosclerótico de gran vaso, cardioembólico, arteriosclerótico de pequeño vaso, secundario a otras causas y de etiología incierta (tabla 169-1).

Accidente vascular cerebral arteriosclerótico de gran vaso

Es el AVC asociado a una estenosis arterial superior al 50%, la cual se localiza habitualmente en puntos de ramificación arterial, tales como la unión de la arteria carótida común con la arteria carótida interna, o los 2 cm iniciales de la carótida interna. Otras localizaciones son el sifón carotídeo, el origen de arterias piales como la cerebral anterior, media y posterior, la arteria subclavia, el origen y porción intradural de la arteria vertebral, la unión de la arteria vertebral con la arteria basilar o cualquier segmento de la arteria basilar. Las lesiones arteriales

Tabla 169-1 Tipos de accidente vascular cerebral isquémico

	VASO GRANDE	CARDIOEMBÓLICO	VASO PEQUEÑO	OTRAS CAUSAS
Clínica				
Síntomas corticales/cerebelosos	+	+	−	+/−
Síndrome lacunar	−	−	+	+/−
Neuroimagen				
Infarto cortical, cerebeloso, troncoencefálico o subcortical > 1,5 cm	+	+	−	+/−
Otras pruebas				
Estenosis intra/extracraneal > 50%	+	−	−	−
Fuente cardioembólica	−	+	−	−
Otras anomalías	−	−	−	+

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

extracraneales predominan en la etnia caucasiana, mientras que las estenosis intracraneales son más frecuentes en asiáticos y afroamericanos. Las estenosis arteriales pueden ser asintomáticas y su riesgo de transformarse en sintomáticas guarda relación con la composición del material estenosante y con el grado de reducción de la luz arterial. Los síntomas se deben preferentemente a la formación de trombos murales sobre una placa de ateroma que, al desprenderse, ocluyen ramas distales de la circulación cerebral (embolia arterioarterial). Más raramente, los síntomas traducen una hipoperfusión del territorio distal a la estenosis. Los infartos embólicos se circunscriben a un territorio pial; por el contrario, los infartos hemodinámicos se localizan entre dos o más territorios piales (infartos frontera). No obstante, la localización de un infarto en un territorio frontera no descarta la existencia de una fuente embolígena.

Accidente vascular cerebral cardioembólico

El AVC cardioembólico representa un tercio de los AVC isquémicos y puede ser secundario a un nutrido grupo de enfermedades cardíacas cuyo riesgo embólico es, tal como señala el cuadro 169-1, alto o medio. Este riesgo embólico individual debe tenerse en cuenta a la hora de establecer el tratamiento más adecuado.

Accidente vascular cerebral arteriosclerótico de pequeño vaso (infarto lacunar)

Los infartos lacunares o lagunas son áreas necróticas de menos de 15 mm ubicadas en el territorio de arterias perforantes de 100 a 400 μm de diámetro que irrigan la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales, los núcleos grises subcorticales, el diencéfalo o el tronco cerebral. Representan el 20% de AVC isquémicos y la anomalía arterial subyacente más frecuente es una placa de microateroma asentada en el origen o tercio proximal del vaso perforante. En las arterias de menos de 200 μm predomina una alteración histológica denominada *lipohialinosis*. La hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus son las causas de infarto lacunar más frecuentes, y es excepcional el origen secundario a émbolos cardíacos y arteriales, enfermedades hematológicas o vasculopatías diversas.

Accidente vascular cerebral secundario a otras causas

El AVC isquémico puede asociarse a un largo listado etiológico, especialmente en adultos jóvenes sin factores de riesgo vascular (cuadro 169-2). Destacan por su relativa frecuencia la disección arterial, la displasia fibromuscular, la dolicoectasia y el síndrome antifosfolipídico. Una disección consiste en la formación traumática o espontánea de un hematoma subíntimo o subadventicial que, al estenosar la luz arterial, facilita la estasis sanguínea y la embolia

Cuadro 169-1 Fuentes cardioembólicas

FUENTES DE RIESGO EMBOLÍGENO ELEVADO
Prótesis valvulares mecánicas
Estenosis mitral con fibrilación auricular
Fibrilación auricular
Trombo en aurícula u orejuela izquierda
Enfermedad del seno
Infarto de miocardio (4 semanas previas)
Trombo en ventrículo izquierdo
Miocardiopatía dilatada
Acinesia segmentaria de ventrículo izquierdo
Mixoma atrial
Endocarditis infecciosa

FUENTES DE RIESGO EMBOLÍGENO MEDIO
Prolapso de la válvula mitral
Calcificación del anillo mitral
Estenosis mitral sin fibrilación auricular
Ecocontraste espontáneo en la aurícula izquierda
Aneurisma del septo interauricular
Foramen oval permeable
Flúter auricular
Fibrilación auricular aislada*
Prótesis valvular biológica
Endocarditis trombótica no bacteriana
Insuficiencia cardíaca congestiva
Hipocinesia segmentaria del ventrículo izquierdo
Infarto de miocardio (> 4 semanas)

*Paciente menor de 60 años sin hipertensión arterial ni enfermedades pulmonares o cardíacas asociadas.

Cuadro 169-2 Otras causas de accidente vascular cerebral isquémico

Enfermedad arterial no inflamatoria
- Disección
- Displasia fibromuscular
- Enfermedad de moya-moya
- Angioendoteliomatosis neoplásica
- Enfermedad de Buerger
- Neurofibromatosis
- Enfermedad de Kölmeier-Degos
- Sida
- Homocistinuria
- Síndrome de Marfan
- Enfermedad de Fabry
- Síndrome de Sneddon
- Síndrome de Divry-van Bogaert
- Seudoxantoma elástico
- Dolicoectasia
- Enfermedad de Grönblad-Strandberg
- Angiopatías cerebrales reversibles
- Síndrome de vasoconstricción reversible no inflamatoria
- Angiopatías tóxicas
- Angiopatía periparto

Enfermedades hematológicas
- Hiperviscosidad
- Síndromes mieloproliferativos, disproteinemias

Enfermedades de la coagulación
- Enfermedad de Moschcowitz
- Coagulación intravascular diseminada, trombocitosis, anemia drepanocítica, hemoglobinuria paroxística nocturna, talasemia, hemoglobina C, hemoglobina SC, síndrome antifosfolipídico, mordedura de serpiente, déficit de proteína C o proteína S, resistencia a la proteína C activada, déficit de antitrombina III, precralicreína, factor XII, cofactor II, intoxicación alcohólica

Enfermedad arterial inflamatoria
- Enfermedad de Takayasu
- Arteritis granulomatosa
- Arteritis infecciosa
- Sífilis, tuberculosis, rickettsiosis, brucelosis, neuroborreliosis, micosis, herpes zóster, *Mycoplasma pneumoniae,* malaria
- Enfermedad de Eales
- Arteritis sistémicas
- Enfermedad de Wegener, artritis reumatoidea, enfermedad del colágeno, poliarteritis nudosa, sarcoidosis, enfermedad de Behçet, policondritis, colitis ulcerosa

Migraña

Trombosis venosa

Enfermedades pulmonares
- Fístulas arteriovenosas
- Síndrome de Rendu-Osler-Weber

Otras causas embólicas
- Embolia grasa y fibrocartilaginosa
- Embolia gaseosa
- Embolia por partícula extraña
- Embolia distal a aneurisma sacular
- Embolia tumoral

Otras
- Síndrome neuroléptico maligno
- Aplasia odontoidea
- Subluxación atlantoaxial
- MELAS
- HERNS

HERNS: endoteliopatía hereditaria con retinopatía, nefropatía e ictus; MELAS: miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a accidentes vasculares cerebrales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

arterioarterial. Puede afectar a cualquier arteria, aunque predomina en la porción extracraneal de las arterias carótida interna y vertebral. La displasia fibromuscular es una entidad de causa desconocida marcada por destrucción del tejido elástico arterial, adelgazamiento de la capa media, hiperplasia de la musculatura lisa y fibrosis medial y adventicial. Predomina en la porción extracraneal de las arterias carótida interna y vertebral. Los síntomas se originan por vasoconstricción, embolia plaquetaria o disección. La dolicoectasia consiste en la elongación y tortuosidad de una arteria, preferentemente la arteria basilar, que produce síntomas por embolia arterioarterial o por compresión del tronco cerebral o de los pares craneales. El síndrome antifosfolipídico consiste en la presencia de anticuerpos generalmente del isotipo IgG que, dirigidos contra los fosfolípidos, facilitan la trombosis de la superficie de las válvulas cardíacas (cardioembolia) o de las paredes arteriales y venosas (trombosis *in situ*). Predomina en mujeres jóvenes, especialmente con historia de abortos de repetición (trombosis placentaria) o de trombopenia. El síndrome debe sospecharse en pacientes con un alargamiento espontáneo del tiempo de tromboplastina parcial (TTP) o un test VDRL falsamente positivo (v. sección VII, Reumatología y enfermedades sistémicas, parte II, Enfermedades sistémicas).

Accidente vascular cerebral de etiología incierta

El 30%-40% de los AVC isquémicos obedecen a una causa no identificada en un estudio diagnóstico completo. La falta de certeza diagnóstica puede deberse también a la detección en el mismo paciente de más de una etiología. Un ejemplo demostrativo sería la coexistencia de una fibrilación auricular y una estenosis arterial superior al 50%. Se ha sugerido que los infartos de causa incierta recurren con menor frecuencia.

Patogenia

La interrupción del flujo cerebral altera rápidamente el metabolismo energético y el potencial de membrana celular, con lo que facilita un incremento del sodio y del calcio intracelulares y del potasio extracelular. La isquemia estimula la liberación de neurotransmisores excitotóxicos como el glutamato y facilita el estrés oxidativo, para generar radicales libres y peroxidación lipídica. Pocos minutos después del insulto isquémico se induce la expresión de genes que codifican productos tales como citocinas, quimiocinas, COX-2 o factores de transcripción. De manera precoz se activa la microglia residente y los leucocitos polimorfonucleares atraviesan la barrera hematoencefálica para infiltrar el tejido isquémico y liberar sustancias neurotóxicas que, a su vez, degradan la matriz extracelular y facilitan la formación de edema. La glía es la fuente principal de las citocinas proinflamatorias cerebrales, pero también las producen el endotelio, los macrófagos perivasculares y los leucocitos polimorfonucleares. El daño del parénquima cerebral activa una rápida respuesta inflamatoria inespecífica mediada por el sistema inmune innato que se sigue de una respuesta específica más lenta del sistema inmune adaptativo, en la cual los linfocitos adquieren un fenotipo dirigido a limitar una respuesta autoinmune contra el tejido cerebral lesionado.

Niveles elevados de citocinas antiinflamatorias, como la IL-10, dificultan la progresión de los síntomas al reducir la fosforilación de factores de transcripción proinflamatorios como el NF-κB. La interacción de las plaquetas y los leucocitos con el endotelio está mediada por diversas moléculas de adhesión, como las selectinas e integrinas, para dar como resultado la liberación de nuevas citocinas, la formación de trombos y la oclusión de los vasos de la microcirculación.

Si la isquemia es incompleta o de corta duración, el tejido isquémico es potencialmente viable y constituye la llamada *penumbra isquémica.* Impedir la transformación de la penumbra isquémica en infarto es el objetivo primordial del tratamiento agudo del ictus. La interacción entre sí de todos estos mecanismos refuerza el concepto de que, para que el tratamiento del ictus sea eficaz, debe ser multimodal y no limitarse a aspectos aislados de la cascada isquémica.

Anatomía patológica

Un infarto cerebral se caracteriza por la necrosis de las neuronas, la glía, los vasos sanguíneos y las fibras nerviosas mielínicas y amielínicas. Macroscópicamente, el infarto de pocas horas de evolución se ve como un área edematizada, hiperémica y blanda a la palpación, en la que pueden coexistir lesiones hemorrágicas (infarto hemorrágico). A escala microscópica, la zona infartada se tiñe irregularmente, el citoplasma neuronal es eosinofílico (neurona roja), desaparece la sustancia de Nissl, se forman vacuolas, se condensa la cromatina nuclear (picnosis) y se edematiza el endotelio capilar. Ultraestructuralmente se observa la discontinuidad de las membranas celulares y la presencia de calcio en las mitocondrias. Transcurridas las primeras 24 h, las lesiones extensas producen un efecto de masa que puede desplazar estructuras vecinas y causar herniaciones y hemorragias troncoencefálicas. En la fase crónica, los macrófagos reemplazan el tejido infartado por un material licuado y cavitado. Si la isquemia es difusa (parada cardíaca o hipotensión sistémica grave), las áreas más lesionadas son las zonas frontera entre las arterias piales, el área comprendida entre el estriado y la sustancia blanca periventricular, las células piramidales del hipocampo y las células cerebelosas de Purkinje. Por razones no dilucidadas, la muerte de las células del hipocampo puede retrasarse varios días.

Recuerdo anatómico

La anatomía vascular cerebral está compuesta por una circulación anterior o carotídea conectada con una circulación posterior o vertebrobasilar mediante el círculo de Willis. El conocimiento de los aspectos fundamentales de este complejo entramado permite comprender mejor los principales síndromes neurovasculares.

Circulación anterior o carotídea

La circulación anterior depende de las arterias carótidas internas que nacen de la carótida común a la altura de la C3-C5. La carótida interna perfora la duramadre y emite sus ramas principales, las arterias oftálmicas, comunicante posterior, coroidea anterior, cerebral anterior y cerebral media. La arteria oftálmica y sus ramas principales, la arteria central de la retina y las arterias ciliares posteriores cortas, irrigan el globo ocular. Después de emitir estas ramas, la carótida interna se incorpora al círculo de Willis, formado por las arterias comunicante anterior, comunicantes posteriores y cerebrales anteriores, medias y posteriores. Esta configuración está presente en sólo el 20% de los individuos, y es más habitual la presencia de una hipoplasia de algún segmento arterial o que la cerebral posterior tenga un origen fetal y nazca de la carótida interna. De esta variabilidad del círculo de Willis depende en gran medida la repercusión clínica de una oclusión arterial. La arteria coroidea anterior nace después de la arteria comunicante posterior e irriga el *uncus* y la amígdala del lóbulo temporal, el tracto óptico, el cuerpo geniculado lateral del tálamo, la radiación óptica, parte de la cápsula interna, ganglios de la base, el tálamo y el mesencéfalo y los plexos coroideos. La arteria cerebral anterior emite en su origen pequeñas ramas al quiasma óptico, el hipotálamo, el brazo anterior de la cápsula interna y los ganglios de la base. Las ramas distales irrigan la porción anterior del cuerpo calloso, la porción medial del lóbulo frontal y parte del lóbulo parietal, áreas cerebrales indispensables para funciones tales como la planificación motora, la percepción y la manifestación del estado emocional y el mantenimiento de la atención. La arteria cerebral media es el principal receptáculo de émbolos arteriales y cardíacos. En su origen nacen de 5 a 17 arterias lenticuloestriadas que irrigan la mayor parte de los ganglios de la base, la cápsula interna y el núcleo caudado. La arteria principal se divide en dos o tres troncos que emiten unas 12 ramas corticales destinadas a la mayor parte del lóbulo frontal y parietal y a la porción lateral de los lóbulos occipital y temporal. En el territorio cortical de esta arteria se encuentran el córtex sensitivomotor primario, las áreas de Broca y de Wernicke, el fascículo arcuato y las radiaciones ópticas, todas ellas áreas de gran relevancia clínica.

Circulación posterior o vertebrobasilar

El territorio vertebrobasilar nace del arco aórtico mediante el tronco braquiocefálico derecho, la arteria subclavia izquierda y las arterias vertebrales. Estas últimas se clasifican en cuatro segmentos: el V1 o proximal, comprendido desde la arteria subclavia hasta el agujero transverso de la C6; el V2, que sigue la columna cervical hasta el axis; el V3, que tras rodear el atlas penetra por el agujero magno, y el V4, o

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

porción intracraneal de la arteria hasta su unión con la vertebral contralateral para formar la arteria basilar. De la porción extracraneal de las vertebrales nacen ramas musculares que facilitan la circulación colateral cuando se ocluye el tronco principal. Del segmento intracraneal nacen las arterias espinales anterior y posteriores, responsables de la irrigación de la médula espinal; las arterias cerebelosas posteroinferiores, que irrigan parte del cerebelo y la porción dorsal del bulbo, y pequeñas ramas directas a la porción lateral del bulbo.

Desde la arteria basilar nacen las arterias cerebelosas anteroinferiores, que irrigan el cerebelo, parte de la protuberancia y estructuras cocleovestibulares; las arterias cerebelosas superiores, que irrigan las porciones laterales del cerebelo, la protuberancia y el tegmento mesencefálico, y las arterias cerebrales posteriores, que emiten ramas hacia la corteza temporal, parietooccipital y calcarina. Desde la porción proximal de las cerebrales posteriores y comunicantes posteriores nacen ramas mesencefálicas paramedianas, tálamo-subtalámicas, talamogeniculadas y coroideas posteriores que irrigan preferentemente el tálamo.

Cuadro clínico

Accidente vascular cerebral transitorio

El AIT se define arbitrariamente como un déficit vascular focal de menos de 24 h de duración, aunque su duración más habitual es de escasos minutos. Su comienzo es brusco y máximo desde el principio, a diferencia de la marcha más lenta «a saltos o en mancha de aceite» de la migraña o de las crisis comiciales, entidades con las que un AIT debe diferenciarse. Un AIT puede ser el preludio de un AVC isquémico, riesgo cifrado en el 5% durante el primer año, especialmente durante el primer mes, y en el 35% durante los siguientes 5 años. Este riesgo es más elevado si el AIT obedece a una estenosis arterial grave o si es reciente o múltiple. Por el contrario, la amaurosis fugaz tiene un menor riesgo de seguirse de un AVC. El 20%-50% de los AVC arterioscleróticos de gran vaso se preceden de un AIT, al igual que el 11%-30% de los AVC cardioembólicos y el 12% de los infartos arterioscleróticos de pequeño vaso. Ocasionalmente, el AIT es una manifestación de un estado protrombótico, una arteritis, una disección o la enfermedad de moya-moya.

Accidente isquémico transitorio carotídeo

Los AIT de este territorio se clasifican genéricamente en retinianos y hemisféricos:

- *AIT retiniano.* El síntoma más frecuente es la amaurosis fugaz o ceguera monocular transitoria. La pérdida de visión es indolora, de segundos a minutos de duración, completa o circunscrita a un sector del campo visual, habitualmente el superior. Es infrecuente la fenomenología visual positiva (centelleos) de la migraña. Su patogenia más frecuente es la oclusión de las arterias ciliares posteriores cortas por un émbolo carotídeo. Más raramente, los émbolos proceden de la arteria oftálmica, la arteria central de la retina, el cayado aórtico o las válvulas cardíacas. Otras causas raras son vasoespasmo, enfermedades hematológicas, vasculitis o la patología ocular local. La amaurosis fugaz puede tener una base hemodinámica que debe sospecharse cuando la clínica es de inicio y recuperación más lentos, repetitiva, estereotipada o desencadenada por el ortostatismo, la exposición al sol, el agua caliente o los alimentos. El examen del fondo de ojo ayuda a determinar la causa de la amaurosis. Los émbolos de colesterol (placas de Hollenhorst), amarillo brillantes, y los émbolos fibrinoplaquetarios, gris blancuzcos, proceden habitualmente de placas de ateroma de la carótida interna o del arco aórtico. Los émbolos blancos corresponden a material cálcico desprendido de las válvulas cardíacas. Las estenosis carotídeas graves pueden producir una retinopatía hipóxica crónica y cursar clínicamente como un síndrome de ojo rojo doloroso.
- *AIT hemisférico.* Responde generalmente a una embolia arterioarterial. El síntoma más frecuente es una alteración motora y sensitiva contralaterales, seguida de una paresia aislada, o de una alteración del lenguaje si el hemisferio dominante es el sintomático. La duración habitual de los síntomas es inferior a 15 min. El déficit motor varía desde la hemiplejía a la hemiparesia de predominio distal con o sin participación facial. Los síntomas sensitivos pueden ser positivos (parestesias) o negativos (hipoestesia). El síntoma visual más frecuente es la hemianopsia homónima. Excepcionalmente, el AIT puede tener un origen hemodinámico que ocasiona movimientos rítmicos involuntarios de los miembros que deben diferenciarse de las crisis parciales motoras.

Accidente isquémico transitorio vertebrobasilar

Este AIT tiende a durar menos que el carotídeo. Los síntomas más habituales son ataxia, vértigo, disartria, diplopía, alteraciones motoras o sensitivas bilaterales o alternantes, hemianopsia homónima o ceguera bilateral. Es excepcional que síntomas como vértigo, mareo, náuseas, síncope, amnesia, confusión, convulsiones o incontinencia de esfínteres tengan una base vascular si aparecen de manera aislada.

Accidente vascular cerebral establecido

Se define arbitrariamente como establecido cuando los síntomas de un AVC duran más de 24 h.

Accidente vascular cerebral carotídeo

Entre los AVC carotídeos pueden distinguirse varias clases, que se explican a continuación.

Síndrome retiniano

La neuropatía óptica isquémica anterior es un síndrome isquémico de la cabeza del nervio óptico (irrigada por las arterias ciliares posteriores cortas), caracterizado por un déficit visual indoloro, máximo desde su inicio y habitualmente irreversible. En el 30%-40% de los casos el ojo contralateral estará afectado. Es frecuente su inicio durante las primeras horas de la mañana debido a la hipotensión sistólica e hipertensión intraocular nocturnas. Predomina en hipertensos y diabéticos de 60 a 70 años. El examen del fondo del ojo revela un nervio óptico edematizado y con hemorragias peripapilares. Existe una variante arterítica en pacientes de 70 a 80 años con síndrome polimiálgico en los que destacan la elevación de la VSG y la normalidad del examen oftalmoscópico. La biopsia de la arteria temporal superficial establece el diagnóstico. El infarto retiniano puede ser también secundario a un émbolo alojado en la arteria central de la retina o en una de sus ramas.

Síndrome de la arteria coroidea anterior

Se caracteriza por hemiparesia, hemihipoestesia y hemianopsia, asociadas o no a alteraciones cognitivas y afasia. La afección visual más típica es una sectoranopsia horizontal homónima que respeta el meridiano visual horizontal, aunque la hemianopsia homónima es más frecuente. Son frecuentes los síndromes lacunares, tales como la hemiparesia pura, o la ataxia hemiparética con o sin síntomas sensitivos. La patogenia más frecuente es la ateromatosis o lipohialinosis arterial *in situ.*

Síndrome de la arteria cerebral anterior

Destaca una paresia/plejía crural contralateral asociada a una acinesia o hipocinesia del miembro superior. Mientras que la afección del miembro inferior es una manifestación piramidal, la afección del miembro superior refleja una disminución de la conciencia motora por lesión del área motora suplementaria. Otros hallazgos clínicos frecuentes son apraxia ideomotora, hipoestesia crural, incontinencia esfinteriana, afasia transcortical motora, abulia, reflejos de prensión o de búsqueda, conflictos intermanuales y el síndrome de la mano extranjera. En este último, el paciente refiere que su miembro superior actúa como «con vida propia». Pueden aparecer cambios de personalidad, como rigidez de conducta, falta de originalidad y creatividad, presunción, falta de respuesta al placer o al dolor y desinterés sexual. Por el contrario, la cognición no suele verse afectada. La lesión bilateral puede originar un mutismo acinético. La embolia arterioarterial es la causa más frecuente de este síndrome.

Síndrome de la arteria cerebral media

El síndrome hemisférico izquierdo completo consiste en hemiplejía contralateral, hemihipoestesia, hemianopsia o negligencia visual, apraxia del miembro superior izquierdo, desviación conjugada de la cabeza y los ojos hacia la izquierda y afasia global. El síndrome hemisférico derecho completo destaca por anosognosia, extinción o inatención visual, táctil o auditiva, alestesia táctil, impersistencia motora, asomatognosia, apraxia constructiva o del vestido, desorientación topográfica, amusia, indiferencia emocional, confabulación y aprosodia. Las lesiones extensas de cualquier hemisferio pueden disminuir el nivel de conciencia por herniación de los lóbulos cerebrales sobre el tronco cerebral. La hemiplejía es el patrón motor habitual de las lesiones profundas o superficiales extensas. Por el contrario, si

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

el infarto es superficial e incompleto, puede haber una hemiparesia proporcionada, una paresia faciobraquial de predominio distal, una paresia faciolingual o, más raramente, una monoparesia braquial o crural. El síndrome afásico tiene valor localizador. En la forma clásica de afasia de Broca el paciente está mudo y comprende mal el lenguaje verbal y escrito (alexia frontal) y presenta alteraciones motoras y sensitivas. Este síndrome obedece a lesiones frontoparietales extensas. Por el contrario, una lesión restringida al área de Broca se traduce en una afasia transitoria en la que la comprensión del lenguaje está conservada, predomina la dispraxia buco-linguo-facial sobre la agramaticalidad y los déficits motores son leves o están ausentes. La lesión restringida al opérculo frontal se manifiesta en forma de disartria. La oclusión de la división inferior de la cerebral media izquierda se caracteriza por una afasia de Wernicke y la ausencia de alteraciones motoras. La depresión es habitual en los pacientes con afasia de Broca, mientras que los que sufren afasia de Wernicke tienden a la agresión y la paranoia. Lesiones parciales de la división inferior pueden originar sordera pura para las palabras, alexia con agrafia o afasia de conducción. Se ha afirmado que estos síndromes son formas incompletas o en fase de recuperación de la afasia de Wernicke. La oclusión de la arteria cerebral media obedece sobre todo a embolias arterioarteriales o cardíacas. La ateromatosis *in situ,* la disección y la dolicoectasia son raras.

Accidente vascular cerebral vertebrobasilar

Los AVC vertebrobasilares pueden subdividirse en varias clases, que se explican seguidamente.

Síndrome del robo de la arteria subclavia

Se caracteriza por la aparición de síntomas vertebrobasilares debidos a la inversión del flujo basilar secundario a una estenosis proximal de la arteria subclavia. La mayoría de estas estenosis son asintomáticas, aunque algunos pacientes presentan ataxia, inestabilidad de breve duración, visión borrosa o diplopía, al mover el brazo ipsolateral a la lesión arterial. En la exploración se aprecia una asimetría de los pulsos radiales, una caída de la presión arterial de unos 45 mm Hg en el lado afectado o un soplo supraclavicular. En la mayoría de las ocasiones coexisten lesiones arterioscleróticas difusas que incluyen el árbol coronario. Más raramente, el síndrome se asocia a arteritis de Takayasu, radioterapia cervical, costilla cervical, displasia fibromuscular o una coartación de aorta.

Síndrome de la arteria vertebral

La mayoría de las lesiones del segmento V1 son arterioscleróticas y no dan síntomas a no ser que coexistan lesiones contralaterales o en los segmentos distales. En los segmentos V2 y V3 predominan la disección y la compresión arterial secundaria a posturas cervicales forzadas mantenidas. La disección vertebral cursa con dolor cervical irradiado al hombro y puede acompañarse de cefalea occipital o retromastoidea. Horas, días o semanas después de la disección pueden aparecer síntomas isquémicos vertebrobasilares por la formación y progresión de un trombo o por una embolia arterioarterial al cerebelo, el troncoencéfalo, el tálamo o la corteza occipital. Si la disección afecta a la adventicia del vaso, puede formarse un falso aneurisma que comprime las raíces cervicales.

En el segmento V4 predomina la ateromatosis, seguida de embolia de origen cardíaco, la embolia arterioarterial, la disección y la dolicoectasia. La lesión del segmento V4 se precede con frecuencia de uno o más AIT. Los síndromes establecidos incluyen el *síndrome de Wallenberg,* el *síndrome bulbar medial* y el *síndrome cerebeloso.* El síndrome de Wallenberg se debe a la lesión del área posterolateral del bulbo, con afección de los núcleos vestibulares y de sus conexiones oculomotoras, el pedúnculo cerebeloso inferior, el haz espinotalámico lateral, la vía simpática y los núcleos espinal del V par, ambiguo, dorsal del vago y del tracto solitario. Los síntomas son ataxia, vértigo, náuseas, vómitos, hipo, nistagmo horizontorrotatorio, lateropulsión ocular, visión borrosa, oscilopsia, diplopía, abolición del reflejo corneal ipsolateral, cefalea, dolor hemifacial ipsolateral, termoanalgesia facial ipsolateral, termoanalgesia hemicorporal contralateral, síndrome de Horner incompleto, afonía y disfagia. Puede alterarse la respiración automática *(mal de Ondine)* y las funciones autónomas, aunque destaca la ausencia de déficits motores. La lesión arterial más frecuente no afecta a la propia arteria vertebral, sino a las pequeñas ramas que nutren la región bulbar.

El *síndrome de Opalski* es una variante que combina elementos del síndrome de Wallenberg con una hemiplejía ipsolateral. Si la hemiplejía es contralateral, la variante clínica recibe el nombre de *síndrome de Babinski-Nageotte.* El síndrome bulbar medial se debe a la oclusión de las arterias vertebral o espinal anterior y consiste en hemiplejía contralateral (pirámide bulbar), parálisis lingual ipsolateral (fascículo hipogloso) y parestesias contralaterales (lemnisco medio). El síndrome cerebeloso se caracteriza por vértigo, nistagmo, cefalea occipital, ataxia, disdiadococinesia y dismetría. Los infartos extensos pueden tener un comportamiento seudotumoral que debe sospecharse si disminuye el nivel de conciencia, se incrementa la cefalea o aparecen vómitos, parálisis oculomotoras o un signo de Babinski bilateral. La causa más frecuente es la oclusión embólica de la arteria vertebral.

Síndrome de la arteria basilar

La arteriosclerosis es la causa más frecuente, seguida por la embolia y la dolicoectasia. La disección, las arteritis inflamatorias y la migraña basilar son poco frecuentes. La repercusión clínica depende de la localización de la lesión arterial (proximal o medial frente a distal), la velocidad de instauración de la lesión (embolia frente a trombosis) y la capacidad de circulación colateral. Contrariamente a lo que ocurre en la ateromatosis basilar, la embolia basilar raramente se precede de AIT. Las lesiones del tercio proximal y medial de la arteria cursan con un déficit motor por una lesión frecuentemente bilateral de la vía piramidal. Puede haber ataxia bilateral y debilidad de la musculatura bulbar, esta última manifestada en forma de paresia facial, disfonía, disartria y disfagia. La máxima expresión lesional es el síndrome de enclaustramiento, en el que el paciente está tetrapléjico, consciente y con los movimientos oculares verticales preservados. El infarto pontino se traduce en anomalías oculomotoras como la parálisis del VI par, la parálisis de la mirada conjugada, la oftalmoplejía internuclear, el síndrome del uno y medio, el nistagmo vertical, la desviación vertical de la mirada y el «balanceo ocular». Las pupilas son puntiformes y el reflejo fotomotor está conservado. El paciente puede referir una sensación «de sal y pimienta» facial por lesión de las fibras quintotalámicas y tener disminuido el nivel de conciencia por lesión del sistema reticular activador. El síndrome de la punta basilar puede afectar el mesencéfalo, el tálamo y la corteza occipitotemporal, para ocasionar una parálisis de la mirada vertical y de la convergencia, junto a fenómenos oculares como el nistagmo retractor, la seudoparálisis del VI par y la abolición del reflejo fotomotor pupilar. El paciente puede estar somnoliento, apático y referir alucinaciones visuales (alucinaciones pedunculares). Si la lesión afecta al tálamo puede aparecer amnesia anterógrada y retrógrada. La gravedad del cuadro clínico contrasta con la pobreza de síntomas motores y sensitivos.

Síndromes talámicos

La afección de las arterias talámicas puede cursar con una alteración transitoria de la conciencia, alteraciones cognitivas (afasia, negligencia, apatía, amnesia), limitación de la mirada vertical superior y movimientos anormales (ataxia, temblor, distonía, corea). La afección bilateral puede cursar con demencia.

Síndrome de la arteria cerebral posterior

Incluye diversas alteraciones de la percepción visual y sensitiva junto a alteraciones del lenguaje, la memoria y el comportamiento. El déficit visual más frecuente es una hemianopsia homónima que incluirá la visión macular si el polo occipital está afectado. Las lesiones menos extensas del área occipitotemporal cursan con una cuadrantanopsia homónima. Durante la fase de regresión de la hemianopsia puede aparecer palinopsia, hemiacromatopsia, poliopsia, alestesia visual, ilusiones y alucinaciones visuales. Si la lesión afecta a la porción lateral del tálamo puede haber hipoestesia contralateral y ataxia. Raramente, el cuadro clínico se acompaña de hemiplejía por afección del pedúnculo cerebral. Las lesiones unilaterales izquierdas pueden cursar con alexia sin agrafia, agnosia o anomia para los colores, agnosia visual, afasia transcortical sensitiva, afasia anómica y delirio agitado. Por su lado, las lesiones unilaterales derechas pueden acompañarse de negligencia visual izquierda, desorientación, delirio agitado, amnesia y paramnesia reduplicativa. La afección bilateral puede cursar con ceguera cortical, prosopagnosia (falta de reconocimiento de caras familiares) o *síndrome de Balint.* Este último incluye la tríada de asimultagnosia (falta de visión panorámica), ataxia óptica (mala coordinación visomanual) y

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

apraxia de la mirada (dificultad para fijar la mirada en un punto del espacio). Los accidentes embólicos son la causa principal del síndrome de la arteria cerebral posterior.

Infartos lacunares

Son áreas necróticas de menos de 15 mm ubicadas en el territorio de arterias perforantes.

Síndromes lacunares clásicos

Si bien los infartos lacunares pueden ser asintomáticos, también ocasionan diversos síndromes clásicos que incluyen los síndromes de hemiplejía motora pura, sensitivo puro, sensitivomotor, de disartria mano torpe y de hemiparesia atáxica. Predominan en varones de edad avanzada, hipertensos, diabéticos, fumadores o con historia de cardiopatía isquémica o de AIT. Otros factores posiblemente relacionados con estos síndromes son la dislipemia, el hematocrito elevado y la claudicación intermitente. Por el contrario, es muy inusual su relación con una cardiopatía embolígena o con la arteriosclerosis carotídea. Los síndromes lacunares clásicos destacan por la preservación del nivel de conciencia y la ausencia de convulsiones o de alteraciones neuropsicológicas (afasia, apraxia, agnosia, amnesia, negligencia) y oculomotoras. El *síndrome hemimotor puro* es el más frecuente y adopta un patrón motor de hemiparesia o hemiplejía facio-braquio-crural con o sin disartria, o más raramente de monoparesia. Aunque el paciente puede referir parestesias, la exploración sensitiva es normal. La lesión responsable puede localizarse en el brazo posterior de la cápsula interna, en la corona radiata o en la base de la protuberancia.

El *síndrome sensitivo puro* obedece a una lesión del núcleo ventroposterolateral del tálamo y está caracterizado por hipoestesia o parestesias de la cara, brazo, tronco y pierna contralaterales. Pueden estar afectadas la sensibilidad superficial, la profunda o ambas. El *síndrome sensitivo-motriz* es el menos específico, ya que frecuentemente obedece a causas no lacunares. Clínicamente es una combinación de los dos síndromes anteriores y la lesión suele estar localizada en el brazo posterior de la cápsula interna. El *síndrome de disartria mano torpe* consiste en disartria, paresia facial central, hiperreflexia y signo de Babinski homolaterales junto a lentitud y torpeza de la mano. La lesión es pontina o capsular interna. El *síndrome de hemiparesia atáxica* consiste en una paresia de predominio crural asociada a ataxia homolateral. Comparte la topografía lesional del síndrome anterior. Los infartos lacunares bilaterales pueden ocasionar un síndrome seudobulbar, caracterizado por disartria, disfagia y risa o llanto espasmódico, a los que se añade una marcha «a pequeños pasos» y una micción imperiosa.

Otros síndromes asociados a los infartos lacunares

La enfermedad de Binswanger, también denominada *encefalopatía subcortical arteriosclerótica,* afecta a pacientes hipertensos en la sexta década de la vida con historia de infartos lacunares múltiples. Se caracteriza por un déficit cognitivo fluctuante o progresivo marcado por bradipsiquia, falta de atención y signos motores focales. La RM cerebral muestra anomalías difusas de los centros ovales y de la región periventricular que corresponden a áreas de desmielinización y gliosis. La afección vascular es una fibrohialinosis difusa de las arterias medulares largas, con necrosis fibrinoide de las arteriolas penetrantes y arteriosclerosis de los grandes vasos de la base cerebral. La enfermedad carece de tratamiento específico. Algunos pacientes sin las alteraciones clínicas descritas pueden presentar cambios radiológicos similares que reciben el nombre de *leucoaraiosis.*

El *síndrome CADASIL* (arteriopatía cerebral autosómico dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía) afecta a sujetos en la tercera o cuarta décadas de la vida. Los pacientes presentan infartos lacunares o AIT de repetición y con frecuencia tienen una historia de migraña con aura o antecedentes de depresión. La enfermedad ocasiona la muerte en 20 años, que habitualmente se precede de un síndrome seudobulbar, con demencia subcortical y semiología cerebelosa. La alteración genética se localiza en el gen *NOTCH 3* del cromosoma 19, en una región próxima al gen implicado en la migraña hemipléjica familiar.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico del AVC isquémico y del AIT debe completarse con pruebas complementarias que descarten otras entidades clínicas alternativas, establezcan la naturaleza isquémica o hemorrágica de los síntomas, definan su localización y extensión e identifiquen su etiología. En el AIT, este diagnóstico etiológico debe realizarse en un plazo inferior a 7 días con el fin de prevenir la instauración de un AVC isquémico cuyo riesgo es máximo dentro de este período. El diagnóstico etiológico de un AVC isquémico se inicia con una historia clínica que determine la hora y la forma de presentación de los síntomas. Así, el AVC cardioembólico raramente comienza durante el sueño, los síntomas tienden a ser máximos desde su presentación y en ocasiones regresan de manera espectacular pasadas las primeras horas. Por el contrario, es frecuente que el AVC arteriosclerótico tenga un inicio nocturno, se preceda de uno o varios AIT y los síntomas tengan un patrón de instauración más gradual. La presencia de cefalea y crisis comiciales es más frecuente en el AVC embólico.

Ha de investigarse la existencia de factores de riesgo vascular y la posible contribución de factores desencadenantes de los síntomas que pudieran orientar sobre la etiología del AVC. Así, la instauración de un AVC tras una maniobra de Valsalva sugiere una embolia paradójica; si lo hace tras una postura cefálica forzada debe pensarse en una disección vertebral, o si se asocia al ortostatismo, en un infarto arteriosclerótico de gran vaso. En el adulto joven debe interrogarse sobre consumo de drogas, historia de abortos, migraña, infecciones recientes o traumatismos leves. La exploración incluirá la toma de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y respiratoria, la palpación de los pulsos distales, la auscultación de soplos cardíacos, carotídeos o supraclaviculares y el examen del fondo de ojo. El examen neurológico se puntuará siguiendo escalas, como la *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS), que en pocos minutos permite estimar la gravedad de la situación clínica. Un déficit del nivel de conciencia, la desviación forzada de la mirada, la hemiplejía densa acompañada de afasia global o la irregularidad del patrón respiratorio son algunos síntomas sugerentes de lesiones extensas.

Todos los pacientes precisan sin excepción una TC o RM cerebral que determine la topografía y el número de lesiones, la presencia de arterias calcificadas o hiperdensas, la coexistencia de lesiones silentes o la presencia de sangre en el área isquémica. Estas técnicas pueden mostrar desde fases muy precoces signos sutiles de valor pronóstico. Por ejemplo, la aparición de signos indirectos o directos de una lesión superior a un tercio del territorio de la cerebral media predice un riesgo excesivo de complicaciones hemorrágicas si se administran agentes fibrinolíticos. Es más controvertido si estos hallazgos contraindican el empleo de anticoagulantes. La RM por difusión-perfusión y la TC de perfusión pueden diferenciar entre el tejido cerebral isquémico viable (área de penumbra) y el tejido infartado desde una fase clínica muy precoz. En estas técnicas de imagen, la penumbra isquémica se define como la zona cerebral que pone de manifiesto una alteración de la perfusión sin alteración de la difusión en RM, o del volumen cerebral en TC de perfusión.

La SPECT es una técnica de medición del flujo cerebral poco invasiva que puede detectar áreas de hipoperfusión, diasquisis o áreas de perfusión de lujo. La PET permite determinar el estado metabólico cerebral. El eco-Doppler de troncos supraaórticos es indispensable en todos los pacientes, pues evalúa el estado de permeabilidad de los grandes troncos arteriales y determina el grado de ecogenicidad de las placas de ateroma, que se ha asociado a su riesgo de desencadenar embolias arterioarteriales. También está indicado para estudiar un soplo carotídeo asintomático o monitorizar la permeabilidad arterial después de una endarterectomía carotídea. El estudio se puede complementar con Doppler transcraneal que, a través de la calota craneal, permite determinar la velocidad y dirección del flujo cerebral en las arterias del círculo de Willis y establecer la presencia de estenosis, oclusiones o vasoespasmo, así como detectar señales embólicas, ya sean cardíacas o arteriales. La administración de acetazolamida o microburbujas permite medir la reserva hemodinámica de la microcirculación o la existencia de un *shunt* derecha-izquierda, respectivamente.

El Doppler transcraneal, la angio-RM y la angio-TC están reemplazando cada vez más a la arteriografía cerebral como técnicas diagnósticas para valorar las estenosis arteriales, la circulación venosa o las características de las malformaciones arteriovenosas (MAV). La ecocardiografía transtorácica debe realizarse siempre que se sospeche un infarto cardioembólico. Si la sospecha es de embolia paradójica,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 169-3 Pruebas diagnósticas recomendadas en el accidente isquémico transitorio y el accidente vascular cerebral isquémico

PRUEBAS IMPRESCINDIBLES
Hemograma básico
Perfil bioquímico básico (incluye colesterol total)
TTP y TTPA
VSG y electrólitos
ECG
TC craneal
Doppler de troncos supraaórticos

PRUEBAS BASADAS EN LA SOSPECHA CLÍNICA
Ecocardiografía transtorácica
Ecocardiografía transesofágica
Doppler transcraneal
Angio-RM
Arteriografía cerebral
Holter de presión arterial y electrocardiográfico
Anticuerpos antifosfolipídicos
Determinación de estados protrombóticos (proteína C, resistencia a la proteína C activada, proteína S, antitrombina III, tiempo de trombina, electroforesis de Hb, proteinograma)
ECG de esfuerzo y/o de perfusión con talio y/o MIBI-dipiridamol

MIBI: metoxi-isobutil-isonitrilo.

Cuadro 169-4 Complicaciones más frecuentes del accidente vascular cerebral isquémico

NEUROLÓGICAS
Edema cerebral
Hidrocefalia
Hipertensión intracraneal
Transformación hemorrágica del infarto
Convulsiones

GENERALES
Aspiración
Hipoventilación
Neumonía
Isquemia miocárdica
Arritmias
Embolia pulmonar
Infección urinaria
Úlcera de decúbito
Malnutrición
Contracturas
Anquilosis

la ecografía debe realizarse por vía transesofágica tras la inyección de un medio de contraste gaseoso. Esta técnica permite también detectar placas de ateroma en la raíz aórtica o trombos en la orejuela izquierda que pueden ser fuentes embolígenas responsables de los síntomas. El cuadro 169-3 refleja la batería diagnóstica mínima y las pruebas opcionales que se realizarán en los pacientes con AVC isquémico.

Pronóstico

El 25% de los pacientes con AVC isquémico sufre un empeoramiento clínico precoz y el 8%-20% fallece durante el primer mes. La mortalidad a los 5 años es del 40%-60%. Durante la primera semana, la mortalidad obedece generalmente a causas neurológicas, mientras que en la mortalidad tardía predominan las causas médicas. Los ictus representan la segunda causa de demencia, que puede aparecer a los 2 años hasta en el 28% de los pacientes. Esta demencia puede obedecer a la acumulación de lesiones isquémicas en diversos territorios cerebrales (demencia multiinfarto), o a la presencia de infartos en áreas cognoscitivas especialmente relevantes, tales como el lóbulo temporal o parietal, o los tálamos (demencia talámica). Las principales complicaciones del AVC isquémico se detallan en la cuadro 169-4.
Recientemente se ha demostrado que muchas de las infecciones que aparecen durante los primeros días de un ictus, en general de los tractos respiratorio o urinario, obedecen a un síndrome de inmunodepresión inducido por el propio daño del parénquima cerebral y en él intervienen como protagonistas el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal y el sistema nervioso autónomo. Factores clínicos con valor pronóstico incluyen la gravedad de la afección neurológica inicial, el tamaño de la lesión y la edad, respectivamente. Un empeoramiento clínico temprano, un aumento de la VSG, la aparición de fiebre o la hiperglucemia se asocian también a un mal pronóstico. El 3%-4% de los AVC isquémicos recurre durante el primer mes, el 4%-14%, durante el primer año y el 25%-30%, durante los 5 años siguientes. La edad avanzada, la historia de diabetes mellitus y una VSG elevada se han relacionado con un mayor riesgo de recurrencias. El pronóstico del AVC isquémico mejora si el tratamiento se inicia lo antes posible, especialmente si se lleva a cabo en una unidad de ictus.

Tratamiento

Medidas generales en la fase aguda

El tratamiento del AVC isquémico debe iniciarse de modo urgente, y la primera medida terapéutica es asegurar la permeabilidad de la vía aérea y la función ventilatoria del paciente. La monitorización cardíaca está indicada en las primeras 48 h del ictus en una mayoría de pacientes, así como la monitorización de la oxigenación mediante pulsioximetría. La oxigenoterapia se reserva para los pacientes con hipoxia, aunque su uso se puede justificar ante una disminución moderada de la saturación de oxígeno. La presión arterial debe manejarse cuidadosamente durante la fase aguda, ya que una reducción excesiva puede disminuir la presión de perfusión cerebral e incrementar el daño isquémico. Con frecuencia, la HTA inicial tiende a normalizarse espontáneamente durante los días siguientes. Debe evitarse el uso de fármacos antihipertensivos por vía intravenosa, especialmente si tienen una acción vasodilatadora, a no ser que la presión sistólica sea superior a 220 mm Hg o la diastólica superior a 120 mm Hg. Por el contrario, la reducción moderada de la HTA mediante fármacos antihipertensivos orales en las primeras 48 h del ictus disminuye el edema cerebral y se asocia a una mejoría funcional. Los fármacos más empleados son los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los antagonistas del calcio y los diuréticos. La hipertermia debe tratarse con antipiréticos. La corrección de la hiperglucemia con insulina no ha mostrado mejorar el pronóstico del ictus. Por el contrario, datos experimentales recientes sugieren que este beneficio se consigue mediante la administración de fármacos antioxidantes, como el ácido úrico. Las infecciones sistémicas han de detectarse y tratarse con antibióticos de forma precoz, aunque no de forma profiláctica. Es preciso evitar la administración de sueros glucosados, ya que facilitan la producción de ácido láctico y el estrés oxidativo, que incrementan el daño isquémico.
La rehabilitación y la movilización temprana son muy recomendables, dado que promueven la recuperación y disminuyen la incidencia de complicaciones, si bien el primer día del ictus el paciente debe guardar reposo, pues un inicio ultrarrápido de la movilización se ha asociado a un peor pronóstico funcional. Los pacientes con parálisis motoras de los miembros inferiores deben tratarse con heparina no fraccionada o heparinas de bajo peso molecular, con el fin de prevenir el riesgo de trombosis venosa. La colocación de medias de compresión elástica es también beneficiosa, mientras que el efecto protector del AAS es dudoso. La hipertensión intracraneal puede disminuirse elevando el 30% la cabecera de la cama. El edema cerebral puede paliarse con el empleo de diuréticos osmóticos e hiperventilación. Los glucocorticoides, por el contrario, no son eficaces. Las crisis comiciales tempranas han de tratarse con fármacos anticomiciales. La terapia anticomicial crónica sólo está indicada cuando las crisis aparecen pasadas las 2 primeras semanas del AVC isquémico, pues las que lo hacen más tempranamente tienen una baja probabilidad de recurrir.

Medidas específicas en la fase aguda

Trombólisis

Está aprobado el uso de rt-PA en el AVC isquémico de menos de 4,5 h de evolución. Las técnicas de TC o RM multimodal permiten individualizar la administración del tratamiento trombolítico

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

en pacientes con ictus de inicio horario desconocido o superior a 4,5 h, si las imágenes cerebrales obtenidas muestran la persistencia de áreas de penumbra isquémica. La dosis recomendada es de 0,9 mg/kg de peso; el 10% se administra en forma de bolo, y el resto, durante 60 min en infusión continua. No se recomienda el empleo de rt-PA en pacientes con lesiones superiores a un tercio del territorio de la arteria cerebral media o con afección neurológica grave por conllevar un riesgo hemorrágico excesivo.

Durante la administración de rt-PA y en las horas siguientes ha de vigilarse la presión arterial y reducirla con labetalol, si fuera necesario. La estreptocinasa intravenosa ha mostrado un excesivo riesgo hemorrágico y no está indicada. La trombólisis intraarterial tiene un efecto recanalizador y clínico superior al tratamiento con placebo en pacientes con una oclusión proximal de la arteria cerebral media de menos de 6 h. El uso de dispositivos de remoción mecánica de trombos (trombólisis mecánica) ha demostrado, en estudios recientes, tener una eficacia clínica superior a la trombólisis intravenosa en pacientes con una oclusión proximal de los vasos cerebrales, y su eficacia persiste en pacientes tratados hasta 8-12 h después del inicio de los síntomas si la indicación del tratamiento es individualizada utilizando técnicas de neuroimagen multimodal.

Fármacos neuroprotectores

Su finalidad es prevenir la transformación del área de penumbra isquémica en infarto. Los fármacos neuroprotectores evaluados hasta la fecha no han mostrado pruebas convincentes sobre su utilidad, con la excepción de la administración de ácido úrico en combinación con rt-PA durante las 4,5 h iniciales del ictus. El ácido úrico es el antioxidante más potente del plasma y su administración exógena mejora el pronóstico funcional en importantes subgrupos de pacientes con ictus isquémico de menos de 4,5 h de evolución, tales como las mujeres que tienen una menor reserva antioxidante endógena, o los pacientes con hiperglucemia en el inicio del ictus, al tener estos una producción incrementada de radicales libres.

Antitrombóticos

El empleo de fármacos antitrombóticos en la fase aguda del AVC tiene como finalidad prevenir la formación y progresión trombótica, la recurrencia temprana, la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. Este grupo de fármacos incluye el AAS, el clopidogrel, la heparina no fraccionada y las heparinas de bajo peso molecular (heparinas fraccionadas). La administración por vía oral de 300 mg de AAS durante las primeras 48 h del AVC isquémico previene 10 recurrencias o muertes vasculares por cada 1000 pacientes tratados. La administración de heparina no fraccionada en dosis de 5000 o 12 500 UI por vía s.c. cada 12 h durante ese período de tiempo disminuye el riesgo de recurrencias cerebrovasculares de manera más efectiva que el AAS, pero a expensas de un riesgo excesivo de complicaciones hemorrágicas que puede ser evitado ajustando la dosis del fármaco al peso del paciente y monitorizando estrechamente el TTP. Algunas indicaciones empíricas aceptadas en la actualidad para el uso de heparina no fraccionada incluyen el tratamiento del infarto de origen cardioembólico no extenso, la disección arterial y la endocarditis trombótica no bacteriana. La administración intravenosa de antagonistas del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa no está recomendada.

Tratamiento quirúrgico

La endarterectomía carotídea es beneficiosa en pacientes con síntomas asociados a una estenosis carotídea extracraneal igual o superior al 70%, si la morbimortalidad operatoria del cirujano es inferior al 6%. La angioplastia carotídea con *stenting* es una técnica alternativa a la endarterectomía cuya eficacia depende de la experiencia del médico, y que está justificada en pacientes con síntomas clínicos y una estenosis carotídea superior al 70%, o en pacientes de alto riesgo quirúrgico por las características anatómicas del cuello o una elevada comorbilidad.

La derivación de la circulación extracraneal a la intracraneal ha proporcionado resultados negativos en los ensayos clínicos en que se ha explorado. La resección quirúrgica del tejido infartado puede indicarse en casos seleccionados como, por ejemplo, el infarto cerebeloso con comportamiento seudotumoral. La hemicraniectomía descompresiva extensa disminuye la mortalidad del infarto maligno de la arteria cerebral media, aunque incrementa significativamente el número de supervivientes con secuelas moderadas por lo que su indicación debe ser muy bien sopesada.

Profilaxis

Prevención primaria

La reducción del 10% de las cifras de colesterol disminuye en un 20%-30% el riesgo de enfermedad cardiovascular. La simvastatina reduce la incidencia de ictus incluso en pacientes con LDL-colesterol por debajo de 116 mg/dL (2,99 mmol/L) o colesterol total menor de 193 mg/dL (4,98 mmol/L). El tratamiento antihipertensivo reduce en un 38% el riesgo de AVC y en un 40% el riesgo de AVC fatal. La presión arterial debe reducirse por debajo de 140/90 mm Hg, o de 135/80 mm Hg en los diabéticos. La mayoría de los estudios comparativos con fármacos antihipertensivos sugiere una eficacia similar. El cese del hábito tabáquico disminuye en un 60% el riesgo de enfermedad cardiovascular. El ejercicio físico moderado reduce la presión arterial, el peso y la frecuencia cardíaca, mejora el perfil lipídico, incrementa la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa, disminuye la agregabilidad plaquetaria y promueve un cambio de dieta y dejar de fumar. El empleo profiláctico de AAS en pacientes asintomáticos no está recomendado en varones. La dieta mediterránea también ha demostrado disminuir de forma notable la incidencia de ictus.

En las mujeres, la profilaxis con 75-100 mg de AAS a días alternos puede recomendarse si el riesgo de eventos cardiovasculares estimado supera al de las complicaciones del fármaco (principalmente hemorrágicas). Algunos recomiendan el uso de AAS a varones o mujeres con factores de riesgo cardiovascular o estenosis carotídeas superiores al 50%. Los anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina) reducen en un 68% el riesgo de AVC en pacientes con fibrilación auricular, pero se acompañan de un riesgo anual de complicaciones hemorrágicas del 1,3%. Este riesgo hemorrágico es inferior si se mantiene el INR entre 2 y 3. Recientemente se ha demostrado en estos pacientes la eficacia y seguridad en la prevención primaria de eventos cardioembólicos de los nuevos fármacos anticoagulantes, tales como dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, y enoxabán.

El AAS tiene en la fibrilación auricular un papel profiláctico inferior a los anticoagulantes orales, por lo que su indicación debe restringirse a los pacientes con un riesgo embolígeno muy bajo (pacientes menores de 60 años y sin otros factores de riesgo). La estenosis carotídea asintomática igual o superior al 60% puede beneficiarse, pero sólo moderadamente, de una endarterectomía preventiva si la morbimortalidad operatoria es inferior al 3%.

Prevención secundaria

Para la prevención secundaria del ictus reajustar adecuadamente el estilo de vida es tan importante o más que el empleo de fármacos, lo cual incluye modificar convenientemente la dieta, hacer ejercicio regular, dejar de fumar y no beber alcohol en exceso. Está establecido el papel beneficioso de los antiagregantes plaquetarios en la prevención secundaria del AVC en pacientes con AIT o AVC. La AAS a cualquier dosis entre 30 y 150 mg al día reduce el riesgo de recurrencias cerebrovasculares en un 13%-23% y es el tratamiento empleado más frecuentemente. La dosis de AAS no guarda relación con el riesgo de hemorragia grave, pero sí con la incidencia de intolerancia gastrointestinal. La dosis recomendada es de 100-300 mg/día. El clopidogrel (75 mg/día) tiene un perfil de seguridad similar al AAS.

Cuando se ha comparado su eficacia frente a 325 mg/día de AAS ha demostrado una reducción discretamente superior del riesgo relativo de AVC, infarto de miocardio y mortalidad vascular. La asociación dipiridamol de liberación retardada (400 mg/día) más AAS (50 mg/día) supera el efecto aislado de estos fármacos y produce una reducción del riesgo relativo de AVC de un 37% frente al placebo. La asociación de AAS con clopidogrel incrementa significativamente el riesgo de complicaciones hemorrágicas y no es recomendable salvo durante un período de 1 mes tras la colocación de un *stent* en los troncos supraaórticos.

El acenocumarol (manteniendo el INR entre 2 y 3) reduce el riesgo de recurrencias en pacientes con fibrilación auricular no valvular e ictus reciente. Los nuevos fármacos anticoagulantes orales ofrecen pocas ventajas de seguridad y eficacia sobre el acenocumarol en la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

prevención secundaria del ictus. El acenocumarol es mejor que el dabigatrán si coexiste enfermedad coronaria sintomática, y en estos pacientes es razonable el uso concomitante de un antiagregante plaquetario (AAS o clopidogrel) durante un período de 12 meses. Los anticoagulantes orales no son eficaces tras un ictus no cardioembólico. Estudios retrospectivos sugieren que los anticoagulantes orales son eficaces en los pacientes con dolicoectasia de la arteria basilar. Los antiagregantes plaquetarios están indicados en pacientes con embolia paradójica asociada a foramen oval permeable, estenosis de las arterias intracraneales y placas de ateroma en el cayado aórtico. En todos estos casos está indicado un control estricto de los factores de riesgo. Las estatinas, fundamentalmente la atorvastatina, están recomendadas después de un ictus de causa no cardioembólica, pero no deben de utilizarse en pacientes con historia previa de hemorragia cerebral, ya que incrementan el riesgo de resangrado cerebral.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo de AVC isquémico están reflejados en la cuadro 169-5. De todos ellos el más importante es la edad, pues a partir de los 55 años se dobla el riesgo de AVC isquémico por cada década transcurrida. La incidencia de AVC isquémico es 1,25 veces superior en los varones y la hipertensión es el factor de riesgo modificable más importante. El riesgo de AVC isquémico atribuible a la fibrilación auricular pasa del 1,5%, en sujetos de 50 a 59 años, al 23,5%, en los sujetos de 79 a 89 años. El riesgo relativo asociado a la diabetes es de 1,8 a 3. La relación entre la dislipemia y el AVC isquémico es menos clara que la que se ha establecido con la enfermedad coronaria. La obesidad y el sobrepeso se asocian a un incremento en la incidencia de ictus pero, paradójicamente, se han asociado también a un mejor pronóstico funcional a largo plazo en los pacientes que sufren un ictus. El tabaco duplica de manera dosis-dependiente el riesgo de AVC isquémico, un riesgo que también se incrementa con el consumo excesivo de alcohol. Por el contrario, el consumo moderado de alcohol parece tener un efecto protector. Otros tóxicos, como la heroína, el hidroclorato de cocaína, el alcaloide de la cocaína *(crack)* y la fenciclidina (polvo de ángel), son una causa de ictus isquémico o hemorrágico cada vez más frecuente entre los jóvenes. Fármacos como la anfetamina, la efedrina, el metilfenidato y la fenilpropanolamina pueden también relacionarse con un AVC isquémico. La migraña con y sin aura puede asociarse infrecuentemente a infartos cerebrales. Estudios recientes sugieren que los anticonceptivos con menos de 50 mg de estrógenos no incrementan el riesgo de AVC isquémico. La prevalencia de soplos carotídeos es del 4% en los mayores de 45 años y su riesgo anual de AVC isquémico, del 1%-2%. Las estenosis arteriales asintomáticas tienen un riesgo anual de AVC del 2%.

Cuadro 169-5 Factores de riesgo del accidente vascular cerebral isquémico

FACTORES DE RIESGO ESTABLECIDOS

Modificables

Hipertensión arterial
Enfermedad cardíaca
Fibrilación auricular
Endocarditis infecciosa
Estenosis mitral
Infarto de miocardio reciente
Tabaco
Anemia de células falciformes
Accidente isquémico transitorio
Estenosis carotídea asintomática

Potencialmente modificables

Diabetes mellitus
Hiperhomocisteinemia
Hipertrofia ventricular izquierda

No modificables

Edad
Sexo
Herencia
Localización geográfica
Etnia

FACTORES DE RIESGO INSUFICIENTEMENTE ESTABLECIDOS

Elevación de colesterol y lípidos
Enfermedad cardíaca
- Miocardiopatía
- Discinesias segmentarias
- Endocarditis no bacteriana
- Calcificación del anillo mitral
- Prolapso mitral
- Estrías valvulares
- Ecocontraste espontáneo
- Estenosis aórtica
- Aneurisma septoauricular

Anovulatorios
Consumo de alcohol
Consumo de drogas
Inactividad física
Situación socioeconómica
Obesidad
Hematocrito elevado
Dieta
Hiperinsulinemia
Resistencia a la insulina
Estrés
Migraña
Hipercoagulabilidad
Inflamación
Enfermedades subclínicas
Relación íntima-media aumentada
Ateromatosis aórtica
Relación presión talón-brazo
Infartos silentes en RM

TROMBOSIS DE LOS SENOS VENOSOS

Etiopatogenia

La incidencia de trombosis venosa cerebral (TVC) en la población general no se conoce. La TVC predomina en mujeres de 20 a 35 años, especialmente durante el embarazo y el posparto. El período neonatal se asocia también a un mayor riesgo de TVC. Como señala el cuadro 169-6, las causas predisponentes de TVC son muy numerosas. Todas ellas comparten uno de los dos mecanismos patogénicos fundamentales, la lesión de la pared endotelial del seno venoso o la descompensación congénita o adquirida de la capacidad trombótica y trombolítica de la sangre.

Cuadro clínico

La presentación clínica es extremadamente variable. El síntoma más frecuente es la cefalea por hipertensión intracraneal (80%), y en muchas ocasiones es la primera manifestación de la enfermedad. Le siguen en frecuencia los siguientes signos o síntomas: papiledema (50%), déficits sensitivos o motores focales (35%), convulsiones (29%), alteración variable del nivel de conciencia (27%), afasia (6%), afección de los pares craneales (4%), afección cortical bilateral o alternante (4%), incoordinación cerebelosa (3%), nistagmo (3%) y sordera (3%). Las manifestaciones clínicas dependen de la topografía de la trombosis y de su extensión. La trombosis del seno longitudinal superior es la más frecuente (70%), seguida de la del seno lateral. En ambos casos, el cuadro clínico habitual es el de un síndrome de hipertensión intracraneal con signos focales variables. Por el contrario, la trombosis del seno cavernoso se manifiesta con cefalea, oftalmoplejía dolorosa, quemosis conjuntival y proptosis ocular.

Diagnóstico

La RM cerebral es la prueba diagnóstica de elección, ya que permite visualizar la ausencia de flujo en el seno venoso, detectar la presencia de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 169-6 Etiología de la trombosis venosa cerebral

CAUSAS INFECCIOSAS

Locales

Trauma séptico directo
Infección intracraneal: absceso, empiema, meningitis
Infección regional: otitis, tonsilitis, sinusitis, estomatitis, cutánea

Generales

Bacterianas: septicemia, endocarditis, tuberculosis
Víricas: sarampión, hepatitis, encefalitis, herpes, HIV, CMV
Parasitarias: malaria, triquinosis
Fúngicas: aspergilosis

CAUSAS NO INFECCIOSAS

Locales

Traumatismo craneal

Intervenciones neuroquirúrgicas

AVC isquémico y hemorrágico
Tumores: meningioma, metástasis, tumor glómico
Porencefalia, quistes aracnoideos
Infusión en vena yugular interna

Generales

Cirugía: cualquier cirugía con/sin trombosis venosa profunda
Obstetricia: embarazo y puerperio
Cardíacas: cardiopatías congénitas, insuficiencia cardíaca, marcapasos
Oncológicas: carcinomas, linfomas, leucemias, carcinoide, L-asparraginasa
Hematológicas: policitemia, anemia posthemorrágica, drepanocitosis, trombocitemia, hemoglobinuria paroxística nocturna, déficit de antitrombina III, proteína S o C, síndrome antifosfolipídico, CID, trombocitopenia por heparina, EACA
Deshidratación grave
Digestivas: cirrosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa
Conectivopatías: lupus eritematoso sistémico, arteritis temporal, granulomatosis de Wegener
Enfermedad tromboembólica venosa, síndrome de Hughes-Stovin
Otras: enfermedad de Behçet, sarcoidosis, síndrome nefrótico, asfixia neonatal, inyecciones parenterales, andrógenos
Idiopática

CID: coagulación intravascular diseminada; CMV: citomegalovirus; EACA: ácido epsilonaminocaproico; HIV: virus de la inmunodeficiencia humana.

un trombo o de una causa estructural responsable de la TVC (tumor, absceso). La RM puede también diagnosticar la presencia de posibles complicaciones, tales como infartos venosos, edema cerebral o hemorragias. Durante los 5 primeros días el trombo de desoxihemoglobina aparece hipointenso en T2 e isointenso en T1, que debe diferenciarse de una falsa imagen de seno permeable. Entre los días 5 y 15, el trombo de metahemoglobina aparece muy hiperintenso en T1 y T2. Con posterioridad, la señal procedente del trombo decae hasta la restitución del flujo venoso normal, aunque puede persistir una imagen de trombo residual.

La angio-RM puede ser también de utilidad. En casos dudosos, el diagnóstico debe confirmarse con una arteriografía cerebral que, durante la fase venosa, demuestra la falta de relleno del seno ocluido. La TC con y sin contraste puede aportar signos sugerentes de TVC como es el signo delta. Sin embargo, este signo es insuficiente para realizar un diagnóstico de seguridad. Si una prueba de neuroimagen ha descartado la existencia de una lesión cerebral extensa que pueda ocasionar una herniación cerebral, debe realizarse una punción lumbar ante la sospecha de una causa infecciosa o tumoral. La punción lumbar puede ser también terapéutica y mejorar el síndrome de hipertensión intracraneal. En la TVC aséptica, el LCR tiene una presión de salida elevada, es frecuente la proteinorraquia (escasa o moderada) y menos habitual una discreta pleocitosis con la presencia de hematíes aislados. En casos seleccionados, la batería diagnóstica debe incluir las pruebas específicas correspondientes al listado etiológico del cuadro 169-6.

El diagnóstico diferencial principal de la TVC se realiza con la hipertensión intracraneal benigna o seudotumor cerebral. También deben excluirse los diagnósticos de meningitis y encefalitis. Los infartos venosos que pueden complicar la TVC deben diferenciarse de los infartos arteriales. Se sospechará la naturaleza venosa de un infarto si el cuadro clínico está protagonizado por cefalea o convulsiones o si aparece durante el embarazo. La imagen en la TC de un infarto hemorrágico que no respeta claramente los territorios vasculares arteriales es también sugestiva de infarto venoso.

Pronóstico

La mortalidad es del 6%-30%. Entre los factores que indican mal pronóstico se incluyen la afección de los senos venosos profundos, la coexistencia de un infarto o de una hemorragia cerebral, las edades extremas y la enfermedad de base predisponente. Los pacientes que sobreviven a la enfermedad tienen en general muy buen pronóstico de recuperación.

Tratamiento

Está indicada la heparina en dosis plenas hasta alargar el TTP en dos veces su valor normal. Deben emplearse dosis menores si coexiste un infarto hemorrágico. Este tratamiento se continúa con anticoagulantes orales durante 6 meses o de manera indefinida si se detecta un estado protrombótico responsable de la enfermedad. Debe tratarse específicamente la enfermedad de base y emplear anticomiciales si aparecen crisis comiciales. La presión intracraneal debe monitorizarse cuando hay déficit del nivel de conciencia o signos radiológicos de progresión del trombo.

La hipertensión intracraneal se trata preferentemente con acetazolamida, ya que el manitol o la furosemida pueden favorecer el crecimiento del trombo por deshidratación. Las punciones lumbares de repetición son eficaces para controlar la hipertensión intracraneal, pero peligrosas en pacientes que reciben heparina. El coma barbitúrico puede indicarse en casos de mala evolución y los glucocorticoides no deben considerarse fármacos de elección. En los casos que no responden a la heparina puede plantearse la trombólisis intradural por vía femoral. El fármaco más empleado es la urocinasa en dosis que oscilan de 1,5 a 7 millones de UI en función de la respuesta clínica y de la recanalización del trombo. La infusión puede ser necesaria hasta durante 84 h.

Profilaxis

La TVC puede evitarse con hidratación adecuada durante el período posparto o administrando anticoagulantes orales a los pacientes con enfermedades hematológicas protrombóticas.

■ ACCIDENTES VASCULARES HEMORRÁGICOS

Hemorragia intracerebral

Concepto

La HIC, o hemorragia parenquimatosa espontánea, es una colección de sangre localizada en el tejido cerebral, originada por la rotura no traumática de un vaso sanguíneo, casi siempre arterial. La incidencia global de la HIC es de 10-30/100 000 habitantes, con un claro aumento relacionado con la edad y una mayor frecuencia en varones. Constituye el 10%-15% del total de las enfermedades cerebrovasculares agudas, y alcanza el 30% en los países asiáticos.

Etiología

La HIC es un síndrome con muchas causas posibles, que se detallan en el cuadro 169-7. El factor etiológico más importante es la edad, con lo que el riesgo de HIC se duplica por cada década a partir de los 50 años. En pacientes de menos de 40 años predominan las malformaciones vasculares y el uso de drogas, en edades intermedias abunda la HTA y por encima de 70 años las causas predominantes son la angiopatía amiloide y los anticoagulantes orales. El consumo de tabaco incrementa por un factor de 3-4 el riesgo de HIC. El alcohol en exceso es otra causa de HIC por la coexistencia de HTA, hepatopatía

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 169-7 Etiología de la hemorragia intracerebral espontánea

- Hipertensión arterial crónica
- Malformaciones vasculares
  - Malformación arteriovenosa, angioma cavernoso o cavernoma, telangiectasia, angioma venoso
- Aneurismas (saculares, infecciosos, traumáticos, neoplásicos)
- Angiopatía amiloide (amiloidosis cerebral)
- Tumores cerebrales (primarios y metastásicos)
- Diátesis hemorrágicas
  - Coagulopatías primarias: hemofilia A y B, déficit de factor de von Willebrand, afibrinogenemia
  - Coagulopatías secundarias: púrpura trombocitopénica idiopática, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombótica trombocitopénica, leucemia, otras causas de trombocitopenia, trombocitemia y síndromes mieloproliferativos, mieloma múltiple, hepatopatía crónica
  - Fármacos antitrombóticos: antiagregantes, anticoagulantes, fibrinolíticos
- Drogas y fármacos
  - Fármacos o drogas con efecto simpaticomimético (anfetaminas, seudoefedrina, descongestionantes nasales, cocaína, inhibidores de la monoaminooxidasa)
- Vasculopatías
  - Vasculitis sistémicas, vasculitis aislada del sistema nervioso central
  - Situaciones de cambio de flujo cerebral: tras intervención por cardiopatía congénita, trasplante cardíaco, endarterectomía o angioplastia carotídea
- Miscelánea
  - Alcohol, metanol, hemorragia postraumática retardada, migraña, trombosis venosa cerebral, exposición a frío, estimulación del nervio trigémino, cateterismo cardíaco, picadura de escorpión o avispa, síndrome de disreflexia en parapléjicos

o alteraciones de la función plaquetaria. La HTA está presente en el 50%-70% de las HIC, localizadas principalmente en los ganglios de la base y la protuberancia. La elevación brusca de la presión arterial puede causar HIC en ausencia de vasculopatía crónica, pero es más habitual en la HIC hipertensiva la rotura de pequeñas arterias penetrantes por existir lesiones en su pared de origen hipertensivo.

Las alteraciones primarias de la coagulación suelen provocar HIC en la infancia o la juventud y son relativamente raras. Las alteraciones secundarias de la coagulación son más frecuentes. La HIC por anticoagulantes representa el 4%-20% de las HIC y acontecen habitualmente en pacientes con una arteriopatía hipertensiva o congófila subyacentes. La HIC complica el 1% de los tratamientos fibrinolíticos del infarto agudo de miocardio y el 6% de los tratamientos con rt-PA por infarto cerebral. La angiopatía congófila representa el 2%-15% de todas las HIC, predomina en sujetos mayores de 55 años y está caracterizada por el depósito de amiloide en capilares, arteriolas y arterias cerebrales de mediano y pequeño calibre del córtex cerebral, leptomeninges y cerebelo. Mediante RM-eco gradiente se pueden observar en esta enfermedad microhemorragias antiguas que apoyan el diagnóstico.

En los pacientes menores de 35 años debe investigarse la ingesta de drogas o fármacos simpaticomiméticos que pueden desencadenar una hemorragia por desencadenar crisis hipertensiva, endocarditis, arteritis, vasoespasmo o coagulopatía. Los tumores cerebrales representan el 6%-10% de las HIC; los gliomas son los tumores más frecuentes, seguidos por las metástasis de melanoma o de tumores pulmonares, renales, mamarios y testiculares. Debe sospecharse HIC tumoral cuando la colección hemática está rodeada por un marcado halo edematoso y en estos casos debe realizarse una TC o RM tras la inyección de contraste en los que podrá observarse una captación anómala del mismo.

Finalmente, diversas arteriopatías inflamatorias y no inflamatorias pueden causar una hemorragia cerebral. Algunas son inflamatorias (vasculitis primarias o secundarias) y otras tienen una patogenia menos clara (enfermedad de moya-moya, disección arterial, migraña). Los aneurismas micóticos por endocarditis y los aneurismas tumorales secundarios a mixomas, coriocarcinomas o tumores neuroectodérmicos pueden complicarse con una HIC que, con frecuencia, tiene un componente subaracnoideo.

Patogenia

La HIC causa un daño mecánico directo sobre las estructuras cerebrales, si bien otros factores también contribuyen al agravamiento clínico del paciente; entre ellos destaca el incremento de metaloproteinasas, glutamato, citocinas, heme y hierro. Estos factores contribuyen a la formación de edema, apoptosis, necrosis y a la aparición de células inflamatorias. Es más controvertido si la hemorragia está rodeada por un halo isquémico que contribuye al deterioro clínico del paciente, o si por el contrario se trata de un área de metabolismo reducido como consecuencia del propio hematoma. En unas primeras fases se produce disfunción mitocondrial que puede llevar a edema celular y necrosis. Tempranamente, los productos derivados de la degradación de la hemoglobina y de la cascada de la coagulación como la trombina, activan la microglia y facilitan la rotura de la barrera hematoencefálica, el edema vasogénico y la apoptosis neuronal y glial. Si el hematoma cerebral es pequeño, su aparición puede compensarse mediante la compresión del sistema ventricular, el borramiento de cisternas y surcos y el cambio en las resistencias vasculares. Si la lesión es de mayor tamaño, estos sistemas compensadores pueden mostrarse insuficientes, lo que aboca a desplazamiento de estructuras, aumento de la presión intracraneal, compromiso de la presión de perfusión y riesgo de herniación cerebral y muerte. La HIC puede también invadir el sistema ventricular (36%-50% de pacientes) o causar una hidrocefalia.

Cuadro clínico

Los síntomas de la HIC no se diferencian del ictus isquémico y, en ambos casos, dependen fundamentalmente de su localización anatómica (v. Accidentes vasculares de tipo isquémico). Algunos rasgos clínicos son más característicos de la HIC, tales como su aparición en horas de vigilia, la ausencia de fluctuaciones en los síntomas o de mejoría rápida o la falta de historia de AIT. La cefalea, los vómitos y la pérdida de conciencia son más frecuentes en la HIC que en el ictus isquémico. Las crisis epilépticas son poco frecuentes, más propias de HIC lobares. En pacientes con invasión ventricular pueden detectarse signos meníngeos.

Una vez establecido el cuadro, debe destacarse que hasta un tercio de los pacientes presenta un deterioro neurológico progresivo. La causa más frecuente en las primeras 24 h es el aumento en el tamaño del hematoma, mientras que a partir de las 24 h suele atribuirse al edema perihematoma.

Diagnóstico

La prueba diagnóstica más utilizada es la TC, si bien la RM tiene la misma sensibilidad y especificidad y permite detectar microhemorragias que pasan desapercibidas en la TC. La HIC aparece en la TC como una imagen hiperdensa en el parénquima cerebral. En la RM, las características de la HIC dependen del estado evolutivo de la oxidación de la hemoglobina y su conversión a desoxihemoglobina, metahemoglobina, y hemosiderina. Algunos datos radiológicos pueden orientar sobre la causa subyacente de la hemorragia. Así, la HIC hipertensiva tiende a presentarse en ganglios basales, tálamo, cerebelo y protuberancia, y no contamina el espacio subaracnoideo. La HIC por angiopatía amiloide es de bordes más irregulares, lobar, cortico-subcortical, puede afectar el espacio subaracnoideo, y respeta la sustancia blanca profunda, los ganglios de la base y el troncoencéfalo.

La presencia de sangre en el espacio subaracnoideo también orienta a la rotura de un aneurisma micótico o tumoral, la existencia de un nivel dentro del hematoma sugiere una alteración congénita o adquirida de la coagulación, y la HIC localizada en los polos frontales o temporales orienta hacia un posible origen traumático. La HIC causada por un cavernoma suele ser de pequeño tamaño, a diferencia de las ocasionadas por MAV o fístulas durales**.** El diagnóstico de las MAV, aneurismas y fístulas durales, al contrario que el de los cavernomas, se basa fundamentalmente en la angiografía, si bien el angio-TC y la angio-RM pueden ser útiles. La angio-TC, además de aportar información

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

sobre la etiología de la HIC, pone de manifiesto el grado de actividad del sangrado y el riesgo de expansión del hematoma. La realización de una arteriografía diagnóstica en un paciente con HIC se plantea de manera especial en sujetos jóvenes, normotensos, especialmente si la HIC es lobar o intraventricular aislada.

Pronóstico

La HIC tiene un peor pronóstico que el ictus isquémico, con una mortalidad que oscila entre el 30% y el 50% a los 30 días o el 60% al primer año. Además, ocasiona una importante discapacidad en el 50% de los supervivientes. Factores asociados a una mayor mortalidad son el deterioro del nivel de conciencia, el volumen del sangrado, la expansión del volumen del hematoma, y la extensión del hematoma al sistema ventricular. El riesgo anual de recurrencia de la HIC hipertensiva es de aproximadamente el 2%, mientras que en la HIC por angiopatía congófila es del 15%.

Tratamiento

Tratamiento médico

El tratamiento médico de las HIC es general y sintomático. La primera consideración es la evaluación del estado de conciencia (escala de coma de Glasgow) y de las funciones vitales. Si el paciente presenta dificultades respiratorias, causadas por disminución del nivel de conciencia o de los reflejos del tronco, se debe asegurar la ventilación y oxigenación adecuada valorando la necesidad de intubación y ventilación mecánica.
El tratamiento de la HTA, ya sea esta la causa o la consecuencia, requiere tratamiento urgente. Estudios recientes han mostrado que la reducción de la PAS por debajo de 140 mm Hg disminuye el riesgo de crecimiento del hematoma sin causar efectos clínicos adversos.
La hiperglucemia superior a 140 mg/dL debe tratarse siempre, y se ha de evitar la hipertermia (con paracetamol o metimazol). Es conveniente administrar protectores de la mucosa gástrica, administrar heparina de bajo peso molecular en dosis profilácticas para prevenir trombosis venosas profundas, realizar una hidratación adecuada e iniciar la nutrición lo antes posible por la vía más segura (a menudo a partir de las 24 h). Las crisis epilépticas deben tratarse, pero no se realizará una terapia preventiva. Es recomendable el inicio precoz de la rehabilitación.
Otro aspecto importante consiste en detectar y tratar los posibles defectos de la coagulación. Así, para los pacientes en tratamiento con heparina i.v., el efecto debe revertirse con sulfato de protamina. Cuando la HIC acaece en un paciente que toma anticoagulantes orales, debe administrarse vitamina K intravenosa y complejo protrombínico o plasma fresco. Si la causa es un tratamiento trombolítico puede valorarse tratamiento antifibrinolítico (ácido ε-aminocaproico, plasma fresco y concentrado de plaquetas). La administración de factor VII recombinante ha demostrado disminuir el riesgo de crecimiento del hematoma, pero este efecto no se ha acompañado de una reducción de la mortalidad.
La hipertensión intracraneal debe ser tratada mediante diuréticos osmóticos, como el manitol, incorporado 30° la cabecera con la cabeza centrada e hiperventilación ($PaCO_2 \leq 28$-35 mm Hg) en casos seleccionados. El uso de glucocorticoides no está indicado.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía no ofrece mejores resultados que el tratamiento médico, con la excepción de pacientes con deterioro neurológico y hematoma superficial (menos de 1 cm de profundidad). El tratamiento quirúrgico clásico consiste en la evacuación del hematoma mediante craneotomía abierta, pero series recientes apuntan que la aspiración del hematoma con estereotaxia podría aportar buenos resultados. No son candidatos a la cirugía los pacientes con: 1) HIC de volumen inferior a 10 mL o con déficit neurológico mínimo, y 2) pacientes en coma profundo (escala de Glasgow ≤ 8).
Pueden ser candidatos a la cirugía los pacientes con: 1) hemorragia cerebelosa mayor de 3 cm, cuyo estado neurológico se está deteriorando o bien que tienen compresión de tronco o hidrocefalia por obstrucción ventricular; 2) HIC asociada a lesión estructural (aneurisma, MAV o angioma cavernoso), que tienen posibilidad de un buen pronóstico funcional y cuya lesión estructural es accesible a la cirugía, y 3) pacientes jóvenes con hemorragia lobar de tamaño moderado o grande, cuyo estado neurológico se deteriora.
Para la hemorragia intraventricular puede plantearse la inserción de un catéter para el drenaje externo y la administración intraventricular de trombolíticos. La hidrocefalia es una indicación de ventriculostomía. En pacientes con MAV, la cirugía es una alternativa terapéutica, ya sea aislada o junto a embolización y/o radiocirugía.

Hemorragia subaracnoidea

Concepto

La HSA es la extravasación de sangre en el espacio subaracnoideo o leptomeníngeo, situado entre la aracnoides y la piamadre, en el que se encuentra el líquido cefalorraquídeo. Se denomina *HSA primaria* cuando el sangrado se inicia en dicho espacio; *secundaria* cuando procede de otro espacio meníngeo, el parénquima cerebral o el sistema ventricular, y *espinal* cuando se inicia en el espacio subaracnoideo espinal o medular.
La HSA tiene una incidencia de 10-15 nuevos casos por cada 100 000 habitantes y año. Representa el 5%-10% de todas las enfermedades vasculares cerebrales.

Etiopatogenia

La HSA es un síndrome que puede deberse a múltiples causas analizadas en el cuadro 169-8. La incidencia de HSA es mayor en el sexo femenino y predomina entre los 40 y 60 años, aunque puede ocurrir en edades extremas. Diversos estudios sugieren su relación con factores hormonales y raciales, con una menor incidencia de HSA en la etnia blanca. La HTA, el tabaquismo, el abuso de alcohol y el abuso de drogas simpaticomiméticas se han identificado como factores de riesgo de HSA.
A la génesis de los aneurismas cerebrales pueden contribuir factores genéticos, y el riesgo de HSA en los familiares de un paciente es 5-10 veces mayor que en la población general. Diversos síndromes genéticos, como la poliquistosis renal y el síndrome de Ehlers-Danlos, se asocian a la formación de aneurismas y a una mayor incidencia de HSA.
Los aneurismas arteriales (85%) y las malformaciones vasculares son las principales causas de la HSA espontánea. Se estima que la prevalencia de aneurismas cerebrales en la población adulta es de 3%-5%, aunque la incidencia de rotura aneurismática es sólo de 2-20 casos por 100 000 personas por año. Los aneurismas saculares son los más frecuentes

Cuadro 169-8 Causas de hemorragia subaracnoidea espontánea

- Aneurisma arterial
  - Por defecto congénito de la pared arterial
  - Adquirido
  - Arterioscleroso
  - Infeccioso o micótico
  - Neoplásico
  - Disecante
- Malformación vascular
  - Aneurisma arteriovenoso
  - Angioma cavernoso
  - Angioma venoso
  - Telangiectasia capilar
- Otras alteraciones de la pared vascular
  - Arteriosclerosis
  - Arteriopatía no inflamatoria (disección, amiloide, moya-moya)
  - Inflamación (conectivopatía, fiebre reumática)
  - Infección (endocarditis, sepsis, meningitis, encefalitis)
  - Tóxicos, drogas (cocaína, anfetamina)
- Alteración de la coagulación
  - Trastorno de la coagulación
  - Tratamiento anticoagulante
  - Leucemia
  - Coagulación intravascular diseminada
- Tumor intracraneal o espinal, primario o metastásico
- Hemorragia intracerebral
- Trombosis venosa cerebral

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

(50%-70%), localizados en áreas de bifurcación de las grandes arterias de la base del cráneo, como la unión entre las arterias comunicante anterior y cerebral anterior, comunicante posterior y carótida interna, bifurcación de los troncos principales de la arteria cerebral media, o en la punta de la arteria basilar. Los aneurismas saculares son múltiples hasta en un 30% de los pacientes. Las malformaciones vasculares son la causa de HSA en el 5%-6% de los casos.

El riesgo de rotura de un aneurisma intracraneal previamente asintomático está incrementado en el sexo femenino, si la edad es mayor de 60 años, y el tamaño del aneurisma es superior a 10 mm, o está en la circulación posterior. En pacientes que ya han presentado una HSA aneurismática, el riesgo anual de formación de nuevos aneurismas es del 1%-2% al año; los pacientes con aneurismas múltiples son especialmente susceptibles.

La HSA *perimesencefálica* (10%) tiene un probable origen venoso o capilar y no aneurismático, y el sangrado rodea el mesencéfalo, las cisternas mesencefálicas (interpeduncular, *ambiens* y cuadrigémina). Esta entidad es especialmente benigna.

Cuadro clínico

La HSA puede estar precedida en un 20%-30% de los pacientes de síntomas prodrómicos que orientan sobre la existencia y la localización de un aneurisma. Una parálisis del III par craneal, manifestada con midriasis paralítica y dolor periorbitario, sugiere la fisura o crecimiento de un aneurisma en la arteria comunicante posterior. Una parálisis del VI par craneal apunta a un aneurisma en el seno cavernoso; la aparición de un defecto visual sugiere un aneurisma de la porción supraclinoidea de la carótida interna. Una cefalea centinela intensa, sin síntomas o signos de focalidad neurológica, puede preceder en días o semanas a una HSA grave.

El síntoma inicial más frecuente de la HSA es una cefalea brusca, muy intensa, localizada o generalizada, espontánea en la mayoría de pacientes, o desencadenada por un esfuerzo físico (20%). Esta cefalea en ocasiones se irradia a la columna vertebral y una raquialgia puede ser la primera manifestación de la HSA espinal. La HSA se acompaña con frecuencia de náuseas y vómitos, y puede seguirse de agitación, confusión, disminución transitoria del nivel de conciencia, crisis epilépticas y síntomas neurológicos focales, tales como paresia, hipoestesia, afasia, alteración visual, diplopía y ataxia.

El signo más habitual es la rigidez de nuca, acompañada o no de los signos de Kernig y Brudzinski; puede estar ausente en los pacientes en coma. Cuando la HSA se debe a una MAV puede auscultarse un soplo orbitario o en la superficie del cráneo. En ocasiones, el examen del fondo de ojo muestra edema de papila y hemorragia prerretiniana o subhialoidea en la capa más superficial de la retina. En ocasiones puede presentarse hipertermia, leucocitosis, hiperglucemia, alteraciones electrocardiográficas y un síndrome de inmunodepresión, en relación con el aumento de catecolaminas por el estrés producido por la HSA. Según cuáles sean la alteración de la conciencia, el síndrome meníngeo y el déficit focal, la HSA se clasifica en cinco grados (escala de Hunt y Hess) (cuadro 169-9).

Diagnóstico

Ante la sospecha clínica de HSA se debe realizar una TC cerebral, que tiene valor diagnóstico en alrededor del 95% de los pacientes. La extensión y la localización de la HSA en la TC contribuyen a identificar la topografía del aneurisma roto, estratificar el pronóstico clínico y estimar el riesgo de algunas complicaciones como el vasoespasmo. Si la TC es negativa se debe realizar una punción lumbar con el objetivo de detectar sangre o productos de degradación de la hemoglobina en el espacio subaracnoideo. La xantocromía (tinción amarillenta del líquido cefalorraquídeo resultante de la transformación de hemoglobina en bilirrubina) requiere al menos 12 h de evolución del sangrado y persiste unas 2 semanas.

En el paciente con HSA está indicado realizar un estudio angiográfico para detectar la etiología del sangrado y definir la anatomía del aneurisma. La TC con angiografía (angio-TC) tiene una sensibilidad y especificidad del 95%-100% para detectar aneurismas mayores de 5 mm y ofrece también información sobre la presencia de calcio en la pared del aneurisma o la existencia de un trombo intraluminal. La no detección de un aneurisma en la primera angiografía cerebral ocurre en un 20%-25% de las HSA. En estos casos se recomienda repetir la angiografía al cabo de una semana, aunque el riesgo de resangrado en la HSA con arteriografía negativa es sólo del 1%-2%. En el paciente con HSA perimesencefálica no es preciso repetir un estudio angiográfico que, previsiblemente, es normal.

El *Doppler transcraneal* permite la demostración y el seguimiento evolutivo de un vasoespasmo arterial. En todos los pacientes debe procederse a un estudio hematológico completo, con análisis de la coagulación, la función renal, electrocardiograma y radiografía de tórax.

El *diagnóstico diferencial* ha de realizarse con las siguientes entidades clínicas: traumatismo craneal, migraña, meningitis viral, encefalopatía hipertensiva, tumor cerebral, absceso cerebral, infarto o hemorragia cerebral, crisis epiléptica, intoxicación y psicosis aguda.

Cuadro 169-9 Clasificación clínica de la hemorragia subaracnoidea según la escala de Hunt y Hess

Grado 1. Asintomático o mínima cefalea; rigidez de nuca ligera
Grado 2. Cefalea, rigidez de nuca, paresia nervios craneales
Grado 3. Confusión o somnolencia, signos neurológicos focales leves
Grado 4. Estupor, paresia o plejía
Grado 5. Coma, rigidez de descerebración

Pronóstico

La etiología de la HSA es el elemento principal para establecer su pronóstico; la HSA aneurismática es la que presenta un peor pronóstico y mayor incidencia de complicaciones. El pronóstico de la HSA es grave, con elevada morbilidad y una mortalidad superior al 40%. Un 15% de los pacientes fallecen antes de su llegada al hospital. Además, al predominar en pacientes más jóvenes, la HSA es responsable de hasta el 25% del total de años perdidos con buena calidad de vida del conjunto de ictus.

Algunos datos clínicos que se han asociado a un peor pronóstico son la existencia de síntomas prodrómicos, el debut clínico con alteración de la conciencia, la coexistencia de focalidad neurológica, las hemorragias retinianas o prerretinianas, la HTA, la leucocitosis y la elevación de CK.

Las principales complicaciones de la HSA son:

- *Nueva hemorragia.* Ocurre en el 30% de los pacientes y tiene una tasa de mortalidad del 42%. El riesgo de nueva hemorragia es más alto durante las primeras 24 h (~4%) y en aneurismas no tratados se mantiene considerablemente elevado durante las primeras 4 semanas (riesgo del 1%-2% por día). El riesgo de hemorragia tardía es del 3% por año.
- *Vasoespasmo.* Ocurre en el 60%-70% de los pacientes, si bien es sintomático en el 20%-30%. Tiene una mortalidad del 7% y su pico de incidencia se sitúa entre los días 5 y 15 después del sangrado. El principal factor desencadenante es el depósito de sangre alrededor de las arterias basales del cerebro, ya que la intensidad del espasmo está relacionada con la cantidad de sangre depositada. Los síntomas relacionados con el vasoespasmo son variados y comprenden desde la aparición de nuevos síntomas focales secundarios a isquemia en el territorio de la arteria (o arterias) afectada, empeoramiento del estado general, deterioro del nivel de conciencia, cefalea o fiebre, entre otros.
- *Hidrocefalia.* Puede presentarse en el estadio inicial (15%-20%) o después de la fase aguda, para dar lugar a una hidrocefalia no obstructiva, a presión normal. El deterioro rápido del nivel de conciencia o la aparición de somnolencia o estupor sugieren una hidrocefalia obstructiva.
- *Crisis comiciales.* Ocurren en menos del 5% de pacientes y su único factor predictivo es la cantidad de sangre en la TC.
- *Hiponatremia.* Es un trastorno hidroelectrolítico presente en el 30% de los pacientes. Favorece el edema cerebral y el riesgo de infarto cerebral secundario a vasoespasmo. Su fisiopatología implica alteraciones en los mecanismos de regulación neural y humoral del sodio y del volumen intravascular.

Los pacientes con HSA perimesencefálica y cuando el estudio angiográfico no demuestre malformación arterial tienen un buen pronóstico

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

evolutivo. La prevención de la HSA puede realizarse corrigiendo los factores de riesgo que son modificables, como la HTA, el tabaquismo y el consumo exagerado de alcohol.

Tratamiento

El paciente con HSA debe ser tratado en una Unidad de Cuidados Intensivos hasta el cierre del aneurisma y después puede ser trasladado a una Unidad de Ictus para su tratamiento por un equipo multidisciplinar de neurólogos y neurocirujanos. La HSA requiere una monitorización multimodal intensiva durante los primeros días de hospitalización con el objetivo de detectar y tratar precozmente las complicaciones.

El tratamiento se inicia asegurando la vía respiratoria y el estado hemodinámico. Se recomienda reposo absoluto, elevar la cabeza del paciente a 30° y evitar todo tipo de esfuerzos y estímulos externos. Han de mantenerse la isoosmolaridad (< 320 mmol), la normonatremia (135-150 mEq/L), la euvolemia (PVC 8-12 mm Hg), la normoglucemia y la apirexia. La PAS será inferior a 220 mm Hg si el aneurisma está tratado o inferior a 170 mm Hg si está pendiente de oclusión, y se administrarán los analgésicos necesarios.

Las crisis epilépticas se tratarán si se presentan, aunque se recomienda una profilaxis antiepiléptica cuando coexisten con colecciones hemáticas de distribución cerebral lobar, o se prevé una craneotomía. Se administra nimodipino durante 21 días (60 mg/4 h p.o., o 3-5 mg/h de perfusión i.v.) para prevenir el vasoespasmo, y esomeprazol como prevención de la úlcera de estrés. Se usan medias elásticas compresivas hasta el tratamiento del aneurisma, y después se sigue el tratamiento farmacológico convencional con heparina cálcica o de bajo peso molecular para prevenir la trombosis venosa profunda. Un tratamiento de 3 días con ácido tranexámico previene el resangrado sin aumentar el riesgo de vasoespasmo o infarto cerebral, si bien el método más eficaz para evitar esta grave complicación es el tratamiento precoz del aneurisma.

El tratamiento curativo exige la completa obliteración del aneurisma, lo que puede realizarse por vía endovascular o quirúrgica, según la experiencia de cada centro. El tratamiento endovascular es preferible siempre que la angioarquitectura del aneurisma lo facilite; debe realizarse, si es posible en las primeras 24-48 h después de la HSA. En más de la mitad de los casos, la oclusión completa no es posible en el primer tratamiento endovascular, por lo que debe seguirse de embolizaciones adicionales o de un abordaje quirúrgico.

El tratamiento del vasoespasmo incluye el mantenimiento de un estado de hipervolemia (PVC 12-15 mm Hg), hemodilución (hematocrito del 30%-35%) e HTA (PAS > 170 mm Hg), si el aneurisma está tratado, aunque el beneficio de estas prácticas no está bien documentado. El vasoespasmo puede tratarse también con angioplastia transluminal, o mediante la administración por vía intraarterial de vasodilatadores como la papaverina. La ventriculostomía y el drenaje ventricular externo se indican para tratar la hidrocefalia.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2013;44:870-947.

Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. N Engl J Med 2015;372:2296-306.

Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014;45:2160-236.

Qureshi AI, Mendelov AD, Hanley DF. Intracerebral Hemorrhage. Lancet 2009;373:1632-44.

Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. Lancet 2007;369:306-18.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TUMORES INTRACRANEALES. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DEL CÁNCER

Capítulo 170

F. Graus Ribas

TUMORES INTRACRANEALES

■ CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

Los tumores intracraneales comprenden las neoplasias que, de forma primaria o secundaria, afectan a las estructuras intracraneales. Su incidencia, excluyendo las metástasis, se sitúa alrededor de 5 a 8 casos por 100 000 habitantes y año. La incidencia presenta un pequeño pico en la infancia, donde los tumores cerebrales son la segunda causa más frecuente de cáncer después de la leucemia, y aumenta de forma progresiva a partir de los 40 años. La incidencia de los distintos tipos de tumores (tabla 170-1) varía según la edad y el lugar y forma de registro. En la infancia predominan los tumores infratentoriales y de línea media, sobre todo gliomas de tronco y cerebelo y meduloblastoma.

En la edad adulta, el tumor diagnosticado con mayor frecuencia en vida es el glioblastoma multiforme, seguido de los meningiomas, los tumores de la hipófisis y los neurinomas. En estudios autópsicos, el tumor con mayor incidencia es el meningioma. En los casos de gliomas se observa un predominio discreto en los varones, mientras que los meningiomas y neurinomas son más frecuentes en las mujeres.

La etiología de los tumores intracraneales se desconoce. Algunas enfermedades con base hereditaria, como las facomatosis, el síndrome del carcinoma basal celular nevoide múltiple, la enfermedad de Cowden y las adenomatosis poliendocrinas, presentan una incidencia elevada de tumores intracraneales.

En 1979, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una clasificación unificada de los tumores cerebrales, basada fundamentalmente en el tipo celular predominante. La revisión de 2007 de dicha clasificación se presenta, ligeramente modificada, en el cuadro 170-1.

■ CUADRO CLÍNICO

Los tumores intracraneales producen síntomas y signos neurológicos que, clásicamente, se dividen en focales y generales. Estos síntomas varían según la localización del tumor y sus características biológicas. Así, tumores de crecimiento rápido y localizados cerca de las áreas motoras dan cuadros clínicos mucho antes que los de crecimiento lento situados en regiones cerebrales relativamente silenciosas.

Los síntomas focales incluyen crisis parciales, paresias, afasias, apraxias, agnosias, afección de pares craneales, etc. Estos síntomas focales son producidos por la masa tumoral y también por el edema peritumoral, muy acusado en ciertos tipos de tumores. Los síntomas generales se atribuyen a un aumento de la presión intracraneal. Dichos síntomas además incluyen trastornos mentales, cefaleas, náuseas y vómitos, mareos, convulsiones y papiledema. No siempre los síntomas generales están relacionados con la presión intracraneal y no es infrecuente observar alteraciones de la personalidad, cefaleas (a veces de predominio nocturno o matinal), mareos y náuseas en fases iniciales, cuando no se puede comprobar la existencia de un aumento de aquella.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 170-1 Tumores del sistema nervioso más frecuentes y su localización predilecta

LOCALIZACIÓN GENERAL	LOCALIZACIÓN ESPECÍFICA	TUMOR
Tumores supratentoriales	Tumores de los lóbulos cerebrales y ganglios basales	Glioma (astrocitoma y glioblastoma), linfomas, metástasis
	Meninges	Meningioma
	Tumores de la silla turca/base del cráneo	Adenomas hipofisarios; meningiomas, cordomas
Tumores infratentoriales	Tumores del ángulo pontocerebeloso/base del cráneo	Neurinoma del acústico; meningioma
	Tronco cerebral	Gliomas
	Cerebelo/cuarto ventrículo	Meduloblastoma, astrocitoma, ependimoma, hemangioblastoma
Médula espinal	Meninges/vainas nerviosas	Meningioma, neurinoma
	Parénquima	Astrocitoma, ependimoma, hemangioblastoma

Cuadro 170-1 Clasificación de los tumores del sistema nervioso basada en la propuesta de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2007)*

TUMORES DEL TEJIDO NEUROEPITELIAL
Tumores astrocíticos
- Astrocitoma pilocítico
- Astrocitoma difuso
- Astrocitoma anaplásico
- Glioblastoma
- Gliomatosis *cerebri*

Tumores oligodendrogliales
- Oligodendroglioma
- Oligodendroglioma anaplásico

Tumores oligoastrocitarios
- Oligoastrocitoma
- Oligoastrocitoma anaplásico

Tumores ependimarios
- Subependimoma
- Ependimoma mixopapilar
- Ependimoma
- Ependimoma anaplásico

Tumores neuronales o mixtos neurogliales
- Gangliocitoma
- Ganglioglioma
- Ganglioglioma anaplásico
- Neurocitoma

Tumores de la región pineal
- Pineocitoma
- Pineoblastoma

Tumores embrionarios
- Meduloblastoma
- Tumores neuroectodérmicos primitivos del SNC (PNET)

TUMORES DE LAS VAINAS NERVIOSAS Y MENINGES
Schwannoma (neurilemoma, neurinoma)
Neurofibroma
Meningioma
Meningioma atípico
Meningioma anaplásico
Hemangiopericitoma

TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES
Germinoma
Tumores mixtos de células germinales

OTROS TUMORES
Craneofaringioma
Adenomas de hipófisis
Linfomas cerebrales primarios
Metástasis cerebrales

*No incluidas variantes raras o que no cambian el tipo de tratamiento.
PNET: tumor neuoectodérmico primitivo.

A continuación se describen las características propias de los diversos tumores intracraneales, agrupados según su forma de presentación clínica:

- Tumores que producen *síntomas focales, signos generales o convulsiones:* son los tumores que aparecen en los hemisferios cerebrales: glioblastoma multiforme, astrocitoma, oligodendroglioma, carcinoma metastásico, meningioma y linfoma primario.
- Tumores que se presentan con un *síndrome de hipertensión intracraneal* sin síntomas locales o de lateralización: meduloblastoma, ependimoma del IV ventrículo, hemangioblastoma, pinealoma, quiste coloide del III ventrículo y craneofaringioma.
- Tumores que producen un *síndrome intracraneal tumoral característico:* craneofaringiomas, neurinomas del acústico y otros tumores del ángulo pontocerebeloso, meningioma del ala menor del esfenoides y del tubérculo olfatorio, gliomas del nervio óptico y del quiasma, glioma pontino, cordomas y otros tumores que erosionan la base del cráneo.

Tumores que producen alteraciones de conducta, síntomas focales o convulsiones

Glioblastoma multiforme

El glioblastoma es un tumor de origen glial muy maligno que representa el 20% de los tumores intracraneales. Los glioblastomas ocurren con mayor frecuencia entre los 50 y los 60 años y es rara su aparición antes de los 30 años. Predominan en el sexo masculino (2:3). Se localizan sobre todo en los hemisferios cerebrales, donde se originan en la sustancia blanca e infiltran la corteza y, con frecuencia, se extienden al hemisferio opuesto. En el 10% de los casos su origen es multicéntrico. Son tumores muy vascularizados con áreas de necrosis y edema peritumoral (fig. 170-1). *Histológicamente* se caracterizan por la presencia de células pleomórficas con mitosis, necrosis, proliferación endotelial y hemorragias.

El *cuadro clínico inicial* consiste en convulsiones (20%) y síntomas generales, como cefaleas, trastornos del comportamiento, mareos y náuseas. Pocas semanas después se instaura un síndrome focal más definido (frontal, temporal, parietooccipital o del cuerpo calloso). En algunos pacientes, el comienzo es brusco por hemorragia o crecimiento rápido de un quiste intratumoral. El *tratamiento* es poco satisfactorio. Incluye intervención quirúrgica, que ha de ser lo más amplia posible respetando la función neurológica, radioterapia (alrededor de 60 Gy en el área tumoral) junto con tratamiento con quimioterapia (temozolomida), seguido de ciclos mensuales de temozolomida.

Este *tratamiento* consigue que un 25% de los pacientes vivan más de 2 años, pero supervivencias de más de 5 años son excepcionales. Con independencia del tipo de tratamiento empleado, el pronóstico es estadísticamente mejor en los pacientes menores de 65 años con buen estado neurológico y en los que el glioblastoma presenta el promotor del gen *MGMT* metilado con lo que no se expresa la proteína que repara el daño que la temozolomida causa al DNA del tumor.

Astrocitoma

Los astrocitomas ocurren con más frecuencia en la infancia y entre los 30 y los 50 años. Según el grado de malignidad, se clasifican en pilocítico,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

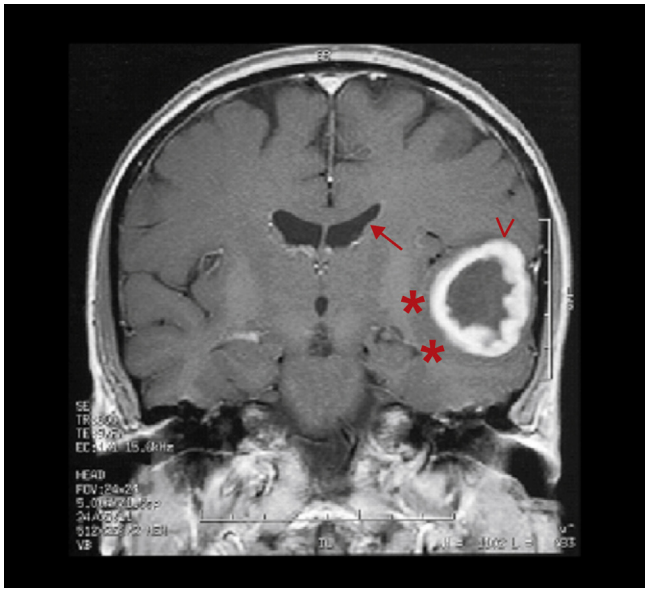


Figura 170-1 Imagen radiológica de glioblastoma multiforme *(flecha)*. RM cerebral, corte coronal. En el lóbulo temporal izquierdo se observa una lesión que capta gadolinio, con área de necrosis en su interior y que produce edema *(asteriscos)* y efecto de masa (colapso del ventrículo izquierdo; *punta de flecha*).

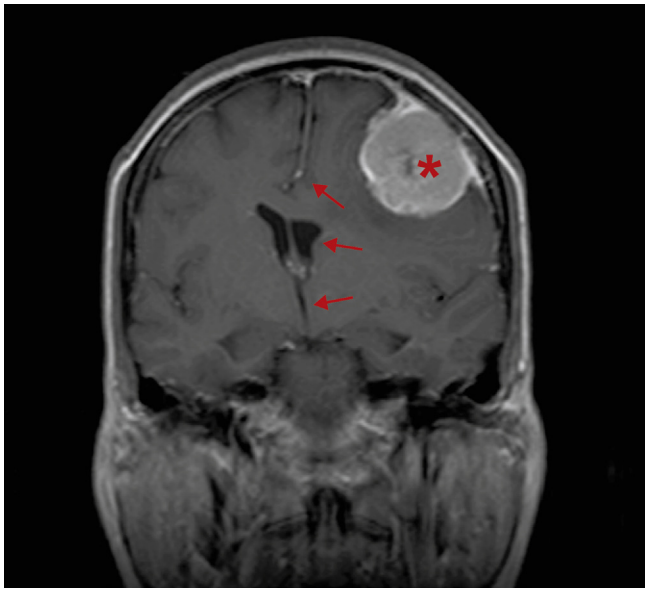


Figura 170-2 RM cerebral, corte coronal. Se observa una lesión que capta gadolinio de forma intensa *(asterisco)* y que está enganchada a la duramadre de la convexidad; causa efecto de masa y desplazamiento de estructuras subyacentes *(flechas)*. La imagen es típica de un meningioma.

los más benignos; astrocitoma de bajo grado de malignidad, o de grado II, y astrocitoma anaplásico, o de grado III. En la infancia, los tumores se localizan sobre todo en la línea media, el tronco cerebral y el cerebelo. En la mayoría de los casos su situación no permite el acceso quirúrgico radical, por lo que su pronóstico es malo; como excepción, en los situados en el cerebelo la cirugía suele ser curativa. En la edad adulta, los astrocitomas se localizan en los hemisferios cerebrales y predominan los de variedad anaplásica. Son tumores infiltrantes de crecimiento más lento que el glioblastoma multiforme, y se manifiestan por crisis epilépticas y déficits focales. Los astrocitomas de bajo grado de malignidad (grado II) se tratan con cirugía. Si la extirpación no ha sido completa o el paciente es mayor de 40 años, se recomienda la radioterapia focal, que alarga el intervalo libre de progresión pero no la supervivencia. Recientemente, la quimioterapia con el esquema PCV (procarbacina, CCNU, vincristina), al añadirse a la radioterapia, mejora la supervivencia. El *tratamiento* de los astrocitomas anaplásicos después de la cirugía no está consensuado, y en muchos centros se tratan como si fueran glioblastomas. La supervivencia de los astrocitomas de bajo grado de malignidad a los 5 años es del 60%-70% y se reduce a menos del 20% en los astrocitomas anaplásicos. La mutación de la isocitrato deshidrogenasa 1 es frecuente (superior al 70%) en los astrocitomas de grado II, y se asocia a un mejor pronóstico.

Oligodendroglioma

Este tumor representa el 5%-7% de los gliomas intracraneales. Predomina en la tercera y cuarta décadas de la vida. Es un tumor de crecimiento lento que se origina en la sustancia blanca de los hemisferios (50%-70% de los casos en un lóbulo frontal) y que tiende a infiltrar la corteza e, incluso, las leptomeninges. Se halla muy vascularizado y a menudo se calcifica (65% de los casos). *Histológicamente* está formado por células uniformes, de núcleo redondeado y oscuro, rodeado por un estrecho halo, pálido, de citoplasma. En otros casos, las células son heterogéneas y muestran signos de malignidad, como mitosis atípicas y células gigantes o multinucleares *(variedad anaplásica)*.

Clínicamente, los oligodendrogliomas producen convulsiones (50%), cefaleas (30%) y alteraciones del comportamiento, dada su localización preferentemente frontal. También se presentan síntomas y signos de hipertensión intracraneal o síntomas neurológicos focales.

El *tratamiento* es similar al de los astrocitomas de grado II, aunque su pronóstico es mejor. En los oligodendrogliomas anaplásicos, el tratamiento con radioterapia y quimioterapia (esquema PCV) alarga la supervivencia global. La pérdida de heterocigosidad de los cromosomas 1p y 19q es un marcador pronóstico independiente de la respuesta a la quimioterapia y sobrevida. La supervivencia media varía según la presencia o no de pérdida de heterocigosidad de los cromosomas 1p y 19q. En los oligodendrogliomas anaplásicos con pérdidas cromosómicas la supervivencia media es de 14 años, frente a 2 años si la pérdida no se documenta.

Meningioma

Los meningiomas se originan en las células de la aracnoides y suelen ser benignos, encapsulados, bien delimitados y de crecimiento lento (fig. 170-2). *Histológicamente* están formados por células uniformes, agrupadas en nidos o alrededor de cuerpos psamomatosos. Los meningiomas tienden a localizarse en regiones características: seno sagital superior y región parasagital (25%), convexidad (18%), ala menor del esfenoides (18%), tubérculo olfatorio (10%), supraselares (8%), fosa posterior (7%), peritorculares (3%), fosa temporal (3%), región del ganglio de Gasser (2%), intracerebrales (2%) e intraorbitarios (1%). Los meningiomas parasagitales (silvianos y de otras zonas de la convexidad), como otros tumores de este grupo, se manifiestan clínicamente por síntomas generales y focales. Son frecuentes las convulsiones focales. A menudo, por su lento crecimiento los síntomas anteceden al diagnóstico durante muchos años. Otros meningiomas (p. ej., los del ala del esfenoides) producen síndromes característicos que se describen más adelante. En los casos técnicamente accesibles, la escisión total del tumor produce una curación permanente. Si la extirpación es incompleta, el tumor suele recidivar. El *tratamiento* con radioterapia estaría indicado en los tumores que recidivan o en los que la cirugía sólo puede obtener una resección subtotal.

Linfoma cerebral primario

Los linfomas cerebrales primarios representan menos del 2% de los tumores cerebrales. Su incidencia es particularmente elevada en pacientes inmunodeprimidos (sida, trasplantes renales y cardíacos, ataxia-telangiectasia, enfermedad de Wiskott-Aldrich y otros tipos de inmunodeficiencias congénitas). *Histológicamente* son linfomas de células grandes y con marcadores de superficie que los relacionan, en la mayor parte de los casos, con los linfocitos tipo B. En el 85% de los casos, el linfoma se presenta como una o varias masas supratentoriales que captan contraste de forma homogénea en la RM (fig. 170-3). En raras ocasiones, el tumor aparece de forma difusa con una distribución periventricular. En algunos casos, el tumor responde al tratamiento con glucocorticoides, pero indefectiblemente vuelve a aparecer si no se aplica otro tipo de tratamiento. Aunque el linfoma no presenta diseminación sistémica, un 10% muestra en el diagnóstico afección vítrea o diseminación meníngea.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

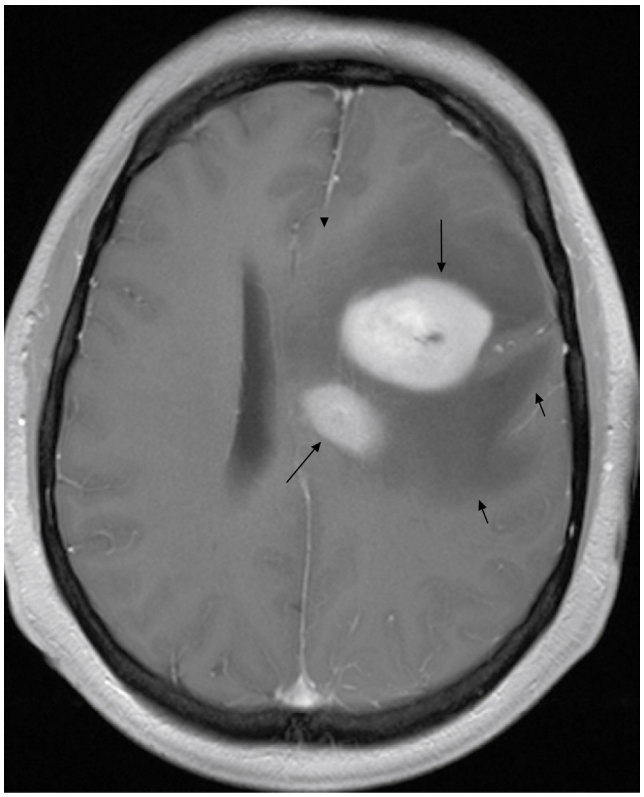


Figura 170-3 RM de un paciente con linfoma cerebral primario. Se observan dos nódulos que captan gadolinio de forma homogénea situados en el centro semioval del hemisferio izquierdo *(flechas largas)*. Los nódulos se asocian a edema *(flechas cortas)* y desplazamiento de la línea media *(punta de flecha)*.

El *tratamiento* consiste en cirugía, seguida de protocolos combinados de quimioterapia y radioterapia que incluyan metotrexato y citarabina en dosis elevadas y radioterapia holocraneal (45 Gy). La respuesta inicial suele ser buena, pero la mayoría recidiva; la supervivencia media es de alrededor de 36 meses.

En pacientes mayores de 60 años, el riesgo de neurotoxicidad derivado fundamentalmente de la radioterapia indica el uso solamente de quimioterapia en su tratamiento. Se desconoce si la consolidación de la respuesta mediante un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos alarga la supervivencia. En pacientes con sida, los linfomas cerebrales aparecen en estadios avanzados de la enfermedad. El *tratamiento* con radioterapia suele controlar el tumor, pero la mayoría de los pacientes fallece antes de 6 meses a causa de infecciones intercurrentes.

Carcinoma metastásico

Las metástasis cerebrales se describen más adelante, en Complicaciones neurológicas del cáncer.

Tumores que se manifiestan inicialmente por signos de hipertensión intracraneal

Meduloblastoma

Es el tumor más frecuente de este grupo, propio de la infancia, que en el 75% de los casos se origina en el vermis cerebeloso y crece hacia el cuarto ventrículo. En pacientes adultos es más común su origen en los hemisferios cerebelosos. Los síntomas iniciales son vértigo, cefalea, desequilibrio en la marcha y papiledema. Estos tumores son malignos, de histología característica. Con frecuencia metastatizan en las paredes de los ventrículos y en el espacio subaracnoideo.

El estudio de los meduloblastomas debe incluir examen del líquido cefalorraquídeo (LCR), RM espinal y, en niños menores de 3 años, biopsia ósea para evaluar el grado de diseminación. Los pacientes sin evidencia de diseminación y con mínimo o ningún resto tumoral postquirúrgico se tratan con radioterapia holocraneal (36 Gy), sobre el lecho tumoral (55 Gy) y espinal (36 Gy). El tratamiento adyuvante con quimioterapia (CCNU, cisplatino y vincristina) se recomienda en niños, ya que alarga la supervivencia, pero se desconoce su impacto en adultos. La supervivencia global a los 5 años es del 80%. En el subgrupo de pacientes con alto riesgo de recidiva (exéresis subtotal, diseminación, edad inferior a 3 años) se administran tratamientos combinados de quimio- y radioterapia, con una supervivencia inferior al 50%.

Ependimoma

Este tumor, derivado de las células ependimarias, representa el 5% de los tumores intracraneales y el 50% de los gliomas espinales. El tipo histológico más común se localiza preferentemente en el IV ventrículo, y aparece en las dos primeras décadas de la vida. El ependimoma mixopapilar es una variante casi exclusiva de la región del cono y la cola de caballo. La variante anaplásica es más rara y puede aparecer *de novo* o como malignización del ependimoma.

El tratamiento del ependimoma es quirúrgico y, si la resección es completa, no está indicado el tratamiento complementario con radioterapia, a menos que sea un tumor anaplásico. En resecciones subtotales se recomienda el tratamiento con radioterapia, pero su impacto en la supervivencia no está claro. La supervivencia a los 5 años oscila entre el 30% y el 80%, dependiendo del grado de resección, la variante histológica (mejor en los de tipo mixopapilar) y la localización supra- o infratentorial (mejor pronóstico).

Los *papilomas del plexo coroideo* son tumores de localización intraventricular (lateral 50%, III ventrículo 10% y IV ventrículo 40%). Son típicos de la infancia y se presentan con un cuadro de hidrocefalia y papiledema.

El *hemangioblastoma del cerebelo* cursa con un cuadro de hipertensión intracraneal y ataxia. Estos angiomas a veces forman parte de la enfermedad familiar de *von Hippel-Lindau,* caracterizada por hemangioblastomas del sistema nervioso central, con frecuencia múltiples, angiomatosis de la retina, quistes renales y pancreáticos y carcinoma de células renales.

Los *craneofaringiomas* son tumores derivados de restos epiteliales presentes en la porción tuberal del tallo de la hipófisis. Se manifiestan clínicamente antes de los 15 años de edad. Son lesiones quísticas, de localización supraquiasmática y, con menos frecuencia, intraselar. Al crecer pueden comprimir el lóbulo frontal o el III ventrículo, el hipotálamo y el quiasma óptico. A menudo contienen cristales de colesterol y depósitos calcáreos visibles en las radiografías simples de cráneo. Clínicamente presentan síntomas de hipertensión intracraneal o de disfunción hipotalámica, hipofisaria y quiasmática. El *tratamiento* consiste en la aspiración del contenido del quiste, seguida de extirpación de la cápsula, si es posible en su totalidad.

Tumores que producen un síndrome intracraneal característico

Neurinoma del acústico

Estos tumores se originan en la división vestibular del VIII par craneal, dentro del conducto auditivo interno. Crecen hacia la fosa posterior, para ocupar el ángulo pontocerebeloso, y comprimen los pares craneales VII y V y, con menor frecuencia, el IX y X. Predominan en la quinta década de la vida y afectan a ambos sexos por igual. El 20% de pacientes con neurofibromatosis tipo 2 padece neurinomas del acústico, a menudo bilaterales. Son neoplasias benignas, bien encapsuladas, con una histología característica (células fusiformes agrupadas en fascículos y empalizadas). Los síntomas iniciales más frecuentes son disminución de la audición, cefaleas, sensación de mareo e inestabilidad en la marcha. El examen neurológico pone de manifiesto, por orden de frecuencia, afección del VIII par, parálisis facial, anormalidades de la marcha y ataxia unilateral de las extremidades. El *tratamiento* consiste en la extirpación quirúrgica del tumor. En pacientes ancianos o con riesgo quirúrgico elevado estaría indicado el tratamiento con radiocirugía.

Otras lesiones que producen un *síndrome del ángulo pontocerebeloso* semejante al del neurinoma del acústico son: neurinomas del ganglio de Gasser, meningiomas del ángulo pontocerebeloso, colesteatomas del hueso temporal, tumores del glomo yugular, metástasis, malformaciones vasculares y plasmocitomas del peñasco.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Otros tumores menos frecuentes

Producen un cuadro neurológico característico. Entre ellos se incluyen: a) *tumores de la región pineal*, que causan parálisis de la mirada vertical (síndrome de Parinaud) y dilatación pupilar con conservación del reflejo de la acomodación pero no el fotomotor; b) *meningioma del surco olfatorio*, que produce anosmia, ceguera unilateral y trastornos mentales; c) *adenomas hipofisarios* (v. cap. 227, Enfermedades del hipotálamo y de la adenohipófisis); d) *glioma del tronco cerebral,* que aparece en la primera década de la vida y produce parálisis unilateral de pares craneales y síntomas de afección de vías largas contralaterales; e) *glioma del nervio óptico,* que produce pérdida de visión monocular progresiva y proptosis, con ensanchamiento del agujero óptico; en ocasiones aparecen síntomas de afección hipotalámica; f) *cordoma del clivus,* propio de adultos jóvenes, con tendencia a la invasión local, radiosensible y que produce afección variable de los pares craneales II a XII, unilateral o bilateral, y g) *tumores del agujero occipital,* en general neurinomas o meningiomas, que cursan con dolor occipital, cuadriparesia espástica, parálisis atrófica con reflejos abolidos de extremidades superiores, signo de Lhermitte, afección de los pares craneales X, XI y XII y elevación de proteínas en el LCR.

■ DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de una neoplasia intracraneal se establece por el cuadro clínico y por una serie de exploraciones complementarias que generalmente confirman la presencia del tumor, su localización e incluso, a veces, suministran información específica sobre sus características histológicas. Entre estas pruebas, la más útil es la RM. El *diagnóstico diferencial* debe establecerse con otros procesos expansivos intracraneales no tumorales, como hematomas subdurales, abscesos cerebrales, granulomas infecciosos (tuberculomas, gomas), quistes parasitarios, y malformaciones vasculares. Otras enfermedades que, con cierta frecuencia, producen síntomas similares a los de los tumores intracraneales son los accidentes vasculares cerebrales (los tumores intracraneales pueden manifestarse inicialmente por un ictus) y las enfermedades desmielinizantes, que pueden cursar con lesiones cerebrales difíciles de distinguir de un tumor (formas seudotumorales de esclerosis múltiple).

SÍNDROME DE HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL BENIGNA O SEUDOTUMOR CEREBRAL

Se describe en el capítulo 166, Cefaleas y algias faciales.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DEL CÁNCER

Los pacientes con cáncer presentan a menudo complicaciones neurológicas, muchas de las cuales son graves y requieren un diagnóstico precoz para evitar la afección neurológica irreversible que repercutirá en su calidad de vida. Las complicaciones neurológicas se clasifican en metastásicas y no metastásicas (cuadro 170-2).

Cuadro 170-2 Complicaciones neurológicas del cáncer

METASTÁSICAS
Metástasis cerebrales
Meningitis neoplásica
Metástasis epidurales espinales
Infiltración de plexos nerviosos
Compresión de pares craneales por metástasis en la base del cráneo

NO METASTÁSICAS
Accidentes vasculares cerebrales
Trastornos metabólicos
Infecciones del sistema nervioso
Complicaciones del tratamiento
Síndromes paraneoplásicos

■ METÁSTASIS CEREBRALES

Constituyen la complicación más frecuente y están presentes en el 15% de las autopsias de pacientes con cáncer. Los tumores que se asocian más a menudo a metástasis cerebrales son cáncer de pulmón (en particular la variedad de células pequeñas), cáncer de mama y melanoma maligno, mientras que otros, como el cáncer de próstata, de estómago o de páncreas, raras veces las producen. Las metástasis cerebrales suelen ser supratentoriales y, en alrededor del 30% de los pacientes, únicas.

El *cuadro clínico* se caracteriza por la aparición, en días o semanas, de un déficit neurológico, que dependerá de la localización de las metástasis, cefalea por hipertensión intracraneal o crisis epilépticas. El método diagnóstico de elección es la RM con administración de medio de contraste (gadolinio). En pacientes con cáncer conocido, la aparición en la RM o la TC craneales de una o varias lesiones redondeadas que captan contraste de forma homogénea o en anillo y rodeadas de edema es suficiente para establecer el diagnóstico de metástasis cerebral, si bien la imagen en sí no es patognomónica. En pacientes sin evidencia de cáncer, la presencia de una o varias lesiones en la TC o la RM craneales obliga a descartar una neoplasia sistémica. En ausencia de síntomas o signos sugestivos de afección de un órgano concreto el estudio ha de limitarse a una analítica general, lo que incluye marcadores tumorales, radiografía de tórax y TC toracoabdominal. Si estos estudios son negativos, el diagnóstico ha de confirmarse por biopsia de la lesión cerebral o extirpación de esta si es única y accesible.

Las metástasis cerebrales suelen tener mal pronóstico, ya que indican la presencia de un cáncer diseminado. El *tratamiento* incluye el uso de dexametasona para mejorar los síntomas causados por el edema circundante. La dosis ideal no es bien conocida, pero oscila entre 4 y 16 mg/día de dexametasona por vía oral. Siempre debe administrarse la mínima dosis de dexametasona con la que se logre un beneficio y, de este modo, reducir en lo posible la aparición de efectos adversos. En pacientes con metástasis cerebrales múltiples, únicas no accesibles quirúrgicamente, o cáncer sistémico no controlado, el tratamiento paliativo más eficaz es la radioterapia holocraneal, que alarga la supervivencia en 4-6 meses. En pacientes con cáncer primario controlado sin evidencia de metástasis diseminadas y una única metástasis cerebral accesible quirúrgicamente, la cirugía o la radiocirugía es claramente superior al tratamiento con radioterapia sola y consigue una supervivencia media de 8-12 meses. El añadir radioterapia holocraneal después del tratamiento de la metástasis única con cirugía es discutido, ya que, si bien previene la aparición de nuevas metástasis, no incide en la supervivencia y existe peligro de deterioro cognitivo.

■ METÁSTASIS EPIDURALES

Las metástasis epidurales ocurren en el 5%-10% de los pacientes con cáncer, y sin un diagnóstico y un tratamiento precoces suelen causar compresión de la médula o las raíces espinales que determina una grave disminución de la calidad de vida. Los tumores que con mayor frecuencia causan metástasis epidurales son el cáncer de mama, el de pulmón y el de próstata. En más del 90% de los casos, el cuadro inicial consiste en dolor de espalda intenso, a veces con componente radicular y que empeora con el decúbito. Si se deja evolucionar, la compresión del tejido nervioso causa una mielopatía o un síndrome de la cola de caballo, según el nivel de la metástasis, de evolución subaguda. La prueba de elección es la RM de la columna.

El *tratamiento* de elección es la radioterapia, que debe iniciarse de forma inmediata si hay afección medular. En este último caso también debe asociarse dexametasona para reducir el edema medular causado por la compresión. Aunque algunos centros usan dosis muy elevadas de dexametasona (100 mg/día en los primeros 3 días), no existe seguridad de que los efectos de estas dosis sean superiores a los de las dosis convencionales (16 mg/día). El tratamiento quirúrgico estaría indicado en los pacientes sin cáncer conocido, cuando se sospecha que la lesión epidural no es una metástasis (p. ej., absceso o hematoma) o si existe progresión de la metástasis después de la radioterapia. En pacientes seleccionados, la cirugía radical con exéresis de la masa tumoral vertebral que comprime la médula seguida de radioterapia se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

demostró más eficaz que la radioterapia sola en el control del dolor y mejoría de la deambulación.

MENINGITIS NEOPLÁSICA

El término *meningitis neoplásica* indica la invasión de las meninges por un cáncer sistémico. La causa más frecuente de este proceso es la leucemia aguda linfoblástica, seguida de algunos tipos de linfomas de alto grado de malignidad, otros tipos de leucemias agudas, el cáncer de pulmón, sobre todo la variedad de células pequeñas, y el de mama. El *cuadro clínico* se caracteriza por la aparición de síntomas multifocales, en particular hipertensión intracraneal, parálisis de nervios craneales, específicamente los oculomotores, el facial y el auditivo, y afección de la cola de caballo. La TC y la RM craneales suelen ser normales o evidenciar signos de hidrocefalia cuadriventricular. En el 30%-40% de los casos se observa captación difusa o local de contraste por las meninges. El examen del LCR casi siempre muestra pleocitosis discreta, normalmente inferior a 200 linfocitos/mL, hiperproteinorraquia variable y valores bajos de glucosa en menos del 30% de los pacientes. El *diagnóstico* definitivo se establece al demostrar en el examen citológico células malignas en el LCR. En la primera punción lumbar la citología es negativa en el 50% de los pacientes, por lo que es necesario efectuar varias punciones para confirmar el diagnóstico.
El *pronóstico* de la meningitis neoplásica depende del tipo de tumor y del momento de su aparición en relación con el cáncer. En pacientes con leucemia aguda linfoblástica con meningitis leucémica en el momento del diagnóstico o como expresión de una primera recidiva, el *tratamiento* con metotrexato intratecal, asociado a radioterapia en las áreas sintomáticas, junto con el tratamiento de la leucemia, puede determinar una remisión completa. En pacientes con meningitis secundaria a linfoma o tumores sólidos el pronóstico es malo y el tratamiento combinado con quimioterapia intratecal, asociado o no a radioterapia, raras veces determina remisiones prolongadas o la curación del enfermo.

COMPLICACIONES CEREBROVASCULARES

Las complicaciones cerebrovasculares se presentan en alrededor del 10% de los pacientes con cáncer. La incidencia, el tipo y el mecanismo de la afección vascular varían según el tumor. En pacientes con leucemia, los hematomas cerebrales constituyen la complicación más frecuente que puede presentarse en el momento del diagnóstico, sobre todo en pacientes con leucemia promielocítica, o en la recidiva de leucemias mieloblásticas en el contexto de fiebre e intensa trombocitopenia. Los infartos cerebrales son menos frecuentes y suelen estar causados por émbolos sépticos de *Aspergillus* spp. o como complicación de trombosis venosa inducida por L-asparraginasa, un fármaco usado en el tratamiento de las leucemias.
En pacientes con tumores sólidos, la incidencia de hematomas e infartos cerebrales es similar. La causa principal de hematomas es la hemorragia en el seno de las metástasis cerebrales, hecho frecuente en los melanomas o los coriocarcinomas. Los infartos cerebrales suelen estar causados por coagulación intravascular crónica o endocarditis trombótica no bacteriana, que en general se asocian a adenocarcinomas de pulmón, estómago o páncreas. El infarto cerebral puede ser la primera manifestación de la neoplasia o de su recidiva. Las pruebas de coagulación y la ecografía cardíaca suelen ser normales, por lo que el tratamiento anticoagulante está indicado en ausencia de otra causa clara que justifique el infarto cerebral.

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

Un gran número de fármacos antineoplásicos y la radioterapia son neurotóxicos. La aparición de neurotoxicidad dependerá de la dosis, la vía de administración y la parte del sistema nervioso que esté expuesta. En la tabla 170-2 se resumen los síndromes neurológicos causados por toxicidad, así como los agentes que con más frecuencia los producen. Los síndromes agudos que aparecen durante el tratamiento o inmediatamente después de él suelen estar causados por fármacos antineoplásicos y muchos de ellos son, al menos, parcialmente reversibles. En cambio, los síndromes crónicos aparecen meses o incluso años después de haber recibido el tratamiento. La radioterapia y el metotrexato son los tratamientos que los producen con mayor frecuencia.

Tabla 170-2 Complicaciones neurológicas del tratamiento del cáncer

COMPLICACIONES	TRATAMIENTO
AGUDAS	
Delirio/confusión	Glucocorticoides, ifosfamida
Crisis epilépticas	Ciclosporina
Leucoencefalopatía posterior reversible	Múltiples antineoplásicos
Síndromes focales transitorios	Metotrexato (dosis altas)
Síndrome cerebeloso	Ara-C (dosis altas)
Mielopatía	Metotrexato, ara-C intratecal
Neuropatía	Vincristina, cisplatino, oxaliplatino, taxanos
CRÓNICAS	
Leucoencefalopatía	Metotrexato intratecal, radioterapia
Plexopatía/mielopatía	Radioterapia
Tumores cerebrales	Radioterapia

Ara-C: arabinósido de citosina.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

En neurología, el concepto de síndrome paraneoplásico se reserva para los síndromes que aparecen en relación con un cáncer, generalmente oculto, y cuya causa no es aún bien conocida. Los síndromes paraneoplásicos son poco frecuentes, con una incidencia inferior al 1% de los pacientes con cáncer, y pueden afectar a diversas partes del sistema nervioso (tabla 170-3). Estos síndromes tienen en común la aparición subaguda del cuadro clínico, generalmente grave, en ausencia de evidencia de cáncer, que no suele manifestarse hasta meses o años después del síndrome neurológico. Dadas la escasa incidencia de estos síndromes y la ausencia del tumor al inicio de la enfermedad, el diagnóstico requiere un alto índice de sospecha. Se han descrito autoanticuerpos antineuronales muy específicos en alguno de estos síndromes que permiten orientar el diagnóstico (v. tabla 170-3).
Los síndromes neurológicos paraneoplásicos más frecuentes que afectan el sistema nervioso central son la degeneración cerebelosa y la encefalomielitis paraneoplásica. La *degeneración cerebelosa paraneoplásica* se caracteriza por la destrucción aislada de las células de Purkinje del cerebelo, que origina un síndrome pancerebeloso de rápida evolución. Suele asociarse a cáncer de ovario, mama, pulmón y linfoma de Hodgkin. La encefalomielitis paraneoplásica se caracteriza por pérdida neuronal e infiltrados inflamatorios parenquimatosos y perivasculares en diversas localizaciones del sistema nervioso.
El cuadro clínico depende del área afectada. La *encefalomielitis paraneoplásica* puede manifestarse por un cuadro de trastorno de la memoria (encefalitis límbica), alteración de pares craneales y cerebelo (encefalitis de tronco) o una neuropatía sensitiva por lesión del ganglio raquídeo posterior o, con frecuencia, por una combinación de los síndromes descritos. El tumor asociado es casi siempre un carcinoma de células pequeñas de pulmón. Además de la neuropatía sensitiva, otros síndromes paraneoplásicos del sistema nervioso periférico son el *síndrome de Eaton-Lambert,* que se asocia hasta en el 50% de los casos a un carcinoma de pulmón de células pequeñas, y la *dermatomiositis,* que suele asociarse a adenocarcinomas, sobre todo de mama.
La incidencia de neuropatías sensitivomotoras paraneoplásicas es muy baja, con la excepción de la neuropatía asociada a mieloma osteosclerótico. Ante toda neuropatía progresiva de origen desconocido, la búsqueda de neoplasia debe incluir sólo la práctica de una radiografía de tórax, una analítica general, con proteinograma incluido, y una gammagrafía ósea para descartar lesiones osteoscleróticas aisladas.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 170-3 Síndromes neurológicos paraneoplásicos

SÍNDROME	TUMOR ASOCIADO	AUTOANTICUERPO
Degeneración cerebelosa	Mama, ovario Hodgkin Pulmón	Anti-Yo[a] Anti-Tr[a]; anti-mGluR1 Anti-CCVD[b]
Encefalitis límbica[c]	CCPP Testículo Hodgkin	Anti-GABABR[b]; anti-AMPAR[b]; anti-Hu[a] Anti-Ma2[a] Anti-mGluR5[b]
Encefalitis	Teratoma ovario	Anti-NMDAR[b]
Morvan	Timoma	Anti-CASPR2[b]
Encefalitis de tronco[c]	CCPP	Anti-Hu
Opsoclono-mioclono	CCPP, neuroblastoma Mama	— Anti-Ri[a]
Mielopatía necrótica	Pulmón, linfoma	—
Neuropatía motora	Linfoma	—
Neuropatía sensitiva[c]	CCPP	Anti-Hu, anti-CV2[a]
Neuropatía autónoma[c]	CCPP	Anti-Hu
Neuropatía mixta	Pulmón, linfoma	—
Multineuritis	Próstata, riñón	—
Síndrome de la persona rígida	Mama	Antianfifisina I[a]
Síndrome de Eaton-Lambert	CCPP	Anti-CCVD/anti-SOX1[a]
Dermatomiositis	Mama, pulmón	—

[a]Anticuerpos denominados *onconeurales*, raramente aparecen en pacientes que no tienen cáncer.
[b]Anticuerpos contra antígenos de superficie, su presencia indica el origen autoinmune del síndrome neurológico, pero no confirma la presencia de cáncer.
[c]Síndromes englobados en el concepto de encefalomielitis paraneoplásica.
Anti-CCVD: anticanales de calcio dependientes del voltaje; anti-GABABR: antirreceptor del ácido gammaaminobutírico de tipo B; anti-NMDA: antirreceptores de *N*-metil-D-aspartato; CCPP: carcinoma de células pequeñas de pulmón.

La causa de los síndromes neurológicos paraneoplásicos es desconocida. El descubrimiento de autoanticuerpos antineuronales específicos en alguno de estos síndromes ha reforzado la hipótesis autoinmune, en la que una respuesta inmunitaria inicialmente dirigida contra antígenos tumorales afecta al sistema nervioso, que presenta antígenos idénticos o similares. Esta posibilidad sólo se ha demostrado claramente en el *síndrome de Eaton-Lambert,* en el cual anticuerpos contra los canales del calcio presentes en el tumor y en la presinapsis de la unión neuromuscular desencadenan el síndrome clínico.

La evolución clínica es variable, ya que algunos síndromes (p. ej., síndrome de Eaton-Lambert) suelen mejorar con el tratamiento antitumoral e inmunodepresor, mientras que otros (p. ej., degeneración cerebelosa subaguda) se caracterizan por la destrucción neuronal, por lo que el cuadro clínico es irreversible, aunque pueden estabilizarse tras el tratamiento del tumor.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

De Angelis LM, Posner JB. Neurologic Complications of Cancer. Philadelphia: F. A. Davis Company; 2008.

Grisold W, Soffietti R, eds. Neuro-Oncology. Part II. Handbook of Clinical Neurology, vol. 105. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 2-961.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Capítulo 171

Ó. Fernández Fernández | A. Saiz Hinarejos

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

Los axones, en el sistema nervioso central (SNC), presentan una envoltura formada por la aposición sucesiva de capas concéntricas de la membrana de los oligodendrocitos. La resultante es una estructura multilamelar de composición lipoproteica llamada *mielina,* que se interrumpe de forma segmentaria en los nodos de Ranvier. La mielina actúa como un aislante, para permitir los intercambios iónicos en estos nodos y hacer posible una conducción más rápida de los potenciales de acción, a través de la llamada *conducción saltatoria.* Las enfermedades de la mielina se dividen clásicamente en desmielinizantes o mielinoclásticas, en las que la mielina normal es destruida, y enfermedades desmielinizantes o leucodistrofias, en las que una anomalía metabólica de origen genético determina la formación de mielina anormal o un fracaso completo de la mielinización.

Las enfermedades desmielinizantes del SNC se caracterizan por ser procesos inflamatorios idiopáticos que destruyen selectivamente la mielina. Su curso puede ser crónico y con frecuencia recurrente (p. ej., esclerosis múltiple [EM]) o agudo y monofásico (encefalomielitis aguda diseminada, etc.). Existen otras enfermedades que afectan a la mielina, de origen infeccioso (leucoencefalopatía multifocal progresiva), tóxico-metabólicas (intoxicación por monóxido de carbono, déficit de vitamina B_{12}, intoxicación por mercurio, ambliopía alcohol-tabaco, mielinólisis central pontina, síndrome de Marchiafava-Bignami, hipoxia, radiación) y vasculares (enfermedad de Binswanger).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

CONCEPTO

Las primeras descripciones anatomopatológicas fueron realizadas por Cruveilhier (1835) y Carswell (1838), pero fue Charcot quien ofreció, en 1868, la primera descripción detallada de los aspectos clínicos y evolutivos de la enfermedad, y quien acuñó el concepto de esclerosis en placas, que hace referencia a los hallazgos anatomopatológicos. Los autores ingleses la denominan *esclerosis diseminada,* con lo que aluden a la diseminación de las lesiones en el SNC, y los autores norteamericanos se refieren a ella como *esclerosis múltiple* (EM), en referencia a la aparición de lesiones múltiples en el espacio y en el tiempo; esta es la denominación más empleada.

ETIOPATOGENIA

La EM es una enfermedad de etiología desconocida, en la que probablemente un factor ambiental no conocido induce una respuesta inmunitaria anormal en personas genéticamente predispuestas. La consideración de que los factores genéticos desempeñan un papel importante se basa en los siguientes hechos: 1) es entre 10 y 50 veces más frecuente en los parientes de afectados de la enfermedad que en la población general; 2) la concordancia entre gemelos monocigóticos es del 31% frente al 5% en gemelos dicigóticos; 3) el riesgo no se ve incrementado en sujetos adoptados por familias con algún paciente de EM, y 4) existe resistencia en ciertos grupos étnicos o asociación positiva con el origen escandinavo.

Los estudios indican que existe una susceptibilidad genética, que debe ser poligénica El riesgo se incrementa por la presencia del haplotipo DRB1*1501, DQA1*0102, DQB1*0602, en la región de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), habiéndose hallado, además, más de 100 polimorfismos de nucleótido único en los pacientes, comparados con los controles sanos. La influencia ambiental se basa en que: 1) la prevalencia de la EM varía con la latitud (mayor frecuencia entre 40° y 60° de latitud norte y sur); 2) existe un cambio en la tasa de prevalencia en los inmigrantes, que difiere de la de sus progenitores y se sitúa en la misma frecuencia que la de la población autóctona cuando emigran antes de los 15 años, y 3) se producen focos (excesos de frecuencia) y epidemias. La falta de radiación ultravioleta solar, el déficit de vitamina D, las infecciones por el virus de Epstein-Barr y el tabaco han sido implicados entre los factores causales o desencadenantes de la EM. También se ha relacionado esta enfermedad con los cambios asociados con el desarrollo, tales como el aumento de la higiene (exposición tardía a los agentes infecciosos y disminución de las parasitosis intestinales) y las variaciones en la dieta, que originan cambios en la microbiota intestinal. La obesidad infantil y el aumento de la ingesta de sal son otros factores implicados.

Se piensa que la inmunopatogenia de la EM está relacionada con una rotura de la tolerancia hacia la mielina y otros antígenos del SNC, que resulta en una activación periférica de células T autorreactivas. Esto ocurriría en personas genéticamente susceptibles por la acción de un antígeno ambiental, probablemente un virus, por medio de la activación colateral de las células T por el virus, o bien por una liberación de autoantígenos debida al daño celular, que daría lugar a una reacción cruzada entre las proteínas de la mielina y la proteína exógena (vírica o bacteriana), por medio de un proceso llamado *mimetismo molecular.* Una vez activadas en la periferia, las células autorreactivas (Th1 $CD4^+$ y Th17) migran a través de la barrera hematoencefálica. Este proceso involucra a las moléculas de adhesión VLA-4 (del inglés *very late antigen*), presente en los linfocitos, y VCAM-1 (del inglés *vascular cell adhesión molecule*), presente en el endotelio. Tras entrar en el SNC, las células T autorreactivas son reactivadas por la presentación antigénica de péptidos autoantigénicos por células presentadoras de antígeno (células dendríticas, macrófagos, células B) en el contexto de moléculas HLA de clase II, dando lugar a una cascada inflamatoria, con liberación de citocinas y quimiocinas, proliferación clonal de células T y reclutamiento de otras células inflamatorias (monocitos y células B), y activación persistente de la microglía y los macrófagos, lo que resulta en daño mielínico. Células Th2 $CD4^+$ tratan de disminuir la acción de las células Th1 y Th17. La inflamación y desmielinización local expone nuevos antígenos de mielina, aportando nuevas dianas para las células T autorreactivas, fenómeno llamado *diseminación epitópica.* La activación posterior de células de la microglía da lugar a una inflamación persistente, aun en ausencia de nuevas oleadas de células infiltrativas desde la periferia. Células T $CD8^+$ pueden producir lesiones directas a los axones y neuronas, y a los oligodendrocitos. Recientemente se ha reconocido una participación importante de las células B, posiblemente por la producción de autoanticuerpos y como presentadoras de antígenos a las células T, basándose en la heterogeneidad de las lesiones y la presencia de estructuras semejantes a folículos linfoides en la zona subpial, y en el éxito terapéutico con inmunoterapias basadas en las células B.

Aunque la desmielinización es probablemente lo más importante, también tiene lugar un proceso de lesión axonal temprano, que sería responsable de la discapacidad. Los mecanismos exactos de la lesión mielínica y axonal no son bien conocidos, pero es probable que incluyan una lesión directa a la mielina y los oligodendrocitos por los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$, la microglia/macrófagos activados y el complemente, así como por los efectos indirectos de las citocinas proinflamatorias, tales como la IL-1β, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), el óxido nítrico y las metaloproteasas de la matriz (MMP). Los infiltrados inflamatorios meníngeos se asocian con lesiones subpiales y podrían contribuir a la inflamación cortical y a la discapacidad.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La lesión característica es la placa o lesión focal de desmielinización, asociada con inflamación y pérdida axonal variables, que afecta predominantemente a la sustancia blanca del cerebro, a la médula espinal y al nervio óptico, pero que también puede afectar a la corteza cerebral, incluida la zona subpial (fig. 171-1). Los infiltrados inflamatorios asociados con las placas están constituidos por células T activadas (predominantemente $CD8^+$ con presencia variable de $CD4^+$), microglía/macrófagos, células plasmáticas y células B.

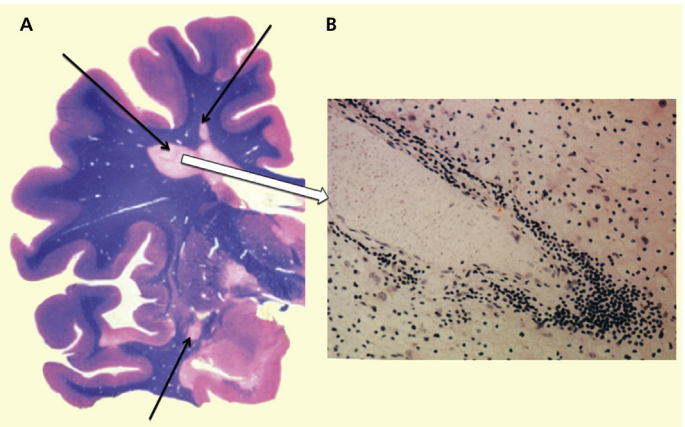


Figura 171-1 **A.** Placas de desmielinización en el cerebro, con distribución periventricular *(flechas).* **B.** Infiltrado perivenoso de células inflamatorias en el centro de una placa de esclerosis múltiple.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Las placas de la EM pueden clasificarse histológicamente como activas, crónicas y remielinizadas. Las lesiones activas son comunes en la fase recurrente-remitente (EMRR) y se caracterizan por desmielinización con relativa preservación de los axones, infiltrado macrofágico, astrocitos reactivos, e inflamación perivascular y parenquimatosa. Las placas crónicas e inactivas son más frecuentes en los pacientes con formas progresivas y se asocian con desmielinización extensa, depleción axonal marcada, pérdida de oligodendrocitos y ausencia relativa de inflamación. Las placas remielinizadas se ven dentro de las placas activas o en sus márgenes, y contienen axones finamente mielinizados y a menudo precursores de oligodendrocitos. Las «lesiones sombreadas» son lesiones parcialmente remielinizadas y se pueden apreciar tanto en la fase recurrente como en la fase progresiva de la enfermedad. La desmielinización cortical y la pérdida axonal se han reconocido en los últimos años como procesos importantes. Las lesiones son heterogéneas y este hecho se relaciona probablemente con el estadio de la enfermedad en un paciente determinado. La afectación cortical incluye desmielinización, pero también pérdida neuronal. Se han descrito lesiones subpiales e intra- y leucocorticales. Las lesiones corticales se correlacionan con el deterioro cognitivo. En las fases más avanzadas, progresivas, de la enfermedad, existe una inflamación intersticial del parénquima cerebral, caracterizada esencialmente por pequeños nódulos de microglía activada que irían lesionando todo el SNC de forma lentamente progresiva, contribuyendo a producir la atrofia cerebral.

FISIOPATOLOGÍA

El proceso de desmielinización altera la conducción saltatoria típica de las vías mielinizadas normales. La desmielinización parcial ocasiona un enlentecimiento en la conducción axonal, responsable del retraso e incluso el bloqueo en la conducción de los potenciales evocados, lo que da lugar, cuando la alteración ocurre en una vía elocuente, a la aparición de los síntomas de la enfermedad. La conducción nerviosa empeora con las elevaciones de temperatura, para causar el fenómeno de Uhthoff (oscurecimiento transitorio de la visión, etc.) tras el ejercicio o un baño caliente. Los axones desmielinizados pueden descargar espontáneamente para dar lugar a los fosfenos, y son más sensibles a la presión mecánica, para provocar la sensación eléctrica que desciende por la espalda o las extremidades al flexionar el cuello *(síntoma y signo de Lhermitte).* La transmisión efáptica entre axones desmielinizados contiguos es responsable de fenómenos paroxísticos como neuralgia del trigémino, ataxia y disartria, o postura tetánica de las extremidades, en respuesta a estímulos táctiles o al movimiento.

CUADRO CLÍNICO

La característica clínica más llamativa de la EM es su gran variabilidad. Los síntomas y signos están determinados por la localización de las lesiones, que muestran predilección por ciertas partes del SNC: periventriculares, nervio y quiasma óptico, tronco cerebral, pedúnculos cerebelosos y médula. Ello da lugar a debilidad, alteración de la sensibilidad, alteración de la visión, diplopía, nistagmo, disartria, temblor intencional, ataxia, disfunción vesical, alteraciones del estado del ánimo y deterioro cognitivo. La presencia de síntomas y signos más o menos característicos, y su diseminación en el espacio (más de una lesión en el neuroeje) y en el tiempo (más de un episodio de disfunción neurológica), permite establecer el diagnóstico, si se descarta otra causa que pueda explicar mejor la sintomatología.

La enfermedad puede comenzar a cualquier edad, pero es rara antes de los 10 años (2%) y después de los 60 (10%). En el 70% de los casos, la presentación es entre los 20 y los 40 años y afecta con mayor frecuencia a las mujeres que a los varones, en una proporción de 2-3/1. En edades tardías (> 45 años), la proporción se iguala.

Síntomas y signos de comienzo

El síntoma más frecuente es la alteración de la sensibilidad (45%), en forma de sensaciones de pinchazos u hormigueo (parestesias) o acorchamiento de uno o más miembros o del tronco (alteración del haz espinotalámico) o sensación de banda constrictiva en el tronco o los miembros (alteración cordonal posterior). En la exploración se aprecian diversas combinaciones de hipoestesia táctil, térmica y dolorosa y/o disminución de la sensibilidad profunda, posicional y vibratoria, y signo de Romberg.

La alteración motora (40%) se caracteriza por pérdida de fuerza en uno o más miembros, en forma de paraparesia o torpeza de una mano y debilidad de la pierna ipsolateral, o bien se manifiesta tras el esfuerzo. La debilidad se suele acompañar de aumento del tono muscular y de los reflejos osteotendinosos, presencia del signo de Babinski y, en ocasiones, ausencia de los reflejos cutáneos abdominales.

Los síntomas de disfunción del tronco cerebral, tales como disartria, diplopía, disfagia o vértigo, son menos frecuentes (25%). En la exploración es típica la presencia de nistagmo, oftalmoplejía internuclear (al mirar a un lado el ojo que aduce no pasa de la línea media y el ojo que abduce muestra sacudidas nistagmoides), que, cuando ocurre en una persona joven y es bilateral, es muy sugestivo de EM. La oscilopsia (sensación de oscilación del entorno secundaria al nistagmo) y la parálisis facial nuclear son menos frecuentes.

Las alteraciones visuales por afección del nervio o quiasma óptico son características, aunque más infrecuentes como síntoma inicial (20%). La tríada habitual de la neuritis óptica es la pérdida de agudeza visual, el dolor ocular ipsolateral y la alteración de la visión de los colores. Se puede acompañar de cualquier tipo de alteración campimétrica, pero es más característico el escotoma central. Durante el episodio agudo, el fondo de ojo suele ser normal (neuritis retrobulbar) o existe un edema de papila (papilitis); se aprecia un defecto pupilar aferente relativo o pupila de Marcus-Gunn (al iluminar el ojo sano se produce una contracción pupilar bilateral, y si se estimula inmediatamente después el ojo afectado, la pupila se dilata). Es frecuente que, al cabo de unas semanas, se aprecie una palidez de papila de predominio en la región temporal o difusa (atrofia óptica).

El cerebelo está afectado inicialmente con menor frecuencia (10%-20%) y es causa de disartria con lenguaje escandido, incoordinación de los miembros o inestabilidad en la marcha. En la exploración se encuentra temblor intencional, dismetría, disdiadococinesia, ataxia de los miembros o del tronco y ampliación de la base de sustentación en la marcha. La afección de los esfínteres o la aparición de síntomas de deterioro cognitivo, como manifestaciones iniciales aisladas, son muy infrecuentes. En estos casos, el diagnóstico es más complejo y sólo será posible cuando se asocien otros síntomas.

Síntomas y signos en el curso de la enfermedad

En el curso de la enfermedad suelen estar afectados la mayoría de los sistemas funcionales neurológicos citados. Las alteraciones más frecuentes son las motoras (90%) y las sensitivas (77%), en ambos casos de predominio en los miembros inferiores, y las cerebelosas (75%), seguidas en orden decreciente por las alteraciones de tronco cerebral, esfínteres, visuales y mentales. Otras alteraciones clínicas que se presentan con cierta frecuencia en la EM son:

- *Fatiga.* Es un síntoma frecuente y que puede ser muy invalidante. Se exacerba de forma marcada con el calor, lo que la diferencia de la fatiga en los sujetos sanos.
- *Dolor.* Muchos pacientes (45%-80%) pueden presentar alguna manifestación dolorosa: neuralgia del trigémino, espasmos tónicos, disestesias punzantes o urentes paroxísticas en extremidades o en tronco, signo de Lhermitte doloroso y lumbalgia.
- *Signo de Lhermitte.* Presente en el 20%-40% de los pacientes. Puede tener otras causas, pero su presencia aislada en una persona joven, sin antecedente traumático, debe hacer sospechar una EM.
- *Deterioro cognitivo.* Los trastornos neuropsicológicos están presentes en el 40%-70% de los pacientes. Los test neuropsicológicos que se ven alterados con más frecuencia son los de memoria reciente, atención mantenida, fluencia verbal, razonamiento conceptual y percepción espacial visual, y menos a menudo los de lenguaje y memoria inmediata y remota. Las alteraciones no parecen relacionarse con la duración o curso de la enfermedad, pero sí se correlacionan con la carga lesional en T2 y, sobre todo, con las medidas de atrofia cerebral en la RM.
- *Trastornos afectivos.* La alteración afectiva más frecuente es la depresión, que parece ser reactiva. La euforia es mucho más infrecuente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

- *Epilepsia.* La epilepsia es más frecuente (5%) que en la población general (0,5%); se puede ver todo tipo de crisis, con excepción de las ausencias típicas.
- *Cuadros seudotumorales.* Muy ocasionalmente, la EM se puede presentar con un curso clínico y de neuroimagen que mimetiza un tumor cerebral.
- *Síntomas paroxísticos.* Son episodios breves en duración, estereotipados y con frecuencia desencadenados por estímulos sensitivos o por el movimiento. La neuralgia del trigémino es el más frecuente (6%).
- *Narcolepsia.* Parece existir una asociación significativa entre ambas condiciones, tal vez porque ambas se asocian al HLA DR2.
- *Movimientos anormales.* Aparte del temblor intencional cerebeloso tan frecuente, se puede presentar de forma ocasional corea, atetosis, balismo, mioclonías y distonías focales.
- *Alteraciones de los esfínteres.* Son frecuentes (70%) en el curso de la EM. Los síntomas urinarios en orden decreciente de frecuencia son: urgencia, urgencia-incontinencia, frecuencia miccional y micción interrumpida. La alteración urodinámica más frecuente es la hiperreflexia del detrusor, seguida de la disinergia vesicoesfinteriana. En ambos casos se producen síntomas irritativos (urgencia, frecuencia e incontinencia). La vejiga arrefléxica es menos frecuente y se acompaña de síntomas obstructivos (vaciado incompleto, micción interrumpida y dificultad para iniciar la micción). El estreñimiento es relativamente frecuente, al contrario que la incontinencia fecal. Las alteraciones en la esfera sexual (50%-90%), son impotencia y dificultad en la eyaculación en varones, y anorgasmia y disminución de la lubricación vaginal en mujeres.

Historia natural y formas evolutivas

El 80%-90% de los pacientes presentan un curso caracterizado por la aparición de episodios o brotes de disfunción neurológica más o menos reversibles, que se repiten en el tiempo y que, a medida que se repiten, van dejando secuelas funcionales (forma en brotes o EMRR). Tras 10 años, el 50% de esos pacientes pasan a un curso de incremento progresivo de la discapacidad no relacionado con los brotes (forma secundariamente progresiva [EMSP]). El 10%-15% presentan un curso progresivo desde el inicio (forma primariamente progresiva [EMPP]). Algunos de estos pueden presentar exacerbaciones ocasionales, tras un curso inicial progresivo. Recientemente se ha aceptado una nueva clasificación fenotípica de la enfermedad (fig. 171-2). Se consideran signos de actividad la existencia de brotes o la actividad por RM (lesiones nuevas o aumentadas en T2 y lesiones que captan gadolinio en T1). La evaluación de la actividad debe hacerse al menos una vez al año. En la fase progresiva, además, se incluye la presencia/ausencia de progresión medida con escalas clínicas.

Se denomina *síndrome desmielinizante aislado* (SDA) en el caso de pacientes que presentan un primer episodio clínico sugerente de desmielinización, pero sin criterios de RM que indiquen diseminación en el tiempo. Si estos pacientes vuelven a presentar actividad, entonces se cumple el criterio de diseminación temporal y pasan a ser reconocidos como EM, de acuerdo con los criterios diagnósticos de 2010. La forma EMRR puede ser activa o inactiva (v. fig. 171-2), y las formas progresivas EMPP y EMSP también pueden ser subclasificadas como activas y con progresión, activas sin progresión, no activas con progresión, y no activas y sin progresión (v. fig. 171-2).

Factores asociados con el comienzo de la enfermedad o de los brotes

De los diversos factores que se han considerado como desencadenantes del comienzo de la enfermedad o de la recurrencia de los brotes, como embarazo, punción lumbar, vacunaciones, contraceptivos orales, traumas, operaciones quirúrgicas, estrés emocional, cansancio o calor, sólo se ha podido establecer una relación causal con las infecciones. Así, en estudios prospectivos se ha demostrado que en pacientes con EM el 10% de las infecciones respiratorias del tracto superior y gastrointestinal se seguirán de un brote, y que un 30% de los nuevos brotes están relacionados con una infección. También se ha visto que durante el embarazo hay una reducción en la tasa de brotes, pero que el riesgo se incrementa en el puerperio. Se ha visto relación con las vacunaciones con virus inactivados, por lo cual están contraindicadas, salvo necesidad mayor. Las vacunaciones con virus muertos no están contraindicadas.

Frecuencia de los brotes

La recurrencia de los brotes es variable, pero como media puede considerarse una cifra de 0,5/año en los pacientes con EMRR y de 0,30 si se considera a todo el conjunto de pacientes, independientemente del tipo evolutivo.

Escalas de disfunción neurológica

Kurtzke desarrolló una escala de disfunción neurológica (EDSS, del inglés *Expanded Disability Status Scale*), que puntúa el deterioro de 0 (normal) a 10 (fallecido), con intervalos de 0,5 puntos. La puntuación se obtiene de la valoración cuantitativa de las alteraciones neurológicas según una escala que Kurtzke denominó *sistemas funcionales* (función piramidal, cerebelosa, del tronco cerebral, sensitiva, intestino-vejiga, visual y mental). A partir de un EDSS de 4,0, el deterioro viene marcado por la capacidad de deambulación.

Existe otra escala denominada *escala funcional compuesta de EM,* la *Multiple Sclerosis Functional Composite Scale* (MSFC). La puntuación en esta escala se calcula sumando las puntuaciones que el paciente obtiene en tres test estandarizados: 1) el T25W, o tiempo para caminar 25 pasos (7,5 m); 2) el *Nine Hole Peg Test* (9HPT), que mide el tiempo para meter y retirar nueve palitos de una caja con nueve agujeros, y 3) el *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT-3), o test de 3 s de audición seriada en pasos.

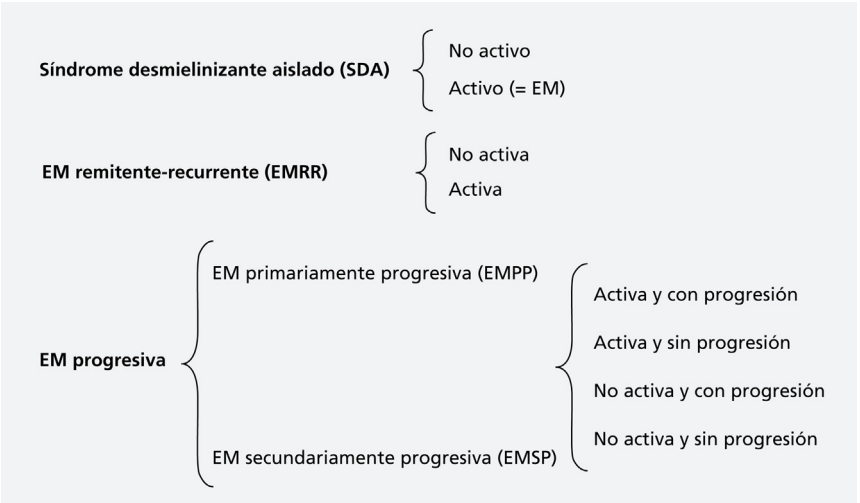


Figura 171-2 Fenotipos de la esclerosis múltiple (EM), según la clasificación de 2014.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Análisis del líquido cefalorraquídeo

En el 65% de los casos la celularidad es normal (≤ 5/μL). Cifras superiores a 50/μL van en contra del diagnóstico. Los datos más característicos son: un índice de IgG elevado (> 0,7) y la presencia de bandas oligoclonales de IgG en más del 90% de los casos (fig. 171-3). Las bandas no son específicas, debido a que pueden estar presentes en otras enfermedades como panencefalitis esclerosante subaguda, otras infecciones víricas, neurosífilis, sarcoidosis, Behçet y otras enfermedades neurológicas autoinmunes.

Potenciales evocados

Proporcionan una medida fiable de la desmielinización y permiten detectar lesiones no evidentes por la exploración. Además, pueden ayudar al diagnóstico al poner de manifiesto la existencia de una segunda lesión. Sin embargo, sólo los potenciales evocados visuales han demostrado su utilidad para identificar a pacientes con riesgo de desarrollar una EM.

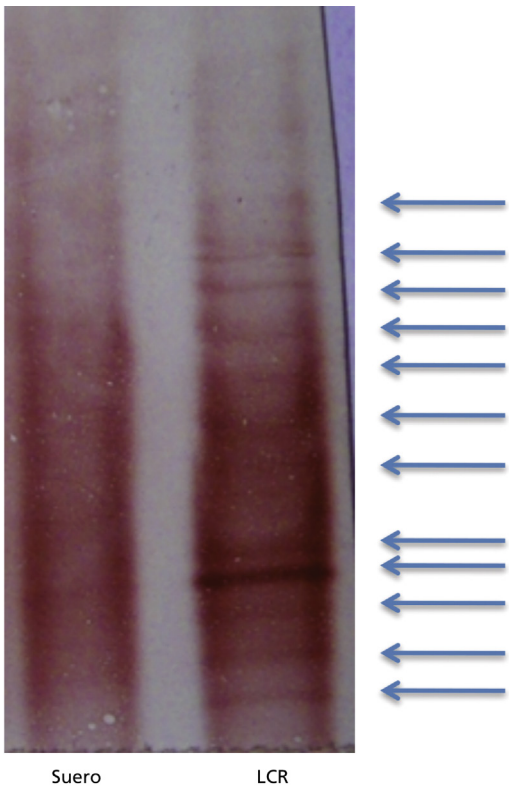


Figura 171-3 Bandas oligoclonales positivas (BO +, señaladas con *flechas*) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) que no están presentes en el suero.

Resonancia magnética

La RM permite: a) detectar lesiones de características desmielinizantes en el 95% de las RM craneales y en el 75% de las RM cervicales en los pacientes con EM; b) establecer el criterio de diseminación espacial (más de una lesión anatómica) y el temporal (aparición de nuevas lesiones o coexistencia de lesiones antiguas y nuevas); c) descartar otras causas; d) monitorizar la actividad (las lesiones en la RM aparecen 15 veces más frecuentemente que la aparición de nuevos brotes clínicos), y e) avanzar en el conocimiento de los procesos patológicos: inflamación (captación de gadolinio en T1); desmielinización (proporción en la transferencia de magnetización); astrocitosis (lesiones en T2, refleja el incremento en el contenido de agua); daño axonal (*N*-acetil-aspartato mediante espectroscopia; atrofia cerebral, y agujeros negros en T1) (fig. 171-4).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EM se basa en la concurrencia de diseminación en el espacio y en el tiempo, y que los síntomas/signos no puedan ser explicados por otro proceso. Así, el diagnóstico sólo puede hacerse tras haber descartado todas las enfermedades que puedan acompañarse de una clínica similar.

Hasta hace unos años, los criterios diagnósticos más utilizado eran los de Poser, que permiten un diagnóstico muy certero, pero no el diagnóstico temprano de la enfermedad.

En 2001, un comité de expertos presidido por McDonald propuso unos nuevos criterios diagnósticos, revisados en 2005 y en 2010, que se basaban fundamentalmente en la diseminación espacial y temporal evaluada a través de la RM. Estos criterios permiten establecer el diagnóstico de EM de forma más temprana y definir de forma más precisa las formas progresivas primarias; son los utilizados actualmente en la práctica clínica diaria (tabla 171-1 y cuadro 171-1).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe dudarse del diagnóstico: 1) si no existen alteraciones visuales ni oculomotoras; 2) cuando hay ausencia completa de alteraciones sensitivas y esfinterianas; 3) si existe un curso progresivo en pacientes jóvenes; 4) cuando todos los hallazgos clínicos pueden explicarse por una lesión única; 5) si el LCR presenta valores altos en el número de células (en particular, polimorfonucleares) o de las proteínas totales y ausencia de bandas oligoclonales, y 6) en ausencia de lesiones en la RM de cráneo y médula.

En el diagnóstico diferencial de la EM se incluyen procesos inflamatorios como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren primario, poliarteritis nudosa, enfermedad de Behçet, angeítis granulomatosa, sarcoidosis, encefalomielitis aguda diseminada; enfermedades infecciosas como borreliosis, sida, paraparesia espástica tropical, leucoencefalo-

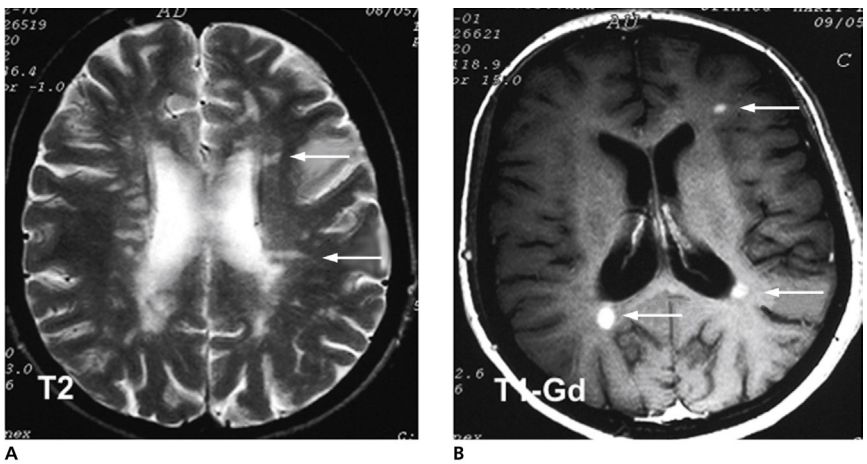


Figura 171-4 RM de cráneo. En la imagen potenciada en T2 **(A)** se aprecian múltiples lesiones periventriculares hiperintensas *(flechas)*. En la imagen potenciada en T1 con gadolinio **(B)** se aprecian tres lesiones que captan el contraste *(flechas)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 171-1 Criterios de McDonald 2010 para el diagnóstico de la esclerosis múltiple (EM)[a]

PRESENTACIÓN CLÍNICA	DATOS ADICIONALES NECESARIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE EM
Dos o más brotes[b]; evidencia clínica objetiva de dos lesiones o evidencia clínica objetiva de una lesión con evidencia histórica razonable de un brote previo[c]	Ninguno[d]
Dos o más brotes[b]; evidencia clínica objetiva de una lesión	Diseminación en el espacio, demostrada por: una lesión o más en T2 en al menos dos de cuatro regiones típicas de EM del SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial, o médula espinal)[e], o Esperar un nuevo brote clínico[b] implicando a un lugar diferente del SNC
Un brote[b]; evidencia clínica objetiva de dos lesiones	Diseminación en tiempo, demostrada por: Presencia simultánea de lesiones captantes y no captantes de gadolinio en cualquier momento; o Una nueva lesión en T2 y/o lesión(es) captante(s) de gadolinio en una RM de seguimiento, sin tener en cuenta el momento con respecto al estudio basal, o Esperar un segundo brote clínico[b]
Un brote[b]; evidencia clínica objetiva de una lesión (síndrome clínico aislado)	Diseminación en espacio y tiempo, demostrada por: Para DIS: Una lesión o más en T2 en al menos dos de cuatro regiones típicas de EM del SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial, o médula espinal)[e], o Esperar un segundo brote[b] que afecte a otro lugar distinto del SNC, y Para DIT: Presencia simultánea de lesiones asintomáticas captantes y no captantes de gadolinio; o Un nueva lesión en T2 y/o lesión(es) captante(s) de gadolinio en una RM de seguimiento, sin tener en cuenta el momento de la RM basal, o Esperar un segundo brote clínico[b]
Progresión neurológica insidiosa sugerente de EM (EMPP)	Un año de progresión de la enfermedad (determinado retrospectivamente o prospectivamente) más dos de tres de los siguientes criterios[e]: Evidencia de DIS en el cerebro, basada en la presencia de una lesión o más en T2 en una región característica de EM (periventricular, yuxtacortical, o infratentorial) Evidencia de DIS en la médula espinal basada en dos o más lesiones en T2 LCR positivo (evidencia de bandas oligoclonales por isoelectroenfoque y/o índice IgG elevado)

[a]Si se cumplen los criterios y no hay una mejor explicación para la clínica, el diagnóstico es de EM; si hay sospechas pero no se cumplen por completo los criterios, el diagnóstico es de posible EM; si surge otro diagnóstico durante la evaluación que explica mejor la clínica, entonces el diagnóstico es de no EM.
[b]Un brote (recaída, ataque, exacerbación) se define según informe el paciente o sea observado objetivamente como un evento típico agudo inflamatorio desmielinizante del SNC; actual o por anamnesis, con duración de al menos 24 h, en ausencia de fiebre o infección. Debe ser documentado por la exploración neurológica en ese momento, pero algunos eventos con síntomas y evolución característico de EM, pero que no han sido documentados, pueden aportar evidencia razonable de un episodio desmielinizante previo. Informes de síntomas paroxísticos (por anamnesis o actuales) deben consistir en episodios múltiples que han ocurrido al menos 24 h. Antes de hacer un diagnóstico definitivo de EM, al menos debe corroborarse un brote por hallazgos en la exploración neurológica, potenciales evocados visuales en pacientes que refieren alteraciones visuales, o una RM consistente con desmielinización en el área del SNC implicada en los síntomas neurológicos obtenidos en la historia.
[c]El diagnóstico clínico basado en hallazgos clínicos objetivos de dos brotes es el más seguro. Evidencia por anamnesis razonable de un brote anterior, en ausencia de documentación objetiva de los hallazgos neurológicos, puede incluir episodios con síntomas y evolución característicos de un episodio inflamatorio desmielinizante previo; sin embargo, al menos un brote debe ser apoyado por hallazgos objetivos.
[d]No se requieren pruebas adicionales. Sin embargo, es deseable que el diagnóstico de EM se haga con acceso a imágenes de acuerdo a estos criterios. Si las pruebas de imagen u otras (p. ej., LCR) se realizan y son negativas, se debe ser extremadamente cauto antes de hacer un diagnóstico de EM, y deben considerarse diagnósticos alternativos. No debe existir una mejor explicación para el cuadro clínico, y tienen que estar presentes evidencias objetivas para apoyar al diagnóstico de EM.
[e]No se requiere la presencia de lesiones captantes de gadolinio; las lesiones sintomáticas son excluidas de consideración en sujetos con síndromes de tronco cerebral o médula espinal.
DIS: diseminación en el espacio; DIT: diseminación en el tiempo; EMPP: esclerosis múltiple primariamente progresiva.

Cuadro 171-1 Criterios de McDonald 2010 de RM para la demostración de DIS y DIT

DIS
Puede demostrarse por una lesión o más en T2[a] en al menos dos de cuatro áreas del SNC:
- Periventricular
- Yuxtacortical
- Infratentorial
- Médula espinal[b]

DIT
Se puede demostrar DIT por:
- Una nueva lesión en T2 y/o lesión(es) captante de gadolinio en una RM de seguimiento, con respecto a otra basal, sin considerar el momento de la basal
- Presencia simultánea de una lesión asintomática captante de gadolinio y otra no captante en cualquier momento

[a]No es necesaria la existencia de lesiones captantes de gadolinio para DIS.
[b]Si una persona tiene un síndrome de tronco o medular, las lesiones sintomáticas son excluidas de los criterios y no contribuyen al recuento lesional.
DIS: diseminación lesional en espacio; DIT: diseminación lesional en el tiempo.

patía multifocal progresiva y neurosífilis; enfermedad cerebrovascular como CADASIL; heredoataxias; degeneración combinada subaguda; malformación de Arnold-Chiari, y leucodistrofias juveniles y del adulto (leucodistrofia metacromática y adrenomieloleucodistrofia). Las exploraciones complementarias aconsejadas son: análisis básico de sangre, hematológico y bioquímico, con VSG; anticuerpos anti-DNA, anti-ENA, anti-Ro, anti-La y antifosfolipídico; serología de lúes, *Borrelia, Brucella* y HIV; enzima convertidora de la angiotensina; vitamina B_{12} y ácido fólico. Otras pruebas más específicas se realizarán en función de la sospecha clínica, como estudio de DNA mitocondrial en linfocitos o muestra de biopsia; análisis de ácidos grasos de cadena larga; HLA; EMG, etc.

PRONÓSTICO

La expectativa de vida tras el diagnóstico de la enfermedad es de 35-45 años. Las causas de muerte más frecuentes son las infecciones y las enfermedades no relacionadas. Son factores pronósticos favorables: comienzo a edad temprana, sexo femenino, síntomas de inicio visual y sensitivo, curso en brotes. Por el contrario, son factores pronósticos desfavorables: comienzo por encima de 40 años, sexo masculino, inicio con síntomas motores y cerebelosos, recurrencia precoz tras el primer brote y curso progresivo desde el inicio.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Formas malignas y benignas

Existen casos con evolución muy rápida, en particular la forma aguda o enfermedad de Marburg se asocia a una lesión seudotumoral única o multifocal con efecto masa, que puede ocasionar un síndrome de herniación cerebral y causar la muerte en días o en pocas semanas. Otras formas, sin ser agudas, son de evolución rápida y consideradas malignas por originar el fallecimiento del paciente tras unos 5 años de evolución. Se denominan *formas benignas* aquellas que tras 10-15 años de evolución permiten desarrollar una vida normal (EDSS ≤ 3,0); la presentan el 10% de los pacientes.

TRATAMIENTO

Se dispone de fármacos dirigidos a tratar el brote agudo, reducir la actividad de la enfermedad y, con ello, intentar prevenir o posponer la discapacidad a largo plazo, y tratar los síntomas de la enfermedad. No existen fármacos profilácticos, curativos o reparadores.

Tratamiento del brote agudo

Glucocorticoides

El carácter inflamatorio de las lesiones ha llevado a que los fármacos más utilizados sean los glucocorticoides, en general la 6-metilprednisolona en dosis de 1 g/día i.v., durante 3 a 5 días, que han demostrado su utilidad para acortar la duración de los brotes y acelerar la recuperación. Sin embargo, no parece que aporten ningún beneficio funcional a largo plazo. Tampoco existen datos concluyentes que indiquen que el beneficio clínico dependa de la vía de administración, el tipo de glucocorticoide administrado o la dosis utilizada.

Recambio plasmático

Se ha demostrado la utilidad del recambio plasmático en pacientes con un episodio agudo grave de enfermedad desmielinizante inflamatoria del SNC que no hayan respondido al tratamiento con glucocorticoides. El principal factor asociado a buena respuesta es el inicio precoz del tratamiento.

Tratamiento para modificar el curso de la enfermedad

La EM es considerada en la actualidad una enfermedad inflamatoria, desmielinizante y neurodegenerativa. Todos estos procesos coexistirían, en grados variables, a lo largo de la enfermedad; en las fases iniciales es más prominente la inflamación, y en fases avanzadas, la neurodegeneración. Los tratamientos de que se dispone en la actualidad modifican esencialmente la inflamación y, por ello, parecen ser más eficaces cuanto antes se utilicen en el curso de la enfermedad.

En nuestro país hay numerosos fármacos aprobados para el tratamiento de la EM (tabla 171-2): inmunomoduladores (interferón beta [IFN-β], acetato de glatirámero, dimetilfumarato) e inmunodepresores (natalizumab, fingolimod, teriflunomida, alemtuzumab, azatioprina y mitoxantrona).

Interferón beta

Los interferones son proteínas endógenas que intervienen en la respuesta inmunitaria y nos defienden de virus y bacterias. Son los primeros fármacos modificadores de la enfermedad aprobados en la EM. Los IFN-β funcionarían estabilizando la barrera hematoencefálica, limitando la entrada de células autoagresivas al SNC, además de disminuir la presentación antigénica y modular la función de las células T y B. Hay varias preparaciones disponibles (v. tabla 171-2). Los interferones IFN-β1a e IFN-β1b muestran una eficacia similar, aunque es posible que dosis mayores o más frecuentes sean algo más eficaces. En general, reducen la actividad medida como tasa anual de brotes en un 30%, algo mayor si se utilizan de forma muy temprana. Muestran igualmente eficacia en la reducción del número de lesiones en RM. Están aprobados en el SDA, la EMRR y las EMSP con actividad. Las reacciones cutáneas (tras administración s.c.) y los síntomas seudogripales son los efectos adversos más frecuentes, seguidos de alteraciones leves en las enzimas hepáticas y linfopenia. El tratamiento puede inducir la producción de anticuerpos neutralizantes que se asocian a una reducción de la eficacia. Recientemente ha demostrado eficacia un interferón pegilado (Plegridy®), que aumenta la duración de su efecto y que ha demostrado una eficacia similar o ligeramente superior a la de los mencionados previamente.

Acetato de glatirámero

El acetato de glatirámero (Copaxone®) es una mezcla de varios polipéptidos sintéticos, que contienen cuatro aminoácidos naturales: ácido L-glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina. El mecanismo de acción que se postula es el de desviar la respuesta inmunitaria Th1 hacia un patrón Th2. Así, la entrada de estas células Th2 específicas en el SNC determinaría la liberación de citocinas antiinflamatorias y estas alterarían la expansión de células T autorreactivas contra la mielina, un mecanismo de acción que se conoce con el nombre de *supresión colateral (bystander suppression).* El tratamiento reduce de forma significativa la tasa de brotes (a un nivel similar al de los IFN), así como el número de lesiones captantes de gadolinio y la carga lesional en RM. A diferencia de los IFN, no induce síndrome seudogripal ni produce anticuerpos neutralizantes. Recientemente se ha aprobado una nueva formulación de 40 mg que se administran por vía s.c. 3 días por semana, con similar eficacia a la formulación previa y menores efectos adversos.

Dimetilfumarato

El dimetilfumarato o BG-12 (Tecfidera®) es un derivado del ácido fumárico, con un mecanismo de acción doble, regulando a la baja el

Tabla 171-2 Fármacos aprobados para el tratamiento de la esclerosis múltiple

FÁRMACO	DOSIS	VÍA	FRECUENCIA
Interferón β (Betaferon®)	250 μg	s.c.	Días alternos
Interferón β (Avonex®)	30 μg	i.m.	1 vez/semana
Interferón β (Rebif®)	22 μg 44 μg	s.c.	3 días/semana
Interferón β (Extavia®)	250 μg	s.c.	Días alternos
Acetato de glatirámero (Copaxone®)	20 mg 40 mg	s.c.	Diarios 3 días/semana
Dimetilfumarato	240 mg	p.o.	Cada 12 h
Teriflunomida (Aubagio®)	14 mg	p.o.	Diario
Fingolimod (Gilenya®)	0,5 mg	p.o.	Diario
Natalizumab (Tysabri®)	300 mg	i.v.	Cada 4 semanas
Alemtuzumab (Lemtrada®)	12 mg/día (5 días el primer año; 3 días el segundo año)	i.v.	Diario, durante 5 días el primer año y durante 3 días el segundo año
Mitoxantrona (Novantrone®)	12 mg/m^2	i.v.	Cada 3 meses; dosis límite de 140 mg/m^2

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

estrés oxidativo e inhibiendo las citocinas proinflamatorias. Su eficacia ha sido demostrada en dos estudios de clase I en la EMRR, reduciendo la tasa anualizada de brotes en torno al 50%, las lesiones captantes de gadolinio y la discapacidad. Se tolera bien, en general, sus efectos adversos más frecuentes son enrojecimiento facial, molestias digestivas, elevación de transaminasas y linfopenia.

Teriflunomida

La teriflunomida (Aubagio®) tiene actividad antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunosupresora. Inhibe la síntesis de la dihidroorotato deshidrogenasa, enzima necesaria para la síntesis de pirimidinas, interfiriendo en el proceso de síntesis de DNA, necesario para la expansión clonal de los linfocitos autorreactivos. Ha demostrado su eficacia en dos estudios de clase I, reduciendo la tasa anual de brotes, la progresión de la discapacidad y el número de lesiones captantes de gadolinio. Su eficacia es similar a la de los interferones. Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas, diarrea, adelgazamiento capilar y elevación de las transaminasas.

Fingolimod

El fingolimod (Gylenia®) es un agonista de alta afinidad por el receptor de S1P (lisofosfolípido esfingosina 1 fosfato) y actúa principalmente mediante el secuestro de los linfocitos en los órganos linfoides periféricos para imposibilitar que acudan a los lugares de inflamación. En las formas EMRR reduce la tasa de brotes en algo más del 50% y el número de lesiones nuevas y acumuladas en RM, así como la progresión de la discapacidad. Los efectos adversos comunicados suelen ser reducidos, tales como bradicardia y bloqueo atrioventricular en el momento de la primera administración del tratamiento, edema macular excepcionalmente, elevación de enzimas hepáticas, hipertensión arterial moderada e infecciones. Debe utilizarse con cuidado si existen enfermedades concomitantes, tales como cardiopatías, diabetes mellitus, hepatopatías o antecedente de uveítis.

Natalizumab

El natalizumab (Tysabri®) es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une a la integrina α_4 (VLA-4) de los linfocitos, para bloquear la unión de esta con su receptor (VCAM-1), presente en el endotelio. En dos ensayos clínicos controlados redujo significativamente el número de lesiones nuevas captantes de gadolinio; aumentó significativamente la proporción de pacientes libres de brote; disminuyó la tasa anual de brotes, en el 68%, y redujo el riesgo de progresión sostenida de la discapacidad. El tratamiento fue bien tolerado. Deben destacarse reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas/anafilactoides en un número reducido de casos.

El natalizumab ha demostrado muy buenos resultados; sin embargo, hay un número creciente de casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, por lo que se ha elaborado una técnica para la detección de los anticuerpos contra el virus JC (causante de dicha enfermedad) que permite estratificar el riesgo y conseguir una relación beneficio/riesgo adecuada en cada paciente. Su utilización debe realizarse bajo unas medidas de seguridad muy altas, y sólo está indicado si fracasa la terapia con fármacos de primera línea en casos agresivos de la enfermedad.

Alemtuzumab

El alemtuzumab (Lemtrada®) es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el antígeno CD52 de los linfocitos T y B responsables de la inflamación que induce una rápida y prolongada depleción de estos. El efecto agudo antiinflamatorio se sigue por una repoblación diferente de estas células, rebalanceando el sistema inmune. Su uso se basa en un estudio de fase II y dos estudios de fase III, en los que el alemtuzumab se ha comparado con el IFN-β1a s.c. En ambos estudios ha demostrado superioridad en la reducción de brotes y en el enlentecimiento/mejoría de la progresión de la discapacidad preexistente. Los efectos más comunes han sido reacciones infusionales, incluyendo *rash,* cefalea, fiebre, náuseas y escalofríos. También fue más común con alemtuzumab la aparición de enfermedades autoinmunes, en particular tiroiditis (36%), púrpura trombocitopénica idiopática (1,4%) y glomerulonefritis (0,3%). Se ha propuesto un programa de seguimiento del riesgo, para la detección y tratamiento precoz de estas complicaciones.

Mitoxantrona

Es un derivado antracilínico con elevado efecto antitumoral. Está indicada en pacientes con EMRR y EMSP con brotes que presenten una elevada actividad clínica y por RM, y cuando haya fracasado el tratamiento inmunomodulador convencional. Su utilización ha decaído, pues se ha comunicado hasta un 2,8% de leucemia aguda tras su empleo.

Otros tratamientos

La azatioprina es un nucleósido análogo de la 6-mercaptopurina que altera la síntesis del DNA y el RNA. La dosis empleada es de 2-3 mg/kg de peso y día p.o. En nuestro país está indicada para la EM remitente-recidivante. No se utiliza en la práctica actualmente. La ciclofosfamida, el metotrexato y el rituximab sólo se utilizan de forma excepcional, especialmente en las formas progresivas con actividad, cuando no se pueden utilizar otras opciones terapéuticas por cualquier motivo. Las inmunoglobulinas son motivo de controversia por problemas metodológicos de los ensayos clínicos. Así, estos estudios sólo permiten considerar como «posible» el efecto sobre la reducción en la tasa de brotes en pacientes remitentes-recidivantes, mientras que no existe ningún beneficio sobre la progresión. Finalmente, el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos se considera una terapia excepcional, por los riesgos que conlleva y dadas las numerosas opciones terapéuticas disponibles. Las revisiones de los ensayos clínicos no controlados muestran que se pueden conseguir largos períodos de estabilización de la enfermedad (supervivencia libre de progresión más allá de 5 años) y que el pronóstico es más favorable en pacientes con formas activas de EMRR, sujetos menores de 40 años y corta evolución de la enfermedad (primeros 5 años). La tasa de mortalidad relacionada con el procedimiento ha disminuido del 7,3% al 1,3%, al mejorar la selección de los pacientes y el tipo de procedimiento utilizado.

Tratamiento sintomático

Son terapias dirigidas a aliviar los síntomas de la enfermedad que influyen de forma muy negativa en la calidad de vida de los pacientes. Estos síntomas son: alteraciones de la marcha, espasticidad, temblor, ataxia, fatiga, dolor, alteraciones urinarias y sexuales, alteraciones intestinales, neuralgia del trigémino y otras alteraciones paroxísticas, alteraciones oculomotoras (diplopía, nistagmo, oscilopsia), vértigo, disfagia, disartria, alteraciones del sueño, depresión y alteraciones cognitivas. El porcentaje de personas con EM afectas a lo largo de la vida, las herramientas de evaluación (cuando las hubiera), la recomendación según las evidencias, los fármacos sin niveles altos de evidencia y las intervenciones no farmacológicas para cada uno de estos síntomas se resumen en la tabla 171-3.

ENCEFALOMIELITIS AGUDA DISEMINADA

■ CONCEPTO

Es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del SNC, típicamente pero no siempre, de curso monofásico, con presentación clínica multifocal o difusa, que ocurre tras inmunización o vacunación (encefalomielitis posvacunal) o infección vírica sistémica (encefalomielitis postinfecciosa).

■ ANATOMÍA PATOLÓGICA

Se caracteriza por la presencia de numerosos focos de desmielinización perivenosa, con preservación axonal, astrocitosis reactiva e infiltrado linfocitario perivascular.

■ EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA

Con mayor frecuencia afecta a niños y adultos jóvenes, pero se ha descrito en todas las edades. Se cree que es consecuencia de una reacción inmunomediada contra antígenos mielínicos por reacción cruzada. La frecuente ocurrencia de días a semanas después de presentar una enfermedad exantemática de la infancia o infecciones víricas inespecíficas, tales como sarampión, varicela, rubéola, paperas, mononucleosis infecciosa, influenza, infecciones del tracto respiratorio o gastrointestinales, así como *Mycoplasma pneumoniae,* o tras vacunaciones contra

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 171-3 Tratamiento sintomático en la esclerosis múltiple

SÍNTOMA	% DE PACIENTES AFECTADOS	INSTRUMENTO DE EVALUACIÓN	RECOMENDACIÓN DE CLASE A	FÁRMACOS CON EVIDENCIAS LIMITADAS DE EFICACIA	INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS
Marcha	85	Tiempo para caminar 7,6 m	Fampridina	—	Ejercicio y rehabilitación
Espasticidad y espasmos dolorosos	90	Escala de Ashworth NRS	Baclofeno Tizanidina Cannabinoides	Dantroleno sódico, benzodiazepinas, gabapentina, toxina botulínica	Fisioterapia, enfriamiento, hidroterapia
Temblor y ataxia	75	EAV de 0 a 10	Ninguna	Isoniazida, carbamazepina, topiramato	Rehabilitación Enfriamiento Estimulación cerebral profunda, talamotomía
Fatiga	80-90	FSMC	Ninguna	4-aminopiridina IRSS Amantadina Modafinilo	Fisioterapia, yoga, enfriamiento, conservación de la energía, terapias de afrontamiento (terapia ocupacional)
Dolor	45-80	EAV	Cannabinoides	Mismo tratamiento que en dolores de otras causas	Mismo tratamiento que en dolores por otras causas
Alteración en el almacenamiento de orina (hiperreflexia del detrusor)	60	Ultrasonidos y estudio hemodinámico	Ninguna	Antimuscarínicos Toxina botulínica	Pañales CI PPNS
Disfunción del vaciado de la orina (hiporreflexia del detrusor)	15	—	Ninguna	Antimuscarínicos α-bloqueantes Antiespásticos	Pañales Vibrador CI Ejercicios pélvicos Ileovesicostomía Catéter permanente
Disfunción combinada (disinergia del esfínter)	25	—	Ninguna	Toxina botulínica Cannabinoides	Pañales PPNS Estimulación sacra Oxígeno hiperbárico
Alteraciones sexuales en el hombre: disfunción eréctil, disfunción eyaculatoria u orgásmica, reducción de la libido	50-90	Test de tumescencia peneana	Ninguna	Inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafilo, vardenafilo, tadalafilo)	Prótesis quirúrgicas
Alteraciones sexuales en la mujer: anorgasmia, disminución de la lubricación, reducción de la libido	40-80	—	—	Lubricantes tópicos (para la sequedad vaginal) Andrógenos (para la reducción de la libido)	Ninguna
Disfunción intestinal	40-50	Ninguno	Ninguna	Laxantes	Dieta rica en fibra Aumento de líquidos Enemas
Neuralgia del trigémino	6	EAV	Esteroides en dosis altas Carbamazepina Anticonvulsivantes	Misoprostol Baclofeno Oxcarbazepina	Termocoagulación Glicerol Gamma Knife® Descompresión microvascular
Epilepsia	5	Ninguno	Ninguna	Terapias estándar	Ninguna
Síntomas oculomotores (diplopía, nistagmo, oscilopsia)	30	Ninguno	Ninguna	Memantina Gabapentina 3-4 diaminopiridina	Ninguna
Vértigo	20	Test vestibulares	Ninguna	Agentes bloqueantes vestibulares	Fisioterapia Rehabilitación vestibular Maniobras de reposicionamiento

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 171-3 Tratamiento sintomático en la esclerosis múltiple *(cont.)*

SÍNTOMA	% DE PACIENTES AFECTADOS	INSTRUMENTO DE EVALUACIÓN	RECOMENDACIÓN DE CLASE A	FÁRMACOS CON EVIDENCIAS LIMITADAS DE EFICACIA	INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS
Disfagia	25	Ninguno	Ninguna	Anticolinesterásicos	Prevención Agentes espesantes Gastrostomía percutánea
Disartria	5-25	Ninguno	Ninguna	Tratamiento para el temblor	Terapia del lenguaje Programas asistidos de ordenador
Alteraciones del sueño	30	Diario	Ninguna	Modafinilo para el exceso de sueño Agentes dopaminérgicos para el síndrome de piernas inquietas	Ninguna
Depresión	50	BDI	Ninguna	IRSS IRN	Terapia cognitiva
Alteraciones cognitivas	40-70	BRB	Ninguna	Donepecilo Rivastigmina Memantina	Terapia cognitiva

BDI: inventario de depresión de Beck; BRB: batería de Rao breve; CI: cateterismo intermitente; EAV: escala analógica visual; FSMC: *Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions;* IRN: inhibidores de la recaptación de la noradrenalina; IRSS: Inhibidores de la captación de serotonina; NRS: *Numeric Rating Scale;* PPNS: estimulación percutánea del nervio tibial posterior.

tos ferina, difteria, rubéola y varicela, apoya la hipótesis inmunomediada por mimetismo molecular. En el 20%-30% de los casos no se encuentra el antecedente infeccioso.

CUADRO CLÍNICO

El comienzo suele ser agudo y se caracteriza por una disfunción neurológica que afecta a múltiples áreas (pueden incluir cerebro, tronco, médula, nervio óptico), junto con encefalopatía (alteración del nivel de conciencia que va desde estupor a coma, o cambio del carácter, con confusión e irritabilidad). También puede haber signos meníngeos, y acompañarse de crisis epilépticas. El LCR suele mostrar pleocitosis linfocitaria discreta, y son muy infrecuentes las bandas oligoclonales. En la RM se observan múltiples lesiones de la sustancia blanca, difusas con márgenes mal delimitados, en general grandes (> 1-2 cm), y con frecuencia lesiones que afectan a la sustancia gris central (tálamos, ganglios de la base). Las lesiones hipointensas en T1 son muy raras. La captación de gadolinio de todas las lesiones, considerando que es un proceso monofásico, es muy infrecuente.

El curso es mayoritariamente monofásico, y menos del 10% de los pacientes tendrán una recidiva. En este caso, la recurrencia se debe de producir al menos 3 meses después del primer evento, y debe cursar también con encefalopatía (encefalomielitis aguda diseminada multifásica). Hasta el 18% de los pacientes que se presentan con una encefalomielitis aguda diseminada presentarán un segundo evento sugestivo de EM. Para considerarlo así, el segundo episodio no debe asociar encefalopatía, deben haber pasado más de 3 meses, y en la RM cerebral se deben detectar lesiones que cumplan los criterios de diseminación espacial (v. criterios diagnósticos de EM, en Diagnóstico).

TRATAMIENTO

Las cifras clásicas de mortalidad (10%-30%), probablemente han disminuido con la introducción de la terapia glucocorticoidea y, más recientemente, con el recambio plasmático. Este mismo hecho puede ser el responsable de que se observen, en los estudios recientes, recuperaciones casi completas tanto en pacientes pediátricos como adultos (≤ 89%).

NEUROMIELITIS ÓPTICA Y ESPECTRO CLÍNICO RELACIONADO

CONCEPTO

La neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del SNC que se caracteriza por la afectación predominante de los nervios ópticos y de la médula espinal.

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA

Es una enfermedad minoritaria (prevalencia estimada de 0,4-4 casos por cada 100 000 habitantes), con claro predominio femenino, y una mediana de edad de presentación de alrededor de los 39 años, aunque también puede debutar en niños y ancianos. Más del 90% de los pacientes presentarán un curso en forma de brotes, frecuentemente con recuperación incompleta, acumulando una alta discapacidad en poco tiempo. Así, estudios de historia natural muestran que el 50% de los pacientes necesitarán de la ayuda de un apoyo para caminar o presentarán ceguera visual legal (agudeza visual < 1/10) en el plazo de 8,5-10 años después del debut. En el 10%, el curso es monofásico. Inicialmente se consideró una variante de la EM, pero la implicación de la inmunidad humoral en estudios patológicos con depósitos de complemento e inmunoglobulinas alrededor de los vasos, la extensa infiltración macrofágica asociada a neutrófilos y eosinófilos, y posteriormente la identificación de un anticuerpo que se unía a un canal acuoso, la acuaporina-4 (IgG-NMO/AQP4), que se expresa básicamente en los pies de los astrocitos, permitió diferenciar claramente las dos entidades. El papel patogénico de los IgG-NMO/AQP4 se ha sugerido tanto en estudios *in vitro* como en modelos animales. La unión del anticuerpo a la AQP4, induciría una citotoxicidad dependiente del complemento y de células, e inflamación secundaria con infiltración de granulocitos y macrófagos, alteración de la barrera hematoencefálica y daño secundario del oligodendrocito.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

La identificación de los IgG-NMO/AQP4 permitió, por un lado, expandir el espectro clínico a formas limitadas, como mielitis longitudinalmente extensas recurrentes, o neuritis ópticas recurrentes, y más recientemente a síndrome emético y/o hipo incoercible por afectación del área postrema, y, por otro, establecer unos nuevos criterios diagnósticos que requieren la presencia de neuritis óptica y mielitis, y dos de los tres siguientes: afectación extensa medular > 3 cuerpos vertebrales, RM cerebral no diagnóstica de EM o presencia de IgG-NMO/AQP4. A los casos de pacientes con anticuerpos positivos y formas limitadas que no cumplen todos los criterios se les da el nombre de *espectro de NMO*. Entre el 10% y el 30% de los pacientes son seronegativos, dependiendo de la técnica de detección y los criterios de selección.

TRATAMIENTO

El tratamiento va encaminado a minimizar al máximo el daño asociado con el ataque agudo y mejorar la recuperación, y a prevenir la aparición de recurrencias. El que sea una enfermedad minoritaria ha limitado la existencia de estudios prospectivos y controlados. Por ello, la mayoría

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de las recomendaciones se basan en estudios retrospectivos y en casos aislados. Se sabe que las terapias inmunodepresoras son más efectivas que las inmunomoduladoras, y algunas de las usadas en EM, como el natalizumab o el fingolimod, pueden exacerbar la enfermedad.

Tratamiento del brote agudo

Es similar al de los brotes de EM. Se utiliza la metilprednisolona i.v. (1 g/día durante 3-5 días), y en caso de falta de respuesta adecuada se realizan recambios plasmáticos (5-6 ciclos de recambio de 1,0-1,5 volúmenes de plasma circulante). El objetivo, eliminar los anticuerpos circulantes, reducir los niveles de citocinas proinflamatorias, y linfocitos T y B, y modificar el fenotipo de los linfocitos T.

Tratamiento preventivo

Incluye fármacos que deplecionan las poblaciones linfocitarias, disminuyen los anticuerpos circulantes, o interfieren la proliferación o activación de células inmunes. Los fármacos más utilizados como terapia de primera línea son la azatioprina, el micofenolato mofetilo y el rituximab. Todos ellos han demostrado que reducen la tasa de brotes cuando se comparan con el período sin tratamiento, sin que influyan sobre el título de los anticuerpos. El rituximab (anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20) está considerado hoy en día el tratamiento más efectivo. Estudios observacionales sugieren que, ante un fallo de respuesta, puede ser efectivo el intercambio entre cada uno de los fármacos considerados de primera línea. Como segunda línea están el recambio plasmático, la ciclofosfamida, la mitoxantrona, el metotrexato y las inmunoglobulinas i.v. La duración del tratamiento no está establecida, ni se dispone de ningún marcador útil de respuesta terapéutica. La recomendación actual es instaurar el tratamiento inmunodepresor a largo plazo desde el inicio de la enfermedad

Terapias futuras

El avance en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad ha llevado al descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas. Algunos de estos fármacos se están evaluando en ensayos de fase I-II, y otros están en desarrollo preclínico. Entre las *terapias dirigidas contra el complemento* está el *eculizumab*, un anticuerpo humanizado que inhibe la generación del factor C5a del complemento y la formación del complejo de ataque de membrana y que, en un estudio con 14 pacientes, redujo de forma significativa la frecuencia de brotes y estabilizó o mejoró la discapacidad. Entre las *dirigidas contra receptores de interleucina*, el *tocilizumab,* un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de la interleucina 6 (IL-6), que redujo la tasa de brotes en un estudio abierto con siete pacientes; se están ensayando otros anticuerpos antirreceptor de IL-6. Finalmente, cabe mencionar terapias *anti-CD19 y bloqueantes de la unión IgG-NMO-AQP4.*

NEUROMIELITIS ÓPTICA SERONEGATIVA Y FORMAS CLÍNICAS RELACIONADAS

Hasta un 10%-30% de los pacientes que cumplen criterios de NMO son IgG-NMO/AQP4 negativos, y este porcentaje asciende cuando se incluyen formas parcelares que nos hacen sospechar que están relacionadas con la NMO, como son las mielitis longitudinalmente extensas (v. cap. 176, Enfermedades no degenerativas de la médula espinal) o las neuritis ópticas aisladas. Recientemente se han identificado anticuerpos (IgG) contra la glucoproteína de la mielina del oligodendrocito (IgG-MOG), en el 15%-35% de los pacientes seronegativos para AQP4. Cuando se comparan los pacientes en función del anticuerpo (AQP4 frente a MOG), lo que se observa es que los pacientes IgG-MOG suelen ser más jóvenes, no presentan un predominio de mujeres (50%), con mayor frecuencia el cuadro clínico es monofásico y, si bien al debut la enfermedad presenta la misma gravedad, los pacientes se recuperan mejor del episodio agudo y el pronóstico final es más favorable. Además, con mayor frecuencia los pacientes presentan brotes de neuritis óptica, bien uni- o bilateral, y un curso recurrente. Sin embargo, actualmente, el espectro clínico y patológico asociado a los IgG-MOG está por definir.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. Neurology 2014;83:278-86.

Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol 2011;69:292-302.

Wingerchuck DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. Lancet Neurol 2007;6:805-15.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENCEFALITIS AUTOINMUNES

Capítulo 172

L. Bataller Alberola | J. Dalmau Obrador

CONCEPTO

Algunas enfermedades del sistema nervioso central tienen un origen autoinmune (tabla 172-1). El concepto de encefalitis autoinmune incluye un grupo de enfermedades en las que existe una afectación predominante de la sustancia gris del córtex cerebral y cerebeloso, o de los núcleos profundos del encéfalo, como consecuencia de una reacción inmunitaria mediada por inmunidad celular y/o humoral. Estas enfermedades pueden afectar al encéfalo de forma difusa (p. ej., encefalitis por anticuerpos antirreceptor del *N*-metil-D-aspartato [NMDA] del glutamato), o bien afectar exclusiva o predominantemente a algunas estructuras nerviosas (p. ej., ataxia cerebelosa, encefalitis límbica [EL]). Las encefalitis autoinmunes enlistadas en la tabla 172-1 pueden ocurrir como manifestación remota de un cáncer sistémico (síndromes neurológicos paraneoplásicos; v. cap. 170, Tumores intracraneales. Complicaciones neurológicas del cáncer), o bien producirse como una enfermedad autoinmune no paraneoplásica. Este capítulo se centra en el estudio de las encefalitis autoinmunes no asociadas a cáncer. Aunque casi todos estos pacientes presentan una encefalitis por afectación exclusiva de la sustancia gris, excepcionalmente pueden ocurrir síndromes de solapamiento (p. ej., pacientes con encefalitis con anticuerpos antirreceptor NMDA del glutamato y eventos desmielinizantes).

FISIOPATOLOGÍA

El daño neuronal que ocurre en las encefalitis autoinmunes puede estar mediado por inmunidad celular o humoral (tabla 172-2). En las encefalitis causadas por *inmunidad celular* es posible encontrar anticuerpos altamente específicos frente a antígenos neuronales intracelulares (fig. 172-1). Se cree que estos anticuerpos no tienen un papel patogénico directo, y que es la respuesta mediada por linfocitos T citotóxicos la causante de una destrucción neuronal que conlleva déficits habitualmente graves y de muy difícil tratamiento. El desencadenante

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 172-1 Clasificación de las enfermedades del sistema nervioso central de origen autoinmune

TIPO	AFECTACIÓN PREDOMINANTE	
	SUSTANCIA BLANCA	SUSTANCIA GRIS
Formas diseminadas	Esclerosis múltiple Encefalomielitis aguda diseminada	Encefalomielitis Encefalitis por anticuerpos antirreceptor NMDA
Formas focales	Neuritis óptica Mielitis transversa	Encefalitis límbica Ataxia cerebelosa Encefalitis del tronco Síndrome de la persona rígida Síndrome opsoclono-mioclono

NMDA: *N*-metil-D-aspartato.

Tabla 172-2 Clasificación inmunopatogénica de las encefalitis autoinmunes

CRITERIO	INMUNIDAD CELULAR	INMUNIDAD HUMORAL
Mecanismo efector	Linfocitos T citotóxicos	Autoanticuerpos
Localización de autoantígenos	Intracelular	Superficie celular
Desencadenante	Cáncer (síndromes paraneoplásicos)	Frecuentemente sin cáncer
Histología	Pérdida neuronal, infiltrados linfocitarios	Escasa pérdida neuronal, infiltrados linfocitarios
Respuesta al tratamiento	Pobre	Frecuentemente buena

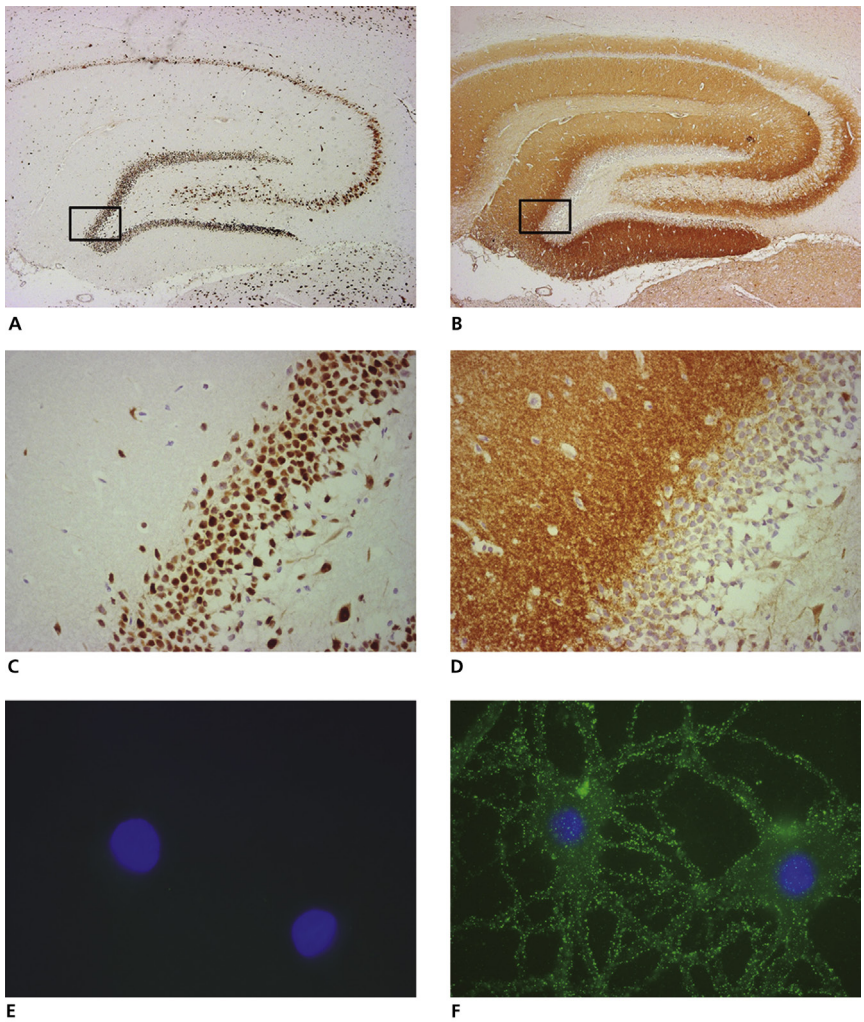


Figura 172-1 **A** y **B.** Secciones consecutivas de hipocampo de rata incubadas con el líquido cefalorraquídeo (LCR) de un paciente con anticuerpos contra un antígeno intracelular (Hu; **A**) y el LCR de un paciente con anticuerpos contra una proteína sináptica de superficie celular (receptor NMDA del glutamato; **B**). (Método de inmunoperoxidasa 10×.) **C** y **D.** Visión de las áreas enmarcadas a mayor aumento: en comparación con el antígeno intracelular, el antígeno sináptico de superficie celular se demuestra como una tinción intensa del neurópilo, respetando los cuerpos neuronales (los núcleos de las neuronas están contrateñidos tenuemente con hematoxilina). (Método de inmunoperoxidasa 400×.) **E** y **F.** Mediante inmunofluorescencia con cultivo de neuronas de hipocampo vivas no permeabilizadas, el anticuerpo anti-Hu no muestra reactividad *(fondo oscuro),* ya que no accede al interior de la neurona **(E),** mientras que el anticuerpo antirreceptor NMDA muestra una tinción fluorescente intensa *(fondo verde)* en la superficie neuronal **(F),** debido a que reconoce un epítopo extracelular (el núcleo de las neuronas es visualizado en azul mediante tinción con 4-6-diamidino-2-fenilindol). (Método de inmunofluorescencia 800×.) (Modificado de Lancaster et al. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. Neurology 2011;77:179-89, con autorización.)

más frecuente es la presencia de un cáncer sistémico. Los hallazgos histopatológicos muestran infiltrados intersticiales y perivasculares de linfocitos, nódulos neuronofágicos de linfocitos T, pérdida neuronal, gliosis reactiva y activación de la microglía. Por el contrario, en las encefalitis causadas por *inmunidad humoral* los pacientes desarrollan autoanticuerpos que reaccionan frente a epítopos extracelulares de receptores y canales neuronales importantes para la función sináptica (tabla 172-3). Estos anticuerpos tienen un papel patogénico directo alterando la función y la estructura de los antígenos, e induciendo una gran variedad de síntomas, como alteraciones del comportamiento, la memoria y la cognición, síntomas psicóticos, crisis epilépticas y algunos trastornos del movimiento. Las muestras de tejido cerebral, a diferencia del grupo anterior, muestran escasa pérdida neuronal, y en los infiltrados linfocitarios se encuentra una población significativa de células secretoras de anticuerpos, como son los plasmocitos y los plasmoblastos positivos para CD138. Las evidencias disponibles no apoyan un papel patogénico para el complemento. Estos síndromes mediados por anticuerpos suelen responder a la inmunoterapia, de modo que la mayoría de los pacientes pueden conseguir una mejoría aceptable incluso tras períodos prolongados con síntomas neurológicos graves.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 172-3 Anticuerpos asociados a encefalitis autoinmunes, síndromes asociados y desencadenantes de autoinmunidad

ANTÍGENO		SÍNDROME	DESENCADENANTE
De superficie celular	Receptor NMDA	Encefalitis difusa clínicamente estereotipada (v. texto)	Teratoma de ovario, encefalitis herpética Desconocido en el 50% de los casos
	LGI1	Encefalitis límbica	Desconocido en el 90% de los casos Timoma o cáncer de pulmón (raramente)
	Receptor GABA-B	Encefalitis límbica, convulsiones	Cáncer de pulmón, tumor neuroendocrino Desconocido en el 50% de los casos
	Receptor AMPA	Encefalitis límbica	Cáncer de pulmón, mama, ovario, teratoma. Desconocido en el 30% de los casos
	Receptor GABA-A	Estatus epiléptico Síndrome de la persona rígida Síndrome opsoclono-mioclono	Desconocido
	CASPR2	Encefalitis difusa (de Morvan), neuromiotonía	Timoma en el 50% de los casos
	Receptor de glicina	Encefalomielitis progresiva con rigidez y mioclono Síndrome de la persona rígida	Desconocido
	DPPX	Encefalitis difusa, con hiperexplexia, síndrome diarreico	Desconocido
	Receptor mGluR5	Encefalitis difusa	Enfermedad de Hodgkin Desconocido en el 30% de los casos
	Receptor mGluR1	Ataxia cerebelosa	Enfermedad de Hodgkin
	Receptor de dopamina D2	Movimientos anormales; encefalitis de ganglios basales	Desconocido
Intracelular	GAD	Ataxia cerebelosa Síndrome de la persona rígida Epilepsia farmacorresistente Encefalitis límbica	Autoinmunidad sistémica (poliendocrinopatía autoinmune) Cáncer (raramente)

AMPA: ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico; CASPR2: proteína asociada a contactina de tipo 2; DPPX: proteína similar a la dipeptidil-peptidasa de tipo 6; GABA: ácido gammaaminobutírico; GAD: glutamato-descarboxilasa; LGI1: proteína inactivada en glioma rica en leucina de tipo 1; NMDA: *N*-metil-D-aspartato.

El factor que más frecuentemente desencadena la pérdida de tolerancia inmunitaria en pacientes con encefalitis autoinmunes es la presencia de un cáncer sistémico. Otra asociación frecuente es la presencia de manifestaciones clínicas o analíticas de trastornos autoinmunes sistémicos. Por ejemplo, la ataxia cerebelosa con anticuerpos frente a glutamato-descarboxilasa (anti-GAD) suele ocurrir en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1, en general de inicio tardío, y poliendocrinopatías autoinmunes. Por este motivo, muchos pacientes con encefalitis autoinmunes presentan autoanticuerpos que no están relacionados con los síntomas neurológicos, pero que indican esta predisposición del paciente a la fenomenología autoinmune (anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, anticuerpos antinucleares, etc.). Por último, algunas encefalitis autoinmunes ocurren poco después de vacunaciones o infecciones sistémicas y cerebrales. Así, recientemente se ha descrito que la encefalitis herpética puede actuar como desencadenante de una encefalitis con anticuerpos antirreceptor NMDA (v. más adelante).

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Las encefalitis autoinmunes pueden afectar a pacientes de cualquier edad y son especialmente frecuentes en niños y adolescentes. Los síntomas suelen desarrollarse de modo subagudo y progresar rápidamente en días o semanas. Ciertas combinaciones de síntomas y signos son características de los procesos enlistados en la tabla 172-1.

La evaluación mediante RM cerebral puede mostrar hiperintensidades en secuencias T2 o FLAIR (del inglés *fluid attenuated inversion recovery*) en áreas clínicamente afectas (fig. 172-2), o bien ser normal. En pacientes evolucionados, en especial cuando no han recibido el tratamiento adecuado o si ha habido retrasos en el diagnóstico, las regiones cerebrales afectas pueden mostrar atrofia en la neuroimagen. Las pruebas de neuroimagen funcional como la SPECT o la PET con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) pueden mostrar áreas de hiper- o hipofunción en pacientes con RM normal, o bien detectar anomalías en áreas clínicamente silentes. El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) suele mostrar una pleocitosis mononuclear moderada (generalmente < 100 linfocitos/μL), con leve o moderado aumento de

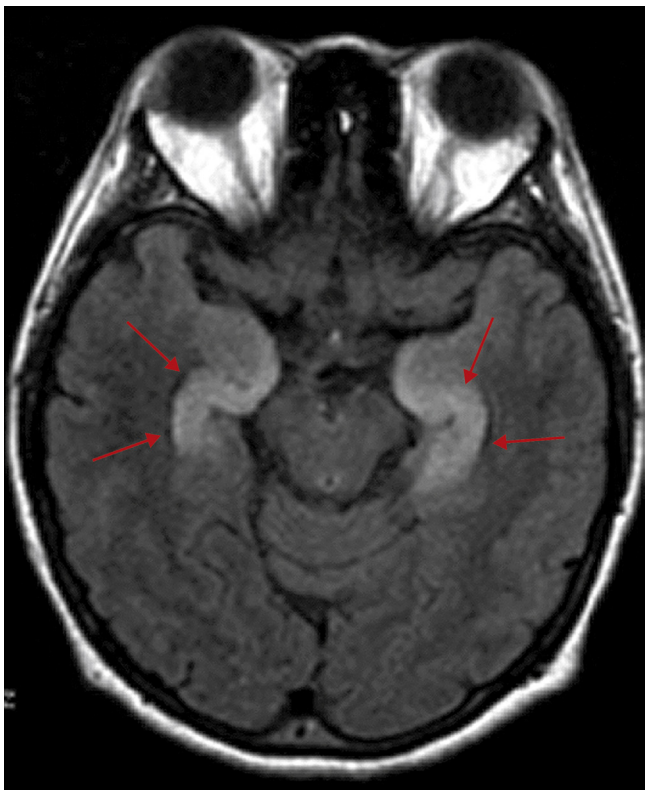


Figura 172-2 RM cerebral en secuencia FLAIR de un paciente con encefalitis límbica y anticuerpos antirreceptor AMPA del glutamato. Obsérvense las áreas anormales de hiperintensidad simétricas en ambos hipocampos *(flechas)*. (Tomado de Lancaster et al. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. Neurology 2011;77:179-89, con autorización.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

proteínas y glucosa normal. El estudio de bandas oligoclonales en LCR es positivo en aproximadamente la mitad de los pacientes. El EEG es patológico en casi todos los pacientes, mostrando ondas lentas focales o difusas, frecuentemente asociadas con algún foco de actividad epileptiforme. Existe un patrón electroencefalográfico (patrón *extreme delta brush*) muy específico de la encefalitis con anticuerpos antirreceptor NMDA.

En los pacientes con encefalitis autoinmunes es necesario un amplio y cuidadoso diagnóstico diferencial, especialmente con meningoencefalitis infecciosas, metástasis cerebrales o leptomeníngeas, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedades psiquiátricas con síntomas atípicos, síndrome neuroléptico maligno, reacciones adversas a fármacos o drogas de abuso y encefalopatía de Wernicke.

La detección de anticuerpos específicos en muestras de suero y LCR de los pacientes son el biomarcador más útil en el diagnóstico de las encefalitis autoinmunes. Junto con la correcta valoración de las manifestaciones clínicas del paciente, son la clave del diagnóstico. Por este motivo es muy importante disponer de una metodología adecuada para su detección. Aunque la mayoría de los anticuerpos son detectables en muestras de suero y LCR, los resultados más fiables de los test disponibles se obtienen cuando la evaluación incluye el LCR. De este modo, es importante tener en cuenta que la detección de títulos bajos de algunos autoanticuerpos en suero (antirreceptor de glicina, antirreceptor del ácido gammaaminobutírico [GABA] A) tiene un significado incierto si el contexto clínico no es el adecuado.

ENCEFALITIS CON ANTICUERPOS ANTIRRECEPTOR NMDA

Es la encefalitis autoinmune más frecuente. El biomarcador de esta enfermedad son los anticuerpos de clase IgG en el LCR de los pacientes, dirigidos frente a la subunidad GluN1 del receptor NMDA del glutamato. Se trata de una encefalitis difusa clínicamente estereotipada. Así, la gran mayoría de los pacientes desarrollan los síntomas escalonadamente en una secuencia característica. Los síntomas iniciales son psiquiátricos y pueden incluir ansiedad, agitación, alteraciones conductuales, agresividad, insomnio, alucinaciones visuales o auditivas, síntomas maníacos o psicóticos, síntomas disociativos o incluso conducta catatónica. No es raro que los pacientes alternen entre un estado de agitación psicomotriz y un estado catatónico dentro de un mismo día. Frecuentemente ocurre una desintegración progresiva del lenguaje no clasificable como ninguno de los subtipos de afasia, con una disminución progresiva de la producción verbal, ecolalia y mutismo. Muchos pacientes son ingresados en unidades de psiquiatría en esta primera fase. En días sucesivos prácticamente siempre se añaden otros síntomas, que incluyen alteraciones de la memoria (de difícil diagnóstico debido a las alteraciones mentales), crisis epilépticas (parciales o generalizadas, a veces con estatus), disminución progresiva del nivel de conciencia, con estupor o coma, movimientos anormales característicos y síntomas disautonómicos. Las discinesias de carácter coreoatetósico son las más frecuentes, sobre todo en el área orofacial. Además, los pacientes pueden presentar distonía, movimientos estereotipados, rigidez, e incluso posturas en opistótonos. Las manifestaciones disautonómicas son hipertermia, fluctuaciones en la presión arterial, taqui- o bradiarritmias, sialorrea y en ocasiones hipoventilación central que requiere ventilación asistida. La gravedad del cuadro hace que muchos pacientes requieran ingresos prolongados en unidades de cuidados intensivos. Con el tratamiento adecuado, la mayoría de los pacientes experimentan una recuperación progresiva en orden secuencial inverso a la aparición de los síntomas. Tras la resolución de los síntomas encefalíticos agudos, durante la fase de convalecencia muchos pacientes experimentan alteraciones de la memoria y la atención, impulsividad, comportamiento desinhibido y disfunción ejecutiva, que pueden tardar muchos meses en desaparecer.

La enfermedad puede afectar a pacientes de cualquier edad, aunque es más frecuente en adolescentes y jóvenes. En este subgrupo, la enfermedad ocurre sobre todo en mujeres, y la mitad de ellas tienen un teratoma de ovario. La presencia de un teratoma puede ser diagnosticada mediante TC o RM abdominopélvica, o mediante ecografía abdominal o transvaginal. En niños, el predominio femenino es menos importante, la presencia de tumores es muy rara y la enfermedad suele debutar con discinesias, crisis epilépticas o ataxia, más que con manifestaciones psiquiátricas.

Los retrasos en el diagnóstico y el tratamiento son frecuentes en pacientes mayores de 45 años. Los tumores asociados a la enfermedad en este rango de edad suelen ser carcinomas.

Recientemente se ha descrito que la encefalitis por herpes simple puede actuar como desencadenante de inmunidad antirreceptor NMDA. De este modo, un mecanismo inmunitario postinfeccioso provocaría un empeoramiento sintomático diferido con manifestaciones clínicas que suelen incluir síntomas psiquiátricos y conductuales en adultos jóvenes, y discinesias coreoatetósicas en niños.

El tratamiento de los pacientes con encefalitis antirreceptor NMDA se basa en la resección del tumor y la inmunoterapia. Habitualmente, la primera línea de inmunoterapia incluye un pulso de corticoides intravenosos en dosis altas, junto con inmunoglobulinas intravenosas en dosis altas o recambio plasmático. Los pacientes suelen comenzar a mejorar sustancialmente en el plazo de 4 semanas. Sin embargo, aproximadamente la mitad de los pacientes requieren inmunoterapia de segunda línea, que consiste en rituximab y/o ciclofosfamida. La mejoría ocurre de modo progresivo y la recuperación completa puede retrasarse más de 1 año. Con el tratamiento adecuado, el pronóstico de la encefalitis con anticuerpos antirreceptor NMDA es bueno. Así, el 80% de los pacientes consiguen una puntuación en la escala de Rankin de 0-2 a los 2 años. Los pacientes tienen riesgo de recidivas (15%-24%); el beneficio de tratamientos a largo plazo con azatioprina o micofenolato para evitar recidivas es incierto.

ENCEFALITIS LÍMBICA

Es un tipo de encefalitis debida a una respuesta autoinmune frente a estructuras del sistema límbico, sobre todo de los hipocampos, que se manifiesta clínicamente mediante amnesia anterógrada, ansiedad, depresión, alteraciones cognitivas y crisis epilépticas (crisis parciales complejas más frecuentemente). La RM suele mostrar alteración de la señal (hiperintensidad en T2, FLAIR) simétrica en ambos lóbulos temporales mediales. Tres anticuerpos frente a proteínas de superficie están relacionados con esta forma clásica de EL autoinmune: anticuerpos anti-LGI1, antirreceptor GABA-B, y antirreceptor del ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico [AMPA] del glutamato. Cada uno de ellos presenta características clínicas y asociaciones particulares.

La EL asociada a anticuerpos anti-LGI1 (previamente atribuida a anticuerpos anticanales de potasio dependientes del voltaje) afecta predominantemente a pacientes de edades medias y avanzadas, con un predominio masculino (2:1). El 60% de los pacientes presentan hiponatremia y algunos pueden sufrir sacudidas similares a mioclonías en la cara, los brazos o las piernas (que se han atribuido a crisis epilépticas distónicas o tónicas faciobraquiales). Es frecuente la presencia de un trastorno del comportamiento asociado al sueño REM. Raramente, la enfermedad puede evolucionar de un modo más lento de lo esperable para una encefalitis autoinmune. Así, unos pocos pacientes desarrollan un síndrome de demencia rápidamente progresiva, planteando problemas de diagnóstico diferencial con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Solamente el 10% de los casos con anticuerpos anti-LGI1 son paraneoplásicos, siendo el tumor más frecuentemente asociado el timoma.

Los pacientes con anticuerpos antirreceptor GABA-B desarrollan una EL clásica con manifestaciones epilépticas prominentes. La mitad de ellos tiene un carcinoma pulmonar microcítico, y la otra mitad no se asocia a cáncer.

Los pacientes con anticuerpos antirreceptor AMPA desarrollan una EL clásica aislada o asociada a otros síntomas (psicosis, déficits motores, ataxia, coma). Algunos de ellos pueden presentarse exclusivamente con manifestaciones psiquiátricas como confusión, agitación o comportamiento agresivo. Contrariamente a otras encefalitis autoinmunes asociadas a anticuerpos de superficie, el 70% de los pacientes tienen un tumor oculto (pulmón, timoma, mama u ovario). La coexistencia de anticuerpos antirreceptor AMPA con anticuerpos paraneoplásicos clásicos (Hu, anfifisina) indica un mal pronóstico.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

SÍNDROME DE LA PERSONA RÍGIDA Y ENCEFALOMIELITIS PROGRESIVA CON RIGIDEZ Y MIOCLONO

Son dos tipos de encefalitis autoinmunes producidas por una disfunción de los circuitos inhibitorios del sistema nervioso central que se manifiesta clínicamente, entre otros, con síntomas actividad continua de la neurona motora. Los pacientes con síndrome de la persona rígida desarrollan rigidez muscular y espasmos espontáneos, o tras estímulos, que afectan predominantemente a la musculatura axial, lumbar y proximal de las extremidades. Los síntomas mejoran durante el sueño y con anestesia. Los estudios de electromiografía muestran signos de actividad continua de unidades motoras que persiste a pesar del relajamiento. La mayoría de los pacientes tienen anticuerpos anti-GAD. La GAD es la enzima limitante de la síntesis del GABA, el neurotransmisor inhibitorio más extendido en el sistema nervioso. Además de la inmunoterapia, que se comenta más adelante, los tratamientos gabaérgicos (diazepam, baclofeno, ácido valproico) mejoran los síntomas de la enfermedad.

Unos pocos pacientes tienen anticuerpos frente al receptor de la glicina, otro neurotransmisor inhibitorio. Estos anticuerpos se pueden encontrar también en pacientes con encefalomielitis progresiva con rigidez y mioclono, una encefalitis autoinmune difusa con predominio de afectación del tronco cerebral y la médula espinal.

Recientemente se ha descrito un nuevo anticuerpo frente a la proteína similar a la dipeptidil-peptidasa de tipo 6 (DPPX), en pacientes con encefalitis difusa asociada también a síntomas de hiperexcitabilidad motora de origen en el sistema nervioso central, con rigidez, espasmos musculares y reacciones de sobresalto exageradas (hiperexplexia). Los pacientes pueden presentar diarrea y otros síntomas gastrointestinales prominentes, probablemente por afectación autoinmune del plexo mientérico.

ATAXIA CEREBELOSA AUTOINMUNE

Los pacientes con ataxia cerebelosa autoinmune desarrollan un síndrome pancerebeloso progresivo, con disartria escandida, nistagmo y grados variables de incoordinación de las extremidades, junto con ataxia de la estática y la marcha. La inmunidad más frecuentemente relacionada con ataxia autoinmune no paraneoplásica son los anticuerpos anti-GAD. Estos pacientes son frecuentemente mujeres de mediana edad con cuadros atáxicos subagudos o crónicos, a veces con síntomas de disfunción del tronco cerebral. Unos pocos pacientes desarrollan solapamiento con síntomas característicos de los otros síndromes neurológicos con anticuerpos anti-GAD (espasmos musculares, epilepsia). La enfermedad suele afectar a pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 de inicio en la edad adulta y poliendocrinopatías autoinmunes, con manifestaciones clínicas propias de la tiroiditis, la anemia perniciosa o el vitíligo. En el suero de estos pacientes es, por tanto, frecuente encontrar autoanticuerpos organoespecíficos (antiperoxidasa tiroidea, antitiroglobulina, anticélulas parietales gástricas, etc.). Excepcionalmente, los pacientes con ataxia y anticuerpos anti-GAD tienen un cáncer de pulmón o un timoma. En esta circunstancia los pacientes son frecuentemente hombres y suelen detectarse también anticuerpos contra algún antígeno de superficie (especialmente receptores GABA).

La ataxia cerebelosa autoinmune puede asociarse a la enfermedad celíaca. Sin embargo, la asociación de ataxia cerebelosa a rasgos analíticos de hipersensibilidad al gluten (anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa) sin enfermedad celíaca intestinal clínica ni histopatológica es todavía motivo de controversia.

SÍNDROME OPSOCLONO-MIOCLONO

Los pacientes desarrollan opsoclono (movimientos oculares sacádicos involuntarios caóticos en todos los planos de la mirada), junto con mioclonías multifocales y ataxia troncal. Algunos pacientes pueden desarrollar síntomas encefalopáticos difusos. Se cree que este síndrome se debe a una disfunción inmune de circuitos inhibitorios del tronco cerebral y el cerebelo, pero no es posible demostrar anticuerpos específicos en la mayoría de los pacientes. En niños menores de 2 años, el síndrome opsoclono-mioclono se asocia con neuroblastoma en el 50% de los casos. En adultos el síndrome también puede ser paraneoplásico, en cuyo caso el cáncer de pulmón es el tumor más frecuentemente involucrado.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con encefalitis autoinmunes se basa en fármacos inmunomoduladores y en el tratamiento de los procesos desencadenantes si los hubiera (cáncer sistémico, infecciones). El tratamiento debe instaurarse con rapidez una vez se han excluido otras causas del proceso, para evitar síntomas irreversibles. Como tratamiento de inducción de respuesta se pueden utilizar corticoides en dosis altas, inmunoglobulinas intravenosas, recambio plasmático, rituximab o ciclofosfamida. Los inmunodepresores a más largo plazo, como la azatioprina o el micofenolato, para consolidar la respuesta o prevenir recurrencias se utilizan a veces en algunos de estos síndromes.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Lancet Neurol 2011;10:63-74.

Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. Lancet Neurol 2010;9:776-85.

Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. Ann N Y Acad Sci 2015;1338:94-114.

Saiz A, Arpa J, Sagasta A, Casamitjana R, Zarranz JJ, Tolosa E, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in three patients with cerebellar ataxia, late-onset insulin-dependent diabetes mellitus and polyendocrine autoimmunity. Neurology 1997;49:1026-30.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDAD DE PARKINSON Y OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Capítulo 173

E. Tolosa Sarró

El síndrome de Parkinson o parkinsonismo es una entidad clínica caracterizada por temblor, rigidez muscular, lentitud de movimientos o bradicinesia y alteración de los reflejos posturales. Este cuadro clínico puede producirse por factores etiológicos diversos, pero en muchos casos se desconoce la causa. Este síndrome de Parkinson idiopático o *primario,* descrito por James Parkinson en 1817, se denomina *enfermedad de Parkinson* (EP).

Los parkinsonismos producidos por factores etiológicos conocidos como, por ejemplo, el parkinsonismo medicamentoso de los fármacos antipsicóticos reciben el nombre de *secundarios* o *sintomáticos.* En un tercer grupo en que los síntomas de parkinsonismo aparecen en el contexto de otra enfermedad neurodegenerativa de causa desconocida y se asocian a otros síntomas de disfunción neurológica se engloban los *parkinsonismos plus o atípicos* (cuadro 173-1).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 173-1 Clasificación de los parkinsonismos

IDIOPÁTICO (PRIMARIO)
Enfermedad de Parkinson (asociada a cuerpos de Lewy)
Parkinsonismo hereditario
Autosómico dominante (genes *α-sinucleína* y *LRRK2*)
Autosómico recesivo (genes *PARKIN*, *PINK1* y *DJ-1*)

PARKINSONISMO PLUS (ASOCIADO A OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS)
Parálisis supranuclear progresiva
Atrofia multisistémica
Degeneración corticobasal
Complejo parkinsonismo-demencia-esclerosis lateral amiotrófica de Guam
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
Enfermedad de Alzheimer
Enfermedad de Pick
Enfermedad de Huntington (variante rígida)
Enfermedad de Hallervorden-Spatz
Neuroacantocitosis

SINTOMÁTICO (SECUNDARIO)
Infeccioso y postinfeccioso
Toxinas (manganeso, MPTP, cianuro, monóxido de carbono)
Inducido por fármacos (neurolépticos)
Tumores cerebrales
Traumatismo craneal repetido
Vascular (infartos subcorticales)
Metabólico (enfermedad de Wilson)
Hipoparatiroidismo y calcificación de ganglios basales
Degeneración hepatocerebral crónica
Hidrocefalia normotensiva

MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

ENFERMEDAD DE PARKINSON

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

La EP afecta a más del 1% de la población por encima de los 65 años y es ligeramente más frecuente en el varón (55%-60%). Su prevalencia aumenta con la edad, y es del 3% en sujetos entre 75 y 84 años. La incidencia anual oscila entre 4,5-21 casos por cada 100 000 habitantes. La edad media de inicio de la enfermedad es de 55 años y, aunque dos tercios de los pacientes presentan síntomas entre los 50 y los 70 años, no es raro el diagnóstico en la cuarta década de la vida. Constituye, pues, el trastorno neurodegenerativo más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer.

En un 5% de los casos la causa es genética, pero en el resto es desconocida. Es posible que se deba a un factor ambiental capaz de producir una lesión que permanezca subclínica hasta que se asocia la degeneración neuronal propia de la vejez. Ejemplo de intoxicación ambiental es la intoxicación por 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), una sustancia química que, al ingerirse de forma accidental o como contaminante de la meperidina utilizada por drogadictos, provoca en los seres humanos un trastorno motor similar al de la EP. Hasta la fecha, el único factor ambiental claro es el hábito tabáquico, ya que los pacientes que la sufren fuman menos que la población general. Se desconoce la causa de la muerte neuronal progresiva en la enfermedad de Parkinson. Numerosas investigaciones sugieren que la agregación proteica anormal, la disfunción de la vía ubiquitina-proteosoma, alteraciones en la bioenergética mitocondrial o una desregulación en la homeostasis del calcio podrían jugar un papel primordial en el proceso degenerativo. Estudios recientes han mostrado que agregados anormales de sinucleína, característicos de la EP pueden propagarse desde las células afectadas hacia las neuronas sanas que las rodean, produciendo finalmente la destrucción de las mismas. Existen formas parecidas de propagación en otras patologías, como por ejemplo las asociadas a priones.

Hay evidencias concluyentes de que factores genéticos están involucrados en la EP. Existe historia familiar en un 20% de los casos y se ha demostrado un riesgo significativamente aumentado de desarrollar la enfermedad en los familiares de primer grado. En los últimos años se han descrito mutaciones en varios genes asociados a formas mendelianas de EP. Mutaciones en dos de ellos, *α-sinucleína* y *leucine-rich repeat kinase (LRRK2),* son causantes de una forma autosómica dominante del Parkinson, y en otros como *PARKIN, DJ-1* y *PINK1* originan formas recesivas de la enfermedad. Estas mutaciones sólo explican un reducido número de casos familiares. Los estudios de asociación del genoma completo han detectado varios «genes de riesgo» (sinucleína y tau) que contribuyen a aumentar la probabilidad de desarrollar la EP. Mutaciones en el gen *glucocerebrosidasa (GBA)* también se asocian al desarrollo de la EP. Además, la EP es más frecuente en familiares de individuos que padecen la enfermedad de Gaucher, y mutaciones en el gen *GBA* son las causantes del tipo III de la enfermedad de Gaucher. Clínica e histopatológicamente, la EP asociada a mutaciones de los genes *α-sinucleína* (muy infrecuente) y *LRRK2* (la forma más frecuente de Parkinson genético; la mutación G2019S es responsable de entre el 5% y el 7% de los casos familiares y de un 1% de los casos esporádicos) son prácticamente indistinguibles de la forma idiopática esporádica. Los parkinsonismos asociados a mutaciones del gen *PARKIN* son de comienzo precoz (antes de los 40 años), muestran frecuentemente distonía y presentan una buena respuesta a la levodopa con aparición temprana de discinesias. Son frecuentes la hiperreflexia osteotendinosa y las fluctuaciones diurnas de los síntomas. Mutaciones en el gen *PARKIN* subyacen casi en un 50% de los casos de parkinsonismo recesivo de comienzo precoz y un 15% de los casos esporádicos de comienzo anterior a los 40 años. Además, tiene una evolución más lenta que el Parkinson idiopático, y sólo en raras ocasiones se hallan cuerpos de Lewy en la necropsia.

FISIOPATOLOGÍA

La vía dopaminérgica nigroestriada inhibe neuronas estriatales que poseen receptores dopaminérgicos D_2 y que conectan con el pálido interno, el núcleo eferente de los ganglios basales, después de la conexión con el núcleo subtalámico. En la EP, a consecuencia de la degeneración celular en el *locus niger,* disminuye la tasa de dopamina estriatal, lo que provoca una actividad subtalámica y palidal excesiva. Esta hiperactividad conlleva una menor activación tálamo-cortical y una reducción en los movimientos tanto espontáneos como automáticos. Estos hallazgos aportan una explicación a los efectos beneficiosos observados tras intervenciones quirúrgicas sobre los núcleos pálido interno y subtalámico. La EP se asocia también a hiperactividad de las interneuronas colinérgicas del estriado, lo que explicaría la mejoría que se observa en los síntomas cardinales de la enfermedad con la administración de fármacos anticolinérgicos. De acuerdo con los datos clínicos y experimentales del síndrome parkinsoniano inducido por MPTP, la reducción de la tasa de dopamina estriatal explica los síntomas motores clásicos de la enfermedad. La degeneración de otros sistemas neuronales en el tronco (núcleo dorsal del vago, *locus coeruleus,* núcleos del rafe), algunos de proyección ascendente (noradrenérgicos, serotoninérgicos y colinérgicos), y las lesiones observadas en la amígdala, el hipotálamo, la corteza cerebral y el sistema autonómico periférico pueden estar especialmente implicados en la aparición de estados depresivos, deterioro cognitivo y alteraciones del sueño, y en la disfunción vegetativa, frecuentes en muchos pacientes.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En el examen macroscópico destaca la despigmentación de la sustancia negra en el mesencéfalo. Existe pérdida neuronal y depósitos proteicos (formados en gran parte por alfasinucleína), tanto intraneuronales (cuerpos de Lewy), como en procesos neuronales (neuritas de Lewy) en grupos de neuronas vulnerables.

Braak ha descrito recientemente la progresión habitual de las lesiones neuropatológicas que se producen con el paso del tiempo (estadios 1 a 6 de Braak). Siguiendo estos estadios, la enfermedad se inicia con depósitos de alfasinucleína patológica en la parte inferior del bulbo medular (núcleo dorsal motor del vago) y las estructuras olfatorias (bulbo olfatorio y núcleo olfatorio anterior) (estadio I) para extenderse luego rostralmente por el tronco e involucrar a los sistemas noradrenérgico *(nucleus*

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

coeruleus), serotoninérgico (proyección ascendente de los núcleos de rafe) (estadio II) y, más tarde, a la vía nigroestriada dopaminérgica en el mesencéfalo y la amígdala (estadios III y IV). Posteriormente, las lesiones alcanzan el hipotálamo, se extienden por el sistema límbico y finalmente alcanzan el neocórtex (estadios V y VI).

La *degeneración neuronal* que acompaña a los depósitos de sinucleína es marcada en algunos núcleos como la zona compacta de la sustancia negra (80% o más), el núcleo dorsal del vago o el núcleo basal de Meynert. Los cuerpos de Lewy y la degeneración neuronal pueden localizarse también en el asta intermediolateral simpática y los ganglios simpáticos y se observan agregados de alfasinucleína en el sistema autonómico de numerosos vísceras (p. ej., en plexos pericárdico, gastrointestinal y prostático). Raramente se observan lesiones estriatales ni palidales; es decir, el parkinsonismo en la enfermedad de Parkinson se debe a una lesión dopaminérgica nigroestriada (presináptica). En fases avanzadas no es infrecuente la presencia de lesiones de tipo Alzheimer (ovillos neurofibrilares y placas seniles). Estas lesiones, junto a la presencia de inclusiones de sinucleína cortical son en gran parte responsables del deterioro cognitivo en los pacientes.

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas iniciales son muy variados. El dolor en el cuello o en los hombros es un síntoma inicial frecuente y puede preceder a los trastornos de la motilidad durante meses. Otros pacientes refieren al principio fatigabilidad excesiva, temblor en una mano (a veces un temblor «interno»), falta de equilibrio, empequeñecimiento de la escritura o síntomas relacionados con la pérdida de destreza manual.

El *temblor,* inicialmente intermitente, suele comenzar en los dedos de una mano para extenderse luego a las extremidades restantes y, a veces, a la mandíbula y el cuello. El temblor clásico de la enfermedad de Parkinson es regular y rítmico, de entre 3,5 y 7 ciclos/s, está presente en reposo y disminuye o desaparece con el movimiento del miembro afectado. También es común la presencia de un temblor cinético (durante el movimiento) que interfiere en actividades manuales. El temblor parkinsoniano clásico aumenta con la ansiedad y cesa durante el sueño.

Por *bradicinesia* o *acinesia* se entiende una reducción o enlentecimiento de los actos motores automáticos y voluntarios. Esta pobreza motora es, con frecuencia, el síntoma más incapacitante de la EP y se manifiesta de forma variada y dependiendo de la fase evolutiva de la enfermedad. Son características la facies inexpresiva (fig. 173-1), con disminución del parpadeo, y un enlentecimiento general que afecta al habla, la deglución y la masticación y dificulta actividades básicas de la vida diaria como afeitarse, vestirse, comer y caminar. La disminución de los movimientos automáticos, involuntarios, se traduce de forma característica en una reducción de los movimientos de balanceo de los brazos durante la marcha y una falta general de expresividad motora («avaricia de gesto»). Al progresar la bradicinesia se hacen difíciles movimientos tan simples como levantarse de una silla o darse la vuelta en la cama. La amplitud de los movimientos también disminuye y, como consecuencia, la escritura empequeñece *(micrografía).*

Por *rigidez muscular* se entiende la resistencia que encuentra el examinador al mover pasivamente una extremidad. Esta resistencia afecta por igual a músculos extensores y flexores y a veces está sujeta a interrupciones rítmicas. Esta última variedad se denomina *rigidez en rueda dentada* y es atribuible al temblor que afecta a la extremidad, aunque algunas veces no sea visible. La rigidez aumenta cuando se pide al paciente que efectúe manipulaciones con el miembro contralateral *(rigidez activada).* Predomina en las regiones proximales y, con frecuencia, afecta a los músculos del cuello desde el comienzo de

Figura 173-1 Enfermedad de Parkinson. Obsérvense la falta de expresión facial, la postura anómala y la desviación lateral del cuello y del tronco. El pie izquierdo mantiene una postura distónica en flexión y rotación interna.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la enfermedad. Es causa de dolor, y puede dificultar tanto la marcha como cualquier otro tipo de movimiento.

La *postura típica* del parkinsoniano es en flexión, tanto de la cabeza y del tronco como de las articulaciones de los brazos y las piernas. Inicialmente poco importantes, al progresar la enfermedad estas anomalías posturales, al igual que las de la marcha, se hacen cada vez más acusadas. A veces, el tronco se desplaza hacia un lado de forma persistente (síndrome de Pisa) o hacia delante (camptocormia). Los reflejos de enderezamiento o posturales están alterados y el paciente tiene dificultad para corregir estas anomalías posturales. Así, al estar de pie, si se desplaza el tronco hacia delante espontáneamente o se le da un empujón ligero en el mismo sentido, al paciente le cuesta reequilibrarse y efectúa una serie de pasos hacia delante, cada vez más rápidos *(marcha propulsiva),* para detenerse sólo a veces al chocar contra algún objeto. Una pérdida similar del equilibrio hacia atrás puede desencadenar una *marcha retropulsiva,* motivo de caídas frecuentes.

En estadios avanzados, el paciente camina con el tronco flexionado, arrastrando los pies, con pasos cortos y ausencia de balanceo de los brazos. En ocasiones, el ritmo de la marcha aumenta poco a poco como si el paciente buscara su centro de gravedad *(marcha festinante).* También pueden existir bloqueos de la marcha (fenómeno de «congelación»), definidos por la dificultad para iniciar o continuar un ritmo de pasos normal. Los bloqueos de la marcha producen una imagen típica del paciente, que se halla parado con los pies pegados al suelo, sin poderlos levantar, aparentemente dubitativo, con movimientos de las piernas producidos por los intentos fallidos una y otra vez de levantar los pies del suelo. Los bloqueos suelen ser más manifiestos cuando se inicia la marcha *(start hesitation),* pero también aparecen al efectuar un giro o cuando el paciente pasa por lugares muy estrechos o se somete al paciente a una situación que produce temor o ansiedad. Los bloqueos de la marcha se asocian con frecuencia a caídas.

La bradicinesia y la rigidez se manifiestan también por *anomalías en la articulación del lenguaje hablado.* Los pacientes advierten que les cuesta alzar la voz, y esta incapacidad puede alcanzar el punto de que sólo les es posible el susurro. La articulación es deficiente y la voz se hace monótona y adquiere a veces un carácter festinante. Son también frecuentes, aunque leves, las dificultades de la deglución. Los reflejos osteotendinosos son normales, al igual que en las pruebas de coordinación, aunque estas se realizan con torpeza.

Aunque el diagnóstico de la EP se basa en la presencia de síntomas motores, la presencia de síntomas no motores es hoy en día ampliamente aceptada, y puede anteceder a los síntomas motores en más de una década (fase premotora o prodrómica del Parkinson) Es frecuente un cierto grado de disfunción intelectual leve e incluye alteraciones cognitivas, de percepción, de memoria y del lenguaje de expresión (anomia). Aproximadamente un 80% de los pacientes acaba por desarrollar una demencia franca, más frecuente en los casos en los que la enfermedad tiene un comienzo tardío y cuando predomina la bradicinesia sobre el temblor. El deterioro cognitivo en estos pacientes se asocia con frecuencia a alucinaciones visuales y somnolencia diurna excesiva. La depresión mental es otra alteración no motora frecuente (40% de los casos), como también la apatía y la fatiga.

Los enfermos también presentan a menudo síntomas de disfunción vegetativa que incluyen estreñimiento, a veces grave, hiperhidrosis, sofocaciones y dificultades en la micción (nicturia, polaquiuria, urgencia e incontinencia). La sialorrea o salivación excesiva es frecuente, pero se debe a un defecto de la deglución. La presencia de dolor y síntomas sensitivos es también común. El dolor puede manifestarse como artralgias, espasmos musculares, rigidez o de forma secundaria a una radiculopatía. Síntomas sensitivos como hormigueo o quemazón pueden ocurrir en un 40% de los pacientes, en cualquier estadio de la enfermedad y de forma independiente del grado de afección motora o del tratamiento. La hiposmia también es frecuente (presente en un 70%-90% de los pacientes). Finalmente, también abundan las alteraciones del sueño que incluyen, además de insomnio, somnolencia excesiva diurna y trastorno de conducta en fase REM, presente en un 50% de los pacientes.

El tratamiento médico, y también el neuroquirúrgico, causa con frecuencia síntomas no motores, que a veces pueden confundirse con manifestaciones intrínsecas de la enfermedad. Entre ellos destaca la presencia de confusión o alucinaciones inducidas por cualquier fármaco antiparkinsoniano, los trastornos del control de impulsos (p. ej., ludopatía, hipersexualidad) vinculados sobre todo al tratamiento con agonistas dopaminérgicos y la hipotensión ortostática. También se dan problemas motores asociados al tratamiento crónico con fármacos dopaminérgicos, como fluctuaciones motoras y discinesias (v. Tratamiento).

PRONÓSTICO

La EP es progresiva con aparición, generalmente en fases tardías, de trastornos posturales y del equilibrio, disartria y alteraciones cognitivas o incluso demencia franca. El enfermo cae finalmente en un estado de gran inmovilidad que requiere una asistencia constante. Sin tratamiento, la vida media del paciente desde la aparición de los primeros síntomas se ha estimado en unos 9 años (Hoehn y Yahr), lo que representa una mortalidad tres veces mayor que la de la población general. Sin embargo, el grado de afección varía notablemente de un individuo a otro y muchos pacientes sobreviven hasta 20 o 30 años. Las formas en las que predomina el temblor y hay menor afección de los reflejos de enderezamiento y la marcha tienen un mejor pronóstico. El tratamiento con levodopa ha reducido considerablemente las cifras de mortalidad, y en los pacientes que responden de manera favorable a la medicación, dicha mortalidad se sitúa dentro de los límites de la población general.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico se basa en los datos clínicos expuestos, a los que hay que agregar la buena respuesta al tratamiento con levodopa y la exclusión cuidadosa de parkinsonismos secundarios o asociados a otras enfermedades neurológicas (parkinsonismos plus) (tabla 173-1; v. también cuadro 173-1). Los exámenes habituales de laboratorio son normales. En algunos pacientes, la TC y la RM evidencian dilatación ventricular y atrofia cortical moderada. En las fases precoces, si el diagnóstico es incierto, una SPECT del transportador de la dopamina (DAT) evidencia una disminución en la captación del ligando en el estriado. La DAT SPECT es, así, una herramienta útil en el diagnóstico diferencial de la EP precoz, ya que un resultado normal de esta prueba es prácticamente incompatible con el diagnóstico. En la EP existe una alteración de la función simpática miocárdica, y se ha demostrado una reducción en la captación miocárdica de 123I-metayodobencilguanidina (^{123}I-MIBG). Este hallazgo facilita el diagnóstico diferencial de parkinsonismos asociados a disautonomía, como es el caso de la atrofia multisistémica, enfermedad en la que la gammagrafía miocárdica con MIBG es normal. En los síndromes parkinsonianos plus (v. más adelante), el parkinsonismo suele responder mal al tratamiento dopaminérgico y se acompaña de otras manifestaciones neurológicas, como ataxia, trastornos de la motilidad ocular de tipo supranuclear, disfunción autonómica precoz y piramidalismo. En general, el diagnóstico diferencial no ofrece grandes dificultades, excepto en las variantes parkinsonianas de atrofia multisistémica, o en la parálisis supranuclear progresiva. En el cuadro 173-2 se exponen las manifestaciones clínicas que deben considerarse atípicas de EP y cuya presencia debe hacer pensar en una causa diferente del parkinsonismo.

TRATAMIENTO

A pesar del avance en el conocimiento de los procesos neurodegenerativos que subyacen en la EP, no disponemos de fármacos «neuroprotectores» capaces de retrasar la progresión de la enfermedad. El tratamiento es sintomático y se fundamenta en la aplicación de medidas generales, y de tratamientos farmacológicos y quirúrgicos. El tratamiento médico, y en particular la levodopa, es eficaz para mejorar los síntomas clásicos de la enfermedad (temblor, rigidez y bradicinesia) y, si se tolera bien, debe continuarse durante el resto de la vida del paciente.

Fármacos para síntomas motores

Anticolinérgicos

Actúan bloqueando los receptores muscarínicos centrales. En la actualidad se usan anticolinérgicos semisintéticos. Los más empleados son el trihexifenidilo y el biperideno. Entre los efectos secundarios más

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 173-1 Fármacos que pueden inducir o agravar un parkinsonismo

FÁRMACO	EVIDENCIA
Neurolépticos antipsicóticos	+++
Antagonistas del calcio	
Flunarizina, cinarizina	+++
Diltiazem, verapamilo, amiodarona, amlodipino, manidipino	+
Ortopramidas y benzamidas sustituidas	
Metoclopramida	+++
Sulpirida, cleboprida	++
Cisaprida, domperidona, veraliprida	+
Inhibidores de almacenamiento y transporte de dopamina	
Reserpina, tetrabenazina	+++
Antieméticos/antivertiginosos	
Tietilperazina, proclorperazina	+++
Metildopa	++
Antidepresivos	
Fluoxetina, paroxetina, trazodona	+
Fenelzina	+
Bupropión	+
Litio	+
Diazepam	+
Anticonvulsionantes	
Valproato sódico, fenitoína	+
Agentes colinérgicos	
Betanecol, piridostigmina	+
Otros fármacos	
Amiodarona, procaína, meperidina, anfotericina B, cefaloridina, naproxeno, etanol, anticonceptivos orales, inceloxazina, captopril, citarabina	+

+: se han descrito algunos casos ocasionales; ++: relativamente bien documentados o relativamente frecuentes; +++: bien documentados o frecuentes.

comunes se incluyen sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento y retención de orina. También pueden producir pérdida de memoria, estados confusionales y alucinaciones, por lo que su uso ha disminuido en los últimos años y debe evitarse en pacientes de más de 70 años. Los anticolinérgicos, administrados en monoterapia, son útiles en pacientes con síntomas leves, especialmente cuando predomina el temblor. El tratamiento con anticolinérgicos no debe suspenderse nunca de manera brusca, ya que podría ocasionar una intensificación, a veces grave, de todos los síntomas.

Amantadina

La amantadina es un agente antivírico que posee propiedades anticolinérgicas, dopaminérgicas (estimula la liberación de dopamina de las terminaciones nerviosas donde se encuentra almacenada) y antiglutamérgicas. Sus efectos antiparkinsonianos son cualitativamente similares a los de la levodopa, pero de menor intensidad, y su efectividad terapéutica queda limitada por una tendencia a la disminución de los efectos beneficiosos al cabo de 4 a 6 meses de administración continuada. Las dosis óptimas suelen ser de 100 mg dos veces al día. Con estas dosis, los efectos secundarios, semejantes a los de los anticolinérgicos, son poco comunes. En ocasiones puede producirse edema pretibial y *livedo reticularis*. La amantadina posee un potente efecto antidiscinético, por lo que se utiliza con frecuencia (fármaco de elección; dosis de 300 a 400 mg/día) en el tratamiento de las discinesias inducidas por levodopa.

Cuadro 173-2 «Signos de alarma» sugestivos de parkinsonismo atípico

- Parkinsonismo de hemicuerpo inferior
- Presentación temprana de inestabilidad y caídas
- Progresión rápida de la enfermedad
- Respuesta transitoria, pobre o nula a la levodopa
- Ausencia de discinesias por levodopa o discinesias atípicas
- Signos piramidales
- Signos cerebelosos
- Disautonomía precoz prominente
- Demencia precoz
- Alucinaciones visuales tempranas no secundarias a fármacos
- Fluctuaciones mentales y del nivel de conciencia
- Síndrome frontal llamativo
- Apraxia
- Mioclonías
- Incontinencia emocional
- Alteraciones sensoriales de tipo cortical
- Disartria/disfagia graves o de aparición temprana
- Palilalia/palilogía
- Estridor inspiratorio
- Parálisis supranuclear de la mirada
- Blefaroespasmo
- Apraxia de la apertura palpebral
- Frecuencia de parpadeo muy disminuida
- Contracturas
- *Ante/retrocollis* desproporcionado

Levodopa

La levodopa es el fármaco más eficaz en el tratamiento sintomático de la EP. Es un derivado aminoacídico que cruza con facilidad la barrera hematoencefálica y se metaboliza a dopamina en los ganglios basales por la acción de la enzima dopa-descarboxilasa. Se administra junto con un inhibidor periférico de la dopa-descarboxilasa (IDD) Estos inhibidores enzimáticos no atraviesan la barrera hematoencefálica, lo que permite la transformación de la levodopa en dopamina en el cerebro, pero evita esta conversión en los tejidos extracerebrales.

Hoy en día se utilizan dos IDD: carbidopa (α-metildopa-hidracina) y benserazida. Ambos preparados poseen efectos beneficiosos y colaterales similares. La ventaja más importante de la terapéutica combinada levodopa-IDD reside en que las náuseas y vómitos, tan frecuentes (80%) en el tratamiento con levodopa sola, se reducen de manera notable. El tratamiento con levodopa, que se administra siempre en combinación con un IDD, se inicia con dosis de 50 mg 2 o 3 veces al día, aumentándose en incrementos de 50 mg cada 10 a 15 días hasta alcanzar la mejoría deseada. Las dosis óptimas deben individualizarse y varían de forma considerable. En algunos pacientes, 300 mg de levodopa al día son suficientes. Otros requieren 1000 mg o más, repartidos en 6 o 7 tomas diarias.

El tratamiento con levodopa no altera el curso de la enfermedad, y como su administración produce con frecuencia efectos secundarios molestos, su uso suele reservarse para los parkinsonianos con síntomas que no han mejorado con medidas más simples. Se considera que la dosis diaria óptima es la dosis mínima capaz de producir una mejoría funcional moderada, sin pretender eliminar toda la constelación sintomática parkinsoniana. La mejoría inducida por la levodopa se observa pocos días o semanas después del tratamiento. Todos los síntomas, incluido el temblor, son susceptibles de mejorar, pero en general el síntoma que mejor responde es la bradicinesia. Los pacientes recuperan agilidad motora, la voz aumenta en volumen, la escritura tiende a normalizarse y, de forma similar, el temblor y la marcha mejoran. La mejoría inicial obtenida con levodopa puede catalogarse como insuficiente en 1/5 de los pacientes, modesta en 1/5, moderada en 2/5 y espectacular en otro 1/5 de pacientes. Una mala respuesta a la levodopa sugiere un posible error de diagnóstico, una interacción medicamentosa (ingesta de fármacos con propiedades antidopamínicas como un neuroléptico) o la administración de dosis insuficientes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La mejoría inicial se mantiene durante 2 o 3 años, a partir de los cuales no es infrecuente que los pacientes empeoren de tal modo que a los 6 o 7 años de tratamiento continuado la incapacidad funcional en una tercera parte de los pacientes es igual o mayor que el nivel de incapacidad previo al tratamiento. Los motivos de este empeoramiento están relacionados con la aparición de nuevos síntomas, como disartria o congelación de la marcha, y caídas, que no responden a los fármacos dopaminérgicos y con la aparición de complicaciones relacionadas con el tratamiento.

Complicaciones de la levodopa

Los efectos secundarios más comunes del tratamiento con levodopa/IDD son náuseas y vómitos (raros), hipotensión ortostática (generalmente asintomática), movimientos involuntarios anormales (discinesias) y trastornos psíquicos. Además, la mayoría de los pacientes presenta modificaciones transitorias de su función motora o fluctuaciones motoras, que son también causa de importante incapacidad.

La mayoría de los pacientes tratados con levodopa presenta durante los primeros meses o años del tratamiento una mejoría de los síntomas motores que se mantiene durante todo el día. Con posterioridad comienzan a aparecer oscilaciones en la movilidad que pueden guardar una mayor o menor relación temporal con la ingesta de las dosis de levodopa. Estas fluctuaciones motoras se asocian con frecuencia a la aparición de discinesias. El tipo de fluctuación motora más frecuente es el denominado *deterioro de fin de dosis,* que consiste en la reaparición de síntomas parkinsonianos varias veces al día, ya sea al levantarse por la mañana (acinesia matinal), antes de la primera dosis del día de levodopa o, durante el día, antes de las diversas tomas de levodopa. Así, en pacientes con deterioro de fin de dosis alternan períodos de relativo buen control (períodos *on*) con otros en los que los síntomas resurgen con intensidad variable (períodos *off*) y que coinciden con tasas bajas de levodopa en sangre. En algunos pacientes, aproximadamente en un 10%, estas fluctuaciones ocurren de manera súbita y errática y son totalmente imprevisibles (fenómeno *on-off*).

Los mecanismos que contribuyen a la aparición de fluctuaciones motoras son varios. Unos son periféricos y relacionados con las características farmacocinéticas de la levodopa: vida media corta, vaciamiento gástrico errático, absorción intestinal y cruzamiento de la barrera hematoencefálica en competencia con otros aminoácidos neutros. Otros mecanismos son centrales, atribuibles a la progresión de la enfermedad o a la propia levodopa que, por su administración intermitente, provoca una estimulación pulsátil de los receptores estriados. Por tanto, el tratamiento de las fluctuaciones motoras se basa en estrategias que prolonguen el efecto de la levodopa, inhibiendo su degradación y aumentando su vida media plasmática con inhibidores reversibles y altamente selectivos de la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) como la entacapona, o bien administrando fármacos que activen de forma mantenida los receptores dopaminérgicos estriatales (agonistas dopaminérgicos).

La administración de levodopa en dosis bajas e intervalos cortos o la coadministración de un agonista dopaminérgico, o incluso de un inhibidor de la monoaminooxidasa (MAO)-B como la rasagilina junto a levodopa, mejora con frecuencia el deterioro de fin de dosis, pero sólo raras veces los fenómenos *on-off*.

También se pueden conseguir niveles plasmáticos constantes de levodopa durante el día con la administración del fármaco por vía intrayeyunal a través de una sonda que se introduce por gastrostomía percutánea (PEG) y se deja *in situ* de forma permanente. Una bomba de perfusión continua bombea el gel de levodopa en el yeyuno, generalmente unas 16 h al día. Estas infusiones están indicadas en pacientes que presentan fluctuaciones motoras severas que no responden a la terapia convencional. Los problemas que pueden surgir con este tipo de tratamiento y que no son infrecuentes tienen que ver con el estoma de la PEG, la sonda (p. ej., obstrucción o desplazamiento) o el perfusor de levodopa.

Las discinesias inducidas por la levodopa (incluyen corea, balismo en fase *on* y distonía en períodos *off*) tienden a presentarse pocos meses después de comenzar el tratamiento, y se observan en el 60% de los pacientes al cabo de 4 a 5 años. Su aparición constituye la mejor prueba de que se está administrando una dosis suficiente de levodopa. Las discinesias son más frecuentes e intensas cuanto más joven es el paciente y mayor es la dosis de levodopa empleada. La administración de dosis menores a intervalos más cortos o la adición de un agonista dopaminérgico que permite reducir la dosis total diaria de levodopa pueden aliviar las discinesias. El único fármaco capaz de mejorar las discinesias sin empeorar el parkinsonismo es la amantadina, en dosis de 300 a 400 mg/día. En casos de discinesias graves se recurre a técnicas de estimulación profunda (v. más adelante).

Pacientes en tratamiento crónico con levodopa pueden sufrir efectos secundarios psiquiátricos. Entre estos hay que destacar la aparición de alucinaciones visuales, ideas delirantes, con frecuencia de tipo paranoides, cuadros confusionales o una psicosis franca. Estos trastornos mentales se observan en el 15%-20% de los pacientes y, en parte, se consideran un problema intrínseco a la enfermedad. Así, la reducción de las dosis de levodopa puede aliviar los síntomas, pero con frecuencia no los elimina. Son más frecuentes en las fases avanzadas y, en individuos de edad avanzada, en pacientes con trastorno cognitivo previo y en aquellos que reciben otros fármacos antiparkinsonianos además de levodopa, particularmente agonistas dopaminérgicos. La aparición de estos efectos secundarios en fases muy iniciales del tratamiento debe hacer reconsiderar el diagnóstico de EP.

Hoy en día se dispone de varios neurolépticos catalogados como atípicos, para el tratamiento de las alteraciones psiquiátricas. Su administración se acompaña de menos efectos extrapiramidales. De entre ellos, la clozapina es el más eficaz y el mejor estudiado. Se administra en dosis muy inferiores a las utilizadas habitualmente en pacientes psiquiátricos. En ocasiones puede producir neutropenia grave. Además de los trastornos mentales, la clozapina puede aliviar el temblor. Los efectos secundarios de la clozapina incluyen sialorrea y sedación excesiva. El antipsicótico más empleado es la quetiapina que, por no ser hematotóxico, está desplazando a la clozapina en el tratamiento inicial de las alteraciones psiquiátricas. La olanzapina, en dosis bajas, es también útil en algunos casos pero, a diferencia de los anteriores, empeora siempre el síndrome motor. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa mejoran claramente el deterioro cognitivo de la enfermedad y, en algunos pacientes, las alucinaciones.

Los inhibidores de la MAO convencionales nunca deben administrarse junto con levodopa, por el peligro de desencadenar una crisis hipertensiva, y debe recordarse que los fármacos con propiedades antidopamínicas (v. tabla 173-1) contrarrestan el efecto terapéutico de la levodopa y agravan los síntomas motores.

Agonistas dopaminérgicos

Constituyen un grupo de fármacos que cruzan la barrera hematoencefálica y estimulan los receptores dopaminérgicos del estriado (activación dopaminérgica directa, postsináptica, independiente de la integridad de la vía nigroestriada). En general, producen una activación dopaminérgica prolongada, lo que supone una respuesta motora más estable durante el día que la obtenida con levodopa.

Su eficacia clínica es menor que la de la levodopa y se utilizan en general como tratamiento coadyuvante de este fármaco, aunque también en monoterapia, particularmente, en pacientes jóvenes en los que conviene retrasar la introducción de levodopa.

Varios de los agonistas dopaminérgicos en uso son derivados ergóticos: bromocriptina, pergolida y cabergolina. De forma infrecuente pueden causar fibrosis valvular cardíaca en particular pergolida y cabergolina, por lo que prácticamente han dejado de utilizarse. En la actualidad se utilizan agonistas no ergóticos, como el ropinirol, el pramipexol y la rotigotina (administración transdérmica), que activan los receptores dopaminérgicos D_2 y D_3. En pacientes en fases iniciales, poco incapacitados, estos agonistas han mostrado un efecto antiparkinsoniano potente, aunque inferior al de la levodopa, y en general se toleran bien. Su administración en estas fases tempranas de la enfermedad permite retrasar la introducción de la levodopa a estadios posteriores.

En el inicio del tratamiento, los agonistas pueden causar náuseas, que mejoran con domperidona, hipotensión ortostática o sensación de mareo. Otros efectos secundarios incluyen eritromelalgia (hinchazón, enrojecimiento y dolor de piernas), edemas maleolares y excesiva somnolencia diurna. Pueden también producir efectos colaterales similares a los de la levodopa, pero raramente se asocian a fluctuaciones

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

motoras. Los trastornos del control de impulsos constituyen un efecto secundario recientemente identificado cuya presencia debe investigarse en todos los pacientes que estén tratándose con un agonista. Los más frecuentes son ludopatía, hipersexualidad, compra compulsiva y comer de forma compulsiva.

Las dosis diarias habituales de pramipexol oscilan entre 3 y 4,5 mg, las de ropinirol entre 9 y 16 mg y las de rotigotina entre 8 y 12 mg/día. Actualmente existen formulaciones de liberación retardada de pramipexol y ropinirol, y parches de rotigotina, que tienen la ventaja de que se administran una vez al día. La eficacia y la tolerancia de las formulaciones *retard* son similares a las de las formulaciones estándar. Es posible administrar un agonista dopaminérgico (no ergótico), la apomorfina, por vía subcutánea ya sea a través de un *penjet* (duración media del efecto terapéutico de una aplicación de unos 40 min) o como infusión continua. Esta última modalidad permite mantener concentraciones constantes del fármaco durante las horas de infusión, lo que es útil para pacientes con fluctuaciones motoras refractarias a la terapia convencional. En algunos casos, la aparición de nódulos cutáneos en los puntos de aplicación del fármaco constituye una limitación del tratamiento.

Inhibidores de la monoaminooxidasa B

La selegilina y la rasagilina inhiben la acción de la isoenzima B de la MAO, para bloquear la degradación metabólica de la dopamina. El efecto resultante es el incremento en la concentración sináptica del neurotransmisor, aunque se cree que otros mecanismos contribuyen al efecto terapéutico de estos inhibidores. Ambos fármacos han demostrado un efecto sintomático cuando son administrados en monoterapia en las fases iniciales.

Un estudio que comparó el efecto de administrar rasagilina de forma precoz o tardía (9 meses más tarde) sugiere que este fármaco podría modificar el curso evolutivo de la enfermedad de forma favorable, ya que su administración en fases muy precoces retrasa el progreso de los síntomas y la necesidad de introducir la levodopa. La rasagilina, y en menor grado la selegilina, se ha mostrado eficaz en el tratamiento de las fluctuaciones motoras del tipo de deterioro de fin de dosis, reduciendo de forma significativa el tiempo *off*. Ambos fármacos son bien tolerados, aunque pueden potenciar los efectos dopaminérgicos de la levodopa, como náuseas, discinesias o alucinaciones. La selegilina puede causar insomnio, que se atribuye a que se metaboliza a anfetamina.

Tratamiento quirúrgico

Antes de la aparición de la levodopa, muchos pacientes se sometían a una operación quirúrgica esterotáxica en la que se lesionaba el núcleo ventrolateral del tálamo. Estas lesiones quirúrgicas mejoraban, a veces de manera notable, el temblor y la rigidez del lado opuesto a la lesión, pero no aliviaban la bradicinesia. Actualmente, la cirugía lesional estereotáctica ha sido sustituida casi por completo por nuevas técnicas de neurocirugía funcional basadas en la estimulación eléctrica de alta frecuencia de los núcleos diana. Esta técnica, a la que se denomina *estimulación cerebral profunda,* está basada en la implantación de un electrodo en el núcleo diana, sin producir ningún tipo de lesión, con el fin de ocasionar una inhibición del mismo a través de una corriente eléctrica generada por un estimulador implantado en el tejido subcutáneo, por debajo de la clavícula.

Actualmente se utilizan dos dianas quirúrgicas, según la sintomatología predominante: el núcleo pálido y el núcleo subtalámico. El núcleo subtalámico es aparentemente la mejor diana para mejorar los síntomas motores farmacorresistentes. La estimulación bilateral de este núcleo en pacientes con parkinsonismo avanzado resistente al tratamiento médico mejora de forma mantenida los síntomas cardinales de la enfermedad, incluidos el temblor y la alteración de la marcha, y permite reducir las dosis de levodopa en más de un 50%, lo que conlleva una importante mejoría en las discinesias por levodopa. La estimulación bilateral de los núcleos pálidos internos está indicada en pacientes con discinesias graves por levodopa.

Las limitaciones de la estimulación cerebral profunda incluyen la necesidad de una segunda intervención con anestesia general para la colocación de la batería, la posibilidad de infección por implantación de un cuerpo extraño y el elevado coste económico. La presencia de síntomas y signos incapacitantes que no responden a la levodopa como, por ejemplo, congelación de la marcha y caídas o síntomas de demencia, desaconsejan este tipo de intervención. El riesgo quirúrgico de una complicación grave se estima en menos de un 4%. Las complicaciones no son infrecuentes e incluyen alteraciones del habla y de la conducta (como hipomanía o apatía), alteraciones derivadas del neuroestimulador y del material implantado y aumento de peso.

PARKINSONISMOS SECUNDARIOS O SINTOMÁTICOS

Los parkinsonismos secundarios o sintomáticos se producen por causas variadas. Antes eran frecuentes los casos de parkinsonismo postencefalítico. En la actualidad, las causas más frecuentes son las producidas por fármacos con propiedades antidopamínicas: neurolépticos antipsicóticos (fenotiazinas, butirofenonas, ortropamidas como el tiaprida y el sulpirida), antieméticos (cleboprida, metoclopramida), hipotensores (reserpina y α-metildopa), tetrabenazina (fármaco utilizado con frecuencia en el control de las coreas y otras disquinesias) y ciertos antagonistas del calcio (cinaricina, flunaricina). Estos fármacos inducen parkinsonismo a través de una depleción de monoaminas presinápticas (reserpina y tetrabenazina) o por bloqueo de los receptores dopaminérgicos D_2 en el estriado (fenotiazinas). Los parkinsonismos inducidos por fármacos son reversibles prácticamente siempre al suprimir el agente, pero pueden transcurrir varias semanas, y más raramente meses, antes de que desaparezcan todos los síntomas extrapiramidales.

Otras causas se exponen en el cuadro 173-1. En ocasiones, las lesiones isquémicas subcorticales múltiples pueden ser el origen (parkinsonismo vascular). La causa más frecuente de parkinsonismo tumoral es el meningioma frontal, que probablemente distorsiona la vía dopaminérgica nigroestriada.

En general, los parkinsonismos sintomáticos asociados a una alteración de la parte presináptica del sistema dopaminérgico (p. ej., inducida por la reserpina, el MPTP, postencefalíticos) mejoran con levodopa. Ello no ocurre en los parkinsonismos en los que los receptores dopaminérgicos postsinápticos están alterados (p. ej., por neurolépticos o por lesiones vasculares en el estriado).

PARKINSONISMOS PLUS

■ PARÁLISIS SUPRANUCLEAR PROGRESIVA

La parálisis supranuclear progresiva (PSP) es una enfermedad degenerativa asociada a depósitos cerebrales de proteína tau, que se caracteriza en el aspecto clínico por una oftalmoplejía supranuclear, asociada a rigidez distónica de los músculos del cuello y del tronco superior, a un síndrome seudobulbar, alteración del equilibrio, parkinsonismo y una demencia generalmente discreta de tipo frontal. Estos síntomas se inician en la quinta o la sexta décadas de la vida y son de evolución progresiva. Las lesiones patológicas consisten en la desaparición neuronal con gliosis reactiva, junto con degeneración neurofibrilar y tau positiva, y que se localizan típicamente en el globo pálido, la sustancia negra, el tubérculo cuadrigémino, el núcleo subtalámico, la sustancia gris periacueductal, la sustancia reticular y la oliva inferior.

La falta de equilibrio y las molestias visuales constituyen los síntomas iniciales más frecuentes. La oftalmoplejía suele aparecer a los 2 o 3 años de evolución, lo que retrasa el diagnóstico. Se caracteriza en su inicio por una limitación creciente de los movimientos oculares voluntarios en el plano vertical, con conservación de los movimientos oculares conjugados reflejos (producidos por la maniobra oculocefálica). Más tarde resultan afectados también los movimientos conjugados laterales, hasta llegar a una oftalmoplejía total. La dificultad de la oculomotricidad es causa de síntomas incapacitantes (dificultad para caminar, comer, leer).

Con frecuencia, los pacientes también refieren visión borrosa, lagrimeo excesivo y diplopía. La distonía axial se manifiesta típicamente en forma de *retrocollis,* y el síndrome seudobulbar, por disartria y disfagia progresivas. Alteración de los reflejos posturales y caídas ocurren muy tempranamente. Son también frecuentes los síntomas y signos de parkinsonismo con acinesia bilateral importante. En otros pacientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

predomina un trastorno progresivo de la marcha caracterizado por bloqueos motores al iniciar la deambulación o girarse (congelación de la marcha); en estos casos, la oftalmoplejía es de aparición muy tardía. La PSP sigue un curso progresivo, bastante rápido, y es de difícil *tratamiento.* La levodopa puede mejorar los síntomas parkinsonianos y a veces también el síndrome distónico. La mayoría de los pacientes fallece entre 5 y 10 años después del inicio de la enfermedad.

En la PSP, al igual que en la enfermedad de Pick o en la degeneración corticobasal, existe un depósito extenso de proteína tau hiperfosforilada en el sistema nervioso, que se detecta en ovillos neurofibrilares, fibras nerviosas y células gliales, lo que ha permitido clasificar esta enfermedad como una «taupatía». El papel exacto de esta proteína como agente causal se desconoce. Se ha demostrado que el alelo A0/A0 perteneciente al haplotipo H1/H1 del gen *TAU* está sobrerrepresentado en la PSP. Estudios recientes han determinado además que polimorfismos en tres genes diferentes al gen *TAU* aumentan significativamente el riesgo de padecer PSP.

ATROFIA MULTISISTÉMICA

El término *atrofia multisistémica* (AMS) engloba las siguientes entidades: degeneración nigroestriada, síndrome de Shy-Drager y atrofia olivopontocerebelosa. En la actualidad se considera que estos síndromes están relacionados entre sí y que constituyen o representan manifestaciones diversas del espectro total que comprende la AMS. En consecuencia, la AMS se clasifica hoy en día en AMS-P (predominio de un síndrome de Parkinson) o AMS-C (predominio de ataxia cerebelosa). En su forma más amplia, las lesiones afectan al estriado, la sustancia negra, el cerebelo, las olivas inferiores, los núcleos del pie de la protuberancia, las células de la columna intermediolateral y las neuronas del asta anterior. En estas estructuras se observa reducción neuronal y gliosis astrocitaria reactiva. Recientemente se han descrito unas inclusiones intracitoplasmáticas gliales y depósitos gliales y neuronales de alfasinucleína que se consideran altamente específicas de la AMS, enfermedad que se clasifica como una sinucleinopatía.

La AMS-P representa la parte del espectro en que las lesiones predominan en el estriado y la sustancia negra, y constituye una forma poco común de parkinsonismo, identificada por primera vez como entidad clínica independiente en 1961 por Raymond Adams et al., que la denominaron *degeneración estrionígrica.* Clínicamente se manifiesta como un síndrome parkinsoniano en el que predominan la acinesia y la rigidez, y que raramente se asocia a temblor en reposo. Son frecuentes la inestabilidad postural y las caídas en fases precoces y una importante alteración del habla. La AMS-P sigue una evolución rápida y muestra una mala respuesta a la levodopa. Es frecuente la disfunción vegetativa (hipotensión postural, impotencia sexual, incontinencia urinaria) desde fases tempranas de la enfermedad. En fases tardías pueden aparecer síntomas cerebelosos o de afección piramidal. No es rara la presencia de mioclonías de acción en extremidades superiores, anteflexión del cuello, trastornos de conducta en fase REM prominente y estridor nocturno. Las lesiones fundamentales en la AMS-C (anteriormente llamada *atrofia olivopontocerebelosa*) se localizan en los núcleos de la protuberancia, las olivas inferiores y el cerebelo. Clínicamente predomina la ataxia de la marcha y las extremidades, que se asocia a una importante disfunción vegetativa y a veces a parkinsonismo de intensidad variable. La RM craneal objetiva en la AMS-C una importante atrofia del tronco y el cerebelo, y en la AMS-P un ribete hiperintenso, en el borde externo de ambos putámenes, en secuencias T2, muy característico.

DEGENERACIÓN CORTICOBASAL

Es un proceso neurodegenerativo asociado a pérdida neuronal y gliosis, presencia de neuronas abalonadas acromáticas en el córtex y depósitos extensos cortico-subcorticales de proteína tau, de causa desconocida. Comienza en la edad adulta y se manifiesta clínicamente por una combinación de signos y síntomas atribuibles a afección de la corteza cerebral (p. ej., astereognosia o apraxia ideomotora) y de los ganglios basales (parkinsonismo levodopa-resistente, distonía focal, mioclonías). No es infrecuente que se presente clínicamente como una demencia progresiva. Comparte numerosas características clínicas, neuropatológicas y genéticas (sobrerrepresentación del haplotipo H1/H1 del gen *TAU*) con la PSP (v. cap. 175, Enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas).

ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

CONCEPTO

La enfermedad de Huntington (EH) es un proceso hereditario con transmisión autosómica dominante, caracterizado por corea, trastornos psiquiátricos y demencia. La prevalencia en diversas poblaciones caucásicas es de 5 a 10 casos por cada 100 000 habitantes.

ETIOLOGÍA

El gen responsable de la EH se localiza en la región terminal del brazo corto del cromosoma 4. El defecto molecular consiste en un incremento en el número de repeticiones del triplete CAG en el primer exón del gen *IT15.* Los individuos con 40 o más repeticiones tarde o temprano desarrollarán la enfermedad. El gen *IT15* codifica para una proteína denominada *huntingtina.* El defecto genético da lugar a la producción de una proteína anormalmente alargada en residuos de poliglutaminas (huntingtina mutada), que sería la responsable de la degeneración neuronal que se produce en la enfermedad.

FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo por el cual la síntesis de huntingtina anómala conduce a la muerte neuronal no se conoce totalmente. Se cree que la huntingtina mutada altera la trascripción génica y el transporte axonal de diversas proteínas e incrementa los mecanismos de exitotoxicidad y de estrés oxidativo, para inducir un fallo energético que conduce a la muerte neuronal. La interacción de la huntingtina con otras proteínas nucleares podría ser la clave de la neurodegeneración. El estriado se altera tempranamente y la PET con fluorodesoxiglucosa ha demostrado reducción del metabolismo en esta estructura en pacientes en los que la TC todavía no revelaba atrofia del núcleo caudado. Las hipercinesias (corea) se atribuyen a la disfunción del estriado. La degeneración de la cabeza del caudado podría explicar los trastornos de conducta, mientras que el deterioro cognitivo se correlaciona con el grado de atrofia del caudado y del córtex cerebral.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En el examen macroscópico se observa atrofia de la cabeza del núcleo caudado. Existe pérdida neuronal en el estriado, y depósitos de huntingtina y otras proteínas en forma de inclusiones nucleares y citoplasmáticas en las neuronas supervivientes. El proceso degenerativo recae fundamentalmente en las neuronas espinosas de proyección de mediano tamaño del estriado (tipo I) que utilizan como neurotransmisores el ácido gammaaminobutírico (GABA), la encefalina y la sustancia P. Las interneuronas del cuerpo estriado, cuyos neurotransmisores son la somatostatina y el neuropéptido Y, están preservadas. Las lesiones degenerativas afectan también a otras estructuras, entre las que destacan el tálamo, el pálido, el putamen y la corteza cerebral.

CUADRO CLÍNICO

La edad media del inicio de los síntomas es 38 años, con unos límites que se mueven entre la segunda y la séptima décadas de la vida, aunque se han descrito casos de inicio entre 2 y 80 años de edad. El cuadro clínico establecido consta de tres manifestaciones cardinales: hipercinesias coreicas, trastornos neuropsiquiátricos y deterioro cognitivo. La corea afecta tanto a la musculatura axial como a las extremidades. Hay disartria y, a veces, disfagia por disfunción de la musculatura faríngea y esofágica superior. Al avanzar la enfermedad pueden aparecer posturas distónicas. El marco de los trastornos neuropsiquiátricos es muy variable y comprende desde sutiles modificaciones de la personalidad y depresión hasta graves trastornos psicóticos. Hay una alta incidencia de suicidio en las familias con EH. El deterioro cognitivo en fases iniciales es de tipo «subcortical», con pérdida de memoria y enlentecimiento mental, pero a medida que la enfermedad avanza suelen aparecer además trastornos del lenguaje y apraxia.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

En el 10% de los casos, el inicio es juvenil o en la niñez (variante de Westphal), con un cuadro clínico en el que la corea suele estar ausente, y caracterizado por parkinsonismo, con rigidez y bradicinesia, deterioro cognitivo y a veces crisis comiciales. En estos casos, la transmisión acostumbra a ser por vía paterna.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en los datos clínicos y la comprobación de una transmisión vertical de herencia autosómica dominante. Las pruebas de neuroimagen (TC y RM) ponen de manifiesto atrofia de la cabeza del núcleo caudado y de la corteza cerebral. La confirmación, así como el diagnóstico presintomático, pueden efectuarse mediante la detección de la expansión patológica del triplete CAG en el gen *IT15*.

Aproximadamente el 1% de los sujetos con diagnóstico clínico de EH no tienen una mutación del gen *IT15*. A las enfermedades o síndromes clínicamente semejantes a la EH pero *IT15* negativos se les denomina *síndromes HDL* (del inglés *Huntington disease-like*). En una minoría de estos casos (menos del 3%) es posible hoy en día identificar una causa genética. En la HDL1 la mutación está en el gen de la proteína priónica, en el HDL2 en el gen *junctofilina* (frecuente en la población negra sudafricana) y en el HDL4 en el gen de la SCA17 *(TATA box binding protein).* Cuadros también muy similares a las HDL pueden darse en otras enfermedades autosómicas dominantes como la *atrofia dentato-rubro-palido-luisiana* (DRPLA; mutaciones en el gen *atrofina 1*), otras ataxias espinocerebelosas y las ferritinopatías.

Las coreas adquiridas que deben considerarse en el *diagnóstico diferencial* de la corea de la EH incluyen corea de Sydenham, corea hereditaria benigna *(thyroid-lung syndrome)*, enfermedad de Wilson, neuroacantocitosis y síndrome de McLeod (transmisión autosómica recesiva), hipertiroidismo, discinesias coreicas inducidas por fármacos (discinesia tardía), enfermedad de Gilles de la Tourette y síndromes coreicos secundarios a lesiones estructurales (p. ej., infartos cerebrales, traumatismo o encefalitis).

PRONÓSTICO

La EH sigue un curso clínico invariablemente progresivo que es más rápido en las formas de inicio juvenil. La duración media es de 19 años, con límites entre 10 y 25 años. El número de repeticiones del triplete CAG se ha correlacionado con la gravedad de la enfermedad; cuanto mayor es el número de repeticiones, antes se inicia la enfermedad y mayor es la gravedad de la misma.

TRATAMIENTO

El tratamiento permite aliviar algunas manifestaciones, pero no retrasa la aparición ni la progresión de los síntomas. El tratamiento debe ser multidisciplinar y apoyar no sólo al paciente, sino también a sus familiares, por lo que es recomendable que intervengan asistentes sociales, psicólogos y enfermeras conocedores de la problemática de estos pacientes. Los únicos fármacos que se han demostrado eficaces en el control de la corea son los antagonistas de los receptores dopaminérgicos del cuerpo estriado (neurolépticos) y los inhibidores del almacenamiento o liberación de la dopamina (tetrabenazina y reserpina). No existe tratamiento eficaz para la demencia, el aspecto más invalidante de la enfermedad, pero los fármacos antipsicóticos (olanzapina, clozapina, quetiapina) y antidepresivos son de utilidad en la terapéutica de otras manifestaciones neuropsiquiátricas.

En la EH es fundamental un consejo genético apropiado. La detección de los portadores de la enfermedad, en fases presintomáticas, es posible gracias a las nuevas técnicas de biología molecular. Dado que la aplicación de estas no está exenta de problemas legales y éticos, en algunos países se han creado comités en los que participan enfermos, médicos, juristas y expertos en ética médica con el fin de asesorar en cada caso sobre la conveniencia de ponerlas en práctica.

SÍNDROMES DISTÓNICOS

CONCEPTO

El término *distonía* describe un síndrome neurológico caracterizado por la presencia de contracciones musculares prolongadas que afectan a músculos agonistas y antagonistas (co-contracción) y que son causa de posturas mantenidas y movimientos anómalos. Típicamente, los movimientos distónicos se repiten siguiendo un mismo patrón que afecta a los mismos grupos musculares, lo que permite diferenciarlos de otros movimientos involuntarios como las coreas o los tics. La presentación clínica de las distonías es heterogénea y con frecuencia se diagnostica erróneamente. Puede ser sintomática o secundaria a una lesión identificable del sistema nervioso o constituir una entidad nosológica específica, de causa desconocida, en cuyo caso se denomina *distonía primaria* o *idiopática.*

En pacientes con distonía no es infrecuente la presencia de temblor. En un 25% de los pacientes coexiste temblor postural de manos idéntico al temblor esencial; en otros pacientes, el temblor es más lento y localizado en las zonas afectadas por los espasmos distónicos (temblor distónico).

Con frecuencia, los espasmos distónicos aparecen o se agravan cuando el paciente realiza un movimiento (distonía de acción). Es característica la extensión de los espasmos a regiones adyacentes al realizar un acto motor (p. ej., espasmos del hombro durante la escritura en un sujeto con distonía de la mano). También son frecuentes los movimientos en espejo (p. ej., espasmos durante la escritura en la mano contralateral a la mano distónica). El acto motor desencadenante puede ser en ocasiones un acto altamente específico. Así, por ejemplo, escribir o tocar la guitarra puede desencadenar distonía en una mano. Otra característica de la distonía es su mejora al aplicar el paciente ciertos estímulos sensitivos, con frecuencia cerca de la zona de los espasmos. Un ejemplo de estos «trucos» sensitivos *(geste antagonistique)* es la mejoría observada a veces en la tortícolis al aplicar el paciente una ligera presión sobre la barbilla, o en el blefaroespasmo cuando se aplica un ligero roce sobre la región temporal del cráneo. Los espasmos distónicos empeoran típicamente con el estrés y la fatiga y mejoran o desaparecen con la relajación y el sueño.

CLASIFICACIÓN

Las características clínicas de las distonías son extremadamente variadas en lo que se refiere a edad de comienzo, región corporal afectada y grado de generalización y gravedad. Además, constantemente se están identificando más causas ambientales y genéticas. Para afrontar esta heterogeneidad clínica y etiológica se han propuesto varias clasificaciones. Atendiendo a la extensión se distingue entre distonía focal, segmentaria, generalizada o multifocal, y según la etiología puede ser primaria, de causa desconocida, o secundaria. Un grupo de distonías primarias que se caracteriza por la presencia de distonía asociada a otras alteraciones neurológicas específicas (p. ej., mioclonías) no neurodegenerativas se clasifica como distonía plus.

EPIDEMIOLOGÍA

La verdadera prevalencia se desconoce. Entre los pacientes distónicos evaluados en el Servicio de Neurología del Hospital Clínic de Barcelona, el 70% padecen distonías primarias y las formas secundarias más frecuentes son las inducidas por fármacos, asfixia perinatal, traumatismo craneoencefálico, ictus cerebral, encefalitis, tumores o malformaciones vasculares.

La prevalencia de la distonía generalizada de la infancia se ha estimado en Rochester, Minnesota, en 3,6 pacientes por cada 100 000 habitantes y la distonía focal, en 30 casos por cada 100 000 habitantes. La distonía de la infancia y la adolescencia es tres veces mayor entre la población judía de ascendencia askenazí.

DISTONÍA PRIMARIA (DISTONÍA DE TORSIÓN IDIOPÁTICA)

La distonía primaria se manifiesta por espasmos y posturas distónicas que se manifiestan de forma aislada, sin asociarse, a excepción de temblor, a otros síntomas neurológicos, como ataxia, debilidad muscular, crisis comiciales o alteraciones cognitivas. Es de causa desconocida, exceptuando causas genéticas identificadas en algunos casos. No se asocia a lesiones neuropatológicas degenerativas. La presentación clínica de la distonía primaria es variable. Hay una distribución bimodal de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la edad de comienzo, con unos picos de edades a los 9 años (distonía primaria de comienzo temprano) y a los 45 años (distonía primaria de comienzo tardío o del adulto). Existe una relación entre la edad de comienzo, la región corporal inicialmente afectada y la progresión de la enfermedad. La distonía de comienzo temprano afecta a una pierna en las fases iniciales para luego generalizarse e involucrar al tronco. Suele ser hereditaria. La distonía del adulto, en general esporádica, se inicia en un brazo o en la musculatura cervical o craneal y raramente se generaliza.

Distonía primaria de comienzo precoz (antes de los 26 años)

Se engloba en un grupo de trastornos heterogéneo que, en la mayoría de los casos, muestran un patrón hereditario autosómico dominante. Varios estudios han mostrado que incluso muchos casos aparentemente esporádicos son de causa hereditaria, en particular en pacientes judíos de ascendencia askenazí. La forma más frecuente es la *distonía autosómica dominante de comienzo precoz asociada a mutaciones del gen DYT1* del *locus* 9q34 que codifica una proteína llamada *torsina A.* El papel que juega la torsina A en el desarrollo de la distonía todavía se desconoce.

Suele comenzar en la pierna o brazo y raramente en el cuello o las cuerdas vocales. En la mayoría de los pacientes progresa y en aproximadamente la mitad de ellos la enfermedad se generaliza a las extremidades superiores e inferiores. La enfermedad avanza más rápidamente en los pacientes en que los síntomas se inician en una pierna. Los síntomas iniciales consisten típicamente en la aparición de movimientos anormales al caminar (de acción) que desaparecen con el reposo. Con frecuencia desaparecen al correr o caminar hacia atrás. Más adelante, los espasmos surgen al realizar el paciente cualquier otro movimiento de la pierna y, finalmente, están presentes incluso con la extremidad en reposo.

Si la enfermedad comienza en un brazo, los síntomas suelen aparecer al realizar un acto motor con la extremidad, a veces altamente específico, como escribir, coser o pintar. Más tarde se producen los movimientos distónicos, incluso cuando otra parte del cuerpo realiza un movimiento voluntario o con actividades de la extremidad menos específicas, para al final estar presentes incluso en reposo.

Como consecuencia de la frecuente afección del tronco y de las piernas, la marcha se altera en muchos pacientes. Al intentar caminar, la pierna realiza movimientos giratorios o se produce un movimiento en abducción de la cadera. El pie adopta posturas en equinovaro o en eversión. El tronco se flexiona excesivamente en algunos pacientes, para dar lugar a una marcha «en dromedario» con el cuello extendido y las piernas flexionadas en las caderas. En algunos casos, la marcha es imposible y existe afección del tronco incluso en reposo, lo que explica el término *distonía muscular deformante* con el que esta enfermedad se ha referido hasta hace poco.

En la distonía DYT1, el grado máximo de incapacidad se alcanza generalmente en los primeros años, a partir de los cuales la enfermedad tiende a mantenerse estática o puede incluso mejorar ligeramente. La distonía raramente lleva a la muerte del paciente que, incluso en los casos más graves, puede tener una longevidad normal.

Se conocen otros dos síndromes clínicos de comienzo precoz semejantes a la distonía DYT1 pero con mutaciones en genes diferentes: la distonía DYT6 (autosómica dominante, penetrancia del 60%; mutaciones en el gen *THAP1*) y la distonía DYT13 (afección inicial cervical 73%; en brazos 27%, de curso relativamente benigno). Se han descrito recientemente distonías primarias de comienzo precoz autosómicas recesivas.

Distonías plus o «combinadas»

Constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades no neurodegenerativas en las que la distonía se asocia a otras manifestaciones neurológicas y en las que con frecuencia pueden identificarse mutaciones genéticas. La *distonía dopa sensible* (DDS, DYT5; *enfermedad de Segawa*) es una distonía propia de la infancia en la que predomina un cuadro distónico que puede asociarse a parkinsonismo e hiperreflexia. El trastorno se hereda de forma autosómica dominante con una penetrancia reducida (30%-40%). Predomina en el sexo femenino. La DDS comienza en la infancia con una alteración de la marcha que empeora con el paso del día y mejora, a veces de forma espectacular, con el sueño. El parkinsonismo asociado (bradicinesia y rigidez) es moderado y aparece casis siempre en fases tardías de la enfermedad. En el 25% de los casos existe hiperreflexia osteotendinosa en las piernas. No es infrecuente que en los niños afectados por DDS la enfermedad se diagnostique como diplejía espástica secundaria a parálisis cerebral. En la DDS, la DAT SPECT es normal. El diagnóstico se basa en el cuadro clínico y la respuesta espectacular a la levodopa. Dosis de entre 50 y 200 mg al día prácticamente eliminan las manifestaciones clínicas. En pacientes con DDS, los niveles de biopterina y de tirosina-hidroxilasa en el líquido cefalorraquídeo son anormalmente bajos. El gen de la DDS se ha localizado en el cromosoma 14q (DYT5) y se han detectado numerosas mutaciones en el gen *GTP ciclohidroxilasa 1.* El gen es necesario para la producción de tetrahidrobiopterina, un cofactor clave para la síntesis de dopamina. En la DDS, las neuronas nígricas no degeneran, pero existen niveles insuficientes de dopamina en el estriado. Se han descrito casos de DDS asociados a mutaciones del gen de la tirosina-hidroxilasa (herencia autosómica recesiva) y de la ataxia telangiectasia.

Otras formas poco frecuentes de distonía plus, de comienzo generalmente en la infancia y con una base genética conocida, son *distonía mioclónica* (distonía y mioclonías de brazos y tronco; respuesta favorable al alcohol y benzodiazepinas; herencia autosómica dominante; mutaciones conocidas en el gen *e-sarcoglican* [*locus* DYT11, cromosoma 7q21.3], y recientemente identificadas en otros genes [*ANO3* y el de la tirosina-hidroxilasa]), el *síndrome distonía-parkinsonismo de comienzo rápido* (síndrome bulbar prominente; herencia autosómica dominante; mutaciones en el gen *ATP1A3; locus* DYT12) y *síndrome distonía-sordera* (etiología heterogénea, generalmente desconocida).

Distonía primaria de comienzo tardío

Las manifestaciones clínicas difieren considerablemente de las del niño. El inicio tiene lugar en la musculatura craneal o de extremidades superiores y la distonía no se generaliza. La mayoría de los casos se consideran esporádicos. Las distonías focales encontradas más frecuentemente en los adultos son el blefaroespasmo, la distonía oromandibular, la tortícolis espasmódica, la distonía laríngea (disfonía espasmódica) y la distonía del brazo (calambre del escribiente). En el cuadro 173-3 se enumeran las características clínicas comunes a los diversos síndromes distónicos del adulto.

El papel de la herencia en la distonía del adulto está menos claro que en la distonía de la infancia. En el 7% de los casos existe un familiar afectado. En una familia con distonía del adulto (cervical y laríngea) se ha definido un *locus* en el cromosoma 18p (distonía *DYT7*). En nativos de Filipinas se han descrito formas de distonía recesiva ligadas al sexo en las que el gen se ha cartografiado en la región pericentromérica del cromosoma X. Recientemente se han descrito mutaciones causales de distonía primarias del adulto en tres nuevos genes: ANO3(DYT24), GNAL (DYT25) y CIZ1 (DYT23). Otros factores juegan probablemente un papel importante en algunas distonías focales del adulto. Así, un traumatismo local puede desencadenar distonía en portadores

Cuadro 173-3 Manifestaciones clínicas comunes a las diversas distonías del adulto

- Comienzo entre la cuarta y la sexta décadas de la vida
- Predominio en el sexo femenino
- Comienzo insidioso y progresión gradual en los primeros años
- Extensión con frecuencia a regiones adyacentes, pero raramente se generaliza
- Remisiones infrecuentes que pueden ocurrir en los primeros años
- Empeoran con el estrés y la fatiga
- Mejoran con la relajación y el reposo
- Existen «trucos» sensitivos que mejoran los espasmos de forma transitoria
- Es frecuente la presencia de temblor (ya sea temblor «distónico» o similar al temblor esencial)

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

del gen de la distonía primaria y se han descrito lesiones periféricas antecediendo a blefaroespasmo distónico (p. ej., conjuntivitis de repetición) o a tortícolis espasmódica (traumatismo cervical).

Blefaroespasmo y distonía oromandibular (síndrome de Meige)

Se caracteriza por la aparición de espasmos distónicos de la musculatura orofacial. Predomina el blefaroespasmo, ya sea aislado o asociado a espasmos de apertura o cierre involuntario de la boca, la protrusión de la lengua y la retracción de los ángulos de la boca. El blefaroespasmo se manifiesta por espasmos involuntarios de cierre de los ojos que interfieren en la visión y dificultan en forma variable actividades como leer, mirar la televisión o conducir. Los espasmos y la ceguera funcional resultante son, con frecuencia, incapacitantes desde un punto de vista ocupacional y social. En pacientes con distonía oromandibular prominente puede existir disartria y grandes dificultades para masticar y tragar. Los espasmos se agravan por actividades como hablar, caminar o leer y desaparecen durante el sueño; con frecuencia se catalogan erróneamente de psicógenos.

Tortícolis espasmódica

En esta distonía primaria, los movimientos y las posturas distónicas afectan a la musculatura del cuello, en especial de los músculos esternocleidomastoideo, el trapecio y el esplenio, lo que lleva a una desviación constante de la cabeza hacia un lado (tortícolis), acompañada de movimientos distónicos giratorios lentos y también con frecuencia de elevación de un hombro. La desviación tónica de la cabeza puede dirigirse, aunque más raramente, hacia atrás *(retrocollis)* o hacia delante *(antecollis).* La enfermedad es más frecuente en el sexo femenino (2:1), se inicia entre los 39 y 50 años de edad y sigue un curso variable. Con frecuencia progresa durante los primeros años para dejar al paciente con un grado de incapacidad física importante. Con frecuencia existe temblor cervical. No es raro observar también un temblor postural de las manos. En los primeros meses pueden ocurrir remisiones espontáneas en el 10% de los casos.

Distonía laríngea (disfonía espasmódica)

La distonía puede localizarse en la musculatura laríngea y ocasionar espasmos incontrolables de cierre de las cuerdas vocales (disfonía espasmódica en aducción que origina un habla entrecortada, con altibajos, como estrangulada). En raras ocasiones, los espasmos distónicos afectan a los músculos cricoaritenoideos posteriores, lo que provoca una voz hipofónica susurrante (disfonía espasmódica en abducción). Muchos pacientes afectados por disfonía espasmódica tienen también un temblor laríngeo y no es raro que la distonía laríngea aparezca en pacientes con distonía orofacial. En las fases iniciales, la disfonía se produce al hablar, pero no es evidente al cantar y no es raro que estos pacientes se etiqueten, desafortunadamente, como afectados por disfonía psicógena. La inyección de toxina botulínica en la musculatura laríngea hiperactiva es el único tratamiento eficaz para este tipo de distonía focal.

Calambre del escribiente

La distonía focal del brazo más frecuente es el llamado *calambre del escribiente.* El paciente con este síndrome aqueja dificultad para escribir, porque la presión que ejerce sobre el lápiz es exagerada o porque se producen movimientos anormales de los dedos, como hiperextensión de los dedos, que impiden coger un lápiz correctamente. La muñeca puede hiperextenderse o adoptar posturas de supinación o pronación forzadas. La escritura se hace laboriosa debido a la contracción muscular excesiva y a las sacudidas del brazo y se acompaña de una sensación de tensión e incomodidad y a veces de dolor. Con frecuencia, el paciente se ve forzado a dejar de escribir poco después de empezar. A veces una discreta presión sobre el antebrazo con la mano contralateral mejora la escritura.

Clásicamente, el paciente es capaz de escribir en una pizarra. En muchos pacientes, el calambre de la escritura es una distonía estrictamente específica de la tarea de escribir. Otros pacientes desarrollan distonía de la extremidad durante tareas manuales como utilizar un destornillador, coser o pintar. El tratamiento medicamentoso es casi siempre ineficaz y muchos pacientes se ven obligados a aprender a escribir con la mano no afectada. Puede ser útil usar lápices muy gruesos o incluso instrumentos de escribir diseñados específicamente.

DISTONÍAS SINTOMÁTICAS O SECUNDARIAS

Son distonías secundarias las que se asocian a enfermedades neurológicas hereditarias o esporádicas, las producidas por causas exógenas diversas y la distonía psicógena. Algunas son potencialmente curables (p. ej., la asociada a enfermedad de Wilson). En todo caso, identificar la causa de un síndrome distónico es importante para establecer un pronóstico adecuado y, si es posible, consejo genético.

La distinción entre distonía primaria y secundaria no es siempre fácil. La presencia de otras anomalías neurológicas es altamente sugestiva de una distonía secundaria. Un ejemplo sería la neuropatía periférica que acompaña a un síndrome distónico en la leucodistrofia metacromática. Anomalías detectadas en la exploración física general también sugieren una distonía secundaria (p. ej., anillo corneal de Kayser-Fleischer en la enfermedad de Wilson). Una distonía focal de comienzo brusco sugiere una lesión estructural del sistema nervioso o una distonía psicógena. La distonía primaria suele comenzar como una distonía de acción. La aparición en fases precoces de una distonía en reposo obliga a pensar en una distonía secundaria. Finalmente, la presencia de una hemidistonía es indicativa de una lesión estructural del sistema nervioso que puede ponerse de manifiesto en un 80%-90% de los casos con pruebas de neuroimagen. En el cuadro 173-4 se muestra un listado de las causas más frecuentes de distonía secundaria.

DIAGNÓSTICO

Una cuidadosa historia clínica y familiar debe investigar la forma de inicio, factores desencadenantes y los antecedentes farmacológicos y familiares. El inicio brusco sugiere generalmente lesiones vasculares u otras lesiones estructurales. El examen físico debería focalizarse en signos que indican una enfermedad sistémica, así como una detallada búsqueda de otros déficits neurológicos que son fuertemente sugestivos de distonía sintomática.

En niños y adolescentes con sospecha de distonía de torsión idiopática es necesario descartar una distonía DYT1 con pruebas genéticas. En esta enfermedad, las pruebas de neuroimagen son normales. En todos los casos que resulten negativos para DYT1 es preciso realizar pruebas de neuroimagen (RM, TC) y exploraciones específicas dirigidas a descartar distonías secundarias y ciertas distonías plus. Es particularmente importante descartar la enfermedad de Wilson (tratable). El diagnóstico de una DDS se basa en la respuesta favorable a la levodopa.

La hemidistonía se debe casi siempre a una lesión estructural del sistema nervioso central, como malformación vascular, tumor o accidente vascular cerebral, que compromete el tálamo contralateral o los ganglios basales; de ahí la utilidad de realizar una RM craneal.

En pacientes con distonía focal del adulto con características clínicas de distonía primaria (un 80% de los casos) es recomendable realizar una RM craneal, pero en estos síndromes las pruebas complementarias, incluida la neuroimagen, son normales y sólo estrictamente necesarias si el síndrome presenta elementos atípicos. En pacientes menores de 50 años de edad se debe descartar una enfermedad de Wilson.

TRATAMIENTO

En pacientes con distonía sintomática se debe realizar el tratamiento apropiado de la enfermedad subyacente. La gran mayoría de los pacientes con distonía, ya sea primaria (idiopática) o secundaria, requiere tratamiento sintomático farmacológico, y, en ocasiones, también tratamiento quirúrgico y fisioterapia. Varios fármacos pueden ser de utilidad, pero no hay un único fármaco que sea uniformemente efectivo. En pacientes con distonía generalizada o segmentaria se recomienda tratamiento con levodopa porque el 5%-10% de los pacientes responde favorablemente a dosis bajas (150-300 mg/día) de este fármaco. Si no se observa mejoría se deben probar anticolinérgicos, en dosis progresivas hasta observar beneficio o intolerancia por efectos secundarios. Otros fármacos que han demostrado beneficio en la distonía incluyen clonazepam, diazepam, baclofeno, carbamazepina, carbonato de litio y, raramente, agonistas dopaminérgicos. En ocasiones, los neurolépticos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 173-4 Distonías secundarias

- Distonía asociada a enfermedades neurodegenerativas
  - Enfermedad de Parkinson
  - Parálisis supranuclear progresiva
  - Atrofia multisistémica
  - Degeneración corticobasal
  - Enfermedad de Huntington
  - Neuroacantocitosis
  - Enfermedad de Wilson
  - Enfermedad de Hallervorden-Spatz
  - Calcificación de los ganglios basales
  - Degeneración palidal progresiva
  - Síndrome de Rett
  - Enfermedad Machado-Joseph
  - Atrofia dentato-rubro-palido-luisiana
  - Ataxia telangiectasia
  - Xeroderma pigmentaria
  - Síndrome de Wolfram
- Distonía asociada a enfermedades metabólicas
  - Alteraciones del metabolismo lipídico
  - Gangliosidosis GM1 y GM2
  - Enfermedad de Niemann-Pick
  - Leucodistrofia metacromática
  - Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher
  - Alteraciones del metabolismo energético
  - Encefalomiopatías mitocondriales
  - Enfermedad de Leigh (encefalomiopatía necrosante subaguda)
  - Alteraciones del metabolismo de aminoácidos y ácidos orgánicos
  - Aciduria glutárica de tipo I
  - Aciduria metilmalónica
  - Deficiencia de fumarasa
  - Enfermedad de Hartnup
  - Alteraciones del metabolismo purínico
  - Síndrome de Lesch-Nyhan
- Distonía causada por factores exógenos
  - Lesiones cerebrales perinatales
  - Encefalitis infecciosas y postencefalíticas
  - Traumatismo craneal
  - Mielinólisis central pontina
  - Lesiones cerebrovasculares
  - Tumores
  - Esclerosis múltiple
  - Lesiones de médula cervical
  - Lesiones de nervio periférico
  - Fármacos
  - Tóxicos
- Distonía psicógena

combinados con fármacos deplecionantes de la dopamina, como tetrabenazina, pueden aportar algún beneficio, pero los neurolépticos deben ser utilizados como último recurso porque pueden ocasionar complicaciones irreversibles (p. ej., discinesias tardías).

Infiltraciones locales de toxina botulínica (BTX) han revolucionado el tratamiento de la distonía. Son ampliamente utilizadas para el tratamiento de las distonías focales, con hasta un 80% de respuesta favorable a las infiltraciones en pacientes con blefaroespasmo, distonía oromandibular, disfonía espasmódica, tortícolis espasmódica o distonía de la extremidad. Existen dos serotipos de BTX (A y B) y cinco productos comercializados (Botox® y Dysport®, Xeomin® [serotipo A] y Neurobloc® y Myobloc® [serotipo B]) todas ellas con una eficacia y un perfil de efectos secundarios similares.

La toxina bloquea de forma potente y prolongada la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular para producir denervación química y una parálisis reversible del músculo. Cuando se inyecta en un músculo distónico (tabla 173-2), mejoran de forma significativa espasmos, posturas anormales y dolor. El efecto beneficioso dura unos 3 meses en promedio, y los efectos adversos suelen ser de escasa importancia. En algunos pacientes, en general con tortícolis espasmódica,

Tabla 173-2 Toxina botulínica de tipo A en distonías focales

DISTONÍA FOCAL	MÚSCULO COMÚNMENTE INFILTRADO	DOSIS (UI)*
Blefaroespasmo	Orbicular de los ojos	25-50
Distonía oromandibular, pterigoidea, digástrica	Masetero, *temporalis*, pterigoideos	75-100
Tortícolis espasmódica	Esternocleidomastoideo, *esplenio capitis*, trapecio	150-250
Disfonía espasmódica	Tiroaritenoideo (de tipo aducción), cricoaritenoideo posterior (de tipo abducción)	10-25
Calambre del escribiente	Flexores y extensores de los dedos y la muñeca	20-60

*Dosis referidas al producto Botox®.

la BTX pierde eficacia con el tiempo; este efecto debe atribuirse a la presencia de anticuerpos que crean resistencia a la toxina y sugiere cambiar a una toxina de serotipo diferente.

El tratamiento con BTX es también útil en pacientes con distonía generalizada en quienes la administración en una o dos partes del cuerpo (p. ej., cuerdas vocales, orbicular de los ojos) puede contribuir sustancialmente a una mejor calidad de vida. Los efectos colaterales son leves, pasajeros y generalmente relacionados con excesiva debilidad de los músculos adyacentes a la infiltración (ptosis en el blefaroespasmo, disfagia en la tortícolis espasmódica).

Algunos casos de distonía pueden responder favorablemente a procedimientos neuroquirúrgicos Raramente la desnervación quirúrgica periférica es útil en la distonía cervical, y la miectomía del *orbicularis occuli* en el blefaroespasmo, particularmente si el tratamiento con BTX resulta ineficaz. La talamotomía esterotáxica tiene utilidad en algunos pacientes, pero si la cirugía es bilateral, los efectos colaterales, como la disartria y disfonía, son frecuentes. Hoy en día las técnicas lesionales (talamotomía, palidotomía) han sido prácticamente sustituidas por la estimulación cerebral profunda. Estudios recientes han revelado mejorías de hasta un 70% con la estimulación bilateral de la parte interna del núcleo pálido en pacientes con distonía primaria tanto generalizada como segmentaria. En todo caso, esta cirugía debe reservarse para casos en que las estrategias médicas han resultado ineficaces.

SÍNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE

CONCEPTO

El síndrome de Gilles de la Tourette (SGT) es una enfermedad neurológica caracterizada por la presencia de tics motores y verbales (tics fónicos) que, en la mayoría de los casos, comienzan en la infancia y que se acompañan con frecuencia de trastorno obsesivo compulsivo, déficit atencional e hiperactividad, y otra comorbilidad conductual. La expresión clínica es muy variada. Los síntomas fluctúan en intensidad en un mismo individuo y miembros de una misma familia muestran con frecuencia manifestaciones clínicas diferentes, lo que contribuye a las dificultades diagnósticas. Su prevalencia es del 0,03%-1,6%.

ETIOLOGÍA

En la mayoría de los casos, el SGT es de carácter familiar. A pesar de numerosos estudios genéticos no ha sido posible definir el patrón exacto de transmisión hereditaria ni la identificación del gen o genes responsables. Estudios en gemelos monocigóticos han mostrado una concordancia del 89%. La dificultad en identificar una causa genética precisa se atribuye a la enorme heterogeneidad clínica del SGT y a una posible transmisión bilineal (contribución genética de ambos lados de la familia). En algunos pacientes, los síntomas podrían estar causados por una infección estreptocócica (estreptococo β hemolítico A) previa.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

FISIOPATOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

El sustrato neuropatológico es desconocido, aunque estudios post mórtem y de neuroimagen indican la existencia de una disfunción de los ganglios basales y en particular de la función dopaminérgica. Se acepta que una disfunción cortico-estriato-tálamo-cortical subyace tanto los tics como las alteraciones conductuales en el SGT. La hipótesis dopaminérgica es avalada por eficacia de los fármacos antagonistas dopaminérgicos y empeoramiento de los tics con fármacos que facilitan la transmisión dopaminérgica, y por el resultado de varios estudios de neuroimagen funcional.

CUADRO CLÍNICO

Los estudios de segregación familiar han demostrado una enorme variabilidad del fenotipo. El cuadro clínico incluye tics y trastornos conductuales. Los tics consisten en contracciones musculares involuntarias, rápidas y bruscas (tics motores), o vocalizaciones involuntarias (tics vocales). Pueden ser simples (guiño, parpadeo, gruñido) o complejos (alisarse el pelo, toqueteo). Los tics son generalmente intermitentes y tienen un carácter estereotipado. En general, su intensidad oscila durante el día. Los pacientes, haciendo un esfuerzo importante, pueden suprimir los tics voluntariamente durante cortos períodos de tiempo. A diferencia de otros movimientos involuntarios, pueden persistir durante el sueño. Los pacientes experimentan también con frecuencia sensaciones disfóricas (presión, calor o frío en la cara) (tics sensitivos) que intentan aliviar con movimientos repetidos. Puede haber además coprolalia (emisión involuntaria de palabras obscenas), copropraxia (actos como «cortes de manga»), conductas imitativas como ecopraxia (imitación gestual del prójimo) y ecolalia y palilalia. Los trastornos conductuales incluyen conducta obsesivo-compulsiva (presente en un 30% de los individuos, más frecuente en mujeres), a veces signos de autoagresión, hiperactividad con déficit atencional y otras alteraciones como fobias o dislexia. Se estima que en un 5% de los pacientes los tics se asocian a cuadros autísticos.

El SGT se inicia generalmente alrededor de los 6 años de edad, y se manifiesta típicamente por tics en la musculatura facial y oromandibular, cervical o de los hombros. Los tics fónicos aparecen generalmente algo más tarde. La máxima intensidad de los tics se suele alcanzar en la segunda década de la vida. Luego, los síntomas mejoran gradualmente de forma espontánea. Ocasionalmente los tics reaparecen en la edad adulta de forma intensa. El pronóstico es peor en aquellos sujetos que presentan conductas obsesivo-compulsivas marcadas o déficit atencional con hiperactividad. La severidad de los tics en los primeros años y la presencia de problemas de destreza motora, y de depresión y estrés psicosocial comportan también un peor pronóstico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa exclusivamente en los datos clínicos. Se consideran criterios esenciales para el diagnóstico una edad de comienzo antes de los 21 años, tics múltiples motores y vocales, curso clínico fluctuante, cambio gradual de los síntomas y evolución crónica. Los estudios de segregación en familias con SGT han revelado que algunos individuos presentan tics aislados (motores o vocales, pero no ambos) y que en otros sólo aparece un trastorno obsesivo-compulsivo. Estos datos hacen cada vez más problemática la diferenciación de este síndrome de los tics transitorios de la infancia y de los tics motores crónicos. El *diagnóstico diferencial* de los tics incluye los trastornos que cursan con hipercinesias, como corea o mioclonías, distonía, acatisia, movimientos periódicos de las piernas, estereotipias y manierismos. Con frecuencia los tics son diagnosticados erróneamente de «malos hábitos». Las discinesias paroxísticas, la mayoría hereditarias, plantean a veces también problemas diagnósticos. En algunas ocasiones los tics son parte de una enfermedad neurológica o tienen una causa exógena. Entre estos tics secundarios hay que destacar los que ocurren en la enfermedad de Huntington, la corea-acantocitosis, la enfermedad de Hallervorden-Spatz y la corea de Sydenham, los tics postraumáticos, los psicógenos, los asociados a encefalitis y los inducidos por psicoestimulantes como el metilfenidato o la cocaína, o los neurolépticos (tics tardíos o touretismo tardío).

TRATAMIENTO

El tratamiento es sintomático y no existe evidencia alguna de que un tratamiento precoz altere el curso natural de la enfermedad. Ante la variabilidad de los síntomas y las oscilaciones de su intensidad, resulta particularmente difícil valorar cualquier programa terapéutico. El tratamiento farmacológico sólo está indicado en pacientes cuyos síntomas interfieren de forma inaceptable en sus actividades y con frecuencia no es necesario. Si los tics son leves suele utilizarse clonidina, clonazepam, guanfecina o topiramato, aunque su eficacia no está definitivamente probada, a diferencia de los antagonistas dopaminérgicos (neurolépticos) como pimozida, flufenazina y haloperidol.

Se recomienda administrar las dosis más bajas posibles e iniciar el tratamiento con una de las dos primeras, ya que los efectos secundarios son inferiores a los del haloperidol. También se utilizan con frecuencia los neurolépticos atípicos. A menudo, los efectos colaterales de los neurolépticos limitan su uso. La tetrabenazina en monoterapia o asociada a neurolépticos también es eficaz. Los trastornos de conducta, si existen, raras veces mejoran con los fármacos antitics. Con frecuencia es necesaria la aplicación de intervenciones educativas y de apoyo psicológico. El trastorno obsesivo-compulsivo puede mejorar con fármacos serotonérgicos, como clomipramina, y la presencia de un síndrome de hiperactividad asociado a déficit de atención puede requerir tratamiento con metilfenidato, que en raras ocasiones agrava los tics, o pemolina. Recientemente, la estimulación cerebral profunda ha dado buenos resultados en algunos casos y es una técnica actualmente en fase de investigación.

TEMBLOR ESENCIAL

El temblor esencial (TE) es uno de los trastornos del movimiento más frecuentes, con una prevalencia estimada entre 300 y 415 casos por cada 100 000 habitantes, unas cuatro veces superior a la enfermedad de Parkinson. Se caracteriza por un temblor lentamente progresivo que aparece durante el movimiento (temblor de acción) y que afecta preferentemente a ambas manos, y es visible y persistente. El temblor se observa al pedir al paciente que mantenga una postura (temblor postural), o durante la acción de escribir o beber agua de un vaso (temblor de acción), y desaparece típicamente con el reposo. La presencia de otros signos neurológicos, como distonía o síntomas parkinsonianos, como bradicinesia y rigidez, excluyen el diagnóstico. En algunos pacientes con temblor de muchos años de evolución se observa una discreta ataxia de la marcha y ocasionalmente puede observarse temblor en reposo, lo que dificulta el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Parkinson. La frecuencia de historia familiar positiva varía entre un 17%-70%. La enfermedad parece transmitirse de forma autosómica dominante. Aunque se han identificado tres *loci* de predisposición, la base genética de la enfermedad es aún poco conocida.

Con frecuencia el TE es unilateral al comienzo. Interfiere en la escritura, que se hace temblorosa pero no micrográfica, pero también, al progresar, interfiere en otras actividades manuales como llevarse un vaso a la boca para beber, dibujar o pintarse los labios. Con frecuencia está afectada, a veces de forma aislada, la musculatura de la región craneal, para producir temblor de la lengua, la cabeza y la voz.

Para diagnosticar un temblor de acción de manos como TE hay que descartar otras causas conocidas de temblor de acción, como el temblor fisiológico exagerado (p. ej., inducido por fármacos o tóxicos, o asociado al hipertiroidismo) o el temblor psicógeno. El llamado *temblor ortostático,* que afecta a las piernas y aparece exclusivamente durante la bipedestación, el temblor aislado de la voz, el temblor primario de la escritura u otros temblores tarea-específicos (p. ej., temblor del golfista) y los temblores aislados del mentón o de la lengua presentan características clínicas que los asemejan al TE, pero es discutible si deben considerarse variantes de esta enfermedad. En el TE, a diferencia de la enfermedad de Parkinson, la SPECT cerebral del transportador de la dopamina es normal. Otras enfermedades pueden presentar un temblor de manos similar al TE y pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial. Entre ellas están los temblores cerebelosos, el síndrome del cromosoma X frágil y los temblores asociados a traumatismos o neuropatías periféricas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

El TE puede aparecer a cualquier edad, pero su incidencia aumenta con la misma y raramente comienza en la infancia. La amplitud del temblor aumenta lentamente con el paso del tiempo, con extensión además del temblor a otras regiones corporales. Aumenta típicamente con los estados de estrés y fatiga y con la ingesta de estimulantes del sistema nervioso. En muchos pacientes, la ingesta de alcohol, incluso en dosis pequeñas, produce una supresión o atenuación transitoria importante del temblor. En general se considera una enfermedad «benigna», pero en algunos pacientes es sumamente incapacitante tanto por las limitaciones físicas que impone el temblor como por la disfunción social que ocasiona.

Mediante estudios de PET, se ha observado una alteración del flujo en el cerebelo y un hipermetabolismo de glucosa en los núcleos olivares inferiores. Se especula que el TE podría ser consecuencia de un control alterado del cerebelo sobre las olivas bulbares que actuarían como un marcapasos, generador de oscilaciones anormales. En línea con estos resultados, estudios post mórtem recientes han mostrado lesiones degenerativas en el cerebelo en un subgrupo de pacientes.

Los fármacos más eficaces son el propranolol, que en dosis de 40 a 360 mg/día reduce significativamente la amplitud del temblor en un 50%-70% de pacientes, y la primidona (125-750 mg/día). Otros betabloqueantes, como atenolol o sotalol, suelen ser eficaces y, ocasionalmente, fenobarbital, clonazepam, gabapentina y topiramato son útiles. La toxina botulínica se ha aplicado con éxito en el tratamiento del temblor cefálico. En casos graves, incapacitantes y refractarios al tratamiento médico, la estimulación del núcleo ventral intermedio del tálamo mediante técnicas de estimulación cerebral profunda puede resultar de gran utilidad, ya que reduce el temblor de forma clínicamente relevante en un 80% de los casos.

SÍNDROMES ASOCIADOS A NEURODEGENERACIÓN CON ACUMULACIÓN CEREBRAL DE HIERRO

En varias enfermedades se asocia una neurodegeneración a depósitos anormales de hierro en el cerebro (NBIA, del inglés *neurodegeneration with brain iron accumulation*). Esta asociación fue descrita inicialmente por Hallervorden y Spatz en 1922. Hoy en día se han identificado varias enfermedades neurodegenerativas asociadas a depósitos de hierro en el globo pálido, y en menor cuantía, en la sustancia negra. La mayoría se heredan de forma autosómica recesiva y todas ellas se pueden presentar en forma de parkinsonismo o hipercinesias de tipo coreico o distónico asociadas a grados variables de ataxia, piramidalismo, disautonomía, neuropatía periférica y alteraciones psiquiátricas o cognitivas. Se han identificado varios genes causantes de NBIA que implican alteraciones en la función mitocondrial, en el metabolismo lipídico y en la autofagia.

NEURODEGENERACIÓN ASOCIADA A DEFICIENCIA DE PANTOTENATOCINASA (ENFERMEDAD DE HALLERVORDEN-SPATZ)

Se trata de un trastorno hereditario poco frecuente, de lenta instauración en las dos primeras décadas de la vida, consistente en un síndrome piramidal (espasticidad, hiperreflexia) seguido de déficit intelectual y un cuadro seudobulbar (disartria intensa, llanto y risa espasmódicos). En el 80% de los casos se observan movimientos involuntarios (coreoatetosis, distonía generalizada o focal, temblor). En una mayoría de los casos se aprecia retinitis pigmentaria y en algunos, atrofia óptica, ataxia, mioclonías y crisis epilépticas. El curso es progresivo. La mayoría de los pacientes necesitan silla de ruedas en los primeros 15 años después del diagnóstico. Se ha descrito un fenotipo de neurodegeneración asociada a deficiencia de pantotenatocinasa (PKAN, del inglés *pantothenate kinase-associated neurodegeneration*) atípico de comienzo más tardío (después de los 14 años) y de evolución más lenta. Destacan la palilalia y la congelación de la marcha. Una tercera parte presenta alteraciones psiquiátricas intensas.

En el diagnóstico diferencial se incluyen la enfermedad de Wilson, la enfermedad de Huntington, la neuroacantocitosis y otros trastornos neurometabólicos. La herencia es autosómica recesiva.

Se han descrito mutaciones en el gen *PANK2,* homólogo de la pantotenatocinasa, en el cromosoma 20p12.3, en todos los casos afectados de un cuadro clásico de PKAN típicos y en un tercio de los casos atípicos. Las lesiones cerebrales se caracterizan por depósito de hierro en las neuronas, la microglia y los astrocitos de la parte *reticulata* de la sustancia negra y el globo pálido y, de forma difusa, alteraciones axonales distales (cuerpos esferoidales) y pérdida neuronal y de fibras mielínicas. La RM craneal en T2 pone de manifiesto en el pálido interno un área hiperintensa; es el llamado *signo del «ojo de tigre»*.

El tratamiento es sintomático. En algunos pacientes, la levodopa y los agonistas dopaminérgicos pueden mejorar el parkinsonismo, aunque no alteran el curso de la enfermedad.

NEURODEGENERACIÓN ASOCIADA A MUTACIONES DEL GEN *PLA2G6*

La neurodegeneración asociada a mutaciones del gen *PLA2G6* (PLAN, del inglés *PLA2G6-associated neurodegeneration*) es la segunda causa más frecuente de NBIA. El fenotipo de la forma tardía es típicamente de parkinsonismo progresivo asociado a distonía, combinado con piramidalismo, alteraciones en los movimientos oculares, y trastornos psiquiátricos y cognitivos. Algunos casos han mostrado una buena respuesta a la levodopa.

NEUROFERRITINOPATÍA

Está causada por mutaciones en el gen de la cadena ligera de ferritina *(FTL).* Comienza en la edad adulta (entre 13 y 63 años) y tiene un patrón hereditario autosómico dominante. Se caracteriza por un fenotipo Huntington (corea, distonía), pero con escasa afección neuropsiquiátrica. El 10% de los casos se presentan como un parkinsonismo progresivo. La RM craneal muestra lesiones típicas asociadas a depósito de hierro: hipointensidad en los ganglios basales que más tarde se transforma en hiperintensidad en el pálido y cabeza de caudado en secuencias T2.

ACERULOPLASMINEMIA

Está causada por mutaciones del gen de la ceruloplasmina que impiden la síntesis de ceruloplasmina o interfieren en su actividad ferroxidasa (sin afección del metabolismo del cobre). La tríada clásica consiste en diabetes, retinopatía y afección neurológica (demencia, discinesias orofaciales y ataxia). La RM craneal muestra lesiones hipointensas del córtex cerebral y cerebeloso y en los ganglios basales. No se conoce ningún tratamiento eficaz.

DISTROFIA NEUROAXONAL INFANTIL Y SÍNDROME DE KUFOR-RAKEB

Son NBIA infrecuentes. La distrofia neuroaxonal infantil (DNAI) se asocia a mutaciones en el gen *PLAG2G6* y se manifiesta como un trastorno psicomotor grave y progresivo con hipotonía, hiperreflexia y tetraparesia. La RM craneal muestra atrofia cerebelosa y depósitos de hierro palidal en más de un 50% de los casos.

El síndrome de Kufor-Rakeb se caracteriza por parkinsonismo de comienzo en la adolescencia, son síntomas piramidales en algunos caos. Algunos pacientes presentan una oftalmoplejía supranuclear y tienen crisis oculógiras y mioclonías faciales. El síndrome está causado por mutaciones en el gen *ATP13A2* (cromosoma 1p).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Chaudhuri RK, Tolosa E, Schapira A, Poewe W, eds. Non-motor symptoms of Parkinson's disease. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2014.

Jankovic J, Tolosa E, eds. Parkinson's Disease and Movement Disorders. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.

Tolosa E, Koller W, Gershanik O. Differential Diagnosis and Treatment of Movement Disorders. London: Butterworth; 1998.

Watts RL, Koller WC. Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice. New York: McGraw-Hill; 2004.

Weiner WJ, Tolosa E, eds. Hyperkinetic Movement Disorders. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier; 2011.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ATAXIAS Y PARAPARESIAS ESPÁSTICAS. ENFERMEDADES DE LA NEURONA MOTORA

Capítulo 174

E. Muñoz García | R. Rojas García

SÍNDROMES ATÁXICOS Y PARAPARESIAS ESPÁSTICAS

E. Muñoz García

■ SÍNDROMES ATÁXICOS

Características generales

Las ataxias son enfermedades heterogéneas que clásicamente se dividen en dos grandes grupos, las esporádicas (adquiridas o neurodegenerativas) y las hereditarias. La prevalencia de las formas hereditarias oscila entre 4-10 casos por cada 100 000 habitantes en las diferentes series.

Manifestaciones clínicas

Los síndromes atáxicos pueden deberse a una disfunción sensitiva, generalmente causada por la afectación del ganglio raquídeo posterior o del cordón medular posterior (ataxia sensitiva), o, más frecuentemente, por una disfunción cerebelosa o espinocerebelosa (ataxia cerebelosa). En las *ataxias sensitivas* existe un compromiso importante de la propiocepción, y de forma característica los pacientes empeoran notablemente cuando faltan las referencias visuales (al cerrar los ojos o en la oscuridad). Las *ataxias cerebelosas* se caracterizan por la existencia de una alteración del cerebelo y sus vías de conexión hacia estructuras superiores (tálamo, córtex cerebral) o inferiores (conexiones espinocerebelosas, áreas vestibulares). Esta disfunción da lugar a unas manifestaciones características, como el desequilibrio de la marcha con ampliación de la base de sustentación, la incoordinación del movimiento, la dismetría de las extremidades, la afectación del habla en forma de disartria escandida o la presencia de nistagmos espontáneos o a la movilización ocular. Sin embargo, es muy frecuente, sobre todo en los procesos de causa neurodegenerativa, que otros sistemas neuronales puedan estar también involucrados, y que el cortejo de síntomas y signos vaya más allá de la pura afectación cerebelosa. Cuando esto ocurre se habla de la existencia de un *síndrome cerebeloso plus*.

Etiología

En función de la forma de presentación y de su evolución, las ataxias se dividen en agudas, subagudas y crónicas. Las *ataxias agudas* están generalmente relacionadas con la presencia de una lesión estructural cerebral que afecta al cerebelo o a sus conexiones (vascular, inflamatoria, infecciosa), o son de etiología tóxica (fármacos, alcohol, disolventes, pesticidas, metales pesados). Las formas *subagudas,* que evolucionan en días o pocas semanas, también pueden estar en el contexto de tóxicos o de enfermedades rápidamente progresivas, como pueden ser cuadros tumorales, procesos inmunomediados o paraneoplásicos, o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Finalmente, las *ataxias crónicas,* que generalmente tienen un debut insidioso y un curso lentamente progresivo, suelen estar en el contexto de enfermedades degenerativas, ya sea esporádicas o hereditarias (cuadro 174-1).

Diagnóstico

El diagnóstico de un síndrome atáxico requiere una anamnesis detallada (inicio y evolución, síntomas acompañantes, antecedentes personales y familiares), un examen clínico exhaustivo y, finalmente, las exploraciones complementarias necesarias para alcanzar un diagnóstico etiológico (tabla 174-1).

Cuadro 174-1 Clasificación etiológica de las ataxias*

AGUDAS-SUBAGUDAS

Lesiones estructurales: ictus isquémico o hemorrágico, esclerosis múltiple, tumoral, malformaciones vasculares (fístula dural), abscesos cerebelosos

Infecciones: meningitis basilar, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Whipple

Tóxicos: alcohol (déficit de vitamina B_1), disolventes, pesticidas, organofosforados, mercurio, talio, plomo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, litio, fluorouracilo, citarabina, metronidazol, amiodarona

Inmunomediada: paraneoplásica, parainfecciosa (cerebelitis), anti-GAD, Miller-Fisher, Hashimoto

CRÓNICAS

Esporádicas: MSA-C, ILOCA, alcoholismo crónico, lúes, *Borrellia,* HIV, celiaquía, déficit de vitamina B_{12} o E, siderosis superficial, hipotiroidismo

Hereditarias

- Autosómicas dominantes
  - SCA1-SCA40, DRPLA
  - Ataxias episódicas (tipos 1 y 7)
  - SPAX1
- Autosómicas recesivas
  - Ataxia de Friedreich
  - Ataxia con déficit de vitamina E
  - Ataxia-telangiectasia
  - Ataxia con apraxia oculomotora de tipos 1 y 2
  - Ataxia espástica de Charlevoy-Saguenay (ARSACS)
  - SCAR1-SCAR18
  - Asociadas a espasticidad: SPAX2-SPAX5
  - Otras: ataxia espinocerebelosa con neuropatía axonal, ataxia espinocerebelosa de inicio infantil (IOSCA), síndrome de Marinesco-Sjögren, ataxia cerebelosa de tipo Cayman, síndromes de Boucher-Neuhäuser, Brown-Vialetto-Van Laere, Wolfram y Ramsay-Hunt, y enfermedad de Alexander
  - Errores congénitos del metabolismo: leucodistrofia metacromática, enfermedad de Krabbe, xantomatosis cerebrotendinosa, enfermedad de Niemann-Pick de tipo C, gangliosidosis GM1, gangliosidosis GM2, enfermedad de Wilson, aceruloplasminemia, abetalipoproteinemia, enfermedad de Refsum y sialidosis
- Ligadas al cromosoma X
  - Temblor-ataxia asociada al cromosoma X frágil premutado (FXTAS)
  - Otras: asociada a anemia sideroblástica (XLSA/A), CASK-*related,* SCARF, Christianson-*like*
- Mitocondriales
  - Síndromes de Kearns-Sayre, MELAS y MERFF
  - Otras: síndrome de Leigh, NARP y mutaciones en *POLG* (SANDO, MIRAS)

*Más información sobre el defecto molecular y la clínica asociada a las ataxias hereditarias en www.orpha.net.
DRPLA: atrofia dentato-rubro-palido-luisiana; GAD: glutamato-descarboxilasa; ILOCA: ataxia cerebelosa idiopática de inicio tardío; MELAS: miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a accidentes vasculares cerebrales; MERFF: epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; MIRAS: síndrome de ataxia recesiva mitocondrial; MSA-C: atrofia multisistémica, variante cerebelosa; NARP: neuropatía, ataxia, retinitis pigmentaria; POLG: γ-polimerasa; SANDO: neuropatía atáxica sensorial, disartria y oftalmoplejía; SCA: ataxia espinocerebelosa; SCAR: ataxia espinocerebelosa autosómica recesiva; SCARF: ataxia espinocerebelosa autosómica recesiva con dismorfismos faciales; SPAX: ataxia espástica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 174-1 Estudios complementarios de utilidad en el diagnóstico de los síndromes atáxicos

EXPLORACIÓN	INDICACIÓN/SOSPECHA
RM cerebral ± medular	Lesiones estructurales/atrofia degenerativa
Estudio neurofisiológico	Estudio de síntomas asociados (polineuropatía, afectación de la neurona motora, disautonomía)
Niveles en suero y orina de fármacos/tóxicos	Sospecha de toxicidad
Determinación de niveles de vitaminas B_1, B_{12} y E	Sospecha de deficiencia vitamínica
Estudio tiroideo (hormonas, anticuerpos)	Tiroiditis de Hashimoto, hipotiroidismo
Serologías para lúes, *Borrellia,* HIV y enfermedad de Whipple	Etiología infecciosa
Anticuerpos antitransglutaminasa, antioconeuronales y anti-GAD	Autoinmunidad (celiaquía, paraneoplásica, anti-GAD)
RM cerebral (difusión), determinación de proteína 14.3.3 en LCR y EEG	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
Estudio genético de ataxia espinocerebelosa dominante (SCA)	Ataxias autosómicas dominantes
Estudio genético Friedreich, otros estudios genéticos de ataxias recesivas	Ataxia de inicio infantojuvenil con patrón recesivo
α-fetoproteína, inmunoglobulinas	Ataxia-telangiectasia, apraxia oculomotora de tipo 2
Albuminemia	Apraxia oculomotora de tipo 1
Estudios enzimáticos (suero, gota seca, lisosomas), ácido fitánico, cobre, ceruloplasmina, β-colestanol, ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA)	Errores congénitos del metabolismo
Lactato, piruvato, biopsia muscular y estudio de la cadena mitocondrial	Enfermedad mitocondrial

GAD: glutamato-descarboxilasa.

Tratamiento

El tratamiento ideal de un síndrome atáxico consiste en tratar su causa. Esto puede ser factible en ataxias adquiridas no degenerativas o asociadas a algunos trastornos metabólicos (déficit de vitamina E, enfermedad de Refsum, xantomatosis cerebrotendinosa o déficit de coenzima Q10). Sin embargo, para la mayoría de las ataxias crónicas no se dispone de terapias curativas, ni tampoco de tratamientos sintomáticos que puedan mejorar la ataxia de forma significativa. Existen recomendaciones por parte de los expertos sobre la utilidad de las terapias rehabilitadores. Algunos manifestaciones extracerebelosas pueden mejorar parcialmente con terapias específicas, como el parkinsonismo (levodopa), la corea (amantadina, tetrabenazina, neurolépticos), la distonía (anticolinérgicos, toxina botulínica), la espasticidad (baclofeno, tizanidina, toxina botulínica), la epilepsia (antiepilépticos) o los síntomas disautonómicos (tratamientos específicos para la disfunción urinaria, la hipotensión ortostática, el estreñimiento o la impotencia).

■ ATAXIAS AUTOSÓMICAS DOMINANTES

Clasificación clínica

La *ataxias cerebelosas autosómicas dominantes* (ADCA, del inglés *autosomal dominant cerebellar ataxia*) son enfermedades neurodegenerativas hereditarias heterogéneas desde el punto de vista clínico, anatomopatológico y genético. Clínicamente se clasifican en tres grandes grupos. Las *ADCA I* serían aquellas formas asociadas a un síndrome cerebeloso plus por afectación de los ganglios basales (parkinsonismo, movimientos coreicos o distónicos), el sistema piramidal (espasticidad), el córtex (deterioro cognitivo), los núcleos oculomotores (oftalmoparesia), el asta anterior medular (debilidad muscular, amiotrofia, fasciculaciones), el sistema nervioso autónomo (hipotensión ortostática, disfunciones urinarias) o el nervio periférico (polineuropatía). Las *ADCA II* corresponderían a aquellos casos en los que existe pérdida visual por retinopatía asociada y que frecuentemente asocian manifestaciones plus. Finalmente, estarían las formas *ADCA III,* donde se englobarían las formas cerebelosas puras.

Etiopatogenia

Los avances producidos en la genética molecular de las ataxias dominantes han puesto de manifiesto la existencia de mutaciones en múltiples genes. Sobre la base de estos hallazgos, actualmente las ataxias dominantes se clasifican como *SCA* (del inglés *spinocerebellar ataxia*). Conforme se ha descrito un nuevo *locus,* se ha ido añadiendo un número al acrónimo *SCA,* de forma que actualmente existen unas 40 SCA diferentes, siendo muy posible que a corto-medio plazo se descubran nuevas SCA. Las SCA más frecuentes (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA12, SCA17 y atrofia dentato-rubro-palido-luisiana [DRPLA]) están asociadas a una expansión exónica de repeticiones del trinucleótido CAG. Esta mutación produce una proteína expandida en residuos de poliglutaminas que adopta una conformación anormal, la cual hace que sea resistente a las proteasas, y se acumule en el núcleo y el citoplasma de las neuronas en forma de agregados. No se conoce el mecanismo exacto de la muerte neuronal, pero posiblemente intervengan varios procesos, como pueden ser la formación de los propios agregados, la modificación de las interacciones con otras proteínas neuronales o la aparición de formas oligoméricas que podrían ser «tóxicas» para la neurona.

Diagnóstico diferencial

De forma global, a escala mundial, las SCA más frecuentes son la SCA3 *(enfermedad de Machado-Joseph)* y la SCA6, seguidas de la SCA2 y la SCA1. La diferenciación clínica entre las diferentes SCA no es fácil, especialmente entre SCA1, SCA2 y SCA3, ya que las tres entidades se pueden manifestar con síndrome cerebeloso plus (ADCA I) de inicio a una edad media similar (entre 30 y 40 años). Existen, no obstante, manifestaciones clínicas o datos exploratorios que predominan en algunos tipos de SCA sobre otros (tabla 174-2) y que pueden ayudar a orientar el estudio genético. Los casos de SCA3 se caracterizan por la presencia de una cara especial debido a la presencia de retracción palpebral, lo que da la sensación de que el paciente tiene los ojos salidos o abultados, aunque este rasgo no suele ser muy manifiesto en las formas de inicio tardío. También es muy predominante la presencia de nistagmos, oftalmoparesia, espasticidad, manifestaciones debidas al daño de la segunda neurona motora —o motoneurona— (atrofia, debilidad muscular y fasciculaciones), polineuropatía y afectación extrapiramidal (parkinsonismo y distonía). La espasticidad y el parkinsonismo suelen ser más frecuentes cuanto más precozmente aparece la enfermedad, mientras que la afectación polineuropática predominaría en casos de inicio más tardío. Los pacientes con SCA2 suelen presentar un mayor enlentecimiento de los movimientos sacádicos oculares, hiporreflexia osteotendinosa, mioclonías y temblor de acción. En la SCA1 suele existir espasticidad y los estudios neurofisiológicos demostrarían un mayor retraso de los potenciales evocados motores tanto en la conducción central como periférica en relación con la SCA3 y la SCA2. Los movimientos oculares en la SCA1 compartirían, aunque en menor

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 174-2 Manifestaciones clínicas de las ataxias autosómicas dominantes*

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ATAXIA ESPINOCEREBELOSA (SCA)
Síndrome cerebeloso puro	*SCA6*, SCA5, SCA11, SCA 15-16, SCA22, SCA23, SCA26, SCA29, SCA30, SCA31, SCA37
Afectación del nervio periférico	
Polineuropatía	*SCA1, SCA2, SCA3*, SCA18, SCA27, SCA38
Neuropatía sensitiva	SCA4, SCA25
Afectación de los ganglios basales	
Corea	*SCA17, DRPLA*, SCA2
Parkinsonismo	*SCA3, SCA17, SCA12*, SCA21
Distonía	*SCA3, SCA17*, SCA35 (tortícolis espasmódico), SCA20 (disfonía espasmódica)
Afectación de la neurona motora	
Espasticidad	*SCA3, SCA1, SCA7*
Asta anterior	*SCA3, SCA36* (fasciculaciones, atrofia lingual)
Afectación ocular	
Retinopatía	*SCA7*
Oftalmoplejía	*SCA3, SCA2, SCA1*
Sacádicos lentos	*SCA2, SCA1*, SCA3, SCA7, SCA17
Retracción palpebral/ojos salidos	*SCA3*
Afectación cortical	
Epilepsia	*DRPLA, SCA17*, SCA10, SCA13
Deterioro cognitivo	*SCA17, DRPLA*, SCA2, SCA12, SCA13, SCA19, SCA21

*En *cursiva* las ataxias más frecuentemente asociadas a la manifestación clínica.

grado, características de la SCA3 (nistagmos y oftalmoparesia) y de la SCA2 (enlentecimiento de los movimientos sacádicos). Los estudios de neuroimagen en la SCA1 muestran una mayor atrofia cerebelosa y del tronco del encéfalo en comparación con los casos de SCA2 y SCA3 de similar duración. En la SCA3 puede observarse además una pérdida del volumen estriatal en la RM. La SCA6 se caracteriza por un síndrome cerebeloso puro (ADCA III), una edad media de inicio más tardía (50-60 años), un curso más benigno que las formas cerebelosas plus y una neuroimagen que muestra atrofia cerebelosa aislada.

La SCA7 consiste en un síndrome cerebeloso plus asociado a pérdida visual progresiva *(ADCA II)* en relación con distrofia macular y degeneración pigmentaria de la retina. En las formas típicas, la pérdida visual puede preceder, incluso en varios años, a la disfunción cerebelosa, aunque se han descrito casos de inicio muy tardío en los que existe poca o ninguna pérdida visual asociada. La SCA17 suele asociarse a síntomas extrapiramidales como parkinsonismo, distonía o corea, así como a la presencia de epilepsia y deterioro cognitivo. En la *DRPLA* también es frecuente la presencia de epilepsia y mioclonías, especialmente en las formas de inicio infantojuvenil, así como el desarrollo de corea, alteraciones conductuales y deterioro cognitivo. De hecho, algunos casos de SCA17 o DRPLA pueden fácilmente ser confundidos con una enfermedad de Huntington típica (fenocopias).

Pronóstico

Los *SCA* asociados a manifestaciones plus presentan un peor pronóstico funcional y vital que las formas cerebelosas puras. Diferentes estudios poblacionales han mostrado que los casos de *SCA1* evolucionan más rápidamente que los casos de SCA3 y SCA2, y que se asocian a mayor atrofia cerebelosa y del tronco del encéfalo. El número de repeticiones de la expansión CAG se ha correlacionado con la edad de inicio de la enfermedad y, en algunos casos, con la gravedad clínica. Así, cuanto mayor es el número de repeticiones menor es la edad de inicio y mayor la gravedad clínica. El defecto genético es inestable *(mutación dinámica)* y puede amplificarse al pasar a los descendientes, dando lugar a una afectación más precoz en futuras generaciones *(fenómeno de anticipación genética)*.

Ataxias episódicas

Son un grupo de enfermedades de herencia autosómica dominante caracterizadas por episodios de ataxia recurrente que suelen estar desencadenados por el estrés, el ejercicio o las emociones. Se han descrito por el momento siete tipos, pero la de tipo 1, por mutaciones en los canales celulares de potasio (KNCA1), y la de tipo 2, por mutaciones en los canales de calcio (CACNA1A, CACNB4), son las más frecuentes. Desde el punto de vista clínico, la *ataxia episódica de tipo 1* se caracteriza por episodios de corta duración (segundos-minutos), de frecuencia variable, y se asocia a mioquimias, rampas y fenómenos neuromiotónicos. En la *ataxia episódica de tipo 2,* los episodios de ataxia duran de minutos a varias horas, se producen entre varias veces a la semana y muy ocasionalmente, y se pueden acompañar de vértigo, diplopía, nistagmos, náuseas o cefalea.

Mientras que la de tipo 1 no suele progresar, la de tipo 2 puede asociarse a ataxia lentamente progresiva. La de tipo 1 presenta una buena respuesta a la acetazolamida o a fármacos anticonvulsivantes, como carbamazepina o ácido valproico. La de tipo 2 puede responder también a acetazolamida y, si esta fracasa, se puede ensayar 4-aminopiridina.

ATAXIAS AUTOSÓMICAS RECESIVAS

Constituyen un grupo amplio y heterogéneo de enfermedades que suelen debutar en la mayoría de los casos en la infancia-juventud y suelen asociarse a otras manifestaciones neurológicas y sistémicas. La forma más frecuente es la *ataxia de Friedreich*.

Ataxia de Friedreich

La forma clásica suele iniciarse en la primera o la segunda décadas de la vida, generalmente por debajo de los 25 años, y combina signos y síntomas cerebelosos con afectación periférica en forma de arreflexia, neuropatía sensitiva, y debilidad y atrofia musculares, afectación de la primera neurona motora (signo de Babinski, déficit de fuerza), malformaciones esqueléticas (cifoescoliosis, pies cavos), sordera y otras manifestaciones sistémicas, como miocardiopatía hipertrófica y diabetes mellitus. Sin embargo, existen formas de inicio tardío (> 30 años) o muy tardío (> 40 años) que no suelen asociarse a arreflexia, afectación de nervio periférico o manifestaciones extraneurológicas, pero sí a una afectación piramidal que puede condicionar un patrón ataxoespástico de la marcha.

La neuroimagen puede mostrar una atrofia cerebelosa discreta, de predominio vermiano, y una atrofia medular. Los estudios electrocardiográficos evidencian alteraciones en la repolarización cardíaca y del segmento ST en la mayoría de los pacientes. En algunos casos también es posible detectar arritmias cardíacas. Los estudios ecocardiográficos pueden mostrar diferentes grados de hipertrofia cardíaca.

La enfermedad se debe a una expansión intrónica de tripletes GAA en el gen *X25* o *FRDA,* situado en el cromosoma 9q13-21.1, que induce un déficit en la expresión de frataxina. La frataxina es una proteína que se integra en la membrana mitocondrial y cuyo déficit provoca una acumulación anormal de hierro y un incremento en la formación de radicales libres en la mitocondria, lo que acaba induciendo un fallo energético con el consiguiente daño neuronal.

El tratamiento de la enfermedad con idebenona (sucedáneo de la coenzima Q10) es controvertido, ya que no parece ser eficaz para mejorar el cuadro neurológico, aunque existen datos contradictorios en la literatura sobre la utilidad del mismo en la progresión de la enfermedad y en el manejo de la miocardiopatía.

Desde el punto de vista anatomopatológico, la enfermedad se caracteriza por pérdida neuronal en los ganglios raquídeos posteriores (neuronopatía), las columnas de Clarke, las células de Purkinje, el núcleo dentado en el cerebelo y las neuronas piramidales del área motora.

El pronóstico viene condicionado por la presencia de miocardiopatía, pues puede ocasionar arritmias cardíacas y evolucionar a un estadio de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

insuficiencia cardíaca grave. Las formas de inicio más precoz suelen asociarse a una mayor afectación miocárdica. En general, se considera que los pacientes suelen llegar a silla de ruedas a los 15 años de promedio después de haber iniciado los primeros síntomas. La supervivencia media se sitúa en la cuarta década de la vida, aunque hay casos cuya supervivencia se prolonga hasta la quinta o la séptima décadas de la vida.

Otras ataxias autosómicas recesivas

Las ataxias recesivas no Friedreich son muy infrecuentes (v. cuadro 174-1). El *déficit de vitamina E* asociado a mutaciones en la proteína transferidora de alfatocoferol puede generar un cuadro muy parecido a la ataxia de Friedreich, muchas veces asociado a temblor cefálico y en algunos casos a posturas distónicas de las extremidades. La presencia de telangiectasias junto con infecciones de repetición, coreoatetosis, posturas distónicas y niveles altos de alfafetoproteína en suero sugiere una *ataxia-telangiectasia* debida a mutaciones en el gen *ATM*. Existen ataxias asociadas a apraxia oculomotora, que se manifiesta como una dificultad en la realización de los movimientos sacádicos oculares sin que exista oftalmoparesia. La *ataxia con apraxia oculomotora de tipo 1* se debe a mutaciones en el gen de la *aprataxina* y se asocia a coreoatetosis, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia. En la *ataxia con apraxia oculomotora de tipo 2* suelen existir también niveles aumentados de alfafetoproteína, y se debe a mutaciones en el gen de la *senataxina.* El resto de ataxias autosómica recesivas son verdaderamente raras y pueden asociarse a retraso mental o deterioro cognitivo, espasticidad, crisis comiciales, atrofia óptica, retinitis pigmentaria, cataratas, pérdida de audición o afectación polineuropática, entre otras manifestaciones. En el contexto de los *errores congénitos del metabolismo* pueden aparecer cuadros atáxicos como una manifestación más de la enfermedad. Como se ha comentado previamente, el diagnóstico en estos casos es importante, ya que en algunos de ellos es posible disponer de tratamientos eficaces para prevenir la progresión de la enfermedad.

ATAXIAS HEREDITARIAS LIGADAS AL CROMOSOMA X

Existen varias *ataxias ligadas al cromosoma X,* pero la más frecuente es la asociada a la premutación en el cromosoma X frágil.

Ataxia-temblor ligado al cromosoma X frágil premutado

Se trata de una enfermedad, conocida con la sigla *FXTAS,* que afecta generalmente a varones por encima de los 50 años y asocia ataxia, temblor y deterioro cognitivo, pudiendo también añadirse parkinsonismo, neuropatía periférica, debilidad muscular o disfunción autonómica. La enfermedad se debe a la existencia de una expansión de tripletes CGG en el rango premutado (55-200 repeticiones) en el gen del cromosoma X frágil. Como la mutación es inestable, existe el riesgo de amplificarse al pasar a las hijas del paciente y de estas a sus hijos varones, produciendo el síndrome del cromosoma X frágil, que es la causa de retraso mental más frecuente en varones. Por ello, el diagnóstico de esta enfermedad es importante de cara a ofrecer un consejo genético a las hijas de los pacientes.
La neuroimagen suele mostrar, de forma característica, la presencia de signos de atrofia cerebelosa y cortical cerebral, junto con alteraciones de la señal en los pedúnculos cerebelosos y la sustancia blanca cerebral.

ATAXIAS MITOCONDRIALES

Dentro de las ataxias hereditarias se encuadran las *enfermedades mitocondriales,* en las que la ataxia se asocia frecuentemente a afectación miopática, epilepsia, polineuropatía o sordera, entre otras manifestaciones. Enfermedades como el *síndrome de Kearns-Sayre* —que presenta afectación cardíaca—, el *síndrome MELAS* —caracterizado por episodios con déficits motores o sensitivos focales que asemejan ictus—, el *síndrome MERPFF* —asociado a epilepsia mioclónica y deterioro cognitivo—, el *síndrome de Leigh* —que puede manifestar síntomas distónicos o parkinsonismo— o las enfermedades asociadas a *mutaciones en la gammapolimerasa* (POLG) forman parte de este grupo.

ATAXIAS NEURODEGENERATIVAS ESPORÁDICAS

En este grupo de enfermedades que cursan con ataxia crónica hay que destacar la *atrofia multisistémica variante cerebelosa* (MSA-C) y la *ataxia cerebelosa idiopática de inicio tardío* (ILOCA).
La MSA-C es una enfermedad que combina un cuadro atáxico junto con síntomas disautonómicos y parkinsonismo. La edad media de inicio está alrededor de los 60 años. La neuroimagen puede ayudar al diagnóstico al mostrar la presencia de una atrofia cerebelosa, de pedúnculos cerebelosos medios y del tronco del encéfalo de predominio pontino, así como alteraciones de la señal de las fibras cruzadas en la base de la protuberancia, de los pedúnculos cerebelosos medios y de la parte externa del putamen (ribete putaminal) (fig. 174-1). La anatomía patológica muestra diversos grados de pérdida neuronal en el sistema olivo-ponto-cerebeloso y estriadonígrico, asociado a la inclusión anormal de alfasinucleína en las células gliales. La enfermedad tiene un mal pronóstico, con una supervivencia media de entre 6 y 9 años. La presencia de disautonomía precoz, la edad avanzada y el género femenino ensombrecen el pronóstico.

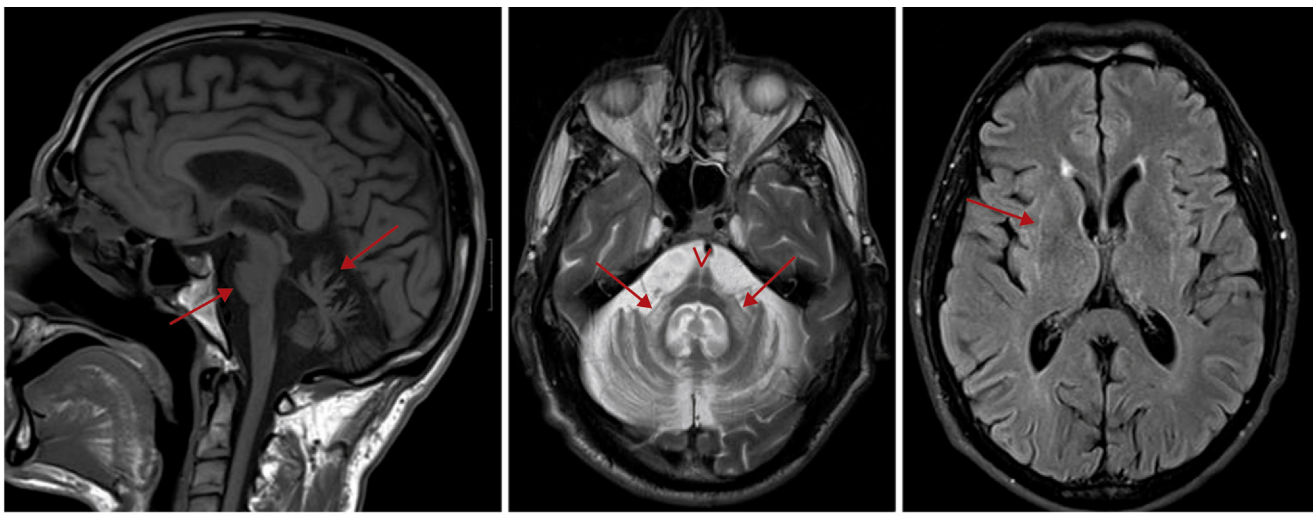


Figura 174-1 RM cerebral de un paciente con atrofia multisistémica cerebelosa que posteriormente desarrolló un cuadro de parkinsonismo. **A.** Atrofia del cerebelo y de la protuberancia *(flechas)*. **B.** Alteración de la señal de las fibras cruzadas pontinas *(hot cross bun sign) (punta de flecha),* junto con atrofia y alteración de la señal de los pedúnculos cerebelosos medios *(flechas)*. **C.** Alteración de la señal de la parte externa del putamen (ribete putaminal) *(flechas)*.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 174-3 Causas de paraparesia espástica (PEH) hereditaria

TIPO	SUBTIPO*	CROMOSOMA	FENOTIPO	GEN
Autosómica dominante	SPG3A	14q11-24	Puro	*Atlastina* (≈10%)
	SPG4	2p22-22	Ambos	*Espastina* (≈40%)
	SPG31	15q11	Puro	*REEP1* (≈5%)
Autosómica recesiva	SPG5	8q12-q13	Ambos	*CYP7B1*
	SPG7	16q24.3	Ambos	*Paraplegina*
	SPG11	15q13-15	Ambos	*Espastazina*
	SPG15	14q22-24	Complicado	*Espastizina*
	SPG20	13q12.3	Complicado	*Espartina*
Ligada al cromosoma X	SPG1	Xq28	Complicado	*L1CAM*
	SPG2	Xq22	Ambos	De la proteína proteolipídica
Errores congénitos del metabolismo	Distonía con respuesta a levodopa, defectos de la remetilación de la homocisteína, déficit de arginina, trastornos del ciclo de la urea, déficit de biotinidasa, déficit cerebral de folatos, adrenomieloneuropatía, xantomatosis cerebrotendinosa, fenilcetonuria, leucodistrofia metacromática, enfermedad de Krabbe, síndrome de Sjögren-Larsson, enfermedad por cuerpos de poliglucosano			

*Sólo se muestran las PEH más frecuentes. Para más información sobre el defecto molecular y la clínica asociada a las paraparesias espásticas hereditarias, se recomienda consultar www.orpha.net.

La ILOCA se presenta como un síndrome cerebeloso aislado, esporádico, con una lenta progresión y en muchos casos con escasa afectación sobre la supervivencia. A diferencia de la MSA-C, la neuroimagen sólo suele mostrar una atrofia del cerebelo. Es discutible que los casos de ataxia asociados a atrofia de tronco puedan clasificarse con una ILOCA.

PARAPARESIAS ESPÁSTICAS

Las paraparesias espásticas constituyen un grupo de enfermedades caracterizadas por una alteración de la marcha asociada a espasticidad de las extremidades inferiores (escasa flexión de las rodillas con arrastre de la punta de los pies o marcha en tijeras) y diferentes grados de debilidad. Existen formas genéticamente determinadas y otras que son secundarias a otros procesos que afectan al cerebro y la médula espinal (tabla 174-3 y cuadro 174-2).

PARAPARESIAS ESPÁSTICAS HEREDITARIAS

La prevalencia de las *paraparesias espásticas hereditarias* (PEH) es de alrededor de 3-4 casos por 100 000 habitantes. Las formas más frecuentes de herencia autosómica dominante en las diferentes poblaciones estudiadas son la *paraparesia espástica de tipo 4* (SPG4) y la *SPG3A*. La forma más frecuente de herencia autosómica recesiva es la *SPG11*. Sin embargo, en más del 60% de los casos no es posible llegar a un diagnóstico genético.

Cuadro clínico

Las *PEH* pueden clasificarse clínicamente en puras y complicadas. Las *PEH puras* son las formas más frecuentes (65% de todos los casos). Se caracterizan por un trastorno progresivo para la marcha por afectación de la vía piramidal que condiciona espasticidad, hiperreflexia, clono y signo de Babinski. No es inusual encontrar cierto grado de debilidad en las extremidades inferiores, alteración de la sensibilidad profunda, alteraciones urinarias (urgencia miccional) o pies cavos. Las *PEH complicadas* pueden asociarse a ataxia, manifestaciones extrapiramidales, parálisis seudobulbar, amiotrofia, retraso mental, demencia, sordera, cataratas, neuropatía periférica, epilepsia o alteraciones de la pigmentación cutánea, entre otras.

Diagnóstico

En los casos esporádicos es fundamental realizar una RM cerebral y medular, y diversos estudios analíticos para descartar causas estructurales, inmunomediadas, infecciosas o carenciales. Los casos hereditarios pueden ser de herencia autosómica dominante, recesiva o ligada al cromosoma X. Se han descrito más de 70 *loci* para la *PEH* y se han clonado ya unos 50 genes en este momento. La neuroimagen cerebral puede mostrar atrofia medular y en algunos casos atrofia del esplenio de cuerpo calloso *(SPG11, SPG15),* lo que puede ayudar a orientar el test genético. Algunas formas recesivas pueden deberse a errores congénitos del metabolismo.

Cuadro 174-2 Causas de paraparesia espástica esporádica

- Inmunomediadas: esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico
- Infecciosa: HIV, paraparesia espástica tropical 1-2, Borrelia, lúes, herpes zóster
- Carencial: déficit de vitaminas B_{12} y E, ácido fólico y cobre
- Tóxica: latirismo, posradioterapia
- Compresiva: tumoral, artrodiscopatía compresiva medular
- Vascular: isquémica, hemorrágica, malformación vascular (fístula dural)
- Congénita: parálisis cerebral infantil
- Estructural: malformación de Arnold-Chiari, subluxación atlantoaxial
- Degenerativa: esclerosis lateral primaria

Anatomía patológica

En la formas puras existe una degeneración de los haces piramidales, con afectación predominante de los dirigidos a las extremidades inferiores, y, en mayor o menor grado, de los cordones posteriores. En las formas complicadas los estudios anatomopatológicos son muy heterogéneos y muestran cambios degenerativos que van más allá del sistema piramidal y cordonal posterior.

Pronóstico

La enfermedad puede aparecer a cualquier edad de la vida y su curso es de carácter progresivo. La edad de inicio, la progresión y el grado de incapacidad es variable entre los diferentes tipos genéticos de *PEH*, incluso se ha descrito una variabilidad inter- e intrafamiliar en pacientes con la misma mutación. La mayoría de los pacientes con formas puras están confinados a silla de ruedas al llegar a los 60-70 años. Sin embargo, la esperanza de vida no está reducida en estos casos. Las formas complicadas se asocian a un peor pronóstico funcional y vital.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento curativo para las formas genéticamente determinadas, aunque algunos casos asociados a trastornos intermedios del metabolismo se pueden beneficiar de tratamientos específicos. En la inmensa mayoría de los casos, el tratamiento es simplemente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

sintomático, es decir, dirigido a mejorar los síntomas asociados a la enfermedad. Dado que la espasticidad es el principal síntoma de la enfermedad, es posible utilizar fármacos antiespásticos administrados por vía oral, como baclofeno, tizanidina o diazepam, o infiltraciones de toxina botulínica en los músculos de las extremidades inferiores. Sin embargo, en muchas ocasiones el efecto es más bien escaso, e incluso puede empeorar la marcha al inducir cierto grado de debilidad muscular. En caso de urgencia miccional existen varios fármacos que permiten mejorar la sintomatología, como son la solifenacina, la tolterodina y la fesoterodina, entre otros.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bird TD. Hereditary ataxia overwiew. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, eds. GeneReviews. Seattle: University of Washington; 2015.

Brusse E, Maat-Kievit JA, van Swieten JC. Diagnosis and management of early- and late-onset cerebellar ataxia. Clin Genet 2007;71:12-24.

Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. Lancet Neurol 2010;9:94-104.

Salinas S, Proukakis C, Crosby A, Warner TT. Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms. Lancet Neurol 2008;7:1127-38.

Sedel F, Fontaine J, Sudubray JM, Lyon-Caen O. Hereditary spastic paraparesis in adults associated with inborn errors of metaboism: a diagnostic approach. J Inherit Metab Dis 2007;30:855-64.

ENFERMEDADES DE LA NEURONA MOTORA

R. Rojas García

Bajo este epígrafe se agrupa un extenso número de entidades, de presentación esporádica o familiar, cuya característica común, desde un punto de vista neuropatológico, es la degeneración de las neuronas motoras de la médula espinal, el tronco cerebral o la corteza motora y, consecuentemente, el tracto corticoespinal. La topografía de la lesión va a condicionar las características clínicas y la clasificación nosológica en tres grupos: síndromes de la neurona superior, con afectación en la neurona motora de la corteza o en el tracto corticoespinal; síndromes de la neurona motora inferior, con afectación de los núcleos del tronco del encéfalo y de las astas anteriores medulares, y esclerosis lateral amiotrófica (ELA), también conocida como enfermedad de la neurona motora, en la que se objetiva de manera simultánea la presencia de signos y síntomas de lesión de la primera y la segunda neuronas motoras.

SÍNDROMES DE LA NEURONA MOTORA SUPERIOR

La principal manifestación clínica es el aumento del tono muscular en forma de espasticidad. En la exploración neurológica se observa hiperreflexia, aumento del tono, signo de Hoffman y reflejo cutáneo-plantar extensor o signo de Babinski. Las neuronas motoras de la corteza cerebral o de la vía corticoespinal pueden verse afectadas en numerosas enfermedades del sistema nervioso, como las adrenoleucodistrofias o los síndromes espinocerebelosos; sin embargo, la lesión aislada o predominante de estas son características de los dos grandes síndromes degenerativos primarios: la paraplejía espástica hereditaria y la ELA.

SÍNDROMES DE LA NEURONA MOTORA INFERIOR

Las manifestaciones características son la debilidad y la atrofia muscular, acompañadas de disminución o ausencia de reflejos musculares profundos y fasciculaciones. Diversas entidades, como las atrofias musculares espinales y las parálisis bulbares, pueden manifestarse con signos y síntomas indicativos de lesión predominante o exclusiva de la segunda neurona motora.

Atrofias musculares espinales

El término engloba un grupo heterogéneo de entidades que comparten particularidades clínicas, semiológicas y electrofisiológicas. Desde un punto de vista clínico, se definen por la identificación de un patrón de lesión de la segunda neurona motora, y ausencia de signos o síntomas atribuibles a la implicación de fibras sensitivas. El EMG revela un patrón de afectación de las neuronas motoras de las astas anteriores medulares. La clasificación se basa en la edad de inicio, el patrón de herencia y la presentación clínica de debilidad, generalmente simétrica, de la musculatura proximal, distal o bulbar. Se distinguen las formas clásicas proximales (tipos I, II, III y IV) y las variantes, entre las que cabe mencionar la atrofia muscular bulboespinal, las formas distales, la forma escapuloperoneal y otros tipos.

En conjunto son entidades infrecuentes y la más común es la identificada en la literatura médica como atrofia muscular espinal (AME).

Atrofia muscular espinal

Se trata de una enfermedad con un patrón de herencia autosómico recesivo y una incidencia de 1 caso por cada 6000-10 000 nacimientos. Se caracteriza por un patrón de debilidad y atrofia de la musculatura proximal de las extremidades. Los síntomas acostumbran a presentarse durante los primeros meses de vida y se acompañan de insuficiencia respiratoria precoz. En casi todos los pacientes con las formas clásicas de transmisión autosómica recesiva (I-IV), la enfermedad va ligada a los marcadores del cromosoma 5q13, donde se han identificado cuatro genes: *SMN* (del inglés *survival motor neuron*), *NAIP* (del inglés *neuronal apoptosis inhibitory protein*), p44 y gen *SERF1* (o *H4F5*). El *SMN* está presente con dos copias casi idénticas que se denominan *SMN1* para su copia telomérica y *SMN2* para la centromérica.

El 90% de los afectados por AME tiene deleciones homocigotas patogénicas de los exones 7 y 8 del gen *SMN1*. En el 5% de los casos de AME hay una deleción aislada del exón 7, compensada por su homólogo centromérico *(SMN2),* debido a fenómenos de conversión génica. Los cambios en la expresión de la copia centromérica correlacionan con el fenotipo clínico. En los restantes casos, la base molecular puede consistir en microdeleciones o mutaciones puntuales de *SMN1,* o bien queda sin establecer. Los tres genes restantes del *locus* AME actúan como genes modificadores. La proteína SMN forma un complejo nuclear en el que existen varias proteínas que intervienen en distintas fases del proceso de *splicing*.

Atrofia muscular espinal de tipo I (forma infantil aguda grave o enfermedad de Werdnig-Hoffmann)

El inicio de la AME de tipo I ocurre siempre dentro del primer semestre de vida, generalmente antes de los 3 meses de vida y, en ocasiones, puede manifestarse *intra utero* con una disminución de los movimientos fetales. El desarrollo puede ser normal en las primeras semanas o meses, manifestándose al inicio de los síntomas con la aparición de debilidad muscular como un *síndrome de niño flácido (floppy baby).* Los pacientes son incapaces de sentarse sin ayuda. La exploración constata la debilidad muscular generalizada de predominio proximal, acompañada de hipotonía, ausencia de reflejos, llanto y succión débiles, atrofia y fasciculaciones linguales, generalmente con preservación de la musculatura facial y signos de insuficiencia respiratoria. En ocasiones se asocia la presencia de malformaciones (p. ej., luxación de caderas o artrogriposis). La muerte sobreviene casi invariablemente antes de los 18 meses de vida como consecuencia de insuficiencia respiratoria. El sustrato neuropatológico consiste en una extensa pérdida de neuronas motoras alfa en la médula espinal y núcleos motores del bulbo. En las raíces raquídeas motoras se observa una reducción del número de fibras mielínicas con haces gliales. En los nervios periféricos hay degeneración axonal.

En el EMG se detecta un patrón neurógeno con signos de denervación aguda. La biopsia muscular demuestra la presencia de grupos de fibras atróficas de tipos I y II, y fibras hipertróficas (usualmente de tipo I). El diagnóstico clínico se confirma al detectar las deleciones o conversiones del gen *SMN*. En un tercio de los pacientes, aproximadamente, se detectan deleciones en el gen *NAIP* (del inglés *neuronal apoptosis inhibitory protein*), casi siempre acompañando a la presencia de deleciones en el gen *SMN,* y su ausencia se correlaciona con fenotipos graves en mujeres. El diagnóstico diferencial se plantea con las miopatías congénitas y la miastenia grave congénita. No hay tratamiento específico.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Atrofia muscular espinal de tipos II (forma infantil tardía; intermedia) y III (juvenil; enfermedad de Kugelberg-Welander)

En la AME de tipo II, la sintomatología se inicia antes de los 18 meses, con retraso en el desarrollo motor o torpeza para la deambulación. Los pacientes pueden llegar a mantener la sedestación independiente, aunque raramente mantienen la bipedestación y nunca la deambulación independiente. El fallecimiento ocurre, generalmente, entre los 2 años de edad y la infancia, como consecuencia de insuficiencia respiratoria. En las formas de tipo III, los síntomas se inician después de los 18 meses, generalmente durante la infancia o la adolescencia. Los pacientes consiguen la bipedestación y la deambulación independientes. La supervivencia se encuentra acortada, generalmente por la progresión de la debilidad, y la aparición de escoliosis e insuficiencia respiratoria. La exploración remeda a la de las formas de tipo I, con debilidad y atrofia muscular, simétrica, proximal de la cintura pelviana y escapular, y de la musculatura lingual, acompañada de fasciculaciones y arreflexia. El diagnóstico diferencial se plantea con las distrofias musculares de cinturas. El curso clínico es progresivo, pero el pronóstico es mejor que en la AME de tipo I; se estima una supervivencia del 75% a los 5 años y del 15% a los 20 años. El tratamiento rehabilitador (fisioterapia, utilización de ortesis y, eventualmente, cirugía) es indispensable para prevenir o corregir las contracturas y la escoliosis, y para prolongar la actividad funcional del paciente.

Atrofia muscular espinal de tipo IV (de inicio en el adulto)

Las manifestaciones clínicas y los hallazgos semiológicos son idénticos a las formas de tipo II y III. Sin embargo, la presentación es generalmente a partir de la tercera década de vida, pudiendo iniciarse incluso durante la quinta. Se trata de un síndrome genéticamente heterogéneo, dado que únicamente en algunos casos se detecta la presencia de deleciones en el gen *SMN,* lo cual indica que la forma del adulto es alélica con las formas infantiles, y difiere en gravedad y edad de inicio.

Atrofia muscular bulboespinal (enfermedad de Kennedy)

Es una entidad con transmisión recesiva ligada al cromosoma X, cuyo defecto molecular es una expansión variable, entre 38 y 62 repeticiones, de la secuencia del trinucleótido CAG en el primer exón del gen que codifica para el receptor de los andrógenos. Esta mutación dinámica originaría hipofunción de ciertos receptores androgénicos, cuya consecuencia es el hipogonadismo, y alteración de otros receptores, como los de las neuronas motoras inferiores, sobre los que la testosterona ejerce un efecto tóxico, responsable de la degeneración de estas. El cuadro clínico se inicia entre los 20 y los 40 años, y se caracteriza por una amiotrofia bulboespinal progresiva, con disfagia, disartria, y debilidad facial y lingual, que con frecuencia se acompaña de fasciculaciones y debilidad proximal de las extremidades. No hay afectación de la musculatura ocular extrínseca ni signos piramidales, aunque es frecuente detectar en el EMG alteraciones en las conducciones sensitivas, en ausencia de síntomas sensitivos. El cuadro motor se acompaña de ginecomastia, oligospermia y atrofia testicular. El EMG y la biopsia muscular son similares al resto de las AME. Suele haber elevación de los valores séricos de gonadotropinas, con una tasa normal de testosterona. El diagnóstico molecular consiste en la detección de la mutación dinámica con técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) —los límites fisiológicos y patológicos de los tripletes CAG son 9-33 y 38-75, respectivamente—. El diagnóstico diferencial se debe establecer con la ELA, pero el curso clínico es lento, con una supervivencia considerablemente más alargada.

Parálisis bulbares

Son enfermedades muy poco frecuentes. Se distinguen formas juveniles (enfermedad de Fazio-Londe y síndrome de Brown-Vialetto-van Laere) y del adulto (parálisis bulbar progresiva hereditaria). La *enfermedad de Fazio-Londe* es consecuencia de mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en el gen *C20ORF54* (SLC52A3) que se transmiten con un patrón autosómico recesivo. Clínicamente, cursa con ptosis, debilidad facial, disartria y disfagia progresivas, a las que se asocia insuficiencia respiratoria que conduce inexorablemente al fallecimiento pocos años después del inicio de la sintomatología. El *síndrome de Brown-Vialetto-Van Laere* se transmite con un patrón de herencia autosómico recesivo y se ha asociado a mutaciones en los genes *SLC52A2 y C20ORF54 (SLC52A3)*, considerándose esta última una forma alélicas de la enfermedad de Fazio-Londe. Se ha descrito también una forma de transmisión dominante ligada al gen *UBQLN1*. Clínicamente se manifiesta por la presencia de sordera de percepción, atrofia óptica, parálisis de la musculatura bulbar y fallo respiratorio. La *parálisis bulbar progresiva hereditaria* se transmite con un patrón autosómico dominante, se manifiesta en forma de atrofia y fasciculaciones linguales, voz nasal y debilidad muscular proximal de las extremidades, generalmente acompañada de ginecomastia, sin otros signos de resistencia a andrógenos.

Atrofia muscular espinal distal

Conceptualmente, se trata de atrofias espinales, aunque fenotípicamente se encuentran más próximas a las formas axonales de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), diferenciándose de estas por la ausencia de afectación de los axones sensitivos. El cuadro clínico característico es la aparición de debilidad muscular, de inicio entre los 10-20 años (formas juveniles) y los 20-40 años (formas del adulto) y lentamente progresiva, que implica inicialmente a la musculatura distal, con posterior progresión proximal con marcada simetría.
Los hallazgos electrofisiológicos muestran una implicación motora pura y normalidad de los estudios de conducción sensitiva.
El diagnóstico diferencial debe establecerse con la CMT de tipo II. El curso clínico es, generalmente, muy lento, exceptuando las formas con afectación respiratoria, y la esperanza de vida no es modificada por la enfermedad.
La clasificación se basa en el patrón de herencia, pues se han descrito formas de transmisión dominante, recesiva y ligadas al cromosoma X; en la edad de inicio, y en determinadas características fenotípicas, como la presencia de signos de afectación de la vía piramidal, parálisis diafragmática o de cuerdas vocales, o la afectación predominante de las extremidades superiores (tabla 174-4). En los últimos años se han identificado mutaciones en más de 10 genes diferentes. En algunos casos se trata de genes asociados con formas juveniles de ELA o formas axonales de CMT, lo que demuestra la heterogeneidad genética de la entidad y un solapamiento nosológico entre ambas entidades. A pesar del elevado número de genes que han sido implicados, en la mayoría de los casos no se identifica un defecto molecular específico.

Otros tipos de atrofia muscular espinal

La AME puede presentarse también con otros fenotipos: escapuloperoneal (combina debilidad y amiotrofia de la cintura escapular con escápula alada y paresia peronea), facioescapulohumeral (fenotipo similar al de la miopatía de Landouzy-Déjerine), escapulohumeral (forma que cursa con insuficiencia respiratoria grave y temprana) y oculofaríngeo (fenotipo similar al de la miopatía oculofaríngea). La herencia de estos síndromes es autosómica dominante.

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA O ENFERMEDAD DE LA NEURONA MOTORA DEL ADULTO

Concepto

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, en la que hay afectación simultánea de las neuronas motoras superior e inferior. La enfermedad también es conocida como enfermedad de la neurona motora del adulto. Las formas con implicación exclusiva de la segunda neurona motora o de la primera neurona motora, conocidas respectivamente como atrofia muscular progresiva y esclerosis lateral primaria (ELP), son consideradas variantes fenotípicas. Aunque la presentación habitual es la afectación motora exclusiva, se sabe que es una enfermedad multisistémica con una implicación extramotora, principalmente alteraciones cognitivas disejecutivas o alteraciones del comportamiento. Es una enfermedad infrecuente, con cifras de incidencia homogéneas, en poblaciones de extracción europea, entre 1,5 y 2,5 casos por cada 100 000 habitantes y año, y una prevalencia alrededor de 3,5 casos por

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

100 000 habitantes. La incidencia aumenta con la edad, mostrando un pico entre los 65 y los 75 años, con una drástica disminución a partir de los 75 años. Es más frecuente en hombres, con ratios de 1,2-1,5:1.

Etiología

Se han invocado diferentes factores de riesgo ambientales y tóxicos, como el hábito tabáquico, o la exposición a pesticidas, metales pesados o toxinas orgánicas; sin embargo, los diferentes estudios epidemiológicos y toxicológicos no han identificado de manera concluyente un papel relevante de ninguno de ellos. En cambio, está clara su asociación a mutaciones en diferentes genes. Las formas familiares constituyen entre el 5% y el 10% de los casos, con un patrón de herencia mendeliano y, generalmente, transmisión autosómica dominante. El fenotipo clínico de los pacientes con formas familiares es indistinguible de las formas esporádicas.

Desde la descripción de mutaciones en el gen *SOD1 (ALS1),* que codifica para la superóxido dismutasa de tipo 1, una enzima involucrada en los mecanismos de protección celular frente a radicales libres, se han identificado alteraciones moleculares en más de 15 *loci* asociados con la enfermedad (v. tabla 174-4). Las mutaciones en *SOD1* explican entre el 10% y el 20% de las formas familiares.

La expansión de la secuencia del hexanucleótido GGGGCC en una región intrónica del gen *C9orf72* es la alteración genética más frecuentemente identificada en las formas familiares de ELA (> 40% de los casos) y puede detectarse en un porcentaje no despreciable de las formas aparentemente esporádicas. La presencia de la expansión se ha relacionado con un inicio de la enfermedad en edades más tempranas, una supervivencia acortada, una mayor frecuencia de alteraciones cognitivas o del comportamiento y una historia familiar de enfermedades neurodegenerativas. Las alteraciones cognitivas relacionadas corresponden con una variante conductual de demencia frontotemporal (DFT) más frecuentemente y se presentan en más del 30% de casos; pueden preceder a la aparición de los síntomas motores, en ocasiones con sintomatología psicótica asociada. En la misma familia pueden presentarse ambos fenotipos de manera aislada.

El gen *TARDBP* codifica para la proteína TDP-43 (del inglés *TAR DNA-binding protein 43*), de localización nuclear con capacidad de unión e interacción con el RNA y el DNA. Participa en los procesos de transcripción, regulación de *splicing* y estabilización del mRNA. Las mutaciones en este gen son responsables del 4% de los casos familiares de ELA y de alrededor del 1,5% de los esporádicos. El fenotipo asociado a mutaciones en *TARDBP* es el de una ELA clásica

Tabla 174-4 Formas genéticas familiares de esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

TIPO	GEN/*LOCUS*	HERENCIA	CLÍNICA	FRECUENCIA
ELA-1	*SOD1*	AD	Clásica Variante A4V rápidamente progresiva	20% ELAf, también esporádicas
ELA-2	*ALS2*	AR	Juvenil/ENMS	Infrecuente
ELA-3	18q21	AD	Clásica	—
ELA-4	*SETX*	AD	Juvenil, alélica con formas NHMd con implicación piramidal	Infrecuente
ELA-5	15q15	AR	Juvenil	—
ELA-6	*FUS*	AD	Clásica Asociación a DFT	4% fALS, < 1% esporádicas
ELA-7	20p13	AD	Clásica	—
ELA-8	*VAPB*	AD	Predominio de enfermedad de ENMI	Infrecuente
ELA-9	*ANG*	AD	Clásica	Infrecuente, también esporádicas
ELA-10	*TARDBP,TDP-43*	AD	Clásica Asociación a DFT	4% fALS, 1,5% esporádicas
ELA-11	*FIG4*	AD	Clásica Alélica con CMT4	—
ELA-14	*VCP*	AD	Alélica con IBMPFD Asociación a DFT	1%-2% fALS
ELA-17 DFT-3	*CHMP2B*	AD	DFT, ocasionalmente ELA Ausencia de cuerpos de Bunina	Infrecuente
ELA-21	*MATR3*	AD	Clásica Con DFT Miopatía distal con parálisis de cuerdas vocales	—
ELA-22	*TUBA4A*	AD	Clásica Con DFT	—
ENMI	*DCTN1*	AD	ENMI	Infrecuente
DFT-ELA-1	*C9orf72* 9p21.2	AD	—	40% fALS, ≤ 8% de esporádicas
DFT-ELA-2	*CHCHD10* *22q11.23*	AD	Clásica, con DFT, ataxia cerebelosa Patología mitocondrial	< 1% fALS
DFT-ELA	16p12.1-q12.2	AD	Con DFT	—
ELA-X	*UBQLN2*	Ligada a cromosoma X	Clásica, con DFT Inicio juvenil	—

AD: autosómico dominante; *ALS2: alsin; ANG: angiogenin;* AR: autosómico recesivo; *C9orf72: chromosome 9 open reading frame 72; CHCHD10: coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain-containing protein 10; CHMP2B: chromatin modifying protein 2B; DCTN1: dinactin;* DFT: demencia frontotemporal; ELA: esclerosis lateral amiotrófica familiar; ENMI: enfermedad de neurona motora inferior; ENMS: enfermedad de la neurona motora superior; *FIG4: plyphosphoinositidine phosphate; FUS: fused in sarcoma protein;* IBMPFD: miopatía por cuerpos de inclusión y enfermedad de Paget; *MATR3: matrin-3;* NHMd: neuropatía hereditaria motora distal; *SETX: senataxin; SOD1: superoxide dismutase 1; TARDBP,TDP-43: TAR-DNA binding protein; TUBA4A: tubulin, alpha-4A; UBQLN2: ubiquilin-2; VAPB: vesicle associated membrane protein; VCP: valosin-containing protein.*

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

indistinguible de las formas esporádicas, asociada o no a alteraciones cognitivas con un patrón variante conductual de DFT.
Recientemente se ha descrito, en una extensa familia, la asociación con mutaciones en el gen *CHCHD10* de un cuadro complejo caracterizado por deterioro cognitivo con características de DFT, ataxia cerebelosa, miopatía, hipoacusia y enfermedad de la neurona motora con características de ELA. Los estudios histológicos de músculos demuestran la presencia de fibras rojas rasgadas y fibras citocromo C-oxidasa negativas, hallazgos compatibles con disfunción mitocondrial, y en los fibroblastos disfunción de la cadena respiratoria, y alteraciones compatibles con inestabilidad del DNA mitocondrial. Estudios posteriores han demostrado que mutaciones en este gen se asocian con un espectro de formas clínicas que incluyen las formas clásicas de la enfermedad, asociadas o no a DFT, las formas no conductuales de DFT o el parkinsonismo. En conjunto, no parecen explicar más del 1% de las formas familiares de la enfermedad.
La proteína FUS (del inglés *fused in sarcoma protein*) es estructural y funcionalmente muy similar a la TDP-43. Las mutaciones en este gen son responsables de aproximadamente el 4% de los casos familiares de ELA y de menos del 1% de los esporádicos. El cuadro clínico habitual es el de una ELA clásica, aunque en algunos pacientes predominan los signos de neurona motora inferior. Se ha descrito una penetrancia incompleta en algunas familias.
A pesar del gran número de genes asociados, únicamente unos pocos se asocian con formas típicas de la enfermedad o en una proporción considerable de casos. El resto se asocian con fenotipos inusuales o han sido descritos en un número muy pequeño de familias. En conjunto explican unos dos tercios de las formas familiares.

Anatomía patológica

Existe una pérdida neuronal en la corteza motora, el asta anterior de la médula y los núcleos motores del tronco cerebral, exceptuando los núcleos oculomotores. La atrofia neuronal se acompaña de gliosis, imágenes de neuronofagia, esferoides axonales en las raíces motoras, pérdida de axones motores en los nervios y desmielinización de la vía piramidal. Las lesiones quedan circunscritas a las neuronas motoras inferiores en la amiotrofia muscular progresiva y a la vía corticoespinal en la ELP. Tanto en las neuronas motoras espinales como en las neuronas frontales es frecuente encontrar inclusiones reactivas para ubicuitina y TDP-43. La proteína TDP-43 es el constituyente fundamental de las inclusiones neuronales citoplasmáticas en la mayoría de los pacientes con formas esporádicas de ELA. La identificación de esta como el sustrato patológico común de la enfermedad y las formas de DFT ubicuitina positivas y tau negativas ha proporcionado la evidencia de que ambas entidades son manifestaciones de un espectro clínico-patológico común. Los pacientes con expansiones en *C9orf72* presentan inclusiones TDP-43 positivas, pero la distribución es diferente, incluyendo regiones del hipocampo y del cerebelo, y con tinciones prominentes para la proteína p62. En los casos familiares asociados a mutaciones en el gen *SOD1* o *FUS* las inclusiones no son reactivas para TDP-43.

Cuadro clínico

Se manifiesta en forma de debilidad y atrofia muscular, que afecta con mayor frecuencia a las extremidades, aunque hasta en un tercio de los casos la forma de presentación es bulbar, con disartria o disfagia. En general, el déficit motor es simétrico y evoluciona rápidamente, asociándose un fallo respiratorio. Con frecuencia, la insuficiencia respiratoria hipercápnica o una pérdida de peso no explicada pueden ser las primeras manifestaciones de la enfermedad. El inicio de la enfermedad se da habitualmente en la sexta década de la vida, aunque en algunas formas familiares el inicio puede ser juvenil.
La exploración neurológica revela una combinación característica de signos de afectación de las neuronas motoras de la corteza motora, el tronco del encéfalo y las astas anteriores de la médula espinal y el tracto corticoespinal, con normalidad de la exploración de todas las modalidades sensitivas y de la motilidad ocular.
La afectación es inicialmente segmentaria y, dependiendo del lugar de inicio y de la predominancia o presencia de signos de la primera o la segunda neurona motora, o ambas, se distinguen tres formas de presentación o variantes fenotípicas.

Atrofia muscular progresiva

Se denomina así cuando en la primera evaluación únicamente se detectan signos de implicación de la segunda neurona motora. Se trata de un síndrome heterogéneo que se superpone con la ELA. Clásicamente, se ha considerado que en este subgrupo la debilidad progresa de manera lenta y se asocia con una supervivencia prolongada. Por ello se ha sugerido que se trata de una variante menos agresiva de enfermedad de la neurona motora, aunque algunos de estos pacientes desarrollarán, durante los primeros meses de evolución, signos de implicación de la primera neurona motora y progresarán de manera similar a los pacientes con una forma clásica de ELA. Estudios neuropatológicos también muestran afectación del tracto corticoespinal y, con menor frecuencia, comparten alteraciones moleculares con la ELA, por lo que la independencia nosológica no ha sido establecida de manera definitiva.

Esclerosis lateral primaria

De manera opuesta, un grupo muy reducido de pacientes puede presentar únicamente signos de neurona motora superior al inicio de los síntomas. Algunos de ellos, finalmente, desarrollarán signos clínicos o electrofisiológicos de participación de la neurona motora inferior en el plazo de 4 años desde el inicio. Sin embargo, los pacientes que no progresan a una forma clásica de ELA pueden sobrevivir más de 20 años. En realidad, se trata de un diagnóstico de exclusión en pacientes con un síndrome de la neurona motora superior de aparición esporádica en la edad adulta. El cuadro clínico característico es el de un síndrome piramidal bilateral progresivo, de inicio generalmente espinal, que afecta con mayor frecuencia a las extremidades inferiores, con lenta progresión ascendente, hasta manifestarse como cuadriparesia, a la que se añaden disartria, disfagia, risa y llanto espasmódicos, con espasticidad, hiperreflexia y signo de Babinski, en ausencia de atrofia muscular e insuficiencia respiratoria durante la evolución. El diagnóstico diferencial es difícil de establecer, con formas esporádicas de paraparesia espástica hereditaria.
La independencia nosológica de la ELP puede establecerse en aquellos pacientes que no progresan a formas clásicas de ELA durante un período mayor de 4 años de seguimiento, lo que conlleva un mejor pronóstico, con supervivencias medias mayores de 20 años.

Parálisis bulbar progresiva

La sintomatología bulbar es la semiología dominante, con dificultad para la articulación del habla y la deglución, y disfonía, en ausencia de debilidad de las extremidades. Sin embargo, más que una variante, probablemente se trate de una forma de inicio, dado que en la progresión no difiere de manera significativa de las formas clásicas, añadiéndose con posterioridad afectación respiratoria y debilidad de las extremidades, con supervivencias similares a la forma típica de la enfermedad.

Diagnóstico

El fenotipo clásico de la enfermedad, con afectación simultanea de la primera y la segunda neuronas motoras, se encuentra presente desde el inicio de la enfermedad en más del 80% de los casos. Sin embargo, en algunos pacientes, especialmente en las fases iniciales de la enfermedad, esta particular combinación puede estar ausente, lo que llevando a incertidumbre diagnóstica. En ausencia de un test diagnóstico definitivo, este se basa en los hallazgos semiológicos y en la utilización de criterios de consenso, tras la confirmación de la progresión del déficit y la exclusión de otros procesos que pueden imitar los hallazgos.
El EMG permite demostrar la presencia de las alteraciones características de lesión de la neurona motora inferior, incluso tempranamente en casos en los que no hay evidencia semiológica de atrofia. El patrón típico es la presencia de actividad espontánea de denervación aguda (ondas positivas, fibrilaciones) y fasciculaciones durante el registro en reposo, y patrones reducidos de características neurógenas durante la contracción voluntaria máxima con pérdida variable de unidades

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

motoras. Los estudios de conducción motora mostrarán una disminución de las amplitudes de los potenciales motores compuestos de manera proporcional al grado de atrofia, generalmente con un carácter asimétrico. Las velocidades de conducción y los estudios de conducción sensitiva son normales.

El papel de la RM encefálica, en pacientes con semiología predominante de la primera neurona motora, y la medular, en casos con inicio espinal, se encuentra limitado al cribado de causas alternativas. Tanto en la ELA como en la ELP, es característico el hallazgo de una atrofia focal de la circunvolución precentral e hiperseñal de los haces corticoespinales en la RM, aunque estos hallazgos no son específicos de la enfermedad y no han sido aceptados hasta el momento como prueba de implicación del tracto corticoespinal.

En el *diagnóstico diferencial* es esencial establecer si la afección neurógena es universal o segmentaria. En los casos con atrofia muscular segmentaria o focal es necesario descartar la presencia de lesiones estructurales medulares o raquídeas, como la siringomielia o siringobulbia y la mielopatía cervical espondilótica, que puedan justificar los hallazgos. Las entidades descritas más frecuentemente como diagnóstico alternativo son las lesiones medulares por cambios degenerativos discoartrósicos y la neuropatía motora multifocal con bloqueos de la conducción (v. cap. 182, Enfermedades de los nervios periféricos). Por este motivo, el estudio EMG debe investigar específicamente la presencia de bloqueos de la conducción nerviosa motora o signos sugestivos de un proceso desmielinizante adquirido. En el diagnóstico diferencial de la ELP hay que considerar, además, la esclerosis múltiple, la paraparesia tropical y la parálisis espástica hereditaria. Los factores relacionados con mayor frecuencia con un diagnóstico erróneo son la ausencia de rápida progresión, datos atípicos en la historia clínica o síntomas inusuales.

Pronóstico

La enfermedad tiene un curso progresivo e invariablemente letal. La supervivencia media es de 3 a 5 años en las formas clásicas de la enfermedad y los casos de parálisis bulbar progresiva. Puede llegar a ser de más de 20 años en pacientes con formas de inicio puro de primera neurona que no presentan signos de lesión de la segunda neurona motora durante los primeros 5 años de evolución, y en un pequeño grupo de pacientes con signos exclusivos de la segunda neurona. La edad de inicio temprana se ha relacionado con una supervivencia más prolongada, y la asociación con mutaciones en *C9orf72,* con una supervivencia más corta.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento etiológico curativo. El único fármaco que ha demostrado alargar unos meses la supervivencia es el riluzol, que se utiliza en dosis de 100 mg/día en dos tomas. El tratamiento sintomático es crucial, y la atención integral en unidades especializadas ha demostrado una mejoría del pronóstico, con un alargamiento de la supervivencia similar al obtenido con la terapia farmacológica, y de la calidad de vida.

Las dificultades para la deglución se desarrollan de manera insidiosa y progresiva, conllevando atragantamientos, aspiraciones, pérdida de peso y deshidratación. La utilización de estrategias para la deglución y de suplementos nutricionales puede compensar pérdidas ponderales leves. En casos con alto riesgo de aspiración o pérdida de peso incontrolada debe considerarse la colocación de una sonda de gastrostomía para alimentación.

La insuficiencia respiratoria es la causa más frecuente de fallecimiento. Puede manifestarse como disnea en reposo o en relación con los esfuerzos, pero es más frecuente la ortopnea, indicativa de implicación diafragmática. También pueden aparecer síntomas relacionados con la hipoventilación nocturna, como cefalea matutina o dificultades para la concentración. No existe un consenso sobre la exploración óptima ni sobre el momento más adecuado para el inicio del tratamiento. Se aconseja la medida de la capacidad vital forzada (FVC) y de la presión inspiratoria máxima (PIM) en las evaluaciones respiratorias de rutina, y la realización de una pulsioximetría nocturna para la detección de hipoventilación en fases precoces. Debería considerarse la instauración de ventilación no invasiva en casos con saturación de O_2 nocturna media menor de 93 mm Hg, cifras de FVC menores del 50% o de PIM menores de 30 cm H_2O. La identificación y tratamiento precoz de la insuficiencia respiratoria mejora la calidad de vida y prolonga la supervivencia. La utilización de asistencia mecánica para la tos puede evitar complicaciones en casos con medidas del pico flujo de tos por debajo de 270 L/min. El uso de ventilación mecánica, en fases más avanzadas de la insuficiencia respiratoria, debe ser individualizado y discutido serenamente con el paciente y sus familiares.

La sialorrea puede mejorar con amitriptilina o con la inyección de toxina botulínica en las parótidas o las glándulas submandibulares. Los fármacos antiespásticos (baclofeno o dantroleno) son útiles en algunos casos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2000;1:293-9.

Hardiman O, van den Berg LH, Kiernan MC. Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Neurol 2011;7:639-49.

Mackenzie IR, Rademakers R, Neumann M. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. Lancet Neurol 2010;9:995-1007.

Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Johnston W, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2009;73:1227-33.

Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Johnston W, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2009;73:1218-26.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS DEGENERATIVAS

Capítulo 175

R. Blesa González | A. Saiz Hinarejos

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

R. Blesa González

CONCEPTO

Descrita en 1906 por Alois Alzheimer, es una enfermedad neurodegenerativa de curso progresivo que constituye la causa más frecuente de demencia entre las personas mayores. Los síntomas principales son: déficit de funciones cognitivas; trastornos psiquiátricos y dificultades para realizar las actividades de la vida diaria que determinan la dependencia de un cuidador.

Las dos lesiones características son: las placas seniles o neuríticas extraneuronales de amiloide beta (Aβ) y los ovillos neurofibrilares (ONF) intraneuronales formados por proteína tau asociada a los microtúbulos del citoesqueleto neuronal. En el ámbito neuroquímico se produce una

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

denervación cortical colinérgica, por la lesión del núcleo de Meynert en el prosencéfalo basal, así como una hiperfunción glutamatérgica cortico-cortical.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y la prevalencia de enfermedad de Alzheimer (EA) aumentan de forma exponencial con la edad. Según la *Alzheime's Association,* el 13% de las personas de 65 o más años sufren esta enfermedad. Es la causa del 50%-70% de las demencias en los mayores de 65 años y la quinta causa de muerte en este grupo.

Las estimaciones más recientes indican que la prevalencia global de la EA es de unos 35 millones de personas en el mundo, y las predicciones apuntan a que en el año 2030 habrá más de 115 millones de afectados. En América del Norte y en Europa la prevalencia es del 6,4% y el 5,4%, respectivamente. La incidencia de EA se incrementa exponencialmente desde los 2,8 pacientes/1000 personas al año (entre 65 y 69 años) hasta alcanzar la cifra anual de 56,1 pacientes/1000 (en la población con más de 90 años). La incidencia global es del 10,5% en América del Norte y el 8,8% en Europa.

ETIOLOGÍA

El principal factor de riesgo de la EA es el envejecimiento, seguido del riesgo que comporta tener una historia familiar de dicha enfermedad. Como toda enfermedad compleja, es el resultado de la interacción entre factores genéticos predisponentes, mecanismos epigenéticos y factores exógenos ambientales. De forma parecida a lo que sucede en la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas, existen algunos casos familiares (alrededor de un 2%) y otros con herencia poligénica, llamados *esporádicos,* que constituyen la inmensa mayoría (98%).

Factores genéticos

Aproximadamente el 40% de los pacientes presentan historia familiar de EA. Los estudios epidemiológicos indican que el riesgo de padecer EA en un individuo con un familiar de primer grado afectado es de dos a tres veces superior al de la población general. La concordancia de enfermedad en gemelos monocigóticos es del 40%-50%, mientras que en los dicigóticos desciende al 10%-50%.

Las formas tempranas de EA (edad de inicio anterior a los 60 años) representan el 1%-6% de los enfermos. Aproximadamente, en el 60% de las formas tempranas de EA existe una historia familiar de enfermedad, y en el 13% la agregación familiar sigue un patrón de herencia de tipo autosómico dominante. Se han descubierto tres genes causales: el gen que codifica para la proteína precursora del péptido β amiloide *(APP),* el gen de la presenilina 1 *(PSEN1)* y el gen de la presenilina 2 *(PSEN2).* Los síntomas se inician tempranamente, entre los 30 y 60 años, y el curso clínico es devastador. No obstante, en casi un 50% de las familias con patrón mendeliano no se ha podido detectar hasta el momento mutación alguna.

Aproximadamente, en el 95% de los casos de EA la enfermedad aparece a edades avanzadas. A diferencia de alguna de las formas tempranas, los genes implicados en la EA tardía no son determinantes, aunque confieren una predisposición al individuo que, a su vez, es modulada por otros genes con efectos protectores o potenciadores de riesgo, así como por factores ambientales no bien establecidos. El único gen que se ha relacionado de forma consistente con la EA de aparición tardía es el que codifica para la apolipoproteína E *(APOE).* El gen *APOE,* situado en el cromosoma 19, codifica para tres isoformas proteicas comunes (ε2, ε3 y ε4). La variante ε2 tiene una frecuencia aproximada del 6% en la población caucásica, ε3 se encuentra en el 78% y ε4 tiene una presencia del 16%. Aunque el 40%-50% de los pacientes con EA no poseen ningún alelo APOE-ε4, existe un incremento del alelo ε4 en pacientes con EA tardía con respecto a controles sanos de edades avanzadas. Un individuo portador de una copia del alelo ε4 tiene un riesgo de contraer la enfermedad de entre 1,1-5,6 veces mayor respecto a la población general, mientras que el riesgo para un homocigoto ε4 (dos copias) es de entre 2,2-33,1 veces.

Las técnicas de genotipado de alto rendimiento (estudios de asociación de genoma completo [GWAS, del inglés *genome wide association studies*]), han permitido identificar 19 genes de susceptibilidad para la EA de inicio tardío, especialmente la asociación del gen *CLU,* localizado en el cromosoma 8 y que codifica para la apolipoproteína J (Apo-J), y una disminución alrededor del 15% del riesgo de padecer EA. Otros genes, como *PICALM* (en el cromosoma 11) y *CR1* (en el cromosoma 1) también han evidenciado su papel como posibles factores genéticos asociados a la enfermedad, si bien se trata de variantes genéticas que confieren un riesgo bajo y que son comunes en la población. Recientemente se ha demostrado que el gen *TREM2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2),* que es una variante genética rara, confiere un riesgo relativamente elevado de sufrir la enfermedad.

Factores de riesgo exógenos

Además de la edad avanzada y la historia familiar, el género femenino, el síndrome de Down y el traumatismo cerebral con pérdida de conciencia de más de 1 h de duración facilitan la aparición de la enfermedad. Otros factores de riesgo más o menos admitidos son: bajo nivel de escolaridad y cociente intelectual, diabetes, tabaquismo, alcoholismo, hipertensión arterial en la edad adulta, hipotensión en la edad senil, elevación de colesterol total y colesterol LDL, exposición a agentes anestésicos, dietas hipercalóricas y ricas en grasas saturadas y transinsaturadas, menopausia temprana espontánea o quirúrgica, infección por virus herpes, deficiencia en folatos, hiperhomocisteinemia, así como otros factores de riesgo cardiovascular (cardiopatía isquémica, trombogenicidad, hiperfibrinogenemia, hiperviscosidad sanguínea, microangiopatía de la sustancia blanca cerebral, arritmias cardíacas, aterosclerosis generalizada, historia previa de ictus y cirugía aortocoronaria).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Macroscópicamente, en el cerebro hay disminución del peso y volumen y aumento del tamaño de los ventrículos y de la profundidad de los surcos. La atrofia es particularmente llamativa en la base de los lóbulos temporales, los hipocampos, las circunvoluciones parahipocámpicas y los lóbulos parietales y frontales. A escala microscópica se comprueba pérdida neuronal, disminución del número de sinapsis, placas seniles, ONF, neuritas distróficas, degeneración granulovacuolar, cuerpos de Hirano, una marcada reacción inflamatoria glial con astrocitosis reactiva y angiopatía amiloide.

Las placas seniles constituyen las lesiones específicas. El procesamiento anormal de la APP genera especies de Aβ de 40 y 42 aminoácidos, que atraviesan la membrana neuronal por difusión y se depositan en el neurópilo, donde se van uniendo para formar oligómeros solubles que dañan las sinapsis reversiblemente. Después se agregan en protofibrillas y fibrillas para originar las placas difusas, constituidas por depósitos de Aβ42 (la forma con mayor tendencia a la agregación). Finalmente se forman las placas maduras, estructuras extraneuronales esféricas compuestas por un denso núcleo central de péptido Aβ40 rodeado por un halo de neuritas degeneradas, microglia y astrocitos. Se produce una reacción inflamatoria como respuesta a las placas que se localizan en el territorio axonal terminal de las neuronas que tienen ONF.

Los ONF son depósitos proteicos anormales que aparecen en el citoplasma neuronal. Están formadas por filamentos apareados con disposición helicoidal de proteína tau, altamente insoluble e hiperfosforilada. Esta agregación intraneuronal de tau altera el citoesqueleto y contribuye a la muerte neuronal, a través de un proceso de neurodegeneración transináptica, similar al mecanismo de acción patológica de los priones. El Aβ40 se deposita también en la membrana basal de las células del músculo liso de la capa media de los vasos de las leptomeninges y de la corteza cerebral para originar una angiopatía amiloide que puede dar lugar a lesiones isquémicas y hemorrágicas.

Todas estas lesiones presentan una distribución selectiva con un patrón de progresión específico, probablemente relacionado con las propiedades priónicas de dichas proteínas. Comienza en la corteza entorrinal y se extiende a la totalidad del hipocampo y al área mesial del lóbulo temporal, para invadir más tarde toda la corteza temporal y parietal y finalmente la corteza frontal. También aparecen en estructuras subcorticales como el núcleo basal de Meynert, el *locus ceruleus* y los núcleos del rafe.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Desde el punto de vista neuropatológico existe una clara diferenciación entre envejecimiento habitual y EA. En el primero no se ven placas en el neocórtex, aunque se aprecia ONF en la corteza entorrinal y la región CA1 del hipocampo. En la segunda, las lesiones comienzan a aparecer muy insidiosamente y a lo largo de 10-20 años, por lo que existe una fase preclínica (EAP) —sin síntomas o con «deterioro cognitivo ligero» [DCL-EA] pero con lesiones— con numerosas placas neocorticales, muchos ONF entorrinal-hipocámpicos y muerte neuronal escasa. En la fase clínica ya hay más placas neocorticales y más ONF en el lóbulo temporal mesial, donde la pérdida neuronal es del 30% al 60%.

FISIOPATOLOGÍA

La enfermedad es una proteinopatía, inicialmente caracterizada por una amiloidosis de la corteza cerebral, seguida de la presencia de la proteína tau. El hecho patogénico comienza con la proteólisis anómala de la APP. En lugar de ocurrir por la vía fisiológica de la alfasecretasa, el procesamiento se desvía hacia la vía de las beta- y gammasecretasas. Se produce así excesiva cantidad de Aβ neurotóxico que, al no ser debidamente aclarado, origina las placas extraneuronales e hiperfosforila la tau de los microtúbulos, con la aparición de los ONF. Se provoca así la muerte neuronal en diversas áreas, y el número de neuronas colinérgicas de la sustancia innominada está muy reducido, lo que causa una depleción de acetilcolina cortical.

Existe también un déficit noradrenérgico y serotoninérgico por pérdida neuronal en el *locus ceruleus* y en los núcleos del rafe, respectivamente. Por otro lado, se produce una hiperactividad del sistema glutamatérgico córtico-cortical. El depósito de Aβ desencadena la respuesta inflamatoria, activa el receptor de productos finales de glucación y conduce a una cascada progresiva de sucesos citotóxicos con formación de radicales libres, estrés oxidativo, entrada masiva de calcio en la neurona, rotura de la membrana mitocondrial y, finalmente, la muerte neuronal mediada en parte por la activación de las caspasas ejecutoras de la apoptosis.

CUADRO CLÍNICO

La enfermedad cursa en tres fases: inicial o ligera, intermedia o moderada y avanzada o grave. Cada una de ellas dura habitualmente unos 3 años. En la fase inicial, el síntoma centinela es la pérdida de memoria episódica verbal y de la capacidad tanto para aprender datos nuevos como para recordar el material recientemente aprendido. Aparecen dificultades de atención, de resolución de problemas, del uso de palabras, de la orientación visoespacial (pérdidas en la calle) y de realización de actos de manera secuenciada. El enfermo no acierta a decir la fecha del día o a reconocer el lugar en que se encuentra. Pierde espontaneidad y muestra excesiva pasividad. Puede ser consciente de los síntomas o presentar anosognosia. En general, durante meses conserva una buena fachada social, de manera que un observador casual puede no advertir déficit alguno.

En la fase intermedia o moderada se agravan los trastornos de memoria y se acentúan los problemas de lenguaje. Puede aparecer depresión, ansiedad, agitación, agresividad, insomnio, desinhibición sexual y otros síntomas psiquiátricos (alucinaciones visuales, ideas delirantes, falsos reconocimientos). El enfermo ya no usa apropiadamente el dinero o el teléfono; si conduce un automóvil hay riesgo de accidentes, pierde las habilidades culinarias y de manejo de los electrodomésticos; habla con las personas que ve en la pantalla de la televisión o con su imagen en el espejo y comienza a hacerse parcialmente dependiente de un cuidador para asearse, vestirse o salir de paseo.

Finalmente, en la fase avanzada o grave empeoran las dificultades para entender el lenguaje, leer o escribir. El paciente va perdiendo progresivamente el habla. Se acentúan los síntomas conductuales y psicóticos. La dependencia se va haciendo total para lo más básico (aseo, vestido y comida) y se pierde el control esfinteriano vesical y anal.

En el estadio final, el paciente pierde la motilidad, se ve confinado a la cama, adopta una postura fetal y muere por infecciones respiratorias, urinarias o de las úlceras de decúbito. La vida emocional de estos enfermos, incluso en la fase grave, se mantiene en un nivel rudimentario (un hecho que debe conocerse al ofrecerles los cuidados y el respeto necesarios) y no es raro que tengan destellos de lucidez.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

La evaluación neuropsicológica es la prueba clínica estándar para caracterizar el déficit cognitivo. Para descartar otros posibles procesos se han de realizar análisis de sangre que valoren ionograma y pH sérico, calcio, fósforo, pruebas de función hepática, creatinina, TSH, vitamina B_{12} y ácido fólico, colesterol LDL y HDL, triglicéridos, homocisteína, VDRL y velocidad de sedimentación. En algunos casos conviene añadir la determinación de magnesio, cinc, cobre y ceruloplasmina, amilasa, cortisol, oximetría, test de HIV, anticuerpos antifosfolipídicos y antineuronales, así como análisis de orina. La punción lumbar puede ser procedente para determinar proteína 14.3.3 en casos de sospecha de enfermedad priónica.

Es necesario realizar una prueba de imagen cerebral, preferentemente una RM con o sin contraste y con medición volumétrica del hipocampo. Se comprueba atrofia entorrinal, hipocámpica y temporoparietal. Pueden ayudar al diagnóstico la electroencefalografía (en caso de sospecha de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, encefalitis o encefalopatía metabólica) y la polisomnografía si, al existir excesiva somnolencia diurna, cabe pensar en apneas del sueño.

Los nuevos criterios diagnósticos de EA han establecido el papel de los biomarcadores en las distintas etapas de le enfermedad, tanto del valor de la cuantificación en el líquido cefalorraquídeo (LCR) del Aβ, la proteína tau y la tau fosforilada, como su detección a nivel cerebral mediante radiotrazadores para PET, como el ^{18}F-florbetapir, que se liga al Aβ.

DIAGNÓSTICO

Los pasos para un buen diagnóstico incluyen: recoger con esmero la anamnesis al propio paciente y a la persona que vive con él y le conoce bien (test del informador), y realizar minuciosamente una exploración general y neurológica (habitualmente normales), con un examen breve del estado mental. El más usado es el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) y es aconsejable en todos los mayores de 65 años. Si la puntuación es de 28 (sobre un máximo de 30), es necesaria una evaluación neuropsicológica más extensa.

En las últimas guías para el diagnóstico de la EA, en lugar de un planteamiento dicotómico (EA sí o EA no) se ha postulado que el inicio de la EA se sigue de un largo período asintomático durante el cual progresan los cambios fisiopatológicos. Durante este tiempo, los sujetos clínicamente normales pueden tener biomarcadores positivos que evidencien una EA con alteraciones fisiopatológicas (EA-FP) y que los sitúa en el plano diagnóstico como individuos con un riesgo aumentado de desarrollar las alteraciones cognitivas y los cambios conductuales de la EA clínica (EA-C). Una de las incógnitas que se deberá dilucidar en el futuro es la capacidad de predicción de los biomarcadores de EA-FP en los sujetos cognitivamente normales.

Los biomarcadores se han clasificado según reflejen la presencia de Aβ, tau o lesión neuronal. Los biomarcadores de Aβ incluyen los valores bajos de Aβ42 en LCR y la evidencia de depósito de Aβ mediante PET mediante una diversidad de ligandos específicos. Los marcadores de la acumulación de la tau están basados en la detección de tau total o de tau fosforilada (tau-f) en el LCR. La medida del grado de lesión neuronal se analiza mediante técnicas diagnósticas estructurales o funcionales, tales como la atrofia cerebral (RM) o el hipometabolismo (PET) o la hipoperfusión (SPECT). Un tercer grupo de biomarcadores refleja cambios bioquímicos relacionados con distintos procesos, como muerte celular, daño sináptico, estrés oxidativo o inflamación, que pueden formar parte de la cascada de eventos patológicos en la EA o de la respuesta a los mismos.

Para la EA se han establecido tres estadios: EAP, DCL-EA y demencia debida a EA (DEA).

Enfermedad de Alzheimer preclínica

Se basa en el hallazgo de biomarcadores (neuroimagen y bioquímica del LCR) que indiquen la presencia de los primeros signos de la enfermedad antes de que los síntomas sean evidentes. En la actualidad, el diagnóstico de EAP no tiene ninguna utilidad clínica y el objetivo de llegar al mismo es exclusivamente con fines para la investigación. El término *preclínico* enmarca la fase clínicamente silente del proceso de la enfermedad, pero no implica que todos los individuos que tienen evidencia de EA-FP necesariamente progresen hasta EA-C.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Los individuos que tengan un biomarcador positivo, pero que sean cognitivamente normales, pueden definirse como «asintomáticos con riesgo de DEA».

Deterioro cognitivo ligero debido a enfermedad de Alzheimer

Se caracteriza por la presencia de alteraciones cognitivas leves suficientes para ser advertidas y medidas, pero sin que exista compromiso en las funciones y actividades de la vida diaria. El diagnóstico clínico de DCL-EA pretende identificar a individuos sintomáticos no dementes, en los que la fisiopatología subyacente corresponda a la EA. Esta entidad no puede ser diagnosticada mediante pruebas de laboratorio, y depende esencialmente del juicio del clínico.
Los criterios clínicos y cognitivos en el diagnóstico del síndrome DCL son:

- Establecimiento de un criterio clínico y cognitivo: quejas de fallos cognitivos que reflejan el cambio en cognición referido por el paciente o informador clínico; evidencia objetiva de alteración en uno o dos dominios cognitivos; típicamente la memoria está afectada (se requiere la evaluación neuropsicológica al objeto de establecer el nivel de función cognitiva en múltiples dominios); independencia conservada en la realización de las capacidades funcionales, y no demencia.
- Examen etiológico del DCL consistente con DCL-EA: descartar causas vasculares, traumáticas y médicas capaces de alterar la función cognitiva; aportar la evidencia de declinar cognitivo progresivo, cuando sea posible.; y aportar la historia de factores genéticos de EA, si estos fueran relevantes.

Incorporación del uso de biomarcadores en el diagnóstico del deterioro cognitivo ligero debido a enfermedad de Alzheimer

Se ha propuesto una nueva terminología para clasificar a los individuos con DCL-EA con distintos grados de certeza diagnóstica en el ámbito de la investigación, basada en la incorporación de biomarcadores. Todos los pacientes cumplen los criterios clínicos y cognitivos de DCL-EA y se clasifican con distintos grados de riesgo evolutivo, desde los que tendrán una probabilidad intermedia, cuando los biomarcadores son positivos para Aβ o demostrativos de lesión neuronal, a los poseedores de una probabilidad alta cuando los biomarcadores son positivos para el depósito de amiloide y para los signos de neurodegeneración. La diferencia entre demencia y DCL radica en poder determinar si existe una interferencia en la capacidad de funcionar normalmente en el trabajo o en las actividades de la vida diaria. La valoración depende del juicio clínico del médico experto sobre la base del conocimiento de las circunstancias individuales del paciente y la descripción de las tareas diarias que del mismo se puedan obtener a partir del mismo paciente y de un informador que lo conozca de forma suficiente.

Demencia debida a enfermedad de Alzheimer

Es una sintomatología caracterizada por alteración de la memoria, pensamiento y conducta que incapacita a la persona para desarrollar las funciones habituales de la vida diaria. Se ha propuesto la siguiente terminología para clasificar a los pacientes con demencia debida a enfermedad de Alzheimer (DEA: 1) probable; 2) posible, y 3) probable o posible con evidencia de EA-FP. Las dos primeras tienen un uso en el ámbito clínico, mientras que la tercera se ha diseñado para ser utilizado en investigación.

Demencia debida a enfermedad de Alzheimer probable

Se considera así cuando el paciente cumple criterios de demencia y además existe: 1) inicio insidioso, a lo largo de meses o años; 2) una historia que muestre un empeoramiento cognitivo sin ambages.
La presentación amnéstica es la más frecuente: fallos en el aprendizaje y recuerdo de hechos recientes. Debe haber afección de al menos otro dominio cognitivo afectado.
Respecto a las presentaciones no amnésticas, destacan la afasia progresiva (AP), la agnosia visoespacial (prosopagnosia, simultagnosia y alexia) y las alteraciones de las capacidades ejecutivas (fallos en razonamiento, juicio y solución de problemas).
La constatación del declinar progresivo a través de la opinión de los informadores y en las exploraciones neuropsicológicas formales o con exámenes del estado mental estandarizados suponen un valor añadido al grado de certeza en el diagnóstico de DEA probable. La evidencia de ser portadores de una mutación genética causal (*PPA, PSN1* y *PSN2*) en pacientes que cumplen criterio de DEA también aumenta la certeza de que la causa de la demencia es secundaria al proceso patológico de la EA.

Demencia debida a enfermedad de Alzheimer posible

Se considera así cuando existe: 1) curso atípico: inicio súbito, ausencia de una historia detallada o un declinar progresivo poco documentado del deterioro cognitivo; 2) etiología de presentación mixta: enfermedad cerebrovascular concomitante, signos de demencia con cuerpos de Lewy, evidencia de otra enfermedad neurológica o sistémica concomitantes, o el uso de fármacos que de alguna forma pudiesen remendar la sintomatología de la demencia.

Demencia debida a enfermedad de Alzheimer probable con evidencia de alteraciones fisiopatológicas

Es consecuencia de la inclusión de los biomarcadores en los criterios diagnósticos. Los biomarcadores de la EA-FP se pueden dividir en dos grupos: 1) el referido al depósito de la proteína Aβ cerebral con concentraciones bajas de Aβ42 en LCR y PET de imagen de amiloide positivo, y 2) la categoría de biomarcadores de neurodegeneración caracterizados por una concentración elevada de proteína tau (tau total y tau fosforilada) en LCR, disminución del metabolismo de la glucosa en la corteza temporoparietal evaluado mediante PET-FDG y una atrofia desproporcionada del lóbulo temporal medial, basal y lateral, y de la corteza parietal medial, mediante RM estructural. La positividad de los biomarcadores puede aumentar la certeza diagnóstica en pacientes que cumplan criterios de DEA; sin embargo, en la actualidad no se recomienda su uso en la rutina diagnóstica del ámbito clínico no especializado.
Dentro de la categoría de *DEA posible con evidencia de EA-FP* entran todos los enfermos que, a la vez que cumplen criterios de demencia no EA, tienen un biomarcador positivo relacionado con el proceso patológico de la EA o satisfacen criterios patológicos de EA. Ejemplos de esta categoría serían la enfermedad con cuerpos de Lewy o algún subtipo de demencias lobulares frontotemporales.

Demencia debida a enfermedad de Alzheimer probada fisiopatológicamente

Se trata de una condición en la que el paciente cumple criterios de DEA clínicos y en el examen neuropsicológico, con prueba de presencia de los cambios patológicos característicos de la EA.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe establecerse con: depresión, que puede tomar la apariencia de demencia (seudodemencia); causas tratables de deterioro cognitivo (infecciones, hipotiroidismo, etc.); toma de medicamentos anticolinérgicos, antipsicóticos, antiarrítmicos, sedantes, hipnóticos, corticoides, antihipertensivos, antiepilépticos, dopaminérgicos, relajantes musculares y antihistamínicos que pueden causar deterioro cognitivo; demencia vascular; enfermedad de Parkinson con demencia, atrofias multisistémicas; enfermedad con cuerpos de Lewy; demencia frontotemporal (DFT), o demencia con cuerpos argirófilos.

PRONÓSTICO

La EA, por el momento, es una enfermedad irreversible e incurable que conduce irremediablemente a la dependencia y a la muerte, por término medio en 10 años.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

Se dispone de medicamentos específicos para paliar los síntomas, al actuar sobre las alteraciones neuroquímicas. Los anticolinesterásicos, inhibidores de la acetilcolinesterasa, aumentan la biodisponibilidad intersináptica de la acetilcolina al inhibir su catabolismo; donepezilo tiene la ventaja de ser pautado en monodosis nocturna de 5-10 mg; rivastigmina inhibe la acetil y la butitilcolinesterasa, se administra en dosis de 6 mg dos veces al día y puede usarse en parches transdérmicos en monodosis diaria; galantamina, modulador del receptor nicotínico, se emplea una dosis de 24 mg diaria en función de la tolerancia. Todos están indicados por ahora en las fases leve y moderada de la enfermedad, mejoran de manera discreta y transitoria la función cognitiva, los síntomas psiquiátricos y la dependencia del cuidador. Probablemente son eficaces también en las fases avanzadas.

Otro medicamento indicado para esta enfermedad es el antiglutamatérgico memantina, un antagonista de los receptores NMDA, que, en dosis de 20 mg una vez al día, está indicado en las fases moderadas (MMSE inferior a 20) y graves. Es previsible que los anticolinesterásicos y los antiglutamatérgicos se usen de manera combinada de inicio a fin de la enfermedad. Además de los fármacos, estos enfermos se benefician de una psicoestimulación cognitiva individualizada aplicada por especialistas, que promueve la sinaptogénesis, la plasticidad cerebral y la neurogénesis. En el transcurso de la última década han fracasado todos los ensayos clínicos encaminados a encontrar un tratamiento que modificara la historia natural de la EA.

Las medidas profilácticas recomendables actualmente se basan en realizar, a partir de los 40-50 años, una actividad física moderada y una actividad intelectual estimulante y continuada, evitar el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol, llevar una dieta adecuada alta en grasas vegetales mono y poliinsaturadas, controlar las cifras de presión arterial, colesterol, homocisteína, vitamina B_{12}, ácido fólico y glucemia y mantener una actitud positiva ante la vida.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer's Dement 2011;7:270-9.

Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, Naj AC, Sims R, Bellenguez C, et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. Nat Genet 2013;45:1452-8.

Lleó A, Cavedo E, Parnetti L, Vanderstichele H, Herukka SK, Andreasen N, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in trials for Alzheimer and Parkinson diseases. Nat Rev Neurol 2015;11:41-55.

Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, Knol DL, van der Flier WM, van Berckel BN, et al. Amyloid PET Study Group. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. JAMA 2015; 313:1939-49.

Villemagne VL, Fodero-Tavoletti MT, Masters CL, Rowe CC. Tau imaging: early progress and future directions. Lancet Neurol 2015;14:114-24.

OTRAS DEMENCIAS NEURODEGENERATIVAS

DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

Concepto

La DFT es una entidad en la que se produce una atrofia progresiva que predomina en los lóbulos frontales y regiones anteriores de los lóbulos temporales. El cuadro clínico se caracteriza por cambios en la conducta social y personal asociados a apatía, desinhibición y alteración progresiva del lenguaje. Las variantes con afección predominantemente temporal, en general asimétrica, o con atrofia predominante de la corteza frontal perisilviana izquierda producen, respectivamente, los síndromes de demencia semántica (DS) o afasia progresiva no fluente (AP).

Etiología

La DFT es la tercera causa más frecuente de las demencias degenerativas del adulto, después de la EA y de la enfermedad con cuerpos de Lewy. En aproximadamente la mitad de los casos existe un antecedente de demencia en un familiar de primer grado. Los casos familiares siguen habitualmente un patrón de herencia autosómico dominante. En algunas familias se han identificado mutaciones en varios genes, como el que codifica la proteína tau, la progranulina y la proteína contenedora de valosina.

Anatomía patológica

Macroscópicamente se observa una marcada atrofia de las regiones frontales (con adelgazamiento de la parte anterior del cuerpo calloso y una dilatación secundaria de las astas frontales de los ventrículos laterales) que puede extenderse al tercio anterior de los lóbulos temporales, preservando la circunvolución temporal superior y las estructuras del tronco encefálico y cerebelo.

Los hallazgos microscópicos pueden ser de tipo Pick o sin histología distintiva. En todos los casos hay pérdida neuronal. En las formas de tipo Pick existe gliosis reactiva, sin degeneración espongiforme, y abundantes células de Pick y cuerpos de Pick. En los casos sin histología distintiva se detecta degeneración espongiforme microvacuolar en las capas I-III de la corteza afectada, desmielinización subcortical y mínima astrocitosis. Las células y cuerpos de Pick muestran inmunorreactividad con anticuerpos frente a proteína tau, ubicuitina (DFT-U), neurofilamentos fosforilados y proteína asociada a microtúbulo de tipo 2. A diferencia de lo que ocurre con las inclusiones de la degeneración corticobasal, los cuerpos de Pick no se tiñen con la técnica de Gallyas.

Cuadro clínico

La mayoría de los casos se inicia entre los 45 y 60 años, aunque puede comenzar a cualquier edad de la vida adulta. Los síntomas aparecen de forma insidiosa con alteraciones afectivas, de la personalidad y de la conducta social. Más adelante se hacen evidentes los trastornos cognitivos que revelan una disfunción prefrontal (reducción de la fluidez verbal espontánea, alteración de funciones ejecutivas, dificultades para mantener la atención y concentración, y alteración en la evocación de la información memorizada). Algunos pacientes tienen conductas desinhibidas, mientras que en otros predomina la apatía. El comportamiento suele ser estereotipado y puede asociarse a hiperfagia, hiperoralidad y conductas sexuales alteradas.

La enfermedad de Pick es la variedad clásica de este grupo. De forma mayoritaria, es una enfermedad esporádica, si bien existen unas formas familiares con mutaciones en el cromosoma 17 que presentan las mismas características clínicas y patológicas que las formas esporádicas de la enfermedad.

En ocasiones se asocia una afección de neurona motora que cursa con atrofia muscular neurogénica similar a la de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Se han descrito casos familiares asociados a signos extrapiramidales de tipo rígido acinético (DFT y parkinsonismo relacionados con el cromosoma 17).

Exploraciones complementarias

No se conocen marcadores biológicos que permitan diagnosticar en vida la DFT. A menudo, la TC y la RM ayudan a corroborar el diagnóstico, al poner de manifiesto una atrofia progresiva en los lóbulos frontales y/o en las regiones temporales anteriores. Los cortes coronales en la RM son útiles para demostrar las alteraciones que caracterizan a las diferentes formas clínicas (DFT, DS y AP). Las pruebas de neuroimagen funcional (SPECT y PET) ponen en evidencia zonas de hipoperfusión o hipometabolismo en las regiones frontales y temporales más afectadas.

Diagnóstico

En el cuadro 175-1 se resumen los criterios clínicos propuestos por los grupos de Lund y Manchester. El estudio neuropsicológico y la evaluación de la conducta son de gran ayuda para distinguir

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 175-1 Rasgos principales de la demencia frontotemporal*

Comienzo insidioso y progresión lenta
Trastornos conductuales dominantes e iniciales
Pérdida del cuidado personal (olvido de la higiene)
Pérdida de comportamientos sociales
Desinhibición (sexual, locuacidad)
Impulsividad, tendencia a la distracción
Colocación inadecuada de objetos en la boca (comida excesiva u otros)
Pérdida de contactos sociales
Estereotipias, perseveraciones (rituales, cánticos, tarareos)
Alteraciones en la producción del lenguaje
Reducción progresiva de palabras (y mutismo tardío)
Habla estereotipada (pocas frases repetitivas) o ecolalia
Signos físicos
Reflejos frontales «primitivos»
Incontinencia temprana
Acinesia tardía, rigidez, temblor

*Los déficits del comportamiento, el juicio o el lenguaje son mucho mayores que los de la memoria.
Criterios resumidos de Lund y Manchester.

entre DFT y EA. La mayor parte de las DFT se caracterizan por la acumulación anormal de la proteína tau asociada a microtúbulos (DFT-tau) o de la proteína TAR-DNA-*binding* proteína 43 (DFT-TDP). También se ha descrito un nuevo subgrupo de DFT en el que las inclusiones patológicas son inmunorreactivas a la proteína FUS *(fused in sarcoma)*.
Recientemente se ha publicado una revisión de estos criterios y su correlación con los hallazgos genéticos y neuropatológicos, en los que se tienen en cuenta las características histoquímicas de los diferentes tipos de inclusiones, las diversas isoformas de la proteína tau y TDP-43, que es el componente proteico principal de las inclusiones ubicuitina-positivas, tau-negativas, en casos de DFT-U esporádicos o familiares, asociados o no a enfermedad de la neurona motora y de la proteína FUS.
Los recientes avances en genética molecular, bioquímica y neuropatología permiten clasificar las demencias frontales en:

- *Taupatías.* Se distinguen: a) tau 3 repeticiones: dft con cuerpos de Pick, y dft con parkinsonismo por mutación del gen *TAU* en el cromosoma 17; b) tau 4 repeticiones: degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva y demencia con granos argirófilos, y c) tau 3 y 4 repeticiones: demencia con ONF.
- *Proteinopatías tdp-43.* Son esporádicas y familiares. Las mutaciones en el gen de la progranulina se consideran la principal causa genética de las formas familiares de DFT-U, aunque también se han descrito otras mutaciones, como las del gen de la proteína contenedora de valosina, indicativo de la heterogeneidad genética de estas proteinopatías. La expansión de repeticiones del hexanucleótido no codificante (GGGGCC) dentro del primer intrón del *chromosome 9 open reading frame 72* (C9orf72) se ha identificado como la causa más frecuente de DFT y de ELA.
- *DFT-FUS.* Incluye la enfermedad por inclusiones neuronales de neurofilamentos intermedios, compuestos principalmente por la proteína tau-internexina (NIFID), la enfermedad con cuerpos de inclusión basofílicos y una DFT atípica con inclusiones exclusivamente de ubicuitina.

Tratamiento

No existe tratamiento etiológico. Algunos pacientes pueden beneficiarse del empleo de psicofármacos (estimulantes o antidepresivos) y en las fases avanzadas puede ser imprescindible el empleo de neurolépticos o moduladores de la conducta. La terapia ocupacional, el consejo y el apoyo a los familiares son imprescindibles en estos casos.

DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY

Concepto

La demencia con cuerpos de Lewy (DCL) es una entidad clínico-patológica caracterizada por la asociación de deterioro mental fluctuante, parkinsonismo y síntomas psicóticos, y en la histología por la presencia de cuerpos de Lewy (CL) en la corteza cerebral. En algunas series clínico-patológicas llega a ser la segunda causa de demencia degenerativa en el anciano (20%-30% de los casos en las series hospitalarias y 11% en las series poblacionales).

Anatomía patológica

El rasgo histológico que la define es la presencia de CL por toda la corteza y otros núcleos, y no sólo en el tronco cerebral, como sucede en la enfermedad de Parkinson. Los CL corticales están formados por un material fibrilar constituido mayoritariamente por α-sinucleína, una proteína de las sinapsis neuronales, y en menor cantidad por otras proteínas como ubicuitina, cristalina, parquina y proteína 14-3-3. Se localizan preferentemente en amígdala, parahipocampo, ínsula, cíngulo y, en menor medida, en neocorteza de asociación, diencéfalo y otros núcleos subcorticales, respetando siempre el hipocampo, el estriado y las circunvoluciones ascendentes.
Con frecuencia hay cantidades variables de placas seniles y ONF propios de la EA, por lo que cabe distinguir una forma «pura» de DCL (enfermedad con cuerpos de Lewy difusos) y una forma «mixta» que algunos autores llaman *variante de EA con CL.*

Cuadro clínico

Los síntomas clínicos que caracterizan la DCL son:

- *Demencia.* El deterioro mental puede ser a veces de inicio subagudo y tiene con frecuencia fluctuaciones notables, afectando sobre todo a la atención, velocidad del pensamiento, funciones ejecutivas y tareas constructivas y visoespaciales. El curso evolutivo suele ser más rápido que el de la EA.
- *Síntomas psicóticos.* Son muy frecuentes las alucinaciones visuales, que suelen aparecer en el curso temprano de la enfermedad. Pueden asociarse a delirios de tipo paranoide. En muchos casos, cuando se administra tratamiento con neurolépticos los enfermos empeoran notablemente o incluso desarrollan un síndrome neuroléptico maligno.
- *Signos parkinsonianos.* Pueden preceder a la demencia, aunque en general aparecen después del deterioro mental. La rigidez y la bradicinesia predominan sobre el temblor, la amimia y los trastornos posturales. La respuesta a la levodopa suele ser escasa y transitoria.
- *Otros rasgos clínicos.* Incontinencia urinaria precoz, trastornos autonómicos, caídas, trastornos sincopales o confusionales. Con frecuencia pueden observarse mioclonías y oftalmoplejía supranuclear, similar a la descrita en la parálisis supranuclear progresiva.

Diagnóstico

Se debe sospechar en todo paciente con EA que presente alucinaciones y parkinsonismo en fases tempranas. La enfermedad de Parkinson puede asociar demencia en fases avanzadas, y las alucinaciones pueden marcar el inicio del deterioro cognitivo. En las series clínico-patológicas más recientes se comprueba que la mayoría de los pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia tiene abundantes CL corticales. No hay ninguna prueba complementaria ni marcador biológico específico de esta enfermedad. En general, el grado de atrofia visible en la TC o RM es menos intenso que en la EA. En SPECT y PET se observan defectos de captación similares a los de la EA, pero con mayor extensión hacia las regiones occipitales. La utilización con SPECT de ligandos presinápticos dopaminérgicos (^{123}I-FP-CIT) ha permitido demostrar una reducción muy marcada de la densidad de transportadores dopaminérgicos estriatales, que diferencia claramente la DCL de la EA.

Pronóstico

En general, la evolución es más rápida que en la EA.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

El tratamiento con anticolinesterásicos puede mejorar los trastornos conductuales (alucinaciones y delirio) y las alteraciones cognitivas. Se ha aprobado la indicación de rivastigmina en el tratamiento de la variante clínica en la que primero aparecen los síntomas parkinsonianos y a continuación el deterioro cognitivo (enfermedad de Parkinson con demencia). Deben evitarse los neurolépticos porque pueden agravar los síntomas cognitivos y parkinsonianos de la DCL y, en ocasiones, desencadenar un síndrome neuroléptico maligno.

■ DEGENERACIÓN CORTICOBASAL

Es un trastorno degenerativo del sistema nervioso central caracterizado por un cuadro de inicio insidioso y evolución progresiva, que combina déficit corticales indicativos de disfunción frontal y parietal asimétrica junto con trastornos extrapiramidales, en forma de parkinsonismo rígido-acinético asimétrico, con distonía y mioclonías focales. En general comienza entre la sexta y séptima décadas de la vida, y la duración media del proceso es de 4 a 6 años. En la actualidad carece de tratamiento específico y el abordaje es puramente sintomático.

Clínicamente se caracteriza por la combinación de parkinsonismo asimétrico y una exagerada hiperflexión espontánea en el miembro superior del lado más afectado con características distónicas, con tendencia a la levitación (mano alienígena), negligencia motora y una dificultad para realizar movimientos, de tipo apráxico, no justificable por la rigidez y acinesia existentes. Algunos pacientes tienen demencia, en otros los trastornos neuropsicológicos son más limitados, de tipo apráxico o con afección predominante del lenguaje.

La TC o la RM pueden evidenciar una atrofia cortical asimétrica de predominio parietal. Las PET y SPECT pueden poner de relieve una hipofunción frontal y talamoparietal asimétrica, más intensa en el hemisferio contralateral al hemicuerpo más afectado, así como depleción dopaminérgica proporcional en caudado y putamen. La presencia de neuronas acromáticas fuertemente inmunorreactivas con anticuerpos frente a neurofilamentos fosforilados tau, con predominio de isoformas con cuatro puntos de unión, permite realizar el diagnóstico neuropatológico. En algunos casos con perfil clínico típico, histológicamente puede demostrarse una enfermedad de Pick u otro tipo de DFT.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Dols-Icardo O, García-Redondo A, Rojas-García R, Sánchez-Valle R, Noguera A, Gómez-Tortosa E, et al. Characterization of the repeat expansion size in C9orf72 in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. Hum Mol Genet 2014;23:749-54.

Ferrari R, Hernandez DG, Nalls MA, Rohrer JD, Ramasamy A, Kwok JB, et al. Frontotemporal dementia and its subtypes: a genome-wide association study. Lancet Neurol 2014;13:686-99.

Josephs KA, Hodges JR, Snowden JS, Mackenzie IR, Neumann M, Mann DM, et al. Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. Acta Neuropathol 2011;122:137-53.

ENFERMEDADES POR PRIONES

A. Saiz Hinarejos

■ CONCEPTO

El término hace referencia a una serie de enfermedades humanas, en especial la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), y en animales, como el *scrapie* en ovejas y cabras, caracterizadas por la afección difusa de la sustancia gris cortical, con pérdida neuronal, gliosis reactiva y cambios espongiformes en el neurópilo. Estas enfermedades se producen por el cambio conformacional de una proteína celular normal, la proteína prion celular (PrP^{c}), en una isoforma anómala, la PrP^{sc}, con características físicas y biológicas diferentes que le confieren capacidad propagativa y neurodegenerativa. De ahí que también se les englobe dentro del término *encefalopatías espongiformes transmisibles.*

■ CLASIFICACIÓN

La PrP^{c} es codificada en el hombre por un gen situado en el brazo corto del cromosoma 20. Sus mutaciones o inserciones originan las formas hereditarias de estas enfermedades, como el síndrome de Gerstmann-Sträussler, la ECJ familiar y el *insomnio familiar mortal.* Estas formas constituyen el 10%-15% de los casos. Las formas adquiridas incluyen las causas yatrógenas de la ECJ (asociadas al trasplante de córnea, al tratamiento con hormona del crecimiento o al implante de duramadre de origen cadavérico) y la *variante* de ECJ (asociada a la encefalopatía espongiforme bovina o «*enfermedad de las vacas locas*»), constituyen el 2%-5% de los casos. Aproximadamente el 85% de los casos son ECJ esporádicas, de las que se desconoce el mecanismo de adquisición.

■ CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

La ECJ esporádica ocurre en la sexta o séptima décadas de la vida, afecta a 1-1,5 personas por millón de habitantes, y se caracteriza por un curso clínico rápidamente progresivo que lleva a la muerte del paciente en 4-6 meses de promedio. Las manifestaciones suelen ser un deterioro progresivo de las funciones cognitivas que lleva a una profunda demencia cortical, junto con grados variables de disfunción motora, ataxia y trastornos visuales. Durante la evolución aparecen mioclonías asimétricas, que posteriormente se generalizan. Los estudios de TC craneal y LCR son normales o muestran cambios inespecíficos. Sin embargo, en la RM craneal se puede observar una hiperintensidad en ambos caudados y en el putamen, y/o en las regiones corticales (frontal, parietal o temporal) en secuencias de difusión o FLAIR (fig. 175-1). El EEG muestra (67%) la presencia de complejos periódicos bifásicos o trifásicos, a intervalos de uno o varios segundos, que son característicos pero no patognomónicos (fig. 175-2). El diagnóstico definitivo se establece por autopsia o biopsia cerebral, y en los casos hereditarios, por estudios genéticos. En vida se puede llegar al

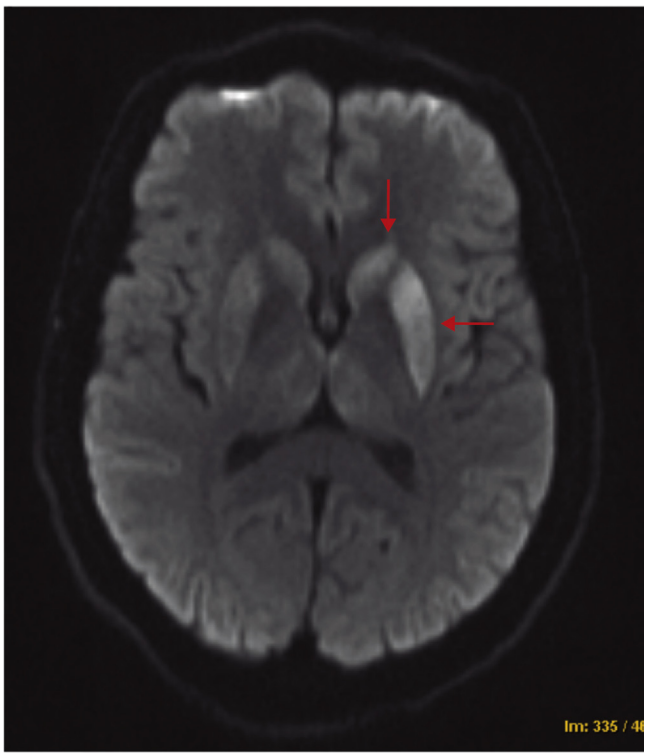


Figura 175-1 Sección axial con secuencia de difusión donde se observa hiperintensidad lenticular bilateral pero de gran predominio izquierdo *(flechas).*

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

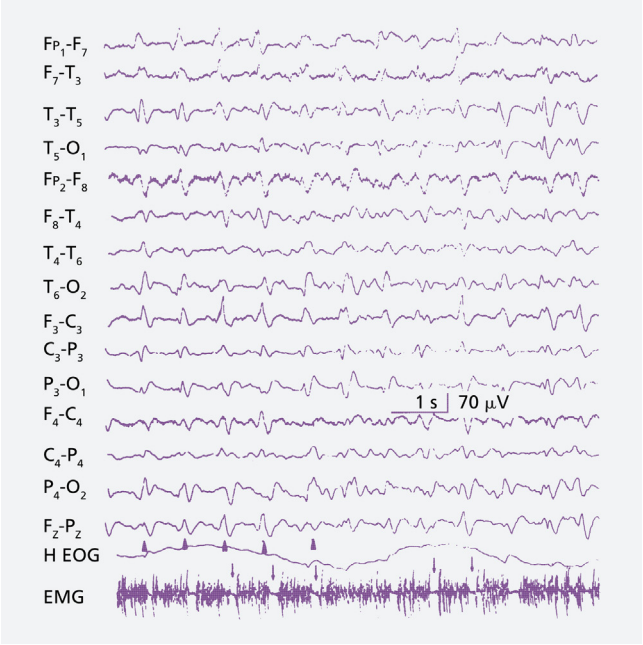


Figura 175-2 EEG de un paciente con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que evidencia la presencia de complejos periódicos bilaterales y simétricos. Las *flechas* en el EMG señalan la correlación de las mioclonías con los complejos periódicos en el EEG. (Por cortesía del Dr. Santamaría, Servicio de Neurología, Hospital Clínic, Barcelona.)

diagnóstico de máxima certeza, «probable» ECJ, utilizando criterios clínicos, y la presencia de un EEG característico o de proteína 14-3-3 en el LCR. La proteína 14-3-3 es una proteína cerebral normal que se acumula en el LCR en situaciones de destrucción neuronal intensa. Su análisis mediante *inmunoblot* permite que se asocie de forma altamente sensible y específica al diagnóstico de ECJ. La *variante* de ECJ presenta aspectos clínicos (pacientes más jóvenes con edad media de 29 años, manifestaciones psiquiátricas precoces, disestesias dolorosas, ausencia de complejos periódicos en el EEG) y patológicos (presencia de placas floridas, detección del prion en tejido linfoide) diferentes de las formas esporádicas. La RM muestra una hiperintensidad pulvinar talámica bilateral en más del 70% de los casos, y se puede detectar el prion infeccioso en la biopsia de amígdala. No existe tratamiento específico para estas enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Stoeck K, Sanchez-Juan P, Gawinecka J, Green A, Ladogana A, Pocchiari M, et al. Cerebrospinal fluid biomarker supported diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease and rapid dementias: a longitudinal multicentre study over 10 years. Brain 2012;135:3051-61.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES NO DEGENERATIVAS DE LA MÉDULA ESPINAL

Capítulo 176

S. Martínez Yélamos

INTRODUCCIÓN

La médula espinal se extiende desde el *foramen magnum* hasta el borde inferior de L1. La parte inferior de la médula es el cono medular y se continúa hasta el cóccix con el *filum terminale.* La longitud de la médula espinal es menor que la de la columna vertebral, por lo que los segmentos medulares no se corresponden con los vertebrales. En cada segmento medular ingresan dos raíces posteriores y desde él se proyectan dos raíces anteriores. Las raíces anteriores y posteriores de cada lado se unen para formar la raíz espinal en el agujero de conjunción. Las raíces lumbares y sacras presentan un trayecto intradural más o menos largo hasta alcanzar sus respectivos agujeros de conjunción, formando la cola de caballo.

Las vías ascendentes y descendentes transitan por los cordones (sustancia blanca) de la médula espinal. Por el cordón posterior ascienden las fibras que vehiculan la sensibilidad artrocinética y vibratoria y el tacto epicrítico; por los cordones anterolaterales ascienden el tracto espinotalámico lateral que transmite la sensibilidad térmica y algésica, el tracto espinotalámico anterior que conduce la sensibilidad táctil protopática y los haces espinocerebelosos de los cordones laterales que transportan al cerebelo las aferencias de músculos, tendones y articulaciones. Dentro de los descendentes destacan el haz corticoespinal anterior (directo) y el lateral (cruzado), que llevan la vía motora hacia la motoneurona del asta anterior (vía piramidal).

La sustancia gris en forma de «H» consta de dos astas anteriores, donde se sitúan los somas de las neuronas motoras cuyos axones emergen por la raíz anterior, y dos posteriores que reciben gran parte de la información sensitiva aferente por las raíces posteriores. Cada raíz trae la sensibilidad de un segmento cutáneo denominado *dermatoma.* La aferencia de fibras sensitivas procedentes de los husos neuromusculares y los órganos tendinosos de Golgi alcanzan la médula a través de la raíz posterior y sinaptan con las motoneuronas alfa del asta anterior. Este circuito o «rizo periférico» es la estructura que subyace a los reflejos de estiramiento.

Una lesión irritativa de las raíces posteriores produce un dolor característico, eléctrico o lancinante que se irradia por el dermatoma correspondiente, mientras que la sección de esa raíz producirá la pérdida sensitiva en ese segmento y la abolición del reflejo muscular correspondiente (arreflexia). La lesión de la raíz o del asta anterior producirá debilidad, atrofia, fasciculaciones y arreflexia en el territorio correspondiente. Además, en las lesiones medulares se pueden producir alteraciones disautonómicas, como trastornos vasomotores y de la sudoración en las manos, por afección cervical baja, y trastornos sexuales por afección lumbosacra.

La clasificación de las mielopatías no degenerativas se refleja en el cuadro 176-1.

PRINCIPALES SÍNDROMES MEDULARES

SÍNDROME DE LA SECCIÓN MEDULAR COMPLETA O SÍNDROME MEDULAR TRANSVERSO

Se produce por la interrupción de la función de todas las estructuras localizadas en un segmento medular. El resultado, por tanto, será una parálisis y una alteración de todo tipo de sensibilidad por debajo del nivel de la lesión. Cuando la presentación es aguda, hay una fase inicial de *shock* espinal con parálisis flácida, anestesia, arreflexia, distensión

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 176-1 Clasificación de las mielopatías no degenerativas según la forma de instauración

MIELOPATÍAS AGUDAS
Metástasis epidurales
Mielitis transversa aguda idiopática
Esclerosis múltiple recidivante-remitente
Mielitis postinfecciosas y posvacunales
Neuromielitis óptica de Devic
Lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolipídico
Síndrome de Sjögren
Esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conectivo, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide
Mielitis por el virus de la varicela-zóster
Mielitis por VHS-1, VHS-2, CMV, EBV, virus de la hepatitis C, arbovirus (encefalitis japonesa y virus del Oeste del Nilo), SV70
Mielitis por *M. pneumoniae*
Enfermedad de Lyme
Tuberculosis
Esquistosomiasis
Toxoplasmosis
Abscesos epidurales y subdurales
Abscesos intramedulares
Infarto medular arterial
Embolia de núcleo pulposo
Embolia gaseosa
Hematomielia
Malformaciones arteriovenosas
Cavernomas
Hematoma epidural y subdural
Hernia discal
Luxación atloaxoidea (artritis reumatoide, mucopolisacaridosis de tipo IV)
Metotrexato intratecal
Mielopatía tras anestesia raquídea
Mielopatía del surfista
Encefalopatía necrosante aguda

MIELOPATÍAS SUBAGUDAS
Hernia discal
Mielitis necrosante subaguda
Mielitis paraneoplásica
Mielopatía posradioterapia transitoria
Absceso epidural (tuberculosis, brucelosis)
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Sjögren
Sarcoidosis
Equinococosis vertebromedular

MIELOPATÍAS CRÓNICAS
Espondilosis cervical
Esclerosis múltiple primaria progresiva
Mielopatía vacuolar del sida
Mielopatía posradioterapia tardía
Degeneración combinada subaguda por déficit de cianocobalamina
Fístula dural
Siringomielia
Malformaciones arteriovenosas
Neurofibromas
Meningiomas
Tumores intramedulares (ependimoma, astrocitoma)
Osteocondromas
Condrosarcomas
Metotrexato intratecal
Síndrome de Sjögren
Hepatopatía crónica
Adrenoleucodistrofia
Latirismo
Paraparesia espástica tropical (HTLV-1)
Tabes dorsal
Paquimeningitis hipertrófica espinal
Aracnoiditis adhesiva
Luxación atloaxoidea (artritis reumatoide, mucopolisacaridosis IV)
Acondroplasia
Platibasia
Déficit de cobre
Lipoma intraespinal
Hematopoyesis extramedular
Impresión basilar
Osificación del ligamento longitudinal posterior
Espondilitis anquilopoyética
Enfermedad de Paget
Mielopatía por rayos y corriente eléctrica

abdominal por íleo paralítico, retención vesical y micción por rebosamiento, trastornos vasomotores y alteración de la termorregulación. Tras varios días o semanas, la médula recupera su automatismo y da paso a una parálisis espástica con vejiga neurógena. En la presentación subaguda y crónica existe un síndrome piramidal que cursa con hiperreflexia, espasticidad y signo de Babinski, junto con alteraciones sensitivas y mal control voluntario de los esfínteres.

SÍNDROME DE HEMISECCIÓN MEDULAR O DE BROWN-SÉQUARD

Por debajo del nivel lesional se encontrará un déficit motor y de la sensibilidad vibratoria y artrocinética ipsolateral a la lesión (vía piramidal y cordonal posterior), y una pérdida de la sensibilidad termoalgésica (haz espinotalámico) contralateral a la lesión. En el nivel de la lesión puede haber una zona ipsolateral de disminución de todas las sensibilidades (por lesión de la raíz posterior) y paresia con arreflexia y atrofia en los músculos del miotoma afectado (por lesión de la segunda motoneurona). Raramente se presenta en la clínica en su forma completa, pero ha de pensarse en él cuando se encuentra un déficit motor y/o de la sensibilidad cordonal posterior contralateral a un déficit termoalgésico.

SÍNDROME CORDONAL POSTERIOR

Se afectará la sensibilidad vibratoria y artrocinética por debajo de la lesión. El paciente presentará ataxia de la marcha y signo de Romberg por afección de la sensibilidad profunda consciente.

SÍNDROME CENTROMEDULAR O SIRINGOMIÉLICO

Se lesionan las fibras que se decusan por delante del epéndimo y que vehiculan la sensibilidad térmica y algésica. Las fibras que se decusan por encima y por debajo de la lesión permanecen indemnes. Se asiste así a un síndrome sensitivo disociado (se respeta la sensibilidad táctil y profunda) y suspendido (no hay afección de dermatomas por encima o por debajo de la lesión).

SÍNDROME DE LA ARTERIA ESPINAL ANTERIOR

La arteria espinal anterior irriga los dos tercios anteriores de la médula. Su oclusión afecta a los cordones laterales y anteriores de forma bilateral. Se produce, por tanto, una pérdida de la sensibilidad termoalgésica y un síndrome piramidal bilateral por debajo del nivel lesional, con preservación de la sensibilidad dependiente del cordón posterior.

SÍNDROMES DEL EPICONO, CONO Y COLA DE CABALLO

En el síndrome de la cola de caballo están afectadas las últimas raíces lumbares y sacras (L3-S5). Suele presentarse con dolor severo de características radiculares, paresia, atrofia y fasciculaciones de los músculos de las extremidades inferiores, arreflexia rotuliana y aquílea y alteraciones sensitivas en la región de la «silla de montar». En el síndrome del cono medular (S2-S5), los reflejos rotuliano y aquíleo están presentes,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

existe menor afección motora pero marcada incontinencia de esfínteres y alteración sensitiva en «silla de montar». El síndrome del epicono (lesión de L5 y S1) se diferencia por la presencia de arreflexia aquílea.

MIELOPATÍAS POR AGENTES FÍSICOS

MIELOPATÍA POSRADIOTERAPIA

La irradiación de tumores localizados en el cuello y el tórax puede lesionar la médula espinal. Se distinguen dos tipos: formas transitoria y tardía de mielopatía posradioterapia.

Forma transitoria

Aparece precozmente (3-6 meses) y se caracteriza por la presencia de síntomas sensitivos en extremidades inferiores con síntoma de Lhermitte, generalmente sin síntomas motores. Suele autolimitarse en meses.

Forma tardía

Destaca una necrosis que afecta más a la sustancia blanca, junto con cambios vasculares consistentes en engrosamiento hialino de las paredes, oclusión trombótica de la luz y necrosis arteriolar.
La *clínica* se inicia 1 o 2 años después de finalizar la radioterapia. Además de sintomatología sensitiva se acompaña de alteración motora. El cuadro progresa lentamente hasta establecerse un síndrome de mielopatía transversa. A diferencia de las metástasis espinales, no se acompaña de dolor.
No existe ningún tratamiento que se haya demostrado eficaz, aunque se pueden ensayar corticoides en las fases iniciales. La dosis total máxima que se administrará para evitar la mielopatía posradioterapia es de 60 Gy, con fraccionamiento diario no superior a 2 Gy y dosis semanales no superiores a 9 Gy.

MIELOPATÍA POR RAYOS Y CORRIENTE ELÉCTRICA

Tras un intervalo libre de entre 1 día y 6 semanas puede aparecer una mielopatía de curso insidioso. También puede presentarse, tras un período de latencia de años, un síndrome de segunda neurona motora que afecta a uno o varios segmentos espinales.

MIELOPATÍAS INFLAMATORIAS E INFECCIOSAS

MIELITIS TRANSVERSA

Concepto

La mielitis transversa (MT) es una enfermedad inflamatoria de la médula espinal que puede obedecer a diferentes procesos inflamatorios, infecciosos o no. Se diagnostican entre 1-8 pacientes por cada millón de habitantes al año. Puede afectar a todas las edades, pero presenta dos picos de incidencia en los 10-19 años y los 30-39 años.
La *patogenia* es variable según la etiología, con un sustrato inmunomediado común para todas las formas.

Cuadro clínico

Generalmente se manifiesta como una paresia de instauración rápidamente progresiva que se inicia en las extremidades inferiores y que, según el nivel lesional, puede alcanzar a las extremidades superiores. Unos días después del inicio aparecen los signos propios del síndrome piramidal, una vez superada la fase de paresia flácida *(shock* medular), que se acompaña de un nivel sensitivo. El cuadro se instaura en el transcurso de horas o días, y alcanza el máximo en los 10 primeros días. En ese momento, la mitad de los pacientes han perdido por completo la movilidad de las extremidades inferiores.
En la mayoría (75%-90%) de los pacientes se trata de un cuadro monofásico. La recuperación se produce de forma completa o casi completa en un tercio de los enfermos; en otro tercio la recuperación es parcial con persistencia de cierto grado de discapacidad. El resto permanece con una discapacidad grave. La rapidez de instauración de los síntomas y la presencia de dolor de espalda y de *shock* espinal son factores de mal pronóstico en cuanto a la recuperación funcional. Se denomina *MT aguda completa* cuando afecta a todos los cordones medulares que conforman un síndrome de sección medular completa; en la RM se objetiva una lesión de longitud inferior a tres segmentos vertebrales. El término *MT aguda parcial* se aplica cuando la disfunción medular afecta sólo a algunos de los cordones medulares y la lesión es de longitud inferior a tres segmentos vertebrales. Se entiende como *MT longitudinalmente extensa* cuando los pacientes, con una afección parcial o completa tienen en la RM una lesión de longitud igual o superior a tres segmentos vertebrales.

Diagnóstico

La prioridad ante un cuadro medular agudo es descartar una mielopatía compresiva, por lo que debe practicarse una RM medular en cuanto sea posible. En la mayor parte de los pacientes con MT se podrá apreciar una alteración de señal sugestiva de proceso inflamatorio, con captación de gadolinio. No obstante, la normalidad de la RM no descarta el diagnóstico cuando la clínica es compatible. La detección de pleocitosis o elevación del índice de IgG en el líquido cefalorraquídeo (LCR) nos ayudará a confirmar su carácter inflamatorio.
En el cuadro 176-2 se especifican los criterios diagnósticos de MT aguda idiopática. Como se puede observar en dicho cuadro se deben descartar otras etiologías, como las infecciosas. Por ello, se analizará la PCR en LCR de VHS-1, VHS-2, HVH-6, VVZ, CMV, EBV y enterovirus. La enfermedad de Lyme se diagnostica a través de serología en suero y, si es positiva, mediante la determinación del índice de producción intratecal (índice de títulos LCR/suero). La infección por *Mycoplasma pneumoniae* se evidencia por seroconversión. La infección por *Treponema pallidum* se descarta por serologías en sangre y, eventualmente, en LCR. El HIV se asocia característicamente con una mielopatía crónica, de manera que la presencia de una MT en estos

Cuadro 176-2 Criterios diagnósticos de mielitis transversa aguda idiopática

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
- Desarrollo de disfunción sensitiva, motora o autónoma atribuible a lesión de la médula espinal
- Signos y/o síntomas bilaterales (aunque no necesariamente simétricos)
- Nivel sensitivo claramente definido
- Exclusión de etiología compresiva extraaxial por neuroimagen (mielografía o RM)
- Inflamación en la médula espinal demostrada en LCR por pleocitosis o aumento del índice de IgG o captación de gadolinio en la RM. Si no existe ninguno de los criterios de inflamación en el momento del inicio de los síntomas, se repetirá la punción lumbar y la RM a los 2-7 días del inicio de los síntomas
- Instauración del déficit entre 4 h y 21 días

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
- Antecedentes de irradiación espinal en los 10 años previos
- Distribución del déficit consistente claramente con infarto de la arteria espinal anterior
- Presencia en la RM de vacíos de señal anómalos consistentes con malformaciones arteriovenosas
- Evidencia clínica o serológica de enfermedades del tejido conectivo (sarcoidosis, enfermedad de Behçet, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, etc.)
- Manifestaciones en el sistema nervioso central de sífilis, enfermedad de Lyme, HIV, HTLV-1, *Mycoplasma* u otras infecciones víricas (p. ej., VHS-1, VHS-2, VVZ, EBV, CMV, HVH-6, enterovirus)
- Hallazgos en la RM craneal sugestivos de esclerosis múltiple
- Antecedentes de neuritis óptica

CMV: citomegalovirus; EBV: virus de Epstein-Barr; HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; HTLV-1: virus linfotrópico humano de células; HVH: herpes virus humano; LCR: líquido cefalorraquídeo; VHS: virus del herpes simple; VVZ: virus de la varicela-zóster.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

pacientes debe orientar hacia una coinfección por VVZ, CMV, sífilis o tuberculosis.

Se han descrito episodios de MT tras la vacuna de la gripe y de la hepatitis B, sin que se haya podido establecer una relación causal inequívoca (MT posvacunal). Una proporción elevada de pacientes con MT presenta evidencia serológica de infección en los días o la semana anteriores por diferentes agentes (rubéola, sarampión, mononucleosis infecciosa, gripe, enterovirus, micoplasma, hepatitis A, B o C). En estos casos de MT postinfecciosas se presume un mecanismo inmunomediado y no por acción directa del patógeno sobre el sistema nervioso.

Otro grupo de entidades que deben tenerse en consideración es el de las enfermedades sistémicas. La enfermedad de Sjögren puede manifestarse como una MT aguda parcial. El 2% de los pacientes con LES presenta afección medular durante el transcurso de su enfermedad, se supone que mediante un sustrato vasculítico o isquémico. Sin embargo, en ambos casos la detección de anticuerpos antiacuaporina-4 (IgG-NMO) indicará la coexistencia de una neuromielitis óptica (NMO) más que un proceso vasculopático. Se ha descrito que hasta el 15% de los pacientes con neuro-Behçet pueden presentar afección medular, que además tiende a recurrir en la misma localización; también puede suceder en la esclerodermia, aunque de forma más rara.

El origen paraneoplásico es infrecuente y cuando ocurre generalmente lo hace en el contexto de una encefalomielitis paraneoplásica. Cuando se presenta de forma aislada, se asocia a cáncer de pulmón, cáncer de mama, carcinoma renal, melanoma, neoplasia de ovario o linfoma de Hodgkin. Puede ser útil la determinación de anticuerpos antianfifisina, CRMP-5, PCA-1 (anti-Yo), PCA-2, ANNA-1(anti-Hu) y ANNA-3.

Si se ha descartado la presencia de una etiología infecciosa o inflamatoria sistémica, el siguiente paso es evaluar la distribución del proceso inflamatorio en el sistema nervioso. Así, la presencia de lesiones de características desmielinizantes múltiples en la RM craneal orientará hacia un primer brote de esclerosis múltiple (EM). Hay que saber que un 10%-33% de los pacientes con MT y RM craneal normal desarrollarán con los años una EM.

La determinación de anticuerpos IgG-NMO ayudará a descartar una NMO. Sin embargo, hasta un 30% de los pacientes con NMO son seronegativos. De modo característico, la MT se presenta como una mielitis longitudinalmente extensa y, en general, se acompaña de neuritis óptica de forma simultánea o secuencial. No es infrecuente que el infiltrado inflamatorio (granulocitos, macrófagos, eosinófilos) dé lugar a una verdadera cavitación de la médula espinal. Su curso es recidivante, y el pronóstico, grave.

Tratamiento

Debe iniciarse metilprednisolona i.v. en dosis de 1 g/día durante 3- 5 días, seguido de una pauta descendente durante 2-4 semanas más. Si 5-7 días después de iniciado el tratamiento con metilprednisolona el paciente no muestra una mejoría significativa, se puede proceder a recambio plasmático. Son predictores de buena respuesta a esta terapia el inicio precoz y la clínica de MT aguda parcial. Además, según la etiología se instaurará el tratamiento específico. Así, en la NMO los inmunodepresores han mostrado que pueden ser eficaces en la prevención de recidivas (v. cap. 171, Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central).

MIELOPATÍAS POR VIRUS

Mielopatía vacuolar del sida

Alrededor del 20% de los pacientes con sida desarrollan una vacuolización de los cordones posteriores y anterolaterales, más prominente en el nivel torácico. Ello produce un cuadro de instauración en semanas o meses de paraparesia piramidal asimétrica junto a déficits sensitivos y afección esfinteriana. A menudo se acompaña de deterioro cognitivo y neuropatía.

Mielopatía asociada al virus linfotrópico humano de células T de tipo 1 o paraparesia espástica tropical

Es una entidad endémica en países del Caribe, Centro y Sudamérica, Japón, África y sur de EE. UU. En España se observa cada vez con mayor frecuencia, debido a los movimientos migratorios y al aumento del turismo. La clínica consiste en una paraparesia de instauración lentamente progresiva, con marcado piramidalismo, acompañada de afección esfinteriana y cordonal posterior. El diagnóstico se confirma mediante la detección de anticuerpos anti-HTLV-1 en suero y LCR.

Mielopatía asociada al virus de la varicela-zóster

La primoinfección por este agente produce varicela, que se puede complicar con una mielitis aguda. La reactivación en las células del ganglio raquídeo posterior origina el zóster. En ocasiones, la inflamación puede extenderse desde el ganglio raquídeo posterior hasta la médula espinal contigua, causando una mielorradiculitis aguda.

Mielopatía asociada a enterovirus y otros virus

Los enterovirus y, dentro de estos, los poliovirus presentan un especial tropismo por las neuronas del asta anterior medular. El cuadro característico consiste en una poliomielitis anterior aguda (cuadro febril, meningitis linfocitaria, paresia asimétrica, arreflexia y ausencia de déficit sensitivo). En España, la poliomielitis por el virus de la polio se encuentra prácticamente erradicada. Son excepcionales las formas posvacunales. En estas, el poliovirus atenuado inyectado con la vacuna se convierte en patógeno y provoca el cuadro clínico característico en el individuo recién vacunado o en los contactos más próximos. El virus del Oeste del Nilo *(West Nile virus)* también puede originar cuadros de poliomielitis anterior aguda.

El virus de la varicela-zóster (tanto durante la primoinfección, como durante la reactivación), los virus de herpes simple de tipos 1 y 2, el virus de Epstein-Bar, el virus de la rabia, el virus B, el arbovirus de la encefalitis japonesa y el SV70 (causante habitualmente de la conjuntivitis epidémica) pueden provocar cuadros de mielitis aguda. El diagnóstico diferencial entre las mielitis provocadas directamente por la acción directa del virus y las mielitis postinfecciosas es difícil y, en ocasiones, arbitrario.

MIELOPATÍAS POR OTROS AGENTES INFECCIOSOS

En algunas entidades la mielopatía se produce por acción directa del microorganismo, mientras que en otras es secundaria a compresión medular por abscesos o quistes.

Abscesos espinales epidurales y subdurales

El *agente* más comúnmente implicado es *Staphylococcus aureus,* seguido en frecuencia por *S. epidermidis,* bacilos gramnegativos, *Pseudomonas aeruginosa* y, más raramente, anaerobios, *Nocardia,* tuberculosis, *Brucella* y actinomices. El espacio epidural puede estar afectado por contigüidad a partir de un foco de osteomielitis vertebral o de discitis. También es posible la diseminación por vía hematógena, sobre todo en usuarios de drogas por vía parenteral. Se han descrito formas yatrógenas secundarias a cirugía espinal, punciones lumbares para anestesia raquídea o epidural o infiltraciones con glucocorticoides.

Clínicamente se caracteriza por fiebre no muy alta y dolor local, seguido al cabo de unos días de dolor radicular. Más tarde se añade una paraparesia o tetraparesia rápidamente progresiva, con afección sensitiva y esfinteriana.

La RM es *diagnóstica,* pues permite establecer la localización extradural y su extensión en el canal. Además, hace posible diferenciarlo de los abscesos subdurales espinales, que tienen el mismo comportamiento clínico.

El *tratamiento* de los abscesos espinales consiste en el desbridamiento quirúrgico y el tratamiento antibiótico durante semanas. En pacientes menores de 65 años, sin antecedentes de diabetes mellitus y sin compromiso medular ni inestabilidad vertebral, se puede intentar tratamiento antibiótico de forma exclusiva, siempre y cuando el agente aislado en los hemocultivos no sea *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Absceso intramedular

Los abscesos en el parénquima medular son raros, aunque la RM ha facilitado su detección. Pueden formarse por una siembra a distancia de un foco piógeno por vía hematógena, o bien por contigüidad a partir de un absceso paraespinal o parameníngeo. Se han descrito asociados a estafilococos, estreptococos, *Lysteria, Brucella, Candida, Nocardia* y *Actinomyces,* entre otros.

Otras mielopatías infecciosas

La reactivación del *Mycobacterium tuberculosis* en la columna vertebral da lugar a una endarteritis infecciosa que provoca necrosis ósea. Se da preferentemente en niños y adultos jóvenes. Las vértebras torácicas y lumbares están afectadas con más frecuencia que las cervicales. La compresión medular suele ser secundaria a la formación por contigüidad de un absceso epidural *(mal de Pott),* más que al colapso de las vértebras afectadas. El tratamiento se realiza fundamentalmente con tuberculostáticos y estabilización externa de la columna vertebral. La cirugía se reserva para pacientes con clínica de compresión medular o graves deformidades vertebrales. En ocasiones, la arteritis pial propia de la meningitis tuberculosa puede complicarse con un infarto medular. También se ha descrito un cuadro de MT longitudinalmente extensa asociado a tuberculosis. Los tuberculomas solitarios de la médula espinal son raros.

En la *sífilis terciaria* puede aparecer un síndrome radiculocordonal posterior para conformar la clásica tabes dorsal. Son característicos los dolores lancinantes en las extremidades inferiores y el abdomen junto a afección esfinteriana y cordonal posterior. En la mitad de los pacientes se aprecia *pupila de Argyll Robertson*. Más raro es el engrosamiento focal y fibroso de la meninge espinal *(paquimeningitis espinal)* que puede llegar a estrangular la médula. La endarteritis obliterante característica de la sífilis meningovascular puede provocar infartos medulares. Es rara la compresión medular por gomas sifilíticas.

La esquistosomiasis es una enfermedad endémica en países orientales, sudamericanos y africanos. Las tres especies de *Schistosoma* (*S. haematobium, S. japonicum* y *S. mansoni*) pueden provocar cuadros medulares, pero estos son más frecuentes en caso de *S. mansoni.* Los huevos del parásito invaden arterias y venas perimedulares para provocar necrosis isquémica de la médula, a la que se añade una reacción inflamatoria en forma de mielomeningorradiculitis. También puede presentarse como una MT aguda o como una compresión medular provocada por el crecimiento de un granuloma.

Ocasionalmente, una infección del mediastino posterior por equinococos puede invadir el espacio epidural y provocar un cuadro de compresión medular. Pacientes inmunodeprimidos (sobre todo afectos de sida) pueden presentar una mielitis por reactivación local del toxoplasma. La aspergilosis puede dar lugar a abscesos epidurales por contigüidad a partir de focos de osteomielitis vertebral.

MIELOPATÍAS VASCULARES

La arteria espinal anterior se forma por la unión de dos ramas de las arterias vertebrales, desciende por la superficie anterior del cordón medular y emite ramas que irrigan los dos tercios anteriores de la médula. Las arterias espinales posteriores descienden por la cara posterior del cordón medular a uno y otro lado de la línea media, para irrigar el tercio posterior de la médula espinal. La arteria espinal anterior y las dos arterias espinales posteriores reciben aporte sanguíneo de arterias radiculares anteriores y posteriores, respectivamente.

La arteria radicular mayor o de Adamkiewicz representa el aporte sanguíneo principal para los dos tercios inferiores de la médula espinal. Nace de la aorta en los niveles torácicos inferiores o lumbares y entra en el canal medular entre D9 y D11. Entre D2 y D4 queda un territorio a modo de frontera con escasa vascularización arterial, que lo hace especialmente vulnerable a la isquemia en caso de hipotensión sistémica.

INFARTO MEDULAR ARTERIAL

Generalmente se debe a lesiones en la arteria aorta (p. ej., aneurismas disecantes) o en arterias colaterales extraespinales que provocan compromiso de las arterias segmentarias en su trayecto proximal. Así, los infartos de la arteria espinal anterior son una complicación conocida de la cirugía de aorta y cardíaca que requiere clampaje de la aorta de más de 30 min de duración. Se ha propuesto la utilización de hipotermia durante el procedimiento. También se propone el drenaje de LCR, y evitar hipotensión arterial o hipertensión venosa central, todo ello con el objeto de mantener una presión de perfusión medular suficiente. También se ha descrito como complicación de la aortografía. Otras causas menos frecuentes son poliarteritis nudosa, embolia de colesterol, consumo de cocaína, hipotensión sistémica y disección extracraneal de las arterias vertebrales.

Provoca una mielomalacia (necrosis isquémica medular) de los dos tercios anteriores de la médula espinal, para dar lugar a un *síndrome de la arteria espinal anterior* de instauración aguda (menos de 2 h). Están afectados preferentemente los segmentos C5-C6, D2-D4 y lumbares. La RM puede detectar cambios de señal en estos segmentos, que son más evidentes al cabo de 24 h. El tratamiento del infarto medular instaurado es sintomático y rehabilitador.

Embolia de núcleo pulposo

Tras la herniación del núcleo pulposo en el cuerpo vertebral, parte del material fibrocartilaginoso que lo forma puede pasar de la médula ósea a las arterias radiculares, para obstruir pequeños vasos de la médula espinal con el consiguiente infarto medular, que afecta en la mitad de los casos a la región cervical. La clínica consiste en un síndrome medular agudo que puede afectar todos los cordones medulares, a menudo acompañado de dolor. Con frecuencia se detecta el antecedente de un traumatismo vertebral o ejercicio intenso, y la sintomatología medular aparece tras un intervalo libre de horas o días.

Embolia gaseosa

Se produce en pacientes que practican submarinismo y sufren accidentes por descompresión. Las burbujas de nitrógeno formadas en el torrente circulatorio pueden provocar infartos medulares. El tratamiento consiste en recompresión inmediata en cámara hiperbárica.

MIELOPATÍA DEL SURFISTA

Recientemente se ha descrito un cuadro de mielopatía aguda en varones jóvenes tras practicar surf por primera vez. Se ha atribuido a compresión vascular secundaria a hiperextensión lumbar prolongada.

HEMATOMIELIA

Consiste en la aparición de un hematoma en el parénquima medular. El inicio es agudo, y la clínica dependerá de la localización del hematoma. Las etiologías más frecuentes son los traumatismos, el uso de anticoagulantes y las malformaciones vasculares.

MALFORMACIONES VASCULARES

Pueden ser causa tanto de hemorragias como de infartos. Se han descrito diversos tipos de malformaciones vasculares medulares.

Fístulas durales

Es el tipo más frecuente de malformación vascular de la médula espinal, y representa el 70% de las malformaciones arteriovenosas medulares. Afecta predominantemente a varones a partir de la sexta década de la vida. La localización más frecuente es la región torácica baja y el cono medular. La fístula dural provoca un edema medular, probablemente por incremento de la presión venosa perimedular que dificulta el retorno venoso.

Clínicamente, estas fístulas se manifiestan como una paraparesia progresiva asimétrica con afección esfinteriana variable. También se pueden presentar con clínica de claudicación neurógena. A menudo se producen empeoramientos bruscos, en ocasiones relacionados con maniobras de Valsalva o ejercicio intenso (por aumento de la presión venosa). La hemorragia subaracnoidea y la hematomielia son excepcionales.

En la RM y la angio-RM, la médula aparece edematosa y engrosada con hiperseñal en T2. A veces pueden verse las venas de drenaje anómalas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

como imágenes lineales y serpiginosas. Como pueden afectar a la médula en segmentos a distancia del *nidus,* su identificación es ocasionalmente difícil. La arteriografía medular es el método diagnóstico de elección. El tratamiento es la embolización mediante técnicas de neurorradiología intervencionista, aunque en ocasiones se requiere cirugía. La mayoría de los enfermos mejora sustancialmente tras la oclusión de la fístula.

Malformaciones arteriovenosas intramedulares

Se localizan preferentemente en la superficie dorsal de la mitad inferior de la médula espinal. Afectan con mayor frecuencia a varones adultos. En un principio, la clínica suele ser de dolor lancinante de distribución radicular, que empeora con el decúbito. Más tarde se añade paresia y trastornos sensitivos asimétricos en extremidades inferiores de evolución lentamente progresiva. Al cabo de 3 años tras el inicio de las manifestaciones clínicas, la mayoría de los pacientes están en silla de ruedas. Estas malformaciones raras veces causan hemorragia.

Malformaciones arteriovenosas intradurales perimedulares y subpiales

La clínica suele ser de mielopatía compresiva de lenta evolución, con empeoramientos bruscos ocasionales. También pueden complicarse con infartos medulares secundarios a trombosis local, o con hemorragias (hematomielia o hemorragia subaracnoidea espinal).

Cavernomas

Presentan síndromes medulares incompletos recidivantes como consecuencia de resangrados sucesivos que se recuperan parcialmente. Se detectan fácilmente mediante RM. Al tratarse de malformaciones de bajo flujo, la angiografía es normal. El 9% presentan antecedentes familiares. Uno de cada cuatro enfermos tiene cavernomas encefálicos asociados.

Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber

Asocia una malformación vascular de la médula espinal con un nevo *(nevus)* cutáneo vascular. En los casos en los que la malformación se localiza en la médula cervical se puede asociar hipertrofia de dedos, de mano o de toda la extremidad. La clínica medular es secundaria a oclusión de los vasos de la malformación y a hemorragias.

Telangiectasias medulares

En ocasiones se presentan como parte del síndrome de Rendu-Osler. La clínica suele ser secundaria a la hemorragia de la malformación.

■ HEMATOMA SUBDURAL Y EPIDURAL

Estos hematomas provocan una mielopatía por compresión de inicio más o menos agudo, acompañada a menudo de dolor local intenso. Como causas más frecuentes, al igual que en la hematomielia, se citan los traumatismos, el tratamiento anticoagulante y las malformaciones vasculares. En otros pacientes no se logra detectar la causa del sangrado. El tratamiento consiste en la descompresión quirúrgica en caso de compromiso medular.

MIELOPATÍAS COMPRESIVAS

■ ESPONDILOSIS CERVICAL

Concepto y anatomía patológica

Se trata probablemente de la mielopatía más frecuente en la práctica médica general.

La degeneración del anillo fibroso del disco intervertebral favorece la extrusión de material del propio disco en el canal medular. Con el tiempo, el disco se fibrosa y se calcifica para formar una especie de osteófito de disposición transversal denominado *barra espondilótica.* El estrechamiento progresivo del diámetro anteroposterior del canal raquídeo puede provocar compresión directa del cordón medular o compresión vascular, con la consiguiente isquemia medular secundaria. Además, el desplazamiento de la médula con respecto al canal raquídeo durante los movimientos de flexoextensión del cuello puede provocar al rozamiento repetido de la primera contra las barras espondilóticas. La extensión lateral de la barra espondilótica o la presencia de osteófitos en las articulaciones interfacetarias pueden estenosar el agujero de conjunción y comprimir la raíz que lo atraviesa.

Cuadro clínico

Consiste en una paraparesia espástica progresiva, a menudo asimétrica, en la que la espasticidad predomina sobre la paresia. Puede acompañarse de un síndrome cordonal posterior, y en ocasiones aparece el fenómeno de Lhermitte. A menudo se añade un síndrome radicular en extremidades superiores por compresión en el agujero de conjunción. Además se acompaña de dolor cervical o en los hombros, de características mecánicas, provocado por la patología osteoarticular acompañante. Al progresar la enfermedad puede añadirse urgencia o incontinencia urinaria. Aunque la evolución es lentamente progresiva, pueden aparecer empeoramientos bruscos, en ocasiones desencadenados por movimientos de flexión o extensión cervical forzados.

Diagnóstico

La RM cervical pone de manifiesto la presencia de osteófitos y el estrechamiento del canal medular. La médula muestra una hiperseñal en T2 en los segmentos medulares afectos. En general, los cambios apreciados por neuroimagen no se corresponden con la gravedad clínica.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con la esclerosis lateral amiotrófica que puede presentarse como amiotrofia de extremidades superiores y síndrome piramidal predominante en las inferiores. La afección progresiva de la segunda motoneurona en otros niveles medulares suele aclarar el diagnóstico. La EM primaria progresiva, la paraparesia espástica hereditaria y la esclerosis lateral primaria se distinguen de la mielopatía cervicoartrósica en que no cursan con sintomatología radicular. La osificación del ligamento longitudinal posterior *(enfermedad de Forestier-Rotés)* es una entidad poco frecuente que cursa con una mielopatía cervical compresiva de lenta instauración similar a la mielopatía cervicoartrósica. El aumento del tamaño óseo propio de la *enfermedad de Paget* puede afectar a los cuerpos vertebrales, pedículos y láminas y originar una mielopatía compresiva de instauración progresiva. Las pruebas de imagen revelan las anomalías óseas típicas, en región vertebral y en otras localizaciones.

Tratamiento

La laminectomía descompresiva constituye el tratamiento de elección. Estaría indicada cuando la enfermedad progresa clínicamente.

■ HERNIA DISCAL

Se asientan preferentemente en los segmentos cervical y lumbar. La herniación lateral de un disco intervertebral provocará un síndrome radicular más o menos completo, a menudo doloroso. El tratamiento suele ser conservador con reposo y antiinflamatorios. Si existe déficit motor o dolor intenso está indicada la cirugía. La herniación medial puede comprimir la cola de caballo o la médula espinal, para dar lugar a un cuadro de paraplejía o tetraplejía más o menos aguda, cuyo tratamiento consiste en la cirugía descompresiva.

■ MALFORMACIONES DE CHARNELA

La anomalía más frecuente consiste en la fusión del atlas con el foramen magnum, lo que en ocasiones provoca una mielopatía compresiva por estenosis del canal medular.

Luxación atloaxoidea

Consiste en el desplazamiento posterior de la odontoides con respecto al atlas. Puede ser congénita o adquirida y provocar una mielopatía compresiva aguda o crónica. En la artritis reumatoide, los fenómenos inflamatorios propios de esta entidad pueden afectar a los ligamentos

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

que fijan la odontoides al atlas y a la base del cráneo, con lo que originan una subluxación atloaxoidea. El tratamiento es quirúrgico, con escisión de la apófisis odontoides y estabilización de C1-C2. En la mucopolisacaridosis de tipo IV o síndrome de Morquio es frecuente la hipoplasia intensa de la apófisis odontoides, lo que puede provocar también una subluxación atloaxoidea.

Acondroplasia

Se trata de un enanismo heredado de forma autosómica dominante. Ocasionalmente se acompaña de engrosamiento de los cuerpos vertebrales, las láminas y los pedículos, con la consiguiente compresión medular. El cuadro se puede acompañar de estenosis del foramen magnum e hidrocefalia.

Otras anomalías de la unión craneocervical

La platibasia, asociada en general a impresión basilar, y el síndrome de Klippel-Feil (v. cap. 178, Anomalías del desarrollo del sistema nervioso central y enfermedades neurocutáneas) también se pueden acompañar de clínica compresiva medular.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Algunos pacientes con espondilitis anquilosante desarrollan un síndrome de cola de caballo asociado a un aumento de tamaño del saco dural y divertículos aracnoideos en las raíces posteriores. Ni la descompresión quirúrgica ni los glucocorticoides han demostrado eficacia. La enfermedad también predispone a presentar una mielopatía compresiva secundaria a una fractura-luxación vertebral tras traumatismos mínimos.

OTRAS CAUSAS DE MIELOPATÍA COMPRESIVA

La *aracnoiditis adhesiva* es un cuadro poco frecuente en el que se observa un engrosamiento fibroso de la aracnoides, que puede llegar a comprimir la médula espinal y sus raíces. Se ha relacionado con la sífilis, la inyección intratecal de diversas sustancias (penicilina, azul de metileno, glucocorticoides o medios de contraste). Se ha observado también tras anestesia espinal y cirugía repetida sobre el disco intervertebral. Clínicamente cursa con dolores radiculares, atrofia y arreflexia por afección de la raíz anterior y paraparesia ataxoespástica progresiva con afección esfinteriana o síndrome de cola de caballo, dependiendo del nivel lesional. La RM muestra obliteración o loculación del espacio subaracnoideo. En las fases iniciales se pueden ensayar glucocorticoides sistémicos.

La enfermedad de Cushing y el uso prolongado de glucocorticoides pueden asociarse a *lipomas intraespinales,* aunque también aparecen de forma aislada. El tratamiento es la escisión quirúrgica en pacientes sintomáticos. La mielofibrosis, las cardiopatías cianosantes, las leucemias y los síndromes mieloproliferativos originan en ocasiones focos de *hematopoyesis extramedular* que comprimen la médula espinal.

TUMORES ESPINALES

La mayor parte de los tumores intraespinales son metástasis de diversos tipos de neoplasias. Los tumores primarios intraespinales suelen ser benignos y provocan una compresión medular o radicular progresiva. Según la localización pueden presentarse como un síndrome medular, por compresión de vías sensitivas y motoras, de instauración en semanas o meses, precedido o no de un síndrome radicular; como un síndrome siringomiélico, sobre todo de localización intramedular, o como un síndrome de la cola de caballo o del cono medular. En ocasiones el cuadro se acompaña de dolor vertebral local, más prominente en tumores extramedulares.

Es importante efectuar el diagnóstico y el tratamiento antes de que la compresión produzca un daño neurológico irreversible. El diagnóstico se efectúa mediante RM medular y análisis anatomopatológico. El tratamiento puede ser la descompresión y escisión quirúrgica o radioterapia, según el tipo de tumor, junto a glucocorticoides sistémicos. Las metástasis cursan con cuadros de instauración más aguda.

Figura 176-1 Imagen de RM potenciada en T2 en la que se aprecia compresión del cordón medular por metástasis epidural que afecta también al cuerpo vertebral adyacente *(flecha)*. (Por cortesía del Dr. C. Majós, IDI.)

Tumores extradurales

Se trata mayoritariamente de metástasis. Se originan en los tejidos epidurales y en los cuerpos vertebrales. Suponen el 55% de los tumores intraespinales. Las metástasis epidurales (fig. 176-1) suponen la segunda causa de mielopatía en los países desarrollados, tras los traumatismos (v. Complicaciones neurológicas del cáncer, en cap. 170). En la exóstosis múltiple familiar los osteocondromas pueden degenerar en condrosarcomas u osteosarcomas y producir una compresión medular de instauración subaguda o progresiva.

Tumores intradurales extramedulares

Suelen originarse a partir de las meninges y las raíces espinales. Suponen el 40% de los tumores espinales. Los tipos histológicos más frecuentes son los neurofibromas y los meningiomas. También cabe encontrar sarcomas, melanomas meníngeos, tumores vasculares y cordomas. Las metástasis intradurales se manifiestan a menudo como meningitis carcinomatosa o linfomatosa.

Tumores intradurales intramedulares

Se originan en el tejido de la propia médula espinal. Suponen el 5% de los tumores espinales. Los más frecuentes son los ependimomas, que se asientan preferentemente en el *filum terminale.* Los astrocitomas representan el 25%. Menos frecuentes son oligodendrogliomas, lipomas, epidermoides, dermoides, teratomas, hemangiomas y hemangioblastomas. A menudo se encuentra siringomielia asociada. Las metástasis intramedulares se consideraban muy raras antes de la introducción de la RM, pero pueden suponer hasta el 5% de las metástasis del sistema nervioso central.

MIELOPATÍAS DE ORIGEN TÓXICO O METABÓLICO

DEGENERACIÓN COMBINADA SUBAGUDA

El déficit de vitamina B_{12} provoca clásicamente un síndrome medular de instauración subaguda o crónica en el que predominan los síntomas dependientes de los cordones posteriores y de la vía piramidal. Así, los pacientes refieren inicialmente parestesias distales en extremidades

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

superiores que se siguen de una paraparesia espástica progresiva y simétrica.
A menudo, la degeneración se acompaña de polineuropatía. En muchas ocasiones el cuadro cursa sin anemia megaloblástica. El diagnóstico se establece con la determinación de B_{12} plasmática. El tratamiento consiste en la administración i.m. de vitamina B_{12}, ya que la causa más frecuente es un déficit de absorción por déficit de factor intrínseco (anemia perniciosa) (v. cap. 179, Enfermedades metabólicas y carenciales del sistema nervioso).

DÉFICIT DE COBRE

El déficit de cobre secundario a diarrea crónica, diálisis peritoneal, ingesta excesiva de cinc y malabsorción en relación con cirugía gastrointestinal produce una mielopatía indistinguible a la asociada al déficit de vitamina B_{12}, pero en este caso se detectan concentraciones plasmáticas bajas de cobre y ceruloplasmina. Este cuadro se estabiliza tras la administración de suplementos de cobre. El óxido nitroso también provoca un cuadro clínico similar.

HEPATOPATÍA CRÓNICA

Se ha descrito un cuadro de paraparesia espástica y atáxica subaguda y progresiva e irreversible asociada a insuficiencia hepatocelular evolucionada con *shunt* porto-cavo.

ADRENOLEUCODISTROFIA

Es una enfermedad peroxisomal ligada al cromosoma X que se caracteriza por un déficit de la oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga. La forma de presentación es muy variable. En los varones se suele presentar con alteraciones conductuales, a la edad de 8-10 años, y seguirse de tetraparesia progresiva y síndrome seudobulbar. Puede afectar también a la sustancia blanca cerebral, predominantemente posterior, para causar ceguera cortical progresiva. Se asocia frecuentemente a insuficiencia suprarrenal.
En algunas mujeres portadoras puede aparecer en la edad adulta una paraparesia espástica progresiva acompañada de una polineuropatía crónica (adrenomieloneuropatía). El diagnóstico se establece por la detección de elevadas concentraciones plasmáticas de ácidos grasos de cadena muy larga y por la detección del déficit enzimático en el cultivo de fibroblastos. El trasplante de médula ósea parece estabilizar la enfermedad en algunos pacientes.

LATIRISMO

Se asocia al consumo de almortas *(Lathyrus sativus),* que fue frecuente en forma de harina en los años posteriores a la guerra civil española. Esta legumbre contiene un aminoácido excitante denominado *β-N-oxalilaminoalanina* que ha demostrado toxicidad medular en modelos experimentales. Actualmente es común en algunas regiones de África y la India. El cuadro clínico es el de una paraparesia espástica progresiva, con síntomas sensitivos y afección esfinteriana ocasional. Una vez establecido, el cuadro permanece estable durante el resto de la vida.
La harina de la *cassava* produce un cuadro clínico similar en África denominado *konzo.*

METOTREXATO INTRATECAL

La administración intratecal de metotrexato puede provocar, pocas horas o días después de la administración, una mielopatía que se suele autolimitar en 1 semana y en la que la retención o incontinencia de orina es lo más llamativo. En ocasiones produce una mielopatía progresiva.

SIRINGOMIELIA

Consiste en la cavitación central de la médula espinal. Es más frecuente en la región cervical, a partir de la cual se puede extender al bulbo *(siringobulbia)* y al resto del tronco cerebral, incluso hasta alcanzar los hemisferios cerebrales. La cavidad también puede progresar caudalmente, hasta alcanzar la médula lumbar.
La *causa* suele ser desconocida. Se suele asociar a malformaciones de la base del cráneo o de la columna vertebral, generalmente una malformación de Chiari de tipo I (descenso de las amígdalas cerebelosas), y en ocasiones a tumores intramedulares (especialmente hemangioblastomas), o bien aparecer tras traumatismos o hemorragias medulares.
Suele *iniciarse* entre los 20-40 años de forma insidiosa, con atrofia y paresia de ambas manos, por afección de las motoneuronas del asta anterior, y disociación segmentaria de la sensibilidad (afección de la térmica y algésica con preservación de la vibratoria, la artrocinética y la táctil) en los dermatomas afectados. En ocasiones, el paciente puede acudir a consulta por quemaduras y heridas de las manos de las que no se ha apercibido. Con la progresión de la enfermedad aparece un síndrome piramidal o cordonal posterior.
Aproximadamente la mitad de los pacientes refieren dolor cervical o en los hombros. Cuando existe siringobulbia se añade parálisis de la musculatura de la lengua (por lesión de las motoneuronas del hipogloso), disfagia, disartria e hipofonía (por afección de motoneuronas del núcleo ambiguo) e hipoestesia facial (lesión de núcleos y vías trigeminales). En otras ocasiones, el diagnóstico es incidental tras una RM practicada por otros motivos y el paciente permanece asintomático toda la vida.
El *diagnóstico* se establece por RM, que permite también valorar la presencia de otras anomalías asociadas o de una posible hidrocefalia.
Un *tratamiento* posible es la descompresión quirúrgica del *foramen magnum* en pacientes con malformación de Chiari de tipo I asociada.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Arko L 4th, Quach E, Nguyen V, Chang D, Sukul V, Kim BS. Medical and surgical management of spinal epidural abscess: a systematic review. Neurosurg Focus 2014;37:E4.

Flanagan EP, McKeon A, Lennon VA, Kearns J, Weinshenker BG, Krecke KN, et al. Paraneoplastic isolated myelopathy. Clinical course and neuroimaging clues. Neurology 2011;76:2089-95.

Frohman EM, Wingerchuk DM. Transverse Myelitis. N Engl J Med 2010;363:564-72.

Tobin WO, Weinshenker BG, Lucchinetti CF. Longitudinally extensive transverse myelitis. Curr Opin Neurol 2014;27:279-89.

Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. Neurology 2002;59:499-505.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO Y RAQUIMEDULAR

Capítulo 177

G. Conesa Bertrán

TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

CONCEPTO

Se define como «cualquier lesión del conjunto craneoencefálico que se asocie a síntomas o signos atribuibles al traumatismo tales como alteraciones del nivel de conciencia, amnesia, cualquier otra alteración neurológica o neuropsicológica, fractura craneal, lesión intracraneal o la muerte del paciente».

EPIDEMIOLOGÍA

El traumatismo craneoencefálico (TCE) es un problema sanitario de primer orden, con enormes costos y pérdidas de productividad poblacional. Su incidencia varía según las distintas zonas del mundo. Es mayor en hombres que en mujeres, aproximadamente el doble, pero llega casi a cuadriplicar la incidencia en el traumatismo grave. En los países desarrollados, y en concreto en EE. UU. y en Europa, constituye la primera causa de muerte e incapacidad por debajo de 45 años. Los accidentes de tráfico son la causa más frecuente, y su frecuencia oscila entre los 175-300 casos por cada 100 000 habitantes/año. Hasta en la mitad de los pacientes hospitalizados tras un TCE se detecta una tasa elevada de alcoholemia. En la población de más de 75 años, las caídas suponen la primera causa. Con frecuencia, en este grupo de edad el TCE se asocia a la toma de fármacos antiagregantes y/o anticoagulantes.

FISIOPATOLOGÍA

En el momento del impacto se producen lesiones inmediatas que se definen como *primarias*. Las fracturas craneales, las contusiones y las laceraciones cerebrales, así como la lesión axonal difusa, se incluyen en este apartado. A partir de este momento se produce una situación en la que pueden sobrevenir diversos procesos susceptibles de empeorar la situación, como hematomas intracraneales, edema e hinchazón cerebral e isquemia, que generarán el *daño secundario*. Se entiende como *daño terciario* el relativo a procesos bioquímicos lesivos para el encéfalo y que se generan a partir del daño primario.

En el adulto, el cráneo forma un continente inextensible para su contenido que puede dividirse en tres compartimentos: parénquima encefálico, volumen sanguíneo y líquido cefalorraquídeo (LCR). Según el modelo hipotético de Monro Kellie, cuando uno de estos compartimentos aumenta, como sucede con la aparición de un hematoma intracraneal o una contusión encefálica, debe existir una disminución en alguno de los otros, y en igual magnitud, para mantener la presión intracraneal (PIC) dentro de su rango de normalidad, que se establece entre 10-15 mm Hg en el adulto.

La lesión cerebral secundaria postraumática puede atribuirse también a la isquemia cerebral; en realidad el consumo metabólico de oxígeno asociado al mantenimiento del flujo cerebral es el parámetro más relacionable con las secuelas que puede producir este daño secundario. A su vez, el flujo cerebral depende de la presión de perfusión cerebral (PPC) que será menor si aumenta la PIC, tal como queda reflejado en la ecuación: PPC = PAM − PIC, y en la que *PAM* es la presión arterial media. El valor normal de PPC se establece por encima de 50 mm Hg. Aunque se produzcan grandes cambios en la presión arterial, la PPC tiende a mantenerse estable o con cambios mínimos merced a los mecanismos de autorregulación. Estos mecanismos pueden estar alterados local o regionalmente en el TCE. La hinchazón cerebral se debe a un aumento grave de la PIC causado por un incremento intenso del componente vascular atribuible a una pérdida de la autorregulación en un área cerebral extensa.

Si los aumentos de presión cerebral son locales, se crean gradientes que pueden generar un movimiento cerebral con la consiguiente herniación a través de aberturas rígidas craneales, óseas o meníngeas. La hoz cerebral define la hernia del cíngulo o subfalcial; el tentorio la herniación transtentorial, que puede ser: a) central o uncal, cuando la presión es mayor en el compartimento supratentorial; b) cerebelosa superior, en caso de gradiente mayor en la fosa posterior, y c) amigdalar, cuando existe una mayor presión en la fosa posterior que produce herniación de las amígdalas cerebelosas hacia el compartimento medular a través del agujero magno occipital.

CUADRO CLÍNICO

La exploración neurológica del paciente con TCE debe ser simple, objetiva y rápida. La evaluación del nivel de conciencia es el parámetro más importante que debe tenerse en cuenta. Han de evitarse términos ambiguos como *estuporoso, somnoliento, inconsciente* o *comatoso,* que son subjetivos y no permiten tener la certeza del curso clínico del paciente. Por ello se ha universalizado el empleo de la escala de coma de Glasgow (GCS), que utiliza tres parámetros que han demostrado ser muy replicables en su apreciación entre distintos observadores (v. tabla 163-7): la respuesta verbal, la respuesta ocular y la respuesta motora (fig. 177-1). Su puntuación oscila entre 3 y 15, debe desglosarse en cada apartado, y siempre se puntúa la mejor respuesta. La aplicación sistemática a intervalos regulares de esta escala permite obtener un perfil clínico de la evolución del paciente.

La respuesta verbal no puede obtenerse en el paciente intubado y la respuesta de apertura ocular también es problemática en casos en que se hayan producido lesiones faciales que dificulten esta observación. Los problemas de apreciación de la escala deben quedar reflejados en la evaluación de la misma. En cuanto a la respuesta motora hay que tener en cuenta que, en los pacientes que no pueden colaborar, el estímulo que la produce ha de ser de intensidad suficiente, y se situará por encima de un posible nivel de afección medular en caso de ausencia de respuesta. La ausencia de respuesta motora se valora con un punto. La respuesta en extensión con gran hipertonía se valora con dos puntos, y también es conocida como *respuesta en descerebración.* La respuesta con flexión espástica de todas las articulaciones de las extremidades superiores asociadas a abducción de los brazos sobre el tronco se valora con tres puntos y se conoce también como *respuesta de decorticación.*

Un cambio pupilar puede relacionarse con un aumento de la PIC por una hernia cerebral; de ahí la importancia de su evaluación continuada en estos pacientes. Debe evaluarse cada ojo con una luz suficientemente intensa, y registrarse tanto el tamaño en milímetros de cada pupila como su reactividad a la luz; el otro ojo debe estar cerrado para evitar el reflejo consensual pupilar. Una midriasis bilateral arreactiva en este contexto puede señalar una afección troncoencefálica grave, si bien deben descartarse efectos farmacológicos tales como el uso de atropina o a una lesión traumática del ojo. Una miosis bilateral indica en ocasiones una lesión en la protuberancia pero también puede ser generada por el empleo de opiáceos. Por tanto, debe tenerse en cuenta la utilización de fármacos que pueden cambiar ostensiblemente el tamaño pupilar en el contexto del paciente traumático.

En el paciente consciente y colaborador, el examen neurológico motor y sensitivo debe completarse en las cuatro extremidades. Se procederá a realizar examen de los reflejos osteotendinosos, el reflejo plantar y el reflejo bulbocavernoso en caso de sospecha de lesión espinal. La inspección física del cráneo debe buscar signos de fractura de base de cráneo tales como hematomas en *ojos de mapache* o «en anteojos», equimosis retroauricular o *signo de Battle,* hemotímpano o laceración

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

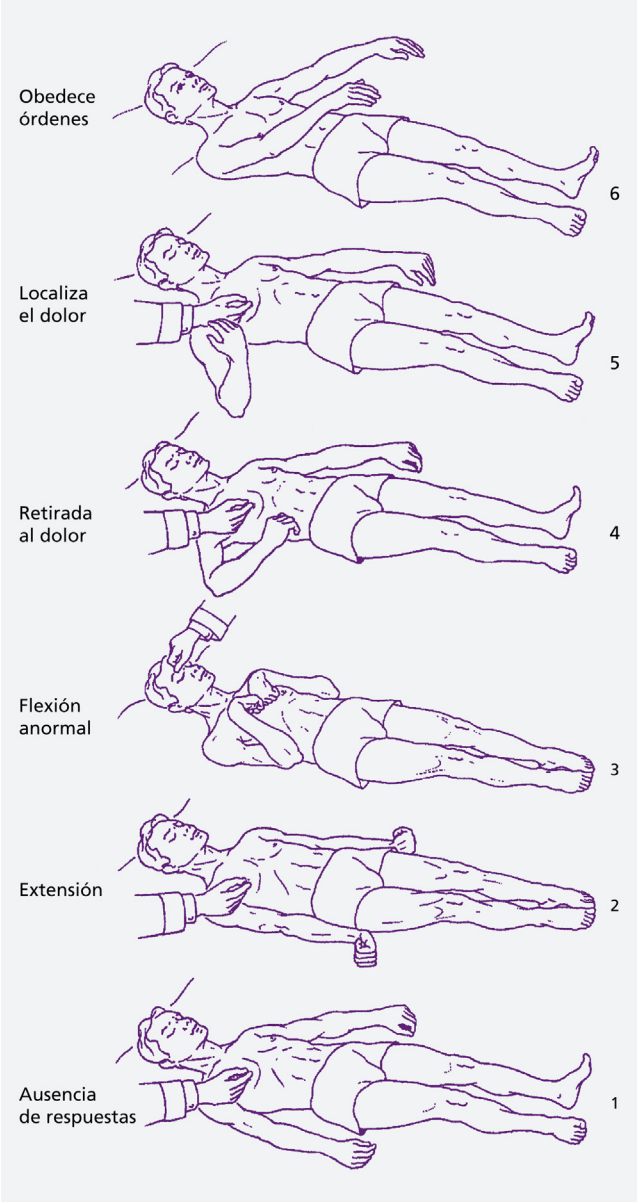


Figura 177-1 Tipos de respuesta motora y su puntuación en la escala de coma de Glasgow (GCS).

del meato auditivo externo y/o rino- u otolicuorraquia. Debe inspeccionarse asimismo la calota y la cara en busca de fracturas y signos de traumatismo.

Una vez realizado el examen neurológico será posible categorizar la gravedad del traumatismo. Ello permitirá definir un pronóstico inicial y, sobre todo, decidir la actuación diagnóstica y terapéutica subsiguiente.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

La radiología simple de cráneo mantiene un papel relevante para evaluar posibles fracturas craneales, para lo que es necesario realizar, además de proyecciones anteroposterior y lateral, una proyección de Towne para evaluar la escama occipital. La presencia de una fractura aumenta la posibilidad de una lesión intracraneal y hace recomendable la realización de un estudio de TC craneal y la evaluación neuroquirúrgica.

La TC craneal es la exploración de elección en el TCE. Permite evaluar el hueso y el contenido craneal, e identificar lesiones focales (hematomas, contusiones, laceraciones) y difusas.

DIAGNÓSTICO

La historia clínica proporcionará la orientación diagnóstica en la mayoría de las ocasiones. La exploración neurológica en busca de estigmas craneales de traumatismo, y en especial en los casos de coma de origen desconocido, y la práctica de una TC pueden orientar el diagnóstico al revelar imágenes sugestivas de este diagnóstico.

Según las pruebas complementarias se pueden hallar fracturas de la bóveda craneal, ya sean lineales y/o deprimidas o de la base. Con frecuencia se descubren contusiones o hematomas cuando existen estas fracturas. Las fracturas de la base craneal afectan frecuentemente a la fosa anterior y al peñasco del temporal. Pueden asociarse a oto- o rinolicuorrea y apreciarse neumoencéfalo en la TC. En estas circunstancias ha de prestarse especial atención a la posibilidad de meningitis por gérmenes propios de la cavidad nasal (neumococo, *Haemophilus*), aunque las fístulas traumáticas de LCR se resuelven espontáneamente en más del 90% de los casos.

Las contusiones y las laceraciones cerebrales suelen ocurrir en el encéfalo adyacente a la zona del impacto, aunque también es frecuente verlo en la zona opuesta (lesión por contragolpe) o en las zonas donde el encéfalo encuentra un elemento de mayor resistencia en la cinética del mismo tras el impacto. Por ello es más frecuente ver las zonas de contusión en los polos frontales, temporales y occipitales, en los que el encéfalo encuentra un «muro» óseo, o en regiones mediales en los que encuentra la hoz cerebral y el tentorio.

El hematoma epidural se produce entre la tabla interna craneal y la duramadre. Es más frecuente en la segunda y tercera décadas de la vida debido a que existe una menor adherencia entre estas dos capas que dificulta la expansión entre ellas del hematoma. En cambio, en las suturas craneales esta adherencia es máxima, por lo que la morfología del hematoma epidural es de lente biconvexa. Suele estar relacionado con una fractura lineal, que pasa por el surco de la arteria meníngea media, o con un seno venoso. En este último caso puede haber una fractura deprimida como causa.

En especial, las fracturas lineales que afectan a la arteria meníngea media pueden producirse con una cantidad de energía cinética limitada, con un correlato clínico en el que el paciente puede hallarse con un buen nivel de conciencia y una exploración neurológica normal tras el TCE (período lúcido). Sin embargo, es posible que el desarrollo de la hemorragia arterial a lo largo de las siguientes horas genere un aumento rápido de la PIC, coma e incluso muerte del paciente. Este tipo de evolución clínica ocurre en aproximadamente un tercio de los casos pero es altamente sugestivo de hematoma epidural y representa una urgencia inmediata neuroquirúrgica.

El hematoma subdural ocupa el espacio entre el cerebro y la duramadre y tiene forma de lente cóncava-convexa al seguir la morfología de la convexidad encefálica. Se asocia con mayor frecuencia a laceraciones y contusiones cerebrales. El hematoma subdural crónico puede producirse en un período de tiempo de varias semanas y la densidad en la TC suele ser homogénea y puede variar desde la hiperdensidad hasta la hipodensidad en relación con el tiempo evolutivo. El antecedente de TCE puede ser leve o inexistente en el relato del paciente y se da habitualmente sobre un sustrato de cierta atrofia cerebral, por lo que es más frecuente en ancianos y en el contexto de enolismo u otros factores de riesgo de atrofia cerebral.

TRATAMIENTO

La evaluación de la vía aérea, la respiración y los aspectos hemodinámicos es prioritaria en la valoración del paciente. Por una parte, un déficit de oxigenación cerebral o de perfusión generará un aumento de lesiones secundarias y, por otra, puede desvirtuarse negativamente la gravedad neurológica del traumatismo. Una vez estabilizado el paciente, deben recogerse datos de anamnesis sobre el momento, el mecanismo, el tipo de traumatismo y la existencia de pérdida de conciencia y amnesia anterógrada y retrógrada. Estos datos permitirán conjeturar acerca de la energía cinética recibida por el encéfalo y prevenir el curso clínico desde el momento del impacto. Es muy importante actuar desde el primer momento, en especial en pacientes con disminución del nivel de conciencia, como si existiera un traumatismo raquimedular, con lo que se evitarán movimientos espinales

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

que no sean en bloque hasta haber descartado completamente esta posibilidad.
Una vez establecido el diagnóstico de TCE, debe evaluarse la gravedad del mismo para definir las medidas terapéuticas. Existen diferentes esquemas para realizar esta estratificación, y todos ellos son arbitrarios. Una clasificación habitual se basa sólo en la GCS, y en ella se considera leve si la GCS es 13-15, moderado si es 9-13 y grave si es 3-8. Otra escala ampliamente aceptada es el *Head Injury Severity Index* (HISS), que también cataloga en leve, moderado y grave un TCE, y toma en cuenta, además de la GCS, el período de pérdida de conciencia, el período de amnesia y la neuroimagen por TC o RM. Existen otras escalas pronósticas, pero en general podríamos clasificar los TCE por su gravedad como sigue a continuación.
Un TCE *mínimo* vendrá definido por un GCS de 15, ausencia de pérdida de conciencia y recuerdo del episodio. El paciente puede referir cefalea y sensación de «mareo». El 99,6% de las radiografías craneales en este grupo son normales. La recomendación puede ser la de mantener un período de observación en urgencias o la de ir al domicilio; en este último caso, el paciente deberá estar acompañado y con unas recomendaciones de nueva evaluación si el cuadro empeora. Es importante conocer si el paciente está siguiendo tratamiento antiagregante o anticoagulante, ya que en este caso el riesgo de lesión intracraneal aumenta. Estos pacientes se observan en el hospital.
El traumatismo se considerará *leve* si el GCS es de 14, o siendo 15, el paciente ha perdido conciencia durante menos de 5 min, se halla menos alerta o presenta problemas de memoria. La concomitancia de intoxicación etílica o por otros tóxicos o drogas ocurre frecuentemente en este contexto. La recomendación es realizar una TC craneal, ya que con frecuencia existen lesiones en este grupo de pacientes, y mantener observación durante unas horas en urgencias si la TC es normal. Cuando la TC no es normal debe ingresarse al paciente y actuar en consecuencia.
El TCE se considera *moderado* en el caso de GCS 9-13 o si el paciente presenta una pérdida de conciencia prolongada (> 5 min) o un déficit neurológico focal. Estos pacientes deben ingresar con una vigilancia neurológica más intensiva y ser trasladados a un centro neuroquirúrgico. En estos dos grupos de pacientes, si la evolución es favorable, suele realizarse una TC antes de darlos de alta para descartar contusiones y hematomas de evolución más tardía.
Se considera un TCE *grave* si la GCS es de 5-8 y crítico entre 3-4. Más del 50% de los pacientes con TCE y GCS por debajo de 9 presentan lesiones en uno o más órganos adicionales y el 4%-5% de las lesiones espinales asociadas, en especial de la charnela occipitocervical. En estos pacientes se suele asegurar la vía aérea mediante intubación y se coloca un sistema de registro de PIC para monitorizar la situación intracraneal y guiar la terapéutica. Es recomendable monitorizar también la PIC en pacientes de más de 40 años, si se objetiva una postura anómala o con presión arterial sistólica por debajo de 90 mm Hg. Otras monitorizaciones adicionales pueden ser la oximetría del bulbo yugular (SjO_2) y el Doppler transcraneal, como más frecuentes, pero también pueden realizarse espectroscopia transcraneal, medición de flujo sanguíneo yugular por termodilución, flujometría por láser Doppler, técnicas de difusión térmica cortical, microdiálisis cerebral o medición de la presión parcial de oxígeno tisular.
La diana terapéutica es mantener la PIC por debajo de 20 mm Hg. La presión arterial y la oxigenación sanguínea deben ser monitorizadas para evitar hipotensiones sistólicas por debajo de 90 mm Hg, hipoxia por debajo de 60 mm Hg y saturaciones por debajo del 90%. El objetivo debe ser mantener una PPC entre 50 y 70 mm Hg. Los intentos de sobrepasar los 70 mm Hg con líquidos y vasopresores no se recomiendan actualmente por riesgo de síndrome de distrés respiratorio del adulto. Otras medidas deberían ser sistemáticas, tales como elevar la cabecera de la cama a 30-45°, evitar la hipotensión, mantener una sedación adecuada y prevenir la hiperglucemia y la fiebre.
Se recomienda la evacuación quirúrgica de los hematomas subdurales de grosor superior a 10 mm, o con más de 5 mm de desplazamiento de línea media, así como de las contusiones voluminosas (> 20 mL asociadas a desviación de línea media > 5 mm y/o compresión de cisternas basales, o si son > 50 mL). Los hematomas epidurales de más de 30 mL se evacúan aunque sean asintomáticos como emergencia inmediata.
Si a pesar de las medidas médicas y quirúrgicas anteriores persiste la hipertensión intracraneal, se pasa a realizar medidas de segundo nivel. Antes de ello debemos evaluar si el paciente está febril, si está padeciendo crisis epilépticas o si la sedación es suficientemente profunda. Para la sedación se recomienda propofol, pero no en dosis altas.
En este punto puede optarse por colocar un drenaje de LCR ventricular, aplicar terapia osmótica con manitol o suero salino hipertónico que puede alternarse con furosemida y realizar hiperventilación que no sea agresiva, ya que puede inducir isquemia regional. El uso de corticosteroides no es parte del tratamiento sistemático del paciente con TCE grave. Si el paciente no responde a esta primera línea de tratamiento, debe también considerarse la repetición de la TC para descartar nuevas lesiones cerebrales. En ausencia de nueva indicación de evacuación quirúrgica de contusiones o hematomas y epilepsia pueden plantearse medidas más extremas como el coma barbitúrico, la craniectomía descompresiva, la hipotermia o la hiperventilación intensa. En caso de utilización de barbitúricos, es esencial una estabilidad hemodinámica del paciente.

TRAUMATISMO RAQUIMEDULAR

ETIOPATOGENIA

Se estima que, en todo el mundo, unos 2,5 millones de personas viven con una lesión traumática raquimedular, con una incidencia de unos 130 000 nuevos casos anuales. En Europa occidental, los accidentes de tráfico y laborales son las causas más frecuentes de traumatismo raquimedular, en general asociados a TCE en el contexto de politraumatismos. Las lesiones causadas por un traumatismo directo, ligadas en general a una herida penetrante, son poco frecuentes en nuestro contexto actualmente.
Las regiones que se ven más afectadas son las vértebras cervicales C4 a C7 y la región dorsolumbar, porque en ellas se ubican los engrosamientos cervical y lumbar medulares, y son los segmentos de mayor movilidad donde tienen lugar los cambios de curvatura espinal. Las condiciones de estrechez congénita o adquirida del canal espinal pueden contribuir a un aumento del riesgo de lesión neurológica ante un traumatismo espinal.

FISIOPATOLOGÍA

Existe un daño primario que puede ser muy heterogéneo y resultante de contusión, compresión, penetración o laceración de la médula. Este daño inicial o primario conlleva muerte celular de neuronas, oligodendrocitos, astrocitos y células precursoras. A partir de este momento se producen una cascada de efectos deletéreos y daños secundarios, entre los que están la isquemia, la toxicidad excitatoria glutamaérgica, la apoptosis de oligodendrocitos y la desmielinización, e inflamación, que tienden a generar la creación de una cicatriz glial con astrocitos reactivos, microglia, macrófagos progenitores gliales y células T, que se dispone de forma perpendicular al neuroeje y a veces termina por ser infranqueable. Esta expansión de la cicatriz glial puede ser progresiva y abarcar más de un segmento, así como generar una siringomielia postraumática. Aunque existe algún grado de reparación tras el daño primario, suele ser incompleto.

CUADRO CLÍNICO

La repercusión clínica está determinada por el nivel de la lesión y el grado de afección de los nervios raquídeos y la médula espinal. La *sección medular completa* se define por la ausencia total de actividad motora, sensitiva y autonómica por debajo del nivel del traumatismo. En una primera fase, denominada *arrefléxica* o *de shock espinal,* además de una parálisis flácida existe una ausencia de todo tipo de sensibilidad, abolición de reflejos osteotendinosos, trastorno esfinteriano y autonómico. Así, en las primeras horas puede producirse una hipotensión de origen multifactorial: pérdida del tono vascular debida al aumento relativo del sistema nervioso parasimpático, bradicardia por afectación de las fibras simpáticas de inervación cardíaca, y estasis de sangre en las extremidades por falta de movilidad muscular. A ello puede unirse la hipovolemia secundaria al traumatismo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La resistencia vascular periférica y el gasto cardíaco pueden verse reducidos durante meses. Las lesiones cervicales son las que ocasionan los cambios más profundos. Además del tono vasomotor, se pierde también de forma transitoria la capacidad de piloerección y sudoración, así como el control de esfínteres con parálisis intestinal y vejiga átona. Los reflejos genitales se verán afectados con pérdida del reflejo cutáneo anal y bulbocavernoso (SII, SIII y SIV), por lo que puede aparecer priapismo.

La segunda fase, o de liberación medular, se establece de forma gradual entre la segunda y la sexta semana después del traumatismo y consiste en la aparición de espasticidad, hiperreflexia osteotendinosa, *clonus* y signo de Babinski. La recuperación de los reflejos y el tono muscular evoluciona desde los segmentos distales a los proximales, y antes en la musculatura flexora que en la extensora. Sin embargo, el resultado final meses más tarde puede ser variable, ya que a veces predominan las alteraciones clínicas en unos u otros grupos musculares. El músculo detrusor, inicialmente flácido, se vuelve hipertónico y se produce incontinencia urinaria. Con el tiempo, la liberación refleja puede llegar a ser muy exagerada, con aparición de espasmos, habitualmente en flexión, que pueden acompañarse de sudoración profusa y de emisión de orina y heces, lo que constituye el denominado *reflejo masivo.*

Para valorar el nivel medular al que corresponde un determinado segmento de columna vertebral es preciso tener en cuenta la desproporción de crecimiento que se produce entre estas dos estructuras. Así, en el adulto, de C2 hasta D10 hay que añadir dos niveles a la apófisis espinosa correspondiente. Los segmentos medulares D11, D12 y L1 se hallan por encima de la espinosa D11 y los segmentos más inferiores se sitúan por encima de L1 o L2, que es donde acaba el cono medular. Así pues, por encima de C3 se producirá una disociación bulbocervical con resultado de muerte a menos que se instaure con éxito una reanimación cardiorrespiratoria inmediata. En tal caso, el paciente presentará un cuadro de tetraplejía y dependencia de respiración asistida. Una lesión por debajo de los segmentos medulares cervicales dará lugar a una paraplejía, y entre C4 y C7, a diversos grados de tetraplejía con afección más proximal de las extremidades superiores cuanto más alta sea la lesión medular.

Las lesiones incompletas darán lugar a cuadros muy variados de afección medular, aunque cabe destacar algunos patrones sindrómicos que raramente serán puros (v. cap. 176, Enfermedades no degenerativas de la médula espinal). Así, un *síndrome centromedular*, que suele ocurrir por un mecanismo de hiperextensión cervical, es frecuente en los accidentes de tráfico y puede no acompañarse de lesión raquídea, especialmente en los niños en los que estos elementos anatómicos tienen mayor elasticidad. A menudo se asocia a una estrechez adquirida o congénita del canal. Esta zona medular se halla más ricamente vascularizada y su consistencia es más blanda, por lo que se afecta con mayor predilección.

El perfil clínico se asemeja al de la siringomielia, aunque con una mayor afección motora de las extremidades superiores que de las inferiores y una pérdida parcheada de la sensibilidad. El *síndrome medular anterior* (bien delimitado cuando afecta a la arteria espinal anterior) presenta afección motora bilateral y disociación de la alteración sensitiva (preservación de las columnas posteriores). Menos frecuentes son el *síndrome de Brown-Séquard,* que suele darse como resultado de un traumatismo directo medular, y el *síndrome medular posterior.*

DIAGNÓSTICO

El antecedente traumático suele ser fácilmente reconocible en la anamnesis. Debe sospecharse un traumatismo raquimedular en todo paciente que haya sufrido un traumatismo grave, en especial si hay pérdida de conciencia, o cuando el paciente se encuentra consciente y refiere dolor espinal o parestesias en extremidades, incluso si la exploración neurológica es normal.

La radiología simple suele ser el primer método de estudio del raquis. La TC se utiliza para evaluar aquellos segmentos raquídeos que, como los cervicales inferiores, no pueden valorarse adecuadamente mediante radiología simple o para evaluar mejor las fracturas del raquis. Así, en el contexto de un TCE se debe aprovechar la realización de la TC craneal para completar el estudio de la columna. La RM espinal es útil para evaluar una incongruencia radiológico-clínica del nivel de la lesión, en caso de un empeoramiento o ascensión del déficit inicial, para evaluar el compromiso ocasionado por una lesión discal o un hematoma y especialmente para diagnosticar un síndrome centromedular. Hasta el 15%-20% de los pacientes con una lesión raquídea tienen una segunda lesión en otro nivel.

PRONÓSTICO

El factor pronóstico del traumatismo está marcado por el grado de trastorno neurológico, y en especial de la función motora, a la llegada del paciente al hospital. Existen diferentes clasificaciones de severidad del traumatismo medular. La escala más utilizada en la actualidad es la *American Spinal Injury Association* (ASIA), que define cinco niveles que van desde la A (pérdida completa de las funciones motoras y sensitivas) hasta la E (funciones sensitivas y motoras normales). El nivel B implica la afectación completa de la fuerza con algún grado de preservación sensitiva, el C se refiere a un nivel de fuerza inferior a 3/5, y el D por encima de 3/5. La realización del examen neurológico a las 72 h genera una evaluación más fiable y de mayor valor pronóstico. El período en el que ocurre la mayor parte de la recuperación motora es en los primeros 3 meses, aunque la recuperación puede seguir durante muchos meses, incluso hasta los 2 años.

TRATAMIENTO

Es importante entender que debe sospecharse un traumatismo medular en todo paciente traumático severo hasta que no se pruebe lo contrario. La prioridad inicial es la reanimación cardiopulmonar, la inmovilización de la columna y una evaluación neurológica para obtener un perfil evolutivo. Es importante mantener una presión arterial adecuada, dado que la hipotensión puede agravar una lesión espinal. Se recomienda mantener la presión arterial mayor de 85 mm Hg durante la primera semana, con vasopresores si es necesario. Los pacientes con riesgo de fallo respiratorio deberían ser intubados precozmente.

La instauración precoz de tratamiento con metilprednisolona o dexametasona en dosis altas puede ser beneficiosa, tanto para las lesiones completas como incompletas, y se considera opcional en la actualidad. La necesidad de practicar una estabilización quirúrgica y el momento más adecuado de su aplicación deben individualizarse. La descompresión espinal precoz, en las primeras 24 h, puede generar a los pacientes con traumatismo medular una ventana óptima de recuperación neurológica y movilización precoz. Se va acumulando evidencia de que la descompresión y la estabilización precoces pueden mejorar el pronóstico funcional medular.

Los cuidados generales de estos pacientes son de gran importancia. Debe prestarse especial atención a la nutrición, la prevención de complicaciones respiratorias (inicio precoz de fisioterapia), la profilaxis de la trombosis venosa profunda, la infección urinaria y los cuidados de la piel. La complejidad del tratamiento rehabilitador, unida a los aspectos psicológicos propios de esta situación, hace recomendable el traslado precoz de estos pacientes a centros especializados.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Dean A, Fischbein N. Head trauma. Neuroimaging Clin North Am 2010;4: 527-56.

Hutchinson P, Timofeev I, Kirkpatrick P. Surgery for brain edema. Neurosurg Focus 2007;5:1-9.

Mauritz W, Wilbacher I, Leitgeb J, Majdan M, Janciak I, Brazinova A, et al. One-year outcome and course of recovery after severe traumatic brain injury. Eur J Trauma Emerg Surg 2010;4:387-95.

Stiver Sh, Manley G. Prehospital management of traumatic brain injury. Neurosurg Focus 2008;4:E5.

Thibault-Halt13an G, Tallon J, Acroyd-Stolarz S, Fenerty L, Karim S, Sealy B, et al. Major traumatic brain injury: time to a tertieary care and the impact of a clinical guideline. J Trauma Inj Infect Crit Care 2011;5:1134-40.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ANOMALÍAS DEL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y ENFERMEDADES NEUROCUTÁNEAS

Capítulo 178

S. Boronat Guerrero

ANOMALÍAS DEL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El creciente avance en las técnicas de neuroimagen (RM) y de estudios genéticos ha supuesto un cambio sustancial en el diagnóstico y el conocimiento fisiopatológico de las alteraciones del desarrollo del sistema nervioso central (SNC).

Una correcta definición del tipo de malformación cerebral y la identificación de su causa aporta beneficios directos al paciente y a su familia, ya que permite un adecuado consejo genético, la posibilidad de un diagnóstico prenatal en futuros embarazos y realizar un pronóstico mucho más fiable del desarrollo neurológico esperable.

Las mutaciones genéticas causantes de enfermedades suelen ser heredadas a través de la línea germinal de uno de los progenitores y, por tanto, están presentes en todas las células del cuerpo del individuo afecto, excepto las causantes de cáncer, que son mutaciones somáticas. Cada vez existen más ejemplos de mutaciones somáticas en enfermedades distintas al cáncer, como por ejemplo, en algunas malformaciones cerebrales. Estas mutaciones aparecen durante el desarrollo del SNC y pueden causar malformaciones incluso con niveles bajos de mosaicismo, como se ha descrito, por ejemplo, en casos de displasia cortical focal, hemimegalencefalia o síndrome de Sturge-Weber.

Las alteraciones del desarrollo del SNC se han clasificado clásicamente según la etapa del neurodesarrollo afectada. Este marco clásico todavía es útil para la mayoría de las malformaciones, aunque, debido a que ciertas etapas se superponen en el tiempo, por ejemplo migración y organización, la clasificación puede ser un tanto artificial en algunos casos. A medida que se conocen los mecanismos moleculares implicados, cada vez se hace más patente que muchos genes juegan un papel importante en varias etapas del desarrollo e, incluso, en distintas partes del SNC. Esto implica que pueden existir malformaciones complejas, con afectación de distintas fases (p. ej., proliferación, migración y organización) e, incluso, de distintas partes (p. ej., cerebelo y cuerpo calloso).

En este capítulo se han clasificado las distintas malformaciones según la zona cerebral y la etapa del desarrollo preferentemente afectadas, especificando aquellos casos en que varios mecanismos pueden haber jugado un papel fisiopatológico.

ALTERACIONES DE LA NEURULACIÓN O DEFECTOS DEL CIERRE DEL TUBO NEURAL (ESPINA BÍFIDA)

Concepto y clasificación

El cerebro y la médula espinal son derivados del tubo neural, cuya formación comprende una neurulación primaria (cierre) y una neurulación secundaria (canalización). El cierre primario se inicia en distintos puntos a lo largo del neuroeje: primero en la unión entre el futuro tronco cerebral y la médula espinal, e inmediatamente después en la zona rostral del prosencéfalo. Desde estos puntos se produce un cierre «en cremallera» entre los puntos iniciales de cierre y en dirección caudal. La neurulación secundaria es el proceso por el cual el tubo neural se forma en la zona sacra y coccígea. Esta zona contiene células madre pluripotenciales que dan lugar a todos los tejidos no epidérmicos corporales de la zona poslumbar. Probablemente, por esta razón las malformaciones y tumores (p. ej., teratomas) de la región sacrococcígea presentan con frecuencia componentes de distintos tejidos. Cuando se afecta la neurulación secundaria, defectos cerrados ocurren a nivel sacrococcígeo (disrafismo espinal) en los cuales la médula espinal está anclada a los tejidos adyacentes, reflejando la falta de diferenciación tisular que ha de ocurrir durante el desarrollo de la zona distal raquídea.

Etiopatogenia

Se han relacionado factores tanto genéticos como ambientales con los defectos del tubo neural. Existe un aumento del riesgo de recurrencia para hermanos del caso índice (2%-5%), comparado con el riesgo del 0,1% de la población general. La observación de la reducción de la frecuencia de los defectos de tubo neural tras la suplementación de ácido fólico en el embarazo ha llevado a un extenso estudio de los genes relacionados con el metabolismo del folato, como posible causa de al menos una parte de dicho trastornos. Los hallazgos parecen confirmar la hipótesis de que una reducción de la eficiencia de las vías metabólicas dependientes del folato aumenta el riesgo de defectos del tubo neural. Otros genes implicados en la etiopatogenia de estos trastornos son los de polaridad celular planar, que actúan al inicio de la neurulación y que son determinantes para que los pliegues de la placa neural se acerquen progresivamente lo suficiente para poder iniciar el cierre del tubo neural. En algunos casos se han detectado anomalías cromosómicas asociadas. Entre los agentes teratógenos implicados en los defectos del tubo neural encontramos la diabetes y la obesidad maternas, el déficit de ácido fólico, la hipervitaminosis A o el tratamiento antiepiléptico con ácido valproico.

En contraste con los defectos abiertos de tubo neural, el encefalocele occipital es frecuentemente sindrómico, en el contexto del síndrome de Meckel-Gruber, de herencia autosómica recesiva. Dicha entidad es una ciliopatía, es decir, se produce por la afectación de componentes del cilio primordial, un orgánulo muy importante para la señalización durante el desarrollo embriológico, con principal expresión en la retina, el riñón y el cerebelo.

Anatomía patológica

El meningocele está compuesto por piel, duramadre y aracnoides pero, a diferencia del mielomeningocele, no contiene médula ni raíces. Los mielomeningoceles tienen casi siempre una base ancha y muestran una zona central no epitelizada, formada por meninges muy vascularizadas. Los defectos cerrados se asocian frecuentemente a defectos cutáneos sobre la zona afecta, como hipertricosis, seno dermoide, hemangiomas, nevos *(nevus)* o lipomas subcutáneos.

Los defectos de tubo neural pueden asociarse a otras anomalías medulares o de la columna vertebral, como sujeción de la médula por un *filum terminale* corto y fibroso (médula anclada), división de la médula espinal en dos hemimédulas (diastematomielia), dilatación del canal central (hidromielia), fusión de los cuerpos vertebrales y/o agenesia del sacro.

Cuadro clínico

La gravedad clínica de los defectos del tubo neural es muy variable. Las lesiones abiertas que afectan al cerebro (anencefalia, craneorraquisquisis) son invariablemente letales en los períodos prenatal o perinatal. El encefalocele también puede ser letal, dependiendo de la extensión del daño secundario a la herniación del tejido cerebral. La espina bífida abierta es generalmente compatible con la supervivencia posnatal, aunque el daño neuronal por debajo del nivel de la lesión lleva a pérdida de sensibilidad, incapacidad para la marcha autónoma e incontinencia. Estos trastornos acaban desarrollando frecuentemente una malformación de Chiari de tipo 2, por la que el tejido cerebeloso se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

hernia por el agujero magno, dando lugar a hidrocefalia, una excesiva acumulación de líquido cefalorraquídeo (LCR) en el sistema ventricular que provoca aumento de la presión intracraneal y que suele requerir la colocación de un drenaje ventriculoperitoneal.
Las lesiones espinales cerradas son menos graves e incluso asintomáticas. Pueden comportar un anclaje medular, es decir, una fijación de la médula por un *filum terminale* corto y fibroso, que puede provocar déficits sensitivos, motores y/o una vejiga neurógena. La presencia de signos cutáneos en la zona lumbosacra, como aumento de pigmentación, presencia de pelo, hemangiomas o abultamiento por la presencia de un lipoma, puede ser un signo de disrafismo subyacente.

Diagnóstico

Las formas abiertas son evidentes en la exploración física desde el nacimiento. Las formas cerradas requieren demostración mediante técnicas de imagen, preferentemente RM.
La detección prenatal de las malformaciones graves del tubo neural es posible a partir de las 16-18 semanas de gestación por ecografía obstétrica y, si es necesario, puede completarse el estudio mediante resonancia fetal. Frecuentemente se acompaña de valores elevados de alfafetoproteína en suero materno.

Tratamiento

La mayoría de las lesiones neurológicas atribuibles a la espina bífida abierta se deben a una neurodegeneración secundaria, por la exposición de las células al líquido amniótico, el cual produce un efecto tóxico. Ello ha motivado el desarrollo de técnicas de cierre del defecto intrauterino para intentar minimizar la lesión.
En caso de diagnóstico posnatal, se realizará el cierre quirúrgico lo antes posible para evitar una infección del SNC, y se valorará la necesidad de la colocación de una válvula de derivación de LCR. En caso de infección, se administrarán antibióticos i.v.

MALFORMACIONES DEL DESARROLLO CEREBRAL

Concepto

El desarrollo del córtex cerebral es un proceso muy complejo con varios pasos que se superponen. En muchas de las malformaciones que afectan al desarrollo del córtex puede evidenciarse una afectación del ribete cortical por RM, por ejemplo, agiria o polimicrogiria, pero no en todas ellas es demostrable. El término *malformaciones del desarrollo cortical* se acuñó para incluir también desórdenes con alteración del desarrollo del córtex en que la apariencia de la corteza es normal por neuroimagen (p. ej., algunos tipos de microcefalia, megalencefalias y heterotopias).
En la genética de las malformaciones cerebrales es importante diferenciar entre mosaicismo por mutación somática, también llamada *poscigótica* (en este caso la mutación será detectable sólo en tejido afecto) y mutaciones en la línea germinal (la mutación se detectará en cualquier tejido, y habitualmente se determina en leucocitos de sangre periférica).

Etiopatogenia y clasificación

El conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo embrionario normal de cada estructura del SNC es esencial para realizar el estudio genético pertinente en cada caso.
A continuación se detalla la clasificación de las malformaciones del desarrollo cerebral, con los principales mecanismos moleculares etiológicos conocidos hasta la fecha.

Malformaciones del desarrollo cortical

Secundarias a proliferación anormal

Microcefalias congénitas

Los genes cuya mutación provoca microcefalia congénita suelen estar relacionados con el déficit en el proceso de división mitótica de los progenitores neuronales. Dicha mutación provocará una menor neurogénesis y/o un aumento de la apoptosis en fases iniciales del neurodesarrollo. Algunos de estos cuadros se acompañarán de un importante retraso del crecimiento intrauterino (enanismos microcefálicos primordiales). También se han descrito casos de microcefalia en recién nacidos de madres que sufrieron infección por el virus del Zika durante el embarazo.
Entre las vías genéticas implicadas encontramos básicamente: 1) genes relacionados con el complejo de mitosis (centrosoma, microtúbulos del huso mitótico), responsables de los cuadros de microcefalia primaria autosómica recesiva, y 2) genes importantes para la replicación y la reparación del DNA, de herencia autosómica recesiva. Entre ellos se encuentran los causantes de los síndromes de Seckel, Nijmegen o Bloom, que frecuentemente también se acompañan de inmunodeficiencia, lesiones cutáneas y/o predisposición a cáncer.

Megalencefalias

La alteración de genes que provocan una activación de la vía mTOR produce megalencefalia. Entre ellos encontramos el síndrome PTEN-hamartoma, la megalencefalia-malformación capilar (MCAP) y la megalencefalia, polimicrogiria, polidactilia e hidrocefalia (MPPH). Algunas de estas entidades pueden presentar no sólo megalencefalia, sino otras alteraciones morfológicas añadidas, como disgenesia cortical difusa o polimicrogiria.

Disgenesias corticales focales con proliferación celular anormal

Entre ellas encontramos la hemimegalencefalia, las displasias corticales de tipos 2a y 2b y las displasias típicas (túberes) del complejo esclerosis tuberosa (CET). La mayoría de estas lesiones son mosaicismos somáticos de genes de la vía mTOR. Por tanto, no encontraremos la mutación si la determinamos en sangre, excepto en el caso del CET, en que encontraremos una mutación en sangre en uno de los alelos de *TSC1* o *TSC2,* y la mutación en el segundo alelo sólo podría ser detectada en algunas células (células gigantes) del túber.

Malformaciones debidas a migración anormal

Alteraciones neuroependimarias: heterotopia periventricular

Se ha descrito en varias deleciones/duplicaciones cromosómicas, por ejemplo, en la deleción 6q terminal. En estos casos puede acompañarse de otras alteraciones morfológicas en el cerebelo, el cuerpo calloso o la morfología de los ventrículos.
Las heterotopias periventriculares aisladas suele ser por mutación en el gen *FLNA* (filamina A), que presenta un patrón de herencia ligado al cromosoma X. Las mutaciones con pérdida de función afectan a mujeres que suelen tener inteligencia normal y epilepsia. Normalmente es letal en varones, por lo que es importante hacer el diagnóstico para un adecuado consejo genético.
Una causa muy rara es la mutación de *ARFGEF2,* una entidad autosómico recesiva que cursa con microcefalia.

Alteraciones de migración transmanto generalizada

Agiria-paquigiria. La lisencefalia o agiria es una malformación grave de la corteza cerebral, en la que esta presenta una superficie lisa, con ausencia (agiria) o disminución (paquigiria) del número y la profundidad de los surcos cerebrales. La corteza patológica es mucho más gruesa y carece de la organización en capas bien diferenciadas del córtex normal.
La clínica y el fenotipo morfológico en la RM condicionarán en gran medida el gen que determinaremos. En caso de lisencefalia clásica grave se ha de descartar el síndrome de Miller-Dieker, por deleción recurrente en la región 17p13.3, que puede detectarse por técnicas de *microarray* cromosómico. Esta microdeleción se considera un síndrome de genes contiguos, ya que el fenotipo lisencefálico es más grave que la mutación aislada del gen responsable de la lisencefalia, el *PAFAH1B1* (LIS1). Otros genes comprendidos en el intervalo delecionado, como el gen *YWHAE,* contribuyen a la mayor gravedad del fenotipo.
En los otros casos de agiria-paquigiria, podrá realizarse una secuenciación dirigida de un gen si tenemos una sospecha clara por historia clínica y hallazgos de neuroimagen. No obstante, debido a la implicación de muchos genes que dan fenotipos clínicos solapados, la técnica de elección serán los paneles génicos de secuenciación masiva.
La mayoría de los genes implicados en los trastornos de la migración neuronal están relacionados con la función de los microtúbulos y la actina. Algunas características de los genes implicados pueden orientar la causa genética; por ejemplo, mutaciones en *PAFAH1B1*, el gen que codifica la proteína LIS1, presentan un predominio posterior (fig. 178-1); la mutación de *DCX* en varones presenta predominio anterior, y la

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

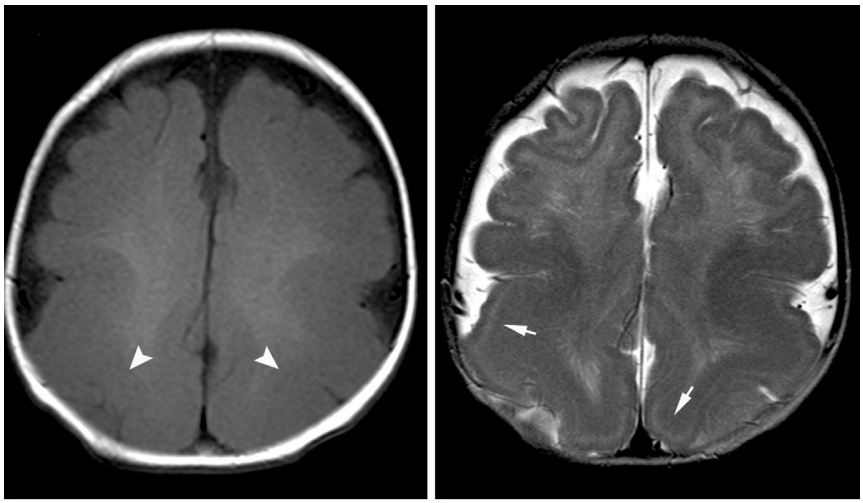


Figura 178-1 RM craneal en un paciente de 5 meses afecto de mutación en *PAFAH1B1* (LIS1). En la sección axial potenciada en T1 **(A),** se observa agiria-paquigiria con mayor afectación posterior. El córtex está muy engrosado *(puntas de flecha).* En la secuencia potenciada en T2 **(B),** se observa una fina zona de sustancia blanca (capa acelular) *(flechas)* en el córtex. (Por cortesía de la Dra. Élida Vázquez, Neurorradiología Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.)

de *ARX* (ligado al cromosoma X) puede acompañarse de agenesia del cuerpo calloso y ambigüedad genital. A veces, portadoras de la mutación de *ARX* pueden presentar una agenesia del cuerpo calloso aislada, con inteligencia normal o una leve disfunción cognitiva.
Genes más recientemente implicados en el origen de las agirias-paquigirias son:

- Genes pertenecientes a la vía de señalización Reelin-Dab1, muy importante en la migración neuronal: se caracterizan por asociar una hipoplasia importante del cerebelo. Se ha descrito este fenotipo con mutaciones en homocigosis de *RELN* y en su receptor *VLDLR*.
- Genes que codifican algunas actinas (*ACTB* y *ACTG1*): se han implicado recientemente como causa del síndrome de Baraitser-Winter, que puede reconocerse por la presencia de ptosis y colobomas en un paciente con paquigiria.
- Genes codificantes de varias alfa y betatubulinas (*TUBA1A, TUBB, TUBB2A, TUBB2B* y *TUBB4A*), cuya imagen puede ser indistinguible de la de LIS1, aunque pueden presentar otros fenotipos, como aspecto de polimicrogiria o patrón giral simplificado, y frecuentemente presentan dismorfias extracorticales en cuerpo calloso, ganglios basales y/o cerebelo.

Doble córtex. Esta malformación aparece por mutación de DCX en mujeres. Debido a la inactivación al azar del cromosoma X, la expresión de un cromosoma u otro hará que una población neuronal migre normalmente mientras que la población que expresa el cromosoma X afectado se quede a medio camino, formando un córtex adicional.

***Alteración de la migración terminal y defectos en la lámina pial limitante: paquigiria en empedrado* (cobblestone)**

Los defectos del complejo distroglicano-laminina provocan cuadros de herencia recesiva caracterizados por distrofia muscular congénita y un trastorno de giración con una neuroimagen bastante típica. Existen muchos genes (*POMT1, POMT2, POMGnT1, FKTN, FKRP, LARGE,* etc.) que pueden dar fenotipos como el síndrome de Walker-Warburg, la enfermedad músculo-ojo-cerebro y la enfermedad de Fukuyama. Son cuadros de herencia recesiva caracterizados por distrofia muscular congénita y una paquigiria en empedrado, que frecuentemente presentan hipoplasia de tronco y cerebelo. Muchos presentan anomalías oculares, como microftalmía, cataratas, hipoplasia de nervio óptico o coloboma coriorretiniano. El fenotipo Walker-Warburg es el más grave, con hemisferios cerebelosos muy pequeños y displásicos, que frecuentemente pueden presentar quistes, ausencia de vermis y un tronco cerebral muy hipoplásico.

Malformaciones debidas a un trastorno del desarrollo posmigracional

Polimicrogiria

Se caracteriza por una zona de córtex desorganizado con excesivos pliegues y surcos poco profundos. La causa más frecuente es la infección por citomegalovirus (CMV) congénito y, por tanto, la primera que ha de estudiarse. Las causas genéticas son muy variadas. Entre ellas encontramos diversas variantes de número de copia, como la deleción 22q11.2 o la 1p terminal.
Además, existe un gran número de entidades monogénicas que pueden causar polimicrogiria, tanto con herencia autosómica recesiva o dominante como ligada al cromosoma X.

Figura 178-2 RM craneal (potenciada en T2) en un paciente de 5 años afecto de esquisencefalia por mutación en *COL4A1.* Se observa una hendidura esquisencefálica con sustancia gris tapizando sus bordes *(puntas de flecha).* (Por cortesía de la Dra. Élida Vázquez, Neurorradiología Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.)

Esquisencefalia

Se caracteriza por una hendidura que atraviesa el hemisferio cerebral, desde el ventrículo lateral hasta la superficie cortical. Puede ser de labios abiertos (si existe una amplia distancia entre los dos bordes de la hendidura, que se encuentra llena de LCR) o cerrados (si los bordes están adyacentes). Se relaciona predominantemente con causas adquiridas (infecciosa, vascular, tóxica, etc.). Recientemente, mutaciones en el gen *COL4A1* (fig. 178-2) se han relacionado con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

esta malformación, así como con casos de porencefalia familiar, que se caracteriza por la presencia de quistes porencefálicos, es decir, cavidades llenas de LCR, por destrucción de parénquima cerebral durante el desarrollo embrionario. La mutación de este tipo de colágeno, que se encuentra expresado principalmente en vasos embrionarios, daría lugar a accidentes vasculares prenatales que provocarían malformaciones por disrupción del desarrollo normal.

Disgenesia cortical secundaria a errores innatos del metabolismo

Entre ellos cabe destacar las enfermedades peroxisomales y mitocondriales.

Disgenesias corticales focales sin neuronas dismórficas

Tal como se ha comentado en el caso de las displasias corticales focales de tipos 2a y 2b, se cree que las displasias de tipos 1 y 3 son debidas también a mosaicismo, aunque afectan a una fase más tardía del desarrollo. Su base genética todavía no está clara y se deberá esperar al estudio genético en el tejido neural afecto.

Displasia septoóptica

Es una malformación que asocia hipoplasia de uno o ambos nervios ópticos, ausencia de *septum pellucidum* y frecuentemente anomalías hipofisarias. Se han identificado dos genes causantes, *HESX1* y *SOX2*. *HESX1* puede causar fenotipo en homocigosis o heterocigosis, con penetrancia incompleta en este último caso. Mutaciones en este gen también causan déficits múltiples de hormonas pituitarias. Mutaciones en *SOX2* suelen presentar anomalías oculares bilaterales graves (anoftalmia, microftalmia), y defectos del cuerpo calloso con hipoplasia de la pituitaria anterior.

Las alteraciones genéticas son muy raras en esta malformación (< 1%). Esto, junto al hecho que es más frecuente en madres jóvenes y se ha descrito en casos de abuso de alcohol y drogas, ha llevado a sugerir que se trata de una secuencia de disrupción vascular.

Holoprosencefalia

Se trata de una malformación por fallo de inducción ventral, que comporta una falta de separación del prosencéfalo en dos hemisferios cerebrales. Frecuentemente se asocia a malformaciones faciales, que pueden abarcar un amplio espectro, desde ciclopia (un solo ojo), hasta un leve hipotelorismo o un incisivo único. Es genéticamente muy heterogénea. El cariotipo es útil para detectar trastornos cromosómicos, como las trisomías 13 y 18. También es importante descartar síndromes que pueden presentar esta malformación, como el síndrome de Pallister-Hall o el de Smith-Lemli-Opitz. En la holoprosencefalia aislada se han descrito mutaciones causantes en varios genes (*SHH, ZIC2, SIX3* y *TGIF,* principalmente). Tienen una penetrancia y expresividad variables, principalmente *SHH*. Por todo ello, lo óptimo es su estudio mediante panel génico. El *microarray* también puede ser útil, ya que puede ser patológico en el 20% de los casos aproximadamente, siendo más frecuente la deleción 6q terminal.

Malformaciones del cuerpo calloso

Según los hallazgos de neuroimagen, suele distinguirse la agenesia completa del cuerpo calloso (fig. 178-3), la agenesia parcial o disgenesia y la hipoplasia. En caso de alteraciones del cuerpo calloso asociadas a discapacidad cognitiva y/o autismo, el estudio de elección es el *microarray* cromosómico, ya que puede detectar variantes de número de copia, como la deleción 1q terminal. La mayoría (> 80%) de los casos de agenesia completa del cuerpo calloso que no se asocian a otras malformaciones encefálicas y con estudio de *microarray* normal presentarán un desarrollo cognitivo dentro de la normalidad.

En cuanto a la posibilidad de recurrencia, para dar un consejo genético adecuado es importante conocer que existen varios genes ligados al cromosoma X, como *MED12, L1CAM, ARX* o *IGBP1,* y algunas entidades recesivas, como el síndrome de Chudley-McCullough *(GPSM2)* o el síndrome acrocalloso *(KIF7)*. En algunos de ellos, el fenotipo facial y/u otras malformaciones asociadas orientarán a la entidad clínica y a una secuenciación dirigida. No obstante, dado el gran número de síndromes con discapacidad intelectual y agenesia del cuerpo calloso, el estudio molecular mediante panel de varios genes parece la técnica más efectiva en el momento actual, en caso de *microarray* negativo.

Malformaciones del hipocampo

La malformación más conocida es la malrotación hipocámpica o inversión hipocámpica incompleta, que se define como la falta de rotación normal de dicha estructura durante el desarrollo, lo que le da un aspecto globular en los estudios coronales de RM, en lugar del normal ovoideo con eje mayor horizontal. Se ha descrito asociado frecuentemente a otras malformaciones cerebrales, como la agenesia del cuerpo calloso o los trastornos de la migración, y en enfermedades como el CET o las ciliopatías. A no ser que las malformaciones asociadas orienten a otra causa genética, debería realizarse un *microarray* cromosómico, ya que alteraciones hipocámpicas se han descrito en algunas variantes de número de copia, como por ejemplo el cromosoma marcador isodicéntrico 15.

Malformaciones derivadas de la cresta neural (leptomeninges y vasos de la circulación anterior)

La cresta neural, que deriva del neuroectodermo, es el origen de un gran número de derivados en todo el cuerpo, que persisten en la edad adulta en forma de células madre. Entre dichos derivados destacan las leptomeninges, células musculares lisas de la circulación anterior intracraneal, los huesos y el tejido conectivo de la cara y los sistemas nerviosos periférico y autónomo. Debido a que la cresta neural craneal tiene una importante función en el correcto desarrollo del neuroectodermo de alrededor, en algunas ocasiones las malformaciones vasculares o meníngeas se acompañarán de zonas de displasia cortical del tejido subyacente. Además, en algunas ocasiones las malformaciones vasculares presentan un componente dinámico de fracaso de aporte vascular al tejido neural, con lo que se añade un daño adquirido a la zona, lo que puede empeorar el fenotipo clínico. Un ejemplo de ello sería el angioma leptomeníngeo del síndrome de Sturge-Weber, cuya base molecular es una mutación somática del gen *GNAQ*. Otros genes importantes para el desarrollo de la vascularización embrionaria, como el *COL4A1* y el *COL4A2,* pueden dar lugar a fenotipos de

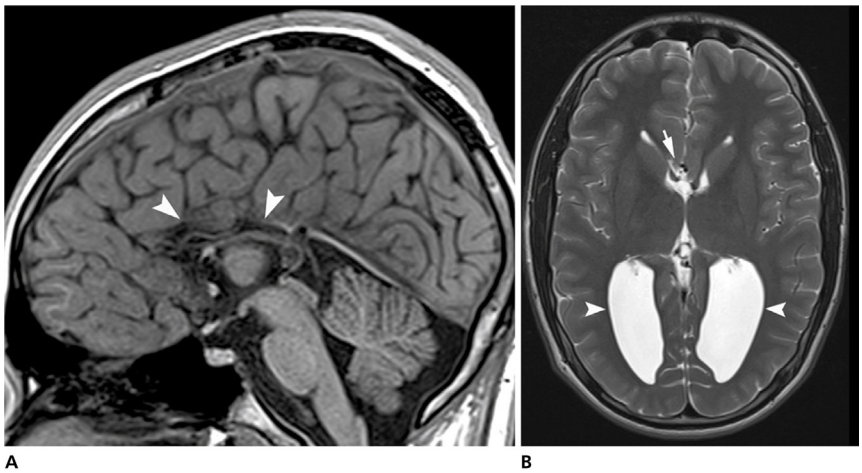


Figura 178-3 RM craneal en un paciente de 14 años con neurodesarrollo normal. En la sección axial potenciada en T1 **(A),** se observa una agenesia completa del cuerpo calloso *(puntas de flecha).* En la secuencia potenciada en T2 **(B),** se aprecia colpocefalia (dilatación de las astas posteriores de los ventrículos laterales) *(puntas de flecha)* y ausencia del cuerpo calloso *(flecha).* (Por cortesía de la Dra. Élida Vázquez, Neurorradiología Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.)

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

lesiones típicamente consideradas adquiridas por disrupción, como la esquisencefalia y/o la porencefalia. Es importante el diagnóstico genético de estos casos, ya que, debido a su penetrancia y expresividad variables, pueden dar lugar a un consejo genético erróneo de baja recurrencia, cuando en realidad la herencia puede llegar a ser del 50% si uno de los padres presenta la mutación.

Cuadro clínico

En general, la clínica presente en todos los casos será una disminución de las habilidades cognitivas. La mayoría de estos pacientes presentará una discapacidad intelectual (coeficiente de inteligencia < 70) y muchos de ellos no llegarán a desarrollar el lenguaje. Frecuentemente, los pacientes presentarán también epilepsia, que suele ser refractaria al tratamiento médico. Si la epilepsia es muy precoz (inicio por debajo del año de vida) y refractaria, puede determinar un deterioro añadido de las capacidades cognitivas, así como un mayor riesgo de desarrollar un trastorno del espectro autista. En caso de malformación grave, también se afectarán las capacidades motrices del paciente, provocando frecuentemente hipotonía de predominio axial, espasticidad e incapacidad para la marcha o, en caso de malformaciones de un solo hemisferio, una hemiplejía congénita.

Diagnóstico

Una adecuada caracterización de las malformaciones cerebrales mediante RM es un paso imprescindible antes de realizar estudios dirigidos genéticos o de otro tipo para determinar la causa. En general, existen dos tipos principales de pruebas genéticas: en primer lugar, las que determinan dosis de genes, como el *microarray* cromosómico. Estas pruebas permiten detectar pérdida (deleción) o ganancia (duplicación) de una parte del genoma, que suele incluir varios genes. En segundo lugar, la secuenciación del código de un gen concreto. Siempre que la malformación esté claramente producida por la mutación de un solo gen, se realizará una secuenciación de ese gen. En caso que una misma malformación pueda estar producida por varios genes, se prefiere el uso de un panel génico. Con ello, se consigue secuenciar (mediante técnicas de NGS *[Next Generation Sequencing]*) varios genes a la vez. El uso del *microarray* es de primera elección en malformaciones del cuerpo calloso, por ejemplo, a no ser que otros datos clínicos nos orienten a una entidad monogénica. En ese caso, se secuenciará el gen sospechado. En la tabla 178-1 se indican las pruebas genéticas aconsejadas en cada una de las malformaciones más prevalentes.

Tratamiento

El tratamiento será básicamente sintomático. Muchos pacientes presentarán trastornos de la movilidad que pueden necesitar desde sillas adaptadas, hasta ortesis, inyecciones de toxina botulínica o cirugía para el tratamiento de la espasticidad. La mayoría de los pacientes precisará de soporte educativo especial. La epilepsia es muy frecuente en estos trastornos y determina en gran medida la calidad de vida de estos pacientes. Requerirá tratamiento con fármacos antiepilépticos, aunque frecuentemente será refractaria. Algunos casos, principalmente las malformaciones unihemisféricas como la hemimegalencefalia, pueden precisar cirugía de la epilepsia, con técnicas como la hemisferectomía funcional. Es recomendable un tratamiento quirúrgico precoz en los casos refractarios a medicación que sean candidatos a cirugía para evitar los efectos nocivos de las crisis epilépticas sobre el cerebro en desarrollo.

■ MALFORMACIONES DE LA FOSA POSTERIOR

Concepto

El desarrollo embriológico del tronco encefálico y del cerebelo presenta mecanismos moleculares distintos de los implicados en los componentes supratentoriales. No obstante, como en el caso de algunas causas de agiria-paquigiria, ambas alteraciones pueden asociarse. Las malformaciones de la fosa posterior pueden afectar al cerebelo únicamente, al tronco encefálico, o a cerebelo y al tronco conjuntamente. Además, una alteración de la formación de la fosa posterior ósea, en que esta es hipoplásica, puede generar una malformación de Chiari de tipo 1, en la que el cerebelo se hernia por el agujero magno.

Clasificación

Malformaciones del cerebelo

Malformación de Dandy-Walker

Esta malformación se define por un vermis hipoplásico, un cuarto ventrículo aumentado de tamaño y una fosa posterior aumentada de tamaño con tórcula en posición elevada. Es importante distinguir esta malformación de un quiste de la bolsa de Blake, por déficit en la apertura del orificio de Magendie, que puede presentar complicaciones por obstrucción de la circulación del LCR, pero no se acompaña de hipoplasia del vermis. Una de las pocas causas genéticas conocidas es la pérdida de función del gen *FOXC1,* que también puede provocar otras alteraciones del desarrollo de la fosa posterior, como hipoplasia del vermis o megacisterna magna.

Hipoplasia cerebelosa

La hipoplasia del vermis cerebeloso es una malformación muy frecuente en pacientes afectos de retraso global del desarrollo y discapacidad intelectual o autismo. Se ha descrito en múltiples defectos genéticos.

El *síndrome PHACE* (del inglés posterior fossa malformations, hemangiomas, arterial anomalies, cardiac defects and coarctation of the aorta, eye abnormalities, «anomalías de la fosa posterior, hemangioma, anomalías arteriales, defectos cardíacos y anomalías oculares») suele presentar una hipoplasia de un hemisferio cerebeloso, ipsolateral a un hemangioma facial y se acompaña frecuentemente de anomalías cerebrovasculares. La causa molecular se desconoce, pero se debe probablemente a una mutación somática de novo.

Hiperplasia cerebelosa (macrocerebelo)

Este es un hallazgo raro que puede encontrarse de forma aislada o asociado a varias anomalías cromosómicas o síndromes de hipercrecimiento como los síndromes de Sotos, Costello o de la vía mTOR (MCAP/MPPH). En la mayoría de estos síndromes, el tamaño del cerebelo es normal al nacer, y aumenta de tamaño progresivamente en el contexto de una fosa posterior ósea de tamaño normal, lo que puede provocar ectopia cerebelosa a través del agujero magno y signos de compresión del tronco o hidrocefalia obstructiva.

Displasia cerebelosa

Es frecuente hallar zonas de displasia en cerebelos hipoplásicos de diversas causas, como en el caso de las distroglicanopatías, en el síndrome de Joubert (ciliopatía con hipoplasia del vermis) o en el síndrome de Chudley-McCullough, por mutación en homocigosis de *GPSM2,* que se caracteriza por una sordera neurosensorial marcada y leve retraso del neurodesarrollo.

Rombencefalosinapsis

Esta malformación consiste en una ausencia completa o parcial del vermis cerebeloso con continuidad de ambos hemisferios en la línea media, y es de causa desconocida. La gravedad de la malformación por neuroimagen suele correlacionarse con mayor clínica. A parte de los síntomas habituales en trastornos del desarrollo del tronco y el cerebelo, los pacientes suelen presentar movimientos de la cabeza estereotipados persistentes, en forma de ocho o hacia los lados, por afectación de las conexiones vestibulares.

Malformaciones del tronco cerebral

Trastornos de disinervación congénita de pares craneales

El término *síndrome de Moebius* se ha usado clásicamente para describir pacientes con disfunción múltiple de pares craneales, más frecuentemente, la asociación de los pares craneales VI y VII. En los últimos años este término va siendo sustituido por el de *disgenesia del tronco.*

La mayoría de estos trastornos, que se manifiestan como anomalías del desarrollo de los pares craneales que resultan en movilidad anormal de ojos y cara, no presentan anomalías en la neuroimagen. Una excepción es la parálisis de la mirada horizontal con escoliosis progresiva, que se asocia a una imagen en mariposa en la RM axial de la protuberancia y el bulbo. Se trata de un trastorno recesivo por mutación de *ROBO3,* que codifica a un receptor requerido para la guía axonal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 178-1 Malformaciones cerebrales

MALFORMACIÓN	ETIOLOGÍA PRINCIPAL	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
TRASTORNOS DEL DESARROLLO CORTICAL		
Por proliferación anormal		
Microcefalias	Mutaciones de genes relacionados con el complejo de mitosis y con la replicación/reparación del DNA	Panel génico (secuenciación de varios genes a la vez)
Megalencefalias	Mutaciones de genes de la vía mTOR (activación)	Panel génico
Disgenesias corticales focales con proliferación anormal	Mutaciones de genes de la vía mTOR (activación)	Secuenciación dirigida de *TSC1/TSC2* En caso de mutación somática, sólo detectable en la malformación
Por migración anormal		
Heterotopia periventricular	Variantes de número de copia*, *FLNA* (ligada al cromosoma X), *ARFGEF2*	*Microarray* cromosómico Secuenciación dirigida
Complejo agiria-paquigiria	Genes relacionados con migración neuronal transmanto (*PAFAH1B1* [LIS1]), *DCX* (ligado al cromosoma X), *ARX* (ligado al cromosoma X), *RELN* y *VLDLR*, genes codificadores de tubulinas y actinas	*Microarray* si sospecha de síndrome de Miller-Dieker Secuenciación dirigida o panel génico
Paquigiria en empedrado	Mutaciones en genes del complejo distroglicano-laminina (matriz extracelular). Relacionada con alteración de la migración terminal y defectos en la lámina pial limitante	Panel génico
Doble córtex	Mutaciones de *DCX* en mujeres	
Por alteración de la organización cortical		
Polimicrogiria	Infección congénita por el CMV Muchas entidades monogénicas (AD, AR y ligado al cromosoma X)	Estudio de infección por el CMV Secuenciación dirigida o panel génico
Esquisencefalia	Causa infecciosa, vascular, tóxica Mutaciones en *COL4A1*	Secuenciación dirigida *COL4A1*
Disgenesia cortical secundaria a errores congénitos del metabolismo	Enfermedades mitocondriales Enfermedades peroxisomales	Estudios metabólicos (ácidos grasos de cadena muy larga, lactato en sangre, LCR y/o RM craneal con espectroscopia cerebral)
Displasia corticales focales de tipos 1 y 3	Mosaicismos somáticos	NA
OTROS TRASTORNOS		
Displasia septoóptica	Causa infecciosa, vascular, tóxica *HEXS1* (con panhipopituitarismo), *SOX2* (con anomalías oculares)	Secuenciación dirigida si sospecha de entidad monogénica
Holoprosencefalia	Variantes de número de copia Los genes *SHH, ZIC2, SIX3* y *TGIF* son los más frecuentes Algunas entidades monogénicas (síndromes de Pallister-Hall, de Smith-Lemli-Opitz, etc.)	*Microarray* Panel génico Secuenciación dirigida
Anomalías del cuerpo calloso (agenesia, disgenesia, hipoplasia)	Variantes de número de copia Múltiples entidades monogénicas (AD, AR, ligado al cromosoma X)	*Microarray* Panel génico Secuenciación dirigida
Malformaciones hipocámpicas	Variantes de número de copia Asociadas a otras malformaciones (lisencefalia, agenesia del cuerpo calloso, etc.)	*Microarray* Panel génico
Anomalías en derivados intracraneales de la cresta neural (vasos, meninges)	Síndrome de Sturge-Weber (angiomatosis leptomeníngea): mutación somática en *GNAQ* Anomalías de desarrollo (porencefalia, esquisencefalia) por alteraciones vasculares embrionarias: *COL4A1* y *COL4A2*	NA Secuenciación dirigida de *COL4A1/COL4A2*
Hidrocefalia	Secundaria a lesión adquirida del sistema de circulación del LCR (hemorragia, inflamación) Estenosis acueductal ligada al cromosoma X: mutación en *L1CAM*	Secuenciación dirigida *L1CAM*

*Las variantes de número de copia se refieren a deleciones o duplicaciones genómicas.
AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; NA: no aplicables en el momento actual en la práctica clínica (el mayor conocimiento de las etiologías y el avance de las técnicas genéticas permitirán probablemente una aplicación clínica en breve).

La pérdida de función del gen *HOXA1,* que es necesario para la correcta especificación de los rombómeros 4 y 5, el oído interno y el corazón, provoca un cuadro de herencia autosómica recesiva caracterizado por la afectación de múltiples pares craneales, sordera neurosensorial, alteraciones vasculares intracraneales y defectos del tracto de salida cardíaco.

Varios defectos de disinervación de pares craneales están causados por defectos en genes relacionados con la formación y/o supervivencia de los pares craneales y la guía axonal, como, por ejemplo, el síndrome de Duane del rayo radial por mutación en *SALL4,* el síndrome de Duane por mutación en *CHN1* y los síndromes de fibrosis congénita

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de la musculatura extraocular, por mutación en genes que codifican tubulinas *(TUBB3, TUBB2B), PHOX2A* y *KIF21A*.

Malformaciones de tronco y cerebelo

Malformaciones asociadas a agiria-paquigiria

Puede encontrarse hipoplasia del tronco y el cerebelo en ciertos casos de agiria-paquigiria, como las tubulopatías, las mutaciones en *RELN* o *VLDLR,* o los defectos del complejo distroglicano-laminina.

Hipoplasia pontocerebelosa

Las mutaciones en genes que codifican endonucleasas tRNA de *splicing,* como *TSEN54*, *TSEN34* y *TSEN2,* provocan una importante afectación del neurodesarrollo que cursa con una grave hipoplasia pontocerebelosa. Presentan una mayor afectación de los hemisferios cerebelosos que del vermis, lo que le ha dado el nombre de *imagen en libélula* en la imagen coronal de RM. La afectación de los genes *EXOSC3* o *VRK1* asocia hipoplasia pontocerebelosa con atrofia espinal infantil, y mutaciones en el gen *RARS2* se acompañan de lactato elevado.

Otros trastornos que cursan con hipoplasia pontocerebelosa ocurren por afectación de varios genes importantes para el desarrollo del cerebelo. Algunos ejemplos son mutaciones en el gen *CASK,* ligado al cromosoma X, que cursa con microcefalia grave y afecta casi exclusivamente a mujeres, por ser letal en varones; el gen *PTF1A,* que cursa también con agenesia pancreática, o mutaciones recesivas en el gen *CHMP1A,* que se acompañan de microcefalia progresiva.

Una hipoplasia pontocerebelosa caracterizada por una progresiva pérdida de volumen es característica de trastornos de la glucosilación de tipo 1a, un trastorno recesivo por afectación el gen *PMM2,* requerido para el proceso de la *N*-glucosilación de las proteínas. Los pacientes suelen presentar una afectación multisistémica, en forma de coagulopatía, distribución anormal de la grasa corporal, neuropatía periférica o degeneración retiniana.

A parte de las causas genéticas, alteraciones adquiridas durante el período prenatal y/o posnatal, también puede causar hipoplasia del tronco y el cerebelo. Se ha descrito, por ejemplo, en el contexto de prematuridad extrema.

Displasia pontina tegmental en gorra

Esta malformación presenta un acúmulo característico de tejido en la zona dorsal de la protuberancia, en forma de gorra, y una hipoplasia muy grave de los pedúnculos cerebelosos medios. Los pacientes presentan múltiples neuropatías craneales, con afectación principal vestibulococlear, paresia facial, anestesia trigeminal y disfunción deglutoria. Algunos pacientes también presentan otras malformaciones, como cardiopatías y defectos renales, o vertebrales y costales. Se desconoce la causa.

Síndrome de Joubert/malformación en diente molar

Una imagen en diente molar del tronco cerebral en un corte axial de RM craneal es patognomónica del síndrome de Joubert (fig. 178-4). Estos pacientes presentan hipotonía, movimientos oculares anómalos y apneas. Algunos pacientes presentan distintas combinaciones de polidactilia, retinopatía, y afectación renal y hepática; por tanto, su diagnóstico precoz permitirá una monitorización clínica de los distintos órganos diana. Actualmente se conocen más de 25 genes implicados en esta ciliopatía, todos de herencia autosómica recesiva, excepto en el caso del *OFD1,* que está ligado al cromosoma X.

Alteraciones de la fosa posterior ósea

Malformación de Chiari de tipo 1

Consiste en una fosa posterior ósea hipoplásica. Esta malformación presenta un desarrollo del cerebelo normal, aunque con un compromiso del espacio para contenerlo, lo que genera sintomatología por herniación de las amígdalas cerebelosas a través del agujero magno y posible compresión secundaria de las estructuras del tronco.

Cuadro clínico

La presentación posnatal de los pacientes afectos de malformaciones del tronco y el cerebelo suele ser inespecífica. La sintomatología más frecuente incluye hipotonía, retraso del desarrollo motor, nistagmo y alteración del control motor visual, ya desde los primeros meses de vida. Los pacientes más afectados pueden presentar dificultades para la alimentación, apneas y/o espasticidad. También pueden observarse signos de neuropatías craneales, como movimientos oculares anómalos, ptosis, paresia facial, anestesia corneal o trastornos de audición.

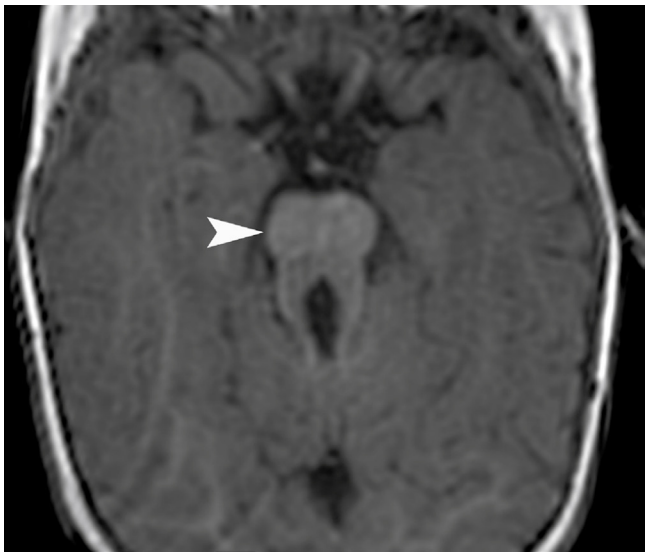


Figura 178-4 RM craneal (potenciada en T1) que muestra la típica imagen en diente molar del tronco cerebral en el síndrome de Joubert *(punta de flecha)* en una paciente afecta de mutación en *C5orf42.* (Por cortesía de la Dra. Élida Vázquez, Neurorradiología pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.)

Diagnóstico

Una caracterización detallada de la malformación de la fosa posterior por neuroimagen determinará los estudios genéticos o de otro tipo que se deben realizar en cada caso. En la tabla 178-2 se indican las pruebas genéticas aconsejadas en cada una de las malformaciones de la fosa posterior más prevalentes.

Tratamiento

El tratamiento es sintomático de las alteraciones motrices secundarias a la grave hipotonía, que pueden requerir rehabilitación y ortesis. Además, debido al importante papel que tiene el cerebelo en las funciones cognitivas, muchos pacientes precisarán necesidades educativas especiales. En caso de malformación de Chiari de tipo 1 sintomática o que produzca alteraciones importantes en la dinámica del LCR, se realizará cirugía descompresiva de la fosa posterior.

HIDROCEFALIA

Las causas más frecuentes de hidrocefalia son las adquiridas, por cualquier afectación que impida la circulación normal del LCR. Puede ocurrir como consecuencia de una obstrucción mecánica de la circulación habitual, por un tumor o una malformación (hidrocefalia obstructiva no comunicante), o por una inflamación meníngea o una hemorragia que provoquen una distorsión de las granulaciones aracnoideas y una disminución de la capacidad de reabsorción del LCR a este nivel (hidrocefalia arreabsortiva o comunicante). Aunque frecuentemente esto ocurre en la época pediátrica (incluso prenatal), en el adulto existe una forma adquirida de hidrocefalia comunicante, llamada *síndrome de hidrocefalia normopresiva del adulto,* que se manifiesta con trastorno de la marcha, deterioro intelectual e incontinencia urinaria, y que presenta una dilatación del sistema ventricular con presión normal del LCR.

Existe un trastorno genético que cursa con hidrocefalia por estenosis congénita del acueducto de Silvio. Se produce por mutación en *L1CAM,* un gen ligado al cromosoma X, que afecta a varones y cursa también con discapacidad intelectual.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 178-2 Malformaciones de la fosa posterior

MALFORMACIÓN	ETIOLOGÍA PRINCIPAL	PRUEBA DIAGNÓSTICA
MALFORMACIONES DEL CEREBELO		
Dandy-Walker	Variantes de número de copia* (deleción 6p terminal [gen *FOXC1*])	*Microarray* cromosómico
Hipoplasia cerebelosa	Variantes de número de copia Síndrome PHACES (mosaicismo somático)	*Microarray* cromosómico Secuenciación dirigida
Hiperplasia cerebelosa	En síndromes de hipercrecimiento: de Sotos, de Costello o por activación de la vía mTOR	Secuenciación dirigida Panel génico
Displasia cerebelosa	Asociada a cerebelos hipoplásicos (distroglicanopatías, síndrome de Joubert, etc.) Síndrome de Chudley-McCullough *(GPSM2)*	Secuenciación dirigida Panel génico
Rombencefalosinapsis	Causa desconocida	NA
MALFORMACIONES DEL TRONCO ENCEFÁLICO		
Trastornos de disinervación congénita de los pares craneales	Varios genes implicados: *ROBO3, HOXA1, SALL4, CHN1;* síndromes de fibrosis congénita de la musculatura extraocular *(TUBB3, TUBB2B, PHOX2A, KIF21A)*	Secuenciación dirigida Panel génico
MALFORMACIONES DEL TRONCO Y EL CEREBELO		
Malformaciones asociadas a agiria-paquigiria	Principalmente *RELN,* tubulopatías, distroglicanopatías	Panel génico
Hipoplasia pontocerebelosa	Genes de endonucleasas tRNA de *splicing, EXOSC3, VRK1, RARS2, CASK* (ligado al cromosoma X), *PTF1A;* trastornos de glucosilación	Panel génico
Displasia pontina tegmental en gorra	Causa desconocida	NA
Síndrome de Joubert y otros trastornos con signo del diente molar	Genes que codifican proteínas del cilio primordial (ciliopatías)	Panel génico
MALFORMACIÓN DEL COMPONENTE ÓSEO DE LA FOSA POSTERIOR		
Malformación de Chiari de tipo 1	Multifactorial: variantes genéticas (somitogénesis y desarrollo vascular fetal) y ambiental	NA

*Las variantes de número de copia se refieren a deleciones o duplicaciones genómicas.
NA: no aplicables en el momento actual en la práctica clínica (el mayor conocimiento de las etiologías y el avance de las técnicas genéticas permitirán probablemente una aplicación clínica en breve).

ENFERMEDADES NEUROCUTÁNEAS

Las enfermedades neurocutáneas comprenden varias entidades que comparten la afectación común del sistema nervioso y la piel. Entre ellas, las más frecuentes son la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) y el CET. Otras entidades clásicamente agrupadas bajo este nombre son la neurofibromatosis de tipo 2 (NF2), la enfermedad de Sturge-Weber o la enfermedad de von Hippel-Lindau.

NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 1

Concepto y etiopatogenia

La NF1 se produce por una mutación del gen supresor de tumores *NF1,* que codifica la proteína neurofibromina. Afecta a 1 de cada 3000 individuos aproximadamente. Es una enfermedad multisistémica que afecta a la piel, al sistema nervioso y al hueso, entre otros. Tiene penetrancia completa y expresividad variable, es decir, presenta mayor número de manifestaciones clínicas a medida que avanza la edad. La NF1 predispone a sufrir tumores tanto benignos como malignos. Los más frecuentemente asociados son los neurofibromas, el glioma de nervio óptico, el tumor maligno de la vaina del nervio periférico, el tumor estromal gastrointestinal, el tumor carcinoide duodenal y el feocromocitoma. También presentan mayor riesgo de cáncer de mama, glioblastomas y leucemia.

Anatomía patológica

Las manchas café con leche son áreas de hiperpigmentación que están presentes desde el nacimiento, y aumentan en tamaño y número durante los primeros años de vida. Otras lesiones hiperpigmentadas típicas de la NF1 son las pecas, que se localizan preferentemente en las zonas intertriginosas (moteado axilar o inguinal).
Los neurofibromas son tumores benignos derivados de los elementos de sostén del nervio (fibroblastos, células perineurales y células de Schwann) que suelen aparecer generalmente en la adolescencia. Pueden ser cutáneos, subcutáneos o plexiformes. Estos últimos tienden a invadir estructuras vecinas y pueden producir deformidades importantes. Los nódulos de Lisch son hamartomas melanocíticos del iris, y los gliomas de las vías ópticas suelen ser astrocitomas pilocíticos.

Cuadro clínico

En los niños son frecuentes las manchas café con leche, y los trastornos del aprendizaje y déficit de atención con hiperactividad, aunque la discapacidad intelectual es muy inusual. En el adulto, pueden aparecer déficits neurológicos, resultado de la presencia de patología cerebrovascular, tumores, y malformaciones craneales y espinales.
Las complicaciones vasculares se relacionan con la presencia de estenosis u oclusiones arteriales carotídeas y cerebrales, aneurismas o enfermedad de moya-moya. Debe vigilarse la aparición de hipertensión arterial, que puede ser idiopática o secundaria a la estenosis displásica de las arterias renales o a un feocromocitoma subyacente.
Los neurofibromas cutáneos suelen ser asintomáticos, pero en algunos casos producen prurito o escozor intermitente. Los subcutáneos se desarrollan sobre el nervio periférico y pueden causar dolor y déficits neurológicos y, ocasionalmente, malignizarse, dando lugar a un tumor maligno de la vaina del nervio periférico. Los neurofibromas plexiformes se manifiestan típicamente al nacer y pueden continuar creciendo lo largo del nervio e incluso llegar a zonas del plexo, y también tienen riesgo de malignización. El crecimiento intrarraquídeo de los neurofibromas llega a producir síntomas compresivos medulares. Los gliomas aparecen en cualquier parte del cerebro, pero tienen predilección por el nervio óptico y, en segundo lugar, por el tronco cerebral. Aproximadamente el 15% de los pacientes con NF1 presentarán un glioma óptico. Generalmente se trata de astrocitomas pilocíticos benignos, asintomáticos y en muchos se produce una regresión espontánea. Los gliomas que aparecen fuera del nervio óptico, los sintomáticos y

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

los que se desarrollan en la edad adulta suelen ser más agresivos y se asocian a un peor pronóstico.
Los pacientes con NF1 pueden desarrollar varias manifestaciones esqueléticas, como displasia del ala del esfenoides, displasia tibial congénita, osteopenia y escoliosis.

Diagnóstico

El diagnóstico de la NF1 se basa en los criterios de los *National Institutes of Health* (NIH) de 1988 (cuadro 178-1). Dichos criterios recogen las manifestaciones más características de la enfermedad, entre ellas las múltiples manchas café con leche, que aparecen ya en los primeros meses de vida. Posteriormente, con la edad, aparecen otras manifestaciones como los neurofibromas. Aunque no esté todavía incluida en los criterios diagnósticos, a efectos prácticos, la detección de una mutación patogénica en *NF1* permite un diagnóstico precoz de la enfermedad, incluso cuando todavía no han aparecido manifestaciones suficientes para hacer un diagnóstico clínico.

Tratamiento

Dependerá de las complicaciones que presenten las distintas manifestaciones de la enfermedad. Los gliomas sintomáticos de las vías ópticas se tratan con quimioterapia. La radioterapia no es recomendable, por el riesgo de favorecer la malignización y el desarrollo de vasculopatía inducida por la radiación.

COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA

Concepto y etiopatogenia

El CET es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, por mutación en uno de los genes *TSC1* o *TSC2*. Tiene una frecuencia de 1 caso cada 6000 habitantes. Se caracteriza por desarrollar hamartomas o tumores benignos en el SNC, la retina, la piel, el pulmón, el riñón y el corazón principalmente. La formación de tumores en el CET sigue un modelo de doble *hit,* es decir, el crecimiento del tumor se inicia cuando una célula presenta una mutación en el alelo salvaje de *TSC1* o *TSC2* (el que no presentaba la mutación inicialmente), lo que provoca una mayor activación de la vía mTOR en un grupo celular.

Anatomía patológica

Las lesiones cutáneas son de dos tipos: hipopigmentadas (máculas acrómicas, lesiones en confeti) o proliferativas. Entre estas últimas se encuentran los angiofibromas faciales, formados por elementos vasculares y tejido conectivo, y que se distribuyen por la nariz, las mejillas y el mentón; los fibromas ungueales, y los colagenomas (o placa chagrín), cuya localización más frecuente es la frente (placa fibrosa cefálica) y la zona lumbar.
En el cerebro, los pacientes presentan nódulos subependimarios en la zona periventricular y displasias corticales llamadas *túberes.* Frecuentemente se observan líneas de migración radial en la sustancia blanca que unen ambas estructuras y que dibujan el camino de las células mutadas desde su origen en los nódulos de la zona ventricular en su camino hacia el córtex. En el 20% de los casos aparece un astrocitoma subependimario de células gigantes, que se produce por un crecimiento progresivo de un nódulo subependimario por encima de 1 cm. Suele ocurrir en la infancia o adolescencia y es muy raro por encima de los 25 años.
En el corazón, los pacientes presentan rabdomiomas cardíacos, que frecuentemente son múltiples y aparecen ya en el período prenatal. La mayoría involucionan a partir del nacimiento y raramente son sintomáticos.
Los angiomiolipomas pueden aparecer en cualquier órgano pero predominan en el riñón.
La linfangioleiomiomatosis es una enfermedad pulmonar que aparece casi exclusivamente en mujeres, caracterizada por la proliferación de células musculares lisas inmaduras, que acaba destruyendo y quistificando el parénquima pulmonar.

Cuadro 178-1 Criterios diagnósticos de la neurofibromatosis de tipo 1 (*National Institutes of Health*, 1988)

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS
Seis o más manchas café con leche (> 0,5 cm en niños o > 1,5 cm en adultos)
Dos o más neurofibromas o un neurofibroma plexiforme
Pecas axilares o inguinales
Glioma óptico
Dos o más nódulos de Lisch
Una displasia ósea (displasia del ala del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de huesos largos ± seudoartrosis)
Familiar de primer grado afectado
DIAGNÓSTICO
Dos o más criterios diagnósticos

Cuadro clínico

Las lesiones cerebrales (fig. 178-5) determinan una disminución de las habilidades cognitivas, que puede oscilar desde una leve afectación hasta una discapacidad intelectual profunda y epilepsia, que muy frecuentemente es farmacorresistente. Cuanto más precoz y resistente sea la epilepsia, mayor será el riesgo de presentar un trastorno del espectro autista.
Los angiomiolipomas renales pueden provocar insuficiencia renal o hemorragias agudas, que siguen siendo la causa más frecuente de mortalidad en estos pacientes.
La linfangioleiomiomatosis puede llegar a provocar insuficiencia respiratoria. Se ha descrito empeoramiento franco de la lesión pulmonar durante el embarazo o con el uso de anticonceptivos.

Diagnóstico

Los criterios para el diagnóstico de CET se encuentran en el cuadro 178-2.

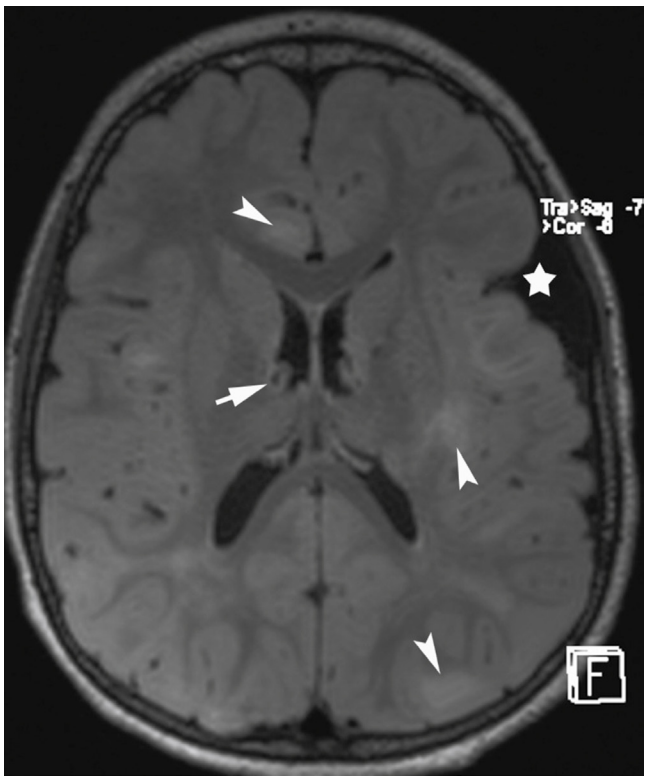


Figura 178-5 Paciente afecto de complejo esclerosis tuberosa por mutación en *TSC2*. En la RM craneal (secuencia potenciada en FLAIR) se observan nódulos subependimarios *(flecha),* múltiples túberes *(puntas de flecha)* y un quiste aracnoideo izquierdo *(estrella).* (Por cortesía del Dr. Paul Caruso, Neurorradiología Pediátrica, *Massachusetts General Hospital,* Boston.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 178-2 Criterios diagnósticos del complejo esclerosis tuberosa (CET) (Consenso Internacional sobre CET, 2012)

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS GENÉTICOS

La identificación de una mutación patogénica en *TSC1* o *TSC2* en DNA obtenido de tejido normal (habitualmente linfocitos de sangre periférica) es suficiente para hacer un diagnóstico definitivo de CET. Una mutación patogénica se define como aquella que inactiva claramente la función de las proteínas codificadas por *TSC1* y *TSC2* (p. ej., una mutación sin sentido o una inserción o deleción que rompa el marco de lectura) o que impide la síntesis proteica (p. ej., grandes deleciones genómicas), o una mutación de cambio de sentido cuyo efecto en la función de la proteína ha sido establecida mediante estudios funcionales (www.lovd.nl/TSC1, www.lovd/TSC2, y Hoogeveen-Westerveld et al., 2012 y 2013). Cualquier variante en *TSC1* o *TSC2* cuyo efecto en la función es menos cierto no cumple criterio de patogenicidad y no es suficiente para hacer un diagnóstico definitivo de CET. Dado que entre el 10% y el 25% de los pacientes afectos de CET tienen estudios mutacionales de *TSC1/TSC2* negativos, un resultado normal no excluye el diagnóstico y no afecta al uso de los criterios clínicos

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS

Criterios mayores

Máculas hipocrómicas (tres o más, de ≥ 5 mm de diámetro)
Angiofibromas faciales (tres o más) o placa fibrosa cefálica
Fibromas ungueales (dos o más)
Placa de *chagrin*
Hamartomas retinianos múltiples
Displasias corticales[a]
Nódulos subependimarios
Astrocitoma subependimario de células gigantes
Rabdomioma cardíaco
Linfangioleiomiomatosis[b]
Angiomiolipomas (dos o más)[b]

Criterios menores[c]

Lesiones cutáneas hipomelanóticas en confeti (< 5 mm)
Hoyuelos múltiples en esmalte dentario (tres o más)
Fibromas intraorales (dos o más)
Placa acrómica en la retina
Quistes renales múltiples
Hamartoma no renal

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Dos criterios mayores, o un criterio mayor y dos menores

DIAGNÓSTICO POSIBLE

Un criterio mayor, o dos o más criterios menores

[a]El término *displasia cortical* incluye los túberes corticales y las líneas de migración radial en la sustancia blanca.
[b]Cuando estos dos criterios están presentes contabilizan sólo como un criterio mayor y se requiere la presencia de otros factores de CET para el diagnóstico definitivo.
[c]Cambios respecto a los criterios diagnósticos previos de 1998: en los criterios revisados de 2012 se eliminaron los criterios menores de pólipos rectales y quistes óseos por su inespecificidad. El antiguo criterio menor de líneas de migración radial en la sustancia blanca ha pasado a formar parte del criterio mayor de displasias corticales.

Tratamiento

Puesto que las células patológicas en los pacientes con CET presentan una activación de la vía mTOR, los inhibidores de mTOR, como sirolimus (rapamicina) y everolimus, pueden ser útiles como tratamiento de algunas manifestaciones. Su uso ya está reconocido para el tratamiento del astrocitoma subependimario de células gigantes y de los angiomiolipomas renales. También parece que pueden ser útiles en el manejo de otras manifestaciones de la enfermedad, como la epilepsia, la linfangioleiomiomatosis, los angiofibromas faciales o los rabdomiomas cardíacos sintomáticos, aunque se precisan más estudios para generalizar su uso clínico en estas indicaciones.

La resección quirúrgica está indicada para los astrocitomas subependimarios de células gigantes sintomáticos de forma aguda y una derivación ventriculoperitoneal puede ser necesaria en estos casos. En caso de tumor asintomático en crecimiento, tanto la resección quirúrgica como el uso de inhibidores de mTOR son adecuados, y la decisión de la opción más adecuada se realizará en cada caso individualmente.

El manejo de la epilepsia en el CET es muy parecido al de otras epilepsias focales, aunque con ciertas particularidades; por ejemplo, la excelente respuesta de los espasmos infantiles a la vigabatrina. Algunos pacientes pueden requerir la resección de un foco epileptógeno en caso de epilepsia resistente al tratamiento, aunque, debido a los múltiples túberes, más adelante podría aparecer otro foco farmacorresistente.

Los trastornos psiquiátricos, principalmente la depresión y la ansiedad generalizada, son muy frecuentes en esta enfermedad y suelen requerir tratamientos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

OTRAS ENFERMEDADES NEUROCUTÁNEAS

Existen muchas otras enfermedades que comparten una afectación principal del SNC y la piel, aunque son mucho más raras. Entre ellas encontramos:

- La *NF2,* de herencia dominante por mutación en el gen *NF2,* se caracteriza por schwannomas vestibulares, que pueden asociarse a otros tumores, como schwannomas en otros nervios, meningiomas, gliomas y neurofibromas. El examen oftalmológico permite detectar opacidades lenticulares subcapsulares, que son un criterio diagnóstico de la enfermedad.
- El *síndrome de Sturge-Weber* asocia un angioma cutáneo de la mitad de la cara (*nevus flammeus* o en vino de Oporto), con un angioma ipsolateral de cerebro y leptomeninges. Es causado por una mutación en mosaico del gen *GNAQ* en ectodermo. Suele producir epilepsia focal refractaria y una hemiparesia progresiva.
- La *enfermedad de von Hippel-Lindau* es una enfermedad autosómica dominante por mutación del gen *VHL,* que se caracteriza por la aparición de hemangioblastomas cerebelosos y retinianos, quistes y tumores renales, pancreáticos y de otros órganos.
- La *melanosis neurocutánea* asocia un *nevus* gigante, normalmente en el tronco, con una infiltración melanoblástica de las leptomeninges del cerebro y la médula espinal. Es un mosaicismo por mutación somática en el codón 61 de *NRAS,* que provoca la activación de este oncogén. El espectro clínico puede variar desde pacientes asintomáticos hasta retraso del desarrollo, epilepsia o hidrocefalia.
- El *síndrome del nevus sebáceo lineal* se caracteriza por un *nevus* sebáceo congénito, localizado generalmente en la cabeza o el cuello, que sigue las líneas de Blaschko. Se asocia frecuentemente a malformaciones oculares y/o cerebrales ipsolaterales, como hemimegalencefalia, displasias corticales y alteraciones de la sustancia blanca, que condicionan discapacidad intelectual, epilepsia y/o trastornos motrices. Se trata de una RASopatía en mosaico, es decir, está causado por una mutación somática activante en un gen de la vía MAPK-RAS (genes *HRAS, KRAS, NRAS*), la cual promueve el crecimiento celular y está en íntima relación con la vía mTOR.
- La *hipomelanosis de Ito* se considera hoy en día un cajón de sastre para varias alteraciones genéticas en mosaico que afectan al ectodermo y, por tanto, a sus posteriores derivados, el SNC y la piel. Suele asociar malformaciones del SNC con trastornos pigmentarios, los cuales frecuentemente presentan una distribución siguiendo las líneas de Blaschko.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. Brain J Neurol 2012;135:1348-69.

Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. Lancet 2008;372:657-68.

Doherty D, Millen KJ, Barkovich AJ. Midbrain and hindbrain malformations: advances in clinical diagnosis, imaging, and genetics. Lancet Neurol 2013;12:381-93.

Edwards TJ, Sherr EH, Barkovich AJ, Richards LJ. Clinical, genetic and imaging findings identify new causes for corpus callosum development syndromes. Brain J Neurol 2014;137:1579-613.

Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. Lancet Neurol 2014;13:834-43.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES METABÓLICAS Y CARENCIALES DEL SISTEMA NERVIOSO

M. Arias Gómez

Capítulo 179

INTRODUCCIÓN

Con el término *encefalopatías* englobamos aquellos cuadros de disfunción del sistema nervioso central producidos por enfermedades sistémicas, estados carenciales o intoxicaciones. Su espectro clínico es muy amplio, y abarca síndromes confusionales que se pueden acompañar de déficits focales, movimientos involuntarios, crisis comiciales y disautonomía. Las encefalopatías agudas constituyen la primera causa de asistencia neurológica inmediata; hasta el 40% de los ingresados en unidades de cirugía presentan síndromes confusionales y tasas similares se encuentran en unidades de cuidados intensivos.

El oxígeno y la glucosa, vehiculados por la circulación sanguínea, son soporte principal de la actividad encefálica; en el paciente encefalopático, la primera medida será valorar las funciones respiratoria y cardiocirculatoria, y la glucemia, para proceder inmediatamente a su restablecimiento si se hallasen perturbadas. Posteriormente se realizará una historia clínica detallada, anotando ordenadamente el estado de conciencia, la orientación, la memoria, el contenido y curso del pensamiento, la situación emocional y la actividad psicomotora. También se prestará especial atención a signos de disfunción hemisférica y del tronco cerebral, así como a la presencia de respuestas de descerebración y decorticación, mioclonías, asterixis y otros movimientos involuntarios.

En el presente capítulo se describen las principales encefalopatías metabólicas, así como la repercusión sobre el sistema nervioso de los estados carenciales vitamínicos, y la acción tóxica de del alcohol etílico, la droga más consumida.

ENCEFALOPATÍA ISQUÉMICA Y ANÓXICA

CONCEPTO

La isquemia es una disminución del flujo sanguíneo que produce daño tisular; puede afectar al encéfalo de una manera focal o difusa. La disminución y la interrupción del flujo sanguíneo dan lugar a disminución/suspensión del aporte oxígeno, es decir, a hipoxia o anoxia.

ETIOLOGÍA

La isquemia cerebral global tiene múltiples causas, entre ellas la parada cardíaca, el estado de shock y la cirugía cardíaca compleja. En los pacientes con enfermedad previa de los vasos encefálicos, las repercusiones serán más graves. En determinadas situaciones, como insuficiencia respiratoria por obstrucción de la vía aérea, enfermedad pulmonar, parálisis de la musculatura respiratoria, «mal de las alturas» e intoxicaciones por CO, cianuro y nitroprusiato, se produce hipoxia/anoxia con flujo cerebral normal.

La encefalopatía pulmonar está causada por insuficiencia de la función ventilatoria pulmonar por lesiones del sistema nervioso central (infartos, tumores, enfermedad de las motoneuronas, lesiones desmielinizantes, siringobulbia-siringomielia) o periférico (síndrome de Guillain-Barré y otras neuropatías, hiposensibilidad del seno carotídeo), miastenia grave, miopatías, deformidades de la caja torácica, obesidad y diversas enfermedades pleuropulmonares que pueden dan lugar a hipercapnia (PCO_2 en sangre arterial > 60 mm Hg) acompañada o no de hipoxemia.

La hipertensión arterial complicada con encefalopatía hipertensiva puede ser esencial o secundaria a enfermedad renal, suprarrenal y eclampsia. El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) tiene un amplio abanico de causas, que se enumeran en el cuadro 179-1. La cocaína y otras drogas ilícitas, y también medicaciones con acción simpaticomimética pueden causar un SLPR, o bien producir vasoconstricción arterial segmentaria (síndrome de Call-Fleming), que también puede revertir.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La isquemia produce lesiones que tienden a localizarse en los territorios frontera de las grandes arterias del polígono de Willis. Los cambios ocasionados pueden ser mínimos o producir necrosis con encefalomalacia, dependiendo del tiempo y de la cuantía de la reducción del flujo. En caso de anoxia, las neuronas del hipocampo y las células de Purkinje son las más afectadas, seguidas de determinadas capas de la corteza cerebral y de los ganglios basales. El tronco cerebral y la médula espinal son los más resistentes a la hipoxia.

FISIOPATOLOGÍA

Para cada 100 g de tejido encefálico la cuantía normal del flujo sanguíneo se sitúa entre 50 y 75 mL/min. Por debajo de los 18 mL/min se produce despolarización (penumbra isquémica potencialmente reversible), y con menos de 10 mL, muerte neuronal. La duración de la hipoperfusión es también un factor de capital importancia («tiempo es cerebro»). El insulto isquémico cerebral no suele ser uniforme y, así, determinadas zonas pueden sufrir solamente una situación de penumbra isquémica potencialmente reversible.

La isquemia cerebral global causa daño neuronal a través de unos eventos resumidos en la figura 179-1. En las zonas con mayor grado de isquemia, la muerte neuronal se produce por necrosis, desencadenada por excitotoxicidad. El glutamato y el aspartato provocarán un aumento del Ca^{++} intracelular y de la actividad de la sintasa del óxido nítrico. También juegan un papel importante diversas citocinas proinflamatorias (IL-1 y TNF-α) que causan ruptura de la barrera hematoencefálica. Por el contrario, en las zonas de penumbra isquémica la muerte neuronal surge por apoptosis, un mecanismo de muerte celular programada que produce encogimiento celular con fragmentación genómica, pero sin disrupción de las membranas ni inflamación, lo que evita el daño de las células circundantes.

Los sujetos no adaptados a la escasez de oxígeno de las altas cumbres pueden sufrir el «mal de las alturas» y presentar edema de papila y edema cerebral, que afecta a la sustancia blanca y, particularmente, al

Cuadro 179-1 Causas del síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Encefalopatía hipertensiva
Eclampsia
Púrpura trombocitopénica trombótica
Insuficiencia renal
Síndrome hemolítico urémico
Vasculitis (lupus, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nudosa)
Endocrinopatías (feocromocitoma, coma hipoglucémico, aldosteronismo primario)
Porfiria
Transfusiones
Drogas (cocaína, anfetamina, metanfetamina)
Fármacos inmunodepresores (ciclosporina A, tacrolimus)
Fármacos inmunomoduladores (interferón-α, inmunoglobulinas)
Eritropoyetina
Fármacos quimioterápicos (vincristina, cisplatino, citarabina)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

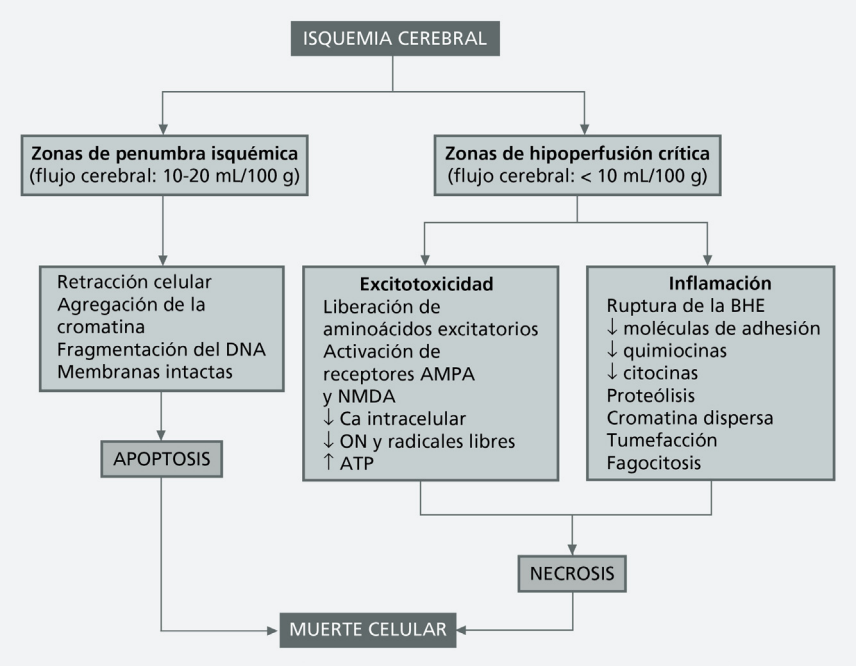


Figura 179-1 Mecanismos implicados en la isquemia cerebral: apoptosis y necrosis. BHE: barrera hematoencefálica; ON: óxido nítrico.

esplenio del cuerpo calloso. Un desproporcionado aumento del flujo cerebral, que trata de compensar la hipoxia, es la causa de tal edema. En la encefalopatía hipertensiva, la elevación brusca de la presión arterial desborda los mecanismos de autorregulación del flujo cerebral, situación que da lugar a un cuadro encefalopático producido fundamentalmente por edema vasogénico. Se piensa que en el SLPR la combinación de daño endotelial con pérdida de la autorregulación cerebrovascular causa la ruptura de la barrera hematoencefálica y la trasudación vascular, con edema parenquimatoso mixto (vasogénico y citotóxico).

CUADRO CLÍNICO

La disminución crítica o la suspensión brusca del flujo cerebral global producen inconsciencia, que puede ir seguida de crisis comiciales. Las zonas encefálicas más sensibles a la isquemia y a la hipoxia poseen más susceptibilidad para sufrir un daño permanente después de una parada cardiorrespiratoria: amnesia anterógrada por lesión del hipocampo, afasias transcorticales por lesión de las áreas que rodean los centros del lenguaje, ceguera cortical, ataxia, «síndrome del hombre en el barril» constituyen, entre otros cuadros clínicos, las secuelas transitorias o permanentes que pudo o no causar inicialmente una situación de coma. Los estados mantenidos de hipoxia y/o isquemia cerebral relativa pueden producir síndromes confusionales con o sin agitación psicomotora, más patentes por la noche, y en los que la administración de sedantes para tratar el *delirium* suponen un riesgo añadido.

Una parada cardiorrespiratoria superior a 3-4 min suele causar coma profundo. Aunque con las maniobras de resucitación cardiopulmonar se logre la restauración de la función cardiorrespiratoria, el paciente va a permanecer en coma con estado de hipotonía; posteriormente presentará posturas de decorticación y/o descerebración, mioclonías y crisis comiciales. La evolución posterior dependerá del tiempo de hipoxia e isquemia, y del estado previo del cerebro, pero también de otras circunstancias, como la glucemia, la toma de antiagregantes y la situación de hipotermia.

El paciente en estado de coma postanoxia-isquemia cerebral puede evolucionar hacia la muerte cerebral, quedar en un estado vegetativo persistente, derivar hacia un estado de mínima conciencia, o bien recuperar la conciencia con o sin secuelas. En algunos casos pueden presentarse empeoramientos tardíos, con cuadros clínicos de disfunción frontal, de los ganglios basales o del cerebelo, y descontrol de los esfínteres. El deterioro retardado postanóxico es particularmente frecuente en adultos que sufrieron una intoxicación por CO; se produce por edema y desmielinización difusa de los hemisferios cerebrales (mielinopatía de Grinker) y puede ser reversible.

La encefalopatía pulmonar da lugar a cefalea, déficit de atención, somnolencia y, en casos graves, estupor y coma. Pueden observarse asterixis y mioclonías; también edema de papila y ausencia de pulso venoso en el fondo de ojo, debidos a hipertensión intracraneal.

El cuadro clínico de la encefalopatía hipertensiva es muy variable, abarcando síndromes confusionales, crisis comiciales, signos focales y pérdida de visión; los pacientes no siempre presentan edema de papila. El síndrome de Call-Fleming cursa con cefalea explosiva, déficits focales y crisis comiciales. La cínica del SLPR combina síntomas encefalopáticos difusos (cefalea, letargo, estupor o coma) con crisis comiciales y déficits focales, fundamentalmente de la esfera visual.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS. PRONÓSTICO

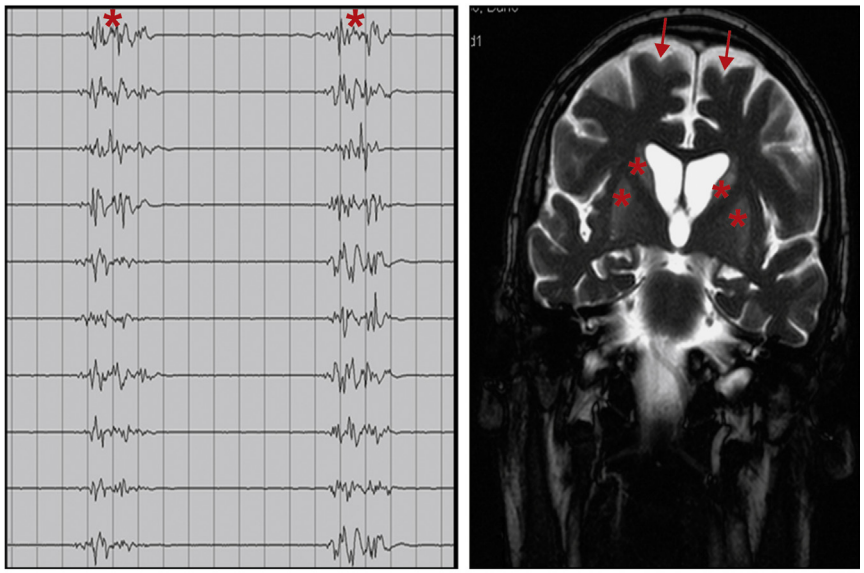
Si el paciente no tiene reflejos pupilares, no presenta respuesta a estímulos dolorosos y no muestra actividad cortical en los potenciales evocados somestésicos (PESS) transcurridos 3 días desde la instauración del coma, las posibilidades de recuperación son prácticamente nulas. La conservación de los reflejos del tronco cerebral no garantiza una evolución favorable, y la existencia de un estatus mioclónico temprano es un signo de mal pronóstico. Si al cabo de 1 semana el paciente no obedece ninguna orden, y no presenta movimientos oculares conjugados, las probabilidades de recuperación a un estado de vida independiente son muy escasas.

El EEG y los PESS son las técnicas complementarias neurofisiológicas más utilizadas para el seguimiento y pronóstico de estos pacientes. Los patrones electroencefalográficos de supresión eléctrica generalizada y de supresión eléctrica con intervalos de descargas de actividad paroxística *(burst-supression)* son los que comportan un peor pronóstico (fig. 179-2 A). En el otro extremo se sitúan el coma con actividad alfa o theta reactivas, que se modifican con estímulos nociceptivos y apertura o cierre palpebral. En lo que concierne a los PESS, la ausencia bilateral de la respuesta N20 es indicativa de pronóstico infausto, pero su presencia no es garantía de buena evolución. La presencia de respuestas tardías N70 predicen una buena recuperación.

Las elevaciones, en sangre y/o líquido cefalorraquídeo (LCR) de los valores de glucosa, lactato, proteína astrocítica S-100, CK-BB (isoenzima cerebral de la creatincinasa) y enolasa neuronal específica predicen un mal pronóstico tras una parada cardiorrespiratoria.

Los estudios de TC y de RM cerebral realizados en el período agudo no suelen detectar anormalidades, o bien muestran edema cerebral, pérdida de los límites entre las sustancias blanca y gris, y, ocasionalmente, infartos en territorios frontera. En encefalopatías postanóxicas, la RM

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.



A B

Figura 179-2 **A.** EEG con patrón de supresión o *burst-supression (asteriscos)* en un paciente en coma tras parada cardíaca. **B.** RM cerebral del mismo paciente en secuencias potenciadas en T2. Se observan atrofia cortical *(flechas)* y leve hiperintensidad de los ganglios basales *(asteriscos)*.

Tabla 179-1 Datos de mal pronóstico en la encefalopatía posparada cardiorrespiratoria

MÉTODO O TÉCNICA	HALLAZGOS
Examen neurológico	< 8 puntos en la escala de coma de Glasgow
Pico de enolasa neuronal específica sérica (primeros 3 días)	> 35 ng/mL
Pico de proteína S-100 sérica (primeros 3 días)	> 0,2 ng/mL
Glucemia inicial	> 300 mg/dL
TC cerebral	Cociente < 1,18 entre las densidades (unidades Hounsfield) del núcleo caudado y del brazo posterior de cápsula interna
RM, secuencia de difusión	Áreas de difusión restringida en zonas de corteza, núcleos grises y cerebelo
PESS (estímulo en nervio mediano)	Ausencia de la onda N20
EEG	Patrón de supresión o *burst-supression*

PESS: potenciales evocados somestésicos.

puede mostrar hiperintensidad de los ganglios basales, en secuencias ponderadas en T2 y FLAIR (fig. 179-2 B). Cuando se utilizan secuencias de difusión (DWI), la sensibilidad de la RM aumenta; así, pueden observarse zonas con restricción de la difusión no sólo en la corteza cerebral, los núcleos grises y el cerebelo, sino también en el cuerpo calloso, la cápsula interna y las regiones periventriculares. La RM espectroscópica suele mostrar elevación del pico de lactato, mientras que su ausencia es un dato de buen pronóstico. La PET ha demostrado una reducción cercana al 50% del metabolismo cerebral de la glucosa tras paro cardiorrespiratorio. En la tabla 179-1 se resumen los principales datos pronósticos. En la encefalopatía hipertensiva y en el SLPR, los estudios de RM delimitan las áreas encefálicas afectadas que, si bien se pueden normalizar, en muchas ocasiones no se limitan al territorio posterior o a la sustancia blanca (casos de afectación incluso medular), y pueden ser permanentes. La apariencia de las lesiones en las secuencias FLAIR, DWI y mapas de ADC (coeficiente de difusión aparente) puede ayudar al pronóstico: una lesión con aumento de señal en FLAIR, disminución en DWI e incremento en el mapa de ADC indica edema vasogénico y desaparecerá; lo contrario ocurre con las que brillan en DWI y tienen disminución del mapa de ADC, que se producen por edema citotóxico. En el síndrome de Call-Fleming se observan hiperseñales corticales y subcorticales, y áreas de isquemia, además de estrechamientos segmentarios en la angio-RM y la angiografía convencional. La sospecha clínica (invierno, varios convivientes afectados) y el aumento de la carboxihemoglobina hemática (≤ 5% en sujetos normales y ≤ 10% en fumadores) son claves para diagnosticar las intoxicaciones por CO.

TRATAMIENTO

La rápida restauración de la circulación cerebral con una adecuada oxigenación es la medida más importante para preservar la función encefálica tras una parada cardiorrespiratoria. Ayudarían a lograr este objetivo una mayor disponibilidad de desfibriladores y la presencia de personal entrenado en lugares públicos y de gran afluencia. También podrían facilitarlo el reconocimiento de cuadros de atragantamiento («infarto de miocardio del restaurante») y la aplicación de la maniobra de Heimlich. El control de la glucemia, manteniendo niveles entre 80 y 110 mg/dL mediante infusión de insulina, ha demostrado cierta eficacia, al igual que la hipotermia inducida (32-34,8 °C). En el tratamiento del estatus epiléptico con mioclonías se utilizan el valproato, el clonazepam, el levetiracetam y el piracetam. En la encefalopatía hipertensiva, el tratamiento irá dirigido a reducir rápidamente la presión arterial, utilizando preferiblemente labetalol i.v. En el síndrome de Call-Fleming se emplean el nimodipino y los corticoides. La utilización de oxígeno hiperbárico en la intoxicación por CO podría prevenir la encefalopatía retardada.

ENCEFALOPATÍA SECUNDARIA A SEPTICEMIA

Más de la mitad de los pacientes con septicemia presentan, en ausencia de enfermedad infecciosa del sistema nervioso y de encefalopatía metabólica o tóxica, un cuadro encefalopático que produce, en los casos leves, dificultad para concentrarse, astenia y anorexia, y, en los más graves, cuadros confusionales y disminución del grado de alerta. Estos síntomas no dependen de la fiebre, ya que no ceden con antipiréticos. La acción de citocinas proinflamatorias (TNF-α) y alteraciones de la barrera hematoencefálica, con entrada de falsos neurotransmisores, son sus mecanismos patogénicos. En la exploración clínica es frecuente la rigidez paratónica. Los estudios de TC y RM no aportan datos relevantes, mientras que el examen microbiológico y los cultivos del LCR son negativos. Esta encefalopatía carece de tratamiento específico; su pronóstico y su tratamiento son los de la enfermedad de base. La mortalidad del coma asociado a sepsis y con puntuación menor de 8 en la escala de Glasgow supera el 60%.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

CONCEPTO

El fallo hepático, tanto agudo como crónico, puede alterar la función del sistema nervioso dando lugar a una variada sintomatología que configura el cuadro neuropsiquiátrico de la encefalopatía hepática (EH). Esta encefalopatía se describe también en el capítulo 33, Encefalopatía hepática.

ETIOLOGÍA

La EH se clasifica en tres tipos: 1) EH por fallo hepático agudo; 2) EH secundaria a *bypass* entre la circulación portal y la sistémica sin enfermedad hepática intrínseca, y 3) EH asociada a cirrosis. La EH puede surgir espontáneamente o bien ser provocada por diversos factores: alcohol, sangrado digestivo, dieta hiperproteica, infecciones, estreñimiento, fallo renal asociado, fármacos (paracetamol, ácido acetilsalicílico en dosis altas, valproato, benzodiazepinas, opioides, diuréticos), hipoxemia, hipopotasemia, hiponatremia y déficit de cinc. El síndrome de Reye constituye un tipo particular de encefalopatía hepática aguda y grave no ictérica, que afecta a niños y adolescentes.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Es característica la presencia de astrocitos de tipo II de Alzheimer; se puede observar pérdida neuronal y vacuolización. En el síndrome de Reye se produce edema cerebral difuso asociado a depósito de microvesículas de grasa en el citoplasma celular de diferentes órganos, especialmente el hígado.

FISIOPATOLOGÍA

El amonio actúa como una neurotoxina directa que daña los astrocitos y provoca disfunción de la barrera hematoencefálica, desequilibrios iónicos y alteraciones de la neurotransmisión. Los astrocitos poseen la enzima glutamina-sintetasa que detoxifica el amonio al convertir el glutamato en glutamina. Los niveles elevados de glutamato producen daño neuronal por aumento de la excitotoxicidad. Los mercaptanos, tioalcoholes derivados de la metionina, presentes en el suero y en el aire espirado, y responsables del *fetor* característico de los pacientes con fallo hepático, podrían, conjuntamente con los ácidos grasos de cadena corta, potenciar la acción del amonio. También se ha subrayado el papel del manganeso, cuyos niveles séricos están elevados en los pacientes con cirrosis y *shunt* portosistémico. La hiperintensidad palidal observada en las secuencias ponderadas en T1 en la RM se atribuye a este metal. La homeostasis de la serotonina también se ve alterada, y en el coma hepático se encuentran aumentados en el LCR los niveles del metabolismo principal de la serotonina, el ácido 5-hidroxi-indol-acético.

El síndrome de Reye deriva de un trastorno mitocondrial que impide la betaoxidación de los ácidos grasos, producido por una infección viral (virus de la influenza A o B, virus de la varicela-zóster, virus parainfluenza, virus de Coxackie, citomegalovirus, EBV) y desencadenado por la administración de ácido acetilsalicílico.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones se agrupan en cuatro grados o estadios. El sutil cuadro inicial (EH oculta) puede pasar desapercibido, ya que, por su carácter intermitente, la exploración clínica puede resultar normal. Alteraciones del estado mental, falta de atención, trastornos del comportamiento, disminución del grado de conciencia y alteraciones motoras diversas se combinan a lo largo de los mencionados cuatro estadios o grados (v. cap. 33, Encefalopatía hepática). Desde el punto de vista clínico se diferencian tres formas de presentación: 1) encefalopatía aguda, caracterizada por un síndrome confusional con alteración de conciencia que puede progresar hasta el coma y la muerte, aunque muchos pacientes se recuperan hasta sufrir un nuevo episodio; 2) encefalopatía crónica o degeneración hepatocerebral adquirida no wilsoniana, que da lugar a deterioro cognitivo asociado a trastornos motores, generalmente parkinsonismo y asterixis, y 3) encefalopatía leve o mínima.

En casos de fallo hepático fulminante el diagnóstico resulta sencillo. En pacientes con cirrosis no es infrecuente un cuadro de EH leve, que en ocasiones pasa desapercibido y por lo tanto no se trata. El déficit de atención constituye la manifestación principal de los cuadros de EH mínima y se produce por disfunción del córtex prefrontal y parietal del hemisferio no dominante. En lo que se refiere a la memoria, los pacientes con EH muestran más problemas para codificar que para recordar, y también tienen una afectación selectiva de la memoria de trabajo, que implica a la corteza frontal dominante. Dentro de los pacientes con cirrosis, aquellos cuya enfermedad está producida por el alcohol tienen más problemas de memoria. Algunos pacientes en estadios 1 y 2 de la EH tienen una especial tendencia a evacuar en lugares inapropiados.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS. DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La detección de hiperamoniemia es importante para el diagnóstico, aunque los niveles del amonio plasmático fluctúan. El EEG es de especial utilidad diagnóstica: a lo largo de la evolución se puede constatar un enlentecimiento (ondas theta de 4-7 Hz) de instauración gradual de delante atrás, seguido de brotes característicos de ondas trifásicas de mediana a gran amplitud y con frecuencias de 1,5 a 2,5 Hz, para llegar a un estadio final, mantenido y asíncrono, de ondas delta. El estudio de TC cerebral sirve para excluir hematomas intracraneales y hemorragia subaracnoidea. En la RM en secuencias T1 es casi patognomónica la presencia de hiperintensidad de los globos pálidos, alteración que puede desaparecer tras el trasplante hepático. En la espectroscopia, puede encontrarse un descenso de los picos normales de mioinositol y colina, y aparecer un pico que se atribuye a la glutamina. Los estudios de PET muestran, incluso en casos de EH mínima, reducción del metabolismo en el giro cingulado; tales hallazgos se correlacionan con las alteraciones detectadas en los estudios neuropsicológicos.

El diagnóstico diferencial deberá establecerse con otras encefalopatías, como la urémica, la séptica, la hipóxica y la hipoglucémica, la cetoacidosis diabética y el hipotiroidismo. También deben excluirse hematoma subdural, hemorragia e isquemia cerebral, abscesos, encefalitis, meningitis y estatus epiléptico.

TRATAMIENTO

Primero debe eliminarse o corregirse el factor precipitante, si existiese. El papel de la lactulosa, la rifaximina, el flumazenilo y los aminoácidos ramificados, así como las medidas dietéticas se describen con detalle en el capítulo 33, Encefalopatía hepática. En casos con amplios *shunts* portosistémicos, su embolización puede contribuir a mejorar la situación.

ENCEFALOPATÍA URÉMICA. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LA DIÁLISIS

CONCEPTO Y ETIOLOGÍA

La diálisis y el trasplante renal cambiaron el tratamiento de la uremia y modificaron el perfil de la patología neurológica asociada a ella. Así, disminuyeron la incidencia y la gravedad de la neuropatía y la encefalopatía urémica, pero, al aumentar la supervivencia de los pacientes, aparecieron complicaciones y cuadros neurológicos nuevos. Muchas de las enfermedades que conducen al fracaso renal, como la diabetes, la hipertensión arterial y el lupus, afectan directamente al sistema nervioso, por lo que es difícil determinar si la encefalopatía está causada por la enfermedad primaria o por la propia uremia. El empeoramiento de la función renal por progresión de la enfermedad, las complicaciones de la diálisis, la patología propia del trasplante y la inmunodepresión son también potenciales causas de encefalopatía.

FISIOPATOLOGÍA

Las habituales alteraciones electrolíticas y del equilibrio ácido-base, presentes en la uremia, no contribuyen al desarrollo de la encefalopatía, salvo en el síndrome de desequilibrio de la diálisis, un cuadro

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

agudo que puede presentarse ya en la primera sesión de diálisis. El edema cerebral, potenciado por el fallo renal y la patología cerebral previa, es considerado su principal mecanismo patogénico. La urea, al aclararse más rápidamente del plasma que del cerebro, da lugar a un gradiente osmótico que propicia el paso de agua al LCR y al tejido nervioso. Otro mecanismo invocado es la generación de un estado de acidosis cerebral propiciado por ácidos orgánicos. En los urémicos, el contenido de calcio de la corteza cerebral duplica su valor normal, incluso a los pocos días de un fallo renal agudo. Tal incremento está mediado por la hormona paratiroidea. En la insuficiencia renal, el ritmo metabólico cerebral está disminuido y, por lo tanto, también decrece el consumo de O_2; este hecho se atribuye a la interferencia en la transmisión gabaérgica, dopaminérgica y serotonérgica que ejercen la glutamina, la glicina y otros aminoácidos de tipo ramificado. El aluminio, procedente de la dieta y de los fármacos que ligan fosfatos, pasa al encéfalo tras unirse a receptores de transferrina que están presentes en las células endoteliales de los capilares encefálicos. Una vez en el cerebro, el aluminio distorsiona la expresión y el procesamiento de la proteína precursora del amiloide beta A4, con lo que se incrementa su depósito y, así, se forman placas seniles similares a las de la enfermedad de Alzheimer, pero no ovillos neurofibrilares. El papel del aluminio en la demencia asociada a la diálisis es relevante. Su reducción en los líquidos de la diálisis ha producido una importante disminución de esta complicación.

CUADRO CLÍNICO

La encefalopatía depende más de la rapidez de instauración del fallo renal que de su intensidad. Así, los pacientes con fallo crónico pueden tolerar grados importantes de uremia sin apenas afectación neurológica, mientras que otros con fallo agudo pueden sufrir una grave encefalopatía. Los síntomas iniciales suelen ser inespecíficos y fluctuantes, en forma de cefalea, astenia, torpeza, apatía y alteraciones de la atención, que varían de día en día e incluso de hora en hora. Posteriormente, aparecen labilidad emocional, olvidos, inversión del sueño, alteraciones del pensamiento abstracto y cambios del comportamiento. Pueden observarse reflejos regresivos y rigidez paratónica. Finalmente, el paciente está gravemente desorientado, con alucinaciones, delirio y agitación, que pueden desembocar en estupor y coma. Las convulsiones focales o generalizadas se presentan en el 10% de los casos. La mioclonía multifocal, que suele afectar a la cara y al tronco, se presenta cuando la encefalopatía es grave. La asterixis, aunque inespecífica, ya se observa en los cuadros tempranos. Se detecta piramidalismo hasta en la mitad de los pacientes, que puede ser asimétrico y alternante. Es característica la combinación de estupor o coma con temblor, asterixis, mioclonía y crisis comiciales.

El síndrome de desequilibrio de la diálisis puede manifestarse ya desde inicio de la diálisis hasta varias horas después. Los síntomas van desde una simple sensación de inquietud, calambres, náuseas y cefalea intensa (los migrañosos pueden referir cefalea idéntica a la de sus cuadros de migraña) hasta confusión y mioclonía, que persisten varios días. También se han descrito crisis comiciales generalizadas, papiledema, glaucoma y arritmias cardíacas. Hoy en día, es un diagnóstico de exclusión y siempre hay que descartar infección o sangrado intracraneal.

La demencia de la diálisis propiamente dicha es rara en la actualidad. La media de comienzo es de unos 2,5 años después del inicio de la diálisis y puede conducir a la muerte en un plazo de 6 a 9 meses. Suele cursar con cambio de personalidad, disartria, mioclonías y crisis comiciales, generalmente multifocales. Un cuadro mixto de disfasia con agrafía y disartria puede ser uno de los signos más tempranos y se observa hasta en el 95% de los casos.

En los pacientes con fallo renal y cuadros encefalopáticos siempre deben investigarse otras causas concomitantes, cuyo reconocimiento y tratamiento específico puede tener una importancia decisiva: trastornos endocrinológicos y del metabolismo hidroelectrolítico, intoxicación por cobre o níquel, encefalopatía hipertensiva, cuadros atípicos e incompletos de encefalopatía de Wernicke-Korsakoff, infecciones por gérmenes oportunistas, rechazo de trasplante, tratamiento con eritropoyetina sin titulación adecuada y toxicidad cerebral por inmunodepresores.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Los estudios de laboratorio confirman la existencia y el grado de insuficiencia renal, pero no suele haber correlación entre su intensidad y los síntomas. El examen del LCR, con estudios microbiológicos de detección genómica de agentes infecciosos, es clave para el diagnóstico de las infecciones del sistema nervioso producidas por gérmenes oportunistas. El citomegalovirus, el herpes simple, el EBV y el virus JC, agente causal de la leucoencefalopatía multifocal progresiva, son los agentes virales principales. Algunos pacientes presentan una meningitis aséptica con moderada pleocitosis de tipo mixto (linfocitos y polimorfonucleares neutrófilos) e hiperproteinorraquia.

En lo que respecta a la demencia asociada a la diálisis, las concentraciones de aluminio en LCR no sirven de ayuda para el diagnóstico, pues sus concentraciones séricas pueden oscilar desde 15 hasta más de 1000 μg/L. Para soslayar este problema se ha preconizado la utilización del test de la desferroxamina, agente que fija el aluminio y lo desplaza de las proteínas del plasma. El complejo resultante se elimina por la diálisis; de ese modo, el aluminio movilizado podría ser un índice del total acumulado en el organismo.

Los cambios en el EEG tienden a empeorar paralelamente con la función renal y pueden ser útiles para el seguimiento clínico. Se observa una lentificación generalizada, más marcada en las regiones frontales. Hasta el 14% de los pacientes pueden mostrar, en ausencia de crisis comiciales, complejos punta-onda bilaterales. La diálisis tiende a normalizar progresivamente el trazado. La TC, cuya utilidad principal reside en la exclusión de otras causas de síndrome confusional, como hidrocefalia o hematoma subdural, suele mostrar atrofia cerebral en los pacientes con insuficiencia renal crónica. En la RM pueden objetivarse alteraciones reversibles con la diálisis, como disminución de la señal en T1 y aumento en T2, localizados en regiones periventriculares, cápsula interna y ganglios basales.

TRATAMIENTO

La diálisis constituye el tratamiento primario. Muchos pacientes requieren finalmente un trasplante renal. El síndrome de desequilibrio de la diálisis se previene realizando diálisis más lentas y con intervalos más cortos. El empleo de dializados libres de aluminio puede detener la progresión y aun mejorar los casos establecidos de demencia por diálisis. La infusión de desferroxamina consigue una mejoría en hasta el 70% de los pacientes con este tipo de demencia y en algunos revierte. No obstante, la recuperación es lenta y este tratamiento debe administrarse una vez a la semana, durante 1 año. A la hora de tratar las crisis comiciales, hay que tener en cuenta que fármacos como el levetiracetam, la gabapentina, la pregabalina y, en menor grado, el topiramato tienen eliminación renal y, por lo tanto, se acumulan en la insuficiencia renal y se aclaran con la diálisis. Otros antiepilépticos, como la fenitoína, el ácido valproico, las benzodiazepinas y la lacosamida se unen a proteínas plasmáticas y no se aclaran en la diálisis.

ENCEFALOPATÍAS ENDOCRINAS Y METABÓLICAS

El sistema nervioso y el sistema endocrino mantienen una relación de estrecha interdependencia, encaminada a regular la homeostasis del organismo y facilitar su adaptación al medio.

GLÁNDULA HIPOFISARIA

El hipopituitarismo, producido por enfermedad pituitaria y/o hipotalámica, cursa con astenia, apatía y disminución del rendimiento cognitivo global. La apoplejía hipofisaria suele producirse por isquemia y posterior transformación hemorrágica, que tienen lugar en el seno de un adenoma previo; el súbito agrandamiento glandular determina compresión del quiasma y de los nervios oculomotores. La acromegalia puede cursar con cuadros de apatía y depresión, potenciados por apnea del sueño. En el postoperatorio de los adenomas de hipófisis puede presentarse un cuadro agudo de cefalea, acompañado de crisis comiciales, confusión e hipertensión sistémica con bradicardia o sin ella.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La diabetes insípida se produce por falta de acción de la vasopresina (ADH), que determina poliuria al no concentrarse la orina. La diabetes insípida puede ser central o periférica (padecimiento renal con falta de respuesta a la ADH). Es una complicación frecuente de diversas enfermedades médicas, tumores, traumatismos y cirugía, que determinan una disfunción del eje hipotálamo-hipófisis; existen casos hereditarios. La diabetes insípida produce hipernatremia, que si se instaura rápidamente puede provocar un cuadro encefalopático grave, por encogimiento cerebral con tracción y ruptura de pequeños vasos, que cursa con confusión y coma. Se trata corrigiendo la deshidratación y, en algunos casos, administrando ADH.

GLÁNDULA TIROIDEA

Tanto la hiperfunción como la hipofunción tiroideas pueden dar lugar a cuadros de encefalopatía. En la situación de hipertiroidismo, los pacientes suelen exhibir un estado de inquietud motora, nerviosismo e insomnio, y, en ocasiones, cuadros similares a la manía. También pueden presentar crisis comiciales, temblor postural y movimientos coreicos; excepcionalmente, una distonía de torsión latente puede manifestarse durante un cuadro de hipertiroidismo. En las personas de edad avanzada, el hipertiroidismo puede presentarse con letargo, estupor o coma (forma apatética).

La enfermedad de Graves-Basedow y, más raramente, otras formas de hipertiroidismo pueden dar lugar a oftalmopatía distiroidea. La afectación del nervio óptico se produce en los cuadros más graves. En los estudios de TC y RM de la órbita se observan infiltración y engrosamiento fusiforme de predominio posterior, con captación de contraste de los músculos extraoculares, producida por una reacción inflamatoria de naturaleza autoinmune. Además de la terapéutica específica del hipertiroidismo, los corticoesteroides constituyen la primera línea de tratamiento de la oftalmopatía distiroidea; en algunos casos se recurre a descompresión quirúrgica de la órbita. Algunos pacientes hipertiroideos presentan elevación del factor VIII de la coagulación, que determina trombosis de los senos venosos craneales. El hipertiroidismo, que puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes, como la miastenia grave, causa en algunos pacientes cuadros de miopatía sin elevación enzimática, de instauración aguda o subaguda. La debilidad muscular se centra en los músculos de las cinturas y se acompaña de fasciculaciones en la mitad de los casos, lo que puede inducir a confusión con cuadros de afectación de la neurona motora. También puede producir parálisis bulbar y parálisis periódica.

El hipotiroidismo causa fatiga, apatía, somnolencia y falta de concentración, síntomas que pueden confundirse con depresión. La hipoacusia y la ronquera, causada por engrosamiento de las cuerdas vocales, son frecuentes. Más excepcionales son las situaciones de delirio, estupor o coma, que surgen en cuadros de grave hipofunción tiroidea, y a los que contribuyen otros trastornos coexistentes, como hipotermia, hipoglucemia, hipotensión y fallo respiratorio. Algunos pacientes hipotiroideos presentan un síndrome cerebeloso progresivo, con deterioro cognitivo o sin él, que suele resolverse con la terapéutica hormonal sustitutiva.

La encefalitis de Hashimoto constituye un excepcional cuadro encefalopático de origen autoinmune y curso habitualmente subagudo, que se manifiesta con delirio, obnubilación, estupor, crisis comiciales, mioclonías (confusión con enfermedad priónica) y déficits focales sugestivos de episodios ictales; también puede dar lugar a síndrome cerebeloso. Se asocia a títulos elevados de anticuerpos antitiroideos y la función tiroidea puede estar alterada o no. El estudio de RM cerebral puede ser normal o mostrar hallazgos no específicos. El EEG está lentificado y en el LCR hay hiperproteinorraquia sin pleocitosis. La patogenia de la encefalitis de Hashimoto está todavía por aclarar: vasculitis, desmielinización autoinmune y efecto tóxico de la TSH han sido propuestos como mecanismos etiopatogénicos. Los corticoides son el tratamiento de elección, pero a veces hay que recurrir a inmunoglobulinas, plasmaféresis o inmunodepresores.

GLÁNDULAS PARATIROIDES

La hiperfunción de las glándulas paratiroides da lugar a hipercalcemia. Esta disfunción metabólica también surge en otras situaciones, como metástasis óseas, síndromes paraneoplásicos, mieloma múltiple, intoxicación por vitamina D y síndrome de leche y alcalinos. El cuadro encefalopático de la hipercalcemia no tiene especiales peculiaridades y se resume en cefalea, trastorno del ánimo con manía o depresión, alteración del estado de conciencia con agitación o apatía, y crisis comiciales.

La hipocalcemia puede presentarse tras la cirugía de tiroides y paratiroides y en el seudohipoparatiroidismo (resistencia tisular a la PTH), pero también como complicación de pancreatitis, déficit de vitamina D y síndromes de malabsorción. El cuadro encefalopático está dominado por las crisis comiciales, generalmente resistentes a la medicación antiepiléptica y con respuesta a la corrección de la hipocalcemia, acompañadas de trastornos psicóticos con alucinaciones, deterioro cognitivo y alteración de conciencia. Algunos casos de hipertensión intracraneal son secundarios a hipocalcemia. También pueden observarse, por los depósitos de calcio en los ganglios basales, cuadros de ataxia, corea y parkinsonismo. En el sistema nervioso periférico, la tetania constituye la manifestación *princeps* de la hipocalcemia.

GLÁNDULAS SUPRARRENALES

La hipofunción de la corteza suprarrenal (enfermedad de Addison) se produce por enfermedad localizada en la propia glándula, o bien por hipofunción hipofisaria con déficit de secreción de ACTH. Puede dar lugar a hipertensión endocraneal, cefalea, astenia, adelgazamiento, apatía y ánimo depresivo, además de hiperpigmentación en los casos de origen suprarrenal. La adrenoleucodistrofia es una enfermedad de herencia ligada al cromosoma X (ADL-X) que, además de insuficiencia suprarrenal, puede provocar un cuadro encefalopático grave en niños, mientras que en los adultos puede cursar con paraparesia espástica y confundirse con esclerosis múltiple. La ADL-X se produce por mutaciones en el gen *ABCD1* (Xq28); el primer paso para su diagnóstico es la detección del aumento sérico de ácidos grasos de cadena muy larga.

La hiperfunción glucocorticoidea suprarrenal se produce en la enfermedad de Cushing (adenoma hipofisario secretor de ACTH) y en el síndrome de Cushing, que puede ser de origen medicamentoso, suprarrenal o paraneoplásico. El Cushing puede dar lugar a hipertensión endocraneal y a encefalopatía con trastornos del ánimo, insomnio, ansiedad y psicosis, generalmente asociados a miopatía esteroidea.

El feocromocitoma es un tumor productor de catecolaminas que puede desarrollarse en la médula suprarrenal (bilateral en el 10% de los casos) o en los ganglios de la cadena simpática. Puede asociarse a facomatosis, como la neurofibromatosis de tipo I, y a la enfermedad de von Hippel-Lindau; también puede formar parte de síndromes de neoplasias endocrinas múltiples: MEN-2A (feocromocitoma, hiperparatiroidismo y carcinoma medular de tiroides secretor de calcitonina) y MEN-2B (feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides y síndrome de neuromas múltiples de mucosas). La secreción paroxística de catecolaminas produce cefaleas explosivas, ansiedad, psicosis, deterioro cognitivo, temblor, hiperhidrosis, crisis comiciales, hipertensión y arritmias cardíacas. El tratamiento quirúrgico, salvo en una minoría de casos malignos, es curativo.

PÁNCREAS Y METABOLISMO DE LA GLUCOSA

En el curso de pancreatitis agudas graves pueden producirse estados de shock, septicemia, fallo renal y disturbios electrolíticos, además de *delirum tremens* en pacientes con alcoholismo previo, que determinan cuadros encefalopáticos con agitación, alucinaciones, crisis comiciales, tetraparesia (cuadros de mielinólisis centropontina), estupor y coma.

Encefalopatía hipoglucémica

La glucosa es el principal combustible cerebral. El cerebro, que siempre tolera peor la hipoglucemia que la hiperglucemia, metaboliza la mayor parte de la glucosa por la vía glucolítica aerobia, con paso posterior al ciclo de Krebs para sintetizar ATP, compuesto energético clave para mantener la funcionalidad de sus células. El proceso homeostático de la glucosa incluye la secreción de insulina por el páncreas endocrino, pero también la glucogenólisis y la glucogenogénesis. Las causas de hipoglucemia son múltiples: trastornos hereditarios del metabolismo

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de los hidratos de carbono en general y del glucógeno en particular, hiperinsulinemia, inyección de insulina (terapéutica, facticia), antidiabéticos orales, vaciado gástrico rápido, tumores productores de insulina, excesiva función de los islotes pancreáticos, alcohol y salicilatos (sobre todo en niños), y fallo hepático fulminante.

Las manifestaciones clínicas de la hipoglucemia dependen de la causa precipitante, de la edad del paciente y de otros factores. El cuadro agudo producido por la inyección de insulina o por hipoglucemiantes orales suele iniciarse por sensación de hambre, malestar, mareo y sudoración, seguidos de desequilibrio y, finalmente, alteración de conciencia con convulsiones y coma. La hipoglucemia está detrás de algunos accidentes de tráfico y, además, el alcohol puede ser uno de los factores precipitantes. La hiperfunción adrenérgica que motiva los síntomas iniciales puede enmascararse por los betabloqueantes; estos deberían evitarse en los pacientes diabéticos, sobre todo en los insulinodependientes. Los excepcionales casos de hipoglucemia mantenida y crónica, generalmente secundarios a un insulinoma o, más raramente, por control obsesivo de la diabetes, pueden cursar con trastornos de comportamiento, deterioro de memoria y cambio de carácter. La hipoglucemia representa una situación de verdadera emergencia médica; su tratamiento depende del medio donde se diagnostique y de la intensidad de los síntomas; en los casos con clínica neurológica debe administrarse glucosa i.v., previa toma de muestras para determinación de glucemia y hemoglobina glicada (HbA_{1c}), que podría tener importancia para comprobar el control previo de la diabetes o para apoyar el diagnóstico de hipoglucemia facticia.

Encefalopatía hiperglucémica

La diabetes mellitus produce importantes repercusiones tanto en el sistema nervioso central como en el periférico, de manera que es uno de los factores de riesgo principales para enfermedad vascular de pequeño y gran vaso, y una de las primeras causas de neuropatías adquiridas. Actualmente empieza a tomarse en consideración la diabetes como causa de encefalopatía y deterioro cognitivo. Habría una encefalopatía diabética primaria (más frecuente en la diabetes de tipo 1), en la que se produciría muerte neuronal por apoptosis secundaria a hiperglucemia, y una encefalopatía diabética secundaria (más frecuente en la diabetes de tipo 2), en la que estarían implicados los daños hipóxico-isquémicos derivados de la microangiopatía.

Las descompensaciones cetósicas de los pacientes con diabetes de tipo 1 pueden producir desorientación y coma, con el patrón respiratorio característico de Kussmaul y aliento con olor a acetona. Alrededor de un tercio de los pacientes en situación de coma cetoacidótico fallecen; en los estudios necrópsicos se ha demostrado dilatación de capilares cerebrales y edema parenquimatoso circundante, lesiones similares a las de la anoxia aguda y la hipertensión intracraneal. La causa radica en un desarrollo rápido de hipertensión intracraneal, a la que podrían contribuir la corrección de la deshidratación con fluidos hipotónicos y la utilización de bicarbonato (sólo recomendable en situaciones de acidosis extrema).

En la descompensación hiperosmolar de los diabéticos de tipo 2, situación clínica que muchas veces coincide con el diagnóstico de la enfermedad, son frecuentes los déficits focales y las crisis comiciales, generalmente en forma de epilepsia parcial continua. La causa de los déficits focales y de las crisis parciales no se conoce; la existencia de una situación de compromiso isquémico previo podría ser un factor clave. En el coma diabético hiperosmolar, una rápida corrección de la glucemia puede determinar hipertensión endocraneal.

TRASTORNOS HIDROELECTROLÍTICOS

Los electrólitos juegan un importante papel en la génesis de la actividad bioeléctrica del sistema nervioso (despolarización, repolarización y neurotransmisión sináptica). La osmolalidad plasmática depende, en buena parte, de la relación entre la cantidad de agua y electrólitos. Se calcula mediante la fórmula siguiente: osmolalidad (mOsm/kg) = 2 × Na + glucemia + uremia (expresadas en mmol/L); su valor normal es de 280-295 mOsm/kg. El cerebro acusa los cambios de osmolalidad, de modo que se hincha por edema en las situaciones hiposmóticas, y se retrae por déficit de agua en las hiperosmóticas. La pérdida de agua y/o el aumento de electrólitos dan lugar a elevación de la osmolalidad plasmática, que estimula la secreción de ADH y provoca sensación de sed; estos dos mecanismos reguladores cerebrales se inhiben en las situaciones de hiposmolalidad.

Sodio

La hiponatremia, asociada casi siempre con situaciones de hiposmolalidad, puede tener muchas causas; así, unas veces se pierde sodio y agua (hipovolemia, diarrea, vómitos, grandes quemaduras, sudoración profusa, secuestro en ascitis), y otras se pierde solamente sodio (nefropatía pierde sal, insuficiencia suprarrenal) y, en la mayoría de las ocasiones, aumenta el agua por causas yatrógenas (manitol), polidipsia psicógena, edema y, sobre todo, por síndrome de secreción inapropiadamente alta de ADH (SIADH). El SIADH se produce por multitud de causas (tabla 179-2). El tratamiento de la hiponatremia dependerá de la causa productora y de si hay o no pérdida de volumen concomitante. En el SIADH, además de combatir la causa, hay casos paucisintomáticos que se resuelven con restricción hídrica; en los más graves hay que infundir suero salino hipertónico y administrar diuréticos de asa como la furosemida. En casos de convulsiones y edema cerebral evidente se debe aumentar, mediante infusión de suero salino, la osmolalidad plasmática a razón de 4-5 mmol/L por hora; la infusión de suero salino se suspenderá cuando el paciente esté asintomático, o bien cuando el sodio alcance los 120-125 mmol/L. Estas precauciones van encaminadas a prevenir, por corrección rápida, el desarrollo de una mielinólisis centropontina o extrapontina. En pacientes con hemorragia subaracnoidea e hiponatremia, la restricción hídrica aumenta el riesgo de vasoespasmo y de isquemia.

La encefalopatía secundaria a hiperosmolalidad plasmática suele acompañar a la descompensación diabética y, menos frecuentemente, a

Tabla 179-2 Causas del síndrome de secreción inadecuada de vasopresina

NEOPLASIAS MALIGNAS	ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO	MEDICAMENTOS	ENFERMEDADES PULMONARES	MISCELÁNEA
Timoma	Meningitis	Carbamazepina	Neumonías	Hipotiroidismo
Páncreas	Encefalitis	Oxcarbamazepina	Abscesos	Lupus eritematoso sistémico
Linfoma	Traumatismos	Antidepresivos tricíclicos	Tuberculosis	Porfiria aguda intermitente
Mesotelioma	Hemorragias	IRSS	Empiema pleural	*Delirium tremens*
Pulmón	Isquemia	Neurolépticos	Fibrosis quística	Postoperados
Sarcoma	Hidrocefalia	IMAO	Neumotórax	Idiopática
Intestino	Atrofia multisistémica (síndrome de Shy-Drager)	Tiazidas	Asma	
Urogenitales	Síndrome de Guillain-Barré	Clofibrato	Broncopatía obstructiva crónica	
		Ciclofosfamida	Ventilación con presión positiva	
		Alcaloides de la vinca		
		Opiáceos		
		Oxitocina		

IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa; IRSS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

cuadros de deshidratación, es decir, a situaciones agudas o subagudas, ya que en las crónicas se producen osmoles endógenos compensatorios. Si es intensa, puede causar sangrado subaracnoideo por tensión y ruptura venosa, al reducirse el volumen cerebral. Si se corrige rápidamente, puede surgir edema cerebral paradójico por la actuación de osmoles endógenos.

Magnesio

Existe hipomagnesemia cuando su concentración hemática es inferior a 2,0 mg/dL, aunque sólo es sintomática por debajo de 1,2. La sintomatología clínica, que puede remedar a la de la hipocalcemia, engloba calambres, hiperreflexia, signo de Chvostek, crisis comiciales, trastorno de conciencia, signos focales y distonía. Suele acompañarse de hipopotasemia y también de hipocalcemia por inhibición de la PTH. Las causas principales son malabsorción, cetoacidosis diabética, alcoholismo y fármacos (diuréticos de asa, aminoglucósidos, cisplatino, anfotericina, tacrolimus, inhibidores de la bomba de protones).

La hipermagnesemia es rara en ausencia de fracaso renal, aunque puede precipitarse por fármacos que contienen magnesio (laxantes, catárticos, algunos antihipertensivos). Produce inhibición de la transmisión neuromuscular y puede provocar un seudocoma por bloqueo parasimpático, además de encefalopatía hipercápnica por debilidad diafragmática.

Fosfatos

La hipofosfatemia tiene relevancia clínica cuando la concentración de fosfato es inferior a 2,5 mg/dL. Es particularmente frecuente en alcohólicos y en pacientes críticos. Su principal mecanismo de producción es la redistribución hacia el compartimento intracelular en casos de ventilación mecánica, acidosis metabólica, utilización de expansores del plasma y catecolaminas. La carencia de vitamina D también contribuye a un aumento de la excreción urinaria de fosfatos. Irritabilidad, confusión, mioclonías y coma, además de debilidad muscular grave, pueden ser síntomas de hipofosfatemia. También se han publicado casos de mielinólisis centropontina por hipofosfatemia, sin que se realizase una corrección rápida de un cuadro hiponatremia.

ENCEFALOPATÍAS CARENCIALES

La función cerebral se altera en estados carenciales globales o en situaciones deficitarias de determinados nutrientes, entre los que ocupan un lugar destacado las vitaminas del grupo B, el ácido fólico y el ácido nicotínico. Tales estados carenciales pueden ser consecuencia de un aporte reducido, de un fallo en la absorción global o selectiva por patología del aparato digestivo, o bien de una situación de excesiva demanda, tal como ocurre en el embarazo y el crecimiento.

DÉFICIT DE VITAMINA B_{12}: DEGENERACIÓN COMBINADA SUBAGUDA

La vitamina B_{12}, o cianocobalamina, debe unirse al factor intrínseco, producido por las células parietales gástricas, para poder ser transportada y finalmente absorbida en el íleon distal. Posteriormente, vehiculada por las transcobalaminas, llega al hígado, donde se almacena y se transforma en sus dos formas activas, metilcobalamina y adenosilcobalamina. La vitamina B_{12} actúa en la conversión de ácido metilmalónico-CoA a succinil-CoA. Por otra parte, la metionina sintetasa, cuya función principal consiste en transferir un grupo metilo desde el 5-metil-tetrahidrofolato a la homocisteína, que se transforma así en metionina, tiene también como cofactor principal a la metilcobalamina. Ante el déficit de vitamina B_{12} se elevan el ácido metilmalónico y la homocisteína. La vitamina B_{12} se relaciona con el ácido fólico y juega un papel importante en la síntesis del DNA, y en la formación de colina y de los fosfolípidos de la mielina.

La encefalopatía por déficit de vitamina B_{12} tiene una instauración lenta e insidiosa; cursa con síntomas depresivos, déficit de atención, cambio de carácter y, más raramente, delirio, alucinaciones y síndrome confusional. Paralela o independientemente, puede producirse un cuadro mielopático (degeneración combinada subaguda) y neuropático con parestesias, disestesias y trastorno de la marcha y del equilibrio. En la exploración se observan el signo de Romberg y piramidalismo; los reflejos tendinosos pueden estar ausentes o muy exaltados, con importante espasticidad, según el grado de neuropatía periférica y de afectación medular. También se producen alteraciones visuales con escotoma centrocecal y atrofia óptica, muy similares a los de la ambliopía tabaco-alcohólica. Recientemente se ha descrito una mielopatía asociada a déficit de cobre con un perfil clínico similar al de la degeneración combinada subaguda.

La RM cerebral puede mostrar, en las secuencias T2, hiperseñales en la sustancia blanca hemisférica. En el estudio medular, las hiperseñales se localizan en la parte posterior y lateral de la médula cervical y dorsal (fig. 179-3). En los estudios de EMG, el 80% de los pacientes presentan neuropatía axonal, con ausencia de los potenciales sensitivos surales.

En los estudios histopatológicos de pacientes con degeneración combinada subaguda se encuentra una mielopatía vacuolar, con desmielinización y daño axonal secundario, que afecta a los cordones posteriores medulares y se extiende a los laterales. Los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida por infección por el HIV (sida) y los que abusan del óxido nitroso pueden presentar un cuadro medular similar.

En situaciones de presunta alteración del metabolismo de la B_{12} es importante determinar la homocisteína y el ácido metilmalónico, porque pueden faltar las alteraciones hematológicas (anemia macrocítica) y la tasa sérica de B_{12} puede ser normal o estar en el rango inferior de la normalidad (especial atención merecen los niveles de 200 a 350 pg/mL de vitamina B_{12}). Los valores de homocisteína y ácido metilmalónico se normalizan transcurridos de 7 a 10 días tras la inyección parenteral de cianocobalamina.

La historia familiar, los hábitos dietéticos, los antecedentes de cirugía gástrica e intestinal, los cuadros previos o concomitantes de enteritis (tuberculosis, enfermedad de Crohn, síndrome de asa ciega), la toma prolongada de fármacos (anticonvulsivantes, neomicina, colquicina y

Figura 179-3 RM medular potenciada en T2 de un paciente con déficit de vitamina B_{12}; la *flecha* señala hiperintensidad de cordones posteriores.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

omeprazol), y la determinación de anticuerpos anticélulas parietales gástricas y antifactor intrínseco, además del test del Schilling, proporcionan datos claves para aclarar la causa del déficit de vitamina B_{12}.
El déficit de B_{12} con repercusión neurológica se trata administrando, por vía parenteral, 1000 μg de dicha vitamina, dos veces a la semana durante las primeras 2 semanas, y posteriormente una vez a la semana durante 3 meses, para continuar de por vida con una inyección mensual. El grado recuperación depende del tiempo de evolución y de la intensidad de los síntomas.

DÉFICIT DE ÁCIDO FÓLICO

El ácido fólico participa con la B_{12} en el paso de homocisteína a metionina. Por lo tanto, su déficit podría causar manifestaciones similares a las de la carencia de cianocobalamina, aunque a menudo los síntomas son más sutiles; consisten en deterioro cognitivo leve o moderado y aumento de la incidencia de patología cerebrovascular. Mención aparte merecen los trastornos del desarrollo del tubo neural, que presentan con mayor frecuencia los nacidos de madres con déficit de ácido fólico.
Esta vitamina, que se absorbe en el duodeno y el yeyuno, puede ser deficitaria sobre todo en el alcoholismo, pero también en enfermedades intestinales (enfermedad de Crohn y enfermedad celíaca), tratamientos con fármacos antiepilépticos (especialmente el ácido valproico), triamtereno, anovulatorios y, sobre todo, inmunodepresores como la salazopirina, la azatioprina y el metotrexato.
Los niveles elevados de homocisteína pueden reflejar una situación de déficit de ácido fólico. Puede observarse en síndromes depresivos y cuadros de demencia de tipo Alzheimer, pero sobre todo en la encefalopatía arteriosclerótica subcortical y en la demencia multiinfarto.
La deficiencia hereditaria, en homocigosis, de cistationina-β-sintetasa produce niveles muy elevados de homocisteína y homocistinuria, asociados a arteriosclerosis precoz y retraso mental. En la situación de heterocigosis sólo hay aumento del riesgo vascular. Una causa también hereditaria de elevación de homocisteína, y por consiguiente del riesgo vascular, la constituye la mutación C-677-T en el gen de la metilenotetrahidrofolato-reductasa (MTHFR).
El tratamiento con ácido fólico está indicado en pacientes con epilepsia en edad fértil. En casos de déficit constatados, pueden administrarse p.o. 3 mg/día o bien recurrir a dosis i.v. más altas en los casos más graves.

DÉFICIT DE VITAMINA B_6

La vitamina B_6 sólo determina encefalopatía de tipo epiléptico en niños nacidos de madres con importante desnutrición, o bien en la forma particular de epilepsia secundaria a dependencia congénita de piridoxina, que requieren tratamiento de por vida con esta vitamina.
En el adulto, el déficit de vitamina B_6 suele producirse por toma de fármacos como la isoniazida (sobre todo en los acetiladores lentos), la penicilamina y la hidralazina; da lugar a neuropatía periférica axonal de predominio sensitivo. También puede causar polineuropatía la intoxicación aguda o crónica con B_6. Todos los pacientes tratados con isoniazida deben recibir 50 mg/día de vitamina B_6.

DÉFICIT DE ÁCIDO NICOTÍNICO

El ácido nicotínico, o niacina, interviene como coenzima de dos enzimas del metabolismo de los hidratos de carbono, la nicotinamida-adenina-dinucleótido y la nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato. Su deficiencia produce pelagra, padecimiento que, de forma endémica, afecta a países que tienen como fuente fundamental de hidratos de carbono el maíz, que carece de ácido nicotínico y triptófano; también se presenta, puntualmente, en pacientes con alcoholismo y desnutrición importante.
La pelagra es la enfermedad de las tres D: dermatitis, diarrea y demencia son los pilares de su cuadro clínico. Las manifestaciones neurológicas de la pelagra son inicialmente de tipo neuropsiquiátrico, tales como depresión, apatía, irritabilidad y deterioro mnésico, para progresar hacia confusión, estupor y coma, con mioclonías y síndrome bipiramidal. Ante la falta del cuadro cutáneo (hoy es muy raro el clásico «collar de Casal»), el diagnóstico puede resultar difícil. En los alcohólicos con cuadro encefalopático que no responden a la tiamina deberían administrarse 150 mg al día de ácido nicotínico.

DÉFICIT DE VITAMINA B_1: SÍNDROME DE WERNICKE-KORSAKOFF Y BERIBERI

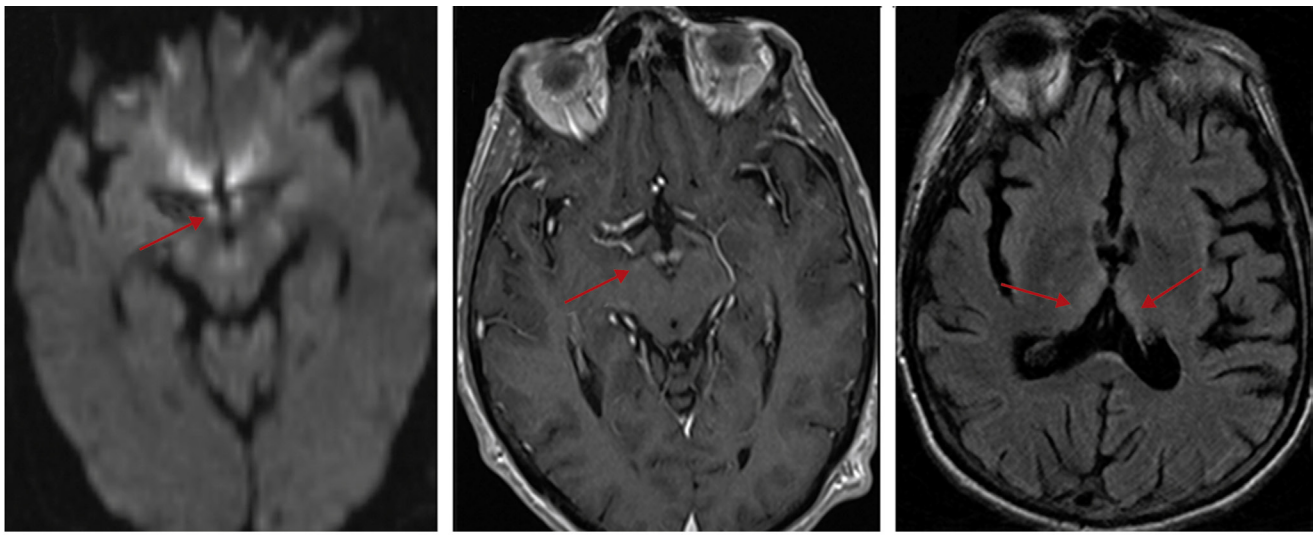
La vitamina B_1, o tiamina, constituye el precursor de la tiamina pirofosfato. Esta actúa como coenzima de la piruvato-descarboxilasa, que transforma el piruvato en alfacetoglutarato, que, a su vez, dará lugar a coenzima A; también interviene como coenzima de la transcetolasa, en la vía de la hexosa monofosfato.
La demanda de tiamina pirofosfato depende del consumo de glucosa y su déficit puede precipitarse en situaciones latentes, al administrar este monosacárido i.v. Los estados de malnutrición (alcoholismo, anorexia nerviosa, inanición, huelga de hambre), los vómitos repetidos (patología gastrointestinal, quimioterapia, hiperemesis gravídica, estatus migrañoso, síndrome de Ménière), ciertas enfermedades sistémicas graves (uremia, tuberculosis, insuficiencia hepática, tumores diseminados), la cirugía bariátrica y la alimentación parenteral prolongada pueden ser causa del cuadro encefalopático secundario a déficit de tiamina, el síndrome de Wernicke-Korsakoff (SWK).
El beriberi es un cuadro de neuropatía grave, atribuido también a déficit de tiamina, que puede resultar mortal cuando se acompaña de miocardiopatía. Esta forma es más frecuente en lactantes, que presentan disfunción gastrointestinal, cardiopatía y convulsiones. Su incidencia ha disminuido mucho con la adicción de tiamina a diversos alimentos.
El SWK engloba distintas manifestaciones clínicas que fueron descritas por separado pero que conforman el espectro clínico de un mismo proceso. En 1881, Carl Wernicke describió, en tres pacientes con oftalmoplejía, ataxia y confusión, una «polioencefalitis hemorrágica aguda superior» (pequeñas sufusiones hemorrágicas en la sustancia gris periventricular, periacueductales y cercanas al tercer y el cuarto ventrículos). Poco después, Korsakoff describió un trastorno de la memoria a corto a plazo y anterógrada en una serie más amplia de pacientes alcohólicos. Años después, se establecería la conexión etiopatogénica entre ambos cuadros, al demostrarse las mismas lesiones en el diencéfalo, el tálamo y los lóbulos temporales.
La afectación bilateral del par VI, sola o combinada con la de los otros nervios oculomotores, es el trastorno ocular más frecuente en el SWK. Pueden existir nistagmo, desviaciones de la mirada y afectación pupilar asimétrica con reacción lenta a la luz. El cuadro atáxico es típicamente axial. Algunos enfermos presentan hemorragias retinianas, edema de papila, hipotensión ortostática, hipotermia y signos de polineuropatía. Bastantes pacientes, además del cuadro amnésico característico con afectación de la memoria de trabajo y a corto plazo con amnesia anterógrada, están confusos y desorientados en tiempo y espacio, y muestran confabulaciones; no son excepcionales un cierto grado de euforia y desinhibición. En más de la mitad de los pacientes, en la RM pueden observarse hiperseñales de localización talámica, hipotalámica, periacueductal y en el suelo del IV ventrículo (fig. 179-4). La determinación de los niveles de tiamina también es útil. Teniendo en cuenta la clínica y los hallazgos de la RM, el diagnóstico diferencial del SWK es amplio: ventriculitis, síndrome del «*top* de la basilar», síndrome de Miller Fisher, encefalitis de Bickerstaff, esclerosis múltiple, encefalitis paraneoplásica, enfermedad de Behçet, enfermedad de Leigh, nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob e hipofosfatemia grave.
La administración de tiamina por vía parenteral es la base del tratamiento. Se recomiendan dosis altas: 200 mg/8 h i.v. durante 1 semana, para seguir con 100 mg/día i.m. durante unas 4 semanas y finalmente con 300 mg p.o. El cuadro ocular puede revertir rápidamente, pero el síndrome confusional y, sobre todo, la alteración de la memoria tardan más tiempo en mejorar o no llegan a hacerlo del todo. Si existe un déficit concomitante de magnesio debe corregirse, ya que es causa de mala respuesta a la tiamina.

ALCOHOL Y SISTEMA NERVIOSO

El alcohol etílico puede considerarse la droga universal por antonomasia; su consumo se ha extendido a todas las clases sociales e incluso a poblaciones con mayor riesgo de toxicidad, como los adolescentes. Aunque la cirrosis alcohólica y las encefalopatías crónicas son dos repercusiones principales, el alcoholismo también está detrás

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.



A B C

Figura 179-4 Encefalopatía de Wernicke-Korsakoff. **A.** Sección axial en difusión que muestra hiperintensidad de cuerpos mamilares; **B.** Secuencias potenciadas en T1 tras administrar gadolinio, en la que se observa captación de cuerpos mamilares. **C.** Secuencia potenciada en FLAIR que muestra hiperintensidad de ambos tálamos (signo del palo de *hockey*).

del absentismo laboral, accidentes de circulación, agresiones, abusos sexuales y malos tratos a la familia. Se asocia con frecuencia a cuadros de desnutrición, que conllevan carencias de vitaminas esenciales para la función neurológica.

METABOLISMO DEL ETANOL Y SU ACTUACIÓN EN EL SISTEMA NERVIOSO

El alcohol se absorbe por difusión en el estómago y el intestino, circula por la sangre, donde ya se detecta a los 5 min de la ingestión, y alcanza su máxima concentración entre 30 y 90 min después. El etanol pasa a órganos como el riñón, el pulmón (la tasa de etanol en el aire espirado mantiene una relación constante con la de la sangre), el cerebro y el hígado; aquí, por la acción de la enzima alcohol-deshidrogenasa, se transforma en acetaldehído que, por la intervención de la enzima aldehído-deshidrogenasa, se convierte en acetil-CoA y acetato. Cuando se produce una acumulación de acetaldehído (esto ocurre con la administración de disulfiram, utilizado como aversivo) surgen náuseas, vómitos, taquicardia, enrojecimiento, sudoración y disnea.

El receptor del ácido gammaaminobutírico (GABA) y el canal del cloro a él asociado constituyen uno de los lugares de actuación del etanol en el sistema nervioso. Propicia la transmisión gabaérgica inhibitoria, al igual que las benzodiazepinas, cuya administración puede mitigar la sintomatología de la supresión del etanol. Ataxia, incoordinación y sedación, presentes en la intoxicación aguda, se producen por esta inhibición, que puede acabar en la muerte cuando se alcanzan tasas mayores de 400 mg/dL, aunque existe un fenómeno de tolerancia en los bebedores crónicos. El alcohol etílico también tiene efectos sobre la transmisión noradrenérgica, serotoninérgica, dopaminérgica, opioide y del neuropéptido Y; interfiere en las acción de diversas cinasas dependientes del AMP. Los organismos en desarrollo son especialmente sensibles al etanol. La exposición materna durante la gestación da lugar a retardo del crecimiento fetal, anomalías craneofaciales (fisura palatina, hipoplasia maxilar, retrognatia) y compromiso grave del sistema nervioso (microcefalia, disrafismos, trastornos de la migración neuronal, retraso mental).

INTOXICACIÓN ETÍLICA AGUDA

Tras un período inicial de euforia y desinhibición, acompañados de locuacidad, surge descoordinación motora con disartria y ataxia, acompañadas de comportamiento inadecuado que, a veces, se concreta en agresividad verbal y física, con trastorno importante del comportamiento; esto ha dado pie para hablar de «borrachera patológica». Son frecuentes los cuadros de vértigo y vómitos y, ocasionalmente, pueden presentarse convulsiones. Dependiendo de la tolerancia al alcohol y de la cuantía de la intoxicación, el paciente puede caer en un estado de obnubilación, estupor y finalmente coma, con riesgo de parada respiratoria (tabla 179-3). Aunque pueda parecer que una intoxicación etílica aguda no deja secuelas, existe grave riesgo de daño cerebral permanente, sobre todo en sujetos jóvenes y cuando se acompaña de hipotermia. Para prevenir la aspiración de contenido gástrico debe lateralizarse la cabeza del sujeto, apartarlo de obstáculos que propicien lesiones y, a poder ser, procurar que permanezca acompañado y arropado. La administración de suero glucosado, vitamina B_1, niacina y vitamina B_6 se realiza en los servicios de urgencias. Si es necesario efectuar una sedación, pueden utilizarse benzodiazepinas, como el diazepam (inicialmente 10 mg i.v., seguidos de 5 mg cada 5 min hasta que el sujeto se calme) o el clordiazepóxido (50-100 mg i.v.), con vigilancia de una posible depresión respiratoria. Ante intoxicaciones muy graves con alta tasa de alcohol en sangre (> 400 mg/dL) se puede intentar realizar diálisis.

SÍNDROME DE PRIVACIÓN ALCOHÓLICA

Dada la alta prevalencia de la adicción al alcohol, el síndrome de privación etílica es también una situación patológica casi cotidiana. Temblor postural de los miembros superiores de presentación matutina acompañado de náuseas, malhumor y malestar general, que ceden con la primera copa, constituyen los primeros indicios. La inquietud motora, el nerviosismo y la ansiedad son también frecuentes en los pacientes que, por determinadas circunstancias, como el ingreso en un hospital, dejan de beber. Las crisis convulsivas son de tipo tónico-clónico generalizadas

Tabla 179-3 Manifestaciones neurológicas de la intoxicación etílica según la tasa de alcohol en sangre

ALCOHOL EN SANGRE (mg/dL)	MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS
20-30	Deterioro de la facultad de crítica, aumento del tiempo de reacción, afectación del control motor fino
50-100	Dificultad para realizar tareas motoras de complejidad moderada, déficit de atención
150-200	Ataxia, disartria, euforia, desinhibición, agresividad
200-300	Náuseas, vómitos, diplopía, confusión mental
300-400	Coma, hipotensión e hipotermia
400-900	Muerte

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

y sin déficit postictal. La observación de un inicio focal o de un déficit posconvulsivo alertaría de la presencia de una lesión estructural cerebral o de un factor añadido de tipo metabólico. Estas crisis tienden a recurrir en un corto período de tiempo. Otras manifestaciones del síndrome de privación alcohólica son alteraciones del ritmo sueño-vigilia, déficit de atención y alucinaciones.

El *delirium tremens* constituye la entidad clínica de mayor gravedad propiciada por privación de etanol. Se presenta después de 3 días de abstinencia y su mortalidad, debida a colapso circulatorio, puede superar el 15%. Se produce una descarga de catecolaminas que produce disturbios autonómicos, como sudoración profusa, hiperventilación, taquicardia y alteraciones de la presión arterial. Además, el enfermo presenta insomnio, agitación, alucinaciones de contenido zoomórfico o antropomórfico, convulsiones y finalmente coma. A la hipomagnesemia se le atribuye un papel importante en la génesis de las convulsiones. En el tratamiento del *delirium tremens* son importantes las medidas de hidratación, administración de glucosa, vitaminas (B_1, B_6, niacina) y magnesio (6 g i.v. las primeras 6 h, 5 g i.v. las 12 h siguientes y 5 g i.v. diarios los 5 días posteriores). La hipertensión puede tratarse con clonidina o atenolol. En la sedación se emplean diazepam o clordiacepóxido en las dosis citadas anteriormente. Los casos que cursan con gran agitación pueden tratarse con tiaprida, reservando el haloperidol (5 mg i.v.) para la agitación extrema.

ENCEFALOPATÍA ALCOHÓLICA CRÓNICA

El alcoholismo crónico, generalmente de más de 10 años de evolución, es una de las causas más importantes de degeneración cerebelosa adquirida. El cuadro habitual es el de ataxia de línea media, producida por afectación de las células de Purkinje del vermis, que aparece atrófico en los estudios de TC y RM. En algunos casos existe también ataxia apendicular, sobre todo de los miembros inferiores, a la que contribuye un cuadro asociado de polineuropatía axonal. A pesar del abandono del hábito enólico y del tratamiento con diversas vitaminas, la recuperación del síndrome cerebeloso es rara.

La enfermedad de Marchiafava-Bignami es un infrecuente padecimiento que se produce en alcohólicos desnutridos. Su sustrato es una desmielinización con necrosis, generalmente parcial, del cuerpo calloso, que puede observarse en los estudios de TC y RM. La presentación clínica puede ser aguda o insidiosa, con síntomas de deterioro cognitivo, espasticidad y alteraciones de la marcha y, en algunos casos, síndrome de desconexión interhemisférica.

Muchos pacientes alcohólicos crónicos presentan alteraciones del comportamiento, abandono del cuidado personal, delirio paranoide, celotipias, trastorno de la memoria, y déficit de atención y juicio, que se traducen en serios fallos en su vida laboral, y en disrupción de su proyecto personal, familiar y social. Estos cuadros constituyen verdaderos síndromes de demencia, con algunos rasgos similares a los de la demencia degenerativa frontotemporal. Al desarrollo de este síndrome psicoorgánico cerebral también contribuyen la desnutrición y el SWK, y también inciden traumatismos y, a veces, ictus, fundamentalmente de tipo hemorrágico. Algunos pacientes con alcoholismo presentan atrofia cerebral e hidrocefalia *ex vacuo,* que, tras el abandono del hábito enólico y un adecuado tratamiento, pueden revertir.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Davies NW, Sharief MK, Howard RS. Infection-associated encephalopathies-their investigation, diagnosis, and treatment. J Neurol 2006;253:833-45.

Galvin R, Bräthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu T, Leone MA. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. Eur J Neurol 2010;17:1408-18.

Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. Lancet Neurol 2006;5:949-60.

Smith JW, Evans AT, Costall B, Smythe JW. Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review. Neurosci Biobehav Rev 2002;26:45-60.

Sutter R, Kaplan PW. What to see when you are looking at confusion: a review of the neuroimaging of acute encephalopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86:446-59.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

APROXIMACIÓN CLÍNICA AL PACIENTE CON SINTOMATOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO Y MUSCULAR

Capítulo 180

J. Casademont Pou

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neuromusculares se pueden clasificar en trastornos de los nervios periféricos, alteraciones de la transmisión neuromuscular y miopatías.

Los trastornos de los nervios periféricos pueden deberse a lesiones en: a) cuerpo neuronal o *neuronopatías;* b) axón o *axonopatías;* c) mielina o *mielinopatías,* y d) tejido intersticial. Estas lesiones provocan síntomas irritativos y deficitarios. Los síntomas motores irritativos se manifiestan en forma de calambres, fasciculaciones y mioquimia, y los deficitarios, con debilidad y fatigabilidad. Los síntomas sensitivos irritativos se presentan como disestesias, parestesias y dolor, y los deficitarios, como hipoestesia o anestesia y ataxia sensitiva.

Cuando predomina la afección de las fibras mielinizadas de gran tamaño existe una pérdida de la sensibilidad propioceptiva y debilidad motora; se trata en este caso de las llamadas *formas atáxicas* o *seudoatetósicas.* Cuando, por el contrario, la afección predominante es de fibras de pequeño tamaño existe alteración de la sensibilidad térmica y dolorosa. En este caso se habla de formas seudosiringomiélicas.

Los síntomas y signos de disfunción autonómica son numerosos y complejos. Destacan la sudación inapropiada, los trastornos tróficos como la úlcera plantar, la hipotensión ortostática y la disfunción urinaria o del tránsito digestivo. Según la topografía de la alteración puede producirse afección de pares craneales, plexopatías, radiculopatías, ganglionopatías, neuronopatías y neuropatías propiamente dichas. Estas últimas, a su vez, se clasifican según su distribución. Así, se habla de *mononeuritis* cuando sólo se afecta un nervio, mononeuritis múltiple o *multineuritis* cuando se lesionan múltiples nervios no contiguos y *polineuritis* cuando la afección es difusa, en general distal y simétrica. En este caso, el trastorno sensitivo se distribuye *en calcetín* y *en guante,* con predominio de las piernas sobre los brazos. La interrupción del arco reflejo condicionará una disminución o la abolición de los reflejos osteotendinosos.

En los trastornos de la unión neuromuscular, la clínica fundamental es la fatiga, con una debilidad variable en el tiempo y, de forma significativa, relacionada con el ejercicio. Finalmente, cuando se afecta el músculo de forma primaria, el síntoma más característico es la debilidad sin déficit sensitivo. Las manifestaciones predominan en las cinturas escapular o pelviana, si bien existen miopatías distales e incluso con afección de músculos craneales. Otros síntomas menos frecuentes son las mialgias y la miotonía o dificultad en la relajación muscular. Los calambres de origen muscular son menos frecuentes que los de origen neurógeno y, en general, están relacionados con enfermedades metabólicas musculares o trastornos hidroelectrolíticos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Mientras el diagnóstico sindrómico de afección del sistema nervioso periférico (SNP) y la distinción entre un origen neurógeno, miógeno o de la transmisión neuromuscular puede ser relativamente fácil, el diagnóstico etiológico es más difícil de alcanzar. La anamnesis debe recoger con especial atención la edad de inicio de la sintomatología y su curso, ya sea agudo, subagudo o crónico. También recogerá la existencia o no de antecedentes genéticos, hábitos tóxicos, exposiciones laborales o medioambientales, enfermedades concomitantes o pasadas, vacunaciones precedentes y consumo de fármacos. La exploración física debe basarse en cinco aspectos: inspección, palpación, evaluación de la fuerza y fatigabilidad, evaluación de la sensibilidad y examen de los reflejos. Además, es conveniente abordar las diferentes partes del organismo de forma secuencial: cabeza, cuello, hombros, brazos, tronco y piernas.

La inspección permite valorar la presencia de atrofia o hipertrofia muscular, así como la existencia de movimientos musculares espontáneos. La postura en reposo del paciente y su marcha proporcionan amplia información sobre el grado de debilidad.

La palpación permite valorar la existencia de hipertrofia de troncos nerviosos, especialmente en la cabeza del peroné (peroneal común) y en la zona lateral del cuello (auricular mayor). También se deben palpar los músculos, que en caso de seudohipertrofia adquieren una consistencia de corcho, y en denervación pierden su turgencia habitual.

La *medición* de la fuerza es importante, ya que permite evaluar su evolución en el tiempo y comparar diferentes enfermos de una forma objetiva. En la práctica clínica, uno de los métodos más útiles y rápidos es el propuesto por el *Medical Research Council,* que realiza exploración por grupos musculares (flexión de la cabeza, elevación de los hombros, abducción de cada brazo, etc.) y puntúa la fuerza de 0 a 5. La fatigabilidad se explora forzando la contracción de un músculo hasta que claudique. Un ejemplo típico consiste en pedir al paciente que mire hacia arriba de forma prolongada; en los trastornos de la transmisión neuromuscular, los párpados caen pocos minutos más tarde (ptosis).

En el examen de la sensibilidad debe evaluarse la sensibilidad exteroceptiva y propioceptiva. La primera incluye la sensibilidad táctil, la dolorosa epicrítica y la térmica. Está conducida por fibras de pequeño tamaño, amielínicas. El hormigueo y el escozor se conducen por el mismo tipo de fibras. La segunda incluye la artrocinética, la de presión y dolor profundo y la vibratoria. En general, está conducida por fibras de tamaño grande, mielinizadas. Además, la sensibilidad propioceptiva debe explorarse siempre mediante el test de Romberg. Cuando está alterada, el paciente puede mantenerse de pie con los ojos abiertos, pero cae cuando los cierra.

Los reflejos osteotendinosos están exaltados en la enfermedad de la primera neurona motora por liberación de la segunda del asta anterior. Su desaparición precoz suele ser característica de los procesos neurógenos. En las enfermedades musculares lo habitual es su disminución, con desaparición únicamente en fases avanzadas. En el músculo normal, la percusión directa produce una pequeña contractura que no llega a mover la articulación, seguida inmediatamente de relajación. En los procesos neurógenos, la contractura puede ser más viva y desencadenar fasciculaciones. En la llamada *miotonía de percusión* se produce una contracción mantenida, incontrolable, y una relajación retardada. Es característica de los procesos miotónicos. Más infrecuente es la aparición de una depresión seguida de una protrusión muscular, fenómeno denominado *mioedema,* que se observa fundamentalmente en la miopatía hipotiroidea.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En el estudio de las neuropatías se deben seguir unos pasos muy sistematizados (fig. 180-1). Con algunas determinaciones analíticas es posible diagnosticar las neuropatías más habituales. Entre ellas destacan la diabetes mellitus, los estados carenciales y las neuropatías secundarias a fármacos e intoxicaciones. En sucesivos escalones diagnósticos se incluyen determinaciones analíticas más complejas, como electroforesis proteica, inmunología y serologías diversas.

La determinación sérica de la creatincinasa (CK) es de gran utilidad para el estudio de las miopatías (tabla 180-1). No obstante, debe tenerse presente que no siempre que se aprecia una lesión muscular se comprueban cifras elevadas de CK e, inversamente, no todas las elevaciones de CK son indicativas de miopatía, entre otras razones porque estas no siguen una distribución normal en la población sana. Para el estudio de algunos procesos neurógenos es imprescindible un análisis del LCR.

En los últimos años se ha identificado un número creciente de autoanticuerpos circulantes, útiles fundamentalmente para caracterizar las neuropatías inflamatorias y las neuropatías asociadas a gammapatías monoclonales y paraneoplásicas. Estos anticuerpos están dirigidos contra dos grandes grupos de antígenos: a) gangliósidos, entre los que destacan el GM1 y el GQ1b, y b) glucoproteínas, entre las que sobresale la asociada a la mielina (MAG) que tiene función de molécula de adhesión. Los anticuerpos antirreceptores de acetilcolina son diagnósticos de *miastenia grave*. Los anticuerpos relacionados con las miopatías inflamatorias pueden clasificarse en específicos de miositis y asociados de forma no específica a las miositis. Entre los primeros figuran anti-RNA-sintasa (anti-Jo1 y otros), anti-SRP (del inglés *signal recognition particle*) y antiautoantígenos nucleolares (anti-Mi2, anti-PMS, anti-56 kDa), y entre los segundos, los dirigidos contra autoantígenos nucleares y nucleolares (anti-PM-Scl, anti-RNP y otros).

Las diversas pruebas neurofisiológicas y el EMG son muy importantes para el estudio del SNP. Permiten establecer la localización del proceso, orientar hacia una etiología concreta (v. fig. 180-1), determinar el grado de afección y evaluar la magnitud de la progresión o la mejora durante el seguimiento.

Las pruebas de imagen pueden ser de utilidad para localizar zonas de atrapamiento o compresión nerviosa y para descartar la asociación a neoplasias o la presencia de adenopatías. En algunas miopatías se han publicado buenas correlaciones entre histopatología y técnicas de imagen. La RM permite además estudios espectroscópicos para valorar la cantidad de ATP, pH y otros metabolitos musculares *in vivo*. En la actualidad es útil en el estudio de algunas miopatías metabólicas.

La biopsia de músculo debe realizarse sobre un músculo afectado por la enfermedad, pero no hasta el punto de que se halle reemplazado por tejido conectivo y graso. Asimismo, no debe haberse explorado recientemente con agujas de EMG, ya que podría haberse lesionado. La biopsia muscular tiene utilidad para: a) diferenciar entre atrofia neurógena y miopatía propiamente dicha; b) caracterizar diversas enfermedades musculares; c) corroborar el diagnóstico de enfermedad del tejido conectivo y de los vasos (poliarteritis nudosa) y de algunas infecciones (toxoplasmosis, triquinosis), y d) diagnosticar enfermedades no primariamente musculares pero que cursan con depósitos (enfermedad de Lafora y amiloidosis, entre otras). Con frecuencia, los estudios de biología molecular también requieren tejido muscular.

La respuesta del nervio periférico a los diversos tipos de agresión es básicamente de dos tipos (fig. 180-2): degeneración axonal y desmielinización. En la *degeneración axonal,* el axón sufre debido a la interrupción de su contigüidad con el cuerpo neuronal (traumatismo, vasculitis), lo que conduce a una degeneración walleriana en el segmento distal, o por alteraciones metabólicas de la neurona, que no puede mantener el trofismo de sus segmentos más alejados *(dying-back neuropathy).* Una vez afectado el axón, las vainas de mielina degeneran de forma secundaria. La recuperación depende de la regeneración de los axones, por lo que suele ser lenta e incompleta. En la *desmielinización,* la vaina de mielina degenera de forma primaria y focal, con preservación casi completa de los axones. Este hecho determina un enlentecimiento e incluso el bloqueo de la conducción nerviosa. Cuando se inicia la remielinización, la función suele recuperarse de forma rápida y completa. Sólo si los procesos de desmielinización y remielinización se repiten en un mismo individuo puede producirse el fenómeno de *remielinización ineficaz,* que condiciona un enlentecimiento importante de la conducción nerviosa y la proliferación de células de Schwann que rodean a los axones y da lugar a imágenes en *bulbo de cebolla,* que en ocasiones se palpan a la exploración.

El interés de la biopsia de nervio se centra sobre todo en las mononeuritis múltiples y puede ser diagnóstica en casos de amiloidosis,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

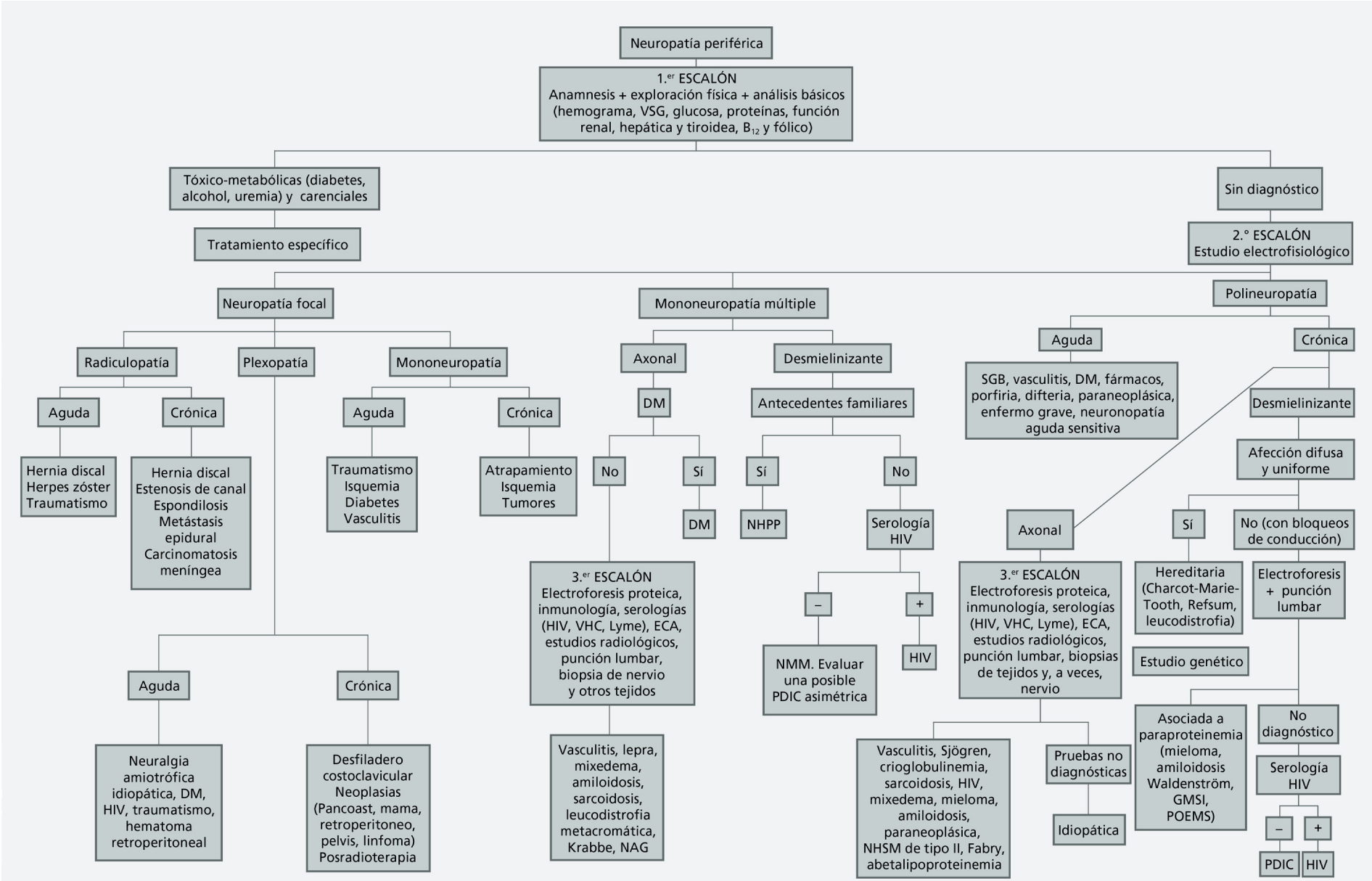


Figura 180-1 Algoritmo que permite una aproximación diagnóstica de los pacientes con neuropatía periférica en función del cuadro clínico, el tiempo de evolución y las pruebas complementarias. AutoAC: autoanticuerpos; DM: diabetes mellitus; ECA: enzima convertidora de la angiotensina; GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto; HIV: virus inmunodeficiencia humana; NAG: neuropatía axonal gigante; NHPP: neuropatía hereditaria con predisposición a las parálisis por presión; NHSM: neuropatía hereditaria sensitivomotora; NMM: neuropatía motora multifocal; PDIC: polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; POEMS: polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, banda monoclonal y alteraciones cutáneas; SGB: síndrome de Guillain-Barré; VHC: virus hepatitis C; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 180-1 Pruebas complementarias en el estudio de una debilidad de origen neuromuscular

	LOCALIZACIÓN DEL DEFECTO			
PRUEBA	**MOTONEURONA**	**NERVIO O RAÍCES**	**UNIÓN NEUROMUSCULAR**	**MÚSCULO**
CK	Normales	Normales	Normales	Normales o elevadas
Proteínas en LCR	Normales	Normales o elevadas	Normales	Normales
Electromiografía	Reducción del número de unidades motoras Puede haber actividad espontánea Si existe reinervación, los potenciales pueden ser grandes, alargados y polifásicos		Generalmente normal	Potenciales de unidad motora pequeños, de corta duración y polifásicos Puede haber actividad espontánea llamativa en las miositis
Velocidad de conducción nerviosa	Normal	Disminuida, especialmente en las neuropatías desmielinizantes	Normal	Normal
Respuesta muscular a la estimulación nerviosa repetitiva	Normal	Normal	Incremento o disminución, dependiendo de la frecuencia y enfermedad	Normal
Biopsia muscular	Patrón de denervación		Normal	Patrón miógeno
TC o RM	Para excluir otros procesos medulares	Para descartar compresiones	Para estudiar el timo	Puede ayudar a decidir punto de biopsia y establecer patrón de distribución

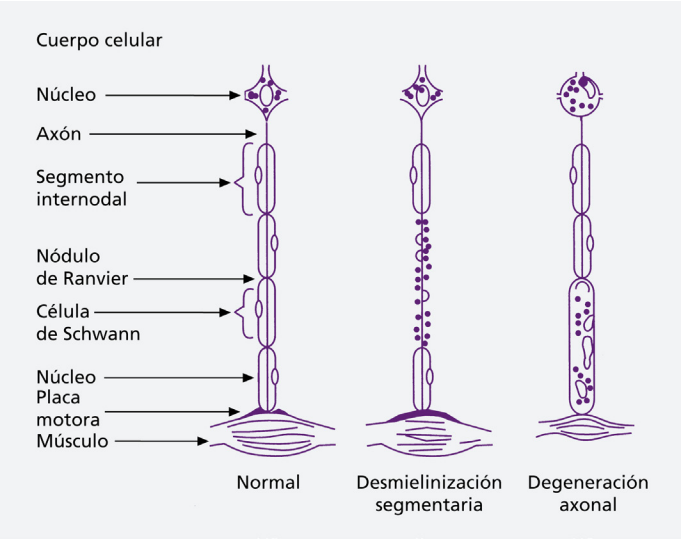


Figura 180-2 Lesiones anatomopatológicas básicas del nervio periférico.

vasculitis, lepra y sarcoidosis que afecten el SNP, así como en casos de leucodistrofia metacromática, enfermedad de Krabbe y neuropatía axonal gigante. En las demás circunstancias, la biopsia se limitará a indicar el tipo fundamental de reacción anatomopatológica, esto es, degeneración axonal o desmielinización. Dado que esta información se puede obtener mediante estudios electroneurográficos, se debe valorar cuidadosamente el riesgo-beneficio antes de indicarla.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

American Academy of Neurology. Practice Parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy. Role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (part 1) and Role of laboratory and genetic testing (part 2). An evidence-based review. Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology 2009;72:177-92.

Barohn RJ, Dimachkie MM, Jackson CE. A pattern recognition approach to patients with a suspected myopathy. Neurol Clin 2014;32:569-93.

Chung T, Prasad K, Lloyd TE. Peripheral neuropathy: clinical and electrophysiological considerations. Neuroimaging Clin N Am 2014;24:49-65.

Levine TD, Saperstein DS. Laboratory evaluation of peripheral neuropathy. Neurol Clin 2013;31:363-76.

Pascuzzi RM. Peripheral neuropathy. Med Clin North Am 2009;93:317-42.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MONONEUROPATÍAS

Capítulo 181

J. Valls Solé

NEUROPATÍAS CRANEALES

Los nervios craneales son los que emergen del tronco cerebral (fig. 181-1). Cada uno de los nervios craneales, en número de 12 en cada lado (de ahí el concepto de «par» craneal), tiene peculiaridades individuales que los hacen diferentes entre sí y que también los distinguen de los nervios raquídeos. Los núcleos de origen de los nervios craneales están dispuestos de tal manera en el tronco cerebral que sus alteraciones brindan la posibilidad de localizar topográficamente una hipotética lesión intraaxial. Este es el caso en los síndromes vasculares del territorio vertebrobasilar. Sin embargo, los nervios craneales también pueden sufrir lesiones en el nivel extraaxial, tal como se detalla en la tabla 181-1.

PRIMERO Y SEGUNDO NERVIOS CRANEALES: NERVIOS OLFATORIO Y ÓPTICO

Su exploración y alteraciones se han descrito en el capítulo 162, Anamnesis y exploración del paciente con sintomatología del sistema nervioso.

TERCERO, CUARTO Y SEXTO NERVIOS CRANEALES: NERVIOS OCULOMOTORES

Los nervios craneales oculomotores son el motor ocular común (III), el patético o troclear (IV) y el motor ocular externo (VI), los cuales se encargan de la motilidad del globo ocular. Las células de origen de los nervios oculomotores forman varios núcleos en el mesencéfalo (III y IV) y la parte alta de la protuberancia (VI), dispuestos a modo de columnas por detrás del núcleo rojo y por delante del acueducto de Silvio. El *núcleo de Edinger-Westphal,* que contiene células con función parasimpática, ocupa la parte más superior y medial. Los nervios craneales oculomotores están relacionados entre sí y con el núcleo del nervio craneal VIII por medio de la *cintilla longitudinal media*, un fascículo de fibras nerviosas que alcanza finalmente la parte superior del núcleo vestibular.

Los tres nervios abandonan el tronco cerebral, atraviesan el seno cavernoso y penetran en la órbita a través de la fisura orbitaria superior. El motor ocular común inerva los músculos rectos interno, superior e inferior y oblicuo menor; el patético inerva el músculo oblicuo mayor y el motor ocular externo inerva el músculo recto externo. El nervio craneal III inerva además la musculatura intrínseca del ojo, mediante fibras parasimpáticas que, tras una escala en el ganglio ciliar, terminan en el iris y el cuerpo ciliar y son responsables de la acomodación de la pupila. Fibras simpáticas, procedentes de los ganglios simpáticos laterovertebrales cervicales, se unen al nervio craneal III en el seno cavernoso.

Las lesiones de los nervios oculomotores pueden ocurrir en el nivel intraaxial, como es el caso de tumores, esclerosis múltiple o infartos isquémicos, o extraaxial, como en algunos de los procesos enumerados en la tabla 181-1. Las lesiones de los nervios oculomotores cursan con parálisis de los movimientos oculares y desviación de los globos oculares (estrabismo). Si se produce una lesión unilateral, se pierde la posibilidad de efectuar movimientos conjugados de los ojos y el paciente presenta visión doble o diplopía.

Las lesiones completas del nervio craneal III producen ptosis, con imposibilidad de levantar el párpado. El ojo está desviado hacia fuera y ligeramente hacia abajo. La lesión de las fibras parasimpáticas da lugar a midriasis paralítica y abolición del reflejo fotomotor con parálisis de la acomodación. La lesión de las fibras simpáticas produce un síndrome de Claude-Bernard-Horner, que puede deberse a lesión intraaxial de las neuronas preganglionares simpáticas (lesiones bulbares), lesión de los ganglios laterovertebrales en las afecciones del plexo braquial bajo (ganglio estrellado) o lesión de las propias fibras simpáticas (p. ej., en las afecciones del seno cavernoso).

Las lesiones del nervio craneal IV derivan en la imposibilidad de mover el ojo hacia abajo, sobre todo cuando está en abducción, por lo que el paciente refiere diplopía al leer o bajar escaleras. Es característico que el paciente trate de compensarlo desviando la cabeza hacia el hombro opuesto al lado de la parálisis *(signo de Bielschowsky)*. En las lesiones del nervio craneal VI, el ojo está desviado hacia dentro (estrabismo convergente) y existe parálisis de la abducción del ojo. El paciente

Tabla 181-1 Síndromes en los que se presenta la afección conjunta de varios nervios craneales

LOCALIZACIÓN	NERVIOS CRANEALES AFECTADOS	DENOMINACIÓN DEL SÍNDROME	CAUSA MÁS COMÚN
Fisura orbitaria superior	III, IV, 1.ª rama del V, VI	Rochon-Duvigneaud	Tumores del esfenoides, aneurisma de la carótida interna
Pared externa del seno	III, IV, 1.ª rama del V, VI	Tolosa-Hunt	Aneurismas, trombosis o tumores del seno cavernoso; tumores de la silla turca; granulomas inespecíficos
Espacio petroesfenoidal	II, III, IV, V, VI	Jakob	Tumores de fosa craneal media
Punta del peñasco	V, VII	Gradenigo	Petrositis; tumores del peñasco
Conducto auditivo interno	VII, VIII	–	Tumores del peñasco; infecciones
Ángulo pontocerebeloso	V, VII, VIII y a veces IX	–	Neurinoma del acústico; meningiomas
Agujero rasgado posterior	IX, X, XI	Vernet	Tumores y aneurismas
Encrucijada condileorrasgada posterior	IX, X, XI y XII	Collet-Sicard	Tumores de parótida y del cuerpo carotídeo, metástasis, linfomas, adenitis tuberculosa
Espacio retroparotídeo posterior	IX, X, XI, XII y simpático (síndrome de Claude-Bernard-Horner)	Villaret	Tumores de parótida y del cuerpo carotídeo, metástasis, linfomas, adenitis tuberculosa
Base del cráneo	III, XII	Garcin	Sarcoma de la base del cráneo; metástasis, tumores de la base del cráneo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

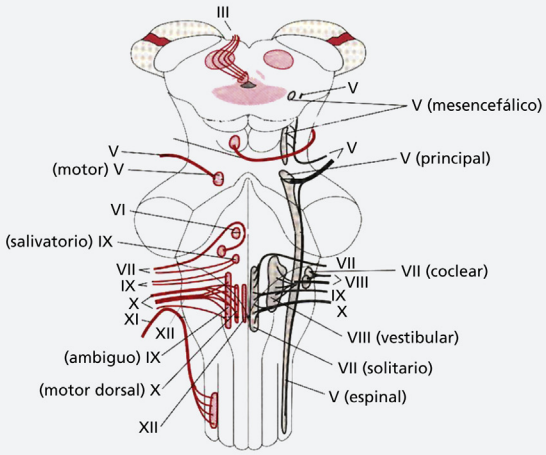


Figura 181-1 Origen de los nervios craneales y localización de los núcleos respectivos.

refiere diplopía en todas las direcciones de la mirada, excepto cuando mira hacia el lado opuesto a la lesión.

Las lesiones de los nervios oculomotores no son las únicas que producen diplopía. El diagnóstico diferencial más importante es con la miastenia, que causa diplopía por alteración en la transmisión neuromuscular.

QUINTO NERVIO CRANEAL: NERVIO TRIGÉMINO

El nervio trigémino inerva los músculos de la masticación y se encarga de la sensibilidad táctil, térmica, dolorosa y propioceptiva de la cara. El nervio se compone de tres ramas: oftálmica, maxilar y mandibular (fig. 181-2), que conducen la sensibilidad de la cara. Las neuronas de las fibras sensitivas táctiles, térmicas y nociceptivas se hallan en el ganglio de Gasser, y sus proyecciones centrales alcanzan el núcleo espinal del trigémino. A modo de excepción, las neuronas que reciben las fibras de la sensibilidad propioceptiva de los músculos inervados por el nervio trigémino no se hallan en el ganglio de Gasser, sino en el núcleo mesencefálico, en el nivel intraaxial. El núcleo motor del trigémino se localiza en la protuberancia. Las fibras motoras emergen del tronco cerebral por una raíz separada de la raíz sensitiva y se unen a la rama mandibular para alcanzar los músculos de la masticación.

Las lesiones del nervio trigémino, que pueden deberse a traumatismos craneales, neoplasias, aneurismas de la fosa posterior o infecciones meníngeas, producen parálisis de la musculatura de la masticación, disminución de la sensibilidad táctil, térmica y dolorosa de la cara, y abolición de los reflejos corneal y mandibular. Una lesión mesencefálica puede ocasionar la abolición aislada del reflejo mandibular. La lesión protuberancial suele afectar tanto al núcleo motor como a los sensitivos. Las lesiones bulbares interesan sólo la raíz descendente y producen hipostesia térmica y dolorosa, y abolición del reflejo corneal en el lado ipsolateral de la cara. Lesiones aparentemente aisladas de ramas del nervio trigémino pueden ocurrir en ciertas enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia, la enfermedad de Sjögren u otras conectivopatías. La lesión en estos casos puede deberse a un infiltrado inflamatorio o a la agresión inmunológica de las neuronas del ganglio de Gasser.

La *neuralgia del trigémino* es un trastorno funcional caracterizado por la aparición recurrente de paroxismos de dolor en la distribución de una o más ramas del nervio trigémino, atribuido a la generación ectópica de descargas anómalas del núcleo de la raíz descendente del trigémino. La *neuralgia del trigémino* es la forma de neuralgia más conocida. Se inicia después de los 40 años en el 90% de los casos y predomina en mujeres (3:2). En la mayoría de los casos la causa es desconocida, aunque es posible que hasta el 94% de las neuralgias consideradas idiopáticas sean realmente producidas por la compresión y distorsión del nervio en la fosa posterior por una arteria (88%) o vena (6%) anómalas. La arteria involucrada con mayor frecuencia es la cerebelosa posteroinferior. Más raras veces, la neuralgia del trigémino es secundaria a la compresión por un tumor o por un aneurisma. Otras causas de neuralgia del trigémino son la esclerosis múltiple y los infartos isquémicos del tronco cerebral. El término *tic douloureux* se ha usado para describir la combinación de neuralgia del trigémino con espasmo muscular hemifacial.

Los episodios de dolor aparecen de forma paroxística y son intensos, de carácter lancinante, comparados a una descarga eléctrica, pinchazos, cuchilladas o contactos con un hierro incandescente. Dichos paroxismos son de breve duración (a veces segundos) y se intercalan con intervalos libres de dolor. Típicamente, el dolor puede desencadenarse por la estimulación sensitiva de ciertas zonas *(zonas gatillo),* localizadas por lo general en el labio, la mejilla o la nariz. Las crisis álgidas también se desencadenan con frecuencia al hablar, masticar, lavarse los dientes o beber algo frío. Inicialmente, el dolor se localiza en una de las dos ramas inferiores del nervio (en la superior en el 5% de los casos) y con el tiempo puede extenderse hacia otras ramas; las tres divisiones se afectan aproximadamente en el 15% de los casos. Los paroxismos dolorosos pueden ser incapacitantes. Tanto el examen neurológico como el resultado de los exámenes de laboratorio acostumbran a ser normales.

En los casos típicos, el diagnóstico es, en general, sencillo. El diagnóstico diferencial debe hacerse con las algias faciales de otro origen, como las producidas por tumores del ángulo pontocerebeloso o de la fosa

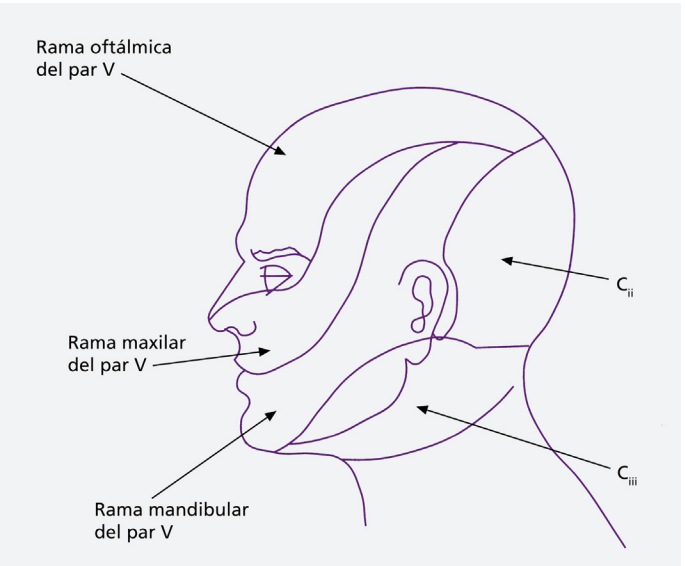


Figura 181-2 Representación diagramática de la distribución sensitiva de las ramas del nervio trigémino y del segundo segmento espinal.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

craneal media que afectan a la raíz del nervio trigémino o el ganglio de Gasser (meningiomas, neurinomas), con enfermedades dentarias y de los senos nasales y con la disfunción de la articulación temporomandibular *(síndrome de Costen)*. En el *herpes oftálmico*, el dolor afecta casi siempre a la primera rama y se acompaña de vesículas herpéticas. El fármaco más eficaz, en la mayoría de los casos, es la carbamazepina en dosis de 200-1200 mg/día. La oxcarbazepina y la gabapentina se han mostrado eficaces en pacientes que no mejoran con la carbamazepina o que no la toleran (mareo, efectos sedantes, leucopenia). Si el tratamiento médico falla puede recurrirse a la cirugía. La intervención de elección es la destrucción por termocoagulación de la rama trigeminal involucrada. Esta se efectúa en el ganglio de Gasser, al que se accede por vía percutánea a través del agujero oval. También puede efectuarse la exploración de la raíz del par V en la fosa posterior por vía retromastoidea, disecando y separando el nervio de cualquier vaso anómalo que pueda causar distorsión o compresión.

SÉPTIMO NERVIO CRANEAL: NERVIO FACIAL

El nervio facial abandona el tronco cerebral por el surco bulboprotuberancial junto con el *nervio intermediario de Wrisberg*. Las fibras de los dos nervios se unen en el segmento más interno del conducto de Falopio. El núcleo de origen del nervio facial está situado profundamente en la calota protuberancial. Sus fibras motoras siguen un trayecto complicado que rodea al núcleo de origen del par VI y, en parte, contribuyen a formar la eminencia *teres* en el suelo del IV ventrículo. Al nervio facial se unen fibras sensoriales gustativas, procedentes de los dos tercios anteriores de la lengua, a través del nervio *cuerda del tímpano.* Las neuronas sensitivas se encuentran en el *ganglio geniculado,* y sus prolongaciones centrales alcanzan el núcleo del fascículo solitario. Las fibras parasimpáticas del nervio *intermediario de Wrisberg* abandonan el nervio facial para inervar las glándulas submandibular, sublingual y lagrimal a través, respectivamente, de los nervios *petroso superficial mayor* y *cuerda del tímpano.*

El nervio facial atraviesa el canal petroso y abandona el cráneo por el agujero estilomastoideo, se introduce en la parótida y se divide en cinco ramas principales que terminan en los músculos de la cara y en el cutáneo del cuello. Las lesiones periféricas del nervio facial producen parálisis de los músculos faciales de un lado de la cara, acompañada de alteraciones de la secreción lagrimal y salival y de la sensibilidad gustativa, dependiendo de la porción de nervio lesionada (fig. 181-3). Las lesiones proximales al ganglio geniculado se acompañan de parálisis de las funciones motoras, gustativas y secretoras. En las lesiones situadas entre el ganglio geniculado y el punto de unión del nervio con la *cuerda del tímpano* la secreción lagrimal está intacta. Hay hiperacusia si la lesión se sitúa proximalmente a la emergencia de la colateral al músculo del estribo. Las lesiones en el agujero estilomastoideo provocan sólo parálisis de los músculos faciales.

La *parálisis facial periférica* completa determina un cuadro clínico muy característico. En reposo, la comisura bucal del lado paralizado cuelga, el surco nasolabial está borrado y la boca se desvía hacia el lado sano. La piel del lado paralizado aparece tensa, sin arrugas, y el párpado inferior cae, por lo cual la hendidura palpebral resulta más ancha. Al intentar cerrar el ojo, el globo ocular del lado paralizado se desvía hacia arriba y ligeramente hacia dentro (*fenómeno o signo de Bell*). Debido a la parálisis del buccinador, la masticación está dificultada y la comida tiende a acumularse entre los dientes y el labio del lado afectado y se produce una disartria discreta. La parálisis facial periférica es a menudo de causa desconocida (*parálisis de Bell*) y se atribuye a una hinchazón edematosa del nervio dentro del conducto de Falopio.

La *parálisis de Bell* es de comienzo agudo y puede acompañarse al inicio de dolor retroauricular o mastoideo. El 80% de los pacientes se recupera a las 3 o 4 semanas. No obstante, la aparición de degeneración axonal indica un peor pronóstico por la posibilidad de secuelas motoras debidas a trastornos de la regeneración *(reinervación aberrante)*. El *síndrome facial posparalítico* consiste en la aparición, semanas o meses después de la parálisis facial, de sincinesias motoras hemifaciales globales al intentar realizar movimientos simples. Si las sincinesias son muy intensas pueden dar lugar a una contracción masiva y dolorosa de toda la musculatura hemifacial. En el caso de lesiones proximales, las sincinesias podrán incluir las fibras parasimpáticas, con lagrimeo durante la salivación como, por ejemplo, al comer *(síndrome de las lágrimas de cocodrilo)*.

Un aspecto importante del tratamiento de la parálisis de Bell es la protección ocular (parche, gafas) durante el día, con instilación de lágrimas artificiales y protección de la córnea con pomada lubricante por la noche. En la fase aguda de la enfermedad es aconsejable administrar prednisona (1 mg/kg de peso/p.o.) durante 6-10 días, con pauta decreciente lenta. Los procedimientos quirúrgicos no están indicados actualmente para restaurar la función del nervio facial. En casos graves de síndrome facial posparalítico pueden utilizarse inyecciones locales de toxina botulínica en los músculos perioculares

La parálisis del nervio facial puede ser secundaria a tumores de la glándula parótida, fracturas de cráneo, tumores del hueso temporal (colesteatomas), enfermedad de Paget, neurinomas del ángulo pontocerebeloso, aneurismas, leucosis, infecciones meníngeas y herpes zóster. La infección por herpes zóster del ganglio geniculado produce el *síndrome de Ramsay-Hunt,* en el que se presenta parálisis facial periférica, vesículas en el conducto auditivo externo y, a menudo, afección simultánea del par craneal VIII. La parálisis facial bilateral es raras veces idiopática. Puede observarse en el síndrome de Guillain-Barré, la mononucleosis infecciosa y la sarcoidosis (*fiebre uveoparotídea* o *síndrome de Heerfordt*) y también en leucemias.

En el *síndrome de Melkersson-Rosenthal,* la parálisis facial coexiste con alteraciones tróficas, y se observa edema facial crónico, edema labial y lengua de tipo escrotal. Esta variedad de parálisis facial es a veces

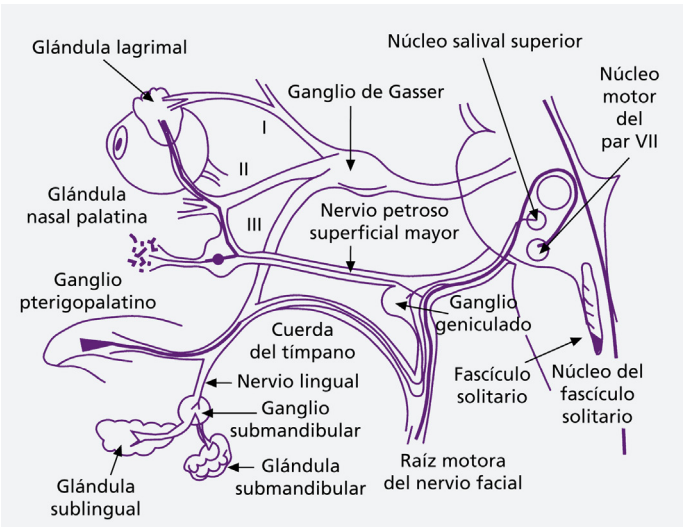


Figura 181-3 Diagrama del nervio facial.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

familiar y a menudo recurrente. En el *síndrome de Moebius,* o diplejía facial congénita, existe una parálisis facial bilateral desde el nacimiento. La causa de este síndrome es desconocida; a veces es familiar. En la *hemiatrofia facial de Parry-Romberg* desaparece la grasa de la dermis y el tejido subcutáneo en un lado de la cara. Las *lesiones irritativas* del nervio facial pueden producir movimientos faciales involuntarios de varios tipos. El *espasmo hemifacial idiopático* es de causa desconocida si bien, al igual que en la neuralgia del trigémino, se cree que puede haber una compresión o distorsión del nervio en la fosa posterior por una arteria o vena aberrante. Aunque puede efectuarse la exploración quirúrgica del nervio en dicha zona, la inyección de pequeñas dosis de toxina botulínica en los músculos faciales acostumbra a aliviar considerablemente la sintomatología reduciendo la intensidad de los espasmos.

OCTAVO NERVIO CRANEAL: NERVIO COCLEOVESTIBULAR

El nervio craneal VIII o estatoacústico está constituido por dos nervios sensoriales: el coclear y el vestibular. El nervio coclear transmite las impresiones auditivas desde el órgano de Corti en el oído interno hasta los núcleos cocleares de la protuberancia. El nervio vestibular se origina en las células de los conductos semicirculares del sáculo y del utrículo y termina en cuatro núcleos vestibulares situados en el bulbo. Los síntomas de afección del nervio coclear son los *tinnitus aurium* o acúfenos y la disminución de la agudeza auditiva, y los de afección de la división vestibular son el vértigo con alteración del equilibrio y de los movimientos oculares. El clínico debe distinguir entre una sordera por lesión del oído medio *(sordera de transmisión)* y una por lesión de la cóclea y el nervio coclear *(sordera de percepción).* La de transmisión es generalmente una sordera de conducción aérea, mientras que en la de percepción se afectan tanto la conducción aérea como la ósea. Además, en general, las sorderas de percepción se caracterizan por una disminución de la audición de sonidos de tonalidad alta, mientras que en las de transmisión disminuye la de los sonidos de tonalidad baja. Esta diferencia puede comprobarse en el audiograma. Las causas más frecuentes de la sordera de transmisión son la otosclerosis, la otitis media y los traumatismos con fractura de hueso temporal. Las causas de sordera de percepción incluyen ciertas sorderas hereditarias, procesos infecciosos como rubéola y parotiditis, el traumatismo sonoro por explosiones o ruidos intensos prolongados, los efectos de ciertos fármacos (antibióticos como la estreptomicina y la gentamicina, la quinina y los salicilatos) y la presbiacusia, que es causa frecuente de disminución de la agudeza auditiva en los ancianos. El nervio auditivo puede lesionarse por tumores del ángulo pontocerebeloso y en las meningitis crónicas. Un cuadro de sordera puede estar causado, además, por lesiones isquémicas, tumorales o desmielinizantes del tronco cerebral.

De entre las pruebas audiológicas de mayor utilidad clínica para documentar la existencia de una lesión de las vías auditivas y sugerir su localización destacan los *potenciales evocados auditivos de tronco cerebral.* Otras pruebas son el reclutamiento auditivo, la discriminación aural, la prueba del índice de los incrementos cortos de la sensibilidad (SISI), la determinación del umbral subliminal y la audiometría.

El síntoma más llamativo de una disfunción vestibular es el vértigo. Este término es utilizado para describir situaciones variadas de diversa naturaleza. En su sentido estricto define una ilusión de movimiento, como la que ocurre cuando parece que las cosas giran a nuestro alrededor o que nuestro cuerpo o cabeza están dando vueltas. Los diferentes tipos de vértigo y sus principales causas se han descrito en el capítulo 162, Anamnesis y exploración del paciente con sintomatología del sistema nervioso.

NERVIOS CRANEALES NOVENO, DÉCIMO Y UNDÉCIMO: NERVIOS GLOSOFARÍNGEO, VAGO Y ESPINAL

Los nervios craneales IX, X y una parte del XI comparten el mismo núcleo de origen de las fibras motoras, situado en la parte craneal del bulbo (núcleo ambiguo). Los fascículos más craneales forman el nervio glosofaríngeo; los medios, el vago, y los caudales, la raíz bulbar del accesorio o espinal. El IX y el X también comparten el núcleo de terminación de las fibras sensitivas, el núcleo solitario, al que se añaden las del intermediario de Wrisberg. Los tres nervios abandonan el cráneo a través del agujero rasgado posterior. Las fibras motoras del par IX inervan los músculos estilofaríngeo y constrictor superior de la faringe. Las fibras sensitivas transmiten la sensibilidad general de la orofaringe y la sensación gustativa del tercio posterior de la lengua.

Las lesiones aisladas del nervio glosofaríngeo son raras. El síntoma principal es disfagia y, en la exploración, se descubre además una abolición del reflejo faríngeo en el lado afectado y el *signo de la cortina de Vernet,* que consiste en el desplazamiento de la pared faríngea posterior hacia el lado sano. La *neuralgia del glosofaríngeo* se caracteriza por paroxismos de dolor intenso, localizados en la región tonsilar, la faringe posterior, la zona posterior de la lengua y el oído medio. Puede acompañarse de crisis de bradicardia e incluso síncope. Se suele tratar con carbamazepina, aunque su efectividad es parcial. Además de fibras motoras y sensitivas, el par craneal X contiene un importante número de fibras parasimpáticas que se originan en el núcleo motor dorsal e inervan la musculatura cardíaca y de otras vísceras torácicas y abdominales. Las fibras motoras, originadas en el núcleo ambiguo, inervan los músculos del paladar, los faríngeos constrictores medio e inferior y los laríngeos. Las fibras sensitivas, procedentes de la parte posterior del conducto auditivo externo, faringe, laringe, tráquea, esófago y vísceras torácicas y abdominales, terminan en el núcleo solitario.

La parálisis del nervio X ocasiona disartria, disfagia y voz de resonancia nasal. Se detecta parálisis del velo del paladar y abolición del reflejo faríngeo en el lado afectado. La cuerda vocal paralizada está inmóvil en abducción (posición cadavérica). Las funciones viscerales no se alteran si la lesión es unilateral. El nervio vago tiende a lesionarse con mayor frecuencia en el tórax (sobre todo en el lado izquierdo), donde puede resultar comprimido por aneurismas de la aorta, tumores del mediastino y bronquios y por una aurícula izquierda dilatada.

El nervio espinal es un nervio exclusivamente motor que tiene un doble origen. La porción espinal nace de los primeros cinco segmentos de la médula cervical y penetra en el cráneo a través del agujero occipital, para unirse durante un corto tramo con la porción bulbar, originada en el núcleo ambiguo. Al separarse nuevamente, la porción bulbar se integra en el vago para inervar la musculatura superior de la laringe, mientras que la porción espinal del nervio craneal XI se encargará de la inervación del músculo esternocleidomastoideo y parte del músculo trapecio. Las lesiones de este nervio ocasionan parálisis del esternocleidomastoideo, con debilidad en el movimiento giratorio de la cabeza hacia el lado opuesto de la lesión y del trapecio, con imposibilidad para elevar el hombro y desviación hacia fuera del omóplato. Las neuronas de origen de los nervios glosofaríngeo, neumogástrico y espinal, así como las del nervio craneal XII (v. más adelante), degeneran en la esclerosis lateral amiotrófica, siendo los procesos derivados de la disfunción de estos nervios los que acostumbran a llevar a la muerte a los pacientes en las fases últimas de la enfermedad.

DUODÉCIMO NERVIO CRANEAL: NERVIO HIPOGLOSO

Es un nervio exclusivamente motor destinado a la inervación de la hemilengua correspondiente. Su núcleo de origen se localiza en la parte dorsal del bulbo y sus fibras abandonan el cráneo a través del agujero condíleo anterior, para inervar los músculos geniogloso, que protruye la lengua; estilogloso, que eleva y retrae su base, e hipogloso, cuya contracción produce una convexidad de la superficie dorsal de la lengua. La parálisis del hipogloso determina una desviación de la punta de la lengua hacia el lado afectado cuando se pide al paciente que saque la lengua, debido a la acción del músculo geniogloso del lado sano. En el interior de la cavidad bucal, por el contrario, la lengua resulta discretamente desviada hacia el lado sano por acción del músculo estilogloso (fig. 181-4). La siringobulbia y la esclerosis lateral amiotrófica son causas de lesiones nucleares del nervio, con frecuencia bilaterales. El nervio hipogloso puede estar afectado por tumores de la base del cráneo y lesiones del hueso occipital (enfermedad de Paget, platibasia).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

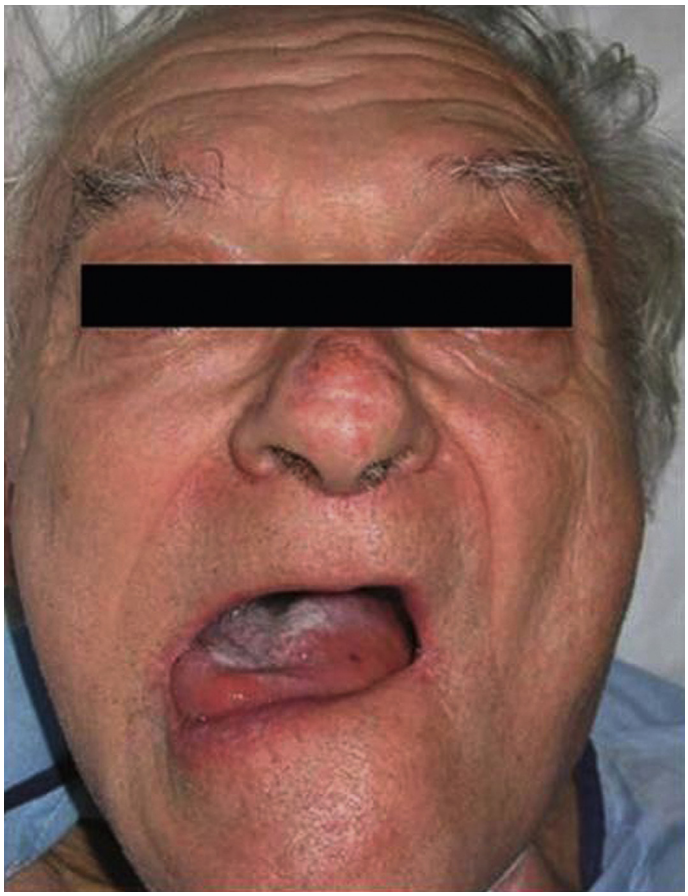


Figura 181-4 Parálisis de la hemilengua derecha en una lesión compresiva por tumoración en base de cráneo. Obsérvese la desviación de la lengua hacia el lado de la lesión al mandar al paciente que la saque hacia fuera.

NEUROPATÍAS SECUNDARIAS A ATRAPAMIENTO, COMPRESIÓN Y OTROS AGENTES FÍSICOS

Las mononeuropatías o neuropatías focales forman un grupo de afecciones numeroso del sistema nervioso periférico, que se diferencian claramente de otras neuropatías periféricas porque afectan a un solo nervio, plexo o raíz y, por tanto, cursan con síntomas y signos limitados a la zona de inervación correspondiente. Determinadas posturas o actos motores repetitivos pueden causar lesiones focales de nervios periféricos, por ejemplo algunas prácticas deportivas o determinadas condiciones laborales. En algunos pacientes con neuropatías focales repetidas se ha observado una alteración genética *(neuropatía por vulnerabilidad excesiva a la presión)* que puede ser origen de anomalías en la mielinización de los nervios periféricos, los cuales aparecen engrosados *(tomacula)* en la biopsia. Por otra parte, los pacientes con neuropatías periféricas crónicas, como los pacientes diabéticos, están más predispuestos a las mononeuropatías.

Los *síntomas y signos* clínicos varían en gravedad y extensión según el tipo y la localización de la lesión. Los síntomas pueden ser irritativos o deficitarios y afectar a fibras motoras, sensitivas o del sistema nervioso autónomo. La prevalencia de unos síntomas u otros dependerá del tipo de nervio afectado. En general, cuanto más distal es la lesión, menor grado de discapacidad y menos secuelas funcionales tras la recuperación. En la figura 181-5 se esquematizan los mecanismos fisiopatológicos que se consideran más probables en la generación de los síntomas y signos causados por mononeuropatías.

Las neuropatías focales pueden corresponderse con varios tipos de lesión histológica:

La *neurapraxia* es la alteración funcional del nervio periférico sin daño axonal. Habitualmente se debe a una desmielinización segmentaria y comporta la recuperación total, sin secuelas, en días, semanas o incluso algunos meses.

La *axonotmesis* es la lesión axonal que cursa con degeneración walleriana distal pero con conservación de las membranas basales de las células de Schwann degeneradas. La función nerviosa suele recuperarse con secuelas funcionales, que pueden ser más o menos graves dependiendo del nervio dañado, de la localización y la extensión de la lesión.

La *neurotmesis* es la lesión nerviosa que cursa con solución de continuidad del axón, de la membrana basal y del tejido conectivo del perineuro, de tal modo que la regeneración no es posible si no se procede a una reparación quirúrgica.

El *bloqueo de la conducción,* que acompaña a la neurapraxia y la axonotmesis, puede observarse también sin daño histológico evidente, tal como sucede con la aplicación de ciertos anestésicos locales que bloquean los canales iónicos.

El diagnóstico y el diagnóstico diferencial de las mononeuropatías se establecen a partir de las manifestaciones clínicas y de los resultados de la electromiografía y neurografía. El *tratamiento* consiste en eliminar, en lo posible, la causa de la lesión. Cuando no existe solución de continuidad en el nervio afectado, el tratamiento suele ser conservador, aunque en las lesiones por compresión o atrapamiento puede procederse a la liberación quirúrgica del nervio afecto. En casos de sección traumática debe intentarse la anastomosis quirúrgica terminoterminal o, si esta no es posible, la implantación de un injerto homólogo a partir, por ejemplo, del nervio sural. Asimismo, suele ser útil efectuar ejercicios de rehabilitación muscular para evitar la atrofia y deformidades derivadas de la inmovilidad.

En las tablas 181-2 y 181-3 se describen las principales características de las lesiones neuropáticas focales que afectan a nervios de las extremidades superiores e inferiores, respectivamente.

LESIONES DEL MIEMBRO SUPERIOR

Radiculopatías cervicales

Las lesiones radiculares cervicales (v. tabla 181-2) son notablemente menos frecuentes que las lumbares. En pacientes de edad avanzada puede tener lugar una degeneración espondiloartrósica, con uncartrosis y osteofitosis que pueden dañar la raíz nerviosa de forma subaguda o crónica, con relativamente pocos síntomas. La degeneración artrósica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

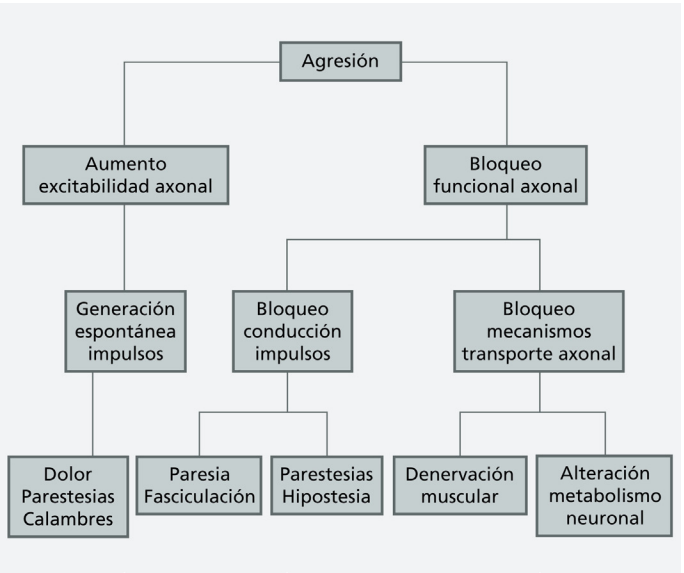


Figura 181-5 Mecanismos fisiopatológicos implicados en la generación de algunos síntomas y signos de las neuropatías periféricas.

Tabla 181-2 Mononeuropatías del miembro superior

LESIONES RADICULARES		
LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN	**REFLEJO AFECTADO**	**MÚSCULOS AFECTADOS**
C5		Deltoides, supraespinoso
C6	Bicipital	Bíceps, supinador largo
C7	Tricipital	Tríceps, extensor común dedos
C8		Cubital anterior, interóseos
D1		Intrínsecos de la mano
LESIONES DEL PLEXO BRAQUIAL Y DE SUS COLATERALES		
LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN	**SÍNDROME**	**CAUSA MÁS FRECUENTE**
Plexo superior	Duchenne-Erb	Parálisis braquial obstétrica Traumatismos en estiramiento
	Parsonage-Turner	Idiopática
Plexo inferior*	Klumpke-Déjérine Pancoast	Traumatismos en abducción Neoplasias apicales de pulmón
Desfiladero toracoclavicular	Costilla cervical Escaleno anterior	Compresión/isquemia
LESIONES DE LOS NERVIOS DEL MIEMBRO SUPERIOR		
NERVIO AFECTADO	**SÍNDROME**	**CAUSA MÁS FRECUENTE**
Torácico largo	Escápula *alata*	Sobrecarga hombro
Supraescapular	Incisura estiloglenoidea	Traumatismo, atrapamiento
Circunflejo (axilar)		Luxación cabeza humeral
Radial	Sábado noche	Compresión postural
Mediano	Túnel carpiano	Atrapamiento
Cubital	Canal cubital	Compresión postural

*Puede acompañarse de un síndrome de Claude-Bernard-Horner.

Tabla 181-3 Mononeuropatías del miembro inferior

LESIONES RADICULARES		
LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN	**REFLEJO AFECTADO**	**MÚSCULOS AFECTADOS**
L4	Rotuliano (patelar)	Cuádriceps, aductor mayor
L5		Tibial anterior, tibial posterior
S1	Aquíleo	Gemelos y sóleo, glúteo mayor
S2		Esfínteres
LESIONES DE LOS PLEXOS LUMBOSACRO Y PUDENDO		
LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN	**SÍNDROME**	**ETIOLOGÍA MÁS FRECUENTE**
Plexo lumbar	Garland	Diabetes Idiopática Infiltración tumoral
Plexo lumbosacro		Lesiones radioterápicas Intervenciones quirúrgicas
Plexo pudendo	Incontinencia	Compresión Traumatismos del parto Estreñimiento crónico
LESIONES DE LOS NERVIOS DEL MIEMBRO INFERIOR		
NERVIO AFECTADO	**SÍNDROME**	**ETIOLOGÍA MÁS FRECUENTE**
Femorocutáneo	Meralgia parestésica	Atrapamiento
Crural (femoral)		Traumatismo, cirugía cadera
Obturador		Traumatismos, cirugía ginecológica
Ciático mayor		Inyección glútea, úlceras por decúbito
Peroneal		Compresión postural
Tibial posterior	Túnel tarsiano	Atrapamiento

puede producir estrechamiento progresivo no sólo de los agujeros de conjunción intervertebrales, sino también del canal medular; en este caso, los signos de radiculopatía cervical pueden ir acompañados de signos de afección de vías largas de la médula espinal, con piramidalismo, trastornos sensitivos y alteraciones de los esfínteres. La radiculopatía cervical puede ser también de instauración aguda, debida a una protrusión discal o a una fractura vertebral traumática o patológica. El paciente suele manifestar dolor irradiado que, a veces, se provoca con la rotación del cuello, y sensación de adormecimiento o acorchamiento en algunos dedos de la mano. Las raíces afectadas más frecuentemente son C6 y C7. El déficit motor no acostumbra a ser relevante, pero puede advertirse en una exploración sistematizada,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

que afecta a los músculos más representativos de la raíz en cuestión. En las lesiones C6 se acostumbra a observar hiporreflexia bicipital y en las lesiones C7, hiporreflexia tricipital.
El diagnóstico topográfico de la supuesta lesión estructural se establece mediante neuroimagen, TC y RM. El tratamiento consiste en reposo e inmovilización de la zona cervical mediante un collarín, administración de tratamiento antiálgico y, finalmente, intervención quirúrgica si la causa así lo aconseja.
No debe confundirse la radiculopatía cervical con la *cervicobraquialgia.* Este es un cuadro clínico que consiste en dolores periescapulares, vagamente irradiados a lo largo de la extremidad y en el que habitualmente no se observan signos objetivos de lesión radicular. La cervicobraquialgia suele acompañarse de manifestaciones sensitivas en la mano y, en algunos pacientes, el electrodiagnóstico pone de manifiesto signos de atrapamiento del nervio mediano en el túnel del carpo o del nervio cubital en el codo. El tratamiento de la cervicobraquialgia es sintomático con analgésicos, antiinflamatorios, calor local e inmovilización del cuello.

Lesiones del plexo braquial y de sus colaterales

El plexo braquial es una estructura formada por la unión de las raíces C5-C8 y D1, mientras que las raíces más rostrales (C2, C3 y C4) forman el plexo cervical, que da emergencia a la raíz espinal del nervio craneal XI y al nervio frénico. El conocimiento de la anatomía del plexo braquial es de suma importancia para la localización lesional. No obstante, no siempre es fácil distinguir entre lesión de plexo y lesión de raíz sobre la base únicamente de criterios clínicos. Algunos de los síndromes clínicos que cursan con afección plexular se enumeran en la tabla 181-2. En estos casos, el electrodiagnóstico acostumbra a aportar datos concluyentes para distinguir entre radiculopatía (lesión preganglionar) y plexopatía (lesión posganglionar) (fig. 181-6). Debe tenerse en cuenta que las dos lesiones pueden coexistir en casos con afección multifocal.

Parálisis braquial traumática

La etiología más común de las lesiones del plexo braquial es el traumatismo, ya sea en un accidente de tráfico, en las maniobras del parto *(parálisis braquial obstétrica)* o en el curso de un acto quirúrgico. Los estiramientos traumáticos que suceden al proyectarse la cabeza lateral y frontalmente con respecto al hombro afectan a la parte superior del plexo braquial, para producir un síndrome en el que predomina la parálisis de la abducción del brazo y de la flexión del antebrazo sobre el brazo *(parálisis de Duchenne-Erb).*
Las lesiones traumáticas del plexo braquial inferior suceden cuando la extremidad superior es proyectada en abducción. Esto da lugar a un síndrome en el que predomina la parálisis de la musculatura de la mano sobre la del hombro *(parálisis de Klumpke-Déjérine)* y puede acompañarse de un *síndrome de Claude-Bernard-Horner* por afección del ganglio estrellado, en la cadena simpática laterocervical, en estrecho contacto con el tronco primario inferior. Las lesiones plexulares derivadas de traumatismos acostumbran a cursar con axonotmesis y se resuelven con un grado variable de secuelas funcionales tras recuperación parcial.

Lesiones plexulares no traumáticas

Síndrome de Parsonage-Turner

Este síndrome, también denominado *neuralgia amiotrófica del hombro,* cursa con lesión del plexo braquial superior. Se trata de una neuritis idiopática, que en algunas ocasiones aparece tras vacunación o enfermedad vírica intercurrente. Cursa con dolor intenso localizado en un hombro, que dura 7-10 días, y se sigue de pérdida de fuerza en la musculatura proximal. El síndrome de Parsonage-Turner predomina en varones y es bilateral en el 25% de los casos. A pesar de la atrofia muscular, habitualmente se obtiene una buena recuperación en 1-3 años.

Síndrome de Pancoast

Este síndrome es secundario a una infiltración del plexo braquial inferior por un tumor, típicamente el carcinoma apical del pulmón, mama, esófago, pleura o linfomas. Se presenta con dolor en el hombro, cara interna y borde cubital del brazo y antebrazo, y paresia y amiotrofia de la musculatura hipotenar e interósea. Los reflejos tricipital y cúbito-pronador pueden estar abolidos. Con frecuencia el paciente presenta un *síndrome de Claude-Bernard-Horner.*

Síndrome del desfiladero costoclavicular

Este síndrome, más común en mujeres que en varones, se debe a la compresión o angulación del plexo braquial y la arteria subclavia por una serie de estructuras tales como una costilla cervical accesoria, una banda fibrosa anómala o una hipertrofia o inserción anómala del músculo escaleno; en este último caso recibe la denominación de *síndrome del escaleno.* En su forma completa provoca un cuadro caracterizado por debilidad y atrofia de la musculatura intrínseca de la mano, trastornos sensitivos predominantes en el territorio cubital y un *síndrome de Claude-Bernard-Horner* ipsolateral. Las formas incompletas, probablemente más frecuentes, sólo cursan con dolor y parestesias de localización imprecisa. El pronóstico suele ser bueno con tratamiento conservador basado en ejercicios posturales y gimnasia. En raras ocasiones está indicado el tratamiento quirúrgico.

Lesiones de nervios del miembro superior

Las lesiones focales de los nervios colaterales y terminales de los plexos cervical y braquial se deben frecuentemente a mecanismos traumáticos

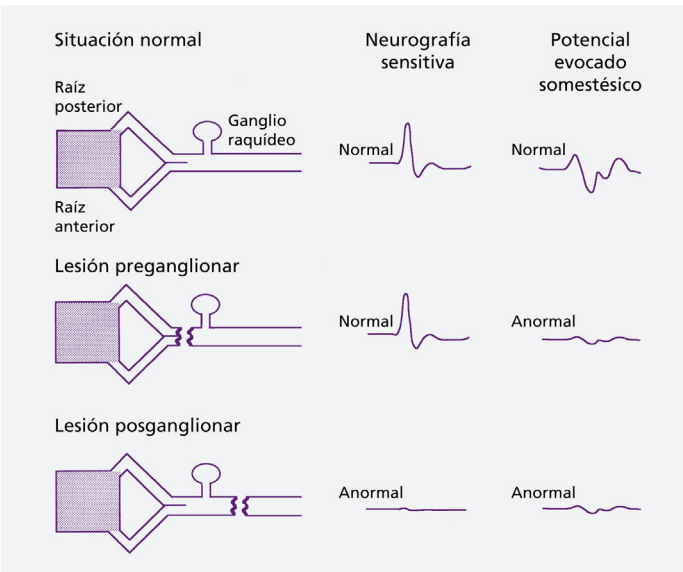


Figura 181-6 Correlación neurofisiológica de las lesiones radiculares (preganglionares) y plexulares (posganglionares). El potencial neurográfico es normal en las lesiones preganglionares, mientras que es anormal en las posganglionares. El potencial evocado en la corteza parietal es anormal en las dos localizaciones lesionales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

o compresivos, aunque la etiología de algunos síndromes es idiopática. La tabla 181-2 muestra un listado de los principales síndromes clínicos en los que se observan lesiones de los nervios del miembro superior.

Neuropatías traumáticas del miembro superior

El nervio torácico largo o inferior *(nervio de Bell)* se origina en las raíces C5-C7 e inerva el serrato mayor. Su lesión, que también podría ocurrir en el contexto de un síndrome de Parsonage-Turner, provoca la *escapula alata.* El paciente tiene dificultades en la elevación del brazo hacia delante por encima de la horizontal. El nervio supraescapular se origina en las raíces C5 y C6 y contiene únicamente fibras motoras. Su lesión provoca dificultad para la abducción y la rotación externa del brazo. Si se produce un atrapamiento en la incisura estiloglenoidea de la escápula, se observará un déficit motor limitado al músculo infraespinoso. El nervio circunflejo puede lesionarse en las luxaciones de la articulación escapulohumeral, para dar lugar a parálisis de la abducción del brazo e hipostesia en la región externa del hombro. La lesión focal del nervio musculocutáneo es infrecuente, y puede ser debida a traumatismos con objetos punzantes.

Neuropatías no traumáticas del miembro superior

Síndrome del túnel carpiano

El síndrome del túnel carpiano es idiopático en el 50% de los casos. En el resto, es secundario a compresión (ganglión) o infiltración del túnel carpiano (tejido conectivo en la artritis reumatoide, depósito de mucopolisacáridos en el hipotiroidismo, amiloide en el mieloma múltiple o tejido óseo en la acromegalia). Se presenta frecuentemente en las embarazadas y también puede estar asociado a neuropatías periféricas secundarias a diabetes, lepra o vasculitis. El síndrome clínico se inicia típicamente con parestesias y dolor en la zona de distribución del nervio mediano en la mano, de predominio nocturno. El déficit motor aparece más tardíamente y se limita a debilidad y atrofia de los músculos de la vertiente externa de la eminencia tenar, típicamente el abductor corto del pulgar. El diagnóstico es clínico, pero debe confirmarse con el electrodiagnóstico.

Síntomas y signos parecidos pueden presentarse en muchos otros síndromes neurológicos, tales como infarto lacunar cerebral, radiculopatía cervical, plexopatía braquial o compresión del nervio mediano en otro nivel, y no neurológicos, tales como rizartrosis del pulgar, retracción aponeurótica palmar o dedo en martillo. Los *signos de Phalen* (empeoramiento de las parestesias al mantener la muñeca flexionada durante 1 min) y *Tinel* (parestesias irradiadas al percutir en la zona de supuesta compresión) son poco específicos, ya que pueden ser positivos en hasta un 25% de la población general.

El tratamiento consiste en reposo, infiltraciones locales y, eventualmente, sección quirúrgica del ligamento anular anterior del carpo. El nervio mediano es muy rico en fibras del sistema nervioso autónomo, por lo que su lesión se ha implicado en el origen de fenómenos disautonómicos locales, que a veces siguen a la inmovilización en las fracturas de muñeca. El síndrome consistente en dolor, limitación de la movilidad pasiva y activa y trastornos disautonómicos locales se conoce como *síndrome regional complejo,* que se subdivide en tipo 1 (anteriormente conocido como *distrofia simpática refleja*), cuando no se acompaña de lesión neurológica, y tipo 2 (también conocido como *causalgia*), si se acompaña de lesión neurológica.

Síndrome cubital

El nervio cubital es el principal nervio motor de la mano y es vulnerable en distintos puntos de su recorrido. La lesión más frecuente ocurre en la corredera epitrócleo-olecraniana del codo (túnel cubital) y puede ser debida, entre otras causas, a microtraumatismos repetidos al apoyar los codos en una superficie dura. Las fracturas antiguas de codo dan lugar a una estrechez progresiva del túnel cubital, que llega a producir atrapamiento del nervio *(parálisis cubital tardía).* El nervio cubital también puede resultar afectado en la muñeca (canal de Guyon) y en la palma de la mano (arco palmar). La lesión del nervio cubital provoca atrofia y debilidad de la musculatura interósea de la mano, para dar lugar a la denominada *garra cubital.* A causa de la parálisis del aductor del pulgar, existe dificultad en sostener una hoja de papel entre los dedos pulgar e índice, y el paciente recurre a la flexión del pulgar *(signo de Froment).*

Parálisis del sábado noche

Es un síndrome caracterizado por la paresia o parálisis de la extensión de los dedos, y se debe a la lesión del nervio radial en el canal de torsión humeral. El nombre que recibe proviene del mecanismo más frecuentemente responsable, la compresión extrínseca del nervio al quedarse dormido con el brazo apoyado contra una superficie dura tras ingesta enólica. La exploración clínica puede detectar un déficit sensitivo en la piel del primer espacio interóseo dorsal. El reflejo tricipital está preservado si la lesión es distal a la emergencia de la rama de inervación del músculo tríceps. En lesiones más distales puede incluso respetarse el supinador largo o la inervación sensitiva.

LESIONES DEL MIEMBRO INFERIOR

Síndromes radiculares lumbosacros

Las lesiones radiculares lumbosacras (v. tabla 181-3) acostumbran a ser causadas por una hernia o prolapso discal, aunque también pueden deberse a neoplasias (neurofibromas, neurinomas, ependimomas, metástasis vertebrales). Las raíces que resultan afectadas más a menudo son la L5 y la S1, con incidencia en el agujero de conjunción intervertebral a causa de fenómenos artrósicos locales o dentro del canal raquídeo debido al prolapso discal. Malformaciones vertebrales que cursan con lumbarización de la primera vértebra sacra o sacralización de la última vértebra lumbar predisponen al prolapso discal en estos segmentos.

Los pacientes con radiculopatía lumbosacra acostumbran a presentar un síndrome doloroso conocido como *ciatalgia* o *ciática* (fig. 181-7). El dolor es punzante o lancinante y aumenta con las maniobras que elevan la presión intrarraquídea (toser, defecar) y también al estirar la raíz nerviosa, circunstancia que se pone de manifiesto mediante las *maniobras de Lasègue y Bragard.* El paciente mantiene una postura antiálgica con flexión discreta de la pierna, contractura refleja de la musculatura paravertebral y escoliosis de convexidad hacia el lado doloroso. El reflejo aquíleo, vehiculizado por la raíz S1, estará disminuido o abolido en el caso de lesión de dicha raíz. En muchos pacientes, los síntomas mejoran en pocos días. Aunque el diagnóstico debe basarse en la sintomatología clínica, suele ser necesario realizar pruebas complementarias. El electrodiagnóstico permite establecer la localización topográfica de la lesión y el grado de denervación. La radiografía simple, la TC y la RM permiten establecer el diagnóstico etiológico, lo que en la mayoría de los casos confirma la presencia de una hernia discal y descarta otros procesos compresivos intrarraquídeos o extrarraquídeos, como los debidos a neoplasias.

En ocasiones, la degeneración espondiloartrósica de los discos intervertebrales da lugar a un estrechamiento del canal raquídeo (*síndrome del canal lumbar estrecho* o *estenosis del canal raquídeo*). La forma de presentación más común consiste en molestias en nalgas, muslos y piernas que se desencadenan con el ejercicio y la bipedestación y ceden con el reposo. Estas manifestaciones clínicas recuerdan a la claudicación intermitente de origen vascular, pero en esta la sintomatología cede al detenerse, mientras que en la claudicación intermitente neurógena por canal estrecho el paciente está obligado a sentarse para aliviar las molestias.

El tratamiento de las lesiones radiculares se basa en el reposo, antiinflamatorios y relajantes musculares, acompañados de un programa de fisioterapia y la utilización de un corsé ortopédico. Si existe déficit neurológico, el dolor es rebelde al tratamiento conservador y las pruebas complementarias identifican una causa tratable, puede plantearse el tratamiento quirúrgico, típicamente la laminectomía descompresiva.

Muchos pacientes refieren dolor lumbar persistente, sin irradiación a las extremidades inferiores *(lumbalgia crónica).* Ello podría corresponder a un dolor referido, relacionado con una radiculopatía lumbosacra en la cual solamente se afecta la primera colateral radicular, destinada a los músculos paravertebrales. No obstante, en muchas ocasiones no es posible objetivar signos de lesión radicular. El dolor lumbar puede ser de gran intensidad y requerir tratamiento sintomático mediante analgésicos, calor local y gimnasia destinada a potenciar la musculatura paravertebral.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

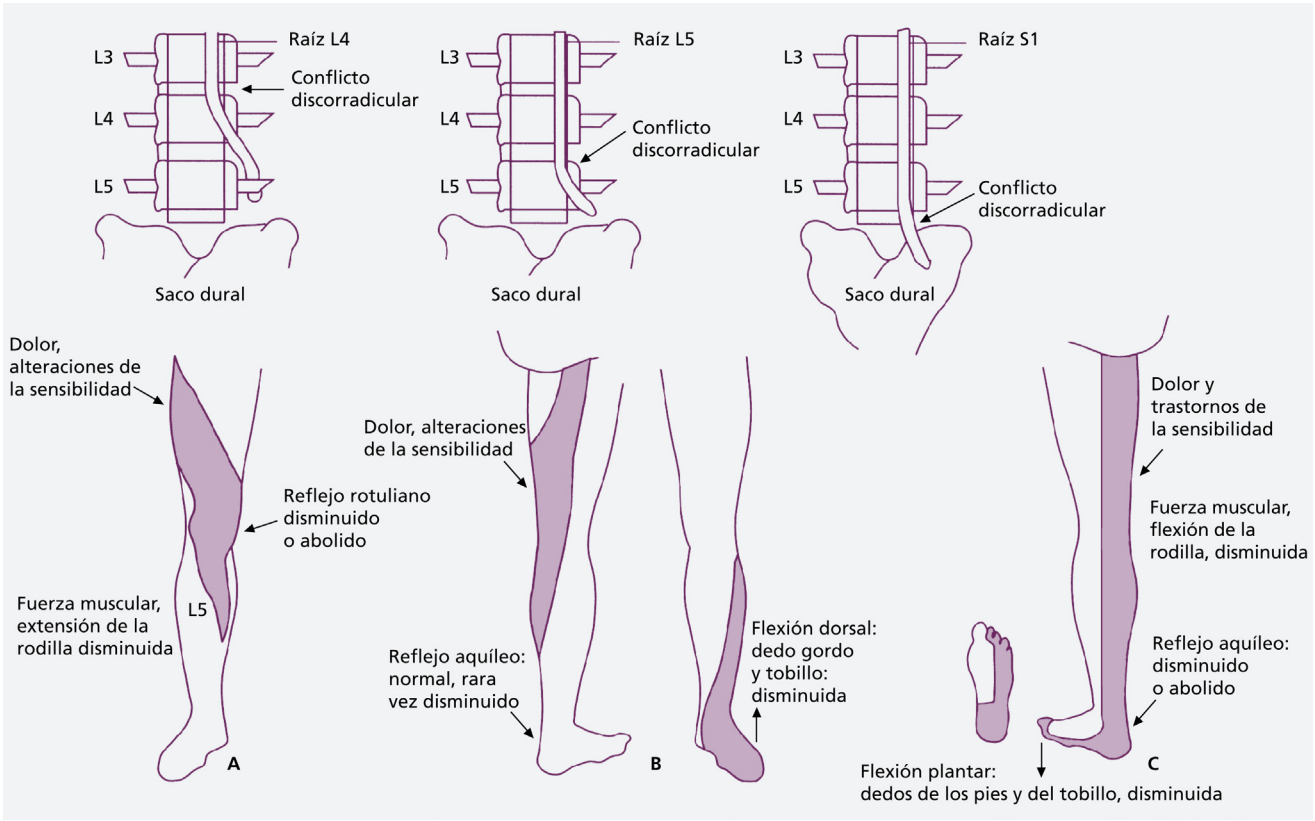


Figura 181-7 Síndromes discorradiculares L4 (A), L5 (B) y S1 (C).

Lesiones plexulares lumbosacras

El plexo lumbar está constituido por las raíces D12, L1, L2, L3, L4 y una parte de la L5. Sus ramas colaterales más importantes son los nervios abdominogenitales mayor y menor, femorocutáneo y genitocrural, y sus ramas terminales son el nervio crural o femoral y el nervio obturador. El plexo lumbosacro nace de una parte de las raíces L4 y L5 y de las S1, S2, S3 y S4 y genera colaterales anteriores o intrapélvicas (nervio o plexo pudendo) y posteriores o extrapélvicas (nervio glúteo inferior). La única rama terminal del plexo lumbosacro es el nervio ciático mayor. En la tabla 181-3 se presentan las lesiones plexulares lumbosacras más frecuentes.

Plexopatía lumbosacra

La neuritis idiopática de plexo lumbosacro es el equivalente en la extremidad inferior de la plexopatía braquial idiopática, aunque es mucho menos frecuente. La lesión del plexo lumbosacro puede deberse a traumatismos locales. La plexopatía lumbar se puede presentar como neuropatía aislada en pacientes diabéticos *(síndrome de Garland)* o como complicación de procesos ginecológicos o de su tratamiento. La principal manifestación clínica es la paresia de los músculos cuádriceps, que cursa con debilidad para la extensión de la pierna.

Lesión del nervio pudendo

El nervio pudendo es considerado por algunos como un plexo en sí mismo. Se puede lesionar en el curso de maniobras ginecológicas u obstétricas. A veces, su lesión produce incontinencia por debilidad de los esfínteres.

Lesiones de los nervios de la extremidad inferior

Las lesiones de los nervios de la extremidad inferior se enumeran en la tabla 181-3. La *meralgia parestésica* es un síndrome caracterizado por disestesias en la cara anteroexterna del muslo, debido a la compresión del nervio femorocutáneo en el arco inguinal. La clínica suele ceder espontáneamente aunque, en casos rebeldes, puede tratarse con infiltraciones anestésicas locales o la descompresión quirúrgica.

La lesión de los nervios crural y obturador puede producirse en fracturas de pelvis, luxación de cadera y complicaciones obstétricas. En la lesión del nervio crural se puede presentar un déficit motor notable, principalmente al subir escaleras, la hiporreflexia rotuliana, y un déficit sensitivo característico por la afección de la rama sensitiva terminal, el nervio safeno interno, que se distribuye por la cara anterointerna del muslo y la cara interna de la pierna.

El nervio ciático mayor es el nervio más largo y voluminoso del organismo. Una axonotmesis o neurotmesis del nervio ciático (por traumatismos pélvicos, inyección intramuscular) es muy incapacitante, con limitación funcional grave de la flexión de la rodilla y el control de los músculos de la pierna y el pie. Tiene dos ramas terminales: el *ciático poplíteo externo* o *peroneal común* y el *ciático poplíteo interno* o *tibial posterior.* El nervio peroneal común puede sufrir un síndrome de compresión en la cabeza del peroné, lo que causará una paresia o parálisis de la dorsiflexión del pie, con la típica marcha en *estepaje,* y alteraciones sensitivas en la cara anteroexterna de la pierna y dorso del pie.

En el nervio tibial posterior puede producirse una lesión por atrapamiento del nervio en el ligamento anular interno del tarso, conocido como *síndrome del canal tarsiano,* que cursa con parestesias de la planta del pie y debilidad de la flexión plantar de los dedos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Berciano J, Combarros O. Hereditary neuropathy. Curr Opin Neurol 2003;16:613-22.

García A, Combarros O, Calleja J, Berciano J. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p duplication in infancy and early childhood. A longitudinal clinical and electrophysiologic study. Neurology 1998;50:1061-7.

Nicholson G. The dominantly inherited motor and sensory neuropathies. Muscle Nerve 2006;33:589-97.

Niemann A, Berger P, Suter U. Pathomechanisms of mutant proteins in Charcot-Marie-Tooth disease. Neuro Mol Med 2006;8:217-41.

Shy ME, Gabern JY, Kamholz J. Hereditary motor and sensory neuropathies: a biological perspective. Lancet Neurol 2002;1:110-8.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DE LOS NERVIOS PERIFÉRICOS

Capítulo 182

J. Casademont Pou | R. Rojas García

NEUROPATÍAS ADQUIRIDAS

J. Casademont Pou

La clasificación etiológica de las neuropatías periféricas adquiridas se muestra en el cuadro 182-1.

POLINEURITIS IDIOPÁTICAS AGUDAS CON ALTERACIÓN DE LA INMUNIDAD

Forma aguda

Síndrome de Guillain-Barré (SGB)

De una polirradiculoneuropatía inmunomediada de curso monofásico, caracterizada en su forma más común por la presencia de desmielinización segmentaria junto a infiltrados inflamatorios mononucleares en el endoneuro y en las vainas de mielina. Representa entre el 25% y el 40% de las polineuropatías de la edad adulta, y la mitad de los pacientes refieren un cuadro infeccioso los días precedentes, a menudo gastroenterítico o de vías respiratorias altas. A veces hay evidencia serológica de una infección reciente por *Campylobacter jejuni,* CMV, EBV, HIV o *Mycoplasma pneumoniae.* Algunos pacientes presentan el cuadro tras una vacunación, intervención quirúrgica, picadura de insecto o en relación con un embarazo o enfermedad de Hodgkin. Su etiopatogenia no se conoce con exactitud, aunque se supone la existencia de mecanismos autoinmunes mediados tanto por la inmunidad celular como humoral. La clínica típica consiste en la tríada de parestesias, debilidad ascendente y arreflexia. Suele iniciarse con parestesias ligeras en pies y manos con pocas manifestaciones objetivas. El 30% de los pacientes aquejan dolor neuropático de predominio en las extremidades, o signos de irritación radiculomeníngea en la zona lumbar. La debilidad muscular suele ser simétrica; comienza de forma distal pero asciende de forma progresiva a la musculatura proximal. En general, primero afecta a las piernas y, tras unos días, a los brazos, y la progresión se produce durante 1-3 semanas. La musculatura respiratoria está afectada en el 30% de los casos. Es frecuente la paresia de los pares craneales bajos, con parálisis facial en hasta el 50% de los pacientes. Los reflejos musculares desaparecen en el curso de la enfermedad. Los trastornos autonómicos se manifiestan por una frecuencia cardíaca en reposo superior a 100 latidos/min e hipotensión ortostática. Tras un período de estabilidad que dura de 2 a 4 semanas, se inicia la recuperación, que se prolonga más allá de los 6 meses. La mortalidad en los casos más graves llega al 5%. Entre el 10% y el 15% de los pacientes quedan con secuelas permanentes, hecho que dependerá en gran medida de la lesión axonal secundaria producida.

Las pruebas de laboratorio son de poca ayuda en el inicio del proceso. Al cabo de pocos días se puede detectar una elevación de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR), que es máxima entre la segunda y la cuarta semanas; por el contrario, las células prácticamente no se modifican, lo cual configura la denominada *disociación albuminocitológica.* Algunos pacientes presentan anticuerpos frente a diversos gangliósidos, especialmente anti-GM1 de clase IgG. Entre ellos es especialmente frecuente la evidencia serológica de infección reciente por *C. jejuni.* Mediante estudios neurofisiológicos, en el 80% de los casos se detecta un enlentecimiento no uniforme, incluso con bloqueos, de la velocidad de conducción motora. Asimismo, está enlentecida la velocidad de conducción de las ondas F y aumentadas las latencias distales. La conducción sensitiva, por el contrario, suele estar menos afectada. En una cuarta parte de los pacientes se detectan potenciales de denervación en el EMG, hallazgo de valor pronóstico ya que indica la existencia de lesión axonal secundaria. La biopsia de nervio no está indicada para el diagnóstico del síndrome de Guillain-Barré.

El diagnóstico suele ser sencillo en las formas típicas, aunque no son infrecuentes las formas con manifestaciones singulares, como un reflejo cutáneo plantar en extensión u otros signos que sugieren desmielinización del sistema nervioso central (SNC). Para establecer el diagnóstico suele requerirse la presencia de arreflexia y progresión de la debilidad en más de una extremidad. Debe dudarse del diagnóstico ante una asimetría acusada o persistente de la debilidad o la existencia de nivel sensitivo, afección de esfínteres vesical o rectal, leucocitosis o más de 50 células mononucleares/mL en el LCR. Algunas de las formas especiales incluyen: a) síndrome de Miller-Fisher, constituido por oftalmoparesia, ataxia y arreflexia, en general de buen pronóstico y asociado a anticuerpos anti-GQ1b; b) *polineuritis craneal*, que afecta de forma exclusiva a los pares craneales, con excepción del I y el II; c) variantes puras de afección sensitiva, motora o pandisautonómica, y d) formas primariamente axonales, con ausencia o muy poca desmielinización.

Entre las formas axonales se pueden distinguir, a su vez, dos patrones: uno en el que están afectadas tanto las fibras sensitivas como las motoras, llamado *AMSAN* (por las siglas en inglés de *neuropatía axonal sensitivomotora aguda*); y otro en el que prácticamente existe sólo afección motora y que ha recibido el nombre de *AMAN* (por *neuropatía axonal motora aguda*). Se trata de formas relativamente frecuentes en Extremo Oriente y en países en desarrollo y más raras en el mundo occidental. Suelen asociarse a una infección por *C. jejuni* y a patrones concretos de anticuerpos antiganglósido. La *AMSAN* presenta un curso clínico grave y recuperación funcional difícil. La AMAN, muy característica de una zona del norte de China, aparece de forma epidémica en verano, afecta fundamentalmente a pacientes en edad pediátrica que no desarrollan síntomas sensitivos y tiene un pronóstico más favorable.

El diagnóstico diferencial del SGB debe establecerse con difteria, poliomielitis, porfiria aguda intermitente, infección por *B. burgdorferi,* botulismo y neuropatías tóxicas, por fármacos o del paciente crítico. El tratamiento se realiza con medidas generales de soporte e inmunoglobulinas intravenosas. El recambio plasmático, aunque más caro y complejo de realizar, es igualmente efectivo. En las fases iniciales es importante controlar la función ventilatoria con determinaciones seriadas de la capacidad vital para determinar si será preciso iniciar soporte ventilatorio.

Forma crónica

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

La polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) es la forma más habitual. Suele cursar como un trastorno lentamente progresivo, pero puede desarrollarse a brotes. Para su diagnóstico se requiere que la debilidad sea evolutiva durante al menos 2 meses. Afecta por igual a los dos sexos e incide en todas las edades, con un pico máximo en la sexta década de la vida. Los antecedentes infecciosos son raros. Desde el punto de vista clínico se asemeja mucho a un SGB clásico pero que progresa más allá de las 8 semanas. La afección es simétrica, tanto proximal como distal, y a pesar de la cronicidad, la atrofia muscular es poco manifiesta debido a la preservación de los axones. La alteración sensitiva es frecuente, aunque suele limitarse a entumecimiento y hormigueo distales. Los reflejos osteotendinosos están abolidos. Los fenómenos de desmielinización y remielinización causan hipertrofia de los troncos nerviosos. Al igual que el SGB, puede presentarse con variantes clínicas diversas (motoras o sensitivas puras, atáxicas, limitadas a pares craneales, etc.), que deberán tenerse en cuenta pues, al igual que la forma clásica, responden bien al tratamiento.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 182-1 Clasificación de las neuropatías periféricas adquiridas

POLINEURITIS IDIOPÁTICAS CON ALTERACIÓN DE LA INMUNIDAD

Forma aguda

Síndrome de Guillain-Barré clásico

Formas axonales

Neuropatía axonal motora aguda (AMAN)
Neuropatía axonal sensitivomotora aguda (AMSAN)

Otras formas

Forma crónica
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)
Neuropatía motora multifocal (NMM)
Otras formas

ENDOCRINAS Y METABÓLICAS

Diabetes mellitus
Insuficiencia renal crónica
Alcohólicas y nutricionales
Otras (enfermedades hepáticas, acromegalia, hipoglucemia, hipotiroidismo, hipertiroidismo e hipoaldosteronismo)

ASOCIADAS A NEOPLASIAS

Carcinoma
Linfoma
Leucemia

ASOCIADAS A PARAPROTEINEMIAS

Mieloma
Amiloidosis AL
Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)
Otras (macroglobulinemia de Waldenström, crioglobulinemia…)

ASOCIADAS A VASCULITIS Y CONECTIVOPATÍAS

Vasculitis

Poliarteritis nudosa
Poliangitis microscópica
Vasculitis aislada del SNP (VASNP)
Angeítis con granulomatosis
Enfermedad de Churg-Strauss
Arteritis de células gigantes

Conectivopatías

Artritis reumatoide
Síndrome de Sjögren
Lupus eritematoso sistémico
Esclerodermia
Conectivopatía mixta

INFECCIOSAS

Difteria
Lepra
Herpes
Borreliosis
HIV

OTRAS

Secundarias a fármacos y tóxicos
Sarcoidosis
Enfermedad celíaca
Porfiria
Neuropatía de los enfermos graves
Neuropatía de causa desconocida

Las proteínas del LCR están elevadas y las velocidades de conducción, disminuidas de manera no uniforme. La biopsia del nervio puede mostrar desmielinización segmentaria y signos de remielinización ineficaz en forma de *bulbos de cebolla.* Algunos pacientes presentan anticuerpos antiganglósido, lo que refuerza que se trata de un trastorno inmunomediado. El diagnóstico diferencial debe establecerse con polineuropatías asociadas a paraproteinemia, linfoma e infección por el HIV, también crónicas y desmielinizantes. Dejada a su evolución espontánea, en la mitad de los pacientes seguirá un curso lentamente progresivo, en una tercera parte cursará con recidivas y en el resto presentará un curso monofásico, con máximo déficit hacia los 6 meses del inicio de la sintomatología.

Tanto las inmunoglobulinas i.v. como el recambio plasmático han demostrado su eficacia. El tratamiento con glucocorticoides en dosis de 1,5-2 mg/kg de peso y día también ha demostrado ser beneficioso, pero se reservará para cuando no se puedan administrar los anteriores por sus mayores efectos secundarios.

Cuadro 182-2 Neuropatías asociadas a diabetes mellitus

Reversible aguda
  Neuropatía por hiperglucemia
Polineuropatía simétrica distal
  Neuropatía sensitiva aguda
  Neuropatía sensitivomotora crónica
    Predominio de fibra grande
    Predominio de fibra pequeña
    Predominio disautonómico
Neuropatías focales y multifocales
  De pares craneales
  Neuropatía diabética proximal
  Otras formas de neuropatía focal
Forma indistinguible de una PDIC

PDIC: polineuropatía desmielinizante idiopática crónica.

Neuropatía motora multifocal

La importancia de identificar esta neuropatía, clínicamente muy parecida a una enfermedad de la segunda motoneurona, radica en que los pacientes responden al tratamiento. El aspecto clínico diferencial es la presencia de signos electroneurográficos de desmielinización con bloqueos parciales de la conducción en uno o más nervios motores en zonas no propensas a presentar problemas compresivos. Se trata de un cuadro poco frecuente, inmunomediado, que afecta más a hombres que a mujeres, habitualmente a partir de la quinta década de la vida. Se caracteriza por debilidad lentamente progresiva, muchas veces de años de evolución, asimétrica y distal, acompañada de atrofia muscular variable sin afección sensitiva. Suele iniciarse en las extremidades superiores (manos) y cursa con fasciculaciones y calambres. Los reflejos desaparecen en los músculos atróficos, pero persisten en los otros. El estudio del LCR es normal. Los pacientes presentan con frecuencia anticuerpos contra diversos gangliósidos, entre los que destacan los anti-GM1 policlonales de tipo IgG o IgM. La frecuencia de anticuerpos anti-GM1 de clase IgM oscila entre el 30% y el 70%, por lo que se consideran bastante específicos. Las velocidades de conducción motora fuera de las áreas con bloqueo, así como las sensitivas, son normales.

El tratamiento se basa en la administración de inmunoglobulinas i.v. o, en casos de mala respuesta, ciclofosfamida. Ni el recambio plasmático ni los glucocorticoides han demostrado eficacia.

NEUROPATÍAS METABÓLICAS

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) es la causa más prevalente de neuropatía periférica en los países desarrollados. Da lugar a diversos cuadros clínicos que con frecuencia se superponen (cuadro 182-2). El más común es la *polineuropatía* simétrica y distal, que se relaciona con las cifras y duración de la hiperglucemia, tanto en la DM de tipo 1 como en la de tipo 2. Las manifestaciones clínicas se caracterizan por combinar la clínica sensitiva, motora y autonómica, aunque con claro protagonismo de los trastornos sensitivos.

Los síntomas iniciales suelen ser una disminución de la sensibilidad vibratoria y pérdida del reflejo aquíleo. En ocasiones hay un

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

predominio de manifestaciones por alteración de fibras de gran tamaño o de pequeño tamaño y, en otras, la afección autonómica adquiere gran personalidad, con trastornos tróficos cutáneos, impotencia en el varón, diarreas nocturnas, falta de sudación e hipotensión ortostática. No se conoce con exactitud su patogenia, aunque clásicamente se ha relacionado con los propios trastornos metabólicos, presencia de productos de glucosilación avanzada, acúmulo de sorbitol, estrés oxidativo, isquemia por lesión de los *vasa nervorum* e incluso factores inmunológicos.

La anatomía patológica del nervio evidencia degeneración axonal de tipo *dying-back* junto con desmielinización segmentaria, ambas primarias. Al no existir ningún tratamiento específico, este se basa en un control estricto de las cifras de glucemia y otros factores de riesgo vascular, como la hipertensión, el tabaquismo, la dislipemia, la pérdida de peso en pacientes obesos y el ejercicio físico regular. Si hay un componente de dolor importante, puede considerarse el tratamiento con anticonvulsivantes o antidepresivos.

La segunda forma en frecuencia es la *mononeuritis* o *mononeuritis múltiple*. Puede afectar a cualquier nervio, y es muy conocida la lesión de los pares craneales, en especial los oculomotores, así como de los nervios intercostales. Su etiopatogenia está ligada fundamentalmente a alteraciones del endotelio capilar, con afección multifocal de los *vasa nervorum,* aunque también son frecuentes las lesiones por atrapamiento y compresión de unos nervios ya alterados metabólicamente.

La participación del plexo o las raíces lumbosacras y/o el nervio femoral constituye la denominada *neuropatía diabética proximal,* también denominada impropiamente *amiotrofia diabética.* Suele afectar a pacientes con DM de tipo 2 mayores de 50 años, generalmente tras períodos de adelgazamiento. El inicio es agudo o subagudo, con dolor, debilidad y atrofia de los músculos iliopsoas, cuádriceps y aductores. Suele ser unilateral, aunque en algunos pacientes, en el curso de 1 semana a varios meses, se ve afectada la otra extremidad. Estas formas tienden espontáneamente a la mejoría en el curso de 6-12 meses, probablemente favorecida por un control adecuado de la glucemia.

Insuficiencia renal crónica

Se trata de una neuropatía sensitivomotora simétrica, de predominio distal y siempre más manifiesta en las extremidades inferiores. La etiología podría estar relacionada con un estado de despolarización crónico que mejora tras la diálisis. Los síntomas referidos con mayor frecuencia son las disestesias, debilidad, calambres musculares y el *síndrome de las piernas inquietas,* aunque no se ha demostrado que los dos últimos sean debidos a la polineuritis. Pueden aparecer manifestaciones autonómicas en forma de hipotensión postural y trastornos de la sudación. En la exploración física se comprueba ausencia de reflejos aquíleos y alteración de las sensibilidades vibratoria, artrocinética y táctil.

Constituye el prototipo de axonopatía distal con degeneración secundaria de la mielina. En general, esta polineuritis no aparece hasta que el filtrado glomerular cae por debajo de 12 mL/min. La generalización de diversos sistemas de diálisis hace que esta polineuropatía sea cada vez menos frecuente o, en todo caso, indicativa de diálisis insuficiente. El trasplante renal suele conseguir una sustancial mejoría del proceso neurológico en un período de 6 a 12 meses.

Neuropatías alcohólicas y carenciales

Estas neuropatías se describen en el capítulo 179, Enfermedades metabólicas y carenciales del sistema nervioso.

NEUROPATÍAS ASOCIADAS A NEOPLASIAS

Las neuropatías asociadas a cáncer pueden obedecer a muchas causas. Es posible la *lesión directa* de un nervio periférico por infiltración o compresión, como, por ejemplo, en las plexopatías braquial y lumbosacra asociadas a carcinomas de mama y pulmón en el primer caso y a cáncer de colon, linfomas y sarcomas, en el segundo. El dolor local y radicular suele preceder en semanas o meses a la clínica de déficit neurológico. El tratamiento se basa en radioterapia local asociada a quimioterapia y analgesia intensiva.

Una segunda posibilidad es la afección del nervio por *efectos secundarios al tratamiento* del tumor tras cirugía, radioterapia o poliquimioterapia. Finalmente, el sistema nervioso puede sufrir por un *efecto remoto* de la neoplasia mediado por el sistema inmune para constituir los cuadros paraneoplásicos (v. cap. 170, Tumores intracraneales. Complicaciones neurológicas del cáncer). La forma más característica de afección del sistema nervioso periférico (SNP) es la neuronopatía sensitiva subaguda (NSS), que es el resultado de la lesión de las neuronas del ganglio raquídeo posterior. Afecta a la sensibilidad vibratoria y posicional, con predominio de las extremidades superiores sobre las inferiores, y progresa proximalmente, con cierto grado de asimetría. Algunos pacientes aquejan dolor, disestesias y parestesias. El déficit sensitivo posicional provoca ataxia sensitiva con movimientos seudoatetósicos. En fases tardías puede aparecer cierto grado de debilidad y atrofia muscular, o cuadros de seudoobstrucción intestinal, lo que indicaría afectación de neuronas motoras o autonómicas, respectivamente, además de las sensitivas. En más del 75% de los casos, los síntomas preceden al diagnóstico del tumor, generalmente un carcinoma de pulmón de células pequeñas. El anticuerpo que se detecta de forma más frecuente es el anti-Hu. La especificidad de la detección de este anticuerpo para el diagnóstico de NSS es del 99%, y la sensibilidad, del 82%. Otros anticuerpos menos frecuentes son los anti-CV2/CRMP-5. El abordaje terapéutico se basa en la identificación del cuadro y el tratamiento precoz del tumor. La clínica neurológica generalmente precede al diagnóstico del tumor, y los anticuerpos antineuronales son altamente específicos; por ello, una vez identificado, la mejor terapia es el tratamiento del tumor, y, si no es posible, está justificada la terapia inmunodepresora.

En ocasiones los pacientes debutan con una *polineuropatía mixta sensitivomotora,* simétrica y distal. Si se detectan anticuerpos antineuronales, posiblemente se trate de una variante clínica de una NSS. En caso contrario, posiblemente su etiopatogenia sea multifactorial: por trastornos metabólicos, déficits vitamínicos, fármacos o caquexia. En este caso, la clínica progresa paralela a la evolución del proceso proliferativo y no suele mejorar con el tratamiento de la neoplasia.

Ocasionalmente se describen otras variantes, entre las que destacan el SGB asociado a enfermedad de Hodgkin y una neuropatía causada por microvasculitis asociada a cánceres del sistema genitourinario.

NEUROPATÍAS ASOCIADAS A GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

Alrededor del 10% de los pacientes con polineuropatía de etiología desconocida presentan una gammapatía monoclonal. De ellos, aproximadamente la mitad tienen una enfermedad hematológica o sistémica subyacente. La otra mitad presentan una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI). La gammapatía monoclonal produciría su efecto sobre el nervio mediante lesión inmunológica o por depósito.

Mieloma

El 13% de los pacientes con mieloma múltiple presentan manifestaciones clínicas de neuropatía, porcentaje que llega hasta el 40% si se aplican criterios neurofisiológicos. La forma más común es la compresión radicular por lesiones líticas vertebrales. En el 30%-40% de las ocasiones, la neuropatía se debe al depósito de material amiloide. También existe una forma paraneoplásica simétrica, subaguda, distal y en general sensitivomotora, que, si bien puede preceder al diagnóstico del mieloma en meses o años, o acompañar a mielomas quiescentes, suele aparecer tardíamente en el curso de la enfermedad. La paraproteína suele ser una IgG o IgA lambda. Las proteínas del LCR están elevadas y los estudios neurofisiológicos muestran un patrón fundamentalmente desmielinizante, aunque en los estudios morfológicos se observan axones atróficos, lo que sugiere que el proceso es primariamente axonal con desmielinización secundaria. La respuesta al tratamiento del mieloma suele ser poco efectiva, si bien es cierto que la desaparición de la paraproteína a veces ha comportado una lenta mejoría clínica. Es importante descartar que la neuropatía sea secundaria a los propios tratamientos del mieloma (bortezomib, talidomida, vincristina…), para evitar su progresión.

El mieloma osteosclerótico no constituye más del 3% de los mielomas pero presenta neuropatía asociada en hasta el 50% de los casos, por

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

lo que ante toda neuropatía asociada a banda monoclonal deberá considerarse esta posibilidad. Además, el tratamiento basado en radioterapia local o en la exéresis quirúrgica del plasmocitoma suele tener buenos resultados. Una forma excepcional asociada al mieloma osteosclerótico es la designada con el acrónimo *POEMS,* por cursar con polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, banda monoclonal y alteraciones cutáneas, descrita sobre todo en Japón.

Amiloidosis por depósito de cadenas ligeras (amiloidosis AL)

La amiloidosis AL puede ser primaria o asociarse a cualquiera de las otras enfermedades que cursan con gammapatía monoclonal. En la amiloidosis primaria, el 15% de los pacientes presentan alteraciones del SNP. La forma común de presentación consiste en parestesias y dolor distales, predominantes en las piernas, con pérdida de la sensibilidad termoalgésica, configurando el prototipo de neuropatía por afección de fibras de pequeño tamaño. Los pacientes presentan a menudo quemaduras indoloras. En fases más avanzadas aparecen alteraciones autonómicas, con hipotensión ortostática, impotencia y alteraciones vesicales. No es rara la asociación con un síndrome del túnel carpiano. Debe sospecharse ante toda neuropatía de predominio sensitivo en pacientes mayores de 45 años, especialmente si se acompaña de insuficiencia cardíaca o renal.

La gammapatía monoclonal suele ser IgG o IgA de tipo lambda. La biopsia del nervio muestra los característicos depósitos rojo Congo-positivos, con patrón de axonopatía y pérdida de fibras mielínicas de pequeño tamaño y amielínicas. Estos depósitos también pueden hallarse en grasa subcutánea, mucosa rectal y médula ósea. La inmunohistoquímica permite diferenciar la amiloidosis AL de las otras formas de amiloidosis. Se trata de un proceso lentamente progresivo que sólo se puede detener mediante un trasplante de médula ósea.

Gammapatía monoclonal de significado incierto

El 5% de los pacientes con GMSI presentan una polineuropatía que, con frecuencia, es el motivo de consulta. El componente monoclonal es en el 50% de los casos IgM, aunque también puede ser IgG o IgA. Las cadenas ligeras suelen ser de tipo kappa. Clínicamente son formas sensitivomotoras, con predominio sensitivo al inicio, pero que a la larga pueden cursar con debilidad intensa. El curso puede ser progresivo o con recidivas, lo que las hace indistinguibles de las PDIC. Al igual que estas, cursan con elevación de las proteínas en el LCR, enlentecimiento muy manifiesto de la velocidad de conducción nerviosa y desmielinización segmentaria. Algunos pacientes con GMSI IgM presentan anticuerpos anti-MAG. Ultraestructuralmente se comprueba un ensanchamiento de las líneas intraperiódicas de las vainas de mielina, donde se depositan las inmunoglobulinas. El tratamiento es el mismo que el de las PDIC. Los pacientes con el componente monoclonal IgM presentan un peor pronóstico que los que tienen un pico IgG o IgA.

Otras formas

La polineuropatía asociada a la macroglobulinemia de Waldenström es parecida a la asociada a una GMSI y aparece en el 20% de los pacientes. El mieloma, la macroglobulinemia de Waldenström y la GMSI pueden desarrollar una crioglobulinemia de tipo I. La clínica de acrocianosis, púrpura o úlceras cutáneas suele desencadenarse con el frío. El tratamiento consiste en disminuir la concentración de inmunoglobulinas. Los linfomas con gammapatía monoclonal pueden desarrollar una neuropatía parecida a una PDIC.

NEUROPATÍAS ASOCIADAS A VASCULITIS Y A ENFERMEDADES DEL COLÁGENO

Las neuropatías pueden formar parte del cuadro clínico de la mayoría de las vasculitis sistémicas, primarias o secundarias. La inflamación vascular que las define afecta a los *vasa nervorum* y a las arterias epineurales, y provoca una lesión de tipo axonal por isquemia del nervio. La manifestación clínica más común es la de una mononeuritis múltiple, aunque en ocasiones la afección vascular es tan difusa que el cuadro clínico asemeja una polineuritis. Debe pensarse en ellas ante toda neuropatía dolorosa y asimétrica.

Existen formas particulares. En ocasiones aparece una polineuritis mixta sensitivomotora de etiopatogenia no bien determinada junto a la mononeuritis múltiple. Otra es una *vasculitis aislada del SNP* (VASNP), que cursa sin manifestaciones de enfermedad sistémica. Finalmente, la enfermedad de Sjögren puede cursar con una neuronopatía sensitiva pura por afección de los cuerpos neuronales del ganglio raquídeo posterior.

Las formas asociadas a fenómenos vasculíticos responden al tratamiento con glucocorticoides, a los que se añade ciclofosfamida u otros inmunomoduladores en función de la respuesta. Las formas de polineuritis mixtas sensitivomotoras responden mal al tratamiento.

NEUROPATÍAS INFECCIOSAS

Neuropatía diftérica

La *neuropatía diftérica* es un cuadro infrecuente en la actualidad. La clínica se inicia entre 5 y 8 semanas después de la infección faríngea y cursa como un cuadro de polineuritis subaguda muy parecido a un SGB, con la particularidad de que son frecuentes los efectos locales de la toxina en forma de parálisis faríngea y del velo del paladar, de la acomodación pupilar y, en ocasiones, de los músculos oculomotores y del resto de la musculatura facial. El LCR evidencia elevación de las proteínas, raramente con pleocitosis moderada. Las velocidades de conducción nerviosa están disminuidas y, desde el punto de vista histológico, se trata de un proceso típicamente desmielinizante. El tratamiento se basa en el soporte general y en administrar antitoxina diftérica, que probablemente sólo es útil en fases muy precoces para los efectos locales de la faringe, el paladar y oculomotores, ya que una vez que la toxina se ha fijado en el SNP carece de eficacia. El pronóstico suele ser hacia la recuperación espontánea.

Lepra

La *lepra* origina una de las neuropatías más frecuentes a escala mundial, aunque circunscrita a las áreas donde la infección es endémica. El *M. leprae* tiene especial tropismo para las células de Schwann y la afección del SNP se produce en las variantes de lepra lepromatosa y tuberculoide. El síntoma principal es la pérdida de la sensibilidad, especialmente la termoalgésica, que suele afectar a las zonas más frías de las extremidades y la cara sin seguir la topografía de un tronco nervioso, pues la lesión del nervio es intracutánea.

Los nervios se hipertrofian, pueden palparse y se hacen especialmente vulnerables a compresiones y traumatismos. Es importante, ante toda neuropatía, estar atento a la coexistencia con lesiones cutáneas que pueden ayudar a establecer el diagnóstico. La biopsia de nervio muestra histiocitos espumosos y células gigantes. En la forma lepromatosa se observan fácilmente los bacilos, especialmente cerca de los vasos. Si se inicia el tratamiento antibiótico precozmente, la afección nerviosa puede ser reversible.

Neuritis por herpes zóster

La neuritis que acompaña a la infección por *herpes zóster* cursa con dolor y erupción vesicular distribuidos en uno o más dermatomas. En pacientes mayores e inmunodeprimidos se puede ver afectada la vertiente motora del mismo segmento medular e, incluso, aparecer una mielitis transversa. El tratamiento se basa en la utilización de aciclovir o similares. Su empleo acelera la curación y disminuye la incidencia de neuralgia postherpética, complicación de difícil tratamiento que requiere el uso de combinaciones terapéuticas con antiepilépticos del tipo de la gabapentina o la pregabalina, analgésicos, antidepresivos y, ocasionalmente, la aplicación tópica de capsaicina. Existe una vacuna indicada para los individuos de más de 60 años con estado inmunitario preservado.

Enfermedad de Lyme

La enfermedad de Lyme, conocida en Europa como *síndrome de Bannwarth,* se debe a la infección por una espiroqueta, *B. burgdorferi*, transmitida por la picadura de garrapatas. Tanto en la fase de infección diseminada como de infección persistente puede haber participación del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

SNC y del SNP. Los cuadros más frecuentes son meningitis linfocitaria, parálisis de diversos pares craneales, polirradiculoneuritis dolorosas subagudas, polineuritis agudas indistinguibles de un SGB y mononeuritis múltiple (v. cap. 260, Enfermedad de Lyme y otras borreliosis). Es posible que el cuadro más frecuente sea el de parestesias de las extremidades inferiores con exploración física normal. Ante una enfermedad que asocie síntomas del SNC y del SNP, siempre debe valorarse este diagnóstico. El LCR puede poner de manifiesto pleocitosis linfocitaria con proteínas elevadas. El diagnóstico se establece mediante serologías. El tratamiento, una vez aparecida la clínica neurológica, consiste en la administración de ceftriaxona, 2 g/día i.v., que se mantendrá durante 14 días.

Virus de la inmunodeficiencia humana

La forma más frecuente de neuropatía relacionada con el HIV es la asintomática, no evolutiva, detectada únicamente por electroneurografía, prueba que no estaría indicada en ausencia de clínica. Entre las neuropatías clínicamente evidentes destacan, cuando la inmunidad celular está relativamente conservada (linfocitos CD4 > 500/μL), la polineuritis inflamatoria subaguda o crónica parecida a una PDIC, o bien una mononeuritis múltiple. Durante la seroconversión, y más excepcionalmente en el contexto de un síndrome de reconstitución inmune, se han descrito casos indistinguibles de un SGB clásico. La alteración anatomopatológica fundamental es una desmielinización segmentaria. El tratamiento no difiere del de las formas no asociadas al HIV.

Cuando existe una alteración grave de la inmunidad celular, la forma más común es una polineuritis de predominio sensitivo, simétrica y distal, debida a una degeneración axonal. La etiología no se conoce, pero se ha sugerido la existencia de déficits nutricionales, fármacos e incluso invasión directa por el virus. El tratamiento es básicamente sintomático; algún caso ha mejorado tras instaurarse la terapia antirretrovírica de alta intensidad. Estos pacientes también pueden presentar coinfecciones por otros virus neurótropos.

En el caso de coinfección con el VHC el cuadro clínico suele ser el de una polineuritis sensitivomotora, simétrica y distal. La infección por CMV cursa generalmente con infección sintomática de otros órganos, como retinitis o pancreatitis. Los patrones más frecuentes son la polirradiculoneuritis con afección de la cola de caballo o una mononeuritis múltiple. Es importante este diagnóstico, pues los pacientes pueden responder al tratamiento con ganciclovir o foscarnet.

Virus de la hepatitis C

En la mayoría de las ocasiones, la afección del SNP se debe a la presencia de una crioglobulinemia de tipo II o III (crioglobulinemia mixta) que provoca fenómenos vasculíticos y, por consiguiente, cursa en forma de mononeuritis o mononeuritis múltiple. Se asocia de manera variable a púrpura, artralgias y glomerulonefritis membranoproliferativa. La isquemia neural provoca daño primariamente axonal. El tratamiento se basa en la erradicación del virus y en la reducción del criocrito.

NEUROPATÍAS TÓXICAS

Son muchas las sustancias farmacológicas, industriales y ambientales que pueden afectar al SNP. Los fármacos originan neuropatías que son infrecuentes o poco manifiestas o bien el efecto beneficioso del fármaco compensa su eventual toxicidad, ya que en caso contrario no se introducen o se retiran pronto del mercado. Las neuropatías por tóxicos ambientales o industriales son aún menos frecuentes, pero su aparición acontece en ocasiones por exposición laboral o accidental de toda una población, lo que condiciona un importante impacto social.

La relación entre dosis del agente tóxico y neuropatía es muy variable, pues mientras algunos fármacos como la amiodarona necesitan tiempo para provocar sus efectos, otros como la nitrofurantoína y sales de oro pueden inducir la aparición de la neuropatía tras una dosis única. Otros más, como la vincristina, dependen en gran medida de la susceptibilidad individual. Es posible que los efectos también estén relacionados con la existencia de déficits nutricionales, neuropatías preexistentes no detectadas u otros tratamientos concomitantes. Por ello, no siempre es fácil establecer la causalidad de la relación. En la tabla 182-1 se exponen las sustancias que con mayor frecuencia causan trastornos tóxicos del SNP.

OTRAS NEUROPATÍAS ADQUIRIDAS

Sarcoidosis

Entre el 4% y el 9% de los pacientes con sarcoidosis desarrollan una neuropatía periférica. Se trata de una mononeuritis múltiple debida a la presencia de granulomas en el perineuro o endoneuro que comprimen las fibras nerviosas, o a un cuadro de leptomeningitis con compresión radicular. Los pares craneales, en especial el facial, se ven afectados con frecuencia. La clínica puede fluctuar espontáneamente. El tratamiento con glucocorticoides suele ser efectivo.

Enfermedad celíaca

La neuropatía periférica es una posible manifestación de la enfermedad celíaca. La neuropatía axonal de predominio sensitivo con afección de fibras de pequeño calibre es la forma más frecuente, pero también se han descrito formas motoras, sensitivomotoras y formas que cursan con ataxia y otras manifestaciones neurológicas. Se supone que son debidas a procesos inflamatorios inmunomediados.

Es recomendable incluir la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa en todo paciente con una neuropatía de etiología no aclarada y, eventualmente, proceder a una biopsia intestinal en casos de duda.

Tabla 182-1 Neuropatías tóxicas asociadas a fármacos, agentes industriales o agentes biológicos

FORMA CLÍNICA	EJEMPLOS
Neuropatía motora o predominantemente motora con enlentecimiento en la VCN (semejante a una PDIC)	Amiodarona, antagonistas TNF-α, arsénico (agudo), arabinósido de citosina, disulfuro de carbono, *N*-hexano (inhalación de cola), metil-*N*-butil cetona, perhexilina, saxitoxina, suramina
Neuropatía motora o predominantemente motora sin enlentecimiento en la VCN	Cimetidina, dapsona, nitrofurantoína, algunos insecticidas organofosforados, plomo, vincristina y otros alcaloides de la vinca
Neuropatía sensitivomotora de predominio sensitivo con enlentecimiento en la VCN	Bortezomib, cromo-cobalto (prótesis articulares), neurotóxicos biológicos como la saxitoxina (parálisis por ingesta de moluscos) y la tetrodotoxina (por comida de pez globo mal preparado)
Neuropatía sensitivomotora de predominio sensitivo sin enlentecimiento en la VCN	Acrilamida, alcohol etílico, amitriptilina, arsénico (crónico), etambutol, fenitoína, hidralazina, isoniazida, ixabepilona, litio, mercurio, metronidazol, monóxido de carbono, nitrofurantoína, oro, óxido de etileno, óxido nítrico, paclitaxel y afines (docetaxel y ixabepilona), talio, vincristina y otros alcaloides de la vinca, cinc (con hipocupremia)
Neuropatía sensitiva o neuronopatía sin enlentecimiento en la VCN	Alcohol etílico, cisplatino y afines (carboplatino y oxaliplatino), metronidazol, nitrofurantoína, piridoxina, talidomida, talio
Mononeuritis múltiple	Dapsona, L-triptófano, plomo, tricloroetileno

PDIC: polineuropatía desmielinizante idiopática crónica; VCN: velocidad de conducción nerviosa.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 182-3 Clasificación de las neuropatías hereditarias*

NEUROPATÍAS CUYA SEMIOLOGÍA POLINEURÍTICA ES LA PREDOMINANTE

Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (v. tabla 182-2)
Polineuropatías amiloidóticas familiares (FAP) con transmisión AD
- FAP relacionada con transtirretina (mutaciones puntuales gen *TTR,* 18q11.2)
- Ídem, apolipoproteína A I (mutaciones puntuales gen *APOA I)*
- Ídem, gelsolina (mutaciones puntuales gen *gelsolina,* 9q34)

Neuropatías sensitivas y disautonómicas familiares (HSAN)
- HSAN-I: transmisión AD; mutaciones puntuales gen *SPTLC1* (v. tabla 182-2, dado que idénticas mutaciones causan CMT2B); 9q22
- HSAN-IB: transmisión AD; 3p22-24 (gen no identificado)
- HSAN-II: transmisión AR; mutaciones puntuales gen *HSN2;* 12p13.33
- HSAN-III: transmisión AR; mutaciones puntuales gen *IKBKAP;* 9q31
- HSAN-IV: transmisión AR; mutaciones puntuales gen *NTRKA;* 1q21
- HSAN-V: transmisión AR; mutaciones puntuales gen *NGFB;* 1p11.2
- Canalopatía con insensibilidad al dolor: transmisión AR; mutaciones puntuales *SCN9A*

Neuropatías motoras hereditarias distales (dHMN)
- dHMN-I: transmisión AD; *locus* no localizado
- dHMN-IIA-C: transmisión AD; mutaciones puntuales genes *HSPB8, HSPB1* y *HSPB3* (v. tabla 182-2, dado que idénticas mutaciones causan CMT2F/CMT2L); 12q24, 7q11 y 11q13
- dHMN-III: transmisión AR; 11q13 (gen no identificado)
- dHMN-IV: transmisión AD (gen no identificado)
- dHMN-V: transmisión AD; mutaciones gen *GARS* (v. tabla 182-2, dado que idénticas mutaciones causan CMT2D); 7p15. Idéntico fenotipo asociado a mutaciones gen *BSCL2* (11q12)
- dHMN-VI: transmisión AR; mutaciones gen *IGHMBP2;* 11q13
- dHMN-VIIA: transmisión AD; 2q14 (gen no identificado)
- dHMN-VIIB: transmisión AD; mutaciones gen *DCTN1;* 1p13
- dHMN/ALS4: transmisión AD; mutaciones gen *SETX;* 9q34
- dHMN Jerash: transmisión AR; 9p21.1-p12 (gen no identificado)

Neuronopatía bulboespinal ligada cromosoma X (síndrome de Kennedy)

NEUROPATÍAS CUYO SÍNDROME POLINEURÍTICO VA ACOMPAÑADO DE SEMIOLOGÍA POR AFECCIÓN DE OTROS SISTEMAS

Trastornos del metabolismo lipídico
- Leucodistrofias (metacromática, de células globoides y adrenoleucodistrofia)
- Deficiencias lipoproteínas (enfermedades de Tangier y de Bassen-Kornzweig)
- Síndromes por acumulación de ácido fitánico (enfermedad de Refsum)
- Deficiencia de α-galactosidasa (enfermedad de Fabry)
- Colesterolosis
- Lipoidosis por acumulación de esfingomielina

Porfirias
- Aguda intermitente
- *Variegata*
- Coproporfiria hereditaria

Trastornos de la reparación del DNA
- Xeroderma pigmentario
- Ataxia telangiectasia y ataxia con apraxia ocular
- Síndrome de Cockayne

Asociadas a citopatías mitocondriales
Asociadas a ataxias hereditarias
Otros síndromes
- Neuropatía hereditaria del plexo braquial
- Neuropatía axonal gigante
- Neuroacantocitosis
- Enfermedad de Chédiak-Higashi

*Aquí y en la tabla 182-2 se han mantenido los acrónimos anglosajones cuando estos figuran como palabras clave en Medline y Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM); véase el pie de la tabla 182-2.
AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; *BSCL2:* gen *Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy 2; DCTN1:* gen *dynactin 1;* dHMN: *distal hereditary motor neuropathy;* FAP: *familial amyloid polyneuropathy; GARS:* gen *glycin-tRNA synthetase; GHMBP2:* gen *immunoglobulin-μ-binding-protein-2; HSAN: hereditary sensory and autonomic neuropathy; HSN2: gen HSAN-II; HSPB:* gen *heat shock protein; IKBKAP:* gen *inhibitor-of-kappa-light-polypeptide; NGFB:* gen *nerve growth factor beta; NTRK1:* gen *neurotrophic tyrosine kinase receptor type 1; RAB7:* gen *small GTP-ase late endosomal protein; SCN9A:* gen *sodium channel, volted gated; SETX:* gen *senataxin; SPTLC1:* gen *serine-palmtoyltransferase-1, long chain base subunit 1; TRKA:* gen *tyrosin kinase A receptor; TTR:* gen *transthyretin.*
Adaptado de Reilly. J Neurol 1998;245:6-13, y Reilly y Shy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:1304-14.

Porfiria

La neuropatía periférica es característica de la porfiria aguda intermitente. Cursa con debilidad muscular proximal de aparición aguda de predominio en las piernas, pero puede afectar a los brazos y las extremidades distalmente. También puede afectar a los nervios craneales. La disfunción autonómica es la responsable de clínica característica de dolor abdominal de tipo cólico, diarrea o estreñimiento, así como a la disfunción de la vejiga. Durante el episodio agudo desaparecen los reflejos. Puede evolucionar a insuficiencia respiratoria y muerte.

Neuropatía del enfermo grave

Los enfermos graves afectados de sepsis y fallo multiorgánico, habitualmente sometidos a ventilación asistida, pueden desarrollar un cuadro de polineuropatía aguda de etiopatogenia aún mal conocida. Esta entidad debe sospecharse cuando se observa una gran dificultad para retirar el ventilador. La exploración física pone de manifiesto una paresia flácida de las extremidades y la depresión de los reflejos osteotendinosos. El LCR es normal y la electroneurografía sugiere una degeneración axonal primaria, lo que permite diferenciar el cuadro de un síndrome de Guillain-Barré. Si el paciente sobrevive al proceso primario, es de prever un tiempo prolongado de rehabilitación y una calidad de vida limitada por lo que es importante la prevención a base de un control glucémico adecuado, evitar fármacos neurotóxicos y considerar la movilización precoz.

Neuropatía de causa desconocida

En todos los centros especializados en enfermedades del SNP queda un porcentaje de alrededor del 20% de neuropatías periféricas sin diagnóstico etiológico y que tampoco cumplen los criterios de PDIC. En general se trata de procesos crónicos, que aparecen en la edad media de la vida, caracterizados por una clínica fundamentalmente sensitiva, con parestesias y entumecimiento distales y menos frecuentemente debilidad de predominio en las extremidades inferiores. Los reflejos desaparecen y suele haber atrofia muscular, lo que denota una afección axonal. El LCR suele ser normal y los estudios con EMG son normales o confirman una lesión de predominio axonal, con velocidades de conducción motora poco disminuidas. La biopsia de nervio evidencia pérdida de axones mielinizados sin cambios específicos. Suelen ser poco evolutivas. El tratamiento se limita a intentar controlar síntomas sensitivos. Con toda seguridad, no se trata de una entidad individualizada, sino de una categoría heterogénea de procesos que, por el motivo que fuere, no han podido ser catalogados con más precisión.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Graus F, Dalmau J, Paraneoplastic neuropathies. Curr Opin Neurol 2013; 26:489-95.

Dimachkie MM, Barohn RJ. Guillain-Barré syndrome and variants. Neurol Clin 2013;31:491-510.

Dixit S, Maiya A. Diabetic peripheral neuropathy and its evaluation in a clinical scenario: a review. J Postgrad Med 2014;60:33-40.

Mathey EK, Pollard JD. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol Sci 2013;333:37-42.

Gwathmey KG, Burns TM, Collins MP, Dyck PJ. Vasculitic neuropathies. Lancet Neurol 2014;13:67-82.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

NEUROPATÍAS HEREDITARIAS

R. Rojas García

El término *neuropatías hereditarias* incluye una extensa lista de entidades (cuadro 182-3) englobadas en dos grandes categorías clínicas. En la primera, la semiología es exclusiva o predominantemente consecuencia de la afectación de nervios periféricos, mientras que en la segunda se afectan otros sistemas además del SNP.

NEUROPATÍAS HEREDITARIAS CON SEMIOLOGÍA POLINEURÍTICA PREDOMINANTE

Neuropatías sensitivomotoras hereditarias o enfermedad de Charcot-Marie-Tooth

La enfermedad es el prototipo de las neuropatías degenerativas de las porciones distales de los nervios periféricos. En la literatura médica se han utilizado indistintamente las denominaciones *neuropatías sensitivomotoras hereditarias* (NSMH) y *enfermedad de Charcot-Marie-Tooth* (CMT), aunque hay una tendencia progresiva a emplear esta última. La enfermedad es genéticamente muy heterogénea, pero la presentación clínica es relativamente común. La NSMH es la más frecuente de las enfermedades neuromusculares hereditarias, con una prevalencia estimada de hasta 40 casos por 100 000 habitantes. Su clasificación actual se basa en el patrón de herencia, y en criterios genéticos, clínicos y neurofisiológicos (tabla 182-2). Se han identificado más de 50 diferentes *loci* con una treintena de genes responsables clonados, por lo que el diagnóstico molecular específico es altamente complejo y requiere de una secuencia lógica de exploraciones (fig. 182-1). Clínicamente, se caracteriza por debilidad y atrofia muscular progresivas, que afectan a la musculatura distal de las extremidades con un patrón dependiente de la longitud (inicio distal y progresión proximal), generalmente acompañado de deformidades en la arquitectura de los pies, ausencia de reflejos musculares profundos y déficit sensitivo

Tabla 182-2 Clasificación clínico-genética de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT)*

TIPO	GEN O *LOCUS*	FENOTIPO ESPECÍFICO
CMT1 (DESMIELINIZANTE CON HERENCIA AD)		
CMT1A	Duplicación *PMP22* Otra mutación puntiforme *PMP22*	Forma clásica de CMT1
CMT1B	MPZ (P0)	CMT1 clásico/EDS/NHC/intermedio/CMT2
CMT1C	*LITAF*	CMT1 clásico
CMT1D	*EGR2*	CMT1/EDS/NHC
CMT1 (todavía sin asignación de letra)	*NEFL*	Usualmente CMT2, pero descrita una forma grave con VCM bajas
HNPP	Deleción *PMP22*	Neuropatía por vulnerabilidad excesiva a la presión
CMT2 (AXONAL CON HERENCIA AD)		
CMT2A1	*KIF1Bb*	CMT2 clásico (sin engrosamiento nervioso)
CMT2A2	*MFN2*	CMT2 con atrofia óptica
CMT2B	*RAB7*	CMT2 de predominio sensitivo
CMT2C	*TPRV4*	CMT2 de predominio motor/AME distal/atrofia escápulo-peroneal
CMT2D	*GARS*	CMT2 con afección predominante de manos (dHNM-V)
CMT2E	*NEFL*	CMT2 clásico (excepcionalmente CMT1)
CMT2F	*HSP27 (HSPB1)*	CMT2 clásico o dHMN-II
CMT2G	12q-q13.2	CMT2 clásico
CMT2I/CMT2J	*MPZ*	CMT2 clásico de inicio tardío con pupila Adie/intermedio
CMT2K	*GDAP1*	Usualmente CMT4A o AR-CMT2K
CMT2L	*HSP22 (HSPB8)*	CMT2 clásico o dHMN-II
CMT2M	*DNM2*	CMT2 clásico/intermedio
CMT2N	*AARS*	CMT2 clásico
CMT2 (HMSNP)	3q	CMT2 con debilidad proximal
CMT4 (DESMIELINIZANTE CON HERENCIA AR)		
CMT4A	*GDAP1*	Fenotipo CMT1 grave con parálisis diafragmática y cuerdas vocales
CMT4B1	*MTMR2*	Fenotipo CMT1 grave con parálisis bulbar y plegamiento focal mielina
CMT4B2	*MTMR13*	Fenotipo CMT1 grave con glaucoma y plegamiento focal mielina
CMT4C	*KIAA1985 (SH3TC2)*	Fenotipo CMT1 grave con escoliosis (etnia gitana)
CMT4D (HMSNL)	*NDRG1*	Fenotipo CMT1 grave con sordera y atrofia lingual (etnia gitana)
CMT4 (DESMIELINIZANTE CON HERENCIA AR)		
CMT4E	*EGR2*	CMT1 clásico/EDS/NHC
CMT4F	*PRX*	CMT1 con semiología sensitiva prominente y plegamiento focal mielina
CMT4H	*FGD4*	CMT1 clásico
CMT4J	*FIG4*	CMT1 clásico
CCFDN	*CTDP1*	CMT1 con rasgos dismórficos en la etnia gitana (etnia gitana)
HMSN Russe	*HK1*	CMT1 clásico/EDS/CMT2/intermedio (etnia gitana)
CMT4 (todavía sin asignación de letra)	Otra mutación puntiforme *PMP22*	CMT1 clásico/EDS/NHC/HNPP
CMT4 (todavía sin asignación de letra)	*MPZ*	CMT1 clásico/EDS/NHC/CMT2

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 182-2 Clasificación clínico-genética de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT)* *(cont.)*

TIPO	GEN O *LOCUS*	FENOTIPO ESPECÍFICO
AR-CMT2 (AXONAL CON HERENCIA AR)		
AR-CMT2A	*LMNA*	CMT2 grave con afección musculatura proximal
AR-CMT2B	19q13.1-13.3	CMT2 clásico
AR-CMT2 (CMT2K)	*GDAP1*	Similar a CMT4A
AR-CMT2 (todavía sin asignación de letra)	*NEFL*	CMT2 grave
CMT LIGADO AL CROMOSOMA X		
CMTX1	*GBJ1 (Cx32)*	CMT1/CMT2/intermedio (afección subclínica en mujeres) Identificados 4 *loci* adicionales (CMTX2-5)
CMT INTERMEDIO CON HERENCIA AD		
DI-CMTA	1q24.1-25.1	CMT1 clásico (sin engrosamiento nervioso)
DI-CMTB	*DNM2*	CMT1 clásico con cataratas y neutropenia
DI-CMTC	*YARS*	CMT1 clásico
DI-CMTD	*MPZ*	CMT1 clásico

*Véase también http://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html
AARS: *alanyl tRNA synthase;* AD: autosómica dominante; AME: atrofia muscular espinal; AR: autosómica recesiva; CTDP1: *CTD phosphatase subunit 1;* DNM2: *dynamin 2;* EDS: enfermedad de Dejerine-Sottas; EGR2: *early growth response 2;* FDG4: *RhoGEF;* FIG4: *PtdIns(3,5)P2 5-phosphatase;* GARS: *glycyl tRNA synthetase;* GBJ1: *gap junction protein beta 1;* GDAP1: *ganglioside induced differentation associated protein 1;* HK1: *hexoskinase 1;* HMSNL: *hereditary motor and sensory neuropathy Lom;* HNPP: *hereditary susceptibility pressure palsy;* HSP22: *heat shock 22 kDa protein;* HSP27: *heat shock 27 kDa protein;* KIF1Bβ: *kinesin family member 1-Bβ;* LITAF: *lipopolysaccharide induced tumour necrosis factor;* LMNA: *lamin A/C;* MFN2: *mitofusin 2;* MTMR2: *myotubularin related protein 2;* MTMR13: *myotubularin related protein 13;* NDRG1: *N-myc downstream regulated gene;* NEFL: *neurofilament light polypeptide 68 kDa;* NHC: neuropatía hipomielinizante congénita; PMP22: *peripheral myelin protein 22;* P0: *myelin protein zero;* PRX: *periaxin;* RAB7: *RAB7 member RAS encogen family;* SH3TC2: *SH3 domain and tetratricopeptide repeats;* TRPV4: *transient receptor potencial vallinoid 4;* YARS: *tyrosyl tRNA synthetase.*

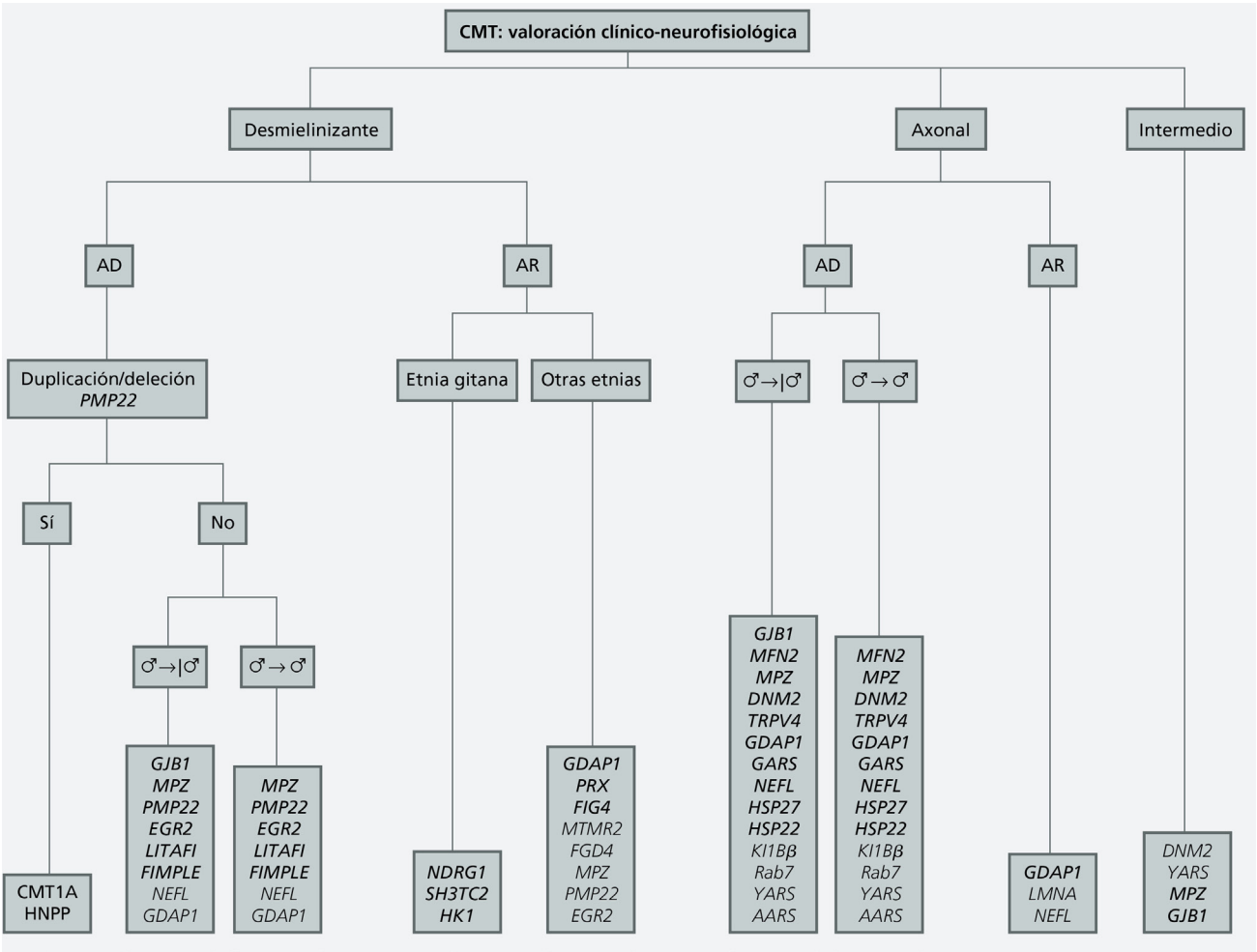


Figura 182-1 Algoritmo diagnóstico ante un paciente con sospecha de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. El símbolo ♂→|♂ indica ausencia de evidencia genealógica de transmisión varón-varón, y el símbolo ♂→♂, evidencia de transmisión varón-varón. Para abreviaturas, véase la tabla 182-2. El análisis genético de las mutaciones referidas en el algoritmo a menudo sólo es posible merced a la actividad coordinada de diversos laboratorios de genética nacionales e internacionales. (Adaptada de Reilly y Hanna. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72[Suppl II]:ii12-ii21.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

que implica a todas las modalidades, todo ello de manera simétrica. El déficit motor se manifiesta inicialmente en los pies: aparecen pies cavos, dedos en martillo, y debilidad y atrofia de la musculatura intrínseca de estos. Siguiendo un patrón de progresión distal-proximal, la debilidad y la atrofia muscular pasan gradualmente a la musculatura de las piernas, y casi siempre se afecta la musculatura intrínseca de las manos durante la evolución. Las deformidades esqueléticas afectan generalmente a los pies, aunque en algunos casos se presentan con escoliosis. El déficit sensitivo, incluye a todas las modalidades sensitivas, sigue el mismo patrón de progresión distal-proximal y afecta de manera predominante a pies y manos.

El inicio de los síntomas suele ser durante las dos primeras décadas de la vida, con dificultad para la deambulación por falta de control de los pies, marcha en *steppage,* imposibilidad para correr o dificultades manipulativas. En algunas ocasiones puede ser más temprano, causando hipotonía, retraso del desarrollo motor y retracciones tendinosas, o iniciarse en etapas muy tardías.

El diagnóstico molecular específico ha de apoyarse en las características clínicas y electrofisiológicas, y en el patrón de herencia (v. fig. 182-1). Debe partir de la anamnesis y la exploración del caso índice, y de la elaboración de un árbol genealógico de la estirpe. Dado que a menudo los individuos afectos no aquejan síntomas, es recomendable explorar el mayor número posible de familiares de riesgo. El estudio electrofisiológico permite establecer dos categorías principales: las formas desmielinizantes (CMT1 si el patrón de herencia es autosómico dominante, y CMT4 si es autosómico recesivo), caracterizadas por lentificación de las velocidades de conducción (VC) por debajo de menos de 38 m/s, y las formas axonales (CMT2), con preservación o discreta alteración de las VC (> 38 m/s). Esta subdivisión es sencilla y clínicamente relevante, y orienta de manera rápida una aproximación diagnóstica. Sin embargo, existen excepciones, como las formas intermedias, con VC entre 30 y 40 m/s, con patrón de herencia dominante (DI-CMT) o recesivo (RI-CMT), o las formas con herencia ligada al cromosoma X (CMTX). Actualmente la biopsia de nervio queda reservada para casos familiares seleccionados sin clara tipificación clínico-molecular o casos esporádicos sin diagnóstico definido.

CMT3 hace referencia a la Enfermedad de Déjérine-Sottas (EDS), una forma grave de inicio temprano, con retraso motor, importante lentificación de los estudios de conducción y grave desmielinización en la biopsia de nervio, considerada la forma más grave de CMT.

Un grupo menos numeroso estaría constituido por las formas motoras puras, conocidas también como *atrofias espinales distales* o *neuropatías hereditarias motoras distales* (NHMd). Se caracterizan por la preservación de las fibras sensitivas desde un punto de vista tanto clínico como electrofisiológico, la normalidad de los estudios de conducción sensitiva y la presencia de amplitudes disminuidas de los potenciales motores compuestos. El fenotipo motor es similar a las formas clásicas de CMT, en ocasiones con implicación predominante de las extremidades superiores y el tracto corticoespinal y con patrones de herencia dominantes, recesivas o ligadas al cromosoma X (v. cap. 174, Ataxias y paraparesias espásticas. Enfermedades de la neurona motora).

Es importante conocer que mutaciones en diversos genes pueden originar el mismo fenotipo, y que mutaciones en el mismo gen tienen la posibilidad de causar diversos fenotipos. Los mecanismos patogénicos conocidos de CMT se resumen en la figura 182-2.

Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth desmielinizante con herencia autosómica dominante

Es la forma más frecuente de la enfermedad, constituyendo hasta el 70% de los casos de CMT en algunas series. Se han identificado mutaciones en cinco genes diferentes (v. tabla 182-2). CMT1A es la forma más frecuente de CMT, constituyendo hasta el 60%-90% de

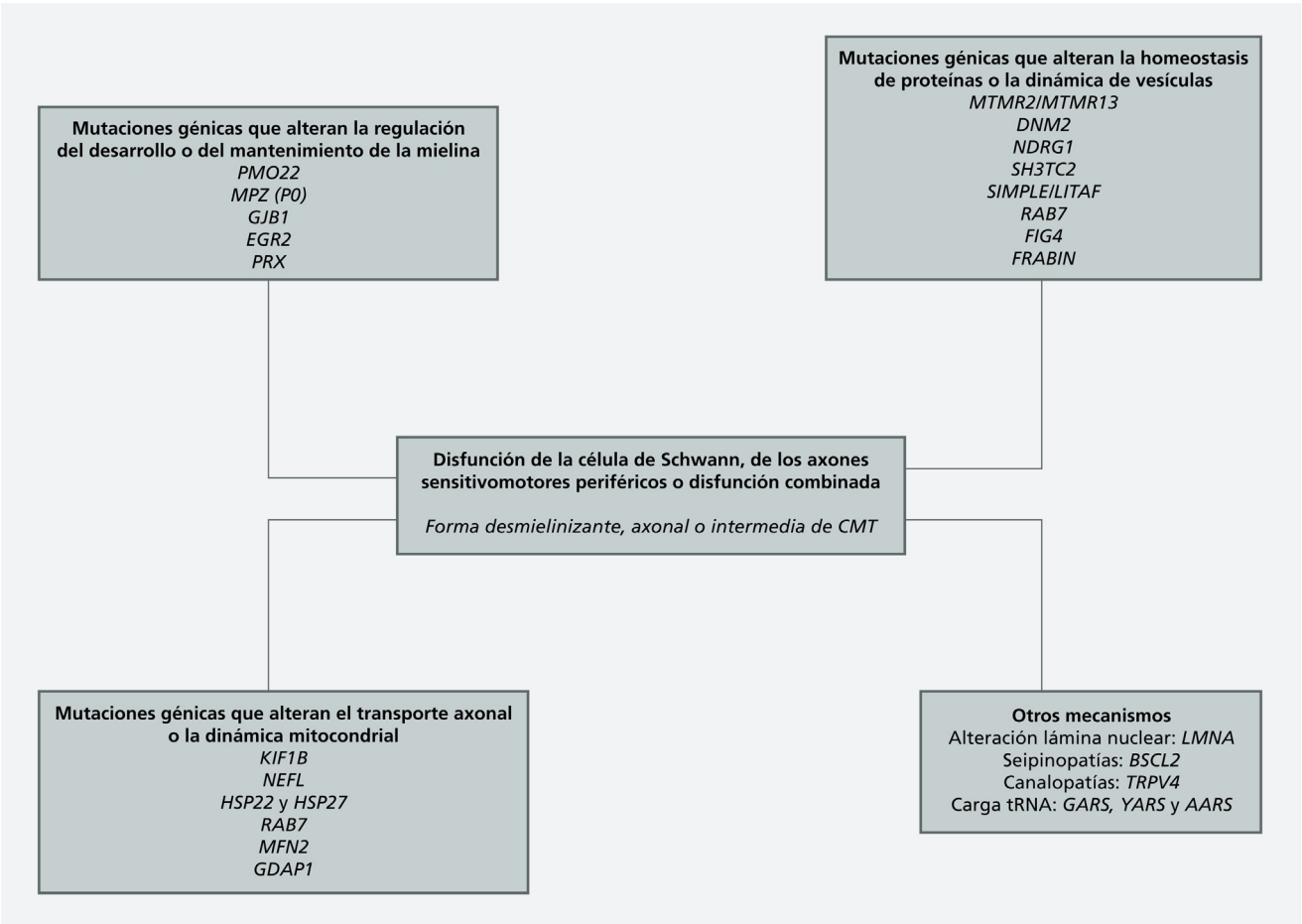


Figura 182-2 Patogenia molecular de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

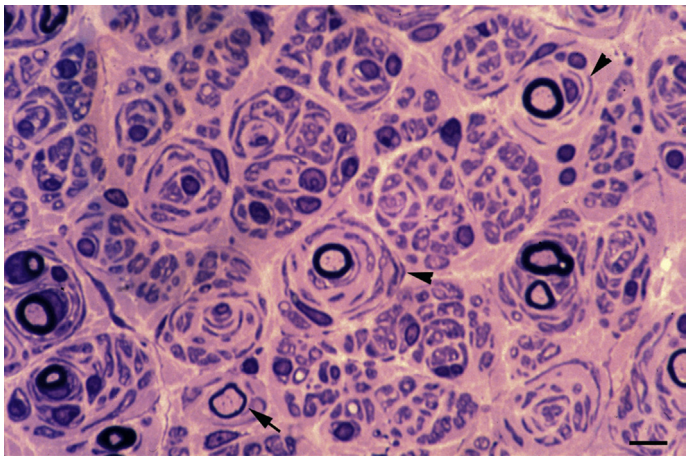


Figura 182-3 Sección semifina de nervio sural en una paciente de CMT1A con duplicación *PMP22.* Hay una notable reducción de fibras mielínicas gruesas, formaciones en bulbo de cebolla *(puntas de flecha)* y una fibra remielinizada *(flecha).* Barra, 8 mm.

todos los casos de CMT1. Se asocia a la presencia de una duplicación de 1,4 mb en la región 17p11.2-p12 que incluye el gen *PMP22* que codifica para la proteína de la mielina periférica. La deleción de la misma región se asocia con la neuropatía hereditaria por vulnerabilidad excesiva a la presión (NHPP). La trisomía alélica y la deleción son ocasionadas por un fenómeno de recombinación desigual ocurrida en los gametos de un ancestro, que casi siempre es paterno. Se produce una mutación *de novo* en el 7% de los casos. La desmielinización de los nervios en CMT1A se relaciona con un fenómeno de dosis génica, que produce una mielina estructuralmente inestable. Rara vez se identifica la presencia de mutaciones puntuales del gen *PMP22,* en cuyo caso el mecanismo patogénico es una reducción de dosis génica y el fenotipo clínico es mucho más grave que el asociado a la duplicación.

La forma CMT1B es consecuencia de mutaciones puntuales del gen *MPZ* (*Po*) que explican aproximadamente el 5% de las formas de CMT1. La expresividad fenotípica en las mutaciones de MPZ es enorme y se asocia, además, con formas EDS, NHC, intermedias y CMT2. P_O es la proteína estructural más importante de la mielina del SNP y responsable de su compactación. Las mutaciones génicas provocan alteraciones variables de su adhesión conduciendo a la desmielinización. Para otras formas genéticas menos frecuentes de CMT1, puede consultarse la tabla 182-2 y la figura 182-1.

Las mutaciones en el gen *GBJ1 (Cx32)* pueden causar un fenotipo desmielinizante, axonal o intermedio, y, aunque se transmiten con un patrón de herencia ligado al cromosoma X, dada su elevada frecuencia y la dificultad en la práctica clínica de demostrar el patrón de herencia, deben ser consideradas en el algoritmo diagnóstico de las formas desmielinizantes siempre que no haya evidencia de transmisión varón-varón (v. fig. 182-1).

Anatomía patológica y fisiopatología

La biopsia de nervio pone de manifiesto la pérdida de fibras mielinizadas, desmielinización segmentaria y proliferación de las células de Schwann en *bulbo de cebolla* (fig. 182-3). La pérdida axonal justifica la semiología polineuropática, y la proliferación schwanniana, el engrosamiento de los nervios.

Cuadro clínico

El cuadro clínico característico de las formas CMT1A es el de un fenotipo clásico de CMT de gravedad variable, generalmente leve o moderada. Típicamente, los síntomas aparecen en la primera o segunda décadas de la vida, pero un estimable número de pacientes permanecen asintomáticos aun presentando signos de la enfermedad. La deformidad de los pies y la torpeza para la marcha suelen ser los síntomas iniciales. El cuadro establecido se caracteriza por la presencia de pie cavo, atrofia de la musculatura distal de las piernas y, frecuentemente, de la musculatura intrínseca de la manos, déficit sensitivo en calcetín y guante, arreflexia generalizada y engrosamiento de los nervios (fig. 182-4). La amiotrofia de las piernas suele predominar en la musculatura peronea, por lo que Tooth propuso el epónimo *atrofia muscular peroneal;* en ocasiones, la amiotrofia de las piernas y del tercio inferior de los muslos es muy acusada y confiere un aspecto característico de botella de cava invertida («patas de cigüeña»). Cuando la base molecular de la enfermedad es una mutación puntual de P_O, *EGR2* o *PMP22,* las formas clínicas acostumbran a ser más graves. En las formas CMT1B el cuadro clínico suele iniciarse en la primera década de la vida, con un grado variable de progresión con grave discapacidad en algunos casos entre los 20 y los 40 años.

Diagnóstico diferencial

La prueba esencial es la determinación de la VC nerviosa motora y sensitiva, que está sistemáticamente lentificada, por debajo de los 38 m/s para el nervio mediano. La duplicación 17p11.2-12 o las mutaciones génicas puntuales de los genes responsables (tabla 182-2; v. fig. 188-4) pueden detectarse mediante técnicas de genética molecular (v. sección IX, Genética médica). El diagnóstico diferencial se plantea con otras neuropatías desmielinizantes crónicas, que habitualmente son esporádicas. La lentificación uniforme y universal de la VC, y la ausencia de cronodispersión de los potenciales motores distales son rasgos distintivos de CMT1 frente a las neuropatías desmielinizantes adquiridas, donde las alteraciones neurofisiológicas varían de unos nervios a otros.

Pronóstico

La enfermedad progresa lentamente, no supone un riesgo vital, y permite, casi siempre, un régimen de vida normal.

Tratamiento

No existe tratamiento farmacológico. Las deformidades de los pies deben corregirse precozmente con medidas ortopédicas conservadoras o con cirugía.

Figura 182-4 Engrosamiento del nervio auricular *(flechas)* en tres enfermas pertenecientes a la estirpe MO con CMT1A (para detalles v. Berciano et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:1169-76). **A.** Fotografía obtenida en 1980 en una paciente de la segunda generación, a los 40 años de edad. **B.** Fotografía obtenida en 1982 en una paciente de la tercera generación, a los 20 años. **C.** Fotografía obtenida en 1996 en una paciente de la cuarta generación, a los 8 años.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth con transmisión ligada al cromosoma X

Característicamente, el fenotipo es más grave en el varón que en la mujer. Los estudios de la VC nerviosa determinan valores «intermedios» (entre 25 y 40 m/s para el nervio mediano) en los varones y valores de CMT2 en las mujeres. El rasgo genealógico distintivo de CMTX es una herencia oblicua dominante sin transmisión varón-varón. Cx32 es una proteína de unión tipo *gap* que se localiza en la región paranodal; sus mutaciones producen una disrupción mielinoaxonal que justifica la patología dual, preferentemente mielínica en unos casos y axonal en otros, de CMTX1. Existen otras formas descritas asociadas a una herencia ligada al cromosoma X y estirpes sin defecto molecular demostrable (v. tabla 182-2).

Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth desmielinizante con herencia autosómica recesiva

Aunque son formas mucho menos frecuentes que las dominantes, se asocian a una extensa lista de genes. Se manifiestan, generalmente, en edades más tempranas; en algunas ocasiones son formas infantiles de inicio antes de los 2 años de edad, y con un curso más grave. Los estudios de conducción nerviosa muestran marcada lentificación de las VC y los estudios patológicos muestran deshipomielinización, a veces acompañada de plegamientos focales de la mielina. Es un grupo en expansión que actualmente comprende 13 *loci* (v. tabla 182-2). En nuestro medio, las formas más frecuentes son las asociadas a mutaciones en el gen *GDAP1,* con una presentación en edades muy tempranas, un fenotipo grave y frecuente afectación de las cuerdas vocales. Mutaciones en este gen también se han asociado a formas axonales dominantes con un fenotipo más leve.

Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth axonal con herencia autosómica dominante

La semiología de CMT2 es comparable a la de CMT1 excepto por la ausencia de engrosamiento nervioso y la relativa preservación de las VC nerviosas. Se han identificado más 20 *loci,* si bien una buena parte de estirpes de CMT2 carecen de *locus* definido. Los estudios de conducción nerviosa muestran reducción de las amplitudes de los potenciales, con VC normales o discretamente reducidas. Los estudios patológicos del nervio muestran una neuropatía axonal crónica inespecífica.

Hasta una cuarta parte se asocian a mutaciones en el gen *MFN2* que codifica para la mitofusina 2, una proteína de la membrana intrínseca de las mitocondrias. Junto a la semiología característica de la polineuropatía, que puede ser grave, en ocasiones se asocia la presencia de atrofia óptica, hipoacusia, signos piramidales y mielopatía. Hasta en el 5% de los casos pueden identificarse mutaciones en el gen de la proteína de la mielina P_O, también asociadas con formas desmielinizantes, intermedias, DSN y neuropatía hipomielinizante congénita (NCH). En algunos casos, en las formas axonales se asocian alteraciones pupilares, hipoacusia, y una polineuropatía predominantemente sensitiva de inicio en la edad adulta.

Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth axonal con herencia autosómica recesiva

Se trata, generalmente, de formas excepcionales de inicio infantil y grave semiología que incluyen, al menos, siete *loci* (v. tabla 182-2). Mutaciones de diferentes dominios de lámina A/C dan lugar a diversos fenotipos, incluyendo el síndrome de Emery-Dreifuss y CMT axonal con herencia autosómica recesiva (AR-CMT2A). La neuropatía es grave, de rápida progresión, y afecta a la musculatura proximal de las extremidades. Las mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en el gen *GDAP1* se asocian, generalmente, con formas desmielinizantes y, en algunas estirpes, con características axonales en casos de mutaciones en heterocigosis con un comportamiento dominante. Las formas asociadas al gen *HINT1* pueden presentarse como una neuropatía predominantemente motora asociada a neuromiotonía, especialmente en las manos, y calambres musculares.

Enfermedad de Déjérine-Sottas y neuropatía hipomielinizante congénita

Ambas entidades comprenden diferentes genotipos con transmisión dominante o recesiva, que parten de descripciones anatomoclínicas clásicas y por razones históricas se han segregado de CMT1 o CMT4 (v. tabla 182-2). El denominador común es el inicio infantil, la gravedad de la semiología polineuropática, la acusada lentificación de las VC y los rasgos hipodesmielinizantes en la biopsia de nervio. Todo apunta a que los genotipos homocigotos acabarán incluidos en CMT4, mientras que los heterocigotos lo serán en CMT1.

Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth intermedia con transmisión autosómica dominante

Definida por VC de nervio mediano entre 30 y 40 m/s, se han individualizado seis *loci* con defectos moleculares identificados en los genes de *DNM2* y *YARS* (v. tabla 182-2), que probablemente actúan originando disfunción simultánea de la mielina y los axones. Es importante señalar que VC intermedias se detectan también en CMT1F, CMT2J, CMT2K, CMT4A y CMTX1.

Neuropatía hereditaria por vulnerabilidad excesiva a la presión

El cuadro clínico característico es el de parálisis recurrentes, provocadas por presión o traumas triviales, que afectan a los troncos nerviosos periféricos individuales. Los episodios pueden aparecer al despertar, y el déficit es generalmente leve y transitorio, con recuperación espontánea en la mayoría de los casos, aunque puede persistir durante días o semanas. No siempre hay un factor desencadenante de la parálisis. Es usual detectar signos de polineuropatía en casos asintomáticos, e incluso se han descrito casos con un fenotipo similar al CMT clásico. En la mayoría de los casos se asocia a una deleción de la región duplicada (1,5 mb en 17p11.2) en CMT1A, y excepcionalmente es una mutación puntual o una deleción de un par de bases en el gen de *PMP22*. Queda un pequeño porcentaje de casos cuyo defecto genético está fuera de 17p11.2. La enfermedad se transmite con una herencia autosómica dominante, y en el 5% de los casos se trata de una mutación *de novo*. El estudio neurofisiológico muestra alteraciones irregulares de las VC, especialmente en segmentos susceptibles de compresión; en la fase aguda de parálisis puede detectarse un bloqueo de la conducción. Con frecuencia, el EMG revela, además, una polineuropatía difusa, con lentificación de las VC sensitivas y, en menor grado, disminución de las amplitudes. En la biopsia de nervio se observan engrosamientos mielínicos característicos *(tomacula)*, que en las preparaciones de fibras separadas adoptan un aspecto de salchicha *(neuropatía tomacular)*.

Polineuropatía amiloidótica familiar

Las amiloidosis hereditarias constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades desde el punto de vista clínico y genético, con transmisión autosómica dominante. Se caracterizan por el depósito de agregados fibrilares proteicos insolubles en la matriz extracelular y muestran birrefringencia bajo la luz polarizada en la tinción de rojo Congo. Son consecuencia de variantes genéticas de proteínas fisiológicas. Se clasifican en función de las proteínas amiloidogénicas y de los defectos genéticos subyacentes. La polineuropatía es una de las manifestaciones principales en la amiloidosis por transtiretina, y frecuente en la amiloidosis por apoliproteína A1 y gelsolina (v. cuadro 182-3).

Polineuropatía amiloidótica familiar relacionada con la transtiretina

La polineuropatía amiloidótica familiar (FAP) es una enfermedad infrecuente, con una prevalencia estimada en Europa de 1 caso por 100 000 habitantes, aunque existen focos de alta prevalencia en Portugal, Japón, Suecia y Brasil. En nuestro país se han identificado dos focos localizados en la isla de Mallorca y en Valverde del Camino (Huelva). En las zonas de alta prevalencia, el diagnóstico es relativamente sencillo por la presencia de historia familiar, la alta penetrancia y la presentación estereotipada como una polineuropatía sensitivomotora de inicio en

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la edad adulta temprana, de distribución simétrica, con síntomas iniciales predominantes de afectación de fibras pequeñas y con rápida progresión. Desde el inicio de la enfermedad, se asocia disfunción autonómica, como impotencia o alteraciones gastrotintestinales. Con la progresión, pueden añadirse alteraciones de la conducción cardíaca, miocardiopatía, opacidades vítreas e insuficiencia renal. Al evolucionar la neuropatía, se afectan fibras motoras causando discapacidad y pérdida de la capacidad de deambulación. En los estadios finales aparece con frecuencia diarrea incoercible con malabsorción, caquexia e hipotensión ortostática. En zonas no endémicas, el diagnóstico es más dificultoso, no suele acompañarse inicialmente de disautonomía, y se presenta como una polineuropatía axonal idiopática, con lo que se produce un retraso de años en el diagnóstico. La evolución natural de la enfermedad sin tratamiento conduce al fallecimiento del paciente en un plazo medio de 10-15 años tras el inicio de las sintomatología. El diagnóstico se basa en la detección de los depósitos de amiloide, y en la identificación de la naturaleza bioquímica de la proteína amiloidogénica depositada. Los lugares de biopsia más frecuentes son glándulas salivales menores, mucosa rectal, nervio periférico o grasa abdominal. La sensibilidad de los diferentes tejidos biopsiados es variable. Los depósitos de amiloide, en el endoneuro y alrededor de los vasos, se ponen de manifiesto mediante la tinción de rojo Congo. Cuando se conoce la mutación en otros miembros de la estirpe, el diagnóstico definitivo se establece mediante estudio molecular, que permite la detección en portadores asintomáticos y el diagnóstico prenatal.

El tratamiento de elección es el trasplante hepático ortotópico, pues más del 90% de la proteína mutada se sintetiza en el hígado, y se ha demostrado que puede frenar la evolución e incluso mejorar el pronóstico. En pacientes no candidatos a trasplante, por edad o por el estadio avanzado de la enfermedad, o candidatos hasta el momento del trasplante, puede utilizarse tafamidis, un estabilizador de la proteína transtiretina capaz de enlentecer la progresión de la enfermedad.

Otras polineuropatías amiloidóticas familiares

Una polineuropatía similar a la descrita en el apartado anterior ocurre con mutaciones puntuales en el gen de la apolipoproteína *A1*. Esta es parte del complejo de la HDL y probablemente su capacidad amiloidogénica se asemeja a la de las amiloidosis reactivas, ya que la proteína amiloide sérica A es también parte de la HDL y capaz de desplazar a apo-A1 de la partícula HDL. La gelsolina es una proteína fragmentadora de la actina. Mutaciones puntiformes en este gen son responsables del tipo finés de FAP caracterizado por neuropatía craneal, distrofia corneal, síndrome del túnel carpiano y signos ligeros de polineuropatía. Estas dos formas de FAP carecen de tratamiento específico.

Neuropatías sensitivas y disautonómicas hereditarias

Las neuropatías sensitivas y disautonómicas hereditarias (HSAN) son muy infrecuentes y abarcan una pléyade de síndromes con semiología polineuropática sensitiva o disautonómica y herencia dominante o recesiva (v. cuadro 182-3). Los límites nosológicos entre HSAN y CMT son a menudo imprecisos, dado que hay casos de CMT con semiología sensitiva predominante y casos de HSAN con amiotrofia distal (v. cuadro 182-3).

Neuropatía sensitiva y disautonómica hereditaria de tipo I (de tipo Denny-Brown, enfermedad de Thévenard)

Es el subtipo de HSAN más frecuente. La causa es una mutación puntual heterocigota del gen de *SPTLC1,* que es una enzima clave para la síntesis de esfingolípidos. Los hallazgos anatomopatológicos sugieren que la enfermedad es consecuencia de una axonopatía sensitiva distal de carácter degenerativo. El sustrato neuropatológico incluye una pérdida acusada de fibras amielínicas y, en menor grado, mielínicas finas y una reducción del número de neuronas en los ganglios raquídeos posteriores. Los síntomas suelen iniciarse en la segunda década de la vida. El cuadro clínico consiste en acropatía ulceromutilante en pies, dolores lancinantes, pie cavo, hipoanalgesia en *calcetín y en guante,* con escasa afección de la sensibilidad táctil y vibratoria, y arreflexia en extremidades inferiores. Los estudios neurofisiológicos muestran una disminución de la amplitud de los potenciales sensitivos. Puede asociarse amiotrofia de manos y pies que evoca un síndrome de CMT2. El diagnóstico se basa en los datos clínico-genéticos y en los hallazgos neurofisiológicos y biópsicos de nervio. El diagnóstico diferencial se plantea con la amiloidosis hereditaria, la siringomielia, la polineuropatía diabética, la lepra y otras neuropatías hereditarias sensitivas y autonómicas. El curso clínico es lentamente progresivo.

Neuropatía sensitiva y disautonómica hereditaria de tipo II (enfermedad de Morvan o siringomielia infantil)

El síndrome es causado por mutaciones en el gen *HSN2A,* que interviene en el desarrollo y el mantenimiento de las neuronas sensitivas raquídeas. En las biopsias de nervio hay una pérdida acusada de fibras nerviosas de todos los calibres, más pronunciada distalmente. Los síntomas se inician en la infancia. El cuadro clínico es comparable al del tipo I, pero en este caso hay hipopalestesia y arreflexia generalizada. Es característica la ausencia universal de potenciales sensitivos distales.

Neuropatía sensitiva y disautonómica hereditaria de tipo III (disautonomía familiar, síndrome de Riley-Day)

Está causada por mutaciones en el gen *IKBKAP* (v. cuadro 182-3) que codifica para la proteína IKBAP, que interviene en el control de la transcripción. Es una enfermedad casi exclusiva de los judíos askenazíes. Neuropatológicamente se caracteriza por una reducción numérica de las neuronas simpáticas ganglionares y de las astas intermediolaterales, con la correspondiente disminución de las terminaciones simpáticas. Puede haber también una disminución neuronal en los ganglios parasimpáticos y raquídeos.

El bebé experimenta succión débil, llanto sin lágrimas, vómitos e hipertermia episódica. La sudación suele estar preservada. Más adelante se observa hipotensión postural, desaferentización del centro respiratorio, hipoalgesia, arreflexia, crisis convulsivas, escoliosis, talla corta, pérdida de papilas fungiformes linguales y, a veces, mutilación de las partes acras. Los catabolitos en orina de la adrenalina y noradrenalina están disminuidos y hay una caída de la amplitud de los potenciales sensitivos distales. Es frecuente que las complicaciones (neumonía, hipotensión postural) conduzcan al fallecimiento en los primeros años de la vida.

Neuropatía sensitiva y disautonómica hereditaria de tipo IV (neuropatía sensitiva congénita con anhidrosis)

Es un síndrome recesivo que se inicia en la infancia y cursa con brotes febriles, insensibilidad al dolor, anhidrosis, oligofrenia y automutilaciones; este síndrome es designado también con el acrónimo *CIPA (congenital insensitivty to pain and anhidrosis)*. La enfermedad es causada por mutaciones en el gen *TRKA* que codifica para una tirosíncinasa que se fosforila en respuesta al NGF *(nerve growth factor);* el sistema TRKA-NGF juega un papel crucial en el desarrollo del sistema sensitivo nociceptivo y de la regulación térmica.

Neuronopatía motora distal hereditaria

Engloba un pequeño subgrupo de casos sin semiología sensitiva deficitaria y cuyos estudios de conducción nerviosa sensitiva son normales (NHMd en el cuadro 182-3). Se propuso el epónimo de atrofia muscular espinal distal para distinguir la entidad de las formas de CMT2. Hay más de 10 defectos moleculares asociados (v. cuadro 182-3). Mutaciones en un mismo gen pueden originar ya un fenotipo de CMT2 o de NHMd, lo que demuestra el solapamiento nosológico entre ambas entidades. Se estudian con más detalle en el capítulo dedicado a la enfermedad de la neurona motora (v. cap. 174, Ataxias y paraparesias espásticas. Enfermedades de la neurona motora).

NEUROPATÍAS HEREDITARIAS CON SEMIOLOGÍA POR AFECCIÓN DE OTROS SISTEMAS

Trastornos del metabolismo lipídico

Se trata de un grupo muy heterogéneo de enfermedades hereditarias, poco frecuentes, que presentan como característica común un trastorno del metabolismo de los lípidos (v. cuadro 182-3).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Leucodistrofia metacromática

Es un trastorno de transmisión autosómica recesiva, consecuencia de mutaciones en el gen *ARSA* que codifica para la enzima lisosomal arilsulfatasa A. Cursa con depósito de galactosilsulfato en las células gliales del SNC, las células de Schwann y los macrófagos. Hay formas infantiles tardías, de inicio durante los 2 primeros años de vida y curso fatal antes de los 5 años en la mayoría de los casos, y formas juveniles y del adulto. Las características clínicas incluyen debilidad proximal y distal, arreflexia con escasos síntomas sensitivos, inestabilidad de la marcha, hipotonía, atrofia óptica, deterioro cognitivo y convulsiones. En las formas del adulto, de inicio después de los 21 años, es frecuente la presentación clínica con síntomas psiquiátricos que puede llevar al diagnóstico de esquizofrenia. Los trastornos del movimiento y la postura aparecen posteriormente.

Abetalipoproteinemia o enfermedad de Bassen-Kornzweig

Consecuencia de mutaciones en el gen *MTP,* se transmite con un patrón de herencia autosómico recesivo. Se caracteriza por niveles séricos de colesterol reducidos, malabsorción de lípidos y vitaminas liposolubles, y ausencia de betalipoproteína en suero. Las características clínicas de la enfermedad son un síndrome malabsortivo con esteatorrea, retinitis pigmentaria, acantocitosis y una neuropatía atáxica progresiva, con marcada afectación de la sensibilidad artrocinética. Los hallazgos neuropatológicos se caracterizan por una extensa desmielinización central y periférica. Muchas de las manifestaciones clínicas son consecuencia del déficit de vitamina E, por lo que se recomienda el tratamiento con esta.

Déficit de lipoproteínas de baja densidad o enfermedad de Tangier

Es también una enfermedad autosómica recesiva. Los pacientes homocigotos presentan niveles muy bajos de HDL, lo que condiciona un depósito de ésteres de colesterol en diversos tejidos. Cursa con linfadenopatía, hepatoesplenomegalia e hipertrofia de las amígdalas, que adquieren un característico color anaranjado. La neuropatía periférica combina debilidad de los músculos faciales y de las manos con ausencia de reflejos y pérdida de la sensibilidad termoalgésica proximal. La biopsia de nervio muestra depósitos de lípidos neutros y colesterol en las células de Schwann. No existe tratamiento específico.

Enfermedad de Refsum

También denominada *heredopathia atactica polyneuritiformis,* es consecuencia de mutaciones en el gen *PHYH,* con transmisión autosómica recesiva, que codifica para la enzima fitanoil-CoA hidroxilasa implicada en la oxidación del ácido fitánico, con la consiguiente acumulación de ácido fitánico en sangre y tejidos periféricos. Se transmite con carácter autosómico recesivo. La sintomatología aparece entre la segunda y la tercera décadas y se caracteriza por ceguera nocturna, retinitis pigmentaria, miosis, anosmia, sordera, ataxia cerebelosa, y neuropatía periférica, sensitivomotora, que puede cursar con exacerbaciones, a menudo asociadas a episodios febriles. Desde el punto de vista histológico, en el nervio periférico se observa desmielinización y remielinización con formación de *bulbos de cebolla*. El diagnóstico clínico se confirma mediante una determinación de ácido fitánico en sangre superior a 0,3 mg/dL. El tratamiento consiste en dieta libre de ácido fitánico, que en ocasiones permite obtener una mejoría considerable del cuadro neurológico.

Enfermedad de Fabry

Es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X causado por un déficit de α-galactosidasa A que condiciona el depósito del glucolípido ceramida trihexósido en células del perineuro y en las paredes de los vasos. La afección cursa en forma de crisis de parestesias y dolores lancinantes distales desencadenados por cambios de temperatura y ejercicio. El diagnóstico suele ser sencillo cuando el cuadro neurológico se asocia al angioqueratoma difuso, que acostumbra a aparecer al mismo tiempo que la clínica neurológica. Actualmente se encuentra disponible el tratamiento con la enzima recombinante.

Porfirias

De las diversas formas de porfiria conocidas, sólo tres (aguda intermitente, *variegata* y coproporfiria hereditaria) causan trastornos del SNP. Las tres se heredan de forma autosómica dominante. El hecho distintivo más característico es que la clínica neurológica aparece de forma aguda en el curso de un brote de porfiria, la mayoría de las veces secundario a la ingesta de fármacos. Junto al dolor abdominal, vómitos, taquicardia, agitación, cuadros psicóticos o convulsiones propios de la agudización de la porfiria, aparece la clínica neurológica caracterizada por déficit motor, en general proximal y de predominio en extremidades superiores.

La debilidad distal y las parestesias son menos frecuentes. En ocasiones hay debilidad de los músculos faciales. La afección predominante proximal determina que, estando la mayoría de reflejos osteotendinosos abolidos, se conserven los aquíleos, dato de considerable interés diagnóstico. Se trata de una degeneración axonal que es probable que sólo implique a ciertas fibras nerviosas motoras, posiblemente por transporte retrógrado de metabolitos tóxicos.

Trastornos de la reparación de ácido desoxirribonucleico

La semiología de *ataxia-telangiectasia* y de las *ataxias con apraxia ocular* y del *xeroderma pigmentario* incluye una polineuropatía sensitivomotora de carácter axonal; en el *síndrome de Cockayne,* la polineuropatía es desmielinizante.

Neuropatía asociada a citopatías mitocondriales

Las afecciones genéticas mitocondriales tienen entre sus características la presentación en estado de heteroplasmia, es decir, en una misma célula se mezcla el DNA normal y el mutado en una proporción que varía de unos tejidos a otros y con el tiempo. De ahí la variabilidad de manifestaciones que se pueden expresar. Así, la neuropatía es una de las manifestaciones asociadas en las tres citopatías siguientes: *neuropatía con ataxia y retinopatía pigmentaria* que cursa con retraso del desarrollo o demencia, degeneración pigmentaria de la retina y ataxia; *neuropatía atáxica asociada a disartria y oftalmoplejía externa progresiva,* y *síndrome mioneurogastrointestinal* que combina una leucoencefalopatía con leucodistrofia, acidosis láctica, oftalmoplejía progresiva, miopatía con fibras rojas rasgadas y síntomas gastrointestinales.

Neuropatía asociada a las ataxias hereditarias

En el estudio neuropatológico de cualquier paciente con ataxia hereditaria (particularmente ataxia telangiectasia, ataxia de Friedreich y ataxia progresiva del adulto), se observa a menudo una degeneración de las neuronas motoras espinales, de las neuronas de los ganglios raquídeos o de ambas. Esta neuronopatía motora y sensitiva puede ser subclínica o manifestarse por una clínica de déficit motor y sensitivo, a menudo con predominio distal, que remeda una polineuropatía. Rara vez una semiología polineuropática constituye la manifestación inicial en enfermos con ataxia de Friedreich o atrofia olivopontocerebelosa.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Berciano J, Sevilla T, Casasnovas C, Sivera R, Vílchez JJ, Infante J, et al. Programa 3 (Enfermedades Neuromusculares) del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED) del Instituto de Salud Carlos III. Guía diagnóstica en el paciente con la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Neurología 2012;27:169-78.

Murphy SM, Laura M, Fawcett K, Pandraud A, Liu YT, Davidson GL, et al. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012;83:706-10.

Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. Lancet Neurol 2009;8:654-67.

Reilly MM, Shy ME. Diagnosis and new treatments in genetic neuropathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:1304-14.

Sivera R, Sevilla T, Vílchez JJ, Martínez-Rubio D, Chumillas MJ, Vázquez JF, et al. Charcot-Marie-Tooth disease: genetic and clinical spectrum in a Spanish clinical series. Neurology 2013;81:1617-25.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES MUSCULARES

Capítulo 183

J. M.ª Grau Junyent | J. Casademont Pou | F. Cardellach López

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Las miopatías inflamatorias constituyen el grupo más frecuente dentro de las miopatías adquiridas. Se definen por criterios clínicos y por el hallazgo simultáneo en el estudio de la biopsia muscular de necrosis y fenómenos inflamatorios (fig. 183-1). Algunos de estos cuadros, las miositis de causa conocida, tienen una causa que los justifica; no obstante, existen otros muchos más frecuentes de los que en el momento actual sólo se conocen algunos aspectos patogénicos, sin que pueda atribuirse su aparición a una causa específica: son las miopatías inflamatorias de causa desconocida o idiopáticas.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS DE CAUSA CONOCIDA

En el cuadro 183-1 se refieren las etiologías más frecuentes de las miopatías inflamatorias de causa conocida.

Miositis víricas

Aunque en el curso de numerosas infecciones víricas se pueden producir mialgias, no deben admitirse como auténticas miositis, ya que en las muestras de tejido muscular no suelen encontrarse los datos histológicos antes mencionados. Una de las escasas excepciones es la constituida por los retrovirus HIV-1 y HTLV-I, en cuya infección sí se ha demostrado la existencia de polimiositis.

Miositis bacterianas

Se producen como consecuencia de la localización bacteriana muscular a partir de un foco infeccioso próximo o tras una diseminación hematógena (formas primarias). Las lesiones pueden ser únicas o múltiples y en muchas ocasiones existen antecedentes de traumatismo previo. Los músculos afectados con mayor frecuencia son los cuádriceps, los glúteos y la musculatura axial. Clínicamente cursan con fiebre, dolor intenso e impotencia funcional de la musculatura afecta. Una forma especial, denominada *fulminante* por su presentación clínica, es la producida por el estreptococo betahemolítico del grupo A. Cursa con mialgias intensas, edema y tumefacción de los músculos afectos, sin crepitación. Conlleva gran incapacidad funcional y moderada o nula elevación de las enzimas musculares. Los pacientes fallecen por *shock* séptico si no se inicia de forma temprana el tratamiento antibiótico específico.

La *miositis estafilocócica* es más propia de países tropicales. En general está localizada y llega a formar una auténtica colección supurada muscular (absceso). Se han descrito casos esporádicos en países no tropicales (piomiositis no tropical). El tratamiento combinado de antibióticos y cirugía evacuadora es eficaz.

La *miositis por Clostridium (C. welchii)* se caracteriza por una rápida destrucción del tejido muscular, con formación de gas y edema (gangrena gaseosa). La enfermedad cursa con fiebre alta y gran postración. La infección se extiende con facilidad a estructuras próximas, por lo que es necesario practicar un desbridamiento amplio del tejido muscular necrótico y administrar antitoxina específica y dosis elevadas de antibióticos.

La *miositis tuberculosa* es muy poco frecuente en la actualidad y afecta a un músculo o grupo muscular cercano a un foco tuberculoso (espondilodiscitis). También se han documentado casos de miositis asociadas a infección por *Rickettsia conorii, Borrelia burgdorferi* y *Leptospira icterohaemorrhagiae.*

La actinomicosis muscular es siempre consecuencia de la extensión directa de un foco (pleura, piel). Por regla general existen abscesos y fístulas por donde drena un material amarillento típico.

Miositis fúngicas

Son poco frecuentes. En enfermos inmunodeprimidos con candidiasis sistémica pueden aparecer mialgias graves que traducen la afección debida al hongo. La biopsia muscular permite establecer el diagnóstico etiológico. Ocurre lo mismo con *Cryptococcus neoformans* y *Aspergillus fumigatus.*

Miositis parasitarias

Diversos parásitos pueden asentarse en el músculo estriado y provocar reacciones inflamatorias focales o difusas. Así sucede en la toxoplasmosis, la cisticercosis, la sarcocistosis y la triquinosis. La primera se ha descrito en enfermos infectados por el HIV. Debe considerarse la posibilidad de miositis parasitarias en los enfermos con mialgias difusas (fase de invasión muscular), en especial si se acompañan de eosinofilia en sangre periférica o existen antecedentes epidemiológicos de ingesta de carne de cerdo cruda o poco cocida o de viajes a zonas con alta prevalencia de enfermedades parasitarias.

En el caso de la triquinosis, junto a una fase prodrómica gastrointestinal es clásica la existencia de edema periorbitario, quemosis, hemorragias conjuntivales y retinianas, eritema facial, exantema macular y dolor

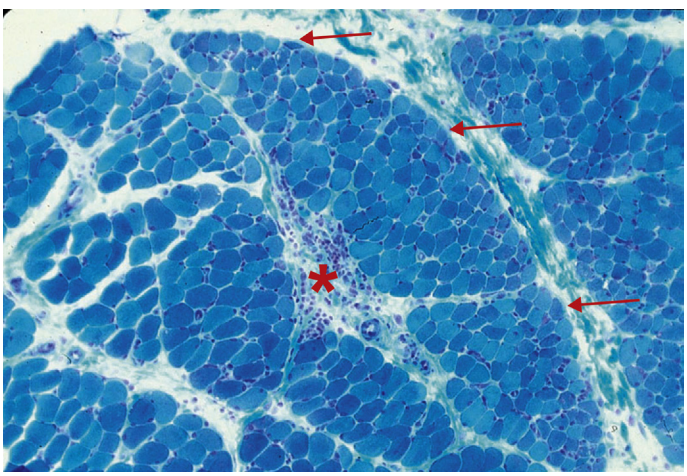


Figura 183-1 Necrosis de células musculares. Infiltrado inflamatorio perivascular *(asterisco)* y atrofia perifascicular *(flechas)*. Biopsia muscular de un caso de dermatomiositis. (Tinción con tricrómico de Gomori sobre tejido congelado, ×200.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 183-1 Miopatías inflamatorias de causa conocida: clasificación etiológica

VÍRICAS
Retrovirus: HIV-1
HTLV-I

BACTERIANAS
Staphylococcus aureus
Clostridium
Estreptococos
Yersinia
Leptospira icterohemorrágica
Rickettsia conorii
Borrelia burgdorferi
Tuberculosis
Sífilis
Actinomicosis

FÚNGICAS
Candidiasis
Criptococosis
Aspergilosis

PARASITARIAS
Toxoplasmosis
Sarcocistosis
Tripanosomiasis
Amebiasis
Cisticercosis
Hidatidosis
Triquinosis
Toxocariasis

FÁRMACOS
D-penicilamina
Zidovudina (AZT)
Ácido 13-*cis*-retinoico
Estatinas

ocular. En la fase enquistada crónica de algunas parasitosis se pueden apreciar nódulos indoloros de tamaño variable en los músculos. Esto es clásico en la cisticercosis en la que, en casos extremos, se produce tumefacción masiva de una extremidad (forma seudohipertrófica).

Miositis por fármacos

En estos casos sucede lo mismo que en las miositis víricas. La elevación sérica de las creatincinasas (CK) o el desarrollo de mialgias en un paciente que se halla bajo un tratamiento farmacológico determinado deben sugerir la existencia de miopatía tóxica pero no necesariamente de miositis. Las únicas excepciones parecen estar constituidas por la D-penicilamina, la zidovudina (AZT), las estatinas y el ácido 13-*cis*-retinoico.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS DE CAUSA DESCONOCIDA O IDIOPÁTICAS

Concepto y clasificación

Las miopatías inflamatorias de causa desconocida o idiopáticas (MII) se clasificaron en 1975, sobre la base de criterios clínicos, en cinco grupos: grupo I o polimiositis (PM) idiopática o primaria; grupo II o dermatomiositis (DM) idiopática o primaria; grupo III o DM (o polimiositis) asociada a neoplasia; grupo IV o DM (o polimiositis) de la infancia asociada a vasculitis, y grupo V o DM (o polimiositis) asociada a enfermedades autoinmunes como esclerosis sistémica progresiva (ESP), lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), síndrome de Sjögren y poliarteritis nudosa (PAN).
Si bien esta clasificación aún se aplica, la tendencia moderna lleva a admitir únicamente tres grandes grupos: DM (juvenil, del adulto o asociada a neoplasia, e incluso las formas amiopáticas y adermatopáticas), polimiositis y miositis con cuerpos de inclusión (MCI). En los últimos años se está consolidando la idea de un cuarto grupo, la miopatía necrosante inmunomediada (MNI) asociada al empleo de estatinas, a cáncer o a otras enfermedades autoinmunes. Existirían, además, las ya comentadas, miositis asociadas a otras enfermedades autoinmunes y otras formas, ya sean focales (miositis orbitaria, miositis localizada, miositis granulomatosa) o generalizadas (polimiositis eosinófila, miofascitis macrofágica).

Epidemiología

La incidencia de las MII es de 5 casos por millón de habitantes, y su prevalencia, de 60 casos por millón. Dada la identificación de formas muy crónicas, es posible que estas cifras de incidencia y prevalencia aumenten en los próximos años.
Desde una consideración global, se aprecia una distribución bimodal en relación con la edad de aparición, con un pico entre los 10 y los 14 años y otro entre los 45 y los 65 años. Las DM idiopáticas y las PM son más frecuentes en las mujeres, mientras que las DM paraneoplásicas y las MCI son más comunes en los varones, y estas últimas en sujetos de más de 50 años.

Etiopatogenia

La etiología es desconocida. Parece indiscutible que su patogenia es inmunológica por varias razones: existen fenómenos de inmunidad celular y humoral, se han encontrado niveles elevados de citocinas como TNF-α, en una tercera parte de los casos se detecta algún autoanticuerpo circulante, algunos casos se asocian a enfermedades autoinmunes bien conocidas y, además, la mayoría de los pacientes responden, de forma transitoria o definitiva y en mayor o menor grado, a los tratamientos inmunodepresores. En las PM se ha demostrado la existencia de fenómenos de citotoxicidad directa pero restringida a la expresión por parte del sarcolema de las células musculares de antígenos de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). En las DM, por el contrario, existe una disminución en el número total de capilares, así como en la densidad capilar, y se ha demostrado lesión endotelial con depósito de C5b9 (complejo de ataque de membrana). Esta lesión se detecta precozmente incluso en las formas amiopáticas.

Anatomía patológica

Aunque en toda miositis debe existir necrosis e inflamación, las diferencias histológicas entre PM, DM, MCI y MNI son evidentes y es posible distinguirlas mediante el estudio histológico. En los pacientes con DM es clásico hallar atrofia perifascicular (v. fig. 183-1) y, en ocasiones, lesiones que sugieren microinfartos musculares. Casi siempre se detectan cambios microvasculares con disminución del número de capilares por superficie de fibra muscular y necrosis de capilares, sobre todo en la periferia de los fascículos. Además, en la DM se ha encontrado sobreexpresión endotelial de ICAM-1 *(intercelular adhesión molecule)* y expresión anómala de VCAM *(vascular cell adhesion molecule)*. Por inmunohistoquímica se comprueba que en los pacientes con DM existe cierto porcentaje de linfocitos B, mientras que en los pacientes con PM el predominio es de linfocitos T CD8. Las lesiones de las fibras musculares son distintas en las diferentes formas de miopatía inflamatoria, ya que en la DM la necrosis es focal (pérdida de miofilamentos) y afecta a pequeñas áreas (microinfartos), mientras que en la PM la necrosis muscular es parcheada. En ambas entidades se suelen detectar células musculares en regeneración.
El estudio histológico de las lesiones cutáneas se ha considerado durante muchos años como inespecífico y muy similar al patrón observado en el LES. En algunos estudios se ha demostrado que las características histológicas distintivas entre DM y LES son la menor intensidad de los infiltrados inflamatorios y su carácter focal perivascular, así como la existencia (inconstante) de depósitos de mucina, todo ello en el caso de las DM. En los casos de MCI, y junto a las lesiones típicas de miositis (necrosis e inflamación), se comprueba la existencia en las fibras musculares de vacuolas citoplasmáticas ribeteadas e inclusiones eosinófilas (fig. 183-2). Asimismo, pueden hallarse fibras rojas rasgadas (o rojo-rotas; *ragged red fibers*). En los estudios ultraestructurales de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

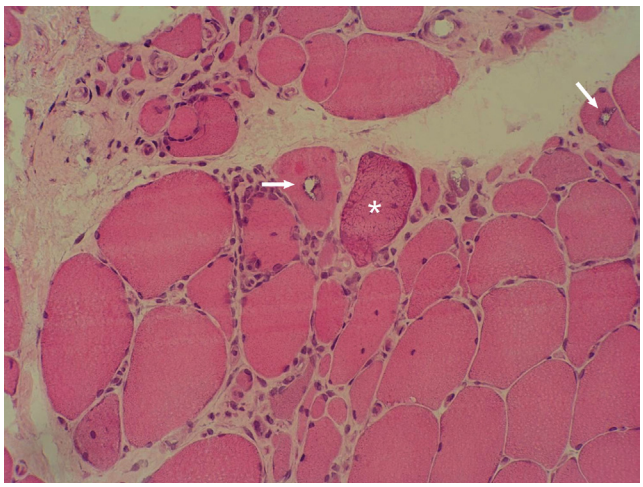


Figura 183-2 Marcada variabilidad en el tamaño de las fibras musculares con presencia de fenómenos inflamatorios en el endomisio y aumento del tejido conectivo. Se aprecian las típicas vacuolas ribeteadas *(flechas)* y cambios de naturaleza mitocondrial *(asterisco).* Biopsia muscular en un caso de miositis con cuerpos de inclusión. (Tinción de hematoxilina-eosina sobre tejido congelado, ×560.)

estas vacuolas se identifican agregados de material constituido por filamentos anómalos de 14-48 nm que corresponden al amiloide beta, similar al encontrado en las placas cerebrales de la enfermedad de Alzheimer. En los casos de miositis asociadas a otras enfermedades autoinmunes, el examen histopatológico muscular suele ser similar al de la PM (síndrome de Sjögren, AR, enfermedad del injerto contra el receptor) o al de la DM (ESP, EMTC).

En los casos de MNI, los fenómenos de necrosis muscular (con macrofagia y sin ella) y los de regeneración son prominentes, mientras que los cambios inflamatorios son inexistentes o mínimos.

Cuadro clínico

Las manifestaciones musculares constituyen el dato clínico más importante en estos procesos. Su aparición se inicia semanas o meses antes del diagnóstico. Aunque raras veces adoptan un curso agudo, ello se da con cierta frecuencia en la MNI. En ocasiones, estos síndromes pueden referirse a varios años atrás, como es frecuente en la MCI. El síntoma más constante es la debilidad muscular más o menos generalizada y de aparición gradual y simétrica, que afecta sobre todo ambas cinturas (escapular y pélvica), el cuello y la musculatura faríngea. La musculatura respiratoria puede participar y producir insuficiencia respiratoria. En la MCI es clásica la afección distal. Junto a la debilidad muscular puede haber dolor muscular espontáneo o a la palpación (particularmente en la DM). En algunas formas crónicas de DM se aprecian retracciones que limitan la extensión de las extremidades.

La atrofia muscular aparece de forma tardía. Sin embargo, en ciertas formas de MCI es muy llamativa la atrofia de cuádriceps y de flexoextensores de la mano. En las DM, y en particular en las formas juveniles, es frecuente detectar calcinosis muscular. En la MCI el curso clínico es muy crónico y sin participación cutánea. La afección de cuádriceps y de flexores de las manos es muy típica y puede ser asimétrica. La disfagia es frecuente, aunque tardía en el tiempo. Se han descrito formas de presentación de MCI poco habituales a modo de disfagia aislada y de debilidad selectiva de los músculos paravertebrales (*bent-spine* o camptocormia) o de los músculos del cuello (síndrome de la cabeza caída). A diferencia de la DM, la MCI no se asocia a neoplasia, si bien se ha descrito su asociación a síndrome de Sjögren, AR, LES, infección por el HIV y trombocitopenia autoinmune. Las lesiones cutáneas son específicas de la DM y no existen en la PM, en la MCI ni en la MNI, aunque las únicas consideradas como patognomónicas son las pápulas de Gottron y el eritema en heliotropo. Las primeras son lesiones papuloeritematosas descamativas, situadas en el dorso de las manos y en las zonas metacarpofalángicas e interfalángicas, mientras que el eritema en heliotropo es una lesión edematosa de color violáceo que se localiza en la zona periorbitaria. Otras lesiones frecuentes, aunque poco específicas, son hiperplasia cuticular, telangiectasias, eritemas crónicos fotosensibles, lesiones poiquilodérmicas, lesiones edematosas y las denominadas *manos mecánicas,* en las que aparecen grietas y fisuras en las palmas de las manos, a veces con pequeños microinfartos subungueales que confieren el aspecto de manos sucias. En general, las lesiones cutáneas preceden en meses o años a la debilidad muscular. Ello ha promovido el calificativo poco adecuado de DM amiopática, pues en las muestras de tejido muscular de estos casos ya se encuentran datos de afección muscular en mayor o menor grado. De igual modo, se admiten las formas adermatopáticas, en las que el patrón histopatológico muscular típico de la DM no se acompaña de lesión cutánea alguna.

En ocasiones, los pacientes presentan arritmias y bloqueos cardíacos y sólo de manera excepcional se ha comprobado miocarditis o pericarditis. En el 20% de los casos de DM existirá participación pulmonar, que puede variar desde una neumonía intersticial y fibrosis pulmonar hasta bronquiolitis obliterante y lesión alveolar difusa. Este subgrupo que asocia miositis, artritis no erosiva, enfermedad pulmonar, fenómeno de Raynaud y manos mecánicas se conoce también con el nombre de *síndrome antisintetasa,* ya que en el suero de estos pacientes se detecta el anticuerpo antisintetasa, anti-Jo-1 u otros anticuerpos similares.

Un problema difícil de resolver es si el paciente afectado por una miopatía inflamatoria tiene o no una neoplasia asociada. El conjunto de los pacientes con DM mayores de 50 años debe considerarse como población de mayor riesgo de neoplasia asociada. Las neoplasias más frecuentes son las de mama, ovario, útero o colon en mujeres, y pulmón, próstata o colon en varones. La relación de la miopatía inflamatoria con el tumor es incierta, pero su porcentaje de concurrencia es cinco veces mayor que en la población general. Aunque la extirpación del tumor puede mejorar la miopatía inflamatoria, no siempre sucede así. Las maniobras diagnósticas que se suponen aconsejables en esta población de «riesgo» son: anamnesis y exploración física cuidadosas, búsqueda de sangre oculta en heces, tacto prostático en varones y exploración ginecológica en la mujer y TC toracoabdominal. La práctica de PET-TC como prueba de imagen única ha demostrado tener la misma utilidad, aunque con un coste económico superior. En este mismo contexto, la identificación de un autoanticuerpo denominado *anti-p155* o *TIF-1γ* es de gran ayuda ya que su ausencia tiene un elevado valor predictivo negativo.

Exploraciones complementarias

Las enzimas musculares séricas se hallan casi siempre elevadas en todas las formas de MII, aunque pueden ser normales hasta en el 20% de los casos de DM y en un mayor porcentaje de casos de MCI. Las más específicas son la CK y la aldolasa, pero también lactato-deshidrogenasa e incluso las transaminasas. Por lo general, sus valores se encuentran en relación con las lesiones que presenta el paciente, por lo que están muy elevados en las DM cuando cursan con microinfartos múltiples, y cerca de la normalidad en formas localizadas y poco agresivas. En la DM clásica es frecuente hallar el anticuerpo anti-Mi-2.

La PM suele cursar con valores de CK globalmente más bajos. La VSG y las α_2-globulinas pueden estar algo elevadas. Se detectan anticuerpos antinucleares en alrededor del 50% de los casos, aunque en títulos bajos y sin ningún patrón específico. Los anticuerpos anti-DNA nativo son siempre negativos. Se pueden detectar otros autoanticuerpos (antisintetasas) en un porcentaje variable de miositis.

En la MCI se ha descrito la presencia de un anticuerpo anti-cN1A o anti-NT5C1A, con un significado clínico incierto. En la MNI es frecuente hallar valores de CK extremadamente elevados (≤ 50 veces el valor normal), pudiéndose detectar asimismo algunos autoanticuerpos, como anti-SRP *(signal recognition particles)* y anti-HMGCR *(3-hydroxy-3-methylglutary-coenzyme A reductase).*

En algunos casos de DM amiopática con lesiones cutáneas muy prominentes (úlceras), se puede detectar el autoanticuerpo anti-MDA-5 *(melanoma differentiation-associatedgen 5).* Este cuadro clínico reviste una especial gravedad por la participación pulmonar y/o cardíaca.

En el EMG es frecuente registrar potenciales de fibrilación y un patrón típicamente «miopático» en la mayoría de los casos. En la MCI suelen coexistir datos de miopatía y de neuropatía. El ECG suele ser normal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Los estudios de RM muscular han adquirido una gran importancia, ya sea en la identificación no sospechada de la participación de grupos musculares determinados, ya sea en la elección del músculo que se va a biopsiar. Con la RM es posible distinguir el edema muscular (actividad) de la atrofia (cronicidad).

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Los criterios diagnósticos de DM son clínico-morfológicos. Los clínicos son: inicio subagudo (semanas o meses), debilidad muscular proximal y lesión cutánea típica *(pápulas de Gottron, eritema heliotropo)*. Los criterios histológicos son: necrosis (a veces microinfartos), inflamación, atrofia perifascicular y depósito del complejo de ataque de membrana C5b9 en endotelios. Otros datos que se encuentran con frecuencia en la DM son elevación de CK y EMG de naturaleza miopática. Se admite una DM definida en presencia del patrón clínico de debilidad muscular, con lesión cutánea típica y biopsia muscular con los datos mencionados. Cuando las lesiones cutáneas son atípicas, pero hay evidencia clínica y de laboratorio de miositis y con biopsia muscular compatible, se considera una DM probable.

Se admite el concepto de DM posible cuando hay participación cutánea y muscular pero la biopsia no es concluyente. El diagnóstico de PM es, por el contrario, un diagnóstico de exclusión. Por lo que se refiere al aspecto clínico deben descartarse distrofias musculares, miopatías tóxicas y metabólicas, miopatías endocrinas, polimialgia reumática y amiotrofia diabética. En el examen histológico debe existir necrosis e inflamación y expresión de antígenos de clase I del MHC, y deben excluirse algunas distrofias musculares con «inflamación» histológica, como la facioescapulohumeral, la deficiencia de disferlina y la de calpaína, ya que en ellas es muy frecuente hallar fenómenos de necrosis e inflamación. Además, se estima que cerca de una tercera parte de los casos de PM corresponden en realidad a MCI, la cual se podrá diagnosticar tras una segunda o tercera biopsia muscular, al evidenciar una respuesta desfavorable al tratamiento.

El diagnóstico de MCI se establece según criterios clínicos como duración de más de 6 meses, lenta progresión de la debilidad con atrofia y participación precoz de cuádriceps y flexores de los dedos de las manos, y con arreglo a los criterios histológicos ya citados.

Tratamiento y pronóstico

Los glucocorticoides son el tratamiento de elección de las miositis (DM, PM y MNI). La prednisona se administra en dosis de 1 mg/kg de peso en dosis inicial matutina. Habitualmente, transcurridas 4-6 semanas de tratamiento puede iniciarse una lenta reducción en la dosis hasta conseguir la mínima posible que mantenga la enfermedad en remisión. No es aconsejable iniciar esta terapéutica en días alternos, ni tampoco precipitarse en la reducción de la dosis del fármaco. Por término medio, se calcula que el tratamiento debe durar 18-24 meses. Los parámetros que permiten seguir la actividad de la enfermedad son la evolución de la fuerza muscular, los índices destinados a valorar las actividades de la vida diaria y, en menor grado, el nivel sérico de enzimas musculares (CK).

Las manifestaciones cutáneas descritas, incluso las consideradas patognomónicas, pueden evolucionar de forma independiente de las manifestaciones musculares, para constituir en ocasiones un verdadero problema terapéutico. En los casos en que tras 4-6 semanas de tratamiento con glucocorticoides en las dosis indicadas no se haya obtenido una respuesta clínica pueden asociarse inmunodepresores, como azatioprina, metotrexato, micofenolato o tacrolimus. La azatioprina en dosis de 1,5-2 mg/kg de peso y día es muy eficaz. La evolución clínica marcará el momento de iniciar la reducción de las dosis de inmunodepresores. Existen algunos casos, por fortuna excepcionales, en los que no se obtiene respuesta clínica con ninguna de las opciones terapéuticas citadas. En estos casos ha dado buenos resultados el empleo de ciclosporina A en dosis de 4-5 mg/kg de peso y día. Lo mismo ha ocurrido con la administración de gammaglobulina humana en dosis elevadas (0,4 g/kg de peso y día durante 5 días cada mes) y, aun en pocos casos, con el empleo de rituximab. La plasmaféresis se ha demostrado ineficaz en estudios randomizados y controlados con placebo. El tratamiento de las lesiones cutáneas, cuando no remiten con las restantes manifestaciones de la enfermedad, puede requerir el empleo de hidroxicloroquina en dosis de 3 mg/kg de peso y día. No existe un tratamiento con eficacia comprobada de la calcinosis muscular. Sólo es resolutiva la extirpación quirúrgica cuando es anatómicamente factible. Las manifestaciones cardíacas responden al tratamiento básico de la enfermedad. Sólo en el caso de que se produjera bloqueo auriculoventricular debe indicarse la colocación de marcapasos.

Durante la fase aguda de la enfermedad es aconsejable el reposo relativo. Cuando comienza a recuperarse la fuerza muscular debe iniciarse el ejercicio. Es imprescindible seguir todo tipo de medidas fisioterapéuticas, motilidad pasiva, etc., que eviten ulteriores contracturas musculares. De igual modo, cuando existe disfagia, la dieta debe ser semisólida o administrarse por sonda nasogástrica para evitar aspiraciones bronquiales. En la actualidad no se dispone de ningún tratamiento efectivo de la MCI, y únicamente se recomienda tratamiento rehabilitador. La importancia de diagnosticar los casos de MCI reside en el hecho de evitar tratamientos inmunodepresores prolongados, no exentos de toxicidad.

El pronóstico de la enfermedad depende de la edad del paciente en el momento del diagnóstico, de las recaídas clínicas, de la existencia de una neoplasia subyacente y, en ocasiones, de los efectos indeseables del tratamiento, ya que hasta el 40% de los pacientes presentarán efectos secundarios de mayor o menor gravedad.

Por lo general, en pacientes que no presentan una neoplasia, el fallecimiento en fases agudas de la enfermedad se debe a complicaciones infecciosas (neumonía por aspiración y sepsis de cualquier origen). La mayoría de los pacientes responden en mayor o menor grado al tratamiento. No es infrecuente que los pacientes se mantengan en una fase estable en la que la pérdida de fuerza muscular es discreta pero se halla presente, lo que obliga a mantener un tratamiento continuado con glucocorticoides en dosis bajas. Al menos el 25% de los pacientes siguen este curso crónico del proceso. El 40% de los pacientes se recuperan casi totalmente a los 5 años.

La evolución de la DM asociada a neoplasia y su respuesta al tratamiento con glucocorticoides es idéntica a la del resto de DM. La mortalidad en estos casos se debe siempre al proceso proliferativo primario. En el caso de la MCI, el curso clínico es muy prolongado en el tiempo, y aunque sólo se producen fallecimientos por complicaciones médicas y no por la propia enfermedad, el grado de discapacidad funcional de los pacientes es muy marcado con el paso del tiempo.

OTRAS FORMAS DE MIOPATÍA INFLAMATORIA IDIOPÁTICA

Junto a las miopatías inflamatorias más frecuentes, ya descritas, existen otras formas clínicas que a continuación se exponen brevemente.

Miopatía necrosante inmunomediada

Entendida actualmente casi como un cuarto grupo de miositis, se caracteriza por la existencia de necrosis y regeneración musculares sin apenas inflamación en el estudio histológico. Clínicamente cursa como una PM, aunque en algunos casos la presentación es más aguda (días o semanas). En ocasiones los valores de CK son extremadamente elevados. Esta MNI puede asociarse al empleo de estatinas, a neoplasias y a otras enfermedades autoinmunes. Con frecuencia se detectan anticuerpos anti-SRP o anti-HMGCR. En el primer caso, las estatinas actuarían como desencadenante de un proceso clínico sin mejoría a pesar de la supresión del fármaco, requiriendo tratamiento con prednisona y/o inmunomoduladores, y presentando frecuentes recaídas al suprimir el tratamiento inmunodepresor.

Miositis granulomatosa

Es clásica la afección *granulomatosa* muscular en la sarcoidosis en forma de granulomas asintomáticos, cuya identificación histológica permite el diagnóstico de la enfermedad en alrededor del 60% de los enfermos con sospecha clínica de tal proceso. Se ha descrito también miositis granulomatosa en la enfermedad de Crohn. Asimismo, dentro de las miositis granulomatosas existe un raro síndrome que consiste en miositis de células gigantes, miocarditis, miastenia grave y timoma.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Polimiositis eosinófila

Se han descrito cuadros de *polimiositis eosinófila* que forman parte del síndrome hipereosinófilo. Sin embargo, en otras ocasiones, el protagonismo muscular es tal que puede comportarse como una PM clásica, con la diferencia de que las células que infiltran el tejido muscular son en su mayoría eosinófilos. En estos casos es imprescindible excluir siempre la triquinosis.

Miositis localizada nodular

Existen pacientes en los que los signos inflamatorios afectan a un único grupo muscular o un músculo aislado. Estos casos se han definido como miositis localizada nodular. Debe establecerse el diagnóstico diferencial con una tromboflebitis. En algunos casos, la enfermedad se generaliza para constituir una PM clásica.

Miositis orbitaria

Consiste en la afección inflamatoria de la musculatura extraocular que causa oftalmoplejía dolorosa, en general sin exoftalmos. Debe distinguirse de la oftalmopatía tiroidea. El tratamiento con prednisona es el de elección, aunque existan frecuentes recaídas, que acostumbran a responder al tratamiento con ciclosporina.

Miofascitis macrofágica

Es una entidad con un comportamiento clínico similar a una PM, pero en cuyo estudio histológico se comprueba la afección sincrónica de fascia y músculo con presencia de abundantes macrófagos e histiocitos que contienen inclusiones PAS positivas, cuyo análisis espectrofotométrico ha confirmado que se trata de hidróxido de aluminio, un componente que se añade como coadyuvante a algunas vacunas (hepatitis A y B, tétanos). El desarrollo de la enfermedad se ha relacionado con la administración de estas vacunas, y como tratamiento se ha propuesto el empleo de glucocorticoides y antibióticos. La enfermedad debe distinguirse de sarcoidosis, paniculitis, enfermedad de Whipple y malacoplaquia.

Enfermedades asociadas a miopatías inflamatorias idiopáticas

Diferentes enfermedades autoinmunes se han descrito asociadas a auténticas MII. Las más frecuentes son LES, AR, ESP, EMTC, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, escleromixedema, macroglobulinemia de Waldenström, celiaquía, enfermedad del injerto contra el receptor tras trasplante de médula ósea, acné fulminante, agammaglobulinemia, déficit de C2 y enfermedad de Kawasaki.

DISTROFIAS MUSCULARES

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

Las distrofias musculares son enfermedades primarias del músculo esquelético, degenerativas (con necrosis en los estudios histopatológicos), hereditarias y de curso progresivo. Desde que en 1986 se describió la distrofina, una proteína relacionada con la membrana celular, ausente o deficitaria en la enfermedad de Duchenne, se han descrito más de 30 proteínas tanto estructurales como enzimas, que parecen actuar como sustrato molecular de diversas formas de distrofia muscular. Algunas de ellas pueden verse en la figura 183-3.

En este caso, el concepto de «un gen una enfermedad» se ve frecuentemente cuestionado, dado que hay fenotipos idénticos debidos a más de una mutación y, al contrario, una misma mutación puede dar lugar a cuadros clínicos diversos. La relación entre las proteínas y el modo en que su defecto lleva a la aparición de manifestaciones

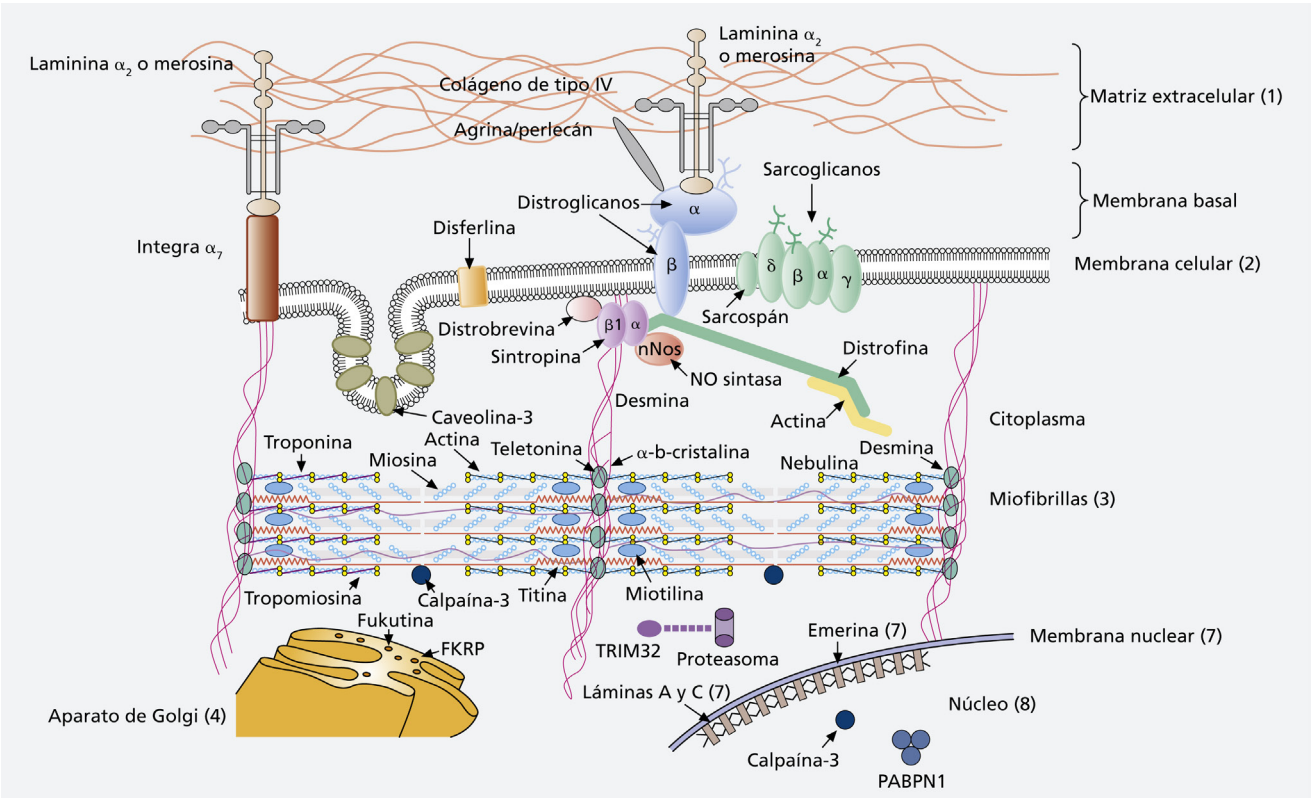


Figura 183-3 Proteínas implicadas en las enfermedades musculares según su localización. *1.* Matriz extracelular: laminina α_2 (o merosina) y colágeno VI. *2.* Membrana celular: distrofina, α-, β-, δ- y γ-sarcoglicanos, sarcospán, disferlina, caveolina-3 e integrina α_7. La distrofina, a su vez, está íntimamente relacionada con los distroglicanos, distrobrevina y sintropinas para formar un complejo proteico que une el citoesqueleto celular con la matriz extracelular. *3.* Relacionadas con las miofibrillas, a las que confieren estabilidad: teletonina, miotilina, desmina, titina y nebulina (no representadas). *4.* Aparato de Golgi: fukutina, FKRP, diversas POMT y AGT (sólo representadas en parte). *5.* Retículo endoplásmico: selenoproteína N1 (no representada). *6.* Citoplasma: calpaína-3 y TRIM32. *7.* Membrana nuclear: emerina y láminas A y C. *8.* Núcleo: calpaína-3 y PABPN1. AGT: acetil-glucosaminil-transferasa; FKRP: proteína relacionada con la fukutina; PABPN1: proteína ligadora de polialanina 2; POMT: manosil-transferasas; TRIM32: ubicuitasa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

clínicas es poco conocida. La combinación de trastornos puramente estructurales que conllevan la ruptura de la membrana celular, y por tanto necrosis focal, junto a la alteración de señales que involucran a los canales de calcio, radicales libres, homeostasis de las mitocondrias y fenómenos de apoptosis, contribuyen en distinta proporción a la pérdida de tejido muscular. La clasificación es compleja porque, según el criterio utilizado, hay entidades que pueden pertenecer a más de un grupo. Una aproximación simple es la que se ofrece en la tabla 183-1. Otras posibles agrupaciones (miosinopatías, miopatías con sobrecarga de filamentos o inclusiones, miopatías miofibrilares, etc.) no se contemplan porque las entidades que incluyen forman parte de los grupos aquí representados (p. ej., alguna miopatía miofibrilar puede a la vez clasificarse como miopatía de cinturas).

El grupo más conocido es el de las *distrofinopatías.* Engloba la enfermedad de Duchenne, su forma alélica de menor gravedad, o enfermedad de Becker, y formas que únicamente cursan con aumento de CK, mialgias o calambres, o formas localizadas en grupos musculares, como por ejemplo el cuádriceps.

La *enfermedad de Duchenne* es la distrofia muscular más frecuente, la primera en describirse y en caracterizarse molecularmente. Se debe a mutaciones en el gen *DMD* que codifica para la distrofina, proteína que une el citoesqueleto con la matriz extracelular mediante el distroglicano y complejo de proteínas asociadas, incluidos los sarcoglicanos (v. fig. 183-3). En su ausencia, el sarcolema sufre rupturas, lo que induce necrosis muscular seguida de regeneración que, tras varios ciclos, provoca la progresiva sustitución del músculo por fibrosis y grasa. Se transmite de forma recesiva ligada al sexo. La incidencia es de 13-33 casos por cada 100 000 varones nacidos. Sólo en un tercio de los casos se recoge una clara historia familiar de la enfermedad. En otro tercio la mutación es materna, y en el tercio restante se produce en el propio paciente. La sintomatología se inicia antes de los 4 años, generalmente en forma de caídas por afección de los músculos de la cintura pelviana. La debilidad de los músculos glúteos medios condiciona una marcha de pato característica. Los pacientes tienen que levantarse de una silla o de la posición de cuclillas con ayuda de las extremidades superiores, apoyando las manos en las rodillas para facilitar la elevación del tronco *(signo de Gowers).* A continuación se afecta la musculatura distal de las extremidades inferiores y la de la cintura escapular. La debilidad facilita la aparición de escoliosis y contracturas musculares. Es característica la seudohipertrofia de las pantorrillas por sustitución de tejido muscular por tejido fibroso y graso. La capacidad para deambular se pierde alrededor de los 10-12 años. Los pacientes suelen fallecer alrededor de los 25 años por complicaciones respiratorias.

Tabla 183-1 Clasificación de las distrofias musculares

ENFERMEDAD	HERENCIA
Distrofinopatías	XR
Duchenne, Becker y formas intermedias	
Facioescapulohumeral	AD
De cinturas	
Tipo 1 (LGMD1)	AD
Tipo 2 (LGMD2)	AR
Oculofaríngea	AD
Distales	
Tardías del adulto	AD
Precoces del adulto	AR/AD
Miopatía de Bethlem	AD
Emery-Dreyfuss	XR/AD/AR
Congénitas	
Clásicas	AR
Con afección del SNC	AR

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; LGMD: *limb-girdle muscular dystrophy;* XR: recesiva ligada al cromosoma X.

En la *forma de Becker,* la clínica es semejante pero el inicio más tardío, alrededor de los 11 años, y el curso más benigno. El paciente deja de andar entre los 25 y los 30 años y fallece después de la quinta década de la vida. Aparte de la debilidad, los pacientes con distrofinopatía presentan afección cardíaca que puede ser asintomática, detectable únicamente por pruebas complementarias, o cursar con insuficiencia cardíaca, que en la forma de Becker puede llegar a dominar el cuadro clínico. El 40% de los pacientes con enfermedad de Duchenne tienen un coeficiente intelectual inferior a 75, hecho atribuido a que la distrofina también se halla en el sistema nervioso central (SNC).

La *distrofia facioescapulohumeral* es una miopatía que afecta sobre todo a los hombros y la cara, lentamente progresiva aunque con períodos de estabilización de la sintomatología. Se transmite de forma autosómica dominante, por lo que se observa en ambos sexos. Se asocia a una disminución del número de copias de una secuencia genética (D4Z4) que perturba la estructura de la cromatina y activa la expresión de genes que deberían estar reprimidos. El inicio del cuadro se produce entre los 6 y los 20 años, con dificultad para elevar los brazos o aparición de una escápula alada, frecuentemente de inicio asimétrico. En algunos casos, los pacientes empiezan con un cuadro de debilidad de la musculatura facial con dificultad para cerrar los ojos, silbar o succionar. La afección de la cintura pelviana es posterior. De forma típica, existe además debilidad del músculo tibial anterior. No se observan seudohipertrofias ni contracturas. La evolución es variable, si bien la mayoría de los enfermos pueden permanecer activos, aunque con dificultades, hasta edades tardías de la vida. La función mental es normal y las lesiones cardíacas no son propias de la enfermedad. Por el contrario, un porcentaje elevado de pacientes desarrolla sordera.

La *distrofia muscular de cinturas* engloba un gran número de entidades caracterizadas por la distribución típicamente proximal de la debilidad y pocas características distintivas más. La gravedad, sin embargo, es muy variable. Se distinguen formas autosómicas dominantes (raras) y recesivas (más frecuentes). Los defectos genéticos inciden sobre proteínas de cualquier parte de la célula, incluidos núcleo, citoplasma, aparato contráctil, membrana y matriz extracelular (v. fig. 183-3). Destacan por su frecuencia la calpainopatía, la disferlinopatía, sarcoglicanopatías y defectos en la anoctamina 5 y en las láminas A y C.

La *distrofia oculofaríngea* es una enfermedad autosómica dominante de inicio entre la tercera y quinta décadas de la vida. Se manifiesta en forma de ptosis palpebral y disfagia, aunque posteriormente pueden afectarse las extremidades. Genéticamente se debe a la expansión de tripletes de DNA en el gen de una proteína ligadora de polialanina 2, cuya función está relacionada con el transporte de los mRNA del núcleo al citoplasma. La evolución clínica de la enfermedad se ve agravada por complicaciones debidas a los problemas deglutorios como neumonías por aspiración y caquexia por desnutrición, que son las que condicionan el pronóstico vital.

Las *miopatías distales* se suelen detectar en la edad adulta, unas de forma precoz y otras más tardíamente, y se caracterizan por afectar a la musculatura distal de las extremidades. Existen formas autosómicas dominantes y recesivas. Una forma particular, denominada *miopatía de Bethlem,* es de aparición en la infancia. Se caracteriza por el desarrollo de contracturas tendinosas precoces y es debida a un defecto del colágeno de tipo VI.

La *miopatía* o *distrofia de Emery-Dreifuss* se caracteriza por la tríada diagnóstica de contracturas precoces incluso antes de la aparición de debilidad muscular, debilidad progresiva escápulo-húmero-peroneal y cardiomiopatía con bloqueos de conducción que condicionan un alto riesgo de muerte súbita. Existen formas recesivas ligadas al sexo y formas autosómicas dominantes o recesivas. Las proteínas involucradas (emerina y láminas A y C, respectivamente) forman parte de la membrana nuclear y tienen como función el transporte de vesículas transmembrana.

Las *distrofias musculares congénitas* se caracterizan por hipotonía y artrogriposis desde la primera infancia. El patrón de la debilidad muscular es, en este caso, generalizado. El curso es variable, pero el pronóstico en general es malo asociado a problemas deglutorios y respiratorios en la primera infancia. Un subgrupo de ellas cursa con alteraciones del SNC en forma de retraso intelectual, convulsiones de tipo gran mal e hidrocefalia o hipoplasia del vermis cerebeloso. A pesar de deberse a alteraciones en diversas proteínas, el defecto final común es una

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

disminución de alfadistroglicano. La más destacable es la forma de Fukuyama, que si bien es rara en nuestro medio, es la segunda distrofia más frecuente en Japón y afecta de forma precoz a los músculos de la cara, para dar lugar a una pérdida de expresividad muy característica.

DIAGNÓSTICO

En los análisis de laboratorio se suele encontrar elevación variable de las enzimas musculares séricas y en los estudios de EMG aparece un patrón miopático inespecífico. Algunas distrofias tienen patrones de afección muscular por RM con cierta especificidad. El diagnóstico definitivo puede hacerse, en ocasiones, mediante análisis genéticos en sangre periférica. Dado el gran número de defectos genéticos descritos en cuadros clínicamente muy parecidos, la aproximación gen a gen empieza a ser considerada inviable, por lo que se espera poder contar con técnicas de secuenciación de nueva generación que permitan analizar decenas o centenares de genes simultáneamente. La biopsia muscular (fig. 183-4), sigue siendo necesaria para caracterizar mejor muchas entidades (p. ej., para cuantificar la proteína deficitaria).

TRATAMIENTO

No se dispone de un tratamiento eficaz para las distrofias musculares, aunque se están investigando varias opciones terapéuticas que abarcan desde terapia génica personalizada dirigida a mutaciones concretas hasta fármacos diseñados para incidir en vías metabólicas específicas, pasando por trasplantes de diversos tipos de células. Mientras no exista un tratamiento efectivo deben impedirse estancias prolongadas en cama y conviene estimular al paciente para que mantenga una vida lo más normal posible, evite la obesidad y practique ejercicios suaves mientras pueda. Al niño distrófico debe facilitársele una adecuada educación y una preparación para actividades sedentarias.

Las complicaciones que aparezcan, como contracturas musculares, dolor por sobrecarga mecánica osteotendinosa e infecciones pulmonares, deben tratarse de forma sintomática. Los eventuales trastornos cardíacos y de insuficiencia respiratoria se han de detectar precozmente, y corregirse en la medida de lo posible. Ello puede requerir la implantación de marcapasos y desfibriladores y, en fases avanzadas de la enfermedad, ventilación asistida domiciliaria. En la distrofia de Duchenne, los glucocorticoides retrasan la inexorable progresión de la enfermedad por un mecanismo que se cree ligado a la estabilidad de las membranas, por lo que se inician alrededor de los 5 años, debiendo prestar mucha atención a los efectos adversos para minimizarlos.

SÍNDROMES MIOTÓNICOS

Los síndromes miotónicos constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades con una característica común, la miotonía, es decir, un retraso en la relajación de un músculo tras una contracción voluntaria (miotonía de acción) o después de un estímulo electromecánico (miotonía de percusión). Una clasificación simplificada de los síndromes miotónicos puede observarse en el cuadro 183-2.

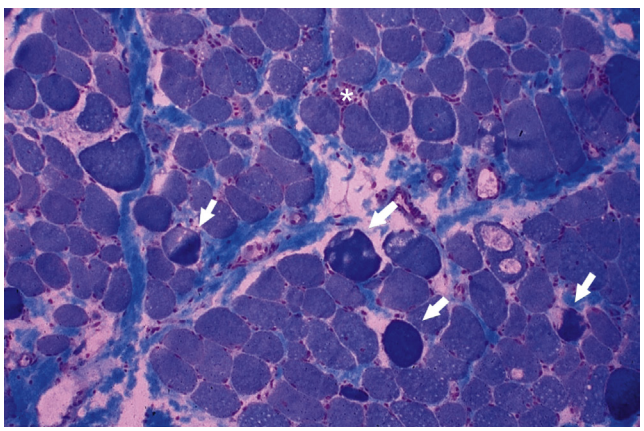


Figura 183-4 Variabilidad en el tamaño de las fibras musculares con presencia de fibras contracturadas *(flechas),* fenómenos de macrofagia *(asterisco)* y aumento del tejido conectivo. Distrofia muscular de Duchenne. (Tinción con tricrómico de Gomori sobre tejido congelado, ×350.)

DISTROFIA MIOTÓNICA

Concepto y clasificación

La distrofia miotónica incluye dos formas, llamadas *de tipo 1* y *de tipo 2.* Ambas cursan con miotonía, atrofia muscular y cambios distróficos de tejidos no musculares y también las dos se transmiten de forma autosómica dominante. Se deben a la repetición exagerada de secuencias de DNA de tres o cuatro nucleótidos en los genes *DMPK* o *ZFN9,* respectivamente.

En la variedad de tipo 1 o *distrofia miotónica de Steinert,* el gen *DMPK* codifica para la miotonina-proteincinasa, proteína implicada en la transferencia de energía en la célula. El espectro clínico es muy amplio y oscila desde formas neonatales muy graves hasta formas paucisintomáticas de la cuarta o la quinta décadas, descubiertas a raíz de la típica catarata que presentan estos pacientes. La gravedad clínica guarda estrecha relación con el número de repeticiones de tripletes de DNA, que pueden llegar a ser de varios miles en la forma congénita más grave. Además, el número de tripletes parece aumentar de generación en generación, hecho que explica el fenómeno de «anticipación» o de mayor gravedad del cuadro en generaciones sucesivas. Su incidencia es de 13,5 casos por cada 100 000 habitantes.

En su variedad más frecuente, la sintomatología se inicia en la tercera década de la vida, con debilidad de los músculos elevador de los párpados, maseteros y esternocleidomastoideo, los antebrazos, las manos y los músculos pretibiales. La afección de los maseteros causa un adelgazamiento de la mitad inferior de la cara que, junto a la ptosis palpebral y la calvicie precoz, confieren una facies característica. El 65% de los pacientes presentan alteraciones electrocardiográficas con trastornos de la conducción y, con menor frecuencia, cuadros de miocardiopatías graves. La afección del diafragma origina hipoventilación. La miotonía suele preceder a la debilidad muscular en varios años. En la mayoría de los casos se expresa en las manos y la lengua. Los cambios distróficos de otros tejidos más frecuentes son cataratas subcapsulares, alopecia progresiva de inicio temprano tanto en varones como en mujeres, atrofia testicular y un trastorno neuropsiquiátrico de leve a moderado. La muerte sobreviene por infecciones pulmonares, insuficiencia ventilatoria o insuficiencia cardíaca.

La *forma congénita* merece atención aparte. Se trata de un cuadro potencialmente letal que pueden presentar los recién nacidos de madres afectadas. No es infrecuente que el nacimiento del hijo lleve al diagnóstico de la madre. Se debe a una gran expansión del número de copias del triplete de DNA. Esta forma se transmite casi siempre por vía materna, lo que indica que la posibilidad de producir grandes expansiones de tripletes es mayor durante la ovogénesis que en la espermatogénesis. Los recién nacidos presentan una profunda hipotonía y problemas de alimentación, pero sin miotonía. Los problemas de succión y deglución causan frecuentes aspiraciones bronquiales e infecciones pulmonares, y muchos de los pacientes fallecen durante este período. Los que sobreviven presentan retraso del desarrollo motor y del habla, déficit intelectual y a menudo artrogriposis. El fenómeno

Cuadro 183-2 Clasificación de las enfermedades miotónicas

Distrofia miotónica (DM)
DM de tipo 1 o enfermedad de Steinert
DM de tipo 2 o miopatía miotónica proximal
Miotonía condrodistrófica o síndrome de Schwartz-Jampel
Miotonías no distróficas
Defectos del canal del cloro
Miotonía congénita AD o enfermedad de Thomsen
Miotonía congénita AR o enfermedad de Becker
Defectos del canal del sodio
Paramiotonía congénita de Eulenburg
Parálisis periódica hiperpotasémica

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

miotónico, clínico y electromiográfico, no aparece hasta el segundo o el tercer año.
La distrofia miotónica de tipo 2 o *miopatía miotónica proximal (PROMM)* presenta un perfil clínico muy similar a la de tipo 1 pero con una afección precoz de la musculatura proximal. En este caso no parecen existir formas congénitas. El gen *ZNF9* codifica para una proteína ligadora de RNA que contiene cinc.

Diagnóstico y tratamiento

Los valores de las enzimas musculares séricas suelen ser normales o moderadamente elevados. El EMG pone de manifiesto el fenómeno miotónico que, excepto en las formas congénitas, se detecta antes de la aparición de manifestaciones clínicas. El diagnóstico se basa en la clínica, EMG y estudios genéticos. No se dispone de un tratamiento específico. Para aliviar el fenómeno miotónico se han ensayado diversos antiarrítmicos, aunque el peligro de empeorar los trastornos cardíacos aconseja evitarlos en lo posible.

MIOTONÍA CONDRODISTRÓFICA

También conocida como *condrodistrofia miotónica* o *síndrome de Schwartz-Jampel,* es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva propia de la infancia y que asocia miotonía, atrofia muscular, deformidades esqueléticas y retraso del crecimiento. El defecto molecular se encuentra en el perlecán, proteína de la membrana basal (v. fig. 183-3). La miotonía es a veces dolorosa, relacionada con movimientos voluntarios. Suele ser poco evolutiva.

MIOTONÍAS NO DISTRÓFICAS

Las miotonías no distróficas podrían englobarse dentro de un complejo grupo de enfermedades en las que se afectan los canales iónicos de membrana, que reciben el nombre de *canalopatías.* Los canales iónicos pueden ser selectivos al paso del calcio, el sodio, el cloro y el potasio, y no selectivos. Se abren y cierran ante estímulos eléctricos, químicos o mecánicos. Pueden ser defectuosos por problemas genéticos, pero también existen canalopatías adquiridas por causas tóxicas o autoinmunes. Como estos canales se encuentran en todos los tejidos se han descrito canalopatías respiratorias, renales, digestivas, neurológicas y musculares. Las enfermedades y síndromes más conocidos son la fibrosis quística, diversas formas de epilepsia, síndromes miasténicos congénitos, síndrome del hombre rígido y otros. En esta sección se analizarán las canalopatías que cursan con miotonía y que pueden clasificarse en función de que se afecten el canal del cloro o del sodio musculares (v. cuadro 183-2).

Defectos del canal del cloro

Incluyen la miotonía congénita, ya sea autosómica dominante (Thomsen) o autosómica recesiva (Becker). En la *enfermedad de Thomsen,* el fenómeno miotónico es más generalizado que en la distrofia miotónica. Los síntomas suelen detectarse alrededor de los 10 años de edad en forma de frecuentes caídas o dificultad para soltar objetos de las manos. No se asocia a cardiopatía ni a déficit intelectual. De forma característica, los pacientes presentan una rigidez generalizada que se acentúa con el reposo y en los ambientes fríos y mejora gradualmente con el ejercicio. Es clásico un aspecto atlético por importante desarrollo muscular, que no se correlaciona con la fuerza capaz de desarrollar. Las manifestaciones clínicas son poco progresivas, por lo que el pronóstico de la enfermedad es bueno. La *enfermedad de Becker* es más común en Alemania que en otros países. Es una enfermedad de inicio más tardío (12 años) y que empieza en las piernas, para afectar después a los brazos y la cara.

Defectos del canal del sodio

Afectan a la subunidad alfa del canal del sodio muscular y se transmiten de forma autosómica dominante con igual penetrancia en ambos sexos. Se han identificado dos formas:

1. *Paramiotonía congénita.* Fue descrita por Eulenburg en 1896, al observar pacientes que presentaban cuadros de miotonía generalizada tras exposiciones al frío, asociados a pérdidas transitorias de la fuerza muscular. La actividad muscular agrava la miotonía (miotonía paradójica), al contrario de lo que sucede con el fenómeno miotónico clásico.
2. *Parálisis periódica hiperpotasémica.* Se caracteriza por episodios de debilidad semejantes a lo que ocurre en la parálisis periódica hipopotasémica, pero aparece en edades más precoces; los ataques son más frecuentes, duran entre 20 min y varias horas y suelen limitarse a las extremidades inferiores. Las crisis pueden desencadenarse por reposo tras un ejercicio, por frío, ayuno, gestación o administración de potasio. Junto a los episodios de parálisis se observan fenómenos miotónicos. Durante las crisis se comprueba hiperpotasemia, con trastornos electrocardiográficos secundarios a ella. El diagnóstico se basa en la clínica, la historia familiar y la comprobación de la hiperpotasemia durante la parálisis; también puede realizarse una prueba de provocación mediante la administración de potasio (30-150 mEq de KCl). Las crisis se resuelven con la administración intravenosa de glucosa e insulina junto a 0,5-2 g de cloruro o gluconato cálcico. La administración de diuréticos tiazídicos parece reducir el número de episodios.

MIOPATÍAS CONGÉNITAS

Constituyen un grupo de miopatías que se manifiestan por regla general en forma de hipotonía neonatal. Suelen presentar también alteraciones esqueléticas como cifoescoliosis, *pectus excavatum,* luxación de cadera o paladar ojival. Lo que las caracteriza es la existencia de alteraciones estructurales en la biopsia muscular. De hecho, su clasificación se ha basado históricamente en tales hallazgos anatomopatológicos, y se han llegado a describir hasta 40 formas diferentes.
En los últimos años se ha logrado la caracterización genética de varias de estas entidades. También se ha podido dilucidar el sustrato molecular de algunas alteraciones anatomopatológicas; por ejemplo, se reconoce que los cúmulos de material granulofilamentoso pueden corresponder a desmina, actina o alfa- o betacristalina. La relación que muchas de estas entidades tienen con las distrofias analizadas anteriormente está en fase de redefinición. A continuación se detallan las formas que merecen especial atención.

ENFERMEDAD DEL *CORE* CENTRAL

En esta enfermedad, la debilidad muscular aparece poco después del nacimiento, con pérdida de fuerza proximal. Los reflejos osteotendinosos se hallan disminuidos o están ausentes y no existen fasciculaciones ni miotonía. Las enzimas musculares son normales. El EMG suele ser asimismo normal, aunque en ocasiones muestra algún signo miopático. En las reacciones oxidativas de la muestra de tejido muscular se observan zonas bien delimitadas pero sin membrana, casi siempre centrales, sin mitocondrias, en el interior de las fibras musculares *(core).* Se transmite de forma autosómica dominante, con penetrancia variable. El gen involucrado es el *RYR1,* que condiciona un defecto en el receptor de la rianodina, canal que permite el paso de calcio a través del sarcolema. Se trata del mismo gen que causa una de las formas de susceptibilidad a la hipertermia maligna, de forma que los pacientes afectados por esta miopatía presentan una susceptibilidad claramente aumentada a presentar problemas ante ciertos procedimientos anestésicos. La miopatía no suele ser progresiva.
Se ha descrito una miopatía con *multicores* o *minicores,* en la que los *cores* adquieren una disposición múltiple, debida a un defecto en la selenoproteína N1, proteína con función de protección contra los procesos de oxidación. Clínicamente cursa con hipotonía neonatal no grave, muy parecida a la anterior. En el examen histológico se aprecian varios *cores* por célula, en general de tamaño más pequeño, que corresponden a zonas en las que se ha perdido la normal estriación de las fibras musculares, sin mitocondrias. Existen formas de transmisión autosómica dominante, recesiva y casos esporádicos.

MIOPATÍA NEMALÍNICA

En la forma más común, la hipotonía y la debilidad muscular generalizada son evidentes ya desde el nacimiento. Es frecuente que condicionen problemas respiratorios, en la succión y en la deglución.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

En la infancia se aprecian adelgazamiento y debilidad muscular de predominio proximal, aunque la fuerza muscular sea superior a la que cabría esperar por el grado de atrofia. Existen otras formas de aparición en la edad adulta. El 20% de los enfermos fallecen en los primeros años por problemas respiratorios, y en otros casos la debilidad muscular no suele ser progresiva. El EMG y las enzimas musculares son normales. El diagnóstico se establece al observar agregados citoplasmáticos parecidos a bastoncillos en la biopsia muscular. En el estudio ultraestructural se ha comprobado que los bastoncillos son estructuras relacionadas con las bandas Z. Se debe a mutaciones de la troponina, tropomiosina, nebulina, o alfaactina. Algunas son formas dominantes y otras recesivas.

MIOPATÍA CENTRONUCLEAR

Existe una forma precoz, de herencia autosómica dominante con expresión variable, que cursa con hipotonía neonatal grave, debilidad muscular generalizada, trastorno de la marcha y participación de la musculatura facial y los músculos masticatorios y oculares. El defecto genético involucra la dinamina, que juega un papel en el desarrollo de las células musculares. Los valores de CK son normales o se encuentran sólo ligeramente elevados, y en el EMG se hallan signos miopáticos. En algunos casos existe hábito marfanoide, retraso mental o psicosis. Aunque la enfermedad puede permanecer estacionaria, en general progresa de forma lenta y causa la muerte alrededor de la tercera década de la vida. Hay una forma autonómica recesiva debida a un defecto en la anfifisina, de clínica muy parecida a la miopatía miotubular, con la que se ha confundido durante mucho tiempo.

MIOPATÍA MIOTUBULAR

Se trata de una forma grave neonatal ligada al cromosoma X. La proteína deficitaria es la miotubularina, una enzima de la familia de las tirosín-cinasas implicada en la maduración de las células musculares. Sólo afecta a varones y suele tener un pronóstico malo a corto plazo.

MIOPATÍAS TÓXICAS Y MIOPATÍAS RELACIONADAS CON LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS

El capítulo de las miopatías tóxicas está en continua expansión. Cada año se describe la miotoxicidad potencial de nuevos fármacos (cuadro 183-3). Se trata sin duda del grupo de miopatías más frecuentes, aunque sólo excepcionalmente presentan gran expresión clínica.

Por lo general producen mialgias y, en ocasiones, debilidad muscular de tipo proximal. Ello limita la capacidad laboral y social, pero raras veces impide la deambulación o afecta a la musculatura respiratoria. El cuadro suele remitir al eliminar el factor tóxico responsable. El diagnóstico puede realizarse al hallar unas enzimas musculares séricas elevadas o alteraciones electromiográficas sugestivas de miopatía, o bien al demostrar cambios histológicos de los músculos afectados. La complicación más grave de cualquiera de estas miopatías es el desarrollo de rabdomiólisis y mioglobinuria, por el posible fracaso renal agudo que pueden condicionar. A continuación sólo se señalarán algunas de las miopatías más significativas de este grupo.

MIOPATÍA ALCOHÓLICA

El alcohol etílico es un tóxico para la mayoría de los tejidos del organismo y puede dar origen también a manifestaciones musculares. Para la mayoría de los autores existen tres formas clínicas bien definidas de miopatía alcohólica: aguda, crónica y subclínica. Aunque es muy probable que casi la totalidad de los pacientes con una ingesta de alcohol superior a 100 g/día durante varios años presenten cambios histológicos musculares, sólo el 30%-40% presentarán manifestaciones clínicas de miopatía.

La *miopatía alcohólica aguda* se caracteriza por un inicio brusco de los síntomas o una rápida progresión de estos en un plazo de 2 semanas. Este cuadro se ha relacionado con ingestas de grandes cantidades de alcohol. En ocasiones pueden desarrollarse rabdomiólisis, mioglobinuria y fracaso renal agudo. Existe una forma denominada *seudotrombofl ebítica*. Un elevado porcentaje de pacientes alcohólicos crónicos presenta debilidad y atrofia muscular, para constituir la *miopatía alcohólica crónica*. Este cuadro afecta en general a los músculos de las cinturas escapular y pelviana. Los estudios enzimáticos musculares suelen ser normales o están elevados discretamente. En el EMG se hallan signos de miopatía y en el estudio histológico se observan signos leves de necrosis y regeneración muscular. La miopatía alcohólica es reversible, al menos en parte, siempre que la abstinencia enólica sea prácticamente total. En todas las formas de esta miopatía el sexo femenino es más vulnerable.

De mayor importancia pronóstica son los estudios que han señalado una estrecha correlación entre miopatía y miocardiopatía alcohólica, de forma que un tercio de los pacientes con miopatía periférica presentan una miocardiopatía dilatada. Por otro lado, casi todos los pacientes con miocardiopatía enólica conocida muestran signos clínicos o histológicos de miopatía periférica. Estos estudios sugieren que los efectos del alcohol sobre el músculo esquelético y cardíaco son semejantes, y aunque están relacionados con el consumo total de alcohol por kg de peso del paciente, existen diferencias genéticas que confieren mayor susceptibilidad a sufrir la enfermedad (polimorfismos en el gen de la enzima convertidora de la angiotensina [ECA]).

Cuadro 183-3 Miopatías endocrinas y tóxicas

MIOPATÍAS ENDOCRINAS
Miopatía hipertiroidea
Miopatía hipotiroidea
Miopatía por síndrome de Cushing
Miopatía del síndrome carcinoide
Miopatía por hiperparatiroidismo y osteomalacia
Miopatía por hipopituitarismo
Miopatía acromegálica

MIOPATÍAS TÓXICAS Y RELACIONADAS CON LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS
Miopatía alcohólica
Síndrome de mialgias con eosinofilia
Síndrome de hipertermia maligna
Síndrome neuroléptico maligno
Miopatía del enfermo crítico
Otras: fibratos, estatinas e hipolipemiantes en general, colquicina, ciclosporina, heroína

SÍNDROME DE MIALGIAS CON EOSINOFILIA

Durante 1989, en EE. UU. y Canadá se detectaron cientos de casos de un síndrome clínico subagudo que cursaba con mialgias graves, debilidad muscular, edema e induración cutáneas y, en ocasiones, neumonitis, miocarditis y neuropatía periférica. La causa era un contaminante químico en unos lotes determinados de productos que contenían L-triptófano. No se han descrito nuevos casos.

SÍNDROME DE HIPERTERMIA MALIGNA

Se trata de un síndrome clínico en el que, tras la inducción anestésica con halotano u otro agente volátil, y casi siempre tras la administración de un relajante muscular, se produce un ascenso brusco de la temperatura corporal, con rigidez muscular en los maseteros y las extremidades. Todo ello se acompaña de acidosis metabólica grave, taquiarritmia y mioglobinuria. Se ha calculado una incidencia de 1 episodio por cada 50 000 procedimientos de anestesia general en adultos y cuatro veces mayor en niños. La patogenia del síndrome parece residir en una entrada excesiva de calcio en las células musculares a través de los canales de calcio del retículo sarcoplásmico.

Desde 1960 se conoce que existe predisposición genética a sufrir el síndrome, con herencia autosómica dominante. El gen se localiza en la región q13.1 del cromosoma 19 y el producto del gen es el receptor de rianodina. No obstante, no parece existir una única causa, ya que se han observado casos en pacientes afectados de miopatía con *cores* centrales, distrofia miotónica, miotonía congénita e incluso distrofinopatías. El

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

tratamiento del síndrome consiste en su detección precoz, con supresión de la administración del anestésico, aplicación de medidas de enfriamiento y administración de dantroleno sódico en dosis de 2,5 mg/kg de peso (≤ 10 mg/kg de peso en 15 min), lo más precozmente posible. Una vez que se han relajado los músculos y han disminuido tanto la temperatura corporal como la frecuencia cardíaca, debe administrarse un tratamiento de mantenimiento a razón de 1,2 mg/kg de peso cada 3-4 h hasta recuperar la normalidad.

No existe una prueba definitiva para determinar la predisposición a sufrir el síndrome. Aunque es posible medir la tensión generada por fibras musculares expuestas a halotano, cafeína o ambas sustancias, la prueba es poco sensible y específica.

SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO

Se produce como complicación del tratamiento con neurolépticos y consiste en el desarrollo de hipertermia, trastornos de conciencia, rigidez muscular, distonía, discinesias y disfunción autónoma en forma de taquiarritmias, sudación profusa, labilidad de la presión arterial e incontinencia vesical. Se detectan elevaciones de las CK séricas y leucocitosis con neutrofilia. El síndrome recuerda al de la hipertermia maligna, si bien su curso clínico es más lento y los síntomas centrales más evidentes. Al parecer, el síndrome se desencadena por el bloqueo de los receptores dopaminérgicos del cuerpo estriado, lo cual conduce a la rigidez de los músculos, para generar un exceso de calor que compromete la termorregulación hipotalámica; esto a su vez causa una disfunción autónoma y dificulta la disipación del calor. La mortalidad del síndrome es superior al 20%. No existe relación clara entre el desarrollo del síndrome, el tipo de neuroléptico empleado, su dosis o el tiempo de administración. El tratamiento se basa en la supresión del fármaco y en la administración de dantroleno sódico en dosis de 1-2 mg/kg de peso y día. En casos refractarios se ha ensayado con éxito la administración de bromocriptina (10 mg/24 h) o la asociación levodopa-carbidopa.

MIOPATÍA DEL ENFERMO CRÍTICO

Existen algunas publicaciones en las que se ha llamado la atención sobre un síndrome clínico caracterizado por el desarrollo subagudo de tetraparesia flácida, en pacientes asmáticos que requieren intubación y ventilación mecánica, todo ello asociado al empleo de glucocorticoides en dosis elevadas y de relajantes musculares de tipo pancuronio o vecuronio. El síndrome clínico se hace evidente al suprimir la relajación muscular. Curiosamente, los pacientes pueden ser extubados sin mayores problemas, lo cual es indicativo de que el diafragma no participa de la miopatía. En la actualidad no se sabe cuál es su patogenia ni el auténtico responsable, ya que prácticamente todos los casos se han producido en asmáticos en situación clínica grave y en todos ha habido la asociación de fármacos mencionada.

El espectro de este síndrome se ha ampliado y se ha propuesto la denominación de *miopatía del enfermo crítico,* ya que se ha encontrado en pacientes con problemas tanto médicos como quirúrgicos, tales como complicaciones en trasplantes de órganos, sepsis y politraumatismos muy graves. Los factores predictivos del desarrollo de esta miopatía parecen ser la respuesta inflamatoria grave (sepsis), hiperglucemia, inmovilidad, empleo de glucocorticoides y el uso de bloqueantes neuromusculares En las muestras de tejido muscular se halla pérdida acusada de filamentos gruesos (miosina) (fig. 183-5), con el compromiso consiguiente del aparato contráctil muscular. El dato más importante de este síndrome es que su naturaleza obedece a cambios en el músculo, y esta miopatía es reversible en semanas o meses. En este contexto, el diagnóstico diferencial debe establecerse con polirradiculoneuritis, con polineuritis del enfermo crítico e incluso con lesiones isquémicas del tronco cerebral.

MIOPATÍAS METABÓLICAS

PARÁLISIS PERIÓDICA

Constituyen un grupo de trastornos que cursan con pérdidas transitorias de la fuerza muscular, en general asociadas a trastornos del potasio sérico. Debe tenerse en cuenta que cualquier circunstancia en la que el potasio sérico sea superior a 8 mEq/L o inferior a 2,5 mEq/L puede provocar parálisis o paresia muscular, al comprometerse los potenciales de membrana del sarcolema. Sin embargo, dentro de este grupo existen unas formas familiares, en las que la gravedad de la parálisis no guarda relación con las alteraciones del potasio y que pueden darse incluso con cifras normales de este ion y que, al igual que algunas distrofias no miotónicas, se engloban dentro del concepto de *canalopatías.*

Las *parálisis periódicas familiares hipopotasémicas* se heredan de forma autosómica dominante, con una menor penetrancia en las mujeres. Las dos formas más conocidas se deben a defectos genéticos en la subunidad alfa de un canal de calcio de membrana y en la subunidad alfa del canal de sodio. El cuadro clínico se inicia entre los 10 y los 20 años en forma de episodios agudos de parálisis de los músculos de las extremidades inferiores, inicialmente los proximales y más tarde, en ocasiones, los distales. En algunos casos se afectan las extremidades superiores y más raramente los músculos respiratorios. Es característico que los reflejos osteotendinosos estén disminuidos o abolidos durante la crisis. El cuadro dura entre 12 y 48 h, y los músculos que se afectaron en último lugar empiezan a recuperar la fuerza.

Estas crisis pueden estar desencadenadas por el frío, el reposo tras un ejercicio o una ingesta rica en hidratos de carbono. El valor del potasio sérico durante las crisis es siempre bajo y en el ECG pueden observarse los hallazgos típicos de hipopotasemia. Las enzimas musculares séricas son normales y la biopsia muscular practicada durante la crisis permite, en ocasiones, la observación de grandes vacuolas en el interior de las fibras musculares.

El diagnóstico se basa en la clínica, la historia familiar y la hipopotasemia durante las crisis. En los casos dudosos se pueden realizar pruebas de provocación mediante una prueba de esfuerzo físico o la administración de glucosa (2 g/kg de peso) junto a insulina (20 U). Las crisis pueden detenerse mediante la administración de potasio oral (30-100 mEq de KCl) y prevenirse con la administración de dosis bajas de potasio o acetazolamida (2 g/día). Deben evitarse también las situaciones que las provocan.

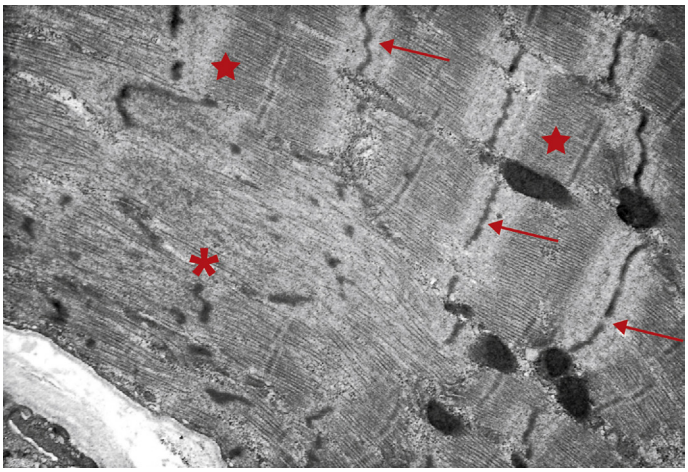


Figura 183-5 Zona de desestructuración focal de las sarcómeras *(asterisco)*, rodeada de otras normales. Obsérvense la desaparición de las líneas M *(flechas)* y la pérdida de filamentos gruesos (miosina) *(estrellas)*. (Microscopio electrónico, ×10 000.)

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

MIOPATÍAS GLUCOGENÓSICAS

Se hallan ligadas a una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono. Las alteraciones enzimáticas de la degradación del glucógeno provocan cambios en el metabolismo hepático, cardíaco y muscular. En la mitad de los pacientes se puede producir un síndrome miopático progresivo o intermitente. En la figura 183-6 se detallan los diferentes tipos de glucogenosis que cursan con miopatía. Desde el punto de vista miológico, los más relevantes son las *enfermedades de Pompe y* de *McArdle.* La primera se debe a un déficit de alfaglucosidasa (maltasa ácida) y se presenta en tres formas clínicas. Una se produce en la infancia y tiene una evolución más grave que las que aparecen en la adolescencia o en la edad adulta, que son más benignas. Estas últimas cursan con miopatía proximal y troncular lentamente progresiva en años y finalizan con la muerte del paciente, en general por parálisis de los músculos respiratorios. No se aprecia hepatomegalia ni cardiomegalia. Las CK están elevadas, el EMG muestra signos miógenos y en el estudio histológico muscular se observa una gran acumulación de glucógeno. Existe un tratamiento mediante alfaglucosidasa recombinante. Tiene el inconveniente de su gran coste y que, por motivos no bien dilucidados, no produce mejoría en un tercio de los pacientes.

La *enfermedad de McArdle* se debe a un déficit de la fosforilasa muscular. Los pacientes, generalmente adolescentes o adultos jóvenes, refieren pérdida de fuerza, contracturas y algias en los músculos junto a mioglobinuria después de realizar determinados ejercicios, sintomatología que mejora rápidamente con el reposo del músculo. Con cierta frecuencia, si los pacientes continúan con el ejercicio de forma suave, presentan mejoría en la capacidad de realizarlo (fenómeno del segundo aliento). Los valores de CK suelen estar muy elevados pero no de forma mantenida. En estos pacientes no se observa aumento de los valores de lactato tras ejercicio bajo isquemia del antebrazo. En el examen histológico muscular se observan depósitos de glucógeno intracelular y fibras musculares degeneradas o necróticas. Se comprueba asimismo ausencia de fosforilasa muscular. En ocasiones debe hacerse el diagnóstico diferencial con el déficit de mioadenilato desaminasa, un trastorno frecuente del metabolismo de las purinas, con una variabilidad clínica que oscila desde pacientes asintomáticos hasta intolerancia al ejercicio con rampas y mialgias. En esta entidad no se produce la elevación normal de los valores de amonio tras ejercicio bajo isquemia del antebrazo.

MIOPATÍAS LIPÍDICAS

Se trata de un grupo de enfermedades poco frecuentes pero que se describen con mayor asiduidad a medida que se conoce mejor la betaoxidación. Conforman dos grandes síndromes: 1) debilidad muscular progresiva con depósito de lípidos en la biopsia, y 2) episodios recortados de rabdomiólisis. Entre las primeras destaca el déficit de carnitina, encargada de facilitar la entrada de los ácidos grasos al interior de la mitocondria para su oxidación. En la forma puramente miopática, el déficit de carnitina determina un cuadro de debilidad muscular proximal y troncular que cursa con elevación de las CK séricas. En el examen histológico muscular se aprecia un gran aumento de vacuolas lipídicas. La carnitina sérica es normal y la muscular se halla muy reducida. Estas miopatías responden a un tratamiento con carnitina y dietas ricas en hidratos de carbono y pobres en grasa. Existe una forma sistémica de déficit de carnitina de inicio en la infancia, que cursa con debilidad muscular proximal, insuficiencia hepática y encefalopatía. En este caso se hallan reducidas tanto la carnitina sérica como la muscular. En la segunda forma sindrómica destaca el déficit de carnitina-palmitoil-transferasa. Cursa con intolerancia al ejercicio físico y con episodios recurrentes de rabdomiólisis asociados a ejercicio intenso, infecciones o fiebre, particularmente si coinciden con un período de ayuno. La biopsia muscular suele ser normal.

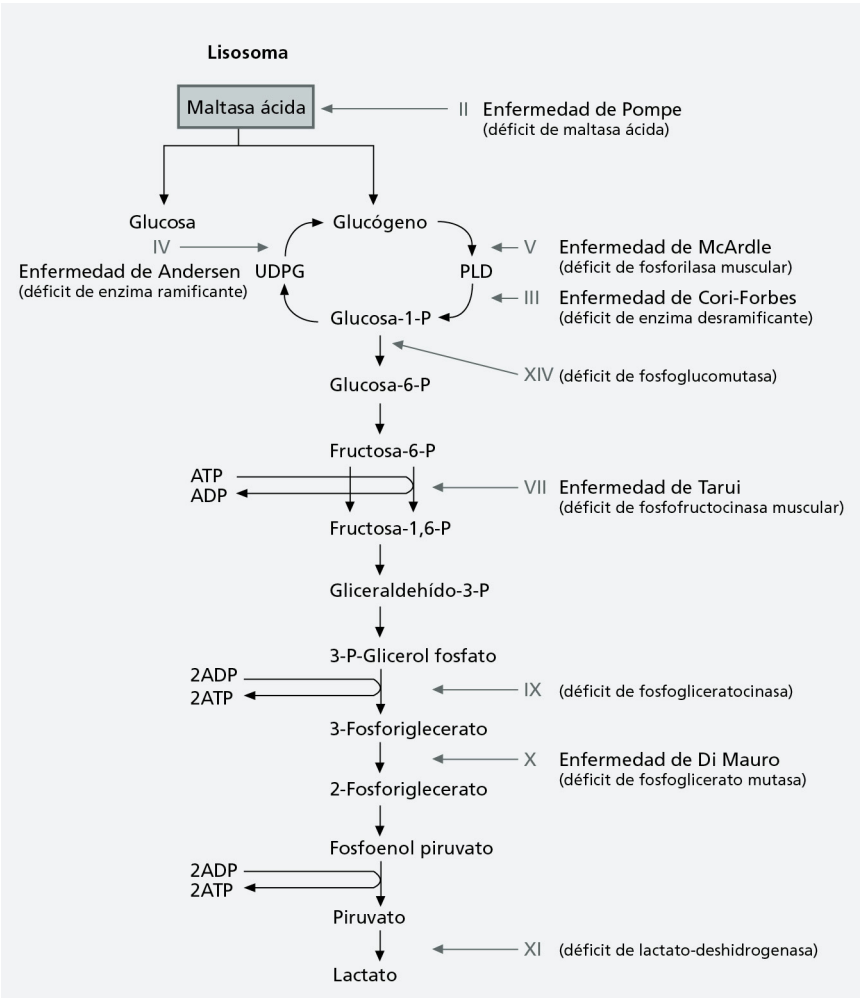


Figura 183-6 Glucogenosis que cursan con miopatía.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

MIOPATÍAS ENDOCRINAS

MIOPATÍA TIROIDEA

Existen cinco cuadros miopáticos relacionados con las alteraciones tiroideas: a) miopatía tirotóxica crónica; b) oftalmoplejía exoftálmica; c) miopatía tirotóxica aguda; d) parálisis periódica tirotóxica, y e) miopatía del hipotiroidismo. La miopatía tirotóxica crónica se observa asociada a los cuadros de hipertiroidismo crónico y afecta, principalmente, a los músculos de la cintura pelviana, aunque también puede aparecer debilidad de la cintura escapular. Los valores de CK y el EMG son normales. La oftalmoplejía exoftálmica cursa con debilidad de los músculos extrínsecos del ojo para causar estrabismo y diplopía. En los raros casos de miopatía tirotóxica aguda se produce debilidad muscular aguda que afecta al tronco y las extremidades, disartria y disfagia, junto a temblor, agitación, delirio e incluso coma. Esta es una urgencia médica que requiere tratamiento inmediato con propranolol y glucocorticoides.

La miopatía hipotiroidea se observa tanto en el cretinismo como en el mixedema del adulto. El cuadro se caracteriza por debilidad muscular, aumento del volumen muscular y lentitud de contracción y relajación de los músculos. El diagnóstico puede realizarse por la presencia de calambres, mioedema y disminución de los reflejos osteotendinosos, sobre todo los aquíleos. La CK sérica se halla muy elevada, incluso antes de aparecer las manifestaciones clínicas, y el EMG evidencia lentitud de contracción y relajación. En las biopsias musculares se detectan ligeras alteraciones inespecíficas.

La asociación de hipertrofia muscular, pérdida de fuerza y lentitud de movimientos constituye el *síndrome de Debré-Semelaigne,* que se observa con preferencia en niños con cretinismo. La asociación de estas manifestaciones clínicas y espasmos dolorosos se denomina *síndrome de Hoffmann,* que se aprecia de forma característica en adultos hipotiroideos. Todas las alteraciones musculares referidas se resuelven favorablemente con tratamiento tiroideo sustitutivo.

MIOPATÍA POR GLUCOCORTICOIDES

Alrededor del 50%-80% de los pacientes con síndrome de Cushing, al igual que los pacientes que han recibido un tratamiento glucocorticoide prolongado, desarrollan un cuadro de miopatía de la cintura pelviana. El inicio suele ser insidioso, pero en ocasiones las manifestaciones clínicas pueden presentarse en forma de debilidad aguda y mialgias. Se desconoce la dosis mínima de estos fármacos capaz de ocasionar este cuadro, pero se sabe que este aparece generalmente en pacientes que han recibido glucocorticoides fluorados, como dexametasona o triamcinolona, o dosis muy altas de prednisona. Las mujeres son más propensas que los varones a desarrollar este cuadro. Las enzimas musculares séricas suelen ser normales y en el EMG se observa un patrón de afección de tipo miógeno. El estudio histológico muscular suele revelar una gran variación de tamaño de las fibras, con atrofia de las fibras de tipo II y poca o nula necrosis. La interrupción de la administración de glucocorticoides mejora el cuadro clínico, que se resuelve en 1-4 meses. Las miopatías endocrinas restantes (v. cuadro 183-3) constituyen observaciones anecdóticas con escasa relevancia clínica.

SÍNDROME DE RABDOMIÓLISIS CON MIOGLOBINURIA

Con el término *rabdomiólisis* se designa un síndrome clínico-biológico que, por lo general, cursa con debilidad muscular, mialgias, edema muscular y emisión de orina rojiza (falsa hematuria) debido al contenido en mioglobina. En 1982 se propuso como definición de rabdomiólisis toda determinación de CK séricas superior a cinco veces su valor normal, en ausencia de enfermedad cardíaca o cerebral. Esta definición engloba tanto las verdaderas necrosis musculares masivas como la gran mayoría de las miopatías, tanto tóxicas como inflamatorias, e incluso determinadas fases de las distrofias.

Se cree que el término *rabdomiólisis-mioglobinuria* debe reservarse para los casos en los que existen mialgias y debilidad muscular junto a mioglobinuria y elevación de CK más de 50 o 100 veces su valor normal. Cuando se trate de un paciente en coma o afectado por fracaso renal agudo, el síndrome se admitirá cuando las enzimas se hallen más de 100 veces por encima de su valor normal y exista evidencia de fracaso renal agudo. La etiología del síndrome comprende una lista interminable de causas, que pueden clasificarse en hereditarias y adquiridas. Entre las primeras se conocen al menos 13 variedades distintas; las más importantes son los déficits de fosforilasa, de fosfofructo-cinasa y de carnitina-palmitoil-transferasa. Las denominadas *adquiridas* comprenden ejercicio muscular intenso, aplastamientos, isquemias agudas, trastornos metabólicos (cetoacidosis diabética, situación hiperosmolar no cetósica, intoxicación por monóxido de carbono, hipofosfatemia), fármacos y drogas (etanol, barbitúricos, tiazidas, hipolipemiantes, cocaína, heroína), trastornos extremos de la temperatura corporal e infecciones víricas o bacterianas *(Legionella pneumophila, Salmonella typhi).*

El sustrato histológico muscular es inespecífico y puede observarse únicamente necrosis celular y regeneración. Sólo en el caso de que la rabdomiólisis obedezca a una miopatía de base, ya sea estructural o bioquímica, el examen histológico puede ser concluyente. Una vez reconocido el síndrome, debe procederse a la hidratación y la alcalinización de la orina para prevenir el desarrollo de insuficiencia renal. Si esta se establece, debe practicarse hemodiálisis. Han de considerarse y tratarse otros problemas metabólicos, como hiperpotasemia, hiperuricemia, hiperfosfatemia e hipo o hipercalcemia. Si se supera la fase aguda, el cuadro clínico es totalmente reversible, sin que existan secuelas renales graves.

MIOPATÍAS MITOCONDRIALES

La causa más frecuente son las alteraciones en la cadena respiratoria mitocondrial (CRM). La sintomatología clínica se expresa principalmente en tejidos con gran dependencia energética del metabolismo oxidativo, como el SNC y el músculo estriado, por lo que también se denominan *encefalomiopatías mitocondriales.* El defecto rara vez se circunscribe al músculo esquelético, sino que puede afectar a cualquier otro tejido *(citopatías mitocondriales).*

La CRM está constituida por cinco complejos enzimáticos (I, II, III, IV y V) y se halla bajo el control de dos genomas: el mitocondrial (DNAmit), que codifica para 13 subunidades, y el nuclear (DNAn), que codifica para las restantes 81 subunidades de la CRM. El complejo II es el único que no tiene ninguna subunidad codificada por el DNAmit. Existen tres tipos de miopatías mitocondriales según el mecanismo patogénico:

1. *Mutaciones del DNAmit.* Son procesos de herencia materna, porque las mitocondrias se heredan de forma exclusiva del óvulo materno.
   a. Deleciones o duplicaciones del DNAmit. Se caracterizan por presentar oftalmoplejía externa progresiva (PEO), de forma aislada o asociada a un contexto multisistémico (síndrome de Kearns-Sayre); su prevalencia es de 1,6:100 000, aproximadamente.
   b. Mutaciones del tRNA. Dan lugar al síndrome MERRF (epilepsia mioclónica con fibras musculares rojo-rotas), por una mutación en A8344G, y al MELAS (miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a accidentes vasculares cerebrales), por mutación en A3243G y en T3271C (en este caso, con artrogriposis distal congénita).
   c. Mutaciones en genes que codifican para proteínas: *ND5* (codifica la subunidad 5 del complejo I), que clínicamente configura el síndrome de LHON (neuropatía óptica hereditaria de Leber), *ND1* y *ND4*, que cursan con miopatía pura, y *ND2* (G4810A), que lo hace con intolerancia grave al esfuerzo. Las mutaciones en los genes que codifican para el complejo IV se caracterizan por intolerancia al esfuerzo y mioglobinuria. Finalmente, las mutaciones en los genes que codifican para el complejo V dan lugar al síndrome de NARP/MILS (neuropatía, ataxia, retinitis pigmentaria/*síndrome de Leigh*).
2. *Mutaciones del DNAn.* Producen la mayoría de las enfermedades mitocondriales hereditarias y tienen una transmisión mendeliana. Se distinguen tres grupos:
   a. Mutaciones en subunidades de la CRM. Afectan fundamentalmente a los complejos I, II y IV (genes *SURF1*, *SCO1*, *SCO2* y *COX10* de este último complejo). La deficiencia en CoQ10 tiene especial interés por cuanto la suplementación con una

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

dosis mínima de 300 mg/día de esta sustancia mejora tanto la miopatía como la CK y la concentración de lactato. En niños con encefalomiopatía y síndrome nefrótico por déficit de CoQ10, la administración de 30 mg/kg de peso y día mejora el cuadro neurológico pero no la nefropatía; sin embargo, esta dosis puede variar de un paciente a otro y el control de los síntomas aconsejará una posible modificación de la misma.

b. Mutaciones en proteínas de anclaje. Estos trastornos afectan a los complejos III, IV y V, se transmiten por vía mendeliana y nunca afectan el músculo de forma aislada.

c. Defectos en la comunicación entre el genoma nuclear y mitocondrial. Las mutaciones en *POLG*, que codifica para la polimerasa A mitocondrial, son la causa de la mayoría de PEO, con múltiples deleciones del DNAmit en el músculo (ARCO, o cardiopatía y oftalmoplejía autosómica recesiva, y MNGIE, o encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial). Las alteraciones en *POLG* también son causa de depleción del DNAmit *(síndrome de Alpers)*. Los defectos en la cantidad (depleciones) cursan con miopatía o con hepatopatía, predominantemente.

3. *Defectos en los lípidos.* La cardiolipina, lípido fundamental de la membrana interna de la mitocondria, se halla disminuida en el *síndrome de Barth,* un trastorno hereditario recesivo ligado al cromosoma X y que se caracteriza por miocardiopatía, miopatía mitocondrial, retraso en el crecimiento y neutropenia cíclica. La cardiolipina parece esencial para la asociación en un supercomplejo a partir de los complejos III y IV.

El *cuadro clínico* es muy variable en edad de presentación (recién nacido o edad adulta), estabilidad, progresión o reversibilidad de la debilidad muscular, aparición de oftalmoplejía e intolerancia al ejercicio. Pueden acompañarse de síntomas muy diversos por afección de otros aparatos o sistemas (sordera, diabetes, anemia, trastornos de la visión, cardiopatía, demencia, epilepsia, nefropatía, polineuropatía, trastornos gastrointestinales), que a veces son incluso más prominentes que la propia miopatía. El diferente grado de heteroplasmia (presencia de DNA mutado y DNA normal en distinta proporción dependiendo del tejido e incluso en un mismo tejido) y el efecto umbral (número mínimo de DNAmit con mutaciones capaz de producir enfermedad) explica en gran manera la variabilidad clínica, o que incluso la enfermedad no se desarrolle (portadores). A pesar de esta variabilidad clínica, pueden definirse tres *síndromes miopáticos* bien diferenciados.

1. *Síndrome de Kearns-Sayre.* Es un síndrome esporádico que cursa con deleciones o duplicaciones del DNAmit. Se caracteriza por inicio antes de los 15 años, PEO y degeneración pigmentaria de la retina. Pueden existir bloqueos cardíacos, síndrome cerebeloso y aumento de la proteinorraquia (superior a 100 mg/dL).
2. *Síndrome MERRF.* Se caracteriza por mioclonías, ataxia, debilidad muscular y convulsiones generalizadas. Se inicia antes de los 20 años y muestra una elevada incidencia familiar. El sustrato molecular más frecuente es una mutación puntual del genoma mitocondrial en el nucleótido 8344 del $RNAt^{Leu}$.
3. *Síndrome MELAS.* Se debe, en la mayoría de ocasiones, a una mutación puntual del DNAmit en el nucleótido 3243 del $RNAt^{Leu}$, pero se han descrito otras distintas. Tras unos primeros años de vida normales, aparecen retraso del crecimiento, vómitos esporádicos, convulsiones y episodios similares a accidentes vasculares cerebrales que causan hemiparesia, hemianopsia o ceguera cortical.

El *diagnóstico* de estas entidades, en presencia de síntomas, se establece sobre todo por un alto grado de sospecha clínica. El EMG objetiva cambios sugestivos de miopatía. La biopsia muscular revela la presencia de fibras musculares rojo-rotas, como reflejo de una proliferación mitocondrial anómala (fig. 183-7); mediante tinciones histoquímicas (citocromo-oxidasa, succinato-deshidrogenasa) es posible poner de manifiesto deficiencias específicas de determinados complejos de la CRM, que podrá completarse con el análisis bioquímico de la CRM y con estudios moleculares en tejido o en células aisladas de orina o de mucosa bucal. Pueden utilizarse técnicas de imagen como la RM muscular con ^{31}P. El EEG evidencia anomalías inespecíficas en los enfermos con afección del SNC. En la TC cerebral de pacientes con MELAS o síndrome de Kearns-Sayre e hipoparatiroidismo asociado pueden apreciarse calcificaciones en los ganglios basales.

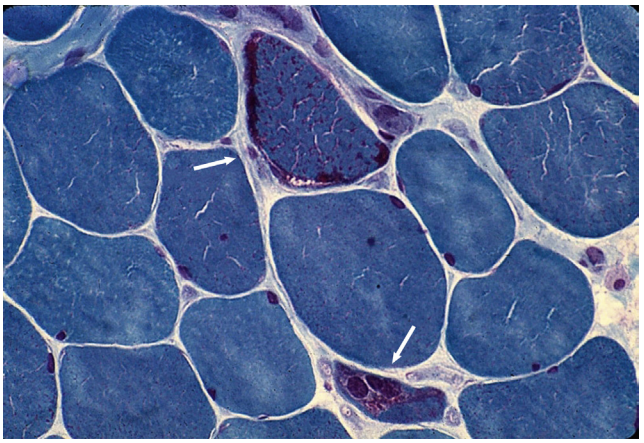


Figura 183-7 Miopatía mitocondrial. Acumulación subsarcolémica de material denso de color púrpura (mitocondrias), característica de las fibras musculares rojo-rotas *(flechas).* (Tinción de tricrómico de Gomori sobre tejido congelado, ×560.)

En cualquier miopatía mitocondrial, el ejercicio puede mejorar los síntomas. Aunque se han ensayado *tratamientos* con coenzima Q10, L-arginina, carnitina, suplementos de nucleótidos, glucocorticoides y distintas vitaminas, además del trasplante de progenitores hematopoyéticos, se carece de evidencia definitiva de su eficacia. La terapia génica sigue siendo una apuesta de futuro.

Actualmente, el diagnóstico preimplantacional de las enfermedades mitocondriales no es posible, básicamente por la incertidumbre derivada de la heteroplasmia y el efecto umbral antes mencionados. Sin embargo, se ha desarrollado un procedimiento, todavía en fase experimental, dirigido a eliminar el DNAmit mutado del ovocito enfermo; en ratones, esta técnica ha demostrado ser efectiva al obtener una descendencia libre de enfermedad. Otros métodos también experimentales se basan en la utilización de dos embriones (uno enfermo, con DNAmit mutado, y otro sano) y sustituir el núcleo del embrión sano por el del enfermo. Ambas técnicas son muy prometedoras en el caso de madres portadoras que desean tener un hijo sin enfermedad.

Además de las miopatías mitocondriales propiamente dichas existen las denominadas *mitocondriopatías secundarias o adquiridas.* Entre estas se incluyen deficiencias de metabolitos intermediarios o cofactores (carnitina, cobre, hierro, vitamina A, fosfato, nucleótidos de adenina), endocrinopatías (hipertiroidismo e hipotiroidismo), isquemia-reperfusión, sepsis, tóxicos (alcohol, tabaco, monóxido de carbono) y fármacos (AZT, análogos de nucleósidos, inhibidores de proteasas, antipsicóticos, clofibrato, estatinas, linezolid). Finalmente, se han descrito alteraciones mitocondriales en la miopatía por cuerpos de inclusión, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, la diabetes mellitus, el envejecimiento, la arteriosclerosis, la oncogénesis y la apoptosis, entre otros muchos procesos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolisis and acute kidney injury. N Engl J Med 2009;361:62-72.

Dalakas M. Inflammatory muscle diseases. N Engl J Med 2015;372:1734-47.

Garrabou G, Morén C, Nicolás M, Grau JM, Casademont J, Miró O, et al. Secondary mitochondriopathies. En: Cárdenas S, Palau F, eds. Mitocondrial pathophysiology. Kerala (India): Transworld Research Network; 2011. p. 249-79.

Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophies. Lancet 2013;381:845-60.

Mitochondrial myopathies. UpToDate. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/mitochondrial-myopathies (Acceso el 15 de mayo de 2015.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR: MIASTENIA *GRAVIS* Y SÍNDROMES MIASTÉNICOS

Capítulo 184

J. M.[a] Grau Junyent | I. Illa Sendra

MIASTENIA *GRAVIS*

CONCEPTO

La miastenia *gravis* (MG) es una enfermedad de la unión neuromuscular (cuadro 184-1) de naturaleza autoinmune cuyo mecanismo patogénico está mediado por anticuerpos frente a proteínas localizadas en la membrana postsináptica de la placa motora. Se caracteriza por la aparición de debilidad muscular tras una actividad prolongada, con tendencia a la recuperación después de un período de inactividad o después de la administración de fármacos anticolinesterásicos.

EPIDEMIOLOGÍA

Es poco frecuente y afecta a todas las etnias por igual. Su prevalencia aproximada es de 50-120 enfermos por cada millón de habitantes. La incidencia de nuevos casos se ha incrementado desde 5-20 casos por millón de habitantes en la población de 15 a 65 años hasta 60 casos por millón de habitantes en los mayores de 65 años. La relación mujer-varón es, en general, de 2:1 en la juventud y se iguala en la vejez. Alrededor del 65% de los pacientes tiene hiperplasia tímica, mientras que en el 15%-20% de los casos existe un tumor de este órgano, timoma, aunque es infrecuente antes de los 30 años. La MG se asocia con frecuencia a los haplotipos A, B8 y DW3 del complejo mayor de histocompatibilidad.

ETIOPATOGENIA

Aunque no se conoce, está demostrado que la patogenia de la MG está relacionada con la presencia de anticuerpos circulantes. En más del 85% de los casos, estos anticuerpos reconocen a los receptores nicotínicos de la acetilcolina (anticuerpos antirreceptor de acetilcolina [AcRAch]). Está bien establecido que la debilidad muscular y la fatigabilidad que presentan los pacientes miasténicos se debe a la pérdida selectiva de receptores nicotínicos de acetilcolina (RAch) postsinápticos de la unión neuromuscular. Desde 2001 se sabe que un 30%-40% de los pacientes con MG y AcRAch negativos tienen a su vez anticuerpos frente a otras moléculas, concretamente un receptor tirosín-cinasa músculo específico denominado *Musk* y los anticuerpos anti-LRP4 *(lipoprotein related protein 4)*. Se definen así tres formas de MG autoinmune, con AcRAch (80%-90%), con anticuerpos anti-Musk y anti-LRP4 (5%-10%) y «seronegativa» (5%-10%). En uno de cada cinco pacientes de este último grupo de seronegativos se detectan anticuerpos anticortactina, si bien estos se detectan también en otras enfermedades autoinmunes.

Cuadro 184-1 Clasificación de las enfermedades de la unión neuromuscular

AUTOINMUNES
Miastenia *gravis*
Síndrome de Eaton-Lambert

CONGÉNITAS
Defectos presinápticos (5%)
Defectos sinápticos en la lámina basal (15%)
Defectos postsinápticos (80%)
Síndromes caracterizados parcialmente
Miastenia de «cinturas» familiar

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El músculo esquelético suele ser normal, aunque en ocasiones existen agregados perivasculares de linfocitos (linforragias). En la placa motora, y en estudios ultraestructurales, se observan alteraciones en los pliegues y en las hendiduras sinápticas. Usando α-bungarotoxina marcada se comprueba una pérdida de receptores de acetilcolina. En el timo se pueden evidenciar dos tipos de hallazgos: a) en el 15%-20% de los casos, un timoma, que puede ser localmente invasivo, y b) en el 50%-70% de los pacientes, una hiperplasia folicular linfoide.

CUADRO CLÍNICO

Los pacientes presentan debilidad muscular, que es variable, de los músculos voluntarios craneales o de las extremidades. La fuerza muscular varía de un día a otro o de una hora a otra, siempre en relación con el ejercicio efectuado, y es clásico que empeore hacia el anochecer. Refieren asimismo fatiga fácil si la contracción es mantenida o repetida (fatigabilidad anormal). Tras el reposo, los pacientes recuperan total o parcialmente la fuerza muscular, al igual que tras dosis adecuadas de anticolinesterásicos. Las manifestaciones clínicas se localizan sobre todo en la musculatura extrínseca del ojo, con diplopía y ptosis palpebral, generalmente asimétricas y cambiantes. Hasta el 90% de los pacientes presentan a lo largo de la enfermedad síntomas oculares. En las miastenias generalizadas se afectan los músculos de las extremidades, con mayor frecuencia los proximales que los distales. La debilidad y la fatigabilidad de los músculos bulbares producen voz nasal, disartria y disfagia, lo cual, asociado a caídas frecuentes por debilidad, hace que en personas de edad avanzada se sospeche de forma errónea la existencia de problemas vasculares cerebrales. En la enfermedad se puede afectar a la musculatura respiratoria y producir disnea y, en algunos casos, insuficiencia respiratoria aguda.

En la exploración clínica, y dada la frecuente participación de la musculatura extraocular, elevadores del párpado y orbiculares, el paciente con miastenia suele presentar una facies típica. Es fácil comprobar el cansancio y la fatigabilidad al hablar, al abrir o cerrar los ojos o al masticar repetidamente. Los reflejos tendinosos son normales, al igual que el examen de la sensibilidad, aunque algunos pacientes refieren dolor en los músculos afectados.

Según la evolución clínica y la respuesta a los tratamientos utilizados, se ha intentado separar diferentes formas o estadios clínicos. Esta clasificación tiene interés tanto en la elección terapéutica como en el establecimiento de un pronóstico individual. La más empleada desde el año 2000 es la de la *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA), que divide a la miastenia en ocular y generalizada (cuadro 184-2).

DIAGNÓSTICO

Suele ser evidente tras la historia clínica y la exploración física. El patrón característico de fatigabilidad muscular tras la realización de movimientos repetitivos por el paciente, así como su recuperación al cabo de unos minutos de reposo, permiten establecer el diagnóstico de la enfermedad. Este diagnóstico se confirma mediante la práctica de diferentes pruebas: administración de fármacos anticolinesterásicos, estudio electrofisiológico y, sobre todo, determinación en el suero de los AcRAch y anticuerpos anti-Musk. La prueba del edrofonio (Tensilón®) se basa en el efecto antimiasténico rápido pero breve del cloruro de edrofonio. Se administran 2 mg por vía intravenosa y, en caso de que no exista reacción de hipersensibilidad, 8 mg más en los siguientes 30 s. Debe producirse una mejoría franca de la debilidad muscular en 0,5-1 min, para regresar a las condiciones basales a los

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 184-2 Clasificación de la miastenia *gravis* (MG)

MG OCULAR O CLASE I
Afección de músculos oculares y/o orbicular de los ojos[a]

MG GENERALIZADA[b]
Clase II: Debilidad leve que afecta a músculos distintos de los oculares
A: Predominantemente músculos de las extremidades y axiales
B: Predominantemente músculos orofaríngeos, respiratorios o ambos
Clase III: Debilidad moderada que afecta a músculos distintos de los oculares
A: Predominantemente músculos de las extremidades y axiales
B: Predominantemente músculos orofaríngeos, respiratorios o ambos
Clase IV: Debilidad grave que afecta a músculos distintos de los oculares
A: Predominantemente músculos de las extremidades y axiales
B: Predominantemente músculos orofaríngeos, respiratorios o ambos
Clase V: Definida por la necesidad de intubación orotraqueal[c]

[a]La forma ocular representa el 20% del total. Se debe controlar el riesgo de desarrollar una forma generalizada durante los 2 primeros años, lo cual ocurre con frecuencia.
[b]En el grupo A puede haber debilidad de los músculos bulbares, pero no predominante, y en B puede haber debilidad de los músculos de las extremidades, pero en menor grado. Los músculos oculares pueden estar débiles tanto en A como en B.
[c]La necesidad de sonda nasogástrica sin necesidad de intubación se debe incluir en clase IV. La intubación que se pueda requerir en un postoperatorio no se incluye en clase V.
Tomado de la *Myasthenia Gravis Foundation of America*, 2002.

4-5 min. Existen pruebas falsamente negativas y, en casos excepcionales, falsamente positivas. Debe desconfiarse de las mejorías «subjetivas» tras la práctica de la prueba. En ocasiones, su práctica puede ir seguida de bradicardia, náuseas, dolores abdominales y vómitos, debidos todos ellos al efecto muscarínico. Si estos aparecen, puede ser necesaria la administración de atropina. Se puede realizar la prueba utilizando anticolinesterásicos orales (Mestinon®). En este caso, se administra un comprimido de 60 mg y se evalúa la respuesta tras 30 min. No suele haber efectos muscarínicos y permite ver la respuesta al que será después el tratamiento sintomático de la enfermedad, pero el tiempo de espera para objetivar la respuesta es mayor.

En el estudio con EMG se observa un decremento progresivo en la amplitud de los potenciales evocados tras estimulación eléctrica repetitiva (sensibilidad del 77%). Este fenómeno puede estar ausente cuando sólo se afecta la musculatura ocular. También resulta de interés la práctica de EMG de fibra única, en la que se puede detectar un aumento del *jitter* o intervalo interpotencial entre fibras musculares que pertenecen a una misma unidad motora (sensibilidad del 92%).

La determinación de AcRAch y de los anticuerpos anti-Musk constituye el criterio diagnóstico más importante, ya que si es positiva confirma el diagnóstico de MG. Con el empleo de antígenos humanos, el 85% de los pacientes con enfermedad generalizada y el 50% de los pacientes con miastenia ocular presentan positividad de AcRAch. En los pacientes con MG generalizada seronegativos, pero no en las formas oculares, debe investigarse la presencia de anticuerpos anti-Musk. Aunque globalmente no existe una estrecha correlación entre los títulos de AcRAch y la gravedad de la enfermedad, individualmente constituyen un buen marcador del tratamiento, ya que los títulos disminuyen con el tratamiento inmunodepresor.

En el abordaje clínico de enfermos con MG debe buscarse siempre la existencia de timoma. Las técnicas de elección son TC y/o RM torácicas. Es recomendable asimismo analizar la función tiroidea y determinar los anticuerpos antinucleares, antitiroideos y el factor reumatoide, dado el contexto inmunológico de la enfermedad y su posible asociación a otras enfermedades inmunológicas.

El *diagnóstico diferencial* se debe hacer con los estados de fatiga emocional y la debilidad muscular histérica o simulada, así como con la distrofia oculofaríngea, las miopatías mitocondriales, la intoxicación por organofosforados, las parálisis agudas motoras oculares, como el botulismo, la polineuropatía aguda que afecta a los pares craneales y la encefalopatía de Wernicke. La polimiositis puede recordar en algún caso a la MG, pero nunca cursa con afección ocular.

TRATAMIENTO

Hay dos aspectos terapéuticos diferentes: un tratamiento sintomático (anticolinesterásicos) que no actúa sobre la enfermedad y un tratamiento específico o de base de la enfermedad (timectomía, glucocorticoides, inmunodepresores). La práctica de recambio plasmático y la utilización de inmunoglobulinas endovenosas deben considerarse sólo en situaciones graves y transitorias.

Siempre ha de tenerse en cuenta que existen situaciones o fármacos que pueden agravar los cuadros miasténicos y que, por tanto, deben evitarse en estos pacientes. Así sucede con algunos antimicrobianos, como aminoglucósidos, quinolonas, tetraciclinas y eritromicina, sales de litio y de magnesio, quinina, procainamida, betabloqueantes, gadolinio, interferón gamma y penicilamina, entre otros.

Tratamiento médico

Los fármacos anticolinesterásicos deben emplearse siempre en primera instancia, dada su gran efectividad y escasa toxicidad en los pacientes con AcRAch. Por desgracia, administrados en solitario consiguen únicamente remisiones en las formas oculares y las variantes poco graves de miastenia. En el 60% de los pacientes con anticuerpos anti-Musk los anticolinesterásicos son inefectivos o incluso pueden empeorar los síntomas.

Los fármacos más empleados son la neostigmina y la piridostigmina. Debe utilizarse uno u otro, pero no asociaciones de ambos, pues no mejoran los resultados. La piridostigmina provoca con menor frecuencia dolores abdominales y diarrea y las oscilaciones de su efecto terapéutico son menos acusadas.

Las dosis óptimas se deben establecer mediante control clínico. En los casos de intensidad moderada puede iniciarse el tratamiento con 60-120 mg de piridostigmina tres veces al día. Si no se consiguen los efectos terapéuticos deseados, se puede acortar en primer lugar el intervalo entre dosis a cada 4 h sin modificar la dosis total; si aun así no hay mejoría, puede aumentarse la dosis de cada toma. Si se utiliza la vía intramuscular, la dosis total debe ser la décima parte de la que recibía por vía oral, y si la administración es intravenosa, debe reducirse 30 veces. La mayoría de los pacientes puede estabilizarse con la utilización adecuada de los fármacos anticolinesterásicos e incluso existe un porcentaje, que oscila entre el 15% y el 20%, que puede presentar una remisión espontánea. Cuando los síntomas no ceden y el paciente no puede llevar una vida relativamente normal, o aparecen con frecuencia exacerbaciones de la enfermedad, deben asociarse otras medidas terapéuticas, la timectomía o los fármacos inmunodepresores, inicialmente con glucocorticoides.

Los glucocorticoides han demostrado ser muy eficaces en el tratamiento de la miastenia. La dosis de inicio debe ser de 1 mg/kg de peso y día de prednisona que se reduce de forma progresiva y a dosis en días alternos en 3 meses, si la mejoría clínica así lo permite. En algunos casos se puede iniciar el tratamiento con un régimen de días alternos con una dosis inicial de 100 mg de prednisona. Posteriormente, y según la evolución del paciente, estas dosis pueden reducirse de forma progresiva. Se aconseja administrar glucocorticoides a dosis completas durante 3 meses antes de considerar que existe un fracaso terapéutico. En diferentes estudios realizados no se ha demostrado que los fármacos que provocan una inmunodepresión más selectiva, como el metotrexato o la azatioprina, consigan mejores efectos que la prednisona como fármaco inicial. Sin embargo, la azatioprina, asociada a la prednisona o sola, en casos en los que la prednisona está contraindicada, es muy eficaz en el control de la miastenia generalizada, en dosis de 2-3 mg/kg de peso y día. Con ciclosporina A se han conseguido remisiones en enfermos en los que habían fracasado otras opciones. La dosis que se emplea es generalmente de 5 mg/kg de peso y día, con monitorización de su concentración plasmática y la función renal. Sucede lo mismo con micofenolato de mofetilo en dosis de 1 g/12 h o con tacrolimus a dosis de 0,10 mg/kg de peso y día. Las dosis se pueden aumentar o disminuir en función de la respuesta clínica. En casos de miastenia clase IV o V que no responden a los fármacos anteriores se han descrito

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

mejorías muy significativas con rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) en dosis de 375 mg/m^2 semanalmente durante 4 semanas, seguido de una única infusión mensual durante 2 meses. La respuesta a rituximab es mejor en los pacientes con miastenia y anticuerpos anti-Musk. Finalmente, la ciclofosfamida oral puede ser una opción terapéutica cuando han fracasado las anteriores.

El recambio plasmático y las inmunoglobulinas humanas endovenosas en dosis elevadas se deben reservar para las crisis miasténicas y para los casos graves con falta de respuesta al tratamiento convencional. Estos tratamientos producen respuestas clínicas transitorias, por lo que su utilización sólo debe plantearse en situaciones críticas.

Tratamiento quirúrgico

La timectomía está indicada en todos los pacientes en los que se ha podido demostrar la existencia de timoma. Asimismo, dada la asociación de MG con timitis en personas jóvenes, la timectomía se debe indicar en los individuos entre 14 y 60 años antes de emplear glucocorticoides o inmunodepresores. Hay dudas razonables sobre la mejoría clínica real que ofrece la timectomía, motivo por el que se inició hace unos años un ensayo multicéntrico internacional liderado por los *National Institutes of Health* (NIH) estadounidenses, que concretará la necesidad o no de realizar timectomía cuando no hay timoma en la MG. La timectomía debe ser «máxima», a través de un abordaje transesternal. En los casos de MG con anticuerpos anti-Musk la timectomía no está indicada.

Aunque en cualquier paciente con MG generalizada puede considerarse la timectomía, no parece indicada en las formas oculares puras, en adolescentes o en ancianos. Cuando se practica la timectomía se aconseja mantener la dosis de anticolinesterásicos hasta el día de la cirugía, en el que debe suspenderse toda la medicación. Si los pacientes recibían además tratamiento con prednisona antes de la intervención, se administrarán dosis equivalentes por vía parenteral. Cuando lo permita el postoperatorio, en la actualidad en menos de 12-24 h tras la intervención quirúrgica, debe reiniciarse el tratamiento oral precirugía con piridostigmina y demás fármacos.

CRISIS MIASTÉNICA Y CRISIS COLINÉRGICA

Las crisis miasténicas son raras en los enfermos bien tratados (se producen en cerca del 10% de los pacientes). No debe olvidarse, sin embargo, que ciertos fármacos ya mencionados (antimicrobianos) y situaciones como el ejercicio físico intenso, las emociones fuertes, las infecciones y el parto pueden agravar la sintomatología. Las crisis miasténicas son frecuentes en los pacientes con anticuerpos anti-Musk. Si se presenta una crisis miasténica es imprescindible mantener la función respiratoria con intubación traqueal y ventilación asistida si es necesario, además de administrar neostigmina intramuscular o practicar recambio plasmático.

Es frecuente que los pacientes tratados con fármacos anticolinesterásicos presenten efectos colinérgicos leves como dolores cólicos, diarreas y náuseas. Sin embargo, cuando aparecen vómitos, sudación, hipersalivación, lagrimeo, miosis y palidez, es muy probable que se estén alcanzando dosis peligrosas del fármaco. El índice más fiable es el diámetro pupilar, que no debe ser menor de 2 mm con luz ambiental. En casos graves aparece bradicardia, hipotensión, confusión y coma. Para evitar estos efectos es aconsejable la utilización de atropina (0,3-0,6 mg).

FORMAS ESPECIALES DE MIASTENIA

MIASTENIA NEONATAL

Uno de cada siete hijos nacidos vivos de madre con miastenia presenta un cuadro clínico de enfermedad neonatal. El síntoma más llamativo puede ser la dificultad para cogerse al pezón y para la succión mamaria o la disminución en los movimientos espontáneos o en el llanto. En casos excepcionales, los niños presentan parálisis respiratoria y mueren. En los que sobreviven, la enfermedad se autolimita en 1-12 semanas sin ulteriores recaídas. Durante el período de enfermedad se pueden administrar inicialmente medicamentos anticolinesterásicos, aunque lo más importante es conseguir una nutrición adecuada. Esta transitoriedad sugiere en gran medida la transmisión madre-hijo de un factor responsable de la enfermedad, habiéndose detectado AcRAch en la leche materna. No se ha encontrado relación entre la gravedad de la enfermedad de la madre y la gravedad de la miastenia neonatal.

MIASTENIA ASOCIADA A OTRAS ENFERMEDADES

El 15%-20% de los pacientes con MG presentan enfermedades tiroideas, entre las que se incluyen hipotiroidismo e hipertiroidismo e incluso formas eutiroideas de tiroiditis (identificadas por la existencia de anticuerpos).

Otras enfermedades emparentadas genética o inmunológicamente con la MG son la artritis reumatoide, la espondilitis anquilopoyética, la anemia perniciosa, el lupus eritematoso sistémico, el pénfigo, la colitis ulcerosa, la sarcoidosis, el síndrome de Sjögren y la enfermedad del injerto contra el receptor (EICR) crónica tras un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

SÍNDROMES MIASTÉNICOS

El síndrome miasteniforme más característico es el *síndrome de Eaton-Lambert*. Se trata de un trastorno adquirido autoinmune de la transmisión neuromuscular en el que la amplitud del potencial de acción se halla reducida, pero tras estimulación repetitiva se incrementa hasta llegar a ser varias veces superior al original. En el suero de estos pacientes se han detectado autoanticuerpos frente a los canales de calcio dependientes del voltaje (VGCC) de la terminal presináptica. Aproximadamente en el 60% de los pacientes, el síndrome se asocia a un cáncer, habitualmente un carcinoma de pulmón de células pequeñas. El cuadro clínico suele preceder al diagnóstico del tumor. La presencia de anticuerpos anti-SOX1 además de los VGCC sugiere la presencia de una neoplasia de base. En el resto, el síndrome suele ser idiopático y, en general, se asocia a otras enfermedades autoinmunes. Los pacientes presentan debilidad proximal y fatigabilidad, sobre todo de las piernas. Característicamente, la fuerza muscular está disminuida tras el reposo, pero mejora después de las primeras contracciones. Puede existir ptosis palpebral, aunque la afección ocular y la disartria son poco frecuentes. En el 80% de los casos existe disfunción autónoma (sequedad de boca, hipotensión ortostática, impotencia y trastornos pupilares). Los reflejos osteotendinosos son hipoactivos, pero pueden normalizarse transitoriamente tras la contracción muscular voluntaria.

El diagnóstico se establece por los datos clínicos, el EMG que muestra un patrón incremental característico tras la estimulación repetitiva a frecuencias altas y la determinación de anticuerpos anti-VGCC. El tratamiento sintomático con piridostigmina es menos eficaz que en la MG. La 3,4-diaminopiridina (amifampridina), que facilita la liberación de acetilcolina, a dosis máximas de 80-100 mg/día repartido en cuatro dosis, puede mejorar los síntomas. En los casos paraneoplásicos, el tratamiento específico del tumor mejora el síndrome. El tratamiento de elección en los casos idiopáticos es la administración de inmunodepresores a largo plazo como prednisona o azatioprina (dosis como en MG). Se han descrito también buenas respuestas con la administración repetida de inmunoglobulinas endovenosas o recambio plasmático.

SÍNDROMES MIASTÉNICOS CONGÉNITOS

Son síndromes miasténicos que se producen en el nacimiento o en edades precoces, aunque se han descrito formas de inicio en la edad adulta y que adoptan un patrón clínico de debilidad en músculos craneales. Son indicios diagnósticos los antecedentes familiares y el estudio con EMG con patrón decreciente y negatividad tanto de los AcRAch como de los anti-Musk.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Díaz-Manera J, Rojas-García R, Illa I. Treatment strategies for myasthenia gravis: an update. Expert Opin Pharmacother 2012;13:1873-83.

Guptill JT, Sanders DB. Update on muscle-specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis. Curr Opin Neurol 2010;23:530-5.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Querol L, Illa I. Myasthenia gravis and the neuromuscular junction. Curr Opin Neurol 2013;26:459-65.

Sabater L, Titulaer M, Saiz A, Verschuuren J, Güre AO, Graus F. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology 2008;70:924-8.

Sanders DB, Guptill JT. Myasthenia gravis and Lambert-Eaton Myasthenic syndrome. Continuun (Minneap Minn) 2014;20:1413-25.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Angel MJ, Young GB. Metabolic encephalopathies. Neurol Clin 2011;29: 837-82.

Argov Z, Latronico N. Neuromuscular complications in intensive care patients. Handb Clin Neurol 2014;121:1673-85.

Armstrong MJ, Gronseth G, Anderson DC, Biller J, Cucchiara B, Dafer R, et al. Summary of evidence-based guideline: periprocedural management of antithrombotic medications in patients with ischemic cerebrovascular disease: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2013;80:2065-9.

Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. Expert Rev Neurother 2013;13:3-9.

Atlas SW. Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.

Barohn RJ, Dimachkie MM, Jackson CE. A pattern recognition approach to patients with a suspected myopathy. Neurol Clin 2014;32:569-93.

Bhidayasiri R, Waters MF, Giza CC. Neurological differential diagnosis. Oxford: Blackwell Pub; 2006.

Bird TD. Hereditary Ataxia Overwiew. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al. eds. GeneReviews. Seattle: University of Washington; 2015.

Brouwer MC, Tunkel AR, McKhann GM 2nd, van de Beek D. Brain abscess. N Engl J Med 2014;371:447-56.

Chung T, Prasad K, Lloyd TE. Peripheral neuropathy: clinical and electrophysiological considerations. Neuroimaging Clin N Am 2014;24:49-65.

Clínica Mayo-Fundación Mayo. Exploración Clínica en Neurología. 7.ª ed. Barcelona: JIMS; 1999.

Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2008;372:1502-17.

Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. N Engl J Med 2000;343:1430-8.

Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/american Stroke Association. Stroke 2012;43:1711-37.

Cunha BA. Acute Bacterial Meningitis. En: Cunha BA, ed. Antibiotic Essentials. Michigan: Physician's Press; 2007. p. 19.

Dalakas M. Inflammatory muscle diseases. N Engl J Med 2015;372:1734-47.

Engel AG, Franzini-Armstrong C. Myology. Basic and clinical. New York: McGraw-Hill; 2004.

Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. Lancet Neurol 2007;6:245-57.

Frohman EM, Wingerchuk DM. Transverse Myelitis. N Engl J Med 2010;363:564-72.

Fuller G. Exploración neurológica fácil. 4.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2010.

García-Moncó JC, ed. CNS Infections. A Clinical Approach. London: Springer-Verlag; 2014.

Grisold W, Soffietti R, eds. Neuro-Oncology. Part II. Handbook of Clinical Neurology, vol. 105. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 2-961.

Hansberger RH, Osborn AG, Macdonald AJ, Ross JS. Diagnostic and surgical imaging anatomy. Brain, Head and neck, and Spine. Salt Lake City: Amirsys Inc; 2006.

Hardiman O, van den Berg LH, Kiernan MC. Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Neurol 2011;7:639-49.

International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, Patsopoulos NA, Moutsianas L, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. Nature 2011;476:214-9.

Jankovic J, Tolosa E, eds. Parkinson's Disease and Movement Disorders. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.

Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2013;44:870-947.

Jim KK, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Subdural empyema in bacterial meningitis. Neurology 2012;79:2133-9.

Josephs KA, Hodges JR, Snowden JS, Mackenzie IR, Neumann M, Mann DM, et al. Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. Acta Neuropathol 2011;122:137-53.

Karpati G, Hilton-Jones D, Bushby K, Griggs RC. Disorders of Voluntary Muscle. Cambridge: Cambridge University Press; 2010.

Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014;45:2160-236.

Krygger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and practice of sleep medicine. 5th ed. New York: WB Saunders; 2010.

Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Bruck W, Rauschka H, Bergmann M, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. Brain 2005;128:2705-12.

Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, Kim RS. Management of the hepatic encephalopathy in the hospital. Mayo Clin Proc 2014;89:241-53.

Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. Ann N Y Acad Sci 2015;1338:94-114.

Lleó A, Cavedo E, Parnetti L, Vanderstichele H, Herukka SK, Andreasen N, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in trials for Alzheimer and Parkinson diseases. Nat Rev Neurol 2015;11:41-55.

Low PA, Benarroch EE. Clinical Autonomic Disorders. 3rd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

Mancuso M, Orsucci D, Siciliano G, Bonuccelli U. The genetics of ataxia: through the labyrinth of the Minotaur, looking for Ariadne's thread. J Neurol 2014;261(Suppl 2):S528-41.

Mathias CJ, Bannister R. Autonomic Failure. A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System. 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 2013.

Mettler FA, Guiberteau MJ. Essentials of Nuclear Medicine Imaging. 6th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2012.

Moshe S, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. Lancet 2015;385:884-98.

Nappi G, Moskowitz MA. Headache. Handbook of Clinical Neurology, vol. 97. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier; 2011.

Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, Scaglia F, Enns GM, Saneto R, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. Genet Med 2015;17:689-701.

Pitceathly RD, McFarland R. Mitochondrial myopathies in adults and children: management and therapy development. Curr OpinNeurol 2014;27:576-82.

Poduri A, Evrony GD, Cai X, Walsh CA. Somatic mutation, genomic variation, and neurological disease. Science 2013;341:1237758.

Ransohoff RM, Hafler DA, Lucchinetti CF. Multiple sclerosis: a quiet evolution. Nat Rev Neurol 2015;11:134-42.

Rossor AM, Kalmar B, Greensmith L, Reilly MM. The distal hereditary motor neuropathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012;83:6-14.

Rovira A, Bargalló N. Neurorradiología. En: del Cura JL, Pedraza S, Gayete A, eds. Radiología Esencial. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011.

Salinas S, Proukakis C, Crosby A, Warner TT. Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms. Lancet Neurol 2008;7:1127-38.

Sanders DB, Guptill JT. Myasthenia gravis and Lambert-Eaton Myasthenic syndrome. Continuum (Minneap Minn) 2014;20:1413-25.

Sarnat HB, Flores-Sarnat L. Development disorders of the nervous system. En: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic H, eds. Neurology

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

in Clinical Practice. 5th ed. Philadelphia: Butterworth Heinemann; 2008. p. 1711-37.

Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, Patsopoulos NA, Moutsianas L, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. Nature 2011;476:214-9.

Shakkottai VG, Fogel BL. Clinical neurogenetics: autosomal dominant spinocerebellar ataxia. Neurol Clin 2013;31:987-1007.

Sharp LJ, Haller RG. Metabolic and mitochondrial myopathies. NeurolClin 2014;32:777-99.

Sindic CJ. Infectious neuropathies. Curr Opin Neurol 2013;26:510-5.

Sivera R, Sevilla T, Vílchez JJ, Martínez-Rubio D, Chumillas MJ, Vázquez JF, et al. Charcot-Marie-Tooth disease: Genetic and clinical spectrum in a Spanish clinical series. Neurology 2013;81:1617-25.

Solowska JM, Baas PW. Hereditary spastic paraplegia SPG4: what is known and not known about the disease. Brain 2015;138:2471-84.

Steiner I, Kennedy PGE, Pachner AR. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. Lancet Neurol 2007;6:1015-28.

Sutter R, Kaplan PW. What to see when you are looking at confusion: a review of the neuroimaging of acute encephalopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86:446-59.

Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Stat M, Lynfield R, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. N Engl J Med 2011;364:2016-25.

Thomas PK, Dyck PJ. Peripheral neuropathy. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005.

Turner MR, Hardiman O, Benatar M, Brooks BR, Chio A, de Carvalho M, et al. Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol 2013;12:310-22.

Weiner HL. The challenge of multiple sclerosis: how do we cure a chronic heterogeneous disease? Ann Neurol 2009;65:239-48.

Wingerchuck DM, Weinshenker BG. Acutte disseminated encephalomyelitis, transverse myleitis, and neuromyelitis optica. Continuum (Minneap) 2013;19:944-67.

Zarranz JJ. Neurología. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

FUNDAMENTOS PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO EN PSIQUIATRÍA

Capítulo 185

M. Valdés Miyar | J. de Pablo Rabassó

PSIQUIATRÍA Y MEDICINA

La psiquiatría puede definirse como la rama de la medicina que tiene por objeto el estudio, diagnóstico, tratamiento y prevención de los estados psicopatológicos que comprometen la salud y el bienestar biográfico. Se trata de una disciplina que se fundamenta en el conocimiento científico de los procesos nerviosos centrales que sustentan la actividad psíquica y que se ha incorporado plenamente a la medicina desde el descubrimiento de los psicofármacos y la adopción de teorías y modelos biológicos para el estudio de la actividad psíquica y sus alteraciones. La aportación de la psiquiatría a la medicina no se limita al estudio y tratamiento específico de los trastornos mentales, sino que se extiende al estudio de las repercusiones psicológicas y psiquiátricas de las enfermedades médico-quirúrgicas.

Aunque la psiquiatría ha ido definiendo gradualmente sus objetivos y sus métodos recurriendo a explicaciones psicobiológicas que rebasan el modelo médico, todavía no es capaz de proporcionar explicaciones etiopatogénicas convincentes de los principales trastornos psiquiátricos, que siguen identificándose y clasificándose conforme a criterios clínicos puramente descriptivos.

CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES MENTALES

El estudio de la eficacia de los psicofármacos (introducidos a partir de 1960) obligó a identificar grupos homogéneos de pacientes y condujo al establecimiento de criterios diagnósticos consensuados *(Research Diagnostic Criteria)* que sirvieron de base a la elaboración del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM, por sus siglas en inglés) por parte de la Asociación Americana de Psiquiatría. Esta clasificación ha ido modificándose desde su primera edición, alcanzó mayor complejidad a partir de la tercera (1980) y en la actualidad está en vigor la quinta (DSM-5®), en la que se suprime el diagnóstico *multiaxial* que caracterizaba a las versiones precedentes. En el diagnóstico multiaxial se especificaban los trastornos psiquiátricos y no psiquiátricos, las alteraciones caracteriales, las circunstancias biográficas, y la autonomía y calidad de vida de cada paciente. En el cuadro 185-1 se exponen las categorías diagnósticas contenidas en el DSM-5®.

Por su parte, la Organización Mundial de la Salud incluyó por primera vez los trastornos mentales y del comportamiento en la sexta edición de su *Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-6),* y desde entonces la nosología de esa sección ha sido objeto de sucesivas modificaciones hasta llegar a la décima edición (CIE-10), en la que el sistema clasificatorio llega a confluir notablemente con el que propone el DSM-5® (cuadro 185-2).

HISTORIA CLÍNICA EN PSIQUIATRÍA

Aunque la anamnesis psiquiátrica no difiere sustancialmente de la médica, salvo en lo que concierne a la evaluación específica de los antecedentes psicopatológicos personales y familiares, se ha de tener en cuenta que los pacientes psiquiátricos no siempre acuden a consulta por motivación propia y que a menudo puede ser aconsejable obtener información adicional de sus parientes o próximos antes de establecer un diagnóstico definitivo o un plan terapéutico concreto. Para ello se deberá contar siempre con la autorización del afectado, con la única excepción de los casos en que el paciente, a causa de su patología psiquiátrica, no está en condiciones de decidir por sí mismo. En cualquier caso, la relación con el paciente debe ser siempre respetuosa y sincera, y su tratamiento ha de organizarse sobre la base de la empatía y de la confianza.

Al margen de la elaboración de la anamnesis, será necesaria la exploración específica del estado psíquico (apariencia y actitud, actividad motora, pensamiento y lenguaje, estado de ánimo y afectividad, percepción, atención, memoria, orientación, capacidad para la lectura y la escritura, juicio crítico e introspección) y, una vez recogida toda la información anamnésica y clínica, el facultativo ha de formularse las siguientes preguntas en relación con los síntomas psiquiátricos: ¿se deben al consumo de *tóxicos*?, ¿pueden estar provocados por alguna *enfermedad médica* o algún *tratamiento* que está siguiendo el paciente?, ¿están relacionados con algún *acontecimiento biográfico*?

Cuadro 185-1 Clasificación DSM-5®: categorías diagnósticas principales

1. Trastornos del neurodesarrollo
2. Espectros de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos
3. Trastorno bipolar y trastornos relacionados
4. Trastornos depresivos
5. Trastornos de ansiedad
6. Trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos relacionados
7. Trastornos relacionados con traumas y factores de estrés
8. Trastornos disociativos
9. Trastorno de síntomas somáticos y trastornos relacionados
10. Trastornos alimentarios y de la digestión de alimentos
11. Trastornos de la excreción
12. Trastornos del sueño-vigilia
13. Disfunciones sexuales
14. Disforia de género
15. Trastornos destructivos, del control de impulsos y de la conducta
16. Trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos
17. Trastornos neurocognitivos
18. Trastornos de la personalidad
19. Trastornos parafílicos
20. Otros trastornos mentales
21. Trastornos motores inducidos por medicamentos y otros efectos adversos de los medicamentos
22. Otros problemas que pueden ser objeto de atención clínica

Reproducción autorizada por Editorial Médica Panamericana S.A. en nombre de la Asociación Americana de Psiquiatría. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®*, 5.ª ed. ©2014, American Psychiatric Association. Todos los derechos reservados.

Cuadro 185-2 Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento CIE-10 (categorías diagnósticas principales)

Trastornos mentales orgánicos, incluidos los sintomáticos
Trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo de sustancias psicotropas
Esquizofrenia, trastorno esquizotípico y trastornos de ideas delirantes
Trastornos del humor (afectivos)
Trastornos neuróticos, somatomorfos y secundarios a situaciones estresantes
Trastornos de comportamiento asociados a disfunciones fisiológicas y factores somáticos
Trastornos de la personalidad y del comportamiento del adulto
Retraso mental
Trastornos del desarrollo psicológico
Trastornos del comportamiento y de las emociones de inicio en la infancia y la adolescencia
Trastorno mental sin especificar.

10.ª edición de la *Clasificación Internacional de las Enfermedades* de la OMS.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS EN PSIQUIATRÍA

Para establecer el diagnóstico psiquiátrico o instaurar un determinado tratamiento puede necesitarse información adicional sobre el estado psicobiológico del paciente, y ello es posible merced al empleo de las exploraciones complementarias que se enumeran a continuación.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Con la finalidad de descartar alteraciones biológicas subyacentes a los estados psicopatológicos, el paciente psiquiátrico debe ser evaluado exactamente igual que cualquier otro paciente médico, y puede requerir controles electrocardiográficos (siempre que se detecte cualquier riesgo de patología cardiológica), neurológicos, hematológicos o de cualquier otro tipo, antes de la instauración de su tratamiento psiquiátrico. Así ocurre con la terapia electroconvulsivante y con el empleo de algunos psicofármacos (como la clozapina y algunos eutimizantes). Además de los controles hematológicos, puede ser necesaria la determinación de tóxicos y psicofármacos, determinaciones hormonales, especialmente de hormonas tiroideas, y la petición de pruebas serológicas (sífilis, HIV, hepatitis), dado que hay algunos grupos de pacientes psiquiátricos proclives a conductas de alto riesgo para su salud.

TEST PSICOLÓGICOS: PRUEBAS DE INTELIGENCIA Y DE PERSONALIDAD

El estudio psicométrico de la inteligencia permite establecer si existen anomalías en el desarrollo de las habilidades cognitivas y en el desempeño de las operaciones mentales, de tal manera que puedan objetivarse retraso mental o deterioros indicativos de posible lesión orgánica cerebral. Las pruebas más utilizadas son el test de matrices progresivas, de Raven, el test de dominós (D-48) y el test de inteligencia, de Wechsler (WAIS-III). El estudio psicométrico de la personalidad pretende la identificación de las bases temperamentales del paciente y, por lo general, se fundamenta en teorías factoriales que tratan de establecer relaciones entre dimensiones psicológicas y sustratos neurales. Los cuestionarios más utilizados en esta línea son los derivados de la teoría de la personalidad de Eysenck (*Cuestionario de Personalidad de Eysenck* o EPQ) y de la teoría de la personalidad de Cloninger (*Cuestionario de Temperamento y Carácter* o CTI). También existen cuestionarios que permiten identificar alteraciones de la personalidad, como el *Inventario Multifásico de la Personalidad de Minnesota* (MMPI) y el *Inventario Multiaxial de Personalidad.*

ESCALAS DE EVALUACIÓN DE LOS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Para complementar el diagnóstico clínico y cuantificar la gravedad y evolución de la psicopatología se dispone de escalas de evaluación auto- y heteroadministradas, que recogen datos observacionales y manifestaciones subjetivas de los pacientes. Ejemplos de esas escalas serían la Escala de síntomas psicóticos positivos y negativos (PANSS), las escalas para la evaluación de la depresión de Hamilton (HRSD) y de Beck (BDI) y el Miniexamen cognoscitivo (MEC), que permite la detección de síntomas indicativos de afección orgánica cerebral.

EXPLORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

La exploración funcional de la actividad cerebral (memoria, atención, lenguaje, razonamiento, etc.) mediante pruebas estandarizadas permite la identificación rápida y precisa de alteraciones en los circuitos cerebrales, incluso antes de que aparezca sintomatología neurológica. Esta sensibilidad para detectar de manera precisa cambios o anomalías funcionales de la actividad cerebral ha hecho que la exploración neuropsicológica ocupe un lugar de primer orden como instrumento diagnóstico e indicador del curso clínico. Entre las pruebas que exploran un amplio espectro de funciones cabe mencionar la batería de Luria-Nebraska; la exploración del lenguaje puede requerir pruebas específicas como el Examen de afasias de Boston, y la exploración de las funciones mnésicas puede llevarse a cabo con la escala de memoria de Wechsler y el test de aprendizaje verbal de California. En las últimas décadas ha adquirido relevancia la exploración de las funciones sustentadas por los lóbulos frontales (planificación, flexibilidad cognitiva y razonamiento lógico), que pueden evaluarse mediante el *Trail Making Test,* el test de forma-color de Wisconsin y el *test de Stroop.*

Cuadro 185-3 Circunstancias que hacen aconsejable la solicitud de exploración con neuroimagen

Síntomas psiquiátricos «atípicos»
Deterioro cognitivo/demencia
Traumatismo craneal
Primer episodio psicótico
Trastorno mental de inicio después de los 50 años
Abuso de alcohol
Crisis convulsivas con síntomas psiquiátricos
Catatonía y trastornos del movimiento
Signos neurológicos focales
Trastornos de la conducta alimentaria (anorexia mental)

NEUROIMAGEN

Además de las exploraciones estructurales con TC y RM craneales, es posible el estudio funcional del cerebro con la RM espectroscópica —que informa sobre la actividad metabólica neuronal— y con la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía por emisión de fotones (SPECT), que permiten identificar los patrones de flujo sanguíneo cerebral y el consumo neuronal de glucosa. En el cuadro 185-3 se enumeran los criterios que justifican la solicitud de exploración con neuroimagen en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas.

ASPECTOS TERAPÉUTICOS

Los tratamientos de las patologías psiquiátricas se sustentan en tres procedimientos claramente diferenciados: los fármacos, las terapias psicológicas y la terapia electroconvulsivante (TEC). En relación con el primer grupo, los fármacos, son de aplicación los mismos principios que propone la farmacología para todas las patologías, con el único matiz de que las diferencias individuales en las respuestas a los medicamentos son especialmente importantes en el ámbito de la psiquiatría. Las terapias psicológicas representan una modalidad de tratamiento de gran importancia en la patología psiquiátrica y con aplicaciones en prácticamente todos los trastornos. La elevada complejidad de su implementación, que requiere una evaluación específica de cada caso, hace que habitualmente sea desarrollada por especialistas, los psicólogos clínicos.

La TEC representa un tratamiento de eficacia ampliamente demostrada en estudios y ensayos clínicos. Este tratamiento consiste en la administración de un impulso eléctrico que induce una convulsión a través de una onda de impulsos breves, y se efectúa siempre bajo control anestésico y monitorización electroencefalográfica. Este tratamiento está indicado en depresiones graves, especialmente cuando son resistentes a los fármacos antidepresivos; en algunas formas de esquizofrenia, especialmente en la catatonía, y en algunas formas de trastorno bipolar con manía grave o ciclación rápida.

ENFERMEDAD MENTAL Y SUFRIMIENTO

La demanda de atención psiquiátrica puede estar justificada por distintas razones: en unos casos, por la presencia de *disfunciones* derivadas de la existencia de enfermedades psíquicas; en otros, por la *discapacidad* generada por esas disfunciones, y en otros, por el *sufrimiento* que el sujeto experimenta, al margen del diagnóstico específico que merezca su malestar. La importancia de estos tres vectores puede ser muy diferente en cada caso, y son frecuentes las consultas de personas que experimentan sufrimiento sin padecer discapacidades ni disfunciones.

El sufrimiento ocasionado por las enfermedades psiquiátricas puede ser extraordinariamente intenso, lo que, unido a la distorsión de la realidad que en ocasiones se asocia a estas patologías, puede culminar en una conducta autodestructiva: el suicidio. Este es un aspecto específico de la psiquiatría que merece un comentario específico. En la gran mayoría de los casos, el suicidio debe ser considerado una causa de muerte

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

consecuencia directa de una patología psiquiátrica y, por tanto, será de gran importancia desarrollar procedimientos para su prevención específica. Los médicos deben ser conscientes de este riesgo, especialmente en los pacientes con sintomatología depresiva, detectarlo y actuar en consecuencia derivando al paciente al centro adecuado aplicando las medidas de seguridad que se consideren necesarias.

La psiquiatría del siglo xxi debe hacer frente a un conjunto muy heterogéneo de demandas, puesto que, tal como sostiene la OMS, no se puede definir la salud mental como la mera ausencia de enfermedad psíquica, sino como un estado de bienestar que haga posible que cada individuo desarrolle una vida personal gratificante y plena.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5®). 5.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.

Organización Mundial de la Salud. Clasificación de trastornos mentales y del comportamiento (CIE-10). 10.ª ed. Ginebra; 1994.

Sadock B, Sadock V. Kaplan & Sadock. Sinopsis de psiquiatría. 11.ª ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2015.

Vallejo Ruiloba J. Introducción a la psicopatología y la psiquiatría. 8.ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

Capítulo 186

M. Valdés Miyar | F. Gutiérrez Ponce de León

La variación es una característica intrínseca de todos los sistemas biológicos. De la misma manera que no hay dos hígados iguales, los individuos de una misma especie presentan, dentro de los límites que permite su capacidad para sobrevivir y reproducirse, diferencias duraderas en su estilo de adaptarse al medio. Esta diversidad incluye necesidades, reacciones emocionales, hábitos o creencias dispares, así como maneras idiosincrásicas de interpretar la realidad, alcanzar metas vitales y afrontar las adversidades. La estabilidad temporal de estos estilos de funcionamiento induce a suponer que dependen de peculiaridades estructurales del individuo, y la evidencia revela que determinan intensamente su vida y sus posibilidades de adaptación exitosa.

DIMENSIONES BÁSICAS DE TEMPERAMENTO

Las ciencias de la conducta han logrado organizar taxonómicamente las innumerables maneras en las que los sujetos difieren en términos de una cantidad limitada de constructos. Se trata de dimensiones que reflejan diferencias individuales en la intensidad y penetración en la conducta de distintos mecanismos cerebrales de adaptación al entorno (sistemas de recompensa, castigo, afiliación y control conductual). Estas dimensiones temperamentales son heredables en un 40%-60%, son observables en otras especies y, aunque no aspiran a describir el ámbito completo de la personalidad normal y anómala, constituyen su materia prima.

La dimensión *introversión-extraversión* refleja diferencias interindividuales en la actividad de sistemas motivacionales, mediados por la actividad dopaminérgica mesolímbica, que guían la búsqueda y la aproximación conductual a estímulos novedosos o de recompensa. Los sujetos extravertidos gustan de la estimulación ambiental, se motivan intensamente por incentivos, tienden a experimentar emociones positivas (deseo, excitación, entusiasmo), y son activos, energéticos y sociables. En cambio, los introvertidos evitan la estimulación externa, presentan baja capacidad de incentivación, y son rutinarios, inactivos, parsimoniosos y tímidos.

La dimensión *neuroticismo/ansiedad* frente a *estabilidad* refleja variaciones en los mecanismos psicobiológicos que identifican y reaccionan a los estímulos de castigo o amenaza. Los individuos neuróticos presentan más atención vigilante, perciben más peligros y tienen emociones negativas (ansiedad, tristeza, culpa, ira) frecuentes, intensas y duraderas. En el extremo opuesto, los sujetos emocionalmente estables son tranquilos y despreocupados, y experimentan respuestas emocionales tenues y efímeras. El neuroticismo se ha vinculado a la actividad de diversos neurotransmisores (noradrenalina, ácido gammaaminobutírico [GABA]) y de estructuras como el sistema septohipocámpico, el hipotálamo lateral y la amígdala.

En aves y mamíferos, el sistema de *afiliación* promueve y mantiene los vínculos a largo plazo, el cuidado mutuo y la cohesión grupal. Los sujetos con fuertes mecanismos de apego son cálidos, afables, gregarios, compasivos, necesitados de afecto y aceptación e inclinados a las relaciones duraderas. Por su parte, una afiliación hipoactiva implica indiferencia a los lazos afectivos, baja empatía, escaso altruismo y, en consecuencia, menor inhibición para la agresión o la crueldad. Los neuropéptidos oxitocina y vasopresina se han relacionado con la iniciación de ciertas conductas afiliativas, mientras que los receptores opioides μ parecen mediar el mantenimiento de vínculos afectivos a largo plazo.

La *impulsividad* refleja un bajo umbral para el paso al acto y se asocia a una hipoactividad serotoninérgica. En sujetos extravertidos produce dificultad para postergar cualquier satisfacción, búsqueda imprudente de emociones fuertes (p. ej., uso de tóxicos) y baja tolerancia a la monotonía. Sin embargo, en combinación con otros estados motivacionales, facilita también la conducta violenta, las automutilaciones y el suicidio. En el extremo opuesto se encuentran los sujetos con elevado *control:* rígidos, persistentes, conductualmente inhibidos y mejor equipados, en definitiva, para alcanzar metas a largo plazo.

TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

La variación que más ha interesado a los clínicos es la dañina. Aunque muchos individuos presentan rasgos de personalidad anormalmente intensos desde un punto de vista estadístico, el diagnóstico de trastorno de la personalidad requiere un criterio adicional de desadaptación: el rasgo en cuestión debe apartarse de las expectativas y conductas del grupo cultural de pertenencia, generar respuestas inflexibles e inadecuadas a las necesidades internas o a las demandas del entorno, abocar al individuo al malestar emocional crónico y deteriorar su funcionamiento interpersonal o laboral limitando la consecución de objetivos fundamentales. Además, los trastornos de la personalidad incrementan la probabilidad de presentar estados psicopatológicos y su prevalencia es considerable: el 9% en la población general y el 40% en aquella con trastornos psiquiátricos.

De lo anterior se deriva que cualquier predisposición estable (timidez, desinhibición, sumisión, gregarismo, labilidad) puede producir disfunción si es suficientemente intensa e inflexible. No obstante, la Psiquiatría ha identificado una decena de trastornos de la personalidad (configuraciones de rasgos extremos y disfuncionales) de aparición frecuente y especial relevancia en la clínica. Arraigados en el pensamiento médico, estos trastornos no se organizan dimensionalmente sino en categorías diagnósticas y se estructuran en tres grandes grupos: el primero reúne a los sujetos extraños, que se desvían claramente de la norma por sus excentricidades y rarezas, suelen presentar una hipofunción de sus mecanismos afiliativos y acaban viviendo al margen de su ecosistema social (trastornos esquizoide, esquizotípico y paranoide); el segundo engloba a los sujetos con descontrol emocional, temperamentalmente impulsivos y motivados por incentivos, y que se distinguen por su inestabilidad, sus aparatosas respuestas emocionales y sus conflictivas interacciones con los demás (trastornos histriónico, narcisista, antisocial y límite); y el tercero agrupa a los sujetos miedosos, caracterizados por su propensión a la preocupación, el temor, la ansiedad, la inhibición y, en definitiva, la hiperfunción del sistema de castigo (trastornos por dependencia, por evitación y obsesivo-compulsivo).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

SUJETOS EXTRAÑOS

La característica más llamativa de los sujetos *esquizoides* es su aparente vaciedad: son solitarios, introvertidos y distantes, no se interesan por nada (ni siquiera por el sexo) y no parecen obtener ninguna satisfacción en las relaciones sociales. Parecen sujetos sin personalidad, puesto que carecen de un aparato motivador que regule su conducta, y no necesitan intercambiar nada con sus congéneres. En cambio, los sujetos *esquizotípicos* se alejan de los demás por la ansiedad y la desconfianza que les provoca el contacto interpersonal, parecen sumidos en divagaciones internas y experiencias extrañas (en ocasiones, alucinatorias) y sostienen convicciones de escaso fundamento racional (p. ej., existencia de poderes ocultos, de mundos paralelos, de telepatía, etc.). Los sujetos esquizoides y esquizotípicos tienen mayor riesgo de presentar sintomatología psicótica que otros trastornos de la personalidad y se les ha supuesto una psicobiología afín a la de la esquizofrenia.

Por otra parte, los sujetos *paranoides* se caracterizan por su desconfianza acerca de las intenciones de los demás, por su rigidez y normatividad, y por su facilidad para las interpretaciones autorreferenciales, que acostumbran a generar conflictos en todos los contextos en que viven. En los sujetos paranoides con frecuencia se observan rasgos y mecanismos obsesivo-compulsivos, y es frecuente que abusen del alcohol y de los tóxicos, así como que presenten trastornos depresivos.

SUJETOS CON DESCONTROL EMOCIONAL

Dentro de este grupo se incluye el trastorno *histriónico* de la personalidad, que se caracteriza por una desmesurada necesidad de atención y afecto, sugestionabilidad, emotividad aparatosa y cambiante, y conductas seductoras y teatrales. Se trata de un patrón que caricaturiza el estereotipo social femenino, pero que también aparece en los varones, en los que se expresa matizado por los aprendizajes genéricos (búsqueda del triunfo social, el poder, la admiración, etc.). Entre estos sujetos son frecuentes los estados depresivos y de ansiedad, los síntomas somáticos sin explicación, la patología disociativa (síntomas de conversión), los trastornos de la conducta alimentaria y las conductas suicidas o parasuicidas. Aunque en los trastornos *antisocial* y *narcisista* de la personalidad es habitual encontrar elementos de la patología histriónica y en ambos se establecen relaciones interpersonales basadas en el engaño, la explotación y la falta de empatía con el prójimo, en el narcisista son característicos la arrogancia, el sentimiento de autoimportancia y la exigencia despótica de admiración, mientras que en el antisocial destaca la presencia de conductas impulsivas e imprudentes y de conflictos con las normas y la ley. En las personalidades antisociales es frecuente el consumo de alcohol y de sustancias psicoactivas, así como la presencia de síntomas somáticos sin explicación.

Por último, dentro de este grupo se incluye el trastorno *límite* de la personalidad, que se caracteriza por la presencia de un patrón general de variabilidad emocional y afectiva, alteraciones de la identidad y de la autoimagen, inestabilidad en las relaciones interpersonales y conducta impulsiva. Su nombre (trastorno límite o fronterizo) ilustra las dificultades que la Psiquiatría siempre ha tenido para decidir su ubicación nosológica, puesto que es corriente que el trastorno se complique episódicamente con estados psicopatológicos variados (depresivos, psicóticos, maníacos, disociativos, etc.) que pueden presentarse en respuesta a estímulos contextuales y dar lugar a diagnósticos transversales distintos. Todo ello hace pensar en una alteración profunda de los procesos psicobiológicos que regulan la vida emocional y el control de la conducta, en la que parecen desempeñar un papel importante las experiencias traumáticas tempranas. Los sujetos con trastorno límite de la personalidad tienen muchas características histriónicas y pueden presentar también trastornos de la conducta alimentaria, síntomas somáticos sin explicación, patología disociativa (síntomas de conversión), consumo de sustancias psicoactivas, autolesiones e intentos de suicidio.

SUJETOS MIEDOSOS

Los sujetos *dependientes* y los *evitadores* comparten el mismo terror a moverse por el escenario social, donde pueden ser objeto de escrutinio y enjuiciamiento, pero se organizan para hacer frente a sus miedos siguiendo dos estrategias distintas: los primeros se anulan como sujetos y delegan su cuidado en otra persona, y los segundos se mantienen a distancia de los estímulos sociales potencialmente amenazadores. Se trata de trastornos que pueden confinar al sujeto a un micromundo defensivo y frustrante, que en ocasiones acaba circunscribiéndose al domicilio. Entre los sujetos evitadores son frecuentes los estados de ansiedad, las fobias sociales y el consumo de alcohol, y entre los dependientes predominan los estados ansiosos y depresivos, las autolesiones, y las conductas suicidas y parasuicidas.

El trastorno *obsesivo-compulsivo* de la personalidad, que también pertenece a este grupo, se caracteriza por la tendencia a la preocupación y a la cavilación, al perfeccionismo y a la escrupulosidad, así como a la rigidez mental y conductual. Estos sujetos suelen presentar aprensiones hipocondríacas, y pueden pasar por estados depresivos y de ansiedad o presentar trastornos de la conducta alimentaria y síntomas somáticos sin explicación.

Por último, hay que decir que los sistemas diagnósticos se desplazan paulatinamente hacia modelos híbridos, que integran las dimensiones básicas de la personalidad normal con sus variantes patológicas. Ello está obligando a delimitar las categorías diagnósticas, a precisar su emplazamiento en el extremo de las dimensiones temperamentales (p. ej., la compulsividad como variante extrema del control), a considerar el potencial desadaptador de las combinaciones de rasgos (la extraversión y la impulsividad dan lugar a la desinhibición) y a integrar rasgos temperamentales con constructos procedentes del ámbito de la psicopatología, como la desconfianza, el egocentrismo o la esquizotipia.

TRASTORNOS FACTICIOS CON SÍNTOMAS FÍSICOS

Los trastornos facticios (de *facto,* «hecho») no han encontrado acomodo satisfactorio entre las personalidades trastornadas, pese a tratarse, en realidad, de un estilo anómalo de interacción con el entorno social. Estos trastornos se definen por la presencia de signos y síntomas somáticos provocados de manera deliberada por el paciente para lograr ser objeto de atención sanitaria. Los sujetos con este trastorno presentan historiales médicos aparatosos y síntomas de larga evolución, peregrinan de un hospital a otro para someterse a exploración, ingreso o intervención quirúrgica y describen su enfermedad de manera exagerada, recurriendo a mentiras ostensibles y versiones contradictorias e inverosímiles de sus antecedentes médicos y de su biografía. Los síntomas facticios (o *síndrome de Münchausen*) pueden ser de muchas clases (fiebre, hiperglucemia, hematurias, metrorragias, erupciones cutáneas, alteraciones de la coagulación, infecciones, abscesos, etc.) y detrás de cada uno de ellos existe una conducta provocadora que, en ocasiones, puede ser barroca e inicialmente inimaginable (calentar el termómetro, sondarse traumáticamente o inyectarse sangre en la propia vejiga, ingerir tóxicos domésticos, inocularse material séptico, como saliva o heces, o usar fármacos capaces de provocar alteraciones sistémicas). En la mayoría de los casos, la evolución de estos pacientes conduce al deterioro, al aislamiento, a la invalidez y a la indigencia, aunque sorprende su baja tasa de muerte precoz, si tenemos en cuenta la potencial letalidad de muchas de sus conductas. Es muy evidente que los individuos con trastornos facticios presentan una profunda alteración de sus funciones psíquicas, dado que en el 20%-25% de los casos se acompaña de anomalías cerebrales detectadas por las técnicas de neuroimagen.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bateman AW, Gunderson J, Mulder R. Treatment of personality disorder. Lancet 2015;385:735-43.

Corr PJ, Matthews G. The Cambridge handbook of personality psychology. Cambridge: Cambridge University Press; 2009.

Oldham JM, Skodol AE, Bender DS. Tratado de los trastornos de la personalidad. Barcelona: Masson; 2007.

Tyrer P, Reed GM, Crawford MJ. Classification, assessment, prevalence, and effect of personality disorder. Lancet 2015;385:717-26.

Valdés M, Roca M, Barral C, Batalla I, Cid J, Ferrer M, et al. Trastornos de la personalidad y del comportamiento del adulto. En: Soler PA, Gascón J, eds. Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales. 4.ª ed. Majadahonda: Comunicación y Ediciones Sanitarias, S.L.; 2012.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNOS RELACIONADOS

Capítulo 187

M. Bernardo Arroyo

ESQUIZOFRENIA

CONCEPTO

La prevalencia estimada de la esquizofrenia es un 1%. Se trata de uno de los trastornos mentales más incapacitantes. La prevalencia es similar en ambos sexos, aunque algo superior en los varones que, además, presentan un inicio más temprano (aumento entre los 15 y los 25 años) que las mujeres (aumento entre los 25 y los 35 años). Además, los varones presentan peor pronóstico, con peor respuesta al tratamiento, lo cual explicaría su mayor número de ingresos hospitalarios.

ETIOPATOGENIA

No existe una teoría etiopatogénica única, si bien la que cuenta con más apoyo sostiene que la heterogeneidad en su presentación clínica, curso, respuesta a tratamiento y factores asociados responde a una etiopatogenia variada que produce síndromes conductuales similares agrupados bajo la misma denominación de *esquizofrenia.*

La complejidad de la esquizofrenia es el resultado de una complicada combinación e interacción de factores genéticos y ambientales que influyen en el desarrollo madurativo cerebral. Múltiples líneas de evidencia, incluidas la genética, la genómica, la transcriptómica, la neuropatología y la farmacología, identifican líneas celulares anómalas que elevan un trastorno de la neuroplasticidad con fisiopatología común y distintos fenotipos clínicos.

Genética

La probabilidad de que una persona sufra la enfermedad es mayor si están afectados otros miembros de su familia y aumenta con la proximidad. Así, el riesgo es de un 8% para hermanos no gemelos de un paciente con esquizofrenia, un 12% para un hijo de un paciente con la enfermedad, un 12% para un gemelo dicigótico, un 40% para un hijo con dos progenitores que padezcan la enfermedad y un 47% para un gemelo monocigótico.

En estudios de gemelos monocigóticos adoptados se observa que los criados por padres adoptivos sufren esquizofrenia en la misma proporción que los gemelos criados por padres con esquizofrenia. Este hallazgo sugiere que la influencia genética tiene más importancia que la ambiental y, al mismo tiempo, la ausencia de concordancia completa indica que factores no genéticos deben estar también involucrados en el desarrollo de la enfermedad.

Neuroquímica

Se ha postulado que la enfermedad sería el resultado de un exceso de actividad dopaminérgica. Esta teoría se desarrolló a partir de dos observaciones. Primero, el efecto terapéutico de la mayoría de los fármacos antipsicóticos está correlacionado con su capacidad de actuar como bloqueadores (antagonistas) del receptor dopaminérgico del tipo 2 (D_2). Segundo, los fármacos que aumentan la actividad dopaminérgica (agonistas), como las anfetaminas, empeoran los síntomas psicóticos en los pacientes con esquizofrenia y también los pueden provocar en sujetos sanos.

Otros neurotransmisores implicados son la serotonina y el glutamato. La primera a partir de la observación de que los antipsicóticos de nueva generación son antagonistas dopamina-serotonina (clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona). El glutamato, con una posible implicación mediante la reducción en la transmisión glutamatérgica, a través de los receptores NMDA y a partir de la observación de que los antagonistas del receptor NMDA, como la fenciclidina (PCP, «polvo de ángel»), inducen síntomas psicóticos parecidos a la esquizofrenia.

Neuropsicología

Los trastornos neuropsicológicos incluyen alteraciones en la atención, la memoria de trabajo y las denominadas *funciones ejecutivas,* como la capacidad de planificación, la abstracción y la anticipación y resolución de problemas, así como la flexibilidad de pensamiento.

Neuroimagen estructural y funcional

Las anomalías estructurales más consistentes descritas mediante TC y RM son la dilatación de los ventrículos laterales y la reducción de volumen del lóbulo temporal y de la formación amigdalohipocampal. El hallazgo funcional más replicado mediante PET y SPECT es el conocido patrón de «hipofrontalidad» (disminución relativa del metabolismo y/o del flujo sanguíneo cerebral regional [FSCr] del córtex prefrontal, especialmente del córtex prefrontal dorsolateral). La hipofrontalidad es mucho más evidente ante tareas de activación cognitiva frontal. Otro hallazgo significativo es un hipermetabolismo temporal de predominio izquierdo, asociado a los síntomas positivos.

La investigación de las últimas décadas ha situado la esquizofrenia como el resultado de alteraciones en el cerebro a nivel estructural, funcional y neuroquímico en múltiples regiones y en sus conexiones, que se producen en épocas tempranas del neurodesarrollo y evolucionan de una forma secuencial llevando a un fracaso adaptativo cuyo mecanismo último todavía es desconocido.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Se han descrito diversas anomalías de la citoarquitectura del córtex que sugieren una desorganización neuronal propia de una interrupción de la migración neuronal durante el segundo trimestre de la gestación con patrones aberrantes de la conectividad cortical y corticosubcortical cuando las neuronas establecen sus redes de aferencias y eferencias. Las alteraciones neuroanatómicas señaladas en la esquizofrenia parecen encajar en un trastorno prenatal del desarrollo cerebral que afectaría principalmente a las redes neuronales temporolímbicas y del córtex prefrontal, estrechamente interconectadas y básicas para la integración afectiva, perceptiva e intelectual. La alteración de estas redes provocaría una disregulación de la neurotransmisión que mediaría la clínica de la enfermedad y una especial vulnerabilidad al estrés. La causa de esta anomalía del neurodesarrollo sería genética en la mayoría de los casos y afectaría al desarrollo cerebral ya en el segundo trimestre del embarazo. El comienzo de la clínica, típicamente en la adolescencia tardía y edad adulta temprana, se produciría cuando las estructuras implicadas alcanzan su madurez funcional (mielinización, sinaptogénesis, eliminación o «poda» de sinapsis redundantes, etc.). También existen argumentos que apoyan la implicación de un factor ambiental en la alteración del neurodesarrollo tales como la mayor incidencia de complicaciones obstétricas y perinatales, así como la exposición materna a infecciones víricas en el segundo trimestre del embarazo.

CUADRO CLÍNICO

En la historia premórbida típica, aunque no siempre presente, los pacientes han tenido una personalidad previa esquizoide (reservada, pasiva e introvertida) o esquizotípica (extravagancia, cogniciones distorsionadas, pensamiento mágico). El primer episodio a menudo viene precedido durante meses, e incluso años, por signos y síntomas prodrómicos, de escasa utilidad diagnóstica ya que son identificados

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

casi invariablemente de forma retrospectiva. Consisten en cambios en el comportamiento (pasividad, irritabilidad), deterioro del funcionamiento laboral, social y personal (aislamiento social y descuido de la higiene personal) y también quejas somáticas inespecíficas. Otros síntomas y signos prodrómicos son una conducta notablemente extraña, la afectividad anormal, lenguaje e ideas estrafalarias y experiencias perceptuales raras.

La identificación de un caso normalmente comienza con la observación de síntomas psicóticos (alucinaciones, ideas delirantes o una desorganización del proceso del pensamiento que conllevan una pérdida de contacto con la realidad en una persona con un nivel de conciencia normal) y conducta extravagante, pero muchos pacientes tienen también síntomas negativos (de déficit), como bajos niveles de activación emocional, de actividad mental y de motivación social (cuadro 187-1). Los *síntomas positivos* (o productivos) reflejan la presencia de fenómenos distintivos: alucinaciones, ideas delirantes, trastornos formales del pensamiento (incoherencia, descarrilamiento, tangencialidad e ilogicalidad), conducta extravagante o desorganizada y catatonia.

Cuadro 187-1 Síntomas y signos de la esquizofrenia

TRASTORNOS DEL CONTENIDO DEL PENSAMIENTO
Ideas delirantes (de persecución, de referencia, de grandeza, somáticas, religiosas, de estar controlado, de lectura de la mente, de difusión, robo o inserción del pensamiento)
Pobreza del contenido del pensamiento

TRASTORNOS FORMALES DEL PENSAMIENTO
Asociaciones laxas de ideas (descarrilamiento), incoherencia, ausencia de lógica, circunstancialidad, tangencialidad, neologismos, bloqueo, ecolalia, aumento de latencia de las respuestas, perseverancia

ALTERACIONES DE LA PERCEPCIÓN (DE LOS CINCO SENTIDOS)
Alucinaciones auditivas (ruidos, música, voces amenazantes, obscenas, acusatorias, que ordenan, que comentan la actividad del sujeto o que conversan entre ellas). Son las más frecuentes
Alucinaciones visuales
Otras más raras que deben llevar a considerar la posibilidad de un trastorno neurológico o médico subyacente: cenestésicas (sensación infundada de cambio en el estado de los órganos corporales) o táctiles, gustativas y olfatorias

TRASTORNOS DE LA AFECTIVIDAD
Embotamiento o aplanamiento afectivo (reducción de la reactividad emocional, a veces tan grave que se puede catalogar de anhedonia)
Afectividad inapropiada (risas insulsas)
En ocasiones franca depresión pospsicótica (hasta un 25% de pacientes; la depresión se correlaciona con la presencia de síntomas extrapiramidales inducidos por la medicación)

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO Y DE LA CONDUCTA
Síntomas catatónicos (mutismo, negativismo, rigidez, adopción de posturas con flexibilidad cérea, estupor o agitación catatónica)
Estereotipias, manierismos, ecopraxia, obediencia automática
Deterioro global de la conducta personal y social, anergia, apatía, abulia, conducta extravagante o desorganizada, actos inmotivados, autoagresividad y heteroagresividad, inadecuación sexual

TRASTORNOS COGNITIVOS
Déficit atencional, de la memoria de trabajo, verbal y visual; y alteraciones en funciones ejecutivas de planificación y abstracción
Poca capacidad de abstracción

SIGNOS Y SÍNTOMAS FÍSICOS
Signos neurológicos menores: alteraciones de la estereoagnosia, grafestesia, equilibrio y propiocepción
Anomalías oculares (ausencia de contacto ocular, fijación de la mirada, aumento de la frecuencia de parpadeo y alteraciones del movimiento de seguimiento ocular)
Síntomas vegetativos (alteraciones del sueño y de la función sexual)

Entre los *síntomas negativos* (o de déficit) que reflejan la ausencia de un funcionamiento social e interpersonal normal se encuentran: pobreza de lenguaje y pensamiento (alogia), bloqueos, embotamiento o aplanamiento afectivo, retraimiento social, escaso autocuidado, apatía, anhedonia y abulia (pérdida de motivación, anergia e inconstancia en las actividades). Modelos de análisis factorial de síntomas han considerado, en lugar de dos, tres dimensiones de síntomas (los positivos, los negativos y los síntomas de desorganización, que incluirían los trastornos formales del pensamiento y la conducta bizarra) con sus correspondientes correlatos fisiopatológicos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico continúa siendo clínico y por exclusión de otros procesos ya que, además de que los síntomas no son patognomónicos, las pruebas complementarias bioquímicas, de neuroimagen funcional y estructural, fisiológicas y psicológicas carecen de la sensibilidad y especificidad requeridas para realizar un diagnóstico definitivo.

La CIE-10 clasifica la esquizofrenia en nueve subtipos: esquizofrenia paranoide, hebefrénica, catatónica, indiferenciada, residual, simple, depresión postesquizofrénica, otra esquizofrenia y esquizofrenia sin especificación. También permite ocho posibilidades para clasificar el curso del trastorno, en un rango que va desde continua hasta remisión completa.

El DSM-5® define seis dimensiones en la esquizofrenia: 1) síntomas positivos (ideas delirantes y alucinaciones); 2) síntomas del humor (depresión o manía); 3) desorganización; 4) síntomas negativos; 5) cognición, y 6) síntomas motores. Cada síntoma se puntúa de 0 a 4, según criterios de gravedad.

Los síntomas deben estar presentes en la mayor parte del tiempo durante 1 mes o más. Las situaciones similares que duren menos de 1 mes se diagnostican como trastorno esquizofreniforme.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En primer lugar, deben excluirse los trastornos psicóticos secundarios o psicosis de causa orgánica conocida, como el consumo de sustancias tóxicas o de drogas psicoactivas, las alteraciones metabólicas, la epilepsia del lóbulo temporal, tumores e infecciones del SNC, entre otras.

El segundo paso consiste en diferenciar la esquizofrenia de los trastornos del estado de ánimo (psicosis afectivas). En estos, típicamente se halla un patrón recurrente de episodios depresivos o maníacos. Si aparecen síntomas psicóticos, coinciden en el tiempo con la alteración del estado de ánimo.

Los síntomas psicóticos que se observan en la esquizofrenia pueden ser idénticos a los que se encuentran en otros trastornos psicóticos como son los trastornos esquizofreniforme, psicótico breve, esquizoafectivo y delirante. El diagnóstico diferencial se realiza atendiendo a su evolución autolimitada en los dos primeros casos, la coexistencia de la sintomatología afectiva en el trastorno esquizoafectivo y la existencia prácticamente exclusiva de ideas delirantes en ausencia de otros síntomas de esquizofrenia en el trastorno delirante persistente.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Un tercio de los pacientes permanece asintomático después del primer episodio psicótico y puede llevar una vida relativamente normal; un tercio presenta síntomas moderados pero conserva el funcionamiento social; el tercio restante presenta un marcado deterioro. Entre un 10% y un 15% de los pacientes con esquizofrenia mueren a causa del suicidio.

TRATAMIENTO

El tratamiento es farmacológico en la fase aguda y de mantenimiento de la enfermedad, complementado con intervenciones psicosociales en etapas posteriores (psicoterapia individual, rehabilitación cognitiva, habilidades sociales, etc.).

Tratamiento farmacológico

La medicación antipsicótica es especialmente efectiva para el tratamiento de los síntomas positivos y la desorganización. Los *antipsicóticos*

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

comportan una clara mejoría de su sintomatología en el 60% de los pacientes, mientras que el 40% mejoran poco y, de ellos, un 10% no mejoran.
Se están desarrollando tratamientos complementarios para los déficits cognitivos y los síntomas negativos.
Todos los antipsicóticos actúan bloqueando el receptor D_2 de la dopamina con diferentes grados de afinidad por este. El bloqueo de receptores D_2 a nivel mesolímbico disminuye la activación de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, con lo que reduce los síntomas positivos de la enfermedad. El bloqueo dopaminérgico a otros niveles produce efectos secundarios: en el nivel nigroestriado, efectos extrapiramidales; en el tuberoinfundibular, aumento de la secreción de prolactina.
La sedación es el *efecto secundario* más frecuente, más pronunciado al inicio del tratamiento. Se aborda con una disminución de la dosis y su concentración por la noche. Los efectos anticolinérgicos (10%-50%), como sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento y taquicardia, mejoran con la continuidad del tratamiento, y la retención urinaria, con betanecol.
Los efectos extrapiramidales agudos, dependientes de la dosis y reversibles, son principalmente:

- *Parkinsonismo* (20%). Rigidez, bradicinesia y temblor. Se trata con fármacos anticolinérgicos: biperideno 4-8 mg/día, trihexifenidilo 5-10 mg/día.
- *Distonía* (10%). Contracción muscular sostenida, puede afectar diferentes grupos musculares: cuello (tortícolis), ojos (crisis oculógiras) o lengua. Más frecuente con uso de antipsicóticos como el tipo haloperidol en administración intramuscular. Tratamiento: anticolinérgicos (biperideno 5 mg i.m.).
- *Acatisia* (20%-25%). Sensación de inquietud motora que obliga a moverse constantemente e impide permanecer sentado. Tratamiento: reducción de dosis de antipsicótico y/o adición de benzodiazepinas o betabloqueantes.
- *Síndrome neuroléptico maligno* (0,2%-2,4%). Alteración del nivel de conciencia y rigidez, hipertermia y alteraciones autonómicas (taquicardia, hipertensión). Se asocia a leucocitosis y aumento de las CK. Tratamiento: suspensión del fármaco, medidas de soporte (rehidratación, antipiréticos, bicarbonato, etc.) y administración de bromocriptina (agonista dopaminérgico) o dantroleno (relajante muscular).
- *Discinesia tardía*. Trastorno del movimiento involuntario en forma de movimientos coreicos, atetósicos o estereotipados. Tiene una prevalencia del 4% por año de tratamiento con los antipsicóticos de primera generación. La región muscular más afectada es la orofacial. Puede ser irreversible. El tratamiento requiere disminuir la dosis de antipsicótico o sustituirlo.

Otros efectos secundarios son: hiperprolactinemia (amenorrea, galactorrea), aumento de peso, disminución del umbral convulsivo, fotosensibilidad cutánea, disfunciones sexuales, alteraciones oculares (como la retinitis pigmentaria) y arritmias cardíacas. El desencadenamiento de un síndrome metabólico ha sido asociado a un número importante de pacientes tratados con antipsicóticos de segunda generación, en especial clozapina, olanzapina, quetiapina y risperidona. Es de particular importancia la agranulocitosis, que se ha descrito en el 1% de los pacientes tratados con clozapina, por lo que es necesario realizar hemogramas de control.
La terapia electroconvulsiva constituye un tratamiento eficaz que puede usarse en el tratamiento de los síntomas positivos refractarios y depresivos, así como en la catatonía.

Tratamiento psicosocial y rehabilitador

A pesar de la eficacia de la farmacoterapia para los síntomas positivos, el déficit cognitivo y social necesita un tratamiento psicológico y rehabilitador: entrenamiento en habilidades sociales, rehabilitación cognitiva y terapia de familia y psicoeducación, que ayuda a reducir la emoción expresada familiar y la tasa de recaídas y mejora el funcionamiento social del paciente.

OTROS TRASTORNOS PSICÓTICOS RELACIONADOS CON LA ESQUIZOFRENIA

El *trastorno esquizofreniforme* se diferencia en que los síntomas tienen una duración de al menos 1 mes pero menos de 6. El *trastorno psicótico breve* es el diagnóstico más adecuado si los síntomas han durado por lo menos 1 día pero menos de 1 mes y cuando el paciente ha recuperado su nivel de funcionamiento premórbido después de ese período. En el *trastorno esquizoafectivo* aparece un síndrome depresivo o maníaco al mismo tiempo que los principales síntomas de esquizofrenia. En el *trastorno por ideas delirantes persistentes,* clásicamente denominado *paranoia,* se presentan ideas delirantes no extrañas por lo menos durante 1 mes, en ausencia de los otros síntomas de esquizofrenia.
En los trastornos de la personalidad esquizotípico, esquizoide, paranoide y límite pueden aparecer algunas características de la esquizofrenia. En ellos, los síntomas son leves, han estado presentes durante gran parte de la vida del paciente y no existe una fecha de inicio identificable.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bernardo M, Bioque M. Schizophrenia: from neurobiology to nosology of mental disorders. Actas Esp Psiquiatr 2010;38(Suppl 3):15-7.

Bernardo M, Parellada E, Fernández-Egea E. La esquizofrenia. En: Rodes J, Pique JM, Trilla A, eds. Libro de la salud del Hospital Clínic de Barcelona y de la Fundación BBVA. Bilbao: Nerea; 2007. p. 449-58.

Insel TR. Rethinking schizophrenia. Nature 2010;468:187-93.

Keshavan MS, Nasrallah HA, Tandon R. Schizophrenia "Just the Facts" 6. Moving ahead with the schizophrenia concept: From the elephant to the mouse. Schizophr Res 2011;127:3-13.

Nascimento JM, Martins-de-Souza D. The proteome of schizophrenia. Npj Schizophrenia 2015;1:14003. Disponible en: http://www.nature.com/articles/npjschz20143 (Acceso el 4 de marzo de 2015.)

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRASTORNOS DEPRESIVOS Y BIPOLARES

Capítulo 188

E. Vieta Pascual

Los *trastornos afectivos* son enfermedades del estado de ánimo cuya prevalencia va en aumento en las últimas décadas y cuya carga social constituye la primera en gravedad de todas las enfermedades, según datos de la Organización Mundial de la Salud. Existen tres tipos de trastornos afectivos: los debidos a una enfermedad médica (p. ej., hipotiroidismo) o al consumo de una sustancia (p. ej., antihipertensivos) y cuya causa directa es orgánica; los trastornos depresivos unipolares, caracterizados porque afectan sólo a un polo del humor, la depresión, y los trastornos bipolares, que se manifiestan tanto por aumentos como por descensos de estado de ánimo.

TRASTORNOS DEPRESIVOS

CONCEPTO

La depresión es un trastorno caracterizado por un descenso persistente en el ánimo, pensamientos negativos y, en algunos casos, síntomas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

somáticos. Es una de las enfermedades más frecuentes tanto en el ámbito de la psiquiatría como en el de la atención primaria de salud. A pesar de su alta prevalencia, un número importante de los casos no llega a ser diagnosticado, lo que compromete su evolución y llega a plantear riesgos como el de la conducta suicida. Existe para ello un doble motivo: la limitada tendencia de estos enfermos a buscar ayuda y la expresión a través de molestias físicas que pueden ocultar el trastorno depresivo primario.

El *European Study of Epidemiology of Mental Disorders* (ESEMeD), en 2007, calcula que 13 de cada 100 personas en Europa padecen, han padecido o van a padecer depresión; la relación mujer:varón es de más de 2:1. La mayoría cumplían criterios para otro diagnóstico psiquiátrico (comorbilidad). Hasta el 20%-25% de los pacientes que acuden a consultas médicas cumplen criterios para un diagnóstico de depresión. La depresión es hoy la segunda causa de discapacidad en el mundo. Provoca más incapacidad, sufrimiento y pérdida de calidad de vida que otras enfermedades crónicas como la diabetes, la artrosis y los trastornos cardíacos o respiratorios.

PATOGENIA

La etiología de la depresión es multifactorial, resultante de la interacción entre factores constitucionales predisponentes (herencia, temperamento) y el estrés ambiental. Estos factores actúan a través de mecanismos neuroquímicos que han sido identificados sólo en parte. Las evidencias señalan la implicación de los neurotransmisores, tanto del glutamato como de los monoaminérgicos (serotonina, noradrenalina, dopamina), en la etiopatogenia de la depresión, con pérdida de neuroplasticidad neuronal y cambios neuroendocrinos.

CUADRO CLÍNICO

La depresión es algo más que una alteración profunda y patológica del estado de ánimo; se requieren otros síntomas que conforman el síndrome depresivo cuya detección es la base del diagnóstico. Los principales síntomas aparecen en el cuadro 188-1, que incluye los criterios diagnósticos del DSM-5® para la depresión mayor. En toda depresión se observa una disminución del estado de ánimo y/o una pérdida de interés o disfrute de las cosas, además de otros síntomas como alteraciones del sueño, del apetito, de la psicomotricidad, de la energía, del deseo sexual y de la concentración, y también pueden darse sentimientos de culpa exagerados y deseo de morir, lo que confiere a este trastorno un notable riesgo de suicidio en algunos pacientes.

Según los síntomas presentes y su intensidad, la gravedad del trastorno se clasifica en leve, moderada o grave. Para el diagnóstico se requiere una duración de los síntomas de al menos 2 semanas. Habitualmente se produce un deterioro en el funcionamiento que afecta a las actividades sociales, laborales y de la vida cotidiana. En algunos casos predomina la ansiedad sobre el ánimo deprimido o se manifiestan en primer plano otros síntomas como consumo excesivo de alcohol, irritabilidad, hipocondría, fobias, obsesiones, etc. En muchos casos se alteran los ritmos vitales, con empeoramiento matutino o agravación o desencadenamiento de sus episodios en determinadas estaciones (otoño, primavera).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la clínica, donde la tristeza, la pérdida de interés y la falta de energía son los síntomas más característicos. El cuadro 188-1 indica los criterios diagnósticos vigentes para la depresión mayor. La depresión mayor puede ser *bipolar* o *unipolar*. La unipolar se clasifica como un trastorno depresivo, que puede ser recurrente, y la bipolar, cuya característica principal es la de ir precedida de un episodio maníaco o hipomaníaco, se clasifica actualmente en un capítulo aparte, el de los trastornos bipolares. Las depresiones unipolares que no alcanzan la gravedad de un episodio depresivo mayor pero que causan discapacidad por su tendencia a la cronicidad se denominan *distimia* o *trastorno depresivo persistente*.

Diagnóstico diferencial

Primero, es necesario descartar una patología médica que se manifieste como un síndrome depresivo. En segundo lugar, hay que pensar en la depresión cuando algunos síntomas enmascaran el trastorno afectivo, como la seudodemencia depresiva del anciano, los «equivalentes depresivos» (síntomas somáticos como algias, molestias gastrointestinales) y cuando aparecen conductas secundarias a la depresión (consumo de

Cuadro 188-1 Criterios diagnósticos DSM-5® para la depresión mayor

A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de 2 semanas y representan un cambio del funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es 1) estado de ánimo deprimido o 2) pérdida de interés o de placer
   Nota: No incluir síntomas que se pueden atribuir claramente a otra afección médica.
1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío, sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso). (**Nota:** En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.)
2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación)
3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5% del peso corporal en 1 mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días. (**Nota:** En los niños, considerar el fracaso para el aumento de peso esperado.)
4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días
5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros, no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o de enlentecimiento)
6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días
7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo)
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas)
9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo

B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento

C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica
   Nota: Los criterios A-C constituyen un episodio de depresión mayor.
   Nota: Las respuestas a una pérdida significativa (p. ej., duelo, ruina económica, pérdidas debidas a una catástrofe natural, una enfermedad o discapacidad grave) pueden incluir el sentimiento de tristeza intensa, rumiación acerca de la pérdida, insomnio, pérdida del apetito y pérdida de peso que figuran en el criterio A, y pueden simular un episodio depresivo. Aunque estos síntomas pueden ser comprensibles o considerarse apropiados a la pérdida, también se debería pensar atentamente en la presencia de un episodio de depresión mayor además de la respuesta normal a una pérdida significativa. Esta decisión requiere inevitablemente el criterio clínico basado en la historia del individuo y en las normas culturales para la expresión del malestar en el contexto de la pérdida

D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos

E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco
   Nota: Esta exclusión no se aplica si todos los episodios de tipo maníaco o hipomaníaco son inducidos por sustancias o se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de otra afección médica

Adaptación autorizada por Editorial Médica Panamericana S.A. en nombre de la Asociación Americana de Psiquiatría. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®*, 5.ª ed. ©2014, American Psychiatric Association. Todos los derechos reservados.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

alcohol, oposicionismo en adolescentes). En tercer lugar hay que considerar los errores por exceso, por la utilización excesiva del término *depresión,* que a veces se usa indiscriminadamente para designar un síntoma, un síndrome o una enfermedad; así sucede, por ejemplo, al diagnosticar depresión en casos que, en realidad, son trastornos de ansiedad, o en casos en que una circunstancia estresante motiva un cuadro depresivo transitorio, denominado *trastorno adaptativo con ánimo deprimido.*

PRONÓSTICO

En teoría, la depresión es un trastorno cíclico y con un curso evolutivo autolimitado (de 6 a 12 meses) y, en general, con recuperación (a menudo incompleta) interepisódica. El curso clínico tiende a ser recurrente y hasta un 20% de los casos puede cronificarse y sufrir síntomas residuales. Los factores de riesgo para una evolución poco favorable son: edad avanzada, sexo femenino, bajo nivel educativo, escaso apoyo social, trastornos de personalidad y consumo de tóxicos.

TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en la instauración de medidas psicoterapéuticas y farmacológicas. El abordaje psicológico sobre el enfermo depresivo requiere pautas de apoyo que ofrezcan seguridad, sinceridad, comprensión, disponibilidad y competencia. Se requiere explicar el carácter temporal y el pronóstico favorable de la enfermedad, evitando la toma de decisiones trascendentes e intentando implicar al entorno en el proceso curativo. Es importante corregir las falsas creencias asociadas a la depresión, que incluyen la idea de incurabilidad y la autoinculpación. Las psicoterapias más sistemáticas basadas en psicoterapia dinámica, terapia cognitivo-conductual o terapia interpersonal sólo se suelen aplicar en entornos especializados y son muy efectivas, especialmente en casos leves o moderados. Desde el punto de vista farmacológico se dispone de medicamentos que han demostrado ampliamente su eficacia. Todos ellos requieren un período de latencia antes de iniciar el efecto terapéutico, que está entre 10 y 15 días. La medicación debe administrarse en la dosis adecuada y durante el tiempo suficiente. Se aconseja continuar el tratamiento en períodos de mantenimiento prolongados (mínimo 6 meses-1 año) para prevenir la aparición de recaídas. La depresión recurrente puede requerir tratamiento profiláctico durante largo tiempo.

Los *inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina* (ISRS) son los antidepresivos más utilizados por su buena tolerancia y amplio espectro de indicaciones, aunque no alcanzan la eficacia de los tricíclicos en las depresiones más graves. Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales (poco frecuentes y con tendencia a remitir) y la disfunción sexual. De más activador a más sedante, destacan la fluoxetina, la sertralina, el citalopram, el escitalopram, la paroxetina y la fluvoxamina. Las dosis recomendadas son de 10 a 20 mg para el escitalopram, de 20 a 40 mg para la fluoxetina, el citalopram y la paroxetina, y de 50 a 150 mg para la sertralina y la fluvoxamina.

Los *antidepresivos duales,* que actúan sobre la recaptación de serotonina y noradrenalina, son también muy utilizados; incluyen la venlafaxina, la duloxetina, y la venlafaxina. La acción noradrenérgica se obtiene en dosis más elevadas que la serotoninérgica.

Los *antidepresivos tricíclicos* son los medicamentos utilizados clásicamente en esta enfermedad pero han caído en desuso. Tienen gran eficacia, pero sus efectos adversos (anticolinérgicos) y su toxicidad son considerables y están contraindicados en casos de cardiopatía, glaucoma y prostatismo. También producen efectos secundarios que limitan la aceptabilidad de los pacientes, como boca seca, estreñimiento, visión borrosa y aumento de peso. Asimismo, en caso de sobredosificación pueden aparecer complicaciones graves. Los más utilizados en España son imipramina, amitriptilina, clomipramina, maprotilina y nortriptilina, con dosis mínimas eficaces, que varían ligeramente en cada fármaco, comprendidas en general entre 75 y 150 mg.

Los *inhibidores de la monoaminooxidasa* (IMAO) han caído prácticamente en desuso debido a las interacciones dietéticas (p. ej., con el queso) y farmacológicas que poseen, y sólo tienen alguna indicación en trastornos especialmente resistentes.

Existen otros antidepresivos con mecanismos de acción algo distintos, como el bupropión (inhibe dopamina y noradrenalina y es activador), la mianserina y la mirtazapina (actúan sobre serotonina y noradrenalina, son sedantes y provocan sobrepeso), la reboxetina (inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina) y la agomelatina (que actúa sobre los ritmos circadianos). La vortioxetina tiene un mecanismo multimodal. La quetiapina, un antipsicótico con efectos antidepresivos, está aprobada para depresiones que no responden bien a otras estrategias farmacológicas como tratamiento adyuvante.

En general, es importante estar familiarizado con el uso de un número limitado de fármacos, asegurar el cumplimiento mediante la psicoeducación, cumplir las pautas posológicas necesarias y hacer un ajuste individual del tratamiento según factores personales (estado de salud, edad).

Otros tratamientos, como privación de sueño (completa o selectiva de fase REM), fototerapia (estimulación lumínica intensa) en la depresión estacional, estimulación magnética transcraneal, estimulación cerebral profunda o del nervio vago, se usan con mucha menos frecuencia y permanecen en un grado experimental. La terapia electroconvulsiva sí es, en cambio, un medio acreditado de tratamiento en los casos de depresión de mayor gravedad (depresión psicótica, estupor melancólico, depresión resistente). Sus riesgos vienen dados por su aplicación bajo anestesia general y su efecto adverso más frecuente es una pérdida de la memoria reciente que se resuelve en escasas semanas. La ketamina, un antagonista de los receptores glutamatérgicos, se utiliza en casos graves como inyección intravenosa.

TRASTORNOS BIPOLARES

CONCEPTO

Son trastornos de la regulación del estado de ánimo, caracterizados por oscilaciones del humor desde la depresión más profunda hasta la euforia más incontenible (manía), con un amplio abanico de formas clínicas en función de la intensidad y la frecuencia de los episodios. La denominación más utilizada durante el siglo xx fue la de *psicosis maníaco-depresiva,* pero en la actualidad se ha generalizado el término *trastorno bipolar.* Su prevalencia es alta, especialmente si se cuentan las formas atípicas y atenuadas de presentación.

PATOGENIA

Actualmente no hay duda de que para el trastorno bipolar existe una fuerte predisposición genética. Los estudios en gemelos muestran altas cifras de concordancia y se han descrito numerosos marcadores genéticos que carecen todavía de aplicación práctica por su efecto menor y las dificultades de replicación de los hallazgos. Tampoco hay todavía biomarcadores o pruebas biológicas que permitan confirmar el diagnóstico de la enfermedad.

CUADRO CLÍNICO

El trastorno bipolar se puede presentar en episodios definidos por tres síndromes diferentes: manía, hipomanía, y depresión bipolar. Para efectuar el diagnóstico de trastorno bipolar es necesario haber presentado al menos un episodio de manía, o una hipomanía, y una depresión. A continuación se describen estos tres síndromes.

La *manía* se caracteriza por una exaltación del estado de ánimo que puede acompañarse de irritabilidad, grandiosidad, taquipsiquia, verborrea, hiperactividad, desinhibición conductual, disminución de la necesidad de dormir, conductas de riesgo y, frecuentemente, delirios megalomaníacos o persecutorios e incluso alucinaciones y agitación psicomotriz. Muchas veces se presenta como lo opuesto a una depresión, con euforia e hiperactividad social, pero en un tercio de los casos aparecen síntomas depresivos mezclados con los maníacos, en cuyo caso hablamos de manía mixta o disfórica.

La *hipomanía* es una forma leve de episodio maníaco. Nunca hay síntomas psicóticos, como delirios o alucinaciones, ni es necesaria la hospitalización. Los pacientes raramente son conscientes de su estado y lo viven como muy placentero, ya que se sienten más creativos, activos y sociables, aunque en la mayor parte de los casos su comportamiento resulta inapropiado. En algunos casos, la hipomanía puede cursar con síntomas mixtos de tipo depresivo. La hipomanía casi nunca es motivo de consulta, y debe buscarse en la anamnesis de los episodios depresivos.

La *depresión bipolar* resulta clínicamente indistinguible de la depresión unipolar, aunque tiende a acompañarse de inhibición psicomotriz,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

hipersomnia e hiperfagia. Para el diagnóstico preciso es fundamental averiguar si ha habido antecedentes de manía o hipomanía.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del trastorno bipolar es clínico y atiende a unos criterios predefinidos; existen tres tipos de trastorno bipolar.

El *trastorno bipolar de tipo I* se corresponde con la forma clásica de la enfermedad, en la que se dan episodios maníacos y depresivos, aunque también son posibles episodios hipomaníacos. Para su diagnóstico basta con haber sufrido al menos un episodio maníaco.

El *trastorno bipolar de tipo II* se caracteriza por el predominio de fases depresivas acompañadas de fases hipomaníacas. Si aparece un episodio maníaco el diagnóstico pasa a ser de bipolar I.

El *trastorno ciclotímico* es una forma atenuada de trastorno bipolar que consiste en la alternancia rápida de síntomas depresivos e hipomaníacos de baja intensidad durante un período prolongado de tiempo, que puede ser toda la vida. Si se produce un episodio depresivo completo el diagnóstico pasa a ser bipolar II, y si aparece un episodio maníaco se establece como bipolar I.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con los cuadros inducidos por enfermedades físicas o sustancias (p. ej., cocaína o anfetaminas en el caso de la manía). La manía psicótica se puede confundir con la esquizofrenia; la clave está en la presencia de exaltación del humor o irritabilidad y en el curso longitudinal de la enfermedad. La depresión bipolar se confunde con la unipolar cuando los pacientes que acuden a consulta por la depresión olvidan referir los episodios de hipomanía. La ciclotimia y el trastorno bipolar II se pueden confundir con trastornos de la personalidad. El abuso concomitante de alcohol y otras sustancias dificulta con frecuencia el diagnóstico. En los niños es difícil distinguir el trastorno bipolar del trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

PRONÓSTICO

El trastorno bipolar se caracteriza por episodios agudos alternados con períodos de remisión. Los síntomas subclínicos, particularmente los depresivos, son frecuentes durante los períodos de remisión, por lo que muchos pacientes presentan dificultades a largo plazo de adaptación laboral, familiar y social. Su curso es recidivante e imprevisible. Algunos pacientes muestran patrones específicos. Así, los *cicladores rápidos* son aquellos que presentan cuatro episodios o más al año, muchas veces sin períodos asintomáticos entre los mismos; otros pacientes muestran un *patrón estacional,* que les hace recaer cada año en la misma estación; algunas pacientes presentan típicamente episodios *posparto*. Para evitar el curso crónico y recidivante es fundamental un tratamiento precoz y prolongado que permita prevenir la aparición de recaídas. En caso contrario, las complicaciones familiares, sociales y económicas, junto con el elevado riesgo de suicidio, conllevan un mal pronóstico.

TRATAMIENTO

Tratamiento de la manía

El tratamiento habitual se basa en los antipsicóticos, por su eficacia antimaníaca y su rapidez de acción; el litio y los fármacos antiepilépticos se reservan para el tratamiento a largo plazo o profiláctico. Los *antipsicóticos* denominados *atípicos,* como la risperidona, la olanzapina, la quetiapina, la ziprasidona, el aripiprazol, la paliperidona o la asenapina, se prefieren a los clásicos por asociarse a menos efectos secundarios. Fármacos como el haloperidol o la clozapina se reservan para casos resistentes. Muchas veces se combina un antipsicótico con litio o con un antiepiléptico como valproato o carbamazepina. El tratamiento requiere con frecuencia la hospitalización del paciente y puede ser necesaria medicación parenteral. En casos graves o resistentes puede utilizarse terapia electroconvulsiva. Para la manía mixta se opta generalmente por la combinación de un antipsicótico y valproato, que puede administrarse en forma de carga oral para obtener un resultado más rápido. Sin embargo, el valproato está desaconsejado en mujeres en edad fértil por su elevada teratogenicidad. La hipomanía puede tratarse con cualquiera de los fármacos mencionados, generalmente en dosis más bajas.

Tratamiento de la fase depresiva

El tratamiento de las depresiones bipolares es distinto del de las unipolares. Se recomienda el uso de quetiapina, lamotrigina o antidepresivos asociados siempre a un fármaco eficaz en la prevención de fases maníacas o hipomaníacas (litio, antipsicóticos atípicos o algunos antiepilépticos) para prevenir el riesgo de inducir un cambio de fase (viraje) o incluso ciclación rápida. Los antidepresivos de elección son los ISRS. En casos resistentes puede optarse por otro tipo de antidepresivos o terapia electroconvulsiva. La lurasidona es un antipsicótico que está aprobado en EE. UU., aunque no en Europa, para la depresión bipolar.

Tratamiento a largo plazo

La clave del tratamiento del trastorno bipolar es la prevención de recaídas. El abordaje clásico, todavía vigente, ha sido la utilización de sales de litio. El litio es moderadamente eficaz en la manía, ligeramente eficaz en la depresión y claramente eficaz en la prevención de ambas (pero más en la prevención de manía). Los efectos secundarios graves son raros, pero las molestias digestivas, la polidipsia, la poliuria, el aumento de peso, las reacciones cutáneas y la dificultad de concentración son más comunes. Los efectos renales graves son extremadamente raros, aunque algunos pacientes presentan poliurias muy acentuadas. Asimismo, puede producir hipotiroidismo subclínico que no implica necesariamente tener que retirar el fármaco, pues si ha habido buena respuesta es preferible tratar el hipotiroidismo. Es de destacar el riesgo de intoxicación involuntaria por interacciones farmacológicas (diuréticos, antiinflamatorios) o deshidratación. Igualmente, ha de subrayarse su posible efecto teratogénico durante la gestación, que, sin embargo, es inferior al de los antiepilépticos. Para las fases agudas se recomiendan dosis de 800-1600 mg/día, que permitan alcanzar litemias de entre 0,8 y 1,2 mEq/L (mmol/L). Para el mantenimiento, basta con concentraciones entre 0,6 y 1 mEq/L (mmol/L).

El ácido valproico o valproato (comercializado también como valpromida o dipropilacetamida) y la carbamazepina también se utilizan como alternativas al litio en el tratamiento de mantenimiento, aunque la evidencia de su eficacia es menos clara. Se procura alcanzar concentraciones entre 50 y 100 mg/mL de valproato o 4-12 mg/L de carbamazepina. La lamotrigina se usa en pacientes con predominancia depresiva. La olanzapina, en dosis de 10 mg/día, el aripiprazol (20 mg/día), la quetiapina (400 mg/día) y la lamotrigina, en dosis de 200 mg/día, también han demostrado eficacia a largo plazo, sobre todo para la prevención de manía (olanzapina y aripiprazol), de depresión (lamotrigina) y de ambas (quetiapina). Los antipsicóticos inyectables de liberación prolongada se utilizan en pacientes con predominancia de episodios maníacos y dificultades para seguir correctamente el tratamiento oral.

La terapia electroconvulsiva de mantenimiento se utiliza en casos resistentes. Los tratamientos psicológicos son útiles asociados a la medicación, básicamente en forma de programas de psicoeducación. Consisten en informar al paciente sobre las características de su enfermedad, estimular la adherencia al tratamiento farmacológico, promover la prevención del consumo de drogas, el entrenamiento en la detección precoz de síntomas de recaída y la adquisición de hábitos de sueño e ingesta regulares. Este tratamiento, tanto en forma individual como en grupo, asociado a la farmacoterapia, ha demostrado ser más eficaz que la medicación sola en la prevención de recaídas. La implicación de la familia en el tratamiento es altamente recomendable. Para los pacientes con disfunciones cognitivas, se recomienda la rehabilitación neuropsicológica y funcional.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5®). 5.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.

Vieta E, Pacchiarotti I. Novedades en el tratamiento del trastorno bipolar. 3.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.

Vieta E, Pérez V. Depresiones bipolares y unipolares. Qué hacer en los pacientes que no responden suficientemente a los tratamientos habituales. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2012.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Capítulo 189

G. Masana Montejo

INTRODUCCIÓN

La ansiedad es una emoción que todos los seres humanos experimentan a lo largo de su vida y que se caracteriza por sintomatología psicológica, fisiológica y conductual. En el aspecto psicológico destaca una sensación desagradable de aprensión o temor difuso que puede abarcar desde la simple inquietud hasta el pánico. Fisiológicamente, la ansiedad produce cambios —muy intensos en sus formas graves— debidos inicialmente a un estado de activación del organismo que se caracteriza por un aumento del nivel de alerta general. A medida que este nivel se incrementa pueden aparecer problemas como insomnio, dificultades de atención y concentración, problemas de memoria, etc. Por otra parte, la activación da lugar a cambios hormonales (cortisol, CRH, ACTH, GH, etc.) y vegetativos, en general de tipo simpático (palpitaciones, aumento de la presión arterial, sudoración, sequedad de boca, sensación de nudo en la garganta, opresión torácica, disnea), pero también de tipo parasimpático (bradicardia, hipotensión, úlceras gastrointestinales, poliuria, diarrea). Es posible que estos correlatos fisiológicos de la ansiedad hayan sido confundidos tradicionalmente e incluidos en el concepto de somatización.

En otro orden de cosas, la ansiedad produce igualmente cambios en el sistema inmunitario (entre ellos disminución de los *natural killers* y de los linfocitos T), en la actividad, disminución o aumento del apetito y descenso de la actividad sexual.

Desde el punto de vista conductual, la ansiedad afecta sensiblemente al rendimiento o funcionamiento del individuo. Un grado moderado de ansiedad suele ser beneficioso porque facilita el esfuerzo necesario para iniciar o completar una tarea (p. ej., la ansiedad ante un examen promueve el estudio). Sin embargo, cuando supera cierto límite, la ansiedad desorganiza el organismo hasta bloquear el rendimiento. En consecuencia, la ansiedad puede ser normal cuando facilita la adaptación o patológica si deja de ser así. La ansiedad será patológica cuando resulte desproporcionada con respecto al estímulo que la provoca, ya sea en intensidad o duración, o por la ausencia de un estímulo explícito que la provoque.

La ansiedad constituye uno de los trastornos psicopatológicos más frecuentes de la práctica médica ya que, en alguna medida, está presente en todos los demás trastornos psiquiátricos y acompaña también a las diversas enfermedades no psiquiátricas. En las últimas décadas se ha realizado un esfuerzo para clasificar las enfermedades psiquiátricas mediante criterios operativos (DSM), lo cual ha permitido ordenar y definir mejor los trastornos de ansiedad.

Esta clasificación permite describir los distintos cuadros ansiosos de manera operativa (cuadro 189-1) y establecer criterios diagnósticos para cada uno de ellos. En su última edición (DSM-5®), trastornos antiguamente incluidos en la categoría de «Trastornos de ansiedad» se agrupan en tres categorías distintas: «Trastornos de ansiedad», «Trastorno obsesivo-compulsivo» y «Trastornos relacionados con traumas y factores de estrés». A continuación se definen los trastornos más relevantes y se describen con más detalle el trastorno de angustia, por su elevada frecuencia, y el trastorno obsesivo-compulsivo, por su especial gravedad.

TIPOS DE TRASTORNOS DE ANSIEDAD

FOBIA ESPECÍFICA

Consiste en un temor acusado y persistente, excesivo o irracional, desencadenado por la presencia o anticipación de un objeto o situación concretos (animales, sangre, etc.). El tratamiento es psicológico (terapia de conducta), aunque los fármacos (antidepresivos o ansiolíticos) pueden desempeñar un papel importante en casos excepcionales. Se están investigando fármacos glutamatérgicos, la d-cicloserina y otros, que podrían ser efectivos para eliminar los miedos aprendidos típicos de las fobias específicas.

TRASTORNO DE ESTRÉS AGUDO

Tras la vivencia de un acontecimiento traumático, el sujeto sufre cambios emocionales agudos que, además de síntomas de ansiedad, pueden incluir desrealización, despersonalización y otros síntomas disociativos. El tratamiento se basa en la administración de antidepresivos que son, fundamentalmente, fármacos antiestrés. La ayuda psicológica puede ser necesaria.

TRASTORNO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO

Después de un acontecimiento traumático, el sujeto presenta sintomatología de ansiedad asociada a recuerdos del acontecimiento de forma recurrente e intrusiva (a menudo en forma de *flashbacks*), respuestas de evitación con todo aquello relacionado con el acontecimiento y asimismo desrealización, despersonalización y otros síntomas disociativos. Igual que en el caso anterior, el tratamiento se basa en la administración de antidepresivos, y la utilización puntual de ansiolíticos y terapia psicológica, aunque acostumbra a ser más difícil y prolongado.

Cuadro 189-1 Clasificación de los trastornos de ansiedad

TRASTORNOS DE ANSIEDAD
- Trastorno de ansiedad por separación
- Mutismo selectivo
- Fobia específica (animal, entorno natural, sangre-inyección-herida, situacional, otra)
- Trastorno de ansiedad social
- Trastorno de pánico
- Agorafobia
- Trastorno de ansiedad generalizada
- Trastorno de ansiedad inducido por sustancias/medicamentos
- Trastorno de ansiedad debido a otra afección médica

TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO Y TRASTORNOS RELACIONADOS
- Trastorno obsesivo-compulsivo
- Trastorno dismórfico corporal
- Trastorno de acumulación
- Tricotilomanía
- Trastorno de excoriación
- Trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos relacionados inducidos por sustancias/medicamentos
- Trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos relacionados debidos a otra afección médica

TRASTORNOS RELACIONADOS CON TRAUMAS Y FACTORES DE ESTRÉS
- Trastorno de apego reactivo
- Trastorno de relación social desinhibida
- Trastorno de estrés postraumático
- Trastorno de estrés agudo
- Trastornos de adaptación (con estado de ánimo deprimido, con ansiedad, con ansiedad mixta y estado de ánimo deprimido, con alteración de la conducta, con alteración mixta de las emociones y la conducta)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

Se caracteriza por ansiedad persistente (expectación aprensiva) asociada a una amplia gama de actividades (como el rendimiento laboral o escolar) que afectan al funcionamiento del sujeto y que se prolongan más de 6 meses. Todo parece indicar que este trastorno tiene una base endógena, puesta de manifiesto por multitud de anomalías fisiológicas y estudios genéticos. El tratamiento farmacológico consiste en ansiolíticos, algunos antidepresivos (para tratar la propia ansiedad y como prevención, puesto que un 80% de estos pacientes acaba desarrollando un trastorno depresivo) y más recientemente con un anticonvulsivante como es la pregabalina.

TRASTORNO DE ANSIEDAD SOCIAL

Consiste en un temor acusado y persistente relacionado con situaciones sociales en las que el sujeto se ve expuesto a personas que no pertenecen al entorno inmediato (familia, amigos próximos) o a la evaluación por parte de los demás. Este trastorno puede ser altamente incapacitante por la grave limitación de la interacción social del paciente. El tratamiento se basa en algunos fármacos antidepresivos (incluso, en algunas ocasiones, inhibidores de la MAO) y ansiolíticos. En situaciones puntuales, los betabloqueantes pueden ser de utilidad. Algunos casos graves pueden necesitar intervenciones quirúrgicas del tipo de la simpatectomía torácica para eliminar el sudor o el rubor excesivos.

TRASTORNO DE PÁNICO

Concepto

Se trata de un trastorno caracterizado por la aparición de crisis de angustia de manera repetida e inesperada que afectan de manera significativa al funcionamiento del paciente. Puede aparecer asociado a agorafobia.

Patogenia

La mayoría de los estudios sugieren un origen genético de este trastorno, que puede desencadenarse por situaciones de estrés. Los pacientes presentan anomalías biológicas que confirman su base orgánica (alteraciones en cortisol, CRH, ACTH, TRH y GH, neuroestructurales y neurofuncionales). El fundamento neurobiológico de este trastorno se centra en una hiperactivación noradrenérgica bien establecida, con datos que señalan alguna implicación de los sistemas serotoninérgicos y gabaérgicos y de los circuitos cerebrales relacionados con el miedo.

Cuadro clínico

La característica principal es la presencia de crisis de angustia (pánico) repetidas e inesperadas, seguidas de la aparición de preocupación persistente por la posibilidad de padecer nuevas crisis (ansiedad anticipatoria) y por temor a sus posibles consecuencias. Asimismo, este trastorno provoca un cambio conductual denominado *agorafobia* que se relaciona con la evitación de circunstancias que el paciente asocia al desencadenamiento de las crisis. Las crisis de angustia se caracterizan por la aparición brusca de una serie variable de síntomas de alarma que pueden incluir: taquicardia, palpitaciones, dificultad respiratoria, temblores, dolor y opresión torácica, náuseas, molestias abdominales, escalofríos, sofocaciones, inestabilidad, mareo, desmayo, despersonalización y miedo a morir o a enloquecer.

Entre un 60% y un 70% de los pacientes acumula conductas de agorafobia, es decir, de evitación de situaciones temidas (transportes públicos, conducción de automóviles, grandes almacenes, viajes, salir solo de casa, entre otras) que reducen marcadamente su autonomía y constituyen el cuadro clínico de la agorafobia. Ocasionalmente, la agorafobia puede aparecer en ausencia de crisis de angustia evidentes.

Tratamiento

El tratamiento es marcadamente efectivo y, en el término de 1-2 meses, el paciente suele quedar asintomático. Diversos fármacos han demostrado su eficacia en este trastorno. Por un lado los ansiolíticos, entre los que cabe destacar el clonazepam (dosis de 2-5 mg/día) y el alprazolam (dosis de 3-10 mg/día), son medicaciones de primera línea para el tratamiento. Por otro, los diversos fármacos antidepresivos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y de serotonina y noradrenalina (IRSN), los clásicos antidepresivos tricíclicos (ADT) y los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), son también eficaces a las dosis habituales utilizadas en la depresión, pero debe recordarse que su acción terapéutica no aparece hasta 4-6 semanas después de comenzar el tratamiento. El trastorno de angustia es una enfermedad con gran tendencia a las recidivas; por esta causa, es aconsejable efectuar un tratamiento de larga duración (9-12 meses), que en los estudios longitudinales parece alargar el intervalo libre de síntomas.

En muchos casos, el tratamiento farmacológico consigue hacer desaparecer las crisis, si bien persisten conductas de evitación en mayor o menor cantidad, siendo preciso recurrir al tratamiento psicológico que, a través de las técnicas de terapia de conducta, puede completar la resolución del trastorno.

TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

Concepto

La característica esencial de este trastorno es la presencia recurrente de pensamientos obsesivos y conductas compulsivas que se traduce en grave deterioro de la actividad normal e intenso malestar psíquico.

Patogenia

Este trastorno tiene un origen probablemente genético, pero en algún subgrupo de pacientes podría estar relacionado con infecciones repetidas por el estreptococo betahemolítico del grupo A. Ello sugiere una patogenia autoinmune pareja a la corea de Sydenham.

Neuroquímicamente, los datos disponibles sugieren una alteración de la actividad serotoninérgica, basada fundamentalmente en el mecanismo de acción de los fármacos que han demostrado mayor eficacia.

Cuadro clínico

Las obsesiones más comunes se refieren al riesgo de contaminación, orden y dudas repetitivas. Asimismo, el paciente puede referir ideas intrusivas desagradables de carácter violento o sexual. Las compulsiones suelen ser de lavado, limpieza, coleccionismo y rituales mentales, como repetir oraciones u operaciones aritméticas. La realización de las compulsiones alivia temporalmente la ansiedad y el intento de resistirse a ellas la aumenta. En las formas graves el paciente sufre graves limitaciones y resulta incapacitado para la actividad cotidiana.

Tratamiento

El tratamiento de mayor eficacia es la clomipramina en dosis altas (hasta 225 mg/día). Los ISRS, y en especial la fluvoxamina, y a dosis elevadas, también han demostrado eficacia, aunque sensiblemente inferior a la clomipramina. En general, la respuesta al tratamiento es parcial, sólo un 60%-70% responde a la medicación y suelen persistir síntomas residuales. El tratamiento puede complementarse o potenciarse con otros fármacos como anfetaminas, metilfenidato o determinados antipsicóticos. En algunos casos, los IMAO producen mejorías limitadas. La terapia psicológica de tipo conductual es casi siempre necesaria y resulta de gran utilidad para facilitar el control de los síntomas persistentes. En situaciones de gran incapacitación y resistencia a la medicación están indicadas las intervenciones neuroquirúrgicas (psicocirugía).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Goldberg G, Kendler K, Sirovatka P , Regier D. Temas de investigación DSM 5®: Depresión y trastorno de ansiedad generalizada. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011.

Masana J, Masana G. Trastornos de ansiedad: El miedo sin causa. Barcelona: Morales y Torres; 2005.

Solé PA, Gascón J. RTM-IV: Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales. 4.ª ed. Majadahonda: Comunicación y Ediciones Sanitarias; 2012.

Vallejo J, Berrios G. Estados obsesivos. 3.ª ed. Barcelona: Masson; 2006.

Vázquez-Barquero JL, Herrán A. Las fases iniciales de los trastornos mentales: Trastornos de ansiedad. Barcelona: Masson; 2006.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRASTORNOS SEXUALES

Capítulo 190

E. Gómez Gil

Tradicionalmente, en los trastornos sexuales se han englobado tres grandes grupos: las disfunciones sexuales (alteraciones en los cambios fisiológicos propios de la respuesta sexual), las parafilias (cuando la activación sexual depende de estímulos distintos a los que se consideran normales) y la disforia de género o trastornos de la identidad de género (cuando existe una discordancia entre el sexo anatómico y el sexo con el que se identifica la persona). No obstante, la ubicación nosológica ha sido controvertida; en la quinta y última edición del *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5®),* los tres grupos son separados como entidades clínicas diferenciadas en capítulos diferentes, y en la décima edición de la *Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10)* también se separan las disfunciones sexuales de los otros dos grupos.

DISFUNCIONES SEXUALES

CONCEPTO

La disfunción sexual se define como una alteración persistente de los patrones normales de interés (impulso) o de la respuesta sexual (excitación y orgasmo), aunque también incluye algunas disfunciones que no se relacionan con la respuesta sexual, como pueden ser los trastornos que causan dolor. No obstante, la conducta sexual humana es muy compleja y variable, lo que dificulta la diferenciación entre lo normal y lo disfuncional. Por ello, en los manuales diagnósticos más utilizados (DSM-5®, CIE-10) las diversas conductas se consideran trastornos cuando comportan para el sujeto un malestar acusado y persistente o provocan dificultades en las relaciones interpersonales o en algunos ámbitos de su vida.

ETIOLOGÍA

En las disfunciones sexuales existe una compleja interrelación entre causas orgánicas y psicológicas. La repercusión psicológica casi siempre está presente, incluso en aquellos casos en que existe alguna causa orgánica evidente que podría explicar la disfunción. El manual clasificatorio DSM-5® recomienda que se especifique si el trastorno se ha presentado *desde el inicio de la actividad sexual* o si es *adquirido,* también si es *situacional* o *generalizado,* así como el grado de severidad *(leve, moderado, grave),* y las características asociadas: factores de pareja, de relación, vulnerabilidad individual, factores culturales y religiosos, o factores médicos.

CUADRO CLÍNICO

El manual de diagnóstico DSM-5® cataloga las disfunciones sexuales en las categorías que se describen a continuación.

Trastorno del deseo/excitación sexual en la mujer

Se manifiesta por la disminución o ausencia de fantasías y deseos de actividad sexual de forma persistente y recurrente, así como por la dificultad para obtener o mantener los cambios fisiológicos propios de la excitación (vasocongestión pélvica y lubricación vaginal) y, por lo tanto, por la falta de sensación subjetiva de placer. Es el motivo de consulta por disfunción sexual más frecuente en mujeres. Las causas son muy diversas: falta continuada de gratificación sexual, actitudes negativas relacionadas con el sexo, monotonía, conflictos de pareja o excesiva demanda por alguna de las partes. Es muy resistente al tratamiento.

Trastorno por deseo sexual hipoactivo en el varón

Se manifiesta por una disminución (o ausencia) persistente o recurrente de pensamientos eróticos o fantasías sexuales, y de deseo de actividad sexual. El criterio de disminución debe tener en cuenta factores que afectan al funcionamiento sexual, tales como la edad y el contexto general y sociocultural de la vida del individuo.

Trastorno de la erección

Se manifiesta en el varón por una marcada dificultad, incapacidad o un retraso persistente para obtener o mantener una erección apropiada hasta el final de la actividad sexual, además de la falta de sensación de placer. También se denomina *disfunción eréctil.* Es el motivo de consulta más frecuente en el varón. Resulta muy traumático para este, y por ello suele ser un factor muy distorsionador en la relación de pareja.

Trastorno orgásmico en la mujer y en el varón

Es la ausencia de orgasmo o su retraso persistente o recurrente tras una estimulación adecuada. El orgasmo no coital se acepta como una variante normal de la respuesta sexual femenina.

Eyaculación precoz

Es la eyaculación persistente o recurrente ante una estimulación mínima antes, durante o poco después de la penetración (alrededor de 1 min) y antes de que la persona lo desee. Es la disfunción más frecuente en el varón, aunque existen casos que no comportan malestar para ninguno de los miembros de la pareja, por lo que no son motivo de consulta.

Eyaculación retardada

Se manifiesta por un marcado retraso en la eyaculación, o ausencia de esta, en casi todas o todas las ocasiones (aproximadamente 75%-100%) de actividad sexual en pareja.

Trastorno por dolor genitopélvico/de la penetración

Se manifiesta por dolor genital relacionado con el coito (dispareunia) y/o contracción involuntaria de la musculatura del tercio inferior vaginal durante el acto sexual que imposibilita la penetración (vaginismo). Con frecuencia se presentan en una compleja interacción y son difíciles de distinguir.

Trastorno sexual debido a enfermedad médica

En esta categoría se engloban aquellos trastornos sexuales que son consecuencia de los efectos fisiopatológicos directos de una enfermedad médica. En el caso de la impotencia masculina, la más estudiada de las disfunciones, las principales causas orgánicas son la diabetes y las enfermedades vasculares.

Trastorno sexual inducido por sustancias/medicamentos

Es aquel en el que, a partir de la exploración física y la historia clínica, se reúnen pruebas suficientes que sugieren una inducción debida al consumo de sustancias, como productos adictivos (alcohol, heroína,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

metadona) o fármacos (antidepresivos, betabloqueantes, antiepilépticos, diuréticos, corticoides, antiandrógenos y neurolépticos).
El trastorno por aversión al sexo, definido como un rechazo persistente con evitación de contactos sexuales genitales por aversión extrema al sexo, se ha excluido como entidad en el DSM-5® debido al escaso uso y al poco apoyo de estudios en la literatura.
Todas las disfunciones sexuales, excepto la disfunción sexual inducida por sustancias/medicamentos, precisan para su diagnóstico que se presenten durante un mínimo de 6 meses.

TRATAMIENTO

Los *tratamientos psicológicos* de las disfunciones sexuales suelen tener éxito siempre que no existan factores de distorsión relevantes, como una mala relación de pareja o trastornos de la personalidad en el sujeto. Aunque algunas de estas disfunciones requieren tratamientos específicos, en esencia consisten en informar, fomentar la comunicación entre la pareja, potenciar técnicas adecuadas (técnicas de focalización sensorial y desensibilización sistemática), y reducir la ansiedad derivada del miedo al fracaso. Los *tratamientos farmacológicos* de la disfunción eréctil han dado un paso importante con la aparición de nuevas sustancias por vía oral. Para la disfunción eréctil se comercializan inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafilo, vardenafilo, tadalafilo) y el clorhidrato de apomorfina (este en particular en pacientes con enfermedades cardíacas que consumen nitratos), y se están investigando nuevos fármacos. Otros tratamientos mucho menos utilizados son tratamientos hormonales, inyecciones intracavernosas, bombas de vacío, implantes de pene o cirugía vascular en casos de patología vascular.

TRASTORNOS PARAFÍLICOS

CONCEPTO

La parafilia se define como la activación sexual ante estímulos considerados no normales. Esta definición ya deja traslucir lo problemático que puede ser su diagnóstico si se tienen en cuenta las costumbres de las distintas culturas y la dificultad de evaluar una conducta como «normal». En el manual diagnóstico DSM-5® se realiza una distinción entre parafilia y trastorno parafílico. Un trastorno parafílico es una parafilia (fantasías, impulsos o comportamiento sexual ante estímulos considerados no normales) que habitualmente provoca un importante malestar, dificultades interpersonales o un marcado deterioro en algún ámbito del individuo durante un período de tiempo continuado (al menos 6 meses). En algunas parafilias, como el exhibicionismo, la paidofilia o el sadismo con una persona que no consiente, la satisfacción de estos impulsos sexuales se considera ya un criterio diagnóstico de trastorno.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La etiología y la epidemiología se desconocen, al tratarse de conductas generalmente ocultas y por las que la persona no solicita atención. Habitualmente se presentan en varones, y en mujeres se diagnostican muy raramente, excepto en el caso del masoquismo, cuya incidencia se ha estimado en 1 mujer por cada 20 varones.

CUADRO CLÍNICO

El inicio suele darse en la adolescencia y tiende a la cronicidad. En un mismo individuo puede coexistir más de uno de estos trastornos. El manual diagnóstico DSM-5® clasifica los trastornos parafílicos en las categorías que se exponen a continuación.

Trastorno exhibicionista

Es la exposición de los genitales propios a un extraño que no lo espera. En general, afecta a varones que se exhiben ante una mujer de cualquier edad (aunque a veces son selectivos), al parecer con la intención de sorprenderla o asustarla. Puede acompañarse o no de automasturbación.

Trastorno fetichista

Consiste en el uso de objetos inanimados (fetiches) o focalización altamente específica en partes del cuerpo no genitales para la excitación sexual. El fetichista necesita estos objetos para masturbarse o pide a su pareja que los use en la relación sexual. La lista de posibles fetiches es interminable; uno de los preferidos es la ropa interior femenina.

Trastorno froteurista

La excitación se obtiene por el hecho de tocar o rozar a una persona que no consiente y suele darse en aglomeraciones de gente.

Trastorno paidófilo

La persona con este trastorno presenta fantasías o comportamientos sexuales que involucran a niños, generalmente prepúberes (de 13 años o menores), y que consisten desde mirar o tocar hasta la realización de prácticas sexuales. Aunque las víctimas pueden ser de ambos sexos, con más frecuencia son niñas.

Trastorno por masoquismo sexual y trastorno por sadismo sexual

El sádico busca el placer a través del sufrimiento psicológico o físico de la víctima, que puede consentir o no. El masoquista lo obtiene por el hecho de sentirse humillado, pegado o sometido a cualquier otra forma de sufrimiento. Puede llegar a poner en peligro la vida del sujeto, como en casos de mutilación o de privación del oxígeno para la obtención de placer (también denominado *hipoxifilia*).

Trastorno travestista

Se ha descrito sólo en varones, y consiste en vestirse con ropa del sexo opuesto (con fetichismo), o en pensamientos o imágenes de verse como mujer (con autoginefilia), con el fin de obtener una excitación sexual seguida, aunque no siempre, de automasturbación. En el *DSM-IV-TR* era nominado *fetichismo travestista.* Debe realizarse diagnóstico diferencial con el *travestismo no fetichista,* que se encuadra dentro de la disforia de género.

Trastorno voyeurista

Consiste en la observación oculta de otras personas, generalmente desconocidas, en plena actividad sexual o simplemente desnudas o en el proceso de desnudarse, lo cual constituye la forma de excitación preferente o exclusiva. No hay un interés por mantener contacto real con las personas observadas.

Otros trastornos parafílicos

Las posibles parafilias son interminables. Algunos ejemplos son escatología telefónica (llamadas obscenas), necrofilia (cadáveres), parcialismo (atención centrada exclusivamente en una parte del cuerpo), zoofilia (animales), coprofilia (heces), clismafilia (enemas) y urofilia (orina).

TRATAMIENTO

La terapia más utilizada en los trastornos parafílicos se basa en técnicas de modificación de conducta y, en casos graves, en la administración de antiandrógenos. No obstante, lo habitual es que la persona no busque tratamiento, y cuando lo hace, con frecuencia por motivos legales tras denuncias, no se muestra muy motivada para el cambio. Por ello, los resultados suelen ser poco satisfactorios.

DISFORIA DE GÉNERO O TRASTORNOS DE LA IDENTIDAD DE GÉNERO

CONCEPTO

Identidad sexual, identidad de género o *género* es la percepción que cada persona tiene de su condición de ser varón o mujer. El concepto *género* debe distinguirse del de *sexo.* Aunque coloquialmente la palabra sexo suele hacer referencia a las características anatómicas (p. ej., presencia de genitales masculinos o femeninos), el concepto es mucho más amplio. El sexo de un individuo está definido por diversos parámetros: cromosómico o genético, gonadal o de genitales internos, hormonal, de genitales externos, fenotípico, psicológico (identidad de género), de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

asignación en el nacimiento y de educación o crianza. Habitualmente, todos estos parámetros coinciden en un mismo sentido, masculino o femenino. Cuando se produce una discordancia entre ellos en un individuo pueden darse casos de *intersexos* o casos de *disforia de género.* En la disforia de género, la discordancia se produce entre el sexo psicológico (género o identidad de género) y el resto de parámetros que determinan el sexo. También se debe diferenciar entre *identidad sexual* y *orientación sexual*. Esta última hace referencia a la atracción erótica que presenta el individuo hacia varones, mujeres, ambos o ninguno y, por tanto, puede ser heterosexual, homosexual, bisexual o asexual. Para entender el concepto de *disforia de género,* partimos de que la mayoría de individuos tenemos un sentimiento o convicción de que somos hombre o mujer, y esto en general está en concordancia con nuestro aspecto físico, biología, y fundamentalmente con cómo nos ven los demás al respecto. Cuando existe una discordancia entre lo que un individuo percibe o tienen convicción (ser hombre o mujer) y por otro lado su anatomía (masculina o femenina) y/o cómo le perciben los demás (hombre o mujer), se habla de *disforia de género.* Por lo tanto, la *disforia de género* hace referencia al malestar o sufrimiento afectivo y cognitivo que presenta un individuo por la discordancia entre el sexo asignado al nacer y el que experimenta.

CLASIFICACIÓN

La disforia de género (DSM-5®) como término descriptivo general, también denominado *trastornos de la identidad de género* (DSM-IV-TR®), se ha subclasificado en cuatro grupos: *disforia de género (o trastorno de la identidad de género) en el adolescente o el adulto, disforia de género (o trastorno de la identidad de género) en la infancia, otra disforia de género* y *disforia de género no especificada.*

EPIDEMIOLOGÍA

La *disforia de género en el adolescente o el adulto* es de dos a tres veces más frecuente en varones biológicos que en mujeres. Estudios recientes cifran la prevalencia en 1 de cada 11 000 varones y en 1 de cada 30 000 mujeres. No existen datos epidemiológicos fiables sobre los otros subgrupos *(infancia o no especificados).*

ETIOLOGÍA

Es desconocida, pero una de las hipótesis actuales más aceptada sostiene que se trata de una alteración en el proceso de diferenciación sexual (discordancia entre la diferenciación sexual del cerebro y del resto de estructuras anatómicas) que tiene lugar durante el desarrollo fetal y los 2-3 primeros años de vida.

CUADRO CLÍNICO

El DSM-5® y la CIE-10 clasifican la disforia de género como se describe a continuación.

Disforia de género en el adolescente o adulto

Esta entidad, también denominada *transexualismo* según la clasificación CIE-1, se manifiesta por una marcada incongruencia entre el género expresado o experimentado y el sexo asignado al nacer, lo cual se expresa en un malestar intenso y persistente con el sexo propio y por un deseo permanente de vestir, vivir y ser tratado como miembro del otro sexo. Ello genera un profundo malestar psicológico e importantes repercusiones en las áreas social, laboral, de pareja, familiar y personal. Las personas transexuales consideran que han nacido en un sexo equivocado. En la mayoría de los casos refieren el inicio de los síntomas en la infancia, y presentan aversión y rechazo hacia sus genitales y características sexuales secundarias. Por ello, habitualmente buscan tratamiento hormonal y quirúrgico para adquirir las características anatómicas del sexo opuesto. En general, no presentan alteraciones cromosómicas, genitales u hormonales. Al igual que en el resto de la población, su orientación sexual puede ser heterosexual, homosexual, bisexual o asexual. No obstante, en población española más del 80% de las personas transexuales anatómicamente varones que se sienten mujer refieren orientación sexual o atracción por varones, y más del 90% de las personas transexuales mujeres que se sienten varón refieren atracción por mujeres.

Disforia de género en la infancia

Se expresa en el niño o niña por un deseo repetido o insistencia de ser un miembro del sexo opuesto, por presentar fantasías al respecto, y por una preferencia y un deseo marcados por la vestimenta, los juegos, los pasatiempos y los compañeros del otro sexo.

Otra disforia de género

Esta categoría se aplica cuando están presentes los síntomas característicos de la disforia de género pero no se cumplen todos los criterios; por ejemplo, cuando la duración de la disforia es menor de 6 meses.

Disforia de género no especificada

En este grupo se encuadran los casos que presentan malestar con el género asignado (disforia de género), aunque sin la marcada intensidad o las características de los trastornos descritos anteriormente. Aquí se incluiría el denominado en clasificaciones previas *travestismo no fetichista,* cuadro que se presenta sólo en el varón y se caracteriza por llevar ropas del sexo opuesto durante una parte de la vida a fin de disfrutar de la experiencia transitoria de pertenecer al sexo opuesto y de reducir la tensión o ansiedad del paciente, pero sin ningún deseo de un cambio de sexo permanente o de cirugía. Se diferencia del travestismo fetichista (clasificado como parafilia) en que en este último la conducta se realiza con el objetivo de obtener excitación sexual.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe establecerse con *trastornos psicóticos* que cursan con ideas delirantes de pertenecer al otro género; *trastorno obsesivo-compulsivo,* caracterizado por dudas recurrentes con respecto a su género; *trastornos de la personalidad,* principalmente histriónicos, en los que los individuos buscan ser centro de atención, y los límites, con sentimientos de inestabilidad en su identidad de género*; travestismo fetichista; orientación sexual egodistónica,* en la cual el individuo no tiene dudas sobre su identidad y orientación sexual pero desearía que su orientación fuera diferente; *intersexos,* o en casos de *varones afeminados* o *mujeres masculinas.*

TRATAMIENTO

Los primeros abordajes que se realizaron con el objetivo de cambiar la identidad de género resultaron totalmente ineficaces, por lo que fueron abandonados. En la actualidad, el tratamiento de la transexualidad es la reasignación de sexo y se basa en tres pilares: psicológico-psiquiátrico, endocrinológico y quirúrgico. Los objetivos de la *atención psicológica y psiquiátrica* son la confirmación del diagnóstico y el diagnóstico diferencial, la terapia de apoyo y orientación al paciente y a la familia durante el proceso de cambio. El *tratamiento endocrinológico* se basa en la administración de hormonas sexuales cruzadas (estrógenos y antiandrógenos orales a diario en el grupo de hombre a mujer, y testosterona intramuscular cada varios meses o diario en parches en el grupo de mujer a hombre) con el objetivo de eliminar o reducir los caracteres sexuales secundarios del sexo original e inducir los del sexo contrario (p. ej., crecimiento de la barba, vello, cambios en la voz, desarrollo mamario, redistribución de la grasa). El *tratamiento quirúrgico* de reasignación de varón a mujer consiste en vaginoplastia, con muy buenos resultados, y, en caso necesario, aumento de mamas, intervención quirúrgica de nuez y cirugías de feminización facial, de abdomen o de nalgas. También suelen requerir depilación de barba y vello corporal y, en casos en que se ha producido una masculinización de la voz, técnicas de logopedia. La cirugía de mujer a varón consiste principalmente en mastectomía, que es la intervención que más alivio produce, y la histerectomía total. La cirugía genital (faloplastia y metaidoioplastia) es muy compleja, con alto índice de complicaciones, y elevado coste sanitario, por lo que sólo una minoría se somete a esta intervención.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

En los *trastornos de la identidad de género en la infancia,* la actitud debe ser expectante y dirigida a favorecer la adaptación del niño a su entorno y a orientar a la familia. *En los adolescentes*, cuando alcanzan el estadio de maduración sexual grado I-III de Tanner (habitualmente 12 o 13 años), se pueden iniciar tratamientos hormonales reversibles con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (LHRH) para frenar los cambios puberales, siempre que haya consentimiento de ambos padres. A partir de los 16 años, si el diagnóstico se mantiene y confirma, se puede iniciar tratamiento hormonal cruzado. La cirugía de reasignación sexual se aconseja retrasarla hasta la mayoría de edad.

ASPECTOS SANITARIOS Y LEGALES

Desde marzo 2007, en España existe una ley que regula la posibilidad del cambio de nombre y sexo en el documento nacional de identidad (DNI) y otros documentos legales si la persona acredita que ha sido diagnosticada de disforia de género y ha recibido tratamiento médico durante al menos 2 años para acomodar sus características físicas a las correspondientes al sexo reclamado.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Albersen M, Mwamukonda KB, Shindel AW, Lue TF. Evaluation and treatment of erectile dysfunction. Med Clin North Am 2011;95:201-12.

Clayton AH, Hamilton DV. Female sexual dysfunction. Psychiatr Clin North Am 2010;33:323-38.

Gómez Gil E, Esteva de Antonio I. Ser transexual. Barcelona: Glosa; 2006.

Gómez-Gil E, Trilla A, Salamero M, Godás T, Valdés M. Socio-demographic, clinical, and psychiatric characteristics of transsexuals from Spain. Arch Sex Behav 2009;38:378-92.

Moreno Pérez O, Esteva de Antonio I. Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la SEEN (GIDSEEN). Guías de práctica clínica para la valoración y tratamiento de la transexualidad. Endocrinología y Nutrición 2012;26:203-9.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CONSUMO DE SUSTANCIAS ADICTIVAS

Capítulo 191

A. Gual Solé

INTRODUCCIÓN

Las conductas adictivas constituyen un fenómeno relevante en la Europa contemporánea, hasta el punto de que las consecuencias derivadas del consumo de sustancias adictivas suponen un verdadero problema de salud pública.

Uno de cada 10 ciudadanos europeos padece algún tipo de adicción, y 1 de cada 5 muertes prematuras en la Unión Europea es atribuible a las adicciones. Se estima que el coste del tratamiento de las adicciones y sus consecuencias médicas supera el 10% del gasto sanitario europeo. Los costes asociados al consumo de alcohol y tabaco en la Unión Europea en términos de salud, criminalidad y baja productividad ascienden a más de 250 000 millones de euros anuales, sin incluir el daño a terceros (fumadores pasivos, víctimas de conductas violentas provocadas por el alcohol, accidentabilidad, etc.). Las drogas ilegales también tienen un impacto económico notable. Se estima que el tráfico de drogas constituye alrededor del 1% del comercio mundial. La magnitud del problema y su larga duración ponen de relieve que la sociedad occidental todavía se halla muy lejos de haber encontrado respuestas preventivas eficaces frente al fenómeno de las adicciones. En parte se debe a que las medidas preventivas no obedecen a la evidencia científica, sino que habitualmente están influidas por los grupos de presión (ligados a la industria productora) y los objetivos políticos populistas a corto plazo. La distinción entre drogas legales e ilegales se corresponde precisamente con dichos motivos, puesto que desde la perspectiva científica resulta paradójico que las drogas legales sean precisamente las que mayores costes socioeconómicos comporten (tabla 191-1). La evidencia demuestra que una droga legal, el alcohol, es la más perjudicial para la sociedad si se tienen en cuenta tanto el daño para el individuo como el provocado a terceros. El mundo occidental permite que las drogas legales (alcohol y tabaco) circulen apenas sin restricciones en una economía de libre mercado y, por tanto, con la posibilidad de ejercer una importante presión publicitaria sobre el consumidor. Por el contrario, frente a las drogas ilegales, la criminalización de su consumo hace que a los problemas derivados de la propia droga se añadan la marginación y la criminalidad que comporta la ilegalidad.

Se hace preciso que la sociedad avance hacia modelos de intervención más coherentes, basados en la evidencia científica, en los que el consumo de las drogas legales se halle progresivamente más sujeto a una regulación efectiva de su disponibilidad. En el caso de las drogas ilegales se debe proceder a la progresiva descriminalización del consumo, sin que ello deba entenderse como sinónimo de legalización.

CONCEPTO

El consumo de sustancias adictivas se inicia, por regla general, con objetivos recreacionales y bajo la presión de pares. Aunque sus consecuencias negativas están condicionadas por las características del individuo y de su entorno, es importante entender que existe una relación directamente

Tabla 191-1 Potencial tóxico y capacidad de generar dependencia de las sustancias adictivas más comunes

	INTOXICACIÓN AGUDA	TOXICIDAD CRÓNICA	DAÑO A TERCEROS	DEPENDENCIA	SÍNDROME DE ABSTINENCIA
Alcohol	XX	XXX	XXX	XX	XX
Anfetaminas	XX	X	X	XX	X
Alucinógenos	XX	X	X	X	
Cannabis	XX	XX	X	XX	
Cocaína	XXX	XX	X	XX	X
Nicotina	X	XX	X	XX	X
Opiáceos	XX	XX	XX	XX	XX
Sedantes	XX	X	X	XX	XX

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

proporcional entre los consumos realizados y los riesgos y problemas relacionados. Los riesgos asociados empiezan en los primeros consumos, sin que exista solución de continuidad y sin que puedan establecerse niveles de consumo seguros o saludables para ninguna droga.
La Organización Mundial de la Salud (OMS) distingue entre:

- *Consumo de riesgo,* patrón de consumo que incrementa el riesgo de consecuencias negativas para uno mismo o para terceros.
- *Consumo dañino,* cuando la ingesta comporta daños físicos mentales o sociales.
- *Dependencia*, constituida por un conjunto de alteraciones conductuales, cognitivas y fisiológicas que pueden aparecer después de consumos repetidos. Entre dichas alteraciones destacan el deseo compulsivo de consumir, la pérdida de control y la priorización del consumo sobre otras actividades personales importantes.
- *Trastornos relacionados con el consumo,* definidos por el conjunto de alteraciones físicas, mentales o de conducta social en las que el consumo de sustancias adictivas es parte del nexo causal de dicha alteración.

Es importante señalar que los trastornos relacionados con el consumo de sustancias adictivas se presentan tanto en consumidores dependientes como en los no dependientes.

EPIDEMIOLOGÍA

El consumo de sustancias adictivas en España, al igual que en el resto de Europa, se caracteriza por un predominio de las drogas legales o institucionalizadas. En la población de 15 a 64 años (datos de 2013), los consumidores de alcohol suponen el 78,3% de la misma, mientras que los bebedores de riesgo se elevan a 1 600 000 ciudadanos (1 300 000 varones y 300 000 mujeres). El 23,1% de la población admite haberse embriagado al menos una vez en el curso del último año, frecuencia que es mucho mayor entre los jóvenes y los varones. En relación con el tabaco, el 40,7% de la población se declara fumadora, y el 30,8% admite haber fumado diariamente en el curso de los últimos 30 días. El consumo de hipnosedantes se mantiene en niveles altos, con un 12,2% de consumo anual, un 8,9% de consumo en el último mes y un 6,8% de consumidores diarios. Los derivados cannábicos son la cuarta droga más consumida: el 9,2% de la población admite haberlo consumido en el curso del último año, mientras que dicho porcentaje se reduce al 6,6% cuando se contempla el último mes, y el consumo problemático alcanza al 2,2% de la población. El 2,1% de españoles de entre 15 y 64 años admite haber consumido cocaína en el curso del último año, una cifra que, para el último mes, se reduce al 1,0% de la población. Los consumos de otras sustancias como heroína, anfetaminas, éxtasis y alucinógenos se mantienen por debajo del 1% en el curso del último año.
Es importante señalar que el 50% de los consumidores utilizan dos o más drogas, y que en el 90% de dichos casos el alcohol es una de las sustancias presentes. El policonsumo incrementa los riesgos y dificulta el abordaje terapéutico. Una mención especial merece el consumo de drogas en población juvenil, dada la especial vulnerabilidad de este colectivo tanto a los efectos tóxicos de las drogas como a su capacidad adictiva. En población de entre 14 y 18 años, durante el último mes el 74,4% de los estudiantes consumieron alcohol, el 30,8% se emborracharon al menos una vez, el 32,4% fumaron tabaco, el 16,1%, cannabis, y el 11,6% tomaron tranquilizantes.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

El primer factor que ha de tenerse en cuenta en la etiología de las conductas adictivas se centra en las propias drogas. La accesibilidad a las sustancias capaces de generar adicción determina el nivel de daños que las drogas provocan en una determinada sociedad. Cuando se trata de drogas legales como el alcohol y el tabaco, los factores básicos para determinar la accesibilidad son el precio, los horarios y el número de locales donde se venden y las limitaciones en relación con la edad o con su uso en condiciones de riesgo (p. ej., alcohol y conducción). La accesibilidad a las drogas ilegales también está determinada por el precio y la densidad de puntos de venta, aunque por vías distintas.

Cuando los problemas de drogas adquieren dimensiones epidémicas, en un principio suele existir una actitud social de permisividad e incluso se genera un cierto prestigio entre pares ligado al consumo. Así sucede en la actualidad con el cannabis, como ocurrió en los inicios de los años setenta con la heroína y, más recientemente, con la cocaína. En el caso de drogas legales, el prestigio social asociado a su consumo también representa un factor merecedor de análisis. Así, el relacionado con el tabaco ha descendido de forma paralela a la disminución general de su consumo, mientras que con el alcohol no se observan cambios comparables.
Las drogas poseen la capacidad de engañar al cerebro. El consumidor recibe una gratificación que le empuja a sobrevalorar los efectos gratificantes y a obviar las consecuencias negativas. Este fenómeno se agudiza cuando la edad de inicio de los consumos es baja, por lo cual todas las campañas preventivas intentan retrasar la misma; por el mismo motivo se prohíbe el consumo de alcohol y tabaco a los menores. No todos los individuos tienen la misma vulnerabilidad a las drogas, y se sabe que determinados factores genéticos (antecedentes familiares de adicción) incrementan la vulnerabilidad.
El efecto gratificante de las sustancias adictivas está mediado en último término por la liberación de dopamina en circuitos de refuerzo que implican a estructuras cerebrales bien conocidas como el área tegmental ventral, el *nucleus accumbens* y el córtex prefrontal. Los modelos animales de adicción han demostrado que el refuerzo generado por el consumo de drogas provoca conductas de autoadministración repetidas que pueden llevar incluso a la muerte del animal, como en el caso de la cocaína.
Si la instauración de la conducta adictiva está relacionada con sus efectos placenteros a corto plazo, la consolidación de la adicción se produce con la mayoría de drogas debido a los fenómenos de neuroadaptación. Esta implica un aumento de la tolerancia, con el consiguiente incremento de dosis consumidas. De esta manera, cuando el paciente intenta reducir consumos, experimenta una sintomatología de abstinencia de intensidad creciente, que lo empuja a reiniciarlos, no tanto para experimentar efectos gratificantes, sino para evitar los síntomas de abstinencia. La intensidad y las características de estos síntomas dependen del tipo de droga y de sus características farmacológicas, aunque por regla general se asocian a un fenómeno de rebote. Así, drogas depresoras del sistema nervioso central como el alcohol o las benzodiazepinas provocan síndromes de abstinencia caracterizados por la hiperexcitación glutamatérgica, mientras que en sustancias estimulantes como la cocaína y las anfetaminas su retirada se asocia a una clínica depresiva importante.
El síndrome de abstinencia no debe ser confundido con el *craving*, o *síndrome de querencia,* que se define como un deseo imperioso de consumir la droga, a menudo desencadenado por estímulos asociados previamente al consumo y que no comporta la clínica de abstinencia. Una característica habitual en los pacientes adictos es que, cuando reinician los consumos después de un período de abstinencia, experimentan una necesidad irrefrenable de continuar hasta la intoxicación. Este efecto de la droga suele definirse como *priming* y está estrechamente ligado a los circuitos dopaminérgicos de recompensa.
Al estudiar la fisiopatología del consumo de sustancias adictivas es relevante distinguir entre sus efectos reforzadores sobre los sistemas de recompensa del cerebro (capacidad adictiva) y la toxicidad que dichas sustancias pueden tener sobre el conjunto de órganos y sistemas.

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico está condicionado por las características farmacológicas de la droga y por los condicionantes legales relacionados con su consumo, así como por la frecuente presencia de comorbilidad psiquiátrica. A continuación se describen sucintamente los cuadros clínicos de las adicciones a las sustancias consumidas con mayor frecuencia en el Estado español: alcohol, tabaco, cannabis, cocaína y heroína.
La *adicción al alcohol* se instaura de forma lenta, a menudo después de años de consumos importantes. Los pacientes suelen acudir a la consulta en torno a los 40 años de edad, con evoluciones superiores a los 10 años. Como es obvio, en el momento de la exploración, el cuadro clínico dependerá mucho de la alcoholemia, aunque por regla general los pacientes procuran beber poco antes de acudir al médico. Ante un paciente embriagado habrá que tratar en primer lugar la intoxicación etílica aguda y dejar el abordaje de la dependencia para un momento ulterior.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La ingesta etílica puede ser diaria (generalmente, más de 100 g/día) o intermitente, en cuyo caso suele concentrarse en embriagueces de fin de semana. Los alcohólicos tienden a minimizar sus ingestas, especialmente las mujeres. En sus fases iniciales, la enfermedad suele acompañarse de pocos signos y síntomas físicos, entre los que predominan alteraciones conductuales inespecíficas: ansiedad, irritabilidad, insomnio, labilidad afectiva, conflictos familiares y laborales, etc. Cuando la enfermedad se halla plenamente establecida son habituales el temblor distal de predominio matutino, el eritema facial, la halitosis etílica y el abotargamiento, que en fases terminales se convierte en caquexia. El paciente suele quejarse de astenia, anorexia e insomnio. Es frecuente la impotencia sexual, así como la clínica depresiva moderada. No es rara la presencia de celotipia y, en casos avanzados, se debe evaluar sistemáticamente un posible deterioro neuropsicológico. En este estadio son habituales las lagunas mnésicas. El consumo en ayunas se asocia a un mayor riesgo de síndrome de abstinencia si el paciente reduce bruscamente o suprime la ingesta etílica.

Se han desarrollado múltiples tipologías para intentar identificar subgrupos de alcohólicos. Aunque ninguna de ellas permite una clasificación satisfactoria de todos los pacientes, en la actualidad las más utilizadas son la de Cloninger y la de Babor. Ambas coinciden en diferenciar el alcoholismo de inicio precoz, con mayor carga genética, más conductas antisociales y peor pronóstico (tipo I de Cloninger y tipo A de Babor) del alcoholismo de inicio más tardío, caracterizado por la menor presencia de antecedentes familiares, un curso menos maligno y menos conductas antisociales (tipo II de Cloninger y B de Babor).

El *tabaquismo* es la adicción más frecuente en nuestra sociedad. La inmensa mayoría de los fumadores inician sus consumos en la adolescencia o antes, y llegan a los 20-25 años con la adicción plenamente instaurada. Suele ser fácil de diagnosticar, ya que no se encuentra estigmatizado como el alcoholismo y los pacientes suelen referir sus consumos sin defensividad. A pesar de la elevada toxicidad del tabaco, su consumo es trivializado tanto por la sociedad como por los pacientes y los propios médicos, dado que no provoca alteraciones conductuales relevantes como el resto de drogas adictivas. Los fumadores consumen generalmente más de 20 cigarrillos diarios. La intensidad del tabaquismo puede valorarse mediante el número de cigarrillos consumidos por día y el tiempo transcurrido entre el despertar y el consumo del primer cigarrillo (preguntas incluidas en el test de Fagerström). Los fumadores presentan una mayor morbimortalidad ligada a diversas afecciones derivadas del consumo de tabaco, muy especialmente enfermedades pulmonares y vasculares, así como diversos tipos de neoplasias. Por dicho motivo, su abordaje clínico siempre debe comportar una evaluación física exhaustiva, independientemente de su disponibilidad a cesar en su hábito tabáquico.

La *adicción al cannabis* ha experimentado un crecimiento parejo al incremento de consumos identificado en las encuestas poblacionales. En España, las dos formas más habituales de consumo son el hachís (concentrado de resina de la planta) y la marihuana (triturado de la planta que a menudo se obtiene de plantaciones domésticas). El consumo habitual de derivados cannábicos se asocia a apatía, enlentecimiento psicomotor, dificultades de concentración y alteraciones de memoria que se relacionan con un menor rendimiento escolar. En pacientes especialmente sensibles puede desencadenar cuadros psicóticos. A diferencia del tabaquismo, en el que el primer cigarrillo tiene un significado especial, en los adictos al cannabis el cigarrillo previo a acostarse suele ser el más relevante, y a menudo su ausencia conlleva dificultades en la conciliación del sueño.

El *creciente consumo de cocaína* que vivió España en los inicios de este siglo parece declinar. En su mayoría, los consumidores españoles usan la cocaína por vía intranasal sin que, afortunadamente, hayan llegado a popularizarse en exceso otras formas de consumo como el *crack* o el *bazuko.* El consumidor de cocaína suele ser un adulto joven, y los consumos se inician en ambientes de ocio y fin de semana. El progreso de la adicción suele comportar la aparición de episodios de atracones *(binges)* en los que el paciente puede consumir grandes cantidades de cocaína por espacio de 2-3 días. El consumo se acompaña de actividad frenética, a menudo con marcada desinhibición sexual, euforia e insomnio. Estos cuadros suelen terminar en agotamiento, y se siguen de vivencias depresivas y remordimientos (tanto por la conducta como por los elevados gastos realizados) que no inhiben la repetición ulterior de episodios similares. Es habitual que los consumos de cocaína se acompañen de ingestas etílicas importantes, así como de tabaco.

La *adicción a derivados opiáceos* alcanzó su punto culminante en España a finales de los años setenta, con la eclosión de la epidemia de la heroína. En la actualidad se observan pocos casos nuevos de adicción a esta droga, aunque persiste un relevante número de pacientes inmersos en programas de mantenimiento con metadona. La aparición del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) propició un cambio progresivo en la vía de administración de la heroína (de intravenosa a fumada), con la consiguiente disminución de morbilidad asociada a la vía de consumo. El heroinómano necesita consumir su droga en intervalos regulares (de dos a cuatro veces al día) y dosis crecientes. La intensidad del síndrome de abstinencia a opiáceos, así como la ilegalidad y el alto precio de la heroína, son los factores que condicionan rápidamente la conducta del adicto. Durante la exploración, los pacientes se observan como individuos caquécticos, con señales de venopunción a menudo en lugares inverosímiles, cuya conducta de búsqueda de la droga los lleva a desarrollar conductas antisociales reiteradas.

DIAGNÓSTICO

En el momento de escribir este capítulo están vigentes los criterios de la OMS *(Clasificación Internacional de Enfermedades [CIE]-10)* y de la *American Psychiatric Association* (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [DSM-5®])* para el diagnóstico del síndrome de dependencia de sustancias psicoactivas o trastorno por consumo de sustancias psicoactivas. Las diferencias entre ambos sistemas clasificatorios son a día de hoy notables. La CIE-10 exige para establecer el diagnóstico la presencia habitual de tres o más de los criterios diagnósticos en el curso de los últimos 12 meses. El DSM-5® (cuadro 191-1), en cambio, establece cambios significativos que deben tenerse en cuenta. En primer lugar, se suprime la dicotomía abuso/dependencia, para establecer una sola entidad: el trastorno por consumo de sustancias, que puede manifestarse a lo largo de un espectro continuo en niveles progresivos de gravedad. En segundo lugar, se establece la necesidad de especificar la presencia o no de dependencia fisiológica (tolerancia y/o síntomas de abstinencia). En tercer lugar, se incrementa el número de criterios que definen la dependencia de sustancias adictivas, para establecer un número total de 11. En último término, se definen niveles de gravedad crecientes en virtud del número de criterios que cumple el paciente.

Los fenómenos de pérdida de control, tolerancia, abstinencia y compulsión para el consumo son los elementos centrales del síndrome. Deben añadirse también el abandono progresivo de otras actividades y la persistencia en el consumo a pesar de tener conciencia de sus efectos perjudiciales.

TRATAMIENTO

Las conductas adictivas se instauran progresivamente en el individuo y alteran su escala de valores y su estilo de vida de forma casi imperceptible para el usuario. Para que se produzca la transición del uso inicial a la dependencia es imprescindible que el afectado desarrolle mecanismos de autoengaño que le permitan ignorar los signos inequívocos de adicción y continuar consumiendo su droga con la fantasía de que su capacidad de control se mantiene intacta aunque los hechos demuestren lo contrario. La tendencia al autoengaño, inherente a las conductas adictivas, debe ser tenida en cuenta cuando el paciente solicita tratamiento, y adquiere aún mayor importancia cuando la adicción se detecta de forma oportunista (Servicios de Urgencias, Atención Primaria, etc.). La evidencia científica ha demostrado que las técnicas basadas en la confrontación directa usadas habitualmente, no sólo son inútiles, sino que incluso refuerzan la conducta adictiva y retrasan el inicio del tratamiento. En cambio, el abordaje motivacional, en el marco de una atención centrada en el paciente, incrementa la probabilidad de que el paciente inicie y continúe un tratamiento. La entrevista motivacional busca el establecimiento de una relación terapéutica sólida a través de técnicas de escucha reflexiva que facilitan al paciente mayores probabilidades de expresar libremente su ambivalencia con respecto a la droga, lo cual le permite entrar en contacto con sus contradicciones internas e incrementar su motivación al objeto de iniciar un proceso de cambio. Una vez que el paciente acepta abordar su adicción, es imprescindible clarificar, mediante un proceso de toma de decisiones compartida, si el

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 191-1 Síntesis de los criterios del DSM-5® para el diagnóstico del trastorno por consumo de sustancias

1. La persona consume grandes cantidades de sustancia o lo hace durante un tiempo más prolongado del previsto (pág. 483, líneas 18-19, del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®*, 5.ª edición)
2. La persona expresa deseos insistentes de dejar o de regular su consumo y relata múltiples esfuerzos fallidos por disminuir o abandonar este (pág. 483, líneas 19-21, del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®*, 5.ª edición)
3. La persona invierte una gran parte de su tiempo intentando conseguir la sustancia, consumiéndola o recuperándose de sus efectos (pág. 483, líneas 21 y 22, del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®*, 5.ª edición)
4. Existe un deseo intenso de consumo manifestado por un ansia y una urgencia en cualquier momento, aunque es más probable que aparezca en aquellos ambientes en los que la persona ha conseguido o consumido la sustancia anteriormente (pág. 483, líneas 22-26, del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®*, 5.ª edición)
5. El consumo recurrente de sustancias puede conllevar el incumplimiento de los deberes fundamentales en los ámbitos académico, laboral o doméstico (pág. 483, líneas 32-34, del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®*, 5.ª edición)
6. La persona podría seguir consumiendo a pesar de tener problemas recurrentes o persistentes en la esfera social o interpersonal causados o exacerbados por los efectos del consumo (pág. 483, líneas 34-36, del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®*, 5.ª edición)
7. Se reducen o abandonan importantes actividades sociales, ocupacionales o recreativas debido al consumo de sustancias (pág. 483, líneas 36 y 37, del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®*, 5.ª edición)
8. Puede producirse un consumo recurrente de la sustancia incluso en aquellas situaciones en las que esta provoca un riesgo físico (pág. 483, líneas 39-41, del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®*, 5.ª edición)
9. La persona consume de forma continuada a pesar de saber que padece un problema físico o psicológico recurrente o persistente que probablemente se puede originar o exacerbar por dicho consumo (pág. 483, líneas 41-43, del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®*, 5.ª edición)
10. La tolerancia se define como el aumento significativo de las dosis de la sustancia para conseguir los efectos deseados o como una reducción notable del efecto cuando se consume la dosis habitual (pág. 484, líneas 1-3, del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®*, 5.ª edición)
11. La abstinencia es un síndrome que ocurre cuando disminuyen las concentraciones de la sustancia en la sangre o los tejidos en una persona que ha sido una gran consumidora de manera prolongada (pág. 484, líneas 15-17, del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®*, 5.ª edición)

Reproducción autorizada por Editorial Médica Panamericana S.A. en nombre de la Asociación Americana de Psiquiatría. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®*. 5.ª ed. ©2014, American Psychiatric Association. Todos los derechos reservados.

objetivo terapéutico es la abstinencia o la reducción de consumos. Cuando se acuerda un objetivo de abstinencia, debe contemplarse la conveniencia de realizar una desintoxicación. Este proceso consiste en la supresión brusca y programada del consumo de drogas mediante el empleo de estrategias y fármacos para reducir en lo posible la incomodidad del paciente y evitar las complicaciones inherentes a la abstinencia. De inmediato se inicia la fase de rehabilitación, cuyo objetivo principal es la prevención de recaídas en el consumo mediante un abordaje multimodal. Aunque las bases conceptuales del tratamiento son comunes a todas las adicciones, el abordaje farmacológico comporta especificidades diversas según cada tipo de droga, como se resume a continuación para las principales sustancias adictivas.

En los casos en que se acuerde una reducción de consumos, la desintoxicación carece de sentido y, en cambio, es esencial establecer una monitorización rigurosa de los consumos pactados.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Adicción al alcohol

El proceso de desintoxicación implica la supresión inmediata y total del alcohol, lo cual supone, a su vez, prevenir o tratar el síndrome de abstinencia. El tratamiento farmacológico se basa en fármacos tranquilizantes como benzodiazepinas, clometiazol y tiaprida, utilizados en pautas descendentes de duración inferior a 14 días. Se ha demostrado que estos fármacos son eficaces en el tratamiento del síndrome de abstinencia por alcohol, aunque las benzodiazepinas constituyen el grupo terapéutico de mayor aceptación, preferentemente las que tienen una semivida larga.

Las dosis iniciales dependen de varios factores: peso del paciente, cantidades de alcohol ingeridas, patrón de consumo, antecedentes de crisis comiciales o *delirium tremens* y gravedad de la clínica de abstinencia en el momento de la exploración. En el caso del diazepam, por ejemplo, las dosis oscilarán entre 30 y 80 mg/día repartidas en tres o cuatro tomas. Durante dicho proceso, el paciente debe recibir un aporte hidroelectrolítico adecuado y vitaminas del grupo B (B_1 + B_6 + B_{12}), así como ácido fólico y hierro, si estos fueran necesarios.

Si se utiliza clometiazol o benzodiazepinas, hay que tener presente su capacidad adictiva, su efecto depresor respiratorio y su capacidad de potenciación de los efectos depresores del etanol. En pacientes con hepatopatía grave, es aconsejable utilizar lorazepam. Por regla general, la desintoxicación puede realizarse ambulatoriamente. Sólo se ingresará a los pacientes más graves, con complicaciones médicas o psiquiátricas o que carezcan del soporte familiar necesario.

Cuando supera la fase de desintoxicación, el paciente debe iniciar un proceso orientado a mejorar su calidad de vida, que comporta simultáneamente el abordaje de la patología médica y psicosocial existente y el aprendizaje de estrategias para mantenerse abstinente y prevenir las recaídas.

Aunque en la rehabilitación alcohólica se han ensayado múltiples fármacos, sólo se ha demostrado la efectividad de algunos para impedir el consumo (antidipsotrópicos) o para reducir el deseo de beber *(anticraving)*.

Los fármacos aversivos o antidipsotrópicos bloquean el metabolismo del alcohol (inhibición de la aldehído deshidrogenasa), para dar lugar a una intoxicación por acetaldehído caracterizada por vasodilatación generalizada con enrojecimiento facial, cefalea, taquicardia, hipotensión ortostática, sudoración profusa, vómitos, disnea y visión borrosa con sensación de vértigo y obnubilación. El objetivo es disuadir del consumo de alcohol sin menoscabar la libertad del paciente. Se requiere que este acepte voluntariamente el tratamiento y se aconseja su administración bajo supervisión estricta. Desde el punto de vista clínico, existen dos fármacos comercializados: disulfiram y cianamida cálcica. La dosis inicial de disulfiram se sitúa en torno a 250 mg/día y la de mantenimiento es de unos 125-250 mg/día. La cianamida cálcica se ingiere en dosis medias de 150 mg/día. La duración del tratamiento debe ajustarse individualmente y variará de acuerdo con la evolución clínica del paciente.

Los *fármacos anticraving* reducen la intensidad de la compulsión a beber y/o la tendencia a la pérdida de control. Entre los diversos fármacos ensayados existe evidencia contrastada de eficacia en el acamprosato, la naltrexona y el topiramato, aunque el último no esté registrado con esta indicación terapéutica. El acamprosato tiene una estructura similar al ácido gammaaminobutírico (GABA). Actúa como potenciador del sistema GABAérgico e inhibidor del sistema *N*-metil-D-aspartato (NMDA)-glutamato. Con dosis de 2 g/día durante 6 a 12 meses mejora las tasas de abstinencia. Su eficacia aumenta con la adición de disulfiram. Sus efectos terapéuticos modestos y su compleja posología limitan su uso clínico.

La naltrexona es un antagonista de acción prolongada sobre receptores opiáceos. El bloqueo de los mismos suprime los efectos gratificantes del alcohol, con lo que se rompe el círculo que conduce al deseo imperioso de beber. En dosis de 50 mg/día, la naltrexona produce una reducción de los consumos y menores tasas de recaídas. Su efectividad aumenta cuando se acompaña de psicoterapia cognitivo conductual.

El nalmefeno es un modulador opioide, con acción antagonista sobre receptores mu y delta y una acción agonista parcial en los receptores

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

kappa. Se halla indicado en aquellos casos donde se busca una reducción de los consumos alcohólicos. Se utiliza a demanda en una dosis única de 18 mg exclusivamente en los días en que existe riesgo de consumo elevado. Debe administrarse conjuntamente con apoyo psicosocial.
Existen otros fármacos en el mercado (topiramato, gabapentina, baclofeno, oxibato sódico) que carecen de la indicación terapéutica, pero en los que existen estudios que avalan su uso en el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol.

Adicción al hábito de fumar (nicotina)

Los fármacos autorizados para el tratamiento farmacológico del tabaquismo son el bupropión, la vareniclina y los tratamientos sustitutivos con nicotina. Estos pueden aplicarse mediante chicles o comprimidos, pero la forma más habitual de prescripción es en parches de liberación transdérmica de nicotina en 16 o 24 h. La dosis diaria se establece según la gravedad de la dependencia, y se aconsejan los parches de 21 mg para fumadores de una cajetilla de cigarrillos diaria. La duración del tratamiento debe ajustarse a la evolución clínica, con reducción progresiva de las dosis de nicotina hasta su retirada final. El bupropión es una molécula antidepresiva que ha demostrado su efectividad en la cesación del hábito tabáquico. Se administra en dosis iniciales de 150 mg, que se incrementan a 300 mg en el curso de la segunda semana de tratamiento.
La vareniclina es el fármaco más efectivo en el tratamiento del tabaquismo. Es un agonista parcial de la nicotina que ocupa los receptores nicotínicos y reduce el *craving*. Se administra en dosis crecientes de 0,5 a 2 mg diarios en el curso de la primera semana de tratamiento, en la que se aconseja reducir progresivamente el consumo de cigarrillos hasta su retirada total. El tratamiento debe tener una duración aproximada de 3 meses.

Adicción al cannabis

Los derivados cannábicos se caracterizan por su larga semivida, que facilita la ausencia de clínica de abstinencia al suprimir su consumo. No obstante, la abstinencia puede acompañarse de sintomatología depresiva y/o ansiosa; la aparición de insomnio es muy frecuente. Aunque no existe un abordaje terapéutico específico, los pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento sintomático con antidepresivos sedativos, pregabalina o neurolépticos atípicos, con evitación del uso de benzodiazepinas por su capacidad adictiva.

Adicción a la cocaína

No existen tratamientos farmacológicos aprobados para el manejo de la adicción a la cocaína. Por tanto, el abordaje farmacológico se limita al tratamiento sintomático de las alteraciones médicas y psiquiátricas ligadas al consumo de cocaína.

Adicción a los opiáceos

La mayor parte de los adictos a opiáceos precisan iniciar el tratamiento con un proceso de desintoxicación, que puede realizarse mediante agonistas opiáceos como la metadona o la buprenorfina o con antagonistas opiáceos y tratamiento sintomático del síndrome de abstinencia inducido, en las denominadas *desintoxicaciones rápidas o ultrarrápidas.* La primera opción suele ser la elegida, por su mayor seguridad y sus menores costes.
El tratamiento de rehabilitación de la adicción a opiáceos puede realizarse mediante diversas estrategias farmacológicas de probada eficacia. Los modelos más clásicos se basan en el mantenimiento con fármacos agonistas, básicamente metadona o buprenorfina. Esta última puede utilizarse sola o en combinación con naloxona. Una alternativa habitual en los mal denominados *programas libres de drogas* es el uso de la naltrexona, potente antagonista opiáceo.

INTERVENCIONES PSICOSOCIALES

Pueden ser de intensidades variables, desde la intervención breve motivacional a la reclusión durante meses en una comunidad terapéutica. Persiguen aumentar la motivación para el cambio, mejorar el soporte sociofamiliar, reestructurar defensas no adaptativas y enseñar estrategias para prevenir las recaídas. Pueden incluir terapias de orientación cognitiva conductual, psicoterapias individuales, terapias grupales o familiares, grupos de autoayuda y programas educativos que enfatizan los daños del consumo persistente. Su efectividad se ha demostrado en múltiples estudios. Las terapias de orientación motivacional presentan la mejor relación coste-efectividad.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5®). 5.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.

Anderson P, Gual A, Colom J. Alcohol in Primary Health Care: Clinical guidelines on Identification and Brief Interventions. Barcelona: Dept of Health of the Government of Catalunya; 2005.

Miller WR, Rollnick S. Motivational Interviewing: Helping People Change. 3rd ed. New York: Guilford Publications Inc.; 2013.

Nutt DJ, King LA, Phillips LD. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. Lancet 2010;376:1558-65.

Pascual F, Guardia J, Pereiro C, Bodes J. Alcoholismo. Guía de intervención en el trastorno por consumo de alcohol. 3.ª ed. Madrid: Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías (SOCIDROGALCOHOL); 2013.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA

Capítulo 192

J. Castro Fornieles

Los trastornos de la conducta alimentaria se caracterizan por alteraciones del comportamiento en relación con la ingesta de comida que suelen influir de forma notable en la nutrición y el peso. Ello lleva consigo problemas físicos y psicológicos que repercuten gravemente sobre la vida del paciente. Los principales son la anorexia nerviosa y la bulimia nerviosa, aunque también se describen otros trastornos, como el trastorno por atracón, el trastorno por evitación/restricción de la ingesta de comida, la pica y la rumiación.

ANOREXIA NERVIOSA

CONCEPTO

La anorexia nerviosa está determinada por una pérdida de peso relevante (malnutrición), en general decidida voluntariamente. Se acompaña de temor a engordar y alteraciones de la imagen corporal. La malnutrición afecta a todos los órganos y sistemas, y uno de los síntomas más evidentes es la amenorrea. En la actualidad, en occidente padecen anorexia nerviosa del 0,5% al 1% de las muchachas adolescentes y jóvenes. Por cada 9 o 10 mujeres hay un varón que presenta el trastorno.

ETIOPATOGENIA

Los estudios de concordancia gemelar, de agregación familiar e incluso de genética molecular revelan el papel predisponente de un factor genético. Pubertad y adolescencia son las edades de riesgo, por los cambios emocionales y psicosociales implicados en la reevaluación estética del propio cuerpo. El sexo femenino sufre además la presión social en favor de una silueta delgada. Existen características de la personalidad previa (perfeccionismo, rigidez, escasa empatía y baja autoestima) que predisponen al trastorno. También puede hacerlo —y mantenerlo— una actividad física excesiva, que afecta a la regulación del apetito y la obsesividad. La realización de dietas para adelgazar en personas predispuestas puede desencadenar el trastorno. Las consecuencias biológicas y psicobiológicas de la malnutrición constituyen el principal

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

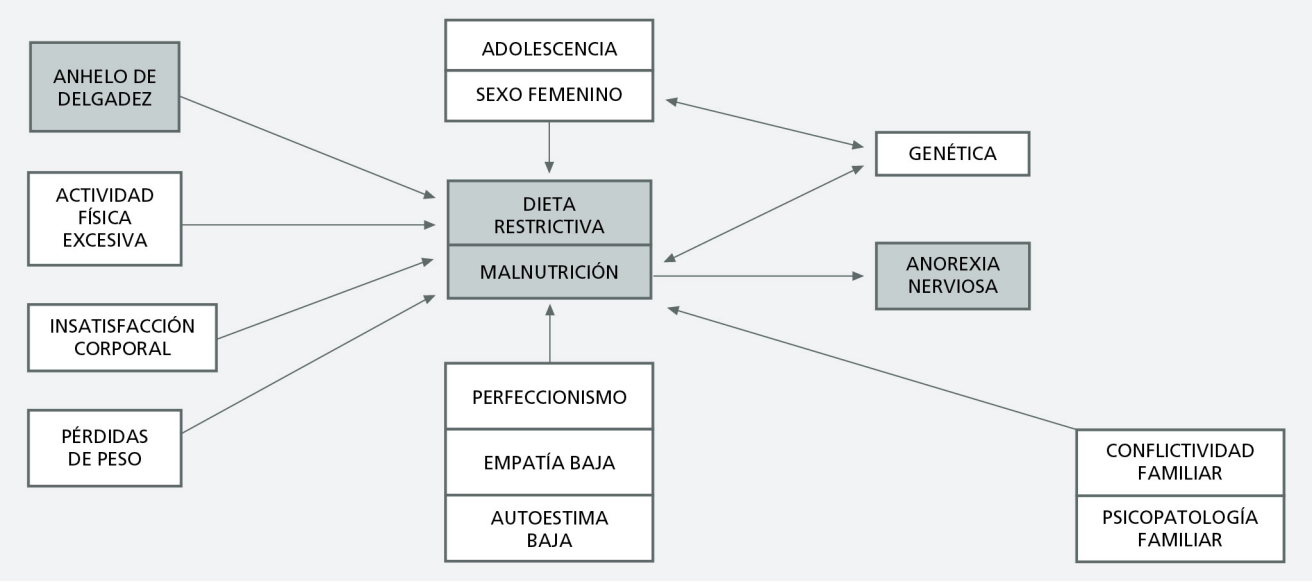


Figura 192-1 Fenomenología básica en la anorexia nerviosa.

factor de mantenimiento y dan lugar a los síntomas y signos propios de la inanición y a alteraciones del apetito, las emociones y la obsesividad.

Con frecuencia existen antecedentes familiares de depresión, trastornos de ansiedad y trastornos del comportamiento alimentario. Además, el inicio de la anorexia nerviosa puede desencadenar problemas en las relaciones familiares.

Las influencias socioculturales, concretamente el *anhelo de delgadez,* constituyen un factor de predisposición y también de mantenimiento. Los agentes que contribuyen a la difusión de la estética de la delgadez son muchos: modas del vestir, productos y servicios adelgazantes con su publicidad, rechazo del sobrepeso y extrema valoración de la delgadez en los medios de comunicación. También puede predisponer a la anorexia nerviosa cualquier circunstancia que determine adelgazar o sufrir por la imagen corporal (fig. 192-1).

CUADRO CLÍNICO

Los signos usuales son: aspecto demacrado, sequedad de la piel, caída del cabello, uñas frágiles, lanugo, hipotensión, extremidades frías y cianóticas, a veces edemas. Pueden darse bradicardia extrema y arritmias con riesgo de muerte. La alteración endocrinológica más frecuente es la disminución de hormonas gonadotróficas y tiroideas. Pueden darse desequilibrios electrolíticos con disminución de sodio y potasio, si existen conductas purgativas como los vómitos o el uso de laxantes. Anemia, leucopenia y trombocitopenia suelen aparecer en casos de cierta duración. Otras consecuencias biológicas son la osteopenia y la osteoporosis, que pueden llegar a ser graves si el trastorno se mantiene durante años. En pruebas de neuroimagen se observan también alteraciones cerebrales con disminución de materia gris.

Existen cambios en la conducta del paciente: esconde, manipula y desmenuza la comida; rechaza alimentos; incrementa su actividad física o académica; reduce sus relaciones sociales. Su estado de ánimo empeora: está irritable, susceptible, oposicionista, lábil. Suele haber retraimiento social y abandono de actividades placenteras y puede aparecer ideación suicida. Proliferan las discusiones familiares, con sus consecuencias emocionales. La preocupación por el cuerpo, el peso y la comida es prioritaria y obsesiva. Se incrementa la rigidez y el perfeccionismo. El paciente no suele aceptar que se trate de una enfermedad. La distorsión de la imagen corporal es frecuente. Es común la asociación con depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social y trastornos de personalidad.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

La evaluación inicial debe incluir: hemograma completo, urea y electrólitos, proteinograma y función hepática, ECG y densitometría ósea (si la anorexia nerviosa dura más de 1 año). Si existen vómitos o ingesta de laxantes, la determinación de electrólitos debe ser urgente. Durante la realimentación es prudente controlar hemograma, y electrólitos. En el trastorno grave crónico conviene estudiar cortisol, hormonas tiroideas y hormonas gonadotróficas y del crecimiento para control y para descartar otros procesos subyacentes. Desde el punto de vista psicopatológico se utilizan diferentes procedimientos (cuestionarios, entrevistas estructuradas) para evaluar la sintomatología anoréxica, la distorsión de la imagen corporal, la insatisfacción corporal, la actividad física y la sintomatología depresiva, ansiosa y obsesiva. La determinación del peso y del índice de masa corporal debe realizarse regularmente.

DIAGNÓSTICO

En el cuadro 192-1 se incluyen los criterios diagnósticos de la *American Psychiatric Association* (DSM-5®). Cabe destacar que no aparece la amenorrea, pues, a pesar de su indudable valor clínico, no es un criterio válido en algunas circunstancias, como en el caso de niñas prepúberes o chicos. El diagnóstico diferencial debe establecerse con las enfermedades no psiquiátricas que cursan con pérdidas de peso. La depresión mayor no se acompaña de pensamientos obsesivos relacionados con el cuerpo, el peso o los alimentos. En el trastorno obsesivo, las obsesiones y compulsiones no suelen relacionarse con el miedo a engordar o el anhelo de delgadez. En la fobia social, la evitación de los otros no depende del temor al enjuiciamiento del propio cuerpo. En la bulimia nerviosa no hay desnutrición, aunque pueden existir alteraciones nutricionales.

PRONÓSTICO

Según diversos estudios, a medio y largo plazo (más de 5 años), un 30%-40% de pacientes con anorexia nerviosa está completamente recuperado, mientras que un 25%-30% mantiene síntomas y un 15%-20% no encuentra mejoría. La mortalidad estaría alrededor del 7%. Alrededor del 30% de los pacientes sufre otros trastornos psiquiátricos. El pronóstico es mejor en adolescentes tratados adecuadamente.

TRATAMIENTO

Su objetivo es: normalizar el estado nutricional (realimentación), corregir las posibles disfunciones biológicas, reducir la distorsión de la imagen corporal y la insatisfacción asociada, normalizar la conducta durante las comidas y las cantidades, suprimir las conductas purgativas, regular y controlar la actividad física, normalizar las relaciones familiares, promover la integración social y tratar los posibles trastornos psicopatológicos asociados.

No se ha demostrado de forma definitiva la eficacia de ningún psicofármaco en el tratamiento, aunque se apunta que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden ser útiles para mejorar algunos síntomas obsesivos y ayudar al mantenimiento del peso una vez recuperado. Los antipsicóticos de segunda generación también

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 192-1 Criterios para el diagnóstico de anorexia nerviosa según el DSM-5® de la *American Psychiatric Association*

A. Restricción de la alimentación en relación con las necesidades, que conduce a un peso corporal significativamente bajo con relación a la edad, el sexo, el curso del desarrollo y la salud física. *Peso significativamente bajo* se define como un peso que es inferior al mínimo normal o, en niños y adolescentes, inferior al mínimo esperado

B. Miedo intenso a ganar peso o a engordar o comportamiento persistente que interfiere en el aumento de peso, incluso con un peso significativamente bajo

C. Alteración en la forma en que uno mismo percibe su propio peso o constitución, influencia impropia del peso o la constitución corporal en la autoevaluación, o falta persistente de reconocimiento de la gravedad del bajo peso corporal actual

Especificar si:

Tipo restrictivo: durante los últimos 3 meses, el individuo no ha tenido episodios recurrentes de atracones o purgas (es decir, vómito autoprovocado o utilización incorrecta de laxantes, diuréticos o enemas). Este subtipo describe presentaciones en las que la pérdida de peso es debida sobre todo a la dieta, el ayuno y/o el ejercicio excesivo

Tipo con atracones/purgas: durante los últimos 3 meses, el individuo ha tenido episodios recurrentes de atracones o purgas (es decir, vómito autoprovocado o utilización incorrecta de laxantes, diuréticos o enemas)

Especificar si:

En remisión parcial: después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para la anorexia nerviosa, el Criterio A (peso corporal bajo) no se ha cumplido durante un período continuado, pero todavía se cumple el Criterio B (miedo intenso a aumentar de peso o a engordar, o comportamiento que interfiere en el aumento de peso) o el Criterio C (alteración de la autopercepción del peso y la constitución)

En remisión total: después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para la anorexia nerviosa, no se ha cumplido ninguno de los criterios durante un período continuado

Especificar la *gravedad actual:* la gravedad mínima se basa, en los adultos, en el índice de masa corporal (IMC) actual o, en niños y adolescentes, en el percentil del IMC. Los límites siguientes derivan de las categorías de la Organización Mundial de la Salud para la delgadez en adultos; para niños y adolescentes, se utilizarán los percentiles de IMC correspondientes. La gravedad puede aumentar para reflejar los síntomas clínicos, el grado de discapacidad funcional y la necesidad de supervisión.

Leve: IMC ≥ 17 kg/m^2

Moderado: IMC 16-16,99 kg/m^2

Grave: IMC 15-15,99 kg/m^2

Extremo: IMC < 15 kg/m^2

Reproducción autorizada por Editorial Médica Panamericana S.A. en nombre de la Asociación Americana de Psiquiatría. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®*. 5.ª ed. ©2014, American Psychiatric Association. Todos los derechos reservados.

pueden resultar útiles en pacientes graves, aunque los estudios no son concluyentes. Junto al programa nutricional se intervendrá psicoterápicamente, ya sea de modo individual o en grupo; los tratamientos de orientación cognitiva conductual han demostrado su utilidad. El abordaje de la familia es imprescindible, especialmente en adolescentes. Los casos de cierta gravedad exigen especialización y debieran tratarse por equipos multidisciplinarios. La hospitalización en las situaciones agudas debe realizarse en el ámbito de un hospital general. Los criterios de ingreso serían: alteraciones biológicas graves o riesgo de que se produzcan, pérdidas de peso superiores al 20% o índices de masa corporal inferiores a 14-15, conflictividad familiar grave y desorganización emocional/conductual asociada, ideas de suicidio, trastornos psiquiátricos asociados graves y fracaso de tratamientos ambulatorios. El hospital de día especializado permite acortar las hospitalizaciones completas o incluso evitarlas.

PROFILAXIS

La prevención primaria de la anorexia nerviosa es muy difícil. El anhelo de delgadez afecta a todo el mundo occidental. A los 6-8 años de edad los niños ya han interiorizado el modelo estético corporal. Hasta la fecha sólo algún país controla legalmente la publicidad de productos adelgazantes. Niños y adolescentes deben tener una buena información nutricional. La supervisión de los grupos de alto riesgo (bailarinas, gimnastas, fondistas, modelos) debería ser obligatoria. El diagnóstico precoz debe ejercerse en escuelas y en equipos de asistencia primaria y detectar adolescentes que pierden peso, cambian de humor y se retraen socialmente para poder controlar su evolución.

BULIMIA NERVIOSA

CONCEPTO

El hecho esencial de este trastorno es la presencia de episodios de ingesta excesiva y descontrolada de alimentos, generalmente de alto contenido en hidratos de carbono, junto con actividades compensatorias de tales excesos, como vómitos o consumo de laxantes, determinadas por el miedo a engordar. También se ha catalogado como un trastorno del control de impulsos. Su prevalencia en la población femenina juvenil es del 1%-3%.

ETIOPATOGENIA

Es un trastorno que comparte con la anorexia nerviosa muchos de los factores desencadenantes. Los factores genéticos están bien acreditados y también es más frecuente en el sexo femenino, por razones culturales y biológicas. Suele haber antecedentes personales y familiares, especialmente maternos, de sobrepeso y obesidad. En la bulimia nerviosa hay alteraciones biológicas implicadas en su etiopatogenia, sobre todo en su mantenimiento, secundarias a las irregularidades alimentarias. Se ha postulado una disfunción noradrenérgica, dopaminérgica y serotoninérgica. Las irregularidades en la ingesta alteran mecanismos reguladores del apetito. Estos pacientes suelen ser impulsivos, susceptibles socialmente y con baja autoestima, pero no es seguro que lo sean antes del trastorno. Suelen manifestar un escaso control de impulsos: robos, mentiras, promiscuidad sexual, consumo de tóxicos, suicidio. Como en la anorexia nerviosa, el anhelo de delgadez suele causar la dieta restrictiva, sin la cual en la mayoría de los casos no se produciría la bulimia. El 25%-65% de familiares de primer grado sufre trastornos afectivos. También son frecuentes el alcoholismo, el abuso de sustancias y los trastornos del comportamiento alimentario. La bulimia nerviosa parece desencadenarse a menudo por estrés. Este efecto es evidente en la precipitación de episodios bulímicos (atracones) una vez establecido el trastorno, pero la naturaleza de los episodios bulímicos no está aclarada. En la figura 192-2 se resumen los fenómenos esenciales de la etiopatogenia del proceso y de los episodios bulímicos.

CUADRO CLÍNICO

El peso puede ser normal o puede haber sobrepeso u obesidad. Suele detectarse una ligera distensión abdominal, estreñimiento o diarrea. Los vómitos facilitan la hipertrofia de las parótidas, alteraciones dentarias, ulceraciones bucales, gastritis, esofagitis y erosiones en el dorso de los dedos que utilizan para provocar los vómitos. Laxantes, diuréticos y vómitos pueden dar lugar a tasas bajas de potasio, sodio, calcio, fósforo y magnesio, con las perturbaciones sistémicas pertinentes. La hiponatremia se da en un 5% y la hipocalemia en un 15%. Todo ello puede conllevar alteraciones del ritmo cardíaco.

Los atracones y comportamientos purgativos suelen ocultarse. La impulsividad es común, con frecuentes conductas de riesgo. Los sujetos con bulimia mienten y roban, habitualmente comida o dinero, para satisfacer su voracidad. Sus relaciones personales son inestables, variando con frecuencia de amigos y de pareja sexual. La conflictividad familiar y social es mayoritaria. Los cambios de actividad y ocupación son frecuentes. También lo es el consumo de tabaco, alcohol y otros tóxicos. La labilidad emocional es constante. A la ansiedad precipitante de los atracones se suma la provocada por estos y los sentimientos de culpa y autodesprecio, que determinan estados disfóricos y depresivos a veces permanentes. La preocupación por su trastorno, su imagen corporal, su

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

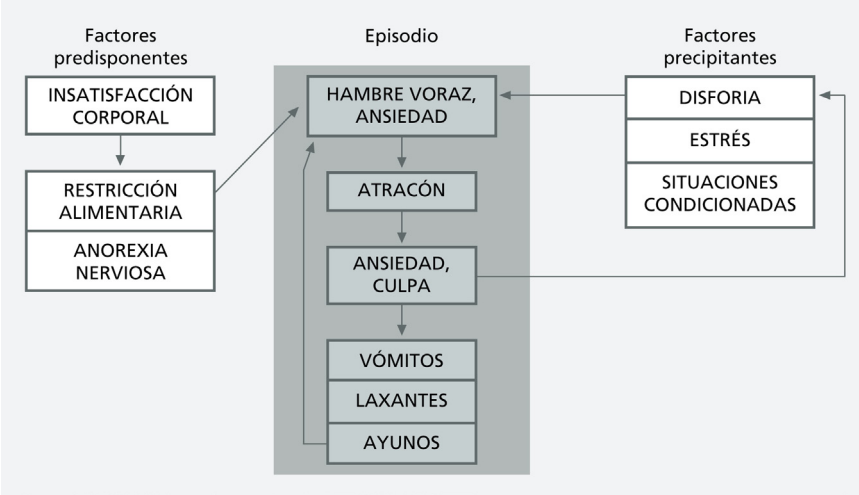


Figura 192-2 Fenomenología básica en la bulimia nerviosa.

peso y la opinión de los demás determinan una autoestima muy baja y una autoimagen negativa en los pacientes.
El 45%-75% de los pacientes sufre episodios de depresión mayor y un 35% incurre en tentativas de suicidio. Son frecuentes las crisis de angustia, ansiedad generalizada y trastornos fóbicos, así como trastornos de personalidad.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Son semejantes a las recomendadas en la anorexia nerviosa. Deben determinarse potasio, magnesio y sodio, que pueden estar disminuidos por las conductas purgativas. Ha de practicarse hemograma completo. Cualquier signo o síntoma sospechoso obliga a practicar con ECG. El peso y el índice de masa corporal deben controlarse con regularidad. Exploraciones psicológicas y psicopatológicas específicas deben evaluar la sintomatología bulímica, depresiva y ansiosa, así como los estilos de vida y las características de personalidad y adaptación social del paciente.

DIAGNÓSTICO

En el cuadro 192-2 se detallan los criterios diagnósticos del DSM-5®. El diagnóstico diferencial debe establecerse con la anorexia nerviosa, en la que las pacientes pueden darse atracones y presentar conductas purgativas, pero con pérdida de peso y malnutrición. En el *síndrome de Kleine-Levin* hay alteraciones de la conducta alimentaria, pero no preocupaciones obsesivas por el peso o la silueta. Los trastornos depresivos, especialmente estacionales, pueden cursar con hiperfagia y avidez de hidratos de carbono, pero sin preocupaciones significativas por el peso y la imagen corporal ni comportamientos compensatorios.

PRONÓSTICO

Tras unos 10 años de evolución, alrededor de la mitad de los pacientes presenta una recuperación total. Una cuarta parte sufre cuadros parciales o trastornos no especificados. Alrededor del 20% sigue cumpliendo criterios de bulimia nerviosa. La mortalidad estaría alrededor del 1% aunque, como en muchos casos se mantiene el trastorno en secreto, podría ser superior.

TRATAMIENTO

Los objetivos terapéuticos son los siguientes: suprimir los atracones y regular el comportamiento alimentario, suprimir las conductas compensatorias, corregir los desequilibrios biológicos asociados al trastorno, situar el peso en el nivel adecuado, reducir la distorsión de la imagen corporal y la insatisfacción consiguiente, tratar posibles trastornos psiquiátricos asociados, mejorar la autoestima, la autoimagen y las adaptaciones sociales y solucionar la conflictividad familiar.
Los antidepresivos han demostrado su eficacia. La fluoxetina, el más conocido, se administra en dosis únicas diarias de 60 mg. En los últimos años se han descrito efectos beneficiosos con los eutimizantes como el topiramato. Los tratamientos de orientación cognitiva

Cuadro 192-2 Criterios para el diagnóstico de bulimia nerviosa según el DSM-5® de la *American Psychiatric Association*

A. Episodios recurrentes de atracones. Un episodio de atracón se caracteriza por los dos hechos siguientes:
   1. Ingestión, en un período determinado (p. ej., dentro de un período cualquiera de dos horas), de una cantidad de alimentos que es claramente superior a la que la mayoría de las personas ingerirían en un período similar en circunstancias parecidas
   2. Sensación de falta de control sobre lo que se ingiere durante el episodio (p. ej., sensación de que no se puede dejar de comer o controlar lo que se ingiere o la cantidad de lo que se ingiere)
B. Comportamientos compensatorios inapropiados recurrentes para evitar el aumento de peso, como el vómito autoprovocado, el uso incorrecto de laxantes, diuréticos u otros medicamentos, el ayuno o el ejercicio excesivo
C. Los atracones y los comportamientos compensatorios inapropiados se producen, de promedio, al menos una vez a la semana durante tres meses
D. La autoevaluación se ve indebidamente influida por la constitución y el peso corporal
E. La alteración no se produce exclusivamente durante los episodios de anorexia nerviosa

Especificar si:
En remisión parcial: después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para la bulimia nerviosa, algunos pero no todos los criterios no se han cumplido durante un período continuado
En remisión total: después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para la bulimia nerviosa, no se ha cumplido ninguno de los criterios durante un período continuado

Especificar la *gravedad actual:* la gravedad mínima se basa en la frecuencia de comportamientos compensatorios inapropiados. La gravedad puede aumentar para reflejar otros síntomas y el grado de discapacidad funcional:
Leve: un promedio de 1-3 episodios de comportamientos compensatorios inapropiados a la semana
Moderado: un promedio de 4-7 episodios de comportamientos compensatorios inapropiados a la semana
Grave: un promedio de 8-13 episodios de comportamientos compensatorios inapropiados a la semana
Extremo: un promedio de 14 episodios o más de comportamientos compensatorios inapropiados a la semana

Reproducción autorizada por Editorial Médica Panamericana S.A. en nombre de la Asociación Americana de Psiquiatría. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®*, 5.ª ed. ©2014, American Psychiatric Association. Todos los derechos reservados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

conductual y la psicoterapia interpersonal son de eficacia superior al placebo. El tratamiento psicoterápico en grupo reúne ventajas terapéuticas. Los casos de cierta gravedad o resistencia deberían tratarse en régimen de hospital de día. Los criterios de hospitalización de la bulimia nerviosa pueden concretarse así: conductas purgativas de elevada frecuencia e incontrolables, desequilibrios biológicos graves, especialmente electrolíticos, trastornos asociados, en particular los acompañados de ideación suicida, desorganización conductual/emocional grave y fracaso de los procedimientos ambulatorios.

PROFILAXIS

Es válido todo cuanto se dijo en relación con la anorexia nerviosa. El diagnóstico precoz se dificulta por la ocultación del trastorno y por la frecuente inexistencia de signos externos de alarma.

OTROS TRASTORNOS DE LA ALIMENTACIÓN

TRASTORNO POR ATRACÓN

Se trata de un trastorno con síntomas similares a los de la bulimia nerviosa, ya que los pacientes presentan frecuentes atracones, pero, a diferencia de la bulimia, no toman medidas compensatorias secundarias ni presentan preocupación excesiva por la autoevaluación de la imagen corporal. Los pacientes con este trastorno tienen peso normal o sobrepeso/obesidad, con repetidos intentos de bajar de peso tras el debut de los atracones.

TRASTORNO POR EVITACIÓN/RESTRICCIÓN DE LA INGESTA DE COMIDA

Este trastorno aparece fundamentalmente en niños y se describe como una disminución de la ingesta de comida de forma crónica que repercute en un desarrollo poco adecuado. Actualmente parece que se reconoce más su relevancia, tanto para tenerlo en cuenta en el diagnóstico diferencial con la anorexia nerviosa como para considerar los importantes efectos nutricionales y funcionales que puede conllevar. El trastorno consiste en una reducción persistente de la ingesta de comida que tiene como consecuencia que no se satisfagan las necesidades energéticas del niño para conseguir un adecuado desarrollo tanto físico como cognitivo. Aunque se han querido unificar todas las alteraciones que pueden acabar manifestando los criterios concretados en el DSM-5®, una dificultad de la definición de este trastorno es que tales criterios diagnósticos pueden ser satisfechos por diferentes problemáticas que en otras clasificaciones se consideran entidades en sí mismas; por ejemplo, la disfagia funcional o la alimentación selectiva.

PICA

Consiste en la ingesta repetitiva de sustancias no nutritivas ni medicamentosas, como tierra, yeso, pintura, papel o plástico. Este síndrome se detecta fundamentalmente en niños de 18 meses a 6 años o en personas con retraso mental.

TRASTORNO POR RUMIACIÓN

Regurgitaciones o masticaciones repetidas de alimentos. El niño guarda el alimento total o parcialmente en la boca y lo mastica antes de volver a deglutirlo.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Castro Fornieles, Toro Trallero J. Anorexia Nerviosa. El peligro de adelgazar. Barcelona: Morales y Torres; 2004.

Guía de Práctica Clínica sobre los Trastornos de la Conducta Alimentaria. Guías de Práctica Clínica en el SNS. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2009.

Keel PK, Brown TA. Update on course and outcome in eating disorders. Int J Eat Disord 2010;43:195-204.

Mitchison D, Hay PJ. The epidemiology of eating disorders: Genetic, environmental, and societal factors. Clin Epidemiol 2014;6:89-97.

Swanson SA, Crow SI, Le Grange D, Swendsen J, Merikangas KR. Prevalence and correlates of eating disorders in adolescents: results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement. Arch Gen Psychiatry 2011;68:714-32.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

PSIQUIATRÍA PSICOSOMÁTICA

Capítulo 193

J. de Pablo Rabassó | A. Lobo Satué | M. Valdés Miyar

CONCEPTO DE PSICOSOMÁTICA

El término *psicosomática* hace referencia a la influencia de los factores psicológicos en el desencadenamiento, curso y tratamiento de las enfermedades somáticas, ámbito que ha merecido la atención de los médicos desde la antigüedad y ha dado pie a más suposiciones de las que han podido probarse. Sin embargo, hasta mediados del siglo xx la medicina no ha podido empezar a explicar de una manera convincente las relaciones entre la actividad psíquica y la aparición de disfunciones y enfermedades. De hecho, el término *medicina psicosomática* resulta insatisfactorio por muchas razones. En primer lugar, por lo que tiene de redundante (todas las enfermedades son inevitablemente psicosomáticas); en segundo lugar, porque sugiere que la actividad psíquica es la causa determinante de la enfermedad, y, en tercer lugar, porque remite a un cartesianismo que es incompatible con los conocimientos psicobiológicos vigentes. Como alternativa a este término, la fisiología pavloviana denominó *medicina corticovisceral* al entendimiento de la enfermedad como resultado de la alteración de la jerarquía rectora de la corteza cerebral sobre todos los procesos fisiológicos, de manera que un organismo enfermaba cuando su actividad nerviosa superior era incapaz de mantener el orden biológico. Este entendimiento de la enfermedad no es muy distinto del sostenido por la psicobiología. Desde el punto de vista evolutivo, el organismo humano interaccionaría con su medio a través de cuatro *subsistemas adaptativos:* el simpaticoadrenal, el neuroendocrino, el inmunitario y la conducta, que, aunque procesan diferentes tipos de información, están íntimamente relacionados entre sí y confluyen en la encrucijada hipotalámica, que es una potente estación transductora de señales biológicas. Así pues, la enfermedad expresaría una desorganización del sistema debida a alteraciones de su *soporte informático* (información) o a lesiones estructurales de su *soporte físico.*

Resulta chocante que la conducta no haya merecido más atención por parte de la medicina, cuando es tan obvio que lo que un sujeto haga (o deje de hacer) tiene mucho que ver con su salud. No obstante, la medicina psicosomática se centró inicialmente en el estudio de los estados emocionales y su relación con síntomas o enfermedades, y fue a partir de los años ochenta cuando la conducta de los pacientes empezó a ser objeto de análisis y consideración. Se incorporaron así a la medicina psicosomática, nuevos procedimientos en general procedentes de la psicología de la salud y de la psiquiatría psicosomática, dirigidos a modificar hábitos patógenos, promover conductas saludables, incrementar el cumplimiento terapéutico y mejorar la calidad de vida de los pacientes agudos y crónicos.

PSIQUIATRÍA PSICOSOMÁTICA

La *psiquiatría psicosomática* es la disciplina psiquiátrica cuyo núcleo de atención es la morbilidad psíquica en pacientes médico-quirúrgicos atendidos en hospitales generales o en atención primaria. Se ha debatido sobre su denominación, pues el término oficial actual en EE. UU.,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

medicina psicosomática, no hace justicia a que se trata de una subespecialidad psiquiátrica, y tampoco ha cuajado la antigua denominación *psiquiatría de enlace,* simplificación de la psiquiatría de interconsulta y enlace (del original americano *consultation-liaison psychiatry*).

La importante morbilidad psiquiátrica en entornos médico-quirúrgicos (hospitales generales y atención primaria) se ha demostrado ampliamente con datos empíricos («evidencias»): entre el 30% y el 50% según los estudios y, aunque en la mayoría de los casos es de intensidad leve-moderada, se estima que en un 10% aproximado de pacientes sería importante la intervención de un especialista en psiquiatría. Dicha morbilidad es «orgánica» en algunos casos, debida directamente a la lesión o afección del sistema nervioso central, como es el caso del *delirium,* trastorno de gran relevancia práctica y al que se dedica un capítulo en esta sección; en otros se trata de una respuesta psicopatológica a la vivencia de la enfermedad somática, y en algunos constituye una comorbilidad psiquiátrica independiente de la patología médica. Aunque la «evidencia» de la causalidad estrictamente psicógena de algunas enfermedades somáticas (a veces llamadas *enfermedades psicosomáticas*) es muy tenue o claramente discutible, se dispone de datos abundantes, en muchas enfermedades médico-quirúrgicas, para sostener que la morbilidad psíquica precipita, agrava o complica el curso de estas enfermedades. Por otra parte, existen un conjunto de trastornos caracterizados por la presencia de síntomas referidos al cuerpo para los que no se encuentra causa médico-quirúrgica y que se asocian a alteraciones psicopatológicas, los a menudo denominados *trastornos psicosomáticos.*

TRASTORNOS PSICOSOMÁTICOS

A efectos clínicos, se considera *trastorno* o *síntoma psicosomático* toda molestia, disfunción o enfermedad relacionada con la conducta y la vida psíquica. En las nosologías psiquiátricas vigentes (CIE-10 y versiones precedentes del DSM) se han propuesto otras denominaciones para designar algunos de estos trastornos (p. ej., *somatomorfos* o *somatoformes*), pero en realidad se trata de términos que no aportan ninguna ganancia conceptual, sino que simplemente describen conjuntos de síntomas que *parecen* somáticos. Así se definen en la última versión del DSM (DSM-5®), con el nombre de *trastornos de síntomas somáticos.*

A efectos prácticos, los síntomas psicosomáticos pueden presentarse en la clínica como resultado de *estados psíquicos* y de *conductas* que afectan a la homeostasis orgánica o como manifestaciones *primarias* no reductibles a psicopatología psiquiátrica (lo que podría denominarse *síntomas psicosomáticos primarios*).

ESTADOS PSÍQUICOS QUE AFECTAN AL ESTADO FÍSICO

En los estados depresivos, de estrés y de ansiedad, los síntomas corporales aparecen asociados a estados psíquicos anómalos, pero es frecuente que su expresión clínica sea atípica, lo que dificulta o demora el diagnóstico y el tratamiento psiquiátricos. Estas dificultades son más notables en el caso del estrés, por tratarse de un estado de riesgo biológico y no de una enfermedad con criterios diagnósticos precisos.

Estrés

La psicobiología contemporánea define el estrés como un estado de activación biológica que rebasa las posibilidades adaptativas del organismo, aumentando la probabilidad de que en él aparezcan disfunciones y enfermedades. La activación estresante de un organismo es objetivable a partir de la activación simpaticoadrenal (que deja de ser reactiva y no retorna a sus valores basales), la activación neuroendocrina (expresada sobre todo por el incremento sostenido de los niveles de cortisol, considerado como el más importante marcador biológico de estrés), la inhibición inmunitaria (con disminución de la vigilancia inmunitaria y reactivación de virus acantonados, como el del herpes) y la inhibición conductual (con desorganización de los aprendizajes y ausencia de percepción de control sobre el entorno).

La aparición del estado de estrés depende de la evaluación que el sujeto hace de su interacción con el medio, y esa cognición resulta del procesamiento de la actividad emocional llevada a cabo por la amígdala y del procesamiento de la información sobre el entorno que tiene lugar en el hipocampo. Ambos tipos de procesamiento de la información, de naturaleza subliminal a la conciencia, configuran la apreciación del sujeto respecto al manejo de la situación y determinan su respuesta emocional y su conducta. Este modelo explicativo, que recibe el nombre de *modelo cognitivo de control,* sugiere que la adaptación del ser humano todavía está más regulada por procesos límbicos (como ocurre en todos los mamíferos) que por decisiones racionales y conscientes generadas en la corteza asociativa prefrontal.

En la clínica, la identificación de los estados de estrés se hace a partir de los estados psíquicos que lo acompañan (hiperalerta, ansiedad, depresión) más que de la evaluación psicofisiológica y bioquímica de los subsistemas adaptativos; de ahí su infraestimación y su confusión o solapamiento con la psicopatología psiquiátrica. En el cuadro 193-1 se resumen algunas relaciones entre los estados de estrés y la aparición de trastornos somáticos.

Cuadro 193-1 Trastornos en los que el estrés desempeña un papel especialmente relevante

RELACIONADOS CON LA ACTIVACIÓN AUTONÓMICA (A, NA, FC, PA)
Asma bronquial
Tos y estridor psicógenos (10% niños y adolescentes)
Infarto de miocardio
Síncope vasovagal
Cefalea tensional
Disfunciones de la motilidad esofágica
Dispepsia no ulcerosa/*ulcus*
Colon irritable
Disfunciones sexuales
Estreñimiento idiopático
Trastornos anorrectales (proctalgia)
Fibromialgia

RELACIONADOS CON LA ACTIVACIÓN NEUROENDOCRINA (PROLACTINA, GLUCOSA, CORTISOL)
Diabetes (hiperglucemia)
Alteraciones menstruales
¿Hipertiroidismo?
Incremento valores renina-angiotensina

RELACIONADOS CON LA INHIBICIÓN INMUNITARIA
Herpes simple
Herpes genital
¿Alopecia?
Infecciones respiratorias agudas
Rinitis y reacciones alérgicas

RELACIONADOS CON LA INHIBICIÓN CONDUCTUAL
Diabetes (incumplimiento)
¿Hipertensión arterial?

A: adrenalina; FC: frecuencia cardíaca; NA: noradrenalina; PA: presión arterial.

Estados depresivos

Aunque en el capítulo 188, Trastornos depresivos y bipolares, se describe la clínica propia de los trastornos del estado de ánimo, en este apartado se subrayará la existencia de estados depresivos que pueden expresarse a través de más síntomas físicos que psiquiátricos. Se trata de alteraciones del estado de ánimo en las que predomina la apatía, la anergia y el cansancio, el insomnio, la anorexia y la pérdida de peso, la dificultad de concentración, el dolorimiento muscular, las cefaleas y la presencia de dolores atípicos, del tipo de la glosodinia, el dolor pélvico o el dolor torácico inespecífico. En estos cuadros a veces falta la tristeza característica de los síndromes depresivos, de ahí que hayan recibido el nombre de *depresiones larvadas, depresiones enmascaradas* o *equivalentes depresivos.* Dadas las dificultades objetivas para establecer un diagnóstico temprano, como norma general cabe señalar que cuanto más médicamente inexplicable o atípico sea un síntoma somático, más probable será su etiopatogenia depresiva y su respuesta positiva al tratamiento específico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TRASTORNOS PSICOSOMÁTICOS PRIMARIOS

En este apartado se incluyen los síntomas, disfunciones y demandas de atención médica que no son secundarios a psicopatología psiquiátrica ni a conductas insalubres o de riesgo, y que tampoco son explicables por la presencia de enfermedades conocidas. Aunque la etiopatogenia de estos trastornos no está suficientemente aclarada, su identificación sindrómica, su frecuencia clínica, su asociación a diversas modalidades de estrés psicosocial y su aparición en sujetos psicológicamente peculiares les han dado categoría de entidad nosológica y ubicación en las nosologías médicas y psiquiátricas (aunque, a veces, con distintas denominaciones). Si bien son varios los síndromes posiblemente merecedores de denominación específica (colon irritable, fibromialgia, fatiga crónica), aquí sólo se hará alusión a la hipocondría y a las somatizaciones en general, como ejemplos más característicos de los trastornos psicosomáticos primarios.

Hipocondría

Concepto

Por hipocondría se entiende toda preocupación, miedo o convicción de padecer una enfermedad grave, a partir de la interpretación personal de los síntomas somáticos, a pesar de las explicaciones médicas apropiadas. En la última versión del DSM (DSM-5®) la hipocondría ha sido rebautizada con el nombre de *ansiedad respecto a la salud.*

Etiopatogenia

Cualquier persona es susceptible de contraer temores hipocondríacos (sobre todo, con la edad), y es frecuente que aparezcan de manera *transitoria* o a partir de trastornos médicos o psiquiátricos (las llamadas *hipocondrías secundarias*). La hipocondría primaria implica una psicología peculiar, muy afín a la obsesiva, y hay razones para pensar que está en parte determinada por anomalías en el procesamiento de la información sensorial: un estilo somatosensorial amplificador de las señales del cuerpo que normalmente no son percibidas y que en algunos sujetos son causa de síntomas. No obstante, a pesar de estas singularidades constitucionales, no hay pruebas de que la hipocondría esté determinada genéticamente.

Cuadro clínico

Los pacientes con hipocondría son fácilmente identificables por la idiosincrasia de sus síntomas, la preocupación y meticulosidad con que los exponen y la frecuencia de sus demandas de consulta y exploración. Lo habitual es que recurran a varios médicos y tengan sus propias hipótesis sobre la presunta enfermedad que padecen —lo que fomenta las suspicacias de los facultativos y los problemas de relación—, pero no hay que olvidar que estos pacientes presentan alteraciones sensoperceptivas *reales,* lo que los hace candidatos a percibir desmedidamente sus «ruidos corporales». En España, la prevalencia de la hipocondría en la atención primaria es del 7%-8%, bastante similar a la observada en otros países.

Pronóstico

Como sugiere su adjetivación, la hipocondría transitoria acostumbra a ceder una vez superado el estrés psicosocial que puede desencadenarla (muerte de una persona próxima, enfermedad aguda), pero la hipocondría monosintomática puede presentarse como un trastorno dismórfico corporal con formas delirantes que pueden evolucionar a otras formas de psicosis. En la hipocondría primaria, que es la modalidad más frecuente, lo habitual es el curso fluctuante, en dependencia del estado psíquico general y de factores biográficos y situacionales.

Tratamiento

El primer objetivo terapéutico es el establecimiento de una relación comprensiva y tranquilizadora con el paciente, para conseguir ascendencia sobre él e impedir que se disperse en exploraciones y consultas inútiles. En la mayoría de los casos suele estar indicado el tratamiento antidepresivo (cuya tolerancia y cumplimiento habrá que supervisar) y existen eficaces terapias psicológicas con técnicas cognitivas específicas dirigidas a la reeducación del paciente en cuanto a la percepción y categorización de sus sensaciones corporales.

Trastornos somáticos funcionales

Concepto

Se entiende por trastorno somático funcional el conjunto de síntomas que aparecen sin explicación médica razonable. Estos síntomas han recibido el nombre de *somatizaciones,* desde el prejuicio de que son debidos a la expresión corporal de conflictos psicológicos pero, en realidad, se trata de disfunciones de origen complejo y diverso. Los síntomas somáticos (dis)funcionales tienden a aparecer asociados a estrés psicosocial (9%-20% de la población general) o a trastornos psíquicos (50%-80% de la población psiquiátrica), pero en ocasiones es muy difícil precisar cuáles son sus factores precipitantes y mantenedores.

Etiopatogenia

Unas teorías sugieren que los síntomas somáticos funcionales expresarían un déficit en la organización cognitiva del sujeto, y otras postulan la existencia de vulnerabilidades constitucionales específicas (genéticas o de desarrollo) de aparatos o sistemas que se desorganizarían preferentemente en los estados de activación. Por lo demás, no hay pruebas de que el síntoma físico constituya un mecanismo de defensa para eludir el malestar psíquico y, si lo es, se trata de un mecanismo muy poco eficaz, ya que dos tercios de los pacientes con estos síntomas reciben otro diagnóstico psiquiátrico y casi todos tienen antecedentes de depresión. Lo sensato es suponer que existen sujetos con una deficiente regulación nervioso-central, expresada a través de un ineficaz control cortical de la reactividad límbico-vegetativa y neuroendocrina, que daría lugar a alteraciones de la vida psíquica y a disfunciones específicas de aparatos o sistemas orgánicos.

Cuadro clínico

La lista de síntomas corporales identificables en la clínica es tan larga que puede decirse que no hay un solo órgano o sistema que se libre de presentar síntomas y disfunciones. En realidad, el 80% de la población sana experimenta alguna molestia física a lo largo de su vida durante 1 semana (tabla 193-1), y más del 75% de todos los síntomas carecen de explicación médica convincente, de modo que ha llegado a pensarse que no constituyen un exponente de patología, sino que expresan las numerosas imperfecciones de nuestro diseño biológico. En algunos casos, estos síntomas (dis)funcionales se presentan con una intensidad o abundancia suficiente como para perturbar el estado psíquico, requerir atención médica y deteriorar significativamente la actividad familiar, laboral y social, hasta extremos incapacitantes.

Pronóstico

En el caso de síntomas somáticos aislados, lo habitual es la normalización o la aparición de los síntomas a intermitencias, pero en el caso de los síntomas somáticos múltiples o complejos el pronóstico es más incierto y depende mucho de la psicopatología asociada y de la adaptación del sujeto a su medio. Los síntomas somáticos funcionales son muy frecuentes en las enfermedades médicas y quirúrgicas, en

Tabla 193-1 Prevalencia de síntomas somáticos de 1 semana de duración

SÍNTOMA	PACIENTES CON SOMATIZACIÓN (%)	POBLACIÓN QUE TRABAJA (%)
Preocupación y tensión	82	22
Inquietud, temor, ansiedad	74	15
Temblor	62	2
Cefalea	60	32
Sensación de mareo	54	9
Palpitaciones	54	8
Náuseas, malestar gástrico	49	20
Dolor torácico	32	9

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

diversos trastornos de la personalidad y en los trastornos del estado de ánimo, así que en estos casos su curso dependerá de la evolución del trastorno médico o psiquiátrico de base.

Tratamiento

El tratamiento de los síntomas somáticos funcionales aislados puede ser simplemente sintomático o complementarse con medidas que reduzcan la activación emocional (ansiolíticos, antidepresivos, técnicas de relajación o terapia cognitiva), pero en el caso de los síntomas múltiples están indicados los tratamientos prolongados con fármacos antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los tratamientos psicológicos, según la naturaleza de la comorbilidad asociada.

Unidades de psiquiatría psicosomática

El conjunto de la patología descrita justifica la presencia de equipos psiquiátricos en los entornos médico-quirúrgicos (hospitales generales y atención primaria) con abundantes datos acerca de la eficacia y eficiencia de las intervenciones psiquiátricas especializadas.

Las unidades clínicas que se responsabilizan de esta actividad, engranadas en el sistema asistencial psiquiátrico, reciben distintos nombres, entre ellos la denominación de *unidades de psicosomática y psiquiatría de enlace* (UPPE). La disciplina como tal se originó en EE. UU., y en España aparecieron las primeras UPPE, con su estructura actual, en los años setenta, aunque existían notables antecedentes. La filosofía que inspira a menudo estas unidades, además de sus bases empíricas o basadas en «evidencias», es la orientación humanista, que busca una atención integral para el hombre enfermo.

La oferta de los equipos de psiquiatría de enlace a los servicios médicos puede resumirse como se muestra en el cuadro 193-2. En primer lugar, ofrecen disponibilidad de los psiquiatras para intervenciones en crisis, con un servicio cubierto durante las 24 h del día, y con intervalos breves entre la solicitud y la realización de la interconsulta. En segundo lugar, a partir de la profesionalidad y experiencia de los psiquiatras, ofrecen continuidad en el seguimiento y, en lo posible, integración del equipo psiquiátrico en el resto de esquemas médicos. Finalmente, desarrollan una adecuada comunicación: informes breves y claros, y, en lo posible, con comunicación «cara a cara» entre los especialistas implicados; además de un diagnóstico psiquiátrico, ofrecen una clarificación de la relación entre los síntomas físicos y los psiquiátricos, una explicación de la «conducta de enfermedad» anómala de los pacientes y una opinión sobre su capacidad legal y laboral. La actuación de estos psiquiatras propone también un plan integral de tratamiento, una valoración sobre el pronóstico y sugerencias sobre el manejo de los casos evaluados.

Cuadro 193-2 Oferta de los equipos de psiquiatría de enlace a los servicios médicos

DISPONIBILIDAD
Intervención en crisis
Servicio cubierto las 24 h, todos los días
Breve intervalo entre la solicitud y la realización de la interconsulta
Visitas conjuntas (en casos concretos)

PROFESIONALIDAD
Experiencia
Continuidad en el seguimiento (mismo profesional)
Equipo de psiquiatría integrado en el resto de esquemas médicos

INFORMACIÓN
Comunicación cara a cara
Informes legibles (mecanografiados/informatizados), confidenciales y sin tecnicismos o términos peyorativos
Informes breves: 1 página, 200-400 palabras, con apartados
Contenido adecuado
Evaluación psiquiátrica (incluyendo la relación entre síntomas físicos y psiquiátricos, conducta anómala de enfermedad, interacción paciente-personal sanitario, capacidad legal y laboral)
Diagnóstico psiquiátrico
Recomendación de necesidad/contraindicación de nuevas pruebas complementarias
Plan de tratamiento (incluidos planes de contingencia, seguimiento, tipo de intervención y profesionales implicados, etc.)
Pronóstico

La misión principal de las UPPE es proporcionar una atención psicológica y psiquiátrica adecuada a los pacientes del hospital general, con una extensión progresiva al campo de la atención primaria. Para ello cuentan con programas de «interconsulta», pero también con programas específicos «de enlace» en unidades especiales o de «alto riesgo», que se pretenden implementar para evaluar enfermos que, aunque no necesariamente hayan solicitado consulta, tienen morbilidad psíquica o riesgo de desarrollarla; se estima que debería dedicarse a estas estrategias hasta un 20% de la actividad clínica. En estos momentos se estudia incluso la necesidad y viabilidad de unidades mixtas médico-psiquiátricas para la atención de grupos específicos de patologías, según una nueva tendencia internacional.

La disciplina considera además como un ámbito de su responsabilidad contribuir a una mejor capacitación del personal médico y de enfermería para atender los problemas psicológicos y psiquiátricos en sus enfermos, así como proporcionarles sencillos protocolos de actuación para tratar los casos sencillos, realizar consulta en los complicados y facilitar la actuación en temas legales específicos, como el consentimiento informado. De este modo, se multiplica la capacidad del equipo multidisciplinario para hacer frente al muy considerable volumen de morbilidad psíquica en pacientes médico-quirúrgicos.

El *estudio del ECLW (European Consultation-Liaison Workgroup),* patrocinado por la Unión Europea y en el que participaron varios hospitales españoles, permitió documentar el estado de la cuestión con instrumentos fiables y válidos, y cumplió su objetivo de obtener directrices, empíricamente derivadas, para el desarrollo y optimización de servicios, tras describir la estructura y funcionamiento de las UPPE en 56 hospitales generales de 12 países europeos y las intervenciones en cerca de 15 000 enfermos médico-quirúrgicos.

Esta investigación confirmó el importante papel asistencial que actualmente desempeñan las UPPE en toda Europa. Las unidades mejor dotadas hacen intervenciones con mayor profundidad: más tiempo invertido, mayor número de seguimientos, intervenciones sistémicas donde se consigue participación de diversos profesionales y una estrategia de equipo multidisciplinario, menor proporción de intervenciones de urgencia poco justificada y mejor planificación de actividades regladas de enlace.

De cada 100 enfermos que ingresan en los hospitales europeos investigados, se remitía un promedio del 1,4% a las UPPE, pero la tasa varía de modo considerable y en los hospitales españoles fue del 3%. Esas tasas, aun siendo importantes, están lejos de cubrir la alta proporción de enfermos ingresados que tienen morbilidad psíquica según los estudios epidemiológicos citados; están lejos incluso de cubrir el 10% ideal que el grupo europeo estima como proporción razonable de enfermos del hospital general en que, por la intensidad o cualidad de su malestar psíquico, sería deseable la intervención de un especialista. Estos datos confirman que el personal médico y de enfermería no especializado, con la ayuda de las técnicas «de enlace», tiene un papel fundamental para hacer frente a la comorbilidad psíquica.

Según el estudio europeo, con datos similares a los observados en hospitales norteamericanos, el motivo más frecuente de remisión es la presencia de síntomas psicopatológicos detectados por el personal médico (38,6%), como agitación psicomotriz o depresión, con una notable proporción del 17% (5% en España) de intentos de suicidio. La proporción de enfermos en edad geriátrica es muy importante (30% en hospitales europeos, 40% en España). Además, por sus problemas psicosociales, los enfermos remitidos a las UPPE son a menudo «complejos», con diversas comorbilidades que se asocian a un elevado consumo de recursos, como acredita el dato de que en todos los países europeos investigados su estancia hospitalaria es dos o tres veces superior a la media. A pesar de ello, a menudo se solicita tarde la colaboración psiquiátrica, lo que sugiere la importancia de conseguir una detección más temprana del problema. Una vez detectado y remitido el caso, la intervención de las UPPE es rápida (media de 1,3 días). De hecho, aproximadamente un tercio (65% en algunos hospitales) de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

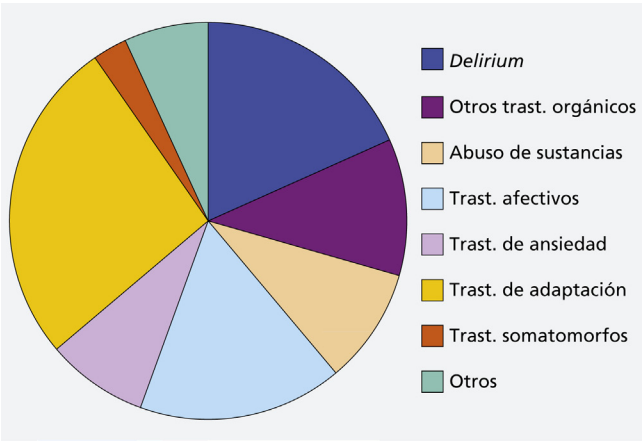


Figura 193-1 Distribución diagnóstica en porcentajes (criterios CIE-10) de los enfermos remitidos en España a unidades de psicosomática y psiquiatría de enlace (UPPE) (*n* = 3608). Trast.: trastornos.

las solicitudes de colaboración se cursa de manera urgente o en el día. Todo ello, unido al hecho de que la mayoría de las intervenciones son de «interconsulta» y menos del 10% son intervenciones «de enlace», sugiere que los problemas deberían haberse previsto mejor en las unidades médico-quirúrgicas.

En un estudio multicéntrico español se pudieron comprobar las categorías diagnósticas *(Clasificación Internacional de Enfermedades, CIE-10)* que, en nuestro medio, motivan más frecuentemente la petición de una consulta a psiquiatría de enlace (fig. 193-1): cuadros orgánicos cerebrales (cuadros de demencia y, sobre todo, cuadros agudos de *delirium* por complicaciones de una enfermedad médica, con una mortalidad cercana al 15%); abuso de alcohol o drogas, casi siempre complicado; trastornos depresivos, a menudo «mayores»; trastornos reactivos o de adaptación (a la enfermedad somática sobre todo); y trastornos somatomorfos (pacientes que, en general, tras muchas visitas médicas han sido ingresados para estudio de síntomas somáticos que no corresponden a una enfermedad corporal bien definida), que en el DSM-5® americano se incluyen ahora en la categoría de *trastornos de síntomas somáticos.*

En los pacientes con un diagnóstico psiquiátrico confirmado, las intervenciones desde la psiquiatría de enlace son a menudo intensivas, multidisciplinares y altamente especializadas. Como especifica el consenso europeo-americano, y a la vista de los grupos diagnósticos más frecuentemente tratados, el psiquiatra de enlace tiene que manejar bien la psicofarmacología, con alto potencial de interacción de distintos medicamentos en pacientes con enfermedades somáticas que pueden ser graves; y las psicoterapias especializadas en un entorno médico inusual. Además, existe evidencia documental sobre una importante actividad docente desde las UPPE, que incluye la docencia a estudiantes de medicina, médicos internos residentes (MIR) de psiquiatría y de otras especialidades, pero también la docencia del personal médico en general y de enfermería. En cuanto a investigación, los datos en España sugieren un progresivo avance en cantidad y calidad de la producción científica en la disciplina, avance confirmado por el reconocimiento de un programa específico para este campo psiquiátrico en el CIBERSAM del Instituto de Salud Carlos III.

Desde una perspectiva de gestión clínica, en el entorno del hospital general, las necesidades tienden a fundamentarse en la demanda de servicios, más que en unos sólidos datos epidemiológicos sobre morbilidad que permitirían dar una respuesta óptima a las necesidades de los pacientes atendidos. En cuanto a las necesidades de dotación de profesionales, el grupo del estudio *ECLW,* después de estudiar la situación en un conjunto de hospitales europeos, estimó razonable disponer de un psiquiatra por cada 300 camas.

La filosofía de la eficiencia inspira de modo importante a la psiquiatría psicosomática. En uno de los más importantes proyectos actuales, en varios países europeos, entre ellos España, se ha estandarizado el método INTERMED, un modelo de detección de casos al ingreso en el hospital general, para que profesionales de enfermería puedan detectar de modo temprano pacientes que van a ser «complejos» por comorbilidad psíquica, problemática social, etc.; de este modo podrá planificarse también tempranamente una remisión a la unidad especializada correspondiente (psiquiatría de enlace, trabajo social, etc.), en busca de la eficacia y eficiencia en las intervenciones.

Finalmente, es de destacar que la mejora de la *calidad* en el campo de la psiquiatría psicosomática se está favoreciendo con la delimitación de estándares y guías de buena práctica clínica que suponen la estandarización de las mejores prácticas en la atención a este numeroso grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Ambrosino A, Wyszynski B. Manual de Psiquiatría para pacientes con enfermedades médicas. Barcelona: Masson; 2006.

Gómez-Reino I, Ventura-Faci T, Estévez X, Espárrago-Llorca G, Marco-Sanjuán C. A proposal of basic guidelines for training in psychosomatic and liaison psychiatry in Spanish psychiatry training programs. Eur J Psychiatry 2014;3:172-82.

Leentjens AF, Rundell JR, Wolcott DL, Guthrie E, Kathol R, Diefenbacher A. Psychosomatic medicine and consultation-liaison psychiatry: Scope of practice, processes, and competencies for psychiatrists working in the field of CL psychiatry or psychosomatics. A consensus statement of the EACLPP and the APM. J Psychosom Res 2011;70:486-91.

Levenson JL. Textbook of Psychosomatic Medicine. 2nd ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2011.

Valdés M. Psicobiología de la adaptación y del estrés: desde la biología hasta la clínica. Barcelona: Siglantana; 2015.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DELIRIUM

Capítulo 194

J. G. Franco Vásquez | M. González Tugas

CONCEPTO

Delirium es el nombre usado en la actual *Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10)* para designar el trastorno de la conciencia, entre el estado de alerta normal y el estupor o coma, debido a una amplia variedad de etiologías medicoquirúrgicas. Otras denominaciones como *confusión, delirio* o *encefalopatía* pueden llevar a equívocos ya que en la psicopatología moderna tienen otros significados.

Se trata de un marcador del estado de salud de los pacientes que influye sobre su morbilidad y mortalidad. También impacta negativamente sobre los tiempos de estancia hospitalaria y sobre los costes sanitarios.

ETIOLOGÍA

El *delirium* puede ser debido a gran variedad de condiciones médicas que pueden desencadenarlo dependiendo de la vulnerabilidad del paciente. La etiología puede ser una afección del SNC o sistémica.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Son causas frecuentes las alteraciones metabólicas o endocrinas, las infecciones, los tumores, los trastornos vasculares, la insuficiencia de órganos, diversos factores asociados a las cirugías, los traumatismos o las fracturas, así como el consumo o la abstinencia de fármacos. Con frecuencia concurren varias etiologías en un mismo individuo.

FISIOPATOLOGÍA

Aunque en el *delirium* pueden estar implicados la melatonina, la noradrenalina, la serotonina, la histamina o el GABA, el denominador común a todas las posibles etiologías del trastorno es la disfunción colinérgica y dopaminérgica central. Las alteraciones inmunológicas, metabólicas, inflamatorias o neurológicas propias de los diversos estados clínicos que conducen al *delirium* pueden trastocar el metabolismo oxidativo y disminuir, en consecuencia, la neurotransmisión colinérgica central con un aumento relativo de la actividad dopaminérgica.
Todo proceso que altere la cadena respiratoria puede perturbar el metabolismo oxidativo. La glucosa y el oxígeno participan en el ciclo de Krebs, junto con otros sustratos como la acetilcoenzima A y diversos aminoácidos, para producir ATP y neurotransmisores como la acetilcolina. La reorganización del consumo de energía y los cambios en la disponibilidad de aminoácidos debidos a la enfermedad o el trauma pueden afectar dicho ciclo y, en consecuencia, la síntesis de acetilcolina.
Diversos medicamentos con actividad anticolinérgica, usados en diversas especialidades médicas o quirúrgicas o utilizados por los pacientes como sustancias de abuso, pueden causar *delirium*. La atropina ha sido usada en modelos animales del trastorno. Por otra parte, diversos fármacos dopaminérgicos (levodopa, bupropión, cocaína, etc.) pueden producir el trastorno.
En los pacientes con *delirium* el EEG está enlentecido de manera generalizada, lo que refleja una disfunción cortical global. De todas formas, la alteración funcional es mayor en la corteza prefrontal y la temporal-parietal derecha. También suele haber alteración funcional en zonas profundas del cerebro, como los ganglios basales y el tálamo.
No todos los pacientes medicoquirúrgicos desarrollan *delirium*. La combinación entre la vulnerabilidad individual (predisposición) y la gravedad de los factores etiológicos (desencadenantes) precipita el trastorno. La predisposición aumenta con la edad o cuando hay un deterioro neurocognitivo previo, ya que ambos factores pueden reducir la actividad colinérgica basal (es decir, la reserva cognitiva del paciente). Otros factores predisponentes son los déficits sensoriales o la desnutrición, así como las enfermedades crónicas y sus tratamientos.

EPIDEMIOLOGÍA

El modelo de predisponentes y desencadenantes explica que alguien con deterioro cognitivo leve tenga un *delirium* debido a una infección de poca gravedad aparente, que en otras circunstancias no tendría mayores consecuencias. Así pues la prevalencia del *delirium* cambia según el contexto. En personas no hospitalizadas varía con la edad, es de 0,4% en adultos jóvenes, del 1% en mayores de 55 y del 14% en mayores de 85. La prevalencia en hospitales generales oscila entre el 10% y 40%, con frecuencias en el extremo superior para pacientes de cirugía cardiotorácica, ortopédica u oftálmica. En centros sociosanitarios, la prevalencia está alrededor del 25% y en UCI puede ser mayor del 80%.

CUADRO CLÍNICO

El núcleo sintomático del *delirium* consta de tres dominios clínicos: las alteraciones cognitivas (atención, orientación, capacidad visoespacial, memoria), las del pensamiento de orden superior (función ejecutiva, lenguaje, forma del pensamiento) y las circadianas (sueño-vigilia, motricidad). Los síntomas accesorios que no están presentes en todos los casos son la alteración en el control afectivo-emocional y los psicóticos (alucinaciones y delirios).
Tanto la forma de inicio como la evolución longitudinal son de gran ayuda en el diagnóstico. Generalmente, el cuadro se instaura de forma aguda (horas a días) y los síntomas son fluctuantes con tendencia a empeorar en la tarde y en la noche.
El trastorno puede caracterizarse según la actividad motora del paciente en hiperactivo (aumento de la actividad), hipoactivo (disminución) o mixto (alternancia de ambas formas). En pocos casos no habrá alteración motora.
Algunos pacientes pueden tener formas subsindrómicas difíciles de detectar en las que las características nucleares del trastorno están presentes de forma atenuada.
Un caso típico puede evolucionar desde la irritabilidad emocional prodrómica, pasando por un período subsindrómico, hasta la instauración aguda y fluctuante del episodio clínico en el que las dificultades en la atención son prominentes. En los casos leves puede haber únicamente fallos en la orientación temporal, mientras que en los más graves el paciente está completamente perdido entre sus cosas. En cuanto al pensamiento de orden superior, la alteración puede ir de la circunstancialidad a la abolición de la capacidad de comunicación. La alteración circadiana puede ir de la somnolencia diurna a la inversión o fragmentación del ciclo sueño-vigilia. La actividad motora circadiana puede variar entre el retardo motor (que puede hacer pasar inadvertido el diagnóstico), la inquietud moderada en cama, la manipulación de vías y sondas, la deambulación constante o la agitación.
Cuando están presentes, los síntomas psicóticos consisten en alucinaciones, generalmente visuales, y/o en ideas delirantes, generalmente de perjuicio.
La duración de un episodio puede ser de pocos días, pero puede ser mayor en los casos graves o en los que no es posible tratar la causa. En muchos pacientes pueden persistir síntomas subsindrómicos semanas después de un episodio agudo.

DIAGNÓSTICO

Los criterios para el diagnóstico del *delirium* según el DSM-5® pueden verse en el cuadro 194-1.
Los instrumentos para la valoración del trastorno pueden servir para el cribado, para la valoración estandarizada de los aspectos cognitivos y para la medición exhaustiva de la gravedad de un episodio y de sus síntomas. Hay instrumentos validados en español para cada uno de estos fines.
La familia del Confusion Assessment Method (CAM) es el grupo de algoritmos más validado alrededor del mundo para descartar *delirium,* tanto en pacientes ingresados en salas generales como en cuidados intensivos. Pueden ser aplicados por personal clínico y de enfermería de diversas especialidades.
En el cuadro 194-2 está la versión en español del CAM para salas generales. Su sensibilidad según el DSM-IV-TR es del 90% y su concordancia entre evaluadores es excelente (índice Kappa de 0,89).

Cuadro 194-1 Criterios DSM-5® para el diagnóstico de *delirium*

A. Una alteración de la atención (p. ej., capacidad reducida para dirigir, centrar, mantener o desviar la atención) y la conciencia (orientación reducida al entorno)
B. La alteración aparece en poco tiempo (habitualmente unas horas o pocos días), constituye un cambio respecto a la atención y la conciencia iniciales y su gravedad tiende a fluctuar a lo largo del día
C. Una alteración cognitiva adicional (p. ej., déficit de memoria, de orientación, de lenguaje, de capacidad visoespacial o de la percepción)
D. Las alteraciones en los criterios A y B no se explican mejor por otra alteración neurocognitiva preexistente, establecida o en curso, ni suceden en el contexto de un nivel de estimulación extremadamente reducido, como sería el coma
E. En la anamnesis, la exploración física o los análisis clínicos se obtienen evidencias de que la alteración es una consecuencia fisiológica directa de otra afección médica, una intoxicación o una abstinencia por una sustancia (p. ej., debida a un consumo de drogas o a un medicamento), una exposición a una toxina o se debe a múltiples etiologías

Reproducción autorizada por Editorial Médica Panamericana S.A. en nombre de la Asociación Americana de Psiquiatría. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®*, 5.ª ed. ©2014, American Psychiatric Association. Todos los derechos reservados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 194-2 Adaptación española del *Confusion Assessment Method* (CAM) de Inouye et al., 1990. *CAM-Spanish* (CAM-S)

CAM-S, PRIMERA PARTE (ENTREVISTA)

A. Preguntar al cuidador más cercano (familiar y/o enfermería)

A1. ¿Ha observado algún cambio en el comportamiento del paciente en las últimas 24 h? *(Valorar cambios conductuales y/o mentales)* SÍ NO

A2. ¿Estos cambios varían a lo largo del día? *(Valorar fluctuaciones en el curso del día)* SÍ NO

B. Preguntar al paciente

B1. Díganos cuál es la razón por la que está ingresado aquí
¿Cómo se encuentra actualmente?
(Dejar que el paciente hable durante 1 min)
¿El paciente es incapaz de seguir el curso de la conversación y de dar explicaciones claras y lógicas? SÍ NO

B2. Dígame: el día _____, la fecha _____, el mes _____ y el año _____ en que estamos ahora
¿Hay más de una respuesta errónea? SÍ NO

B3. Dígame el hospital (o el lugar), la planta (o el servicio), la ciudad, la provincia y el país
¿Hay más de una respuesta errónea? SÍ NO

B4. Repita estos números: 5-9-2; ahora repítalos hacia atrás
¿La respuesta es errónea? SÍ NO

CAM-S, SEGUNDA PARTE (ÍTEMS DEL ALGORITMO)

1. El paciente presenta un cambio en el estado mental basal de inicio agudo y curso fluctuante a lo largo del día *(Para responder, básese en los ítems A.1 y A.2)* SÍ NO
2. El paciente presenta dificultad para mantener la atención, se distrae fácilmente *(Para responder, básese en los ítems B.1 y B.4)* SÍ NO
3. El paciente presenta un pensamiento desorganizado SÍ NO
   Se valorará positivamente si en algún momento de la entrevista se observa dificultad en organizar los pensamientos reflejada en:
   Frecuentes cambios de tema
   Comentarios irrelevantes
   Interrupciones o desconexiones del discurso
   Pérdida de la lógica del discurso (discurso confuso y/o delirante)
   (Para responder, básese especialmente en el ítem B.1)
4. El paciente presenta alteración del nivel de conciencia SÍ NO
   Se considerará alteración de conciencia cualquier alteración de la capacidad de reaccionar apropiadamente a los estímulos
   Vigil *(conciencia normal)*
   Hiperalerta *(vigilante, hiperreactivo)*
   Somnoliento *(se duerme con facilidad)*
   Estupor *(responde a estímulos verbales)*
   Coma (responde a estímulos dolorosos)
   (Para responder, básese en los ítems B.1, B.2 y B.3)

Algoritmo

El instrumento será positivo para *delirium* si en esta segunda parte son positivos los dos primeros ítems y el tercero o el cuarto
Delirium SÍ NO

En las UCI es importante evaluar si el estado de alerta es incompatible con el diagnóstico de *delirium*. También puede haber pacientes intubados que no pueden hablar. La CAM-Intensive Care Unit (CAM-ICU) guía en la valoración estandarizada del *delirium* con pruebas no verbales, previa cuantificación del estado de alerta. Existe una versión pediátrica, la pCAM-ICU. Ambas están disponibles en Internet (http://www.icudelirium.org/).

La valoración de las alteraciones cognitivas puede hacerse con el Cognitive Test for Delirium (CTD), que evalúa cinco aspectos cognitivos (orientación, atención, memoria, comprensión, vigilancia) y discrimina las alteraciones debidas al *delirium* de las de la esquizofrenia, la depresión o la demencia.
Finalmente, la mejor herramienta para medir todas las características del *delirium* es la Delirium Rating Scale-Revised-98 (DRS-R98). Contiene 3 ítems que evalúan las características necesarias para el diagnóstico (forma de inicio, fluctuación, etiologías) y 13 para la evaluación de síntomas nucleares y accesorios.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Con otros trastornos mentales que alteren la cognición, el control superior del pensamiento, el ciclo sueño-vigilia, la afectividad o la sensopercepción o el contenido del pensamiento (tabla 194-1).

PRONÓSTICO

El riesgo de morir aumenta en los pacientes con *delirium,* aunque no se conoce el mecanismo exacto. La letalidad a 3 años en pacientes geriátricos es del 75%, comparada con el 51% de mortalidad en quienes no sufren el trastorno. Posibles explicaciones podrían ser que las consecuencias conductuales y cognitivas del *delirium* reducen la adherencia a los tratamientos y a la rehabilitación o que la alteración del funcionamiento neuronal puede inducir o empeorar problemas metabólicos sistémicos.
Los pacientes con *delirium* están en riesgo de tener hospitalizaciones prolongadas, úlceras por presión e infecciones nosocomiales. El trastorno aumenta, además, los costes de la atención sanitaria.
Un episodio de *delirium* o de *delirium* subsindrómico puede llevar a la institucionalización o a la derivación a un centro sociosanitario. El desempeño de las actividades de la vida diaria puede verse afectado a corto y largo plazo. Además, el curso de cualquier déficit neurocognitivo previo puede empeorar.
Alrededor de un 40% de los pacientes recuerdan el episodio de *delirium* que han sufrido. Muchos pueden recordarlo de forma angustiante y algunos pueden llegar a desarrollar síntomas depresivos o de estrés postraumático, de gravedad suficiente como para precisar tratamiento.

TRATAMIENTO

Se debe garantizar la seguridad del paciente y de las personas de alrededor. Las posibles causas han de ser identificadas y corregidas si es posible. Todo fármaco deberá estar claramente indicado y ser pautado a la dosis adecuada. Finalmente, se ha de instaurar el tratamiento específico para el *delirium.*
La agitación puede requerir excepcionalmente contención mecánica. Hay que preservar al máximo las claves ambientales del día y la noche, así como buscar que el paciente permanezca orientado y evitar estímulos excesivos. Se permitirá el uso de gafas o aparatos de audición siempre que sea posible. Los calendarios, las fotos de familiares o la reorientación por parte de los cuidadores pueden ser muy útiles.
Aunque no existe ningún fármaco comercializado para el tratamiento del *delirium,* los antipsicóticos son la primera opción, independientemente del tipo motor. Con este tratamiento mejoran tanto los síntomas cognitivos como los no cognitivos. El haloperidol, la olanzapina, la risperidona y la quetiapina cuentan con el mayor aval empírico.
El haloperidol es el preferido por la mayoría de los clínicos. Su uso está respaldado por décadas de experiencia, está disponible en diversas formas farmacéuticas y su efecto hipnótico es menor que el de la olanzapina y la quetiapina. El rango terapéutico va de 0,25 a 10 mg p.o. o i.m. al día, aunque en UCI se ha reportado el uso de hasta 25 mg/h en infusión i.v. Para decidir el intervalo entre dosis, hay que tener en cuenta las características del paciente y la cinética del fármaco (nivel plasmático máximo entre 2 y 6 h después de darlo p.o. y 20 min después de aplicarlo i.m., $t_{½} \approx 24$ h). Aunque no hay una guía estándar sobre cómo iniciar el tratamiento, en los pacientes geriátricos se puede empezar con dosis en el extremo inferior del rango terapéutico e ir titulando lentamente hasta observar mejoría clínica. En episodios

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 194-1 Diagnóstico diferencial del *delirium* y otros trastornos con síntomas cognitivos, afectivos o psicóticos

	DELIRIUM	DEMENCIA	DEPRESIÓN	ESQUIZOFRENIA	SÍNDROME DE CHARLES BONNET
Inicio	Agudo o subagudo	En general insidioso, según la causa	Variable	Variable	Variable
Evolución	Episódica fluctuante	En general progresiva	Episódica o crónica, variación diurna	Crónica con deterioro variable	Crónica o episódica
Reversibilidad	Generalmente sí	Generalmente no	Sí, con recurrencias	No, con agudizaciones	Depende de que la causa pueda corregirse
Alteración de la conciencia	Sí	No	No	Puede haber perplejidad en episodios agudos	No
Alteración de la atención	Es el síntoma más prominente	No muy significativa	Sí	Variable	No
Alteración de la memoria	Secundaria	Es un síntoma primario	No	No	No
Afectividad	Labilidad, irritabilidad	Puede haber depresión	Tristeza, anhedonia o irritabilidad	Embotada	Ansiedad por las alucinaciones
Alucinaciones	Generalmente visuales, cuando están presentes	Visuales o auditivas, si están presentes	Generalmente auditivas, si están presentes	Generalmente auditivas y formadas	Visuales con introspección variable
Delirios	Si los hay, son generalmente de perjuicio, poco estructurados	Si los hay, son de perjuicio	Complejos, congruentes con el humor, cuando están presentes	Generalmente de perjuicio y sistematizados	No

hiperactivos se pueden usar dosis repetidas hasta lograr el control psicomotor. La mayoría de los expertos coinciden en mantener el tratamiento durante una semana si hay mejoría clínica y retirarlo después de forma progresiva. Una buena estrategia para retirar el fármaco es reducir cada 24 h el 50% de la dosis del día previo mientras se observa la evolución clínica.

Todos los antipsicóticos pueden acarrear alteraciones extrapiramidales. Por otra parte, se ha señalado que el riesgo de dichas alteraciones disminuye cuando el haloperidol se suministra por vía parenteral. La posibilidad de acatisia como efecto secundario debe tenerse en cuenta cuando debuta o aumenta la inquietud motora al iniciar o aumentar la dosis de cualquier antipsicótico.

Todos los antipsicóticos aumentan el riesgo de eventos vasculares, especialmente a dosis altas. El intervalo QT se debe vigilar en los pacientes que reciban antipsicóticos y que tengan, además, otros factores de riesgo para su prolongación (en especial si el antipsicótico es haloperidol parenteral). La frecuencia de efectos cardíacos del haloperidol en pacientes sin más factores de riesgo es baja, siempre que la dosis no exceda los 2 mg i.v. diarios.

Los antipsicóticos denominados *atípicos* o *de segunda generación* son la primera opción cuando el haloperidol está contraindicado (parkinsonismo, lesiones de los ganglios basales, hipersensibilidad), cuando hay efectos adversos o cuando el paciente no responde favorablemente. La risperidona tiene un rango terapéutico entre 0,5 y 3 mg p.o.; el de la olanzapina va de 1 a 20 mg p.o.; y el de la quetiapina, de 12,5 a 300 mg p.o. Estos fármacos pueden alterar la tolerancia a la glucosa, incluso si se usan durante períodos cortos.

En términos generales, las benzodiazepinas empeoran el pronóstico del *delirium* y deben evitarse, pero son de primera elección en los casos debidos a abstinencia de depresores del SNC como el alcohol o las propias benzodiazepinas *(delirium tremens)*. En estas circunstancias, hay que titular la dosis de la benzodiazepina hasta controlar el temblor *(tremor)* mientras se vigila la aparición de posibles efectos secundarios.

Los estudios sobre el papel de los inhibidores de la acetilcolinesterasa en el tratamiento del *delirium* no son concluyentes y es posible que la rivastigmina aumente la mortalidad en pacientes graves. Otros fármacos con diversos mecanismos de acción como el ondansetrón, la mianserina, la melatonina o el valproato podrían tener un efecto benéfico en algunos casos.

PROFILAXIS

Se ha demostrado la utilidad de programas de prevención del *delirium* tales como el Hospital Elder Life Program (HELP, http://www.hospitalelderlifeprogram.org/), así como de otros protocolos clínicos para la profilaxis del trastorno. Estos programas se centran en cuidar el estado cognitivo, el sueño, la capacidad visual y auditiva, la movilidad, la hidratación y la pertinencia de los tratamientos médicos. Por otra parte, los datos disponibles sobre prevención farmacológica no son concluyentes.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Meagher DJ, McLoughlin L, Leonard M, Hannon N, Dunne C, O'Regan N. What do we really know about the treatment of delirium with antipsychotics? Ten key issues for delirium pharmacotherapy. Am J Geriatr Psychiatry 2013;21:1223-38.

Trzepacz PT, Meagher DJ, Leonard M. Delirium. En: Levenson JL. The american psychiatric publishing textbook of psychosomatic medicine. 2nd ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2011. p. 71-114.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5®), 5.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.

Anderson P, Gual A, Colom J. Alcohol in Primary Health Care: Clinical guidelines on Identification and Brief Interventions. Barcelona: Dept of Health of the Government of Catalunya; 2005.

Bernardo M, Bioque M. Schizophrenia: From Neurobiology to Nosology of Mental Disorders. Act Esp Psiquiatr 2010;38 Suppl 3:15-7.

Guía de Práctica Clínica sobre los Trastornos de la Conducta Alimentaria. Guías de Práctica Clínica en el SNS. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2009.

Moreno Pérez O, Esteva de Antonio I. Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la SEEN (GIDSEEN). Guías de práctica clínica para la valoración y tratamiento de la transexualidad. Endocrinología y Nutrición 2012;26:203-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Oldham JM, Skodol AE, Bender DS. Tratado de los trastornos de la personalidad. Barcelona: Masson; 2007.

Sadock B, Sadock V. Kaplan & Sadock. Sinopsis de psiquiatría. 11.ª ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2015.

Solé PA, Gascón J. RTM-IV: Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales. 4. ª ed. Majadahonda: Comunicación y Ediciones Sanitarias; 2012.

Stein DJ, Hollander E. Tratado de los trastornos de ansiedad. Barcelona: Ars Medica; 2004.

Trzepacz PT, Meagher DJ, Leonard M. Delirium. En: Levenson JL, ed. The american psychiatric publishing textbook of psychosomatic medicine. 2nd ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2011. p. 71-114.

Vallejo Ruiloba J. Introducción a la psicopatología y la psiquiatría. 8.ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014.

Vieta E, Pacchiarotti I. Novedades en el tratamiento del trastorno bipolar. 3.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

FUNDAMENTOS DEL DIAGNÓSTICO HEMATOLÓGICO

Capítulo 195

M. Rozman Jurado | C. Rozman

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico hematológico se basa en dos fundamentos principales: a) un cuidadoso estudio clínico del paciente realizado mediante la anamnesis y la exploración física, y b) una detallada observación microscópica de la sangre y de la médula ósea. Por supuesto, existen además interesantes métodos complementarios (marcadores celulares, estudios citogenéticos y otros) que aportan importantes datos de interés. Sin embargo, si se intentan obviar los dos fundamentos principales, pueden surgir en el proceso diagnóstico errores de bulto. Se ha llegado a afirmar que sin el microscopio no existiría la Hematología.

El padre del microscopio óptico fue el holandés Anton van Leeuwenhoek (1632-1723). Este extraordinario personaje comenzó su carrera como aprendiz en un almacén, donde los vidrios de aumento se empleaban para contar las fibras de ropa. Después desarrolló pequeñas lentes de gran curvatura para conseguir aumentos de hasta 270 veces, el máximo conocido en aquellos tiempos. Ello le permitió construir el microscopio óptico, con el que consiguió muchos hallazgos biológicos, entre los que destaca el descubrimiento de los corpúsculos sanguíneos.

El estudio de la sangre y de la médula ósea se puede realizar en el ámbito de las ciencias básicas (Biología y Fisiología), de los laboratorios de análisis clínicos, y en departamentos asistenciales (Medicina Interna y Pediatría). La profundización en los mecanismos de la coagulación sanguínea, en especial la trombosis, hace que la Hematología pueda ser de interés para diferentes especialidades colaterales, como Neurología, Cardiología o Angiología. Finalmente, en algunos países, como España, la especialidad de Hematología asume también la Hemoterapia, es decir, la obtención, almacenamiento y administración de los productos de la sangre y sus derivados.

Como especialidad asistencial, la Hematología forma parte del gran tronco de la Medicina Interna, puesto que se ocupa de la etiología, diagnóstico, pronóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades de la sangre. Sin embargo, a diferencia de otras ramas de la Medicina Interna, la Hematología se ha de ejercer con gran énfasis sobre los estudios biológicos, entre los que destacan los realizados con el microscopio óptico. En más de una ocasión hemos repetido la frase: «El microscopio óptico es para el hematólogo clínico lo que es el fonendoscopio para el cardiólogo». Como queda ya referido, es muy importante que no se pretenda sustituir los estudios citológicos realizados mediante el microscopio por diversas técnicas más modernas (citometría de flujo, citogenética y otras). Finalmente, es esencial que el citólogo y el clínico que asisten al paciente actúen de forma coordinada.

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La aproximación al enfermo en el que se sospecha una hemopatía no difiere de la que se lleva a cabo en cualquier otro paciente. En realidad, la anamnesis cuidadosa, la exploración física detenida y la práctica —cuando se considere preciso— de pruebas complementarias encaminadas a confirmar una hipótesis diagnóstica lógicamente establecida son la base de cualquier diagnóstico. Respecto a las enfermedades de la sangre y los órganos hematopoyéticos cabe señalar que, muchas veces, el hallazgo de anomalías en los parámetros hematológicos más habituales (p. ej., disminución de la concentración de hemoglobina, leucocitosis, plaquetopenia, VSG acelerada, aumento de los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva, fibrinógeno y ferritina) no traduce la existencia de una enfermedad de la sangre, sino de otro órgano o sistema que, de forma secundaria, produce tales alteraciones.

■ ANAMNESIS

Formas de presentación de las hemopatías

Las enfermedades de la sangre afectan básicamente a elementos celulares (hematíes, leucocitos, plaquetas), plasmáticos (inmunoglobulinas, factores de la coagulación), órganos hematopoyéticos (médula ósea) y órganos linfoides (ganglios linfáticos, bazo). Debido a las diversas funciones que los componentes sanguíneos llevan a cabo (transporte de oxígeno, defensa frente a infecciones, coagulación), sus trastornos darán lugar a una serie de manifestaciones que pueden englobarse en diversos *síndromes,* cuyas principales características se resumen en el cuadro 195-1.

En la actualidad, una forma nada infrecuente de presentación de las enfermedades hematológicas es, por motivos diversos, la práctica de análisis que —de forma totalmente inesperada— ponen de manifiesto una anomalía que conduce al diagnóstico de una enfermedad todavía asintomática.

El *intervalo de tiempo* transcurrido entre la aparición de los primeros síntomas y el momento en el que el enfermo busca atención médica es orientativo del proceso. Como norma general, en todas las hemopatías agudas (leucemias agudas, aplasia medular, agranulocitosis, crisis hemolíticas) este intervalo suele ser breve. Por el contrario, en las hemopatías crónicas (anemias por déficit de los factores de maduración eritrocitaria, hemólisis crónicas, linfomas de bajo grado de malignidad, leucemias crónicas) dicho intervalo puede ser largo, de meses o incluso años. La valoración del estado clínico mediante escalas como la de ECOG o la de Karnofsky puede dar también idea de la velocidad de instauración del proceso.

Antecedentes familiares

Su mayor interés reside en los trastornos de *carácter hereditario* (p. ej., hemofilias, enfermedad de Rendu-Osler, anemias hemolíticas hereditarias). Respecto a las enfermedades de la hemostasia, la existencia de antecedentes familiares de hemorragia en un paciente con una diátesis hemorrágica debe hacer sospechar en una enfermedad hereditaria. Por el contrario, la ausencia de tales antecedentes no descarta dicha posibilidad.

Antecedentes personales

Las enfermedades previas tienen interés en sí mismas y también con el fin de interpretar de forma correcta alteraciones presuntamente hematológicas (p. ej., una resección gástrica o intestinal amplia o un síndrome de malabsorción por celiaquía pueden ser la causa de una anemia megaloblástica o ferropénica; una litiasis biliar en un paciente joven puede ser indicativa de una anemia hemolítica hereditaria; un asma bronquial, una rinitis o una dermatitis atópica son la explicación más probable de una eosinofilia; una prótesis valvular cardíaca o el ejercicio intenso justifican una anemia hemolítica de causa mecánica, mientras que un cuadro vírico previo puede asociarse a citopenias transitorias con la aparición de linfocitos de aspecto inmaduro en la sangre periférica, que pueden confundirse con blastos leucémicos). Es necesario registrar las enfermedades previas e intercurrentes, ya que pueden condicionar el tratamiento de los enfermos con hemopatía (p. ej., la contraindicación de administrar determinados citostáticos en pacientes con cardiopatía, hepatopatía o con insuficiencia renal). Las transfusiones previas conllevan el riesgo de transmisión de hepatitis, así como de sensibilización. La presentación de trombosis durante el embarazo o la toma de anticonceptivos orales pueden indicar la presencia de un proceso hereditario como la presencia del factor V Leiden o el déficit de proteína S o C. Entre los hábitos tóxicos, el tabaquismo puede explicar la existencia de leucocitosis neutrofílica y, cuando es inveterado, de poliglobulia. Los individuos alcohólicos o muy ancianos, por otro lado, padecen con frecuencia anemias debidas a un déficit alimentario y de folatos o presentan simplemente una macrocitosis que no puede explicarse por otra causa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 195-1 Principales síndromes hematológicos

SÍNDROME ANÉMICO
Astenia
Palidez
Disnea
Palpitaciones
Sensación vertiginosa
Cefalea
Edemas maleolares

SÍNDROME GRANULOCITOPÉNICO
Infecciones
Angina febril y necrótica (agranulocitosis)
Gingivitis, aftas bucales (granulocitopenias crónicas)

SÍNDROME DE INSUFICIENCIA MEDULAR GLOBAL
Síndrome anémico (astenia, palidez, disnea)
Síndrome granulocitopénico (infecciones)
Síndrome trombocitopénico (hemorragias cutáneo-mucosas)

SÍNDROME ADENOPÁTICO
Adenopatías
Compresiones (linfedema, obstrucción de la vena cava superior)
Fiebre, sudoración, pérdida de peso (linfomas), prurito
Erupciones cutáneas (mononucleosis, virosis, linfadenopatía angioinmunoblástica)

SÍNDROME ESPLENOMEGÁLICO
Distensión del hipocondrio izquierdo
Pancitopenia (hiperesplenismo)
Adenopatías (síndromes linfoproliferativos)

SÍNDROME DISGLOBULINÉMICO
Dolores óseos y fracturas patológicas
Infecciones
Componente «M»
Aumento de la VSG, anemia, hematíes en «pilas de monedas»

SÍNDROME HEMORRÁGICO
Púrpura espontánea (trombocitopenia, trombocitopatía, fragilidad capilar)
Hematomas, hemartrosis y hemorragias mucosas (coagulopatía)
Antecedentes familiares (hemofilias)
Hemorragia incoercible en actos quirúrgicos o puntos de venopunción, metrorragias (CID)

SÍNDROME POLIGLOBÚLICO
Rubicundez facial
Cianosis
Hiperemia conjuntival
Somnolencia
Cefalea
Trastornos visuales
Vértigo
Parestesias
Esplenomegalia, prurito (policitemia vera)
Obesidad, hipertensión arterial, tabaquismo (poliglobulias secundarias)

En los pacientes con anemias megaloblásticas o ferropénicas también procede investigar sus hábitos dietéticos. Los individuos que consumen drogas por vía parenteral pueden presentar, además de otras muchas manifestaciones, plaquetopenia o pancitopenia relacionada con la infección por el HIV. En las mujeres se tendrán siempre en cuenta el ritmo y las características menstruales y el número de embarazos. Las causas más frecuentes de anemia ferropénica en la mujer son la hipermenorrea, los embarazos múltiples y las lactancias naturales prolongadas. La toma de anovulatorios puede ocasionar folicopenia y macrocitosis. Los dispositivos intrauterinos ocasionan con frecuencia hemorragias menstruales intensas.

Un apartado de extrema importancia es la toma de medicamentos. Es conveniente recordar que un fármaco puede desencadenar todo tipo de anemias (aplásica, megaloblástica, sideroblástica y hemolítica), así como granulocitopenia (p. ej., agranulocitosis por antiinflamatorios) o trombocitopenia. La automedicación es una costumbre todavía muy extendida, y las personas tienden a considerar que los productos farmacéuticos que toman con regularidad (p. ej., analgésicos, tranquilizantes, preparados antigripales) no son «auténticos» medicamentos. Se interrogará siempre sobre la exposición a productos tóxicos, particularmente derivados del benzol, que se hallan bajo muy diversas formas (pinturas, disolventes, barnices, insecticidas, quitamanchas) y pueden causar hemopatías graves, como aplasia medular y leucemia aguda. A menudo no se da importancia a sustancias que se emplean en el hogar, como tintes del cabello, cosméticos, pegamentos y los productos utilizados en los *hobbies* (pinturas), los cuales pueden ser tóxicos medulares. La intoxicación crónica por plomo (saturnismo) se acompaña a veces de anemia hemolítica; la ingesta de habas y el contacto con bolas de naftalina pueden desencadenar crisis hemolíticas en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa los agricultores que manejan insecticidas pueden sufrir una aplasia medular, y los radiólogos y trabajadores de centrales nucleares que no adoptan las adecuadas medidas de protección, una leucemia.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Aspecto general

El aspecto del paciente con una hemopatía varía notablemente según la enfermedad que sufre. Así, por ejemplo, el paciente con una anemia crónica, descubierta de forma casual, tiene un aspecto prácticamente normal, sin signo alguno de enfermedad salvo la palidez. Por el contrario, los pacientes con hemopatías agudas suelen presentar pruebas evidentes de enfermedad grave (úlceras necróticas en mucosas, hemorragias, fiebre, adenopatías, visceromegalias). Por otro lado, la simple inspección física permite en ocasiones descartar rápidamente una hemopatía y orientar el diagnóstico hacia otro tipo de proceso (p. ej., anemia del hipotiroidismo, pancitopenia de las hepatopatías crónicas con hiperesplenismo).

Examen de la piel y las mucosas

La coloración de la piel y, sobre todo, de las mucosas orienta acerca de la concentración de hemoglobina en sangre. En las anemias es característica la palidez. En las poliglobulias, la piel y las mucosas son de color rojizo o violáceo. Es particularmente característica la coloración blanco-grisácea de los pacientes con anemia crónica que han recibido muchas transfusiones y sufren, como consecuencia, una hemosiderosis secundaria. Con todo, en estas situaciones el color de la piel puede sufrir modificaciones en función de los fenómenos circulatorios, tales como la vasoconstricción o la vasodilatación periféricas. Asimismo, la palidez puede quedar enmascarada o ser difícil de apreciar en pacientes con ictericia, enfermedad de Addison, hipercarotenemia, insuficiencia renal o hiperlipoproteinemia. El contacto con el aire libre y el sol pueden producir un color falsamente «sano». Por ello es mejor examinar las mucosas. Las conjuntivas (si no están inflamadas), las encías y, sobre todo, el lecho ungueal y las manos son las mejores zonas para valorar clínicamente la concentración de hemoglobina en la sangre. Las lesiones de tipo purpúrico (petequias, equimosis) en la piel, la mucosa bucal o el fondo del ojo son propias de la trombocitopenia o de las trombocitopatías. Las petequias palpables y con componente inflamatorio sugieren una vasculitis. Las telangiectasias linguales, labiales y en yemas de los dedos sugieren una enfermedad de Rendu-Osler. Por el contrario, las grandes sufusiones hemorrágicas y los hematomas que aparecen tras mínimos traumatismos pueden tener su origen en un déficit de los factores de coagulación.

La hemorragia persistente en los puntos de una punción venosa o inserción de catéteres o a través de una herida quirúrgica en un enfermo con un proceso grave hará sospechar una CID. La cianosis puede traducir la existencia de metahemoglobinemia, sulfohemoglobinemia o, lo que es más común, el aumento de la concentración de hemoglobina reducida en sangre. La ictericia cutáneo-mucosa puede aparecer —siempre que la bilirrubinemia sea superior a 2-3 mg/dL— en las hemólisis. Es más fácil advertir su existencia en las mucosas, sobre todo en la conjuntiva. Los pacientes con hemólisis crónicas pueden presentar úlceras crurales y facies con rasgos orientaloides. En la piel de los pacientes con hemopatías

se pueden observar lesiones papulosas infiltrativas constituidas por blastos (leucémides), células linfoides (linfomas), células plasmáticas (plasmocitomas) o células hematopoyéticas inmaduras (metaplasia mieloide). El dermografismo es característico de la mastocitosis sistémica. Asimismo, en los enfermos con granulocitopenia pueden observarse infecciones cutáneas, como ectima gangrenoso, herpes zóster, hidrosadenitis o candidiasis, mientras que los tratados con quimioterapia o TPH pueden presentar un brote de herpes zóster o varicela.

Muchas infecciones suelen localizarse en las regiones periorificiales. En pacientes sometidos a TPH con EICR aguda, aparece un eritema cutáneo, típicamente en palmas de las manos, plantas de los pies y parte anterior del tórax, mientras que la EICR crónica cursa con gran variedad de lesiones como alopecia, distrofia ungueal, liquen, morfea, esclerodermia y alteraciones de la pigmentación, entre otras. El *examen de la cavidad bucal* puede poner de manifiesto úlceras necróticas en los casos de granulocitopenia intensa. Las hemorragias gingivales pueden orientar hacia una plaquetopenia o hacia un trastorno de los factores de coagulación. Una lengua roja y despapilada es común en las anemias carenciales, megaloblásticas y ferropénicas, en fases avanzadas. En estas puede haber también rágades bucales. En los casos de ferropenia extrema, las uñas pueden adoptar forma cóncava (coiloniquia). Los pacientes con EICR pueden presentar una facies cushingoide por los glucocorticoides recibidos, lo cual también sucede en enfermos con trombocitopenia o anemia autoinmune que reciben la misma medicación.

Exploración por aparatos

En la exploración física del enfermo con una hemopatía debe prestarse especial atención a la existencia de adenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia. A menudo, sin embargo, el hallazgo de las adenopatías o visceromegalias no traduce la existencia de una enfermedad hematológica sino de otro tipo. La exploración neurológica puede poner de manifiesto trastornos producidos por diversas hemopatías tanto agudas como crónicas. Los edemas en extremidades pueden ser debidos a una compresión adenopática o tumoral.

Mención especial merece la exploración de las adenopatías**.** El *síndrome adenopático* se define como el aumento de tamaño y/o número de ganglios linfáticos palpables. Los ganglios de tamaño grande (superior a 0,5-1 cm) reciben el nombre de *adenopatías.* Las regiones ganglionares accesibles a la palpación se localizan en cabeza y cuello (retroauricular, submandibular, laterocervical, supraclavicular) y regiones deltopectoral, axilar, epitroclear, inguinal y poplítea. No todos los bultos que se palpan en esas regiones son adenopatías. Ocasionalmente puede tratarse de nódulos tiroideos, quistes branquiales, glándulas salivales, hernias inguinales o tumores subcutáneos (lipomas, fibromas o quistes sebáceos). Su distinción suele ser sencilla si se tiene cierta práctica clínica, pero en ocasiones es necesario recurrir a la ecografía. Su tamaño, velocidad de crecimiento, localización en una o varias regiones, síntomas acompañantes y edad del paciente ayudan a establecer una primera aproximación diagnóstica. Las características exploratorias, sobre todo la consistencia, pueden contribuir a la sospecha diagnóstica. Así, por ejemplo, las adenopatías por metástasis carcinomatosa suelen ser muy duras, mientras que los linfomas muestran una consistencia elástica.

El descubrimiento de adenopatías en regiones más profundas del tórax o abdomen no suele hacerse por palpación, sino mediante métodos de imagen realizados por motivos diversos. Con idénticas exploraciones se puede determinar si existe o no una esplenomegalia, la cual con frecuencia forma parte del síndrome adenopático.

Desde el punto de vista etiológico, el síndrome adenopático se puede clasificar en cuatro grupos: neoplásico, infeccioso, autoinmunitario y de naturaleza desconocida. Entre los cuadros neoplásicos, los tumores sólidos pueden producir adenopatías metastásicas localizadas en los territorios ganglionares de drenaje próximos. Los linfomas pueden producir adenopatías uni- o multirregionales. Entre las infecciones, las bacterianas focales (estreptococo, estafilococo, bacilo tuberculoso, treponema) o generalizadas (*Brucella, Salmonella, Leptospira,* entre otras) pueden producir adenopatías mono- o multirregionales, respectivamente. Las infecciones víricas (HIV, EBV, CMV, sarampión, rubéola) suelen producir adenopatías generalizadas. Entidades de patogenia autoinmunitaria (LES, AR, dermatomiositis) pueden producir adenopatías generalizadas. Existe un grupo de enfermedades de naturaleza desconocida, cuya expresión sobresaliente es el síndrome adenopático. Las más comunes, aunque raras, son la linfadenopatía angioinmunoblástica, sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans, enfermedad de Castleman y enfermedad de Kikuchi.

Para el diagnóstico, una anamnesis y exploración física cuidadosas, junto con pruebas analíticas sencillas, como la hematimetría con examen del frotis de sangre periférica, análisis bioquímico y microbiológico y estudio de Ac, permiten establecer el diagnóstico en muchos casos. Cuando no se consigue con estos procedimientos, es obligada la biopsia quirúrgica de una adenopatía. Si es posible, deben elegirse ganglios de tamaño grande, extirparlos enteros y evitar aquellas localizaciones que con frecuencia contienen adenitis reactivas inespecíficas, como la submandibular o la inguinal. El ganglio debe ser estudiado por patólogos experimentados que puedan valorar la citomorfología, la histopatología, el inmunofenotipo, la genética y la biología molecular, y eventualmente por microbiólogos en caso de sospecha de adenitis infecciosa. La punción aspirativa con aguja fina (PAAF) permite en ocasiones diagnósticos rápidos con poca molestia para el paciente, pero la escasez de material que se obtiene y la imposibilidad de valorar la estructura del tejido ganglionar hace que su eficacia diagnóstica sea limitada, lo que provoca con frecuencia retrasos de diagnóstico que pueden ser importantes para la vida del paciente. Por ese motivo, la PAAF debe limitarse a casos en que sea imposible realizar la biopsia o bien en pacientes ya diagnosticados, en los que se busca la presencia de la recidiva. El máximo valor de la PAAF reside en el diagnóstico de una metástasis carcinomatosa.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bain BJ, Lewis SM, Dacie JV. Practical Haematology. 15th ed. Edinburg: Elsevier Churchill Livingstone; 2012.

Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT, Paraskevas F, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. 13th ed. Amsterdam: Wolters Kluwer; 2014.

San Miguel JF, Sánchez Guijo FM. Hematología: Manual básico razonado. 3.ª ed. Reimpresión. Madrid-Barcelona: Elsevier España; 2010.

Sans Sabrafen J, Besses C, Vives Corrons JL, Castillo R, Woessner S. Hematología Clínica. 5.ª ed. Madrid-Barcelona: Elsevier España; 2006.

Sanz MA, Carreras E. Manual práctico de hematología clínica. 5.ª ed. Molins de Rei: Escofet Zamora; 2015.

HEMATIMETRÍA BÁSICA

La mayoría de los laboratorios dispone en la actualidad de autoanalizadores electrónicos que permiten determinar, con un grado de fiabilidad muy elevado, los principales parámetros hematológicos de la sangre periférica, como el recuento celular (hematíes, leucocitos y plaquetas), la determinación de la concentración de Hb, el hematocrito (Hto), el VCM, la HCM y la concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHC). La fórmula leucocitaria se obtiene también mediante lectura automatizada, la cual ha llegado a un grado de perfeccionamiento considerable, hasta el punto de que ha permitido reducir notablemente el número de exámenes personalizados. Sin embargo, el ojo humano es aún insustituible para detectar buena parte de las alteraciones morfológicas que se pueden presentar en una extensión de sangre periférica. En las tablas 195-1 y 2 y en el cuadro 195-2 se indican los parámetros hematológicos más importantes. En el siguiente apartado se comentarán los principales estudios de laboratorio en la sangre periférica.

VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR

Los valores normales de la velocidad de sedimentación globular (VSG) oscilan entre 3 mm en la primera hora en el varón y 20 mm en la mujer, y su principal característica es su inespecificidad. Hay que ser cauteloso al valorar incrementos moderados de la VSG, especialmente en los ancianos, ya que en ellos este parámetro tiende a aumentar sin que esto indique necesariamente la existencia de enfermedad. Fisiológicamente, las únicas situaciones en que la VSG aumenta son la menstruación y el embarazo. Existen numerosos procesos patológicos que se acompañan de un aumento de la VSG. Así pueden hallarse

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 195-1 Valores normales de hematíes, hemoglobina, hematocrito e índices corpusculares en el adulto

PARÁMETRO	MUJER	VARÓN
Hematíes ($\times 10^{12}$/L)	4,8 ± 1	5,5 ± 1
Hemoglobina (g/L)	140 ± 20	160 ± 20
Hematocrito (L/L)	0,42 ± 0,05	0,47 ± 0,06
VCM (fL)	90 ± 7	90 ± 7
HCM (pg)	29 ± 2	29 ± 2
CMHC (g/L)	340 ± 2	340 ± 2
RDW (%)	12 ± 2	13 ± 2

CMHC: concentración media de hemoglobina corpuscular; HCM: hemoglobina corpuscular media; RDW: amplitud de distribución eritrocitaria; VCM: volumen corpuscular medio.

Tabla 195-2 Valores normales de leucocitos y fórmula leucocitaria

PARÁMETRO	%	PROMEDIO ($\times 10^9$/L)	MÍNIMO ($\times 10^9$/L)	MÁXIMO ($\times 10^9$/L)
Leucocitos	—	7,5	4,5	11,5
Neutrófilos segmentados	55-70	4,8	2,5	7,5
Neutrófilos no segmentados	0,2-6	0,015	0,01	0,02
Eosinófilos	1-4	0,28	0,05	0,5
Basófilos	0,2-1,2	0,08	0,01	0,15
Linfocitos	17-45	3,0	1,3	4,0
Monocitos	2-8	0,5	0,15	0,9

notables elevaciones en las infecciones agudas y crónicas, la polimialgia reumática, las colagenosis y las neoplasias. Las enfermedades hematológicas que causan un mayor aumento de la VSG son las gammapatías monoclonales (mieloma y macroglobulinemia de Waldenström), los linfomas y las leucemias. Las anemias también provocan aumentos de la VSG, mientras que las poliglobulias la disminuyen.

A pesar de la inespecificidad de esta prueba, ningún individuo puede considerarse sano si tiene la VSG claramente elevada, lo cual obliga a buscar la causa de este incremento. Por el contrario, la normalidad de este parámetro no excluye la posible existencia de enfermedad. La VSG resulta muy útil en el control evolutivo de las enfermedades, de manera que mientras se mantenga alterada se considerará que el proceso no está totalmente curado.

ÍNDICES ERITROCITARIOS

La cifra normal de hematíes varía entre 5,5 ± 1,0 × 10^{12}/L en el varón y 4,8 ± 1,0 × 10^{12}/L en la mujer. Sin embargo, para valorar los estados de anemia o de poliglobulia resulta de mayor utilidad la determinación de la concentración de Hb (160 ± 20 g/L en el varón y 140 ± 20 g/L en la mujer) o el valor Hto (0,47 ± 0,06 L/L y 0,42 ± 0,05 L/L, respectivamente).

El porcentaje de reticulocitos en sangre periférica oscila entre el 0,5%-1,5% de los hematíes maduros o, en cifras absolutas, entre 25-75 × 10^9/L. En casos de anemia es preferible corregir la cifra de reticulocitos mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Reticulocitos corregidos (\%)} = \text{Recuento (\%)} \times \text{Hto del paciente/Hto normal.}$$

El VCM permite clasificar las anemias en macrocíticas (superior a 97 fL), normocíticas (entre 83 y 97 fL) o microcíticas (inferior a 83 fL). El VCM no permanece constante a lo largo de la vida. En efecto, en el recién nacido el VCM es de unos 90 fL. Inmediatamente después disminuye hasta alrededor de 80 fL para aumentar y alcanzar los valores definitivos del adulto en la adolescencia. La HCM expresa el contenido hemoglobínico promedio de cada hematíe. Los eritrocitos con una HCM disminuida se denominan *hipocrómicos*. La CMHC es un índice que expresa la concentración de hemoglobina de cada hematíe. Debido a que casi siempre que aumenta el contenido hemoglobínico del hematíe (HCM) se debe a un aumento de su volumen (VCM) (es decir, a mayor continente mayor contenido), la CMHC permanece normal. Por este motivo, resulta inapropiado hablar de hematíes hipercrómicos. Excepto en situaciones muy concretas, como la esferocitosis hereditaria, la drepanocitosis y la hemoglobinopatía C, la CMHC rara vez supera los 36 g/dL, valor que está próximo al del

Cuadro 195-2 Valores hematológicos normales

Velocidad de sedimentación globular (VSG)
- Varón: 1-13 mm/h
- Mujer: 1-20 mm/h

Reticulocitos: 25-75 × 10^9/L
Sideremia
- Varón: 40-160 µg/dL (7-29 µmol/L)
- Mujer: 35-140 µg/dL (6-26 µmol/L)

Transferrina: 170-290 mg/dL (1,7-2,9 g/L)
Capacidad de saturación de la transferrina: 212-362 µg/dL (38-62 µmol/L)
Índice de saturación de la transferrina: 20%-50%
Ferritina sérica: 20-300 ng/mL (20-300 mg/L)
Protoporfirina eritrocitaria: < 30 µg/dL (< 0,53 µmol/L)
Receptor soluble de la transferrina (TfR): 1,15-2,75 mg/L
Índice TfR/log (ferritina): 0,63-1,8
Inmunoglobulinas
- IgG: 900-1500 mg/dL
- IgA: 140-290 mg/dL
- IgM: 70-250 mg/dL
- IgE: 0,01-0,3 mg/dL
- IgD: 0,3-40 mg/dL

Volumen sanguíneo
- Varón: 70 mL/kg
- Mujer: 70 mL/kg

Volumen plasmático
- Varón: 40-50 mL/kg
- Mujer: 40-50 mL/kg

Volumen eritrocitario
- Varón: 30 mL/kg
- Mujer: 25 mL/kg

Carboxihemoglobina
- Fumadores: 2,1%-4,2%
- No fumadores: 0%-2,3%

Metahemoglobina: máximo < 1% del total de la hemoglobina
Fragilidad osmótica
- Hemólisis moderada: 0,45%-0,39%
- Hemólisis total: 0,33%-0,30%

Haptoglobina: 27-139 mg/dL
Hemoglobina fetal: < 2%
Hemoglobina A_2: 1,8%-3,8%
Vida media eritrocitaria: 120 días
T_{50} ^{51}Cr: 25-30 días
Ácido fólico sérico: 6-20 ng/mL
Ácido fólico eritrocitario: 160-700 ng/mL
Vitamina B_{12} sérica: 200-900 pg/mL (148-664 pmol/L)
Plaquetas: 150-450 × 10^9/L
Tiempo de sangría
- Ivy: 2,5-9,5 min
- Duke: 1-4 min

Tiempo de protrombina (Quick): 12-14 s
Tiempo de retracción del coágulo: comienza a los 15-20 min.
- Total a los 60 min

Tiempo de coagulación (Lee-White): 5-11 min
Tiempo de tromboplastina parcial
- Sin activar: 68-82 s
- Activado: < 10 s por encima del control

Tiempo de trombina: 15-20 s

T_{50} ^{51}Cr: período de semivida eritrocitaria determinada mediante hematíes marcados con ^{51}Cr.

límite superior de la solubilidad de la hemoglobina. Mayores concentraciones harían que esta cristalizara.

Con el uso generalizado de los autoanalizadores, la macrocitosis se valora por el aumento del VCM. Sin embargo, nunca hay que olvidar la observación en el microscopio de la morfología eritrocitaria, ya que la simple valoración del VCM como indicativo de anemia macrocítica puede enmascarar la existencia de una reticulocitosis (p. ej., en las anemias hemolíticas), la cual puede elevar el VCM sin que propiamente pueda hablarse de anemia macrocítica. Son causa de macrocitosis el alcoholismo y las hepatopatías, las anemias megaloblásticas, las enfermedades pulmonares crónicas, algunas anemias refractarias, el tratamiento antineoplásico, el tabaquismo y la toma de anovulatorios. En las anemias megaloblásticas (anemia perniciosa) aparecen hematíes de gran tamaño con elevado contenido hemoglobínico (megalocitos). En algunas ocasiones el empleo de aparatos automáticos puede detectar falsas macrocitosis. En el caso de los pacientes con crioaglutininas tiene lugar la aglutinación de los hematíes que determina elevaciones del VCM con disminución paradójica de la cifra de aquellos. En estas situaciones basta mantener la muestra de sangre en la estufa a 37 °C y volver a pasarla por el autoanalizador para que la falsa macrocitosis desaparezca.

La presencia de hematíes de pequeño tamaño se conoce con el nombre de *microcitosis* (VCM inferior a 83 fL). Contrariamente a lo que sucede con la macrocitosis, que puede tener múltiples orígenes, en la práctica la microcitosis suele deberse a dos causas: la anemia ferropénica y la talasemia, por este orden de frecuencia. Otras enfermedades, como las anemias sideroblásticas y algunas anemias asociadas a procesos crónicos, pueden originar microcitosis, aunque no tan pronunciadas como en las citadas.

LEUCOCITOS

Su número oscila entre 4,5 y 11,5 × 10^9/L. El recuento porcentual de los diferentes leucocitos que circulan por la sangre se conoce como *fórmula leucocitaria* (v. tabla 195-2). Los diferentes subtipos de leucocitos se exponen en el apartado del estudio morfológico y las principales alteraciones numéricas y funcionales de los mismos se estudian en el capítulo 197, Enfermedades del sistema leucocitario.

PLAQUETAS

La cifra normal de plaquetas en sangre periférica está comprendida entre 150 y 450 × 10^9/L. Se habla de trombocitopenia cuando la cifra de plaquetas es inferior a 100 × 10^9/L. La morfología de las plaquetas se estudia en el siguiente capítulo y sus alteraciones en los apartados de enfermedades de la hemostasia.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bain BJ, Lewis SM, Dacie JV. Practical Haematology. 15th ed. Edinburg: Elsevier Churchill Livingstone; 2012.

Tkachuk DC, Hirschmann JV. Wintrobe's Clinical Atlas of Hematology (Book with DVD-ROM). Baltimore: Lippincott-Williams & Wilkins; 2007.

Vives JL, Aguilar JL. Manual de técnicas de laboratorio en hematología. 4.ª ed. Madrid: Elsevier-Masson; 2014.

Woessner S, Florensa L. La citología óptica en el diagnóstico hematológico. 5.ª ed. Madrid: Acción Médica y Fundación Española de Hematología y Hemoterapia; 2006.

MORFOLOGÍA DE SANGRE PERIFÉRICA Y MÉDULA ÓSEA

Los aspectos morfológicos de las células de sangre periférica y médula ósea, junto con los principales datos clínicos y del hemograma, son la base del diagnóstico hematológico. La observación de las células al microscopio óptico permite elaborar una sospecha diagnóstica y proceder a diferentes estudios complementarios que nos permitirán establecer el diagnóstico de certeza (estudios citoquímicos, inmunofenotípicos, genotípicos, moleculares, examen ultraestructural, cultivos microbiológicos, etc.).

Las muestras que debemos obtener para poder observar las células al microscopio son fundamentalmente tres: extensión o frotis de sangre periférica, aspirado medular y biopsia de médula ósea.

OBTENCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

Frotis de sangre periférica

El frotis de sangre periférica se obtiene colocando una gota de sangre en un portaobjetos y extendiéndola mediante otro portaobjetos.

Aspirado medular

El aspirado medular consiste en la punción del esternón o la cresta ilíaca con un trocar o una aguja corriente provista de mandril y aspirar con una jeringa. De este modo, se obtiene una pequeña cantidad del contenido de la médula ósea (de 0,5 a 5 mL), la cual se extiende sobre unos portaobjetos. Los frotis de sangre periférica y aspirado medular se tiñen con una tinción panóptica, en general la de May-Grünwald-Giemsa, y se examinan al microscopio óptico. Además, tanto la sangre como parte del contenido medular que se ha obtenido por aspiración pueden conservarse en uno o varios tubos, para poder realizar los estudios complementarios pertinentes. Las principales indicaciones del aspirado medular son el estudio inicial de las hemopatías malignas y el seguimiento de las mismas, las alteraciones del hemograma (principalmente citopenias y síndrome leucoeritroblástico) y el síndrome febril de origen no aclarado, especialmente en pacientes con sida.

Biopsia medular

Consiste en obtener un fragmento de hueso cuyo estudio ofrece una idea de la estructura de la médula ósea y la distribución de sus distintos componentes, normales y patológicos, lo que permite detectar lesiones de naturaleza focal que no suelen descubrirse mediante el aspirado medular. Su práctica es necesaria para el diagnóstico o el estudio de extensión de la mayoría de las hemopatías. La biopsia medular se practica habitualmente con una aguja o trépano manual (Jamshidi, Silverman) en la cresta ilíaca anterior o posterior. Se obtiene un cilindro óseo de 3-4 mm de diámetro y de longitud variable, en general de 1-5 cm. Dicho fragmento se procesa según el método clásico de descalcificación e inclusión en parafina. Se corta luego en finas láminas (3-10 μm de grosor), que se colocan sobre portaobjetos y se tiñen. En primer lugar, se realiza una tinción panóptica con hematoxilina-eosina para valorar la celularidad, y según los hallazgos encontrados se practican tinciones adicionales que permiten observar las fibras (Wilder o de impregnación argéntica para las fibras de reticulina y tricrómica de Masson para las fibras de colágeno) o inmunohistoquímicas (permiten marcar con anticuerpos monoclonales [AcMo] las células patológicas). Antes de introducir el cilindro óseo extraído en el fijador es muy recomendable arrastrarlo por encima del portaobjetos y obtener así improntas de la biopsia medular. Estas se tiñen de manera habitual con May-Grünwald-Giemsa y permiten observar las características citológicas como si se tratara de un aspirado medular.

El aspirado y la biopsia medulares son técnicas complementarias, ya que si bien la biopsia permite estudiar una zona extensa de la médula y observar lesiones focales y patrones infiltrativos característicos, el aspirado medular es muy superior en los aspectos puramente citológicos. Así pues, como norma nunca debería solicitarse una biopsia si antes no se cuenta con un aspirado.

En determinadas ocasiones es imposible obtener grumo o sangre medular al practicar un aspirado. Esta circunstancia recibe el nombre de *punción blanca* o *punción seca.* Cuando esto ocurre, no indica necesariamente que la médula sea hipocelular, sino que también puede corresponder a una médula normocelular o, incluso, hipercelular. En tales casos, está indicado practicar una biopsia medular. Dos son las situaciones que con mayor frecuencia se asocian a punciones blancas: a) infiltración masiva de la médula ósea por células atípicas o «médula empaquetada», generalmente en enfermos con leucemia aguda, y b) procesos que cursan con fibrosis medular, sobre todo mielofibrosis primaria, tricoleucemia, metástasis de neoplasias epiteliales y afección medular por enfermedad de Hodgkin.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

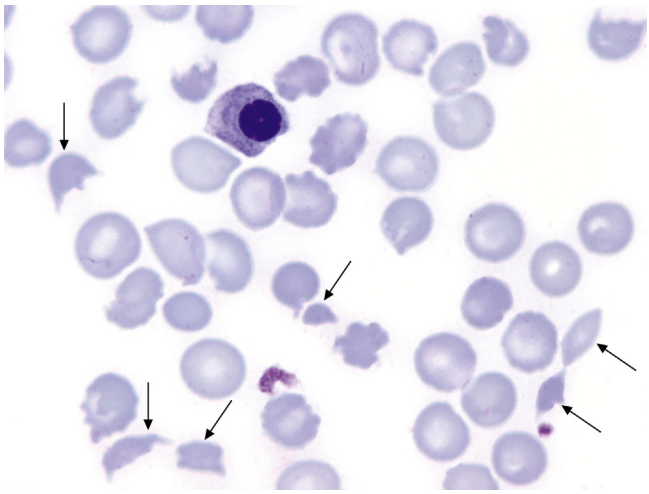


Figura 195-1 Sangre periférica. Anemia microangiopática. Se observan abundantes hematíes fragmentados o esquistocitos *(flechas).* (May-Grünwald-Giemsa.)

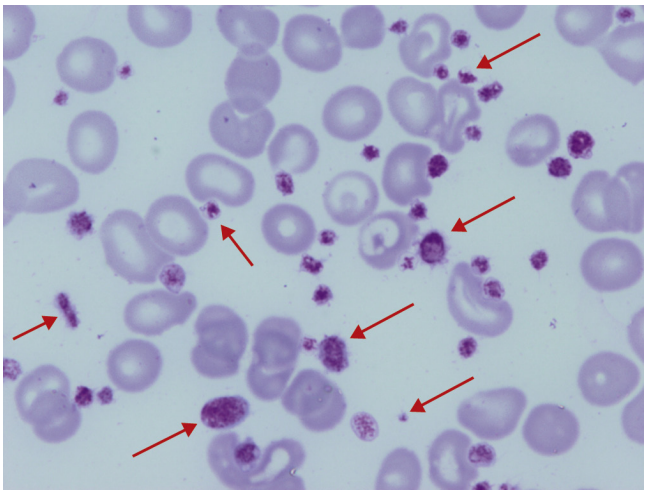


Figura 195-2 Sangre periférica. Trombocitemia esencial. Abundantes plaquetas de distintos tamaños *(flechas).* (May-Grünwald-Giemsa.)

Las principales indicaciones de biopsia medular son el estudio inicial de la mayoría de los síndromes mieloproliferativos crónicos y algunos síndromes mielodisplásicos, sobre todo aquellos que cursan con fibrosis medular, la estadificación de los linfomas, la aplasia medular, el síndrome leucoeritroblástico, el estudio de pancitopenia y síndrome febril de etiología desconocida y la punción medular blanca.

CITOLOGÍA DE SANGRE PERIFÉRICA NORMAL Y ALTERACIONES MÁS FRECUENTES

Morfología eritrocitaria

Los eritrocitos o hematíes normales tienen forma de disco bicóncavo que en una extensión aparecen como círculos con una zona clara central y una corona periférica más oscura. Su tamaño es de 7 μm. Su color con la tinción habitual es rosado grisáceo. En la especie humana no poseen núcleo, pues los eritroblastos maduros lo expulsan antes de salir al torrente circulatorio. En casos de anemia intensa la médula ósea intenta compensarla mediante el envío a la sangre de eritroblastos maduros que aún no han expulsado el núcleo. En estos casos se observarán en la extensión los eritroblastos y si su número es elevado deberá corregirse la cifra de leucocitos obtenida con el autoanalizador, puesto que estos aparatos cuentan todas las células nucleadas como leucocitos y por ello nos darán una cifra de leucocitos falsamente aumentada.

Las alteraciones más frecuentes de la morfología eritrocitaria son la anisocitosis (hematíes de distintos tamaños) y la poiquilocitosis (diferentes formas). La presencia de hematíes pequeños (microcitosis) con hipocromía (la zona clara central es mayor de lo habitual, y la corona periférica es muy fina) es característica de la anemia ferropénica. En casos extremos se observan, además, abundantes hematíes en forma de elipse (eliptocitos). La observación de hematíes en forma de lágrima o pera (dacriocitos) junto con anisocitosis y poiquilocitosis es característica de la fibrosis medular. En casos de hemólisis intravascular los hematíes se fragmentan, para dar lugar a corpúsculos pequeños en forma de casco y otros fragmentos de formas variadas, conocidos como *esquistocitos* (fig. 195-1).

Morfología de las plaquetas

Las plaquetas son fragmentos de citoplasma desprendidos por los megacariocitos de la médula ósea. En el frotis de sangre periférica aparecen como corpúsculos más o menos esféricos, mucho más pequeños que los hematíes (2-3 μm), de fondo azul pálido, rellenos de granulación granate lilosa o azurófila. En casos de trombocitosis, frecuente en las neoplasias mieloproliferativas crónicas, pueden observarse proplaquetas, que son cilindros alargados de color y granulación igual a las plaquetas y diámetro similar, pero de longitud variable, y plaquetas gigantes. En estos casos también es muy frecuente observar cúmulos de plaquetas, siempre y cuando el frotis se haya realizado a partir de sangre obtenida directamente del paciente y no a partir de un tubo de sangre anticoagulada (fig. 195-2). Es importante conocer también que los autoanalizadores utilizados para hacer hemogramas están diseñados y calibrados para el estudio de la sangre normal, y no reconocen los aglomerados de plaquetas ni las proplaquetas como parte de las plaquetas, y en estos casos acostumbran a dar cifras falsamente inferiores a la verdadera. También se observan plaquetas grandes, sin otras alteraciones morfológicas añadidas, en la trombocitopenia mediterránea familiar, que constituye un rasgo más que una autentica enfermedad. Otras alteraciones morfológicas de las plaquetas son la desaparición total o parcial de la granulación o su concentración en el centro de la plaqueta, que se conoce como *seudonúcleo.* Esta alteración es característica de los síndromes mielodisplásicos.

Morfología de los leucocitos

Los granulocitos tienen un tamaño de 12-14 μm y se caracterizan por tener el núcleo dividido en varios segmentos unidos por finos puentes de cromatina y por poseer granulación citoplasmática. Los granulocitos neutrófilos tienen en condiciones normales de tres a cinco segmentos nucleares. El citoplasma es de fondo rosa pálido y está lleno de granulación azurófila. Una de las alteraciones morfológicas más características de los granulocitos neutrófilos es la hipersegmentación del núcleo (pleocariocitosis) que, asociada a un tamaño celular aumentado, es característica de la anemia megaloblástica. Otra alteración llamativa es la hiposegmentación nuclear que suele asociarse a hipogranulación o desgranulación, se conoce como *seudo-Pelger* (en similitud a la anomalía congénita de Pelger-Huët), y es característica de los síndromes mielodisplásicos. En estos cuadros también suelen observarse en los granulocitos áreas de citoplasma de tono azul, conocidas como *cuerpos de Döhle.* Los granulocitos neutrófilos con el núcleo en forma de coma o de U se conocen *como neutrófilos en banda* o *cayados,* y representan el estadio madurativo previo a los segmentados. El aumento de bandas o cayados se conoce como *desviación a la izquierda* del hemograma, y es característica de las infecciones bacterianas.

Los granulocitos eosinófilos tienen el núcleo bilobulado y su citoplasma se caracteriza por contener gránulos típicos de tamaño mayor que los gránulos neutrófilos, de color asalmonado o anaranjado y muy refringentes. Las alteraciones morfológicas más características de los eosinófilos son la hipersegmentación del núcleo y la vacuolización citoplasmática (fig. 195-3). Estas alteraciones se observan en casos de eosinofilia marcada, aunque lo hacen indistintamente tanto si la hipereosinofilia es de origen neoplásico como si es de causa reactiva.

Los granulocitos basófilos también tienen el núcleo bilobulado, si bien en condiciones normales la abundante granulación citoplasmática que poseen se sitúa por encima del núcleo e impide que este se vea. La granulación basófila es de color rojo-violeta o granate oscuro. El aumento de basófilos en el hemograma o basofilia es característica de la leucemia mieloide crónica, en la que va asociada a leucocitosis neutrofílica con mielemia, es decir, presencia en la sangre periférica de elementos granulocíticos inmaduros (mielocitos, metamielocitos y

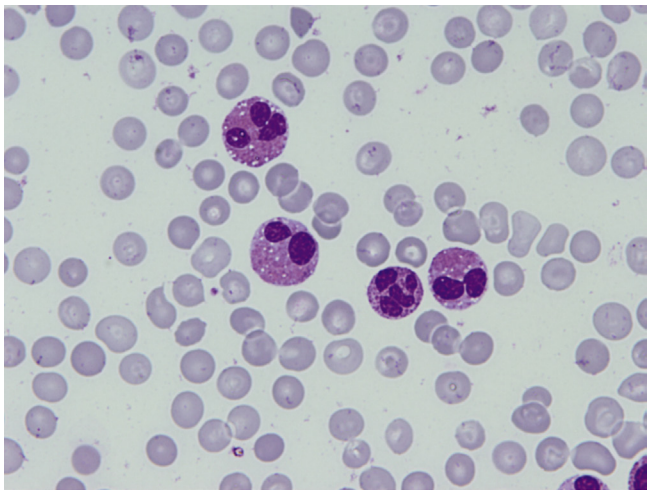


Figura 195-3 Sangre periférica. Se observan varios granulocitos eosinófilos con vacuolas citoplasmáticas. (May-Grünwald-Giemsa.)

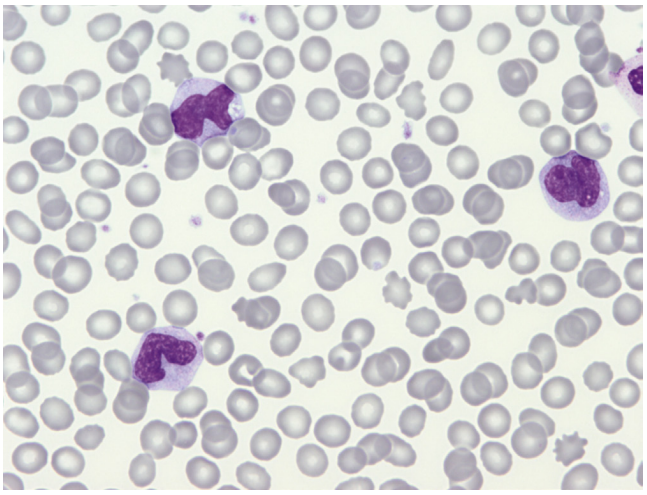


Figura 195-5 Sangre periférica. Monocitos con marcadas irregularidades nucleares en la leucemia mielomonocítica crónica. (May-Grünwald-Giemsa.)

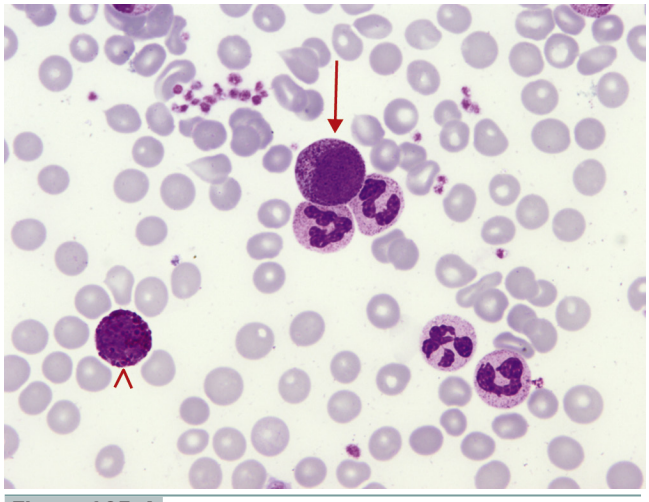


Figura 195-4 Sangre periférica. Leucocitosis con mielemia *(flecha)* y basofilia *(punta de flecha)* en la leucemia mieloide crónica. (May-Grünwald-Giemsa.)

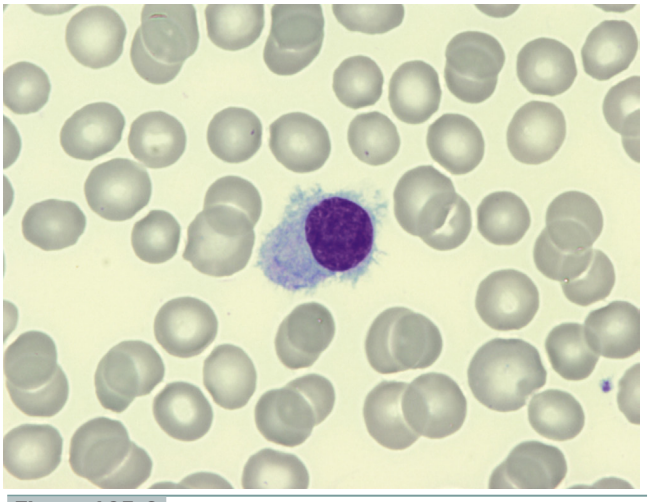


Figura 195-6 Sangre periférica en la tricoleucemia. Se observa un tricoleucocito con numerosas vellosidades citoplasmáticas, particularmente pronunciadas en la zona cercana al núcleo. (May-Grünwald-Giemsa.)

promielocitos) (fig. 195-4). También se puede observar cierto grado de basofilia en otras neoplasias mieloproliferativas crónicas. La alteración morfológica más frecuente de los basófilos es la desgranulación, que suele ser parcial, lo que permite reconocer la célula y observar el característico núcleo bilobulado. Dicha alteración se puede observar en las neoplasias mieloproliferativas crónicas, generalmente en fases evolucionadas, y en los síndromes mielodisplásicos.

Los monocitos son la contrapartida en la sangre de los histiocitos o macrófagos tisulares. Su tamaño es de 20-40 µm, tienen el núcleo en forma de zapatilla o riñón, la cromatina condensada pero más homogénea que la de los granulocitos, y el citoplasma de color gris azulado, con granulación azurófila muy fina y en menor cantidad que los granulocitos. La alteración morfológica más característica de los monocitos es la existencia de profundas irregularidades nucleares y dobleces, que se observa en las monocitosis proliferativas, fundamentalmente la leucemia mielomonocítica crónica (fig. 195-5).

Los linfocitos normales tienen un tamaño de 8 a 15 µm, el núcleo redondeado y la cromatina densa. Los linfocitos B poseen un citoplasma poco abundante, azul pálido y sin gránulos. En los linfocitos T colaboradores el citoplasma también es poco abundante y de color azul-grisáceo. Los linfocitos T supresores y los *natural killer* (NK) tienen un citoplasma amplio y con granulación; los gránulos son muy finos y abundantes en los T supresores y escasos y gruesos en los NK. Las alteraciones morfológicas de los linfocitos son muy características de los síndromes linfoproliferativos crónicos y, en la mayoría de las ocasiones, su observación al microscopio permite orientar el diagnóstico. La más frecuente de dichas alteraciones es el hallazgo de leucocitosis con predominio de linfocitos de tamaño pequeño, núcleo totalmente redondo, cromatina hipercondensada (aspecto que suele definirse con la palabra francesa *grumelée*), y citoplasma muy escaso, así como abundantes células rotas conocidas como *sombras nucleares* o *sombras de Gumprecht,* todo ello característico de la leucemia linfática crónica. Otra alteración típica es la presencia de prolongaciones o vellosidades citoplasmáticas. Estas aparecen en los llamados *tricoleucocitos* que son linfocitos grandes, con el núcleo en forma de haba o zapatilla, y poseen vellosidades en todo el perímetro citoplasmático (fig. 195-6). Aparecen en la tricoleucemia que debe diferenciarse del linfoma esplénico de la zona marginal, el cual suele cursar con unos linfocitos proliferantes generalmente de distintos tamaños, un núcleo redondeado y con un nucléolo central, y las prolongaciones citoplásmicas en varios polos de la célula. Los linfocitos redondos, de tamaño algo mayor que un linfocito B normal y núcleo redondo con nucléolo grande central se denominan *prolinfocitos* y son característicos de la leucemia prolinfocítica, aunque también pueden observarse en algunas formas de leucemia linfática crónica y en el linfoma de células del manto leucemizado. El aumento de los linfocitos T citotóxicos es característico de la leucemia de linfocitos granulares grandes. Con todo, el aumento no neoplásico de este subgrupo de linfocitos se observa muy frecuentemente asociado a enfermedades víricas, autoinmunes o al uso de algunos fármacos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

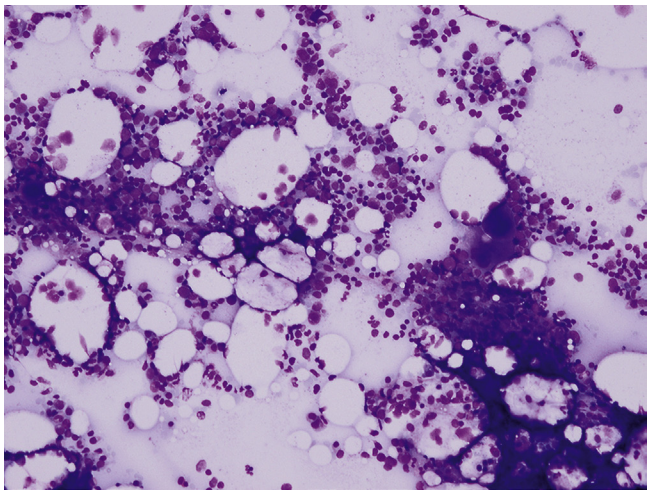


Figura 195-7 Aspirado de médula ósea normal. A pequeño aumento se observan precursores hematopoyéticos y células grasas en igual proporción. (May-Grünwald-Giemsa, ×1000.)

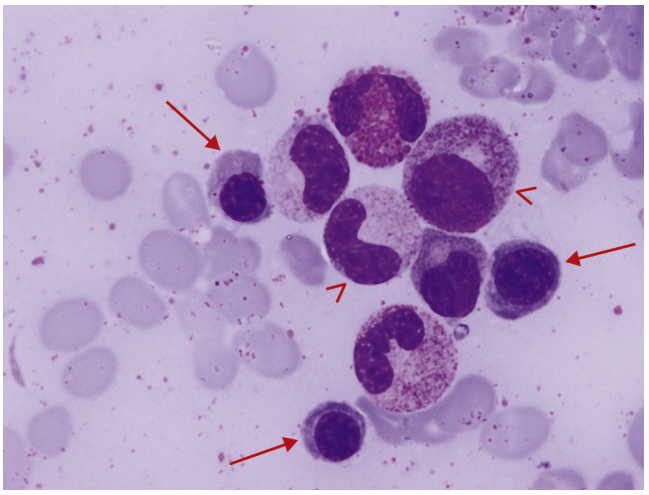


Figura 195-8 Aspirado de médula ósea normal. A gran aumento se identifican claramente los precursores de las series roja *(flechas)* y blanca *(puntas de flecha)*. (May-Grünwald-Giemsa, ×1000.)

Las células plasmáticas o plasmocitos tienen forma ovalada y núcleo excéntrico. El núcleo es redondo y tiene la cromatina muy densa. El citoplasma es amplio, de color azul intenso o hiperbasófilo, y posee una zona clara al lado del núcleo conocida como *arcoplasma.* En condiciones normales no se encuentran células plasmáticas en la sangre periférica. Su hallazgo puede observarse en infecciones víricas, en las que suelen estar en pequeñas cantidades y acompañadas de linfocitos reactivos, y en la leucemia de células plasmáticas.

Los blastos son células inmaduras de la hematopoyesis. Su tamaño es variable, generalmente mayor al de un monocito, la cromatina inmadura, y tienen la relación núcleo-citoplasmática aumentada (el citoplasma es escaso en comparación al tamaño del núcleo). La presencia de blastos en la sangre periférica es prácticamente exclusiva de las neoplasias hematológicas, por lo que su hallazgo obliga a plantear un estudio de la médula ósea.

CITOLOGÍA DE MÉDULA ÓSEA NORMAL Y ALTERACIONES MÁS FRECUENTES

Aspirado medular normal

La observación microscópica del producto que se obtiene mediante el aspirado permite detectar el llamado *grumo medular* que, en condiciones normales, contiene células y grasa en igual proporción (fig. 195-7). Sin embargo, la relación celularidad/grasa varía con la edad y disminuye progresivamente a lo largo de la vida, por lo que es mucho mayor en los niños (alrededor de 9/1) que en los ancianos (aproximadamente 1/9). La celularidad hematopoyética comprende los precursores de las tres líneas de los elementos formes de la sangre: las series roja, granulocítica y megacariocítica (fig. 195-8).

Los eritroblastos son los precursores de la serie roja. Poseen un núcleo muy redondo y carecen de granulación citoplasmática. Su tamaño y basofilia del citoplasma disminuyen desde las formas más jóvenes o proeritroblastos, que son los más grandes y basófilos, hasta los elementos maduros o eritroblastos ortocromáticos, pasando por los eritroblastos basófilos y los policromatófilos, que son cada vez menores y más grises. Los eritroblastos ortocromáticos tienen el color y el tamaño de los hematíes y se convierten en ellos al expulsar el núcleo.

Los precursores granulocíticos normales, por el contrario, tienen un núcleo redondeado en las formas jóvenes o promielocitos, el cual se arriñona progresivamente en los mielocitos y metamielocitos hasta curvarse totalmente en las bandas y, finalmente, segmentarse en los granulocitos maduros. El tamaño y la basofilia citoplasmática, al igual que en la serie roja, disminuyen progresivamente a la vez que se detecta granulación citoplasmática. Así, los promielocitos son grandes, tienen el núcleo redondeado u ovalado, con nucléolo visible, y el citoplasma basófilo, con granulación primaria. Los mielocitos son algo menores, no muestran nucléolo ni basofilia citoplasmática y también presentan gránulos. La granulación específica o secundaria (neutrófila, eosinófila y basófila) aparece a partir del estadio de mielocito. Los metamielocitos, las bandas y los segmentados son progresivamente de menor tamaño. El núcleo es arriñonado en los metamielocitos, en forma de cayado en las bandas, y lobulado en los segmentados, el citoplasma es rosado y poseen granulación. Los megacariocitos son células de tamaño muy grande (20-150 μm), con el núcleo multilobulado y el citoplasma rojizo y granulado. Los megacariocitos jóvenes, no formadores de plaquetas, son un poco menores y tienen el citoplasma basófilo.

La mayor parte del componente celular de la médula ósea lo representan los precursores de la serie granulocítica y de la serie eritroide en diferentes estadios madurativos. La proporción granulocítica-eritroide normal es de 3:1. También existen precursores megacariocíticos, linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. El recuento diferencial de los elementos que componen la celularidad medular recibe el nombre de *mielograma,* cuyos valores normales se indican en la tabla 195-3.

Tabla 195-3 Mielograma normal

PARÁMETRO	PORCENTAJE (%)
Serie granulocítica	50-70
Serie eritroblástica	18-34
Serie megacariocítica	0,05-0,2
Sistema mononuclear fagocítico	1-3
Linfocitos y células plasmáticas	5-10
Otras células (macrófagos, células cebadas)	0-2

Alteraciones más frecuentes

Entre las alteraciones más frecuentes del aspirado medular destacan, en primer lugar, las cuantitativas, es decir, el aumento o disminución de los precursores de una o varias series hematopoyéticas. Así, la disminución marcada o desaparición de los precursores eritroides se conoce como *eritroblastopenia* y, si se acompaña de escasos proeritroblastos de tamaño gigante y multinucleados, es característica de la infección por parvovirus B19 (fig. 195-9). La situación inversa, es decir, el aumento de los precursores eritroides es característico de las anemias regenerativas, en las que, debido a las hemorragias o hemólisis, la médula intenta compensar la pérdida de hematíes. Por lo que respecta a la serie megacariocítica, el aspirado medular es de gran utilidad en el estudio de las trombocitopenias, pues permite orientarnos sobre su origen. El aumento de los megacariocitos, algunos de ellos jóvenes, es característico de las trombocitopenias de origen periférico (entre las que destaca por su frecuencia la púrpura trombocitopénica idiopática de etiología autoinmunitaria), mientras que la ausencia de megacariocitos nos indica que la trombocitopenia es de origen central (trombocitopenia amegacariocítica). Algo similar

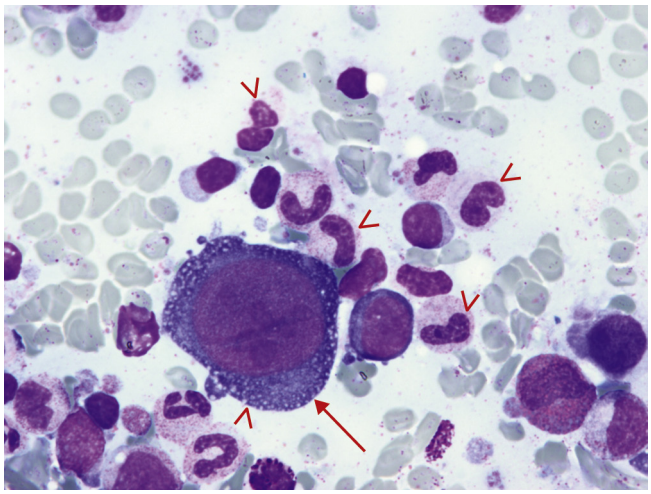


Figura 195-9 Aspirado de médula ósea. Eritroblastopenia. Se observa un proeritroblasto gigante *(flecha)* junto con abundantes granulocitos *(puntas de flecha)*, en ausencia de precursores eritroides maduros. (May-Grünwald-Giemsa.)

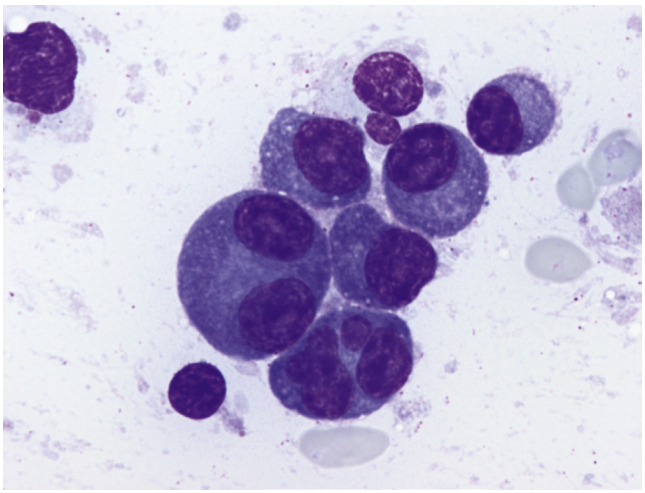


Figura 195-11 Aspirado de médula ósea. Mieloma múltiple. Se observan abundantes células plasmáticas, alguna de ellas multinucleada. (May-Grünwald-Giemsa.)

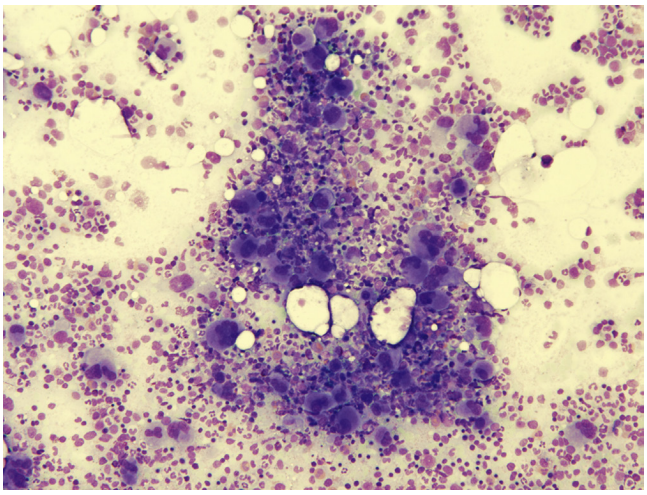


Figura 195-10 Aspirado de médula ósea. Aumento de megacariocitos en una neoplasia mieloproliferativa crónica. (May-Grünwald-Giemsa.)

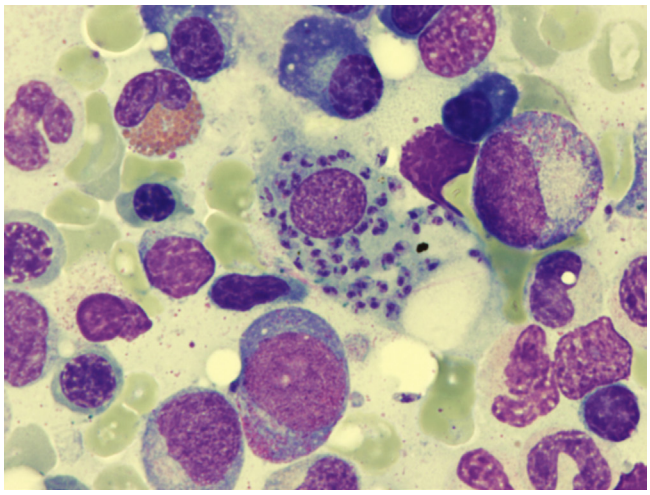


Figura 195-12 Aspirado de médula ósea. Se observa un macrófago que contiene abundantes leishmanias en su citoplasma. (May-Grünwald-Giemsa.)

ocurre con la serie blanca: su desaparición define la agranulocitosis, que frecuentemente se produce como efecto secundario a algún fármaco, mientras que el aumento de la serie granulocítica en la médula ósea suele acompañarse de un incremento paralelo en la sangre periférica con salida a la misma de formas jóvenes (mielocitos, metamielocitos, bandas), es decir, leucocitosis con mielemia. En las neoplasias mieloproliferativas cabe observar un gran aumento del número de megacariocitos (fig. 195-10). Además de las modificaciones cuantitativas, en la médula ósea también se pueden encontrar alteraciones cualitativas de los precursores hematopoyéticos. Estas se conocen como *rasgos* o *signos displásicos* y son características, aunque no exclusivas, de los síndromes mielodisplásicos. Los signos típicos de diseritropoyesis pueden manifestarse en el núcleo de los precursores eritroides (cromatina megaloblástica o picnótica, puentes internucleares, contorno nuclear irregular, multinuclearidad) y/o en su citoplasma (punteado basófilo, distribución irregular de la hemoglobina). Los signos de desgranulopoyesis más característicos son hipo- o desgranulación de los neutrófilos e hiposegmentación nuclear. Los megacariocitos dismórficos son minúsculos y, en general, tienen el núcleo no segmentado, o bien uno, dos o más núcleos totalmente redondos y separados entre sí. También pueden ser pequeños y tener el núcleo segmentado. Suelen calificarse de micromegacariocitos.

Otra alteración frecuente es la presencia en la médula ósea de elementos que en condiciones normales no están representados o a lo sumo aparecen en pequeñas cantidades. Esto ocurre con las células plasmáticas que infiltran la cavidad medular en el mieloma múltiple (fig. 195-11), o los linfocitos atípicos que lo hacen en los síndromes linfoproliferativos crónicos. Las células blásticas están aumentadas en las leucemias agudas y, en menor cantidad, en las neoplasias mieloproliferativas y mielodisplásicas. También cabe observar nidos de células epiteliales en las metástasis medulares de neoplasias sólidas. Por último, en el curso de algunas infecciones se encuentran sus agentes etiológicos. Así, los macrófagos medulares pueden albergar leishmanias (fig. 195-12), micobacterias, histoplasmas y otros microorganismos.

HISTOLOGÍA DE LA MÉDULA ÓSEA NORMAL Y ALTERACIONES MÁS FRECUENTES

Médula ósea normal

Mientras que el aspirado permite observar con gran detalle las características de las células, la biopsia nos da idea de la distribución y localización de los componentes medulares, tanto normales como patológicos.

La médula ósea obtenida por biopsia debe observarse, en primer lugar, a pequeño aumento (×40) (fig. 195-13) para valorar su arquitectura, las trabéculas óseas, la relación celularidad/grasa y la eventual presencia de estructuras anormales: nódulos linfoides, áreas infiltradas o fibrosadas y granulomas, entre otras. En segundo lugar, se pasa a la observación a mayor aumento (×100) para valorar la presencia, cantidad y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

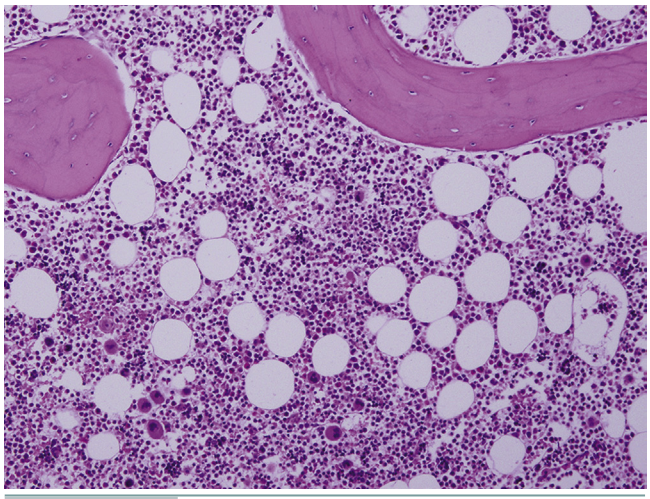


Figura 195-13 Biopsia medular. Junto con dos trabéculas óseas se observa tejido hematopoyético y células grasas en proporción normal.

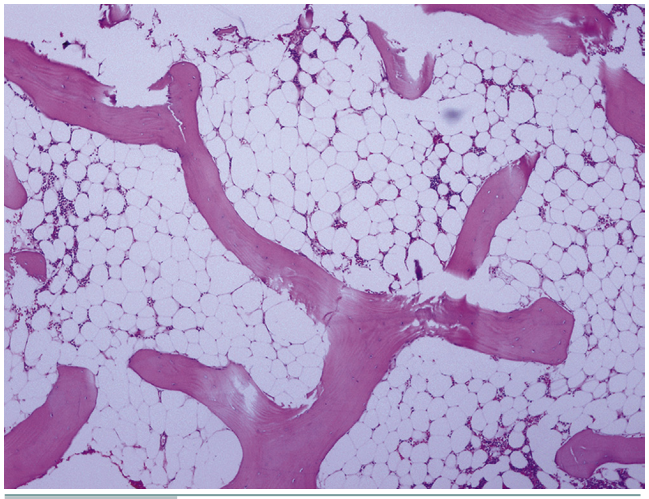


Figura 195-14 Biopsia medular en la anemia aplásica. Obsérvense el predominio del tejido graso y la ausencia de celularidad hematopoyética.

distribución de las tres series hematopoyéticas y, por último, se procede al análisis a un aumento todavía superior (en general ×400), para determinar las características de la celularidad y la posible presencia de células patológicas. En condiciones normales, la biopsia muestra una relación celularidad/grasa de alrededor de 1, aunque —como ya se ha indicado— esta proporción varía con la edad. Los precursores granulocíticos constituyen la mayor parte de las células (70%-80%) y presentan una distribución característica; los elementos más jóvenes (promielocitos) se localizan en la zona paratrabecular, mientras que los elementos maduros (segmentados) lo hacen en la zona centromedular. Entremezclados con la serie blanca se observan los llamados *nidos eritroblásticos* compuestos por precursores eritroides en diferentes estadios madurativos. Los megacariocitos aparecen en mucha menor cantidad y se distribuyen aleatoriamente entre los precursores eritroblásticos y granulocíticos.

Alteraciones más frecuentes o representativas

Entre las alteraciones más características observadas en la biopsia medular destacan en primer lugar las cuantitativas. Así, en la aplasia medular la médula ósea está constituida exclusivamente por adipocitos (fig. 195-14) o contiene tan sólo alguna área de celularidad hematopoyética conservada. Esta suele contener eritroblastos y escasa serie blanca, sin megacariocitos. Por el contrario, en las neoplasias mieloproliferativas crónicas la celularidad medular está generalmente aumentada, con disminución

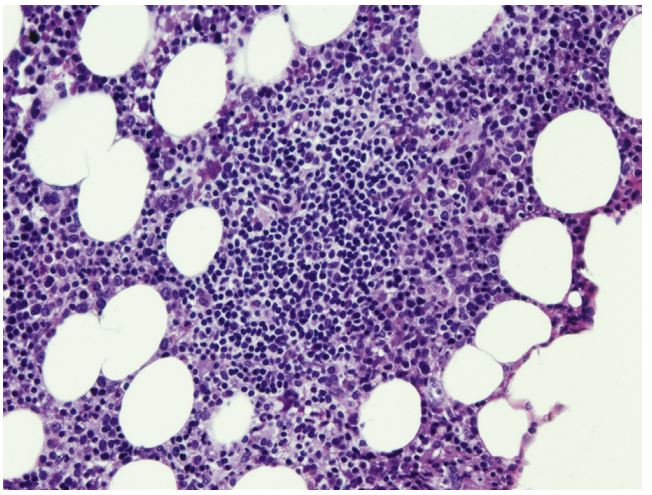


Figura 195-15 Biopsia medular. Hiperplasia folicular linfoide reactiva. Se observa un nódulo linfoide centromedular rodeado de grasa. (Hematoxilina-eosina.)

de la grasa y aumento de una o más líneas celulares. En los síndromes mielodisplásicos la médula ósea también suele ser hipercelular, aunque en algunos casos es normo- o hipocelular. El aspecto y la distribución de los megacariocitos son de gran ayuda para orientar el diagnóstico de las neoplasias mieloides. Estas células suelen ser de tamaño muy grande, suelen tener el núcleo hiperlobulado y distribuirse en grupos en las neoplasias mieloproliferativas y, por el contrario, son pequeños, tienen uno o varios núcleos redondos y están sueltos en los síndromes mielodisplásicos. Un hallazgo frecuente son los nódulos linfoides que en muchas ocasiones plantean el diagnóstico diferencial entre una hiperplasia folicular linfoide reactiva y la infiltración medular por un proceso linfoproliferativo. Los nódulos linfoides reactivos son habituales en pacientes de edad avanzada, en enfermedades autoinmunes, en las neoplasias mieloproliferativas crónicas, especialmente la mielofibrosis primaria, y en el curso de infecciones víricas. Generalmente se localizan en la zona centromedular, están rodeados de grasa, y frecuentemente poseen una vena central (fig. 195-15). Por el contrario, los infiltrados linfoides neoplásicos pueden mostrar una localización centromedular o paratrabecular y, si están rodeados de grasa, los linfocitos infiltran también el espacio entre los adipocitos expandiéndose hacia el intersticio medular «en fila india». Además, los agregados reactivos no suelen mostrar fibrosis reticulínica; sin embargo, sí suele estar presente en los agregados neoplásicos. Los estudios inmunohistoquímicos contribuyen a diferenciar los nódulos entre sí. Los agregados reactivos están constituidos por una mezcla de linfocitos B y T (fig. 195-16), mientras que en los de índole proliferativa predominan los linfocitos de un solo tipo. En las neoplasias linfoproliferativas, la localización de los infiltrados linfoides y la forma y tamaño de las células proliferantes ayudan a confirmar el diagnóstico y, en ocasiones, establecer el pronóstico. En la leucemia linfática crónica, el patrón de infiltración medular más característico consiste en la combinación de nódulos centromedulares formados por linfocitos pequeños y de núcleo redondo, así como de células linfoides en el intersticio, ya sea sueltas o en forma de pequeños agregados (figs. 195-17 y 195-18). Por el contrario, en el linfoma folicular la afección medular suele presentarse en forma de placas de localización paratrabecular. En la tricoleucemia las células neoplásicas forman infiltrados intersticiales extensos y, dado que poseen un citoplasma muy amplio, adoptan un aspecto en «panal de miel». El estudio inmunohistoquímico mediante AcMo confirma el patrón fenotípico característico de cada enfermedad.

Como ya se ha señalado anteriormente, la biopsia medular es imprescindible en aquellos casos en que no se obtiene muestra al realizar el aspirado medular, entre ellas todas las que cursan con fibrosis medular. En este grupo de afecciones cabe citar la mielofibrosis primaria (fig. 195-19), el linfoma de Hodgkin (LH) y la carcinomatosis con invasión medular. En la mielofibrosis primaria los aspectos definitorios son la morfología característica de los megacariocitos, la panmielosis, y la presencia en el frotis de sangre periférica de mielemia, eritroblastemia y anisopoiquilocitosis con abundantes hematíes en lágrima o dacriocitos (fig. 195-20). En el LH los infiltrados medulares están

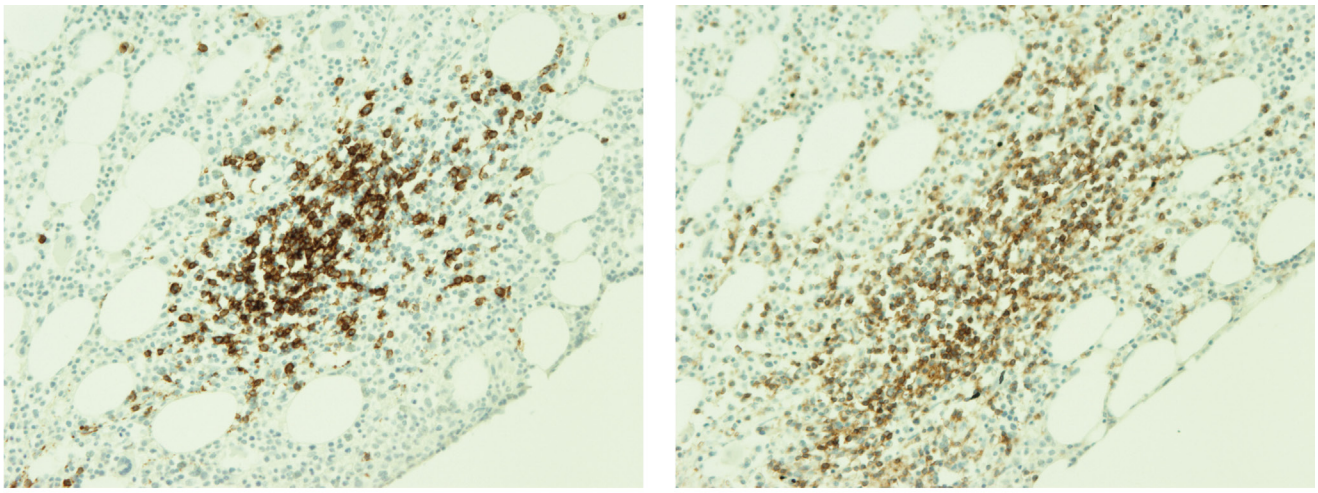


Figura 195-16 Biopsia medular. Hiperplasia folicular linfoide reactiva. **A-B.** El nódulo linfoide está constituido por una mezcla de linfocitos B (tinción inmunohistoquímica para células B con anti-CD20) y T (tinción inmunohistoquímica para células T con anti-CD3).

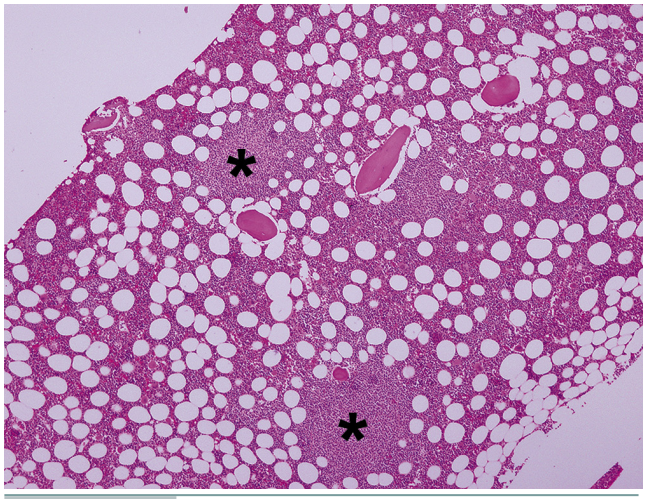


Figura 195-17 Biopsia medular. Leucemia linfática crónica. Se observa *(asteriscos)* infiltración intersticial y nodular (patrón mixto).

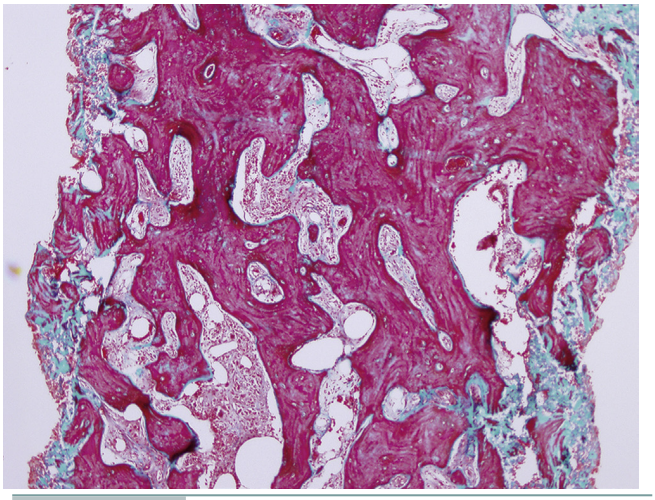


Figura 195-19 Biopsia medular. Mielofibrosis primaria. Además de la intensa fibrosis medular, se observa el ribete osteoide expresivo de la neoformación ósea. (Tinción para fibras de colágeno.)

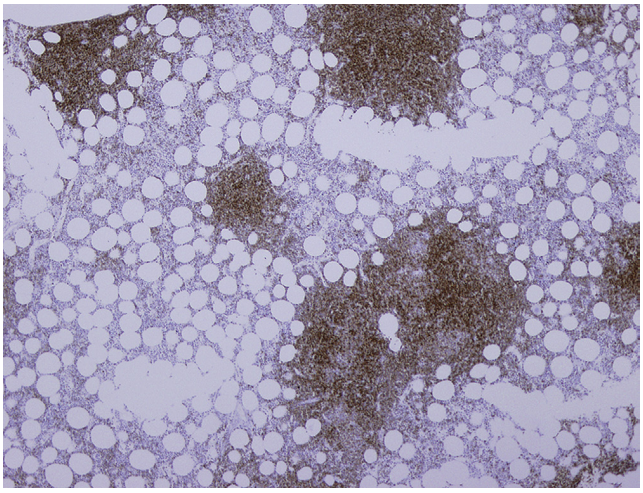


Figura 195-18 Biopsia medular. Leucemia linfática crónica. Tinción inmunohistoquímica para células B con anti-CD79a.

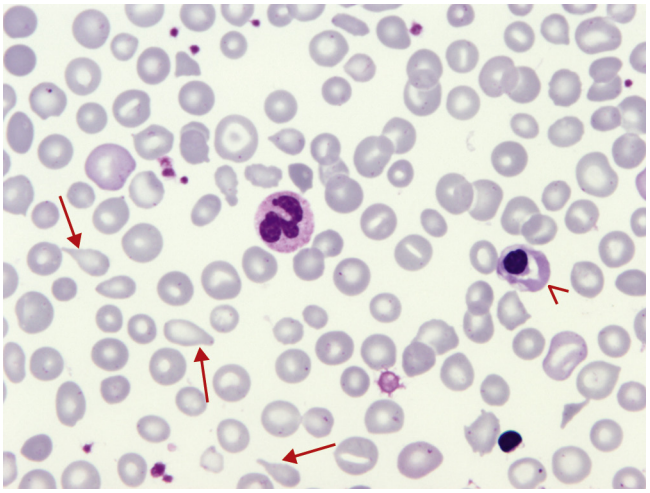


Figura 195-20 Sangre periférica en la mielofibrosis primaria. Se observan hematíes en lágrima *(flechas)* y algún eritroblasto *(punta de flecha)*. (May-Grünwald-Giemsa.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

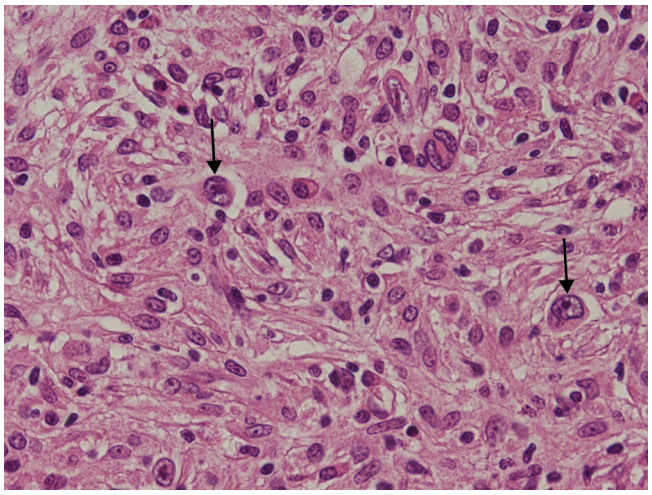


Figura 195-21 Biopsia medular. Linfoma de Hodgkin. Se observan escasas células atípicas en un fondo fibrótico *(flechas)*. (Hematoxilina-eosina.)

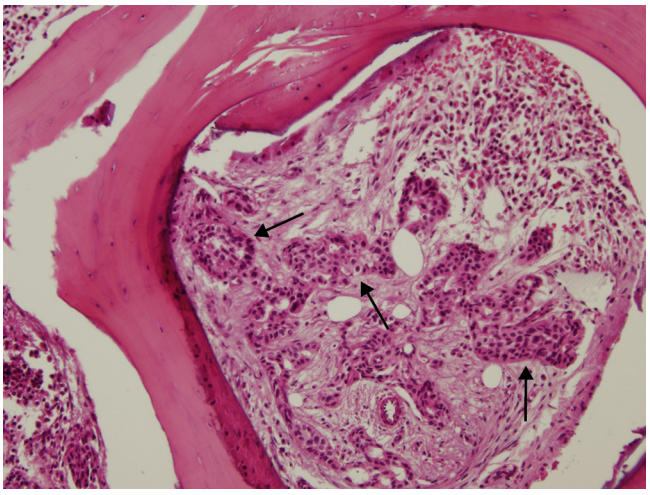


Figura 195-23 Biopsia medular. Carcinomatosis medular. Abundantes nidos de células epiteliales *(flechas)*. (Hematoxilina-eosina.)

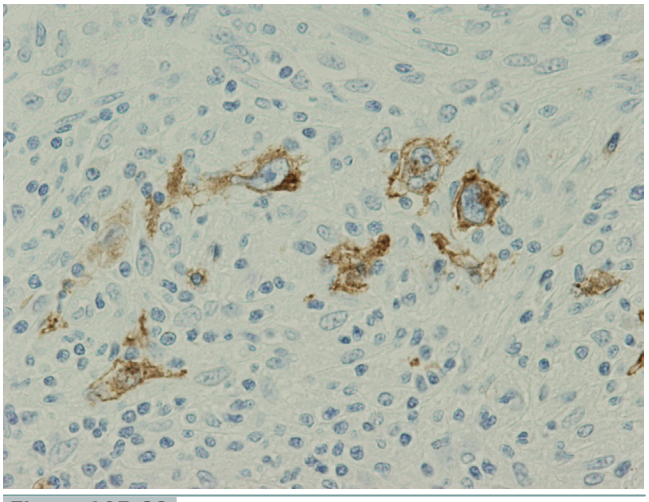


Figura 195-22 Biopsia medular. Linfoma de Hodgkin. (Tinción inmunohistoquímica con anti-CD30).

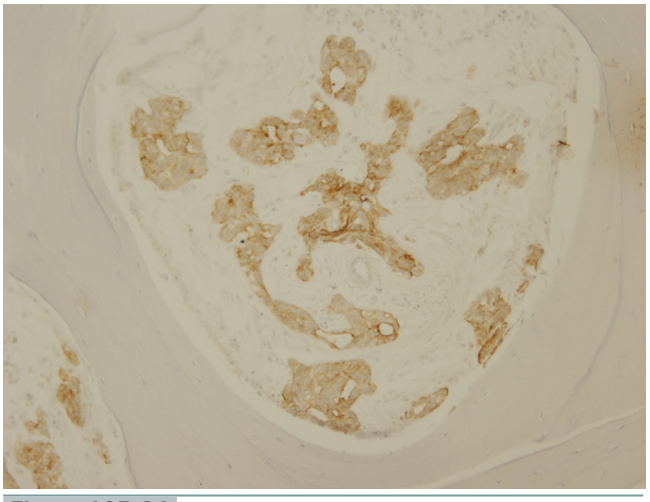


Figura 195-24 Biopsia medular. Carcinomatosis medular. (Tinción inmunohistoquímica con anticitoqueratina.)

constituidos por linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos en un fondo fibrótico, así como escasas células atípicas con una morfología característica (figs. 195-21 y 195-22). En la carcinomatosis medular se observan nidos de células epiteliales atípicas que remedan el tejido de origen de la neoplasia (figs. 195-23 y 195-24). En estos dos últimos supuestos, los estudios inmunohistoquímicos también son de gran utilidad para confirmar el diagnóstico.

Estudios citoquímicos y ultraestructurales

Las técnicas citoquímicas tienen por objeto estudiar la composición celular mediante la práctica de reacciones enzimáticas. Ello permite detectar la presencia y la localización precisa de algunos principios inmediatos, enzimas y sustancias inorgánicas como metales pesados. Durante décadas, los estudios citoquímicos tuvieron una gran importancia en el laboratorio hematológico. Procede recordar al respecto la determinación de la fosfatasa alcalina granulocítica (FAG), cuyo índice fue empleado como un gran instrumento diagnóstico diferencial. También se empleaba con frecuencia la reacción del ácido peryódico de Schiff (reacción del PAS), sobre todo en el diagnóstico de diferentes subvariedades de la leucemia aguda linfoblástica. Hoy en día, con el desarrollo de otros marcadores, su utilidad ha quedado relegada a unas pocas situaciones. Las técnicas citoquímicas que se emplean actualmente en el laboratorio de hematología son la tinción de hierro medular, la reacción de mieloperoxidasa y las de esterasas inespecíficas.

Mediante la tinción de hierro medular o tinción de Perls, este metal aparece en forma de pequeñas bolitas de color verde azulado en el citoplasma de los macrófagos y de los eritroblastos que, si contienen hierro, pasan a llamarse *sideroblastos*. Esta reacción es útil en el estudio de las anemias. En la anemia ferropénica están disminuidos o ausentes tanto el hierro macrofágico como los sideroblastos, mientras que en la anemia por trastornos crónicos el hierro macrofágico se halla aumentado y los sideroblastos disminuidos, lo que se conoce como *patrón de bloqueo medular del hierro*. Cuando el hierro se localiza alrededor del núcleo del eritroblasto, en forma de una corona, la célula recibe el nombre de *sideroblasto en anillo*. Ello indica que el hierro está situado en el interior de las mitocondrias, fenómeno conocido como *sideroacrestia* y característico de un tipo de síndrome mielodisplásico, la llamada *anemia refractaria sideroblástica* o *sideroacréstica*.

La reacción de la mieloperoxidasa es todavía hoy en día fundamental para el diagnóstico de las leucemias agudas. Su positividad en más de un 3% de los blastos indica la naturaleza mieloide de la leucemia (fig. 195-25). Las esterasas inespecíficas ayudan a

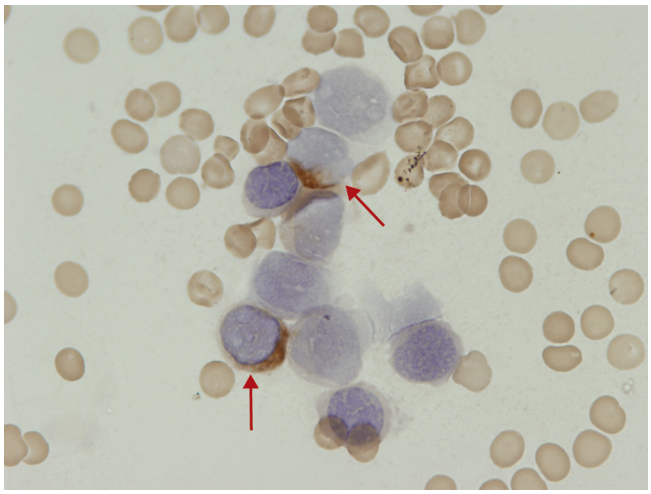


Figura 195-25 Aspirado de médula ósea. Leucemia mieloide aguda. Algunos blastos muestran el característico precipitado marrón en su citoplasma *(flechas)*. (Tinción de mieloperoxidasa.)

establecer el origen monocítico de los blastos leucémicos, y las más utilizadas son la naftol-ASD-acetato esterasa y la α-naftil-butirato esterasa, así como la inhibición de ambas por el fluoruro de sodio. De este modo, si los blastos expresan intensamente la mieloperoxidasa, débilmente las esterasas, y esta última reacción no se inhibe mediante el fluoruro de sodio, la leucemia es mieloide; por el contrario, si son negativos o débilmente positivos para la mieloperoxidasa, intensamente positivos para la esterasa inespecífica y dicha reacción se inhibe, la leucemia es de origen monocítico; si se observa una combinación de ambos patrones, la leucemia es mielomonocítica.

El estudio mediante el microscopio electrónico de transmisión (MET) permite valorar algunos detalles de las células que no son observables al microscopio óptico, por lo que ha sido de gran ayuda para el conocimiento de las células hematopoyéticas. Sin embargo, debido a que la técnica para el procesamiento de las muestras es muy larga y tediosa, actualmente sólo se utiliza para el diagnóstico hematológico en situaciones muy concretas. Así, las anemias diseritropoyéticas congénitas (CDA) se clasifican en subtipos en función de las características ultraestructurales; la característica «doble membrana» eritrocitaria de la CDA de tipo II no es observable mediante el microscopio óptico, y en algún caso de leucemia prolinfocítica ocurre lo mismo con el nucléolo grande central. Los característicos cuerpos de Langerhans (gránulos de Birbeck) de las histiocitosis X sólo se observan mediante MET. El estudio mediante el microscopio electrónico de barrido permite observar la superficie de las células, aunque prácticamente ya no se utiliza.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Hernández-Nieto L. Biopsia de la médula ósea. Perspectiva clínico-patológica. Madrid: Acción Médica y Fundación Española de Hematología y Hemoterapia; 2006.

Kowles DM, ed. Neoplastic Hematopathology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

Rozman C, Woessner S, Feliú E, Lafuente R, Berga L. Cell ultrastructure for hematologists. Barcelona: Doyma; 1993.

Thiele JT, Zirbes TK, Kvsnicka HM, Fischer R. Focal lymphoid aggregates (nodules) in bone marrow biopsies: differentiation between benign hyperplasia and malignant lymphoma-a practical guideline. J Clin Pathol 1999;52:294-300.

Woessner S, Florensa L. La citología óptica en el diagnóstico hematológico. 5.ª ed Madrid: Acción Médica y Fundación Española de Hematología y Hemoterapia; 2006.

ESTUDIO INMUNOFENOTÍPICO

Bajo el concepto de *inmunofenotipo* se comprende la presencia en las células de una serie de Ag, cuya detección se puede realizar mediante el empleo de los correspondientes Ac específicos. La técnica para su determinación es básicamente la inmunofluorescencia directa examinada mediante la citometría de flujo. La mayoría de los Ag pertenecen al grupo CD *(cluster of differentiation),* aunque pueden ser de utilidad también otros, tanto de la superficie como intracelulares. Debido a la gran espectacularidad de los resultados obtenidos con esta técnica, se observa en ocasiones una tendencia excesiva a olvidarse de los estudios morfológicos y recurrir al diagnóstico hematológico directamente a través del inmunofenotipo, una vez realizados los recuentos mediante los autoanalizadores. Esta conducta es reprobable y puede conducir a errores de bulto. Como queda señalado en la introducción de este capítulo, los dos fundamentos principales del diagnóstico en hematología son el estudio clínico del paciente y el análisis morfológico con el microscopio óptico de la sangre y de la médula ósea.

La principal aplicación de los estudios inmunofenotípicos en Hematología sigue centrándose en el diagnóstico de las hemopatías malignas. Los AcMo permiten establecer el origen de la mayoría de las leucemias y los linfomas; tienen especial valor en el diagnóstico de casos en los que la morfología y la citoquímica no son concluyentes. Los estudios inmunofenotípicos no sólo tienen utilidad en el diagnóstico y clasificación de leucemias y linfomas, sino que también contribuyen a su evaluación pronóstica, la investigación de la enfermedad residual y el análisis del comportamiento de las poblaciones linfocitarias. Por otro lado, el patrón de expresión de un Ag o de una combinación de Ag, definido mediante la reactividad para AcMo, es muchas veces el reflejo de funciones celulares normales o alteradas (adherencia, proliferación, activación), por lo que su identificación aporta información sobre aspectos funcionales de las células hematopoyéticas. En los últimos años, en el arsenal de los estudios inmunofenotípicos se ha incluido la posibilidad de detectar mediante AcMo apropiados el producto proteico de algunos oncogenes, como *PML, BCL-2, C-MYC, RB, BCR/ABL* o *P53,* proteínas asociadas a la resistencia a múltiples fármacos como MDR1, MRP, BCRP o LRP y ciclinas. Asimismo, cada vez con más frecuencia es posible asociar perfiles singulares de expresión antigénica con alteraciones citogenéticas/moleculares específicas.

En el ámbito de los estudios inmunofenotípicos es preciso destacar los importantes esfuerzos de cooperación internacional que se han realizado, principalmente en Europa. Así, ya en 1995, el *European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL)* realizó una propuesta de clasificación. Más tarde, se puso en marcha el proyecto *European LeukemiaNet (ELN)* que publicó en 2005 un documento electrónico, el cual, tras fructíferas discusiones de representantes de 18 grupos científicos, condujo a la publicación formal en 2011 de una propuesta de consenso sobre la inmunofenotipificación de la leucemia aguda y los síndromes linfoproliferativos. El equipo español liderado en Salamanca por el Dr. Orfao participó en estos trabajos y ha realizado, además, importantes contribuciones en este campo.

Por lo que respecta a las leucemias agudas, en las de tipo mieloide los estudios del inmunofenotipo permiten determinar con bastante seguridad la diferenciación progresiva de los distintos precursores a medida que aparecen en su superficie conjuntos de Ag, sobre todo del grupo CD. Con todo, estas técnicas son de particular utilidad en la clasificación de la leucemia aguda linfoblástica. En la tabla 195-4 se expone la última propuesta de consenso, realizada por EGIL/ELN en 2011. Como cabe advertir, en cada una de las líneas, B y T respectivamente, se reconocen cuatro subtipos.

En cuanto a los síndromes linfoproliferativos, los estudios inmunofenotípicos pueden ser de notable ayuda en el diagnóstico diferencial. En la tabla 195-5 se expone también la última propuesta de consenso relativa a los más comunes de la línea B, realizada también por EGIL/ELN en 2011. Este grupo ha determinado con precisión qué marcadores deben emplearse obligatoriamente en una primera fase, y qué otros pueden ser de utilidad en una segunda instancia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 195-4 Clasificación de la leucemia aguda linfoblástica

	LAL DE LÍNEA B			
	MARCADORES DE LÍNEA B (cCD79, CD19, CD22…)	**CD10**	**CADENA mu (IgM) INTRACITOPLÁSMICA**	**INMUNOGLOBULINAS DE SUPERFICIE O CADENAS LIGERAS**
B-I (pro-B)	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
B-II (común)	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
B-III (pre-B)	Positivo	Positivo/negativo	Positivo	Negativo
B-IV (B madura)	Positivo	Positivo/negativo	Positivo/negativo	Positivo
	LAL DE LÍNEA T			
	CCD3, CD7	**CD2, CD5, CD4 Y/O CD8**	**CD1a**	**CD3 DE SUPERFICIE**
T-I (pro-T)	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
T-II (pre-T)	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
T-III (timocito cortical)	Positivo	Positivo/negativo	Positivo	Negativo*
T-IV (T madura)	Positivo	Positivo/negativo	Negativo	Positivo

*Si el CD3 se expresa en la superficie de las células junto con el CD1a, aún se considera como una T-III.

Tabla 195-5 Contribución de los marcadores inmunofenotípicos al diagnóstico de los principales síndromes linfoproliferativos de células B*

TIPO	LELV	TL	TLV	LLC	LCM	LF	LDCGB	LB
CD19	+	+	+	+	+	+	+/−	+
CD22	+	+	+	Bajo/−	+	+	+	+
CD5	−/(+)	−	−	+	+	−	−/(+)	−
CD23	−	−	−	+	−	−	−/(+)	−
sIg	IgM	IgM, IgG	IgG	Bajo/−	+	+	+/(−)	+
FMC7	+	+	+	−	+/(−)	+/−	+/−	−/(+)
CD10	−	−/(+)	−	−	−	+	+/−	+
CD103	−/(+)	+	+/−	−	−	−	−	−
CD11c	+/−	+	+/−	−/(+)	−	−	−	−
CD25	+/−	+	−	−/(+)	−	−	−/(+)	−
CD79b	+	+	Bajo	Bajo/−	+	Bajo/−	+	+
CD20	+/(−)	+	+	+	+	+	+/(−)	+

*En cada tipo se pueden observar muchas variantes.
+: generalmente positivo; −: generalmente negativo; +/−: puede ser positivo o negativo; +/(−): habitualmente positivo pero puede ser negativo; −/(+): habitualmente negativo pero puede ser positivo; LB: linfoma de Burkitt; LCM: linfoma de células del manto; LDCGB: linfoma difuso de células grandes B; LELV: linfoma esplénico de linfocitos vellosos; LF: linfoma folicular; LLC: leucemia linfática crónica; TL, TLv: tricoleucemia y su variante.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, et al. Proposal for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). Leukemia 1995;9:1783-6.

Bene MC, Nebe T, Bettelheim P, Buldini B, Bumbea H, Kern W, et al. Immunophenotyping of acute leukaemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European Leukemia. Net Work Package 10. Leukemia 2011;25:567-74.

Orfao A, Almeida J, López A. La citometría de flujo en el estudio de las enfermedades hematológicas. En: García-Conde Bru J, ed. Tratado de Hematología. Madrid: Arán Ediciones; 2004.

Orfao A, Almeida J, Sánchez ML, San Miguel JF. Immunophenotypic diagnosis of chronic lymphoproliferative disorders other than chronic lymphocytic leukemia. En: Faguet G, ed. Chronic lymphocytic leukemia. New Jersey: Humana Press; 2003. p. 173-90.

ESTUDIOS CITOGENÉTICOS

La citogenética constituye una rama de la genética que se ocupa fundamentalmente de las alteraciones cromosómicas. La detección de los trastornos cromosómicos clonales puede ser de utilidad para: a) establecer un diagnóstico específico, como es la presencia del cromosoma Philadelphia (Ph) en la leucemia mieloide crónica; b) hacer el diagnóstico diferencial entre las hiperplasias reactivas benignas (linfoides o mieloides) y una proliferación clonal maligna; c) aumentar nuestra comprensión de la patogenia de la enfermedad y conducir a la identificación de genes que son de crucial importancia en el control de la proliferación celular y la leucemogénesis; d) contribuir al pronóstico, puesto que la aparición de nuevas alteraciones cromosómicas con frecuencia se asocia al cambio evolutivo de la enfermedad, habitualmente hacia un curso más agresivo, y e) ayudar a la planificación del tratamiento, ya que algunos trastornos cromosómicos permiten predecir la respuesta al mismo.

La trascendencia de los estudios citogenéticos en las hemopatías malignas se ha reflejado en la última clasificación de las enfermedades hematológicas neoplásicas de la OMS (v. cap. 199, Biología y clasificación de las neoplasias hematológicas), en la cual algunas leucemias y linfomas se denominan por las alteraciones cromosómicas que presentan. Además, determinados trastornos citogenéticos constituyen no rara vez el factor pronóstico decisivo.

■ ASPECTOS TÉCNICOS

Los estudios citogenéticos se realizan mediante cultivos de células de médula ósea, de ganglios linfáticos y bazo o de sangre periférica. El

producto se trata con una solución hipotónica que hincha y expande los cromosomas. Las mitosis se detienen en metafase con una solución de colquicina. La preparación se aplasta sobre un portaobjetos con el objetivo de poder obtener las fotografías de los cromosomas dispuestos en un solo plano. Se procede a la tinción con bandas G (Giemsa) o R (reversa). Las bandas son los segmentos claros u oscuros que se alternan entre sí y su apariencia es única de cada cromosoma según el tipo de tinción. Finalmente, los cromosomas individuales se recortan y clasifican de acuerdo con sus características para obtener el llamado *cariotipo.* En la figura 200-2, correspondiente a la descripción de la leucemia mieloide crónica, cabe observar la imagen de una mitosis y, junto con ella, los cromosomas ordenados en forma de cariotipo. Esta técnica de citogenética convencional se ha complementado con nuevos métodos como la FISH *(fluorescence in situ hybridization)* que permite detectar regiones cromosómicas específicas (centrómeros, genes o cromosomas enteros), con lo que se identifican mejor las alteraciones. Además tiene la ventaja de que se puede usar en interfase, lo que la hace especialmente útil para el estudio de las hemopatías con bajo índice proliferativo y en la valoración de la respuesta al tratamiento de enfermos con alteraciones conocidas. En los últimos años se han desarrollado otras técnicas, basadas en la FISH, como la hibridación genómica comparada, la FISH multicolor o el cariotipado espectral en colores, que permiten detectar aún mejor las anomalías cromosómicas.

NOMENCLATURA

Las células normales tienen 46 cromosomas (22 pares de autosomas y dos cromosomas sexuales, X o Y). El cariotipo masculino es 46,XY y el femenino, 46,XX. Se califica de trisomía la ganancia de un cromosoma extra (p. ej., la trisomía 8 se designa +8). La monosomía es una pérdida de un cromosoma entero (p. ej., −7). Si se pierde una parte de un cromosoma, hablamos de deleción. Por ejemplo, la pérdida del brazo largo del cromosoma 7 se designa como del(7q). La traslocación cromosómica (t) es un proceso en el que la rotura del DNA ocurre como mínimo en dos cromosomas diferentes, con intercambio de material entre ellos. Un ejemplo característico es el que se observa en la leucemia mieloide crónica. En esta afección, tal intercambio es balanceado sin que aparentemente se observe pérdida de material cromosómico. La traslocación recíproca más frecuente se realiza entre el brazo largo del cromosoma 9 en la banda q34 (9q34) y el brazo largo del cromosoma 22 en la banda q11.2 (22q11.2). La nomenclatura estándar consiste en incluir los cromosomas afectos en el primer conjunto de paréntesis y las roturas en el segundo. Así pues, esta traslocación se designaría como t(9; 22)(q34; q11.2). La inversión cromosómica (inv) requiere dos roturas en el mismo cromosoma, con intercambio de material. Los cromosomas y sus alteraciones se identifican de acuerdo con las sucesivas recomendaciones del Sistema Internacional para la Nomenclatura de la Citogenética Humana (ISNC, 2009).

DEFINICIÓN DE LA CLONALIDAD

Se considera que existe un clon anormal cuando se encuentran por lo menos dos células con la misma alteración estructural (p. ej., traslocación, deleción o inversión) o ganancia del mismo cromosoma (trisomía). La presencia de una sola célula con cariotipo normal constituye la demostración de que existe una línea celular normal.

CONTRIBUCIÓN AL DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO

No pretendemos aquí describir las posibles alteraciones citogenéticas que se pueden detectar en todas las hemopatías. Las más importantes se mencionan en los apartados correspondientes. Pero consideramos de interés referirnos a aquellas que contribuyen de modo decisivo al diagnóstico específico de la enfermedad.

Al respecto, debe mencionarse el caso ya referido de la leucemia mieloide crónica que fue la primera enfermedad hematológica caracterizada por una alteración cromosómica. En realidad, durante años se creyó que se trataba de una deleción del cromosoma 23. Más tarde se concluyó que el cromosoma afecto era el 22. Por último, al depurarse las técnicas citogenéticas, acabó por conocerse que se trataba de una traslocación 9/22.

Aparte de la leucemia mieloide crónica, existen otras hemopatías malignas que quedan definidas por su alteración citogenética. Si nos atenemos a la actualmente vigente clasificación de la OMS de los tumores de los tejidos hematopoyéticos y linfoides, podemos percibir que ello sucede en un buen número de hemopatías malignas (cuadro 195-3). Cabe señalar que, actualmente, dicha clasificación está en proceso de actualización y es probable que aparezca la nueva versión a lo largo del año 2016.

Cuadro 195-3 Hemopatías malignas definidas por una alteración citogenética específica

- Neoplasias mieloproliferativas
  - Leucemia mieloide crónica, t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1*
- Leucemias agudas mieloides (LAM)
  - LAM con t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*
  - LAM con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
  - LA promielocítica con t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*
  - LAM con t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*
  - LAM con t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*
  - LAM con inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*
  - LAM (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*
- Leucemias agudas (LA) de linaje ambiguo
  - LA de fenotipo mixto con t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1*
  - LA de fenotipo mixto con t(v;11q23); *MLL* reordenado
- Neoplasias de precursores linfoides
  - Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1*
  - Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(v;11q23); *MLL* reordenado
  - Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(12;21)(p13;q22); *ETV6-RUNX1*
  - Leucemia/linfoma linfoblástico B con hiperdiploidía
  - Leucemia/linfoma linfoblástico B con hipodiploidía
  - Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(5;14)(q31;q32); *IL3-IGH*
  - Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(1;19)(q23;p13.3); *E2A-PBX1*

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Otro objetivo importante de los estudios citogenéticos estriba en contribuir al diagnóstico diferencial entre las afecciones hiperplásicas benignas, sea de tipo linfoide o mieloide, y una afección neoplásica. Para ello es fundamental seguir de modo estricto los criterios de clonalidad antes expuestos. Aunque existen algunas excepciones, en principio cualquier proceso que muestra alteraciones cariotípicas clonales es maligno. Su ausencia apoya la existencia de un proceso reactivo benigno.

COMPRENSIÓN DE LA PATOGENIA E IDENTIFICACIÓN DE LOS GENES

En el repetidamente citado ejemplo de la leucemia mieloide crónica, los estudios citogenéticos condujeron al profundo conocimiento de esta afección, probablemente la neoplasia mejor conocida de todas. La traslocación mencionada conduce a la formación de un gen anómalo *BCR/ABL,* cuyo producto es la proteína quimérica BCR/ABL la cual exhibe un incremento de la actividad tirosín-cinasa, implicada en la proliferación maligna.

CONTRIBUCIÓN AL PRONÓSTICO

En sendos capítulos se especifican las escalas pronósticas de diferentes hemopatías. En muchos índices entra el parámetro de la alteración citogenética como una parte fundamental. Así, por ejemplo, en los síndromes mielodisplásicos la presencia de alteraciones cromosómicas es siempre de peor pronóstico que su ausencia, con pocas excepciones, entre las cuales la más importante es el síndrome de 5q-.

PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO

Cuando en una leucemia aguda, sea linfoide o mieloide, con la quimioterapia intensiva se consigue una remisión, el estudio citogenético puede coadyuvar a tomar la mejor elección respecto al tratamiento

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

a seguir. A veces se plantea si es mejor proceder a una quimioterapia de consolidación o, por el contrario, realizar de inmediato un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Así, por ejemplo, en la LAM con alteraciones citogenéticas favorables —t(8; 21), t(15; 17), inv(16) o t(16; 16)—, la mayoría de los enfermos pueden lograr la curación mediante la quimioterapia de consolidación y tan sólo si recaen se puede recurrir al TPH. En cambio, los pacientes afectos de una LAM con pérdida o deleción del cromosoma 5, así como los que sufren una LAL con t(9; 22) o t(4; 11), muy rara vez consiguen la curación con la quimioterapia sola y es mejor someterlos al TPH en primera remisión.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood 2011;117:5019-32.

Shafer LG, Slovak MJ, Campbell LJ. An international system for human cytogenetic nomenclature. Basel: S. Karger; 2009.

Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008.

Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009;114:937-51.

ESTUDIOS GENÉTICOS. BIOLOGÍA MOLECULAR

El capítulo de los estudios genéticos está en un proceso de desarrollo espectacular. Por un lado, existen algunas hemopatías de transmisión hereditaria, en las cuales las técnicas a aplicar no difieren del resto de las enfermedades. El ejemplo más paradigmático lo constituye la hemofilia que, a partir de la Reina Victoria de Inglaterra, afectó a numerosas casas reales de Europa. Para la atención de los pacientes afectos de hemopatías hereditarias, procede seguir toda la doctrina expuesta en la sección de Genética de este libro (v. sección IX, Genética médica). Pero la parte en la cual el desarrollo es particularmente rápido y creciente concierne a las hemopatías adquiridas, en particular a las de índole maligna. Como sucede en otros ámbitos más avanzados de la Medicina, a veces es difícil trazar los límites entre lo que supone una función asistencial y lo que constituye el terreno de investigación. Es más, con no poca frecuencia lo que se inscribe en los intentos de lograr nuevos descubrimientos, poco después, entra en la práctica clínica. Acortar este lapso entre ambas fases constituye el objetivo de la llamada *investigación traslacional* o *de transferencia,* y para potenciarla deben realizarse los máximos esfuerzos. En este apartado nos ocupamos brevemente de cuatro técnicas y sus aplicaciones, que en cierto modo constituyen el complemento de los estudios morfológicos, inmunofenotípicos y citogenéticos, y sirven de base para el análisis genético y la biología molecular: a) la reacción en cadena de la polimerasa (PCR); b) las micromatrices o *microarrays;* c) la secuenciación del DNA, y d) la epigenética. Las bases técnicas de estos métodos exceden los propósitos de este texto, por lo cual nos limitaremos a exponer sus aplicaciones.

REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA

Se emplea ampliamente para identificar alteraciones cromosómicas o genéticas cuyo significado es ya perfectamente conocido, como, por ejemplo, la detección del gen *BCR-ABL* característico de la leucemia mieloide crónica. También se usa para detectar genes específicos que se asocian a otras alteraciones citogenéticas, entre ellas el *PML-RARA* característico de la leucemia aguda promielocítica con t(15; 17)(q22; q12). Una de las frecuentes aplicaciones de la PCR es la búsqueda de las mutaciones *JAK2, CALR* (calreticulina) y *MPL (thrombopoietin receptor gene),* que constituyen un complemento diagnóstico en los síndromes mieloproliferativos crónicos tipo policitemia vera, mielofibrosis primaria y trombocitemia esencial. La PCR presenta una sensibilidad mucho mayor que el examen cariotípico, por lo cual también es de gran utilidad en el estudio de la enfermedad residual mínima, en cuyo caso se emplea la técnica cuantitativa. Finalmente, se puede aplicar al análisis de la clonalidad. Hace algún tiempo se empleaba sobre todo para el estudio de los genes que codifican los receptores antigénicos linfoides, fundamentalmente Ig y/o TCR, con el objetivo de distinguir entre sí las poblaciones clonales de las reactivas. Actualmente, por lo que se refiere a las células en suspensión, se prefiere la citometría de flujo, mientras que para el estudio de la clonalidad en los tejidos sigue empleándose la PCR.

MICROMATRICES *(MICROARRAYS)*

Los términos *array, matriz* o *biochip* se usan en medicina para definir un método que permite el análisis en un soporte sólido de muchas secuencias de genoma. Cuando se analizan miles de secuencias, los *arrays* se denominan *microarrays.* Por tanto, sobre el soporte se puede depositar una secuencia de oligonucleótidos, fragmentos de DNA, RNA o micro-RNA, que después se hibridarán con la muestra del enfermo.

Después de la hibridación es necesario escanear los portaobjetos, y la imagen obtenida se envía a un sistema informático que la trasforma en valores numéricos en relación con la intensidad de fluorescencia. Posteriormente es necesario realizar un sofisticado análisis estadístico para el que se necesitan programas específicos.

La aplicación de los *microarrays* al estudio de las neoplasias hematológicas está aún en fase de desarrollo y, por tanto, todavía no se usa en la práctica clínica, si bien cabe pensar que su uso se generalizará en el futuro no muy lejano. Es más, actualmente se conocen algunos genes específicos de determinadas hemopatías que no han sido descubiertos por la existencia previa de una alteración citogenética, como podría ser una traslocación, sino como consecuencia de un perfil de expresión determinado en un *microarray.* Este es el caso de la LAM con mutación de *NPM1* y de la LAM con mutación de *CEBPA.*

SECUENCIACIÓN DEL DNA

Consiste en determinar el orden de las bases de los nucleótidos —adenina, guanina, citosina y timina— en una molécula del DNA. Su introducción en la investigación biológica ha acelerado los descubrimientos que culminaron en la secuenciación del genoma humano. En la práctica hematológica actual se utiliza esta técnica como complemento de la PCR. Las traslocaciones que resultan en la producción de los genes de fusión (p. ej., *BCR/ABL* de la leucemia mieloide crónica) son muy adecuadas para el empleo de la llamada *PCR de transcripción reversa* (RT-PCR). En esta técnica el mRNA de fusión se copia al cDNA y entonces, con los cebadores adecuados, el gen de fusión se amplía por la PCR. La exactitud del resultado obtenido a partir del producto ampliado se confirma por la secuenciación del segmento de DNA correspondiente.

En este contexto, es obligado mencionar una importante iniciativa de investigación relacionada con la Hematología. Nos referimos al llamado Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer, un proyecto 25 veces más grande y complejo que el del genoma humano. Cada uno de los distintos países implicados en este ambicioso empeño se ha centrado preferentemente en una enfermedad neoplásica al objeto de secuenciar el DNA completo tanto del tejido patológico como de las células normales en 500 enfermos. España se ha vinculado al proyecto, con el encargo de realizar el estudio correspondiente de la leucemia linfática crónica (LLC). En esta importante iniciativa están implicados 18 grupos científicos. La dirección la llevan los profesores Elías Campo y Carlos López-Otín, de las universidades de Barcelona y Oviedo, respectivamente. Ya se han conseguido algunos interesantes resultados de trascendencia clínica (v. cap. 204, Síndromes linfoproliferativos crónicos de expresión leucémica).

EPIGENÉTICA

Se trata de un interesante concepto relacionado con los procesos neoplásicos (v. sección IX, Genética médica). En el campo de la hematología destacan los hallazgos relacionados con la LLC.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Döhner K, Döhner H. Molecular characterization of acute myeloid leukemia. Haematologica 2008;93:976-82.

Puente XS, Pinyol M, Quesada V, Conde L, Ordóñez GR, Villamor N, et al. Identification of recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia through whole-genome sequencing. Nature 2011;475:101-5.

Quackenbush J. Microarray analysis and tumor classification. N Engl J Med 2006;354:2463-72.

Queirós A, Villamor N, Clot G, Martínez-Trillos A, Kulis M, Navarro A, et al. A B-cell epigenetic signature defines three biological subgroups of chronic lymphocytic leukemia with clinical impact. Leukemia 2015;29:598-605.

Quesada V, Conde L, Villamor N, Ordóñez GR, Jares P, Bassaganyas L, et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia. Nat Genet 2012;44:47-52.

EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL MÍNIMA

En el tratamiento de muchas hemopatías malignas, en particular las leucemias agudas, uno de los primeros objetivos estriba en obtener una remisión completa. Esta suele definirse en términos morfológicos como erradicación de las células leucémicas de la médula ósea y de la sangre periférica (a menos del 5% de blastos), junto con la restauración de la hematopoyesis normal. Sin embargo, actualmente se tiende a criterios más estrictos y en diversas circunstancias clínicas se propone aplicar el concepto de *ausencia de la enfermedad residual mínima* (ERM) para aceptar que el paciente está realmente en remisión completa. Esta nueva tendencia se basa en diversos estudios que ilustran lo poco segura que resulta la definición morfológica de tal remisión, cuando se analiza la ausencia de enfermedad a largo plazo. En efecto, al microscopio puede ser difícil distinguir los blastos leucémicos de los blastos normales, sobre todo en el momento de recuperación de la hematopoyesis tras la terapia de inducción. Por otro lado, procede recordar que un aspirado representa sólo una minúscula muestra de la médula ósea. Así, es perfectamente posible que la punción de un lugar (el esternón, por ejemplo) nos muestre una ausencia de blastos, mientras que estos son evidentes en otra localización (cresta ilíaca). Por último, la sensibilidad del examen morfológico para la detección de la ERM es relativamente baja y, por supuesto, muy inferior a otros métodos de laboratorio que se aplican a tal fin.

El examen microscópico realizado por un observador convencional es capaz de definir la remisión completa en virtud del criterio del contenido de blastos inferior al 5 por 10^2 (5%) de células medulares. Se considera que un microscopista experto llega a reconocer el 1 por 10^2 (1%) de blastos. En el caso de la PCR cuantitativa, la técnica más empleada para el estudio de la ERM, la sensibilidad se sitúa entre 1×10^5 y 1×10^6 de células. La resolución de la citometría de flujo multiparamétrica es algo inferior, en torno a 1×10^4. El examen citogenético (análisis de 20 metafases) tiene una sensibilidad parecida a la de la microscopia convencional.

Aunque la evaluación de la ERM se puede aplicar a numerosas hemopatías malignas, se exponen aquí algunas consideraciones correspondientes sólo a dos afecciones en las cuales tales estudios tienen de momento la máxima aplicación.

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

Se han investigado numerosas técnicas que pudieran ser aplicables en esta enfermedad (LAL). Para que sean útiles se les exige tres condiciones: a) especificidad, es decir, la capacidad de diferenciar entre sí las células normales de las malignas; b) sensibilidad, o sea, la capacidad de detectar una célula maligna en un conjunto de por lo menos 1000 células normales, y c) que produzcan resultados reproductibles en un plazo razonable. La conclusión fue que tanto la PCR como la citometría de flujo multicolor cumplen tales condiciones.

En el caso de la PCR se emplean como dianas: a) los reordenamientos de los genes de las inmunoglobulinas (Ig) y del receptor de células T (TCR), y b) los reordenamientos cromosómicos específicos de la leucemia. Durante el reordenamiento de los genes de Ig y TCR suelen generarse secuencias únicas que pueden servir de marcador en la mayoría de los enfermos. Ello es menos frecuente por lo que se refiere a los reordenamientos cromosómicos, pero también en esta situación existen algunos ejemplos de gran utilidad. Tal es el caso del gen *BCR/ABL* que aparece como consecuencia de la t(9; 22) y, según se ha comentado anteriormente, se suele estudiar por la PCR de transcriptasa reversa.

En la citometría de flujo multicolor se emplea el láser para determinar las características inmunofenotípicas de hasta 1000 células/s. Los blastos leucémicos suelen expresar propiedades aberrantes que no se encuentran en la médula normal. Así, por ejemplo, en la LAL de línea B, pueden coexpresar antígenos T o antígenos mieloides, presentar una expresión antigénica asincrónica, o alterar un determinado antígeno (p. ej., desaparición o sobreexpresión del CD10).

El valor clínico de la ERM está bien demostrado, por lo menos en la LAL infantil. Así, por ejemplo, en un clásico estudio se demostró que el riesgo de recaída fue muy inferior en 73 niños que presentaban tras la terapia de inducción y consolidación menos de 15 blastos leucémicos por 100 000 células mononucleares que en 32 pacientes con más de 15 blastos (4% frente a 47%). Estos cálculos indican que la determinación de la remisión completa realizada con los estudios microscópicos y citogenéticos habituales (es decir, un blasto por cada 20 células normales) puede suponer la cantidad de blastos residuales hasta 300 veces superior al número capaz de causar una recaída leucémica (o sea, más de 15 blastos por 100 000 células). Todo ello sugiere que la auténtica remisión completa debería determinarse con un método por lo menos tan sensible como el de la PCR.

Con el objetivo de conseguir una estandarización a la hora de comunicar los resultados en este terreno, un grupo cooperativo de investigadores europeos propuso las siguientes definiciones:

- Respuesta ERM completa. Ausencia de ERM.
- ERM persistente. Presencia continuada de ERM por lo menos en dos ocasiones con una tanda terapéutica relevante entre ellas.
- Reaparición de ERM. Conversión de una ERM negativa a positiva, a ser posible con confirmación en una segunda muestra antes de cambiar el tratamiento.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

En el capítulo correspondiente a la leucemia mieloide crónica se exponen los conceptos principales acerca del diagnóstico y terapéutica de esta afección. Aquí nos referimos tan sólo a algunas consideraciones relativas a la evaluación de la ERM en la misma.

A diferencia de lo que sucede en la leucemia aguda, en la leucemia mieloide crónica los criterios de respuesta no se basan en la búsqueda de blastos residuales en la médula ósea, sino en otras características de la enfermedad. Se impone una estricta monitorización del paciente para averiguar en qué situación se encuentra. Al respecto se conocen numerosos tipos de respuesta: hematológica, citogenética (que se subdivide en diversos grados, tales como completa, parcial, mayor, menor, mínima, ninguna) y molecular (mayor y completa). Los métodos empleados para su definición son el estudio clínico-hematológico, la citogenética convencional o FISH y la biología molecular, especialmente la PCR cuantitativa.

El estudio de la ERM se puede plantear en dos situaciones clínicas principales: a) en pacientes sometidos al tratamiento con imatinib u otros inhibidores de la tirosín-cinasa, y b) en el análisis de la recaída tras el TPH alogénico.

Pacientes sometidos al tratamiento con los inhibidores de la tirosín-cinasa

Un grupo de investigadores europeos ha definido en esta situación lo que puede considerarse como un fracaso, una respuesta subóptima y una respuesta óptima. En tales definiciones se emplean los datos hematológicos, citogenéticos y moleculares. Estos criterios tienen sentido clínico, puesto que la ausencia de la respuesta terapéutica o su naturaleza subóptima se reflejan en una reducción de la supervivencia libre de progresión. Por el contrario, aquellos pacientes que consiguen una respuesta óptima tienen una supervivencia claramente mejor. También está demostrado que la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

obtención de una respuesta molecular completa es más favorable que una respuesta citogenética completa no acompañada de la respuesta molecular.

RECAÍDA TRAS EL TPH ALOGÉNICO

La posible recaída tras el TPH alogénico se puede estudiar mediante la PCR cualitativa. En un primer período se planteó la cuestión de si la detección de la ERM por esta técnica es capaz de predecir una recaída citogenética o hematológica. Los primeros resultados no fueron concluyentes. De los análisis más detenidos se dedujo que el significado que tiene la positividad de la PCR varía con el tiempo. Así, los resultados positivos durante los primeros 6 meses después del trasplante carecían de valor, mientras que si aparecían entre los 6 y 12 meses indicaban claramente una gran probabilidad de recaída. La PCR cuantitativa también ofrece una información de utilidad, pues el aumento progresivo de su positividad a lo largo del tiempo indica, asimismo, la probabilidad de recaída.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley J, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013;122:872-84.

Brüggemann M, Schrauder A, Raff T, Pfeiffer H, Dworzak M, Ottman OG, et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. Leukemia 2010; 24: 521-35.

Cavé H, Van der Werff Ten Bosch J, Suciu S, Guidal C, Waterkeyn C, Otten J, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer-Childhood Leukemia Cooperative Group. N Engl J Med 1998;339:591-8.

Kantarjian H, Schiffer C, Jones D, Cortés J. Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods. Blood 2008;111:1774-80.

OTRAS EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

EXPLORACIÓN DEL METABOLISMO DEL HIERRO

Los trastornos del metabolismo del hierro (Fe), entre ellos diversos tipos de anemia y de sobrecarga de Fe, afectan a millones de personas. En la última década ha progresado notablemente el conocimiento de su homeostasis. Con todo, para la práctica clínica habitual suele ser suficiente el empleo de los métodos elementales que se exponen en la tabla 195-6.

El valor normal de la sideremia oscila entre 50 y 150 µg/dL. Disminuye en la anemia ferropénica, así como en muchas infecciones y neoplasias, en la policitemia vera, hipoproteinemias intensas y hemosiderosis pulmonar idiopática. Por el contrario, está aumentada en la hemocromatosis idiopática, las hemosiderosis secundarias, las anemias sideroacrésticas e hipoplásicas, así como en la mayoría de las hemolíticas, en la anemia perniciosa, la hepatitis aguda, algunas hepatopatías crónicas y neoplasias hepáticas, sobrecargas orales y parenterales de Fe y en el alcoholismo.

La transferrina es la proteína a la que va unido el Fe circulante. Actualmente la mayoría de los laboratorios disponen de métodos para su determinación directa (normal: 170-290 mg/dL). Antaño se calculaba de forma indirecta a partir de la capacidad de su saturación por el Fe (normal: 212-362 µg/dL).

La transferrina aumenta en todos los estados de ferropenia crónica. Puede disminuir en las hipoproteinemias (malabsorción, síndrome nefrótico), tumores, colagenosis y enfermedades crónicas. Se han descrito casos excepcionales de atransferrinemia congénita.

Con respecto al índice de saturación de la transferrina (IST, normal: 20%-50%), la primera advertencia que procede realizar es respecto a su cálculo. La fórmula habitual es la siguiente: sideremia/transferrina × 100. Sus resultados son correctos si la transferrina se ha determinado a partir de su capacidad de saturación por el Fe.

Tabla 195-6 Comportamiento de los principales parámetros utilizados en el estudio del metabolismo del hierro

SITUACIÓN CLÍNICA	SIDEREMIA (*N* = 50-150 µg/dL)	CAPACIDAD DE SATURACIÓN DE LA TRANSFERRINA (*N* = 212-362 µg/dL)	ÍNDICE DE SATURACIÓN DE LA TRANSFERRINA (*N* = 20%-50%)	SIDEROBLASTOS (*N* = 30%-50%)	Fe DEL SMF MEDULAR (*N* = ++)	FERRITINA SÉRICA (*N* = 12-300 ng/mL)
Anemia ferropénica						
Por sideropenia absoluta (posthemorrágica, disabsortiva, carencial)	↓	↑	↓↓	↓	0 a +	↓
Por bloqueo del Fe en SMF sin sideropenia (anemias asociadas a infección o a neoplasias)	↓	N o ↓	↓N	↓	++	N
Por sideropenia relativa respecto a la masa eritrocitaria (policitemia vera)	↓	↑	↓	↓	0 a +	N
Anemias sideroacrésticas	↑	N o ↓	↑↑↑	↑↑↑ (en anillo)	++++	↑
Anemia perniciosa	↑	N o ↓	↑↑	↑↑	+++	N
Anemia aplásica	↑	N, ↓ o ↑	N o ↑	N o ↑	+++	N
Hemocromatosis, hemosiderosis* y enfermedad de Still	↑	N o ↓	↑↑↑	N	++++	↑
Hipoproteinemia intensa	↓	↓	N	N	N	N

*Excepto en la hemosiderosis pulmonar idiopática, que se comporta como la eritropoyesis ferropénica por sideropenia absoluta.
↑: aumentado; ↓: disminuido; N: normal; SMF: sistema mononuclear fagocítico.

En el caso cada vez más frecuente de la determinación directa de la transferrina, el cálculo del IST se realiza como sigue: sideremia/(transferrina × 1,27) × 100. Con esta corrección se consigue la equivalencia de ambos métodos. Se considera que la eritropoyesis es ferropénica cuando el IST disminuye por debajo del 16%, lo cual puede deberse tanto a hiposideremia como a hipertransferrinemia, desviaciones ambas presentes en los estados de ferropenia. Además, el IST resulta útil para descubrir eritropoyesis ferropénicas, incluso en estados en que no existe sideropenia. Así, en las anemias asociadas a infecciones y tumores la cantidad de hierro contenida en el plasma y el organismo puede ser normal (no hay sideropenia) y, en cambio, el hierro queda bloqueado en el SMF o en los tejidos neoplásicos y no se incorpora a los eritroblastos. Como consecuencia, se produce una eritropoyesis ferropénica en ausencia de sideropenia auténtica. En la policitemia vera tampoco hay ferropenia absoluta, sino sólo en relación con la masa eritrocitaria, lo cual es suficiente para que la eritropoyesis, a pesar de estar aumentada, sea ferropénica.

El estudio aislado de la sideremia no es suficiente para detectar estados de eritropoyesis ferropénica, dado que puede llevar a conclusiones erróneas. Esto puede ocurrir, por ejemplo, en situaciones de hipoproteinemias intensas en las que la hiposideremia se debe a la falta del vehículo plasmático del hierro o transferrina (siderofilina); en cambio, el IST es normal. Una sideremia de 40 μg/dL, por ejemplo, no indica que la eritropoyesis sea ferropénica si la transferrina (determinada por el primer método) es de 120 μg/dL, ya que el IST en este caso es normal (33%). La saturación excesiva de la transferrina, con índices superiores al 50%, se observa en la hemocromatosis, la hemosiderosis postransfusional, las anemias sideroacrésticas, aplásicas, hemolíticas y perniciosas.

El recuento de los sideroblastos (normal, 30%-50%) orienta sobre dos aspectos del metabolismo del Fe: a) el suministro de Fe a la eritropoyesis, y b) el proceso de la síntesis de la Hb. El número de sideroblastos disminuye en las anemias con eritropoyesis ferropénica y aumenta en las siderosis, las aplasias y las anemias sideroacréstica y perniciosa. Sus variaciones son, por tanto, paralelas al IST. En las ferropenias extremas hay una ausencia total de sideroblastos.

La estimación aproximada del Fe contenido en el SMF de la médula ósea informa sobre el estado de los depósitos de Fe. Su cantidad disminuye cuando se vacían las reservas, bien sea por sideropenia absoluta (anemias ferropénicas) o por sideropenia relativa a la masa eritrocitaria (policitemia vera). Por el contrario, aumenta en estados de hemocromatosis y hemosiderosis. No todas las eritropoyesis ferropénicas evolucionan con reducción del Fe del SMF medular. En las anemias asociadas a infecciones y neoplasias, a pesar de ser ferropénicas (con hiposideremia, IST inferior al 16% y disminución de sideroblastos), el Fe del SMF se conserva intacto al quedar bloqueado por el proceso infeccioso o neoplásico.

La posibilidad de determinar la ferritina sérica permite valorar de forma bastante aproximada las reservas férricas del organismo. Los valores normales de este parámetro se sitúan en 15-200 ng/mL en la mujer y de 20-300 ng/mL en el varón. En los estados de ferropenia la concentración de ferritina es inferior a 12 ng/mL, mientras que en las siderosis pueden hallarse cifras superiores a 10 000 ng/mL. También es frecuente encontrar una ferritinemia muy elevada en la enfermedad de Still y en menor grado en el hipertiroidismo. A pesar de que en la mayoría de los casos la concentración de ferritina sérica refleja de forma bastante exacta los depósitos tisulares de Fe, existen situaciones, como las hepatopatías agudas, las neoplasias o los linfomas, en las que la ferritina liberada por los tejidos afectos puede falsear la interpretación de las reservas férricas del organismo.

Aparte de los parámetros analizados hasta ahora y que figuran en la tabla 195-6, se han conocido otros que también pueden ser de utilidad complementaria en determinadas situaciones, si bien en la práctica diaria no suele ser necesario su estudio.

Durante la síntesis del heme, el último proceso consiste en la unión del Fe a la protoporfirina IX. Si existe una carencia o falta de utilización del Fe, la protoporfirina IX queda libre (o conjugada con el cinc). Por tanto, el aumento de la protoporfirina eritrocitaria libre (PEL) traduce una eritropoyesis ferropénica.

El receptor de la transferrina se encuentra en la superficie de todas las células y especialmente en los precursores eritroides. En la situación de ferropenia, el número de estos receptores aumenta de modo que su parte extracelular se libera al torrente circulatorio (receptor soluble de la transferrina [TfR]). Por tanto, el aumento del TfR en suero es indicativo de ferropenia. En cambio, dicho aumento no se detecta en las anemias de los procesos crónicos, por bloqueo del Fe en el SMF. Su concentración normal es de hasta 1,76 mg/L (este valor puede variar en función de la técnica empleada para su determinación).

El índice TfR/log(ferritina) es todavía más útil para detectar estados de ferropenia subclínica y para el diagnóstico diferencial entre las anemias ferropénicas auténticas (en las que aumenta) y las que se asocian a los procesos crónicos por bloqueo del Fe (en los que permanece invariable). Su valor normal es de 0,43-1,45.

Se vislumbra que en el futuro se va a disponer de nuevos métodos para el estudio del metabolismo de Fe. En este terreno, probablemente la sustancia más interesante es la hepcidina, una hormona peptídica que regula la absorción y reciclaje de Fe. Su producción queda regulada por la hemojuvelina, otra proteína que es objeto de numerosas investigaciones.

ISÓTOPOS RADIACTIVOS EN HEMATOLOGÍA

Supervivencia y secuestro de los hematíes

En el caso de la hemólisis, el marcaje isotópico de hematíes proporciona una medida cuantitativa de la supervivencia eritrocitaria y permite detectar los lugares de destrucción o secuestro. La técnica consiste en administrar por vía i.v. hematíes marcados con ^{51}Cr y extraer muestras de sangre cada 2 o 3 días durante 3 semanas. La representación gráfica *actividad plasmática/tiempo* permite conocer cómo se libera la radiactividad de los hematíes. Simultáneamente a las extracciones sanguíneas se efectúan detecciones externas en áreas precordial, esplénica y hepática para determinar los órganos o lugares de secuestro de los hematíes.

Vida media de los hematíes

En individuos sanos se observa que la actividad de las muestras decrece a medida que transcurre el estudio, debido a un proceso de elución espontánea y a la senescencia. La hemólisis añade un tercer mecanismo de liberación de radiactividad por destrucción aleatoria.

La representación de la *radiactividad/tiempo* de cada muestra, corregida por elución del trazador, puede dar dos trazados: a) una línea recta, que indica un proceso normal con destrucción únicamente por senescencia, o b) una línea exponencial, que indica que la destrucción también se efectúa al azar. La representación gráfica en coordenadas semilogarítmicas permite obtener la *supervivencia* al dividir el tiempo de vida media por 0,693 (ln 2).

En la práctica se determina el T_{50} de los hematíes marcados con ^{51}Cr, es decir, el tiempo que tarda la actividad en reducirse a la mitad. La supervivencia eritrocitaria normal de los hematíes, de 120 (DE 15) días, se corresponde con un T_{50} de 28 (DE 3) días. Valores inferiores indican hemólisis.

Localización de los lugares de destrucción de los hematíes

El exceso de radiactividad en el bazo o el hígado o, mejor aún, los cocientes entre la radiactividad esplénica y hepática respecto a la cardíaca (B/C y H/C) son los mejores índices de secuestro. Cocientes entre 0,4-0,8 se consideran normales, y los superiores a 1,5 son indicativos de secuestro. Un exceso de cuentas en el bazo o un elevado cociente B/C se observa en la esferocitosis hereditaria y, en menor cuantía, en las eliptocitosis y en las anemias hemolíticas adquiridas. Un elevado cociente H/C puede observarse en la drepanocitosis. Cocientes elevados B/C y H/C se registran en anemias hemolíticas autoinmunes, mientras que una escasa acumulación en el bazo o hígado se puede observar en la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), en las anemias hemolíticas hereditarias no esferocíticas y en el déficit de G-6-PD o PK.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Pérdidas sanguíneas por vía digestiva

Cerca del 80% de las anemias por déficit de hierro se debe a pérdidas sanguíneas, principalmente digestivas. Por tanto, la detección y cuantificación de las hemorragias tiene gran importancia para establecer el origen de la anemia, sobre todo en hemorragias de escasa cuantía que a menudo pasan inadvertidas y plantean problemas de detección por los métodos clásicos. La administración de hematíes marcados con ^{51}Cr y cuantificación de la radiactividad fecal tiene la ventaja de ser muy sensible y no requiere preparación del paciente. Dado que el ^{51}Cr no se excreta ni se reabsorbe en el intestino, una detección de radiactividad en las heces es indicativa de pérdida sanguínea digestiva.

La técnica consiste en la inyección de hematíes marcados con ^{51}Cr y posterior recogida de las heces durante un período de 4 días. En el mismo período de tiempo se extraen 2-3 muestras de sangre, en días diferentes, para conocer el nivel de la actividad circulante por mL de sangre. El cociente entre la actividad de las heces y la de la sangre permite cuantificar la hemorragia digestiva. El método es muy sensible, ya que con el mismo es posible detectar pérdidas de hasta 1 mL de sangre por día. Se considera como límite normal una pérdida inferior a 2 mL/día.

Volemia

El aumento del volumen plasmático puede producir una falsa anemia por hemodilución (en casos de cirrosis, nefropatías, esplenomegalia) y, por el contrario, una disminución del mismo puede enmascarar una reducción del volumen hemático después de una hemorragia o bien sugerir la existencia de una falsa policitemia por hemoconcentración. La medición del volumen sanguíneo y de sus componentes (celular y plasmático) tiene, por tanto, gran interés práctico en el diagnóstico de la *policitemia vera* y en el estudio de anemias en situaciones con aumento del volumen plasmático.

Para el diagnóstico de *policitemia vera* el *Polycythemia Vera Study Group* aconseja utilizar métodos directos de medida de la masa celular. La técnica consiste en la inyección de hematíes marcados con ^{51}Cr y la extracción de sangre a los 30 min (60 min si hay esplenomegalia). El cociente entre la actividad administrada y la sanguínea, multiplicado por el Hto venoso, da una medida exacta del volumen celular.

Siendo S el área de la superficie corporal en m^2 y E la edad en años, los valores de referencia se calculan de la siguiente manera:

- En el sexo masculino:

$$\text{Volumen plasmático (mL)} = 1578 \times S \pm 25\%$$

$$\text{Volumen celular (mL)} = [(1486 \times S) - 825] \pm 25\%$$

- En el sexo femenino:

$$\text{Volumen plasmático (mL)} = (1395 \times S \pm 25\%)$$

$$\text{Volumen celular (mL)} = [(1,06 \times E) + (822 \times S) \pm 25\%]$$

Absorción de vitamina B_{12}

La malabsorción de vitamina B_{12} puede deberse a un déficit de factor intrínseco (FI) (anemia perniciosa, gastritis atrófica, gastrectomía) o a otras causas (malabsorción intestinal por insuficiencia pancreática, sobrecrecimiento bacteriano o disfunción de la mucosa ileal). Antaño se empleaba para su diagnóstico la llamada *prueba de Schilling*, que por diversas razones ha caído en desuso. Actualmente se prefiere el estudio de la concentración plasmática de ácido metilmalónico y de homocisteína, que aumentan en el déficit de cianocobalamina. Para el diagnóstico de la anemia perniciosa también tiene un gran valor la presencia de Ac contra el FI, que presenta una especificidad cercana al 100% y una sensibilidad entre 50% y 70%.

TÉCNICAS DE IMAGEN EN HEMATOLOGÍA

Prácticamente todas las técnicas de imagen pueden demostrar su utilidad en hematología. Así, por ejemplo, una simple radiografía posteroanterior del tórax constituye, en ocasiones, el inicio de un diagnóstico hematológico, al revelar la existencia de anomalías sugestivas de adenopatías mediastínicas. Aquí nos referimos brevemente tan sólo a cuatro métodos: 1) ecografía o ultrasonografía (US); 2) tomografía computarizada (TC); 3) tomografía por emisión de positrones (PET), y 4) resonancia magnética (RM). Las tres primeras tienen su aplicación predominante en el estudio del tejido linfático, mientras que la cuarta supone un complemento al análisis de la médula ósea.

Ecografía o ultrasonografía

La US ha sido en gran medida sustituida por la TC. Con todo, todavía se emplea en el estudio de linfadenopatías superficiales, sobre todo como complemento a la hora de dirigir su punción o biopsia.

Tomografía computarizada

La TC, con técnica helicoidal o multidetector, está indicada principalmente en los linfomas para: a) determinar la extensión de la enfermedad; b) dirigir la punción-biopsia con finalidad diagnóstica en algunos casos seleccionados; c) evaluar el grado de respuesta terapéutica, y d) detectar una posible recaída de la enfermedad. También es útil en el estudio de complicaciones, fundamentalmente infecciosas, que pueden ocurrir en estos pacientes.

La TC ofrece excelentes resultados en la evaluación del tamaño y homogeneidad de algunas vísceras abdominales (hígado, bazo, riñones) y permite la detección de lesiones focales. La TC proporciona mayor información que la US sobre el retroperitoneo y el mesenterio, por lo que es la técnica de elección para el estudio de estas regiones.

Cuando se efectúa un estudio de extensión con TC es conveniente realizar la adquisición helicoidal, volumétrica, y torácica 18-22 s después del inicio de la inyección de un bolo de contraste yodado (estudio dinámico arterial), ya que este tipo de estudio tiene una mayor sensibilidad que la exploración obtenida en condiciones basales para la detección de adenopatías mediastínicas e hiliares. A continuación se obtiene la exploración abdominal, que se inicia en los diafragmas y cubre hasta la sínfisis púbica. Las imágenes se adquieren después de obtener el estudio del tórax, 60-70 s después del inicio de la inyección del contraste yodado (fase dinámica portal) y después de la opacificación del tubo digestivo con contraste diluido administrado por vía oral.

Las técnicas de imagen presentan algunas limitaciones: 1) dan información acerca del tamaño de los ganglios linfáticos, aunque no de su estructura interna, por lo que la TC tiene una limitación en la detección de infiltración ganglionar en ganglios de tamaño normal, hecho que es relativamente frecuente en pacientes con linfoma, y 2) la infiltración visceral hepatoesplénica puede no ser detectada por TC en pacientes con linfoma, ya que en muchas ocasiones se trata de infiltraciones focales de tamaño inferior a 1 cm. Por ello, la negatividad de las técnicas de imagen no permite excluir la existencia de afección visceral. En la actualidad, la PET en combinación con la TC (PET-TC), que evalúa tanto los cambios morfológicos que aparecen en la TC como la información funcional que ofrece la PET, tiene sensibilidad y especificidad superiores a los de ambas técnicas por separado.

Tomografía por emisión de positrones

La PET es una técnica de medicina nuclear capaz de caracterizar e incluso cuantificar diferentes procesos metabólicos del organismo. El trazador más frecuentemente utilizado en oncología es la ^{18}fluorodesoxiglucosa (FDG), análogo de la glucosa, que utiliza los mismos mecanismos de entrada a la célula que las moléculas de glucosa endógena. Las células malignas tienen un mayor consumo de glucosa que las células normales, lo que explica la elevada sensibilidad de esta técnica para detectar enfermedad tumoral. Otra de las características principales de la PET es su capacidad de evaluar en una misma exploración el cuerpo entero.

En hematología, la PET-FDG ha demostrado su utilidad en la estadificación, detección de recidivas y monitorización de la respuesta terapéutica en el LH y en los linfomas no hodgkinianos (LNH).

Prácticamente la totalidad de los pacientes con LH y la mayoría con LNH tienen una alta avidez por la FDG y, por tanto, pueden ser evaluados con esta técnica. Una excepción la constituyen el linfoma linfocítico/leucemia linfática crónica y el linfoma MALT.

La PET tiene una elevada sensibilidad para detectar enfermedad tumoral ganglionar, independientemente de su tamaño y localización. Asimismo, parece ser superior a las técnicas convencionales de imagen en la valoración de la infiltración hepática y esplénica. Por otro lado, parece ser más sensible y, sobre todo, más específica que la TC en la detección de recidiva tumoral.

La PET-FDG parece ser de utilidad en la valoración precoz y tardía de la respuesta al tratamiento. Así, una disminución de la captación de FDG tras dos ciclos de quimioterapia indica una buena respuesta. Por otro lado, la persistencia de captación de FDG al finalizar el tratamiento en ganglios linfáticos o en una masa tumoral residual sugiere persistencia de actividad o viabilidad tumoral. En numerosos trabajos se ha demostrado cómo la realización de un estudio PET-FDG tras los 3-4 primeros ciclos de quimioterapia constituye un factor predictivo independiente de supervivencia libre de enfermedad y proporciona una valiosa información para seleccionar pacientes candidatos a terapias alternativas o de segunda línea.

En época reciente se han desarrollado los denominados *equipos híbridos* o de PET-TC, que llevan acoplados un sistema de detectores PET y un sistema de rayos X para TC de alta resolución. Ello permite obtener imágenes metabólicas (PET) e imágenes morfológicas (TC) por separado o fusionadas.

Esta nueva técnica ha ayudado a caracterizar y localizar de forma más precisa las lesiones hipermetabólicas visualizadas en la PET, con lo que aumenta la especificidad de la prueba. Asimismo, la utilización de estos equipos híbridos ha ampliado el campo de indicaciones de la PET. En este sentido, los nuevos equipos PET-TC sirven para guiar una punción-biopsia y se utilizan para planificar los campos de irradiación de la radioterapia.

Resonancia magnética

Como queda ya ampliamente referido, el aspirado y la biopsia de la médula ósea permiten explorar tan sólo una minúscula fracción de este importante tejido hematopoyético. Por esta razón se considera conveniente disponer de algún método de exploración complementaria que nos pudiera ofrecer una visión sobre áreas medulares más amplias. Ello tendría un gran sentido especialmente en aquellas circunstancias en las cuales la médula ósea no se comporta de forma homogénea. La RM puede aportar una información útil en el estudio global, tanto de tipo cualitativo como cuantitativo.

En primer término procede recordar cuál es la localización de la médula ósea hematopoyética. En la infancia, este tejido ocupa la esponjosa de todos los huesos, mientras que en el adulto, la médula de las extremidades sufre una degeneración adiposa y conserva la capacidad hematopoyética, tan sólo la localizada en los huesos del tronco (esternón, vértebras y pelvis). En algunos procesos hematológicos proliferativos, observados en pacientes adultos, se asiste al proceso de la llamada *reconversión,* que se puede estudiar de forma precisa en el fémur. En efecto, la médula adiposa revierte a su estado propio de la infancia con presencia de nuevo de la hematopoyesis.

Desde el punto de vista técnico, se suelen obtener secuencias en T1 de la médula ósea dorsal en proyección sagital con el centro del campo magnético situado unos 3 cm por encima del apéndice xifoides. A continuación se obtienen imágenes coronales de ambos fémures en secuencias T1 y T2. Las imágenes vertebrales sirven para los estudios cualitativos y cuantitativos, mientras que en los huesos femorales se puede analizar el proceso de reconversión. El análisis cuantitativo permite estimar de forma aproximada la relación celularidad/grasa. Como control de referencia de la señal se emplea la densidad de la médula espinal cercana a la vértebra que ocupa el centro del campo magnético. En T1, una señal de la médula ósea vertebral más intensa que la de la médula espinal corresponde a aumento de tejido adiposo y disminución de la celularidad hematopoyética, mientras que una disminución de la señal indica una situación opuesta. En cuanto al proceso de reconversión, la médula de nuevo celular se manifiesta en secuencias T1 en forma de áreas oscuras que contrastan con las zonas brillantes de tejido graso circundante. Con frecuencia, tales áreas oscuras muestran una hiperseñal en secuencia T2.

Afecciones con imagen RM de distribución homogénea

En este grupo suelen incluirse la aplasia medular, las leucemias agudas y la mayoría de las leucemias crónicas. En la aplasia e hipoplasia medular, la secuencia T1 produce un aumento de señal RM. Las disminuciones de señal T1 son muy pronunciadas en la leucemia aguda, en la leucemia mieloide crónica, en la leucemia linfoide crónica con patrón difuso en la biopsia de médula ósea o en la mielofibrosis idiopática y menores en las otras hemopatías.

Afecciones con imagen RM de distribución heterogénea

Linfoma de Hodgkin

La afección de la médula ósea en el LH varía según la fase evolutiva, y aumenta conforme avanza la enfermedad. Por lo general, se acepta que la médula ósea está infiltrada cuando existen focos con hiposeñal en T1 y/o hiperseñal en T2.

Linfomas no hodgkinianos

La afección de la médula ósea demostrada por RM es en ocasiones focal como en el LH, mientras que en otras tiene patrones difusos con hiposeñal en T1, que puede acompañarse de hiperseñal en T2.

Mieloma múltiple

En casos asintomáticos, las imágenes son normales. Cuando la RM está alterada suele observarse hiposeñal en T1 e hiperseñal en T2. Se han reconocido tres formas principales: a) *variegata,* con focos muy pequeños de hiposeñal en T1; b) focal, con lesiones en una o más vértebras, y c) difusa, con imagen uniforme de hiposeñal en T1 e hiperseñal en T2.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Hernández-Maraver D, Hernández-Navarro F, Gómez-León N, Coya J, Rodríguez-Vigil B, Madero R, et al. Positron emission tomography/computed tomography: diagnostic accuracy in lymphoma. Br J Haematol 2006;135:293-302.

Kautz L, Nemeth E. Novel tools for the evaluation of iron metabolism. Haematologica 2010;95:1989-91.

Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphomas: a systematic review. Blood 2008;111:504-16.

Rozman C, Cervantes F, Rozman M, Mercader JM, Montserrat E. Magnetic Resonance Imaging in myelofibrosis and essential thrombocythaemia: contribution to differential diagnosis. Br J Haematol 1999;104:574-80.

Rozman M, Mercader JM, Aguilar JL, Montserrat E, Rozman C. Estimation of bone marrow cellularity by means of vertebral magnetic resonance. Haematologica 1997;82:166-70.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DE LA SERIE ROJA: ANEMIAS

Capítulo 196

M. T. Hernández García | L. Hernández Nieto | A. Pereira Saavedra | J. L. Vives Corrons

ANEMIA: CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

M. T. Hernández García, L. Hernández Nieto

Se considera que hay anemia cuando existe un descenso de la masa eritrocitaria, que resulta insuficiente para aportar el oxígeno necesario a las células. En la práctica se acepta que existe anemia cuando la cifra de Hb es inferior a 130 g/L (8 mmol/L) en el varón o 120 g/L (7,4 mmol/L) en la mujer. En determinadas circunstancias (insuficiencia cardíaca congestiva, esplenomegalia masiva, mieloma múltiple, macroglobulinemia, gestación) se aprecia un aumento del volumen plasmático que puede originar una seudoanemia dilucional. Por ello, en el embarazo se acepta como cifra inferior de normalidad hasta 110 g/L (6,8 mmol/L).

FISIOPATOLOGÍA

Cuando existe anemia se producen varios efectos, algunos debidos a la hipoxia en sí y otros a diversos mecanismos compensadores. El principal efecto compensador consiste en la mayor capacidad de la Hb para ceder oxígeno a los tejidos, como consecuencia de la desviación hacia la derecha de la curva de disociación de la Hb. El siguiente mecanismo compensador consiste en la redistribución del flujo sanguíneo, con mantenimiento del cerebro y el miocardio y disminución del flujo en órganos como la piel y el riñón. El aumento del gasto cardíaco, aunque es un mecanismo eficaz, sólo se produce cuando la Hb es inferior a 100 g/L (6,21 mmol/L), con reducción de la poscarga (disminución de las resistencias periféricas y la viscosidad sanguínea y aumento de la actividad del óxido nítrico), aumento de la precarga e incremento del inotropismo y la frecuencia cardíaca. Aunque clásicamente se considera que el aparato respiratorio tiene un efecto compensador casi nulo, actualmente se piensa que podría tener cierto papel en casos graves. El mecanismo compensador más apropiado sería el aumento de la producción de hematíes, pero es lento y sólo efectivo si la médula ósea es capaz de responder adecuadamente, como en la anemia posthemorrágica aguda. Tal aumento se debe al incremento de Epo, como respuesta a la hipoxia renal y, quizá, también extrarrenal.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones del síndrome anémico se producen sobre todo como consecuencia de los mecanismos de adaptación, aunque algunas se deben a la hipoxemia (angina, cefalea y calambres musculares) o a la propia enfermedad responsable de la anemia. Asimismo, dependen de la rapidez con que se desarrolla; en los casos de instauración muy lenta los pacientes pueden tener cifras de Hb muy bajas y síntomas mínimos o nulos. Otros factores que determinan la clínica de la anemia son la edad y el estado de salud previo del enfermo.

El síntoma más frecuente es la astenia progresiva. Son frecuentes el cambio de humor con irritabilidad y la disminución de la libido. Los enfermos pueden referir falta de concentración y de memoria para hechos recientes. Por la noche pueden presentar insomnio, lo que aumenta más la sensación de cansancio. Otras manifestaciones son las palpitaciones o el dolor anginoso, que suele coincidir con una enfermedad coronaria previa. En casos de anemia intensa pueden aparecer signos de insuficiencia cardíaca congestiva, en especial si ya había trastornos cardíacos. Con frecuencia, los enfermos presentan cefalea moderada, sensación vertiginosa y acúfenos y, a veces, calambres en las pantorrillas. En algunos casos existe claudicación intermitente, sobre todo si hay trastorno vascular previo. La vasoconstricción cutánea puede provocar intolerancia al frío. El riesgo de parto pretérmino se duplica y, si la anemia es ferropénica, aumenta en cinco veces.

El dato fundamental de la exploración física es la palidez, que se debe a la vasoconstricción cutánea y a la disminución de la concentración de Hb. Varía notablemente de unos individuos a otros, según el color y el grosor de la piel. Por ello es más recomendable valorarla en las mucosas que en la piel. El color del lecho ungueal ofrece información fiable siempre que no existan anomalías en las uñas o *shock*. A veces puede auscultarse un soplo sistólico, de grado I-II/VI, en el ápex o en el foco pulmonar, no irradiado y que desaparece al corregir la anemia. En anemias graves se ha descrito retinopatía anémica, consistente en hemorragias y exudados.

CLASIFICACIÓN

Las anemias pueden clasificarse según distintos aspectos, aunque las clasificaciones más empleadas se refieren a la etiopatogenia y a los índices eritrocitarios.

En la clasificación etiopatogénica (cuadro 196-1) las anemias se dividen en dos grandes grupos: regenerativas y arregenerativas. En las regenerativas o «periféricas» la médula ósea conserva o tiene aumentada su capacidad de producción, lo que suele ocurrir cuando hay un aumento de la destrucción eritrocitaria o pérdidas en forma de hemorragia aguda. Las arregenerativas o «centrales» se caracterizan porque la médula ósea es incapaz de mantener la producción eritrocitaria de forma adecuada, ya sea por defecto de la propia médula o por falta de los factores necesarios. Algunas entidades son difícilmente clasificables en alguno de los grupos descritos. Tal sería el caso de la hemoglobinuria paroxística nocturna, en la que ocurren una anemia hemolítica por defecto de la membrana y una alteración de la célula madre. La clasificación de las anemias según los índices eritrocitarios (cuadro 196-2) considera tres grupos según los valores de VCM. En la práctica, conocer si la anemia es microcítica (o hipocrómica), macrocítica o normocítica ayuda a dirigir las exploraciones complementarias.

ANEMIA POSTHEMORRÁGICA AGUDA

M. T. Hernández García, L. Hernández Nieto

ETIOLOGÍA

Las principales causas de hemorragia aguda son los grandes traumatismos (fracturas múltiples, rotura de órganos), las intervenciones quirúrgicas cruentas y las originadas en el tubo digestivo (rotura de varices esofágicas, úlcera gástrica o duodenal, divertículos colónicos), aunque cualquier hemorragia intensa puede causar una anemia aguda.

CUADRO CLÍNICO

Se caracteriza por: a) hemorragia, cuando esta se exterioriza; b) manifestaciones debidas a la hipovolemia, con *shock* o sin él, y c) trastornos propios del órgano que pierde sangre.

La demostración de la hemorragia (hematemesis, metrorragias, melenas y otras) no siempre es fácil. Las fracturas cerradas de grandes huesos o las múltiples suelen originar pérdidas cuantiosas de sangre sin que se observe hemorragia. Asimismo, en la rotura del bazo o del hígado puede existir *shock* hipovolémico sin que sea visible la hemorragia, y es preciso recurrir a la paracentesis para demostrar el hemoperitoneo.

En este tipo de anemia, la hipoxia suele desempeñar un papel secundario y predominan las manifestaciones de la hipovolemia. De hecho, en la isovolemia se puede llegar hasta 50 g/L (3,11 mmol/L) de Hb sin hipoxia en individuos sanos. Las manifestaciones de la hipovolemia dependen de tres factores: a) estado clínico previo; b) rapidez de la hemorragia, y c) su cuantía. Con una pérdida del 20%-30% de la volemia (1-1,5 L) suelen ser constantes la hipotensión y la taquicardia. Pérdidas de más del 30% de la volemia provocan *shock* hipovolémico. Si se pierde más del 40% de la volemia, la mortalidad llega al 50%

Cuadro 196-1 Clasificación etiopatogénica de las anemias

REGENERATIVAS («PERIFÉRICAS»)
Pérdida sanguínea aguda
Anemia posthemorrágica aguda
Anemias hemolíticas
Corpusculares
Alteraciones en la membrana
Con alteración de la forma normal
Esferocitosis hereditaria y otras
Por hipersensibilidad al complemento
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Déficits enzimáticos
Enzimas eritrocitarias (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y otras)
Porfirias
Alteraciones en la hemoglobina
Alteraciones cualitativas o hemoglobinopatías estructurales
Síndromes falciformes (hemoglobina S, formas homocigotas y heterocigotas, asociaciones)
Hemoglobinas inestables (Zúrich, Köln y otras)
Hemoglobinas con afinidad alterada por el oxígeno (pueden producir poliglobulia)
Metahemoglobinemias congénitas (pueden producir poliglobulia)
Hemoglobinopatías que se expresan como talasemias (hemoglobina Lepore, Constant Spring y otras)
Alteraciones cuantitativas o síndromes talasémicos
Talasemias β, α y otras
Hemoglobinopatías que se expresan como talasemias
Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal
Extracorpusculares
Agentes tóxicos
Químicos (cloratos y otros)
Venenos de serpientes (animales)
Agentes infecciosos
Bacterianos (*Clostridium perfringens,* lecitinasa y otros)
Parásitos (paludismo, bartonelosis)
Causas mecánicas
Válvulas y prótesis vasculares
Microangiopatías
Inmunológicas
Isoanticuerpos
Transfusiones
Enfermedad hemolítica del recién nacido
Autoanticuerpos
Por anticuerpos calientes
Por anticuerpos fríos
Anemia hemolítica por crioaglutininas
Hemoglobinuria paroxística *a frigore*
Anemias hemolíticas inmunes por fármacos
Por inducción de autoanticuerpos
α-metildopa y otras
Por adsorción inespecífica (hapteno)
Dosis elevadas de penicilina
Por adsorción específica (inmunocomplejos)
Quinidina y otros
Hiperesplenismo

REGENERATIVAS («PERIFÉRICAS») *(cont.)*

ARREGENERATIVAS («CENTRALES»)
Alteraciones en las células madres (insuficiencias medulares)
Cuantitativas
Selectivas
Eritroblastopenia pura
Globales
Aplasia medular
Cualitativas (dismielopoyesis)
Congénitas (diseritropoyesis congénitas)
Adquiridas (síndromes mielodisplásicos)
Por invasión medular (leucemias, linfomas, neoplasias)
Déficits y/o trastornos metabólicos de factores eritropoyéticos
Hierro
Ferropenia (anemia ferropénica)
Bloqueo macrofágico (enfermedades crónicas)
Vitamina B_{12} y ácido fólico (trastorno en la síntesis del DNA, anemias megaloblásticas)
Hormonas
Déficit de eritropoyetina
Hipotiroidismo
Hipogonadismo
Hipocorticismo

Cuadro 196-2 Clasificación de las anemias según los índices eritrocitarios

MICROCÍTICAS Y/O HIPOCRÓMICAS (VCM < 83 fL Y/O HCM < 27 pg)
Anemia ferropénica*
Talasemia*
Algunos casos de anemia sideroblástica
Intoxicación por plomo (en ocasiones)
Intoxicación por aluminio (infrecuente)
Anemia de enfermedades crónicas (a veces)

MACROCÍTICAS (VCM > 97 fL)
Anemias megaloblásticas*
Alcoholismo*
Insuficiencia hepática*
Síndromes mielodisplásicos*
Reticulocitosis
Hipotiroidismo
Aplasia medular (algunos casos)

NORMOCÍTICAS (VCM = 83-97 fL)
Anemia de las enfermedades crónicas (la mayoría)*
Hemolíticas (salvo reticulocitosis)*
Aplasia medular (la mayoría)
Síndromes mielodisplásicos
Pérdidas agudas (salvo infrecuente reticulocitosis)
Invasión medular
Coexistencia de anemia microcítica y macrocítica

*Formas más frecuentes.
HCM: hemoglobina corpuscular media; VCM: volumen corpuscular medio.

de los casos si no se instaura rápidamente el tratamiento adecuado. En pacientes ancianos o previamente enfermos, estas manifestaciones pueden aparecer con pérdidas sanguíneas menores.

Las manifestaciones clínicas derivadas del órgano en que se produce la hemorragia pueden tener especial protagonismo. Así, puede existir dolor intenso debido a fractura, cólico nefrítico secundario a coágulos en los uréteres y cólicos abdominales y tránsito acelerado cuando hay sangre en el tubo digestivo. La hemorragia en cavidades cerradas (tórax, abdomen) puede provocar fiebre.

DATOS DE LABORATORIO

Destaca el descenso de la cifra de Hb y del hematocrito, pero debe tenerse presente que, al principio, estos parámetros no disminuyen en relación directa con la cuantía de la hemorragia, ya que se requiere cierto tiempo para el paso del líquido intersticial al torrente circulatorio. Posteriormente habrá un descenso del hematocrito sin que exista hemorragia activa.

Si la médula ósea es normal, se producirá un aumento de los reticulocitos, con un pico máximo a los 7-10 días de la hemorragia. Se ha descubierto una nueva hormona, la eritroferrona, producida por los eritroblastos en la hemorragia aguda, que aumenta la absorción del hierro y la liberación de este por los macrófagos al suprimir la hepcidina. Puede observarse una trombocitosis reactiva y la presencia de eritroblastos en sangre. En las hemorragias digestivas suele existir un aumento del BUN.

TRATAMIENTO

Es fundamental tratar la causa. Si las pérdidas no han sido graves y no requieren transfusión, la hipovolemia puede tratarse con suero salino

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

o expansores del plasma. En ciertos casos, como después del parto, es conveniente administrar suplemento de hierro oral durante 2 meses. En casos muy graves en que se administran 4 L o más de sangre conservada, se recomienda transfundir también plaquetas y plasma en una proporción 1:1:1. La infusión de grandes cantidades de expansores del plasma puede producir trastornos de la coagulación, que dependen del tipo de expansor y del volumen administrado.

ANEMIA FERROPÉNICA

M. T. Hernández García, L. Hernández Nieto

CONCEPTO Y FRECUENCIA

La anemia ferropénica se debe a eritropoyesis deficiente por falta o disminución del hierro del organismo. Más de 2000 millones de personas presentan alguna forma de déficit de hierro y la mitad tiene anemia ferropénica, falleciendo por esta causa 183 400 en 2013. En los países en desarrollo afecta al 2%-28% de la población. En España, la prevalencia de ferropenia es del 5,6% (14,8% en mujeres menos de 50 años), mientras que las de anemia ferropénica en lactantes y preescolares está entre el 4,3% y el 5,7%; en escolares es del 0,6%-0,7%; en varones adultos y mujeres no menstruantes es inferior al 0,4%, mientras que en adolescentes y mujeres menstruantes llega al 2,9%.

ETIOLOGÍA

Pérdida excesiva

La causa más frecuente de anemia ferropénica del adulto en los países occidentales es la pérdida crónica de pequeñas cantidades de sangre. El aumento de las pérdidas menstruales es la causa más importante. En varones y mujeres no menstruantes el origen de la hemorragia suele ser digestivo; aunque generalmente son lesiones benignas, también puede deberse a neoplasias (colon, estómago). Otras causas de pérdidas sanguíneas son la hemodonación demasiado frecuente y las pérdidas yatrógenas por análisis repetidos de sangre durante la hospitalización. Algunos corredores de fondo presentan anemia ferropénica debida a pequeñas pérdidas digestivas o urinarias. La hemosiderosis pulmonar idiopática puede producir ferropenia por hemorragias pulmonares crónicas. También puede producirse una ferropenia por hemoglobinuria y hemosiderinuria, como en la hemoglobinuria paroxística nocturna o disfunción de válvulas mecánicas.

Disminución del aporte

En los países desarrollados, esta causa es menos frecuente que las anteriores y se debe a insuficiente ingestión en las clases sociales deprimidas o por dietas muy desequilibradas seguidas por algunas adolescentes obsesionadas por su imagen corporal. A ello suelen asociarse otros factores como la hipermenorrea. Por el contrario, es una causa frecuente de anemia ferropénica en niños de 6 a 24 meses y la causa más frecuente en el Tercer Mundo.

Aumento de las necesidades

Más que una causa suele ser un factor coadyuvante en la génesis de la ferropenia. Puede ocurrir en los niños, generalmente entre los 6 y 24 meses, en la adolescencia (etapa en la que además coincide con el inicio de la menstruación) y en el embarazo (especialmente en multíparas que no han recibido suplementos de hierro y han amamantado a sus hijos).

Disminución de la absorción

Puede observarse en pacientes que han sufrido gastrectomía o cirugía bariátrica, ya que el tránsito intestinal suele estar acelerado, el ácido clorhídrico facilita la transformación ferrosa del hierro ingerido, que se absorbe con mayor facilidad que el hierro férrico, y la acidez facilita la absorción duodenal. La segunda causa de ferropenia, tras las pérdidas menstruales, en pacientes de menos de 50 años, suele ser por malabsorción a causa de la afección del tracto digestivo superior, generalmente por gastritis crónica relacionada o no con *Helicobacter pylori,* incluso infección por este agente sin erosión mucosa y enfermedad celíaca.

Alteración del transporte

Muy rara vez se debe a atransferrinemia congénita, que se hereda de forma autosómica recesiva y cursa con transferrina indetectable o muy disminuida y ausencia de hierro medular. La alteración adquirida es asimismo excepcional.

CUADRO CLÍNICO

Comprende las manifestaciones generales del síndrome anémico, las propias de la enfermedad causante y las debidas a la ferropenia en sí. En la mayoría de los casos, las manifestaciones clínicas son insidiosas, por lo que a veces constituye un hallazgo casual de laboratorio. Las manifestaciones más constantes son adinamia y fatiga muscular, mucho más intensa de lo que correspondería al grado de anemia, así como las alteraciones tróficas de piel y mucosas (glositis, rágades). La disfagia, asociada o no a membranas poscricoideas (asociación que constituye el *síndrome de Plummer-Vinson o de Paterson-Kelly*), es un signo muy raro en nuestro medio.

Frecuentemente se observan fragilidad y caída excesiva del cabello o encanecimiento precoz. Las uñas pueden ser frágiles o presentar estrías longitudinales y aplanamiento de su superficie que puede llegar incluso a ser cóncava (coiloniquia o uñas en cuchara). Se considera una manifestación de ferropenia a una alteración particular del apetito denominada *pica,* consistente en la ingesta de hielo (pagofagia), granos de café, almidón, zanahorias, tierra (geofagia), piedrecitas, pintura, cal de las paredes, etc. Esta manifestación, aunque infrecuente es muy característica. Otras alteraciones que se pueden hallar son irritabilidad, pérdida de concentración y disminución de la memoria y, en niños, cierto grado de retraso psicomotor. Se ha descrito la asociación de anemia ferropénica con cefaleas, parestesias, síndrome de las piernas inquietas y acatisia. También se han comprobado distintas alteraciones en las funciones granulocitaria y linfocitaria.

DIAGNÓSTICO

El grado de anemia varía ampliamente. En la mayoría de los casos hay microcitosis e hipocromía en el hemograma. La amplitud de la distribución eritrocitaria suele estar aumentada (lo que indica anisocitosis), mientras que es normal en otras microcitosis (talasemia β menor y anemia de las enfermedades crónicas). El examen morfológico de los hematíes puede revelar hipocromía, microcitosis, anisocitosis y poiquilocitosis. Puede haber trombocitosis de grado moderado, sobre todo en caso de hemorragia activa.

El patrón característico del *estudio del hierro* consiste en sideremia baja, capacidad total de fijación del hierro alta y, por tanto, índice de saturación de transferrina bajo y, especialmente, ferritina sérica baja. El aumento en plasma del receptor soluble de la transferrina (TfR) o, mejor aún, el índice TfR/log(ferritina) traduce la situación de ferropenia, y es útil en el diagnóstico diferencial con la anemia de las enfermedades crónicas (normal) o mixtas (aumentado).

Rara vez está indicada la realización del *aspirado medular,* que mediante la tinción de Perls demuestra la disminución del hierro macrofágico y de los sideroblastos, desde que se dispone de la determinación de la ferritinemia y el TfR. La protoporfirina eritrocitaria libre y la cinc-protoporfirina aumentan de forma precoz y se usan habitualmente como prueba de detección para grandes masas de población. El descenso de la Hb reticulocitaria es también una alteración precoz y un parámetro muy sensible. La Hb glucosilada puede aumentar en la anemia ferropénica y, por consiguiente, inducir a error en el seguimiento de pacientes diabéticos.

Diagnóstico etiológico

El estudio del tubo digestivo, salvo contraindicaciones, se hará mediante fibrogastroscopia y/o fibrocolonoscopia. La fibrogastroscopia debe incluir la biopsia gástrica, la detección de *H. pylori* y biopsia de la segunda porción del duodeno (para el despistaje de la enfermedad celíaca). Para el intestino delgado se utilizará la cápsula endoscópica o el enteroscopio, complementado en ocasiones con una TC de abdomen. La determinación de sangre oculta no es un método de estudio estándar en la anemia ferropénica y debe tenerse en cuenta que el

método inmunológico sólo sirve para el estudio del tracto digestivo inferior; el clásico guayaco puede detectar sangrado de origen superior e inferior, pero con numerosos falsos negativos en el tracto superior y el método basado en la hemoporfirina (Hemoquant), que detecta sangrado tanto de origen inferior como superior, no está generalizado.

- *Varones menores de 50 años.* Si existiese una historia clara de origen no digestivo (p. ej., ingesta inadecuada junto a aumento de necesidades), aun así deberían hacerse dos determinaciones de sangre oculta en heces, despistaje serológico de enfermedad celíaca y estudio no invasivo de infección por *H. pylori.* Si la historia no sugiere el origen, se realizaría estudio endoscópico, en primer lugar con gastroscopia. Si la clínica orienta a pérdidas de origen digestivo, debe dirigirse el estudio endoscópico a la localización sospechosa. Una vez encontrada una causa convincente, no deben hacerse más estudios, salvo recidiva inexplicada de la anemia o realización de colonoscopia en casos con antecedentes familiares de cáncer de colon.
- *Mujeres en edad fértil.* Si las menstruaciones son abundantes y no hay datos para pensar en pérdidas de origen digestivo se debe remitir a la paciente al ginecólogo. En caso de que se dé cualquiera de estos factores: ausencia de pérdidas menstruales valorables, síntomas abdominales o edad superior a 50 años o pérdida de peso o sangre oculta en heces, se debe realizar además un estudio digestivo como si se tratase de un varón de su misma edad.
- *Pacientes mayores de 50 años.* Se explorará el tubo digestivo, primero con la colonoscopia (si la clínica no orienta al origen) y después siempre gastroscopia, a pesar de que se encuentren lesiones benignas en aquel, ya que en este grupo de población existe un mayor riesgo de lesiones concomitantes en ambos tramos. El estudio bidireccional en el mismo día es una opción.

En cualquiera de estos supuestos, si no se encuentra la causa o no hay una respuesta adecuada al tratamiento, debe añadirse el cribado de enfermedad celíaca y de infección por *H. pylori.* Si con los estudios citados, repetidos, no se llega a descubrir el origen de la hemorragia debe explorarse el intestino delgado, preferiblemente con la videocápsula endoscópica. Si la causa de la anemia permaneciese oscura deben valorarse causas poco frecuentes de la anemia ferropénica. No se debe olvidar en el interrogatorio insistir sobre la posible ingestión frecuente de salicilatos o de AINE.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se plantea con otras anemias microcíticas, fundamentalmente la asociada a enfermedades crónicas y la talasemia. En las dos primeras la sideremia se halla disminuida, pero en la anemia ferropénica la capacidad de fijación del hierro está aumentada, mientras que en la asociada a procesos crónicos es normal o se halla disminuida. A su vez, la ferritinemia es baja en la anemia ferropénica y superior a 100 ng/mL (100 µg/L) en la de las enfermedades crónicas. Cada vez se valora más la utilidad del TfR y su índice con la ferritina, ya que no se altera en procesos inflamatorios o infecciosos, aunque puede dar valores elevados en caso de aumento de eritropoyesis y en anemias megaloblásticas. En la talasemia menor el hierro estará normal o aumentado, con aumento de reticulocitos y cifra de hematíes elevados (seudoeritrocitosis microcítica).

TRATAMIENTO

El objetivo inicial y básico es tratar la causa, lo cual a veces no resulta sencillo, como en el caso de la enfermedad de Rendu-Osler-Weber o en una lesión benigna del tubo digestivo tributaria de curación quirúrgica en un paciente anciano. En otras ocasiones la causa puede recidivar, y con ella la anemia, como ocurre en algunas pacientes con hipermenorrea que cede con terapéutica hormonal, pero que recidiva al suspender esta. Aparte de tratar la causa, se debe tratar la anemia. Sólo se indica la transfusión de hematíes cuando sea preciso un aporte inmediato de oxígeno, como en casos de isquemia o de insuficiencia cardíaca. El tratamiento de elección consiste en la administración de un compuesto de sales ferrosas por vía oral, que se absorbe mejor las férricas. La más empleada es el sulfato ferroso, pero otras son igualmente eficaces. Como excepción, cabe citar los compuestos férricos unidos a proteínas. El hierro se absorbe mejor si se ingiere en ayunas. La vitamina C y los tejidos animales (carnes y pescados) potencian la absorción intestinal del hierro, mientras que los fosfatos, fitatos, oxalatos, polifenoles, tanino (té), cafeína en gran cantidad (café, té), yemas de huevo (fosfoproteínas), antiácidos y las tetraciclinas la inhiben. Añadir vitamina C no se ha demostrado clínicamente superior y puede aumentar la intolerancia gástrica. Algunos de los compuestos de hierro unido a proteínas pueden ser útiles, en dosis adecuadas, por su buena tolerancia en los pocos casos en que otros compuestos sean intolerables. La dosis habitual diaria de hierro elemental (no de la sal) aconsejable es de 80-105 mg. Aunque la anemia puede curarse en 6 semanas, el tratamiento debe mantenerse (unos 4-6 meses) con el fin de restituir los depósitos de hierro, objetivo último del tratamiento marcial, que debe siempre documentarse con una cifra normal de ferritinemia. Debe advertirse al paciente que las heces serán de color negro mientras tome el hierro. En cambio, advertirle de posibles molestias digestivas sólo contribuye a aumentar las de origen «psicológico». Con la dosis adecuada son pocos los pacientes que presentan efectos secundarios (náuseas, dolor epigástrico, estreñimiento o diarrea) y, en estos casos, tomar el hierro con la comida, en vez de en ayunas, suele solventar el problema. En principio, la ferroterapia oral se contraindica en casos de úlcera péptica activa y de enfermedad inflamatoria intestinal.

Si al cabo de 1 mes no hay respuesta terapéutica adecuada, debe pensarse en las siguientes causas: a) el paciente no toma regularmente los comprimidos; b) las pérdidas continúan e igualan o superan a los aportes; c) existe una malabsorción del hierro, y d) el diagnóstico de anemia ferropénica fue incorrecto o coexiste otro tipo de anemia. El cribado de la enfermedad celíaca y la infección por *H. pylori* es obligado cuando la respuesta es inadecuada. Hay casos excepcionales de mala respuesta, de la llamada *anemia ferropénica refractaria al hierro* (IRIDA, por su acrónimo en inglés), una enfermedad autosómica recesiva en que la hepcidina está elevada y que responde parcialmente al hierro parenteral. El hierro endovenoso está indicado en las siguientes situaciones: intolerancia gastrointestinal o contraindicación de la vía oral, malabsorción, pérdidas continuas superiores a la absorción, falta de colaboración del enfermo, necesidad de aporte rápido para evitar transfusión y casos graves de síndrome de piernas inquietas. Actualmente se dispone de varios preparados de hierro endovenoso. La introducción del hierro sacarosa, gracias a su seguridad, ha supuesto un mayor uso del hierro parenteral en todo el mundo; su indicación es cada vez menos restringida. Se está introduciendo una nueva generación de compuestos que permite la administración de altas dosis en una sola sesión, como ferumoxitol (aprobado por la FDA), hierro carboximaltosa (aprobado por la EMEA y disponible en España) y, el más reciente, hierro isomaltósido (aprobado por la EMEA). La dosis total de hierro parenteral que se ha de suministrar se puede calcular con la siguiente fórmula, que incluye un suplemento de 500 o 1000 mg (en el varón se estima entre 800-900 mg) para restaurar las reservas:

$$\text{Hierro total (mg)} = \text{peso corporal (kg)} \times [15 - \text{Hb (g/dL)} - \text{Hb real (g/L)}] \times 0{,}24 + 1000\,(500)\ \text{mg}$$

PROFILAXIS

Las indicaciones de la administración profiláctica del hierro son escasas: embarazo, cirugía gástrica (tanto gastrectomías como cirugía bariátrica), recién nacidos prematuros y/o con bajo peso, donantes de sangre habituales (sobre todo si son mujeres menstruantes), autodonaciones de sangre, donantes de médula ósea y las personas con anemia por insuficiencia renal tratadas con Epo deben recibir suplementos de hierro, con un objetivo de ferritinemia de 200-500 ng/mL (80-200 nmol/L).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Altés A, Ruiz MA, Castell C, Roure E, Tresserras R. Déficit y sobrecarga de hierro en la población adulta de Cataluña. Med Clin (Barc) 2004;123:131-3.

Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. Mayo Clin Proc 2015;90:12-23.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. on behalf of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut 2011;60:1309-16.

Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. Blood 2014;123:326-33.

Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. Nat Genet 2014;46:678-84.

ANEMIAS SIDEROBLÁSTICAS

L. Hernández Nieto, M. T. Hernández García

CONCEPTO

Las anemias sideroblásticas (AS) forman un grupo heterogéneo de anemias raras, congénitas o adquiridas, de gravedad variable, la mayoría de las veces microcíticas e hipocromas, que se caracterizan por la presencia en la médula ósea de sideroblastos en anillo y el aumento del Fe circulante y de depósito, así como por la eritropoyesis ineficaz. Los sideroblastos en anillo, fácilmente identificables mediante la tinción de Perls de la médula ósea, se deben a la disposición del hierro en el interior de las mitocondrias alrededor del núcleo, con más de 5 gránulos de hemosiderina para contornear al menos 1/3 de la circunferencia nuclear. Las formas adquiridas y primarias (clonales) de anemia sideroblástica se clasifican entre los síndromes mielodisplásicos: anemia refractaria con sideroblastosis en anillo y mielodisplásicos mieloproliferativos (anemia refractaria con sideroblastosis en anillo y trombocitosis marcada), y se estudian en el capítulo 202, Síndromes mielodisplásicos y neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas.

ETIOPATOGENIA

Los mecanismos patogénicos de la anemia hipocroma y la retención del Fe en las mitocondrias se deben a anomalías en la síntesis intramitocondrial del hem, por dificultad en la utilización del Fe para su incorporación a la protoporfirina por déficits enzimáticos o de proteínas de transporte mitocondrial. Se distinguen formas congénitas y adquiridas. Entre las primeras, existen formas ligadas al sexo y autosómicas recesivas.

En la forma hereditaria ligada al cromosoma X existen mutaciones en el gen de la 5-aminolevulinato-sintetasa, que produce un déficit de síntesis del heme que afecta a la afinidad de la enzima por su cofactor piridoxal 5′-fosfato. La causa de otras formas congénitas de anemia sideroblástica radica en deleciones del DNA mitocondrial. Otras veces el problema se origina en la inactivación o carencia de fosfato de piridoxal (forma activa de la piridoxina o vitamina B_6), coenzima necesaria de la δ-aminolevulínico-sintetasa. A este mecanismo obedecen muchas de las anemias sideroblásticas debidas a tóxicos o fármacos. Otras se deben a la inactivación de más de un sistema enzimático, como es el caso del alcohol o del Pb, que inactiva la hemesintetasa (la última enzima necesaria para la síntesis del heme) y la δ-aminolevulínico-deshidrasa. Sin embargo, en muchos casos adquiridos la causa íntima de la lesión mitocondrial se desconoce. Además, es posible que en un mismo paciente intervengan varios sistemas en el origen de la lesión de la mitocondria. En este sentido, la sideroblastosis no sería más que una manifestación compartida por multitud de procesos con gravedad, etiología y evolución muy diferentes.

CLASIFICACIÓN

El cuadro 196-3 muestra una clasificación actualizada de las AS. Las formas adquiridas clonales o primarias se encuadran en el grupo nosológico de los síndromes mielodisplásicos y mielodisplásicos/mieloproliferativos y se estudian en el capítulo 202, Síndromes mielodisplásicos y neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas.

Anemias sideroblásticas congénitas

AS ligada al cromosoma X por mutaciones de aminolevulinsintetasa 2 (ALAS-2)

En esta forma, la más frecuente de las AS congénitas, se han descrito más de 60 mutaciones en el gen *ALAS2* (aminolevulinsintetasa 2) que codifica para la síntesis de dicha enzima. Como resultado se produce un déficit de síntesis del heme y disminución de la afinidad de la enzima por su cofactor piridoxal 5′-fosfato, y el Fe se acumula en las mitocondrias. La anemia es microcítica e hipocroma y afecta a varones, pero las mujeres portadoras suelen tener una doble población eritrocitaria (normal y microcítica) y pueden sufrir también anemia de la misma intensidad que los varones en relación por la pérdida con la edad de lionización de cromosoma X. La edad de presentación es variable, desde el nacimiento hasta la edad adulta. Algunas formas responden a la administración de piridoxina. El riesgo de hemosiderosis es elevado, tanto por la eritropoyesis ineficaz como por el aporte transfusional.

Cuadro 196-3 Clasificación de las anemias sideroblásticas

CONGÉNITAS

AS ligadas al cromosoma X

AS por mutaciones del gen *ALAS-2*
AS ligada al cromosoma X con ataxia (mutación del gen *ABCB7*) (SDR)

AS autosómicas recesivas

Por mutaciones de genes relacionados con proteínas de transporte mitocondrial
AS por mutación del gen *GLRX5*
AS por mutaciones en el gen *SLC25A38*
Síndrome de miopatía, acidosis láctica y AS (MLASA 1 y 2) (SDR), por mutación de los genes *PUS1* y *YARS*
AS sensible a tiamina (ASTS) (TRMA, en inglés) (SDR), por mutaciones del gen *SLAC192*
AS asociada a inmunodeficiencia B, fiebre periódica y retraso en el crecimiento (SIFD) (SDR), por mutación del gen *TRNT1*

AS esporádicas

Síndrome médula-páncreas de Pearson (SMPP), por deleción en el genoma mitocondrial

ADQUIRIDAS

No clonales (secundarias y reversibles)
- Fármacos: isoniazida, cloranfenicol
- Alcohol, plomo
- Déficit de cobre
- Hipotermia

Clonales o primarias
- ARSA y CRDM-T (síndromes mielodisplásicos)
- (ARSA-T) (síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo inclasificable)

ALAS: aminolevulinsintetasa; ARSA: anemia refractaria con sideroblastosis en anillo; ARSA-T: anemia refractaria con sideroblastos en anillo y trombocitosis; AS: anemia sideroblástica; SDR: sindrómica.

AS ligada al cromosoma X con ataxia

Es una forma de AR sindrómica (forma parte de un síndrome complejo sistémico) debida a mutaciones en el gen *ABCB7 (ATP binding cluster B7).* Este gen codifica el complejo exportador del hem desde las mitocondrias. Cursa con anemia microcítica moderada y aumento intraeritrocitario de protoporfirina IX y los enfermos pueden desarrollar una ataxia no progresiva o lentamente progresiva semejante a la de Friedreich, que se relaciona con el daño mitocondrial debido a la sobrecarga férrica neuronal. Curiosamente, se sabe que en la ataxia de Friedreich el hierro provoca un importante daño neuronal, y en algunos casos, la quelación de Fe mejora la ataxia.

AS de herencia autosómica recesiva

Se señalan a continuación las características de las formas más prevalentes, relacionadas con anomalías en el transporte mitocondrial de Fe.

AS por mutación del gen GLRX5 *(glutarredoxina 5)*

Esta proteína está implicada en la génesis de *clusters* (Fe-S), importantes en la utilización mitocondrial de hierro. Enfermedad muy infrecuente, debida a una mutación homocigota del gen. Cursa con anemia moderada

y empeoramiento a partir de los 50 años. Se reconoce un modelo animal de anemia microcítica hipocroma semejante en el pez cebra.

AR congénita autosómica recesiva por mutaciones del gen SLC25A38

Se trata de una forma de ARS similar a la debida al déficit de ALA2, pero cuyo origen está en mutaciones en el gen *SLC25A38*. Dicho gen codifica una proteína transportadora mitocondrial potencialmente transportadora de glicina, esencial para la síntesis del hem. Es la segunda más frecuente de las AS congénitas. Origina una anemia grave, generalmente resistente a piridoxina y con un curso similar al de la talasemia mayor. Debería considerarse el trasplante de progenitores hematopoyéticos en los pacientes jóvenes.

Síndrome de miopatía mitocondrial, acidosis láctica y AS (MLASA 1 y 2)

Resulta de mutaciones en los genes que codifican la seudouridina sintetasa (PUS1) o la tiroxil-t RNA sintetasa (YARS2). En ambos casos, el resultado es un fallo en la cadena respiratoria mitocondrial, que limita el acceso del hierro a la ferroquelatasa.

Anemia megaloblástica sensible a tiamina (AMST)

De herencia autosómica recesiva, se debe a mutaciones en el gen *SLC19A2* implicado en el transporte de tiamina; cursa con anemia macrocítica y megaloblástica, diabetes mellitus y alteraciones neurológicas (sordera progresiva, atrofia óptica). La anemia puede responder al tratamiento con tiamina, aunque no se constate déficit de la vitamina. Los requerimientos de insulina pueden también disminuir. El cuadro clínico es similar al del síndrome de Wolfram (síndrome DIDMOAD), aunque su base genética es distinta.

Anemia sideroblástica asociada a inmunodeficiencia B, fiebre periódica y retraso en el crecimiento (SIFD)

Enfermedad congénita, autosómica recesiva, descrita en 2014 en 12 sujetos de 10 familias diferentes, es un complejo sindrómico grave debido a una mutación con pérdida de función del gen *TRNT1* que causa una forma grave congénita y sindrómica de ARS. En ella, el TPH se ha mostrado parcialmente beneficioso.

TRNT1 codifica una enzima esencial para la maduración tRNA la aminoacilación, el control de calidad y la respuesta al estrés celular.

Síndrome páncreas-médula de Pearson

Síndrome habitualmente esporádico, se debe a deleción del DNA mitocondrial (el 50% de los pacientes presentan heteroplasmia para dicha deleción). Es una forma sindrómica de inicio en la primera infancia, macrocítica, con vacuolización citoplasmática de los eritroblastos, que evoluciona a pancitopenia, insuficiencia renal, hepática, pancreática, exocrina y diarrea. La mayoría de los niños fallecen antes de los 3 años. Algunos casos han progresado a síndrome de Kerns-Sayre (ataxia, oftalmoplejía, retinitis pigmentaria, debilidad muscular y temblor). La mayoría de los casos son esporádicos, aunque en algunos las madres poseen cambios mitocondriales ligeros.

Anemias sideroblásticas adquiridas (excepto síndromes mielodisplásicos y mielodisplásicos-mieloproliferativos)

En la práctica son mucho más frecuentes que las descritas anteriormente. Puede deberse a fármacos antagonistas del fosfato de piridoxal, como la isoniazida, o a cloranfenicol (con vacuolización de los eritroblastos), quelantes como la d-penicilamina o la trientina, déficit dietético de cobre o abuso de suplementos de cinc, probablemente a través de la inactivación de varios sistemas proteicos y enzimáticos mitocondriales. La forma más frecuente de este grupo es la debida a isoniazida, que aun así es bastante infrecuente en relación con su utilización. La anemia es moderadamente grave y fácilmente reversible al suspender el fármaco. El Pb, como se ha indicado anteriormente, inactiva varias enzimas necesarias para la síntesis del heme (ALA deshidrasa, hemesintetasa). Es característica la presencia de punteado basófilo en los hematíes. El alcohol inhibe la ALA deshidrasa, para producir sideroblastosis anillada en 1/3 de los pacientes como parte de una anemia multifactorial. El trastorno revierte fácilmente en pocas semanas tras retirar la droga. Se

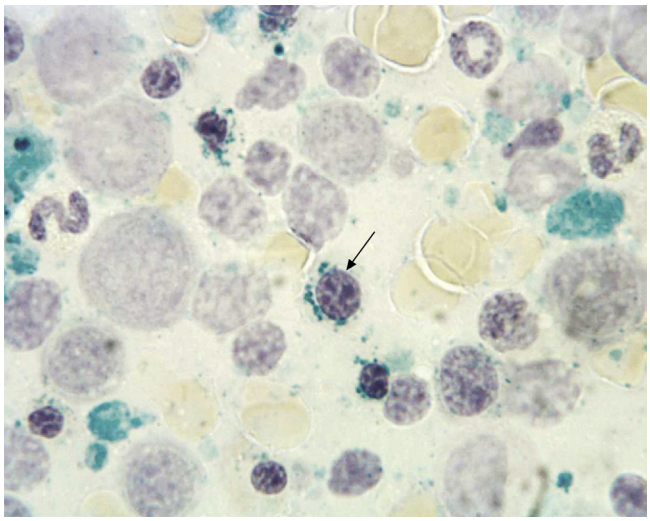


Figura 196-1 Se observan sideroblastos en anillo en un caso de ARS. Aspirado medular, tinción con azul de Prusia *(flecha)*.

han descrito casos de anemia sideroblástica en el embarazo, en brotes de actividad de un lupus eritematosos sistémico o tras tratamiento con progesterona.

MANIFESTACIONES CLÍNICO-HEMATOLÓGICAS

La mayoría de las anemias sideroblásticas se caracterizan por un síndrome anémico importante, aunque por su cronicidad, puede ser oligosintomático. En ocasiones, este síndrome puede pasar desapercibido y son las manifestaciones derivadas de sobrecarga férrica por eritropoyesis ineficaz, las que conducen al diagnóstico. Se caracterizan en la sangre por una población de hematíes hipocrómicos y microcíticos que coexisten en ocasiones con una población normal, y en la médula ósea por diseritropoyesis variable, con el marcador propio de la sideroblastosis en anillo (fig. 196-1).

TRATAMIENTO

En el caso de las anemias sideroblásticas secundarias a fármacos o tóxicos, la interrupción del contacto con el agente causal suele conllevar la mejoría de la anemia. En ocasiones es necesario administrar piridoxina a dosis farmacológicas (200 mg o más), asociada o no con ácido fólico. El tratamiento debería ensayarse durante un período prudencial (unos 3 meses) en cualquier forma de anemia sideroblástica, tanto adquirida (excepto las formas clonales ARSA) como congénita. En caso de respuesta se administrará piridoxina como mantenimiento, en dosis menores. Algunos casos de anemia sideroblástica primaria responden también a la administración de ácido fólico o tiamina, con o sin piridoxina. En todos los casos, y especialmente en aquellos con altos requerimientos transfusionales, debe tratar de controlarse la sobrecarga férrica para evitar el daño orgánico; puede conseguirse mediante la quelación del hierro, facilitada en la actualidad por agentes orales como el deferasirox, o incluso mediante flebotomías muy espaciadas en algunos pacientes con anemia moderada.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bottomley SS. Sideroblastic anemias. En: Greer JP, Foerster J, Lukens J, eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. Philadelphia: Lippincot, Williams & Wilkins; 2008. p. 835-55.

Cazzola M, Invernizzi R. Ring sideroblasts and sideroblastic anemia. Haematologica 2011;96:789-92.

Fujiwara T, Harigae H. Pathophysiology and genetic mutations in congenital sideroblastic anemia. Pediatr Int 2013;55:675-9.

Iolascon A. Tansfer RNA and Sindromic sideroblastic anemia. Blood 2014;124:2763-4.

Kannengiesser C, Sánchez M, Sweeney M, Hetet G, Kerr B, Moran E, et al. Missense SLC25A38 variations play an important role in autosomal recessive inherited sideroblastic anemia. Haematologica 2011;96:808-13.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 196-1 Anemias diseritropoyéticas congénitas. Características morfológicas, serológicas y genéticas

CARACTERÍSTICAS	TIPO I	TIPO II	TIPO III	TIPO IV*
Herencia	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica dominante	Autosómica dominante
Gen	*CDAN1*	*SEC23B*	*CDAN3*	*KLF1*
Localización gen	15q15.1-15.3	20q11.2	15q22	19p13.2
Macrocitosis	Sí	No	Sí	
Megaloblastosis	Sí	No	Sí	
Examen al microscopio óptico y electrónico	Puentes internucleares Cromatina en esponja	Binuclearidad picnosis, doble membrana	Multinuclearidad gigantismo	Eritroblastosis destacada (defecto de enucleación) Inclusiones citoplasmáticas Aumento de poros nucleares
Test de HAM		(+)	(−)	
Aglutinabilidad anti-i	(−)	Intensa	Débil	
Otros datos	(−)			HbF elevada Varias anomalías congénitas

*Dentro de este grupo suelen incluirse variantes que no cumplen criterios de los grupos clásicos.

ANEMIAS DISERITROPOYÉTICAS CONGÉNITAS

L. Hernández Nieto, M. T. Hernández García

CONCEPTO

Las anemias diseritropoyéticas congénitas (ADC) comprenden un grupo de enfermedades hereditarias muy poco frecuentes que se caracterizan por una eritropoyesis ineficaz como mecanismo predominante de la anemia, una reticulocitosis insuficiente para el grado de anemia y una acentuada diseritropoyesis morfológica y funcional. La eritropoyesis ineficaz se expresa como una anemia crónica con intensa hiperplasia eritroblástica en la médula ósea. Las tres variedades clásicas de ADC —tipos I, II y III— (tabla 196-1) ya fueron reconocidas en los años setenta por Heimpel y Wendt; más recientemente las ADC-III se subclasifican en una forma familiar y otra esporádica. Aunque algunos autores establecen un tipo IV, este último no es aceptado por otros; en su lugar se consideran diversas formas variantes como un grupo adicional que considerar. Dicha clasificación es válida todavía en la práctica clínica y se ha visto ratificada por resultados de estudios genéticos, si bien el genotipo puede ser heterogéneo en las tres variedades principales.

CUADRO CLÍNICO

Las ADC suelen diagnosticarse en la infancia o en la juventud, aunque su reconocimiento en la edad adulta no es excepcional. El grado de anemia es muy variable y oscila desde una casi normalidad a anemias muy intensas que obligan a un gran requerimiento transfusional con trastornos de sobrecarga férrica en diversos órganos. Es frecuente detectar una esplenomegalia y una subictericia o ictericia franca, consecuencia de una eritropoyesis ineficaz y de un acortamiento de la vida media eritrocitaria. La formación de cálculos biliares es frecuente.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es de exclusión. Deben descartarse otras causas congénitas de diseritropoyesis, así como multitud de enfermedades adquiridas que pueden cursar con dismorfias eritroides acusadas. Son esenciales una anamnesis personal y familiar, exploración física exhaustiva, exámenes hematimétricos y bioquímicos que permitan descartar cualquier déficit de factores madurativos de la mielopoyesis, observación morfológica detallada de la sangre y de la médula ósea y, para la correcta identificación, estudio citogenético y molecular.

La sospecha diagnóstica se suscita al advertir determinadas dismorfias en los hematíes y en los eritroblastos de la médula ósea, especialmente evidenciables con el microscopio electrónico de transmisión, que permite además observar anomalías inadvertibles con el microscopio óptico, como la doble membrana que transcurre paralelamente a la membrana citoplasmática, estigma morfológico característico de la ADC de tipo II.

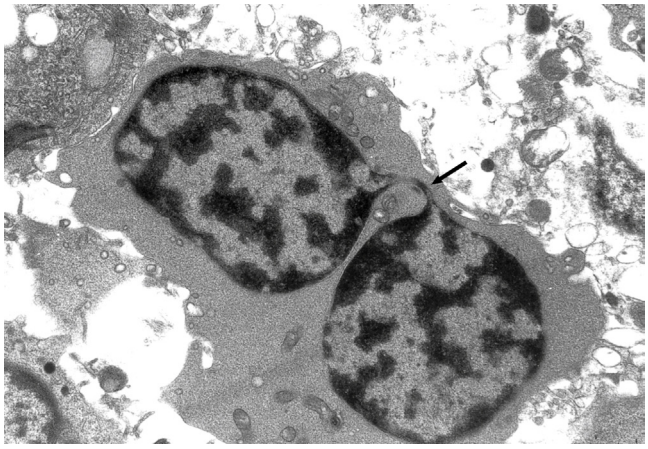


Figura 196-2 ADC de tipo I. En este eritroblasto cabe observar un puente cromatínico *(flecha)* que conecta entre sí dos núcleos. (Microscopio electrónico de transmisión.)

CLASIFICACIÓN

En la tabla 196-1 se refiere el tipo de herencia, gen o genes implicados, su localización y algunos hallazgos morfológicos y posibles anomalías congénitas asociadas de las variedades más frecuentes.

ADC de tipo I

Aparte de los signos y síntomas generales ya comentados, puede observarse una estatura baja y anomalías como manchas oscuras en la piel, sindactilia y ausencia de falanges distales. Los rasgos morfológicos más característicos son: macrocitosis, cambios megaloblásticos y puentes cromatínicos internucleares (fig. 196-2); además hay poiquilocitosis, punteado basófilo y anillos de Cabot. Esta dismorfia incide sobre todo en el estadio policromatófilo y puede detectarse hasta en un 10% de estos eritroblastos. Las restantes series hematopoyéticas no suelen estar alteradas. Se registra, al igual que en las restantes variedades, un aumento de macrófagos cargados de hierro y otros transformados en células seudotesaurismóticas con morfología de histiocitos azul marino o de células seudo-Gaucher. Una mutación del gen *CDAN1* localizado en 15q15.1-15.3 es la responsable del proceso. Dicho gen codifica para la proteína codanina 1, que parece ser responsable de la anormal localización de un componente de la heterocromatina (HP1-α) que se acumula en el aparato de Golgi de eritroblastos de pacientes con ADC de tipo I, pero no en los sujetos normales.

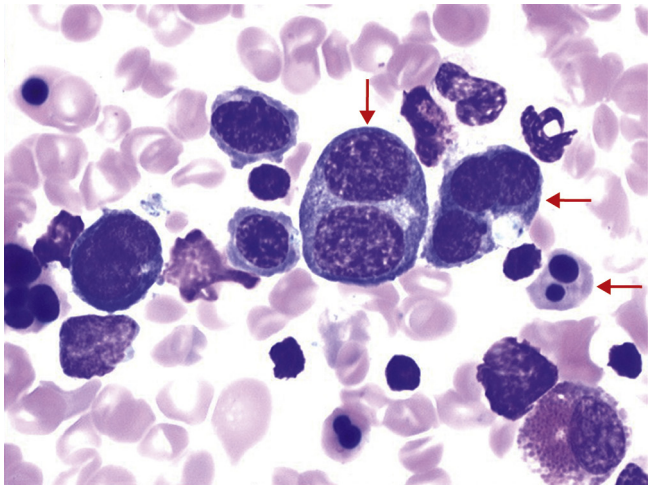


Figura 196-3 ADC de tipo II. Se observan varios eritroblastos con dos o más núcleos *(flechas)*. (May-Grünwald-Giemsa.)

ADC de tipo II (HEMPAS)

Es la ADC de observación más frecuente; se han referido más de 200 casos. Cursa con anemia crónica, y la complicación más frecuente es la sobrecarga férrica. A pesar de su carácter congénito, por la menor expresividad sintomática, muchos pacientes son diagnosticados a mayor edad que los que padecen ADC-I. Más de la mitad de los pacientes desarrollan cálculos biliares antes de los 30 años. Con frecuencia se plantea el diagnóstico diferencial con la esferocitosis congénita, por su similitud semiológica, dilema que puede resolverse mediante una correcta evaluación del binomio reticulocitosis-nivel de Hb, y por el nivel del receptor soluble de la transferrina (TfR), mayor en la ADC-II. Los rasgos morfológicos característicos son: binuclearidad, multinuclearidad, con aspecto muy picnótico, mitosis multipolares y cariorrexis. Además se produce normocitosis con punteado basófilo (fig. 196-3). La cisterna de retículo endoplásmico liso que discurre paralela a la membrana celular (aspecto de doble membrana) es su característica electromicroscópica. También puede observarse en los reticulocitos y hematíes y excepcionalmente en otros elementos de la sangre. La aglutinación y lisis por anti-i y anti-I y la hemólisis con suero normal acidificado son típicas; ello es debido a un anticuerpo de clase IgM presente en los hematíes de los pacientes. Por esta última característica se le dio el nombre de *HEMPAS (Hereditary Erythroblastic Multinuclearity with Positive Acidified Serum).* La herencia es autosómica recesiva y el gen implicado en la mayoría de los casos es *SEC23B,* que codifica la proteína COPII *(cytoplasmatic coat protein),* importante en el transporte vesicular entre el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi.

ADC de tipo III

Es la menos común de las formas clásicas. Sus principales rasgos morfológicos son: macrocitosis, multinuclearidad hasta 12 núcleos y gigantoblastos; dicha anomalía morfológica es observable en todos los estadios evolutivos de la eritropoyesis. A las anomalías en la talla y el número de los núcleos se asocian alteraciones de la estructura cromatínica que semejan las existentes en el tipo I. Estos pacientes tienen una mayor incidencia de neoplasias linfoides, especialmente mielomas y otras gammapatías monoclonales, que la población normal. Se ha descrito una variante sueca con anomalías retinianas y degeneración macular. El gen responsable de la ADC tipo III en su forma familiar es *KIF,* localizado en 15q22. Además de esta forma de ADC-III familiar, existen formas esporádicas ADC variantes.

Otras ADC

Se han reconocido en años pasados otras formas distintas de los tipos I a III, asignadas a 4 grupos (GIV a GVII). Dada la relativa infrecuencia y heterogeneidad de estos grupos, en la actualidad se prefiere encuadrar estas formas como ADC variantes. Estas formas reconocen, además, mutaciones de genes reconocidos como factores de transcripción eritroide (v. tabla 196-1). Además, existen ADC que forman parte de síndromes complejos, como el síndrome de Mayeed (osteomielitis multifocal recurrente, dermatosis inflamatoria y anemia microcítica diseritropoyética), la ADC con insuficiencia pancreática exocrina e hiperostosis craneal o la deficiencia de mevalonato-cinasa.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

En general, el pronóstico en cuanto a la duración de vida es bastante favorable en este grupo de ADC que, en muchos casos, no requieren ningún tipo de intervención. El tratamiento comprende un amplio abanico de posibilidades, desde la abstención terapéutica en las formas con anemia moderada al TPH, única opción terapéutica con acción curativa ensayada en pocos pacientes con ADC-II. El trasplante debe valorarse en pacientes con formas graves de anemia transfusión-dependiente y donante-histocompatible. Aunque, en general, la anemia es moderada, en ocasiones puede ser intensa y requerir transfusión de concentrados de hematíes. La sobrecarga férrica presente en la mayoría de los pacientes requiere monitorización y tratamiento con quelantes del hierro con la misma pauta que en los pacientes con talasemia. La esplenectomía puede eliminar el requerimiento transfusional en algunos pacientes, pero no la sobrecarga férrica: su indicación entra en consideración en caso de un marcado componente hemolítico. Algunos pacientes con ADC de tipo I con anemia transfusión-dependiente mejoran con la administración de IFN-α-2a, y algunos especialmente de tipo II, con esplenectomía, si bien la efectividad de este tratamiento no es bien conocida. La terapéutica con Fe está contraindicada, mientras que otras opciones, como piridoxina, andrógenos o ácido fólico, son inefectivas. En un escaso número de niños con ADC transfusión dependientes, el trasplante de progenitores hematopoyéticos puede ser efectivo. Actualmente, las esperanzas están puestas, al igual que en otros trastornos congénitos, en la terapia génica.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Arnaud L, Saison C, Helias V, Lucien N, Steschenko D, Giarratana MC, et al. A Dominant Mutation in the Gene Encoding the Erythroid Transcription Factor KLF1 Causas a congenital Dyserythropoietic Anemia. Am J Hum Genet 2010;87:721-7.

Borg J, Papadopoulos P, Georgitsi M, Gutiérrez L, Grech G, Fanis P, et al. Haploinsufficiency for the erythroid transcription factor KLF1 causes hereditary persistence of fetal hemoglobin. Nat Genet 2010;42:801-5.

Iolascon A, Heimpel H, Wahlin A, Tamary H. Congenital Congenital dyserythropoietic anemias: molecular insights and diagnostic approach. Blood 2013;122:2162-6.

Russo R, Esposito MR, Asci R, Gamballe A, Perrota S, Ramenghi R, et al. Mutational spectrum in congenital dyserythropoietic anemia type II. Identification of 19 new variants in SEC23B gene. Am J Hematol 2010;85:915-20.

ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS

M. T. Hernández García, L. Hernández Nieto

CONCEPTO

Las anemias megaloblásticas son un grupo de anemias arregenerativas debidas a la síntesis defectuosa de DNA en los eritroblastos, generalmente por déficit de vitamina B_{12}, ácido fólico o interferencia en su metabolismo. Aunque en otras enfermedades pueda existir, entre diversas alteraciones, cierto grado de maduración megaloblástica en los eritroblastos, como en los síndromes mielodisplásicos o en la eritroleucemia, no las incluimos conceptualmente como anemias megaloblásticas ya que no es este el carácter fundamental, y el tratamiento y la evolución clínica son claramente diferentes.

Seudomacrocitosis, macrocitosis no megaloblástica y megaloblastosis no macrocítica

En primer lugar, debe tenerse en cuenta la existencia de seudomacrocitosis, que puede deberse a la reticulocitosis intensa o acúmulos eritrocitarios (el contador automático los cuenta como grandes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

hematíes) como los debidos a crioaglutininas, fenómeno de *rouleaux*, hiperglucemia grave, exceso de EDTA en la muestra, hiperleucocitosis o envejecimiento de la muestra.

En segundo lugar, hay macrocitosis no megaloblásticas como la del alcoholismo (probablemente la más frecuente), síndromes mielodisplásicos (aunque en ocasiones en estos puede haber megaloblastosis), hepatopatía crónica, hipotiroidismo, hiperreticulocitosis, aplasia medular, EPOC, tabaquismo, embarazo, recién nacidos, macrocitosis familiar benigna y hasta un 8% sin causa aparente. Por último, infrecuentemente, puede existir anemia megaloblástica sin macrocitosis, cuando se asocia algún proceso que provoque microcitosis, como ferropenia o rasgo talasémico, en cuyo caso la anemia resultante puede ser normocítica.

FISIOPATOLOGÍA. SÍNDROME MEGALOBLÁSTICO

El núcleo fisiopatológico en la megaloblastosis es la disminución en la síntesis de DNA, ya sea por una alteración en el metabolismo de la vitamina B_{12} o del ácido fólico. Como es fácilmente deducible, las células más afectadas por la alteración del DNA son aquellas que tienen una elevada actividad mitótica, entre ellas las células hematopoyéticas. La hematopoyesis megaloblástica, anómala, producirá finalmente anemia y a menudo otras citopenias debido a hematopoyesis ineficaz, fundamental por aborto intramedular. Como característica, las células medulares tendrán un núcleo grande, con cromatina laxa, ya que una buena parte de las células están en fase S (en vez de en fase de reposo, como suele suceder en la mayoría de las células medulares). Sin embargo, el RNA y la síntesis de proteínas citoplasmáticas no están alterados. Se producirán así células grandes con la característica disociación nucleocitoplasmática o asincronismo madurativo; es decir, el núcleo aparecerá más grande e inmaduro, mientras que el citoplasma corresponderá al estadio madurativo.

La médula ósea es típicamente hipercelular con hiperplasia eritroide. La megaloblastosis eritroide es llamativa, con predominio de proeritroblastos y eritroblastos basófilos; su visión al microscopio óptico y con pequeño aumento en la tinción de May-Grünwald-Giemsa confiere el aspecto de «médula azul». Los hematíes que logran salir a la sangre son de gran tamaño y, frecuentemente, de forma oval (macroovalocitosis) y anisocíticos; la amplitud de la distribución eritrocitaria (RDW) está aumentada. El VCM es igual o superior a 100 fL, y generalmente en torno a 120 fL. En ocasiones pueden observarse cuerpos de Howell-Jolly y punteado basófilo. Aunque el principal mecanismo de la anemia es la eritropoyesis ineficaz, existe un componente de hemólisis extravascular al ser destruidos prematuramente los macroovalocitos. Todo ello explica la elevación moderada de LDH y bilirrubina indirecta aunque, a diferencia de las hemólisis, los reticulocitos no son altos como corresponde a una anemia arregenerativa.

La serie granulocítica también sufrirá cambios característicos, en la médula el ya citado asincronismo y con elementos de gran talla; son típicos los «metamielocitos gigantes». Si el aborto medular es grande, puede encontrarse leucopenia. En sangre, la principal característica es la hipersegmentación de neutrófilos o pleocariocitosis. Menos aparentes suelen ser las anomalías en los megacariocitos, como la hiperlobulación nuclear. Por último, otras células del organismo con alta actividad mitótica (mucosa oral, lengua, estómago, vagina y cuello uterino) pueden mostrar cambios megaloblásticos.

CLASIFICACIÓN GENERAL ETIOPATOGÉNICA

Las anemias megaloblásticas pueden clasificarse en tres grupos etiopatogénicos: por déficit de vitamina B_{12}, por déficit de ácido fólico y por otros mecanismos, sin déficit de ninguna de estas vitaminas. El metabolismo de la cobalamina y los folatos están interrelacionados (fig. 196-4). El cuadro 196-4 recoge las situaciones concretas en cada uno de estos grupos. Por su escasa frecuencia, no trataremos en este capítulo las del grupo tercero, que quedan claramente enunciadas en el cuadro.

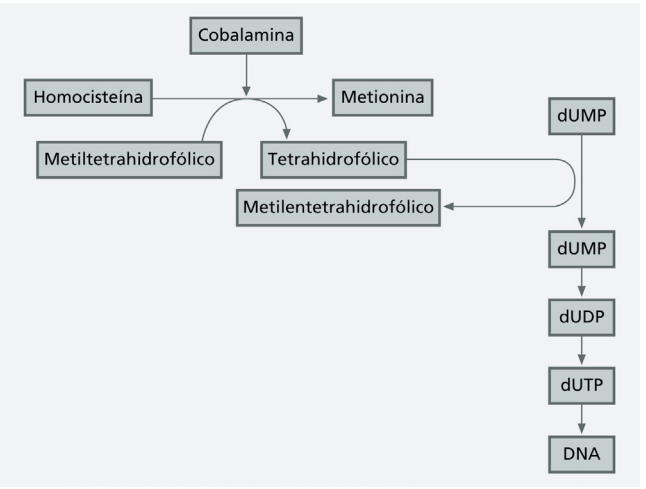


Figura 196-4 Interrelaciones entre la cobalamina y los folatos. dUDP: desoxiuridindifosfato; dUMP: desoxiuridinmonofosfato; dUTP: desoxiuridintrifosfato.

Cuadro 196-4 Clasificación etiopatogenética de las anemias megaloblásticas

DÉFICIT DE VITAMINA B_{12}
- Carencia nutricional
- Malabsorción
  - Anemia de Adisson-Biermer (perniciosa)
  - Intervención quirúrgica de estómago
  - Gastritis por *Helicobacter pylori*
  - Inhibidores de la bomba de protones
  - Ancianos
  - Insuficiencia pancreática exocrina
  - Ileítis terminal (enfermedad de Crohn)
  - Síndromes malabsortivos generales
  - Enfermedad de Imerslund (congénita)
  - Competencia con la vitamina B_{12}
  - Hemodiálisis

DÉFICIT DE ÁCIDO FÓLICO
- Carencia nutricional
- Malabsorción
- Alcoholismo
- Tabaquismo
- Fármacos
- Exceso de requerimientos
- Embarazo (hemólisis crónica, hipereritropoyesis)

OTROS MECANISMOS
- Trastornos hereditarios del metabolismo
  - Del ácido fólico
  - Malabsorción congénita de ácido fólico
  - De la cobalamina
  - Metilmalónico-aciduria, déficit de factor intrínseco, de transcobalamina II
  - Otros: síndrome de Lesch-Nyhan, oroticoaciduria, déficit de purina nucleósido fosforilasa
- Fármacos
  - Antagonistas del folato metotrexato
  - Análogos de purinas
  - 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, aciclovir, azatioprina,
  - Análogos de pirimidina (citarabina, zidovudina)
  - Inhibidor de ribonucleótido reductasa (hidroxiurea)
  - Inactivación de la cobalamina (óxido nitroso)

Déficit de vitamina B_{12}

Anemia perniciosa

Concepto

Esta denominación, que obedece al grave pronóstico de los primeros casos descritos en un momento en que no se conocía su origen ni se disponía de tratamiento eficaz, resulta inadecuada en la actualidad. Una alternativa es designarla por sus epónimos *anemias de Biermer* o *de Addison-Biermer*. En ella, debido a una gastritis atrófica autoinmune, existe un déficit de factor intrínseco con la consiguiente falta

de absorción de la vitamina B_{12}. El déficit de vitamina B_{12} produce anemia megaloblástica y, en ocasiones, alteraciones neurológicas. En la forma habitual, adquirida y del adulto, conlleva un déficit del factor intrínseco y otras secreciones gástricas, como el ácido clorhídrico. Existe una rara forma congénita en la que sólo existe déficit en la secreción de factor intrínseco con secreción gástrica, por lo demás, indemne.

La enfermedad afecta a adultos en torno a los 60 años y muchas veces mayores, pero no es exclusiva de esas edades, pues el 25% de los pacientes son menores de 50 años. Dentro de los caucásicos es más frecuente en los de origen escandinavo y otros países del norte de Europa que en los del área mediterránea, aunque actualmente la diferencia no es tan grande.

Etiopatogenia

Existen algunos datos constitucionales (piel clara y ojos azules, encanecimiento precoz) que sugieren una predisposición personal o étnica. Asimismo, algunos datos parecen sustentar cierto carácter genético: la anemia perniciosa es más frecuente en algunas familias y los familiares de enfermos, aunque no tengan la enfermedad, presentan alta frecuencia de autoanticuerpos y/o enfermedades asociadas a la anemia perniciosa. Se observan con cierta frecuencia el genotipo HLA-DRB1*03 y DRB1*04.

El núcleo patológico de esta enfermedad no es la anemia, sino la gastritis atrófica y el consiguiente déficit de factor intrínseco. Aún no se conoce bien la etiopatogenia y la fisiopatología de todas las alteraciones clínico-biológicas, aunque evidentemente se trata de un proceso autoinmune cuya diana son las células parietales del estómago y el propio factor intrínseco.

La gastritis atrófica afecta fundamentalmente al cuerpo gástrico, aunque en ocasiones también al antro. Se caracteriza por atrofia epitelial, con posibilidad de metaplasia intestinal e infiltrado linfoplasmocitario. A pesar de algunos estudios contradictorios, hoy se piensa que inicialmente habría una infección por *Helicobacter pylori,* con antígenos similares a algunos de las células parietales, por lo que el sistema inmune no sólo reaccionaría contra el germen sino contra las propias células del estómago. El agente infeccioso sólo intervendría en la etapa inicial (en la fase de anemia se detecta infrecuentemente) y serían los mecanismos inmunológicos los que producirían y mantendrían la lesión gástrica. La gastritis propia de la anemia perniciosa se encuadra dentro del tipo A (*H. pylori* intervendría únicamente en la fase inicial) y se diferencia de la tipo B (en la que *H. pylori* se considera el agente etiopatogénico primordial).

Se dispone de algunas pruebas indirectas que apoyan el importante papel patogenético de los mecanismos autoinmunes: 1) frecuente asociación de la anemia de Addison-Biermer con otros procesos autoinmunes; 2) infiltración linfoplasmocitoide de las lesiones gástricas, propia de los procesos inmunes, y 3) tratamiento con corticoides o azatioprina que puede producir respuestas parciales de la anemia. Más directamente se han encontrado evidencias de alteraciones autoinmunes que afectan al estómago y sus secreciones. Se detectan autoanticuerpos en sangre frente a las células parietales en el 80% de los casos y frente al factor intrínseco en el 50%; en el jugo gástrico se encuentran anticuerpos contra el factor intrínseco en el 75% de los casos. Estos anticuerpos son de dos clases: de tipo I o «bloqueantes» y de tipo II o «fijadores». Estas alteraciones de la inmunidad humoral no son por sí solas suficientes para producir la enfermedad; de hecho hay casos en los que no se detectan autoanticuerpos y otros de agammaglobulinemia que desarrollan la enfermedad.

Finalmente se producirá una gastritis atrófica con déficit de secreciones gástricas, principalmente de ácido clorhídrico (aquilia histaminorresistente) y de factor intrínseco y, por tanto, elevación de los niveles plasmáticos de gastrina y descenso del pepsinógeno. El déficit de factor intrínseco imposibilita la absorción de la vitamina B_{12} y, por ende, su déficit. Si se administra oralmente gran cantidad de vitamina B_{12}, esta podría absorberse parcialmente mediante difusión pasiva.

Cuadro clínico

Típicamente sigue un curso insidioso. Desde que el enfermo tiene los primeros síntomas hasta que acude al médico, suele pasar largo tiempo, un año y a veces más. Otra característica es que, en el momento del diagnóstico, la anemia frecuentemente es grave (en ocasiones, en torno a 5 g/dL de Hb), aunque bien tolerada por su lenta instauración que hace que los pacientes presenten aparente buen estado general para el grado de anemia. Aparte de la astenia propia del síndrome anémico son frecuentes las manifestaciones cutáneo-mucosas. La piel suele estar seca y sin elasticidad, y en casos graves toma un color pálido amarillento por la elevación discreta de la bilirrubina; puede haber manchas hipercrómicas, a veces hipercromía generalizada o, por el contrario, son aparentes las manchas hipocrómicas de un vitíligo concomitante. El pelo puede reflejar un encanecimiento precoz. Desde fases tempranas del déficit de B_{12} el enfermo puede tener molestias en la lengua y la boca, generalmente ardor. En la exploración se objetiva una lengua depapilada, «roja, lisa y brillante», la llamada *glositis de Hunter.* A veces, estas alteraciones sólo se aprecian en los bordes linguales. La glositis, como otras alteraciones de los epitelios, es común al fenómeno megaloblástico y no específica del déficit de cobalamina. Aunque el estado general no suele ser malo, en el interrogatorio puede desvelarse que el enfermo está anoréxico, tal vez ha perdido peso e incluso, en algunos casos, muestra un aumento de la temperatura corporal que se normaliza tras el tratamiento.

A pesar de ser una enfermedad gástrica, no son frecuentes los síntomas dispépticos. Si existen suelen ser inespecíficos, fundamentalmente de digestiones pesadas y, a veces, diarrea malabsortiva. Hasta en un 3% de los casos se ha descrito esplenomegalia palpable leve, reversible con el tratamiento. Se ha comunicado un riesgo entre 2-7 veces superior de cáncer gástrico y un riesgo de hasta 13 veces superior al de la población normal de tumor carcinoide, por lo que se ha recomendado la realización de gastroscopias de seguimiento.

Por su peculiaridad relacionada con el déficit de cobalamina merecen mención especial las manifestaciones neurológicas: hasta un 45% de los casos tienen algún síntoma neurológico en el diagnóstico. Los síntomas neurológicos guardan mala relación con el grado de anemia e incluso pueden aparecer sin esta. Las lesiones anatómicas se producen en los cordones posteriores y laterales de la médula espinal, lo que se considera el paradigma de la neuropatía asociada a este déficit (mielosis funicular o degeneración combinada subaguda), pero también puede afectarse la corteza cerebral, los ganglios celíacos, los plexos de Auerbach y Meissner y tal vez los nervios periféricos (aunque esto último podría ser secundario a las lesiones medulares). Clínicamente, las manifestaciones pueden ser: parestesias en pies y manos, falta de fuerza muscular, marcha atáxica, signo de Romberg, espasticidad, signo de Babinski, hiperreflexia, pérdida de memoria y, a veces, cuadro psicótico *(psicoanemia de Weil).*

Las enfermedades autoinmunes que se asocian con más frecuencia son tiroiditis autoinmune, vitíligo y diabetes de tipo 1. Algunos pacientes presentan un síndrome poliendocrino autoinmune de tipo II.

Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico de anemia perniciosa es preciso demostrar al menos que existe déficit de vitamina B_{12} y que esta se debe a una gastritis atrófica con déficit de factor intrínseco para ocasionar la malabsorción de la vitamina. El hemograma y el análisis bioquímico mostrarán las alteraciones citadas en el síndrome megaloblástico (aumento de LDH, bilirrubina indirecta, etc.). El déficit de vitamina B_{12} se pondrá de manifiesto mediante su determinación en suero. Solamente valores por debajo de 100 pg/ml (73,8 pmol/L) son inequívocos, mientras que pueden ser o no representativos de déficit real valores entre 150 pmol/L (110,7 pmol/L) y el nivel bajo de la normalidad. La alta tasa de falsos positivos y negativos en la determinación de la vitamina B_{12} sérica ha hecho que recientemente se considere necesario tener, además, un valor elevado de homocisteína y/o ácido metilmalónico con valores de vitamina B_{12} 100 pg/mL (73,8 pmol/L). La determinación basal, antes de iniciar tratamiento, de la homocisteína y el ácido metilmalónico sirve de ayuda en el diagnóstico, pero más aún para seguir el efecto del tratamiento. La homocisteína está elevada tanto en el déficit de vitamina B_{12} como en el de folato, mientras que el ácido metilmalónico sólo aparece aumentado en el déficit de B_{12} y es normal en el de ácido fólico. Para demostrar la malabsorción que se corrige con factor extrínseco es ideal el test de Schilling, pero actualmente está en desuso por la falta de disponibilidad comercial de los reactivos isotópicos.

En su lugar, otras pruebas pueden ayudar al diagnóstico: determinación de anticuerpos frente al factor intrínseco, dada su especificidad, corroborará el diagnóstico, aunque su negatividad no lo excluye, al

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ser poco sensibles. Por el contrario, los anticuerpos frente a células parietales (inmunofluorescencia) o anti-ATPasa H^+/K^+ (ELISA o inmunodot) son más sensibles, pero menos específicos.
El aspirado medular verifica el cambio megaloblástico, y aunque en la práctica no es imprescindible, puede ser especialmente útil en casos en los que se plantee duda diagnóstica con un síndrome mielodisplásico.
La gastroscopia con toma de biopsias se recomienda en pacientes jóvenes en el estudio inicial para demostrar la gastritis atrófica y descartar el carcinoma gástrico o un tumor carcinoide relacionado con la hipergastrinemia persistente. Por último, la respuesta al tratamiento con vitamina B_{12} parenteral confirmará el diagnóstico y su fracaso haría replantear el mismo.

Tratamiento y seguimiento

Excepcionalmente, en enfermos graves, en general ancianos, cuya anemia ocasiona insuficiencia cardíaca o ángor inestable, puede iniciarse el tratamiento con la transfusión lenta de una unidad de concentrado de hematíes, mediante administración conjunta de 20 o 40 mg de furosemida, ya que existe alto riesgo de sobrecarga.
El tratamiento consiste en la administración de vitamina B_{12}, en forma de cianocobalamina o hidroxicobalamina, por vía parenteral. La hidroxicobalamina ofrece cierta ventaja, al menos teóricamente, ya que se retiene más que la cianocobalamina. Los productos de liberación retardada no ofrecen ventajas reales y son más caros. Se ha sugerido, con falta de estudios a largo plazo, que una dosis oral diaria de 1000-2000 μg de cobalamina vía oral puede ser una alternativa a la vía parenteral, pues a altas dosis podría absorberse una pequeña, pero suficiente, cantidad por difusión pasiva. En España no hay disponible ningún medicamento oral de vitamina B_{12} sólo, pero sí hay cápsulas como «complemento alimenticio» con 1000 μg de cobalamina.
No hay ninguna pauta estandarizada de tratamiento. Tal vez todas ellas aportan más vitamina B_{12} de la realmente necesaria.
El tratamiento conlleva dos fases: una primera de ataque durante el primer mes, dirigida a la reposición rápida de los niveles de cobalamina e inicio de repleción de depósitos, y una fase de mantenimiento, de por vida. El tratamiento de ataque consiste en la inyección i.m. de 1000 μg diarios durante la primera semana, y después 1000 mg semanales durante 3 semanas (total 4 semanas). A partir de entonces se inicia el tratamiento de mantenimiento con 1000 mg cada 1-2 meses durante toda la vida, aunque se admite que serían suficientes de 100 a 200 μg. La principal diferencia entre las pautas más usadas en EE. UU. y la empleada en algunos lugares de Europa reside en el mantenimiento: mientras que en EE. UU. suele administrarse una inyección mensual, en algunos países europeos se indica una dosis cada 2-3 meses.
Si la anemia es grave y, sobre todo, si el enfermo es anciano, es prudente comenzar el tratamiento en el hospital. En el resto de los casos se iniciará el tratamiento de manera ambulatoria. Sólo rara vez la vitamina B_{12} producirá una reacción alérgica que impida el tratamiento parenteral. Más común es que se produzca hipopotasemia, ocasionalmente fatal, como consecuencia de la gran producción hematopoyética. En estos casos se vigilará con atención y se suplementará según los niveles de potasio, especialmente importante en enfermos con digitálicos y/o diuréticos. El incremento de reticulocitos se puede apreciar desde el segundo día y es máximo entre el 6.°-10.° día. Debe seguirse el estado del hierro, ya que con la hematopoyesis acelerada el hierro de depósito puede descender por debajo de valores normales. Frecuentemente los resultados todavía no están disponibles, en cuyo caso el tratamiento se inicia con B_{12} más ácido fólico hasta que se tenga el resultado de estas vitaminas (con toma previa de muestras). Nunca debe administrarse ácido fólico solo, porque puede agravar las lesiones neurológicas propias del déficit de vitamina B_{12} si se tratase de un déficit de esta vitamina, al incrementar su consumo.
Al cabo de la primera semana se controlará al enfermo con un nuevo hemograma, reticulocitos y estudio del hierro. Si la respuesta es adecuada se continuará la pauta de B_{12} parenteral y se completará el estudio diagnóstico.
La anemia generalmente se soluciona en un mes o mes y medio. En casos de pancitopenia, la recuperación de las plaquetas es más lenta que la recuperación de la eritropoyesis. Las manifestaciones neurológicas pueden mejorar aunque, según el tiempo del déficit, algunas lesiones serán irreversibles. El déficit neurológico que persiste tras 6 meses o 1 año de tratamiento puede considerarse irreversible.
El seguimiento a largo plazo de los pacientes debe hacerse anualmente con hemograma y bioquímica que incluya homocisteína (o ácido metilmalónico), mejor que con niveles de B_{12}. Al principio debe monitorizarse con el estudio completo del hierro. La decisión de realizar o no gastroscopia y biopsia y con qué frecuencia es un asunto controvertido aunque, mientras no haya datos basados en pruebas al respecto, recomendamos este estudio en pacientes jóvenes cada 4 años.

Déficit de vitamina B_{12} por otras causas

Déficit alimentario. Es raro que ocurra. Puede verse en vegetarianos estrictos (sin huevos y/o lácteos), en lactantes alimentados con leche materna de madres vegetarianas o con déficit de vitamina B_{12}. Estos casos responden al aporte oral adecuado.
Intervenciones quirúrgicas sobre el estómago. En la gastrectomía total se producirá indefectiblemente también un déficit de B_{12}, ya que se han eliminado las células gástricas secretoras de factor intrínseco. Cuando la gastrectomía es subtotal puede aparecer a la larga anemia megaloblástica, hasta en un 15%-20% de los casos. También se ha descrito en las operaciones bariátricas. El tratamiento es equivalente al de la anemia perniciosa.
Afección del íleon terminal. La resección quirúrgica, el *bypass* o la ileítis terminal de Crohn impedirán la absorción vitamínica. El esprúe tropical es una enfermedad en la que existe malabsorción de vitamina B_{12} y ácido fólico. La enfermedad de Imerslund, o malabsorción familiar selectiva, es una rara enfermedad autosómica recesiva que produce en niños pequeños malabsorción de vitamina B_{12}, proteinuria persistente y frecuentes anomalías del sistema urinario. La pancreatitis crónica con insuficiencia exocrina ocasiona un déficit en la proteólisis de las proteínas R-fijadoras, y estas compiten favorablemente por la vitamina B_{12} en contra del factor intrínseco.
Medicamentos. Ocasionalmente puede observarse malabsorción de vitamina B_{12} al tomar PAS, colchicina, clorato potásico, colestiramina, neomicina, óxido nitroso (en anestesia) o uso de biguanidas (metformina) e inhibidores de la bomba de protones (omeprazol).
Competencia por la vitamina B_{12}. El excesivo crecimiento bacteriano que puede ocurrir en síndrome del asa ciega, diverticulosis yeyunal, fístula ileocólica, zonas estenóticas en el intestino delgado u otras alteraciones intestinales producirá una competencia por la vitamina B_{12} y puede ocasionar su déficit. El botriocéfalo, un parásito capaz de infestar al ser humano cuando lo ingiere en el pescado crudo o insuficientemente cocinado, es un ejemplo bien estudiado de competencia por la vitamina B_{12}; aunque el botriocéfalo se encuentra en diversas zonas del planeta, produce déficit de B_{12} especialmente en Finlandia. La corrección quirúrgica de la anomalía intestinal, el tratamiento antibiótico y la expulsión de los parásitos corrige el déficit de absorción. En algunos casos puede ser necesario además administrar la vitamina por vía parenteral.
Por último cabe citar que los enfermos que llevan largo tiempo en diálisis pueden tener un déficit de vitamina B_{12}, cuyo mecanismo se desconoce; también puede existir déficit de folato (más raro) por pérdida del mismo en cada diálisis.

Anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico

Etiología

Déficit nutricional

En los países desarrollados es muy raro que se produzca anemia megaloblástica, sólo por déficit de aporte de folatos. Habitualmente se asocia una situación de mayor requerimiento como el embarazo o un estado hemolítico crónico. Cuando ocurre suele ser en viejos o marginados sociales que llevan una dieta inadecuada. Debe tenerse presente que la leche de cabra apenas contiene ácido fólico y una dieta basada en ella, especialmente en lactantes, puede producir anemia megaloblástica. Por el contrario, en el Tercer Mundo es frecuente que la dieta sea deficiente en folatos (además de hierro y otros elementos) y que contribuya a una anemia nutricional multifactorial.

Alcoholismo

El alcoholismo es la causa más frecuente de macrocitosis en nuestro medio, generalmente sin anemia. La mayor parte de estas macrocitosis

no se deben a un déficit de folato o cobalamina y no responden a estas vitaminas. Posiblemente es consecuencia directa del alcohol sobre las células eritropoyéticas. En todo caso, estos individuos son especialmente propensos a desarrollar también un déficit de ácido fólico y anemia megaloblástica por varios mecanismos: no pocos alcohólicos llevan una dieta claramente insuficiente, el alcohol afecta a la absorción del ácido fólico y a la circulación enterohepática y produce una alteración en su metabolismo. En la hepatopatía no alcohólica es rara la anemia megaloblástica.

Fármacos

Los anticonvulsionantes difenilhidantoína, primidona, fenobarbital y otros barbitúricos producen frecuentemente anemia megaloblástica. También puede darse con carbamazepina y ácido valproico. El mecanismo por el cual se produce déficit de ácido fólico y anemia megaloblástica no se conoce bien; así, se ha sugerido que una parte de estos enfermos tienen ingestas inadecuadas y que se produce una inducción enzimática que afecta al catabolismo de los folatos. Tal vez en algunos pacientes exista un efecto directo sobre la síntesis de DNA y, por último, algunos han sugerido un déficit en la absorción de fólico, mecanismo puesto en duda por otros autores. El tratamiento oral con ácido fólico lo suele resolver, pero frecuentemente precisará una ingesta prolongada como profilaxis.

Los datos sobre anemia megaloblástica folicopénica, en mujeres que toman anticonceptivos hormonales, no son concluyentes y ante tal sospecha deben investigarse otras causas.

Otros fármacos actúan como antagonistas del ácido fólico, en general mediante la inhibición de la dihidrofolato-reductasa. El más potente de estos fármacos es el metotrexato, cuyos efectos se pueden revertir y prevenirse mediante el aporte de ácido folínico (ácido fólico reducido). Otros fármacos inhibidores, más débiles, son: trimetoprim, pentamidina, pirimetamina, proguanil y triamtereno. El tratamiento se hará también con ácido folínico, sin que se afecte a su acción antiinfecciosa. La sulfasalazina puede producir déficit de fólico al alterar la absorción y, tal vez, su metabolismo.

Malabsorción

Aparte del alcohol y algunos fármacos que interfieren en la absorción de folatos, varias enfermedades que afectan al intestino delgado pueden producir, entre otros, malabsorción de ácido fólico. Como ya mencionamos, el esprúe tropical puede producir malabsorción de ácido fólico y, a veces de vitamina B_{12}; la enfermedad celíaca puede producir déficit de ácido fólico y también de hierro. Otros procesos capaces de producir malabsorción son enfermedad de Crohn, linfoma del intestino delgado, resección extensa del intestino delgado o *bypass,* esclerodermia, amiloidosis, enteropatía diabética. Los casos de malabsorción suelen responder con dosis farmacológicas de ácido fólico por vía oral, aunque en algún caso puede ser necesaria la administración parenteral de ácido folínico.

Exceso de requerimientos

En el embarazo existe un notable aumento de las necesidades de ácido fólico, especialmente en el tercer trimestre. Por ello es precisa la administración profiláctica de ácido fólico y, generalmente, de hierro. Las enfermedades cutáneas exfoliativas, como la psoriasis, producen una considerable pérdida de folatos que puede agravarse si se recibe tratamiento con metotrexato; el aporte de ácido fólico oral es útil, especialmente antes de iniciar tratamiento con metotrexato. El aumento de la hematopoyesis produce un mayor consumo de ácido fólico y puede desarrollarse anemia megaloblástica; en las hemólisis crónicas se recomienda un suplemento de 5 mg de ácido fólico por vía oral 10 días al mes; en síndromes mieloproliferativos crónicos y leucemia aguda también puede existir déficit de ácido fólico, aunque la suplementación no puede ser indiscriminada. Así, en la mielofibrosis idiopática puede ser útil el aporte de ácido fólico, mientras que en la leucemia mieloide crónica y la leucemia aguda resulta prudente evitar su administración que, hipotéticamente, podría favorecer la mielopoyesis maligna. Otras enfermedades tumorales también pueden tener un consumo elevado de ácido fólico. Aunque en períodos de crecimiento rápido, como en la adolescencia y algunas etapas infantiles, existe un aumento de necesidades, una dieta equilibrada es suficiente para evitar el déficit.

Cuadro clínico

La clínica es como la del déficit de vitamina B_{12}, pero están ausentes las manifestaciones neurológicas por afectación de los cordones posteriores y laterales de la médula espinal. Sin embargo, aunque con mucha menos frecuencia, se ha descrito deterioro cognitivo, demencia y más infrecuentemente un cuadro de neuropatía periférica lentamente progresiva de predominio sensorial que afecta más a los miembros inferiores. Además, suele dominar el cuadro la enfermedad causante del déficit de fólico.

Diagnóstico

Aparte del síndrome megaloblástico general, que puede expresarse en grado variable, el criterio diagnóstico consiste en la demostración de hematopoyesis megaloblástica mediante aspirado medular y la verificación de un nivel bajo de ácido fólico. Hoy se considera de elección la determinación del ácido fólico sérico y no la del fólico eritrocitaria, como se aconsejaba anteriormente, el cual estará claramente disminuido. Una vez confirmado el diagnóstico deben investigarse sus posibles causas.

Tratamiento

La dosis y el tiempo de administración de ácido fólico recomendados son variables según el criterio de algunos autores. Una pauta propone 5-10 mg/día durante 3-4 meses, que puede prolongarse si persiste la causa. Como hemos visto en la etiología, casi siempre se utilizará ácido fólico por vía oral, y rara vez parenteral. El ácido folínico, que es más caro, suele reservarse para el déficit producido por fármacos inhibidores de la dihidrofolato reductasa o si se precisa la administración parenteral.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. Blood 2008;112: 2214-21.

Hernández L, Hernández MT. Anemias megaloblásticas. En: Sanz MA, Carreras E, eds. Manual práctico de Hematología Clínica. 5.ª ed. Barcelona: Antares; 2015.

Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. World J Gastroenterol 2009;15:5121-8.

Rodríguez de Santiago E, Ferre Aracil C, García García de Paredes A, Moreira Vicente VF. Pernicious anemia. From past to present. Rev Clin Esp 2015;215:276-84.

ANEMIA ASOCIADA A LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS

M. T. Hernández García, L. Hernández Nieto

CONCEPTO Y ETIOLOGÍA

La anemia asociada a las enfermedades crónicas (AEC), también conocida actualmente como *anemia con restricción del hierro,* generalmente es moderada, normocítica y normocrómica, aunque puede ser hipocrómica y característicamente cursa con hiposideremia y aumento del hierro de depósito. Es la anemia más frecuente después de la anemia ferropénica y la más habitual entre los pacientes hospitalizados. Este tipo de anemia se observa en infecciones crónicas, en procesos inflamatorios crónicos no infecciosos, en distintas neoplasias y en situaciones de daño tisular.

PATOGENIA

El principal hecho patogénico de la AEC consiste en una eritropoyesis deficiente en hierro, producida por paso insuficiente de Fe a los eritroblastos. El Fe que es incapaz de incorporarse a los eritroblastos es almacenado en gran cantidad por el sistema mononuclear fagocítico, siendo bloqueada su salida. Además hay una inhibición de la eritropoyesis y una discreta disminución de la vida media de los hematíes. Los estímulos que desencadenan la instauración de una AEC son diversos, tantos como factores etiológicos; así los agentes infecciosos, los productos de la inflamación, el trastorno autoinmune y productos tumorales van

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

a producir una estimulación del sistema mononuclear fagocítico y de los linfocitos T. Los monocitos activados liberan factor de necrosis tumoral α (TNF-α), interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 10 (IL-10), mientras que los linfocitos T activados producen interferón-γ. La IL-6 desempeña un importante papel al inducir la producción hepática de la hormona hepcidina, principal responsable del bloqueo del hierro en los macrófagos ya que induce la proteólisis de la ferroportina que promueve el transporte del hierro del macrófago al plasma. La hepcidina también produciría una disminución de la absorción del hierro al afectar a la ferroportina enterocitaria. Todo ello, junto con la acción de las otras citocinas mencionadas que contribuyen a aumentar la captación del hierro por los macrófagos e impedir su liberación, explica la hiposideremia y disminución del hierro en los eritroblastos con la llamativa acumulación en los macrófagos. A la eritropoyesis con restricción del hierro contribuye también en parte que la eritropoyetina puede ser relativamente deficiente para el grado de anemia, y además su acción sobre la hematopoyesis puede estar inhibida directamente por el IFN-γ, TNF-α y hepcidina.

CUADRO CLÍNICO

Es una anemia generalmente leve o moderada. Habitualmente la hemoglobina se encuentra en torno a 10 g/dL (100 g/L) y en cualquier caso no es inferior a 8 g/dL (80 g/L), salvo que coexistan otras causas, y no tiene características clínicas distintas de las generales del síndrome anémico, que se une a las manifestaciones de la enfermedad de base.

DIAGNÓSTICO

Se trata de una anemia arregenerativa, habitualmente normocítica y normocrómica, pero en ocasiones es moderadamente microcítica y/o hipocroma. La amplitud de la distribución de eritrocitos suele ser normal, al contrario que en la anemia ferropénica en que suele estar elevado. La sideremia, al igual que en la anemia ferropénica, está descendida, mientras que la transferrina y la CTFH suelen estar disminuidas o en la zona baja de la normalidad. El IST suele estar disminuido, aunque no tanto como en la ferropenia. Pero el dato fundamental es que la ferritinemia se encuentra normal o aumentada. Como la ferritina es un reactante de fase aguda y aumenta de forma inespecífica en las enfermedades que causan la AEC, se ha sugerido un punto de corte de 100 μg/L por encima del cual se hablaría de AEC, mientras que una ferritinemia entre 20 y ese punto de corte sugiere una anemia mixta (AEC con ferropenia asociada), la cual no es infrecuente en la práctica clínica. En general, el diagnóstico se realiza con los datos del hemograma y el estudio del hierro, y rara vez está justificado el aspirado medular con tinción para hierro, que sin embargo ofrece un patrón característico: el hierro macrofágico está normal o aumentado, mientras que los sideroblastos están disminuidos o ausentes. El receptor soluble de la transferrina (TfR) y, mejor aún, su índice con el logaritmo de la ferritina (TfR/log Ferritina) también puede ser de ayuda en el diagnóstico diferencial. Así, un índice inferior a 0,8-1 es indicativo de AEC, mientras valores superiores a 1,5-2 son indicativos de ferropenia, asociada o no a AEC. La determinación de la hepcidina, de GDF-15, de la Hb reticulocitaria y del porcentaje de hematíes hipocrómicos, todavía no son de uso habitual en la clínica.

TRATAMIENTO

El tratamiento más lógico y efectivo consiste en tratar la enfermedad de base; sin embargo esto no es siempre posible. Si hay otra anemia asociada, por ejemplo ferropénica, debe tratarse esta. El tratamiento sintomático con transfusiones sanguíneas en general no es necesario, ya que la anemia es leve o moderada. En aquellos casos en que la hemoglobina fuese inferior a 8 g/dL (4,9 mmol/L) habría que pensar que existe otra causa asociada. El tratamiento con eritropoyetina recombinante humana está indicado, aparte de en la insuficiencia renal crónica, en la anemia del cáncer tratado con quimioterapia o que requiera transfusión, previa a intervención quirúrgica electiva, con lo que se puede alcanzar una concentración de hemoglobina suficiente para no precisar transfusión o bien permite un programa de autotransfusión. Debe tenerse presente que los casos tratados con Epo y con una ferritina inferior a 200 μg/L podrían beneficiarse de la administración de hierro parenteral. En un futuro próximo, los inhibidores de la hepcidina —bien anticuerpos o la reciente descubierta eritroferrona u otros— podrán utilizarse en su tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Nemeth E, Ganz T. Anemia of inflammation. Hematol Oncol Clin North Am 2014;28:671-81.

Poggiali E, Migone De Amicis M, Motta I. Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. Eur J Intern Med 2014;25:12-7.

Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005;352:1011-23.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS. SÍNDROME HEMOLÍTICO

A. Pereira Saavedra

La hemólisis se define como la destrucción acelerada de los hematíes que implica un acortamiento sustancial de su vida en la circulación, cuyo valor normal es de 120 días. La hemólisis —y también la hemorragia— provoca un aumento de la producción de hematíes en la médula ósea (eritropoyesis compensadora) que puede alcanzar hasta 6 u 8 veces el ritmo basal. La hemólisis puede estar compensada y no causar anemia o acompañarse de anemia cuando el aumento de la eritropoyesis resulte insuficiente para compensar la destrucción de los hematíes. El síndrome hemolítico comprende el conjunto de síntomas, signos y datos analíticos debidos tanto a la hemólisis como a la eritropoyesis compensadora. Las manifestaciones clínicas y analíticas pueden variar según la etiología de la hemólisis, la gravedad y la duración de la misma y si es predominantemente intravascular o extravascular.

CUADRO CLÍNICO

Las principales manifestaciones clínicas son comunes a todas las variantes etiológicas de hemólisis y dependen de la duración del proceso hemolítico y de su intensidad.

Síndrome anémico

Será más marcado al aumentar el grado de anemia y la rapidez con que se instauró. En la hemólisis compensada puede faltar por completo.

Ictericia

Suele ser leve o moderada e incluso puede estar ausente. A diferencia de la de origen hepatobiliar, no se acompaña de prurito y es típicamente acolúrica.

Crisis aplásica o eritroblastopénica

Afecta sobre todo a pacientes con anemia hemolítica congénita (p. ej., drepanocitosis, talasemia, esferocitosis hereditaria). Se manifiesta por una caída brusca de la cifra de Hb, con reticulocitopenia y marcada disminución de los precursores eritroides en el aspirado medular. En su gran mayoría se deben a la infección por el parvovirus humano B19.

Crisis hemolítica

Es la manifestación clínica típica de algunas anemias hemolíticas adquiridas (p. ej., HPN, hemoglobinuria paroxística *a frigore*) o congénitas (p. ej., déficit de G-6-PD). También puede complicar el curso de otras anemias hemolíticas congénitas, principalmente la drepanocitosis, en la que la crisis suele deberse al secuestro esplénico de los hematíes. Cursa con agravamiento brusco de la anemia, reticulocitosis y empeoramiento de los datos analíticos de hemólisis.

Crisis megaloblástica

Puede verse en cualquier anemia hemolítica y está causada por el déficit de ácido fólico provocado por el elevado consumo de esta vitamina en la eritropoyesis compensadora. Se presenta de un modo más gradual que la crisis aplásica o la hemolítica y cursa con reticulocitopenia y megaloblastosis en el aspirado medular.

Litiasis biliar

Es una complicación típica de la hemólisis crónica, sobre todo de la de origen congénito. Los cálculos están formados por bilirrubinato cálcico.

Esplenomegalia

Es un hallazgo constante en las anemias hemolíticas congénitas con excepción de la drepanocitosis. También es frecuente en la anemia hemolítica autoinmune.

Anomalías esqueléticas

Se deben a la expansión de la médula ósea por la eritropoyesis compensadora durante el período de crecimiento óseo y afectan principalmente a los niños con anemia hemolítica congénita mal controlada. Las anomalías más típicas son la turricefalia, el cráneo en cepillo (engrosamiento y estriación del frontal y de los parietales, visibles en la radiografía del cráneo), las malformaciones del maxilar y la maloclusión dentaria.

DATOS DE LABORATORIO

Las anomalías analíticas son de dos tipos: 1) las que reflejan la expansión de la eritropoyesis compensadora, y 2) las producidas por la destrucción de los hematíes y el hipercatabolismo de la Hb. Además, pueden encontrarse anomalías propias de la etiología de la hemólisis.

Datos de laboratorio de eritropoyesis compensadora

Reticulocitosis

Los reticulocitos son hematíes recién salidos de la médula ósea que aún conservan la trama (retículo) de ribosomas en el citoplasma, la cual puede ponerse de manifiesto mediante tinciones especiales (p. ej., azul de cresil brillante, naranja de acridina). En condiciones basales, los reticulocitos se convierten en hematíes maduros antes de 24 h aunque este plazo puede aumentar a 2 días o más cuando la eritropoyesis compensadora sea muy marcada. La cifra de reticulocitos se expresa como porcentaje del total de hematíes (normal: 0,5%-1,5%) y debe corregirse por el grado de anemia para evitar que la disminución del número de hematíes produzca un aumento espurio del porcentaje o bien expresarse en términos absolutos (normal: 25-75 $\times 10^9$/L).

$$\%\ \text{corregido de reticulocitos} = \%\ \text{observado} \times [\text{Hto. observado (L/L)}/0,45]$$

En el examen de la extensión de sangre los reticulocitos se observan como hematíes de mayor tamaño y citoplasma policromático (fig. 196-5).

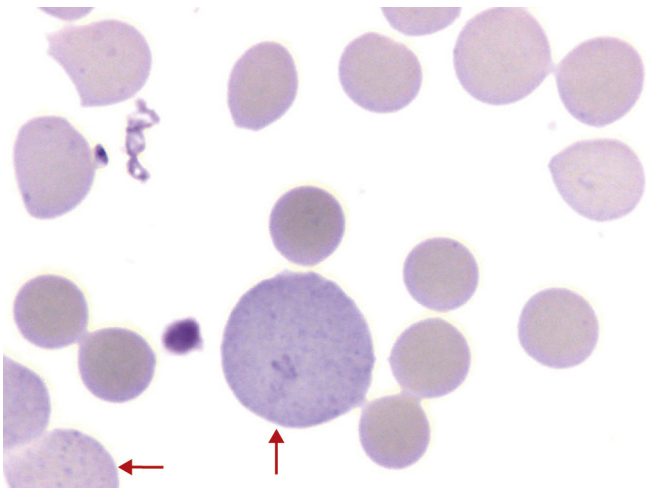


Figura 196-5 Extensión de sangre periférica. Se observan reticulocitos como hematíes de mayor tamaño y citoplasma policromático *(flechas)*.

En las reticulocitosis intensas, ese mayor tamaño de los reticulocitos se traduce en un aumento moderado del VCM.

Eritroblastos circulantes

La hemólisis aguda puede acompañarse de la salida de precursores eritroides a la circulación, generalmente eritroblastos ortocromáticos, y también de la desviación a la izquierda del recuento diferencial de leucocitos, con aumento del porcentaje de neutrófilos no segmentados y la presencia ocasional de metamielocitos e incluso algún mielocito.

Hiperplasia eritroblástica en la médula ósea

El examen de la médula ósea mostrará un marcado aumento de la celularidad a expensas de la hiperplasia de la serie eritroblástica en todos sus estadios madurativos. También pueden observarse fenómenos de eritrofagocitosis y un aumento del número de sideroblastos y del hierro macrofágico debido a la aceleración del recambio férrico secundario a la hemólisis.

Datos de laboratorio indicativos de la destrucción de los hematíes

Hiperbilirrubinemia

Se produce a expensas de la bilirrubina no conjugada (indirecta), la cual no se excreta por la orina (hiperbilirrubinemia acolúrica). La concentración de bilirrubina en sangre depende de la rapidez con que se produce a partir del catabolismo del grupo hem de la Hb y de la eficacia del hígado para conjugarla y excretarla. Por tanto, la cifra de bilirrubina es un mal indicador de hemólisis, ya que puede ser normal incluso cuando la hemólisis sea franca y rara vez excede los 5 mg/dL (85 µmol/L) si no hay un trastorno hepatobiliar concomitante.

Aumento de LDH sérica

En la hemólisis la actividad LDH sérica aumenta por liberación del enzima desde el hematíe. No es un parámetro específico de hemólisis, ya que la LDH sérica también puede estar aumentada en la anemia megaloblástica y en cualquier proceso que curse con destrucción de los tejidos.

Disminución de la haptoglobina

La haptoglobina es una proteína plasmática producida en el hígado cuya función es capturar la Hb libre en el plasma con la que forma un complejo que es luego catabolizado por el hígado. La concentración de haptoglobina disminuye e incluso llega a desaparecer del plasma tanto en la hemólisis intravascular como en la extravascular. La disminución de la haptoglobina es un indicador muy sensible de hemólisis pero no es específico de la misma, pues también puede encontrarse en la anemia megaloblástica y en otras anemias que cursen con eritropoyesis ineficaz, así como en la insuficiencia hepática. Como la haptoglobina es un reactante de fase aguda puede aumentar en las infecciones, en los procesos inflamatorios y en las neoplasias.

Hemoglobinemia

La hemoglobinemia y la hemoglobinuria son datos característicos de la hemólisis intravascular. La hemoglobinemia puede percibirse a simple vista por el color rojo del plasma cuando la concentración de Hb supera los 50 mg/dL, cantidad que corresponde a la hemólisis intravascular de menos del 0,5% de los hematíes circulantes. La hemoglobinemia puede alterar el resultado de las pruebas de laboratorio de química clínica que se leen mediante espectrofotometría.

Hemoglobinuria

Ocurre en la hemólisis intravascular cuando la Hb libre en el plasma supera la capacidad de unión con la haptoglobina. El color de la orina puede variar desde el rosa pálido al rojo intenso o incluso al negro de las bebidas de cola. La hemoglobinuria puede detectarse con tiras reactivas que se basan en la prueba de bencidina y se distingue de la hematuria por la falta de hematíes en el examen microscópico del sedimento urinario.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

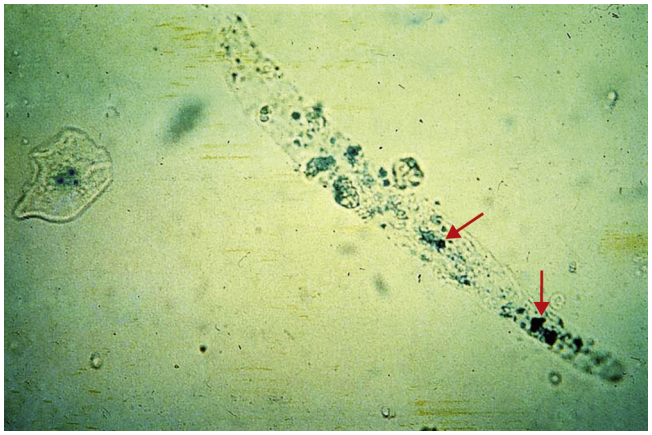


Figura 196-6 Presencia de gránulos de hemosiderina en las células de descamación del túbulo renal en el sedimento urinario *(flechas)* (tinción de Perls).

Hemosiderinuria

La presencia de gránulos de hemosiderina en las células de descamación del túbulo renal es indicativa de un episodio reciente de hemoglobinuria. Se pone de manifiesto mediante la tinción de Perls del sedimento urinario (fig. 196-6).

Hiperferritinemia

En las anemias hemolíticas crónicas, sobre todo en las de origen congénito, se produce una acumulación patológica de hierro que es más marcada en las que cursan con eritropoyesis ineficaz (p. ej., talasemia) y que se ve agravada por las transfusiones de sangre repetidas. La acumulación de hierro se manifiesta por el aumento de la concentración sérica de ferritina y por la disminución de la saturación de la transferrina. Las anemias hemolíticas que cursan con hemoglobinuria crónica (p. ej., HPN) suelen acompañarse de un déficit de hierro debido a la pérdida de este elemento por la orina.

■ DIAGNÓSTICO

La historia clínica y los datos de laboratorio suelen ser suficientes para establecer el diagnóstico de síndrome hemolítico, de modo que sólo en raras ocasiones ha de recurrirse a medir la vida media de los hematíes por métodos isotópicos. En el diagnóstico diferencial debe tenerse en cuenta que la hemorragia oculta (p. ej., hematoma retroperitoneal) o la anemia megaloblástica pueden presentar muchas de las anomalías analíticas consideradas como típicas del síndrome hemolítico. Una vez establecido el diagnóstico de hemólisis deberá investigarse la etiología de la misma mediante los exámenes complementarios que se indican en los capítulos correspondientes a cada una de las enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Gómez-Rioja R, Alsina-Kirchner MJ, Álvarez-Funes V, et al. Hemólisis en las muestras para diagnóstico. Rev Lab Clin 2009;2:185-95.

Means RT Jr, Glader B. Anemia: general considerations. En: Geer JP, Arber DA, Glader B, eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 587-616.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÉNITAS

J. L. Vives Corrons

Las anemias hemolíticas congénitas constituyen un grupo muy heterogéneo de enfermedades raras que obedecen a defectos del hematíe y que pueden alterar la membrana (membranopatías), la hemoglobina (hemoglobinopatías) o las enzimas del metabolismo (enzimopatías). Su diagnóstico es difícil porque, junto con su heterogeneidad clínica y baja prevalencia (inferior a 5 casos por 10 000 habitantes), requieren muchas veces una tecnología sólo al alcance de laboratorios especializados. Por ello, con el objeto de facilitar su diagnóstico, la Comisión Europea (EC) ha promovido la creación de una red de expertos europeos en anemias minoritarias conocida como ENERCA (www.enerca.org).

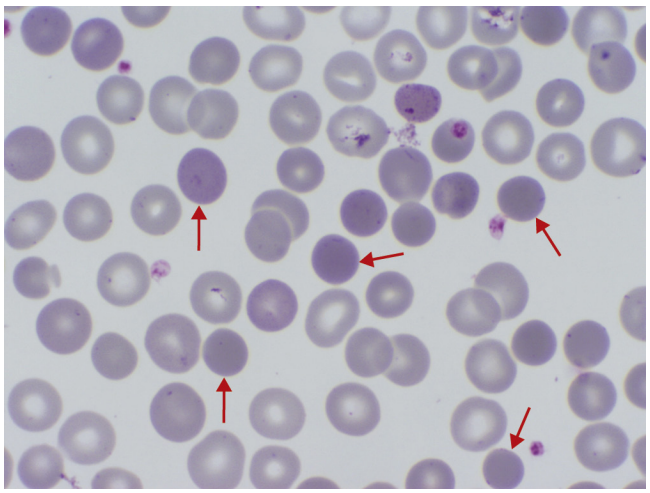


Figura 196-7 Presencia de eritrocitos esféricos (esferocitos) en sangre periférica *(flechas)*.

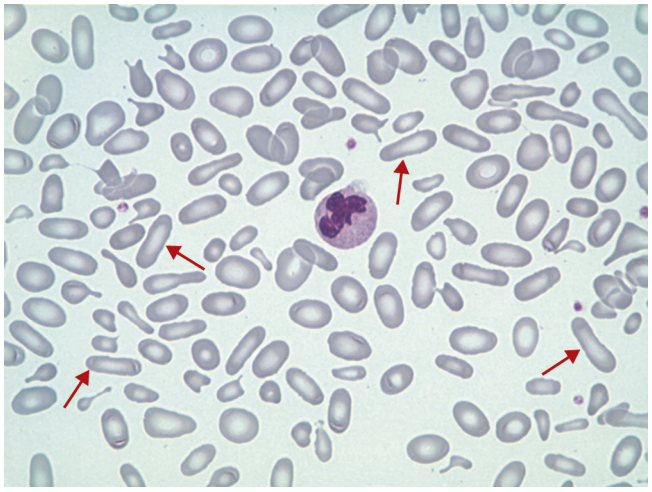


Figura 196-8 Eliptocitosis *(flechas)*.

■ MEMBRANOPATÍAS CONGÉNITAS

Esferocitosis hereditaria

Etiología, epidemiología y patogenia

La esferocitosis hereditaria (EH), o *enfermedad de Minkowski-Chauffard,* constituye un grupo heterogéneo de enfermedades raras hereditarias, caracterizadas por anemia regenerativa con reticulocitosis, generalmente intensa, ictericia, esplenomegalia y presencia de esferocitos (hematíes esferoidales) en sangre periférica (fig. 196-7). La EH constituye la causa más frecuente de anemia hemolítica hereditaria en poblaciones caucásicas y, aunque muestra una distribución mundial, su prevalencia varía ampliamente entre poblaciones, siendo especialmente frecuente en Europa y EE. UU., donde su prevalencia es de aproximadamente 1 caso por cada 2000 habitantes. En otras zonas geográficas como Japón, África y el sudeste asiático, su prevalencia es muy inferior. La transmisión hereditaria de la EH es mayoritariamente autosómica dominante (75%), y recesiva o debida a mutación *de novo* en el resto (25%). El mecanismo fisiopatológico de la EH se atribuye a una disminución de unión de las proteínas del esqueleto de la membrana a la banda 3 con desestabilización y formación de microvesículas lipoproteicas que, al perderse hacia el exterior, disminuyen la relación superficie/volumen del eritrocito, con lo que su forma bicóncava pasa a ser esférica (esferocito). Dada la naturaleza de las proteínas implicadas en este trastorno, se considera como la consecuencia de un «defecto horizontal», totalmente diferente al «defecto vertical» causante de la eliptocitosis, la otra membranopatía más frecuente (fig. 196-8).

Los esferocitos son hematíes prácticamente indeformables, por lo que son retenidos y eliminados por el filtro esplénico, causa de la esplenomegalia, una de las manifestaciones clínicas más características de la EH. La intensidad del cuadro clínico puede variar desde una hemólisis compensada sin anemia, o con anemia moderada o leve, hasta un síndrome hemolítico muy intenso con requerimiento transfusional. La forma grave de la EH es una enfermedad crónica consistente en un síndrome hemolítico con anemia intensa cuyas complicaciones más frecuentes son la colelitiasis, las crisis hemolíticas intercurrentes y, ocasionalmente, la eritroblastopenia transitoria secundaria a infección por el parvovirus B19. Tan importante es el efecto filtro del bazo en la EH que su extirpación, o esplenectomía, comporta prácticamente siempre la desaparición de la anemia y, con ella, la normalización del cuadro clínico. Tanto es así que, si ante la sospecha clínica de EH, la esplenectomía no se acompaña de la desaparición de la anemia, debe reconsiderarse el diagnóstico. No obstante, debido al peligro de septicemia que comporta, especialmente en niños menores de 5 años, la práctica de una esplenectomía requiere siempre una cuidadosa evaluación riesgo/beneficio.

Mecanismo molecular

La EH es la consecuencia de un defecto de proteínas del esqueleto de la membrana debido a mutaciones genéticas. Por orden de frecuencia, estas proteínas son: anquirina (50%-60%), espectrina (30%-35%), banda 3 (15%-20%), proteína 4,2 (< 5%) y complejo Rh (< 1%). Hasta el momento actual se han identificado muchas mutaciones aisladas que afectan a algunas de estas proteínas y que explican la variabilidad del cuadro clínico (tabla 196-2). La cuantificación densitométrica de estas proteínas fraccionadas mediante electroforesis en gel de poliacrilamida y dodecilsulfato sódico (SDS-PAGE) o mediante *Western blot* ha permitido definir cinco formas moleculares de EH: 1) déficit aislado de espectrina; 2) déficit de espectrina y anquirina; 3) déficit de banda 3; 4) déficit de proteína 4.2, y 5) déficit del complejo Rh. El déficit aislado de espectrina puede ser de dos tipos: déficit de α-espectrina (SPTA1) o déficit de β-espectrina (SPTB).

1. El *déficit aislado de α-espectrina* de herencia autosómica recesiva representa, aproximadamente, un 5% de los casos de EH. Clínicamente se caracteriza por una anemia muy intensa con abundantes microesferocitos y eritrocitos fragmentados, que se observa únicamente en homocigotos o doble heterocigotos. Dado que en el gen *SPTA1* las mutaciones con alelos de baja expresión alélica *(low expression),* como el descrito en Praga (α-LEPRA), son relativamente frecuentes, la situación de doble heterocigoto (alelo de baja expresión/alelo con expresión parcial) constituye la forma clínica más frecuente. El estado heterocigoto de alelos con síntesis parcial de α-espectrina es asintomático y el estado homocigoto de dos alelos mudos se considera incompatible con la vida. El déficit aislado de β-espectrina es de herencia autosómica dominante y representa entre un 15% y 30% de los casos de EH. En este caso, la mutación de un único alelo del gen *SPTB* es suficiente para dar lugar a un síndrome hemolítico de intensidad variable, pero sin requerimiento transfusional. Una característica morfológica peculiar de esta mutación, y que ayuda al diagnóstico, es la presencia de acantocitos (fig. 196-9).
2. El *déficit combinado de espectrina y anquirina* constituye el fenotipo más frecuente de EH en el norte de Europa (40% a 65% de los casos), pero significativamente menor en las regiones del sur (20% a 30% de los casos). Obedece a mutaciones de la anquirina 1 (ANK1), la mayoría *de novo,* que disminuyen la unión entre las cadenas de β-espectrina y banda 3 para desestabilizar el esqueleto, lo que facilita la pérdida de membrana y, con ello, la de espectrina. Existe una deleción del gen *ANK1* que forma parte de un síndrome por afección de genes contiguos, donde la presencia de esferocitos en sangre se asocia a retraso mental, hipogonadismo y alteraciones del cariotipo (EH atípica). Las alteraciones del cariotipo consisten en deleciones o traslocaciones del cromosoma 8.
3. El *déficit de banda 3* representa alrededor del 33% de los casos de EH en el norte de Europa y de más del 60% en el sur. Es de herencia autosómica dominante y los pacientes presentan un síndrome hemolítico crónico, de intensidad variable, en el que destaca la presencia en sangre periférica de un 0,5% de los eritrocitos pinzados *(pincered cells)* o en forma de seta (fig. 196-10). La electroforesis

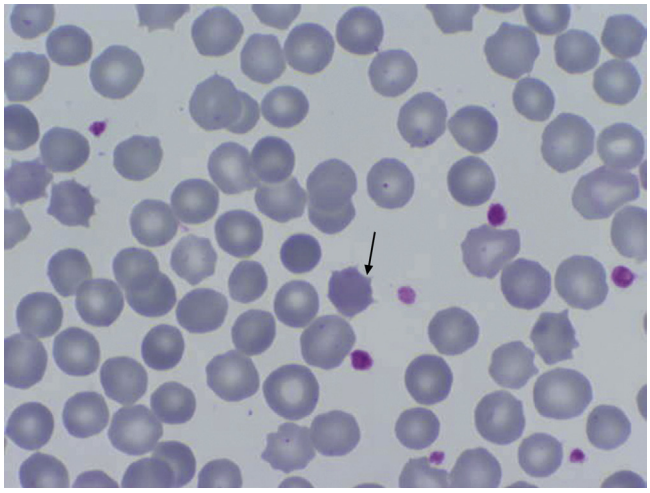


Figura 196-9 Esferocitos y un acantocito *(flecha).*

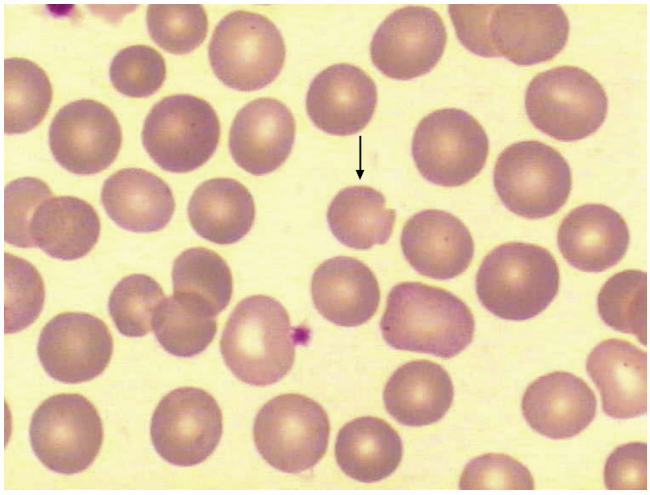


Figura 196-10 Eritrocito pinzado *(flecha).*

Tabla 196-2 Mecanismos moleculares de la esferocitosis hereditaria (EH)

PROTEÍNA ALTERADA	GEN	FRECUENCIA*	ANEMIA
Anquirina	*ANK-1*	70%	Leve/moderada (EH típica)
Banda 3 (proteína AE1)			
EH AE1 (−)	*EPB 3*	20%	Leve/moderada (EH típica con eritrocitos «pinzados»)
EH 4.2 (−)		5%	Leve/moderada (EH típica con eritrocitos «pinzados»)
β-espectrina	*SPTB*	3%	Leve/moderada (EH atípica con acantocitosis)
Proteína 4.2	*ELB42*	2%	Moderada (EH atípica con ovaloestomatocitosis)
α-espectrina	*SPTA1*	1%	Grave (EH recesiva genuina)

*Esta frecuencia varía según las áreas geográficas. En España la forma más habitual es el déficit parcial de banda 3.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de proteínas de membrana (SDS-PAGE) muestra, en un 70% de los casos, aproximadamente, una disminución significativa de la banda 3 que obedece a un elevado número de mutaciones que se extienden a lo largo del gen de la banda 3 *(SLC4A1)*. Los portadores heterocigotos para mutaciones leves presentan baja expresividad clínica, excepto cuando se asocian en *trans* a mutaciones que afectan a la expresividad del gen de la banda 3, en que suele observarse una anemia hemolítica intensa. Las formas más graves son las debidas a homocigotos o doble heterocigotos para mutaciones genéticas de la banda 3. Es de señalar que existe un subgrupo de pacientes con déficit de banda 3, que no pueden englobarse dentro del cuadro clínico de EH porque presentan un fenotipo totalmente diferente. Tal sucede con la acidosis tubular renal por déficit de la isoforma tubular de la banda 3, la criohidrocitosis en sus diferentes formas, el déficit de banda 3 asociado a anemia diseritropoyética congénita (CDA) y la ovalocitosis del sudeste asiático (SAO), que, actualmente, se considera una forma clínica con entidad propia.

4. El *déficit de proteína 4.2* obedece a mutaciones del gen *EPBA42* y se hereda con carácter autosómico recesivo. Todos los pacientes descritos hasta la actualidad son portadores homocigotos o doble heterocigotos de alelos mutados, ya que los heterocigotos son asintomáticos. La anemia hemolítica es leve o moderada y, junto con la observación de escasos esferocitos, es característica la presencia de ovalocitos y algunos estomatocitos. Aunque muestra una distribución mundial, es especialmente frecuente en Japón.
5. El *déficit del complejo Rh* obedece a ausencia (Rhnul) o disminución (Rhmod) del antígeno Rh, constituyente del grupo sanguíneo. El antígeno Rh forma parte de un complejo multiproteico (glucoproteínas RhAG, Landsteiner-Wiener, B glucoforina y proteínas 4.2) que interviene en la unión del esqueleto a la bicapa lipídica. La anemia hemolítica, que suele ser leve o moderada, se caracteriza por presentar una mezcla de esferocitos y estomatocitos. Su mecanismo genético es heterogéneo y en un importante número de los casos se ha atribuido a mutaciones modificadoras (mod) o supresoras (nul) del *locus* RH50.

Cuadro clínico

La EH debe sospecharse en niños o pacientes jóvenes (ocasionalmente también en adultos) con un cuadro de anemia leve o moderada, de curso prolongado y reticulocitosis persistente. No son infrecuentes las formas clínicas asintomáticas y sin anemia que cursan únicamente con una hemólisis compensada e intensa reticulocitosis. La presencia de ictericia, aunque sea únicamente subconjuntival, y la demostración de esplenomegalia palpable son, en cualquier caso, criterios muy valiosos de orientación diagnóstica, al igual que la coexistencia de dolor abdominal intermitente y litiasis biliar. En un 75% de los casos existen antecedentes familiares, y en más del 40% se produce hemólisis neonatal caracterizada por intensa anemia e ictericia que muchas veces requiere fototerapia. En estos casos, la anemia suele aparecer hacia el segundo día de vida, pero la gravedad del cuadro clínico no permite predecir la evolución clínica, si bien en la gran mayoría de ellos esta es favorable y la intensidad de la anemia disminuye con la edad. Los factores que desencadenan las crisis neonatales de anemia hemolítica neonatal en la EH son aún desconocidos, aunque se han relacionado con la escasa capacidad del hígado para conjugar la bilirrubina y con el valor elevado de 2,3-DPG libre en las células fetales, que haría desestabilizar las uniones espectrina/actina/proteína. La fototerapia es suficiente para disminuir los valores de bilirrubina en la mayoría de los casos, pero puede ser necesaria una exanguinotransfusión para evitar la gravedad del querníctero.

Se han establecido cuatro grupos diferentes de comportamiento clínico en la EH: forma típica, leve, grave y atípica. La EH típica es la forma clínica más frecuente y se observa en un 60%-70% de los casos. Consiste en anemia leve o moderada (Hb: 80-120 g/L) con crisis de agudización en el curso de infecciones víricas intercurrentes, embarazo o ejercicio físico intenso. Excepcionalmente, la anemia puede verse agravada por la aparición de una crisis de eritroblastopenia causada por el parvovirus B. La EH leve, algo menos frecuente que la anterior (20%-30% de los casos), se caracteriza por un cuadro clínico que puede variar desde una hemólisis compensada (sin anemia) a una anemia poco intensa, por lo que puede pasar fácilmente desapercibida. Por ello, siempre que exista sospecha clínica de EH debe practicarse un recuento de reticulocitos, ya que en casos asintomáticos con valores normales de hemoglobina la reticulocitosis constituye un criterio diagnóstico de gran valor. Afortunadamente, la EH grave (Hb: 40-80 g/L) sólo se observa en un 5%-10% de los casos, la mayoría de los cuales requieren tratamiento transfusional. Finalmente, la EH atípica es aquella en la que el síndrome hemolítico clásico y de carácter crónico se asocia a otras manifestaciones clínicas no hematológicas como, por ejemplo, alteraciones del desarrollo óseo, gonadal o neurológico, o a la presencia de alteraciones cromosómicas. En ocasiones, el carácter atípico viene dado por la asociación de la EH a otros defectos congénitos del eritrocito, como talasemia, déficit de piruvato-cinasa (PKD) o la herencia conjunta con otras mutaciones/polimorfismos que sólo se manifiestan en asociación con alelos mutados de alguna de las proteínas que intervienen en la EH.

Diagnóstico

El diagnóstico de la EH se basa en cuatro pilares fundamentales: anemia regenerativa, ictericia, esplenomegalia y esferocitosis. A ello debe añadirse, siempre que sea posible, la demostración de antecedentes personales (hemólisis e ictericia neonatal) o familiares de la enfermedad. Por tanto, la prueba complementaria más importante para realizar el diagnóstico de EH es la demostración de esferocitos circulantes mediante la observación morfológica del frotis de sangre teñido. La esferocitosis no es específica de la EH porque puede observarse también en situaciones que nada tienen que ver con ella como, por ejemplo, anemia hemolítica autoinmune, hemólisis microangiopática o hemólisis por septicemia (p. ej., por *Clostridium welchii),* entre otras. Además, la observación de esferocitos no es un hallazgo constante en la EH, ya que existen casos en los que esta resulta muy difícil debido a su escaso número. Con todo, una observación minuciosa del frotis permite, aun en estos casos «difíciles», observar más de un esferocito circulante. Afortunadamente, en la actualidad, disponemos de pruebas complementarias que, cuando se realizan conjuntamente, permiten establecer el diagnóstico en prácticamente el 100% de los casos. Entre estas pruebas destacan las siguientes:

- *Concentración media de la hemoglobina corpuscular (CMHC),* medida por método individualizado y luz láser. Normalmente la CMHC oscila entre 290 y 330 g/L, pero en la EH los valores son prácticamente superiores, incluso en presencia de un elevado número de reticulocitos cuyo contenido hemoglobínico, y por tanto la CHMH, es muy inferior al de los hematíes adultos.
- *Resistencia o fragilidad osmótica de los eritrocitos.* Los esferocitos tienen disminuida su capacidad para resistir a la hidratación, lo que constituye la base de esta prueba. Consiste en incubar los eritrocitos del paciente en presencia de concentraciones decrecientes de NaCl (de 10 a 90 g/L) y medir la lisis que se produce para cada una de ellas a temperatura ambiente (prueba simple) o después de incubar la sangre durante 24 h a 37 °C (prueba incubada) (fig. 196-11). La sensibilidad de la prueba aumenta con la incubación, de manera que, mientras un 25% de los pacientes con EH presentan una prueba simple normal, esta se halla disminuida en prácticamente todos los casos cuando se utiliza la prueba incubada. Otra prueba que pone de manifiesto la sensibilidad de los eritrocitos a la hipotonía del medio es la prueba de la lisis en glicerol acidificado (PLGA), que mide la intensidad, pero no el grado de hemólisis, cuando se incuban los eritrocitos con una solución de glicerol acidificado. Esta prueba es mucho más específica que la hemólisis en soluciones salinas, pero menos sensible, aunque cuando se usa con otras técnicas aún más específicas, como las que se describen a continuación, puede confirmarse el diagnóstico en prácticamente el 100% de los casos. Desgraciadamente, el resultado de todas las pruebas de hemólisis que utilizan hematíes puede verse enmascarado por circunstancias diversas como, por ejemplo, una carencia de hierro (ferropenia) o la administración de una transfusión de sangre. Esto es especialmente significativo en niños y recién nacidos, para los que, al igual que la observación de la morfología eritrocitaria, suelen quedar totalmente invalidadas.

Actualmente la confirmación diagnóstica de la EH se basa en tres pruebas fundamentales:

1. Prueba de la unión a la eosina-maleimida (EMA) mediante citofluorometría *(EMA-binding test).* El *EMA-binding test* utiliza un

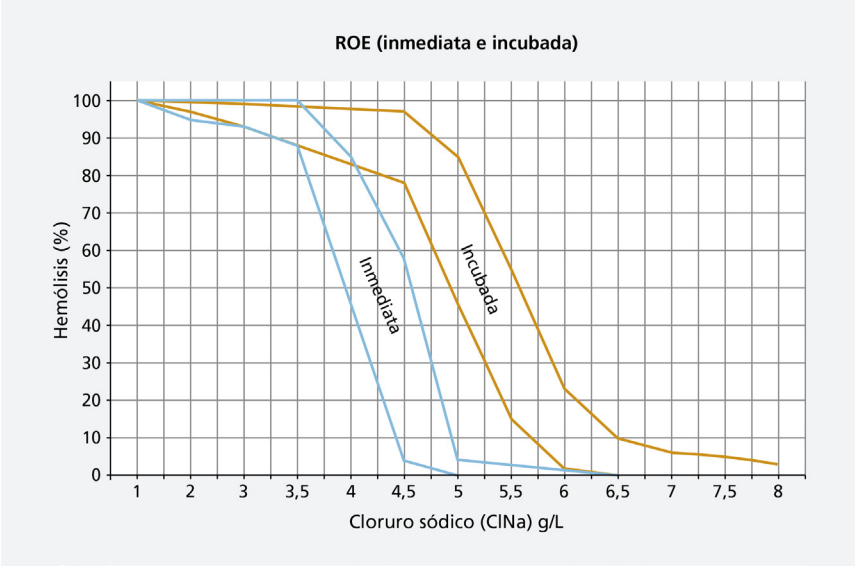


Figura 196-11 Curvas de resistencia osmótica eritrocitaria (ROE) inmediata e incubada.

compuesto, la eosina 5-maleimida, que se une específicamente a la lisina 430 de la banda 3, y mediante el uso de fluorocromos puede medirse la intensidad de la fluorescencia que se halla directamente relacionada con la cantidad de banda 3. En la EH se observa una disminución significativa de la fluorescencia, pero mucho menos que la que se aprecia en otras membranopatías, como, por ejemplo, la eliptocitosis congénita. Se trata de una técnica muy simple, poco costosa y de una elevada especificidad. Por sí sola permite realizar el diagnóstico en aproximadamente un 95% de los casos de EH.

2. Prueba de la deformabilidad eritrocitaria (ectacitometría) con gradiente de osmolaridad. La prueba de la deformabilidad eritrocitaria con gradiente osmótico consiste en el empleo de un ectacitómetro o equipo que mide la capacidad que tienen los hematíes en suspensión para deformarse a diferentes valores de cizallamiento y osmolaridad. La capacidad del hematíe (diámetro de 6-8 μ) para pasar a través de la microvasculatura (capilares de 2-3 μ) y los senos esplénicos (espacios intercelulares de 0,5-1,0 μ) se conoce como *deformabilidad.* Los perfiles de deformabilidad osmóticos resultantes de la medición mediante el ectacitómetro con gradiente osmótico proporcionan información sobre su hidratación, superficie y capacidad de deformación que resulta de gran valor para todos aquellos trastornos que de alguna manera afectan al eritrocito. Entre ellos, el más destacado es la EH, pero también otras membranopatías como la xerocitosis congénita. Actualmente se utiliza para estas medidas el llamado analizador celular mediante óptica rotacional y luz láser (*laser-assisted optical rotational cell analyzer* o LORCA) (fig. 196-12). La EH muestra un cambio característico de esta curva normal que permite identificar muy fácilmente el trastorno (fig. 196-13).
3. Electroforesis de proteínas de membrana en gel de poliacrilamida (SDS-PAGE). La electroforesis de proteínas de membrana en gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) constituye uno de los procedimientos clásicos para demostrar la presencia de una alteración cualitativa o cuantitativa de alguna de las proteínas de la membrana eritrocitaria (fig. 196-14). Esta técnica permite por sí sola realizar el diagnóstico en aproximadamente un 70% de los casos y consiste en separar las proteínas de la membrana eritrocitaria mediante electroforesis y cuantificarlas mediante densitometría o *Western blot.* Existen dos variantes de esta prueba: la de Laemmli, que permite una mejor identificación de la banda 3 y de las proteínas 4,1 y 4,2; y la de Fairbanks, específica para la identificación de espectrina (α y β) y de la anquirina. Ambas variantes deben ser utilizadas siempre simultáneamente porque son complementarias. La electroforesis de proteínas de membrana puede complementarse con técnicas de radioinmunoanálisis (RIA) o de anticuerpos monoclonales para la cuantificación de la espectrina. Los diferentes procedimientos que pueden emplearse para el diagnóstico de la EH se resumen en la tabla 196-3.

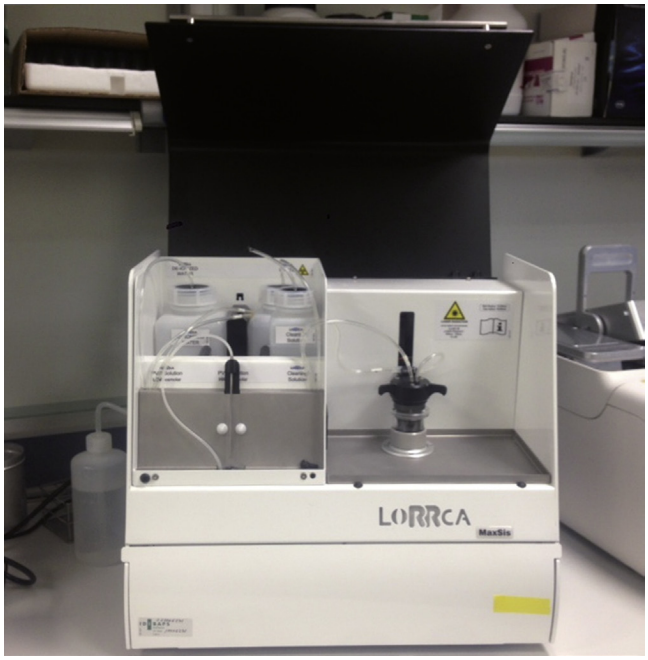


Figura 196-12 Hemorreómetro comercial.

Tratamiento

La EH carece de tratamiento, excepto los paliativos para la anemia, como, por ejemplo, la administración de sangre o transfusiones. Afortunadamente, dada la escasa expresividad clínica de la mayoría de los pacientes con EH, este tipo de tratamientos paliativos no suelen ser necesarios porque el paciente puede hacer una vida normal. No obstante, dada la hiperfunción de la médula ósea para compensar la hemólisis crónica, son aconsejables las dietas ricas en folatos que deben ser suplementadas regularmente con folato activo. En las formas de EH con hemólisis intensa y anemia grave, con o sin requerimiento transfusional, el tratamiento de elección es la esplenectomía. Con ello se consigue una reducción de la hemólisis y un aumento de la supervivencia eritrocitaria, lo que se traduce en una drástica reducción de la hemólisis y de sus complicaciones y, en la práctica, en una normalización de la concentración de hemoglobina, pero no en una desaparición de los esferocitos circulantes. Sin embargo, hay que tener siempre presente que la esplenectomía sólo está indicada en las formas graves de EH e incluso, en este caso, deben tenerse grandes precauciones frente al peligro de infecciones. Finalmente, en niños de corta edad y adultos jóvenes la esplenectomía no es nunca

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

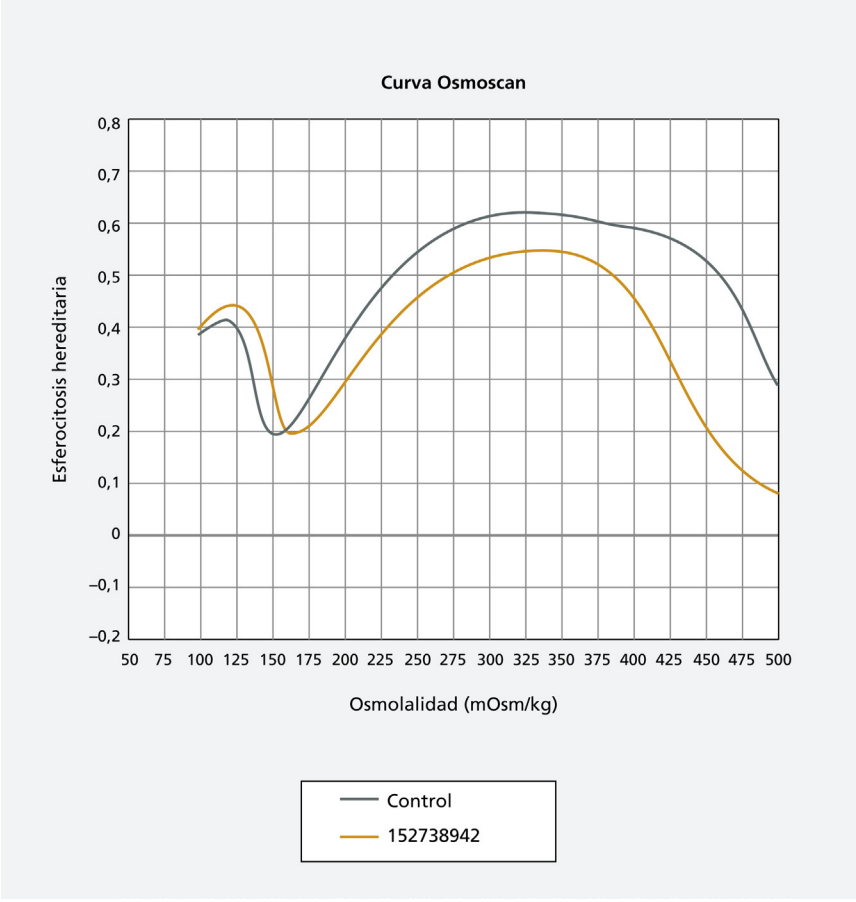


Figura 196-13 Imagen de esferocitosis hereditaria.

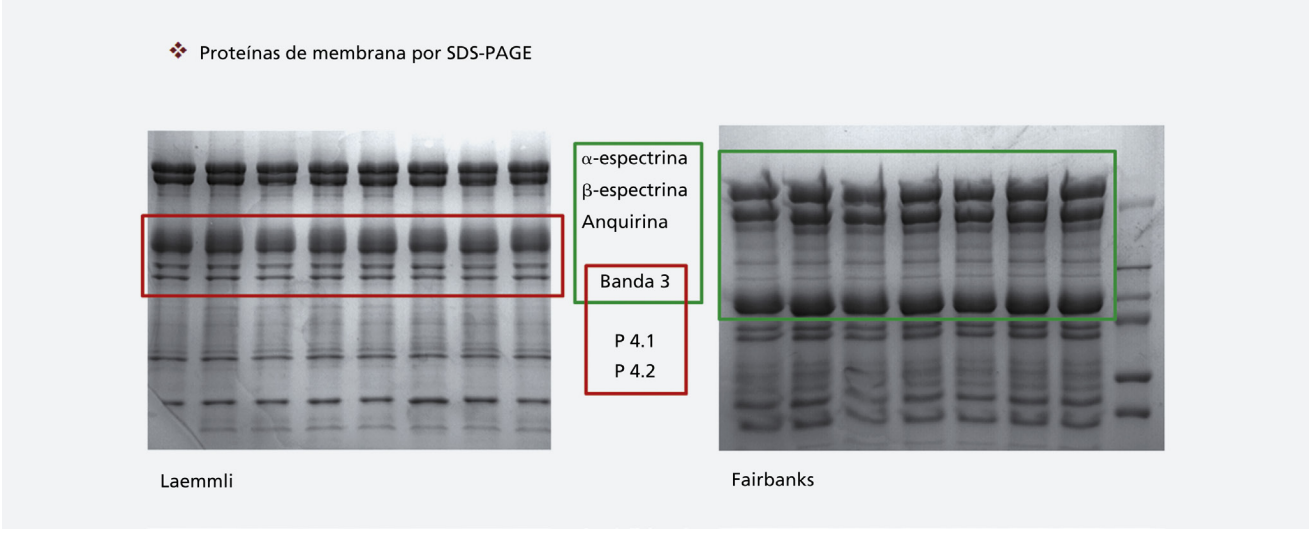


Figura 196-14 Electroforesis de proteínas de membrana eritrocitaria en SDS-PAGE.

aconsejable. En cualquier caso, ante una esplenectomía está indicada la profilaxis de infecciones (v. cap. 208, Enfermedades del bazo), ya que el riesgo de sepsis postesplenectomía es muy elevado durante la primera infancia. Por ese motivo, la esplenectomía debe realizarse, siempre que se pueda, pasados los 5 años de edad.

Eliptocitosis congénita

Etiología, epidemiología y patogenia

La eliptocitosis congénita (EC) constituye en realidad un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios cuya característica común es el alargamiento longitudinal del hematíe por el que adquiere una forma ovalada (ovalocito) o elíptica (eliptocitos) (v. fig. 196-8). Este cambio morfológico es la consecuencia de la pérdida de cohesión entre las proteínas que integran el esqueleto de la membrana por la que la elongación del eritrocito se hace permanente. Se trata aquí de un «defecto horizontal» a diferencia del «defecto vertical» que es el mecanismo de la EH. Esta alteración estructural de la membrana eritrocitaria confiere resistencia al paludismo, lo que explica su elevada prevalencia en regiones geográficas donde el paludismo es o ha sido endémico (África y Mediterráneo). Actualmente la prevalencia real de la EC se desconoce porque el número de casos asintomáticos es elevado, aunque probablemente es inferior al de la EH. La EC se hereda con carácter autosómico dominante, excepto su forma grave, denominada *piropoiquilocitosis congénita,* que se hereda con carácter recesivo.

Tabla 196-3 Pruebas diagnósticas de esferocitosis hereditaria

PRUEBA	RESULTADO
Morfología eritrocitaria	Presencia de esferocitos
Índices eritrocitarios	Aumento de CMHC (> 350 g/L)
Resistencia osmótica eritrocitaria	Disminuida (H_{50} < 3,5 g/L)
Prueba de la lisis en glicerol acidificado	> 1800 s
Prueba de la autohemólisis	Tipo I de Dacie
Deformabilidad eritrocitaria (ectacitometría)	Disminuida
Electroforesis de proteínas de membrana	Alterada (60% de los casos)
Permeabilidad transmembranosa al Na^+	Aumentada
Actividad ATP-asa	Aumentada

CMHC: concentración media de hemoglobina corpuscular.

Cuadro 196-5 Formas clínicas de eliptocitosis congénita

Eliptocitosis congénita común
Heterocigota
  Asintomática
  Eliptocitosis sin hemólisis
  Hemólisis crónica compensada
Homocigota o doble heterocigota
  Hemólisis crónica moderada o intensa
Piropoiquilocitosis congénita
  Hemólisis aguda neonatal
  Hemólisis crónica moderada o intensa
Eliptocitosis congénita esferocítica
Eliptocitosis congénita estomatocítica

Alteraciones moleculares

Las mutaciones que dan lugar a las diferentes formas de EC son de tres tipos: 1) déficit de α-espectrina; 2) déficit de β-espectrina, y 3) déficit de proteína 4.1.

El déficit de α-espectrina se observa en, aproximadamente, un 65% de los casos y obedece a mutaciones del gen *SPTA1*, que condicionan un fallo en la unión de las subunidades de espectrina. La mayoría de los pacientes son portadores heterocigotos de un alelo mutado y carecen de manifestaciones clínicas. Los portadores homocigotos o doble heterocigotos padecen una anemia muy intensa y de inicio neonatal que se autolimita con la edad, y cuya característica más destacada es una marcada anisopoiquilocitosis con disminución de la estabilidad de la membrana eritrocitaria al calor, lo que conoce con el nombre de *piropoiquilocitosis congénita*. El déficit de β-espectrina se aprecia en cerca del 30% de los casos y obedece a mutaciones del gen *SPTB*. Su expresividad clínica es variable y depende del tipo de mutación (homocigoto) o mutaciones (doble heterocigoto) implicadas. El déficit de proteína 4.1 se observa en aproximadamente un 5% de los casos y obedece a mutaciones del gen *EPB41*. Los portadores heterocigotos presentan abundantes eliptocitos, pero carecen de hemólisis, mientras que los homocigotos muestran una EC moderada o intensa con hemólisis crónica.

Cuadro clínico y diagnóstico

El fenotipo clínico de la EC es heterogéneo (cuadro 196-5) y la mayoría de los portadores heterocigotos, con eliptocitos circulantes, carecen de manifestaciones clínicas. Las formas homocigotas o doble heterocigotas se caracterizan por presentar un síndrome hemolítico de intensidad variable. Existen tres formas clínicas de EC: EC común, EC esferocítica y ovalocitosis del sudeste asiático, que actualmente es considerada como una entidad de mecanismo fisiopatológico propio y diferenciado del resto de las eliptocitosis congénitas.

La EC común es la forma más frecuente e incluye a los portadores asintomáticos, los pacientes con anemia moderada o leve moderada y las formas graves de piropoiquilocitosis congénita. Los portadores asintomáticos sólo se detectan en el curso de estudios familiares y carecen prácticamente de eliptocitos circulantes. La piropoiquilocitosis congénita es la forma clínica más grave de la EC común y en prácticamente todos los casos cursa con hemólisis neonatal, generalmente muy intensa y acompañada de una marcada alteración de la morfología eritrocitaria (anisocitopoiquilocitosis extrema, policromasia, punteado basófilo y abundantes dacriocitos, microesferocitos y esquistocitos). La abundancia de esferocitos y microesferocitos hace que muchas veces la piropoiquilocitosis congénita se confunda con una EH, aunque se diferencia de ella porque los eritrocitos son muy sensibles al calor y se fragmentan casi por completo cuando se incuban a 46 °C, mientras que los hematíes normales no lo hacen hasta que se incuban a 49 °C (prueba de la estabilidad térmica de la membrana eritrocitaria).

La EC esferocítica es un híbrido entre EH y EC, sólo descrita en individuos de etnia blanca. Cursa con hemólisis leve o moderada. En la extensión de sangre se observa coexistencia de eliptocitos, esferocitos, microesferocitos y microeliptocitos, pero habitualmente no hay poiquilocitosis ni células fragmentadas. La fragilidad osmótica se halla aumentada, sobre todo su forma incubada, y cursa con esplenomegalia. Al igual que en la EH, la esplenectomía disminuye la hemólisis, pero su efecto es menos marcado, con lo que puede persistir un cierto grado de anemia. Al igual que en la EH, la EC carece de tratamiento, pero, como ella, muchos pacientes con anemia crónica intensa y esplenomegalia gigante responden bien a la esplenectomía, aunque en menor grado que a la esferocitosis.

Ovalocitosis del sudeste asiático

Es una alteración de la morfología eritrocitaria peculiar (hematíe ovalado y aspecto estomatocítico) caracterizada por una extrema rigidez de la membrana que la hace impermeable al plasmodio, causante del paludismo. Se hereda con carácter autosómico dominante y cursa clínicamente con un síndrome hemolítico crónico de baja intensidad con abundantes ovalocitos o hematíes ovalados. Afecta preferentemente a países del SEA, especialmente Malasia, Indonesia, Papúa Nueva Guinea, Filipinas y sur de Tailandia, donde su incidencia puede variar entre un 5% y un 25% de la población. Esta elevada incidencia se explica por la protección que ejerce la ovalocitosis del sudeste asiático frente al paludismo, endémico en esta región. Todos los pacientes afectos son portadores heterocigotos de una mutación del gen de la banda 3 (AE1), por lo que se cree que las formas homocigotas son incompatibles con la vida. Esta mutación parece ser la causa de la extremada rigidez de la membrana eritrocitaria característica de la enfermedad.

Estomatocitosis congénita (EsC): trastornos congénitos de la permeabilidad iónica

Etiopatogenia

Actualmente se engloban bajo esta denominación diversos trastornos congénitos de la permeabilidad iónica, entre los que destacan dos fenotipos según que el trastorno dé lugar a una deshidratación del hematíe (estomatocitosis deshidratada o DHS; xerocitosis congénita o XC) o una hidratación (estomatocitosis hidratada u OHS; hidrocitosis congénita o HC). El mecanismo del trastorno implicado en cada caso se desconoce, aunque parece una pérdida del mecanismo regulador del transporte de sodio y potasio a través de la membrana del eritrocito por el que se produce un desequilibrio en el balance Na^+/K^+, que altera su contenido intracelular y a la vez su contenido acuoso por el cual, en unos casos, se produce un aumento de cationes (sodio y potasio) en el interior del hematíe que arrastran agua (hidratación) y, en otros, su pérdida excesiva de estos cationes con disminución del agua intracelular (deshidratación). Ambos trastornos se heredan con carácter autosómico dominante parecen obedecer a mutaciones genéticas diferentes. Así, mientras la XC se atribuye a una mutación del gen que codifica la proteína PIEZO1 —canal iónico mecanosensible—, la HC se atribuye a una mutación del gen *RhAG*-transportador de amonio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

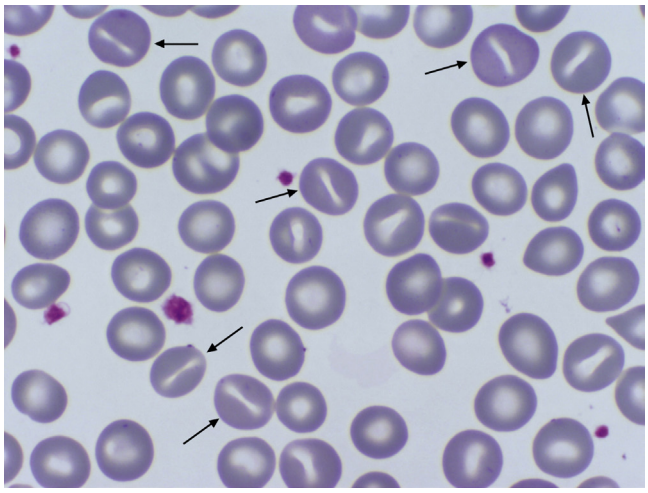


Figura 196-15 Sangre periférica de un paciente afectado por hidrocitosis congénita. Se observan varios estomatocitos *(flechas)*.

Cuadro clínico y diagnóstico

La XC suele cursar con un síndrome hemolítico intenso, pero bien compensado; es decir, anemia leve e intensa reticulocitosis que puede aparecer de forma aislada o asociada a otras manifestaciones clínicas como la hiperpotasemia espuria (seudohiperpotasemia) o edema perinatal. El examen morfológico de los eritrocitos es inespecífico en la mayoría de los casos, aunque en alguno de ellos se observa hasta un 1% de estomatocitos y un 5% de eritrocitos en diana. El diagnóstico puede realizarse mediante la apreciación del hemograma automatizado y la fragilidad osmótica de los hematíes. En el hemograma se aprecia un aumento característico de la CMHC (> 340 g/L) en presencia de una intensa reticulocitosis y una disminución de la fragilidad osmótica eritrocitaria, al contrario de lo que sucede en la EH. Además, los xerocitos son muy resistentes al calor, al contrario de lo que sucede en la piropoiquilocitosis hereditaria, por lo que se fragmentan a temperaturas superiores a los 51 °C. Con todo, y a pesar de su valor práctico, todas estas pruebas son indirectas. La curva del Reoscan (LORCA) es altamente significativa y, al igual que en la EH, puede contribuir en gran manera al diagnóstico, cuya confirmación requiere siempre la demostración del trastorno de permeabilidad iónica y de la mutación del gen *PIEZO1*.

La HC suele cursar con anemia intensa y reticulocitosis, por lo que suele acompañarse de macrocitosis (VCM > 105 fL). Es característico observar estomatocitos circulantes (fig. 196-15), que se acompañan de disminución de la CMHC (< 280 fL) y aumento de la fragilidad osmótica eritrocitaria, como sucede en la EH. Por ello, ambas entidades pueden confundirse con gran facilidad, pero mientras en la esferocitosis el aumento de la fragilidad osmótica obedece a una disminución de la relación superficie/volumen por pérdida de membrana, en la HC obedece a un aumento del volumen eritrocitario debido a la hidratación sin pérdida de membrana. Por este motivo, la apreciación de la CMHC tiene aquí gran valor diagnóstico diferencial, ya que a diferencia de la EH, en la que el valor de CMHC se halla significativamente aumentado (> 360 g/L), en la HC se halla disminuido (240-300 g/L).

Tratamiento

La esplenectomía, de alto valor terapéutico en la EH y en la eliptocitosis congénita, está contraindicada en la estomatocitosis porque favorece la trombofilia, es decir, la propensión a padecer complicaciones tromboembólicas fundamentalmente a nivel del sistema venoso. Al parecer, la esplenectomía en esta enfermedad produce un estado de hipercoagulabilidad de mecanismo desconocido.

■ ERITROENZIMOPATÍAS

J. L. Vives Corrons

Constituyen un grupo de anemias hemolíticas congénitas debidas a un defecto de alguna de las enzimas del metabolismo eritrocitario. Se han descrito deficiencias congénitas de prácticamente todas las enzimas del hematíe cuyas características principales se resumen en la tabla 196-4. Las eritroenzimopatías son, en general, enfermedades muy raras o ultrarraras, pero existen algunas que por su mayor incidencia en determinadas zonas geográficas del planeta tienen mayor interés clínico. Entre estas destacan tres: déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD), déficit de PK y déficit de pirimidina 5´-nucleotidasa (P5´N). Otras enzimopatías, como el déficit de hexocinasa (HK), de fosfofructocinasa (PFK), de fosfoglicerato cinasa (PGK), de triosa fosfatoisomerasa (TPI) o de enzimas relacionadas con la síntesis del glutatión (GSH), aunque puede ser observadas en niños y personas jóvenes, son aún mucho más raras y pueden considerarse excepcionales. Algunas de ellas, no obstante, tienen especial interés clínico debido a que, junto con el síndrome hemolítico, presentan manifestaciones clínicas extrahematológicas, como, por ejemplo, neuropatía grave (déficit de TPI, PGK y enzimas relacionadas con la síntesis del GSH) o afectación neuromuscular (déficit de PFK y PGK).

Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Etiología, epidemiología y patogenia

El déficit de G-6-PD es la enzimopatía más frecuente en el ser humano y predomina en determinadas poblaciones y grupos étnicos como los de origen africano, asiático o mediterráneo. Su transmisión hereditaria va ligada al cromosoma X, de forma que mientras los varones son los que padecen la enfermedad (hemicigotos), las mujeres son las portadoras, generalmente asintomáticas (heterocigotas). Es importante señalar que la expresión clínica de las mujeres heterocigotas puede variar desde una crisis hemolítica aguda con actividad G-6-PD de 0 hasta una normalidad absoluta con actividad G-6-PD del 100%. Ello obedece al fenómeno de inactivación del cromosoma X durante el desarrollo (fenómeno de Lyon), por el cual si se inactiva el cromosoma X normal el comportamiento clínico es idéntico al de un varón hemicigoto, mientras que si se inactiva el cromosoma X afecto la actividad G-6-PD y el comportamiento clínico son totalmente normales.

La G-6-PD tiene un elevado polimorfismo genético y, desde el año 1967, se han descrito un elevado número de fenotipos moleculares diferentes gracias al empleo de los procedimientos normalizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El fenotipo molecular más frecuente es la variante G-6-PD B+, conocida como enzima B normal. Todas las demás variantes derivan de esta por mutación en alguno de los 13 exones que constituyen el gen de la G-6-PD. Entre ellas destaca la G-6-PD A+, variante también normal, pero predominante en la etnia negra. La G-6-PD A+ se diferencia de la G-6-PD B+ en un solo aminoácido y por su mayor movilidad electroforética. Entre las variantes deficientes destacan la G-6-PD mediterránea, la G-6-PD A− y la G-6-PD Cantón. La G-6-PD mediterránea es una forma común en todas las regiones geográficas que bordean el mar Mediterráneo y el fabismo (sensibilidad hemolítica a las habas) es su manifestación clínica fundamental. La variante G-6-PD A− obedece a mutaciones del gen *G-6-PD A+*, que dan lugar a formas moleculares diferentes de G-6-PD A–. Hace algunos años se demostró que las formas moleculares de G-6-PD A− también se observan en individuos de etnia caucásica y origen mediterráneo y, como la variante G-6-PD mediterránea, cursan también con fabismo.

Cuadro clínico

El déficit de G-6-PD es mayoritariamente asintomático, excepto en ciertas variantes muy raras (esporádicas y no polimórficas), que cursan con un síndrome hemolítico crónico con posibles crisis de agudización. Las variantes más frecuentes en nuestro medio (G-6-PD mediterránea y G-6-PD A–) son esencialmente asintomáticas, hasta que el paciente entra en contacto con algún agente oxidante intenso, como determinados medicamentos (tabla 196-5) o habas, o cuando padece una infección aguda o un síndrome metabólico descompensado. En este caso puede desencadenarse una crisis hemolítica intensa que, en ocasiones, requiere la práctica de una transfusión.

La forma clínica más frecuente de déficit de G-6-PD en nuestro medio se caracteriza por crisis de hemólisis aguda 24 o 48 h después de la ingesta de habas tiernas o alguno de los medicamentos listados

Tabla 196-4 Eritroenzimopatías más frecuentes en la práctica clínica

	NÚMERO DE *LOCUS* GENÉTICOS CONOCIDOS	NÚMERO DE SUBUNIDADES ACTIVAS	FORMA PREDOMINANTE EN EL ERITROCITO	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	INTENSIDAD DEL SÍNDROME HEMOLÍTICO	OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS
METABOLISMO GLUCOLÍTICO						
Hexocinasa (HK)	3	4	HK-1	10	++	No
Glucosa-fosfato-isomerasa	1	2	Común a otras células	19	+/++++	Retraso mental Glucogenosis
Fosfofructocinasa	3	4	Isoenzimas M y L	1.21	++	Miopatía Glucogenosis
Aldolasa	3	4	Isoenzima A	¿?	+	Retraso mental Glucogenosis
Triosa-fosfato- isomerasa	1	2	Común a otras células	12	+++	Neuropatía grave
Fosfogliceratocinasa	1	1	Común a otras células	X	+/++++	Retraso mental y neuropatía
Piruvato-cinasa	2	4	Isoenzimas L y L´	15	+/++++	No
METABOLISMO OXIDORREDUCTOR						
Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa	1	2-4	Común a otras células	X	+/++++	No
Glutatión-sintetasa	1	2	–	20	+	Oxoprolinuria y neuropatía
γ-glutamil-cisteína-sintetasa	–	–	–	6	+	Oxoprolinuria y neuropatía
Glutatión-reductasa	–	–	–	8	(+)	No
Glutatión-peroxidasa	–	–	–	3	¿?	No
METABOLISMO NUCLEOTÍDICO						
Adenilatocinasa (AK)	3	–	AK-1	9	+	No
Adenosindesaminasa (hiperactividad)	1		Común a otras células	20	+	No
Pirimidina-5´-nucleotidasa	¿?		Exclusivo	¿?	++	No

en la tabla 196-5. Este cuadro clínico, en principio muy intenso, es de curso autolimitado y existe una rápida recuperación, espontánea, una vez ha cesado el contacto con el agente desencadenante. Las habas son las únicas legumbres capaces de desencadenar una crisis en varones portadores de un déficit de G-6-PD, si bien la intensidad de la anemia puede variar según los casos. Las manifestaciones clínicas de la crisis hemolítica que acompañan al descenso de la concentración de hemoglobina son fiebre, escalofríos y orinas oscuras debidas a la hemoglobinuria. Estas orinas de color «Coca-Cola» o «coñac» no deben ser confundidas con coluria ni con mioglobinuria, que muestran un aspecto físico muy similar. El efecto de las habas se atribuye a la acción de ciertas agliconas (divicina e isouramilo) que se metabolizan en el propio organismo humano y originan sustancias tóxicas de elevado poder oxidante. La variable expresividad del cuadro clínico, así como del efecto de las habas sobre un mismo individuo (en algunos casos, el paciente ha tomado habas con anterioridad sin presentar problemas) puede explicarse por el diferente contenido en agliconas de las habas crudas y por el efecto que puede tener la acción del calor o el proceso de preparación del alimento.

Diagnóstico

Una anemia de aparición aguda y acompañada de orinas oscuras poco después de la ingesta de medicamentos o habas es siempre altamente sugestiva de déficit de G-6-PD. Por ello, ante todo debe confirmarse debidamente este antecedente y en caso de duda recurrir a la información fácilmente asequible que ofrece el portal web de la red europea de anemias minoritarias o ENERCA (http://www.enerca.org). En este portal puede recabarse información y asesoramiento, así como una lista actualizada de los medicamentos peligrosos para individuos portadores de un déficit de G-6-PD.

En caso de crisis hemolítica desencadenada por una ingesta de habas o medicamentos, antes de confirmar el diagnóstico mediante la medida *in vitro* de la actividad G-6-PD, es muy útil realizar un frotis de sangre y observar la morfología de los hematíes, ya que esta se caracteriza por una distribución anómala de la Hb en su interior o excentrocitosis (fig. 196-16), así como por la presencia de algún esquistocito o hematíe fragmentado *(bitte-cell)*. La confirmación diagnóstica exige siempre el conocimiento de actividad enzimática en el hemolizado, ya que en varones y mujeres homocigotos esta es prácticamente «0», excepto cuando existe una intensa reticulocitosis, situación en que el valor es algo más elevado.

Tratamiento

Es siempre preventivo y consiste en evitar en lo posible el contacto con las sustancias que pueden desencadenar la crisis hemolítica. En casos de hemólisis aguda muy intensa con gran componente intravascular, la hemoglobina liberada de los hematíes al plasma, al llegar masivamente al riñón, puede producir una insuficiencia renal subsidiaria de diálisis.

Déficit de piruvato-cinasa

El déficit de piruvato-cinasa (PK) constituye el modelo de enzimopatía por defecto de la glucólisis anaerobia y su consecuencia es la disminución de la capacidad energética del eritrocito (ATP).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 196-5 Principales fármacos que pueden desencadenar la crisis hemolítica en el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

	ACCIÓN INTENSA	ACCIÓN MODERADA
Antipiréticos	Acetanilida[a] Acetofenetidina[a]	Ácido acetilsalicílico
Sulfamidas y sulfonas	Sulfapiridina Sulfacetamida Salicilazosulfapirina (salazopirina)[b] Sulfametoxazol[b]	Sulfadiazina Sulfaguanidina Sulfamerazina Sulfametoxipiridazina
Antipalúdicos	Primaquina Pamaquina	Cloroquina Nitrofuranos
Nitrofuranos	Furazolidona	Nitrofurazona
Otros	Azul de metileno	Antazolina
	Ácido nalidíxico	Ácido ascórbico (vitamina C)
	Naftaleno	Cloranfenicol
	Dimercaprol	Isoniazida
	Acetilfenilhidrazina[b]	L-DOPA
	Azul de toloudina	Menadiona
	Fenilbutazona	Ácido paraaminobenzoico
	Vitamina K	Probenecid
	Colquicina	Procaína
	Mepacrina	Pirimetamina
	Estreptomicina	Trimetoprim

[a]Medicamento alternativo: acetaminofeno (paracetamol).
[b]Administrados a grandes dosis pueden producir hemólisis en individuos sanos.

Cuadro clínico

Predomina en la etnia blanca y afecta por igual a ambos sexos. Su forma de transmisión es autosómica recesiva y la elevada variabilidad de las mutaciones observadas explica que, en ausencia de consanguinidad, los pacientes sean generalmente portadores de dos variantes moleculares diferentes (dobles heterocigotos) y sólo rara vez de una misma variante (homocigotos). Los portadores heterocigotos suelen carecer de expresividad clínica. La mayoría de los casos se diagnostican en la infancia o durante los primeros años de vida y la intensidad de las manifestaciones clínicas es muy variable (anemia leve o moderada o hemólisis crónica intensa de inicio neonatal).

Diagnóstico

El déficit de PK cursa con un síndrome hemolítico de intensidad variable e intensa reticulocitosis por lo que suele observarse macrocitosis. Las alteraciones morfológicas de los eritrocitos son inespecíficas, a excepción de algunos casos en los que pueden observarse equinocitos *(burr cells),* lo que facilita la orientación diagnóstica.

La demostración del déficit enzimático exige la medida de la actividad PK en el hemolizado, para lo cual debe procurarse eliminar bien los leucocitos, ya que estos presentan una actividad PK normal (la PK leucocitaria es codificada por un gen diferente al de la PK eritrocitaria). La reticulocitosis explica que la actividad PK siempre se halle algo por encima de la que correspondería a los eritrocitos maduros, lo que puede enmascarar un déficit. Por ello, en pacientes con anemia, reticulocitosis y actividad PK dentro de los límites inferiores de la normalidad es muy conveniente calcular el llamado *índice PK/HK* o cociente entre las actividades PK y hexocinasa (HK), ya que suele hallarse disminuido. Los portadores heterocigotos del déficit PK presentan un 50% de actividad por lo que, cuando en un niño con anemia y reticulocitosis se sospecha un déficit de PK, el análisis de la enzima en ambos padres puede suministrar la clave diagnóstica al demostrar que son portadores heterocigotos del déficit.

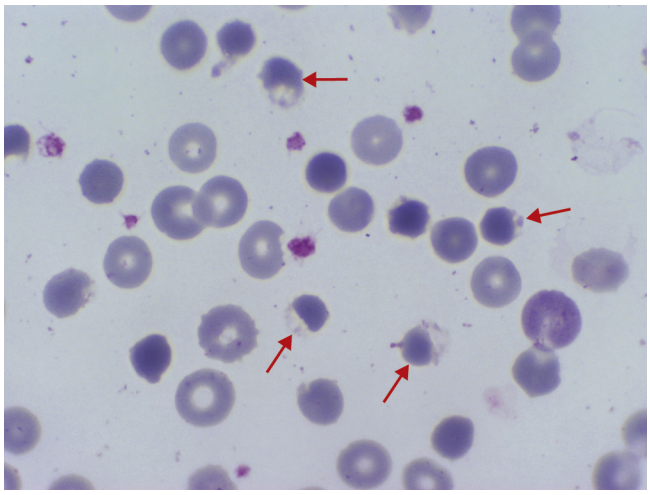


Figura 196-16 Presencia de excentrocitos en sangre periférica *(flechas).*

Mecanismo molecular

Hasta la actualidad se han descrito unas 200 mutaciones diferentes en el gen *PK (PK-LR)* distribuidas por toda la geografía mundial. Muchas de ellas se han observado en Europa, donde se presentan marcadas diferencias entre regiones geográficas. Así, en el sur y las regiones mediterráneas la mutación más frecuente es un cambio de citosina por timina en el nucleótido 1456 (Arg486 → Trp), mientras que en el centro y el norte la más frecuente es un cambio de guanina por adenina en el nucleótido 1529 (Arg510 → Gln).

Tratamiento

El déficit de PK carece de tratamiento y la única alternativa en los casos de anemia grave es la esplenectomía cuya eficacia, aunque muy inferior a la que se observa en la EH, permite incrementar la concentración de Hb en unos 100-150 g/L) que muchas veces es suficiente para disminuir o cesar el requerimiento transfusional. En casos de síndrome hemolítico crónico, con anemia moderada o intensa es recomendable la administración preventiva de ácido fólico para evitar el agotamiento de las reservas por exceso del consumo.

Déficit de glucosa fosfato isomerasa

La glucosa fosfato isomerasa (GPI) pertenece a la glucólisis anaerobia y su comportamiento clínico es prácticamente superponible al déficit de PK. Aunque con una frecuencia muy inferior, este déficit enzimático es considerado como el tercero en frecuencia después del déficit de PK. Recientemente se ha demostrado que la GPI existe bajo isoformas con diferentes funciones de manera que, mientras en el hematíe, su actividad es exclusivamente enzimática, en otros tejidos puede ejercer otras actividades como la hormonal o estimulante del crecimiento. Así, en el sistema nervioso existe una isoforma GPI con actividad de neuroleucina lo que explica que, en algún paciente con déficit de GPI y anemia hemolítica crónica, pueda observarse también una afección del sistema nervioso y retraso mental.

Déficit de pirimidina 5´-nucleotidasa

La P5´N pertenece a la vía del metabolismo nucleotídico y su déficit hereditario se acompaña de anemia hemolítica crónica e intenso punteado basófilo. El déficit de P5´N compite con el de GPI en frecuencia de forma que, en algunas áreas como Japón, se le considera el tercero en frecuencia después del déficit de PK en lugar del déficit de GPI, que ocupa el cuarto lugar. Dado que la P5´N bloquea la degradación del RNA, como es propio del proceso normal de maduración eritrocitaria, condiciona un exceso de derivados nucleotídicos en el interior de los eritrocitos maduros, lo que explica el característico punteado basófilo útil para diferenciar esta enzimopatía de otras causas de hemólisis crónica. En forma adquirida se ha descrito un déficit de P5´N en el saturnismo o intoxicación por el plomo y en las talasemias.

Tabla 196-6 Hemoglobinopatías estructurales. Relación entre el tipo de mutación y su repercusión clínico-biológica

LOCALIZACIÓN	CONSECUENCIA ELECTROFORÉTICA	ELECTROFORESIS MOLECULAR	ESTABILIDAD CLÍNICA	CLÍNICA
Superficie	Cambio de carga	Alterada	Normal, asintomática o anemia hemolítica aguda	
Unión Fe^{++}-globina	Metahemoglobina	Alterada	Disminuida	Cianosis
Cavidad del hemo	Pérdida del hemo	Variable	Disminuida	Anemia hemolítica crónica
Interacciones entre cadenas de globina	Equilibrio oxi-Hb/desoxi-Hb	NO	Variable	Eritrocitosis (poliglobulia)

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Andolfo I, Alper SL, De Franceschi L, Auriemma C, Russo R, De Falco L, et al. Multiple clinical forms of dehydrated hereditary stomatocytosis arise from mutations in PIEZO1. Blood 2013;121:3925-35.

Bolton-Maggs PHB, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King MJ. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis-2011 update. Br J Haematol 2011;156:37-49.

Koralkova P, van Solinge WW, van Wijk R. Rare hereditary red blood cell enzymopathies associated with hemolytic anemia-pathophysiology, clinical aspects, and laboratory diagnosis. Int J Lab Hematol 2014;36:388-97.

Luzzatto L, Seneca E. G6PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with on-going clinical implications. Br J Haematol 2014;164:469-80.

Vives Corrons JL. Anemias hemolíticas. Aspectos generales. Anemias hemolíticas hereditarias. En: Sans J, Besses C, Vives-Corrons JL, eds. Hematología Clínica. Barcelona: Elsevier; 2006. p. 187-221.

HEMOGLOBINOPATÍAS

J. L. Vives Corrons

Las hemoglobinopatías (o globinopatías) son alteraciones cualitativas o cuantitativas de la globina, secundarias a mutaciones genéticas, cuya consecuencia puede ser una modificación estructural *(hemoglobinopatías estructurales)* o una disminución variable de la síntesis de una cadena de globina, sin alteración estructural *(talasemias)*. Ambos trastornos tienen un origen hereditario, y su estudio va íntimamente asociado a la historia clínica del paciente, antecedentes personales o familiares, origen étnico y otros exámenes hematológicos de carácter general, como, por ejemplo, el hemograma y ciertas pruebas generales, entre las que destaca el estudio del hierro.

Hemoglobinopatías estructurales

Son el resultado de mutaciones genéticas que afectan a la estructura de la molécula proteica, ya que comportan la sustitución de un aminoácido por otro diferente en alguna de las cadenas de globina (α, β, δ y γ). En un elevado número de casos, esta sustitución produce un cambio de la carga superficial de la proteína, lo que permite diferenciar esta hemoglobina mutada de la normal (HbA) mediante técnicas de fraccionamiento como la electroforesis o la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). La repercusión sobre la hemoglobina y, por ende, sobre la manifestación clínica de la mutación depende del lugar de la molécula donde se ha producido. Así, si esta ha tenido lugar en una zona alejada de su superficie, posiblemente no podrá ser identificada mediante electroforesis, pero es muy probable que se produzcan alteraciones de otras propiedades moleculares que también permiten su fácil identificación como, por ejemplo, una inestabilidad molecular, polimerización en medios hipoxémicos, alteración de la afinidad por el oxígeno y otras. En ocasiones, la mutación no produce ningún cambio de las propiedades moleculares de la Hb y carece de expresividad clínica (mutaciones silentes).

Las hemoglobinopatías estructurales se transmiten hereditariamente con carácter autosómico recesivo, de manera que mientras el estado homocigoto se caracteriza por la presencia exclusiva de la hemoglobina mutada sin hemoglobina normal, en el heterocigoto se observa un porcentaje variable de hemoglobina mutada que coexiste con la hemoglobina normal. Si la mutación afecta a la cadena β, coexiste un 50% de hemoglobina mutada con un 50% de hemoglobina normal (HbA), mientras que si la mutación afecta a la cadena α se observa un 25% de hemoglobina mutada y un 75% de HbA. Esto obedece a que el gen *α*, a diferencia del *β*, tiene el doble de dotación genética (dos genes idénticos en cada cromosoma).

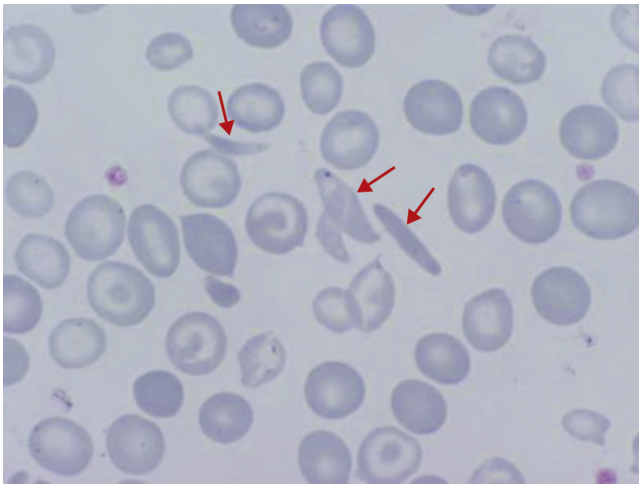


Figura 196-17 Hematíes falciformes *(flechas)*.

En caso de mutaciones con repercusión funcional, tanto la expresividad biológica de la hemoglobinopatía como sus manifestaciones clínicas dependerán del tipo y, sobre todo, de la localización de la mutación (tabla 196-6).

La hemoglobinopatía estructural más frecuente y mejor conocida es la hemoglobinopatía S (HbS), debida a la sustitución del ácido glutámico (Glu) por la valina (Val) en el sexto residuo de la cadena β (β6 Glu → Val). La HbS es funcionalmente normal, pero cuando se desoxigena y polimeriza da lugar a la aparición de estructuras fibrilares rígidas, que deforman intensamente el hematíe, haciendo que adquiera una forma semilunar o de «hoz» muy característica, hecho por el que se lo conoce como *hematíe falciforme* (fig. 196-17). Hasta la actualidad se han descrito más de 500 hemoglobinopatías diferentes a la HbS, algunas de las cuales se resumen en la tabla 196-7.

Hemoglobinopatía S

Concepto

La hemoglobinopatía S (HbS) (β6 Glu → Val) afecta, aproximadamente, a un 8% de la población negra de EE. UU. y un 25% de la población africana, especialmente subsahariana. Con menor frecuencia se encuentra también en la península arábiga, el subcontinente indio y diversas zonas del Magreb. Ocasionalmente puede hallarse en focos de población autóctona del área mediterránea (España, Italia y Grecia). El elevado impacto inmigratorio de estas poblaciones hacia Europa, observado a lo largo de los últimos 20 años, ha producido un aumento significativo de la prevalencia de esta y otras hemoglobinopatías en España y otros países de la Unión Europea, donde actualmente es ya aconsejable la puesta en marcha de programas de cribado.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 196-7 Hemoglobinopatías estructurales conocidas no debidas a HbS

NOMBRE	SUSTITUCIÓN AMINOACÍDICA	ANOMALÍAS FUNCIONALES
Hemoglobina C	β6 (A3/Glu) → Lys	No
Hemoglobina D Punjab	β121 (GH4) Glu → Gln	No
Hemoglobina Köln	β98 (FG5) Val → Met	Inestable
Hemoglobina Fannin-Lubbock	β119 (GH2) Gly → Asp	Inestable
Hemoglobina Barcelona	β94 (FG1) Asp → His	Afinidad aumentada por el O_2
Hemoglobina G Filadelfia	α68 (E17) Asn → Lys	—
Hemoglobina Chesapeake	α92 (FG4) Arg → Leu	Afinidad aumentada por el O_2
Hemoglobina J París	α2 (A10) Ala→ Asp	No
Hemoglobina M Boston	α58 (E7) His→ Tyr	Metahemoglobinemia
Hemoglobina M Iwate	α87 (F8) His→ Tyr	Metahemoglobinemia

Tabla 196-8 Riesgo de padecer síndrome falciforme en caso de coexistir dos hemoglobinopatías diferentes en un mismo individuo (doble heterocigotos)*

		PADRE									
	PORTADOR/A	HbS	β-tal	δβ-tal	Hb Lep	HbE	HbO	HbC	HbD	HPPF	NP
MADRE	HbS										
	β-tal										
	δβ-tal										
	Hb Lepore										
	HbE										
	HbO^{Arab}										
	HbC										
	HbD										
	HPPF										
	NP										

*Riesgo alto (rojo). Riesgo moderado (naranja). Riesgo inexistente (blanco).

Fisiopatología

La Hb es soluble, como la HbA, en condiciones normales de oxigenación de la sangre, mientras que, a diferencia de esta, su solubilidad disminuye en ambientes hipoxémicos que reducen la presión parcial de oxígeno de la sangre. En este caso, la pérdida de solubilidad obedece a un fenómeno de polimerización de las moléculas de hemoglobina que adquieren una estructura fibrilar de aspecto cristaloide y semirrígida, por lo que deforman intensamente el hematíe (hematíe falciforme). Los hematíes falciformes son, además de rígidos, muy frágiles, por lo que al tiempo que obstruyen los capilares de la microcirculación, dando lugar a microinfartos generalizados, se fragmentan y rompen causando un cuadro de anemia hemolítica. La combinación de crisis vasooclusivas y hemolíticas, junto con un conjunto de complicaciones derivadas, generalmente graves, da lugar a un cuadro clínico grave que se conoce como *síndrome falciforme,* en el que destaca la anemia falciforme. La gravedad del cuadro clínico depende de la intensidad de la falciformación, la cual depende de diversos factores que se analizarán más adelante. Entre ellos, el más importante es la concentración de HbF, ya que al no presentar falciformación, cuando aumenta, disminuye la intensidad del cuadro clínico. Por ello, la administración de hidroxiurea (HU), un medicamento que aumenta la concentración de HbF, disminuye la intensidad de la falciformación.

Cuadro clínico

En su forma heterocigota simple, es decir, un único alelo mutado y no asociado a otro gen de hemoglobinopatía o talasemia, la HbS es prácticamente siempre asintomática y sólo muestra sintomatología clínica cuando prácticamente toda la hemoglobina del individuo es HbS, lo que la mayoría de las veces corresponde a su forma homocigota. Los estados heterocigotos de HbS pueden acompañarse de un síndrome falciforme de intensidad variable sólo cuando el alelo coexiste con otros alelos mutados de hemoglobinopatías (p. ej., HbC) o de talasemias (formas doble heterocigotas). En todos estos casos, el riesgo de padecer un síndrome falciforme, y su gravedad, dependerá de la naturaleza del otro alelo mutado (tabla 196-8). La manifestación del síndrome falciforme, también conocido como *síndrome drepanocítico* o *drepanocitosis,* consiste en anemia crónica de intensidad variable, y generalmente moderada, que cursa con crisis de agudización acompañadas de episodios vasooclusivos que afectan a diversos tejidos del organismo, especialmente bazo, hígado, cerebro, pulmón y huesos. Este síndrome, en general grave, requiere tratamiento de urgencia en unidades clínicas especializadas y aparece en situaciones diversas, pero especialmente cuando el individuo se somete a ambientes con baja presión de oxígeno. La gravedad del cuadro clínico depende fundamentalmente de la intensidad de las crisis vasooclusivas, especialmente en el cerebro, donde pueden producir convulsiones o trastornos neurológicos graves que pueden inducir al coma. Las crisis vasooclusivas óseas favorecen la aparición de infartos, sobre todo en las vértebras y cabeza del fémur (necrosis aséptica); también es relativamente frecuente su asociación a osteomielitis por *Salmonella.* Las manifestaciones viscerales pueden afectar prácticamente a todos los órganos, y suelen ser frecuentes la hipertensión pulmonar, los abscesos hepáticos y los trastornos visuales debido a infartos de la microcirculación retiniana. El cúmulo de eritrocitos falciformes y rígidos en los territorios capilares periféricos con insuficiente circulación de retorno puede favorecer la aparición de úlceras crónicas, especialmente en las extremidades inferiores (úlceras maleolares).

Es de señalar que el estado heterocigoto, generalmente asintomático, confiere protección frente a la malaria, lo que explica la elevada

prevalencia de portadores de HbS en aquellas regiones del planeta donde la malaria ha sido, o continúa siendo, una enfermedad endémica.

Diagnóstico

Como se ha comentado anteriormente, la existencia de un síndrome drepanocítico con anemia falciforme puede ponerse fácilmente de manifiesto mediante un examen morfológico de la sangre y observación de los característicos hematíes falciformes o drepanocitos (v. fig. 196-17). La demostración de HbS requiere un estudio de hemoglobinas, clásicamente una electroforesis sobre acetato de celulosa a pH 8,6 (banda anómala lenta) o mediante HPLC. En situaciones de urgencia en que no se dispone de técnicas de fraccionamiento proteico puede resultar muy útil la llamada *prueba de la solubilidad de la HbS en tampón fosfato* o *prueba de Itano.* También puede recurrirse como prueba de escrutinio a la falciformación *in vitro,* aunque esta resulta algo más laboriosa que la anterior.

Tratamiento

El tratamiento de los síndromes falciformes va dirigido a la prevención de las crisis, procurando evitar el riesgo de infecciones, la deshidratación, la desoxigenación, la estasis circulatoria y el frío. La HU constituye, hoy en día, el tratamiento de elección en niños y pacientes jóvenes, donde se recomienda, incluso de forma preventiva, para evitar la aparición de crisis vasooclusivas. En adultos se opta por un tratamiento personalizado según la intensidad y frecuencia de las crisis vasooclusivas. En casos en que el síndrome falciforme es muy intenso o muy repetido puede recurrirse al trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), que, en caso de tener éxito, supone la curación de la enfermedad.

Otras hemoglobinopatías por mutación superficial

Su importancia clínica es mucho menor que la de la HbS porque no cursan con manifestaciones tan graves como el síndrome falciforme, excepto cuando coexisten con un gen de HbS, en cuyo caso se engloban dentro del mismo patrón de expresividad clínica. Por ello, ante un síndrome drepanocítico, es muy importante extremar al máximo los procedimientos diagnósticos para no confundir una hemoglobinopatía S homocigota con estados doble heterocigotos de HbS y con otras hemoglobinopatías.

Hemoglobinopatía C (HbC)

Se caracteriza por la sustitución del ácido glutámico de la posición 6 de la cadena β por lisina. Es una hemoglobinopatía propia del África Occidental, pero no infrecuente en España. El estado heterocigoto (HbAC) es asintomático, mientras que el homocigoto (BBC) se acompaña de una moderada anemia hemolítica de carácter crónico y esplenomegalia. La morfología eritrocitaria se caracteriza por la aparición de hematíes «en diana» (fig. 196-18).

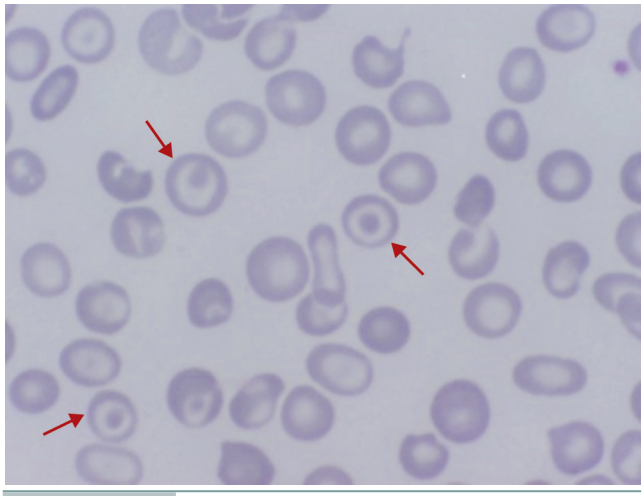


Figura 196-18 Hematíes «en diana» *(flechas).*

Hemoglobinopatía J (HbJ)

Es una Hb de migración rápida. Endémica en Europa, puede encontrarse en España.

Hemoglobinopatía D (HbD)

Asintomática en estado heterocigoto, se caracteriza por una moderada anemia hemolítica en estado homocigoto, muy infrecuente en España.

Hemoglobinopatía E (HbE)

Es relativamente frecuente en el sudeste asiático, y en estado homocigoto cursa con un síndrome anémico leve de características superponibles a la betatalasemia heterocigota. De hecho, es una hemoglobinopatía talasémica; es decir, que la mutación, además de ser estructural, genera un síndrome talasémico. En estado heterocigoto muestra microcitosis moderada sin anemia, que puede pasar inadvertida desde el punto de vista clínico.

Hemoglobinas inestables

Obedecen a un cambio de aminoácidos cerca de la cavidad del hemo que disminuye la estabilidad de la cadena de globina afectada y, con ello, una precipitación de la hemoglobina que, en definitiva, es la causante de la hemólisis. Aunque suelen cursar con esplenomegalia, muchas veces evidente, las hemoglobinas inestables cursan con una anemia de tipo crónico que puede agudizarse en presencia de episodios febriles o ingesta de medicamentos oxidantes. Hasta la actualidad se han descrito más de 100 hemoglobinopatías inestables con manifestaciones clínicas, pueden variar desde la crisis de hemólisis neonatal hasta la ausencia de anemia, pasando por cuadros de anemia hemolítica crónica y crisis de agudización. El diagnóstico debe sospecharse ante una hemólisis crónica de carácter familiar, desencadenada o agravada por infecciones, estados febriles o la ingesta de ciertos medicamentos (como sucede en el déficit de G-6-PD, aunque no tan aparente). El tratamiento depende de la intensidad de la anemia, siendo a veces necesaria la práctica de una esplenectomía. La mayoría de los pacientes, no obstante, requieren únicamente suplementos de ácido fólico y, sobre todo, no exponerse a la acción de los factores desencadenantes.

Hemoglobinopatías con alteración de la afinidad por el oxígeno

Obedecen a mutaciones que se traducen en una mayor o menor afinidad de la hemoglobina por el O_2, alterando con ello el grado de liberación del oxígeno a los tejidos (oxigenación). La forma más frecuente es el aumento de afinidad, que disminuye la liberación de oxígeno a los tejidos (hipoxia) y estimula la síntesis de Epo y, con ello, de la eritropoyesis. Como consecuencia aumenta el número de eritrocitos para realizar la misma función y se produce una eritrocitosis con aumento de la concentración de hemoglobina (poliglobulia compensadora). La manifestación clínica fundamental es la rubicundez facial y el aumento de la viscosidad sanguínea. Resulta muy importante no confundir esta poliglobulia compensadora con la que existe en la policitemia vera (PV), ya que esta forma parte de un síndrome mieloproliferativo. Existen diversos signos clínicos y de laboratorio que permiten esta diferenciación, entre ellos el más destacado es la juventud del paciente y la ausencia de esplenomegalia, así como la existencia de un síndrome similar en alguno de los miembros de su familia. El diagnóstico final requiere la medida de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, que demostrará de manera fehaciente el comportamiento anormal de la hemoglobina frente al oxígeno (aumento de afinidad). También se han descrito hemoglobinopatías con disminución de la afinidad por el oxígeno (p. ej., Hb_{Kansas}), en cuyo caso suelen ser asintomáticas o acompañadas de una ligera disminución de la concentración de hemoglobina bien tolerada clínicamente (anemia fisiológica). En estos casos, el estudio de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno es también un criterio diagnóstico fundamental (disminución de afinidad).

Metahemoglobinemia hereditaria

Obedece a mutaciones que alteran el estado del hierro hemínico favoreciendo su forma oxidada, es decir, incapaz de transportar oxígeno. Normalmente, el hierro de la molécula de hemoglobina se encuentra

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en estado ferroso (Fe^{2+}) y, en condiciones normales, menos del 1% está oxidado (Fe^{3+}) gracias a la existencia de un sistema metabólico específico (sistema diaforasa-citocromo b_5) que mantiene permanentemente reducido el Fe^{3+}. Algunas mutaciones genéticas inducen cambios en la molécula de hemoglobina que impiden la reducción del Fe^{3+} a Fe^{2+}. Hasta el momento se han descrito cinco moléculas de estas Hb, denominadas *HbM*. La única manifestación clínica de la metahemoglobinemia hereditaria es la cianosis que es irreversible («niños azules»), a diferencia de la cianosis debida al déficit de citocromo b_5 reductasa (diaforasa), que puede revertir a la normalidad mediante administración de azul de metileno.

Talasemias

Las talasemias son disminuciones hereditarias de la síntesis de alguna de las cadenas de globina y, según la naturaleza de estas, se clasifican en: α-talasemia (disminución de cadenas α), β-talasemia (disminución de cadenas β) o δ-β-talasemia (disminución simultánea de cadenas δ y β). Existen talasemias en las que coexiste la disminución de síntesis con un defecto estructural (hemoglobinopatías talasémicas). Un ejemplo de ello es la HbE y las debidas a intercambio anómalo de material genético durante la meiosis. En estos casos se producen cadenas de globina híbridas, constituidas por residuos aminoacídicos normales de dos cadenas diferentes de globina. Un ejemplo es la hemoglobina Lepore con mezcla de cadenas β y δ, que cursa clínicamente con una seudopoliglobulia macrocítica *(rasgo talasémico).*

El *mecanismo molecular* de las talasemias es muy variable, aunque destacan las deleciones genéticas en las α-talasemias y los defectos de transcripción en las β-talasemias. Existe también una forma muy leve de talasemia que afecta al gen *α* y que obedece al intercambio con pérdida de pequeñas cantidades de material genético entre dos alelos del gen *α,* como, por ejemplo, la deleción de 3,7 kb, que constituye la forma molecular de rasgo talasémico más frecuente, seguida de las mutaciones del gen *β* (β-talasemia heterocigota). En ambos casos existe un exceso de síntesis de las restantes cadenas de globina, de forma que en el caso de la β-talasemia se observan precipitados intraeritroblásticos de cadenas α y en el caso de α-talasemia, precipitados de cadenas β. Estos precipitados por exceso de cadenas dificultan la maduración normal de los eritroblastos y favorecen la eritropoyesis ineficaz con aborto intramedular, es decir, la desaparición de los eritroblastos en la propia médula ósea antes de madurar a eritrocitos. La eritropoyesis ineficaz constituye, por tanto, el mecanismo fisiopatológico fundamental de la anemia en la talasemia. Igualmente, la disminución de cadenas β da lugar a un aumento compensador de cadenas δ (HbA_2) o γ (HbF), por lo que una mutación del gen *β,* con síntesis parcial de cadenas β (β+-talasemia), suele acompañarse de un moderado aumento de la fracción HbA_2 (3,5-4,8%) y, cuando existe una ausencia total de síntesis (β-talasemia), junto con el aumento de HbA_2 se observa también un aumento de la hemoglobina fetal (HbF).

Betatalasemia

Concepto y etiopatogenia

La betatalasemia (β-talasemia) obedece a un defecto en la síntesis de cadenas β de globina. Los genes *β* se encuentran en el cromosoma 11, junto con los genes *δ* y *γ* (complejo genómico no-α). La mayoría de los casos se deben a mutaciones que afectan al funcionalismo del RNA, aunque también hay casos delecionales. Se han descrito unas 100 mutaciones, con tendencia al agrupamiento geográfico. En el Mediterráneo, la alteración más frecuente es la que afecta al codón 39. Algunas mutaciones producen una ausencia total de síntesis (β^o), mientras que otras sólo una reducción variable de la misma (β^+). En ambos casos, el exceso de cadenas α, insolubles, precipita en el interior de los eritroblastos y, junto con la liberación del hierro intracelular, origina la formación de un exceso de radicales libres que dañan las proteínas y los lípidos de la membrana. La vitamina D de la membrana disminuye, lo cual contribuye a una mayor desestructuración de proteínas y lípidos. La presencia de cadenas γ «neutraliza» hasta cierto punto el exceso de cadenas α, ya que permitirá la formación de HbF. Como consecuencia de estos procesos, la hemoglobinización es defectuosa y se produce la muerte intramedular de un gran número de precursores de la serie roja (eritropoyesis ineficaz) y hemólisis periférica de los eritrocitos defectuosos. El resultado final es una anemia de intensidad variable. Cuando la anemia es muy intensa y de inicio neonatal (talasemia mayor), puede acompañarse de una expansión de la médula ósea con aumento del grosor del díploe («cráneo en cepillo») o de la aparición de tumoraciones vertebrales con compresión de la médula espinal o sus ramificaciones y dar lugar a un síndrome neurológico más o menos grave.

Cuadro clínico

La expresividad clínica de la β-talasemia depende de la intensidad del déficit de síntesis de cadena β, la cual varía según la naturaleza de la mutación y su presencia en estado homocigoto o heterocigoto. En nuestro medio, la forma más frecuente de talasemia es la β-talasemia menor o rasgo talasémico, que se caracteriza por una anemia muy ligera o inexistente, con un VCM disminuido (microcitosis). Hoy en día, la detección del rasgo talasémico viene facilitada por el empleo de analizadores hematológicos automatizados que suministran sistemáticamente el VCM. Con todo, su diagnóstico definitivo requiere del estudio de hemoglobinas mediante los procedimientos ya citados (electroforesis o HPLC). Mediante todos estos procedimientos, el rasgo talasémico se pone de manifiesto por un aumento de la fracción HbA_2 (igual o superior al 3,5%) y, ocasionalmente, también de HbF (superior al 1,5%).

Desde el punto de vista molecular, estas formas leves de β-talasemia obedecen a estados heterocigotos de alelos β^+ (β^+/β) o $\beta^o(\beta^o/\beta)$, mientras que las formas graves obedecen a estados homocigotos o doble heterocigotos con síntesis de cadenas β disminuida ($\beta^+\beta/^+$) o muy disminuida ($\beta^o/\beta+$) o inexistente (β^o/β^o). En general, las formas doble heterocigotas suelen cursar con clínica algo más atenuada (talasemia intermedia), mientras que las formas homocigotas graves (β^o/β^o) lo hacen con intensa anemia crónica, de inicio neonatal y requerimiento transfusional (talasemia mayor). A la talasemia mayor se la conoce también como *anemia de Cooley* o *anemia mediterránea,* por ser relativamente frecuente en pobladores de esta región geográfica.

Es probablemente la forma más grave de anemia hemolítica congénita. Los niños con talasemia mayor desarrollan la enfermedad a partir de los 4-5 meses de vida, cuando se produce el cambio de la síntesis de cadenas γ por β. En este momento aparece una anemia microcítica intensa (Hb inferior a los 80 g/L) con eritroblastosis (eritroblastos circulantes). El estudio de hemoglobinas pone de manifiesto el predominio de HbF, con una pequeña fracción de HbA_2 y un porcentaje variable de HbA dependiendo de si la mutación es tipo β^o o β^+. El estudio de la síntesis de cadenas de globina demostrará un marcado desequilibrio α/β, y las técnicas de análisis del DNA pondrán de manifiesto la alteración genética de cada alelo. El desarrollo corporal del niño con talasemia mayor es deficiente y, paulatinamente, aparecen las complicaciones derivadas de la eritropoyesis ineficaz y la hemólisis crónica: facies mongoloide, eritropoyesis extramedular, con hepatoesplenomegalia y sobrecarga férrica, generalmente debida al intenso y permanente requerimiento transfusional. La acumulación de hierro afecta al organismo de forma general, depositándose primero en el SMF y después en los parénquimas hepático, pancreático, cardíaco y de diferentes órganos endocrinos (estados de sobrecarga férrica). Las infecciones bacterianas son frecuentes, sobre todo en la infancia. Hasta la introducción de los quelantes de hierro, primero en infusión permanente por bomba peristáltica y más recientemente por vía oral, la vida media de estos pacientes ha pasado de los 40 años a una situación casi normal. La muerte solía sobrevenir antes de los 30 años, sobre todo por insuficiencia cardíaca y arritmia o insuficiencia hepática e infecciones sobreañadidas debido a la sobrecarga de hierro.

Tratamiento

El tratamiento básico es la transfusión periódica de sangre para mantener la Hb por encima de 120 g/L. La hemosiderosis se combate con la administración prolongada de quelantes del Fe y, en algunos casos, está indicada la esplenectomía para reducir el hiperesplenismo. Deben administrarse suplementos de ácido fólico. El único tratamiento curativo es el TPH, que tiene una tasa de éxito del 80%, especialmente en pacientes con menos alteraciones debidas a hemosiderosis.

Alfatalasemia

Concepto y etiopatogenia

La alfatalasemia (α-talasemia) obedece a un defecto en la síntesis total o parcial de cadenas α. Cada cromosoma 16 tiene dos pares de genes *α,* por lo que la dotación genética normal es αα/αα. El principal mecanismo por el que se producen las talasemias α es la deleción o pérdida de un gen. A diferencia de la β-talasemia, donde predominan las mutaciones del gen *β* en zonas relacionadas con la maduración del m-RNA, en la α-talasemia predominan las deleciones de uno o más genes *α*. Las formas no delecionales son menos frecuentes que en la β-talasemia y obedecen, como aquella, a mutaciones, que alteran la transcripción del m-RNA o que producen la síntesis de un m-RNA no funcional. Con todo, la aplicación sistemática de los métodos de biología molecular ha permitido describir un número cada vez más elevado de variantes moleculares de α-talasemia debidas a mutaciones del gen *α2,* que, al igual que en la β-talasemia, alteran el proceso madurativo del m-RNA. En España, la deleción más frecuente es la que afecta 3,7 kb de DNA ($-\alpha^{3,7}$), aunque existen también otras deleciones que afectan segmentos de DNA mucho más extensos ($-\alpha^{4,2}$,$-\alpha^{Med}$,$-\alpha^{SEA}$). El déficit de cadenas α se acompaña de un exceso de cadenas β, que al unirse entre sí forman homotetrámeros β4 (hemoglobina H). Durante el período fetal, en el que, en lugar de cadenas β, existen cadenas γ, se forman homotetrámetros γ_4, que reciben el nombre de *hemoglobina Bart.*

Cuadro clínico

Las formas clínicas de α-talasemia dependen del número de genes delecionados. Así, la forma más grave es la deleción de cuatro genes (anasarca fetoplacentaria o *hydrops fetalis*). En esta forma no se sintetizan cadenas α y, por tanto, no existe HbA ni HbF y sólo combinación de cadenas β (β4) o hemoglobina H y de cadenas γ (γ_4) o hemoglobina Bart. Estas hemoglobinas embrionarias permiten mantener la vida fetal hasta el final del embarazo; sin embargo, a partir de aquí, el cambio hacia la síntesis de HbA resulta imposible, lo que conduce inexorablemente a la muerte del feto antes de nacer o poco después del nacimiento. Esta forma clínica de α-talasemia es, por tanto, incompatible con la vida.

La deleción de tres genes da lugar a la hemoglobinopatía H (HbH), caracterizada por anemia de intensidad variable y «cuerpos de Heinz» o inclusiones eritrocitarias características por precipitación de la HbH al incubar los hematíes con un colorante «vital» como, por ejemplo, el azul de metileno. El diagnóstico de esta forma de talasemia consiste en poner de manifiesto la presencia de HbH (y también la Hb Bart) en la sangre del cordón mediante electroforesis o HPLC.

La deleción de uno o dos genes da lugar a las formas leves de α-talasemia, que son las más frecuentes en nuestro medio, especialmente la deleción de un solo gen (deleción de 3,7 kb), que es totalmente asintomática y sólo puede diagnosticarse mediante análisis del DNA y, ocasionalmente, el estudio *in vitro* de la síntesis de cadenas de globina. Aunque durante muchos años fue considerada muy rara, la prevalencia de esta forma de α-talasemia en España se cifra entre un 0,02% y 0,5%, según las áreas geográficas y, al igual que el rasgo talasémico, su diagnóstico diferencial debe establecerse con la anemia ferropénica, en la que rara vez se observan cifras elevadas de hematíes. Clínicamente estas formas leves de α-talasemia son asintomáticas, y su única manifestación clínica es la microcitosis moderada (VCM: 79-83fl), por lo que pueden pasan inadvertidas. Por ello, muchas de estas microcitosis, de carácter familiar y no diagnosticadas, han resultado ser formas heterocigotas de α-talasemia.

Deltabetatalasemia

La deltabetatalasemia (δβ-talasemia) se caracteriza por un defecto en la síntesis de cadenas δ y β. Genéticamente se deben a amplias deleciones en el cromosoma 11. En estado homocigoto sólo se sintetiza HbF, y en el heterocigoto se aprecia un valor elevado de HbF (entre el 7% y el 16%) con presencia de las restantes fracciones hemoglobínicas normales. Las manifestaciones clínicas sólo se observan en el estado homocigoto y suelen ser parecidas a una β-talasemia intermedia de baja intensidad (anemia macrocítica moderada). La talasemia δβ heterocigota es relativamente frecuente en la zona mediterránea de España, aunque menos que la β-talasemia. La δβ-talasemia debe distinguirse de la Hb_{Lepore}, debida a un entrecruzamiento *(crossing-over)* entre los genes *δ* y *β,* aunque las manifestaciones clínicas son muy similares, si bien se caracteriza por un mayor grado de anemia microcítica e hipocromía.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Vives Corrons JL. Hemoglobinopatías estructurales. En: Sans Sabrafen J, Besses C, Vives Corrons JL, eds. Hematología Clínica. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2006. p. 223-45.

Vives Corrons JL. Talasemias y Síndromes Talasémicos. En: Sans Sabrafen J, Besses C, Vives Corrons JL, eds. Hematología Clínica. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2006. p. 247-72.

Weatherall DJ, Clegg JB. The Thalassemia Syndromes. 4th ed. Oxford: Blackwell Science; 2001.

Weatherall DJ, Clegg JB, Higgs DR, Wood WG. The Hemoglobinopathies. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, eds. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases. 8th ed. Edinburgh: Elsevier; 2000.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS ADQUIRIDAS

A. Pereira Saavedra

Son las causadas por factores externos al hematíe, los cuales pueden ser de tipo inmune (autoinmune o aloinmune), mecánico, tóxico o infeccioso.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOINMUNES

Están producidas por auto-Ac dirigidos contra Ag presentes en la membrana del hematíe. El mecanismo de la hemólisis y el cuadro clínico dependerán de la clase inmunoglobulínica del auto-Ac (IgG o IgM), de su temperatura de reacción óptima y de su capacidad para activar el complemento sobre la membrana del hematíe. Los hematíes sensibilizados por auto-Ac de clase IgG que no activan el complemento sufren hemólisis extravascular al ser capturados y fagocitados por los macrófagos esplénicos. La captura se produce cuando el fragmento Fc de la molécula de auto-Ac reacciona con el receptor Fcγ de la membrana del macrófago. En cambio, los hematíes recubiertos por la fracción C3b del complemento son capturados y destruidos por los macrófagos hepáticos, ya que sólo estos poseen el receptor (CR3) capaz de reconocer el C3b. Finalmente, los auto-Ac que activan el complemento hasta el complejo lítico C5b-C9 producen hemólisis intravascular. El mecanismo de hemólisis predominante en cada tipo de anemia hemolítica autoinmune (AHAI) será el factor que determine el tratamiento óptimo para cada una de ellas.

En cuanto a la temperatura de reacción del auto-Ac, clásicamente se ha distinguido entre «Ac calientes», que reaccionan mejor a 37 °C, y «Ac fríos», que lo hacen mejor a bajas temperaturas. El primer tipo se suele asociar con Ac de clase IgG y el segundo, con los de clase IgM. Sin embargo, la temperatura óptima de reacción no depende del Ac sino de la naturaleza del Ag que este reconoce en la superficie del hematíe. Los Ac dirigidos contra Ag de naturaleza proteica reaccionan mejor a 37 °C, mientras que los dirigidos contra Ag de naturaleza glucídica lo hacen mejor a baja temperatura.

Los exámenes inmunohematológicos necesarios para el diagnóstico de la AHAI son las pruebas de antiglobulina directa (PAD), más conocida como *test de Coombs directo,* que determina la presencia de IgG y/o la fracción C3 del complemento sobre la membrana del hematíe, la prueba de antiglobulina indirecta (PAI), que determina la existencia de Ac libre en el plasma, y la investigación de Ac en el eluido de los hematíes. El fundamento de estas pruebas se explica en el capítulo 210, Grupos sanguíneos e inmunohematología. La tabla 196-9 resume la interpretación clínica de los exámenes inmunohematológicos en el contexto de la AHAI.

Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes

Es el tipo de AHAI más frecuente. Está producida por auto-Ac que reaccionan preferentemente a 37 °C y que se dirigen contra Ag de naturaleza proteica presentes en los hematíes de todas las personas. El auto-Ac es generalmente de clase IgG, y sólo en raras ocasiones es de clase IgM (AHAI por Ac IgM «calientes»). La incidencia se estima en 10 casos por

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 196-9 Interpretación y diagnóstico diferencial del resultado de los exámenes inmunohematológicos

PRUEBA DE ANTIGLOBULINA DIRECTA	Ac EN EL ELUIDO DE LOS HEMATÍES	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
IgG (con o sin C3)	Panaglutinina IgG	AHAI por «auto-Ac calientes»
	Alo-Ac	Reacción transfusional hemolítica aguda o retardada
	Negativo	AHAI por fármacos (mecanismo de haptenos)
		Adsorción inespecífica de IgG sobre la membrana del hematíe*
C3 aislado	No procede	AHAI por «IgM calientes»
		AHAI por fármacos (mecanismo de inmunocomplejos circulantes)
		Activación inespecífica del complemento

*Debido a hipergammaglobulinemia o al tratamiento con determinados fármacos (p. ej., ribavirina, compuestos de platino, cefalosporinas).
AHAI: anemia hemolítica autoinmune.

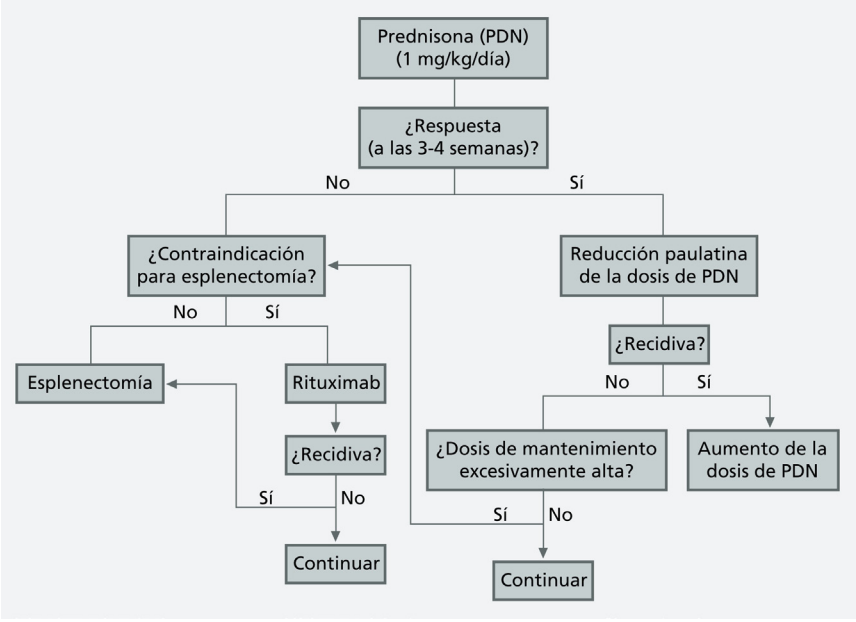


Figura 196-19 Diagrama de flujo que muestra las opciones terapéuticas en la anemia hemolítica autoinmune por «anticuerpos calientes».

millón de habitantes y año. Predomina en las mujeres y puede aparecer a cualquier edad. En la mayoría de los casos la AHAI no se asocia con ninguna otra enfermedad (AHAI idiopática); en el resto, las enfermedades concomitantes más frecuentes son LES y LLC. El síndrome de Evans es la asociación de AHAI y trombocitopenia autoinmune.

Cuadro clínico

La presentación puede ser aguda o insidiosa y tanto el cuadro clínico como los parámetros de laboratorio son los típicos de la hemólisis extravascular (v. Anemias hemolíticas. Síndrome hemolítico). Puede haber esplenomegalia en 1/3 de los casos, sobre todo cuando la presentación es subaguda. El hallazgo de adenopatías, hepatomegalia o exantema cutáneo debe alertar sobre la presencia de enfermedades concomitantes.

Diagnóstico

La PAD es positiva para IgG (con o sin C3) y el eluido de los hematíes confirmará la presencia de un auto-Ac de clase IgG. La PAI puede ser positiva o negativa, sin que ello tenga connotaciones pronósticas. En los casos de AHAI por auto-Ac IgM «calientes», la PAD será positiva sólo para C3 y en el plasma se encontrará una panaglutinina de clase IgM activa a 37 °C. Es típica la presencia de microesferocitos en la extensión de sangre.

Tratamiento

El tratamiento de primera línea es la prednisona a dosis de 1 mg/kg de peso y día. La mejoría suele producirse dentro de las primeras 2 semanas. Cuando la cifra de Hb supere los 10-11 g/dL, se procederá a la retirada paulatina de los glucocorticoides con el objetivo de pasar a administrarlos a día alternos y a la menor dosis posible que evite la recidiva de la AHAI. Se considerará que el tratamiento con glucocorticoides ha fracasado cuando no se consiga la respuesta dentro de las 3 o 4 primeras semanas o cuando la dosis de mantenimiento necesaria para prevenir la recidiva sea demasiado elevada (p. ej., más de 15 mg/kg de peso y día). Los glucocorticoides reducen la expresión del receptor Fcγ en los macrófagos esplénicos y la producción de auto-Ac.

La esplenectomía es el tratamiento de elección cuando han fracasado los glucocorticoides (fig. 196-19). Cuando la esplenectomía entrañe un riesgo elevado (p. ej., obesidad mórbida, dificultades técnicas, diátesis trombótica) podrá recurrirse al AcMo anti-CD20 (rituximab: 375 mg/m^2 cada 7 días × 4 dosis). El rituximab está formalmente contraindicado en los pacientes con infección por el VHB. Antes de la esplenectomía el paciente debe ser vacunado contra el neumococo, *Haemophilus* y meningococo.

Los pacientes en tratamiento prolongado con glucocorticoides deben recibir protección gástrica con IBP así como difosfonatos, vitamina D y calcio como profilaxis de la osteoporosis. También deberán vigilarse la cifra de glucemia y la presión arterial.

Cuando se requiera una respuesta rápida puede emplearse IgG i.v. a dosis altas (400 mg/kg de peso y día × 5 días) junto con los glucocorticoides, si bien la respuesta es inconstante y transitoria.

En las mujeres en quienes la AHAI no responda a los glucocorticoides debe investigarse la posibilidad de un quiste ovárico, generalmente un teratoma dermoide, ya que, en estos casos, la AHAI responde a la exéresis del tumor pero es resistente tanto a los corticoides como a

la esplenectomía. Los glucocorticoides y la esplenectomía son poco eficaces en la AHAI por Ac IgM «calientes», ya que en este caso la destrucción de los hematíes se produce en los macrófagos del hígado. La AHAI por Ac calientes suele plantear dificultades importantes en las pruebas de compatibilidad transfusional que deberán tenerse en cuenta a la hora de indicar la transfusión de hematíes en estos pacientes.

Anemia hemolítica autoinmune por crioaglutininas

Las crioaglutininas son auto-Ac de clase IgM que reaccionan mejor a baja temperatura. Suelen dirigirse contra Ag eritrocitarios del sistema Ii. La gran mayoría de las personas sanas tiene crioaglutininas a baja concentración e incapaces de reaccionar por encima de 15 °C. Para que produzca hemólisis, la crioaglutinina ha de tener una amplitud térmica (máxima temperatura de reacción) superior a 30 °C, pues esa es la temperatura mínima que se alcanza en el interior de la circulación de las zonas acras expuestas al frío (p. ej., dedos, nariz, orejas). La crioaglutinina produce la aglutinación los hematíes en las vénulas de las zonas acras, lo que explica la acrocianosis, e inicia la fijación del complemento sobre la membrana del hematíe. Cuando los hematíes regresan a la circulación general, cuya temperatura es de 37 °C, la crioaglutinina se desprende pero el complemento continúa y se activa hasta la fracción C3b. Parte del C3b es inactivado a C3d pero los hematíes que estén aún recubiertos por C3b serán capturados y destruidos por los macrófagos hepáticos. Los hematíes recubiertos sólo por C3d tienen una supervivencia normal.

La AHAI por anticuerpos fríos puede seguir un curso agudo y transitorio o crónico con exacerbaciones. La forma aguda se asocia a infecciones; son típicas las causadas por *Mycoplasma pneumoniae* y virus de Epstein-Barr. La forma crónica suele ser idiopática, pero puede constituir la manifestación de un síndrome linfoproliferativo.

Cuadro clínico

Se caracteriza por acrocianosis y signos de hemólisis extravascular tras la exposición al frío. En los casos más graves, la acrocianosis puede progresar a *livedo reticularis* y también puede haber hemólisis intravascular. En las formas de evolución crónica es típico que el grado de anemia y los parámetros de hemólisis sigan un curso cíclico, con empeoramiento durante el invierno y mejoría durante el verano.

Diagnóstico

La PAD es positiva sólo para C3 y la titulación del plasma mostrará una crioaglutinina con una amplitud térmica superior a 30 °C. El hemograma puede estar falsamente alterado por la aglutinación *ex vivo* de los hematíes; es un artefacto típico el aumento desmesurado del VCM y de la CMHC, así como la discordancia entre las cifras de Hto y Hb. En la extensión de sangre se observan microesferocitos y pueden verse aglutinados de hematíes. En los períodos alejados del brote hemolítico pueden faltar los datos analíticos de hemólisis, e incluso la PAD puede ser negativa. Sin embargo, la titulación del plasma pondrá en evidencia la existencia de la crioaglutinina. En las formas crónicas es obligatorio investigar la posibilidad de un síndrome linfoproliferativo.

Tratamiento

Es muy importante instruir al paciente para que evite la exposición al frío. Las formas agudas, asociadas a infecciones, son autolimitadas y no requieren ningún tratamiento específico. En las formas crónicas resulta útil el tratamiento con el AcMo anti-CD20 (rituximab) o con ciclofosfamida o clorambucilo, si bien la respuesta puede ser sólo parcial o transitoria. En la hemólisis aguda que amenace la vida del paciente está indicado el recambio plasmático. En los pacientes con enfermedad por crioaglutininas que deban someterse a cirugía cardíaca deberá evitarse la hipotermia y el enfriamiento de la sangre dentro de la circulación coronaria. Los glucocorticoides no son eficaces en esta variedad de AHAI.

Hemoglobinuria paroxística *a frigore*

Está producida por auto-Ac de clase IgG que se unen a los hematíes a baja temperatura y producen hemólisis intravascular cuando la sangre se calienta de nuevo (hemolisinas bifásicas). Reconocen un Ag eritrocitario del sistema P. La fisiopatología es similar a la descrita para la AHAI por crioaglutininas con la diferencia de que el auto-Ac no aglutina a los hematíes en las zonas acras (falta la acrocianosis) y que la activación del complemento progresa hasta el complejo lítico C5b-C9. Existen dos variedades de AHAI por hemolisinas bifásicas: la forma clásica, asociada a la sífilis secundaria y terciaria, de curso crónico y que prácticamente ha desaparecido, y la forma aguda, autolimitada, que se observa en niños en coincidencia con infecciones víricas y que constituye el tipo de AHAI más frecuente en la infancia.

Cuadro clínico

La forma clásica se manifiesta por brotes de hemólisis intravascular tras la exposición al frío. Típicamente, el paciente presenta fiebre, escalofríos y dolor lumbar pocos minutos después de exponerse al frío, seguido de la emisión de orinas oscuras (hemoglobinuria). Los síntomas remiten espontáneamente cuando cesa la exposición al frío. La forma infantil no requiere la exposición al frío para manifestarse. Se presenta de forma brusca pocos días después de una infección vírica, que puede haber pasado desapercibida, o de haber recibido una vacuna.

Diagnóstico

Los exámenes de laboratorio mostrarán los datos típicos de hemólisis intravascular y la PAD será positiva para C3. El diagnóstico se establece al demostrar la presencia de hemolisinas bifásicas en el suero del paciente mediante la prueba de Donath-Landsteiner.

Tratamiento

La forma clásica responde al tratamiento de la sífilis con antibióticos. Aunque es excepcional que el auto-Ac llegue a desaparecer, suele conseguirse un aumento de la tolerancia al frío y que los brotes hemolíticos sean menos frecuentes. La forma infantil es autolimitada y carece de tratamiento específico. Cuando la anemia sea grave estará indicada la transfusión de hematíes, aunque estos se destruirán a la misma velocidad que los del paciente.

Anemia hemolítica autoinmune asociada a medicamentos

Existen tres tipos según el mecanismo inmunológico subyacente (tabla 196-10). El ejemplo más típico de inducción de auto-Ac eritrocitarios es el antihipertensivo α-metildopa, actualmente en desuso, que a veces también producía LES. El mecanismo de los haptenos es típico de los antibióticos que se emplean en dosis altas por vía i.v. La mayoría de los medicamentos asociados con AHAI actúan por el mecanismo de los inmunocomplejos.

La sospecha diagnóstica se fundamenta en la historia clínica, que revelará la relación temporal entre la introducción del medicamento y la aparición de la hemólisis, y en los exámenes inmunohematológicos (v. tablas 196-9 y 196-10). La confirmación del diagnóstico requiere pruebas de laboratorio sofisticadas, pero no debe esperarse a esa confirmación para retirar el medicamento sospechoso, pues tal retirada es el único tratamiento efectivo de la hemólisis. Los glucocorticoides no son eficaces en la AHAI asociada a medicamentos.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS ALOINMUNES

Están producidas por alo-Ac producidos por el paciente y dirigidos contra Ag eritrocitarios de los que él carece o por alo-Ac transferidos al paciente y que reconocen Ag eritrocitarios propios del mismo.

Reacción postransfusional hemolítica

La hemólisis de la sangre transfundida ocurre cuando el receptor tiene alo-Ac contra Ag presentes en los hematíes transfundidos. Puede ser inmediata o retardada. Conviene subrayar la forma retardada, ya que con frecuencia pasa desapercibida o induce a un error diagnóstico. La reacción hemolítica retardada ocurre en pacientes inmunizados por embarazos o transfusiones previas en los que el alo-Ac ha disminuido con el paso del tiempo hasta hacerse indetectable en las pruebas de compatibilidad transfusional. Una nueva transfusión de hematíes que tengan el Ag correspondiente actúa como recuerdo inmunológico en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 196-10 Mecanismos fisiopatológicos de la anemia hemolítica autoinmune mediada por medicamentos: descripción, datos clínicos e inmunohematológicos y principales medicamentos involucrados

	INDUCCIÓN INMUNE	HAPTENOS	INMUNOCOMPLEJOS
Mecanismo	El medicamento induce la producción de auto-Ac (generalmente IgG)	El medicamento se une al hematíe. El Ac reacciona luego con el medicamento	El medicamento y el Ac forman un inmunocomplejo que se deposita sobre el hematíe
Cuadro clínico	Indistinguible de la AHAI por Ac calientes	Hemólisis extravascular	Hemólisis intravascular Insuficiencia renal aguda en el 50% de los casos
Examen inmunohematológico	PAD IgG: positiva PAD C3: positiva o negativa Eluido: auto-Ac IgG	PCD IgG: positiva PCD C3: positiva o negativa Eluido: negativo	PCD IgG: negativa PCD C3: positiva Eluido: no procede
Principales medicamentos	Metildopa Fludarabina Procainamida	Penicilina Piperacilina Cefotetán Ceftriaxona Cefotaxima	Rifampicina Carboplatino Oxaliplatino Cimetidina Sulfametoxazol Trimetoprim Quinina Quinidina

el paciente y provoca el aumento de la concentración del alo-Ac, que empieza a hemolizar los hematíes que se transfundieron unos días antes. Se manifiesta unos 5-10 días después de la transfusión por una caída del Hto acompañada de síntomas y signos de hemólisis. La PAD es positiva para IgG, pues detecta el alo-Ac sobre los hematíes transfundidos, y puede inducir a un diagnóstico erróneo de AHAI si no se tiene en cuenta el antecedente de la transfusión y no se examina el eluido de los hematíes. Los signos de hemólisis desaparecen unos días después, cuando se han destruido todos los hematíes incompatibles.
Debe sospecharse este tipo de reacción hemolítica en los pacientes en soporte transfusional crónico en los que las necesidades transfusionales aumenten sin que ello se explique por hemorragia oculta o por agravamiento de la enfermedad de base. Es obligado solicitar una PAD y un examen de Ac en el eluido de los hematíes.

Síndrome del linfocito pasajero

En el TPH y en el trasplante de órganos sólidos se produce un traspaso de clonas linfoides desde el donante al receptor. Algunos de esos linfocitos pasajeros, que «viajan» con el órgano o tejido trasplantado, pueden estar programados para producir Ac contra Ag de los hematíes del receptor del sistema ABO (p. ej., anti-A y anti-B si el donante es de grupo O) o de otros sistemas antigénicos si el donante estuviera sensibilizado por transfusiones o embarazos previos. La inmunodepresión a la que se somete al receptor del trasplante le impide rechazar esas clonas linfoides que, al exponerse al Ag presente en el receptor, desencadenarán una respuesta inmune secundaria con producción de Ac de clase IgG.
El cuadro clínico se manifiesta a los 7-15 días del trasplante en forma de anemia hemolítica extravascular, que puede llegar a ser grave. La PAD será positiva para IgG y el eluido de los hematíes demostrará el alo-Ac causante de la hemólisis. Conviene que el laboratorio de inmunohematología esté informado de la sospecha diagnóstica, ya que el examen sistemático de Ac en el eluido no incluye a los del sistema ABO. El proceso tiende a la resolución espontánea en unos días o semanas. El tratamiento consiste en el soporte transfusional que requiera el paciente. En los casos más graves puede recurrirse a la exanguinotransfusión con hematíes compatibles con el alo-Ac y/o a la eliminación del alo-Ac mediante plasmaféresis.

Enfermedad hemolítica del recién nacido

Está producida por Ac de la madre dirigidos contra Ag eritrocitarios del feto que han sido heredados del padre. La mayoría de los casos ocurren en madres de grupo sanguíneo RhD− sensibilizadas por la exposición previa a hematíes de grupo RhD+ como consecuencia de anteriores embarazos o transfusiones incompatibles en el RhD. También puede ocurrir cuando la madre esté sensibilizada contra otros Ag de los hematíes del feto siempre que el Ac materno sea de clase IgG ya que sólo estos atraviesan la barrera placentaria.
En el feto, la anemia hemolítica provoca un marcado aumento de la eritropoyesis compensadora en el bazo y en el hígado que llega a anular la producción de albúmina por parte del hígado. La hipoalbuminemia y la anemia causan edemas generalizados y ascitis *(hidrops fetalis)* capaces de provocar la muerte del feto. La bilirrubina indirecta producida por la hemólisis se libera al líquido amniótico y es conjugada y eliminada por el hígado de la madre. Si la enfermedad no es tan grave y el feto llega a nacer, la bilirrubina ya no es metabolizada por la madre y se fija en los núcleos cerebrales debido a la inmadurez de la barrera hematoencefálica del recién nacido. Esta complicación (querníctero) puede provocar la muerte del recién nacido o dejar secuelas neurológicas permanentes. El diagnóstico se establece al demostrar la presencia del Ac materno sobre los hematíes fetales. Es típica la observación de numerosos eritroblastos en la sangre del recién nacido (eritroblastosis fetal).

Prevención

Consiste en la administración de gammaglobulina anti-RhD a todas las madres de grupo RhD− dentro de las 72 h siguientes al parto, salvo que el recién nacido sea RhD–. Esto ha de complementarse con la administración sistemática de anti-RhD en la semana 28 de gestación y tras el aborto o cualquier maniobra obstétrica que se lleve a cabo durante la gestación (p. ej., amniocentesis, biopsia coriónica). No existe ninguna medida para prevenir la isoinmunización frente a Ag diferentes del RhD.

Tratamiento

El gen *RHD* del feto puede determinarse en el plasma materno mediante PCR ya en el segundo trimestre de la gestación. La ecografía permite detectar la existencia de anemia fetal mediante la medición de la velocidad de la sangre en la arteria cerebral media, así como los signos incipientes de hidropesía. Cuando esté indicado pueden administrarse transfusiones de sangre compatible al feto mediante cordocentesis. En el período posnatal, el objetivo del tratamiento es prevenir el querníctero y tratar la anemia. Los casos leves responden a la fototerapia y a la infusión de IgG a dosis altas. Los casos más graves requieren exanguinotransfusión con sangre compatible con el Ac materno.

HEMÓLISIS CAUSADA POR AGENTES INFECCIOSOS

Están causadas por la parasitación del hematíe por el agente infeccioso o por toxinas bacterianas que destruyen el hematíe.

Hemólisis por *Clostridium perfringens*

Está producida por enzimas (lecitinasa, sialidasa) que son liberadas por el germen y que destruyen la membrana de los hematíes. Se presenta como una hemólisis intravascular masiva y fulminante en un paciente con factores predisponentes (p. ej., neoplasia intestinal, diabetes, intervención abdominal reciente). El foco de la infección suele ser intraabdominal (vía biliar, accesos hepáticos) y no es raro que haya pasado desapercibido hasta entonces. Las pruebas de imagen pueden revelar la existencia de aire extraluminal en el abdomen. Son típicas la microcitosis extrema y la discordancia entre las cifras de Hto y de Hb, ya que esta última está falsamente aumentada por la Hb libre en el plasma. La tinción de Gram de la sangre periférica mostrará la presencia de bacilos grampositivos en el interior de los neutrófilos. El pronóstico suele ser infausto y sólo la instauración temprana del tratamiento antibiótico y el desbridamiento quirúrgico del foco infeccioso ofrecen alguna posibilidad de supervivencia.

Paludismo

Todas las formas de paludismo se acompañan de anemia de origen multifactorial con un componente hemolítico que suele ser leve, aunque la malaria por *P. falciparum* puede producir ocasionalmente una hemólisis intravascular muy grave (fiebre de las aguas negras). La prueba de la gota gruesa o el examen microscópico de la extensión de sangre mostrarán la parasitación de los hematíes por *P. falciparum.*

Otros agentes infecciosos

La babesiosis está producida por un protozoo del género *Babesia* transmitido por la garrapata (*B. microti* en EE. UU. y *B. divergens* en Europa). La hemólisis suele ser leve salvo en los individuos esplenectomizados, en quienes puede causar una anemia hemolítica intravascular grave. El examen microscópico de la extensión de sangre mostrará la presencia del protozoo en el interior de los hematíes.

La bartonelosis o fiebre de Oroya está producida por *Bartonella bacilliformis,* bacilo flagelado transmitido por un mosquito del género *Phebotomus,* y cursa con anemia hemolítica extravascular. El examen microscópico de la extensión de sangre mostrará la presencia de múltiples bacilos en el interior de los hematíes. La bartonelosis se circunscribe a Sudamérica, principalmente a los valles andinos del Perú, Ecuador y Bolivia.

HEMÓLISIS POR AGENTES QUÍMICOS Y FÍSICOS

La intoxicación por el gas hidruro de arsenio (AsH_3 o arsina) produce anemia hemolítica intravascular grave. Ocurre tras la exposición laboral accidental en personas que trabajan con metales o en la industria de los semiconductores. El tratamiento de elección es la exanguinotransfusión. También puede verse anemia hemolítica en las intoxicaciones por cobre o por plomo. En esta última es típico el punteado basófilo de los hematíes. En la enfermedad de Wilson, la anemia hemolítica se debe a la acumulación de cobre inorgánico causada por el déficit congénito de ceruloplasmina. La hemólisis puede ser la primera manifestación de la enfermedad o aparecer más tarde si se suspende el tratamiento con penicilamina.

La hemólisis intravascular por lesión térmica de los hematíes puede aparecer en los pacientes con quemaduras graves o tras el sobrecalentamiento accidental de la sangre destinada a transfusión o durante los procesos que impliquen la circulación extracorpórea de la sangre del paciente. La introducción accidental de más de 600 mL de agua o de otros fluidos hipotónicos en el torrente circulatorio produce hemólisis osmótica intravascular. Este tipo de hemólisis se ha descrito también en pacientes que sobrevivieron al casi ahogamiento en agua dulce.

Cuadro 196-6 Causas de anemia hemolítica por fragmentación de los hematíes

ANOMALÍAS DEL CORAZÓN O DE LOS GRANDES VASOS
Válvulas cardíacas protésicas disfuncionantes
Estenosis aórtica grave
Coartación de aorta
Prótesis endovasculares arteriales
Trombos intracardíacos
Trombosis de la cava
Hemangiomas gigantes (síndrome de Kasabach-Merrit)

TRASTORNOS DE LA MICROCIRCULACIÓN (MICROANGIOPATÍA)
Púrpura trombocitopénica trombótica
Síndrome urémico hemolítico
Hipertensión maligna
Carcinomatosis diseminada
Síndrome antifosfolipídico
Esclerodermia
Enfermedades hipertensivas del embarazo
Eclampsia/preeclampsia
Síndrome HELLP
Hemoglobinuria de los corredores de fondo

HELLP: del inglés *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets.*

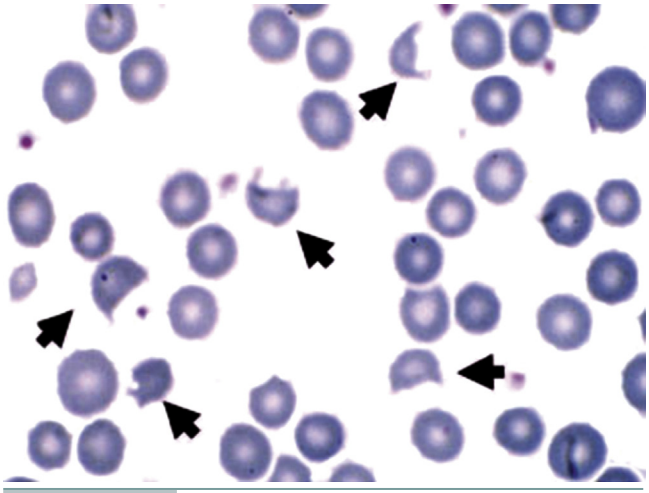


Figura 196-20 Extensión de sangre periférica que muestra abundantes esquistocitos *(flechas)* en un caso de anemia hemolítica microangiopática.

HEMÓLISIS POR FRAGMENTACIÓN DE LOS HEMATÍES

Se produce cuando el hematíe se ve sometido a fuerzas de cizallamiento elevadas en territorios donde el flujo sanguíneo laminar normal se haya vuelto turbulento, lo que puede ocurrir como consecuencia de alteraciones estructurales en el corazón o en los grandes vasos o bien por enfermedades que afecten a la microcirculación (cuadro 196-6). En este último caso se suele emplear el término de *anemia hemolítica microangiopática.* El dato característico de la hemólisis por fragmentación es la presencia de esquistocitos en la sangre (fig. 196-20). Los esquistocitos son fragmentos de hematíes que han conseguido sellar la membrana antes de verter su contenido y que aún no han sido eliminados por el bazo. En el examen microscópico de la extensión de sangre se presentan con forma de media luna, de triángulo, de casco de soldado o de «cara de gato». Su observación es común a todas las causas de fragmentación de los hematíes y resulta esencial para establecer el diagnóstico de este tipo de hemólisis. Según cuál sea la causa de la fragmentación de los hematíes puede haber otras anomalías como insuficiencia renal, trombocitopenia o alteraciones de las pruebas de coagulación (CID).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Alteraciones del corazón o de los grandes vasos

Las que producen hemólisis por fragmentación con mayor frecuencia son las prótesis valvulares cardíacas disfuncionantes y la estenosis aórtica grave. La hemólisis aumenta con la circulación hiperdinámica inducida por el ejercicio, la fiebre o la propia anemia, por lo que tiende a autoperpetuarse. En los casos de evolución crónica puede haber déficit de hierro debido a la pérdida de este elemento por la hemoglobinuria y la hemosiderinuria. El único tratamiento eficaz es la corrección quirúrgica de la válvula afectada. También se ha descrito anemia por fragmentación de los hematíes asociada a endocarditis, prótesis endovasculares, coartación aórtica, trombosis de la cava o grandes hemangiomas *(síndrome de Kasabach-Merrit).*

Anemia hemolítica microangiopática

La fragmentación de los hematíes se produce por obstrucción parcial de las arteriolas. La obstrucción puede deberse a coágulos (como en la CID o el síndrome antifosfolipídico catastrófico), agregados de plaquetas (como en la púrpura trombocitopénica trombótica [PTT]), proliferación de la íntima y lesión del endotelio que ocurren en la hipertensión arterial maligna y la esclerodermia, o bien a microembolias de células tumorales. El diagnóstico de estas entidades se explica en el capítulo correspondiente a cada enfermedad. No obstante, cabe destacar aquí la anemia microangiopática asociada a la carcinomatosis diseminada. Suele presentarse de modo brusco, con hemólisis intravascular masiva e insuficiencia respiratoria debida a la infiltración extensa de los vasos pulmonares por células tumorales. La neoplasia primaria suele ser un adenocarcinoma, con mayor frecuencia gástrico, que no es raro que haya pasado desapercibido hasta ese momento. El pronóstico es muy grave.

La hemoglobinuria de los corredores de fondo (*march hemoglobinuria,* en inglés) se produce por fragmentación de los hematíes dentro de los pequeños vasos de la planta de los pies durante carreras pedestres prolongadas. Suele ser leve y se manifiesta por la emisión de orinas oscuras tras el ejercicio, seguida a veces de ictericia moderada. Mejora al usar un calzado con suelas acolchadas y cambiar el estilo de las zancadas.

OTRAS CAUSAS DE ANEMIA HEMOLÍTICA ADQUIRIDA

La insuficiencia hepática avanzada puede acompañarse de anemia hemolítica por alteración de la composición lipídica de la membrana del hematíe (acantocitosis). El síndrome de Zieve consiste en ictericia, hiperlipidemia y anemia hemolítica por acantocitosis asociadas a hepatopatía alcohólica. La hipofosfatemia y la hipomagnesemia crónicas producen una anemia hemolítica en la que es típica la observación de hematíes espiculados (equinocitos). El hiperesplenismo debido a hipertensión portal o a otras enfermedades que cursen con esplenomegalia produce anemia por secuestro de los hematíes, la cual suele acompañarse de trombocitopenia y de leucopenia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Una vez establecido que el paciente presenta un síndrome hemolítico adquirido, el diagnóstico diferencial se fundamenta en cuatro pilares: 1) la historia clínica; 2) la clasificación de la hemólisis en intravascular o extravascular mediante la observación del color del plasma (hemoglobinemia) y la determinación de hemoglobinuria o hemosiderinuria; 3) el resultado de la PAD, y 4) el examen de la morfología eritrocitaria en la extensión de sangre.

La historia clínica ha de dirigirse a establecer si el cuadro es agudo, crónico o recurrente y si existen antecedentes de interés (p. ej., medicamentos, viajes al extranjero, transfusión reciente) u otras enfermedades asociadas. La naturaleza intravascular de la hemólisis obliga a considerar la sepsis por *C. perfringens,* la malaria por *P. falciparum,* las causas de fragmentación de los hematíes, la hemoglobinuria paroxística *a frigore,* la HPN, el fabismo y las otras causas de crisis hemolítica por déficit de G-6-PD y la AHAI asociada a fármacos que actúan por el mecanismo de inmunocomplejos. El hallazgo de una PAD positiva orienta hacia las causas autoinmunes y aloinmunes y deberá complementarse con el resto de las pruebas inmunohematológicas (v. tabla 196-9). En cuanto al examen de la morfología eritrocitaria, es muy importante que esté a cargo de un hematólogo experto y que la extensión de sangre sea de buena calidad. La presencia de microesferocitos orientará hacia una AHAI, mientras que el hallazgo de esquistocitos obligará a considerar las causas de fragmentación de los hematíes (v. cuadro 196-6). El examen puede poner de manifiesto la parasitación de los hematíes (p. ej., *P. falciparum*) u otras anomalías morfológicas de utilidad diagnóstica como la presencia de excentrocitos, típicos del fabismo, de acantocitos (insuficiencia hepática grave) o de las formas típicas de las anemias hemolíticas constitucionales (p. ej., drepanocitos, dianocitos).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Alvarez A, Rives S, Nomdedeu B, Pereira A. Massive hemolysis in Clostridium perfringens infection. Hematologica 1999;84:571-3.

Garraty G. Drug-induced immune haemolytic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009;73-9.

Gertz MA. Cold hemolytic syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006;19-23.

Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. Blood 2010;116:1831-8.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DEL SISTEMA LEUCOCITARIO

Capítulo 197

M. Á. Sanz Alonso

TRASTORNOS CUANTITATIVOS

Independientemente de la causa, los trastornos cuantitativos de los leucocitos se clasifican en los que cursan con exceso de los mismos *(leucocitosis)* y los que se asocian a disminución de leucocitos *(leucopenia).*

LEUCOCITOSIS

Se consideran *leucocitosis* los recuentos con más de 11×10^9/L. No obstante, debe tenerse en cuenta que aproximadamente un 2,5% de la población normal podría presentar valores algo superiores a 11×10^9/L. La leucocitosis es debida habitualmente al aumento de neutrófilos (neutrofilia), pero puede ser también debida a un aumento en el número absoluto de otras subpoblaciones leucocitarias.

Neutrofilia

Consiste en el aumento de neutrófilos por encima de $7{,}5 \times 10^9$/L en adultos. La mujer presenta mayor número de neutrófilos que el varón, tiene variaciones con el ciclo menstrual y presenta neutrofilia durante la gestación. La neutrofilia suele acompañarse de la presencia de formas jóvenes (cayados y, ocasionalmente, mielocitos, metamielocitos y promielocitos), lo que se conoce como *desviación a la izquierda.* Los mecanismos responsables de neutrofilia son: aumento de la producción o proliferación de las células, aumento de su paso a sangre y desviación del compartimento marginal al circulante. Las causas más frecuentes de neutrofilia son las infecciones bacterianas, el tabaquismo, el estrés físico y los procesos inflamatorios. Si no hay desviación a la izquierda es preciso realizar diagnóstico diferencial con la leucemia

Cuadro 197-1 Principales causas de neutrofilia

PRIMARIAS
Síndromes mieloproliferativos (LMC, PV, TE, MMM, LNC)
Neutrofilia idiopática crónica
Neutrofilia hereditaria
Déficit de factor de adhesión leucocitaria
Síndrome de Down
Urticaria *a frigore* familiar

SECUNDARIAS
Infecciones
Estrés físico o emocional
Tabaquismo
Farmacológicas: adrenalina, epinefrina, glucocorticoides, factores de crecimiento (G-CSF, GM-CSF), litio, ácido transretinoico
Inflamación crónica: neoplasias, vasculitis y enfermedades autoinmunes
Metabólicas: uremia, gota aguda, tabaquismo, eclampsia, acidosis
Anesplenia e hipoesplenismo y síndrome de postesplenectomía
Hemorragia y hemólisis aguda
Necrosis hística: infarto de miocardio, lisis tumoral, quemaduras, gangrena
Fisiopatológicas: parto, postoperatorio, menstruación, ejercicio físico, recién nacido
Espuria: agregación plaquetaria, crioglobulinemia

LMC: leucemia mieloide crónica; LNC: leucemia neutrofílica crónica; MMM: mielofibrosis con metaplasia mieloide; PV: policitemia vera; TE: trombocitemia esencial.

neutrofílica crónica y excluir causas de neutrofilia reactiva. En la tuberculosis miliar puede observarse una leucocitosis leucemoide con gran desviación izquierda e incluso con presencia de algunas células blásticas. Otras causas de neutrofilia se muestran en el cuadro 197-1. Existen, además, neutrofilias de origen constitucional. Entre estas, la de mayor significado clínico es la asociada con déficit de expresión de moléculas de adhesión leucocitaria CD11/CC18, que cursa con retraso de caída del cordón umbilical e infecciones recurrentes. El diagnóstico precisa descartar las restantes causas de neutrofilia secundaria.

Eosinofilia

Los eosinófilos constituyen el 1%-3% ($0,5 \times 10^9$/L) de la población leucocitaria. Puede presentarse eosinofilia (eosinófilos en sangre superiores a $0,5 \times 10^9$/L) en respuesta a reacciones alérgicas, asma bronquial e infecciones parasitarias (equinococosis, filaria, hidatidosis, triquinosis, amebiasis, toxoplasmosis, entre otras). También puede observarse eosinofilia en los síndromes mieloproliferativos crónicos. Los linfocitos T activados liberan citocinas implicadas en la eosinofilia (IL-2, IL-3, IL-5, GM-CSF), lo que explica la eosinofilia observada en el síndrome hipereosinofílico, la leucemia de eosinófilos y en los linfomas T.

Síndrome hipereosinofílico

El *síndrome hipereosinofílico* (SHE) se define por la asociación de hipereosinofilia (eosinofilia superior a $1,5 \times 10^9$/L) y daño o disfunción de un órgano mediado por los eosinófilos, habiendo excluido cualquier otra causa. La infiltración tisular es habitualmente patente por una presencia superior al 20% de eosinófilos en la médula ósea y/o una demostración de infiltración extensa de otros tejidos y/o una deposición marcada de proteínas contenidas en los gránulos de los eosinófilos.

Se reconocen tres categorías de SHE: primario o neoplásico, secundario o reactivo e idiopático. El SHE primario es una proliferación eosinofílica clonal; en las formas secundarias, la expansión eosinofílica está mediada por citocinas (IL-5) producidas por otras células, y el SHE idiopático no tiene una enfermedad subyacente. Los SHE secundarios son típicamente asociados a infecciones parasitarias, ciertas neoplasias y linfomas de células T. Los subtipos clínicamente más relevantes son las variantes de SHE mieloproliferativos asociados al reordenamiento *FIP1L1-PDGFRA,* la variante linfocítica T y la eosinofilia familiar.

Los órganos más frecuentemente afectados en los SHE son la piel, los pulmones, el tracto gastrointestinal, el corazón y el sistema nervioso, siendo estos dos últimos los que en ocasiones comportan una condición clínica muy grave.

La entidad es muy poco frecuente y afecta fundamentalmente a varones. El diagnóstico se basa en el estudio hematológico de sangre y médula, así como en la demostración de fibrosis en los órganos afectados. El pronóstico es malo, con una supervivencia a los 3 años del 12%. El tratamiento se basa en el uso de glucocorticoides y tratamiento de la causa subyacente cuando la haya. En los casos con el reordenamiento *FIP1L1-PDGFRA,* el tratamiento debe basarse en la administración de imatinib mesilato (v. cap. 200, Neoplasias mieloproliferativas crónicas). En caso de intolerancia y/o resistencia a imatinib, puede recurrirse a otros inhibidores de tirosín-cinasa como dasatinib o nilotinib. También existen formas policlonales y una forma benigna de SHE idiopático, que no progresa y no requiere tratamiento.

Basofilia

Se define como *basofilia* la presencia en sangre de una cifra de basófilos superior a $0,2 \times 10^9$/L. Se produce por hipersensibilidad a fármacos, en enfermedades inflamatorias e infecciosas, endocrinopatías y ferropenia. En la leucemia mieloide crónica la basofilia puede tener significado pronóstico y aumenta al progresar la enfermedad. Existe una forma de leucemia aguda de basófilos. Puede observarse basofilia moderada en anemias hemolíticas, linfoma de Hodgkin, enfermedades inflamatorias e infecciosas. En caso de basofilia intensa los pacientes presentan manifestaciones relacionadas con la liberación de histamina (rubicundez, prurito, hipotensión, entre otras).

Monocitosis

Se considera *monocitosis* el aumento de la cifra absoluta de monocitos en sangre por encima de $0,8 \times 10^9$/L. Puede observarse monocitosis en procesos inflamatorios crónicos como la colitis ulcerosa, enteritis regional, artritis reumatoide y LES. Además, se asocia a carcinomas, neoplasias hematológicas (leucemia monocítica aguda y mielomonocítica crónica, linfoma de Hodgkin), recuperación de neutropenia, tras esplenectomía, en citopenias inmunes, infecciones por organismos intracelulares (micobacterias, protozoos, rickettsias) y en las tesaurismosis.

Linfocitosis

Se denomina *linfocitosis* a la presencia de más de $4,8 \times 10^9$/L linfocitos en sangre. Durante los primeros años de vida suele haber una discreta linfocitosis fisiológica. Suele observarse como respuesta al estímulo producido por infecciones, fundamentalmente virales, como la mononucleosis infecciosa, rubéola, varicela, hepatitis e infección por CMV, entre otras.

La infección por el HIV presenta en su fase aguda linfocitosis. También pueden cursar con linfocitosis los procesos inflamatorios de naturaleza autoinmune. Las linfocitosis más elevadas en adultos suelen observarse en los procesos linfoproliferativos, en especial leucemia linfática crónica, leucemia prolinfocítica, tricoleucemia y linfomas con expresión periférica.

Reacción leucemoide

Es una leucocitosis reactiva acentuada, en respuesta a una causa subyacente (infección bacteriana, viral, necrosis tisular, entre otras); en general cursa con una cifra de leucocitos superior a 50×10^9/L, aunque puede llegar a alcanzar valores de 100×10^9/L. Las reacciones leucemoides granulocíticas pueden observarse en infecciones bacterianas muy graves, hemólisis o situaciones que cursen con necrosis tisular. La leucocitosis se acompaña de intensa desviación izquierda, con cayados, metamielocitos, mielocitos, e incluso pueden aparecer aislados promielocitos y blastos en sangre periférica. La reacción leucemoide intensa puede simular un proceso mieloproliferativo crónico, por lo que debe descartarse una leucemia mieloide crónica. En esta última, el paciente suele presentar hepatomegalia y esplenomegalia, el índice de FAG está disminuido, a diferencia de las reacciones leucemoides, y se identifica el cromosoma Filadelfia o el reordenamiento *BCR/ABL*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Síndrome leucoeritroblástico

Se conoce como *síndrome leucoeritroblástico* la asociación de elementos mieloides inmaduros y eritroblastos en sangre periférica. La causa más frecuente es la infiltración metastásica de la médula ósea por parte de un carcinoma de mama, próstata o pulmón. También debe efectuarse diagnóstico diferencial con la mielofibrosis idiopática y con menos probabilidad con la leucemia mieloide crónica. Para ello es preciso completar las determinaciones hematológicas con una biopsia de médula ósea, así como con un estudio genético y molecular (mutaciones *JAK-2* y *BCR/ABL*). También puede verse un cuadro leucoeritroblástico asociado a irradiación, hemólisis, intoxicaciones o tuberculosis.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Coates, TD. Definition and mechanisms of leukocytosis. En: UpToDate, Post TW, ed. UpToDate, Waltham, MA. (Acceso el 25 de abril de 2015.)

LEUCOPENIAS

Se denomina *leucopenia* a la cifra de leucocitos menor de 4×10^9/L. La forma más importante y frecuente de leucopenia la constituye la neutropenia, definida por una cifra de neutrófilos menor de $1{,}5 \times 10^9$/L ($1{,}8 \times 10^9$/L según la OMS), que por su importancia clínica se trata más adelante.

Leucopenias no neutropénicas

Linfocitopenia

Se llama *linfocitopenia* a un recuento absoluto de linfocitos inferior a 1×10^9 linfocitos/L ($2{,}5 \times 10^9$/L en niños de corta edad). Puede observarse en pacientes con infección por HIV y otras virosis, en enfermedades autoinmunes, linfomas, sarcoidosis, citopenias arregenerativas intensas y tras tratamiento con gammaglobulinas antilinfocitarias (ATG o ALG) y corticoides, entre otras.

Eosinofilopenia

Se produce reducción de eosinófilos en el tratamiento con glucocorticoides o adrenalina y asociada a diversas infecciones. Con frecuencia puede pasar desapercibida.

Monocitopenia

Se observa en pacientes con aplasia medular, leucemia linfática crónica y tricoleucemia. También pueden observarse cifras de monocitos menores de $0{,}2 \times 10^9$/L durante el tratamiento con glucocorticoides.

Basofilopenia

La ausencia de basófilos suele pasar desapercibida, aunque puede presentarse en trastornos endocrinos (enfermedad de Cushing e hipertiroidismo), asociada al tratamiento con extractos tiroideos y durante la anticoagulación con heparina.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Berliner N. Approach to the adult with unexplained neutropenia. En: UpToDate, Post TW, ed. UpToDate, Waltham, MA. (Acceso el 25 de abril de 2015.)

Hoffrand AW, Pettit E, Moss PH. The white cells 1: Granulocytes, monocytes and their benign disorders. En: Hoffbrand AV, Pettit JE, eds. Essential Haematology. Oxford: Blackwell; 2002. p. 113-25.

Stock W, Hoffman R. White blood cells. Non malignant disorders. Lancet 2000;355:1351-7.

Leucopenias neutropénicas

Concepto

La *neutropenia* se define como un recuento de granulocitos neutrófilos en sangre inferior a $1{,}5 \times 10^9$/L ($1{,}8 \times 10^9$/L según la OMS).

Clasificación

En contraste con la neutropenia, que se acompaña de anemia y/o trombocitopenia, la que se asocia a diversas enfermedades (infecciosas, inflamatorias, nutricionales, neoplásicas) o a tratamientos mielotóxicos (quimioterapia, radioterapia), existen diversos cuadros en los que la neutropenia es la alteración hematológica fundamental y se denominan genéricamente *neutropenias selectivas.* Su clasificación más práctica es la etiológica, que las agrupa según se trate de neutropenias *congénitas* o *adquiridas,* a su vez *primarias* (idiopáticas) o *secundarias* (cuadro 197-2). Asimismo, según la intensidad de la neutropenia, pueden clasificarse en *leves* (recuento de neutrófilos superior a 1×10^9/L), *moderadas* (recuento de neutrófilos de $0{,}5\text{-}1 \times 10^9$/L) y *graves* (recuento de neutrófilos inferior a $0{,}5 \times 10^9$/L). Aunque la mayor susceptibilidad a las infecciones en las neutropenias graves es muy evidente, la gran variabilidad observada entre los distintos síndromes neutropénicos con recuentos leucocitarios similares sugiere que otros factores, tales como la reserva medular y otras condiciones físicas o inmunitarias del huésped, también determinan el riesgo de sufrir infecciones.

Neutropenias adquiridas secundarias

Agranulocitosis inducida por fármacos

Es una enfermedad grave, de comienzo brusco, consecuencia de una reacción idiosincrásica a un fármaco, que produce la desaparición selectiva y prácticamente absoluta de los granulocitos neutrófilos de la sangre y que, con frecuencia, se acompaña de una infección con necrosis de las mucosas.

Aunque la incidencia de la agranulocitosis inducida por fármacos no está bien establecida, esta es generalmente baja (1-10 casos/1 000 000 de habitantes y año) y con una gran variabilidad entre distintas áreas geográficas. Se ha observado un ligero predominio en mujeres y es más frecuente entre los 40 y los 60 años.

Etiopatogenia

Los fármacos implicados varían según los hábitos de uso de los medicamentos (cuadro 197-3). Así, los fármacos que en su día fueron los principales causantes de agranulocitosis (aminopirina, sulfamidas), actualmente están en desuso o retirados del mercado.

Cuadro 197-2 Clasificación de las neutropenias

ADQUIRIDAS
Secundarias
- Agranulocitosis inducida por fármacos
- Postinfecciosa
- Por deficiencia nutricional
- Isoinmune
- Asociada a trastornos inmunológicos
- Asociada a linfocitosis T-γ
- Aplasia pura de la serie mieloide
- Asociada a enfermedades metabólicas
- Por marginación aumentada (seudoneutropenia)
- Hiperesplenismo
- Otras

Idiopáticas
- Neutropenia crónica idiopática
- Neutropenia autoinmune

CONGÉNITAS
Neutropenia cíclica
Síndrome de Kostmann (agranulocitosis infantil)
Neutropenia con disgammaglobulinemia
Disgenesia reticular
Síndrome de Chédiak-Higashi
Síndrome de Shwachman-Diamond-Oski
Mielocatexis/leucopenia con leucocitos tetraploides
Neutropenia crónica benigna familiar y no familiar
Otras

Cuadro 197-3 Fármacos asociados con neutropenia o agranulocitosis

ANALGÉSICOS Y ANTIINFLAMATORIOS
Aminopirina, antipirina, colquicina, dipirona, fenilbutazona, fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, oxifenbutazona, pentazocina, sales de oro

ANTIBIÓTICOS, QUIMIOTERÁPICOS Y BACTERIOSTÁTICOS
Antibióticos: ácido paraaminosalicílico, cefalosporinas, clindamicina, cloranfenicol, cloxacilina, doxiciclina, estreptomicina, flucitosina, gentamicina, griseofulvina, isoniazida, lincomicina, meticilina, metronidazol, nafcilina, nitrofurantoína, novobiocina, oxacilina, oxofenarsina, penicilina y derivados, rifampicina, ristocetina, tiosemicarbazona, vancomicina
Sulfamidas: salicilatosulfapiridina, sulfadiazina, sulfafurazol, trimetoprim-sulfametoxazol, sulfametoxipiridazina, sulfapiridina, sulfatiazol, sulfisoxazol
Antipalúdicos: amodiaquina, dapsona, hidrocloroquina, pirimetamina, quinina

ANTICONVULSIONANTES Y PSICOFÁRMACOS
Anticonvulsivantes: carbamazepina, etosuximida, fenitoína, fenobarbital, mefenitoína, primidona, trimetadiona
Antidepresivos: amitriptilina, clorimipramina, doxepina, desipramina, imipramina
Antiparkinsonianos: L-DOPA
Fenotiazinas: clorpromazina, clozapina, flufenazina, mepazina, metilpromazina, proclorperazina, promazina
Tranquilizantes: clordiazepóxido, diazepam, meprobamato

ANTITIROIDEOS
Carbimazol, metiltiouracilo, metimazol, propiltiouracilo, tiouracilo

ANTIARRÍTMICOS
Ajmalina, aprindina, disopiramida, procainamida, propranolol, quinidina

ANTIHIPERTENSIVOS
Captopril, diazóxido, hidralazina, metildopa, propranolol

ANTICOAGULANTES
Fenindiona

ANTAGONISTAS H_2
Cimetidina, metiamida, ranitidina

ANTIHISTAMÍNICOS
Antistina, antergán, bromfeniramina, neoantergán, piribenzamina, prometazina, tenalidina, tripelenamina, metafenileno

DIURÉTICOS
Acetazolamida, ácido etacrínico, bumetanida, clortalidona, hidroclorotiazida, mercuriales, metazolamida

HIPOGLUCEMIANTES
Biguanidas, carbutamida, clorpropamida, tolbutamida

OTROS
Alopurinol, levamisol, penicilamina

Es difícil establecer en un individuo que presenta una agranulocitosis el mecanismo fisiopatológico para un fármaco concreto. Sin embargo, se estima que la mayoría de ellas se producen, tras una sensibilización previa, como consecuencia de una predisposición individual (idiosincrasia), por un mecanismo inmunoalérgico independiente de la dosis. Los fármacos que clásicamente se han considerado causantes de agranulocitosis por este mecanismo son: aminopirina, sulfamidas, quinidina y antitiroideos. En cambio, las fenotiazinas constituyen un ejemplo de fármacos que producen agranulocitosis por mecanismo tóxico, dependiente de la dosis, y generalmente ocurre en pacientes con trastornos mentales que toman dosis elevadas durante períodos de tiempo prolongados.

Cuadro clínico y evolución

La anamnesis dirigida suele poner de manifiesto el antecedente de exposición a un fármaco, pero no siempre es posible establecer una relación causal. Después de un período variable, desde algunos días hasta 2-3 semanas, en las agranulocitosis de mecanismo inmunoalérgico, el paciente presenta fiebre, escalofríos, malestar general, a veces con gran postración, y con frecuencia signos focales de infección, así como úlceras necróticas no purulentas en la mucosa orofaríngea. Además de la orofaringe, el foco más frecuente es el pulmonar, aunque pueden observarse infecciones de vías urinarias, abscesos perineales, tiflitis y meningitis, entre otros. La ausencia de neutrófilos condiciona una menor respuesta inflamatoria y, por tanto, las manifestaciones clínicas características de una infección pueden estar atenuadas. Los microorganismos más frecuentemente implicados en estas infecciones son las bacterias.

El recuento leucocitario suele ser inferior a 1×10^9 leucocitos/L con menos de $0{,}2 \times 10^9$ neutrófilos/L; aunque lo más común es la ausencia total de los mismos. También es frecuente observar linfocitopenia. La presencia de anemia o trombocitopenia obliga a descartar otros diagnósticos. En las fases iniciales, el aspirado de médula ósea muestra una ausencia de la serie mieloide, y permanecen normales las series eritropoyética y megacariocítica. Con frecuencia se observa una plasmocitosis reactiva. Cuando se inicia la recuperación mieloide, se produce una proliferación de las formas más primitivas de la serie granulocítica (mieloblasto y promielocito), que en pocos días progresa hasta las más maduras (mielocito, metamielocito, cayado y segmentado). En los días precedentes suele observarse un incremento de los linfocitos y monocitos circulantes. Una vez que los neutrófilos aparecen en la sangre, la recuperación completa de la neutropenia ocurre muy rápidamente y, a menudo, se produce una leucocitosis neutrofílica, incluso con aparición de formas inmaduras en sangre (cayados, mielocitos) que desaparecen en pocos días.

La evolución y el pronóstico de la agranulocitosis inducida por fármacos dependen del control de las complicaciones infecciosas hasta que se produce una recuperación de los neutrófilos circulantes. A pesar de que el tratamiento actual de estas complicaciones ha mejorado sustancialmente, la agranulocitosis por fármacos debe considerarse una enfermedad grave que se estima que condiciona una mortalidad del 5%-15%; los más vulnerables son los pacientes de edad avanzada o con enfermedades subyacentes graves.

Tratamiento

La medida más importante es la retirada del agente causal. Si el paciente no tiene complicaciones, debe hacerse hincapié en las medidas profilácticas de la infección; mientras que si presenta fiebre u otro signo de infección, deberá iniciarse inmediatamente un tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro. En caso de persistencia de la fiebre o empeoramiento clínico, la antibioterapia será modificada de acuerdo con los estudios de sensibilidad en los aislamientos microbiológicos, si los hubiere, o empíricamente para ampliar la cobertura a otras bacterias y a hongos. Se recomienda también el uso de G-CSF o GM-CSF para acortar el período de neutropenia.

Neutropenia postinfecciosa

Después de una infección vírica es relativamente frecuente, sobre todo en niños, observar una neutropenia autolimitada. Se ha observado en pacientes con sarampión, rubéola, citomegalovirus, varicela, hepatitis A y B, mononucleosis infecciosa, gripe y enfermedad de Kawasaki. Habitualmente se resuelve en pocos días o semanas. Mención aparte merece la leucopenia que padece más del 70% de los pacientes con sida. También se observa neutropenia moderada en algunas infecciones causadas por bacterias (*S. aureus,* neumococos, brucelosis, tuberculosis, tularemia, salmonelosis), rickettsias y protozoos (paludismo, leishmaniosis). En ocasiones, la neutropenia puede ser intensa en sepsis muy graves, sobre todo en pacientes debilitados y en recién nacidos, en los que el compartimento medular puede quedar exhausto. Asimismo, puede producirse un incremento en la adherencia de los neutrófilos a la pared vascular mediada por la activación del complemento durante el proceso séptico.

Neutropenia por deficiencia nutricional

En las deficiencias nutricionales y en situaciones de carencia de vitamina B_{12}, folatos o cobre, así como en el déficit hereditario de transcobalamina II, pueden observarse neutropenias por mielopoyesis ineficaz, en el contexto de otros cambios megaloblásticos que suelen afectar también a las series roja y plaquetaria.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Neutropenia isoinmune neonatal

Al igual que la enfermedad hemolítica del recién nacido por isoinmunización Rh de la madre y la trombocitopenia neonatal isoinmune, el paso transplacentario de anticuerpos IgG con especificidad contra antígenos presentes en los granulocitos (NA1, NB1 y, más raras veces, NA2 y NC1) puede producir una neutropenia isoinmune neonatal que, si no se complica, puede pasar inadvertida. Su frecuencia es muy variable (0,2%-3% de los nacidos vivos). Suele resolverse espontáneamente en 2-17 semanas, con el aclaramiento y la neutralización de los anticuerpos. No se recomienda el uso de glucocorticoides. Algún paciente ha sido tratado con éxito mediante la administración de gammaglobulina intravenosa, recambios plasmáticos o transfusión de granulocitos maternos. Es razonable considerar el uso de G-CSF.

Neutropenia asociada a trastornos inmunológicos

Particularmente en la infancia, se han descrito neutropenias asociadas a alteraciones de las inmunoglobulinas (hipo- e hipergammaglobulinemia), defectos de los leucocitos T y de las células NK, así como a fenómenos autoinmunes. Ocasionalmente presentan una historia familiar de neutropenia. El tratamiento depende de las anormalidades inmunológicas y de las complicaciones asociadas.

Neutropenia asociada a proliferaciones de linfocitos granulares grandes

En el adulto se han descrito neutropenias asociadas a la proliferación clonal de linfocitos T supresores o, más rara vez, de células NK. Ocasionalmente existe una historia de AR. La linfocitosis suele ser moderada, sin adenopatías ni hepatomegalia, pero es frecuente una esplenomegalia palpable. Suele haber títulos altos de anticuerpos antineutrófilos. La mayoría de los pacientes tiene un curso clínico benigno.

Aplasia pura de la serie mieloide

Es un síndrome poco frecuente que se caracteriza por neutropenia e infecciones graves asociadas, con una serie mieloide prácticamente ausente en médula ósea, mientras las otras series son normales. En aproximadamente dos tercios de los pacientes se observa un timoma o bien este había sido extirpado años antes. En ocasiones, este síndrome ha sido observado en pacientes tratados con ibuprofeno; el cuadro desaparece al suprimir el fármaco. En los casos en que la timectomía no resuelve el cuadro, puede ser efectivo el tratamiento con glucocorticoides, ciclofosfamida, ciclosporina A o inmunoglobulina intravenosa a dosis altas.

Neutropenia asociada a enfermedades metabólicas

Se han observado neutropenias en estados cetoacidóticos de pacientes con hiperglucemia y en pacientes con hiperglicinuria, oroticoaciduria y aciduria metilmalónica. Asimismo, a veces se detecta una neutropenia intensa asociada a la enfermedad por depósito de glucógeno tipo Ib. Aunque el grado de neutropenia es variable, la médula ósea suele ser normocelular o hipercelular. La administración de G-CSF puede ser de ayuda para pacientes con neutropenias graves y complicaciones frecuentes.

Neutropenia por marginación aumentada (seudoneutropenia)

Se trata de una neutropenia provocada por la activación de complemento que, mediante la generación de C5a, activa los neutrófilos, aumenta su adherencia y agregación y, finalmente, produce su atrapamiento en la microcirculación pulmonar. Este mecanismo, que a veces provoca disfunción e infiltrados pulmonares, se ha descrito en pacientes en hemodiálisis, en quemados y después de reacciones transfusionales. En realidad, se trata de una redistribución de los granulocitos del compartimento circulante al marginal (neutropenia espuria).

Neutropenia por hiperesplenismo

Todas las causas que producen un atrapamiento de las células sanguíneas por el bazo (hiperesplenismo) pueden manifestarse como una neutropenia aislada, aunque lo más común es que exista un cierto grado de anemia y trombocitopenia. Un rasgo orientador sobre el origen esplénico de una leucopenia es el mantenimiento de una distribución porcentual normal de la fórmula leucocitaria. Normalmente, la neutropenia por hiperesplenismo no es suficientemente intensa para incrementar el riesgo de infecciones.

Otras neutropenias secundarias

Puede observarse neutropenia en algunas endocrinopatías (mixedema, hipopituitarismo), el LES, la AR, el síndrome de Felty y el síndrome de Sjögren (v. Neutropenia autoinmune). Sus mecanismos no se conocen con precisión.

Neutropenias adquiridas idiopáticas

Neutropenia crónica idiopática

Se caracteriza por una disminución de los granulocitos con normalidad del resto de recuentos sanguíneos y ausencia de esplenomegalia. Con frecuencia presentan un cierto grado de monocitosis, y se ha especulado sobre su función sustitutiva en la defensa frente a las infecciones. El diagnóstico se hace por exclusión de las causas mencionadas en los apartados previos. Puede observarse tanto en niños como en adultos, con un predominio en mujeres. El curso clínico suele ser muy benigno y no condiciona ningún incremento en el riesgo de infecciones. Es relativamente frecuente la asociación de una estomatitis aftosa recurrente. En algunos niños puede producirse la remisión espontánea, por lo general entre los 2 y 4 años, lo cual no ocurre en los adultos. Ello ha llevado a algunos autores a proponer el término de *neutropenia crónica benigna de la infancia* como una entidad distinta. Algunos pacientes presentan un defecto en la movilidad espontánea y quimiotáctica de los neutrófilos que se denomina *síndrome del leucocito perezoso.* La frecuencia de la asociación de este síndrome con una neutropenia crónica idiopática es desconocida. Normalmente no requiere tratamiento.

Neutropenia autoinmune

El cuadro clínico y hematológico es superponible al de la neutropenia crónica idiopática. La demostración de autoanticuerpos antineutrófilo es clave para el diagnóstico, pero un resultado negativo no descarta que pueda tratarse de una neutropenia autoinmune. Se han observado también casos de neutropenia autoinmune asociada a enfermedades de base inmunológica, como púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, LES y linfadenopatía angioinmunoblástica, entre otras, así como en infecciones y tras la administración de algunos fármacos. Junto con la neutropenia suele haber monocitosis, así como una médula hipercelular con detención madurativa tardía. Se presenta a cualquier edad, y la mitad de los pacientes presenta una hepatoesplenomegalia. Los anticuerpos son de tipo IgG e IgM con especificidad contra los Ag NA1, NA2, ND1, ND2 y NB1. En aproximadamente un tercio de los pacientes se ha detectado la presencia de inmunocomplejos circulantes. El tratamiento depende de la enfermedad a la que se asocia. La forma idiopática sólo debe tratarse en los casos con neutropenia significativa y complicaciones infecciosas graves. Como en otras citopenias autoinmunes, debe considerarse el uso de glucocorticoides, inmunodepresores, gammaglobulina i.v. a altas dosis e, incluso, la esplenectomía.

Neutropenias congénitas

Neutropenia cíclica

Se hereda con carácter dominante de expresión variable. Algunos casos con formas autosómicas dominantes muestran mutaciones del gen *ELA2.* Aunque suele iniciarse en la infancia, en ocasiones se diagnostica en el adulto. Es una neutropenia recurrente con intervalos regulares (cíclica) de 20-22 días (extremos, 14-45). Suele manifestarse con cuadros recurrentes de fiebre, úlceras bucales (aftas), odinofagia, adenopatías cervicales y estomatitis. Otras mucosas, como la vaginal y la intestinal, pueden también estar afectadas. Son raras las infecciones graves. En coincidencia con las manifestaciones clínicas, que habitualmente se resuelven en 2-10 días, se manifiesta una neutropenia grave, por lo general inferior a $0{,}1 \times 10^9$/L. La médula ósea suele ser hipoplásica con detención madurativa en estadio de mielocito. El diagnóstico se basa en documentar la

periodicidad de la neutropenia. La expresividad clínica de la enfermedad tiende a disminuir con el tiempo. Por lo general, un tratamiento de soporte basado en mantener una higiene bucodental adecuada y en un tratamiento adecuado de las complicaciones infecciosas, cuando se producen, suele ser suficiente. En determinados casos debe considerarse la administración de G-CSF.

Neutropenia congénita grave o síndrome de Kostmann

Forma hereditaria autosómica recesiva que se presenta en la infancia, a veces en los primeros días de vida, con neutropenia e infecciones graves, generalmente en boca y perirrectales. Algunos pacientes presentan mutaciones del gen *GFI1*. Puede acompañarse de linfomonocitosis y eosinofilia. En la médula ósea se observa una disminución de la serie mieloide detenida en el estadio de promielocito. En los cultivos de médula ósea se comprueba el crecimiento de colonias dependiente del aporte exógeno de factores de crecimiento. Puede tratarse con G-CSF, aunque se ha descrito un riesgo aumentado de leucemia aguda mieloblástica y síndromes mielodisplásicos con monosomía 7 tras estos tratamientos. Algunos casos sin respuesta a G-CSF se han tratado con éxito con TPH alogénico.

Neutropenia con disgammaglobulinemia

Se manifiesta en niños y cursa con infecciones graves, neutropenia variable, en ocasiones fluctuante, hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, hepatoesplenomegalia y trastornos del desarrollo. Con frecuencia existen antecedentes familiares. Se trata con inmunoglobulina i.v.

Disgenesia reticular

Consiste en la asociación de neutropenia grave, agammaglobulinemia, hipoplasia linfoide y displasia tímica. Los pacientes suelen presentar valores bajos de IgM e IgA, así como una médula ósea hipoplásica con series mieloide y linfoide muy escasas. Son refractarios al tratamiento con G-CSF. Dada su alta morbilidad y mortalidad, debe considerarse la realización de un TPH alogénico.

Neutropenias asociadas a anomalías fenotípicas

Síndrome de Chédiak-Higashi

Se describe en la sección de alteraciones morfológicas hereditarias.

Síndrome de Shwachman-Diamond-Oski

Síndrome congénito de herencia autosómica recesiva caracterizado por neutropenia moderada a grave, displasia metafisaria e insuficiencia pancreática que tiene una mortalidad del 15%-25%. Los niños suelen tener estatura corta, estrabismo, paladar hendido, sindactilia y microcefalia, así como infecciones frecuentes y esteatorrea. A menudo tienen trombocitopenia (70%) y, en ocasiones, anemia megaloblástica que responde a glucocorticoides (10%). La mayoría de los casos son causados por mutaciones en el gen *SBDS*. Se ha descrito una predisposición aumentada al desarrollo de neoplasias mieloides. Los defectos funcionales de los neutrófilos se corrigen ocasionalmente con la administración de tiamina. La esteatorrea responde a las enzimas pancreáticas y suele cesar a los 5-10 años de edad, aunque la insuficiencia pancreática persista. La administración de G-CSF puede ser de ayuda en algunos pacientes.

Otras neutropenias asociadas a anomalías fenotípicas

En este apartado pueden incluirse raros casos como la hipoplasia cartílago-pelo, de herencia autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen *RMRP,* y la *disqueratosis congénita (síndrome de Zinsser-Cole-Engman),* aunque generalmente recesiva ligada al sexo (asociado a mutaciones del gen *DKC1*). Se han descrito también formas autosómicas dominantes (asociadas a mutaciones del gen *TERC*) y recesivas, y el *síndrome de Barth,* asimismo recesivo y ligado al sexo. Todos estos cuadros pueden tener neutropenia moderada a grave y su tratamiento es el TPH alogénico.

Mielocatexis/leucopenia con leucocitos tetraploides

Se presenta en la infancia en forma de infecciones recurrentes, neutropenia moderada y rasgos dismielopoyéticos. Algunos casos presentan mielocitos, metamielocitos, cayados y segmentados binucleados, picnosis y vacuolización citoplasmática, mientras que los precursores mieloides son normales.

Neutropenia crónica benigna

Se distingue por recuentos moderadamente bajos de neutrófilos, sin propensión a padecer infecciones, que se observan en algunas familias y en determinados grupos étnicos, como judíos yemeníes, negros americanos y africanos. Es un rasgo de transmisión hereditaria dominante que no debe considerarse una enfermedad y no requiere tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Andrès E, Maloisel F, Zimmer J. The role of haematopoietic growth factors granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the management of drug-induced agranulocytosis. Br J Haematol 2010;150:3-8.

Juliá A, Olona M, Bueno J, Revilla E, Rosselló J, Petit J, et al. Drug-induced agranulocytosis: prognostic factors in a series of 168 episodes. Br J Haematol 1991;79:366-71.

Lakshman R, Finn A. Neutrophil disorders and their management. J Clin Pathol 2001;54:1-7.

Stock W, Hoffman R. White blood cells 1: non-malignant disorders. Lancet 2000;355:1351-7.

Zeidler C, Welte K. Hematopoietic growth factors for the treatment of inherited cytopenias. Semin Hematol 2007;44:133-7.

ALTERACIONES MORFOLÓGICAS HEREDITARIAS

Los leucocitos pueden presentar anomalías morfológicas de carácter hereditario, que se detectan mediante examen detallado del frotis y deben diferenciarse de alteraciones similares presentes en trastornos adquiridos. Algunas se acompañan de alteración funcional, lo que provoca infecciones bacterianas y fúngicas.

ANOMALÍA DE BEGUEZ-CHÉDIAK-STEINBRINK-HIGASHI (SÍNDROME DE CHÉDIAK-HIGASHI)

Es un trastorno autosómico recesivo, asociado a defectos de la inmunidad celular, trombocitopenia, albinismo oculocutáneo y neuropatía. Los leucocitos presentan grandes gránulos y vesículas en el citoplasma, debido a una alteración de los lisosomas. Los polimorfonucleares presentan un trastorno grave de la movilidad o quimiotaxis y de la actividad microbicida de las células, lo que favorece el desarrollo de infecciones recurrentes. El diagnóstico se hace mediante la identificación de leucocitos con gránulos gigantes anormales en el frotis y el estudio de las células fagocíticas.

ANOMALÍA DE ALDER-REILLY

Es una alteración genética de carácter autosómico recesivo, aunque carece de significado patológico. Consiste en la presencia de granulaciones azurófilas groseras en leucocitos, y debe distinguirse de la granulación tóxica que presentan los neutrófilos en infecciones. Los granos del Adler aparecen además en linfocitos y monocitos, presentan reacción metacromática con azul de toluidina, mientras que la peroxidasa es negativa y el PAS positivo. Mediante microscopia electrónica se demuestra la presencia de mucopolisacáridos parcialmente degradados en los lisosomas. Esta anomalía puede presentarse en distintas formas de mucopolisacaridosis (síndromes de Hurler, Hunter y Sanfilippo, entre otros).

ANOMALÍA DE MAY-HEGGLIN

Se trata de un defecto autosómico recesivo infrecuente en el que se asocia trombocitopenia con plaquetas gigantes y presencia de grandes inclusiones basófilas en los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y en los monocitos. Las granulaciones deben diferenciarse de los cuerpos de Döhle, presentes en procesos infecciosos. Los pacientes pueden presentar manifestaciones hemorrágicas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ANOMALÍA DE PELGER-HUËT

Es un trastorno hereditario, autosómico dominante, de carácter benigno, en el que destaca la presencia de hiposegmentación nuclear en los granulocitos. Los núcleos adoptan formas diversas (cacahuete, anteojos o redondeada) y condensación de la cromatina. Las células no presentan defecto funcional asociado. Su hallazgo suele ser casual (incidencia 1:4000-10 000). Debe diferenciarse de las alteraciones similares que pueden observarse en pacientes con síndromes mielodisplásicos o mieloproliferativos crónicos.

ANOMALÍA DE ALIUS-GRIGNASCHI

Esta entidad es un trastorno constitucional transmitido de forma autosómica recesiva, que consiste en un defecto de peroxidasa en los granulocitos polimorfonucleares y en las formas mieloides más inmaduras. La alteración no condiciona un defecto en la capacidad bactericida ni mayor susceptibilidad a las infecciones. Se debe distinguir de los defectos de granulación adquiridos en síndromes mielodisplásicos y mieloproliferativos crónicos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Lakshman R, Finn A. Neutrophil disorders and their management. J Clin Pathol 2001;54:7-19.

Malesch HL. Primary inherited defects in neutrophil function: Etiology and treatment. Semin Hematol 1997;34:279-90.

TRASTORNOS DEL FUNCIONALISMO GRANULOCITARIO

CONCEPTO

El leucocito polimorfonuclear neutrófilo (PMN) es fundamental en la defensa del organismo frente a la infección. Cuando un microorganismo traspasa las barreras defensivas del huésped, se produce una respuesta del organismo para eliminarlo. Se generan mediadores solubles que dan lugar a cambios en las células fagocíticas y del endotelio vascular, para atraer a aquellos hacia el foco infeccioso. Los PMN inician un rodamiento sobre el endotelio *(rolling)* mediado por la interacción entre la l-selectina (CD62L) del PMN y sus ligandos glucoproteicos en el endotelio. Luego se produce una liberación proteolítica de CD62L y un aumento en la expresión de integrinas en la superficie del PMN que favorece una adhesión más fuerte al endotelio. El citoesqueleto de los fagocitos se reorienta, se secretan proteasas que degradan la matriz extracelular, comienza la diapédesis y posteriormente la migración hacia el foco infeccioso (quimiotaxis). Las primeras células en acudir son los PMN, seguidos de los monocitos/macrófagos. Cuando los macrófagos son incapaces de destruir estos gérmenes, se forman granulomas para impedir la expansión de la infección. El agente infeccioso se recubre (opsonización) de sustancias (opsoninas), como IgG y la proteína del C3b, que facilitan su fagocitosis al poseer los fagocitos receptores para estas moléculas. La membrana celular se invagina y se forma una vacuola fagocítica (fagosoma). Después los gránulos de los PMN se fusionan con el fagosoma (desgranulación) y liberan su contenido en el fagolisosoma. Una característica fundamental de los PMN es la presencia de diversos tipos de gránulos citoplásmicos con una movilización diferencial: a) gránulos peroxidasa-positivos o primarios (azurófilos), que se movilizan lentamente tras la activación celular, son asimilables a lisosomas por su alto contenido en enzimas líticas y actúan fundamentalmente en fagocitosis; b) gránulos peroxidasa-negativos, que incluyen los gránulos secundarios (específicos) y terciarios (enriquecidos en gelatinasa), proclives a movilización y exocitosis, son un reservorio de proteínas de la membrana plasmática que se incorporan en la superficie celular tras la activación celular y contienen proteínas implicadas en la adhesión y extravasación de los PMN. Durante la fagocitosis, el PMN entra en la denominada *explosión respiratoria,* en la que la NADPH-oxidasa transfiere electrones desde NADPH al O_2 para formar anión superóxido (O_2^-), a partir del cual se forman metabolitos adicionales de oxígeno reactivos, como peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radical hidroxilo (OH^-). El H_2O_2 y el Cl^- en presencia de mieloperoxidasa (MPO) de los gránulos primarios, forman el potente microbicida ácido hipocloroso.

DIAGNÓSTICO

La manifestación clínica primaria de la deficiencia en la función de los PMN es una predisposición a infecciones recurrentes, graves e inusuales. En general, las infecciones iniciales implican bacterias grampositivas; *Staphylococcus aureus* es uno de los gérmenes más frecuentes, aunque también ocurren infecciones por hongos del tipo *Aspergillus* y *Candida.* Las localizaciones más comunes son el aparato respiratorio, la cavidad oral, la piel, el tejido subcutáneo y los ganglios linfáticos. Cuando la quimiotaxis está muy alterada es característica la ausencia de pus.

La evaluación de estas enfermedades debe incluir el recuento y la fórmula leucocitaria para descartar una neutropenia, que pueden producir una sintomatología similar. Además, se deben excluir defectos en el complemento, formación de Ig, cantidad y función de linfocitos T y B. La evaluación de la función neutrofílica debería abarcar ensayos de generación de O_2^-, cuantificación de proteínas de adhesión leucocitaria, adhesión a endotelio, quimiotaxis y fagocitosis. Si estos parámetros son normales, la probabilidad de que se trate con un trastorno de la función neutrofílica será muy pequeña.

CUADRO CLÍNICO

La tabla 197-1 resume las distintas inmunodeficiencias primarias, es decir, con una causa genética, que cursan con defectos en la función de los fagocitos. Es obligado un tratamiento enérgico y rápido de las infecciones, y el TPH alogénico es el único tratamiento curativo.

Enfermedad granulomatosa crónica

Mutaciones en alguno de los genes del sistema *NADPH-oxidasa* dan lugar a una alteración grave en la expresión y/o activación de la enzima, impiden la generación de O_2^- y causan la enfermedad granulomatosa crónica, que puede acarrear infecciones graves. Los fagocitos de los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica tienen una deficiencia en la producción de sustancias reactivas de oxígeno necesarias para la destrucción de microorganismos patógenos, dando lugar a la formación de granulomas en diversos órganos. Los microorganismos catalasa-negativos no destruyen el H_2O_2 que generan, y suministran así a la célula fagocítica deficitaria los derivados tóxicos de oxígeno. Sin embargo, los PMN deficientes en NADPH-oxidasa no pueden matar las bacterias catalasa-positivas, en los que la catalasa destruye el H_2O_2 producido por el mismo microorganismo, dando lugar a infecciones recurrentes y crónicas. La frecuencia de esta enfermedad es de 1:250 000 nacidos vivos. La mayoría de los casos de enfermedad granulomatosa crónica (alrededor del 65%) sufren la forma ligada al cromosoma X, causada por mutaciones en $gp91^{phox}$. La enfermedad granulomatosa crónica también se puede transmitir de forma autosómica recesiva y afecta a mutaciones en los otros componentes de la NADPH-oxidasa; las más frecuentes son las correspondientes a $p47^{phox}$ (alrededor del 30%), mientras que las alteraciones en $p22^{phox}$ y $p67^{phox}$ causan alrededor del 5% de los casos. Aunque en una gran mayoría de los casos de la enfermedad ligada al sexo no se expresa la proteína $gp91^{phox}$, otros pacientes con mutaciones puntuales en el gen pueden expresar parcial o totalmente esta proteína, pero la funcionalidad está alterada, y sólo se forma el 1%-10% de la cantidad normal de O_2^-. Existe una manifestación clínica variable de la enfermedad según el grado de la actividad NADPH-oxidasa residual. En caso de deleción del brazo corto del cromosoma X, los pacientes pueden presentar también el fenotipo MacLeod, retinitis pigmentaria o distrofia muscular de Duchenne.

Las manifestaciones de la enfermedad granulomatosa crónica se suelen presentar en la infancia temprana con infecciones recurrentes graves, que afectan a las barreras naturales, como las vías respiratorias y los ganglios linfáticos, y subsiguientemente a órganos, tales como hígado, bazo, huesos y cerebro. Una forma frecuente de presentación consiste en adenitis en el cuello y la cabeza. Las neumonías crónicas o recurrentes son frecuentes, así como la aparición de dermatitis eccematosa. La formación de granulomas puede causar obstrucción de vías urinarias,

Tabla 197-1 Inmunodeficiencias primarias de la función de los fagocitos

INMUNODEFICIENCIA	HERENCIA	CÉLULA AFECTADA	DEFECTO GENÉTICO	*LOCUS*	OMIM*	FUNCIÓN AFECTADA
Enfermedad granulomatosa crónica						Producción deficiente de metabolitos de oxígeno por defectos en NADPH-oxidasa. Incapacidad para matar gérmenes fagocitados
Ligada al cromosoma X	LX	PMN, M	*CYBB* ($gp91^{phox}$)	Xp21.1	306400	
Autosómica	AR	PMN, M	*CYBA* ($p22^{phox}$)	16q24.3	233690	
			NCF1 ($p47^{phox}$)	7q11.23	233700	
			NCF2 ($p67^{phox}$)	1q25.3	233710	
Deficiencia de adhesión leucocitaria						Defecto en la formación y/o activación de proteínas de adhesión. Deficiente adhesión, diapédesis, quimiotaxis, cicatrización; ausencia de pus
Tipo 1	AR	PMN, M, L, NK	*ITGB2 (CD18)*	21q22.3	116920	Expresión nula o deficiente de CD18
Tipo 2	AR	PMN, M	*SLC35C1 (FUCT1)*	11p11.2	266265	Inhibición de la fucosilación de glucoproteínas (sialil-Lewis X, CD15s). Defecto en *rolling*
Tipo 3	AR	PMN, M	*CalDAG-GEFI (RASGRP2)*	11q13.1	605577	Inhibición de la activación de integrinas
Con defecto en *RACL2*	AR	PMN, M	*RAC2*	22q13.1	608203	Defectos en regulación de citoesqueleto y NADPH-oxidasa
Deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	LX	PMN, M	*G-6-PD* (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa)	Xq28	305900	Producción deficiente de metabolitos de oxígeno por disminución de NADPH. Deficiente actividad microbicida. Anemia hemolítica. Generalmente asintomática
Deficiencia en mieloperoxidasa	AR	PMN	*MPO*	17q23.2	254600	Actividad microbicida deficiente del sistema MPO-H_2O_2-Cl^-. Generalmente asintomática
Deficiencia en gránulos secundarios	AR	PMN	*CEBPE (C/EBPÂ)*	14q11.2	245480	Ausencia de gránulos secundarios en los PMN. Defectos en quimiotaxis, migración y actividad microbicida
Periodontitis juvenil localizada	AR	PMN	*CTSC* (catepsina C)	11q14.2	170650	Quimiotaxis deficiente
Síndrome de Shwachman-Diamond	AR	PMN	*SBDS* (síndrome de Shwachman-Bodian-Diamond)	7q11.21	260400	Defectos en metabolismo de RNA. Quimiotaxis deficiente, neutropenia
Síndrome de Chédiak-Higashi	AR	PMN, NK	*LYST* (CHS)	1q42.3	214500	Quimiotaxis y actividad microbicida deficiente; neutropenia. Deficiente actividad NK
Síndrome de Griscelli, tipo 2	AR	PMN, NK	RAB27A	15q21.3	607624	Actividad deficiente de linfocitos T citotóxicos y de células NK
						Fagocitosis alterada en PMN
Defectos de la actividad micobactericida de los leucocitos					209950	Defectos en la señalización de IFN. Predisposición a infección por micobacterias y *Salmonella*
Defecto en IL-12	AR	M	*IL12p40*	5q31.1-q33.1	161561	
Defecto en receptor de IL-12	AR	L, NK	*IL-12Rβ1*	19p13.11	601604	
Defectos en receptor de IFN-γ	AR/AD	M	*IFNGR1 (IFN-γR1)* *IFNGR2 (IFN-γR2)*	6q23.3 21q22.11	107470 147569	
Defectos en *STAT1*	AD	M	*STAT1*	2q32.2	600555	

*Se indica el número de acceso OMIM *(Online Mendelian Inheritance in Man)* sobre desórdenes genéticos.
AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; IFN: interferón; L: linfocito; LX: herencia ligada al cromosoma X; M: monocito/macrófago; MPO: mieloperoxidasa; NK: células *natural killer;* PMN: neutrófilo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

esófago o píloro. La diarrea persistente suele tener su origen en una colitis granulomatosa. Las infecciones están causadas generalmente por bacterias catalasa-positivas, como *Staphylococcus aureus,* así como por hongos del género *Aspergillus* y *Candida.* Recientemente se ha advertido de un posible riesgo de desarrollar enfermedad autoinmune tipo LES debido a una alteración en la apoptosis de los PMN de los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica.

El pronóstico depende en gran medida de un diagnóstico e intervención médica precoces. El tratamiento de las infecciones debe ser rápido e intensivo; incluye el drenaje de los abscesos y granulomas que no respondan al tratamiento. Los procesos granulomatosos son muy sensibles a dosis bajas de glucocorticoides. La higiene debe ser extrema, con revisiones odontológicas frecuentes. La indicación de TPH es controvertida. A pesar de que el pronóstico de los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica ha mejorado con el tratamiento con IFN-γ-1b y la administración diaria de antibióticos profilácticos, existe la necesidad de terapias más definitivas para esta enfermedad. La enfermedad granulomatosa crónica se considera una buena candidata para ser tratada con terapia génica, ya que se debe a la mutación de un único gen, y se produce una clara mejoría clínica con un nivel bajo de actividad NADPH-oxidasa o una alta corrección en el 5%-10% de los fagocitos, como ocurre en algunos pacientes asintomáticos.

Deficiencia de adhesión leucocitaria de tipo 1

Para la extravasación del PMN, este debe adherirse previamente al endotelio vascular mediado por las integrinas β_2 de estas células. Estas proteínas heterodiméricas consisten en subunidades α (CD11a, CD11b y CD11c) unidas de forma no covalente a una subunidad β_2 (CD18) común, y actúan como proteínas de adhesión y receptores de complemento en las células fagocíticas (PMN, monocitos, macrófagos). El síndrome de la deficiencia de adhesión leucocitaria se debe a una mutación en la cadena común CD18 que impide la formación de heterodímeros estables con la subunidad α. Es una enfermedad rara con alrededor de 300 pacientes descritos. Se manifiesta por infección bacteriana recurrente de la piel y de las membranas mucosas. La gingivitis y la periodontitis graves son características de pacientes que sobreviven más allá de la infancia.

Una leucocitosis neutrofílica persistente (80-150 × 10^9/L con 80%-95% PMN) es característica de estos pacientes debido a la falta de adhesión de los PMN al endotelio, que impide su extravasación. Esto, junto con alteraciones en la quimiotaxis, explica la ausencia de pus en las lesiones de estos pacientes. Además, los microorganismos opsonizados no se fagocitan correctamente por carecer las células de los receptores de CR3 (CD11b/CD18, Mac-1) y CR4 (CD11c/CD18, p150/95). El diagnóstico de la enfermedad depende de la ausencia o expresión muy disminuida de CD18 en la superficie de PMN, determinada por citometría de flujo. Existen dos formas clínicas: la grave, con una expresión en membrana prácticamente nula de CD18 (menos del 1%-2%), y la moderada, con una expresión en membrana del 2%-10% de lo normal. Los pacientes con la forma grave tienen infecciones recurrentes en el período neonatal o en la infancia y retraso en la caída del cordón umbilical y, sin tratamiento, la mortalidad es alta. En la forma moderada las infecciones más comunes son gingivitis y periodontitis. La forma grave de la enfermedad debe tratarse con TPH.

Deficiencia de adhesión leucocitaria de tipo 2

Está causada por mutaciones en el gen que codifica el transportador de fucosa, lo que impide la fucosilación de proteínas en el aparato de Golgi y, por tanto, los eritrocitos carecen del antígeno H (fenotipo Bombay) y los leucocitos de CD15s (sialil-Lewis X), implicado en la interacción de los leucocitos con las selectinas E y P del endotelio durante el proceso de *rolling.* El cuadro clínico es similar al tipo 1, con una incidencia mucho menor, pero se acompaña de retraso mental y en el crecimiento.

Deficiencia de adhesión leucocitaria de tipo 3

Esta enfermedad implica un defecto en la activación de integrinas y comparte un cuadro clínico parecido al tipo 1. También incluye una tendencia marcada a hemorragias debida a defectos en la agregación plaquetaria. El defecto molecular es en el gen que codifica el factor 1 de intercambio de nucleótidos regulado por Ca^{2+} y diacilglicerol. Este gen regula a Rap1/2, que a su vez participa en la activación de las integrinas β_1, β_2 y β_3.

Deficiencia de adhesión leucocitaria con defecto en Rac2

Defectos en Rac2, necesario para la regulación del citoesqueleto de actina (quimiotaxis y fagocitosis) y la NADPH-oxidasa, dan lugar a un síndrome clínicamente similar al tipo 1, con neutrofilia y ausencia de pus en áreas infectadas. Los PMN tienen una deficiente quimiotaxis, polarización, secreción y producción de O_2^-.

Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Es la deficiencia enzimática humana más común, y afecta a 400 millones de personas en el mundo. Esta enzima cataliza un paso clave en la ruta de las pentosas fosfato, que produce el NADPH necesario para la protección celular frente al estrés oxidativo. La síntesis de O_2^- requiere NADPH, por lo que los PMN de pacientes con una forma grave de esta enfermedad poseen una capacidad microbicida deficiente. Sin embargo, hay otras rutas metabólicas para generar NADPH en la mayoría de las células, excepto en los eritrocitos, lo cual expone a los pacientes con esta enfermedad a sufrir anemia hemolítica. La mayoría de los pacientes son asintomáticos. Las infecciones recurrentes sólo ocurren cuando la actividad de esta enzima en los PMN es inferior al 5% de los valores normales.

Deficiencia en mieloperoxidasa

Su frecuencia es de 1:2000 individuos. Mutaciones en el gen *MPO* impiden la síntesis de una enzima funcionalmente activa que desempeña un papel importante en la acción microbicida de los PMN. Algunos pacientes tienen una actividad bactericida disminuida, pero la mayoría no presentan infecciones, salvo si hay asociación con otras enfermedades como la diabetes mellitus. Se supone que existen mecanismos compensadores de la actividad microbicida.

Deficiencia en gránulos secundarios

Es muy infrecuente, y se han referido menos de 10 casos en la bibliografía médica. Se debe a una mutación en el factor transcripcional C/EBPε, implicado en la diferenciación granulocítica. Los pacientes con esta enfermedad expresan valores normales de lactoferrina y transcobalamina en su saliva, pero no en sus PMN. Esta anomalía se caracteriza por la ausencia de gránulos secundarios en PMN maduros. Los PMN de estos pacientes tienen núcleos bilobulados atípicos, carecen de la expresión de proteínas de los gránulos secundarios y terciarios, y de defensinas, que normalmente constituyen más del 30% de la proteína de los gránulos primarios, y poseen defectos en quimiotaxis y actividad bactericida, con el resultado de frecuentes infecciones bacterianas graves.

Periodontitis juvenil localizada

Genéticamente heterogénea, en parte se debe a la mutación del gen de la catepsina C, una tiol-proteasa altamente expresada en PMN y macrófagos. Los PMN de estos pacientes tienen a su vez valores disminuidos del receptor del factor quimiotáctico *N*-formil-leucil-fenilalanina, así como una quimiotaxis disminuida frente a este factor. Se caracteriza por infección gingival grave y prolongada que da lugar a pérdida de piezas dentales.

Síndrome de Shwachman-Diamond-Oski

Se trata en el apartado de las neutropenias adquiridas idiopáticas.

Síndrome de Chédiak-Higashi

Se trata en el apartado de las alteraciones morfológicas hereditarias.

Síndrome de Griscelli

Esta inmunodeficiencia muestra algunas similitudes con el síndrome de Chédiak-Higashi como albinismo parcial y defectos en la actividad de las células NK. El síndrome de Griscelli tipo 2, causado por mutación

en *RAB27A,* muestra una actividad bactericida anormal de los PMN. Otros dos tipos de síndrome de Griscelli, caracterizados por hipomelanosis, no presentan manifestaciones inmunológicas y están causados por mutaciones en los genes *MYO5A (myosin-Va)* (tipo 1, OMIM: 214450) y *MLPH (melanofilin, Slac-2)* (tipo 3, OMIM: 609227).

Defecto de la actividad micobactericida

Los individuos con defectos en los genes que codifican para la IL-12, su receptor, los receptores de IFN-γ o el factor STAT1, clave en la transducción de señales y procesos de transcripción mediados por IFN, presentan predisposición a infecciones por micobacterias atípicas y poco virulentas. También está aumentada la predisposición a infecciones con BCG y en un 50% de los casos tienen salmonelosis no tifoideas de localización extraintestinal. El tratamiento con IFN suele ser eficaz. En casos de deficiencia grave y completa del receptor de IFN se ha conseguido corregir el defecto mediante TPH. Una forma adicional de predisposición a infección por micobacterias, entre ellas *Mycobacterium tuberculosis,* ligada al cromosoma X (OMIM: 300636), se ha descrito recientemente a causa de mutaciones en el gen *IKBKG (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit gamma)* (Xq28; OMIM: 300248) que codifica un modulador esencial del factor transcripcional NF-κB. En 2007 se describió una segunda forma de la enfermedad ligada al cromosoma X que no presenta mutaciones en el gen *IKBKG* (OMIM: 300645).

INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS

Mientras que las inmunodeficiencias primarias o innatas son raras, las inmunodeficiencias secundarias o adquiridas son frecuentes. Agentes o situaciones ajenas a las células fagocíticas pueden afectar a su funcionalidad. Defectos en la generación de opsoninas, como C3b o Ac, alteran la quimiotaxis y la fagocitosis. Se han descrito alteraciones en la función de las células fagocíticas en numerosas enfermedades, entre ellas leucemias, linfomas, mieloma múltiple, sida, lepra, sarampión, varicela, gripe, artritis reumatoide, quemaduras extensas, diabetes mellitus, uremia, malnutrición, raquitismo y síndrome de Sweet. También pueden tener una causa yatrogénica, como el uso de citostáticos, glucocorticoides, anestésicos, radiaciones ionizantes, hemodiálisis y ciertos antibióticos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Malech HL, Hickstein DD. Genetics, biology and clinical management of myeloid cell primary immune deficiencies: chronic granulomatous disease and leukocyte adhesion deficiency. Curr Opin Hematol 2007;14:29-36.

Mollinedo F. Human neutrophil granules and exocytosis molecular control. Immunologia 2003;22:340-58.

Mollinedo F, Calafat J, Janssen H, Martín-Martín B, Canchado J, Nabokina SM, et al. Combinatorial SNARE complexes modulate the secretion of cytoplasmic granules in human neutrophils. J Immunol 2006;177:2831-41.

Notarangelo L, Casanova JL, Conley ME, Chapel H, Fisher A, Puck J, et al. International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest. J Allergy Clin Immunol 2006 2005;117:883-96.

Ott MG, Schmidt M, Schwarzwaelder K, Stein S, Siler U, Koehl U, et al. Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EVI1, PRDM16 or SETBP1. Nat Med 2006;12:401-9.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INSUFICIENCIAS MEDULARES

Capítulo 198

G. J. Ruiz-Argüelles

APLASIA MEDULAR

La aplasia medular (AM) engloba un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por pancitopenia, con médula ósea hipocelular, sin evidencia de infiltración neoplásica ni de síndrome mieloproliferativo.

Las AM pueden ser parciales o selectivas y globales; estas últimas afectan a las tres líneas hematopoyéticas y se originan a partir de una alteración adquirida o constitucional.

■ APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA

Epidemiología

La incidencia es bastante variable; es mayor en oriente que en occidente y parece estar ligada a factores ambientales y no genéticos. La incidencia es de 2-6 casos/1 000 000 de habitantes y año en la mayoría de los estudios. Ambos sexos se afectan por igual y se observa una distribución bimodal, con un pico al inicio de la tercera década y un segundo a partir de los 60 años.

Etiología

Las AM pueden estar causadas por agentes físicos y químicos, fármacos y virus, directamente o a través de mecanismos inmunitarios (cuadro 198-1). En más del 70% de casos no se identifica ninguna causa (forma idiopática).

Cuadro 198-1 Clasificación etiológica de la aplasia medular

ADQUIRIDA
- Idiopática
- Secundaria
  - Irradiación
  - Fármacos y agentes químicos
    - Dependientes de la dosis
      - Citostáticos
      - Benzol
    - No dependientes de la dosis
      - Cloranfenicol, AINE, anticonvulsionantes, sales de oro y otros
  - Virus
    - Epstein-Barr, HIV y virus de hepatitis
  - Inmunodeficiencias
    - Fascitis eosinofílica, hipogammaglobulinemias, timoma, carcinoma de timo y EICR
  - Hemoglobinuria paroxística nocturna

CONSTITUCIONAL
- Anemia de Fanconi
- Disqueratosis congénita
- Síndrome de Shwachman-Diamond-Oski
- Disgenesia reticular

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; EICR: enfermedad del injerto contra el receptor; HIV: virus de la inmunodeficiencia humana.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Radiaciones ionizantes

Según la dosis y la extensión, la irradiación produce aplasia. La exposición aguda a dosis supraletales de irradiación corporal total, de 10 Sieverts (Sv) o más, conduce a una AM fulminante acompañada de úlceras intestinales. Si el paciente sobrevive unas semanas, en ocasiones las células pluripotenciales escapan al efecto lesivo y regeneran la médula ósea. La exposición prolongada a pequeñas dosis determinará reducción progresiva de las células progenitoras hematopoyéticas, hipoplasia y finalmente aplasia, como se observó en radiólogos, en pacientes con espondilitis anquilosante tratados con radioterapia o que recibieron torio y en individuos expuestos a materiales fluorescentes como el de los relojes.

Medicamentos

Hay dos clases de fármacos que provocan AM: los que dependen de la dosis y el tiempo de exposición, como los citostáticos, y aquellos cuyo efecto es idiosincrásico. Los citostáticos reducen el número de células progenitoras de la médula ósea. Frecuentemente, la recuperación medular es completa después de su retirada. Los tratamientos repetidos con agentes alquilantes (p. ej., busulfano a altas dosis) pueden reducir irreversiblemente las células progenitoras. Diversos fármacos producen aplasia independientemente de la dosis, aunque en pocos casos este efecto está bien comprobado. En el cloranfenicol su toxicidad puede ser temprana, dependiente de la dosis y reversible, o bien tardía, en general a partir de 2 meses de su uso, y entonces es grave e irreversible. Con todo, en países donde este fármaco aún se vende libremente, su asociación con aplasia no se ha confirmado. La dipirona (metamizol) es una causa de AM en los países en que aún se usa. Los AINE, como la fenilbutazona, la indometacina, el ibuprofeno, el sulindaco y otros, están relacionados probablemente con el desarrollo de AM, que parece depender de la dosis. Otros antirreumáticos, como las sales de oro, inducen AM en función de su dosis. Los neurolépticos, anticonvulsionantes (hidantoínas y carbamazepina), antidepresivos y tranquilizantes provocan con frecuencia neutropenia, y sólo ocasionalmente AM.

Agentes químicos

Los derivados del benceno u otros hidrocarburos pueden inhibir la hematopoyesis de forma global o selectiva. La exposición puede ser industrial o no y la concentración ambiental no debe superar 10 ppm. Otros hidrocarburos, como el toluol, el xilol y algunos insecticidas, también se han relacionado con el desarrollo de AM, aunque no existen datos inequívocos.

Virus

Especies de virus de diferentes familias pueden infectar células de la médula ósea humana y afectar su a proliferación por acción directa o mediada por mecanismo inmune. Parvovirus, herpesvirus, flavivirus y retrovirus pueden determinar citopenias transitorias. La AM puede precederse o acompañarse de una hepatitis aguda. Estos pacientes presentan aplasia grave y pueden responder al tratamiento con inmunodepresores o al TPH alogénico. En algunos casos no se ha podido identificar ninguno de los virus conocidos de la hepatitis (A, B, C, D, E y G).

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Esta enfermedad clonal hematológica se trata con detalle más adelante en este mismo capítulo.

Patogenia

No están perfectamente aclarados los mecanismos por los que se produce la AM, aunque se consideran tres: 1) lesión intrínseca de la célula progenitora hematopoyética; 2) participación inmune en el desarrollo y mantenimiento de las citopenias, y 3) alteración del microambiente de la médula ósea. Estos mecanismos intervienen probablemente en las diferentes causas de la aplasia, ya que la lesión de las células progenitoras parece ser el principal mecanismo en los casos de lesión directa del DNA por la exposición a radiaciones ionizantes, agentes alquilantes, metabolitos del benceno, quizá el cloranfenicol y con seguridad en la anemia de Fanconi, donde el defecto genético reside en la falta de reparación del DNA. A favor de este mecanismo está la eficacia de los trasplantes singénicos, ya que en el 50% de los casos basta con la simple infusión de médula ósea de un gemelo idéntico para curar la AM. El mecanismo inmune mediado a través de expansión de los linfocitos T, que induce probablemente un aumento de la concentración de IFN-γ y el TNF-α, puede considerarse el fundamental en las aplasias que responden a los inmunodepresores (70% de los casos), donde probablemente los factores ambientales, los agentes químicos y los virus determinarían mediante lisis celular o apoptosis la muerte de células ya comprometidas, mientras que las pluripotenciales estarían prácticamente intactas. Recientemente se han descrito mutaciones genéticas en algunas familias con AM, por lo que debe considerarse también la predisposición genética como un eventual factor en el desarrollo de la AM. Estos mecanismos pueden ser simultáneos, ya que se detecta el desarrollo de enfermedad clonal hematológica tardía en el 40% de los pacientes que responden a los inmunodepresores, hecho no observado con el TPH.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas se relacionan directamente con las citopenias y dependen de su grado. El inicio es habitualmente insidioso. Característicamente, no se palpan esplenomegalia ni adenopatías. La intensidad de cada citopenia es variable, pero en general la clínica se debe a la combinación de las manifestaciones debidas a anemia, leucopenia y trombocitopenia. La anemia suele tolerarse bien, ya que su inicio es insidioso y el cuerpo desarrolla mecanismos de adaptación. Con frecuencia existen manifestaciones debidas a la trombocitopenia, como petequias, equimosis, gingivorragia, epistaxis y, a veces, hemorragias retinianas. Las manifestaciones debidas a la neutropenia suelen ser las úlceras bucales y bacteriemias. Cuando la neutropenia es más prolongada pueden ocurrir infecciones fúngicas orales (candidiasis) o de los senos paranasales *(Aspergillus, Mucor, Fusarium).*

Exploraciones complementarias

El diagnóstico se sospecha por la detección de pancitopenia, la cual permite establecer la gravedad de la enfermedad. Habitualmente, la cifra de linfocitos es normal. La anemia es normocrómica y normocítica y la cifra de Hb suele ser inferior a 80 g/L. La leucopenia se debe a la neutropenia, de intensidad variable. El recuento de plaquetas suele ser inferior a 50×10^9/L, y a veces es extremadamente bajo. Existe reticulocitopenia de grado variable. La morfología de los leucocitos es normal y las plaquetas tienen un tamaño normal. La sideremia está frecuentemente elevada, la transferrinemia puede estar normal, aumentada o disminuida y su saturación tiende a hallarse elevada debido a las transfusiones recibidas. Los depósitos de hierro están aumentados. La médula ósea debe examinarse mediante aspirado y biopsia, pues los detalles citológicos se observan mejor con el aspirado y la celularidad global con la biopsia. En el aspirado, los grumos medulares están sustituidos por grasa y se observan pocas células hematopoyéticas. La hipocelularidad puede ser completa, o bien pueden observarse focos ocasionales con celularidad conservada, donde suelen predominar los eritroblastos. Raramente se observan granulocitos y los megacariocitos suelen estar intensamente disminuidos. La celularidad está constituida por células del estroma macrófagos con pigmento férrico, linfocitos, plasmocitos y escasísimos elementos de las tres series hematopoyéticas. El estudio histológico de la médula ósea es esencial tanto para definir el grado de hipocelularidad como para excluir otros procesos que pueden cursar con pancitopenia (mielofibrosis, tricoleucemia, leucemias agudas y metástasis), especialmente cuando el aspirado es hipocelular o seco. El estudio con RM vertebral puede contribuir a la evaluación de la celularidad global de la médula ósea. Otros exámenes incluyen el estudio inmunofenotípico para identificar la hemoglobinuria paroxística nocturna y el estudio citogenético (estimulado con diepoxibutano, mitomicina C o cisplatino) para el diagnóstico de anemia de Fanconi, particularmente en pacientes jóvenes.

Pronóstico

Está directamente relacionado con la intensidad de las citopenias, sobre todo de la neutropenia y la trombocitopenia. Así, las aplasias se subdividen en muy graves, graves y moderadas. Los criterios para considerar como grave una aplasia son al menos dos de los siguientes: cifra de granulocitos inferior a $0{,}5 \times 10^9$/L, recuento de plaquetas menor de 20×10^9/L y reticulocitos inferiores al 1%, en presencia de anemia. La celularidad de la médula ósea debe ser inferior al 25%

o menor del 50%, con menos del 30% de células hematopoyéticas. La forma muy grave incluye los mismos criterios anteriores, excepto una cifra de granulocitos inferior a $0{,}2 \times 10^9$/L. Los pacientes con una cifra de granulocitos inferior a $0{,}2 \times 10^9$/L y trombocitopenia intensa refractaria a las transfusiones constituyen un subgrupo con especial mal pronóstico por el riesgo de presentar complicaciones infecciosas o hemorrágicas fatales. Las formas moderadas incluyen las que presentan menos de dos criterios de aplasia grave.

Tratamiento

Cuidados generales

El diagnóstico rápido de la AM asociado al tratamiento de soporte inmediato reducirá las complicaciones que puedan ocurrir antes de que haya respuesta al tratamiento específico. Los pacientes con trombocitopenia intensa (inferior a 20×10^9/L), asociada a manifestaciones hemorrágicas, deben recibir transfusiones de plaquetas, con preferencia de donante único, para disminuir la sensibilización, particularmente en los candidatos a TPH. Las infecciones bacterianas son las más frecuentes y deben tratarse rápidamente con antibióticos de amplio espectro. Las infecciones fúngicas ocurren cuando la granulocitopenia es persistente y, sobre todo, cuando se emplean glucocorticoides. Se deben administrar concentrados de hematíes cuando la cifra de Hb sea inferior a 70 g/L. Obviamente, deberá suspenderse cualquier posible agente causal de la aplasia.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

El TPH alogénico y el tratamiento inmunodepresor son las únicas modalidades terapéuticas capaces de regenerar la médula ósea aplásica. El TPH es el tratamiento de elección para los casos de aplasia grave y muy grave que tengan edad inferior a 40 años y dispongan de donante HLA idéntico emparentado, habitualmente un hermano. Los resultados dependen esencialmente del número de transfusiones previas al TPH, ya que los pacientes con menos de 15 unidades presentan una probabilidad de supervivencia y de curación del 90%, frente al 70% para los que han recibido más transfusiones (fig. 198-1). En estos últimos, las complicaciones infecciosas y el rechazo son las causas del menor índice de supervivencia. Si ocurre un rechazo, puede efectuarse un segundo TPH o bien tratamiento inmunodepresor. El régimen de acondicionamiento para el TPH incluye generalmente ciclofosfamida (200 mg/kg) y globulina antilinfocítica, mientras que en el 50% de casos de TPH singénico no hace falta acondicionamiento. Es posible también emplear esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida con fludarabina y busulfano. Los progenitores hematopoyéticos también pueden proceder de un donante no emparentado o de sangre de cordón umbilical. Estos TPH todavía están en fase experimental y los resultados son inferiores a los del TPH alogénico convencional, aunque con la mejor selección de donantes a través de tipificación HLA molecular y la realización de TPH más precozmente, los resultados pueden ser cada vez mejores.

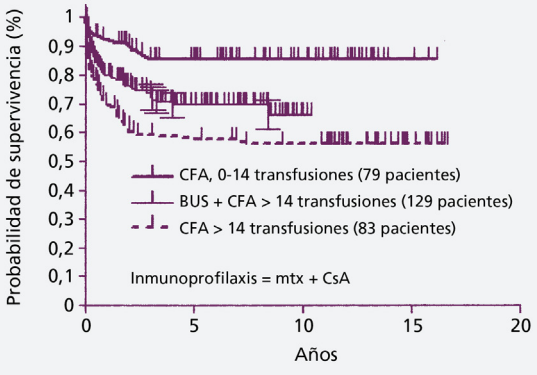


Figura 198-1 Supervivencia post-TPH en anemia aplásica grave relacionada con el número de transfusiones previas al trasplante. BUS: busulfán; CFA: ciclofosfamida; CsA: ciclosporina A; mtx: metotrexato. (Experiencia de Curitiba, Brasil, 1986-2002.)

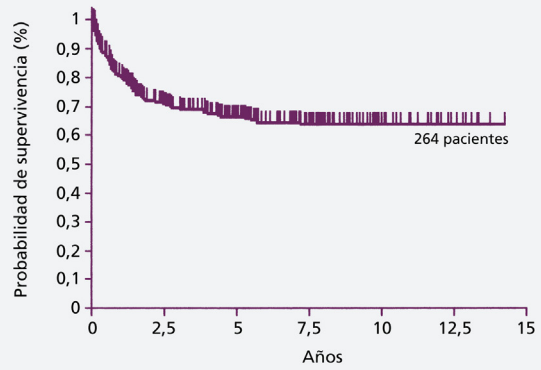


Figura 198-2 Supervivencia global de pacientes con aplasia medular grave tratados con ciclosporina y prednisona. (Experiencia de Curitiba, Brasil, 1988-2002.)

Tratamiento inmunodepresor

La globulina antilinfocítica/antitimocítica (ALG/ATG), la ciclosporina A (CsA) y los glucocorticoides son los fármacos más empleados. No se conoce el mecanismo por el que estos fármacos resuelven la aplasia. La combinación de dos de ellos proporciona índices de respuesta superiores a los obtenidos con uno solo, con unas tasas de respuesta parcial o completa del 70%, que se observan entre 4 y 20 semanas del inicio del tratamiento. Las respuestas pueden ser definitivas, pero algunos enfermos recaen y debe administrarse un segundo ciclo de tratamiento. Con estas terapias se obtienen curvas de supervivencia notables (fig. 198-2). El papel de la adición de factores estimulantes de colonias, como el G-CSF, es cuestionable por la controversia sobre sus beneficios y por su posible participación en el desarrollo de la enfermedad hematológica clonal.

La respuesta al tratamiento inmunodepresor raramente es completa, ya que con frecuencia persiste alguna citopenia residual y alteraciones displásicas en la serie roja. Este tratamiento se recomienda para pacientes con más de 40 años y también para los menores de 40 años con granulocitos superiores a $0{,}5 \times 10^9$/L sin donante emparentado histocompatible.

El TPH y el tratamiento inmunodepresor presentan ventajas e inconvenientes. El TPH, a pesar del alto índice de curación, comporta el riesgo de muerte y la morbilidad derivada de la EICR. Con el tratamiento inmunodepresor, la respuesta es habitualmente incompleta y el 20%-40% de los pacientes puede desarrollar una enfermedad hematológica clonal como la HPN, un síndrome mielodisplásico (SMD) y una leucemia aguda (LA). Recientemente se ha demostrado la utilidad del eltrombopag, un agonista del receptor de la trombopoyetina, en el tratamiento de algunas formas de aplasia medular.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bacigalupo A, Brand R, Onelo R, Bruno B, Socié G, Passweg J, et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy. Semin Hematol 2000;37:69-80.

Gómez-Almaguer D, Vela-Ojeda J, Jaime-Pérez JC, Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, Sobrevilla-Calvo P, et al. Allografting in patients with severe aplastic anemia using peripheral blood stem cells and a fludarabine-based conditoning regimen: The Mexican Experience. Am J Hematol 2006;81:157-61.

Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, Socié G, Korhof E, Bekassy A, et al. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosupressive treatment in the last decade: a report from European group for blood and marrow transplantation. Hematologica 2007;92:11-8.

Marsh JCW. The Management of Acquired Aplastic Anemia. Blood Rev 2005;19:143-51.

Passweg JR, Peres WS, Eapen M, Camitta BM, Gluckman E, Hinterberger W, et al. Bone Marrow Transplant From Mismatched Related And Unrelated Donors For Severe Aplastic Anemia. Bone Marrow Transplant 2006;37:641-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

APLASIAS CONGÉNITAS O CONSTITUCIONALES

ANEMIA DE FANCONI

Inicialmente se describió como una AM asociada a malformaciones congénitas. Con el desarrollo de una prueba específica para su diagnóstico, se constató que algunos pacientes no presentan anomalías congénitas. El defecto en la reparación del DNA y la mayor sensibilidad a los radicales tóxicos del oxígeno (superóxido) determinan entrecruzamientos y roturas del DNA. Se han identificado 12 genes localizados en distintos cromosomas que determinan una alteración celular similar. En cada grupo se han identificado varias mutaciones puntuales, algunas de las cuales son bastante específicas para determinados grupos étnicos. La herencia es autosómica recesiva y la frecuencia de heterocigotos es de 1:100-500 individuos. Las alteraciones hematológicas se detectan en el nacimiento en menos del 3% de los casos y en el 10% estas alteraciones ocurren más allá de los 16 años. Normalmente, el diagnóstico se realiza entre los 7 y los 9 años. La trombocitopenia suele ser la primera alteración hematológica. Las anomalías congénitas asociadas son baja estatura, pulgares anormales, microcefalia, manchas cutáneas, hipo- o hiperpigmentadas (de «café con leche») y una facies característica con base nasal ancha, epicanto y micrognatia. Otras anomalías incluyen las esqueléticas, renales, cardiovasculares y gonadales. Aproximadamente en el 10% de los casos no hay anomalías. La anemia suele ser macrocítica y la HbF está aumentada, al igual que la α-fetoproteína. La médula ósea es hipocelular y puede haber signos displásicos. Durante la evolución pueden ocurrir un SMD y una LA, los cuales raramente son la primera manifestación hematológica.

El diagnóstico se efectúa mediante el estudio citogenético, con estimulación con diepoxibutano, mitomicina C o cisplatino, en el que se encuentran múltiples roturas cromosómicas e imágenes tri- y tetrarradiadas. En la fase de aplasia, la supervivencia es de 2 a 6 años si únicamente se efectúa tratamiento de soporte. El TPH cambia la historia natural de la enfermedad, ya que corrige totalmente las alteraciones hematológicas. Tiene características peculiares, dado que la toxicidad puede ser muy intensa ante la alta sensibilidad a los regímenes de acondicionamiento (agentes alquilantes y radioterapia). Las dosis son más bajas y se tiende a eliminar la irradiación debido a que se sospecha su implicación en la aparición tardía de carcinomas. El TPH proporciona supervivencia prolongada con normalización hematológica en más del 80% de casos cuando se efectúa a partir de un donante HLA-idéntico emparentado y la aplasia es de corta duración. Los resultados son inferiores cuando se emplean donantes no emparentados o familiares sin identidad HLA completa.

OTRAS APLASIAS CONGÉNITAS O CONSTITUCIONALES

La *disqueratosis congénita* es una forma rara de displasia ectodérmica. La tríada diagnóstica comprende hiperpigmentación reticulada distribuida en cara, nuca y hombros, uñas distróficas y leucoplasia en mucosas. Aparece en la primera y segunda décadas. La aplasia ocurre en el 50% de los casos, particularmente en la segunda década, y el 10% de los pacientes desarrolla LA y tumores sólidos en la tercera y cuarta década de vida. Hay tres formas de herencia; la más común es la recesiva ligada al cromosoma X y, menos frecuentemente, puede haber herencia autosómica recesiva o dominante. El tratamiento de soporte es el mismo que el de las otras aplasias y el papel del TPH no está bien definido, a pesar de corregir íntegramente las alteraciones hematológicas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Friedland M, Lutton JD, Spitzer R, Levere RD. Dyskeratosis congenita with hypoplastic anemia: A stem cell defect. Am J Hematol 1985;20:85-9.

Gluckman E, Rocha V, Ionescu I, Bierings M, Harris RE, Wagner J, et al. Results of unrelated marrow transplant in Fanconi anemia patients. Biol Blood Marrow Transplant 2007;13:1073-82.

Taniguchi T, D'Andrea AD. Molecular pathogenesis of Fanconi anemia: recent progress. Blood 2006;107:4223-33.

Wagner JE, Eapen M, MacMillan ML, Harris RE, Pasquini R, Boulad F, et al. Unrelated bone marrow transplantation for treatment for Fanconi anemia. Blood 2007;109:2256-62.

Zanis-Neto J, Flowers ME, Medeiros CR, Bitencourt MA, Bonfim CM, Setúbal DC, et al. Low-dose cyclophosphamide conditioning for haematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors in patients with Fanconi anemia. Br J Haematol 2005;130:99-106.

INSUFICIENCIAS MEDULARES SELECTIVAS

HIPOPLASIAS DE LA SERIE ROJA

Se caracterizan por anemia normocítica normocrómica y reticulocitopenia, asociadas a eritroblastopenia en la médula ósea que, por lo demás, es normal en celularidad y producción de glóbulos blancos y plaquetas; sin embargo, hasta el 30% de los pacientes con hipoplasia de la serie roja (HSR) pueden desarrollar otras citopenias. Las HSR pueden ser congénitas o adquiridas, y estas últimas son las más frecuentes (tabla 198-1 y cuadro 198-2).

Eritroblastopenia congénita de Blackfan-Diamond

Comprende un grupo heterogéneo de pacientes, algunos con herencia autosómica dominante o recesiva y también ligada al cromosoma X, y la mayoría sin historia familiar. El 20% de los casos presenta otras anomalías asociadas (faciales, esqueléticas, viscerales y enanismo). El diagnóstico suele efectuarse al primer año de vida y excepcionalmente más allá de los 6 años. Los glucocorticoides (2 mg/kg de peso y día) inducen una buena respuesta en el 80% de los casos, con una respuesta reticulocitaria en 10-14 días. Las dosis se reducen progresivamente y con frecuencia 5 mg al día bastan para mantener la remisión. Es importante resolver la sobrecarga de hierro con fármacos apropiados quelantes de hierro. Para los casos resistentes, el TPH es la mejor opción terapéutica; los esquemas de acondicionamiento no mieloablativo permiten simplificar el TPH y hacerlo más accesible.

Hipoplasias adquiridas de la serie roja

Las causas más frecuentes (v. cuadro 198-2) de las formas *agudas* son la exposición a fármacos (anticonvulsionantes, isoniazida, clorpropamida, fenilbutazona, antipalúdicos, azidotimidina, imatinib y azatioprina, entre otros) y las infecciones. También pueden presentarse en sujetos con hemólisis crónica, en quienes la infección por varios agentes, entre ellos el parvovirus B19 (PV-B19), es capaz de causar una hipoplasia eritroide, también llamada *crisis aplásica*. Otros agentes infecciosos implicados son VHC, HIV, HTLV-1, los virus de la parotiditis, la

Tabla 198-1 Aplasias selectivas

ADQUIRIDAS	HEREDITARIAS
APLASIA PURA DE SERIE ROJA	
Idiopática	Anemia de Blackfan-Diamond
Inmunológica	
Fármacos y tóxicos	
Timoma	
Parvovirus B19	
ERITROBLASTOPENIA TRANSITORIA DE LA INFANCIA	
Neutropenia	
Medicamentos	Síndrome de Kostmann
Idiopática	Síndrome de Shwachman-Diamond
Enfermedad linfoproliferativa T-γ	Disgenesia reticular
TROMBOCITOPENIA AMEGACARIOCÍTICA	
Idiopática	
Fármacos y tóxicos	Trombocitopenia amegacariocítica con ausencia de radio

Cuadro 198-2 Clasificación de las hipoplasias de la serie roja y de las trombocitopenias hipomegacariocíticas

HIPOPLASIAS DE LA SERIE ROJA (ERITROBLASTOPENIAS)
- Congénitas (Blackfan-Diamond)
- Adquiridas
  - Primarias
    - Autoanticuerpos
      - Contra precursores de la serie roja
      - Inhibidores de la eritropoyetina
    - Mecanismo desconocido
  - Secundarias
    - Timoma
    - Infecciones (EBV, parvovirus B19)
    - Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos incompatible en ABO
    - Fármacos o sustancias químicas
    - Anemias hemolíticas (crisis hipoplásicas)
    - Embarazo
    - Insuficiencia renal grave
    - Desnutrición grave
    - Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide
    - Miastenia grave
    - Hipogammaglobulinemia
    - Neoplasias hematológicas y no hematológicas

TROMBOCITOPENIAS HIPOMEGACARIOCÍTICAS
- Congénitas
  - Con malformaciones (síndrome de TAR y otros)
  - Sin malformaciones
- Adquiridas
  - Secundaria a medicamentos
  - Secundaria a infecciones
  - Asociada a lupus eritematoso sistémico
  - Idiopática

ABO: sistema de grupos sanguíneos ABO; EBV: virus de Epstein-Barr; TAR: trombocitopenia con ausencia de radio.

rubéola y EBV y bacterias (meningococo, *Salmonella* y estreptococo). Las formas agudas de HSR se recuperan de manera espontánea; es imperativo eliminar los fármacos posiblemente involucrados en casos específicos. En algunos pacientes con infección por PV-B19 puede ser útil el uso de IgG humana. Los TPH a partir de donantes histocompatibles pero incompatibles para antígenos ABO pueden causar también HSR.

Las formas *crónicas* de HSR ocurren habitualmente en mayores de 50 años, con timoma (previo, sincrónico o posterior) en más de la mitad de los casos y miastenia grave en una quinta parte. Las formas crónicas de HSR son de etiología multifactorial, con múltiples trastornos inmunológicos asociados (Ac contra Ag nucleares o de membrana de los eritroblastos, Ac contra la Epo, inhibición del crecimiento de progenitores eritroides mediada por células T, aumento de células T supresoras, aumento de células NK, producción por parte de células T de factores solubles inhibidores de los precursores eritroides, producción de IFN-γ). En la HSR asociada a linfocitosis crónica T la eritroblastopenia es causada por las células T CD8 monoclonales. Algunos pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) desarrollan HSR mediada aparentemente por mecanismos autoinmunes.

La Epo humana recombinante es útil en la HSR crónica causada por el HIV; curiosamente, el empleo de Epo o de darbepoyetina puede causar también HSR. Si existe un timoma es razonable practicar timectomía; si no hay timoma o si persiste la HSR después de la timectomía, puede ser útil emplear inmunodepresores (IgG i.v., ciclofosfamida, azatioprina alemtuzumab, CsA, ATG, entre otros). El TPH alogénico puede considerarse en casos refractarios a los tratamientos menos agresivos y los esquemas de acondicionamiento no mieloablativo también son de utilidad. En casos en que la HSR se asocia a otros padecimientos linfoproliferativos como la LLC, el empleo de combinaciones de fármacos como el R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) puede ser de utilidad.

TROMBOCITOPENIAS HIPOMEGACARIOCÍTICAS

Trombocitopenia amegacariocítica congénita

Se asocia a alteraciones esqueléticas, típicamente a ausencia bilateral de radio, de ahí la denominación de TAR *(trombocitopenia con ausencia de radio)*. Es muy infrecuente y tiene herencia autosómica recesiva. El 25% de los pacientes presenta complicaciones hemorrágicas fatales en el primer año de vida y, curiosamente, después de este período la cifra de plaquetas aumenta y desaparece la mortalidad de causa hemorrágica. En muchos casos se han identificado alteraciones en el receptor de la trombopoyetina en los megacariocitos. El tratamiento consiste en transfusiones de plaquetas; se han descrito respuestas con agonistas del receptor de la trombopoyetina como romiplostim o eltrombopag. El TPH también puede ser de utilidad en algunos casos.

Trombocitopenias hipomegacariocíticas adquiridas

La causa más frecuente de trombocitopenia hipomegacariocítica (TH) adquirida es la exposición a fármacos o tóxicos (v. cuadro 198-2). En la hipoplasia medular, la megacariocitopenia-trombocitopenia puede preceder hasta en 9 meses a las otras citopenias. Todos los medicamentos capaces de causar hipoplasia medular pueden producir TH a través de mecanismos similares; los antineoplásicos son causa frecuente de esta púrpura, así como las tiazidas (clorotiazida), alcohol, estrógenos, prednisona y el IFN. Otras causas de TH son las infecciones víricas (influenza, varicela, rubéola, VHB y VHC, PV-B19 y HIV). La trombocitopenia cíclica es una forma infrecuente de TH en la que la megacariocitopoyesis tiene oscilaciones cada 15 a 35 días. Algunas formas de TH pueden mejorar con tratamiento inmunodepresor, como CsA, ATG y rituximab. En otros casos pueden ser útiles los agentes con actividad trombopoyética como el romiplostim o el eltrombopag.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Erslev AJ, Soltan A. Pure red cell aplasia: A review. Blood Rev 1996;10:20-8.

Gómez-Almaguer D, Jaime-Pérez JC, Garza-Rodríguez V, Chapa-Rodríguez A, Tarín-Arzaga LC, Herrera-Garza JL, et al. Subcutaneous alemtuzumab plus cyclosporine for the treatment of aplastic anemia. Ann Hematol 2010;89:299-303.

Hoffman R. Acquired pure amegakaryocytic thrombocytopenic purpura. Semin Hematol 1991;28:303-12.

Jaime-Pérez JC, Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer ED. Haematopoietic stem cell transplantation to treat aplastic anemia. Expert Opin Biol Ther 2005;5:617-26.

Ruiz-Argüelles GJ. Hipoplasias y displasias medulares. En: Ruiz-Arguelles GJ, ed. Fundamentos de Hematología. 4.ª ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2009. p. 117-28.

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

CONCEPTO

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad adquirida y clonal de células progenitoras de la hematopoyesis. Se debe a la mutación somática del gen *PIG-A (phosphatidylinositol glycan complementation class A)* que codifica, junto con otros genes, una enzima responsable de la síntesis de una estructura química, el *grupo glucosilfosfatidilinositol* (GPI), por el cual diversas proteínas se unen a la membrana celular. Esta mutación se acompaña de una expansión, no neoplásica, del clon o de los clones anormales.

FISIOPATOLOGÍA

El defecto siempre ocurre en la unión de la glucosamina al fosfoinositol durante la biosíntesis de GPI. La biosíntesis está regulada por un grupo de más de 20 genes entre los que se encuentra el *PIG-A*. Este gen se localiza en el brazo corto del cromosoma X (Xp22.1) y el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

resto de genes en autosomas. Por esto, una única mutación del gen *PIG-A* puede provocar un fenotipo GPI deficiente (también en las mujeres debido a la inactivación-X), mientras que en el resto de genes se necesita la mutación en los dos alelos. Así se explica que se detecte la mutación del gen *PIG-A* en la práctica totalidad de los enfermos con esta enfermedad.

Las funciones de las proteínas que se unen a la membrana celular a través del GPI son muy variadas. En la actualidad se ha detectado disminución o desaparición de la expresión de más de veinte proteínas de membrana, que emplean el mismo sistema de anclaje, con una estructura fisicoquímica, distribución y función diferentes y en las que se incluyen moléculas de adhesión, enzimas y receptores. Algunas de las que tienen trascendencia clínica son:

- CD55 (DAF), inhibidor de convertasas C3/C5, que interviene en el control de la activación del complemento en la superficie celular. Su defecto favorece la acción citolítica de la fracción C3b activada. Existe una rara alteración hereditaria, conocida como *fenotipo eritrocitario Inab,* que expresa el déficit aislado de esta proteína y que no tiene relación con la HPN ni sus hematíes tienen una sensibilidad alterada a la acción del complemento.
- CD59 (MIRL), que inhibe la citólisis reactiva, para bloquear la unión de C9 al complejo C5b-C8 del sistema del complemento.
- CD58 (LFA3), que se expresa en la superficie de linfocitos y monocitos y es un ligando para la molécula de adhesión CD2.
- CD14, localizado en los monocitos y que interviene en la respuesta de estas células a la endotoxina.
- CD66/CD67, que interviene en la función granulocitaria.
- CD157, mediador de la adhesión y migración de granulocitos y de monocitos. Así, se entiende que la expresión clínica de la enfermedad dependa del tipo de proteína de membrana que falta, del grado de la alteración e importancia de su función y del tipo de célula sanguínea en donde se exprese.

El desarrollo de la enfermedad precisa, además de la mutación en *PIG-A,* de la expansión de los clones mutados. El mecanismo de la expansión es desconocido. De hecho, las personas sanas producen pequeñas cantidades de progenitores GPI deficientes pero incapacitados para expandirse.

CUADRO CLÍNICO

Es una enfermedad muy poco frecuente y se desconoce la tasa anual de incidencia. Afecta por igual a los dos sexos y aparece a cualquier edad, si bien es algo más frecuente en adultos del sexo femenino. El inicio y el curso evolutivo son variables y se caracterizan por la presencia de: 1) *anemia hemolítica crónica intravascular* con ocasionales episodios de agudización nocturna, en coincidencia con infecciones o con la administración de medicamentos o transfusiones; 2) *trombosis* de territorios venosos; 3) un *defecto hematopoyético* que puede cursar con pancitopenia, y 4) una posible asociación de un defecto inmune con *infecciones* de repetición. La anemia hemolítica se debe a la acción del complemento activado sobre los eritrocitos defectuosos de, al menos, dos proteínas (CD55 y CD59) de la membrana. Puede aparecer de forma brusca, con dolor lumbar, ictericia y hemoglobinuria. Su intensidad depende de la proporción de eritrocitos alterados, de su grado de anormalidad (tradicionalmente se han descrito los hematíes tipo II y tipo III según la deficiencia parcial o completa de proteína GPI) y del grado de activación del C.

Las trombosis son frecuentes y pueden ser causa de muerte. Representan el 30% y el 50% de las complicaciones a los 8 y 15 años del diagnóstico, respectivamente. El mecanismo es multifactorial y diversas observaciones coinciden en que la presencia de una proporción superior a un 10% de granulocitos con deficiencia completa GPI se asocia a un mayor riesgo trombótico. Si la proporción es superior al 50% requiere profilaxis antitrombótica. La localización más típica y grave es el síndrome de Budd-Chiari, pero también pueden afectar al cerebro, a los vasos intestinales y a cualquier otra zona venosa. La hemólisis crónica y prolongada determina un depósito de hierro en el parénquima renal y provoca una disfunción del túbulo proximal con una disminución del aclaramiento de creatinina, hipertensión arterial, hematuria, proteinuria e incapacidad para concentrar la orina y que puede finalizar en una insuficiencia renal crónica. En ocasiones se produce insuficiencia renal aguda por necrosis tubular. Las infecciones suceden por neutropenia y por defecto funcional granulocitario. La inmunodepresión por defecto funcional linfocitario es rara.

El Grupo Internacional de Estudio de HPN reconoce *tres formas de presentación:* 1) *clásica,* con hemólisis; 2) *asociada a otra enfermedad hematopoyética* (aplasia medular, SMD o mielofibrosis), y 3) *subclínica,* con deficiencia de GPI-AP medido en leucocitos y hematíes pero sin evidencia clínica o biológica de hemólisis (generalmente asociada a aplasia medular o SMD).

Existe una relación entre HPN y aplasia medular. Así, una HPN puede evolucionar hacia una insuficiencia medular de tipo aplásico y, por otro lado, pacientes afectos de aplasia medular pueden presentar durante la regeneración hematopoyética, sobre todo tras terapias con ALG/ATG, alguna forma de HPN.

DIAGNÓSTICO

Existe anemia, leucopenia y trombocitopenia de intensidad variable. Se constatan signos de hemólisis (incremento de la cifra de reticulocitos, elevación de LDH y de bilirrubina y descenso de la cifra de haptoglobina). Existe ferropenia por hemosiderinuria crónica. En la médula ósea se observa hiperplasia de la serie roja o aplasia global según el grado de insuficiencia hematopoyética acompañante. La *prueba de Ham-Dacie* (hemólisis eritrocitaria provocada en un medio acidificado) ha sido durante años la prueba diagnóstica cuando resultaba positiva, si bien su eficacia es limitada (porcentaje de hematíes afectos, falsos negativos por el efecto de transfusiones previas, positividad en la anemia diseritropoyética congénita tipo II o HEMPAS). La *prueba de la sacarosa* (fijación del C y disminución de la fuerza iónica del medio mediante la adición de sacarosa) también utilizada tradicionalmente es sensible pero poco específica. Hoy en día, la *identificación de los defectos proteicos de la membrana celular,* mediante técnicas de citometría de flujo, es un método sensible y específico y en el que se basa el diagnóstico en el momento actual. Hay que mencionar en este sentido, la variabilidad de la expresión del clon HPN y la persistencia de hematopoyesis normal en pacientes con esta enfermedad. Por ello se aconseja el uso de, por lo menos, dos anticuerpos diferentes, y el análisis de dos ventanas citométricas en al menos dos líneas celulares maduras. Los AcMo habitualmente utilizados son CD55 y CD59 (serie roja, granulocitos y monocitos), CD66b, CD157 (granulocitos) y CD14, CD157 (monocitos). Es aún más específica de la enfermedad la demostración de anormalidades en la proteína «ancla» (GP1) que conecta a la superficie celular con los antígenos CD55 y CD59, lo que idealmente debe hacerse por medio de citometría de flujo. La anormalidad linfocitaria y el defecto plaquetario son menos detectables o complicados de diagnosticar.

PRONÓSTICO

La esperanza de vida a los 5, 10 y 15 años del diagnóstico es del 78%, 66% y 58% de los pacientes, respectivamente. Las principales causas de muerte son las trombosis, las infecciones y la aparición de neoplasias. Hasta un 10% de las causas de fallecimiento se deben a aplasia medular. El riesgo de aparición de una leucemia aguda varía entre el 1% y el 7% según las series y en ocasiones aparece sobre el clon anormal. Un último grupo de complicaciones (hemosiderosis, hepatitis vírica y otras) se relaciona con los tratamientos administrados. Se han descrito casos de remisión espontánea de la enfermedad.

TRATAMIENTO

Son útiles las transfusiones de componentes sanguíneos desleucocitados como soporte de la anemia intensa y de la trombocitopenia. Se recomienda el empleo de heparina o dicumarínicos a partir del primer episodio de trombosis. La inmunodepresión con CsA o suero antilinfocitario se reserva para los casos de asociación a una aplasia medular. Se han obtenido resultados esperanzadores con el empleo de eculizumab, un AcMo humanizado que se une al C (C5) para impedir

la formación de C5a y de C5b-9. Su administración se acompaña de una disminución de la hemólisis, de un incremento de hematíes deficientes tipo III, de una mejoría de la anemia, de una disminución del 90% de los requerimientos transfusionales y de una reducción de la incidencia de trombosis. Los pacientes tratados con eculizumab presentan un incremento del riesgo de infecciones por *Neisseria,* particularmente en su presentación meningocócica, por lo que deben de ser vacunados previamente, al menos 2 semanas antes de recibir la primera dosis del Ac, y considerar esta posibilidad durante la evolución. La suspensión de la administración de eculizumab puede provocar una hemólisis brusca y grave debido al incremento de la proporción de hematíes GPI de clase III durante el tratamiento. El único tratamiento curativo es el TPH, pero la morbimortalidad que conlleva esta maniobra aconsejan reservarlo para las formas clínicas de peor pronóstico, como son las asociadas a fallo grave de la hematopoyesis. El uso de esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida para trasplantar a pacientes con HPN ha disminuido considerablemente la morbimortalidad del procedimiento.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Hill A, Richards J, Hillmen P. Recent developments in understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 2007;137:181-92.

Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, International PNH Interest Group., et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2005;106:3699-709.

Schcolnik-Cabrera A, Labastida-Mercado N, Galindo-Becerra LS, Gómez-Almaguer D, Herrera-Rojas MA, Ruiz-Delgado GJ, et al. Reduced-intensity stem cell allografting for PNH patients in the eculizumab era: The Mexican experience. Hematology 2015;20:263-6.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

BIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Capítulo 199

M. Rozman Jurado | E. Campo Güerri

Este capítulo ofrece una introducción a las diferentes neoplasias hematológicas que se desarrollan con detalle en otros capítulos de esta sección. Dado que la clasificación es compleja y que las neoplasias hematológicas constituyen una gran parte de las enfermedades de la especialidad, hemos considerado útil redactar el presente capítulo a modo de guion. Según la clasificación de la OMS, las neoplasias hematológicas pueden ser de origen mieloide o linfoide.

NEOPLASIAS MIELOIDES

Las neoplasias mieloides son procesos clonales de las células hematopoyéticas. Existen cuatro grupos fundamentales, que se diferencian entre ellos en función de si: 1) las células proliferantes no maduran y, por tanto, se quedan estancadas en un estadio madurativo poco diferenciado, o 2) sí maduran. Cuando maduran, pueden hacerlo a su vez de forma eficaz, para dar lugar a un aumento de elementos sanguíneos, o de forma ineficaz, que provoca aborto intramedular y citopenias periféricas. Así, si las células no maduran, provocan leucemias mieloides agudas; cuando maduran de forma eficaz, originan neoplasias mieloproliferativas crónicas; si maduran de forma ineficaz, son causantes de síndromes mielodisplásicos. Finalmente, si la maduración es eficaz en una o dos líneas e ineficaz en las restantes, se originan las neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas. La clasificación de las neoplasias mieloides se recoge en el cuadro 199-1.

NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas tienen su origen en una célula madre hematopoyética pluripotencial, por lo que suelen proliferar las tres series hematopoyéticas, aunque en distinto grado según el tipo de neoplasia mieloproliferativa. Las células malignas maduran adecuadamente, lo que conduce a un aumento en la médula ósea de granulocitos, eritroblastos o megacariocitos para producir en la sangre leucocitosis, poliglobulia o trombocitosis.

La leucemia mieloide crónica se caracteriza por una proliferación de la serie granulocítica. Se asocia a la traslocación t(9; 22)(q34; q11.2), de la cual resulta un derivativo del cromosoma 22 conocido como cromosoma *Philadelphia* o simplemente *Ph,* y a una fusión de los genes *BCR* y *ABL1.* La proteína resultante de esta fusión, con actividad tirosín-cinasa incrementada, es suficiente por sí sola para causar la leucemia, que responde a fármacos con actividad antitirosín-cinasa. Por todo ello, la leucemia mieloide crónica constituye el paradigma de la identificación y clasificación de las neoplasias mieloides, y como consecuencia las restantes neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas se conocen como *Philadelphia* o *Ph* negativas.

La policitemia vera se caracteriza por una proliferación principalmente de la serie roja, que se traduce en poliglobulia y síntomas relacionados. En la trombocitemia esencial prolifera la línea megacariocítica, que produce trombocitosis y clínicamente trombosis o, paradójicamente, hemorragia (las plaquetas aumentadas en número producen trombosis, pero además no funcionan adecuadamente, y causan también hemorragias). La mielofibrosis primaria se caracteriza por una proliferación de las tres líneas hematopoyéticas o panmielosis, junto con una producción anómala y exagerada de tejido conectivo que da lugar a la fibrosis medular intensa.

Otras neoplasias mieloproliferativas crónicas son muy poco frecuentes e incluyen la leucemia neutrofílica crónica y la leucemia eosinofílica crónica. Finalmente, la última clasificación de la OMS de las neoplasias hematopoyéticas y linfoides comprende también las mastocitosis entre estas neoplasias proliferativas.

Las neoplasias mieloides y linfoides que cursan con eosinofilia y anomalías de los genes *PDGFRA, PDGFRB* y *FGFR1* son extremadamente raras y, debido a la asociación altamente específica entre los aspectos clínico-citológicos y genético-moleculares, estas enfermedades forman un capítulo separado.

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Los síndromes mielodisplásicos son también enfermedades clonales de las células madre hematopoyéticas en que la hematopoyesis es ineficaz y, además, está incrementada la apoptosis o muerte celular programada. Por ello, los síndromes mielodisplásicos tienen característicamente una médula ósea rica que contrasta con las citopenias periféricas, y los precursores hematopoyéticos muestran signos dismórficos. Además puede existir una proporción pequeña de células blásticas, siempre inferior al 20% de la celularidad medular (si es superior, se establece el diagnóstico de leucemia aguda). Algunas alteraciones citogenéticas se encuentran con frecuencia en la médula ósea de los pacientes con mielodisplasia, sobre todo trisomía 8 y deleciones de 5q, 7q, y 20q; estas alteraciones forman parte del diagnóstico y la clasificación de los síndromes mielodisplásicos y tienen implicaciones pronósticas. La clasificación de estos síndromes se basa en una combinación de líneas de la hematopoyesis afectas (eritroide, granulocítica y megacariocítica), porcentaje de blastos en la médula ósea y alteraciones citogenéticas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 199-1 Clasificación de las neoplasias mieloides de la OMS (2008)

- Neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC)
  - Leucemia mieloide crónica, *BCR-ABL1* positiva
  - Leucemia neutrofílica crónica
  - Policitemia vera
  - Mielofibrosis primaria
  - Trombocitemia esencial
  - Leucemia eosinofílica crónica
  - Mastocitosis
  - Neoplasia mieloproliferativa inclasificable
- Neoplasias mieloides y linfoides con eosinofilia y anomalías de *PDGFRA*, *PDGFRB* o *FGFR1*
- Síndromes mielodisplásicos
  - Citopenia refractaria con displasia unilineal
  - Anemia refractaria sideroblástica
  - Citopenia refractaria con displasia multilineal
  - Anemia refractaria con exceso de blastos
  - Síndrome mielodisplásico con del(5q) aislada
  - Síndrome mielodisplásico inclasificable
  - Síndrome mielodisplásico infantil
- Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas
  - Leucemia mielomonocítica crónica
  - Leucemia mieloide crónica atípica, *BCR-ABL1* negativa
  - Leucemia mielomonocítica juvenil
  - Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa inclasificable
- Leucemias mieloides agudas (LMA)
  - Leucemias mieloides agudas con alteraciones genéticas recurrentes
    - LMA con traslocación t(8; 21)(q22; q22); *RUNX1-RUNX1T1*
    - LMA con inv(16)(p13.1; q22) o t(16; 16)(p13.1; q22); *CBFB-MYH11*
    - Leucemia aguda promielocítica con t(15; 17)(q22; q12); *PML-RARA*
    - LMA con t(9; 11)(p22; q23); *MLLT3-MLL*
    - LMA con t(6; 9)(p23; q34); *DEK-NUP214*
    - LMA con inv(3)(q21; q26.2) o t(3; 3)(q21; q26.2); *RPN1-EVI1*
    - LMA megacarioblástica con t(1; 22)(p13; q13); *RBM15-MKL1*
    - LMA con mutación de *NPM1*
    - LMA con mutación de *CEBPA*
  - LMA con cambios relacionados con mielodisplasia
  - LMA relacionada con terapias previas
  - LMA sin características propias de las categorías anteriores
    - LMA mínimamente diferenciada
    - LMA sin maduración
    - LMA con maduración
    - Leucemia mielomonocítica aguda
    - Leucemia monoblástica y monocítica agudas
    - Leucemia eritroide aguda
    - Leucemia aguda megacarioblástica
    - Leucemia basofílica aguda
    - Panmielosis aguda con mielofibrosis
  - Sarcoma mieloide
  - Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down
  - Neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides
- Leucemias agudas de linaje ambiguo

NEOPLASIAS MIELODISPLÁSICAS/MIELOPROLIFERATIVAS

Son poco frecuentes y presentan una combinación de alteraciones mieloproliferativas (leucocitosis, trombocitosis, esplenomegalia) y mielodisplásicas (citopenias), por lo que hasta hace pocos años se incluían en una de las dos categorías anteriores. La médula ósea es hipercelular y los precursores de una o varias de las tres líneas de la hematopoyesis muestran signos displásicos. La más característica de estas neoplasias es la leucemia mielomonocítica crónica, en la cual prolifera la serie gránulo-monocítica.

LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS

Se originan en alguno de los progenitores hematopoyéticos y conducen a una proliferación de células inmaduras o blásticas, que crecen de manera incontrolada e invaden la médula ósea. Esta infiltración blástica impide el crecimiento y maduración de los precursores hematopoyéticos normales, es decir, series granulocítica, eritroblástica y megacariocítica, por lo que los síntomas que presentan los pacientes son infecciones, anemia, hemorragias o una combinación de varios de ellos. Además, las células blásticas frecuentemente pasan a la sangre y provocan leucocitosis.

La médula ósea en las leucemias agudas suele ser hipercelular, con infiltración por células blásticas y, en consecuencia, disminución de la grasa y de los precursores normales. Por definición, la infiltración blástica debe ser igual o superior al 20% de la celularidad medular.

El conocimiento actual sobre la leucemogénesis indica que se trata de un proceso en diversos pasos o escalones. Una primera alteración genética adquirida afectaría a factores de transcripción e impediría la maduración de la célula hematopoyética, y una segunda anomalía genética promovería la supervivencia y proliferación de la clona neoplásica.

Clásicamente, las leucemias agudas se clasificaban atendiendo al origen de la célula proliferante, que podía ser granulocítica, monocítica, eritroide, megacarocítica o diferentes combinaciones de las anteriores. Dicho origen se establecía sobre la base de criterios morfológicos y citoquímicos de los blastos. En los últimos años se han reconocido diversas anomalías genéticas recurrentes en las células leucémicas que, de manera constante y característica, se asocian a aspectos clínicos, morfológicos e inmunofenotípicos, análogamente a lo que ocurre con la leucemia mieloide crónica. Ello ha dado lugar al establecimiento de entidades clínico-patológico-genéticas que tienen gran importancia pronóstica. Por ello, la clasificación actual de las leucemias mieloides agudas tiene una primera parte en la que se adjudica cada categoría según las anomalías genéticas recurrentes, y una segunda en la que se mantiene la clasificación morfológica para los casos en que, con las técnicas actuales, no se detecta ninguna de estas alteraciones.

Algunos tipos de leucemia, como las transformaciones agudas de los síndromes mielodisplásicos, las leucemias agudas secundarias a tratamientos de radio- o quimioterapia y las neoplasias mieloides en pacientes con síndrome de Down, tienen apartados separados debido a sus características especiales. Asimismo, las leucemias agudas de linaje ambiguo, básicamente las muy indiferenciadas y las que presentan simultáneamente características mieloides y linfoides, forman un capítulo separado.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri S, Stein H, et al. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008.

NEOPLASIAS LINFOIDES

La clasificación de las neoplasias linfoides ha tenido una evolución histórica compleja y se ha modificado con el tiempo según el concepto que se ha tenido de estas enfermedades en cada momento histórico. La actual *clasificación de la OMS* (cuadro 199-2) de las neoplasias hematopoyéticas constituye un enorme esfuerzo colectivo de patólogos y clínicos de todo el mundo para llegar a una propuesta de consenso relevante que superara los históricos conflictos en la interpretación de estas neoplasias. Esta clasificación recoge una serie de entidades clínico-patológicas bien definidas en las que se integran aspectos morfológicos, fenotípicos, genéticos y moleculares asociados con características clínicas precisas (tablas 199-1 y 199-2).

CRITERIOS GENERALES DE LA CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES

La clasificación de la OMS de las neoplasias linfoides se basa fundamentalmente en la naturaleza de la célula linfoide proliferante y su estadio de diferenciación. De esta manera, las neoplasias linfoides

Cuadro 199-2 Clasificación de las neoplasias linfoides de la OMS (2008)

NEOPLASIAS LINFOIDES DE CÉLULAS PRECURSORAS
Linfoma/leucemia linfoblástico de células B
Linfoma/leucemia linfoblástico de células T

NEOPLASIAS DE CÉLULAS B MADURAS*
Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico
Leucemia prolinfocítica de células B
Linfoma de células B de la zona marginal esplénica
Tricoleucemia
Linfoma linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldenström
Mieloma de células plasmáticas/plasmocitoma extraóseo
Linfoma de zona marginal extraganglionar del tejido linfoide asociado a mucosa (linfoma MALT)
Linfoma de la zona marginal ganglionar
Linfoma folicular
Linfoma primario cutáneo centrofolicular
Linfoma de células del manto
Linfoma difuso de células B grandes, no especificado
Linfoma de células grandes B rico en células T e histiocitos
Linfoma primario de células B grandes del sistema nervioso central
Linfoma primario cutáneo de células B grandes de tipo extremidades inferiores
Granulomatosis linfomatoide
Linfoma primario mediastínico de células B grandes
Linfoma intravascular
Linfoma plasmablástico
Linfoma primario de cavidades
Linfoma de Burkitt

NEOPLASIAS DE CÉLULAS T Y CÉLULAS NK MADURAS*
Leucemia prolinfocítica de células T
Leucemia linfocítica T de células granulares
Proceso linfoproliferativo de células NK granulares, indolente
Leucemia de células NK agresiva
Leucemia/linfoma de células T del adulto
Linfoma extraganglionar de células NK/T de tipo nasal
Linfoma de células T, asociado a enteropatía
Linfoma hepatoesplénico
Linfoma de células T subcutáneo seudopaniculítico
Micosis fungoide/síndrome de Sézary
Síndromes linfoproliferativos CD30 positivos primarios cutáneos
Papulosis linfomatoide
Linfoma de células grandes anaplásico, primario cutáneo
Linfoma primario cutáneo de células T γ-δ
Linfoma de células T periférico, no especificado
Linfoma de células T angioinmunoblástico
Linfoma de células grandes anaplásico, ALK+
Linfoma de células grandes anaplásico, ALK−

LINFOMA DE HODGKIN
Linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular
Linfoma de Hodgkin clásico
Linfoma de Hodgkin clásico esclerosis nodular
Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos
Linfoma de Hodgkin clásico celularidad mixta
Linfoma de Hodgkin clásico depleción linfocítica

*Sólo se incluyen las categorías más importantes.

se clasifican en tres grandes grupos: las derivadas de linfocitos B, las derivadas de linfocitos T y NK, y un grupo englobado bajo el concepto de *linfoma de Hodgkin.* Las neoplasias de linfocitos B y T/NK se subdividen a su vez en dos grandes categorías: las leucemias/linfomas linfoblásticos originados en células linfoides inmaduras procedentes de los compartimentos centrales (médula ósea o timo) y las neoplasias linfoides de células periféricas en las que proliferan linfocitos efectores localizados habitualmente en los compartimentos periféricos (ganglios linfáticos y tejidos linfoides extraganglionares). El diagnóstico de estas enfermedades es complejo y, en la mayoría de las ocasiones, requiere una aproximación integrada que combine el estudio morfológico de células y tejidos, el análisis del perfil fenotípico y las alteraciones genéticas y moleculares.

NEOPLASIAS DE CÉLULAS B

Leucemia/linfoma linfoblástico de células B

Estas neoplasias surgen de células linfoides B inmaduras, probablemente localizadas en la médula ósea, y afectan fundamentalmente a niños o adultos jóvenes. Tienen un curso agresivo pero son potencialmente curables con quimioterapia adecuada. El 80% se presenta en forma de leucemia aguda y el resto aparece con afección predominante en tejidos en forma de linfomas linfoblásticos. Las células son de tamaño intermedio con morfología blástica y expresan marcadores de línea B iniciales (CD19, CD79a, PAX5) y la enzima TdT (transferasa terminal de dinucleótidos) presente en todas las células linfoides inmaduras.

Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas

Es una neoplasia de linfocitos B maduros derivada de linfocitos que han estado en contacto con un antígeno y tienen gran capacidad circulante. La leucemia linfática crónica y el linfoma linfocítico constituyen la misma entidad. El término *leucemia linfática crónica* se utiliza cuando la enfermedad se presenta con cifras de linfocitos superiores a 5×10^9/L monoclonales en la sangre con el fenotipo característico descrito más adelante. El término *linfoma linfocítico* se reserva para los raros casos que se presentan clínicamente con linfadenopatía o enfermedad en tejidos sin evidencia de enfermedad en la sangre o con un número de linfocitos monoclonales inferior a 5×10^9/L. Morfológicamente, los linfocitos neoplásicos son pequeños con escaso citoplasma, núcleos de cromatina cuarteada y nucléolos poco evidentes. Las células en la sangre periférica, los ganglios linfáticos y otros tejidos afectos son similares. La infiltración celular de los ganglios linfáticos es difusa, con la presencia de una peculiar agrupación de las células proliferantes más grandes y con nucléolos evidentes en los llamados *centros de proliferación.* El fenotipo es B con coexpresión de CD23 y del antígeno de línea T CD5. Las inmunoglobulinas de superficie suelen ser muy débiles y de tipo IgM o IgM+D. Los antígenos de línea B CD20 y CD22 se expresan de forma débil.

Desde el punto de vista molecular se distinguen dos grupos con una importante relevancia clínica basándose en la existencia o ausencia de hipermutaciones en el gen de las Ig. Los dos tipos tienen un perfil de expresión global detectado mediante *microarrays* relativamente similar a la de una célula de memoria. Estos hallazgos sugieren que las dos formas de esta enfermedad con gen de las inmunoglobulinas no mutado o hipermutado podrían derivar de un linfocito que ha estado en contacto con un antígeno dentro o fuera del centro germinal del folículo linfoide, respectivamente, ya que es dentro del centro germinal donde la célula linfoide sufre hipermutaciones del gen de las inmunoglobulinas para generar anticuerpos de alta afinidad. La expresión del gen *ZAP-70,* detectable mediante de citometría de flujo, puede utilizarse en la práctica clínica para distinguir estos dos grupos de pacientes. Las leucemias linfáticas crónicas con el gen de las Ig no mutado (*ZAP-70* positivas) tienen una supervivencia media significativamente inferior (5-8 años) que los pacientes con el gen de las Ig mutado (*ZAP-70* negativas) (superior a 15 años). Recientemente, estudios epigenéticos han sugerido que existen tres subtipos de la enfermedad con perfiles relacionados con células linfoides *naïve,* células memoria o células con un perfil intermedio. Estos tres subtipos también parecen tener un pronóstico desfavorable, favorable o intermedio, respectivamente. Algunas alteraciones genéticas como la trisomía 12 (15%-25%) y deleciones de 13q13-14 (30%-40%) son relativamente frecuentes en esta neoplasia, pero no influyen de una forma importante en la evolución de la enfermedad. Las defecciones de 11q22-24 (10%-25%) donde se halla el gen *ATM,* y 17p13 (5%-10%) asociado a inactivación del gen *TP53* son menos frecuentes, pero se asocian a una peor evolución de la enfermedad. Los nuevos estudios genómicos han detectado mutaciones somáticas en múltiples genes de diversas vías metabólicas. Las más frecuentes son la vía de *NOTCH1,* procesamiento del RNA *(SF3B1, XPO1),* respuesta al daño

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 199-1 Inmunofenotipo de los linfomas B

	TDT	CD79	CD20	CD5	CD43	CD10	CD23	CICLINA D1	IgS	IgD	IgC
Linfoblástico	+	+	−	−	−/+	+	−	−	−	−	−
LLC	−	+	−/+	+	+	−	+	−	+	−/+	−
Linfoplasmocítico	−	+	+	−	−	−	−	−	−/+	−	+
De células del manto	−	+	+	+	+	−	−	+	++	+	−
Folicular	−	+	+	−	−	+	−	−	++	−	−
MALT	−	+	+	−	−/+	−	−	−	++	−	−/+
LZMB	−	+	+	−	−	−	−	−	++	+	−/+
Células grandes	−	+	+	−	−	−/+	−	−	++	−	−/+
Burkitt	−	+	+	−	−	+	−	−	−/+	−	−

IgC: inmunoglobulinas de citoplasma; IgS: inmunoglobulinas de superficie; LLC: linfoma linfocítico/leucemia linfática crónica; LZMB: linfoma de la zona marginal esplénica; MALT: linfoma del tejido asociado a mucosa/linfoma de la zona marginal.

Tabla 199-2 Alteraciones citogenéticas y moleculares en síndromes linfoproliferativos

LINFOMA	ALTERACIÓN GENÉTICA	PRODUCTO
LLC	Deleciones 11q21-23, 13q11q, 17p, trisomía 12	¿?
Células del manto	t(11; 14)(q13; q32)	Ciclina D1
Folicular	t(14; 18)(q32; q21)	IgH-BCL2
MALT	t(11; 18)	API2-MALT1
	t(14; 18)	IgH-MALT1
	t(1; 14)	IgH-BCL10
	t(3; 14)	IgH-FOXP1
Burkitt	t(8; 14)(q24; q32)	IgH-MYC
Células grandes-B	t(14; 18) 30% casos	BCL2
	t(3q27)	BCL6
LACG	t(2; 5)(p13; q35)	NPM-ALK
	t(2p13)	Variantes ALK

LACG: linfoma anaplásico de células grandes; LLC: linfoma linfocítico/leucemia linfática crónica; MALT: linfoma del tejido asociado a mucosa.

del DNA *(ATM, TP53, POT1)* y vías de regulación de la inflamación, entre otras *(MYD88).*

Algunos casos se transforman clínica- y morfológicamente en formas muy agresivas de linfomas de células grandes con un importante acortamiento de la supervivencia (síndrome de Richter). Se han descrito mutaciones del gen *TP53* y deleciones homocigotas del gen *CDKN2A,* así como mutaciones de *NOTCH1* asociadas a peor respuesta al tratamiento y a la transformación a linfoma de células grandes.

Linfoma linfoplasmocítico

El linfoma linfoplasmocítico se caracteriza por una proliferación difusa de linfocitos pequeños con diferenciación plasmocitoide en médula ósea, ganglios, hígado y bazo. Las células carecen de inmunoglobulina de superficie, pero tienen gran cantidad de Ig citoplásmica. El curso es indolente. Un grupo de estos pacientes tienen componente M en el plasma (paraproteína de tipo IgM) y pueden presentar síndrome de hiperviscosidad (macroglobulinemia de Waldenström). Más del 90% de estos tumores tienen mutaciones activantes en *MYD88* y un 40% en *CXCR4,* estas últimas asociadas a peor respuesta al tratamiento.

Linfoma de células del manto

Constituye el 5%-10% de todos los linfomas. La mayoría de los casos derivan de células B *naïve* localizadas en los folículos primarios o en el manto del folículo linfoide secundario, pero hay casos derivados de células que han pasado por el centro germinal. Se caracteriza por una proliferación difusa o vagamente nodular de linfocitos pequeños o intermedios de núcleo hendido sin nucléolo evidente y poco citoplasma, que crece en el manto del folículo y ahoga los centros germinales normales. Se ha descrito una variante blastoide con células más grandes y con mayor índice proliferativo. Fenotípicamente, expresan IgM/IgD de superficie y antígenos de línea B con coexpresión de CD5. CD23 y CD10 son negativos. Genéticamente, la mayoría de estos tumores tienen la traslocación t(11;14)(q13;q32), que conlleva la activación del oncogén ciclina D1; de esta forma, su detección es un elemento diagnóstico muy importante, ya que esta ciclina D1 no se expresa en ningún otro tipo de linfoma ni célula linfoide normal. La respuesta al tratamiento y el pronóstico son poco favorables y la forma blastoide, con frecuentes mutaciones del gen *TP53, NOTCH1/2* o deleciones de *CDKN2A,* tiene peor pronóstico.

Linfoma folicular

Constituyen el 25%-30% de los linfomas en las poblaciones occidentales. Se originan en células del centro germinal del folículo y se caracterizan por una proliferación de sus dos componentes celulares más importantes, centrocitos (células pequeñas hendidas) y centroblastos (células grandes no hendidas), en proporciones variables. Los linfomas foliculares crecen con un patrón nodular que imita el centro germinal del folículo y, cuando progresan, el crecimiento se hace más difuso. También puede existir una transformación a linfoma de células grandes que se asocia a peor pronóstico. El linfoma folicular expresa antígenos de línea B con coexpresión de CD10. Un 70%-80% de los casos presenta la traslocación t(14; 18)(q32; q21), con reordenamiento y activación del gen que codifica la proteína antiapoptósica BCL2. Este linfoma afecta a adultos, suele estar diseminado al diagnóstico, con afección de ganglios, bazo y médula ósea, y tiene un curso indolente pero no curable. Estudios genómicos han mostrado mutaciones frecuentes en genes reguladores de la cromatina *(EZH2, MLL2, CREBB)* en fases iniciales de la enfermedad.

Linfomas de la zona marginal. Linfomas del tejido linfoide asociado a mucosa

Estos linfomas parecen derivarse de células B de memoria que se localizan en la zona marginal del folículo linfoide con gran capacidad para diferenciarse a célula plasmática. Estos tumores se desarrollan habitualmente en territorios extraganglionares, asociados en general a mucosas (tejido linfoide asociado a mucosa o MALT, del inglés *mucosa associated lymphoid tissue*). La localización más frecuente es el tubo digestivo y, particularmente, el estómago. Otros territorios en los que aparecen estos linfomas son glándulas salivares, tiroides, pulmón, conjuntiva y piel, entre otros. En general se observa una proporción variable de tres tipos de células: linfocitos centrocitoides (células con núcleo hendido pero con más citoplasma), linfocitos con citoplasma claro (células B monocitoides), células plasmáticas. Todas estas células crecen alrededor de folículos linfoides reactivos y respetan el manto y el centro germinal; también infiltran y destruyen selectivamente el

epitelio adyacente, para producir la llamada *lesión linfoepitelial,* muy característica de estos linfomas (v. fig. 205-5). Expresan Ig de superficie (IgM o G, pero IgD es negativa) y antígenos B con negatividad para CD5, CD10 y CD23. Recientemente se han identificado cuatro traslocaciones asociadas a este tipo de linfomas, t(11;18), t(1;14), t(14;18) y t(3;14) que generan el gen quimérico *API2-MLT1* y activan los genes *BCL-10, MLT1* y *FOXP1,* respectivamente.

Estos linfomas parecen surgir en territorios en los que previamente ha existido una inflamación crónica inducida por causas infecciosas o inmunológicas. Así, los gástricos surgen sobre gastritis crónicas secundarias a la infección por *Helicobacter pylori,* los de glándula salivar suelen estar asociados a síndrome de Sjögren y los de tiroides, a tiroiditis autoinmune. El estímulo antigénico parece crucial para el desarrollo y el mantenimiento de estos linfomas, ya que el tratamiento antibiótico que erradica *H. pylori* se asocia a la regresión del linfoma. Tienen un curso indolente, responden a tratamientos locales y tienden a recaer en territorios extraganglionares incluso años después del primer diagnóstico. Sin embargo, los tumores con las traslocaciones descritas no responden al tratamiento de *H. pylori.*

Algunos linfomas de la zona marginal con idénticas características que los extraganglionares aparecen en ganglios linfáticos. Tienen morfología y fenotipo relativamente similares pero carecen siempre de las traslocaciones cromosómicas mencionadas. En un 40%-50% de los pacientes, un linfoma de zona marginal diagnosticado en un ganglio linfático se corresponde con un linfoma extraganglionar que ha pasado desapercibido.

Linfoma de la zona marginal esplénica

Este linfoma se caracteriza por presentar una gran esplenomegalia con afección casi constante de la médula ósea y linfocitos circulantes que tienen prolongaciones citoplásmicas de tipo velloso. Se observa una expansión nodular de la pulpa blanca esplénica con borramiento de las estructuras foliculares. Expresan antígenos de línea B con IgM e IgD. Se comportan de forma indolente, pero pueden transformarse en un linfoma de células grandes. Se han detectado mutaciones de *NOTCH2, KLF2* y genes de la vía de *NFkB* en un gran número de estos tumores.

Linfoma difuso de células grandes de línea B

Constituye el 30%-40% de los linfomas de los adultos. Morfológicamente se caracteriza por la proliferación de células linfoides grandes de tipo centroblasto o inmunoblasto. Tiene un alto índice proliferativo. Expresa antígenos de diferenciación B y puede presentar Ig citoplásmicas. Molecularmente se distinguen dos grandes subtipos: uno derivado de células del centro germinal del folículo con frecuente reordenamiento del gen *BCL2* y otro similar a células linfoides activadas con activación de la vía de *NFkB.* En un 30% de los casos, todos con perfil de expresión similar al del centro germinal, se puede detectar reordenamiento del gen *BCL2.* El curso es agresivo con masas de crecimiento rápido y frecuente sintomatología clínica. Un 40% de los casos tiene afección extraganglionar.

Un subtipo especial es el *linfoma de células grandes de fenotipo B, primario del mediastino.* Parece que se origina en células B de la médula tímica. Se caracteriza por una proliferación de linfocitos grandes, a veces con citoplasma claro, acompañados frecuentemente de fibrosis. El fenotipo es B, pero carecen de expresión de Ig. Otros subtipos poco frecuentes de linfomas B de células grandes son *linfoma intravascular* y *linfoma primario de cavidades.* El primero se caracteriza por una proliferación de linfocitos B grandes en el interior de los vasos sanguíneos. No suele existir expresión leucémica. Afecta al SNC y la piel, pero también a riñón, pulmón e hígado, entre otros. El curso es muy agresivo con fallo multiorgánico y frecuentemente el diagnóstico sólo se puede establecer en la autopsia. El *linfoma primario de cavidades* aparece fundamentalmente en enfermos con infección por el HIV. Se presenta en forma de derrames serosos en ausencia de masa tumoral, adenopatías, organomegalias o invasión medular. Las células son grandes con diferenciación plasmocelular. El fenotipo suele ser negativo para marcadores de línea B, pero con marcadores de célula plasmática (CD38, CD138) y reordenamiento del gen de la cadena pesada de las Ig. Es constante la presencia del herpes virus humano tipo 8 (HVH-8).

Los enfermos inmunodeprimidos pueden desarrollar también un *linfoma plasmablástico* que se caracteriza por una morfología de célula linfoide grande tipo inmunoblástico pero con un fenotipo de célula plasmática, ausencia de anfígenos de línea B madura (CD20 y CD79a) y expresión de CD138. Estos linfomas aparecen en territorios extraganglionares, frecuentemente mucosa oral y tracto digestivo, y las células están infectadas por el EBV. Tienen mal pronóstico.

Los linfomas de células grandes primarios de la piel tienen una personalidad propia con características clínico-patológicas distintivas. Existen dos formas más comunes: *linfoma de células centrofoliculares* y *linfoma de células grandes de tipo extremidad inferior.* El primero aparece en la región de la cabeza, el cuello y el tronco. Morfológicamente tiene una población variable de células linfoides B grandes entremezcladas con una población de células B más pequeñas y linfocitos T reactivos. Fenotípicamente expresa antígenos de línea B y marcadores de centro germinal como CD10 y bcl-6. La proteína antiapoptótica bcl-2 es negativa. Estos tumores parecen originarse en linfocitos de centro germinal del folículo linfoide. El curso evolutivo de los pacientes es muy indolente y únicamente requieren tratamiento local. El *linfoma de células grandes de tipo extremidad inferior* recibe este nombre por su aparición preferentemente en esta localización. Está constituido por una proliferación monótona de células linfoides B grandes que expresan bcl-2 y antígenos de célula linfoide B activada como IRF4, pero son negativas para marcadores de centro germinal como CD10 o bcl-6. El curso clínico es muy agresivo con diseminación extracutánea relativamente rápida.

Linfoma de Burkitt

El linfoma de Burkitt es una neoplasia de linfocitos maduros derivados del centro germinal del folículo linfoide que tienen un crecimiento muy rápido y una evolución agresiva, pero que responde muy bien a los protocolos de tratamiento actuales con una alta tasa de curaciones. Existe una forma endémica en países africanos con afección frecuente en maxilar y órbita. La forma esporádica en los países occidentales tiene una presentación predominantemente abdominal. Este tipo de linfoma aparece también en pacientes inmunodeprimidos, asociado particularmente al HIV. El EBV se detecta en un 40% de las formas esporádicas en pacientes inmunocompetentes y en la práctica totalidad de los casos endémicos o asociados a inmunodeficiencia. Se caracteriza por una proliferación difusa de células de tamaño intermedio con núcleos redondeados o poligonales, cromatina fina y presencia de varios nucléolos. Es muy característica la presencia del denominado *patrón de cielo estrellado* determinado por numerosos histiocitos con fagocitosis de elementos apoptóticos. Es una de las neoplasias con mayor índice proliferativo. Puede presentarse en forma leucémica aguda. Genéticamente se caracteriza por presentar la traslocación t(8;14) que implica al oncogén *MYC* con diferentes puntos de ruptura del cromosoma 8 entre las formas endémica y esporádica. Son frecuentes mutaciones en genes que controlan la proliferación celular del centro germinal como *ID3* y *TCF3.*

NEOPLASIAS DE CÉLULAS T Y DE CÉLULAS NK

Leucemia/linfoma linfoblástico de células T

Estas neoplasias surgen sobre células linfoides T inmaduras, probablemente localizadas en la médula ósea o el timo. Son neoplasias infantiles o de adultos jóvenes. Se presentan frecuentemente en forma de leucemia aguda. La presencia de una masa mediastínica anterior de rápido crecimiento y la afección del SNC son frecuentes. Morfológicamente son indistinguibles de los linfomas linfoblásticos de fenotipo B. Expresan TdT y antígenos de línea T. Pueden mostrar positividad a CD1. También pueden expresar de forma aislada o conjunta CD4 y CD8.

Linfomas T periféricos

Constituyen el 10%-15% de los linfomas en los países occidentales y algunos tipos son más frecuentes en el Extremo Oriente y entre los nativos americanos. Están constituidos por un grupo diverso de neoplasias con morfología y presentaciones clínicas diferentes. En líneas generales, los linfomas T periféricos ganglionares derivan de linfocitos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CD4 positivos, mientras que los extraganglionares no cutáneos suelen originarse en células T con actividad citotóxica o células NK.

El *linfoma de células NK/T extraganglionar de tipo nasal* se presenta característicamente en la mucosa nasal y otras estructuras de la línea mediofacial con diseminación frecuente a la piel y otros territorios extraganglionares. Está constituido por una proliferación de células NK y, menos frecuentemente, T, con actividad citotóxica en las que siempre se detecta el EBV. Las células infiltran estructuras vasculares de forma angiocéntrica y producen necrosis. Existe una *leucemia de células NK/T,* clínicamente muy agresiva, caracterizada por expresión en sangre periférica e infiltración hepatoesplénica, ganglionar y cutánea. También se encuentra el EBV en las células neoplásicas. Estas neoplasias, aunque aparecen en personas occidentales, son más frecuentes en la población asiática de Extremo Oriente y en la población nativa americana, lo que sugiere que pueda estar asociada a una cierta predisposición genética.

Una forma peculiar de neoplasia linfoide T es la *leucemia/linfoma T del adulto,* que se asocia a la infección de las células neoplásicas por el virus HTLV-I (virus I de la leucemia T humana) y se manifiesta en forma de enfermedad leucémica y afección ganglionar. El curso evolutivo es variable, con formas indolentes y otras más agresivas. Estas neoplasias son endémicas en las islas del sur del Japón y en zonas andinas de Sudamérica.

Existe un *linfoma T asociado a enteropatía* que aparece en enfermos con antecedentes de enfermedad celíaca y parece originarse en linfocitos T intraepiteliales del intestino. Morfológicamente es heterogéneo, con un espectro que va desde linfocitos pequeños irregulares hasta linfocitos grandes pleomorfos. Puede existir una marcada infiltración por eosinófilos.

Otros tipos infrecuentes de linfomas T periféricos extraganglionares son el *linfoma T subcutáneo, seudopaniculítico* y el *linfoma T hepatoesplénico*. El primero se presenta en adultos en forma de nódulos subcutáneos seudopaniculíticos constituidos por una infiltración de linfocitos T, generalmente CD8 citotóxicos, que destruye el panículo adiposo. El curso clínico es variable y puede complicarse con la aparición de síndrome hemofagocítico. El *linfoma T hepatoesplénico* se origina frecuentemente en linfocitos T con receptor antigénico de tipo γ/δ. Aparece en personas jóvenes y sigue un curso agresivo con insuficiencia hepática, invasión medular pero ausencia de linfadenopatías. Las células neoplásicas expresan CD3, pero no CD4 o CD8. Una alteración genética asociada a este linfoma es el isocromosoma 7q. Recientemente se han descrito mutaciones de *STAT5B.*

La *micosis fungoides* es el proceso linfoproliferativo maligno T más frecuente de la piel. Se presenta en forma de múltiples placas o nódulos con eritrodermia generalizada o sin ella. La afección ganglionar, si aparece, es tardía en la evolución de la enfermedad. El *síndrome de Sézary* es la fase leucémica de la misma. Se observa una infiltración dérmica epidermotropa de células T con grandes irregularidades nucleares que expresan antígenos de línea T, si bien es frecuente la pérdida de CD7, y con positividad para CD4.

El *linfoma T periférico no especificado* se suele presentar con linfadenopatía generalizada, estadios avanzados (75% en estadio IV) y manifestaciones variables de prurito y eosinofilia. El curso es agresivo. Presenta una gran variabilidad citológica con irregularidades nucleares y un frecuente acompañamiento de células reactivas como histiocitos y eosinófilos y proliferación vascular.

El *linfoma T angioinmunoblástico* se presenta con linfadenopatía generalizada, erupción cutánea, fiebre e hipergammaglobulinemia. Se observa una proliferación polimorfa de linfocitos T, incluidos los inmunoblastos T, junto con gran proliferación de vénulas poscapilares y células foliculares dendríticas. Curiosamente, este linfoma suele tener asociada una población proliferante de células B grandes positivas para el EBV.

Un linfoma T peculiar es el denominado *linfoma anaplásico de células grandes ALK positivo*. Se caracteriza por una proliferación de células grandes pleomórficas de fenotipo T o nulo, pero constantemente expresan el antígeno de activación CD30. Las células tienden a crecer en los sinusoides ganglionares y a veces se confunden con metástasis de carcinomas. Estos tumores se caracterizan genéticamente por la t(2;5) que produce un gen quimérico con la fusión de parte de los genes *ALK* (cinasa del linfoma anaplásico) y *NPM* (nucleofosmina). El gen *NPM-ALK* únicamente existe y se expresa en estos linfomas, por lo que es de gran utilidad diagnóstica, ya que se puede detectar fácilmente mediante técnicas inmunohistoquímicas. Estos linfomas aparecen predominantemente en niños o adultos jóvenes y tienen una evolución más indolente que el resto de los linfomas T periféricos, con buena respuesta al tratamiento. El LACG ALK+ sistémico debe distinguirse del *LACG CD30 + primario cutáneo,* que suele mantenerse limitado a la piel, aunque puede presentar recaídas, y no presenta la t(2; 5). Existen formas de LACG negativos para la proteína ALK que ocurren en personas de edad más avanzadas y tienen un pronóstico significativamente peor.

LINFOMA DE HODGKIN

Este tumor se caracteriza por la expansión de células linfoides activadas con morfología y fenotipo peculiares, acompañadas de una celularidad de tipo inflamatorio reactivo muy abundante. La clasificación de la OMS reconoce dos grandes formas de linfoma de Hodgkin (LH): la clásica, con cuatro subtipos (esclerosis nodular, rica en linfocitos, celularidad mixta y depleción linfocítica), y la de predominio linfocítico nodular o paragranuloma nodular. Aunque durante mucho tiempo la naturaleza de la célula neoplásica fue desconocida, el reconocimiento de esta célula como un linfocito B peculiar ha permitido caracterizar este proceso como un linfoma.

Linfoma de Hodgkin clásico

El diagnóstico de la forma clásica del LH se establece por el hallazgo de la célula de Reed-Sternberg (R-S) acompañada de células inflamatorias reactivas. La célula R-S es una célula gigante con un amplio citoplasma anfófilo y núcleos bilobulados con grandes nucléolos centrales. Estas células expresan los antígenos de activación CD30 y CD15, pero generalmente son negativas para el antígeno leucocitario común (CD45) y los antígenos de líneas B y T, aunque mantienen la expresión débil de PAX5. En algunos casos, puede detectarse expresión de antígenos B como CD20 o CD79. Aunque las células tumorales tienen reordenamiento clonal del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas, por razones no muy bien conocidas, tienen una disminución en la expresión de genes del programa de diferenciación B. En muchos casos, las células tumorales están infectadas por EBV.

Se reconocen cuatro subtipos de LH clásico atendiendo a la presencia de células de R-S o a alguna de sus variantes y la celularidad acompañante. La *esclerosis nodular* se presenta frecuentemente en el mediastino de mujeres jóvenes y se caracteriza por la presencia de una variante de la célula de R-S, denominada *célula lacunar,* que es mononucleada o multinucleada con un citoplasma claro que se retrae con facilidad para dejar un espacio claro alrededor del núcleo (laguna). El segundo aspecto morfológico característico de este subtipo es la presencia de fibrosis colágena que tiende a delimitar nódulos linfoides. La celularidad acompañante puede ser variable con predominio de células linfoides o una mezcla de células inflamatorias.

El subtipo de *LH clásico rico en linfocitos* se caracteriza por un borrado difuso de la arquitectura con presencia de ocasionales células de R-S que pueden ser difíciles de observar en el seno de una gran cantidad de linfocitos de aspecto maduro que son predominantemente de tipo T. Se presenta clínicamente en forma de linfadenopatía localizada. En el *LH de tipo celularidad mixta,* las células de R-S se acompañan de una mezcla de linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y polimorfonucleares. Se suelen ver formas mononucleares de las células R-S, que se denominan *células de Hodgkin.* Finalmente, el *LH de tipo depleción linfocítica* se suele presentar en estadios avanzados, frecuentemente retroperitoneales, y se caracteriza por una gran cantidad de células R-S y variantes mononucleares y muy escasas células inflamatorias acompañantes. A veces se acompaña de fibrosis. El diagnóstico diferencial con otros linfomas puede ser difícil.

Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular

Esta forma de LH, en clasificaciones previas, se ha denominado *paragranuloma nodular.* En estos casos no existen células de R-S

clásicas. En su lugar aparecen células grandes con núcleos lobulados, pero de cromatina fina y nucléolos pequeños (células L-H). El fenotipo es diferente, ya que expresan constantemente antígenos de línea B, el antígeno epitelial de membrana (EMA), y pueden expresar inmunoglobulinas citoplásmicas. Son negativas para CD15 y el CD30 puede ser débil o negativo. El EBV es negativo. Estas células L-H aparecen en el seno de nódulos linfoides, generalmente con histiocitos, que parecen corresponder a folículos linfoides expandidos con presencia de células foliculares dendríticas. Estos hallazgos sugieren que podría tratarse de una neoplasia peculiar del folículo linfoide y que no guardaría una relación patogenética con el LH de tipo clásico. Clínicamente, también se comportan de forma diferente, con una presentación más localizada y un curso más indolente. Algunos casos pueden evolucionar a linfomas de células grandes.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood 2011;117:5019-32.

Küppers R, Engert A, Hansmann ML. Hodgkin lymphoma. J Clin Invest 2012;122:3439-47.

Pileri SA, Piccaluga PP. New molecular insights into peripheral T cell lymphomas. J Clin Invest 2012;122:3448-55.

Puente X, Bea S, Valdés-Mas R, Villamor N, Gutierrez-Abril J, Martin-Subero JI, et al. Integrated Genomic Analysis of Chronic Lymphocytic Leukaemia Reveals Recurrent Mutations in Non-Coding Regions. Nature 2015;526:519-24.

Shaffer AL, Young RM, Staudt LM. Pathogenesis of human B cell lymphomas. Annu Rev Immunol 2012;30:565-610.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS

Capítulo 200

F. Cervantes Requena

GENERALIDADES

El término *neoplasias mieloproliferativas crónicas* incluye un conjunto de hemopatías con origen en una célula madre *(stem cell)* pluripotencial de la hematopoyesis que comparten características hematológicas, clínicas y evolutivas, fundamentalmente la leucemia mieloide crónica (LMC), la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis primaria (MFP). Fue Dameshek quien acuñó en 1951 el término *síndromes mieloproliferativos crónicos* para integrar dichas entidades en una misma posición nosológica, idea que han confirmado los hallazgos de biología molecular.

Como se ha señalado, las citadas afecciones se originan en una célula madre pluripotencial de la hematopoyesis, común a las series granulocítica, eritroide, megacariocítica y, al menos, a algunos linfocitos. Ello explica que en todas exista una panmielosis, es decir, una proliferación excesiva de las tres series hematopoyéticas. Por otra parte, en todas puede observarse fibrosis de la médula ósea como fenómeno reactivo a la proliferación neoplásica. Esta última, debido al incremento del recambio celular que produce, determina la aparición frecuente de hiperuricemia y el aumento en los valores séricos de lactato deshidrogenasa (LDH). Son asimismo comunes el incremento en las concentraciones séricas de vitamina B_{12} y sus proteínas transportadoras, así como las alteraciones de la actividad de la FAG. Desde el punto de vista clínico, los individuos con neoplasias mieloproliferativas crónicas presentan a menudo esplenomegalia (debida a la metaplasia mieloide del bazo), trombosis o propensión a sufrir hemorragias (en relación con el funcionalismo anómalo de sus plaquetas). Además, no es raro observar la transformación de una entidad en otra. Tal ocurre con la transición de la PV o la TE a mielofibrosis o de la TE a la PV. Por otra parte, estas entidades, en especial la LMC, tienden a evolucionar a leucemia aguda. Los estudios citogenéticos y de biología molecular permitieron diferenciar dentro de este grupo a la LMC de las neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Philadelphia negativas, las cuales en una elevada proporción de los casos presentan la mutación V617F del gen *JAK2* en las células hematopoyéticas.

El origen clonal de las neoplasias mieloproliferativas crónicas se pudo demostrar gracias a los estudios del grupo de Fialkow sobre las variantes de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD). De esta enzima, ligada al cromosoma X, existen dos isoenzimas, A y B. De acuerdo con la hipótesis de Lyon, en las mujeres heterocigotas para la G-6-PD se produciría, en una fase temprana del desarrollo embrionario, la inactivación de uno de los cromosomas X de cada célula. De esta forma, una célula determinada y toda su descendencia serían capaces de sintetizar un único tipo de isoenzima. Dicha inactivación ocurre al azar pero, como resultado de ella, cada tejido queda constituido por un 50% de células con la isoenzima A y otro 50% con la B. Cuando una mujer heterocigota presenta una NMPC las células neoplásicas tienen una única isoenzima (A o B), a diferencia del resto de tejidos, en los que la mitad de las células tiene la isoenzima A y la otra mitad la B, lo que permite deducir que la neoplasia se ha originado en una sola célula o, lo que es lo mismo, que es una proliferación clonal.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet 2005;365:1054-61.

Fialkow PJ. Clonal and stem cell origin of blood cell neoplasms. En: Lobue J, Gordon AS, Silber R, Muggia FM, eds. Contemporary hematology/oncology, Vol. 1. New York: Plenum Press; 1980. p. 1-46.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

CONCEPTO

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa crónica clonal con origen en una célula madre pluripotencial común a las tres series hematopoyéticas, si bien el cuadro clínico, biológico e histológico de la enfermedad se halla dominado por una intensa proliferación de la serie granulocítica en la médula ósea, la sangre periférica y otros órganos hematopoyéticos (sobre todo, el bazo). En casi todos los pacientes existe una anomalía cromosómica en los progenitores hematopoyéticos (el cromosoma Philadelphia o Ph) o una alteración molecular (el oncogén *BCR/ABL*), lo que confiere a la LMC una gran personalidad. La enfermedad sigue un curso bifásico, con un período inicial o fase crónica, fácil de controlar, que tiende a evolucionar a otro final o crisis blástica, similar a una leucemia aguda, pero de peor pronóstico. En algunos pacientes, entre ambos períodos se intercala la denominada *fase de aceleración.* El empleo de los inhibidores de tirosín-cinasa ha hecho que esta evolución sea infrecuente en la actualidad.

ETIOPATOGENIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La etiología de la LMC se desconoce. Aunque esta enfermedad puede aparecer tras la exposición a radiaciones ionizantes o a ciertos agentes químicos, como el benceno, pocas veces existe un antecedente de este tipo. La presencia del cromosoma Ph no sólo en los precursores granulocíticos, sino también en los eritrocíticos, megacariocíticos y linfocitos B

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

(y en algunos de los T), indica que el trastorno que origina la LMC radica en la célula madre común a todas las células hematopoyéticas. El estudio de las isoenzimas de la G-6-PD en mujeres heterocigotas para dicha enzima apoyaría esta hipótesis ya que, mientras en las células hematopoyéticas se detecta una única isoenzima, los fibroblastos y el resto de las células tienen tanto la isoenzima A como la B. Evidencia adicional del carácter clonal de la LMC la ha proporcionado el estudio cromosómico de pacientes con mosaicismo sexual (es decir, con coexistencia de dos líneas celulares con diferente dotación cromosómica, p. ej., XY y XXY), ya que sólo presentan el cromosoma Ph en una de las líneas celulares del mosaico. El cromosoma Ph es un trastorno adquirido. Consiste en un cromosoma 22 de menor tamaño, debido a la pérdida de parte del material de sus brazos largos por traslocación al cromosoma 9. El desarrollo de las técnicas de análisis molecular ha permitido reconocer que la traslocación entre los cromosomas 22 y 9 es recíproca, ya que el cromosoma 9 transfiere a su vez una pequeña porción de sus brazos largos al 22. Dicho material constituye el protooncogén *ABL* que, al unirse a la región *BCR (breakpoint cluster region)* del cromosoma 22, da origen al oncogén *BCR-ABL*. Este sintetiza un RNA mensajero quimérico, que codifica la síntesis de una proteína con actividad tirosín-cinasa aumentada (por lo general, la p210). Dicha proteína regula el crecimiento celular y parece ser la responsable de la transformación neoplásica de las células hematopoyéticas, hipótesis reforzada por estudios experimentales en ratones, en los cuales la incorporación del gen de la proteína p210 a las colonias hematopoyéticas y la posterior infusión de estas induce la aparición de una enfermedad similar a la LMC.

La LMC representa el 15%-20% del total de leucemias y su incidencia en los países occidentales se estima en 1 caso por 100 000 habitantes y año. Debido a la eficacia terapéutica de los inhibidores de tirosín-cinasa, la supervivencia de los pacientes se ha alargado notablemente, lo que ha hecho que la prevalencia de la enfermedad vaya en aumento. La LMC aparece a cualquier edad, pero es más frecuente en las edades media y avanzada de la vida y rara en la infancia. La edad mediana de aparición es de 55 años y la incidencia máxima se da entre los 30 y los 70. Predomina ligeramente en varones.

CUADRO CLÍNICO

El diagnóstico de LMC se precede a menudo de un período de varios meses en que los pacientes presentan síntomas inespecíficos (astenia, anorexia, pérdida de peso, febrícula, sudoración nocturna), atribuibles a un estado de hipermetabolismo provocado por el aumento del recambio granulocítico, o bien molestias por la esplenomegalia (dolores abdominales, sensación de repleción posprandial, dolor agudo en el hipocondrio izquierdo irradiado al hombro y debido a infarto esplénico, y diarreas). Otras manifestaciones clínicas, como dolores óseos, hemorragias, crisis de gota, litiasis renal, priapismo o síntomas de leucostasis por hiperleucocitosis (cefalea, obnubilación, insuficiencia respiratoria, angina) son menos frecuentes. Con todo, la práctica generalizada de exámenes de revisión ha hecho que en la actualidad en más de la mitad de los casos el descubrimiento de la LMC sea casual, al detectarse leucocitosis en una analítica de revisión.

Una forma de presentación poco habitual de la LMC (5% en la serie del autor) es la crisis blástica inicial, en pacientes en quienes la fase crónica de la enfermedad ha pasado inadvertida. En algunos casos el cuadro remeda una leucemia aguda y en otros, con localización extramedular de la crisis blástica (especialmente en ganglios), puede confundirse con un linfoma. La presencia de datos como esplenomegalia, basofilia, mielemia o trombocitosis permite sospechar el diagnóstico de LMC, que confirmará la demostración del cromosoma Ph en la médula ósea o el órgano afecto.

El dato más constante de la exploración física es la esplenomegalia, presente inicialmente en algo menos del 50% de los pacientes. Su tamaño suele guardar relación con la cifra de leucocitos. En un 10% de los casos se detecta hepatomegalia, por lo general moderada. Las adenopatías o lesiones cutáneas infiltrativas y las osteólisis en el estudio radiológico son extremadamente infrecuentes y obligan a pensar en una posible crisis blástica extramedular.

Formas clínicas

Tradicionalmente se distinguían dos formas de LMC: convencional (Ph-positiva) y Ph-negativa. La aplicación de criterios más precisos para el diagnóstico de los síndromes mielodisplásicos, así como la introducción de las técnicas de análisis molecular, ha hecho que se cuestione la existencia de la LMC Ph-negativa, pues muchos de estos pacientes presentan en realidad una mielodisplasia (por lo general, leucemia mielomonocítica crónica en su variante mieloproliferativa), mientras que en otros se detecta reordenamiento BCR-ABL. Por ello, pocos pacientes (menos del 3% del total) tienen una LMC Ph-negativa (conocida actualmente como *LMC atípica*) y presentan una evolución diferente (con menor frecuencia de crisis blástica) y un peor pronóstico.

En la infancia se reconocen dos tipos de LMC: la forma adulta y la denominada *forma juvenil.* La primera afecta a niños mayores de 5 años, es Ph-positiva y resulta indistinguible de la LMC del adulto. La *forma juvenil* es en realidad una leucemia mielomonocítica subaguda o crónica de la infancia, con ciertos rasgos característicos, como la edad de los pacientes inferior a 5 años, la frecuente presencia de erupciones cutáneas (a veces en forma de xantomas), adenopatías u otras localizaciones leucémicas extramedulares, el menor grado de leucocitosis, la ausencia de basofilia, la monocitosis, la frecuente plaquetopenia, la existencia de alteraciones en los antígenos eritrocitarios y aumento de la HbF, la resistencia al tratamiento y la corta supervivencia.

La crisis blástica inicial de la LMC, en sus dos variantes de seudoleucemia aguda y seudolinfoma, ya ha sido objeto de comentario.

Se ha descrito una *forma neutrofílica de la LMC,* semejante a la leucemia neutrofílica crónica pero Ph-positiva y asociada por lo general al transcrito c3/a2 (e19/a2) del gen *BCR-ABL*, que codifica la proteína tirosín-cinasa p230.

DIAGNÓSTICO

El dato más característico es la leucocitosis, por lo general entre 50 y 150 $\times$ 10^9/L. No obstante, debido a la práctica generalizada de análisis de revisión, cada vez es más frecuente encontrar leucocitosis más moderadas. Es típico observar todos los estadios madurativos de los granulocitos (fig. 200-1). La proporción de blastos en sangre periférica es habitualmente pequeña (0%-5%). La basofilia es constante y la eosinofilia más rara. A veces se observan eritroblastos circulantes. Suele existir anemia moderada. Las plaquetas son casi siempre normales o están elevadas (40% de los casos) y presentan alteraciones en su funcionalismo, lo que explica la tendencia a las hemorragias. Puede observarse desgranulación de los neutrófilos, seudo-Pelger-Huët y anisocitosis y poiquilocitosis. Un parámetro característico es la disminución de la actividad de la FAG, a menudo de 0. Dicha actividad puede aumentar con el embarazo, la toma de anovulatorios,

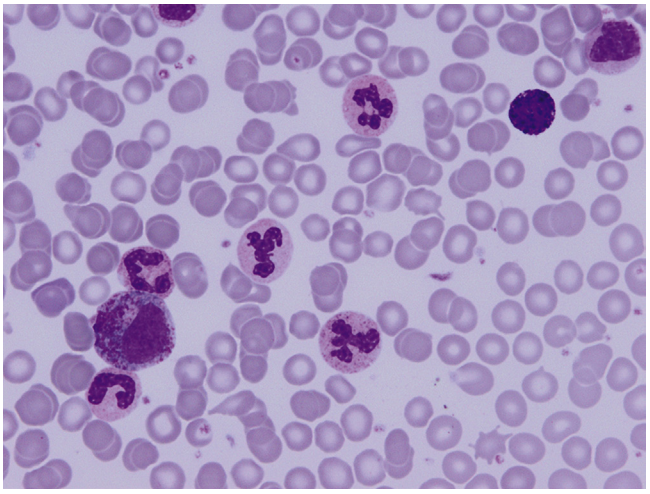


Figura 200-1 Leucemia mieloide crónica. (May-Grünwald-Giemsa, ×1000.)

las infecciones, los procesos inflamatorios o neoplásicos asociados y la crisis blástica. El aumento en los valores séricos de vitamina B_{12}, transcobalaminas y LDH es constante y, como el del ácido úrico, refleja el incremento del recambio granulocitario.

En el examen del aspirado medular se observa un intenso aumento de la celularidad hematopoyética, en especial de la serie granulocítica, con una relación mieloeritroide notablemente aumentada. Los mielocitos y metamielocitos son los elementos predominantes y la proporción inicial de blastos pocas veces supera el 5%. Con frecuencia se evidencia una notable hiperplasia megacariocítica. No es raro observar histiocitos de color azul marino o macrófagos que recuerdan a las células de Gaucher. Aunque la disminución del hierro medular y de los sideroblastos es habitual, ello no suele traducir un auténtico estado de ferropenia. Por otra parte, en la biopsia medular, además de la intensa hiperplasia celular en general y granulopoyética en particular, se observa una notable disminución o ausencia de la grasa. Junto con las células granulocíticas maduras predominantes es frecuente observar focos de células granulocíticas inmaduras. Es frecuente encontrar fibrosis, pero rara vez tan intensa como en la mielofibrosis.

El estudio citogenético de la médula ósea demuestra la existencia del cromosoma Ph (fig. 200-2) en el 95% de los casos. En la crisis blástica se añaden otras anomalías cariotípicas en el 60%-80% de los casos; las más frecuentes son la trisomía 8, la aparición de un segundo cromosoma Ph, el isocromosoma 17 y la trisomía 19. Las técnicas de análisis molecular demuestran reordenamiento *BCR-ABL* en todos los casos de LMC Ph-positiva y en un tercio de los casos de LMC Ph-negativa.

PRONÓSTICO

La supervivencia mediana de los individuos con LMC es de 5 años si se tratan con hidroxiurea y de 6 años si reciben interferón. El seguimiento de los pacientes tratados con imatinib ha demostrado una prolongación sustancial de su supervivencia, que se sitúa en torno al 85% a los 8 años; de hecho, actualmente fallece el mismo número de pacientes por causas no relacionadas con la leucemia que por la enfermedad en sí. Además, imatinib y los nuevos inhibidores de tirosín-cinasa han cambiado la historia natural de la LMC, ya que, al contrario de lo que ocurría con otros tratamientos, a partir del tercer año de tratamiento se observa una disminución progresiva en la tasa de progresión de la enfermedad a sus fases finales. En los años ochenta se identificaron los factores pronósticos de la LMC, lo que permitió reconocer a los pacientes con elevado riesgo de evolución rápida a crisis blástica. Según un estudio internacional liderado por Sokal (al que contribuyó la casuística del autor), los factores iniciales que determinan un pronóstico más desfavorable son la edad más avanzada, el mayor tamaño del bazo, la trombocitosis intensa (superior a 700×10^9/L) y un mayor porcentaje de blastos circulantes. Estos factores permiten reconocer tres grupos de pacientes con diferente pronóstico. Si bien se han publicado estudios de factores pronósticos derivados de pacientes tratados con imatinib, el índice de Sokal continúa siendo el más utilizado en la práctica clínica.

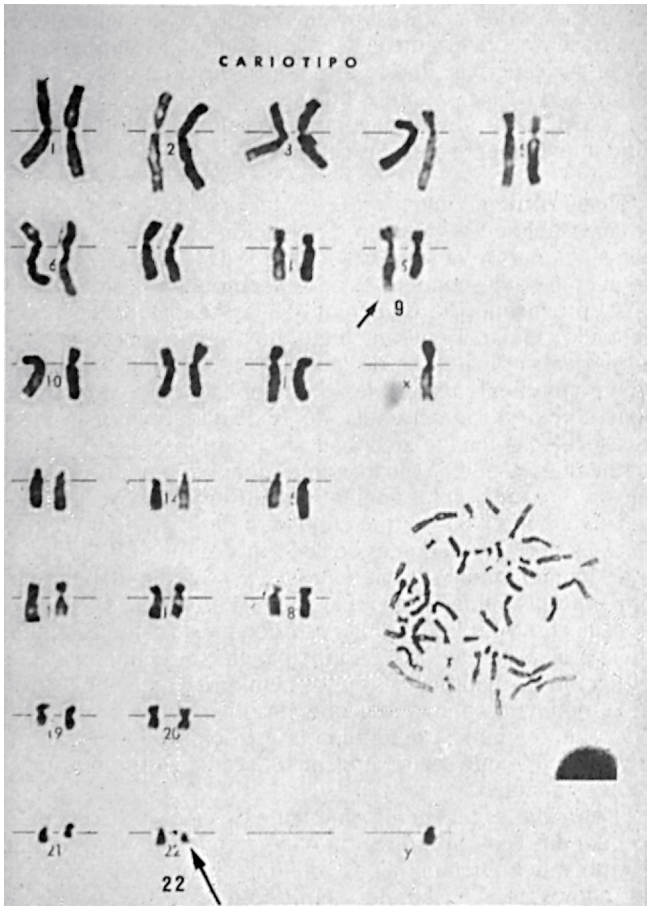


Figura 200-2 Cariotipo de médula ósea correspondiente a un paciente con leucemia mieloide crónica, en el que se observan el cromosoma Ph *(flecha larga)* y la traslocación al cromosoma 9 *(flecha corta)*.

FASE DE ACELERACIÓN Y CRISIS BLÁSTICA

Durante la fase crónica la LMC es fácil de controlar y permite una vida normal. Sin embargo, al cabo de un período variable (habitualmente de unos años), con el tratamiento convencional en todos los casos y con los inhibidores de tirosín-cinasa en una minoría, la enfermedad entra en una fase agresiva y resistente al tratamiento. Este período final sigue dos grandes patrones clínico-hematológicos: la fase de aceleración y la crisis blástica.

La *fase de aceleración* se observa en un 40% de los pacientes. En ella cambian las características de la enfermedad, sin que la proporción de blastos en sangre periférica o médula ósea sea aún suficiente para el diagnóstico de crisis blástica. Si bien no existen unos criterios de aceptación generalizada, la aparición de alguno de los siguientes datos permite diagnosticar con bastante seguridad esta fase: esplenomegalia progresiva y resistente al tratamiento, trombocitopenia no atribuible al tratamiento, basofilia superior al 20% en sangre periférica, blastosis del 10%-20% en sangre periférica o médula ósea y aparición de anomalías citogenéticas adicionales al cromosoma Ph. Los pacientes presentan con frecuencia fiebre o sudoración nocturna inexplicadas, dolores óseos persistentes, pérdida de peso y anemia no atribuible al tratamiento. Algunos mueren por infección o hemorragia, pero la mayoría evolucionan a la crisis blástica. Cabe resaltar que rara vez las crisis blásticas de fenotipo linfoide van precedidas por una fase de aceleración.

La *crisis blástica* consiste en el paso de la fase crónica a un cuadro superponible al de la leucemia aguda, con la invasión más o menos rápida de la médula ósea, la sangre periférica y, a veces, otros órganos por blastos. La crisis blástica sin fase de aceleración previa se da en el 60% de los pacientes. Para el diagnóstico de crisis blástica se exige la presencia de uno de los siguientes criterios: a) blastos en proporción igual o superior al 20% en sangre periférica o médula ósea; b) blastos más promielocitos en proporción igual o superior al 30% en sangre periférica o igual o mayor al 50% en médula ósea, y c) infiltración blástica extramedular (crisis blástica extramedular) en ganglios linfáticos, periostio, SNC, piel o partes blandas. Desde el punto de vista clínico se observa un rápido empeoramiento de los enfermos, que presentan anorexia, astenia, pérdida de peso, fiebre, sudación profusa, dolores óseos, molestias por el crecimiento masivo del bazo, síndrome anémico, infecciones, hemorragias o síntomas de leucostasis. Estas tres últimas complicaciones constituyen las causas habituales de muerte. Aparte de la blastosis periférica, aparecen anemia y trombocitopenia. Los blastos son de estirpe mieloide en el 50% de los pacientes, linfoide en el 35% y megacarioblástica o, más raramente, eritroide en el resto, mientras que en el 60%-80% de los casos se observan nuevas anomalías citogenéticas (trisomía 8, duplicación del cromosoma Ph, isocromosoma 17, trisomía 19). La supervivencia mediana es de sólo 6 meses desde el diagnóstico de la crisis blástica, mayor (12 meses de mediana) en los pacientes con blastos de fenotipo linfoide.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO

Cuando la LMC se deja a su libre evolución, sin tratamiento, la supervivencia mediana de los enfermos es de unos 30 meses. El tratamiento quimioterápico convencional (hidroxiurea) la alarga hasta 5 años y mejora la calidad de vida de los pacientes. El IFN prolonga algo más la supervivencia, mientras que el TPH alogénico es la única terapéutica con potencial curativo. La introducción de imatinib mesilato revolucionó el tratamiento de la LMC, dada la alta frecuencia e intensidad de las respuestas citogenéticas y moleculares que permite obtener y su notable efecto sobre la supervivencia.

Fase crónica

Quimioterapia convencional

La *hidroxiurea* es un fármaco de administración oral que bloquea la síntesis del DNA y provoca la detención de las células en la fase S del ciclo celular. Su efecto es muy rápido, por lo que es útil en los casos de leucocitosis extrema, pero rápidamente reversible, lo que obliga a una administración continua. La dosis inicial es de 30-50 mg/kg de peso y día (1,5-3 g/día) y la de mantenimiento oscila entre 0,5 y 1,5 g/día, según la sensibilidad individual. El principal efecto secundario de la hidroxiurea es la inducción de macrocitosis y megaloblastosis. Es posible que sea teratogénica durante el primer trimestre del embarazo. En la actualidad, el uso de la hidroxiurea ha quedado reservado a la fase inicial de la enfermedad (como tratamiento previo al imatinib en caso de leucocitosis superior a 150×10^9/L) o para los pacientes de edad avanzada que no toleran los inhibidores de tirosín-cinasa.

Con el fin de prevenir la nefropatía hiperuricémica, el tratamiento citorreductor debe complementarse con la administración de alopurinol (5 mg/kg de peso y día), una ingestión hídrica abundante y la alcalinización de la orina. Otra modalidad terapéutica de escasa aplicación actual son las leucoaféresis (reservadas para reducir rápidamente la leucocitosis en el embarazo y el priapismo).

Interferón

El IFN-α constituyó el tratamiento de primera línea de la LMC hasta la introducción del imatinib. Con ese fármaco se obtenían respuestas citogenéticas completas (desaparición de las células Ph-positivas de la médula ósea, aunque con persistencia de enfermedad a nivel molecular) en el 10% de los casos. En los pacientes con respuesta citogenética mayor (disminución de las metafases Ph-positivas hasta ≤ 35%) se alargaba significativamente la supervivencia. Sus efectos secundarios son importantes. Actualmente la única indicación del interferón en la LMC es en las pacientes embarazadas, ya que no pueden recibir inhibidores de tirosín-cinasa.

Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

La única medida que ha logrado hasta ahora curar la LMC es el *TPH alogénico,* en el que los progenitores proceden de la médula ósea o la sangre periférica de un donante HLA idéntico al paciente (por lo general, un hermano, a veces otro familiar o un donante no emparentado procedente de los registros internacionales). Para que este procedimiento tenga posibilidades de éxito debe realizarse en la fase crónica y en pacientes menores de 65 años. De esta forma se obtiene una supervivencia del 60% a los 5 años, con una probabilidad de recaída del 25% a los 20 años. Los resultados son mejores en los individuos más jóvenes y peores cuando el donante no es un familiar. En la mayoría de las recaídas es posible inducir una nueva remisión estable mediante la infusión de linfocitos del donante, merced al efecto del injerto contra la leucemia que provoca. Actualmente se está evaluando el papel de los inhibidores de tirosín-cinasa en las recaídas postrasplante. Los buenos resultados del tratamiento con dichos fármacos y la morbimortalidad asociadas al TPH alogénico han hecho que este procedimiento se considere como terapéutica de segunda línea únicamente en los pacientes con bajo riesgo para el trasplante (fundamentalmente los más jóvenes), mientras que en los demás enfermos se aconseja el uso de otro inhibidor de tirosín-cinasa antes de considerar el trasplante.

Imatinib mesilato y otros inhibidores de tirosín-cinasa

El *imatinib mesilato* es un inhibidor de la transducción de señal específico de la proteína tirosín-cinasa BCR/ABL. Actúa en competencia con el ATP para unirse a la cinasa ABL, lo que impide la fosforilación de la proteína tirosín-cinasa. Ello da lugar a la pérdida de actividad de dicha proteína y, como resultado, a la pérdida de viabilidad de las células leucémicas. La administración de imatinib, a la dosis de 400 mg/día, induce respuestas hematológicas completas en el 98% de los pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, lo que se acompaña de una respuesta citogenética completa en el 87% de los casos, si bien casi siempre persiste enfermedad a nivel molecular. El logro de una respuesta citogenética completa dentro de los primeros 12 meses de tratamiento, sobre todo si se acompaña de una respuesta molecular mayor (es decir, cuando la *ratio* de los transcritos del gen *BCR/ABL* con respecto al gen control es igual o menor de 0,1%) protege de la aparición de la crisis blástica y ha prolongado de forma sustancial la supervivencia de los pacientes, para convertir la LMC en una enfermedad auténticamente crónica, con una esperanza de vida que podría ser superponible a la de la población normal. Ello ha permitido establecer a imatinib como tratamiento de primera línea de la LMC. Imatinib se administra por vía oral y es, por lo general, bien tolerado. Puede producir toxicidad hematológica (fundamentalmente neutropenia y, en menor medida, plaquetopenia) o extrahematológica (calambres, mialgias, edema periorbitario, epigastralgias, náuseas, diarrea, dolores óseos, erupción cutánea u otros), pero habitualmente moderadas y en los primeros meses del tratamiento. Dado que en la mayoría de los pacientes se consigue una respuesta citogenética completa, para el seguimiento de la enfermedad residual es preciso utilizar técnicas cuantitativas de biología molecular (PCR cuantitativa). Los inhibidores de tirosín-cinasa de segunda generación *dasatinib* y *nilotinib* producen respuestas hematológicas en el 80%-90% de los pacientes resistentes a imatinib y respuestas citogenéticas mayores (la mayoría de ellas completas) en más de la mitad de los casos. Dado su éxito en muchos de los pacientes resistentes a imatinib, se han realizado ensayos clínicos comparando estos fármacos con imatinib como tratamiento de primera línea de la LMC, que han demostrado su superioridad en cuanto a la obtención de respuestas moleculares más precoces y profundas. Sin embargo, ello no se acompaña de mayor supervivencia global ni mayor supervivencia libre de progresión, mientras que una proporción de los pacientes presentan toxicidades de mayor gravedad que las de imatinib. Por ello, el uso generalizado de los nuevos inhibidores de tirosín-cinasa como tratamiento de primera línea de la LMC es objeto de debate.

Fase de aceleración

La fase de aceleración, cuando constituye la forma de presentación de la LMC, se trata con imatinib a la dosis de 600-800 mg/día o con dasatinib a dosis altas (140 mg/día), con lo que se consigue controlar temporalmente la enfermedad en una proporción apreciable de casos, si bien a medio plazo es frecuente la pérdida de respuesta. En cambio, cuando la fase de aceleración aparece en un paciente que recibe imatinib, el tratamiento de elección se basa en inhibidores de tirosín-cinasa de segunda generación a dosis altas.

Crisis blástica

No existe un tratamiento auténticamente efectivo para la crisis blástica. Las combinaciones de fármacos eficaces en la leucemia aguda mieloblástica provocan aplasias intensas y prolongadas y rara vez consiguen la remisión. Cuando el fenotipo de los blastos es linfoide se obtiene una remisión temporal en el 60% de los casos mediante la asociación de vincristina, prednisona y adriamicina. El tratamiento con imatinib, a la dosis de 800 mg/día, permite obtener remisiones en menos del 20% de las crisis blásticas mieloides y en más del 60% de las linfoides, pero la duración de las mismas es generalmente corta. Los resultados han mejorado algo con los nuevos inhibidores de tirosín-cinasa, en especial con dasatinib a dosis altas (140 mg/día), que consigue respuestas con relativa frecuencia, pero habitualmente de escasa duración. Por ello, se considera su uso como un paso intermedio para la realización de un TPH alogénico cuando ello es posible.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013;122:872-84.

Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of imatinib therapy for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic-phase. N Engl J Med 2006;355:2408-17.

Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362:2260-70.

Saglio G, Kim DW, Issaraglisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362:2251-9.

POLICITEMIA VERA Y OTRAS POLIGLOBULIAS

Los términos *policitemia* y *poliglobulia* se utilizan para expresar que existe un aumento del volumen total de los hematíes circulantes. Sin embargo, un aumento de las cifras de Hb, hematocrito o hematíes no significa necesariamente que exista un aumento absoluto de la masa eritrocitaria, hallazgo que define a la poliglobulia o eritrocitosis. El aumento de dichas cifras puede obedecer a tres mecanismos diferentes: a) incremento absoluto de la masa globular, de forma primaria y sin aumento acompañante de la Epo (policitemia vera); b) aumento de la masa globular como respuesta a un aumento, fisiológico o no, de la producción de Epo (poliglobulias secundarias), y c) disminución del volumen plasmático, con normalidad de la masa globular, lo que da lugar a un aumento relativo de esta (poliglobulia relativa). Por tanto, únicamente la determinación mediante métodos radioisotópicos de la masa globular, el volumen plasmático y la volemia permite saber con certeza si existe o no una eritrocitosis. Se considera que un paciente presenta eritrocitosis cuando el hematocrito es superior a 0,48 L/L en la mujer y a 0,52 L/L en el varón. Un hematocrito superior a 0,56 L/L y 0,60 L/L en el sexo femenino y masculino, respectivamente, se asocia casi siempre a un aumento absoluto de la masa eritrocitaria. En la tabla 200-1 se expone una clasificación fisiopatológica de las eritrocitosis.

Tabla 200-1 Clasificación fisiopatológica de las eritrocitosis

	ERITROPOYETINA
ERITROCITOSIS ABSOLUTA (AUMENTO DE LA MASA ERITROCITARIA)	
Trastornos genéticos	
Policitemia congénita y familiar primaria[a]	N/D
Policitemia Chuvash[b]	A
Policitemia vera[c]	D/N
Aumento fisiológico de la Epo	
Por disminución de la cantidad de O_2	A
Altura	
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	
Cortocircuitos derecha-izquierda	
Síndrome de la apnea del sueño	
Síndrome de Pickwick (obesidad)	
Por disminución de la liberación de O_2	A
Hemoglobinas con aumento de afinidad por el O_2[d]	
Déficit congénito de 2,3-BPG[e]	
Aumento de carboxihemoglobina (fumadores)	
Aumento no fisiológico de la Epo	A
Tumores (hipernefroma, hemangioblastoma del cerebelo, hepatoma, fibromas uterinos)	
De causa renal (quistes, hidronefrosis, trasplante renal)	
ERITROCITOSIS RELATIVA (MASA ERITROCITARIA NORMAL)	
Policitemia relativa (sinónimos: de estrés, espuria o síndrome de Gaisböck)	N
Deshidratación	N

[a]Mutación del gen del receptor de la eritropoyetina.
[b]Mutación del gen *VHL*.
[c]Mutación adquirida V617F del gen *JAK2*.
[d]Herencia autosómica dominante.
[e]Herencia autosómica recesiva.
2,3-BPG: 2,3-bisfosfoglicerato; A: aumentada; D: disminuida; N: normal.

■ POLICITEMIA VERA

Concepto

La policitemia vera (PV) es una neoplasia mieloproliferativa crónica clonal, con origen en una célula madre común a las tres series hematopoyéticas. Esta panmielosis explica que, si bien el predominio de la proliferación eritrocitaria es el hecho característico de la enfermedad, la trombocitosis y la leucocitosis neutrofílica sean también frecuentes. En la PV la eritropoyesis es independiente de los mecanismos que intervienen en su regulación, por lo que los valores séricos de Epo suelen estar disminuidos.

Etiología y epidemiología

Las causas de la transformación maligna se desconocen. La descripción en 2005 de una mutación adquirida (V617F) del gen *JAK2* en más del 90% de pacientes con PV ha permitido conocer mejor la patogenia de la enfermedad. La incidencia de la PV es de 0,7-2,6 casos por 100 000 habitantes y año. Predomina ligeramente en los varones, a diferencia de la poliglobulia espuria, que es un trastorno casi exclusivamente masculino. La máxima incidencia de la PV se da entre los 50 y los 70 años y es rara antes de los 40 años (4% de los casos).

Cuadro clínico

El inicio de las manifestaciones clínicas suele ser insidioso. Junto con síntomas generales (astenia, adelgazamiento), los signos y síntomas más frecuentes están relacionados con el aumento de la viscosidad sanguínea y de la volemia (cefalea, visión borrosa, diplopía, acúfenos, sensación vertiginosa, parestesias en las extremidades, hipertensión arterial). Un síntoma muy frecuente es el prurito, que aparece de forma característica tras el baño o la ducha (prurito hidrogénico o acuagénico). La exploración física pone de manifiesto una esplenomegalia, de tamaño moderado, en el 30% de los pacientes. La eritrosis o plétora facial acompañada de quemosis conjuntival es también frecuente.

Las complicaciones más graves y frecuentes son los fenómenos trombóticos, tanto arteriales (dos tercios de los casos) como venosos. Las trombosis comprenden desde los accidentes vasculares cerebrales hasta la angina o el infarto de miocardio, la trombosis de venas abdominales (portal, esplénica, mesentérica, síndrome de Budd-Chiari, del cual la PV constituye la primera causa) o de las extremidades, el tromboembolia pulmonar y la claudicación intermitente. Las complicaciones hemorrágicas aparecen en menos del 20% de los pacientes en el curso de la enfermedad, en forma de hemorragia digestiva (los individuos con PV tienen una incidencia aumentada de úlcera péptica), epistaxis o hemorragia postoperatoria en los pacientes sin un control adecuado de la enfermedad. La predisposición a la hemorragia se atribuye a las alteraciones cualitativas de las plaquetas, acentuadas en ocasiones por la administración de antiagregantes o antiinflamatorios.

Exploraciones complementarias

El dato más destacado es el aumento de la cifra de hematíes, que suele superar los 6×10^{12}/L, la Hb (180-220 g/L) y el hematocrito (0,53-0,65 L/L). Los hematíes suelen ser microcíticos e hipocrómicos, debido al consumo férrico excesivo por la hiperplasia eritroide. La VSG es baja. En el 40% de los pacientes se observa leucocitosis neutrofílica, en ocasiones con mielemia y basofilia, así como trombocitosis, que en el 10% de los casos es superior a 1000×10^9/L. El índice de FAG se halla aumentado. La vitamina B_{12} sérica y la uricemia acostumbran a estar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

elevadas. Las pruebas de hemostasia básicas pueden estar artefactadas por el aumento del hematocrito. La Epo sérica se halla disminuida y es recomendable determinarla en el momento del diagnóstico, pues puede normalizarse con las sangrías terapéuticas.

El aspirado medular revela un aumento de las tres series hematopoyéticas. La tinción para el hierro evidencia disminución de los depósitos. La biopsia medular es hipercelular en el 85% de casos y se caracteriza por una proliferación trilineal (panmielosis) con hiperplasia megacariocítica, con agrupaciones de elementos de tamaño grande y núcleo hiperlobulado. Puede apreciarse fibrosis reticulínica. El estudio citogenético convencional de médula ósea detecta alteraciones en el 10% de los pacientes al diagnóstico. Las anomalías más habituales son, por este orden, las del cromosoma 9 (alteraciones de 9p o trisomía 9), la deleción de 20q, la trisomía 8, el reordenamiento de 13q, las alteraciones de 1q y las que afectan a los cromosomas 5 y 7.

La mutación *JAK2* V617F está presente en el 90%-95% de los pacientes con PV cuando se determina por técnicas sensibles como la PCR alelo-específica o la PCR cuantitativa en tiempo real (un tercio de los pacientes son homocigotos). Si la mutación V617F es negativa, debe descartarse que la mutación de *JAK2* esté localizada en el exón 12 (2% de los pacientes). El gen *JAK2* codifica la proteína que regula al receptor de la Epo. La mutación de este gen es adquirida y hace que el citado receptor esté permanentemente activado, independientemente de la Epo. Junto con las concentraciones de Epo, la mutación de *JAK2* constituye un elemento diagnóstico imprescindible en la evaluación de una eritrocitosis.

Diagnóstico

En la tabla 200-2 se exponen los criterios diagnósticos recientemente propuestos por la OMS. Como puede verse, se establecen como criterios mayores una concentración de Hb superior a 185 g/L en el varón o a 165 g/L en la mujer o el aumento de la masa globular determinada mediante métodos isotópicos (por encima del 25% del límite superior de la normalidad), junto con la presencia de la mutación *JAK2* V617F (situada en el exón 14) o de la mutación en el exón 12 de *JAK2*. Además, se consideran los siguientes criterios menores: a) biopsia medular con panmielosis; b) disminución de la Epo sérica, y c) crecimiento endógeno de colonias eritroides (es decir, sin necesidad de añadir Epo al medio de cultivo). El diagnóstico de PV exige la presencia de los dos criterios mayores y uno menor o bien el primer criterio mayor junto con dos menores.

Tabla 200-2 Criterios diagnósticos de la policitemia vera según la OMS (2007)

MAYORES	MENORES
Hb > 185 g/L en el varón o > 165 g/L en la mujer o masa eritrocitaria > 25% del valor normal Mutación V617F de *JAK2* o mutación del exón 12	Biopsia medular hipercelular con hiperplasia trilineal Disminución de la Epo sérica Crecimiento endógeno de colonias eritroides *in vitro*

Diagnóstico de PV: presencia de los dos criterios mayores y uno menor o del criterio mayor 1 y dos de los criterios menores.

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial de una eritrocitosis debe primar el sentido común clínico para orientar el diagnóstico etiológico. Dado que la mutación de *JAK2* identifica la existencia de una hematopoyesis clonal en la gran mayoría de los pacientes con PV, el diagnóstico de una eritrocitosis que presenta características clínicas sugestivas de PV (esplenomegalia, leucocitosis y/o trombocitosis, prurito hidrogénico o antecedentes de trombosis) y se acompaña de la mutación de *JAK2* no supone mayor dificultad. Por el contrario, el diagnóstico de una eritrocitosis no clonal puede ser laborioso por la multitud de posibilidades existentes (tabla 200-3). Es recomendable orientar el diagnóstico en términos fisiopatológicos y determinar la masa globular (si la Hb está aumentada pero no sobrepasa los valores antes citados) y la Epo como primeros elementos del diagnóstico diferencial.

El *síndrome de Gaisböck,* o *poliglobulia espuria* o de *estrés,* consiste en una disminución del volumen plasmático, con volumen globular normal o próximo al límite superior de la normalidad. Se trata de un síndrome que se observa en varones, casi siempre fumadores, hipertensos, que consumen alcohol y con sobrepeso. Sólo requiere tratamiento sintomático. Es posible que dentro de este síndrome se hayan incluido un buen número de casos de la poliglobulia del fumador, debida al aumento de la carboxihemoglobina. Una concentración de más del 5% de carboxihemoglobina en sangre debe hacer sospechar una poliglobulia por tabaquismo. En la talasemia menor, aunque existe un número de hematíes aumentado, la Hb y el hematocrito son bajos y la electroforesis de Hb confirma el diagnóstico. Si la saturación de oxígeno es inferior al 92%, deben buscarse causas que cursan con aumento fisiológico de la eritropoyetina, tales como insuficiencia respiratoria, cortocircuitos derecha-izquierda, obesidad, síndrome de la apnea del sueño y, como causas menos frecuentes, las hemoglobinopatías con aumento de la afinidad por el oxígeno o el déficit congénito de 2,3-bisfosfoglicerato. Debe tenerse en cuenta que pueden coexistir mecanismos diferentes en un mismo paciente, por ejemplo, enfermedad pulmonar grave y PV. Cuando el enfermo no

Tabla 200-3 Diagnóstico diferencial de las eritrocitosis

	POLICITEMIA VERA	ERITROCITOSIS SECUNDARIA	ERITROCITOSIS RELATIVA
Hematocrito	A	A	A
Masa eritrocitaria	A	A	N
Volumen plasmático	A/N	N	D
Volemia	A	A/N	D/N
Esplenomegalia	Sí	No	No
Saturación arterial de O_2	N[a]	D/N	N
Trombocitosis	Sí	No	No
Leucocitosis	Sí	No[b]	No[b]
Basofilia	Sí	No	No
Fosfatasa alcalina granulocítica	A	N	N
Epo	D/N	A	N
Crecimiento endógeno de colonias eritroides	Sí	No	No
Mutación *JAK2* V617F	Sí	No	No

[a]Disminuida si coexiste con neumopatía.
[b]Posible en fumadores.
A: aumentado; D: disminuido; N: normal.

reúne las condiciones previamente citadas, la investigación se dirigirá hacia las enfermedades que ocasionan aumentos no fisiológicos de la Epo (tumores, alteraciones renales). Con el término *eritrocitosis idiopática* se denomina a aquellos casos de masa globular aumentada que no cumplen criterios diagnósticos de PV y en los que no existe una causa identificable de poliglobulia secundaria. Se trata de una entidad heterogénea que incluye pacientes en los que no puede hallarse una causa aparente. En la tabla 200-3 se resumen los principales criterios que ayudan en el diagnóstico diferencial de las eritrocitosis.

Pronóstico

Los pacientes con PV sin tratamiento tienen una mediana de supervivencia de tan sólo 18 meses, dada la elevada frecuencia de complicaciones vasculares. Con un tratamiento adecuado, su supervivencia es de más de 15 años, aunque se considera que la supervivencia global es inferior a la de una población control. En un 8%-10% de pacientes, la PV evoluciona hacia la denominada *fase estable,* como resultado del aumento de la fibrosis medular y de la disminución de la capacidad proliferativa de la médula ósea. La mayoría de estos pacientes presentan finalmente un cuadro típico de mielofibrosis, con acusada hepatoesplenomegalia por metaplasia mieloide. En esta fase de la PV (*spent polycythemia* o policitemia «quemada») se da la paradoja de que el tratamiento debe dirigirse a la corrección de las citopenias, fundamentalmente de la anemia, mediante Epo o anabolizantes y transfusiones. La evolución leucémica se observa en una pequeña proporción de pacientes tratados únicamente con sangrías, lo que indica que dicha evolución forma parte de la historia natural de la PV. La leucemia suele ser mieloblástica, rara vez con fase preleucémica, y es resistente al tratamiento. En los primeros protocolos terapéuticos del *Polycythemia Vera Study Group,* el uso de clorambucilo y P^{32} se asoció a un incremento de neoplasias hematológicas (leucemia aguda, linfoma) y no hematológicas (neoplasias del tubo digestivo). En un estudio europeo (*European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera,* ECLAP) sobre 1638 pacientes, la edad avanzada fue un factor pronóstico independiente del riesgo de evolución a leucemia aguda. La exposición a P^{32}, busulfán y pipobromán, pero no a hidroxiurea, se asociaron a un mayor riesgo leucémico cuando se compararon con los pacientes tratados sólo con sangrías o IFN. En dicha cohorte de pacientes, las causas de mortalidad fueron las siguientes: 41% trombosis, 13% transformación hematológica (a mielofibrosis o leucemia aguda), 4% hemorragia, 20% otras neoplasias y 22% otras causas.

Tratamiento

Sangrías

Constituyen el tratamiento fundamental de la PV. Su objetivo es reducir de forma rápida el riesgo trombótico causado por el aumento de la masa globular. Se efectúan a razón de 450 mL cada 3-4 días hasta conseguir un hematocrito igual o inferior a 0,45 L/L Deben reiniciarse cuando el hematocrito supera de nuevo la cifra de 0,48 L/L. En pacientes de edad avanzada o con problemas cardiovasculares es aconsejable no reducir el hematocrito tan rápidamente y realizar sangrías de 200-300 mL una o dos veces por semana. Una vez normalizado el hematocrito, los controles cada 10-12 semanas establecerán la frecuencia de futuras sangrías.

Antiagregantes

Las dosis habituales de ácido acetilsalicílico (AAS) están contraindicadas en la PV por provocar un aumento en la incidencia de hemorragia gastrointestinal. Por el contrario, las dosis bajas de AAS (100 mg/día) en el estudio ECLAP redujeron el riesgo de complicaciones trombóticas no mortales (infarto de miocardio, infarto cerebral, TEP o muerte por causa cardiovascular), aunque no la mortalidad global o de causa cardiovascular.

Quimioterapia

Actualmente, la hidroxiurea es el agente más utilizado en el tratamiento de la PV y constituye el tratamiento citorreductor de primera línea. Se administra por vía oral y a la dosis de 15 mg/kg de peso y día consigue un control adecuado de la enfermedad en el 70% de los pacientes. Su principal efecto secundario consiste en la aparición de úlceras orales o en las piernas, generalmente cuando se utilizan dosis altas. El busulfano a dosis bajas (2 mg/día) puede lograr una mielodepresión prolongada, por lo que su administración es intermitente. Su principal indicación es en pacientes de edad avanzada (más de 75 años). Su mayor inconveniente reside en su potente acción alquilante (riesgo de aplasia medular si no se controla de cerca y también de leucemia aguda) y en los efectos tóxicos extrahematológicos, como la fibrosis pulmonar.

Fósforo radiactivo

Su principal indicación es en pacientes de edad avanzada que no puedan seguir controles con la regularidad adecuada o toleran mal la hidroxiurea. Se administra a razón de 2,7 mCi/m^2, por vía intravenosa, en una dosis (máximo 5 mCi). Su efecto se observa a los 2-3 meses. Si a los 3 meses no se han normalizado los parámetros hematológicos, puede administrarse otra dosis, un 25% superior a la previa, sin sobrepasar una dosis total anual de 15 mCi.

Interferón

El IFN-α recombinante o pegilado (de administración semanal) constituye una alternativa de citorreducción no quimioterápica en los pacientes jóvenes. En general, se precisan varios meses de tratamiento para conseguir una respuesta hematológica. Durante el primer año pueden necesitarse sangrías para controlar el hematocrito. Se ha descrito que el IFN es capaz de reducir de forma valorable la cantidad de alelos mutados V617F *JAK2* en pacientes con PV pero el significado clínico a largo plazo de este efecto se desconoce. Un tercio de los pacientes abandonan el tratamiento por los efectos secundarios a corto o largo plazo.

Inhibidores de JAK2

El ruxolitinib, un inhibidor de *JAK1* y *JAK2* de administración oral, ha sido aprobado recientemente para los pacientes con resistencia o intolerancia a la hidroxiurea. La dosis recomendada es de 10 mg cada 12 h. En general es bien tolerado, si bien aún se carece de información sobre sus resultados y efectos a largo plazo.

Otras medidas

La hiperuricemia debe tratarse con alopurinol (300 mg/día). Si el prurito no remite con el tratamiento de la PV, puede administrarse ciproheptadina (4-16 mg/día), pizotifeno (1,5 mg/día) o colestiramina (4 g/día). Otras medidas que pueden considerarse son el PUVA, los antidepresivos como la paroxetina e incluso el IFN-α. El prurito resistente al tratamiento convencional suele responder a ruxolitinib.
La intervención quirúrgica electiva se pospondrá hasta que se haya controlado la enfermedad durante al menos 2 meses. En ningún caso debe administrarse hierro para no estimular rápidamente la eritropoyesis y aumentar el riesgo trombótico. Debe interrumpirse el AAS 7-10 días antes y realizar anticoagulación con heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas durante las 6 primeras semanas del período postoperatorio.

Estrategia general de tratamiento

El tratamiento de la PV debe individualizarse según la edad y las manifestaciones clínicas actuales o previas. Las recomendaciones terapéuticas actuales en las que existe mayor consenso son las siguientes:

- *Sangrías.* Son necesarias en todos los pacientes, independientemente de su edad. El hematocrito debería situarse por debajo de 0,45 L/L.
- *Ácido acetilsalicílico.* A dosis bajas (100 mg/día) se recomienda en todos los pacientes sin historia de hemorragia, intolerancia gástrica o trombocitosis extrema (cifra de plaquetas superior a 1500×10^9/L).
- *Tratamiento citorreductor.* Se halla indicado en las siguientes circunstancias: edad superior a 60 años, historia de trombosis, escasa tolerancia a las sangrías o requerimiento frecuente de las mismas, actividad mieloproliferativa (esplenomegalia, leucocitosis y trombocitosis intensas, prurito) o cifras de plaquetas superiores a 1500×10^9/L.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- *Hidroxiurea*. Es el tratamiento citorreductor de elección. En pacientes jóvenes (menos de 40 años) el IFN es una alternativa a considerar, mientras que en pacientes de edad avanzada (más de 75 años) el fósforo radiactivo es una opción válida.
- *Ruxolitinib*. En los pacientes con resistencia o intolerancia a hidroxiurea.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: Critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2011;29:761-70.

Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. N Engl J Med 2004;350:114-24.

Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. Blood 2002;100:4272-90.

Tefferi A, Thiele J, Orazzi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, et al. Proposals for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: From an ad hoc international expert panel. Blood 2007;110:1092-7.

Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N Engl J Med 2015;372:426-35.

TROMBOCITEMIA ESENCIAL

CONCEPTO

La trombocitemia esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa crónica con origen en una célula madre pluripotencial hematopoyética caracterizada por una trombocitosis persistente que cursa con hiperplasia megacariocítica en la médula ósea y una tendencia a presentar complicaciones trombóticas, microvasculares y, en menor medida, hemorrágicas.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Aunque un 50%-60% de los pacientes con TE presentan la mutación V617F de *JAK2* y un 20% tienen mutaciones en el gen de la calreticulina *(CALR),* la alteración molecular primaria de la enfermedad se desconoce. Su incidencia es de 0,59 a 2,53 casos por 100 000 habitantes y año. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 60 años, con un marcado predominio femenino (2/3 de los pacientes son mujeres). El 15%-20% de pacientes tienen menos de 40 años.

CUADRO CLÍNICO

La práctica generalizada de exámenes de revisión ha hecho que cada vez sean más frecuentes las formas asintomáticas, que en algunas series constituyen hasta el 70% de los casos. La sintomatología más común y característica de la enfermedad se debe a trastornos oclusivos de la microcirculación en forma de dolor isquémico en los dedos de los pies o en las plantas y palmas —eritromelalgia—, acrocianosis, parestesias, alteraciones visuales atípicas, cefalea pulsátil, vértigo y acúfenos. La trombosis arterial es más frecuente que la venosa y, por orden de frecuencia, afecta a los territorios vascular cerebral, vascular periférico y coronario. Las trombosis venosas se observan en las venas de las extremidades inferiores y con menor frecuencia en el territorio venoso esplácnico (trombosis portal, esplénica, mesentérica, síndrome de Budd-Chiari) y en los senos cerebrales. Las complicaciones hemorrágicas (cutáneo-mucosas, gastrointestinales, metrorragias) son menos frecuentes. En la exploración física se detecta una ligera esplenomegalia en menos del 10% de pacientes.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

La trombocitosis, superior a 450×10^9/L, es el dato más destacable. La cifra de leucocitos es normal o existe una ligera leucocitosis neutrofílica, rara vez con basofilia o mielemia. La Hb suele ser normal y la LDH y la vitamina B_{12} sérica pueden estar algo aumentadas. La ferritina sérica es normal. En ocasiones se observa una hiperpotasemia espuria, debido a la liberación de potasio por las plaquetas *in vitro*.
El aspirado medular pone de manifiesto una intensa hiperplasia megacariocítica. El cariotipo de médula ósea acostumbra a ser normal. La biopsia medular es normocelular o discretamente hipercelular, con conservación del tejido adiposo y aumento de megacariocitos de gran tamaño y núcleo polilobulado. La reticulina es normal o moderadamente aumentada.
Un 50%-60% de pacientes con TE presentan la mutación V617F de *JAK2,* por lo general en forma heterocigota (sólo un 1%-3% son homocigotos). Los pacientes con dicha mutación presentan cifras iniciales más elevadas de Hb, leucocitos y neutrófilos, concentraciones más bajas de Epo y ferritina y mayor tendencia a la microcitosis, es decir, un fenotipo hematológico más similar al de la PV. Por el contrario, el 20-25% de los pacientes con mutaciones de *CALR* presentan una trombocitosis más intensa y una menor frecuencia de trombosis. Un 1% de los pacientes presentan una mutación adquirida del gen *MPL* (gen del receptor de la trombopoyetina).

DIAGNÓSTICO

La ausencia de un marcador molecular específico de la TE determina que el diagnóstico de esta enfermedad únicamente pueda establecerse por exclusión, tras descartar todas las situaciones clínicas que se asocian a un aumento persistente de la cifra de plaquetas. La OMS propuso en 2007 unos criterios diagnósticos basados en la exclusión de las trombocitosis secundarias y de las trombocitosis acompañantes al resto de neoplasias mieloproliferativas crónicas y a los síndromes mielodisplásicos y que pueden resumirse en: a) trombocitosis persistente por encima de 450×10^9/L; b) biopsia medular con proliferación megacariocítica a base de elementos maduros de núcleo polilobulado; c) ausencia de criterios para PV, LMC, MFP o síndrome mielodisplásico, y d) demostración de la mutación V617F del gen *JAK2* o de otro marcador de clonalidad (como las mutaciones de *CALR* o *MPL*) o, a falta de estas mutaciones, ausencia de causas de trombocitosis reactiva (ferropenia, inflamación, infección, neoplasia, esplenectomía u otras).

PRONÓSTICO

La supervivencia de los pacientes con TE no difiere de la de una población control, al menos durante los 10 primeros años. La edad superior a 60 años y el antecedente de trombosis son los principales factores pronósticos para la aparición de trombosis y para la supervivencia. La leucemia aguda es muy infrecuente como parte de la evolución natural de la enfermedad, pero el riesgo de transformación aumenta con la utilización de ciertos agentes quimioterápicos.
A largo plazo puede observarse la evolución a mielofibrosis (3%-8% a los 10 años). Las causas de fallecimiento por orden de frecuencia en una casuística de más de 2000 pacientes fueron: 3,1% trombosis, 1,1% leucemia aguda, 0,3% hemorragia y el resto por neoplasias sólidas y otras causas.

TRATAMIENTO

Cualquier decisión respecto al tratamiento debe considerar que la TE es una neoplasia mieloproliferativa crónica que, en general, afecta más a la calidad de vida (por la tendencia a las complicaciones vasculares) que a la supervivencia de los pacientes. No existe relación entre el grado de trombocitosis y la propensión trombótica. En la elección del tratamiento debe sopesarse la necesidad de prevenir la aparición de complicaciones trombóticas o hemorrágicas frente al peligro de iatrogenia (en especial, leucemia aguda).
La hidroxiurea es el agente más utilizado y representa el estándar del tratamiento citorreductor en los pacientes de más de 40 años que requieren tratamiento citorreductor. La dosis inicial es de 0,5-1 g/día, con ajuste posterior de la dosis hasta conseguir el control de la trombocitosis sin producir anemia ni leucopenia. La tolerancia clínica y hematológica a largo plazo es buena. La macrocitosis y la neutropenia son los efectos más frecuentes a corto

plazo. En ocasiones puede ocasionar úlceras maleolares u orales, que obligan a su interrupción. En el 3%-8% de los pacientes se observa a largo plazo evolución a mielofibrosis. En un 3%-4% de los enfermos tratados con hidroxiurea se observa la evolución a leucemia aguda o síndrome mielodisplásico a los 5-10 años del inicio del tratamiento. Existe, no obstante, controversia acerca del potencial leucemógeno de la hidroxiurea. Debe evitarse siempre su administración secuencial con agentes alquilantes (busulfano, fósforo radiactivo) por el elevado riesgo de segundas neoplasias observado con dicha asociación.

La anagrelida es una imidazoquinazolina que actúa selectivamente sobre la maduración y diferenciación megacariocítica, lo que inhibe la producción plaquetaria. La dosis inicial es de 1-1,5 mg/día, con aumento de la dosis no más de 0,5 mg/día por semana, hasta conseguir control de la cifra de plaquetas. Los principales efectos secundarios incluyen palpitaciones, taquicardia, cefaleas, diarrea y retención de líquidos. La historia de cardiopatía contraindica su uso y es recomendable efectuar una evaluación cardiológica antes de su administración. No posee potencial leucemógeno.

El IFN puede estar indicado en mujeres embarazadas que precisen citorreducción plaquetaria, pues, a diferencia de la hidroxiurea y la anagrelida, no atraviesa la barrera placentaria. También en pacientes jóvenes que hayan presentado trombosis, para evitar el posible riesgo a largo plazo de la administración de hidroxiurea. El TPH puede considerarse en los pacientes con evolución a mielofibrosis con datos de mal pronóstico.

Estrategia general

La elección del tratamiento se basa en la asignación del paciente a una categoría de riesgo trombótico o hemorrágico. La edad superior a 60 años, la historia de trombosis o de hemorragia grave y la presencia de trombocitosis superior a 1500×10^9/L definen la categoría de alto riesgo y, por tanto, la indicación de citorreducción plaquetaria. En contraposición, los pacientes de bajo riesgo tienen menos de 60 años y no presentan ninguna característica de alto riesgo. Este grupo de pacientes no debería ser tratado o como máximo debería recibir tratamiento con AAS a dosis bajas (100 mg/día). En cualquier caso, es obligado un control estricto de los posibles factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes) o trombofilia familiar.

En caso de citorreducción, la hidroxiurea debe ser la primera opción en pacientes de más de 40 años. Cuando se observa intolerancia o resistencia, la anagrelida es la siguiente opción. En los pacientes de menos de 40 años el IFN pueden considerarse como primera línea de tratamiento. El AAS a dosis bajas está indicado en pacientes con síntomas por oclusión microvascular y en los que hayan presentado una complicación isquémica o trombótica grave. En caso de cirugía, se aconseja realizar anticoagulación con heparina de bajo peso molecular en las primeras semanas del período postoperatorio.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: Critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2011;29:761-70.

Besses C, Cervantes F, Pereira A, Florensa L, Solé F, Hernández-Boluda JC, et al. Major vascular complications in essential thrombocythemia: a study of the predictive factors in a series of 148 patients. Leukemia 1999;13:50-4.

Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Talarn C, Galmez M, Montserrat E. Myelofibrosis with myeloid metaplasia following essential thrombocythemia: actuarial probability, presenting characteristics and evolution in a series of 195 patients. Br J Haematol 2002;118:786-90.

Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. N Engl J Med 2005;353:33-45.

Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med 2013;369:2379-90.

MIELOFIBROSIS PRIMARIA

CONCEPTO

La aparición de fibrosis en la médula ósea puede ser consecuencia de diversas causas, tales como ciertas infecciones (tuberculosis), las radiaciones ionizantes, la osteopetrosis, la enfermedad de Paget, algunas neoplasias hematológicas (linfoma, enfermedad de Hodgkin, tricoleucemia, síndromes mielodisplásicos o neoplasias mieloproliferativas crónicas) o la carcinomatosis diseminada. En la mayoría de los casos el examen cuidadoso de la médula ósea permite establecer el origen secundario de la fibrosis, al evidenciar el proceso subyacente; es característica su reversibilidad al remitir el proceso de base con el tratamiento. Es más raro que la mielofibrosis secundaria sea lo suficientemente intensa como para originar la aparición de hematopoyesis extramedular (metaplasia mieloide) compensatoria. Cuando no se detecta ninguna causa que justifique dichos hallazgos, hablamos de *mielofibrosis primaria* (MFP), también conocida como *mielofibrosis idiopática, mielofibrosis con metaplasia mieloide* o *metaplasia mieloide agnogénica,* que es una panmielosis de carácter clonal con origen en una célula madre de la hematopoyesis incluida en el grupo de las neoplasias mieloproliferativas crónicas. Además de la forma primaria (MFP), la mielofibrosis puede aparecer como evolución de la PV o la TE (mielofibrosis post-PV o post-TE).

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA

La MFP es una entidad poco frecuente, pues su incidencia es de 0,4 a 0,6 nuevos casos por 100 000 habitantes y año. La edad mediana en el momento del diagnóstico es de 65 años, aunque algo más del 20% de los pacientes tiene menos de 55 años y ocasionalmente hay casos infantiles. Es más común en varones que en mujeres. En la mayor parte de los pacientes no es posible registrar un eventual agente etiológico, aunque en algunos enfermos existe el antecedente de exposición a derivados del benceno, insecticidas o radiaciones ionizantes.

Está bien establecido que el cuadro clínico-hematológico de la MFP es el resultado de la proliferación clonal de una célula madre pluripotencial de la hematopoyesis; en realidad, la fibrosis y la reacción del estroma medular surgen de un fenómeno reactivo a la misma. La teoría más aceptada postula que la fibrosis y la reacción del estroma medular aparecerían como consecuencia de la liberación en el microambiente medular de ciertas citocinas y factores de crecimiento producidas fundamentalmente por los megacariocíticos (como el PDFG o *platelet derived growth factor* y el TGF-β, o *transforming growth factor* β), los monocitos (factor tisular monocitario y TGF-β) y las células madre hemopoyéticas. Estas sustancias estimularían la proliferación de los fibroblastos y su producción de colágeno, al tiempo que inhibirían la colagenasa, enzima que regula la degradación del colágeno. Por su parte, las células CD34-positivas liberarían productos como el M-CSF o *monocyte colony stimulating factor,* el *stem cell factor* y la IL-6, que favorecerían la proliferación mieloide, mientras que las células endoteliales producirían el VEGF o *vascular endotelial growth factor,* que favorecería la proliferación vascular o angiogénesis.

CUADRO CLÍNICO

En la actualidad cerca del 30% de los pacientes con MFP se diagnostican con el paciente asintomático, debido al hallazgo de alteraciones analíticas o de esplenomegalia. Las manifestaciones más comunes en el momento del diagnóstico son, por este orden, la sintomatología anémica (astenia, disnea de esfuerzo, ángor), la constitucional (febrícula, sudación o pérdida de peso), debida al hipermetabolismo propio de la proliferación, y la relacionada con la esplenomegalia (malestar en el cuadrante superior izquierdo del abdomen o dolor agudo en hipocondrio izquierdo irradiado al hombro, propio del infarto esplénico, sensación de plenitud, estreñimiento o diarrea). Con menor frecuencia se observan hemorragias, trombosis, gota aguda, dolores óseos o prurito tras la ducha (tabla 200-4).

A la exploración física el aspecto de los pacientes oscila entre la apariencia normal y, en los casos más extremos, la caquexia. Se palpa esplenomegalia inicialmente en el 80%-90% de los casos, en muchos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 200-4 Principales síntomas y signos al diagnosticar mielofibrosis primaria (*n* = 200)

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	PORCENTAJE DE CASOS
Ausencia de síntomas	29
Sintomatología anémica	29
Sintomatología constitucional	28
Síntomas por la esplenomegalia	18
Hemorragia	4
Trombosis	4
Prurito	4
Gota	1
Dolores óseos	1
Otros	< 1
Esplenomegalia	84
Hepatomegalia	50

de ellos de forma acusada (más de 10 cm por debajo del reborde costal). Cuando no se detecta a la palpación, la esplenomegalia puede ponerse de manifiesto mediante pruebas de imagen. En el 50% de los enfermos existe hepatomegalia, por lo general moderada. En el 30% de los pacientes se observan signos físicos o alteraciones cardiovasculares en relación con la anemia (palidez, taquicardia, soplos funcionales, edema en extremidades inferiores). Puede haber una ligera ictericia. Las trombosis, entre ellas el síndrome de Budd-Chiari o las trombosis del eje esplenoportal, son más infrecuentes. Las adenopatías son raras al principio, pero pueden observarse ocasionalmente en los casos de larga evolución, en los que también pueden existir nódulos cutáneos de color rojizo como expresión local de hematopoyesis extramedular. En general, la sintomatología constitucional, la esplenomegalia, la fibrosis y las citopenias empeoran a lo largo de la evolución de la MFP. En la mitad de los casos la muerte se debe a evolución a leucemia aguda, caquexia, infecciones, hemorragias y trombosis, por este orden. En el curso de la enfermedad casi todos los pacientes necesitan transfusiones frecuentes de concentrados de hematíes, por lo que la sobrecarga férrica es un problema. Además, la mayoría de los enfermos acaban por presentar trombocitopenia.

El tamaño del bazo aumenta a lo largo de la evolución de la enfermedad, lo cual contribuye al empeoramiento de las citopenias. La hepatomegalia aumenta de manera paralela. La esplenectomía suele facilitar el crecimiento de la hepatomegalia por metaplasia mieloide compensatoria.

Otras complicaciones que se observan son: 1) hipertensión portal con varices esofágicas y ascitis, que ocurre en el 10%-20% de pacientes, como resultado de un marcado incremento del flujo sanguíneo por el aumento del espacio vascular en el bazo, así como por la metaplasia mieloide hepática y, en algunos casos, la trombosis de las venas del eje esplenoportal; 2) insuficiencia hepática por metaplasia mieloide masiva del hígado sin signos de hipertensión portal, que se ve en el 10% de casos; 3) insuficiencia cardíaca (10%-30% de enfermos), debida a la sobrecarga férrica por las transfusiones y, en parte, al marcado aumento del volumen vascular, y 4) fase blástica, en el 20% de los pacientes, que, al igual que en la LMC, suele ser de estirpe mieloide y es resistente a la quimioterapia. Otras complicaciones menos comunes son los infartos esplénicos, el síndrome de Budd-Chiari y los tumores extramedulares de tejido mieloide que causan compresión de la médula espinal u obstrucción bronquial, intestinal o urinaria, según su localización.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Sangre periférica

La mayoría de los pacientes tienen anemia en el momento del diagnóstico. La morfología eritrocitaria está alterada y es típica la presencia de dacriocitos (hematíes en lágrima), además de la anisopoiquilocitosis y la policromasia. Se observan eritroblastos en casi todos los pacientes, aunque su número no suele ser muy elevado (1-5 por 100 leucocitos) y aumenta notablemente después de la esplenectomía. El recuento de leucocitos es normal o se halla moderadamente disminuido en el 70% de casos. Una leucocitosis moderada es relativamente común; la leucocitosis marcada (superior a 50×10^9/L) es más rara. Típicamente se observan en la sangre periférica granulocitos en diferente grado de maduración (promielocitos, mielocitos, metamielocitos), lo que se conoce como mielemia, y más raramente blastos. La eosinofilia y la basofilia son poco frecuentes. La combinación de mielemia y eritroblastos circulantes, conocida como síndrome leucoeritroblástico, es un hallazgo característico de la MFP. Los granulocitos pueden tener signos de displasia, como desgranulación y cuerpos de Döhle. El recuento de plaquetas está disminuido en el 20% de los casos, es normal en el 50% de los pacientes y se halla aumentado en el 30% restante. Tanto la trombocitopenia como la trombocitosis son, en general, moderadas. Las plaquetas tienen anomalías morfológicas y funcionales. La agregación plaquetaria suele estar alterada. Es característico de la MFP el aumento en el número de progenitores hematopoyéticos circulantes (células CD34+). Como resultado del aumento de la actividad hematopoyética, son frecuentes la hiperuricemia y el incremento de los niveles de vitamina B_{12} y de sus proteínas transportadoras. La LDH está aumentada con elevada frecuencia, como reflejo de la hemólisis moderada y de la eritropoyesis ineficaz propias de la enfermedad. Es habitual la hipocolesterolemia, que guarda relación con el tamaño del bazo. En el 75% de los pacientes está aumentado el índice de FAG. En algunos pacientes pueden detectarse alteraciones autoinmunes, tales como complejos inmunes circulantes, crioaglutininas, anticuerpos antitisulares, y, más raramente, una prueba de Coombs directa positiva o anticoagulantes circulantes tipo lupus.

En el estudio molecular de los leucocitos de sangre periférica el 60% de los pacientes con MFP presentan la mutación V617F del gen *JAK2;* un 25%, mutaciones de *CALR,* y un 5%-8% de ellos, la mutación del gen *MPL* (gen del receptor de la trombopoyetina).

Médula ósea

Con frecuencia el aspirado de médula ósea no permite la obtención de material, lo que se conoce como punción seca o blanca (en inglés, *dry tap*).

La biopsia medular es difícil de obtener por la dificultad en penetrar el hueso debido a su dureza, pero resulta imprescindible para establecer el diagnóstico de MFP, pues permite determinar la presencia y el grado de fibrosis, junto con la presencia de agregados de megacariocitos altamente displásicos, hallazgo característico de la enfermedad. La histopatología de la médula ósea se resume en cuatro lesiones fundamentales: hiperplasia hematopoyética, fibrosis reticulínica, fibrosis colágena y neoformación ósea *(mielosclerosis).* La heterogeneidad de estos parámetros es muy amplia y ha dado lugar a diversas clasificaciones, todas ellas muy parecidas. En la actualidad, la clasificación histológica más utilizada es la de la OMS, que reconoce tres fases de la MFP en función de la presencia y grado de extensión de la fibrosis reticulínica o colágena o de la existencia de mielosclerosis. Además, reconoce una cuarta fase, la llamada forma *prefibrótica* de la MFP, en la que no existiría fibrosis, y pocas veces esplenomegalia, anemia o síndrome leucoeritroblástico, pero sí en general trombocitosis; el dato sugestivo es la presencia de agregados de megacariocitos muy displásicos. Sin embargo, la existencia de esta variedad de la MFP es objeto de controversia.

Los fibroblastos están aumentados cuando la fibrosis es exclusivamente reticulínica y se hallan disminuidos cuando existe fibrosis colágena intensa. Además, se observa un incremento de la vascularización y de las células endoteliales. Existe un aumento del colágeno tipo IV y de otras proteínas asociadas a la membrana basal, como la laminina. Estudios inmunohistoquímicos han demostrado que la fibrosis reticulínica se asocia a un aumento del colágeno tipo III (propio del tejido medular), mientras que la fibrosis colágena y la osteosclerosis se asocian a un aumento del colágeno tipo I (propio del tejido óseo). Como se ha comentado, uno de los aspectos más destacados de la médula ósea es la proliferación megacariocítica, con megacariocitos muy aumentados en número, que suelen agruparse para formar agregados y presentan un aspecto intensamente displásico. Es típica la dilatación de los sinusoides

venosos, que contienen precursores hematopoyéticos. Una cuarta parte de los pacientes presentan nódulos linfoides en la médula ósea, hallazgo que se observa sólo en las fases no osteoscleróticas de la enfermedad.
En el 30%-50% de los pacientes con MFP es posible demostrar la presencia de anomalías cromosómicas en la médula ósea o en las células mieloides inmaduras circulantes en sangre periférica, anomalías que no se observan en los linfocitos. No existe una alteración cromosómica propia de la mielofibrosis; las deleciones más frecuentes son las parciales de los cromosomas 13 (13q–) y 20 (20q–), seguidas de la trisomía parcial del cromosoma 1 (1q+) y de las trisomías de los cromosomas 8 y 19. La presencia de un cariotipo complejo, la trisomía 8 y las alteraciones −5, −5q, −7, 7q− e iso (17q) se asocian a un pronóstico más desfavorable.

Otros órganos

El tejido esplénico, sobre todo la pulpa roja, está reemplazado por tejido hematopoyético, que incluye las tres series mieloides, con predominio de los megacariocitos. Los folículos linfoides de la pulpa blanca están en general conservados. Se observa un incremento de las fibras de reticulina y colágeno en las áreas de hematopoyesis extramedular. En el hígado la *metaplasia mieloide* (presencia de tejido hematopoyético) se observa sobre todo en los sinusoides y generalmente se acompaña de fibrosis. La metaplasia mieloide en otros órganos es menos frecuente y rara vez da lugar a manifestaciones clínicas. La práctica de la biopsia hepática o la punción esplénica en los pacientes con mielofibrosis está contraindicada debido al elevado riesgo de hemorragia que comportan estos procedimientos a causa del mal funcionamiento plaquetario.
En el estudio radiológico se puede demostrar un aumento localizado o difuso de la densidad ósea en casi todos los pacientes con osteosclerosis.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El criterio diagnóstico fundamental de la MFP es la presencia de fibrosis de la médula ósea sin causa aparente (tales como infecciones o neoplasias que infiltren la médula) junto con megacariocitos displásicos. Pese a ser casi constantes, la esplenomegalia, el síndrome leucoeritroblástico, los hematíes en lágrima y el aumento de LDH sérica pueden faltar, por lo que se consideran criterios adicionales. La presencia de las alteraciones moleculares características (las mutaciones de los genes *JAK*2, *CALR* y *MPL*) permite reforzar el diagnóstico, por lo que se han incorporado a los actuales criterios diagnósticos de la OMS. No obstante, esta clasificación exige asimismo la presencia de al menos dos de los datos típicos de la enfermedad: anemia, esplenomegalia, síndrome leucoeritroblástico o aumento de LDH sérica.
En algunos pacientes con SMPC o síndromes mielodisplásicos mal definidos a veces es difícil establecer un diagnóstico claro. Tal es el caso de los enfermos que presentan leucocitosis, eritrocitosis o trombocitosis moderadas y fibrosis reticulínica discreta, en los que es necesario establecer el diagnóstico diferencial con la LMC, la PV y la TE. En el primer caso la demostración del cromosoma Philadelphia o del reordenamiento del gen *BCR/ABL* y en el segundo la medida del volumen globular mediante métodos isotópicos ayudan a establecer el diagnóstico definitivo. En el caso de la trombocitosis, para el diagnóstico diferencial deben utilizarse los criterios diagnósticos de la TE. En los casos que cursan con pancitopenia sin esplenomegalia y con fibrosis reticulínica debe establecerse el diagnóstico diferencial con los síndromes mielodisplásicos con fibrosis medular.
Un caso especial de diagnóstico diferencial lo constituye la tricoleucemia (v. cap. 204, Síndromes linfoproliferativos crónicos de expresión leucémica), que puede cursar con pancitopenia, esplenomegalia y fibrosis medular. En pacientes que no presentan tricoleucocitos en la sangre periférica el diagnóstico de tricoleucemia puede ser difícil. Sin embargo, en esta última entidad la proliferación linfoide en la biopsia medular es difusa, mientras que en la MFP forma nódulos. La biopsia de médula ósea es también esencial para el diagnóstico diferencial con otras causas de fibrosis medular, tales como el linfoma de Hodgkin y los carcinomas que infiltran la médula ósea.
En la mielofibrosis aguda (cuadro más cercano a una leucemia aguda), junto con la fibrosis medular, suelen existir anemia, leucopenia, leucoeritroblastosis y un 10%-20% de blastos en sangre periférica, pero no suele haber esplenomegalia. En la biopsia medular la proliferación celular está compuesta fundamentalmente por células blásticas que, en la mayor parte de los casos, tienen un fenotipo megacarioblástico (v. cap. 203, Leucemias agudas). Su pronóstico es muy desfavorable a corto plazo.

PRONÓSTICO

La mediana de supervivencia de los pacientes con MFP es actualmente cercana a los 7 años. El factor pronóstico fundamental es la Hb inicial inferior a 100 g/L, además de la edad por encima de 65 años, la sintomatología constitucional (pérdida de peso, sudoración, febrícula), la leucocitosis superior a 25×10^9/L y la presencia de blastos en sangre periférica. En función de estos factores se reconocen cuatro grupos pronósticos: de «bajo riesgo», «riesgo intermedio-1», «riesgo intermedio-2» y «alto riesgo», cuyas supervivencias medianas son de aproximadamente 11, 8, 4 y 2 años, respectivamente. Dentro de cada grupo, la presencia de alteraciones citogenéticas desfavorables o la existencia de dependencia transfusional empeoran el pronóstico.

TRATAMIENTO

El único tratamiento curativo de la MFP es el TPH alogénico (convencional o con régimen de acondicionamiento de intensidad reducida). Sin embargo, por edad y disponibilidad de donante, esta modalidad terapéutica queda restringida a una minoría de pacientes, si bien la posibilidad de emplear acondicionamiento de intensidad reducida ha ampliado el número de enfermos elegibles. En cualquier caso, dada su morbimortalidad, este procedimiento debe reservarse para los pacientes con MFP de «riesgo intermedio-2» o «alto riesgo».
Los tratamientos no curativos estarían indicados en pacientes sintomáticos no candidatos al TPH. Ya que el 30% de enfermos con MFP están asintomáticos en el momento del diagnóstico, en este grupo de enfermos lo mejor es la abstención terapéutica hasta que aparezcan síntomas. En las formas «hiperproliferativas» de la enfermedad (con sintomatología constitucional, esplenomegalia marcada, leucocitosis, trombocitosis) la quimioterapia oral con hidroxiurea ha sido durante muchos años el tratamiento más utilizado. Sin embargo, ruxolitinib, un inhibidor de *JAK1* y *JAK2,* eficaz tanto en los casos *JAK2*-positivos como en los *JAK2*-negativos, ha mostrado superioridad en el control de la esplenomegalia sintomática y la sintomatología constitucional, por lo que constituye actualmente el tratamiento de elección para estas manifestaciones de la enfermedad. La anagrelida puede ser eficaz si hay trombocitosis intensa de difícil control. La anemia puede tratarse con anabolizantes (oximetolona, danazol u otros), a los que responden el 30% de los pacientes, con eritropoyetina (cuando los niveles endógenos de esta citocina son inadecuados al grado de anemia, es decir, menores de 125 U/L) o con fármacos inmunomoduladores como la talidomida o la lenalidomida (asociadas a importantes efectos secundarios). Si no se observa respuesta a los tratamientos anteriores pueden administrarse glucocorticoides, sobre todo en los casos de anemia con componente inmune.
La esplenectomía comporta una morbilidad del 40% y una mortalidad del 10%, por hemorragia, infección o trombosis. Por ello, debe restringirse a los pacientes con esplenomegalia sintomática y resistente a ruxolitinib, anemia intensa que no responde al tratamiento, hipertensión portal o anemia hemolítica autoinmune refractaria al tratamiento farmacológico.
La radioterapia esplénica a dosis fraccionadas puede considerarse en pacientes no elegibles para la esplenectomía y que no responden a ruxolitinib, si bien puede provocar pancitopenia intensa y prolongada, con el consiguiente riesgo de infección o hemorragia. La radioterapia es el tratamiento de elección para los tumores extramedulares por metaplasia mieloide (en sistema nervioso central, pleura, tubo digestivo u otros órganos).
Como se ha señalado, el TPH alogénico está indicado en pacientes menores de 65 años con factores de mal pronóstico. En su modalidad mieloablativa la mortalidad relacionada con el TPH es del 30% y la probabilidad de supervivencia a los 5 años del 50%, que asciende al 60%-70% para los pacientes menores de 45 años. El TPH mieloablativo se recomienda en enfermos hasta los 40-45 años, mientras que en los de mayor edad es preferible un TPH con acondicionamiento de intensidad reducida.
En los pacientes relativamente jóvenes con requerimientos transfusionales frecuentes puede considerarse la posibilidad de realizar tratamiento quelante para evitar la sobrecarga férrica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cervantes F. How I treat myelofibrosis. Blood 2014;124:2635-42.

Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. A new prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood 2009;113:2895-901.

Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Sirulnik A, Stalbovskaya V, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. Blood 2013;122:4047-53.

OTRAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS

LEUCEMIA NEUTROFÍLICA CRÓNICA

La *leucemia neutrofílica crónica* es una entidad extremadamente infrecuente que se caracteriza por una leucocitosis constituida casi exclusivamente por neutrófilos (la mielemia suele faltar o es inferior al 5%), sin basofilia, con infiltración neutrofílica de la médula ósea y otros órganos hematopoyéticos. Otros datos característicos de esta rara entidad son la ausencia del cromosoma Ph, el aumento del índice de FAG, el incremento de la vitamina B_{12} y el ácido úrico séricos y la hepatoesplenomegalia. Además, en un tercio de los casos se observa una gammapatía monoclonal, que pocas veces corresponde a un mieloma. La leucocitosis supera habitualmente la cifra de 25×10^9/L y no existen signos de displasia. Aunque el estudio citogenético es normal en el 90% de los casos, en algunos pacientes se observan alteraciones citogenéticas frecuentes en las neoplasias mieloides, tales como las trisomías 8 y 9 y la deleción de 20q. En más de la mitad de los pacientes se detectan mutaciones del gen del receptor del factor estimulante de colonias granulocíticas (CSF3R). El pronóstico de los pacientes es muy variable, con una supervivencia que oscila entre menos de un año y más de 20. La evolución a leucemia aguda es poco habitual.

LEUCEMIA EOSINOFÍLICA CRÓNICA Y SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICO IDIOPÁTICO

La *leucemia eosinofílica* crónica es una entidad extremadamente infrecuente, cuyo diagnóstico, además de una eosinofilia intensa en sangre periférica y médula ósea y de la ausencia de reordenamiento del gen *BCR/ABL* y del gen *FIP1L1-PDGFA* u otros reordenamientos de *PDGFA* y de *FGFR1*, requiere demostrar la clonalidad de los eosinófilos o un aumento de blastos en sangre periférica o médula. Su pronóstico es desfavorable a corto plazo, con evolución frecuente a leucemia aguda.

El *síndrome hipereosinofílico idiopático* requiere una eosinofilia en sangre periférica superior a $1{,}5 \times 10^9$/L y es un auténtico cajón de sastre en el que se distingue una variante «linfoproliferativa», que constituye en realidad una manifestación de un síndrome linfoproliferativo subyacente (linfoma T, leucemia aguda linfoblástica, linfoma de Hodgkin, población clonal T de fenotipo anómalo en sangre periférica) y una variante «mieloproliferativa». En esta última, la leucocitosis persistente por eosinófilos, en ausencia de causas de eosinofilia reactiva, la frecuente presencia de esplenomegalia, anemia y trombocitopenia, la infiltración eosinofílica de diferentes órganos (en especial, el corazón), la ausencia del cromosoma Ph, la presencia en algunos casos de reordenamiento del gen *FIP1L1-PDGFRA* y la falta de respuesta a los glucocorticoides son los rasgos distintivos. Su tratamiento se basa en la administración de hidroxiurea o IFN-α. En los pacientes en los que se revela la existencia de reordenamiento del gen *FIP1L1-*, el imatinib mesilato en dosis bajas proporciona respuestas favorables en prácticamente todos los casos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. Blood 2009;114:3736-41.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, eds. WHO classification of tumours of haemopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MASTOCITOSIS SISTÉMICAS

Capítulo 201

L. Escribano Mora

CONCEPTO

Las mastocitosis constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades poco frecuentes caracterizadas por la presencia de mastocitos clonales en diversos tejidos como la piel, la médula ósea, el tubo digestivo y el hueso, entre otros. En los estadios iniciales de la enfermedad no existe una proliferación evidente de mastocitos y su número en los diversos órganos es bajo, lo que dificulta el diagnóstico con los métodos morfológicos convencionales. Las mastocitosis difieren en cuanto a edad de aparición (formas pediátricas y del adulto), número de tejidos afectados (formas localizadas y formas sistémicas —MS—), presencia o ausencia de afección de la piel y comportamiento clínico (indolente o agresivo).

ETIOPATOGENIA

Excepto en las MS bien diferenciadas (MSBD), existen dos marcadores característicos:

1. Las mutaciones somáticas activantes del mastocito (especialmente *Asp816Val)* en el gen *c-kit,* el receptor para el *stem cell factor,* que hacen posible la activación y la proliferación de los mastocitos independientemente de su ligando. Dichas mutaciones se detectan en la práctica totalidad de las MS; además, los estudios de la Red Española de Mastocitosis (REMA) han permitido demostrar su presencia en otras líneas hematopoyéticas en alrededor del 30% de las MS indolentes con afectación de la piel y en un 99% de las formas agresivas, lo que apoya, en estos casos, el carácter multilineal de la enfermedad, además de ser un factor predictivo negativo para el pronóstico a largo plazo.
2. La expresión aberrante del antígeno CD25, que es prácticamente patognomónica de los mastocitos de las MS, a excepción de las MSBD.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones más características en las MS indolentes son prurito (82%), enrojecimiento con sofoco —*flushing*— (56%) con accesos de calor facial y enrojecimiento sin sudación, dolor abdominal de tipo cólico (30%) con o sin diarrea (35%), síntomas pépticos (20%), anafilaxia (23%), síntomas neuropsiquiátricos como depresión, irritabilidad o disminución del nivel de atención (23%). Sin embargo, la hipertensión paroxística es excepcional. En las formas agresivas, los síntomas de liberación pueden ser menos llamativos, pero es habitual la presencia de síntomas constitucionales inespecíficos como astenia, sudoración nocturna o pérdida de peso, así como otros derivados de la

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

infiltración tisular. En la leucemia de mastocitos con blastos granulares «a», los síntomas de liberación de mediadores pueden ser de gran intensidad con riesgo vital.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico es más sencillo cuando existen lesiones cutáneas típicas que, además, en cerca de un 95% de los adultos predicen la afección sistémica. El diagnóstico de la afección sistémica (cuadros 201-1 y 201-2) se basa en datos clínicos y de laboratorio y, de forma especial, en el estudio de la médula ósea. Un estudio convencional de médula ósea basado únicamente en métodos morfológicos carece de valor en las MS por varias razones: a) no es sensible para diagnosticar los casos con baja carga mastocitaria (sin agregados), y b) no permite predecir el pronóstico a largo plazo de las formas indolentes. En el estudio citológico de las extensiones de médula ósea se observan mastocitos morfológicamente anormales en alrededor de un 85% de los casos. En el examen histológico e inmunohistoquímico, que debe incluir tinciones para triptasa, *c-kit* y CD25, se observan agregados compactos de mastocitos en alrededor del 75% de las MS indolentes con lesión cutánea y en un menor porcentaje de los casos sin afección de la piel. Estos agregados se pueden asociar con fibrosis o con agregados de linfocitos, generalmente con eosinófilos. El estudio del inmunofenotipo mediante la citometría de flujo permite demostrar la presencia de mastocitos CD25 positivos en cerca del 95% de los casos, incluso en pacientes con un porcentaje de mastocitos muy bajo. El estudio de las mutaciones de *c-kit,* especialmente en pacientes con baja carga mastocitaria, debe realizarse en mastocitos purificados y, si es positiva, el estudio debe ampliarse a las líneas mieloides y linfoides purificadas para determinar si la mutación está restringida al mastocito o es multilineal. La presencia de mutaciones del *c-kit* en el exón 17 u otra zona de la molécula es, asimismo, un criterio diagnóstico de la enfermedad. Las MSBD merecen una mención aparte; representan alrededor del 5% de los pacientes de la REMA y se caracterizan por inicio pediátrico, lesiones cutáneas nodulares, mastocitos de médula ósea de morfología similar a los normales y ausencia de mutaciones del *c-kit* en el exón 17, si bien se pueden detectar otras mutaciones localizadas en otros dominios del *c-kit,* lo que les hace sensibles al imatinib en un elevado porcentaje de casos.

La osteoporosis está presente en cerca del 25% de las formas indolentes y puede dar lugar a fracturas patológicas. Es importante destacar que las fracturas patológicas no son un criterio para el diagnóstico de mastocitosis agresivas, excepto si se producen por infiltración mastocitaria local. La esclerosis ósea difusa o parcheada es más frecuente en las formas agresivas y en las MS indolentes con mutación multilineal del *c-kit*. En las formas agresivas se detecta hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías y, en algunos casos, hipertensión portal, ascitis y, con menor frecuencia, derrame pleural o pericárdico.

Cuadro 201-1 Estudios diagnósticos básicos en las mastocitosis

PRIMER NIVEL
- Estudio clínico e histológico de la piel
- Recuento de hematíes, plaquetas, leucocitos y fórmula leucocitaria
- Bioquímica sanguínea
- Cuantificación de la triptasa sérica
- Estudio de la médula ósea (citología, histología e inmunohistoquímica, inmunofenotipo)
- Estudio de las mutaciones del *c-kit* en mastocitos purificados y si es positiva debe realizarse en líneas mieloides (p. ej., monocitos y neutrófilos) y en linfocitos
- Ecografía abdominal
- Densitometría ósea

SEGUNDO NIVEL (EN FUNCIÓN DE LOS SÍNTOMAS Y SIGNOS)
- Estudios del tubo digestivo
- Biopsia hepática
- Biopsia ganglionar

Cuadro 201-2 Criterios diagnósticos de la REMA en las mastocitosis del adulto*

CRITERIOS DIRECTOS

Criterios mayores
- Presencia de lesión anatómica: agregados mastocitarios compactos que contengan más de 15 mastocitos
- Expresión de CD25 en los mastocitos de médula ósea, sangre periférica u otros tejidos

Criterios menores
- Alteraciones citológicas: >25% de mastocitos morfológicamente anormales
- Detección de mutaciones del *c-kit* en el exón 17 (especialmente D816V) u otros exones

CRITERIOS INDIRECTOS

Criterios menores
- Valores de triptasa sérica total >11,5 ng/mL de forma persistente (no aplicable si existe hemopatía asociada o datos de liberación mastocitaria aguda)
- Presencia de mastocitosis cutánea demostrada histológicamente

*En los pacientes sin afectación de la piel, un *score* de la REMA ≥ 2.
Nota: El diagnóstico de mastocitosis sistémica requiere 1 criterio mayor + 1 criterio menor o 3 criterios menores.
REMA: Red Española de Mastocitosis.
Modificado de Horny HP et al.

PRONÓSTICO

Depende fundamentalmente de la forma clínica de la enfermedad (cuadro 201-3). Las mastocitosis cutáneas puras y las MS indolentes con la mutación del *c-kit* restringida al MC son formas de buen pronóstico con una esperanza de vida similar a la de la población general; es decir, no son enfermedades preneoplásicas, lo que contraindica formalmente el empleo de tratamientos agresivos en este grupo de

Cuadro 201-3 Clasificación asociada al pronóstico de las mastocitosis del adulto*

- Mastocitosis cutánea pura[a]
- Mastocitosis sistémica indolente[b]
  - Con mutación de *c-kit* restringida al mastocito[c]
  - Con mutación de *c-kit* multilineal[d]
    - Estable
    - En progresión *(smouldering)*
- Mastocitosis sistémica bien diferenciada
  - Estable
  - En progresión[e]
- Mastocitosis sistémica asociada a otra hemopatía clonal[f,g]
- Mastocitosis sistémica agresiva[h]
- Leucemia de mastocitos
  - Aguda[i]
  - Crónica[j]
- Sarcoma de mastocitos
- Mastocitoma en un órgano distinto a la piel

*Datos de la REMA a partir de la clasificación de la OMS.
[a]Menos del 5% de las formas del adulto.
[b]Con o sin lesión cutánea.
[c]Posibilidad de progresión prácticamente nula. Esperanza de vida similar a la de la población general.
[d] Posibilidad de progresión a medio o largo plazo.
[e]Progresión tardía a una forma agresiva o a leucemia crónica de mastocitos.
[f]Clasificar la mastocitosis (indolente o agresiva). Clasificar la hemopatía asociada.
[g]La hemopatía asociada puede tener o no mutación de *c-kit.*
[h]Mutación multilineal de *c-kit* en cerca del 100% de los casos.
[i]*De novo* o evolucionada a partir de una forma indolente o agresiva (> 80%).
[j]Generalmente evolucionada a partir de una mastocitosis sistémica bien diferenciada.
Modificado de Horny HP et al.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

pacientes; sin embargo, la existencia de mutación multilineal del *c-kit* aumenta la probabilidad de progresión, generalmente a largo plazo, a una MS agresiva o a una leucemia aguda o síndrome mielodisplásico; por ello el estudio de la mutación del *c-kit* en todas las líneas hematopoyéticas es vital para establecer el pronóstico de la enfermedad. El pronóstico de las formas agresivas es desfavorable a medio plazo, pero debe tenerse en cuenta que la mayoría de ellas evolucionan a partir de una fase indolente previa. En las formas asociadas a hemopatías, el pronóstico depende del tipo de mastocitosis (indolente o agresiva), del patrón de mutación del *c-kit* (restringida al mastocito o multilineal) y del tipo de hemopatía asociada; además, debe tenerse en cuenta si la neoplasia asociada expresa o no la mutación del *c-kit;* es decir, si ambas enfermedades proceden o no de la misma clona patológica. En la leucemia de mastocitos el pronóstico suele ser infausto a corto plazo.

TRATAMIENTO

Se debe disponer de protocolos específicos para situaciones de riesgo como la anestesia general o los estudios radiológicos con contraste yodado. Los ataques agudos de liberación de mediadores acompañados de síncope requieren la infusión intravenosa de líquidos y el empleo de adrenalina. Para el tratamiento de los síntomas debidos a la liberación crónica de mediadores puede emplearse el cromoglicato de sodio oral junto con medicamentos que bloqueen los receptores H_1 y H_2 de la histamina. En caso de falta de respuesta puede resultar útil el ácido acetilsalicílico, los antiinflamatorios no esteroideos o la prednisona, entre otros. El uso de tratamientos citorreductores no está justificado en las mastocitosis indolentes, salvo en fase de progresión.

En las formas agresivas puede estar indicada la esplenectomía cuando existe esplenomegalia con hiperesplenismo. El tratamiento de primera línea en las formas agresivas es la 2-clorodesoxiadenosina, así como el interferón-α, este último especialmente en las formas con fibrosis medular difusa. Asimismo, el interferón-α está indicado en formas indolentes con fracturas patológicas, aparte de con los bisfosfonatos, calcio y vitamina D. En relación con los inhibidores de tirosín-cinasa, el imatinib es ineficaz en las formas con mutación del *c-kit* en el exón 17 y debe restringirse a los pacientes con MSBD y casos excepcionales de formas indolentes sin dicha mutación. El inhibidor de tirosín-cinasa más eficaz en el tratamiento de las formas agresivas es el PKC412.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Álvarez-Twose I, Jara-Acevedo M, Morgado JM, García-Montero A, Sánchez-Muñoz L, Teodosio C, et al. Clinical, immunophenotypical and molecular characteristics of well-differentiated systemic mastocytosis. J Allergy Clin Immunol 2015. pii: S0091-6749:00701-0.

Escribano L, Álvarez-Twose I, Sánchez-Muñoz L, García-Montero A, Núñez R, Almeida J, et al. Prognosis in Adult Indolent Systemic Mastocytosis: a Long-Term Study of the Spanish Network on Mastocytosis in a Series of 145 Patients. J Allergy Clin Immunol 2009;124:514-21.

García-Montero A, Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sánchez ML, Núñez R, Prados A. C-kit mutation in mast cells and other bone marrow haematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders. A prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. Blood 2006;108:2366-72.

Horny HP, Metcalfe DD, Bennett JM, Bain BJ, Akin C, Escribano L, et al. Mastocytosis. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, eds. World Health Organization (WHO). Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC; 2008. p. 54-63.

Valent P, Sotlar K, Sperr WR, Escribano L, Yavuz S, Reiter A, et al. Refined diagnostic criteria and classification of mast cell leukemia (MCL) and myelomastocytic leukemia (MML): a consensus proposal. Ann Oncol 2014;25:1691-700.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS Y NEOPLASIAS MIELODISPLÁSICAS/MIELOPROLIFERATIVAS

Capítulo 202

G. F. Sanz Santillana

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

CONCEPTO

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) forman un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas clonales, caracterizadas por la presencia de alteraciones morfológicas de las células hematopoyéticas (displasia), grados variables de anemia, leucopenia y trombocitopenia, a pesar de una médula ósea normocelular o hipercelular, y frecuente evolución a leucemia mieloblástica aguda. El curso clínico es muy variable, aunque la supervivencia mediana es inferior a 2 años.

ETIOLOGÍA

Es desconocida en la mayoría de los casos (SMD primarios). En ocasiones, se reconocen factores genéticos o adquiridos que aumentan el riesgo de desarrollarlos (SMD secundarios). Una predisposición genética parece evidente en la anemia de Fanconi, el síndrome de Bloom o la neurofibromatosis. Entre los factores adquiridos destacan radioterapia, agentes alquilantes y medicamentos que actúan sobre la DNA-topoisomerasa II (epipodofilotoxinas, antraciclinas y antracenodionas), globulina antitimocítica (ATG) y exposición al benceno. La implicación de otros factores ambientales es incierta.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los SMD ocurren en personas de edad avanzada, observándose un ligero predominio en varones. No obstante, aunque inusual, pueden presentarse también en menores de 50 años (menos del 10%) y en edades pediátricas. La incidencia es de 2-4 casos por 100 000 habitantes y año, aumenta con la edad, hasta llegar a 32 casos por 100 000 habitantes y año en mayores de 80 años. La incidencia crece por su mejor reconocimiento, el envejecimiento de la población y el aumento de SMD secundarios. Actualmente se estima que es la neoplasia hematológica más frecuente.

PATOGENIA

Los mecanismos moleculares que conducen a la aparición de SMD son desconocidos y probablemente diversos. El evento inicial podría afectar a oncogenes, genes relacionados con el ciclo celular, factores de transcripción y genes supresores de tumores que conferirían a las células implicadas una ventaja proliferativa clonal. La lesión de estos genes críticos se produciría por mutación, por pérdida o ganancia de material genético o por silenciamiento por mecanismos epigenéticos, como hipermetilación aberrante. Anomalías inmunológicas y alteraciones del microambiente medular también podrían contribuir a este proceso. En estadios precoces se produciría una maduración celular defectuosa y un incremento de la apoptosis intramedular, lo que explicaría las alteraciones morfológicas y la hematopoyesis ineficaz y, por tanto, la paradoja de citopenias en sangre en presencia de una médula normocelular o hipercelular. En estadios avanzados se produciría un declinar de la apoptosis y aparecería una proliferación descontrolada con evolución a leucemia aguda mieloblástica.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

NOMENCLATURA Y CLASIFICACIÓN

En el pasado, los SMD fueron denominados *anemias refractarias, preleucemias* o *leucemias pauciblásticas.* Desde mediados de los setenta, la clasificación de los SMD que ha venido utilizándose ha sido la clasificación FAB (tabla 202-1), pero en los últimos años está siendo sustituida por la clasificación de la OMS, que reconoce seis entidades mediante la combinación de datos morfológicos, inmunofenotípicos, genéticos y clínicos (tabla 202-2). Entre otros rasgos diferenciales entre las clasificaciones FAB y la de la OMS, es del mayor interés que esta última excluye la anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (≥ 20% de los blastos), que pasa a considerarse leucemia aguda mieloblástica con mielodisplasia multilineal. Asimismo, la clasificación de la OMS reclasifica la leucemia mielomonocítica crónica en un grupo mixto de neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, y los casos con anomalías citogenéticas características de leucemia aguda mieloblástica, como t(8; 21), inv(16) o t(16; 16) y t(15; 17).

Tabla 202-1 Criterios del Grupo Cooperativo FAB para el diagnóstico y clasificación de los SMD

	AR	ARS	AREB	AREB-t	LMMC
SANGRE					
Anemia	+	+	+	+	+
Monocitos ($\times 10^9$/L)					≥ 1
Blastos (%)	< 1	< 1	< 5	≥ 5	< 5
MÉDULA ÓSEA					
Blastos (%)	< 5	< 5	5-20	21-30	0-20
Bastones de Auer	–	–	–	±	–
Dismielopoyesis	+	+	+	+	+
Sideroblastos en anillo (%)	≥ 15	> 15			

AR: anemia refractaria; AREB: AR con exceso de blastos; AREB-t: AREB en transformación; ARS: AR con sideroblastos en anillo; FAB: grupo franco-americano-británico; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; SMD: síndromes mielodisplásicos.

CUADRO CLÍNICO

El motivo más frecuente de consulta es la sintomatología anémica y, menos a menudo, las infecciones y hemorragias. En ocasiones es un hallazgo casual en un control sistemático o motivado por otra enfermedad. A veces se presentan fenómenos autoinmunes como vasculitis, artritis, anemia hemolítica o trombocitopenia. El examen físico puede revelar palidez, petequias o equimosis o signos de infección y, en ocasiones, se observa hepatoesplenomegalia. Se ha descrito la asociación de SMD y neoplasias linfoides y, más raramente, eritroblastopenia, urticaria pigmentosa, pioderma gangrenoso, policondritis recidivante, vasculitis y artritis reumatoide. También se han descrito casos en enfermos con infección por el HIV.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Sangre periférica

La mayoría de los pacientes presenta anemia normo o macrocítica en grado variable, con cifra de reticulocitos normal o disminuida. La leucopenia con neutropenia es común y la plaquetopenia es más frecuente e intensa en los casos con exceso de blastos. En los diferentes

SECCIÓN XIV

Tabla 202-2 Clasificación de la OMS 2008 para los SMD

	HALLAZGOS EN SANGRE		HALLAZGOS EN MÉDULA ÓSEA	
ENFERMEDAD	**CITOPENIA(S) Y OTROS CRITERIOS**	**BLASTOS**	**DISPLASIA[a] Y OTROS CRITERIOS**	**BLASTOS**
Citopenia refractaria con displasia unilineal (CRDU)	Mono- o bicitopenia[b]	No o raros (< 1%)[c]	Displasia en una sola línea mieloide < 15% sideroblastos en anillo	< 5%
Anemia refractaria (AR)	Anemia		Displasia eritroide aislada	
Neutropenia refractaria (NR)	Neutropenia		Displasia granulocítica aislada	
Trombocitopenia refractaria (TR)	Trombopenia		Displasia megacariocítica aislada	
AR con sideroblastos en anillo (ARSA)	Anemia	No	Displasia eritroide aislada ≥ 15% sideroblastos en anillo	< 5%
Citopenia refractaria con displasia multilineal (CRDM)	Citopenia(s) $< 1 \times 10^9$ monocitos/L	No o raros (< 1%)[c] No bastones de Auer	Displasia en ≥ 2 líneas mieloides ± 15% sideroblastos en anillo	< 5% No bastones de Auer
AR con exceso de blastos-1 (AREB-1)	Citopenia(s) $< 1 \times 10^9$ monocitos/L	< 5%[c] No bastones de Auer	Displasia en una o más líneas mieloides	5%-9%[c] No bastones de Auer
AREB-2	Citopenia(s) $< 1 \times 10^9$ monocitos/L	5%-19%[d] ± bastones de Auer[d]	Displasia en una o más líneas mieloides	10%-19%[d] ± bastones de Auer[d]
SMD inclasificable (SMD-U)	Bi- o pancitopenia	≤ 1%[c]	Displasia inequívoca < 10% en una o más líneas mieloides Anomalía citogenética sugestiva de SMD[e]	< 5%
SMD asociado con del (5q) aislada	Anemia Cifra de plaquetas frecuentemente normal o elevada	No o raros (< 1%)	Megacariocitos con núcleo hipolobulado Del(5q) aislada	< 5% No bastones de Auer

[a]Requiere la presencia de rasgos morfológicos de displasia en > 10% de las células de una línea celular mieloide.
[b]Ocasionalmente se puede observar bicitopenia. Los casos con pancitopenia deben ser clasificados como SMD-U.
[c]Si la proporción medular de blastos es <5% y en sangre es del 2%-4% el diagnóstico es AREB-1. Los casos de CRDU o CRDM con el 1% blastos en sangre deben clasificarse como SMD-U.
[d]El hallazgo de uno o más de los siguientes criterios, 5%-19% blastos en sangre, 10%-19% de blastos en médula ósea o de bastones de Auer es diagnóstico de AREB-2.
[e]Se consideran anomalías citogenéticas sugestivas de SMD las siguientes: 1) anomalías no balanceadas: –7 o del(7q), –5 o del(5q), i(17q) o t(17p), –13 o del(13q), del(11q), del(12p) o t(12p), del(9q) e idic(X)(q13), 2) anomalías balanceadas: t(11; 16)(q23; p13.3), t(3; 21)(q26.2; q22.1), t(2; 11)(p21; q23), inv(3)(q21q26.2) y t(6;9)(p23; q34).
OMS: Organización Mundial de la Salud; SMD: síndrome mielodisplásico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

subtipos pueden verse anomalías morfológicas de hematíes (anisocitosis, poiquilocitosis, esquistocitosis, punteado basófilo, eritroblastos circulantes), leucocitos (hipogranulación, vacuolización citoplasmática, segmentación nuclear anormal, formas seudo-Pelger) y plaquetas (anisocitosis, plaquetas gigantes, micromegacariocitos circulantes).

Médula ósea

El aspirado medular muestra generalmente una celularidad normal o aumentada, aunque a veces puede ser hipocelular. La hiperplasia eritroide con diseritropoyesis marcada es característica de la anemia refractaria sideroblástica. El porcentaje medular de blastos puede estar aumentado, y su correcta evaluación es importante para establecer el pronóstico. La disgranulopoyesis (desgranulación, formas seudo-Pelger, imágenes en espejo) y la distrombopoyesis (micromegacariocitos, megacariocitos hiposegmentados, megacariocitos con múltiples núcleos de pequeño tamaño) son más frecuentes en los subtipos con exceso de blastos. La presencia de sideroblastos en anillo (con el hierro dispuesto alrededor del núcleo debido a su situación intramitocondrial) es el principal criterio diagnóstico de la ARSA, si bien puede darse en otros subtipos.

La biopsia de MO permite evaluar mejor la celularidad y reconocer la existencia de fibrosis; es esencial en el diagnóstico de SMD hipoplásicos y SMD con mielofibrosis. Además, permite valorar mejor las alteraciones morfológicas de los megacariocitos, así como reconocer la presencia anómala de agregados de progenitores mieloides en situación central, en lugar de paratrabecular.

Parámetros bioquímicos y anomalías inmunológicas

Los pacientes con anemia refractaria sideroblástica presentan con frecuencia hiperbilirrubinemia, consecuencia probablemente de la eritropoyesis ineficaz. Los niveles séricos de LDH suelen estar incrementada en los subtipos con exceso de blastos. En una tercera parte de los casos se detecta una hipergammaglobulinemia policlonal, mientras que un 20% presenta hipogammaglobulinemia y un 10%, gammapatía monoclonal. La prueba de Coombs directa puede ser positiva en algunos casos, aunque raramente se produce anemia o trombocitopenia autoinmunes.

Citometría de flujo

Los SMD presentan con elevada frecuencia patrones inmunofenotípicos anormales, tanto en su distribución numérica como en su estadio madurativo. La realización de estudios inmunofenotípicos siguiendo procedimientos estandarizados (Euroflow) es muy recomendable por su potencial utilidad para el diagnóstico y el pronóstico.

Citogenética

La mitad de los SMD primarios presenta anomalías cromosómicas por métodos convencionales pero, con técnicas de alta resolución, esta proporción puede alcanzar el 80%. Las anomalías más frecuentes son deleciones 5q y 7q, monosomía 7 y trisomía 8. La frecuencia de anomalías estructurales y numéricas complejas es superior en subtipos con exceso de blastos. En los SMD secundarios, la frecuencia de alteraciones cromosómicas es mayor que en los SMD primarios (75%-90% por métodos convencionales) y predominan las aberraciones complejas. Las más frecuentes son la deleción total o parcial de los cromosomas 5 y 7 (asociadas a radioterapia o a agentes alquilantes) y las traslocaciones balanceadas con 11q23, 21q22 y 3q26, así como las deleciones del cromosoma 13 (asociadas a fármacos que actúan sobre la DNA topoisomerasa II). Algunas anomalías cromosómicas se asocian con unas características clínicas y morfológicas particulares. Así, el síndrome 5q− suele observarse en mujeres con anemia macrocítica, número normal o aumentado de plaquetas, hipoplasia de la serie eritroide y presencia de megacariocitos hiposegmentados. En los niños, la monosomía 7 se asocia a un síndrome caracterizado por adenopatías, visceromegalias, leucocitosis, anemia, trombocitopenia y predisposición a infecciones bacterianas. La presencia aislada de un isocromosoma 17q se asocia a disgranulopoyesis (formas seudo-Pelger) y distrombopoyesis. Las alteraciones de 3q26 suelen presentar distrombopoyesis marcada y la deleción aislada de 20q− con trombocitopenia y escasos rasgos displásicos. Las técnicas de FISH con sondas específicas para las anomalías cromosómicas más frecuentes permiten reconocer alteraciones crípticas y están particularmente indicadas en los casos con pocas metafases o de mala calidad.

Genética molecular

La identificación del equivalente genómico de las alteraciones cromosómicas de los SMD es un objetivo prioritario que facilita las nuevas técnicas de micromatrices de DNA y de secuenciación génica. Se conocen los genes implicados en ciertas traslocaciones, como *DEK-CAN* en t(6; 9) y *AML1-EVI-1* en t(3; 21)(q26; q22); la haploinsuficiencia del gen *RPS14* es responsable del síndrome 5q–. Las mutaciones más frecuentes incluyen las de genes del *splicing* del RNA (30%-50%), como *SF3B1* (asociada a la presencia de sideroblastos en anillo y mejor pronóstico) y *SRSF2;* de metilación del DNA (20%-35%), como *TET-2* y *DNMT3A;* de modificación de la cromatina (15%-25% y pronóstico desfavorable), como *ASXL1* y *EZH2;* de factores de transcripción (10%-15% y pronóstico desfavorable), como *RUNX1, BCOR* y *ETV6;* de reparación del DNA (5%-10%), como *TP53* (asociado a enfermedad avanzada, cariotipo complejo y pronóstico desfavorable); de la cohesina (< 10%), como *STAG2,* y vía RAS (< 5%), como *CBL* y *N/KRAS.* La metilación de *p15* y de otros genes se asocia estrechamente con el riesgo de progresión a leucemia aguda mieloblástica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de SMD es un diagnóstico integrado, en ocasiones de exclusión, que se basa en el examen cuidadoso de las células de sangre y médula ósea, en busca de signos de mielodisplasia y de aumento de blastos, así como en el estudio citogenético de la médula ósea. Una vez sentado el diagnóstico, el caso debe clasificarse por criterios FAB y OMS.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deben descartarse procesos con rasgos mielodisplásicos, como carencias de ácido fólico, vitamina B_{12} y hierro, anemia secundaria a enfermedad crónica, citopenias inmunes e infección por HIV. En casos con cambios morfológicos leves y cariotipo normal, la mejor opción es observar la evolución. La citometría de flujo y las nuevas técnicas de secuenciación del DNA pueden ser de utilidad en estas situaciones. La distinción de otras enfermedades hematológicas primarias es a veces difícil. El estudio cromosómico y un detenido examen morfológico pueden ser de ayuda para distinguir una aplasia medular moderada de un SMD hipoplásico o un SMD con mielofibrosis y una mielofibrosis idiopática.

PRONÓSTICO

Los SMD tienen una gran variabilidad en el pronóstico. La mediana de supervivencia de los SMD es de 18-24 meses, y el riesgo de evolución a leucemia aguda mieloblástica, del 30%-40% a 5 años. Las principales causas de muerte son las infecciones y las hemorragias secundarias al fallo medular o a la evolución a leucemia aguda, pero algunos pacientes fallecen por enfermedades asociadas.

La proporción medular de blastos, la citogenética y el número y grado de las citopenias son los principales indicadores pronósticos. Cuanto mayor es la proporción medular de blastos menor es la supervivencia y mayor el riesgo de evolución a leucemia aguda mieloblástica. Los casos con cariotipo normal, pérdida aislada del Y o deleción aislada de 5q, 20q, 12p y 11q constituyen un grupo de mejor pronóstico. Por el contrario, la presencia aislada de monosomía 7, deleción 7q, der(3)(q21q26) y anomalías complejas tienen un pronóstico desfavorable. Las restantes anomalías confieren un pronóstico intermedio. La aparición de anomalías cromosómicas durante la evolución se asocia a mayor riesgo de progresión a leucemia aguda mieloblástica. Al aumentar la intensidad y el número de citopenias empeora el pronóstico. Otras características con valor pronóstico peyorativo son la edad avanzada, comorbilidad, displasia multilineal, dependencia transfusional, LDH aumentada y mielofibrosis. El valor pronóstico independiente de parámetros de citometría de flujo y de diversas mutaciones genéticas es aún incierto. Los *SMD secundarios a radiaciones* o *a quimioterapia* tienen muy mal pronóstico por asociarse a citogenética adversa y mielofibrosis.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 202-3 Índices pronósticos en los síndromes mielodisplásicos

ÍNDICE PRONÓSTICO	PUNTOS 0	0,5	1	1,5	2	3	4	GRUPO DE RIESGO	PUNTUACIÓN
ESPAÑOL									
Blastos en MO (%)	< 5		5-10			11-30		Bajo	0-1
Edad (años)	< 60		≥ 60					Intermedio	2-3
Plaquetas ($\times 10^9$/L)	> 100		51-100			≤ 50		Alto	4-5
IPSS-R									
Blastos en MO (%)	≤ 2		> 2-< 5			5-10	> 10	Muy bajo	≤ 1,5
Cariotipo[a]	Muy bueno		Bueno			Intermedio	Malo	Bajo	2-3
Hemoglobina (g/dL)	≥ 10		8-10	< 8				Intermedio	3,5-4,5
Plaquetas ($\times 10^9$/L)	≥ 100	50-< 100	< 50					Alto	5-6
Neutrófilos ($\times 10^9$/L)	≥ 0,8	< 0,8						Muy alto	> 6
WPSS									
Clasificación OMS	AR/ARSA		CRDM/ CRDM-SA			AREB-1	AREB-2	Muy bajo	0
Cariotipo[b]	Bueno		Intermedio			Malo		Bajo	1
Dependencia transfusional[c]	No		Sí					Intermedio	2
								Alto	3-4
								Muy alto	5-6

[a]Muy bueno: −Y, del(11q) aisladas; bueno: cariotipo normal, del(5q), del(12p) y del(20q) aisladas y anomalías dobles que incluyen del(5q); intermedio: del(7q), +8, +19, i(17q) aislada y cualquier otra anomalía única o doble independiente; malo: −7 e inv(3)/t(3q)/del(3q) aisladas, anomalías dobles que incluyen −7/del(7q) y anomalías complejas con 3 anomalías; muy malo: anomalías complejas con > 3 anomalías.
[b]Bueno: normal, del(5q) aislada, del(20q) aislada, −Y; intermedio: otras anomalías únicas, dos anomalías; malo: anomalías complejas (> 2), anomalías del cromosoma 7.
[c]Citopenias: hemoglobina < 100 g/L, plaquetas < 100×10^9/L, neutrófilos < $1,8 \times 10^9$/L.
[d]Dependencia transfusional: al menos una transfusión de concentrado de hematíes cada 8 semanas durante 4 meses.
AR: anemia refractaria; AREB: AR con exceso de blastos; ARSA: AR con sideroblastos en anillo; CRDM: citopenia refractaria con displasia multilineal; CRDM-SA: citopenia refractaria con sideroblastos en anillo; IPSS-R: *Revised International Prognostic Scoring System;* MO: médula ósea; OMS: Organización Mundial de la Salud; WPSS: *WHO Prognostic Scoring System.*

Se han diseñado diversos sistemas para establecer el pronóstico y servir de guía terapéutica en el paciente individual. En la tabla 202-3 se muestran los índices pronósticos más usados y que han demostrado su valor predictivo, siendo el *Revised International Prognostic Scoring System* (IPSS-R) el más empleado. No obstante, en caso de no disponer de la información citogenética, el *Índice Pronóstico Español* puede ser una buena opción.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la mayoría de pacientes con SMD no es satisfactorio. La selección del tratamiento debe basarse en el pronóstico, establecido según el IPSS, edad, existencia de comorbilidad y probabilidad de respuesta a un tratamiento.

El TPH de hermano HLA-idéntico tiene un potencial curativo demostrado, pero su empleo queda limitado al 10% de los pacientes de alto riesgo (IPSS intermedio-2 o alto), con edad inferior a 60 años, sin enfermedades asociadas y con un donante disponible. La supervivencia libre de enfermedad, el riesgo de recaída y la mortalidad relacionados con el trasplante son del 40%, 30% y 40% a los 4 años, respectivamente. La presencia de exceso de blastos en la médula ósea, las anomalías cromosómicas de mal pronóstico, la mayor edad y el mayor intervalo entre el diagnóstico y el TPH, afectan adversamente a los resultados. Actualmente, el TPH puede aplicarse a un mayor número de pacientes con el uso de donantes no emparentados, ya sea de médula ósea, sangre periférica o sangre de cordón umbilical o de acondicionamientos de toxicidad reducida.

Por sus malos resultados a largo plazo, la quimioterapia de tipo leucemia aguda mieloblástica debe reservarse a pacientes de alto riesgo, de menos de 65-70 años, sin comorbilidad ni citogenética desfavorable. Los agentes hipometilantes azacitidina y, en menor medida, decitabina han demostrado reducir el riesgo de transformación a leucemia aguda y mejorar la supervivencia y calidad de vida, por lo que deben emplearse en pacientes de alto riesgo no candidatos a TPH o con escasas expectativas con quimioterapia.

Los agentes estimulantes de la eritropoyesis (Epo y darbepoyetina), solos o combinados con G-CSF, mejoran la tasa de hemoglobina en un 40% de los casos, especialmente cuando la cifra de Epo endógena es menor a 500 U/L y no hay dependencia transfusional; es la primera opción en pacientes de bajo riesgo con anemia. La lenalidomida, un inmunomodulador derivado de talidomida, consigue la independencia transfusional y la remisión citogenética en más de la mitad de los pacientes de bajo riesgo con deleción 5q, por lo que debe considerarse en estos casos, aunque su beneficio a largo plazo sea incierto. La ATG produce un 30% de respuestas con independencia transfusional prolongada en SMD de bajo riesgo con médula hipocelular que presentan el alelo HLA-DR15.

Ofrecer el mejor tratamiento de soporte es esencial en todos los casos. Las transfusiones de hematíes deben basarse en la situación clínica. La quelación de hierro con deferasirox debe considerarse en pacientes de bajo riesgo y candidatos a trasplante con sobrecarga de hierro. La transfusión de plaquetas debe restringirse a situaciones de hemorragia activa y casos con trombocitopenia grave (por debajo de 20×10^9 plaquetas/L) y otros factores de riesgo de hemorragia. La infección debe ser tratada como en otros pacientes con neutropenia, y considerarse el uso de G-CSF en infecciones graves.

NEOPLASIAS MIELODISPLÁSICAS/ MIELOPROLIFERATIVAS

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

Es un grupo de neoplasias mieloides raras reconocidas en la clasificación de la OMS y que se caracterizan por combinar rasgos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

mielodisplásicos y mieloproliferativos. Junto con citopenias y cambios displásicos (hallazgos típicos de SMD) pueden verse leucocitosis, trombocitosis y organomegalias (hallazgos típicos de neoplasias mieloproliferativas). En este grupo se incluyen la leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mieloide crónica atípica *BCR-ABL*-negativa, la leucemia mielomonocítica juvenil y una entidad provisional, la anemia refractaria con sideroblastos en anillo y trombocitosis.

LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA

Su incidencia es de 0,5 casos por 100 000 habitantes y año y la edad mediana de aparición es 70 años. Al inicio son frecuentes los síntomas generales inespecíficos o secundarios a la anemia y en una tercera parte de los casos hay hepatoesplenomegalia. La presencia de adenomegalias, infiltración cutánea o hipertrofia gingival es más infrecuente. En sangre destaca el aumento de monocitos (superior al 10%), a veces de morfología anormal, y la leucocitosis (60%-70%). Puede haber algunos promonocitos, blastos y elementos mieloides inmaduros y es frecuente observar una anemia moderada. La médula ósea es habitualmente hipercelular con hiperplasia monocítica y granulocítica y puede observarse aumento de promonocitos y blastos y rasgos displásicos en alguna línea hematopoyética. Los pacientes con leucemia mielomonocítica crónica presentan con frecuencia hiperuricemia, elevación de LDH en suero y aumento de lisozima en suero y orina y, muy ocasionalmente, autoanticuerpos. En el 20%-40% de los casos hay anomalías citogenéticas inespecíficas; las más frecuentes son +8, −7/del7q y anomalías complejas. Las mutaciones más frecuentes afectan a los genes *ASXL1, TET2, SRSF2, RUNX1, N/KRAS* y *CBL*.

Los criterios diagnósticos de la clasificación de la OMS incluyen una cifra de monocitos superior a 1×10^9 monocitos/L en sangre de forma persistente, ausencia de reordenamiento *BCR-ABL* y *PDGFRB* (este debe investigarse en casos con eosinofilia), 1%-19% de blastos o promonocitos en sangre y médula ósea y displasia de al menos una línea. En caso de ausencia de displasia, también puede diagnosticarse si hay una anomalía citogenética clonal, monocitosis persistente durante más de 3 meses y se han excluido otras causas de monocitosis. El diagnóstico diferencial debe establecerse con monocitosis reactivas, como tuberculosis, endocarditis, enfermedades autoinmunes y sarcoidosis, y con otras neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas. La clasificación de la OMS distingue dos subtipos según la cifra de blastos y promonocitos en sangre y médula ósea: 1) leucemia mielomonocítica crónica-1 (superior al 5% en sangre y al 10% en MO), y 2) leucemia mielomonocítica crónica-2 (5%-19% en sangre o 10%-19% en médula ósea). La clasificación FAB establece dos variantes: leucemia mielomonocítica crónica-mielodisplásica y leucemia mielomonocítica crónica-mieloproliferativa, según haya menos o más de 12×10^9 leucocitos/L.

El pronóstico es muy variable, con mediana de supervivencia de 18-30 meses y tasa de progresión a leucemia aguda mieloblástica del 15%-40%. Se reconocen como características con un pronóstico desfavorable, un recuento elevado de blastos en sangre y médula ósea, de leucocitos y monocitos en sangre, la presencia de anemia y trombocitopenia, el aumento de LDH sérica, la presencia de esplenomegalia, determinadas alteraciones citogenéticas (+8, −7/del7q y cariotipo complejo) y mutación de *ASXL1*.

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es el único tratamiento curativo. La hidroxiurea puede controlar la leucocitosis, pero no modifica la historia natural de la enfermedad. La respuesta a azacitidina y decitabina es similar a la observada en SMD. Como en ellos, el tratamiento de soporte es fundamental.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA ATÍPICA

La leucemia mieloide crónica atípica *BCR-ABL*-negativa, ya mencionada en el capítulo 200, Neoplasias mieloproliferativas crónicas, es una rara neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa que afecta a personas de edad avanzada. Los pacientes tienen algunos hallazgos de la LMC clásica, como esplenomegalia, elevada leucocitosis de predominio granulocítico y moderada anemia, pero, a diferencia de aquella, presentan una marcada disgranulopoyesis, a menudo con agrupamiento cromatínico, y la basofilia no es tan evidente. Puede observarse monocitosis, como en la leucemia mielomonocítica crónica, pero rara vez es superior al 10%. La médula ósea es hipercelular con hiperplasia y displasia granulocítica, pudiendo presentar un exceso de blastos. Las anomalías cromosómicas y las mutaciones génicas más frecuentes son, respectivamente, +8 y del(20q) y *SETBP1* (25%) y *N/KRAS, ASXL1* y *CBL* (< 10%). Su curso clínico es muy agresivo, con mediana de supervivencia de 12-18 meses y 40% de evolución a leucemia aguda. El tratamiento es similar al usado en la leucemia mielomonocítica crónica, y el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos debe realizarse siempre que sea posible.

LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA JUVENIL

También se llama *leucemia mielomonocítica juvenil, síndrome de monosomía 7* y *leucemia mielomonocítica crónica de la infancia.* Es una entidad observada en niños que cursa con hepatoesplenomegalia, adenomegalias generalizadas, erupción cutánea, trombocitopenia, leucocitosis con monocitosis superior a 1×10^9/L, presencia de precursores mieloides y eritroides en sangre, aumento de Hb F (70%), médula hipercelular con menos de 20% blastos, hipergammaglobulinemia y ausencia de cromosoma Filadelfia. En algunos casos hay antecedentes de neurofibromatosis. La alteración cromosómica más frecuente es −7/7q− (25%) y hay mutaciones de genes de la vía RAS/MAPK en cerca del 70% de casos, siendo la de *PTPN11* la más frecuente (35%-45%). Su curso es agresivo y rápidamente fatal y son factores pronósticos peyorativos la Hb F elevada, trombocitopenia y cariotipo anormal. El tratamiento de elección es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Con quimioterapia de tipo leucemia aguda mieloblástica pueden conseguirse remisiones prolongadas en algunos casos.

ANEMIA REFRACTARIA CON SIDEROBLASTOS EN ANILLO Y TROMBOCITOSIS

La anemia refractaria con sideroblastos en anillo y trombocitosis presenta hallazgos comunes a la anemia refractaria sideroblástica (anemia, hiperplasia eritroide y marcada diseritropoyesis con más del 15% de sideroblastos en anillo) y neoplasias mieloproliferativas (plaquetas por encima de 450×10^9/L, hiperplasia megacariocítica y frecuente mutación de *SF3B1* y *JAK2*). Su pronóstico es mejor que el de otras entidades del grupo, pero peor que el de la trombocitemia esencial, con la que puede confundirse si no se realiza una tinción de hierro en la médula ósea para visualizar la presencia de sideroblastos anillados.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bejar R, Levine R, Ebert BL. Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol 2011;29:504-15.

Brunning RD, Orazi A, Germing U, Le Beau MM, Porwit A, Bauman I, et al. Myelodysplastic syndromes/Neoplasms, overview. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2008. p. 88-93.

Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance. Blood 2013;122:4021-34.

Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, García-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 2012;120:2454-65.

Malcovati L, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. Blood 2013;122:2943-64.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

LEUCEMIAS AGUDAS

Capítulo 203

ASPECTOS GENERALES

J. Esteve Reyner

CONCEPTO

Las leucemias agudas (LA) son enfermedades clonales originadas en un precursor hematopoyético, de estirpe mieloide o linfoide, y caracterizadas por la infiltración de la médula ósea y la invasión de la sangre periférica y, en algunos casos, de otros órganos. Así, la infiltración extramedular por precursores leucémicos, en especial de órganos linfoides como ganglios linfáticos, bazo o timo, es frecuente en la leucemia aguda linfoblástica (LAL). En ocasiones, la infiltración tumoral extramedular constituye la única expresividad clínica de la enfermedad, como ocurre con cierta frecuencia en el caso del linfoma linfoblástico T, forma clínica extramedular de la LAL-T. La transformación neoplásica en las LA aúna una actividad proliferativa incontrolada con la pérdida de la capacidad de diferenciación propia de la célula hematopoyética en la que se ha originado. Todo ello conduce a una insuficiencia medular que constituye la expresión clínica más destacada, especialmente en la leucemia mieloide aguda (LMA). La LA es, por otra parte, una enfermedad de curso habitualmente agudo, que requiere una intervención médica rápida en la mayoría de los casos.

ETIOLOGÍA

La causa de las LA es multifactorial e incluye factores genéticos y ambientales. Dentro de los factores genéticos se conocen determinadas enfermedades genéticas con una mayor predisposición a padecer una LA por mecanismos no suficientemente conocidos. Así, cromosomopatías como el síndrome de Down conllevan un mayor riesgo de desarrollar tanto LAL como LMA. Existe también un riesgo incrementado de desarrollo de LA en enfermos con síndromes hereditarios de insuficiencia medular como anemia de Fanconi, anemia de Diamond-Blackfan, síndrome de Shwachman-Diamond o neutropenias congénitas graves, así como en otros síndromes congénitos con una conocida predisposición al desarrollo de cáncer, como la ataxia-telangiectasia, la neurofibromatosis o el síndrome de Sotos. El mecanismo molecular subyacente en estos casos es diverso y mayormente desconocido, como mutaciones de proteínas reparadoras del DNA, como en la anemia de Fanconi y la ataxia-telangiectasia, o mutaciones de la elastasa y el receptor del G-CSF, como se ha observado en algunas neutropenias congénitas. Existen, asimismo, formas de predisposición familiar a LMA debidas a mutaciones germinales de genes como el factor de transcripción *CEBPA, SRP72* o *DDX41* o asociadas a trastornos de las plaquetas como las debidas a mutaciones de *RUNX1, ANKRD26* (trombocitopenia tipo 2) o *ETV6*. Entre los factores ambientales cabe mencionar las radiaciones ionizantes, los fármacos y las sustancias mielotóxicas y algunos virus como posibles factores etiológicos de LA. En cuanto a las radiaciones ionizantes, se ha constatado una mayor frecuencia de LA después de la exposición accidental y terapéutica, en pacientes que reciben radioterapia como parte de un tratamiento oncológico, especialmente si esta se asocia a quimioterapia con agentes alquilantes. Por otra parte, no se ha demostrado claramente que las radiaciones no ionizantes como las electromagnéticas predispongan a sufrir LA. Entre los fármacos con potencial leucemógeno cabe destacar los agentes alquilantes (como melfalán), análogos de purinas, inhibidores de la topoisomerasa II (epipodofilotoxinas, antraciclinas) o taxanos utilizados en el tratamiento de tumores sólidos (paclitaxel, docetaxel). El riesgo de desarrollar una LA tras la exposición a quimioterapia se ha asociado a determinados polimorfismos en genes codificadores de enzimas implicadas en el metabolismo de agentes genotóxicos, así como de diversos componentes de la maquinaria de reparación del DNA.

PATOGENIA

En los últimos años se han efectuado avances significativos en el conocimiento de los mecanismos que conducen a la transformación maligna de las células progenitoras de la hematopoyesis. Este conocimiento es, en gran parte, consecuencia del desarrollo tecnológico que ha permitido un enorme progreso en el análisis citogenético y molecular, como la secuenciación completa del genoma de la célula tumoral. La aplicación combinada de estas técnicas ha permitido identificar múltiples lesiones genéticas en la célula leucémica, que dan lugar a la pérdida o ganancia de función de la proteína codificada o la neoformación de un metabolito con capacidad oncogénica, traslocaciones cromosómicas que generan proteínas de fusión quiméricas, causantes de la alteración de la función de factores de transcripción o la sobreexpresión de genes con potencial oncogénico, o pérdidas de función de genes supresores de tumores por mutación o pérdida de la región cromosómica correspondiente. Así, en la LA se han descrito lesiones genéticas recurrentes diversas, a menudo cooperadoras en un mismo caso, como las que alteran la estructura de factores de transcripción esenciales para la diferenciación, mutaciones en componentes de vías de señalización celulares fundamentales, mutaciones que producen la pérdida de función de genes supresores o lesiones genéticas en genes de la maquinaria de *splicing* del RNA. También se están revelando como muy frecuentes mutaciones en genes con una función eminentemente epigenética, codificadoras de proteínas que modulan la expresión de los genes, como las que intervienen en la metilación de las regiones del DNA reguladoras de la expresión de genes *(DNMT3A, TET2)* o proteínas modificadores de histonas (metilación, acetilación). Asimismo, se empiezan a describir en las células leucémicas cambios profundos en el patrón de expresión del RNA no codificante, como los micro-RNA, respecto a los precursores hematopoyéticos normales. Este conjunto de lesiones genéticas y epigenéticas es el responsable de las propiedades distintivas de la célula leucémica, que pueden sistematizarse en un bloqueo de la maduración hematopoyética normal, una capacidad de autorrenovación ilimitada, una capacidad de proliferación autónoma, con pérdida de mecanismos de apoptosis y alteraciones de los mecanismos de control del ciclo celular, la inestabilidad genética que favorece el desarrollo de otras alteraciones o una mayor capacidad de diseminación en tejidos extrahematológicos.

En la actualidad se entiende el proceso de leucemogénesis como el resultado de múltiples eventos genéticos y epigenéticos *(multi-step process)*. Así, los estudios masivos de mutaciones del DNA muestran la concurrencia de diversas mutaciones en un único caso de LA con diversos subclones portadores que pueden albergar mutaciones específicas y con la posibilidad de la aparición de nuevos subclones o selección de clones preexistentes por el tratamiento (evolución clonal) durante la historia natural de la LA. Algunos de estos eventos pueden iniciarse bastante tiempo antes del diagnóstico de la enfermedad, incluso en una edad muy temprana, como sería el caso de las lesiones genéticas *in utero* de algunos casos de LAL infantil. Recientemente se han identificado mutaciones preleucémicas en algunos genes fundamentales en el proceso de leucemogénesis *(DNMT3A, TET2, IDH)*, que pueden encontrarse en personas sanas sin evidencia alguna de hemopatía, pero con capacidad de producir una expansión hematopoyética clonal y favorecer la aparición de mutaciones ulteriores transformadoras *(founder mutation)*. En este sentido, estudios poblacionales recientes demuestran la presencia de estas mutaciones preleucémicas con una frecuencia creciente con la edad, asociadas a un mayor riesgo de desarrollo posterior de una neoplasia mieloide. Por otra parte, la población

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

leucémica en la LA es heterogénea y conserva parcialmente la jerarquía hematopoyética, en la que existe una fracción minoritaria de células madre leucémicas *(leukemia stem-cell)* con capacidad de autorrenovar la enfermedad de forma persistente, particularmente resistentes al tratamiento y que serían las responsables de la supervivencia leucémica tras el tratamiento.

Finalmente, debe contemplarse la interacción de la LA con el microambiente medular como una relación activa, que alberga diversas señales biológicas bidireccionales que contribuyen al mantenimiento de la LA. Así, el microambiente medular puede contribuir a la quimiorresistencia del progenitor leucémico mediante síntesis de citocinas y expresión de moléculas de adhesión originalmente destinadas a la protección del progenitor hematopoyético normal. Por otra parte, la célula leucémica interfiere con el nicho hematopoyético tanto a través de la invasión directa como mediante la secreción de diversas citocinas, lo que conduce al fracaso de la hematopoyesis característico de la LA.

CLASIFICACIÓN

La LA es una enfermedad muy heterogénea, en la que deben reconocerse múltiples entidades diferenciadas. Según su historia natural, las LA pueden diferenciarse en formas *de novo,* en las que no se conoce hemopatía previa, y formas secundarias, que aparecen en enfermos con una mielodisplasia o neoplasia mieloproliferativa previa o tras la exposición a agentes genotóxicos. La LA secundaria al tratamiento *(therapy-related leukemia)* define a aquellas formas de LA que aparecen en un paciente que ha recibido quimioterapia o radioterapia previamente; en su mayor parte, se trata de LMA y puede venir precedida por una fase mielodisplásica. La clasificación fundamental de la LA, sin embargo, se basa en la estirpe hematopoyética donde ha ocurrido la transformación maligna: LAL o neoplasias de precursores linfoides, y LMA, en las que la transformación neoplásica tiene lugar en un progenitor mieloide. La LAL, a su vez, se subdivide en dos grandes grupos según su fenotipo: LAL de línea B, mayoritaria, y LAL-T. Dentro de cada una de estas categorías, la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) distingue diversas entidades, definidas, cuando se conoce, por el trastorno molecular subyacente o, en ausencia de marcador molecular conocido, por otros criterios como la existencia de rasgos comunes con SMD, la diferenciación celular predominante de la célula neoplásica o la exposición previa a agentes leucemógenos. En el capítulo 199, Biología y clasificación de las neoplasias hematológicas, se detalla la clasificación general de las neoplasias hematológicas, entre las cuales se hallan las LA (v. cuadros 199-1 y 199-2). Una minoría de LA expresa marcadores de ambas estirpes, mieloide y linfoide, y se conocen como *LA de fenotipo ambiguo* (LA bifenotípica). Finalmente, existen formas muy poco frecuentes de LA originadas en precursores de células dendríticas plasmocitoides (neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas), en células *natural killer* (LA linfoblástica de células NK) o formas indiferenciadas (LA indiferenciada) (tabla 203-1).

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la LMA es de 3-4 casos/100 000 personas y año, con un claro aumento del riesgo con la edad, de manera que la incidencia es 10 veces más frecuente en personas de más de 65 años con respecto a individuos jóvenes, de edad inferior a 35; la mediana de edad en el momento del diagnóstico se sitúa en la séptima década de la vida. La LAL, por el contrario, tiene una incidencia algo menor (2 casos/100 000 habitantes-año) y predomina en la edad infantil, en la que se concentran tres cuartas partes de los casos y constituyen la neoplasia infantil más frecuente. Aunque la incidencia global de las LA *de novo* no ha variado sustancialmente en los últimos años, la de las formas secundarias parece haber aumentado, producto de la mayor tasa de curación de otras neoplasias en las que se emplean fármacos con potencial leucemógeno y una mayor incidencia de síndromes mielodisplásicos debido, entre otras razones, al envejecimiento de la población.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las LA deben diferenciarse de otros procesos que pueden cursar con leucocitosis o con pancitopenia. Entre los primeros se incluyen las reacciones leucemoides reactivas, o procesos infecciosos como la mononucleosis infecciosa. Entre los procesos que cursan con pancitopenia cabe incluir tanto hemopatías como enfermedades no hematológicas. Entre las primeras destacan la aplasia medular,

Tabla 203-1 Principales tipos de leucemias agudas según su estirpe de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

CATEGORÍAS	SUBTIPOS FUNDAMENTALES	CARACTERÍSTICAS
Leucemia mieloide aguda (LMA)	LMA con anomalías genéticas recurrentes LMA con cambios relacionados con mielodisplasia (LMA-MRC) Neoplasias mieloides relacionadas con tratamiento (t-NM) LMA, NOS Otras (sarcoma mieloide, asociada a síndrome de Down…)	Mínimo de 20% células leucémicas (blastos) de estirpe mieloide en MO y/o SP, o lesión molecular característica (p.ej., PML-RARA, RUNX1-RUNXT1, CBFb-MYH11) Expresión de marcadores fenotípicos de inmadurez (p.ej., CD34, HLA-DR, CD117) junto con antígenos de diferenciación mieloide (MPO, CD13, CD33) y/o monocítica (CD4, CD14, CD11b, CD68, lisozima, esterasas inespecíficas). En LMA-MRC, historia de SMD previa, alteraciones citogenéticas características de SMD y/o displasia multilínea
Leucemia de precursores linfoides (LAL)	LAL-B Con anomalías genéticas recurrentes (*BCR-ABL*, *MLL*-r) NOS LAL-T	Expresión de marcadores fenotípicos de inmadurez (CD34, TdT) junto con antígenos de diferenciación B (CD19, CD79a, CD22, CD10) o T (CD3cyt, CD1, CD2, CD5, CD7). Alteraciones genéticas frecuentes: reordenamiento BCR-ABL, TEL-AML1 (ETV6-RUNX1), reordenamiento MLL…
LA de fenotipo ambiguo o bifenotípica	Con alteraciones genéticas recurrentes Mieloide/B Mieloide/T	Expresión de un mínimo de marcadores específicos de al menos 2 líneas
Otras formas poco frecuentes	Neoplasia de células dendríticas blásticas plasmocitoides (BPDCN) Leucemia/linfoma linfoblástico de células *natural killer* (NK)	Expresión de marcadores característicos de BPDC (CD4, CD56, CD123, CD56, BDCA-A, CD303, TCL-1, CLA). Ausencia de diferenciación de línea B o T, mieloide o monocítica Expresión de marcadores NK (CD56/N-CAM, CD94, CD161) Configuración germinal de gen IgH y TCR. El diagnóstico requiere descartar linfoma/LAL-T y BPDCN

BPDC: células dendríticas plasmocitoides o productoras de tipo interferón 1; IgH: gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas; LMA-MRC: LMA con *myelodysplasia-related changes; MLL*-r: reordenamiento del gen *MLL;* MO: médula ósea; MPO: monocítica; NOS: *not otherwise specified;* SP: sangre periférica; TCR: receptor de células T.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

los SMD o los síndromes linfoproliferativos. Diversas neoplasias sólidas pueden infiltrar de forma difusa la médula ósea, como neuroblastoma, sarcoma de Ewing, melanoma, adenocarcinomas o carcinoma pulmonar de célula pequeña. Una adecuada identificación de la población proliferante, que integre datos morfológicos, inmunofenotípicos, citogenéticos y moleculares, constituirá la base para un diagnóstico preciso de LA y para diferenciarla de otras enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Brunet AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2010;115:453-74.

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, eds. SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/, based on November 2010 SEER data submission.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008.

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

J. M.ª Ribera Santasusana

CONCEPTO

Es un tipo de LA debida a la proliferación incontrolada de precursores linfoides inmaduros, ya sean de línea B o T.

DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN

La LAL comprende un conjunto heterogéneo de entidades, para cuya clasificación se precisa la integración de criterios morfológicos y, sobre todo, inmunofenotípicos, genéticos y moleculares.

Clasificación morfológica

Tradicionalmente se han aplicado los criterios del grupo cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB), que reconoce tres variedades: LAL_1, LAL_2 y LAL_3 (figs. 203-1 a 203-3). Esta clasificación ha caído en desuso. Los blastos de la LAL tienen un tamaño pequeño o intermedio, con núcleo de cromatina laxa y uno o varios nucléolos, y un citoplasma escaso, sin granulación. Ocasionalmente pueden observarse vacuolas, sobre todo en la LAL de precursores B maduros *(Burkitt-like)*. Desde el punto de vista citoquímico, lo más destacable es la negatividad de la reacción de las peroxidasas.

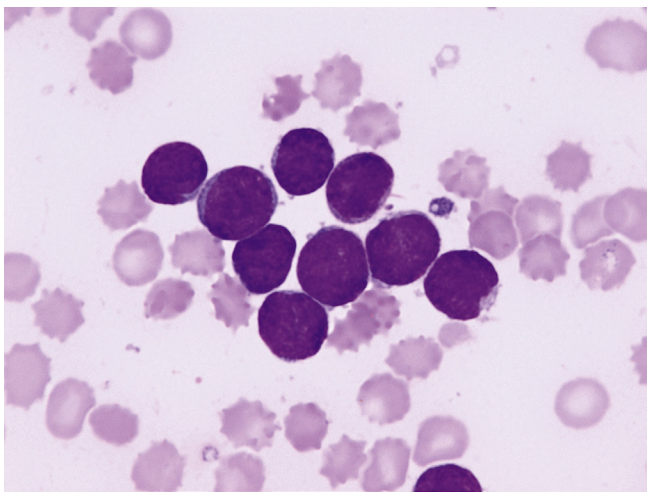


Figura 203-1 Leucemia aguda linfoblástica (L_1). (May-Grünwald-Giemsa, ×1000.)

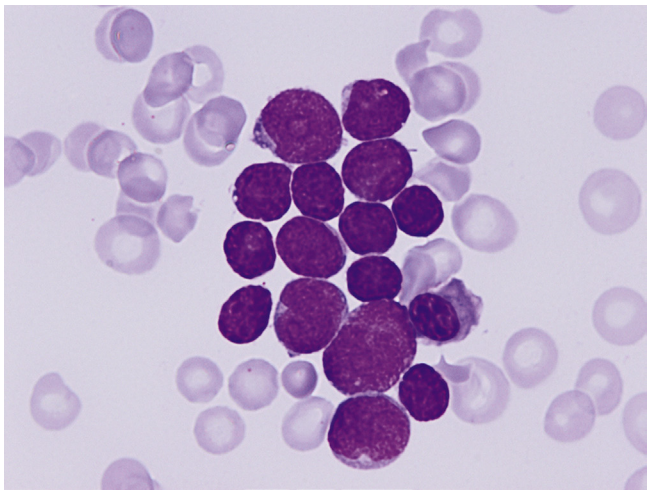


Figura 203-2 Leucemia aguda linfoblástica (L_2). (May-Grünwald-Giemsa, ×1000.)

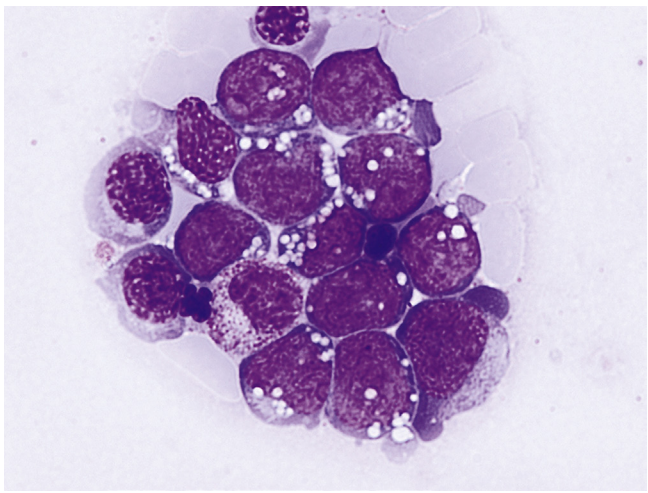


Figura 203-3 Leucemia aguda linfoblástica (L_3). (May-Grünwald-Giemsa, ×1000.)

Clasificación inmunofenotípica

El análisis del fenotipo inmunológico de los blastos es esencial para el diagnóstico de las LAL. Según la clasificación del *European Group for Immunological Characterization of Leukemias* (EGIL) (tabla 203-2), entre las LAL de estirpe B se reconocen, de menor a mayor diferenciación, las LAL pre-pre-B (o pro-B), pre-B común, pre-B y B. A su vez, entre las T se consideran las pro-T, pre-T, tímica cortical y tímica madura. Existen diferencias en la prevalencia de las distintas variedades inmunológicas entre niños y adultos. En la LAL infantil el fenotipo predominante es el pre-B común (75%-80% de los casos), variedad que representa sólo la mitad de los casos de LAL en los adultos, en los que se registra una mayor frecuencia de formas pro-B (25%-30% de los casos) que en los niños (excepto en el subgrupo de niños menores de 1 año, donde la frecuencia de LAL pro-B es del 60%-70%). Las LAL-T afectan fundamentalmente a adultos jóvenes, por lo general varones, y representan el 15%-20% de las LAL. Las LAL de línea B madura constituyen la variedad menos frecuente de LAL (1% de niños y 5% de adultos). Por último, hasta el 25% de las LAL infantiles y el 35% de las del adulto pueden expresar algún marcador de línea mieloide, sin que ello tenga valor pronóstico.

Clasificación citogenética y molecular

Con el empleo de técnicas de alta resolución se detectan trastornos cromosómicos en el 70%-80% de los casos (tabla 203-3). Cabe distinguir dos grupos: numéricos y estructurales. Entre los primeros

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 203-2 Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas de precursores B y T según el grupo EGIL

LAL DE PRECURSORES B	
Pro-B (BI)	TdT+, CD19+, CD79a+, CD22+, CD10−, CD10−, clgμ−, slg−
Común (BII)	TdT+, CD19+, CD79a+, CD22+, CD10+, clg−, slg−
Pre-B (BIII)	TdT+, CD19+, CD79a+, CD22+, CD10+, clg+, slg−
B (BIV) TdT+/−	CD19+, CD79a+, CD22+, CD10+/−, clg−, slg+
LAL DE PRECURSORES T	
Pro-T (TI)	TdT+, CD7+, CD3c+, CD2−, CD5−, CD3−, CDla−, CD4−, CD8−
Pre-T (TII)	TdT+, CD7+, CD3c+, CD2+, CD5+, CD3−, CDla−, CD4+/−, CD8+/−
T cortical (TIII)	TdT+, CD7+, CD3c, CD2+, CD5+/−, CD3+, Cdla+/−, CD4+/−
T madura (TIV)	TdT+/−, CD7+, CD3c+, CD2+, CD5+/−, CD3+, CDla−, CD4+/−, CD8+/−

clg: cadenas μ intracitoplasmáticas; EGIL: *European Group for Immunological Classification of Acute Leukemias;* LAL: leucemia aguda linfoblástica; slg: inmunoglobulina de superficie.

Tabla 203-3 Clasificación genético-molecular de la leucemia aguda linfoblástica (LAL)

	FRECUENCIA (%)			PROBABILIDAD DE SLE (%)[b]	
ALTERACIÓN CROMOSÓMICA	**NIÑOS**	**ADULTOS**	**ALTERACIÓN MOLECULAR**	**NIÑOS**	**ADULTOS**
LAL DE LÍNEA B					
Hiperdiploidía > 50 cromosomas	20	6	Desconocida	90	40-50
t(12; 21)(p13; q22)	20-25	2	*ETV6-RUNX1*	90	Desconocida
t(9; 22)(q34; q11)	2-3	25	*BCR-ABL1*	80[a]	50[a]
Reordenamientos 11q23	1-2	5	*MLL-AF4* y otros reordenamientos *MLL*	50-60	20-30
t(1; 19)(q23; p13.3)	4	3	*TCF3-PBX1*	80-85	20-40
t(8; 14)(q24; q32.3) t(2; 8)(q12; q24) t(8; 22)(q24; q11)	2	5	*c-MYC-IgH* *c-MYC-kappa* *c-MYC-lambda*	80	60-70
Hipodiploidía < 44 cromosomas	2	4	Desconocida	50	30
iAMP21	2	Desconocida	*RUNX1*	40	—
—	10	20-25	*BCR-ABL like*	60-80	40
LAL DE LÍNEA T[b]					
t(7; 10)(q34; q24) t(10; 14)(q24; q21)	7	30	*HOX11-RCT*		
t(5; 14)(q35; q32)	20	< 10	*HOX11L2*		
t(1; 14)(p32; q11) t(1; 7)(p32; q34)	3	3	*SIL-TAL1*		
t(7; 9)(q34; q32)	< 1	< 1	*TAL2*		
t(7; 9)(q34; q34.3)	< 1	< 1	*NOTCH1*		
Formación de genes de fusión					
del 1p32	9-30	< 5	*SIL-TAL1*		
t(10; 11)(p13; q14)	10	10	*CALM-AF10*		
t(11; 19)(q23; p13)	8	8	*MLL*		
t(9; 9)(q34; q34)	< 6	< 6	*NUP214-ABL1*		
Deleciones crípticas					
9p21	65	15	*P16*		
del(6q)	20-30	20-30	Desconocida		
Mutaciones					
	50-60	50-60	*NOTCH1*	Favorable	Favorable
	6	6	*FLT3*		
	< 10	< 10	*N-RAS*	Desfavorable	Desfavorable

[a]Combinación de imatinib y quimioterapia.
[b]El pronóstico para cada subtipo genético-molecular de LAL-T no está bien establecido.
SLE: supervivencia libre de enfermedad.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

destaca la hiperdiploidía (más de 46 cromosomas) (presente en un 25%-30% de niños y un 5% de adultos) y la hipodiploidía (menos de 46 cromosomas). A efectos prácticos suelen distinguirse dos tipos de hiperdiploidía: hiperdiploidía de 47-50 cromosomas e hiperdiploidía de más de 50 cromosomas, la cual tiene buen pronóstico, excepto las formas extremas (p. ej., triploidía), que comportan un pronóstico más desfavorable. La hipodiploidía se asocia en general a mal pronóstico, sobre todo los casos con 30-39 cromosomas y los que tienen cariotipo casi haploide (menos de 30 cromosomas) o haploide.

Los trastornos estructurales más frecuentes son las traslocaciones. Dentro de las LAL de línea B cabe destacar: 1) las t(8; 14), t(2; 8) y t(8; 22), que se detectan en las LAL-B maduras y en las que participa el oncogén *MYC;* 2) la t(9; 22) (LAL con cromosoma Filadelfia), que ocurre en el 4% de los niños, en el 20%-25% de los adultos hasta 50 años y en más del 40% de los adultos mayores de esa edad, en la que se forma el gen de fusión *BCR-ABL* (con reordenamiento *e1a2* y proteína de fusión p190 en el 80% de los casos); 3) la t(1; 19)(q23; p13), que determina la formación del gen de fusión de *E2A-PBX1,* y se observa en el 5% de las LAL infantiles (y más raramente en los adultos), sobre todo las de tipo pre-B; 4) las traslocaciones que afectan a la región 11q23 (t[4; 11], t[11; 19] y t[9; 11]), que comportan reordenamientos del gen *MLL* (como el *MLL-AF4* en la t[4; 11]) y son las más frecuentes en las LAL en niños menores de 1 año (hasta un 75%), las cuales habitualmente tienen fenotipo mixto, y 5) la t(12; 21)(p13; q22), asociada a reordenamiento *ETV6-RUNX1,* que es la traslocación más frecuente en las formas pediátricas de LAL (20%-25% frente a menos del 5% en los adultos), aunque es difícil de demostrar mediante el estudio citogenético convencional, y se asocia a buen pronóstico.

Dentro de las LAL-T, los trastornos genéticos están peor caracterizados, e incluyen reordenamientos que afectan a los genes del receptor de células T, situados en la región 14q11 (t[1; 14], t[10; 14], t[8; 14], t[5; 14], t[11; 14]), donde se hallan los *loci* α y δ o en 7q34 (t[1; 7], t[7; 9], t[7; 11], t[7; 19]), donde se encuentra el *locus* β del receptor T, o 7p15, donde se halla el *locus* γ. Un segundo grupo de alteraciones comporta la formación de genes de fusión (p. ej., *TAL-LMO, HOX11 [TLX1], HOX11L2 [TLX3], HOXA* y *NUP214-ABL1,* entre otros). El tercer grupo de lesiones incluye mutaciones de genes (*NOTCH/FBXW7,* asociada a pronóstico favorable, deleciones *CDKN2A/2B* y alteraciones de la vía *PTEN-P13K-AKT,* entre otros). Su importancia clínica está en evaluación, aunque las mutaciones de *NOTCH1/FBXW7* se asocian a buen pronóstico, mientras que las alteraciones de *RAS* o de *PTEN* comportan pronóstico desfavorable.

En un esfuerzo por integrar las características inmunofenotípicas, citogenéticas y moleculares plenamente reconocidas en la LAL se ha elaborado la clasificación de la OMS (cuadro 203-1), que actualmente está en fase de revisión.

Con las modernas técnicas de secuenciación genética se han reconocido nuevos subtipos de LAL con perfiles de expresión génica específicos. Uno de ellos es la LAL *BCR-ABL-like*, que presenta un perfil de expresión similar a la LAL Ph+ pero sin reordenamiento *BCR-ABL* y se caracteriza por tener alteraciones de genes que codifican factores de transcripción asociados a la diferenciación linfoide B, como *IKZF1,* reordenamientos de genes que codifican receptores de cinasas y de citocinas (*EPOR, JAK-2, CRLF2* y otros) y alteraciones de genes implicados en vías de señalización como *RAS*. Se da en el 5%-10% de los niños y hasta en el 25% de los adolescentes y adultos jóvenes, y comporta un pronóstico desfavorable, sobre todo en este último grupo de edad. Otra entidad específica es la LAL en pacientes con síndrome de Down, que se asocia a una alta frecuencia de reordenamientos del gen *CRLF2*, o la LAL con amplificación intracromosómica del cromosoma 21 (iamp[21]), que presenta con frecuencia reordenamientos del gen *RUNX1.* Dentro de las LAL-T se ha reconocido a la LAL pre-T temprana *(early pre-T),* que presenta un perfil genético propio de las leucemias de células progenitoras hematopoyéticas indiferenciadas y reordenamientos génicos propios de neoplasias mieloides. Representa el 15% de las LAL-T y se asocia a mal pronóstico.

Cabe mencionar, asimismo, que los modernos estudios de secuenciación génica a gran escala han permitido identificar variantes genéticas hereditarias asociadas a predisposición a sufrir distintos subtipos de LAL.

Cuadro 203-1 Clasificación de la OMS de la leucemia aguda linfoblástica

Leucemia linfoblástica B/linfoma sin otra especificación
Leucemia linfoblástica con alteraciones genéticas recurrentes
Leucemia linfoblástica con t(9; 22)(q34; q11.2); *BCR-ABL1*
Leucemia linfoblástica con t(v; 11q23); reordenamiento *MLL*
Leucemia linfoblástica con t(12; 21)(p13; q22); reordenamiento *ETV6-RUNX1*
Leucemia linfoblástica con hiperdiploidía
Leucemia linfoblástica con hipodiploidía
Leucemia linfoblástica con t(5; 14)(q31; q32); *IL3-IGH*
Leucemia linfoblástica con t(1; 19)(q23; p13.3); *TCF3-PBX1*
Leucemia linfoblástica/linfoma T

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de los enfermos con LAL dependen de la insuficiencia medular provocada por la proliferación blástica y de la infiltración de los distintos órganos y tejidos. El comienzo es casi siempre agudo y las manifestaciones clínicas no suelen preceder al diagnóstico en más de 3 meses. Aunque en ocasiones la LAL puede diagnosticarse al practicar una analítica por cualquier otro motivo, lo habitual es que los enfermos presenten síntomas, como astenia, anorexia, pérdida de peso, fiebre (60% de los casos, en general a causa de una infección, aunque en el 25% de los casos su origen es tumoral) y diátesis hemorrágica cutánea o mucosa (50%). Existen dolores osteoarticulares en un tercio de los pacientes, fundamentalmente niños.

Aunque cualquier órgano puede estar infiltrado por linfoblastos, ello ocurre más a menudo en el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos. En los niños, la frecuencia de infiltración de estos órganos es del 80%, 70% y 50%, respectivamente, mientras que es algo menor en los adultos. En el 10% de los casos se detecta una masa mediastínica anterior, lo que puede provocar un síndrome de la vena cava superior. En menos del 5% de los enfermos se detecta infiltración del SNC, que se manifiesta en forma de parálisis de pares craneales y/o de síndrome de hipertensión intracraneal y se observa sobre todo en LAL-T y LAL-B madura. La infiltración de otros órganos, como mamas, testículos y piel o mucosas, es muy poco frecuente en el momento del diagnóstico, aunque puede constituir la localización inicial de las recaídas.

Ciertas variedades de LAL tienen una presentación clínica característica. Las LAL de línea B madura suelen cursar con hepatoesplenomegalia de gran tamaño, masa abdominal y afección temprana del SNC. Esta entidad se considera una variante leucémica del linfoma de Burkitt. A su vez, la LAL-T afecta con frecuencia a varones, en general adolescentes, cursa con masa mediastínica en más de la mitad de los casos y también puede infiltrar tempranamente al SNC. Desde el punto de vista clínico y morfológico es indistinguible del linfoma linfoblástico T. De forma arbitraria, se considera LAL-B madura y LAL-T si la infiltración de la médula ósea supera el 20%. El resto de los casos se consideran linfoma de Burkitt y linfoma linfoblástico, respectivamente.

DATOS DE LABORATORIO

La anemia es prácticamente constante en la LAL. Por lo general es normocrómica, normocítica, arregenerativa y no suele acompañarse de alteraciones morfológicas de los hematíes. La cifra de leucocitos se halla aumentada en el 75% de los enfermos y es superior a 50×10^9/L en el 25% de los casos. El 15%-20% de los pacientes presentan leucopenia. La cifra de plaquetas es inferior a 50×10^9/L en dos tercios de los casos, y prácticamente nunca hay CID.

Los trastornos bioquímicos que se registran con mayor frecuencia son hiperuricemia (40%-50% de los casos), hipocalcemia, hiperfosfatemia, hiperpotasemia e incremento de la LDH sérica. Estas alteraciones se observan sobre todo en los casos con leucocitosis, grandes visceromegalias o adenopatías y reflejan el elevado recambio celular. En el 30% de los enfermos se detecta hipogammaglobulinemia. El examen de la médula ósea suele demostrar una infiltración prácticamente completa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 203-4 Factores pronósticos en la leucemia aguda linfoblástica

CARACTERÍSTICA	FAVORABLE	DESFAVORABLE
Edad (años)[a]	1-9	< 1 > 50
Leucocitos ($\times 10^9$/L)[b]	< 50 > 30 (LAL adulto de precursores B)	> 50 (LAL infantil de precursores B) > 100 (LAL-T)
Fenotipo		Pro-T, *early pre-T* Pro-B
Citogenética	Hiperdiploidía > 50 cromosomas o índice de DNA > 1,15 t(12; 21)*(TEL-AML1)*	Hipodiploidía t(4; 11)*(MLL-AF4)* t(9; 22)*(BCR-ABL)*[c] Cariotipo complejo[d]
Respuesta al tratamiento	Rápida	Lenta
Enfermedad residual	Disminución rápida, profunda y mantenida	Disminución lenta o persistencia

[a]Los adolescentes (15-21 años) y adultos jóvenes (21-50 años) tienen un pronóstico favorable cuando se tratan con protocolos pediátricos.
[b]Las cifras pueden variar en los diferentes estudios.
[c]El pronóstico ha mejorado significativamente con la adición de inhibidores de tirosín-cinasa de *ABL* a la quimioterapia.
[d]Definido como más de 5 alteraciones cromosómicas.

por linfoblastos y la celularidad hematopoyética residual no presenta signos displásicos. En algunos pacientes no se obtiene grumo al efectuar el aspirado medular, debido a que la médula ósea se halla muy infiltrada por blastos (empaquetada) o, rara vez, a la presencia de fibrosis.

PRONÓSTICO

En la tabla 203-4 se refieren los factores pronósticos de la LAL. La edad es un factor importante; el mejor pronóstico corresponde a los niños de 1 a 9 años, seguido por los niños de más de 10 años y los adolescentes y los adultos jóvenes. Los pacientes menores de 1 año y los mayores de 50-60 años tienen peor pronóstico. La leucocitosis acentuada (más de 30-50 $\times$ 10^9/L para las LAL de línea B o más de 100 $\times$ 10^9/L para las LAL-T) es otro factor pronóstico independiente. El inmunofenotipo pro-B se asocia a alto riesgo de recidivas y, dentro de las LAL-T, las pro- y pre-T tienen en algunos estudios peor pronóstico que las T corticales. El subtipo pre-T temprano *(early pre-T)* tiene un pronóstico desfavorable. Las LAL-B maduras, consideradas tradicionalmente como de alto riesgo, han perdido esta consideración con el empleo de inmunoquimioterapia específica. Las alteraciones citogenéticas indicadoras de mayor riesgo son la hipodiploidía, la t(9;22) (reordenamiento *BCR-ABL*) y la t(4; 11) (reordenamiento *MLL-AF4*). En el momento actual, el principal factor pronóstico es la respuesta inicial al tratamiento de inducción, que puede medirse de varias formas: menos de 1 $\times$ 10^9 blastos/L en sangre periférica tras 1 semana de tratamiento con glucocorticoides, desaparición de blastos en sangre periférica el día 8 del tratamiento de inducción, respuesta en médula ósea el día 14 o evidencia de RC a las 4-5 semanas del tratamiento. Actualmente la determinación de la enfermedad residual (ER) por técnicas de citometría de flujo o de PCR al final del tratamiento de inducción (semanas 5-6) y tras la consolidación (semanas 12-16) se considera el factor pronóstico más importante: la negatividad de ER (con un nivel de corte de 0,01%, que define la respuesta molecular) en los dos puntos es indicativa de pronóstico excelente (supervivencia superior al 90% en niños y de alrededor del 70% en adultos), en tanto que la falta de respuesta molecular al final de la inducción y/o al final de la consolidación se asocia a un riesgo elevado de recidiva, tanto en niños como, sobre todo, en adultos.

El interés del estudio de los factores pronósticos radica en que se han podido identificar, al menos en la LAL infantil, tres subgrupos de enfermos con una supervivencia sustancialmente diferente, a los que se denomina de *riesgo estándar* (40% de los casos, con una supervivencia esperada del 90% o superior), de *riesgo intermedio* (45%-50%, supervivencia del 70%-80%) y de *riesgo elevado* (10%-15%, supervivencia del 50%-60%). Ello ha permitido administrar un tratamiento diferenciado según el grupo de riesgo, más intensivo en los de riesgo elevado. En los adultos también se distinguen dos subpoblaciones de enfermos con diferente pronóstico (*riesgo estándar* [30%, supervivencia del 60%-70%] y *riesgo elevado* [70%, supervivencia del 40%-50%]).

TRATAMIENTO

El objetivo inicial es conseguir la RC, para eliminar a continuación la ER hasta lograr la eventual curación de la enfermedad. Por ello cabe distinguir cuatro fases: inducción a la remisión, intensificación o consolidación, profilaxis de la leucemia en el SNC y tratamiento de mantenimiento.

Inducción a la remisión

Consiste en administrar quimioterapia con la finalidad de alcanzar en un plazo de 4 o 5 semanas una situación de RC, definida como ausencia de signos y síntomas de la enfermedad, con valores normales en sangre periférica y una médula ósea normocelular con una proporción de blastos inferior al 5%. Si los valores hemoperiféricos no se recuperan completamente, se habla de RC con recuperación hematológica incompleta (RCi). Idealmente, la ER debería ser inferior al 0,01% en este momento. Las pautas de inducción a la remisión consisten en la administración de un glucocorticoide (prednisona, prednisolona o dexametasona), vincristina, asparraginasa (en su forma nativa o bien conjugada con polietilenglicol —PEG-asparraginasa—) y un antraciclínico (habitualmente, daunorubicina). Al mismo tiempo, se administran 1 o 2 dosis intratecales de metotrexato solo o asociado a arabinósido de citosina (Ara-C) e hidrocortisona o dexametasona. Con estas pautas se logra la RC en el 95%-100% de los niños y el 85%-95% de los adultos. Algunos protocolos incluyen una segunda fase de inducción con fármacos como ciclofosfamida, metotrexato, Ara-C o etopósido, sobre todo en las LAL de alto riesgo. La mortalidad en esta fase de tratamiento es baja (1% en niños y 5%-8% en adultos) y se debe sobre todo a infecciones, mientras que la tasa de resistencia al tratamiento es del 1%-2% en niños y de alrededor del 10% en adultos.

Consolidación o intensificación

Se inicia inmediatamente después de alcanzar la RC y su finalidad es reducir la ER, con el ajuste de la intensidad del tratamiento al riesgo de recidiva. La intensidad y duración de la quimioterapia dependen del grupo de riesgo. En los pacientes de riesgo bajo e intermedio se administran primero varios ciclos (3 o 4) con antimetabolitos, como metotrexato a dosis altas (2-5 g/m^2 en infusión continua durante 24 h seguido de «rescate» con ácido folínico), intercalado con Ara-C a dosis intermedias (1 g/m^2 o superiores). La administración de altas dosis de metotrexato y de asparraginasa de forma intensiva ha mejorado el pronóstico de las LAL-T, el cual es prácticamente idéntico al de las LAL de precursores B en el momento actual. En algunos protocolos, este tratamiento se sigue de un tratamiento similar al de inducción, lo que se conoce como *consolidación tardía* o *reinducción.* En el grupo de alto riesgo, después del tratamiento de inducción, se administran varios ciclos (entre 3 y 6) de intensificación con bloques de poliquimioterapia que incluyen metotrexato y Ara-C en dosis altas junto con citostáticos incluidos en los tratamientos de inducción. En función de los resultados de los estudios de ER (que idealmente debería ser inferior al 0,01%) y de otros factores, la terapia de consolidación puede seguirse de un TPH alogénico o, alternativamente, de quimioterapia de mantenimiento.

Profilaxis de la leucemia en el sistema nervioso central

Actualmente, en la mayoría de las pautas terapéuticas se ha eliminado la irradiación holocraneal por sus efectos secundarios a largo plazo, de modo que la profilaxis de la leucemia en el SNC consiste en quimioterapia intratecal y en los fármacos administrados por vía i.v. con capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, como el metotrexato en dosis altas y la asparraginasa. La quimioterapia intratecal se inicia en la fase de inducción y continúa en la de consolidación y durante el mantenimiento. Un total de 10-12 dosis de quimioterapia

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

intratecal triple (metotrexato, Ara-C e hidrocortisona) administradas en el curso de los primeros 6 meses son suficientes en el grupo de pacientes de menor riesgo; el número de dosis debe ser, como mínimo, de 14 en los de riesgo intermedio o alto si se administran además varios ciclos de metotrexato i.v. en dosis elevadas.

Tratamiento de mantenimiento

Consiste en la administración de mercaptopurina en dosis diarias y metotrexato en dosis semanales, durante un período de 18-24 meses, según la duración de los tratamientos de inducción y consolidación. En los protocolos en que estos últimos componentes son menos intensivos suelen intercalarse tratamientos cortos de refuerzo con fármacos utilizados en el tratamiento de inducción (prednisona y vincristina, con asparraginasa o sin ella). La intensidad adecuada y la adherencia al tratamiento de mantenimiento son muy importantes para evitar las recaídas.

Duración del tratamiento

Con los protocolos actuales no parece necesario prolongar la quimioterapia más allá de los 2-2,5 años, excepto en la LAL tipo Burkitt, donde la duración del tratamiento es mucho menor, ya que no es necesario administrar tratamiento de mantenimiento. Es probable que en un futuro la duración del tratamiento se module en función de los resultados del estudio secuencial de la enfermedad residual, al menos en los pacientes de riesgo estándar. En niños con LAL de bajo riesgo se está evaluando reducir la intensidad y/o la duración del tratamiento. Aproximadamente el 10% de los niños y más del 30% de los adultos presentan recidivas durante el año siguiente a la suspensión del tratamiento y esta frecuencia se va reduciendo en años posteriores. Después de 5 años en RC y 3 años desde la suspensión de la quimioterapia, la aparición de recidivas es todavía posible, pero mucho menos frecuente. La mayoría de las recidivas ocurren en la médula ósea. La aparición de recidivas tardías aisladas en el SNC es poco frecuente y las recidivas testiculares o en otros órganos son excepcionales en la actualidad.

Resultados del tratamiento con quimioterapia

Con las pautas terapéuticas mencionadas las probabilidades de SLE son del 85%-95% para los niños con LAL de bajo riesgo, del 75%-85% para los de riesgo intermedio y del 50%-60% para los de alto riesgo. Globalmente, la probabilidad de curación en la LAL infantil es superior al 80% (fig. 203-4). En los adultos, los resultados son claramente inferiores: 60%-70% para los adultos de riesgo estándar y 40%-50% para los de alto riesgo (fig. 203-5).

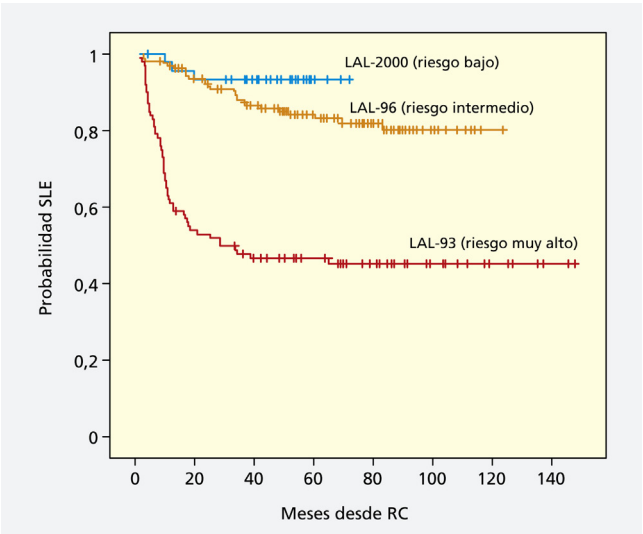


Figura 203-4 Curvas actuariales de supervivencia libre de enfermedad (SLE) en niños con leucemia aguda linfoblástica (LAL) de riesgo bajo, intermedio y muy alto, tratados con los protocolos PETHEMA LAL-2000, LAL-96 y LAL-93, respectivamente. RC: remisiones completas.

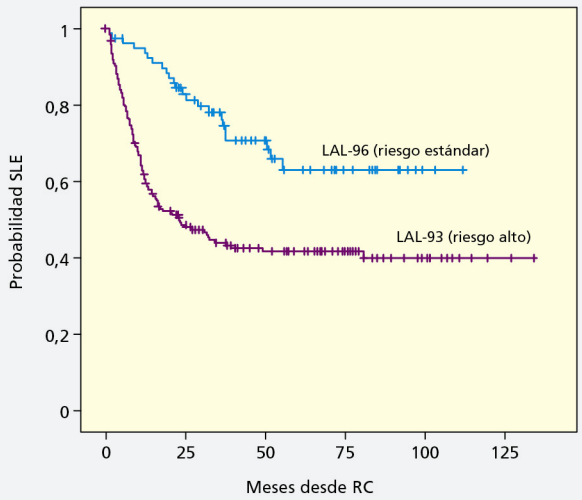


Figura 203-5 Curvas actuariales de supervivencia libre de enfermedad (SLE) en adultos de riesgo estándar y de alto riesgo, tratados con los protocolos PETHEMA LAL-96 y LAL-93, respectivamente. RC: remisión completa.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

El TPH alogénico está claramente indicado en los pacientes que no obtienen la RC por criterios morfológicos o de ER con quimioterapia convencional y en los que presentan recidivas, una vez lograda la segunda RC. Otra indicación de TPH alogénico bien establecida es la de ciertas LAL con factores de mal pronóstico, una vez lograda la primera RC. Tal sería el caso de las LAL con reordenamiento *BCR-ABL* (en los adultos) y las LAL con reordenamientos *MLL/AF4.* En la actualidad el grado de respuesta molecular, determinado por el valor de la ER tras la inducción y la consolidación, se considera como el factor más determinante para indicar un TPH alogénico en primera RC, de modo que los pacientes con mala respuesta molecular son claros candidatos a recibir un TPH, mientras que los que presentan buena respuesta suelen continuar con quimioterapia. La fuente preferible de progenitores hematopoyéticos es un familiar HLA-idéntico, aunque en la actualidad los resultados del TPH a partir de donantes no emparentados (tanto si se emplea la sangre periférica como la médula ósea o la sangre de cordón umbilical) son prácticamente idénticos. En estudios recientes se han observado resultados prometedores con TPH a partir de donantes familiares haploidénticos, lo que, de confirmarse con un mayor seguimiento, hace que pueda disponerse de un donante para la práctica totalidad de los enfermos. Diversos estudios sugieren resultados más favorables cuando se incluye irradiación corporal total en la pauta de acondicionamiento. En pacientes no candidatos a TPH con acondicionamiento mieloablativo puede efectuarse un TPH con acondicionamiento de intensidad reducida, especialmente si el paciente se halla en primera RC, aunque la probabilidad de recaída pos-TPH es mayor en estos pacientes. En la mayoría de los registros y estudios la probabilidad de SLE a los 5 años es del 50%-60% para los TPH con acondicionamiento mieloablativo en primera RC y del 30%-40% para los efectuados en segunda RC. Los TPH efectuados en fases más avanzadas deparan resultados muy pobres.

El TPH *autogénico* no está generalmente indicado en la LAL, habida cuenta de la elevada tasa de recaídas (alrededor del 60%) tras el mismo, aunque podría ser una posibilidad en pacientes en respuesta molecular que no puedan recibir un TPH alogénico. En tal caso, se recomienda efectuar tratamiento de mantenimiento pos-TPH autogénico.

Tratamiento de las recidivas

La recaída es siempre un suceso grave, especialmente si es temprana (durante la quimioterapia o en los 6 meses siguientes a la suspensión del tratamiento). Los estudios genómicos han demostrado que, en la mayoría de los casos, las recidivas constituyen expansión de subclones leucémicos ya presentes en el momento del diagnóstico o de clones más

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ancestrales. Para tratar las recaídas tempranas, suelen emplearse pautas de quimioterapia que incluyan Ara-C a altas dosis en combinación con otros fármacos como mitoxantrona y fludarabina, mientras que para las recaídas tardías suele emplearse la misma pauta empleada en el tratamiento inicial de la LAL. La tasa de RC es del 60%-80% en niños e inferior al 40% en los adultos. Algunos fármacos han obtenido aprobación para su uso en pacientes en recaída. Tal es el caso de la vincristina liposómica, la clofarabina, la nelarabina (esta última para la LAL-T) y el anticuerpo monoclonal biespecífico (anti-CD19 y anti-CD3) blinatumomab (para las LAL de precursores B sin cromosoma Ph). El mejor tratamiento para los pacientes en segunda RC es el TPH alogénico. Los pacientes con recaída extramedular deben recibir tratamiento local (p. ej., quimioterapia intratecal para las recaídas en el SNC o irradiación de ambos testículos para las recaídas testiculares) y quimioterapia sistémica. Globalmente, la probabilidad de supervivencia prolongada tras una recaída es del 40%-50% en los niños y de menos del 20% en los adultos. Estos resultados tan desfavorables motivan que los pacientes en recaídas sean candidatos a incluirse en ensayos clínicos con nuevos fármacos o nuevas modalidades de tratamiento (v. más adelante).

Tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica con cromosoma Philadelphia (LAL-Ph)

Los resultados del tratamiento de la LAL con reordenamiento *BCR-ABL* han experimentado una mejoría sustancial desde la introducción de los inhibidores de tirosín-cinasas (imatinib, dasatinib, nilotinib y más recientemente ponatinib) en asociación con quimioterapia (tasa de RC del 95%-100%, 50% de ellas moleculares, y supervivencia libre de evento del 40%-60% en adultos y del 80% en niños). En consecuencia, la combinación de inhibidores de tirosín-cinasas y quimioterapia constituye el tratamiento de elección en la citada hemopatía. En los adultos jóvenes, tras la consolidación es recomendable efectuar un TPH alogénico, mientras que es probable que el TPH no sea preciso en los niños. Se acepta en general que es necesario administrar los citados inhibidores tras el TPH durante un período de tiempo no bien estandarizado. Los pacientes de edad avanzada, generalmente no candidatos a TPH, presentan igualmente tasas elevadas de RC (90%-100%), pero muchos recaen. En los pacientes que recaen tras recibir imatinib, dasatinib o nilotinib es frecuente hallar mutaciones en el gen *ABL*, de las que la más frecuente es la *T315I*. En estos pacientes se han logrado respuestas favorables con la administración de ponatinib, que debe seguirse de TPH alogénico en caso de respuesta. En los pacientes con LAL Ph+ en recaída se están investigando tratamientos con nuevos fármacos, así como estrategias de inmunoterapia (v. más adelante).

Tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica con reordenamiento *MLL/AF4*

Constituye un subgrupo de LAL de mal pronóstico, que incide especialmente en niños de edad inferior a 1 año, mientras que en el resto de los grupos de edad sólo representa el 1%-4% de las LAL. Muchos grupos tratan a estos enfermos de forma diferenciada con protocolos basados en altas dosis de ARA-C y TPH alogénico en primera RC, con tasas de supervivencia libre de evento del 40%-60%. Son factores pronósticos desfavorables la edad inferior a 6 meses y la cifra de leucocitos superior a 300×10^9/L. Están en fase de investigación tratamientos con inhibidores de *FLT3* y con inhibidores de metiltransferasas del DNA.

Tratamiento de la LAL de fenotipo B maduro

Consiste en el empleo de quimioterapias específicas, idénticas a las utilizadas en los linfomas de Burkitt en estadios avanzados (que incluyen la administración de ciclofosfamida a dosis altas y fraccionadas, y metotrexato a altas dosis, junto con prednisolona, Ara-C, vincristina, etopósido y adriamicina), asociadas al tratamiento con rituximab. Con esta inmunoquimioterapia específica se consiguen curaciones en más del 80% de los niños y en alrededor del 70% de los adultos. La duración del tratamiento es breve (4-6 meses) y no se requiere tratamiento de mantenimiento.

Tratamiento de la LAL en adolescentes y adultos jóvenes

Diversos estudios han demostrado que los adolescentes y adultos jóvenes responden mejor a protocolos pediátricos que a los derivados de LAL del adulto. Por otra parte, con el perfeccionamiento de los protocolos terapéuticos pediátricos, el pronóstico de los adolescentes con LAL es ya prácticamente idéntico al de los niños. Por ello, es una práctica común en la mayoría de los grupos el empleo de protocolos pediátricos para tratar a todos los adolescentes y adultos hasta 30-50 años con LAL de riesgo estándar.

Nuevos fármacos y nuevas modalidades de tratamiento

Hoy en día se están llevando a cabo ensayos clínicos con nuevos fármacos, entre los que cabe destacar los inhibidores de cinasas (como los inhibidores de *JAK-2*, de *FLT3* o los inhibidores de aurora-cinasa, entre otros), del proteasoma (bortezomib), de m-TOR (everolimus, temsirolimus), de farnesiltransferasa y de gammasecretasa, entre otros. Asimismo, se están evaluando fármacos con actividad epigenética, como los inhibidores de DNA metiltransferasa, histona desacetilasa e histona metiltransferasa. Sin embargo, los resultados más prometedores se están obteniendo con la inmunoterapia. Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab, ofatumomab), anti-CD22 (epratuzumab, inotuzumab ozogamicina) y los biespecíficos anti-CD19/anti-CD3 (blinatumomab) han demostrado una actividad prometedora en las LAL de precursores B. Por último, en ensayos de fase I y II se han observado unos resultados enormemente esperanzadores con la infusión de linfocitos T modificados genéticamente de modo que puedan fijarse a linfocitos B neoplásicos y destruirlos (las denominadas *CAR T-cells* en la bibliografía anglosajona), con los que se han obtenidos tasas de RC del 80% (incluyendo respuestas moleculares) en pacientes altamente resistentes a tratamientos previos, incluido el TPH. No cabe duda de que los enormes progresos en el estudio sistemático de los perfiles genómicos de los pacientes con LAL permitirán el desarrollo de nuevos fármacos con actividad en pacientes con LAL con lesiones genéticas específicas.

Efectos secundarios, secuelas y segundas neoplasias

La eliminación de la radioterapia como profilaxis de la leucemia en el SNC ha comportado la desaparición de algunos efectos secundarios, como déficit en funciones intelectuales, encefalopatías graves, disminución de la talla o tumores cerebrales. Entre otros efectos atribuibles al tratamiento se incluyen el inicio precoz de la pubertad y la menarquía en las niñas, osteoporosis y necrosis óseas avasculares y cataratas, atribuidos a los glucocorticoides. También cabe citar el riesgo de cardiomiopatía crónica secundaria a los antraciclínicos, que está en relación con su dosis acumulada. El riesgo de segundas neoplasias debidas a los tratamientos es bajo y ha quedado restringido a los SMD y las LMA (sobre todo, en niños que han recibido inhibidores de la topoisomerasa II, como el etopósido y las antraciclinas).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bhojwani D, Yang JJ, Pui CH. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Clin North Am 2015;62:47-60.

Fielding AK. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: a broader range of options, improved outcomes, and more therapeutic dilemmas. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2015;35:e352-9.

Frey NV, Luger SM. How I treat adults with relapsed or refractory Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia. Blood 2015. pii: blood-2014-09-551937.

Litzow MR, Ferrando AA. How we treat T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults. Blood 2015. pii: blood-2014-10-551895.

Pui CH, Pei D, Campana D, Cheng C, Sandlund JT, Bowman WP, et al. A revised definition for cure of childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2014;28:2336-43.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

J. Sierra Gil

CONCEPTO

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una proliferación neoplásica de células inmaduras (blastos) de estirpe mieloide. Esta proliferación desplaza la hematopoyesis normal, lo que origina insuficiencia medular, e infiltra tejidos extramedulares.

DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN

El diagnóstico de las LMA se basa en los criterios de la clasificación de la OMS, revisada en el 2009, que tiene en cuenta datos citológicos, citoquímicos, inmunofenotípicos y genéticos. El análisis del inmunofenotipo leucémico es útil para confirmar la estirpe mieloide de la proliferación. El estudio citogenético de los blastos completa la caracterización de la leucemia y tiene un valioso significado pronóstico. Las alteraciones moleculares reflejan la fisiopatología de la LMA, son posibles dianas terapéuticas y también tienen valor predictivo.

Clasificación citológica y citoquímica

El mieloblasto tiene un tamaño que oscila entre el de un linfocito y un monocito. El citoplasma es basófilo entre gris y azul, y el núcleo es redondo u oval, con cromatina finamente granular y habitualmente con varios nucléolos. Pueden existir algunos gránulos azurófilos citoplasmáticos. Pueden observarse bastones de Auer, estructuras alargadas en el citoplasma que corresponden a agregados de granulación primaria, específicos de la línea mieloide. Otras veces se detectan estructuras alargadas y múltiples, denominadas *astillas citoplasmáticas,* que junto con una granulación intensa son propias de los promielocitos leucémicos (fig. 203-6). Existe una variedad de leucemia promielocítica hipogranular, con núcleo hendido «en hachazo», que conviene reconocer. La tinción citoquímica de la peroxidasa es positiva en las células mieloides, y las esterasas inespecíficas valoran el componente monocítico.

Los criterios citológicos y citoquímicos que se utilizan para distinguir las distintas variedades de LMA los estableció inicialmente el grupo cooperativo franco-americano-británico (FAB) en 1985, y se han incorporado a la clasificación de la OMS, enunciada en el 2001 y puesta al día en 2009 (v. cuadro 199-1 y tabla 203-1). Los aspectos más relevantes de esta última clasificación son: a) el porcentaje de blastos en sangre periférica y/o médula ósea requerido para establecer el diagnóstico de leucemia aguda es como mínimo del 20%; b) se separan como entidades individualizadas las LMA con anomalías citogenéticas y moleculares recurrentes (v. cuadro 199-1); c) se introduce la categoría de leucemia aguda con cambios morfológicos o citogenéticos propios de mielodisplasia; d) se incluye la LMA secundaria a agentes quimioterápicos, e) los casos que no satisfacen los criterios de ninguno de los grupos anteriores se clasifican como LMA sin categoría específica. En este subgrupo se incluyen: LMA con mínima diferenciación, LMA sin maduración (fig. 203-7), LMA con maduración (fig. 203-8), LMA mielomonocítica pero con exclusión de los casos con inv(16) (fig. 203-9), LMA monocítica (fig. 203-10), leucemia eritroblástica aguda (fig. 203-11), leucemia megacarioblástica aguda, leucemia basofílica aguda y panmielosis aguda

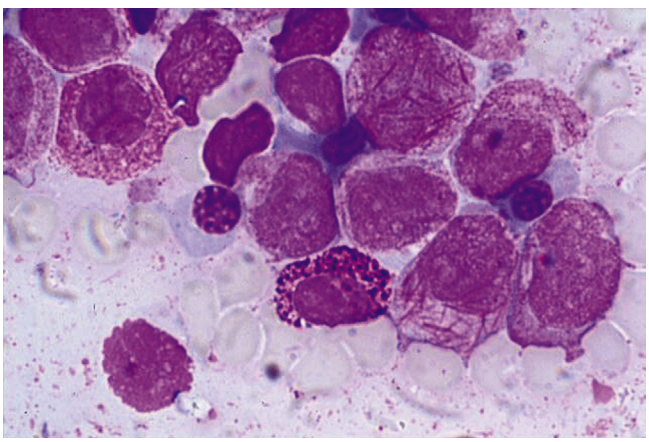


Figura 203-6 Leucemia promielocítica aguda. (May-Grünwald-Giemsa, ×1000.)

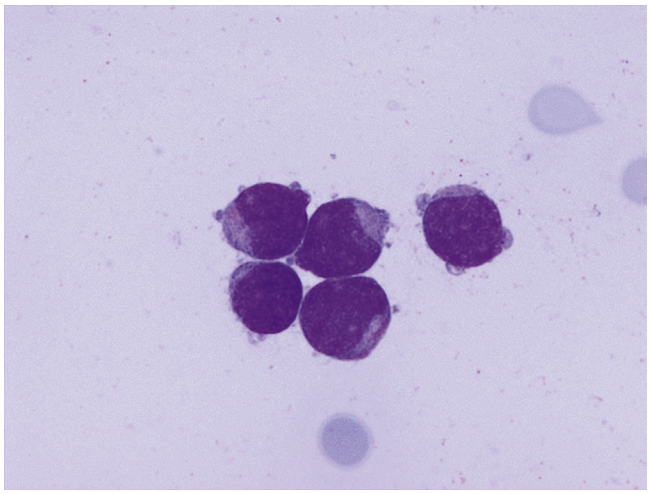


Figura 203-7 Leucemia mieloide aguda sin maduración. (May-Grünwald-Giemsa, ×400.)

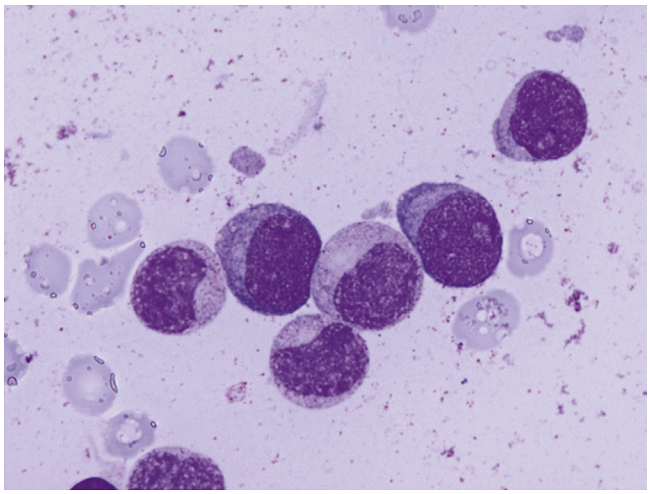


Figura 203-8 Leucemia mieloide aguda con maduración.

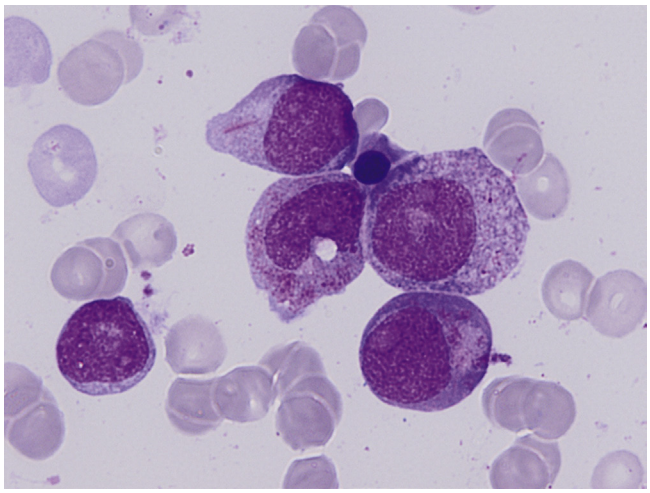


Figura 203-9 Leucemia mielomonocítica aguda. (May-Grünwald-Giemsa, ×1000.)

SECCIÓN XIV

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

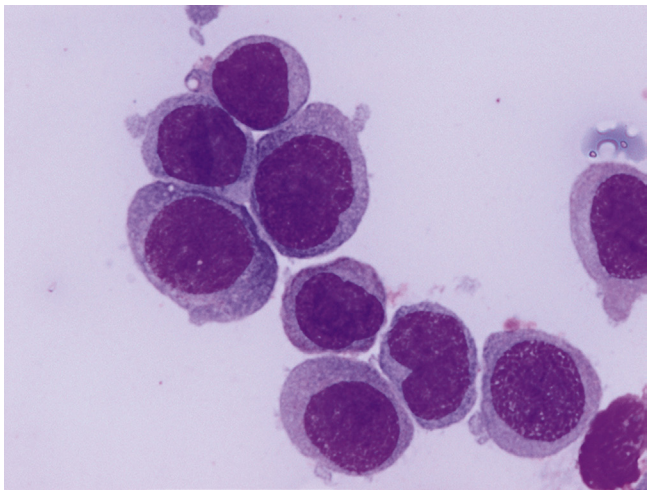


Figura 203-10 Leucemia monocítica aguda. (May-Grünwald-Giemsa, ×1000.)

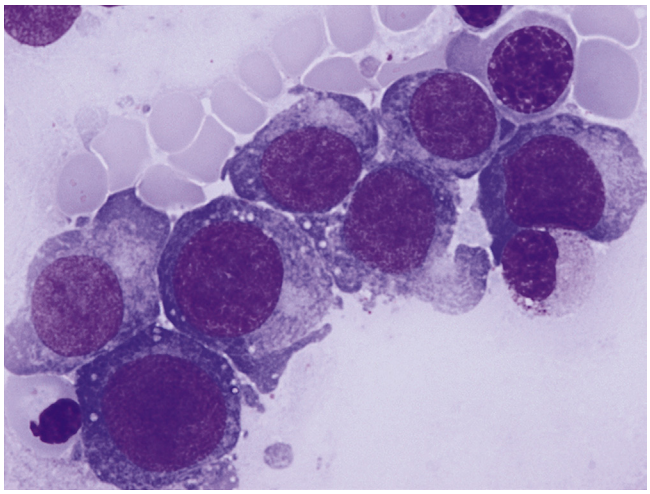


Figura 203-11 Leucemia eritroide aguda (M6).

con mielofibrosis; f) se individualiza el sarcoma mieloide o forma tisular de LMA; g) se incluyen las proliferaciones mieloides asociadas al síndrome de Down y las neoplasias de células dendríticas plasmocitoides, y h) se acepta el diagnóstico de LMA con una cifra de blastos inferior al 20% cuando se detecta una lesión citogenética característica como la t(8; 21) o la inv(16)/t(16; 16).

Es de destacar que la leucemia aguda megacarioblástica y la panmielosis aguda con mielofibrosis pueden ser difíciles de diagnosticar al ser el aspirado infructuoso debido a la intensa fibrosis; en estos casos debe realizarse una biopsia de médula ósea.

La clasificación de la OMS está en proceso de revisión y a partir de 2016 incluirá dos nuevas entidades: la LMA con mutaciones en *RUNX1* y la LMA familiar.

Citogenética y estudios moleculares

El estudio citogenético de las células leucémicas de la sangre periférica o de la médula ósea de los enfermos con LMA detecta alteraciones en alrededor del 60% de los casos. Es imprescindible el análisis citogenético convencional, en el diagnóstico y es recomendable al valorar la remisión en los casos con cariotipo anómalo. Un número creciente de anomalías genéticas de la LMA se identifican mediante RT-PCR o por FISH. Esta última técnica permite estudiar las células en interfase, lo que supone una ventaja con respecto a la citogenética convencional. El cuadro 203-2 y la figura 203-12 reflejan el significado pronóstico de los hallazgos citogenéticos en la LMA. Un 30% de los pacientes con LMA tiene alteraciones citogenéticas recurrentes de la

Cuadro 203-2 Clasificación citogenética con significado pronóstico, según el *Medical Research Council* (MRC) del Reino Unido

FAVORABLE
t(15; 17)(q22; q21)
t(8; 21)(q22; q22)
inv(16)(p13q22)/t(16; 16) (p13; q22)
(Con independencia de que existan alteraciones citogenéticas adicionales)

INTERMEDIA
t(3; 5)(q21-25; q31-35)
t(9; 11)(p21-22; q23)
t(11; 19)(q23; p13)
Otras entidades no clasificadas como favorables o adversas

ADVERSA
alteraciones(3q)
inv(3)(q21q26)/t(3; 3)(q21; q26)
ad(5q), del(5q), 5
7, ad(7q)/del(7q), t(6; 11)(q27; q23)
t(10; 11)(p1113; q23)
t(11q23)t(9; 22)(q34; q11)
−17/alteraciones(17p)
Complejo (≥ 4 alteraciones)

Tomado de Grimwade D et al. Blood 2010; 116: 354-65.

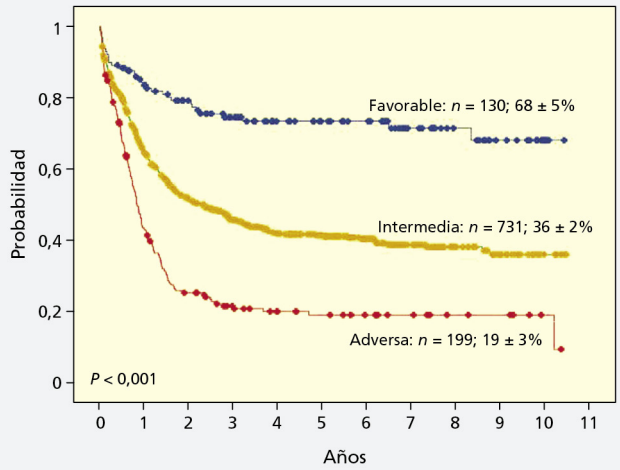


Figura 203-12 Curvas actuariales de probabilidad de supervivencia global (SG) según citogenética al diagnóstico de una serie de pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) incluidos en los protocolos LMA-03 y LMA-12 del grupo cooperativo CETLAM (Grupo Cooperativo de Estudio y Tratamiento de las Leucemias Agudas y Mielodisplasias).

clasificación OMS. En los casos de LMA con t(15; 17), e inv(16) o t(16; 16) existe una relación tan estrecha entre los hallazgos genéticos y la morfología que la anomalía genética se puede anticipar cuando se observa con el microscopio la médula ósea y la sangre periférica. Estas leucemias se asocian a pronóstico favorable, por lo que constituyen entidades clínico-patológicas específicas. La LMA con alteraciones propias de mielodisplasia suele tener cariotipo complejo que incluye monosomía o deleción de los brazos largos de los cromosomas 5 y 7 y lesiones de 3q. Las anomalías que se observan más frecuentemente en pacientes tratados con agentes alquilantes o radioterapia afectan también a los cromosomas 5 o 7, mientras que en los enfermos que recibieron inhibidores de la topoisomerasa II los hallazgos habituales son reordenamientos del gen *MLL* (11q23) o 21q22. Aunque no es frecuente, también en pacientes con LMA secundaria pueden

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 203-5 Clasificación de la *European LeukemiaNet* de los pacientes con LMA en grupos pronóstico según la citogenética y el perfil molecular

Riesgo favorable	t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1* inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11* Cariotipo normal y mutación de *NPM1* sin DIT/*FLT3* Cariotipo normal y mutación de *CEBPA*
Riesgo intermedio I	Cariotipo normal y mutación de *NPM1* con DIT/*FLT3* Cariotipo normal sin mutación de *NPM1* con DIT/*FLT3* Cariotipo normal sin mutación de *NPM1* ni DIT/*FLT3*
Riesgo intermedio II	t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL* Otras alteraciones citogenéticas no catalogadas en el grupo de riesgo favorable o desfavorable
Riesgo adverso	inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1* t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214* t(v;11)(v;q23); reordenamiento *MLL* −5 o del(5q); −7; abnl(17p); cariotipo complejo

Adaptado de Döhner H et al. Blood 2010; 115: 453-74.

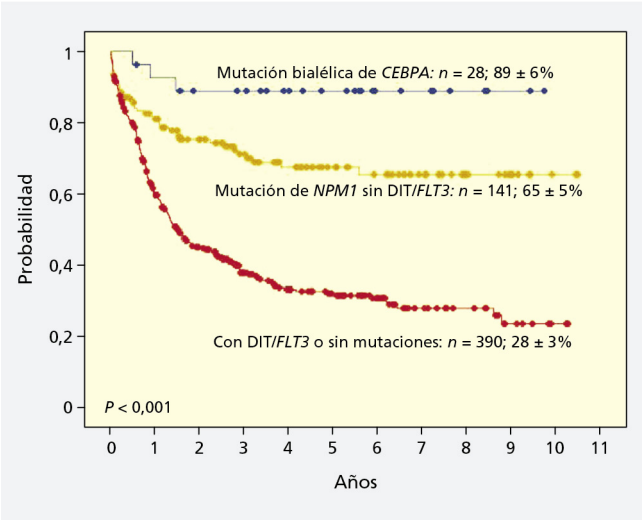


Figura 203-13 Curvas actuariales de probabilidad de supervivencia global (SG) de los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) y citogenética de riesgo intermedio, incluidos en los protocolos LMA-03 y LMA-12 del grupo CETLAM (Grupo Cooperativo de Estudio y Tratamiento de las Leucemias Agudas y Mielodisplasias), según la presencia de mutaciones en *CEBPA, NPM1* y duplicación interna en tándem de *FLT3* (DIT/*FLT3*).

detectarse alteraciones citogenéticas consideradas favorables, como inv(16), t(16;16), t(8; 21) y t(15; 17).

Los estudios de biología molecular complementan a los citogenéticos, particularmente en el 40% de los casos con cariotipo normal. En ese sentido, la red europea de leucemias *(European LeukemiaNet)* ha propuesto una clasificación que se basa en ambas técnicas de diagnóstico (tabla 203-5). En alrededor de un tercio de los casos de LMA se detectan mutaciones del gen *FLT3* (habitualmente duplicación interna en tándem [DIT/*FLT3*]), que confieren pronóstico desfavorable. Esta alteración puede observarse también junto con otras alteraciones citogenéticas o moleculares, entre ellas la mutación del gen de la nucleofosmina *(NPM1).* Esta última mutación es la más frecuente en la LMA con cariotipo normal, ya que se detecta en el 48%-64% de casos. En ausencia de DIT/*FLT3* concomitante, la mutación de *NPM1* se asocia a pronóstico favorable, con supervivencia similar al que se observa en los pacientes con alteraciones citogenéticas de buen pronóstico (fig. 203-13). Otra anomalía molecular con significado favorable es la mutación en los dos alelos del gen *CEBPA;* por el contrario, confieren pronóstico adverso la sobreexpresión de los genes *BAALC, EVI1* y *ERG,* así como las mutaciones de *WT1, RUNX1* y *ASXL1.* Otro tipo de mutaciones con significado pronóstico todavía no bien definido afecta a los genes *IDH, TET2* y *DMT3A,* con función relevante en la metilación y silenciamiento genético. El descubrimiento de estas nuevas mutaciones ha sido posible gracias a la secuenciación completa del genoma o el exoma de células de pacientes con LMA.

El estudio del perfil de expresión génica múltiple mediante micromatrices *(microarrays)* separa grupos que se asocian a subtipos morfológicos, citogenéticos y moleculares conocidos, además de identificar nuevos con significado pronóstico. Otras técnicas de reciente introducción que ayudan a conocer mejor la fisiopatología y el pronóstico de las LMA son el análisis de la expresión de micro-RNA y el de los perfiles de metilación mediante micromatrices, así como el análisis del epigenoma por secuenciación masiva. Todos estos estudios son todavía de investigación, aunque el uso de paneles específicos para detectar mutaciones recurrentes en la LMA, mediante técnicas de secuenciación masiva, se introduce con fuerza en los laboratorios de diagnóstico y es probable que en pocos años reemplace las técnicas moleculares convencionales.

Inmunofenotipo

El análisis del perfil antigénico mediante citometría de flujo de suspensiones celulares es útil para distinguir los casos de LMA con mínima diferenciación de las LAL, así como para diagnosticar la leucemia megacarioblástica aguda. El estudio de los marcadores inmunológicos también permite diferenciar la LMA de las leucemias bifenotípicas, caracterizadas por la expresión simultánea de marcadores mieloides y linfoides. Para ello se aplican los criterios que aparecen en la tabla 203-1.

Para una correcta evaluación inmunofenotípica se deben analizar los antígenos de citoplasma y nucleares, incluidos CD3, CD79-α, mieloperoxidasa y TdT. Deben utilizarse reactivos que reconozcan antígenos asociados a línea mieloide (CD13, CD33, CD15, CD14, CD117, CD66, CD64), eritroide (glucoforinas A y C, CD71, CD36), megacariocítica (CD41, CD42, CD61) y marcadores no específicos de línea como CD45, CD34, CD123, CD38 y HLA-DR. La falta de expresión de los antígenos HLA de clase II (DR) es prácticamente constante en la leucemia promielocítica aguda. Por último, la positividad de la TdT orienta hacia la participación linfoide en la proliferación o, en ausencia de marcadores de esta línea celular, indica la expresión de esta enzima en los blastos mieloides, lo que sucede en el 20% de las LMA.

Los blastos de la LMA presentan frecuentemente alteraciones inmunofenotípicas que permiten el seguimiento de la enfermedad residual en los pacientes en remisión citológica. Estas alteraciones suelen consistir en la presencia de algún antígeno impropio de la estirpe que prolifera, o en coexistencia de antígenos de diferentes estadios de maduración. La persistencia de niveles elevados de enfermedad residual mínima después de la quimioterapia, detectada mediante citometría de flujo o técnicas de PCR cuantitativa de alteraciones moleculares específicas de LMA (reordenamientos de *CBF,* mutaciones de *NPM1,* expresión de *WT1*) predice alto riesgo de recaída leucémica y se utiliza como criterio para la indicación de trasplante hematopoyético alogénico en primera remisión completa.

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas y signos que presentan los enfermos con LMA reflejan el fracaso de la hematopoyesis normal y la infiltración de los tejidos por la celularidad leucémica. El intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es habitualmente inferior a 3 meses. La mayoría de los pacientes refiere afección del estado general. Entre el 30% y el 80% de los enfermos presenta fiebre antes o en el momento del diagnóstico y el 40% refiere manifestaciones hemorrágicas en la piel y las mucosas, que adquieren especial expresividad cuando existe CID, frecuente en la leucemia promielocítica y en la monocítica con leucocitosis elevada. Se detectan hepatomegalia o esplenomegalia en una tercera parte de los pacientes. En el 25% existen adenopatías, hipertrofia gingival o infiltración amigdalar. Estos últimos hallazgos y la presencia de infiltración cutánea *(leucémides)* son especialmente frecuentes en los casos con componente monocítico. La invasión leucémica de las meninges

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

se observa sobre todo en las LMA mielomonocítica y monocítica con hiperleucocitosis (superior a 100 × 10^9/L). En las formas muy leucocitósicas también son posibles trastornos vasculares neurológicos, debido a la oclusión de la microcirculación cerebral por agregados de células leucémicas. Este fenómeno de «leucostasis» origina isquemia y facilita las hemorragias en el SNC, así como la insuficiencia respiratoria. Por último, pueden detectarse tumores constituidos por blastos, que se denominan *cloromas, sarcomas mieloides* o *sarcomas granulocíticos* (5% de los casos). Alrededor del 30%-40% de los enfermos con LMA presentan una infección en el momento del diagnóstico, proporción que se incrementa durante el tratamiento de inducción.

DATOS DE LABORATORIO

El 80% de los pacientes presenta anemia y el 60%, leucocitosis. Las formas hiperleucocitósicas (con más de 100 × 10^9 leucocitos/L) representan el 10% del total de casos. En alrededor del 10% de los pacientes no se observan blastos en sangre periférica (leucemias aleucémicas). La cifra de plaquetas es normal en la quinta parte de los enfermos e inferior a 10 × 10^9/L en el 20%. En los casos con CID se aprecia un descenso de la tasa de protrombina, una disminución de fibrinógeno sérico y positivización de los productos de degradación del fibrinógeno (dímeros D). Las alteraciones bioquímicas son poco específicas. La LDH sérica con frecuencia está elevada. La nefropatía úrica es frecuente si no se adoptan las medidas preventivas adecuadas. Con el inicio de la quimioterapia se puede observar un síndrome de lisis tumoral con hiperuricemia, alteraciones hidroelectrolíticas y fracaso renal agudo. El aspirado medular es hipercelular en el 80% de los casos. En ocasiones no se obtiene grumo medular debido a que la médula está empaquetada (hecho frecuente en la LMA promielocítica) o a que existe fibrosis (habitual en la panmielosis aguda con mielofibrosis o en la LMA megacarioblástica).

PRONÓSTICO

Diversas características clínicas y de laboratorio se han relacionado con la respuesta al tratamiento (tabla 203-6). Así, se asocian a mal pronóstico la edad avanzada, la LMA relacionada con citostáticos o radiaciones, la existencia de mielodisplasia previa al diagnóstico, el que se trate de una LMA eritroide o megacarioblástica, la leucocitosis superior a 50 × 10^9/L, la necesidad de dos o más ciclos para alcanzar la remisión completa y, sobre todo, determinadas alteraciones citogenéticas (v. fig. 203-12; v. cuadro 203-2; v. tablas 203-5 y 203-6). La positividad de los blastos para CD7, los reordenamientos del gen *MLL*, la DIT/*FLT3*, las mutaciones de *WT1* o *RUNX1*, así como la deleción o mutación de *P53* o la sobreexpresión de los genes *BAALC, ERG, EVI1* y *MDR*, este último determinante de la resistencia a citostáticos, son aspectos que también se asocian a mal pronóstico. En sentido contrario, son indicativas de pronóstico favorable la t(8; 21), la inv(16), la t(16; 16) (salvo si estas alteraciones se asocian a leucocitosis elevada o mutaciones de *C-KIT*, la t(15; 17) y, en los pacientes con citogenética de riesgo intermedio incluido el cariotipo normal, las mutaciones de *NPM1* o *CEBPA*, en ausencia de DIT/*FLT3* (v. tablas 203-5 y 203-6; v. fig. 203-13).

Tabla 203-6 Factores con impacto pronóstico en la LMA

FAVORABLE	DESFAVORABLE
LMA primaria	LMA secundaria
Niños y adultos jóvenes	Adultos de edad avanzada (> 60 años)
Cifra de leucocitos normal	Leucocitosis (> 50-100 × 10^9/L)
LMA promielocítica LMA M4 con eosinofilia	LMA eritroide y megacariocítica
t(8; 21), t(15; 17), inv (16); t(16; 16) (incluso con alteraciones adicionales)	alt 3q, −5 o 5q−, −7[a], alt 11q23[a], cariotipo complejo
	CD7+, glucoproteína P
Cariotipo normal: mutación del gen de la *NPM1* en ausencia de DIT/*FLT3*, mutación bialélica de *CEBPA*	Sobreexpresión de *BAALC, EVI1, ERG* y *MDR1* DIT/*FLT3*, mutaciones de *WT1, TET2, ASXL1*, duplicación parcial en tándem de *MLL*
RC con un ciclo de QT	RC con ≥ 2 ciclos de QT
≤ 20% blastos en MO tras 1 ciclo de QT	> 20% blastos en MO tras 1 ciclo de QT
	Persistencia ERM tras la inducción y/o consolidación

[a]La deleción 7q− y la t(9; 11) que afecta al 11q23 tienen pronóstico intermedio.
[b]≥ 4 alteraciones.
Alt: alteraciones; DIT/*FLT3*: duplicación interna en tándem del gen *FLT3*; ERM: enfermedad residual mínima; MO: médula ósea; *NPM1*: nucleofosmina; QT: quimioterapia; RC: remisión completa.

TRATAMIENTO

El primer objetivo es la obtención de la remisión completa, es decir, la desaparición de toda evidencia clínico-citológica de enfermedad, con una cifra de blastos en médula ósea inferior al 5% y la recuperación de los valores hematológicos normales en sangre periférica. Si este último requisito no se cumple, pero la blastosis medular es inferior al 5%, se habla de respuesta completa con recuperación incompleta.
La intensidad y la toxicidad de la poliquimioterapia hacen que con frecuencia no se pueda administrar a los pacientes de edad muy avanzada o cuando existe una alteración grave de las funciones vitales. Con todo, siempre que sea posible debe administrarse poliquimioterapia, ya que mejora la supervivencia incluso en los pacientes mayores. Una vez obtenida la RC se aplican medidas destinadas a evitar las recaídas leucémicas; estas consisten en la administración de quimioterapia de consolidación e intensificación y en la práctica de un TPH si los pacientes tienen un riesgo elevado de que la LMA reaparezca.

Tratamiento de inducción

Consiste en la combinación de dos o más fármacos con actividad antileucémica demostrada. Las pautas incluyen una antraciclinas, que se administra 3 días, y Ara-C durante 1 semana, con lo que se alcanza la respuesta completa en el 55%-80% de los pacientes (tabla 203-7). La

Tabla 203-7 Pautas de quimioterapia de inducción y resultados del tratamiento

ESQUEMA	FÁRMACOS (DOSIS)	DÍAS	RC (%)*	RC CON 1 CICLO (%)
DA	Daunorubicina (45 mg/m^2)	3	55-70	36-45
	Ara-C (100 o 200 mg/m^2)	7 o 10		
IC	Idarubicina (12 mg/m^2)	3	74	64
	Ara-C (100 o 200 mg/m^2)	7		
ICE	Idarubicina (10 o 12 mg/m^2)	3	75	62
	Ara-C (100 mg/m^2)	7		
	VP16 (100 mg/m^2)	3		
IDICE	Idarubicina (12 mg/m^2)	3	77	67
	Ara-C (500 mg/m^2/cada 12 h)	4		
	VP16 (100 mg/m^2)	3		
ADE	Ara-C (100 mg/m^2/cada 12 h)	10	84	63
	Daunorubicina (50 mg/m^2)	3		
	VP16 (100 mg/m^2)	5		
FLAG-Ida	Fludarabina (30 mg/m^2)	5	86	77
	Ara-C (2 g/m^2)	5		
	Idarubicina (8 mg/m^2)	3		
	Lenograstim (263 μg SC)	7		

*Incluye RC con recuperación hematológica incompleta.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

proporción de respuesta completa depende de la edad y de la genética de la LMA (fig. 203-14). La daunorubicina y la idarubicina son las antraciclinas habitualmente utilizadas y en dosis comparables tienen una eficacia similar. La dosis diaria de daunorubicina debe ser como mínimo 60 mg/m^2 y la de idarubicina, entre 10 y 12 mg/m^2, ambas durante 3 días. Estos agentes se administran junto con Ara-C en infusión continua de 24 h, en dosis diaria de 100 o 200 mg/m^2, 7 días. Medidas como la administración de Ara-C en dosis intermedia (0,5-1 g/m^2 cada 12 h) o elevada (hasta 3 g/m^2 cada 12 h) 3 o 4 días, añadir VP16 a la pauta estándar, utilizar moduladores de la resistencia a fármacos o la administración de factores de crecimiento no mejoran la tasa de respuesta completa. Actualmente se investiga la adición a los esquemas 3 × 7 convencionales de tratamiento dirigido frente a dianas moleculares, antigénicas (CD33) o contra componentes del nicho medular.

La mortalidad durante el período de inducción, habitualmente por complicaciones infecciosas, es del 10%-30%, según la edad, y los casos resistentes a la quimioterapia representan aproximadamente el 10%-15% del total. La refractariedad al tratamiento es mayor en los casos con citogenética adversa.

Quimioterapia de consolidación y de intensificación

A lo largo de los últimos años se han aplicado diversas modalidades de quimioterapia con la intención de evitar las recidivas. El tratamiento de mantenimiento en dosis baja es ineficaz, a diferencia de lo que sucede en la leucemia linfoblástica aguda. La terapéutica de consolidación, que consiste en administrar los mismos fármacos que en la inducción en dosis igual o inferior a esta, es una práctica frecuente, aunque su eficacia es controvertida. Hasta el momento, la quimioterapia postinducción más efectiva es el tratamiento de intensificación, que incluye fármacos en pautas intensivas distintas a las de la inducción, en general Ara-C en dosis intermedia o alta, sola o con una antraciclina, mitoxantrona, amsacrina o VP16. Suelen administrarse 1-4 ciclos y el tratamiento no se prolonga más allá de 6 meses. La mortalidad del tratamiento de intensificación es de alrededor del 5%. Esta intensificación con quimioterapia, particularmente con Ara-C en dosis altas, es especialmente eficaz en los pacientes con LMA y citogenética favorable. Así, en los pacientes con t(8; 21) o inv(16), t(16; 16) la supervivencia libre de evento a largo plazo después de quimioterapia de intensificación con 3-4 ciclos de Ara-C, 3 g/m^2/cada 12 h durante 3 días, supera el 60%, por lo que no suele indicarse tratamiento posterior con trasplante en primera respuesta completa. Lo mismo es aplicable a los pacientes con citogenética de riesgo intermedio y genotipo de buen pronóstico como mutación bialélica de *CEBPA* y mutación de *NPM1* sin DIT/*FLT3*.

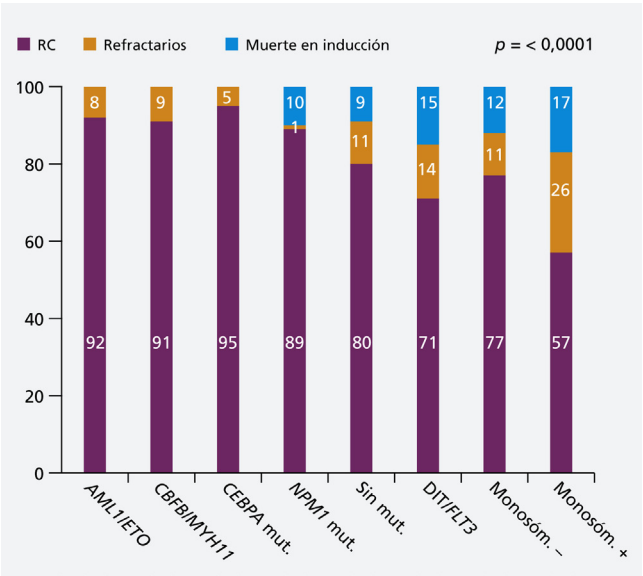


Figura 203-14 Proporción de remisiones completas (RC) en la leucemia mieloide aguda (LMA) según las alteraciones genéticas. monosóm.: cariotipo monosómico (≥ 1 monosomía autosómica + alguna alteración estructural); mut.: mutaciones.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

El TPH se lleva a cabo después de la quimioterapia de intensificación o como alternativa a esta. Las características y resultados de este procedimiento en los pacientes con LMA se describen a continuación.

Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH)

Las características y complicaciones de este procedimiento se detallan en el capítulo correspondiente. En general, el donante es un hermano HLA-idéntico y, con menos frecuencia, otro familiar total o parcialmente compatible, o bien un donante no emparentado. Las células progenitoras para el trasplante se obtienen de la médula ósea, de la sangre periférica o del cordón umbilical de los recién nacidos. El efecto antileucémico es consecuencia de la terapia de preparación o acondicionamiento (en dosis alta mieloablativa o de intensidad reducida) y de la reacción que frente a la neoplasia ejerce la celularidad inmunocompetente trasplantada (reacción del injerto contra la leucemia o RIL). Esta celularidad inmunocompetente produce también efectos nocivos como la enfermedad del injerto contra el receptor (EICR), con agresión de ciertos tejidos del paciente mediada por los linfocitos T trasplantados, especialmente la piel, el hígado y el intestino. Esta EICR y la inmunodepresión que conlleva son la causa más importante de mortalidad relacionada con el trasplante. Los resultados del procedimiento son mejores, por menor mortalidad y más rara aparición de recidivas, cuando el trasplante se realiza pronto, si es posible en primera respuesta completa (tabla 203-8). En esta fase, y si se utiliza como donante un hermano HLA-idéntico, la probabilidad de permanecer vivo y en respuesta completa a los 5 años es del 60%. El pronóstico es menos favorable si el trasplante se efectúa en pacientes en recaída o con enfermedad refractaria al tratamiento inicial, situaciones en las que la SLE a largo plazo no supera el 30%. Con todo, el alo-TPH puede ser la única alternativa de curación para los pacientes con leucemia en fase avanzada. Es de destacar que en cualquiera de las fases evolutivas de la leucemia la SLE es alrededor de un 10% inferior si se utiliza un donante no emparentado en vez de un hermano HLA-idéntico. En los últimos años se ha evidenciado que es posible el injerto alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida (AIR). Este injerto se obtiene de forma progresiva tras quimioterapia

Tabla 203-8 Resultados del trasplante de médula ósea alogénico o autogénico en la LMA

FASE	TPH	N	REC (%)	P	MRT (%)	P	SLE (%)	P
RC1	Alo-TPH	516	25		27		55	
	Auto-TPH	598	52	$< 10^{-4}$	13	$< 10^{-4}$	42	0,006
RC2	Alo-TPH	98	42		32		39	
	Auto-TPH	190	63	0,001	20	0,002	30	0,22

Alo-TPH: TPH alogénico; auto-TPH: TPH autogénico; MRT: mortalidad relacionada con el trasplante; N: número de pacientes; *P*: valor de *P* en la prueba de significación; RC1: primera RC; RC2: segunda RC; REC: recaídas; SLE: supervivencia libre de enfermedad.
Datos tomados del European Blood and Marrow Transplant Group.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

y/o radioterapia en dosis baja, después de un período de coexistencia de la hematopoyesis de donante y receptor, situación que se denomina *quimerismo mixto.* Esta estrategia permite trasplantes en pacientes que no tolerarían un trasplante convencional por la toxicidad del acondicionamiento en dosis alta, como son aquellos de mayor edad o con enfermedades asociadas. También recientemente, se han introducido nuevas técnicas de trasplante a partir de donantes familiares 50% compatibles en HLA o haploidénticos con resultados prometedores. Ello puede permitir ampliar todavía más la posibilidad de trasplante alogénico en los pacientes que lo precisen.

Trasplante autogénico de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH)

Como se comenta en el capítulo correspondiente y según aparece en la tabla 203-8, el auto-TPH se asocia a menor mortalidad por complicaciones y a mayor frecuencia de recaídas leucémicas que el trasplante alogénico. Ello es consecuencia de que en el autotrasplante no aparece EICR y existe la posibilidad de administrar células leucémicas con los progenitores que se trasplantan. En la gran mayoría de los pacientes se administran progenitores hematopoyéticos propios obtenidos de la sangre periférica después de quimioterapia de intensificación. La probabilidad actuarial de SLE después de auto-TPH en primera respuesta completa se sitúa en el 40%-50%, la mortalidad en el 5% y las recaídas en el 40%-55%. Existe todavía debate sobre si el autotrasplante mejora los resultados que se obtienen con quimioterapia sola. Lo que está claro es que no debe llevarse a cabo en pacientes con alteraciones genéticas adversas, ya que en estos casos es ineficaz para disminuir las recaídas.

Comparación de la quimioterapia de intensificación con el TPH

Después del TPH alogénico aparecen menos recaídas que tras quimioterapia intensiva o autotrasplante. Con todo, la ventaja en supervivencia puede verse neutralizada por la mortalidad por complicaciones, que es más elevada con TPH, y porque una proporción de los pacientes que recaen tras quimioterapia se pueden recuperar con un TPH alogénico. Los pacientes con LMA y citogenética favorable, así como aquellos con citogenética intermedia y mutaciones de *NPM1* o *CEBPA* sin *DIT/FLT3,* se suelen tratar con quimioterapia sin trasplante en primera respuesta completa, en ausencia de enfermedad residual mínima. En el resto de los enfermos suele indicarse un trasplante alogénico o un autotrasplante; para decidir una u otra opción se tienen en cuenta factores como la edad, la presencia de comorbilidades, de alteraciones citogenéticas o moleculares desfavorables y los niveles de ERM tras la quimioterapia de inducción o intensificación. Se acepta llevar a cabo trasplantes de mayor complejidad y mortalidad cuando el riesgo de recidiva con quimioterapia o autotrasplante es muy elevado.

Tratamiento de la hiperleucocitosis

En pacientes con una cifra elevada de blastos es fundamental la prevención de la leucostasis cerebral y pulmonar. Para ello debe efectuarse una citorreducción rápida, mediante leucoaféresis si es posible y la administración temprana de quimioterapia. Debe prevenirse el síndrome de lisis tumoral con hiperhidratación y rasburicasa, que reduce rápidamente los niveles de ácido úrico.

Tratamiento de rescate

En caso de resistencia al tratamiento de inducción o si aparece una recaída después de alcanzada la respuesta completa, la mayoría de los esquemas de rescate incluyen Ara-C en dosis intermedia o alta, mitoxantrona, etopósido u otros fármacos como fludarabina o cladribina. En esta situación, si se dispone de un ensayo clínico con agentes innovadores, debe preconizarse esta opción porque la tasa de respuestas completas que se obtiene con la terapia convencional es del 15%-50%. Es más difícil de alcanzar una remisión completa si se trata de refractariedad al tratamiento de primera línea y cuando la primera respuesta completa duró menos de 6-12 meses. Otra opción de tratamiento de rescate consiste en administrar agentes hipometilantes como azacitidina o decitabina. Si el paciente alcanza una respuesta completa con cualquiera de las opciones antes indicadas, la duración de la remisión suele ser corta (4-6 meses), a no ser que se lleve a cabo un TPH alogénico en segunda respuesta completa, con lo que puede lograrse una supervivencia libre de evento prolongada en el 30% de los pacientes.

Tratamiento de la leucemia promielocítica aguda

La leucemia promielocítica aguda se caracteriza por tener la t(15; 17) con yuxtaposición del gen *PML* del cromosoma 15 al gen *RAR-α,* de la familia de los receptores de los retinoides, en el cromosoma 17. El ácido retinoico y sus derivados, tras unirse al receptor RAR, originan la diferenciación *in vitro* e *in vivo* de las células leucémicas de esta enfermedad, con lo que se obtiene una remisión clínica. Clásicamente, el tratamiento de elección de la leucemia promielocítica ha sido la asociación de ácido *all*-transretinoico (ATRA) y quimioterapia con idarubicina. Los resultados con esta pauta son superiores a los alcanzados con quimioterapia sola, al reducirse la mortalidad por complicaciones hemorrágicas por debajo del 10% y aumentar la tasa de respuesta completa hasta valores superiores al 90%. Debe vigilarse particularmente la aparición de síndrome de ATRA, cuya manifestación principal es la insuficiencia respiratoria grave. Después de la inducción se administran ciclos de consolidación con idarubicina y ATRA seguidos de mantenimiento con mercaptopurina, metotrexato y ATRA durante 2 años. La meseta en las curvas de supervivencia libre de evento con este esquema se aproxima al 90%. Los pacientes suelen alcanzar una remisión molecular al final de la terapia de inducción o al término de la consolidación. Recientemente, un estudio aleatorizado ha mostrado resultados todavía mejores con la administración de trióxido de arsénico (AS_2O_3) junto con ATRA en la inducción, sin quimioterapia. Con todo, la disponibilidad limitada de AS_2O_3 hace que la opción estándar sea todavía la combinación de ATRA e idarubicina.

En esta enfermedad se han definido unos grupos pronósticos basados en la cifra de plaquetas y leucocitos al diagnóstico. Se definieron como de «bajo riesgo» los pacientes con cifra de leucocitos inferior a 10×10^9/L y de plaquetas superior a 40×10^9/L, de «riesgo intermedio» con leucocitos por debajo 10×10^9/L y plaquetas inferiores a 40×10^9/L y de «alto riesgo» con cifra de leucocitos superior a 10×10^9/L, independientemente de la cifra de plaquetas. La positividad de la prueba de la PCR para el oncogén *PML-RAR-α* después de finalizado el tratamiento de consolidación o durante el mantenimiento se asocia a recaída de la enfermedad; por ello es útil para el seguimiento de estos pacientes y la toma temprana de decisiones terapéuticas. Después de una recaída, el tratamiento debe ser trióxido de arsénico (AS_2O_3), asociado o no a ATRA, para efectuar después un alo-TPH o un auto-TPH según se disponga o no de un donante HLA-compatible y se alcance una nueva remisión molecular. Si se efectúa un auto-TPH, el pronóstico es más favorable en los pacientes que se hallan en remisión molecular antes del trasplante.

Cabe destacar que una proporción baja de leucemias promielocíticas presentan traslocaciones que afectan al cromosoma 17, pero no al 15, y que pueden ser resistentes al ATRA; entre ellas, el reordenamiento STAT5b/RARA, la deleción intersticial del cromosoma 17 y el reordenamiento PLZF/RARA en la t(11;17). Estos casos deben tratarse como una leucemia mieloide aguda no promielocítica.

Tratamiento de los pacientes de edad avanzada

La elección entre quimioterapia intensiva, en dosis bajas, o únicamente soporte hemoterápico depende más del estado clínico que de la edad del paciente. En ausencia de comorbilidades graves debe administrarse quimioterapia intensiva de inducción similar a la que reciben los adultos más jóvenes. Una vez alcanzada la respuesta completa hay que valorar cuidadosamente la conveniencia de continuar con pautas de intensificación, ya que la mortalidad puede ser elevada. En la actualidad, el límite de edad para efectuar un trasplante es 70 años y el alo-TPH suele realizarse con AIR a partir de 55-60 años. Los agentes hipometilantes pueden ser una buena alternativa en los enfermos de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

edad avanzada con LMA si no existe leucocitosis importante. Con este tratamiento se prolonga la supervivencia unos meses respecto a la citarabina en dosis baja e incluso se observa alrededor de un 20% de remisiones completas con menor toxicidad que la quimioterapia intensiva. La LMA del paciente mayor es otro ámbito donde conviene investigar nuevos agentes de terapia dirigida.

Tratamiento durante el embarazo

El riesgo de teratogenia es elevado si se administra quimioterapia durante las primeras semanas de gestación. A partir del segundo trimestre, la posibilidad de que aparezcan malformaciones es escasa y se aconseja la poliquimioterapia intensiva, ya que, en caso contrario, la probabilidad de que la madre sobreviva, y en consecuencia el feto, es remota. La quimioterapia de inducción debe ser la habitual. Si la gestación está avanzada (8.° o 9.° mes), una vez alcanzada la respuesta completa se puede aplazar el tratamiento posterior hasta después del parto.

Tratamiento de la LMA secundaria y posmielodisplasia

Una LMA puede aparecer después del diagnóstico de otra neoplasia o de cualquier proceso tratado con citostáticos, radioterapia o la combinación de ambos. Es común detectar alteraciones citogenéticas, a veces múltiples. La LMA relacionada con agentes alquilantes aparece a los 4-7 años de exposición al tratamiento y el riesgo se relaciona con la dosis total acumulada y con la edad. Este problema es especialmente relevante cuando la primera neoplasia tuvo una evolución favorable (linfoma de Hodgkin, carcinomas de ovario y mama). Los casos de LMA relacionada con inhibidores de la topoisomerasa II, como VP16 o VM26, tienen una latencia más corta, de 6 meses a pocos años. El tratamiento de la LMA relacionada con tratamiento previo no difiere del de la primaria o *de novo,* aunque las perspectivas de alcanzar la respuesta completa son inferiores, por la mayor resistencia y mortalidad en la fase de inducción. Dado que la curación es improbable con quimioterapia sola, debe plantearse un TPH alogénico en primera respuesta completa si no existe contraindicación y se dispone de un donante adecuado.

Nuevas modalidades de tratamiento

Para disminuir la toxicidad y aumentar la eficacia del tratamiento antileucémico se ha explorado su administración vehiculizada por AcMo. El más utilizado ha sido el anti-CD33, unido al potente citotóxico calicheamicina. Un metaanálisis muestra que mejora los resultados en los pacientes con citogenética de riesgo favorable o intermedio. Otros fármacos en investigación son nuevos citostáticos como vorinostat, tosedostat, los liposomas con daunorubicina y citarabina, los inhibidores del gen *FLT3,* de *C-KIT,* del ciclo celular como volasertib, de la vía de Hedgehog, de la farnesilación de *RAS,* de la vía de señalización de *m-TOR*, los agentes hipometilantes como la 5-azacitidina o la decitabina y los inhibidores de las histonas desacetilasas como vorinostat o panobinostat, entre otros. Actualmente se investigan nuevas formas de tratamiento dirigidas a la célula madre leucémica y estrategias de inmunoterapia con células *natural killer* o linfocitos con receptores T quiméricos *(CAR T-cells)* dirigidos a antígenos de estirpe mieloides presentes en las células de la LMA.

En el ámbito del trasplante, continúa el aumento de los realizados a partir de donante no emparentado, que suponen ya más del 50% de los alogénicos, y se extiende el empleo de progenitores de cordón umbilical, así como la realización de trasplantes de donante haploidéntico con dosis alta de ciclofosfamida después del procedimiento.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B. Therapeutic Advances in Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol 2011;29:487-94.

Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, Sierra J, Bornhäuser M, Juliusson G, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. Nature Reviews. Clinical Oncology 2012;10:579-90.

Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2010;115:453-74.

Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Mollgard L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. Blood 2009;113:4179-87.

Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009;114:937-51.

ASPECTOS ESPECIALES DEL TRATAMIENTO DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS

J. Esteve Reyner

Además del tratamiento antileucémico específico, el tratamiento de las leucemias agudas requiere una serie de medidas de soporte para prevenir y corregir las complicaciones asociadas a la enfermedad y el tratamiento. Dados los riesgos y la complejidad que comporta el tratamiento de los pacientes con LA, este debería realizarse en unidades de referencia especializadas, dotadas de una infraestructura adecuada y de un equipo sanitario especialmente entrenado.

SOPORTE TRANSFUSIONAL

Durante el tratamiento debe procurarse mantener una cifra de Hb superior a 70-80 g/L, según contexto clínico y comorbilidad, mediante la transfusión de concentrados de hematíes. Para prevenir el riesgo hemorrágico asociado a la trombopenia, se recomienda la transfusión de plaquetas profiláctica cuando el recuento plaquetario sea inferior a 10×10^9/L. Lógicamente, el umbral transfusional de plaquetas deberá ser superior (por encima de 30-100 $\times 10^9$/L) cuando exista una hemorragia activa, concurran factores de riesgo hemorrágico (infección grave, coagulopatía, tratamiento anticoagulante) o se requiera practicar una maniobra invasiva, como la colocación de un catéter o una punción lumbar. El rendimiento transfusional deberá monitorizarse estrechamente para identificar precozmente la aloinmunización por anticuerpos HLA, que requerirá la práctica de transfusiones a partir de donantes compatibles. Asimismo, en los enfermos que reciben tratamiento con gran potencial inmunosupresor (como análogos de purinas o trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos) o transfusiones a partir de donantes HLA relacionados, deberá prevenirse la enfermedad de injerto contra el huésped transfusional mediante la irradiación (≥ 25 Gy) del producto transfusional.

Determinadas formas de LA, en especial la leucemia promielocítica aguda (LPA) y las LMA hiperleucocitósicas con diferenciación monocítica, se acompañan de una coagulación intravascular diseminada (CID), complicación que constituye un riesgo vital inmediato. En la LPA, el inicio precoz de tratamiento diferenciador con ácido *all*-transretinoico (ATRA) constituye la medida más eficaz. Además, la CID requiere un soporte transfusional intensivo durante los primeros días, con transfusiones de plaquetas para mantener recuentos por encima de 50×10^9/L y transfusiones de plasma fresco y/o crioprecipitados para corregir los déficits de factores de coagulación debidos a la hiperfibrinólisis (por sobreexpresión de anexina II y elastasas por parte de la célula tumoral), característica del cuadro.

PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES

El elevado riesgo de infecciones en la LA es debido a diversos factores, fundamentalmente la neutropenia (menos de $0{,}5 \times 10^9$/L) habitual asociada a la enfermedad y agravada por la quimioterapia, y a factores relacionados con el tratamiento, como la corticoterapia prolongada en el tratamiento de la LAL o la terapia inmunosupresora utilizada en el trasplante alogénico. Respecto a las medidas ambientales actualmente recomendables para la prevención de las infecciones, el lavado cuidadoso de manos del personal sanitario a cargo de los pacientes y el cuidado minucioso de los catéteres intravenosos constituyen las medidas esenciales. Las unidades con dispositivos de filtros

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de aire de partículas de alta eficacia (HEPA) pueden ser útiles en fases del tratamiento de alto riesgo de infección fúngica. El impacto de otras medidas, como la dieta con baja carga bacteriana, resulta en la actualidad más controvertido.

La quimioprofilaxis antibacteriana en los pacientes neutropénicos con fluoroquinolonas ha mostrado beneficio en la reducción de mortalidad por infecciones, aunque el empleo generalizado de estos agentes puede favorecer la emergencia de resistencias múltiples en bacilos gramnegativos, circunstancia que constituyen un auténtico reto en el momento actual. La neutropenia prolongada, la terapia con glucocorticoides y los fármacos inmunodepresores predisponen al desarrollo de infecciones fúngicas invasivas, tanto por levaduras como por hongos filamentosos, para las que el tratamiento con azoles como fluconazol como profilaxis de candidiasis y, especialmente, azoles con actividad frente a *Aspergillus* como posaconazol son las medidas actualmente más utilizadas. Otras medidas de profilaxis recomendables son la prevención de infecciones por *Pneumocystis jirovecii* (profilaxis con cotrimoxazol o alternativas) en pacientes que reciben corticoterapia prolongada, como en el caso de la LAL, análogos de purinas o trasplante de progenitores hematopoyéticos, que producen una depleción profunda y prolongada de linfocitos CD4+. Finalmente, debe valorarse el tratamiento profiláctico con aciclovir o agentes equivalentes para la prevención de infecciones por virus herpes simple y varicela-zóster. El uso sistemático de factores de crecimiento hematopoyético (G-CSF y pegfilgrastim) para acortar el período de neutropenia posquimioterapia no ha demostrado tener un impacto significativo en la mortalidad de causa infecciosa en la fase de inducción de la LMA, aunque puede desempeñar algún papel en algunas otras fases del tratamiento de las LA. Sin embargo, su uso es recomendable en situaciones especiales de alto riesgo, como medida adyuvante ante una infección grave aparecida durante la neutropenia.

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES

La instauración precoz, ante el primer signo de infección emergente (fiebre y/o foco infeccioso), de una terapia antibiótica de amplio espectro es una medida crítica en el paciente neutropénico. La cobertura empírica antibiótica inicial deberá cubrir las principales infecciones por bacterias gramnegativas, asociadas a una elevada morbimortalidad en este contexto. Los antibióticos de uso habitual son carbapenemes (imipenem, meropenem, doripenem), β-lactámicos con actividad antiseudomónica como piperacilina y cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima, cefepime) y aminoglucósidos como amikacina. La emergencia en los últimos años de infecciones por bacilos gramnegativos con adquisición de múltiples resistencias bacterianas frente a los antibióticos más comúnmente utilizados (β-lactámicos, carbapenémicos) constituye un reto clínico importante, con la necesidad de adaptación de la pauta antibiótica a esta situación. La cobertura antibacteriana inicial deberá adaptarse a la existencia de un foco infeccioso específico, que oriente hacia una posible etiología, con necesidad de adición de antibióticos con actividad específica frente a microorganismos grampositivos como glucopéptidos u otros agentes como daptomicina o linezolid, como ocurre a menudo en las infecciones asociadas a catéter, mucositis severa, o infecciones de piel y tejidos blandos. En cualquier caso, la respuesta al tratamiento debe reevaluarse precozmente, a las 48-72 h, y ajustarse la pauta antibiótica en función de la evolución y los hallazgos microbiológicos en los cultivos practicados. Por otra parte, deberá considerarse la instauración de tratamiento antifúngico empírico en los pacientes de alto riesgo en los que persiste la fiebre a los 5-7 días pese al tratamiento antibacteriano empírico y cuando no se aíslen microorganismos en los cultivos practicados. La implementación de medidas de detección precoz de infecciones fúngicas (determinación seriada de antigenemia de *Aspergillus* spp., TC torácica de alta resolución) es útil en este contexto. Un problema recurrente es la emergencia en muchos centros de bacterias con múltiples resistencias a antibióticos, que debe identificarse precozmente y tratarse de manera adecuada. El conocimiento de la ecología particular de cada institución y el historial de infecciones previas del paciente son importantes en la toma de decisiones, para anticipar la posibilidad de una infección por un germen multirresistente.

COMPLICACIONES ESPECIALES: SÍNDROME DE LISIS TUMORAL Y LEUCOSTASIS

Las LA de presentación marcadamente hiperleucocitósica (habitualmente, superior a 100×10^9/L) y/o cinética de duplicación celular acelerada pueden dar lugar, de forma espontánea o desencadenada por el tratamiento, a un síndrome de lisis tumoral (SLT), cuadro clínico debido a la rápida producción de ácido úrico como principal metabolito de purinas y paso de electrolitos intracelulares como potasio y fósforo al espacio extracelular. Las manifestaciones clínicas fundamentales son la nefropatía úrica debida a la limitada solubilidad del ácido úrico en la orina, trastornos del ritmo cardíaco por hiperpotasemia e hipocalcemia, e hiperexcitabilidad muscular secundaria a la hipocalcemia compensadora de la hiperfosfatemia. La gravedad de esta complicación metabólica exige la adopción inmediata de medidas de prevención ante el diagnóstico de una LA con riesgo de desarrollarla. Las medidas preventivas habituales consisten en la hiperhidratación endovenosa (2500-3000 mL/m^2) y el empleo de dosis altas de alopurinol para prevenir la formación del ácido úrico (10 mg/kg). Sin embargo, la medida más eficaz para la eliminación de ácido úrico en los casos de alto riesgo de SLT o cuando este ya está instaurado es el empleo de rasburicasa (0,2 mg/kg ×1-5 días), forma recombinante de la enzima urato-oxidasa que convierte eficazmente el ácido úrico en alantoína, lo que facilita su rápida eliminación urinaria. A diferencia del alopurinol, la rasburicasa permite la eliminación del ácido úrico ya sintetizado y la eliminación de mediadores del metabolismo de las purinas como hipoxantinas, que también pueden precipitar en los túbulos renales. Además, cuando están presentes, es crítica una rápida corrección de la hiperpotasemia e hipocalcemia para prevenir complicaciones asociadas como arritmias cardíacas, potencialmente mortales.

La leucostasis es otra complicación potencialmente mortal asociada a la LA de inicio hiperleucocitósico, especialmente en la LMA. Es debida a la formación de agregados y trombos constituidos por blastos y obstrucción del flujo sanguíneo en los capilares de determinados órganos. La hiperleucocitosis puede manifestarse por una disfunción pulmonar aguda, como síndrome de distrés respiratorio del adulto, afección del sistema nervioso central (síndrome confusional, focalidad neurológica debida a áreas de hemorragia) y CID. En consecuencia, la leucostasis constituye una emergencia médica que exige medidas terapéuticas de instauración inmediata. Estas medidas tienen como objetivo fundamental una rápida reducción de la cifra de leucocitos, mediante el inicio de la quimioterapia o la práctica de sesiones de leucaféresis. El inicio de la quimioterapia intensiva puede precipitar la CID o un SLT, por lo que se ha sugerido que la utilización previa de dosis altas de hidroxiurea (hasta 2-3 g/día) unos días antes del inicio de la quimioterapia intensiva puede prevenir estas complicaciones. La leucaféresis, por otra parte, es una herramienta potencialmente útil para lograr una rápida reducción de la leucocitosis y disminuir la mortalidad precoz asociada a la leucostasis, aunque no existen evidencias firmes del beneficio a largo plazo. En cualquier caso, el tratamiento de la hiperleucocitosis en la LA exige un entorno con infraestructura y personalmente altamente capacitados.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Brunet AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2010;115:453-74.

Howard SC, Jones DP, Pui C-H. The tumor lysis syndrome. N Engl J Med 2011;364:1844-54.

Prevention and treatment of cancer-related infections. National Comprenhensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2. 2015. Disponible en: www.nccn.org.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS DE EXPRESIÓN LEUCÉMICA

Capítulo 204

J. Delgado González

Los síndromes linfoproliferativos crónicos (SLPC) de expresión leucémica se caracterizan por una proliferación maligna de linfocitos maduros que invaden predominantemente la médula ósea y la sangre periférica y, en menor medida, otros órganos linfoides secundarios como los ganglios linfáticos y el bazo. En realidad, los SLPC de expresión leucémica y los linfomas son enfermedades muy emparentadas, de manera que los primeros se manifiestan principalmente en la sangre periférica y la médula ósea mientras que los segundos afectan preferentemente los ganglios linfáticos y otros tejidos linfoides.

De entre todos los síndromes linfoproliferativos descritos por la OMS (v. tabla 199-2), en este capítulo se revisan las variantes con expresión leucémica más frecuentes, que a su vez se clasifican en función de la estirpe linfoide de la que se originan (B, T o NK) (cuadro 204-1).

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS DE ESTIRPE B

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA Y LINFOMA LINFOCÍTICO DE CÉLULAS PEQUEÑAS

Concepto

La leucemia linfática crónica (LLC) y el linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP) se caracterizan por la proliferación monoclonal de linfocitos maduros de estirpe B de inmunofenotipo característico. Ambas enfermedades se diferencian entre sí únicamente en el grado de afectación de la sangre periférica, de manera que para el diagnóstico de LLC se exige la presencia de al menos 5×10^9/L linfocitos B monoclonales en sangre, mientras que los pacientes diagnosticados de LLCP tienen una afectación sanguínea inferior. En cualquier caso, no se trata de compartimentos estancos y, de hecho, es frecuente que un LLCP se convierta en LLC con el paso de los años.

Epidemiología

La LLC es la leucemia más frecuente en los países occidentales, con incidencia de 4,2-4,5 casos por cada 100 000 habitantes y año. Dicha incidencia aumenta con la edad (72 años de media) y varía según el sexo y la raza, siendo más frecuente en varones de raza caucásica.

Cuadro 204-1 Síndromes linfoproliferativos crónicos de expresión leucémica

ORIGEN B
Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas
Leucemia prolinfocítica
Tricoleucemia
Tricoleucemia variante
Linfoma esplénico de la zona marginal
Linfoma de células del manto
Linfoma folicular
Linfoma esplénico difuso de la pulpa roja
Linfoma linfoplasmacítico (macroglobulinemia de Waldenström)

ORIGEN T
Leucemia prolinfocítica
Leucemia de linfocitos granulares grandes
Leucemia/linfoma T del adulto (HTLV-I+)
Síndrome de Sézary

ORIGEN NK
Leucemia de linfocitos granulares grandes (forma crónica)

En países orientales o en inmigrantes de ese origen es, sin embargo, una enfermedad rara. No existen datos fidedignos de la incidencia del LLCP, pero en cualquier caso es muy inferior a la de la LLC.

Etiología

Se invocan factores tanto genéticos como ambientales en la etiología de la LLC. Los familiares de primer grado de pacientes con LLC tienen un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad que la población general. Por otro lado, todos los pacientes con LLC presentan una fase previa o preleucémica, conocida como linfocitosis B monoclonal (LBM), en la cual se puede identificar el mismo clon de linfocitos malignos, pero en una cantidad tan escasa que puede pasar inadvertida en un hemograma convencional. Esto no quiere decir, sin embargo, que todas las personas en las que se identifica una LBM acaben desarrollando una LLC: ello sólo ocurre en 1%-2% casos/año.

Etiopatogenia y fisiopatología

La LLC se origina en un linfocito B maduro. Como tal, presenta reordenamientos de los genes de las inmunoglobulinas (cadena pesada y ligera), que a su vez se expresan en la membrana celular en forma de receptor del linfocito B (BCR) de tipo IgM o IgD. Además, los linfocitos malignos expresan otras moléculas características de los linfocitos B normales, tales como CD19, CD20 y CD22, y también CD5, una molécula propia de los linfocitos T. Lo que no se conoce con seguridad es el subtipo específico de linfocito B a partir del cual se origina la enfermedad, si se trata de un linfocito que no ha tenido contacto antigénico (linfocito B *naïve*) o si, por el contrario, la LLC deriva de un subtipo especial de linfocito B de memoria. En este sentido, la presencia de mutaciones en la región variable del gen de las inmunoglobulinas *(IGHV)* podría ser de utilidad, ya que este es un fenómeno fisiológico que sólo tiene lugar en el centro germinal durante el reconocimiento antigénico. Así pues, las mutaciones del gen *IGHV* deberían estar ausentes si la enfermedad se ha originado en un linfocito B *naïve* y presentes si la célula de origen es de memoria. La realidad es, sin embargo, que en aproximadamente la mitad de los casos de LLC el gen *IGHV* está mutado y en la mitad no lo está, por lo que es probable que la LLC aglutine distintas enfermedades de aspecto similar, pero con una biología y evolución clínica diferentes. En este sentido, estudios recientes demuestran que la LLC con genes *IGHV* mutados tiene un perfil de metilación del DNA muy similar a los linfocitos B de memoria, mientras que la LLC con *IGHV* no mutados se asemeja más a los linfocitos B *naïve*.

Entre los mecanismos fisiopatológicos responsables de la LLC cabe mencionar la existencia de un componente proliferativo y un componente acumulativo de la enfermedad. El componente proliferativo asienta en los centros de proliferación (o «seudofolículos»), que suelen localizarse en los ganglios linfáticos y en el bazo y, en menor medida, en la sangre y la médula ósea. Las células localizadas en estos seudofolículos se caracterizan por presentar innumerables señales de activación celular, sobre todo aquellas que derivan del BCR (p. ej., SYK, BTK, PI3K, MEK, ERK, etc.). Por otro lado, las células tumorales presentan un exceso de moléculas antiapoptóticas, como, por ejemplo, BCL2 o MCL1, que favorecen la supervivencia y acumulación de las células tumorales (componente acumulativo). En cualquier caso, ambos fenómenos requieren la cooperación de las células del microambiente leucémico (linfocitos T, células dendríticas, etc.), que protegen y alimentan a las células malignas mediante la secreción de citocinas y otras sustancias.

Finalmente, los linfocitos neoplásicos también presentan aberraciones genéticas, algunas estructurales como deleciones, trisomías o traslocaciones cromosómicas, que pueden detectarse mediante citogenética convencional o hibridación *in situ* fluorescente (FISH), pero también

SECCIÓN XIV

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

mutaciones, que requieren técnicas moleculares. En lo que respecta a las alteraciones estructurales, las más frecuentes son la deleción de 13q14, la trisomía del cromosoma 12, la deleción de 11q23 y la deleción de 17p13, y la técnica de elección para su estudio es la FISH. Por otro lado, la detección de mutaciones ha experimentado una auténtica revolución con la aparición de las técnicas de secuenciación masiva. En este sentido, los genes más frecuentemente mutados son *NOTCH1, SF3B1, MYD88, TP53* y *ATM.*

Cuadro clínico

En el 85% de los casos, el diagnóstico de LLC se realiza casualmente en personas asintomáticas que se hacen un hemograma rutinario. En el 15% restante, los pacientes presentan síntomas derivados de la infiltración progresiva de la médula ósea, ganglios linfáticos y otros tejidos por los linfocitos neoplásicos, así como las alteraciones inmunológicas que acompañan a esta enfermedad. En concreto, los síntomas o signos más frecuentes son la astenia, generalmente debida a anemia, la aparición de adenopatías y las infecciones de repetición. Los síntomas B característicos de los linfomas (fiebre, sudoración y pérdida de peso) no son frecuentes como forma de presentación de la LLC.

La exploración física suele ser normal, pero en el 10%-30% de los pacientes se palpan adenopatías u organomegalias, específicamente esplenomegalia. Otros tejidos no hematopoyéticos (piel, riñones, etc.) pueden verse afectados de forma ocasional.

Complicaciones

Infecciones: las infecciones son la complicación más frecuente y la primera causa de muerte en la LLC. Tienen su origen en la hipogammaglobulinemia e inmunodepresión propias de la enfermedad, pero que se ven acentuadas en los pacientes que reciben tratamiento. Dichas infecciones suelen ser bacterianas y afectar al aparato respiratorio, pero las infecciones víricas son también muy frecuentes. Además, el empleo de tratamientos inmunosupresores facilita las infecciones por agentes oportunistas tales como *Pneumocystis jirovecii, Toxoplasma, Listeria, Herpesviridae, Legionella,* hongos y micobacterias atípicas o incluso la reactivación del virus de la hepatitis B, que puede ser de suma gravedad. Fenómenos autoinmunes: la prueba de Coombs directa es positiva en el 15%-35% de los casos en el momento del diagnóstico, aunque la anemia hemolítica autoinmune clínicamente evidente sólo se observa en el 7% de los enfermos en algún momento de su evolución. Menos frecuente es la trombocitopenia de tipo inmune (5%). En raras ocasiones, se observa aplasia pura de la serie roja (menos del 1% de los casos). A veces los fenómenos autoinmunes vienen desencadenados por el tratamiento de la LLC. Transformación: en el 5%-15% de los pacientes, la LLC se transforma en otra neoplasia linfoide más agresiva. La forma más frecuente (10%-20% de los casos) es la transformación prolinfocítica, situación en la que en sangre periférica coexisten linfocitos maduros con prolinfocitos. Sin embargo, la forma clásica de transformación es en linfoma B de células grandes (síndrome de Richter), fenómeno que puede estar ligado a la infección por el EBV y a la mutación de diversos oncogenes (p. ej., *TP53, NOTCH1, CDKN2A*) e incluso a determinados reordenamientos del gen de las inmunoglobulinas (p. ej., *VH4-39*). Esta situación debe sospecharse si el paciente sufre un empeoramiento inexplicado de su estado general, fiebre, aumento del tamaño de los ganglios linfáticos, aumento de la LDH sérica o, menos frecuentemente, hipercalcemia. Aunque puede sospecharse clínicamente, el diagnóstico deberá confirmarse mediante biopsia de una adenopatía o examen de sangre periférica y/o médula ósea. La PET-TC puede ser útil en el diagnóstico al mostrar alta actividad metabólica en las áreas ganglionares transformadas, cosa que no ocurre en la LLC no transformada. Las células transformadas pueden tener su origen en la propia clona de la LLC o en una clona celular independiente. El pronóstico de la transformación a linfoma de células grandes es sumamente desfavorable, puesto que la mediana de supervivencia desde la transformación es inferior a 1-2 años. En casos más raros, la LLC se transforma en linfoma de Hodgkin. Segundas neoplasias: la incidencia de neoplasias en pacientes con LLC es superior a la de la población general. Alrededor del 10% de los enfermos presentan esta complicación. Se trata por lo general de carcinomas de piel, tubo digestivo y pulmón. Con excepción de los síndromes mielodisplásicos y de la leucemia aguda mieloblástica, que son más frecuentes en los enfermos tratados con alquilantes y análogos de las purinas, la frecuencia y el tipo de segundas neoplasias no guardan relación con el tratamiento previo.

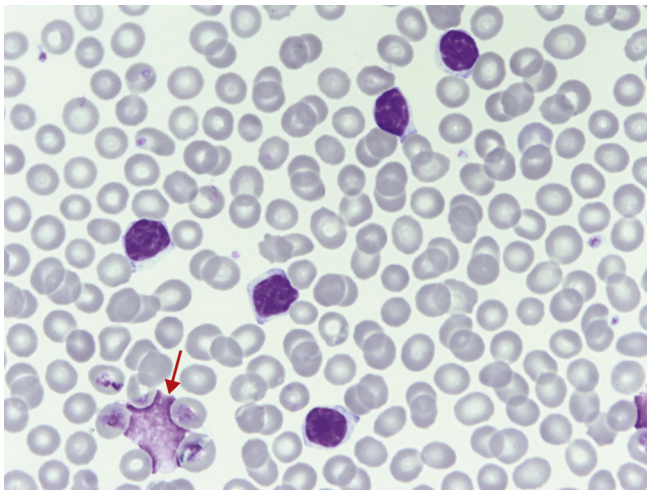


Figura 204-1 Leucemia linfática crónica. Extensión de sangre periférica con gran predominio de linfocitos de pequeño tamaño y sombras de Gumprecht *(flecha)*. (May-Grünwald-Giemsa, ×1000.)

Datos de laboratorio

El hallazgo más característico, y además necesario para el diagnóstico, es la linfocitosis. Al microscopio, dichos linfocitos son pequeños, tienen un núcleo redondo sin nucléolos y escaso citoplasma. Estas células se rompen con facilidad al efectuar las extensiones de sangre periférica, lo que da lugar a las denominadas *sombras* o *manchas de Gumprecht* (fig. 204-1). A menudo se observan también linfocitos atípicos, pero su porcentaje no suele ser superior al 10%. El 5%-10% de los pacientes al diagnóstico presentan anemia, y un porcentaje todavía menor, trombocitopenia. La hipogammaglobulinemia es frecuente (20%-60% de los casos), sobre todo en las fases avanzadas de la enfermedad, y en un 5%-10% de los casos puede detectarse una paraproteína. El aspirado y la biopsia de médula ósea siempre confirman la infiltración medular por la enfermedad, pero no son estrictamente necesarios para confirmar el diagnóstico. Tampoco es imprescindible la biopsia de una adenopatía, a menos que no exista linfocitosis en la sangre periférica, pero en cualquier caso el patrón histológico es indistinguible del observado en el LLCP.

Diagnóstico

El diagnóstico de LLC se basa en la detección en sangre periférica de más de 5×10^9/L linfocitos B monoclonales con un inmunofenotipo característico, que consiste en la expresión de CD5, CD19 y CD23, así como en la expresión débil de inmunoglobulinas de superficie, CD20, CD22 y CD79a (tabla 204-1). Si el paciente presenta linfocitos B monoclonales de inmunofenotipo característico, pero la cifra es inferior a 5×10^9/L, entonces existen dos posibilidades diagnósticas: si el paciente tiene adenopatías, esplenomegalia o citopenias debido a infiltración medular, el diagnóstico será LLCP, que a su vez deberá confirmarse mediante biopsia ganglionar; si, por el contrario, no presenta ninguno de estos hallazgos, el diagnóstico será LBM. Según la morfología de las células tumorales se distinguen dos formas de LLC: típica, con más del 90% de linfocitos pequeños; y atípica, en las que existe una proporción superior al 10% de linfocitos atípicos, generalmente prolinfocitos y linfocitos linfoplasmocitoides. Si el porcentaje de prolinfocitos es superior al 55%, entonces ya no se puede hablar de LLC, sino de leucemia prolinfocítica B.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la LLC no suele revestir dificultad, aunque en ocasiones pueden presentarse dudas con la leucemia prolinfocítica B, el linfoma de células del manto leucemizado, el linfoma folicular

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 204-1 Inmunofenotipo y marcadores moleculares de los síndromes linfoproliferativos crónicos de células B

	IgS	CD20	CD5	CD10	CD23	CD11C	CD25	CD103	OTROS
LLC	−/+	−/+	+	−	+	−/+	−	−	CD200(+)
LPL	+	+	−/+	−/+	−/+	−	+	−	
TL	+	+	−	−	−	+	+	+	CD200(+), CD123(+), anexina A1(+)*, DBA44(+)*, mutación de *BRAF*
TL-v	+	+	−	−	−	+	−	+	DBA44(+)*
LEZM	+	+	−	−	−	−/+	+/−	−	DBA44(+)*, 7q-
LEDPR	+	+	−	−	−	−	−	−	DBA44(+)*
LLP	+	+	−	−	−		+/−	−	IgC(+), CD38(+), mutación de *MYD88*
LCM	+	+	+	−	−	−	−/+	−	t(11;14); ciclina D1(+)*; SOX11(+)*
LF	+	+	−	+/−	−/+	−	+	−	t(14;18); Bcl-2(+)*

*Anticuerpos monoclonales para estudios inmunohistoquímicos.
LCM: linfoma de las células del manto; LEDPR: linfoma esplénico difuso de la pulpa roja; LEZM: linfoma esplénico de la zona marginal; LF: linfoma folicular; LLC: leucemia linfática crónica; LLP: linfoma linfoplasmacítico; LPL: leucemia prolinfocítica; TL: tricoleucemia; TL-v: tricoleucemia variante.

Cuadro 204-2 Estudio de los enfermos con síndromes linfoproliferativos de expresión leucémica

OBLIGATORIAS
Anamnesis, incluyendo antecedentes e historia familiar
Exploración física
Análisis de sangre: morfología de sangre periférica y recuentos sanguíneos; bioquímica básica con proteinograma y LDH sérica
Inmunofenotipo de los linfocitos en sangre periférica y/o médula ósea
Virus hepatitis B y C, HIV

OPCIONALES (SEGÚN EL DIAGNÓSTICO CONCRETO)
Radiografía de tórax; ecografía abdominal; TC de tórax y abdomen
Dosificación de las inmunoglobulinas y β_2-microglobulina sérica
Prueba de antiglobulina directa (test de Coombs)
HTLV1
Aspirado/biopsia de la médula ósea
Citogenética (FISH y convencional) y biología molecular
Biopsia ganglionar (si se sospecha linfoma leucemizado y el paciente tiene adenopatías)

FISH: hibridación *in situ* con fluorescencia; LDH: lactato deshidrogenasa; TC: tomografía computarizada.

Tabla 204-2 Estadios clínicos de la leucemia linfática crónica

CLASIFICACIÓN	ESTADIO	CRITERIOS
RAI		
Riesgo bajo	0	Linfocitosis aislada
Riesgo intermedio	I	Linfocitosis + adenopatías palpables
	II	Linfocitosis + hepatomegalia o esplenomegalia
Riesgo alto	III	Linfocitosis + hemoglobina < 110 g/L
	IV	Linfocitosis + plaquetas $< 100 \times 10^9$/L
BINET		
Riesgo bajo	A	Linfocitosis, Hb > 100 g/L, plaquetas $> 100 \times 10^9$/L y < 3 áreas ganglionares afectadas
Riesgo intermedio	B	Linfocitosis, Hb > 100 g/L, plaquetas $> 100 \times 10^9$/L, pero ≥ 3 áreas ganglionares afectadas
Riesgo alto	C	Linfocitosis y Hb < 100 g/L o plaquetas $< 100 \times 10^9$/L

En los estadios de Binet se toman en consideración las siguientes áreas linfoides (ya sean uni- o bilaterales): (1) cuello y fosas supraclaviculares, (2) axilas, (3) ingles, (4) bazo y (5) hígado.

leucemizado y el linfoma esplénico de la zona marginal. En estos casos, el estudio inmunofenotípico mediante citometría de flujo puede ser orientativo (v. tabla 204-1). A veces debe recurrirse al estudio combinado de sangre periférica, médula ósea, ganglios linfáticos y/o bazo o incluso a otras técnicas citogenéticas, moleculares o de FISH para llegar al diagnóstico. En el cuadro 204-2 se indican las pruebas diagnósticas necesarias para el estudio de los enfermos con LLC y otros SLPC.

Pronóstico

Si consideramos la enfermedad de forma global, la mediana de supervivencia se sitúa alrededor de los 10 años, pero en realidad es sumamente variable si consideramos cada paciente de forma individual. Clásicamente, el pronóstico de la LLC se ha basado en los estadios clínicos de Rai o Binet, que no son más que un fiel reflejo de la acumulación de los linfocitos neoplásicos en el organismo a lo largo del tiempo (tabla 204-2). Además de los estadios clínicos, el grado de infiltración de la médula ósea, la cifra de leucocitos, el tiempo de duplicación de la cifra de linfocitos en sangre y la tasa de β_2-microglobulina (B2M) sérica son otros indicadores pronósticos útiles. Recientemente, los parámetros biológicos han cobrado una importancia creciente en la evaluación pronóstica de los pacientes. De entre ellos, los más importantes son las alteraciones citogenéticas (deleciones y/o mutaciones de *TP53, ATM, BIRC3* y *SF3B1*), las mutaciones de los genes *IGHV* y la expresión en los linfocitos neoplásicos de las proteínas de membrana ZAP70 y CD38 (tabla 204-3). Como ya se ha mencionado, alrededor de un 50% de los casos presentan mutaciones

Tabla 204-3 Factores pronósticos en la leucemia linfática crónica

	PRONÓSTICO FAVORABLE	PRONÓSTICO DESFAVORABLE
Estadio clínico	Rai, 0; Binet, A	Rai, II-IV; Binet, B-C
Tiempo de duplicación linfocitaria	> 12 meses	< 12 meses
Infiltración medular	Leve o parcheada	Difusa (> 70%)
Marcadores serológicos*	Normales	Incrementados
Expresión de CD38	Baja	Alta
Expresión de ZAP70	Baja	Alta
Citogenética (FISH)	Normal o del(13q) aislada	Cariotipo complejo, del(17p) o del(11q)
Mutaciones de *IGHV*	Presentes	Ausentes
Mutaciones de *TP53*, *ATM*, *NOTCH1* o *SF3B1*	Ausentes	Presentes
Mutación de *MYD88*	Presente	Ausente
Perfil epigenético	Linfocito B memoria	Linfocito B *naïve*

*β_2-microglobulina, CD23 soluble y timidina cinasa.
FISH: hibridación *in situ* con fluorescencia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

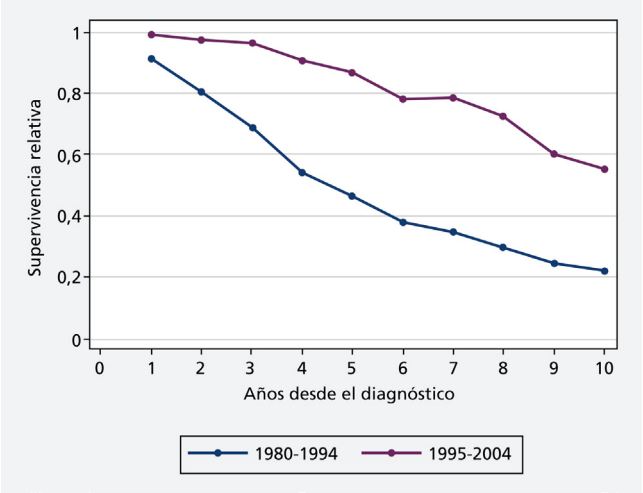


Figura 204-2 Supervivencia relativa de los pacientes menores de 70 años en estadio B/C de Binet según eran diagnosticados en los períodos 1980-1994 o 1995-2008.

en los genes *IGHV,* mientras que en la otra mitad dichos genes no están mutados. Estas dos formas de la enfermedad tienen comportamientos distintos: las formas «no mutadas» muestran un curso agresivo y revisten mal pronóstico, mientras que las «mutadas» presentan una evolución más estable y tienen mejor pronóstico. Igualmente, el perfil epigenético de las células, que está íntimamente relacionado con la presencia o no de mutaciones en *IGHV,* también tiene un impacto pronóstico muy relevante.

Con el objetivo de esclarecer si los avances terapéuticos han mejorado el pronóstico y alargado la supervivencia de la enfermedad, el grupo del Hospital Clínic de Barcelona analizó la cuestión en 929 pacientes observados en dos períodos de tiempo (1980-1994 en comparación con 1995-2008). La supervivencia relativa (ajustada a la supervivencia esperada de la población general) fue significativamente superior en el segundo período. La mejoría de la supervivencia se debió sobre todo a la disminución de la mortalidad de los pacientes menores de 70 años en estadios B o C de Binet (fig. 204-2). Estos resultados sugieren que los nuevos tratamientos están mejorando el pronóstico, particularmente en pacientes jóvenes con enfermedad avanzada.

Tratamiento

Los pacientes con LLC no precisan tratamiento a no ser que se presente alguna de las siguientes situaciones: a) síntomas generales (astenia, fiebre, sudoración, pérdida de peso); b) adenopatías o esplenomegalia que aumentan de tamaño o causan molestias; c) anemia o trombocitopenia progresivas debidas a la infiltración de la médula ósea, y d) tiempo de duplicación de la cifra de linfocitos en sangre rápido (inferior a 12 meses). Asimismo, la anemia hemolítica o trombocitopenia autoinmunes no justifican el empleo de quimioterapia, a no ser que no respondan al tratamiento propio de esta enfermedad (p. ej., glucocorticoides).

En los enfermos que sí necesitan tratamiento se recomienda la combinación de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR). Con este esquema se obtiene un 80%-90% de respuestas, lo que incluye un 40%-70% de remisiones completas. Estas respuestas completas pueden ser de tal calibre que la enfermedad no se pueda detectar ni siquiera mediante técnicas inmunofenotípicas o moleculares muy sensibles («enfermedad residual mínima» negativa), lo que se asocia a una supervivencia más prolongada, sin que esto equivalga a la curación.

Los factores que se asocian con una mayor probabilidad de responder al tratamiento con FCR son: a) edad inferior a los 70 años; b) leucocitosis inferior a 150×10^9/L; c) concentración de B2M sérica normal, y d) ausencia de alteraciones de *TP53* (deleciones de 17p o mutaciones), parámetro este último de gran importancia.

Aunque la edad por sí misma no es un impedimento para el tratamiento con FCR, muchos enfermos mayores de 70 años presentan otras enfermedades o una función renal deteriorada que impiden la administración de este esquema dada su toxicidad. En este grupo de enfermos, por otra parte mayoritario, el tratamiento clásico ha sido el clorambucilo. Recientemente, tres estudios han demostrado que tanto la combinación de clorambucilo y un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab, ofatumumab u obinutuzumab) como la bendamustina consiguen mejores tasas de respuesta y duración de la misma que el clorambucilo en monoterapia, por lo que también son opciones muy válidas para este grupo de pacientes.

Los pacientes con deleciones de 17p o mutaciones de *TP53* (5%-25% de los casos) constituyen un gran desafío terapéutico, ya que responden peor a los tratamientos mencionados. El ibrutinib (inhibidor de BTK) y el idelalisib (inhibidor de PI3K) ya están disponibles para estos pacientes, incluso en primera línea de tratamiento, dado que consiguen respuestas muy superiores al tratamiento convencional. Los pacientes que no responden al tratamiento con FCR o cuya remisión es de corta duración (p. ej., menos de 24 meses) tienen muy mal pronóstico y también deben considerarse para tratamiento con ibrutinib o idelalisib. En ellos, el TPH alogénico también es una opción adecuada, aunque a costa de una alta morbimortalidad (20%-30%). Los pacientes cuya respuesta al tratamiento es más duradera pueden recibir de nuevo tratamiento convencional (p. ej., combinaciones de fludarabina o bendamustina con o sin anticuerpos monoclonales).

El tratamiento de las citopenias de mecanismo inmune se basa en glucocorticoides. Los casos que no responden a glucocorticoides pueden hacerlo a ciclosporina A o rituximab. En los casos resistentes está indicado el tratamiento de la LLC, que en ocasiones es la mejor solución para las complicaciones autoinmunes.

La administración profiláctica de inmunoglobulinas por vía endovenosa pueden reducir la incidencia de infecciones en pacientes con hipogammaglobulinemia grave, pero no se ha demostrado que prolongue la supervivencia. Los factores de crecimiento hematopoyéticos (G-CSF, GM-CSF) y la eritropoyetina son útiles como tratamiento de soporte en caso de neutropenia y anemia.

En caso de transformación, el tratamiento dependerá del tipo histológico. Si se trata de una transformación a linfoma difuso de células grandes, se tratará como tal considerando además la consolidación mediante TPH. Otros tipos de transformación requerirán un tratamiento diferente en función del subtipo histológico.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Abrisqueta P, Pereira A, Rozman C, Aymerich M, Giné E, Moreno C, et al. Improving survival in patients with chronic lymphocytic leucemia (1980-2008): the Hospital Clínic of Barcelona experience. Blood 2009;114:2044-50.

Byrd JC, Jones JJ, Woyach JA, Johnson AJ, Flynn JM. Entering the era of targeted therapy for chronic lymphocytic leukemia: impact on the practicing clinician. J Clin Oncol 2014;32:3039-47.

Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio T, Dighiero G, Hillmen P, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008;111:5446-556.

Kulis M, Heath S, Bibikova M, Queirós AC, Navarro A, Clot G, et al. Epigenomic analysis detects widespread gene-body DNA hypomethylation in chronic lymphocytic leukemia. Nat Genet 2012;44:1236-42.

Puente XS, Pinyol M, Quesada V, Conde L, Ordóñez GR, Villamor N, et al. Whole genome secuencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukemia. Nature 2011;475:101-5.

LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA B

Concepto

La leucemia prolinfocítica B (LPL-B) se caracteriza por linfocitosis a expensas de linfocitos de aspecto maduro en la que predominan los prolinfocitos (> 55%). Representa menos del 5% de los SLPC con expresión leucémica, y hoy sabemos que el 20% de los casos de LPL-B incluidos en las series históricas tenían la t(11;14)(q13;q32) y se trataba, por tanto, de casos de linfoma de células del manto leucemizado. Estudios recientes concluyen que incluso los casos de LPL-B que carecen de t(11;14)(q13;q32) tienen un perfil de expresión génica

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

similar al del linfoma de células del manto y deberían considerarse la misma enfermedad, aunque este es un asunto controvertido.

Cuadro clínico

Al contrario que la LLC, los pacientes con LPL-B suelen estar sintomáticos en el momento del diagnóstico. Suelen presentar síntomas B (pérdida de peso, fiebre o sudoración nocturna), además de cansancio y sensación de ocupación en el hipocondrio. La esplenomegalia es prácticamente constante.

Datos de laboratorio

Se caracteriza por una linfocitosis muy elevada (en general, superior a 100×10^9/L) en la que predominan los prolinfocitos. Más de la mitad de los pacientes debutan con anemia o trombocitopenia.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en el porcentaje de prolinfocitos en sangre periférica, que ha de ser superior al 55%. Los prolinfocitos son linfocitos algo mayores de lo normal, con citoplasma amplio y núcleo con cromatina densa sobre la que destaca un nucléolo único y central. Además, el fenotipo de estas células es diferente al de las de la LLC y se caracteriza por la expresión intensa de las inmunoglobulinas de superficie y CD20, la negatividad para CD23 y la expresión variable de CD5 (v. tabla 204-1). Las anomalías citogenéticas más frecuentes afectan al cromosoma 14, y las mutaciones de *TP53* son muy frecuentes. Ante el diagnóstico de una LPL-B es muy importante descartar la posibilidad de que se trate de un linfoma de células del manto mediante citogenética o FISH para la t(11;14)(q13;q32).

Pronóstico

La enfermedad tiene un curso agresivo y un pronóstico desfavorable, con una supervivencia mediana alrededor de los 3 años. Algunos pocos casos, sin embargo, pueden debutar de manera asintomática.

Tratamiento

El tratamiento es generalmente poco eficaz. La combinación R-CHOP puede deparar algunas respuestas, así como los análogos de las purinas y el alemtuzumab (anti-CD52). El trasplante hematopoyético debe considerarse en los pacientes más jóvenes.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Van der Velden VH, Hoogeveen PG, de Ridder D, Schindler-van der Struijk M, van Zelm MC, Sanders M, et al. B-cell prolymphocytic leukemia: a specific subgroup of mantle cell lymphoma. Blood 2014;124:412-9.

■ TRICOLEUCEMIA

Concepto

La tricoleucemia es un SLPC caracterizado por la particular morfología de las células tumorales, que presentan unas prolongaciones citoplasmáticas a modo de «pelos» (tricoleucocitos) (fig. 204-3; v. fig. 195-6). Estas células invaden la médula ósea y los órganos linfoides causando citopenias y esplenomegalia. Representa el 8% de los SLPC con expresión leucémica y afecta sobre todo a varones (4:1) de entre 40 y 60 años de edad. La enfermedad tiene su origen en células posgerminales que suelen presentar mutaciones de los genes *IGHV*. Recientemente se ha descrito la mutación p.V600E del oncogén *BRAF* como característica de esta enfermedad, aunque no totalmente específica.

Cuadro clínico

Al igual que en otros SLPC, un porcentaje creciente de pacientes con tricoleucemia se diagnostica de manera casual. En caso de producir síntomas, los más frecuentes son el cansancio, hemorragia e infecciones, a menudo causadas por gérmenes oportunistas como micobacterias atípicas, *Pneumocystis jirovecii* o *Legionella*. La esplenomegalia es muy frecuente (80% de los casos), no así las adenopatías. De forma excepcional, los pacientes presentan fenómenos autoinmunes sistémicos en forma de vasculitis leucocitoclástica y artropatía. También se ha descrito un aumento de incidencia de otras neoplasias en los pacientes con tricoleucemia.

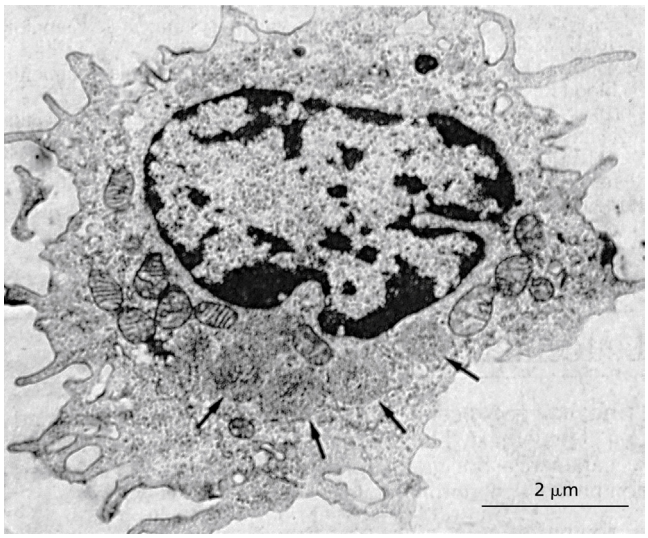


Figura 204-3 Tricoleucemia. Imagen de un tricoleucocito obtenida con el microscopio electrónico de transmisión. Obsérvense las prolongaciones citoplasmáticas, así como los complejos ribosómicos lamelares *(flechas)*.

Datos de laboratorio

La tricoleucemia no se caracteriza por leucocitosis, sino todo lo contrario: suele diagnosticarse a raíz del estudio de una pancitopenia o citopenias aisladas de grado variable. La monocitopenia es frecuente y muy característica. En una pequeña proporción de casos (20%) existe una leucocitosis superior a 10×10^9/L. En ocasiones, la enfermedad se acompaña de paraproteína.

Diagnóstico

El diagnóstico se sustenta en la identificación de tricoleucocitos en sangre periférica, médula ósea o bazo. Además de la morfología, los tricoleucocitos poseen un inmunofenotipo característico (v. tabla 204-1) en el que destaca la positividad para FMC7, CD20 y C22, así como para CD25, CD103 y CD123. La ciclina D1 se expresa débilmente. La mutación p.V600E del oncogén *BRAF* se observa en la mayoría de los casos de tricoleucemia, pero no es totalmente específica, ya que también se detecta en un pequeño porcentaje de pacientes con LLC y en otros tumores. La obtención de un aspirado de médula ósea puede ser difícil debido a la existencia de fibrosis. En la biopsia se observa la infiltración por las células linfoides atípicas («en huevo frito») y fibrosis reticulínica. La inmunohistoquímica, que incluye positividad de las células neoplásicas para la anexina A1 y DBA44, puede ser útil para esclarecer el diagnóstico. En muy raras ocasiones, el diagnóstico requiere del examen histopatológico del bazo, siendo característica la infiltración de la pulpa roja.

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial de la tricoleucemia hay que tener en cuenta principalmente el linfoma esplénico de la zona marginal, la tricoleucemia variante y el linfoma esplénico difuso de la pulpa roja, dado que las cuatro entidades cursan con esplenomegalia y presencia de linfocitos atípicos en sangre que pueden presentar algún tipo de protrusión citoplasmática.

Pronóstico

Con los tratamientos actuales el pronóstico es excelente para la mayoría de los pacientes, de manera que el 80%-90% de los enfermos tienen

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

una supervivencia global similar a la de la población general. La respuesta al tratamiento y el pronóstico son peores para el pequeño subgrupo de pacientes que carecen de mutación de *BRAF*, tienen los genes de *IGHV* no mutados o reordenan el subtipo VH4-34.

Tratamiento

Un 10% de los pacientes no requieren tratamiento por presentar un curso clínico poco agresivo. Los criterios para iniciar el tratamiento son: a) anemia con hemoglobina inferior a 100 g/L; b) neutropenia inferior a 1×10^9/L; c) trombocitopenia inferior a 100×10^9/L); d) esplenomegalia sintomática; e) infecciones repetidas; f) afección extraganglionar, y g) complicaciones autoinmunes.

La enfermedad responde muy bien a la pentostatina o a la cladribina. La tasa de respuestas completas es similar con ambos fármacos y se sitúa alrededor del 90%. La esplenectomía puede ser útil en algunos casos, particularmente en aquellos con esplenomegalia gigante. Los pocos casos resistentes a los análogos de las purinas pueden responder a rituximab. Nuevos fármacos en ensayo para casos refractarios son vemurafenib (inhibidor de *BRAF*) y moxetumomab pasudotox (anti-CD22 conjugado con una toxina).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Grever M. Hairy cell leukemia: update on molecular profiling and therapeutic advances. Blood Rev 2014;28:197-203.

■ TRICOLEUCEMIA VARIANTE

Concepto

La tricoleucemia variante incluye casos de SLPC cuyas células se asemejan a las de la tricoleucemia clásica, pero que a su vez muestran diferencias clínico-morfológicas (leucocitosis importante, ausencia de monocitopenia, presencia de nucléolo en los linfocitos atípicos) e inmunofenotípicas (ausencia de expresión de CD25 o anexina A1). Supone el 10% de todos los casos de tricoleucemia y afecta a pacientes de edad media-avanzada con un leve predominio masculino.

Cuadro clínico y datos de laboratorio

Al igual que en la forma clásica, los pacientes con tricoleucemia variante presentan síntomas derivados de las citopenias y la esplenomegalia. La leucocitosis es más constante que en la tricoleucemia clásica, siendo también frecuentes la trombocitopenia (50%) y la anemia (25%). El recuento de monocitos suele ser normal.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la identificación de los linfocitos en la extensión de sangre periférica, que se han definido como un «híbrido» entre un tricoleucocito y un prolinfocito. El nucléolo único y central es característico, así como las vellosidades citoplasmáticas, aunque también hay cierta variabilidad. Al contrario de la tricoleucemia clásica, no suele haber fibrosis medular, por lo que el aspirado de médula ósea no supone problema alguno. El inmunofenotipo es en parte similar al de la clásica (positivo para CD20, FMC7, CD11c y DBA44), pero con notables diferencias (negativo para CD25, CD123 y anexina A1) (v. tabla 204-1). La histología esplénica muestra una infiltración de la pulpa roja.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial más importante es con la tricoleucemia clásica, para lo que es útil la morfología, el fenotipo y la ausencia de la mutación de *BRAF*. También hay que descartar que se trate de un linfoma esplénico de la zona marginal o un linfoma esplénico difuso de la pulpa roja.

Pronóstico y tratamiento

El pronóstico es peor respecto al de la tricoleucemia clásica, dado que la enfermedad no responde adecuadamente a pentostatina o cladribina, aunque sí en combinación con rituximab y otros anticuerpos monoclonales. Los inhibidores de *BRAF* no desempeñan ningún papel debido a que estos casos carecen de la mutación.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Kreitman RJ, Wilson W, Calvo KR, Arons E, Roth L, Sapolsky J, et al. Cladribine with immediate rituximab for the treatment of patients with variant hairy cell leukemia. Clin Cancer Res 2013;19:6873-81.

■ LINFOMAS B LEUCEMIZADOS

Los linfomas afectan sobre todo los ganglios linfáticos y otros tejidos linfoides y se describen con detalle en el capítulo siguiente (v. cap. 205, Linfomas y otras enfermedades ganglionares). Sin embargo, en ocasiones lo que predomina es la afectación de la sangre y el bazo en ausencia de adenopatías.

Linfoma esplénico de la zona marginal

El linfoma esplénico de la zona marginal (LEZM) afecta por igual a varones y mujeres, y la mediana de edad de los pacientes ronda los 65 años en el momento del diagnóstico. Constituye el 2% de todas las neoplasias linfoides. Algunos pacientes presentan una infección concomitante por el virus de la hepatitis C, que muy probablemente está implicado en su patogenia. A menudo debuta con una leucocitosis moderada que se asocia frecuentemente a anemia, trombocitopenia, fenómenos autoinmunes o paraproteína. En la sangre periférica se pueden observar los linfocitos atípicos («linfocitos vellosos»), cuyas proyecciones citoplasmáticas tienden a estar localizadas en un polo de la célula y no alrededor de todo el citoplasma. Las alteraciones citogenéticas más frecuentes implican las siguientes regiones cromosómicas: 7q (40%), 3q (30%-80%) y 12q (15%-20%), siendo la primera la más específica de esta enfermedad. Los estudios genómicos han demostrado que la mutación más frecuente y específica del LEZM se localiza en el gen *KLF2* y se asocia a deleciones de 7q y buen pronóstico. También se ha detectado la presencia de mutaciones de *TP53, NOTCH2* y *MYD88* en un pequeño porcentaje de pacientes, asociándose las dos primeras a un pronóstico desfavorable junto con la ausencia de mutaciones en el gen *IGHV*.

El diagnóstico diferencial suele plantearse con la tricoleucemia, la tricoleucemia variante y el linfoma esplénico difuso de la pulpa roja. El inmunofenotipo se muestra en la tabla 204-1, aunque a menudo el diagnóstico de certeza sólo es posible tras el examen histopatológico del bazo. En la pulpa blanca del bazo se aprecia cómo las células tumorales rodean o sustituyen los centros germinales con desaparición del manto folicular, aunque también es constante la infiltración de la pulpa roja. En la médula ósea es típica, aunque no específica, la infiltración intrasinusoidal.

El pronóstico de esta enfermedad es favorable, con una mediana de supervivencia entre 5 y 10 años. Sólo deben tratarse los pacientes sintomáticos o con citopenias (anemia o trombocitopenia generalmente). La esplenectomía no sólo es útil para confirmar el diagnóstico, sino para corregir la anemia y la trombocitopenia. En los pacientes en los que la cirugía está contraindicada, el rituximab resulta muy eficaz. Otros quimioterápicos más convencionales (p. ej., ciclofosfamida, clorambucilo, fludarabina) también pueden emplearse en esta enfermedad. En los pacientes portadores de VHC se ha descrito la curación del linfoma en una elevada proporción de casos al erradicar el virus con interferón, ribavirina o los nuevos antivirales, de manera que el tratamiento del VHC se considera la terapia de elección en estos casos. La transformación histológica a linfoma difuso de células grandes se ha descrito en el 10%-20% de los casos y le confiere un pronóstico adverso.

Linfoma esplénico difuso de la pulpa roja

El linfoma esplénico difuso de la pulpa roja supone < 1% de los linfomas no Hodgkin y representa el 10% de los linfomas que se diagnostican tras una esplenectomía. La mayoría de los pacientes son mayores de 40 años sin predominancia de sexo. A menudo debuta con una leucocitosis leve que se asocia frecuentemente a trombocitopenia, siendo rara la anemia. La morfología de los linfocitos atípicos en la

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

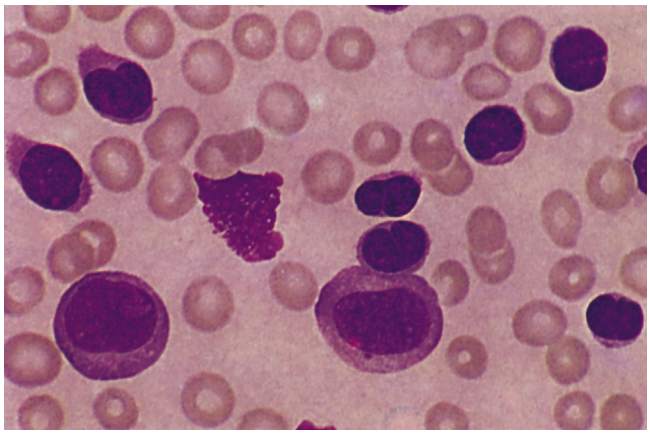


Figura 204-4 Linfoma leucemizado. Extensión de sangre periférica que muestra linfocitos de distinta forma y tamaño (células centrofoliculares). (May-Grünwald-Giemsa, ×1000.)

sangre periférica es similar a la del LEZM y el fenotipo es inespecífico (CD20+, DBA44+, CD25–, CD103–, CD123–). Las alteraciones citogenéticas son también inespecíficas y se han descrito alteraciones de *TP53*. La infiltración medular es intrasinusoidal, como en el LEZM. El diagnóstico diferencial suele plantearse con la tricoleucemia, la tricoleucemia variante y el LEZM. Para la confirmación diagnóstica es necesaria la esplenectomía. El pronóstico de esta enfermedad es muy favorable, y la respuesta a la esplenectomía suele ser muy duradera.

Linfoma folicular leucemizado

Entre un 10% y un 30% de los pacientes con linfoma folicular presentan células neoplásicas circulantes en sangre periférica, ya sea en el momento del diagnóstico o durante la evolución de su enfermedad (fig. 204-4). El estudio mediante citometría de flujo demuestra la invasión de la sangre periférica y médula ósea en un buen número de casos en los que esta no puede identificarse por métodos convencionales. Morfológicamente, las células pueden ser centrocitos (o células hendidas) o centroblastos. El inmunofenotipo se muestra en la tabla 204-1, y la detección de la t(14;18)(q32;q21) mediante citogenética o FISH puede ser de utilidad. El pronóstico y el tratamiento del linfoma folicular se exponen en el capítulo 205.

Linfoma linfoplasmocitoide

Las células neoplásicas de estos linfomas varían entre células pequeñas de aspecto maduro y células linfoplasmocitoides. La leucocitosis es moderada y es constante la presencia de paraproteína, habitualmente de tipo IgM. El diagnóstico diferencial debe efectuarse con la LLC y el LEZM. Además de los marcadores típicos de estirpe B (CD19, CD20), las células tumorales pueden expresar marcadores típicos de célula plasmática (p. ej., CD38), así como Ig intracitoplasmática (v. tabla 204-1). Recientemente se ha descrito la mutación p.L265P del gen *MYD88* como característica de la enfermedad, aunque no es del todo específica. La macroglobulinemia de Waldenström es una variedad del linfoma linfoplasmocitoide en la que el componente monoclonal IgM es superior a 30 g/L (v. cap. 206, Gammapatías monoclonales). Cursa con adenopatías, organomegalias y ocasionalmente síndrome de hiperviscosidad.

Linfoma de células del manto leucemizado

El linfoma de células del manto (LCM) representa el 5%-10% de todos los linfomas. La t(11;14)(q13;q32) y la sobreexpresión de ciclina D1 (CCDN1) y de SOX11 son características de este linfoma. Las células son prácticamente siempre CD5+, pero, a diferencia de la LLC, la expresión de IgS y CD20 es intensa y en general es negativa para CD23 (v. tabla 204-1). Las características, el pronóstico y el tratamiento del LCM se comentan en el capítulo 205, Linfoma y otras enfermedades ganglionares. Cabe resaltar, sin embargo, que el LCM en el que predomina la leucemización y la esplenomegalia sobre la afectación adenopática suele tener, a diferencia de la mayoría de LCM, un curso clínico más indolente.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Iannitto E, Tripodo C. How I diagnose and treat splenic lymphomas. Blood 2011;117:2585-95.

Kanellis G, Mollejo M, Montes-Moreno S, Rodriguez-Pinilla SM, Cigudosa JC, Algara P, et al. Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma: revision of a series of cases reveals characteristic clinico-pathological features. Haematologica 2010;95:1122-9.

Parry M, Rose-Zerilli MJ, Ljungström V, Gibson J, Wang J, Walewska R, et al. Genetics and prognostication in splenic marginal zone lymphoma: revelations from deep sequencing. Clin Cancer Res 2015;21:4174-83.

Pozo AL, Godfrey EM, Bowles KM. Splenomegaly: investigation, diagnosis and management. Blood Rev 2009;23:305-11.

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS DE ESTIRPE T

■ LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA T

Concepto

La leucemia prolinfocítica T es, dentro de su rareza, una de las formas más frecuentes de síndromes linfoproliferativos T con expresión leucémica.

Cuadro clínico

Afecta a adultos con una media de edad de 65 años y es más frecuente en varones. La presentación de la enfermedad suele ser aguda, con síntomas generales y fiebre. Los signos más frecuentes son hiperleucocitosis ($> 100 \times 10^9$/L) y esplenomegalia, aunque también pueden observarse adenopatías, hepatomegalia y lesiones cutáneas. Una minoría de pacientes no presenta síntomas y se diagnostica de forma casual. Los pacientes con ataxia-telangiectasia están especialmente predispuestos a padecer LPL-T.

Diagnóstico

La cifra de leucocitos suele ser superior a 100×10^9/L, con más de un 90% de prolinfocitos (fig. 204-5). En una tercera parte de los enfermos se encuentra anemia y trombocitopenia. La médula ósea se halla densamente infiltrada por prolinfocitos de tamaño mediano o pequeño de núcleo con nucléolo visible y citoplasma intensamente basófilo que puede tener prolongaciones en forma de «mamelones». Sin embargo, en algunos casos predominan las células pequeñas o de núcleo cerebriforme y el nucléolo sólo es visible mediante microscopía electrónica. El inmunofenotipo es

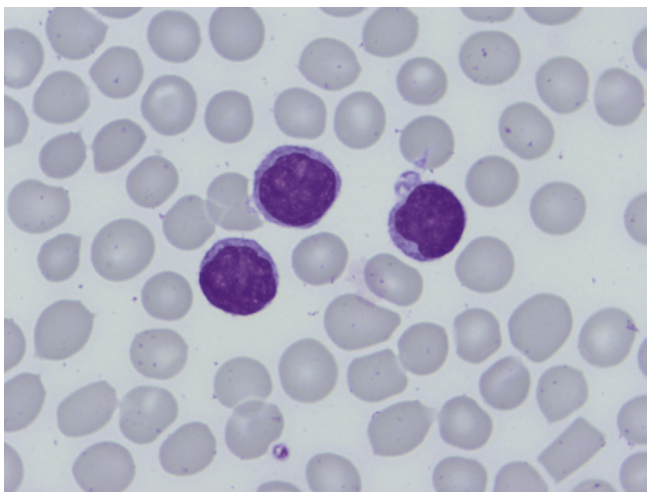


Figura 204-5 Sangre periférica de un paciente con una leucemia prolinfocítica T. (May-Grünwald-Giemsa, ×1000.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 204-4 Características inmunofenotípicas y moleculares de los síndromes linfoproliferativos crónicos de células T

	TCRαβ	TCRγδ	CD2	CD3	CD5	CD7	CD4	CD8	CD25	OTROS
LLGG-T	+	–	+	+	–/+	–/+	–	+	–	CD16(+), CD56(–), CD57(+), TIA-1(+)*, granzima B(+)*
LPL-T	+	+	+	+/–		+	+	–	+/–	Oncogén *TCL1* (14q32.1)
LLTA			+	+	+	–	+	–	++	HTLV-I(+); FOXP3(+)
Sézary	+	–	+	+	+	–	+	–/+		

LLGG-T: leucemia de linfocitos granulares grandes; LLTA: leucemia/linfoma T del adulto; LPL-T: leucemia prolinfocítica-T.

el de una célula postímica (TdT–, CD1a–) positiva para CD2, CD5 y con intensa expresión de CD7 (tabla 204-4). La LPL-T suele ser CD4+/CD8–, aunque también se han descrito casos CD4+/CD8+. En el estudio histológico del bazo se observa infiltración de las pulpas roja y blanca, y en la biopsia cutánea, infiltrados linfoides en la dermis sin epidermotropismo (a diferencia del síndrome de Sézary).

La leucemia prolinfocítica T posee alteraciones citogenéticas características: inv(14) (q11;q32), que se observa en el 80% de los casos; t(14;14) (q11;q32), en el 10% de los casos, y trisomía 8 o iso8q, detectable en el 50%; anomalías que están relacionadas con el reordenamiento de diversos oncogenes *(TCL1, MPTC1)*. La trisomía 8 y el iso8q afectan a ambos brazos del cromosoma 8 y se correlacionan con expresión de la proteína que codifica el oncogén *MYC*. El gen de la ataxia-telangiectasia, *ATM* (11q23), está mutado o delecionado en más del 60% de los pacientes, lo que explica la propensión de los enfermos con ataxia-telangiectasia a padecer la enfermedad.

Pronóstico

En la mayoría de los casos, el curso clínico es agresivo, con una mediana de supervivencia inferior a 2 años. La causa de muerte más frecuente son las infecciones.

Tratamiento

El tratamiento de elección es el alemtuzumab (anti-CD52), que se debe administrar específicamente por vía endovenosa y no subcutánea. Los análogos de las purinas, particularmente la pentostatina, también pueden ser eficaces. En pacientes jóvenes se deberá considerar consolidar la respuesta mediante TPH alogénico o autólogo en su defecto.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Dearden CE, Khot A, Else M, Hamblin M, Grand E, Roy A, et al. Alemtuzumab therapy in T-cell prolymphocytic leukemia: comparing efficacy in a series treated intravenously and a study piloting the subcutaneous route. Blood 2011;118:5799-802.

Kiel MJ, Velusamy T, Rolland D, Sahasrabuddhe AA, Chung F, Bailey NG, et al. Integrated genomic sequencing reveals mutational landscape of T-cell prolymphocytic leukemia. Blood 2014;124:1460-72.

LEUCEMIA DE LINFOCITOS GRANULARES GRANDES DE ESTIRPE T

Concepto

La leucemia de linfocitos granulares grandes de estirpe T constituye el 85% de todos los casos de leucemias de linfocitos granulares (el 15% restante son de estirpe NK) y representa menos del 5% de los síndromes linfoproliferativos.

Etiopatogenia y fisiopatología

Los linfocitos granulares grandes constituyen el 10%-15% del total de linfocitos presentes en la sangre periférica de los adultos. En condiciones normales, los linfocitos granulares grandes se activan tras el reconocimiento antigénico para posteriormente expandirse y finalmente entrar en apoptosis tras la erradicación del antígeno. En la leucemia de linfocitos granulares grandes, estas células persisten por dos motivos principales: a) predominio de señales de supervivencia, y b) inhibición de la apoptosis. Esto se produce por varios mecanismos: bloqueo de las señales derivadas de la activación de Fas/FasL, exceso de producción de interleucina-15 y *platelet-derived growth factor* y activación constitutiva de los ejes PI3K/AKT, NF-κB y JAK/STAT.

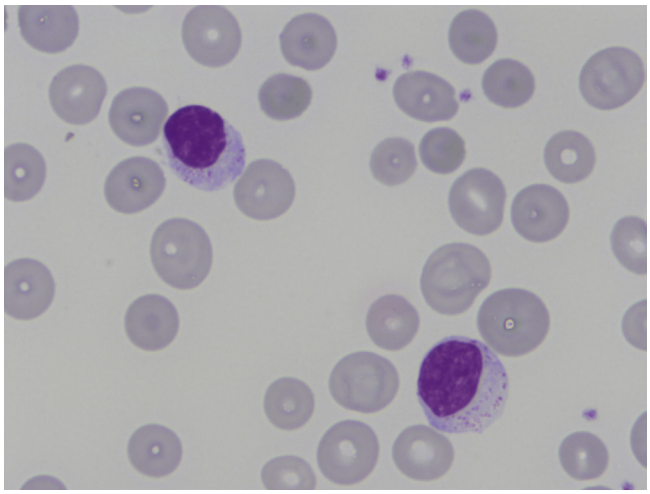


Figura 204-6 Sangre periférica de un paciente con leucemia de linfocitos granulares grandes T. (May-Grünwald-Giemsa, ×1000.)

Cuadro clínico

Hoy en día, un porcentaje significativo de pacientes está asintomático en el momento del diagnóstico, al que se llega de forma casual. Sin embargo, dos terceras partes de los pacientes acaban desarrollando síntomas. Entre los pacientes sintomáticos, la neutropenia está presente en el 80% de los pacientes y es grave en el 45% de ellos. Esta neutropenia se acompaña de infecciones de repetición, anemia (20%), trombocitopenia (20%) y fenómenos autoinmunes (40%) entre los que destacan por su frecuencia la artritis reumatoide y el síndrome de Felty (artritis reumatoide, neutropenia y esplenomegalia). En la exploración física, el signo más frecuente es la esplenomegalia (50% de los casos), mientras que las adenopatías y lesiones cutáneas son infrecuentes.

Diagnóstico

El diagnóstico de leucemia de linfocitos granulares grandes debe plantearse ante cualquier citopenia sin causa evidente, particularmente cuando se trata de una neutropenia asociada a una linfocitosis leve o moderada. En sangre periférica se observan linfocitos grandes con núcleo redondeado y citoplasma amplio y transparente sobre el que destaca la granulación azurófila (fig. 204-6). Estos linfocitos, sin embargo, no son específicos de esta enfermedad, sino que también pueden observarse en otras situaciones (v. Diagnóstico diferencial). Los linfocitos propios de la leucemia de linfocitos granulares grandes T expresan CD2, CD3, receptor de células T-(TCR)-α/β, CD8, CD57, TIA1 y *granzima B* (v. tabla 204-4). La infiltración medular suele ser moderada y adopta un patrón intersticial. Para la confirmación diagnóstica es preciso demostrar la monoclonalidad de las células tumorales, habitualmente mediante PCR, pero también mediante citometría de flujo.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico diferencial

Es crucial diferenciar la leucemia de linfocitos granulares grandes de las linfocitosis reactivas que pueden observarse en situaciones muy diversas, incluyendo infecciones víricas, enfermedades autoinmunes, linfoma, síndrome mielodisplásico, esplenectomía, tratamiento con dasatinib, trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, trasplante hepático y renal y otras.

Pronóstico

La mediana de supervivencia es superior a 10 años. Los enfermos pueden fallecer debido a infecciones y cuadros sépticos, pero rara vez a causa de la progresión de la enfermedad. Una pequeña parte de los casos (menos del 5%) acaba por desarrollar un linfoma agresivo.

Tratamiento

El tratamiento solamente está indicado en caso de citopenias graves (habitualmente neutropenia inferior a $0{,}5 \times 10^9$/L), infecciones de repetición o enfermedad autoinmune activa. Se recomiendan fármacos inmunosupresores como metotrexato, ciclosporina A, ciclofosfamida o prednisona, si bien cualquiera de ellos puede tardar hasta 4 meses en hacer efecto. En el único ensayo clínico prospectivo realizado hasta la fecha, la tasa de respuestas al metotrexato fue del 38%, mientras que los pacientes refractarios a dicho tratamiento sí que respondieron a la ciclofosfamida en el 62% de los casos. Los análogos de las purinas y el alemtuzumab pueden ser útiles en los casos refractarios al tratamiento inmunosupresor. En el caso de neutropenia extrema debe considerarse la administración de G-CSF, sobre todo en presencia de infecciones.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Loughran Jr TP, Zickl L, Olson TL, Wang V, Zhang D, Rajala HL, et al. Immunosuppressive therapy of LGL leukemia: prospective multicenter phase II study by the Eastern Cooperative Oncology Group (E5998). Leukemia 2015;29:886-94.

Steinway SN, LeBlanc F, Loughran Jr TP. The pathogenesis and treatment of large granular lymphocyte leukemia. Blood Rev 2014;28:87-94.

■ LEUCEMIA/LINFOMA T DEL ADULTO

Concepto

La leucemia/linfoma T del adulto es una enfermedad que se observa casi de forma exclusiva en Japón, Caribe, África central, Sudamérica y Oriente Medio y que se debe a la infección por el virus linfotrópico humano tipo I (HTLV-I), endémico en estas regiones. El curso clínico es altamente variable con formas sumamente agudas y otras de tipo crónico.

Etiología

La leucemia/linfoma T del adulto está causada por el HTLV-I, pero los mecanismos exactos por los que se produce la malignización de los linfocitos T sólo se conocen en parte. Así, sólo el 1%-4% de los portadores del virus desarrollan la enfermedad.

Cuadro clínico

Existen diversas formas de presentación: preclínica, indolente *(smoldering),* de tipo leucemia (aguda o crónica) y linfomatosa. La forma preclínica está a caballo entre los portadores asintomáticos del HTLV-I y los enfermos claramente sintomáticos. Se caracteriza por la aparición de linfocitos atípicos en sangre periférica en un paciente asintomático. Las formas de tipo leucemia aguda o linfoma (60% de todos los casos) son las más agresivas, con importante malestar general, adenopatías, organomegalias, lesiones cutáneas, osteólisis e hipercalcemia. A lo largo de su curso clínico, aunque particularmente en sus fases avanzadas, la enfermedad puede afectar a los pulmones, el tubo digestivo y el SNC. Las infecciones oportunistas son frecuentes, dado el importante grado de inmunosupresión de los pacientes.

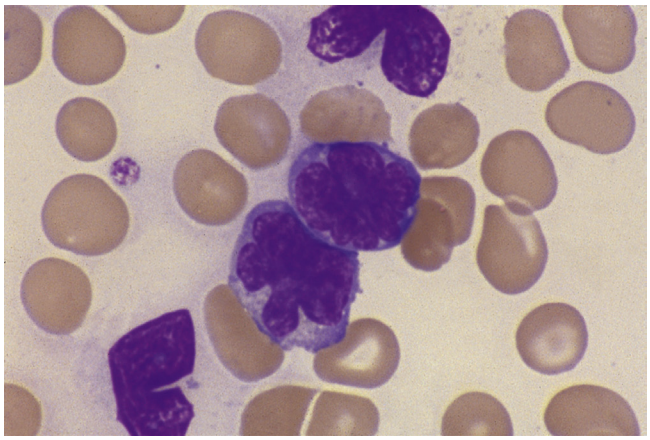


Figura 204-7 Frotis de sangre periférica de un paciente con una leucemia/linfoma T del adulto, en el que se aprecian linfocitos con un núcleo polilobulado (células «en flor»). (May-Grünwald-Giemsa, ×1000.)

Datos de laboratorio

Mientras en las formas de presentación aguda la leucocitosis con presencia de linfocitos atípicos es constante, en las variedades crónicas el recuento leucocitosis suele ser normal. El núcleo de los linfocitos atípicos tiene habitualmente forma «de flor» (fig. 204-7). El inmunofenotipo es el de un linfocito T CD4+ con marcadores de activación (CD25, HLA-DR y CCR4). Es frecuente la pérdida de expresión de CD7 y a veces de CD3 (v. tabla 204-4). Las alteraciones citogenéticas no son características. La LDH está elevada y es frecuente la hipercalcemia. Los ganglios linfáticos presentan una infiltración por células linfoides pleomórficas.

Diagnóstico

En los lugares donde la enfermedad es frecuente, el diagnóstico suele realizarse con facilidad. Sin embargo, en las formas puramente linfomatosas, y en zonas no endémicas, para llegar al diagnóstico de la enfermedad se requiere un alto grado de sospecha clínica y el estudio virológico de HTLV-I es fundamental.

Pronóstico

El pronóstico es desfavorable, si bien varía mucho según la forma de presentación de la enfermedad. En la forma aguda y linfomatosa, la mediana de supervivencia es de 1 a 5 años. Las infecciones oportunistas derivadas de la inmunodepresión o la progresión de la enfermedad son las principales causas de muerte. Las formas crónica y estable tienen mejor pronóstico, pero siempre acaban por progresar a la forma aguda de la enfermedad.

Tratamiento

En las formas leucémicas, la combinación de zidovudina e IFN-α resulta muy eficaz, sobre todo en las formas crónicas. En las formas linfomatosas, el tratamiento debe ser como en los linfomas agresivos con poliquimioterapia alternante acompañada de tratamiento antirretroviral. En casos seleccionados, debe considerarse el TPH alogénico. También se está probando en ensayo clínico el uso de mogamulizumab (anti-CCR4).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bazarbachi A, Suárez F, Fields P, Hermine O. How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma. Blood 2011;118:1736-45.

■ SÍNDROME DE SÉZARY

Concepto

Los linfomas de estirpe T afectan con frecuencia a la piel, pero no deben confundirse con aquellos linfomas que afectan de forma

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

exclusiva o primordial la piel *(linfomas T cutáneos)*, que se detallan en el capítulo 205, Linfomas y otras enfermedades ganglionares. Dentro de este último grupo destaca el síndrome de Sézary, que es un linfoma T cutáneo con afectación leucémica.

Cuadro clínico

El síndrome de Sézary afecta típicamente a varones mayores de 60 años y se caracteriza por la presencia de eritrodermia, linfocitos atípicos con núcleo cerebriforme (células de Sézary) en la sangre y adenopatías generalizadas. Otros síntomas son prurito, alopecia, ectropión, hiperqueratosis palmoplantar y onicodistrofia.

Datos de laboratorio

La leucocitosis suele ser moderada (12-15 $\times$ 10^9/L), con presencia de células de Sézary. El inmunofenotipo de las células atípicas es el de un linfocito T maduro CD4+, y es característica la pérdida de antígenos comunes de los linfocitos T (CD7 y CD26) (v. tabla 204-4). Desde un punto de vista citogenético, son frecuentes los cariotipos complejos sin que se hayan identificado alteraciones específicas. Entre las anomalías genómicas más comunes destacan alteraciones que afectan a *TP53* y *CDKN2A*. La médula ósea puede no estar infiltrada, algo inhabitual en los SLPC con expresión leucémica.

Diagnóstico

Los elementos claves en el diagnóstico de síndrome de Sézary son: 1) eritrodermia difusa, por lo general en más del 80% de la superficie corporal, y 2) presencia en sangre periférica de células de Sézary. Además, para el diagnóstico es necesario que el recuento de células de Sézary sea superior a 1 $\times$ 10^9/L, el cociente de linfocitos CD4/CD8 sea superior a 10 o se constate la pérdida antigénica por citometría de flujo. El estudio histopatológico de la piel muestra, entre otros rasgos, una infiltración de la dermis y epidermis por las células de Sézary (epidermotropismo).

Pronóstico

El síndrome de Sézary es una enfermedad cuya supervivencia a los 5 años se estima en el 10%-20%. La mayoría de los pacientes fallecen a consecuencia de infecciones oportunistas.

Tratamiento

Existen múltiples opciones terapéuticas para el síndrome de Sézary, pero ninguna de gran eficacia. Entre los tratamientos dirigidos a la piel destacan la fotoféresis extracorpórea y la radioterapia corporal total con electrones *(electron-beam)*. Entre los tratamientos sistémicos son útiles los inmunomoduladores (IFN-α y retinoides), el alemtuzumab, los análogos de purinas y pirimidinas (pentostatina, gemcitabina) y la poliquimioterapia convencional (CHOP). Recientemente se han probado también inhibidores de las desacetilasas de histonas (vorinostat y romidepsina), con resultados prometedores. El TPH alogénico puede ser eficaz y es un procedimiento que debe considerarse en pacientes jóvenes con enfermedad avanzada.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. J Am Acad Dermatol 2014;70:205e1-e2116.

Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. J Am Acad Dermatol 2014;70:223e1-e2317.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

LINFOMAS Y OTRAS ENFERMEDADES GANGLIONARES

Capítulo 205

A. López Guillermo | F. Bosch Albareda

LINFOMAS MALIGNOS

CLASIFICACIÓN

En el capítulo 199 se han descrito con detalle los principales aspectos biológicos y la clasificación actual de las neoplasias hematológicas, entre ellas las neoplasias linfoides, objeto del presente capítulo. Así pues, es importante tener presente dicho capítulo para seguir correctamente el actual.

CUADRO CLÍNICO

En la clasificación de los linfomas cada uno de los subtipos histológicos se considera una entidad nosológica con características biológicas y clínicas particulares. De todas maneras, muchos linfomas comparten aspectos de presentación clínica, pronóstico y tratamiento. En realidad, la aproximación diagnóstica, el estudio de extensión, muchos de los factores pronósticos y, por el momento, la mayoría de los tratamientos son comunes a todos ellos.

Con respecto a la presentación clínica, la afección ganglionar es el dato clínico más característico. Por ese motivo, resulta de interés conocer las principales regiones linfáticas del organismo que se detallan en la figura 205-1. La presencia, tamaño y distribución de las adenopatías varían notablemente de un tipo de linfoma a otro: adenopatías generalizadas y simétricas, con una larga historia previa, en los linfomas indolentes, frente a localizadas y de aparición reciente en los linfomas agresivos. La presencia de masas adenopáticas de gran tamaño debe reseñarse siempre, ya que se trata de un parámetro de mal pronóstico. En ocasiones, estas masas provocan síntomas por compresión de las estructuras adyacentes, como los vasos sanguíneos, linfáticos o las vías aéreas (síndrome de vena cava superior, linfedema, dificultades respiratorias). En una cuarta parte de los casos el linfoma tiene su origen en territorios extraganglionares, como la piel, el tubo digestivo, el SNC o el pulmón. Por su parte, la afección secundaria de territorios extraganglionares puede tener lugar en prácticamente cualquier órgano. Algunos pacientes presentan síntomas generales. La febrícula de predominio nocturno, la sudoración profusa con frecuencia también de predominio nocturno y la pérdida de peso son los más frecuentes y se conocen como *síntomas B*. Se observan sobre todo en las formas más avanzadas y agresivas de la enfermedad. Asimismo, el prurito generalizado y resistente al tratamiento puede ser síntoma de linfoma, sobre todo en su variedad de Hodgkin. Por último, lo que en ocasiones conduce al diagnóstico es el hallazgo de esplenomegalia aislada o de anomalías en los análisis de sangre, con presencia de una moderada leucocitosis con predominio de células linfoides atípicas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de un linfoma debe ser histológico. Siempre que sea posible hay que tomar muestra ganglionar, ya que el ganglio linfático es el origen del linfoma y es en la adenopatía donde se realizará con mayor seguridad tanto el diagnóstico de linfoma como la caracterización detallada del mismo. Incluso cuando se llega al diagnóstico por la biopsia

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

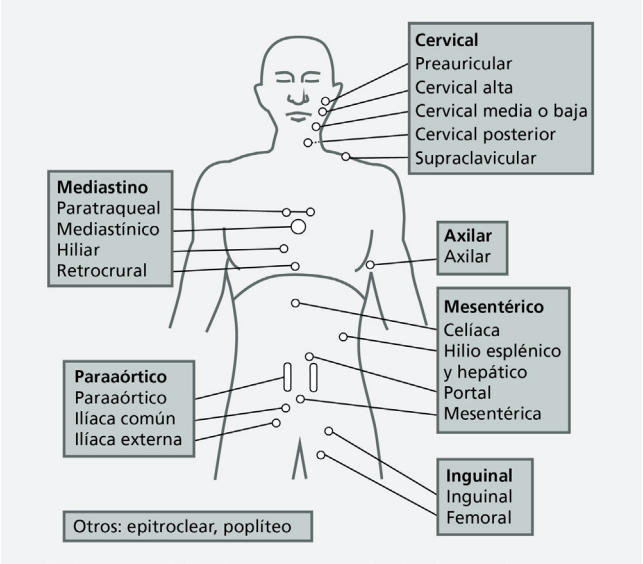


Figura 205-1 Principales territorios ganglionares.

Cuadro 205-1 Estudio de extensión a realizar tras el diagnóstico de linfoma

- Anamnesis
- Exploración física detallada
- VSG
- Hemograma completo
- Parámetros bioquímicos generales
- LDH y β_2-microglobulina séricas
- Serologías víricas (HIV, VHB y VHC)
- Radiografía simple de tórax
- Biopsia de médula ósea
- TC
- PET-TC*
- En casos seleccionados
  - Biopsia de otros órganos afectos
  - Endoscopias (respiratoria o digestiva)
  - RM
  - Punción lumbar

* Si se practica una PET-TC, no es preciso hacer una TC.
LDH: lactato deshidrogenasa; PET: tomografía por emisión de positrones; TC: tomografía computarizada; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Cuadro 205-2 Clasificación de Ann Arbor del estadio clínico de los linfomas malignos

- **Estadio I:** afección de un único territorio ganglionar o una única localización extralinfoide (I_E)
- **Estadio II:** afección de dos o más territorios ganglionares o estructuras linfoides en el mismo lado del diafragma
- **Estadio III:** afección de territorios ganglionares o estructuras linfoides a ambos lados del diafragma
- **Estadio IV:** afección diseminada de una o más localizaciones extralinfáticas, con o sin afección ganglionar
- *Enfermedad extraganglionar:* se añade el sufijo «E» si la extensión es por contigüidad; si se trata de afección a distancia debe considerarse estadio IV
- *Sintomatología general:* se añade el sufijo «A» o «B» en ausencia o presencia, respectivamente, de cualquiera de los siguientes signos: a) pérdida de peso > 10% durante los 6 meses previos al diagnóstico y que no puede explicarse por otros motivos; b) fiebre > 38 °C persistente o remitente un mes antes del diagnóstico, y c) sudoración nocturna profusa durante el mes anterior al diagnóstico
- *Enfermedad voluminosa* (bulky): se considera si existen: a) masa ≥ 1/3 de la anchura mediastínica, o b) masa adenopática ≥ 10 cm de diámetro

de un tejido extraganglionar, de interpretación muchas veces difícil, la biopsia de un ganglio periférico puede ser de gran ayuda. El estudio citológico tras punción aspirativa con aguja fina está formalmente desaconsejado para el diagnóstico de los cuadros adenopáticos, ya que no permite un análisis detallado del ganglio, de su estructura y composición celular.

La elección de la adenopatía en la que se ha de realizar la biopsia es de gran trascendencia. En efecto, siempre que sea posible deben escogerse los ganglios situados en las regiones supraclaviculares o laterocervicales en vez de los axilares o inguinales, donde las lesiones reactivas inespecíficas son mucho más comunes. Una vez extirpada la adenopatía, y antes de fijarla, se pueden efectuar improntas ganglionares y reservar parte de la muestra para estudio por citometría de flujo. La congelación de parte de la muestra ha sido muy útil en el avance de los conocimientos fisiopatológicos de los linfomas, ya que algunas técnicas sólo son factibles a partir de tejido congelado. Junto con la morfología convencional, otras técnicas importantes son el estudio inmunofenotípico mediante anticuerpos monoclonales y las técnicas de citogenética y biología molecular. En la práctica clínica, el estudio inmunofenotípico básico debe efectuarse de forma sistemática, mientras que el resto de técnicas se aplican a casos seleccionados.

ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Como en cualquier enfermedad neoplásica, el pronóstico y el tratamiento del paciente dependen en parte de la extensión del linfoma. En el cuadro 205-1 se indican las exploraciones que deben realizarse como norma general. Además de la anamnesis y de una exploración física detallada se requiere un hemograma completo, la VSG y un estudio bioquímico del suero que incluya los parámetros de función renal, hepática, proteinograma, LDH y β_2-microglobulina. Es importante disponer asimismo de una radiografía simple de tórax y de un ECG previos al tratamiento. Para determinar la extensión de la enfermedad hay que efectuar un estudio mediante TC de tórax, abdomen y pelvis, así como una biopsia de médula ósea. Más recientemente, la tomografía por emisión de positrones (PET) se considera una prueba estándar para todos los tipos histológicos con avidez por el radiotrazador. Esta técnica es más sensible que la TC convencional en el estudio de extensión inicial y es muy útil en la reevaluación de la enfermedad. Cuando existe sospecha de infiltración de algún órgano debe efectuarse una biopsia del mismo. En casos seleccionados hay que hacer otras exploraciones complementarias. Las endoscopias, tanto respiratorias como digestivas (fibrogastroscopia, rectoscopia o fibrocolonoscopia), tienen un importante papel tanto para la obtención de la biopsia diagnóstica como en el estudio de extensión cuando se sospecha infiltración de estos territorios. La punción lumbar exploratoria con estudio citológico del LCR es obligatoria en subtipos histológicos con alto riesgo de infiltración del SNC, como el linfoma linfoblástico o el linfoma de Burkitt. La RM es la exploración de referencia en los linfomas del sistema nervioso central. Por último, las gammagrafías con ^{99}Tc (ósea) o con ^{67}Ga han perdido protagonismo y sólo se utilizan en situaciones especiales.

El grado de extensión de la enfermedad se valora tradicionalmente mediante la clasificación de Ann Arbor (cuadro 205-2), elaborada en un principio para el linfoma de Hodgkin y aplicada posteriormente a todos los linfomas. Se distinguen cuatro estadios clínicos: estadio I, en que existe afección de un solo territorio ganglionar por parte del linfoma; estadio II, en que se hallan afectas dos o más áreas a un solo lado del diafragma; estadio III, con afección de dos o más territorios a ambos lados del diafragma, y estadio IV, donde se produce diseminación a distancia por vía hematógena. El valor clínico de los estadios de Ann Arbor se ha perdido progresivamente con la aparición de tratamientos más eficaces que no dependen tan sustancialmente de la extensión del linfoma.

SECCIÓN XIV

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TRATAMIENTO Y VALORACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA

El tratamiento varía según el tipo histológico de linfoma y su extensión. En la mayoría de los linfomas se basa en el empleo de quimioterapia o inmunoquimioterapia, esto es, la combinación de quimioterapia con un AcMo. La radioterapia puede ser útil en formas localizadas de la enfermedad y como tratamiento complementario. Los AcMo pueden conjugarse con sustancias radiactivas en una modalidad terapéutica que se conoce como *radioinmunoterapia.* En los casos resistentes al tratamiento o que recaen a los pocos meses de concluido el mismo, el TPH puede ser la única opción terapéutica con potencial curativo. Recientemente se han desarrollado enormemente las denominadas *moléculas pequeñas con acción específica,* un tipo de «terapia diana». Algunas ya han mostrado eficacia en pacientes refractarios y se están ensayando en fases más precoces.

La respuesta al tratamiento y su rapidez son variables pronósticas muy importantes. La respuesta debe valorarse durante el tratamiento y de forma muy especial una vez finalizado el mismo. Si a lo largo del tratamiento se advierte que el linfoma no responde o progresa, es preciso cambiar de inmediato la estrategia terapéutica. Una vez completado el tratamiento, se distinguen los siguientes tipos de respuesta:

- *Respuesta completa (RC).* Desaparición de todo signo o síntoma de la enfermedad. La presencia de masas residuales de significado dudoso es un problema bastante frecuente. En estos casos, la biopsia de tal masa si resulta accesible es lo más aconsejable. Si no es así, la PET-TC es la mejor opción para determinar si existen o no células tumorales viables en la masa residual. La negatividad de la PET-TC permite considerar al paciente en remisión completa a pesar de que persistan masas residuales en la TC.
- *Respuesta parcial.* Reducción de más del 50% de la masa tumoral, pero con persistencia de enfermedad.
- *Enfermedad estable.* No hay respuesta, pero tampoco evidencia de progresión del linfoma.
- *Progresión.* Fracaso total del tratamiento con evidencia de progresión de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32:3059-68.

LINFOMA DE HODGKIN

CONCEPTO Y ORIGEN CELULAR

El linfoma de Hodgkin (LH) representa aproximadamente el 20% de todos los linfomas. Se trata de una enfermedad neoplásica de estirpe linfoide B en la que la OMS distingue dos grandes formas: la variedad clásica de LH, que representa el 95% de los casos y está constituida por cuatro subtipos, y la variedad de predominio linfocítico nodular, que supone el 5% de los casos.

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

En los países occidentales, el LH presenta una distribución de edad bimodal, con un pico entre la segunda y tercera décadas de la vida y otro alrededor de la secta década. El diagnóstico es más frecuente en varones, especialmente en la infancia y en las décadas medias y últimas de la vida. En los países en desarrollo, la incidencia en los adultos jóvenes es menos importante o prácticamente inexistente.

La etiología del LH es desconocida. Algunos agentes infecciosos, particularmente el EBV, podrían estar implicados en la patogénesis de la enfermedad. En más del 50% de los pacientes se detecta el virus en las muestras tumorales, generalmente con un patrón de latencia de la infección de tipo 2. La positividad es mayor en el subtipo celularidad mixta (60%-70%) que en la esclerosis nodular (15%-30%). Los pacientes con antecedentes de mononucleosis infecciosa tendrían más riesgo de desarrollar LH. Los enfermos inmunodeprimidos desarrollan con más frecuencia LH. Así, en los pacientes con infección por HIV hay una mayor incidencia de LH, si bien el diagnóstico de LH no constituye un criterio de sida. La mayoría de los casos en esta población son EBV+. Finalmente, existe cierta predisposición genética. Un 1% de los casos presenta antecedentes familiares de LH, y los hermanos de los pacientes tienen cinco veces más riesgo de padecer este linfoma; este riesgo es mayor en gemelos monocigotos.

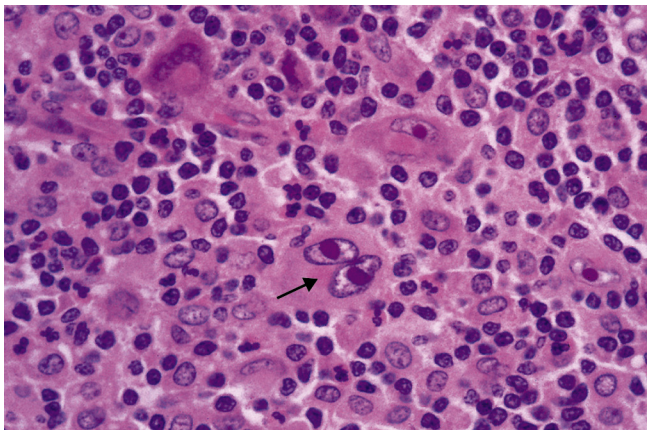


Figura 205-2 Linfoma de Hodgkin. Típica célula de Reed-Sternberg *(flecha)* en el centro de la figura con núcleo bilobulado y grandes nucléolos centrales. Se observan también algunas otras células grandes en un fondo de células reactivas. (Hematoxilina-eosina, ×400.)

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los aspectos anatomopatológicos del LH se detallan en el capítulo 199. En la figura 205-2 se muestra una biopsia característica.

CUADRO CLÍNICO

La mayoría de los pacientes se diagnostican por presentar adenopatías no dolorosas, de consistencia elástica, generalmente en cuello y zona supraclavicular (60%-80%), en zona axilar (10%-20%) o en zona inguinal (10%). La afección mediastínica acompañante es frecuente (70%), mientras que la afección exclusivamente infradiafragmática es rara (10%). La segunda forma de presentación más común es la detección de una masa mediastínica detectada por radiología simple al estudiar síntomas inespecíficos (tos, dolor torácico, disnea). El síndrome de vena cava superior es raro.

Los pacientes suelen presentar síntomas B (fiebre, sudoración nocturna o pérdida de peso). La fiebre de Pel-Ebstein, aunque infrecuente, es característica del LH y consiste en una fiebre intermitente que recurre en días o semanas y que dura una o dos semanas. El prurito, que no es un síntoma B, aparece en el 10%-15% de los enfermos y puede preceder en varios meses al diagnóstico de la enfermedad.

La variedad de predominio linfocítico nodular del LH presenta características clínicas propias diferentes del LH clásico. Así, es mucho más frecuente en varones jóvenes que acuden por adenopatías periféricas de lento crecimiento. En general se diagnostica en estadios iniciales; es muy infrecuente la afección mediastínica y la aparición de síntomas generales. El diagnóstico diferencial debe hacerse con las linfadenopatías reactivas y con el predominio linfocítico del LH clásico.

El LH puede acompañarse de diversas manifestaciones paraneoplásicas: colestasis hepática, dolor adenopático por la ingesta de alcohol, síndrome nefrótico por cambios mínimos, lesiones cutáneas como ictiosis o urticaria, degeneración del cerebelo o fenómenos autoinmunes (anemia o plaquetopenia autoinmune).

DATOS DE LABORATORIO

La VSG puede estar muy elevada en un porcentaje de casos. El hemograma suele ser normal, aunque en los casos avanzados puede observarse anemia normocítica y normocrómica. Puede aparecer anemia o plaquetopenia de origen autoinmune. La eosinofilia es común y

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

suele deberse a la secreción de citocinas. En estadios avanzados puede observarse leucocitosis, leucopenia o trombocitosis. Los estudios bioquímicos suelen ser normales, aunque cabe observar un patrón de colestasis intrahepática con elevación moderada de transaminasas (que no traduce necesariamente infiltración hepática), hipoalbuminemia o hipercalcemia.

DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN

El diagnóstico de LH debe hacerse a partir de una biopsia tisular, si es posible de un ganglio linfático. El diagnóstico diferencial se establecerá en primer lugar entre el LH clásico y la variedad de predominio linfocítico nodular, que tiene diferentes características inmunofenotípicas entre las que se cuenta la negatividad para el EBV. El LH también debe diferenciarse del linfoma anaplásico de células grandes, del linfoma difuso de células grandes (en especial del linfoma B rico en células T) y del linfoma folicular. Las técnicas actuales de morfología e inmunofenotipo suelen permitir un correcto diagnóstico diferencial de estas entidades. Así, el linfoma anaplásico suele ser CD15–, CD30+, ALK+/–, el linfoma de células grandes CD15–, CD30–, EBV–, mientras que el linfoma folicular es CD20+ y CD10+.

El estudio de extensión es el común a todos los linfomas. Entre las pruebas que pueden realizarse, el PET tiene un papel importante tanto para el estudio de extensión como para monitorizar la respuesta al tratamiento. En la actualidad, la biopsia medular ha dejado de ser imprescindible si el PET no muestra imágenes de infiltración medular. Los pacientes se estadificarán según el sistema de Ann-Arbor (v. cuadro 205-2).

PRONÓSTICO

Existen numerosas variables que conforman el pronóstico del LH. Las más importantes son el estadio clínico de Ann-Arbor y la presencia de síntomas B. Las clasificaciones pronósticas más importantes consideran a los pacientes en estadio inicial *(limited-stage)* a aquellos con enfermedad en estadio I o II, sin síntomas B y sin enfermedad voluminosa (tumoración inferior a 10 cm). Los enfermos en estadio avanzado serían aquellos con estadios III-IV, o con presencia de síntomas B o de enfermedad voluminosa. Otros parámetros pronósticos desfavorables al diagnóstico son VSG elevada, sexo masculino, presencia de leucocitosis, linfocitopenia o anemia, o edad avanzada. Algunos de estos parámetros se usan en el índice pronóstico del grupo alemán, el más utilizado en la práctica clínica (cuadro 205-3). Así, la probabilidad de supervivencia a los 5 años de los pacientes en estadios iniciales es de alrededor del 90%, disminuye al 80% en pacientes en estadios avanzados sin factores de riesgo adicionales y se sitúa alrededor del 60%-70% en pacientes en estadio avanzado y con factores pronósticos desfavorables.

TRATAMIENTO

La historia del tratamiento del LH constituye uno de los ejemplos más evidentes del progreso terapéutico de la Hematología en las últimas décadas. Así, con el advenimiento de los tratamientos combinados de quimioterapia, la tasa de curaciones resultó muy alta, aunque con aparición de efectos adversos a largo plazo. En el momento actual, el tratamiento del LH tiende a ajustarse al riesgo de la enfermedad con el fin de conseguir la máxima eficacia con la menor toxicidad posible. Por otro lado, hay que mencionar los nuevos tratamientos, en particular, los AcMo cuyo paradigma es el brentuximab (anti-CD30) y las nuevas moléculas con acción específica.

Cuadro 205-3 Factores de riesgo desfavorables en el Índice Pronóstico Internacional (pacientes con linfoma de Hodgkin en estadio avanzado)

Albúmina sérica < 40 g/L
Hemoglobina < 100 g/L
Sexo masculino
Estadio IV
Edad ≥ 45 años
Leucocitos ≥ 15×10^9/L
Linfocitos < $0{,}6 \times 10^9$/L o < 8% de la fórmula leucocitaria

Tabla 205-1 Régimen de quimioterapia ABVD*

FÁRMACO	DOSIS	VÍA	DÍAS
Adriamicina	25 mg/m^2	i.v.	1 y 15
Bleomicina	10 mg/m^2	i.v. o i.m.	1 y 15
Vinblastina	6 mg/m^2	i.v.	1 y 15
DTIC	375 mg/m^2	i.v.	1 y 15

*Se administra un ciclo cada 28 días.

Tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico en estadios iniciales (I-II sin factores de riesgo)

Clásicamente, la radioterapia en campo extenso se consideraba el tratamiento de elección en esta situación. Sin embargo, debido a la elevada tasa de recaídas y a los efectos secundarios a largo plazo (riesgo de segundas neoplasias, cardiopatía), esta modalidad de tratamiento ha caído en desuso. En su lugar se recomienda el uso de 4 ciclos de poliquimioterapia tipo ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina) (tabla 205-1), o bien de 2 ciclos de ABVD acompañados de 25-30 Gy de radioterapia en campo afecto, restringida por tanto a las áreas linfoides inicialmente afectas. El uso de PET-TC puede ayudar a ajustar el número de ciclos de tratamiento. En la variedad predominio linfocítico nodular de LH se recomienda la radioterapia en campo afecto, si bien dicha recomendación no se basa en estudios aleatorizados.

Tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico en estadios avanzados

La administración de 6-8 ciclos de la combinación ABVD se considera el tratamiento estándar de los pacientes con LH en estadio avanzado. Con esta combinación se consigue un 80% de respuestas completas y una supervivencia libre de enfermedad del 65% a los 5 años; es decir, un 15% de los enfermos recaerá tras alcanzar la RC.

En los últimos años se han llevado a cabo ensayos clínicos con quimioterapias con intensificación de dosis. Entre ellas destacan el BEACOPP (bleomicina, etopósido, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina y prednisona) y el llamado *Stanford V,* una combinación múltiple de quimioterapias que se administra en un corto período de tiempo (12 semanas). Si bien la eficacia de estas nuevas combinaciones parece superior al ABVD, también lo es el número de efectos adversos y de toxicidades asociadas al tratamiento.

El tratamiento de consolidación tras la quimioterapia es controvertido. Parece claro que no hay beneficio en la supervivencia de los pacientes que reciben consolidación con un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) autogénico como parte del tratamiento primario. Los datos actuales no muestran una ventaja en la supervivencia con la radioterapia de consolidación en pacientes con LH en estadio avanzado. Únicamente aquellos enfermos que alcanzan una respuesta parcial tras la quimioterapia parecen beneficiarse de la radioterapia de consolidación, aunque es preciso confirmarlo en futuros estudios. Finalmente, la determinación de la respuesta mediante PET tras dos ciclos de ABVD permitirá reconocer pacientes que podrían beneficiarse de tratamientos más intensivos.

Tratamiento de las recaídas y de la enfermedad resistente al tratamiento inicial

Un 10%-15% de los pacientes se muestran resistentes al tratamiento de primera línea, mientras que aproximadamente un 30% de los enfermos recaen posteriormente una vez alcanzada una RC. Los pacientes recaídos o refractarios tras radioterapia deben recibir tratamiento de rescate con poliquimioterapia, preferentemente ABVD. El tratamiento de elección de los pacientes recaídos o refractarios tras la poliquimioterapia es la administración de quimioterapia de rescate seguida de TPH autogénico. Esta estrategia está condicionada por diversos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

factores, principalmente el estado general del enfermo y la edad. A diferencia del tratamiento de primera línea, no existe un tratamiento de quimioterapia de rescate estándar y se emplean las combinaciones habituales de rescate para los linfomas difusos de células grandes. En la elección de la quimioterapia de rescate hay que tener en cuenta la tasa de respuestas, la toxicidad y su influencia en la movilización de progenitores hematopoyéticos. Lo que sí se ha demostrado en diversos estudios aleatorizados es que la realización de un auto-TPH es superior al tratamiento sólo con quimioterapia convencional (supervivencia libre de evento del 55% frente al 10%, respectivamente).

El pronóstico de los pacientes recaídos o refractarios al tratamiento de rescate o de los no candidatos a auto-TPH es particularmente malo. Por ello, actualmente se ensaya un conjunto de modalidades terapéuticas experimentales con resultados alentadores. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) se ha empleado en el rescate de enfermos con LH pero debe considerarse un tratamiento experimental, ya que la mortalidad asociada al procedimiento es elevada y el beneficio a largo plazo en el control de la enfermedad no se conoce bien. El empleo de AcMo (p. ej., anti-CD30) solos o en combinación con quimioterapia también arroja resultados muy esperanzadores. De hecho, el brentuximab-vedotín (un AcMo anti-CD30 unido a un antineoplásico sintético) se ha convertido recientemente en parte consolidada del tratamiento de rescate de pacientes refractarios o en recaída.

Complicaciones derivadas del tratamiento. Toxicidad tardía

Las complicaciones más frecuentes derivadas de la quimioterapia son mucositis, náuseas, vómitos, diarreas, flebitis química y alopecia. Sin embargo, son fácilmente tratables y por lo común reversibles. La pancitopenia es la complicación hematológica más habitual y su gravedad guarda relación con la intensidad de dosis y con el número de ciclos de quimioterapia administrados.

A medida que la supervivencia de los pacientes con LH ha aumentado, se ha observado la aparición de efectos secundarios a largo plazo que pueden disminuir la calidad de vida de enfermos potencialmente curados del LH. Esta toxicidad del tratamiento a largo plazo se ha apreciado sobre todo en pacientes sometidos a tratamientos combinados de radioterapia y quimioterapia, especialmente si esta última contenía mostazas nitrogenadas. Así, los pacientes con LH presentan un mayor riesgo de desarrollar segundas neoplasias, ya sea tumores sólidos, linfomas no Hodgkin, síndromes mielodisplásicos o leucemias agudas. Es importante, una vez más, que los enfermos con LH abandonen el hábito de fumar. Otras toxicidades a largo plazo vendrían derivadas del empleo de la radioterapia: hipotiroidismo primario en enfermos que han recibido radioterapia en el cuello, riesgo de enfermedad coronaria (15% a los 20 años) y mayor riesgo de carcinoma de mama en enfermos sometidos a radioterapia en el mediastino. Así, las enfermas irradiadas en tórax, particularmente las que lo fueron en la postadolescencia, deben seguir controles más estrictos de despistaje de cáncer mamario que la población normal.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Ansell S. New agents in the therapy of Hodgkin lymphoma. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2015;35:e479-82.

Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Chauvie S, Kostakoglu L, Gregianin M, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. J Clin Oncol 2007;25:3746-52.

Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Blood 2011;117:4208-17.

LINFOMAS NO HODGKINIANOS DE LÍNEA B

■ LINFOMA FOLICULAR

Concepto y epidemiología

El linfoma folicular (LF) es una neoplasia linfoide B que deriva de células del centro del folículo linfoide del ganglio linfático. Constituye una entidad relativamente homogénea y bien caracterizada tanto desde el punto de vista clínico como biológico y constituye el paradigma de linfoma indolente. Se trata del segundo linfoma en frecuencia en el mundo occidental, donde es más frecuente que en Sudamérica, Asia o África. La incidencia del LF se sitúa alrededor de 8-10 nuevos casos/100 000 habitantes y año. Se observa un ligero predominio en los varones. Aunque puede aparecer en cualquier momento de la vida, el LF es propio de adultos mayores, con una mediana de edad al diagnóstico de 60 años, mientras que es excepcional por debajo de los 20 años.

Etiopatogenia

No se sabe cuál es la causa del LF. Se ha observado que en el 85%-90% de los casos las células neoplásicas tienen la t(14; 18)(q32; q21). Dicha traslocación motiva la yuxtaposición del oncogén *BCL-2*, presente en el brazo largo del cromosoma 18, con el gen de la cadena pesada de las Ig *(IgH),* que se halla en el cromosoma 14. Este último estimula la trascripción del primero, lo que provoca una sobreexpresión de la proteína BCL-2. Como la traslocación ocurre fuera de la región del DNA que codifica la proteína, esta es idéntica a la proteína BCL-2 normal, que es un potente inhibidor de la apoptosis o muerte celular programada. Las células con sobreexpresión de BCL-2 no pueden ser eliminadas por los mecanismos habituales de apoptosis, de modo que quedan inmortalizadas. La causa última de la t(14; 18) no se conoce, aunque su origen está ligado probablemente a errores en el reordenamiento fisiológico de los genes de las Ig. Las células del LF, inmortalizadas por la sobreexpresión de BCL-2, pueden acumular con el tiempo diferentes alteraciones genéticas que, en circunstancias normales, motivarían su destrucción por activación de la apoptosis. Cuando alguna de estas anomalías afecta a determinados genes, como *P53, P16* u otros genes supresores de tumores, el LF puede adquirir mayor agresividad. Este parece ser el sustrato biológico de la transformación histológica hacia un linfoma agresivo. Recientemente se ha resaltado la importancia del microambiente celular y de la respuesta inmune en la patogenia y la evolución del LF.

Anatomía patológica y biología molecular

El LF presenta de manera característica un patrón nodular o *folicular* del ganglio linfático, que remeda el folículo linfoide normal (fig. 205-3). La clasificación de la OMS distingue tres grupos, tipos 1, 2 y 3, ya descritos en el capítulo 199. Dentro del tipo 3 se distinguen a su vez los grupos 3a y 3b según se observe todavía la presencia de centrocitos (3a) o, por el contrario, la infiltración por centroblastos sea masiva (3b). Desde un punto de vista clínico los LF de tipos 1, 2 y 3a tienen un comportamiento indolente, sin diferencias sustanciales entre ellos. Por el contrario, el LF 3b es biológicamente diferente y tiene un comportamiento clínico agresivo más parecido al linfoma de células grandes. Por lo que hace al estudio inmunofenotípico, el LF es de origen B (CD19+ y CD20+), CD10+, CD5–, CD43–, HLA-DR+ y expresa SIg (IgM o IgM+D) de gran intensidad. La t(14; 18)(q32; q21), que supone el reordenamiento *BCL-2/IgH,* se detecta en la gran mayoría de los casos por citogenética o mediante técnicas de biología molecular.

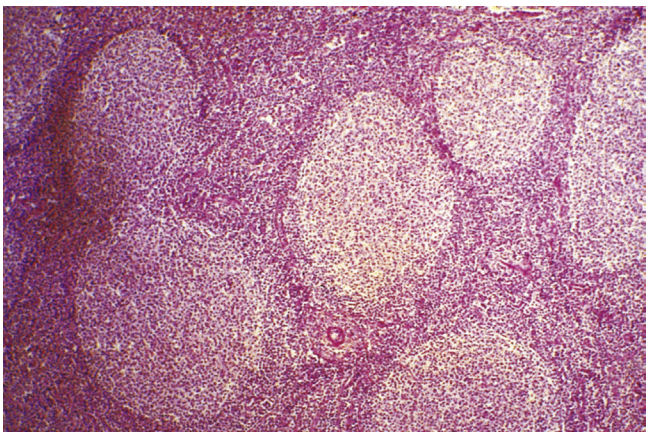


Figura 205-3 Linfoma folicular con patrón nodular. (Hematoxilina-eosina, ×100.)

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro clínico

La percepción de adenopatías es el motivo de consulta más habitual en los pacientes con LF que, por lo demás, se hallan frecuentemente asintomáticos. Es típica la historia de adenopatías en diversos territorios con fluctuaciones espontáneas de tamaño e incluso desaparición, desde meses o años antes del diagnóstico. Suelen ser simétricas, indoloras y móviles. Alrededor de la cuarta parte de los enfermos presentan esplenomegalia. La hepatomegalia es menos frecuente, aunque hasta la tercera parte de los pacientes puede tener infiltración hepática. El estado general suele estar preservado, incluso en pacientes con grandes mazacotes adenopáticos. La sintomatología general (sudoración nocturna, pérdida de peso, fiebre, prurito) ocurre sólo en un del 20% de los casos. La afección de territorios extraganglionares, fuera de la médula ósea, es poco frecuente. Se han descrito formas extraganglionares primarias, entre las que destaca el linfoma primario cutáneo de origen centro-germinal que correspondería a una forma biológicamente distinta del LF. Es importante reconocer esta forma cutánea que tiene un pronóstico excelente.

Datos de laboratorio

La VSG, la Hb y las cifras de plaquetas y de leucocitos suelen ser normales. Puede observarse anemia moderada, normocítica y normocrómica. Se ha descrito asimismo la presencia de anemia hemolítica o trombocitopenia autoinmunes. Ocasionalmente puede haber linfocitopenia. La cifra de LDH puede hallarse incrementada, si bien en menor medida que en los linfomas agresivos. Un aumento importante de la LDH debe hacer sospechar una transformación histológica. La cifra sérica de β_2-microglobulina se halla elevada en un 40% a un 50% de los casos y, al igual que la de LDH, tiene gran valor pronóstico. La biopsia de médula ósea muestra infiltración en una alta proporción de casos (50%-60%). La infiltración puede ser nodular, intersticial o difusa y típicamente se localiza en la zona paratrabecular. Se observa expresión hemoperiférica en un 10% de los pacientes. Si se analizan las características inmunofenotípicas o si se aplican técnicas de biología molecular se pueden detectar linfocitos B clonales en la sangre periférica de muchos pacientes, lo que indica que la enfermedad es casi siempre generalizada. Los hallazgos de biología molecular no modifican el estadio del linfoma.

Diagnóstico y estudio de extensión

El diagnóstico de LF debe hacerse a partir de una biopsia tisular. En el diagnóstico diferencial hay que tener en cuenta el LH, cuya forma histológica de predominio linfocítico variedad nodular puede ser difícil de diferenciar, el linfoma linfocítico de células pequeñas o LLC, los linfomas de la zona marginal, aunque en este caso la enfermedad suele ser extraganglionar o esplénica, y el linfoma de células del manto de variedad nodular.

Las pruebas que se han de realizar en el estudio de extensión son las comunes a todos los linfomas. La mayor parte de los pacientes se hallan en estadio avanzado en el momento del diagnóstico, en muchos casos por infiltración de la médula ósea.

Evolución

El LF tiene una evolución característicamente indolente, con una supervivencia prolongada que clásicamente se cifraba en unos 10 años de promedio, pero que ha aumentado notablemente en la última década. Aunque una elevada proporción de enfermos alcanza la RC, la mayoría acaba por sufrir una recaída, sin que se observe una meseta en la curva de supervivencia libre de progresión (fig. 205-4). Tradicionalmente se dice que las sucesivas recaídas de la enfermedad tienen respuestas cada vez más cortas, situación que probablemente también ha cambiado con las nuevas terapias. La ausencia de un tratamiento curativo, pero con una supervivencia muy prolongada y la avanzada edad mediana de los pacientes son hechos que condicionan el tratamiento de estos enfermos.

Un fenómeno relativamente frecuente en la historia natural de los pacientes con LF es su regresión espontánea, habitualmente parcial y transitoria. Otra posibilidad es la transformación histológica a un linfoma agresivo, un hecho importante por su frecuencia y por sus consecuencias pronósticas y terapéuticas (v. fig. 205-4). El tratamiento de un paciente con LF transformado debe ser el propio de un linfoma agresivo.

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con LF es favorable, en el sentido de que la supervivencia es prolongada; sin embargo, la recaída es la norma y el paciente suele fallecer a causa de la enfermedad. En este sentido, la dinámica del LF se contrapone a la de los linfomas agresivos (p. ej., difuso de células grandes), que presentan una elevada mortalidad tras el diagnóstico, pero que a la larga se curan en una elevada proporción de casos. Es importante resaltar que el pronóstico de los pacientes con LF ha mejorado sustancialmente en los últimos años (v. fig. 205-4). La edad avanzada, el mal estado general y la presencia de sintomatología sistémica, así como la existencia de enfermedades asociadas (p. ej., cardiopatía o nefropatía) son datos de mal pronóstico. En los últimos años se ha observado que el pronóstico de los pacientes con LF no depende sólo de las células tumorales, sino del microambiente ganglionar. Así, la existencia de una respuesta inmune de tipo 1, mediada por linfocitos T reguladores, tendría un efecto favorable, mientras que la respuesta inmune de tipo 2, mediada por macrófagos, se asociaría a una evolución desfavorable. Por el momento, es pronto para trasladar estos datos a la práctica clínica. El estadio de Ann Arbor avanzado, la afección ganglionar o extraganglionar extensas, las masas tumorales de gran tamaño, la infiltración medular y las cifras séricas elevadas de LDH (relacionadas con el grado de proliferación tumoral) y de β_2-microglobulina (relacionadas con la masa tumoral) conllevan también peor evolución de los pacientes.

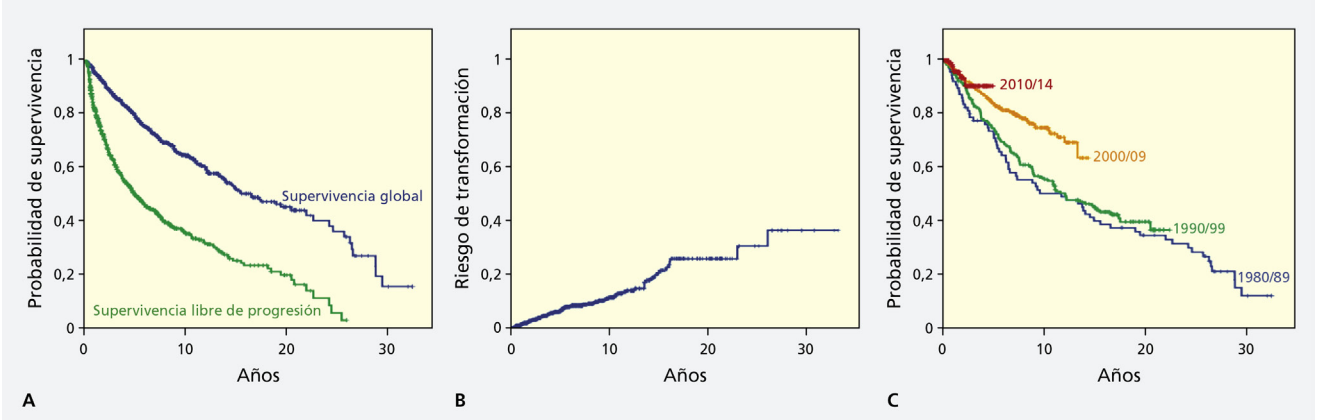


Figura 205-4 **A.** Supervivencia global y supervivencia libre de progresión de la serie de pacientes del Hospital Clínic de Barcelona. **B.** Riesgo de transformación histológica en la misma serie de enfermos. **C.** Evolución de la supervivencia global de los pacientes en las últimas décadas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 205-4 Índice Pronóstico Internacional para linfomas foliculares (FLIPI, *Follicular Lymphoma International Prognosis Index*)

VARIABLES DESFAVORABLES
Edad superior a 60 años
Estadio de Ann Arbor avanzado (III-IV)
Afección ganglionar de más de cuatro territorios
Hemoglobina inferior a 120 g/L
LDH sérica aumentada

N.° de variables desfavorables	Grupo de riesgo	Supervivencia a 10 años
0 o 1	Bajo	71%
2	Intermedio	51%
> 3	Alto	36%

Con los factores pronósticos clínicos más relevantes se elaboró un índice pronóstico específico para el LF (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index* [FLIPI]) que tiene en cuenta la edad, el estadio de Ann Arbor, el número de territorios ganglionares afectos, la cifra de Hb y la cifra sérica de LDH. Según el número de variables desfavorables, se distinguen tres grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto), con tasas de supervivencia netamente diferenciadas (cuadro 205-4). Más recientemente, se ha elaborado de manera prospectiva otro índice pronóstico (FLIPI2) que tiene en cuenta las siguientes variables: edad, tamaño tumoral, infiltración medular, hemoglobina y β_2-microglobulina. Por último, la respuesta al tratamiento también tiene importancia pronóstica, de modo que aquellos pacientes que alcanzan una RC con el tratamiento inicial tienen una perspectiva de vida más favorable que el resto. Dado que la mayoría de los enfermos con LF recaen o progresan, es útil conocer el pronóstico en el momento de la recaída. Además de las variables clínicas ya descritas y el FLIPI, la duración de la respuesta es el parámetro más importante.

Tratamiento

La terapia del LF es complicada, ya incluye diferentes tratamientos que no se excluyen entre sí y que pueden resultar útiles según las características del enfermo, la extensión del linfoma y la fase de la enfermedad. En general, hay que distinguir dos situaciones: a) pacientes en estadio localizado (que incluirían a los enfermos en estadio I de Ann Arbor y aquellos en estadio II con territorios contiguos y sin otros factores de riesgo), que no representan más allá del 10% del total, y b) enfermos en estadio avanzado (los restantes), que son la mayoría.

Estadios localizados

La radioterapia local (aproximadamente 40 Gy) se ha considerado el tratamiento de elección para estos pacientes. En la mayoría de las series, un 60% a 80% de los pacientes se halla libre de enfermedad y alrededor del 80% sigue vivo a los 10 años del diagnóstico. Estos resultados difieren según el rigor utilizado en el estudio de extensión. La adición de quimioterapia no ha mostrado mejora ni en la supervivencia libre de progresión ni en la global. El papel que pueda desempeñar el rituximab se desconoce, aunque su uso en la práctica clínica, como complemento de la radioterapia, es frecuente.

Estadios avanzados

Comprenden la gran mayoría de los pacientes con LF. Dado que ningún tratamiento es capaz de curar a estos pacientes, se vienen utilizando estrategias terapéuticas muy distintas (cuadro 205-5), desde la actitud de simple observación («esperar y ver») hasta tratamientos muy intensivos, del tipo del TPH. Algunos todavía se hallan en fase de ensayo clínico y su posición exacta en el tratamiento del LF está por definir. A continuación indicaremos los principales tratamientos disponibles hoy en día y, a continuación, detallaremos las estrategias terapéuticas más comunes.

Cuadro 205-5 Opciones terapéuticas utilizadas en los pacientes con linfoma folicular

- Abstención terapéutica
- Radioterapia (local, ganglionar total)
- Monoterapia: agentes alquilantes (clorambucilo, ciclofosfamida)
- Poliquimioterapias
  - CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona)
  - CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona)
  - Otras combinaciones
- Fármacos análogos de las purinas: fludarabina, pentostatina, cladribina (monoterapia o en combinación), bendamustina
- Anticuerpos monoclonales: rituximab y otros (obinutuzumab)
- Inmunoquimioterapia
- Radioinmunoterapia
- Otras bioterapias
  - Moléculas pequeñas con acción específica: inhibidores PI3K (idelalisib), inhibidores BTK (ibrutinib), inhibidores proteasoma (bortezomib), moduladores microambiente (anti-PD1, lenalidomida), anti-BCL-2 (venetoclax)
  - Interferón y otras (terapia génica, vacunas)
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos (autogénico o alogénico)

Abstención terapéutica

Los pacientes con LF en estadio avanzado y sin factores de riesgo pueden permanecer sin tratamiento hasta la aparición de signos de progresión. Alrededor de la mitad de los pacientes permanece estable, sin requerir tratamiento, durante más de 3 años y hasta un 10%-20%, durante más de 10. La supervivencia de los pacientes no tratados inicialmente no difiere de la de aquellos con similares características tratados desde el diagnóstico. Desde que se dispone de la inmunoterapia, la alternativa a la abstención sería el tratamiento con rituximab, aunque por el momento no hay evidencia de que ello prolongue la supervivencia de los pacientes. En la práctica, la actitud conservadora es particularmente utilizada en pacientes mayores con LF poco agresivos. Por supuesto, los pacientes en situación de abstención terapéutica requieren controles próximos para detectar una eventual progresión de la enfermedad.

Quimioterapia

Con fármacos alquilantes (p. ej., clorambucilo o ciclofosfamida) utilizados como monoterapia (frecuentemente combinados con glucocorticoides) se obtienen respuestas en la mayoría de los pacientes, si bien la respuesta sólo es completa en alrededor del 20% de ellos. El empleo de poliquimioterapia, tanto si incluye fármacos antraciclínicos (p. ej., CHOP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona), como si no los incluyen (p. ej., COP), aumenta la tasa de RC hasta un 30%-60%. La mediana de duración de esta remisión se sitúa alrededor de los 3 años y no hay diferencias en cuanto a la supervivencia. Los análogos de las purinas, en particular la fludarabina, solos o en combinación han mostrado gran eficacia antitumoral, pero con una toxicidad notable, en especial sobre la médula ósea. La bendamustina, un fármaco mixto con acción alquilante y análogo de las purinas, ha mostrado ser tan eficaz como la poliquimioterapia.

Radioterapia

La radioterapia ganglionar extendida como tratamiento del LF en estadio avanzado está prácticamente abandonada. El papel de la radioterapia se reduce a tratamiento complementario en situaciones particulares.

Anticuerpos monoclonales. Inmunoquimioterapia

El uso de AcMo frente a marcadores específicos de las células tumorales ha sido el mayor avance en el tratamiento de los linfomas y ha supuesto el éxito del primer tratamiento diana. El rituximab (anticuerpo quimérico de origen murino humanizado con actividad anti-CD20) ha sido el primer AcMo utilizado como tratamiento estándar en los linfomas B CD20-positivos. La monoterapia con rituximab (375 mg/m^2 × 4 dosis semanales) permite alcanzar una respuesta en hasta el 70%-80% de los pacientes, sobre todo, en aquellos de bajo riesgo, con tasas de RC del 25%-50% de los casos. La combinación de rituximab con poliquimiote-

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 205-2 Régimen de poliquimioterapia R-CHOP

FÁRMACOS	DOSIS	VÍA	DÍAS
Ciclofosfamida	750 mg/m^2	i.v.	1
Adriamicina	50 mg/m^2	i.v.	1
Vincristina	1,4 mg/m^2 (máximo 2 mg)	i.v.	1
Prednisona	60 mg/m^2 al día	i.v. o p.o.	1 a 5
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.*	1

*La infusión del rituximab debe ser lenta para minimizar los ocasionales síntomas (en especial durante la primera infusión del fármaco).

rapia, lo que se ha dado en llamar *inmunoquimioterapia,* ha sido el mayor avance en décadas. Así, se ha demostrado en cuatro estudios aleatorizados que la adición de rituximab a diferentes regímenes de poliquimioterapia aumenta no sólo la tasa de RC y su duración, sino la misma supervivencia de los pacientes. De este modo, la inmunoquimioterapia es hoy en día el tratamiento de elección para aquellos pacientes con LF que requieran tratamiento. En la tabla 205-2 se detalla el régimen R-CHOP, el más popular en nuestro medio. Existen otros AcMo con actividad frente al LF. Así, se han utilizado AcMo anti-CD20 unidos a productos radiactivos (p. ej., ^{90}Y-ibritumomab-tiuxetán o ^{131}I-tositumomab), lo que se conoce como *radioinmunoterapia.* Se hallan en fase de ensayo una nueva generación de AcMo frente a CD20 (p. ej., obinutuzumab), así como frente a otros antígenos tumorales como CD19 o CD22.

Otras bioterapias

El IFN-α se utilizó en el tratamiento del LF, tanto en la fase inicial como en la de mantenimiento. Pese a la eficacia antitumoral, este fármaco se ha abandonado debido a su mala tolerancia. Las vacunas anti-idiotipo podrían ser una alternativa elegante y específica de curar el LF. Lamentablemente, los primeros ensayos en fase 3 no han demostrado diferencias a favor de los pacientes vacunados.

Durante la última década se han desarrollado numerosos fármacos para el tratamiento de los linfomas en general y del LF en particular. Dirigidos frente a moléculas o vías claves en el crecimiento y proliferación de los linfomas, ya tienen un papel muy importante en lo que se ha dado en llamar *terapias diana frente a los linfomas.* Entre tales hay que destacar los inhibidores de PI3K, de BTK, fármacos anti-BCL-2 y moléculas modificadoras del microambiente tumoral. El idelalisib, un inhibidor de PI3K, ha sido registrado recientemente como terapia para pacientes con LF tras varias recaídas.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Con el TPH autogénico se consigue una elevada tasa de respuestas, aunque la mayoría de los pacientes acaba por recaer; por ello, no se considera indicado como tratamiento inicial de los pacientes con LF. Por el contrario, en los enfermos en recaída y factores de mal pronóstico podría proporcionar resultados superiores a la quimioterapia. El TPH alogénico debe considerarse un tratamiento experimental en estos pacientes; los TPH alogénicos efectuados con regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida son especialmente prometedores.

Elección del tratamiento

Tras la enumeración de tantos tratamientos que, a la postre, no curan al paciente con LF en estadio avanzado se evidencia la dificultad para decidir cuál es la estrategia terapéutica más adecuada en cada caso. En general, en los pacientes asintomáticos sin factores de alta masa tumoral, y particularmente si son mayores, se prefiere una actitud conservadora: abstención terapéutica hasta que progrese la enfermedad. La alternativa en esos casos suele ser la monoterapia con rituximab. En pacientes sintomáticos, con alta masa tumoral, en especial si son jóvenes, hay que iniciar tratamiento de inmediato. Como se ha señalado, la inmunoquimioterapia es el tratamiento de elección. No está claro con qué quimioterapia ha de combinarse rituximab para obtener mejores resultados, de manera que los regímenes R-CVP, R-CHOP, R-bendamustina y otros pueden considerarse opciones válidas.

Valoración de la respuesta y de la enfermedad residual

Una vez concluido el tratamiento hay que efectuar una reevaluación de la enfermedad que debe incluir todas las pruebas alteradas en el momento del diagnóstico. Si no hay evidencia de enfermedad, se considera que el paciente ha alcanzado una RC. En los últimos años se ha señalado la importancia del PET como prueba de imagen en la evaluación de la respuesta.

Tratamiento de mantenimiento

En los pacientes que han alcanzado una respuesta, completa o parcial, tras el tratamiento de inducción, una aproximación clásica es hacer tratamiento de mantenimiento para prolongar la respuesta terapéutica. El IFN demostró su papel en este sentido, si bien dejó de usarse debido a la mala tolerancia. Más recientemente, se ha utilizado el rituximab con este mismo fin. Así, una dosis de rituximab (375 mg/m^2) cada 8 semanas durante 2 años se considera el tratamiento convencional hoy en día. Con ello se prolonga sustancialmente la duración de la respuesta, pero no la supervivencia.

Tratamiento de las recaídas

Cuando un paciente presenta recaída o progresión, la probabilidad de alcanzar una nueva respuesta es inferior a la inicial y, si la alcanza, la duración de esta será también menor. De todos modos, este patrón probablemente ha cambiado en los últimos años gracias a los nuevos tratamientos. El abanico de opciones terapéuticas en la fase de recaída es tan amplio como al inicio. La duración de la respuesta previa y los factores pronósticos en la recaída, entre ellos el FLIPI, son las variables que se consideran para decidir la opción terapéutica. Si el paciente es joven, la duración de la respuesta ha sido inferior a 1 año o tiene factores pronósticos desfavorables, está justificado el uso de tratamientos experimentales que pueden incluir el TPH. Si se alcanza una respuesta, se puede hacer de nuevo mantenimiento con rituximab, lo que permite prolongar la duración de la respuesta y quizás alargar la supervivencia. Por último, hay que recordar que los pacientes con LF en recaída son excelentes candidatos para ser incluidos en ensayos clínicos con fármacos nuevos, en particular AcMo u otras terapias biológicas, de los que pueden beneficiarse.

Una situación especial es la transformación histológica. Esta circunstancia siempre es muy desfavorable y obliga a utilizar tratamiento de linfoma agresivo, esto es, inmunoquimioterapia seguida, si las condiciones del paciente son adecuadas, de TPH autogénico.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U, Ladetto M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25(Suppl 3):iii76-82.

Hiddemann W, Cheson BD. How we manage follicular lymphoma? Leukemia 2014;28:1388-95.

Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004;104:1258-65.

LINFOMA LINFOPLASMOCÍTICO

El linfoma linfoplasmocítico o inmunocitoma se caracteriza por una proliferación difusa de linfocitos pequeños con diferenciación plasmocitoide en médula ósea, ganglios, hígado y bazo. Las células carecen de IgS, pero tienen gran cantidad de Ig citoplásmica. Se ha identificado la traslocación t(9; 14), en la que se implica el gen *PAX-5* que interviene en la maduración de los linfocitos B. El curso clínico es indolente. Con mucha frecuencia se observa la presencia de un componente M del plasma (paraproteína) de tipo IgM, y pueden presentar síndrome de hiperviscosidad (macroglobulinemia de Waldenström) (v. cap. 206, Gammapatías monoclonales).

LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL

En este capítulo se incluye un conjunto de linfomas que parecen derivar de células B de memoria que se localizan en la zona marginal del folículo linfoide. La clasificación de la OMS incluye tres entidades:

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

los linfomas de la zona marginal extraganglionar del tejido linfoide asociado a mucosa (MALT), los de la zona marginal ganglionares y los linfomas de la zona marginal esplénica.

Los *linfomas MALT (mucosa associated lymphoid tissue)* suponen un 5% de todos los linfomas y se desarrollan habitualmente en territorios extraganglionares, generalmente asociados a mucosas. La localización más frecuente es el tubo digestivo, particularmente el estómago, pero también pueden aparecer en glándulas salivares, tiroides, pulmón, anexos oculares y piel, entre otros. Estos linfomas parecen surgir en territorios donde ha existido una inflamación crónica persistente, ya sea de causa infecciosa o autoinmune. Este estímulo antigénico permanente, que induciría un acúmulo y proliferación de linfocitos B y T dependientes del antígeno, es esencial para el desarrollo y mantenimiento de estos linfomas. Así, los linfomas MALT gástricos se asocian a infección crónica por *Helicobacter pylori* (y por *H. heilmannii*), la infección por *Campylobacter jejuni* con la enfermedad inmunoproliferativa intestinal (linfoma mediterráneo o enfermedad de cadenas pesadas α), la infección de la piel por *Borrelia afzelii* (una especie de *Borrelia burgdorferi*) se asocia a linfoma MALT cutáneo y la infección por *Chlamydia psittaci* con el linfoma de anejos oculares. Por otro lado, los pacientes con sialoadenitis mioepitelial, entre ellos los afectos de síndrome de Sjögren, pueden desarrollar linfoma MALT de parótida, y los pacientes con tiroiditis crónica de Hashimoto, un linfoma MALT de tiroides. La adquisición de alteraciones cromosómicas (v. cap. 199, Biología y clasificación de las neoplasias hematológicas) haría que el linfoma llegara a ser independiente del estímulo y antigénico y pudiera diseminarse. Por ello, los linfomas MALT pueden diseminarse a otros tejidos MALT, ganglios linfáticos o médula ósea en un 30% de los casos. En la figura 205-5 se muestra una imagen histológica de un linfoma MALT.

El linfoma MALT gástrico es el paradigma de linfoma MALT. Se asocia a la gastritis crónica por *H. pylori* en más del 90% de casos. Los pacientes presentan síntomas inespecíficos (dolor, pirosis). El linfoma tiene un curso indolente y tiende a permanecer localizado. No obstante, un 30% puede presentarse en estadios avanzados, por lo que es necesario el estudio de extensión. El tratamiento y erradicación de *H. pylori* consigue la desaparición histológica del linfoma MALT en el 60%-90% de los casos. Esta respuesta suele ser tardía: puede ocurrir hasta 12 meses después de la erradicación del germen. Menos del 20% de los enfermos presentarán recidivas de su enfermedad. En otras palabras, el linfoma MALT gástrico ha sido el primer linfoma que se ha demostrado curable con un tratamiento antibiótico. Los factores asociados a una falta de respuesta al tratamiento antibiótico son presencia de componente de células grandes, infiltración de capas profundas del estómago, presencia de t(11; 18) y ausencia de infección por *H. pylori*. El tratamiento de los pacientes que no alcanzan una respuesta tras la erradicación de *H. pylori,* de los que recaen y de aquellos con enfermedad diseminada no está bien definido. Junto con la quimioterapia convencional y los análogos de purinas, recientemente se ha demostrado la eficacia de rituximab —solo o asociado a quimioterapia, por ejemplo clorambucilo— en estos casos. Bendamustina asociado a rituximab ha mostrado ser un tratamiento muy eficaz. La radioterapia es efectiva aplicada en centros con experiencia. No se recomienda la gastrectomía salvo en situaciones muy especiales. La transformación a linfoma de alto grado, evento poco frecuente, debe tratarse como un linfoma agresivo.

Los linfomas MALT extragástricos (intestino, pulmón, anejos oculares, piel, hígado, mama, duramadre, etc.) se hallan diseminados en hasta una tercera parte de los mismos. Se ha sugerido hacer tratamiento antibiótico en algunos casos (intestino delgado, piel, conjuntiva), pero los resultados son muy heterogéneos. Los tratamientos convencionales incluyen terapia local con exéresis quirúrgica o radioterapia (piel, parótida), inmunoterapia con rituximab o quimioinmunoterapia. La tasa de respuestas es alta, superior al 80%, y la supervivencia muy prolongada, aunque con mayor tendencia a la recaída que los gástricos.

Los linfomas de la zona marginal ganglionares tienen las características histológicas de los linfomas MALT, pero aparecen en el ganglio linfático. Representan menos del 1% de los linfomas y se diagnostican alrededor de la sexta década de la vida. El diagnóstico debe descartar la existencia de un linfoma extraganglionar, ya que pueden representar la diseminación de un linfoma MALT, en especial en enfermos con tiroiditis de Hashimoto o síndrome de Sjögren. El pronóstico es bueno y el tratamiento, similar al de los linfomas de bajo grado. Se ha descrito una forma pediátrica de muy buen pronóstico con tratamiento conservador.

El linfoma de la zona marginal esplénica se detalla en el capítulo 204, dedicado a los síndromes linfoproliferativos con expresión leucémica.

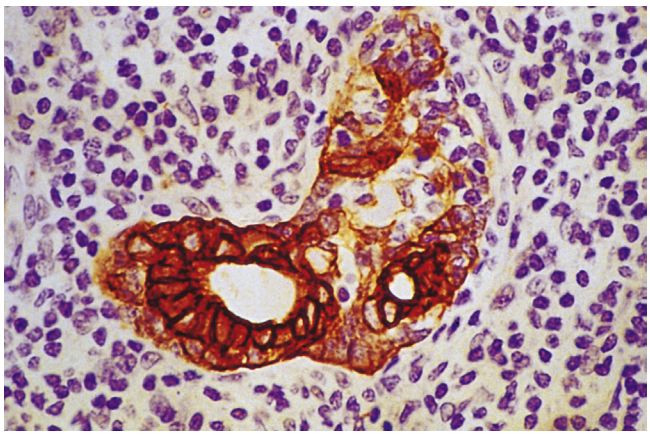


Figura 205-5 Linfoma del tejido linfoide asociado a mucosa (MALT) gástrico. Se observa una típica lesión linfoepitelial con destrucción de una glándula por linfocitos atípicos. La sección ha sido teñida inmunohistoquímicamente con un anticuerpo anticitoqueratina que resalta la estructura glandular. (Inmunoperoxidasa, ×250.)

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Zucca E, Bertoni F, Vannata B, Cavalli F. Emerging role of infectious etiologies in the pathogenesis of marginal zone B-cell lymphomas. Clin Cancer Res 2014;20:5207-16.

Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, Thieblemont C, Raderer M, Ladetto M. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24(Suppl 6): vi144-8.

LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

El linfoma de células del manto (LCM) representa del 5% al 10% del total de los linfomas y recibe este nombre por originarse en células procedentes de la zona del manto del folículo linfoide. El marcador biológico más característico de esta entidad es la t(11; 14)(q13; q32), que da lugar a la sobreexpresión de la proteína reguladora del ciclo celular ciclina D1. El inmunofenotipo de las células tumorales se caracteriza por la expresión intensa de las Ig de superficie junto con los antígenos de línea linfoide B (CD19, CD20) y la coexpresión, al igual que la LLC, de CD5. En los estudios inmunohistoquímicos, la expresión de ciclina D1 es prácticamente constante, aunque se ha descrito un pequeño porcentaje de LCM negativos para ciclina D1. En la figura 205-6 se muestra una biopsia de un LCM.

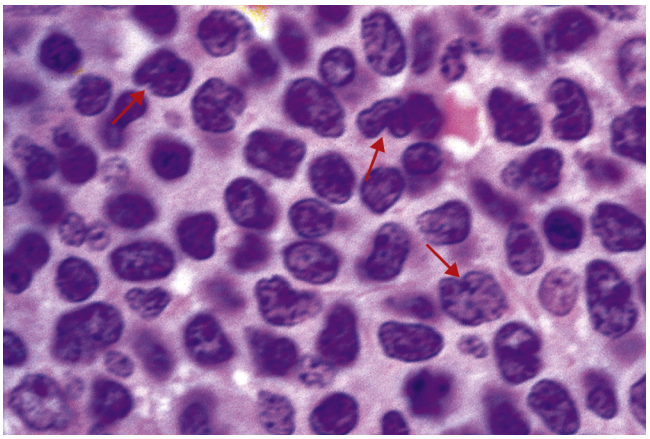


Figura 205-6 Linfoma de células del manto. Las células linfoides son de pequeño tamaño, escaso citoplasma y tienen un núcleo hendido *(flechas)*. (Hematoxilina-eosina, ×630.)

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

El LCM aparece en personas alrededor de la sexta década de la vida y es más frecuente en varones. La enfermedad acostumbra a diagnosticarse en estadios avanzados. Los pacientes suelen presentar adenopatías en todos los territorios ganglionares, hepatoesplenomegalia y frecuente afección extranodal. Así, es común la invasión de la médula ósea, la expresión leucémica o la infiltración del anillo de Waldeyer. Si se busca intencionadamente, en más del 80% de los enfermos se descubre infiltración del tubo digestivo que, cuando es en forma de pólipos, corresponde a la denominada *poliposis linfomatoide*. La infiltración del SNC es más frecuente que en otros tipos de linfomas y suele observarse en fases avanzadas de la enfermedad.

El pronóstico es en general desfavorable, con una mediana de supervivencia inferior a 5 años. Entre los factores asociados a un mal pronóstico destacan los comunes a todos los linfomas, como el estadio avanzado, el aumento de LDH sérica, presencia de mutaciones el gen *P53* y, sobre todo, la existencia de niveles elevados de cualquier marcador de proliferación celular en las células tumorales (p. ej., una elevada expresión de Ki67). Así, las variantes blásticas del LCM, caracterizadas por una elevada proliferación tumoral, tienen una mediana de supervivencia inferior a los 2 años. Existe un índice pronóstico específico para LCM («MIPI») que tiene en cuenta la edad, el estado general, el recuento leucocitario y la LDH sérica. Recientemente se ha identificado una forma de LCM «indolente» caracterizada por un cuadro de linfocitosis moderada, ausencia de adenopatías palpables y frecuente esplenomegalia. Biológicamente estas formas son diferentes del resto de los LCM: presencia de mutaciones somáticas del gen de las inmunoglobulinas y ausencia de expresión del gen *SOX11*.

Existen pocos estudios sólidos sobre el tratamiento del MCL. El tratamiento de pacientes jóvenes se basa en el empleo de diferentes inmunoquimioterapias, como R-CHOP. Hay evidencia de aumento en la RC y en su duración si se incorpora citarabina en el tratamiento (p. ej., regímenes como R-DHAP o R-Hyper-CVAD), por lo que estas combinaciones deben reservarse para pacientes jóvenes candidatos a tratamientos más intensivos. El auto-TPH, aplicado en primera línea, aumenta la duración de la respuesta y podría tener impacto en la supervivencia, de manera que la mayoría de los centros lo incluyen en el algoritmo terapéutico de los pacientes jóvenes. El trasplante alogénico es el único tratamiento curativo de esta enfermedad pero, debido a su toxicidad, debe reservarse para el tratamiento de rescate de enfermos jóvenes. Los pacientes de edad avanzada pueden beneficiarse de combinaciones de rituximab y quimioterapia. Para aquellos en respuesta tras R-CHOP se ha demostrado que el mantenimiento con rituximab prolonga la respuesta y la supervivencia. Las formas indolentes pueden ser seguidas de cerca y ser tratadas cuando la enfermedad se manifieste activamente. Finalmente, hay que mencionar el papel de las nuevas moléculas con acción específica en el LCM, algunas muy recientemente incorporadas al arsenal terapéutico frente a la enfermedad, como son el inhibidor de proteasoma bortezomib, la lenalidomida, el temsirolimus y, en particular, el inhibidor de BTK ibrutinib, que ha mostrado gran eficacia en pacientes refractarios al tratamiento convencional.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. Blood 2015;125:48-55.

Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood 2008;111:558-65.

LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES

Concepto

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el tipo más frecuente en los países occidentales, ya que supone entre el 30%-50% de todos los linfomas. Aunque se considera como una sola categoría en la clasificación de la OMS, en realidad constituye una entidad heterogénea, en la que se incluyen diferentes tipos de linfomas que tienen en común su origen celular y un curso clínico agresivo.

El LDCGB aparece con mayor frecuencia en varones que en mujeres (relación: 1,3/1). La edad mediana se sitúa alrededor de los 55 años, si bien se pueden presentar en todas las edades. En los últimos años se ha asistido a un incremento de la incidencia de este tipo de linfoma, en lo que probablemente pueden jugar un papel algunos factores de carácter ambiental.

Etiopatogenia

No se conoce el origen de la mayoría de los casos, pero en otros su aparición se ha asociado a la existencia de una serie de agentes o circunstancias. Así, los pacientes con inmunodeficiencias hereditarias (p. ej., síndrome de Wiskott-Aldrich y otras inmunodeficiencias congénitas) o adquiridas (p. ej., pacientes receptores de trasplantes de diferentes órganos, entre ellos los TPH, así como los que reciben tratamientos inmunodepresores del tipo de la CsA, azatioprina o agentes alquilantes) tienen una incidencia aumentada de LDCGB. El hecho de padecer enfermedades de base autoinmune (síndrome de Sjögren, AR, LES) se ha relacionado asimismo con la aparición de estos linfomas. El contacto con ciertos agentes físicos (p. ej., radioterapia) o químicos (como herbicidas, hidantoínas o disolventes) también se ha asociado a una mayor incidencia. Por último, se ha especulado con la existencia de agentes víricos. En este sentido, es indiscutible el papel del EBV en la aparición de algunos tipos de linfomas, en particular en pacientes inmunodeprimidos. En realidad, los linfomas asociados a inmunodeficiencia se desarrollan en un apartado específico. Por último, hay que señalar que la aparición de LDCGB puede ser la consecuencia de la progresión o transformación histológica de un síndrome linfoproliferativo indolente como un linfoma folicular, un linfoma del MALT o la leucemia linfática crónica.

Anatomía patológica

En la biopsia ganglionar se observa una invasión difusa por células de tamaño grande (núcleo de tamaño dos veces mayor que un linfocito normal), núcleo vesicular con nucléolos muy visibles y citoplasma basófilo (fig. 205-7). Dichas células son morfológicamente parecidas a los centroblastos o a los inmunoblastos que se ven fisiológicamente en un ganglio linfático reactivo. La proliferación es de origen B; el fenotipo más común es CD19+, CD20+, CD79a+, CD45+, CD5–/+ y CD10–/ +. A tenor de los conocimientos biológicos actuales, bajo la denominación de *LDCGB* se incluye en realidad a un conjunto heterogéneo de linfomas cuyas diferencias inmunofenotípicas, genéticas y moleculares traducirían un origen celular diferente. Recientemente se ha estudiado mediante técnicas de micromatrices el perfil de expresión génica en el LDCGB, con el análisis de varios miles de genes. De este modo se han descrito dos grandes perfiles diferenciados de expresión génica: el del linfoma de células grandes con un perfil de expresión similar al de las células B del centro germinal (centrogermi-

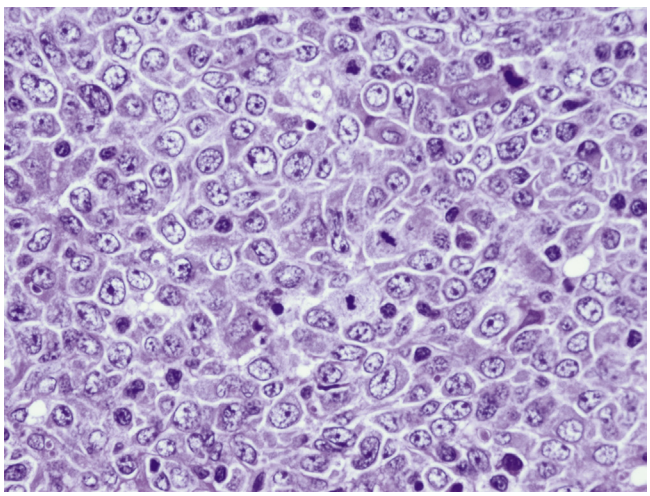


Figura 205-7 Linfoma difuso de células grandes con morfología centroblástica. (Hematoxilina-eosina, ×400.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

nales) y el de aquellos con un patrón de expresión similar a las células B de la sangre periférica activadas *in vitro* (también denominados *linfoma de células grandes de células B activadas* o de origen «poscentrogerminal»). Además del posible significado biológico de estos perfiles, en cuanto a que son representativos de un origen celular diferente, estos grupos muestran importantes diferencias entre ellos, tanto en los hallazgos clínicos iniciales como en el pronóstico y la evolución de los pacientes. El estudio patológico se desarrolla en el capítulo 199.

Cuadro clínico

Las adenopatías constituyen la forma de presentación más frecuente del LDCGB, pero hasta la mitad de los casos presenta alguna manifestación extraganglionar. Además, no menos de una cuarta parte tiene un origen primariamente extraganglionar. El interés del origen no ganglionar, aparte del topográfico, radica en que la etiopatogenia, la biología y el pronóstico podrían ser diferentes de las formas ganglionares. En todo caso, la clasificación de los linfomas no incluye como un criterio clasificatorio el origen primario del linfoma. Las localizaciones no ganglionares más frecuentes son anillo linfático de Waldeyer, tubo digestivo, piel, SNC, esqueleto, pulmón, tiroides y gónadas. En algunos casos, como el anillo de Waldeyer o el bazo, no existe consenso sobre si el territorio debe considerarse ganglionar o extraganglionar. Cuando los linfomas afectan al anillo linfático de Waldeyer (amígdalas, nasofaringe y base de la lengua), las manifestaciones clínicas consisten en sensación de ocupación, dificultad para la deglución, obstrucción nasal y, en ocasiones, aparición de una adenopatía laterocervical; a menudo se acompañan de infiltración gástrica por el linfoma, y viceversa. Los linfomas del tubo digestivo asientan sobre todo en el estómago y el íleon y, excepcionalmente, en colon y recto. Las manifestaciones clínicas dependen de la localización del tumor. Así puede haber dolores abdominales, hemorragias u oclusión intestinal, circunstancia esta última particularmente frecuente en niños. En la piel pueden aparecer infiltrados nodulares o en forma de placa. En el tiroides se advierten nódulos o un agrandamiento difuso sin anomalías en el estudio gammagráfico. En los huesos, imágenes líticas. En los linfomas del SNC se pueden producir alteraciones de la conducta, hipertensión endocraneal y déficits neurológicos; en estos casos, las pruebas de imagen (TC o RM) son de gran ayuda diagnóstica. Cuando el inicio es ganglionar, las adenopatías con frecuencia tienen carácter asimétrico y se localizan en un solo territorio ganglionar. Las adenopatías mediastínicas son menos frecuentes que en el LH. La presencia de una gran masa mediastínica, típica del LH de tipo esclerosis nodular y del linfoma linfoblástico, es también característica del linfoma primario del mediastino. La distinción entre estas entidades es importante, toda vez que el pronóstico y el tratamiento son distintos. En no menos de una tercera parte de los pacientes se evidencia fiebre, sudoración o pérdida de peso (sintomatología «B»). En el 5%-10% de los casos hay derrames pleurales, a veces de características quilosas. El estudio de la citología del líquido y, sobre todo, de la biopsia pleural es útil en el diagnóstico. La hepatomegalia es poco frecuente. Las pruebas funcionales hepáticas, que suelen ser normales, no son un dato fiable de infiltración por el linfoma. La presencia de imágenes nodulares en el parénquima hepático en la TC abdominal es altamente sugestiva de infiltración por la enfermedad, si bien el único medio de demostrarla es la biopsia. En el momento del diagnóstico, sólo el 1% de los pacientes presenta infiltración del SNC (habitualmente meningosis linfomatosa, más raramente afección parenquimatosa); sin embargo, a lo largo de la evolución hasta un 10% de estos pacientes puede llegar a tener esta complicación. Los pacientes jóvenes con invasión testicular o de los senos paranasales tienen un especial riesgo de infiltración del SNC. En los enfermos con estas características se debe efectuar una punción lumbar en el momento del diagnóstico para descartar una infiltración asintomática. Lo más frecuente, sin embargo, es que la afección del SNC se manifieste en el contexto de una enfermedad activa, en recaída o progresión, y resistente al tratamiento. El estudio del LCR suele ser útil para el diagnóstico (presencia de células tumorales, hipoglucorraquia, hiperproteinorraquia, incremento de la β_2-microglobulina), mientras que la TC craneal es en general de menos ayuda.

Datos de laboratorio

El incremento de la VSG es un parámetro de actividad de la enfermedad. Aunque el hemograma suele ser normal, en algunos casos existe anemia moderada, normocítica y normocrómica. La biopsia de médula ósea muestra infiltración por el linfoma en alrededor de la tercera parte de los enfermos. La aparición de células del linfoma en la sangre periférica es poco habitual (menos del 10% de casos). La cifra sérica de LDH puede aumentar, en especial en aquellos linfomas con mucha masa tumoral, alto índice proliferativo y mal pronóstico. La cifra sérica de β_2-microglobulina también suele hallarse aumentada en tales pacientes. Ocasionalmente se observa hipercalcemia.

Diagnóstico y estudio de extensión

El diagnóstico debe ser siempre histológico, preferiblemente a partir de una biopsia ganglionar. El *estudio de extensión* debe incluir las exploraciones detalladas anteriormente para todos los linfomas (v. cuadro 205-1). El sistema de estadificación de Ann Arbor (v. cuadro 205-2) sigue utilizándose, si bien su significado pronóstico y para la toma de decisiones terapéuticas es hoy en día muy limitado.

Pronóstico

La evolución del LDCGB en ausencia de tratamiento es hacia la progresión y muerte por el linfoma. Con los tratamientos habituales un 70%-80% de los pacientes alcanza una respuesta completa y otro 15%, una respuesta parcial. Alrededor de la tercera parte de los pacientes en respuesta completa presenta más adelante una recaída de la enfermedad, en la mayoría de los casos durante los primeros 2 años tras la respuesta. La supervivencia de los pacientes ha mejorado sensiblemente en la última década y se sitúa actualmente alrededor del 60% de los pacientes a los 10 años del diagnóstico. En la figura 205-8 se muestran las curvas de supervivencia de una serie representativa.

Entre los *factores pronósticos* del LDCGB se distinguen los relacionados con: a) el paciente; b) el linfoma; c) la masa y extensión del tumor, y d) el tratamiento. Entre los primeros, la edad avanzada, el mal estado general, la presencia de síntomas «B» y la existencia de otras enfermedades se asocian a peor evolución. De enorme interés conceptual y práctico son los factores del propio linfoma. Junto con factores clásicos, como el índice proliferativo, ciertas moléculas de adhesión o los genes de resistencia al tratamiento, en los últimos años se ha señalado la importancia de otros factores biológicos. Así, la expresión de la proteína BCL-2 en las células tumorales, que es independiente de la existencia de la traslocación *BCL-2/IgH,* es también un factor pronóstico desfavorable. La coexpresión de BCL-2 y MYC define un grupo de pacientes con enfermedad especialmente agresiva. Recientemente, el perfil de expresión génica (LDCGB centro-germinal frente a poscentrogerminal o activado) ha mostrado asimismo valor pronóstico, de manera que las formas activadas se correlacionan con una evolución desfavorable de los pacientes. Las nuevas tecnologías probablemente pondrán esta información al alcance del clínico en poco tiempo. La existencia de masas tumorales de gran volumen (*bulky,* en la terminología inglesa), un estadio de Ann Arbor avanzado, la afección extraganglionar extensa, la infiltración medular, hepática o del SNC, así como cifras séricas elevadas de LDH y β_2-microglobulina, suponen también una mayor agresividad clínica del linfoma.

Hace unos años se elaboró un sistema pronóstico para los pacientes con linfoma agresivo que se conoce como *Índice Pronóstico Internacional* (IPI). Las variables de mayor peso pronóstico eran la edad (igual o inferior a 60 años frente mayor de 60 años), el estado general del paciente (ambulatorio frente a no ambulatorio), el estadio de Ann Arbor (I y II frente a III y IV), el número de territorios extraganglionares afectos (menor de 2 frente a 2 o más) y la cifra sérica de LDH (normal frente a elevada). En función del número de parámetros desfavorables, los enfermos se clasifican en distintos grupos de riesgo, con probabilidades de alcanzar una RC y supervivencia claramente diferentes (tabla 205-3). Los intentos de mejorar el IPI para aplicarlo a pacientes tratados con inmunoquimioterapia o mediante la adición de algún factor biológico no han tenido éxito por el momento.

El factor pronóstico evolutivo más importante es, sin duda, la respuesta al tratamiento. Así, aquellos pacientes que no alcanzan una RC con el

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

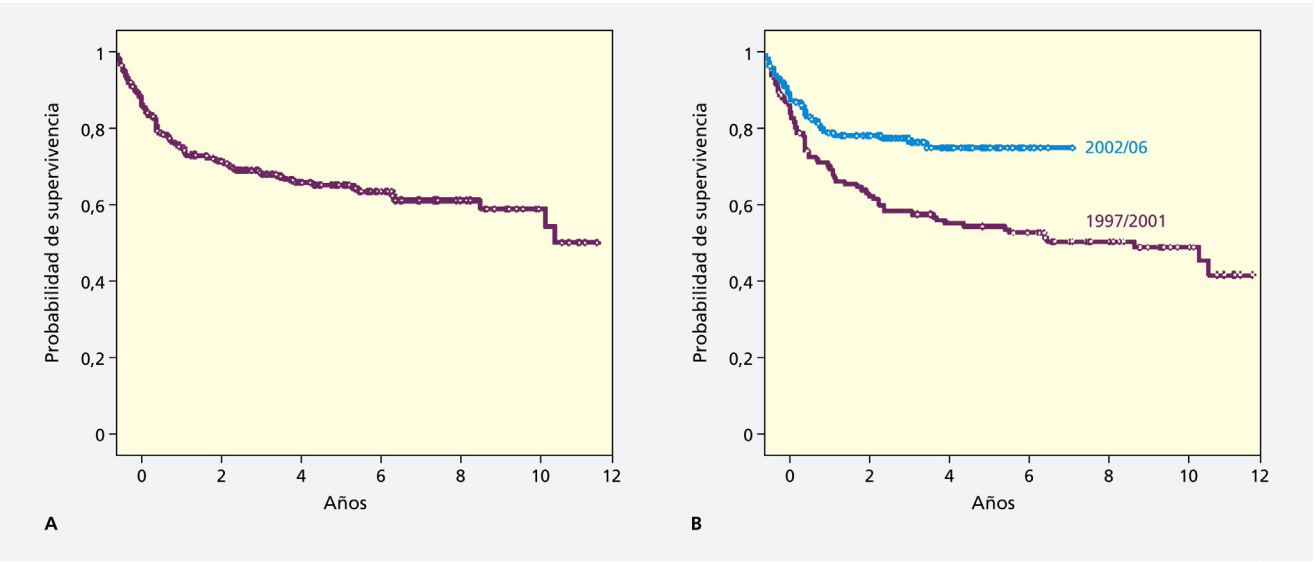


Figura 205-8 **A-B.** Supervivencia global de la serie de pacientes del Hospital Clínic de Barcelona con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes en un período de 10 años. **B.** Se muestra la supervivencia según la fecha de diagnóstico de los pacientes; en el año 2002 se inició el uso sistemático de la inmunoquimioterapia (rituximab más quimioterapia).

Tabla 205-3 Índice Pronóstico Internacional de los linfomas agresivos

GRUPO DE RIESGO	FACTORES DE RIESGO*	PROPORCIÓN DE CASOS (%)	REMISIÓN COMPLETA (%)	SG A LOS 5 AÑOS (%)
Todas las edades				
Bajo	0,1	35	87	73
Bajo/intermedio	2	27	67	51
Alto/intermedio	3	22	55	43
Alto	4,5	16	44	26
Pacientes ≤ 60 años				
Bajo	0	22	92	83
Bajo/intermedio	1	32	78	69
Alto/intermedio	2	32	57	46
Alto	3	14	46	32

*Los factores de riesgo que se toman en consideración para todas las edades fueron: a) edad (≤ 60 años frente a > 60 años); b) estado general (*Eastern Cooperativa Oncology Group* [ECOG] 0 o 1 frente a 2 a 4); c) estadio (I y II frente a III y IV); d) número de territorios extraganglionares afectos (< 2 frente a ≥ 2), y e) LDH sérica (normal frente a elevada). Los factores de riesgo considerados para los pacientes con ≤ 60 años fueron el estado general, el estadio y la LDH sérica.
LDH: lactato deshidrogenasa; SG: supervivencia global.

tratamiento de primera línea tienen un pronóstico muy desfavorable. De hecho, sólo una minoría responde a tratamientos de segunda línea, aunque estos sean muy intensivos.

Tratamiento

El objetivo fundamental del tratamiento en un paciente con LDCGB debe ser alcanzar una RC, ya que sólo los pacientes con tal respuesta tienen posibilidades de curación. Antes de iniciar el tratamiento debe tenerse en cuenta la edad, la situación clínica y el grupo pronóstico al que pertenece el enfermo.

Tratamiento de la enfermedad localizada

Se considera que un paciente tiene un linfoma localizado cuando se halla en estadio I o IE, sin masas voluminosas ni sintomatología sistémica. También se considera que la enfermedad está localizada en los estadios II o IIE cuando las dos áreas ganglionares afectas son contiguas. Este grupo de pacientes representa el 20% de los linfomas de células grandes. El pronóstico es excelente y la probabilidad de curación muy alta.

La radioterapia aislada no es el tratamiento óptimo para estos enfermos, ya que más de la mitad de ellos eventualmente recaen. La inmunoquimioterapia, combinación de rituximab y quimioterapia, como se verá en el siguiente apartado, es la terapia de elección, con tasas de respuesta completa superiores al 95% y una supervivencia libre de recaída de más del 85%. Una cuestión todavía debatida es el papel de la radioterapia complementaria en el tratamiento de estos enfermos.

Tratamiento de la enfermedad avanzada

El tratamiento convencional para los pacientes con linfoma de células grandes en estadio avanzado fue durante años la quimioterapia de tipo CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona). En la última década se ha producido un gran avance en el tratamiento de estos pacientes gracias a la utilización de AcMo y, en concreto, de rituximab. Como monoterapia, la eficacia de rituximab es discreta, pero la combinación del fármaco con quimioterapia convencional ha mejorado los resultados enormemente. Así, varios estudios aleatorizados han demostrado que la inmunoquimioterapia aumenta muy notablemente la eficacia de la quimioterapia. En la tabla 205-2 se detalla el régimen más utilizado, R-CHOP, que es hoy en día el tratamiento estándar para los pacientes con linfoma difuso de células grandes.

Con la inmunoquimioterapia se alcanzan tasas globales de respuesta completa del 65%-75% de los casos. Debido a que no menos de una tercera parte de los pacientes recae posteriormente, sólo algo más de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la mitad de los pacientes se curan con estos tratamientos. El grupo de enfermos de excelente pronóstico se curan en una altísima proporción con R-CHOP. Sin embargo, los pacientes de alto riesgo, aun con los nuevos tratamientos, tienen tasas relativamente bajas de respuesta y alto riesgo de recaída. Las líneas de investigación en los últimos años se han encaminado a mejorar la respuesta y evitar la recidiva en el citado grupo de enfermos de mal pronóstico. Para ello se ha propuesto aumentar las dosis y la cadencia de los fármacos (régimen EPOCH), utilizar el TPH autogénico como terapia de intensificación o disminuir el intervalo entre ciclos. Así, se ha venido utilizando el régimen R-CHOP-14, esto es, la quimioterapia R-CHOP administrada cada 14 días en lugar de cada 21. Sin embargo, no se ha logrado demostrar mayor eficacia por parte de R-CHOP-14 en dos estudios aleatorizados, de manera que R-CHOP-21 sigue considerándose el estándar. Así pues, ninguna de las estrategias anteriores ha mejorado sustancialmente el devenir de estos pacientes de alto riesgo. Hay que confiar en que las nuevas moléculas con acción específica, tanto nuevos AcMo como otras terapias diana, consigan mejorar los actuales resultados en un futuro próximo. En este sentido, muchos de los nuevos fármacos ya se están probando sobre todo en pacientes refractarios o en recaída.

Por último, cabe mencionar que la evaluación precoz de la respuesta mediante la PET podría servir para modular el tratamiento de estos pacientes (intensificar el tratamiento en pacientes con respuesta insuficiente), si bien esta estrategia es todavía experimental.

Tratamiento de las recaídas y de la enfermedad resistente al tratamiento inicial

Los pacientes que no responden al tratamiento de primera línea o que recaen tras una respuesta inicial tienen un pronóstico muy desfavorable. Se ha descrito un buen número de pautas de quimioterapia de rescate, entre las cuales se pueden citar: DHAP (dexametasona, citarabina y cisplatino), IMVP-16 (ifosfamida, metotrexato y etopósido), ESHAP (etopósido, prednisona, citarabina y cisplatino) e ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido). Desde que se demostró la eficacia del rituximab en primera línea, todos estos regímenes deben administrarse con rituximab (R-DHAP, R-ESHAP, R-ICE), aunque su papel en pacientes que previamente han recibido rituximab no está bien establecido. Menos de la tercera parte de los enfermos consigue una RC duradera con cualquiera de estos regímenes. Por este motivo, se viene usando el TPH autogénico como tratamiento de consolidación tras la respuesta a la quimioterapia de rescate. En pacientes quimiosensibles el trasplante prolonga la supervivencia. Por el contrario, no resulta eficaz en los pacientes resistentes al tratamiento de rescate en los que no está indicado este procedimiento.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Como en otras enfermedades, el TPH autogénico permite aplicar una dosis muy elevada de quimio o quimiorradioterapia que supuestamente puede erradicar la enfermedad. Las indicaciones de esta modalidad terapéutica en el LDCGB se centran en: a) los pacientes que han alcanzado una respuesta parcial con la inmunoquimioterapia inicial, y b) los pacientes resistentes o en recaída en los que la enfermedad se muestra sensible a la inmunoquimioterapia de rescate. No se ha demostrado la eficacia del TPH autogénico como consolidación tras la inmunoquimioterapia de primera línea en pacientes de alto riesgo. Un concepto sobre el que existe unanimidad es que en los casos quimiorresistentes no tiene sentido realizar un TPH autogénico. Por lo que hace al TPH alogénico, debe considerarse en sus diferentes modalidades como una terapéutica experimental, que ha de restringirse a ensayos clínicos controlados.

Complicaciones debidas al tratamiento

Las complicaciones más frecuentes de la quimioterapia son mucositis, náuseas, vómitos, diarreas y alopecia. Tales complicaciones, sin embargo, son fácilmente tratables y habitualmente reversibles. El síndrome de lisis tumoral, aunque no tan frecuente como en el linfoma de Burkitt, debe tenerse en cuenta, en especial en los pacientes con alta masa tumoral. La pancitopenia es la complicación hematológica más frecuente y su intensidad guarda relación con la dosis y el número de ciclos de quimioterapia administrados. Las infecciones ligadas a la neutropenia pueden ser graves. Mayor gravedad tienen las complicaciones pulmonares, cardíacas, renales o neurológicas asociadas al empleo de algunos citostáticos (p. ej., bleomicina, adriamicina, cisplatino, citarabina a dosis altas). En los linfomas intestinales, el tratamiento puede desencadenar hemorragias y perforaciones debido a la necrosis del tejido tumoral. El tratamiento también puede comportar esterilidad. Entre las complicaciones tardías pueden observarse neoplasias secundarias, incluidas leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos. Con las quimioterapias más agresivas la mortalidad directamente relacionada con el tratamiento es del 2%-10%.

Formas especiales de linfoma difuso de células grandes B

Linfoma de células grandes esclerosante del mediastino

Se conoce también como *linfoma primario de mediastino.* Tiene su origen en células B del timo y es biológicamente diferente de otros linfomas de células grandes. Afecta con mayor frecuencia a mujeres jóvenes y cursa con gran masa mediastínica que habitualmente provoca fenómenos compresivos o infiltrativos locales. En muchos casos da lugar a un síndrome de vena cava superior que, con frecuencia, constituye la primera manifestación de la enfermedad. Aunque suele presentarse localizado en el mediastino, el comportamiento clínico es agresivo. Muy raramente cursa con cifras elevadas de β_2-microglobulina sérica, por lo que este importante factor pronóstico no puede tomarse en consideración en este linfoma. Aunque con el tratamiento convencional (p. ej., R-CHOP) la tasa de respuestas es alta, la probabilidad de recidiva no es despreciable. Se ha sugerido que regímenes más intensivos (p. ej., R-MACOP-B o R-EPOCH) resultarían más eficaces en estos casos. El papel de la radioterapia complementaria sobre el mediastino es aún hoy en día objeto de debate no resuelto. Con frecuencia, tras el tratamiento queda una masa residual que debe investigarse con PET para descartar la existencia de enfermedad activa. Hay que tener en cuenta que, en este caso particular, una discreta captación en la PET puede ser compatible con la RC. Las recaídas suelen ser precoces —dentro del primer año tras el tratamiento— y con frecuencia extraganglionares, de modo parecido a una neoplasia epitelial, y pueden afectar a pulmón, hígado, tubo digestivo, riñones, ovarios y SNC. El pronóstico de los pacientes que no responden al tratamiento de primera línea y el de aquellos que presentan recaída resulta especialmente ominoso. Si la enfermedad es quimiosensible y el estado del paciente lo permite, el TPH autogénico es el tratamiento de elección.

Linfoma B intravascular de células grandes

Se trata de un linfoma muy agresivo caracterizado por la presencia de las células del linfoma únicamente en la luz de los pequeños vasos, en especial de los capilares. La sintomatología es muy variable, pero en general secundaria a la oclusión de los pequeños vasos por las células tumorales en diferentes órganos. El linfoma intravascular es extraordinariamente agresivo y resistente a la quimioterapia. El uso de rituximab mejora sustancialmente este pronóstico ominoso.

Linfoma B con rasgos intermedios entre linfoma difuso de células grandes y linfoma de Burkitt

Como su nombre indica, se trata de una forma intermedia caracterizada por un elevado índice proliferativo y la presencia de reordenamientos de *MYC* asociados a otras alteraciones. Destacan los denominados *doble* o *triple hit,* en los que *MYC* se reordena con *BCL-2, BCL-6* o ambos. No hay que confundir estos linfomas con los que simplemente expresan las proteínas MYC y BCL-2. Se trata de formas muy agresivas, con baja tasa de respuestas y un pronóstico muy desfavorable. Los pacientes jóvenes y en buen estado general son tributarios de tratamientos intensivos.

Además de las indicadas, existen otras variantes específicas del linfoma de células grandes, todas ellas con particularidades biológicas y clínicas cuyo detalle excede el objetivo de esta obra.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Coiffier B, Thieblemont C, Van den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Études des Lymphomes de l'Adulte. Blood 2010;116:2040-5.

Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, Montoto S, Walewski J, Pfreundschuh M, et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). Ann Oncol 2013;24:561-76.

Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher IR, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2002;346:1937-47.

Sehn LH. Paramount prognostic factors that guide therapeutic strategies in diffuse large B-cell lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012;2012:402-9.

LINFOMA DE BURKITT

Concepto

El linfoma de Burkitt (LB), descrito en 1957 por el cirujano irlandés Denis Parsons Burkitt, es un linfoma muy agresivo que generalmente presenta afección extraganglionar. Está compuesto por células B monomorfas de mediano tamaño con citoplasma basófilo y numerosas figuras mitóticas. Típicamente presenta reordenamientos del oncogén *MYC*, mientras que EBV se encuentra en una proporción variable de casos.

Se han reconocido tres variantes clínicas del LB, cada una con diferentes manifestaciones clínicas, morfológicas y biológicas.

Tipos

LB endémico: se observa en niños en África ecuatorial, en una alta incidencia (5-15 por 100 000 niños). Tiene un pico de incidencia a los 4 a 7 años y una relación varón/mujer de 2 a 1. Existe una correlación con la distribución de la malaria endémica. Con frecuencia afecta la mandíbula, con pérdida de piezas dentales, protrusión de globos oculares y tumor abdominal en la región de riñones u ovarios.

LB esporádico: esta variante tiene distribución universal, sobre todo en niños y adultos jóvenes. Representa el 1%-2% de todos los linfomas en Europa y EE. UU., llegando al 30%-50% de todos los linfomas pediátricos. El bajo nivel socioeconómico y la infección temprana por el EBV se asocia a alta prevalencia de esta enfermedad. El 90% de los niños con linfoma de Burkitt tienen tumor abdominal. En adultos produce frecuentemente tumores abdominales o en otras localizaciones voluminosos que pueden comprometer el hígado, el bazo y la médula ósea.

LB asociado a inmunodeficiencia: Esta variante está asociada a infección por el HIV (v. Linfomas asociados a inmunodeficiencia). El EBV se encuentra en el 25%-40% de los casos. Es 1000 veces más frecuente que en la población general.

Etiopatogenia

La mayoría de los casos presentan la t(8; 14)(q24; q32) que afecta al protooncogén *C-MYC*. El 95% de los pacientes con LB endémico están asociados a infección por el EBV, comparado con un 20% a 30% en el LB esporádico. En el LB asociado a inmunodeficiencia el EBV se identifica en el 25% al 40% de los casos. El EBV no es esencial para la patogénesis del LB, pero puede representar un cofactor.

Anatomía patológica

En la biopsia ganglionar se destaca una proliferación difusa de células medianas no hendidas, entre las que pueden intercalarse algunos histiocitos con restos celulares en su interior (imagen en «cielo estrellado») (fig. 205-9) tal y como se describe en el capítulo 199. El tumor tiene un alto índice proliferativo, con muchas figuras mitóticas. Son células de fenotipo B, con expresión de IgM en la superficie y restricción de cadenas ligeras, así como CD19, CD20 y CD22 positivo. Las células son negativas para CD5, CD23 y TdT, así como característicamente para *BCL-2*. La expresión de CD10 y *BCL-6* sugieren un origen de las células tumorales en el centro germinal. El índice proliferativo es muy elevado (Ki-67 100%). Aunque aparentemente es fácil distinguir entre LB y LDCGB, en la clasificación de la OMS se describe una forma intermedia entrambas entidades a modo de «zona gris».

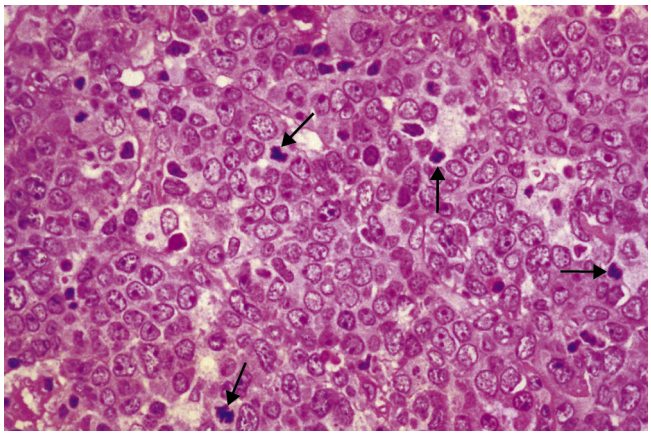


Figura 205-9 Linfoma de Burkitt. Linfoma difuso con imagen en cielo estrellado correspondiente a histiocitos que fagocitan cuerpos apoptóticos *(flechas)*. (Hematoxilina-eosina, ×250.)

Cuadro clínico

La presentación clínica varía según las variantes clínicas. En el LB endémico la mandíbula y la órbita son los sitios de presentación en el 50% de los casos. En el esporádico, los tumores de mandíbula son menos frecuentes. La mayoría de los casos presenta masas voluminosas abdominales. La región ileocecal es el sitio de compromiso más frecuente. La infiltración de los ovarios, riñones y mamas se presenta con frecuencia similar al LB endémico. En las formas asociadas a inmunodeficiencia es frecuente la localización ganglionar, así como de la médula ósea. Todos los pacientes con LB, sea cual sea el tipo, tienen alto riesgo de infiltración del SNC. El síndrome de lisis tumoral, espontáneo o al iniciar el tratamiento, es característico del LB y es imprescindible tenerlo muy en cuenta a la hora de iniciar el tratamiento.

Estudio de extensión

El sistema de clasificación por estadios más empleado es el diseñado por el Hospital St. Jude (Murphy), que es una modificación adaptada al LB del sistema de Ann Arbor. Se debe efectuar un aspirado y biopsia de médula ósea, estudio del LCR, TC o ecografía abdominal. La PET resulta asimismo útil en el LB, ya que muestra captaciones muy intensas del radiotrazador. Los estadios avanzados (III y IV) representan el 70% de los pacientes al diagnóstico.

Tratamiento

El tratamiento primario es la quimioterapia intensiva y de corta duración, con la que el 80% al 90% de los niños y adolescentes se pueden curar. Las cifras son algo peores en los adultos, pero con los tratamientos intensivos la probabilidad de curación es asimismo elevada. El tratamiento se debe iniciar muy rápidamente, ya que la progresión tumoral es muy rápida. La cirugía debe utilizarse como método diagnóstico y no para grandes resecciones tumorales. El tratamiento más común consiste en combinaciones intensivas de poliquimioterapia de corta duración: por ejemplo, dosis intensivas de agentes alquilantes (ciclofosfamida que puede alternarse con ifosfamida) en combinación con otros agentes activos (especialmente metotrexato, vincristina, antraciclínicos, etopósido y ARA-C) en forma de bloques, durante 4 meses. Así, los regímenes CODOX-M/IVAC, CALGB o burkimab. También se pueden utilizar quimioterapias de leucemia aguda linfoblástica (p. ej., HyperCVAD) o poliquimioterapias infusionales como EPOCH. Como en otros linfomas B, la adición de rituximab a la quimioterapia ha mejorado los resultados del tratamiento. Es importante realizar sistemáticamente profilaxis de la afección del sistema nervioso central por la enfermedad. Dados los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

excelentes resultados actuales, el trasplante autogénico no está indicado en primera remisión completa. Pacientes antes considerados de mal pronóstico, como los de edad superior a 15 años, LDH elevada o compromiso de la médula ósea o del SNC, han incrementado la supervivencia al 70%-80% a 4 años. Las recaídas ocurren habitualmente antes de 6 meses y su pronóstico es muy malo, con un 10%-20% de supervivencia a 5 años. Los pacientes sensibles a la quimioterapia de rescate deben tratarse con altas dosis de quimioterapia ablativa y rescate con trasplante autogénico de células progenitoras hematopoyéticas, con lo que se logra una supervivencia libre de enfermedad superior al 50%. En estos casos hay que valorar la posibilidad de realizar un TPH alogénico. Los pacientes primariamente refractarios al tratamiento o en recaída no quimiosensible tienen muy mal pronóstico y en ellos el trasplante tampoco es eficaz. Los pacientes con LB endémico que viven en África ecuatorial tienen pocas posibilidades de acceder a modernos tratamientos. En todo caso, con el empleo de uno o más ciclos de ciclofosfamida exclusivamente se logran interesantes resultados de entre un 30% a 60% de supervivencia dependiendo de la extensión de la enfermedad.

LINFOMAS NO HODGKINIANOS DE LÍNEA T Y NK

LINFOMA LINFOBLÁSTICO

El linfoma linfoblástico resulta indistinguible desde el punto de vista biológico de la leucemia aguda linfoblástica, aunque con la particularidad de presentar masas tumorales, en ausencia de infiltración medular (por definición, menos del 20%) o expresión en la sangre periférica (ausente). Así pues, tanto desde el punto de vista clínico como pronóstico y terapéutico, hay que referirse al capítulo de las leucemias agudas (v. cap. 203, Leucemias agudas).

LINFOMAS T PERIFÉRICOS

Se engloban bajo el término de *linfomas de células T periféricas* las neoplasias linfoides que derivan de células T postímicas o *periféricas,* en contraposición a los linfomas que proceden de células T germinales que todavía no han madurado en el timo. Estos tumores suponen alrededor de un 10% del total de linfomas. Expresan marcadores T (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 y CD8), si bien lo hacen sin un patrón bien definido. Con frecuencia, pero no de manera constante, presentan reordenamiento del gen del receptor T. Aunque se trata de entidades muy heterogéneas, muchas veces se engloban en un solo grupo cuyo curso clínico es agresivo. Los intentos de diferenciar morfológicamente estos linfomas han tropezado siempre con una escasa reproducibilidad. Por otro lado, en la mayoría de los linfomas T o NK no se conocen las alteraciones genéticas u otros marcadores que permitan su exacta definición nosológica. Los linfomas cutáneos T, aunque de origen T periférico, deben separarse del resto, dado su origen cutáneo y el curso clínico generalmente indolente. El linfoma anaplásico de células grandes ALK-positivo requiere asimismo una consideración diferenciada, ya que, aunque agresivo, responde bien a la quimioterapia y puede curarse en una elevada proporción de casos. Desde un punto de vista clínico, los linfomas T periféricos suelen presentarse en estadio avanzado, con frecuente afección extraganglionar. Los pacientes suelen tener mal estado general y sintomatología B. En ocasiones, la aparición clínicamente aparente del linfoma viene precedida por una historia previa, de meses o semanas, consistente en fiebre de origen no filiado o alteraciones hematológicas tales como pancitopenia más o menos pronunciada. La respuesta al tratamiento es globalmente mala, de manera que menos de la mitad de los pacientes alcanza una RC. El linfoma suele progresar en poco tiempo y el pronóstico es muy desfavorable, con una supervivencia mediana por debajo de los 3 años. Ello motiva que estos pacientes, en especial los jóvenes, sean candidatos para tratamientos experimentales que pueden incluir el TPH auto- o alogénico, así como todas las nuevas modalidades terapéuticas (inmunoterapia y moléculas pequeñas con acción específica).

Linfoma T periférico «no especificado»

Constituye la forma más frecuente de linfoma T periférico. En realidad, se trata de un grupo muy heterogéneo desde el punto de vista morfológico, inmunofenotípico y probablemente molecular. Las características clínicas corresponden a las descritas anteriormente. Para definir el pronóstico de los pacientes, globalmente desfavorable, se puede utilizar el IPI. El tratamiento se ha basado tradicionalmente en la quimioterapia de tipo CHOP. Sin embargo, recientemente se ha cuestionado el papel de las antraciclinas en estos linfomas. Dado el mal pronóstico de estos enfermos, está plenamente justificado incluir a los pacientes jóvenes en ensayos clínicos con nuevos fármacos, así como en tratamientos intensivos como el TPH autogénico o alogénico.

Linfoma angioinmunoblástico

Corresponde a lo que antaño se conocía como *linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia* (LAID) y que, hoy en día, se considera en la inmensa mayoría de los casos un verdadero linfoma T. Aparece en pacientes adultos que, con frecuencia, presentan sintomatología general con fiebre y sudoración, adenopatías generalizadas, erupción cutánea y fenómenos autoinmunes. Es característica, pero no constante, la existencia de hipergammaglobulinemia policlonal. El tratamiento clásico con glucocorticoides mejora la sintomatología, pero no cura la enfermedad y aumenta el riesgo de complicaciones infecciosas. El tratamiento debe ser, por tanto, quimioterapia. El pronóstico, en cualquier caso, es globalmente desfavorable. Del mismo modo que en otros tipos de linfomas T, recientemente se han descrito resultados favorables con TPH autogénico o alogénico.

Linfoma extraganglionar T/NK de tipo nasal

Son linfomas de células citotóxicas, de origen T o NK. Aunque se denomine *nasal,* y esta sea su localización más frecuente, puede ubicarse en otras áreas. Se trata de una enfermedad muy agresiva con muy mal pronóstico. La radioterapia tiene un papel primordial en el tratamiento de estos linfomas. Recientemente, se ha destacado la importancia de incluir L-asparraginasa en la quimioterapia de estos pacientes.

Linfoma T intestinal

Asienta en el intestino delgado y en la mitad de los casos aparece asociado a una enfermedad celíaca que puede haber pasado desapercibida hasta entonces. Sólo un tercio de los casos presenta afección extradigestiva a distancia, pese a lo cual la recaída es la norma, de manera que el pronóstico es desfavorable.

Linfoma anaplásico de células grandes ALK-positivo

Se trata de un linfoma T en el que, en la mayoría de los casos, las células expresan la proteína ALK *(anaplasic lymphoma kinase),* lo que ocurre por una alteración en el cromosoma 2, habitualmente la t(2; 5)(p23; 35). A diferencia del resto de linfomas T, predomina en personas de edad relativamente joven. La forma sistémica debe diferenciarse del linfoma anaplásico de células grandes primariamente cutáneo, de excelente pronóstico, y de linfomas B con rasgos anaplásicos. La forma localizada se cura en el 90% de los casos con tratamientos locales. La respuesta terapéutica de la forma sistémica a los regímenes que habitualmente se utilizan en los linfomas de células grandes es buena. La respuesta completa se obtiene en el 70%-80% de los casos y se han descrito largas supervivencias en el 70% de los pacientes, por lo que no se justifica el TPH autogénico como tratamiento de primera línea. En el linfoma anaplásico y en otros linfomas T periféricos con expresión de CD30 se está evaluando el papel del brentuximab-vedotín en los casos resistentes o en recaída con resultados muy prometedores.

LINFOMAS CUTÁNEOS

Los linfomas primariamente cutáneos son las formas extraganglionares más frecuentes (incidencia de 0,5-1 casos/100 000 habitantes y año). Constituyen un grupo heterogéneo de linfomas cuya primera manifestación clínica son las lesiones cutáneas específicas, en ausencia de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

linfoma sistémico en el momento del diagnóstico. Para la infiltración cutánea por linfomas de origen extracutáneo se reserva el nombre de *linfomas cutáneos secundarios.* La distribución histológica es muy heterogénea, ya que se incluyen diferentes subtipos de linfomas B y T. De todos modos, los linfomas cutáneos primarios más frecuentes son con mucho los de fenotipo T —por ese motivo se incluyen en este apartado— y entre ellos existen dos entidades clínicas bien definidas: la micosis fungoides y el síndrome de Sézary. Se caracterizan por un infiltrado dérmico por linfocitos atípicos de pequeño y mediano tamaño de núcleo cerebriforme con tendencia al epidermotropismo, para formar los denominados *microabscesos de Darier-Pautrier;* en las fases tumorales se pierde el epidermotropismo y el infiltrado es más difuso, y llega a ocupar toda la dermis. El fenotipo de las células corresponde a linfocitos T colaboradores maduros CD3+, CD4+, CD45RO+, CD7–, CD8− y CD30–.

La *micosis fungoides* es una enfermedad característica de la edad adulta y se manifiesta por lesiones cutáneas de larga evolución espontánea en años o décadas en tres fases clínicas: en placas, infiltrativa y tumoral. En las fases avanzadas puede existir afección extracutánea, principalmente ganglionar. La supervivencia global es prolongada y la primera causa de muerte son las infecciones. Si el proceso se halla limitado a la piel las opciones terapéuticas son múltiples: fotoquimioterapia con PUVA, quimioterapia tópica con mostazas nitrogenadas o BCNU o radioterapia mediante haz de electrones. En las fases avanzadas o con enfermedad extracutánea se emplea quimioterapia tipo CHOP, sola o combinada con radioterapia. Otros tratamientos incluyen IFN-α, retinoides (bexaroteno) y más recientemente proteínas de fusión e interleucinas.

El *síndrome de Sézary* es una forma más agresiva de linfoma cutáneo T que se manifiesta por eritrodermia pruriginosa, adenopatías generalizadas y presencia de células de Sézary en la piel, ganglios linfáticos y sangre periférica, en esta última con cifras superiores a 1×10^9/L. Como criterios adicionales se consideran la presencia de una población clonal T CD4+ junto con un aumento de proporción de células CD4+/CD8+ superior a 10 en sangre periférica**.** Responden mal al tratamiento y la supervivencia es muy corta. Los tratamientos más empleados son quimioterapia con clorambucilo y prednisona, PUVA y fotoquimioterapia extracorpórea. En pacientes jóvenes está plenamente justificado el uso de tratamientos experimentales, así como de algún tipo de intensificación con un trasplante autogénico o alogénico de progenitores hematopoyéticos.

LINFOMAS ASOCIADOS A INMUNODEFICIENCIA

LINFOMAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL HIV

Los linfomas constituyen, tras el sarcoma de Kaposi, la segunda neoplasia en frecuencia en los pacientes con infección por el HIV. La probabilidad de que un paciente con infección por HIV sufra un linfoma es 60-80 veces superior a la de un individuo con la inmunidad preservada. Desde la administración generalizada del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) se ha registrado una disminución radical de la incidencia de linfomas cerebrales primarios y en estudios recientes también de linfomas sistémicos. El HIV no parece tener un papel etiológico directo en la génesis de estos linfomas. Se cree que existen tres hechos que pueden explicar la aparición de los LNH: la infección por agentes transformantes, de los que los más importantes son el EBV y el virus herpes humano tipo 8 (HHV-8); la actividad inadecuada de los mecanismos de vigilancia antitumoral (activación de oncogenes, como *C-MYC*, *RAS* y *BCL-6,* e inactivación de genes supresores, como el *P53*) y la proliferación continuada de linfocitos B debida a la expresión aumentada de ciertas citocinas.

En la era del TARGA, el cuadro clínico es cada vez más similar al observado en pacientes con inmunidad preservada, aunque todavía son más frecuentes la afección extraganglionar (50%-60%) y los síntomas B (70%-80%). La presentación en forma de linfoma primario del SNC es muy poco frecuente en pacientes con respuesta al TARGA. Las variedades de LNH sistémico que inciden con más frecuencia en los pacientes con infección por el HIV son, por este orden, el linfoma difuso de célula grande (40%-60%), el linfoma de Burkitt (30%-40%), el plasmablástico (1%-3%) y el primario de cavidades (1%-3%).

El valor pronóstico de los parámetros asociados a la infección por el HIV en la época del TARGA es cada vez menor y ha quedado sustituido por factores propios del linfoma, como los incluidos en el Índice Pronóstico Internacional (IPI) (v. tabla 205-3). La respuesta virológica o inmunológica al TARGA también comporta un mejor pronóstico. En algún estudio, la cifra baja de linfocitos CD4 en el momento del diagnóstico del LNH tiene aún un impacto pronóstico desfavorable. Para los LDCGB se recomienda administrar, siempre que sea posible, las mismas pautas de quimioterapia que en los linfomas que afectan a la población no inmunodeprimida. En nuestro entorno la más empleada es R-CHOP, pese al riesgo de infecciones especialmente en pacientes con linfocitos CD4 inferiores a 50/μL. La profilaxis del SNC es muy recomendable. Junto con la quimioterapia (y después de la misma) debe administrarse TARGA siempre que sea posible. Se recomienda la administración de factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) para asegurar al máximo una adecuada intensidad de dosis de quimioterapia. No debe olvidarse la profilaxis de ciertas infecciones oportunistas, como la toxoplasmosis o la neumonía por *Pneumocystis jirovecii.* La evolución de los pacientes cada vez se acerca más a la de la población no inmunodeprimida. El linfoma de Burkitt puede tratarse con las pautas empleadas en los otros linfomas o bien con las específicas para este tipo de linfoma (es lo ideal si se puede). Así, las pautas intensivas propias del linfoma de Burkitt proporcionan resultados similares a los obtenidos en la población no inmunodeprimida, especialmente si hay respuesta al TARGA.

En los casos de recaída se recomienda administrar las mismas pautas de rescate que en los linfomas agresivos de la población no inmunodeprimida. Si hay respuesta completa o parcial se puede efectuar un TPH autogénico, siempre que se cumplan los siguientes requisitos: buen control de la infección por el HIV, buen estado general y ausencia de comorbilidad importante. La toxicidad y los resultados son similares a los obtenidos en pacientes sin infección por el HIV.

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS POSTRASPLANTE

Los síndromes linfoproliferativos postrasplante son una de las complicaciones más graves de los pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido o de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Su incidencia global oscila entre el 1% y el 20% de los trasplantados, según el tratamiento inmunodepresor, el tipo de trasplante (más frecuente en el trasplante de corazón y pulmón, seguido del de corazón, médula ósea, hígado y riñón), la edad del paciente (más frecuente en jóvenes) y la primoinfección por el EBV. En el 80% de los pacientes con síndrome linfoproliferativo postrasplante el DNA del EBV se halla integrado en los linfocitos proliferantes. La inmunodepresión que pretende evitar el rechazo hace que los linfocitos T no controlen de forma adecuada la proliferación de los linfocitos B infectados por EBV, lo que aumenta la posibilidad de errores en el reordenamiento de determinados genes, la activación de oncogenes o la inactivación de genes supresores y, al final, la aparición del linfoma. Los subtipos histológicos de los síndromes linfoproliferativos postrasplante se detallan en el capítulo 199. Aproximadamente la mitad de estos síndromes linfoproliferativos aparecen en el primer año del trasplante. Estos casos se asocian con mayor frecuencia a la presencia del EBV en los linfocitos y muchos de ellos son policlonales. Algunos de estos pacientes presentan un síndrome mononucleósico, con fiebre y adenopatías, mientras que otros presentan un cuadro de disfunción del órgano trasplantado por afección del injerto. En este segundo grupo de pacientes, la clínica es idéntica a la del rechazo, por lo que es importante el diagnóstico diferencial. Los casos de aparición tardía se presentan de forma similar a un linfoma clásico, aunque con mayor frecuencia tienen afección extraganglionar. El diagnóstico debe ser histológico, ya que la presentación clínica es inespecífica. Respecto al pronóstico, los índices pronósticos habituales son de escaso interés. El factor pronóstico de mayor valor es el estado funcional del paciente.

Cuando se sospecha un síndrome linfoproliferativo postrasplante, la primera medida a adoptar es la reducción de la inmunodepresión, por descontado, intentando no poner en peligro la viabilidad del injerto. Con esta medida desaparecen todas las lesiones en algunos casos. Las formas localizadas pueden erradicarse mediante resección quirúrgica o

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

radioterapia. En el caso de los síndromes linfoproliferativos diseminados no está establecido cuál es el tratamiento de elección. La poliquimioterapia puede ser muy tóxica en estos pacientes, de manera que los resultados son malos. Con rituximab utilizado en monoterapia se consiguen un 60% de remisiones completas y una supervivencia del 50% a los 2 años. El tratamiento inicial con rituximab, seguido de inmunoquimioterapia (p. ej., R-CHOP) en aquellos pacientes con insuficiente respuesta, es la pauta más utilizada. Por otro lado, se ha utilizado la infusión de linfocitos T citotóxicos alogénicos específicos contra el EBV en pacientes que habían fracasado a otros tratamientos, con resultados prometedores. La identificación de los pacientes con alto riesgo de presentar un síndrome linfoproliferativo postrasplante a los que se pueda ofrecer un tratamiento profiláctico es el objetivo fundamental de las últimas investigaciones. Los pacientes con estos síndromes tienen más copias de DNA del EBV en plasma que los pacientes trasplantados sin síndrome linfoproliferativo postrasplante. El seguimiento del número de copias del EBV junto con el estudio de la respuesta inmune de los linfocitos T citotóxicos contra el EBV puede predecir el desarrollo del síndrome linfoproliferativo. En estos casos, el uso de rituximab de manera empírica resulta útil para prevenir la aparición clínica del linfoma.

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS DE MALIGNIDAD INCIERTA

HIPERPLASIA ANGIOFOLICULAR LINFOIDE (ENFERMEDAD DE CASTLEMAN)

Es una enfermedad de etiología desconocida, biológica y clínicamente heterogénea. La clave diagnóstica es la existencia de folículos linfoides con vasos en su interior. Existen tres variantes histológicas: hialinovascular, plasmocelular y mixta. En la forma hialinovascular se aprecian unos centros germinales pequeños, hialinizados e hipervascularizados. La variante plasmocelular se caracteriza por una infiltración de las áreas interfoliculares por células plasmáticas. La forma mixta presenta características intermedias. Por otro lado, desde un punto de vista clínico existen dos presentaciones: localizada y multicéntrica. La forma localizada predomina en jóvenes y cursa con un tumor solitario, habitualmente en mediastino o mesenterio, sin otra sintomatología. Se cura definitivamente con la escisión quirúrgica del tumor y radioterapia local, en solitario o combinadas. La forma multicéntrica afecta a personas de más edad y se manifiesta con adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, fiebre y mal estado general. Se acompaña de leucocitosis, anemia, VSG elevada, hipergammaglobulinemia policlonal y elevación de la IL-6. Aunque la enfermedad de Castleman multicéntrica es policlonal y, por tanto, reactiva, su evolución puede ser tórpida con infecciones recurrentes o aparición de linfomas (20% de los casos), sarcoma de Kaposi (13%) o plasmocitomas. No es infrecuente su aparición en pacientes infectados con HIV, aunque el diagnóstico diferencial con la linfadenopatía relacionada con HIV es difícil. La forma multicéntrica plasmablástica, que aparece típicamente en pacientes HIV positivos, se caracteriza por la presencia del virus del herpes simple 8 (HHV-8). Este virus codifica un gen viral homólogo a la IL-6, lo que explicaría su aumento en estos pacientes y su evolución a una forma de linfoma con características plasmablásticas, de muy mal pronóstico. Esta forma se asocia asimismo a la aparición de sarcoma de Kaposi. El tratamiento de las formas diseminadas incluye glucocorticoides y poliquimioterapia. Recientemente se ha utilizado con éxito en las formas multicéntricas el AcMo anti-IL6 siltuximab.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Fajgenbaum DC1, van Rhee F, Nabel CS. HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. Blood 2014;123:2924-33.

ENFERMEDADES GANGLIONARES NO NEOPLÁSICAS

Las causas más frecuentes que pueden confundirse con linfomas son las hiperplasias linfoides atípicas reactivas. En general se deben a infecciones, fármacos y causas inmunológicas poco frecuentes.

ADENOPATÍAS DE ORIGEN VÍRICO

La mayoría de estas linfadenitis se estudian en la sección de enfermedades infecciosas. Las infecciones son la principal causa de adenomegalias en pacientes menores de 30 años. Entre ellas es importante destacar las linfadenitis de origen vírico (EBV, CMV, rubéola, virus de hepatitis) que cursan con adenopatías de predominio cervical, en general simétricas y de predominio en la zona posterior del cuello, acompañadas de exantema morbiliforme y linfocitosis reactiva en sangre periférica. La presencia de adenopatías axilares e inguinales ayuda al diagnóstico diferencial con otras causas de faringitis.

Cerca del 75% de los pacientes con infección por el HIV presentan adenopatías generalizadas persistentes durante más de tres meses de duración. Además, es frecuente la aparición de adenopatías indoloras en zona cervical y axilar a las dos semanas de la primoinfección por el HIV, en coincidencia con la respuesta inmune específica para el HIV.

ADENOPATÍAS POR INFECCIONES BACTERIANAS

Las infecciones bacterianas localizadas producen adenitis satélites en la zona de drenaje que suelen supurar. Las infecciones por micobacterias pueden presentarse como una única adenopatía (escrófula). La causa más frecuente es *M. tuberculosis,* mientras que las infecciones por micobacterias atípicas se observan en niños o en pacientes con infección por HIV. En general, las adenopatías son indoloras, crecen durante semanas o meses, se vuelven fluctuantes y afectan a la piel adyacente para darle un tono violáceo. La localización más frecuente es la cervical, aunque puede estar afectado el mediastino o el mesenterio. La tuberculosis miliar se puede acompañar de adenopatías generalizadas. La sífilis primaria produce adenopatías elásticas e indoloras en la zona inguinal. Por el contrario, en la lúes secundaria las adenopatías aparecen en la nuca y región epitroclear.

La enfermedad por arañazo de gato es una linfadenitis granulomatosa causada por *Bartonella henselae.* Esta enfermedad está causada por el arañazo de un gato o de espinas polucionadas por gatos. La lesión primaria es una pápula en la zona del arañazo que aparece a los 3-10 días. A las 2 semanas del arañazo aparece el signo guía, que es una adenopatía regional de gran tamaño acompañada de fiebre y mal estado general. La infección puede diseminarse y presentar afección hepatoesplénica, neurorretinitis, síndrome oculoglandular de Parinaud o manifestaciones neurológicas. El tratamiento consiste en la administración de azitromicina.

ADENOPATÍAS EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES

La presencia de adenopatías aparece en aproximadamente el 50% de los pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide. En general son blandas e indoloras y se localizan en la región cervical, axilar o inguinal. Suelen aparecer en el momento del diagnóstico o durante exacerbaciones de la enfermedad.

ADENOPATÍAS ASOCIADAS A FÁRMACOS

Algunos medicamentos, como alopurinol, PAS, sales de oro, penicilina, sulfamidas o captopril pueden producir una enfermedad del suero caracterizada por fiebre, artralgias, erupción cutánea y adenopatías generalizadas. Esta reacción suele desaparecer con la retirada del fármaco. La difenilhidantoína produce adenopatías generalizadas sin síntomas acompañantes.

ENFERMEDAD DE KIKUCHI-FUJIMOTO

La *linfadenitis necrosante histiocítica* de Kikuchi es una linfadenitis reactiva benigna de causa desconocida. Predomina en mujeres jóvenes de origen asiático y se presenta como un cuadro de fiebre acompañado de adenopatías cervicales dolorosas de moderado tamaño. En el estudio histológico se observa un amplio espectro de alteraciones que puede confundirse con un linfoma. En la enfermedad de Kikuchi los ANA son negativos. La evolución es favorable, con resolución espontánea de los síntomas en menos de 6 meses. Los glucocorticoides o hidroxicloroquina pueden ser útiles en los raros casos recidivantes.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ENFERMEDAD DE KAWASAKI

El llamado *síndrome mucocutáneo con adenopatías* es una enfermedad poco frecuente pero que representa una de las principales causas de vasculitis en la infancia. Es más frecuente en varones jóvenes (menos de 5 años) de origen asiático y su etiología es desconocida. Este síndrome se asocia a un conjunto de síntomas que duran 12 días sin tratamiento y que consisten en fiebre, adenopatías cervicales, conjuntivitis, mucositis, *rash* y alteraciones cardíacas. Dichas complicaciones pueden ser causa de mortalidad (3% de los casos) y se deben al desarrollo de aneurismas en las arterias coronarias, miocardiopatía, fallo cardíaco o arritmias. El tratamiento se basa en la administración de altas dosis de Ig (2 g/kg de peso en una única administración de 12 h) junto con aspirina (80-100 mg/kg de peso y día, máximo 4 g, divididos en 4 dosis).

SEUDOTUMOR INFLAMATORIO DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS

Es una rara entidad de carácter no maligno que se ha relacionado con diversos agentes infecciosos. Histológicamente se caracteriza por proliferación de fibroblastos y células inflamatorias crónicas como histiocitos y células plasmáticas que afecta al tejido conectivo ganglionar y eventualmente al tejido linfoide. Aparece en adultos jóvenes y se acompaña de fiebre, sudoración profusa, afección del estado general y presencia de adenopatías a veces de considerable tamaño hasta formar mazacotes en territorio pulmonar, hígado, tracto gastrointestinal u órbita. Su etiología es desconocida y puede corresponder a una reacción exagerada a una infección o una lesión inmunológica. Aparece anemia, aumento de VSG e hipergammaglobulinemia. El diagnóstico se establece mediante biopsia de la adenopatía. Aunque suele resolverse espontáneamente, el tratamiento con glucocorticoides es efectivo.

CENTROS GERMINALES PROGRESIVAMENTE TRANSFORMADOS

Es una entidad poco frecuente que afecta a niños o a varones jóvenes en la segunda y tercera década de la vida que se caracteriza clínicamente por la aparición recurrente y en la misma localización de adenopatías, en general en la zona de cabeza y cuello. Histológicamente aparecen nódulos de tres a cinco veces el tamaño de un folículo linfoide reactivo compuestos por linfocitos B de la zona del manto que en ocasiones irrumpen y reemplazan el centro germinal. Si bien no se considera una lesión premaligna, en un 20% de casos esta condición se ha asociado a la variedad de predominio linfocítico nodular de linfoma de Hodgkin. Podría asociarse a inflamaciones crónicas o anomalías autoinmunes.

HISTIOCITOSIS SINUSAL CON LINFADENOPATÍA MASIVA (ENFERMEDAD DE ROSAI-DORFMAN)

La descripción de esta enfermedad se lleva a cabo en el capítulo 207, Enfermedades del sistema mononuclear fagocítico.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

Capítulo 206

J. Bladé Creixenti | J. F. San Miguel Izquierdo

Las gammapatías monoclonales (GM) constituyen un grupo de trastornos caracterizados por la proliferación clonal de células plasmáticas que producen una proteína homogénea de carácter monoclonal (componente M). La estructura y la función de las distintas Ig se tratan ampliamente en la sección XX, Inmunología. El componente M se manifiesta en forma de una banda densa, estrecha y homogénea en el proteinograma electroforético (fig. 206-1). Por el contrario, las hipergammaglobulinemias policlonales dan lugar a una banda difusa, heterogénea y ancha en la zona de las gammaglobulinas (v. fig. 206-1). Para identificar el tipo de proteína monoclonal debe efectuarse una inmunofijación sérica. La cuantificación de las distintas Ig por nefelometría también resulta de interés en la valoración de las GM. En todo paciente afecto de una de estas enfermedades se debe determinar la proteinuria de 24 h y efectuar un uroproteinograma e inmunofijación de una muestra de orina.

Dentro del término *GM* se engloban las denominadas *gammapatías monoclonales de significado incierto* (GMSI), que representan más de dos tercios del total de estas enfermedades y que, en el momento del diagnóstico, no se asocian a una proliferación maligna. En el resto de los casos, la presencia del componente M traduce la existencia de una neoplasia linfoide B (GM malignas) de las que la más frecuente es el mieloma múltiple (MM). En el cuadro 206-1 se expone la clasificación de las GM.

La etiopatogenia no está bien establecida. Las radiaciones ionizantes pueden desempeñar un papel etiológico en algunos casos. En trabajos recientes no se ha encontrado una frecuencia mayor de enfermedades crónicas en los individuos con mieloma que en la población general de igual edad y sexo. Por otro lado, hasta el 30% de los pacientes a los que se ha efectuado un trasplante renal y que reciben tratamiento inmunodepresor presentan GM transitorias, cuya frecuencia aumenta con la edad. La aparición de estas GM transitorias también se observa hasta en el 50% de los pacientes en los que se ha realizado un TPH. Estos hechos apoyan la hipótesis actual según la cual las GM son consecuencia de un trastorno de la regulación del sistema inmune relacionado con la edad. Hay estudios que sugieren que oncogenes como *C-MYC, RAS* y, posiblemente, genes supresores como *RB, P53* o *P16* pueden estar implicados en la patogenia del MM. Por otra parte, hoy en día se considera clave la interacción entre la célula mielomatosa y el microambiente medular. Esta interacción favorece mecanismos de supervivencia y expansión celular, angiogénesis y resistencia a fármacos.

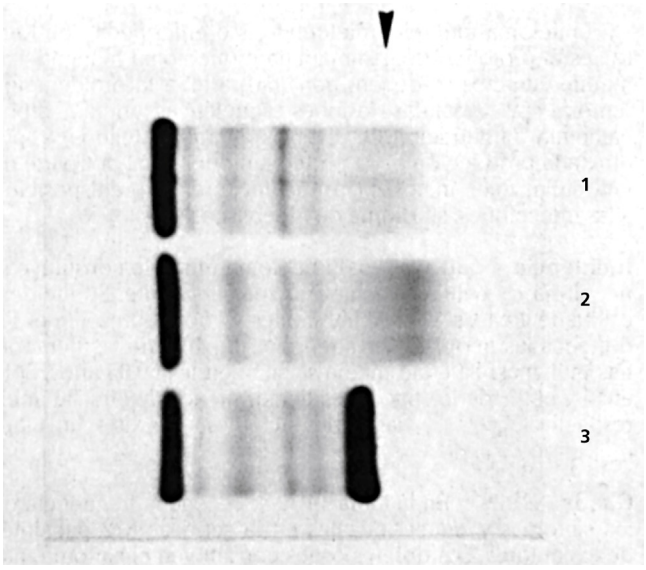


Figura 206-1 Electroforesis sérica. *1,* electroforesis normal; *2,* banda ancha y heterogénea en la zona de gammaglobulinas, correspondiente a una hipergammaglobulinemia policlonal; *3,* banda estrecha y homogénea (monoclonal) en la zona de las gammaglobulinas en un caso de mieloma múltiple. La *punta de flecha* señala la zona de las gammaglobulinas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 206-1 Clasificación de las gammapatías monoclonales

GAMMAPATÍAS MONOCLONALES MALIGNAS
Mieloma múltiple (IgG, IgA, IgD, IgE y cadenas ligeras)
Formas especiales de MM (mieloma quiescente, leucemia de células plasmáticas, mieloma no secretor, mieloma osteosclerótico, mieloma en pacientes jóvenes)
Plasmocitomas localizados
  Plasmocitoma óseo solitario
  Plasmocitoma extramedular
Macroglobulinemia de Waldenström
Enfermedades de las cadenas pesadas (γ, α, μ, δ)
Amiloidosis (primaria o asociada a mieloma)

GAMMAPATÍAS MONOCLONALES DE SIGNIFICADO INCIERTO
Gammapatía monoclonal idiopática (IgG, IgA, IgM y rara vez cadenas ligeras)
Gammapatías monoclonales transitorias (infecciones, trasplante de progenitores hematopoyéticos, trasplante renal)

MM: mieloma múltiple.

Tabla 206-1 Datos clínicos iniciales en la serie de 914 casos del grupo cooperativo PETHEMA

HALLAZGOS	CASOS N.°	CASOS %
Dolores óseos	694	76
Síndrome anémico	186	20
Pérdida de peso	196	21
Infección	123	13
Diátesis hemorrágica	43	5
Hepatomegalia	76	8
Esplenomegalia	20	2
Plasmocitomas extramedulares	87	10

MIELOMA MÚLTIPLE

CONCEPTO

El MM, mielomatosis o enfermedad de Kahler, es el prototipo de gammapatía monoclonal maligna. Las manifestaciones se deben, por una parte, a la proliferación tumoral plasmocelular (lesiones esqueléticas, anemia, infiltración de diversos órganos y tejidos), a la producción de la proteína monoclonal por parte de las células mielomatosas (insuficiencia renal, predisposición a las infecciones, síndrome de hiperviscosidad) y a la producción de citocinas por las propias células plasmáticas o bien por células de estroma (lesiones óseas, hipercalcemia). El MM constituye la neoplasia de células plasmáticas más frecuente. Su incidencia es de cuatro casos/100 000 habitantes y año. Representa el 1% de todas las neoplasias y el 15% de las hemopatías malignas. La edad media se sitúa en los 65-70 años. Sólo el 15% y el 2% de los pacientes tienen menos de 50 y 40 años, respectivamente. No existe un claro predominio sexual.

CUADRO CLÍNICO

En la tabla 206-1 se recoge la frecuencia de los síntomas y signos iniciales en la serie de 914 pacientes incluidos en dos ensayos terapéuticos consecutivos del grupo cooperativo español PETHEMA (Programa Español de Tratamiento en Hematología). Los dolores óseos constituyen el síntoma más frecuente. El dolor se localiza preferentemente en la columna vertebral y en la parrilla costal y presenta características mecánicas. La anemia también es una manifestación clínica frecuente. Puede existir afección del estado general, con astenia y pérdida de peso. La fiebre debida a la propia enfermedad es excepcional. En muchos casos, la primera manifestación del MM la constituyen infecciones de repetición, entre las que destaca la neumonía neumocócica. Otras veces, la enfermedad se manifiesta con insuficiencia renal o con sintomatología secundaria a hipercalcemia (náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia, estreñimiento, cefaleas, somnolencia, irritabilidad e incluso coma). La diátesis hemorrágica, en forma de epistaxis, hematuria o equimosis, es rara. En ocasiones, el motivo de consulta es la palpación de una tumoración sobre el cráneo, las clavículas, la parrilla costal o el esternón. En algún caso, la compresión de la médula espinal constituye la primera manifestación. También existen casos asintomáticos (*mieloma quiescente* o *smoldering myeloma*) en los que el hallazgo de una VSG aumentada acelerada o de un componente M conduce al diagnóstico de mieloma. En alrededor del 5% de los casos existe una amiloidosis asociada, que se puede manifestar por insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico, neuropatía periférica, dolores articulares o síndrome del túnel carpiano.

El dato exploratorio más característico es el dolor óseo a la presión de las regiones afectas. La palidez cutáneo-mucosa se halla en relación con el grado de anemia. La hepatomegalia y la esplenomegalia son infrecuentes. La exploración neurológica puede poner de manifiesto una paraparesia espástica o un cuadro radicular, principalmente en forma de ciatalgia. Si hay amiloidosis puede encontrarse macroglosia, síndrome del túnel carpiano o neuropatía periférica. Los plasmocitomas extraóseos se observan en el 15% de los casos.

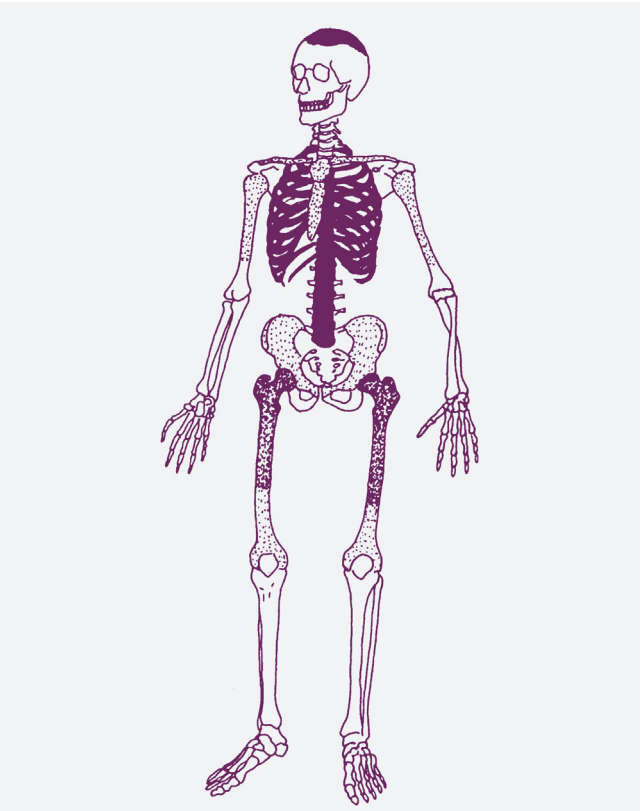


Figura 206-2 Zonas esqueléticas de distribución preferente del mieloma *(en color intenso)* y menos frecuentes *(punteado)*.

Afección esquelética

El 80% de los pacientes con MM tiene alteraciones radiológicas en forma de osteoporosis, osteólisis y fracturas patológicas en el momento del diagnóstico. En el 70% de los casos hay lesiones osteolíticas. Las regiones que con mayor frecuencia se afectan son el cráneo, la columna vertebral, las costillas, el esternón, la pelvis y los huesos largos proximales (fig. 206-2). Las lesiones típicas son puramente osteolíticas (fig. 206-3). La afección de la caja torácica también es muy frecuente (fracturas costales, osteólisis, costillas insufladas o masas tumorales que, a partir de la superficie interna de una costilla, simulan una tumoración pulmonar o

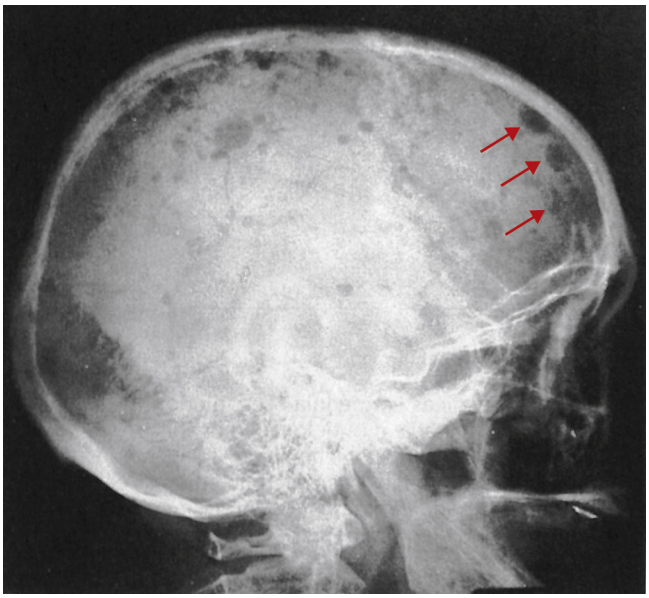


Figura 206-3 Radiografía lateral de cráneo con múltiples focos osteolíticos *(flechas)* en un caso de mieloma múltiple.

pleural). En la columna vertebral suele existir una osteoporosis intensa, que origina vértebras en forma de «cuña». Los hundimientos vertebrales son a menudo múltiples y pueden afectar a vértebras distantes entre sí, lo que puede provocar disminución de la talla del paciente. Sólo en el 1%-2% de los casos se registran lesiones osteoscleróticas. El diagnóstico diferencial se debe establecer con las metástasis. La RM resulta útil en la evaluación de compresión medular por plasmocitomas. La exploración con PET/TAC es de gran utilidad para demostrar afección extramedular. En la patogenia de las lesiones óseas interviene una serie de citocinas (IL-6, TNF-α, MIP-1 y RANKL) que favorecen la activación de los osteoclastos y la subsiguiente reabsorción ósea.

Afección renal

Una cuarta parte de los pacientes con MM tiene insuficiencia renal en el momento del diagnóstico. En su mayoría presentan proteinuria de cadenas ligeras, que precipitan en los túbulos renales, para dar lugar al denominado *riñón del mieloma.* Se han descrito casos aislados de acidosis tubular renal y síndrome de Fanconi del adulto, ocasionados por trastornos tubulares específicos relacionados con la excreción de cadenas ligeras. Los glomérulos están preservados, excepto en dos situaciones: cuando existe amiloidosis y en la denominada *enfermedad por depósito de las cadenas ligeras.* En ambos casos suele existir una proteinuria de tipo glomerular y con valores de síndrome nefrótico, a diferencia del patrón tubular, que se observa en el típico riñón del mieloma. La hipercalcemia es el factor desencadenante de la insuficiencia renal en el 50% de los casos. La práctica de una urografía i.v., los procesos infecciosos (neumonías, infecciones urinarias, gastroenteritis), así como las intervenciones quirúrgicas, pueden provocar una deshidratación y ser desencadenantes de una insuficiencia renal aguda. Cuando la insuficiencia renal es moderada (creatinina de 2-4 mg/dL [177-354 mmol/L]) o se debe a hipercalcemia, es reversible en alrededor de la mitad de los casos. Por el contrario, la insuficiencia renal grave (creatinina igual o superior a 4 mg/dL [354 mmol/L]) casi siempre es irreversible y tiene un pronóstico letal a corto plazo. Un 10% de los enfermos con MM requiere tratamiento sustitutivo con diálisis.

Afección neurológica

La compresión medular o de las raíces nerviosas es la complicación neurológica más frecuente del MM. La radiculopatía es la complicación más habitual y suele ser de localización lumbosacra. El dolor radicular es consecuencia de la compresión nerviosa por afección mielomatosa o por aplastamiento vertebral. La compresión de la médula espinal o de la cola de caballo por un plasmocitoma extradural se da en el 5%-10% de los casos y puede ocasionar una paraplejía irreversible si no se efectúa un tratamiento inmediato. Otras complicaciones neurológicas raras del MM son la polineuropatía sensitivomotora, la afección intradural y la mielomatosis meníngea. La hipercalcemia puede ocasionar encefalopatía con cefalea, somnolencia, convulsiones e incluso coma, y requiere un tratamiento de urgencia.

Infecciones

Las infecciones bacterianas constituyen la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con MM. Las más frecuentes son las pulmonares y las urinarias. El neumococo es el agente etiológico más común de las infecciones pulmonares, mientras que los bacilos gramnegativos lo son de las urinarias. Algunos pacientes padecen neumonías neumocócicas de forma recurrente. Alrededor del 10% de los enfermos presenta herpes zóster. De hecho, cuando se administra tratamiento con bortezomib, se debe efectuar siempre profilaxis con aciclovir. El aumento de la predisposición a las infecciones es multifactorial. Probablemente, la disminución de las Ig policlonales es el factor más importante en las infecciones por neumococo. La adición de otros factores, como hospitalización, inmovilización, administración de quimioterapia e insuficiencia renal, facilita las infecciones por gérmenes gramnegativos.

DATOS DE LABORATORIO

Parámetros hematimétricos y de médula ósea

En el 90% de los pacientes la VSG está muy elevada. Sin embargo, en el 10%-15% de los casos (MM de cadenas ligeras con escaso componente M) la VSG es inferior a 25 mm en la primera hora. El 60%-70% de los pacientes presenta anemia por infiltración medular. El recuento de leucocitos suele ser normal. En el 10% de los pacientes existe trombocitopenia. El paso de células plasmáticas a la sangre periférica es muy infrecuente y, cuando se observan por morfología, rara vez exceden del 5%, excepto en los casos de leucemia de células plasmáticas. No obstante, si se utilizan técnicas de alta sensibilidad (citometría de flujo y PCR), más del 70% de los enfermos con MM tienen células plasmáticas circulantes. En la extensión de sangre periférica es típico que los hematíes se agrupen para formar pilas de monedas *(rouleaux).* El síndrome clínico de hiperviscosidad es muy raro en el MM. En la tabla 206-2 se resume la frecuencia de las principales alteraciones analíticas de la casuística de los autores.

En el aspirado de médula ósea suele encontrarse una infiltración por células plasmáticas superior al 10%. Aunque existen casos de MM bien demostrado que cursan con una plasmocitosis medular muy discreta (5%-10%), una proporción de células plasmáticas en médula ósea inferior al 10% orienta hacia una GMSI o hacia una plasmocitosis reactiva. En los casos de MM la morfología de las células plasmáticas es muy heterogénea, desde células plasmáticas maduras (pequeño tamaño, núcleo excéntrico, con cromatina en rueda de carro) hasta plasmoblastos (núcleo central con cromatina laxa y nucléolos), junto con células plasmáticas de gran tamaño con asincronismo madurativo núcleo/citoplasmático, multinuclearidad y citoplasma flameado. A veces muestran grandes inclusiones proteicas redondeadas en su citoplasma *(cuerpos de*

Tabla 206-2 Principales parámetros hematológicos y bioquímicos de la serie de 914 pacientes del grupo cooperativo PETHEMA

PARÁMETRO	NÚMERO DE CASOS	MEDIA	VALOR LÍMITE (%)
Hemoglobina (g/L)	913	100	< 90 (37)
Leucocitos ($\times 10^9$/L)	910	6,6	< 4 (13)
Plaquetas ($\times 10^9$/L)	910	218	< 100 (7)
Células plasmáticas médula ósea (%)	892	48	> 40 (56)
Creatinina (mg/dL)	906	1,9	> 2 (23)
Calcio (mg/dL)	895	10	> 11,5 (14)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Russell) o agregados de esférulas de aspecto vacío (células en forma de mórula o *células de Mott*). El microscopio electrónico pone de manifiesto un retículo endoplásmico muy desarrollado, característico de las células que sintetizan proteínas. La actividad proliferativa de las células plasmáticas (*labelling index* [LI]) es un parámetro pronóstico importante que se puede evaluar por inmunohistoquímica con AcMo frente a bromodeoxiuridina o mediante citometría de flujo que emplea yoduro de propidio. No obstante, su interés clínico ha decaído en los últimos años.

Inmunofenotipo

La célula plasmática representa el último estadio de diferenciación linfoide B caracterizado por la pérdida de expresión de inmunoglobulinas de superficie y su internalización en el citoplasma. Los marcadores más característicos de célula plasmática son la expresión intensa del antígeno CD38 y la reactividad con CD138. A pesar de su origen linfoide B, las células plasmáticas mielomatosas suelen carecer de antígenos pan-B, especialmente CD19, a diferencia de las células plasmáticas normales, que son mayoritariamente CD19 positivas. Otros antígenos que suelen perderse durante la transformación mielomatosa de células plasmáticas normales son el marcador panleucocitario CD45 y los antígenos de activación y memoria linfocitaria CD81 y CD27, respectivamente. Otro marcador interesante es CD56 (tradicionalmente asociado a células NK), que está presente en una elevada proporción de células mielomatosas y es negativo en la gran mayoría de plasmocitos normales. La célula plasmática expresa otras moléculas de adhesión como B1 y B2, integrinas que facilitan su anclaje a la matriz de la médula ósea. En este sentido, otro marcador importante para la diferenciación entre células plasmáticas normales y mielomatosas es el CD117 o *c-kit,* un receptor de factores de crecimiento presente en mastocitos y células madre hematopoyéticas y que se encuentra presente en los plasmocitos aberrantes de aproximadamente el 25% de los pacientes con mieloma múltiple.

Parámetros electroforéticos

El proteinograma revela una banda homogénea en el 85% de los casos. En el 15% restante la electroforesis sérica es normal o tiene sólo una pequeña banda (mielomas de cadenas ligeras —Bence-Jones puro—, algunos casos de mielomas IgG con escaso componente M y los raros casos de mieloma IgD y no secretor). En los mielomas tipo IgG, el componente M suele migrar hacia la zona de las gammaglobulinas, para dar lugar a una banda estrecha, mientras que en los IgA lo hace hacia la zona de las betaglobulinas para formar una banda más ancha. La *proteinuria de Bence-Jones* constituye un hecho muy característico, que se encuentra en la mitad de los casos de mieloma IgG o IgA. Esta situación no debe confundirse con el llamado *mieloma de Bence-Jones,* en el que sólo se producen cadenas ligeras. El estudio cualitativo de las Ig mediante inmunofijación resulta imprescindible para identificar la clase que se produce en exceso y para confirmar su carácter monoclonal. El estudio cuantitativo o dosificación de las distintas Ig se efectúa habitualmente por nefelometría. Además del aumento de la Ig monoclonal, en el 75% de los casos de MM existe una disminución de las Ig policlonales normales. La distribución del MM según el tipo de Ig es la siguiente (tabla 206-3): IgG (50%-60%), IgA (20%-30%), cadenas ligeras —Bence-Jones puro— (10%-20%), IgD (2%), no secretor (1%-2%); los tipos IgM e IgE son excepcionales. La relación de cadenas ligeras κ/λ suele ser 2:1.

Tabla 206-3 Distribución según el tipo de cadenas pesadas y ligeras en la serie de 914 pacientes del grupo cooperativo PETHEMA

TIPO	NÚMERO DE CASOS	PROPORCIÓN (%)	PROPORCIÓN (κ/λ)
IgG	488	53,4	62/38
IgA	257	28,1	62/38
Bence-Jones	136	14,8	43/57
Otros*	33	3,7	—

*IgD: no secretor; IgM: biclonal.

La determinación de cadenas ligeras libres es imprescindible en los mielomas oligosecretores y recientemente se está investigando la utilidad de la determinación de cadenas pesadas libres.

Parámetros bioquímicos y citocinas

Una cuarta parte de los pacientes presentan IR en el momento del diagnóstico y el 20% hipercalcemia. La β_2-microglobulina constituye un parámetro pronóstico de gran interés, ya que refleja tanto la función renal como la masa tumoral. La determinación de citocinas como IL6, o marcadores de resorción ósea (NTX, CTX, RANK-L, OPG, DKK1), no tiene clara aplicación en la práctica clínica.

Citogenética y biología molecular

Aproximadamente el 40%-60% de los MM presentan alteraciones citogenéticas, cifra que se incrementa hasta el 80% cuando se utilizan técnicas de hibridación *in situ* o hibridación genómica comparada. Mediante citometría de flujo se ha llegado a resultados similares y se ha constatado que el 60% de los mielomas múltiples tienen un contenido anormal de DNA (aneuploidía del DNA), que casi siempre es superior al de las células normales (hiperdiploidía del DNA). Las anomalías citogenéticas más frecuentes son las numéricas: trisomías de los cromosomas 1, 3, 5, 8, 9 y 11, así como las monosomías de los cromosomas 13 y 17. En cuanto a las traslocaciones cromosómicas, las más frecuentes son t(11; 14), t(4; 14) y t(14; 16), que se dan en el 20%, 15% y 5% de los casos, respectivamente. Las deleciones 13q (RB) y 17p (P53) se observan en el 45% y 8% de los casos, respectivamente. Las anomalías de 1q (ganancias o pérdidas) constituyen la alteración genética más frecuente en el MM. A diferencia de otras enfermedades como la tricoleucemia o la macroglobulinemia, que se caracterizan por presentar una mutación característica, en el MM los estudios de secuenciación masiva han puesto de manifiesto que el perfil mutacional es heterogéneo, con pocas mutaciones recurrentes, siendo las más frecuentes las que afectan a genes como *N-RAS, K-RAS, TP53, ACTG1, RB1* y *CYLD,* entre otros.

FORMAS CLÍNICAS ESPECIALES

Mieloma quiescente (*smoldering myeloma*)

Es una forma de mieloma descrita por Kyle y Greipp en 1980 y en la que se incluyen los pacientes que presentan un componente M sérico superior a 3 g/dL (30 g/L) o más del 10% de células plasmáticas en médula ósea, sin anemia, osteólisis, insuficiencia renal ni otras manifestaciones debidas a la GM. La mayoría de estos pacientes evolucionan a MM. Recientemente se ha identificado el mieloma quiescente con alto riesgo de progresión en los 2 años siguientes al diagnóstico; estos pacientes podrían beneficiarse de un tratamiento más temprano (v. más adelante).

Leucemia de células plasmáticas

La leucemia de células plasmáticas es una forma poco común de discrasia de células plasmáticas que puede presentarse *de novo* (leucemia de células plasmáticas primaria) o a lo largo del curso evolutivo de un MM (secundaria). Para su diagnóstico se exige la presencia en sangre periférica de una cifra absoluta de células plasmáticas superior a 2×10^9/L o una proporción superior al 20% en la fórmula leucocitaria. Su incidencia se sitúa entre el 1%-5% del total de los casos de MM. Los pacientes con leucemia de células plasmáticas, en comparación con los enfermos con MM convencional, tienen más alteraciones citogenéticas (del13q, del17p, t[11;14]), suelen tener un contenido de DNA diploide o hipodiploide y fenotipo más inmaduro. La evolución de la leucemia de células plasmáticas es aguda y la respuesta al tratamiento suele ser desfavorable, con un pronóstico infausto a corto plazo. Los pacientes con leucemia de células plasmáticas primaria responden mejor a las combinaciones que contienen bortezomib. Sin embargo, las respuestas siguen siendo de corta duración.

Mieloma no secretor

En alrededor del 1% de los pacientes con MM no se puede detectar componente M en suero ni en orina (mielomas no secretores). Sin

embargo, en la mayoría se puede demostrar, por métodos inmunocitoquímicos o inmunofluorescencia, la presencia de la Ig monoclonal en el citoplasma de las células plasmáticas (MM «no excretor»). Se han descrito casos en los que no se ha podido objetivar la producción de Ig por parte de las células plasmáticas (MM «no productor» o no secretor auténtico). La clínica, la respuesta al tratamiento y la supervivencia son similares a las del resto de los pacientes con MM.

Mieloma osteosclerótico o síndrome de POEMS

El dato clínico más característico es una polineuropatía periférica de predominio motor. Las lesiones osteoscleróticas pueden ser únicas o múltiples. La proporción de células plasmáticas en médula ósea suele ser inferior al 5%. En la mayoría de los casos, el componente M es de tipo IgA y la cadena ligera suele ser de tipo λ. La presencia de componente monoclonal y polineuropatía es obligatoria para el diagnóstico. Criterios mayores son la presencia de lesiones osteoscleróticas, enfermedad de Castleman y aumento de VGEF. Para el diagnóstico se requiere la presencia de los dos criterios obligatorios y de al menos un criterio mayor y otro menor (poliglobulia, hiperplaquetosis, lesiones cutáneas, endocrinopatía —distinta a diabetes o alteraciones tiroideas—, retención hídrica, edema de papila, acropaquia). Se han referido muy buenos resultados terapéuticos con TPH autogénico. La evolución a MM es rara.

Mieloma en pacientes jóvenes

Se han descrito algunos casos de MM en pacientes menores de 30 años. En estos casos, la enfermedad suele ser atípica (afección esquelética politópica, a veces con extensión extraósea, con poca infiltración plasmocelular de la médula ósea y escaso componente M). La progresión de la enfermedad suele ser lenta y la supervivencia, prolongada. Sin embargo, se han descrito casos de MM en pacientes jóvenes con comportamiento clínico agresivo y supervivencia corta. En una amplia serie de pacientes menores de 40 años, la presentación clínica fue similar a la de los pacientes de todas las edades, aunque se registró mayor frecuencia de afección extramedular, y un tercio de los casos tenía un MM de cadenas ligeras. Aunque la respuesta al tratamiento fue similar a la de otras series, la mediana de supervivencia fue de 54 meses.

Plasmocitomas localizados

Existen plasmocitomas que se presentan en una sola localización, ya sea en hueso (mieloma solitario) o en tejidos blandos (plasmocitomas extramedulares). Representan menos del 5% de los tumores de células plasmáticas. El diagnóstico de plasmocitoma se establece por el hallazgo de una histopatología plasmocelular monoclonal (demostrada por inmunohistoquímica), y los criterios de que el tumor está localizado son: tumor solitario (óseo o extramedular) y ausencia de infiltración de la médula ósea por células plasmáticas y de componente M sérico y urinario (o está presente en escasa cuantía).

El mieloma solitario se localiza en la columna vertebral (50% de los casos) o en los huesos largos periféricos. En el 40% de los pacientes la manifestación inicial es una paraparesia. La mediana de supervivencia es superior a 10 años. Sin embargo, la supervivencia libre de enfermedad a los 10 años oscila en las distintas series entre el 15% y el 42%. El resto sufre recidiva local (12%), una nueva lesión solitaria a distancia (15%) o evoluciona a MM (58%). Los pacientes con mayor riesgo de evolución a MM son los que tienen más de una lesión en la exploración PET/TAC, junto con un cociente anómalo entre cadenas ligeras κ/λ.

Los plasmocitomas extramedulares pueden afectar a muchos órganos, pero sus localizaciones más frecuentes son las vías respiratorias superiores y la cavidad oral (80% de los casos). En el 20% se encuentra diseminación a ganglios linfáticos cervicales, que a veces constituye la manifestación de la enfermedad. El tratamiento se basa en medidas locales tales como exéresis quirúrgica y radioterapia. El 40%-75% de los pacientes sobreviven libres de enfermedad a los 10 años del diagnóstico. Las recaídas suelen producirse en los 5 años que siguen al diagnóstico. La evolución a MM se registra entre el 8% y el 30% de los casos.

DIAGNÓSTICO

En general, el MM no plantea dificultades diagnósticas, puesto que casi todos los pacientes presentan síntomas o alteraciones analíticas propias de la enfermedad junto con la siguiente tríada: componente M sérico o urinario, infiltración medular por células plasmáticas y lesiones osteolíticas. Recientemente se han revisado los criterios diagnósticos de MM e incluyen: 1) la presencia de > 10% de células plasmáticas clonales en médula ósea o un plasmocitoma óseo o extramedular confirmado por biopsia más 2) al menos uno de los siguientes criterios: a) hipercalcemia (> 11 mg/dL); b) insuficiencia renal (aclaramiento de Cr < 40 mL/min o creatinina sérica > 2 mg/dL); c) anemia (Hb < 10 g/dL o > 2 g por debajo del límite normal), y d) lesiones óseas osteolíticas demostradas por radiología simple o tomografía computarizada). En ausencia de criterios del grupo 2, también se consideran mielomas activos, candidatos a recibir tratamiento, aquellos enfermos con > 60% de células plasmáticas en médula, un cociente de cadenas ligeras libres > 100 o > 1 lesión focal grande (> 1 cm) en la RM. Las principales dificultades diagnósticas se pueden plantear con la GMSI, la amiloidosis primaria y las metástasis óseas de neoplasias sólidas. El diagnóstico diferencial entre MM y la GMSI no suele resultar difícil, ya que esta última suele constituir un hallazgo casual en individuos que se encuentran asintomáticos, sin anemia, osteólisis ni insuficiencia renal y en los que el componente M y la infiltración medular por células plasmáticas son escasos.

Es importante reconocer a los individuos con mieloma quiescente (infiltración medular por células plasmáticas superior al 10% y/o componente M superior a 3 g/dL). Estos sujetos en principio no deben tratarse hasta que existan claros signos de progresión de la enfermedad, si bien este concepto está en revisión para los pacientes con mieloma quiescente de alto riesgo. Los límites entre MM con amiloidosis asociada y amiloidosis primaria son también arbitrarios, ya que ambos procesos forman parte del amplio espectro en el que pueden manifestarse las proliferaciones plasmocelulares malignas. Sin embargo, en la amiloidosis primaria la infiltración medular por células plasmáticas suele ser inferior al 30%, no existen lesiones osteolíticas y la proteinuria de Bence-Jones es escasa, mientras que predominan las manifestaciones sistémicas debidas a la insuficiencia cardíaca, la renal o la neuropatía. Aunque para el diagnóstico de mieloma no es imprescindible la presencia de componente monoclonal (mielomas no secretores u oligosecretores), hay que desconfiar siempre del diagnóstico de MM si no hay componente M en el plasma ni en la orina. Así, por ejemplo, ante un paciente con dolores óseos y lesiones osteolíticas, sin componente M y en el que la sospecha de MM reside en el examen histopatológico de una biopsia, hay que pensar antes en una neoplasia metastásica, como el hipernefroma, que en el raro mieloma no secretor. Por otra parte, ante un paciente con sintomatología general y lesiones osteolíticas, con un componente M sérico pequeño y escasa plasmocitosis medular, cabe sospechar la existencia de una neoplasia metastásica con una GM asociada antes de establecer el diagnóstico de MM.

PRONÓSTICO

El pronóstico del mieloma múltiple varía mucho de unos enfermos a otros ya que, mientras que algunos fallecen a los pocos meses del diagnóstico, otros gozan de una supervivencia superior a los 10 años. La mediana de supervivencia hasta la década de los noventa era de alrededor de 3 años; sin embargo, esta cifra se ha duplicado gracias a la introducción de nuevos fármacos con mecanismo de acción distinto al de la quimioterapia convencional, especialmente los inhibidores de proteosoma (bortezomib) y los inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida y pomalidomida). Los principales factores pronósticos adversos se resumen en el cuadro 206-2 e incluyen: mal estado general (ECOG superior a 2), insuficiencia renal (creatinina mayor de 2 mg/dL o aclaramiento inferior a 50 mL/min), anemia (Hb por debajo de 10 g/dL), hipercalcemia (11 mg/dL), hipoalbuminemia (superior a 3,5 mg/dL), β_2-microglobulina elevada (superior a 3,5 mg/dL), índice de proliferación celular *(labelling index)* elevado (superior al 2% de células plasmáticas en fase de síntesis) y alteraciones citogenéticas como la t (4; 14) y t(14; 16) y, en especial, la deleción de 17p (p53). Aunque algunos estudios indican un pronóstico adverso para las alteraciones de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 206-2 Factores pronósticos desfavorables en el mieloma múltiple

Insuficiencia renal (creatinina > 2 mg/dL o > 177 μmol/L)
Anemia (Hb < 85 g/L)
Hipercalcemia (calcio sérico > 11,5 mg/dL o > 2,86 mmol/L)
Hipoalbuminemia (albúmina < 40 g/L o < 4 mg/dL)
Morfología plasmoblástica
Tipo Bence-Jones λ o IgD
Destrucción esquelética extensa
β_2-microglobulina sérica > 6 mg/L
Índice proliferativo *(labelling index)* elevado
Ausencia de respuesta al tratamiento (progresión de la enfermedad)
Alteraciones citogenéticas (monosomía 13, alteraciones 14q)

1q, este dato no está todavía bien establecido. La clásica clasificación en estadios de Durie y Salmon ha sido sustituida por una clasificación internacional basada en dos parámetros muy sencillos: B_2M y albúmina; se establecen 3 estadios: I (B_2M inferior a 3,5 y albúmina superior a 3,5 mg/dL); II (B_2M 3,5-5,5 o albúmina menor de 3,5) y III (B_2M superior a 5,5 mg/dL). No obstante, conviene insistir en que todos los enfermos deberían disponer en el diagnóstico de estudio citogenético, mediante técnica de FISH realizada en células plasmáticas purificadas, por su importancia en la evolución de la enfermedad. Con todo, el factor pronóstico más importante es la respuesta al tratamiento inicial. En este sentido, la supervivencia disminuye progresivamente desde los enfermos que alcanzan remisión completa (desaparición del componente monoclonal por inmunofijación y de las células plasmáticas en médula ósea) a los que sólo logran respuesta parcial (disminución del componente M entre el 90% y el 50%), las respuestas menores (menos del 25% de disminución) y los enfermos resistentes al tratamiento.

Los pacientes con mieloma múltiple pueden pasar por las distintas fases evolutivas esquematizadas en la figura 206-4. Aproximadamente en un tercio de los casos el diagnóstico es casual, por un hallazgo de laboratorio de una VSG o unas proteínas elevadas que conducen a la identificación de un componente monoclonal y, posteriormente, a la confirmación de infiltración en médula ósea con > 10% de células plasmáticas. Estos mielomas asintomáticos o quiescentes, o *smoldering,* hoy por hoy no se tratan hasta que evolucionan a mieloma sintomático; el riesgo de trasformación es del 10% anual. No obstante, hay algunos enfermos cuyo riesgo de transformación es mucho mayor (> 50% en los 2 primeros años), serían los MM quiescentes de alto riesgo. Estos enfermos se pueden identificar al diagnóstico por la presencia de algunas de las siguientes características: a) coexistencia de > 10% de células plasmáticas y > 3 g/dL de componente monoclonal; b) práctica ausencia de células plasmáticas policlonales (> 95% de las células plasmáticas son clonales), junto con inmunoparesia; c) aumento progresivo del componente monoclonal *(evolving),* y d) presencia de t(4;14) o del(17p). En estos pacientes con MM quiescente de alto riesgo, un estudio del grupo español ha demostrado que el tratamiento precoz disminuye el riesgo de progresión y aumenta la supervivencia. No obstante, hasta que estos datos no se reproduzcan, la recomendación es no tratar fuera de ensayos clínicos bien controlados. En el resto de los casos, el mieloma debuta con alguno de los síntomas que acabamos de señalar y se debe iniciar tratamiento de forma precoz. La duración de la respuesta inicial es variable, pero prácticamente todos los pacientes acaban por recaer; la duración de las siguientes respuestas es cada vez más corta, hasta que la enfermedad es refractaria. El paciente puede fallecer por complicaciones intercurrentes, básicamente infecciones e insuficiencia renal, o por progresión de la enfermedad caracterizada por el deterioro del estado general, pancitopenia con médula ósea hipercelular (intensa infiltración por células plasmáticas) y, en ocasiones, fiebre no infecciosa y aparición de plasmocitomas extramedulares de crecimiento rápido.

TRATAMIENTO

En los enfermos con mieloma sintomático, el tratamiento debe instaurarse precozmente mientras que, en los mielomas quiescentes o *smoldering,* el tratamiento no debe iniciarse hasta que exista evidencia de progresión de la enfermedad. Antes de disponer de los agentes alquilantes, la mediana de supervivencia de los pacientes con MM era inferior a 1 año. La introducción de melfalán a finales de los años sesenta representó el primer avance importante en el tratamiento de esta enfermedad. Con el empleo de melfalán, ya sea aislado o combinado con prednisona, la proporción de respuestas se sitúa alrededor del 50%, con una mediana de supervivencia que oscila entre 2 y 3 años. En este esquema terapéutico es importante insistir tanto en la ingesta del melfalán en ayunas, debido a la variabilidad en la absorción de este fármaco, como en mantener el tratamiento al menos 4 o 6 meses tras la obtención de la respuesta.

Con el fin de aumentar la eficacia de la quimioterapia, a lo largo de los años ochenta se diseñaron múltiples esquemas de poliquimioterapia que incluían fármacos como vincristina, ciclofosfamida, prednisona, BCNU y adriamicina, en combinación con melfalán. En la mayoría de los estudios, incluido el realizado por el grupo PETHEMA, se observó que los regímenes poliquimioterápicos aumentaban la tasa de respuestas, sin traducción en incrementos significativos en la supervivencia. El esquema con vincristina, adriamicina y dexametasona (VAD), muy utilizado en enfermos jóvenes, evita el uso de agentes alquilantes y logra una buena tasa de respuestas. No obstante, las respuestas con VAD se deben fundamentalmente al hecho de que incluyen dosis elevadas de dexametasona. Además, como esquema único, no seguido de un ulterior trasplante, este tratamiento no es superior a otros tipos de quimioterapia. La introducción de nuevos agentes, como inhibidores de proteosoma (bortezomib) e inmunomoduladores (talidomida o lenalidomida), ha

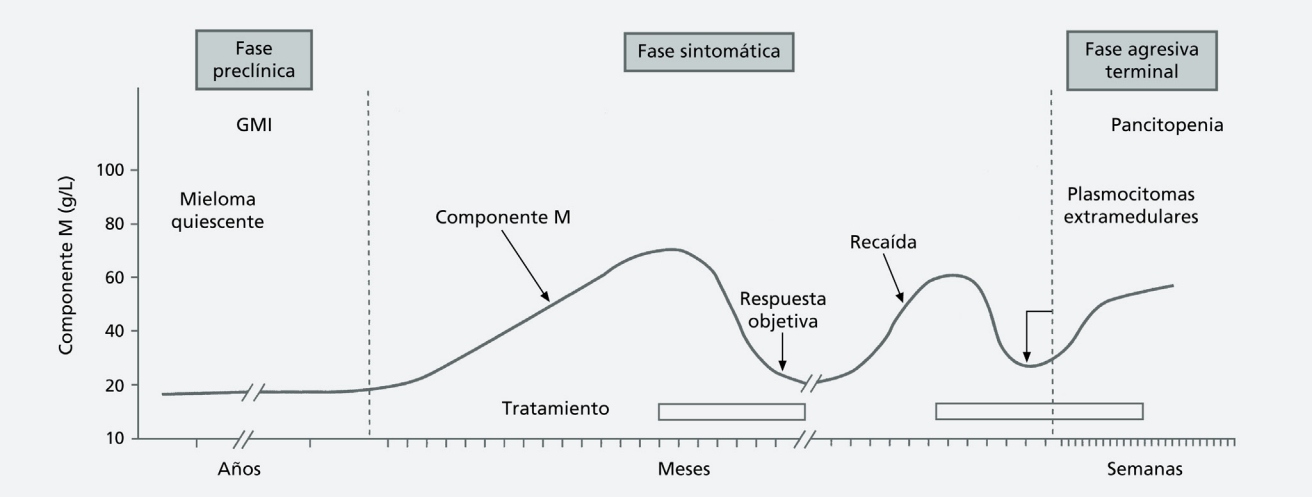


Figura 206-4 Posibles fases evolutivas del mieloma múltiple. GMI: gammapatía monoclonal idiopática.

dado lugar a un cambio sustancial en el tratamiento de esta enfermedad. En la actualidad, el tratamiento de los pacientes de nuevo diagnóstico se estratifica según la edad (inferior o superior a 65-70 años), que, junto con la existencia o no de comorbilidades, divide a los pacientes en candidatos o no a trasplante. Según estas premisas se analizarán las distintas opciones terapéuticas.

Enfermos candidatos a trasplante autogénico

En los enfermos de menos de 65 años, o incluso hasta 70 años con buen estado general, el tratamiento actual consiste en 4-6 ciclos de inducción seguidos de consolidación con altas dosis de melfalán y trasplante de células madre autólogas, obtenidas de sangre periférica. Posteriormente, puede efectuarse un tratamiento de consolidación y/o mantenimiento, si bien ello es todavía experimental.

Tratamiento de inducción

Como hemos señalado anteriormente, el esquema VAD ha sido el estándar hasta la introducción de nuevos fármacos que han demostrado neta superioridad. Así, en tres ensayos aleatorizados basados en combinaciones de talidomida (T) con adriamicina (A) o ciclofosfamida (C) y dexametasona (D) (TAC o TCD), y en dos ensayos con bortezomib (B) (BD o BAD), la tasa de respuestas parciales era superior al 80%, con el 10-30% de respuestas completas, frente al 60% de respuestas parciales y el 10% de respuestas completas obtenidas con VAD. En cambio, el esquema TD (talidomida+dexametasona) es equivalente a VAD y, por tanto, subóptimo. El régimen de inducción más eficaz en la actualidad es BTD o BLD (con sustitución de la talidomida por lenalidomida). De hecho, la Agencia Europea del Medicamento acaba de aprobar el régimen BTD como inducción pretrasplante. La recogida de células madre para el TPH autogénico no se ve afectada por el uso previo de talidomida o bortezomib, mientras que con lenalidomida pueden disminuir las células CD34, por lo que se aconseja su recolección temprana al objeto de evitar ese problema potencial.

Trasplante autogénico

Dos estudios efectuados por los grupos cooperativos francés e inglés demostraron que el empleo de altas dosis de quimioterapia (generalmente, 200 mg/m^2 de melfalán) tras el tratamiento de inducción era superior a continuar con quimioterapia convencional, ya que aumentaba significativamente la tasa de respuestas completas, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. No obstante, ni el estudio del grupo español ni el americano corroboraron la ventaja en supervivencia global. Las discrepancias entre estos estudios pueden deberse a diferencias tanto en el diseño como en la duración e intensidad de la rama de quimioterapia. La eficacia de los nuevos fármacos antimieloma ha abierto un importante debate sobre la necesidad de realizar TPH autogénico en esta fase inicial en la enfermedad o posponerlo hasta la recaída. Para responder a esta pregunta se realizan actualmente varios ensayos aleatorizados; hasta que estos resultados estén disponibles, en nuestra opinión el estándar debe seguir siendo el uso del TPH como intensificación precoz, dado que eleva la tasa de respuestas completas obtenida con los nuevos fármacos (por tanto, serían estrategias complementarias más que alternativas) y proporciona una larga supervivencia libre de progresión con excelente calidad de vida. Por el contrario, el empleo de doble trasplante «en tándem» tras la inducción está decayendo, mientras que aumenta la realización de segundos trasplantes en el momento de la primera recaída, siempre que la duración de la respuesta al primer TPH haya sido superior a 2 años. En el campo del TPH también deben señalarse los esfuerzos por mejorar la eficacia del régimen de acondicionamiento clásico (melfalán 200) a través de la combinación con otros quimioterápicos (p. ej., busulfán) o fármacos nuevos como bortezomib.

Consolidación y mantenimiento

Estudios preliminares muestran que la administración tras TPH autogénico de 2-3 ciclos de consolidación, por ejemplo, con VTD, aumenta la tasa de respuestas completas, incluidas las respuestas moleculares. Con respecto al mantenimiento, el empleo de interferón o corticosteroides ha sido prácticamente abandonado en favor de los nuevos fármacos, especialmente aquellos en formulación oral (talidomida y lenalidomida). Seis ensayos aleatorizados han demostrado la capacidad de la talidomida para prolongar la supervivencia libre de progresión, pero sólo en dos de ellos esto se traducía en un aumento de la supervivencia global. La lenalidomida es un fármaco más atractivo por su excelente tolerancia, y en dos importantes estudios aleatorizados muestra beneficio en supervivencia libre de progresión y en supervivencia global en uno de ellos. No obstante, ha surgido algún dato de alarma sobre la posible asociación con segundas neoplasias y, por otro lado, las recaídas tras el tratamiento de mantenimiento suelen ser más resistentes, por lo que, de momento, su uso debe restringirse a ensayos clínicos.

Trasplante alogénico

Aunque es una opción con potencial capacidad curativa, su alta morbimortalidad (hasta el 30%-40% con regímenes mieloablativos) ha motivado que su uso se limite a ensayos clínicos o pacientes en recaída; a su vez, ha propiciado la investigación de acondicionamientos de intensidad reducida (Alo-RIC) con el fin de disminuir la toxicidad. Estos últimos regímenes basan su eficacia en el efecto injerto frente a mieloma, y aunque su mortalidad es inferior, las recaídas son más frecuentes. Con el fin de disminuirlas se ha explorado la eficacia del trasplante en tándem: TPH autogénico seguido de Alo-RIC. Esta estrategia se ha comparado con doble TPH autogénico en 5 ensayos aleatorizados; sólo en dos de ellos la primera opción mostró ventaja significativa, por lo que hace a supervivencia libre de enfermedad y global. Por todo ello, el trasplante alogénico en MM se considera aún experimental y debe efectuarse en centros con altamente experimentados. En la actualidad, su primera indicación sería en pacientes en recaída precoz tras TPH autogénico y en los enfermos de muy alto riesgo al diagnóstico (citogenética adversa junto con estadio III de la clasificación internacional o LDH elevada) y en los que la eficacia de los nuevos fármacos está siendo muy limitada.

Enfermos de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante

En estos enfermos, el tratamiento estándar durante más de 40 años ha sido melfalán + prednisona (MP). Sin embargo, la introducción de los nuevos fármacos ha modificado este panorama. Seis estudios aleatorizados han comparado la combinación de talidomida + MP (MPT) frente a MP. En todos ellos aumentó la tasa de respuestas parciales (64% frente a 37%) y la supervivencia libre de progresión (mediana: 20 frente a 15 meses); sin embargo, sólo en tres se obtuvo una prolongación significativa de la supervivencia global (si bien la ventaja era sólo de 6 meses de mediana). La toxicidad inherente a las altas dosis de talidomida empleada en alguno de estos estudios puede contribuir a explicar estas discrepancias, así como la ausencia de ventajas de talidomida + dexametasona (TD) cuando se comparó con MP. El grupo inglés ha investigado la eficacia de un esquema que incluye ciclofosfamida (CTD) y, aunque parece superior a MP en tasa de respuestas y supervivencia libre de progresión, no ha mostrado diferencias en supervivencia global.

La lenalidomida también se ha combinado con MP (MPL); los resultados de un estudio aleatorizado muestran que MPL seguido de lenalidomida de mantenimiento es superior a MPL sin mantenimiento y a MP con supervivencia libre de progresión de 31 frente a 14 y frente a 13 meses para MPL + L, MPL y MP, respectivamente, si bien no hay diferencias en la supervivencia global. Más aún, dos estudios que han comparado MPT frente a MPL arrojan resultados similares para ambos esquemas. Otra alternativa con lenalidomida consiste en utilizarla sin agente alquilante, combinada sólo con dexametasona en dosis de 40 mg/semanales. Este esquema LD administrado de forma continua hasta progresión se ha comparado con LD (18 ciclos) y con MPT en un estudio que incluye más de 1600 pacientes. Los resultados muestran una ventaja significativa para LD continuo tanto en supervivencia libre de progresión (25,5 frente a 20,7 frente a 21,2 meses, respectivamente) como en supervivencia global (59,4%, 55,7%, 51,4% a los 4 años, respectivamente).

El grupo español fue el primero en investigar la eficacia de bortezomib en combinación con MP (MPB), a través de un estudio piloto que propició un importante estudio aleatorizado internacional en el que se confirmó la superioridad de MPB frente a MP tanto en respuestas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

(71% frente a 35%, con 30% frente a 4% de respuestas completas) como en tiempo hasta progresión (24 frente a 16 meses) y supervivencia global (13 meses de diferencia: 56 frente a 43 meses). Más recientemente, el grupo español y el italiano han constatado que el empleo de dosis semanales de bortezomib seguida de mantenimiento con bortezomib + talidomida o prednisona reduce la toxicidad y prolonga la supervivencia libre de progresión a cifras cercanas a los 3 años. Cabe mencionar que estos nuevos agentes no están exentos de efectos secundarios, que es importante conocer para intentar prevenirlos. La talidomida, además de la posibilidad de inducir malformaciones fetales, por lo que es necesario evitar el embarazo durante su administración, produce estreñimiento, somnolencia, neuropatía periférica y trombosis. La tolerancia de la lenalidomida es mucho mejor y no produce neuropatía, pero sí neutropenia y trombosis, por lo que con ambos fármacos se requiere profilaxis anticoagulante con heparina de bajo peso molecular o aspirina; la elección de una u otra depende de los factores de riesgo. La toxicidad más relevante de bortezomib es astenia, síntomas gastrointestinales, trombocitopenia cíclica y neuropatía periférica que, aunque reversible en el 60%-70% de los casos, puede ser muy dolorosa e incapacitante, por lo que su prevención (con disminución precoz de la dosis) es obligada. No obstante, su incidencia se ha reducido de un 14% de formas severas a < 5% con la administración semanal y subcutánea. El bortezomib también aumenta el riesgo de infección herpética, por lo que se requiere profilaxis.

Tratamiento de las recaídas y nuevos fármacos

Ante un paciente en recaída es importante considerar cinco aspectos: 1) estado general del paciente y capacidad para tolerar nuevos tratamientos; 2) características de agresividad de la recaída; 3) eficacia de los tratamientos previos; 4) toxicidades de los tratamientos anteriores, y 5) disponibilidad de fármacos alternativos a los ya empleados. La primera opción en una recaída sería cambiar de clase de fármaco: si el paciente ha recibido un esquema basado en bortezomib, se cambiará a talidomida o lenalidomida, y a la inversa. Si la recaída es agresiva son preferibles combinaciones de 3 fármacos, mientras que en otras situaciones se puede ser más conservador (entre estas combinaciones se incluyen LD, TD, BD, BTD, BLD, BCD, TCD, TAD, LCD, BAD, BT-PACE).

Si el enfermo es joven, la recaída se ha producido dentro del primer año del TPH autogénico y si había recibido una inducción optimizada, se podría plantear un trasplante alogénico con régimen de intensidad reducida, siempre y cuando el enfermo responda al tratamiento de rescate. En caso de recaídas tardías (más allá de 2 años tras el TPH autogénico), una opción frecuente consiste en realizar una reinducción seguida de un segundo TPH autogénico. Si el paciente no es candidato a trasplante y ha permanecido libre de tratamiento durante un tiempo razonable, puede efectuarse retratamiento con el mismo esquema. En etapas avanzadas de la enfermedad, la mejor alternativa es ofrecer al enfermo la posibilidad de participar en algún ensayo clínico con fármacos experimentales. Si no es candidato a ninguno de ellos y se opta por un tratamiento más paliativo, nuestra preferencia es un esquema oral basado en ciclofosfamida (50 mg/día) y prednisona (30 mg/días alternos).

Por lo que se refiere a los fármacos experimentales, existe una intensa investigación en este campo. Los inhibidores de proteosoma de segunda generación, como carfilzomib, han demostrado una eficacia al menos similar a su predecesor, sin ocasionar neuropatía periférica, y ya existen datos de ensayos fase 3. En este sentido, un estudio que ha comparado en enfermos en recaída carfilzomib-dexametasona frente a bortezomib-dexametasona muestra una ventaja significativa en la supervivencia libre de progresión (18,7 frente a 9,4 meses) para el primer esquema. Otro estudio también en recaídas precoces comparando carfilzomib más lenalidomida-dexametasona frente al estándar de lenalidomida-dexametasona ha revelado una clara ventaja para la triple combinación tanto en la SLP como en supervivencia global. Sin embargo, en enfermos refractarios a todos los tratamientos carfilzomib (como agente único, sin corticoide) no ha mostrado superioridad sobre el clásico esquema de ciclofosfamida-dexametasona.

La posibilidad de utilizar inhibidores de proteasoma orales (ixazomib frente a oprozomib) es muy atractiva, y especialmente con el primero ya hay datos claramente positivos.

Con respecto a los inmunomoduladores de tercera generación, pomalidomida en combinación con bajas dosis del dexametasona ha demostrado ser claramente superior a las altas dosis de dexametasona, en enfermos que habían sido previamente refractarios a todos los tratamientos, incluido bortezomib y lenalidomida, con 31% de respuestas y una ventaja en la supervivencia libre de progresión de 4 frente 1,9 meses y en la supervivencia global de 13 frente a 8 meses. La eficacia parece que puede incrementarse si se añade un tercer fármaco, como la ciclofosfamida o bortezomib, alcanzando supervivencias libres de progresión en torno a los 10 meses en enfermos refractarios a otros tratamientos. Bendamustina es un fármaco híbrido de alquilante y análogo de purina que induce hasta un 50% de las respuestas en mielomas en recaída, cifra que asciende al 70%-80% en combinaciones triples. Otro grupo de compuestos de interés son los inhibidores de histona-desacetilasa. En un ensayo fase 3 realizado en enfermos que habían recibido de una a tres líneas de tratamiento previo, panobinostat en combinación con bortezomib y dexametasona se ha comparado frente a estos dos últimos fármacos, constatándose una diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión (12 frente a 8 meses), siendo el seguimiento todavía insuficiente para el análisis de supervivencia global.

El grupo de fármacos que en este momento, probablemente, está despertando mayor atención son los anticuerpos monoclonales. El primero en investigarse ha sido elotuzumab (anticuerpo frente al antígeno CS1, SLAMF7) y, si bien como agente único no produce respuestas, es claramente activo en combinación con lenalidomida-dexametasona. Un reciente ensayo fase III de esta tríada frente a lenalidomida-dexametasona ha demostrado una ventaja significativa en la supervivencia libre de progresión, pero sin ventaja hasta la fecha en la supervivencia global. El antígeno CD38 es característico de la célula plasmática y se están investigando, al menos, dos anticuerpos monoclonales frente a dicho antígeno (daratumumab y SAR650984). Cuando se utilizan como fármacos únicos, hasta un tercio de los enfermos refractarios a todos los demás tratamientos responde a estos anticuerpos monoclonales, y las respuestas se multiplican por 2-3 veces cuando se combinan con lenalidomida-dexametasona.

Por último, debe señalarse que existen otros fármacos en fases más tempranas de investigación (inhibidor de exportina, inhibidores de proteínas del huso mitótico, inhibidores de Pim-cinasas, inhibidores de AKT, inhibidores de los *checkpoints* inmunes: anti-PD1/PDL1, etc.) que abren aún más esperanzas en la lucha contra esta enfermedad.

Tratamiento de soporte

Tan importante como el tratamiento de la enfermedad es el control de los síntomas y las complicaciones del MM. De hecho, parte de la mejoría en la supervivencia de los pacientes debe ser atribuida a la disminución de la mortalidad derivada de infecciones, hipercalcemia o insuficiencia renal. Además, este aspecto del tratamiento permite mejorar la calidad de vida.

- *Tratamiento del dolor óseo.* Para combatir el dolor óseo, lo más eficaz es controlar la enfermedad de base, *si bien* es frecuente tener que recurrir a los analgésicos, desde el paracetamol a la morfina, asociados o no a antiinflamatorios y relajantes musculares. Dados los problemas renales de estos pacientes, se prefiere evitar los antiinflamatorios no esteroideos. Si el dolor es por una lesión localizada puede emplearse radioterapia (2000-3000 cGy); si es por aplastamiento vertebral, están indicadas la vertebroplastia o la cifoplastia, sin olvidar los accesorios ortopédicos.
- *Fracturas óseas y compresión medular.* Lo mejor es prevenirlas mediante ejercicio físico regular y el uso de bisfosfonatos (ácido zoledrónico 4 mg o pamidronato 90 mg por vía intravenosa cada mes), que disminuyen las complicaciones óseas y retrasan su aparición. Una complicación importante de los bisfosfonatos es la osteonecrosis de mandíbula, que debe prevenirse mediante examen odontológico previo y extirpación de piezas dentarias en mal estado, y limitar su administración a un máximo de 2 años, para volver a reintroducirlos cuando reaparezca enfermedad activa. Las lesiones de huesos largos son subsidiarias de fijación ortopédica. La compresión medular es una urgencia que se trata con dexametasona y radioterapia local; si

es el síntoma de presentación y todavía no hay diagnóstico de MM, debe realizarse cirugía descompresiva y estudio anatomopatológico.

- *Hipercalcemia.* Es otra urgencia en el mieloma, ya que favorece el desarrollo de insuficiencia renal. Siempre hay que garantizar una buena hidratación (suero fisiológico, 2-4 mL/kg/h) y son beneficiosos los diuréticos de asa y los glucocorticoides, pero el tratamiento actual más eficaz (respuesta en más del 90%) es el ácido zoledrónico en dosis única de 4 mg en infusión i.v. de 15 min.
- *Insuficiencia renal.* Hay que prevenirla con hidratación, alcalinización y administración de quimioterapia, para corregir la hipercalcemia y las infecciones y evitar los nefrotóxicos. Si el paciente se presenta con insuficiencia renal aguda, es preciso usar medidas habituales e iniciar inmediatamente el tratamiento del mieloma, especialmente con esquemas basados en bortezomib y altas dosis de glucocorticoides por su rápido efecto antitumoral, aunque también son eficaces los inmunomoduladores. Si es necesario, se debe indicar hemodiálisis o diálisis peritoneal. Cuando la insuficiencia renal es grave e irreversible y el mieloma responde al tratamiento, se debe usar la diálisis crónica sin desestimar la posibilidad de un trasplante renal.
- *Anemia.* En el mieloma, generalmente la anemia es moderada y suele mejorar con el tratamiento de la enfermedad de base. Si esto no se produce y una vez descartado déficit de hierro, ácido fólico, B_{12} o sangrado, puede plantearse el uso de agentes estimulantes del receptor eritropoyético (eritropoyetinas) hasta alcanzar cifras de Hb de 12 g/dL.
- *Infecciones.* La neutropenia grave es poco frecuente, por lo que el uso de G-CSF sólo se justifica en casos seleccionados. En presencia de infecciones hay que emplear antibióticos de amplio espectro (p. ej., ciprofloxacino y amoxicilina/ácido clavulánico, piperacilina/tazobactam, etc.), con evitación de nefrotóxicos como los aminoglucósidos. La profilaxis antibiótica puede ser una opción, especialmente durante los primeros 3 meses después del diagnóstico o en las recaídas. Además, en los pacientes que reciben bortezomib debe hacerse profilaxis para herpes virus (aciclovir). El empleo de Ig no está recomendado y, en lo que se refiere a las vacunaciones, aunque su eficacia es cuestionable, se aconseja vacunar frente a gripe y neumococo.

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

Consiste en una proliferación monoclonal de células linfoides B secretoras de IgM. Es una enfermedad poco común (0,5 casos nuevos/100 000 habitantes y año) que, al igual que el MM, afecta a individuos de edad avanzada. El 70% de los pacientes son varones.

Los síntomas más frecuentes son astenia, diátesis hemorrágica y trastornos visuales o neurológicos. La proliferación tumoral da lugar a anemia por desplazamiento medular, adenopatías periféricas de mediano tamaño, esplenomegalia y hepatomegalia. Se han descrito casos aislados con afección cutánea, pleuropulmonar o esquelética. Por otra parte, el componente monoclonal IgM, por su forma y tendencia a formar polímeros, puede ocasionar un síndrome de hiperviscosidad, cuyas manifestaciones clínicas reflejan las alteraciones microcirculatorias en distintos órganos. Cabe destacar que cada paciente tiene un «umbral individual» que no siempre se correlaciona con la cuantía del componente M. Las manifestaciones clínicas más frecuentes del síndrome de hiperviscosidad son: a) diátesis hemorrágica (epistaxis, púrpura, hemorragia difusa en mucosas); b) oculares (alteraciones o pérdida de visión, que se observa en el examen del fondo de ojo distensión y tortuosidad de las venas retinianas, así como hemorragias y exudados); c) neurológicas (cefaleas, vértigos, accidentes vasculares cerebrales e incluso coma paraproteinémico), y d) cardiovasculares (hipervolemia, insuficiencia cardíaca congestiva, neuropatía periférica). La IgM también puede comportarse como una crioglobulina y ocasionar un síndrome de Raynaud o como una crioaglutinina y provocar una anemia hemolítica. Puede haber hemorragias porque la paraproteína interfiera en factores de la coagulación o recubra las plaquetas. El depósito de paraproteína puede ocasionar una neuropatía por desmielinización y rara vez amiloidosis.

En las tres cuartas partes de los casos la cifra de Hb es inferior a 120 g/L. En todos los casos existe componente M sérico de tipo IgM, que en el 60% de los pacientes supera los 30 g/L. La médula ósea tiene un aspecto muy polimorfo, con infiltración por linfocitos, células plasmáticas y células linfoplasmocitarias; es característica la presencia de células cebadas en las zonas de grumo aplastado. Desde el punto de vista inmunofenotípico, se trata de una proliferación clonal linfoide B madura (CD19+, CD20+, que generalmente expresa CD25 y CD27). Las alteraciones citogenéticas son raras, aunque se ha descrito la pérdida del cromosoma 6q21 en hasta el 50% de los casos. La existencia de mutación de *MYD88* se ha convertido en el marcador molecular característico, al estar presente en la práctica totalidad de los enfermos (90%). Un tercio de los casos tienen también mutaciones de *CXCR4.*

El diagnóstico diferencial debe plantearse con la GMSI y los síndromes linfoproliferativos B que cursan con paraproteína IgM. La cuantía del componente M de tipo IgM, y las manifestaciones clínicas, facilitan su discriminación, pero sobre todo el patrón infiltrativo de la médula ósea, ya que en las GMSI IgM por definición hay $< 10\%$ de infiltración medular y ausencia de síntomas. También existe una forma quiescente de macroglobulinemia en la que la infiltración es $> 10\%$ y/o el CM > 3 g/dL, pero no hay síntomas.

La mediana de supervivencia de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström es superior a 10 años. Los pacientes asintomáticos no deben ser tratados hasta que presenten signos claros de progresión de la enfermedad. Los datos que indican enfermedad activa que debe ser tratada son: presencia de sintomatología general, anemia intensa (Hb inferior a 10 g/dL), plaquetas $< 100 \times 10^9$/L, síndrome de hiperviscosidad, neuropatía periférica, crioglobulinemia sintomática, aglutininas frías o fenómenos autoinmunes, hepatoesplenomegalia intensa o grandes masas adenopáticas. El tratamiento más empleado, hasta hace unos años, ha sido el clorambucilo de forma continua (0,1 mg/kg de peso y día) o intermitente (0,4 mg/kg de peso y día 2 días cada 2 semanas) según la tolerancia hematológica. La fludarabina y la 2-clorodeoxiadenosina (2CdA) han representado alternativas eficaces con mayor tasa de respuesta y supervivencia que el clorambucilo, pero mayor riesgo de neoplasias secundarias.

El anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) se ha convertido en una pieza clave en el tratamiento de la macroglobulinemia. Como agente único produce 25%-40% de respuestas, debiéndose tener en cuenta el hecho de que puede aumentar el componente monoclonal y la hiperviscosidad en la primera infusión. Este tratamiento está especialmente indicado en enfermos con neuropatía o crioglobulinas o aglutininas frías como único síntoma (y de características leves). Sin embargo, en enfermos con citopenias u organomegalias o hiperviscosidad es preferible utilizarlo en combinación con ciclofosfamida-dexametasona o bortezomib o bendamustina. La cifra de respuestas es del 80%-90% con supervivencias libres de progresión de 3-6 años y supervivencia global del 70%-90% a los 5 años. El descubrimiento de la mutación de *MYD88* y su papel en la activación del crecimiento tumoral a través de las vías BTK e IRAK han estimulado la búsqueda de terapias dirigidas; en este sentido, el empleo de inhibidores de la tirosín-cinasa de Bruton (BTK), como ibrutinib, representa una oportunidad excelente. En pacientes en recaída o refractarios, la tasa de respuestas es del 89% (la mayoría sólo parciales).

En pacientes jóvenes (< 70 años) con respuestas subóptimas o en recaída tras esquemas basados en rituximab-dexametasona-ciclofosfamida o bortezomib o bendamustina debe plantearse la realización de un trasplante autogénico. Por último, no se debe olvidar que las plasmaféresis son útiles en casos de hiperviscosidad.

ENFERMEDADES DE LAS CADENAS PESADAS

Las enfermedades de las cadenas pesadas son trastornos linfoproliferativos de células B que se caracterizan por la producción de un componente M anómalo compuesto por moléculas incompletas de cadenas pesadas desprovistas de cadenas ligeras. Su diagnóstico se basa en la demostración por métodos inmunoquímicos de la molécula incompleta de Ig en el suero, el citoplasma de las células proliferantes, el jugo intestinal o la orina. El componente M sérico suele ser de escasa cuantía, de modo que en más de un tercio de los casos es inferior a 5 g/L, por lo que con frecuencia pasa inadvertido en la electroforesis. Además, cuando el componente M se detecta en la electroforesis, no

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

suele dar lugar a una banda estrecha, como ocurre en el MM, sino a una banda ancha, a menudo en la zona de las gammaglobulinas. El diagnóstico se efectúa por inmunoelectroforesis, mediante la demostración de un componente M que reacciona frente a una cadena pesada determinada, pero no con antisueros frente a las cadenas ligeras.

ENFERMEDAD DE LAS CADENAS PESADAS γ

Afecta a individuos de alrededor de 60 años y se presenta como un síndrome linfoproliferativo crónico. Los datos iniciales más frecuentes son astenia, fiebre, adenopatías, esplenomegalia y hepatomegalia. El edema palatino y de la úvula, debido a infiltración del anillo de Waldeyer, es en la actualidad menos frecuente que en los primeros casos descritos. La afección esquelética es excepcional. Suele haber anemia moderada, excepto cuando es hemolítica autoinmune. En la mitad de los pacientes se comprueba proteinuria, en general inferior a 1 g/24 h. En dos tercios de los casos hay una infiltración linfocitaria polimorfa de la médula ósea y los ganglios linfáticos. El diagnóstico se establece al demostrar la naturaleza del componente M por inmunofijación. El curso clínico es muy variable, ya que la supervivencia puede ser de unos pocos meses a más de 20 años. El tratamiento es poco eficaz y oscila desde la abstención terapéutica en los casos asintomáticos hasta la monoterapia alquilante con clorambucilo o ciclofosfamida o incluso poliquimioterapia en los casos más agresivos.

ENFERMEDAD DE LAS CADENAS PESADAS α

Es la enfermedad de las cadenas pesadas más frecuente, con más de 200 casos descritos. A diferencia de lo que sucede con las otras GM, la mayoría de los pacientes son jóvenes (10-30 años). Puede presentarse según dos formas clínicas: la intestinal, que se da en áreas geográficas donde la infestación intestinal por parásitos, bacterias y virus es frecuente, y la respiratoria, que es mucho menos común. La localización intestinal (denominada antes *linfoma mediterráneo*) forma parte del espectro de trastornos incluidos hoy en día bajo el término de *enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado.* El cuadro clínico es el de un síndrome de malabsorción que cursa con diarrea crónica y dolor abdominal. La astenia y la pérdida de peso son constantes y en el 50% de los casos existe acropaquia. La malabsorción se debe a una infiltración linfoplasmocitaria de la mucosa intestinal y de los ganglios mesentéricos. En fases avanzadas, el infiltrado celular puede ser más atípico, y las adenopatías mesentéricas, voluminosas. Si bien el diagnóstico se efectúa mediante el examen histopatológico de una biopsia intestinal a través del fibroscopio, esta suele ser demasiado superficial para identificar cambios linfomatosos, por lo que a menudo se requiere la laparotomía. El diagnóstico definitivo se establece por la demostración en suero o jugo intestinal de la Ig patológica, constituida por una parte de la cadena pesada α desprovista de cadenas ligeras. La médula ósea es normal.

Los pacientes con lesiones en estadio inicial, limitadas al área enteromesentérica, deben tratarse con tetraciclina a una dosis diaria de 2 g, junto con la erradicación de cualquier infestación intestinal. Con ello se han conseguido mejorías espectaculares e incluso curaciones. Si no se obtiene una clara mejoría en 6 meses o no se consigue la remisión completa después de 1 año de tratamiento, se deben administrar citostáticos, en general según las pautas utilizadas para los linfomas de alto grado de malignidad (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona).

ENFERMEDAD DE LAS CADENAS PESADAS μ

Casi todos los pacientes con enfermedades de las cadenas pesadas μ tienen un síndrome linfoproliferativo crónico, en especial leucemia linfática crónica. Las principales diferencias con esta última son: a) la escasa frecuencia de adenopatías periféricas; b) la presencia en la médula ósea de células plasmáticas vacuoladas, y c) la eliminación de grandes cantidades de cadenas ligeras μ por la orina en la mayoría de los pacientes. El diagnóstico se efectúa por inmunoelectroforesis. La mediana de supervivencia es de 2 años. El tratamiento es el propio del síndrome linfoproliferativo y dependerá de su agresividad.

Cuadro 206-3 Características de la gammapatía monoclonal de significado incierto

Componente M < 3 0 g/L
Plasmocitosis medular < 10%
Ausencia de lesiones osteolíticas
Cifra de hemoglobina normal
Función renal normal
Tasa de inmunoglobulinas policlonales normal
Ausencia de síntomas atribuibles a la gammapatía monoclonal

GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO

El término *gammapatía monoclonal de significado incierto* (GMSI) indica la presencia de una proteína monoclonal en individuos que, por otra parte, no presentan criterios de MM, macroglobulinemia de Waldenström ni de otros síndromes linfoproliferativos. Las principales características de la GMSI se exponen en el cuadro 206-3. Algunos pacientes pueden presentar una pequeña cantidad de cadenas ligeras en orina. Ocasionalmente, la proporción de células plasmáticas en médula ósea puede ser superior al 10%. Su prevalencia es considerable y tiene una clara relación con la edad, ya que se observa en más del 3% de los individuos mayores de 50 años y en alrededor del 6% de las personas con más de 70 años. Los aspectos de mayor interés de la GMSI consisten en el diagnóstico diferencial con el MM (aspecto ya comentado en el apartado de diagnóstico de esta enfermedad), así como en intentar determinar si la GMSI permanecerá estable o, por el contrario, progresará a un MM sintomático. En este sentido, en la serie de 1184 pacientes con GMSI seguidos en la Clínica Mayo, la probabilidad actuarial de aparición de MM, macroglobulinemia de Waldenström o amiloidosis primaria fue del 12%, 25% y 30% a los 10, 20 y 25 años de seguimiento, respectivamente. En la mayoría de los casos el componente M había permanecido estable durante más de 5 años y el MM se presentó de forma brusca tras un largo período de observación. Los factores predictivos de transformación en la GMSI son: la cuantía del componente M, el tipo de componente monoclonal (más frecuente en el tipo IgA), el cociente anormal de cadenas ligeras κ/λ y el patrón evolutivo del componente M (progresivo desde el inicio frente a estable). Potencialmente, el MM viene precedido en todos los casos por una GMSI.

AMILOIDOSIS PRIMARIA

En la amiloidosis primaria las fibrillas que componen la sustancia amiloide están constituidas por una porción variable de una cadena ligera (κ o λ). La cadena ligera es con mayor frecuencia λ que κ (relación 2:1). La incidencia anual es de 0,9 casos nuevos por 100 000 habitantes y año. Los síntomas más frecuentes son cansancio y pérdida de peso. También se pueden observar disnea, edemas, parestesias, síncope, hipotensión ortostática o cambios en el tono de la voz. Una cuarta parte de los casos presenta hepatomegalia y el 10%, macroglosia. La púrpura en cara y cuello, particularmente en párpados superiores, es un hallazgo frecuente.

Los síndromes que se asocian a la amiloidosis primaria son: síndrome nefrótico y del túnel carpiano, insuficiencia cardíaca congestiva, neuropatía periférica e hipotensión ortostática. Manifestaciones menos frecuentes son síndrome de malabsorción y hepatomegalia gigante. La existencia de cualquiera de estos síndromes en presencia de un componente M sérico o urinario es muy sugestiva de amiloidosis primaria. La insuficiencia cardíaca congestiva se presenta en cerca del 30% de los casos. El electrocardiograma muestra con frecuencia voltajes bajos y arritmias. El ecocardiograma es una técnica muy útil en la evaluación de la cardiomiopatía amiloidótica y la biopsia endomiocárdica es positiva en la práctica totalidad de los casos. Una sexta parte de los pacientes presenta hipotensión ortostática. El síndrome nefrótico aparece en un tercio de los pacientes en el momento del

diagnóstico, pero rara vez durante la evolución de la enfermedad. El 80% de los casos presenta proteinuria y en un 20% la cifra de creatinina es superior a 2 mg/dL. Alrededor del 15% de los pacientes presenta una neuropatía periférica. La neuropatía es más sensitiva que motora y es, generalmente, de predominio distal, simétrica y progresiva. Los pocos pacientes con ictericia colestásica tienen un pronóstico infausto. La electroforesis sérica muestra una discreta banda homogénea en la mitad de los casos e hipogammaglobulinemia en una cuarta parte, mientras que en el resto es normal. Cuando se efectúa inmunofijación sérica y urinaria se encuentra un componente M en el 90% de casos. La mediana de células plasmáticas en médula ósea es del 6%. La mayoría de los pacientes tienen una elevación significativa de la cadena ligera libre amiloidogénica en suero y un cociente κ/λ anómalo.

El diagnóstico de amiloidosis se basa en la demostración de sustancia amiloide en los tejidos. La posibilidad de amiloidosis primaria debe considerarse en todo paciente con un componente M sérico o urinario y alguno de los síndromes característicos de amiloidosis. En el 90% de los pacientes existe un componente M sérico o urinario, o bien se puede demostrar una población monoclonal de células plasmáticas en médula ósea. El procedimiento diagnóstico inicial consistirá en una biopsia de la grasa subcutánea, que es positiva en el 80% de los casos. Si esta exploración es negativa, el siguiente paso es la práctica de una biopsia rectal que resulta positiva en el 70% de los casos. Si estas biopsias son negativas se practicará una biopsia del órgano presumiblemente afecto.

La mediana de supervivencia de los pacientes con amiloidosis AL es de alrededor de 2 años y depende fundamentalmente del síndrome asociado. Así, es inferior a 6 meses en los pacientes con insuficiencia cardíaca, mientras que supera los 5 años cuando el síndrome asociado es la polineuropatía. Los factores pronósticos fundamentales son la afección cardíaca medida por los biomarcadores cardíacos (troponina y NT-ProBNP) o bien por técnicas de imagen como el ecocardiograma o la resonancia magnética cardíaca y la cuantía de cadenas ligeras libres en suero.

El tratamiento es poco satisfactorio. La asociación de melfalán y prednisona produce una tasa de respuestas del 20%. En los pacientes con síndrome nefrótico, sin insuficiencia renal ni afección cardíaca, la tasa de respuestas se incrementa al 40%. La asociación quimioterápica con la que se ha referido una mayor tasa de respuestas ha sido la de melfalán/dexametasona. Cabe destacar que, en pacientes tratados con melfalán, la probabilidad actuarial de presentar un síndrome mielodisplásico o una leucemia aguda a los 3 años y medio de seguimiento es del 21%. Los nuevos fármacos que ya se están utilizando en el MM, en especial el bortezomib, pueden ser de gran utilidad en el tratamiento de los pacientes con amiloidosis primaria. En este sentido, la combinación más empleada es CyborD (ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona). En pacientes de menos de 65 años sin afección cardíaca grave, el tratamiento con dosis elevadas de melfalán seguido de TPH autogénico constituye el tratamiento de elección.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bladé J. Clinical practice. Monoclonal gammapathy of undetermined significance. N Engl J Med 2006;355:2765-70.

Bladé J, Rosiñol L, Fernández de Larrea C. How I treat relapsed myeloma. Blood 2015;125:1532-40.

Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. J Clin Oncol 2011;29:1924-33.

San Miguel J. Multiple myeloma: a model for scientific and clinical progress. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2014;2014:1-7.

San-Miguel JF, Paiva B, Gutiérrez NC. New tools for diagnosis and monitoring of multiple myeloma. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2013;e313-8.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DEL SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCÍTICO

Capítulo 207

N. Villamor Casas

El sistema mononuclear fagocítico incluye los monocitos, en sus diversos estadios madurativos de médula ósea y en estadio maduro de sangre periférica, y los histiocitos de los distintos tejidos. Hay dos grandes grupos funcionales de histiocitos: el macrófago, cuyas funciones incluyen la fagocitosis y el procesamiento de antígenos, y la célula dendrítica, encargada de la presentación de antígenos. Las células dendríticas incluyen las células de Langerhans, las células dendríticas interdigitantes, los dendrocitos dérmicos y las células dendríticas foliculares.

Las enfermedades derivadas de los monocitos de sangre y médula ósea se tratan en otros capítulos de esta sección. Las afecciones de los histiocitos pueden corresponder a enfermedades acumulativas, inflamatorias o neoplásicas (cuadro 207-1). En este capítulo se describen las proliferaciones de histiocitos (histiocitosis) de origen inflamatorio y neoplásico más relevantes.

HISTIOCITOSIS NO NEOPLÁSICAS

Las lisosomopatías genéticas se tratan en otras secciones de esta obra (v. cap. 217, Enfermedades por depósito en los lisosomas).

SÍNDROME DEL HISTIOCITO AZUL MARINO

Es una rara enfermedad sistémica de probable transmisión recesiva, aunque hay casos esporádicos. Es una histiocitosis tesaurismótica por acumulación de fosfoesfingolípidos y glucoesfingolípidos en los histiocitos, que forman numerosos gránulos intracitoplasmáticos de color azul marino o verdoso cuando se tiñen con las coloraciones de May-Grünwald-Giemsa o de Wright. Existe un déficit parcial de esfingomielinasa y para algunos autores es una variante de la enfermedad de Niemann-Pick. Predomina ligeramente en el sexo femenino y puede descubrirse a cualquier edad, aunque es más frecuente antes de los 20 años. Los histiocitos infiltran principalmente el hígado, el bazo y la médula ósea, para dar lugar a hepatoesplenomegalia y púrpura trombocitopénica. Se puede observar neumopatía intersticial crónica, trastornos neurológicos y oculares, alteraciones cutáneas, cirrosis hepática y trastornos gastrointestinales con malabsorción. La evolución es habitualmente benigna, con supervivencia prolongada, aunque si la afección diseminada afecta a hígado, pulmón o corazón puede causar la muerte. Por el momento carece de terapia, si bien el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) puede ser efectivo en casos graves. Los histiocitos azul marino no son patognomónicos de esta enfermedad, ya que puede observarse en otras gangliosidosis y en diversas hiperlipidemias. Asimismo pueden verse asociadas a hemopatías malignas en las que existe una destrucción celular acelerada, como la leucemia mieloide crónica o la anemia hemolítica crónica.

HISTIOCITOSIS POR DEPÓSITO GENERALIZADO DE CRISTALES DE INMUNOGLOBULINAS

En pacientes con gammapatía monoclonal puede observarse, de forma muy infrecuente, la acumulación de histiocitos con depósito intralisosómico de paraproteína en forma cristalina por ultraestructura. Afecta

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 207-1 Clasificación de las enfermedades del sistema mononuclear fagocítico

TRASTORNOS DE LOS MONOCITOS
Monocitopenia
- Anemia aplásica
- Tricoleucemia
- Tratamiento con glucocorticoides

Monocitosis
- Reactiva: infecciones, colagenosis, neoplasias, postesplenectomía
- Maligna: leucemia monoblástica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia mielomonocítica crónica

TRASTORNOS DE LOS HISTIOCITOS
Déficit de macrófagos: osteopetrosis (déficit aislado de osteoclastos)
Trastornos acumulativos
- Lisosomopatías genéticas: enfermedades de Gaucher, Niemann-Pick, Tay-Sachs, Fabry, Wolman y Tangier
- Síndrome del histiocito azul marino
- Histiocitosis por depósito generalizado de cristales de inmunoglobulinas

Trastornos proliferativos e inflamatorios
- Derivados de células dendríticas
  - Histiocitosis de células de Langerhans
  - Xantogranuloma juvenil diseminado
  - Proliferaciones secundarias de células dendríticas
  - Histiocitoma solitario de células dendríticas
- Derivadas de macrófagos
  - Linfohistiocitosis hemofagocítica primaria o genética
  - Linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria: infecciones, fármacos, enfermedades autoinmunes, neoplasias, inmunodeprimidos
  - Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman)
  - Enfermedad de Erdheim-Chester
  - Histiocitoma solitario de macrófagos
  - Otras: reticulohistiocitosis multicéntrica, histiocitoma eruptivo generalizado, xantoma diseminado, xantogranuloma necrobiótico

Histiocitosis malignas
- De células dendríticas (localizado o diseminado)
- De macrófagos (localizado o diseminado)

a la médula ósea, aunque puede observarse infiltración histiocítica en el resto de órganos del sistema mononuclear fagocítico y en otros como el riñón. El pronóstico depende de la enfermedad de base y de la extensión e intensidad de la acumulación histiocitaria, así como del grado de disfunción orgánica.

HISTIOCITOSIS PROLIFERATIVAS E INFLAMATORIAS

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

Concepto

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es debida a la proliferación de las células de Langerhans y tiene una clínica muy variable según la localización y el número de lesiones. La incidencia de HCL es de 8-9 casos por millón de habitantes y año, puede observarse a cualquier edad, pero la incidencia máxima se observa en individuos de 1-3 años.

Etiopatogenia

Las células de Langerhans normales se localizan en piel, mucosas, ganglio, timo y bazo, y su función es la presentación de antígenos. La etiopatogenia de la HCL se desconoce. La presencia de mutaciones en genes de la vía MAPK (*BRAF,* 50% de los pacientes, y *MAP2K,* 25%), la descripción de familias que acumulan casos de HCL y el riesgo incrementado en gemelos homocigotos sugieren que se trata de un proceso proliferativo con una base genética. No obstante, la ausencia de lesiones genéticas recurrentes, la presencia de elevados niveles de citosinas responsables de la proliferación clonal reactiva de las células de Langerhans a una hipotética infección y la remisión espontánea sugieren que la HCL es debida a una desregulación del sistema inmune. Del mismo modo, la HCL pulmonar, que se desarrolla en adultos fumadores, no es una proliferación clonal.

Anatomía patológica

La lesión histológica está constituida por células de Langerhans acompañadas en distinto grado por macrófagos, eosinófilos, linfocitos T y células gigantes multinucleadas. Las células de Langerhans son ovales con un núcleo de situación periférica característicamente hendido y con poca atipia. El citoplasma es ligeramente eosinófilo y sin prolongaciones y las células se reconocen por la positividad para CD1a, S-100 y CD207 (langerina), método inmunohistoquímico para la detección de los gránulos de Birbeck. Los gránulos de Birbeck son la estructura celular donde se carga CD1a con los glucolípidos microbianos que se presentarán a los linfocitos T. El uso de anticuerpos que reconocen *BRAF* V600E también es útil en el diagnóstico de HCL.

Cuadro clínico

El cuadro cínico es muy variable según la extensión de la proliferación y del territorio afectado, de los que dependerá la gravedad de la enfermedad y el tratamiento para administrar. El espectro clínico oscila desde una lesión única, generalmente indolente, a una afección multisistémica con riesgo vital.

La afección ósea, uni- o multifocal, es la más frecuente (70%-80% de los pacientes) y afecta sobre todo a cráneo, mandíbula, costillas, porción proximal de huesos largos y pelvis. Los pacientes refieren dolor óseo que se puede acompañar de tumefacción de partes blandas, sin afección del estado general. La lesión osteolítica no acostumbra a tener reacción perióstica. La afección orbitaria puede causar exoftalmos con pérdida de visión o estrabismo por alteraciones en el nervio óptico o musculatura orbitaria.

La infiltración del SNC, que se observa en el 5% al 50% de los pacientes, se manifiesta como alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario en forma de diabetes insípida al que se pueden asociar otros déficits hormonales.

La lesión cutánea y mucosa, en forma de pápulas, vesículas, eccema o úlceras, se observa en un tercio de los casos y afecta principalmente al cráneo. Las lesiones ulceradas pueden sobreinfectarse y ser el origen de cuadros sépticos. Las formas cutáneas generalizadas cursan con afección del estado general y fiebre.

La forma pulmonar localizada asociada al tabaquismo cursa con tos y disnea y puede asociarse a neumotórax. Radiológicamente puede ir desde un infiltrado intersticial hasta una lesión en panal de abeja.

Las formas diseminadas de HCL pueden afectar a hígado, bazo, ganglios linfáticos, pulmón y otros territorios y cursa con afección del estado general y fiebre. Se observan signos y síntomas derivados de la infiltración de los diversos territorios como tos, disnea, diarrea, junto con adenopatías, hepatoesplenomegalia, anemia y trombocitopenia, alteraciones de la función hepática y de la coagulación.

Diagnóstico

Se realiza por la presencia de una histología e inmunofenotipo típico en un contexto clínico adecuado, ya que se pueden observar células de Langerhans en otros procesos como linfomas y otras neoplasias. A menudo, el diagnóstico se retrasa por la variable presentación clínica.

Pronóstico

Es muy variable y viene dado por el número de órganos afectos (peor si más de cuatro), el tipo de órganos afectos y su grado de disfunción, y la respuesta al tratamiento de inducción. Debe efectuarse un estudio de extensión de la enfermedad. La afección de pulmón, hígado, médula ósea y bazo identifica a pacientes de riesgo. En los pacientes de bajo riesgo la principal complicación es la recidiva de la enfermedad, que puede observarse en el 50% de los mismos, y las secuelas orgánicas secundarias. En los pacientes de riesgo, la mortalidad puede llegar al 20% a los 5 años, incluso con la administración de quimioterapia

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

intensiva. En la mitad de los pacientes de riesgo se observan complicaciones tardías que incluyen diabetes insípida, problemas ortopédicos, déficits sensoriales y lesiones neurológicas, sobre todo en relación con la recidiva de la enfermedad. La enfermedad refractaria o la recaída de la enfermedad confieren muy mal pronóstico.

Tratamiento

El tratamiento depende de la presentación clínica de los pacientes. El tratamiento de la HCL localizada y única debe basarse en la sintomatología clínica y la localización de la misma. En las lesiones óseas puede tomarse una actitud expectante. Si hay dolor, signos de compresión neural, riesgo de fractura o restricción de movilidad se puede emplear radioterapia local, glucocorticoides intralesionales o tratamiento sistémico con indometacina, bisfosfonatos o quimioterapia. Las lesiones cutáneas únicas se tratan mediante exéresis o glucocorticoides tópicos, aunque un 50% de las mismas regresan de forma espontánea. En formas cutáneas más diseminadas se emplea mostaza nitrogenada, PUVA, talidomida o quimioterapia sistémica con prednisona, vinblastina o etopósido. La diabetes insípida aislada se considera irreversible, pero se recomienda el uso de dosis bajas de quimioterapia para evitar la aparición de otros déficits hormonales de la vía hipotálamo-hipofisaria. En la HCL pulmonar aislada, la primera opción terapéutica es dejar el hábito tabáquico y la administración de glucocorticoides.

El tratamiento de la HCL multisistémica (afección de dos o más órganos) ha avanzado significativamente con los protocolos establecidos por la *Histiocyte Society* (www.histiocytesociety.org) y está orientado a reducir la mortalidad y prevenir secuelas tardías. Los pacientes de bajo riesgo tienen una supervivencia excelente con el tratamiento, que está encaminado a reducir las recaídas y prevenir la aparición de diabetes insípida y otras complicaciones tardías. El tratamiento consiste en un período de inducción con prednisolona y vinblastina seguido de 1 año de mantenimiento con mercaptopurina y tandas de prednisolona y vinblastina. Los pacientes de riesgo reciben tratamiento de inducción con prednisolona y vinblastina y reinducción si la respuesta a la terapia de inducción es insatisfactoria, seguido de 1 año de mantenimiento. En los adultos, el tratamiento con citarabina ofrece buenos resultados. En los casos resistentes al tratamiento de inducción debe realizarse un tratamiento de rescate, aunque no existe ninguno reglado. Se ha ensayado la administración de ATG, ciclosporina A, citarabina, cladribina, antraciclínicos, ciclofosfamida y la realización de TPH. El tratamiento con vemurafenib (inhibidor de BRAF) ha dado resultados esperanzadores. No hay un tratamiento establecido para la HCL del SNC, pero se ha empleado citarabina.

ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

La enfermedad de Erdheim-Chester es una histiocitosis poco frecuente de etiología desconocida que se observa predominantemente en pacientes adultos con una edad media al diagnóstico de 50 años y que presenta lesiones cutáneas de tipo xantogranuloma y dolor en extremidades inferiores.

La *etiopatogenia* es desconocida, pero se observa una proliferación de histiocitos de aspecto espumoso que se acompaña de agregados linfoides, células multinucleadas, granulomas, xantogranulomatosis y fibrosis. Los histiocitos son positivos para CD68, CD163 y FXIIIa y negativos para CD1a, CD207 y S100. En el 50% de los pacientes se detecta mutación de *BRAF* V600E. En el suero hay un incremento de IFNa, IL-2 y MCP1 con disminución de IL-4 e IL-7. La infiltración histiocítica se acompaña por una reacción fibroblástica que puede conllevar disfunción orgánica de diversos sistemas corporales.

El cuadro *clínico* es muy variado: desde asintomático a marcado por afección del estado general y sintomatología derivada de la infiltración tisular e incluso una forma clínica fulminante con infiltración multisistémica masiva. La osteosclerosis se observa principalmente en huesos largos y se manifiesta como dolor, sobre todo de las extremidades inferiores. En la mitad de los pacientes se observa afección extraesquelética, incluido pulmón con frecuencia como lesión radiológica asintomática, sistema cardiovascular (manifestándose como infarto, valvulopatía, insuficiencia congestiva o derrame pericárdico), el retroperitoneo y riñón (riñón peludo en el escáner), observándose hidronefrosis, hipertensión arterial e insuficiencia renal, la piel (xantelasmas), el SNC y la órbita. La infiltración del SNC cursa con diabetes insípida y exoftalmos no doloroso. Los síntomas neurológicos pueden ser muy variados, entre ellos ictus, convulsiones e hipertensión endocraneal.

El *diagnóstico* se basa en el hallazgo, muy característico, de osteosclerosis simétrica bilateral que afecta a la metáfisis y la diáfisis, pero no a la epífisis, junto con una histología compatible.

El *pronóstico* es variable y empeora si hay afección cardiovascular, pulmonar o del SNC. La principal causa de mortalidad es el fallo renal, cardíaco o pulmonar. Más de un cuarto de los pacientes fallecen antes de los 5 años. El diagnóstico diferencial debe realizarse con HCL, metabolopatías y neoplasias. Se han descrito pacientes que presentan simultáneamente una HCL.

El *tratamiento* de primera línea es IFN-α, que ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes. Se han ensayado tratamientos con inhibidores de BRAF (vemurafenib), IL-1 (anakinra), IL-6 (tocilizumab), TNFa (infliximab), con resultados esperanzadores. Los glucocorticoides, la quimioterapia, la cirugía y la radioterapia son terapias adyuvantes en ciertas situaciones.

HISTIOCITOSIS SINUSAL CON LINFOADENOPATÍA MASIVA (ENFERMEDAD DE ROSAI-DORFMAN)

Es una enfermedad muy infrecuente, de origen desconocido y buen pronóstico, que afecta a individuos jóvenes que presentan grandes adenopatías indoloras debidas a la proliferación de histiocitos en los sinusoides ganglionares. Se desconoce la causa, aunque se ha sugerido un origen infeccioso o una respuesta inmunológica masiva a un antígeno desconocido. Los ganglios linfáticos presentan fibrosis capsular y pericapsular. El examen microscópico pone de manifiesto la dilatación de los sinusoides por la proliferación de histiocitos y borramiento de los centros germinales. Los histiocitos no tienen atipias y presentan un núcleo redondo con un nucléolo evidente; el citoplasma es amplio y ligeramente eosinófilo. La emperipolesis de abundantes linfocitos e incluso plasmática es un hecho distintivo de la enfermedad. Los eosinófilos no suelen formar parte del infiltrado celular. Los histiocitos expresan marcadores de línea macrofágica (p. ej., CD68 y CD163), son positivos para FXIIIa y S100 y negativos para CD1a.

El cuadro *clínico* se caracteriza por la presencia de grandes masas adenopáticas indoloras en territorios laterocervicales y, con menor frecuencia, en otras localizaciones. El cuadro puede estar precedido por un proceso febril inespecífico con faringitis. Existe afección extraganglionar en el 40% de los pacientes, que infiltra preferentemente la piel, los tejidos blandos, el tracto respiratorio superior, el hueso y el SNC. Es menos frecuente la afección renal, hepática y del tracto respiratorio bajo. No es inusual la presencia de múltiples afectaciones extraganglionares. Los pacientes suelen tener anemia y elevación de la velocidad de sedimentación globular. Es frecuente la presencia de fenómenos autoinmunes, como anemia hemolítica autoinmune, que en ocasiones es grave y puede conllevar la muerte, poliartralgias, asma o diabetes mellitus. La hipergammaglobulinemia policlonal se observa en el 90% de los pacientes.

El *diagnóstico* requiere la integración de datos clínicos, de laboratorio e histopatológicos. El diagnóstico diferencial es amplio debido a la amplitud de manifestaciones clínicas y a la presencia de histiocitosis ganglionar en otros procesos reactivos, infecciosos y neoplásicos.

La mayoría de los pacientes no necesitan *tratamiento*, ya que se produce una resolución espontánea, sobre todo en lesiones localizadas. La afección de órganos vitales y la presencia de sintomatología requieren tratamiento. Se pueden administrar glucocorticoides e IFN o realizar cirugía en masas localizadas. La quimioterapia no se ha demostrado efectiva. La afección renal, hepática y pulmonar, así como la presencia de múltiples localizaciones extraganglionares, confiere mal pronóstico.

LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA

Concepto

La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) es un síndrome producido por un cuadro hiperinflamatorio que tiene una alta mortalidad. Existen formas primarias con herencia autosómica recesiva, que suelen aparecer

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

en la infancia (LHH familiar [LHHF]), y formas adquiridas, que aparecen en edades más avanzadas y en situaciones predisponentes, principalmente infecciones, enfermedades autoinmunes, neoplasias e inmunodeficiencias. La incidencia de esta enfermedad es de 1,2 a 8 casos por millón de habitantes por año.

Etiopatogenia

La LHH se caracteriza por un estado de hiperinflamación dentro de una respuesta inmune infectiva. Los casos primarios están relacionados con mutaciones, que se detectan en más del 70% de los casos, en genes implicados en la función de los gránulos de los linfocitos NK y T citotóxicos, como perforina *(PFR1),* sintaxina-11 *(STX11)* o Munc13-3 *(UNDC13D),* entre los más frecuentes. La LHH también forma parte del cuadro clínico de otras enfermedades genéticas que afectan a la función de dichos gránulos como la enfermedad de Chédiak-Higashi, el síndrome de Griscelli, el síndrome de Hermansky-Pudlak y el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X. Asimismo, en pacientes con causas predisponentes se han hallado polimorfismos y mutaciones heterocigotas en los mismos genes observados en la LHH primaria. En todos los pacientes con LHH existe una disminución de la actividad *natural killer* y una hiperactivación de linfocitos CD8+ y macrófagos que proliferan e infiltran cualquier órgano (especialmente hígado, bazo, médula ósea, pulmón y SNC) y que provocan hipercitocinemia. La infiltración orgánica por linfocitos y macrófagos y la hipercitocinemia explican todos los signos y síntomas de la enfermedad. La reacción inmune se desencadena por diversas causas, sobre todo por infecciones víricas.

Cuadro clínico

La principal sintomatología es la presencia de fiebre prolongada, pancitopenia y hepatoesplenomegalia. Además, se pueden observar adenopatías, trastornos neurológicos, alteraciones de la coagulación, anomalías de la función hepática y del metabolismo férrico y lipídico. En el LCR se observa proteinorraquia y pleocitosis con ocasionales macrófagos. El curso de la LHHF es rápidamente fatal sin tratamiento y los pacientes fallecen por hemorragia, sepsis o alteraciones neurológicas en el transcurso de pocas semanas.

Las LHH adquiridas pueden aparecer en el transcurso de infecciones víricas (preferentemente EBV y otros del grupo herpes) y, con menor frecuencia, bacterianas, fúngicas, parasitarias (leishmanias y otros) y otras infecciones, neoplasias (sobre todo linfomas y leucemias agudas T), enfermedades autoinmunes (predominantemente LES y artritis idiopática juvenil) y otras situaciones (inmunodepresión, trasplante, fármacos, nutrición parental prolongada y otras). La LHH que aparece en enfermedades autoinmunes, especialmente en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica, se conoce como *síndrome de activación macrofágica.* Este cursa con citopenias no tan profundas y mayor insuficiencia cardíaca.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los criterios de la *Histiocytic Society* y consisten en la identificación de una anomalía genética compatible con LHHF o síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X. Las anomalías en la expresión de perforina o CD107a por citometría de flujo permiten orientar el diagnóstico de forma más rápida que la detección de mutaciones específicas. En ausencia de mutaciones genéticas específicas, el diagnóstico se realiza por la presencia de cinco de los siguientes ocho datos clínicos: fiebre, esplenomegalia, bicitopenia o pancitopenia, hemofagocitosis, hiperferritinemia, aumento de IL-2Ra soluble, actividad NK ausente o muy disminuida e hipertrigliceridemia y/o hipofibrogenemia. La hemofagocitosis puede estar ausente en fases iniciales de la enfermedad. La confirmación de una infección o la presencia de una situación predisponente no excluyen una LHH primaria y se recomienda realizar un estudio genético.

Pronóstico

El pronóstico de la LHHF es infausto, con una mediana de supervivencia de 1 mes y con menos del 5% de los pacientes vivos al año del inicio de los síntomas si no se instaura tratamiento de forma precoz. La LHH adquirida de origen vírico puede alcanzar un 30%-40% de mortalidad, y el síndrome de activación macrofágica, hasta el 20%. Los casos por infección bacteriana suelen cursar favorablemente una vez instaurado el tratamiento antibiótico apropiado. En la LHH secundaria a neoplasias, el pronóstico viene dado por la respuesta al tratamiento y por si el desencadenante es una infección vírica.

Tratamiento

El tratamiento, según el protocolo diseñado por la *Histiocytic Society* (HLH-2004), está orientado a controlar la disfunción del sistema inmune mediante el empleo de etopósido, dexametasona y ciclosporina A y es válido para cualquier tipo de LHH. Deben tratarse las infecciones coexistentes. Tras el tratamiento inicial, los pacientes con LHHF o aquellos con recidiva o persistencia de enfermedad grave deben recibir un TPH alogénico, único tratamiento curativo. Debe realizarse consejo genético en las familias portadoras de mutaciones. Se debe tratar la enfermedad de base en las LHH adquiridas.

En las LHH adquiridas desencadenadas por sepsis bacteriana se puede iniciar sólo terapia antibiótica y de soporte y esperar a la evolución del cuadro. En la LHH con infección por EBV se ha empleado rituximab. En el SAM se inicia tratamiento con corticosteroides y se evalúa la respuesta antes de pasar a quimioterapia. También se han administrado ATG, inmunoglobulinas i.v. e inhibidores de TNF e IL-1; asimismo, se ha reducido la inmunosupresión.

ENFERMEDADES MALIGNAS DE LOS HISTIOCITOS

Este término incluye las proliferaciones malignas derivadas de histiocitos y de las células dendríticas. En el cuadro 207-2 se expone la clasificación actual de la OMS, en la que se incluye la HCL dentro de las tumoraciones derivadas de células de Langerhans. Son tumores infrecuentes que aparecen generalmente en la edad adulta. Se han identificado neoplasias malignas (sarcomas) derivadas de histiocitos y de los diversos tipos de células dendríticas; los más frecuentes son los sarcomas de células de Langerhans, de célula folicular dendrítica y de célula dendrítica interdigitante. Para el diagnóstico es imprescindible el empleo de inmunohistoquímica que permite diferenciar estos tumores de otros tipos de neoplasias agresivas (linfomas y carcinomas). Estos tumores son negativos para antígenos de línea linfoide (B, T y NK), mieloides (MPO) y de inmadurez (CD34). Expresan, con mayor o menor intensidad, marcadores monocíticos (CD68, CD163, lisozima) y un perfil fenotípico diferencial entre las entidades que permiten su categorización final.

El *sarcoma histiocítico* es una proliferación maligna de células con morfología y fenotipo de macrófago maduro. Suele desarrollarse en ganglios y localizaciones extraganglionares como intestino, piel, bazo y tejidos blandos. Ocasionalmente se presenta como linfadenopatía y de forma diseminada. Las células son monótonas o pleomórficas de atipia moderada a grave. El núcleo es redondo y el citoplasma, amplio con vacuolas. En la histología se observa infiltración difusa por células grandes y en ganglio, bazo e hígado puede haber infiltración sinusoidal. La hemofagocitosis no está presente o es muy escasa y hay células grandes multinucleadas. Las células neoplásicas son negativas para CD1a, CD207 y otros marcadores de célula dendrítica. No se observa reordenamiento de IgH o TCR.

Cuadro 207-2 Clasificación de la OMS de las neoplasias de histiocitos y células dendríticas

- Sarcoma histiocítico
  - Tumores derivados de células de Langerhans
    - Histiocitosis de células de Langerhans
    - Sarcoma de células de Langerhans
- Sarcoma de célula dendrítica interdigitante
- Sarcoma de célula folicular dendrítica
  - Otros tumores de célula dendrítica: tumor fibroblástico reticular, tumor de célula dendrítica intermedia
- Xantogranuloma juvenil diseminado
- Neoplásica blástica de célula dendrítica linfoplasmocitoide

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Los pacientes presentan una masa solitaria acompañada con frecuencia de fiebre y pérdida de peso. La afección cutánea puede consistir desde un *rash* hasta masas tumorales en tronco y extremidades. La afección intestinal se presenta con dolor y clínica obstructiva. Se puede observar hepatoesplenomegalia, pancitopenia y lesiones líticas en huesos. En el sarcoma histiocítico primario del SNC, las células tumorales se acompañan de numerosos neutrófilos, lo que puede remedar una lesión inflamatoria y tiene muy mal pronóstico. El diagnóstico diferencial debe realizarse con linfomas y leucemias, mediante el empleo de inmunohistoquímica. Es una enfermedad agresiva con mala respuesta al tratamiento o recaída precoz, en la que la mayoría de los pacientes muere por progresión de la enfermedad. La enfermedad localizada confiere mejor pronóstico. La cirugía se emplea para casos localizados. En casos diseminados se emplea quimioterapia y/o radioterapia.

El *sarcoma de células de Langerhans* es una proliferación maligna de alto grado derivada de células con características histológicas y fenotípicas de célula de Langerhans. Es un tumor pleomórfico en el que sólo el inmunofenotipo y/o la ultraestructura indican su origen en la célula de Langerhans. Los ganglios linfáticos, la piel y el pulmón son los sitios más frecuentemente afectados, pero también pueden estar afectados hígado, bazo, hueso y tejido blando. Un tercio de los pacientes tiene una lesión única y el resto, extendida. Algunos pacientes presentan pancitopenia. Es una enfermedad agresiva con mortalidad debida a progresión en la mayoría de los enfermos. La lesión única tiene mejor pronóstico y se trata con cirugía. Los casos más avanzados reciben quimioterapia y radioterapia, siendo el trasplante alogénico el único tratamiento curativo.

El *sarcoma de células dendríticas* se origina en células dendríticas de órganos linfoides (célula folicular dendrítica, célula dendrítica interdigitante y célula fibroblástica reticular). Los sarcomas más frecuentes son el de célula folicular dendrítica y el de célula dendrítica interdigitante.

El *sarcoma de célula folicular dendrítica* es una proliferación de células con fenotipo de célula folicular dendrítica (S100− CD1a− CD21+ CD23+ CD35+ lisozima− CD207–). Se puede asociar a la enfermedad de Castleman. Afecta principalmente a ganglios linfáticos, sobre todo los cervicales e intraabdominales. También afecta a territorios extraganglionares como amígdala, intestino, tejido blando, piel, mediastino, hígado, bazo y pulmón. Se desconoce la etiología, aunque la variante de seudotumor inflamatorio se asocia a la infección por EBV. Las células son fusiformes u ovoides formando fascículos, espirales, sábanas difusas o nódulos vagos con linfocitos acompañantes. Son frecuentes las seudoinclusiones nucleares. La forma de seudotumor inflamatorio se observa en hígado o bazo. Hay un infiltrado linfoplasmocítico importante entre el que se observan células fusiformes. La forma de presentación más frecuente es una lesión única extraganglionar indolora, excepto las masas abdominales grandes, que pueden producir obstrucción. Los síntomas sistémicos son poco habituales. El curso clínico es generalmente indolente y de largo curso evolutivo independientemente del estadio, pero con recaídas en el 50% de los casos. Casos con signos morfológicos de alto grado pueden tener un curso rápidamente progresivo. La cirugía y la radioterapia se emplean para las formas localizadas, y la quimioterapia, para las avanzadas.

El *sarcoma de célula dendrítica interdigitante* es una proliferación neoplásica de células con un fenotipo de célula dendrítica interdigitante (S100+ fascina+ CD1a− CD21− CD35− lisozima+ CD207–) sin que se detecten desmosomas en el examen ultraestructural. Se presenta principalmente en ganglio, pero también puede afectar piel, médula, intestino y otros. La infiltración tiene una distribución paracortical constituida por espirales de células fusiformes con abundante citoplasma, acompañada de infiltración linfoide. Se asocia a linfomas B de bajo grado. Los pacientes presentan masas cervicales y axilares junto con síntomas generales. La mayoría de los pacientes tienen una afección única. El curso clínico es heterogéneo con un curso agresivo en los casos con mayor diseminación tumoral. La estrategia de tratamiento es similar al del sarcoma de células foliculares dendríticas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Abia O, Egeler RM, Weitzan S. Langerhans cell histiocytosis: current concepts and treatments. Cancer Treat Rev 2010;36:354-9.

Diamond El, Dagna L, Hyman DM, Cavalli G, Janku F, Estrada-Veras., et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. Blood 2014;124:483-92.

Gaitonde S. Multifocal, extranodal sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: an overview. Arch Pathol Lab Med 2007;131:1117-21.

Janka GE, Lehmberg K. Hemophagocytic syndromes-an update. Blood reviews 2014;28:135-42.

Pileri S, Grogan TM, Harris NL, Banks P, Campo E, Chan JK, et al. Tumours of histiocytes and accessory dendritic cells: an immunohistochemical approach to classification from the International Lymphoma Study Group based on 61 cases. Histopathology 2002;41:1-29.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DEL BAZO

Capítulo 208

E. Feliu Frasnedo

El bazo es el órgano linfoide de mayor tamaño del organismo. Puede estar afectado por enfermedades de muy diversa etiología, de forma primaria o secundaria, como son: procesos malformativos (p. ej., asplenia), trastornos circulatorios (infartos, congestión), hiperplasias (reactivas a infecciones, enfermedades de depósito, hemólisis), neoplasias malignas (en general, síndromes linfoproliferativos y mieloproliferativos crónicos), metaplasias (hematopoyesis extramedular), procesos locales y neoplásicos benignos (quistes hidatídicos, quistes no parasitarios, hemangiomas, linfangiomas), traumatismos y otros.

En determinadas enfermedades, el tamaño del bazo puede aumentar o disminuir de tamaño, aunque en ciertos procesos puede ser normal a pesar de hallarse afectado. Desde el punto de vista funcional puede existir una hipofunción esplénica o hipoesplenismo y una hiperfunción esplénica o hiperesplenismo. La presencia de esplenomegalia no siempre implica la existencia de hiperesplenismo. De hecho, hiperesplenismo e hipoesplenismo no son trastornos mutuamente excluyentes y pueden coexistir en un mismo paciente.

HIPOESPLENISMO

Se define como una alteración de las dos funciones básicas del bazo, la de filtración de hematíes alterados, bacterias, parásitos y otras partículas, y la de participación en la inmunidad celular y humoral, como órgano protector contra las infecciones. Los macrófagos esplénicos son fundamentales en la fagocitosis de bacterias capsuladas y de parásitos intraeritrocitarios. Por otra parte, el bazo desempeña una función muy importante tanto en el procesamiento de antígenos como en la producción de anticuerpos.

La causa más frecuente de hipoesplenismo es la esplenectomía realizada con fines diagnósticos o terapéuticos. Cuando la esplenectomía se realiza como consecuencia de un traumatismo, es frecuente que se produzca la llamada *esplenosis* o autotrasplante heterotópico de tejido esplénico, la cual puede comportar cierta recuperación de la función esplénica. Causas frecuentes de hipoesplenismo son los infartos esplénicos repetidos (drepanocitosis, mielofibrosis primaria) que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

acaban por provocar una atrofia esplénica y anular funcionalmente el bazo («autoesplenectomía»), la trombosis de la arteria esplénica, la radioterapia esplénica, las enfermedades autoinmunes (LES, AR, forma sistémica de artritis idiopática juvenil, síndrome antifosfolipídico, vasculitis, glomerulonefritis, síndrome de Sjögren, conectivopatía mixta, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple), las enfermedades gastrointestinales (celiaquía, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esprúe tropical, enfermedad de Whipple, linfangiectasia intestinal) y los procesos hematológicos (TPH alogénico, sobre todo si existe EICR crónica, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, linfoma no Hodgkin, síndromes linfoproliferativos y mieloproliferativos agudos y crónicos con infiltración esplénica). Otras causas son amiloidosis sistémica, sarcoidosis, sida, hepatopatías crónicas, alcoholismo, exposición al thorotrast y determinados trastornos congénitos, como asplenia congénita, síndrome de Ivemark y síndrome de Stormorken. Se han descrito casos aislados de hipoesplenismo en el carcinoma de mama metastásico, el hemangiosarcoma y el hemangioendotelioma esplénicos. La administración de glucocorticoides, de IgG a dosis elevadas y la nutrición parenteral total puede provocar también hipoesplenismo. La función esplénica está también reducida en los neonatos. Por otra parte, la edad avanzada también puede ser causa de hipoesplenismo. La ausencia completa de tejido esplénico o de su función se denomina *asplenia.*

El frotis de sangre periférica puede alertar sobre la posible existencia de asplenia o hipoesplenismo al observar la presencia de *cuerpos de Howell-Jolly* (restos nucleares), *cuerpos de Heinz* (restos de hemoglobina) y *cuerpos de Pappenheimer* (gránulos de hierro) en el interior de los hematíes, así como de acantocitos y dianocitos. También se ha desarrollado un método para cuantificar los hematíes que contienen cuerpos de Howell-Jolly mediante citometría de flujo. El estudio de hoyos o depresiones *(pits)* en la superficie de los hematíes con el microscopio de interferencia de fases mediante óptica de Nomarski es uno de los procedimientos más empleados para estudiar la función esplénica. En los sujetos normales se observa menos del 2% de hematíes con *pits,* mientras que en los esplenectomizados este porcentaje se sitúa entre el 12% y el 50%. Los estudios mediante el microscopio electrónico han revelado que los *pits* son en realidad vacuolas submembranarias que contienen restos de ferritina, Hb, mitocondrias y membranas. El recuento de hematíes con inclusiones argirófilas tras tinción de plata (valor normal 0%-3%) también es de utilidad. En el hemograma aparece primero una leucocitosis neutrofílica y posteriormente linfocitosis y monocitosis. La cifra de plaquetas también aumenta tras la esplenectomía, con descenso posterior hasta alcanzar un valor normal en la mayoría de los casos. La viscosidad sanguínea aumenta tras la esplenectomía y permanece elevada debido a que los hematíes son menos deformables. Existe un mayor riesgo de complicaciones vasculares (10%), entre otras, trombosis arterial y venosa e hipertensión pulmonar, debido al aumento de la cifra de plaquetas y de la viscosidad sanguínea.

Entre los trastornos de la inmunidad es característica una alteración de la respuesta frente a nuevos antígenos, con descenso de los valores de IgM y alteración de la fagocitosis de bacterias opsonizadas o no opsonizadas. El estudio de la función inmunológica del bazo puede realizarse mediante análisis con citometría de flujo de las subpoblaciones linfocitarias de sangre periférica, sobre todo el porcentaje de moléculas de adhesión (CD54 y CD11a), el cual se ha encontrado disminuido en pacientes esplenectomizados, así como la subpoblación de linfocitos B relacionada con la respuesta rápida a antígenos encapsulados ($CD19^{+}$, IgM^{high}, IgD^{low}) y la determinación de la respuesta temprana (IgM) y tardía (IgG) tras la administración de vacuna antineumocócica polisacárida. También se han detectado alteraciones del sistema del C, con descenso de alguno de sus componentes o alteraciones de la vía alternativa. La concentración de tuftsina y properdina, sustancias inmunomoduladoras, desciende. También se producen trastornos funcionales de los neutrófilos por déficit de factores quimiotácticos y opsonizantes y trastornos funcionales de los linfocitos. Asimismo, tras la esplenectomía es frecuente la aparición de autoanticuerpos y se ha descrito la aparición de determinadas enfermedades inmunológicas, como miastenia grave, tromboastenia autoinmune, nefropatía por IgA y nefritis intersticial. La asociación entre esplenectomía y el desarrollo de tumores sólidos, bien demostrada en experimentación animal, todavía no ha sido demostrada en humanos.

INFECCIONES EN PACIENTES CON ASPLENIA O HIPOESPLENISMO

Los pacientes con asplenia o con un hipoesplenismo funcional presentan un riesgo de por vida de desarrollar infecciones graves, especialmente por microorganismos capsulados como *Streptococcus pneumoniae* (50%-87%), *Haemophilus influenzae* de tipo b especialmente en niños (80%) y *Neisseria meningitidis* y *Capnocytophaga canimorsus.* Ello se debe a una respuesta inmunitaria deficiente frente a antígenos polisacáridos que se hallan en la cápsula de dichos microorganismos y a la menor producción de IgM. Los citados gérmenes proliferan en la sangre y no son fagocitados por los macrófagos debido a la ausencia del bazo. Las infecciones también pueden ser producidas por otros microorganismos gramnegativos, como *Salmonella* spp., *Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Erlichia* spp., parásitos intraeritrocitarios como *Plasmodium falciparum, Babesia microti* y otros. La incidencia es baja, 2-5 por 1000 pacientes asplénicos por año.

El riesgo global de padecer una infección fulminante postesplenectomía es bajo (se estima en cerca del 5% a lo largo de la vida), pero mayor durante los primeros 2 años que siguen a la intervención (más de la mitad de dichas infecciones) y en un tercio de los pacientes hasta los 5 años, aunque perdura de por vida. Los niños están especialmente predispuestos, dada la inmadurez de su sistema inmunitario, mientras que en los adultos el riesgo parece menor y disminuye progresivamente tras la intervención. El riesgo infeccioso también depende de la enfermedad de base por la que se indicó la esplenectomía. Así, es mayor en situaciones en que existe, además, una alteración de la inmunidad celular, como sucede en el linfoma de Hodgkin, en la hipogammaglobulinemia, en pacientes bajo tratamiento con quimioterapia o radioterapia y en enfermos receptores de un TPH. En pacientes con β-talasemia mayor y con drepanocitosis, el riesgo de infección y la mortalidad asociada son notablemente más altos. El riesgo infeccioso tras la esplenectomía por traumatismo del bazo puede ser menor debido a la ya comentada esplenosis.

Los síntomas iniciales de la sepsis postesplenectomía son a menudo leves. Los enfermos pueden presentar un cuadro seudogripal, debilidad, mialgias, cefalea, vómitos, diarrea y dolor abdominal. La infección puede evolucionar de forma rápida, en horas, a bacteriemia y *shock* séptico. A pesar del tratamiento antibiótico apropiado y otros tratamientos de soporte intensivos, la mortalidad es alta, superior al 50%-70%; no obstante, con una buena educación de los pacientes sobre su situación de asplenia, este porcentaje puede reducirse hasta un 10%-40% debido al inicio temprano del tratamiento antibiótico. El 68% de pacientes fallecen durante las primeras 24 h y el 80% durante las primeras 48 h desde el inicio.

ACTITUD ANTE UN PACIENTE CON ASPLENIA O HIPOESPLENISMO

En el cuadro 208-1 se resume la pauta de actuación antiinfecciosa que debe seguirse ante todo paciente con asplenia o con hipoesplenismo.

Inmunización

La vacuna antineumocócica de polisacáridos incluye 23 de los serotipos más frecuentes, responsables de cerca del 90% de infecciones neumocócicas, y es eficaz en un 90% de los adultos sanos menores de 55 años. Las vacunas conjugadas antineumocócicas actualmente disponibles incluyen 10 (decavalente) o 13 serotipos (tridecavalente), y son de elección en los niños pequeños. En nuestro medio se recomienda vacunar a los niños asplénicos o con hipoesplenismo con las siguientes pautas según la edad: a) menores de 2 años: 3 dosis de vacuna antineumocócica conjugada tridecavalente con intervalos de 2 meses y una cuarta dosis de refuerzo entre los 12 y los 18 meses si la primovacunación se hizo durante el primer año de vida, y b) de 2 a 5 años: 2 dosis de vacuna conjugada tridecavalente separadas por un intervalo de 2 meses, y 1 dosis de vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente 2 meses después, con revacunación al cabo de 5 años. En niños mayores de

Cuadro 208-1 Pauta de actuación antiinfecciosa ante todo paciente con asplenia o hipoesplenismo

VACUNACIÓN
Vacuna antineumocócica conjugada 13 valente al menos 14 días antes de la esplenectomía
Vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente a los 2 meses de la anterior
Vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente al cabo de 5 años
Vacuna anti-*Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib), al menos 14 días antes de la esplenectomía.
Vacuna antimeningocócica conjugada al menos 14 días antes de la esplenectomía
Vacuna antigripal anual

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA
Amoxicilina (500 mg/12 h p.o.)*
Amoxicilina-ácido clavulánico (500/125 mg/12 h p.o.)
En pacientes con alergia a la penicilina: levofloxacino (500 mg/24 h p.o.)

TRATAMIENTO
Ante cualquier proceso febril y antes de su llegada a un centro médico debe autoadministrarse amoxicilina (1 g p.o.) o ceftriaxona (1 g i.m.). En individuos alérgicos a la penicilina se administrará levofloxacino (750 mg p.o.) o moxifloxacino (400 mg p.o.)

EDUCACIÓN
Informar al paciente acerca de los riesgos de contraer infecciones graves y tipos de infección
Aconsejar llevar una identificación informativa de su estado de asplenia o de hipoesplenismo (collar, pulsera o carné)
Instruir al paciente y a sus familiares sobre la necesidad de informar a los profesionales de la salud acerca de su estado de asplenia o disfunción esplénica

*En niños, amoxicilina 20 mg/kg/12 h, p.o.
Vacuna antineumocócica conjugada 13 valente *(Prevenar 13®)*.
Vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente *(Pneumo23®, PneumoVax23®)*.
Vacuna anti-Haemophilus influenzae de tipo b (Hib) (Hiberix®).
Vacuna antimeningocócica C conjugada (Meningitec®, Menjugate®, NeissVac C®).
Vacuna antimeningocócica tetravalente conjugada (A, C, Y, W_{135}) *(Menveo®)*.
(Mencevax® ACWY: polisacáridos capsulares no conjugados).

5 años y en adultos, la vacunación antineumocócica debe realizarse con 1 dosis de vacuna conjugada 13 valente, seguida 2 meses después de 1 dosis de vacuna polisacárida 23 valente y 1 dosis de recuerdo de esta al cabo de 5 años. La pauta completa de vacunación se debe administrar al menos 2-4 semanas antes de una esplenectomía programada, ya que la inmunogenicidad de la misma es más baja si se administra con menos intervalo o después de la intervención, debido a que para que actúe se requiere la presencia de linfocitos B sintetizadores de IgM. De todas formas, todo paciente esplenectomizado que no ha recibido previamente vacunación antineumocócica debe ser vacunado lo antes posible. La asplenia *per se* no contraindica la administración de ningún tipo de vacuna. Por tanto, ante una esplenectomía de urgencia, tanto si se trata de pacientes inmunocompetentes como de inmunodeprimidos no vacunados, se recomienda administrar la vacuna 2 semanas después de la intervención y revacunar a los 2 meses. Se recomienda revacunar a los 5 años con la vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente.
En enfermos con hipoesplenismo, principalmente relacionado con enfermedades hematológicas, la eficacia de la vacuna puede disminuir por pérdida de los títulos del Ac específico o bien porque la infección es debida a una bacteria no incluida en los 13 ni en los 23 serotipos de las vacunas administradas. Se recomienda administrar la vacuna antineumocócica en el momento del diagnóstico y realizar una única reinmunización al cabo de 5 años. Ya no se recomienda revacunar periódicamente durante toda la vida del paciente. En el caso de pacientes inmunodeprimidos y con hipoesplenismo que deben recibir tratamiento inmunodepresor, quimioterápico o radioterapia, se recomienda administrar la vacuna 2 semanas antes del inicio del tratamiento o, si ya lo han iniciado, vacunarlos a partir de los 3 meses de finalizar el mismo. La vacunación durante el tiempo en que se realiza este tipo de tratamiento debe evitarse.

Los pacientes que van a ser esplenectomizados o con hipoesplenismo funcional y que no hayan sido vacunados previamente frente a *H. influenzae* de tipo b también deben recibir la vacuna conjugada frente a esta bacteria 2 semanas antes de la esplenectomía. En pacientes adultos esplenectomizados, tanto sean inmunocompetentes como inmunodeprimidos, la vacunación debe realizarse idealmente a los 14 días postesplenectomía y no se requiere revacunación. También debe administrarse la vacuna antimeningocócica C de *N. meningitidis* 14 días antes de la esplenectomía o, preferiblemente, la tetravalente conjugada A, C, Y, W_{135} en pacientes con asplenia anatómica o funcional que viajen o vivan en países con elevada tasa endémica o de circulación de *N. meningitidis* serogrupos A, C, Y, W_{135}. En pacientes adultos esplenectomizados, tanto sean inmunocompetentes como inmunodeprimidos, la vacunación debe realizarse, idealmente, a los 14 días postesplenectomía. Tras la inmunización inicial, se administrará 1 primera dosis de recuerdo al cabo de 3 años en los menores de 7 años, y de 5 años en los mayores de esa edad y, posteriormente, se revacunará cada 5 años. También está indicado administrar la nueva vacuna frente al serotipo B de *N. meningitidis,* siguiendo las pautas recomendadas según la edad. En todos los pacientes con asplenia, se recomienda administrar anualmente la vacuna antigripal para reducir el riesgo de sobreinfección bacteriana secundaria por microorganismos encapsulados.

Antibióticos

Profilaxis

La utilización de antibióticos profilácticos es muy controvertida, debido a la falta de datos clínicos que avalen su eficacia, a la dificultad de mantener el tratamiento durante años y al problema creciente de la resistencia frente a los antibióticos. La mayoría de los autores recomiendan la realización de profilaxis antibiótica para niños con asplenia o hipoesplenismo, especialmente durante por lo menos los primeros 3 años tras la esplenectomía o hasta los 5 años de edad. La evidencia científica de esta recomendación en los adultos no está clara. Los antibióticos profilácticos recomendados son la amoxicilina, 500 mg/12 h p.o., la amoxicilina-ácido clavulánico, 500/125 mg/12 h p.o. En niños, se recomienda la amoxicilina a dosis de 20 mg/kg/día. En alérgicos a la penicilina o en áreas con una incidencia muy elevada de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina, se recomienda administrar fluoroquinolonas como levofloxacino, 500 mg/24 h p.o. En niños se evitará el uso de quinolonas en la profilaxis prolongada por el riesgo de artropatía. En estos casos, puede considerarse el uso de cefalosporinas p.o. (en aquellos sin antecedentes de hipersensibilidad inmediata a la penicilina) o de macrólidos p.o. (en áreas de baja prevalencia de resistencias a *S. pneumoniae*).
Se recomienda tomar antibióticos profilácticamente durante los primeros 3 meses tras la esplenectomía, que son los de más riesgo de sepsis (50%), en caso de esplenectomía por traumatismo o accidente quirúrgico y en pacientes esplenectomizados que han de recibir quimioterapia o radioterapia de campo extenso y no han sido vacunados, con un retraso de 3 meses en la vacunación. También puede considerarse en los pacientes que han superado una sepsis neumocócica o en los que presentan inmunodepresión grave, como pueden ser los afectados de hipogammaglobulinemia, infección por HIV, trasplantados de órgano sólido y en los pacientes con hepatopatía avanzada. También debe hacerse profilaxis antibiótica antes de una extracción dentaria. En los niños pequeños, se recomienda mantener la profilaxis antibiótica hasta los 5 años de edad, y en los mayores de 5 años durante un mínimo de 1 año.

Tratamiento

Todo paciente esplenectomizado que presente un proceso febril debe iniciar la toma de alguno de estos antibióticos p.o. o i.m. ya en el propio domicilio, incluso antes de que le vea su médico (autotratamiento). Una pauta recomendable consiste en la toma de 1 g de amoxicilina p.o. o de 1 g de ceftriaxona i.m., y para ello deben disponer del antibiótico en el propio domicilio. En caso de alergia a la penicilina puede administrarse levofloxacino 750 mg (1,5 comprimidos) o moxifloxacino 400 mg p.o.
En los pacientes con síntomas sugestivos de sepsis fulminante postesplenectomía, en espera de los resultados de los cultivos bacteriológicos debe iniciarse un tratamiento antibiótico empírico que incluya una cefalosporina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 208-1 Tratamiento empírico de la sepsis fulminante postesplenectomía

FÁRMACOS	DOSIS (ADULTOS)[a]	DOSIS (NIÑOS)[a]
Cefotaxima	2 g/4 h i.v.	50 mg/kg cada 6 h i.v.
Ceftriaxona	2 g/12 h i.v.	50 mg/kg cada 12 h i.v.
+/– Vancomicina[b]	1 g/12 h i.v.	10-15 mg/kg cada 6 h i.v.
Levofloxacino[c]	500 mg/12 h i.v. (las tres primeras dosis y seguir luego cada 24 h)	
o vancomicina asociados a aztreonam	1 g/12 h i.v. 1 g/8 h i.v.	

[a]Ajustar dosis en insuficiencia renal.
[b]Asociar cuando existe sospecha de infección por neumococo resistente a la penicilina o meningitis hasta conocer su sensibilidad.
[c]En alergia a la penicilina.

de tercera (ceftriaxona o cefotaxima) o cuarta generación (cefepime), en dosis altas asociada a vancomicina, hasta que se conozca el microorganismo y su antibiograma (tabla 208-1). A continuación debe efectuarse el tratamiento antibiótico específico basado en los resultados anteriores.

Información al paciente

Los pacientes con asplenia deben recibir información adecuada sobre su nueva situación. Se les debe comunicar la conveniencia de llevar una identificación en forma de collar o pulsera y un carné con información acerca de su condición de asplénicos y de otros aspectos clínicos, como la probable progresión rápida de una infección. Debe instruírseles, tanto a ellos como a sus familiares, sobre la necesidad de notificar siempre su estado de asplenia o hipoesplenismo a todo profesional que los atienda y de iniciar lo antes posible el tratamiento antibiótico, acudiendo de inmediato a su facultativo ante cualquier proceso febril que los afecte, especialmente si se acompaña de signos o síntomas sistémicos. También se les debe educar sobre los riesgos de contraer infecciones mortales a partir de mordeduras o picaduras de animales (p. ej., *C. canimorsus,* procedente de perros) y sobre las exposiciones a agentes infecciosos durante los viajes (p. ej., paludismo, babesiosis).

ESPLENOMEGALIA E HIPERESPLENISMO

Se denomina *esplenomegalia* al crecimiento del tamaño del bazo. Existen seis mecanismos fisiopatológicos básicos de crecimiento esplénico: 1) hiperplasia del sistema inmunitario o mononuclear-fagocítico, como los que se producen respectivamente en enfermedades infecciosas e inmunológicas o en enfermedades en las que los eritrocitos son destruidos por ser estructuralmente anormales; 2) alteración del flujo sanguíneo del bazo, como ocurre en ciertas hepatopatías o trombosis del árbol esplenoportal; 3) infiltración del bazo de forma primaria o secundaria por tumores; 4) hematopoyesis extramedular esplénica en ciertas hemopatías; 5) acumulación de material anómalo, y 6) lesiones ocupantes de espacio como hemangiomas y quistes. En los cuadros 208-2 y 208-3 se describen las causas más frecuentes de esplenomegalia en la práctica clínica, según su etiología y su tamaño, respectivamente.

Se habla de hiperesplenismo cuando existe una hiperfunción esplénica caracterizada por: a) esplenomegalia; b) disminución más o menos pronunciada de las cifras de hematíes, leucocitos y plaquetas, en cualquier combinación; c) una médula ósea normal o con hiperplasia celular compensadora; d) evidencia de un recambio celular aumentado de la línea celular disminuida (reticulocitosis, aumento de las formas en banda, plaquetas inmaduras circulantes), y e) normalización de los valores hemoperiféricos cuando se procede a la esplenectomía. La pancitopenia es resultado del secuestro de los elementos formes de la sangre, destrucción de los mismos favorecida por el ambiente intraesplénico adverso (disminución del pH, de la presión de O_2, de la glucosa) y hemodilución debida al aumento del volumen plasmático.

Cuadro 208-2 Clasificación de las esplenomegalias según su etiología

ESPLENOMEGALIAS HEMATOLÓGICAS
Síndromes hemolíticos: esferocitosis hereditaria, talasemia, drepanocitosis, anemias hemolíticas autoinmunes
Neoplasias mieloproliferativas crónicas: leucemia mieloide crónica, policitemia vera, mielofibrosis primaria, trombocitemia esencial, leucemia mielomonocítica crónica.
Síndromes linfoproliferativos: leucemia aguda linfoblástica, leucemia linfática crónica, linfoma de Hodgkin, linfomas no hodgkinianos, leucemia prolinfocítica, tricoleucemia y macroglobulinemia de Waldenström
Alteraciones del sistema mononuclear fagocítico:
Reactivas: histiocitosis hemofagocítica reactiva
Proliferativas: histiocitosis de células de Langerhans e histiocitosis malignas
Tesaurismosis: enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome del histiocito azul marino y otras
Tratamiento con G-CSF en donantes normales de progenitores hematopoyéticos

ESPLENOMEGALIAS INFECCIOSAS
Fiebre tifoidea, brucelosis, endocarditis, sepsis bacteriana, tularemia, tuberculosis, histoplasmosis, mononucleosis infecciosa, hepatitis vírica, sida, infección por CMV, rubéola, síndrome viral hemofagocítico, enfermedad de Lyme, sífilis secundaria, leptospirosis, fiebre Q, kala-azar, paludismo, babesiosis, toxoplasmosis, quiste hidatídico, esquistosomiasis, tripanosomiasis, fasciolasis, toxocariasis, distomatosis, candidiasis hepatoesplénicas

ESPLENOMEGALIAS HEPATÓGENAS Y POR HIPERTENSIÓN PORTAL
Cirrosis hepática (etílica, posthepatítica, biliar primaria), trombosis de la vena esplénica, trombosis de la vena porta, malformaciones congénitas del área esplenoportal, trombosis de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari), esquistosomiasis hepática, bilharziosis hepatoesplénica, enfermedad de Wilson, síndrome de obstrucción sinusoidal hepática, fibrosis hepática congénita, y otras

ESPLENOMEGALIAS DE NATURALEZA VARIADA
Enfermedades sistémicas (LES, AR), síndromes de Felty y de Still
Linfadenopatía angioinmunoblástica
Esplenomegalia idiopática no tropical (síndrome de Dacie)
Beriliosis
Inducida por silicona
Esplenomegalia malárica hiperreactiva
Amiloidosis
Hemocromatosis
Sarcoidosis
Mastocitosis
Quistes no parasitarios y hamartomas
Tumores vasculares (hemangiomas, linfangiomas, hemangioendoteliomas, angiosarcomas)
Tumores no linfoides (lipoma, histiocitoma fibroso, fibrosarcoma, leiomiosarcoma, teratoma maligno, metástasis epiteliales)
Síndrome hipereosinofílico
Enfermedad del injerto contra el receptor (EICR)
Esplenomegalia transitoria inducida por fármacos
Traumatismos esplénicos con formación de hematoma intracapsular

AR: artritis reumatoide; CMV: citomegalovirus; LES: lupus eritematoso sistémico.

Conviene tener presente que los pacientes con cirrosis hepática, hipertensión portal y esplenomegalia pueden presentar grados significativos de trombocitopenia «aparente» (con o sin leucopenia y anemia), pero sin trastornos hemorrágicos, debido a que la masa total de plaquetas es habitualmente normal, así como la supervivencia de las mismas.

El tratamiento del hiperesplenismo depende en gran parte de la actuación sobre el mecanismo fisiopatológico de su producción y de la enfermedad subyacente. Si ello no es posible y las citopenias son intensas se recurre a la esplenectomía.

Cuadro 208-3 Clasificación de las esplenomegalias según el tamaño

ESPLENOMEGALIAS MASIVAS (> 10 cm)
Leucemia mieloide crónica
Mielofibrosis primaria o secundaria a otras neoplasias mieloproliferativas crónicas
Enfermedades de Gaucher y de Niemann-Pick
Kala-azar (leishmaniasis visceral)
Quiste hidatídico
Malaria crónica
Talasemia mayor
Leucemia prolinfocítica
Esplenomegalia malárica hiperreactiva
Linfoma esplénico

ESPLENOMEGALIAS DE TAMAÑO MEDIANO (5-10 cm)
Hepatitis vírica y cirrosis hepática
Hipertensión portal
Anemia hemolítica
Policitemia vera
Linfoma de Hodgkin
Linfomas no hodgkinianos
Leucemia linfática crónica
Abscesos e infartos esplénicos
Sarcoidosis
Tricoleucemia
Amiloidosis

ESPLENOMEGALIAS DE TAMAÑO MENOR (< 5 cm)
Infecciones agudas y subagudas diversas (fiebre tifoidea, brucelosis, endocarditis infecciosa, sepsis bacteriana, mononucleosis infecciosa, paludismo)
Leucemia linfoblástica aguda
Trombocitemia esencial
Enfermedades sistémicas (lupus eritematoso sistémico y otras)

VALORACIÓN DEL PACIENTE CON ESPLENOMEGALIA

En un 3% de los adultos sanos es posible palpar el bazo sin que ello tenga una significación patológica. Una esplenomegalia de más del doble del tamaño normal se palpa por debajo del reborde costal cuando el paciente inspira profundamente. En general es indolora a la palpación y se detecta de manera fortuita o bien de forma intencionada ante un signo clínico guía, como puede ser fiebre, hepatomegalia, adenopatías periféricas o ictericia. Puede producir trastornos funcionales, como sensación de ocupación en hipocondrio izquierdo, dolor abdominal o constipación. Las complicaciones más frecuentes son las citopenias por hiperesplenismo, el dolor en hipocondrio izquierdo por infarto esplénico y la rotura esplénica con *shock* hemorrágico (el bazo es el órgano intraabdominal que sufre roturas traumáticas con mayor frecuencia). El diagnóstico de una esplenomegalia es esencialmente clínico (palpación). El simple examen morfológico de un frotis de la sangre periférica teñido con May-Grünwald-Giemsa puede constituir una prueba crucial para el diagnóstico de una esplenomegalia.

La radiografía simple de abdomen es una exploración muy útil para evidenciar la presencia de calcificaciones intraesplénicas. La ecografía abdominal permite medir el tamaño y confirmar la existencia de esplenomegalia en muchas ocasiones, sin que esta sea perceptible por palpación y, por tanto, poco valorable desde el punto de vista clínico. Aporta datos sobre la homogeneidad del tejido esplénico, permite detectar con especial sensibilidad quistes y abscesos y descartar la presencia de otras alteraciones como, por ejemplo, hepatomegalia, adenopatías o signos de hipertensión portal. Junto con la TC, constituye la técnica más utilizada para el diagnóstico de lesiones esplénicas, tanto las producidas por traumatismos como por infiltración neoplásica linfoide o de otro tipo. La RM del bazo tiene una resolución similar a la de la TC, pero con mayor coste económico. Complementa a la TC en la detección de lesiones vasculares que hubieran requerido la práctica de una arteriografía. La arteriografía selectiva se realiza cuando se sospechan alteraciones de la arteria esplénica (aneurismas) que no han sido confirmadas por TC o RM. El estudio con isótopos radiactivos permite confirmar el tamaño del bazo y obtener información acerca de la función del mismo.

Para la valoración de la actividad del SMF del bazo se pueden marcar hematíes con ^{51}Cr o ^{99m}Tc calentados previamente a la infusión al paciente para que sean secuestrados en el bazo, o bien emplear suspensiones coloidales marcadas con ^{99m}Tc. Una de las mayores indicaciones de esta técnica es la demostración de bazos accesorios antes de una esplenectomía. La gammagrafía esplénica dinámica permite monitorizar la capacidad de aclaramiento plasmático y el grado de captación del parénquima esplénico funcionante, mediante hematíes autólogos sensibilizados por calor. Para estudiar el grado de secuestro o destrucción de células sanguíneas y determinar su vida media se reinfunden plaquetas o hematíes del propio paciente marcados con ^{111}In. Así se obtiene información del grado y localización del secuestro esplénico y hepático. El estudio ferrocinético con ^{59}Fe permite demostrar actividad en el bazo en el caso de hematopoyesis extramedular. En estas situaciones puede ser necesaria la realización de un aspirado o biopsia de médula ósea para llegar al diagnóstico. En casos extremos se recurre a la laparotomía exploradora con esplenectomía para realizar el diagnóstico.

TRATAMIENTO

Esplenectomía

La mayor parte de las esplenectomías se realizan para paliar el efecto de las citopenias, principalmente la trombocitopenia, o por una rotura esplénica de cualquier etiología, debido al riesgo de hemoperitoneo y *shock* hipovolémico. También se realiza para eliminar el dolor abdominal persistente o irradiado al hombro izquierdo, la sensación de plenitud posprandial temprana o las alteraciones de los hábitos intestinales o urinarios por compresión intestinal o de la vejiga urinaria, respectivamente. En pacientes con enfermedades hematológicas debe buscarse la existencia de bazos accesorios para su extirpación y evitar la recurrencia de los síntomas; en cambio, en caso de traumatismo esplénico deben preservarse los bazos accesorios para ofrecer una cierta funcionalidad esplénica y evitar las complicaciones derivadas de la esplenectomía total.

En la esferocitosis hereditaria, la esplenectomía es el tratamiento de elección cuando la anemia se intensifica y aumentan las necesidades transfusionales. En la anemia hemolítica autoinmune se indica cuando no hay respuesta al tratamiento con glucocorticoides tras 6-8 semanas de tratamiento o con inmunodepresores, o bien cuando los glucocorticoides están contraindicados. Otras anemias hemolíticas, como la eliptocitosis hereditaria, el déficit de piruvato-cinasa, la drepanocitosis y la β-talasemia mayor, pueden beneficiarse de la esplenectomía en casos seleccionados. En toda anemia hemolítica, la frecuente asociación de litiasis biliar obliga a una exploración cuidadosa con una ecografía abdominal previa a la intervención, que permitirá la realización de una colecistectomía en el mismo acto operatorio en los casos sintomáticos.

La púrpura trombocitopénica inmune es una indicación frecuente de esplenectomía cuando fracasa el tratamiento con glucocorticoides e inmunodepresores. Las recaídas tras la intervención se cifran en un 20%. Debido al riesgo quirúrgico de hemorragia, se administran dosis altas de Ig por vía i.v. previamente a la esplenectomía para aumentar la cifra de plaquetas. Por otra parte, el riesgo de sufrir complicaciones tromboembólicas venosas es elevado tras la esplenectomía si no se realiza anticoagulación profiláctica. En determinadas hemopatías malignas, como, por ejemplo, linfomas no hodgkinianos (linfoma esplénico primario) y síndromes linfoproliferativos crónicos con expresión leucémica, la esplenectomía puede ser una medida diagnóstica y terapéutica coadyuvante.

Otras indicaciones de esplenectomía pueden ser los problemas compresivos, infartos o citopenias producidos por la enfermedad neoplásica de base, como ocurre, por ejemplo, en la mielofibrosis primaria. Muchos procesos locales, como quistes, abscesos y tumores benignos (hemangiomas, linfangiomas, hamartomas) y malignos (hemangiosarcomas, metástasis de tumores sólidos), son tributarios de esplenectomía. En algunos casos, la esplenectomía puede ser un método eficaz para el diagnóstico de cuadros de fiebre de origen desconocido que cursan

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con esplenomegalia en los que se sospecha la existencia de un linfoma. En la púrpura trombótica trombocitopénica se indica la esplenectomía cuando fallan otros tratamientos. La exéresis del bazo ha dejado prácticamente de realizarse en el linfoma de Hodgkin y en la tricoleucemia. En los traumatismos esplénicos, antes de recurrir a la esplenectomía, cabe intentar el tratamiento conservador siempre que las condiciones clínicas del paciente lo permitan. Actualmente, debe considerarse la opción de realizar la hemostasia mediante la embolización selectiva de la arteria esplénica por radiología intervencionista, lo que evita el acto quirúrgico, de mayor riesgo en el paciente politraumatizado. Entre las medidas quirúrgicas para preservar el bazo tras su lesión traumática están la esplenorrafia mediante sutura o el uso de una malla, la cementación con fibrina y la coagulación con rayos láser argón. Por otra parte, no hay que olvidar que algunas esplenectomías o intervenciones sobre el bazo todavía son motivadas por lesiones yatrogénicas del mismo, producidas durante la práctica de colectomías izquierdas, intervenciones antirreflujo y nefrectomías izquierdas. La torsión esplénica seguida de isquemia es otro motivo de esplenectomía. La estrecha relación del bazo con otros órganos intraabdominales, así como las maniobras necesarias para su exposición, hacen que el procedimiento quirúrgico se asocie en algunos casos con complicaciones por lesiones de órganos vecinos. La edad, el diagnóstico de una hemopatía maligna y el grado de esplenomegalia son los principales factores de riesgo. Las complicaciones pueden ser inmediatas o tardías. Entre las inmediatas, las más frecuentes son las hemorragias, sobre todo a partir de los vasos gástricos cortos, las complicaciones infecciosas, la atelectasia pulmonar, la lesión de la curvatura mayor del estómago, la lesión pancreática y la ruptura yatrogénica del bazo, con la consiguiente implantación del tejido esplénico en la cavidad peritoneal, así como la no detección de bazos accesorios. Entre las tardías destacan la trombocitosis, con el riesgo de complicaciones trombóticas, como, por ejemplo, la trombosis portal o de la vena esplénica, el riesgo aumentado de hipertensión pulmonar y la sepsis fulminante postesplenectomía. La reaparición del cuadro clínico que motivó la esplenectomía debe hacer sospechar la presencia de bazos accesorios. La enfermedad subyacente por la que se ha indicado la esplenectomía puede añadir otras complicaciones.

El tamaño del bazo es un aspecto que ha de considerarse a la hora de elegir el tipo de intervención. En esplenomegalias masivas, superiores a 20 cm entre el polo superior e inferior, se recurre todavía a la esplenectomía abierta. Hoy en día, la esplenectomía laparoscópica ha desplazado a la esplenectomía por laparotomía en la mayoría de las indicaciones quirúrgicas electivas, con la excepción del traumatismo esplénico con inestabilidad hemodinámica (sobre todo en casos de bazos de tamaño normal o ligeramente aumentado). Por otra parte, se puede afirmar que no existe ninguna contraindicación absoluta para la esplenectomía laparoscópica en cuanto a la enfermedad subyacente del bazo. Para realizarla se requiere la colocación de 3 o 4 trócares y una incisión de 7-8 cm (si se realiza introduciendo la mano del cirujano, la llamada técnica *hand-port,* se facilita la extracción de bazos de gran tamaño y el control de posibles complicaciones y se acorta notablemente el tiempo de intervención). La diferencia entre la esplenectomía abierta y la laparoscópica radica en la recuperación postoperatoria, que es mucho más favorable a esta última. La mayoría de las series señalan una escasa incidencia de complicaciones. En definitiva, la técnica laparoscópica supone un aumento del tiempo de la intervención, pero una disminución de la estancia media del paciente en el centro (2-3 días). El 50% de los pacientes inicia la tolerancia a la dieta oral a las 24 h de la intervención. Su eficacia en el tratamiento de enfermedades hematológicas parece comparable a la de la esplenectomía abierta y actualmente puede considerarse una buena opción, incluso en pacientes con esplenomegalia de gran tamaño.

En determinadas enfermedades, como la esferocitosis hereditaria en los niños, puede realizarse la EL parcial, con la finalidad de reducir la hemólisis y conservar la respuesta inmune. Lo mismo puede hacerse con las lesiones benignas (hematomas, quistes, enfermedad de Gaucher, seudoquistes traumáticos) y malignas localizadas en el bazo. Idealmente, para mantener la función esplénica, debe preservarse por lo menos un 30% del tejido esplénico con su correspondiente vasculatura. Por otra parte, cabe advertir que la EL puede tener el inconveniente de no poder palpar la presencia de bazos accesorios. Es obligado un exquisito cuidado técnico para evitar la ruptura de la cápsula y la consiguiente aparición de esplenosis.

Tratamiento conservador

En ciertos casos de rotura esplénica debida a un traumatismo o a determinadas enfermedades infecciosas, como la mononucleosis infecciosa o la fiebre Q, o neoplásicas, el tratamiento puede ser no quirúrgico, con administración de antibióticos de amplio espectro, fluidoterapia intravenosa, transfusión de concentrados de hematíes y monitorización hemodinámica. La finalidad de esta actitud es preservar la función esplénica. La decisión de intervenir o adoptar una actitud conservadora se basa en factores como la estabilidad hemodinámica del paciente, la existencia de peritonismo y los requerimientos transfusionales. Según el tipo de lesión esplénica existen múltiples opciones quirúrgicas fuera de la esplenectomía total, como la presión o aplicación de agentes hemostáticos, el desbridamiento y sutura de una laceración, la esplenectomía parcial si se ha lesionado sólo un polo del bazo o uno de los vasos hiliares, la aplicación de una malla, la ligadura de la arteria esplénica y otras.

Los pequeños fragmentos de tejido esplénico implantados en el mesenterio o el epiplón pueden permanecer viables gracias a la irrigación que reciben de estas estructuras, pero la protección frente a una sepsis fulminante postesplenectomía es incierta y probablemente ineficaz, porque para realizar esta función harían falta fragmentos de alrededor de un tercio del tamaño del bazo normal. Por ello, aunque el establecimiento de dichos implantes es frecuente de forma espontánea cuando se realiza una esplenectomía por un traumatismo del bazo, debe realizarse autotransplante y administrarse igualmente las vacunas explicadas anteriormente.

La embolización parcial de la arteria esplénica es una técnica posible para la hemostasia o la ablación parcial del tejido esplénico en pacientes seleccionados. Consigue reducir el tamaño del bazo en un 65%. Puede ser una alternativa a la esplenectomía total o parcial, por laparotomía o por vía laparoscópica. Su principal beneficio es disminuir el riesgo de hemorragia y los requerimientos transfusionales en pacientes que van a someterse a esplenectomía y como tratamiento paliativo de una pancitopenia por hiperesplenismo. También se ha aplicado al tratamiento de traumatismos esplénicos, aneurismas de la arteria esplénica, hipertensión portal y neoplasias esplénicas. Sin embargo, existen fallos de la técnica y complicaciones como, por ejemplo, abscesos esplénicos, que se dan en un número no despreciable de pacientes. Se reserva para bazos de tamaño mayor de 25 cm.

La irradiación esplénica puede ser una alternativa en pacientes que no sean candidatos a la esplenectomía por presentar un mal estado general o en quienes se prevé la aparición de complicaciones graves con la esplenectomía. Históricamente, la radioterapia esplénica se empleó con relativa frecuencia, pero en la actualidad es utilizada sólo de forma ocasional dada la eficacia de los nuevos tratamientos sistémicos. La infiltración leucémica del bazo responde bien a dosis bajas de radioterapia. Es una opción paliativa eficaz en el tratamiento de esplenomegalias sintomáticas para reducir el dolor abdominal, los síntomas compresivos y el hiperesplenismo y conseguir una ligera disminución del tamaño del bazo en la mayoría de los pacientes. Los procesos en los que más se suele aplicar son la mielofibrosis primaria, la leucemia mieloide crónica y la leucemia linfática crónica y otros síndromes linfoproliferativos crónicos. Aunque las respuestas son transitorias, algunos pacientes pueden experimentar remisiones prolongadas (alrededor de 6 meses) después de una única sesión o de varias sesiones. Se emplean dosis de 0,5-1 Gy, 2-3 veces por semana, limitando la dosis final a la respuesta y a la tolerancia hematológica (dosis total habitual, 4-10 Gy). Se puede prever que los bazos grandes fibróticos no responderán a la radioterapia. En pacientes con hematopoyesis extramedular no deben superarse dosis de 0,1-0,5 Gy por sesión, con el fin de no producir neutropenias y trombocitopenias graves. Debido a que se puede producir una lisis celular rápida, se aconseja tratamiento con alopurinol para prevenir la nefropatía por hiperuricemia.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. En: Baker CJ, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Reed Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. p. 68-107.

Boyle S, White RH, Brunson A, Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. Blood 2013;121:4782-90.

Edgren G, Almquist R, Hartman M, Utter GH. Splenectomy and the risk of sepsis. A population-based cohort study. Ann Surg 2014;260: 1081-7.

Stoehr GA, Stauffer UG, Eber SW. Near-total splenectomy. A new technique for the management of hereditary spherocytosis. Ann Surg 2005;241:40-7.

Targarona EM, Balagué C, Trías M. Tratamiento laparoscópico de las enfermedades del bazo. Cirugía Endoscópica. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. 2.ª ed. Madrid: Arán; 2011. 501-9.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DE LA HEMOSTASIA

Capítulo 209

J. C. Reverter Calatayud | V. Vicente García

FISIOLOGÍA Y EXPLORACIÓN DE LA HEMOSTASIA

J. C. Reverter Calatayud

FASES DE LA HEMOSTASIA

La hemostasia fisiológica consta de cuatro fases: a) vasoconstricción en el área afecta; b) formación de un agregado plaquetario sobre la superficie lesionada; c) formación y estabilización de la fibrina, y d) eliminación del depósito de fibrina o fibrinólisis.

Vasoconstricción

Tras la lesión vascular se produce una vasoconstricción refleja modulada por mediadores de las células endoteliales y las plaquetas, que disminuye la pérdida sanguínea y favorece el inicio de la formación del coágulo.

Formación del trombo plaquetario

Las plaquetas forman el trombo plaquetario e intervienen en la coagulación plasmática como el sustrato preferente sobre el que se forma la fibrina. Las plaquetas actúan mediante su contracción dependiente del calcio, que se inicia cuando entran en contacto con el subendotelio. En el trombo plaquetario intervienen, además, elementos de la pared vascular y proteínas del plasma. Se distinguen dos procesos: a) adhesión de las plaquetas al subendotelio y b) formación de agregados sobre las plaquetas adheridas.

Adhesión plaquetaria

Las plaquetas se adhieren al subendotelio mediante la unión de las glucoproteínas (GP) GP Ib-V-IX, GP Ia-IIa y GP VI de la membrana plaquetaria. La GP Ib-IX se une al vWF del subendotelio y las GP Ia-IIa y VI entran en contacto con el colágeno subendotelial. Además, también intervienen en la adhesión, la GP Ia-IIa y la GP VI, que se unen con el colágeno subendotelial; la GP Ic-IIa, que es receptor para la fibronectina; la GP Ic´-IIa, que se une a la laminina; y la GP $\alpha 5\beta 3$, que es el receptor de la vitronectina. Tras esta primera interacción, la GP IIb-IIIa adquiere la capacidad de interaccionar, con lo que se consigue que las plaquetas se extiendan al máximo para formar una monocapa (fig. 209-1). Los hematíes contribuyen reológicamente a la adhesión de las plaquetas debido a que ocupan el centro de la luz vascular y desplazan las plaquetas hacia la pared.

Agregación plaquetaria

Para la formación de agregados sobre las plaquetas fijadas al subendotelio se requiere de la GP IIb-IIIa plaquetaria que se une al fibrinógeno en presencia de calcio (Ca^{2+}) extracelular para formar puentes interplaquetarios. También contribuyen en menor grado el vWF, la fibronectina y la vitronectina como ligandos de la GP IIb-IIIa.

Desde su contacto con el subendotelio, las plaquetas inician su contracción dependiente del Ca^{2+} con su paso del sistema tubular denso al citoplasma. El incremento de Ca^{2+} inicia la activación celular por dos vías: una dependiente de calmodulina, que fosforila la cadena ligera de la miosina, y otra dependiente de la fosfolipasa A_2, que libera el ácido araquidónico de los fosfolípidos. El ácido araquidónico puede metabolizarse por dos vías enzimáticas: la primera, regulada por la lipooxigenasa, que lo transforma en ácido hidroxieicosatetranoico (12-HETE), un inhibidor de la adhesión plaquetaria, y la segunda, dependiente de la ciclooxigenasa,

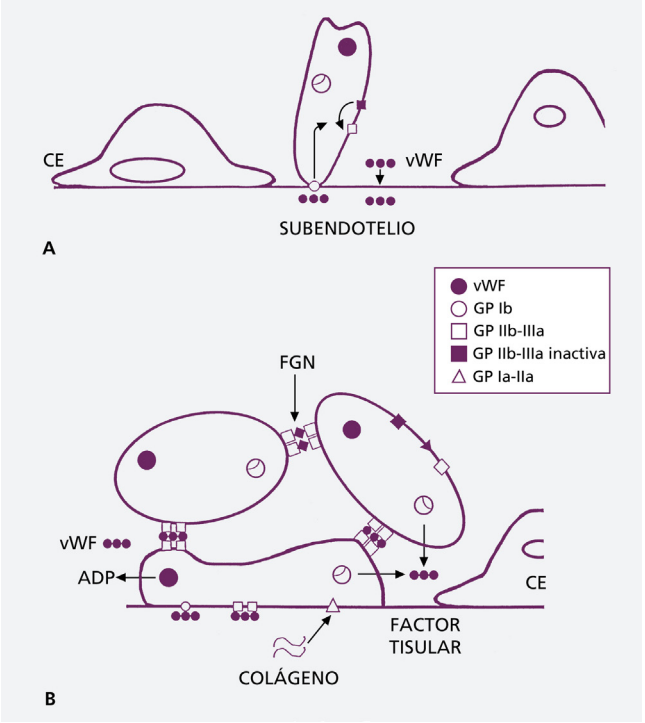


Figura 209-1 Adhesión y agregación plaquetaria. **A.** Las plaquetas entran en contacto con la pared vascular desendotelizada mediante la unión de la glucoproteína (GP) Ib-IX de la membrana plaquetaria con el factor von Willebrand (vWF) presente en el subendotelio. La unión de la GP Ib-IX da lugar a un flujo transmembrana de iones de calcio que activa las plaquetas, lo que confiere a la GP IIb-IIIa la capacidad de interacción con el vWF. **B.** La interacción GPIIb-IIa-vWF hace que las plaquetas se depositen sobre el subendotelio para formar una monocapa. La formación de agregados plaquetarios tiene lugar mediante la unión de la GP IIb-IIIa con el fibrinógeno (FGN) y también por la unión GP IIb-IIIa con el vWF existente en el plasma y con el liberado desde las plaquetas. CE: célula endotelial; ADP: adenosina-5′-difosfato.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

lo transforma en tromboxano A_2 (TXA_2), un vasoconstrictor y potente agonista de la agregación plaquetaria. La ciclooxigenasa transforma el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos (PGG_2 y PGH_2) a partir de los que se forma TXA_2 por la tromboxano-sintetasa (fig. 209-2). Las células endoteliales también metabolizan el ácido araquidónico y producen endoperóxidos intermedios que luego se convierten en prostaciclina (PGI_2) por la prostaciclina-sintetasa. La PGI_2 es un potente vasodilatador y antiagregante. Asimismo, el óxido nítrico, también sintetizado en la célula endotelial, tiene efectos sinérgicos con la PGI_2.

Las plaquetas, al activarse, liberan el contenido de sus gránulos α y δ, que está constituido mayoritariamente por ADP, ATP, serotonina, proteínas adhesivas, Ca^{2+}, factores de coagulación y factores de crecimiento. Las plaquetas, por último, también contribuyen a la coagulación plasmática al exponer, tras activarse, los fosfolípidos aniónicos requeridos para formar los complejos enzimáticos de la coagulación.

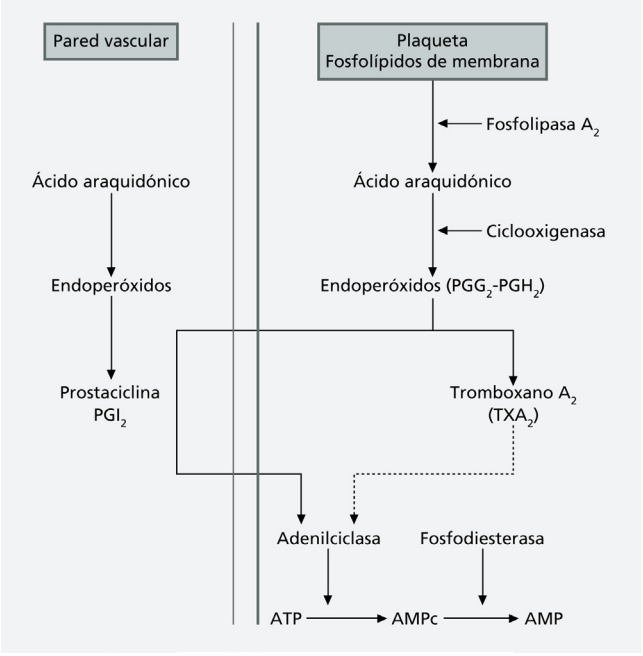


Figura 209-2 El tromboxano A_2, producto del metabolismo del ácido araquidónico plaquetario, es un potente vasoconstrictor e inductor de la agregación de las plaquetas. Inhibe la adenilciclasa y en consecuencia hace disminuir el AMPc. La prostaciclina producida por el metabolismo del ácido araquidónico en la pared vascular tiene gran poder vasodilatador y antiagregante al estimular la adenilciclasa, lo que incrementa el AMPc e inhibe la reactividad plaquetaria.

Formación y estabilización de la fibrina

La coagulación plasmática tiene como objetivo la formación del coágulo de fibrina con la transformación por la acción de la trombina del fibrinógeno, una proteína plasmática soluble, en fibrina, que es insoluble. La trombina, que se forma a partir de la protrombina por activación de la coagulación, también promueve la estabilización de la fibrina. La coagulación plasmática requiere un control fisiológico estricto, que realizan sus inhibidores naturales, para limitar el coágulo a la zona de la lesión y evitar su extensión excesiva.

Formación de trombina

La trombina se genera por la activación secuencial de un conjunto de proteínas plasmáticas, los llamados *factores de la coagulación* (tabla 209-1). La mayoría de estos son proenzimas y el resto son cofactores. La coagulación plasmática se activa por una serie de reacciones en que una proenzima inactiva (un factor) es convertida en enzima activa (la forma activada del factor) que, a su vez, activa otra proenzima en un mecanismo *en cascada*. Las secuencias de activación de estas proteínas se denominan *vías de la coagulación* (fig. 209-3) que clásicamente se consideraban vía intrínseca y extrínseca. Ambas confluyen en la activación del factor X y se continúan en una vía común, que finaliza con la formación de trombina. La vía intrínseca se inicia con la activación del factor XII al entrar en contacto con superficies no fisiológicas, como el subendotelio, o por la acción de la precalicreína o el cininógeno de alto peso molecular. El factor XII activado (XIIa) formado activa el factor XI y juntos forman el complejo de contacto que activa el factor IX, el cual, junto con el factor VIIIa (como cofactor), activa el factor X, en presencia de Ca^{2+} y fosfolípidos procedentes principalmente de las plaquetas activadas. La vía extrínseca se inicia cuando la sangre contacta con los tejidos dañados en los que se genera el denominado *factor tisular,* que se expresa en las células dañadas, el subendotelio y en la superficie de los monocitos. El factor tisular forma un complejo con el factor VII al que activa y, en presencia de Ca^{2+}, el complejo activa al factor X. En la vía común, el factor Xa convierte la protrombina en trombina en presencia de Ca^{2+} fosfolípidos y factor Va (como cofactor). Las vías intrínseca y extrínseca en realidad están estrechamente conectadas. El complejo factor VIIa-factor tisular en presencia de Ca^{2+} puede activar también al factor IX; esta es la principal vía de inicio *in vivo.* El modelo mixto celular-plasmático de la coagulación considera que esta consta de dos fases consecutivas. Primero (fase de iniciación) se genera factor tisular en la superficie de los monocitos, el cual, por la vía extrínseca, forma una pequeña cantidad de trombina que activa las plaquetas circundantes, para exponer sus fosfolípidos aniónicos, y a los factores V y VIII y luego (fase de amplificación) el factor IXa, tras su activación por el factor VIIa y el factor tisular, activa sobre la superficie de las plaquetas activadas una cantidad importante de factor X, que lleva

Tabla 209-1 Factores de la coagulación plasmática

FACTOR	OTRA DENOMINACIÓN	NORMALIDAD	VIDA MEDIA (h)
Factor I	Fibrinógeno	1,5-4,0 g/L	100-150
Factor II	Protrombina	0,65-1,35 U/mL	50-80
Factor V	Proacelerina	0,65-1,35 U/mL	24
Factor VII	Proconvertina	0,65-1,35 U/mL	6
Factor VIII	Factor antihemofílico A	0,65-1,35 U/mL	12
Factor von Willebrand	–	0,60-1,75 U/mL	24
Factor IX	Factor Christmas	0,65-1,35 U/mL	24
Factor X	Factor Stuart	0,65-1,35 U/mL	25-60
Factor XI	Antecedente tromboplastínico	0,65-1,35 U/mL	40-80
Factor XII	Factor Hageman	0,65-1,35 U/mL	50-70
Precalicreína	Factor Fletcher	0,65-1,35 U/mL	35
Cininógeno de alto peso molecular	Factor Fitzgerald	0,65-1,35 U/mL	150
Factor XIII	Factor estabilizante de la fibrina	No lisis con urea	150

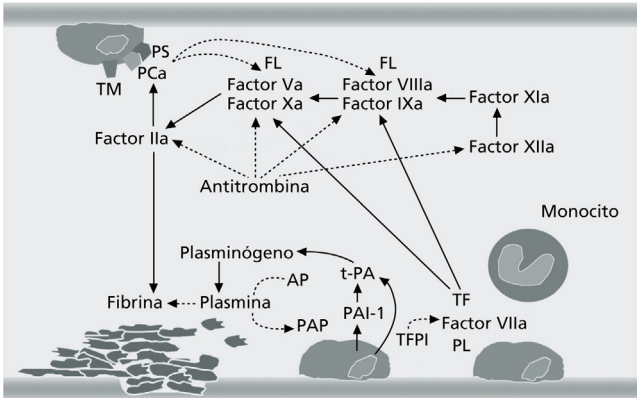


Figura 209-3 Esquema de la formación de fibrina y de la fibrinólisis. Reacción en cadena de los factores de coagulación. Sistema intrínseco que se inicia con la activación del factor XII. Sistema extrínseco en que interviene el factor tisular (TF) y el factor VII activado (VIIa). El factor tisular y el factor VIIa activan también al factor IX. El *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) inhibe el factor VIIa unido al factor tisular. La proteína C activada (PCa), en presencia de proteína S (PS), rompe por proteólisis los factores VIII y V activados. La proteína C se activa por la trombina en presencia de trombomodulina (TM). La antitrombina inhibe los factores serinproteasa activados, principalmente la trombina (IIa) y el factor Xa. El plasminógeno se activa por el activador hístico (t-PA). La antiplasmina (AP) y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) son los principales reguladores de la fibrinólisis. La unión de la antiplasmina a la plasmina genera complejos plasmina-antiplasmina (PAP). →: activación o liberación; ⇢: inhibición; PL: fosfolípidos.

a la formación de gran cantidad de trombina. Más recientemente se ha constatado que fragmentos celulares de 0,1-1 μm de diámetro, llamados *micropartículas,* de los elementos sanguíneos y de las células endoteliales tienen un papel relevante en la hemostasia fisiológica y patológica, portando la mayoría del factor tisular requerido para el inicio de la coagulación plasmática. Se han identificado como una vía de activación de la coagulación las mallas de DNA extracelular liberadas por los neutrófilos, llamadas *neutrophil extracellular traps* (NET). La trombina generada, además de convertir al fibrinógeno en fibrina, r interviene en la activación de las plaquetas, de los factores V y VIII, de inhibidores de la coagulación y de la fibrinólisis y de los factores XI y XIII. Cabe señalar la importancia de la activación del factor XI en un sistema de retroalimentación positiva que da lugar a la generación continuada de factor IXa.

Transformación del fibrinógeno en fibrina

El paso del fibrinógeno a fibrina se debe a la acción de la trombina que libera del fibrinógeno cuatro péptidos, los fibrinopéptidos A y B de las cadenas α y β, respectivamente. La molécula restante constituye el monómero de fibrina, el cual sufre una redistribución de la carga eléctrica, lo que provoca la aparición de atracciones electrostáticas entre los monómeros y su unión en polímeros. Estas uniones son poco estables y se estabilizan por la acción del factor XIII, que es activado por la trombina en presencia de Ca^{2+}.

Inhibidores naturales de la coagulación

Inmediatamente tras su formación, la trombina generada inicia la activación de los inhibidores naturales de la coagulación. Existen tres tipos de inhibidores de la coagulación sanguínea: los inhibidores de las serinproteasas, los inhibidores de los factores Va y VIIIa y el inhibidor de la vía del factor tisular.

Inhibidores de las serinproteasas

La antitrombina es el principal inhibidor de las serinproteasas y actúa sobre la trombina y el factor Xa (v. fig. 209-3), aunque también inhibe los factores IXa, XIa, XIIa y la calicreína. Se une a los factores activados para formar complejos inactivos que se eliminan por el sistema mononuclear fagocítico. Su acción anticoagulante se potencia por las heparinas. Otro inhibidor de las serinproteasas, la β_2-macroglobulina, contribuye como inhibidor en un pequeño porcentaje a la actividad antitrombina. Otros inhibidores de menor trascendencia son

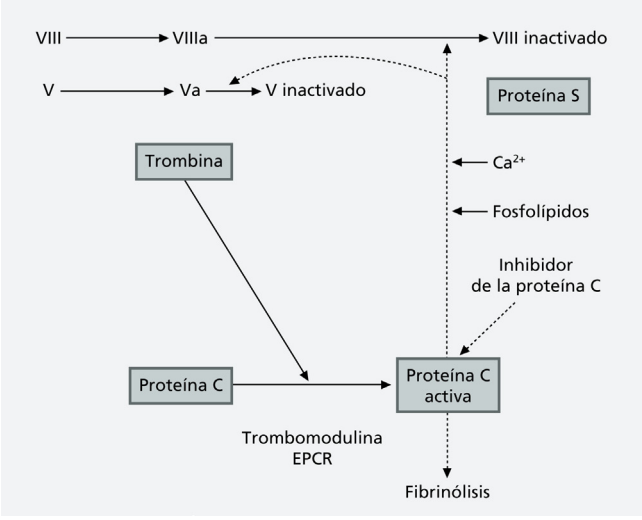


Figura 209-4 Inhibición de los factores V y VIII activados por la proteína C. La proteína C se activa por la trombina en presencia de la trombomodulina y del receptor endotelial de la proteína C (EPCR). La proteína S actúa como cofactor de la proteólisis de los factores Va y VIIIa por la proteína C. →: activación; ⇢: inhibición.

la α_1-antitripsina (inhibe al factor XIa), el C1-inhibidor (neutraliza los factores de contacto), la antiplasmina (inhibe la calicreína, los factores XIIa, XIa y Xa y la trombina) y el cofactor II de la heparina.

Inhibidores de los factores VIIIa y Va

El sistema proteína C-proteína S es el de mayor importancia *in vivo* en la regulación de la generación de trombina. Está formado por la proteína C y la proteína S, que circulan en el plasma; por la trombomodulina, localizada en la pared celular endotelial, y por el receptor endotelial de la proteína C. La proteína C es una serinproteasa. La proteína S, que actúa como cofactor de la proteína C activada, se encuentra en el plasma en una fracción libre, que es la activa, y otra unida al componente del complemento C4b-*binding protein.* La proteína C activada limita la producción de trombina mediante la proteólisis de los factores Va y VIIIa. Se activa tras la unión de la trombina con la trombomodulina en un complejo que activa la proteína C (fig. 209-4); en él participa su receptor endotelial específico (EPCR).

Inhibidor de la vía del factor tisular

El *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) es una proteína endotelial que inhibe el factor VIIa. Sus valores plasmáticos se incrementan tras la administración de heparina por la liberación del reservorio intracelular. El TFPI inhibe el factor Xa y, después, el complejo TFPI-factor Xa inhibe el complejo VIIa-factor tisular al formar un complejo cuaternario.

Fibrinólisis

La fibrinólisis destruye la fibrina formada durante la coagulación. Se produce fundamentalmente por la plasmina, una serinproteasa formada a partir del plasminógeno. La plasmina digiere también el fibrinógeno y los factores VIII y V. Existen activadores e inhibidores de la fibrinólisis (v. fig. 209-3). La activación del plasminógeno a plasmina se puede producir por una *vía intrínseca,* iniciada por el factor XII de la coagulación, o por otra *extrínseca,* mediante el t-PA, liberado por las células endoteliales, que es el principal activador fisiológico. La actividad del t-PA aumenta mucho al unirse a la fibrina, por lo que actúa localmente con poco efecto sobre el fibrinógeno circulante. La urocinasa procede de la activación de la prourocinasa mediada, sobre todo, por la calicreína, lo que requiere la acción de un receptor específico de superficie celular. La UK es el activador fisiológico de la fibrinólisis en los conductos excretores del organismo, principalmente en el sistema urinario.

Entre los inhibidores de la fibrinólisis se encuentran los inhibidores de la plasmina, los inhibidores del t-PA y el inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina o TAFI *(thrombin activatable fibrinolysis inhibitor).* Los inhibidores de la plasmina son la antiplasmina, que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

neutraliza la plasmina de forma rápida para formar complejos inactivos plasmina-antiplasmina y actúa hasta su saturación, y la α_2-macroglobulina, que es un inhibidor más lento. De los inhibidores del t-PA destaca el PAI-1 o inhibidor del t-PA de tipo 1, que forma un complejo inactivo con el t-PA. Otro inhibidor del t-PA, el PAI-2, se incrementa notablemente en la gestación, pero su papel fisiológico no se conoce bien. El TAFI es una carboxipeptidasa que inhibe la activación del plasminógeno mediada por la fibrina. El TAFI se activa por el complejo trombina-trombomodulina en presencia de concentraciones relativamente elevadas de trombina.

La formación de fibrina promueve la absorción del plasminógeno y del t-PA y, en consecuencia, facilita la formación local de plasmina. La plasmina produce cuatro fragmentos de la fibrina: X, Y, D y E. Cuando la plasmina actúa sobre fibrina estabilizada por el factor XIII se produce un neoantígeno conocido como dímero D, compuesto por dos fragmentos D unidos covalentemente.

EXPLORACIÓN DE LA HEMOSTASIA

Anamnesis

La anamnesis es esencial en el diagnóstico de las alteraciones hemorrágicas y trombóticas. La historia familiar sugiere si el proceso es hereditario o adquirido y si la herencia puede ser ligada al sexo o autosómica. Debe interrogarse con detalle sobre el tipo, la intensidad, la duración, la frecuencia y la forma de comienzo de las hemorragias. Asimismo debe evaluarse la ingesta de fármacos, en especial anticoagulantes o antiagregantes y su relación con el sangrado.

Exploración física

Cabe distinguir entre la púrpura y los hematomas. La púrpura designa hemorragias en la piel y las mucosas, que pueden ser petequias o equimosis. Las petequias son pequeñas manchas hemorrágicas de pocos milímetros de tamaño y las equimosis son manchas subcutáneas, violáceas, con extravasación sanguínea moderada. Los hematomas son colecciones de sangre que infiltran el tejido subcutáneo o las masas musculares.

Examen de la hemostasia

Pruebas de orientación

Tiempo de hemorragia

Actualmente se emplea muy poco. El método que se ha empleado es el de Ivy. El tiempo de hemorragia normal es inferior a 10 min. Es sensible al número y función de las plaquetas y se prolonga en las trombocitopenias y trombocitopatías y, a veces, en la enfermedad de von Willebrand.

Recuento de plaquetas

El recuento de plaquetas se realiza en autoanalizadores hematológicos que pueden estar basados su detección óptica o por impedancia. Algunos recuentos bajos no son reales, como los que se dan en la seudotrombocitopenia por EDTA, en la que en presencia de este anticoagulante las plaquetas pueden aglutinarse entre sí o con los leucocitos. Asimismo, en las enfermedades con plaquetas grandes la cifra de plaquetas detectada puede ser inferior a la real. La cifra normal de plaquetas es de 125-300 $\times$ 10^9/L.

Tiempo de coagulación en tubo

Es el tiempo que tarda en coagularse una muestra de sangre colocada en el tubo de hemólisis. Evalúa globalmente la coagulación, pero tiene poca sensibilidad.

Tiempo de recalcificación o tiempo de Howell

Consiste en determinar el tiempo de coagulación del plasma obtenido en citrato al añadirle Ca^{2+}. Su significado es semejante al del tiempo de coagulación de sangre total, pero es más sensible.

Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) o tiempo de cefalina

Consiste en medir el tiempo que tarda en coagular el plasma obtenido en citrato al añadirle Ca^{2+}, fosfolípidos y un activador de la vía intrínseca. Mide de forma específica la actividad global de los factores de las vías intrínseca y común. Es especialmente sensible para detectar deficiencias de los factores VIII y IX y el efecto de la heparina.

Tiempo de protrombina o tiempo de Quick

Consiste en la determinación del tiempo de coagulación del plasma citratado, en presencia de un exceso de factor tisular (o tromboplastina) y Ca^{2+}. Mide los factores de las vías extrínseca y común. El origen biológico de las diferentes tromboplastinas empleadas (recombinante, humano, de conejo o bovino) modifica la sensibilidad de la prueba. El tiempo de protrombina es la prueba que se emplea, expresada como *Razón Internacional Normalizada* (INR), en el control del tratamiento con cumarínicos. El INR está calibrado para la medición del efecto específico de los cumarínicos, por lo que no debe emplearse para valorar la coagulación en otras situaciones.

Tiempo de trombina

Consiste en medir el tiempo que tarda en coagular el plasma citratado tras la adición de una cantidad establecida de trombina. Se prolonga en el déficit cuantitativo o cualitativo del fibrinógeno, en la hiperfibrinólisis y en presencia de anticoagulantes como la heparina.

Tiempo de reptilase

Esta prueba es similar al tiempo de trombina, pero emplea un veneno de serpiente capaz de fragmentar directamente el fibrinógeno de un modo no influido por la acción de la heparina.

Cuantificación de fibrinógeno

El contenido de fibrinógeno en el plasma puede cuantificarse de modo coagulométrico con trombina, por precipitación o por métodos inmunológicos. Numerosos autoanalizadores de coagulación dan el fibrinógeno derivado, que se deduce a partir de las características del coágulo formado durante la realización del tiempo de protrombina. El valor del fibrinógeno derivado se puede alterar en presencia de fragmentos de fibrinógeno o fibrina circulantes, como ocurre en la CID o tras el tratamiento con fibrinolíticos.

Estudio de la fibrinólisis

La fibrinólisis puede evaluarse de manera global con la medida de la capacidad del plasma del paciente de destruir la fibrina ya constituida, mediante la prueba de la lisis de las placas de fibrina o la de la lisis de las euglobulinas o prueba de von Kaulla, de escasa especificidad. También puede cuantificarse la fibrinólisis de forma global por la identificación de los metabolitos resultantes de la acción de la plasmina, como son los productos de degradación del fibrinógeno (PDF). El valor del dímero D es útil para la valoración de la CID o como un parámetro con alto valor predictivo para descartar la enfermedad tromboembólica venosa.

Pruebas específicas

Pruebas de agregación plaquetaria

Se emplea un método fotométrico basado en las variaciones de la densidad óptica de un plasma rico en plaquetas, en agitación continua, al añadir inductores de la agregación como ADP, colágeno, trombina, ácido araquidónico o epinefrina. La disminución de la densidad óptica indica el incremento de la agregación plaquetaria. Simultáneamente a la agregometría se puede estudiar la liberación de sustancias intraplaquetarias como serotonina, β-tromboglobulina o TXA_2.

Se han introducido diferentes sistemas automatizados que miden la función plaquetaria en sangre total citratada al pasar a través de una abertura practicada en una membrana de composición conocida a la que las plaquetas se adhieren y la ocluyen.

Valoración de los activadores y de los inhibidores de la coagulación

Los distintos componentes de la coagulación y sus inhibidores pueden medirse individualizadamente por métodos coagulométricos, que evalúan la formación del coágulo en una prueba funcional; por métodos cromogénicos, que detectan actividad enzimática con el uso de cromógenos específicos, o por métodos de inmunoanálisis, que determinan la cantidad de sustancia y no su función.

La dosificación de la actividad de la mayoría de los factores de la coagulación se realiza por métodos coagulométricos, mediante el empleo del TTPA o el tiempo de protrombina y la comparación de los resultados obtenidos en el plasma problema y en mezclas de este con

plasmas deficientes en el factor que se pretende valorar. La actividad del factor XIII se valora mediante la comprobación de la insolubilidad del coágulo en urea 5M o, actualmente, con métodos funcionales cromogénicos. La resistencia a la proteína C activada, que evalúa la capacidad de degradación del factor Va por la proteína C activada, se determina mediante métodos coagulométricos o cromogénicos. La actividad funcional del vWF del plasma se detecta por su capacidad para aglutinar plaquetas normales en presencia de ristocetina (actividad cofactor de la ristocetina) o en ELISA con Ac específicos. La mayoría de los factores e inhibidores naturales de la coagulación pueden determinarse con métodos cromogénicos o inmunológicos.

La valoración antigénica se realiza por inmunoprecipitación o por ELISA. Mediante inmunoelectroforesis cruzada pueden diagnosticarse también alteraciones cualitativas. La estructura multimérica del vWF se estudia por electroforesis. También se realizan estudios de biología molecular con amplificación de los ácidos nucleicos, como la PCR, para determinar el factor V Leiden, causante de resistencia a la proteína C activada, o la mutación G20210A del gen de la protrombina, en las enfermedades trombóticas, o las mutaciones en los genes correspondientes en las hemofilias y en algunas formas de enfermedad de von Willebrand.

Pruebas específicas de la fibrinólisis

Las determinaciones funcionales específicas pueden valorar la actividad de los componentes de la fibrinólisis por medio de sustratos cromogénicos. También se puede cuantificar su contenido antigénico. Algunos parámetros se pueden evaluar antes y después de realizar una oclusión venosa estandarizada. Estas pruebas específicas de la fibrinólisis, que permiten identificar ciertos trastornos hemorrágicos y trombóticos relacionados, deben valorarse de forma conjunta.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Dahlback B. Blood coagulation and its regulation by anticoagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. J Intern Med 2005;257:209-23.

Farndale RW, Slatter DA, Siljander PRM, Jarvis GE. Platelet receptor recognition and crosstalk in collagen-induced activation of platelets. J Thromb Haemost 2007;5(Suppl 1):S220-9.

Furie B, Furie BC. Mechanisms of Thrombus Formation. N Engl J Med 2008;359:938-49.

Kolev K, Machovich R. Molecular and cellular modulation of fibrinolysis. Thromb Haemost 2003;89:610-21.

Lippi G, Franchini M, Guido GC. Diagnostic approach to inherited bleeding disorders. Clin Chem Lab Med 2007;45:2-12.

PÚRPURAS ANGIOPÁTICAS

Las alteraciones de la pared vascular, congénitas o adquiridas, pueden ser causa de hemorragias espontáneas o tras ligeros traumatismos.

■ ANGIOPATÍAS HEMORRÁGICAS CONGÉNITAS

Angiopatías hemorrágicas por malformaciones vasculares

Telangiectasia hemorrágica hereditaria o enfermedad de Rendu-Osler

Es una angiopatía neoformativa autosómica dominante con telangiectasias circunscritas que se rompen con facilidad y causan hemorragias locales. Se debe a mutaciones de los genes de la endoglina o de la *ALK-1* que codifican proteínas señalizadoras para el *transforming growth factor beta.* Los pacientes presentan múltiples telangiectasias en piel y mucosas con adelgazamiento de la pared capilar con falta de pericitos y dilataciones de capilares y vénulas. Macroscópicamente son manchas rojo vinosas en forma de estrella de pocos milímetros a medio centímetro de diámetro que desaparecen al comprimirlas (fig. 209-5). Se localizan en cara, manos, lengua, faringe o mucosa oral, nasal o vaginal. Las extremidades, salvo las manos, suelen estar indemnes. Las localizaciones internas más frecuentes son las mucosas de las vías respiratorias bajas, el estómago y la pelvis renal. Causan hemorragias

Figura 209-5 Telangiectasias en la lengua típicas de la enfermedad de Rendu Osler.

principalmente nasales, urinarias y, más raramente, digestivas o respiratorias. En el pulmón hay ocasionalmente aneurismas arteriovenosos que pueden causar poliglobulia hipoxémica. Las epistaxis reiteradas pueden atrofiar la mucosa nasal y provocar perforaciones del tabique nasal. Si las hemorragias son reiteradas, puede haber anemia ferropénica. El diagnóstico diferencial se hace con las arañas vasculares de la cirrosis hepática. En estas puede observarse pulsación, dado que la alteración es arteriolar. Con la edad, las telangiectasias suelen aumentar en número y las hemorragias son más frecuentes.

Las medidas terapéuticas son sintomáticas. La hemorragia suele parar con compresión local. Las telangiectasias que causan hemorragia copiosa pueden requerir cauterización o incluso cirugía. Las grandes lesiones pulmonares pueden requerir embolectomía. Asimismo, debe tratarse la anemia ferropénica, si la hay.

Angioqueratoma corporis diffusum o enfermedad de Fabry

Es de herencia ligada al cromosoma X y se debe a déficit de α-galactosidasa A lisosomal de los fibroblastos cutáneos que cataboliza los glucoesfingolípidos. Está ligada al cromosoma X y afecta a varones y, con penetrancia parcial, a mujeres heterocigotas. Consiste en telangiectasias en racimos localizadas en boca, abdomen, cadera, muslos, escroto y codos, cuya rotura causa hemorragias. Se pueden asociar trastornos vasomotores de los miembros inferiores, opacidad corneal, varicosidades en la conjuntiva, miocardiopatía hipertrófica, dolor neuropático y oclusión de pequeños vasos en cerebro, corazón o riñón por depósito de globotriaosilceramida. El tratamiento de las hemorragias es sintomático. Si hay manifestaciones sistémicas graves puede intentarse terapia enzimática sustitutiva (agalsidasa α o β) o trasplante en caso de insuficiencia renal.

Hemorragias por alteración del tejido conectivo

Síndrome de Ehlers-Danlos

Son displasias mesenquimatosas congénitas del tejido elástico de herencia autosómica dominante. Se deben a defectos del colágeno I, II o V, de enzimas relacionadas con su maduración, o de la proteína matricial tenascina X. Usualmente es autonómica dominante. Causa hemorragias por fragilidad de los vasos subcutáneos y puede asociarse a alteraciones del funcionalismo plaquetario. Además se observa hiperelasticidad cutánea e hiperlaxitud ligamentosa y articular. La piel es atrófica y de aspecto papiráceo y pueden existir seudotumores sobre las prominencias óseas y nódulos móviles subcutáneos fibromatosos.

Síndrome de Marfan

Es una alteración primaria autosómica dominante del tejido conectivo por defecto de la fibrilina 1 que causa un exceso de efecto del *Transforming Growth Factor-β*. Puede cursar con dolicocefalia, aracnodactilia, hiperextensibilidad de las articulaciones, dolicostenomelia, tórax excavado o en quilla, pie cavo o plano y escoliosis. También puede

SECCIÓN XIV

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

aparecer ectopia o luxación del cristalino, dilatación de las arterias aorta o pulmonares, aneurisma disecante de aorta y alteraciones de la válvula mitral. Las hemorragias se dan tras traumatismos o intervenciones quirúrgicas. El tratamiento de las hemorragias es sintomático.

Seudoxantoma elástico

Se debe a que las fibras elásticas de la piel y la túnica media arterial son anormales por alteración de la *ATP-binding cassette transporter.* La transmisión es generalmente autosómica dominante. Las hemorragias en piel, ojos, cerebro, tubo digestivo o útero son espontáneas o tras traumatismos mínimos. Suelen empeorar con la edad o en las gestaciones y pueden asociarse a alteraciones del funcionalismo plaquetario. La piel es laxa con telangiectasias y seudoxantomas cutáneos. Puede causar arteriopatía obliterante, hipertensión arterial, *angor pectoris* o trombosis. Cuando se asocia con estrías angioides en el fondo de ojo puede provocar alteración de la visión. El tratamiento de las hemorragias es sintomático.

Osteogénesis imperfecta

Es una enfermedad autosómica dominante debida a alteración de la síntesis de las cadenas A1 o A2 del colágeno de tipo I. Afecta al tejido óseo aunque también presenta púrpura cutánea, epistaxis, hemoptisis y hemorragias cerebrales. Pueden observarse también escleróticas azules, fracturas óseas desde la infancia, anomalías dentarias, sordera, piernas cortas, cifoescoliosis o deformidades vertebrales. Puede presentar alteraciones del funcionalismo plaquetario. El tratamiento de las hemorragias es sintomático.

ANGIOPATÍAS HEMORRÁGICAS ADQUIRIDAS

Son un conjunto heterogéneo de procesos causados por afección inmunológica de la pared vascular, por lesiones mecánicas, por afección del tejido de soporte o de causa idiopática.

Púrpuras vasculares de origen inmune

Enfermedad de Schönlein-Henoch, púrpura anafilactoide o púrpura alérgica

Se debe a alteraciones inflamatorias difusas del sistema capilar con afección del endotelio. Se desencadena por infecciones, fármacos, inyecciones de suero o alimentos. Hay formas idiopáticas. En la biopsia cutánea se ve una vasculitis leucocitoclástica con depósitos de IgA, IgM y C. Las lesiones son fundamentalmente capilares. El comienzo suele ser brusco, con malestar general y fiebre moderada, y luego aparecen las manifestaciones cutáneas, abdominales, articulares y renales La enfermedad cursa a brotes. Se observan lesiones lenticulares que evolucionan a papulares y se acompañan de elementos urticariformes o en forma de eritema circunscrito. Las manchas purpúricas pueden aparecer en el centro de los elementos papulosos rodeadas por un halo inflamatorio pálido. Las petequias y equimosis son menos frecuentes. Las lesiones predominan en extremidades, en particular las inferiores, nalgas, tronco y, a veces, cara. La afección abdominal, frecuente en niños, consiste en colitis mucosanguinolenta, dolorosa y con tenesmo. Puede aparecer epistaxis por afección de la mucosa nasal. Las artralgias suelen ser simultáneas a la púrpura, se acompañan de tumefacción y afectan con preferencia a las grandes articulaciones, aunque también pueden afectar a las interfalángicas. La afección renal aparece en el 40% de los casos, generalmente de forma tardía en el primer brote de la enfermedad con hematuria, a menudo microscópica, y proteinuria. Puede causar insuficiencia renal rápidamente progresiva. Se diferencia de las púrpuras trombocitopénicas por la cifra de plaquetas. La forma abdominal aislada puede confundirse con otras causas de abdomen agudo. Normalmente, la enfermedad es autolimitada. Puede administrarse prednisona (1 mg/kg de peso al día) pero los glucocorticoides no previenen las recidivas. El pronóstico es bueno, aunque la afección renal puede evolucionar a insuficiencia renal crónica.

Púrpuras secundarias a medicamentos

Numerosos fármacos pueden actuar como haptenos y, en consecuencia, lesionar los vasos y producir púrpura cutánea. Se debe a vasculitis por hipersensibilidad que frecuentemente se presenta con eosinofilia. Generalmente no reviste gravedad. La suspensión del medicamento responsable suele bastar para su resolución. Sólo excepcionalmente requiere glucocorticoides.

Púrpura hiperglobulinémica de Waldenström

Este síndrome asocia hipergammaglobulinemia y púrpura vascular. Ocurre a cualquier edad y es más frecuente en las mujeres. A veces es secundaria a colagenosis o a hemopatías malignas. Se debe a IgG con presencia de complejos IgG-anti-IgG. Las lesiones son petequiales e infiltradas y predominan en los miembros inferiores. Evoluciona a brotes y deja una dermatitis ocre. Suele ser benigna y su tratamiento es sintomático.

Crioglobulinemia mixta

Se debe a lesión endotelial por complejos inmunes policlonales IgM-anti-IgG. Cursa con una púrpura palpable. Puede asociarse a neoplasias, a enfermedades autoinmunes o ser idiopática.

Púrpuras por alteración del tejido de soporte

Escorbuto

Se debe a avitaminosis C. Sus síntomas son: a) gingivitis hemorrágica, con cianosis en las encías, caída de dientes y gran fetidez oral; b) petequias cutáneas alrededor de los folículos pilosos que se vuelven hiperqueratósicos, con particular aspereza de la piel; c) hematomas subperiósticos, subfasciales o intramusculares, sobre todo en las pantorrillas, intensamente dolorosos y seguidos de induración esclerótica, y d) anemia hipocrómica y, a veces, trombocitopenia. Se trata con ácido ascórbico 500 mg/día i.v. Se previene con una ingesta normal de vitamina C en la dieta.

Púrpura senil de Bateman y púrpura caquéctica

Son dos púrpuras similares por alteración del tejido conectivo. Cursan con manchas equimóticas violáceas irregulares en el dorso de manos y brazos. La púrpura senil se da en ancianos y la caquéctica en individuos muy malnutridos o con procesos consuntivos. Se atribuyen a fragilidad de la pared vascular por atrofia del tejido conectivo perivascular.

Púrpura debida a exceso de glucocorticoides

Se da en enfermos tratados con glucocorticoides o en el síndrome de Cushing. Cursa con petequias, sobre todo en zonas de flexión y extensión de los miembros superiores e inferiores. Se trata con la supresión de los glucocorticoides, si es posible.

Púrpura de la amiloidosis

Se debe a la infiltración de los vasos por sustancia amiloide, lo que debilita su pared. Causa estrías longitudinales hemorrágicas en párpados, codos y pliegues cutáneos. Pueden aparecer también petequias o equimosis tras traumatismos mínimos. En ocasiones se asocia a déficit del factor X de la coagulación debido a su unión a la sustancia amiloide, lo que lo secuestra de la circulación.

Sarcoma de Kaposi

Esta afección presenta tendencia hemorrágica debido a la proliferación de elementos vasculares malignos. Puede aparecer de forma esporádica, asociado al sida o en pacientes con terapia inmunodepresora. La formación de canales vasculares anómalos causa hemorragias locales con depósitos de hemosiderina y da a los nódulos su color típico rojo vinoso. Las lesiones predominan en las extremidades inferiores.

Púrpuras mecánicas

Púrpura facticia

Son lesiones provocadas deliberadamente. El tratamiento es el del proceso psiquiátrico de base.

Púrpura ortostática y otras púrpuras mecánicas

Se da en el tercio inferior de las piernas o en otras zonas de decúbito. Los accesos de tos pueden causar en niños y ancianos pequeñas sufusiones en las conjuntivas. No precisan tratamiento.

Hematoma digital paroxístico o síndrome de Auerbach

Se debe a rotura de una vénula digital y predomina en las mujeres de edad media o avanzada. De forma espontánea aparece un intenso dolor en un dedo, seguido de un hematoma en el mismo punto que puede acompañarse de vasoespasmo (fenómeno del dedo muerto). En 30 min la sufusión hemorrágica difunde y puede llegar a alcanzar toda la mano; cede el dolor. En unas 2 semanas el hematoma se reabsorbe sin dejar trastornos funcionales. Para su tratamiento sólo se precisa analgesia.

Púrpuras idiopáticas

Púrpura simple

Es una púrpura petequial y a veces con hemorragias mucosas que aparece sobre todo en mujeres de piel fina. No precisa tratamiento.

Púrpuras idiopáticas pigmentadas

Son púrpuras crónicas sin sintomatología asociada. Afectan a los miembros inferiores en forma de manchas oscuras por depósito de hemosiderina, elementos purpúricos y zonas despigmentadas. Estas púrpuras incluyen la dermitis oral o angiodermitis purpúrica y pigmentaria, la dermatitis pigmentaria progresiva de Schamberg, la dermatitis liquenoide purpúrica, la dermatitis por estasis venosa y la púrpura anular telangiectásica de Majocchi.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Dean JCS. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. Eur J Hum Gen 2007;15:724-33.

Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. J Med Genet 2011;48:73-87.

Malfait F, De Paepe A. Bleeding in the heritable connective tissue disorders: Mechanisms. Diagnosis and Treatment. Blood Rev 2009;23:191-7.

Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Ann Rheum Dis 2010;69:798-806.

Pimentel L. Scurvy: Historical Review and Current Diagnostic Approach. Am J Emerg Med 2003;21:328-32.

TROMBOCITOPENIAS

J. C. Reverter Calatayud

■ CLASIFICACIÓN

La trombocitopenia (que puede considerarse una cifra de plaquetas inferior a 100×10^9/L en sangre) puede deberse a alteraciones de la médula ósea (trombocitopenias centrales) o a afección de las plaquetas circulantes (trombocitopenias periféricas) (cuadro 209-1).

Trombocitopenias centrales

Las trombocitopenias centrales se deben a la falta de producción de las mismas. Cursan con semivida plaquetaria normal y reducción o ausencia de megacariocitos en la médula ósea. Se deben a: a) depresión medular por infecciones (como rubéola congénita e infecciones víricas), tóxicos, medicamentos o exposición a radiaciones; b) invasión de la médula por células anormales (leucemias, metástasis), y c) insuficiencias medulares globales o selectivas de la serie megacariocítica (v. cap. 198, Insuficiencias medulares).

Existen trombocitopenias centrales con presencia de megacariocitos. Son entidades poco frecuentes como las que aparecen en la anemia perniciosa, los síndromes de Wiskott-Aldrich y de Bernard-Soulier, la macrotrombocitopenia estructural (caracterizada por trombocitopenia moderada, aumento de las IgG adheridas a la superficie de las plaquetas e incremento moderado del volumen plaquetario), el síndrome velocardiofacial (macrotrombocitopenia, paladar hendido, anomalías cardíacas, facies típica y dificultad de aprendizaje), las trombocitopenias producidas

Cuadro 209-1 Clasificación de las trombocitopenias

CENTRALES
- Amegacariocíticas
  - Depresión medular
    - Tóxicos profesionales
    - Medicamentos
    - Sustancias radiactivas
    - Infecciones
  - Invasión medular
    - Leucemias
    - Cáncer metastásico
  - Insuficiencia medular
    - Aplasia
    - Hipoplasia
    - Mielofibrosis
    - Síndrome de Fanconi
    - Trombocitopenia idiopática
    - Trombocitopenia cíclica
    - Trombocitopenia hereditaria
    - Trombocitopenia amegacariocítica con malformaciones congénitas
- Megacariocíticas
  - Anemia perniciosa
  - Síndrome de Wiskott-Aldrich
  - Síndrome de Bernard-Soulier
  - Macrotrombocitopenia estructural
  - Síndrome velocardiofacial
  - Producidas por el alcohol
  - Déficit de trombopoyetina
  - Síndrome de Jacobsen
  - Síndrome de Montreal
  - Síndrome de Alport
  - Enfermedades relacionadas con el gen *MYH9*
    - Anomalía de May-Hegglin
    - Síndrome de Flechtner
    - Síndrome de Sebastian
    - Síndrome de Epstein

PERIFÉRICAS
- Inmunológicas
  - Agudas
    - Secundarias a enfermedades víricas
    - Secundarias a fármacos (sales de oro, quinidina, heparina)
    - Neonatales
    - Isosensibilización transfusional
  - Crónicas
    - Secundarias
      - LES
      - Síndromes linfoproliferativos
      - Infección por el HIV
      - Cirrosis hepática
      - Hipertiroidismo
      - Sarcoidosis
      - TPH (EICR)
      - Hemoglobinuria paroxística nocturna
    - Idiopática (enfermedad de Werlhof)
- Hiperconsumo
  - Sepsis
  - Hiperesplenismo
  - Síndromes trombóticos microangiopáticos
    - Púrpura trombótica trombocitopénica
    - Síndrome urémico-hemolítico
  - Hemangiomas cavernosos
  - Síndrome HELLP
  - CID
  - Hemorragia intensa
  - Circulación extracorpórea
  - Hemodiálisis

CID: coagulación intravascular diseminada; HELLP: del inglés *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets;* LES: lupus eritematoso sistémico; HIV: virus de la inmunodeficiencia humana.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

por el alcohol, el déficit de trombopoyetina, el síndrome de Jacobsen (trombocitopenia, retraso mental y anomalías cardíacas y faciales), las trombocitopenias ligadas al cromosoma X con diseritropoyesis, el síndrome de Montreal (macrotrombocitopenia, tiempo de hemorragia alargado y agregación espontánea *in vitro* de las plaquetas), el síndrome de Alport (macrotrombocitopenia, nefritis e hipoacusia hereditaria) o las enfermedades relacionadas con el gen *MYH9*. Estas últimas son un grupo de entidades de herencia autosómica dominante debidas a mutaciones en el gen *MYH9* que codifica la cadena pesada de la miosina no muscular IIA. Comprenden la *anomalía de May-Hegglin* (plaquetas gigantes e inclusiones basófilas en los granulocitos), el *síndrome de Fechtner* (plaquetas gigantes con elevada densidad de organelas y sistema de microtúbulos desorganizado, sordera, catarata y alteraciones renales), el *síndrome de Sebastian* (plaquetas gigantes e inclusiones leucocitarias) y el *síndrome de Epstein* (plaquetas gigantes, sordera, catarata y alteraciones renales).

Trombocitopenias periféricas

Se deben a la desaparición de las plaquetas una vez están en la circulación periférica. Cursan con megacariocitos normales o aumentados en la médula ósea y semivida plaquetaria acortada. Pueden deberse a causa inmunológica o a hiperconsumo, que ocurre principalmente en sepsis, hiperesplenismo, microangiopatías, asociadas con hemangiomas cavernosos (síndrome de Kasabach-Merritt), en la CID, hemorragias graves y procedimientos capaces de consumir plaquetas, como la circulación extracorpórea y la hemodiálisis.

Las trombocitopenias de causa inmune, agudas o crónicas, presentan un aumento de Ig adheridas sobre la superficie plaquetaria. Las trombocitopenias agudas inmunes suelen ser secundarias a infecciones o ingesta de medicamentos, mientras que las crónicas se asocian a enfermedades como el LES, las inmunodeficiencias adquiridas, la leucemia linfática crónica o la sarcoidosis, aunque con mayor frecuencia son idiopáticas.

Cuadro clínico

Presentan clínicamente púrpura petequial o equimótica, epistaxis, gingivorragias y metrorragias. Con menos frecuencia aparecen hemorragias retinianas, del humor vítreo y de las meninges. La hematuria y las hemorragias digestivas son poco frecuentes.

Exploraciones complementarias

La médula ósea permite distinguir entre formas megacariocíticas y amegacariocíticas. La dosificación de las Ig adheridas a la superficie de las plaquetas puede confirmar el origen inmunológico de la trombocitopenia.

Tratamiento

Glucocorticoides

Por su supuesto efecto sobre el endotelio vascular se ha utilizado prednisona (0,25 mg/kg de peso al día o dosis aún menores). La administración a días alternos es igualmente eficaz y disminuye la inhibición sobre las glándulas suprarrenales.

Antifibrinolíticos sintéticos

Se emplea el ácido tranexámico. Pueden administrarse p.o. (15-20 mg/kg cada 8 h) o i.v. Su efecto en las trombocitopenias se ha atribuido a la corrección de la hiperfibrinólisis local.

Transfusión de plaquetas

La transfusión de plaquetas puede usarse en las trombocitopenias graves para yugular las hemorragias como un recurso de urgencia o como profilaxis del sangrado. Es útil en las formas amegacariocíticas y de eficacia cuestionable en las formas periféricas.

Inmunodepresores

En las formas inmunes se han usado fármacos inmunodepresores como la azatioprina, la 6-mercaptopurina o la ciclofosfamida, en general con resultados pobres. La vincristina puede permitir incrementos transitorios del recuento plaquetario.

Inmunoglobulinas a dosis elevadas

En las trombocitopenias inmunes se usan por vía i.v. en los brotes hemorrágicos graves que no responden a otras terapéuticas. Su efecto suele ser breve.

Cuadro 209-2 Fármacos causantes de trombocitopenia por mecanismo inmune

Ácido acetilsalicílico	Clorotiazida	Interferón
Ácido valproico	Danazol	Metamizol
Actinomicina	Difenilhidantoína	Quinidina
α-metildopa	Digitoxina	Quinina
Amrinona	Fenoprofeno	Ranitidina
Arsenicales	Furosemida	Rifampicina
Bleomicina	Heparina	Sales de oro
Cimetidina	Hidroclorotiazida	Sulfamidas
Cloroquina	Indometacina	Sulindaco

TROMBOCITOPENIAS INMUNOLÓGICAS AGUDAS

Son secundarias a infecciones o fármacos, al paso transplacentario de Ac antiplaquetarios (trombocitopenias neonatales) o a sensibilización transfusional. Las secundarias a infecciones ocurren en general en niños tras un proceso vírico o recibir vacunas. Aparecen 1-2 semanas después de la infección y la recuperación aparece en más del 50% de los casos en 4 a 6 semanas y en más del 90% entre 3 y 6 meses. En las asociadas a fármacos, los implicados con mayor frecuencia son la quinina, la quinidina, la heparina y las sales de oro (cuadro 209-2). Debe suprimirse el medicamento responsable e iniciar glucocorticoides (1 mg/kg de peso al día de prednisona) y normalmente la cifra de plaquetas se normaliza rápidamente.

La trombocitopenia secundaria a heparina es una complicación grave que suele aparecer después de 5 días o más de tratamiento o en una segunda exposición del medicamento. Es más frecuente con heparina no fraccionada. Difiere de la inducida por otros fármacos en que se acompaña con frecuencia de trombosis graves por agregación plaquetaria dependiente de la heparina, que actúa como hapteno del factor plaquetario 4. Puede considerarse su aparición si el recuento plaquetario disminuye un 50% o más. Debe mantenerse un alto grado de sospecha de esta complicación siempre que se administre heparina y suspender la heparina de inmediato. Se trata continuando la anticoagulación con lepirudina, argatrobán o danaparoide.

Las trombocitopenias neonatales ocurren por transferencia al feto por vía placentaria los auto-Ac antiplaquetarios maternos y en la incompatibilidad plaquetaria maternofetal (púrpura neonatal isoinmune). El tratamiento de elección del sangrado grave es la exanguinotransfusión. La curación es espontánea en la primera quincena de vida sin secuelas ni recaídas. Se puede tratar a la madre con glucocorticoides en las últimas 2 semanas del embarazo (10-20 mg/día) si la trombocitopenia es inferior a 80×10^9/L.

La trombocitopenia por isosensibilización transfusional ocurre a los 5-8 días de una transfusión de sangre total. Suele ocurrir en enfermos cuyas plaquetas carecen del antígeno PL^{A1}. Sólo sobreviene cuando el plasma del donante contiene PL^{A1} soluble. La administración de plaquetas es ineficaz. La exanguinotransfusión o la plasmaféresis pueden ser útiles.

TROMBOCITOPENIAS INMUNOLÓGICAS CRÓNICAS

Hay formas secundarias e idiopáticas. Las secundarias pueden ser asociarse a LES, síndromes linfoproliferativos, en especial la leucemia linfática crónica, cirrosis hepática, hipertiroidismo, sarcoidosis, infección por el HIV, hemoglobinuria paroxística nocturna o enfermedad del injerto contra el huésped. En ocasiones se observan bicitopenias inmunes asociadas a anemia hemolítica (síndrome de Evans) o a neutropenia.

Púrpura trombocitopénica asociada a LES

Ocurre en el 10%-15% de los casos y puede ser la única manifestación de LES. Aparece con alta incidencia familiar y se asocia al antígeno DRW2 del sistema HLA.

Trombocitopenia asociada a la infección por el HIV

Existen inmunocomplejos circulantes elevados y Ac antiplaquetarios y puede haber signos de hiperesplenismo. Puede preceder a las otras manifestaciones clínicas.

Púrpura trombocitopénica idiopática o enfermedad de Werlhof

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) se define por exclusión como una trombocitopenia aislada, con número normal o aumentado de megacariocitos en médula ósea, sin otra enfermedad subyacente, no atribuible a infección vírica o bacteriana ni a la acción de tóxicos químicos o medicamentosos. La patogenia radica en la eliminación prematura de las plaquetas cubiertas de auto-Ac por las células del SMF. El principal lugar de eliminación de las plaquetas es el bazo, pero el hígado y la médula ósea pueden contribuir significativamente. Hay una buena relación entre la cantidad de IgG adherida a la plaqueta y la cifra y vida media plaquetarias. En la PTI los valores de Tpo circulante son normales o algo disminuidos, en contraste con las trombocitopenias amegacariocíticas.

Cuadro clínico

Se da más en mujeres, con una proporción 3:1, y suele presentar recuentos de plaquetas variables. Cursa en brotes hemorrágicos fundamentalmente cutáneos, seguidos de períodos de remisión. Por lo general, en los brotes las plaquetas descienden a menos de 50×10^9/L y, a veces, por debajo de 10×10^9/L. A menudo la trombocitopenia es moderada (superior a 50×10^9/L), con escasas o nulas hemorragias. Puede aparecer trombocitopenia intensa sin signos de hemorragia.

Diagnóstico

La trombocitopenia se acompaña de tiempo de hemorragia prolongado y retracción deficiente del coágulo. Las plaquetas muestran anisocitosis. Pueden detectarse Ac antiplaquetarios que, cuando aparecen, se evidencian con la medición de las Ig adheridas a la superficie de las plaquetas, preferentemente por ensayos de captura con Ag específicos.

Tratamiento

Sólo debe tratarse los brotes hemorrágicos, dada la variabilidad espontánea de la cifra de plaquetas y la existencia de trombocitopenias prolongadas sin sangrado.

El tratamiento se inicia con glucocorticoides y, si no se consigue respuesta o hay contraindicación para su empleo, se recurre a la administración i.v. de Ig a dosis elevadas o a la infusión de globulina anti-D. Como segunda línea queda la esplenectomía. La terapéutica citostática inmunodepresora se utiliza ante la ineficacia o contraindicación de las anteriores. Cada vez se tiende a retrasar más la esplenectomía y se ensayan otras terapéuticas como el rituximab o agentes con actividad trombopoyética. Ningún tratamiento es el óptimo para todos los pacientes.

Glucocorticoides

Se inician con dosis altas de prednisona (1,5-2 mg/kg de peso al día) durante 15 días. Hacia la tercera semana de tratamiento se disminuye la medicación poco a poco. En general, la sintomatología hemorrágica cesa o disminuye notablemente, y en el 40%-50% de los casos se corrige la cifra de plaquetas. En los enfermos que no responden no hay que mantenerlos a dosis altas más de 3 semanas, para evitar efectos secundarios. Para mantenimiento pueden administrarse a dosis bajas (0,25 mg/kg de peso al día o en días alternos de prednisona). También pueden administrarse asociados antifibrinolíticos p.o. En un nuevo brote hemorrágico, se puede repetir el tratamiento inicial, pero ante nuevos brotes tras un corto período de remisión deben valorarse otras alternativas.

Inmunoglobulinas a dosis elevadas y globulina anti-D

Las Ig i.v. a dosis elevadas (0,4 g/kg de peso y día durante 5 días) pueden producir incrementos bruscos, aunque a veces transitorios, de la cifra de plaquetas. La respuesta más evidente se observa en enfermos esplenectomizados y en niños. Se considera un recurso para brotes hemorrágicos graves o como profilaxis en intervenciones quirúrgicas o cuando los glucocorticoides están contraindicados o el paciente es resistente. También se ha utilizado con las mismas indicaciones en los enfermos del grupo Rh(D)-positivo la infusión de globulina anti-D. Su infusión puede complicarse con hemólisis, en ocasiones fatal, y fallo renal. Se ha sugerido la terapia intermitente con Ig i.v. a dosis elevadas o con globulina anti-D como tratamiento de mantenimiento de la PTI en espera de alcanzarse una remisión.

Esplenectomía

Elimina el lugar de destrucción de las plaquetas. Debe plantearse su realización sólo ante la falta de respuesta a glucocorticoides y a Ig i.v. a dosis elevadas o ante recidivas hemorrágicas Se debe señalar el riesgo de infección grave (sepsis fulminante), fundamentalmente neumocócica, después de la esplenectomía, sobre todo en niños, por lo que esta debe ser excepcional en pacientes menores de 14 años. Es necesario proceder a la vacunación antineumocócica antes de la esplenectomía.

Quimioterapia inmunodepresora

En casos resistentes a glucocorticoides y a Ig i.v. puede recurrirse a la quimioterapia inmunodepresora. Se han utilizado la 6-mercaptopurina y la azatioprina, ambas a la dosis diaria de 2,5 mg/kg, con las que se logra respuesta en algunos pacientes. También se ha empleado la ciclofosfamida, a dosis de 2-3 mg/kg de peso al día o de 30-60 mg/m^2 de superficie corporal, y se observan remisiones en el 30%-40% de enfermos refractarios, aunque se requieren varios meses de terapéutica. Es necesaria la vigilancia del riesgo de aplasia medular y en caso de leucopenia acentuada se debe interrumpir la medicación. La ciclosporina A puede lograr respuestas mantenidas, incluso tras la supresión del fármaco, pero sus efectos secundarios disminuyen sus posibilidades de empleo. El micofenolato de mofetilo a dosis crecientes (de 250 mg a 1000 mg/día dos veces por semana) puede obtener alguna respuesta transitoria. Mejores resultados se han obtenido con rituximab (375 mg/m^2 i.v. cada semana durante 4 semanas) cuya respuesta, si se obtiene, aparece entre 1 y 8 semanas después del tratamiento y puede mantenerse incluso durante más de 1 año.

Agentes con actividad trombopoyética

Actualmente se dispone de dos fármacos, el romiplostim y el eltrombopag, agonistas de la Tpo que pueden incrementar el recuento plaquetario. El romiplostim se administra s.c. (de 1 a 10 μ/kg semanales) y eltrombopag p.o. (de 25 a 75 mg/día). Con ambos fármacos se obtiene un porcentaje importante de respuesta en cuanto al aumento de la cifra de plaquetas, pero esta sólo se mantiene mientras dura el tratamiento. Pueden provocar un incremento de la reticulina en la médula ósea cuya importancia clínica durante y tras el tratamiento no se conoce. Se pueden asociar a eventos trombóticos.

Transfusión de plaquetas

Se debe reservar para el tratamiento de hemorragias graves y no usarse para profilaxis. No suelen lograrse aumentos mantenidos de la cifra de plaquetas, pero puede contribuir a yugular las hemorragias. Puede asociarse a Ig i.v. a dosis elevadas.

Otras terapéuticas

El danazol, un inhibidor gonadotrópico administrado p.o., ha conseguido elevaciones de la cifra de plaquetas en algunos pacientes, por lo que ocasionalmente puede ser útil. La dosis empleada es de 200-400 mg/día y está contraindicado en el embarazo. La vincristina puede lograr aumentos transitorios del recuento plaquetario en algunos pacientes. Experimentalmente también se han empleado la colquicina y la transfusión de plaquetas cargadas de vinblastina. Asimismo, se han usado en casos aislados, con resultados variables, ácido ascórbico, ciclosporina A, dapsona, inmunoabsorción del plasma en columna de proteína A de estafilococo, IFN-α y AcMo antirreceptor Fc. También se ha probado la combinación de ciclofosfamida y prednisona con vincristina y procarbacina o etopósido.

En el embarazo debe intentar evitarse el riesgo de hemorragia cerebral del feto en el parto. Si la paciente no presenta sintomatología hemorrágica o la trombocitopenia es superior a 20×10^9/L la actitud será expectante. En presencia de clínica hemorrágica o plaquetopenia inferior a 20×10^9/L se pueden emplear glucocorticoides (a ser posible no antes del segundo trimestre de gestación). Puede emplearse en su lugar Ig i.v. a dosis elevadas. Durante las últimas 2 semanas antes del parto se puede administrar prednisona a dosis bajas (20-30 mg/día).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

SÍNDROMES TROMBÓTICOS MICROANGIOPÁTICOS

Púrpura trombótica trombocitopénica y síndrome urémico hemolítico

Los síndromes trombóticos microangiopáticos (STM) son entidades clínicas infrecuentes caracterizadas por la existencia de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia periférica, afección renal y, en ocasiones, trastornos neurológicos. En la observación al microscopio de la sangre se detecta esquistocitosis (v. fig. 195-1) que confirma la hemólisis intravascular. Tanto la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) como el síndrome urémico hemolítico (SUH) tienen como mecanismo patogenético básico la formación de trombos plaquetarios en la microcirculación. El SUH se diferencia clínicamente de la PTT por su aparición en pacientes más jóvenes, mayor afección renal y menor afección neurológica. La PTT se asocia al embarazo, enfermedades autoinmunes (LES), infecciones (HIV) y fármacos (como la mitomicina C, ticlopidina, clopidogrel o quinidina). El SUH puede ser idiopático o secundario a enterocolitis hemorrágicas (principalmente la debida a infección por *E. coli* O157:H7 por producción de toxinas Shiga), al embarazo o al puerperio, al TPH o a fármacos (como la ciclosporina A, la ticlopidina, la quinina, la mitomicina C o la gemcitabina). En niños el SUH suele deberse a enterocolitis hemorrágica y evoluciona hacia la resolución.

La etiopatogenia de los STM se considera que puede deberse a descenso congénito (en formas crónicas o familiares) o adquirido (por acción de un Ac inhibidor) de la metaloproteasa ADAMTS-13, responsable de la ruptura de los multímeros de vWF, podría ser el responsable de la enfermedad. La disminución de ADAMTS-13 permitiría que quedasen en la circulación multímeros de vWF de muy alto peso que agregarían espontáneamente las plaquetas. Asimismo, el HUS puede deberse a la disminución congénita o, en alguna ocasión, mediada por Ac, de proteínas reguladoras del complemento como el factor H, aunque también el factor I, el factor B o la proteína cofactor de membrana (MCP).

El diagnóstico de los STM se hace por exclusión ante una anemia hemolítica con esquistocitos y trombocitopenia periférica, con o sin afección neurológica o fiebre o insuficiencia renal, en ausencia de otras entidades que puedan explicar tales hallazgos. El test de Coombs es negativo y las pruebas de coagulación plasmática suelen ser normales. La elevación de la LDH sérica, muy superior a la de la hemólisis autoinmune, debe alertar sobre la posibilidad de una PTT.

El pronóstico de la PTT es grave. La evolución espontánea en el paciente adulto es desfavorable, con mortalidad de más del 80%. Mediante recambios plasmáticos se consiguen supervivencias superiores al 70%. El pronóstico del SUH es mejor, aunque frecuentemente causa insuficiencia renal en los supervivientes y puede recidivar tras el trasplante renal, como sucede habitualmente en las debidas a déficit de factor H o factor I. La insuficiencia renal grave y las alteraciones de la conciencia son signos de pronóstico desfavorable porque dejan lesiones irreversibles.

El tratamiento consiste en la instauración temprana de recambios plasmáticos con volúmenes superiores a 50 mL/kg de peso con plasma fresco congelado o plasma sobrenadante de crioprecipitado como líquido de sustitución. El recambio ha de ser diario hasta conseguir que la remisión (considerada como ausencia de manifestaciones clínicas de la enfermedad, LDH sérica normal y cifra de plaquetas superior a 100×10^9/L) se mantenga como mínimo durante 48 h. Cuando no sea posible realizar recambios plasmáticos ha de infundirse el máximo volumen de plasma fresco que pueda tolerar el paciente. Puede asociarse a los recambios plasmáticos tratamiento con prednisona a dosis de 1-2 mg/kg. La terapéutica de rescate debe considerarse ante la ausencia de respuesta o empeoramiento tras varios recambios plasmáticos, o recidiva inmediata tras suspender el tratamiento. Puede añadirse vincristina (1,4 mg/m^2, máximo 2 mg, cada 7 días durante 2-4 dosis) o realizar la esplenectomía, que tiene una morbimortalidad considerable. La administración de medicación antiplaquetaria en estos pacientes entraña un riesgo elevado de hemorragia. En los casos de SUH debidos a déficit de proteínas reguladoras del complemento, el tratamiento con eculizumab ha dado buenos resultados.

Existen formas de STM de curso más indolente pero que pueden abocar a insuficiencia renal. Aparecen en entidades que pueden causar daño endotelial como es el caso del trasplante de médula ósea.

Síndrome HELLP

Este síndrome (del inglés *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets*) consiste en hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia. Se produce al final de la gestación, con un elevado riesgo de complicaciones fetales y maternas. Se ha relacionado con los STM. Las pacientes pueden presentar hipertensión y proteinuria y cumplir criterios de preeclampsia. El tratamiento es de soporte, y se finalizará la gestación cuando sea posible.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Balduini CL, Iolascon A, Savoia A. Inherited thrombocytopenias: from genes to therapy. Haematologica 2002;87:860-80.

Desch KC, Motto DG. Thrombotic thrombocytopenic purpura in humans and mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27:1901-8.

Hertz JM. Alport syndrome: molecular genetic aspects. Dan Med Bull 2009;56:105-52.

Kunishima S, Saito H. Advances in the understanding of MYH9 disorders. Curr Opin Hematol 2010;17:405-10.

Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115:168-86.

TROMBOCITOPATÍAS

J. C. Reverter Calatayud

TROMBOCITOPATÍAS CONGÉNITAS

Se pueden clasificar según la alteración que presentan del funcionalismo plaquetario (cuadro 209-3).

Defectos de las GP de la membrana plaquetaria

Síndrome de Bernard-Soulier

Es un trastorno muy infrecuente de herencia autosómica recesiva. Consiste en el déficit del complejo de GP Ib-IX-V de la membrana plaquetaria que es el ligando del vWF del subendotelio. Normalmente está afecta la GP Ib, pero se ha observado también afección de las GP IX y V. La deficiencia causa un defecto de la adherencia de las plaquetas al subendotelio. El tiempo de hemorragia es prolongado, las plaquetas aglutinan deficientemente en presencia de ristocetina y no se adhieren a la pared vascular desendotelizada. La agregación plaquetaria inducida por ADP o colágeno es normal. Las plaquetas son de gran tamaño y usualmente su número está disminuido por lo que a veces se confunde con una púrpura trombocitopénica. Las formas clínicas son variables con epistaxis, gingivorragias y sangrado cutáneo. Pueden presentar sangrados graves tras traumatismos o cirugía. El tratamiento del sangrado grave puede incluir la transfusión de plaquetas, con posibilidad de desarrollar aloanticuerpos, y también se ha probado la desmopresina o el factor VII activado recombinante.

Seudo-von Willebrand de origen plaquetario

Es una rara alteración congénita de la GP Ib en su función de unirse al vWF. Cursa usualmente con hemorragias moderadas. La agregación de las plaquetas a dosis bajas de ristocetina está aumentada de forma similar a lo que sucede en el tipo 2B de la enfermedad de von Willebrand.

Trombastenia de Glanzmann

Es un raro trastorno de herencia autosómica recesiva que afecta a la agregación plaquetaria. Consiste en una deficiencia de las GP IIb o IIIa plaquetarias. La GP alterada no se une correctamente al fibrinógeno, lo que es imprescindible para la agregación normal. Si el fibrinógeno intraplaquetario es muy bajo se considera de tipo I y si es normal es de tipo II. Se han descrito alteraciones cualitativas con cantidades normales del complejo IIb-IIIa, pero con GP disfuncionales. Aunque

Cuadro 209-3 Clasificación de las trombocitopatías

CONGÉNITAS
Defectos de las glucoproteínas de la membrana plaquetaria
- Síndrome de Bernard-Soulier
- Seudo-von Willebrand plaquetario
- Trombastenia de Glanzmann
- Déficit de glucoproteína Ia-IIa
- Déficit de glucoproteína IV
- Déficit de glucoproteína VI

Defectos de liberación plaquetaria
- Disminución del contenido plaquetario de los gránulos densos
  - Síndrome de Hermansky-Pudlak
  - Síndrome de Wiskott-Aldrich
  - Síndrome de Chédiak-Higashi
  - Trombocitopenia familiar con predisposición a neoplasias mieloides
  - Aplasia de radio con trombocitopenia
  - Trombocitopatía asociada a déficit de factor von Willebrand
- Disminución del contenido de gránulos α
  - Síndrome ARC
  - Síndrome de Quebec
- Deficiencias de liberación del ácido araquidónico
- Deficiencias de ciclooxigenasa y de tromboxano-sintetasa
- Defectos en la movilización del calcio

Otros defectos
- Síndrome de Scott-síndrome de Stormorken
- Síndrome de Jacobsen o de Paris-Trousseau
- Déficit del receptor P2Y12 del ADP
- Defectos no precisados

ADQUIRIDAS
Uremia
Hepatopatías
Síndromes mieloproliferativos
Macroglobulinemia de Waldenström
LES
Cardiopatías congénitas
Leucemia aguda
Anemia aplásica
Anemia perniciosa
Escorbuto
Circulación extracorpórea
Transfusiones múltiples
CID
Inducida por medicamentos
- AAS
- Indometacina
- Sulfinpirazona
- Fenilbutazona
- Tienopiridinas
- Penicilinas

AAS: ácido acetilsalicílico; ADP: adenosina-5′-difosfato; ARC: artrogriposis-disfunción renal-colestasis; CID: coagulación intravascular diseminada; LES: lupus eritematoso sistémico.

hay mucha variabilidad, las hemorragias suelen ser graves y se inician en la infancia. Consisten en hemorragias mucocutáneas, en forma de púrpura, epistaxis, menorragias o hemorragias posparto. La hemorragia gastrointestinal es menos frecuente y las hemartrosis son raras. El tiempo de hemorragia está prolongado, la retracción del coágulo alterada y hay ausencia o disminución de la agregación inducida con ADP, ácido araquidónico, adrenalina, colágeno y trombina, pero con agregación con ristocetina normal. El recuento y la morfología plaquetarios son normales. La hemorragia grave puede tratarse con transfusión de plaquetas, con posibilidad de desarrollar aloanticuerpos, y con factor VII activado recombinante y antifibrinolíticos.

Déficit de la GP Ia-IIa

Es una alteración muy infrecuente que se debe a la disminución de la GP Ia. Cursa con hemorragias mucocutáneas. El tiempo de hemorragia está prolongado y las plaquetas no interaccionan correctamente con el subendotelio. La agregación plaquetaria inducida por colágeno está disminuida.

Déficit de la GP IV

Este déficit es frecuente en la población japonesa pero es muy raro en caucásicos. No cursa con clínica hemorrágica y el defecto de función plaquetaria es esencialmente un hallazgo de laboratorio. Estos individuos pueden desarrollar Ac anti-GP IV en caso de transfusión de plaquetas.

Déficit de la GP VI

Es un déficit muy raro que cursa con hemorragia moderada y anomalías en la agregación plaquetaria inducida por el colágeno.

Alteraciones de los gránulos plaquetarios

Se pueden deber a una disminución del número de gránulos plaquetarios o de su contenido (deficiencia del *pool* del almacenamiento) o a una alteración de los mecanismos que regulan la liberación plaquetaria, de forma que el contenido de los gránulos, aunque normal, no se secreta.

Disminución del contenido de los gránulos densos de las plaquetas

Causa déficit de liberación de ADP y ATP. En la agregometría inducida por ADP y adrenalina, la segunda onda de agregación está ausente y la respuesta al colágeno está ausente o disminuida. Por microscopia electrónica se comprueba una disminución de los gránulos denso. El metabolismo de las PG intraplaquetarias está alterado. Esta entidad se asocia a diversos trastornos hereditarios como el síndrome de Hermansky-Pudlak (autonómico recesivo, con albinismo oculocutáneo, cifra normal de plaquetas, tiempo de hemorragia prolongado y con sobrecarga de pigmento ceroide en el SMF), el síndrome de Wiskott-Aldrich (ligado al cromosoma X, con plaquetas pequeñas, trombocitopenia, infecciones recurrentes y eccema), el síndrome de Chédiak-Higashi (albinismo oculocutáneo parcial, gránulos lisosómicos gigantes e infecciones bacterianas repetidas), la trombocitopenia familiar con predisposición a neoplasias mieloides (trombocitopenia, tiempo de hemorragia alargado, alteración de la función plaquetaria similar a la inducida por AAS y tendencia a leucemia mieloide aguda), la aplasia radial con trombocitopenia, la trombocitopenia asociada a déficit de vWF, el síndrome de Ehlers-Danlos y la osteogénesis imperfecta. Las hemorragias son normalmente mucocutáneas y pueden ser graves, especialmente en los casos de síndrome de Hermansky-Pudlak o de administración de fármacos antiagregantes como el AAS.

Déficit del contenido de los gránulos α

El déficit aislado constituye el síndrome de las plaquetas grises, llamado así por el aspecto de las mismas en la tinción de May-Grünwald-Giemsa. Las plaquetas son deficientes en las proteínas de los gránulos α: factor plaquetario 4, β-tromboglobulina, vWF, trombospondina, fibronectina y factor de crecimiento derivado de plaquetas. Sin embargo, los valores plasmáticos de factor plaquetario 4 y de β-tromboglobulina son normales. La presencia de gránulos α en las plaquetas también se halla disminuida. En la biopsia ósea es frecuente hallar fibrosis medular. El tiempo de hemorragia está prolongado, pero las hemorragias son usualmente moderadas. El recuento plaquetario suele estar disminuido y puede haber trombocitopenia intensa. La agregación plaquetaria está alterada (disminuida por colágeno o trombina y normal o poco alterada por ADP o ácido araquidónico) aunque en grado variable. El tratamiento de las hemorragias se realiza con medidas locales y desmopresina. Los glucocorticoides no suelen incrementar el recuento plaquetario y el efecto de la esplenectomía es transitorio. Existen formas combinadas con déficit de los gránulos densos y α. Su clínica y morfología son variables en función del grado de afección de cada uno de los tipos de gránulos.

Síndrome ARC

El síndrome ARC (Artrogriposis-disfunción Renal-Colestasis) es una rara entidad, autosómica recesiva, que cursa con artrogriposis, colestasis, disfunción renal, déficit del desarrollo pondoestatural, descamación cutánea ictiosiforme y muerte en los primeros meses de vida. Estos pacientes presentan hemorragias copiosas y sus plaquetas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tienen agregación anormal al ADP y ácido araquidónico, un aumento de los gránulos densos y ausencia de gránulos α y de sus proteínas.

Síndrome de Quebec

Es un raro trastorno autosómico dominante en el que la cuantía de los gránulos es normal pero su contenido sufre una proteólisis acelerada, lo que disminuye la capacidad de estas plaquetas para agregarse. Cursa trombocitopenia y diátesis hemorrágica de aparición tardía respecto a la lesión. La hemorragia se debe, sobre todo, a una mayor fibrinólisis por aumento del activador de la urocinasa.

Trastornos de la liberación del ácido araquidónico

Son anomalías en el metabolismo del ácido araquidónico. Cabe distinguir entre defectos en la liberación del ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana plaquetaria y deficiencias de ciclooxigenasa y TXA_2. En los defectos en la liberación del ácido araquidónico, la respuesta de las plaquetas a ADP, adrenalina y colágeno está disminuida. En cambio, la agregación y la producción de TXA_2 son normales. El defecto puede deberse a una alteración de las enzimas que liberan el ácido araquidónico de los fosfolípidos (fosfolipasas A_2 y C y diglicérido-lipasa). La deficiencia de ciclooxigenasa constituye las llamadas *trombocitopatías congénitas tipo AAS.* Este déficit causa la ausencia de transformación del ácido araquidónico en endoperóxidos. Las pruebas de agregación inducidas por endoperóxidos son normales. En los enfermos con valores bajos de tromboxano-sintetasa no se producen manifestaciones trombóticas, como puede ocurrir en el déficit de ciclooxigenasa, porque en ellos la PGI_2 no se inhibe.

Se ha sugerido la posible existencia de defectos en la movilización del calcio en algunos enfermos con alteración funcional de las plaquetas. Tanto la liberación del ácido araquidónico de los fosfolípidos como la fosforilación de la cadena ligera de la miosina son dependientes del calcio.

Otros defectos

Algunas trombocitopatías impiden que se lleve a cabo el proceso de la coagulación, como el síndrome de Scott, en el que el déficit del transporte de fosfatidilserina al exterior de la plaqueta no permite la interacción de los factores Xa y Va en su superficie (anomalía de la actividad procoagulante de las plaquetas). Este defecto se acompaña de otras alteraciones plaquetarias. Se ha descrito un cuadro inverso, el síndrome de Stormorken, en el que, a pesar de un fenotipo hemorrágico, las plaquetas circulan siempre activadas y exponen fosfatidilserina.

El *síndrome de Jacobsen* o de *Paris-Trousseau* es una alteración autosómica dominante causada por una deleción en el brazo largo del cromosoma 11. Se caracteriza por trombocitopenia, la presencia de una subpoblación de plaquetas con gránulos α gigantes y de micromegacariocitos medulares. Puede presentarse con retraso en el desarrollo, estatura baja y malformaciones cardíacas o craneofaciales.

Asimismo, se ha descrito un déficit muy infrecuente del receptor $P2Y_{12}$ del ADP con tendencia hemorrágica moderada.

En otros trastornos hereditarios, como la osteogénesis imperfecta, el síndrome de Ehlers-Danlos, el síndrome de Marfan, la deficiencia de hexocinasa y de glucosa-6-fosfatasa, las trombocitopenias megacariocíticas o el síndrome de Down, se han comprobado anormalidades funcionales no bien definidas de las plaquetas.

En enfermos con síndromes mieloproliferativos se ha descrito un déficit de agregación plaquetaria con adrenalina, no bien caracterizado, atribuido a deficiencia de receptores plaquetarios adrenérgicos.

■ TROMBOCITOPATÍAS ADQUIRIDAS

Pueden presentarse asociadas a numerosos procesos patológicos o ser inducidas por medicamentos (v. cuadro 209-3).

Uremia

La alteración de la función plaquetaria es muy frecuente y suele asociarse a tendencia hemorrágica. Los pacientes presentan un tiempo de hemorragia prolongado, alteraciones de la agregación plaquetaria y, a menudo, trombocitopenia moderada. Las alteraciones plaquetarias se deben a sustancias tóxicas plasmáticas que no son filtradas por los riñones. El vWF parece estar implicado. Se han observado alteraciones en el citoesqueleto plaquetario que podrían estar influidas por la hemodiálisis periódica. La transfusión de crioprecipitados y el DDAVP acortan el tiempo de hemorragia.

Hepatopatía

La diátesis hemorrágica es compleja y se debe a deficiencias en los factores de la coagulación, a trombocitopenia y a aumento de la fibrinólisis. Las manifestaciones clínicas son moderadas. Se ha observado un déficit del funcionalismo plaquetario al activar las plaquetas con ristocetina, por lo que se ha atribuido a un déficit de GP Ib de la membrana plaquetaria.

Síndromes mieloproliferativos crónicos

Estos pacientes presentan a menudo disminución de la adhesión plaquetaria. Se desconoce el mecanismo del déficit y si este es común a todos ellos. Se han hallado alteraciones inespecíficas de las GP de membrana, entre ellas defectos tipo Bernard Soulier y trombastenia producidos por auto-Ac frente a las GP Ib y IIb-IIIa, respectivamente. En la trombocitemia esencial y en la policitemia vera se ha observado también un defecto en la actividad de la serotonina plaquetaria. Las alteraciones plaquetarias de los síndromes mieloproliferativos pueden causar tanto diátesis hemorrágica como trombosis.

Macroglobulinemia de Waldenström

Es frecuente que esta entidad presente alteración de la función plaquetaria, más raramente en el mieloma múltiple. Se han comprobado defectos de la adhesión y la agregación plaquetarias. A la alteración plaquetaria se unen como factores de riesgo hemorrágico la hiperviscosidad, la trombocitopenia, la interferencia en la polimerización de la fibrina y la aparición espontánea de anticoagulantes y de formas adquiridas de enfermedad de von Willebrand.

Otras trombocitopatías adquiridas

Otras entidades en que se han hallado deficiencias de actividad plaquetaria son el LES, las cardiopatías congénitas, las leucemias agudas, la anemia aplásica, la anemia perniciosa y el escorbuto. En la circulación extracorpórea las hemorragias de origen plaquetario pueden deberse a trombocitopenia o a pérdida del contenido de los gránulos plaquetarios. La alteración es proporcional a la duración de la circulación extracorpórea. Las transfusiones múltiples pueden causar un cuadro clínico similar al anterior. En la CID la disminución del contenido de los gránulos plaquetarios, el aumento de la fibrinólisis y la inhibición de la función plaquetaria por los PDF pueden causar disminución del funcionalismo de las plaquetas, lo que, unido a la trombocitopenia, favorece las hemorragias.

Los defectos cualitativos de la función plaquetaria inducidos por fármacos pueden provocar accidentes hemorrágicos graves. El provocado por el AAS consiste en una deficiente agregación de las plaquetas. El efecto de una sola dosis se detecta durante 4-5 días. El AAS inhibe irreversiblemente la ciclooxigenasa, lo que da lugar a un déficit de las plaquetas para sintetizar endoperóxidos cíclicos y TXA_2. Otros AINE (indometacina, sulfinpirazona y fenilbutazona) tienen un efecto similar, aunque de menor duración, ya que su acción sobre la ciclooxigenasa no es irreversible. Las tienopiridinas, ticlopidina y clopidogrel, producen alteración del funcionalismo de las plaquetas al impedir su interacción con el fibrinógeno. Finalmente, los fármacos anti-GP IIb-IIIa causan una intensa inhibición de la función de las plaquetas. Diversas penicilinas y los antibióticos β-lactámicos sintéticos a dosis elevadas inhiben la agregación plaquetaria inducida por ADP y prolongan el tiempo de hemorragia. Otros fármacos que pueden alterar la función plaquetaria son algunos psicofármacos (amitriptilina, clorpromacina, haloperidol, prometacina), anestésicos locales (lidocaína, procaína, tetracaína), contrastes radiológicos (iopamidol, iotamalato, ioxalato) y antiarrítmicos (propranolol, quinidina, verapamilo, nifedipino, nimodipino).

Tratamiento

El tratamiento de las trombocitopatías adquiridas es sintomático. Consiste en la transfusión de plaquetas y en la administración de antifibrinolíticos sintéticos de modo similar al indicado para las trombocitopenias. En la trombocitopatía urémica puede administrarse

DDAVP y en los cuadros hemorrágicos graves se han transfundido crioprecipitados, aunque se desconoce su mecanismo de acción. También se han utilizado en la trombopatía urémica derivados hormonales (estrógenos conjugados), que mejoran la agregación plaquetaria, aunque requieren de 3 a 5 días de tratamiento para empezar a detectarse. La corrección del hematocrito acorta el tiempo de hemorragia.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Israels SJ, El-Ekiaby M, Quiroga T, Mezzano D. Inherited disorders of platelet function and challenges to diagnosis of mucocutaneous bleeding. Haemophilia 2010;16(Suppl l):S152-9.

Nurden AT, Nurden P. The gray platelet syndrome: clinical spectrum of the disease. Blood Rev 2007;21:21-36.

Nurden P, Nurden AT. Congenital disorders associated with platelet dysfunctions. Thromb Haemost 2008;99:253-63.

Salles II, Feys HB, Iserbyt BF, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. Inherited traits affecting platelet function. Blood Rev 2008;22:155-72.

White GC. Congenital and acquired platelet disorders: current dilemmas and treatment strategies. Semin Hematol 2006;43(Suppl 1):S37-41.

TRASTORNOS CONGÉNITOS DE LA COAGULACIÓN

V. Vicente García

Las anomalías congénitas de las proteínas implicadas en el sistema de la coagulación sanguínea constituyen cuadros clínicos con una incidencia baja (tabla 209-2). Con excepción de las deficiencias de determinadas proteínas de la fase de contacto, como el factor XII, precalicreína y cininógenos de alto y bajo peso molecular, cuyas deficiencias no tienen expresividad clínica, en las restantes situaciones la hemorragia de localización articular y muscular es la manifestación clínica más relevante. La enfermedad de von Willebrand es una excepción, puesto que su expresión ocurre preferentemente en las mucosas.

HEMOFILIA A

Concepto

La hemofilia A define una anomalía congénita del factor VIII de la coagulación.

Prevalencia y genética

Uno de cada 8000-15 000 varones nacidos es hemofílico. El tipo de herencia de la hemofilia A es recesiva ligada al cromosoma X. La inversión de la secuencia de DNA que se encuentra en el intrón 22 del gen del FVIII constituye la anomalía molecular más frecuente en pacientes con hemofilia A grave; es responsable de la enfermedad en el 45% de los casos. Aproximadamente el 50% de hemofílicos con afección grave y la práctica totalidad de hemofílicos con diátesis hemorrágica moderada o leve presentan mutaciones puntuales (http://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/champs.html).

Cuadro clínico

La diátesis hemorrágica afecta a las articulaciones, los músculos, el sistema genitourinario y el SNC y, esporádicamente, a las mucosas. La frecuencia y la intensidad de las manifestaciones hemorrágicas generalmente guardan relación con las concentraciones de factor VIII circulante. Cuando estas son indetectables, la hemofilia se clasifica como grave. Concentraciones inferiores al 5% definen la forma moderada y cifras entre el 5% y el 50% corresponden a la forma leve. Durante el primer año de vida el 80% de los pacientes con hemofilia grave presenta equimosis o hematomas, después de punciones venosas y procedimientos o manipulaciones quirúrgicas. Durante el período de la dentición, las hemorragias gingivales son frecuentes y también aparecen ante lesiones traumáticas en la lengua y la cavidad bucal. Las equimosis y los hematomas se incrementan entre el primer y el tercer año de vida, cuando se inicia la deambulación. En este período aparecen las primeras hemartrosis y hemorragias musculares. Puede existir una disociación pronunciada entre la intensidad de la agresión y sus consecuencias. Es característico el hematoma de la cara palmar del antebrazo, que puede ser responsable del *síndrome de Volkmann* (contractura isquémica de la mano). El cuadro clínico del hematoma del psoas puede llegar a confundirse con el de una apendicitis aguda. En los casos de hematomas internos abdominales, la ecografía, la TC o la RM tienen gran valor diagnóstico.

Las hemorragias de mayor frecuencia e importancia son las articulares, que constituyen el 75% de las complicaciones hemorrágicas en la hemofilia. Se acompañan de los signos clásicos de la inflamación y generalmente el dolor es el síntoma inicial. El tratamiento adecuado y rápido de la hemorragia articular es fundamental para evitar lesiones degenerativas residuales. Las hemartrosis de repetición inducen una

Tabla 209-2 Coagulopatías congénitas

DEFICIENCIA	TIPO DE HERENCIA	INCIDENCIA ($\times 10^6$ INDIVIDUOS)
Fibrinógeno		
Afibrinogenemia	Autosómica recesiva/intermedia	< 0,5
Hipofibrinogenemia	Autosómica recesiva/dominante	< 0,5
Disfibrinogenemia	Autosómica dominante. A veces recesiva	1
Protrombina (factor II)	Autosómica recesiva incompleta	< 0,5
Proacelerina (factor V)	Autosómica recesiva incompleta	< 0,5
Factor VII	Autosómica intermedia	< 0,5
Factor VIII	Recesiva ligada al sexo	60-100
Factor IX	Recesiva ligada al sexo	10-20
Factor X	Autosómica recesiva incompleta	< 0,5
Factor XI	Autosómica recesiva incompleta	< 1
Factor XII	Autosómica recesiva	¿?
Factor XIII	Autosómica recesiva/recesiva incompleta	< 0,5
Enfermedad de von Willebrand	Autosómica dominante/recesiva	10^3
Precalicreína	Autosómica dominante/recesiva	¿?
Cininógenos de alto y bajo peso molecular	Autosómica recesiva	¿?
Deficiencias combinadas de factores V y VIII	Autosómica recesiva	< 0,5
Factores II, VII, IX y X	Autosómica recesiva	< 0,5

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

degeneración articular que se manifiesta por hiperplasia sinovial y destrucción del cartílago articular. Las lesiones producen graves secuelas funcionales, por lo que es muy importante la instauración de un tratamiento profiláctico, o inmediato tras una hemartrosis, así como un adecuado tratamiento rehabilitador y ortopédico. Algunos pacientes hemofílicos presentan quistes óseos y seudotumores hemofílicos. Los quistes óseos corresponden a reservorios encapsulados de sangre con capacidad de incrementar su tamaño. El crecimiento de estos hematomas encapsulados puede afectar la integridad ósea, causar su progresiva destrucción y, en ocasiones, generar nueva osteogénesis. En la mayoría de los casos la cirugía es el único tratamiento efectivo. En determinadas ocasiones los seudotumores son difíciles de diferenciar de auténticas neoplasias óseas. La hematuria es una manifestación frecuente en el paciente con hemofilia grave, aunque en la mayoría de las ocasiones es microscópica. Si es muy intensa, pueden generarse coágulos en los uréteres y provocar cólicos nefríticos. Las hemorragias más graves en los hemofílicos son las del SNC, que por lo general están asociadas a traumatismos previos. Su prevalencia en los pacientes con hemofilia grave es del 2,5%-8%. Curiosamente, la mayoría de las hemorragias del SNC se produce antes de los 20 años de edad. La tercera parte son subaracnoideas, mientras que en el 26% de los casos son subdurales. Ante la aparición repentina de cefalea intensa en un paciente hemofílico siempre debe considerarse esta posibilidad. En caso de sospecha clínica fundada se debe iniciar cuanto antes tratamiento con preparados de factor VIII.

Diagnóstico

Puede sospecharse por una historia hemorrágica familiar de presentación exclusiva en varones, por la existencia de una respuesta exagerada a pequeños traumatismos o manipulaciones quirúrgicas o por el hallazgo, en pruebas de hemostasia sistemáticas, de una prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), acompañado de tiempos de hemorragia y protrombina normales. El diagnóstico definitivo se establece al comprobar el descenso o la ausencia de la actividad procoagulante del factor VIII plasmático (tabla 209-3). El estudio de genética molecular hace posible la detección de portadoras de la enfermedad, así como un correcto diagnóstico prenatal.

Diagnóstico diferencial

En ocasiones, los individuos en los que se detecta un descenso de factor VIII:C no tienen antecedentes familiares hemorrágicos, al corresponder a hemofilias *de novo* o por no disponer de información clínico-biológica familiar adecuada. En estos casos es necesario establecer un rápido diagnóstico diferencial que debe incluir la enfermedad de von Willebrand o la existencia de un inhibidor adquirido frente al factor VIII:C. Se han descrito inhibidores asociados a numerosas entidades, entre las que destacan el posparto, las conectivopatías y los síndromes linfoproliferativos.

Tratamiento

El tratamiento de elección en la hemofilia grave es la utilización de preparados de factor VIII. El tratamiento de los episodios hemorrágicos debe iniciarse con la mayor prontitud posible: en caso de duda se debe tratar, ya que una dosis temprana de factor VIII puede acortar considerablemente el tratamiento y limitar la lesión residual. Actualmente empleamos concentrados plasmáticos sometidos a procedimientos de inactivación vírica y los preparados conseguidos por recombinación genética. Se recomienda que los pacientes que no han recibido tratamiento lo inicien con preparados recombinantes. Para establecer la dosis necesaria para un episodio hemorrágico en un hemofílico grave deben tenerse en cuenta al menos dos parámetros: el peso del paciente y la dosis de factor VIII que se desea alcanzar. En la tabla 209-4 figura una indicación aproximada de

Tabla 209-3 Expresión biológica de las coagulopatías congénitas

DEFICIENCIA	TIEMPO DE HEMORRAGIA	TIEMPO DE PROTROMBINA	TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADO	TIEMPO DE TROMBINA	CARACTERÍSTICA
Hemofilia A	N	N	A	N	Factor VIII: A vWF: N
Enfermedad de von Willebrand	A	N	N o A	N	Factor VIII: N o AvWF: A
Hemofilia B	N	N o A*	A	N	Factor IX: A
Factor XI	N	N	A	N	Factor XI: A
Factor X	N	A*	A	N	Factor X: A
Factor VII	N	A*	N	N	Factor VII: A
Factor V	N	A	A	N	Factor V: A
Factor II	N	A	A	N	Factor II: A
Factor I	N o A	A	A	A	Factor I: A
Disfibrinogenemia	N	A	A	A	Discrepancia valor coagulante/antigénico
Factor XIII	N	N	N	N	Solubilidad del coágulo en urea

*Comportamiento diferente según el tipo de tromboplastina usada.
A: anormal; N: normal.

Tabla 209-4 Dosis sugeridas de factor VIII para el tratamiento de diferentes complicaciones hemorrágicas en pacientes con hemofilia A grave

LOCALIZACIÓN DE LA HEMORRAGIA	DOSIS RECOMENDADA (U/kg)	FACTOR VIII DESEADO (%)	FRECUENCIA* (h)
Hemartrosis	30-50	< 25	12-24
Tubo digestivo	50-100	< 25-50	12-24
Muscular	30-50	< 25	24
Epistaxis	30-50	< 25	12
Sistema nervioso	75-100	< 50	12
Hematuria	30-75	< 25-40	12

*Las dosis indicadas de factor VIII, así como la frecuencia de su administración, son orientativas. Deben valorarse la gravedad y la evolución de la sintomatología en cada paciente. Estas pautas no tienen validez en hemofílicos con inhibidor.

la dosis utilizada en el tratamiento de diferentes episodios hemorrágicos en individuos hemofílicos. En los próximos años vamos a disponer de concentrados de FVIII de acción mantenida, que cambiarán el esquema terapéutico. El autotratamiento y la terapia domiciliaria precoz están muy recomendados y es fundamental un buen trabajo rehabilitador de las articulaciones afectas, así como un reforzamiento muscular articular, para una correcta profilaxis y tratamiento de las complicaciones hemorrágicas.
El tratamiento de elección de las formas moderadas y leves de la hemofilia A es el derivado sintético de la hormona antidiurética (DDAVP), dado que no ocasiona efectos secundarios relevantes y evita el riesgo inherente al uso de derivados sanguíneos. Cuando se administra en dosis de 0,3 mg/kg i.v. o s.c., o en dosis mayores por vía intranasal, ha resultado efectivo en la profilaxis y el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas. Su acción terapéutica se debe al aumento inmediato que induce en la concentración del factor VIII. En las formas graves de hemofilia el DDAVP no ejerce efecto terapéutico alguno.
Los antifibrinolíticos se usan de forma tradicional y con buen resultado en la profilaxis y el tratamiento de ciertas complicaciones hemorrágicas, especialmente en extracciones dentarias y gingivorragias. La dosis recomendada para el ácido tranexámico es de 0,25 mg/kg, 3 o 4 veces al día. La dosis de EACA en el adulto es de 4 g, 4-6 veces al día. El uso de antifibrinolíticos en hemofílicos con hematuria está contraindicado.

Complicaciones del tratamiento

Complicaciones infecciosas

A finales de los años setenta el 90% de la población hemofílica tratada había tenido contacto con el VHB, y se supone que el 100% se hallaba infectado con los virus denominados como *no-A no-B.* Estudios de muestras almacenadas indican que el 60%-80% de los pacientes en la citada época presentaba seroconversión frente al VHC. Como secuela, un número no despreciable de dichos hemofílicos son portadores crónicos de hepatitis B o C, lo que les predispone al desarrollo de una hepatopatía crónica o un hepatocarcinoma. Aunque los nuevos preparados de factor VIII no tienen riesgo infectivo para los virus de la hepatitis, en todo hemofílico que aún no ha recibido tratamiento está indicada la vacunación para las hepatitis A y B. Todos los concentrados de FVIII sometidos a inactivación viral han desterrado definitivamente el peligro de contagio del HIV. Aún persisten algunos problemas sin resolver, especialmente de virus no encapsulados como el parvovirus B19. No existen datos epidemiológicos que demuestren que los hemoderivados puedan transmitir la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Inhibidores

El 20%-30% de los hemofílicos tratados desarrolla un inhibidor contra el FVIII, lo que guarda relación con el tipo de lesión genética. Las mutaciones puntuales y pequeñas deleciones dan lugar a una baja incidencia de inhibidores. Por el contrario, la inversión del intrón 22, las deleciones extensas y las mutaciones puntuales que ocasionan un codón de parada son responsables de una alta incidencia de inhibidores, clasificados en dos tipos: inhibidores de baja o alta respuesta. Los primeros son aquellos que, pese a estímulos antigénicos repetidos (transfusiones de factor VIII), no exceden un título de 15-20 unidades Bethesda (UB). Los de alta respuesta sobrepasan las 100 UB.
La detección de un inhibidor circulante puede complicar notablemente el tratamiento. En esa situación se ha demostrado la utilidad de diferentes pautas terapéuticas. Los diferentes protocolos que persiguen facilitar inmunotolerancia se basan en la administración prolongada de FVIII junto con fármacos inmunodepresores. Con ello se consiguen reducciones notables o la desaparición de los títulos altos de inhibidor. Para los episodios hemorrágicos en enfermos con tasa alta de inhibidor se utilizan preparados de complejo protrombínico activado o factor VIIa recombinante.

HEMOFILIA B

La hemofilia B o *enfermedad de Christmas* es una coagulopatía congénita secundaria a una anomalía cuantitativa o cualitativa del factor IX de la coagulación sanguínea. Clínicamente es indistinguible de la hemofilia A. En la mayoría de los enfermos, la gravedad clínica de la hemofilia B está relacionada con las tasas funcionales de factor IX, no con el material antigénico circulante.

Prevalencia y genética

El número de casos de hemofilia B corresponde a la tercera parte de los de hemofilia A. También es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X. La hemofilia B es una enfermedad heterogénea en cuanto a su origen. Las deleciones parciales o completas del gen representan el principal defecto molecular responsable de la hemofilia B. La existencia de mutaciones puntuales es responsable de las formas variantes de enfermedad (alteraciones funcionales). Se ha identificado un importante número de alteraciones moleculares responsables de la hemofilia B (recogidas en http://www.factorix.org/).

Cuadro clínico

Las manifestaciones hemorrágicas en las hemofilias A y B son indistinguibles, por lo que los criterios de clasificación de la enfermedad son los referidos para la hemofilia A.

Diagnóstico

Se usan criterios diagnósticos similares a los de la hemofilia A, si bien en este caso el factor deficitario es el IX (v. tabla 209-3). La utilización de sondas de DNA facilitará la identificación de las portadoras y el diagnóstico prenatal de la enfermedad.

Diagnóstico diferencial

Clínicamente, la hemofilia B no puede distinguirse de la hemofilia A. La dosificación de los factores permite diferenciar el problema. La disminución adquirida del factor IX se acompaña de un defecto de los restantes factores dependientes de la vitamina K.

Tratamiento

El tratamiento de elección es la utilización de concentrados plasmáticos de FIX purificado o preparado recombinante de la proteína. Los derivados plasmáticos se han sometido a inactivación vírica. El uso de 25-50 U/kg de factor IX suele ser suficiente para alcanzar una buena hemostasia. Dado que la vida media del factor IX es de unas 20 h, se pueden aconsejar infusiones del preparado cada 12 o 24 h. La existencia de concentrados de FIX de acción mantenida prolonga el esquema terapéutico clásico.

Complicaciones del tratamiento

Las complicaciones de la hemofilia B son las mismas que se han señalado en la hemofilia A. Sólo cabe indicar que la prevalencia de inhibidores contra el factor IX en los pacientes que la sufren y han sido politransfundidos es baja (inferior al 5%).

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

Comprende un grupo heterogéneo de diátesis hemorrágicas en cuanto a transmisión genética, manifestaciones clínicas, expresión biológica y mecanismos patogénicos de instauración. El denominador común de todas las formas de expresión de esta enfermedad es un trastorno cualitativo o cuantitativo del vWF circulante. El vWF forma parte de un grupo de moléculas de adherencia que desempeña un papel crucial en la interacción de las plaquetas con el subendotelio vascular. Además de ejercer esta función, actúa como proteína transportadora del factor VIII plasmático, lo que impide su aclaramiento rápido. El vWF adopta una estructura multimérica cuando circula en el plasma, y en su subunidad básica se han caracterizado lugares de unión específicos para las glucoproteínas de membrana plaquetaria Ib, IIb/IIIa, el colágeno, la heparina y el factor VIII.

Clasificación

La clasificación de la vWF agrupa más de 20 subtipos descritos en seis categorías. Distingue entre deficiencias cuantitativas parciales (tipo 1), cualitativas (tipo 2) y cuantitativas totales (tipo 3) de vWF plasmático. Los defectos cualitativos engloban cuatro subcategorías. El tipo 2A corresponde a defectos moleculares del vWF, con pérdida parcial o total de su funcionalidad, y el estudio de la estructura multimérica del vWF plasmático muestra ausencia de las formas de alto peso molecular. El tipo 2B

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

se caracteriza porque el vWF plasmático presenta una mayor afinidad de la proteína normal para ligarse a la glucoproteína Ib de la membrana plaquetaria. El tipo 2M engloba las variantes funcionales previamente descritas, donde existe una pérdida de la funcionalidad del vWF plasmático, pero la distribución multimérica de la proteína es normal. Finalmente, en el tipo 2N existe un defecto del vWF que le impide formar un complejo estable con el FVIII; la estructura multimérica del vWF es normal.

Prevalencia y genética

La enfermedad de von Willebrand (EvW) es la coagulopatía congénita más frecuente, aunque su verdadera prevalencia está aún por determinar, ya que las formas leves de la enfermedad pueden no diagnosticarse; no obstante, se ha indicado que las formas moderadas y leves pueden tener una prevalencia hasta del 1%. La prevalencia de las formas graves (tipo 3) oscila entre 0,1 y 5,3 casos por millón de habitantes. El tipo 1 es el más frecuente (75% de los casos), mientras que el 19% de los pacientes tiene formas variantes del tipo 2. En el tipo 1, así como en gran parte de las variantes del tipo 2, el patrón de herencia es autosómico dominante, de penetrancia incompleta y con expresión fenotípica altamente variable, incluso en miembros de una misma familia. El tipo 3 y alguna forma del tipo 2 tienen un patrón de herencia autosómico recesivo. Los individuos afectos pueden ser tanto homocigotos como dobles heterocigotos. Los heterocigotos suelen estar asintomáticos.
Como alteración molecular responsable de algunos casos de la enfermedad se han identificado diferentes anomalías en el gen que codifica la síntesis del vWF, localizado en el cromosoma 12. En individuos con el tipo 3 se han encontrado grandes deleciones del gen en el *locus* 12p12. Estos enfermos presentan inhibidores contra el vWF. Por el contrario, los pacientes que no desarrollan inhibidores no tienen grandes deleciones. Los defectos moleculares descritos en la EvW pueden consultarse en Internet.

Cuadro clínico

A diferencia de la hemofilia, las manifestaciones hemorrágicas más importantes de la enfermedad de von Willebrand son las mucocutáneas (fig. 209-6), mientras que las hemartrosis o las hemorragias musculares sólo se observan en el tipo 3 de la enfermedad, donde tampoco se detecta factor VIII:C. Las epistaxis, gingivorragias y metrorragias son las complicaciones más frecuentes. Pueden presentarse hemorragias gastrointestinales en el 10% de los enfermos, manifestación que en ocasiones se asocia a la presencia de malformaciones vasculares, angiodisplasias o telangiectasias hereditarias. En el tipo 1 el riesgo hemorrágico guarda relación generalmente con las tasas de vWF circulante, aunque en numerosas ocasiones la intensidad de las hemorragias varía notablemente incluso entre individuos de la misma familia. En el tipo 2, pese a la existencia de concentraciones elevadas de vWF circulante, al existir una anomalía cualitativa de la molécula pueden registrarse complicaciones hemorrágicas graves. La variante 2N puede confundirse con facilidad con la hemofilia A.

Figura 209-6 Gingivorragia en paciente con enfermedad de von Willebrand tras cepillado de dientes.

Diagnóstico

Puede sospecharse el diagnóstico en enfermos con antecedentes de hemorragias en mucosas e historia familiar positiva que afecta a ambos sexos. El tiempo de hemorragia suele estar alargado, pero al no ser una prueba consistente, ha sido sustituida por el estudio con el PFA-100. El TTPA puede ser normal o prolongado, según las tasas circulantes de factor VIII. Esta proteína está ausente en el tipo 3, reducida de forma variable en el tipo 1 y 2N y normal en algunas de las otras formas del tipo 2.
Para establecer el diagnóstico correcto es muy importante el estudio cuantitativo y funcional del vWF circulante, que en el tipo 1 se haya reducido, en el tipo 3 está ausente y en las variantes del tipo 2 puede presentar valores normales, aunque con actividad funcional alterada. En determinadas situaciones, como el embarazo o el postoperatorio inmediato, el diagnóstico del tipo 1 de la enfermedad puede ser complejo, ya que es posible que el vWF esté aumentado al comportarse como reactante de fase aguda.
La determinación funcional del vWF circulante se realiza mediante la investigación de la aglutinación de plasma rico en plaquetas del enfermo con ristocetina (RIPA). La intensidad de aglutinación plaquetaria guarda relación con la presencia de vWF plasmático, excepto en determinadas formas variantes del tipo 2. Dado que en determinadas trombocitopatías y en el cuadro conocido como *seudo-von Willebrand,* en el cual el defecto reside en la membrana plaquetaria, pueden aparecer defectos de aglutinación frente a la ristocetina, es conveniente dosificar el factor plasmático responsable de la aglutinación, conocido como *cofactor de la ristocetina.* Es aconsejable intentar clasificar a cada enfermo dentro de los diferentes subtipos de la enfermedad de von Willebrand. Su interés radica no sólo en establecer un diagnóstico, pronóstico y consejo genético correctos, sino que también puede ser un factor de consideración importante en la elección del tratamiento. El estudio de la composición multimérica del vWF plasmático facilita la clasificación en subtipos.
La prolongación del tiempo de hemorragia puede presentarse en determinadas trombocitopatías. En estos casos, el estudio de la actividad coagulante del factor VIII y los estudios de agregación plaquetaria pueden resolver las dudas diagnósticas. El síndrome de Bernard-Soulier cursa con prolongación del tiempo de hemorragia y nula aglutinación a la ristocetina, pero estos datos coexisten con valores normales de factor VIII y de cofactor de la ristocetina.

Tratamiento

La elección del tratamiento depende de la tipificación diagnóstica que se haya realizado. En el tipo 1 clásico de la enfermedad, el tratamiento de elección es el DDAVP, con el que se consigue corregir la anomalía de la hemostasia primaria y elevar considerablemente los valores de FVIII. En el tipo 3, así como en determinadas variantes del tipo 1, el DDAVP no es efectivo, por lo que se recomienda la administración de concentrados ricos en vWF.
El empleo de fármacos antifibrinolíticos puede ser un recurso terapéutico útil como profilaxis y tratamiento de hemorragias de la cavidad bucal e incluso de las menorragias. En ocasiones, en el control de estas últimas el empleo de estrógenos o anticonceptivos orales puede ser beneficioso.
El 10% de los pacientes con enfermedad de von Willebrand de tipo 3 que han recibido politransfusión desarrolla anticuerpos precipitantes contra el vWF. La aparición de los inhibidores dificulta enormemente el tratamiento.

■ OTRAS COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS

Trastornos de los factores de la fase de contacto

La precalicreína, los cininógenos de alto y bajo peso molecular y los factores XI y XII son las proteínas tradicionalmente implicadas en la fase de activación de coagulación, conocida como *fase de contacto.* Con excepción de la deficiencia de factor XI, todas las demás tienen escasa relevancia clínica.
La deficiencia de factor XI, también conocida como *hemofilia C,* cursa con hemorragias, aunque habitualmente de intensidad leve, no comparables

a las de las otras hemofilias. La prevalencia de esta deficiencia es especialmente alta en la raza judía de origen asquenazí, en la que llega a afectar al 10% de la población. Si fuera necesario el tratamiento o la profilaxis de las complicaciones hemorrágicas, el tratamiento de elección debe ser concentrado plasmático de FXI o, en su defecto, debe indicarse la administración de plasma fresco sometido a inactivación vírica.

Deficiencia de factor X

Las formas heterocigotas de enfermedad no cursan con expresión clínica, mientras que las formas homocigotas presentan hemorragias no distinguibles de las de otras coagulopatías congénitas. El tipo de herencia es autosómico recesivo incompleto. En el tratamiento de las hemorragias deben utilizarse concentrados plasmáticos de factores del complejo protrombínico.

Deficiencia de factor VII

En la anomalía del factor VII existe una elevada heterogeneidad molecular, que se expresa por la diferente reacción del plasma a tromboplastinas de distintos orígenes. Su expresividad clínica también es heterogénea, y en general la tasa circulante de factor VII no está relacionada con la sintomatología hemorrágica. En las deficiencias graves, las hemorragias pueden ser intensas, y es especialmente elevada la incidencia de hemorragia cerebral en los primeros años de vida. Curiosamente, en algunos pacientes con deficiencias graves de factor VII se han descrito complicaciones trombóticas. El factor VII activado recombinante es el tratamiento de elección en episodios hemorrágicos graves.

Deficiencia de factor V

Las formas homocigotas de enfermedad suelen ser las únicas que presentan clínica hemorrágica, sin que existan manifestaciones específicas que definan la deficiencia. Una actividad coagulante de factor V superior al 10% puede ser suficiente para evitar los efectos hemorrágicos. Al no existir concentrados específicos de factor V, en caso de ser necesarios la profilaxis o el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas, debe utilizarse plasma fresco sometido a inactivación vírica.

Deficiencia de factor II (protrombina)

La anomalía congénita de protrombina, tanto cuantitativa como cualitativa (disprotrombinemia), constituye una rara deficiencia congénita. Las manifestaciones clínicas están en relación con la actividad funcional de la protrombina circulante. El tratamiento y la profilaxis de los episodios hemorrágicos pueden realizarse con concentrados plasmáticos de complejo protrombínico.

Anomalías del fibrinógeno

La mayoría de las alteraciones congénitas del fibrinógeno se corresponden con alteraciones funcionales de la molécula, más que a deficiencias cuantitativas. Al ser el fibrinógeno una glucoproteína de gran tamaño, compuesta por tres cadenas glucopeptídicas codificadas por genes diferentes, hace posible un buen número de alteraciones moleculares (http://site.geht.org/site/Pratiques-Professionnelles/Base-de-donnees-Fibrinogene/Base-de-donnees/Base-de-donnees-des-variants-du-Fibrinogene_40.html). Sólo existe repercusión clínica si la alteración molecular afecta a un dominio funcional de la molécula. Aproximadamente el 45% de las disfibrinogenemias presenta clínica hemorrágica, en general moderada o leve, y un número similar de casos se hallan asintomáticos durante toda la vida. El 10%-15% restante presenta clínica trombótica.

El diagnóstico de disfibrinogenemia congénita debe sospecharse al comprobar la discrepancia entre la actividad coagulante del fibrinógeno circulante y el material detectable por otros procedimientos.

Los pacientes con afibrinogenemia o hipofibrinogenemia intensa pueden presentar graves complicaciones hemorrágicas desde el nacimiento; un rasgo característico es la hemorragia del cordón umbilical. Las hemorragias en las mucosas son más frecuentes que en otras coagulopatías congénitas, excepto en la enfermedad de von Willebrand. El tratamiento debe realizarse con concentrados específicos de fibrinógeno plasmático.

Deficiencia de factor XIII

La existencia de antecedentes personales y familiares de hemorragia, con normalidad en las pruebas coagulométricas usadas habitualmente, puede sugerir una deficiencia del factor XIII. Una prueba diagnóstica sencilla es el estudio de la solubilidad del coágulo en urea o ácido monocloroacético.

Se considera un defecto raro del sistema hemostásico, sin que se haya establecido su prevalencia. La deficiencia homocigota se expresa clínicamente como un cuadro hemorrágico moderado o grave. La presencia de hemorragias en el cordón umbilical y en el SNC, así como el retraso en la cicatrización de heridas y la existencia de abortos de repetición, son los rasgos clínicos más característicos de esta deficiencia. La profilaxis y el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas pueden realizarse con plasma sometido a inactivación vírica o concentrados plasmáticos de factor XIII.

La Red Europea de Raros Trastornos Hemorrágicos (http://www.rbdd.eu/) proporciona una detallada relación de las alteraciones moleculares descritas en las diferentes coagulopatías congénitas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bergman GE. Progress in the treatment of bleeding disorders. Thromb Res 2011;127(Suppl 1):S3-5.

Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, Van den Berg HM, Srivastava A. For the Subcommittee on factor VIII, factor IX and rare coagulation disorders. J Thromb Haemost 2014;12:1935-9.

Kumar R, Carcao M. Inherited abnormalities of coagulation. Heamophilia, von Willebrand disease, and beyond. Pediatr Clin N Am 2013;60:1419-41.

Oldenburg J. Optimal treatment strategies for haemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. Blood 2015;125:2038-44.

Palla R, Peyvandy F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders:diagnosis and treatment. Blood 2015;125:2052-61.

TRASTORNOS ADQUIRIDOS DE LA COAGULACIÓN

V. Vicente García

Los trastornos adquiridos de la coagulación pueden deberse a un defecto de síntesis de los factores formadores de fibrina, a un exceso de su consumo o hiperdestrucción de los mismos, así como a la presencia de anticoagulantes circulantes frente a alguno de los componentes que intervienen en la formación de fibrina.

DÉFICITS DE SÍNTESIS DE LOS FACTORES PROCOAGULANTES

Son de dos tipos: la deficiencia de los factores dependientes de la vitamina K y la deficiencia de síntesis de factores hemostáticos en la enfermedad hepatocelular.

Déficit de síntesis de los factores dependientes de la vitamina K

Concepto

Afecta la protrombina y los factores VII, IX y X, que se originan en el hepatocito y requieren la vitamina K para la adecuada γ-carboxilación de estos factores, lo que les confiere la propiedad de unión al calcio y a receptores celulares. La deficiencia de vitamina K motiva la síntesis de proteínas funcionalmente inactivas que conduce a una hemostasia defectuosa.

Etiología

Aporte deficitario de vitamina K

En el adulto, basta la ingestión de 1 mg/día de vitamina K para evitar su deficiencia.

Hipocoagulabilidad fisiológica neonatal

Se debe a déficit de aporte de vitamina K y a la inmadurez funcional del hígado, en particular en los prematuros. La falta de aporte es causada por deficiente ingestión, a la pobreza de la leche materna en vitamina K

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

y a que el intestino, estéril en los primeros días, no puede sintetizar la vitamina K endógena. Puede cursar con hemorragia intracraneal o digestiva (melena de recién nacido) en los primeros días de vida, lo que constituye la clásica enfermedad hemorrágica del recién nacido. Una forma tardía de esta enfermedad, con clínica similar, se presenta entre las 2 y 12 semanas de vida, también por déficit de vitamina K.

Absorción defectuosa de vitamina K

Las fístulas biliares y la ictericia obstructiva favorecen la avitaminosis K al impedir su absorción intestinal en ausencia de sales biliares. El tratamiento con colestiramina, que se fija a las sales biliares, reduce la absorción de vitamina K. Otras causas son las lesiones o defectos de la mucosa intestinal, como resecciones amplias o desviaciones intestinales, fístulas yeyunales, esprúe y ciertas enterocolitis crónicas.

Antagonistas de la vitamina K

La causa más frecuente de déficit de factores dependientes de la vitamina K es la anticoagulación con antivitaminas K. Más raro es el déficit grave de estos factores por envenenamiento o intoxicación con raticidas de tipo warfarínico de larga duración.

Cuadro clínico

En general hay equimosis y hematomas, así como hemorragias en mucosas, sobre todo hematurias y menorragias. Son excepcionales la púrpura petequial y las hemorragias intraarticulares. Las hemorragias por exceso de cumarínicos pueden ser a veces muy graves e incluso causar la muerte.

Diagnóstico

Se manifiesta por un TP alargado. La prolongación del TTPA traduce un déficit de protrombina o de factores IX y X.

Tratamiento

Vitamina K

La administración oral o i.v. de vitamina K es eficaz. Su efecto es retardado, por requerir un período de latencia entre 8 y 12 h para que su efecto se traduzca en incremento de factores funcionantes; es más rápido por vía i.v. El preparado de mayor eficacia y de elección es la vitamina K_1 o fitomenadiona. Las carencias de aporte se corrigen con vitamina K p.o., a dosis de 1-2 mg/día. En las deficiencias de absorción y transporte de vitamina K, su administración debe ser por vía parenteral.

Son suficientes dosis diarias moderadas (20-25 mg/día, que serán menores en niños y neonatos), que deben aumentarse si existe afección hepática asociada (sin superar los 50 mg). Pacientes malnutridos o en tratamiento prolongado con antibióticos de amplio espectro deberían recibir 5 mg de vitamina K profilácticamente (5 mg p.o. o s.c. dos veces a la semana). La profilaxis de la enfermedad hemorrágica del recién nacido se logra con 2 mg p.o. o 1 mg i.m. de vitamina K en las primeras horas de vida (0,2 mg en prematuros).

Tratamiento sustitutivo

En los casos en los que se requiere un efecto hemostático inmediato por riesgo vital inminente puede ser necesaria la administración de concentrados de factores del complejo protrombínico (CCP).

Enfermedad hepatocelular

Concepto

La diátesis hemorrágica en la enfermedad hepática es multifactorial. Existe una disminución de los factores de síntesis en el hepatocito (todos, con excepción del factor VIII), disfibrinogenemia, y, cuando se asocia a colestasis, produce un defecto de la absorción de la vitamina K. Los pacientes pueden no almacenar adecuadamente esta vitamina, lo que contribuye a la coexistencia de un cierto déficit de la misma. También falla la síntesis de las proteínas C, S y antitrombina (AT), principales inhibidores de la coagulación, lo que, conjuntamente a una alteración del aclaramiento de los factores activados, induce un estado de hipercoagulabilidad, al que cada vez se le da más importancia. Ello facilita una coagulación intravascular diseminada (CID) crónica, una mayor tendencia a trombosis en cavidad abdominal y también una fibrinólisis aumentada (ya exacerbada de por sí por la disminución de la síntesis de la α_2-antiplasmina y PAI-1). Los déficits de síntesis de otros factores de coagulación sólo ocurren en hepatopatías graves, tal como el factor V, y constituye un indicador de afección hepática más sensible que el descenso de los factores dependientes de la vitamina K. Además de una hipofibrinogenia por defecto de síntesis puede existir una disfibrinogenemia. Las plaquetas disminuyen en número (cuando hay hiperesplenismo asociado) y se altera su función (por afección de glucoproteínas de membrana), lo que contribuye a la clínica hemorrágica. Además, la hipertensión portal favorece la hemorragia por varices esofágicas o por *ulcus* péptico.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas pueden ser menos graves de lo que cabría esperar para los niveles de los factores que en ocasiones se observan, lo que se relaciona con defecto de síntesis concomitante de los inhibidores de la coagulación previamente mencionados. Por otra parte, trombosis portales no son infrecuentes en pacientes con cirrosis hepática.

Diagnóstico

Se manifiesta por un TP alargado. La prolongación del TTPA traduce un déficit de protrombina o de factores IX, X y V. La hipofibrinogenemia se detecta por alargamiento del TT y mediante la dosificación del fibrinógeno.

Tratamiento

Vitamina K

Es ineficaz salvo en la medida que exista un componente carencial asociado (por colestasis o inadecuado almacenamiento vitamínico).

Antifibrinolíticos

Los antifibrinolíticos p.o. o i.v., el ácido tranexámico (25 mg/kg de peso cada 6-8 h), o el ε-aminocaproico (EACA, 100 mg/kg de peso cada 6-8 h, máximo 30 g/día) pueden prevenir las hemorragias en determinadas situaciones, como, por ejemplo, en extracciones dentarias.

Acetato de desmopresina

Administrado i.v. a dosis de 0,3 μg/kg de peso, el acetato de desmopresina (DDAVP) se puede emplear preventivamente en las hepatopatías por tener un efecto hemostásico, aunque fugaz (6-8 h).

Tratamiento sustitutivo

Durante años se ha utilizado el plasma fresco como terapia sustitutiva. Sin embargo, es conocido que sería necesario transfundir un volumen importante de plasma para incrementar de forma eficaz los niveles de proteínas del sistema de coagulación. La utilización de plasma debe ser restringida. En caso de complicación hemorrágica grave podrían indicarse los CCP.

Anticoagulantes adquiridos

Se considera que existe hipocoagulabilidad por anticoagulante circulante o adquirido cuando aparece un inhibidor frente a la trombina o algún componente que interviene en su síntesis. Se distinguen tres grandes grupos: a) anticuerpos específicos de proteínas de la hemostasia; b) no específicos, como el síndrome antifosfolipídico (SAF), y c) fármacos antitrombóticos (heparinas, pentasacáridos, anticoagulantes de acción directa, entre otros). Se referirán aquí los dos primeros.

Anticuerpos específicos de proteínas de la hemostasia

Aloanticuerpos

Los pacientes con deficiencias hereditarias de proteínas de la hemostasia pueden desarrollar aloanticuerpos dirigidos a ellas, tras recibir tratamiento sustitutivo, por inmunización frente a la molécula exógena de la que son deficitarios. Los más frecuentes son los antifactor VIII, seguidos de los antifactor IX. Un 20%-30% de los pacientes con hemofilia A grave y moderada, tras terapia sustitutiva, desarrolla estos anticuerpos. La aparición de inhibidores frente al vWF es una complicación rara de la enfermedad de von Willebrand y suele ocurrir en el tipo 3, por deleción del gen del vWF.

El cuadro *clínico* consiste en hemorragias difíciles de tratar, por lo que son una de las complicaciones más temidas.
El *diagnóstico* debe sospecharse ante la respuesta inadecuada al tratamiento sustitutivo. Pueden ser anticuerpos neutralizantes detectados *in vitro* por alteraciones de las pruebas básicas de la hemostasia, que no se corrigen al mezclar el plasma del paciente con plasma normal. Otras veces son anticuerpos no neutralizantes, que aceleran el aclaramiento del factor exógeno y que requieren para su detección estudios de recuperación o semivida *in vivo* del factor exógeno infundido. Por su importancia clínica en hemofilia A y B, según el tipo de respuesta anamnésica a la infusión del factor deficiente, los pacientes se clasifican en dos tipos: «bajo respondedor» cuando la exposición al factor produce mínimo aumento en el título del inhibidor y con títulos bajos del anticuerpo (igual o inferiores a 5 unidades Bethesda [UB]), y «alto respondedor» cuando la exposición al factor es seguida por un rápido incremento en el título de inhibidor (superior a 5 UB).
El *tratamiento* debe dirigirse en primer lugar al control de forma inmediata de las manifestaciones hemorrágicas y, en segundo lugar, a la posible erradicación del inhibidor (inmunotolerancia). El tipo de tratamiento depende de numerosos factores como el título del inhibidor, el tipo de respuesta (altos o bajos respondedores), la naturaleza y la intensidad de la hemorragia. Ante títulos bajos suele ser suficiente el incremento de la dosis de concentrado infundido, que supera los niveles del inhibidor hasta alcanzar valores de factor circulante entre 30-50 UI/dL. En pacientes con inhibidores de alto título o de alta respuesta es necesario el uso de agentes vicariantes tales como los CCP activados y el concentrado de factor VIIa recombinante. La erradicación del inhibidor a largo plazo puede intentarse a través de uno de los múltiples protocolos de inmunotolerancia basados en la administración continuada de factor, combinada o no con terapia inmunodepresora.

Autoanticuerpos

Los anticuerpos frente al factor VIII y, más raramente, frente al IX y otros aparecen espontáneamente en sujetos sanos o asociados a diferentes situaciones clínicas (fármacos, paraproteínas, enfermedades autoinmunes, embarazo) y constituyen la denominada *hemofilia adquirida.* El cuadro *clínico* se caracteriza por diátesis hemorrágica de intensidad variable, a veces muy grave.
El *diagnóstico* debe sospecharse ante una hemorragia de causa no justificada en un paciente sin historia previa de diátesis hemorrágica. A diferencia de los aloanticuerpos, los autoanticuerpos suelen presentar en el laboratorio una cinética de reacción compleja con la proteína diana.
El *tratamiento* de la enfermedad de base o del problema subyacente debe realizarse siempre que sea posible. Además, el enfoque terapéutico debe dirigirse al control de forma inmediata de las manifestaciones hemorrágicas y, en segundo lugar, a la posible erradicación del inhibidor. En pacientes con hemorragia importante puede ser necesario el uso de agentes vicariantes como los CCP activados y el concentrado de factor VIIa recombinante. Salvo en situaciones clínicas autolimitadas o leves, la erradicación del inhibidor requiere tratamiento inmunodepresor.

Anticoagulante lúpico y anticuerpos antifosfolipídicos

Concepto

Hay que distinguir dos situaciones diferentes: a) el SAF, y b) los procesos asociados a anticuerpos antifosfolipídicos, tales como enfermedad valvular cardíaca, nefropatía, *livedo reticularis,* trombocitopenia, cuadros neurológicos y SAF catastrófico (cuadro 209-4). No hay un mecanismo único que explique el desarrollo de trombosis en los pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos.

Cuadro clínico

El SAF se define como un trastorno autoinmune y sistémico de hipercoagulabilidad caracterizado por trombosis venosas o arteriales recurrentes y/o una historia obstétrica adversa (pérdidas fetales, alta prematuridad y preeclampsia), asociados a la presencia de anticuerpos antifosfolipídico (positividad persistente de anticoagulante lúpico [AL], anticardiolipina [ACA], especialmente de tipo IgG, y anticuerpos β_2-glucoproteína I, o ambos).

Cuadro 209-4 Situaciones asociadas a anticoagulante lúpico y anticuerpos antifosfolipídicos

Lupus eritematoso sistémico
Infecciones diversas
Infección por el HIV
Insuficiencia renal
Artritis reumatoide
Síndrome de Takayasu
Aplasia medular
Púrpura trombocitopénica idiopática
Síndrome de Raynaud
Colitis ulcerosa
Síndrome de Behçet
Hipotiroidismo
Enfermedad de Addison
Fiebre reumática
Tratamiento con fenotiazinas

HIV: virus de la inmunodeficiencia humana.

En los procesos asociados a anticuerpos antifosfolipídicos no se conoce bien su significado. El anticoagulante lúpico aparece en el 10%-50% de los enfermos con LES, de donde procede su denominación. Aunque este tipo de anticuerpos actúan *in vitro* como anticoagulantes, *in vivo* se asocian a trombosis y, de hecho, se consideran factores de riesgo trombofílico, para constituir una de las trombofilias adquiridas más frecuentes. Rara vez se asocian a diátesis hemorrágica, y cuando así ocurre suele coexistir una trombocitopenia grave o deficiencia de algún factor de la coagulación (hipoprotrombinemia). Su forma catastrófica, muy poco frecuente, se caracteriza por trombosis microangiopática diseminada, hemorragia alveolar, síndrome de distrés respiratorio, ictus, osteonecrosis, trombosis venosa a cualquier nivel y fracaso multiorgánico.

Diagnóstico

El diagnóstico del SAF se fundamenta en criterios clínicos y de laboratorio.

Criterios clínicos

Son los siguientes:

- Trombosis venosa, arterial o de pequeños vasos, en cualquier localización.
- Morbilidad obstétrica complicaciones obstétricas (pérdidas fetales no explicables después de la semana 10 de gestación, partos prematuros antes de la semana 34, o tres o más abortos consecutivos sin explicación antes de la semana 10 de gestación).

Criterios de laboratorio

La presencia del AL se pone de manifiesto mediante las pruebas que reflejan la conversión de protrombina en trombina por el factor X con prolongación TP y especialmente del TTPA y del veneno de Russell, falta de corrección de la prolongación con plasma normal y, por el contrario, corrección con la adición de fosfolípidos plaquetarios. Otros anticuerpos con trascendencia clínica son los ACA y anti β_2-glucoproteína I. Estos últimos se detectan mediante técnicas inmunológicas. Constituyen criterios diagnósticos: a) presencia de AL en plasma en dos o más ocasiones diferentes separadas por al menos 12 semanas; b) ACA de isotipos IgG o IgM en suero o plasma en título alto o medio, y c) anticuerpos anti β_2-glucoproteína I de isotipos IgG o IgM en suero o plasma en dos o más ocasiones separadas al menos por 12 semanas. Se acepta este diagnóstico cuando existen al menos un criterio clínico y uno de laboratorio.

Tratamiento

En pacientes con SAF con episodios trombóticos se recomienda terapia anticoagulante prolongada. La profilaxis antitrombótica está indicada en situaciones de riesgo, tales como intervenciones quirúrgicas y embarazo. En casos recurrentes se suele asociar a salicilatos a dosis bajas. Los inmunodepresores y glucocorticoides tienen eficacia variable.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 209-5 Situaciones clínicas que pueden causar CID

Sepsis/infección grave (por bacterias, virus, hongos, parásitos o rickettsias)
Politraumatismo y lesiones tisulares
Aplastamiento
Traumatismo cerebral
Intervenciones quirúrgicas mayores
Embolia grasa
Quemaduras graves
Neoplasias
Tumores sólidos
Síndromes linfoproliferativos y mieloproliferativos
Síndromes obstétricos
Desprendimiento precoz de placenta
Embolia de líquido amniótico
Preeclampsia y eclampsia
Feto muerto retenido
Anomalías vasculares
Síndrome de Kasabach-Merritt
Aneurismas aórticos
Otras malformaciones vasculares
Procesos inmunológicos graves (reacciones transfusionales graves, conectivopatías, rechazo agudo de trasplantes)
Reacciones alérgicas/tóxicas graves (fármacos, venenos de serpiente)

CID: coagulación intravascular diseminada.

Síndrome de von Willebrand o enfermedad de von Willebrand adquirida

Se asocia a múltiples situaciones, como síndromes linfo- y mieloproliferativos, disproteinemias, gammapatías monoclonales y mieloma múltiple. La etiopatogenia es muy heterogénea y difiere según las diferentes enfermedades asociadas. La clínica hemorrágica es similar a la descrita en la enfermedad congénita. Frecuentemente, la alteración del vWF se asemeja a la EvW de tipo 2A, con disminución de los multímeros de alto peso molecular. El tratamiento es el de la enfermedad subyacente. Pueden utilizarse con éxito desigual los recursos terapéuticos de la forma congénita.

■ COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

Concepto

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un síndrome adquirido caracterizado por activación intravascular de la coagulación sin localización específica, por múltiples causas posibles. No es una entidad por sí misma, sino que ocurre siempre como complicación de una enfermedad subyacente (cuadro 209-5). Trombosis y hemorragia pueden acontecer en diferentes lugares y con intensidades variables. El espectro trombótico va desde los signos de laboratorio de hipercoagulabilidad sin significación clínica hasta un extenso depósito intravascular de fibrina que bloquea la circulación en los vasos de calibre pequeño y mediano, y se manifiesta por isquemia tisular. La intensidad de la hemorragia va desde una pérdida sanguínea leve en los lugares de lesión hasta la hemorragia masiva con compromiso vital. En el curso de la CID, como fenómeno secundario, el sistema fibrinolítico se activa concomitantemente con la coagulación intravascular, y muchas veces es insuficiente para contrarrestar la formación de fibrina intravascular.

Etiopatogenia

Dada la diversidad de situaciones que pueden dar lugar al cuadro heterogéneo conocido como *CID,* se han implicado diferentes y distintos mecanismos etiopatogénicos responsables del mismo. La CID puede ser generada en el contexto de un cuadro séptico, proceso tumoral, embolismo de líquido amniótico, feto muerto retenido, etc. Por ello, los mecanismos responsables de la activación de la coagulación son muy diferentes.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico. Se acepta que, para establecer el diagnóstico de CID, debe demostrarse la presencia de alguna de las condiciones clínicas que se pueden asociar a esta complicación. Puede dominar el cuadro clínico trombótico o el hemorrágico, o aparecer ambos simultáneamente (síndrome trombohemorrágico), lo que no facilita la elección clínica del tratamiento apropiado. La forma de presentación más común consiste en hemorragias cutáneas (petequias, equimosis) y en los tejidos lesionados por intervenciones quirúrgicas o por una enfermedad subyacente.
Diagnóstico biológico. No existe una única prueba de laboratorio que permita establecer o descartar el diagnóstico de CID de manera específica. No obstante, una combinación de pruebas analíticas (preferiblemente seriadas) permite establecer el diagnóstico en la mayoría de los pacientes con un aceptable grado de certeza.
En la práctica el diagnóstico se basa en los siguientes datos: 1) enfermedad subyacente asociada con CID; 2) trombocitopenia inferior a 100×10^9/L o rápido descenso del recuento plaquetario; 3) alargamiento del TP y TTPA; 4) presencia de productos de degradación de la fibrina: dímero D, y 5) descenso de AT y proteína C. Son opcionales la concentración de fibrinógeno, ya que su descenso tiene una especificidad inferior al 30%, y la presencia de esquistocitos en sangre circulante que no son exclusivas de la CID, dado que pueden aparecer en cualquier microangiopatía. Otras pruebas de interés en laboratorios más especializados son la determinación de fibrina soluble, los complejos trombina-AT y el fragmento 1 + 2 de la protrombina.
Se distingue una forma de CID franca o descompensada, con alteración de todas las pruebas convencionales (tiempo de protrombina, fibrinógeno, PDF y plaquetas) y otra latente, larvada o compensada, cuando uno o dos de los parámetros anteriores son normales. Estas distintas formas se basan en los mecanismos de compensación del hígado (síntesis de fibrinógeno) y de la médula ósea (producción de plaquetas).
Diagnóstico diferencial. Debe realizarse con otras coagulopatías adquiridas, fundamentalmente hepatopatías (de curso clínico más crónico), púrpura trombótica trombocitopénica (normalidad de las pruebas de cribado y del dímero D) e hiperfibrinólisis primaria (recuento plaquetario y AT en límites normales y ausencia de esquistocitos).

Tratamiento

Dada su gran heterogeneidad no es de extrañar que no existan guías clínicas basadas en la evidencia científica o protocolos concretos de su tratamiento, sino más bien recomendaciones en diferentes aspectos.

Tratamiento etiológico

Es fundamental, pero puede no ser suficiente, ya que una vez instaurada produce una respuesta inflamatoria sistémica, que puede progresar; es preciso el tratamiento de apoyo con el fin de reducir su morbimortalidad. La trombocitopenia intensa y los valores bajos de los factores de la coagulación por sí solos no deben ser la base del tratamiento sustitutivo, el cual constituye un acercamiento terapéutico racional en pacientes con hemorragia activa, o en aquellos que vayan a ser sometidos a procedimientos invasivos, o en el postoperatorio precoz. La realización periódica de las pruebas básicas de coagulación ayuda en la monitorización del tratamiento sustitutivo y de la evolución de la CID.

Tratamiento sustitutivo

Plasma fresco congelado inactivado y concentrados de factores de la coagulación

No existe evidencia científica de la eficacia del plasma utilizado de forma profiláctica. Se precisan grandes volúmenes (10-15 mL/kg) de plasma para corregir el defecto de la coagulación. Los CCP evitan este obstáculo, aunque carecen de factores esenciales como el factor V. Además, contienen factores activos que pueden potenciar la activación de la hemostasia, por lo que deben emplearse con precaución. Los defectos específicos, como la hipofibrinogenemia, son susceptibles de tratamiento con concentrados de fibrinógeno.

Concentrados de plaquetas

Se recomiendan en pacientes con CID, trombocitopenia grave y hemorragia activa, así como en situaciones de riesgo hemorrágico. En general se

administran a pacientes con hemorragia y recuentos plaquetarios menores de 50×10^9/L. En pacientes sin diátesis hemorrágica se recomienda su administración si la cifra de plaquetas es inferior a $10\text{-}20 \times 10^9$/L.

Concentrados de hematíes

Pretende mantener una adecuada oxigenación tisular; se indican cuando hay marcado descenso de la Hb debido bien a hemorragia o a angiohemólisis graves.

Tratamiento anticoagulante

El empleo de las heparinas en la CID es aún motivo de controversia. No se ha logrado demostrar su efecto beneficioso en ensayos clínicos controlados. Se considera contraindicada en pacientes con hemorragia activa o con lesión del sistema nervioso central. Están indicadas a dosis terapéuticas ante tromboembolia confirmada, isquemia de partes acras y en la púrpura *fulminans.* En algunas de estas situaciones puede ser beneficiosa la tromboprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular (HBPM). En el cáncer y en la enfermedad tromboembólica venosa se recomienda tratamiento a largo plazo con HBPM a dosis terapéuticas.

Fármacos antifibrinolíticos (ácidos tranexámico y ε-aminocaproico)

Rara vez se recomiendan en la CID. La fibrinólisis es necesaria para eliminar los trombos de la microcirculación, y por ello su empleo puede consolidar la CID para fomentar una trombosis diseminada. Pueden estar indicados en la hemorragia crítica con evidencia de hiperfibrinólisis en las pruebas de laboratorio y que no responda a otros tratamientos.

Inhibidores fisiológicos de la coagulación

Antitrombina

La antitrombina (AT) suele encontrase disminuida en la CID. Sin embargo, su efectividad terapéutica en CID no ha podido ser demostrada.

Proteína C

La proteína C (PC) puede disminuir en la CID, propiciando la enfermedad tromboembólica. La PC activada (PCa) recombinante (*drotrecogin α,* Drot AA), a dosis de 24 μg/kg de peso y hora, ha demostrado su efecto beneficioso. Ejerce una marcada acción antiinflamatoria importante en la sepsis.

Otros recursos

Tratamiento fibrinolítico. La experiencia es muy escasa, con excepción de algunos casos de púrpura fulminante.
Medicación antifuncionalismo plaquetario. No está demostrada su eficacia.

■ SÍNDROMES DE HIPERCONSUMO LOCALIZADO

En ciertas situaciones puede producirse consumo de plaquetas y de factores de coagulación similar al de la CID, pero limitado a un territorio anatómico. Su intensidad puede ser tal que provoque un proceso hemorrágico generalizado. Ocurre principalmente en las situaciones descritas a continuación.

Aneurisma aórtico

Los grandes aneurismas pueden originar un consumo intenso de plaquetas y fibrinógeno con aparición de hemorragias con una mortalidad próxima al 50%. El tratamiento de elección es la reparación quirúrgica, que tiene un alto riesgo debido a la escasa respuesta a la terapéutica sustitutiva.

Hemangiomas de gran tamaño

Por lo general afectan a niños. La intervención quirúrgica, si es posible, es el tratamiento de elección. Se ha intentado también trombosarlos.

Nefropatías

Las más habituales son el rechazo renal hiperagudo de un trasplante y glomerulonefritis, en ocasiones asociada a LES. La activación local de procesos autoinmunes intensos puede ser el origen de esta forma de coagulopatía. Se ha recomendado el tratamiento con heparina, aunque la medida más eficaz es el tratamiento de la causa desencadenante.

■ HIPERFIBRINÓLISIS PRIMARIA

Salvo la inducida por los tratamientos fibrinolíticos, la hiperfibrinólisis primaria es una situación muy infrecuente. Acontece cuando se produce un aumento de la plasmina circulante. Puede aparecer tras cirugía o lesiones de tejidos ricos en activador del plasminógeno (cánceres de páncreas o de próstata y en algunas formas de leucemia aguda). Se ve en ocasiones en la enfermedad hepática, especialmente en la cirrosis, debido a disminución del aclaramiento del t-PA.

Diagnóstico

Es difícil de diferenciar de la hiperfibrinólisis secundaria a CID. Se aprecia una disminución del plasminógeno, de la α_2-antiplasmina y del fibrinógeno. El recuento plaquetario es normal. Un incremento de los PDF desproporcionado en relación con el incremento de dímero D apoya su diagnóstico.

Tratamiento

Se basa en la reposición hemoterápica necesaria y en el empleo de fármacos antifibrinolíticos (EACA a 100 mg/kg de peso al día, o el ácido tranexámico a 10 mg/kg de peso al día). Ante sospecha de una CID subyacente deben administrarse asociados a heparina.

■ ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA EN LA TRANSFUSIÓN MASIVA

Cuando una transfusión aporta un volumen equivalente a la volemia o mayor en menos de 24 h se traduce en una pérdida fundamentalmente de plaquetas y de factores de la coagulación, en especial del FV y FVIII y, en ocasiones, de hemorragia microvascular. Puede ser necesaria la transfusión de plaquetas en situación de hemorragia activa. La disminución de factores no llega a comprometer la hemostasia y además se recupera con rapidez. No se recomienda el uso de pautas profilácticas.

■ AMILOIDOSIS

Algunos pacientes con amiloidosis presentan una diátesis hemorrágica caracterizada por equimosis espontáneas, púrpura, hemorragias mucosas, incluso hemartrosis o hematomas intramusculares. Se asocia a un déficit de factor X (y en ocasiones del factor IX) debido a la fijación del factor X a las fibras de amiloide. Suele ser refractario a las transfusiones de plasma y es de mal pronóstico. Los CCP pueden ser de ayuda en ocasiones. Si se aprecian datos sugerentes de fibrinólisis exacerbada, la administración de agentes antifibrinolíticos puede ser de utilidad.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 2013;368:1033-44.

Thachil J, Falanga A, Levi M, Liebman H, Di Nisio M. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2015;13:671-5.

Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. N Engl J Med 2011;365:147-56.

TROMBOSIS

V. Vicente García

■ CONCEPTO

La generación de un trombo *in vivo* es la consecuencia patológica de la activación del mecanismo hemostático normal. Una vez formado, según su tamaño y localización, puede ocupar totalmente la luz del vaso (trombo oclusivo), con obstrucción del flujo e isquemia o infarto de órganos, o adherirse a un solo lado de la pared (trombo mural), en cuyo caso persiste el flujo sanguíneo a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

través del vaso afecto. La patología vascular, que incluye la trombosis arterial o venosa y los procesos embólicos, constituye en la actualidad la causa más importante de enfermedad y muerte en los países desarrollados.

ETIOPATOGENIA

En 1856, Virchow postuló su teoría, según la cual la tríada formada por las estructuras vasculares, el flujo sanguíneo y los factores plasmáticos circulantes tenía gran importancia en la patogenia de la trombosis. Esta teoría aún sigue vigente, y se acepta, de forma generalizada, que es la interacción de estos factores la que condiciona la aparición de una trombosis en el compartimiento vascular. Esto explica que la trombosis sea considerada como una enfermedad de origen multifactorial. En la trombosis arterial, la alteración de la pared vascular y la activación plaquetaria desempeñan el papel más importante (trombo blanco). En la venosa, la estasis circulatoria y las alteraciones de los mecanismos de hemostasia son los factores con mayor relevancia patogénica, sin que se haya demostrado que la lesión de la pared del vaso desempeñe un papel significativo. El trombo venoso es habitualmente rico en fibrina y hematíes (trombo rojo).

Pared del vaso

El endotelio normal actúa como una barrera natural, que previene la formación del trombo en la pared del vaso y evita que los constituyentes de la sangre interaccionen con las estructuras subendoteliales. Existen en el endotelio una serie de mecanismos capaces de limitar la formación y el crecimiento del trombo. Dichos mecanismos son muy diversos y actúan a niveles diferentes. Entre ellos tienen gran importancia dos moduladores de la actividad de la trombina: el heparansulfato, un glucosaminoglucano que cataliza la inhibición de trombina y factor Xa por antitrombina, y la trombomodulina, que unida a la trombina es capaz de aumentar la capacidad de esta última de activar a la proteína C, unida a su receptor endotelial (EPCR), la cual, una vez activada, impide la formación de trombina mediante la inhibición de los factores Va y VIIIa. Por otra parte, el endotelio libera t-PA, lo que provoca la activación de la fibrinólisis. Asimismo, sintetiza PGI_2, que inhibe la agregación plaquetaria, ácido 13-hidroxioctadecadienoico, que inhibe la adherencia plaquetaria, y óxido nitroso, capaz de inhibir la adherencia y la agregación.

En las arterias la trombogénesis se promueve por la pérdida del endotelio, que puede deberse a estrés hemodinámico, productos derivados del tabaco, aumento de colesterol y enzimas liberadas por plaquetas y leucocitos. La trombosis arterial casi siempre ocurre como una complicación de la arteriosclerosis. La aterotrombosis es expresión de una patología vascular crónica silente que ocasiona la mayor parte de los episodios isquémicos arteriales. La evolución de la patología vascular avanza hasta la formación de la placa de ateroma, participando en ese mecanismo la combinación de una serie de elementos, como la disfunción endotelial, depósito de lípidos en la íntima vascular, una exacerbada respuesta inmune/inflamatoria y proliferación de células de músculo liso con remodelado de la matriz extracelular. La erosión o ruptura de la placa expone el contenido lipídico, la estructura vascular o los componentes celulares necróticos al torrente circulatorio, ocasionando vía activación del factor tisular la formación de fibrina, junto con el reclutamiento de plaquetas y células circulantes implicadas en la respuesta inflamatoria.

Flujo sanguíneo

El flujo sanguíneo condiciona el tamaño, la localización y la estructura del trombo. En el torrente sanguíneo, los hematíes tienden a ocupar la porción central de la luz y desplazan selectivamente las plaquetas hacia la periferia. En regiones donde se producen turbulencias aparecen agregados plaquetarios en la parte exterior de la corriente sanguínea y, simultáneamente, se acumulan en estas regiones factores de coagulación activados y mediadores de la agregación plaquetaria. Todo ello facilita la formación y el crecimiento del trombo. También pueden acumularse agentes capaces de lesionar el endotelio en las zonas de turbulencia. Otro efecto del flujo sanguíneo es limitar el crecimiento del trombo; dado que en las zonas de flujo rápido se diluyen pronto los factores de coagulación activados y las sustancias que activan las plaquetas, es difícil que allí se produzca un trombo oclusivo.

La estasis constituye el principal factor predisponente de la trombosis venosa, como demuestra el hecho de que su localización más frecuente sea en las extremidades inferiores, en las que hay enlentecimiento de la corriente sanguínea, sobre todo en el fondo de las válvulas venosas, en las que el flujo es especialmente lento. Aunque la naturaleza del factor que convierte la estasis en trombosis no se conoce en profundidad, parece que la hipercoagulabilidad sanguínea es el principal factor adicional. Se reconocen cuatro estadios en el desarrollo de la trombosis venosa: a) estasis en el sistema valvular con depósito de hematíes, plaquetas y leucocitos, junto con generación local de trombina, gracias al aporte de factores de coagulación activados; b) la trombina generada induce agregación de plaquetas y formación de fibrina, con aparición de un agregado primario, o *nido,* de plaquetas y fibrina; c) el depósito de capas sucesivas de plaquetas y fibrina sobre el agregado primario determina su propagación, y d) cuando el crecimiento es suficiente se produce bloqueo del flujo venoso, por oclusión de la luz, y extensión retrógrada del trombo.

Constituyentes sanguíneos

Aunque no está claro el papel de las anomalías del sistema hemostásico en la fisiopatología de la trombosis, hay diversas alteraciones que comportan activación plaquetaria, activación de la coagulación o inhibición de fibrinólisis en individuos con trombosis y en situaciones clínicas que cursan con un aumento acusado de su incidencia. En los pacientes con trombosis arterial es frecuente encontrar acortamiento de la supervivencia plaquetaria. Tal vez este dato es el que apoya más claramente el papel de las plaquetas en la génesis de estos episodios. En el curso de la trombosis venosa se han descrito elevaciones de diversos factores de coagulación y disminución de inhibidores, así como alteraciones del sistema fibrinolítico.

En los últimos años se han realizado, y aún se realizan, intentos para encontrar pruebas de laboratorio capaces de predecir el desarrollo de una trombosis o de detectar la existencia de un proceso trombótico oculto antes de que se manifieste clínicamente. Las pruebas que, hasta el momento presente, han aportado mayor utilidad son aquellas capaces de detectar la presencia de proteínas específicas plaquetarias liberadas en el proceso de activación, péptidos estables derivados de la activación de distintos factores de coagulación y complejos activador-inhibidor (cuadro 209-6). Sin embargo, la aplicación de muchas de estas pruebas plantea algunos problemas, dado que pueden confirmar la existencia de un estado de hipercoagulabilidad, pero no demostrar si las anomalías son causa, consecuencia o coincidencia. Por otra parte, muchos de estos test han demostrado su utilidad en el estudio de poblaciones con determinadas patologías, pero tienen un valor escaso a la hora de su utilización ante un paciente aislado.

Cuadro 209-6 Marcadores biológicos de hipercoagulabilidad

PLAQUETAS
β-tromboglobulina
Factor 4 plaquetario

COAGULACIÓN
Fragmento 1 + 2 de la protrombina
Complejos trombina/antitrombina
Péptido de activación de la proteína C
Fibrinopéptido A
Monómeros de fibrina

FIBRINÓLISIS
Dímeros D
Fragmento B, 15-42
Complejos plasmina/antiplasmina
Complejos t-PA/PAI-1

PAI-1: inhibidor del activador tisular del plasminógeno; t-PA: activador hístico del plasminógeno.

Cuadro 209-7 Factores de riesgo trombótico

PRIMARIOS
Congénitos
- Déficit de antitrombina
- Déficit de proteína C
- Déficit de proteína S
- Factor V Leiden
- Resistencia a la proteína C activada asociada a otras mutaciones del factor V
- Mutación G20210A de la protrombina
- Disfibrinogenemias
- Alteraciones del sistema fibrinolítico
- Mutaciones o polimorfismos de otras proteínas de la hemostasia

Adquiridos
- Hiperhomocisteinemia
- Aumento de factor VIII
- Aumento de factores IX y XI
- Resistencia a la proteína C activada adquirida
- Anticuerpos antifosfolipídicos

SECUNDARIOS
Anomalías de la coagulación y la fibrinólisis
- Sepsis
- Neoplasias
- Embarazo y puerperio
- Intervenciones quirúrgicas mayores
- Traumatismos
- Anticonceptivos orales
- Infusión de concentrados de factores del complejo protrombínico
- Síndrome nefrótico

Anomalías plaquetarias
- Síndromes mieloproliferativos crónicos
- Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Hiperlipidemia
- Diabetes mellitus
- Trombocitopenia inducida por heparina
- Trombocitosis

Anomalías vasculares y reológicas
- Estasis venosa (inmovilización, obesidad, edad avanzada, postoperatorio)
- Síndromes de hiperviscosidad (policitemias, leucemias, gammapatías monoclonales)
- Drepanocitosis
- Prótesis valvulares y vasculares artificiales
- Vasculitis
- Arteriosclerosis

FACTORES DE RIESGO TROMBÓTICO

Entre los factores de riesgo trombótico (cuadro 209-7) se distinguen dos grupos, unos primarios, congénitos o adquiridos, producidos por anomalías de la hemostasia precisas y claramente identificadas, y otros secundarios, entre los que se incluirían diversas situaciones clínicas asociadas a un riesgo aumentado de trombosis, en las que esta debe tener un origen complejo y multifactorial.

Factores primarios congénitos

A diferencia de la identificación del carácter congénito de un buen número de diátesis hemorrágicas, la identificación de los estados de trombofilia hereditaria ha sido un hecho relativamente reciente. A la deficiencia de antitrombina descrita en los años sesenta, se sumaron los de la proteína C y S en los años ochenta. Sin embargo, la relevancia clínica de todas estas anomalías era limitada, pues se asociaban con menos del 5% de los episodios trombóticos venosos diagnosticados.

En 1993 se describió el fenómeno de la resistencia a la proteína C activada en miembros de familias con trombosis venosas recurrentes, con identificación de un polimorfismo genético responsable, que se denominó *factor V Leiden.* Con el descubrimiento de otro polimorfismo, la mutación G20210A de la protrombina, se ha visto que en un porcentaje elevado (30%-40%) de los pacientes que sufren enfermedad tromboembólica venosa (ETV) de cualquier localización puede identificarse un marcador genético de trombofilia. Estos resultados llevaron en los últimos años a realizar una búsqueda sistemática de este tipo de alteraciones en los pacientes que presentaban historia familiar de trombosis, episodios de trombosis recurrentes sin factores desencadenantes aparentes, trombosis en regiones anatómicas poco habituales, trombosis en edades tempranas, trombosis neonatal inexplicada y resistencia a la terapéutica antitrombótica convencional. Sin embargo, en la actualidad se cuestiona la utilidad de la realización de dicha búsqueda de manera sistemática porque en el caso de la presencia en heterocigosis de uno de los dos polimorfismos genéticos mencionados no cambia la conducta terapéutica ni se incrementa significativamente el riesgo de recurrencias trombóticas.

La toma de anticonceptivos orales y el embarazo son dos factores característicos que aumentan el riesgo trombótico en pacientes portadores de un estado de trombofilia hereditaria.

A continuación se describen los factores primarios de riesgo trombótico.

El *déficit de antitrombina* (AT) fue el primero de los estados trombofílicos descrito en 1965. La prevalencia estimada en la población general oscila entre el 0,2%-0,4% y afecta al 1%-3% de los pacientes con trombofilia congénita. El defecto se hereda de forma autosómica dominante y los heterocigotos tienen tasas de actividad funcional del 30%-60% del valor normal, mientras que el estado homocigoto es, teóricamente, incompatible con la vida. Las trombosis son sobre todo venosas y en localizaciones atípicas. Los primeros episodios aparecen en la segunda y la tercera década de la vida y pueden desencadenarse por el embarazo, intervenciones quirúrgicas, traumatismos o infecciones.

En el déficit de AT se diferencian dos variedades. El tipo I cursa con disminución de las actividades funcional y antigénica, mientras que en el tipo II, los valores de proteína son normales cuando se determinan con métodos inmunológicos, pero se hallan disminuidos si se valoran con técnicas funcionales. Dentro del tipo II existen diversas variantes según estén afectos el lugar de unión a serinproteasas, alguno de los lugares de unión a la heparina o zonas de la molécula no relacionadas con los lugares de unión a trombina y heparina.

El tratamiento de los episodios trombóticos agudos se realiza con heparina, junto con concentrados de AT. Estos concentrados pueden emplearse también como profilaxis en situaciones de riesgo. La terapia anticoagulante con cumarínicos también es eficaz.

En 1981 se describió un importante sistema anticoagulante, conocido como *sistema de la proteína C.* La deficiencia de proteína C se encontró en familias en las que la tendencia a presentar episodios trombóticos de repetición en territorio venoso era elevado. La frecuencia estimada es de 1:15 000 habitantes para las formas heterocigotas sintomáticas. El déficit heterocigoto de proteína C afecta al 1%-3% de los pacientes con ETV, y el porcentaje es mayor en sujetos jóvenes con episodios recurrentes. La herencia es autosómica dominante, aunque recientemente se ha descrito la posibilidad de que, en algunos casos, pueda ser recesiva. Los episodios trombóticos son de localización venosa, aunque hay algunos casos descritos de trombosis arterial. Los primeros episodios trombóticos suelen ocurrir alrededor de los 30 años y existe historia familiar. Los pacientes homocigotos presentan trombosis masiva neonatal, púrpura fulminante y ausencia de proteína C. La mayoría de los casos cursa con disminución de la proteína medida con técnicas funcionales o antigénicas (tipo I), pero en ocasiones hay déficit funcional, mientras que la determinación antigénica es normal (tipo II). En las fases iniciales de la terapéutica con antivitaminas K algunos pacientes presentan necrosis cutánea, secundaria a microtrombos en los vasos de la piel, lo que obliga a iniciar el tratamiento con precaución, con empleo en ocasiones de heparina.

La proteína S es un cofactor del sistema anticoagulante de la proteína C. La *deficiencia heterocigota de proteína S* es clínicamente similar y su prevalencia es de 1/15 000-20 000 casos en la población general, y el defecto se encuentra en el 1%-3% de los enfermos con ETV. En estos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

déficits no es común la aparición de necrosis cutánea inducida por cumarínicos. El cuadro se hereda de forma autosómica dominante. En la deficiencia clásica (tipo I) existe un descenso de proteína S total y libre, así como de la actividad funcional, mientras que en el tipo II sólo se halla disminuida la actividad funcional y en el tipo III disminuye la proteína S libre, y pueden ser normales los valores de proteína S total. El tratamiento de los episodios trombóticos en estos pacientes se realiza de manera similar a lo aconsejado en el resto de los estados trombofílicos primarios.

En 1993, se comprobó que el TTPA de pacientes pertenecientes a familias donde varios de sus miembros padecían trombosis venosas recidivantes, no se acortaba cuando se añadía al plasma proteína C activada. Este fenómeno biológico se calificó como *resistencia a la proteína C activada.* El defecto se transmite de forma autosómica dominante, y se han descrito casos de individuos homocigotos. En el 95% de los casos el defecto se asocia a una sustitución de un aminoácido en la molécula del factor V; concretamente, la arginina en posición 506 se sustituye por glicina; la anomalía se conoce como el *factor V Leiden.* En el 5% restante de los casos no se puede identificar la alteración responsable de la resistencia a la proteína C activada; pueden estar implicadas otras anomalías genéticas. Los estudios de prevalencia en la población normal han demostrado que la mutación es muy frecuente, aunque existe una gran variabilidad geográfica con tasas que oscilan en Europa entre el 1% y el 7%, con menor incidencia en Asia y África. En los individuos que presentan ETV la incidencia oscila en las diferentes series entre el 10%-60% y en los sujetos homocigotos el riesgo de padecer una trombosis es más de 90 veces mayor que en la población normal. La asociación de factor V Leiden y otro defecto genético, hecho no excesivamente infrecuente, aumenta considerablemente el riesgo de trombosis. La profilaxis y el tratamiento de los episodios tromboembólicos en estos pacientes se realiza de manera similar a lo descrito para otros tipos de trombofilia primaria.

En 1996 se identificó una *mutación del gen de la protrombina* como un nuevo factor de riesgo genético de trombofilia. La anomalía consiste en una mutación (G por A) en el nucleótido 20210 del gen de la protrombina, que se asocia con un aumento de las concentraciones plasmáticas del factor II. En el trabajo original se demostró que la mutación estaba presente en el 18% de los sujetos seleccionados con historia familiar de ETV frente al 1% en los sujetos control, mientras que en el mismo trabajo un estudio de casos y controles demostró que el riesgo relativo de trombosis asociado con la mutación era 2,8 veces mayor que en la población normal. Diversos estudios posteriores han confirmado que la presencia de esta mutación se asocia con un ligero aumento del riesgo de ETV.

Aproximadamente el 10%-15% de las *disfibrinogenemias* descritas cursa con tendencia a las trombosis. En algunos casos, el fibrinógeno anormal presenta una interacción anómala de la fibrina con la trombina, déficit de degradación por plasmina debido a un aumento de la resistencia a esta, aumento de la agregación plaquetaria o defecto de activación del plasminógeno por el t-PA en presencia de fibrina; cualquiera de estos defectos funcionales podría explicar la tendencia a la trombosis de estos enfermos.

Las *alteraciones congénitas de alguno de los componentes del mecanismo fibrinolítico* pueden condicionar una menor degradación de fibrina y favorecer la aparición de trombosis. La posible asociación de aumento del riesgo de trombosis con hipo- o displasminogenemia, déficit de t-PA o aumento de PAI-1, nunca se han demostrado de manera evidente.

Finalmente, existe la posibilidad, aún no demostrada, de que mutaciones o polimorfismos en los genes del fibrinógeno, factores XII, VII y XIII, trombomodulina, EPCR, proteína Z, inhibidor del factor tisular (TFPI), PAI-1, inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI) o glucoproteína plaquetaria IIIa se asocien a un aumento en la incidencia de trombosis, pero no existe en ninguno de los casos una demostración contrastada.

Factores primarios adquiridos

Existen evidencias claras de que el aumento de los niveles plasmáticos de factor VIII se asocia con un aumento del riesgo de trombosis, con una prevalencia de hasta el 20% entre pacientes con ETV. Sin embargo, no se ha podido demostrar que el aumento esté determinado genéticamente, y puede tratarse de un defecto adquirido. También se ha descrito recientemente una asociación entre aumento de los factores IX y XI, posiblemente de causa adquirida, y mayor riesgo de trombosis venosa. Asimismo, hay evidencia de que situaciones que comportan una resistencia a la proteína C activada de naturaleza adquirida se asocian a un aumento del riesgo de trombosis.

Como ya se ha señalado en pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes, en neoplasias y en individuos tratados con diversos fármacos, así como en sujetos sin ninguna otra enfermedad asociada (síndrome antifosfolipídico primario), se ha demostrado la presencia de *anticuerpos antifosfolipídicos* (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-β_2-glucoproteína I) adquiridos, cuya presencia se asocia a un mayor riesgo de trombosis y de abortos de repetición.

Factores secundarios

Entre los estados trombofílicos secundarios (v. cuadro 209-7) se incluye un amplio grupo de entidades clínicas en las que existe un riesgo evidente de aparición de complicaciones tromboembólicas. Su fisiopatología es compleja, ya que pueden participar simultáneamente diferentes factores del sistema hemostásico, así como anomalías vasculares y reológicas. La clínica trombótica asociada a estos procesos es también muy variable.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. J Intern Med 2014;276:618-32.

Bleker SM, Coppens M, Middeldorp S. Sex, thrombosis and inherited thrombophilia. Blood Rev 2014;28:123-33.

Moll S. Thrombophilia: clinical-practical aspects. J Thromb Thrombolysis 2015;39:367-78.

Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2014;34:2363-71.

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

J. C. Reverter Calatayud

El tratamiento antitrombótico pretende evitar los accidentes tromboembólicos, arteriales o venosos, en situaciones clínicas de riesgo (prevención primaria) o prevenir la recidiva o extensión del accidente trombótico ya presente (prevención secundaria). Puede ser de tres tipos fundamentales: a) antiagregantes, que inhiben la función plaquetaria; b) anticoagulantes, que inhiben la coagulación plasmática, y c) trombolíticos, que inducen la lisis del trombo.

■ MEDICACIÓN ANTIAGREGANTE

Inhibidores de la vía del ácido araquidónico: ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico inhibe la liberación de los gránulos plaquetarios por el bloqueo de la síntesis del TXA_2. Acetila de forma irreversible la ciclooxigenasa-1 plaquetaria. Además de su efecto antiagregante, puede contribuir a limitar la aterogénesis y evita la liberación de agentes proaterogénicos plaquetarios. Es útil en la prevención secundaria de los síndromes coronarios agudos y del ictus isquémico no embólico. También lo es en las mismas entidades clínicas en la prevención primaria en pacientes de alto riesgo. Asimismo, es la segunda opción terapéutica en la fibrilación auricular no valvular para pacientes con bajo riesgo de embolias o con contraindicaciones para los anticoagulantes. Resulta mucho menos eficaz en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa, por lo que no está indicado. Sus principales efectos secundarios son

las gastralgias y las hemorragias digestivas. A partir de 75 mg/día inhibe la ciclooxigenasa-1 plaquetaria pero sus efectos gástricos son menos frecuentes con las dosis menores. La dosis habitual es de 100 mg/día.
El triflusal es otro inhibidor de la vía del TXA_2 útil en la prevención secundaria de infarto de miocardio o ictus.

Tienopiridinas

Son inhibidores de los receptores plaquetarios para el ADP de clase $P2Y_{12}$. Comprenden:

- La *ticlopidina* bloquea irreversiblemente los receptores. Es eficaz en la prevención secundaria del ictus isquémico no cardioembólico y del infarto de miocardio. Su principal limitación son sus efectos secundarios, como diarrea, erupciones cutáneas, plaquetopenia y neutropenias graves, y se han descrito algunos casos de púrpura trombótica trombocitopénica.
- El *clopidogrel,* otro inhibidor irreversible, es eficaz en la prevención secundaria del infarto de miocardio y el ictus isquémico y en la enfermedad arterial periférica sintomática. Se emplea en el intervencionismo coronario percutáneo en la prevención de la oclusión de las endoprótesis metálicas *(stent),* donde debe asociarse a AAS durante un tiempo que puede superar el año, según el tipo de prótesis. Se puede emplear en combinación con AAS en pacientes con fibrilación auricular en los que está contraindicado el tratamiento con antagonistas de la vitamina K o con inhibidores directos de la trombina o del factor X activo. Se administra en una dosis única diaria de 75 mg. En la enfermedad coronaria se inicia con una dosis única de carga de 300 mg.
- El *prasugrel,* otro inhibidor irreversible de los receptores $P2Y_{12}$, es útil, coadministrado con AAS, en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con síndrome coronario agudo y en pacientes con infarto de miocardio sometidos a intervención coronaria percutánea. Se inicia el tratamiento con una dosis de carga de 60 mg y se continúa con 10 mg al día.
- El *ticagrelor,* un inhibidor reversible que no sufre biotransformación *in vivo,* administrado conjuntamente con AAS, es válido en la prevención de la aterotrombosis en pacientes con síndrome coronario agudo y en las intervenciones coronaria percutánea o de injerto de derivación de arteria coronaria.

Antagonistas del complejo glucoproteico IIb-IIIa (GP IIb-IIIa)

Se usan en el intervencionismo coronario percutáneo y en síndromes coronarios agudos. También pueden emplearse en la suspensión temporal de clopidogrel y AAS, en caso de que esta sea imprescindible en pacientes de muy alto riesgo, como los portadores de *stent* muy reciente. El principal es el abciximab, fragmentos Fab quiméricos murino-humano de un anticuerpo monoclonal contra la GP IIb-IIIa. Se administra i.v. y sus principales complicaciones son las hemorragias y la trombocitopenia. Se ha empleado también en el tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparina de tipo 2. Otros fármacos anti-GP IIb-IIIa son péptidos (eptifibatida) o seudopéptidos (tirofibán) que contienen la secuencia arginina-glicina-aspartato (RGD) o una variante de la misma. Su administración es también i.v. y su complicación es la hemorragia.

Fármacos que aumentan la concentración plaquetaria de AMP cíclico

Dipiridamol y cilostazol

El dipiridamol es un vasodilatador, que incrementa los valores intraplaquetarios de AMPc. Se usa asociado a AAS en prevención de trombosis arteriales, especialmente en el ictus isquémico. El cilostazol es un inhibidor específico de la fosfodiesterasa tipo III, eficaz en la prevención secundaria del ictus isquémico, de la reestenosis tras angioplastia percutánea transluminal y en la enfermedad arterial periférica. Se ha probado en tratamiento antiagregante triple, junto con clopidogrel y AAS.

Prostaciclina y otros prostanoides

La prostaciclina es un potente antiagregante natural cuya utilidad clínica está limitada por su efecto vasodilatador y por la brevedad de su acción terapéutica. Se ha empleado como alternativa a la heparina en la hemodiálisis. Sus derivados sintéticos, el epoprostenol o el iloprost, se usan como vasodilatadores.

MEDICACIÓN ANTICOAGULANTE

Heparinas

Heparina no fraccionada

La heparina no fraccionada (HNF) es un polisacárido de cadenas de ácido urónico y glucosamina altamente sulfatadas. La longitud de las cadenas es muy variable, por lo que su masa molecular oscila entre 3 y 50 kDa. Su masa media es de alrededor de 15 kDa (unos 50 sacáridos). Se obtiene de mucosa intestinal porcina o de pulmón bovino. Fundamentalmente, potencia la actividad de la antitrombina como inhibidora de los factores activados de la coagulación, en especial del factor X activo (FXa) y de la trombina. Además, induce la liberación del inhibidor específico de la vía del factor tisular (TFPI), lo que le permite neutralizar al FXa independientemente de la antitrombina, potencia el cofactor II de la heparina y libera activador tisular del plasminógeno.
Se administra i.v. o s.c. Su eliminación es por un mecanismo rápido y saturable, de captación por las células endoteliales, y otro más lento no saturable de eliminación renal. Por ello, su semivida varía en función de la dosis. Tiene alta variabilidad en la respuesta anticoagulante interindividual, por lo que su administración a dosis terapéuticas requiere monitorización analítica, usualmente con TTPA o con actividad anti-Xa.
Es eficaz en el tratamiento y en la profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la tromboembolia pulmonar (TEP), aunque ha sido sustituida en buena medida por las heparinas de bajo peso molecular, salvo en caso de inestabilidad hemodinámica. También se emplea en los síndromes coronarios agudos asociada al AAS. El tratamiento se inicia con un bolo i.v. de 70 UI/kg seguido de infusión continua a un ritmo de 400 a 500 UI/kg de peso al día. La dosis se ajusta, normalmente por el alargamiento del TTPA, para mantener una concentración plasmática de heparina entre 0,3 y 0,7 U anti-Xa/mL.

Heparinas de bajo peso molecular

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se obtienen a partir de la HNF por despolimeración de sus cadenas mediante métodos químicos o enzimáticos. Constan de fragmentos de masa molecular entre 2 y 9 kDa (de 7 a 30 sacáridos). Las diferentes HBPM tienen distinta masa media y deben considerarse fármacos distintos desde el punto de vista biológico y de su aplicación terapéutica. La longitud de las cadenas de HBPM influye en su acción sobre la trombina, para la que se requieren cadenas de al menos 18 sacáridos que puedan unirse simultáneamente a la antitrombina y a la trombina. Las HBPM tienen gran contenido en cadenas de menos de 18 sacáridos y potencian más la acción anti-Xa de la antitrombina que la acción antitrombina.
Dada su elevada y predecible biodisponibilidad, su escasa tendencia a unirse a proteínas y su semivida media mayor que la de la HNF, al ser poco eliminadas por las células endoteliales, pueden administrarse por vía s.c. cada 12 o 24 h, sin precisar control analítico para ajustar las dosis terapéuticas. Únicamente se recomienda el ajuste con la medición de la actividad anti-Xa en los pacientes con insuficiencia renal grave, en pesos extremos y en las gestantes. Su margen terapéutico oscila en una actividad entre 0,5 y 1,0 UI anti-Xa/mL.
Son eficaces en la fase inicial del tratamiento y en la profilaxis de TVP o TEP, así como en los síndromes coronarios agudos. Normalmente se emplean de modo ambulatorio en el tratamiento de TVP y TEP. Simultáneamente se inicia tratamiento con anticoagulantes orales cumarínicos y no se suspende la HBPM hasta que se ha obtenido el nivel de descoagulación adecuado con la antivitamina K. Para la profilaxis secundaria a largo plazo en los pacientes con TVP o TEP asociado a cáncer, las HBPM son más eficaces que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 209-5 Dosis de las diferentes heparinas de bajo peso molecular (vía subcutánea)

FÁRMACO	PESO MOLECULAR MEDIO (Da)	PROFILAXIS BAJO RIESGO	PROFILAXIS ALTO RIESGO	TRATAMIENTO
Enoxaparina	4500	20 mg/día	40 mg/día	1 mg/kg/12 h o 1,5 mg/kg de peso al día
Dalteparina	5700	2500 UI/día	5000 UI anti-Xa/día	100 UI anti-Xa/kg 12 h o 200 anti-Xa/kg de peso al día
Tinzaparina	6500	3500 UI/día	4500 UI anti-Xa/día	175 UI anti-Xa/kg de peso al día
Bemiparina	3600	2500 UI/día	3500 UI anti-Xa/día	115 UI anti-Xa/kg de peso al día
Nadroparina	4300	2850-3800 UI/día	5700 UI anti-Xa/día	172 UI anti-Xa/kg de peso al día

Xa: factor X activo.

Tabla 209-6 Cálculo de riesgo ajustado* en profilaxis de la tromboembolia venosa en pacientes hospitalizados

	PUNTUACIÓN		
FACTOR DE RIESGO	1	2	3
Procesos médicos	Embarazo	Insuficiencia cardíaca congestiva	Neoplasia activa, infarto de miocardio
	Puerperio	Insuficiencia renal crónica	EPOC descompensado
	Paresia extremidades	Síndrome nefrótico	AVC con parálisis extremidades inferiores
	Inferiores		Trombofilia conocida
	Viaje > 5 h	Infección aguda	Historia previa de ETV
Fármacos	Quimioterapia antineoplásica		
Procesos o manipulaciones locales	Catéter venoso central	Férula/vendaje extremidades inferiores	
Otros	Edad 60-70 años	Encamamiento > 4 días	
	Obesidad (IMC > 30)	> 70 años	
	Tabaquismo (> 20 cigarrillos/día)		

*Riesgo ajustado = proceso médico + otra circunstancia de riesgo.
AVC: accidente vascular cerebral; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ETV: enfermedad tromboembólica venosa.
Adaptado de Guía PRETEMED.

los cumarínicos. En la profilaxis de TVP o TEP se administra s.c. cada 24 h y no precisa monitorización. Las dosis terapéuticas y las profilácticas para cada HBPM disponible se indican en la tabla 209-5. Finalmente, en la tabla 209-6 se detalla el cálculo de riesgo ajustado en profilaxis de la tromboembolia venosa en pacientes ingresados.

Complicaciones de la administración de heparinas

Hemorragia

Es la complicación más frecuente y se da entre un 2% y un 5% de los pacientes. Se asocia a los procedimientos quirúrgicos o exploraciones cruentas, a la edad avanzada y a la insuficiencia renal. Las HBPM causan menos sangrados que la HNF. En una hemorragia aguda debe neutralizarse el efecto de la heparina con sulfato de protamina.

Trombocitopenia inducida por heparina

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es, junto con la hemorragia, el efecto secundario más grave. Existen dos formas de TIH, una sin complicaciones trombóticas (tipo 1) que sólo causa la disminución del recuento plaquetario, y otra (tipo 2) que es la forma grave y puede cursar en más de la mitad de los casos con trombosis arteriales o venosas, incluso de grandes vasos con alta morbimortalidad. Su incidencia, la gran mayoría de las veces de tipo 1, es de hasta un 3% para la HNF, sobre todo con la de origen bovino, y de menos del 1% para las HBPM. Cursa con reducción del recuento plaquetario superior al 50% del basal, sin otra razón que lo explique, que empieza entre los días 5 y 10 del inicio de la administración de heparina; puede ser más precoz si ha habido exposición previa a la heparina. Es de causa inmunológica por la aparición de anticuerpos antifactor plaquetario 4 (PF4); la heparina actúa como hapteno. Para su diagnóstico se emplea la demostración de la presencia de anticuerpos de clase IgG con actividad anti-PF4 inducida por heparina. En la TIH debe suspenderse la administración de heparina, que se sustituirá por otro antitrombótico como la lepirudina, el danaparoide, la bivalirudina, el argatrobán o el pentasacárido. Estos fármacos no tienen reactividad cruzada con las heparinas (a excepción del danaparoide, pero sin trascendencia clínica). También se ha empleado un agente anticomplejo glucoproteico IIb-IIIa plaquetario: el abciximab. Con la lepirudina se han descrito reacciones anafilácticas graves en una segunda administración.

Otros efectos secundarios de las heparinas

La administración de HNF a largo plazo puede asociarse a osteoporosis, menos frecuente con las HBPM. Ocasionalmente, las heparinas pueden dar lugar a hipoaldosteronismo. Asimismo, durante el tratamiento con heparina puede verse eosinofilia y, frecuentemente, una elevación moderada de las transaminasas.

Inhibidores selectivos del factor X activo

Inhibidores indirectos

El pentasacárido sintético (fondaparinux) tiene una elevada actividad anti-Xa sin actividad antitrombina. Se emplea en profilaxis de TVP y TEP en pacientes sometidos a cirugía abdominal o a cirugía ortopédica mayor y en pacientes médicos inmovilizados. También se emplea en el tratamiento de las trombosis venosas superficiales sintomáticas. La dosis es de 2,5 mg/24 h s.c.

Inhibidores directos del factor X activo

El rivaroxabán, apixabán y edoxabán son una serie de fármacos con acción selectiva anti-Xa, de los que hay otros en desarrollo como el betrixabán. Se administran p.o. con un margen terapéutico amplio

y una respuesta anticoagulante predecible, por lo que no precisan monitorización analítica.

El rivaroxabán está indicado en la profilaxis de TVP y TEP en la cirugía ortopédica de reemplazo de cadera o de rodilla a dosis de 10 mg/24 h p.o., iniciándolo entre 6 y 10 h después de la intervención quirúrgica. También está indicado en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en la fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, a dosis de 20 mg/24 h p.o. Asimismo, está indicado en el tratamiento de la TVP y TEP y en su prevención de recurrencia, a dosis de 15 mg/12 h p.o. durante las 3 primeras semanas, seguida de 20 mg/24 h p.o. En caso de insuficiencia renal moderada (30 a 49 mL/min de aclaramiento de creatinina), la dosis de mantenimiento de 20 mg/24 h en TVP y fibrilación auricular debe reducirse a 15 mg/24 h p.o. Finalmente, rivaroxabán asociado a AAS o a AAS más clopidogrel está indicado en la prevención de eventos aterotrombóticos tras un síndrome coronario agudo con biomarcadores cardíacos elevados, a dosis de 2,5 mg/12 h p.o.

El apixabán está indicado en la profilaxis de TVP y TEP en la cirugía ortopédica electiva de prótesis de cadera o de rodilla, a dosis de 2,5 mg/12 h p.o. iniciándolo entre 12 y 24 h después de la cirugía. Asimismo, se emplea en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en la fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo, a dosis de 5 mg/12 h p.o., o a dosis de 2,5 mg/12 h p.o. si tiene dos de los siguientes criterios: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg o creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dL (133 μmol/L). También está indicado en el tratamiento y la prevención de recurrencias de la TVP y TEP, a dosis de 5 mg/12 h p.o.

El edoxabán está indicado en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en la fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo, y en el tratamiento y prevención de recurrencias de la TVP y TEP. La dosis en ambas indicaciones es de 60 mg/24 h p.o., pero en el tratamiento de la TVP el edoxabán debe iniciarse tras el tratamiento durante al menos 5 días con HBPM o HNF.

Estos fármacos carecen de antídoto específico, aunque están en desarrollo.

Inhibidores directos de la trombina

No requieren antitrombina para la neutralización de la trombina. Un primer grupo procede de la hirudina natural de la saliva de la sanguijuela *(Hirudo medicinalis).* La deshirudina, la forma recombinante, y sus moléculas derivadas (lepirudina, bivalirudina y argatrobán) se han usado en la terapéutica de los síndromes coronarios agudos y en el intervencionismo coronario. Su administración es i.v. La lepirudina y el argatrobán son eficaces en la TIH.

Actualmente, el dabigatrán etexilato es un péptido sintético que se administra p.o. y que actúa como inhibidor competitivo reversible de la trombina. Está indicado en la profilaxis de TVP y TEP en la cirugía ortopédica de reemplazo de cadera o de rodilla, a dosis de 220 mg/24 h p.o. iniciando el tratamiento entre 1 y 4 h tras la intervención con una dosis para el primer día de 110 mg. En los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-50 mL/min) en mayores de 75 años o en pacientes que reciben verapamilo, amiodarona o quinidina la dosis debe ser de 150 mg/24 h p.o. con una dosis para el primer día de 75 mg. Asimismo, el dabigatrán está indicado en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en la fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo y en el tratamiento y prevención de recurrencias de la TVP y TEP. La dosis en ambas indicaciones es de 150 mg/12 h p.o. La dosis en pacientes de más de 80 años o en tratamiento con verapamilo debe ser de 110 mg/12 h p.o. En el caso del tratamiento de la TVP, el dabigatrán debe iniciarse tras el tratamiento durante al menos 5 días con HBPM o HNF. El dabigatrán está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 30 mL/min. No requiere control analítico. Carece de antídoto específico, aunque hay un monoclonal con esa función en desarrollo clínico.

No hay estudios que comparen directamente la eficacia y seguridad de los inhibidores directos de la trombina frente a los inhibidores directos del FXa.

Antivitaminas K

Mecanismo de acción

Las proteínas de la coagulación vitamina K dependientes (factores II, VII, IX y X, y proteínas C y S) presentan residuos de ácido carboxiglutámico (residuos Gla) que permiten su unión a los fosfolípidos de las membranas celulares, sobre los que tiene lugar la coagulación. La carboxilación del ácido glutámico depende del ciclo de la vitamina K. Las antivitaminas K orales, con similitud estructural con la vitamina K, interfieren competitivamente en la síntesis de proteínas con residuos Gla, capaces de participar en la coagulación.

Posología y control

Los principales son la warfarina sódica, el más utilizado en los países anglosajones, la acenocumarina, empleada con preferencia en el sur de Europa, y la fenprocumona, en el norte de Europa. Su efecto anticoagulante se alcanza tras 48 y 96 h, más despacio con la warfarina, y deben evitarse las dosis de carga que pueden dar lugar a hemorragia y, en casos de déficit de proteína C, a necrosis cutáneas trombóticas. El ajuste de la dosificación se realiza con el tiempo de protrombina expresado en forma de *Razón Internacional Normalizada* (INR), que se calcula elevando la razón de tiempo de protrombina paciente/control al *Índice de Sensibilidad Internacional* (ISI) de la tromboplastina utilizada. Son *contraindicaciones absolutas* la diátesis hemorrágica grave, las hemorragias activas, la hipertensión arterial no controlable, la hemorragia intracraneal reciente y el aneurisma cerebral. Tienen *contraindicaciones relativas* los pacientes con ulcus gastroduodenal activo, retinopatía hemorrágica, malabsorción intestinal, alcoholismo, alteraciones mentales, pericarditis con derrame y gestación (primer trimestre y último mes).

El principal efecto secundario es la hemorragia, que si es grave se corrige con concentrado protrombínico o plasma fresco, y administración simultánea de vitamina K. En caso de hemorragia menor se suspende el tratamiento 1-2 días y, si hay anticoagulación excesiva, se administran 2 a 5 mg de vitamina K. Ocasionalmente pueden observarse reacciones alérgicas cutáneas o caída excesiva del cabello.

En el primer trimestre del embarazo puede producirse una embriopatía, por lo que se deben sustituir por HBPM. Pueden administrarse durante la lactancia. Las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de los cumarínicos son muy frecuentes, las principales ligadas a su metabolización por el citocromo P450 y por el desplazamiento de su unión a las proteínas plasmáticas. Deben evitarse en lo posible las asociaciones con fármacos potenciadores, que pueden dar lugar a complicaciones hemorrágicas, o con inhibidores, que pueden hacer ineficaz el tratamiento. Los principales fármacos que interfieren de forma que potencian las antivitaminas K o las inhiben se indican en la tabla 209-7. Además, los cumarínicos pueden, a su vez, potenciar el efecto de otros fármacos como las sulfamidas hipoglucemiantes, la fenitoína o la carbamazepina.

Utilidad clínica

Se usan en la prevención secundaria de TVP y TEP, donde la duración del tratamiento no ha de ser inferior a 3 meses en las trombosis asociadas a factores de riesgo transitorios y durará aproximadamente 1 año en las formas idiopáticas. En la fibrilación auricular y en prótesis valvular mecánica, en la profilaxis de las trombosis de repetición o con factores de riesgo persistentes o con trombofilias de riesgo elevado o combinadas, el tratamiento debe ser a largo plazo. Los valores terapéuticos de INR son de 2 a 3 para la prevención primaria y secundaria de TVP y TEP y para la prevención de la embolia de origen cardíaco, excepto para las prótesis valvulares cardíacas mecánicas mitrales, en las que ha de estar entre 2,5-3,5. En caso de embolia en pacientes con INR idóneo se puede optar por aumentar el rango de anticoagulación o, preferentemente, asociar AAS.

FÁRMACOS TROMBOLÍTICOS

Pretenden lisar el trombo ya formado para obtener la reperfusión de los tejidos isquémicos y corregir la alteración hemodinámica causada por la trombosis. Activan el plasminógeno a plasmina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 209-7 Acción de los fármacos antivitamina K

FÁRMACO	ACCIÓN RECOMENDADA	COMENTARIO
POTENCIADORES MÁS INTENSOS		
Amiodarona	Vigilancia del INR	Efecto muy tardío (varias semanas) tanto al iniciarlo como al suspenderlo
Bezafibrato	Desaconsejado	
Carnitina	Desaconsejado	
Cefmetazol	Vigilancia del INR	
Cefoperazona	Vigilancia del INR	
Cefotetán	Vigilancia del INR	
Ceftriaxona	Vigilancia del INR	
Claritromicina	Desaconsejado	Se produce sobre todo con la warfarina
Eritromicina	Vigilancia del INR	Se produce sobre todo con la warfarina
Fenofibrato	Desaconsejado	
Fluconazol	Desaconsejado	
Flutamida	Desaconsejado	
Gemfibrozilo	Desaconsejado	
Itraconazol	Desaconsejado	
Ketoconazol	Desaconsejado	
Latamoxef	Desaconsejado	
Metronidazol	Desaconsejado	
Miconazol	Desaconsejado	
Omeprazol	Vigilancia del INR	
Paroxetina	Desaconsejado	
Posaconazol	Desaconsejado	
Proguanil	Desaconsejado	Se produce sobre todo con la warfarina
Saquinavir	Desaconsejado	
Sertralina	Desaconsejado	
Trimetoprim-sulfametoxazol	Desaconsejado	Se produce sobre todo con la warfarina
Troleandomicina	Desaconsejado	
Voriconazol	Desaconsejado	
Zafirlukast	Desaconsejado	

FÁRMACO	ACCIÓN RECOMENDADA	COMENTARIO
PRINCIPALES INHIBIDORES		
Efecto más intenso		
Carbamazepina	Vigilancia del INR	Efecto tardío tanto al iniciarlo como al suspenderlo
Colestiramina	Desaconsejado	Separar varias horas la administración de ambos fármacos
Fenitoína	Desaconsejado	Efecto tardío tanto al iniciarlo como al suspenderlo Puede ser potenciador al inicio del tratamiento
Griseofulvina	Desaconsejado	Efecto tardío tanto al iniciarlo como al suspenderlo
Mercaptopurina	Vigilancia del INR	Efecto tardío tanto al iniciarlo como al suspenderlo
Primidona	Desaconsejado	
Rifampicina	Desaconsejado	Efecto tardío tanto al iniciarlo como al suspenderlo
Vitamina K	Desaconsejado	
Efecto moderado		
Aprepitant	Vigilancia del INR	
Azatioprina	Vigilancia del INR	
Bosentán	Vigilancia del INR	Se produce sobre todo con la warfarina
Espironolactona	Vigilancia del INR	
Fenazona	Vigilancia del INR	
Fenobarbital	Vigilancia del INR	
Metimazol	Vigilancia del INR	
Mitotano	Vigilancia del INR	
Nafcilina	Vigilancia del INR	
Nevirapina	Vigilancia del INR	
Pentobarbital	Vigilancia del INR	
Poliestireno, resinas de intercambio	Vigilancia del INR	Separar varias horas la administración de ambos fármacos
Propiltiouracilo	Vigilancia del INR	
Rifabutina	Vigilancia del INR	
Sucralfato	Vigilancia del INR	Separar varias horas la administración de ambos fármacos

INR: razón internacional normalizada.

Los trombolíticos se diferencian por su especificidad para la fibrina. Con los no específicos de la fibrina, la plasmina formada llega a agotar la antiplasmina circulante y puede causar marcada fibrinólisis sistémica. Por el contrario, en los específicos de la fibrina la lisis sistémica es mucho menor. Los fármacos de primera generación, como la estreptocinasa y la urocinasa, tienen muy poca afinidad por la fibrina, mientras que los de segunda generación, como el activador tisular del plasminógeno (alteplasa) y sus derivados (duteplasa, reteplasa, tenecteplasa, lanoteplasa), son de alta afinidad. La estreptocinasa, de origen bacteriano, se une al plasminógeno para formar un complejo capaz de activar otra molécula de plasminógeno. Causa una importante fibrinólisis sistémica que provoca la práctica desaparición del fibrinógeno circulante. Es antigénica, por lo que no se recomienda administrarla una segunda vez. La urocinasa es un activador directo del plasminógeno que causa una fibrinólisis sistémica menor que la estreptocinasa. La alteplasa posee alta afinidad por la fibrina, con mínima fibrinólisis sistémica. La anistreplasa (APSAC) consta de una molécula de estreptocinasa modificada unida a lys-plasminógeno de cadena única, lo que le confiere una semivida más larga y una mayor especificidad por la fibrina. La estafilocinasa, producida por el estafilococo áureo y actualmente recombinante, tiene alta afinidad por la fibrina, sin causar prácticamente fibrinólisis sistémica. Es antigénica y puede provocar reacciones anafilácticas. Los tratamientos con fibrinolíticos de alta afinidad por la fibrina requieren tratamiento coadyuvante con heparina para prevenir la reoclusión. No hay evidencias clínicas suficientes para confirmar la necesidad de su uso si se emplea estreptocinasa.

La indicación de trombólisis con más amplia experiencia es el infarto de miocardio, en el que se obtiene una clara reducción de la mortalidad mediante administración de estreptocinasa (1 500 000 UI en 1 h), alteplasa (100 mg en 90 min) o tenecteplasa (0,53 mg/kg en bolo). En el ictus isquémico agudo con evolución menor de 3 h también puede emplearse alteplasa con mejoría clínica, pero con mayor incidencia de hemorragia cerebral.

La trombólisis en la TVP no está actualmente indicada salvo en situaciones excepcionales ya que si bien se pueden obtener buenos resultados flebográficos no previene el desarrollo del síndrome postrombótico. En el TEP

Cuadro 209-8 Contraindicaciones de la terapéutica trombolítica

ABSOLUTAS
Hemorragia interna activa
Antecedentes de hemorragia cerebral
Accidente cerebrovascular no hemorrágico, intervención quirúrgica u otro proceso activo intracraneal en los 2 últimos meses

MAYORES
Intervención quirúrgica mayor, parto, biopsia visceral o punción previa de vasos no compresibles en los últimos 15 días
Hemorragia gastrointestinal cuantiosa y reciente
Traumatismo grave y reciente
Hipertensión arterial grave no controlada

MENORES
Traumatismo menor reciente, incluida la reanimación cardiopulmonar
Alta probabilidad de trombosis en las cavidades izquierdas del corazón
Endocarditis bacteriana
Defectos hemostásicos, incluidos los asociados a enfermedad hepática o renal grave
Embarazo
Retinopatía diabética hemorrágica
Tratamiento anticoagulante oral: debe corregirse antes de iniciar la trombólisis

masivo con afección hemodinámica la terapéutica trombolítica intensa y de corta duración da lugar a una mejoría hemodinámica más rápida.
La principal complicación de los trombolíticos es la hemorragia. Para evitarla deben respetarse las contraindicaciones, que son especialmente estrictas en el tratamiento del ictus isquémico (cuadro 209-8).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(Suppl 2):S419-94.

Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(Suppl 2):S601-36.

Mega JL, Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. Lancet 2015;386:281-91.

Oldgren J, Wernroth L, Stenestrand U. Fibrinolytic therapy and bleeding complications: risk predictors from RIKS-HIA. Heart 2010;96:1451-7.

Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(Suppl 2):S637-68.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

GRUPOS SANGUÍNEOS E INMUNOHEMATOLOGÍA

Capítulo 210

A. Pereira Saavedra

Los grupos sanguíneos son caracteres hereditarios que se expresan en la membrana de los hematíes como Ag que son reconocidos por alo-Ac específicos. Se entiende por alo-Ac el que reconoce un Ag que no está presente en la persona, en oposición a auto-Ac, el cual reconoce un Ag presente en la misma persona. Los grupos sanguíneos no son exclusivos de los hematíes, pues también pueden expresarse en las células de otros tejidos. Algunas clasificaciones incluyen en la definición de grupo sanguíneo a los Ag específicos de las plaquetas y de los leucocitos.
Desde el punto de vista bioquímico, los grupos sanguíneos pueden ser proteínas, glucoproteínas, en las que el alo-Ac reconoce la porción proteica o la glucídica, o glucolípidos, en los que el alo-Ac reconoce la porción glucídica. No existen grupos sanguíneos de naturaleza exclusivamente lipídica.
La herencia suele ser bialélica y codominante. La persona que hereda los dos alelos del mismo gen expresa ambos Ag. Las personas homocigotas para uno de los alelos tienen doble cantidad de Ag en la membrana del hematíe.
Los grupos sanguíneos son importantes en la transfusión y en el trasplante de órganos y tejidos. También están involucrados en algunos procesos patológicos como la enfermedad hemolítica del recién nacido y la púrpura neonatal aloinmune. Algunos grupos sanguíneos desempeñan funciones biológicas importantes como transportadores de moléculas a través de la membrana o como receptores celulares que facilitan la adhesión de agentes infecciosos.
Los Ac dirigidos contra los Ag eritrocitarios pueden aparecer de modo natural, sin necesidad de una exposición previa a hematíes homólogos, o como respuesta inmune tras la exposición a hematíes homólogos, generalmente por transfusión o embarazo. Los Ac naturales son de clase IgM (p. ej., los del ABO, Lewis, P_1, MN) y los inmunes son de clase IgG.

SISTEMA ABO

Es el sistema de grupo sanguíneo más importante en la transfusión de sangre y en el trasplante de órganos sólidos. La expresión de los Ag del sistema ABO está controlada desde tres *loci* genéticos distintos: el gen *ABO,* localizado en el cromosoma 9, y los genes *FUT1(H/h)* y *FUT2(Se/se),* localizados en el cromosoma 19 (fig. 210-1). El gen *ABO* codifica enzimas que transfieren determinados hidratos de carbono a precursores glucoproteicos o glucolipídicos. Para que estos precursores acepten el hidrato de carbono han de poseer una molécula de fucosa transferida por el alelo *H* del gen *FUT1.* La ausencia del alelo *H* (genotipo *hh*) determinará que la persona no exprese los Ag A o B aunque posea el alelo correspondiente en el gen *ABO* (fenotipo Bombay).
Los Ag del sistema ABO se expresan constitucionalmente en la membrana del hematíe y de las células epiteliales y endoteliales de muchos órganos y tejidos. El 80% de las personas poseen un polimorfismo del gen *FUT2* (*Se/se* o *Se/Se*) que permite la expresión de los Ag del sistema ABO en las glucoproteínas y los glucolípidos de las secreciones (fenotipo secretor). En las personas con fenotipo secretor es posible determinar el grupo ABO en la saliva.
En la práctica cotidiana suele decirse que una persona es de grupo A, B o AB según el Ag que exprese en los hematíes. A las personas que no expresan ni el A ni el B se les asigna el grupo O. La frecuencia relativa de cada fenotipo varía según el grupo étnico de la persona (tabla 210-1). Se cree que esta variabilidad se debe a la presión selectiva de algunas enfermedades. Así, el grupo O predispondría a la infección por *Yersinia pestis* y esto explicaría su menor frecuencia en las regiones que sufrieron epidemias de peste bubónica. El grupo A predispondría a la viruela y por ello sería menos frecuente en el Extremo Oriente, donde esta enfermedad fue endémica. En el norte de la India coexistieron ambas enfermedades y el grupo B devino el más frecuente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los Ac del sistema ABO son de clase IgM e IgG, capaces de activar el complemento hasta el complejo lítico C5-C9 y destruir las células de grupo ABO incompatible. Se encuentran presentes en el plasma desde poco después del nacimiento por lo que se consideran naturales. Se cree que el estímulo inmunógeno son Ag similares a los del ABO que están presentes en las bacterias que colonizan el colon en los primeros meses de vida. Los Ac del sistema ABO faltan en el síndrome de Wiskott-Aldrich y pueden estar muy disminuidos en la hipogammaglobulinemia. También faltarán cuando exista una quimera ABO como, por ejemplo, en el paciente de grupo A que reciba un TPH de un donante de grupo O; cuando implanten los precursores hematopoyéticos, el grupo sanguíneo de los hematíes del paciente cambiará de A a O pero faltará el anti-A.

En la transfusión y en el trasplante debe tenerse en cuenta dos tipos de incompatibilidad ABO: 1) la incompatibilidad mayor, cuando los hematíes transfundidos o el órgano trasplantado poseen el Ag incompatible con el anti-A o anti-B presentes en el receptor, y 2) la incompatibilidad menor, cuando el plasma transfundido contiene anti-A o anti-B contra el Ag ABO presente en los hematíes del receptor (tabla 210-2).

La transfusión de sangre con incompatibilidad ABO mayor desencadena una reacción hemolítica grave por destrucción intravascular de los hematíes transfundidos. La transfusión de plasma que contenga Ac incompatibles con el grupo ABO del receptor destruirá los hematíes del mismo aunque, en este caso, las consecuencias son menos graves que en el de la transfusión de hematíes incompatibles. La expresión del grupo ABO en las plaquetas es mucho más débil que en los hematíes y la transfusión incompatible no desencadena una reacción transfusional, pero la supervivencia de las plaquetas transfundidas puede verse sensiblemente acortada.

El grupo ABO ha de tenerse en cuenta en el trasplante de órganos sólidos (p. ej., riñón, hígado, corazón), ya que la incompatibilidad mayor producirá el rechazo hiperagudo del órgano trasplantado. Las células madre hematopoyéticas no expresan Ag del ABO y, por tanto, la incompatibilidad ABO mayor no es una barrera para el TPH, pero el producto infundido deberá estar libre de hematíes. Tanto en el TPH como en el trasplante de órganos sólidos, la incompatibilidad ABO menor puede desencadenar el denominado *síndrome del linfocito pasajero* (v. Anemias hemolíticas adquiridas, en cap. 196). La incompatibilidad ABO no afecta a los implantes de hueso ni al trasplante de piel o de córnea.

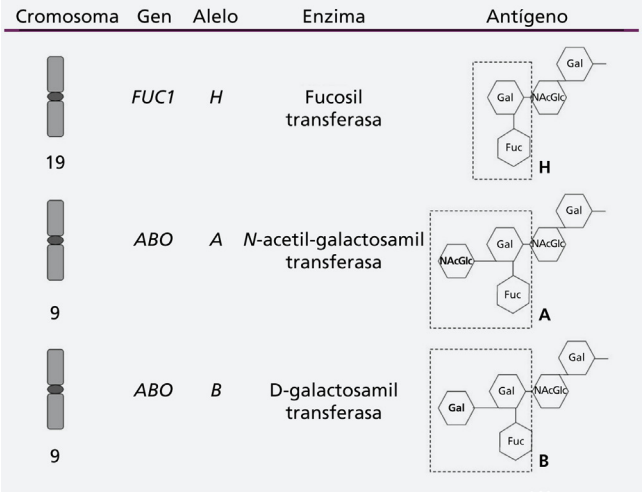


Figura 210-1 Representación de las bases genéticas y bioquímicas de los Ag del sistema ABO. El alelo *H* del gen *FUC1* codifica la enzima que transfiere una molécula de fucosa al residuo de galactosa de la cadena de polilactosamina. Esta fucosa es imprescindible para que puedan actuar las enzimas transferasas codificadas por el gen *ABO* y transferir la molécula de hexasacárido que originará el Ag A o el Ag B. Las personas de grupo O expresan una cantidad alta de Ag H. En las personas de grupo AB actúan ambas transferasas de modo que unas cadenas de polilactosamina expresarán Ag A y otras expresarán Ag B.

SISTEMA Rh

El sistema Rh es el segundo en importancia debido a que el Ag principal de este sistema (RhD) es altamente inmunógeno, por lo que ha de tenerse siempre en cuenta en la transfusión de sangre. El sistema debe su nombre al Ac descrito por Landsteiner y Wiener en 1940 tras inmunizar a conejos con hematíes de mono de la especie *Macacus rhesus.* Se han descrito más de 40 Ag del sistema Rh, aunque sólo algunos de ellos tienen interés clínico.

El sistema Rh está codificado por dos genes, el *RHD* y el *RHCE,* situados en el brazo corto del cromosoma 1 muy próximos entre sí y que se heredan en bloque en forma de haplotipos. El gen *RHD* codifica el antígeno D y el gen *RHCE* contiene los alelos C/c y E/e (fig. 210-2). Ambos genes dan lugar a 8 haplotipos diferentes (tabla 210-3) cuya combinación produce 9 fenotipos distinguibles serológicamente (tabla 210-4). Los haplotipos Rh se denominan según la clasificación de Fisher y Race o la de Wiener (v. tabla 210-3).

El Ag D es el más importante del sistema Rh y permite clasificar a las personas en dos grupos: Rh+ y Rh–. El 80% de las personas Rh− producirán un Ac anti-D tras la exposición a sangre Rh+ por transfusión o embarazo, aunque esta proporción disminuye en los pacientes inmunodeprimidos. El Ac anti-D es importante porque puede causar reacciones transfusionales hemolíticas y enfermedad hemolítica del recién nacido.

Tras la primera exposición a sangre Rh+ el Ac anti-D tarda entre 2 y 4 meses en ser detectado en el plasma. El anti-D puede ser indetectable y pasar desapercibido cuando el volumen de sangre incompatible haya sido bajo, como puede ocurrir durante el embarazo o el parto o tras la transfusión de plaquetas contaminadas con hematíes. Sin embargo, una nueva exposición a sangre Rh+ inducirá una respuesta anamnésica rápida e intensa que producirá una reacción hemolítica retardada si esta segunda exposición ha sido por transfusión o una enfermedad hemolítica del recién nacido si ha sido por embarazo de un feto Rh+ (v. Anemias hemolíticas adquiridas, en cap. 196).

Tabla 210-1 Distribución de los Ag del sistema ABO en diferentes grupos étnicos

			FRECUENCIA EN DIFERENTES GRUPOS ÉTNICOS (%)			
ALELOS EN EL GEN *ABO*	GRUPO ABO	Ac EN EL PLASMA	BLANCOS CAUCÁSICOS	NEGROS	INDIOS DE SUDAMÉRICA	BENGALÍES (NORTE DE LA INDIA)
–/–	O	Anti-A Anti-B	45	50	100	22
A/– *A/A*	A	Anti-B	40	25	0	24
B/– *B/B*	B	Anti-A	10	20	0	38
A/B	AB	Ninguno	5	5	0	16

La expresión del Ag D en la membrana del hematíe varía mucho entre las personas Rh+. Se denomina *fenotipo D^u* a la expresión débil del Ag D que sólo se pone de manifiesto por métodos serológicos especiales. Las personas con fenotipo D^u deben considerarse como Rh+ cuando son donantes de sangre y como Rh− cuando son receptores de una transfusión o durante el embarazo y el parto. En el fenotipo «D parcial» falta alguno de los epítopos del Ag D. Las personas con Ag D parcial pueden hacer un alo-Ac contra el epítopo que les falta cuando reciben sangre Rh+ que tenga el Ag D completo.

Tabla 210-2 Compatibilidad mayor y menor en el sistema ABO

GRUPO ABO DEL RECEPTOR	GRUPO ABO DEL DONANTE COMPATIBLE	
	TRANSFUSIÓN DE HEMATÍES (COMPATIBILIDAD MAYOR)	TRANSFUSIÓN DE PLASMA (COMPATIBILIDAD MENOR)
O	O	Cualquiera
A	A, O	A, AB
B	B, O	B, AB
AB	Cualquiera	AB

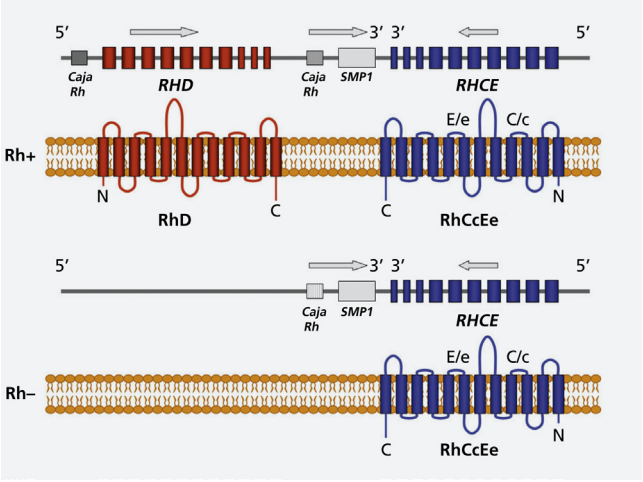


Figura 210-2 Diagrama que representa los genes *RHD* y *RHCE* en el cromosoma 1 y sus correspondientes proteínas. Ambos genes tienen 10 exones que están dispuestos en forma especular (5′→3′ y 3′←5′), separados entre sí por una región 30 kb que contiene el gen *SMP1* y flanqueados por dos pequeñas regiones denominadas *cajas Rh*. Las proteínas RhD y RhCcEe atraviesan la membrana 12 veces. En los blancos caucásicos el fenotipo RhD− se debe a la deleción del gen *RHD* (representado en la parte inferior de la figura). En los negros africanos, el fenotipo RhD− es consecuencia de un gen *RHD* inactivo (RHDψ).

Los Ag E, C, e y c son mucho menos inmunógenos que el D y no suelen tenerse en cuenta para la transfusión, a no ser que el paciente ya esté inmunizado y posea el alo-Ac correspondiente. Todos ellos pueden causar enfermedad hemolítica del recién nacido.

OTROS SISTEMAS ANTIGÉNICOS DE LOS HEMATÍES

SISTEMA KELL

Está constituido por 27 Ag numerados del KEL1 al KEL27, 3 de los cuales se consideran obsoletos. Los Ag principales se agrupan en pares alélicos en los que uno de los Ag es poco frecuente en la población y el otro es muy frecuente. Los de mayor importancia son el *K/k,* el *Kp^a/Kp^b* y el *Js^a/Js^b* (tabla 210-5). Todos ellos están codificados por el gen *KEL,* que se localiza en el cromosoma 7.

La proteína que contiene los Ag del sistema Kell interacciona en la membrana del hematíe con otra proteína codificada por el gen *XK* localizado en el cromosoma X y que expresa los Ag Km y Kx. La ausencia del gen *XK* anula la expresión del Km y del Kx y debilita la de los demás Ag del sistema Kell, lo que se conoce como *fenotipo McLeod* y se asocia a veces con la enfermedad granulomatosa crónica. Cuando estos pacientes son transfundidos pueden formar Ac anti-Km y anti-Kx, lo que hace que sea virtualmente imposible encontrarles sangre compatible.

Los Ac del sistema Kell son de clase IgG y de naturaleza inmune y pueden causar reacciones transfusionales hemolíticas y EHRN. La EHRN causada por anti-K se caracteriza por cursar con eritroblastopenia y con menos hemólisis que la debida a anti-D.

SISTEMA DUFFY

En las personas de etnia caucásica y en los asiáticos el sistema Duffy está formado por dos alelos, *Fy^a* y *Fy^b,* que dan lugar a tres fenotipos: Fy(a−b+), Fy(a+b+) y Fy(a+b−) (v. tabla 210-5). En las personas de origen africano existe un tercer alelo, el *Fy,* que es mucho más frecuente que el *Fy^a* o el *Fy^b* y que impide la expresión de los Ag del sistema Duffy. Las personas homocigotas para el alelo *Fy* presentan el fenotipo Fy(a−b−), el cual es excepcional en los europeos y en los asiáticos pero se encuentra en el 70%-100% de los africanos.

Los Ag del sistema Duffy se localizan en una glucoproteína que actúa como receptor para los merozoítos de *Plasmodium vivax.* Los hematíes Fy(a−b−) son resistentes a la parasitación por *P. vivax,* por lo que el alelo *Fy* confiere una ventaja selectiva en las áreas donde la malaria por *P. vivax* es endémica.

Los Ac anti-Fy^a y anti-Fy^b son de clase IgG y de naturaleza inmune. Tienen importancia transfusional y pueden causar enfermedad hemolítica del recién nacido.

SISTEMA KIDD

Está formado por dos alelos, el *Jk^a* y el *Jk^b,* que dan lugar a tres fenotipos: Jk(a−b+), Jk(a+b−) y Jk(a+b+) (v. tabla 210-5). El

Tabla 210-3 Distribución de los haplotipos del sistema Rh en distintos grupos étnicos

HAPLOTIPO			FRECUENCIA EN DIFERENTES GRUPOS ÉTNICOS (%)			
DENOMINACIÓN DE FISHER Y RACE	DENOMINACIÓN DE WIENER	Ag EN LOS HEMATÍES	ETNIA BLANCA	ETNIA NEGRA	INDIOS AMERICANOS	ETNIA ORIENTAL
CDe	R^1	C, D, e	42	10	43	70
cDE	R^2	c, D, E	14	11	33	21
cDe	R^0	c, D, e	4	51	2	3
CDE	R^z	C, D, E	0	0	5	1
cde	*r*	c, e	37	26	10	3
Cde	*r′*	C, e	2	2	2	2
cdE	*r″*	c, E	1	0	5	0
CdE	r^y	C, E	< 1	< 1	< 1	< 1

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 210-4 Frecuencias fenotípicas y genotípicas en el sistema Rh

		GENOTIPO		FRECUENCIA EN GRUPOS ÉTNICOS (%)	
GRUPO RHD	FENOTIPO	FISHER Y RACE	WIENER	ETNIA BLANCA	ETNIA NEGRA
Rh+	CcDe	*CDe/cde*	R^1r	31	9
		CDe/cDe	R^1R^0	3	15
		Cde/cDe	$r'R^0$	Raro	2
	CDe	*CDe/CDe*	R^1R^1	18	3
		CDe/Cde	R^1r'	2	1
	cDEe	*cDE/cde*	R^2r	10	6
		cDE/cDe	R^2R^0	1	10
	cDE	*cDE/cDE*	R^2R^2	2	1
		cDE/cdE	R^2r''	Raro	Raro
	CcDEe	*CDe/cDE*	R^1R^2	12	4
		CDe cdE	R^1r''	1	Raro
		Cde/cDE	$r'R^2$	1	Raro
	cDe	*cDe/cde*	R^0r	3	23
		cDe/cDe	R^0R^0	Raro	19
Rh−	cde	*cde/cde*	*Rr*	14	7
	Cde	*Cde/cde*	$r'r$	1	Raro
		Cde/Cde	$r'r'$	Raro	Raro
	cdE	*cdE/cde*	$r''r'$	1	Muy raro
		cdE/cdE	$r''r''$	Raro	Muy raro

Raro: frecuencia < 1%; muy raro: frecuencia < 0,1%.

Tabla 210-5 Frecuencias fenotípicas en distintos sistemas de grupos sanguíneos

		FRECUENCIA EN GRUPOS ÉTNICOS (%)	
SISTEMA	FENOTIPO	ETNIA BLANCA	ETNIA NEGRA
Kell	K− k+	91	98
	K+ k+	9	2
	K+ k−	Raro	Raro
	Kp(a−b+)	98	100
	Kp(a+b+)	2	Raro
	Kp(a+b−)	Raro	Raro
	Js(a−b+)	100	80
	Js(a+b+)	Raro	19
	Js(a(a+b−)	Raro	1
Kidd	Jk(a+b+)	49	34
	Jk(a+b−)	28	57
	Jk(a−b+)	23	9
Duffy	Fy(a+b+)	49	1
	Fy(a−b+)	34	22
	Fy(a+b−)	17	9
	F(a−b−)	Muy raro	68
MNS	M+ N−	28	26
	M+ N+	50	44
	M−N+	22	30
	S+ s−	11	3
	S+ s+	44	28
	S− s−	45	69
P	P_1	79	94
	P_2	21	6

Raro: frecuencia < 1%; muy raro: frecuencia < 0,1%.

fenotipo nulo Jk(a−b−) es excepcional en la mayoría de los grupos étnicos pero se encuentra con relativa frecuencia en el sudeste de Asia y en la Polinesia. La glucoproteína que expresa los Ag del sistema Kidd actúa como transportador de urea y los hematíes con fenotipo Jk(a−b−) son particularmente resistentes a la lisis mediada por urea.

Los Ac anti-Jk^a y anti-Jk^b son de clase IgG y de naturaleza inmune. Es frecuente que desaparezcan del plasma poco después de la aloinmunización, por lo que son causa frecuente de reacciones transfusionales hemolíticas retardadas. También pueden causar enfermedad hemolítica del recién nacido.

SISTEMA LEWIS

Los Ag del sistema Lewis son hidratos de carbono transportados por glucolípidos. No están producidos por los precursores eritroides sino que se adsorben desde el plasma sobre la membrana del hematíe. Existen dos Ag, el Le^a y el Le^b, que no son el producto de alelos sino de la interacción de dos genes: el *FUT3*, que codifica una fucosiltransferasa y el *FUT1*, que determina el fenotipo secretor (v. Sistema ABO). La tabla 210-6 muestra los fenotipos del sistema Lewis que resultan de la interacción de ambos genes.

Los Ac del sistema Lewis son naturales, de clase IgM y poco activos a 37 °C, por lo que carecen de significado transfusional y no causan enfermedad hemolítica del recién nacido.

SISTEMA Ii

Tiene importancia porque la mayoría de los auto-Ac involucrados en la anemia hemolítica por crioaglutininas se dirigen contra los antígenos de este sistema (v. Anemias hemolíticas adquiridas, en cap. 196). Los Ag Ii se expresan en las cadenas de oligosacáridos que soportan los Ag del sistema ABO. Estas cadenas son lineales en el momento del nacimiento pero se ramifican a los 6-18 meses de vida. Las cadenas lineales expresan el i, que es más potente en los recién nacidos, y las cadenas ramificadas expresan el I, que es más potente en los hematíes de adulto (fig. 210-3).

Tabla 210-6 Frecuencias fenotípicas en el sistema Lewis

FENOTIPO	GENOTIPO* LEWIS (FUT3)	GENOTIPO* SECRETOR (FUT2)	SEGREGA AG ABO Y LEWIS EN LA SALIVA	FRECUENCIA EN DISTINTOS GRUPOS ÉTNICOS (%) ETNIA BLANCA	ETNIA NEGRA	ETNIA ORIENTAL (CHINOS)
Le(a+b−)	*Le/Le o Le/le*	*se/se*	No	22	20	0
Le(a−b+)	*Le/Le o Le/le*	*Se/Se o Se/se*	Sí	72	55	62
Le(a+b+)	*Le/Le o Le/le*	*Se^{w}/Se^{w} o Se^{w}/se*	Sí	0	0	27
Le(a−b−)	*le/le*	*Cualquiera*	Sí o no	6	25	11

**Le* y *Se* son alelos activos; *le* y *se* son alelos amorfos (no codifican ningún producto); *Se^{w}* es un alelo con actividad débil.

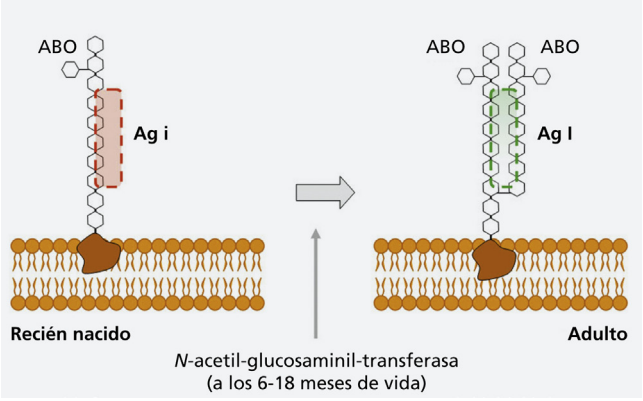


Figura 210-3 Representación de los Ag del sistema Ii. El Ag i está expresado en cadenas lineales de polilactosamina que son el soporte estructural de los Ag del sistema ABO. A los 6-18 meses de vida se adquiere la enzima que ramifica las cadenas de polilactosamina, lo que da lugar al Ag I.

SISTEMA MNS

Los Ag del sistema MNS se expresan en la glucoforina A (MN) y en la glucoforina B (Ss). Ambas son sialoglucoproteínas de la membrana del hematíe. La tabla 210-5 muestra las frecuencias fenotípicas del sistema MNS. Aproximadamente el 1% de las personas de origen africano tienen el fenotipo S − s−. Estas personas carecen del Ag U y pueden formar un alo-Ac de especificidad anti-U tras la inmunización por transfusión o embarazo.

Los Ac anti-M y anti-N ocurren naturalmente y son de clase IgM. Carecen de significado transfusional y no causan enfermedad hemolítica del recién nacido. El anti-S, el anti-s y el anti-U son de naturaleza inmune y de clase IgG. Tienen significado transfusional y pueden provocar enfermedad hemolítica del recién nacido.

SISTEMA P Y COLECCIÓN GLOBÓSIDO

El Ag P_1 del sistema P y los Ag P y Pk de la colección globósido están relacionados entre sí y todos derivan de un precursor común, lactosilceramida-dihexósido. La expresión del Ag P_1 varía considerablemente de unas personas a otras. Uno de cada millón de individuos es de grupo p (carece de P) y es resistente a la infección por el parvovirus humano B19.

El Ac anti-P_1 es natural, de clase IgM, y carece, en general, de significado clínico. Anti-PP_1Pk, también conocido como *anti-Tja,* es un Ac natural de clase IgM e IgG que se detecta en los individuos portadores del infrecuente fenotipo p y que puede causar reacción hemolítica postransfusional muy grave y EHRN, aunque esta última suele ser leve. El auto-Ac responsable de la hemoglobinuria paroxística *a frigore* tiene especificidad anti-P.

OTROS GRUPOS SANGUÍNEOS

Existen otros muchos sistemas y colecciones de Ag eritrocitarios, aunque su importancia clínica es menor porque los correspondientes Ac o bien son muy infrecuentes o bien no suelen tener trascendencia transfusional ni causar EHRN. Existe una categoría de Ag que pertenecen a diferentes sistemas y que se conocen como *Ag de alta frecuencia* porque los posee la gran mayoría de las personas. Su importancia clínica reside en la dificultad para encontrar sangre compatible cuando uno de los raros individuos que carece del Ag está aloinmunizado y necesita una transfusión.

GRUPOS SANGUÍNEOS PLAQUETARIOS

Las plaquetas expresan Ag del sistema ABO y HLA de clase I, que comparten con otras células y tejidos, y Ag que son exclusivos de las mismas, por lo que se los *denomina Ag plaquetarios específicos.* Actualmente, para la denominación de estos últimos se emplea la nomenclatura HPA *(Human Platelet Antigens),* que incluye un total de 6 sistemas bialélicos perfectamente definidos (tabla 210-7) y 11 sistemas más de los que sólo se conoce el alelo de baja frecuencia. La mayor parte de los Ag plaquetarios específicos residen en alguna de las cuatro glucoproteínas (GP) de la membrana de la plaqueta: GP IIb, GP IIIa, GP Ib y GP Ia. Los Ag plaquetarios específicos están involucrados tanto en la púrpura neonatal aloinmune como en la púrpura postransfusional. La púrpura neonatal aloinmune ocurre cuando la mujer con fenotipo HPA-1b (Pl^{A1} negativo) se sensibiliza frente al HPA-1a. El alo-Ac anti-HPA-1a, que es de clase IgG, atraviesa la barrera placentaria y destruye las plaquetas fetales, lo que puede provocar la muerte del feto o una hemorragia grave en el recién nacido, principalmente de localización intracraneal si el parto se produce por vía vaginal. En el recién nacido la trombocitopenia tiende a mejorar espontáneamente cuando desaparece el Ac transferido por la madre. El tratamiento consiste en la infusión de IgG a dosis altas y transfusión de plaquetas compatibles. En nuestro medio el Ag involucrado con más frecuencia es el HPA-1a (80% de los casos), seguido del HPA-5b (10%). La púrpura postransfusional es una complicación muy infrecuente de la transfusión de sangre. Se manifiesta por trombocitopenia grave que aparece unos días después de la transfusión de sangre, generalmente en mujeres con fenotipo HPA-1b y el antecedente de embarazo.

Los Ag HLA de clase I son los involucrados con más frecuencia en la refractariedad inmune a la transfusión de plaquetas.

GRUPOS SANGUÍNEOS GRANULOCITARIOS

Al igual que las plaquetas, los neutrófilos expresan Ag que son compartidos con otras células sanguíneas y tejidos, como son los HLA de clase I, y Ag que son específicos de los neutrófilos. Los Ag de los sistemas ABO no están presentes en los neutrófilos. Los Ac dirigidos contra Ag específicos de los neutrófilos están implicados en la neutropenia neonatal aloinmune y en la neutropenia autoinmune. También están involucrados en dos tipos de complicaciones de la transfusión de sangre: la reacción de hipertermia-escalofríos y el edema agudo de pulmón no cardiogénico.

PRUEBAS DE LABORATORIO EN INMUNOHEMATOLOGÍA

La principal es la prueba de antiglobulina, de la que existen dos variantes: la prueba de antiglobulina directa, comúnmente conocida como *test de Coombs directo,* y la prueba de antiglobulina indirecta,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 210-7 Características de los principales sistemas de Ag plaquetarios específicos

SISTEMA	Ag	OTRA DENOMINACIÓN	FRECUENCIA FENOTÍPICA (%)	GLUCOPROTEÍNA PLAQUETARIA
HPA-1	HPA-1a	PI^{A1}	a/a: 72	GPIIIa
	HPA-1b	PI^{A2}	a/b: 26 b/b: 2	
HPA-2	HPA-2a	Ko^{b}	a/a: 85	GPIbα
	HPA-2b	Ko^{a}	a/b: 14 b/b: 1	
HPA-3	HPA-3a	Bak^{a}	a/a: 37	GPIIb
	HPA-3b	Bak^{b}	a/b: 48 b/b: 15	
HPA-4	HPA-4a	Pen^{a}	a/a: > 99,9	GPIIIa
	HPA-4b	Pen^{b}	a/b: < 0,1 b/b: < 0,1	
HPA-5	HPA-5a	Br^{a}	a/a: 80	GPIa
	HPA-5b	Br^{b}	a/b: 19 b/b: 1	
HPA-15	HPA-15a	Gov^{a}	a/a: 35	CD 109
	HPA-15b	Gov^{b}	a/b: 42 b/b: 23	

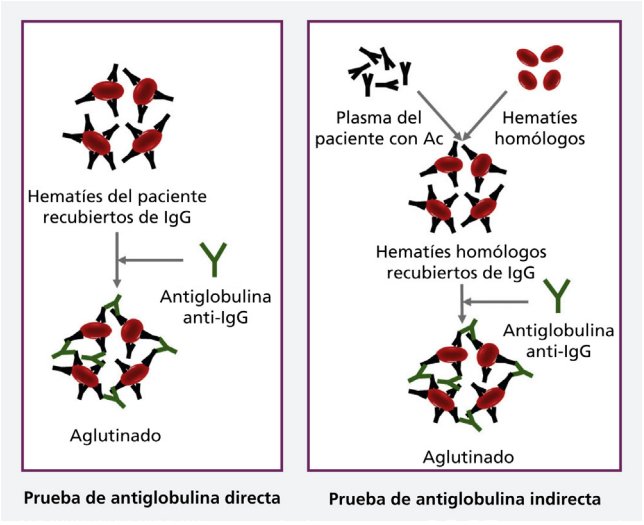


Figura 210-4 Diagramas que representan las pruebas de antiglobulina directa (PAD) e indirecta (PAI). En la PAD los hematíes del paciente sensibilizados *in vivo* por un Ac *(Y negra)* se incuban en el laboratorio con anti-IgG *(Y verde),* lo que produce un aglutinado que puede observarse a simple vista. Lo mismo ocurre con los hematíes sensibilizados *in vivo* por la fracción C3 del complemento cuando se incuban con anti-C3. En la PAI el plasma del paciente se incuba con un panel de hematíes homólogos. Si en el plasma existe un Ac *(Y negra)* contra algún Ag presente en los hematíes homólogos, estos quedarán sensibilizados *in vitro* por el Ac, lo que se pondrá de manifiesto al añadir anti-IgG *(Y verde).*

Tabla 210-8 Entidades clínicas en las que la prueba de antiglobulina directa da un resultado positivo

ENTIDAD CLÍNICA	Ac CAUSANTE	HEMATÍES SENSIBILIZADOS
Anemia hemolítica autoinmune	Auto-Ac	Propios
Enfermedad hemolítica del recién nacido	Alo-Ac transferido desde la madre	Propios
Reacción transfusional hemolítica	Alo-Ac propio	Transfundidos
Transfusión de plasma con incompatibilidad ABO menor	Alo-Ac transferido con la transfusión	Propios
Síndrome del linfocito pasajero	Alo-Ac producido por linfocitos transferidos con el órgano o tejido trasplantados	Propios

conocida también como *test de Coombs indirecto* o como *determinación de Ac irregulares.*

La prueba de antiglobulina directa determina la sensibilización *in vivo* de los hematíes por Ac de clase IgG o por la fracción C3 del complemento. Consiste en incubar una muestra de los hematíes del paciente con un reactivo antiglobulina que contiene anti-IgG y/o anti-C3 (fig. 210-4). Si los hematíes están sensibilizados por IgG o por C3, la adición de la antiglobulina provocará la aglutinación de los mismos, la cual podrá observarse a simple vista. No hay reactivos antiglobulina estandarizados para detectar la sensibilización de los hematíes por Ac de clase IgM o IgA. No obstante, los de clase IgA son muy infrecuentes y los de clase IgM que tiene relevancia clínica se detectan por su capacidad para fijar C3 sobre los hematíes y también se encuentran en el suero o el plasma del paciente.

La prueba de antiglobulina directa detecta tanto auto-Ac unidos a los hematíes del propio paciente como alo-Ac fijados a hematíes transfundidos y es la prueba inmunohematológica indispensable para el diagnóstico de las anemias hemolítica de causa inmune (tabla 210-8). La prueba de antiglobulina directa no distingue entre la IgG que está unida de modo específico a un Ag eritrocitario y la que está depositada de forma inespecífica sobre la membrana del hematíe. La hipergammaglobulinemia o el tratamiento con determinados medicamentos que aumentan la adsorción inespecífica de IgG sobre el hematíe (p. ej., cefalosporinas, carboplatino, ribavirina) pueden dar lugar a un TCD positivo sin que haya un Ac fijado a los hematíes.

La prueba de antiglobulina indirecta determina la presencia de Ac eritrocitarios en el plasma del paciente. Para ello, el plasma o el suero se incuban con un panel de diferentes hematíes homólogos cuya composición antigénica es conocida. La fijación del Ac sobre los hematíes se pone de manifiesto luego mediante un reactivo antiglobulina (v. fig. 210-4). La especificidad del Ac (p. ej., anti-D, anti-Jk^{a}, etc.)

se determina al contrastar el patrón de aglutinación de los distintos hematíes homólogos del panel con la composición antigénica conocida de los mismos.

Siempre que la prueba de antiglobulina directa sea positiva para IgG debe continuarse el examen inmunohematológico con la investigación de Ac en el eluido de los hematíes. El eluido es el resultado de despegar cualquier Ac que esté unido a la membrana del hematíe, lo que puede conseguirse mediante procedimientos técnicos que conservan la integridad del hematíe o, con mayor frecuencia, mediante el empleo de métodos físicos o químicos que destruyen la membrana. La investigación de Ac en el eluido permite determinar si el resultado positivo de la prueba de antiglobulina directa se debe a la adsorción inespecífica de IgG sobre la membrana del hematíe o a un Ac y si este último es un alo-Ac o un auto-Ac.

Cuando exista la sospecha de reacción transfusional hemolítica aguda o retardada, deberá realizarse un eluido de los hematíes del paciente independientemente de cuál sea el resultado de la prueba de antiglobulina directa. En estos casos, los únicos hematíes sensibilizados con IgG son los transfundidos recubiertos por el alo-Ac y su proporción en el paciente puede ser tan baja que resulten indetectables en la prueba de antiglobulina directa.

PRUEBAS DE COMPATIBILIDAD TRANSFUSIONAL

Son las que se realizan antes de la transfusión para asegurarse de que la sangre transfundida no posea ningún Ag contra el que el paciente tenga Ac clínicamente relevantes preformados en el plasma.

En la transfusión de hematíes es necesario garantizar la compatibilidad ABO mayor, la RhD y frente a Ac irregulares, que son los Ac naturales o inmunes que se dirigen contra Ag de los grupos sanguíneos distintos del ABO. Desde el punto de vista transfusional los únicos Ac irregulares relevantes son los de clase IgG y los IgM capaces de reaccionar a 37 °C.

La prueba de compatibilidad consiste en determinar el grupo ABO y RhD del donante y del receptor y hacer una determinación de Ac irregulares. El grupo ABO y RhD del donante se determina en el momento de la donación de sangre y viene impreso en la etiqueta de la bolsa de sangre. La determinación de Ac irregulares puede ser de dos tipos: 1) prueba cruzada completa, en la que el plasma del paciente se enfrenta a una muestra de los hematíes de la bolsa que se le va a transfundir, o 2) escrutinio de Ac irregulares, en el que el plasma se enfrenta a un panel de hematíes reactivos en los que están representados todos los Ag que tienen relevancia transfusional. Tanto la prueba cruzada como el escrutinio de Ac irregulares han de incluir una prueba de antiglobulina indirecta que permita detectar Ac de clase IgG. Además, es obligatorio recomprobar en la cabecera del paciente tanto el grupo ABO de los hematíes de la bolsa que se va a transfundir como el del paciente en una nueva muestra de sangre extraída inmediatamente antes de la transfusión.

Se necesitan unos 30-60 min para completar las pruebas de compatibilidad transfusional. Cuando la transfusión sea tan urgente que no pueda demorarse habrá que transfundir sangre isogrupo ABO y RhD o compatible sin esperar al resultado de la determinación de Ac irregulares. En los casos de urgencia desesperada en los que no haya tiempo para determinar el grupo ABO y RhD del paciente, se seleccionarán bolsas de sangre de grupo O RhD− y se transfundirán sin más comprobación. Cuando se omite la determinación de Ac irregulares se incurre en el riesgo de que la transfusión sea incompatible si el paciente estuviera aloinmunizado, por lo que tal omisión sólo está justificada en los casos de urgencia extrema.

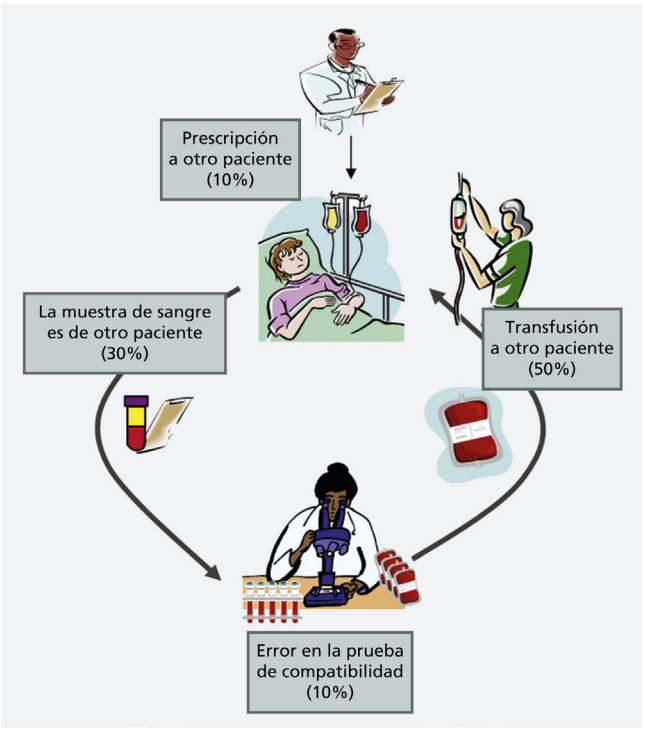


Figura 210-5 Representación esquemática del proceso de la transfusión de sangre y de los errores más frecuentes. El porcentaje expresa la frecuencia aproximada de cada error en los casos de reacción transfusional hemolítica por incompatibilidad ABO. La mayoría de las equivocaciones ocurren en el entorno de la cabecera del paciente.

En la transfusión de plasma y en la de plaquetas es suficiente con garantizar la compatibilidad ABO menor pues la única incompatibilidad relevante es la causada por el anti-A y/o el anti-B presentes en el producto transfundido. En el caso de las plaquetas es preferible respetar también la compatibilidad ABO mayor para aumentar el rendimiento de la transfusión. Asimismo habrá que tener en cuenta la compatibilidad RhD si la bolsa de plaquetas estuviera contaminada con hematíes.

El aseguramiento de la compatibilidad transfusional excede al ámbito de las pruebas de laboratorio pues incluye: 1) la identificación correcta del paciente tanto en el formulario de solicitud de transfusión como en la muestra de sangre que se empleará para la determinación del grupo sanguíneo y de los Ac irregulares; 2) la identificación de la bolsa de sangre seleccionada para ese paciente, y 3) la identificación inequívoca del paciente en el momento de la transfusión. En la actualidad, la gran mayoría de los casos de transfusión incompatible se deben a equivocaciones en la identificación del paciente o de las muestras de sangre del mismo. La figura 210-5 ilustra los errores que se producen con más frecuencia durante el circuito de la transfusión de sangre.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Daniels G, Bromilow I. Essential guide to blood groups. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

HEMOTERAPIA

Capítulo 211

A. Pereira Saavedra

La hemoterapia es una especialidad médica compleja en la que los aspectos clínicos y de laboratorio relacionados con la transfusión se conjugan con cometidos de tipo organizativo, imprescindibles para lograr el máximo aprovechamiento de un recurso escaso como es la sangre. La mayoría de las donaciones de sangre se fraccionan en sus componentes: concentrado de hematíes, concentrado de plaquetas y plasma. El plasma puede fraccionarse a su vez para obtener crioprecipitado, albúmina, gammaglobulinas y factores de la coagulación. El fraccionamiento de la sangre permite administrar a cada paciente sólo el componente que necesita y en la concentración adecuada y aplicar a cada componente las condiciones óptimas de conservación, que difieren para cada uno de ellos.

TRANSFUSIÓN DE HEMATÍES

Su objetivo principal es mejorar transitoriamente la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre, a fin de prevenir o corregir las manifestaciones de hipoxia tisular. La indicación ha de fundamentarse en criterios clínicos y analíticos, y no sólo en estos últimos, ya que la tolerancia a la anemia depende de múltiples factores, como la rapidez de instauración, la edad o la coexistencia de otras enfermedades. En general, en la anemia crónica la transfusión sólo está indicada cuando no exista un tratamiento farmacológico, y su finalidad ha de ser la corrección del síndrome anémico y no el mantenimiento de las cifras preestablecidas de Hb. En la anemia aguda la transfusión rara vez está indicada cuando la hemorragia estimada sea inferior al 20% de la volemia. En la tabla 211-1 se recogen los componentes sanguíneos disponibles para la transfusión de hematíes. De todos ellos, el concentrado de hematíes es el de elección para la mayoría de las transfusiones. Salvo en situaciones de urgencia vital, en las que se transfundirá sangre de grupo O RhD negativo, la transfusión de hematíes ha de precederse de las pruebas de laboratorio que aseguren la compatibilidad inmunológica con el receptor (v. cap. 210, Grupos sanguíneos e inmunohematología).

TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS

Puede tener una finalidad terapéutica o profiláctica. Con fines terapéuticos está indicada siempre que exista una hemorragia debida a trombocitopenia o trombocitopatía. Esta última raramente será congénita (p. ej., las enfermedades de Bernard-Soulier o de Glanzmann) y con mucha más frecuencia será adquirida, sobre todo por la ingesta de antiagregantes (p. ej., AAS, clopidogrel, etc.). Al indicar la transfusión debe tenerse en cuenta que, en ausencia de factores coadyuvantes, como sepsis, coagulación intravascular diseminada (CID) o trastornos del funcionalismo plaquetario, la hemorragia espontánea es rara mientras la cifra de plaquetas sea superior a 20×10^9/L, y excepcional con recuentos superiores a 50×10^9/L. En este último caso, o ante hemorragias de localización aislada o de flujo superior a 5 mL/kg y hora, debe sospecharse la existencia de lesiones anatómicas o una hemostasia quirúrgica insuficiente como causas principales. Con intención profiláctica, el objetivo de la transfusión de plaquetas consiste en producir y mantener durante un período determinado un incremento en la cifra de plaquetas que prevenga la hemorragia espontánea o la favorecida por una manipulación quirúrgica. Con esta finalidad está indicada en pacientes con procesos oncohematológicos que reciben tratamientos potencialmente curativos y en pacientes con trombocitopenia de causa central o trombocitopatía a los que se deba efectuar intervenciones quirúrgicas o manipulaciones instrumentales. En ausencia de otros trastornos de la hemostasia (p. ej., CID, déficit de factores de la coagulación) o de trombocitopatía (como administración reciente de AAS), la mayoría de estas intervenciones pueden realizarse con seguridad si el recuento de plaquetas es superior a 50×10^9/L. No obstante, en la cirugía oftalmológica o del SNC es prudente alcanzar un recuento superior a 80×10^9/L antes de iniciar la intervención. La transfusión de plaquetas con intención profiláctica carece de sentido en los pacientes con trombocitopenia de causa periférica (autoinmunes, hiperesplenismo).

Tabla 211-1 Productos disponibles para la transfusión de hematíes

COMPONENTE	CARACTERÍSTICAS	INDICACIONES
Sangre total	Volumen: 500 mL Deficitaria en factores V y VIII	Las de la transfusión de hematíes. De elección en la anemia posthemorrágica aguda
Concentrado de hematíes	Volumen: 200-300 mL	Las de la transfusión de hematíes. Especialmente en la anemia crónica
Hematíes pobres en leucocitos	Leucocitos $< 1 \times 10^6$	Prevención de reacciones febriles no hemolíticas
		Prevención de la transmisión de CMV en pacientes inmunodeprimidos y de la aloinmunización HLA
Hematíes lavados	Concentrado de hematíes al que se ha eliminado el plasma	Alergia a proteínas plasmáticas
Hematíes congelados	Conservados hasta 10 años a −80 °C o −160 °C	Conservación de grupos sanguíneos raros

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LA TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS

En la transfusión realizada con intención profiláctica es imperativo comprobar que se ha alcanzado el objetivo deseado (incremento del recuento de plaquetas o mejora de la función plaquetaria) y que este persiste durante el tiempo necesario. El recuento de plaquetas debe comprobarse a los 10-60 min de finalizada la transfusión y, de nuevo, a las 16-24 h. En pacientes a los que se ha efectuado cirugía oftalmológica o del SNC es conveniente además comprobar el recuento de plaquetas a diario durante el período postoperatorio inmediato. El fracaso de la transfusión para elevar el recuento de plaquetas al nivel deseado o para mantenerlo se conoce como *refractariedad* y suele deberse a causas de consumo periférico. Así, la aloinmunización frente a Ag plaquetarios, principalmente del sistema HLA, o el hiperesplenismo suelen disminuir el rendimiento inmediato de la transfusión, mientras que en la CID, la fiebre elevada o la sepsis, el rendimiento inmediato es bueno pero está acortada la supervivencia de las plaquetas transfundidas. En pacientes con trombocitopatía de causa congénita o adquirida debe comprobarse que la transfusión ha mejorado las pruebas de función plaquetaria hasta límites de eficacia hemostática. En la transfusión de plaquetas realizada con intención terapéutica, el mejor parámetro de evaluación es el cese de la hemorragia. Su persistencia, a pesar de haberse alcanzado un buen recuento de plaquetas, sugiere la existencia de lesiones anatómicas o déficit de hemostasia quirúrgica como causa principal de la hemorragia. Asimismo, deberá revisarse la medicación que recibe el paciente a la búsqueda de fármacos que interfieran en el funcionalismo plaquetario y comprobar el estado de los restantes parámetros de la coagulación.

CONCENTRADO DE PLAQUETAS

Se obtiene del fraccionamiento de una unidad de sangre total y contiene 5-6 $\times 10^{10}$ plaquetas en 50 mL de plasma o medio conservante.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cada concentrado aumenta el recuento de plaquetas del receptor en 10×10^9/L por m^2 de superficie corporal (10-15 $\times$ 10^9/L para un adulto), por lo que la dosis habitual es de un concentrado por cada 10 kg de peso. Esta dosis ha de aumentarse en un 30%-50% cuando exista un consumo periférico de plaquetas, como ocurre en la sepsis, la fiebre elevada, la CID o el hiperesplenismo. Los concentrados de plaquetas se conservan habitualmente a 22 °C en agitación continua durante un período máximo de 5 días y se mezclan *(pool)* en la cantidad adecuada justo antes de la transfusión. Cada vez es más frecuente que los bancos de sangre distribuyan las plaquetas ya premezcladas en bolsas que contienen las plaquetas obtenidas de 4 o 5 unidades de sangre total.

CONCENTRADO DE PLAQUETAS DE DONANTE ÚNICO

Se obtiene por procedimientos de extracción (aféresis) mecanizada y contiene 4-5 $\times$ 10^{11} plaquetas, dosis suficiente para realizar una transfusión eficaz. Las plaquetas de donante único están especialmente indicadas en los pacientes aloinmunizados frente a antígenos plaquetarios, en los que el número de donantes compatibles puede ser muy reducido.

TRANSFUSIÓN DE PLASMA O COMPONENTES DEL PLASMA

PLASMA FRESCO CONGELADO

Es el que se congela inmediatamente después de la extracción y se almacena a temperaturas por debajo de −30 °C durante un máximo de 36 meses. Contiene todos los factores de la coagulación, por lo que su indicación principal es la reposición de dichos factores en pacientes con deficiencias congénitas o adquiridas. El plasma fresco congelado (PFC) ha de dosificarse en mililitros y no en número de unidades, ya que el volumen de estas puede variar entre 220 mL y más de 300 mL. En las coagulopatías adquiridas no existe una relación reproducible entre la tendencia hemorrágica o el resultado de las pruebas de coagulación, por una parte, y el volumen de PFC necesario para su corrección, por otra. La dosificación ha de fundamentarse en la comprobación del efecto hemostático de dosis empíricas de PFC (p. ej., 15 mL/kg) y la administración de nuevas dosis si fuera necesario. El PFC no debe administrarse como expansor plasmático o como fuente de albúmina o de Ig, ya que para estos cometidos existen productos más específicos y de menor riesgo que el plasma. En la mayoría de los países europeos es obligatorio que el plasma destinado a transfusión se haya sometido a cuarentena o a algún procedimiento físico-químico de atenuación de virus con el fin de reducir el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas.

CRIOPRECIPITADO

Es la fracción que permanece insoluble al descongelar el plasma a baja temperatura. Contiene principalmente fibrinógeno, factor VIII, factor von Willebrand, fibronectina, factor XIII (estabilizante de la fibrina) y micropartículas plaquetarias. Está indicado cuando se requiere un aporte específico de fibrinógeno, sobre todo en el paciente con hemorragia aguda. También puede emplearse en la hemofilia A leve y en la enfermedad de von Willebrand, aunque para este cometido existen concentrados manufacturados de factor VIII y factor von Willebrand. Cada unidad contiene unos 150 mg de fibrinógeno y 80 U de factor VIII, en un volumen de 15 mL. Cada vez está más extendido el uso de concentrados manufacturados de fibrinógeno que pueden emplearse en lugar del crioprecipitado.

ALTERNATIVAS A LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE HOMÓLOGA

Su búsqueda se ha visto impulsada por la percepción del riesgo de transmisión de enfermedades víricas inherentes a la transfusión homóloga (la de un individuo a otro). Tales alternativas comprenden la transfusión autóloga o autotransfusión y el empleo de fármacos que estimulan la producción de hematíes o disminuyen la hemorragia quirúrgica.

AUTOTRANSFUSIÓN

Consiste en la infusión de sangre o componentes que han sido extraídos con anterioridad del receptor. Según el momento y la forma en que se realice la extracción, la autotransfusión puede ser: a) de depósito preoperatorio; b) hemodilución normovolémica intraoperatoria, o c) transfusión de hematíes recuperados del campo operatorio. La autotransfusión de depósito preoperatorio está indicada en pacientes candidatos a intervenciones quirúrgicas electivas en las que se prevé un consumo de sangre reducido. La mayoría de los programas contemplan la extracción de 2-4 U de sangre en las 4-6 semanas previas a la intervención y su conservación en fase líquida hasta la reinfusión. Esta pauta de extracciones obliga a la administración de suplementos de hierro y, si es necesario, puede intensificarse con la administración de Epo. Este tipo de autotransfusión no es aplicable a pacientes con contraindicaciones para la donación de sangre, como cardiopatía, hipertensión o anemia. La hemodilución normovolémica consiste en la extracción de 1-3 U de sangre inmediatamente después de la inducción anestésica, para mantener la volemia con soluciones coloides y cristaloides, y su posterior reinfusión al paciente para compensar la hemorragia quirúrgica. Este tipo de autotransfusión aprovecha la disminución del consumo de O_2 que induce la anestesia y la mejoría de las condiciones reológicas de la sangre cuando el hematocrito se sitúa alrededor de 0,30 L/L. Está contraindicada en pacientes anémicos o con cardiopatías graves. Por su parte, la transfusión de hematíes del campo operatorio consiste en recuperar la sangre vertida en el campo operatorio y reinfundirla al paciente en forma de hematíes que han sido lavados y concentrados mediante procedimientos de aféresis mecanizada. Está contraindicada cuando pueda haber contaminación bacteriana o células neoplásicas en el campo operatorio (p. ej., intervención quirúrgica del cáncer de colon).

ALTERNATIVAS FARMACOLÓGICAS

La administración de Epo permite disminuir o evitar por completo la necesidad de transfusiones en la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica y en casos seleccionados de anemias crónicas debidas a infección por HIV, SMD y neoplasias, entre otros. La corrección de la anemia preoperatoria mediante la administración de Epo y/o hierro i.v. permite disminuir las necesidades transfusionales periquirúrgicas, sobre todo en la cirugía ortopédica. En algunas intervenciones quirúrgicas la administración de inhibidores de la fibrinólisis (p. ej., ácido tranexámico) reduce la hemorragia debida a coagulopatía y, por consiguiente, la necesidad de transfusiones. Recientemente se ha acuñado el término *patient blood management* para referirse al conjunto de alternativas a la transfusión homóloga.

RECAMBIO PLASMÁTICO MASIVO

Consiste en la sustitución del plasma del paciente por soluciones de albúmina o plasma. Habitualmente se realiza mediante procedimientos automatizados de aféresis que permiten recambiar hasta el 70% del plasma del paciente en una sesión de 2-3 h. Su indicación principal la constituyen las enfermedades mediadas por compuestos plasmáticos anómalos, como auto-Ac, inmunocomplejos o tóxicos y el síndrome de hiperviscosidad por macroglobulinemia. La reposición del plasma extraído se realiza con soluciones de albúmina, y sólo se recurre al PFC en la púrpura trombótica trombocitopénica (como aporte de la enzima ADAMTS13) o cuando el recambio ha producido una expoliación excesiva de factores de la coagulación.

CITAFÉRESIS TERAPÉUTICA

Consiste en la extracción de células sanguíneas anómalas. Al igual que el recambio plasmático, se realiza mediante procedimientos automatizados de aféresis. La leucaféresis (extracción de leucocitos) está indicada en las leucemias con hiperleucocitosis que se acompañen de síntomas de leucostasis o de priapismo, o para prevenir el síndrome de lisis tumoral aguda que puede seguir a la administración de citostáticos. La trombocitaféresis (extracción de plaquetas) está indicada en la trombocitemia esencial con complicaciones hemorrágicas o trombóticas agudas. En cuanto a la eritrocitaféresis (exanguinotransfusión

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

parcial), sus indicaciones comprenden el paludismo grave y las crisis vasooclusivas o la preparación prequirúrgica de pacientes con anemia de células falciformes. La eritrocitaféresis sin transfusión (extracción selectiva de hematíes) se emplea en el tratamiento de la hemocromatosis, de la policitemia vera y de las poliglobulias sintomáticas. En la actualidad, la principal indicación de la citaféresis es la obtención de progenitores hematopoyéticos circulantes para su trasplante.
Las enfermedades en las que están indicados el recambio plasmático masivo o las diversas formas de citaféresis terapéutica se actualizan cada pocos años (v. Bibliografía especial).

EFECTOS ADVERSOS DE LA TRANSFUSIÓN

Toda transfusión entraña el riesgo de provocar efectos adversos en el receptor, los cuales pueden llegar a ser graves e incluso mortales. En su mayoría se manifiestan durante la transfusión o poco tiempo después y se conocen con la denominación genérica de *reacciones transfusionales.* Otros, como la hemosiderosis postransfusional, pueden tardar años en declararse.

REACCIÓN HEMOLÍTICA INMEDIATA

Es la complicación más temible de la transfusión sanguínea. Consiste en la destrucción de los hematíes transfundidos por Ac del receptor y se acompaña de la activación de los mediadores de la inflamación y la coagulación. Las reacciones graves se deben casi siempre a una incompatibilidad en el sistema ABO y cursan con hemólisis intravascular, *shock,* CID e insuficiencia renal aguda. Clínicamente se manifiestan por la aparición brusca de fiebre, escalofríos, dolor lumbar y abdominal, opresión precordial, disnea, vómitos y diarreas. La orina y el plasma presentan el color rojo vino tinto típico de la hemoglobina libre. En los casos de mayor gravedad no tardan en instaurarse la hipotensión, la anuria y las complicaciones hemorrágicas de la CID. Esta evolución, que puede conducir a la muerte del paciente, se evita en general con el cese inmediato de la transfusión ante el primer síntoma de reacción. En los enfermos anestesiados, sin embargo, faltan los síntomas tempranos y el primer signo de incompatibilidad puede ser ya la hipotensión o la hemorragia difusa en el campo operatorio.
La incompatibilidad en el sistema ABO se debe casi siempre a errores en la identificación de las muestras extraídas para las pruebas de compatibilidad o del paciente en el momento de la transfusión. El riesgo de cometer tales errores es particularmente elevado en las áreas quirúrgicas y en los servicios de urgencias, donde es frecuente la transfusión simultánea a varios pacientes en situación crítica. La medida aislada más eficaz para prevenir la incompatibilidad ABO es la realización de una última comprobación del grupo sanguíneo del paciente y de la unidad de sangre en la cabecera del enfermo, justo antes de iniciar la transfusión. El tratamiento se dirige a la corrección del *shock* y a la prevención de la insuficiencia renal. Es imprescindible mantener una buena hidratación y un flujo urinario superior a 100 mL/h, lo que se consigue habitualmente con infusión de líquidos y furosemida.
La incompatibilidad por Ac diferentes a los del sistema ABO provoca una hemólisis de predominio extravascular, sin hemoglobinemia ni hemoglobinuria. Suelen faltar la insuficiencia renal y la CID, pero puede haber trastornos vasomotores graves de origen anafiláctico.

REACCIÓN HEMOLÍTICA RETARDADA

En los individuos aloinmunizados, la concentración del Ac puede descender con el tiempo hasta hacerse indetectable en las pruebas de compatibilidad. Una nueva transfusión de hematíes que posean el Ag correspondiente desencadenará una respuesta anamnésica, con aumento rápido del título del anticuerpo y lisis de los hematíes incompatibles. Aunque los casos típicos se caracterizan por una caída inexplicable de la concentración de Hb a los 4-10 días de la transfusión, acompañada de ictericia y fiebre, lo habitual es que la hemólisis sea tan lenta que pase inadvertida o sólo se sospeche al comprobar el escaso rendimiento de la transfusión. La prueba de Coombs directa puede ser positiva y debe buscarse el Ac responsable de la incompatibilidad en el suero y el eluido de los hematíes.

REACCIÓN FEBRIL NO HEMOLÍTICA

Es el tipo de reacción transfusional más frecuente. Está producida por Ac dirigidos contra Ag leucocitarios del donante, en individuos previamente sensibilizados por transfusiones o embarazos. Las reacciones leves cursan con fiebre, con escalofríos o sin ellos, mientras que en las de mayor gravedad pueden acompañarse de vómitos y trastornos vasomotores. Es frecuente que las reacciones febriles no hemolíticas ocurran hacia el final de la transfusión o en las 2 h siguientes, lo que ayuda a distinguirlas de las reacciones hemolíticas inmediatas. No obstante, puesto que los síntomas son similares a los iniciales de una reacción hemolítica grave, debe suspenderse la transfusión y no reanudarse hasta que el banco de sangre haya aclarado la causa de la reacción.
Las reacciones febriles no hemolíticas carecen de morbimortalidad intrínsecas, suelen autolimitarse en unas horas y responden con facilidad a los antipiréticos. La meperidina (50 mg por vía subcutánea) resulta muy útil para controlar los escalofríos intensos. Se previenen mediante la transfusión de componentes pobres en leucocitos. Las que acompañan a la transfusión de plaquetas pueden deberse a IL liberadas por los leucocitos durante la conservación y se previenen con la transfusión de plaquetas de reciente extracción o de las que se ha eliminado la mayor parte del plasma antes de la transfusión.

EDEMA AGUDO DE PULMÓN CARDIOGÉNICO

La aparición de edema pulmonar durante una transfusión se debe, por lo general, a insuficiencia cardíaca, desencadenada por la sobrecarga circulatoria que implica la transfusión. Suele conocerse por el acrónimo inglés TACO *(transfusion-associated circulatory overload).* Esta complicación es cada vez más frecuente debido a la edad avanzada de muchos pacientes transfundidos y a la presencia de comorbilidades, sobre todo insuficiencia cardíaca y/o renal. La mejor profilaxis consiste en disminuir el flujo de la transfusión y, si fuera necesario, repartir la unidad de hematíes en alícuotas o premedicar al paciente con diuréticos.

EDEMA AGUDO DE PULMÓN NO CARDIOGÉNICO

Suele conocerse por su acrónimo inglés TRALI *(transfusion-related acute lung injury).* Los síntomas de insuficiencia respiratoria suelen manifestarse pronto, cuando el volumen transfundido es aún demasiado pequeño para producir hipervolemia, y pueden acompañarse de fiebre o escalofríos. No obstante, el TRALI puede demorarse hasta después de haber finalizado la transfusión. Es más frecuente tras la transfusión de plasma.
En el TRALI, la auscultación torácica y la radiografía de tórax son típicas de edema pulmonar, pero faltan otros signos de insuficiencia cardíaca. Este tipo de reacción está producida por Ac antigranulocitarios en el plasma de la unidad transfundida, los cuales inducen la agregación de los leucocitos del paciente en el lecho vascular pulmonar y el aumento de la permeabilidad capilar pulmonar. El tratamiento consiste en la administración de glucocorticoides y en las medidas de apoyo respiratorio que el caso requiera. Al igual que en otras reacciones transfusionales, debe detenerse la transfusión de inmediato y avisar al banco de sangre. Al donante involucrado en la reacción, habitualmente mujeres multíparas, se le debe excluir de futuras donaciones.

REACCIÓN ANAFILÁCTICA

Es poco frecuente. La mayoría de los casos ocurren en pacientes con déficit de IgA que han desarrollado Ac anti-IgA después de una inmunización previa por transfusiones o embarazos. Clínicamente se caracteriza por la aparición súbita, al inicio de la transfusión, de disnea, tos, broncoespasmo y trastornos vasomotores. En los casos graves pueden producirse edema de glotis, insuficiencia ventilatoria grave y *shock*. La transfusión debe suspenderse de inmediato.
El tratamiento ha de ser rápido y enérgico, con administración de líquidos por vía i.v., adrenalina (0,5 mL por vía s.c. o i.v.) y glucocorticoides. Los pacientes que hayan presentado reacciones anafilácticas deberán transfundirse siempre con hematíes o plaquetas lavados. Para la transfusión de componentes plasmáticos, como el PFC, se seleccionarán donantes deficitarios de IgA.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

URTICARIA

Es muy frecuente y se caracteriza por la aparición de habones pruriginosos, que no se acompañan de fiebre ni de manifestaciones de anafilaxia. La urticaria aislada no entraña riesgo alguno para el paciente y no constituye la manifestación inicial de una reacción hemolítica o anafiláctica. La mayoría de los casos responden a la administración de antihistamínicos y permiten continuar la transfusión cuando han remitido los síntomas.

La urticaria se atribuye a una alergia del paciente a productos presentes en el plasma del donante o a la histamina liberada durante la conservación de la sangre. En los pacientes que la presentan con frecuencia suele ser útil la premedicación con antihistamínicos, por lo que sólo en raras ocasiones es necesario recurrir a hematíes lavados.

CONTAMINACIÓN BACTERIANA

Es una complicación excepcional. Suele deberse a bacterias que accedieron a la bolsa en el momento de la donación de sangre a partir de una bacteriemia en el donante o como consecuencia de una asepsia poco rigurosa en la punción venosa. Produce un *shock* endotóxico inmediato y habitualmente mortal, mediado por la endotoxina que ha liberado el germen durante la conservación de la sangre. Clínicamente se caracteriza por fiebre, hipotensión, hemoglobinuria, CID e insuficiencia renal. El tratamiento es similar al del *shock* endotóxico de cualquier otro origen. La transfusión debe suspenderse de inmediato y es necesario realizar cultivos de sangre del paciente y de la unidad causante de la reacción. Dentro de su rareza, la contaminación bacteriana es más frecuente en la transfusión de plaquetas, ya que se conservan a temperatura ambiente.

Muchos países consideran actualmente la pertinencia de realizar un escrutinio sistemático de crecimiento bacteriano en las unidades de plaquetas o de aplicar métodos de inactivación de gérmenes, con la finalidad de evitar esta complicación.

EFECTO INMUNODEPRESOR

La transfusión produce numerosos efectos inmunológicos en el receptor. Entre ellos figuran un aumento de los linfocitos T supresores, la inducción de Ac antiidiotipo y la disminución de la actividad NK, del funcionalismo de los macrófagos y de la reactividad linfoide en cultivos mixtos. Este efecto inmunodepresor se ha involucrado en la mayor incidencia de infecciones y de recidivas de neoplasias que presentan los individuos transfundidos en relación con los no transfundidos.

ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL RECEPTOR

En los pacientes inmunodeprimidos (trasplantados, recién nacidos prematuros, entre otros), los linfocitos del donante pueden soslayar la vigilancia inmunológica del receptor de la transfusión y agredir a los tejidos de este, principalmente la piel, el hígado, el tubo digestivo y la médula ósea, y dar lugar a la denominada *enfermedad del injerto contra el receptor* (EICR), complicación muy grave y, con frecuencia, mortal. En los individuos inmunocompetentes, la EICR es excepcional, pero pueden producirse cuando el donante sea homocigoto para uno de los haplotipos del sistema HLA del receptor, lo que ocurre sobre todo cuando ambos presentan lazos familiares. La EICR se previene mediante la irradiación (2000 cGy) de todos los componentes celulares antes de la transfusión.

TRANSMISIÓN DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

La transfusión de componentes sanguíneos entraña el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas del donante al receptor, debido a que los hematíes no pueden esterilizarse de momento sin detrimento de su integridad. Las plaquetas y el plasma pueden someterse a procesos fisicoquímicos de reducción de gérmenes, pero la garantía de esterilidad no es absoluta.

Entre las enfermedades transmisibles por transfusión, el paludismo, las tripanosomiasis o las enfermedades producidas por el HTLV-I/II son excepcionales en España, aunque la emigración desde zonas endémicas y el turismo contribuirán a aumentar su incidencia. La sífilis tampoco representa un riesgo real en la actualidad, debido a que las transfusiones de sangre fresca son excepcionales. El menor uso de sangre fresca y la reducción del contenido de leucocitos en los concentrados de hematíes y de plaquetas han contribuido también a disminuir la incidencia de transmisión de CMV, aunque este agente es todavía una causa de complicaciones graves en pacientes inmunodeprimidos (p. ej., receptores de TPH, recién nacidos prematuros).

El riesgo de hepatitis B o C o de sida postransfusional prácticamente ha desaparecido de los países industrializados debido al refinamiento de los criterios de exclusión de donantes de sangre y al perfeccionamiento de las pruebas analíticas para la detección de portadores asintomáticos. En la actualidad se estima que el riesgo de transmisión transfusional del sida en España está en 1:1 000 000 unidades de sangre, y el de las hepatitis B y C en 1:400 000 y 1:1 000 000 unidades de sangre, respectivamente. Este riesgo residual viene representado por los donantes que niegan antecedentes de riesgo y en los que la infección es reciente, de modo que aún no se detecta en los análisis que realiza el banco de sangre (período ventana). No obstante, conviene vacunar de hepatitis B a todos los pacientes candidatos a un soporte transfusional crónico, como los que sufren hemofilia o talasemia.

Siempre existe el riesgo potencial de que alguna enfermedad infecciosa emergente pueda transmitirse por transfusión. En los últimos años se han registrado casos de transmisión transfusional de la fiebre del Nilo Occidental, la enfermedad de Chicungunya, el dengue o la enfermedad de Chagas en zonas geográficas donde tales enfermedades no existían antes.

MORBIMORTALIDAD ATRIBUIBLE A LA TRANSFUSIÓN

En los últimos años se ha puesto mucho énfasis en la mayor morbimortalidad de los pacientes transfundidos con concentrado de hematíes en comparación con los no transfundidos, sobre todo en enfermos graves ingresados en UCI y en los sometidos a cirugía cardíaca. Como los enfermos que requieren transfusión suelen estar más graves ya antes de la misma, resulta difícil establecer el papel causal de la transfusión en esa mayor morbimortalidad, pues podría actuar sólo como variable de confusión. Recientemente, también se ha dado importancia al eventual incremento de efectos adversos en los pacientes que reciben concentrado de hematíes próximos a la fecha de caducidad en comparación con los pacientes transfundidos con unidades de hematíes más jóvenes, y que se atribuyen a alteraciones que sufren los hematíes durante la conservación *ex vivo* (lesión por conservación) y que afecta a su función biológica una vez transfundidos.

TRANSFUSIÓN MASIVA

Se denomina *masiva* a la transfusión de un volumen similar a la volemia del receptor en un período inferior a 24 h. La transfusión masiva produce una disminución dilucional de la concentración de plaquetas y factores de la coagulación que, agravada por la CID que acompaña en ocasiones a la enfermedad que requirió la transfusión, puede originar una hemorragia difusa por las heridas quirúrgicas y las zonas de punción venosa. El déficit de factores de la coagulación varía según el componente empleado para la reposición volémica. Cuando se emplea sangre total, el déficit afecta al factor V y, en menor medida, al VIII, mientras que los restantes factores, estables en la sangre conservada, suelen mantenerse en cantidades normales. En este caso, la principal causa de coagulopatía es la trombocitopenia dilucional. Por el contrario, la reposición realizada con concentrado de hematíes y coloides o cristaloides produce una disminución de todos los factores de la coagulación plasmática, además de las plaquetas. En la actualidad se recomienda iniciar tempranamente la reposición de plasma y plaquetas y guiar luego la transfusión de estos componentes sanguíneos según la situación clínica y el resultado de las pruebas de laboratorio de coagulación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

El citrato usado como anticoagulante en las unidades de sangre se metaboliza con rapidez en el hígado, por lo que raras veces produce trastornos perceptibles en la práctica cotidiana. En cambio, en la transfusión masiva, sobre todo cuando el metabolismo hepático está deprimido por el *shock,* por la hipotermia o por una afección previa del hígado, puede producirse intoxicación por citrato, con disminución del calcio iónico, trastornos del ritmo cardíaco e hiperirritabilidad neuromuscular. El tratamiento consiste en la monitorización frecuente del calcio iónico y la administración de calcio si este disminuye o aparecen signos de hipocalcemia en el ECG. El calcio no debe administrarse por la misma vía que los componentes sanguíneos, ya que favorece la aparición de coágulos, al anular el efecto anticoagulante del citrato.
Otros efectos adversos de la transfusión masiva incluyen la hipotermia, la insuficiencia respiratoria, atribuida a los microagregados presentes en la sangre conservada que no haya sido filtrada, y los trastornos electrolíticos y del equilibrio acidobásico. Además, los hematíes conservados carecen de 2,3-DPG, por lo que poseen mayor afinidad por el oxígeno que la sangre fresca, lo que puede ocasionar hipoxia tisular. En la transfusión de pequeños volúmenes de sangre, este hecho carece de trascendencia, pues los valores de 2,3-DPG se recuperan pocas horas después de la transfusión. Sin embargo, en la transfusión masiva es conveniente alternar unidades de sangre conservada con otras de reciente extracción.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Harmening DM. Modern Blood Banking and Transfusion Practice. 6th. Philadelphia: F. A. Davis Company; 2012.

Petz LD, Swisher SN, Kleinman S, Spence RK, Strauss RG, eds. Clinical practice of transfusion medicine. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1996.

Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice: Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. J Clin Apheresis 2010;25:83-177.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Capítulo 212

Á. Urbano Ispizua | E. Carreras Pons

PRINCIPIOS GENERALES

Á. Urbano Ispizua

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un tratamiento eficaz para enfermedades hematológicas graves, tanto congénitas como adquiridas. El objetivo del TPH es doble, por una parte el regenerar una hematopoyesis que ha sido eliminada por la administración al paciente de fármacos citotóxicos o radiaciones ionizantes, y por otra, el implantar en el paciente el sistema inmunológico del donante, el cual tendrá capacidad de reconocer y de atacar las células malignas del paciente. La fuente clásica de los progenitores hematopoyéticos (PH) para el trasplante es la médula ósea, pero no es la única: también se emplean para este fin la sangre periférica o la sangre de cordón umbilical. De ahí que el término genérico *trasplante de progenitores hematopoyéticos* (TPH) sea preferible al de trasplante de médula ósea. De hecho, el 80% de los TPH se efectúa ahora con los PH de la sangre periférica. Las dos razones fundamentales para este cambio son, por una parte, que de la sangre periférica se obtiene un gran número de estos progenitores de una forma mejor tolerada por el donante y, por otra, la rapidez con la que se recupera la hematopoyesis después del trasplante. La morbimortalidad del TPH ha disminuido en los últimos años gracias al empleo de los PH de sangre periférica, a un mejor conocimiento del sistema de histocompatibilidad, al desarrollo de la terapia antiinfecciosa, al soporte hemoterápico y a la adecuación de la intensidad del régimen del acondicionamiento a las características del paciente. Cada año se efectúan más trasplantes de PH que el año anterior, y se estima en unos 70 000 TPH anuales en el mundo, de los cuales el 57% son autogénicos (el donante de los PH es el propio paciente) y el 43% son alogénicos. La sangre periférica es la fuente de PH en el 99% de los trasplantes autogénicos y en el 75% de los alogénicos. Las principales indicaciones del TPH son el mieloma múltiple y los linfomas, para el autogénico, y las leucemias, para el alogénico.

CONCEPTO DE TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO

En el TPH no se trasplanta la médula ósea como tal, sino PH con capacidad de generar una hematopoyesis completa. Las células con capacidad hematopoyética representan tan sólo el 1% de la celularidad total de la médula ósea. Esta población celular está formada por progenitores muy inmaduros, con gran capacidad de autorrenovación —las células germinales o *stem cells*—, y otros más maduros —los llamados *precursores*—, que tienen características propias de la línea celular, mieloide o linfoide, a la que dan lugar. La práctica totalidad de las células que tienen capacidad para generar hematopoyesis presentan en su membrana una molécula que es reconocida por los AcMo del grupo CD34. De ahí que los términos *PH* y *células CD34+* sean casi sinónimos. El trasplante consiste en la infusión al paciente de un número relativamente pequeño de células CD34+ (aproximadamente, 3×10^6/kg de peso del paciente), con la finalidad de restaurar la hematopoyesis eliminada por el efecto de fármacos citotóxicos o radiaciones ionizantes. A pesar de este rescate hematopoyético, existirá un período de aplasia medular (2-3 semanas) hasta que las células infundidas implanten y comiencen a producir células sanguíneas. La recuperación de eritrocitos, de neutrófilos y de plaquetas se inicia a partir de los precursores mieloides maduros y se mantiene a lo largo de la vida del paciente gracias a los progenitores más inmaduros que se trasplantan.
Cuando se recogen las células CD34+ del donante, bien sean de la médula ósea o de la sangre periférica, también se obtienen otras células accesorias. De ellas, las más importantes son los linfocitos T. Estas células inmunocompetentes son de una gran importancia en el éxito del TPH alogénico: por una parte, facilitan el implante de los PH, al anular los linfocitos T residuales del receptor que rechazarían el inóculo infundido; por otra, los linfocitos T del donante son capaces de reconocer los antígenos menores de histocompatibilidad del receptor que son distintos a los del donante, y ello podría dar lugar a una reacción contra los tejidos del paciente. Esta reacción, denominada *enfermedad injerto contra receptor* (EICR), es la causa más frecuente de morbimortalidad en el TPH alogénico. Por fortuna, en esta situación los linfocitos T también eliminan las células leucémicas residuales, el llamado *efecto injerto contra leucemia* (EICL). La evidencia contrastada a lo largo de los años de que la curación de muchos de los pacientes sometidos a un TPH alogénico se debe al efecto antitumoral del injerto, más que al régimen del acondicionamiento, dio lugar a que se iniciaran trasplantes en los que se atenuaba la intensidad de dicho régimen. Los pacientes que más se han beneficiado de estos trasplantes alogénicos con «acondicionamiento de intensidad reducida» (AIR) son aquellos que, por edad o por un mal estado general, no tolerarían un acondicionamiento convencional. Actualmente, el 40% de todos los trasplantes alogénicos emplean un AIR.

TIPOS DE TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO

Cabe distinguir varios tipos de trasplantes según el origen de los PH que se van a implantar:

- *Trasplante de médula ósea.* Cuando los PH se obtienen mediante punción y aspiración de la médula ósea.
- *Trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica.* En la sangre periférica hay PH circulantes, pero en una concentración diez veces menor que en la médula ósea. La administración al donante de G-CSF desplaza los progenitores de la médula ósea a la sangre periférica, de donde pueden recogerse mediante leucaféresis.
- *Trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical.* En la sangre de cordón umbilical y placentaria hay una gran cantidad de PH inmaduros con una capacidad proliferativa mayor que la de del adulto. Representan el 4,5% del total de los trasplantes alogénicos.

Según las diferencias genéticas entre el receptor y el donante, se distinguen los siguientes tipos de trasplantes de progenitores hematopoyéticos:

- *Alogénico.* Recibe esta denominación todo trasplante efectuado entre individuos de una misma especie. A diferencia de los trasplantes de otros órganos, en los que existe una sola barrera inmunológica —el sistema inmune del receptor puede rechazar el órgano trasplantado—, en el TPH alogénico existe además una segunda barrera propia de todo trasplante que incluye células inmunocompetentes —médula ósea, sangre periférica o de cordón umbilical, timo, hígado fetal—; en este caso, el tejido trasplantado puede reconocer como extrañas las células del receptor, en el caso de no existir una estrecha compatibilidad genética.
- *Singénico o isogénico.* En este caso, el donante y el receptor son gemelos homocigotos y, por tanto, no existen entre ellos diferencias genéticas ni inmunológicas. Sin embargo, los gemelos homocigotos presentan algunas diferencias fenotípicas, tales como la predisposición a determinadas enfermedades o ciertos rasgos antropomórficos. Estudios recientes sugieren que esta discordancia fenotípica entre gemelos homocigotos se debe en parte a factores ambientales y estocásticos que influyen en la epigenética.
- *Autogénico.* El TPH autogénico consiste en obtener PH del paciente, conservarlos criopreservados y, finalmente, transfundirlos justo después de administrarle una dosis intensiva de quimiorradioterapia mieloablativa. El TPH autogénico no es un auténtico trasplante, sino un procedimiento en el que la administración de PH autógenos contribuye a superar la fase de mielodepresión.

Aún se considera válida la norma general de aceptar como donantes idóneos para un TPH alogénico a individuos que presentan con respecto al receptor una identidad en el sistema HLA. Se considera que dos hermanos son «HLA idénticos» cuando muestran una igualdad en los *loci* A, B, C y DRB1. Cuando se trata de valorar donantes no emparentados, es obligado hacer un estudio más extenso del HLA, y por ello se analizan los antígenos de los *loci* A, B y C y de las subregiones DRB1, DQB1 y DPB1. La importancia de tipificar de forma muy precisa los *loci* del sistema HLA reside en que la diferencia en cualquiera de ellos entre el donante y el receptor aumenta la frecuencia de fallos de implante y la incidencia y gravedad de la EICR.

El TPH realizado a partir de un donante que no es familiar del paciente pero que comparte con él un genotipo idéntico en los *loci* A, B y C y en las subregiones DRB1 y DQB1 tiene una probabilidad de éxito muy similar al obtenido cuando el donante es un familiar compatible.

INDICACIONES

Se debe plantear la realización de un TPH en tres situaciones fundamentales: a) cuando el paciente tiene una enfermedad de la médula ósea que es curable mediante la sustitución de esta por otra sana, por ejemplo, la aplasia medular; b) en las enfermedades malignas, como linfoma y mieloma, en las que la toxicidad medular es un factor limitante para un tratamiento intensivo, y c) cuando el paciente tiene una enfermedad de difícil erradicación con la quimiorradioterapia convencional y puede ser curable con la inmunoterapia intrínseca del TPH alogénico. Dado que el TPH implica la sustitución de todas las líneas celulares hematopoyéticas, debe plantearse la práctica de un TPH en las enfermedades referidas a continuación cuando se encuentren en la situación especificada en la tabla 212-1.

Tabla 212-1 Indicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos en adultos

ENFERMEDAD	SITUACIÓN	ALOGÉNICO	AUTOGÉNICO
LMA	RC1, RC2	C	C
	RC3, recaída incipiente	C	NR
	Recidiva	EC	NR
LAL	RC1 (alto riesgo)	C	NR
	RC2, recaída incipiente	C	NR
	Recidiva o refractaria	EC	NR
LMC	Fase crónica	NR	NR
	Fase avanzada	NR	NR
	Crisis blástica	C	NR
NMPC		EC	NR
LLC		C	EC
LNH			
Alto grado o intermedio	RC1	NR	C
	Recidiva, RC2, RC3	EC	C
	Refractario	EC	NR
Bajo grado	RC1	NR	EC
	Recaída, RC2, RC3	EC	C
LH	RC1	NR	NR
	1.ª recaída, RC2, RC3	EC	C
	Refractaria	EC	EC
Mieloma		EC	C
SMD		C	NR
Aplasia medular grave en pacientes < 40 años		C	NR
HPN		EC	NR
Amiloidosis		NR	EC

C: convencional; EC: ensayo clínico; HPN: hemoglobina paroxística nocturna; LH: linfoma de Hodgkin; LAL: leucemia aguda linfoblástica; LLC: leucemia linfática crónica; LMA: leucemia mieloblástica aguda; LMC: leucemia mieloide crónica; LNH: linfoma no hodgkiniano; NMPC: neoplasia mieloproliferativa crónica; NR: no recomendado; RC: remisión completa; SMD: síndrome mielodisplásico.
Adaptado de las recomendaciones del European Group for Blood and Marrow Transplantation, 2015.

Neoplasias hematológicas

Leucemia aguda mieloblástica y linfoblástica, leucemia mieloide crónica y otros síndromes mieloproliferativos, linfomas, leucemia linfática crónica y otras enfermedades linfoproliferativas crónicas, mieloma múltiple y síndromes mielodisplásicos.

Insuficiencia medular

Aplasia medular grave y hemoglobinuria paroxística nocturna.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Inmunodeficiencias

Entre ellas cabe incluir el síndrome de Wiskott-Aldrich, la inmunodeficiencia combinada grave y el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X, entre otros.

Hemopatías congénitas

Talasemia, síndrome de Wiskott-Aldrich y anemia de Fanconi, entre otras.

Otras enfermedades congénitas que afectan la médula ósea

Enfermedad de Gaucher, osteopetrosis, mucopolisacaridosis, mucolipidosis y diversos trastornos lisosómicos.

Enfermedades que requieren un tratamiento antineoplásico intensivo

Se incluyen la mayoría de los tumores sólidos para cuyo tratamiento deban emplearse dosis de quimioterapia o radioterapia mortales por su efecto mielodepresor si no se administra un rescate hematopoyético. Tan sólo representa el 4% de todos los trasplantes, y las indicaciones más frecuentes son el neuroblastoma, los tumores germinales y el sarcoma de Ewing.

Enfermedades autoinmunes

En el momento actual se está analizando la utilidad del TPH en el tratamiento de la esclerosis múltiple, la esclerosis sistémica, la enfermedad de Crohn, el LES y la AR, entre otras.

PREPARACIÓN DEL RECEPTOR

La preparación del receptor, o acondicionamiento, se efectúa en los días previos a la infusión de los PH, y puede tener una o varias finalidades:

- *Erradicar el clon maligno.* Para ello se emplean uno o más citostáticos administrados en dosis altas. Los más utilizados son la combinación de ciclofosfamida y busulfano, y la combinación de BCNU, melfalán, etopósido y ARA-C. La quimioterapia se complementa en muchas ocasiones con irradiación corporal total administrada a partir de una fuente de cobalto o de un acelerador lineal. La dosis administrada oscila entre 10 y 15 Gy en una o varias sesiones, con protección de los pulmones cuando se alcanzan los 8-9 Gy.
- *Inmunodeprimir al receptor para evitar el rechazo de los PH.* En la mayoría de los trasplantes el tratamiento descrito en el apartado anterior es suficiente para evitar esta complicación. En el caso de la aplasia medular grave es necesario administrar dosis elevadas de ciclofosfamida, combinada eventualmente con ATG, o con irradiación toracoabdominal o ganglionar total. La finalidad del acondicionamiento en los TPH alogénicos con AIR es básicamente inmunodeprimir al receptor; por ello, la mayoría de ellos incluye fludarabina, un potente fármaco linfolítico.
- *Crear espacio para que la nueva médula pueda implantar.* Tiene particular importancia en las afecciones congénitas —como la talasemia— o en la leucemia mieloide crónica, que cursan con hiperplasia medular.

OBTENCIÓN DE LOS PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

De médula ósea

Se somete al donante —o al paciente en el caso de un autotrasplante— a anestesia general o raquídea. En el quirófano, en condiciones estériles, se practican entre 100 y 200 punciones aspirativas en las crestas ilíacas. En el adulto normal se obtienen de esta forma 800-1200 mL de sangre medular con un contenido de 10-20 $\times$ 10^9 células nucleadas totales (entre 1,5 y 3,5 $\times$ 10^8/kg células nucleadas y 3 $\times$ 10^6/kg células CD34+). A medida que se extrae la médula se deposita en un medio heparinizado para, al final, pasarla a través de filtros de 500 y 200 µm de luz. De esta forma, los grumos medulares se convierten en suspensiones celulares y se eliminan las esquirlas óseas. En el TPH alogénico esta sangre medular se transfunde minutos después por vía i.v. y, después de su tránsito por diversos órganos (pulmones, bazo, entre otros), anida en las cavidades medulares y reconstituye la celularidad hematopoyética. Si se trata de un autotrasplante, la sangre medular se criopreserva hasta el momento de la transfusión. La donación de médula ósea no entraña un gran riesgo para el donante. Las complicaciones mayores (embolia pulmonar, accidentes anestésicos) se han descrito en menos del 3% de las extracciones medulares. La gran capacidad de regeneración de la médula ósea permite incluso donaciones repetidas sin ningún peligro para la hematopoyesis normal.

De sangre periférica

Para conseguir una adecuada movilización de los PH de la médula ósea a la sangre periférica hay que administrar al donante G-CSF. En el caso de un paciente al que se va a efectuar un autotrasplante, la movilización se puede realizar con G-CSF solo o en combinación con quimioterapia, ya que la médula ósea en fase de regeneración libera una gran cantidad de células CD34+ a la sangre periférica. El G-CSF tiene pocos efectos secundarios, que se limitan a molestias musculoesqueléticas y cefalea. Si el G-CSF no da lugar a la movilización de un número suficiente de PH, se puede administrar el AMD3100, una molécula que se interpone entre el CXCR4 (un receptor de citocinas presente en la superficie del progenitor hematopoyético) y el CXCL12 (un factor presente en el estroma medular). En condiciones normales, estas dos moléculas tienden a unirse y a fijar de esta forma el progenitor hematopoyético a la médula ósea. El AMD3100 impide la unión del CXCR4 con el CXCL12, lo que permite la migración de los PH a la sangre periférica. La obtención de PH de la sangre periférica se realiza mediante punción de las venas antecubitales de los antebrazos. De esta forma, no es preciso efectuar al donante una anestesia general y se le evitan el dolor y las molestias propias de la aspiración medular. La sangre del donante circula por un separador celular que, por centrifugación, la separa en sus diferentes componentes celulares. Así, se depositan en una bolsa las células mononucleadas, que incluyen las células CD34+, y se devuelve al donante el plasma, los eritrocitos y los leucocitos polimorfonucleares. En total, en un procedimiento de aféresis circulan entre 10 y 20 L de sangre. La cantidad de células CD34+ que se obtiene mediante una o varias citaféresis de sangre periférica suele ser el doble de la obtenida con la aspiración de la médula ósea. La cantidad de células CD34+ que se infunde en el TPH alogénico de médula ósea es de aproximadamente 3 $\times$ 10^6/kg y los resultados clínicos del trasplante son mejores si se infunde una cantidad superior. En cambio, la cantidad de células CD34+ que se infunde en el TPH alogénico de progenitores obtenidos de sangre periférica es de aproximadamente 6 $\times$ 10^6/kg y los resultados clínicos del trasplante no son mejores si se infunde una cantidad superior. Por tanto, en el contexto del trasplante alogénico la cantidad idónea de PH se situaría entre los 3 y 6 $\times$ 10^6/kg. En el TPH autogénico, la cantidad de células CD34+ recogida puede ser muy escasa, sobre todo si el paciente ha recibido previamente una gran cantidad de fármacos mielotóxicos. Aunque no se conoce con precisión cuál es la cantidad mínima de células CD34+ para efectuar con éxito un TPH autogénico, se considera que hay que infundir al menos 1 $\times$ 10^6/kg. La infusión de más de 2 $\times$ 10^6/kg de células CD34+ prácticamente asegura que el implante hematopoyético será adecuado, y este será muy rápido si la cifra es superior a 4 $\times$ 10^6/kg.

De sangre de cordón umbilical

En la sangre del cordón umbilical y placentaria se encuentran PH que tienen un gran potencial hematopoyético. Las ventajas de usar unidades de sangre de cordón umbilical para trasplante alogénico, con respecto al empleo de la médula ósea o de la sangre periférica, son, entre otras, la facilidad de obtención de PH sin riesgo para el donante, la facilidad de su almacenamiento durante más de 10 años en nitrógeno líquido, la menor restricción en la compatibilidad en el sistema HLA y la disponibilidad inmediata para su uso en trasplantes no emparentados. En la actualidad, el 8% de los trasplantes alogénicos de donante no emparentado se realizan con PH provenientes de cordón umbilical.

Por otra parte, las dos desventajas más importantes son el escaso número de PH en una unidad de cordón umbilical, que limita el número de adultos que se puede beneficiar de este tipo de trasplante, y la imposibilidad de obtener de nuevo PH en los casos de fallo de implante.

DEMOSTRACIÓN DEL INJERTO

A las 2 semanas del TPH se identifican en la médula del receptor, si el implante es eficaz, algunas células hematopoyéticas. A las 3-5 semanas del procedimiento, la reconstitución medular suele ser más o menos completa. Los valores hemoperiféricos, tras un pronunciado descenso que sigue al acondicionamiento, experimentan una progresiva recuperación, habitualmente a partir de la segunda semana en el caso del TPH de sangre periférica y de la tercera semana en el caso del TPH de médula ósea, hasta normalizarse al cabo de 1 o 2 meses.

Para demostrar que la reconstitución hematológica del TPH alogénico se debe realmente al implante medular del donante y no a la recuperación de la propia hematopoyesis del paciente cabe recurrir al estudio de marcadores específicos del injerto. Estos ponen de relieve las diferencias genéticas, los polimorfismos del DNA, entre el donante y el receptor. Tal situación se denomina *quimera hematopoyética,* ya que tras el TPH alogénico las células hematopoyéticas tienen un origen genético distinto del resto de las células del organismo. Esta quimera hematopoyética habitualmente se pierde de forma completa o parcial cuando existe un rechazo del injerto o una recaída del proceso neoplásico por el que se efectuó el TPH.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bensinger WI. High-dose preparatory regimen. En: Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG, eds. Thomas Hematopoietic Cell Transplantation. Malden (MA): Blackwell Science Inc; 2009. p. 316-27.

Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. Bone Marrow Transplant 2015;50:476-82.

Sandmaier BM. Rainer Storb. Reduced-intensity conditioning followed by hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. En: Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG, eds. Hematopoietic Cell Transplantation. Malden (MA): Blackwell Science Inc; 2009. p. 1043-58.

Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. Bone Marrow Transplant 2015, 1-20. Advance on line publication 23 March 2015.

Urbano-Ispizua A. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: stem cell source. Best Pract Res Clin Haematol 2007;20:265-80.

COMPLICACIONES

E. Carreras Pons

Las complicaciones del TPH son el resultado de la toxicidad del tratamiento de acondicionamiento sobre los órganos y tejidos del receptor, la insuficiencia medular e inmunodeficiencia de duración variable que comporta la instauración de una nueva hematopoyesis, los fenómenos de alorreactividad inherentes a todo trasplante alogénico y la toxicidad de los fármacos empleados durante el procedimiento (tabla 212-2).

Tabla 212-2 Complicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos

COMPLICACIONES TEMPRANAS	
Efectos secundarios inmediatos del tratamiento de acondicionamiento	Trastornos gastrointestinales Aplasia medular Alopecia Cistitis hemorrágica
Complicaciones precoces de origen multifactorial	Síndrome de obstrucción de los sinusoides hepáticos Síndrome de hiperpermeabilidad capilar Síndrome del implante Hemorragia alveolar difusa Microangiopatía trombótica Síndrome de neumonía idiopática
Complicaciones hemorrágicas	
Complicaciones infecciosas	Bacterias, hongos, virus, protozoos
Complicaciones de origen inmunológico	Rechazo del injerto/Fallo primario del implante Enfermedad injerto contra receptor Alteraciones inmunológicas
COMPLICACIONES TARDÍAS	
Alteraciones hormonales	Hipotiroidismo Hipogonadismo (esterilidad) Trastornos del crecimiento
Alteraciones oculares	Cataratas Síndrome seco ocular
Alteraciones de otros órganos	Vasculares (coronaria, periférica, ictus) Pulmonares (alteraciones obstructivas y restrictivas) Renales (insuficiencia renal crónica) Dentales (dentición anómala, caries) Óseas (necrosis aséptica, osteoporosis) Musculares (calambres, miopatía) Hemosiderosis
Segundas neoplasias	Síndromes linfoproliferativos pos-TPH Leucemias agudas secundarias y síndromes mielodisplásicos Tumores sólidos de diversas localizaciones

TOXICIDAD TEMPRANA DEL TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO

Efectos secundarios inmediatos

Los tejidos más afectados por la quimioradioterapia de acondicionamiento son los que tienen menor tiempo de duplicación celular (mucosa intestinal, médula ósea, folículos pilosos). Como consecuencia de esta toxicidad directa, los pacientes presentan náuseas, vómitos y diarrea de intensidad variable. También es frecuente la mucositis oral y esofágica, a menudo sobreinfectada por virus del grupo herpes y hongos. Durante los 12-21 días necesarios para que se logre la reconstitución hematopoyética existe una pancitopenia extrema, con el consiguiente riesgo de hemorragias e infecciones. Las hemorragias graves son infrecuentes gracias al avance logrado en las medidas de soporte plaquetario. Por contra, las infecciones bacterianas y fúngicas son todavía frecuentes. La alopecia, aunque reversible, puede ser origen de problemas psicológicos. Todas estas complicaciones serán más frecuentes e intensas cuanto más intenso sea el tratamiento de acondicionamiento.

Cistitis hemorrágica

Uno de los metabolitos de la ciclofosfamida (agente muy habitual en el acondicionamiento), la acroleína, es altamente tóxico para la mucosa vesical y puede ocasionar desde moderadas erosiones hasta extensas lesiones con hemorragias incoercibles. La misma complicación se puede observar, aunque con menor frecuencia, al emplear ifosfamida, busulfán o etopósido. Suele aparecer al cabo de pocas horas o días del acondicionamiento. Cuando su aparición es más tardía suele ser atribuible a infecciones víricas (en especial por poliomavirus humano BK o JC y adenovirus). La profilaxis de la cistitis por ciclofosfamida se basa en aumentar la diuresis y alcalinizar la orina mediante una adecuada hidratación y en la administración de 2-mercaptoetanol sulfonato sódico (mesna), fármaco inhibidor de la acroleína. Su tratamiento consiste en la hidratación forzada, los lavados vesicales y el soporte plaquetario. En casos graves puede ser necesario recurrir a cistotomía, embolización selectiva o ligadura de las arterias hipogástricas e incluso cistectomía. Para el tratamiento de las cistitis de origen viral se emplean cidofovir por vía sistémica o intravesical, ciprofloxacino (reduce la replicación del BK) o ribavirina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Síndrome de neumonía idiopática

Complicación de origen multifactorial (toxicidad del acondicionamiento, liberación masiva de citocinas por las reacciones inmunes y el implante y, probablemente, infecciones pulmonares no detectables) que suele detectarse a los 18-21 días del TPH. Su incidencia oscila entre el 8% en los TPH mieloablativos y el 2% en los de intensidad reducida. Se caracteriza por fiebre no productiva, taquipnea, hipoxemia e infiltrados alveolares o intersticiales en la placa de tórax o la TC. Para su diagnóstico se requieren: evidencia de alteración alveolar difusa (clínica, radiológica y/o funcional); ausencia de una infección respiratoria empleando métodos serológicos y microbiológicos en muestras de sangre, esputo, frotis nasal, lavado broncoalveolar e incluso, en ocasiones, biopsia pulmonar; ausencia de insuficiencia cardíaca, renal o sobrecarga hídrica yatrogénica. Para su tratamiento tan sólo se dispone de medidas de soporte (ventilación no invasiva o invasiva, hemofiltración, antimicrobianos de amplio espectro) y los corticosteroides (de dudosa eficacia). Los esperanzadores resultados iniciales observados con los inactivadores del factor de necrosis tumoral (TNF) no se han confirmado en estudios aleatorizados recientes.

Complicaciones tempranas de probable origen endotelial

En el postrasplante inmediato (primeros 30-60 días) puede observarse una serie de complicaciones de límites clínicos poco precisos y en ocasiones solapados que parecen tener una patogenia común, la disfunción endotelial. Dicha disfunción es producida por la acción directa de la quimiorradioterapia de acondicionamiento, la liberación de citocinas por los tejidos lesionados, la salida masiva de neutrófilos a la circulación tras el implante hematopoyético, y la acción directa sobre el endotelio de determinados agentes empleados en el trasplante, como los inhibidores de la calcineurina o el G-CSF. Además, en el trasplante alogénico se suman los fenómenos derivados de la alorreactividad injerto contra receptor. En función de que dicha disfunción sea localizada en un órgano o generalizada podremos observar los siguientes cuadros clínicos: a) síndrome de hiperpermeabilidad capilar (pérdida de fluidos al tercer espacio por aumento de la permeabilidad capilar que origina un cuadro caracterizado por aumento brusco de peso y edemas generalizados que no responden al tratamiento diurético, insuficiencia renal prerrenal, hipotensión e hipoalbuminemia); b) síndrome del implante (fiebre de causa no infecciosa, erupción cutánea e infiltrados pulmonares/hipoxemia, coincidentes con la recuperación leucocitaria); c) hemorragia alveolar difusa (disnea, tos, hipoxemia, condensaciones pulmonares focales o difusas y lavado broncoalveolar progresivamente hemático); d) microangiopatía trombótica (anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, insuficiencia renal, alteraciones neurológicas), y e) síndrome de obstrucción de los sinusoides hepáticos, cuyas principales características se detallan a continuación por ser una complicación relativamente frecuente y potencialmente grave del TPH.

Síndrome de obstrucción de los sinusoides hepáticos

En esta complicación, clásicamente denominada *enfermedad venooclusiva del hígado,* las células endoteliales de los sinusoides hepáticos lesionadas por los agentes antes mencionados se hinchan y redondean, creando espacios entre ellas que permiten el paso de los elementos formes de la sangre al espacio de Disse, produciendo una progresiva disección del endotelio sinusoidal que protruye hacia la luz sinusoidal. Todo ello aboca a la oclusión sinusoidal, la reducción del flujo sinusoidal y la consiguiente hipertensión portal postsinusoidal. Clínicamente se manifiesta por la aparición, en el postrasplante inmediato, de hepatomegalia dolorosa, ictericia y aumento de peso por retención hídrica. En los casos más graves (menos del 15%-20% de los casos), el cuadro evoluciona hacia un fallo multiorgánico con una mortalidad superior al 80%. Su diagnóstico es sindrómico y se basa en la presencia de los síntomas y signos antes descritos, si bien los grupos de TPH de Seattle y Baltimore diseñaron unos criterios clínicos para su diagnóstico aceptados universalmente (tabla 212-3). Su incidencia es muy variable (del 2% al 50%) en función de la presencia o ausencia de diversos factores de riesgo, entre los que destacan: la intensidad del tratamiento de acondicionamiento (mayor riesgo si se emplea busulfán o dosis altas de radioterapia; menor si se emplean acondicionamientos de intensidad reducida); la existencia de una hepatopatía previa (en especial una hepatitis en el pretrasplante inmediato) o el empleo de fármacos hepatotóxicos durante el mismo; el tipo de TPH (mayor incidencia en alogénico que en autólogo) y el grado de compatibilidad donante-receptor (mayor riesgo en los TPH de donante no emparentado o en aquellos con incompatibilidades en el sistema HLA). En el único estudio prospectivo publicado, la incidencia observada en más de 1600 trasplantes consecutivos fue del 3% en el TPH autogénico y 9% en el alogénico. El mayor estudio unicéntrico publicado, focalizado en el TPH alogénico, evidenció que, hoy en día, la incidencia esperable, empleando los criterios diagnósticos de Baltimore, es del 7% y 0% en los TPH mieloablativos y de intensidad reducida, respectivamente, realizados a partir de hermanos HLA idénticos, y del 11% y 8% en los realizados a partir de donantes no emparentados. Las medidas profilácticas y terapéuticas empleadas hasta ahora han sido de escasa efectividad, si bien un estudio aleatorizado ha demostrado la eficacia del defibrótido en la prevención de dicha complicación en niños. Este agente ha demostrado también su eficacia en el tratamiento de esta complicación, siendo capaz de resolver hasta el 50% de los episodios graves asociados a fallo multiorgánico. A pesar de ello, un 40%-50% de los pacientes que desarrollan una de estas formas graves fallecerán directamente por su causa o por complicaciones asociadas.

Tabla 212-3 Criterios diagnósticos del síndrome de obstrucción de los sinusoides hepáticos

CRITERIOS DE SEATTLE	CRITERIOS DE BALTIMORE
Antes del día +20 del TPH, al menos, dos de los siguientes datos clínicos*: — Bilirrubina > 2 mg/dL (> 34,2 mmol/L) — Hepatomegalia dolorosa — Aumento injustificado del peso habitual superior al 2%	Antes del día + 21 del TPH: bilirrubina > 2 mg/dL (> 34,2 mmol/L) y, al menos, dos de los siguientes*: — Hepatomegalia dolorosa — Aumento injustificado del peso habitual superior al 5% — Ascitis

*Síntomas y signos no atribuibles a otras causas (sepsis, insuficiencia cardíaca congestiva, hemólisis…).
Tomado de McDonald et al., 1993, y de Jones RJ et al., 1987

■ COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Las infecciones son una de las complicaciones más destacables del TPH, a pesar de que su morbimortalidad ha disminuido considerablemente en los últimos años gracias al mejor conocimiento de los factores de riesgo, de la recuperación inmune pos-TPH y del patrón de infección según la fase evolutiva del TPH, así como al desarrollo de nuevos y más efectivos agentes antimicrobianos.

El tiempo necesario para alcanzar una reconstitución inmunológica completa después del TPH es muy variable y depende del tipo de trasplante (autogénico o alogénico), de la fuente de PH (sangre periférica, médula ósea o sangre de cordón umbilical), del régimen de acondicionamiento empleado (convencional o de intensidad reducida), de la manipulación del inóculo mediante técnicas de eliminación de linfocitos T, del grado de histocompatibilidad entre donante y receptor, y de la presencia de enfermedad injerto contra receptor (EICR) y su tratamiento. Por ello, durante un período variable de tiempo existe una inmunodeficiencia, más o menos intensa, que afecta tanto a la inmunidad celular como a la humoral.

Además de la inmunodepresión, existen otros factores que aumentan el riesgo de contraer infecciones en estos pacientes, como son: neutropenia, alteración de las barreras anatómicas (mucositis, catéteres venosos centrales), posible reactivación de infecciones en estado latente, en especial virus del grupo herpes y *Toxoplasma gondii*. En función de todos estos factores de riesgo se distinguen tres fases evolutivas, a partir del día de la infusión de los progenitores (día 0), en las que predominan determinados tipos de infección (tabla 212-4).

Tabla 212-4 Cronología de las infecciones en el TPH

PERÍODO	DE NEUTROPENIA	INTERMEDIO	TARDÍO
Días pos-TPH	0 a 30	31 a 100	> 100
Factores de riesgo	Neutropenia Alteración barreras anatómicas	Inmunodeficiencia por EICR aguda y su tratamiento	Inmunodeficiencia por EICR crónica y/o asplenia funcional
Agentes	Bacterias	Bacterias	Bacterias encapsuladas *(S. pneumoniae, H. influenzae)*
	Hongos (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.)	Hongos (*Aspergillus* spp., PJ)	Hongos (*Aspergillus* spp., PJ)
	Virus (VHS, VRS)	Virus (CMV, VVZ, HHV-6, VRS, adenovirus, BK)	Virus (VVZ, CMV, VRS)
	Protozoos *(Toxoplasma gondii)*	Protozoos *(Toxoplasma gondii)*	Protozoos *(Toxoplasma gondii)*

CMV: citomegalovirus; EICR: enfermedad injerto contra receptor; HHV: *human herpes virus;* PJ: *Pneumocystis jirovecii;* TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; VHS: virus del herpes simple; VRS: virus respiratorio sincitial; VVZ: virus de la varicela-zóster.

Período de neutropenia (días 0 a +30)

En esta fase el riesgo de infección aumenta con la intensidad, la rapidez de instauración y la duración de la neutropenia. Los patógenos más frecuentes en esta fase son las bacterias, *Candida* spp. y VHS. Las bacterias gramnegativas y grampositivas pueden causar, entre otras, sepsis, neumonía, orofaringitis, infecciones perianales y perirrectales, sinusitis e infecciones cutáneas. Si bien en las últimas décadas se observó un aumento progresivo de las infecciones por cocos grampositivos, atribuible al empleo sistemático de accesos venosos centrales, en los últimos años esta tendencia parece haberse estabilizado y de nuevo se asiste a un incremento de las infecciones por bacterias gramnegativas, con frecuencia multirresistentes.

Las medidas preventivas de las infecciones durante este período deben encaminarse a la eliminación de los gérmenes endógenos y a evitar la adquisición de gérmenes exógenos. Las más importantes son el lavado de manos, la higiene oral, las dietas con bajo contenido bacteriano y la descontaminación intestinal, siendo la selectiva (con preservación de la flora anaerobia) con una quinolona por vía oral la más empleada. Con frecuencia suele asociarse un antifúngico, habitualmente fluconazol, si bien los nuevos azoles permiten ampliar la profilaxis a los hongos filamentosos. En pacientes seropositivos para el VHS, el empleo profiláctico de aciclovir ha reducido notablemente las reactivaciones. En los pacientes de alto riesgo, estas profilaxis suelen asociarse a medidas de aislamiento ambiental (unidades dotadas de aire tratado mediante filtros de alta eficacia que retienen el 99,97% de las partículas en suspensión de más de 0,3 μm, que permiten eliminar bacterias, hongos e incluso virus —filtros HEPA—). Estos filtros son de eficacia probada, pero no existen evidencias claras de que estas medidas de aislamiento sean coste-efectivas y mejoren de forma notable los resultados finales del procedimiento.

El tratamiento inicial de un paciente con fiebre y neutropenia, o con sospecha de infección, debe establecerse de forma precoz y empírica, mediante administración de antibióticos de amplio espectro. Las pautas más empleadas en la actualidad son la asociación de un β-lactámico antiseudomónico y un aminoglucósido o la monoterapia con un carbapenem, piperacilina-tazobactam o cefepima (estrategia cada vez menos empleada por las multirresistencias antes comentadas). Cuando existe sospecha razonable de que la infección puede deberse a un coco grampositivo, se asocia un glucopéptido a los agentes antes mencionados. El tratamiento empírico debe modificarse a los 3-5 días según el resultado de los cultivos y la respuesta clínica. Si a pesar de ello la fiebre persiste a los 5-7 días de tratamiento y no existe documentación bacteriológica, es práctica habitual añadir un antifúngico de forma empírica. Sin embargo, la tendencia actual en esta situación es realizar pruebas de diagnóstico precoz de infección fúngica (TC torácica de alta resolución, detección del antígeno galactomanano —componente de la pared celular del género *Aspergillus*—) y tan sólo añadir un antifúngico en caso de que resulten positivas. Las complicaciones infecciosas observadas en este período son prácticamente idénticas en el TPH autogénico y alogénico. Sin embargo, en el primero dichas complicaciones dejan de existir casi por completo una vez superada la neutropenia.

Período intermedio (días +30 a +100)

Es el período que sigue al implante medular y se caracteriza por el desarrollo de infecciones víricas y fúngicas, favorecidas por la habitual inmunodeficiencia postrasplante y, en el TPH alogénico, por la inmunodeficiencia adicional que conlleva la EICR aguda y su tratamiento. Destacan por su frecuencia la infección citomegálica, la cistitis hemorrágica por poliomavirus BK o JC, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii,* la candidiasis diseminada y la aspergilosis con afección pulmonar o de senos paranasales. La aspergilosis, aunque sólo afecta al 5%-15% de pacientes, es la infección más temida de este período, con una mortalidad que supera el 60%. Al adquirirse por inhalación, el tratamiento del aire que rodea al paciente adquiere una especial relevancia en la prevención de esta complicación, pero las medidas de aislamiento antes comentadas son difícilmente aplicables en un paciente no hospitalizado. Una vez establecida la infección, las posibilidades de éxito terapéutico radican en un diagnóstico precoz, el empleo temprano de antifúngicos a dosis plenas y la recuperación de la neutropenia. En el seguimiento de estos pacientes se ha mostrado de gran utilidad la técnica de detección del antígeno galactomanano que permite realizar un diagnóstico precoz y valorar la respuesta al tratamiento.

El fármaco de elección en el tratamiento de la aspergilosis es el voriconazol, si bien la anfotericina B, en su formulación lipídica o liposomal, y las equinocandinas también se han mostrado eficaces. En las aspergilosis diseminadas de mal pronóstico se está analizando el impacto de asociar dos antifúngicos. En el caso de infecciones fúngicas no aspergilósicas, o bien cuando se desconozca el hongo causal, el tratamiento de elección es anfotericina B lipídica o liposomal. Si persiste la neutropenia puede ser de utilidad administrar factores de crecimiento hematopoyético. Si existe una lesión única pulmonar o de senos paranasales, debe plantearse su exéresis quirúrgica.

El CMV es uno de los agentes infecciosos más frecuentes del TPH alogénico. En la mayor parte de los casos, la infección es consecuencia de la reactivación de un virus endógeno mantenido en estado latente. Por ello es fundamental conocer el estado serológico del paciente antes del TPH, ya que los seropositivos tendrán el mayor riesgo de presentar esta complicación. Si el paciente es seronegativo deberá intentarse que no se produzca una primoinfección a través de las transfusiones, empleando productos seronegativos o desleucocitados. Las consecuencias clínicas de esta infección/reactivación oscilan desde una infección asintomática a una enfermedad citomegálica más o menos grave en función de los órganos afectos y del grado de inmunodepresión. La neumonía intersticial por CMV es, por su frecuencia y gravedad, la principal forma clínica de dicha enfermedad. El diagnóstico temprano de la infección, mediante técnicas de antigenemia o PCR en sangre o en lavado broncoalveolar, permite el empleo preventivo de ganciclovir o foscarnet y evita el desarrollo de la enfermedad citomegálica en la mayor parte de los casos. Si se produce una neumonía intersticial por CMV, la asociación de ganciclovir y dosis altas de inmunoglobulinas inespecíficas permite resolver el 40% de los episodios.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Para evitar la infección por *P. jirovecii* deberá administrarse trimetoprim-sulfametoxazol o, en su defecto, pentamidina inhalada de forma profiláctica durante todo el período de inmunodepresión, en especial si existe EICR.

Período tardío (a partir del día +100)

Las infecciones en este período se producirán como consecuencia de la inmunodepresión que acompaña a la EICR crónica. Se caracteriza por infecciones secundarias a bacterias encapsuladas *(Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae), Aspergillus, Pneumocystis jirovecii* y virus de la varicela-zóster. Por ello se recomienda la inmunización activa con vacunas de todos los pacientes a partir de los 6-12 meses del TPH, y la profilaxis con antibióticos orales activos frente a los gérmenes encapsulados en los pacientes con EICR crónica. En los pacientes seropositivos puede producirse una infección por *Toxoplasma gondii* en cualquier período pos-TPH. Al ser una infección potencialmente grave, curable con un adecuado tratamiento (sulfadiazina y pirimetamina), es fundamental un diagnóstico temprano.

■ COMPLICACIONES DE ORIGEN INMUNOLÓGICO

Rechazo del injerto. Fallo primario del implante

El rechazo se produce por la inmunidad residual del receptor que reconoce como extraños a los PH trasplantados. Por el contrario, el fallo del implante puede deberse a un número insuficiente de PH, a la falta de una población determinada de linfocitos imprescindible para el implante, o a un microambiente medular inadecuado. A pesar de los distintos mecanismos patogénicos, desde el punto de vista clínico no es posible diferenciar ambas entidades. Se observa casi exclusivamente en los TPH efectuados para el tratamiento de una aplasia medular grave, en los realizados a partir de donantes no emparentados o de unidades de sangre de cordón umbilical o en los que reciben PH con escasos linfocitos T. Su profilaxis se basa en aumentar la inmunodepresión del receptor, mediante la intensificación del tratamiento de acondicionamiento, y la cantidad de PH administrados.

Enfermedad injerto contra receptor

La EICR es la complicación más temible del TPH alogénico. Las citocinas (IL, INF, TNF, entre otras), liberadas de forma masiva como consecuencia de la toxicidad directa del tratamiento de acondicionamiento sobre los tejidos y de la proliferación clonal y diferenciación de los linfocitos T del donante al reconocer como extraños antígenos de histocompatibilidad del receptor, son responsables, junto con los linfocitos T citotóxicos resultantes de este reconocimiento antigénico, de la agresión de los diversos órganos diana de esta enfermedad.

Frecuencia, cuadro clínico y factores de riesgo

Se reconocen dos formas clínicas de EICR, aguda y crónica. Esta distinción es consecuencia de su momento de aparición (antes o después del día +100 postrasplante) y de sus características manifestaciones clínicas. Sin embargo, con las nuevas modalidades de trasplante, cada vez es más frecuente observar formas mixtas (agudas tardías, crónicas precoces o ambas simultáneamente (tabla 212-5). La EICR aguda ocurre en el 30%-40% de los TPH realizados entre hermanos compatibles y el 40-80% de los realizados a partir de donantes no emparentados y es causa de muerte en el 20%-60% de los casos en función de su extensión y la respuesta al tratamiento de primera línea. Sus órganos diana fundamentales son la piel, el hígado y el intestino. La afección cutánea suele manifestarse por un exantema maculopapular predominante en las palmas de las manos, las plantas de los pies, la región retroauricular, la cara interna de los muslos y la zona del escote. En casos graves estas lesiones son más extensas y puede aparecer una eritrodermia generalizada e incluso epidermólisis. La afección hepática se traduce clínicamente por ictericia, consecuencia de colestasis intrahepática, y la intestinal por un cuadro diarreico de intensidad variable que puede llegar a ser coleriforme. En la tabla 212-5 se exponen los criterios clínicos para cuantificar la EICR aguda y crónica. Esta complicación aparece con mayor frecuencia y gravedad en los individuos de más edad, en los varones que reciben PH procedentes de mujeres, en especial si estas han tenido embarazos o transfusiones previas (aloinmunización), pero el principal factor es la disparidad en el sistema HLA entre el donante y el receptor.

La EICR crónica se manifiesta como una afección multisistémica que puede aparecer a continuación de una forma aguda, después de la resolución de la misma, o bien surgir *de novo.* Su incidencia es muy variable en función de los factores de riesgo, afectando al 30%-80% de los supervivientes a largo plazo. Su clínica y alteraciones anatomopatológicas se asemejan a diversas enfermedades autoinmunes, como la esclerodermia, el LES, la cirrosis biliar primaria, el esprúe, la miastenia o el síndrome de Sjögren. Los órganos afectos con mayor frecuencia son piel, boca, hígado, ojos, esófago y aparato respiratorio. Si bien clásicamente la EICR crónica se clasificaba en limitada y extensa, en la actualidad se prefiere hablar de formas leves, intermedias y graves (v. tabla 212-5). En función de la gravedad, duración y grado de respuesta al tratamiento, la EICR crónica puede comportar una elevada morbimortalidad y una notable pérdida de calidad de vida de los largos supervivientes.

Profilaxis

Si se considera que el tratamiento de la EICR no es muy eficaz, la profilaxis es esencial. Durante años la profilaxis de la EICR se ha basado en el empleo de un inhibidor de la calcineurina (CsA o tacrolimus) asociado a metotrexato. Sin embargo, cada vez es más frecuente el empleo de inmunodepresores que actúan a través de otras vías, como los inhibidores de m-TOR (rapamicina) o de la síntesis de nucleótidos (micofenolato de mofetilo), o los anticuerpos policromales (globulina antitimocítica). Recientemente se ha observado que la administración de dosis elevadas de ciclofosfamida a los 3-4 días del TPH permite eliminar los linfocitos T alorreactivos del donante sin afectar la viabilidad del resto de progenitores hematopoyéticos administrados, reduciendo notablemente el riesgo de presentar esta complicación.

Tratamiento

Los fármacos de elección son los glucocorticoides a dosis elevadas (1-2 mg/kg de peso y día); con estos, algo menos del 50% de los pacientes con EICR aguda grado II-IV lograrán la resolución del cuadro. Los restantes requerirán tratamientos de segunda línea, como ATG, micofenolato de mofetilo o AcMo (anti-CD3, −OKT3, −receptor de IL-2, −TNF, entre otros), con resultados en general poco satisfactorios. La EICR crónica suele tratarse con éxito mediante la combinación de prednisona y CsA. En función del grado de respuesta pueden asociarse otros inmunodepresores de segunda línea (micofenolato, rapamicina, azatioprina, o metotrexato), irradiación nodal total o fotoquimioterapia (fotoféresis extracorpórea o PUVA).

Efecto antileucémico

Se ha comprobado que los pacientes que presentan una EICR aguda o crónica tienen menor probabilidad de recidiva leucémica. Por el contrario, en los trasplantes singénicos, o en aquellos en los que se efectúa una reducción de linfocitos T, la probabilidad de recidiva se incrementa notablemente. De igual modo, los pacientes que reciben un TPH alogénico y no desarrollan una EICR clínica tienen menor riesgo de recidiva que los tratados con TPH singénico o autogénico; ello indica que el TPH alogénico en sí, independientemente de la EICR, tiene efecto antileucémico.

Alteraciones inmunológicas

Sea cual fuere el tipo de trasplante realizado, los pacientes no recuperan su inmunidad celular y humoral hasta transcurridos como mínimo 6-9 meses. Este período es mucho mayor que aquellos en los que se desarrolla una EICR crónica, lo que justifica la elevada incidencia de infecciones tardías durante el curso de esta complicación. También se han observado diversos fenómenos autoinmunes (anemia hemolítica, trombocitopenia, hepatitis autoinmunes), así como la transmisión desde el donante al receptor de enfermedades alérgicas (asma, hipersensibilidad) y autoinmunes (tiroiditis, diabetes).

Tabla 212-5 Clasificación clínica de la EICR aguda y crónica

A) DIFERENCIACIÓN ENTRE EICR AGUDA Y CRÓNICA

TIPO	TIEMPO DE APARICIÓN TRAS TPH	PRESENCIA DE SIGNOS/ SÍNTOMAS DE EICR AGUDA	PRESENCIA DE SIGNOS/ SÍNTOMAS DE EICR CRÓNICA
EICR AGUDA			
— Clásica	< 100 días	Sí	No
— Persistente, recurrente o de inicio tardío	> 100 días	Sí	No
EICR CRÓNICA			
— Clásica	Sin límite de tiempo	No	Sí
— Síndrome de solapamiento	Sin límite de tiempo	Sí	Sí

B) EICR AGUDA: GRADO DE AFECCIÓN POR ÓRGANOS

ÓRGANO	GRADO	CARACTERÍSTICAS
Piel	+	Eritema maculopapuloso en < 25% superficie corporal
	++	Eritema maculopapuloso en 25-50% superficie corporal
	+++	Eritrodermia generalizada
	++++	Eritrodermia generalizada con vesículas y descamación
Hígado	+	Bilirrubina entre 2 y 3 mg/dL
	++	Bilirrubina entre 3,1 y 6 mg/dL
	+++	Bilirrubina entre 6,1 y 15 mg/dL
	++++	Bilirrubina > 15 mg/dL
Intestino	+	Diarrea 500-1000 mL/día
	++	Diarrea 1000-1500 mL/día
	+++	Diarrea > 1500 mL/día
	++++	Dolor abdominal intenso con o sin íleo intestinal

C) EICR AGUDA: GRADACIÓN CLÍNICA (GLUCKSBERG ET AL., 1974)[a]

GRADO	PIEL		HÍGADO		INTESTINO	AEG
Grado I	+/++	y	0	y	0	0
Grado II	+/++/+++	y	+	y/o	+	+
	+++ aislada[b]			o	+ por biopsia	
Grado III	++/+++	y	++/+++	y/o	++/+++	++
Grado IV	++/+++/++++	y	++/+++/++++	y/o	++/+++/+ + +	+++

ÍNDICE DE GRAVEDAD DEL CIBMTR[a]

ÍNDICE	PIEL GRADO	EXTENSIÓN CUTÁNEA		HÍGADO GRADO	BILIRRUBINA mg/dL		INTESTINO GRADO	DIARREA mL/día
A	1	< 25%		0	< 2		0	< 500
B	2	25-50%	o	1-2	2,1-6	o	1-2	550-1500
C	3	> 50%	o	3	6,1-15	o	3	> 1500
D	4	Bullas	o	4	> 15	o	4	Dolor e íleo

D) EICR CRÓNICA: GRADACIÓN ACTUALIZADA (GRUPO DE CONSENSO INTERNACIONAL)

Leve	1 o 2 órganos (excepto pulmón) sin repercusión funcional significativa (puntuación máxima de 1 en todos los órganos afectos)[c]
Moderada	Al menos 1 órgano afecto con repercusión clínica funcional pero no grave (puntuación máxima 2) o > 3 órganos sin repercusión funcional significativa (máximo 1 en todos los órganos afectos)
Grave	Indica limitación funcional grave (puntuación 3 en cualquier órgano) Una puntuación > 2 pulmonar se considera grave

[a]Ambas clasificaciones predicen de forma similar la mortalidad en función del grado de EICR, aunque la de Glucksberg predice mejor la SRV a corto plazo. La clasificación CIBMTR *(Center for International Blood and Marrow Transplant Research)* suele ser preferida en los ensayos clínicos por ser menos dependiente de errores por parte del médico evaluador.
[b]Modificación de la clasificación inicial que pretende valorar la afección aislada de intestino o piel.
[c]Esta clasificación se basa en una gradación de afectación (de 0 a 3) por órganos.
AEG: afección del estado general.

COMPLICACIONES TARDÍAS

Los pacientes que superan las complicaciones de la fase inicial de todo TPH alogénico presentan una mortalidad 10 veces superior a la de la población general a los 2 años del trasplante, y dicho riesgo sigue siendo el doble del de la población general a los 15 años del procedimiento. Ello es consecuencia de las complicaciones tardías de origen multifactorial que pueden presentar estos pacientes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Alteraciones endocrinas

Los pacientes que reciben irradiación corporal total, y en menor grado los que reciben únicamente quimioterapia, desarrollan trastornos endocrinos diversos. Así, el 7%-15% de los pacientes desarrollará un hipotiroidismo subclínico que no suele requerir tratamiento, y un 15% adicional precisará tratamiento sustitutivo a los 1-7 años del TPH. Hasta el 80% de los niños muestran, cuando alcanzan la edad adulta, percentiles de crecimiento inferiores a los observados en la población general. Esta alteración es más acusada en los que reciben el TPH antes de los 10 años y en los tratados con radioterapia. Por ello, en los niños se prefieren las pautas de acondicionamiento que no incluyen radioterapia. Esta alteración del crecimiento parece tener un origen multifactorial y no es sólo atribuible a un déficit de hormona del crecimiento. Por ello, la respuesta al tratamiento sustitutivo es variable. El tratamiento de acondicionamiento también origina disfunción gonadal y esterilidad. La disfunción gonadal es de intensidad variable según la edad del paciente y del tratamiento de acondicionamiento recibido. En las mujeres adultas, la insuficiencia ovárica suele ser irreversible, mientras que en las niñas en edad prepuberal existe la posibilidad de recuperación de la función ovárica. La mayoría de las mujeres precisarán tratamiento hormonal sustitutivo, ya sea para inducir la pubertad o para mantener los ciclos menstruales y evitar la osteoporosis. En los varones, la producción de testosterona no suele verse afectada, por lo que en general no se requiere tratamiento sustitutivo para un adecuado desarrollo (o función) sexual. Por el contrario, la espermatogénesis suele verse muy afectada o anulada por completo. Por ello, debe recomendarse a todos los varones jóvenes la criopreservación de esperma antes del TPH. En mujeres, si bien la técnica de criopreservación de óvulos ha mejorado notablemente, se ve dificultada por la necesidad de demorar el inicio de la quimioterapia para su obtención. La criopreservación de tejido ovárico puede ofrecer similares beneficios, pero no puede recomendarse a pacientes con enfermedades que puedan infiltrar a los ovarios.

Cataratas y otras complicaciones oftálmicas

La probabilidad de que un paciente que recibe irradiación corporal total administrada en dosis única presente esta complicación es superior al 80% a los 3-4 años del TPH. El fraccionamiento de la dosis ha reducido esta incidencia pero aún es del 25%-40% a los 10 años del TPH. Hasta el 40%-50% de los pacientes con EICR crónica y el 20% de los que reciben irradiación corporal total presentan una queratoconjuntivitis seca que puede persistir durante años.

Otras complicaciones tardías menos frecuentes

Las más destacables son: a) la probabilidad de desarrollar complicaciones cardiovasculares (ángor, infarto, vasculopatía periférica, ictus) en el receptor de un TPH alogénico alcanza el 20% a los 25 años del trasplante, contribuyen a ello la elevada incidencia de factores de riesgo que suelen presentar estos pacientes (hipertensión arterial, hiperglucemia, dislipemia, obesidad); b) hasta el 15%-20% de los receptores de un TPH presentarán complicaciones pulmonares de diversa índole (restrictivas, obstructivas, bronquiolitis obliterante, neumonía organizativa criptogenética), en especial los acondicionados con irradiación corporal total o busulfán y los que desarrollan EICR crónica; c) necrosis ósea avascular, detectada en el 4%-15% de los pacientes tras una mediana de 18 meses del TPH, siendo las cabezas femorales son las zonas más afectadas; d) insuficiencia renal crónica que pueden presentar hasta el 5% de los pacientes que han recibido inhibidores de la calcineurina; e) osteoporosis; según los criterios de la OMS a los 1-2 años del TPH el 50% de los pacientes muestran una baja densidad ósea, el 30% osteopenia y el 10% osteoporosis franca; f) trastornos de la dentición, tanto por anormal desarrollo de la dentición en niños como por el desarrollo de caries, y g) hemosiderosis, de causa no bien aclarada, sin aparente correlación con el número de transfusiones, observada en mayor o menor grado en más del 80% de los pacientes y que requiere flebotomías para evitar la alteración funcional de los diversos órganos donde se deposita el hierro.

Segundas neoplasias

Después del TPH pueden aparecer auténticas segundas neoplasias, atribuibles al empleo de agentes alquilantes, radioterapia e inmunodepresión prolongada. Suele tratarse de síndromes linfoproliferativos pos-TPH (incidencia acumulada del 1% a los 10 años del TPH); hemopatías malignas (leucemias agudas secundarias y síndromes mielodisplásicos que se observan en especial tras TPH autogénico por LNH y linfoma de Hodgkin) (incidencia acumulada del 8%-21% a los 5-10 años); y tumores sólidos (en especial melanomas, carcinomas cutáneo-mucosos y neoplasias de SNC, huesos y tiroides) (incidencia acumulada del 2% y del 7% a los 10 y 15 años del TPH, respectivamente).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Arai S, Arora M, Wang T, Spellman SR, He W, Couriel DR, et al. Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:266-74.

Carreras E. Early complications after HSCT. En: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Mazzi T, eds. EBMT Handbook of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Genoa: Forum Service Editore; 2012. p. 177-94.

Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. Br J Haematol 2015;168:481-91.

Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:389-401.

Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2012;18:348-71.

MODALIDADES ESPECIALES DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

E. Carreras Pons

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS ALOGÉNICO CON ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD-TOXICIDAD REDUCIDA

Durante décadas se pensó que para realizar un TPH era necesario un tratamiento de acondicionamiento lo suficientemente intenso para erradicar la población hematopoyética (patológica y normal), inmunodeprimir al paciente para que no pudiera rechazar el injerto y crear espacio en la médula ósea para el posterior anidamiento de los nuevos progenitores. Sucesivas observaciones evidenciaron que todo ello no era necesario y que se podía lograr un quimerismo mixto sin necesidad de erradicar la hematopoyesis del paciente, que era posible pasar de un quimerismo mixto a uno completo de forma espontánea o mediante la administración adicional de linfocitos del donante, y que la nueva hematopoyesis podía controlar las enfermedades neoplásicas gracias a su efecto antitumoral. A todo ello se añadió la necesidad de reducir la mortalidad asociada al procedimiento, en especial en pacientes de edad avanzada o con comorbilidades asociadas.

Desde los años noventa se han escrito múltiples esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida (AIR). En ellos se emplean los antineoplásicos habituales en dosis menores a las empleadas en los TPH convencionales, asociados a potentes agentes inmunodepresores como fludarabina, irradiación corporal total en dosis bajas o anticuerpos linfolíticos como ATG o alemtuzumab (anti-CD52). Las combinaciones más frecuentemente empleadas son: fludarabina asociada a busulfán, melfalán o tiotepa (±ATG), con una toxicidad medular moderada (neutropenias de 5-10 días de duración), fludarabina y ciclofosfamida (±ATG), con escasa mielotoxicidad, y fludarabina con irradiación corporal total (1-2 Gy), con nula toxicidad medular (esquemas no mieloablativos).

El impacto de los TPH alogénicos con AIR ha sido considerable y en pocos años representan más del 40% de los trasplantes alogénicos (datos del registro Europeo 2013); siendo los pacientes de más de 55 años, aquellos con comorbilidades asociadas y los receptores de un trasplante autólogo previo los más beneficiados de esta modalidad. Si bien se emplean prácticamente en todas las patologías, su utilización es especialmente atractiva en las enfermedades no neoplásicas en las que el logro de un quimerismo mixto puede ser suficiente para la curación (inmunodeficiencias, enfermedades de depósito, déficits enzimáticos, hemoglobinuria paroxística nocturna, entre otras).

En líneas generales puede decirse que los TPH con AIR han logrado reducir la mortalidad inicial (100 primeros días) relacionada con el procedimiento a límites muy aceptables (menos del 10%), pero que esta se incrementa a lo largo del tiempo hasta llegar a valores superiores al 20% después del primer año del TPH. Ello es debido a que estos pacientes, si bien presentan una menor incidencia de EICR aguda clásica, desarrollan frecuentemente EICR agudas de inicio tardío e EICR crónicas con el riesgo de infecciones que ello comporta, complicaciones que incidirán en pacientes que, por su edad y comorbilidades, sufren mayor riesgo de una evolución fatal.

En todas las series el riesgo de recidiva de la enfermedad, si bien es muy variable en función de la sensibilidad de la enfermedad de base al efecto antitumoral del injerto, es mayor cuanto menor es la intensidad del acondicionamiento. Por ello, el beneficio alcanzado en cuanto a supervivencia por la menor toxicidad del procedimiento no se traduce en una mayor supervivencia libre de enfermedad.

Estos buenos resultados han hecho que los TPH con AIR se planteen incluso en pacientes jóvenes y sin comorbilidades, distinguiendo entre afectados por procesos con alto riego de recidiva, que deberían recibir un TPH convencional, y aquellos con enfermedades con bajo riesgo de recidiva, que se podrían beneficiar de un AIR. En un intento de reducir en lo posible este mayor riesgo de recidiva de los AIR, cada vez son más empleados los denominados *regímenes de acondicionamiento de toxicidad reducida,* basados en la administración de fludarabina y dosis elevadas de busulfán intravenoso, con gran capacidad erradicativa y escasa toxicidad. Si los diversos estudios aleatorizados que se están llevando a cabo confirman su eficacia, se podría plantear su empleo tanto en jóvenes (para reducir toxicidad sin perder capacidad erradicativa) como en pacientes de edad avanzada (para reducir el riesgo de recidivas sin aumentar la toxicidad).

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS A PARTIR DE DONANTES ALTERNATIVOS

La probabilidad de que un paciente tenga un hermano HLA-idéntico guarda relación directa con el número de hermanos. El tamaño reducido de las familias en los países desarrollados hace que sólo el 25%-30% de los enfermos tenga un hermano compatible. En menos del 5% de los pacientes es posible localizar algún donante con el mismo fenotipo HLA o con una sola diferencia antigénica entre sus familiares más cercanos. Por tanto, alrededor del 65%-70% de enfermos que precisan un TPH alogénico carecen de un donante familiar adecuado. En estos casos cabe recurrir a la búsqueda de un donante no emparentado (DNE) histocompatible, una unidad de sangre de cordón umbilical (SCU) criopreservada, o bien efectuar un trasplante haploidéntico.

La localización de DNE ha sido posible gracias a la creación de registros de donantes en la mayoría de los países desarrollados. En ellos se hallan registrados más de 25 millones de donantes voluntarios, 160 000 de los cuales son españoles inscritos en REDMO (Registro de Donantes de Médula Ósea), cifra alcanzada gracias al recientemente activado (2012) Plan Nacional de Promoción de la Donación de Médula Ósea.

En la actualidad la probabilidad de localizar un donante compatible (identidad en, como mínimo, 9 de los 10 principales *loci* HLA-A, C, B, DRB1 y DQB1 analizados mediante técnica de biología molecular de alta resolución) a través de este registro para un paciente de raza caucásica es del 69%, 79% y 81% a los 2, 3 y 4 meses de búsqueda, respectivamente (memoria REDMO 2014).

Empleando donantes con el grado de identidad HLA hoy en día exigido (8/8, 9/10 o 10/10 identidades), los resultados del TPH de DNE son equivalentes a los logrados a partir de hermanos HLA-idénticos en la mayoría de las patologías, por lo que no existe justificación alguna para no efectuar una búsqueda internacional de donante en todo aquel paciente que tenga una enfermedad que requiera de un TH alogénico para su curación y carezca de un familiar compatible.

Si no se localiza un donante de estas características, o no se dispone de tiempo suficiente para realizar una búsqueda de donante, deben evaluarse las otras dos alternativas: el trasplante de SCU o el haploidéntico. Hoy en día hay una elevada probabilidad (más del 90% en niños y del 40%-50% en adultos) de localizar una unidad de SCU con un grado de compatibilidad HLA y una celularidad aceptables para realizar el trasplante. La SCU obtenida tras el alumbramiento contiene una proporción de PH similar a la de la médula ósea del adulto y una cantidad absoluta de células CD34+ suficiente para reconstituir la función hematopoyética en niños y adultos con bajo peso corporal. Desde que en 1988 se realizara el primer TPH de SCU hasta la actualidad, se han realizado más de 30 000 TPH de SCU en el mundo y se dispone de más de 650 000 unidades de SCU criopreservadas en los bancos de sangre de cordón públicos.

El empleo de progenitores de SCU comporta una serie de ventajas y algunas desventajas. Entre las ventajas figuran la facilidad de obtención, su fácil y rápida disponibilidad (ideal para trasplantes que deben realizarse con urgencia) y su menor alorreactividad (que permite realizar el TPH con un mayor grado de disparidad HLA, aumentando notablemente la probabilidad de éxito de la búsqueda). Entre las desventajas de la SCU cabe señalar que su menor contenido en PH comporta un prendimiento mieloide y plaquetario más lento que la médula ósea o sangre periférica, una mayor tasa global de fallo de injerto y una reconstitución inmunológica más lenta. La imposibilidad de una segunda donación, si hay fracaso de implante o recidiva, de administrar linfocitos del donante y la posibilidad de transmisión de enfermedades genéticas no detectadas al nacer son otros factores merecedores de consideración.

Los niños son los receptores ideales de la SCU. En ellos las indicaciones de TSCU son las mismas que de TPH alogénico de DNE, si bien los mejores resultados se obtienen en leucemias agudas de muy alto riesgo en primera o segunda remisión, síndromes mielodisplásicos y mieloproliferativos, inmunodeficiencias primarias y ciertas enfermedades metabólicas de depósito. Por el contrario, los resultados alcanzados en hemoglobinopatías y síndromes de insuficiencia medular no son tan satisfactorios.

El análisis de amplias series de niños con leucemia aguda tratados mediante un TSCU evidencia que la SCU es la mejor fuente de progenitores en pacientes que tienen la suerte de disponer de una unidad con 6 de 6 identidades HLA (mediante análisis de los *loci* A y B con técnicas de baja resolución y DRB1 con alta resolución). Los TSCU realizados con unidades con 5 de 6 identidades y una buena celularidad (más de 3×10^7 células nucleadas/kg peso del receptor) ofrecen una supervivencia libre de enfermedad idéntica a la alcanzada con un donante de médula ósea con 8 de 8 identidades HLA (con análisis de los *loci* A, B, C y DRB1 con técnicas de alta resolución).

La experiencia en adultos es mucho menor, pero algunos grupos pioneros y los resultados comparativos con los TPH de MO en amplias series internacionales estimularon su realización. Hoy en día, los estudios comparativos procedentes de datos de registros indican que, en leucemia aguda de alto riesgo (principal indicación en adultos), los mejores resultados se obtienen con donantes de MO y SP con 8 de 8 identidades HLA pero sin diferencias estadísticamente significativas con los obtenidos con SCU (supervivencia libre de enfermedad del 41%, 39% y 33%, respectivamente). Si la comparación se efectúa con TPH DNE de MO o SP a partir de donantes con 7 de 8 identidades, los resultados son idénticos a los obtenidos con SCU.

En niños y en adultos, el TSCU comporta una reconstitución hemoperiférica e inmunológica más lenta que con MO o SP, una mayor mortalidad relacionada con el procedimiento debido fundamentalmente a complicaciones infecciosas y una menor incidencia de EICR aguda y crónica con similar incidencia de recidivas leucémicas.

Es posible que en un futuro no lejano los resultados TSCU puedan mejorar considerablemente mediante: a) el aumento del número de PH administrados mediante técnicas de expansión celular. El empleo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

simultáneo de dos unidades de SCU con esta finalidad no parece mejorar significativamente los resultados; b) la mejora de la selección de las unidades desde el punto de vista de su HLA (unidades con alorreactividad KIR o con antígenos maternos no heredados); c) la aceleración de la reconstitución hematopoyética e inmune (TSCU «dual», asociado a un trasplante haploidéntico), y d) la mejora de la calidad de las unidades criopreservadas y la centralización de este tipo de trasplantes en centros con amplia experiencia. En este aspecto, y gracias al Plan Nacional de Sangre de Cordón Umbilical de 2008, España es un país destacado por el número de unidades de gran calidad almacenadas en nuestros Bancos de SCU (más de 60 000) y por la cantidad de trasplantes de SCU practicados anualmente.

En pacientes sin otras alternativas terapéuticas que carezcan de donante familiar o no emparentado puede considerarse también la práctica de un *trasplante haploidéntico* a partir de un familiar que comparta un único haplotipo con el paciente. Esta modalidad de trasplante durante muchos años se limitó, por su complejidad, a unos pocos centros altamente especializados. La dificultad estribaba en la necesidad de eliminar la mayor parte de linfocitos T del inóculo o el empleo de múltiples y potentes agentes inmunodepresores para evitar la EICR que, con toda seguridad, se produciría. Estas medidas conllevan un elevado riesgo de fallo de implante, una elevada morbimortalidad por infecciones oportunistas como consecuencia de una recuperación de la inmunidad que se puede prolongar durante años y un elevado índice de recaídas de la enfermedad de base.

En los últimos años, la confirmación de que una medida tan simple como la administración de dosis elevadas de ciclofosfamida a los 3-4 días de administrar los PH elimina de forma selectiva los linfocitos T activados (responsables de la alorreactividad) sin afectar a los linfocitos T no-alorreactivos, ni a los progenitores hematopoyéticos, abrió un amplio abanico de posibilidades. Así diversos grupos han mostrado resultados excelentes con diferentes variedades de dicha modalidad de TPH (con MO o SP; con AIR o con acondicionamientos mieloablativos), siempre y cuando la enfermedad subyacente esté en remisión. A pesar de que esta modalidad de TPH debe considerarse en fase experimental, ofrece una serie de ventajas que la hacen muy atractiva, como la práctica universalidad de donante, la disponibilidad inmediata, el compromiso personal del donante familiar, la posibilidad de infundir linfocitos pos-TPH, la rápida recuperación hematopoyética e inmune y su bajo coste. Todo ello ha hecho que en pocos años el número de TPH haploidéntico practicados en Europa haya llegado a duplicar el de los TPH de SCU (datos del registro europeo 2013). Entre sus principales desventajas destacan su escasa capacidad erradicativa en pacientes con enfermedad activa y una elevada incidencia de cistitis hemorrágica. Serán necesarios estudios más amplios y comparativos para poder determinar el papel exacto de esta modalidad de TPH alogénico y en qué patologías y situaciones clínicas es más efectivo.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Eapen M, Rocha V, Sanz G, Scaradavou A, Zhang MJ, Arcese W, et al. Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. Lancet Oncol 2010;11:653-60.

Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, Stevens C, Kurtzberg J, Scaradavou A, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. Lancet 2007;369:1947-54.

Luger SM, Ringdén O, Zhang MJ, Pérez WS, Bishop MR, Bornhauser M, et al. Similar outcomes using myeloablative vs reduced-intensity allogeneic transplant preparative regimens for AML or MDS. Bone Marrow Transplant 2012;47:203-11.

Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. Bone Marrow Transplant 2015;50:476-82.

Saber W, Opie S, Rizzo JD, Zhang MJ, Horowitz MM, Schriber J. Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia. Blood 2012;119:3908-16.

NUEVAS APLICACIONES DE LA TERAPIA CELULAR

Á. Urbano-Ispizua

Las células madre hematopoyéticas tienen la capacidad de diferenciarse a líneas celulares distintas de las propiamente hematopoyéticas, es decir, diferentes de la línea mieloide o linfoide. Por este motivo, en los últimos años se ha ensayado en la práctica clínica la administración de células madre hematopoyéticas para intentar reparar tejidos no hematopoyéticos lesionados o en degeneración, en la mayoría de las ocasiones en pacientes afectos de enfermedades cardiovasculares o neurológicas. Por desgracia, su administración no se ha realizado dentro de ensayos clínicos prospectivos, robustos desde un punto de vista estadístico, y con criterios bien definidos para la selección de los pacientes. Por ello, y a pesar de su enorme potencial futuro, actualmente no es posible atribuir un papel clínico relevante, sino más bien marginal, al uso de las células madre hematopoyéticas como terapia celular «no hematopoyética». En cambio, otras células de la médula ósea, como las células madre mesenquimales, las propias células madre hematopoyéticas y otras células derivadas de esta estirpe celular tienen una gran utilidad clínica en el tratamiento de las hemopatías malignas. Así, cabe destacar: 1) el empleo de células estromales mesenquimales como terapia inmunorreguladora; 2) la administración de células *natural killer* (NK) para potenciar el efecto antitumoral de un trasplante hematopoyético, y 3) el empleo de linfocitos T citotóxicos que tienen incorporados en su genoma un gen que codifica para un receptor de antígenos tumorales (CART).

A continuación se describen los fundamentos y los principales resultados clínicos de la administración de estos tres tipos de terapia celular, centrados en el contexto del TPH.

EMPLEO DE CÉLULAS MESENQUIMALES DEL ESTROMA COMO TERAPIA INMUNORREGULADORA

Las células madre mesenquimales producen osteoblastos, condrocitos y adipocitos en el interior de la médula ósea. De esta forma, la célula madre mesenquimal genera un microambiente de soporte para que las células madre hematopoyéticas puedan repoblar la hematopoyesis. Así, las células madre mesenquimales junto con las células madre hematopoyéticas configuran el llamado *nicho hematopoyético.* De hecho, las células madre mesenquimales tienen un papel muy activo en la proliferación y diferenciación de las células hematopoyéticas. Las células madre mesenquimales pueden aislarse también a partir de tejido adiposo y del cordón umbilical, pero la principal fuente para un uso terapéutico sigue siendo la médula ósea. Una de las características de estas células madre mesenquimales es su gran capacidad de adherencia al plástico, donde se expanden muy rápidamente en condiciones de cultivo de tejidos estándar. Una vez expandidas, se administran por vía endovenosa al paciente sujeto del tratamiento.

Además de preparar el soporte estromal hematopoyético, las células madre mesenquimales tienen unas propiedades inmunológicas únicas. Por una parte, apenas expresan antígenos de histocompatibilidad de tipo I y no expresan moléculas coestimuladoras, de forma que no generan una reacción aloinmune en el organismo implantado. En segundo lugar ejercen un efecto inhibitorio tanto del sistema inmune adaptativo como del innato, mediante la supresión de los linfocitos T y de la maduración de las células dendríticas, la reducción de la proliferación y de la activación de los linfocitos B, la inhibición de la proliferación y de la citotoxicidad de las células NK, y de la generación de linfocitos T reguladores. Esta característica de las células madre mesenquimales de inhibir el sistema inmune se ha utilizado para tratar pacientes que tras un TPH alogénico desarrollan una EICR refractaria al tratamiento con prednisona. El primer paciente tratado con células estromales mesenquimales fue un niño de 9 años que tras un TPH alogénico desarrolló una EICR aguda corticorresistente, con afectación intestinal y hepática. Al paciente se le administraron por vía endovenosa células mesenquimales expandidas *ex vivo* obtenidas de su madre. La EICR intestinal y hepática respondió de una forma extraordinaria.

Posteriormente se describieron otros casos con resultados similares, lo que fue seguido de ensayos clínicos que confirmaron la eficacia de este tratamiento. Estos estudios han demostrado que en casi el 50% de los pacientes con EICR aguda refractaria a esteroides se alcanza la remisión completa de esta complicación, y hasta el 75% de los pacientes tienen algún tipo de respuesta tanto de la EICR aguda como crónica. A diferencia de los tratamientos convencionales linfolíticos potentes utilizados como segunda línea en la EICR corticorresistente, como puede ser la globulina antitimocítica (ATG), las células estromales mesenquimales no destruyen los linfocitos. Este puede ser el motivo por el que la mortalidad asociada a infecciones tras la administración de células estromales mesenquimales es muy inferior a la que se obtiene con fármacos linfolíticos, con la consiguiente mejora en la supervivencia respecto a otros tratamientos convencionales de segunda línea. Sin embargo, el tratamiento con células estromales mesenquimales no se puede considerar todavía un tratamiento estándar para los pacientes con EICR que no responden a cortisona.

ADMINISTRACIÓN DE CÉLULAS NK COMO INMUNOTERAPIA ANTITUMORAL

Las células NK forman parte del sistema inmune innato y se caracterizan por tener una gran actividad citotóxica contra las células malignas. Por este motivo, se han realizado estudios clínicos que evalúan la utilidad de administrar células NK expandidas *ex vivo* a pacientes con neoplasias hematológicas y con tumores sólidos, como el de mama, de ovario y de pulmón. La mayoría de estos ensayos se han realizado como tratamiento de hemopatías malignas, y sobre todo tras un TPH alogénico, para aumentar el EICL.

La mayor parte de estos estudios utilizan células NK de donantes haploidénticos con el sujeto receptor del tratamiento. Las células NK se activan *ex vivo* o *in vivo* con IL-2 y se administran después de recibir el paciente un tratamiento inmunosupresor, basado en ciclofosfamida y fludarabina, para evitar que estas células NK sean rechazadas. De estos estudios se puede decir que la infusión de células NK es un procedimiento bien tolerado y que no aumenta la incidencia de EICR aguda ni crónica. Hay cuatro tipos de protocolos generales para infundir células NK: 1) como terapia de consolidación para pacientes con leucemia aguda en remisión, sobre todo para aquellos que no son tributarios de un TP; 2) para pacientes con leucemia aguda en actividad, resistentes a dos líneas de tratamiento. En estos casos se ha empleado una IL-2 que tiene ligada una proteína de fusión toxina diftérica (IL2DT) para eliminar las células T reguladoras del paciente; 3) protocolos de infusión de células NK en el contexto de TPH autogénico, antes y después del procedimiento, y 4) administración de células NK en el contexto de un TPH alogénico. En todos estos estudios se han observado excelentes respuestas antitumorales, pero en una proporción escasa de pacientes. Las células NK parecen tener una mayor utilidad como terapia de consolidación en pacientes en remisión para evitar recaídas ulteriores. Varios grupos internacionales están trabajando en potenciar el efecto antitumoral de las células NK estimulándolas con diferentes citocinas.

EMPLEO DE LINFOCITOS T CITOTÓXICOS QUE TIENEN INCORPORADOS EN SU GENOMA UN GEN QUE CODIFICA PARA UN RECEPTOR DE ANTÍGENOS TUMORALES (CART)

Un avance significativo en el campo de la terapia celular antileucémica es la capacidad de conferir a las células T humanas una especificidad para antígenos de la superficie de las células tumorales. Ello se ha conseguido introduciendo en el genoma de los linfocitos T, mediante vectores retrovirales, genes que codifican para una molécula que actuará como un receptor en la superficie de los linfocitos T. En la mayoría de las ocasiones, este receptor sintético es un anticuerpo monoclonal. Así, en la superficie del linfocito T coexistirán dos receptores: el propio del linfocito T y otro artificial; de ahí la denominación de *chimeric antigen receptor T cell* o CART. Esta nueva forma de inmunoterapia específica aprovecha la gran especificidad en el reconocimiento antigénico de los anticuerpos monoclonales, con la potente citotoxicidad y la persistencia a largo plazo proporcionada por los linfocitos T. Los mejores resultados clínicos se han logrado con la transferencia adoptiva de células T modificadas para expresar un CAR que se dirige a la molécula CD19. Esta molécula está presente a lo largo de la diferenciación linfoide B, desde el progenitor linfoide inmaduro hasta el linfoplasmocito. De esta forma, los pacientes con neoplasias linfoides B, entre otras, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfática crónica y linfomas, refractarias a varias líneas de tratamiento, han sido inducidos a una remisión completa después de recibir una infusión de células T autólogas modificadas con un CAR CD19 específico. Sin embargo, no todos los pacientes han respondido a esta terapia y se han observado toxicidades graves, algunas mortales, sobre todo el denominado *síndrome de tormenta de citocinas.*

Aunque este campo todavía está en sus inicios, los CART ya han demostrado una actividad antitumoral clínicamente significativa en la leucemia aguda linfoblástica, la leucemia linfocítica crónica, el linfoma de células B y el neuroblastoma, y están en marcha estudios dirigidos a otros tumores tanto de adultos como pediátricos. El gran reto se centra en la identificación de antígenos óptimos tumorales que no se expresen en tejidos sanos vitales.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Le Blanc K, Frassoni F, Ball L, Locatelli F, Roelofs H, Lewis I, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. Lancet 2008;371:1579-86.

Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N Engl J Med 2014;371:1507-17.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Abia O, Egeler RM, Weitzan S. Langerhans cell histiocytosis: current concepts and treatments. Cancer Treat Rev 2010;36:354-9.

Abrisqueta P, Pereira A, Rozman C, Aymerich M, Giné E, Moreno C, et al. Improving survival in patients with chronic lymphocytic leucemia (1980-2008): the Hospital Clínic of Barcelona experience. Blood 2009;114:2044-50.

Altés A, Ruiz MA, Castell C, Roure E, Tresserras R. Déficit y sobrecarga de hierro en la población adulta de Cataluña. Med Clin (Barc) 2004;123:131-3.

Alvarez A, Rives S, Nomdedeu B, Pereira A. Massive hemolysis in Clostridium perfringens infection. Hematologica 1999;84:571-3.

Álvarez-Twose I, Jara-Acevedo M, Morgado JM, García-Montero A, Sánchez-Muñoz L, Teodósio C, et al. Clinical, immunophenotypical and molecular characteristics of well-differentiated systemic mastocytosis. J Allergy Clin Immunol 2015. pii: S0091-6749(15)00701-0.

American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. En: Baker CJ, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Reed Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. p. 68-107.

Andolfo I, Alper SL, De Franceschi L, Auriemma C, Russo R, De Falco L, et al. Multiple clinical forms of dehydrated hereditary stomatocytosis arise from mutations in PIEZO1. Blood 2013;121:3925-35.

Andrès E, Maloisel F, Zimmer J. The role of haematopoietic growth factors granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the management of drug-induced agranulocytosis. Br J Haematol 2010;150:3-8.

Ansell S. New agents in the therapy of Hodgkin lymphoma. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2015;35:e479-82.

Arai S, Arora M, Wang T, Spellman SR, He W, Couriel DR, et al. Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:266-74.

Arija V, Fernández J, Salas J. Carencia de hierro y anemia ferropénica en la población española. Med Clin (Barc) 1997;109:425-30.

Arnaud L, Saison C, Helias V, Lucien N, Steschenko D, Giarratana MC, et al. A Dominant Mutation in the Gene Encoding the Erytrhoid Transcription Factor KLF1 Causas a congenital Dyserythropoietic Anemia. Am J Hum Genet 2010;87:721-7.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. Mayo Clin Proc 2015;90:12-23.

Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013;122:872-84.

Bacigalupo A, Brand R, Onelo R, Bruno B, Socié G, Passweg J, et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. Semin Hematol 2000;37:69-80.

Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. J Intern Med 2014;276:618-32.

Bain BJ, Lewis SM, Dacie JV. Practical Haematology. 15th ed. Edinburg: Elsevier Churchill Livingstone; 2012.

Balduini CL, Iolascon A, Savoia A. Inherited thrombocytopenias: from genes to therapy. Haematologica 2002;87:860-80.

Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: Critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2011;29:761-70.

Basora M, Deulofeu R, Salazar F, Quinto L, Gomar C. Improved preoperative iron status assessment by soluble transferrin receptor in elderly patients undergoing knee and hip replacement. Clin Lab Haematol 2006;28:370-5.

Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet 2005;365:1054-61.

Bazarbachi A, Suarez F, Fields P, Hermine O. How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma. Blood 2011;118:1736-45.

Bejar R, Levine R, Ebert BL. Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol 2011;29:504-15.

Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, et al. Proposal for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). Leukemia 1995;9:1783-6.

Bene MC, Nebe T, Bettelheim P, Buldini B, Bumbea H, Kern W, et al. Immunophenotyping of acute leukaemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European Leukemia. Net Work Package 10. Leukemia 2011;25:567-74.

Bensinger WI. High-dose preparatory regimen. En: Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG, eds. Thomas Hematopoietic Cell Transplantation. Malden: Blackwell Science; 2009. p. 316-27.

Bergman GE. Progress in the treatment of bleeding disorders. Thromb Res 2011;127(Suppl 1):S3-5.

Berliner N. Approach to the adult with unexplained neutropenia. En: UpToDate, Post TW, ed. UpToDate, Waltham, MA. (Acceso el 25 de abril de 2015.)

Besses C, Cervantes F, Pereira A, Florensa L, Solé F, Hernández-Boluda JC, et al. Major vascular complications in essential thrombocythemia: a study of the predictive factors in a series of 148 patients. Leukemia 1999;13:50-4.

Bhojwani D, Yang JJ, Pui CH. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Clin North Am 2015;62:47-60.

Bladé J. Clinical practice. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 2006;355:2765-70.

Bladé J, Rosiñol L, Fernández de Larrea C. How I treat relapsed myeloma. Blood 2015;125:1532-40.

Blaise D, Tabrizi R, Boher JM, Le Corroller-Soriano AG, Bay JO, Fegueux N, et al. Randomized study of 2 reduced-intensity conditioning strategies for human leukocyte antigen-matched, related allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: prospective clinical and socioeconomic evaluation. Cancer 2013;119:602-11.

Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, Van den Berg HM, Srivastava A, for the Subcommittee on factor VIII, factor IX and rare coagulation disorders. Definition in hemophilia. J Thromb Haemost 2014;12:1935-9.

Bleker SM, Coppens M, Middeldorp S. Sex, thrombosis and inherited thrombophilia. Blood Rev 2014;28:123-33.

Bogdanova A, Jeroen S, Goede G, Weiss E, Bogdanov N, Bennekou P, et al. Cryohydrocytosis: increased activity of cation carriers in red cells from a patient with a band 3 mutation. Haematologica 2010;95:189-98.

Bolton-Maggs PHB, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King MJ. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis – 2011 update. Br J Haematol 2012;156:37-49. 10.1111/j.1365-2141.2011.08921.x.

Borg J, Papaopoulos P, Georgitsi M, Gutierrez L, Grech G, Fanis P, et al. Haploinsufficiency for the erythroid transcription factor KLF1 causes hereditary persistence of fetal hemoglobin. Nat Genet 2010;42:801-5.

Bottomley SS. Sideroblastic anemias. En: Greer JP, Foerster J, Lukens J, eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2008. p. 835-55.

Boyle S, White RH, Brunson A, Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. Blood 2013;121:4782-90.

Brüggemann M, Schrauder A, Raff T, Pfeiffer H, Dworzak M, Ottman OG, et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. Leukemia 2010; 24:521-35.

Brugnara C, Oski FA, Nathan DG. Diagnosis approach to the anemia patient. En: Orkin SH, Nathan DG, Gingsburg D, Loook AT, eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 455-66.

Brunning RD, Orazi A, Germing U, Le Beau MM, Porwit A, Bauman I, et al. Myelodysplastic syndromes/Neoplasms, overview. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2008. p. 88-93.

Burgaleta C, López M. Patología del sistema leucocitario. Trastornos cuantitativos y cualitativos de los leucocitos. En: Tratado de Medicina Interna. Barcelona: Ariel; 2005. p. 2125-35.

Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B. Therapeutic Advances in Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol 2011;29:487-94.

Buske C, Dreyling M, Weigert O, Lenz G, Unterhalt M. Current management of follicular lymphomas. Br J Haematol 2007;136:191-202.

Byrd JC, Jones JJ, Woyach JA, Johnson AJ, Flynn JM. Entering the era of targeted therapy for chronic lymphocytic leukemia: impact on the practicing clinician. J Clin Oncol 2014;32:3039-47.

Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. Blood 2015;125:48-55.

Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood 2011;117:5019-32.

Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. Blood 2008;112:2214-21.

Carreras E. Early complications after HSCT. En: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Mazzi T, eds. EBMT Handbook of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Genoa: Forum Service Editore; 2012. p. 177-94.

Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. Br J Haematol 2015;168:481-91.

Carreras E, Rovira M, Martínez C, eds. Manual de Trasplante Hematopoyético. 4.ª ed. Barcelona: Antares; 2010. 413-409.

Carreras E, Sanz MA. Manual Práctico de Hematología. Hemoglobinopatías y Talasemias. 4.ª ed. Barcelona: Antares; 2012. 31-9.

Cavé H, van der Werff Ten Bosch J, Suciu S, Guidal C, Waterkeyn C, Otten J, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer-Childhood Leukemia Cooperative Group. N Engl J Med 1998;339:591-8.

Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance. Blood 2013;122:4021-34.

Cazzola M, Invernizzi R. Ring sideroblasts and sideroblastic anemia. Haematologica 2011;96:789-92.

Cervantes F. How I treat myelofibrosis. Blood 2014;124:2635-42.

Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Talarn C, Galmez M, Montserrat E. Myelofibrosis with myeloid metaplasia following essential thrombocythemia: actuarial probability, presenting characteristics and evolution in a series of 195 patients. Br J Haematol 2002;118:786-90.

Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. A new prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood 2009;113:2895-901.

Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Sirulnik A, Stalbovskaya V, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. Blood 2013;122:4047-53.

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32:3059-68.

Chow EJ, Wong K, Lee SJ, Cushing-Haugen KL, Flowers ME, Friedman DL, et al. Late cardiovascular complications after hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20:794-800.

Coates TD. Definition and mechanisms of leukocytosis. Disponible en: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Acceso el 25 de abril de 2015.)

Coiffier B, Thieblemont C, Van den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castgaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Études des Lymphomes de l'Adulte. Blood 2010;116:2040-5.

Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, Sierra J, Bornhäuser M, Juliusson G, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. Nature Reviews. Clinical Oncology 2012;10:579-90.

Coste B, Mathur J, Schmidt M, Earley TJ, Ranade S, Petrus MJ, et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. Science 2010;330:55-60.

Curran E, Stock W, How I. Treat: Acute Lymphoblastic Leukemia in Older Adolescents and Young Adults (AYAs). Blood 2015. pii: blood-2014-11-551481.

Dahlback B. Blood coagulation and its regulation by anticoagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. J Intern Med 2005;257:209-23.

Daniels G, Bromilow I. Essential guide to blood groups. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2007.

De Porto Apna, Lammers AJJ, Bennink RJ, Ten Berge IJM, Speelman P, Hoekstra JBL. Assessment of splenic function. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010;29:1465-73.

Dean JCS. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. Eur J Hum Gen 2007;15:724-33.

Dearden CE, Khot A, Else M, Hamblin M, Grand E, Roy A, et al. Alemtuzumab therapy in T-cell prolymphocytic leukemia: comparing efficacy in a series treated intravenously and a study piloting the subcutaneous route. Blood 2011;118:5799-802.

Desch KC, Motto DG. Thrombotic thrombocytopenic purpura in humans and mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27:1901-8.

Diamond El, Dagna L, Hyman DM, Cavalli G, Janku F, Estrada-Veras, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. Blood 2014;124:483-92.

Döhner K, Döhner H. Molecular characterization of acute myeloid leukemia. Haematologica 2008;93:976-82.

Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Brunet AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2010;115:453-74.

Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U, Ladetto M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25(Suppl 3):iii76-82.

Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of imatinib therapy for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic-phase. N Engl J Med 2006;355:2408-17.

Eapen M, Rocha V, Sanz G, Scaradavou A, Zhang MJ, Arcese W, et al. Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. Lancet Oncol 2010;11:653-60.

Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, Stevens C, Kurtzberg J, Scaradavou A, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. Lancet 2007;369:1947-54.

Edgren G, Almquist R, Hartman M, Utter GH. Splenectomy and the risk of sepsis. A population-based cohort study. Ann Surg 2014;260:1081-7.

Emanuel PD. Juvenile myelomonocytic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia. Leukemia 2008;22:1335-42.

Erslev AJ, Soltan A. Pure red cell aplasia: A review. Blood Rev 1996;10:20-8.

Escribano L, Álvarez-Twose I, Sánchez-Muñoz L, García-Montero A, Núñez R, Almeida J, et al. Prognosis in Adult Indolent Systemic Mastocytosis: a Long-Term Study of the Spanish Network on Mastocytosis in a Series of 145 Patients. J Allergy Clin Immunol 2009;124:514-21.

Escribano L, García-Montero A, Sánchez-Muñoz L, Teodosio C, Álvarez-Twose I, Jara-Acevedo M, et al. For the Spanish Network on Mastocytosis (REMA). Diagnosis of adult mastocytosis: role for bone marrow analysis. En: Kottke-Marchant K, Davis B, eds. Laboratory Hematology Practice. London: Wiley-Blackwell; 2012. p. 388-98.

Esteve M, Casas I. Protocolo de vacunación en pacientes con asplenia. Barcelona: Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Germans Trias i Pujol; 2015.

Fajgenbaum DC, van Rhee F, Nabel CS. HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. Blood 2014;123:2924-33.

Farndale RW, Slatter DA, Siljander PRM, Jarvis GE. Platelet receptor recognition and crosstalk in collagen-induced activation of platelets. J Thromb Haemost 2007;5(Suppl 1):S220-9.

Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor D, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. J Med Genet 2011;48:73-87.

Fialkow PJ. Clonal and stem cell origin of blood cell neoplasms. En: Lobue J, Gordon AS, Silber R, Muggia FM, eds. Contemporary hematology/oncology, Vol. 1. New York: Plenum Press; 1980. p. 1-46.

Fielding AK. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: a broader range of options, improved outcomes, and more therapeutic dilemmas. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2015;35:e352-9.

Frey NV, Luger SM. How I treat adults with relapsed or refractory Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia. Blood 2015. pii: blood-2014-09-551937.

Friedland M, Lutton JD, Spitzer R, Levere RD. Dyskeratosis congenita with hypoplastic anemia: A stem cell defect. Am J Hematol 1985;20:85-9.

Fujiwara T, Harigae H. Pathophysiology and genetic mutations in congenital sideroblastic anemia. Pediatr Int 2013;55:675-9.

Furie B, Furie BC. Mechanisms of Thrombus Formation. N Engl J Med 2008;359:938-49.

Gaitonde S. Multifocal, extranodal sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: an overview. Arch Pathol Lab Med 2007;131:1117-21.

Gallagher P, Jarolim P. Red Blood Cell Membrane Disorders. En: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlve P, eds. Haematology Basic Principles and Practice. 5th ed. Edinburg: Churchill Livingstone Elsevier; 2009. p. 623-43.

Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. J Clin Oncol 2007;25:3746-52.

García-Montero A, Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sánchez ML, Núñez R, Prados A. C-kit mutation in mast cells and other bone marrow haematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders. A prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. Blood 2006;108:2366-72.

Garraty G. Drug-induced immune haemolytic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009;73-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Gertz MA. Cold hemolytic syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006;19-23.

Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, Montoto S, Walewski J, Pfreundschuh M, et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). Ann Oncol 2013;24:561-76.

Giannakopoulos B1, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 2013;368:1033-44.

Girodon F, Garcon L, Bergoin E, Largier M, Delaunay J, Feneant-Thibault M, et al. Usefulness of the eosin-5´-maleimide cytometric method as a first-line screening test for the diagnosis of hereditary spherocytosis: comparison with ektacytometry and protein electrophoresis. Br J Haematol 2008;140: 468-70.

Glader BE, Guinam E, Lipton JM. Congenital bone marrow failure syndromes: Diagnostic and therapeutic strategies. Hematology, ASH Education Program Book 1998;384.

Gluckman E, Rocha V, Ionescu I, Bierings M, Harris RE, Wagner J, et al. Results of unrelated marrow transplant in Fanconi anemia patients. Biol Blood Marrow Transplant 2007;13:1073-82.

Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB; on behalf of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut 2011;60:1309-16.

Godwin JE, Braden CD. Neutropenia. eMedicine. Disponible en: http://www.emedicine.com (Acceso el 4 de noviembre de 2015.)

Gómez-Almaguer D, Jaime-Pérez JC, Garza-Rodríguez V, Chapa-Rodríguez A, Tarín-Arzaga LC, Herrera-Garza JL, et al. Subcutaneous alemtuzumab plus cyclosporine for the treatment of aplastic anemia. Ann Hematol 2010;89: 299-303.

Gómez-Almaguer D, Vela-Ojeda J, Jaime-Pérez JC, Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, Sobrevilla-Calvo P, et al. Allografting in patients with severe aplastic anemia using peripheral blood stem cells and a fludarabine-based conditioning regimen: The Mexican Experience. Am J Hematol 2006;81:157-61.

Gómez-Rioja R, Alsina-Kirchner MJ, Álvarez-Funes V, Barba Meseguer N, Cortés Rius M, Llopis Díaz MA, et al. Hemólisis en las muestras para diagnóstico. Rev Lab Clin 2009;2:185-95.

Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, García-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 2012;120:2454-65.

Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT, Paraskevas F, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. 13th ed. Amsterdam: Wolters Kluwer; 2014.

Grever M. Hairy cell leukemia: update on molecular profiling and therapeutic advances. Blood Rev 2014;28:197-203.

Grignaschi A. Diagnóstico citológico de las hemopatías. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1991. 114-7.

Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia vera: the natural history of 1. 213 patients followed for 20 years. Ann Intern Med 1995;123:656-64.

Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio T, Dighiero G, Hillmen P, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008;111:5446-56.

Harmening DM. Modern Blood Banking and Transfusion Practice. 6th ed. Philadelfia: F.A. Davis Company; 2012.

Harousseau JL, Joshua D, Anderson KC. Individualizing treatment of patients with myeloma in the era of novel agents. J Clin Oncol 2008;26:2761-6.

Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. N Engl J Med 2005;353:33-45.

Hernández L, Hernández MT. Anemias megaloblásticas. En: Sanz MA, Carreras E, eds. Manual práctico de Hematología Clínica. 5.ª ed. Barcelona: Antares; 2015.

Hernández-Maraver D, Hernández-Navarro F, Gómez-León N, Coya J, Rodríguez-Vigil B, Madero R, et al. Positron emission tomography/computed tomography: diagnostic accuracy in lymphoma. Br J Haematol 2006;135:293-302.

Hernández-Nieto L. Biopsia de la médula ósea. Perspectiva clínico-patológica. Madrid: Acción Médica y Fundación Española de Hematología y Hemoterapia; 2006.

Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. Blood 2014;123:326-33.

Hertz JM. Alport syndrome: molecular genetic aspects. Dan Med Bull 2009;56:105-52.

Hiddemann W, Cheson BD. How we manage follicular lymphoma? Leukemia 2014;28:1388-95.

Hill A, Richards J, Hillmen P. Recent developments in understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 2007;137:181-92.

Hoffman R. Acquired pure amegakaryocytic thrombocytopenic purpura. Semin Hematol 1991;28:303-12.

Hoffrand AW, Pettit E, Moss PH. The white cells 1: Granulocytes, monocytes and their benign disorders. En: Hoffbrand AV, Pettit JE, eds. Essential Haematology. Oxford: Blackwell; 2002. p. 113-25.

Horny HP, Metcalfe DD, Bennett JM, Bain BJ, Akin C, Escribano L, et al. Mastocytosis. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., eds. World Health Organization (WHO). Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC; 2008. p. 54-63.

Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood 2008;111:558-65.

Howard SC, Jones DP, Pui C-H. The tumor lysis syndrome. N Engl J Med 2011;364:1844-54.

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds. SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/, based on November 2010 SEER data submission.

Hunger SP, Mullighan CG, Redefining ALL. classification: toward detecting high-risk ALL and implementing precision medicine. Blood 2015. pii: blood-2015-02-580043.

Iannitto E, Tripodo C. How I diagnose and treat splenic lymphomas. Blood 2011;117:2585-95.

Iolascon A. Transfer RNA and Syndromic sideroblastic anemia. Blood 2014;124:2763-4.

Iolascon A, Heimpel H, Wahlin A, Tamary H. Congenital dyserythropoietic anemias: molecular insights and diagnostic approach. Blood 2013;122:2162-6.

Israels SJ, El-Ekiaby M, Quiroga T, Mezzano D. Inherited disorders of platelet function and challenges to diagnosis of mucocutaneous bleeding. Haemophilia 2010;16(Suppl l):S152-9.

Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2015;doi: 10.1002/cncr.29383.

Jabbour E, O'Brien S, Ravandi F, Kantarjian H. Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia. Blood 2015. pii: blood-2014-08-596403.

Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:389-401.

Jaime-Pérez JC, Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer ED. Haematopoietic stem cell transplantation to treat aplastic anemia. Expert Opin Biol Ther 2005;5:617-26.

Janka GE, Lehmberg K. Hemophagocytic syndromes – an update. Blood reviews 2014;28:135-42.

Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. J Am Acad Dermatol 2014;70:205e1-e2116.

Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. J Am Acad Dermatol 2014;70:223e1-e2317.

Juliá A, Olona M, Bueno J, Revilla E, Rosselló J, Petit J, et al. Drug-induced agranulocytosis: prognostic factors in a series of 168 episodes. Br J Haematol 1991;79:366-71.

Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Mollgard L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. Blood 2009;113:4179-87.

Kaiz SC, Pachter HL. Indications for splenectomy. Am Surg 2006;72:565-80.

Kanellis G, Mollejo M, Montes-Moreno S, Rodriguez-Pinilla SM, Cigudosa JC, Algara P, et al. Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma: revision of a series of cases reveals characteristic clinicopathological features. Haematologica 2010;95:1122-9.

Kannengiesser C, Sánchez M, Sweeney M, Hetet G, Kerr B, Moran E, et al. Missense SLC25A38 variations play an important role in autosomal recessive inherited sideroblastic anemia. Haematologica 2011;96:808-13.

Kantarjian H, Schiffer C, Jones D, Cortés J. Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods. Blood 2008;111:1774-80.

Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362:2260-70.

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Isselbacher KJ, eds. Harrison. Principios de Medicina Interna. 15.ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2002.

Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. Nat Genet 2014;46:678-84.

Kautz L, Nemeth E. Novel tools for the evaluation of iron metabolism. Haematologica 2010;95:1989-91.

Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameux H, Goldhaber SZ, et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl): e419S-94S.

Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest 2008;133(6 Suppl): 454S-545S.

Kiel MJ, Velusamy T, Rolland D, Sahasrabuddhe AA, Chung F, Bailey NG, et al. Integrated genomic sequencing reveals mutational landscape of T-cell prolymphocytic leukemia. Blood 2014;124:1460-72.

Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med 2013;369:2379-90.

Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. Blood 2009;114:3736-41.

Kolev K, Machovich R. Molecular and cellular modulation of fibrinolysis. Thromb Haemost 2003;89:610-21.

Koralkova P, van Solinge WW, van Wijk R. Rare hereditary red blood cell enzymopathies associated with hemolytic anemia-pathophysiology, clinical aspects, and laboratory diagnosis. Int J Lab Hematol 2014;36:388-97.

Kowles DM, ed. Neoplastic Hematopathology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

Kreitman RJ, Wilson W, Calvo KR, Arons E, Roth L, Sapolsky J, et al. Cladribine with immediate rituximab for the treatment of patients with variant hairy cell leukemia. Clin Cancer Res 2013;19:6873-81.

Kulis M, Heath S, Bibikova M, Queirós AC, Navarro A, Clot G, et al. Epigenomic analysis detects widespread gene-body DNA hypomethylation in chronic lymphocytic leukemia. Nat Genet 2012;44:1236-42.

Kunishima S, Saito H. Advances in the understanding of MYH9 disorders. Curr Opin Hematol 2010;17:405-10.

Küppers R, Engert A, Hansmann ML. Hodgkin lymphoma. J Clin Invest 2012;122:3439-47.

Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Blood 2011;117:4208-17.

Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphomas: a systematic review. Blood 2008;111:504-16.

Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. N Engl J Med 2004;351:1860-73.

Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. World J Gastroenterol 2009;15:5121-8.

Lakshman R, Finn A. Neutrophil disorders and their management. J Clin Pathol 2001;54:7-19.

Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. N Engl J Med 2004;350:114-24.

Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(Suppl 2):S601-36.

Le Blanc K, Frassoni F, Ball L, Locatelli F, Roelofs H, Lewis I, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. Lancet 2008;371:1579-86.

Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. Blood 2010;116:1831-8.

Lippi G, Franchini M, Guido GC. Diagnostic approach to inherited bleeding disorders. Clin Chem Lab Med 2007;45:2-12.

Litzow MR, Ferrando AA. How we treat T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults. Blood 2015. pii: blood-2014-10-551895.

Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, Socié G, Korhof E, Bekassy A, et al. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosupressive treatment in the last decade: a report from European group for blood and marrow transplantation. Hematologica 2007;92:11-8.

Loughran TP Jr, Zickl L, Olson TL, Wang V, Zhang D, Rajala HL, et al. Immunosuppressive therapy of LGL leukemia: prospective multicenter phase II study by the Eastern Cooperative Oncology Group (E5998). Leukemia 2015;29:886-94.

Luger SM, Ringdén O, Zhang MJ, Pérez WS, Bishop MR, Bornhauser M, et al. Similar outcomes using myeloablative vs reduced-intensity allogeneic transplant preparative regimens for AML or MDS. Bone Marrow Transplant 2012;47:203-11.

Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant 2008;14:641-50.

Luzzatto L, Seneca E. G6PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with on-going clinical implications. Br J Haematol 2014;164:469-80.

Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2012;18:348-71.

Malcovati L, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. Blood 2013;122:2943-64.

Malech HL. Primary inherited defects in neutrophil function: Etiology and treatment. Semin Hematol 1997;34:279-90.

Malech HL, Hickstein DD. Genetics, biology and clinical management of myeloid cell primary immune deficiencies: chronic granulomatous disease and leukocyte adhesion deficiency. Curr Opin Hematol 2007;14:29-36.

Malfait F, De Paepe A. Bleeding in the heritable connective tissue disorders: Mechanisms. Diagnosis and Treatment. Blood Rev 2009;23:191-7.

Marks DI. The challenges of managing older patients with acute lymphoblastic leukemia. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2015;35:e343-51.

Marsh JCW. The Management of Acquired Aplastic Anemia. Blood Rev 2005;19:143-51.

Martin PJ, Counts GW Jr, Appelbaum FR, Lee SJ, Sanders JE, Deeg HJ, et al. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol 2010;28:1011-6.

Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N Engl J Med 2014;371:1507-17.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Maude SL, Teachey DT, Porter DL, Grupp SA. CD19-targeted chimeric antigen receptor T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. Blood 2015. pii: blood-2014-12-580068.

Means RT Jr, Glader B. Anemia: general considerations. En: Geer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT, Paraskevas F, eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 587-616.

Mega JL, Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. Lancet 2015;386:281-91.

Memoria anual de REDMO. Disponible en: http://www.fcarreras.org/es/memorias-anuales_45810 (Acceso el 4 de noviembre de 2015.)

Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. J Clin Oncol 2011;29:1924-33.

Moll S. Thrombophilia: clinical-practical aspects. J Thromb Thrombolysis 2015;39:367-78.

Mollinedo F. Human neutrophil granules and exocytosis molecular control. Immunologia 2003;22:340-58.

Mollinedo F, Calafat J, Janssen H, Martín-Martín B, Canchado J, Nabokina SM, et al. Combinatorial SNARE complexes modulate the secretion of cytoplasmic granules in human neutrophils. J Immunol 2006;177:2831-41.

National Comprenhensive Cancer Network. Prevention and treatment of cancer-related infections. National Comprenhensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.20151. Disponible en: www.nccn.org (Acceso el 4 de noviembre de 2015.)

Nemeth E, Ganz T. Anemia of inflammation. Hematol Oncol Clin North Am 2014;28:671-81.

Notarangelo L, Casanova JL, Conley ME, Chapel H, Fisher A, Puck J, et al. International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest. 2005. J Allergy Clin Immunol 2006;117:883-96.

Nurden AT, Nurden P. The gray platelet syndrome: clinical spectrum of the disease. Blood Rev 2007;21:21-36.

Nurden P, Nurden AT. Congenital disorders associated with platelet dysfunctions. Thromb Haemost 2008;99:253-63.

Oldenburg J. Optimal treatment strategies for haemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. Blood 2015;125:2038-44.

Oldgren J, Wernroth L, Stenestrand U. Fibrinolytic therapy and bleeding complications: risk predictors from RIKS-HIA. Heart 2010;96:1451-7.

Orfao A, Almeida J, López A. La citometría de flujo en el estudio de las enfermedades hematológicas. En: García-Conde Bru J, ed. Tratado de Hematología. Madrid: Arán; 2004.

Orfao A, Almeida J, Sánchez ML, San Miguel JF. Immunophenotypic diagnosis of chronic lymphoproliferative disorders other than chronic lymphocytic leukemia. En: Faguet G, ed. Chronic lymphocytic leukemia. New Jersey: Humana Press; 2003. p. 173-90.

Ott MG, Schmidt M, Schwarzwaelder K, Stein S, Siler U, Koehl U, et al. Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EVI1, PRDM16 or SETBP1. Nat Med 2006;12:401-9.

Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Ann Rheum Dis 2010;69:798-806.

Pachá MA, Oller B, Feliu E, Millá F, Xandri M, Troya J, et al. Valoración de la función esplénica mediante gammagrafía dinámica y estudio de «pits» de la membrana eritrocitaria y de vacuolas submembranarias en los pacientes con traumatismo leve y grave de bazo tratados de forma conservadora o mediante esplenectomía. Med Clin (Barc) 2007;128:161-7.

Palla R, Peyvandy F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. Blood 2015;125:2052-61.

Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. International PNH Interest Group. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2005;106:3699-709.

Parry M, Rose-Zerilli MJ, Ljungström V, Gibson J, Wang J, Walewska R, et al. Genetics and prognostication in splenic marginal zone lymphoma: revelations from deep sequencing. Clin Cancer Res 2015;21:4174-83. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-2759.

Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. Bone Marrow Transplant 2015;50:476-82.

Passweg JR, Peres WS, Eapen M, Camitta BM, Gluckman E, Hinterberger W, et al. Bone Marrow Transplant From Mismatched Related And Unrelated Donors For Severe Aplastic Anemia. Bone Marrow Transplant 2006;37:641-9.

Pearson TC, Guthrie DL, Simpson J, Chinn S, Barosi G, Ferrant A, et al. Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: Expert Panel on Radionuclides of the International Council for Standardization in Haematology. Br J Haematol 1995;89:748-56.

Petz LD, Swisher SN, Kleinman S, Spence RK, Strauss RG, eds. Clinical practice of transfusion medicine. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1996.

Pileri SA, Grogan TM, Harris NL, Banks P, Campo E, Chan JK, et al. Tumours of histiocytes and accessory dendritic cells: an immunohistochemical approach to classification from the International Lymphoma Study Group based on 61 cases. Histopathology 2002;41:1-29.

Pileri SA, Piccaluga PP. New molecular insights into peripheral T cell lymphomas. J Clin Invest 2012;122:3448-55.

Pimentel L. Scurvy: Historical Review and Current Diagnostic Approach. Am J Emerg Med 2003;21:328-32.

Poggiali E, Migone De Amicis M, Motta I. Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. Eur J Intern Med 2014;25:12-7.

Pozo AL, Godfrey EM, Bowles KM. Splenomegaly: investigation, diagnosis and management. Blood Rev 2009;23:305-11.

Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115:168-86.

Puente XS, Bea S, Valdés-Mas R, Villamor N, Gutiérrez-Abril J, Martín-Subero JI, et al. Integrated Genomic Analysis of Chronic Lymphocytic Leukaemia Reveals Recurrent Mutations in Non-Coding Regions. Nature 2015;526:519-24.

Puente XS, Pinyol M, Quesada V, Conde L, Ordóñez GR, Villamor N, et al. Identification of recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia through whole-genome sequencing. Nature 2011;475:101-5.

Pui CH, Pei D, Campana D, Cheng C, Sandlund JT, Bowman WP, et al. A revised definition for cure of childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2014;28:2336-43.

Pui CH, Pei D, Coustan-Smith E, Jeha S, Cheng C, Bowman WP, et al. Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study. Lancet Oncol 2015;16:465-74.

Quackenbush J. Microarray analysis and tumor classification. N Engl J Med 2006;354:2463-72.

Queirós A, Villamor N, Clot G, Martinez-Trillos A, Kulis M, Navarro A, et al. A B-cell epigenetic signature defines three biological subgroups of chronic lymphocytic leukemia with clinical impact. Leukemia 2015;29:598-605.

Quesada V, Conde L, Villamor N, Ordóñez GR, Jares P, Bassaganyas L, et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia. Nat Genet 2012;44:47-52.

Raiola AM, Dominietto A, Ghiso A, Di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. Biol Blood Marrow Transplant 2013;19:117-22.

Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2014;34:2363-71.

Recht M. Overview of hemolytic anemias in children UpToDate v. 19.3. Disponible en: www.uptodate.com (Acceso el 4 de noviembre de 2015.)

Rodríguez de Santiago E, Ferre Aracil C, García García de Paredes A, Moreira Vicente VF. Pernicious anemia. From past to present. Rev Clin Esp 2015;215:276-84.

Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher IR, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2002;346:1937-47.

Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, de la Rubia J, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamathasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. Blood 2012;120:1589-96.

Rozman C, Cervantes F, Rozman M, Mercader JM, Montserrat E. Magnetic Resonance Imaging in myelofibrosis and essential thrombocythaemia: contribution to differential diagnosis. Br J Haematol 1999;104:574-80.

Rozman C, Woessner S, Feliú E, Lafuente R, Berga LL. Cell ultrastructure for hematologists. Barcelona: Doyma; 1993.

Rozman M, Mercader JM, Aguilar JL, Montserrat E, Rozman C. Estimation of bone marrow cellularity by means of vertebral magnetic resonance. Haematologica 1997;82:166-70.

Ruggeri A, Sanz G, Bittencourt H, Sanz J, Rambaldi A, Volt F, et al. Comparison of outcomes after single or double cord blood transplantation in adults with acute leukemia using different types of myeloablative conditioning regimen, a retrospective study on behalf of Eurocord and the Acute Leukemia Working Party of EBMT. Leukemia 2014;28:779-86.

Ruiz-Argüelles GJ. Aplasia pura de serie roja. En: López-Borrasca A, ed. Enciclopedia Iberoamericana de Hematología. Salamanca: Universidad de Salamanca; 1992. p. 535-9.

Ruiz-Argüelles GJ. Hipoplasias y displasias medulares. En: Ruiz-Arguelles GJ, ed. Fundamentos de Hematología. 4.ª ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2009. p. 117-28.

Russo R, Esposito MR, Asci R, Gamballe A, Perrota S, Ramenghi R, et al. Mutational spectrum in congenital dyserytrhopoietic anemia type II. Identification of 19 new variants in SEC23B gene. AM J Hematol 2010;85:915-20.

Saber W, Opie S, Rizzo JD, Zhang MJ, Horowitz MM, Schriber J. Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia. Blood 2012;119:3908-16.

Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362:2251-9.

Salles II, Feys HB, Iserbyt BF, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. Inherited traits affecting platelet function. Blood Rev 2008;22:155-72.

San Miguel J. Multiple myeloma: a model for scientific and clinical progress. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2014;2014:1-7.

San Miguel JF, Paiva B, Gutiérrez NC. New tools for diagnosis and monitoring of multiple myeloma. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2013.

San Miguel JF, Sánchez Guijo FM. Hematología: Manual básico razonado. 3.ª ed. Reimpresión. Madrid-Barcelona: Elsevier España; 2010.

Sandmaier BM, Rainer Storb. Reduced-intensity conditioning followed by hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. En: Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG, eds. Hematopoietic Cell Transplantation. Malden: Blackwell Science; 2009. p. 1043-58.

Sans Sabrafen J, Besses C, Vives Corrons JL, Castillo R, Woessner S. Hematología Clínica. 5.ª ed. Madrid-Barcelona: Elsevier España; 2006.

Sanz MA, Carreras E. Manual práctico de hematología clínica. 5.ª ed. Molins de Rei: Escofet Zamora; 2015.

Schcolnik-Cabrera A, Labastida-Mercado N, Galindo-Becerra LS, Gómez-Almaguer D, Herrera-Rojas MA, Ruiz-Delgado GJ, et al. Reduced-intensity stem cell allografting for PNH patients in the eculizumab era: The Mexican experience. Hematology 2014;21. doi: 10.1179/1607845414Y. 0000000195.

Sehn LH. Paramount prognostic factors that guide therapeutic strategies in diffuse large B-cell lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012;2012:402-9.

Shafer LG, Slovak MJ, Campbell LJ. An international system for human cytogenetic nomenclature. Basel: S. Karger; 2009.

Shaffer AL, Young RM, Staudt LM. Pathogenesis of human B cell lymphomas. Annu Rev Immunol 2012;30:565-610.

Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004;104:1258-65.

Solano C, Martínez C, Carreras E. Manual de la enfermedad injerto contra huésped crónica. Barcelona: Antares; 2009.

Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. Blood 2002;100:4272-90.

Steinway SN, LeBlanc F, Loughran Jr TP. The pathogenesis and treatment of large granular lymphocyte leukemia. Blood Rev 2014;28:87-94.

Stock W, Hoffman R. White blood cells 1: non-malignant disorders. Lancet 2000;355:1351-7.

Stoehr GA, Stauffer UG, Eber SW. Near-total splenectomy. A new technique for the management of hereditary spherocytosis. Ann Surg 2005;241:40-7.

Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. Bone Marrow Transplant 2015;50:1037-56. doi:10.1038/bmt.2015.6.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008.

Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice: Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. J Clin Apheresis 2010;25:83-177.

Taniguchi T, D'Andrea AD. Molecular pathogenesis of Fanconi anemia: recent progress. Blood 2006;107:4223-33.

Targarona EM, Balagué C, Trías M. Tratamiento laparoscópico de las enfermedades del bazo. En: Cirugía Endoscópica. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos, 2.ª ed. Madrid: Arán; 2011. p. 501-9.

Tefferi A, Thiele J, Orazzi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, et al. Proposals for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: From an ad hoc international expert panel. Blood 2007;110:1092-7.

Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2009;361:1872-85.

Thachil J, Falanga A, Levi M, Liebman H, Di Nisio M. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2015;13:671-5.

Thiele JT, Zirbes TK, Kvsnicka HM, Fischer R. Focal lymphoid aggregates (nodules) in bone marrow biopsies: differentiation between benign hyperplasia and malignant lymphoma – a practical guideline. J Clin Pathol 1999;52:294-300.

Tichelli A, Socié G. Late effects in patients treated with HSCT. En: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Mazzi T, eds. EBMT Handbook of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Genoa: Forum Service Editore; 2012. p. 249-67.

Tkachuk DC, Hirschmann JV. Wintrobe's Clinical Atlas of Hematology (Book with DVD-ROM). Baltimore: Lippincott-Williams & Wilkins; 2007.

Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15:1143-238.

Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. N Engl J Med 2011;365:147-56.

Urbano-Ispizua A. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: stem cell source. Best Pract Res Clin Haematol 2007;20:265-80.

Valent P, Sotlar K, Sperr WR, Escribano L, Yavuz S, Reiter A, et al. Refined diagnostic criteria and classification of mast cell leukemia (MCL) and myelomastocytic leukemia (MML): a consensus proposal. Ann Oncol 2014;25:1691-700.

van der Velden VH, Hoogeveen PG, de Ridder D, Schindler-van der Struijk M, van Zelm MC, Sanders M, et al. B-cell prolymphocytic leukemia: a specific subgroup of mantle cell lymphoma. Blood 2014;124:412-9.

van Dongen JJ, van der Velden VH, Brüggemann M, Orfao A. Minimal residual disease (MRD) diagnostics in acute lymphoblastic leukemia (ALL): need for sensitive, fast and standardized technologies. Blood 2015. pii: blood-2015-03-580027.

Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease:

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(Suppl 2):S637-68.

Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N Engl J Med 2015;372:426-35.

Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009;114:937-51.

Vives Corrons JL. Anemias hemolíticas. Aspectos generales. Anemias hemolíticas hereditarias. En: Sans J, Besses C, Vives-Corrons JL, eds. Hematología Clínica. Barcelona: Elsevier España; 2006. p. 187-221.

Vives Corrons JL. Hemoglobinopatías estructurales. En: Sans Sabrafen J, Besses C, Vives Corrons JL, eds. Hematología Clínica. 5ª ed. Barcelona: Elsevier; 2006. p. 223-45.

Vives Corrons JL. Red blood cell enzyme defects. En: Disorders of erythropoiesis, erythrocytes and iron metabolism. Iron 2009; 436-53.

Vives Corrons JL. Talasemias y Síndromes Talasémicos. En: Sans Sabrafen J, Besses C, Vives Corrons JL, eds. Hematología Clínica. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2006. p. 247-72.

Vives JL, Aguilar JL, Colomer D, Fontcuberta J, Muñiz E, Nomdedeu J, et al. Manual de técnicas de laboratorio en hematología. 4.ª ed. Barcelona: Elsevier-Masson; 2014.

Wagner JE, Eapen M, MacMillan ML, Harris RE, Pasquíni R, Boulad F, et al. Unrelated bone marrow transplantation for treatment for Fanconi anemia. Blood 2007;109:2256-62.

Walter RB, Pagel JM, Gooley TA, Petersdorf EW, Sorror ML, Woolfrey AE, et al. Comparison of matched unrelated and matched related donor myeloablative hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia in first remission. Leukemia 2010;24:1276-82.

Weatherall DJ, Clegg JB. The Thalassemia Syndromes. 4th ed. Oxford: Blackwell Science; 2001.

Weatherall DJ, Clegg JB, Higgs DR, Wood WG. The Hemoglobinopathies. En: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, Childs B, Kinzler KW, eds. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases. 8th ed. Edinburgh: Elsevier; 2000.

Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005;352: 1011-23.

White GC. Congenital and acquired platelet disorders: current dilemmas and treatment strategies. Semin Hematol 2006;43(Suppl 1):S37-41.

White HD. Oral antiplatelet therapy for atherothrombotic disease: Current evidence and new directions. Am Heart J 2011;161:450-61.

WHO classification of tumours of haemopoietic and lymphoid tissues. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., eds. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008.

Woessner S, Florensa L. La citología óptica en el diagnóstico hematológico. 5.ª ed. Madrid: Acción Médica y Fundación Española de Hematología y Hemoterapia; 2006.

Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M, Boiron JM, Ifrah N, Milpied N, et al. Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. J Clin Oncol 2006;24:5695-702.

Young NS, Calado RT, Sgeinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood 2006;108:2509-19.

Zanella A, Fermo E, Bianchi P, Valentini G. Red cell pyruvate kinase deficiency: molecular and clinical aspects. Brit J Haematol 2005;130:11-25.

Zanis-Neto J, Flowers ME, Medeiros CR, Bitencourt MA, Bonfim CM, Setúbal DC, et al. Low-dose cyclophosphamide conditioning for haematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors in patients with Fanconi anemia. Br J Haematol 2005;130:99-106.

Zeidler C, Welte K. Hematopoietic growth factors for the treatment of inherited cytopenias. Semin Hematol 2007;44:133-7.

Zucca E, Bertoni F, Vannata B, Cavalli F. Emerging role of infectious etiologies in the pathogenesis of marginal zone B-cell lymphomas. Clin Cancer Res 2014;20:5207-16.

Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, Thieblemont C, Raderer M, Ladetto M, et al. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24(Suppl 6):vi144-8.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INTRODUCCIÓN. GENERALIDADES

Capítulo 213

R. Carmena Rodríguez

El metabolismo es el conjunto de reacciones bioquímicas y procesos físico-químicos interrelacionados que ocurren en una célula y en el organismo y son la base de la vida a escala molecular. Nuestro organismo es un sistema metabólico en constante estado de renovación o cambio, y obtiene energía al degradar las sustancias nutritivas de la dieta para recuperar los materiales consumidos. Así, se alternan dos procesos acoplados e interdependientes: las degradaciones (catabolismo) y las síntesis (anabolismo). Las *reacciones catabólicas* liberan energía; un ejemplo es la glucólisis, proceso de degradación de compuestos como la glucosa, cuya reacción libera la energía retenida en sus enlaces químicos. Las *reacciones anabólicas,* en cambio, utilizan esta energía liberada para recomponer enlaces químicos y construir componentes de las células, como las proteínas y los ácidos nucleicos.

Las sustancias nutritivas que participan en el metabolismo son los tres principios inmediatos: fuentes de energía (proteínas, grasas e hidratos de carbono), sales y agua (electrólitos), vitaminas y minerales. El destino de estas materias nutritivas en el organismo es diverso. Las sales y el agua son incorporadas por los tejidos tal y como se ingirieron. En cambio, la mayoría de los nutrientes se utilizan para la reconstrucción de los tejidos sólo después de sufrir profundas alteraciones bioquímicas; se conocen bien sus productos finales, así como las diversas y complejas fases intermedias, lo que se denomina *metabolismo intermediario.* La energía que se requiere para la síntesis de complejos moleculares intracelulares procede en buena parte del ácido acético y del acetil-coenzima A, compuesto en el que confluyen los caminos metabólicos de grasas, proteínas y glúcidos. Un objetivo primordial del metabolismo intermediario, que se logra a través del ciclo de los ácidos tricarboxílicos o ciclo de Krebs, es la síntesis de ácido trifosfato de adenosina (ATP) liberador de energía, utilizada sobre todo para la contracción muscular. A este respecto, una interesante característica del metabolismo es la similitud de las vías metabólicas básicas, incluso entre especies muy diferentes. Por ejemplo, la secuencia de pasos químicos en el ciclo de Krebs es universal en células vivientes tan diversas como la bacteria unicelular *Escherichia coli* y los organismos pluricelulares como el elefante. Esta estructura metabólica compartida es probablemente el resultado de la alta eficiencia de estas vías y de su temprana aparición en la historia evolutiva.

La economía que impone la actividad celular sobre sus recursos obliga a organizar estrictamente las reacciones químicas del metabolismo en vías metabólicas, donde un compuesto químico (sustrato) es transformado en otro (producto), y este funciona, a su vez, como sustrato para generar otro producto, según una secuencia de reacciones bajo la intervención de diferentes enzimas (generalmente, una para cada sustrato-reacción) y hormonas. Las enzimas son imprescindibles en el metabolismo porque agilizan las reacciones físico-químicas, pues hacen que posibles reacciones termodinámicas deseadas pero «desfavorables», mediante un acoplamiento, produzcan reacciones favorables. La regulación de la expresión o inhibición génica de las enzimas está controlada por diversos factores de transcripción, como las hormonas, o derivados de las vitaminas, como el ácido retinoico. De esta forma se regulan la funcionalidad y la actividad de las vías metabólicas en respuesta a los constantes cambios del ambiente y a las necesidades de la célula con el fin de mantener la homeostasis.

Las alteraciones en el recambio de las materias que integran nuestro organismo crean desequilibrios que repercuten sobre la salud y dan lugar a las enfermedades del metabolismo, objeto de estudio en esta sección. Un conjunto importante de las mismas son los llamados *errores congénitos del metabolismo,* según el concepto acuñado por Garrod en 1908. Se trata de un amplio espectro de enfermedades genéticas del metabolismo, la mayoría de ellas ocasionadas por alteraciones en un solo gen que codifica enzimas imprescindibles para la conversión de sustratos. Por regla general, estas enfermedades aparecen como consecuencia del acúmulo de sustancias que son tóxicas o interfieren en las funciones normales, lo que impide la síntesis de compuestos esenciales.

Muchas de estas anomalías congénitas del metabolismo se describen en los capítulos 214 a 218, dedicados al estudio de las alteraciones de aminoácidos, purinas y pirimidinas, porfirinas y enfermedades por depósito en los lisosomas y por alteración de los peroxisomas. En conjunto, se trata de trastornos causados generalmente por enzimopatías de causa monogénica y, aunque poco frecuentes en la práctica, el internista general, destinatario de esta obra, no puede quedar exento de dicho conocimiento.

En los capítulos 219 a 224 se abordan procesos conocidos también como *enfermedades crónicas no transmisibles* de origen claramente poligénico y ambiental. Son las enfermedades del tejido adiposo y obesidad, del metabolismo hidrocarbonado, con la diabetes mellitus como protagonista principal, y del metabolismo lipídico. La importancia de este último es notoria. Recordemos que, aproximadamente, el 75% de las moléculas circulantes en el plasma son lípidos, por lo que la energía que nuestro organismo dedica al mantenimiento del metabolismo lipídico es considerable. Muchas de las enfermedades descritas en estos capítulos son extraordinariamente frecuentes en la sociedad actual, que sufre lo que se ha venido a llamar una epidemia de *diabesidad* (diabetes y obesidad, con dislipemias secundarias) y, por tanto, se les dedica un amplio espacio de texto.

Existe una conexión bien conocida entre obesidad, metabolismo de los lípidos y diabetes; la resistencia tisular a la acción de la insulina es el elemento central en torno al cual gira el resto de alteraciones. *Lipotoxicidad* es un término empleado para describir los cambios que surgen como consecuencia del exceso crónico de aporte de calorías con la dieta que, una vez superadas las necesidades metabólicas y la capacidad de almacenamiento en el tejido adiposo, obliga al exceso de grasa a depositarse en tejidos (hígado, célula β-pancreática, músculo, miocardio) normalmente no preparados para ello. La resistencia insulínica en el tejido adiposo desempeña un papel importante en la lipotoxicidad, lo que facilita la lipólisis con un elevado flujo de ácidos grasos al hígado, donde se depositan en forma de triglicéridos. La llamada *esteatosis hepática no alcohólica* convierte al hígado en insulinorresistente y facilita la síntesis de glucosa y de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), generando hipertrigliceridemia. La grasa ectópica en el músculo dificulta la acción de la insulina y la entrada de glucosa, lo que facilita la hiperglucemia. Por otra parte, el depósito crónico de ácidos grasos en la célula β interfiere en la secreción de insulina. En sujetos genéticamente predispuestos, este conjunto de alteraciones conduce a la prediabetes, antesala de la diabetes mellitus de tipo 2. En otro orden de cosas, el exceso de ingesta calórica almacenada en el tejido adiposo lleva a la hipertrofia de los adipocitos y produce una situación de estrés oxidativo y liberación de adipocinas proinflamatorias. Como queda reflejado en el texto, resistencia a la insulina, obesidad abdominal, inflamación crónica, dislipemias y diabetes son conocidos factores de riesgo cardiovascular, referidos a veces como síndrome cardiometabólico.

El capítulo 225, el último de la sección, está dedicado a las enfermedades de la nutrición. La dieta debe aportar en torno a 40 sustancias químicamente definidas y consideradas actualmente como indispensables, es decir, no sintetizables por el organismo, que deben formar parte de la dieta habitual. Las necesidades calóricas diarias y los requerimientos básicos de dichas sustancias según la edad, el género y situaciones fisiológicas especiales como el embarazo o la lactancia se hallan bien establecidos. Cuando los requerimientos nutricionales no llegan a cubrirse aparecerá un amplio espectro de enfermedades de la nutrición. En el lado opuesto, el exceso de algunos nutrientes esenciales, como ciertas vitaminas, provoca cuadros de toxicidad. Ambas circunstancias, así

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

como las estrategias terapéuticas más adecuadas, incluida la nutrición artificial, son objeto de estudio de este capítulo. Finalmente, conviene añadir que el exceso de ingesta calórica y del consumo de grasas saturadas y alimentos con alta densidad energética son causas importantes de las enfermedades descritas en los capítulos mencionados con anterioridad.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cox M, Nelson DL. Lehninger Principles of Biochemistry. London: Palgrave Macmillan; 2004.

Flier JF, Maratos-Flier E. Obesity, diabetes mellitus and metabolic syndrome. En: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. New York: McGraw Hill; 2015. p. 2392-435.

Grande Covián F, Carmena R. Factores alimenticios: la alimentación como causa de enfermedad. En: Carmena R, Dalmau Ciria M, Foz M, eds. Bases de la Medicina Interna. Barcelona: Ediciones Toray S. A.; 1987. p. 166-73.

Pace NR. The universal nature of biochemistry. Proc Natl Acad Sci 2001;98:805-8.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS Y DE LOS ÁCIDOS ORGÁNICOS

Capítulo 214

A. Ribes Rubió

Los trastornos del metabolismo de los aminoácidos y de los ácidos orgánicos son *enfermedades genéticas,* la mayoría de ellas de carácter autosómico recesivo. Sus vías metabólicas están muy relacionadas entre sí y, en consecuencia, los síntomas clínicos no son específicos de cada enfermedad, sino de un grupo de ellas. Esto es especialmente cierto en las formas de presentación neonatal. Sin embargo, los trastornos en el metabolismo de los aminoácidos y ácidos orgánicos pueden presentarse más tardíamente e incluso en la edad adulta, en cuyo caso la sintomatología clínica puede ser más específica.

Cada aminoácido tiene una vía de degradación propia y los componentes que se generan a través de ella (amonio, acetil-CoA, piruvato e intermediarios del ciclo de Krebs) se utilizan para sintetizar otros aminoácidos, hidratos de carbono y lípidos. Los intermediarios de dicho catabolismo son, en general, ácidos carboxílicos que contienen, además, una gran variedad de otros grupos funcionales. Dichos intermediarios se denominan *ácidos orgánicos.*

La disminución o la ausencia de actividad de una enzima específica o la alteración de una proteína de transporte provocarán la interrupción de una determinada vía metabólica y, en consecuencia, un aumento en las concentraciones de los aminoácidos o de los ácidos orgánicos anteriores al bloqueo metabólico y una disminución en la síntesis de los productos posteriores a él. La terminología que se utiliza habitualmente para describir estas enfermedades es la de *aminoacidopatía* o *aciduria orgánica,* según si el sustrato que no puede metabolizarse es un aminoácido o un ácido orgánico.

Hasta hace poco no existían datos estadísticos de frecuencia en la población general (con excepción de los referidos a la fenilcetonuria [PKU]), ya que sólo se efectuaban estudios metabólicos en individuos que presentaban una sintomatología clínica sugestiva para esta área de diagnóstico. Sin embargo, la incorporación de la espectrometría de masas en tándem a los programas de cribado neonatal ha permitido obtener una frecuencia global bastante aproximada, que se sitúa en un intervalo comprendido entre 1:3000 y 1:8000 recién nacidos vivos.

En las formas neonatales y del lactante, los *síntomas iniciales* son en general los de una encefalopatía aguda y, aunque el diagnóstico diferencial es muy amplio, es importante establecer una aproximación rápida respecto al origen de dicha encefalopatía.

El primer paso en el *diagnóstico* del paciente debe ser, evidentemente, la evaluación clínica. La historia familiar es importante, en especial si revela que han existido muertes neonatales previas de causa desconocida. Sin embargo, una historia familiar negativa no descarta la posibilidad de uno de dichos trastornos, dado que muchos de ellos se heredan de forma autosómica recesiva.

Los resultados de la exploración física (ictericia, hepatomegalia, retraso en el crecimiento, cataratas, dismorfia facial, olor especial) pueden alertar al clínico hacia un posible diagnóstico específico, pero este siempre se debe verificar mediante las pruebas de laboratorio. En la mayoría de los casos el diagnóstico puede establecerse mediante el análisis de metabolitos en líquidos biológicos; por este motivo, antes de iniciar cualquier tratamiento, es muy importante extraer muestras de sangre (con separación del suero) y orina y conservarlas a –20 °C hasta el momento de su análisis. La confirmación diagnóstica se realiza mediante la valoración de la actividad enzimática en cultivo de fibroblastos u otros tejidos. Dado que en la actualidad ya se han identificado todos los genes relacionados con estas enfermedades, se procede habitualmente al estudio genético, con el fin de averiguar la mutación o mutaciones causantes de la enfermedad. Esta información es especialmente útil tanto para el diagnóstico de portadores como para el diagnóstico prenatal.

TRASTORNOS DEL CICLO DE LA UREA

El ciclo de la urea es el responsable de eliminar el amonio que se produce en el organismo. La biosíntesis de la urea se realiza principalmente en el hígado, mediante un sistema de seis reacciones enzimáticas (fig. 214-1). La alteración de la ureagénesis, tanto por defecto enzimático como por otras causas secundarias que interfieran en este proceso, provoca hiperamoniemia, que es la principal responsable de la encefalopatía metabólica que sufren estos pacientes. La sintomatología clínica puede presentarse a cualquier edad, pero hay períodos más críticos: período neonatal, de los 6 a los 12 meses y en la pubertad (tabla 214-1). Las crisis de hiperamoniemia se desencadenan frecuentemente por episodios catabólicos, por una sobrecarga de proteínas o bien por ciertos fármacos (ácido valproico, salicilatos). Tomada en su conjunto, la incidencia de estas enfermedades se estima en 1:8000 a 11:40 000 recién nacidos vivos.

El *tratamiento* de estos trastornos en la fase aguda consiste en suspender el aporte exógeno de proteínas, frenar el catabolismo endógeno mediante suero glucosado al 10% (10-15 mg/kg por minuto; 6-9 mL/kg por hora), administración de *N*-carbamilglutamato, fenilbutirato y benzoato sódico. Si la concentración de amonio es superior a 350 μmol/L y si con las medidas anteriores no se consigue un descenso significativo, se deberá proceder a sistemas de depuración tales como hemodiálisis o hemodiálisis con ultrafiltración. El tratamiento de mantenimiento consiste en: a) limitar la ingestión de proteínas a las necesidades de aminoácidos esenciales a fin de evitar el catabolismo de las proteínas endógenas (tabla 214-2); b) suministrar las sustancias que no se sintetizan debido al defecto enzimático; todas las deficiencias, excepto la de arginasa, necesitan un suplemento de arginina o citrulina; c) suplementar los componentes que puedan ser deficientes como consecuencia de la restricción de alimentos proteicos naturales (calcio, fósforo, minerales, oligoelementos, vitaminas, carnitina), y d) aumentar la eliminación de nitrógeno con administración de benzoato (dosis habitual para su utilización mantenida de 200-300 mg/kg de peso y día) o fenilbutirato en una dosis de 200-600 mg/kg de peso y día y *N*-carbamilglutamato en una dosis de 100-200 mg/kg de peso y día.

El *pronóstico* es muy variable y depende en gran medida de la actividad enzimática residual y del grado de afección irreversible en el momento

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

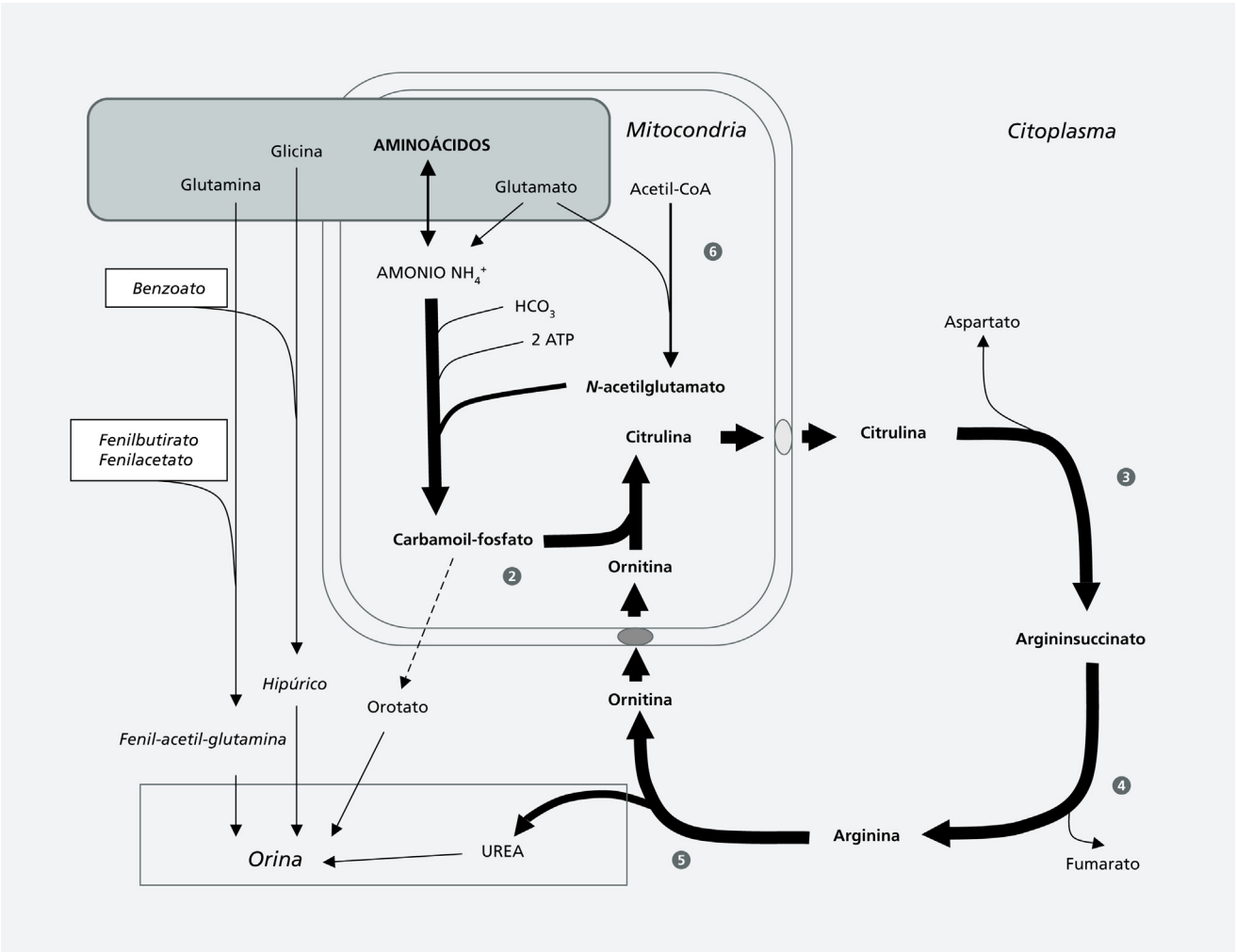


Figura 214-1 Ciclo de la urea y vías alternativas de eliminación de nitrógeno. *1.* Carbamoilfosfato-sintetasa. *2.* Ornitina-carbamoiltransferasa. *3.* Argininsuccinato-sintetasa. *4.* Argininsuccinato-liasa. *5.* Argininasa. *6. N*-acetilglutamato sintetasa.

del diagnóstico. La rapidez en el diagnóstico y la instauración del tratamiento son esenciales. La herencia es autosómica recesiva, excepto en la deficiencia de ornitina-carbamoiltransferasa (OCT), que va ligada al cromosoma X. Las técnicas de biología molecular han contribuido de forma decisiva a la mejora del diagnóstico y a que el diagnóstico prenatal sea actualmente posible en todas las enfermedades de este grupo.

HIPERORNITINEMIAS

Se han descrito dos enfermedades clínicamente muy diferentes que cursan con hiperornitinemia: 1) *deficiencia de ornitina-aminotransferasa* (OAT), cuya principal característica clínica es la atrofia anular de la coroides y de la retina, que puede llegar a producir ceguera alrededor de los 40-50 años de edad, y 2) *hiperornitinemia con hiperamoniemia y homocitrulinuria* (HHH), debida a un defecto en el transporte de ornitina a través de la membrana mitocondrial, que origina una alteración de la ureagénesis. Los síntomas clínicos de esta enfermedad son los relacionados con la hiperamoniemia.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LA FENILALANINA Y DE LA TIROSINA

La hiperfenilalaninemia se define como el aumento de fenilalanina en sangre en condiciones basales. La causa más frecuente de hiperfenilalaninemia es la fenilcetonuria (PKU) o deficiencia de fenilalanina-hidroxilasa (tabla 214-3); sin embargo, existen otras causas que se deben considerar en el diagnóstico diferencial, ya que de ellas dependerá el tratamiento (fig. 214-2). Los resultados de un diagnóstico y un tratamiento tempranos son extraordinarios, ya que se evita la aparición de los síntomas. Por este motivo, en todos los países desarrollados existen programas de cribado neonatal para la detección temprana de esta enfermedad. Se calcula una prevalencia media de 1:12 000 recién nacidos, aunque hay una considerable variación según los grupos étnicos. En la tabla 214-3 se resumen las alteraciones que afectan al metabolismo de la fenilalanina y de la tirosina, donde se puede observar la diversidad en la presentación clínica en enfermedades tan íntimamente relacionadas desde el punto de vista bioquímico (v. fig. 214-2).

■ ALBINISMO Y ENFERMEDADES DE LA PIGMENTACIÓN

Comprende un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias, caracterizadas por una deficiencia en la síntesis de melanina. Dicha síntesis tiene lugar en los melanocitos. Clásicamente se diferencian dos formas: *albinismo oculocutáneo* (AOC) y *albinismo ocular* (AO). El primero se caracteriza por una disminución de melanina en ojos, piel y pelo, además de hipoplasia de la fóvea, iris translúcido, fotofobia, nistagmo, disminución de la agudeza visual y ausencia de visión binocular. Predispone al desarrollo de neoplasias de piel (especialmente, carcinoma escamoso). El tratamiento consiste en utilizar cremas de máxima protección solar, cubrirse siempre el cuerpo con ropa y usar gafas correctivas.

En el AO, la hipomelanosis afecta sólo a los ojos, aunque en estos pacientes también se han encontrado ligeras alteraciones en la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 214-1 Trastornos del ciclo de la urea

ENFERMEDAD Y/O DEFICIENCIA ENZIMÁTICA	CUADRO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO
Deficiencia de *N*-acetilglutamato-sintetasa (NAGS)	Hiperamoniemia neonatal grave, con encefalopatía profunda	Hiperamoniemia. Elevación de glutamina. Disminución de arginina y citrulina. Ácido orótico normal. Indistinguible de CPS por el análisis de metabolitos. El diagnóstico se confirma por el estudio genético	Restricción proteica[a] El tratamiento temprano con carbamilglutamato (100 mg/kg de peso y día) permite conseguir un desarrollo somático y neurológico completamente normal
Deficiencia de carbamilfosfato-sintetasa (CPS)	*Neonatal.* Con hiperamoniemia, taquipnea, convulsiones y coma. Enfermedad letal *Tardía.* Con deficiencia parcial. La supervivencia puede ser prolongada, aunque con posibles problemas neurológicos	Hiperamoniemia. Elevación de glutamina. Disminución de arginina y citrulina. Ácido orótico normal. Indistinguible de NAGS por el análisis de metabolitos. El diagnóstico se confirma por el estudio genético	Restricción proteica[a] Fenilbutirato: 200-600 mg/kg de peso y día[b] Arginina o citrulina: 100-150 mg/kg de peso y día[c] Pronóstico variable, depende en gran medida de la actividad enzimática residual
Deficiencia de ornitina-carbamoiltransferasa (OCT)	Su herencia va ligada al cromosoma X, por lo que la mayoría de los varones desarrolla con rapidez una hiperamoniemia grave. En las mujeres heterocigotas las manifestaciones clínicas son muy variables y, en general, menos graves que en los varones; es frecuente su presentación en la edad adulta	Hiperamoniemia. Elevación de glutamina. Disminución de arginina y citrulina. A diferencia de NAGS y CPS, el ácido orótico está elevado El diagnóstico se confirma por el estudio genético. La mayor parte de las mutaciones se originan *de novo*	Restricción proteica[a] Fenilbutirato: 200-600 mg/kg de peso y día[b] Arginina o citrulina: 100-150 mg/kg de peso y día[c] Pronóstico variable. En general, las mujeres tienen mejor pronóstico que los varones
Citrulinemia/deficiencia de argininsuccinato-sintetasa (ASS)	*Neonatal.* Con hiperamoniemia grave, coma, que en muchos casos conduce al *exitus* a los pocos días de vida. *Subaguda:* aparece entre 1-6 meses de edad, cursa con retraso psicomotor variable. *Tardía:* puede aparecer en la infancia o en la edad adulta con síntomas de psicosis y parálisis	Hiperamoniemia. Elevación de glutamina y citrulina. Disminución de arginina. Ácido orótico elevado. El diagnóstico se confirma por el estudio genético	Restricción proteica[a] Fenilbutirato: 200-600 mg/kg de peso y día[b] Arginina: 400-700 mg/kg de peso y día[c] Pronóstico variable, según la forma clínica
Aciduria argininsuccínica/ deficiencia de argininsuccinato-liasa (ASL)	*Neonatal.* Menos grave que en las anteriores deficiencias. *Subaguda.* Se manifiesta entre los 2 meses y los 2 años, con hepatomegalia, pelo seco y quebradizo (tricorrexis nudosa). *Tardía.* A partir de los 2 años, con sintomatología y pronóstico similares a la forma subaguda	Hiperamoniemia. Elevación de glutamina, citrulina y ácido argininsuccínico. Disminución de arginina. Ácido orótico elevado. El diagnóstico se confirma por el estudio genético o por la valoración enzimática en fibroblastos o leucocitos	Restricción proteica[a] Fenilbutirato: 200-600 mg/kg de peso y día[b] Arginina: 400-700 mg/kg de peso y día[c] Mejoría evidente con el tratamiento
Argininemia/deficiencia de arginasa (ARG1D)	Se manifiesta muy raramente en el período neonatal. Se inicia entre los 2-4 años de edad. Hepatomegalia, paraplejía espástica, ataxia y retraso en el desarrollo	Hiperamoniemia episódica. Elevación de arginina y de ácido orótico. Citrulina ácido y argininsuccínico pueden estar elevados. El diagnóstico se confirma por el estudio enzimático en eritrocitos o por el estudio genético	Restricción proteica[a] Fenilbutirato: 200-600 mg/kg de peso y día[b]. No se pueden administrar ni arginina ni citrulina

[a]Véase la tabla 214-2.
[b]Se pueden administrar ≤ 12 g/día.
[c]Se pueden administrar ≤ 6 g/día.

Tabla 214-2 Requerimientos proteicos y energéticos recomendados para niños y adultos con deficiencias del ciclo de la urea

EDAD (AÑOS)	PROTEÍNAS TOTALES (g/kg DE PESO Y DÍA)	ENERGÍA (kcal/kg DE PESO Y DÍA)
0-1	1,77-1,14	80-82
2-3	1,03-0,90	79-83
4-6	0,87	73-75
7-10	0,92	59-65
11-18	0,90-0,82	46-55
> 18	0,83	38-42

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 214-3 Trastornos del metabolismo de la fenilalanina y de la tirosina

ENFERMEDAD Y/O DEFICIENCIA ENZIMÁTICA	CUADRO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO
Fenilcetonuria clásica (PKU)/ deficiencia de fenilalanina hidroxilasa	Retraso mental, convulsiones, hiperactividad, defectos en la pigmentación, eccemas, olor a moho, microcefalia	Fenilalanina en suero > 1000 μmol/L. Aumento de fenilalanina y de sus metabolitos El diagnóstico se confirma por el estudio genético	Dieta baja en fenilalanina con mantenimiento de valores en sangre de 180-420 μmol/L La respuesta al tratamiento es muy buena Ensayar respuesta al tratamiento con BH_4, si es positiva permitirá una mayor ingesta proteica
Hiperfenilalaninemia/ deficiencia moderada de fenilalanina-hidroxilasa	Desarrollo psicomotor normal, aunque algunos niños pueden presentar hipercinesia	Aumento moderado de fenilalanina en suero	No requiere restricción dietética; seguimiento bioquímico y clínico
Deficiencia de dihidropteridina-reductasa (DHPR)/defecto en el reciclaje de BH4	Retraso mental, deterioro progresivo del sistema nervioso, convulsiones, microcefalia	Aumento variable de fenilalanina en suero Diagnóstico mediante sobrecarga de BH_4 (si tiene este defecto, la fenilalanina disminuirá) y estudio de pterinas en orina. El diagnóstico se confirma por el estudio genético	BH_4, L-DOPA, 5-hidroxitriptófano y ácido folínico, junto con restricción de fenilalanina. Mejoría neurológica
Deficiencia en la síntesis de BH4 (hay varias enzimas implicadas: GTPCH, PTPS, PCD)	Cuadro clínico similar al producido por deficiencia de DHPR	Aumento variable de fenilalanina en suero. Diagnóstico mediante sobrecarga de BH_4 y estudio de pterinas en orina. El diagnóstico se confirma por el estudio genético	BH_4, L-DOPA, 5-hidroxitriptófano y ácido folínico, junto con restricción de fenilalanina. Respuesta al tratamiento muy variable
Tirosinemia de tipo I/ deficiencia de fumarilaceto-acetasa	*Forma aguda.* Primeras semanas de vida con afectación hepática grave, diarrea, vómitos, hepatomegalia, melenas y disfunción renal (tipo síndrome de Fanconi). En los no tratados crisis neurológicas *Forma crónica.* Los síntomas aparecen hacia el primer año de vida. Cuadro clínico similar al anterior pero más leve, con raquitismo	Elevación de tirosina, metionina y fenilalanina en y de succinilacetona, metabolito específico; tanto en plasma como en orina El diagnóstico se confirma por el estudio genético	Actualmente el tratamiento con NTBC (inhibidor de la formación de succinilacetona) y restricción dietética de fenilalanina y tirosina es la mejor opción. Buen pronóstico si se aplica tempranamente el tratamiento
Tirosinemia de tipo II/ deficiencia de tirosina-aminotransferasa (síndrome de Richner-Hanhart)	Los primeros síntomas pueden aparecer entre los 15 días y los 8 años: erosiones corneales, hiperqueratosis en pies y manos, retraso mental medio o moderado en algunos casos	Gran aumento de tirosina en plasma y orina. Destaca la ausencia de succinilacetona: en orina se observa elevación de los ácidos *p*-hidroxifenil-láctico, *p*-hidroxifenil-pirúvico y *p*-hidroxifenil-acético El diagnóstico se confirma por el estudio genético	El tratamiento con dieta restrictiva en fenilalanina y tirosina consigue resolver los problemas oculocutáneos
Tirosinemia de tipo III/ deficiencia de *p*-hidroxifenilpirúvico dioxigenasa	Pocos pacientes descritos. Retraso mental grave, alteraciones neurológicas	Igual que tirosinemia de tipo II	El tratamiento con dieta restrictiva en fenilalanina y tirosina no parece ser suficientemente efectivo
Alcaptonuria/deficiencia de homogentisato-oxidasa	Los pacientes presentan síntomas en la edad adulta, pigmentación de los cartílagos y tejido conectivo (ocronosis) con posterior aparición de artritis, sobre todo espinal	Valoración de ácido homogentísico en orina. Un dato característico es el ennegrecimiento de la orina El diagnóstico se confirma por el estudio genético	No existe tratamiento eficaz. Supervivencia normal, aunque altas dosis de vitamina C parecen ser beneficiosas

BH_4: tetrahidrobiopterina; GTPCH: guanosintrifosfato-ciclohidrolasa; NTBC: 2,2-nitro-4-trifluometilbenzoil-1,3-ciclohexanodiona; PCD: tetrahidropterina-carbinolamina-deshidratasa; PTPS: 6-piruvoiltetrahidropterina-sintetasa.

pigmentación cutánea. Sin embargo, como la principal característica clínica es la afección ocular, aún se mantiene el mismo nombre. También se han descrito otras entidades muy raras como son los síndromes de Chédiak-Higashi (hipopigmentación, fotofobia, nistagmo e infecciones recurrentes junto con diversos problemas neurológicos; es una enfermedad autosómica recesiva debida a mutaciones en el gen *LYST*); Hermansky-Pudlak (una forma de albinismo relacionada con sangrado, patología pulmonar e intestinal debida a mutaciones en el gen *HPS1*), y Griscelli (piel pálida con el cabello gris plata al nacer e inmunodeficiencia; es una enfermedad autosómica recesiva que puede ser debida a mutaciones en tres genes distintos).

Se han descrito más de 10 entidades con los síntomas clínicos de AOC y cuatro con características de AO. Estas enfermedades se han asociado a distintos genes y pueden distinguirse por criterios clínicos, ultraestructurales y bioquímicos, por su actividad tirosinasa, por sus características genéticas y por su prevalencia en distintas poblaciones. Existe una prueba de laboratorio rápida para diferenciar AOC de tipo 1 de las otras formas. Se realiza a través de folículos pilosos sumergidos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

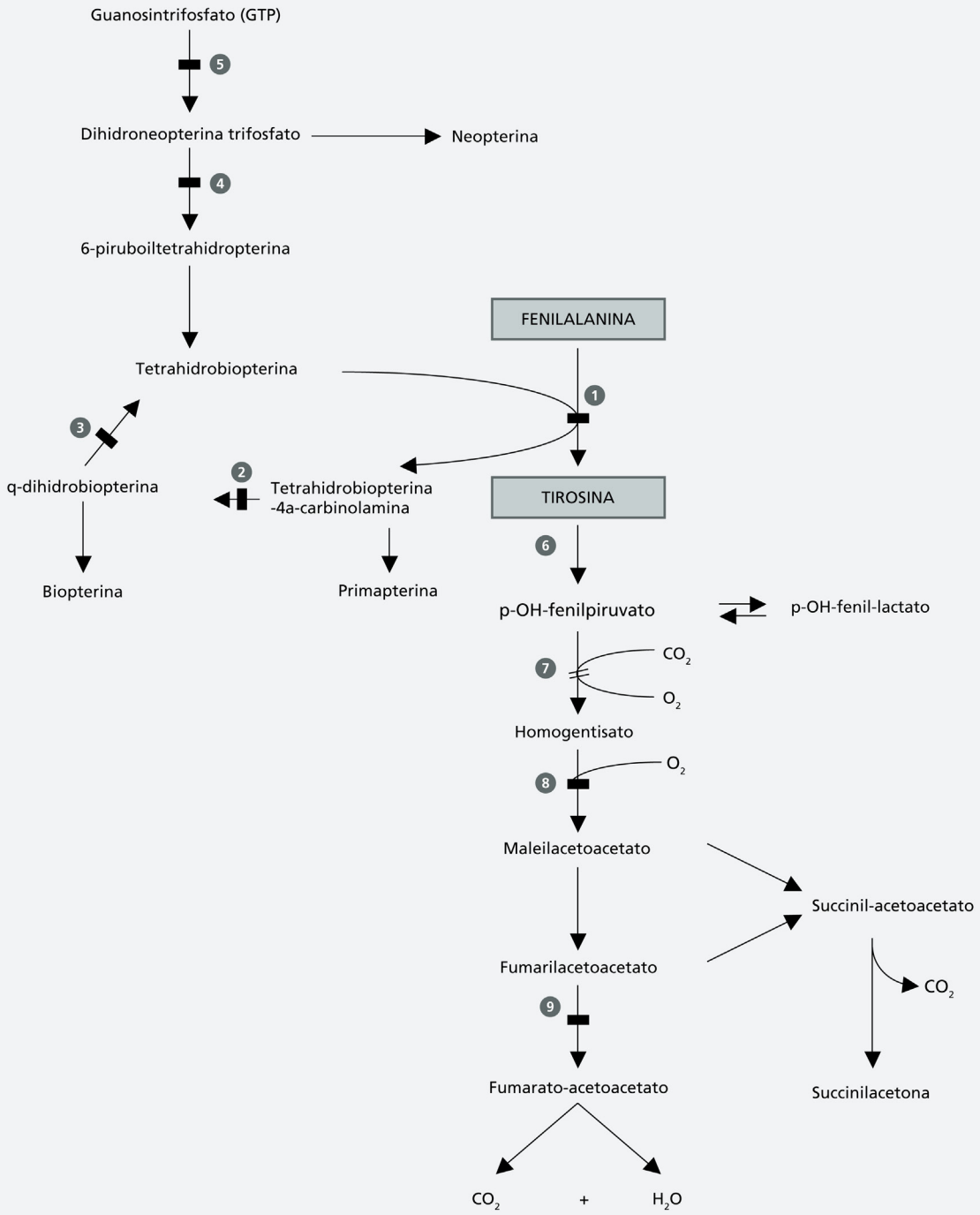


Figura 214-2 Vía metabólica de la fenilalanina y de la tirosina. *1.* Fenilalanina-4-hidroxilasa. *2.* Pterina-4a-carbinolamina-deshidratasa. *3.* Dihidropteridina-reductasa. *4.* 6-piruvoiltetrahidropterina-sintetasa. *5.* Guanosintrifosfato-ciclohidrolasa. *6.* Tirosina-aminotransferasa. *7.* p-OH-fenilpirúvico-dioxigenasa. *8.* Homogentisato-oxidasa. *9.* Fumarilacetoacetasa.

en L-DOPA al 0,1%; si existe actividad tirosinasa el folículo cambiará a oscuro, pero si es de tipo 1 permanecerá blanco.

El término *albinoidismo* se refiere a las condiciones de hipomelanosis en las que no hay nistagmo, fotofobia ni disminución de la agudeza visual.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS SULFURADOS

Los trastornos que afectan al metabolismo de metionina, homocisteína y cistationina se resumen en la tabla 214-4. Todos ellos contienen azufre en su molécula. Las alteraciones del metabolismo de las cobalaminas que dan lugar a homocistinuria y acidemia metilmalónica se describen más adelante. Cabe señalar que la homocistinuria más importante, en cuanto a su frecuencia, es la deficiencia de *cistationina-β-sintetasa;* la tromboembolia es la causa más frecuente de mortalidad en estos pacientes.

Algunos estudios indican que concentraciones moderadamente elevadas de homocisteína plasmática están relacionadas con el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular. Una de las causas podría residir en que algunos individuos poseen una variante termolábil de la proteína 5-10-metilenotetrahidrofolato reductasa u otras variantes que, en ciertas circunstancias, podría conferirles susceptibilidad para desarrollar incremento de homocisteína.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 214-4 Trastornos del metabolismo de los aminoácidos sulfurados

ENFERMEDAD Y/O DEFICIENCIA ENZIMÁTICA	CUADRO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO
Homocistinuria/deficiencia de cistationina-β-sintetasa	El fenotipo clásico se caracteriza por afección de los sistemas nervioso central, ocular, esquelético y vascular Existen pacientes con déficit enzimático total y otros con una actividad residual del 1%-5% Incidencia: 1:45 000	Aumento de homocisteína y metionina en plasma Estudio enzimático en cultivo de fibroblastos El diagnóstico se confirma por el estudio genético	El 50% de los pacientes responden a la vitamina B_6, dieta pobre en metionina, con suplementos de ácido fólico y betaína El 25% de los pacientes mueren por vasculopatía antes de los 30 años. Los portadores pueden presentar riesgo aumentado de vasculopatía oclusiva periférica y cerebral prematuras
Homocistinuria/deficiencia de 5, 10-metilenotetrahidrofolato-reductasa	Gran heterogeneidad clínica, desde afección grave con gran retraso del desarrollo y atrofia cerebral hasta trastornos del comportamiento o leve retraso en la adolescencia	Aumento de homocisteína en líquidos fisiológicos con concentración normal o baja de metionina El diagnóstico se confirma por el estudio genético	Administración de betaína, folato y metionina. Terapia parcialmente beneficiosa Pronóstico variable, desde muerte en la infancia hasta supervivencia prolongada con retraso mental medio
Homocistinuria/deficiencia en la síntesis de metilcobalamina (CblE, CblG)	Anemia megaloblástica y retraso psicomotor. Primeros síntomas alrededor del primer año de vida. Se han descrito pacientes adultos con la forma CblG	Aumento de homocisteína en líquidos fisiológicos Estudios de complementación genética en fibroblastos El diagnóstico se confirma por el estudio genético	El tratamiento con hidroxicobalamina ha sido efectivo para la mayoría de los pacientes con CblE; en cambio los CblG requieren además un suplemento de ácido fólico y betaína Supervivencia prolongada sin retraso mental, si el tratamiento se administra tempranamente
Cistationinuria/deficiencia de cistationina-γ-liasa	Pocos pacientes descritos, algunos con trombocitopenia, algunos con retraso mental	Concentraciones elevadas de cistationina y sus metabolitos en líquidos fisiológicos El diagnóstico se confirma por el estudio genético	La mayoría de los pacientes responde al tratamiento con vitamina B_6
Deficiencia de cofactor molibdeno/deficiencia combinada de sulfito-oxidasa, xantino-deshidrogenasa y aldehído-oxidasa	Síntomas neonatales: convulsiones y anomalías neurológicas graves, luxación del cristalino, retraso mental y dismorfias craneales	Excreción aumentada de: sulfitos, tiosulfatos, *S*-sulfo-L-cisteína, xantina e hipoxantina y taurina Ácido úrico muy bajo El diagnóstico se confirma por el estudio genético	No hay tratamiento efectivo; el cofactor molibdeno es muy inestable. La mayoría de los pacientes muere en la infancia y los que sobreviven están intensamente afectos
Sulfocisteinuria/deficiencia aislada de sulfito-oxidasa	Similar a la descrita en la deficiencia de cofactor molibdeno	Como en la deficiencia de cofactor molibdeno sin aumento de xantina e hipoxantina El diagnóstico se confirma por el estudio genético	Similar al descrito en la deficiencia de cofactor molibdeno

CblE: cobalamina E; CblG: cobalamina G.

HIPERGLICINEMIA NO CETÓSICA

Este trastorno se debe a un bloqueo en el sistema de degradación de la glicina (SDG) que consta de cuatro proteínas, que catalizan la transformación de glicina en CO_2, NH_3 y metilenotetrahidrofolato. Esta enfermedad se caracteriza por un importante incremento de glicina en líquidos biológicos, especialmente en líquido cefalorraquídeo.

Desde un punto de vista clínico se distinguen dos tipos: la forma neonatal y la forma tardía. La *hiperglicinemia neonatal* es la más común; la mayoría de los pacientes inicia los síntomas alrededor de las 48 h de vida, con deterioro neurológico progresivo, hipotonía muscular, convulsiones, crisis de apnea y letargia o coma; también son características las crisis de hipo. La mayoría de los pacientes fallece durante las primeras semanas de vida, mientras que los que sobreviven presentan un retraso psicomotor grave. Durante las primeras semanas presentan un EEG característico, denominado *patrón brote-supresión (burst-supression pattern),* que desaparece al final del primer mes de vida, para pasar a un trazado hipsarrítmico. El examen neuropatológico revela alteraciones difusas de la mielinización.

En la forma de *presentación tardía* (infancia-adolescencia), la sintomatología puede ser sólo la de un retraso de las funciones psicomotoras.

El *diagnóstico* se establece con medida de la relación glicina-líquido cefalorraquídeo con respecto a glicina-plasma; esta relación es característica y generalmente superior a 0,09, mientras que en controles y en las hiperglicinemias secundarias la relación es inferior a 0,04. El diagnóstico enzimático se debería realizar con valoración de la actividad en biopsia hepática o renal. Actualmente, el análisis molecular facilita el diagnóstico no invasivo, ya que se puede llevar a cabo en sangre. Aunque la administración de benzoato, ácido fólico y piridoxina pueden favorecer la eliminación de glicina, no existe todavía un tratamiento efectivo para esta enfermedad.

Recientemente se han descrito otras formas de hiperglicinemia no cetósica asociadas a deficiencias en la biosíntesis del ácido lipoico.

TRASTORNOS GENÉTICOS DEL TRANSPORTE DE AMINOÁCIDOS EN LA MEMBRANA CELULAR

En estos trastornos, la absorción intestinal de ciertos aminoácidos está disminuida (tabla 214-5) debido a la alteración de proteínas de transporte. Los genes responsables de estas enfermedades han sido identificados en todas ellas. El más frecuente es la *cistinuria,* con una incidencia de 1:2000 a 1:15 000 recién nacidos vivos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 214-5 Trastornos genéticos del transporte de aminoácidos en la membrana celular

ENFERMEDAD	CUADRO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO
Cistinuria	Nefrolitiasis por cistina. Se han descrito dos variantes según la afectación del sistema de transporte intestinal que se refleja en la tasa de eliminación de cistina, lisina, arginina y ornitina en los heterocigotos	Aumento en la excreción de cistina, lisina, arginina y ornitina en las dos variantes Análisis de los cálculos renales El diagnóstico se confirma por el estudio genético	Hidratación masiva (2,5-3 L/1,73 m^2 al día) Alcalinización (pH > 7,5) permanente de la orina con bicarbonato sódico (100 mmol HCO_3^-/1,73 m^2 al día) o citrato potásico D-penilcilamina (2 g/1,73 m^2 al día)
Intolerancia a las proteínas con lisinuria	Se presenta habitualmente en la infancia con hiperamoniemia, hepatoesplenomegalia y osteoporosis. Desarrollo mental normal en la mayoría de los pacientes. Pueden presentar problemas pulmonares graves	Aumento de lisina, arginina y ornitina en orina Concentraciones disminuidas de estos aminoácidos en plasma con hiperamoniemia El diagnóstico se confirma por el estudio genético	Restricción proteica (v. tabla 214-2). Administración de benzoato y fenilacetato Suplementos de *N*-acetil-lisina y lisina El pronóstico de los pacientes tratados es bueno
Enfermedad de Hartnup	Manifestación clínica multifactorial, intermitente y variable. Pelagra (por déficit de triptófano), ataxia cerebelosa y trastornos psiquiátricos	Aumento en orina de los aminoácidos neutros que tienen un sistema de transporte común. Excreción de indoles tras sobrecarga de triptófano El diagnóstico se confirma por el estudio genético	Nicotinamida (20-250 mg) El pronóstico es bueno y muchos pacientes mejoran con la edad
Síndrome oculocerebrorrenal o enfermedad de Lowe	Es la única enfermedad de este grupo ligada al cromosoma X, por tanto sólo afecta a varones Manifestaciones neurológicas y oftalmológicas Puede aparecer síndrome de Fanconi, raquitismo intenso y retraso de crecimiento	Hiperaminoaciduria, acidosis tubular renal, fosfaturia y glucosuria El diagnóstico se confirma por el estudio genético	Tratamiento sintomático

CISTINOSIS

Es un trastorno congénito que consiste en la alteración del flujo de salida de la cistina desde los lisosomas, debido a un defecto de la proteína cistinosina implicada en su transporte. Esta entidad se caracteriza por la acumulación intralisosómica de cistina, con observación de cristales de dicho aminoácido en varios tejidos, principalmente en córnea, conjuntiva y células tubulares renales. La principal manifestación clínica de esta enfermedad es la afección renal. Se han descrito tres tipos de cistinosis: en el *tipo 1* o la forma nefropática infantil, los niños presentan síndrome de Fanconi entre los 6-12 meses de edad; con insuficiencia renal progresiva; en el *tipo 2* o forma intermedia juvenil, la nefropatía es más tardía y de menor intensidad; y en el *tipo 3* o forma benigna adulta, los depósitos de cistina se forman sólo en la córnea, de forma que producen cefaleas y fotofobia; el riñón no está afectado.

Es necesario descartar la cistinosis en todos los niños que presenten síndrome de Fanconi con raquitismo resistente a la vitamina D. El diagnóstico se realiza con valoración cuantitativa de cistina en leucocitos o en granulocitos y se confirma con el estudio molecular. La frecuencia estimada es de 1/100 000 a 1/200 000 recién nacidos vivos.

El tratamiento de la nefropatía y de las complicaciones oftalmológicas es sintomático. La administración temprana de cisteamina es beneficiosa, ya que este fármaco entra en el lisosoma y forma un compuesto con la cisteína capaz de atravesar la membrana lisosómica, y de esta forma se facilita la eliminación de cisteína por otros transportadores. El trasplante renal es una opción que eliminaría la acumulación de cistina en este órgano, pero no eliminaría la que se encuentra en otros tejidos, por lo que las alteraciones de tiroides, hígado, páncreas, testículos, músculo o sistema nervioso central, deberán ser tratadas con cisteamina y terapia sintomática.

OTROS TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS

HISTIDINEMIA

Se debe a la deficiencia de histidasa. Esta enfermedad, de carácter autosómico recesivo, se manifiesta con aumento de histidina en plasma y orina. El 50% de los pacientes presentan retraso mental, dificultades en el habla y alteraciones del comportamiento.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE PROLINA, HIDROXIPROLINA Y SERINA

Los errores congénitos del metabolismo de prolina e hidroxiprolina son benignos, excepto la deficiencia de prolidasa, que se manifiesta con múltiples úlceras en las extremidades inferiores, esplenomegalia, osteoporosis de los huesos largos y retraso mental, aunque también se han descrito pacientes asintomáticos. El tratamiento con manganeso y vitamina C puede ser beneficioso.

Dados el papel esencial de la serina en el desarrollo neuronal y su baja permeabilidad a través de la barrera hematoencefálica, este aminoácido se sintetiza en cerebro, concretamente en astrocitos, desde donde debe ser transportado a las neuronas. Se han descrito defectos tanto en la biosíntesis como en el transporte de la serina. La clínica es esencialmente neurológica con convulsiones, hipomielinización, microcefalia y retraso en el desarrollo.

ACIDURIAS ORGÁNICAS EN EL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS RAMIFICADOS

Todas las enfermedades que aquí se describen (fig. 214-3) se heredan con carácter autosómico recesivo, a excepción de la aciduria 2-metil-3-hidroxibutírica, que se hereda ligada al cromosoma X. El

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

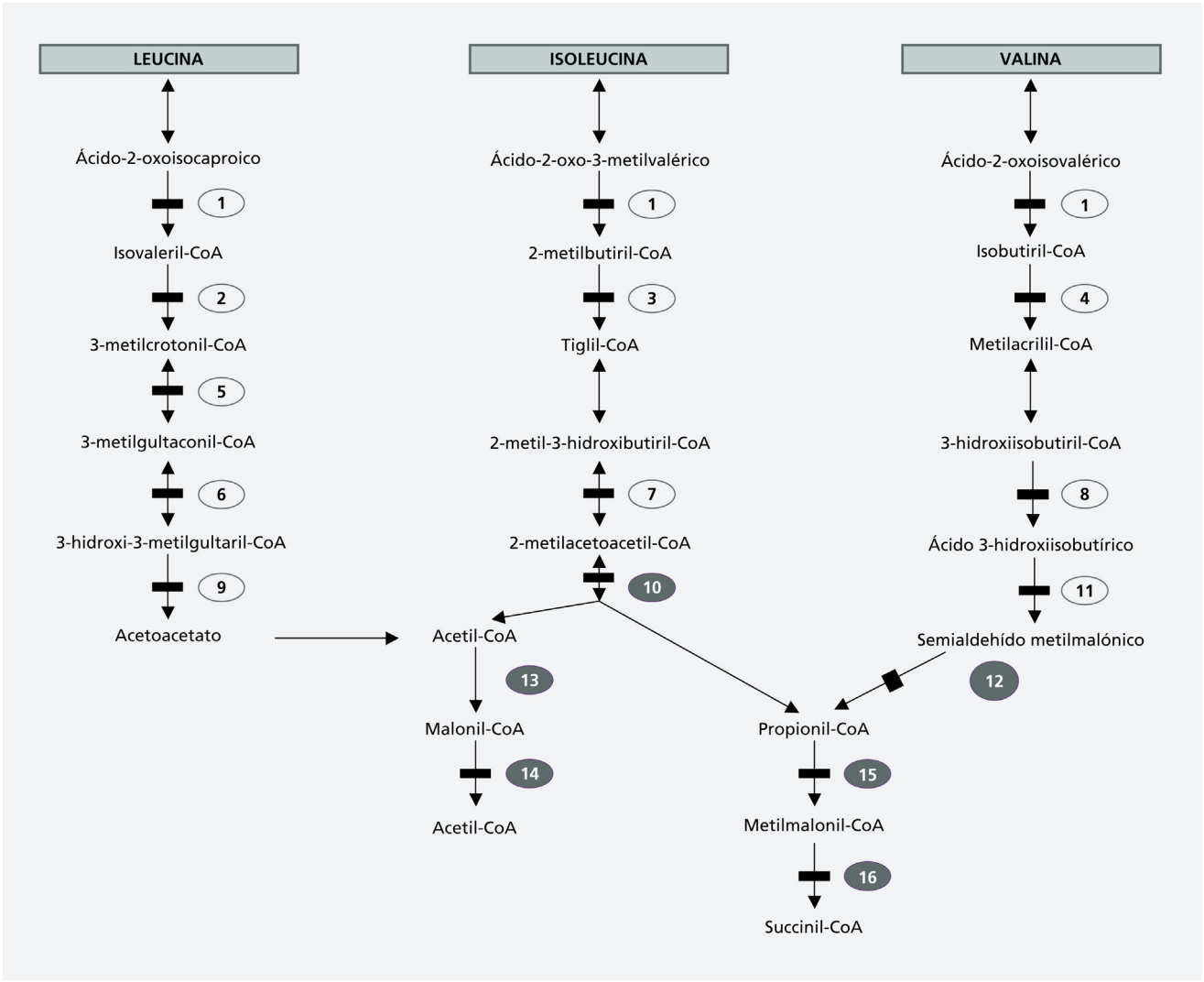


Figura 214-3 Metabolismo de los aminoácidos ramificados. Se muestra la posición de los defectos metabólicos conocidos. *1.* Deshidrogenasa de los α-cetoácidos ramificados (jarabe de arce). *2.* Isovaleril-CoA-deshidrogenasa. *3.* 2-metilbutiril-CoA-deshidrogenasa. *4.* Isobutiril-CoA-deshidrogenasa. *5.* 3-metilcrotonil-CoA-carboxilasa. *6.* 3-metilglutaconil-CoA-hidratasa. *7.* 2-metil 3-hidroxibutiril CoA-deshidrogenasa. *8.* 3-hidroxi-isobutiril CoA-deshidrogenasa. *9.* 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-liasa. *10.* 2-metilacetoacetil-CoA-tiolasa. *11.* 3-hidroxi-isobutiril-CoA-desacilasa. *12.* Metilmalonil-semialdehído-deshidrogenasa. *13.* Acetil-CoA-carboxilasa. *14.* Malonil-CoA-descarboxilasa. *15.* Propionil-CoA-carboxilasa. *16.* Metilmalonil-CoA-mutasa.

diagnóstico se realiza a través del análisis de ácidos orgánicos en orina mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas.

Cada entidad tiene un perfil de ácidos específico. En general, el diagnóstico se confirma por la medida de la actividad enzimática en cultivo de fibroblastos. Sin embargo, actualmente el estudio genético es el método de elección, ya que todos los genes responsables de estos trastornos han sido ya identificados. El diagnóstico prenatal es posible en todas ellas, ya sea por los estudios bioquímicos o por los estudios de la mutación familiar concreta. En la tabla 214-6 se especifica el cuadro clínico, el tratamiento y el pronóstico de estas enfermedades.

DEFICIENCIA MÚLTIPLE DE CARBOXILASAS

Como deficiencia múltiple de carboxilasas se describen dos errores congénitos del metabolismo, que se caracterizan por la deficiencia en la actividad de las carboxilasas dependientes de biotina (acetil-CoA-carboxilasa, propionil-CoA-carboxilasa, piruvato-carboxilasa y 3-metilcrotonil-CoA-carboxilasa). Estas deficiencias son secundarias a una deficiencia de holocarboxilasa-sintetasa o bien de biotinidasa. Se manifiestan en el período neonatal o infantil, con acidosis metabólica, alopecia, dermatitis y alteraciones neurológicas. La deficiencia de biotinidasa puede acompañarse de ataxia y atrofia óptica y auditiva. La respuesta al tratamiento con biotina (10 mg/día) es excelente. En la deficiencia de holocarboxilasa sintetasa, en general, la respuesta al tratamiento con biotina también es muy buena, aunque la dosis requerida se debe individualizar para cada paciente (10-70 mg/día).

ACIDURIA GLUTÁRICA DE TIPO I

La aciduria glutárica de tipo I se debe a la deficiencia de la enzima glutaril-CoA-deshidrogenasa (GCDH), responsable de la deshidrogenación y descarboxilación del glutaril-CoA en la vía de degradación de la lisina, la hidroxilisina y el triptófano. Esta entidad se caracteriza por hipotonía, pérdida del control cefálico, convulsiones, distonía y movimientos coreoatetósicos. La presentación clínica suele iniciarse de forma repentina entre los 4-14 meses de edad. En la mayor parte de los pacientes descritos se observa una preservación del intelecto, pero con grave afección del lenguaje. Las manifestaciones neurológicas pueden progresar lentamente o permanecer estáticas. En el transcurso de estudios familiares se han encontrado individuos asintomáticos con dicha deficiencia.

El diagnóstico se basa en el patrón anómalo de ácidos orgánicos (incremento de los ácidos glutárico y 3-hidroxiglutárico) en fluidos biológicos y en los estudios moleculares y/o la medida de la actividad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 214-6 Acidurias orgánicas en el metabolismo de los aminoácidos ramificados

ENFERMEDAD Y/O DEFICIENCIA ENZIMÁTICA	CUADRO CLÍNICO	TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO
Jarabe de arce/deficiencia del complejo multienzimático: deshidrogenasa de los α-cetoácidos ramificados	*Forma clásica o neonatal.* Vómitos, letargia, hipertonía y opistótonos, junto con una intensa acidosis metabólica y cetoacidosis *Forma intermedia.* Únicamente retraso psicomotor y convulsiones. Suele iniciarse durante la infancia, pero se han descrito varios casos de inicio en la edad adulta *Forma intermitente.* Crisis de ataxia y cetoacidosis desencadenadas por procesos febriles o por una ingesta excesiva de proteínas	Dieta restrictiva en los aminoácidos precursores, administración de carnitina y otras medidas coadyuvantes Pronóstico muy variable, que dependerá de la forma clínica, de la rapidez del diagnóstico y en consecuencia de la aplicación inmediata del tratamiento
Acidemia isovalérica/deficiencia de isovaleril-CoA-deshidrogenasa	*Forma aguda.* Presentación neonatal, vómitos, acidosis metabólica, cetosis, leucopenia, letargia y coma *Forma crónica.* Episodios recurrentes de vómitos y letargia	Dieta restrictiva en leucina administración de glicina o carnitina *Forma aguda.* En algunos casos los pacientes fallecen durante la primera semana de vida. Los que sobreviven siguen el curso de la forma crónica *Forma crónica.* Desarrollo psicomotor normal en la mayoría de los casos
2-metilbutirilglicinuria/deficiencia de 2-metilbutiril-CoA-deshidrogenasa	*Período neonatal.* Rechazo del alimento, letargia e hipotonía *Infancia.* Retraso motor y atrofia muscular *Edad adulta.* Asintomático	Dieta restrictiva en isoleucina Administración de carnitina
Deficiencia de isobutiril-CoA-deshidrogenasa	*Infancia.* Anemia y cardiomegalia Se han descrito casos asintomáticos	*Tratamiento con carnitina* Buen pronóstico
3-metilcrotonilglicinuria/deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA-carboxilasa	Irritabilidad, convulsiones, letargia, hipotonía Los primeros síntomas suelen aparecer durante la infancia. Se han descrito casos de niños y adultos asintomáticos	Restricción proteica moderada junto a la administración de carnitina Pronóstico, en general, muy bueno
Aciduria 3-metilglutacónica/deficiencia de 3-metilglutaconil-CoA hidratasa	Macrocefalia y retraso psicomotor en la infancia Se han descrito muy pocos pacientes	Restricción proteica moderada junto a la administración de carnitina Pronóstico incierto
Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica/deficiencia de hidroximetilglutaril-CoA-liasa	Hipoglucemia hipocetósica, acidosis metabólica, convulsiones. Los primeros síntomas pueden ser neonatales o aparecer más tardíamente durante la infancia. Se han descrito algunos casos de muerte súbita	Evitar el ayuno prolongado, dieta rica en hidratos de carbono, restricción proteica moderada y administración de carnitina Pronóstico, en general, bueno
Aciduria 2-metil-3-hidroxibutírica/deficiencia de 2-metil-3-hidroxibutiril-CoA-deshidrogenasa	Es la única enfermedad de este grupo con herencia ligada al cromosoma X Cuadro clínico muy variable, desde muertes neonatales en varones hasta leve retraso psicomotor en mujeres	Dieta restrictiva en isoleucina y administración de carnitina Pronóstico: varones, neurodegeneración progresiva; mujeres, retraso mental leve-moderado
Deficiencia de 2-metilacetoacetil-CoA tiolasa	Episodios recurrentes de acidosis metabólica con cetosis, con normo o hiperglucemia. El primer episodio suele tener lugar a partir de los 10 meses de vida	Evitar el ayuno prolongado, restricción proteica y administración de carnitina Pronóstico, en general, bueno
Acidemia propiónica/deficiencia de propionil-CoA-carboxilasa	*Forma neonatal.* Rechazo del alimento, problemas neurovegetativos con distrés respiratorio, apneas, bradicardia, hipotermia y estado comatoso. Deshidratación, anemia y hepatomegalia son hallazgos frecuentes *Forma tardía.* En este grupo se han descrito pacientes con síntomas neurológicos, fundamentalmente extrapiramidales, después del primer año de vida. Se han descrito casos de presentación adulta, cuyas principales manifestaciones clínicas fueron corea y demencia	Restricción dietética de los aminoácidos precursores del propionato Administración de carnitina Administración de metronidazol de forma discontinua Es frecuente la miocardiopatía Pocos pacientes llegan a la edad adulta, aunque el pronóstico es muy variable y depende en gran medida de la rapidez con la que se instaura el tratamiento
Acidemia metilmalónica/deficiencia de metilmalonil-CoA-mutasa	Formas clínicas muy similares a las de la acidemia propiónica	Tratamiento igual que en la acidemia propiónica. Pronóstico muy similar
Acidemia metilmalónica/alteración del metabolismo de la cobalamina (formas CblA y CblB)	Formas clínicas similares a las de la acidemia propiónica	Administración de hidroxicobalamina i.m. 1-2 mg/día; posteriormente esta dosis puede ser semanal. La restricción de proteínas ha de ser moderada El 70% de los pacientes con CblA responden muy bien al tratamiento con supervivencia prolongada. Sólo el 40% de los pacientes CblB tienen una buena respuesta y la supervivencia es inferior
Acidemia metilmalónica con homocistinuria/por alteración del metabolismo de la cobalamina (formas CblC, CblD y CblF)	*Forma CblC.* La presentación neonatal es la más frecuente, con rechazo del alimento, hipotonía, letargia y deterioro neurológico. Pancitopenia, síndrome hemolítico urémico, microcefalia e hidrocefalia son hallazgos frecuentes. La forma tardía se presenta con confusión, desorientación, dificultades en la marcha y anemia macrocítica *Forma CblD.* La presentación clínica es similar a la de la forma CblC tardía *Forma CblF* Pocos pacientes descritos. La mayor parte han presentado manifestaciones antes del primer año de vida con encefalopatía, anemia, retraso psicomotor	Responden a la administración de hidroxicobalamina i.m. 1-2 mg/día; posteriormente esta dosis puede ser semanal. En muchos pacientes la respuesta es incompleta; por ello necesitan, además, betaína (250 mg/kg de peso y día) y ácido fólico (2 mg/día) Entre los pacientes CblC a los que se les ha aplicado el tratamiento, sólo hemos encontrado la descripción de uno neurológicamente intacto. El resto, aunque con supervivencia prolongada, tiene diversos problemas neurológicos

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

GCDH en cultivo de fibroblastos. Sin embargo, se han descrito pacientes bioquímicamente atípicos (mayoritariamente españoles) con una baja excreción de los ácidos orgánicos característicos y actividad residual elevada (≤ 30% de los valores control), lo cual evidencia una ambigüedad diagnóstica importante, a la vez que añade más incomprensión fisiopatológica, puesto que los pacientes de este último grupo pueden estar tanto o más afectados clínicamente que los pacientes clásicos.

El pronóstico de la enfermedad es muy variable, sin que se haya encontrado una correlación fenotipo-genotipo. La dieta baja en lisina o restrictiva en proteínas, junto con la administración de carnitina, es muy beneficiosa si se aplica antes de que aparezcan los síntomas, por lo que esta enfermedad está siendo introducida en muchos países en los programas de cribado neonatal. Desde el año 2015 es una de las enfermedades obligatorias que se debe incluir en el cribado neonatal en todas las comunidades autónomas de España.

OTRAS ACIDURIAS ORGÁNICAS

En la tabla 214-7 se han agrupado otras acidurias orgánicas que pertenecen a vías metabólicas muy distintas y de las que todavía existen escasas descripciones bibliográficas. En la presentación clínica de este grupo (a excepción de la deficiencia generalizada de glutatión-sintetasa) dominan los síntomas neurológicos, mientras que la acidosis metabólica, la hiperamoniemia o los episodios de vómitos acetonémicos, en general, están ausentes. La primera aproximación diagnóstica se realiza mediante el estudio del perfil de ácidos en orina y se confirma por los estudios genéticos. La medida de la actividad enzimática en cultivo de fibroblastos es otra opción, en particular, cuando los estudios genéticos presentan dificultades.

DEFICIENCIAS DE LA β-OXIDACIÓN MITOCONDRIAL DE LOS ÁCIDOS GRASOS

Las deficiencias de la β-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos constituyen un grupo de enfermedades genéticas, de carácter autosómico recesivo, que eran virtualmente desconocidas antes de 1980. El progreso en su conocimiento se inicia en 1982 con la descripción de la deficiencia de acil-CoA-deshidrogenasa de cadena media (MCAD). Actualmente se han identificado 14 deficiencias enzimáticas en esta vía metabólica y, en su conjunto, se estima una frecuencia aproximada de 1:5000.

La β-oxidación mitocondrial es una fuente alternativa de energía especialmente importante durante los períodos de ayuno prolongado y en momentos de gran requerimiento energético (ejercicio prolongado, infecciones). En la figura 214-4 se ilustra su proceso fisiológico. En general, las manifestaciones clínicas suelen estar desencadenadas por infecciones intercurrentes acompañadas de anorexia y vómitos, hecho que provoca un ayuno excesivo y, en consecuencia, hipoglucemia hipocetósica, hiperamoniemia, incremento de las transaminasas y, en algunos casos, hiperlactacidemia. También es característico el aumento de creatincinasa (CK). Sin embargo, el espectro de síntomas clínicos es muy amplio y abarca desde pacientes que permanecen asintomáticos durante largos períodos de tiempo hasta pacientes que fallecen súbita e inesperadamente. El comienzo clínico más frecuente tiene lugar durante la lactancia, aunque se han descrito algunos pacientes con presentación neonatal y, en el otro extremo, pacientes cuyos primeros síntomas no se pusieron en evidencia hasta la edad adulta. En la tabla 214-8 se han agrupado las peculiaridades clínicas de cada una de las deficiencias conocidas hasta el momento.

Tabla 214-7 Otras acidurias orgánicas

ENFERMEDAD Y/O DEFICIENCIA ENZIMÁTICA	CUADRO CLÍNICO	TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO
Aciduria L-2-hidroxiglutárica/ forma D	Retraso psicomotor, epilepsia, hipotonía y dismorfia. Algunos casos presentan miocardiopatía	Supervivencia prolongada, retraso mental profundo a medio. No existe tratamiento eficaz
Aciduria D-2-hidroxiglutárica/ forma L	Retraso mental, convulsiones, ataxia cerebelosa progresiva, disfunción piramidal Algunos casos con macrocefalia, atrofia óptica e hipoacusia	No existe tratamiento eficaz
Aciduria 4-hidroxibutírica/ deficiencia de semialdehído succínico-deshidrogenasa	En general, los primeros síntomas aparecen durante la infancia: hipotonía, ataxia, retraso psicomotor, dispraxia ocular, convulsiones Algunos pacientes presentan una exagerada hiperactividad, mientras que otros se muestran extremadamente somnolientos. Se ha descrito el caso de un paciente de 23 años con oligofrenia	Supervivencia prolongada, retraso mental profundo a medio. No existe tratamiento eficaz
Aciduria mevalónica/deficiencia de mevalonato cinasa	Presentación variable. *Neonatal o infantil.* Retraso psicomotor, dismorfia, cataratas, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y anemia. Se han descrito algunos pacientes con clínica menos grave: retraso psicomotor, hipotonía, miopatía y ataxia *Infantil o adulta.* Hiper-IgD, fiebre periódica, concentraciones de ácido mevalónico mucho más bajas que en las otras formas	En la forma clínica más grave generalmente los pacientes fallecen durante la infancia En la forma infantil y adulta, aunque no existe un tratamiento completamente eficaz, la administración de glucocorticoides parece mejorar las crisis febriles. La frecuencia y gravedad de las crisis decrece con la edad
Aciduria *N*-acetil-aspártica/ enfermedad de Canavan/deficiencia de aspartoacilasa	Manifestaciones clínicas durante los *primeros meses de vida.* Hipotonía, involución psicomotriz, megacefalia, atrofia óptica, espasticidad Degeneración espongiforme del cerebro	En general, los pacientes fallecen entre los 1 y 4 años de vida
Aciduria piroglutámica/deficiencia de glutatión sintetasa	*Neonatal.* Acidosis metabólica crónica y anemia hemolítica progresiva *Juvenil y adulta.* Retraso mental y ataxia cerebelosa	Corrección de la acidosis, administración de vitamina E Pronóstico variable. Algunos pacientes fallecen antes del primer año de vida; en otros la supervivencia es prolongada, con cierto retraso mental
Aciduria piroglutámica/deficiencia de 5-oxoprolinasa	Se han descrito muy pocos casos Cuadro clínico variable: desde enterocolitis y cálculos renales de oxalato hasta curso asintomático	

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

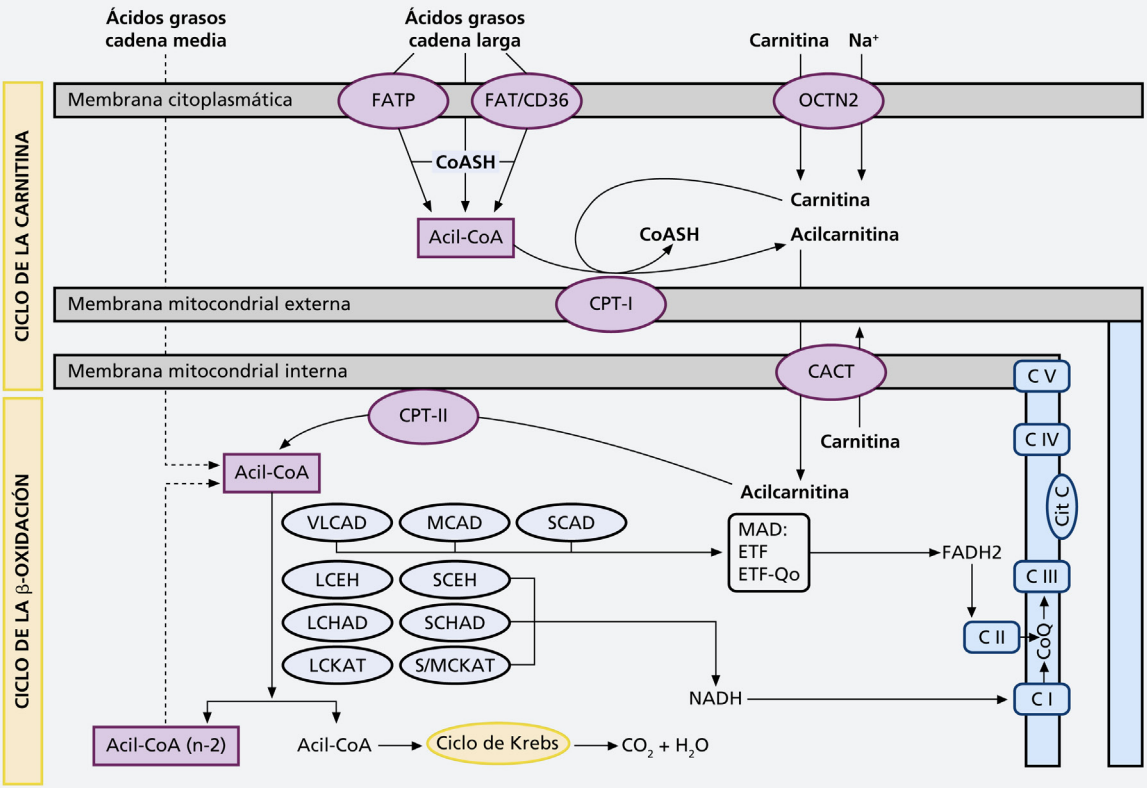


Figura 214-4 Vía metabólica de la β-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. La vía empieza con la internalización de los ácidos grasos y de la carnitina desde la membrana citoplasmática hacia el interior de la célula, seguida del transporte de ésteres de Acil-CoA hacia el interior de la mitocondria gracias al ciclo de carnitina. Posteriormente los acil-CoA se metabolizan a través de la espiral de la β-oxidación para producir acil-CoA (n-2); es decir, acil-CoA ha acortado en dos unidades su cadena carbonada, que puede volver a entrar en la espiral de la β-oxidación, y acetil-CoA que se convierte en cuerpos cetónicos o en CO_2, H_2O y ATP. Los electrones generados se transfieren al complejo I (CI) o al complejo II (CII) de la cadena respiratoria mitocondrial. 3-ceto-acil-CoA: tiolasa de cadena corta o media (S/MCKAT) o de cadena larga (LCKAT); 3-hidroxi-acil-CoA-deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD) o larga (LCHAD); acil-CoA de cadena corta (SCAD), media (MCAD) o larga (VLCAD); CACT: carnitina-acilcarnitina-translocasa; CI, CII, CIII, CIV, CV: complejos I, II, III, IV y V de la cadena respiratoria mitocondrial; CPT-I: carnitina palmitoiltransferasa I; CPT-II: carnitina palmitoiltransferasa II; enoil-CoA: deshidrogenasa de cadena corta (SCEH) o larga (LCEH); FATP, FAT/CD36: transportador de ácidos grasos; MAD: múltiple acil-CoA-deshidrogenasa; OCTN2: transportador de carnitina.

Desde el punto de vista bioquímico, la primera aproximación diagnóstica se establece sobre la base de los estudios de metabolitos en plasma y orina. En segundo lugar, antes del gran desarrollo de la biología molecular, el paso siguiente consistía en los estudios enzimáticos en fibroblastos, para proceder posteriormente a los estudios mutacionales. Hoy en día, como se conocen ya todos los genes implicados, en muchas ocasiones se omite el estudio enzimático y se procede directamente al estudio molecular, aunque en casos de duda se realiza la oxidación de palmitato o el estudio enzimático específico en cultivo de fibroblastos. El espectro mutacional es muy amplio, excepto en las deficiencias de MCAD y 3-hidroxiacil-CoA-deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD), para las que existen mutaciones prevalentes: *p.K304E* para la deficiencia de MCAD y *p.Q510E* para la de LCHAD. Estas mutaciones afectan al 90% y al 80% de los alelos, respectivamente. En muchos países, la deficiencia de MCAD se ha introducido en los programas de cribado neonatal. Desde el año 2015 es una de las enfermedades obligatorias que se debe incluir en el cribado neonatal en todas las comunidades autónomas de España. La prevalencia al nacimiento se estima desde 1/5000 en los países del norte de Europa hasta 1/27 000 en los países del sur.

Aunque existe un alto riesgo de mortalidad y morbilidad, el pronóstico es muy bueno en la mayoría de los casos, condicionado a que se establezca el diagnóstico temprano y una aproximación terapéutica correcta.

El tratamiento consiste en evitar el ayuno prolongado, junto con la administración de una dieta rica en hidratos de carbono y pobre en grasas, con mantenimiento de la ingesta calórica total normal. En los pacientes con trastornos que impliquen los ácidos grasos de cadena larga se recomienda suplementar la dieta con triglicéridos de cadena media.

La administración de carnitina es indispensable en los pacientes con deficiencia primaria de carnitina (100 mg/kg de peso y día divididos en cuatro dosis) y la de riboflavina (50-200 mg/día) produce una mejoría evidente en algunos pacientes afectos de deficiencia múltiple de deshidrogenasas. Esta última es una enfermedad en que un buen número de los pacientes descritos son adultos.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 214-8 Principales características clínicas de las deficiencias de la β-oxidación mitocondrial

TRASTORNO	HIPOGLUCEMIA HIPOCETÓSICA	HEPATOMEGALIA	MIOCARDIOPATÍA	DEBILIDAD MUSCULAR/MIOPATÍA	OTROS SÍNTOMAS
Deficiencia de OCTN2	+	+	+	+	Sin síntomas neonatales
Deficiencia de CPT-I	+	+	+	+	Tubulopatía proximal y distal, nefromegalia
Deficiencia de CPT-II (forma juvenil/adulta)	−	−	−	+	Rabdomiólisis, mioglobinuria, nefromegalia, episodios agudos provocados por ejercicio prolongado
Deficiencia de CPT-II (forma neonatal grave)	+	+	+	+	
Deficiencia de CACT	+	+	+	+	
Deficiencia de VLCAD	+	+	+	+	Episodios de mioglobinuria y rabdomiólisis, sobre todo en adultos
Deficiencia de LCHAD/MTP	+	+	+	+	Neuropatía periférica, retinitis pigmentaria. Episodios de mioglobinuria y rabdomiólisis sobre todo en adultos
Deficiencia de MCAD	+	+	−	±	Se han descrito individuos asintomáticos
Deficiencia de SCAD	±	+	−	±	Algunos pacientes presentan sólo hipotonía; otros, coma hiperamoniémico neonatal; otros son asintomáticos
Deficiencia de SCHAD	−	+	−	±	Pocos pacientes descritos; se asocia a hiperinsulinismo
Deficiencia de MAD debido a deficiencia de ETF o ETF-DH	+	+	+	+	Las formas graves pueden cursar con dismorfia facial, quistes renales y malformaciones cerebrales
Deficiencia de MAD, con respuesta a la riboflavina	+	+	−	+	Generalmente, los pacientes son adultos. Respuesta espectacular a la administración de riboflavina, 200-500 mg/kg peso y día
Deficiencia de 2,4-dienoil-CoA reductasa	−	−	−	+	Se han descrito 4 pacientes. Gen identificado recientemente, *NADK2*

CACT: carnitina-acilcarnitina-translocasa; CPT-I: carnitina-palmitoiltransferasa I; CPT-II: carnitina palmitoiltransferasa II; ETF: flavina transferidora de electrones; ETF-DH: flavina transferidora de electrones-deshidrogenasa; LCHAD: 3-hidroxiacil-CoA-deshidrogenasa de cadena larga; MAD: múltiple acil-CoA-deshidrogenasa; MCAD: acil-CoA-deshidrogenasa de cadena media; MTP: proteína trifuncional mitocondrial; OCTN2: deficiencia primaria de carnitina; SCAD: acil-CoA-deshidrogenasa de cadena corta; SCHAD: 3-hidroxiacil-CoA-deshidrogenasa de cadena corta; VLCAD: acil-CoA-deshidrogenasa de cadena muy larga.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C, eds. Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2014.

Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Heumer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet J Rare Dis 2012;7:32.

Kölker S, Garbade S, Greenberg C, Leonard J, Saudubray JM, Ribes A, et al. Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. Pediat Res 2006;59:840-7.

Mayr JA, Feichtinger RG, Tort F, Ribes A, Sperl W. Lipoic acid biosynthesis defects. J Inherit Metab Dis 2014;37:553-63.

Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter J, eds. Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment. 5th ed. Berlin-Heidelberg: Springer; 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LAS PURINAS Y PIRIMIDINAS

Capítulo 215

G. Pintos Morell

Purinas (adenina, guanina, hipoxantina y xantina) y pirimidinas (citosina, timina, ácido orótico y uracilo) constituyen los fundamentos de los ácidos nucleicos (DNA, RNA), de diversos mensajeros intracelulares (AMP, CDP, GTP, TTP, AMPc) y de cofactores del metabolismo intermediario (NAD, FAD). Los nucleótidos purínicos y pirimidínicos se sintetizan a través de las vías *de novo* y de reutilización. La vía *de novo* produce estructuras en anillo fosforiladas a partir de precursores simples como CO_2, glicina y glutamina. La vía de reutilización emplea bases purínicas y pirimidínicas, con incorporación de productos intermediarios de la vía de degradación de los nucleótidos. En el metabolismo de las purinas (fig. 215-1), inosina monofosfato (IMP) ocupa un lugar central entre las dos vías y constituye un enclave céntrico en el complejo mecanismo de la síntesis de purinas y en la interconversión a los nucleótidos adenina y guanina. El producto final común del catabolismo de las purinas, el ácido úrico, se excreta principalmente por vía renal.

La síntesis *de novo* de las pirimidinas (fig. 215-2) empieza con la formación de carbamilfosfato que condensa con aspartato y, a continuación, se convierte en ácido orótico para dar lugar al metabolito central, uridina monofosfato (UMP). Los otros dos nucleótidos, citosina y timina, derivan de UMP, y los productos de degradación se incorporan al metabolismo intermediario.

El grado de síntesis y catabolismo de purinas y pirimidinas está controlado por los sustratos. Así, cuando se acumula fosforribosilpirofosfato (PRPP), la síntesis de purinas y la producción de ácido úrico se aceleran. Al contrario, algunas reacciones como adenina fosforribosiltransferasa (APRT) y hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT) son inhibidas por sus productos. La heterogeneidad de ciertas mutaciones puede dar lugar a diversos grados de afectación de la actividad enzimática, desde cero hasta sobreactividad, y producir síndromes completamente diferentes.

CUADRO CLÍNICO

Los trastornos del metabolismo de purinas y pirimidinas (tabla 215-1) suelen afectar a las funciones cerebrales y comprenden defectos de síntesis (fosforribosilpirofosfato sintetasa [PRPS], adenilosuccinato liasa [ADSL], inosina monofosfato ciclohidrolasa [ATIC], HPRT, uridina monofosfato sintetasa [UMPS], desoxiguanosina cinasa [dGK], timidina cinasa [TK]) y de la degradación de la 5-nucleotidasa (5NT), adenosina desaminasa [ADA], purín-nucleótido fosforilasa [PNP], ciclohidrosilasa (GCH), dihidropirimidina deshidrogenasa [DPD], dihidropropiladenina (DHPA), timidina fosforilasa [TP] y uropropiónico(UP). Los mecanismos patogénicos de estos trastornos pueden incluir tanto el daño celular como mitocondrial. Por ejemplo, la deficiencia de enzimas de la vía de reutilización de las purinas, como HPRT y dGK o TK, se asocian con enfermedades graves, la primera por un efecto adverso inexplicado ejercido sobre el desarrollo y/o la diferenciación de las neuronas dopaminérgicas, y las segundas debido a alteraciones de diversas funciones mitocondriales. Las mitocondrias son especialmente susceptibles a la alteración del DNAmit asociada a estrés oxidativo, ya que el desequilibrio de nucleótidos puede conducir a la depleción mitocondrial. TK y dGK son enzimas clave en la síntesis del DNAmit, y las deficiencias genéticas de su actividad producen depleción del DNAmit en determinados tejidos/órganos (síndromes de depleción DNAmit [MDDS, del inglés *mitochondrial DNA depletion syndromes*]).

Las enfermedades producidas por trastornos del metabolismo de purinas y pirimidinas pueden afectar prácticamente a cualquier tipo celular, dando lugar a un amplio espectro de presentación clínica, con manifestaciones neurológicas, inmunológicas, hematológicas y renales, principalmente. Las consecuencias son especialmente evidentes en los tejidos con una rápida división celular. Se conocen unos 35 defectos genéticos diferentes, de los cuales 17 producen una alteración clínica significativa. La sobreproducción o alteración de la degradación de las purinas produce una acumulación de grandes cantidades de ácido úrico, o de su precursor xantina, aún menos soluble. Los pacientes presentan disuria, hematuria, cristaluria o cálculos en la vía urinaria. Los cálculos de purinas son radiotransparentes y, por tanto, no se aprecian con una radiografía simple. El aumento de las concentraciones de ácido úrico en las articulaciones puede causar artritis gotosa. También se produce una particular

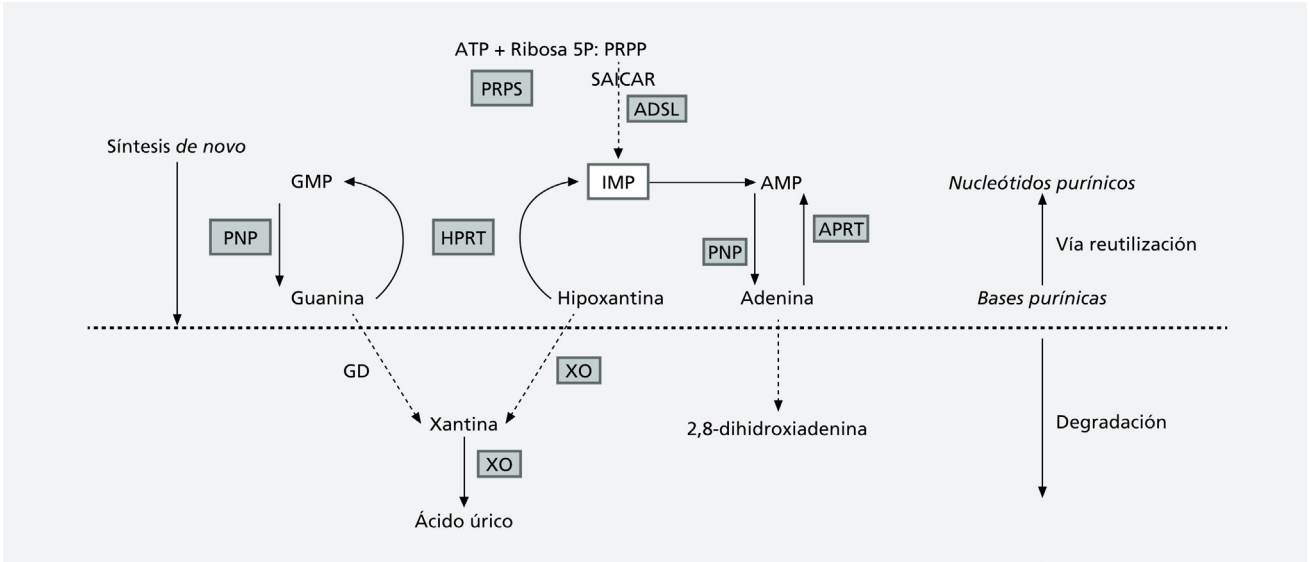


Figura 215-1 Síntesis y degradación de las purinas. ADSL: adenilosuccinato liasa; AMP: adenosina monofosfato; APRT: adenina fosforribosiltransferasa; GMP: guanina monofosfato; HPRT: hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa; IMP: inosina monofosfato; PNP: purín-nucleótido fosforilasa; PRPS: fosforribosilpirofosfato sintetasa; SAICAR: succinil aminoimidazol carboxamida ribonucleósido; XO: xantina oxidasa (deshidrogenasa).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

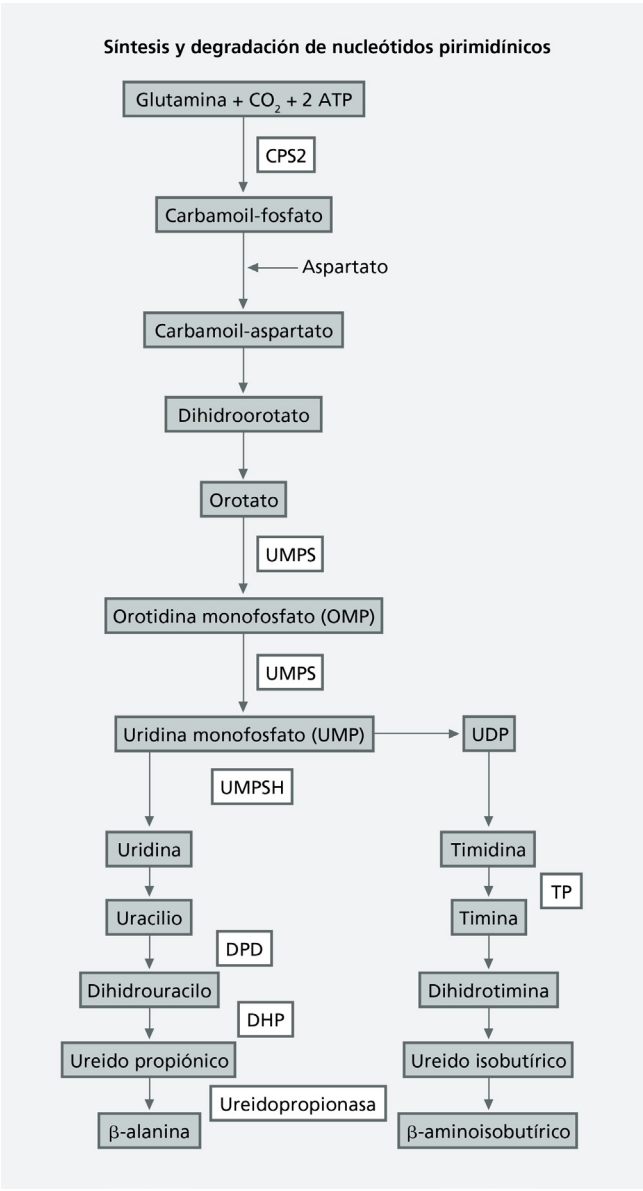


Figura 215-2 Metabolismo de las pirimidinas.
CPS2: carbamoilfosfato-sintetasa 2; DHP: dihidropirimidinasa; DPD: dihidropirimidina deshidrogenasa; TP: timidina fosforilasa; UMPH: uridina monofosfato hidrolasa (pirimidina 5′-nucleotidasa); UMPS: uridina monofosfato sintetasa.

afección muscular, desde calambres hasta atrofia, cuya fisiopatología no es aún bien comprendida. Inmunodeficiencia y anemia megaloblástica pueden aparecer en los defectos del metabolismo de las purinas y de las pirimidinas. En ambas alteraciones metabólicas se ha descrito una amplia variedad de manifestaciones neurológicas. Las alteraciones del metabolismo de las purinas pueden cursar con alteraciones del tono muscular, distonía, coreoatetosis y ataxia, además de retraso psicomotor. Son frecuentes las alteraciones del comportamiento con ciertas similitudes con el espectro autista o trastorno generalizado del comportamiento. Su expresión clínica puede ser variable, desde un trastorno compulsivo o agresivo a un comportamiento autolesivo grave como en la enfermedad de Lesch-Nyhan (ELN). Algunos pacientes, especialmente aquellos con alteraciones del metabolismo de las pirimidinas, presentan un retraso psicomotor inespecífico o convulsiones. Conviene comentar que los individuos heterocigotos y homocigotos para la deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa presentan riesgo elevado de desarrollar alteraciones neurológicas graves en el curso de quimioterapia con 5-fluorouracilo.

PRUEBAS DE LABORATORIO

PRUEBAS SISTEMÁTICAS

El ácido úrico es la única determinación bioquímica que orienta específicamente hacia los defectos del metabolismo de las purinas, pero no existe un marcador similar para la vía de las pirimidinas. Al interpretar los valores séricos de ácido úrico, el clínico ha de tener en cuenta la importante capacidad de excreción renal, sobre todo en los niños, lo que facilita el mantenimiento de concentraciones séricas dentro del rango de la normalidad incluso con una producción endógena anormalmente incrementada. Así pues, las concentraciones urinarias de ácido úrico son más indicativas que las séricas. Para finalidades de cribado diagnóstico, la determinación de ácido úrico y creatinina en una muestra de orina aislada puede ser orientativa, aunque hay que tener en cuenta la variación de los valores de la normalidad según la edad. En recién nacidos, la desviación estándar es muy amplia (0,2-2,8 g/g de creatinina), en lactantes y niños de menos de 2 años el rango es de 0,5 a 2, y varía progresivamente con la edad hasta los 10-12 años (0,3-1,0 g/g de creatinina) y más allá de los 12 años con valores similares a los adultos (0,3-0,8). Los pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan suelen presentar valores claramente por encima de las cifras altas de la normalidad (> 2,0 g/g de creatinina). La determinación de la excreción urinaria en 24 h corregida por la superficie corporal es probablemente más exacta (520 ± 147 mg/1,73 m^2 al día). Alternativamente, para aumentar la exactitud de la determinación de ácido úrico/creatinina en una muestra de orina aislada, si se determina simultáneamente la concentración de creatinina en plasma se puede calcular la excreción urinaria de ácido úrico en función del aclaramiento de creatinina:

$$\left(\left[\text{Ácido úrico urinario}\right]\times\left[\text{creatinina sérica}\right]\right)/\left(\text{creatinina urinaria}\right) = 0,34 \pm 0,11 \text{ mg/dL de filtrado glomerular}$$

Por otro lado, el hallazgo de concentraciones muy bajas de ácido úrico en plasma ha de hacer sospechar la posible existencia de un defecto de xantina oxidasa, aislado o en combinación con el déficit de sulfito oxidasa en la deficiencia de cofactor molibdeno, en aquellos pacientes con síntomas neurológicos, además de las situaciones que cursan con trastorno de la reabsorción renal de uratos (URAT1/SLC22A12 y GLUT9/SLC2A9).

PRUEBAS ESPECIALES

La práctica totalidad de los defectos del metabolismo de purinas y pirimidinas presentan alteraciones analíticas en orina. La muestra principal consiste en la primera orina de la mañana, congelada y enviada pronto al laboratorio. La congelación impide el crecimiento de bacterias, que pueden consumir purinas y pirimidinas, y permite además la estabilización de metabolitos lábiles, como succinil-aminoimidazol carboxamida ribonucleósido (SAICAR), el metabolito marcador de la deficiencia de adenilosuccinato liasa (ADSL). La excreción de SAICAR presenta una considerable variación diurna; es más elevada durante la mañana. Al menos 24 h antes de obtener la muestra, los pacientes deben restringir la ingesta de metilxantinas (chocolate, café, té). La mayoría de los metabolitos de purinas y pirimidinas pueden determinarse de manera fiable en orina mediante HPLC con detector UV o, más recientemente, con HPLC-MS/MS. Defectos de la degradación de purinas y pirimidinas, como xantina oxidasa, dihidropirimidina deshidrogenasa, dihidropirimidinasa (DHP) y ureidopropionasa, pueden sospecharse por la presencia de metabolitos marcadores en el análisis urinario de ácidos orgánicos.

En la deficiencia de mioadenilato desaminasa, causa de miopatía no progresiva que se presenta en forma de dolores y calambres musculares durante el ejercicio, el defecto metabólico puede ponerse en evidencia por la ausencia de elevación del amonio, con aumento normal de lactato, en la prueba de isquemia del antebrazo. Esta prueba se utiliza para el diagnóstico diferencial con la enfermedad de McArdle (glucogenosis muscular de tipo V), en la que se produce un aumento normal de amonio pero no de lactato.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 215-1 Alteraciones del metabolismo de purinas y pirimidinas

TRASTORNO	HALLAZGOS BIOLÓGICOS	PRESENTACIÓN CLÍNICA	TRATAMIENTO
ENFERMEDADES DEL METABOLISMO DE LAS PURINAS			
Síndrome de Lesch-Nyhan Deficiencia hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT)	Gen *HPRT* (Xq 2.6-2.7) Hiperuricemia Aumento de hipoxantina	Retraso del desarrollo psicomotor Distonía, coreoatetosis Alteraciones graves del comportamiento Autoagresión Litiasis renal Gota	Alopurinol Citrato Relajantes musculares (baclofeno) Antipsicóticos, sedantes Artilugios para contención física Ecopipam (antagonista del receptor de dopamina D1/D5). [En investigación] *S*-adenosilmetionina [Pendiente de confirmación]
Variantes de Lesch-Nyhan	Hiperuricemia	Litiasis renal Gota	Alopurinol Citrato
Sobreactividad fosforribosilpirofosfato sintetasa (PRPS)	Hiperuricemia *PRPS1* (Xq 22.3)	Litiasis renal Gota Sordera neurosensorial	Alopurinol Citrato
Deficiencia de PRPS	PRPS1 (Xq22.3)	Sordera, ataxia, hipotonía Síndrome de Arts Charcot-Marie-Tooth (CMTX5)	*S*-adenosilmetionina
Deficiencia de adenina fosforribosiltransferasa (APRT)	2,8 dihidroxiadenina 16q 24.3	Litiasis renal	Alopurinol Citrato
Deficiencia de adenosina desaminasa (ADA)	Gen *ADA* (20q 13.11) Linfopenia, hipogammaglobulinemia Aumento de adenosina	SCID (inmunodeficiencia grave combinada): diarrea crónica, fallo del crecimiento, afección neurológica	Trasplante de progenitores hematopoyéticos PEG-ADA (tratamiento enzimático) Terapia génica
Deficiencia de purín nucleósido fosforilasa (PNP)	Gen *PNP* Hipouricemia	SCID (inmunodeficiencia grave combinada) Afección neurológica progresiva	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
Deficiencia de xantina oxidasa (XO)	Gen *XDH* Hiperuricemia Xantinuria	Litiasis renal	Alopurinol Citrato Dieta con restricción de purinas
Deficiencia del cofactor molibdeno (deficiencia combinada de xantina oxidasa y sulfito oxidasa)	*MOCS 1* (6p 21.3), *MOCS 2* (5q 11) Un paciente con mutación *GPHN* Hipouricemia, xantinuria Sulfituria (sulfitest) Perfil típico de AAs en plasma y orina	Convulsiones neonatales Encefalopatía grave Subluxación de cristalino Dismorfia Nefrolitiasis	Tratamiento enzimático sustitutivo con cPMP (mutaciones de *MOCS1*)
Deficiencia de 5-AICAR (amino imidazol carboxamida ribonucleótido)	Déficit de ATIC (AICAR transformilasa IMP ciclohidrolasa) Aumento de la excreción urinaria de AICAR	Retraso psicomotor Alteraciones visuales	
Deficiencia de adenilosuccinato liasa (ADSL)	Aumento de la excreción urinaria de SAICAR (N-succinil AICAR) Gen *ADSL* (22q 1.3.1-1.3.2)	Retraso mental Convulsiones Autismo	
Deficiencia de mioadenilato desaminasa (MAD)	Gen *AMPD 1* (1p 13-21) Aumento de CKN o aumento de amonio en la prueba de isquemia muscular Diagnóstico diferencial con la enfermedad de McArdle	Calambres musculares (miopatía) Mialgias	Valorar ribosa (2-60 g/día) [vida media excesivamente corta]
ENFERMEDADES DEL METABOLISMO DE PIRIMIDINAS			
Aciduria orótica	Déficit de UMP sintetasa (UMPS) (3q 13) Aciduria orótica Macrocitosis	Anemia macrocítica (megaloblástica) Cristaluria, hematuria Retraso del crecimiento	Uridina
Deficiencia de pirimidina 5′-nucleotidasa	Enzima uridín monofosfato hidrolasa (UMPH). Gen *NT5C* Acúmulo intraeritrocitario de UMP y CTP Aumento de glutatión en eritrocitos	Anemia hemolítica crónica	
Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)	Aumento de la excreción urinaria de uracilo y timina Gen *DPYD* (1p 22)	Desde asintomáticos a retraso psicomotor o convulsiones Toxicidad por 5-FU	
Deficiencia de dihidropirimidinasa (DHP)	Aumento de la excreción urinaria de dihidrouracilo y dihidrotimina, uracilo y timina Gen *DPYS* (8q 22)	Convulsiones Retraso psicomotor Asintomáticos (cribado)	

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 215-1 Alteraciones del metabolismo de purinas y pirimidinas *(cont.)*

TRASTORNO	HALLAZGOS BIOLÓGICOS	PRESENTACIÓN CLÍNICA	TRATAMIENTO
Deficiencia de ureidopropionasa	Aumento de la excreción urinaria de ureido propionato y ureidobutirato, además de uracilo y timina Gen *UPB1*	Retraso psicomotor Distonía Convulsiones	
SÍNDROMES CON ALTERACIÓN DEL DNA MITOCONDRIAL			
Deficiencia de desoxiguanosina cinasa (dGK)	Gen *DGUOK* Hipoglucemia neonatal Acidosis láctica	Forma hepatocerebral: insuficiencia hepática, convulsiones, mioclonías, encefalopatía (diagnóstico diferencial con el síndrome de Alpers)	
Deficiencia de timidina cinasa (TK)	Gen *TK2*	Miopatía progresiva (puede remedar atrofia muscular espinal)	
Deficiencia de ribonucleótido reductasa mitocondrial, subunidad 2	Gen *RRM2B*	Encefalomiopatía Oftalmoplejía externa progresiva Afectación renal	
Deficiencia de timidina fosforilasa (TP)	Aumento de timidina y desoxiuridina en plasma y orina Deficiencia de timidina fosforilasa en plaquetas o leucocitos Gen *TYMP* (autosómica recesiva)	Síndrome MNGIE: encefalopatía mitocondrial neurogastrointestinal Neuropatía desmielinizante Leucoencefalopatía Oftalmoplejía, miopatía Episodios de seudoobstrucción intestinal	Trasplante de progenitores hematopoyéticos en fase precoz Diálisis peritoneal

Los estudios de actividades enzimáticas pueden determinarse habitualmente en eritrocitos o fibroblastos en cultivo. Desde el punto de vista de la transmisión genética, la mayoría de los trastornos se heredan de forma autosómica recesiva, a excepción de HPRT y PRPS1 (ligadas al cromosoma X) y nefropatía familiar hiperuricémica (FJHN), que es autosómica dominante. El mejor conocimiento y caracterización de estas enfermedades ha permitido la detección creciente de formas de presentación moderadas y tardías en adultos.

SÍNTESIS Y DEGRADACIÓN DE NUCLEÓTIDOS PURÍNICOS

ENFERMEDAD DE LESCH-NYHAN

El déficit de HPRT que cataliza la conversión de las bases púricas hipoxantina y guanina en sus respectivos nucleótidos, IMP y guanina monofosfato (GMP), constituye el defecto básico de la ELN. El gen *HPRT* se localiza en el cromosoma X (Xq26.2-q26.3) con una expresión recesiva (sólo un pequeño número de mujeres afectadas ha sido descrito). En general, se observa una heterogeneidad de expresión clínica que se correlaciona con grados variables de actividad enzimática residual.

El *cuadro clínico* clásico puede ponerse de manifiesto ya desde el primer año de vida, lo que incluye alteraciones neurológicas como distonía, movimientos involuntarios, retraso psicomotor y comportamiento autolesivo, junto con otras características propias de la hiperuricemia. Los pacientes no consiguen la deambulación, ni sentarse sin soporte. Presentan signos extrapiramidales como distonía, coreoatetosis u opistótonos. Los signos piramidales se caracterizan por hiperreflexia, espasticidad y signo de Babinski positivo. El comportamiento autoagresivo constituye la característica clínica más típica. Si no se aplican medidas de contención física efectivas, los pacientes se muerden los labios y los dedos y llegan a producirse verdaderas amputaciones. Los trastornos neurológicos y del comportamiento parecen estar ligados a alteraciones de la vía dopaminérgica, con cambios cerebrales regionales que pueden objetivarse mediante estudios con RM y PET. La hipótesis causal estaría relacionada con elevadas concentraciones de hipoxantina y bajas de GTP, precursor de tetrahidrobiopterina (BH_4), que es necesaria para la conversión de tirosina a dopamina. Desde el punto de vista *bioquímico,* el marcador es la hiperuricemia (cuadro 215-1) con hiperuricosuria. Una elevación del cociente urato/creatinina en orina constituye un útil método de cribado inicial. Las consecuencias clínicas de la hiperuricemia son artritis gotosa, tofos, hematuria, nefrolitiasis e infecciones urinarias que, finalmente, pueden conducir a insuficiencia renal. El diagnóstico definitivo requiere la determinación de la actividad HPRT en eritrocitos, que es prácticamente indetectable en las formas clásicas de ELN.

Existen algunas variantes del déficit de HPRT con fenotipos diversos (gota, cálculos renales), que suelen presentar diversos grados de actividad enzimática residual que los diferencia claramente de la forma clásica. Sin embargo, algunos de estos pacientes pueden presentar actividad cero en el estudio de eritrocitos lisados y sólo se diferencian cuando se realiza la determinación en fibroblastos intactos. Con esta técnica, los pacientes con ELN clásica tienen una actividad inferior al 1,5%, y todas las variantes presentan unas actividades superiores al 8% de los controles sanos. Se han descrito también variantes neurológicas como la $HPRT_{Salamanca}$, con una actividad residual del 7,5% y clínica de diplejía espástica, y otras con fenotipo similar a la ELN clásica, pero con comportamiento e inteligencia prácticamente normales. La esperanza de vida para estas variantes parciales es mucho mejor que para la forma clásica, en la que los pacientes raramente sobreviven más allá de la tercera década de la vida. En cuanto a las alteraciones moleculares, la mayoría de las mutaciones son puntuales y de carácter familiar (no se describen mutaciones prevalentes).

El *tratamiento* con alopurinol es efectivo para el control de la hiperuricemia; se recomienda adaptar las dosis para mantener concentraciones de ácido úrico en suero por debajo de 3 mg/dL. Hasta ahora no se ha encontrado un tratamiento efectivo para los trastornos del comportamiento. Existe un producto (ecopipam), derivado benzodiazepínico con actividad antirreceptor de dopamina D1/D5, con potencial efectividad para la ELN y que ha recibido la denominación de *fármaco huérfano* por la *European Medicines Agency* (EMA); su eficacia real está pendiente de ensayos clínicos. En un pequeño grupo de pacientes se han descrito efectos beneficiosos sobre la distonía y los trastornos del comportamiento con suplementación oral con *S*-adenosilmetionina por su teórico efecto de relleno del *pool* cerebral

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 215-1 Enfermedad de Lesch-Nyhan: diagnóstico diferencial entre hiperuricemia e hipouricemia

HIPERURICEMIA
Aumento de la producción de ácido úrico
- Gota por sobreproducción primaria de ácido úrico
- Síndrome de Lesch-Nyhan (déficit de HPRT)
- Variantes del déficit de HPRT
- Sobreactividad fosforribosilpirofosfato sintetasa (PRPP)
- Glucogenosis de tipo I (déficit de glucosa-6-fosfatasa)
- Enfermedades hematológicas y neoplásicas
- Tratamiento con citostáticos
- Sobreingestión de purinas

Aumento del catabolismo de ATP
- Alcoholismo
- Convulsiones
- Hipoxia tisular

Disminución de la excreción renal de uratos
- Insuficiencia renal
- Nefropatía familiar hiperuricémica (FJHN) (uromodulina)
- Intoxicación por plomo
- Fármacos: diuréticos, pirazinamida

HIPOURICEMIA
Disminución de la producción de ácido úrico
- Déficit de PRPP sintetasa
- Déficit de purín-nucleótido fosforilasa (PNP)
- Déficit de xantín oxidasa
- Déficit de cofactor molibdeno
- Tratamiento con alopurinol

Aumento de la excreción urinaria de ácido úrico (con producción normal)
- Tubulopatía renal:
- Síndrome de Fanconi
- Cistinosis
- Enfermedad de Wilson
- Déficit de reabsorción renal de urato

de nucleótidos purínicos. Asimismo, la distonía puede mejorar bajo tratamiento con baclofeno, incluso por vía intratecal.

DEFICIENCIA Y SOBREACTIVIDAD FOSFORRIBOSILPIROFOSFATO SINTETASA

La enzima forribosilpirofosfato sintetasa (PRS-1) está codificada por el gen *PRPS1* localizado en el cromosoma X (Xq22.3). PRS-1 cataliza el paso inicial de la síntesis *de novo* de purinas en la que ribosa-5-P reacciona con ATP para dar lugar a PRPP + AMP. En función del grado de deficiencia de PRS-1, las manifestaciones clínicas pueden variar desde sordera neurosensorial hasta la afectación más severa del síndrome de Arts (retraso global del desarrollo, hipotonía, sordera, ataxia). La sobreactividad PRS-1 conduce a una sobreproducción de purinas por la vía *de novo* que da lugar a hiperuricemia, hiperuricosuria, litiasis urinaria y artritis gotosa. En niños, se puede apreciar micro- o macrohematuria con cristaluria. Se han descrito casos aislados de sordera precoz. En esta entidad, la terapia de elección es el alopurinol (o febuxostat) para bloquear la producción de ácido úrico. El tratamiento suele ser más fácil que en la ELN, ya que la actividad normal de HPRT facilita la reutilización de hipoxantina que se acumula al bloquear la xantina oxidasa.

DEFICIENCIA DE ADENILOSUCCINATO LIASA

Descrita en 1984 por Jacken y Van den Berghe, sus manifestaciones principales son neurológicas (retraso psicomotor, encefalopatía y convulsiones). La ADSL cataliza el paso de SAICAR a amino imidazol carboxamida ribosiduria (AICAR) en la vía *de novo* de la síntesis de purinas, y también actúa en la conversión de adenilosuccinato en AMP. El gen se ha localizado en el cromosoma 22q13.1, y la enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva. La acumulación de adenilosuccinato y SAICAR facilita su detección en orina mediante la reacción de Bratton-Marshall. La confirmación de esta prueba de cribado puede realizarse por la determinación de dichos metabolitos en plasma, orina y líquido cefalorraquídeo por HPLC. En líquido cefalorraquídeo, la concentración de ambos productos puede ser de 20 a 100 veces superior a la plasmática (cifras de $\leq 500\ \mu M$) y rangos de excreción urinaria de 25 a 700 mmol/mol de creatinina. No existe un tratamiento específico, únicamente fármacos anticonvulsionantes.

AMINO IMIDAZOL CARBOXAMIDA RIBOSIDURIA

En 2004 se describió el primer caso de esta alteración congénita de la síntesis *de novo* de las purinas, en una paciente de 4 años de edad con retraso psicomotor, epilepsia, ceguera congénita y rasgos dismórficos. Se debe a una deficiencia de la enzima bifuncional AICAR transformilasa/IMP ciclohidrolasa (ATIC) que interviene en el último paso de la síntesis *de novo*. Este trastorno se caracteriza por la acumulación de AICAR en orina y en eritrocitos. Hasta ahora no parecen haberse descrito otros casos.

DEFICIENCIA DE ADENINA FOSFORRIBOSILTRANSFERASA

Descrita inicialmente en 1976, constituye una de las causas de urolitiasis en niños. La consecuencia de este defecto enzimático es una inadecuada reutilización de adenina para la síntesis de AMP y la deficiente oxidación de adenina a 8-hidroxiadenina (8-HA) y 2,8-dihidroxiadenina (2,8-DHA). La 2,8-DHA se elimina por vía renal y, al ser muy insoluble, tiende a cristalizar y formar cálculos renales, que pueden confundirse con los de ácido úrico cuando se emplean test colorimétricos. Se conocen dos formas de este defecto enzimático: a) deficiencia completa de APRT (tipo I, estado homocigoto), y b) deficiencia parcial (tipo II, debida a una baja afinidad de la enzima por el cosustrato PRPP), descrita solamente en pacientes japoneses donde la enfermedad es más frecuente. La deficiencia de APRT se transmite por herencia autosómica recesiva (prevalencia de heterocigosidad en la población general, 0,4%-1,2%). Los síntomas clínicos son los propios de la urolitiasis. Puede conducir a insuficiencia renal crónica. El diagnóstico debe realizarse ante la presencia de cálculos renales en un paciente joven, identificación de los cristales característicos, aumento de la excreción renal de adenina y de 2,8-DHA y disminución de la actividad enzimática APRT en eritrocitos. El tratamiento tiene por objeto disminuir la formación de 2,8-DHA mediante alopurinol, inhibidor de xantina oxidasa, asociado a una dieta baja en precursores purínicos y abundante ingesta hídrica para prevenir la formación de cálculos.

DEFICIENCIA DE XANTINA OXIDASA (XANTINURIA HEREDITARIA)

La deficiencia congénita de la enzima xantina oxidasa ocasiona una incapacidad para degradar las bases purínicas hipoxantina y xantina a ácido úrico. La excreción renal de hipoxantina y de xantina no es idéntica, ya que la hipoxantina se reutiliza para la síntesis de IMP gracias a la enzima HPRT. La xantina, procedente de la degradación de hipoxantina y guanina, tiende a formar cálculos renales por ser muy insoluble. Asimismo, la deficiencia de xantina oxidasa determina unas concentraciones muy bajas de ácido úrico en sangre y orina, y en muchos pacientes el diagnóstico se orienta a partir del signo guía de la hipouricemia (v. cuadro 215-1).

Se conocen tres formas de este defecto enzimático: a) deficiencia aislada de xantina oxidasa (tipo I); b) deficiencia combinada de xantina oxidasa y aldehído oxidasa (tipo II), y c) deficiencia combinada de xantina oxidasa, aldehído oxidasa y sulfito oxidasa (tipo III) en el contexto del déficit congénito del cofactor molibdeno (MOCOD), necesario para la acción catalítica de las tres enzimas. La deficiencia de xantina oxidasa se transmite mediante herencia autosómica recesiva. Cerca de la mitad de los pacientes con la deficiencia de tipo I refieren una historia de cálculos renales. En algunos pacientes se ha descrito la presencia de cristales de xantina en músculo, en relación con dolores y calambres musculares. El diagnóstico suele realizarse ante la presencia de cálculos radiotransparentes de xantina, identificación de cristales

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

característicos, aumento de la excreción renal de hipoxantina y de xantina, con concentraciones séricas elevadas de xantina (10-40 veces el valor normal de 1 μmol/L) y uratos muy disminuidos. El descenso de la actividad enzimática de xantina oxidasa ha sido demostrado en hígado y mucosa intestinal. El tratamiento se basa en ingestión hídrica elevada, evitación de alimentos ricos en purinas y alcalinización urinaria para favorecer la solubilidad de la hipoxantina y la xantina.

DEFICIENCIA DEL COFACTOR MOLIBDENO (XANTINA OXIDASA, ALDEHÍDO OXIDASA Y SULFITO OXIDASA)

Las formas graves de este defecto (90% de los casos) presentan una afección neurológica grave y precoz atribuible al acúmulo tóxico de sulfitos en el sistema nervioso central, además de los cálculos renales de xantina. La presentación clásica es con convulsiones neonatales, habitualmente de difícil control, y una hipotonía axial marcada y dificultades para la alimentación. Los pacientes que sobreviven más allá del primer año de vida presentan retraso psicomotor global, subluxación del cristalino, nistagmo y microcefalia. Los estudios de imagen demuestran desmielinización, atrofia, microgiria, anomalías de tipo Dandy-Walker y calcificaciones de los núcleos de la base. La hipouricemia y la sulfituria son los marcadores bioquímicos más fácilmente reconocibles. La detección de sulfitos en orina reciente puede realizarse con tiras reactivas (sulfitest). El principal marcador bioquímico es la sulfocisteína que se forma por reacción directa de sulfito con cisteína y se determina por HPLC o espectrometría de masas. La determinación de la actividad enzimática sulfito oxidasa puede realizarse en fibroblastos, así como en vellosidades coriónicas para un eventual diagnóstico prenatal. El cofactor molibdeno está compuesto por una molibdopterina en cuya síntesis contribuye el gen *MOCS1* (6p21.3) y sus dos productos MOCS1A y MOCS1B, necesarios para la síntesis del producto intermediario denominado *precursor Z* (piranopterina monofosfato cíclica), que finalmente se convierte en molibdopterina gracias a la acción de dos genes más: *MOCS2* (5q11) y *GEPH* gefirina (14q23.3).

Según el defecto molecular, los pacientes con MOCOD pueden dividirse en 3 grupos de complementación: 1) grupo A con mutaciones del gen *MOCS1* presenta alteraciones en la fase inicial de la vía metabólica y las personas aquejadas pueden ser susceptibles de tratamiento sustitutivo con precursor Z (cPMP) biosintético; 2) grupo B, con mutaciones en *MOCS2,* presenta deficiencia de la molibdopterina sintetasa, y 3) grupo C, con deficiencia de gefirina (esencial para las funciones de localización postsináptica de los receptores de neurotransmisores inhibidores y para la adición de molibdeno y biosíntesis de molibdopterina). Las formas parciales de MOCOD podrían ser susceptibles de tratamiento con dieta baja en metionina y/o altas dosis de molibdeno.

DEFICIENCIA DE MIOADENILATO DESAMINASA

Es la enzimopatía más frecuente del metabolismo de las purinas. En un estudio con gran cantidad de biopsias musculares se encontró deficiencia de esta enzima en el 2% de los casos, aunque muchos individuos pueden permanecer asintomáticos. La enzima mioadenilato desaminasa es la isoenzima muscular específica de la desaminasa del AMP. Esta enzima cataliza la conversión de AMP en IMP con producción de amonio. Junto con la adenilosuccinato sintasa y ADSL constituye el ciclo de los nucleótidos purínicos y proporciona energía a través del ciclo del ácido cítrico y repleción rápida de ATP.

La presentación clínica característica consiste en fatiga muscular, calambres y mialgias, habitualmente tras un ejercicio intenso o incluso moderado. En los individuos afectados suelen detectarse valores elevados de CK, que aumentan principalmente tras un ejercicio muscular. La prueba del ejercicio isquémico del antebrazo suele desvelar una adecuada síntesis de lactato, pero no de amonio. El EMG y la biopsia muscular suelen ser normales o evidenciar alteraciones mínimas, y en la evolución clínica no se desarrolla atrofia muscular. El diagnóstico se realiza al detectar una disminución de la actividad mioadenilato desaminasa en una biopsia muscular o mediante la negatividad de la reacción histoquímica correspondiente. Se han comunicado resultados contradictorios con la utilización de ribosa p.o. en dosis elevadas, lo cual tendría un efecto beneficioso al aumentar la síntesis de PRPP por incrementar la disponibilidad de ribosa-5-fosfato, pero su corta vida media limita su empleo.

DEFICIENCIAS DE ADENOSINA DESAMINASA Y PURÍN-NUCLEÓTIDO FOSFORILASA

Las deficiencias de ADA y PNP consisten en defectos enzimáticos que afectan primariamente a células del sistema inmunitario. El mecanismo fisiopatológico consiste en la acumulación de purín nucleótidos y desoxinucleótidos hasta concentraciones tóxicas para los linfocitos T y B.

La deficiencia de ADA es la causa metabólica más frecuente de inmunodeficiencia combinada grave (SCID, del inglés *severe combined immunodeficiency*) y se acompaña de afección de células B con déficit de producción de inmunoglobulinas y déficit de inmunidad celular por alteración de las células T. La tríada clínica clásica consiste en diarrea, neumonía y candidiasis oral. Además de las neumonías, son frecuentes infecciones bacterianas de la piel, otitis medias recurrentes e infecciones por gérmenes oportunistas. ADA determina la desaminación irreversible de adenosina a inosina, y de desoxiadenosina a desoxiinosina. Dicha actividad puede ser determinada en eritrocitos, y el diagnóstico prenatal se puede realizar en amniocitos o vellosidades coriónicas. El cribado neonatal puede realizarse en sangre seca. El gen se localiza en la región cromosómica 20q13.11 y la enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. En cuanto al tratamiento, aunque se ha desarrollado un tratamiento enzimático sustitutivo con ADA bovina conjugada a polietilenglicol (PEG-ADA), el tratamiento definitivo consiste en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Se han descrito buenos resultados en ensayos clínicos con la terapia génica basada en la infusión de células $CD34^+$ de médula ósea que han sido transducidas con vector-ADA.

El déficit de PNP también causa inmunodeficiencia, con un cuadro clínico similar a SCID, aunque la afección es principalmente de carácter celular más que humoral. PNP cataliza la conversión de inosina y guanosina a sus respectivas bases, hipoxantina y guanina. Bioquímicamente se caracteriza por presentar una hipouricemia marcada (v. tabla 215-1). Se hereda con carácter autosómico recesivo. El tratamiento consiste en el TPH o trasplante de médula ósea.

SÍNTESIS Y DEGRADACIÓN DE NUCLEÓTIDOS PIRIMIDÍNICOS

El metabolismo de las pirimidinas comprende la síntesis *de novo* de nucleótidos pirimidínicos, la interconversión de nucleótidos, la degradación de los mismos y la reutilización de bases pirimidínicas (v. fig. 215-2). Al igual que los purínicos, los nucleótidos pirimidínicos son esenciales para la síntesis de los ácidos nucleicos (DNA y RNA). El nucleótido central de esta vía metabólica es UMP. La UMP se utiliza para la síntesis de otros nucleótidos pirimidínicos (síntesis de pirimidina difosfatos: UDP y CDP, y de pirimidina trifosfatos: UTP y CTP). Los nucleótidos de citidina se sintetizan a partir de uridina trifosfato (UTP). Los ribonucleótidos pirimidínicos trifosfatos (citosina y timina) se reducen a desoxirribonucleótidos para la síntesis de DNA. La síntesis de nucleótidos pirimidínicos (UMP, CMP, TMP) también se efectúa por una vía de reutilización de uridina, citidina y timidina. La degradación de los nucleótidos pirimidínicos se inicia con el catabolismo de los nucleótidos monofosfatos. La UMP y la CMP se degradan a uridina y citidina por la enzima pirimidina-5′-nucleotidasa. Posteriormente, estas bases pirimidínicas se degradan en cuatro reacciones consecutivas e irreversibles en el hombre. En la segunda reacción, el uracilo y la timina se convierten en sus dihidroderivados. Mediante DHP, la dihidrotimina y el dihidrouracilo se catabolizan respectivamente a ácido β-ureidoisobutírico y ácido β-ureidopropiónico, que finalmente se convierten en β-aminoisobutírico y β-alanina mediante la acción de ureidopropionasa. La citidina se desamina a uridina y prosigue su degradación por la vía del uracilo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

CLASIFICACIÓN DE LAS ENZIMOPATÍAS DEL METABOLISMO DE LAS PIRIMIDINAS

Actualmente se conocen 10 defectos enzimáticos del metabolismo de las pirimidinas. Sólo uno de ellos, el déficit de UMP-sintetasa, afecta a la vía de la síntesis *de novo,* para dar lugar a la aciduria orótica, y es el más frecuente. Los restantes defectos enzimáticos son de la vía de degradación.

Aciduria orótica hereditaria

La enzima deficitaria, UMP sintetasa, es una proteína bifuncional con dos sitios catalíticos, es decir, dos actividades enzimáticas: orotato fosforribosiltransferasa (OPRT) y orotidina-5′-monofosfato descarboxilasa (ODC), que catalizan los últimos dos pasos de la síntesis de UMP. El gen que codifica la enzima UMP sintetasa se ha localizado en el cromosoma 3q21.2, y la transmisión genética es autosómica recesiva. El cuadro clínico característico presenta retraso de crecimiento y desarrollo psicomotor, anemia macrocítica (megaloblástica) hipocromática y cristaluria, que puede determinar hematuria y obstrucción urinaria. El diagnóstico puede realizarse con la detección de cantidades muy aumentadas de ácido orótico en orina y con la determinación de las actividades enzimáticas OPRT y ODC en eritrocitos, leucocitos o fibroblastos. La administración de uridina (50-300 mg/kg al día) hace posible la regresión de los síntomas de forma espectacular. La uridina, mediante la uridina cinasa, aumenta la síntesis de UMP y demás nucleótidos pirimidínicos (por reutilización de nucleótidos pirimidínicos). Recientemente se ha demostrado mucha mejor biodisponibilidad para el tratamiento oral con triacetiluridina.

Otros defectos enzimáticos del metabolismo de las pirimidinas

La deficiencia de pirimidina-5′-nucleotidasa se transmite de forma autosómica recesiva y ocasiona anemia hemolítica, posiblemente por acumulación intraeritrocitaria de UTP y CTP. La deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa determina un aumento de la excreción renal de uracilo y timina, y puede encontrarse de forma parcial o completa. El déficit parcial se descubre en pacientes con toxicidad grave tras la administración de 5-fluouracilo. El déficit completo aparece en la infancia asociado a trastornos neurológicos como retraso psicomotor, convulsiones y espectro autista. El estudio de las actividades enzimáticas puede contribuir a diferenciar el aumento de excreción urinaria de uracilo y timina que puede ocurrir también en defectos del ciclo de la urea. Se han descrito al menos unos 28 pacientes con características similares a los anteriores con dihidropirimidinuria (marcada hiperexcreción de dihidrouracilo y dihidrotimina, además de uracilo y timina) por una deficiencia de DHP.

El déficit de ureidopropionasa determina la aparición de grandes cantidades de β-alanina y β-aminoisobutírico en orina. Los pacientes presentan retraso psicomotor, distonía y convulsiones. Hay que diferenciar la aciduria ureido propiónica que puede aparecer en la acidemia propiónica por inhibición de la ureidopropionasa por el exceso de ácido propiónico.

SÍNDROMES DEBIDOS A ALTERACIONES DEL ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO MITOCONDRIAL

Diversas alteraciones enzimáticas del metabolismo de purinas y pirimidinas están directa o indirectamente implicadas en la replicación o en la síntesis de precursores del DNAmit para dar lugar a síndromes de depleción mitocondrial o múltiples deleciones del DNAmit. Se incluye la deficiencia de desoxiguanosina cinasa (dGK) con clínica de afección hepatocerebral, la deficiencia de timidina cinasa 2 (TK2) con expresión fundamentalmente muscular —de forma parecida a la deficiencia de ribonucleótido reductasa subunidad 2 (RRMB2)— y la deficiencia de timidina fosforilasa (TP), que determina un aumento hasta concentraciones tóxicas de timidina y desoxitimidina en fluidos corporales que se correlacionan con inestabilidad del DNAmit, dando lugar al síndrome MNGIE (del inglés *mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy,* «encefalopatía mitocondrial neurogastrointestinal»). Este grupo de alteraciones refuerzan la idea de que, aunque la producción de dGTP depende tanto de la vía *de novo* como de la de reciclaje, esta última es necesaria para el mantenimiento del número de copias del DNAmit.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Balasubramaniam S, Duley JA, Christodoulou J. Inborn errors of purine metabolism: clinical update and therapies. J Inherit Metab Dis 2014;37:669-86.

Balasubramaniam S, Duley JA, Christodoulou J. Inborn errors of pyrimidine metabolism: clinical update and therapy. J Inherit Metab Dis. 2014;37:687-98.

Fasullo M, Endres L. Nucleotide salvage deficiencies, DNA damage and neurodegeneration. Int J Mol Sci 2015;16:9431-49.

Nyhan WL. Disorders of purine and pyrimidine metabolism. Mol Genet Metab 2005;86:25-33.

Nyhan WL, O'Neill JP, Jinnah HA, Harris JC. Lesch-Nyhan Syndrome. 2000 Sep 25 [Updated 2014 May 15]. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LLH, eds. GeneReviews [Internet]. Seattle: University of Washington, 1993-2015. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1149 (Acceso el 30 de mayo de 2015.)

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

PORFIRIAS

Capítulo 216

R. Enríquez de Salamanca Lorente | A. Fontanellas Romá

BIOSÍNTESIS DEL HEMO

El objetivo de la porfirinosíntesis reside en la formación del producto final, el hemo, grupo prostético de diversas hemoproteínas que se reflejan en el cuadro 216-1. Aunque la biosíntesis del hemo se realiza en todas las células nucleadas del organismo, la médula ósea y el hígado son los lugares en los que la porfirinosíntesis es especialmente activa, predominantemente para la formación de hemoglobina y la superfamilia del citocromo microsómico P450.

En los hepatocitos, la deltaaminolevulínico sintetasa (ALA-sintetasa, EC 2.3.1.37) se comporta como enzima limitante de la biosíntesis del hemo. A su vez, este producto final controla a la enzima en varias etapas: regula la síntesis y la degradación del mRNA, bloquea el tránsito desde el citosol hasta su destino mitocondrial y aumenta la degradación de la enzima madura en la matriz mitocondrial.

La existencia de tasas adecuadas de los varios *pools* o depósitos (mitocondrial, microsómico y, sobre todo, citosólico) de hemo libre regulador mantiene reprimida la síntesis de ALA-sintetasa, mientras que

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 216-1 Hemoproteínas

Hemoglobina
Mioglobina
Catalasa
Peroxidasa
Ciclooxigenasa
Triptófano dioxigenasa
Óxido nítrico sintetasa
Guanilato ciclasa
Citocromos microsómicos
Citocromos P450 mitocondriales

dicho freno cede en respuesta al vaciamiento del hemo libre regulador. Muy diversos xenobióticos (p. ej., fármacos, tóxicos) resultan inductores de la ALA-sintetasa, porque disminuyen las reservas de hemo libre al interferir en su ruta biosintética o al consumir o degradar en exceso el hemo o las hemoproteínas fabricadas. En otras circunstancias, como el ayuno o la ingesta de glucosa, la expresión de la ALA-sintetasa hepática está regulada por el coactivador transcripcional receptor alfa activado de proliferación de peroxisoma (PGC-1-α).

En las células eritroides, la regulación de la biosíntesis del hemo muestra ciertas particularidades. Las enzimas de esta vía metabólica están expresadas en función del grado de diferenciación celular. La ALA-sintetasa medular es inducida por estímulos (hipoxia) que no influyen sobre la enzima hepática y, en cambio, es refractaria a los inductores usuales de esta última. Tales hechos traducen la existencia de una isoenzima ubicua o universal (cuyo gen se localiza en el cromosoma 3p21.1) y de otra eritroide codificada por un gen distinto y adicional localizado en el cromosoma X (Xp11.21), cada uno dirigido por un promotor específico. El hemo no ejerce en el tejido eritroide un control tan estrecho sobre su ruta de síntesis. La ALA-sintetasa y también la ferroquelatasa, última enzima de la ruta, regulan su propia síntesis al modular la capacidad de liberación del hierro por la transferrina.

FISIOPATOLOGÍA DE LA EXCRECIÓN DE PORFIRINAS

La vía biosintética del hemo es no sólo muy activa, sino también altamente eficiente. Sólo se «pierden» cada día por excretas escasos miligramos de los precursores, ácido deltaaminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG), y algunos centenares de microgramos de porfirinas. La concentración de porfirinas no supera 1 mg/g de tejido hepático fresco, 1 mg/dL de plasma o 100 mg/dL de hematíes a base, en esta última localización, de protoporfirina en su mayor parte ligada al cinc.

Los denominados *precursores de las porfirinas,* ALA y PBG, son sencillas moléculas excretadas exclusivamente por orina. Sólo las porfirinas plasmáticas libres (no unidas a albúmina o hemopexina) e hidrosolubles pueden atravesar el filtro renal o las membranas dializadoras. Las porfirinas (y sus porfirinógenos) se eliminan por vía urinaria y biliofecal en razón de su hidrosolubilidad, que depende en forma directa del número de grupos carboxílicos que poseen. Así, la uroporfirina octocarboxílica es altamente hidrosoluble y se excreta casi con exclusividad por la orina, mientras que la hidrófoba protoporfirina dicarboxílica lo hace sólo por vía biliofecal. La coproporfirina tetracarboxílica (y su porfirinógeno) se elimina a través de ambas vías con predominio de la segunda; de esta dualidad excretora se derivan interesantes repercusiones fisiopatológicas, ya que los trastornos de los sistemas biliar y renal ejercen una lógica influencia sobre la eliminación de dicha porfirina. En situaciones colestásicas, congénitas o adquiridas se dificulta la excreción biliar de coproporfirina, por lo que esta deriva hacia la vía urinaria. En condiciones normales, el 70%-75% de la coproporfirina urinaria y hepática pertenece al isómero III. En cambio, en la bilis la relación de isómeros III/I de coproporfirina es de 2:5, lo que traduce la excreción preferente del isómero III por vía renal y la del isómero I por vía biliar.

En las hiperbilirrubinemias conjugadas hereditarias (síndromes de Rotor y de Dubin-Johnson), la excreción fecal de coproporfirina está disminuida, mientras que la urinaria se incrementa o permanece normal, pero en todos los casos con predominio del isómero I, que alcanza el 65%-80% del total.

Más recientes, escasos y difíciles de interpretar son los estudios realizados hasta la fecha sobre la biosíntesis del hemo en la insuficiencia renal. La acusada hipoactividad de la ALA-deshidratasa eritrocitaria, especialmente evidente en los pacientes hemodializados, es consecuencia de la existencia en plasma de un péptido inhibidor.

CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRIAS

Las porfirias son errores congénitos del metabolismo de las porfirinas de naturaleza enzimopática. Cada una de las ocho variedades de porfiria (fig. 216-1) es consecuencia de la hipoactividad de una de las enzimas que participan en la biosíntesis del hemo, con excepción de la enzima ALA-sintetasa eritroide, que, dependiendo de la localización del defecto genético, incrementa su actividad y genera una acumulación de protoporfirina en hematíes o reduce su síntesis y actividad, originando ciertas formas de anemia sideroblástica hereditaria.

Dado que la porfirinosíntesis es especialmente activa en los tejidos eritroide y hepático y que sus respectivos mecanismos de control son algo diferentes, resulta lógica y comprensible la clásica subdivisión de las porfirias en *eritropoyéticas* y *hepáticas,* que pretende destacar la localización predominante, pero no exclusiva, de la expresividad del defecto metabólico. Según su posible expresividad clínica, las porfirias se clasifican en cutáneas, agudas y mixtas (tabla 216-1).

Seis variedades de porfiria pueden manifestarse clínicamente en forma de cuadros dérmicos originados por la acción fotosensibilizante de las porfirinas acumuladas. La estructura de dobles enlaces conjugados que poseen las porfirinas las capacita para absorber energía lumínica de longitud de onda cercana a los 400 nm, de forma que las moléculas porfirínicas quedan en estado de excitación. Se distinguen dos presentaciones cutáneas asociadas a la distribución de la porfirina acumulada: la hidrófoba protoporfirina tiene mayor afinidad por las membranas lipídicas de las células endoteliales; en cambio, la uroporfirina y la coproporfirina, por su hidrosolubilidad, se acumulan en la hipodermis y membrana basal.

La patogenia de la hiperpigmentación y de la hipertricosis, habituales en algunas porfirias, aún no se ha aclarado.

Algunos pacientes afectos de porfirias agudas y mixtas sufren los denominados *ataques agudos* o crisis porfíricas, a las que se podría designar, de forma simplista pero didáctica, como abdominopsiconeurológicas. Estas crisis incluyen una constelación de signos y síntomas que inducen a frecuentes errores diagnósticos y yatrógenos y que hoy en día se atribuyen a disfunción global del sistema nervioso, como se resume a continuación:

- *Disfunción del sistema nervioso autónomo.* Dolor abdominal (síntoma inicial y principal), dilatación de asas intestinales, náuseas, vómitos, estreñimiento, taquicardia, hipertensión arterial, hipotensión postural.
- *Disfunción del sistema nervioso central.* Ansiedad, síntomas psíquicos sumamente variados, confusión mental, alucinaciones, convulsiones, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.
- *Disfunción del sistema nervioso periférico.* Parestesias, dolores en extremidades y espalda, abolición de reflejos tendinosos, paresia y parálisis de músculos de extremidades e incluso respiratorios.
- En toda crisis porfírica se detecta una excreción urinaria notablemente elevada de los precursores porfirínicos, ALA y PBG; también se hallan incrementadas las concentraciones urinarias de ALA en el saturnismo y en la tirosinemia hereditaria, enfermedades ambas que muestran síntomas muy semejantes a los de las crisis porfíricas.

Los efectos neurotóxicos del ALA se atribuyen a la generación de radicales libres de oxígeno que lesionan las células de Schwann mielinizantes y/o reducen la bomba de Na^+/K^+ que afecta a la despolarización de la membrana del axón. Otra hipótesis compatible con la anterior incide en el déficit del hemo, resultante de la hipoactividad de porfobilinógeno-desaminasa (PBGD), que priva de grupo prostético a la óxido nítrico sintetasa neuronal. Como consecuencia, se reduce la concentración de óxido nítrico, importante vasorrelajante y modulador

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

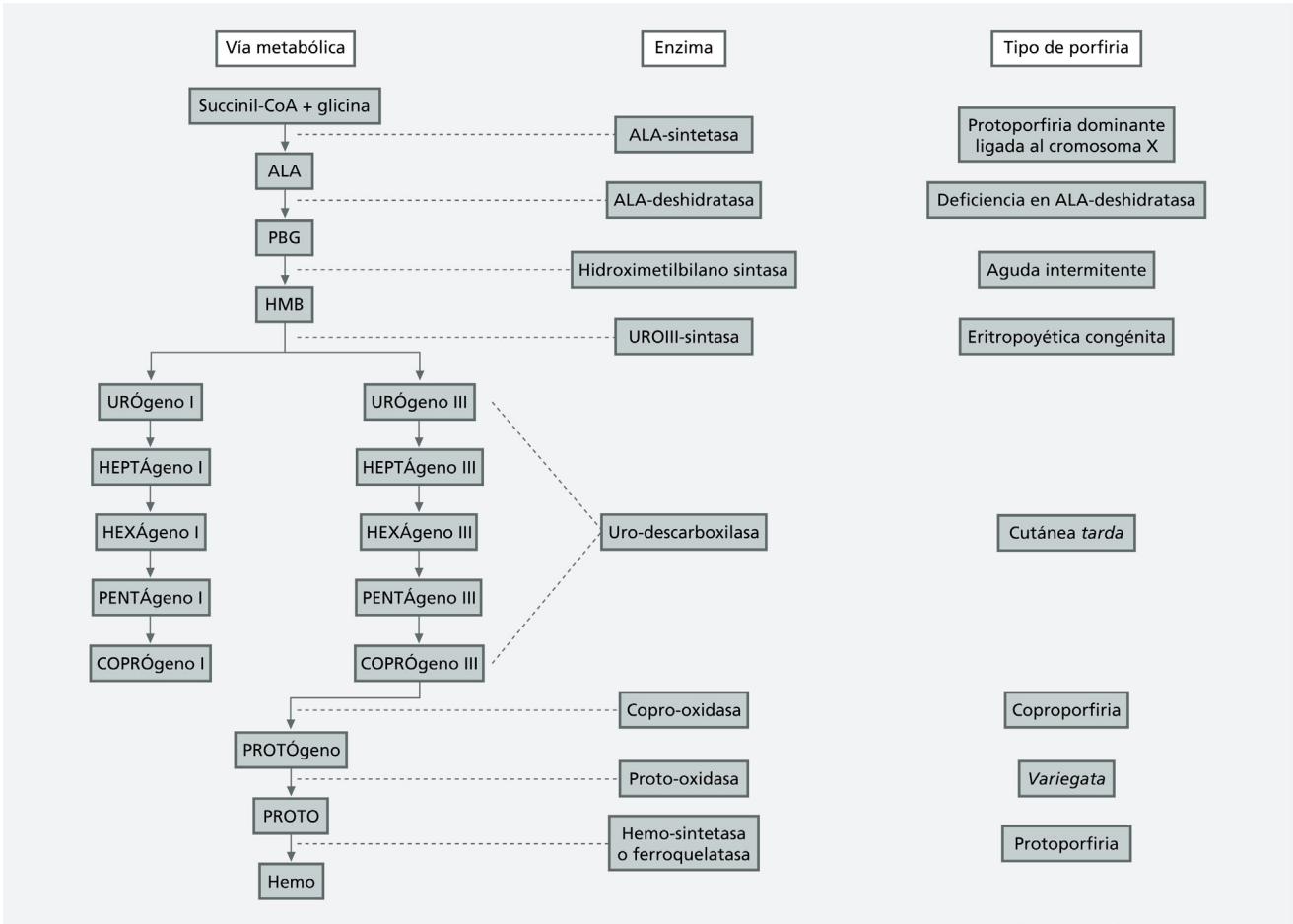


Figura 216-1 Biosíntesis del hemo y variedades de porfiria.

Tabla 216-1 Clasificación de las porfirias

TIPOS DE PORFIRIAS	SEGÚN ORIGEN	SEGÚN SINTOMATOLOGÍA
Eritropoyética congénita	Eritropoyética	Cutánea
Protoporfiria eritropoyética y protoporfiria dominante ligada al cromosoma X	Eritropoyéticas	Cutáneas
Cutánea *tarda*	Hepática	Cutánea
Variegata	Hepática	Mixta
Coproporfiria	Hepática	Mixta
Aguda de Doss	Hepática	Aguda
Aguda intermitente	Hepática	Aguda

de la neurotransmisión. También se ha sugerido que la deficiencia de hemo y la generación de radicales libres pueden afectar la fosforilación oxidativa y reducir la producción de energía intracelular.

PORFIRIA ERITROPOYÉTICA CONGÉNITA O DE GÜNTHER (MIM 263700)

CONCEPTO

Aunque fue la primera de las porfirias reconocida y publicada (1874), se estima que sólo se han detectado hasta la actualidad unos 100-200 casos pertenecientes a muy diversos grupos raciales. En España existen al menos 15 casos, pero en su mayoría no han sido publicados.

PATOGENIA

La enzimopatía básica causante de esta enfermedad es una hipoactividad de la uroporfirinógeno III sintasa (EC 4.2.1.75), defecto objetivable en hematíes y células del líquido amniótico que permite el diagnóstico prenatal. La enfermedad se transmite de forma autosómica recesiva. Los homocigotos (o doble heterocigotos) muestran actividades enzimáticas residuales muy variables, mientras que los heterocigotos son asintomáticos. Ya se han descrito más de 39 mutaciones distintas. Parece existir cierta correlación genotípica-fenotípica, aunque la mayor estimulación de la eritropoyesis y una inadecuada protección a la luz solar exacerban la sintomatología clínica.

CUADRO CLÍNICO

La primera manifestación de la enfermedad puede ser el observar que el niño tiñe los pañales con orina rojiza o se muestra particularmente inquieto ante la exposición a la luz solar. Su piel expuesta está eritematosa, a veces edematosa, e hipersensible, pero no sufre la posterior descamación que caracteriza a las quemaduras solares comunes. Los repetidos episodios agudos de fotosensibilización adoptan luego un carácter erosivoampollar, con hiperfragilidad cutánea y formación de heridas tórpidas y cicatrices mutilantes que afectan sobre todo las zonas más distales expuestas al sol. La hiperpigmentación melánica y la hipertricosis facial son a veces tan acusadas que el aspecto del paciente constituye un pretexto para invocar un paralelismo absurdo y sensacionalista con la leyenda del «hombre lobo».

Los dientes suelen mostrar una coloración marrón (eritrodoncia) a simple vista o rosa rojiza bajo luz ultravioleta, por la acumulación de uroporfirina en la dentina.

La frecuente anemia hemolítica asociada, de patogenia oscura e intensidad variable, presenta un curso intermitente e imprevisible y condiciona la, también común, esplenomegalia.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

DIAGNÓSTICO

La comprobación de la hipoactividad de la uroporfirinógeno III sintasa eritrocitaria no suele ser necesaria para establecer el diagnóstico, pero permite detectar a los portadores del gen porfírico. Más del 80% de la coproporfirina y la uroporfirina acumuladas o excretadas pertenece a la serie isomérica I. La orina tiene un aspecto vinoso por la presencia de gran cantidad de uroporfirina y, en menor cuantía, coproporfirina, que se halla notablemente incrementada en las heces.

TRATAMIENTO

Se deberá evitar en lo posible la exposición a la luz solar, medida obvia en todas las porfirias cutáneas. La mayoría de las pomadas protectoras comerciales tiene escasa utilidad, ya que sólo absorben radiaciones de longitud de onda del espectro ultravioleta B, entre 290 y 320 nm (espectro de quemadura solar).

En ocasiones, la anemia hemolítica y el hiperesplenismo plantean la indicación de esplenectomía. La eritropoyesis incrementada puede ser frenada mediante transfusiones reiteradas, pero entrañan un riesgo evidente. También se han de valorar los posibles efectos secundarios de la administración oral prolongada de colestiramina (4 g/6 h) o, mejor aún, de carbón activado (60 g/8 h), adsorbentes ambos de las porfirinas intestinales.

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos ha demostrado ser el único tratamiento curativo en 17 de los 21 pacientes con sintomatología grave trasplantados hasta la fecha. El autotrasplante de progenitores corregidos mediante terapia génica podría utilizarse en el futuro, facilitado por la clara ventaja de supervivencia de las células de la línea eritroide corregidas frente a la propensión a la hemólisis de las deficientes.

PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA (MIM 177000)

CONCEPTO

Es una variedad especialmente frecuente en Gran Bretaña, Suiza y Noruega (prevalencia > 25 por millón), mientras que en otros países, como España o Italia, los pacientes diagnosticados no llegan al medio centenar.

PATOGENIA

En células eritroides de médula ósea se comprueba una notable hipoactividad (< 30% del valor normal) de la ferroquelatasa o hemo sintetasa (EC 4.99.1.1). El defecto enzimático se transmiten con carácter autosómico recesivo promovido por la herencia combinada de un alelo mutado que reduce o anula la actividad del enzima y un alelo portador de un polimorfismo hipomórfico (IVS3-48C). Cada una de las 138 mutaciones identificadas incide sobre una sola familia.

CUADRO CLÍNICO

Aunque el diagnóstico de esta enfermedad suele realizarse tardíamente, la sintomatología se inicia en general durante la primera década de la vida. En zonas expuestas a la luz solar o cubiertas con ropas translúcidas, el paciente nota una sensación urente aguda, con posterior desarrollo de eritema, edema e incluso petequias. Rara vez aparecen ampollas y vesículas.

Los reiterados episodios de fotosensibilidad ocasionan trastornos ungueales, hiperqueratosis y engrosamiento de la piel, sobre todo de las zonas malares, la nariz y el dorso de las manos. Alrededor de la boca pueden observarse escaras y, sobre todo, pliegues lineales.

La protoporfiria eritropoyética no debe considerarse una enfermedad puramente dermatológica y siempre benigna, ya que algunas complicaciones hepatobiliares pueden ensombrecer su pronóstico. La eliminación biliar incrementada de bilirrubina y de protoporfirina favorece la formación de cálculos de bilirrubinato cálcico, que pueden causar colelitiasis sintomática y obstrucción biliar en el 20% de los casos. La protoporfirina también puede cristalizar en los hepatocitos y canalículos biliares, perjudicar el flujo biliar y generar cirrosis pigmentaria en el 3%-5% de los pacientes. Esta, al asociarse a colestasis, suele evolucionar hacia insuficiencia funcional rápidamente progresiva y fatal.

DIAGNÓSTICO

Se comprueba la acumulación de protoporfirina en hematíes, plasma y, de forma más irregular, en heces. El barrido fluorimétrico de 1 mL de plasma diluido en 3 mL de buffer fosfato salino (PBS, del inglés *phosphate buffered saline*) con una longitud de onda de excitación de 405 nm (o, mejor aún, 411 nm) evidencia un claro pico máximo de emisión próximo a 635 nm, lo que refleja la presencia de protoporfirina y, por tanto, establece el diagnóstico de protoporfiria eritropoyética.

TRATAMIENTO

Son aplicables las medidas de fotoprotección antes indicadas. Los betacarotenos y antioxidantes se usan para reducir las especies reactivas de oxígenos, aunque su eficacia es dudosa. Recientemente, la aplicación de implantes de afamelanotida, un análogo de la hormona estimulante de melanocitos, aumenta la densidad de melanina en la piel del paciente y su tolerancia a la luz. La presunta circulación enterohepática de porfirinas podría dificultarse mediante la ingesta oral de adsorbentes. La utilización de ácidos biliares es una atractiva (pero teórica) terapéutica orientada a impedir la excesiva acumulación hepática de protoporfirina y, por consiguiente, el desarrollo de complicaciones hepáticas.

Cincuenta pacientes afectos de una hepatopatía muy grave se han visto ya beneficiados con el trasplante hepático, con una supervivencia del 77% en el primer año y entre el 46% y el 66% a 10 años. Sin embargo, la recurrencia de la hepatopatía en el hígado trasplantado es del 69%, por lo que el trasplante de progenitores hematopoyéticos, responsable primario de la sobreproducción de protoporfirina, puede ser un tratamiento complementario. Si bien, la sincronización entre ambos trasplantes y el régimen inmunosupresor deben optimizarse. El trasplante de médula ósea está recomendado para pacientes recuperados de una hepatopatía con un mínimo de fibrosis (estadio 0-1).

El trasplante de médula ósea alogénica y, en el futuro, la terapia génica de progenitores hematopoyéticos podrían ser unas alternativas para los pacientes con riesgo de sufrir insuficiencia hepática, aunque de momento no se dispone de ningún marcador biológico fiable para predecir qué pacientes desarrollarán hepatopatía.

PROTOPORFIRIA DOMINANTE LIGADA AL CROMOSOMA X (MIM 300752)

Descrita en 2008, es una variedad fenotípicamente indistinguible de la protoporfiria eritropoyética y que difiere de esta por la elevada concentración eritroide de protoporfirina ligada al cinc. Aproximadamente entre el 4% y el 10% de los casos con fenotipo de protoporfiria eritropoyética están asociados a mutaciones en las distintas formas de ALA eritroide que incrementan su actividad o alteran su regulación.

PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE (MIM 176000)

CONCEPTO

Bajo el término *porfirias hepáticas agudas* se agrupan todas las variedades de porfiria que pueden expresarse clínicamente en forma de las citadas crisis abdominopsiconeurológicas, es decir, las porfirias exclusivamente agudas (intermitente y por deficiencia en ALA-deshidratasa) y las mixtas (*variegata* y coproporfiria hereditaria).

La prevalencia clínica de la porfiria aguda intermitente es de seis por millón de habitantes, aunque en países como Suecia es más elevada por un efecto fundador (25:1 000 000). Recientes estudios de secuenciación masiva muestran una muy alta frecuencia de individuos portadores de mutaciones en el gen de PBGD. La penetrancia clínica estimada sería del 0,1%.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

PATOGENIA

Alrededor del 85% de los pacientes muestran una hipoactividad generalizada (objetivable en todos los tejidos) de la hidroximetilbilano sintasa o PBG-desaminasa (EC 4.3.1.8). El defecto se transmite de forma autosómica dominante.

Algunos pacientes afectos de porfiria aguda intermitente demostrada presentan una actividad y una concentración de hidroximetilbilano sintasa eritrocitaria normales. Tal variante es consecuencia de una mutación en el primer exón del gen y, debido a esta localización, sólo se afecta la expresión de la enzima en tejidos no eritroides. Existen dos isoenzimas (eritroide y no eritroide) de la hidroximetilbilano sintasa, codificadas por dos especies distintas de mRNA transcritas por sendos promotores a partir de un único gen. El primer promotor es activo en tejidos no eritroides, mientras que el segundo, ubicado en distinta posición, sólo es activo en células eritroides. La gran heterogeneidad de esta porfiria ha quedado confirmada por la identificación (en mayo de 2015) de 374 mutaciones, si bien un gran porcentaje de ellas (40%) se encuentra en los exones 10 y 12 o cerca de ellos.

La existencia de hipoactividad de la hidroximetilbilano sintasa no es causa suficiente para el desarrollo de las crisis o ataques agudos porfíricos; es necesaria la actuación, reconocible o no, de diversos factores desencadenantes. Entre ellos destacan fármacos muy diversos, cuya acción porfirinogenética se ha demostrado por la experiencia clínica o por su capacidad de modificar el metabolismo de las porfirinas o del hemo en experimentación animal o en cultivos celulares. En el cuadro 216-2 se indican los fármacos considerados indudablemente inseguros para los individuos portadores de alguno de los genes responsables de las porfirias hepáticas agudas; estos fármacos se han asociado reiteradamente en clínica humana al desencadenamiento de crisis porfíricas.

En las páginas web indicadas se puede encontrar información más detallada sobre los medicamentos considerados inseguros o seguros en las porfirias agudas.

CUADRO CLÍNICO

De forma excepcional, las crisis porfíricas se inician antes de la pubertad y rara vez después de los 50 años. Son más frecuentes en las mujeres. El comienzo y el final de la gestación y el período premenstrual son momentos especialmente delicados. Aunque se han citado experiencias contrarias, el uso de anticonceptivos orales se reseña a menudo como desencadenante de manifestaciones clínicas. Tales datos contribuyen a destacar el importante papel que desempeñan las hormonas sexuales.

Cuadro 216-2 Fármacos más frecuentemente relacionados con el desencadenamiento de crisis en las porfirias agudas*

α-metildopa
Barbitúricos
Carbamazepina
Carisoprodol
Clonazepam (dosis altas)
Ergotaminas
Hidantoínas
Griseofulvina
Glutetimida
Metiprilona
Meprobamato
Pentazocina
Primidona
Pirazolonas
Piracinamida
Progestágenos
Succinimidas
Sulfonamidas

*Para más información, véase http://www.porphyria-europe.org, http://www.drugs-porphyria.org, y http://www.porphyriafoundation.com/drug-database.

La frecuencia y la intensidad sintomática de las crisis porfíricas son sumamente variables. Algunos pacientes sólo padecen un episodio agudo, mientras que otros sufren ataques muy reiterados que oscilan desde ligeras molestias abdominales hasta crisis de evolución mortal. Tal variabilidad clínica depende del tipo de mutación genética y, principalmente, de la acción de los factores precipitantes y de la celeridad y eficacia con la que se contiene el ataque agudo.

Las crisis suelen iniciarse con un cuadro de dolor abdominal, continuo o cólico, irradiado a veces a la espalda, con dolor a la palpación, pero sin verdaderos signos de irritación peritoneal, timpanismo por dilatación de asas intestinales, náuseas, vómitos y estreñimiento. Entre los múltiples diagnósticos diferenciales que se plantean debe citarse la apendicitis aguda, por ser uno de los errores que lamentablemente han conducido a muchos pacientes a la sala de operaciones.

Alrededor del 75% de los pacientes presenta simultánea o, sobre todo, posteriormente, manifestaciones neurológicas tipo neuropatía periférica con predominio motor y electromiográficamente axonal. El enfermo refiere parestesias, calambres y dolores musculares en extremidades y cintura, lugares en los que se inicia una debilidad progresiva y simétrica; la parálisis puede llegar a afectar a la musculatura respiratoria y obligar al empleo de ventilación asistida, evolución que está precedida de disfonía previa. La arreflexia aquílea es un signo de inicio temprano y recuperación tardía. En la crisis plenamente establecida cabe temer la aparición de convulsiones (20%). En el 70% de los casos existe taquicardia sinusal e hipertensión arterial, transitoria en general, pero que puede ser permanente y originar, junto con la posible nefropatía por analgésicos, el desarrollo tardío de insuficiencia renal crónica. La incidencia de manifestaciones psíquicas es, asimismo, elevada (50%-70%), lo que contribuye especialmente a los errores diagnósticos y yatrógenos. Los cambios de carácter, la irritabilidad y el insomnio son frecuentes en los pródromos de las crisis; posteriormente, el paciente presenta cuadros variopintos de depresión, psicosis, confusión y alucinaciones. La ansiedad constituye el síntoma psíquico cardinal.

Con toda propiedad, la porfiria aguda merecería también los adjetivos de «pequeña o gran simuladora». El cuadro clínico es tan polimorfo, como amplio es el abanico del diagnóstico diferencial. El dolor abdominal es el síntoma principal (presente en más del 90% de los casos); su presentación no explicable por otra causa debe inducir a la sospecha de crisis porfírica si se asocia a dolor y debilidad en la musculatura de las extremidades o la espalda, taquicardia e hipertensión, alteraciones psíquicas y emisión de orinas oscuras.

Durante la crisis se excretan por orina grandes cantidades de los precursores porfirínicos, ALA y PBG, y de uroporfirina. Es característico que la orina se oscurezca cuando, ligeramente acidificada, se la expone a la luz solar durante unas horas, hecho que se debe a la formación no enzimática de compuestos polipirrólicos a partir del monopirrol PBG.

DIAGNÓSTICO

La presencia de cantidades patológicas de PBG en orina es patognomónica de porfiria hepática aguda. Puede demostrarse fácil y rápidamente mediante la sencilla prueba cualitativa de Hoesch: a 1 mL de una solución de reactivo de Ehrlich (2 g de *p*-dimetilaminobenzaldehído en 100 mL de HCl 6 M) se le añaden una o dos gotas de orina recién emitida; si existe una elevada concentración de PBG, aparece inmediatamente una coloración rosada tras una agitación suave. Dicha solución reactiva es estable en la nevera durante meses, por lo que su empleo debería ser sistemático en todos los servicios de urgencias.

Durante las crisis porfíricas se incrementan las cifras séricas de urea y descienden las de potasio y sodio. La hiponatremia puede ser secundaria tanto a los vómitos como a dilución por secreción inapropiada de hormona antidiurética. Es usual observar una ligera leucocitosis, así como un incremento de las transaminasas y de la bilirrubina no conjugada. Se ha descrito también un aumento de las concentraciones séricas de colesterol, fosfolípidos, tiroxina y triyodotironina. Pueden producirse episodios de hiperglucemia o hipoglucemia.

En la bibliografía apenas se hace mención a la frecuente anemia (probablemente multifactorial) que suele apreciarse en las crisis. La comprobación de hipoactividad de la hidroximetilbilano sintasa eritrocitaria reviste particular importancia en la detección de los portadores del

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

gen porfírico, la mayoría de los cuales excreta cantidades normales de ALA y PBG. Los análisis del DNA han demostrado ser superiores a los estudios enzimáticos; una vez conocida la mutación del probando, la detección de los portadores asintomáticos es sencilla y rápida.
Superada la crisis porfírica, la excreción urinaria de precursores tiende a descender, pero puede ser muy lenta y oscilante a pesar de la completa normalización de la situación clínica del paciente.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

En las porfirias hepáticas agudas reviste gran importancia la profilaxis del desencadenamiento de las crisis porfíricas. Los fármacos deben usarse bajo estricto control, a la vez que se evitan en la medida de lo posible las asociaciones medicamentosas. El uso de alcohol y otras drogas ha de ser proscrito. Es recomendable que la paciente evite el embarazo hasta que hayan transcurrido al menos 2 años de su última crisis. Los regímenes de adelgazamiento son peligrosos; la dieta debe ser rica en hidratos de carbono. No se requieren, en general, suplementos vitamínicos ni de minerales, aunque la ferropenia ha de ser prontamente corregida; merece confirmarse la presunta utilidad de la administración de pequeñas dosis orales de ácido fólico.
Toda intervención quirúrgica entraña un riesgo que es preciso prever. Pueden emplearse atropina y morfina como premedicación, suxametonio y d-tubocurarina, como relajantes musculares, y morfina, diamorfina, petidina y fentanilo como analgésicos en el postoperatorio. Los anestésicos inhalatorios más seguros son el óxido nitroso y los ya antiguos ciclopropano y éter; el enflurano e incluso el halotano se han utilizado con asiduidad y seguridad en muchos casos a pesar de figurar como fármacos inseguros. Entre los anestésicos intravenosos destaca por su inocuidad la ketamina, mientras que son especialmente peligrosos el etomidato y, sobre todo, la tiopentona y otros barbitúricos. Son preferibles los anestésicos locales de la familia de la procaína a los derivados de la lidocaína.
Durante las crisis porfíricas, el paciente debe vigilarse de forma intensiva y continua para corregir las alteraciones del balance hidroelectrolítico, tratar oportunamente las infecciones que surjan y monitorizar su función respiratoria por la posibilidad de que requiera asistencia mecánica. Se le deben aportar 2000-2500 calorías, con un mínimo de 400 g de hidratos de carbono, a través de las vías oral, enteral o parenteral.
El dolor abdominal y muscular cede en la mayoría de los casos con analgésicos simples (ácido acetilsalicílico, paracetamol, dihidrocodeína), pero en ocasiones se deben utilizar opioides (petidina, morfina, buprenorfina) sin restricciones y suspenderlos por completo en el momento oportuno.
La promacina, la clorpromacina y la proclorpromacina son útiles para el control no sólo de las náuseas y los vómitos, sino también de las manifestaciones psíquicas, a las que se prestará el adecuado soporte psicológico. El propranolol o el atenolol son eficaces para controlar la taquicardia y la hipertensión resultantes de la hiperactividad simpática, pero se ha de vigilar la posible aparición de hipotensión postural.
La presencia de convulsiones plantea enormes dificultades terapéuticas, ya que la mayoría de los fármacos anticonvulsionantes están *a priori* contraindicados. Si las crisis convulsivas se reiteran una vez corregidas la hipertensión y la hiponatremia, probablemente las benzodiazepinas sean menos inseguras que el valproato sódico. Los nuevos fármacos vigabatrina y gabapentina no parecen ser porfirinogénicos, mientras que felbamato, lamotrigina o tiagabina no deben usarse. Dado que el desencadenante de las crisis porfíricas se atribuye a un vaciamiento del depósito hepático de hemo libre regulador, resulta lógico el intento terapéutico de administrar hemo exógeno. La hematina se ha utilizado ampliamente con éxito, si bien faltan estudios controlados que atestigüen su verdadera eficacia en una enfermedad sometida a remisiones espontáneas y rápidas. En EE. UU. se comercializa una forma liofilizada de hidróxido de hemina y en Europa se puede adquirir argininato de hemina que es estable en forma de solución: su dosis óptima es de 2-3 mg/kg de peso y día durante 4 días consecutivos, administrada mediante perfusión lenta (15-20 min) en NaCl al 0,9% a través de una vena periférica de gran calibre o, preferiblemente, central. El hemo exógeno estimula su propia degradación al inducir la hemo oxigenasa (EC 1.14.99.3), enzima cuya actividad podría teóricamente inhibirse mediante la administración conjunta de cinc-mesoporfirina. El uso de RNA de interferencia que inhibe la ALA-sintetasa hepática ha sido ensayado experimentalmente y está pendiente de su validación en ensayos clínicos.
Debe prestarse especial atención a la pronta y generosa corrección transfusional de la anemia que a menudo desarrollan los pacientes porfíricos ingresados en unidades de vigilancia intensiva. La mortalidad durante las crisis porfíricas, que hasta hace unos 20 años alcanzaba el 30%, ha llegado a ser excepcional en los países «porfírico-conscientes», gracias al diagnóstico temprano, a la evitación de los factores desencadenantes y al adecuado control clínico de las crisis. La función renal y hepática debe ser periódicamente monitorizada. En un amplio estudio poblacional en Suecia se determinó una incidencia de hepatocarcinoma primario 60 veces superior en pacientes con porfiria aguda intermitente respecto a la población normal.
El trasplante hepático es la única terapia curativa para la porfiria aguda intermitente, aunque únicamente se han publicado 14 casos debido a la limitada disponibilidad de un hígado histocompatible y la morbilidad y mortalidad asociadas al trasplante. La terapia génica podría representar una solución para restablecer el déficit de hidroximetilbilano sintasa en un hígado que, por lo demás, presenta una funcionalidad normal.

PORFIRIA POR DEFICIENCIA EN AMINOLEVULÍNICO-DESHIDRATASA (MIM 125270)

El alemán Doss describió en 1979 dos casos de una nueva forma de porfiria con sintomatología similar a la variedad aguda intermitente y cuya anomalía reside en una notable hipoactividad eritrocitaria y medular (2% del valor normal) de la enzima ALA-deshidratasa (EC 4.2.1.24). Sólo se conocen seis casos (en cuatro familias) de esta variedad homocigota (o doble heterocigota) de las porfirias, que se transmite de forma autosómica recesiva. En la deficiencia heterocigota de ALA-deshidratasa (actividad enzimática reducida al 50%), los individuos afectos se hallan asintomáticos, pero son especialmente sensibles a los efectos del plomo, por lo que pueden, por tanto, presentar signos y síntomas de saturnismo con concentraciones de plomo apenas elevadas.

COPROPORFIRIA HEREDITARIA (MIM 121300)

La prevalencia estimada en Europa es de un por millón de habitantes. En España se han registrado 10 familias.
La actividad defectuosa de la coproporfirinógeno-oxidasa (EC 1.3.3.3) es objetivable en el tejido hepático y las células nucleadas. Su transmisión es autosómica dominante. Existen variantes homocigotas o heterocigotas compuestas; una de ellas se denomina *harderoporfiria,* por la presencia predominante en heces de la porfirina tricarboxílica harderoporfirina. Se han descrito ya 64 mutaciones del gen que codifica la referida enzima.
Los casos sintomáticos, excepcionales, suelen presentar con mayor frecuencia crisis porfíricas que lesiones dérmicas (30% de los casos). Aquellas son idénticas a las de la porfiria aguda intermitente, y estas, a las de la porfiria cutánea *tarda.*
La incrementada excreción urinaria y sobre todo fecal de coproporfirina I permite sospechar el diagnóstico. La eliminación urinaria de precursores, ALA y PBG, se mantiene normal durante las fases quiescentes y se eleva de modo considerable durante las crisis. Un porcentaje notable de portadores asintomáticos evidencia un perfil excretor de porfirinas rigurosamente normal, por lo que su detección sólo es posible mediante la comprobación de la hipoactividad enzimática o por estudio del DNA.
Las crisis porfíricas deben evitarse y tratarse con las mismas medidas indicadas para la porfiria aguda intermitente. Sin embargo, no se aplicarán los tratamientos que se detallan más adelante relativos a la porfiria cutánea *tarda;* a los pacientes que presenten lesiones cutáneas se les recomendarán medidas generales para evitar la exposición solar.

PORFIRIA *VARIEGATA* (MIM 176200)

CONCEPTO

La designación de esta porfiria, también mixta, pretende reflejar la variación posible de sus manifestaciones clínicas. También se denomina *protocoproporfiria,* por sus rasgos de excreción fecal de porfirinas, y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

sobre todo *porfiria genética sudafricana,* por su importante prevalencia (3:1000 habitantes) entre la población blanca de Sudáfrica. La prevalencia calculada en Europa es de 3,2 por millón de habitantes. En España se han diagnosticado alrededor de 11 casos sintomáticos.

PATOGENIA

La porfiria *variegata* se origina en una actividad defectuosa de la enzima protoporfirinógeno-oxidasa (EC 1.3.3.4), que se transmite de forma autosómica dominante. También se ha descrito la coexistencia en un mismo paciente de dos defectos enzimáticos, lo que se ha denominado *porfiria dual;* en ocasiones recibe el nombre de la ciudad en la que se detectaron tales casos (p. ej., porfiria de Chester). No obstante, los estudios moleculares sólo han confirmado la coexistencia de dos genes de la síntesis del hemo mutados en dos de los 20 casos previamente catalogados como porfirias duales. Casi todas las familias sudafricanas estudiadas exhiben una misma mutación («efecto fundador»), lo que confirma el origen de esta porfiria en Sudáfrica a partir de una huérfana holandesa que emigró a Ciudad de El Cabo en 1688 para casarse con un burgués de esa colonia. Se han descrito hasta el momento 165 mutaciones del gen que codifica la referida enzima.

CUADRO CLÍNICO

Los pacientes afectos de porfiria *variegata* pueden padecer crisis porfíricas idénticas a las asociadas a la porfiria aguda intermitente y a la coproporfiria hereditaria o presentar un cuadro de fotodermatosis indistinguible clínica e histológicamente del de la porfiria cutánea *tarda*. La incidencia de manifestaciones cutáneas parece ser mayor que en la coproporfiria hereditaria y, como es lógico, varía según las horas de insolación de los diversos países. Más del 70% de los pacientes sintomáticos sudafricanos presentan un síndrome dérmico en contraste con el 45% de los finlandeses.

DIAGNÓSTICO

En esta variedad mixta de porfiria la concentración urinaria de ALA y PBG también suele ser normal durante las fases quiescentes, mientras que se incrementa notablemente durante las crisis porfíricas, momento en el que la porfinuria también se eleva a expensas sobre todo de la fracción coproporfirina. Son rasgos característicos de la porfiria *variegata* el aumento notable de la excreción fecal de porfirinas, con predominio de la protoporfirina, y la presencia de porfirinas ligadas a péptidos (porfirina X). La ausencia de sangre oculta en heces permitirá comprobar el origen endógeno de dicha porfirinorrea y evitar falsos resultados positivos. El análisis cromatográfico de las porfirinas fecales no revela la presencia anormal de isocoproporfirinas.

El barrido fluorimétrico del plasma diluido en PBS muestra un pico máximo típico y específico de emisión hacia los 626-628 nm (con excitación a 405 nm) originado por la presencia de porfirinas ligadas a péptidos.

La difícil determinación de la actividad de la enzima protoporfirinógeno-oxidasa en linfocitos o cultivo de fibroblastos, así como los estudios del DNA, quedan reservados para laboratorios especializados.

TRATAMIENTO

Son válidas las mismas medidas terapéuticas indicadas para la coproporfiria hereditaria. El trasplante hepático resultó curativo en el único caso descrito.

PORFIRIA CUTÁNEA *TARDA* (MIM 176100)

CONCEPTO

Aunque es la variedad más frecuente de las porfirias, la gran heterogeneidad genética de los defectos de la uro-descarboxilasa (EC 4.1.1.37) dificulta de modo considerable la estimación de su prevalencia. Si se incluyen los casos subclínicos, detectados mediante estudios epidemiológicos, puede estimarse una prevalencia de 40 casos por millón de habitantes. Casi una veintena de pacientes, cinco de ellos españoles, padecen su forma homocigota, la porfiria hepatoeritropoyética.

PATOGENIA

El defecto patogénico fundamental reside en una hipoactividad hepática de la enzima uro-descarboxilasa, lo que origina una acumulación y una excreción incrementadas de uroporfirina y de otras porfirinas policarboxílicas, responsables a su vez de los procesos de fotosensibilización. El estudio de la actividad enzimática en hematíes y la cuantificación inmunoquímica de la proteína enzimática han permitido tipificar los subtipos de porfiria cutánea *tarda* que se detallan a continuación.

CLASIFICACIÓN

Esporádica o tipo I

La actividad de la uro-descarboxilasa es normal en los hematíes, pero se encuentra inhibida de forma reversible en el tejido hepático. El término *esporádica* hace referencia a la ausencia de antecedentes familiares de enfermedad porfírica la cual, por tanto, queda limitada al paciente en cuestión. En el proceso de inhibición de la uro-descarboxilasa hepática intervienen componentes ambientales, y probablemente genéticos, que culminan con la producción de un inhibidor, el uroporfometeno, derivado de la oxidación hierro-dependiente del uroporfirinógeno. Se había sugerido que los pacientes que desarrollan esta forma «esporádica» son heterocigotos para el gen de la hemocromatosis idiopática. En porfíricos de Gran Bretaña y de Australia se ha observado una frecuencia incrementada de la mutación Cys282Tyr del gen de la hemocromatosis idiopática *(HFE),* pero los pacientes italianos y españoles exhiben con más frecuencia la mutación His63Asp.

Familiar o tipo II

Alrededor del 20%-40% de los pacientes con porfiria cutánea *tarda* muestran una actividad y una concentración de uro-descarboxilasa eritrocitaria disminuidas en un 50% del valor normal. Tal defecto enzimático se transmite con carácter autosómico dominante. En familias con esta variedad de porfiria, se han identificado ya 108 mutaciones del gen de la uro-descarboxilasa. Los homocigotos o heterocigotos compuestos padecen la porfiria hepatoeritropoyética.

Tipo III

Algunos pacientes con indudables antecedentes familiares de la enfermedad (como sucede en el tipo II) muestran actividades y concentraciones de uro-descarboxilasa eritrocitaria rigurosamente normales (al igual que en el tipo I), por lo que, como es obvio, la actividad enzimática hepática se encuentra inhibida. La edad de comienzo de las manifestaciones clínicas es tan tardía como en el tipo I.

Tóxica o genuinamente adquirida

Ciertos compuestos aromáticos polihalogenados y polibrominados son capaces de inducir en el hombre previamente sano y en el animal de laboratorio una porfiria cutánea *tarda* por inhibición de la actividad de la uro-descarboxilasa hepática. La ingestión accidental prolongada de trigo que contenía el fungicida hexaclorobenceno provocó en Turquía durante los años cincuenta una «epidemia» de más de 3000 casos de porfiria tóxica. La tetraclorodibenzodioxina muestra una actividad porfirinogénica mucho más intensa, si bien para ello se requiere su administración crónica.

CUADRO CLÍNICO

Como es evidente, el término *tarda* hace referencia a la usualmente tardía edad de comienzo del cuadro clínico: quinta década de la vida en los varones y cuarta en las mujeres. El inicio de la clínica durante la segunda o la tercera décadas es muy sugestivo de la variedad «familiar» o tipo II, mientras que su variante homocigota (porfiria hepatoeritropoyética) suele manifestarse en los primeros años de vida.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

El paciente suele acudir al médico ante el desarrollo de dermatosis ampollar y alteraciones de la función hepática.

El cuadro dérmico se manifiesta en zonas expuestas a la acción de la luz solar, sobre todo en dorso de las manos y cara. Tras la exposición solar y, sobre todo, después de traumatismos mínimos (hiperfragilidad) se desarrollan erosiones y ampollas tensas de contenido seroso, o serohemático, que, tras secarse o romperse, originan erosiones; estas se recubren de costras serohemáticas que al desprenderse dejan cicatrices hiperpigmentadas o hipopigmentadas. Alrededor de estas lesiones pueden aparecer pequeños quistes sólidos blanquecinos del tamaño de una cabeza de alfiler *(millia)*. Más tarde son frecuentes las lesiones esclerodermiformes, sobre todo en las zonas preauriculares, el cuello, el escote, la frente y las manos.

Se aprecia una hiperpigmentación difusa grisácea o marrón negruzca en las zonas expuestas al sol, pero es especialmente acentuada en las regiones temporomalares, en las que también se observa hipertricosis. Esta no adopta en las mujeres un aspecto viriloide.

El examen histopatológico de la piel expuesta evidencia depósitos de inmunoglobulinas, fibrinógeno, complemento y material PAS-positivo en la unión dermoepidérmica y alrededor de los capilares dérmicos.

Esta variedad de porfiria exhibe, casi de forma invariable, una hepatopatía clínicamente poco expresiva, histológicamente muy variable y de evolución lentamente progresiva. En su patogenia parecen influir varios factores: consumo de alcohol, sobrecarga férrica, acúmulo hepático de porfirinas e infecciones por virus de la hepatitis. En los países mediterráneos ha sorprendido la elevada prevalencia (60%-80%) de infección por el virus de la hepatitis C, el cual muy probablemente contribuye también al desarrollo de hepatoma. La incidencia y la intensidad de la hepatosiderosis son bastante más bajas en las series españolas e italianas con respecto a las clásicamente citadas en otros países; no obstante, los depósitos corporales de hierro, valorados según la ferritina sérica, son cuatro veces superiores al valor normal.

El tejido hepático muestra una fluorescencia roja al ser iluminado bajo luz ultravioleta; su observación debería ser sistemática tras la obtención de un cilindro de tejido hepático en todo paciente afecto de hepatopatía crónica. La acumulación de porfirinas en el hígado también puede demostrarse mediante la observación microscópica de cristales aciculares citoplasmáticos.

DIAGNÓSTICO

Si la eliminación de porfirinas alcanza cierta magnitud, la orina adquiere una tonalidad oscura, vinosa o seudocolúrica; tras su agitación se forma una espuma no amarillenta sino blanca. Los métodos habituales de laboratorio confirmarán la presencia elevada de coproporfirina y, sobre todo, uroporfirina. La individualización cromatográfica revelará la excreción muy predominante de las porfirinas más policarboxílicas, es decir, las octocarboxílicas y heptacarboxílicas. La concentración urinaria de ALA y PBG es normal, en concordancia con la ausencia de crisis porfíricas.

La excreción fecal de coproporfirina suele hallarse moderadamente incrementada, debido a la eliminación de otras porfirinas tetracarboxílicas, como las isocoproporfirinas o porfirinas P, patognomónicas de esta variedad de porfiria y de su modelo experimental.

Las porfirinas eritrocitarias son normales, excepto en la variante homocigota, en la que se incrementa la protoporfirina.

La determinación de la actividad de la enzima uro-descarboxilasa eritrocitaria sólo permitirá comprobar valores disminuidos en los individuos afectos de la variedad tipo II o «familiar», en los que podrán detectarse las mutaciones genéticas. Los valores de transaminasas glutámico-oxalacética (ASAT o GOT) y glutámico-pirúvica (ALAT o GPT) y de gammaglutamil-transpeptidasa (GGT) están modestamente incrementados en el 60%-80% de los casos. Si el paciente no está infectado por el virus de la hepatitis C, tales enzimas suelen normalizarse cuando se alcanza la remisión completa.

El 70% de los pacientes no tratados muestra hiperferritininemia, con un valor medio de 400 ng/mL (400 μg/L).

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Sólo durante la fase clínica o bioquímicamente activa de la enfermedad se recomendará al paciente evitar y protegerse frente a la exposición solar. La mera supresión de los factores desencadenantes (alcohol, estrógenos, hidrocarburos policlorinados) puede inducir la remisión del proceso. No obstante, no hay que conformarse con la simple remisión de la sintomatología clínica; para evitar que progrese la lesión hepática subyacente sería aconsejable tratar activamente a todo paciente cuya uroporfirinuria fuese superior a 100 o 200 mg/L (120-240 nmol/L).

Es eficaz la administración oral prolongada del antipalúdico cloroquina o hidroxicloroquina a bajas dosis, cuyo principal mecanismo de acción reside en su capacidad de formar complejos solubles con las porfirinas acumuladas, lo que facilita su excreción. La pauta de administración más recomendable es la siguiente: 150 mg/día de cloroquina base (250 mg/día de difosfato de cloroquina) 2 días por semana hasta lograr la remisión bioquímica completa o casi completa, lo cual se suele conseguir tras 12-18 meses de tratamiento. Durante las primeras 2 semanas la dosis se debe reducir a la mitad.

La práctica de sangrías repetidas constituye el método terapéutico de primera elección, ya que el vaciamiento de los depósitos corporales de hierro libera a la uro-descarboxilasa hepática de uno de los mecanismos de inhibición a los que se encuentra sometida. La pauta de flebotomías ha de ser lógicamente individualizada pero, en todos los casos, enérgica. Por ejemplo: dos a cuatro sangrías de 400 mL cada 7-10 días, para continuar con otras dos a cuatro cada 10-15 días y luego mensuales, con controles analíticos cada tres o cuatro sangrías. Estas deben interrumpirse o espaciarse cuando la cifra de hemoglobina se acerque a 12-11 g/dL (120-110 g/L), la ferritina sérica sea inferior a 10 ng/mL (10 μg/L) o cuando se haya conseguido la remisión bioquímica completa, lo cual suele ocurrir tras la extracción de 6-8 L de sangre. Dada la tendencia espontánea a las recidivas progresivas y lentas, pueden ser aconsejables sangrías trimestrales o de mantenimiento a pesar de que la enfermedad siga en remisión, sobre todo si la ferritina sérica supera los 300 ng/mL (300 μg/L).

El tratamiento combinado basado en sangrías iniciales y administración oral simultánea o posterior de cloroquina a bajas dosis puede estar especialmente indicado en algunos casos con escasa o nula sobrecarga férrica.

Es muy discutible que la deferoxamina pueda competir, en relación coste/beneficio, con las sangrías en el objetivo de vaciar los depósitos corporales de hierro. Dada la corta vida media del fármaco, este debe administrarse por vía subcutánea mediante bomba de perfusión continua. Puede emplearse la vía intravenosa en los casos aislados sometidos a hemodiálisis periódica por insuficiencia renal terminal, situación que quizá constituya la indicación más precisa de este tratamiento quelante. Los quelantes orales deferasirox y deferiprona son una alternativa terapéutica, aunque más costosa y con reacciones potencialmente adversas.

La porfiria hepatoeritropoyética, deficiencia de la uro-descarboxilasa heredada de forma autosómica recesiva, presenta manifestaciones clínicas más parecidas a la congénita de Günther que a la cutánea *tarda*. La concentración de porfirina está incrementada en hígado, plasma, orina y heces; y a diferencia de la forma heterocigota, también está aumentada en la médula ósea y hematíes. El tratamiento es similar a la porfiria eritropoyética congénita.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Anderson KE, Bloomer JR, Herbert LB, Kushner JP, Pierach CA, Pimstone NR, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the Acute Porphyrias. Ann Intern Med 2005;142:429-50.

Institute of Medical Genetics in Cardiff. Human Gene Mutation Database. Disponible en: http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php (Acceso el 15 de mayo de 2015.)

Méndez M, Morán-Jiménez MJ, Enríquez de Salamanca R. Porfirias. En: Sanjurjo P, Baldellou A, eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon, 2010; 761-72.

Puy H, Gouya I, Deybach JC. Porphyrias. Lancet 2010;375:924-37.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES POR DEPÓSITO EN LOS LISOSOMAS

Capítulo 217

M.ª J. Coll Rosell

CONCEPTO

Las enfermedades por depósito en los lisosomas son trastornos hereditarios del lisosoma cuya causa principal es la incapacidad para degradar las macromoléculas procedentes del recambio celular por deficiencia de una enzima lisosómica o hidrolasa ácida o por una proteína lisosómica no enzimática soluble o integrada en la membrana lisosómica. Un número reducido de trastornos resulta de alteraciones en proteínas no lisosómicas implicadas en la biogénesis de los lisosomas que afectan a la formación y el tráfico de las vacuolas intracelulares.

Se han descrito unas 60 enfermedades, la mayoría de las cuales afectan a procesos catabólicos, por lo que suelen agruparse convencionalmente bajo los nombres químicos de los sustratos no degradados que se acumulan. En las tablas 217-1 a 217-3 se relacionan las bases bioquímicas, moleculares y clínicas de las principales formas de estas enfermedades.

La herencia es autosómica recesiva, con excepción de las enfermedades de Hunter, Fabry y Danon que están ligadas al cromosoma X. Las incidencias individuales son bajas, entre 1:50 000 y 1:150 000 nacimientos, pero su incidencia combinada se estima en 1:7000 nacimientos vivos. Su distribución es panétnica, a pesar de la mayor prevalencia de enfermedades concretas en ciertos grupos étnicos, como las enfermedades de Gaucher y de Tay-Sachs entre los judíos asquenazíes.

Los cuadros clínicos están posiblemente relacionados con la distribución de la acumulación en los tejidos que, a su vez, depende de la localización fisiológica del sustrato implicado. Pero hay otros metabolitos y vías celulares que también se afectan y pueden contribuir a la disfunción celular. El proceso de acumulación en los lisosomas empieza en el período fetal, pero muchas enfermedades no expresan síntomas clínicos hasta el primer año o mucho más tarde, incluso en la edad adulta. Además, el curso de la enfermedad es progresivo y la muerte suele ser prematura. El espectro de síntomas y la variación de fenotipos son amplios, debido principalmente a una elevada heterogeneidad alélica que presentan los pacientes, muchos de los cuales, además, son compuestos heterocigotos para dos mutaciones diferentes.

La mayoría de los pacientes presentan un curso letal con un cuadro neurodegenerativo grave y, en algunos casos, dismorfias, alteraciones óseas diversas, afección ocular, anomalías cutáneas y organomegalias.

CLASIFICACIÓN

Las enfermedades por depósito en los lisosomas pueden clasificarse en lipidosis (v. tabla 217-1), mucopolisacaridosis (v. tabla 217-2), glucoproteinosis, defectos en el procesamiento y transporte de las hidrolasas ácidas y defectos en la salida de metabolitos del lisosoma por alteración de una proteína de transporte (v. tabla 217-3). En aras de la claridad y por las limitaciones de espacio propias de esta obra se ha optado por resumir las características de todas estas enfermedades en las tablas citadas. Además de las mencionadas, son también enfermedades de origen lisosómico las formas infantil e infantil-tardía de la ceroide lipofuscinosis neuronal, caracterizadas por un deterioro mental rápido y atrofia óptica debidos a la deficiencia de palmitoil-proteína tioesterasa y tripeptidil-peptidasa I, respectivamente, la osteocondrodisplasia picnodisostosis causada por la deficiencia de catepsina K, y los trastornos en la formación y el procesamiento de vesículas del sistema lisosómico (enfermedad de Danon, síndrome de Hermansky-Pudlak y síndrome de Chédiak-Higashi).

CUADRO CLÍNICO

Un aspecto primordial de estas enfermedades es su carácter progresivo o degenerativo. El retraso en el desarrollo o la pérdida de habilidades previamente adquiridas, la evidencia de visceromegalias, malformaciones óseas o signos oculares como los mencionados en las tablas 217-1 a 217-3 son hallazgos que aconsejan plantear un diagnóstico de enfermedades por depósito en los lisosomas.

La presentación es generalmente infantil e incluso se han descrito formas congénitas *in utero* (sulfatidosis, galactosialidosis/sialidosis). Aunque varias son mortales en la infancia o en la adolescencia, la mayoría presenta formas juveniles y adultas.

Los signos neurológicos en las enfermedades en las que se afecta principalmente la sustancia gris son retraso en el desarrollo, pérdida de las habilidades adquiridas, trastorno de la capacidad cognitiva, convulsiones, espasticidad y rigidez. Los pacientes con defectos que afectan primordialmente a la sustancia blanca muestran signos de ataxia, disminución de la velocidad de conducción nerviosa e hiperproteinorraquia.

La tosquedad de los rasgos faciales y las alteraciones esqueléticas (gibosidad, ensanchamiento de los huesos largos, hipoplasia odontoidea, *genu valgum*) son características de las mucopolisacaridosis, algunas glucoproteinosis y mucolipidosis. En varias enfermedades, las manifestaciones dermatológicas pueden ser reveladoras (angioqueratoma *corporis diffusum,* ictiosis y engrosamiento de la piel); otros signos indicativos son la macroglosia y las anomalías oculares (opacidad corneal, cataratas, mancha rojo-cereza retiniana, atrofia óptica).

Merece destacarse la importancia del estudio anatomopatológico y, de hecho, las primeras descripciones fueron realizadas por clínicos y anatomopatólogos. Desde el punto de vista diagnóstico, los estudios *post mortem* pueden tener un gran valor, especialmente en el caso de las esfingolipidosis, pero los estudios bioquímicos y moleculares son imprescindibles para establecer el diagnóstico preciso del caso índice y proporcionar un consejo genético adecuado a sus familiares.

Algunos métodos histológicos son aplicables a muestras accesibles en vida del paciente y tienen un valor orientativo reconocido, como la tinción metacromática de una biopsia de nervio (leucodistrofia metacromática) o la microscopia electrónica de una biopsia cutánea o de mucosa rectal; la demostración de linfocitos vacuolados, granulaciones en los neutrófilos o células «espumosas» en la médula ósea son también sugestivas de una implicación patológica del sistema lisosómico.

DIAGNÓSTICO Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

El diagnóstico de estas enfermedades se inicia por una sospecha clínica, pero requiere siempre una confirmación bioquímica y/o molecular (fig. 217-1). En las enfermedades causadas por deficiencia de una enzima, el diagnóstico definitivo se basa en la demostración del déficit enzimático específico en sangre seca recogida sobre papel Whatman 903®, leucocitos, suero o fibroblastos de piel cultivados. Cuando los sustratos no degradados se excretan en orina, su estudio suele ser el punto de partida previo a los estudios enzimáticos. La demostración bioquímica de la acumulación en los tejidos es, asimismo, patognomónica de muchas de estas enfermedades pero, por razones obvias de accesibilidad de algunos materiales biológicos, esta última opción queda restringida a circunstancias especiales. En los apartados siguientes se contemplarán con más detalle estas posibilidades, pero en cualquier caso es importante retener el concepto de que, según la orientación clínica, se seleccionan los materiales biológicos más idóneos, así como las pruebas bioquímicas o moleculares y su secuencia de ejecución (fig. 217-2).

ANÁLISIS ENZIMÁTICO

Para la determinación de las actividades enzimáticas lisosómicas se suelen emplear sustratos sintéticos (no naturales) fluorogénicos. La separación de formas isoenzimáticas, los estudios cinéticos, la

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 217-1 Características clínicas, bioquímicas y genéticas de las lipidosis

TRASTORNO	COMPUESTOS ACUMULADOS (MATERIAL BIOLÓGICO QUE PERMITE SU DEMOSTRACIÓN)	DEFECTO ENZIMA/PROTEÍNA (MATERIAL BIOLÓGICO DE MÁS FÁCIL ACCESO QUE PERMITE SU DEMOSTRACIÓN) [LOCALIZACIÓN DEL GEN]	CUADRO CLÍNICO
ESFINGOLIPIDOSIS			
Gangliosidosis GM1	Ganglióside GM1 (cerebro) Oligosacáridos y otros glucoconjugados (orina, hígado)	β-galactosidasa (sangre seca, leucocitos, fibroblastos) [3p21.33]	*Forma infantil o gangliosidosis generalizada.* Síntomas en el lactante, facies tosca, edema, hepatoesplenomegalia, alteraciones óseas, retraso psicomotor, mancha rojo-cereza retiniana en el 50% de los casos. Neurodegeneración progresiva. Fallecimiento hacia los 2 años *Forma juvenil.* Inicio a la edad de 6-20 meses, hepatomegalia y afección ósea ausentes o discretas. Retraso mental, convulsiones, ceguera tardía. Disartria. Espasticidad. Fallecimiento entre los 3 y los 10 años *Forma adulta.* Aparición a los 10-20 años. Ataxia cerebelosa progresiva, afección intelectual ligera. Disartria. Evolución lenta. Fallecimiento después de los 20 años
Gangliosidosis GM2 Enfermedad de Tay-Sachs (gangliosidosis GM2 variante B)	Ganglióside GM2 y GA2 (cerebro)	β-hexosamidasa A (sangre seca, leucocitos, fibroblastos) [15q23]	*Forma infantil.* Primeros síntomas de debilidad motora a los 3-5 meses. Respuesta característica a los estímulos acústicos. Hipotonía, deterioro mental y motor progresivo y rápido. Amaurosis. Mancha rojo-cereza. Difícilmente sobrepasan los 4 años de vida *Forma juvenil.* Ataxia motora a los 2-6 años. Demencia progresiva, pérdida de lenguaje, espasticidad y convulsiones al final de la segunda década. Es frecuente que a los 10-12 años, en coincidencia con infecciones intercurrentes, lleguen a un estado vegetativo con rigidez de descerebración *Forma crónica.* Más indolente con anomalías de la marcha y posturales a los 2-5 años. Inteligencia normal. Labilidad emocional. Síntomas cerebelosos destacados y un perfil de degeneración espinocerebelosa. De los pocos casos descritos, algunos sobreviven todavía a la tercera o cuarta décadas *Forma adulta.* Difícil diferenciación respecto al fenotipo anterior. Predominan los síntomas de disfunción espinocerebelosa y de neuronas motoras. Un tercio de los pacientes desarrollan demencia, psicosis o depresiones. Variabilidad de presentación familiar
Enfermedad de Sandhoff (gangliosidosis GM2 variante O)	Ganglióside GM2 (cerebro) Globósido (hígado) Oligosacáridos (hígado, orina)	β-hexosaminidasa A y B (sangre seca, suero, leucocitos, fibroblastos) [5q13 (HexB)]	*Forma infantil.* Clínicamente indistinguible de la enfermedad de Tay-Sachs, pero algunos pacientes pueden presentar, además, visceromegalia *Forma juvenil.* Similar a las formas juveniles de la enfermedad de Tay-Sachs; se han descrito también unos pocos casos de presentación adulta y crónica
Gangliosidosis GM2 (variante AB)	Ganglióside GM2 y GA2 (cerebro)	Déficit de proteína activadora de la hexosaminidasa A [5q32-33]	Clínicamente similar a la enfermedad de Tay-Sachs
Gangliosidosis GM2 (variante B1)	Ganglióside GM2 y GA2 (cerebro)	Defecto de la interacción de hexosaminidasa A con la proteína activadora Hexosaminidasa A (sangre seca, leucocitos, fibroblastos pero con un sustrato sulfatado)	Variante alélica de la variante B. Clínicamente similar a la enfermedad de Tay-Sachs, en su forma juvenil
ENFERMEDAD DE GAUCHER			
Crónica no neuronopática (tipo I)	Glucocerebrósido (hígado, bazo)	β-glucocerebrosidasa (sangre seca, leucocitos, fibroblastos) [1q21]	*Forma crónica no neuronopática.* Presentación a cualquier edad, esplenomegalia progresiva, deterioro óseo, a veces afección hepática e infiltración pulmonar. Supervivencia en general prolongada. Hay casos más graves que mueren en la segunda o tercera décadas
Aguda neuronopática (tipo II)	Glucocerebrósido (hígado, bazo; en cerebro es más difícil de demostrar)	β-glucocerebrosidasa (sangre seca, leucocitos, fibroblastos)	*Forma aguda neuronopática infantil.* Síntomas en los primeros meses, hepatoesplenomegalia, desarrollo lento, dificultad a la deglución, problemas respiratorios, cuadro de parálisis bulbar. Fallecimiento antes de los 2 años
Subaguda neuronopática (tipo III)	Glucocerebrósido (hígado, bazo; en cerebro es más difícil de demostrar)	β-glucocerebrosidasa (sangre seca, leucocitos, fibroblastos)	*Forma subaguda neuronopática juvenil.* Síntomas hacia los 4-8 años, hepatoesplenomegalia, convulsiones, signos extrapiramidales y cerebelosos, demencia. Fallecimiento en la adolescencia. Algunos sobreviven hasta la edad adulta

(Continúa)

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 217-1 Características clínicas, bioquímicas y genéticas de las lipidosis *(cont.)*

TRASTORNO	COMPUESTOS ACUMULADOS (MATERIAL BIOLÓGICO QUE PERMITE SU DEMOSTRACIÓN)	DEFECTO ENZIMA/PROTEÍNA (MATERIAL BIOLÓGICO DE MÁS FÁCIL ACCESO QUE PERMITE SU DEMOSTRACIÓN) [LOCALIZACIÓN DEL GEN]	CUADRO CLÍNICO
Enfermedad de Gaucher por defecto en SAP-C	Glucocerebrósido (hígado, bazo, en cerebro es más difícil de demostrar)	Déficit de la proteína activadora SAP-C [10q21-22]	Sólo se han descrito tres casos con la forma subaguda neuronopática juvenil
ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK			
Tipo A	Esfingomielina (hígado, bazo, cerebro)	Esfingomielinasa (sangre seca, leucocitos, fibroblastos) [11p15.1]	*Forma aguda neuronopática.* Síntomas antes de los 6 meses, estancamiento del desarrollo psicomotor, hepatomegalia, el 50% de los pacientes presenta mancha rojo-cereza retiniana. Fallecimiento hacia los 2-4 años
Tipo B	Esfingomielina (hígado, bazo)	Esfingomielinasa (sangre seca, leucocitos, fibroblastos)	*Forma crónica no neuronopática.* Hepatomegalia detectable dentro de los primeros años, a veces linfadenopatía, problemas de infecciones respiratorias debido al infiltrado pulmonar. Supervivencia en general buena
Tipos C1 y C2	Colesterol libre (fibroblastos), glucolípidos, bis-(monoacilglicerol) fosfato, esfingomielina (hígado, bazo), glucocerebrósido, gangliósidos GM2 y GM3 (cerebro)	Proteínas NPC1 y NPC2. Anomalía en el transporte intracelular del colesterol y otros lípidos [18q11-q12 (NPC1); 14q24.3 (NPC2)]	Síntomas en general en la infancia con hepatoesplenomegalia, torpeza motriz, temblor, pérdida de las capacidades cognitivas, ataxia, disartria, oftalmoplejía vertical y disfagia. A pesar de que en general todos los pacientes comparten los mismos síntomas clínicos, se distinguen cuatro formas de presentación atendiendo a la edad en que se inician los síntomas neurológicos: 1) *forma infantil precoz,* antes de los 2 años; 2) *forma infantil tardía,* de los 3 a los 5 años; 3) *forma juvenil,* de los 5 a los 16 años, y 4) *forma del adulto.* También existe una *forma neonatal* con colestasis y afectación hepática fulminante con *exitus* precoz
Enfermedad de Fabry-Anderson	Trihexosilceramida y dihexosil-ceramida (orina)	α-galactosidasa A (sangre seca, leucocitos, fibroblastos) [Xq22]	Síntomas en la adolescencia o edad adulta, cardiopatía y nefropatía progresivas, angioqueratoma, a veces neuropatía periférica y manifestaciones centrales y oculares
Leucodistrofia metacromática (sulfatidosis)	Sulfato de cerebrósido (orina, cerebro)	Sulfato de cerebrósido-sulfatasa o arilsulfatasa A (sangre seca, leucocitos, fibroblastos) [22q13]	*Forma neonatal.* Ataques de apnea, convulsiones, distonía, retraso de crecimiento, fallecimiento a los pocos meses *Forma infantil.* Es la más frecuente, síntomas a los 1-2 años, retraso de desarrollo, ataxia progresiva, tetraparesia espástica. Fallecimiento hacia los 3 años *Forma juvenil.* Los primeros síntomas a los 4-6 años son el deterioro del rendimiento escolar y la inestabilidad en la marcha; el empeoramiento es progresivo. Fallecimiento en la segunda década *Forma adulta.* Síntomas a partir de la segunda década. Cambios de personalidad, demencia, psicosis, neuropatía periférica. Fallecimiento en la cuarta o quinta décadas de la vida
Leucodistrofia metacromática por defecto en SAP-B	Sulfato de cerebrósido (orina)	Déficit de la proteína activadora SAP-B de la sulfato de cerebrósido-sulfatasa [10q21-22]	Cuadro similar al de la forma juvenil
Déficit múltiple de sulfatasas (enfermedad de Austin)	Sulfato de cerebrósido (orina, cerebro), glucosaminoglucanos (orina), sulfato de esterol (hígado)	Arilsulfatasas A, B, C y otras sulfatasas (leucocitos, fibroblastos) [3p26]	Síntomas dentro de los primeros años, retraso psicomotor, facies tosca, sordera, hepatoesplenomegalia, disostosis múltiple, ictiosis, evolución hacia un estado vegetativo. Fallecimiento durante la primera década
Leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe)	Galactocerebrósido (aumentado sólo en las células globoides pero disminuido globalmente en cerebro)	β-galactocerebrosidasa (leucocitos, fibroblastos) [14q25] Psicosina (oligodendrocitos)	*Forma infantil.* Síntomas en los primeros meses, dificultad a la deglución, hipertonía, irritabilidad, convulsiones, retraso psicomotor, tetraparesia espástica. Fallecimiento antes del año. Se han descrito casos de aparición infantil tardía/juvenil, con atrofia óptica, síndrome piramidal y ataxia cerebelosa

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe) por defecto en SAP-A	Acúmulo no investigado	Déficit de proteína activadora SAP-A [10q21-22]	Se ha descrito un único caso en una paciente de 6 meses con encefalopatía progresiva y mielinización anómala de la sustancia blanca cerebral
Lipogranulomatosis de Farber	Ceramida (hígado)	Ceramidasa (leucocitos, fibroblastos) [8q22]	Nódulos periarticulares e infiltrado pulmonar que se desarrolla entre los 2 y los 4 meses de edad, alteraciones retinianas, retraso psicomotor, convulsiones, hipotonía. Fallecimiento en los primeros años. Hay algún caso que ha sobrevivido hasta la segunda década sin retraso mental
OTRAS LIPIDOSIS			
Enfermedad de Wolman	Ésteres de colesterol y triglicéridos (hígado, bazo)	Lipasa ácida (sangre seca, leucocitos, fibroblastos) [10q24-25]	Síntomas en las primeras semanas de vida con vómitos, esteatorrea, distensión. También son características las calcificaciones suprarrenales y el deterioro mental progresivo. Fallecimiento, generalmente, entre los 3 y los 6 meses
Enfermedad por acumulación de ésteres de colesterol	Ésteres de colesterol (hígado) Colesterol y a veces triglicéridos (plasma)	Lipasa ácida (leucocitos, fibroblastos) [10q24-25]	Variantes alélicas de la anterior. Puede ser más benigna que la anterior y no detectarse hasta la edad adulta. Hepatomegalia, hiper-β-lipoproteinemia, aterosclerosis prematura, anemia crónica, a veces afección muscular. Las calcificaciones suprarrenales son muy raras
Mucolipidosis IV (sialolipidosis)	Gangliósidos GM3, GD3 y GD1a (hígado, bazo, cerebro, fibroblastos) Glucosaminoglucanos (fibroblastos)	Proteína mucolipin-1 [19p13.3]	Síntomas en el período neonatal. Opacidad corneal, hipotonía, retraso psicomotor y signos piramidales. Deterioro acusado. Ausencia de anomalías óseas y viscerales

SAP: proteínas activadoras de los esfingolípidos.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 217-2 Características clínicas, bioquímicas y genéticas de las mucopolisacaridosis

TRASTORNO	COMPUESTOS ACUMULADOS (MATERIAL BIOLÓGICO QUE PERMITE SU DEMOSTRACIÓN)	DEFECTO ENZIMA/PROTEÍNA (MATERIAL BIOLÓGICO DE MÁS FÁCIL ACCESO QUE PERMITE SU DEMOSTRACIÓN) [LOCALIZACIÓN DEL GEN]	CUADRO CLÍNICO
DÉFICIT DE α-L-IDURONIDASA			
Enfermedad de Hurler (MPS IH)	Sulfato de heparano y sulfato de dermatano (orina, tejidos)	α-L-iduronidasa (sangre seca, leucocitos, fibroblastos) [4p16.3]	Aparición de síntomas en general en el período neonatal. Facies tosca, retraso del desarrollo psicomotor, rigidez de articulaciones con mano en garra. Enanismo, opacidad corneal, hepatoesplenomegalia, cardiopatía e infecciones recurrentes. Deterioro progresivo y fallecimiento hacia los 10 años
Enfermedad de Scheie (MPS IS)	Sulfato de heparano y sulfato de dermatano (orina, tejidos)	α-L-iduronidasa (sangre seca, leucocitos, fibroblastos)	Variantes alélicas de la anterior. Síntomas a los 2-7 años. Facies tosca y manifestaciones oculares, articulares y vasculares. La inteligencia es normal y suelen llegar a la edad adulta
Enfermedad de Hurler-Scheie (MPS IH-IS)	Sulfato de heparano y sulfato de dermatano (orina, tejidos)	α-L-iduronidasa (sangre seca, leucocitos, fibroblastos)	Variantes alélicas de las dos anteriores. Características intermedias entre los dos anteriores. Rigidez articular y disostosis múltiple moderadas. Opacidad corneal. Retraso mental ausente o discreto. Supervivencia hasta la segunda década o más
Enfermedad de Hunter (MPS II)	Sulfato de heparano y sulfato de dermatano (orina, tejidos)	Iduronato-2-sulfatasa (sangre seca, leucocitos, fibroblastos, suero) [Xq27-28]	Dos fenotipos principales. El *grave* recuerda el síndrome de Hurler, pero con opacidad corneal variable, progresión más lenta del deterioro mental, sordera (los pacientes son varones, puesto que está ligada al cromosoma X). Fallecimiento hacia los 15 años. Los pacientes con el fenotipo *benigno* suelen sobrevivir hasta la cuarta década o incluso más, pero están incapacitados por la artropatía, síndrome de atrapamiento nervioso y glaucoma
ENFERMEDAD DE SANFILIPPO			
Déficit de *N*-sulfoglucosamina-sulfohidrolasa (enfermedad de Sanfilippo A o MPS III A)	Sulfato de heparano (orina, tejidos)	*N*-sulfoglucosamina sulfohidrolasa o heparán-*N*-sulfatasa (leucocitos, fibroblastos) [17q25.3]	Retraso psicomotor; hacia los 2 años la destrucción neuronal progresiva se traduce en signos neurológicos focales. Hiperactividad y conducta agresiva. Hepatoesplenomegalia, cardiopatía, disostosis múltiple y artropatía, en general, moderadas. La progresión es variable, pero el fallecimiento suele ocurrir antes de los 20 años
Déficit de α-*N*-acetilglucosaminidasa (enfermedad de Sanfilippo B o MPS III B)	Sulfato de heparano (orina, tejidos)	α-*N*-acetilglucosaminidasa (sangre seca, leucocitos, fibroblastos) [17q21]	Igual que el anterior
Déficit de heparán-α-glucosamínido acetiltransferasa (enfermedad de Sanfilippo C o MPS III C)	Sulfato de heparano (orina, tejidos)	Acetil-CoA: α-glucosamínido *N*-acetiltransferasa (leucocitos, fibroblastos) [8p11.1]	Igual que el anterior
Déficit de *N*-acetilglucosamina-6-sulfatasa (enfermedad de Sanfilippo D o MPS III D)	Sulfato de heparano (orina, tejidos)	*N*-acetilglucosamina-6-sulfatasa (fibroblastos, leucocitos) [12q14]	Igual que el anterior
ENFERMEDAD DE MORQUIO			
Tipo A (MPS IV A)	Sulfato de queratano (orina, hígado). Sulfato de condroitina 6 (orina)	Galactosa-6-sulfatasa (leucocitos, fibroblastos) [16q24]	Clínicamente heterogéneo. Puede presentarse tempranamente (al año). Deformidades esqueléticas muy graves que provocan compresión de la médula espinal y manifestaciones neurológicas periféricas. Intelecto preservado. Opacidad corneal, cardiopatía, anomalías del esmalte dentario. Los pacientes con la forma grave raras veces sobrepasan los 20-30 años, mientras que los de la forma benigna pueden llegar a la sexta década
Tipo B (MPS IV B)	Sulfato de queratano (orina, hígado). Sulfato de condroitina 6 (orina)	β-galactosidasa (sangre seca, leucocitos, fibroblastos) [3p21.33]	En general menos grave que el tipo A
Enfermedad de Maroteaux-Lamy (MPS VI)	Sulfato de dermatano (orina, tejidos)	*N*-acetilgalactosamina-4-sulfatasa o arilsulfatasa B (sangre seca, leucocitos, fibroblastos) [5q13-14]	Fenotipos grave, benigno e intermedio. El grave tiene las manifestaciones sistémicas del síndrome de Hurler, pero con intelecto preservado en general
Deficiencia de β-glucuronidasa (enfermedad de Sly o MPS VII)	Sulfato de dermatano y sulfato de heparano, sulfato de condroitina 4 y 6 (orina, tejidos)	β-D-glucuronidasa (sangre seca, leucocitos, fibroblastos) [7q21.1-22]	Muy variable; las formas graves recuerdan el síndrome de Hurler, y las benignas, el de Hurler-Scheie
Deficiencia de hialuronidasa (MPS IX)	Hialuronano (orina)	Hialuronidasa (suero) [3p21,2]	Sólo hay descrito un caso: dismorfia facial moderada y masas blandas periarticulares

MPS: mucopolisacaridosis.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 217-3 Características clínicas, bioquímicas y genéticas de las glucoproteinosis y otras enfermedades lisosómicas

TRASTORNO	COMPUESTOS ACUMULADOS (MATERIAL BIOLÓGICO QUE PERMITE SU DEMOSTRACIÓN)	DEFECTO ENZIMA/PROTEÍNA (MATERIAL BIOLÓGICO DE MÁS FÁCIL ACCESO QUE PERMITE SU DEMOSTRACIÓN) [LOCALIZACIÓN DEL GEN]	CUADRO CLÍNICO
GLUCOPROTEINOSIS (OLIGOSACARIDOSIS)			
Fucosidosis	Fucosil-oligosacáridos (orina, cerebro y otros tejidos). Glucolípidos (hígado)	α-fucosidasa (leucocitos, fibroblastos) [1p34]	*Infantil de tipo 1.* Síntomas hacia el primer año, deterioro psicomotor progresivo, hipotonía, espasticidad, convulsiones, facies tosca, disostosis múltiple. A menudo cardiomegalia y hepatoesplenomegalia, aumento del contenido en NaCl del sudor. Fallecimiento en general antes de los 6 años *Juvenil de tipo 2.* Síntomas a los 1-2 años. Retraso psicomotor, disostosis múltiple, vasos tortuosos en conjuntiva. Angioqueratomas. Anhidrosis. Supervivencia prolongada
α-manosidosis	Oligosacáridos ricos en manosa (orina, hígado)	α-manosidasa (leucocitos, fibroblastos) [19cen-q12]	*Infantil grave o de tipo 1.* Inicio antes del primer año. Opacidad corneal, cataratas, hepatoesplenomegalia, disostosis múltiple, sordera, infecciones recurrentes, facies tosca y retraso mental y motor *Juvenil benigna o de tipo 2.* Inicio a los 1-4 años. La disostosis múltiple es discreta, sordera parcial y retraso mental moderado
β-manosidosis	Disacárido manosil-*N*-acetilglucosamina (orina, tejidos)	β-manosidasa (leucocitos, suero, fibroblastos) [4q22]	Dieciocho pacientes diagnosticados con edades entre 1 y 44 años *Forma infantil:* retraso mental profundo, problemas del lenguaje, sordera, dismorfia facial y anomalías óseas *Forma adulta:* angioqueratoma, no afectación neurológica
Sialidosis (mucolipidosis I)	Sialiloligosacáridos (orina, tejidos)	Glucoproteína sialidasa, sialidasa o neuraminidasa (fibroblastos) [6p21.3]	*Tipo I o sialidosis normomórfica.* Síntomas en la segunda década. Facies normal. Alteraciones, a veces graves, de la agudeza visual, mancha rojo-cereza, mioclonías, trastornos de la marcha. Pueden sobrevivir hasta la cuarta década *Tipo II o sialidosis dismórfica.* Forma juvenil. Inicio entre los 2 y los 20 años de edad, tosquedad facial, disostosis múltiple, pérdida agudeza visual, mioclonías, mancha rojo-cereza, retraso mental, ataxia, convulsiones y angioqueratomas. Fallecimiento hacia la cuarta o quinta década *Forma infantil.* El mismo cuadro más hepatomegalia, a veces nefropatía y sin angioqueratoma. Fallecimiento en la segunda década *Forma congénita.* Con hidropesía fetal, nefropatía, hepatoesplenomegalia, edema y ascitis. Fallecimiento en los primeros meses
Galactosialidosis	Oligosacáridos sialilados (orina, tejidos)	Catepsina A (deficiencia de β-galactosidasa y sialidasa) (fibroblastos) [20q13.1]	*Forma infantil temprana.* Edema, ascitis, displasia esquelética y mancha rojo-cereza. Similar a la gangliosidosis GM1 *Forma infantil tardía.* Inicio de síntomas a los 6-12 meses, disostosis múltiple, visceromegalia, mancha rojo-cereza y retraso mental discreto *Forma juvenil* (la más frecuente). Síntomas entre la infancia y la edad adulta. Displasia ósea, dismorfia, opacidad corneal, mancha rojo-cereza, erupción, angioqueratoma, deterioro neurológico progresivo y retraso mental
Aspartilglucosaminuria	Aspartilglucosamina (orina, tejidos)	1-aspartamido-β-*N*-acetilglucosamina amidohidrolasa (leucocitos, fibroblastos) [4q32-33]	Síntomas en los primeros meses de vida, hernia, diarrea recurrente, tosquedad facial, afasia progresiva, retraso mental, anomalías esqueléticas, hipermovilidad de las articulaciones, macroglosia, opacidad lenticular. Pueden sobrevivir hasta los 20 o 50 años
Enfermedad de Schindler	*N*-acetilgalactosamina-*O*-glucopéptidos trisacárido (orina, sustancia gris cerebral)	α-*N*-acetilgalactosaminidasa (leucocitos, fibroblastos) [22q11]	*Forma infantil.* Retraso de desarrollo y regresión rápida a partir del segundo año. Ceguera cortical, mioclonías, espasticidad, postura descorticada y retraso psicomotor intenso. En un paciente, fallecido a la edad de 8 meses, presencia de hepatomegalia y miocardiopatía, sin afectación neurológica *Forma adulta.* Mucho más benigna. Angioqueratoma

(Continúa)

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 217-3 Características clínicas, bioquímicas y genéticas de las glucoproteinosis y otras enfermedades lisosómicas *(cont.)*

TRASTORNO	COMPUESTOS ACUMULADOS (MATERIAL BIOLÓGICO QUE PERMITE SU DEMOSTRACIÓN)	DEFECTO ENZIMA/PROTEÍNA (MATERIAL BIOLÓGICO DE MÁS FÁCIL ACCESO QUE PERMITE SU DEMOSTRACIÓN) [LOCALIZACIÓN DEL GEN]	CUADRO CLÍNICO
DEFECTOS EN EL PROCESAMIENTO Y TRANSPORTE DE LAS HIDROLASAS ÁCIDAS			
Mucolipidosis II (enfermedad de las células con inclusiones, *I-cell disease*)	Sialiloligosacáridos, glucosaminoglucanos, glucolípidos (orina)	UDP-α-*N*-acetilglucosamina: glucoproteína-*N*-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa (se diagnostica por aumento sérico de diversas hidrolasas lisosómicas y disminución de las mismas hidrolasas en fibroblastos) [12q23.3]	Presentación neonatal, disostosis múltiple, tosquedad facial, retraso mental, hepatoesplenomegalia frecuente. Fallecimiento en general antes de los 5 años. Muy similar a los casos graves de síndrome de Hurler
Mucolipidosis III (seudo-Hurler polidistrofia clásica)	Sialiloligosacáridos, glucosaminoglucanos, glucolípidos (orina)	UDP-α-*N*-acetilglucosamina: glucoproteína-*N*-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa (se diagnostica por aumento sérico de diversas hidrolasas lisosómicas y disminución de las mismas hidrolasas en fibroblastos) [12q23.3]	Variante alélica de la anterior. Las manifestaciones son idénticas, pero con inicio más tardío y progresión lenta. Retraso mental leve o inexistente. Miocardiopatía. Recuerda a la enfermedad de Maroteaux-Lamy (MPS VI)
DEFECTOS EN LA SALIDA DE METABOLITOS DEL LISOSOMA POR ALTERACIÓN DE UNA PROTEÍNA DE MEMBRANA			
Enfermedad de Salla (sialuria de tipo finlandés)	Ácido siálico libre (orina, fibroblastos, tejidos). Ácido glucurónico (fibroblastos)	Proteína sialín [6q14-q15]. Se diagnostica por el aumento de ácido siálico libre en la orina	Retraso del desarrollo psicomotor desde el primer año de vida, en algunos casos aparece tosquedad facial y, seguidamente, ataxia, atetosis, disartria y retraso mental moderado a grave. Defectos de la mielinización cerebral
Enfermedad por acúmulo de ácido siálico libre, forma infantil (sialuria de tipo infantil)	Ácido siálico libre (orina, fibroblastos). Ácido glucurónico (fibroblastos)	Proteína sialín [6q14-q15]. Se diagnostica por el aumento de ácido siálico libre en la orina y la demostración histológica del acúmulo lisosómico en biopsia de piel	Variante alélica de la anterior. Inicio al nacimiento con ascitis, hepatoesplenomegalia, hipertonía y retraso psicomotor grave, algunos casos con facies tosca y disostosis múltiple. Fallecimiento en general antes de los 5 años
Cistinosis (v. Trastornos del metabolismo de los aminoácidos sulfurados, en cap. 215)			
OTRAS ENFERMEDADES			
Déficit de α-glucosidasa (v. Glucogenosis de tipo IIa [enfermedad de Pompe], en tabla 221-1)			

MPS: mucopolisacaridosis; UDP: uridín-difosfato.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

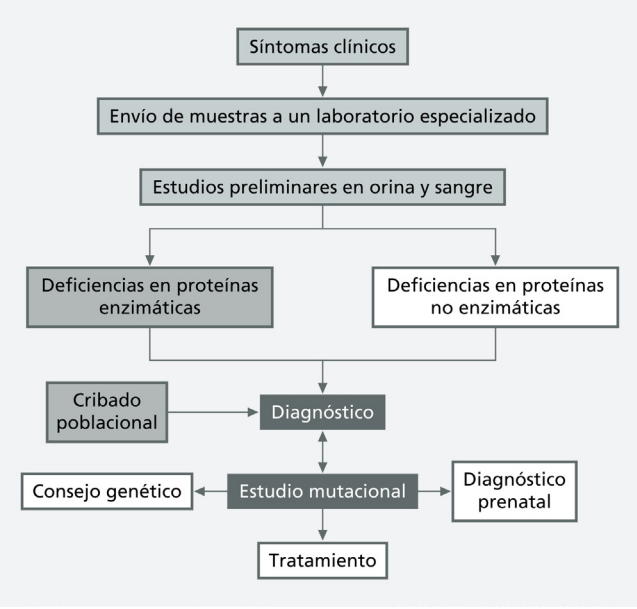


Figura 217-1 Algoritmo diagnóstico de las enfermedades lisosómicas.

utilización de inhibidores y activadores específicos y, en general, los amplios recursos de la enzimología pueden ser necesarios para resolver determinadas variantes. No obstante, la existencia de «seudodeficiencias enzimáticas» para algunas enzimas lisosómicas complican la interpretación del diagnóstico, ya que existen individuos sanos con una actividad enzimática *in vitro* reducida, incluso en niveles comparables a la de pacientes de una enfermedad de origen lisosómico. En tales casos y con la finalidad de establecer un diagnóstico correcto es preciso recurrir al análisis molecular, puesto que estas seudodeficiencias son consecuencia de «variantes alélicas» específicas.

ANÁLISIS DEL MATERIAL ALMACENADO

El análisis de los metabolitos acumulados suele ser el cribado preliminar para el diagnóstico de aquellas enfermedades en las que este material se excrete por orina como en las mucopolisacaridosis, la glucoproteinosis o los defectos en el transporte del ácido siálico. El análisis citoquímico del colesterol libre mediante tinción con el antibiótico filipina en fibroblastos cultivados se emplea para el diagnóstico definitivo de la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C. Los estudios de composición lipídica de tejidos, con algunas limitaciones, pueden aplicarse a muestras formolizadas o parafinadas y permiten diagnosticar retrospectivamente pacientes ya fallecidos y facilitar a la familia el acceso al consejo genético y al diagnóstico prenatal en algunas esfingolipidosis. Las técnicas que se emplean para la identificación

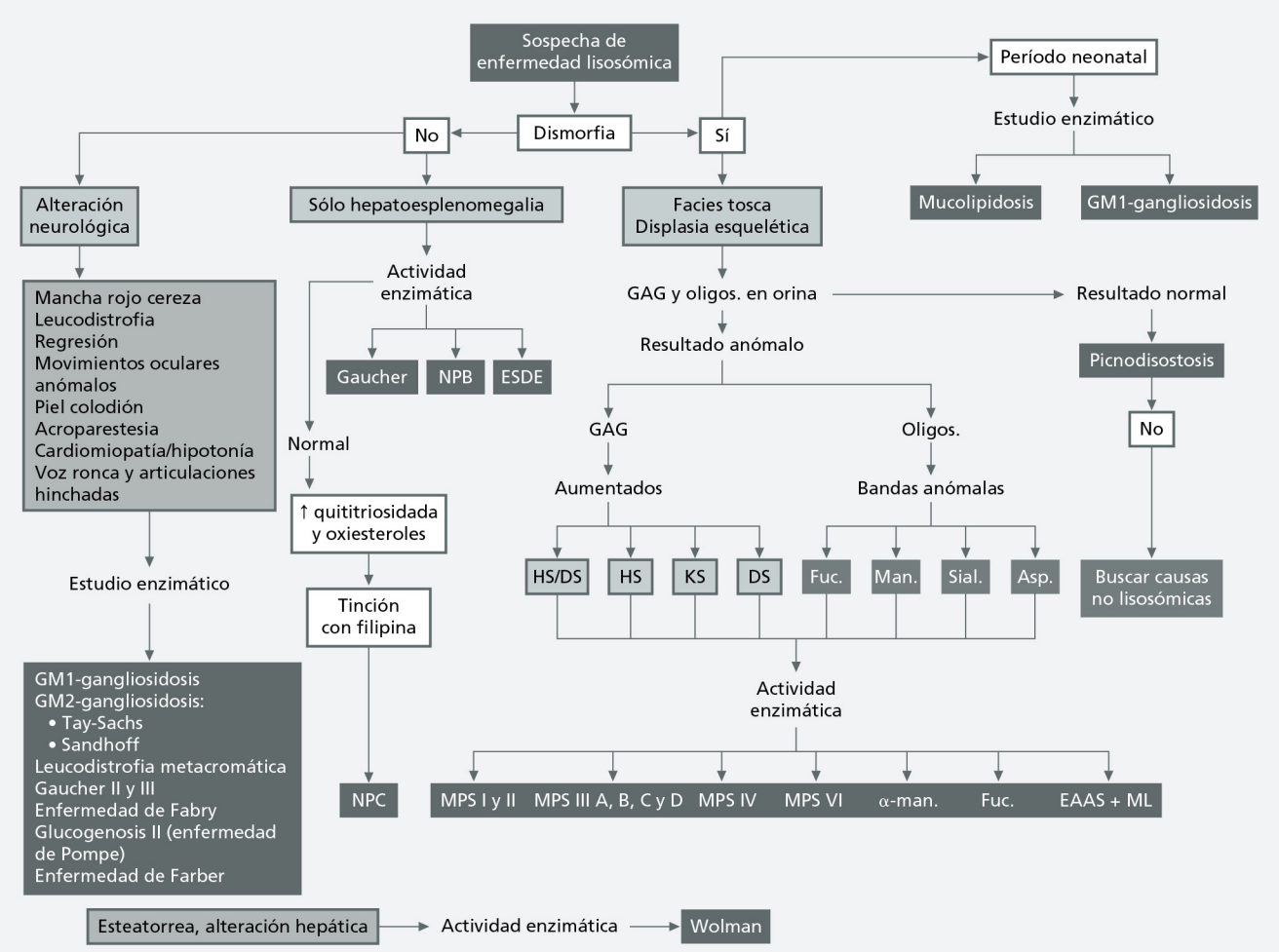


Figura 217-2 Aproximación al diagnóstico bioquímico en función del diagnóstico clínico. asp.: aspartilglucosaminuria; DS: sulfato de dermatano; EAAS: enfermedad por acúmulo de ácido siálico; ESDE: técnicas nanotecnológicas; fuc.: fucosidosis; GAG: glucosaminoglucanos; HS: sulfato de heparano; KS: sulfato de queratano; man.: manosidosis; sial.: sialidosis; ML: mucolipidosis; MPS: mucopolisacaridosis; NPB: enfermedad de Niemann-Pick de tipo B; NPC: enfermedad de Niemann-Pick de tipo C; oligos.: oligosacáridos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

y cuantificación de compuestos incluyen la espectrofotometría, la cromatografía en capa fina, la cromatografía líquida de alta resolución y la espectrometría de triple cuadrupolo.

ANÁLISIS DEL GEN

El conocimiento de los genes que codifican las enzimas y proteínas implicadas en los trastornos lisosómicos ha permitido la identificación de las mutaciones responsables en esos pacientes. Dada la elevada heterogeneidad alélica presente en la mayoría de estas enfermedades, raramente el análisis molecular constituye la primera técnica utilizada para establecer el diagnóstico concreto. Sin embargo, a pesar de la dificultad de tener que hacer la búsqueda de los genotipos para cada paciente afecto de una enfermedad lisosómica, el diagnóstico genético sirve para conformar el diagnóstico bioquímico, para esclarecer el efecto de seudodeficiencias de determinados enzimas y, además, es el método de elección para la detección del estado heterocigoto y para los diagnósticos prenatales en las familias afectas.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Desde los primeros intentos terapéuticos en la enfermedad de Pompe se han descrito diversas aproximaciones para corregir la lesión metabólica en los lisosomas, incluida la administración de plasma no fraccionado, leucocitos o de la enzima purificada de distintos tejidos, y la implantación de una fuente de producción enzimática (trasplante de fibroblastos y células amnióticas epiteliales y trasplantes de riñón, hígado y bazo). Si bien algunos de estos tratamientos han resultado eficaces para reducir determinadas manifestaciones clínicas, no han aportado mejoría en las enfermedades que afectan al sistema nervioso central. El trasplante de médula ósea se ha considerado beneficioso para algunas de estas entidades si el procedimiento puede practicarse tempranamente y con la menor implicación del sistema nervioso central. Actualmente, los tratamientos de sustitución enzimática con administración de la enzima recombinante se aplican en pacientes con las enfermedades de Gaucher, Fabry, en algunas mucopolisacaridosis (I, II, IVA y VI) y la glucogenosis II, y están en fase de desarrollo para otros trastornos lisosómicos (Niemann-Pick de tipo B, alfamanosidosis, leucodistrofia metacromática, mucopolisacaridosis IIIB y IVB). Otra aproximación terapéutica basada en la limitación de la síntesis del sustrato se utiliza también en pacientes con la enfermedad de Gaucher y en pacientes con la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C. El empleo de chaperonas químicas, como terapia que estimula la actividad enzimática residual, también se utiliza en pacientes con distintas enfermedades que presentan mutaciones de cambio de sentido, las cuales afectan al plegamiento de la proteína (Fabry, Gaucher, gangliosidosis GM1 y GM2, principalmente). Otra aproximación específica para aquellas enfermedades debidas a mutaciones en proteínas de transporte es la utilización de moléculas capaces de extraer el tóxico acumulado en el interior del lisosoma. Este es el caso de la cistinosis, en la que se utiliza la cisteamina para extraer del lisosoma los depósitos de cistina acumulados. Finalmente se está avanzando mucho en el desarrollo de la terapia génica como futura terapia para distintas enfermedades lisosómicas.

En ausencia de un tratamiento eficaz o definitivo, el cuidado de estas enfermedades es básicamente sintomático. Dada la gravedad de las enfermedades lisosómicas y la limitación de recursos terapéuticos, es importante la prevención de nuevos casos en las familias afectas a través del consejo genético. Para ello es preciso haber llegado al diagnóstico bioquímico exacto, con el fin de poder ofrecer la información necesaria sobre el tipo de herencia, el riesgo de recurrencia, el curso clínico más probable y la disponibilidad de metodología para detectar heterocigotos y poder efectuar el diagnóstico prenatal. Este es factible en todas las enfermedades del grupo con el empleo de células de líquido amniótico cultivadas o biopsia de vellosidades coriónicas. También se han realizado diagnósticos prenatales a nivel preimplantacional en distintas enfermedades, como las de Tay-Sachs, Sandhoff, Gaucher y Niemann-Pick de tipo A/B, y en diversas mucopolisacaridosis. Cada enfermedad plantea problemas específicos y su diagnóstico prenatal debe llevarse a cabo únicamente en los laboratorios especializados en estas enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Coll MJ, Ribes A. The contribution of molecular genetics to hereditary neurometabolic disorders. Rev Neurol 2002;35:149-53.

Gort L, Coll MJ, Chabás A. Glycogen storage disease type II in Spanish patients: high frequency of c.1076-1G>C mutation. Mol Genet Metab 2007;92:183-7.

Gort L, Coll MJ, Chabás A. Identification of 12 novel mutations and two new polymorphism in the arylsulfatase A gene: haplotype and genotype-phe-notype correlation studies in Spanish Metachromatic Leukodystrophy patients. Hum Mutat 1999;14:240-8.

Macias-Vidal J, Rodríguez-Pascau L, Sánchez-Ollé G, Lluch M, Vilageliu L, Grin-berg D, Coll MJ. Spanish NPC Working Group. Molecular analysis of 30 Niemann-Pick type C patients from Spain. Clin Genet 2011;80:39-49.

Winchester B. Lysosomal diseases: diagnostic update. J Inherit Metab Dis 2014;37:599-608.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES POR ALTERACIÓN DE LOS PEROXISOMAS

Capítulo 218

M.ª L. Girós Blasco

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

Se trata de enfermedades debidas a trastornos genéticamente determinados de las funciones de los peroxisomas. Se han descrito unas 30 entidades que, en su mayoría, presentan manifestaciones neurológicas importantes y son causa de graves discapacidades. Todas se pueden diagnosticar por métodos de genética bioquímica, pero las opciones terapéuticas son, en general, limitadas, por lo que su prevención mediante el consejo genético y el diagnóstico prenatal es muy relevante.

El peroxisoma es un orgánulo presente en todas las células, excepto en el eritrocito maduro; estos orgánulos son especialmente abundantes en el hígado, el riñón, la corteza suprarrenal, la grasa parda y, en general, los tejidos que sintetizan lípidos. La biogénesis del orgánulo se realiza principalmente por fisión de peroxisomas preexistentes, pero también existe síntesis *de novo.* La matriz del peroxisoma contiene más de 50 enzimas que catalizan una gran variedad de reacciones, tanto anabólicas como catabólicas. Entre las primeras destaca la biosíntesis de plasmalógenos, ácidos biliares, ácidos grasos poliinsaturados (PUFAS), colesterol y la transaminación del glioxilato; entre las segundas, el catabolismo de los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML), de los ácidos pristánico y fitánico, del ácido pipecólico, de los ácidos dicarboxílicos de cadena larga y la respiración celular basada en el peróxido de hidrógeno, compuesto que se produce en el propio peroxisoma a consecuencia de una gran variedad de reacciones oxidativas (esta producción de H_2O_2 inspiró a Christian de Duve el nombre del *orgánulo*).

Las enzimas responsables de estas funciones están codificadas por genes nucleares, se sintetizan en los ribosomas citoplasmáticos y se importan en la fase postraducción a los peroxisomas. El proceso de importación

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

se basa en el reconocimiento de señales diana mediante proteínas receptoras específicas. Se han identificado 26 genes necesarios para la biogénesis, la estabilización y el ensamblaje del peroxisoma (genes *PEX*) y la correcta importación de proteínas; se llama *peroxinas* (Pex) a los productos génicos o proteínas que codifican. Se han descrito mutaciones al menos en 14 genes *PEX* como causa de enfermedad en la especie humana.

Para describir las enfermedades por alteración de los peroxisomas, se suele seguir una clasificación basada en sus características celulares y bioquímicas que las divide en dos grupos:

El *grupo I* engloba los trastornos de la biogénesis y el ensamblaje del peroxisoma (TBP), causados por mutaciones en genes *PEX*. Se caracterizan por peroxisomas ausentes o deficientes en hígado y riñón y múltiples alteraciones de las vías metabólicas peroxisómicas como consecuencia de la deficiencia o malformación del orgánulo. Son procesos autosómicos recesivos y el prototipo es el síndrome de Zellweger (SZ), con una prevalencia estimada de 1:100 000 nacidos vivos.

El *grupo II* corresponde a un número creciente de enfermedades con peroxisomas preservados y un defecto primario que concierne a un único paso del metabolismo peroxisómico. Su transmisión es autosómica recesiva, a excepción de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD), que con una prevalencia estimada de 1:18 000 varones es la enfermedad peroxisómica más frecuente.

Actualmente, la utilización de la secuenciación masiva ha descubierto nuevas entidades con defectos en la fisión del peroxisoma, práctica normalidad de sus parámetros bioquímicos y alteraciones en la estructura y función de las mitocondrias; estos podrían aglutinarse en un tercer grupo *(grupo III)* (tabla 218-1).

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las enfermedades por alteración de los peroxisomas son de etiología genética, y en los últimos años se han hecho muchos progresos tanto en el conocimiento de sus causas genómicas como de la biología del orgánulo y de su complejo metabolismo. A pesar de ello, la relación entre pérdida de funciones peroxisómicas y patogenia es sólo evidente en algunas enfermedades concretas, como la hiperoxaluria primaria de tipo I, en la que existe una relación directa entre la deficiencia enzimática y la sobreproducción de oxalato cálcico, que se deposita en el riñón y es causa de urolitiasis y fallo renal progresivo.

En el SZ, junto con la característica ausencia de peroxisomas en hígado y riñón, se observan macrófagos birrefringentes PAS+ en lisosomas angulados, tanto en vísceras como en cerebro, así como disgenesia biliar y células estriadas adrenocorticales dispersas con perfiles lipídicos laminares. La lesión tóxica en neuronas migratorias y glía radial y la falta de lípidos importantes, como los plasmalógenos, podrían ser la causa del defecto de migración neuronal y de mielinización. En el hígado, el aumento de ácidos biliares precursores es nocivo para las mitocondrias y, por tanto, para el órgano. Los pacientes con el fenotipo grave del SZ no superan los 6 meses de vida; para explicar supervivencias más prolongadas, así como la gradación de síntomas de los fenotipos históricos, SZ, adrenoleucodistrofia neonatal (ALDN), enfermedad de Refsum infantil (ERI), es lógico pensar en causas genómicas y celulares que afecten en distinto grado a la funcionalidad del peroxisoma. En la actualidad se denomina *espectro Zellweger* (EZ) al conjunto de fenotipos clínicos clasificados en función de la gravedad de los síntomas y supervivencia desde el más grave hasta el menos, síndrome de Zellweger (SZ), ALDN y ERI, respectivamente.

El descubrimiento de las peroxinas (Pex) y de sus funciones, así como de los genes que las codifican, ha permitido demostrar que las deficiencias de la Pex1p, la más frecuente, así como de la de Pex6p, Pex12p y Pex26p, dan lugar a todos los fenotipos del EZ y la Pex7p a un fenotipo mayoritariamente de condrodisplasia *punctata* rizomélica (CDPR), si bien recientemente se han aparecido unos pocos casos con fenotipo de Refsum clásico. Se han descrito, además, mosaicismos hepáticos que podrían contribuir a la variabilidad clínica.

La patogenia de la *X-ALD* se ha relacionado con el acúmulo de AGCML, en especial del ácido hexacosanoico (26:0), en tejidos y fluidos corporales; es importante en las glándulas suprarrenales y lesiones inflamatorias de la sustancia blanca cerebral. En las glándulas suprarrenales se acumulan en forma de ésteres de colesterol y se materializan en los típicos agregados lamelares. Con ello disminuye la disponibilidad de colesterol para la esteroidogénesis, se reduce la actividad de las enzimas mitocondriales y microsomales, con lo que a la larga se produce una atrofia celular, y el exceso de 26:0 en la membrana plasmática altera su estructura y modifica la función de los receptores de la ACTH.

En lo que concierne al sistema nervioso, se ha sugerido que la axonopatía distal del fenotipo AMN podría estar relacionada con una alteración de la membrana por el exceso de 26:0. La desmielinización con componente inflamatorio, característica del fenotipo cerebral infantil, presenta similitudes con un proceso cerebral autoinmunitario, lo que sugiere que algún componente actuaría como antígeno; los gangliósidos, la fosfatidilcolina y los proteolípidos que contienen una proporción de AGCML muy superior a la normal son algunos de los candidatos a desencadenar la cascada del proceso inflamatorio. Es posible que algunas citocinas tengan un papel modulador en la respuesta inmunitaria y también que se produzca una desregulación en los procesos oxidativos mitocondriales. La fisiopatología del sistema nervioso en la X-ALD es un proceso dinámico que necesita tanto de la alteración del gen *ABCD1* como de factores ambientales y epigenéticos, cruciales para la manifestación fenotípica. Los estudios del gen *ABCD1,* para el cual ya se han descrito más de 643 mutaciones distintas (www.x-ald.nl) no han aportado ninguna correlación genotipo-fenotipo y la coexistencia de los diferentes fenotipos en una misma familia es frecuente.

CUADRO CLÍNICO

Las formas clínicas se describen en la tabla 218-1. En el *grupo I,* o TBP, la ausencia o malformación del orgánulo genera múltiples alteraciones de las funciones peroxisómicas, para dar lugar a cuadros muy graves con alteraciones oculares, viscerales, neurológicas y a veces esqueléticas. El prototipo del grupo, el SZ, implica una embriofetopatía y rápidos cambios regresivos en la vida posnatal con una supervivencia muy corta. Los restantes fenotipos del EZ, ALDN y ERI presentan una gradación de manifestaciones clínicas respecto al anterior. En los últimos años se han descrito pacientes con un variado espectro de anomalías bioquímicas y clínicas, entre ellas formas adultas de neuropatías axonales motoras y atrofia de los hemisferios cerebrales progresiva. También se describen casos de cataratas en la infancia como el primer síntoma clínico.

En el *grupo II,* a pesar de que los peroxisomas están generalmente preservados y la alteración concierne a una única función peroxisómica, hay entidades que presentan cuadros clínicos muy graves similares a los EZ (v. tabla 218-1). Otras tienen fenotipos más específicos, como el síndrome de Perrault, y aunque en algunas de ellas la afección neurológica es importante, la supervivencia es en general más prolongada; así, en la X-ALD, la forma adulta, la adrenomieloneuropatía (AMN), es una axonopatía lentamente progresiva, mientras que la forma cerebral (CCALD) puede presentarse a cualquier edad pero con un mayor riesgo, del 35%, entre los 5 y los 12 años; existen pacientes X-ALD con fenotipo Addison puro, y puede considerarse que en la sociedad occidental es la segunda causa después de la tuberculosis. En las mujeres heterocigotas, un 88% presenta sintomatología neurológica similar a la forma AMN de los varones en la sexta década. En el 10% de las neurológicamente sintomáticas aparecen demencia o trastornos visuales. Recientemente se admite un nuevo fenotipo para las heterocigotas de X-ALD (v. tabla 218-1).

En el *grupo III,* los peroxisomas y las mitocondrias están alterados estructuralmente con funciones peroxisomales preservadas mayoritariamente y alteración en las funciones mitocondriales. El fenotipo que prevalece es el de enfermedad mitocondrial.

En cualquier caso, la presentación clínica de las enfermedades peroxisómicas está muy relacionada con la edad, lo cual es importante para su diagnóstico diferencial con otras enfermedades hereditarias. A estos efectos es muy útil considerar la tabla 218-2, que se ha basado en una aproximación al tema hecha por Poggi-Travert, Fournier, Poll-The y Saudubray.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 218-1 Características clínicas y bioquímicas de las enfermedades por alteración de los peroxisomas I

ENFERMEDAD	PRODUCTO GÉNICO DEFICIENTE	DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO (ESPECÍMENES MÁS IDÓNEOS)	CUADRO CLÍNICO
GRUPO I. TRASTORNOS DE LA BIOGÉNESIS DEL PEROXISOMA (TBP). MÚLTIPLES FUNCIONES ALTERADAS. SE CARACTERIZAN POR PEROXISOMAS AUSENTES, DISMINUIDOS EN NÚMERO O MALFORMADOS EN HÍGADO Y RIÑÓN. CONSTITUYE EL ESPECTRO ZELLWEGER (EZ)			
Síndrome de Zellweger (SZ) presentación neonatal; fallecimiento en los primeros meses de vida	Peroxinas (Pex): Pex1p, Pex2p, Pex3p, Pex5p, Pex6p, Pex10p, Pex12p, Pex13p, Pex14p, Pex16p, Pex19p y Pex26p	AGCML (suero, CMN, FPC) Plasmalógenos (eritrocitos, CMN, FPC) PUFAS (eritrocitos, CMN)	Dismorfia craneofacial. Grave disfunción neurológica (hipotonía, convulsiones)
Adrenoleucodistrofia neonatal (ALDN) en los primeros meses de vida, fallecimiento antes de los 4 años		Ácido fitánico (suero) Ácido pristánico (suero) Ácido pipecólico (suero)	Alteraciones visuales y auditivas (cataratas, retinitis pigmentaria)
Enfermedad de Refsum infantil (ERI) en la primera infancia; llegan a superar los 10 años		Ácidos biliares precursores (suero) Ácidos dicarboxílicos de cadena media y larga (orina) DHAPAT (FPC)	Afección visceral. Anomalías esqueléticas
Condrodisplasia *punctata* rizomélica (CDPR)	Peroxina Pex7p	Plasmalógenos (eritrocitos, CMN, FPC) DHAPAT (FPC) Ácido fitánico (suero) Tiolasa en forma inmadura (FPC)	Similares a las de los otros EZ, junto con el típico acortamiento rizomélico de las extremidades. Fallecimiento en el primer año, pero hay casos con mayor supervivencia
GRUPO II. TRASTORNOS CON PEROXISOMAS EN GENERAL PRESERVADOS. UNA ÚNICA FUNCIÓN PEROXISÓMICA ALTERADA			
Deficiencia de acil-CoA oxidasa (seudo-ALDN)	Acil-CoA oxidasa de los AG de cadena lineal (β-oxidación peroxisomal)	AGCML (suero, CMN, FPC) *Inmunoblot* y/o actividad enzimática (FPC)	Similar a la de los EZ
Deficiencia de proteína bi- o multifuncional (seudo-SZ)	Proteína (enzimática) bi- o multifuncional (β-oxidación peroxisomal)	AGCML (suero, CMN, FPC) (no siempre) ATHCE (suero) *Inmunoblot* y/o actividad enzimática (FPC)	*Neonatal-infantil* Similar a la de los EZ *Adulto.* Síndrome de Perrault, sordera neurosensorial progresiva, disgenesia ovárica y ataxia
Deficiencia de proteína x transportadora de colesterol (*sterol carrier protein x* [SCPx])	Proteína SCPx (β-oxidación peroxisomal)	ATHCE (suero) Ácidos fitánico y pristánico (suero)	*Adulto.* Neuropatía sensitivo-motora
Deficiencia en racemasa	Racemasa (β-oxidación peroxisomal)	ATHCE (suero) Ácidos fitánico y pristánico (suero)	*Lactantes.* Con presentación hepática *Adultos.* Neuropatía sensitivo-motora
Aciduria mevalónica	Mevalonato cinasa	Ácido mevalónico (orina)	Similar a la de los EZ
Condrodisplasia *punctata* rizomélica de tipo II (deficiencia de DHAPAT)	DHAPAT (síntesis de plasmalógenos)	Plasmalógenos (eritrocitos, CMN, FPC) ADHAPS (FPC)	Similar a la de la CDPR
Condrodisplasia *punctata* rizomélica de tipo III (deficiencia de ADHAPS)	ADHAPS (síntesis de plasmalógenos)	Plasmalógenos (eritrocitos, CMN, FPC) ADHAPS (FPC)	Similar a la de la CDPR
Hiperoxaluria primaria de tipo I o acidemia glicólica	Alanina: glioxilato-aminotransferasa	Ácidos oxálico, glioxílico, glicólico (orina) Alanina: glioxilato aminotransferasa (hígado)	Síntomas en la infancia o adulto joven. Depósito de oxalato en riñón. Urolitiasis y fallo renal progresivo
Aciduria glutárica con respuesta a la riboflavina	Glutaril-CoA-oxidasa peroxisomal	Ácido glutárico (orina)	Benigno. Retraso de crecimiento y vómitos posprandiales
Enfermedad de Refsum adulto	Fitanoil-CoA hidroxilasa	Ácido fitánico (suero)	Retinitis pigmentaria, neuropatía periférica y ataxia cerebelosa. A veces se detecta en la infancia y otras en la edad adulta. En general progresiva, en el 50% de los pacientes hay períodos de remisión
Acatalasemia	Catalasa eritrocitaria	Catalasa eritrocitaria	Asintomática. Hay una variante llamada *enfermedad de Takahara,* asociada a graves ulceraciones orales

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 218-1 Características clínicas y bioquímicas de las enfermedades por alteración de los peroxisomas I *(cont.)*

ENFERMEDAD	PRODUCTO GÉNICO DEFICIENTE	DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO (ESPECÍMENES MÁS IDÓNEOS)	CUADRO CLÍNICO
Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD)	Proteína ALDP	AGCML (suero, CMN, FPC) β-oxidación del ácido cerótico (FPC)	*Adrenomieloneuropatía (AMN).* Inicio entre la segunda y tercera década en varones y a partir de la cuarta en mujeres portadoras. Axonopatía progresiva; insuficiencia suprarrenal (a menudo). Progresión muy lenta (décadas). *Cerebral (CALD).* Desmielinización inflamatoria, insuficiencia suprarrenal, trastornos de comportamiento, deterioro intelectual. Progresión rápida, fallecimiento a los 2-4 años del inicio *Puede aparecer desde la infancia a la edad adulta con una frecuencia del 35% entre los 5 y los 12 años* Pueden existir varones con enfermedad de Addison aislada o insuficiencia suprarrenal primaria *Presintomáticos.* Alteraciones bioquímicas sin anomalías neurológicas o endocrinas
Deficiencia en ABCD3p	ABCD3p	Incremento de intermediarios ácidos biliares Disminución β-oxidación del ácido pristánico	*Hepatoesplenomegalia, alteración hepática grave*
GRUPO III. ALTERACIONES EN LA FISIÓN DE LOS PEROXISOMAS Y LAS MITOCONDRIAS. ALTERACIÓN EN FUNCIONES MITOCONDRIALES MAYORITARIAMENTE Y EN LA MORFOLOGÍA DE PEROXISOMAS Y MITOCONDRIAS			
Deficiencia en Pex11β	Pex11βp	Peroxisomas alterados IH (FPC)	*Adulto.* Cataratas congénitas, sordera neurosensorial, convulsiones, talla corta y retraso mental discreto
Deficiencia en DLP1 dominante	DLP1p-*dinamine like-1*	Peroxisomas y mitocondrias alteradas: IH (FPC) Elevación del lactato Ligera elevación de AGCML	*Microcefalia; alteración en el desarrollo cerebral, atrofia óptica; neonatal*
Deficiencia en Mff	Mff	Peroxisomas y mitocondrias alterados: IH (FPC) Elevación del lactato AGCML normales	*Similar a los EZ (ALDN)*

ADHAPS: alcil dihidroxiacetona fosfato sintetasa; AGCML: ácidos grasos de cadena muy larga; ATHCE: ácido trihidroxicolestanoico; CMN: células mononucleares; DHAPAT: dihidroxiacetona fosfato aciltransferasa; FPC: fibroblastos de piel cultivados.

DIAGNÓSTICO

Para cualquier trastorno mendeliano, el laboratorio tiene tres aproximaciones posibles de acceso al diagnóstico: a) el genotipo; b) el producto génico o proteína, y c) los productos metabólicos. El cuadro clínico es el punto de partida y la base del diseño de la estrategia bioquímica.

Desde el punto de vista diagnóstico, la determinación de los AGCML mediante cromatografía de gases capilar en suero y fibroblastos de piel cultivados es el punto de partida para la mayoría de los TBP, los dos defectos de la β-oxidación que dan un cuadro clínico de TBP (deficiencia de acil-CoA oxidasa, deficiencia de proteína bi- o multifuncional) y la X-ALD/AMN. La determinación de los plasmalógenos en eritrocitos y fibroblastos de piel cultivados se utiliza en el diagnóstico de las CDPR, tanto en la deficiencia en la Pex7p como en los defectos aislados de su síntesis, dihidroxiacetona fosfato acil transferasa (DHAPAT) y alcil dihidroxiacetona fosfato sintetasa (ADHAPS); asimismo, es el segundo paso si el fenotipo clínico es de TBP; en este caso, si están alterados, indican un trastorno de la biogénesis que debe caracterizarse a fondo; pero si son normales, sugieren un defecto aislado de la β-oxidación.

El tercer parámetro es la determinación de los ácidos grasos ramificados, como el ácido pristánico y el ácido fitánico y los ácidos biliares precursores que utilizan oxidasas distintas a la de los AGCML; si los ácidos pristánico y fitánico son normales, se trata probablemente de una deficiencia de acil-CoA oxidasa; y si, por el contrario, el ácido pristánico y el fitánico están aumentados, indica una deficiencia de la proteína bifuncional, de la tiolasa o proteína x transportadora de colesterol (*sterol carrier protein x* [SCPx]) y de los TBP por deficiencia en Pexp; en las CDPR, el ácido ramificado alterado es exclusivamente el ácido fitánico en la deficiencia en Pex7p y la normalidad sugiere una deficiencia aislada de síntesis de plasmalógenos. Es importante recordar que los ácidos ramificados son de origen exógeno, por lo que su utilidad diagnóstica es edad y dieta dependiente.

En la enfermedad de Refsum del adulto, en la deficiencia de racemasa y en la deficiencia de SCPx es necesario determinar los ácidos fitánico y pristánico y en las dos últimas, además, los ácidos biliares. En ciertos TBP de fenotipo clínico no tan graves, estos tres parámetros pueden ser normales en función de la muestra utilizada. Esto es debido a la presencia de mosaicismo celular causado por ciertas mutaciones en las Pexp dependientes de temperatura; también en los defectos de fisión de los peroxisomas, deficiencias en DLP1, Mff y Pex11β pueden ser

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 218-2 Características clínicas y bioquímicas de las enfermedades por alteración de los peroxisomas II

EDAD	TRASTORNOS	CUADRO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
Período neonatal	SZ, seudo-SZ CDPR, aciduria mevalónica ALDN, seudo-ALDN, deficiencia de Mff y DLP1	Síndrome polimalformativo y dimorfismo (craneofacial, anomalías esqueléticas) Grave disfunción neurológica (hipotonía, convulsiones) Usualmente sólo neurológicos	Anomalías cromosómicas EMH con afección fetal (p. ej., algunas enfermedades mitocondriales y lisosómicas) Trastornos neuromusculares (p. ej., miopatías congénitas) EMH con hipotonía/convulsiones (p. ej., trastornos del metabolismo intermediario) Trastornos metabólicos de la madre inductores de embriofetopatías (p. ej., alcohol, fenilcetonuria)
Primeros 6 meses de vida	ERI, ALDN, formas leves de SZ, CDPR atípicas, aciduria mevalónica y deficiencia de racemasa y deficiencia de ABCD3	Problemas hepatodigestivos. Fallo de crecimiento y osteoporosis Anomalías visuales (la mayoría de SZ fallece a esta edad) Colestasis neonatal	Trastornos con fallo de crecimiento (p. ej., síndromes malabsortivos, enfermedad celíaca, síndrome de glucoproteínas deficientes en hidratos de carbono) y con ictericia colestásica o fallo hepático (p. ej., de tipo Niemann-Pick de tipo C, tirosinemia de tipo I). Íd. anteriores
Entre 6 meses y 4 años	ERI, ALDN, seudo-ALDN, SZ y CDPR supervivientes	Presentación neurológica (nistagmo, retraso psicomotor, alteraciones visuales/auditivas, cataratas, retinitis pigmentaria) Fallo de crecimiento. Osteoporosis (la mayoría de ALDN fallece a esta edad)	Síndromes de retraso de desarrollo y EMH (p. ej., síndromes de Joubert, Cockayne, Usher, Sjögren o Larsen-Kearns-Sayre, lipofuscinosis ceroide)
Por encima de los 4 años	X-ALD (fenotipo infantil, adolescente y enfermedad de Addison)	Cambios de comportamiento Deterioro intelectual Desmielinización cerebral	Enfermedades lisosómicas (p. ej., leucodistrofia metacromática, enfermedad de Niemann-Pick de tipo C, distrofia neuroaxonal [juvenil], lipofuscinosis ceroide [juvenil])
Edad adulta	X-ALD (cerebral) X-AMN enfermedad de Refsum Deficiencia de racemasa Deficiencia en SCPx Deficiencia en Pex11βp, y algunos casos de Pex2p y Pex12p	Cambios de comportamiento Espinales Retinitis pigmentaria, neuropatía periférica y ataxia cerebelosa Neuropatía de predominio motor, ataxia cerebelosa y distonía	Esquizofrenia Esclerosis múltiple Ataxias cerebelosas Igual que el anterior y otras neuropatías sensitivomotoras

ALDN: adrenoleucodistrofia neonatal; CDPR: condrodisplasia *punctata* rizomélica autosómica recesiva; EMH: enfermedades metabólicas hereditarias; ERI: enfermedad de Refsum infantil; SCPx: proteína x transportadora de colesterol; SZ: síndrome de Zellweger; X-ALD/AMN: adrenoleucodistrofia/adrenomieloneuropatía ligada al cromosoma X.

normales. En cualquiera de estos casos debe recurrirse a la detección de los peroxisomas en fibroblastos cultivados mediante técnicas de inmunohistoquímica.

La heterogeneidad clínica y bioquímica de los trastornos peroxisomales es evidente y requiere una revisión constante, por lo que según el paciente convendrá profundizar más en los estudios para determinar la extensión de la disfunción peroxisómica mediante la realización de otros ensayos.

Cuando la sospecha es de X-ALD/AMN, una vez demostrada la alteración de los AGCML en suero, es útil investigar la expresión de la proteína ALDP mediante anticuerpos monoclonales en fibroblastos; la razón es que el 80% de las líneas celulares de pacientes con X-ALD son inmunonegativas para dicha proteína.

Es posible el estudio genético en todas las enfermedades peroxisómicas; sin embargo, tan sólo la X-ALD y la CDPR tienen fenotipos singulares y parámetros bioquímicos concretos que nos permiten la elección del gen que se va a estudiar. No ocurre lo mismo con los TBP, en los que deben estudiarse por lo menos 12 genes implicados. El problema se minimiza por el desarrollo de un algoritmo de diagnóstico molecular *(Pex gene screen)*, por métodos de biología celular y genética molecular y por el desarrollo de paneles específicos de genes peroxisomales.

En general, para el *diagnóstico de heterocigotos* de las enfermedades peroxisómicas hay que acudir a los estudios de DNA. En los TBP es posible únicamente si se han podido identificar el Pex implicado y la mutación causal. En la X-ALD, el estudio del DNA permite el diagnóstico definitivo de las heterocigotas, ya que la determinación de los incrementos de AGCML en suero y fibroblastos permite la detección del 85% de las heterocigotas obligadas; por tanto, la normalidad de este parámetro no excluye el estado de portador.

El *diagnóstico prenatal* es factible en todos los trastornos peroxisómicos. En el caso de que se conozca el gen y la mutación familiar, la técnica del DNA es el método de elección. Para el resto existe una considerable experiencia en Europa y en EE. UU., basada en centenares de casos, con respecto a los procedimientos bioquímicos más adecuados en el primer y segundo trimestre del embarazo. Las células amnióticas cultivadas y la biopsia de corion ofrecen un gran número de posibilidades para estudiar los AGCML, las enzimas u otras proteínas y, en general, todas aquellas investigaciones que pueden realizarse en fibroblastos de piel cultivados.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

En los TBP es imposible restaurar el funcionamiento de todas las vías peroxisómicas alteradas, así como regenerar la biogénesis del orgánulo, puesto que el defecto genético concierne a proteínas básicas para dicho proceso. No obstante, se ha propuesto la administración continuada de ácido docosahexaenoico (DHA), ya que dicho compuesto, que es muy importante para las membranas neuronales y células fotorreceptoras de la retina, está drásticamente disminuido en algunos TBP; su administración debe monitorizarse cuidadosamente, porque su exceso introduce desequilibrios en el conjunto del metabolismo lipídico, que precisamente tiene numerosas deficiencias en estos pacientes. Por el momento, la mejoría más evidente es la del estado nutricional; otros posibles beneficios son más difíciles de objetivar, dada la heterogeneidad genética, celular y de presentación clínica de los TBP. El SZ, así como la CDPR y variantes atípicas con PUFAS normales, no es candidato a este tratamiento. En algunos pacientes con TBP con ácido fitánico muy elevado se ha intentado su reducción mediante plasmaféresis o modificación dietética, con algún resultado beneficioso. En la X-ALD debe considerarse el tratamiento sintomático que incluye el control de la insuficiencia suprarrenal, con aplicación en caso necesario de los tratamientos sustitutivos, de la espasticidad (tanto

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

farmacológico [baclofeno] como fisioterapéutico) y de las crisis comiciales cuando aparecen, con fármacos antiepilépticos. En cuanto al tratamiento curativo/preventivo se han planteado diversas opciones: dieta, trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), inmunodepresión y otras aproximaciones farmacológicas.

El TPH ha demostrado efectos beneficiosos en pacientes, niños y adolescentes, con una incipiente inflamación cerebral en el transcurso de su seguimiento mediante RM. En pacientes para los que no se encuentra donante compatible se ha ensayado con éxito el autotransplante con células genéticamente corregidas. En las formas adultas existen experiencias preliminares en TPH que auguran futuros beneficios. Lo que sí se demuestra es que en cualquier fenotipo el TPH detiene el proceso degenerativo de la ALD cerebral, pero no es efectivo en la progresión de la mielopatía crónica. Los tratamientos para la mielopatía crónica son sintomáticos. El tratamiento con aceite de Lorenzo ha sido desestimado por demostrarse inefectivo para la evolución. Por otra parte, basándose en el estrés oxidativo como eje central en la patología del AMN se están llevando a cabo ensayos clínicos con antioxidantes. La administración de inmunodepresores (interferón, talidomida), para reducir o abolir la respuesta inflamatoria cerebral asociada al fenotipo infantil, o el empleo de 4-fenilbutirato y lovastatina, para reducir las concentraciones de AGCML y bloquear la inducción de citocinas inflamatorias en los astrocitos, microglia y macrófagos por esta última, no han tenido unos resultados alentadores. Se han ensayado terapias encaminadas a la sobreexpresión de la ALDR, proteína de gran homología con la ALDP y funciones redundantes, cuya sobreexpresión en el *knock out* para la X-ALD corrige clínica, bioquímica e histopatológicamente el fenotipo. En las formas del adulto, AMN y heterocigotas sintomáticas también se ensaya con inhibidores de las desacetilasas de histonas y antioxidantes que tienen un papel modulador de la respuesta inflamatoria de las células gliales y actúan en el control del estrés oxidativo, respectivamente.

El cribado neonatal para la X-ALD es técnicamente posible, por la determinación del C26:0 de la fracción de la lisofosfatidil colina mediante métodos de espectrometría en tándem masas. Se ha desarrollado ya en algunos estados de EE. UU., basándose en que el diagnóstico precoz es imprescindible para poder implementar la terapia en el momento de máxima eficacia. Este cribado también puede detectar los TBP y los defectos aislados de la beta oxidación peroxisomal.

En lo que concierne a la terapia de otras enfermedades peroxisómicas resta por considerar la *hiperoxaluria primaria de tipo I,* en la que el trasplante combinado de hígado y riñón ha dado resultados preliminares favorables, y la enfermedad de Refsum clásica, en la cual la reducción dietética del ácido fitánico, combinada con plasmaféresis si es necesario, mejora significativamente el cuadro.

La prevención de nuevos casos en las familias mediante el consejo genético a fin de que puedan acceder a opciones reproductivas informadas es fundamental, incluida la selección preimplantatoria de sexo fetal en el caso de la X-ALD o el diagnóstico preimplantacional. En la X-ALD, los estudios familiares son especialmente relevantes: a) por la característica transmisión en diagonal de la herencia ligada al cromosoma X, y b) para encontrar posibles pacientes todavía asintomáticos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Coll MJ, Palau N, Camps C, Ruiz M, Pàmpols T, Girós M. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) in Spain. Identification of 25 new mutations in the ABCD1 gene in 80 patients. Improvement of genetic counseling in 162 female relatives. Clin Genet 2005;67:418-24.

Wanders RJ. Metabolic functions of peroxisomes in health and disease. Biochimie. 2014 Mar; 98: 36-44. Review.

Wiesinger C, Eichler FS, Berger J. The genetic landscape of X-linked adrenoleukodystrophy: inheritance, mutations, modifier genes, and diagnosis. Appl Clin Genet 2015 May 2;8:109-21.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ALTERACIONES DEL TEJIDO ADIPOSO

Capítulo 219

A. Vidal-Puig

En este capítulo se recogen varias enfermedades específicas del tejido adiposo, de etiopatogenia incierta y espectro clínico diverso.

LIPOMAS

Son tumores benignos, constituidos por adipocitos y localizados habitualmente en el tejido celular subcutáneo aunque también se pueden encontrar en órganos internos. Se observan en el 1% de la población y su etiología es desconocida, aunque se ha sugerido su asociación con traumatismos y la liberación de factores proadipogénicos. También se ha demostrado en lipomas solitarios la existencia de reordenamientos en el cromosoma 12 (fusión HMGA2-LPP).

Clínicamente, los lipomas del tejido adiposo son asintomáticos y se presentan como nódulos subcutáneos, blandos y de consistencia elástica, recubiertos por piel normal y no adherida. Se localizan preferentemente en cuello, hombros, tercio superior de los brazos y muslos. Los lipomas no se malignizan y en el 10% de los casos son múltiples. Se han descrito asociados al síndrome de Gardner, a la neurofibromatosis y a lipomas del aparato respiratorio, digestivo y genitourinario. En estos casos su sintomatología es órgano-específica y está relacionada con obstrucción y hemorragia.

El *diagnóstico* suele ser clínico y su identificación fácil, aunque se recomienda la biopsia en casos de duda. Su diagnóstico diferencial más frecuente es con quistes sebáceos y abscesos. Su histología puede presentar patrones mixtos compatibles con angiolipomas y fibrolipomas. Estos están más vascularizados, aparecen a edades más tempranas y suelen ser dolorosos y de color azulado. Otro diagnóstico diferencial es la adiposis dolorosa o enfermedad de Dercum. Se caracteriza por el depósito de tejido adiposo, en el tejido celular subcutáneo para formar placas circunscritas y dolorosas localizadas en las extremidades inferiores. Se observa en mujeres obesas posmenopáusicas. Los depósitos grasos se acompañan de equimosis, pueden tener agregación familiar y se asocian a debilidad, cansancio, pérdida de peso y alteraciones psiquiátricas, que oscilan desde la inestabilidad emocional hasta la demencia.

El *tratamiento* quirúrgico de lipomas y angiolipomas, por resección o por liposucción, está indicado por razones estéticas, cuando existen dudas diagnósticas, cuando son sintomáticos y, en general, cuando son mayores de 5 cm.

LIPOMATOSIS SIMÉTRICA MÚLTIPLE

La lipomatosis simétrica múltiple (LSM), enfermedad de Madelung o síndrome de Launois-Bensaude, es una enfermedad de etiología desconocida caracterizada por la acumulación simétrica de tejido adiposo hiperplásico. Es poco frecuente (1:25 000), más típica en varones (1:15), más frecuente en el área mediterránea y en pacientes con antecedentes de alcoholismo. Su *etiopatogenia* es desconocida, con formas esporádicas y otras heredadas con carácter autosómico dominante.

Clínicamente se distinguen dos tipos. En el tipo 1, la grasa se acumula sobre todo en cuello (cuello de Madelung), hombros y regiones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

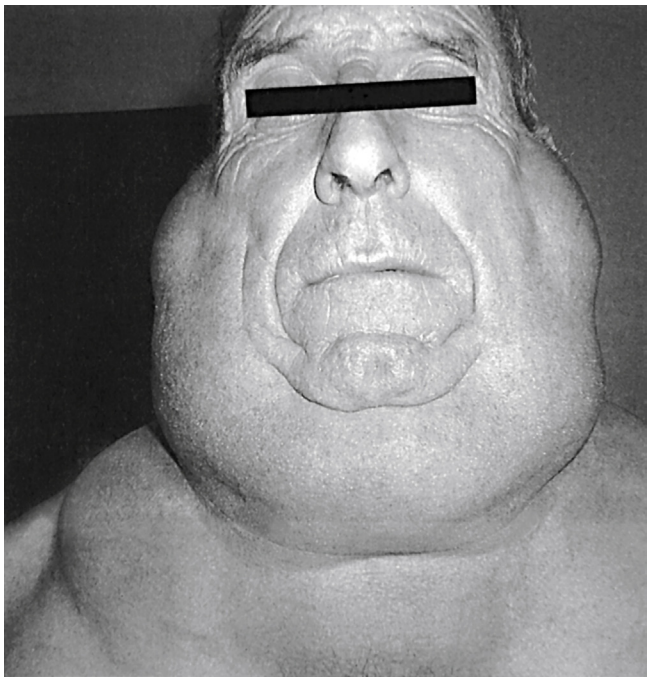


Figura 219-1 Paciente con lipomatosis simétrica múltiple. Obsérvese la llamativa acumulación bilateral de grasa en el cuello y en las regiones supraclaviculares, que constituye la imagen típica del cuello de Madelung. (Por cortesía del Dr. F. Pérez Jiménez, Hospital Reina Sofía, Córdoba.)

supraclaviculares, para conferir al paciente un aspecto característico (fig. 219-1). El tejido adiposo puede ocupar el mediastino y plantear problemas de diagnóstico diferencial con las adenopatías y los tumores, fáciles de excluir con estudios de imagen. A veces, la infiltración mediastínica comprime la vena cava superior, el nervio laríngeo recurrente o la tráquea. El tipo 2 afecta al tejido subcutáneo de otras regiones del organismo, pero respeta el cuello y las porciones distales de los miembros, por lo que la apariencia clínica es similar a la de la obesidad simple, sin acúmulo profundo de grasa.

En la LSM se han descrito trastornos metabólicos como hiperuricemia, intolerancia a la glucosa, acidosis tubular renal e hipertrigliceridemia. Este aumento de los triglicéridos se debe al incremento de quilomicrones y VLDL y se acompaña de una elevación paradójica del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL-c). Más rara es la presencia de neuropatía periférica desmielinizante, sensitiva, motora o autónoma, caracterizada por una atrofia distal crónica, distinta de la neuropatía axonal degenerativa y desmielinizante inducida por el alcohol. Otros trastornos, como la anemia macrocítica, la esteatosis y la cirrosis hepática, se atribuyen a la coexistencia del alcoholismo, si bien la evolución de la lipomatosis es independiente del curso evolutivo de la enfermedad hepática.

El *tratamiento* se limita a la resección del tejido adiposo o a la liposucción, indicado por razones estéticas o por la presencia de manifestaciones compresivas.

Existen otras formas en las que el depósito de tejido graso tiene lugar en estructuras internas. La forma mediastínica produce disnea, por compresión de las vías aéreas. En la forma abdominal puede aparecer un cuadro de seudoascitis, con distensión por el acúmulo graso, mientras que si afecta a la pelvis puede comprimir la vejiga y los uréteres, con hidronefrosis. En la lipomatosis epidural se comprimen la médula y las raíces sensitivas, con dolor radicular que requiere tratamiento quirúrgico. Estas lipomatosis son más frecuentes en los pacientes tratados con glucocorticoides y en el síndrome de Cushing.

LIPODISTROFIAS

Constituyen un conjunto heterogéneo de enfermedades caracterizadas por un defecto primario generalizado o parcial del tejido adiposo de origen congénito o adquirido. La masa del tejido adiposo está atrófica o presenta una distribución anormal. Entre sus manifestaciones clínicas más importantes se encuentran la resistencia a la insulina (RI), asociación a diabetes mellitus, dislipemia, hígado graso, acantosis *nigricans* y síndrome del ovario poliquístico. La gravedad de estos síntomas es directamente proporcional al grado de lipodistrofia. En la tabla 219-1 se muestran las características predominantes de los trastornos lipodistróficos más frecuentes.

LIPODISTROFIAS ADQUIRIDAS

Son más frecuentes que las hereditarias. Existen distintas formas con patogenia, fenotipo y personalidad clínica propios. De ellas, la más usual es la asociada a la infección por el HIV *(síndrome lipodistrófico asociado al HIV)*.

El uso de fármacos antirretrovirales para tratar la infección por el HIV-1 ha aumentado las expectativas de vida de estos pacientes. Sin embargo, estos tratamientos también se han asociado a efectos secundarios en el tejido adiposo que causan lipodistrofia y manifestaciones metabólicas hasta en un 40%-50% de los casos. La lipodistrofia afecta preferentemente al tejido adiposo subcutáneo (cara, extremidades y región glútea), mientras que se produce una acumulación de grasa en las regiones visceral y dorsocervical. Estos pacientes presentan dislipemia, RI, hipertrigliceridemia, aumento de LDL y disminución de HDL-c, y aumento

Tabla 219-1 Características de las lipodistrofias más frecuentes

TIPO DE LIPODISTROFIA	HERENCIA	EDAD	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
ADQUIRIDA			
Asociada al HIV	No	Adultos	Atrofia en cara, brazos y piernas y exceso de grasa en cuello y abdomen
Parcial	No	Infancia y adolescencia	Atrofia en cara, cuello, brazos y tronco; las piernas están respetadas
Generalizada *(síndrome de Lawrence)*	No	Infancia y adolescencia	Pérdida generalizada de grasa con nódulos subcutáneos dolorosos, alteraciones autoinmunitarias y otros procesos
Localizadas	No	Variable	Pérdida de grasa de pequeñas áreas
HEREDITARIA			
Generalizada congénita *(síndrome de Berardinelli-Seip)*	Autosómica recesiva	Infancia	Grave falta de tejido adiposo desde el nacimiento
Parcial familiar (variedad de *Dunnigan*)	Autosómica dominante	Pubertad	Pérdida de grasa en brazos, piernas y tronco con respeto de cara y cuello
Mutaciones de *PPARg*	Autosómica dominante	Adultos	Pérdida grasa en brazos, piernas y cara

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de riesgo cardiovascular. Los fármacos inhibidores de la proteasa tienen efectos en el tejido adiposo subcutáneo y comprometen la incorporación de glucosa y el proceso de adipogénesis. Sus efectos metabólicos sistémicos se deben a la lipotoxicidad inducida por el fracaso del tejido adiposo y a sus efectos en músculo e hígado, donde produce RI y causa defectos en el metabolismo de la glucosa. En el nivel molecular, estos fármacos interfieren en la función mitocondrial y favorecen la acumulación de grasa. Además, la infección del virus *per se* podría facilitar el desarrollo de lipodistrofia. Estos pacientes presentan aumento graso en la región intraabdominal que podría contribuir a las alteraciones sistémicas metabólicas. En particular, los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTI; p. ej., estavudina, zidovudina) producen atrofia de tejido adiposo, mientras que otros fármacos como Efavirenz, inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI) o Raltegravir, un inhibidor de la integrasa (INSTI), tienden a acumular grasa. En relación con el tratamiento se debe replantear la sustitución de este tipo de fármacos y, si la atrofia es intensa, se pueden utilizar implantes e inyecciones de polímeros sintéticos. Para las formas con lipohipertrofia asociada se han utilizado metformina, hormona del crecimiento y cirugía plástica. Las alteraciones metabólicas se controlan con las pautas terapéuticas habituales.

Lipodistrofia parcial adquirida o síndrome de Barraquer-Simons

Se caracteriza por la pérdida simétrica del panículo adiposo en cara, cuello y parte superior del cuerpo. Afecta sobre todo al sexo femenino y tiene un carácter progresivo en sentido cefalocaudal con inicio en la infancia o adolescencia. Los enfermos adquieren un aspecto peculiar, con expresión de envejecimiento prematuro, arrugas muy marcadas, desaparición de la grasa de las mejillas, ojos hundidos y protrusión de los arcos cigomáticos y del mentón. Paradójicamente, el tejido adiposo de la región glútea y las piernas no se ve afectado e incluso suele encontrarse hipertrofiado. Este tipo de demarcación entre zonas con y sin tejido adiposo, según una distribución por dermatomas, sugiere la existencia de anomalías neurológicas o neurohormonales.

El síndrome no se suele asociar a una historia familiar de lipodistrofia, sino que parece guardar relación con enfermedades autoinmunitarias, como lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, hipocomplementemia (C3) y glomerulonefritis membranoproliferativa. Su carácter esporádico y su asociación con caracteres secundarios sugieren su carácter multifactorial, incluido un componente de susceptibilidad genética. Los pacientes que desarrollan glomerulonefritis tienen un inicio más abrupto de la lipodistrofia. Las alteraciones metabólicas en este tipo de lipodistrofia no son muy frecuentes; se observa desarrollo de diabetes en aproximadamente el 10% de estos pacientes. La incidencia de enfermedad cardiovascular no parece estar aumentada. En relación con el componente genético, algunos de estos pacientes presentan mutaciones en el gen *LMNB2*. El tratamiento de la lipodistrofia parcial es meramente sintomático y poco satisfactorio.

Lipodistrofia generalizada adquirida o síndrome de Lawrence

No se han podido identificar alteraciones genéticas asociadas con este tipo de lipodistrofia. Por ello se han subclasificado, según sus características clínicas, en formas: a) asociadas a enfermedad autoinmunitaria (tiroiditis de Hashimoto, artritis reumatoide, anemia hemolítica, hepatitis crónica, cirrosis hepática y, sobre todo, dermatomiositis juvenil); b) asociadas a paniculitis, en las que se detecta un infiltrado inflamatorio por células multinucleadas y reacción granulomatosa, y c) idiopáticas (25%). Se identifica en la infancia y pubertad, tiene un carácter progresivo y afecta predominantemente a cara y extremidades. El tejido adiposo intraabdominal está afectado en grado variable, mientras que el retroorbital no se afecta. Es más frecuente en mujeres (3:1) aunque es posible que los varones estén menos diagnosticados.

Los pacientes presentan hiperfagia debido a las concentraciones bajas de leptina, y desarrollan un síndrome metabólico caracterizado por RI, hipoadiponectinemia, acantosis *nigricans,* diabetes, hígado graso, hipertrigliceridemia y concentraciones bajas de HDL. Ocasionalmente se puede observar lipemia retiniana, xantomas eruptivos y pancreatitis recidivante. Además se asocia a ovario poliquístico (fig. 219-2). La prevalencia de diabetes e hipertrigliceridemia es mayor en las formas autoinmunitaria e idiopática que en la asociada a paniculitis. La *evolución* es grave y puede causar la muerte por hemorragia digestiva, varices esofágicas, pancreatitis y coma hepático. No existe un *tratamiento* eficaz, y se recomienda la restricción en el consumo de grasas, la administración de suplementos de triglicéridos de cadena media y el control de los procesos asociados, en especial de la diabetes mellitus.

Figura 219-2 Paciente con lipodistrofia generalizada. Obsérvese la presencia conjunta de atrofia de la grasa facial, con pérdida de los depósitos adipocitarios de las mejillas, junto con un aspecto acromegaloide. Cabe destacar la prominencia de los arcos supraciliares y la tosquedad global de los rasgos faciales.

Lipodistrofias localizadas

Forman un conjunto heterogéneo de procesos consistente en la pérdida circunscrita de grasa subcutánea. Hay algunas inducidas por la inyección subcutánea de insulina, glucocorticoides, antibióticos y preparaciones de dextrano ferroso. Existe una forma mecánica, la denominada *lipodistrofia anular y semicircular,* relacionada con microtraumatismos en relación con ciertos hábitos posturales. Los hallazgos histológicos sugieren que es una paniculitis traumática y la pérdida grasa ocurre en muslos, pantorrillas o abdomen. Una forma rara es la de distribución centrífuga abdominal infantil, habitualmente de países orientales, y a la que también se considera una forma de paniculitis. Más de la mitad se recupera de forma espontánea a lo largo de la vida.

LIPODISTROFIAS HEREDITARIAS

Incluyen varios síndromes de atrofia adiposa, poco frecuentes y de expresión clínica variable. Los recientes avances en el conocimiento de sus bases moleculares permiten gradualmente comprender su patogenia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Lipodistrofia generalizada congénita

Lipodistrofia de Seip y Berardinelli. Es de herencia autosómica recesiva y su prevalencia es 1/10 millones de habitantes. Se han descrito dos tipos más importantes, 1 y 2, aunque no todos los pacientes pueden incluirse en estas categorías. El *tipo 1* presenta mutaciones en el gen 1-acilglicerol-3-fosfato-*O*-aciltransferasa 2 *(AGPAT2),* enzima que cataliza la conversión del ácido lisofosfatídico en fosfatídico, y que afecta a la biosíntesis de triglicéridos y fosfoglicéridos y la diferenciación de adipocitos. El *tipo 2* presenta mutaciones (predominantemente, formas truncadas a nivel C terminal y, ocasionalmente, mutaciones puntuales) en el gen *BSCL2,* que codifica la proteína seipina. La función de esta proteína no está bien definida, aunque parece regular la formación y estructura de la gotas lipídicas en el retículo endoplásmico. Otras formas de lipodistrofia generalizada se han asociado a mutantes en cav1 (caveolin 1; *tipo 3*) generalmente en pacientes de baja talla y al gen *PTRF* (del inglés *polymerase 1 and transcript release factor; tipo 4*) que codifica una proteína relacionada con la estabilización de las cavéolas. Los tipos 1 y 2 se caracterizan por la ausencia generalizada de grasa subcutánea, que suele hacerse evidente al nacimiento y afecta predominantemente a los miembros, el tronco, la cara y el cuello. La diferenciación entre los dos tipos es difícil, si bien el tipo 2 parece perder también el tejido adiposo mecánico en las zonas de contacto de palmas de las manos, plantas de los pies, órbitas y región periarticular. Las concentraciones de adiponectina parecen estar más elevadas en el tipo 2. Durante la infancia son características la hiperfagia debida a la disminución de leptina, la aceleración de la edad ósea y el crecimiento lineal, así como prominencia de la musculatura, venas periféricas y tiroides por la ausencia de tejido adiposo. Otras anomalías posiblemente relacionadas con el efecto trófico insulínico son las manifestaciones de seudoacromegalia y organomegalias con protrusión mandibular y aumento del tamaño de manos y pies. Asimismo, la hiperinsulinemia característica de estos pacientes puede facilitar el desarrollo de hiperandrogenismo (clitorimegalia, hirsutismo, acné, amenorrea y ovario poliquístico, para comprometer su capacidad reproductora). Otros procesos asociados incluyen miocardiopatía hipertrófica y alteraciones propias del síndrome metabólico. La dislipemia puede ser intensa, por aumento de VLDL y quilomicrones, y ocasionar xantomas eruptivos y pancreatitis aguda. El hígado graso es habitual y a veces se desarrolla cirrosis hepática; también puede encontrarse esplenomegalia. Las concentraciones de leptina, adiponectina, SHBG e IGFBP1 son extremadamente bajas.

Lipodistrofia parcial familiar

Se han identificado varios tipos, caracterizados por la distribución anormal del tejido adiposo y una disminución de la masa grasa total:

- *Lipodistrofia parcial familiar de Dunnigan (FPLD1 y 2).* Es la forma más frecuente de lipodistrofia familiar parcial, aunque con una prevalencia de menos de un caso por 15 millones de habitantes y se han descrito varios tipos de herencia incluyendo transmisión autonómica dominante, por lo que requiere consejo genético. La forma molecular más común (FPLD2) presenta mutaciones en el gen *LMNA* que codifica la proteína nuclear Lamin A/C (1q22, típicamente mutaciones heterocigóticas en el codón 482nd). Estudios moleculares han demostrado que estos mutantes afectan a la actividad de SREBP1, un factor de transcripción relacionado con los procesos de lipogénesis/adipogénesis. Esta lipodistrofia se caracteriza por ser menos grave que la generalizada, hacerse aparente durante la pubertad y afectar predominantemente a las extremidades y la zona glútea, con aumento del depósito graso en cuello y cara. Por sus características anatómicas resulta más evidente en la mujer que en el varón. Estos pacientes presentan acantosis *nigricans,* alteraciones metabólicas de distinta gravedad proporcional a la pérdida grasa, como dislipemia, RI y diabetes. Otras complicaciones típicamente asociadas a lipotoxicidad incluyen esteatosis hepática y enfermedad cardiovascular. Un aspecto no resuelto dado el carácter ubicuo de esta proteína es la atrofia de depósitos grasos específicos, así como el hecho de que distintas mutaciones en el mismo gen producen fenotipos diversos.
- *Lipodistrofia parcial familiar de tipo 3 (FPLD3).* Se debe a mutaciones dominantes negativas en el gen *PPARg,* un factor de transcripción relacionado con adipogénesis y sensibilidad insulínica expresado en el tejido adiposo, los macrófagos y otros tejidos. No está establecido el motivo por el que estas mutaciones sólo afectan a unos depósitos grasos específicos. En cuanto a su cuadro clínico, estos pacientes desarrollan pérdida de grasa, predominantemente en el compartimento subcutáneo en piernas, cara y brazos, y se asocia un cuadro metabólico caracterizado por RI, diabetes mellitus, hipertensión, dislipemia y síndrome de ovario poliquístico.
- *Otras formas de lipodistrofia parcial hereditaria* se han relacionado con el gen de AKT2, perilpin 1 *(FPLD4),* CIDEC *(FPLD5)* y lipasa hormonosensible *(FPLD6).*
- *Lipodistrofia asociada a displasia mandibuloacral.* Producida por mutaciones en el gen *ZMPSTE24,* que codifica una cinc-metaloproteinasa que procesa la maduración de proteína lamina A. Su herencia es autosómica recesiva, en la que distintos patrones de lipodistrofia se asocian a varias manifestaciones displásicas, como hipoplasia mandibular y clavicular, acroosteólisis, anomalías dentales, contracturas articulares, alopecia o atrofia cutánea. El patrón lipodistrófico es variable y a veces existen manifestaciones metabólicas típicas de la RI.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Capeau J, Magré J, Caron-Debarle M, Lagathu C, Antoine B, Béréziat V, et al. Adipose tissue development. Human lipodystrophies: genetic and acquired diseases of adipose tissue. En: Levy-Marchal C, Pénicaud L, eds. Adipose Tissue Development: From Animal Models to Clinical Conditions, 19. Basel: Karger. Endocr Dev; 2010. p. 1-20.

Hegele R, Joy TR, Al-Attar Sa, Rutt BK. Lipodystrophies: windows on adipose biology and metabolism. J Lipid Res 2007;48:1433-44.

Huang-Doran I, Sleigh A, Rochford JJ, O'Rahilly S, Savage DB. Lipodystrophy: metabolic insights from a rare disorder. J Endocrinol 2010;207:245-55.

Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, O'Rahilly S. Genetic Syndromes of Severe Insulin Resistance. Endocr Rev 2011;32:498-514.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

Capítulo 220

J. Pedro-Botet Montoya | L. Masana Marín | R. Carmena Rodríguez

LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS

J. Pedro-Botet Montoya

Las lipoproteínas plasmáticas son unas macromoléculas cuya función es empaquetar los lípidos insolubles en el medio acuoso del plasma y transportarlos desde el intestino y el hígado a los tejidos periféricos y, desde estos, devolver el colesterol al hígado para su eliminación del organismo en forma de ácidos biliares. Las lipoproteínas constituyen un sistema polidisperso y heterogéneo de partículas de morfología casi esférica que tienen un núcleo central hidrófobo formado por lípidos no polares, es decir, colesterol esterificado y triglicéridos, y por una capa superficial más hidrófila que contiene colesterol no esterificado, fosfolípidos y unas proteínas específicas denominadas *apolipoproteínas* o *apoproteínas.* Las apoproteínas no sólo desempeñan un papel

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

fundamental en el mantenimiento de la estructura de la partícula lipoproteica, sino que también intervienen en su metabolismo, ya que actúan como activadoras e inhibidoras de enzimas, transfieren lípidos de unas partículas a otras o interaccionan con receptores celulares específicos.

Las partículas lipoproteicas se diferencian entre sí por la distinta proporción de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos que contienen, así como por las diferentes apoproteínas integradas en su estructura. Aunque el espectro de las lipoproteínas plasmáticas es un *continuum,* se clasifican de acuerdo con su densidad específica en quilomicrones (< 0,93 kg/L) que en condiciones fisiológicas sólo se encuentran en el plasma después de una comida grasa, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, *very-low density lipoproteins;* d: 0,93-1,006 kg/L), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL, *intermediate-density lipoproteins;* d: 1,006-1,019 kg/L), lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoproteins;* d: 1,19-1,063 kg/L), lipoproteína(a) (Lp[a]; d: 1,040-1,130 kg/L) y lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high-density lipoproteins;* d: 1,063-1,210 kg/L).

METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

L. Masana Marín

TRANSPORTE DE LOS LÍPIDOS EXÓGENOS

Los triglicéridos de la grasa de la dieta son hidrolizados en la luz intestinal por la lipasa pancreática para formar ácidos grasos y 2-monoglicéridos. Junto con el colesterol de origen alimentario y biliar y ácidos biliares se integran en micelas que facilitarán su absorción. El colesterol penetra en el enterocito a través de un transportador específico de membrana, el Nieman Pick C1-*like 1* (NPC1L1).

En el enterocito se forman triglicéridos y el colesterol, por acción de la acil-coenzima A-colesterol-aciltransferasa (ACAT), se esterifica. Las moléculas de colesterol no esterificadas son expulsadas a la luz intestinal a través de ATP *binding cassette* (ABC)G5/G8. Los triglicéridos, el colesterol esterificado, la apolipoproteína B48 y otras (apo-A_{II}, apo-A_{IV} y apo-C) se integran en los quilomicrones. Estos se secretan al sistema linfático a partir del cual alcanzan el conducto torácico y, finalmente, el torrente circulatorio. En este recorrido pierden apo-A_I y A_{IV} y adquieren apo-C, especialmente apo-C_{II}, cofactor de la lipoproteín-lipasa (LPL), apo-C_{III}, inhibidor de la misma, y apo-E, necesaria para su interacción con los receptores de las células hepáticas. Los quilomicrones maduros circulantes entrarán en contacto con la LPL, una enzima fijada en la membrana de las células del endotelio capilar de ciertos tejidos como el adiposo, el muscular y otros. Su acción consiste en hidrolizar los triglicéridos de los quilomicrones, lo que permite que los ácidos grasos derivados de ellos penetren en el tejido adiposo y en el tejido muscular para el almacenamiento y producción de energía. Las partículas residuales finalizan su etapa metabólica en el hígado, internalizadas a través de la denominada *proteína relacionada con el receptor LDL* (LRP) que se une a la apo-E (fig. 220-1).

TRANSPORTE DE LOS LÍPIDOS ENDÓGENOS

En el hepatocito, los ácidos grasos que no siguen la vía oxidativa pasan a formar triglicéridos que, junto con ésteres de colesterol, forman las VLDL; para ello se precisa la síntesis de apoproteínas, B100, C y E. Las VLDL alcanzan el torrente circulatorio, donde ceden apo-C y apo-E a las HDL e interaccionan, al igual que los quilomicrones, con la LPL. Esta enzima provoca la deslipidación de la partícula, de lo que resulta una partícula de menor tamaño denominada *IDL.* Las IDL pueden internalizarse directamente por los hepatocitos o bien dar origen a las LDL mediante la intervención de la lipasa hepática. Las LDL son muy ricas en ésteres de colesterol y contienen una única molécula de apo-B100. La regulación de la síntesis de LDL es muy compleja e intervienen factores ambientales, fundamentalmente dietéticos, y

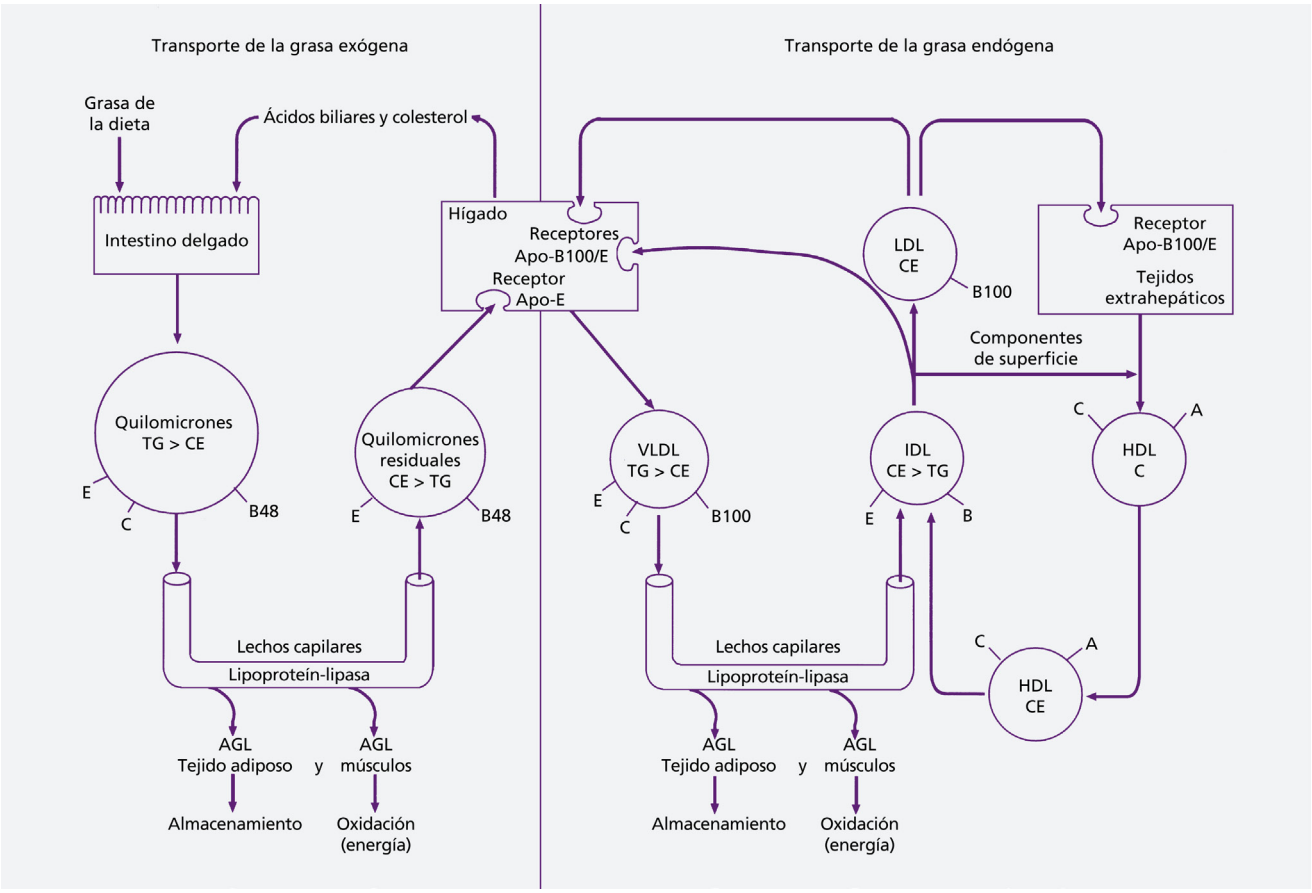


Figura 220-1 Esquema del transporte de los lípidos de procedencia exógena y endógena. AGL: ácidos grasos libres; CE: colesterol esterificado; E, C, A, B: apoproteínas; TG: triglicéridos. (Modificado de M. Brown y J. Goldstein, 1983.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

genéticos. La función básica de las LDL es transportar colesterol a los tejidos periféricos y también al hígado, donde se catabolizan (v. fig. 220-1). Las LDL interaccionan con dichas células mediante un receptor altamente específico, el receptor LDL o de apo-B100/E (v. más adelante Hipercolesterolemia familiar). Factores dietéticos, endocrinológicos, farmacológicos y genéticos pueden modificar la expresión y, por consiguiente, la actividad del receptor LDL. El receptor LDL es una proteína transmembrana que se une a la apo-B100, tras lo cual se internaliza toda la partícula LDL y se libera el colesterol en el interior de la célula para ejercer la regulación del metabolismo endógeno del mismo (fig. 220-2). De forma paralela a la síntesis del receptor LDL se sintetiza la enzima PCSK9, que modula la expresión del receptor LDL aumentando su proteólisis. Mutaciones con ganancia de función de PCSK9 son causa de hipercolesterolemia y viceversa. Las LDL pueden sufrir catabolismo por otras vías independientes a las del receptor LDL importantes en la patogenia de la arteriosclerosis.

TRANSPORTE CENTRÍPETO DE COLESTEROL

El transporte desde los tejidos periféricos al hígado se denomina *centrípeto* y está mediado principalmente por las HDL (fig. 220-3). Las HDL nacientes adsorben colesterol de las membranas celulares a través de la acción de la ATP *binding cassette* de tipo A1 (ABC A1). Por acción de la lecitín-colesterol-aciltransferasa (LCAT) se esterifica el colesterol. Las partículas circulantes más densas se denominan HDL_3. Estas también absorben colesterol de los tejidos periféricos a través de ABCG1. Con la incorporación de más ésteres de colesterol por la acción continuada de la LCAT, se convierten en HDL_2. Las HDL_2, como ya se ha mencionado, transfieren ésteres de colesterol a otras partículas lipoproteicas; para ello es de gran importancia la acción de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (PTEC), y a cambio reciben triglicéridos. También transfieren ésteres de colesterol a células de tejidos esteroidogénicos y al hígado mediante la interacción con receptores específicos como SR B1. Múltiples estudios epidemiológicos muestran una relación inversa entre las concentraciones del colesterol de las HDL y la predisposición a sufrir ateromatosis coronaria.

CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

Las alteraciones cuantitativas de las concentraciones de colesterol y triglicéridos son las mejor conocidas, disponiéndose de robustas evidencias que las asocian a la predisposición a padecer enfermedades, vasculares y pancreatitis en el caso de los triglicéridos. Actualmente puede determinarse el número de partículas lipoproteicas y su tamaño mediante técnicas de resonancia magnética; incluso las concentraciones de lípidos consideradas dentro del intervalo de la normalidad como un número elevado de partículas y un tamaño pequeño de las mismas (LDL pequeñas y densas) pueden asociarse. Otros parámetros que se deben tener en cuenta en la asociación de las dislipemias y el riesgo vascular son las concentraciones de apo B y el colesterol no HDL (colesterol total menos HDL). La Lp(a) es una LDL a la que se añade una molécula de apo (a). Sus concentraciones están reguladas genéticamente, y por encima de 50 mg/dL se asocian a riesgo cardiovascular. Las concentraciones de colesterol adecuadas dependen del riesgo cardiovascular global de cada individuo. Las cifras aconsejables, más que normales, para la población general son *colesterol total inferior a 200 mg/dL (5,2 mmol/L)* y *triglicéridos inferiores a 150 mg/dL (1,7 mmol/L)* (v. más adelante el diagnóstico y el tratamiento de las hiperlipemias). Las tablas 220-1 y 220-2 muestran la clasificación básica de las hiperlipemias según los lípidos y lipoproteínas acumulados en plasma.

El primer paso en la clasificación de las hiperlipemias es su diferenciación entre las formas *primarias* y las *secundarias,* donde estas últimas son aquellas en que el aumento en la concentración lipídica no se debe a la presencia de alteraciones propias en el metabolismo lipoproteico. Sin embargo, se debe tener presente que, dada la frecuencia de las alteraciones lipoproteicas, es común su coexistencia. En la tabla 220-3 se indica la clasificación de las hiperlipoproteinemias primarias y su mecanismo

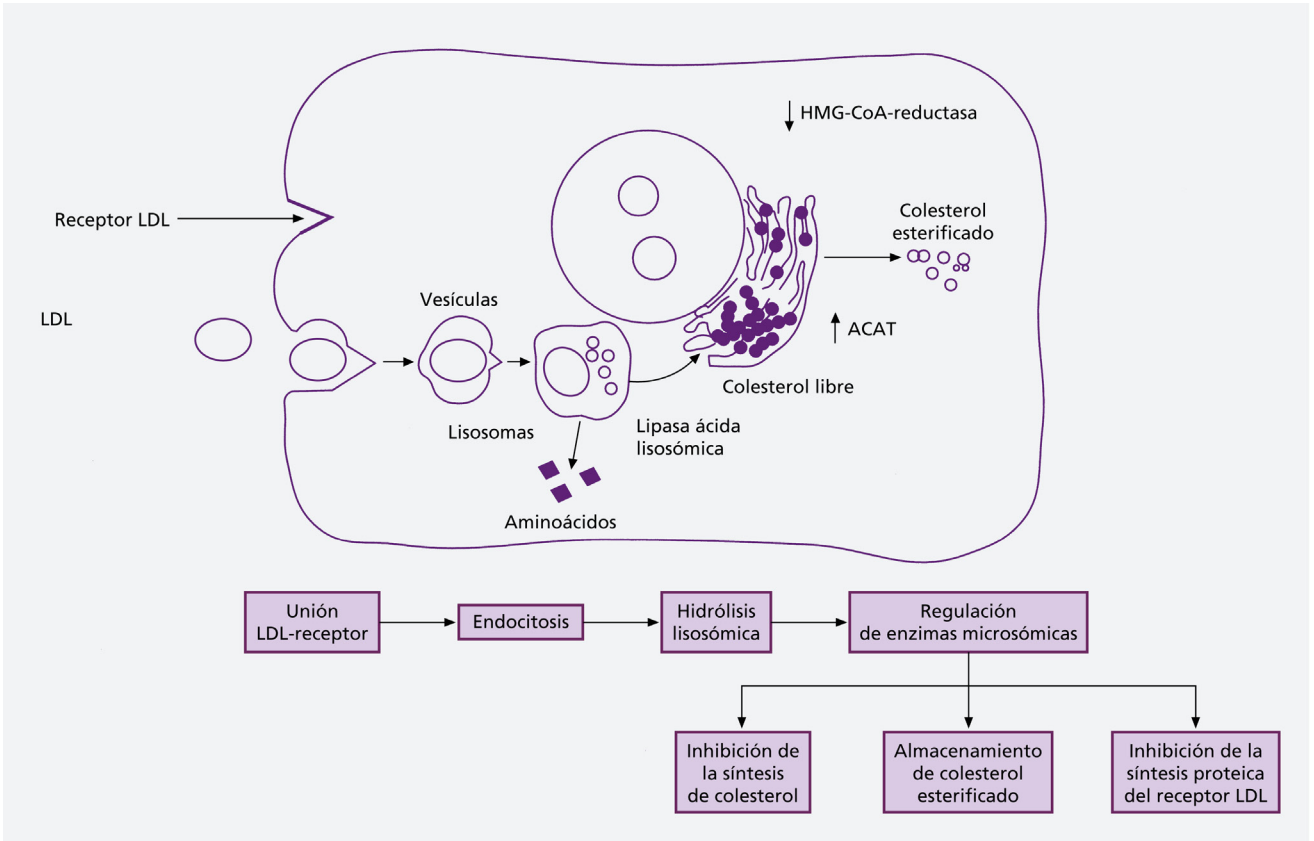


Figura 220-2 Vía metabólica de las LDL en fibroblastos humanos. ACAT: acil-coenzima A-colesterol-aciltransferasa; HMG-CoA: hidroximetilglutaril-coenzima A. (Modificado de M. Brown y J. Goldstein, 1976.)

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

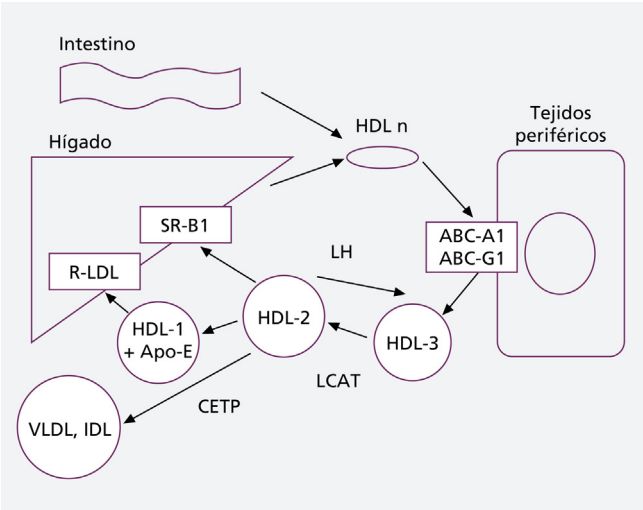


Figura 220-3 Transporte del colesterol desde los tejidos periféricos al hígado (v. explicación en el texto).

Tabla 220-1 Clasificación de las hiperlipoproteínas (Organización Mundial de la Salud, 1970)

TIPO	LIPOPROTEÍNA ACUMULADA	HIPERLIPEMIA PREDOMINANTE
I	Quilomicrones	Hipertrigliceridemia
IIA	LDL	Hipercolesterolemia
IIB	LDL y VLDL	Hipercolesterolemia
		Hipertrigliceridemia
III	IDL	Hipercolesterolemia
		Hipertrigliceridemia
IV	VLDL	Hipertrigliceridemia
V	Quilomicrones y VLDL	Hipertrigliceridemia

Extraído de Beaumont JL, Carlson LA, Cooper GR, Fejfar Z, Fredrickson DS, Strasser T. Classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemia. Bull WHO 1970;43:891-908.

patogénico. En la tabla 220-4 se expone la clasificación de los trastornos específicos causantes de hipercolesterolemias, hipertrigliceridemias e hiperlipemias mixtas primarias. Desde el punto de vista clínico es importante precisar el diagnóstico de las dislipemias, por cuanto que las diversas entidades pueden implicar tratamientos, evoluciones y pronósticos distintos, al mismo tiempo que la detección de formas familiares permite la identificación temprana de individuos afectos.

HIPERCOLESTEROLEMIAS PRIMARIAS

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA

Concepto y etiología

La hipercolesterolemia familiar heterocigota es una enfermedad hereditaria, de transmisión autosómica codominante, debida a mutaciones en uno de los alelos del gen del receptor de las LDL, de su ligando apo-B100 o de PCSK9 (enzima que hidroliza el receptor), lo que provoca su alteración funcional y, en consecuencia, la acumulación de LDL en el plasma. Es la enfermedad monogénica más frecuente. Cuando están mutados los dos alelos, hablamos de *hipercolesterolemia familiar homocigota,* que es una forma muy severa de este trastorno (v. más adelante). El receptor LDL es una proteína ubicada en la membrana de la mayoría de las células del organismo. Tiene 839 aminoácidos, que se subdividen en cinco zonas o dominios estructuralmente distintos (fig. 220-4). El gen del receptor LDL se halla en la porción distal del brazo corto del cromosoma 19 (p13.1-p13.3) y está estructurado en 18 exones y sus correspondientes 17 intrones, en una disposición paralela a la de los dominios proteicos (fig. 220-5). Se han descrito cerca de 2000 mutaciones del gen que derivan en alteraciones funcionales del receptor y se manifiestan con cuadros clínicos prácticamente idénticos, si bien en algunos casos puede variar la intensidad de su expresión o la respuesta terapéutica. Algunas de dichas mutaciones son más frecuentes en unas áreas geográficas que en otras. En la tabla 220-5 se clasifican las distintas mutaciones en cinco clases funcionales.

La prevalencia de los pacientes heterocigotos se estima en 1/500 individuos de la población general, aunque datos recientes sugieren una prevalencia superior (1/300).

Patogenia

Los pacientes heterocigotos expresan alrededor de la mitad de los receptores que los individuos normales. Diariamente se produce el catabolismo del 45% del total de partículas LDL. En los pacientes afectos de hipercolesterolemia familiar heterocigota este catabolismo se reduce a la mitad. La carencia de receptores también altera la captación de IDL por los hepatocitos, con lo que un mayor número de dichas partículas se convierte a LDL. Asimismo, se ha postulado que existe un incremento de la síntesis de LDL directamente desde el hígado. Ello determina que no sólo el catabolismo de las LDL esté alterado, sino también su síntesis. El resultado de dicho trastorno metabólico es la acumulación de partículas LDL detectables clínicamente por un aumento de la concentración plasmática de colesterol de las LDL y apo-B100. El importante impacto metabólico del defecto del receptor LDL se traduce en un depósito de colesterol en diversos tejidos, entre los cuales el de mayor trascendencia es el vascular, que propicia el desarrollo de lesiones ateromatosas. En condiciones normales, el 80% de las LDL se cataboliza por la vía dependiente del receptor LDL, mientras que el 20% restante lo hace por vías independientes de aquel, representadas por los receptores barrendero *(scavenger)* del sistema mononuclear fagocítico (SMF) no sometidos a mecanismos de contrarregulación.

En los pacientes afectos de hipercolesterolemia familiar, el porcentaje de LDL catabolizado por las vías independientes al receptor se incrementa proporcionalmente a la magnitud del defecto funcional; es prácticamente del 100% en los sujetos homocigotos. Este hecho tiene importancia decisiva en el depósito de colesterol en los tejidos periféricos, mediado por la captación masiva por los macrófagos localizados en ellos, sobre todo piel, vainas tendinosas y endotelio vascular (v. sección III, Cardiología). La mayor permanencia de las partículas LDL en el plasma probablemente facilita su desnaturalización por mecanismos como la oxidación, lo que incrementa su capacidad aterogénica.

Cuadro clínico

El dato clínico más característico de la hipercolesterolemia familiar es la detección de concentraciones elevadas de colesterol en plasma. Hasta la adolescencia el LDL-colesterol suele presentar valores medios de 230 mg/dL (5,9 mmol/L), por lo que el diagnóstico se debe plantear ante valores superiores a 160 mg/dL (4,1 mmol/L) de LDL-colesterol. En los pacientes adultos los valores medios de colesterol total son de

Tabla 220-2 Clasificación terapéutica básica de las hiperlipemias

TIPO	COLESTEROL TOTAL	TRIGLICÉRIDOS
Hipercolesterolemia	> 200 mg/dL (5,2 mmol/L)	< 200 mg/dL (2,3 mmol/L)
Hiperlipemia mixta	> 200 mg/dL (5,2 mmol/L)	> 200 mg/dL (2,3 mmol/L)
Hipertrigliceridemia	< 200 mg/dL (2,3 mmol/L)	> 200 mg/dL (5,2 mmol/L)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 220-3 Clasificación de las hiperlipoproteinemias primarias según su etiopatogenia y su base metabólica

ENTIDAD	ETIOPATOGENIA	BASE METABÓLICA
Hipercolesterolemia familiar heterocigota	Mutación del receptor LDL	↓ catabolismo de LDL (↑ síntesis de LDL)
	Mutación *PCSK9*	↓ receptores de LDL en la membrana de los hepatocitos
	Mutación del gen *APO-B* por afectación del residuo 3500 de la apo-B o zonas cercanas	↓ catabolismo de LDL ↓ interacción LDL-receptor
Hipercolesterolemia familiar homocigota	Mutación homocigota *LDLR, apo-B100, PCSK9:* Homocigota verdadera (ambos alelos mutados idénticos) Heterocigotos compuestos (mutaciones distintas pero del mismo gen en cada alelo) Heterocigotos dobles (mutaciones de distintos genes en cada alelo) Hipercolesterolemia autosómica recesiva: mutación *LDLRAP1* (ARH)	↓ catabolismo de LDL
Hipercolesterolemia poligénica	Multifactorial, genética y ambiental	↓ catabolismo y ↑ síntesis de LDL
Hiperlipemia familiar combinada	Poligénica	↑ síntesis de apo-B
Disbetalipoproteinemia de tipo III	Fenotipo apo-$E_{2/2}$	↓ catabolismo de IDL
	Otras mutaciones de la apo-E	
Síndrome quilomicronémico	Mutaciones del gen *LPL, apo-CII, LMF1, GPIHBP1, apo-A5, GPD1* (poligénicas)	↓ catabolismo de quilomicrones
Hipertrigliceridemia familiar (tipo V familiar)	Mutaciones del gen *LPL* (heterocigotas), *apo-CII, LMF1, GPIHBP1, apo-A5, GPD1* (poligénicas)	↓ catabolismo de quilomicrones y VLDL

GPD1: glicerol-3-fosfato deshidrogenasa; GPIHBP1: proteína unida a HDL anclada a glucosil-fosfatidil-inositol; LMF1: factor de maduración de lipasa; LPL: lipoproteín-lipasa.

Tabla 220-4 Clasificación de las hiperlipoproteinemias primarias

ENTIDAD	PREVALENCIA
HIPERCOLESTEROLEMIAS PRIMARIAS	
Hipercolesterolemia familiar	
Heterocigota	1/500
Homocigota	1/1 000 000
Hipercolesterolemia poligénica	Probablemente 2/100
Hiperalfalipoproteinemia familiar	—
HIPERLIPEMIAS MIXTAS	
Disbetalipoproteinemia familiar (tipo III)	1/10 000
Hiperlipemia familiar combinada	1/100
Hiperlipemia mixta esporádica	—
HIPERTRIGLICERIDEMIAS PRIMARIAS	
Síndrome quilomicronémico familiar	1/1 000 000
Hipertrigliceridemia familiar grave (tipo V)	—
Hipertrigliceridemia esporádica	—

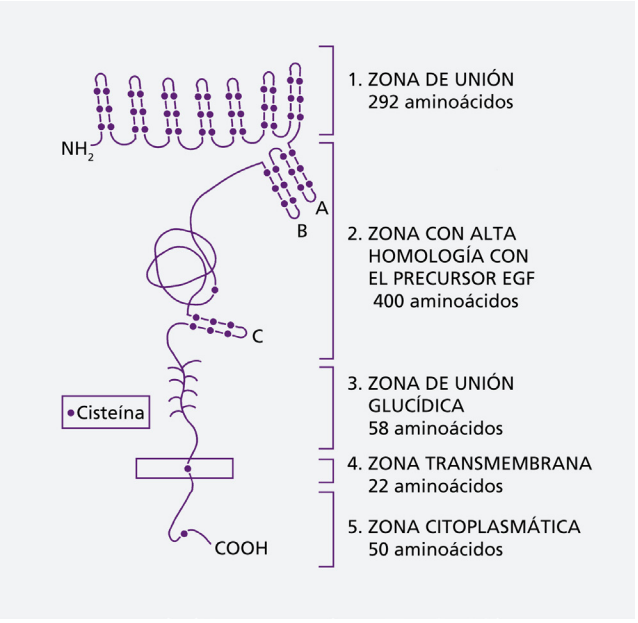


Figura 220-4 Modelo de la estructura del receptor LDL (apo-B100/E). EGF: factor de crecimiento epidérmico.

alrededor de 330 mg/dL (8,5 mmol/L) y pueden oscilar entre menos de 270 (7 mmol/L) hasta más de 400 mg/dL (10,3 mmol/L), lo que equivale a unas cifras de LDL-colesterol entre 220 y 320 mg/dL (5,7 y 8,3 mmol/L). Las concentraciones de HDL-colesterol suelen ser normales, aunque con tendencia a ser más bajas, lo que empeora el pronóstico de estos pacientes. La concentración plasmática de triglicéridos suele ser normal, aunque el 10% de los pacientes afectos de hipercolesterolemia familiar heterocigota presenta hipertrigliceridemia, lo que dificulta su distinción con la hiperlipoproteinemia familiar combinada. Las concentraciones de Lp(a) elevadas son también un elemento de mal pronóstico. Los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota suelen mantenerse asintomáticos hasta que presentan un accidente vascular coronario. Suelen acudir al médico debido al hallazgo de forma casual, o tras la práctica de un estudio familiar, de una elevación en la concentración del colesterol plasmático.

En ocasiones son las manifestaciones cutáneas las que motivan su diagnóstico por el dermatólogo.

Los pacientes con la forma heterocigota de la enfermedad pueden presentar lesiones cutáneas secundarias al depósito de ésteres de colesterol en la piel y los tendones. Los xantomas tendinosos pueden ser el primer signo clínico de este trastorno; suelen localizarse en los tendones de los músculos extensores de los dedos de las manos, por lo que para explorarlos se indica al paciente que abra y cierre los dedos, mientras se palpa la superficie dorsal de las manos (fig. 220-6). Es característico el engrosamiento del tendón de Aquiles, que puede detectarse por simple observación o por palpación (fig. 220-7). El grado de engrosamiento medido mediante ecografía se ha utilizado como elemento diagnóstico.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

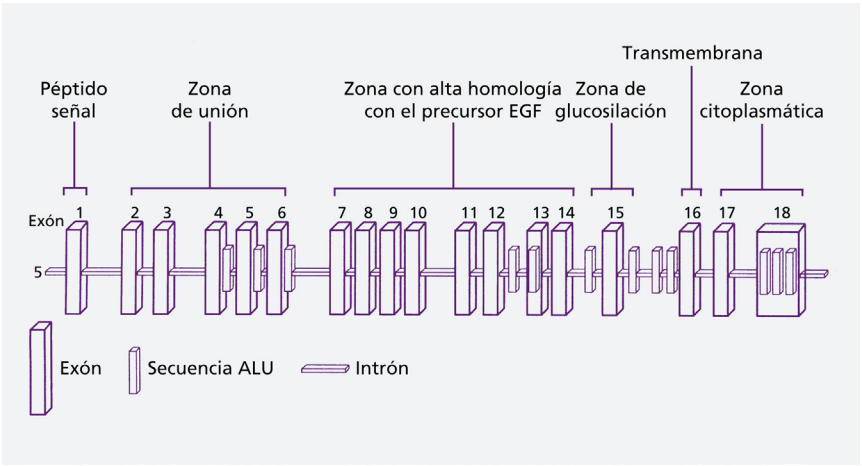


Figura 220-5 Estructura del gen del receptor de LDL. Se señala la disposición de las zonas que codifican los distintos dominios del receptor. EGF: factor de crecimiento epidérmico; secuencia ALU: fragmento de DNA de aproximadamente 300 pares de bases que puede encontrarse en numerosos lugares del genoma de los primates.

Tabla 220-5 Clasificación de las mutaciones del gen del receptor LDL

CLASE DE MUTACIÓN	EJEMPLOS	MUTACIÓN DEL EJEMPLO
1. Ausencia de síntesis de la proteína del receptor y del precursor	Francocanadiense	Deleción de > 10 kb en región promotora y exón 1
2a. Procesamiento lento o ausente de la proteína	Cristiano-libanesa	Aparición codón *stop* mutación del exón 14
2b. Procesamiento lento y unión defectuosa a LDL	Conejos Watanabe	Deleción de 12 pb en exón 4
3. Unión defectuosa a LDL	Sudáfrica	Aparición codón *stop* mutación del exón 4
4a. Síntesis, procesamiento y unión normales. Sin agrupamiento en pozos cubiertos ni internalización	Arabia Saudí	Aparición codón *stop* mutación del exón 17
4b. Síntesis, procesamiento y unión normales. No anclaje a la membrana. Receptor secretado	Japón	Deleción de 8 kb en los exones 16 a 18
5. Síntesis, procesamiento y unión normales, pero el receptor no es reciclado y se degrada rápidamente	Holanda	Deleción de 2,5 kb en los exones 7 y 8

Figura 220-6 Múltiples xantomas tendinosos y planos en muñecas y articulaciones de la mano. Los xantomas de los pliegues interdigitales son típicos de la hipercolesterolemia familiar homocigota. (Por cortesía del Prof. R. Carmena.)

Figura 220-7 Xantomas en el tendón de Aquiles en un paciente varón de 14 años con hipercolesterolemia familiar homocigota. (Por cortesía del Prof. R. Carmena.)

También es característica la presencia de xantomas tuberosos en codos, rodillas o nalgas (figs. 220-8 y 220-9). La presencia de estos xantomas es prácticamente patognomónica de la enfermedad, aunque pueden observarse en otras enfermedades por depósito de esteroles como la sitosterolemia. Igualmente se observan xantelasmas, depósitos lipídicos en forma de pequeñas tumoraciones aplanadas y amarillentas en los párpados que son inespecíficos, y arco corneal debido al depósito de colesterol alrededor de la córnea que es patognomónico en personas de menos de 45 años (fig. 220-10). La prevalencia de lesiones cutáneas depende del tiempo de evolución del proceso y del grado de hiperlipemia, por lo que jamás debe descartarse el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar heterocigota por la ausencia de dichas manifestaciones. En grupos de pacientes no tratados y que han alcanzado concentraciones de colesterol superiores a 400 mg/dL (10,3 mmol/L) la prevalencia de xantomas oscila entre el 5% antes de los 20 años y el 60% después de los 50 años. Los pacientes pueden presentar otras

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Figura 220-8 Xantomas tendinosos y planos localizados en codos y muñecas en el mismo paciente de la figura anterior. (Por cortesía del Prof. R. Carmena.)

Figura 220-9 Xantomas planos en glúteos en el mismo paciente de la figura anterior. (Por cortesía del Prof. R. Carmena.)

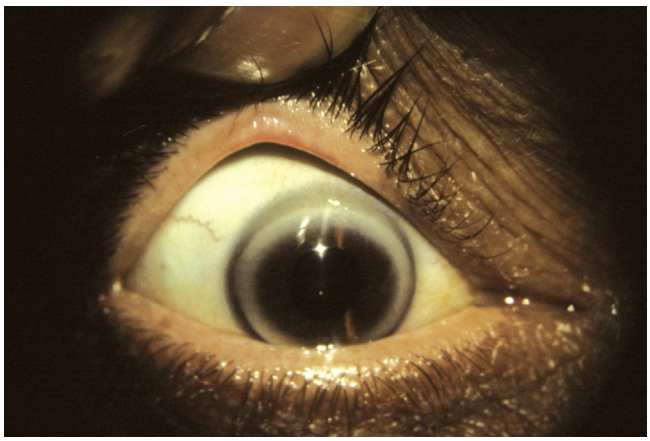


Figura 220-10 Arco corneal *(banda clara)* en un varón de 32 años con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

manifestaciones clínicas, como poliartralgias y verdaderas poliartritis migratorias. El resto de la exploración física suele ser normal, y no se detecta hepatomegalia o esplenomegalia, ni tampoco alteraciones neurológicas.

La importancia clínica de la hipercolesterolemia familiar radica en su potencial aterógeno. Los pacientes afectos con la forma heterocigota tienen un mayor riesgo de sufrir cardiopatía isquémica. Estos pacientes suelen permanecer asintomáticos hasta los 30-40 años. El 50% de los individuos de 30-40 años han presentado manifestaciones clínicas de cardiopatía isquémica o anomalías en el ECG o en los estudios ergométricos. Este porcentaje asciende al 80% a los 50 años. En las mujeres, la presentación de la enfermedad coronaria suele retrasarse unos 10 años con respecto a los varones; el porcentaje de pacientes afectadas es algo menor. La mayor incidencia de enfermedad vascular cerebral y periférica en los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota es menos evidente. No existe tampoco un incremento en la tendencia a la obesidad, diabetes o intolerancia a la glucosa ni a la hipertensión arterial. Sí, en cambio, se ha comprobado una mayor tendencia a presentar hiperagregabilidad plaquetaria e hipercoagulabilidad.

Diagnóstico

El diagnóstico puede establecerse de forma clínica o, si está disponible, mediante el estudio genético. En España, el análisis genético está ampliamente disponible. El diagnóstico de certeza de la hipercolesterolemia familiar heterocigota se basa en la demostración de la existencia de una mutación funcional en el gen del receptor LDL o de apo-B100 (apolipoproteína B100 defectuosa familiar) o en *PCSK9*. En la tabla 220-6 se muestran los criterios MedPed de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el diagnóstico clínico. Es importante que el diagnóstico sea lo más temprano posible; por tanto, la detección de la enfermedad en un paciente debe conducir al estudio de todos los familiares de primer grado, incluidos los niños (despistaje directo), mediante las determinaciones lipídicas mencionadas.

En el 30%-40% de los pacientes con diagnóstico clínico de certeza no se encuentra la mutación responsable, habiéndose acuñado para este grupo el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar poligénica. La hipercolesterolemia familiar se manifiesta desde el nacimiento, por lo que pueden detectarse niños afectos. En caso de sospecha se debe estudiar a los padres (despistaje inverso). El *diagnóstico diferencial* debe plantearse con las formas secundarias de hipercolesterolemia, especialmente con el hipotiroidismo y el síndrome nefrótico. La ausencia de

Tabla 220-6 Criterios clínicos para el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar heterocigota

ÍTEM	PUNTUACIÓN
HISTORIA FAMILIAR	
Familiar de primer grado con enfermedad coronaria o vascular prematura	1
Familiar de primer grado con LDL-c > percentil 95	1
o	
Familiar de primer grado con xantomas o arco corneal	2
Niños percentil 95	2
HISTORIA PERSONAL	
Enfermedad coronaria	2
Enfermedad vascular cerebral o periférica	1
SIGNOS FÍSICOS	
Xantomas tendinosos	6
Arco corneal (<45 años)	4
DETERMINACIONES SANGUÍNEAS (CON TRIGLICÉRIDOS < 200 mg/dL; 2,3 mmol/L)	
LDL-c ≥ 330 mg/dL (8,5 mmol/L)	8
LDL-c 250-329 mg/dL (6,5-8,5 mmol/L)	5
LDL-c 190-249 mg/dL (4,9-6,5 mmol/L)	3
LDL-c 155-189 mg/dL (4-4,9 mmol/L)	1
ANÁLISIS DEL DNA	
Presencia de mutación funcional en el gen del receptor LDL	8

Si el resultado total es > 8, el diagnóstico es cierto; si es de 6-7 es probable, y si es de 3-5, es posible.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

antecedentes familiares apoya el diagnóstico de hipercolesterolemia poligénica. La presencia de hipertrigliceridemia en el paciente o en familiares de primer grado no excluye el diagnóstico, pero se asocia más frecuentemente con formas poligénicas mixtas o hacia las formas poligénicas.

Tratamiento

Todo trastorno del metabolismo de las lipoproteínas se debe tratar inicialmente con la prescripción de una dieta apropiada y recomendaciones para el control de otros factores de riesgo vascular, como la hipertensión arterial, el tabaquismo, el sedentarismo o la obesidad. La mayoría de los enfermos con hipercolesterolemia familiar requerirá tratamiento farmacológico adicional. Los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, las estatinas, son los fármacos de elección. Con dosis de 10-80 mg/día, según el preparado, se consiguen reducciones de las cifras de colesterol LDL de hasta un 30%-50%. La ezetimiba es un fármaco que inhibe la absorción de colesterol a nivel intestinal al bloquear la proteína NPC1L1. En dosis de 10 mg/día asociada a estatinas tiene un efecto sinérgico que permite alcanzar descensos de LDL de cerca del 70%. Las resinas quelantes de los ácidos biliares pueden usarse en combinación con las anteriores.

La inhibición de PCSK9 mediante anticuerpos monoclonales reduce la hidrólisis de los receptores, facilitando su reciclaje celular y aumentando su concentración en las membranas hepatocitarias. Su administración subcutánea cada 2 o 4 semanas produce descensos del 60% del LDL-colesterol, por lo que suponen un avance significativo en el tratamiento de esta patología.

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes está supeditado al grado de control de las concentraciones de LDL-colesterol que se consigan mediante las medidas dietéticas y farmacológicas. Sin tratamiento, el 50% de los pacientes a los 40 años y el 80% a los 50 años presentan manifestaciones de cardiopatía isquémica; sin embargo, los modernos tratamientos hipocolesterolemiantes han mejorado drásticamente el pronóstico. Concentraciones bajas de HDL-colesterol y elevadas de Lp(a) empeoran el pronóstico. Las mujeres tienen mejor pronóstico.

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOCIGOTA

La forma homocigota de hipercolesterolemia familiar se produce cuando ambos alelos, paterno y materno, están mutados. Si las mutaciones en los dos alelos no son exactamente las mismas, se denominan *heterocigotos compuestos,* y si son de genes distintos, dentro de los causantes de la enfermedad, *heterocigotos dobles.* Se ha descrito una forma autosómica recesiva (ARH) debida a mutaciones en la proteína acopladora del receptor LDL (LDLRAP1) necesaria para el anclaje de este a la clatrina en la membrana. Esta forma es menos frecuente (1/1 000 000), pero es mucho más grave. El diagnóstico debe establecerse en la infancia. Las concentraciones de colesterol LDL superiores a 500 mg/dL (12,9 mmol/L) o a 300 mg/dL si el paciente está tratado suelen ser indicadoras del proceso. El diagnóstico se completa con la presencia de xantomas tuberosos y tendinosos en codos, rodillas o glúteos, el diagnóstico de hipercolesterolemia heterocigota en los padres (excepto en la ARH) o antecedentes de cardiopatía isquémica precoz. Debe confirmarse con el estudio genético. Se ha de establecer el diagnóstico diferencial con la sitosterolemia xantomatosa debida a la hiperabsorción de esteroles vegetales. El problema clínico más importante es el desarrollo temprano de la afectación ateromatosa en la raíz de la aorta, que conlleva valvulopatía y cardiopatía isquémica por afectación de los ostium coronarios antes de los 10 años. Se han comunicado casos en los que la cardiopatía isquémica se presentó a los 2 años. Sin tratamiento, la mayoría de los pacientes fallecen antes de los 20 años a causa de la enfermedad coronaria.

El tratamiento de los pacientes homocigotos es mucho más complejo, puesto que no responden a la terapia farmacológica. Todos los pacientes deben tratarse con estatinas potentes en dosis máximas más ezetimiba y en algún caso resinas, a pesar de lo cual el LDL-colesterol no suele bajar más de un 15%-20%. El tratamiento estándar es la LDL aféresis, que consiste en la eliminación extracorpórea de partículas LDL del plasma. El trasplante hepático ha pasado a ser una medida terapéutica de excepción. Nuevos fármacos basados en el bloqueo de la formación de VLDL mediante la inhibición de la proteína microsómica transportadora de triglicéridos (MTP, del inglés *microsomal triglyceride transfer protein*; lomitapida) han conseguido reducciones de hasta el 40% en estos pacientes. El papel de los inhibidores de PCSK9 también se está evaluando, con resultados prometedores en las formas genéticas menos severas.

HIPERCOLESTEROLEMIA POLIGÉNICA

Representa el 80% de las hipercolesterolemias primarias. Es una entidad mal definida, caracterizada por una especial predisposición a presentar hipercolesterolemia aislada, en la que intervienen factores ambientales como la dieta, la obesidad y otros, en interacción con diversos factores genéticos (poligénica). Los estudios de amplias asociaciones genéticas (GWAS, del inglés *Genome Wide Association Study*) han permitido identificar diversas variantes genéticas que predisponen a este trastorno. Los pacientes afectos tienen un *score* genético determinante de hipercolesterolemia superior a los no afectos.

En los pacientes afectos se ha demostrado una mayor síntesis de LDL y una menor tasa catabólica. La enfermedad es *asintomática* y se detecta mediante la determinación de las concentraciones de colesterol total y LDL-colesterol en plasma. No es una enfermedad *per se,* sino que debe considerarse un factor de riesgo para padecer una afección isquémica coronaria. A diferencia de los pacientes con hipercolesterolemia familiar, el colesterol total no suele ser muy superior a los 300 mg/dL (7,8 mmol/L) y la media es de alrededor de 265 mg/dL (6,8 mmol/L). Estas concentraciones están elevadas debido a las partículas LDL. Los valores de triglicéridos suelen ser normales y la fracción HDL puede estar algo disminuida.

El *diagnóstico* se establece tras descartar otras formas de hipercolesterolemia aislada. En primer lugar debe diferenciarse de las formas secundarias y, después, de las formas primarias mencionadas previamente.

El *tratamiento* debe dirigirse a disminuir el riesgo coronario, por lo que la primera medida ha de ser una evaluación completa de los factores de riesgo vascular asociados presentes en el individuo. Así, se deben controlar la hipertensión arterial, el tabaquismo, la diabetes, la obesidad y el sedentarismo. La mayoría de los pacientes suele responder correctamente a las medidas higiénico-dietéticas y sólo en ciertos casos, y según el riesgo cardiovascular global del paciente, se requiere tratamiento farmacológico con estatinas, en combinación o no con ezetimiba si la monoterapia es insuficiente.

El *pronóstico* depende del grado de hipercolesterolemia, del tiempo de evolución y de la presencia de otros factores de riesgo concomitantes. Se ha demostrado que la disminución de la hipercolesterolemia con medidas dietéticas o farmacológicas mejora el pronóstico vascular de estos individuos.

HIPERALFALIPOPROTEINEMIA FAMILIAR

El hallazgo de unas concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol no siempre traduce una elevación de las LDL. En ciertas circunstancias, el incremento de las concentraciones del colesterol transportado por las HDL puede ser responsable de hipercolesterolemia, especialmente en los niños y las mujeres en edad fértil. Existen ciertas formas de elevaciones de HDL secundarias a la ingestión abundante de ácidos grasos monoinsaturados y cantidades moderadas de alcohol, la práctica de ejercicio físico, intoxicaciones con pesticidas organofosforados y ciertos fármacos como los estrógenos o fibratos.

Se han descrito formas primarias familiares de hiperalfalipoproteinemia. Probablemente, existen al menos dos mecanismos patogénicos: una hiperproducción de apo-A_I y un déficit de PTEC. Las concentraciones de HDL-colesterol pueden oscilar entre 100 y 200 mg/dL (2,6 y 5,2 mmol/L). Es importante su identificación, puesto que estos trastornos parecen asociarse a un menor riesgo vascular y a longevidad y, por tanto, no requieren tratamiento.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Ascaso JF, Mata P, Arbona C, Civeira F, Valdivielso P, Masana L. Homozygous familial hypercholesterolaemia: Consensus document of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA) and Familial Hypercholesterolaemia Foundation (FHF). Clin Investig Arterioscler 2015;27:80-96.

Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, European Atherosclerosis Society Consensus Panel. et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:655-66.

Masana L, Civeira F, Pedro-Botet J, de Castro I, Pocoví M, Plana N, et al. Expert consensus on the detection and clinical management of familial hypercholesterolemia. Clin Investig Arterioscler 2013;25:182-93.

Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, European Atherosclerosis Society Consensus Panel. et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2013;34:3478-90.

Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J 2015 May 25. pii: ehv157. PMID: 26009596.

HIPERTRIGLICERIDEMIAS PRIMARIAS

J. Pedro-Botet Montoya

REDEFINICIÓN DE LAS HIPERTRIGLICERIDEMIAS

La concentración plasmática de triglicéridos es un biomarcador de las VLDL y las partículas remanentes circulantes, y de los quilomicrones (si los hay). Durante varias décadas, el término *familiar* se ha utilizado en las definiciones y clasificación de los trastornos del metabolismo de los triglicéridos plasmáticos, y el refuerzo constante de esta terminología ha tenido un efecto engañoso, ya que a menudo implica un problema de un solo gen. Sin embargo, la mayoría de los casos de hipertrigliceridemia son el resultado de varios factores genéticos, por lo que suelen ser multigénicas o poligénicas, con acumulación de DNA de variantes comunes con escaso impacto y DNA de variantes raras con gran repercusión en la trigliceridemia. Además, no se debe olvidar que la hipertrigliceridemia en individuos susceptibles se agrava con la concurrencia de factores secundarios no genéticos, incluyendo el estilo de vida, el sobrepeso y el consumo de alcohol. Basándose en datos genéticos, la *European Atherosclerosis Society* recomienda clasificar las hipertrigliceridemias en formas graves con concentración de triglicéridos > 885 mg/dL (10 mmol/L), que probablemente serán de causa monogénica en niños y adolescentes, y formas leves a moderadas con triglicéridos entre 175 y 885 mg/dL (2-10 mmol/L).

HIPERTRIGLICERIDEMIAS MONOGÉNICAS

Las hipertrigliceridemias monogénicas en pacientes con hipertrigliceridemia graves (concentraciones de triglicéridos > 885 mg/dL [10 mmol/L]) muestran una herencia autosómica recesiva, con una prevalencia poblacional de alrededor 1 por 1 000 000. Por lo general, el trastorno es evidente en la primera infancia y la adolescencia. Los individuos afectos son a menudo homocigotos o heterocigotos compuestos para mutaciones de pérdida de función en los genes que regulan el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos como el de la LPL, *APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1* y *GPD1.*

Cuadro clínico

Los pacientes con formas monogénicas presentan importantes incrementos de la concentración en ayunas de quilomicrones, pero por lo general no desarrollan aterosclerosis precoz, ya que el tamaño de los quilomicrones impide su paso a través del endotelio vascular. El suero obtenido en ayunas es lechoso y su almacenamiento en un tubo de ensayo a 4 °C permite identificar una capa cremosa sobrenadante debida a la presencia de los quilomicrones.

El síndrome quilomicronémico es la expresión clínica de las hipertrigliceridemias monogénicas cuando la concentración plasmática de triglicéridos supera los 2000 mg/dL (22,6 mmol/L), aunque ocasionalmente puede aparecer a partir de los 500 mg/dL (5,6 mmol/L). El dolor abdominal, de intensidad variable, localizado en el epigastrio y en la región periumbilical con irradiación lumbar, es uno de los síntomas cardinales y obliga a efectuar el diagnóstico diferencial con la pancreatitis aguda. Esta es, por otra parte, la complicación más temible de la quilomicronemia y tiene carácter recurrente. Aunque se desconoce el mecanismo por el cual la quilomicronemia causa pancreatitis, puede ser consecuencia de la liberación de más ácidos grasos libres y lisolecitina de los quilomicrones que pueden unirse a la albúmina en los capilares pancreáticos. El diagnóstico de pancreatitis aguda en estos pacientes se halla dificultado por la normalidad de la amilasemia y la amilasuria, debido a la presencia de un inhibidor de esta enzima o bien a que la masiva hipertrigliceridemia interfiere en la determinación de la actividad amilasa en el suero. La esteatosis hepática es común en la quilomicronemia persistente, aunque también puede observarse en pacientes hipertrigliceridémicos sin quilomicronemia. La esplenomegalia por depósito de triglicéridos en el SMF es un hallazgo menos frecuente. La acumulación de triglicéridos en los macrófagos de la piel ocasiona los típicos xantomas eruptivos en forma de pequeñas pápulas amarillentas e indoloras, localizadas preferentemente en nalgas, rodillas y, en general, en las zonas de la piel sometidas a presión, aunque también pueden ser generalizados (fig. 220-11). En las hipertrigliceridemias que superan los 2000 mg/dL (22,6 mmol/L) es posible observar la lipemia *retinalis,* caracterizada por el color rosa pálido de las vénulas, arteriolas y *fundus* (fig. 220-12) y que cursa sin alteraciones de la función visual. Además de las manifestaciones mencionadas, en el síndrome quilomicronémico se ha destacado, de forma excepcional y sin explicación patogénica aparente, enrojecimiento facial después de la ingesta de alcohol, depresión, demencia, pérdida de la memoria reciente y disnea.

Diagnóstico

El diagnóstico de la deficiencia de LPL se puede establecer por la ausencia de la actividad de LPL en plasma obtenido después de la inyección intravenosa de heparina o mediante análisis de secuencia de DNA, que muestra las mutaciones en ambos alelos causantes de la deficiencia completa de LPL; las mutaciones en los otros genes que codifican proteínas o enzimas que afectan directamente la actividad LPL también pueden ser detectadas por secuenciación.

Tratamiento

La quilomicronemia no entraña un aumento del riesgo cardiovascular y el objetivo del tratamiento será disminuir la concentración

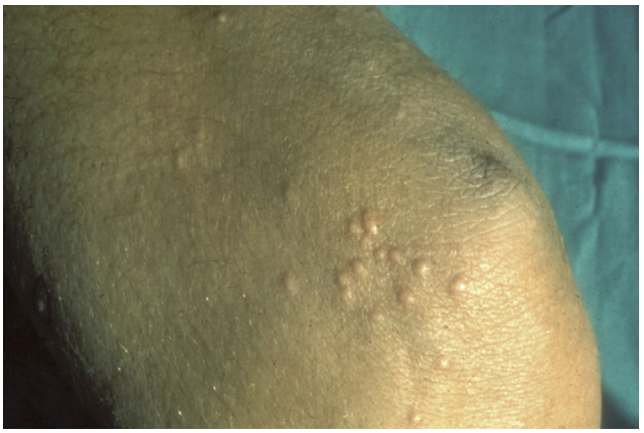


Figura 220-11 Xantomatosis eruptiva en un paciente con quilomicronemia.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Figura 220-12 Lipemia *retinalis* con un color blanquecino de los vasos y del fondo de ojo en un paciente con quilomicronemia.

plasmática de triglicéridos lo suficiente para evitar los episodios de pancreatitis y que el paciente esté libre de síntomas. El tratamiento consiste en una reducción drástica de la grasa de la dieta a menos del 20% del total de las calorías ingeridas. El uso de triglicéridos de cadena media es una buena alternativa, ya que se vehiculizan directamente por el sistema portal y no se incorporan a los quilomicrones.

HIPERTRIGLICERIDEMIAS MULTIGÉNICAS

Más de 95% de los pacientes con hipertrigliceridemia tienen un componente de susceptibilidad multigénica. En este sentido, los resultados de los estudios de asociación de todo el genoma para la hipertrigliceridemia muestran que las variantes comunes en varios genes como *APOA5*, *GCKR*, *LPL* y *APOB* están fuertemente asociadas con la susceptibilidad de desarrollar hipertrigliceridemia. De hecho, las variantes comunes en 32 genes relacionados con los triglicéridos se asocian fuertemente con hipertrigliceridemia; los mismos *loci* también se asocian con pequeñas variaciones en las concentraciones de triglicéridos dentro del rango normal en personas sanas.

Cuadro clínico

La enfermedad es asintomática en la mayoría de los casos y se detecta por el aumento de los triglicéridos plasmáticos, cuya concentración suele oscilar entre los 200 y los 500 mg/dL (2,3 y 5,6 mmol/L). De manera excepcional, en el caso de los portadores de alelos que condicionan una disminución importante de la actividad LPL, además del aumento de VLDL pueden aparecer quilomicrones en ayunas. Más comúnmente, la expresión de este último fenotipo con quilomicronemia y aumento de las VLDL se debe a la concurrencia de factores ambientales (cuadro 220-1) que facilitan la expresión del defecto genético. Los pacientes que cursan con hipertrigliceridemia grave presentan de forma más o menos completa el cuadro clínico del síndrome quilomicronémico. En las hipertrigliceridemias multigénicas puede haber una disminución en la concentración plasmática de HDL-colesterol y, a menudo, se asocian a obesidad, hipertensión arterial, hiperuricemia, glucemia en ayunas anormal o diabetes mellitus.

Diagnóstico

En la práctica clínica no se dispone de una prueba o marcador diagnóstico de la hipertrigliceridemia multigénica. El diagnóstico de la enfermedad se establece por el hallazgo de hipertrigliceridemia en el paciente y en ocasiones en sus familiares de primer grado. La detección de hipercolesterolemia en algún momento de la evolución en el paciente o en uno de los familiares debe sugerir el diagnóstico de hiperlipemia familiar combinada. Cuando la hipertrigliceridemia multigénica, además del aumento de VLDL, se exprese con quilomicronemia en ayunas (fig. 220-13), debe establecerse el diagnóstico diferencial con la hipertrigliceridemia monogénica grave. En todos los pacientes hay que excluir las causas de hipertrigliceridemia secundaria, principalmente el consumo de alcohol, aunque sea moderado, y la diabetes mellitus (v. cuadro 220-1), aunque en muchas ocasiones la distinción entre hipertrigliceridemia primaria y secundaria puede ser difícil de establecer.

Cuadro 220-1 Principales causas de hiperlipidemia secundaria

HIPERTRIGLICERIDEMIAS
- Acromegalia
- Alcohol
- Derivación ileal
- Diabetes mellitus
- Embarazo (especialmente en el tercer trimestre)
- Enfermedad renal (proteinuria, uremia o glomerulonefritis)
- Estrés, sepsis, quemaduras
- Fármacos (antipsicóticos de segunda generación [clozapina y olanzapina], asparraginasa, β-bloqueantes no cardioselectivos, ciclofosfamida, estrógenos p.o., glucocorticoides, isotretinoína, resinas de intercambio iónico, tamoxifeno, tiazidas*)
- Gammapatías monoclonales y linfomas
- Glucogenosis
- Hepatitis aguda (no fulminante)
- Lipodistrofias
- Lupus eritematoso sistémico
- Obesidad y síndrome metabólico
- Sida y tratamiento antirretroviral con inhibidores de la proteasa
- Síndrome de Cushing

HIPERCOLESTEROLEMIAS (AUMENTO DE LDL)
- Anorexia nerviosa
- Colestasis
- Fármacos (ciclosporina, inhibidores de la proteasa, pioglitazona, progestágenos, tiazida*)
- Hepatocarcinoma
- Hipotiroidismo
- Porfiria aguda intermitente
- Síndrome nefrótico

*En las dosis bajas utilizadas en el tratamiento de la hipertensión arterial no modifican los lípidos plasmáticos.

Tratamiento

El tratamiento de las hipertrigliceridemias primarias consiste en promover un aumento de la actividad física y una restricción calórica en los individuos obesos o con sobrepeso. Los monosacáridos y disacáridos de la dieta deben sustituirse por polisacáridos y hay que disminuir la ingestión de grasa, en particular la que contiene ácidos grasos saturados. Se deben evitar o tratar las causas agravantes de hipertrigliceridemia (v. cuadro 220-1) y, en especial, suprimir por completo la ingesta de alcohol y, en el caso de la mujer, los anticonceptivos hormonales. Para evitar el riesgo de pancreatitis aguda, cuando la trigliceridemia sea superior a 500 mg/dL (5,6 mmol/L) está indicado el tratamiento farmacológico con un derivado del ácido fíbrico, como el fenofibrato en la dosis de 145 mg/día o el gemfibrozilo en la dosis de 900 a 1200 mg/día. En los pacientes con hipertrigliceridemia grave que no respondan a los fibratos, una buena opción es añadir al tratamiento cápsulas de ácidos grasos omega 3 en la dosis de 3-4 g/día, aunque en ocasiones pueden requerirse dosis superiores para conseguir una significativa disminución de los triglicéridos plasmáticos.

Por lo que respecta a la enfermedad cardiovascular, se ha observado de forma consistente una significativa asociación entre las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria. Si después de los oportunos cambios en el estilo de vida los triglicéridos plasmáticos se hallan entre 200 y 500 mg/dL (2,3 y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

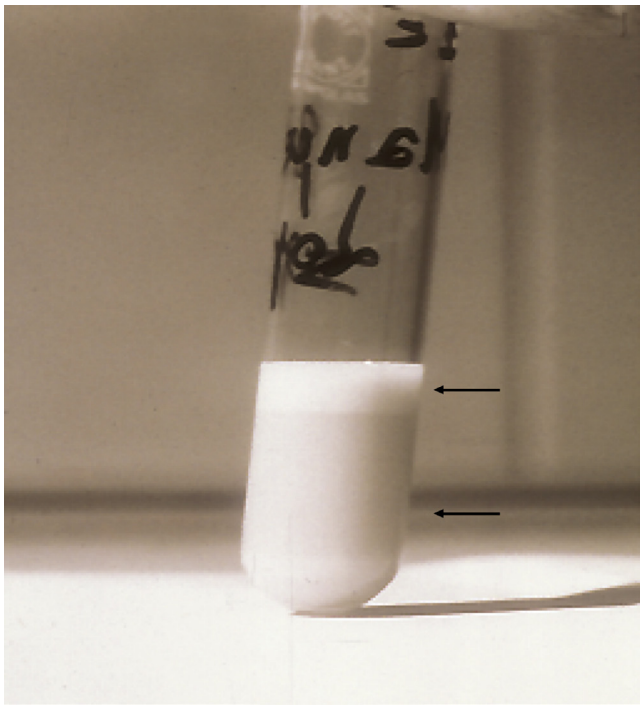


Figura 220-13 Aspecto del suero obtenido en ayunas de un paciente con quilomicronemia y aumento de las VLDL después de ser almacenado en la nevera a 4 °C durante 12 h. Obsérvense la capa superior cremosa correspondiente a los quilomicrones y la inferior opalescente por el aumento de las VLDL *(flechas)*.

5,6 mmol/L), la indicación para iniciar tratamiento farmacológico con fibratos se debe considerar de forma individualizada con la valoración de si ha habido episodios previos de enfermedad cardiovascular y en particular de enfermedad coronaria o antecedentes familiares prematuros de la misma, o bien la concurrencia de otros factores de riesgo. Finalmente, la decisión terapéutica queda subordinada al objetivo prioritario de la prevención cardiovascular, que es conseguir disminuir la concentración plasmática de LDL-colesterol a las cifras deseables.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:655-66.

Nilsson SK, Heeren J, Olivecrona G, Merkel M. Apolipoprotein A-V; a potent triglyceride reducer. Atherosclerosis 2011;219:15-21.

Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. Lancet 2010;375:1634-9.

HIPERLIPEMIAS MIXTAS PRIMARIAS

R. Carmena Rodríguez

■ DISBETALIPOPROTEINEMIA FAMILIAR (HIPERLIPOPROTEINEMIA DE TIPO III)

Concepto

Hiperlipemia poco frecuente, caracterizada por la acumulación plasmática de partículas residuales de quilomicrones y VLDL (IDL), conocidas colectivamente como *lipoproteínas β-VLDL*. Su movilidad electroforética en la banda β (propia de las LDL), en vez de en la pre-β, como las VLDL normales, justifica el término *disbetalipoproteinemia* con el que se conoce el proceso.

Las partículas residuales de los quilomicrones transportan grasa exógena y contienen apo-B48, mientras que las de las IDL, procedentes de las VLDL hepáticas, llevan apo-B100. Ambas partículas contienen apo-E, triglicéridos y ésteres de colesterol. Su acumulación en el plasma eleva el colesterol y los triglicéridos, para dar lugar a una hiperlipemia mixta altamente aterogénica.

Patogenia

La elevación de las partículas β-VLDL se debe a un fallo en sus mecanismos de aclaramiento plasmático posteriores a la acción de la LPL, cuya actividad es normal, y está causado por una mutación de la apo-E. Esta apolipoproteína es imprescindible para la unión de las lipoproteínas ricas en triglicéridos al receptor hepático de quilomicrones (LRP) y al receptor LDL y para su aclaramiento de la circulación. El gen que codifica la apo-E es polimórfico, con tres alelos (e^4, e^3 y e^2) que codifican una molécula distinta de apo-E y dan origen a los seis fenotipos considerados comunes, tres homocigotos ($E_{4/4}$, $E_{3/3}$ y $E_{2/2}$) y tres heterocigotos ($E_{4/3}$, $E_{3/2}$ y $E_{4/2}$). La apo-E_3 contiene cisteína en la posición 112 y arginina en la 158, lo que facilita su unión a los receptores antes mencionados; es la isoforma más frecuente (el 60% de la población blanca es homocigota $E_{3/3}$). La apo-E_4 lleva arginina en las posiciones 112 y 158, su afinidad de unión a los receptores es superior a la de la apo-E_3 y las partículas portadoras de E_4 se aclaran más rápidamente de la circulación; su frecuencia en la población general es inferior al 15%. La apo-E_2, con cisteína en las posiciones 112 y 158, es la menos frecuente (5%-10% de la población) y su capacidad de unión a los receptores es prácticamente nula. La forma más frecuente de disbetalipoproteinemia (95% de los casos) ocurre en los homocigotos para el alelo e^2 (genotipo $E_{2/2}$). La frecuencia del genotipo $E_{2/2}$ en la población es del 1%, pero la de la disbetalipoproteinemia familiar es de 1 por cada 10 000 habitantes. El hecho de que sólo el 1% de los homocigotos $E_{2/2}$ padezca la enfermedad se explica por la necesidad de que coexistan interacciones gen-gen o gen-medio ambiente, capaces de reducir la actividad del receptor LDL o de elevar la síntesis de VLDL. Así sucede en la diabetes, obesidad, hipotiroidismo, herencia independiente de otra hiperlipoproteinemia primaria, alcoholismo, déficit de estrógenos o el consumo de determinados fármacos. Sin su participación, el genotipo $E_{2/2}$ es condición necesaria pero no suficiente para dar expresión clínica al proceso. Salvo en los casos donde coexista hipercolesterolemia familiar u otra hiperlipoproteinemia, las concentraciones de LDL son bajas, al estar reducida la conversión de IDL en LDL.

Cuadro clínico

La forma más frecuente se produce en los homocigotos $E_{2/2}$ con mutación en la posición 158, se transmite de forma recesiva y requiere la interacción de alguno de los factores mencionados.

La elevación plasmática de partículas β-VLDL produce un aumento de colesterol y triglicéridos a valores que oscilan entre 300 y 1000 mg/dL (3,39-11,3 mmol/L). Al estar bloqueado su aclaramiento hepático, los macrófagos captan las β-VLDL, acumulan ésteres de colesterol y se convierten en células espumosas. Los rasgos clínicos de la disbetalipoproteinemia guardan relación con este hecho y consisten en:

- *Xantomas cutáneos*, con dos tipos posibles característicos: los xantomas *planos* estriados en las palmas y los pliegues interdigitales, de coloración anaranjada (fig. 220-14), y xantomas *tuberoeruptivos* en codos y rodillas (fig. 220-15). Es frecuente la existencia de arco corneal prematuro y xantelasmas.
- *Aterosclerosis generalizada,* prematura y grave, que afecta a las arterias coronarias, carótida interna, aorta abdominal, femoral y sus ramas. Son muy frecuentes las manifestaciones de cardiopatía isquémica, insuficiencia vascular cerebral, claudicación intermitente y gangrena de las extremidades. En los varones, la sintomatología aparece a partir de los 40 años (angina de pecho y claudicación intermitente) y en las mujeres a partir de la menopausia. Siempre deberá descartarse la existencia de hipotiroidismo, obesidad o diabetes en estos pacientes.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

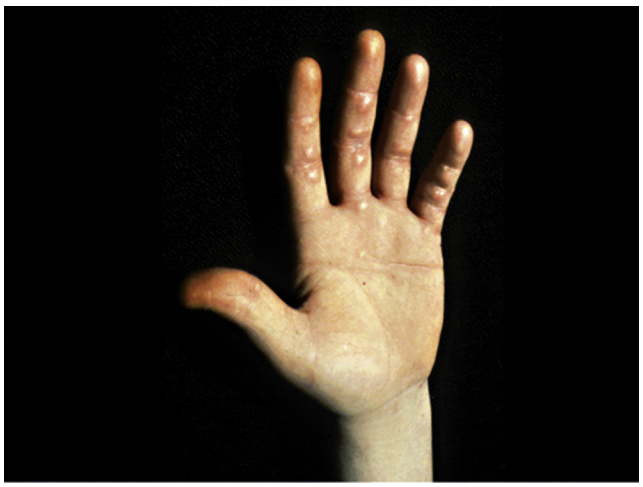


Figura 220-14 Xantomas planos en las manos de un paciente afecto de dislipoproteinemia de tipo III.

Figura 220-15 Xantomas tuberoeruptivos en codos de un varón de 50 años con fenotipo III. (Por cortesía de J. Davignon, Montreal.)

Diagnóstico

Se debe considerar ante una elevación paralela del colesterol y triglicéridos plasmáticos. Suelen oscilar entre 300-400 mg/dL (colesterol, 7,8-10,3 mmol/L; triglicéridos, 3,39-4,5 mmol/L), pero durante una exacerbación pueden superar los 1000 mg/dL (11,3 mmol/L), con lo que la trigliceridemia se eleva más que el colesterol. La hiperlipemia se debe al aumento de las partículas β-VLDL y las concentraciones de LDL y HDL permanecen normales o disminuidas. Los xantomas palmares y tuberoeruptivos, detectados en más del 80% de los pacientes, obligan a pensar en el diagnóstico.

El diagnóstico se confirma por genotipado o por isoelectroenfoque, con demostración de la homocigosidad para el alelo e^2 en las apo-E de las partículas residuales. La disbetalipoproteinemia (existencia en el plasma de partículas β-VLDL) persiste siempre, aun en ausencia de hiperlipemia, y se demuestra por el elevado contenido de las VLDL en colesterol, con un cociente VLDL-colesterol/VLDL-triglicéridos superior a 0,3. Una prueba de laboratorio fácil para el diagnóstico consiste en la demostración de un cociente apo-B (g/L)/colesterol total (mmol/L) inferior a 0,15.

Otras causas, excepcionales, de disbetalipoproteinemia se deben a mutaciones muy poco frecuentes de apo-E con herencia dominante y que no requieren la interacción genética o ambiental, el déficit de apo-E y el déficit de lipasa hepática (LH). Las manifestaciones clínicas son similares a las descritas.

Tratamiento

Responde bien al tratamiento con dieta, fibratos o estatinas (v. Indicaciones de terapia farmacológica). El tratamiento con levotiroxina normaliza la hiperlipemia desenmascarada por el hipotiroidismo. La obesidad, diabetes o coexistencia de otra hiperlipoproteinemia primaria se deben también considerar. La terapia sustitutiva con estrógenos es eficaz para los casos de aparición en la menopausia.

HIPERLIPEMIA FAMILIAR COMBINADA

Concepto

Es la causa genética más frecuente de hiperlipemia y se asocia a menudo a enfermedad cardiovascular prematura. Su prevalencia aproximada en la población general es del 1%-2%, superior a la de la hipercolesterolemia familiar. Se caracteriza por una elevación de apo-B en plasma y fenotipos hiperlipémicos múltiples en el probando y familiares de primer grado: elevación de LDL (hipercolesterolemia, fenotipo IIA), de VLDL (hipertrigliceridemia, fenotipo IV) o de ambas lipoproteínas (hiperlipemia mixta o combinada, fenotipo IIB). Las concentraciones de HDL-colesterol son inferiores a las normales.

La hiperlipemia familiar combinada forma parte de un síndrome dislipémico y metabólico no siempre fácil de delimitar y que incluye la hiperapobetalipoproteinemia, el síndrome metabólico con resistencia a la insulina y la diabetes mellitus de tipo 2 (fig. 220-16).

Aproximadamente el 20% de los pacientes con cardiopatía isquémica antes de los 60 años presenta hiperlipemia familiar combinada, lo que le confiere gran importancia clínica, y la convierte en la causa metabólica más frecuente de aterosclerosis prematura.

Patogenia

Las bases moleculares de esta dislipemia son todavía mal conocidas. Es evidente la participación de múltiples genes que interaccionan con factores ambientales, pero la ausencia de un marcador específico dificulta el diagnóstico. El patrón hereditario es compatible con un modelo autosómico dominante y podría resultar de la interacción de al menos dos defectos genéticos independientes: uno relacionado con la síntesis de apo-B y el otro con el metabolismo de los triglicéridos y el colesterol. La alteración resultante es un aumento de la síntesis hepática de apo-B y VLDL, a menudo asociado a un aclaramiento plasmático defectuoso de las VLDL por disminución de la actividad de la LPL o de la LH. Los estudios de asociación genética en familias afectadas han identificado unos 35 genes implicados en el metabolismo lipídico, siendo los más frecuentes el de la LPL, la LH, la LCAT, el complejo apo-$A_I/C_{III}/A_{IV}/A_V$ y el gen *USF1*. Este último *(transcription factor upstream stimulatory factor 1)* desempeña un importante papel en la hiperlipemia familiar combinada, ya que controla numerosos genes relacionados con el metabolismo de lípidos y glucosa y la expresión de la proteína microsomal transportadora de triglicéridos (MTP). Recientes análisis de genoma completo (GWAS) han identificado un solapamiento genético *(USF1, ATF6, HNF4α, TCF7L2)* entre la diabetes de tipo 2 y la hiperlipemia familiar combinada, acercando así la patogenia de estas dos entidades.

La alteración bioquímica característica, considerada como un criterio diagnóstico, es el aumento de apo-B en plasma. Se explica, junto con

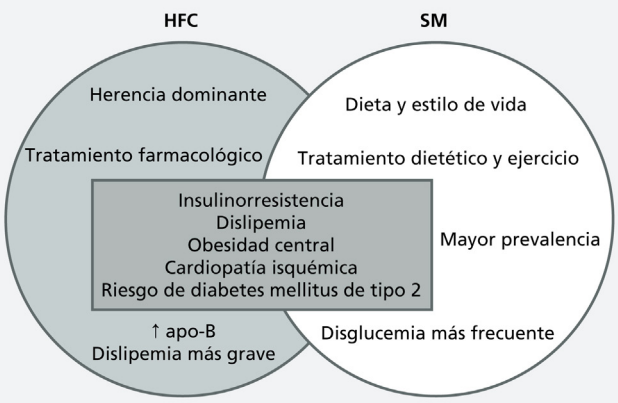


Figura 220-16 Hiperlipemia familiar combinada (HFC) y síndrome metabólico (SM). La HFC y el SM comparten características clínicas y alteraciones metabólicas. Para algunos autores, la HFC es un subtipo de SM con hiper-apo-B.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

factores genéticos, por un aporte exagerado de ácidos grasos al hígado, que estimulan la síntesis de apo-B. La elevación de los ácidos grasos en ayunas y durante el período posprandial se debe al descenso de su captación por el tejido adiposo y a la existencia en hígado y tejidos periféricos de resistencia a la insulina. Esta, y la elevación de ácidos grasos, se observan incluso en ausencia de obesidad y son responsables de las alteraciones lipídicas. Existe correlación entre la concentración plasmática de ácidos grasos, la hiperproducción hepática de apo-B y VLDL y la trigliceridemia. Las variaciones del metabolismo de las VLDL explican los distintos fenotipos. Si la hiperproducción se acompaña de un aumento de la lipólisis, se elevan las LDL (fenotipo IIA), especialmente las partículas pequeñas y densas; cuando la lipólisis no compensa la hipersecreción de VLDL, hay hipertrigliceridemia (fenotipo IV), mientras que si la compensación es parcial, aumentarán ambas partículas (fenotipo IIB). La hipertrigliceridemia impide el aclaramiento plasmático de los quilomicrones residuales, facilitando su depósito en la íntima arterial y potenciando el riesgo de aterosclerosis. Las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos rara vez sobrepasan los 300 mg/dL (colesterol 7,8 mmol/L y triglicéridos 3,39 mmol/L), con tendencia a fluctuar espontáneamente a lo largo del tiempo. Factores exógenos (dieta, consumo de alcohol, ejercicio físico, fármacos) o la asociación a obesidad abdominal o diabetes de tipo 2 contribuyen a las variaciones del fenotipo al influir sobre el metabolismo de las VLDL.

Cuadro clínico

La hiperlipemia familiar combinada se asocia con frecuencia a obesidad abdominal, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2, hipertensión arterial, gota, esteatosis hepática, valores reducidos de adiponectina, descenso del HDL-colesterol y elevación de marcadores de inflamación y de las concentraciones plasmáticas del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). Además, la composición y el tamaño de las VLDL, LDL y HDL son anormales, originando partículas de mayor poder aterogénico. Estas anomalías contribuyen al elevado riesgo cardiovascular característico de la enfermedad. La cardiopatía isquémica es frecuente a edades tempranas, a lo largo de la cuarta década en los hombres y una década más tarde en las mujeres. Lo habitual es que la hiperapobetalipoproteinemia y las elevaciones lipídicas se presenten a partir de la segunda década de la vida. Sin embargo, el aumento de la prevalencia de obesidad infantil ha permitido la aparición de hiperlipemia familiar combinada en niños y adolescentes. Aproximadamente, el 50% de los familiares de primer grado muestran alguno de los tres fenotipos (IIA, IIB o IV) y al menos en un familiar el fenotipo es distinto al del probando. Los considerados homocigotos suelen presentar hipertrigliceridemia (fenotipo IV), mientras que la unión de un paciente con hiperlipemia familiar combinada (fenotipo IV) y un individuo sano da origen a descendientes con elevación predominante de las LDL y fenotipo IIA.

Los signos semiológicos (xantomas, xantelasmas, arco corneal) son prácticamente inexistentes, contrastando con lo observado en otras hiperlipemias.

Diagnóstico

Al carecer de un marcador bioquímico específico, el diagnóstico puede resultar difícil y se establece según las características señaladas anteriormente. El criterio diagnóstico más utilizado, elaborado por consenso, es la combinación de trigliceridemia superior a 150 mg/dL (1,7 mmol/L) con apo-B mayor de 120 mg/dL (1,20 g/L) presente también en al menos dos familiares de primer grado. Los valores plasmáticos de apo-B son desproporcionadamente superiores a los del LDL-colesterol, indicando la presencia de partículas LDL pequeñas y densas, con mayor capacidad aterogénica.

Los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz y la detección de fenotipos hiperlipémicos múltiples en familiares de primer grado apoyan el diagnóstico. La ausencia de xantomas es un requisito para aceptar un caso como afectado. La frecuente asociación a obesidad abdominal, hipertensión, resistencia a la insulina y diabetes respalda el diagnóstico. Los sujetos con síndrome metabólico y valores de apo-B por encima del percentil 90 deben ser diagnosticados de hiperlipemia familiar combinada y tratados intensivamente dado su alto riesgo cardiovascular. La detección de xantomas tendinosos en miembros de la familia o la existencia de hipercolesterolemia en un familiar menor de 10 años deben sugerir el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar. En casos dudosos, con fenotipo IIA, se recomienda el genotipado del receptor LDL y el estudio de mutaciones en el gen de PCSK9 *(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)* o de la apo-B.

Tratamiento

La valoración de las alteraciones clínicas y bioquímicas mencionadas constituye el primer paso para instaurar un programa terapéutico. La hiperlipemia familiar combinada constituye un reto para el tratamiento global del riesgo cardiovascular, ya que se asocia a numerosos factores de riesgo. Las frecuentes alteraciones del metabolismo hidrocarbonado la convierten en un estadio prediabético que requiere una atención terapéutica especial. Por ello, reducir la resistencia la insulina con metformina y pioglitazona, corregir la obesidad y las alteraciones del metabolismo hidrocarbonato son objetivos complementarios del tratamiento de las alteraciones lipídicas, como lo es el tratamiento de la hipertensión arterial. Las medidas dietéticas no suelen bastar y, en general, hay que recurrir a la asociación de fármacos hipolipemiantes. Dependiendo del fenotipo predominante, las estatinas o fibratos, solos o combinados, son los pilares del tratamiento farmacológico (v. Indicaciones de terapia farmacológica).

■ HIPERLIPEMIAS MIXTAS ESPORÁDICAS

Comprenden un grupo heterogéneo de individuos con hiperlipemia mixta (aumento de colesterol y triglicéridos, con fenotipo IIB, III o IV) no detectada entre sus familiares de primer grado, no atribuible a causas secundarias (obesidad, diabetes, síndrome metabólico) y para la que, de momento, es difícil señalar su etiología. Los valores de HDL colesterol suelen estar descendidos. Clínicamente se comportan igual que las hiperlipoproteinemias genéticas primarias, con riesgo de cardiopatía isquémica. El 40%-60% de estos sujetos son portadores de las variantes S19WW o -1131T > C en el gen *APOA5;* se han identificado otros genotipos mediante GWAS. Estos hallazgos subrayan la compleja naturaleza poligénica de la hipertrigliceridemia, con múltiples variantes genéticas que oscilan en frecuencia y repercusión. La asociación a defectos en la regulación del receptor LDL relacionadas con el envejecimiento o con variantes genéticas de apo-B o de PCSK9 explicaría la hipercolesterolemia. Los estudios genéticos (GWAS) permitirán en los próximos años identificar y clasificar este complejo grupo de hiperlipemias mixtas. Según la gravedad de la alteración lipídica, deberán tratarse con dieta y fármacos hipolipemiantes.

■ DÉFICIT DE LIPASA HEPÁTICA

La LH es una enzima lipolítica que hidroliza triglicéridos y fosfolípidos en las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL), facilitando la conversión de las IDL en LDL y de las partículas HDL2 en HDL3. Interviene, además, en el catabolismo final de los quilomicrones residuales, posibilitando su captación hepática. Se conocen varias mutaciones en el gen codificador de LH que, por transmisión autosómica recesiva, ocasionan el déficit de esta enzima. Es una patología muy poco frecuente, caracterizada por hiperlipemia mixta, con hipertrigliceridemia importante por aumento de partículas beta-VLDL. Pueden aparecer xantomas eruptivos, lipemia *retinalis* y riesgo de pancreatitis. Las partículas de LDL y HDL son anormalmente ricas en triglicéridos. El diagnóstico se confirma midiendo la actividad de LH en plasma tras la inyección de heparina. Dada su rareza en clínica, los datos sobre la posible asociación del déficit de LH con un mayor riesgo cardiovascular son discordantes. El tratamiento es sintomático, con dieta y fibratos, ácidos grados omega 3 o estatinas.

OTRAS HIPERLIPOPROTEINEMIAS

■ AUMENTO DE LIPOPROTEÍNA (A)

La Lp(a) es una lipoproteína plasmática formada por una molécula de LDL (que le proporciona contenido en colesterol) y una glucoproteína

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

específica, la apolipoproteína (a), unida de forma covalente a la molécula de apo-B100. Combina elementos estructurales de las lipoproteínas y del sistema de coagulación sanguínea ya que la apo-(a) tiene una homología notable con la molécula del plasminógeno y posee efectos protrombóticos y antifibrinolíticos.

La fuente de producción de Lp(a) es el hígado; sus concentraciones plasmáticas guardan relación inversa con el peso molecular de la apo-(a) y están determinadas genéticamente por variaciones en el gen de la apo-(a), con patrón hereditario autosómico dominante. Dependen más de la síntesis que del catabolismo, todavía mal conocido; los valores de Lp(a) permanecen estables a lo largo de la vida, sin relación con el tipo de dieta. La distribución de la Lp(a) en la población es continua, sin que exista otra lipoproteína con mayor amplitud de distribución (de 0 a más de 100 mg/dL; 0-1000 mg/L). Las concentraciones superiores a 30 mg/dL (300 mg/L) se asocian a riesgo de enfermedades cardiovasculares y dan lugar a xantomas subcutáneos. En la insuficiencia renal crónica y en la nefropatía diabética se producen elevaciones de Lp(a) que se relacionan con arteriosclerosis acelerada.

La naturaleza variable de la apo-(a) ha dificultado la estandarización de la medida de Lp(a), que no forma parte del cribado habitual de factores de riesgo lipídico. Se recomienda hacerlo en sujetos con enfermedad cardiovascular prematura o con antecedentes familiares de la misma.

Hasta ahora, el tratamiento de los aumentos de Lp(a) ha sido en general poco satisfactorio. La dieta no influye y las estatinas, fibratos o resinas carecen de efectos importantes. El ácido nicotínico puede reducirlos hasta en un 40% y la plasmaféresis y aféresis de LDL lo hacen de forma transitoria. Los anticuerpos monoclonales plenamente humanizados inhibidores de la PCSK9, actualmente en estudio, han mostrado capacidad para reducir significativamente los valores plasmáticos de Lp(a). Se encuentran en curso varios estudios prospectivos con estos agentes investigando la reducción de Lp(a) y variables cardiovasculares. También reducen los niveles de Lp(a) otros fármacos en estudio, no aprobados en Europa, como el mipomersén (inhibidor de la síntesis hepática de apo-B) y la lomitapida, inhibidora de la proteína microsomal transportadora de triglicéridos (v. Indicaciones de terapia farmacológica).

HIPERAPOBETALIPOPROTEINEMIA

La apolipoproteína B (apo-B) existe en dos isoformas, apo-B100 y apo-B48, siendo ambas producto del mismo gen. La apo-B48 (así llamada porque su cadena tiene un 48% de la longitud de la apo-B100) se sintetiza en el intestino y es imprescindible para la formación de los quilomicrones y transportar la grasa de la dieta al hígado. La apo-B100 es sintetizada en el hígado, siendo el principal componente proteico de las VLDL y el único de las LDL. Como las LDL circulantes predominan sobre las VLDL, casi el 90% de la apo-B en plasma está transportada por LDL. Por ello, la medición de apo-B es un método fiable para valorar la concentración de partículas LDL en la circulación.

La hiperapobetalipoproteinemia, aumento de las concentraciones de apo-B (hiperapo-B), es un hallazgo frecuente en la hiperlipemia familiar combinada, hipercolesterolemia familiar, dislipemia diabética y otras dislipemias que cursan con resistencia a la insulina. La figura 220-17 resume las principales situaciones clínicas que cursan con aumento de apo-B100, distinguiéndose las que presentan elevación de LDL de las que tienen aumento combinado de LDL y VLDL y separando las causas primarias y secundarias más frecuentes. En todas las situaciones de hiperapo-B aumentan las partículas LDL pequeñas y densas, fácilmente modificadas y oxidadas y altamente aterogénicas.

La hiperapobetalipoproteinemia se debe al aumento de la síntesis hepática de apo-B y VLDL, sin alteraciones en el gen de la apo-B. En los estados de resistencia a la insulina, la deficitaria captación de ácidos grasos por el tejido adiposo provoca elevaciones plasmáticas de los ácidos grasos posprandiales y en ayunas. El elevado flujo de ácidos grasos hacia el hígado estimula la síntesis de apo-B y partículas VLDL ricas en triglicéridos ($VLDL_1$).

La hiperapo-B es un fiel indicador del aumento de partículas aterogénicas circulantes (VLDL, IDL, LDL y Lp[a]) y a partir de valores plasmáticos de apo-B de 20 mg/dL (1,2 g/L) o mayores existe una progresiva elevación del riesgo cardiovascular. El tratamiento se basa en una dieta con bajo contenido en grasa total, para evitar la elevación posprandial de los ácidos grasos, y la administración de fármacos hipolipemiantes, fundamentalmente estatinas, para reducir los niveles de apo-B (v. Indicaciones de terapia farmacológica).

HIPOLIPOPROTEINEMIAS PRIMARIAS

ABETALIPOPROTEINEMIA E HIPOBETALIPOPROTEINEMIA

La *abetalipoproteinemia* es una rara enfermedad (menos de 1 caso por millón de habitantes) autosómica recesiva, de presentación infantil, caracterizada por la ausencia total de producción de las lipoproteínas que contienen apo-B (quilomicrones, VLDL, IDL y LDL). La síntesis de apo-B100 en el hígado y de apo-B48 en el intestino están conservadas y tanto el gen de la apo-B como su expresión (mRNA) son normales. Está causada por mutaciones con pérdida de función en el gen que codifica la proteína microsómica transportadora de

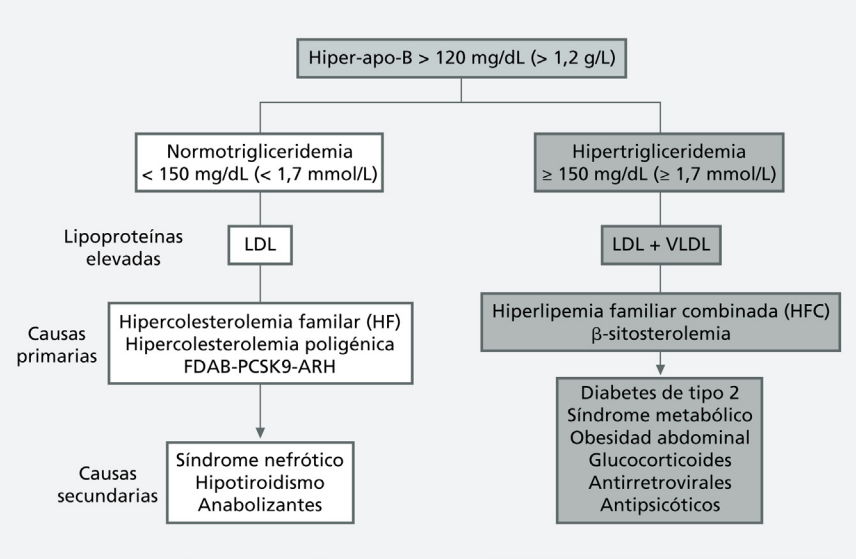


Figura 220-17 Principales situaciones clínicas que cursan con aumento de apo-B100. Las mutaciones con ganancia de función en el gen codificante causan hipercolesterolemia. ARH: hipercolesterolemia autosómica recesiva; FDAB: apo-B defectuosa familiar; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PCSK9: proteína encargada de hidrolizar el receptor LDL; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad. (Modificado de Sniderman A, et al. Nature Rev Endocrinol 2010.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

triglicéridos (MTP), localizada en el retículo endoplásmico de enterocitos y hepatocitos, necesaria para el acoplamiento y secreción intestinal y hepática de las lipoproteínas que contienen apo-B. La limitada secreción de VLDL por el hígado facilita el depósito de triglicéridos en los hepatocitos y la aparición de hígado graso.

Los valores plasmáticos de triglicéridos y colesterol son extremadamente bajos. Los triglicéridos apenas se detectan en ayunas y no se elevan después de la ingestión de grasa; el colesterol total oscila entre 20 y 40 mg/dL (0,5-1 mmol/L) y está transportado por las HDL. Existe un profundo déficit de vitaminas liposolubles.

Clínicamente, además de hígado graso, hay esteatorrea, malabsorción de vitaminas liposolubles y graves alteraciones neurológicas (ataxia espinocerebelosa, polineuritis, retraso mental), musculares (miopatía cérea), cardíacas (arritmias), oculares (retinitis pigmentaria) y hematológicas (acantocitosis). Las manifestaciones neuromusculares parecen secundarias a defectos en el transporte plasmático de tocoferol. Se han descrito también depósitos de triglicéridos en los enterocitos y en el hígado. Los heterocigotos obligados (padres del paciente) mantienen lípidos normales y carecen de manifestaciones clínicas.

Se distinguen dos variantes: en la primera, abetalipoproteinemia normotrigliceridémica, el proceso de incorporación de la apo-B48 a los quilomicrones es normal, detectándose estas partículas en el período posprandial, pero falla la producción hepática de VLDL y no se detectan LDL en plasma. Clínicamente predominan la ataxia y la acantocitosis. En la otra forma, denominada *enfermedad por depósito de quilomicrones,* el hígado secreta VLDL con apo-B100, pero falla la producción intestinal de quilomicrones por un defecto selectivo en la incorporación de apo-B48. Existe malabsorción, con intensa esteatorrea y depósito de grasa en la mucosa intestinal.

La *hipobetalipoproteinemia familiar* es un síndrome autosómico dominante, de presentación en la infancia, caracterizado por concentraciones plasmáticas bajas de colesterol total, LDL-colesterol y apo-B, debido a mutaciones en el gen de la apo-B que interfieren en la transcripción de una molécula normal de esta apolipoproteína. Se han descrito más de 60 mutaciones, algunas de las cuales dan lugar a formas truncadas de apo-B que pueden identificarse en el plasma. Los heterocigotos, con un alelo normal, muestran concentraciones plasmáticas de apo-B y LDL-colesterol un 25%-50% más bajas de lo normal y suelen gozar de mayor longevidad. La deficitaria producción hepática de VLDL posibilita la esteatosis hepática, con elevación de transaminasas.

Los homocigotos muestran valores plasmáticos de apo-B y LDL-colesterol extremadamente bajos o ausentes. En este último caso (homocigotos por alelos nulos), el fenotipo resulta indistinguible del de la abetalipoproteinemia, y sufren esteatosis hepática y riesgo de cirrosis, junto con el cortejo de manifestaciones digestivas y neurológicas antes mencionadas. El *diagnóstico* de la abetalipoproteinemia y de la hipobetalipoproteinemia debe sospecharse por la clínica y al detectar concentraciones plasmáticas extremadamente bajas de colesterol y triglicéridos. Su confirmación exige la demostración, en laboratorios especializados, de ausencia de apo-B, formas truncadas de la misma, etc.

El *tratamiento* de la abetalipoproteinemia y de los homocigotos con hipobetalipoproteinemia familiar es similar y se basa en la restricción de grasa de la dieta y la administración de vitaminas liposolubles.

El uso de triglicéridos de cadena media puede ser útil. En los niños se añadirá un suplemento de ácidos grasos esenciales (5 g/día de aceite de maíz o girasol). La capacidad intestinal para absorber grasa aumenta con la edad y los adultos con abetalipoproteinemia toleran dietas con 60-70 g de grasa al día. Se recomienda la ingesta de tanta grasa como sea tolerable sin provocar esteatorrea. El tratamiento con vitamina E es eficaz para prevenir las complicaciones neurológicas; es fundamental su administración precoz. Se recomienda administrar preparados hidrosolubles de vitamina A y, en caso de diátesis hemorrágica, añadir suplementos de vitamina K.

Los heterocigotos con hipobetalipoproteinemia suelen permanecer asintomáticos. En casos de larga evolución con valores muy bajos de lípidos se han descrito complicaciones neurológicas; deben administrarse entonces suplementos de vitamina E.

El *déficit de PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)* por mutaciones con pérdida de función en el gen codificante de esta proteína reguladora del receptor LDL en el hígado da lugar a una fenocopia de la hipobetalipoproteinemia. Los sujetos afectos tienen sobreexpresión de los receptores LDL, aumento del catabolismo de estas lipoproteínas y valores muy bajos de colesterol LDL desde el nacimiento, beneficiándose de una importante reducción del riesgo coronario.

HIPOALFALIPOPROTEINEMIAS

Se considera que existe hipoalfalipoproteinemia cuando el valor de HDL-colesterol queda por debajo del percentil 10 según la distribución en la población o cuando es inferior a 35 mg/dL (0,9 mmol/L) en los varones o a 40 mg/dL (1,03 mmol/L) en las mujeres premenopáusicas. Suele asociarse a riesgo cardiovascular elevado. Aproximadamente el 5% de los pacientes con cardiopatía isquémica antes de los 50 años presenta hipoalfalipoproteinemia como única anomalía lipídica, que en el 20%-30% de los casos se asocia a hipertrigliceridemia.

La concentración plasmática de HDL-colesterol es el resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales. En el cuadro 220-2 se recogen las hipoalfalipoproteinemias más importantes. Las de origen genético son raras y sólo en algunos casos se han identificado los defectos moleculares. Los déficits de LPL y de apo-C_{II} quedaron descritos en el apartado Hipertrigliceridemias primarias. En la clínica general, más del 85% de las hipoalfalipoproteinemias son secundarias y se asocian a hipertrigliceridemia; el tabaquismo y la obesidad con resistencia a la insulina son las causas más frecuentes.

Mutaciones de apo-A_I

La apo-A_I constituye el 70% del componente proteico de las HDL y es la estructura indispensable de las HDL nacientes, que aceptan el colesterol de los tejidos. Se han descrito mutaciones en el *locus* de la apo-A_I, algunas de las cuales dan lugar al déficit casi completo de apo-A_I, de forma aislada o asociada a déficit de apo-C_{III}. También se conocen deleciones completas del complejo genético A_I-C_{III}-A_{IV}-A_V. Estos sujetos, con valores de HDL-colesterol entre 0 y 7 mg/dL (0-0,18 mmol/L), presentan cardiopatía isquémica prematura, opacidad corneal y xantomas planos. La herencia parece ser autosómica codominante; los heterocigotos muestran descensos de apo-A_I y de HDL-colesterol al 50% de los valores normales.

Cuadro 220-2 Causas más frecuentes de hipoalfalipoproteinemias (disminución de HDL)

HIPOALFALIPOPROTEINEMIAS PRIMARIAS (GENÉTICAS)
Déficit de apo-A_I
Variantes de apo-A_I
Déficit de LCAT
Enfermedad de Tangier
Déficit de lipoproteín-lipasa
Déficit de apo-C_{II}
Déficit de glucocerebrosidasa (heterocigotos)
Hipoalfalipoproteinemia familiar
HIPOALFALIPOPROTEINEMIAS SECUNDARIAS
Ingesta de fármacos
Progestágenos
Andrógenos
Anabolizantes
Betabloqueantes
Diuréticos tiazídicos
Derivados del ácido retinoico
OTRAS
Sexo masculino
Tabaquismo
Obesidad, sedentarismo
Síndrome de insulinorresistencia
Diabetes mellitus de tipo 2
Hipertrigliceridemia
Dieta baja en grasa y rica en hidratos de carbono

LCAT: lecitín-colesterol aciltransferasa.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Existen otras mutaciones de apo-A_I causantes de variaciones estructurales en su molécula y que pueden asociarse a concentraciones muy bajas de HDL-colesterol. La mejor conocida es la denominada *apo-$A_{I\text{-}Milano}$* por sustitución de arginina por cisteína en el aminoácido 173. Los valores de HDL son un 33% más bajos de lo normal, y los de apo-A_I un 60%. El catabolismo de esta forma de apo-A_I es más rápido de lo normal, por lo que el transporte reverso del colesterol es muy eficaz. La variante apo-$A_{I\text{-}Milano}$ se asocia a longevidad y ausencia de cardiopatía isquémica y experimentalmente ha sido administrada en infusión a pacientes con síndrome coronario agudo con buenos resultados.
Recientemente se han descrito variantes de apo-A_I que se asocian con la producción de amiloidosis sistémica.

Déficit de lecitín-colesterol-aciltransferasa

La LCAT es imprescindible para esterificar el colesterol y transformar las HDL nacientes en partículas esféricas maduras, donde la apo-A_I actúa como cofactor de la enzima. Su déficit produce elevación (> 70%) del colesterol libre en plasma, con aumento del cociente colesterol libre/esterificado. La carencia de colesterol esterificado impide la formación de partículas HDL maduras y provoca el descenso del HDL-colesterol plasmático a concentraciones inferiores a 10 mg/dL (0,26 mmol/L), con grados variables de hipertrigliceridemia. En el plasma normal existen dos formas de actividad de esta enzima, conocidas como α-LCAT y β-LCAT. El déficit parcial, que afecta exclusivamente a α-LCAT, causa la denominada *enfermedad de los ojos de pez,* con graves opacidades corneales por depósito de colesterol libre que producen pérdida visual y requieren trasplante corneal. En el déficit de ambas formas *(déficit familiar de LCAT)* hay además anemia hemolítica, proteinuria e insuficiencia renal crónica. La enfermedad se transmite de forma autosómica recesiva. A pesar de los valores tan bajos de HDL, no es frecuente la cardiopatía isquémica.

Enfermedad de Tangier

Rara enfermedad autosómica recesiva caracterizada por un profundo déficit o ausencia total de HDL en el plasma y concentraciones normales-bajas de LDL-colesterol. Su base molecular se explica por mutaciones en la proteína de transporte ABCA1 *(ATP-binding cassette transporter A1),* responsable de expulsar colesterol al exterior de la célula y de generar y estabilizar las partículas de HDL maduras. La pérdida de esta función permite el depósito de ésteres de colesterol en los macrófagos y sistema retículo endotelial y un rápido aclaramiento de las HDL circulantes. Clínicamente hay hipertrofia amigdalar de coloración anaranjada, hepatoesplenomegalia, adenopatías, opacidades corneales, polineuritis y depósito de ésteres de colesterol en la médula ósea y mucosa intestinal; en la mayoría de casos existe cardiopatía isquémica. Los valores de HDL-colesterol oscilan entre 0-10 mg/dL (0-0,26 mmol/L), y los de apo-A_I descienden al 1%-3% de sus valores normales, con triglicéridos normales o elevados. Los valores bajos de LDL-colesterol pueden atenuar el riesgo cardiovascular.
La enfermedad carece por ahora de tratamiento. Queda por determinar hasta qué punto algunas mutaciones del gen *ABCA1* podrían contribuir a los síndromes de hipoalfalipoproteinemia familiar.

Hipoalfalipoproteinemia familiar

Consiste en la agrupación familiar (herencia autosómica dominante) de concentraciones de HDL-colesterol bajas, generalmente entre 20 y 30 mg/dL (0,5-0,8 mmol/L) y elevación del riesgo cardiovascular. Los valores de LDL-colesterol y triglicéridos son normales o bajos. La clínica está marcada por la cardiopatía isquémica temprana y no existen hallazgos físicos característicos. Se han descrito polimorfismos y mutaciones en diversos genes que resultan en hipoalfalipoproteinemia, los mejor conocidos afectan al gen *ABCA1*, responsables del 20% de casos de hipoalfalipoproteinemia familiar. No es rara la asociación de defectos en *ABCA1* y otros genes implicados en el metabolismo de las HDL, como *APOA1* y *CETP*. La mitad de los casos de hipoalfalipoproteinemia familiar se explican por hiperactividad de la LH, mutaciones en el *locus* de $A_I/C_{III}/A_{IV}/A_V$ o resistencia a la insulina. Los heterocigotos para mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa muestran también hipoalfalipoproteinemia.

Diagnóstico de las hipoalfalipoproteinemias

Es de gran ayuda el estudio de los antecedentes familiares. La mayoría de los sujetos con valores de HDL-colesterol inferiores a 35 mg/dL (0,9 mmol/L) tienen un riesgo aumentado de cardiopatía isquémica. Deben buscarse posibles causas (obesidad, diabetes) ya que la mayor parte de las hipoalfalipoproteinemias son secundarias y pueden atenuarse si se actúa sobre la causa determinante.

Tratamiento de las hipoalfalipoproteinemias

En la mayoría de los procesos genéticos no es posible el tratamiento y, en otros, como en la variante apo-$A_{I\text{-}Milano}$, este es obviamente innecesario. Se instaurará tratamiento para las hipoalfalipoproteinemias secundarias a obesidad, síndrome metabólico, tabaquismo, diabetes mellitus de tipo 2, dieta muy baja en grasa y rica en hidratos de carbono o fármacos (v. cuadro 220-2). El ejercicio físico habitual eleva las HDL. Los fibratos y el ácido nicotínico elevan las HDL y pueden ser útiles en algunos casos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bos S, Yayha R, Roeters van Lennep JE. Latest developments in the treatment of lipoprotein (a). Current Opin Lipidol 2014;25:452-60.

Lewis Gf, Xiao C, Hegele RA. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. Endocrine Rev 2015;36:131-47.

Martínez-Hervás S, Real JT, Priego MA, Carratalá A, Sniderman AD, Carmena R, Ascaso JF. Establishing cut-off values for apolipoprotein B and non-HDL-C according to LDL-C values in a South European population. Int J Clin Pract 2013;67:81-8.

Van Greevenbroek MMJ, Stalenhoef AFH, De Graaf J, Brouwers MCGJ. Familial combined hyperlipidemia: from molecular insights to tailored therapy. Current Opin Lipidol 2014;25:176-82.

Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. Curr Opin Lipidol 2014;25:161-8.

HIPERLIPOPROTEINEMIAS SECUNDARIAS

J. Pedro-Botet Montoya

Las alteraciones del perfil lipoproteico plasmático o fenocopias con las que se manifiestan las denominadas *hiperlipemias secundarias* son superponibles a los distintos fenotipos con los que se expresan las *hiperlipemias primarias.* Aunque el número de entidades clínicas y circunstancias capaces de inducir una hiperlipemia secundaria es relativamente amplio (v. cuadro 220-1), muchas de ellas son anecdóticas por su rareza y en otros casos se trata de enfermedades agudas o situaciones transitorias, por lo que los posibles efectos sobre el riesgo cardiovascular son irrelevantes. Por estas razones, se describirán sólo los aspectos diagnósticos y terapéuticos de las hiperlipemias secundarias más frecuentes en la práctica clínica o las que tienen especial importancia por su relación con el riesgo para la enfermedad cardiovascular.

■ ALCOHOL

El consumo y abuso de alcohol es, junto con la diabetes mellitus, una de las causas más frecuentes de hipertrigliceridemia en la práctica clínica. En los sujetos sanos se observa una transitoria y ligera elevación de los triglicéridos plasmáticos después de la ingesta de alcohol. El consumo de NAD que se produce durante la oxidación del alcohol hace que la disponibilidad de la enzima disminuya, con lo que se bloquea parcialmente la oxidación de ácidos grasos en el hígado. La consecuencia es una mayor síntesis de triglicéridos que se almacenan en el propio hígado y un aumento de la secreción hepática de los mismos que se incorporan a las VLDL. Los pacientes con hiperlipemias genéticas, como la hipertrigliceridemia monogénica/multigénica e hiperlipemia familiar combinada, son especialmente sensibles a los efectos del alcohol incluso ingerido en pequeñas cantidades, y este efecto se magnifica cuando su ingesta se acompaña de comidas ricas en grasa. Cuando el acúmulo de VLDL en el plasma es importante, estas partículas competirán en el período postabsortivo con los quilomicrones para su metabolización por la LPL, y el resultado será que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

en algunos pacientes se presentará una hiperlipemia masiva con las manifestaciones clínicas propias del síndrome quilomicronémico. Por otra parte, el consumo de alcohol en cantidades del orden de 20 g/día induce un aumento en la concentración plasmática de HDL, lo que explica en parte el efecto protector del alcohol sobre el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular. Sin embargo, si se tiene en cuenta la acción nociva del alcohol en distintos órganos y tejidos no es pertinente recomendar su consumo en virtud de los posibles efectos beneficiosos sobre el riesgo cardiovascular.

El tratamiento de la hipertrigliceridemia alcohólica consiste en la supresión del tóxico. En los pacientes con quilomicronemia y riesgo de pancreatitis, si no se consigue que abandonen el hábito alcohólico, estará indicada la administración de un fibrato.

OBESIDAD

El hallazgo más llamativo en los pacientes obesos es el descenso en la concentración plasmática de HDL-colesterol. Existe, por otra parte, una correlación positiva entre la masa grasa del organismo y la concentración plasmática de triglicéridos, VLDL-triglicéridos y LDL-colesterol. Una situación de especial relevancia en relación con el riesgo cardiovascular es la obesidad de tipo visceroabdominal en los pacientes con síndrome metabólico.

El tratamiento de las alteraciones lipídicas asociadas a la obesidad, y en especial en los pacientes con síndrome metabólico, consiste en un aumento de la actividad física de tipo aeróbico para aumentar la sensibilidad a la insulina y en una dieta con restricción calórica. Si después de un plazo de tiempo prudencial no se ha conseguido la concentración deseable de lípidos plasmáticos en función del grado de riesgo cardiovascular del paciente, se deberá plantear la administración de fármacos hipolipemiantes de acuerdo con las pautas generales de tratamiento de las hiperlipemias.

DIABETES MELLITUS

La lipemia diabética con quilomicronemia en ayunas y aumento de las VLDL en el plasma de los pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 no tratada es de observación poco frecuente. Se debe a una disminución de la actividad LPL en el músculo y tejido adiposo y también a un aumento de la síntesis hepática de triglicéridos en relación con la mayor oferta de glucosa y ácidos grasos al hígado. Cursa con manifestaciones clínicas propias del síndrome quilomicronémico en función de la magnitud de la hipertrigliceridemia y revierte con el incremento de la actividad LPL que sigue a la administración de insulina. En los pacientes con mal control de la diabetes suele haber un aumento de los triglicéridos plasmáticos, con LDL-colesterol normal o elevado y disminución del HDL-colesterol.

La resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo en la diabetes mellitus de tipo 2 condicionan un mayor aporte de ácidos grasos hacia el hígado, con un importante aumento de la síntesis hepática de triglicéridos. Además, la hiperinsulinemia y la hiperglucemia inducen en el hígado la expresión de factores de transcripción que activan los genes involucrados en la lipogénesis hepática *de novo*. Ambos mecanismos conducen a la esteatosis hepática y a una aumentada secreción de VLDL al plasma. Los hechos característicos de la dislipemia diabética son en consecuencia una hipertrigliceridemia con lipemia posprandial alterada, a la que se añade un acúmulo en el plasma de partículas residuales de los quilomicrones y residuales de las VLDL y una disminución de la concentración plasmática de HDL. Por lo que respecta al LDL-colesterol, su concentración plasmática suele ser cuantitativamente normal pero con un predominio de partículas de LDL «pequeñas y densas» que son fuertemente aterogénicas.

En todos los pacientes afectos de diabetes mellitus con alteraciones lipoproteicas debe extremarse el control metabólico de la diabetes. La metformina puede contribuir a disminuir el LDL-colesterol y los triglicéridos plasmáticos y las tiazolidinedionas aumentan la concentración plasmática de HDL-colesterol y de LDL-colesterol.

Si después de adoptar las medidas destinadas a conseguir el mejor control posible de la diabetes persisten las alteraciones lipoproteicas, debe instaurarse tratamiento con fármacos hipolipemiantes. Los fibratos, y en especial el fenofibrato, son los fármacos de elección en las hipertrigliceridemias y las estatinas en las hipercolesterolemias; ambos pueden asociarse en los pacientes con hiperlipemia mixta, siempre y cuando se monitorice estrechamente al paciente por la posible aunque poco frecuente toxicidad muscular y hepática. En ocasiones para conseguir los objetivos terapéuticos en términos de LDL-colesterol será necesario asociar ezetimiba a las estatinas. La *Guía europea de prevención cardiovascular* establece con un nivel de evidencia A que, en los pacientes con diabetes de tipo 2 y enfermedad cardiovascular o enfermedad renal crónica o que tienen uno o más factores de riesgo cardiovascular, el nivel óptimo de LDL-colesterol debe ser inferior a 70 mg/dL (1,8 mmol/L) o una reducción del LDL-colesterol del 50% o mayor cuando no se puede alcanzar dicho objetivo.

HIPOTIROIDISMO

La hipercolesterolemia por aumento del LDL-colesterol es una alteración frecuente en el hipotiroidismo primario y aproximadamente el 40% de los pacientes con hipercolesterolemia asociada a hipotiroidismo presenta además hipertrigliceridemia. La disminución en la actividad de los receptores hepáticos para las LDL, junto con una disminución de la actividad de la lipasa hepática, son las responsables de las alteraciones lipoproteicas en estos pacientes. Por otra parte, los hipotiroideos que son homocigotos para el alelo ε^2 de la apo-E pueden presentar el florido cuadro de la disbetalipoproteinemia o hiperlipoproteinemia de tipo III.

Desde un punto de vista práctico, es imperativa la determinación de la TSH plasmática en todo paciente con hipercolesterolemia aparecida *de novo* o cuando en un paciente hipercolesterolémico tratado con estatinas se observe una pobre respuesta terapéutica o presente manifestaciones clínicas o bioquímicas de miopatía. Si persisten las anormalidades lipoproteicas después de conseguir el estado eutiroideo con la administración de L-tiroxina, deberá indicarse tratamiento hipolipemiante de acuerdo con las pautas generales. La administración de L-tiroxina con la finalidad de mejorar el perfil lipoproteico en los pacientes con hipotiroidismo subclínico ofrece resultados nulos o muy sutiles. Por tanto, en los pacientes dislipémicos con hipotiroidismo subclínico es aconsejable instaurar tratamiento hipolipemiante cuando sea preciso.

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Y SÍNDROME NEFRÓTICO

Más de la mitad de los pacientes con insuficiencia renal crónica, tratados o no con hemodiálisis, presentan disminución del HDL-colesterol junto con hipertrigliceridemia leve o moderada por aumento de las VLDL, de las IDL y de partículas residuales de los quilomicrones con un alto potencial aterogénico. Además, hay un elevado predominio en el plasma de la subclase de LDL «pequeñas y densas», que son también fuertemente aterogénicas. El trasplante temprano es la mejor terapéutica, aunque los glucocorticoides y la ciclosporina después del mismo pueden contribuir a la persistencia de alteraciones del perfil lipoproteico.

El tratamiento consiste en la práctica de ejercicio físico aeróbico, para disminuir la resistencia a la insulina, y las medidas dietéticas generales de tratamiento de las dislipemias. La administración de estatinas es eficaz en la prevención de la enfermedad cardiovascular en los estadios tempranos de la insuficiencia renal crónica, mientras que su efectividad parece muy limitada en los estadios avanzados en diálisis. Si por razón de la alteración lipoproteica se utilizaran fibratos, deberían administrarse en días alternos y sólo a mitad de la dosis habitual.

La hipercolesterolemia por aumento del LDL-colesterol es la alteración lipídica más frecuente del síndrome nefrótico. La pérdida urinaria de proteínas estimula la síntesis de LDL y se acompaña de una actividad deficiente de los receptores LDL en los pacientes con este síndrome. La concentración de HDL-colesterol suele ser normal o baja debido a una disminución de la LCAT por pérdidas urinarias de la enzima. A medida que aumenta la proteinuria, las concentraciones elevadas de LDL-colesterol también pueden acompañarse de un aumento de lipoproteínas ricas en triglicéridos por una disminución de su catabolismo. Las estatinas revierten las alteraciones de las lipoproteínas que contienen apo-B (LDL y VLDL), con reducción de la tasa de síntesis de las LDL y aumento del catabolismo de las VLDL. El desarrollo de la dislipemia del síndrome nefrótico es independiente de la enfermedad renal de base, y contribuye al elevado riesgo cardiovascular de estos pacientes.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

FÁRMACOS

Los fármacos capaces de inducir hiperlipidemias se han incluido en el cuadro 220-1 y aquí sólo se describirán los de mayor importancia en la práctica clínica.

Hormonas sexuales femeninas

El efecto más común de los estrógenos es el aumento de la concentración plasmática de triglicéridos debido a un incremento de la producción hepática de VLDL y también un aumento de las HDL a causa de la disminución de la actividad de la lipasa hepática. Los estrógenos administrados en el contexto del tratamiento hormonal sustitutivo en la menopausia disminuyen la concentración plasmática de LDL-colesterol debido a que inducen un aumento en la actividad de los receptores hepáticos para las LDL. Por otra parte, los progestágenos pueden favorecer un aumento del LDL-colesterol y en parte pueden contrarrestar el efecto de los estrógenos sobre los triglicéridos y sobre el HDL-colesterol. Aunque el tratamiento hormonal sustitutivo en la mujer menopáusica mejora el perfil lipoproteico hay que destacar que estos cambios no se acompañan de una disminución de la morbimortalidad cardiovascular, y en el caso de las mujeres con enfermedad coronaria previa la aumentan. Por estas razones, está formalmente contraindicado el tratamiento hormonal sustitutivo con la finalidad de prevenir la enfermedad cardiovascular.

Fármacos antihipertensivos

Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar los triglicéridos y el LDL-colesterol y disminuir la concentración de HDL-colesterol. Sin embargo, a largo plazo y a las dosis bajas usualmente utilizadas en el tratamiento de la hipertensión arterial los diuréticos no modifican los lípidos plasmáticos. Los betabloqueantes pueden inducir un aumento moderado de los triglicéridos y una disminución del HDL-colesterol, pero los selectivos y especialmente los que presentan actividad simpaticomimética intrínseca no modifican el perfil lipoproteico. Por su parte, los alfabloqueantes muestran un discreto efecto beneficioso al disminuir las concentraciones de LDL-colesterol, y los bloqueantes de los canales del calcio tienen un efecto neutro sobre los lípidos plasmáticos.

Antirretrovirales

El tratamiento antirretroviral compuesto por combinaciones de fármacos que incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y nucleótidos (ITIANt), inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) e inhibidores de la proteasa viral (IP) se asocia con un aumento en la incidencia de factores metabólicos de riesgo como la resistencia a la insulina y alteraciones del perfil lipídico y de la grasa corporal. En este sentido, la dislipemia en sujetos con infección por el HIV-1 que reciben tratamiento antirretroviral puede estar presente en el 80% de los casos, y se caracteriza por una baja concentración de HDL-colesterol, triglicéridos aumentados, presencia de partículas LDL «pequeñas y densas», junto con incrementos variables de colesterol total y LDL-colesterol (tabla 220-7). Los IP clásicos y los análogos de la timidina son los fármacos con un peor perfil metabólico. Los IP inhiben de forma selectiva la degradación proteosómica de la apo-B, aumentan la síntesis de las VLDL e incrementan la concentración plasmática de triglicéridos, particularmente el ritonavir, el lopinavir y el tipranavir. El atazanavir, el saquinavir y el darunavir son los que ofrecen un perfil lipídico más favorable. Por su parte, los ITIAN afectan al metabolismo

Tabla 220-7 Impacto de la terapia antirretroviral en el perfil lipídico

FAMILIA	FÁRMACO	CT	LDL-C	HDL-C	TG
ITINAN	Nevirapina	↑	↑	↑	↓
	Efavirenz	↑	↑	↑	↑
	Etravirina	↑	SC	↑	↑
	Rilpivirina	SC	SC	SC	SC
ITIAN	Estavudina	↑	↑	↓	↑
	Zidovudina	↑	SC	↑	↑
	Lamivudina	↑	SC	↑	↑
	Abacavir	SC	SC	↓	SC
	Abacavir/lamivudina	↑	SC	↑	↑
	Abacavir/lamivudina/zidovudina	↑	SC	↑	↑
	Didanosina	SC	SC	↓	↑
	Emtricitabina	↑	SC	↑	↑
	Tenofovir	SC	SC	SC	SC
II	Raltegravir	SC	SC	SC	SC
IP	Indinavir	↑	↑	SC	↑
	Nelfinavir	↑	↑	SC	SC
	Saquinavir	↑	↑	↓	↑
	Lopinavir/ritonavir	↑	↑	SC	↑
	Fosamprenavir	↑	↑	SC	↑
	Atazanavir	SC	SC	SC	SC
	Darunavir/ritonavir	↑	↑	SC	↑
	Ritonavir (dosis completa)	↑	↑	SC	SC
Inhibidores de fusión/entrada	Enfuvirtida	SC	SC	SC	SC
	Maraviroc	SC	SC	SC	SC

CT: colesterol total; HDL-c: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; II: inhibidores de la integrasa; IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; LDL-c: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; SC: sin cambios; TG: triglicéridos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

lipídico por un mecanismo de toxicidad mitocondrial, cuya intensidad depende del tipo de fármaco. Así, la estavudina incrementa el colesterol plasmático y la trigliceridemia, que disminuyen tras su sustitución por el abacavir o el tenofovir. En cuanto a los ITINAN, la nevirapina y el efavirenz pueden inducir un aumento del HDL-colesterol secundario a un incremento de la síntesis hepática de apo-A-I. Aunque se han descrito elevaciones de los triglicéridos con los ITINAN, la hipertrigliceridemia de los IP mejora cuando estos son reemplazados por la nevirapina o el efavirenz. Los ITINAN de segunda generación como la etravirina y la rilpivirina alteran los lípidos en menor medida que sus predecesores. Los inhibidores de la entrada/fusión (enfuvirtida, maraviroc) y de la proteína integrasa del HIV (raltegravir) tienen un efecto neutro en el perfil lipídico, y pueden incluso mejorarlo al cambiar a estos fármacos desde otros con peor perfil. Antes de iniciar el tratamiento antirretroviral se recomienda evaluar el riesgo cardiovascular del paciente con infección por el HIV-1 para escoger el esquema terapéutico más favorable desde el punto de vista metabólico.

El tratamiento dietético y los cambios en el estilo de vida tienen una eficacia limitada sobre la lipodistrofia y las alteraciones de las lipoproteínas plasmáticas. Dado que en ocasiones la hipertrigliceridemia puede ser importante y con riesgo de desencadenar un episodio de pancreatitis aguda, debe considerarse en estos casos la administración de un fibrato. La indicación para iniciar tratamiento con estatinas vendrá dada de acuerdo con los criterios del tratamiento general de las dislipemias. La administración de estatinas en los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral conlleva un mayor riesgo de interacciones farmacológicas (tabla 220-8), ya que la metabolización por la vía del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) puede ser común a ambos grupos farmacológicos. Desde un punto de vista práctico, la lovastatina y la simvastatina están contraindicadas; la pravastatina y fluvastatina pueden utilizarse con seguridad, pero su principal limitación radica en su baja potencia reductora del LDL-colesterol en comparación con las otras estatinas. Por lo que hace referencia a las estatinas más potentes, la atorvastatina puede utilizarse con precaución en dosis submáxima, la rosuvastatina no debe sobrepasar la dosis de 10 mg/día, y la pitavastatina no tiene limitación de dosis y puede constituir una buena alternativa para este colectivo de pacientes. Como norma general es aconsejable iniciar la terapia con estatinas en dosis bajas y titular la dosis en función de la eficacia y/o efectos adversos. Si se tiene en cuenta que, en ocasiones, puede ser necesario asociar un fibrato a una estatina, habrá que escoger el fenofibrato y ser extremadamente estrictos para detectar cuanto antes las posibles manifestaciones de daño muscular. Por otra parte, la utilización de ezetimiba, en monoterapia o asociada a otros hipolipemiantes, podría ampliar las posibilidades terapéuticas de estos enfermos.

Tabla 220-8 Principales interacciones entre las estatinas y los fármacos antirretrovirales

ESTATINA	ANTIRRETROVIRALES	RECOMENDACIÓN
Atorvastatina	Tipranavir + ritonavir Telaprevir	Evitar
	Lopinavir + ritonavir	Utilizar con precaución y en la dosis más baja posible
	Darunavir + ritonavir Fosamprenavir Fosamprenavir + ritonavir Saquinavir + ritonavir Nelfinavir	No sobrepasar la dosis de 20 mg/día
Fluvastatina		No hay datos disponibles
Lovastatina	Inhibidores de proteasa-HIV Boceprevir Telaprevir	Contraindicado
Pitavastatina	Atazanavir ± ritonavir Darunavir + ritonavir Lopinavir + ritonavir	No limitación de dosis
Pravastatina	Darunavir + ritonavir Lopinavir + ritonavir	No limitación de dosis
Rosuvastatina	Atazanavir ± ritonavir Lopinavir + ritonavir	Limitación de dosis a 10 mg/día
Simvastatina	Inhibidores de proteasa-HIV Boceprevir Telaprevir	Contraindicado

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Feinstein MJ, Achenbach CJ, Stone NJ, Lloyd-Jones DM. A systematic review of the usefulness of statin therapy in HIV-infected patients. Am J Cardiol. 2015 Mar 24. pii: S0002-9149(15)00980-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.03.025.

Grupo de expertos del Grupo de Estudio sobre Alteraciones Metabólicas (GEAM); Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS); Grupo de Estudio de Sida. Documento de consenso sobre alteraciones y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enferm Infecc Microbiol Clin 2015;33:40.

Myerson M. Lipid management in human immunodeficiency virus. Cardiol Clin 2015;33:277-98.

Pandya V, Rao A, Chaudhary K. Lipid abnormalities in kidney disease and management strategies. World J Nephrol 2015;4:83-91.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS HIPERLIPEMIAS

R. Carmena Rodríguez

DETECCIÓN DE LAS HIPERLIPEMIAS

Por su condición de factor de riesgo cardiovascular, la detección de las hiperlipemias tiene como finalidad instaurar un tratamiento que contribuya a retrasar o prevenir el desarrollo de la arteriosclerosis y sus complicaciones. La detección y el tratamiento de una hipertrigliceridemia grave (hiperquilomicronemia) ayudarán a evitar el riesgo de pancreatitis aguda y, en el caso de las dislipemias secundarias, su descubrimiento permitirá el diagnóstico de otras enfermedades.

Deben medirse, en ayunas, colesterol total, triglicéridos y HDL-c; el LDL-c se calcula mediante la fórmula de Friedewald si los triglicéridos son inferiores a 400 mg/dL (4,5 mmol/L):

$$\text{LDL-colesterol} = \text{colesterol total} - (\text{HDL-colesterol} + \text{triglicéridos} / 5)$$

Si se utilizan unidades del Sistema Internacional, el denominador de los triglicéridos es 2,2. El LDL-c puede medirse directamente con reactivos comerciales. Para las determinaciones del colesterol total, HDL, LDL, Lp(a) y apo-B no es necesario el ayuno.

Una parte importante del diagnóstico es determinar qué lipoproteínas se encuentran aumentadas o disminuidas y llevar a cabo una clasificación. La propuesta por Fredrickson y la OMS, basada en fenotipos, sigue vigente, aunque está siendo progresivamente reemplazada por la genética molecular.

La detección de una hiperlipemia es un aspecto más de la valoración global del riesgo cardiovascular y deberá complementarse con la anamnesis y la exploración física del paciente, haciendo hincapié en los siguientes puntos:

- *Hábitos personales* en relación con consumo de tabaco y alcohol, dieta, estilo de vida, ejercicio físico, estrés y variaciones del peso corporal.
- *Toma de medicamentos* detallados que puedan influir sobre los lípidos, la glucemia y la presión arterial (betabloqueantes, tiazidas, glucocorticoides, anovulatorios).
- *Antecedentes personales,* con búsqueda de manifestaciones subjetivas de isquemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus y otros procesos causantes de *hiperlipemias secundarias* (hipotiroidismo, síndrome nefrótico, cirrosis biliar primaria).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

- *Antecedentes familiares* de arteriosclerosis, hiperlipemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad. La existencia de enfermedad coronaria en la familia constituye un factor de riesgo para el paciente.

La *exploración física* incluirá la palpación de los pulsos y la determinación de la presión arterial, el peso, la talla y el perímetro abdominal, con especial atención a la presencia de arco corneal (significativo en sujetos de menos de 50 años), xantelasmas, lipemia *retinalis* y xantomas eruptivos, tuberosos o tendinosos.

CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE EL TRATAMIENTO DE LAS HIPERLIPEMIAS

Existen pruebas contundentes de que la elevación del LDL-c guarda una relación directa con la aterosclerosis, especialmente coronaria, y que su reducción con estatinas va seguida de una significativa disminución de la morbimortalidad cardiovascular en prevención primaria y secundaria. No obstante, incluso si se alcanzan los objetivos de LDL-c, persiste un importante riesgo residual atribuido, entre otros factores, a la elevación concomitante de la trigliceridemia y al descenso del HDL-c, frecuente en los pacientes con cardiopatía isquémica o alto riesgo cardiovascular. El tratamiento farmacológico de esta dislipemia mixta no ha proporcionado hasta ahora beneficios tan concluyentes como en el caso de las elevaciones aisladas del LDL-c.
El tratamiento de las hiperlipemias deberá acompañarse de la detección y control de otros factores de riesgo. Algunos, como la diabetes, agravan la hiperlipemia y aumentan el riesgo cardiovascular. Por mecanismos distintos, la obesidad, la hipertensión arterial y el tabaquismo potencian la lesión cardiovascular de las hiperlipemias. Como hipotensores se aconsejan los antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueantes de los receptores AT1 de la angiotensina II y alfabloqueantes, que no afectan negativamente al metabolismo lipídico. La administración oral de estrógenos a la mujer menopáusica reduce los valores de LDL-c y eleva los de HDL, pero puede inducir hipertrigliceridemia, lo que se obvia con los parches transdérmicos.
En ausencia de contraindicaciones, un programa de ejercicio físico aeróbico adaptado a la edad y las condiciones personales del paciente influye favorablemente sobre el sistema cardiovascular, el metabolismo lipídico (con estímulo de la actividad de la LPL, elevación del HDL-c y reducción de la trigliceridemia) y contribuye a controlar el peso corporal.
Los objetivos terapéuticos para los valores deseables de lípidos plasmáticos y reducción del riesgo cardiovascular se exponen al final de este capítulo.

RECOMENDACIONES DIETÉTICAS

La dieta es el principal factor exógeno que influye sobre los lípidos plasmáticos, y el tratamiento inicial de toda dislipemia debe ser la modificación de la dieta.

Aporte calórico

Las dietas hipercalóricas estimulan la producción hepática de triglicéridos y VLDL-apo-B al aumentar el *pool* intrahepático de colesterol esterificado y de ácidos grasos. Es importante ajustar el contenido calórico adecuado a cada paciente; la reducción ponderal en los obesos es una medida muy eficaz para corregir la hipertrigliceridemia y elevar el HDL-colesterol.

Colesterol

La absorción intestinal del colesterol de la dieta es, aproximadamente, del 40%-50%, con amplias oscilaciones (18%-60%) interindividuales y un límite de absorción de unos 700 mg/día. Ello explica que el paso de una dieta rica en colesterol (p. ej., 500 mg/día) a otra de contenido superior no eleve significativamente la colesterolemia. Para el tratamiento de las dislipemias se recomienda que el contenido dietético de colesterol sea inferior a 300 mg/día. Las vísceras, sesos, yema de huevo, carnes grasas y algunos mariscos son fuentes importantes de colesterol dietético. Los esteroles y estanoles vegetales (v. más adelante) compiten por el colesterol de origen animal en su absorción y facilitan el descenso de la colesterolemia.

Grasas de la dieta

Al contrario de lo que ocurre con el colesterol, la capacidad del intestino para absorber la grasa de la dieta es prácticamente del 100%. Por ello, las modificaciones del colesterol dietético dependen sobre todo del contenido de la dieta en grasas saturadas, monoinsaturadas o poliinsaturadas. Las primeras (grasas animales y de aceites de coco y palma) elevan el LDL-colesterol, mientras que las grasas poliinsaturadas (aceites y grasas vegetales y de pescados) lo reducen. La grasa monoinsaturada más importante en nuestra alimentación es el ácido oleico (aceite de oliva), que eleva el HDL-colesterol y reduce el LDL-colesterol, sin modificar la colesterolemia total. Hay dos tipos de ácidos grasos poliinsaturados: los omega 6 (linoleico, aceite de maíz) y los omega 3, en los aceites de lino y de soja (ácido linolénico) y en los pescados y animales marinos. Los aceites de pescado, ricos en ácido eicosapentaenoico (C20:5, omega 3) y docosahexaenoico (C22:6, omega 3), administrados en forma líquida o en cápsulas y en dosis de 2-3 g/día pueden reducir un 40% la trigliceridemia. Los ácidos grasos poliinsaturados y antioxidantes contenidos en los frutos secos se han mostrado beneficiosos en la prevención cardiovascular, con descensos de LDL-colesterol, trigliceridemia, factores procoagulantes, lipemia posprandial y mejora de la función endotelial.
El tipo de estereoisomería *cis-trans* de los ácidos grasos poliinsaturados es importante. Cuando los átomos a los que se unen los carbonos unidos entre sí por un doble enlace se hallan en un mismo lado, se habla de configuración *cis;* y si están en el lado opuesto, se trata del isómero *trans.* La mayoría de los ácidos grasos poliinsaturados sintetizados por animales y plantas son de configuración *cis* y reducen el LDL-c. Las grasas procedentes de rumiantes y las obtenidas en la industria por hidrogenación (margarinas y alimentos elaborados con ellas) contienen ácidos grasos de tipo *trans,* que elevan el LDL-c y deben evitarse.
La dieta no debe contener más de un 30%-35% de las calorías derivadas de las grasas, menos del 8% de las saturadas, 10% de las poliinsaturadas y el resto de las monoinsaturadas. Con una dieta de estas características y con menos de 300 mg/día de colesterol cabe esperar aproximadamente una reducción de la colesterolemia del 10%-15%.

Hidratos de carbono

Su acción sobre la colesterolemia se considera neutra, aunque las dietas muy ricas en hidratos de carbono bajan el HDL-c. El paso de una dieta normal a otra muy rica en hidratos de carbono eleva la trigliceridemia de forma transitoria en la mayoría de los individuos. Con una ingestión de hidratos de carbono dentro de límites habituales (50%-60% del aporte calórico diario) no se observan efectos adversos sobre los lípidos plasmáticos. Respecto al consumo de azúcar, se recomienda que no exceda del 10% de las calorías totales; las bebidas azucaradas están desaconsejadas en sujetos con hipertrigliceridemia.

Fibra dietética

Con este término se designan diversos hidratos de carbono complejos (celulosa, hemicelulosa, lignina, pectina) no digeribles por el intestino humano y que se encuentran sobre todo en las frutas y verduras. Las dietas ricas en fibra reducen el LDL-c y el consumo de hasta 30-40 g/día en la dieta es altamente recomendable. La fibra soluble en agua (*psyllium,* salvado de avena) es bien tolerada y en dosis de 5-10 g/día contribuye a reducir el LDL-c.

Fitosteroles

Los principales fitosteroles (sitosterol, campesterol y estigmasterol) se encuentran en los aceites vegetales y, en menor cantidad, en las verduras, frutas frescas, legumbres y frutos secos. Compiten con la absorción intestinal de colesterol, lo que favorece el descenso de la colesterolemia. Existen preparados comerciales (alimentos funcionales) ricos en fitosteroles en forma de margarinas, aceites, yogur y otras presentaciones. El consumo diario de 2 g de fitosteroles puede reducir el LDL-c en un 7%-10%. No existen datos que avalen su eficacia en la prevención cardiovascular y se desconoce su seguridad a largo plazo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Proteínas

No se ha demostrado que las proteínas de origen animal (caseína) modifiquen significativamente la concentración de lípidos plasmáticos en la especie humana. La proteína de soja posee un efecto hipocolesterolemiante modesto (3%-5%). Se aconseja que el 10%-15% de las calorías de la dieta proceda de proteínas.

Alcohol

El alcohol etílico es una causa importante de hiperlipemia secundaria y contribuye a la aparición de obesidad. La ingesta de etanol produce hipertrigliceridemia, al bloquear la oxidación hepática de ácidos grasos y estimular la lipólisis. Los individuos con alteraciones primarias del metabolismo de los triglicéridos por déficit del aclaramiento plasmático de VLDL son particularmente sensibles al etanol, y su trigliceridemia se eleva incluso con un consumo moderado. El HDL-colesterol puede elevarse modestamente con la ingesta de alcohol. En individuos normales, un consumo moderado de alcohol, hasta 30 g de etanol por día en varones y 20 g en mujeres, no eleva el riesgo coronario ni produce alteraciones lipídicas. Debe recordarse que una copa de vino o 250 mL de cerveza contienen aproximadamente 12 g de etanol.

Otros componentes de la dieta

Las dietas ricas en aceite de oliva virgen, frutos secos, fruta fresca, pescado, verduras, legumbres y otros alimentos ricos en antioxidantes naturales, con un bajo consumo de grasas saturadas (la tradicional dieta mediterránea), influyen favorablemente sobre el perfil lipídico y otros factores de riesgo cardiovascular. Es, además, un tipo de dieta fácil de seguir a largo plazo y sus beneficios y seguridad están avalados por una experiencia secular. La llamada *dieta portafolio,* rica en alimentos con proteína de soja (tofu), fitosteroles, fibras solubles (vegetales, fruta, cebada) y frutos secos (nueces, avellanas y cacahuetes), consigue reducciones del LDL-c similares a las obtenidas con la dieta mediterránea. Sin embargo, al ser una dieta estricta y prácticamente vegetariana, su seguimiento a largo plazo es difícil y abundan los abandonos.

El café hervido, como se consume en Escandinavia, contiene cafestol y otros diterpenos y eleva el LDL-c. En cambio, el café filtrado o instantáneo no contiene esos compuestos y carece de efecto sobre la colesterolemia. La administración de cápsulas con polvo de ajo puede reducir la colesterolemia hasta un 9%. Las monacolinas, principio activo de la levadura roja del arroz utilizada en China como colorante y condimento, reducen moderadamente el LDL-c por un mecanismo de inhibición de la HMG-CoA reductasa similar a las estatinas, aunque con menor eficacia. Se ha empleado en sujetos intolerantes a estatinas. Su seguridad a largo plazo no está demostrada.

INDICACIONES DE TERAPIA FARMACOLÓGICA

Con el tratamiento dietético cabe esperar una reducción de la colesterolemia del 10%-15% sobre las cifras basales; es mayor la respuesta de los triglicéridos. Si tras 6-8 semanas de dieta no se han alcanzado los objetivos terapéuticos correspondientes al nivel de riesgo global del paciente recogido en la tabla 220-9, se añadirá un tratamiento farmacológico. En los sujetos de alto riesgo, el tratamiento farmacológico se pautará desde el principio, junto con la dieta. En la tabla 220-10 se exponen los objetivos que deben alcanzar los enfermos con alto riesgo cardiovascular y en la tabla 220-11 se resumen las indicaciones terapéuticas para los principales tipos de hiperlipoproteinemias primarias.

Inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A-reductasa (estatinas)

Forman el grupo de hipolipemiantes (lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina) más utilizados debido a su potente capacidad para reducir el colesterol LDL y a su buena tolerancia. Numerosos estudios controlados han demostrado contundentemente que la monoterapia con estatinas reduce el LDL-c y disminuye significativamente los accidentes coronarios mortales y no mortales, accidentes cerebrovasculares y la mortalidad total. Todo ello en prevención primaria y secundaria, en diabéticos y no diabéticos y sin diferencias de sexo ni límite de edad. Son igualmente eficaces en sujetos con elevaciones modestas del LDL-c y en los que padecen una hipercolesterolemia grave. Aproximadamente, por cada 39 mg/dL (1,0 mmol/L) de descenso del LDL-c, las estatinas reducen en un 25% el riesgo de accidentes cardiovasculares mayores.

Actúan inhibiendo competitivamente, de forma parcial y reversible, la HMG-CoA-reductasa, enzima limitante de la síntesis hepática de colesterol. Como consecuencia, se activa la síntesis de receptores LDL y aumenta el aclaramiento de las LDL circulantes, reduciéndose su concentración plasmática. La producción hepática de VLDL y apo-B disminuye, especialmente con las estatinas más potentes (atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, pitavastatina), contribuyendo al descenso de las LDL al faltar sus partículas precursoras.

La respuesta terapéutica es dosis dependiente y las dosis recomendadas oscilan (según la estatina) desde 2 hasta un máximo de 80 mg/día. En líneas generales, y dependiendo de la estatina y de la dosis, la colesterolemia total disminuye en un 20%-40% y el LDL-c, en un 25%-60%.

Tabla 220-9 Valores deseables de colesterol LDL según el riesgo cardiovascular calculado con las tablas SCORE[a]

RIESGO	VALOR
Riesgo bajo	No se establecen niveles de recomendación, sólo para la intervención farmacológica. Podrían establecerse como ideales los mismos que con riesgo moderado
Riesgo moderado SCORE de > 1 hasta ≤ 5%	< 115 mg/dL
Riesgo alto SCORE de ≥ 5% hasta < 10%	< 100 mg/dL
Riesgo muy alto SCORE ≥ 10% ECV establecida, DM2, DM1 con microalbuminuria, IRC	< 70 mg/dL o una reducción del 50% del valor basal En grupos especiales de sujetos con muy alto riesgo cardiovascular se podría considerar descender a niveles ≈50 mg/dL[b]

[a]SCORE: sistema de predicción del riesgo de sufrir un accidente cardiovascular mortal en los próximos 10 años teniendo en cuenta la edad, el sexo, el tabaquismo, la presión arterial y los valores de colesterol plasmático. Existen tablas para la predicción para regiones de Europa con alto y bajo riesgo (v. Reiner Z, Catapano A et al. Eur Heart J 2011).
[b]Basándose en los resultados del estudio IMPROVE-IT asociando 40 mg/día de simvastatina y 10 mg de ezetimiba.
DM1: diabetes mellitus de tipo 1; DM2: diabetes mellitus de tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; IRC: insuficiencia renal crónica.

Tabla 220-10 Objetivos terapéuticos de lípidos y lipoproteínas plasmáticas en sujetos de alto riesgo cardiovascular

	LDL-C (mg/dL)	SIN HDL-C (mg/dL)	APO-B (mg/dL)
Diabéticos con ECV establecida o con más de un factor de riesgo CV	< 70	< 100	< 80
Diabéticos sin ECV establecida y ningún otro factor de riesgo CV y No diabéticos sin ECV establecida, pero con dos o más factores de riesgo CV	< 100	< 130	< 90

CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular.
Tomado de Brunzell JD et al. Consensus ADA. Am Coll Cardiol Diabetes Care 2008; 31: 811-22.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 220-11 Esquema terapéutico de las hiperlipoproteinemias primarias[a]

TIPO DE HIPERLIPOPROTEINEMIA PRIMARIA	TRATAMIENTO
Hipercolesterolemia familiar homocigota	Plasmaféresis, lomitapida, mipomersén[b], inhibidores de PCSK9, estatinas
Hipercolesterolemia familiar heterocigota	Estatinas, inhibidores de PCSK9, asociación con ezetimiba o resinas de intercambio
Hipercolesterolemia poligénica	Estatinas, asociación con ezetimiba o resinas
Hiperlipemia familiar combinada	Estatinas, asociación con fibratos (fenofibrato) o ezetimiba
Disbetalipoproteinemia familiar	Fibratos, estatinas
Hipertrigliceridemia familiar	Fibratos, ácidos grasos omega 3, estatinas

[a]El tratamiento puede pautarse como monoterapia o mediante combinación de dos o tres fármacos. El fármaco de elección en cada caso es el citado en primer lugar.
[b]El mipomersén solamente está aprobado en EE. UU.

Según la estatina, los triglicéridos pueden descender un 10%-40% y el HDL-c elevarse un 5%-10%. Las estatinas son, en general, bien toleradas. El efecto secundario más frecuente (≤ 10%-20%) son las mialgias, generalmente simétricas y en piernas, acompañadas o no de elevación de la CPK. Raras veces (0,1%) aparece una miopatía, con debilidad muscular y elevación de la CK hasta 10 veces por encima de sus límites normales. Esta complicación es más frecuente (0,9%) en dosis máxima (80 mg/día) de simvastatina, ampliamente metabolizada a través del citocromo P450 3A4, y ocurre sobre todo en los primeros 12 meses del tratamiento, indicando una predisposición genética. La asociación a ciclosporina, gemfibrozilo, macrólidos, amiodarona, antifúngicos, antirretrovirales, ingesta de zumo de pomelo, consumo elevado de alcohol o ejercicio físico intenso eleva las probabilidades de aparición de miopatía, que puede complicarse con rabdomiólisis y necrosis tubular aguda. No es necesario monitorizar regularmente la CK, pero sí debe hacerse si aparecen dolores musculares suspendiendo la administración de estatinas. Los efectos secundarios hepáticos son menos frecuentes (2%), con discreta y transitoria elevación de las transaminasas, siendo recomendable la monitorización de estas enzimas a las 6 semanas de iniciar el tratamiento, a los 3 meses y luego anualmente; no es necesario interrumpir la medicación, salvo si se triplican las cifras normales, hecho que ocurre en menos del 2% de los casos. La elevación es reversible al interrumpir la estatina y no se han descrito casos de hepatitis crónica. La incidencia de nuevos casos de diabetes está descrita con estatinas potentes y en dosis altas en sujetos con componentes del síndrome metabólico y en prediabéticos. Sin embargo, la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas en población diabética supera ampliamente el posible efecto sobre la homeostasis glucémica y no se considera un obstáculo para interrumpirlas.

Su indicación terapéutica son las hiperlipoproteinemias con predominio de la elevación del LDL-c (fenotipo IIA). Constituyen el fármaco de elección en la hipercolesterolemia familiar heterocigota y en la prevención y tratamiento de la cardiopatía isquémica en sujetos de riesgo. Estudios con ecografía intravascular han mostrado la capacidad de las estatinas para inducir regresión de la aterosclerosis coronaria. También reducen la morbimortalidad cardiovascular en las hiperlipemias mixtas, como la hiperlipemia familiar combinada y la dislipemia diabética. Al ser su eliminación preponderantemente biliar, pueden emplearse en la insuficiencia renal crónica y el síndrome nefrótico. Las estatinas están contraindicadas en el embarazo.

La asociación de estatinas con otros hipolipemiantes incrementa y amplía sus efectos sobre el metabolismo lipídico. La asociación con ezetimiba, disponible en un mismo preparado, se tolera bien, no ofrece problemas de seguridad, permite alcanzar descensos adicionales del LDL-colesterol y reducir significativamente los accidentes cardiovasculares. Un reciente estudio de prevención secundaria utilizando la asociación de ezetimiba con simvastatina corrobora estos hallazgos y refuerza la importancia de reducir el LDL-colesterol. La asociación con fibratos ha mostrado, en algunos estudios, una discreta reducción de morbimortalidad cardiovascular en subgrupos con dislipidemia mixta. Para la combinación con fibratos se recomienda únicamente el fenofibrato, con vigilancia por el riesgo de miopatía. Combinadas con ácido nicotínico o con resinas de intercambio, mejoran el perfil lipídico, pero no hay suficientes pruebas de su beneficio cardiovascular y la tolerancia es reducida.

Fibratos

Los disponibles en España son bezafibrato, fenofibrato y gemfibrozilo. Actúan a través de los receptores intranucleares conocidos como *PPAR-α,* para estimular la actividad de la LPL y reducir la síntesis de apo-C_{III}, lo que favorece la hidrólisis de partículas ricas en triglicéridos y la cesión de colesterol de las VLDL a las HDL. Su principal efecto consiste en disminuir las concentraciones plasmáticas de VLDL y triglicéridos en un 30%-40% o más, en tanto que sus efectos sobre las LDL son variables; los valores de HDL-colesterol pueden aumentar un 8%-12%. La fibrinogenemia suele disminuir y, en el caso del fenofibrato, también la uricemia.

El más utilizado es el fenofibrato, que puede asociarse a estatinas, y la dosis del compuesto micronizado es de 145 mg/día. Los fibratos generalmente se toleran bien; sus efectos secundarios incluyen intolerancia digestiva, potenciación del efecto de los cumarínicos y elevaciones (2% de casos) de las transaminasas y de la CK, rara vez acompañadas de miopatía. Pueden inducir leves elevaciones plasmáticas de creatinina y homocisteína, que son reversibles. Su importante eliminación renal desaconseja su empleo para tratar la hiperlipemia secundaria a nefropatías.

Sus principales indicaciones son la disbetalipoproteinemia familiar (tipo III), las hipertrigliceridemias primarias (tipos IV y V), la hiperlipemia familiar combinada con fenotipo IIB o IV y la dislipemia diabética. En las hipertrigliceridemias graves se recomienda asociarlos a ácidos grasos omega 3. La monoterapia con fibratos no está actualmente considerada como de primera elección en la prevención del riesgo cardiovascular. Varios metaanálisis han mostrado que la eficacia de los fibratos para reducir accidentes cardiovasculares es notablemente inferior (aproximadamente un 13%) a la de las estatinas. El grupo en que se ha observado una reducción de morbimortalidad cardiovascular, con asociación de fenofibrato y simvastatina, es el de pacientes diabéticos de tipo 2 con triglicéridos superiores a 204 mg/dL (2,3 mol/L) y HDL-c inferior a 34 mg/dL (0,88 mmol/L). La indicación más aceptada para el tratamiento combinado de fenofibrato y estatinas sería, por tanto, la dislipemia mixta de la diabetes mellitus de tipo 2.

Resinas de intercambio

Grupo de sustancias (colestiramina, colestipol, colesevelam) que se fijan, en el intestino delgado, a los ácidos biliares y al colesterol, interrumpiendo la circulación enterohepática. La excreción fecal de ácidos biliares aumenta entre 3 y 15 veces y el *pool* hepático de colesterol se reduce, lo que induce la síntesis de receptores LDL y acelera el aclaramiento plasmático de estas lipoproteínas, disminuyendo hasta un 20% el colesterol LDL. Estimulan la producción de incretinas a nivel intestinal y pueden contribuir a mejorar el control glucémico de los diabéticos. Suelen provocar frecuentes intolerancias digestivas (estreñimiento, flatulencia, náuseas), siendo el colesevelam la resina mejor tolerada. También interfieren en la absorción de algunos fármacos (ácido fólico, tiroxina, digoxina, cumarínicos y vitaminas liposolubles), que deben administrarse 2 h antes o después de la toma de las resinas. Su indicación son las hipercolesterolemias y pueden asociarse a estatinas o ezetimiba. Están contraindicadas en las hipertrigliceridemias. El efecto de la monoterapia con resinas sobre el riesgo cardiovascular es modesto, pero asociadas a estatinas reducen las lesiones ateromatosas valoradas por coronarioangiografía. La monoterapia con resinas puede utilizarse en el embarazo, aunque su tolerancia digestiva es reducida.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Ezetimiba

Es un inhibidor selectivo de la absorción intestinal del colesterol dietético y biliar, sin efecto sobre la absorción de las grasas ni vitaminas liposolubles y con mínima circulación sistémica. Actúa bloqueando la proteína transportadora de colesterol (NPC1L1) en la superficie del enterocito y eleva las pérdidas fecales de colesterol, sitosterol y campesterol. Produce depleción del *pool* intrahepático de colesterol, ocasionando un descenso del LDL-colesterol (15%-18%), con ligeros descensos de la trigliceridemia y elevaciones del HDL-colesterol. Carece de interacciones farmacológicas importantes y se administra en dosis única diaria de 10 mg. Asociada a una estatina, ezetimiba potencia significativamente (≤ 20%) el efecto reductor sobre el LDL-c, permitiendo utilizar dosis más bajas de estatinas. Existen preparados combinando ezetimiba con dosis variables de simvastatina (10-40 mg) y atorvastatina (10-80 mg) que facilitan la administración de un comprimido al día. El uso de esta combinación, comparada con monoterapia con simvastatina, en sujetos con enfermedad coronaria ha mostrado recientemente (estudio IMPROVE IT) una significativa reducción de accidentes cardiovasculares al descender el LDL-c a valores cercanos a los 50 mg/dL. Otros ensayos, con la misma asociación, mostraron en pacientes con estenosis aórtica y en sujetos con insuficiencia renal crónica un descenso significativo de incidencia de nuevos accidentes cardiovasculares. Hasta que se disponga de fármacos más potentes actualmente en estudio, la triple terapia (estatina + ezetimiba + colesevelam) es una alternativa para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigota. La ezetimiba puede usarse en monoterapia para tratar la hipercolesterolemia familiar en la edad infantil.

Ácido nicotínico

En dosis farmacológicas es un eficaz agente hipolipemiante de amplio espectro, ya que reduce los valores de VLDL, LDL, apo-B y Lp(a), elevando los de HDL. Actúa a nivel hepático y del tejido adiposo, disminuyendo el flujo de ácidos grasos hacia el hígado. Los triglicéridos disminuyen hasta el 40% y el LDL-colesterol, el 20%, mientras que el HDL-c puede elevarse hasta 35%. Su principal efecto secundario son crisis de sofocación *(flush)* facial. Recientes estudios (AIM-HIGH, HPS-2-THRIVE) utilizando ácido nicotínico o su combinación con laropiprant (antagonista del receptor D2 de prostaglandinas en la piel) no han mostrado beneficio cardiovascular alguno, por lo que el empleo del ácido nicotínico en la terapia hipolipemiante está actualmente cuestionado y en desuso.

Inhibidores de PCSK9

Constituyen un nuevo y prometedor grupo de fármacos que proporcionan una significativa reducción de las concentraciones de LDL-c. La PCSK9 *(proprotein convertase subtilisin kexin type 9)* es una proteasa de síntesis hepática que, extracelularmente, se une al receptor de LDL conduciéndolo al interior del hepatocito y facilitando su degradación por los lisosomas. Se interrumpe así el reciclaje del receptor y disminuye su número en la membrana celular. Al faltar receptores, el aclaramiento de las partículas LDL disminuye y el LDL-c en plasma se eleva. La síntesis de PCSK9 se estimula siempre que aumente el contenido hepático en colesterol, protegiendo así la homeostasis del *pool* de colesterol. El empleo de estatinas, que eleva el colesterol intrahepático, eleva también la síntesis de PCSK9, verdadero freno a la acción hipocolesterolemiante de las estatinas. Las mutaciones con pérdida de función del gen *PCSK9* se asocian con valores muy bajos del LDL-c y reducción significativa del riesgo cardiovascular; a la inversa, mutaciones con ganancia de función se asocian con una de las formas autosómicas dominantes de hipercolesterolemia y riesgo cardiovascular. Con estas premisas se han desarrollado varios anticuerpos plenamente humanizados contra la PCSK9, tres de los cuales (alirocumab, evolocumab y bococizumab) se encuentran actualmente en estudios de fase III. Su administración es por vía subcutánea, generalmente cada 2 semanas, como monoterapia o asociados a estatinas o ezetimiba, alcanzando entonces descensos de LDL-colesterol de hasta el 75%. Su eficacia depende de la existencia de receptores LDL. Sus indicaciones son los heterocigotos HF y los casos de homocigotos que conserven al menos un 20% de actividad de receptores. Los sujetos intolerantes a estatinas y los de alto riesgo que no alcancen las dianas terapéuticas con estatinas y otros fármacos son otro grupo que se beneficiará del tratamiento con inhibidores de PCSK9. Hasta el momento, su tolerancia y seguridad se considera buena, salvo reacciones alérgicas limitadas al punto de inyección. Resultados preliminares de ensayos con estos fármacos han demostrado una tendencia a reducir la morbimortalidad cardiovascular. Alirocumab y evolocumab han sido recientemente aprobados en EE. UU. y en Europa para su uso en adultos heterocigotos HF que, en dosis máximas toleradas de estatinas, no alcanzan los valores diana de LDL-colesterol, también para los intolerantes a estatinas y en los homocigotos HF.

Otros fármacos

La lomitapida es un inhibidor de la proteína microsomal transportadora de triglicéridos (MTP), que bloquea la producción hepática e intestinal de las VLDL reduciendo así las concentraciones plasmáticas de LDL y apo-B. Su administración es diaria por vía oral y su aprobación en Europa queda restringida a pacientes homocigotos HF, en quienes se consiguen descensos del LDL-colesterol del 40%. Puede asociarse a estatinas que no se metabolicen por la vía del citocromo P450 3A4, como rosuvastatina, pitavastatina o pravastatina. En una tercera parte de los pacientes se observa elevación de transaminasas y en un 8%, esteatosis hepática, por lo que su empleo obliga a una cuidadosa monitorización hepática.

El mipomersén es un oligonucleótido antisentido de administración parenteral que reduce la síntesis de apo-B en el hígado, interfiere con la síntesis de VLDL y provoca una disminución del 35%-40% del LDL-c circulante. Como en el caso anterior, es frecuente la elevación de las transaminasas y existe riesgo de esteatosis hepática. Su uso para el tratamiento exclusivo de homocigotos HF está aprobado en EE. UU., pero no en Europa.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LAS HIPERLIPEMIAS

Los *objetivos terapéuticos* dependerán del riesgo cardiovascular en cada paciente. Los sujetos con enfermedad cardiovascular conocida (infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, ictus, arteriopatía periférica), los diabéticos de tipo 2 o de tipo 1 con microalbuminuria y los pacientes con insuficiencia renal crónica se encuentran ya en una situación de alto riesgo cardiovascular y requieren tratamiento intensivo de la dislipemia y del resto de los factores de riesgo.

Para la población aparentemente sana, siguiendo las guías de sociedades científicas como la *European Atherosclerosis Society*/*European Society of Cardiology* (EAS/ESC) y la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), entre otras, se recomienda calcular el riesgo cardiovascular global utilizando las tablas SCORE, estimando el riesgo de sufrir un accidente cardiovascular mortal en los próximos 10 años. Un valor igual o superior al 5% es considerado de alto riesgo y exige tratamiento intensivo situando al colesterol LDL como diana principal. El LDL-colesterol ha sido el parámetro lipídico más estudiado en estudios prospectivos de intervención con dieta y fármacos (fundamentalmente estatinas), habiéndose demostrado que su reducción va seguida de un descenso significativo del riesgo cardiovascular. La tabla 220-9 muestra los objetivos de LDL-colesterol según los niveles de riesgo con las tablas SCORE propuestos por las sociedades científicas antes aludidas. La tabla 220-10 muestra los objetivos terapéuticos propuestos por la *American Diabetes Association* (ADA) y el *American College of Cardiology* (ACC) para sujetos de alto riesgo. Aquí, junto con el LDL-colesterol se incluyen parámetros que reflejan la cantidad de lipoproteínas aterógenas circulantes, como apo-B y colesterol no HDL (el que resulta de restar a la cifra de colesterol total la del HDL colesterol). Hasta ahora no se han establecido objetivos terapéuticos para el colesterol HDL o los triglicéridos basados en resultados de ensayos clínicos. El consenso más aceptado fija el objetivo para la trigliceridemia en conseguir valores por debajo de 150 mg/dL (1,7 mmol/L). Para el colesterol HDL se postula alcanzar valores superiores a 50 mg/dL (1,2 mmol/L) en mujeres y mayores de 40 mg/dL (1,0 mmol/L) en hombres.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovas-

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

cular events: a meta-analysis of statin trials. J Am Coll Cardiology 2014;64: 485-94.

Carmena R, Ascaso JF. Tratamiento integral de la dislipidemia diabética: beneficios y nuevas alternativas terapéuticas. Med Clin (Barc) 2010;134:406-11.

Grundy SM, Arai H, Barter P, Bersot T, Betteridge DJ, Carmena R, et al. An International Atherosclerosis Society position paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia. J Clin Lipidol 2014;8:29-60.

Müller-Wieland D, Assmann G, Carmena R, Davignon J, Von Eckardstein A, Farinaro E, et al. Treat to target versus dose-adapted statin treatment of cholesterol to reduce cardiovascular risk. Eur J Preventive Cardiol 2015 Jan 16;. pii: 2047487314567001.

Navarese EP, Kołodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia. A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2015;163:40-51.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

GLUCOGENOSIS Y OTRAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Capítulo 221

C. Domínguez Luengo

El metabolismo de los hidratos de carbono es esencial para la producción de la energía celular, así como para la formación y modificación de las glucoproteínas y glucolípidos celulares, de importancia crítica para el desarrollo normal del organismo. Antes de describir las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono es necesario destacar su importancia y la necesidad de que esté estrechamente regulado. Por una parte, la glucosa es el sustrato de la glucólisis, única vía para obtener energía (ATP) en condiciones de anaerobiosis o en ausencia de mitocondrias, como ocurre en los hematíes. Además, la glucosa es la principal fuente energética del cerebro, por lo que una disminución de la glucosa disponible puede dañarlo gravemente. Esto justifica los complejos mecanismos de control que el hígado ha desarrollado para mantener una glucemia constante. La mayoría de los hidratos de carbono de la dieta provienen del almidón, la sacarosa y la lactosa, que son hidrolizados a monosacáridos libres, glucosa, fructosa y galactosa, en la pared intestinal. La galactosa y la fructosa son rápidamente metabolizadas por el hígado y convertidas en glucosa. Este metabolismo no está sujeto a regulación. La glucosa es la fuente de energía que asegura el mantenimiento de las necesidades vitales de células y tejidos. Sin embargo, el hígado sólo emplea una mínima parte de la glucosa para obtener energía, ya que para ello consume principalmente ácidos grasos. Su función fundamental es la conservación de la concentración plasmática de glucosa. Cuando esta aumenta, por ejemplo tras la ingestión, o no se necesita directamente para la producción de energía, el hígado y el músculo captan glucosa y la almacenan en forma de glucógeno, que es una reserva energética. Cuando la glucemia disminuye, como ocurre en el ayuno, el hígado libera glucosa a la sangre en beneficio del cerebro, los hematíes y otros tejidos que dependen casi exclusivamente de la glucosa para generar ATP. Esta glucosa proviene de la hidrólisis del glucógeno o de la gluconeogénesis a partir de precursores que no son hidratos de carbono (piruvato, lactato, glicerol y algunos aminoácidos). Asimismo, aunque el músculo esquelético utiliza los lípidos como principal fuente energética, ante un alto consumo de glucosa por trabajo muscular se produce un incremento de la degradación del glucógeno a glucosa.

En este capítulo se describen los errores congénitos del metabolismo de los hidratos de carbono más importantes que afectan al metabolismo del glucógeno (glucogenosis), la galactosa y la fructosa.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL GLUCÓGENO

La glucosa es la fuente primaria de energía de la mayoría de las células de los mamíferos y puede ser almacenada para uso posterior en su forma macromolecular, como glucógeno, principalmente en el hígado y en el músculo, que constituye la principal reserva de hidratos de carbono del organismo. El glucógeno es un polisacárido ramificado de alto peso molecular formado por moléculas de glucosa unidas entre sí por enlaces α-1,4 que forman largas cadenas que se ramifican cada 12-18 unidades por enlaces α-1,6; estas uniones confieren a la molécula de glucógeno una estructura arbórea que permite acumular millones de moléculas de glucosa sin variación de la presión osmótica. El glucógeno acumulado en el hígado sirve para mantener la homeostasis de la glucosa en el conjunto del organismo, mientras que el glucógeno muscular proporciona sustratos para la obtención de energía (ATP) durante la contracción muscular. Además del músculo esquelético y el hígado, otros tejidos pueden sintetizar glucógeno, incluyendo el corazón, el riñón, el tejido adiposo y el cerebro. El metabolismo del glucógeno ha sido ampliamente investigado y su regulación hormonal por la insulina, el glucagón y la adrenalina es bien conocida.

Esencialmente, todas las proteínas implicadas en la síntesis y degradación del glucógeno y en su regulación han sido descritas y los defectos genéticos de esas proteínas que afectan a las vías de almacenamiento y utilización del glucógeno dan lugar a un amplio espectro de enfermedades denominadas *glucogenosis,* caracterizadas por la acumulación progresiva de glucógeno de estructura normal o anormal en determinadas células y tejidos y por la gran heterogeneidad clínica y genética. Las vías metabólicas de síntesis y degradación del glucógeno se esquematizan en la figura 221-1. En el proceso de glucogenólisis se produce la degradación de glucógeno hasta glucosa-1-fosfato (G-1-P), precursor de la síntesis de glucógeno y que está en equilibrio con la G-6-P. La G-6-P, para poder liberarse al torrente sanguíneo como glucosa libre y mantener la glucemia, ha de ser transportada al retículo endoplásmico y ser hidrolizada por la glucosa-6-fosfatasa, que es una enzima crucial pero que no se expresa en la mayoría de los tejidos del organismo. Por ejemplo, el músculo y el corazón no tienen actividad G-6-P-asa, por lo que el glucógeno almacenado sólo puede ser utilizado localmente como depósito de energía para la síntesis de ATP.

Las dos principales enzimas del metabolismo del glucógeno, la glucógeno-sintetasa y la fosforilasa, existen en dos formas interconvertibles, activa e inactiva, y están reguladas hormonalmente mediante mecanismos de fosforilación y desfosforilación; esta modificación química de las enzimas permite ajustar las actividades enzimáticas a las fases de ayuno y alimentación. Las enzimas antagonistas presentan una actividad recíproca: en la fase de alimentación la glucógeno-sintetasa está activa en su forma libre, mientras que la glucógeno-fosforilasa, cuya activación produce un incremento en el consumo de reservas energéticas, se mantiene inactiva. En situación de ayuno, la degradación del glucógeno y la gluconeogénesis suministran G-6-P, que es hidrolizada en el hígado para mantener la homeostasis de la glucosa sanguínea. La degradación del glucógeno en el citoplasma la realizan fundamentalmente dos sistemas enzimáticos: la fosforilasa y la enzima desramificante. La fosforilasa b (inactiva) es transformada mediante la fosforilasa-β-cinasa en su forma activa, que hidroliza los enlaces α-1,4-glucosídicos de las cadenas de glucógeno, para dar lugar a una molécula muy ramificada y con cadenas laterales que es hidrolizada por la acción de la amilo-1,6-glucosidasa (enzima desramificante), cuya actividad elimina la estructura residual del glucógeno que se incorpora de nuevo al ciclo degradante. El producto principal de la degradación del glucógeno es la G-1-P y el producto secundario, la glucosa libre. La síntesis de glucógeno se produce exclusivamente en el citoplasma celular, mientras que las dos vías de degradación están localizadas en los lisosomas, donde la enzima lisosómica α-glucosidasa ácida libera glucosa, y en el citoplasma, donde se libera G-1-P mediante la acción sinérgica del sistema fosforilasa y amilo-1,6-glucosidasa.

Las glucogenosis son un grupo de enfermedades causadas por defectos congénitos en el metabolismo del glucógeno que provocan su

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

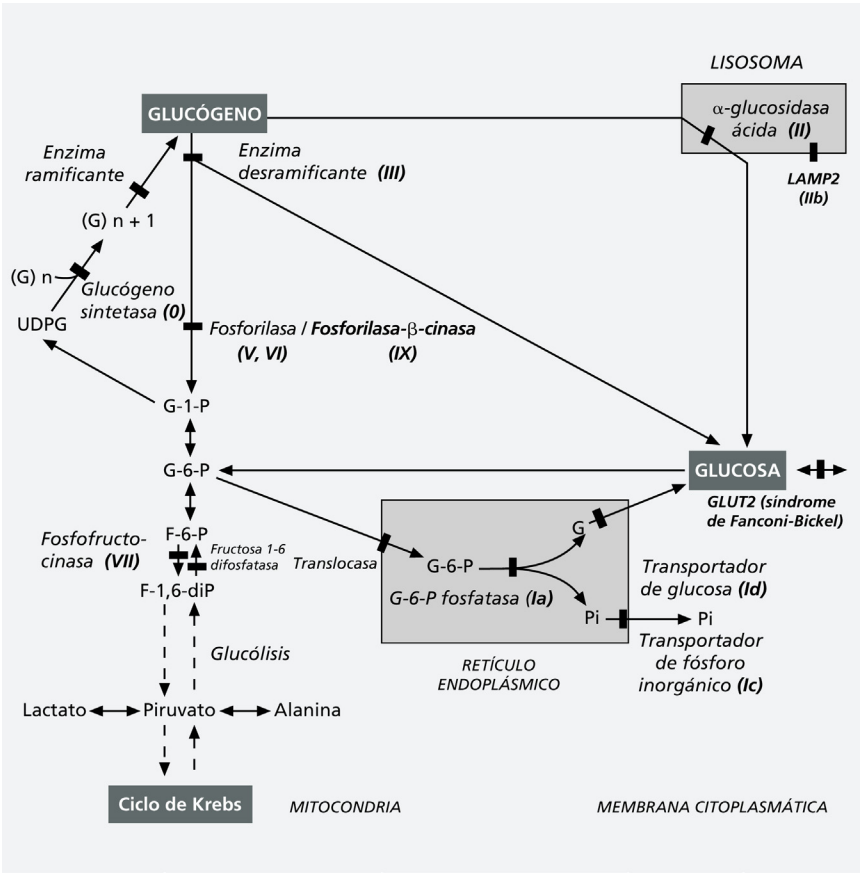


Figura 221-1 Glucogenosis y otras alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono. Los números romanos indican el tipo de glucogenosis causado por la deficiencia de la enzima correspondiente. F-6-P: fructosa-6-fosfato; F-1,6-diP: fructosa-1,6-difosfato; G-1-P: glucosa-1-fosfato; G-6-P: glucosa-6-fosfato; G: glucosa; (G) n: polímero de n moléculas de glucosa; GLUT2: proteína transportadora de glucosa; LAMP2: proteína de membrana lisosómica; UDPG: uridil-difosfoglucosa.

acumulación anormal en diferentes tejidos y/o alteraciones en su estructura molecular, con consecuencias patológicas. El hígado y el músculo son los órganos que resultan más afectados. La incidencia global de las glucogenosis se estima entre 1:20 000–1:40 000 casos de nacidos vivos. Las características clínicas, bioquímicas y genéticas de los trastornos del metabolismo del glucógeno se resumen en la tabla 221-1. El hígado, el músculo y el corazón, con abundantes cantidades de glucógeno, son los tejidos más frecuente y gravemente afectados. Los tipos más frecuentes con afección hepática son las glucogenosis de tipos I, III y IX. Como la homeostasis de la glucosa en plasma deriva del metabolismo de los hidratos de carbono en el hígado, las glucogenosis que afectan al hígado se presentan normalmente con hepatomegalia e hipoglucemia como primera sintomatología clínica. Por el contrario, las glucogenosis con afectación muscular se manifiestan fundamentalmente con intolerancia al ejercicio, calambres musculares, debilidad progresiva e hipomotilidad. La afección del corazón forma parte del cuadro clínico de las glucogenosis de tipos IIa y IIb, es un síntoma frecuente en las glucogenosis III, IV y de los fenotipos graves de los tipos VII y IX. Las glucogenosis que se han relacionado más frecuentemente con manifestaciones en la vida fetal, que incluyen aumento de translucencia nucal o higroma quístico, hidropesía e hipomotilidad, son las de tipos II y IV.

Investigaciones publicadas en la última década han demostrado que alteraciones en los mecanismos de regulación de la síntesis y degradación del glucógeno tienen efectos patogénicos no sólo sobre la homeostasis de la glucosa, como en las complicaciones asociadas a la diabetes (retinopatía, neuropatía y nefropatía), sino que también afectan la división y viabilidad celular. Recientemente, se ha confirmado que la acumulación de glucógeno anormal en las neuronas es la causa de la neurodegeneración en la enfermedad de Lafora, que está emergiendo como una enfermedad por almacenamiento de glucógeno y que revela un papel inesperado de este polisacárido como causante de la enfermedad. La acumulación de glucógeno también se ha observado en otras enfermedades neurodegenerativas (esclerosis lateral amiotrófica) y en cerebros de personas de edad avanzada; sin embargo, la contribución del glucógeno a la etiología de estas patologías no está aún totalmente esclarecida. Además, se ha identificado el glucógeno como un nuevo marcador de senescencia celular.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LA GALACTOSA

Se conocen tres trastornos del metabolismo de la galactosa que producen galactosemia: las deficiencias de galactocinasa, galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa y uridindifosfogalactosa-4-epimerasa. Estos tres errores innatos del metabolismo son de herencia autosómica recesiva y provocan algún tipo de síndrome tóxico. Por ello, es esencial establecer un diagnóstico lo más precozmente posible para poder aplicar un tratamiento rápido.

El metabolismo de la galactosa y sus trastornos tienen particular importancia en el recién nacido, cuya nutrición está basada en la ingesta de leche y de su principal fuente de hidratos de carbono que es el disacárido lactosa. La hidrólisis de la lactosa por la lactasa intestinal la escinde en sus dos componentes, glucosa y galactosa; la combinación de ambos hidratos de carbono proporciona un suplemento completo que permite la obtención de energía de forma inmediata a través de la glucosa y de forma más prolongada a través de la galactosa. La galactosa es metabolizada en el hígado mediante una serie de reacciones enzimáticas que tienen como objetivo su isomerización a glucosa, para su posterior utilización (fig. 221-2). En la primera reacción de las vías del metabolismo de la galactosa se produce la fosforilación de la galactosa a galactosa-1-fosfato por la galactocinasa. En el segundo paso, la galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa es esencial para la obtención de glucosa-1-fosfato y la producción óptima de UDP-galactosa. Finalmente, la conversión de UDP-galactosa a UDP-glucosa es llevada

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 221-1 Características clínicas, bioquímicas y genéticas de los trastornos del metabolismo del glucógeno

TIPO	DEFICIENCIA ENZIMÁTICA	GEN LOCALIZACIÓN HERENCIA	CUADRO CLÍNICO	HALLAZGOS DE LABORATORIO	DIAGNÓSTICO	ÓRGANOS AFECTOS	TRATAMIENTO/ PRONÓSTICO
Glucogenosis de tipo Ia (enfermedad de Von Gierke)	Glucosa-6-fosfatasa-α (G-6-Pasa-α)	*G6PC* 17q21 AR	Hipoglucemia Hepatomegalia Nefromegalia Hiperventilación Facies de muñeca Xantomas Hemorragias frecuentes Estatura baja	Hipoglucemia Acidosis láctica Hiperuricemia Hiperlipemia ↓ función plaquetaria ↑ glucógeno eritrocitario y en órganos y tejidos afectos	Presentación clínica y anomalías bioquímicas Análisis mutacional	Hígado Riñón Intestino	Evitar hipoglucemia: alimentación diurna frecuente y sonda nasogástrica nocturna (harina de maíz crudo) Dieta pobre en grasas Prevenir nefropatía TH
Glucogenosis de tipo Ib	Glucosa-6-P-translocasa (G6PT)	*SLC37A4* 11q23 AR	Más grave que el tipo Ia Infecciones recurrentes Esplenomegalia	Similar al tipo Ia Neutropenia Disfunción fagocitaria ↑ n.° de plaquetas ↑ apoptosis de neutrófilos	Síntomas clínicos, datos bioquímicos y neutropenia Análisis mutacional	Hígado Riñón Intestino Bazo La G6PT tiene una expresión ubicua en células y tejidos	Semejante al tipo Ia, con atención especial a las infecciones intercurrentes Administración de G-CSF
Glucogenosis de tipo Iβ	Glucosa-6-fosfatasa-β (G-6-Pasa-β)	*G6PC3* 17q21 AR	Sintomatología clínica similar al tipo Ib Fenotipo mieloide	Neutropenia congénita y disfunción neutrófila	Neutropenia Cardiopatía congénita Análisis de mutaciones en el gen *G6PC3*	Malformaciones cardíacas y urogenitales	Atención a las infecciones recurrentes Administración de G-CSF
Glucogenosis de tipo IIa (enfermedad de Pompe): forma infantil, forma de inicio tardío y enfermedad de espectro clínico	α-1,4-glucosidasa ácida lisosómica (maltasa ácida)	*GAA* 17q25.2-q25.3 AR	Cardiomegalia Hepatomegalia Hipotonía muscular Hiporreflexia Patrón ECG típico EMG miopático	↑ glucógeno intralisosómica ↑ variable de CK, LDH, transaminasas	↓ α-glucosidasa lisosómica (fibroblastos, músculo, leucocitos) Análisis mutacional	Glucogenosis generalizada Los pacientes con inicio tardío presentan una forma más atenuada de la enfermedad	Multidisciplinar: dieta, soporte ventilatorio y fisioterapia Terapia enzimática sustitutiva: mejoría de la función pulmonar y muscular
Seudoglucogenosis II (enfermedad de Danon)	LAMP2 Proteína asociada a membrana lisosómica	*LAMP2* Xq24 HLCX	Miocardiopatía hipertrófica Retraso mental	Glucógeno intralisosómico no siempre elevado Vacuolas autofágicas citoplasmáticas	α-glucosidasa ácida normal ↓ LAMP2	Miocardio Músculo esquelético	Frecuentemente letal TC
Glucogenosis de tipos III (enfermedad de Cori, de Forbes o dextrinosis límite): **tipo IIIa** (muscular y hepática) y **tipo IIIb** (forma hepática)	Amilo-α-1, 6-glucosidasa (enzima desramificante)	*AGL* 1p21 AR	Hepatomegalia Miopatía progresiva Miocardiopatía (±) Retraso de crecimiento Obesidad troncal (±) Cirrosis (±)	Hipoglucemia Hiperlipemia ↑ transaminasas Cetosis en ayuno Lactacidemia posprandial ↑ CK	↓ amilo-1,6-glucosidasa (fibroblastos, hígado y/o músculo) Análisis mutacional	Hígado Músculo Corazón	Terapia dietética sintomática, similar a la del tipo Ia con ingesta frecuente de hidratos de carbono y alto contenido proteico

(Continúa)

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 221-1 Características clínicas, bioquímicas y genéticas de los trastornos del metabolismo del glucógeno *(cont.)*

TIPO	DEFICIENCIA ENZIMÁTICA	GEN LOCALIZACIÓN HERENCIA	CUADRO CLÍNICO	HALLAZGOS DE LABORATORIO	DIAGNÓSTICO	ÓRGANOS AFECTOS	TRATAMIENTO/ PRONÓSTICO
Glucogenosis de tipo IV (enfermedad de Andersen, amilopectinosis): forma clásica (hepática), forma infantil (hepatoneuromuscular), forma hepática no progresiva (hepatomuscular) y enfermedad de poliglucosanos del adulto (APBD)-neuromuscular progresiva	α-1,4-glucano-1, 6-glucosiltransferasa (enzima ramificante)	*GBE1* 3p12.3 AR	Hepatoesplenomegalia Fibrosis hepática progresiva Cirrosis con hipertensión portal Hipotonía/atrofia muscular Miocardiopatía Hidropesía fetal (±) Disfunción hepática sin progresión a cirrosis	↑ glucógeno (con estructura anómala, sin ramificaciones), similar a la amilopectina	↓ enzima ramificante (leucocitos, fibroblastos, hígado, músculo) Análisis mutacional	Hígado Músculo Corazón SNC y SNP Intestino	Mantener la normoglucemia y un aporte nutricional adecuado En las formas hepáticas graves sin afectación cardíaca: TH En las formas con cardiopatías graves: TC
Glucogenosis de tipo V (enfermedad de McArdle): formas leves, moderadas y graves	Fosforilasa muscular	*PYGM* 11q13 AR	Intolerancia al ejercicio (parestesias musculares) Mioglobinuria Amplio espectro de manifestaciones: debilidad muscular leve-rabdomiólisis	Postejercicio: ↑ amoniemia ↓ lactato ↑ CK ↑ hipoxantina	↓ fosforilasa muscular Análisis mutacional	Músculo esquelético	Entrenamiento aeróbico Evitar ejercicio intenso Dieta hiperproteica y rica en hidratos de carbono Vitamina B_6
Glucogenosis de tipo VI (enfermedad de Hers)	Fosforilasa hepática	*PYGL* 14q21-q22 AR	Hepatomegalia Retraso de crecimiento	↑ transaminasas Hipoglucemia, hiperlipemias e hipercetonemia moderadas	↓ fosforilasa en hígado Análisis mutacional	Hígado	Tratamiento sintomático; evitar hipoglucemias con comidas frecuentes ricas en hidratos de carbono Curso benigno
Glucogenosis de tipo VII (enfermedad de Tarui). Cinco subtipos con expresión de fenotipos variable, resumidos: forma infantil grave (de progresión rápida) y forma leve (del adulto)	Fosfofructocinasa muscular	*PFKM* 12q13.3 AR	Miopatía y hemólisis en diferente grado Insuficiencia respiratoria Intolerancia al esfuerzo (±) (fatiga y dolor muscular) Anemia hemolítica leve Ictericia (±)	↑ glucógeno en músculo Reticulocitosis Mioglobinuria Hiperuricemia Hemólisis ↑ CK ↑ bilirrubina	↓ fosfofructocinasa muscular (eritrocitos, leucocitos, fibroblastos y músculo) Histoquímica Análisis mutacional	Músculo esquelético Eritrocitos	Evitar ejercicio prolongado Evitar dietas ricas en hidratos de carbono Los suplementos proteicos pueden ser útiles para compensar el catabolismo muscular
Glucogenosis de tipo IXa (gran heterogeneidad clínica y genética)	Fosforilasa-β-cinasa hepática (subunidad αL)	*PHKA2* (IXa1: hígado y eritrocitos; IXa2: hígado) Xp22.2-p22.1 HLCX	Hepatomegalia Retraso motor y de crecimiento hasta la pubertad	Hipoglucemia e hipercetonemia en ayuno ↑ glucógeno Hiperlipemia ↑ transaminasas	↓ fosforilasa-β-cinasa en hígado y células sanguíneas Análisis mutacional	Hígado	Curso clínico benigno que suele desaparecer en la edad adulta Comidas frecuentes ricas en hidratos de carbono

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Glucogenosis de tipo IXb	Fosforilasa-β-cinasa (subunidad β)	*PHKB* 16q12-q13 AR	Hepatoesplenomegalia Retraso de crecimiento en la infancia Hipotonía (±)	—	↓ fosforilasa-β-cinasa en hígado y células sanguíneas Análisis mutacional	Hígado Músculo	Curso clínico leve, sin tratamiento específico, sólo sintomático
Glucogenosis de tipo IXc	Fosforilasa-β-cinasa (isoforma hepática, subunidad γ)	*PHKG2* 16p11.2 AR	Hepatomegalia Hipotonía Retraso del crecimiento Disfunción hepática en la infancia	↑ transaminasas Hipoglucemia, hiperlipemias e hiperlactacidemia	↓ fosforilasa-β-cinasa en hígado y células sanguíneas	Hígado	Fenotipo más grave. En algunos casos puede evolucionar a cirrosis hepática
Glucogenosis de tipo IXd	Fosforilasa-β-cinasa muscular (subunidad α)	*PHKA1* X12-q13 HLCX	Intolerancia al ejercicio Mialgias Parestesias Debilidad muscular	Mioglobinuria con el ejercicio ↑ CK	↓ fosforilasa-β-cinasa en músculo Análisis mutacional	Músculo	Evitar ejercicio intenso Dieta hiperproteica y rica en hidratos de carbono
Glucogenosis de tipo 0	Glucógeno sintetasa hepática	*GYS2* 12p12.2 AR	Somnolencia preprandial Cetosis Hipoglucemias con convulsiones	Hipoglucemia cetósica con el ayuno Hiperlactacidemia posprandial	↓ glucógeno sintetasa (hígado) Análisis mutacional	Hígado	Evitar ayuno prolongado Mejoría de la tolerancia al ayuno con la edad
	Glucógeno sintetasa muscular	*GYS1* 19q13.3 AR	Miocardiopatía Intolerancia al ejercicio	Ausencia de glucógeno muscular Proliferación mitocondrial	Hallazgos clínico-patológicos Intolerancia oral a la galactosa	Corazón Músculo	—
Glucogenosis de tipo XI Síndrome de Fanconi-Bickel	Transportador de glucosa GLUT2	*GLUT2* (SLC2A2) 3q26.1-q26.2 AR	Disfunción túbulo-renal Raquitismo Hepatonefromegalia	Hipoglucemia y cetosis en ayuno Hiperglucemia posprandial Glucosuria Hiperaminoaciduria Cetonuria y proteinuria Intolerancia a la glucosa y a la galactosa	Sintomatología clínica y bioquímica Análisis mutacional	Hígado Riñón Páncreas Intestino	Aporte de hidratos de carbono de liberación lenta Reponer las pérdidas renales: agua, electrólitos

±: ocasionalmente; AR: herencia autosómica recesiva; GLUT2: proteína transportadora de glucosa; HLCX: herencia ligada al cromosoma X; TC: trasplante cardíaco; TH: trasplante hepático.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

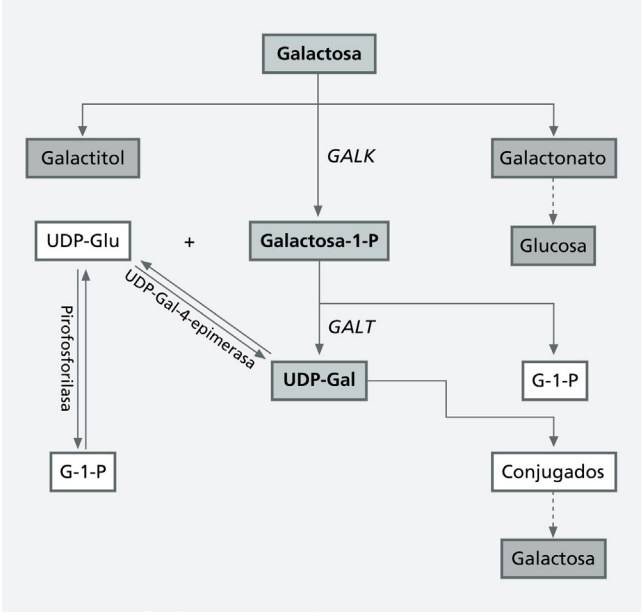


Figura 221-2 Vía metabólica de la galactosa. GALK: galactocinasa; GALT: galactosa-1-fosfato uridiltransferasa; UDP-Gal: UDP-galactosa; UDP-Glu: UDP-glucosa. (Modificado de Segal S, J Inherit Metab Dis 1998.)

a cabo por acción de la UDP-galactosa-4-epimerasa. La acción de la epimerasa, aparte de su intervención en el metabolismo de la galactosa, tiene un amplio significado biológico en las situaciones en las que sólo se dispone de glucosa, ya que la disponibilidad de UDP-galactosa es esencial para la correcta síntesis de glucolípidos y glucoproteínas.

Cuando el metabolismo de la galactosa está interrumpido por deficiencia de alguna de estas enzimas, se acumulan los sustratos precedentes, no metabolizados. En todos los casos hay acumulación de galactosa, que es demostrable en sangre (galactosemia) y orina (galactosuria). La deficiencia de transferasa provoca importantes alteraciones metabólicas debido a que la galactosa acumulada puede reducirse mediante la aldosa-reductasa a galactitol, que no se metaboliza ulteriormente sino que se acumula en plasma, orina y algunos tejidos o es excretado por el riñón. El cerebro y el músculo de los pacientes galactosémicos tienen concentraciones elevadas de galactitol. La aldosa-reductasa es particularmente abundante en el cristalino, donde el galactitol formado se acumula y provoca cataratas por efecto del aumento de la presión osmótica. Otra anomalía metabólica de las galactosemias es la gran acumulación de galactosa-1-fosfato en tejidos y eritrocitos de pacientes afectos. Una vía alternativa que se produce como consecuencia de la acumulación de la galactosa es su oxidación a galactonato, el cual se metaboliza ulteriormente y se descarboxila para formar xilulosa. La xilulosa puede fosforilarse y entrar en la vía de las hexosas monofosfato, que lleva a la formación de glucosa. La presencia de galactitol y galactonato puede demostrarse en plasma, orina o tejidos de los pacientes galactosémicos.

El cuadro clínico de las galactosemias es el resultante de la toxicidad de la galactosa o sus derivados. En la deficiencia de galactocinasa es más leve y suele limitarse al desarrollo de cataratas. En las deficiencias de transferasa y epimerasa aparece un cuadro agudo caracterizado por rechazo del alimento, vómitos, diarreas, retraso del crecimiento, ictericia, hepatopatía, retraso mental y cataratas. Clásicamente, la patogénesis de las galactosemias se ha relacionado con la presencia de concentraciones elevadas de galactosa-1-P que provocaría la afección sistémica y neurológica que caracteriza a estas dos enfermedades. Sin embargo, observaciones experimentales sugieren que esta toxicidad generalizada requiere la coexistencia de elevadas concentraciones de ambos metabolitos (galactosa-1-P y galactitol).

En algunas poblaciones se llevan a cabo programas de detección temprana de galactosemia en recién nacidos. Sin embargo, existe controversia al respecto y otros países no incluyen la galactosemia en sus programas neonatales, al basarse en la muy temprana manifestación de síntomas clínicos: cuando se detecta un caso positivo, el niño afectado ha sido ya ingresado en el hospital, en general a causa de su ictericia. Ante un paciente con un cuadro clínico sugestivo de galactosemia y que consume una dieta láctea, el primer dato diagnóstico es la presencia de cuerpos reductores en orina. El diagnóstico se basa en la demostración de la presencia de estos metabolitos anómalos acumulados y de la deficiencia enzimática en hematíes, que también puede determinarse en fibroblastos cultivados. Es importante tener en cuenta que, si se han realizado transfusiones sanguíneas, las determinaciones pueden no ser válidas durante 3-4 meses.

El tratamiento se basa, en todos los casos, en la restricción total del aporte de galactosa en la dieta en los casos de deficiencia de transferasa. En los cuadros agudos, los síntomas desaparecen con rapidez en cuanto se ha instaurado la alimentación sin galactosa.

DEFICIENCIA DE GALACTOCINASA

La galactocinasa es la enzima responsable de la fosforilación de la galactosa. En los individuos con este déficit, las cataratas son normalmente la única alteración, aunque en varios casos se ha descrito el desarrollo de *seudotumor cerebri.* Este cuadro desaparece con la restricción de galactosa en la dieta.

La detección de los pacientes suele realizarse en el curso de programas neonatales de diagnóstico temprano de galactosemia. Esta deficiencia debería investigarse en todos los individuos con cataratas nucleares. El primer paso consiste en demostrar el aumento de galactosa y galactitol en sangre y orina tras la ingestión de leche o la prueba de sobrecarga de galactosa. La confirmación del defecto enzimático se realiza normalmente en eritrocitos, aunque también puede efectuarse en fibroblastos cultivados. Los individuos heterocigotos tienen una actividad intermedia. Se ha postulado una predisposición de los heterocigotos a desarrollar cataratas tempranas. La cuestión no está todavía bien aclarada pero, aun sin apoyo científico comprobado, parece aconsejable para los heterocigotos restringir la ingesta de leche.

El gen responsable de la deficiencia, *GALK1,* se localiza en la zona 17q24 del cromosoma 17. La incidencia es baja en la población en general, del orden de 1 por millón en América, Japón, Corea y Europa occidental, donde se han identificado diversas mutaciones en los individuos afectados. Sin embargo, esta deficiencia es particularmente frecuente en la etnia gitana de origen romaní, en la que predomina la mutación P28T.

DEFICIENCIA DE GALACTOSA-1-FOSFATO URIDILTRANSFERASA O GALACTOSEMIA CLÁSICA

Este síndrome fue descrito en 1917 y está causado por mutaciones en el gen *GALT* que provocan una actividad enzimática residual inferior al 5%. Las estimaciones de su incidencia son muy variables, pero la prevalencia media aproximada es de 1/47 000. La enfermedad se caracteriza por una gran heterogeneidad clínica y se manifiesta durante la lactancia, a partir del cuarto o quinto día de vida, por ictericia, rechazo del alimento, letargia, cataratas, hepatoesplenomegalia, edema y ascitis que, en los casos no tratados, suelen llevar a la muerte por insuficiencia hepática y renal y sepsis (habitualmente por *E. coli*). Es importante suspender el aporte de leche con lactosa tan pronto se sospeche el diagnóstico de galactosemia. Este se basa en la demostración de galactosa y galactitol en plasma u orina y de galactosa-1-fosfato en hematíes. El defecto enzimático se confirma en los glóbulos rojos, aunque también puede estudiarse en fibroblastos o hígado. El diagnóstico de portadores puede realizarse en una muestra de sangre.

El gen está localizado en la región 9p13. Se han descrito 336 mutaciones patogénicas asociadas (http://www.arup.utah.edu/databas/GALT/GALT_display.php), entre las cuales la más usual en la población blanca es *Q188R,* sustitución de una arginina por una glutamina en una región muy conservada del exón 6. Su prevalencia alélica es del 50%-70% en países occidentales (50% en España). La homocigosis *Q188R/Q188R* se ha relacionado con un mal pronóstico. En cambio, *S135L,* la mutación más prevalente en los galactosémicos de etnia negra de origen africano, se asocia a una forma muy leve de la enfermedad. El diagnóstico a veces se complica por la frecuencia de polimorfismos para el gen, muchos de los cuales originan deficiencias parciales.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Por ejemplo, es frecuente (6%-13%) en la población blanca la sustitución *N314D*, responsable de las variantes Duarte 1 (o Los Ángeles) con actividad GALT del 110%-130%, y Duarte 2 (o Duarte) con el 50% de actividad residual. Los individuos heterocigotos compuestos *N314D/Q188R* pueden tener actividad transferasa menor del 25%, al parecer debido a que la enzima heterodímera resultante es muy inestable. Esta es una entidad relativamente frecuente (1/3000-4000) y, por lo general, benigna, pero la conveniencia del tratamiento debe juzgarse en cada caso tras la investigación de los metabolitos tóxicos acumulados (galactosa, galactosa-1-fosfato, pruebas de función hepática y renal), la actividad transferasa residual y la observación del paciente.

En los pacientes que logran sobrevivir sin diagnóstico y en los que el tratamiento dietético no es adecuado, la galactosemia continuada suele conducir a ceguera, cirrosis hepática, trastornos neurológicos, hipogonadismo, osteoporosis y retraso mental.

El tratamiento consiste en la eliminación de la galactosa de la dieta indefinidamente. El cumplimiento debe controlarse rigurosamente. Para ello es aconsejable valorar la galactosa-1-fosfato y el galactitol. Estos metabolitos, aunque disminuyen notablemente con la dieta, nunca se normalizan y conviene que su concentración se mantenga lo más baja posible.

Una vez instaurado el tratamiento, la sintomatología clínica aguda remite. En muchos de los casos, las cataratas desaparecen. Sin embargo, estudios de pacientes galactosémicos tratados muestran que, en cierto número de casos, la dieta exenta de galactosa no es capaz de evitar totalmente un cierto daño neurológico y que la mayoría de las mujeres afectadas presentan fallo ovárico. La aparición de esa alteración a largo plazo parece ser independiente de la prontitud en la instauración del tratamiento, y se ha relacionado con varios factores: posible efecto *in utero,* toxicidad de la galactosa-1-fosfato y/o el galactitol que no se logra eliminar por completo y efecto de la propia restricción de galactosa, que pudiera ser responsable de deficiente galactosilación de moléculas complejas. Aunque se aconseja la restricción materna de lactosa durante el embarazo para evitar el daño fetal, su efectividad no está bien establecida. Las estrategias actuales de estudio persiguen mejorar el resultado del tratamiento a largo plazo. Para ello existen varios aspectos: a) establecer correlaciones entre el genotipo y el fenotipo; b) estimular la posible actividad transferasa hepática residual; c) intervenir en las vías alternativas mediante la inhibición de la producción de galactitol y el estímulo la de galactonato; d) controlar la producción endógena de galactosa; e) suministrar posibles metabolitos deficitarios (UDP-gal, inositol), y f) en el futuro, la terapia génica.

El diagnóstico prenatal es posible si se valora el galactitol en líquido amniótico o la actividad transferasa en vellosidades coriónicas o amniocitos cultivados, como también por análisis mutacional, si se conoce el genotipo del caso índice. Al igual que en las deficiencias de galactocinasa, existe una predisposición de los heterocigotos a desarrollar cataratas preseniles y, en ellos, parece aconsejable restringir la ingesta de leche con lactosa.

DEFICIENCIA DE URIDILDIFOSFOGALACTOSA-4-EPIMERASA

La deficiencia generalizada de epimerasa se ha descrito únicamente en dos familias de origen asiático con alto grado de consanguinidad. El cuadro clínico es similar al de la galactosemia clásica Sin embargo, se considera un trastorno con presentación clínica variable y continua: desde formas benignas a las de mayor gravedad.

El diagnóstico se sospecha por el hallazgo de galactosemia, acumulación de galactosa-1-fosfato y actividad transferasa normal. La confirmación del defecto enzimático se realiza en lisado de hematíes. La labilidad de esta enzima, incluso congelada, exige utilizar una muestra de sangre recién extraída (1-3 días). Los heterocigotos muestran actividad intermedia.

El tratamiento es complicado, pues tiene que conseguirse una restricción de galactosa equilibrada para limitar la formación de galactosa-1-fosfato y, a la vez, suministrar las moléculas de galactosa exógena y de N-acetilgalactosamina necesarias para la síntesis de sus derivados. Esto es así, ya que los pacientes con deficiencia de actividad epimerasa son incapaces de sintetizar galactosa a partir de glucosa, por lo que la galactosa resulta indispensable en su dieta. Los pacientes descritos muestran deficiencias en el desarrollo psicomotor pero, dado el alto grado de consanguinidad en sus familias, es posible que haya otros *loci* implicados en sus anomalías clínicas.

Existe un tipo de deficiencia periférica de epimerasa limitada a los hematíes que cursa sin manifestaciones clínicas. Este hecho fue descrito por primera vez en 1971 y los casos se descubren en programas de detección temprana de galactosemia. No obstante, algunos autores cuestionan la total inocuidad de esta deficiencia periférica y la conveniencia de una cierta intervención dietética en los pacientes detectados. El gen para epimerasa se localiza en la región 1p36-p35. Se han realizado estudios mutacionales que revelan gran heterogeneidad alélica de la enfermedad.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LA FRUCTOSA

La fructosa es una importante fuente de hidratos de carbono en la dieta, presente en altas concentraciones en frutas y miel, y proviene normalmente de la hidrólisis de la sacarosa o el sorbitol. En los adultos de las sociedades occidentales, la ingesta de fructosa es del orden de 100 g diarios.

El metabolismo de la fructosa tiene lugar principalmente en el hígado, aunque también participan el riñón, intestino delgado y tejido adiposo. Al igual que la galactosa, la vía metabólica de la fructosa supone su conversión en metabolitos utilizables por la glucólisis o la gluconeogénesis, según los pasos:

Fructosa → Fructocinasa → Fructosa-1-fosfato
Fructosa-1-fosfato ← Fructosa-1-fosfato-aldolasa →
→ Gliceraldehído + Dihidroxiacetonafosfato

Estos dos metabolitos resultantes se incorporan a la glucólisis o la gluconeogénesis mediante su conversión a gliceraldehído-3-fosfato.

Se conocen tres trastornos congénitos del metabolismo de la fructosa que pueden ser asintomáticos o causar sintomatología clínica grave. La fructosuria esencial, la intolerancia hereditaria a la fructosa y la deficiencia de fructosa-1,6-difosfatasa. Los dos primeros atañen al metabolismo de la fructosa *per se*. La deficiencia de fructosa-1,6-difosfatasa afecta a un paso clave de la gluconeogénesis. En relación con ellos está la deficiencia de sorbitol-deshidrogenasa, enzima que genera fructosa a partir de sorbitol. Esa deficiencia puede ser responsable del desarrollo de cataratas.

DEFICIENCIA DE FRUCTOCINASA O FRUCTOSURIA ESENCIAL

La deficiencia de actividad fructocinasa en hígado, riñón y mucosa intestinal determina una incapacidad para metabolizar la fructosa de la ingesta. La fructosa se detecta en plasma (fructosemia) y orina (fructosuria), pero los individuos afectados son totalmente asintomáticos. Se han descrito varias mutaciones en el gen estructural de la hexocinasa *(KHK)* situado en el cromosoma 2p23.3. La herencia es autosómica recesiva y la incidencia es de 1:130 000. No está indicada restricción de la dieta y el pronóstico es bueno.

DEFICIENCIA DE FRUCTOSA-1-FOSFATO-ALDOLASA O INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA

Esta deficiencia está causada por mutaciones en el gen de la fructosa-1-P-aldolasa localizado en el cromosoma 9q21.3-q22.2, se transmite mediante herencia autosómica recesiva y tiene una incidencia estimada entre la población blanca de 1:20 000. La deficiencia enzimática provoca la acumulación de fructosa-1-fosfato en hígado, riñón e intestino delgado.

Los síntomas aparecen en el lactante sólo tras la ingesta de sacarosa o fructosa. Pueden aparecer tempranamente, de forma grave, o ser más tardíos y leves. Los síntomas clínicos en la forma aguda incluyen vómitos, diarreas, letargia, rechazo del alimento, dolor abdominal, hipoglucemia posprandial, fiebre inexplicable, irritabilidad, alteraciones hepáticas. La deficiencia puede incluso conducir a la muerte por fallo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

hepático si no se sospecha el diagnóstico y no se trata adecuadamente. En la forma crónica existe un retraso del crecimiento, anorexia, rechazo a lo dulce, fructosemia y fructosuria, hepatopatía progresiva y, en distinto grado, hemorragias, ictericia, edema, ascitis y tubulopatía proximal renal. El diagnóstico suele requerir una historia clínica y nutricional detallada, con exclusión de galactosemia o tirosinemia como hipótesis diagnósticas alternativas. La presencia de fructosa en la orina apoya el diagnóstico, cuya confirmación requiere la medida de la actividad fructoaldolasa en una biopsia hepática o intestinal o el análisis mutacional. Se han demostrado más de 20 mutaciones en el gen de la aldolasa B. No parece existir correlación genotipo-fenotipo. No se sabe si la patogenia de la enfermedad reside en el efecto tóxico de la fructosa-1-fosfato o en la falta concomitante de ATP, por secuestro del fósforo inorgánico.

El tratamiento indicado es la exclusión de la fructosa de la dieta y su control estricto hasta los 5-6 años. Después los pacientes se autocontrolan, pues desarrollan aversión a los alimentos que contienen fructosa. El pronóstico es bueno en la mayoría de los casos. Los síntomas desaparecen en pocos días, excepto la hepatomegalia que persiste varios años.

DEFICIENCIA DE FRUCTOSA-1,6-DIFOSFATASA

Esta enzima es clave en la gluconeogénesis, pues facilita el paso de fructosa-1,6-difosfato a fructosa-6-fosfato (v. fig. 221-1) y su deficiencia impide la formación de glucosa a partir de los precursores gluconeogénicos. Por ello, para mantener la normoglucemia durante el ayuno, estos pacientes dependen de la ingesta de glucosa y galactosa y de la degradación del glucógeno hepático. Se asocia a las alteraciones del metabolismo de la fructosa porque los pacientes, como en otros bloqueos de la gluconeogénesis, presentan intolerancia a la fructosa.

Los síntomas pueden aparecer en el período neonatal o en la primera infancia. El cuadro clínico se caracteriza por episodios de hiperventilación, taquicardia, apneas, hipoglucemia, cetosis y acidosis láctica. Puede ser letal en el recién nacido. En otros casos, las manifestaciones son más tardías, después de los 6 meses, normalmente desencadenadas por condiciones de ayuno, cuadros febriles o ingesta de fructosa.

El diagnóstico se basa en pruebas funcionales de falta de respuesta al glucagón en ayunas. El defecto de actividad enzimática puede demostrarse en leucocitos. Sin embargo, la actividad normal en estas células no descarta la deficiencia en tejido hepático. Esta enfermedad tiene una gran heterogeneidad genética. El gen para esta enzima se localiza en el cromosoma 9 (9q22.2-q22.3); se han detectado mutaciones diversas responsables de esta enfermedad que se hereda con carácter autosómico recesivo.

El tratamiento debe ser sintomático en los episodios agudos. Debe seguirse una dieta rica en hidratos de carbono, evitar ayunos prolongados para prevenir hipoglucemia, restricción de fructosa y reducción de grasas y proteínas. Si se logran superar los episodios neonatales, el pronóstico es bueno. Con tratamiento, el desarrollo es normal y la tolerancia al ayuno mejora con la edad. El diagnóstico prenatal sólo es posible por análisis del DNA si se conoce el genotipo del caso índice.

OTRAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO: DEFICIENCIA DE L-XILULOSA-REDUCTASA O PENTOSURIA ESENCIAL

Esta deficiencia, que se hereda de forma autosómica recesiva, imposibilita el metabolismo de la xilulosa, una pentosa que en tal caso se excreta en grandes cantidades. La enzima L-xilulosa-reductasa está localizada en el cromosoma 17. Esta entidad es totalmente benigna.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Blau N, Duran M, Blaskovics MB, Gibson KM, eds. Physicians Guide to the Laboratory. Diagnosis of Metabolic Diseases. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2003.

Duran J, Gruart A, García-Rocha M, Delgado-García JM, Guinovart JJ. Glycogen accumulation underlies neurodegeneration and autophagy impairment in Lafora disease. Hum Mol Genet 2014;23:3147-56.

Holton JB, Malter JH, Tyfield LA. Galactosemia. En: Scriver Cr, Beaudet Al, Valle D, Sly Ws, eds. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1909-63.

Sanjurjo P, Baldellou A, eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 2.ª ed. Madrid: Ergon; 2006.

Segal S. Komrower Lecture. Galactosaemia today: the enigma and the challenge. J Inherit Metab Dis 1998;21:455-71.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DIABETES MELLITUS

Capítulo 222

D. Figuerola Pino | E. Reynals de Blasis | A. Vidal-Puig | P. Aschner Montoya

CONCEPTO

D. Figuerola Pino, E. Reynals de Blasis

La diabetes mellitus (DM) se define como un desorden metabólico de causas múltiples caracterizado por la hiperglucemia crónica asociada a alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y grasas, que se producen como consecuencia de defectos en la secreción de insulina o de su acción o de ambas cosas a la vez. La hiperglucemia crónica propia de la diabetes se asocia con lesiones a largo término, disfunciones o fracasos de diversos órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. Los síntomas (sed, poliuria, polifagia, pérdida de peso) pueden estar presentes, pero no son específicos y a menudo faltan completamente. Diversos procesos patogénicos están involucrados en el desarrollo de la diabetes, desde la destrucción autoinmunitaria de las células β hasta la resistencia periférica a la acción de la insulina, aunque la base no es otra que la deficiencia en la acción de la insulina en sus tejidos diana.

CLASIFICACIÓN

A medida que han progresado los conocimientos sobre los factores etiológicos de la enfermedad se ha ampliado la lista de las distintas diabetes, lo que ha dado lugar a sucesivas clasificaciones. La última propuesta (cuadro 222-1) es obra de un Comité de Expertos de la *American Diabetes Association (ADA)*.

DIABETES DE TIPO 1

La *diabetes de tipo 1* (DM 1) corresponde a la previamente denominada *insulinodependiente* o *de comienzo juvenil* y constituye el 5%-10% de todas las formas de diabetes en el mundo occidental. Comprende la gran mayoría de los casos debidos a la destrucción de las células β de los islotes pancreáticos, que conduce a deficiencia absoluta de insulina. Esta forma incluye los casos atribuibles a patogenia autoinmunitaria y algunos de etiología desconocida, en los que no existe evidencia de autoinmunidad, y que se clasifican como DM 1 idiopática. La forma autoinmunitaria se caracteriza por un inicio en general brusco, antes de los 30 años (aunque puede aparecer a cualquier edad), tendencia a la cetosis, ausencia de obesidad (aunque la presencia de obesidad no es incompatible con el diagnóstico), evidencia de fenómenos autoinmunitarios en su etiología y asociación con otras enfermedades autoinmunitarias, como enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, vitíligo, hepatitis autoinmunitaria, miastenia grave, enfermedad celíaca y anemia perniciosa. Los factores

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 222-1 Clasificación etiológica de la diabetes

I. Diabetes de tipo 1 (destrucción de la célula β que usualmente tiende a la deficiencia absoluta de insulina)
   A. Autoinmunitaria
   B. Idiopática
II. Diabetes de tipo 2 (desde un predominio de resistencia a la insulina con relativa deficiencia a un predominio de defecto secretor con resistencia a la insulina)
III. Otros tipos específicos
   A. Defectos genéticos en la función de la célula β: cromosoma 12, HNF-1α (MODY 3); cromosoma 7, glucocinasa (MODY 2); cromosoma 20, HNF-4α (MODY 1); cromosoma 13, factor 1 promotor de insulina (MODY 4); cromosoma 2, Neuro D1 (MODY 6); cromosoma 9 (MODY 7); mutación del DNA mitocondrial; diabetes neonatal transitoria y permanente, otros
   B. Defectos genéticos en la acción de la insulina: insulinorresistencia de tipo A, leprechaunismo, síndrome de Rabson-Mendenhall, diabetes lipoatrófica, otros
   C. Enfermedades del páncreas exocrino: pancreatitis, traumatismos, pancreatectomía, neoplasias, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalculosa, otras
   D. Endocrinopatías: acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostatinoma, aldosteronoma, otras
   E. Inducida por medicamentos o agentes químicos: vacor, pentamidina, ácido nicotínico, glucocorticoides, hormona tiroidea, diazóxido, agonistas β-adrenérgicos, tiazidas, dilantina, interferón α, otros
   F. Infecciones: rubéola congénita, citomegalovirus, otras
   G. Formas no comunes de diabetes autoinmunitaria: síndrome del hombre rígido *(stiffman),* anticuerpos antirreceptor de insulina, otras
   H. Otros síndromes genéticos asociados ocasionalmente con diabetes: síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, síndrome de Wolfram, ataxia de Friedreich, corea de Huntington, síndrome de Lawrence-Moon-Biedl, distrofia miotónica, porfiria, síndrome de Prader-Willi, etc.
IV. Diabetes mellitus gestacional (DMG)

MODY: diabetes juvenil de inicio en la madurez.

genéticos son importantes y se ha demostrado la asociación con algunos antígenos de histocompatibilidad. Se han postulado otros factores ambientales como tóxicos, dietéticos, virus, superantígenos microbianos, nitritos, nitratos, nitrosaminas, vitamina D, gluten, cafeína y estrés. La velocidad de la destrucción de los islotes es bastante variable, rápida en algunos casos (principalmente, en niños) y lenta en otros (en general, en adultos), de modo que la cetoacidosis puede ser la primera manifestación, pero también en otros casos se mantiene una reserva funcional que previene esta complicación durante años.

Los pacientes con DM 1 idiopática no tienen una etiología conocida y no existe evidencia de autoinmunidad. Pueden presentar insulinopenia grave y tendencia a episodios de cetoacidosis, aunque pueden alternarse con períodos de remisión completa. Los portadores de esta forma de diabetes, en su mayoría de origen asiático o africano, tienen una carga hereditaria importante, pero no asociada al complejo HLA.

DIABETES DE TIPO 2

La *diabetes de tipo 2* (DM 2), conocida anteriormente como *diabetes no insulinodependiente* o *de inicio en la edad adulta,* es la forma más prevalente de diabetes (90%-95%) y el riesgo de desarrollarla aumenta, entre otros factores, con la edad, la obesidad y el sedentarismo. Resulta de la asociación de insulinorresistencia y secreción compensatoria deficiente de insulina, con posible predominio de uno u otro, aunque ambas condiciones son necesarias.

Suele iniciarse de forma progresiva después de la cuarta década de la vida, aunque en los últimos años existe un incremento notable en personas jóvenes e incluso en niños. No tiende a la cetosis, aunque esta complicación puede desencadenarse en algunas circunstancias como estrés o enfermedades intercurrentes. A menudo cursa con obesidad franca o cuando menos con una mayor proporción de grasa abdominal. Tiene pronunciada agregación familiar, causas múltiples y diferentes, la genética es compleja y no está totalmente definida. Este tipo de diabetes también es heterogénea, la etiología específica no es conocida y no hay destrucción autoinmune de las células beta, progresivamente se van identificando procesos patogénicos específicos y defectos genéticos que permitirán una mejor clasificación.

Los pacientes permanecen a menudo sin diagnóstico y, como consecuencia, sin tratamiento durante años. Los síntomas son ausentes o se infravaloran, lo que puede dar lugar a que algunos pacientes tengan complicaciones crónicas en el momento del diagnóstico.

OTROS TIPOS ESPECÍFICOS

Bajo este nombre se considera un tercer subapartado. Varias de estas formas se asocian con defectos monogénicos en la función de las células β y suelen comenzar en edades tempranas, generalmente antes de los 25 años. Una de ellas es el tipo MODY (del inglés *maturity onset diabetes of the young*) o diabetes del adulto en el joven (v. Patogenia). Se caracteriza por una alteración en la secreción de insulina con defectos mínimos de la acción de la insulina o sin ellos. Se hereda con un patrón autosómico dominante y se han identificado varios sitios cromosómicos alterados. Las formas más comunes son las asociadas con mutaciones en los cromosomas 12 y 7. Clínicamente no muestran un patrón homogéneo; pueden verse desde formas leves no cetósicas, sin requerimientos de insulina, con pocas complicaciones crónicas, hasta formas más graves, que suelen asociarse a más hiperglucemia, complicaciones microvasculares y mayor frecuencia de requerimientos de insulina. Se han descrito varias mutaciones mitocondriales asociadas a diabetes y sordera, y como causas raras de diabetes se incluyen también las debidas a anormalidades en la conversión de proinsulina a insulina o la producción de moléculas de insulina mutantes.

Se incluyen también en este tipo la diabetes neonatal, que puede ser transitoria o permanente, los defectos genéticos en la acción de la insulina, anormalidades asociadas con mutaciones en el receptor de la insulina, como la antiguamente llamada *insulinorresistencia de tipo A,* el *leprechaunismo* y el *síndrome de Rabson-Mendenhall.* La diabetes lipoatrófica no tiene alteraciones demostrables en la estructura o función del receptor de la insulina, de modo que se asume que en estos casos la lesión reside a nivel posreceptor. En realidad, cualquier proceso que afecte difusamente al páncreas puede causar diabetes, aunque, a excepción del cáncer, el daño debe ser extenso para provocarla. Además, diferentes hormonas antagonizan la acción de la insulina y pueden causar diabetes y también algunos fármacos, virus y agentes químicos. El *síndrome del hombre rígido (stiffman),* que se asocia a la presencia de anticuerpos anti-GAD, se acompaña de diabetes en la tercera parte de los casos. Se caracteriza por rigidez de los músculos axiales con espasmos dolorosos.

Los *anticuerpos antirreceptor de insulina* pueden causar diabetes al impedir su acción. En otros casos, estos anticuerpos actúan como agonistas de la insulina y, al unirse a su receptor, causan hipoglucemia. Finalmente, numerosos síndromes genéticos se acompañan de aumento de la incidencia de DM.

DIABETES GESTACIONAL

Se trata de una alteración hidrocarbonada que es reconocida por primera vez durante la gestación, por lo que las mujeres previamente diabéticas que quedan embarazadas no deben incluirse en esta categoría. La *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) recomendó que las mujeres con alto riesgo diagnosticadas en la visita prenatal inicial reciban el diagnóstico de diabetes sin más. La diabetes gestacional propiamente dicha es la que se diagnostica en el segundo o tercer trimestre de embarazo mediante la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) (v. Diagnóstico). La *diabetes gestacional* a menudo revierte a la normalidad después del parto y complica aproximadamente el 7% de todos los embarazos, aunque esta cifra puede variar dependiendo de la población estudiada y de los métodos diagnósticos empleados. El reconocimiento clínico de esta situación es importante, porque estas pacientes tienen un riesgo aumentado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de morbimortalidad fetal si no reciben el tratamiento adecuado y porque un porcentaje importante de las mismas desarrollará diabetes en los siguientes 25 años después del parto (la incidencia acumulada aumenta rápidamente en los primeros años posparto, pasa de 2,6% a las 6 semanas a más del 70% a los 28 años). La diabetes gestacional se excluye o se diagnostica mediante la práctica de pruebas de laboratorio (v. Diagnóstico). Debe considerarse como tal independientemente del tratamiento necesario o de que persista o no después del parto. La mujer deberá reclasificarse a partir de las 6-12 semanas después del parto. Para esta situación, la HbA_{1c} no es recomendada como criterio diagnóstico.

CATEGORÍAS DE RIESGO INCREMENTADO PARA LA DIABETES

Tolerancia anormal a la glucosa

Mal denominada *intolerancia a la glucosa,* la *tolerancia anormal a la glucosa* (TAG) es una situación intermedia entre la normalidad y la diabetes. Los individuos con TAG (respuesta patológica a la sobrecarga de glucosa, pero sin alcanzar los valores diagnósticos de diabetes) presentan enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, alteraciones electrocardiográficas y dislipemias más frecuentemente que la población general. Un porcentaje variable de estos pacientes evolucionan hacia una diabetes clínica en los años siguientes, pero una proporción notable no progresarán o incluso pueden volver a la normalidad, especialmente si adelgazan y practican actividad física. Con estos datos, y para evitar el estigma psicológico y sociológico del término *diabetes,* se optó por la expresión diagnóstica *tolerancia anormal a la glucosa* en sustitución de antiguas denominaciones como *diabetes latente* o *prediabetes,* aunque recientemente la ADA ha retomado la denominación de *prediabetes* para esta categoría y para la glucemia de ayuno anormal. En todo caso ambas situaciones no deberían ser vistas como entidades clínicas, sino como factores de riesgo para diabetes y enfermedad cardiovascular.

Glucemia de ayuno anormal

Esta situación, conocida por sus siglas GAA, es también intermedia entre la normalidad y la diabetes, pero con la consideración sólo de la glucemia de ayuno. Son personas que suelen permanecer prácticamente euglucémicas en su vida diaria, por lo que pueden tener hemoglobina glicada normal o cercana a lo normal. Al igual que la TAG, la GAA se asocia con obesidad, especialmente abdominal o visceral, dislipemia e hipertensión arterial. Existen criterios que deberían utilizarse para seleccionar aquellas personas asintomáticas en riesgo de tener TAG, GAA o DM. Principalmente las personas con sobrepeso u obesidad, las pertenecientes a algunos grupos étnicos o que tengan factores de riesgo adicionales para DM, principalmente los mayores de 45 años. En el momento del diagnóstico, la asignación del tipo de diabetes suele ser clínica y en ocasiones la categorización es difícil. Lo que adquiere trascendencia real para el paciente y para el médico no es tanto el tipo particular de diabetes que tiene, sino entender su patogénesis e instaurar un tratamiento adecuado. El grado de hiperglucemia puede cambiar con el tiempo, según la progresión del proceso, e incluso el proceso causal puede estar presente pero no haber progresado lo suficiente como para causar hiperglucemia basal y mostrar sólo TAG o GAA. Como se ha mencionado, la alteración metabólica no necesariamente progresa con el tiempo, sino que en ocasiones puede retrogradar o mantenerse igual. Por tanto, el grado de hiperglucemia y la respuesta al tratamiento reflejan, más que la naturaleza misma del proceso, la gravedad del proceso causal.

PREVALENCIA

La DM es una de las enfermedades más frecuentes en clínica humana. Se estima que en el mundo supera al 8% de la población adulta, aunque existen notables diferencias entre determinadas zonas geográficas y, sobre todo, entre individuos de ciertos grupos étnicos, como los indios americanos del sur de Arizona, donde llega al 24,1%. En el caso de los indios pimas —indígenas nativos del sur de Arizona y del norte de México—, la prevalencia ajustada por edad y sexo (datos de 2006) es muy diferente entre ambos grupos: del 38% en EE. UU. y del 6,9% en México, lo que permite analizar la importancia de factores no genéticos. La prevalencia de diabetes aumenta con la edad. A modo de ejemplo, en EE. UU. es del 0,25% entre los menores de 20 años, del 4,1% entre los individuos de 20 a 44 años, del 16,2% entre los de 45 a 64 años y del 25,9% en las personas mayores de 65 años. Casi la mitad de todos los adultos con diabetes tienen entre 40 y 59 años de edad. La diabetes se sitúa entre la cuarta o la quinta causa de muerte en la mayoría de los países de ingresos altos y argumentos epidemiológicos para calificarla de una verdadera epidemia. Sin duda alguna es uno de los problemas sanitarios más importantes del siglo XXI, y lo será todavía más si no se adoptan medidas eficaces de prevención y control. Téngase en cuenta que el 80% de las personas con diabetes viven en países de ingresos medios y bajos.

La prevalencia mundial estimada se cifra en 382 millones de personas en el año 2013 (8,3% de los adultos) y se calculan 592 millones para el año 2035 (8,8% de los adultos). Las mayores prevalencias se observan en Tokelau, Micronesia, islas Marshall, Kiribati, islas Cook, Arabia Saudí, Kuwait y Catar. En Europa afecta alrededor del 6,8%; en América del Norte y el Caribe, 9,6%; en América Central y del Sur, 8,2%, y en África, 5,7%.

Existen pocas diferencias por género: hay unos 14 millones más de diabéticos hombres que mujeres en el mundo en el año 2013. Además de la DM declarada, la TAG constituye otro importante problema de salud pública. Se calcula que alrededor de 316 millones de personas en el mundo la padecen en 2013 y serán alrededor de 471 millones en 2035.

La Federación Internacional de Diabetes (FID) ha realizado un extraordinario trabajo en el *Atlas de diabetes de la FID,* del que hemos tomado algunos datos.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS DE TIPO 2

La prevalencia continúa aumentando como consecuencia de varios factores, como la mayor longevidad de la población, los rápidos cambios culturales y sociales, la urbanización, los cambios en la dieta, el progresivo incremento de la obesidad (ha hecho fortuna el término *diabesidad* para evidenciar la relación entre ambas enfermedades), el sedentarismo y el tabaquismo, que puede ser un factor importante por su contribución a la producción de insulinorresistencia. Fumar puede ser considerado como un factor de riesgo modificable para la DM 2, según *The EPIC InterActStudy* en poblaciones europeas. Un factor que condiciona su prevalencia es el origen étnico, de modo que algunos grupos tienen cifras muy elevadas, como los individuos de raza negra. Así, por ejemplo en EE. UU. contrasta el 13,2% en afroamericanos comparado con el 7,6% en caucásicos. Es importante destacar que se ha descrito un aumento de la prevalencia en muchas comunidades diferentes, como en esquimales (en donde era excepcional hasta hace pocos años), algunos árabes, mexicoamericanos, coreanos, chinos, etc. Los grupos étnicos especialmente castigados tienen en general en común el hecho de haber sufrido importantes cambios en sus hábitos alimentarios en pocos años. La explosión de la enfermedad en estas comunidades se debe probablemente a la introducción de estos cambios alimentarios en un contexto de hiperinsulinismo de base genética. Las diferentes prevalencias pueden estar condicionadas, además de los factores comentados, por la residencia en áreas rurales o urbanas (menor prevalencia en áreas rurales) y por la altura sobre el nivel del mar a la cual vive esa población (parece menor en poblaciones ubicadas a más de 3000 m sobre el nivel del mar, quizá en relación con la vasodilatación y la mayor sensibilidad a la insulina).

La incidencia y la prevalencia de la DM 2 dependen en gran medida del índice de masa corporal, la duración en años del exceso de peso y la actividad física. Es notable que la participación en actividades deportivas durante la juventud se correlacione negativamente con la posterior aparición de diabetes en cualquiera de los grupos de edad en que se analice. Finalmente, se ha comprobado que el bajo peso al nacer aumenta el riesgo de resistencia a la insulina en la edad adulta. Niños y jóvenes están expuestos cada vez más a DM 2. En EE. UU., del total de nuevos casos diagnosticados por año de DM en menores

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de 20 años, cerca del 10% lo son de DM 2. Esto ocurre sobre todo entre los 10 y los 19 años y en algunos grupos étnicos es aún mayor. Los datos de los que se dispone son cada vez más precisos y pueden contribuir de forma decisiva a la comprensión de la etiopatogenia de la enfermedad.

Un aspecto epidemiológico que actualmente recibe mucha atención es la asociación entre diabetes, obesidad y cáncer. Los mecanismos potencialmente implicados son múltiples (hiperinsulinemia, hiperglucemia, inflamación, aumento de IGF-1, aumento de leptina, disminución de adiponectina, cambios en hormonas sexuales, entre otros). También ha sido señalada una asociación inversa entre HDL-colesterol y el riesgo de cáncer en pacientes con DM 2. La obesidad es un factor importante que tomar en consideración. El hecho clínico es que los estudios de relación entre diabetes y cáncer indican que los pacientes con diabetes tienen un riesgo aumentado de cáncer de hígado, colon, recto, páncreas, esófago (controvertido), estómago, pulmón, mama en posmenopausia, riñón, vejiga y endometrio, entre otros. La asociación con el cáncer de próstata podría ser negativa, ya que la incidencia en pacientes diabéticos está disminuida en algunos estudios. La utilización de metformina ha sido asociada con reducción del riesgo de cáncer, con respecto a pacientes diabéticos que utilizan otras drogas antidiabéticas. De momento, es aventurado hablar de relaciones de causalidad.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS DE TIPO 1

La diabetes en general (tipos 1 y 2) se encuentra en rápido crecimiento en niños y adolescentes en muchos países. Tres proyectos internacionales, DiaMond, EURODIAB y SEARCH, han sido fundamentales para crear registros con definiciones estandarizadas, formularios para la recolección de datos y métodos de valoración. En ellos se comprueba que la incidencia de DM 1 en la infancia crece en muchos países del mundo, alrededor de un 3% anual, y además lo hace especialmente entre los niños de más corta edad. Se calcula que alrededor de 79 000 niños de menos de 15 años desarrollan DM 1 cada año y que en todo el mundo existen unos 490 000 afectados, 26% en Europa y 22% en América del Norte y el Caribe. La incidencia es notablemente diferente entre distintos países. En España es variable entre distintas comunidades y la media global es de alrededor de 13 por cada 100 000 habitantes/año. En China es baja y en Cerdeña y Finlandia muy elevadas, sólo por poner algunos ejemplos. Se observa, además, un aumento notable en diferentes zonas, entre las que se deben destacar países nórdicos y recientemente Polonia.

La edad es un factor condicionante de la aparición de DM 1, de modo que existen algunos «picos»; el más acusado se produce alrededor de los 12 a los 14 años de edad y otro menor, entre los 4 y los 6 años. Aunque se trata de una enfermedad clásicamente de niños y adolescentes, la aparición de casos nuevos a partir de los 20 años ha aumentado claramente en numerosos países, entre ellos España.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2015;38(Suppl 1):S8-16.

Federación Internacional de Diabetes. La carga mundial. Resúmenes regionales. Atlas de la Diabetes de la FID. 6.ª ed. Bruselas: FID; 2013. 32-69.

Pettitt D, Dabelea D, Imperatore G, Lawrence J, Linder B, Mayer-Davis E, SEARCH for Diabetes in Youth Study. et al. Prevalence of Diabetes in US Youth in 2009. Diabetes Care 2014;37:402-8.

PATOGENIA

A. Vidal-Puig

Desde un punto de vista pedagógico útil, la patogénesis de la DM se puede dividir en dos grandes grupos: a) el tipo 1 (DM 1), que incluye formas de diabetes asociadas a destrucción inmunológica de la célula β pancreática, y b) el tipo 2 (DM 2), que engloba formas de diabetes no asociadas a procesos autoinmunitarios. Sin embargo, esta división es artificial, dado que la DM es un síndrome que engloba un grupo heterogéneo de enfermedades y que debido a los cambios ambientales relacionados con el estilo de vida, el incremento en la prevalencia de obesidad y la asociación en los mismos individuos de factores de susceptibilidad genética para DM 1, DM 2 y MODY produce formas híbridas de DM.

DIABETES MELLITUS DE TIPO 1

La DM 1 es una forma de diabetes caracterizada por la destrucción inmunológica de la célula β pancreática. Los factores relacionados con la destrucción selectiva de la célula β son: a) predisposición genética; b) factores ambientales, y c) respuesta autoinmunitaria (fig. 222-1).

Factores genéticos

La DM 1 tiene un componente genético importante. El riesgo a desarrollar DM 1 en la población caucásica alcanza el 0,4%, mientras que en familiares de primer grado aumenta hasta un 6% con variaciones según quién sea el familiar afectado (padre, 3%; madre, 5%; hermano, 8%). La concordancia para gemelos homocigotos se sitúa en cifras cercanas al 40%.

La DM 1 sigue un modelo de herencia poligénica con 26 regiones identificadas a través de estudios de asociación de genoma completo (GWAS, del inglés *Genome Wide Association Study*) (tabla 222-1). Se ha estimado que la región HLA localizada en el cromosoma 6p21 (*locus* IDDM1) podría conferir hasta un 40% del riesgo genético. Uno de los mecanismos moleculares que relacionan alelos específicos del HLA con el desarrollo de DM 1 es el papel de las proteínas HLA en el control del proceso de presentación de antígenos y su influencia en la selección positiva/negativa de células T autorreactivas. Las diferencias estructurales de los diferentes alelos HLA determinan el tipo de antígenos presentados y explica su efecto protector o potenciador de la enfermedad. Los alelos HLA asociados a mayor riesgo pertenecen al *locus* HLA II DR y DQ (DRB1 0401, DRB1 0402, DRB1 0405, DQA1 0301, DQB1 0302 y DQB1 0201). Otros alelos (DRB1 1501, 1401, 0701 y DQB1 0602,0503,0303) son protectores y tienen un efecto dominante sobre los alelos de susceptibilidad lo que sugiere que el HLA podría tener un papel más importante en la protección que en la predisposición a la DM 1.

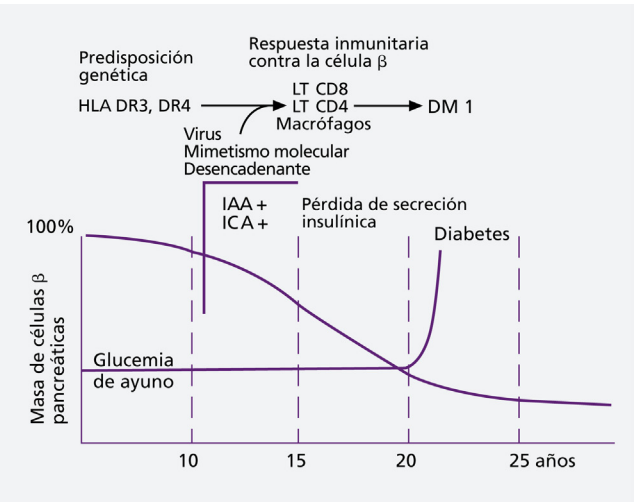


Figura 222-1 Modelo hipotético de la patogenia e historia natural de la diabetes mellitus de tipo 1 (DM 1). En una primera fase sólo existe una predisposición genética asociada a alelos específicos del sistema HLA. En un momento determinado se produce un fenómeno precipitante (p. ej., infección viral), que inicia una respuesta autoinmunitaria mediada por linfocitos T $CD8^+$, $CD4^+$ y macrófagos. En coincidencia con el inicio de la respuesta autoinmunitaria, se produce el aumento de anticuerpos antiinsulina (AAI) y antiislotes (ICA) en plasma y la progresiva pérdida de reserva pancreática. Durante la progresiva destrucción de células β se pueden detectar alteraciones en la sobrecarga oral de glucosa, reflejo de una reserva pancreática disminuida. Sin embargo, el paciente mantendrá glucemias basales en límites normales durante un período de tiempo prolongado (años), hasta que se destruya el 80%-85% de la masa de células β. LT: linfocitos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 222-1 *Loci* de predisposición para la diabetes mellitus de tipo 1

LOCUS	CROMOSOMA	GEN CANDIDATO	MARCADORES	LS
DDM1	6p21.3	Genes *HLA*	HLA DRB1/DQB1	3,42
IDDM2	11p15.5	Gen de la insulina	Ins-VNTR	1,3
IDDM3	15q26	—	D15S107	1,4
IDDM4	11q13.3	*MDU1, RT6, CD3*	FGF3, D11S1917	1,07
IDDM5	6q25	*SOD2, SUMO4*	ESR	1,16
IDDM6	18q12-21	*JK (Kidd)*	D18S64	1,1
IDDM7	2q31-33	*NEUROD, IL1R1*	D2S152	1,3
IDDM8	6q25-27	*SOD2*	D6S264	1,4
IDDM9	3q21-25	—	D3S1576	1,3
IDDM10	10p13-q11	—	D10S193	1,5
IDDM11	14q24-31	*ENSA, SEL-1L*	D14S67	—
IDDM12	2q33	*CTLA-4*	CTLA-4	1,6
IDDM13	2q34	*IGFBP2, IGFBP5*	D2S164	1,6
IDDM15	6q21	*TNDM*	D6S283	1,34
IDDM16	14q32	*IGH*	—	—
IDDM17	10q25	—	D10S1750	—
IDDM18	5q31-33	*IL12B*	IL12B	—
PTPN22	1p13	*PTPN22*	SNP = R620W	—

LS: contribución de un determinado *locus* al riesgo heredado de padecer la enfermedad, igual al cociente entre la proporción teórica de parejas de hermanos que no comparten ningún alelo de determinado *locus* (25%) y la proporción real encontrada en la muestra de hermanos enfermos analizada (p. ej., para el HLA sería 0,25/0,073 = 3,42).

Otros alelos que confieren predisposición a la DM 1 pertenecen a la clase II DP y a la clase I (A24, B38, B39), sin embargo su importancia es menor y típicamente no se han incluido en los modelos de predicción de riesgo. Otros determinantes genéticos de la DM 1 son el gen de la insulina (*locus* IDDM2) y de la proteína tirosina fosfatasa N (PTPN2) (v. tabla 222-1). La variabilidad en el gen de la insulina podría contribuir en un 10% a la predisposición genética a la DM 1. La región del gen de la insulina más determinante se conoce como *Ins-VNTR* (del inglés *variable number tandem repeats*). Se han identificado dos tipos de variantes alélicas. El alelo de riesgo es el *Ins-VNTR* de clase I (< 63 repeticiones) y el alelo protector es el *Ins-VNTR* de clase III (> 140 repeticiones). El efecto de estas variantes sobre el riesgo a la DM 1 se produce en el timo, donde controlan la expresión de proinsulina y determinan la exposición antigénica y la selección de clones autorreactivos determinantes de la respuesta autoinmunitaria. En relación con el riesgo asociado con variantes alélicas de la PTPN22, el aumento de predisposición a la DM 1 se relaciona con el aumento de su actividad determinante, lo que condiciona una disminución de la actividad de los receptores de las células T y B y como consecuencia el aumento de la supervivencia de células más inmaduras y autorreactivas.

Factores ambientales

La discordancia (60%) en gemelos homocigotos, el incremento progresivo en la incidencia de la DM 1 y otras evidencias epidemiológicas indican la contribución de factores ambientales al inicio y durante el desarrollo de la DM 1. Sin embargo, la identificación de agentes ambientales diabetógenos no ha tenido mucho éxito. Entre las influencias ambientales que potencian el desarrollo de DM 1 se han señalado las siguientes:

- *Hipótesis de la higiene.* Postula la mayor incidencia de DM 1 en países industrializados debido a la menor exposición a microorganismos. Esta hipótesis se apoya en evidencias generadas en modelos animales y, más recientemente, en humanos donde se demuestra cómo la exposición a bacterias o sus productos previene el desarrollo de diabetes en modelos murinos y humanos. La microflora bacteriana podría tener un papel importante modulando la producción, metabolización y absorción de productos capaces de regular la respuesta inmunitaria innata para prevenir el desarrollo de diabetes.
- *Factores dietéticos.* Las proteínas de leche de vaca, preservantes/compuestos N-nitrosos, se han relacionado con el desarrollo de la DM 1. Aunque existen evidencias epidemiológicas e inmunológicas para este efecto nutricional, los datos derivados de estudios prospectivos son contradictorios y requieren confirmación.
- *Estudios epidemiológicos.* También se sugiere que las infecciones virales podrían aumentar el riesgo de DM 1 en relación con mecanismos de mimetismo molecular y/o activación de la inmunidad innata asociada a determinados alelos de predisposición. El desarrollo de DM 1 se ha relacionado con el virus de Coxackie B4 y las infecciones por *Rhinovirus* e influenza.
- *Otros factores patogénicos ambientales.* Podrían ser el estrés, las condiciones climáticas, exposición al sol y el descenso de las concentraciones de vitamina D_3 activa.
- *Aumento en los requerimientos de producción y secreción de insulina.* En condiciones de obesidad y/o resistencia insulínica (RI), impone estrés de retículo endoplásmico en la célula β y acelera el proceso hacia su fracaso. Un factor que se debe tener en cuenta es que el incremento en la prevalencia de obesidad infantil ha hecho que la DM 2 sea ya una enfermedad infantil (p. ej., en China es del 1,9%) y que pueda contribuir a la aceleración en el desarrollo de DM 1. Defectos genéticos (p. ej., *WSF1*) raros causantes de estrés de retículo endoplásmico puede causar una DM 1. En resumen, no existen relaciones consistentes entre factores ambientales específicos y desarrollo de la DM 1 y los mecanismos moleculares mencionados son todavía especulativos. Una dirección nueva, no menos especulativa, sugiere que la predisposición a la hiperreactividad inmunológica pudiera ser determinada por programación intraútero de los mecanismos de tolerancia inmunológica.

Respuesta autoinmunitaria

Aunque la DM 1 puede aparecer en el contexto de enfermedades autoinmunitarias complejas, la mayoría de los diabéticos de tipo 1 tienen una alteración inmunológica restringida a la célula β pancreática y presentan un HLA de clase 2 que les confiere riesgo y autoanticuerpos. La patogénesis de la DM 1 es predominantemente de base genética inmunológica como indica el que 19 de los 26 *loci* identificados mediante GWAS se asocien a respuesta inmunitaria. Independientemente de su etiología, la alteración inmunológica determinante

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de la DM 1 requiere: a) la expansión de clones linfocitarios autorreactivos T CD4 y CD8; b) la existencia de linfocitos B productores de anticuerpos, y c) la activación del sistema inmunitario innato para la destrucción de las células β.

La existencia de linfocitos T autorreactivos son fundamentales para la iniciación del proceso patogénico. Inicialmente, el páncreas es infiltrado por células dendríticas y macrófagos y, poco después o simultáneamente, se produce la llegada de linfocitos T desde los ganglios linfáticos próximos, con lo que se inicia un proceso de amplificación con generación de nuevos autoantígenos y linfocitos T e infiltración de monocitos. Las células T pueden reconocer autoantígenos similares a los anticuerpos (insulina, GAD) o transportador de cinc (ZnT8). El repertorio de células T autorreactivas parece estar determinado por HLA específicos que contribuyen a la selección negativa defectuosa de células T en el timo. Ello sugiere un mecanismo centralizado de predisposición a la enfermedad relacionado con la reactividad a insulina como factor de predisposición.

Este proceso lleva asociada la producción de anticuerpos que pueden ser considerados marcadores de la actividad del proceso autoinmunitario. Los anticuerpos antiislote (ICA) aparecen después de los primeros 6 meses con un pico de incidencia entre 1-2 años de vida. Los anticuerpos antiinsulina (IAA) también aparecen tempranamente. Existen otros anticuerpos antiproteínas de la célula β pancreática (GAD 65-descarboxilasa del ácido glutámico, IA2-tirosina fosfatasa, carboxipeptidasa H, etc.). La aparición de un incremento agudo en la producción de anticuerpos debe ser interpretada como un marcador de progresión rápida en la destrucción de la masa de células β y, en consecuencia, una aceleración en la evolución de la enfermedad.

Los factores determinantes de la destrucción celular no están bien establecidos. Existe consenso en que TNF-α, perforina y granzima B son críticas para los procesos patogénicos mediados por linfocitos T CD4 y CD8. Además de los linfocitos T, otros tipos celulares como las células NK, monocitos y células β antígeno específico también contribuyen a la destrucción celular. Otras células que podrían influir en este proceso son las células T reguladoras Foxp+ encargadas de prevenir respuestas autoinmunitarias y que se caracterizan por producir citocinas moduladoras como el TGF-β y la IL-10.

DIABETES MELLITUS DE TIPO 2

La DM 2 es un síndrome en el que se incluyen formas de DM no asociadas a procesos autoinmunitarios. La DM 2 engloba un conjunto heterogéneo de formas de DM (primarias y secundarias) con diversas alteraciones genéticas, metabólicas y clínicas (v. cuadro 222-1). Para el estudio de la DM 2 con implicaciones diagnósticas y terapéuticas es útil diferenciar dos grandes grupos: a) DM 2 asociada a obesidad, y b) DM 2 no asociada a obesidad.

Diabetes mellitus de tipo 2 asociada a obesidad

Factores genéticos

La forma más común de DM 2 se asocia a obesidad (85%), y tiene un marcado componente genético con una concordancia entre gemelos homocigotos del 80%, que llega hasta el 96% si se considera el estado de intolerancia hidrocarbonada. La concordancia entre hermanos gemelos monocigotos supera a la de dicigotos, lo que refuerza el carácter genético sobre la influencia del ambiente intrauterino. La DM 2 tiene una herencia poligénica y requiere la contribución de múltiples alelos diabetógenos. La contribución de cada variante al riesgo global es pequeña, a veces no claramente reproducible o variable según la población estudiada. Los alelos identificados hasta el momento no permiten explicar la predisposición genética a la DM 2 y es muy probable que el efecto de los genes diabetógenos dependa de su interacción con factores nutricionales y ambientales. Así, se ha observado mayor incidencia en determinadas razas o grupos étnicos que comparten ambientes similares (4% en blancos, 6% en negros americanos, 15% en indios americanos, 35%-80% en los indios pimas). Las bases moleculares de la herencia de la DM 2 asociada a obesidad no han podido dilucidarse debido a: a) su *heterogeneidad;* b) *comienzo tardío,* que imposibilita el diagnóstico temprano y correcto y dificulta los estudios genéticos, y c) importante *componente ambiental,* que incluye factores como obesidad, actividad física, fármacos y carencias nutricionales intrauterinas. La elevada prevalencia (5% en países occidentales) de esta enfermedad permite que en una misma familia pueda coexistir más de un tipo genético de diabetes. En conclusión, la DM 2 del obeso es una enfermedad de herencia poligénica cuyo fenotipo es el efecto acumulativo de la actividad defectuosa de más de un gen en el contexto de un ambiente específico.

Mecanismos patogénicos

La DM 2 está causada por la respuesta inadecuada de las células β pancreática al aumento de RI típicamente asociada con obesidad, envejecimiento y sedentarismo. En un contexto de balance energético positivo y obesidad, se produce la expansión y el almacenamiento de grasa en el tejido adiposo. Sin embargo, la acumulación excesiva de grasa puede llevar a la disfunción y el agotamiento de la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo. La grasa que no se puede almacenar en el tejido adiposo produce un efecto inflamatorio en este órgano. Se caracteriza por la infiltración de macrófagos que liberan citocinas proinflamatorias que contribuyen al desarrollo de RI no sólo en el tejido adiposo, sino también en órganos periféricos como el músculo o el hígado. Además de las citocinas, el fracaso de la capacidad de almacenamiento de grasa en el tejido adiposo hace que el exceso de lípidos se acumule de manera ectópica en músculo, hígado y célula β. Estos tipos celulares no están diseñados para almacenar nutrientes y en ellos la acumulación de lípidos (diacilglicéridos y ceramidas) produce un efecto tóxico denominado *lipotoxicidad* que contribuye a la RI y una disfunción mitocondrial. La RI disminuye la utilización de glucosa en el músculo, y en el hígado aumenta la producción hepática de glucosa en relación con el aumento de la glucogenólisis y la gluconeogénesis secundaria al aumento de lactato, glicerol, alanina y ácidos grasos libres. La célula β también se ve afectada por el efecto tóxico del exceso de lípidos y glucosa, un fenómeno conocido como *glucolipotoxicidad* y que contribuye al fracaso de la célula β.

En este contexto de exceso de nutrientes, lipotoxicidad e inflamación en tejido adiposo, músculo, hígado y célula β, el desarrollo de las manifestaciones específicas del síndrome metabólico requiere y depende del grado de vulnerabilidad genética de los órganos metabólicos. Aquellos individuos con vulnerabilidad genética al insulto nutricional en la célula β serán más proclives al desarrollo de diabetes. Igualmente, la vulnerabilidad en dotación genética del músculo será fundamental en el desarrollo de RI. Defectos en el repertorio genético del hígado determinarán el desarrollo de hígado graso, RI y predisposición a la esteatohepatitis.

La utilización de estrategias de análisis genómico amplio con el empleo de polimorfismos *(GWAS genome wide scan)* ha permitido identificar nuevos genes relacionados con el desarrollo de DM 2. Algunos de los genes identificados mediante GWAS incluyen: *CdKAL1, CdKN2A, CdKN2B, HHEX*, *IGF2BP2, WFS1, MTNR1B, IRS1*, *SLC30A8, PPARg, KCNJ11* y *TCF7L2*. Este último es posiblemente el más importante, dado que se asocia con diabetes de comienzo temprano, aumentando el riesgo de diabetes en 1,45-2,45 dependiendo de si se heredan uno o dos alelos. Aunque la función de estos genes no está perfectamente establecida, llama la atención que la mayoría de ellos están relacionados con la secreción de insulina, confirmando que los defectos genéticos en la célula β son predominantes para el desarrollo de hiperglucemia. Sin embargo, en este análisis existe un sesgo, dado que la identificación de genes relevantes en el desarrollo de RI hubiera sido más específica si el criterio escogido hubiera sido el de obesidad. En este contexto, la hiperglucemia típica de la DM 2 es el resultado de la falta de adecuación entre secreción y sensibilidad insulínica, modulada por la interacción entre diversos factores ambientales y un genoma que confiere susceptibilidad genética.

Factores ambientales: obesidad, nutrición y estilo de vida

Diversos factores ambientales influyen en la DM 2. La *obesidad* es un factor patogénico importante en el contexto de la DM 2 debido a su asociación con inflamación y lipotoxicidad. Recientemente se ha sugerido que el factor más importante no es la cantidad de masa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

grasa acumulada en términos absolutos, sino la disfunción del tejido adiposo y el fracaso en su capacidad de expansión. Ello podría explicar la existencia de RI en individuos diabéticos delgados. La hipótesis de la incapacidad de expansión y de funcionalidad del tejido adiposo propone que es más importante y predictiva de RI y diabetes la capacidad residual para la expansión del tejido adiposo que la cantidad de masa grasa absoluta almacenada *per se*.

Se han sugerido diversos factores de riesgo de *tipo nutricional* entre los que se pueden identificar: a) alteraciones en el porcentaje relativo de diversos tipos de lípidos; b) tipo de hidratos de carbono particularmente los de alto índice glucémico; c) consumo de carne roja rica en hierro precursor de compuestos nitrosos de carácter tóxico para la célula β, y d) efecto beneficioso de la ingesta alcohólica moderada. En relación con el estilo de vida, la *actividad física* se asocia con mejora de la sensibilidad insulínica. La *malnutrición fetal* podría contribuir al desarrollo de DM 2 en la edad adulta mediante la reducción de la masa de células β-pancreáticas. Tal defecto determinaría la incapacidad de las células β para cubrir las necesidades de la demanda insulínica. Por otra parte, se ha señalado que el retraso de crecimiento intrauterino es también un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad un factor condicionante de RI.

Diabetes mellitus de tipo 2 no asociada a obesidad

Diabetes mellitus del adulto de inicio juvenil

Existe una clase específica de diabetes con herencia monogénica que representa el 2%-5% de los pacientes con DM 2. Este subtipo, denominado *MODY* (del inglés *mature onset diabetes of young;* tabla 222-2), se caracteriza por su inicio temprano, su herencia autosómica dominante y por presentar una secreción defectuosa de insulina. Dentro de la categoría MODY se han identificado hasta 10 subtipos, en relación con su marcada heterogeneidad genética. Aunque su prevalencia es poco conocida, estudios realizados en poblaciones francesa y española sugieren que la forma más común es el MODY de tipo 2 (> 40%), caracterizado por presentar mutaciones en el gen de la glucocinasa. Defectos en este gen determinan un aumento del umbral glucémico para estimular la secreción insulínica y alteraciones hepáticas caracterizadas por un aumento de la glucemia posprandial y de la producción hepática de glucosa. El MODY de tipo 2 presenta manifestaciones clínicas poco agresivas, no se asocia a obesidad, hipertensión arterial o alteraciones lipídicas ni a un aumento de la frecuencia de complicaciones típicas de la diabetes. El MODY de tipo 3, el segundo en orden de frecuencia (> 25%), se asocia a defectos en el factor nuclear hepático 1 α *(HNF-1α)* y defectos en este gen se asocian a secreción defectuosa de insulina que resulta en una forma grave de DM de aparición pospuberal, que requiere tratamiento insulínico y se asocia a retinopatía y proteinuria; no se asocia a obesidad, dislipemia o hipertensión arterial. Otras formas menos frecuentes incluyen el MODY de tipo 1, por mutaciones en el gen del factor nuclear hepático 4 α *(HNF-4α), y* que se caracteriza por presentar una diabetes grave con frecuente desarrollo de complicaciones, el MODY de tipo 5, por mutaciones en el gen *HNF1β,* que asocia alteraciones quísticas renales y hepáticas. Recientemente se ha identificado una forma de DM con insuficiencia pancreática por mutaciones en el gen *CEL VNTR* (v. tabla 222-2). En conjunto, las 10 formas sólo explicarían hasta el 85% de los individuos con fenotipo MODY, lo que sugiere la existencia de otros defectos genéticos no conocidos hasta el momento (MODY X).

Diabetes mellitus asociada a mutaciones en el gen de la insulina

Es una causa rara de DM, con herencia autosómica dominante, probablemente letal en la forma homocigota dado que todos los pacientes identificados son heterocigotos. Las manifestaciones clínicas son leves, ya que conservan un alelo normal del gen insulínico.

Diabetes mellitus asociada a mutaciones en el gen del receptor insulínico

Se han identificado un total de 35 mutaciones de este gen, mayormente en familias con síndromes caracterizados por extrema RI. En conjunto, las mutaciones en el receptor insulínico sólo suponen un 0,1% del total de los casos de DM.

OTRAS FORMAS DE DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus asociada a alteraciones genéticas mitocondriales

Las mutaciones en el DNA mitocondrial de diabéticos impiden la entrada de leucina en la mitocondria y se asocian con DM leve, sordera y típica herencia materna. También se ha descrito una forma menos frecuente (15% de las diabetes de patogenia mitocondrial), asociada a miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y accidentes isquémicos cerebrales (MELAS).

Diabetes de comienzo neonatal

La diabetes neonatal (DN) es una enfermedad rara con una incidencia de menos de 1:400 000 recién nacidos vivos y que se asocia a retraso de crecimiento intrauterino. Desde el punto de vista clínico comienza antes de los 3 meses de vida y puede ser transitoria (el 50% de ellas recidiva posteriormente) o permanente. Las formas transitorias se asocian a alteraciones en la región 6q24 (isodisomías y duplicaciones) e *imprinting*. La DN no tiene etiología autoinmunitaria y en los últimos años se ha visto que, al igual que la diabetes MODY, es una enfermedad genética. Hasta el presente la forma permanente se ha asociado con mutaciones en genes *KCNJ11* y *ABCC8,* que codifican para las subunidades Kir6.2 y SUR1 de los canales pancreáticos de potasio sensibles a ATP (K_{ATP}) y que están implicados en la regulación de la secreción insulínica, etc. Desde el punto de vista terapéutico pueden necesitar insulina, aunque los pacientes con alteraciones en los canales K_{ATP} evolucionan de forma satisfactoria con sulfonilureas. Otras formas neonatales se asocian a defectos en el factor 1 del promotor de la insulina (IPF1) asociado a aplasia pancreática, y mutaciones en el gen *FOXP3*.

Diabetes autoinmunitaria latente del adulto y del adolescente

Este grupo, originalmente formado por jóvenes adultos (20-40 años) y más recientemente incluyendo a adolescentes (11-17 años), representa un problema diagnóstico difícil de clasificar debido a que tiene una base autoinmunitaria pero mantiene suficiente secreción insulínica para evitar la cetoacidosis durante períodos de tiempo prolongados. Por

Tabla 222-2 Diabetes del adulto de inicio juvenil (MODY)

	MODY 1	MODY 2	MODY 3	MODY 4	MODY 5	MODY 6	MODY 7	MODY 8	MODY 9	MODY 10
Gen	*HNF 4 α*	Glucocinasa	*HNF-1α*	*IPF4*	*HNF-1α*	*NeuroD1*	*Krupple 11*	*CEL VNTR*	*PAX4*	*INSULIN*
Cromosoma	20q	7p	12q	13q	17q	2q32	2p25.1	9q34	7q32.1	—
Frecuencia	< 5%	> 40%	> 25%	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%	—	—	—
Inicio de la hiperglucemia	Adolescencia	Nacimiento	Adolescencia	Adulto joven	Adolescencia	Adolescencia	Adulto joven	—	—	—

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ello, a pesar de tener una patogenia similar a la de la DM 1, se presenta clínicamente como DM 2 en parte debido al estrés metabólico añadido causado por obesidad, como sugiere su asociación con el gen *FTO*.

Diabetes gestacional

Durante el embarazo, y especialmente en el tercer trimestre, aumentan los requerimientos insulínicos. Alrededor de un 2%-4% de mujeres embarazadas puede presentar un cuadro de diabetes que habitualmente desaparece después del parto. La patogenia de esta forma de diabetes reside en el desequilibrio entre el incremento de la RI en el tercer trimestre del embarazo y una capacidad de secreción insulínica normal o disminuida. A pesar de que en la mayoría de las ocasiones la hiperglucemia se normaliza después del parto, la identificación de esta forma de diabetes es importante por su asociación a morbimortalidad fetal y por identificar entre las mujeres gestantes una población de riesgo a desarrollar diabetes en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. Nature 2010;464:1293-300.

McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. N Engl J Med 2010;363:2339-50.

Shulman G. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidaemia, and cardiometabolic disease. N Engl J Med 2014;371:1131-41.

Tuomi T, Santoro S, Caprio S, Cai M, Weng J, Groop L. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. Lancet 2014;383:1084-94.

Ziegler AG, Nepom GT. Prediction and pathogenesis in type 1 diabetes. Immunity 2010;32:468-78.

DIAGNÓSTICO

D. Figuerola Pino, E. Reynals de Blasis

El criterio básico para el diagnóstico es la *hiperglucemia,* aunque para definirla deben recordarse algunos aspectos técnicos. La *glucemia basal* es la concentración de glucosa en sangre en el período postabsortivo del ayuno nocturno; para su valoración correcta se requiere un ayuno de 8-12 h. Debe conocerse el método practicado y sus límites de normalidad, así como la procedencia de la muestra (venosa o capilar, sangre total, plasma o suero). La omisión de cualquiera de estos datos debería invalidar el resultado, ya que en muchas ocasiones (cuando no hay manifestaciones clínicas) el diagnóstico se basará sólo en el análisis. Por lo común, la sangre se obtiene por punción venosa y debe procurarse que la extracción se haga con la mínima estasis posible. En ayunas, la glucemia en sangre capilar (que equivale a la de la sangre arterial) es idéntica a la de la sangre venosa, pero durante el período posprandial es más elevada, ya que los tejidos retiran glucosa para la nutrición celular. Aunque los laboratorios trabajan siempre con plasma o suero, debe recordarse que la glucemia en sangre total es aproximadamente el 15% más baja que en el plasma y se modifica de forma inversa con el hematocrito. El método de la glucosa-oxidasa es un procedimiento enzimático que determina exclusivamente glucemia verdadera y, salvo que se indique lo contrario, las cifras proporcionadas corresponden a esta en plasma de sangre venosa.

La glucemia también puede determinarse de forma aproximada en una gota de sangre capilar (que se obtiene del pulpejo del dedo o del lóbulo de la oreja por punción con una lanceta), con tiras reactivas impregnadas en glucosa-oxidasa, que se leen mediante reflectómetros domésticos o en aparatos de química seca de mayor precisión.

Muchos fármacos actúan sobre el metabolismo de la glucosa por mecanismos diversos (aumento o disminución de la síntesis y liberación de insulina, interferencia con la insulina o los hipoglucemiantes orales) y a menudo desconocidos. Cuando la determinación de la glucemia se lleva a cabo con fines diagnósticos, estos fármacos deben suprimirse siempre que sea posible y es recomendable revisar los efectos secundarios de los medicamentos en todos los casos. En los cuadros 222-2 y 222-3 se mencionan, respectivamente, los fármacos hiperglucemiantes e hipoglucemiantes más comunes.

Cuadro 222-2 Fármacos que pueden ser causa de hiperglucemia

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS
Glucocorticoides
Febuxostat

ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS Y OTROS PSICOFÁRMACOS
Fenitoína
Duloxetina

ANTIINFECCIOSOS
Antirretrovirales
Fluoroquinolonas
Interferón α
Tiabendazol
Pirazinamida

ANTINEOPLÁSICOS
Asparraginasa
Cabazitaxel
Decitabina
Eribulina
Tensirolimus
Vorinostat
Ciproterona

INMUNODEPRESORES
Tacrolimus
Ácido micofenólico
Ciclosporina

FÁRMACOS PARA ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES
Diuréticos tiazídicos
Bloqueantes β-adrenérgicos
Furosemida
Clonidina
Nifedipino
Estatinas
Epoprostenol
Simpaticomiméticos (adrenalina)

BRONCODILATADORES
Estimulantes β-adrenérgicos (salbutamol, terbutalina, salmeterol, formoterol)
Teofilina

HORMONAS
Contraceptivos orales
Danazol
Levotiroxina
Octreótido

OTROS
Inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida, dorzolamida)
Derivados de las fenotiazinas (acepromacina)

Tomado de Generalitat de Catalunya, 2013.

Cuadro 222-3 Fármacos con acción hipoglucemiante (aparte de las sulfonilureas)

Ácido acetilsalicílico
Anfetaminas
Ciproheptadina
Clofibrato
Etanol
Fenfluramina
Guanetidina
Haloperidol
Inhibidores de la monoaminooxidasa
Marihuana
Oxitetraciclina
Propranolol

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La *curva de glucemia* o *prueba de tolerancia a la glucosa oral* (PTGO) consiste en la administración de una dosis oral de glucosa y la práctica de extracciones secuenciales de sangre para determinar la glucemia. Es sólo una prueba para el diagnóstico y, por tanto, nunca debe realizarse si ya está establecido. Tiene sentido sólo en pacientes que tienen una glucemia normal pero existe sospecha de diabetes, o bien en individuos que presentan una hiperglucemia basal aunque inferior al límite diagnóstico. La estandarización de esta prueba es fundamental para su utilización en clínica. Los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) son los siguientes: a) administración de 75 g de glucosa (en niños, 1,75 g/kg) disuelta en 375 mL de agua e ingerida en 5-10 min; b) extracciones de sangre a los 0 y 120 min y opcionalmente a los 60 y 90 min; c) ayunas desde 12 h antes de la prueba, permanecer en reposo y abstenerse de fumar; d) dieta libre los 3 días previos a la prueba, con especial cuidado para no limitar los glúcidos a menos de 200 g/día, y e) el paciente no debe padecer una enfermedad intercurrente, estar convaleciente de algún proceso ni recibir medicación que pueda alterar la tolerancia hidrocarbonada.

El diagnóstico de DM se establece mediante alguna de las opciones (cuadro 222-4) que se exponen a continuación: a) síntomas típicos: poliuria, polidipsia y pérdida de peso sin motivo aparente o crisis hiperglucémica y una glucemia casual (en cualquier momento del día sin tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la última ingesta) igual o superior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L); b) glucemia en ayunas de 8 h o más igual o superior a 126 mg/dL (7 mmol/L); c) glucemia igual o superior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L) a las 2 h de la sobrecarga de glucosa durante una PTGO. Los valores de glucemia se refieren a plasma venoso, y d) HbA_{1c} superior o igual al 6,5% (en este caso, el test debe ser realizado en un laboratorio que utilice un método certificado y estandarizado por el *National Glycohemoglobin Standardization Program* comparable con el *Diabetes Control and Complication Trial*). Su utilidad permanece aún no aclarada en niños y adolescentes. En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el diagnóstico debe confirmarse con una repetición de la prueba con otra muestra. En las personas asintomáticas es esencial tener al menos un resultado de confirmación en los supuestos b), c) y d). Para estudios epidemiológicos, el criterio debe ser una glucemia plasmática en ayunas igual o superior a 126 mg/dL (7 mmol/L). Esta recomendación se establece en aras de la estandarización y, además, para facilitar el trabajo de campo, particularmente cuando la PTGO es difícil de realizar. El uso de la glucemia basal como criterio único puede conducir a estimaciones de prevalencia levemente más bajas que las que se obtendrían por combinación de la glucemia plasmática de ayuno y la PTGO. Se reconoce también un grupo intermedio de sujetos cuyos valores de glucosa basal no alcanzan los criterios para el diagnóstico de diabetes, pero son demasiado elevados para considerarse normales. Este grupo, denominado *glucemia de ayuno alterada* (GAA), se define por glucemias plasmáticas de ayuno desde 100 mg/dL (5,6 mmol/L) hasta 125 mg/dL (6,9 mmol/L). El comité acepta el concepto previo de *tolerancia alterada a la glucosa* (TAG), es decir, glucemia a las 2 h de la PTGO desde 140 mg/dL (7,8 mmol/L) hasta 199 mg/dL (11 mmol/L).

La HbA_{1c} también identifica a personas con alto riesgo de DM. Personas con valores entre el 6% y el 6,5% tienen un riesgo de desarrollar DM de entre el 25% y el 50% a los 5 años, mientras que aquellos que están entre el 5,5% y el 6% tienen una incidencia acumulada de DM a 5 años de entre el 9% y el 25%, apreciablemente más elevada que en población general. Un balance de coste-beneficio sitúa el nivel de corte razonable para identificar a las personas en categorías de riesgo incrementado para desarrollar DM (prediabetes) entre el 5,7% y el 6,4% de HbA_{1c}. Estas personas deben ser informadas sobre el riesgo de diabetes y de enfermedad cardiovascular y aconsejadas sobre estrategias efectivas a adoptar para disminuir el riesgo. Las personas con valores inferiores al 5,7% también pueden estar en riesgo dependiendo de la presencia de otros factores como obesidad o historia familiar. Se debe tener en cuenta que en el caso de hiperglucemia aguda (p. ej., rápido desarrollo de DM 1) el valor de HbA_{1c} puede no estar significativamente elevado a pesar de la diabetes franca. Se debe recordar que las concentraciones de HbA_{1c} varían en personas con ciertas formas de anemia, hemoglobinopatías y recambio mayor que lo habitual de los glóbulos rojos. En estos casos, el diagnóstico no debería realizarse basándose en HbA_{1c}. El valor diagnóstico de la HbA_{1c} no está universalmente aceptado.

Los criterios diagnósticos de la DM gestacional siguen sometidos a cierta controversia. El riesgo de efectos adversos en madre, feto y recién nacido aumenta de forma continua en función de la glucemia materna entre la semana 24 y la semana 28 de gestación, aún dentro del rango previamente considerado como normal. Estos resultados han conducido a una reconsideración de los criterios diagnósticos, que pueden evaluarse en uno o dos pasos:

- *Un paso:* realizar una PTGO con 75 g de glucosa en las semanas 24-28 de gestación en las mujeres no diagnosticadas previamente de diabetes declarada. El test debe realizarse por la mañana después de un ayuno de al menos 8 h. El diagnóstico de diabetes gestacional se establece cuando se alcanzan alguno de los siguientes valores de glucemia: ayuno, superior o igual a 92 mg/dL (5,1 mmol/L); 1 h, superior o igual a 180 mg/dL (10 mmol/L); y 2 h, superior o igual a 153 mg/dL (8,5 mmol/L).
- *Dos pasos:* aproximación con glucemia 1 h después de 50 g de glucosa entre la semana 24 y l semana 28 en las mujeres no diagnosticadas previamente de diabetes. Si el valor de la glucemia 1 h después de la ingesta es superior o igual a 140 mg/dL (7,8 mmol/L), se pasa al segundo paso, que consiste en una PTGO con 100 g después de una noche de ayuno. El diagnóstico se establece cuando se alcanzan o superan al menos 2 de los 4 valores de glucemia establecidos como límite máximo. En este sentido, existen todavía dos criterios que deberían ser unificados lo antes posible Se trata de los criterios de: a) Carpenter/Coustan: ayuno, 95 mg/dL (5,3 mmol/L); 1 h, 180 mg/dL (10 mmol/L); 2 h, 155 mg/dL (8,6 mmol/L); 3 h, 140 mg/dL (7,8 mmol/L), y b) el *National Diabetes Data Group:* ayuno, 105 mg/dL (5,8 mmol/L); 1 h, 190 mg/dL (10,6 mmol/L); 2 h, 165 mg/dL (9,2 mmol/L); 3 h, 145 mg/dL (8,0 mmol/L). Los diferentes criterios diagnósticos identifican distintas magnitudes de hiperglucemia materna y de riesgo materno/fetal y condicionan diversas prevalencias. Las mujeres con diagnóstico de diabetes gestacional deben ser reevaluadas 6 a 12 semanas posparto, utilizando los criterios diagnósticos de población general salvo el de la HbA_{1c}, que no es recomendada en esta situación. La frecuencia de los controles posteriores variará dependiendo de la presencia de otros factores de riesgo. Debe recordarse que estas mujeres tienen mayor riesgo de desarrollar DM 2 en el futuro.

Cuadro 222-4 Criterios diagnósticos de diabetes

Glucemia puntual igual o superior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L) con clínica típica o crisis hiperglucémica (no es obligatorio confirmar)
Glucemia en ayunas:
- Glucemia ≥ 126 mg/dL (≥ 7 mmol/L): diagnóstico provisional (debe confirmarse)
- Glucemia entre 100 mg/dL (5,6 mmol/L) y 125 mg/dL (6,9 mmol/L): GAA
- Glucemia < 100 mg/dL (< 5,6 mmol/L): normal

Glucemia a los 120 min de la PTGO:
- Glucemia ≥ 200 mg/dL (≥ 11,1 mmol/L): diagnóstico provisional (debe confirmarse)
- Glucemia entre 140 mg/dL (7,8 mmol/L) y 199 mg/dL (11 mmol/L): TAG
- Glucemia < 140 mg/dL (< 7,8 mmol/L): PTGO normal

HbA_{1c} ≥ 6,5%: método estandarizado y certificado (debe confirmarse)

GAA: glucemia de ayuno alterada; PTGO: prueba de tolerancia a la glucosa oral; TAG: tolerancia alterada a la glucosa.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2015;38(Suppl 1):S8-16.

American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy. Diabetes Care 2015;38(Suppl 1):S77-9.

Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Hiperglucemias de causa farmacológica. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2013;11:1-3.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy, 2013. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf (Acceso el 8 de septiembre de 2015.)

CUADRO CLÍNICO

La DM es a menudo asintomática y se diagnostica en un análisis de rutina. En algunas ocasiones aparece en forma de cetoacidosis grave de inicio relativamente súbito, mientras que otras veces la sospecha diagnóstica viene dada por una nicturia aislada, una balanitis o una vulvovaginitis rebeldes, trastornos visuales de acomodación, etc. Las formas de presentación se clasifican tradicionalmente en metabólica, no metabólica y asintomática.

PRESENTACIÓN METABÓLICA

Es la forma clásica de presentación de la DM 1, aunque no es rara en algunos casos de DM 2. El comienzo es brusco, con un período de pocas semanas o, como máximo, algunos meses entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico. La presentación puede llegar a ser muy aguda, sobre todo en niños que aún en la actualidad se siguen diagnosticando de cetoacidosis en la cuarta parte de los casos. La poliuria y la polidipsia son francas y no es rara en niños la reaparición de una enuresis. A menudo, el cuadro empeora porque la sed provoca la ingestión de grandes cantidades de bebidas azucaradas que aumentan aún más la hiperglucemia. La polifagia suele estar menos presente, pero destaca el hecho de que el paciente adelgaza a pesar de un apetito muchas veces aumentado. La astenia es también constante y los niños pierden las ganas de jugar y permanecen mucho más quietos que de costumbre. Cuando se reconoce por primera vez, el paciente suele dar la impresión de enfermedad importante, y la riqueza de síntomas debería ser suficiente para orientar el diagnóstico, pero lamentablemente todavía se obtienen con frecuencia interpretaciones peregrinas («hace tanto calor», «debe de ser un virus») o se manda el paciente al urólogo. Si el déficit de insulina es grave, la formación de cuerpos cetónicos excede su capacidad de utilización metabólica y aparecen náuseas, vómitos, taquibatipnea, alteraciones de la conciencia, deshidratación y coma (v. Cetoacidosis diabética).

PRESENTACIÓN NO METABÓLICA

Los síntomas metabólicos pueden ser mínimos o estar ausentes cuando la hiperglucemia es más moderada, en cuyo caso el diagnóstico se sospecha por fenómenos asociados como infecciones o complicaciones de la enfermedad. El lapso de tiempo transcurrido entre los primeros síntomas compatibles y el diagnóstico es de meses e incluso años. La poliuria y la polidipsia no suelen valorarse de forma adecuada en la entrevista con el paciente, ya que este a menudo manifiesta tenerlas «de toda la vida», al igual que un excelente apetito. No suele haber astenia o es muy discreta, y el peso no sufre variaciones significativas en los últimos meses. En otros casos, la enfermedad la diagnostica el oftalmólogo por la observación de lesiones sugestivas de retinopatía diabética, mientras que otras es el dermatólogo que la sospecha frente a lesiones características como necrobiosis lipoidea o dermopatía diabética. A veces, el motivo de consulta es una balanitis o un prurito vulvar por una candidiasis. Por último, no es excepcional que el motivo de consulta sea una claudicación intermitente o una disfunción eréctil. La cicatrización de las heridas está alterada con menor frecuencia de la que usualmente se cita. Las infecciones son más frecuentes entre las personas con diabetes que en el resto de la población, y la diabetes *per se* empeora el pronóstico de aquellas. Las infecciones son especialmente frecuentes en las vías genitourinarias y siempre deben tratarse de forma enérgica. Las infecciones respiratorias son también comunes. Mención especial merece la tuberculosis, cuya primoinfección o reactivación debe vigilarse en personas diabéticas. La mayor sensibilidad de estos a las infecciones se explica por la frecuencia de lesiones vasculares tróficas en los tejidos y por la inhibición de la fagocitosis leucocitaria que produce la hiperglucemia. Las caries y las infecciones periodontales son más frecuentes entre la población diabética debido a la presencia de elevadas concentraciones de azúcar en la saliva y/o a lesiones tróficas en las encías.

PRESENTACIÓN ASINTOMÁTICA

En España constituye la forma más frecuente de diagnóstico de DM 2 debido a la gran profusión de análisis clínicos en exámenes médicos laborales, revisiones para pólizas de seguros, chequeos, etc. Esta práctica permite un diagnóstico precoz, que es fundamental para modificar la historia natural de la enfermedad y permitir una prevención secundaria eficaz. Los programas de detección de diabetes se deben implantar especialmente en poblaciones de riesgo, ya que alrededor de la tercera parte de los casos siguen sin estar diagnosticados. La *American Diabetes Association* (ADA) recomienda el cribado sistemático de diabetes en todos los individuos de más de 45 años o bien con IMC superior a 25 kg/m^2 y uno o más factores de riesgo (cuadro 222-5).

COMPLICACIONES AGUDAS

Hasta la utilización terapéutica de la insulina a principios de 1922, la principal causa de mortalidad de la diabetes era la alteración metabólica, de manera que la cetoacidosis y el síndrome hiperglucémico hiperosmolar (SHH) representaban la primera causa de muerte por diabetes (40% de los casos), seguida por las infecciones y por las enfermedades cardiovasculares. La insulina, la sueroterapia y los antibióticos han cambiado radicalmente estos porcentajes, de modo que en la actualidad la enfermedad vascular es la primera causa de muerte (70%); las infecciones representan menos del 5% y las complicaciones agudas ocupan, en el entorno occidental, un lugar relativamente residual. Se revisan a continuación las crisis hiperglucémicas en personas adultas.

CETOACIDOSIS DIABÉTICA

Concepto

La cetoacidosis diabética (CAD) causó 140 000 hospitalizaciones en EE. UU. en el año 2009, con un coste global aproximado de 2,4 billones de dólares. Estas cifras significan sin paliativos un fracaso en la educación sanitaria, porque en pacientes ya diagnosticados adecuadamente instruidos la CAD es evitable en la mayor parte de los casos. En nuestro medio, la CAD constituye la forma de inicio de la enfermedad en la cuarta parte de los casos en niños y adolescentes, pero en entornos de menor calidad asistencial puede llegar a ser del 75% o más. De hecho, la CAD es la principal causa de muerte entre personas diabéticas de menos de 24 años. La tasa de mortalidad bajó del 100% antes de 1922 al 29% en 1932, al 15% en los años cincuenta y sesenta y actualmente se estima entre el 3% y el 9% según las series. Si bien la CAD es característica de los pacientes con DM 1, puede

Cuadro 222-5 Criterios para el cribado de diabetes en individuos asintomáticos

Sobrepeso (> 25 kg/m^2) que tengan riesgos adicionales como:
- Inactividad física
- Familiares diabéticos de primer grado
- Pertenecientes a etnias de alto riesgo
- Mujeres que han tenido un recién nacido de más de 4 kg o previamente diagnosticadas de diabetes gestacional o afectas de SOP
- Personas hipertensas (> 140/90 mm Hg) o en tratamiento
- HDL colesterol < 35 mg/dL y/o triglicéridos > 250 mg/dL, HbA_{1c} > 5,7% o TAG o GAA en análisis previos
- Situaciones asociadas a IR como obesidad grave o acantosis *nigricans*
- Historia de ECV

En ausencia de cualquiera de estos criterios, el cribado debe hacerse a partir de 45 años.

Si los resultados son normales, el cribado debe repetirse a intervalos de 3 años como máximo.

DG: diabetes gestacional; ECV: enfermedad cardiovascular; GAA: glucosa de ayuno alterada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IR: insulinorresistencia; SOP: síndrome de ovario poliquístico; TAG: tolerancia alterada a la glucosa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

presentarse en pacientes con DM 2, especialmente en algunos grupos étnicos. De hecho la tercera parte de los casos de CAD en adultos se producen en personas con DM 2.

Etiología

La CAD sólo ocurre cuando las concentraciones de insulina son muy bajas, sea porque no se ha administrado en los días inmediatamente anteriores o bien porque sus necesidades han aumentado de forma importante. Los factores etiológicos más comunes son el uso inadecuado de la insulina, el inicio de la enfermedad (especialmente en niños) y las infecciones. Otras etiologías más raras son los accidentes cardiovasculares, la pancreatitis, traumatismos graves y la administración de algunos fármacos como glucocorticoides, tiazidas, simpaticomiméticos, pentamidina, diazóxido o carbonato de litio. El abandono de la insulina o su sustitución inoportuna por hipoglucemiantes orales, los errores en el control de la enfermedad, las infecciones leves, el inicio de la diabetes y la administración de fármacos hiperglucemiantes constituyen las CAD evitables, que representan alrededor del 95% de las que se observan habitualmente en la clínica. En los últimos años el perfil del paciente cetoacidótico se ha modificado progresivamente: no sólo su frecuencia es inferior, sino que su gravedad media es también menos extrema y el abandono de insulina, menos frecuente. Estos cambios traducen un indiscutible progreso en el nivel educativo de los pacientes y en la calidad médica de la asistencia primaria. No obstante, existen casos de CAD de repetición, que corresponden básicamente a dos tipos de pacientes: mujeres jóvenes con graves problemas psicológicos y sociales, desórdenes alimentarios, temor al aumento de peso, temor a la hipoglucemia, rebelión frente a la autoridad, etc. y pacientes de edad avanzada con enfermedades crónicas graves y mala supervisión institucional o familiar. Las CAD entre usuarios de bombas de insulina —relativamente frecuentes al principio de su utilización— han disminuido claramente en los últimos años gracias a la aplicación de programas educativos estructurados.

Fisiopatología

El defecto subyacente esencial es el déficit de insulina que origina, con la contribución de hormonas contrainsulares como glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento, alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado y graso principalmente. La insulinopenia es responsable del aumento de la gluconeogénesis y de la glucogenólisis, además de la disminución de la captación celular de glucosa, todo lo cual conduce a hiperglucemia. La hiperglucemia se asocia con un estado de inflamación intensa caracterizada por elevación de citocinas proinflamatorias (TNF-α, IL-β, PCR), especies reactivas del oxígeno, peroxidación lipídica, PAI 1 y ácidos grasos libres (todos estos parámetros retornan casi a la normalidad con la insulinoterapia y la hidratación en 24 h). La hiperglucemia causa glucosuria y, como consecuencia, diuresis osmótica y pérdida de agua y electrólitos, sobre todo Na, K, Mg, Cl y PO_4. En el tejido adiposo se produce un incremento en la lipólisis con liberación descontrolada de glicerol y ácidos grasos. El glicerol se utiliza para la gluconeogénesis, de modo que contribuye al mantenimiento de la hiperglucemia, mientras que los ácidos grasos libres se convierten en acil-CoA por β-oxidación en las mitocondrias. La gran cantidad de acil-CoA que se produce excede con mucho la capacidad oxidativa del ciclo de Krebs y, en consecuencia, el exceso pasa a formar cuerpos cetónicos, los cuales se acumulan en el plasma y se excretan por orina. El exceso de H^+ en plasma se capta inmediatamente por el anión bicarbonato (HCO_3^-) para formar ácido carbónico, el cual se descompone fácilmente en CO_2 y H_2O, que se eliminan por la respiración. Cuando aumenta la frecuencia respiratoria se produce mayor pérdida de CO_2, de modo que la reacción global se desplaza hacia la izquierda, y se elimina todavía mayor cantidad de aniones; el riñón también contribuye a neutralizar H^+. En esta situación de cetosis, cualquier factor que agrave el déficit de insulina o incremente sus demandas producirá el fracaso de los mecanismos descritos y, en consecuencia, descensos del pH y acidosis. La situación se complicará cuando la diuresis osmótica no pueda compensarse por la ingesta oral (p. ej., porque se produzcan vómitos a causa de la acidosis), en cuyo caso aparecerá deshidratación de curso progresivo, reducción del volumen plasmático, caída de la presión arterial y posibilidad de *shock,* si no se detiene el proceso.

Diagnóstico

Anamnesis y exploración física

El inicio de la CAD suele ser breve, de 24 h o incluso menos y es constante el aumento de la sed y la diuresis, y la anorexia que traduce el paso de la hiperglucemia simple a la cetosis. Esta fase de latencia puede ser notablemente corta en niños y adolescentes y también en usuarios de bomba de insulina, pero siempre dura varias horas como mínimo. Si no se detiene la evolución, el paciente pasa a la situación de CAD. En general está consciente o ligeramente estuporoso, por lo que es inapropiada la calificación de coma diabético. Tan sólo el 10% aproximadamente de los pacientes están inconscientes. Son los de mayor edad, los que llevan más tiempo de evolución y los más hiperglucémicos. El grado de coma no guarda relación con la acidosis, y no es excepcional atender enfermos jóvenes con cifras de pH muy bajas (~6,7-6,8) que están plenamente conscientes. Cuando se observan graves alteraciones de conciencia en pacientes que no cumplen las condiciones de edad avanzada o hiperosmolalidad es prudente investigar otras causas del coma, como ingesta de tóxicos o accidente vascular cerebral.

El paciente con cetoacidosis tiene aspecto de gravedad. Dos signos clínicos llaman la atención: la respiración de Kussmaul y la deshidratación. La respiración de Kussmaul es una taquibatipnea típica que se presenta cuando el pH es inferior a 7,20-7,10, de modo que constituye el signo clínico de que el paciente ha pasado de la situación de cetosis a la de CAD. Se acompaña del clásico aliento con olor a manzanas y, cuando es muy acusada, puede provocar agotamiento al paciente. Si la acidosis es leve puede ser difícil apreciar la respiración de Kussmaul, y cuando el pH es muy bajo (≤ 6,9) puede desaparecer por afección del centro bulbar, lo que representa un signo de peor pronóstico. En individuos jóvenes y con un aparato respiratorio normal, la hiperventilación es a menudo muy acusada y puede compensar la acidosis durante muchas horas, de modo que si la deshidratación no se valora adecuadamente o se trata de una DM de inicio fulminante, se pueden producir errores diagnósticos en urgencias, al confundirse con causas respiratorias o cardíacas de la disnea. Es importante estimar el grado de deshidratación por los signos extracelulares (hipotensión, taquicardia, signo del pliegue) e intracelulares (sed, hipotonía ocular, sequedad de mucosas). La disminución de la turgencia tisular indica una deshidratación del 5%, la variación ortostática del pulso de alrededor del 10% y la del pulso y PA al mismo tiempo entre un 15% y un 20%. La hipotensión en decúbito supino indica un descenso del líquido extracelular del 20% o más.

Los vómitos son frecuentes y, cuando faltan, el paciente suele referir distensión epigástrica. Los vómitos agravan la deshidratación y la pérdida de electrólitos, especialmente de potasio y de cloro. El dolor abdominal es una característica muy frecuente y se debe a la propia acidosis metabólica. En individuos no diagnosticados previamente de diabetes, este dolor abdominal (que se acompaña de leucocitosis) ha llevado a algún enfermo al quirófano con la sospecha diagnóstica de abdomen agudo. En contraposición, el diagnóstico de abdomen agudo metabólico sólo se puede admitir cuando no existe otra causa razonable de dolor abdominal, el pH es bajo y los síntomas mejoran con la corrección de la acidosis. Si en el curso del tratamiento la corrección metabólica no se acompaña de desaparición del dolor y de la resistencia abdominal, deben plantearse de inmediato otras posibilidades diagnósticas (p. ej., trombosis mesentérica, dado que se encuentran aumentados los mecanismos procoagulantes y, por tanto, las complicaciones tromboembólicas no son raras). Debe recordarse también la posibilidad de que una CAD se acompañe de pancreatitis aguda, generalmente química, es decir, secundaria a la grave hipertrigliceridemia que acompaña a la CAD. La hipotermia es un signo de mal pronóstico y es consecuencia de la pérdida de calor por la vasodilatación periférica cutánea inducida por la acidosis. Puede enmascarar procesos infecciosos y causar hipotensión, bradicardia y alteraciones del ritmo cardíaco. La apirexia no garantiza la ausencia de un proceso infeccioso, pero una temperatura superior a 37,5 °C es

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

un dato que sugiere esta etiología. Las infecciones se facilitan por las alteraciones funcionales de los granulocitos neutrófilos secundarias a la descompensación diabética.

Diagnóstico de laboratorio

El laboratorio constituye el monitor del tratamiento y es fundamental disponer regularmente (cada 1-3 h según la gravedad) de datos como glucemia, pH, bicarbonato plasmático, potasio, sodio, etc. El diagnóstico se puede establecer sin necesidad de otros elementos que los que proporciona una adecuada exploración y una tira reactiva para determinar glucosa y acetona en plasma. Un individuo deshidratado, con respiración profunda y rápida, con una glucosa superior a 250 mg/dL (13,9 mmol/L) y betahidroxibutírico de más de 3 mmol/L padece con seguridad una CAD. El diagnóstico diferencial no debería realmente plantearse con las otras situaciones diabetológicas agudas (SHH, acidosis láctica, coma hipoglucémico) por sus evidentes diferencias clínicas y analíticas, si bien en ocasiones se imbrican entre sí el SHH, la acidosis láctica y la CAD, ya que en esta última existe siempre cierto grado de lactacidemia y a menudo la osmolalidad es moderadamente alta. De forma excepcional pueden plantearse ciertas dificultades con la cetoacidosis alcohólica, cuadro clínico que se observa en pacientes alcohólicos desnutridos. En raras ocasiones, y con una constelación parecida a la CAD, los pacientes con DM 1 pueden presentar una situación clínica aguda caracterizada por vómitos importantes, deshidratación moderada o nula, hiperglucemia discreta y alcalosis metabólica con cetonuria intensamente positiva. Esta situación, que también puede ser consecuencia de la ingesta de gran cantidad de álcalis, se denomina *cetoalcalosis diabética*. La independencia nosológica de la cetoalcalosis diabética no se acepta universalmente y puede admitirse que es una acidosis diabética «sobrecompensada» por los vómitos o la ingesta de álcalis. En la tabla 222-3 se resumen las características diferenciales de la cetosis y diversas acidosis metabólicas.

La glucemia suele oscilar entre 300 y 800 mg/dL (16,6 y 44,4 mmol/L) en la mayoría de los casos. Cifras de glucemia superiores a 1000 mg/dL (55,5 mmol/L) son excepcionales y un signo de mal pronóstico. De los cuerpos cetónicos, el β-hidroxibutírico es más sensible que el acetoacetato y puede medirse a la cabecera del paciente en 1 min mediante tiras reactivas. Un valor superior a 3,8 mmol/L en plasma es altamente específico, aunque cifras superiores a 1,5 mmol/L ya deben considerarse de riesgo elevado. A pesar de que las pérdidas de sodio y cloro son importantes, las concentraciones en plasma de estos iones suelen ser normales debido a la pérdida concomitante de agua. La natremia puede estar falsamente descendida en caso de hiperlipemia importante y por la hiperglucemia (por cada 3 mmol/L [54 mg/dL] que aumenta la glucemia, el sodio plasmático disminuye 1 mmol/L [1 mEq/L]). Los lípidos plasmáticos, especialmente los triglicéridos, están muy aumentados en la CAD, como consecuencia de la lipólisis inducida por el déficit de insulina, y no es infrecuente observar un plasma lechoso.

El pH y la concentración de bicarbonato en plasma se encuentran netamente disminuidos. Se admite en general como criterio diagnóstico de CAD un pH inferior a 7,30 con una cifra de bicarbonato en plasma inferior a 18 mEq/L (18 mmol/L). Si el pH es inferior a 7 y el bicarbonato menor de 10 mEq/L (10 mmol/L), la cetoacidosis es grave. La importancia de la acidosis guarda relación con el tiempo transcurrido entre los primeros síntomas y la asistencia médica. Cuando este tiempo es corto, la cifra de pH puede estar moderadamente descendida aunque el consumo de bicarbonato sea importante (CAD parcialmente compensada), pero cuando dicho período es prolongado, se consumen todos los bicarbonatos disponibles en el plasma, por lo que el pH desciende de forma rápida y grave (CAD descompensada). El potasio total del organismo está muy disminuido como consecuencia de las pérdidas renales y las ocasionadas por los vómitos, aunque su concentración plasmática puede ser normal o moderadamente alta. Esta situación (disminución del potasio intracelular con normopotasemia) se produce por la acidosis, que favorece su salida de la célula, aspecto que se deberá tener especialmente en cuenta en el tratamiento. Las concentraciones plasmáticas de urea suelen estar discretamente elevadas, debido al catabolismo proteico inducido por la insulinopenia y a la hemoconcentración. Cuando esta elevación es importante, debe pensarse en la posibilidad de una insuficiencia renal previa por otras causas, sobre todo si esta hiperazoemia se acompaña de proteinuria franca. Es muy frecuente el hallazgo de leucocitosis, con desviación a la izquierda en el hemograma, tanto en presencia de un proceso infeccioso como en su ausencia, por lo que este dato analítico no es de utilidad en la investigación etiológica del proceso. La cifra global de fosfatos está disminuida como consecuencia de sus pérdidas renales. La reducción de fosfato, junto con el efecto inhibidor que tiene la acidosis sobre la glucólisis, determina una disminución del contenido intraeritrocitario de la enzima 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), cuyo déficit, junto con la posible hipotermia y la hemoglobina glucosilada elevada, es responsable del aumento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, es decir, de una menor oxigenación tisular. Este efecto está compensado por la propia acidosis, que desplaza la curva en sentido contrario, de modo que el efecto resultante es neutro en relación con el aporte de oxígeno a los tejidos. Durante el tratamiento, la corrección del pH suele ser rápida, mientras que las concentraciones bajas de 2,3-DPG tardan varios días en normalizarse, de modo que empeorará la oxigenación tisular.

En el diagnóstico diferencial de la CAD deben mencionarse la cetoacidosis no diabética (ayuno, alcohol), la acidosis láctica, ingesta de salicilatos, metanol, etilenglicol o paraldehído, así como insuficiencia renal y el consumo activo de cocaína.

Tratamiento

Debe basarse en la corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, normalización de la glucemia, restauración del equilibrio acidobásico, tratamiento de la causa precipitante y posteriormente el desarrollo de un programa educativo para prevenir la recidiva.

Hidratación parenteral

El paciente cetoacidótico tiene una depleción intensa de agua y electrólitos, cuya reposición es crucial y debe monitorizarse adecuadamente. La solución inicial debe ser la salina normal (0,9 g/dL de NaCl), a velocidad variable según las condiciones hemodinámicas del enfermo. Se recomiendan 15 a 20 mL/kg de peso y hora en la primera hora, entre 2000 y 3250 mL en las primeras 4 h (máximo un frasco de 500 mL cada 30 min, durante las primeras 2 h y media y cada 60 min durante la siguiente hora y media). La reposición posterior depende del estado de hidratación, del nivel de electrólitos plasmáticos y del funcionalismo renal. Se puede considerar la posibilidad de soluciones

Tabla 222-3 Diagnóstico diferencial de la cetosis y diversas acidosis metabólicas

	CETOSIS DE AYUNO	CETOACIDOSIS DIABÉTICA	CETOACIDOSIS ALCOHÓLICA	ACIDOSIS LÁCTICA	ACIDOSIS URÉMICA	INGESTIÓN DE ETILENGLICOL
Glucemia	N	↑↑/↑↑↑	N	N	N	N
pH	N	↓↓/↓↓↓	↓	↓/↓↓↓	↓	↓
Hiato aniónico	N	↑	↑	↑	↑	↑
Cuerpos cetónicos en suero	↑	↑↑↑	N/↑	N/↑	N	N
Osmolalidad sérica	N	↑	N	N	↑	↑/↑↑↑

N: normal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de NaCl a 0,45 g/dL si el Na plasmático corregido es normal o elevado. Se recomienda el uso paralelo de solución glucosada al 5% cuando la glucemia es inferior a 250 mg/dL (13,9 mmol/L).
La cantidad total de líquidos que se deben perfundir en las primeras 24 h es de unos 5500-8000 mL, aunque el cálculo del balance de agua permitirá ajustar su aporte en forma individual. La administración de glucosa es importante porque contribuye a reducir la cetosis. Se deben utilizar no menos de 100 g en las primeras 24 h, con un buen ajuste de la dosis de insulina (se estima que por cada 2 g/h de glucosa se requiere 1 U/h de insulina para su metabolización).

Insulina

Se utilizan insulinas rápidas por vía i.v. La dosis inicial recomendada es un bolo de 0,1 U/kg de peso seguida por una perfusión de 0,1 U/kg/h. La insulina se diluye en una solución salina al 0,9% en una proporción de 1 U/mL, a la que se puede añadir una pequeña cantidad de seroalbúmina o un expansor plasmático sintético para prevenir la adherencia de la insulina a las paredes del sistema de perfusión.
Una vez preparada la solución (p. ej., 100 U en 100 mL) se inyecta en una vena a través de una bomba de perfusión o mediante microgotero si no se dispone de ella. En general, son suficientes 8-12 h para que la glucemia descienda por debajo de 250 mg/dL (13,9 mmol/L), lo que permitirá disminuir la velocidad de la perfusión o incluso administrar la insulina por vía i.m. o s.c., aunque si se decide este cambio, la perfusión i.v. debe mantenerse durante 1 h más. Dado que la corrección de la acidosis suele necesitar más tiempo, es preferible mantener la perfusión i.v. de insulina hasta normalizar el β-hidroxibutirato. La dosis perfundida debe modificarse de acuerdo con la evolución de los parámetros bioquímicos; se considera óptimo un descenso de la glucemia del orden de 50-70 mg/h, con mantenimiento de valores de 150-200 mg/dL (8,33-11,1 mmol/L) los primeros días.
Una velocidad de 6 U/h de insulina determina concentraciones plasmáticas de insulina de unas 120 mU/mL (86 pmol/L), las cuales son suficientes para conseguir los efectos metabólicos deseados (bloqueo de la cetogénesis, restauración de la captación celular de glucosa, bloqueo de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis). La eficacia de la insulina depende de la hidratación del enfermo, de modo que es mucho más importante tener una buena vía para perfundir sueros a una velocidad adecuada que empezar a administrar insulina. Si 3 h después de iniciar la perfusión con insulina la glucemia no ha disminuido de forma significativa, debe aumentarse la dosis, tras asegurarse de que la hidratación y la conexión del sistema a la vena del paciente son correctas.

Potasio

Antes de iniciar el tratamiento, sólo el 5% de los casos tienen concentraciones plasmáticas bajas de este ion; en general se observan valores normales o ligeramente aumentados, aunque estas cifras no traducen la situación global del potasio en el organismo, que está muy disminuido. La hidratación y la administración de insulina permitirán la recuperación de la bomba intracelular de K y en consecuencia las células retirarán del plasma cantidades importantes de este ion, de manera que si no se inicia una reposición enérgica, se producirá una intensa disminución al cabo de 3-4 h de comenzar el tratamiento. Si la diuresis del paciente es superior a 1 mL/min y la presión arterial es estable, se debe administrar precozmente K a razón de unos 10 mEq en cada litro de infusión si sus valores iniciales son de 5-5,5 mEq/L (5-5,5 mmol/L), 20 mEq/L si son de 4-5 mEq/L (4-5 mmol/L), 30 mEq/L si son de 3-4 mEq/L (3-4 mmol/L). Sólo cuando la potasemia inicial es de 5,5 mEq/L (5,5 mmol/L) o más, o el paciente está oligúrico, puede retrasarse la administración de potasio.
Si el paciente tiene una hipopotasemia significativa es aconsejable comenzar la hidratación y la reposición de potasio y retardar la administración de insulina hasta que la potasemia sea superior a 3,3 mEq/L (3,3 mmol/L). La cantidad total que se ha de reponer en las primeras 24 h es, por lo común, de unos 200-300 mEq y se recomienda seguir después con el aporte oral durante 1 semana. El potasio se administra en forma de KCl (algunos autores recomiendan 2/3 en esta forma y 1/3 en forma de PO_4K), el cual debe siempre diluirse en suero, sin sobrepasar nunca la concentración de 60 mEq/L. Es deseable la monitorización mediante ECG para controlar la concentración intracelular.

Bicarbonato

La producción de cuerpos cetónicos se bloquea con rapidez cuando se inicia la perfusión de insulina, y dado que los ácidos β-hidroxibutírico y acetoacético son aniones metabolizables, el organismo tiende espontáneamente a la corrección de la acidosis, aun en ausencia de administración de álcalis. A este motivo fundamental para no usar bicarbonato se añaden sus riesgos potenciales: caída inicial del pH en el LCR, alcalosis de rebote, hipopotasemia y empeoramiento de la curva de disociación de la oxihemoglobina. No obstante, también la acidosis *per se* entraña problemas como inotropismo cardíaco negativo, depresión del SNC, vasodilatación periférica e hipotensión. En la práctica se recomienda el uso terapéutico de soluciones alcalinas sólo en los casos de acidosis grave, es decir, cuando el pH es inferior a 6,9-7, si se acompaña de *shock,* infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca grave o frente a otras situaciones (hiperpotasemia grave o depresión del centro respiratorio). En estos casos se administra 100 mmol de bicarbonato de sodio en 400 mL de solución fisiológica con 20 mEq de KCl a un ritmo de 200 mL/h durante 2 h. Se retira cuando el pH es superior a 7,0. La persistencia de la acidosis debe hacer sospechar una sepsis, una hipofosfatemia grave o hidratación e insulina insuficientes.

Fosfato

Su depleción en la CAD es evidente y además el tratamiento con insulina provoca su captación celular y agrava la hipofosfatemia. No obstante, no existe evidencia de que la reposición sistemática de fosfato sea beneficiosa. Su uso en general se reserva para la hipofosfatemia grave (inferior a 1 mg/dL [0,48 mmol/L]) siempre que la calcemia sea normal. La reposición oral de fosfato es preferible a la intravenosa y se inicia inmediatamente que el paciente puede ingerir.

Medidas generales

Los pacientes afectos de CAD deben tratarse en unidades especiales que permitan una vigilancia continua y dispongan de un laboratorio de urgencia. La colocación sistemática de un catéter para la medición de la presión venosa central no suele ser necesaria, aunque se recomienda en pacientes con edad avanzada, cardiopatía o signos de fracaso cardíaco. Si el paciente está en *shock* hipovolémico, deben administrarse plasma o expansores del mismo. La sonda vesical debe evitarse, aunque su utilización es obligada en pacientes que no orinan de manera espontánea o que requieren un control riguroso del balance de líquidos. La oxigenoterapia no suele ser necesaria. Una aspiración suave por sonda nasogástrica es obligada si existe depresión de la conciencia (riesgo de aspiración de vómitos) y aconsejable en pacientes que tienen una importante dilatación gástrica o que vomitan. Durante las primeras horas del tratamiento se debe determinar aproximadamente cada 1-2 h la glucemia, el ionograma en plasma y en orina, la urea, el hematocrito, el pH y el equilibrio acidobásico (suficiente en sangre venosa). En el momento del ingreso se deben practicar hemograma, sedimento de orina y los cultivos que sean necesarios, radiografía de tórax y otros estudios que se consideren oportunos. El tratamiento al pie de la cama de los pacientes cetoacidóticos es muy gratificante para los profesionales de la salud. Normalmente, al cabo de 12-24 h se ha corregido la acidosis y la hiperglucemia y han mejorado mucho los signos de deshidratación. Si el paciente no presenta molestias gastrointestinales y su pH se aproxima a la normalidad, se inicia la administración oral de agua, seguida horas después de zumos de fruta, leche, sémola y caldos antes de pasar a la alimentación normal. En general, los sueros se retiran al cabo de 48-72 h, y a las 24-48 h el paciente puede ser trasladado al área de hospitalización normal. No se debe olvidar la reposición oral de potasio y fosfato al menos durante 1 semana.
El episodio agudo de CAD se considera resuelto cuando la glucemia es inferior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L) y se cumplen dos de los siguientes criterios: bicarbonato superior a 15 mEq/L, pH venoso superior a 7,3 y *anion GAP* inferior o igual a 12.

COMPLICACIONES

La hipoglucemia, la hipopotasemia grave y la aspiración de vómitos deben considerarse errores terapéuticos. El *edema cerebral* es una complicación grave y poco frecuente (0,8%-1%), casi específica de niños y

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

adolescentes, con una elevada mortalidad (20%-40%) y es consecuencia de una acusada diferencia de osmolalidad entre el tejido cerebral y el plasma. La hipótesis más ampliamente aceptada es que durante la CAD el cerebro aumenta su osmolalidad gracias a la producción de solutos («osmoles idiogénicos») que lo protegen de la deshidratación. La brusca disminución de la osmolalidad plasmática durante el tratamiento origina una entrada importante de agua en el tejido cerebral para restablecer el equilibrio osmótico y, en consecuencia, la aparición del edema, que provoca disminución rápida de la conciencia, edema de papila, hiperpirexia y aumento de la presión del LCR. Estos trastornos aparecen generalmente varias horas después de iniciada la terapéutica, aunque pueden estar presentes antes de empezarla. La terapia con bicarbonato favorece el desarrollo de edema cerebral, por lo que hay que ser muy prudente con su administración. Su mejor prevención consiste en normalizar la glucemia y la osmolalidad de forma progresiva y suave. Otra complicación es la *alcalosis de rebote,* que no se produce si se siguen las normas recomendadas para la administración de bicarbonato, aunque no debe atribuirse totalmente a la yatrogenia, ya que la acidosis en el LCR (responsable de la hiperventilación) puede persistir aun después de la normalización del equilibrio acidobásico en sangre periférica y ocasionar alcalosis respiratorias moderadas. Otras complicaciones poco frecuentes son el neumotórax y el neumomediastino espontáneos como consecuencia de la rotura de alguna bulla enfisematosa, facilitada por la hiperventilación.

En individuos jóvenes, sin complicaciones asociadas, la CAD tiene un pronóstico excelente y la mortalidad en estas circunstancias debe ser prácticamente nula. La edad avanzada, la profundidad del coma, la intensidad de la hiperglucemia y las infecciones o enfermedades cardiovasculares ensombrecen el pronóstico. El *shock* séptico, la trombosis mesentérica o cerebral y el infarto de miocardio constituyen las principales causas de muerte. La etiología infecciosa debe buscarse sistemáticamente y es útil recordar que en los momentos iniciales una neumonía puede no reconocerse (la intensa deshidratación reduce los crepitantes en la auscultación y puede incluso disminuir la condensación radiológica). Las complicaciones trombóticas se explican por la inmovilidad en pacientes de edad avanzada y por una serie de alteraciones sanguíneas procoagulantes, de modo que en estos casos se sugiere la anticoagulación profiláctica. La posibilidad de coagulación intravascular diseminada debe sospecharse en presencia de hemorragias o alteraciones de la función pulmonar.

SÍNDROME HIPERGLUCÉMICO HIPEROSMOLAR

Los pacientes diabéticos sufren en ocasiones una alteración metabólica grave no acidótica que recibe el nombre de *síndrome hiperglucémico hiperosmolar* (SHH) y que no es excluyente con la CAD, ya que 1/3 parte de los casos comparten características de ambos procesos. El SHH ocurre en personas diabéticas de tipo 2 de edad avanzada con una deshidratación acusada y glucemias muy elevadas (superiores a 600 mg/dL [33,3 mmol/L]) y, a menudo, hipernatremia. El SHH se define por la ausencia de acidosis y una osmolalidad plasmática efectiva (OPE) superior a 320 mOsm/L (320 mmol/kg) o una osmolalidad plasmática total (OPT) superior a 340 mOsm/L (340 mmol/kg) (cuadro 222-6). En condiciones normales, la OPT es de 300 mOsm/L (mmol/kg) y la OPE de 285 mOsm/L (mmol/kg). La hiperglucemia sin acidosis se puede explicar porque el déficit de insulina es menos grave que en la CAD, de modo que la insulina residual es capaz de impedir la lipólisis y la cetogénesis pero no la hiperglucemia. La frecuencia del SHH tiende a aumentar debido al envejecimiento de la población y a la mayor incidencia de DM 2. El pronóstico es más sombrío que el de la CAD y su mortalidad oscila entre el 5% y el 20% en series seleccionadas, pero en la realidad probablemente es más elevada, sobre todo en personas de edad avanzada, coma profundo, hipotensión o comorbilidades graves. Los factores desencadenantes del SHH son similares a los mencionados en la CAD, con la diferencia de que la etiología infecciosa es más frecuente (40%-60% de los casos), pueden intervenir algunos fármacos como glucocorticoides, diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, cimetidina, clorpromacina, difenilhidantoína, inmunodepresores, diazóxido o furosemida, y a menudo la DM previa era desconocida.

Cuadro 222-6 Algunas fórmulas útiles en pacientes con hiperglucemia grave

$$\text{Osmolalidad plasmática total (mOsm/L)} = 2\times(\text{Na}+\text{K}) + \frac{\text{Glucosa (mg/dL)}}{18} + \frac{\text{BUN (mg/dL)}}{2{,}8}$$

$$\text{Hiato aniónico} = \text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$$

El inicio de las manifestaciones clínicas suele ser aún más insidioso, con un estadio previo de descompensación hiperosmolar, incremento gradual de la obnubilación, alucinaciones, hemianopsias, afasias, nistagmo, alteraciones sensoriales, convulsiones y hemiplejía hasta llegar al coma. La afección de la conciencia es mucho más frecuente (50% o más) y grave que en la CAD. La deshidratación es aún más importante que en la CAD y se agrava por la disminución de la sensibilidad de los centros de la sed que aparece a veces en las personas de edad avanzada. Los hallazgos de laboratorio más característicos son intensa hiperglucemia, ausencia de acidosis franca (puede existir cetonemia débil y disminuciones moderadas del pH) y aumento de las cifras de urea y creatinina, que traduce la gravedad de la deshidratación (uremia prerrenal). El capital potásico es bajo, pero su corrección es menos problemática que en la CAD. La natremia está elevada, aunque en ocasiones puede aparecer normal o incluso disminuida debido a que la hiperglucemia produce una redistribución de líquidos desde el espacio intracelular al extracelular (seudohiponatremia). El tratamiento de estos pacientes debe perseguir fundamentalmente: corregir la hipovolemia y la hiperosmolalidad mediante hidratación, normalizar la glucemia con insulina, corregir los déficits electrolíticos concomitantes si existen, investigar y tratar el factor desencadenante y, por último, prevenir las complicaciones.

Los pacientes afectos de SHH tienen un déficit de agua y electrólitos como en la CAD, pero, a diferencia de esta, la falta de agua es proporcionalmente mucho más importante (9 L de media frente a los 6 L de la CAD), de modo que se ha propuesto tratarlos con soluciones libres de solutos o con bajas concentraciones como las soluciones salinas hipotónicas (0,45 g/dL de NaCl). No obstante, este tipo de hidratación ocasiona disminuciones bruscas en la osmolalidad plasmática, que pueden ser causa de hipotensión y agravamiento de la insuficiencia renal. En las primeras horas del tratamiento puede utilizarse solución salina isotónica (0,9 g/dL de NaCl), que en realidad ya es hipotónica en relación con el plasma del paciente. Posteriormente, si el sodio plasmático corregido es normal o elevado, puede usarse solución salina 0,45 g/dL de NaCl si la presión arterial es normal.

La cantidad de líquidos a infundir depende de las condiciones clínicas del paciente, pero la velocidad de infusión debe ser más prudente. A pesar de que el déficit de agua es muy importante, el tratamiento de estos pacientes de edad avanzada, que a menudo presentan signos de insuficiencia cardíaca, precisa perfusiones más prudentes y monitorizadas mediante catéter para la medición de la presión venosa central. Si el paciente está en *shock,* se deben utilizar plasma o expansores del plasma. La administración de insulina puede ser similar a la de un paciente en CAD, mediante el ajuste de la velocidad de perfusión para que la caída glucémica se aproxime a 50-70 mg/dL a la hora (2,78-3,88 mmol/L) y la de la osmolalidad sea lenta. Debe administrarse potasio, aunque el peligro de descensos bruscos es menor. Cuando la glucemia sea inferior a 300 mg/dL (16,6 mmol/L) deben administrarse soluciones de glucosa al 5%, y ajustar la dosis de insulina de manera que la glucemia se mantenga entre 250 y 300 mg/dL (13,8-16,6 mmol/L) hasta que la osmolalidad plasmática sea inferior a 315 mOsm (315 mmol/kg) y el paciente se encuentre mentalmente alerta.

La evolución de los pacientes afectos de SHH es más complicada que la de los pacientes en CAD. El pronóstico guarda relación sobre todo con la edad, la profundidad del coma y la hiperosmolalidad. Los pacientes en coma muy profundo y con glucemias superiores a 1000 mg/dL (55,5 mmol/L) tienen mal pronóstico. Las complicaciones son muy frecuentes, en particular las de tipo vascular tromboembólico. Estas y las infecciones desencadenantes del proceso son responsables de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la elevada mortalidad del SHH. Al igual que ocurre con la CAD, la incidencia de mortalidad puede variar notablemente de una estadística a otra como consecuencia de diferencias en la selección de los casos. La tromboembolia pulmonar, la trombosis cerebral o mesentérica y el infarto de miocardio se presentan con relativa frecuencia en el curso de los primeros días de tratamiento, en particular en los pacientes ancianos y con mayor hiperosmolalidad. Por este motivo, se recomienda la administración de heparina profiláctica en estos pacientes.

El SHH debe sospecharse en ancianos con diabetes conocida o sin ella, sin soporte familiar o institucional y que tengan alteraciones de la conciencia, tomen algún medicamento hiperglucemiante, no tengan libre acceso al agua o estén sometidos a alimentación parenteral controlada inadecuadamente.

■ ACIDOSIS LÁCTICA

La concentración plasmática de ácido láctico es normal o moderadamente elevada en los pacientes afectos de CAD o de SHH, pero en determinadas ocasiones es muy alta y domina el cuadro clínico (v. tabla 222-3). Este hecho es más frecuente cuando el aporte de oxígeno a los tejidos es insuficiente o existe una mala utilización del mismo, como ocurre en el *shock,* la insuficiencia cardíaca o respiratoria, la anemia grave, la intoxicación por etanol o isoniazida y la leucemia. Otras acidosis lácticas secundarias son las descritas en pacientes tratados con biguanidas, aunque desde la retirada de la fenformina su prevalencia es muy baja y los casos publicados con metformina son excepcionales y se relacionan con una prescripción incorrecta. En algunas ocasiones no se identifica factor causal alguno, en cuyo caso se habla de acidosis láctica idiopática.

La acidosis láctica se suele clasificar en *tipo A* o *tipo B,* de acuerdo con la presencia o ausencia de hipoxia tisular. La de tipo B se divide en tres subtipos. La acidosis por metformina se acepta generalmente como de tipo B2. La acidosis láctica cursa con taquipnea, deshidratación, dolor abdominal y grado variable de coma. Las concentraciones de ácido láctico exceden los 5 mmol/L (en individuos normales son < 2,2 mmol/L) y el cociente ácido láctico/ácido pirúvico es superior a 20. Si su determinación no resulta fácil en las situaciones de urgencia, el diagnóstico debe sospecharse clínicamente cuando una acidosis grave cursa con cetonuria débil o negativa y se muestra rebelde al tratamiento habitual de la CAD. Aunque es de baja sensibilidad diagnóstica, en estos casos reviste utilidad el cálculo del hiato aniónico (v. cuadro 222-6). Si se tiene en cuenta que la suma de todos los aniones debe ser igual a la de los cationes, cuando existe una diferencia de 16 o más en favor de los cationes es muy probable que el hiato de los aniones corresponda a ácido láctico.

El tratamiento de la acidosis láctica requiere conocer la causa. Además de la reposición de agua y de electrólitos, parece razonable administrar bicarbonato, aunque su eficacia no está probada y en algún caso puede ser perjudicial. Se debe prestar atención al medio interno, el estado respiratorio y circulatorio, tratar el *shock* y la insuficiencia cardíaca si se presentan y mantener una ventilación adecuada. La experiencia con dicloroacetato es limitada, aunque beneficiosa según algunos ensayos; el carbicarb sirve en modelos animales pero no hay experiencias en humanos, y la administración de glucosa con insulina, que aumenta la eliminación de lactato, no parece modificar el pronóstico. La mortalidad global es muy elevada, del 25% en las series más optimistas. Concentraciones de ácido láctico superiores a 2,5 mmol/L se asocian a aumento de mortalidad, y cifras de más de 10 mmol/L tienen una supervivencia de tan sólo el 10%.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

La diabetes es el paradigma de las enfermedades crónicas por su larga evolución, por su asociación a otros trastornos metabólicos y por la complejidad de su tratamiento que precisa la colaboración activa del paciente. Tratar las personas afectas sólo tiene sentido desde un abordaje integral, lo que significa plantearse como objetivos: a) corregir el trastorno metabólico para que la glucosa plasmática sea lo más cercana a la normalidad; b) identificar las situaciones de riesgo para la aparición de complicaciones y prevenir o retrasar su desarrollo; c) tratar los trastornos asociados como la dislipemia o la hipertensión arterial; d) ayudar a corregir conductas de riesgo como el tabaquismo, y e) contribuir a preservar o mejorar la calidad de vida del paciente. El mensaje a los profesionales de la salud responsables de estos pacientes podría ser «utilice los medios necesarios (no sólo farmacológicos) para conseguir una HbA_{1c} óptima y facilitar una buena calidad de vida». Estos objetivos globales deben convertirse en objetivos específicos para cada caso individual, de modo que los instrumentos que se utilizarán (tipo y dosis de insulina o antidiabéticos orales (ADO), tipo de alimentación, contenidos educativos, técnicas de autoanálisis) han de escogerse en forma específica para cada individuo. Obsérvese que este planteamiento es radicalmente distinto al de la enfermedad aguda (en donde el número de variables es muy escaso, normalmente la edad, el peso y la función renal) y bastante más complejo que el de otras enfermedades crónicas como, por ejemplo, la hipertensión arterial o el asma bronquial. La glucemia debe ser lo más próxima posible a la normalidad, y los parámetros de control más eficaces para evaluar este objetivo son la cifra de HbA_{1c} y los registros personales discontinuos mediante tiras reactivas o proporcionados por sensores continuos de glucosa. Lo que se pretende en último término es la glucemia normal durante todo el día, objetivo no siempre alcanzable aunque posible en más ocasiones de las que *a priori* se supone. Obtenerlo, o acercarse al mismo, requiere un buen conocimiento de los fármacos y de la dietética y convicción de que esto es posible. Los objetivos del control metabólico deberán individualizarse para cada paciente y no serán los mismos en el caso de una embarazada que en un anciano que vive solo y tiene una expectativa de vida limitada por otras enfermedades. Con excepción de estos extremos, en general la HbA_{1c} no debe sobrepasar el 6,5%-7% ni la media diaria de glucosa los 140-150 mg/dL (7,77-8,33 mmol/L).

El control metabólico depende de cómo el nivel educativo del paciente le permita integrar los tres elementos clásicos fundamentales: la alimentación, los fármacos y el ejercicio. Pero, además, existen otros que no siempre se tienen en cuenta, como el grado de reserva pancreática (el control es más fácil en los pacientes que tienen secreción residual de insulina que en los insulinopénicos absolutos), las hormonas de contrarregulación (que se activan en determinadas situaciones como el estrés psíquico o una enfermedad intercurrente), las variaciones en la absorción de la insulina (zona de inyección, longitud de la aguja, errores en la técnica) o incluso alteraciones en la absorción de los alimentos (p. ej., gastroparesia). Estas consideraciones son importantes a la hora de comprender por qué a veces es muy difícil conseguir el comportamiento glucémico deseado, a pesar del esfuerzo de pacientes y profesionales.

■ DIETA

El concepto de pacto terapéutico en las enfermedades crónicas adquiere todo su sentido en la dieta de la diabetes. El abordaje convencional consistente en dar una hoja impresa sin tan siquiera enterarse de los gustos y costumbres del paciente no sirve para nada y puede ser incluso vejatorio. Las recomendaciones deben hacerse de forma individualizada, y se acordarán con el paciente los tipos y cantidades de alimentos. La prescripción debe ser fruto de una negociación, de modo que a menudo la dieta quedará a medio camino entre la ideal y la realidad. Los cambios de hábitos son muy difíciles y sólo se consiguen si se diseña un programa a largo plazo. Las recomendaciones acordadas deben darse por escrito y a tal efecto existen programas informáticos que facilitan la elaboración de planes de alimentación atractivos, pero que no sustituyen en absoluto el tiempo que se precisa para primero llevar a cabo una encuesta dietética minuciosa y después elaborar el acuerdo. Se tratarán aquí sólo algunos aspectos específicos de la DM. Aunque diversas recomendaciones se solaparán, distinguiremos tres situaciones diferentes desde el abordaje nutricional

Diabetes mellitus de tipo 2 con exceso de peso

La corrección del sobrepeso (muy frecuente en el momento del diagnóstico de la DM 2) es tan fundamental como difícil de conseguir. A menudo es el único tratamiento que ha de proponerse, ya que la pérdida de peso, aunque sólo sea moderada (5%-7% del exceso), es el método más eficaz para disminuir la resistencia a la insulina característica de esta situación. A corto término son algo más efectivas las dietas

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 222-4 Tipos de edulcorantes y características

	CALORÍAS (cal/g)	DULZOR RELATIVO	PRODUCEN CARIES	EFECTO LAXANTE	PRECISAN INSULINA
NATURALES					
Sacarosa	4	1	Sí	No	Sí
Fructosa	4	2	Sí	No	Sí
Glucosa	4	0,5-0,7	Sí	No	Sí
Lactosa	4	0,2-0,6	No	No	Sí
Maltosa	4	0,3	No	No	Sí
POLIOLES					
Sorbitol	2,4	0,5	Baja	Alto	No
Maltitol	2,4	0,9	No	Bajo	Sí
Lactitol	2,4	0,3-0,4	No	Alto	No
Xilitol	2,4	0,7-1	No	Alto	No
SINTÉTICOS					
Acesulfamo	0	200	No	No	No
Aspartamo	0,02	160-220	No	No	No
Ciclamato	0	30-40	No	No	No
Sacarina	0	300-600	No	No	No
Taumatina	0,002	2000	No	No	No

bajas en hidratos de carbono (menos de 100 g/día) que las bajas en grasas. Las primeras producen cetosis y sacian más, reducen más los triglicéridos y aumentan más el colesterol HDL, aunque las concentraciones de LDL-colesterol son más altas que en las dietas bajas en grasas. Cuando se siguen dietas bajas en hidratos de carbono se aconseja monitorizar la función renal y los lípidos plasmáticos y ajustar el tratamiento hipoglucemiante. Otras recomendaciones, igualmente válidas para los otros dos supuestos, son la reducción de las grasas saturadas al 7% o menos de las calorías totales (disminuye el colesterol LDL-y aumenta el HDL-colesterol) y consumir alrededor de 14 g de fibra por cada mil calorías. Las fibras son hidratos de carbono complejos, inabsorbibles en algunos casos, que retrasan la absorción de los demás glúcidos presentes en la misma comida. Sus principales componentes son la celulosa, la pectina y la hemicelulosa, que se encuentran en las membranas celulares de las plantas, en las envolturas externas de los granos de cereales y en las frutas y legumbres. El efecto que se les atribuye es la disminución de la hiperglucemia posprandial debido a que retrasan la absorción intestinal de los glúcidos porque alargan el tiempo de tránsito y forman una película alrededor de la mucosa.

Los edulcorantes pueden ser naturales y artificiales (tabla 222-4). Los primeros son sacarosa, glucosa, fructosa, lactosa y maltosa, proporcionan 4 calorías por gramo y están contenidos en los alimentos. Los artificiales son dos tipos, los sintéticos (sacarina, ciclamato, acesulfamo, aspartamo, taumatina) y los polioles (maltitol, sorbitol, xilitol, lactitol, los más comunes). Los sintéticos son acalóricos y no pueden ser utilizados en pastelería porque se alteran al calentarlos. Los polioles contienen alrededor de 2,4 calorías por gramo y se usan ampliamente en la elaboración de chocolates, caramelos y pasteles. Su consumo excesivo puede producir diarrea. En relación con los alimentos «de régimen», «para diabéticos», etc., la normativa actual obliga al etiquetado con el contenido en macronutrientes, oligoelementos y sustancias añadidas (conservantes, edulcorantes). Las etiquetas deben leerse detenidamente y los profesionales deben enseñar a leerlas a los pacientes. Por ejemplo, un chocolate al 70% de cacao elaborado con maltitol ciertamente no lleva azúcar (sacarosa), pero una ración de consumo (40 g) contiene 12 g de hidratos de carbono y entre 150 y 200 calorías.

Diabetes mellitus de tipo 2 con peso normal y reserva de insulina

El contenido calórico global está condicionado por el metabolismo basal del individuo (que depende de su peso, talla, sexo y edad), así como de su actividad física, y su cálculo es exactamente el mismo que el que se lleva a cabo para individuos no diabéticos (fig. 222-4). En personas que no precisan reducir su peso, clásicamente se escribe que los hidratos de carbono deben aportar el 50%-60% de las calorías, las proteínas alrededor del 15% y las grasas el resto. Estas proporciones suelen ser universalmente aceptadas aunque no existe certeza absoluta de la validez de la recomendación. En la práctica es común que los hidratos de carbono cubran escasamente el 45% del total de calorías, porque las inercias son difíciles de cambiar. A las personas diabéticas todavía se les suele aconsejar «tome verdura, carne o pescado a la plancha y fruta», lo que constituye un exceso de proteínas y una escasez de hidratos de carbono, por lo menos complejos. Lo que se conoce como *dieta mediterránea* (ingestión diaria de pescado, frutas, verduras hervidas y crudas, aceite de oliva crudo, frutos secos, en ocasiones huevos, los días festivos pollo y, sólo excepcionalmente, cordero, ternera o buey) sería, en términos sencillos, la recomendación ideal. La prescripción dietética en la DM debe entenderse desde la perspectiva del trastorno crónico. No se trata de cumplir unas normas durante algunas semanas, para perder algunos kilos de exceso, sino de aplicar un programa a largo término en el que se introducen gradualmente los cambios necesarios para conseguir una conducta alimentaria adecuada a las necesidades de cada individuo. Esto requiere facilitar la adscripción de los pacientes, para dar normas positivas y proporcionar recomendaciones culinarias que permitan un seguimiento dietético lo más agradable posible. Confiar el seguimiento a un nutricionista incluido dentro del sistema de atención médica mejora enormemente los resultados metabólicos, ya que facilita la adhesión terapéutica.

En adultos, un consumo moderado (una copa en mujeres y dos en varones) de alcohol seco no altera significativamente el metabolismo de la glucosa y se asocia a una disminución del riesgo cardiovascular.

Diabetes mellitus insulinopénica

En este tipo de pacientes (DM 2 sin reserva y DM 1 en general) las recomendaciones generales para una dieta saludable deben ser complementadas con la instrucción adecuada que permita al paciente contar los hidratos de carbono globalmente y por cada comida. Si no se domina esta habilidad es imposible ajustar de forma adecuada las dosis de insulina. La báscula de alimentos es necesaria al principio pero luego se debe sustituir por sistemas sencillos de medida como cuchara de sopa, taza de café y vasos medidores, además de la memoria visual cuando se ha entrenado adecuadamente.

Según su composición, los alimentos se clasifican en seis grupos: a) leche, que incluye leche, yogur y kéfir; b) alimentos proteicos, que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

incluye carnes y pescados de todo tipo, huevos y queso; c) frutas; d) verduras; e) farináceos, que incluye pan, patatas, arroz, harina, pasta de sopa y legumbres, y f) grasas, que incluye mantequilla, aceite, manteca de cerdo y frutos secos. A cada uno de estos grupos se le asigna una «unidad ración» (tabla 222-5) a la cual se hacen equivalentes todos los alimentos del grupo. La unidad ración de los alimentos que contienen hidratos de carbono (farináceos, frutas y verduras) suele establecerse en 10 g. Así, por ejemplo, en el caso de las frutas estos 10 g se pueden obtener mediante 100 g de fresas o 90 g de manzana o 150 g de sandía, etc. Si se trata de verduras se pueden obtener mediante 120 g de guisantes o 300 g de acelgas o 150 g de zanahoria, etc., y en el caso de los farináceos, con 20 g de pan o 60 g de patata o 15 g de arroz o 20 g de garbanzos o lentejas. Bajo el prisma de la medicina basada en la evidencia puede facilitarse notablemente la complejidad del sistema de las dietas por raciones si se supone que: a) el contenido de hidratos de carbono de las verduras es tan bajo que, excepto guisantes y habas, no deben tenerse en cuenta; b) cuando la comida es mixta, puede considerarse irrelevante la fuente de procedencia de los hidratos de carbono, de modo que si se prescriben, por ejemplo, siete raciones en la comida es igual que procedan tres de fruta, tres de farináceos y una de lácteos que, por ejemplo, cinco de farináceos y dos de fruta; c) la inclusión de cantidades moderadas de sacarosa —naturalmente, también contabilizada— no altera el control de la enfermedad, y d) que los alimentos que no contienen hidratos de carbono no precisan cuantificación, sino solamente normas cualitativas.

Tabla 222-5 Cantidades de alimentos correspondientes a la unidad ración de los distintos grupos de alimentos

ALIMENTO	CANTIDAD
LECHE (10 g DE HIDRATOS DE CARBONO, 7 g DE PROTEÍNAS, 7 g DE GRASAS)	
Leche entera	200 g
Yogur	200 g
Leche en polvo	50 g
PROTEICOS (10 g DE PROTEÍNAS, 4-8 g DE GRASAS)	
Ternera, buey	50 g
Pescado blanco o azul	60 g
Queso	50 g
Requesón	100 g
Huevos	Uno grande
Pollo, conejo	50 g
FRUTAS (10 g DE HIDRATOS DE CARBONO)	
Albaricoque	100 g
Pomelo	200 g
Cerezas	70 g
Higos	60 g
Limón	200 g
Naranja	100 g
Fresas	100 g
Pera	90 g
Piña	100 g
Plátano	50 g
Manzana	80 g
Melocotón	100 g
Mandarina	100 g
Mango	70 g
Melón	150 g
Ciruelas	100 g
Uva	50 g
Sandía	150 g
Tomate (zumo)	120 g

Tabla 222-5 Cantidades de alimentos correspondientes a la unidad ración de los distintos grupos de alimentos *(cont.)*

ALIMENTO	CANTIDAD
FARINÁCEOS (10 g DE HIDRATOS DE CARBONO, 1-3 g DE PROTEÍNAS)	
Arroz	15 g
Castañas	20 g
Garbanzos	20 g
Galletas	Dos unidades
Cereales	15 g
Lentejas	20 g
Pan	20 g
Pasta de sopa	15 g
Patata	60 g
Tapioca	15 g
Guisantes	120 g
VERDURAS (10 g DE HIDRATOS DE CARBONO)	
Berenjenas	200 g
Alcachofas	200 g
Coles de Bruselas	150 g
Habas	120 g
Guisantes	120 g
Remolacha	100 g
Tomate	150 g
Nabos	200 g
Pimientos	150 g
Zanahorias	150 g
Espárragos, espinacas, coliflor, rábanos, apio, acelgas, lechuga, escarola, etc.	~300 g*
GRASAS (10 g DE GRASAS, ALGUNAS CONTIENEN CANTIDADES SIGNIFICATIVAS DE PROTEÍNAS)	
Aguacate	60 g
Cacahuetes	25 g
Margarina	10 g
Mantequilla	10 g
Aceites	10 g
Nueces, avellanas, almendras	20 g
Aceitunas	50 g
Crema de leche ligera	30 g
Nata (crema de leche espesa)	20 g

*Contenido en hidratos de carbono muy bajo, de modo que suelen prescribirse en cantidad libre; su cuantificación es innecesaria.

El concepto de índice glucémico (IG) se ha impuesto progresivamente en los últimos años, aunque la evidencia de su utilidad para mejorar el control de la glucosa es baja. El IG es importante para entender algunas aparentes paradojas en el comportamiento de la glucosa después de comer, por ejemplo, que la elevación glucémica provocada por 25 g de glucosa pura es netamente superior a la que provoca 175 g de manzana (que contiene exactamente 25 g de hidrato de carbono «puro»). El IG se expresa en tanto por ciento y es el cociente entre el área bajo la curva de la respuesta glucémica provocada por el alimento a ensayar y la misma área provocada por el pan blanco que se utiliza como referencia. Por definición el IG del pan blanco es 100 y cuando se dice que un alimento determinado tiene un IG de 70 significa que su poder hiperglucemiante, en cantidades equivalentes, es el 70% del

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

que tiene el pan. La respuesta depende en realidad de diversos factores alimentarios (grado de madurez, método de cocción, presencia o ausencia de grasas y/o fibra en el alimento, etc.) y humanos (como ritmo de digestión, momento del día, IMC, etnia, etc.), de modo que se trata de un concepto muy genérico y de un comportamiento muy variable en la realidad.

El concepto de carga glucémica (CG) se basa en el hecho de que la respuesta glucémica no depende sólo del IG, sino también de la cantidad habitual del alimento en cuestión. La CG es el producto del IG por el contenido en hidratos de carbono del alimento en cuestión. Así, por ejemplo, la patata hervida y la miel tienen un IG parecido, pero la CG de la patata es cuatro veces superior porque su ración habitual (250 g) tiene cuatro veces más hidratos de carbono que lo que se suele tomar de miel (una cucharada grande). Cada unidad de CG dietética representa el efecto glucémico equivalente a 1 g de hidratos de carbono procedente del pan blanco; este es el alimento de referencia. La tabla 222-6 pone de manifiesto los valores de IG y CG de diversos alimentos. Alimentos con IG elevado y también con una cantidad importante de hidratos de carbono como las patatas al horno tienen un valor elevado de CG, mientras que un alimento con IG también elevado pero del que se consume una cantidad de hidratos de carbono relativamente pequeña puede tener un valor de CG moderado, como sucede con una porción de pastel.

INSULINA

Tipos de insulina

Según la procedencia, la insulina puede ser de buey, de cerdo y «humana», aunque las de procedencia animal están prácticamente extinguidas. La insulina denominada *humana* procede de la tecnología DNA recombinante. Las preparaciones de insulina deben diferenciarse en: a) rápida (o simple o regular); b) análogos de acción rápida (lispro, aspart y glulisina); c) acción retardada (NPH y NPL), y d) análogos de acción retardada (detemir, glargina). En la tabla 222-7 figuran los preparados disponibles en España a mayo de 2015.

Rápida o regular

La primera insulina que se utilizó en terapéutica fue la regular, que se presentaba en forma de polvo y debía disolverse. Poco después se consiguió su recristalización, que es la forma en que se usa. La denominación *rápida* lleva a confusión con los análogos de insulina de acción corta y el término *regular* se utiliza preferentemente en EE. UU. El inicio de acción se consigue a los 15-60 min de la inyección s.c., el máximo al cabo de 1,5-4 h y la duración global clínica es de 5-7 h. Se suele recomendar la inyección unos 20 min antes de la ingesta. El pH es neutro y contiene un 0,4% de Zn para facilitar la agregación en hexámeros, además de fenol o m-cresol como antiséptico.

Análogos de acción rápida

Son las insulinas lispro (Humalog®), aspart (Novorapid®) y glulisina (Apidra®). En relación con la regular, el inicio de acción es mucho más rápido, de modo que entre 60 y 90 min se alcanza la concentración máxima, que se mantiene alrededor de 1 h más y luego decae con una duración efectiva de unas 4-5 h. Su perfil de acción permite, a diferencia de lo que ocurre con la regular, obviar el suplemento dietético a las 3 h de la ingesta y también que puedan ser administradas tan sólo unos 10 min antes de la ingesta. Cuando el tiempo de intervalo entre comidas es de más de 4-5 h pueden utilizarse preparados que mezclan el análogo con NPH o con detemir (p. ej., Humalog Mix® y Novo Mix®).

Insulina NPH

La insulina NPH (del inglés *Neutral Protamine Hagedorn*) consiste en una suspensión neutra (gracias a la adición de tampón fosfato)

Tabla 222-6 Índice glucémico y carga glucémica de algunos alimentos

ALIMENTO	IG	MEDIDA	HC (g) POR MEDIDA	CG POR MEDIDA
Patatas hervidas	121	Una (250 g)	51	61
Cereales	119	1 taza	24	29
Barquillos	108	2 tazas	31	66
Miel	104	1 cucharada	17	18
Panecillo	102	1	38	39
Zanahoria	101	½ taza	8	8
Pan blanco	101	1 rebanada	12	12
Azúcar	92	1 cucharadita	4	4
Pasas	91	30 g	22	20
Zumo de naranja	81	200 mL	20	16
Pastel	80	1 porción	36	29
Arroz integral	78	1 taza	45	35
Palomitas	78	1 taza	6	5
Plátano	75	Una (180 g)	27	20
Uva	61	½ taza	14	9
Naranja	61	Una	16	10
Pasta	58	1 taza	40	23
Manzana	51	Una	21	11
Lentejas	40	1 taza	40	16
Leche entera	38	1 taza	12	5
Pomelo	36	Medio	10	2
Fructosa	33	2 cucharadas	31	10
Fresas	31	1 taza	24	7

CG: carga glucémica; HC: hidratos de carbono; IG: índice glucémico.
Tomado de Hu et al., 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 222-7 Insulinas comerciales disponibles en España (mayo de 2015)

NOMBRE	INICIO (h)	PICO MÁXIMO (h)	DURACIÓN TOTAL (h)	PRESENTACIÓN
ANÁLOGOS RÁPIDOS				
Humalog® (lispro)	¼	1-3	4-5	Vial y Kwikpen (pluma)
Novorapid® (aspart)	¼	1-3	4-5	Vial, Flexpen (pluma)
Apidra® (glulisina)	¼	1-3	4-5	Vial, Solostar (pluma)
HUMANAS RÁPIDAS				
Actrapid®	½	2-3	6-8	Vial y dispositivo Innolet
Humulina regular®	½	2-3	6-8	Vial
HUMANAS INTERMEDIAS				
Humulina NPH®	1½	2-8	12-15	Vial y Kwikpen
Insulatard®	1½	2-8	12-15	Vial y Flexpen
Humalog basal® (lispro protamina)	1½	2-8	12-15	Kwikpen
RETARDADAS				
Levemir® (detemir)	1-2		16-20	Flexpen y dispositivo Innolet
Lantus® (glargina)	1-4		24	Vial, Solostar
BIFÁSICAS (MEZCLAS)				
Mixtard 30®	½	2-8	12-15	Vial y dispositivo Innolet
Humulina 30/70®	½	2-8	12-15	Vial y Kwikpen
Humalog Mix 25®	½	2-4	12-15	Kwikpen
Humalog Mix 50®	½	1-3	12-15	Kwikpen
Novomix 30®	¼	1-4	12-15	Flexpen
Novomix 50®	¼	1-3	10-12	Flexpen
Novomix 70®	¼	1-3	8-10	Flexpen

de cristales de insulina con protamina y Zn. Tiene un pico máximo entre las 3 y las 7 h de su administración y una duración de acción clínicamente significativa de 12-15 h. Para que cubra efectivamente las 24 h del día se utiliza en dos dosis inyectadas 30-60 min antes del desayuno y de la cena, aunque la NPH de antes de cenar raramente alcanza a conseguir valores de glucosa satisfactorios por la mañana.

Análogos de acción prolongada

Si se sustituye el último aminoácido de la cadena A y se acidifica, con alteración del punto isoeléctrico de la insulina, se obtiene la insulina glargina (Lantus®), transparente como la regular, con una duración de 24 h cuando las dosis son de 30 unidades o más y un comportamiento relativamente plano a partir de las 3-4 h de la inyección s.c. No tiene el pico de absorción de la NPH, lo que la convierte en una insulina idónea para sustitución basal. La insulina detemir (Levemir®) es otro análogo de acción prolongada, de acción algo más corta que la glargina y que en la práctica clínica suele precisar dos dosis diarias, tanto si se usa como sustituto de NPH en terapias convencionales como si se usa en lugar de la glargina en terapia intensiva. Las distintas pautas terapéuticas se discutirán más adelante.

Premezcladas

Consisten en una mezcla de insulina regular o un análogo de acción rápida con NPH o detemir en proporciones variables. Este tipo de insulinas tiene la ventaja teórica de permitir una acción inmediata gracias a la simple y otra más tardía merced a la retardada. Se dispone actualmente de mezclas 25/75, 30/70, 50/50 y 70/30.

Conservación de la insulina y técnica de inyección

La insulina debe almacenarse entre 2 °C y 8 °C, ya que por encima de 30 °C, especialmente al agitarse, forma aglomerados que precipitan. Cuando esta temperatura se supera se debe disponer de algún sistema de refrigeración para conservarla. La floculación de la NPH es rara pero no excepcional y debe vigilarse especialmente cuando se utilizan plumas inyectoras (o *pens*), porque con algunas no es fácil comprobar el aspecto de la insulina.

En nuestro medio la insulina se administra en la actualidad mediante plumas inyectoras de un solo uso, lo que representa una indiscutible comodidad. No obstante, debe vigilarse la formación de burbujas o la floculación en el caso de la NPH y los pacientes deben ser adecuadamente instruidos en aspectos técnicos, ya que los errores son frecuentes. Un inconveniente de este sistema es la imposibilidad de aspirar después del pinchazo, y no advertir la rara posibilidad de que la inyección se produzca parcialmente dentro de un vaso pequeño, con el consiguiente efecto inmediato. La profundidad de la inyección es crítica. Es preceptivo que la insulina se administre en el tejido subcutáneo, porque si la inyección es demasiado superficial la absorción será más lenta, pero si es demasiado profunda irá a parar al tejido muscular y la acción será más rápida. Debe tenerse en cuenta que en niños y personas muy delgadas el grosor del tejido celular en muchos puntos no supera los 7-8 mm, por lo que con las agujas de 10-12 mm la insulina se inyecta en el músculo en lugar de en el tejido celular. Aunque se dispone de agujas de insulina de distinta longitud que permiten elegir la más apropiada para cada caso, la realidad es que este importante aspecto raramente se tiene en cuenta. La tendencia más generalizada es aconsejar agujas de 6-8 mm en adultos y de 5 mm en niños, con inyección perpendicular y pliegue grueso, aunque estudios con ecógrafos que miden el grosor y la profundidad del tejido celular sugieren que se debería generalizar el uso de agujas de 5 mm o incluso menos. Las zonas sombreadas en la figura 222-2 son adecuadas para la inyección de insulina. Es importante la rotación de los puntos de inyección, para evitar siempre la repetición de los pinchazos en una misma zona. Las insulinas de acción corta e intermedia se absorben con mayor rapidez a partir del tejido subcutáneo abdominal que del antebrazo o del muslo. El masaje sobre la zona inyectada, el ejercicio muscular practicado después de la inyección, el calor local y la vasodilatación (alcohol) aumentan la absorción de la insulina, mientras que el frío o la vasoconstricción (tabaco) la reducen. Las diferencias de comportamiento con la inyección s.c. de las distintas insulinas se muestran en la figura 222-3.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

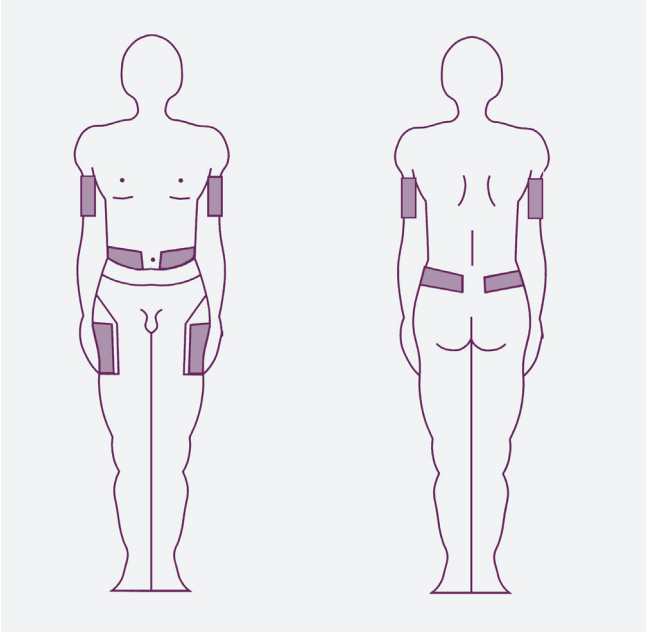


Figura 222-2 Zonas apropiadas para la inyección subcutánea de insulina.

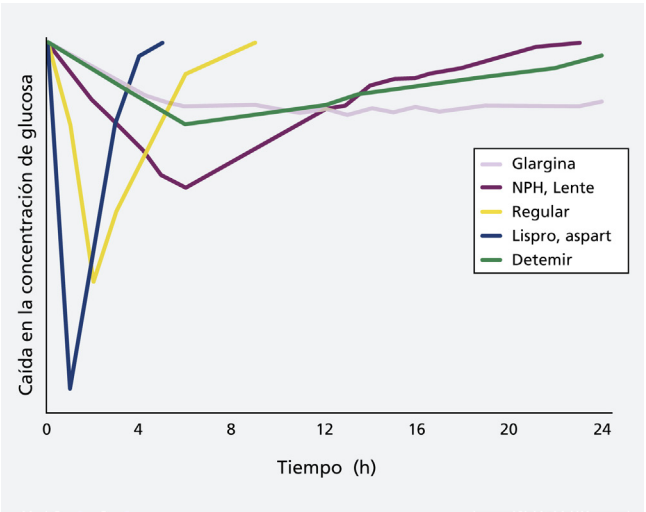


Figura 222-3 Caída en la concentración plasmática de glucemia provocada por cantidades equivalentes de una inyección s.c. de los distintos tipos de insulina.

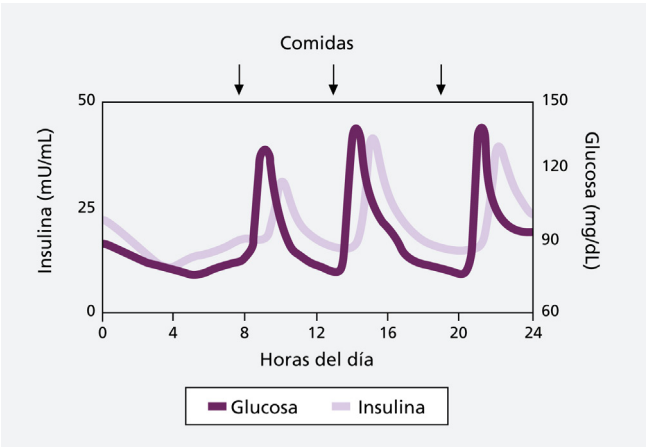


Figura 222-4 Perfil de glucosa e insulina plasmáticas en una persona no diabética con un horario estándar de comidas.

Utilización clínica de la insulina

La administración terapéutica de la insulina trata de restituir el patrón insulinémico normal, que consiste en una secreción basal continua de una unidad por hora aproximadamente e incrementos de hasta cinco o seis veces esta cifra en los períodos absortivos (fig. 222-5). En consecuencia, los pacientes diabéticos que carecen de secreción endógena (DM 1 y algunos casos de DM 2 de larga evolución) se deben tratar con una inyección de depósito de insulina que remeda la secreción basal e inyecciones múltiples de insulina de acción corta en dosis variables antes de cada una de las comidas. Este procedimiento combinado con la monitorización glucémica varias veces al día, constituye la denominada *pauta de inyección múltiple* o *pauta en bolus/basal,* cuya alternativa es la bomba de inyección s.c. de insulina. Ambos sistemas consiguen mejor control de la glucemia en estos pacientes y permiten mayor flexibilidad que la que se obtiene con las pautas convencionales.

El uso clínico de la insulina es complejo y requiere un entrenamiento prolongado. El terapeuta debe tener en cuenta que no existe una pauta fija para la dosificación de la insulina, sino que esta depende de: a) la farmacodinámica de las distintas insulinas; b) la sensibilidad individual, y c) el estilo de vida (horario de comidas, actividad física, tipo de trabajo, etc.) de cada paciente en particular.

La insulina está indicada en todos los pacientes con DM 1 y en aquellos con DM 2 en los que otras terapias están contraindicadas o no son suficientemente eficaces. También debe utilizarse en los comas diabéticos y en determinadas situaciones de la diabetes del adulto, como cirugía, embarazo, infecciones agudas e infarto de miocardio. Estas son indicaciones absolutas, aunque existen otras que pueden considerarse indicaciones relativas, es decir, circunstancias en las que, como ocurre muchas veces en DM 2, la insulina no es vital para el paciente pero contribuye a un mejor control de la enfermedad. En estos casos, el uso de insulina debe ser la consecuencia de un balance cuidadoso entre beneficios y riesgos. Sin un programa de enseñanza adecuado y unas condiciones sociales determinadas, la administración de insulina puede dar lugar a problemas graves. Cuando se trata de personas con DM 1, se recomienda iniciar el tratamiento en medio hospitalario, ya que un ingreso de 3 a 5 días permite un kit intensivo de supervivencia (aprendizaje de la autoinyección de insulina, ajuste de las dosis, monitorización de la glucosa, normas elementales de dieta, prevención y tratamiento de la hipoglucemia, soporte emocional al paciente y la familia, etc.). En pacientes con DM 2 el inicio del tratamiento con insulina puede llevarse a término con éxito en medio ambulatorio si se dispone de personal suficiente y capacitado y el paciente no vive muy lejos del centro asistencial. A efectos prácticos, consideraremos cuatro situaciones tipo en la utilización clínica de la insulina.

Diabetes mellitus de tipo 1 de diagnóstico reciente

En general, el cortejo sintomático es franco, con pérdida de peso y poliuria-polidipsia y en muchas ocasiones cetonemia, lo que traduce

Figura 222-5 Dispositivos con lectura de glucosa tisular a tiempo real: Freestyle Libre *(izquierda)* y Dexcom G4 *(derecha)*.

SECCIÓN XV

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

insulinopenia grave y por tanto se requiere la terapéutica sustitutiva lo antes posible. Se suele iniciar con insulina regular o análogo de acción rápida cada 4-6 h antes de las ingestas y en dosis que dependerán de la intensidad de la hiperglucemia y de los controles. Se empieza con 0,5-0,6 U/kg de peso al día, fraccionadas. Entre 24 y 48 h después de iniciar el tratamiento con insulina, la cetonemia desaparece y se procede a la administración de insulina retardada por la noche antes de ir a dormir, con mantenimiento del análogo de acción rápida o la insulina regular en coincidencia con las comidas. Los mejores resultados se obtienen con insulina glargina (45%-50% del total) cada 24 h (en general inyectada antes de acostarse) y un análogo de acción rápida en las comidas. Una alternativa es detemir antes del desayuno y al acostarse combinada con análogos de acción corta antes de desayuno, comida y cena. Las dosis deben modificarse en función de las glucemias en sangre capilar, en un principio según criterio que fija el profesional y después según el del propio paciente a través de su experiencia. En las primeras semanas que siguen al diagnóstico es común una reducción progresiva en las dosis de insulina. Durante esta fase (denominada *de remisión* o de *luna de miel*) se aconseja no suspender la insulina, aunque la dosis sea mínima. La fase de remisión implica una recuperación funcional de las células β pancreáticas, como se demuestra mediante estudios de secreción de insulina en estos pacientes, y se presenta con mayor frecuencia cuanto más estricta ha sido la compensación metabólica de la enfermedad y menos agresivo el proceso autoinmunitario. Su duración suele ser de algunas semanas o unos pocos meses, aunque excepcionalmente puede durar más tiempo. El inicio de una DM 1 es un hecho relativamente poco frecuente (13-15/100 000 habitantes/año en España), de modo que sólo un número limitado de especialistas tendrá la posibilidad de adquirir una experiencia amplia. El tratamiento debe reservarse a unidades especializadas que dispongan de personal suficiente y bien entrenado que garantice la atención que se precisa en estos casos.

Diabetes mellitus de tipo 1 en tratamiento

A partir de los 3-5 años del diagnóstico las necesidades de insulina suelen estabilizarse. Más del 90% de los pacientes requieren 0,6-0,9 U/kg, aunque algunos superan la dosis de 1,0 U/kg de peso y día y no es excepcional que algunos veteranos se controlen con menos de 0,4 U/kg de peso y día. Cuando no existe reserva pancreática, estos pacientes más sensibles a la insulina suelen ser los que mayores dificultades tienen en el ajuste de dosis. A menudo las oscilaciones de la glucosa pueden ser muy importantes, con alternancia varias veces en un día de cifras de 40 mg/dL (2,22 mmol/L) con otras de 400 mg/L (22,2 mmol/L) como se comprueba en los registros con sensores de glucosa (fig. 222-6). No siempre es fácil explicar por qué algunos pacientes son mucho más difíciles de regular metabólicamente, aunque frente a estas situaciones lo más aconsejable es asegurarse primero que: a) los hidratos de carbono de la dieta están bien cuantificados, ya que en las equivalencias calculadas «a ojo» los errores pueden ser del 50% o más en el contenido; b) los algoritmos en el ajuste de insulina son apropiados (v. más adelante); c) la técnica de inyección es apropiada; d) la insulina se inyecta en lugares adecuados sin zonas de lipohipertrofia, y e) no existen graves problemas emocionales, ya que el efecto nocivo del estrés agudo y crónico sobre el control metabólico de la diabetes es indiscutible.

En los pacientes con DM 1 de más de 5 años de evolución la secreción residual es escasamente significativa, de modo que toda la responsabilidad recae sobre el tratamiento de sustitución y su ajuste mediante el autoanálisis de la glucosa. Los mejores resultados se obtienen con la inyección múltiple convencional (3-6 inyecciones diarias) o con la infusión s.c. continua. La elección de la pauta de insulina, las dosis y su ajuste deben ser consecuencia de un consenso entre el equipo terapeuta y el paciente y se requiere tiempo, orden y disciplina para mejorar los resultados. La dosis de glargina, generalmente administrada por la noche, debe ajustarse retrospectivamente según la glucemia basal (idealmente 80-130 mg/dL [4,44-7,22 mmol/L]), mientras que las insulinas de acción rápida se ajustan en función de los hidratos de carbono de la comida y de la glucemia preprandial. Se debe definir el objetivo glucémico (p. ej., 110 mg/dL antes de las comidas) y dos variables: de una parte, una dosis por ración de hidratos de carbono para cada comida y, de otra, un índice de sensibilidad para el ajuste según la glucemia del momento. Por ejemplo, si un paciente tiene definidas 1,0 unidades/ración en la comida y un índice de sensibilidad de 40, va a tomar seis raciones de hidratos de carbono y su glucosa puntual es de 150 mg/dL, deberá inyectarse 7 unidades, seis por la comida y una más por el exceso de glucosa (150 – 110 = 40). El índice de sensibilidad a la insulina se calcula según el cociente de Skyler (1800/dosis total en caso de análogos rápidos o 1500/dosis total en caso de insulina regular). Si por ejemplo el índice es 50, significa que por cada 50 mg/dL (2,78 mmol/L) que la glucosa exceda el objetivo (usualmente 100-120 mg/dL [5,55-6,66 mmol/L]) se precisa una unidad más de insulina en la comida. A efecto de facilitar los cálculos existen medidores de glucosa con programas incorporados (Accu-Check® Insulix®).

Infusión continua de insulina («bombas»)

Estos aparatos consisten en un motor de precisión con un émbolo que empuja un reservorio de insulina que está permanentemente conectado al tejido celular subcutáneo mediante un catéter. La bomba infunde una cantidad continua denominada *línea de base,* que se puede graduar en intervalos de 0,05 U/h. La línea de base varía notablemente de 0,3-0,4 U/h para los más sensibles hasta 2 U/h o más los menos, y puede mantenerse fija o fragmentarse a intervalos horarios, lo que es especialmente útil para controlar el «fenómeno del alba», según el cual la glucemia tiende a elevarse espontáneamente las últimas horas de la madrugada. Además de la línea de base, la bomba dispone de los bolos, de modo que en el momento de las comidas infunde dosis suplementarias. Normalmente, el 45%-55% de la insulina se consume en la línea de base y el resto en los bolos. Se utilizan análogos de acción rápida. En nuestro medio escasamente el 5% de las personas con DM 1 usan estos sistemas, mientras que en EE. UU., Alemania y países nórdicos los usuarios representan el 30% o más. Los pacientes deben comprometerse a controlar las glucemias regularmente de la manera

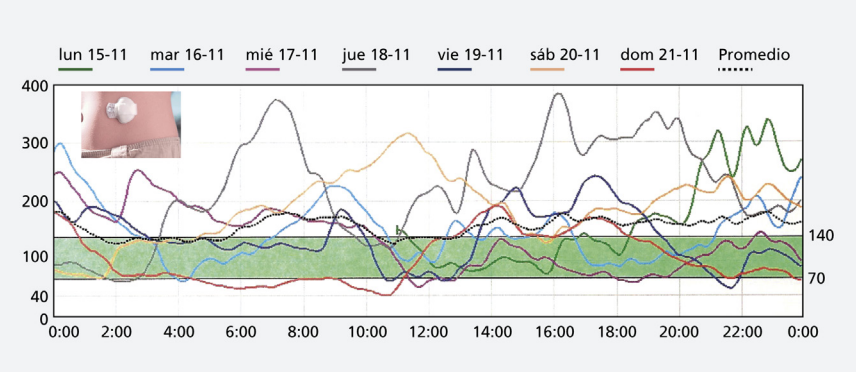


Figura 222-6 Registro continuo de glucosa en 6 días consecutivos obtenido con el dispositivo *IPro-2* (recuadro superior, izquierda) en un paciente con diabetes mellitus de tipo 1. Obsérvese la notable variabilidad de la glucemia día a día y dentro de un mismo día.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

discontinua tradicional o mediante sensores, los cuales pueden ser conectados a la bomba. Los beneficios más evidentes son la reducción en la variabilidad de las glucemias, la disminución de hipoglucemias graves y la mejora en la HbA_{1c}. Los pacientes refieren en general elevada satisfacción por la flexibilidad horaria que les permite su uso. Uno de los principales problemas relacionados con las bombas de insulina es el aumento de prevalencia de cetoacidosis, que se produce como consecuencia de interrupciones en la administración de la insulina, en general nocturnas. Téngase en cuenta que los usuarios de bombas no tienen un depósito de insulina subcutánea, como sucede en la administración convencional, de modo que en caso de interrupción del flujo la producción de cuerpos cetónicos se activa más deprisa. Las unidades de diabetes que incorporan programas de bombas de infusión en su oferta terapéutica deben disponer de asistencia continua y ofrecer teléfono permanente para asegurar una atención apropiada.

Diabetes mellitus de tipo 2

Con algunas excepciones, la mayoría de estos pacientes tienen reserva insular pancreática, lo que suele condicionar relativa estabilidad de la diabetes y en teoría permite el tratamiento con dos dosis diarias de insulina intermedia o de mezclas prefijadas, que suelen inyectarse antes del desayuno y de la cena. La dosis inicial debe ser baja, alrededor de 0,3-0,4 U/kg de peso y repartida en 2/3 partes antes del desayuno y 1/3 antes de la cena (p. ej., 24-0-12) que se ajusta posteriormente en función de la evolución. La sensibilidad a la insulina es muy variable, de modo que algunos pacientes se pueden compensar con poca dosis y otros precisan hasta 2-3 U/kg de peso. Las pautas con dos dosis de insulina intermedia precisan un suplemento alimentario a media mañana, ya que de otro modo se suelen presentar hipoglucemias antes del almuerzo. Algunos pacientes pueden conseguir compensación aceptable con una sola dosis de insulina glargina al día, que suele inyectarse por la noche, combinada con agonistas del receptor de GLP-1, metformina, y a veces con otros ADO como las glinidas o los inhibidores de SGLT2. La práctica clínica de los últimos años avala la eficacia de este procedimiento, con el que se consiguen controles metabólicos aceptables sin aumentos tan importantes de peso como con insulina sola (en este sentido, la insulina detemir se asocia a menores incrementos de peso que la demás insulinas). Los mejores candidatos a estos tratamientos combinados son los pacientes diabéticos con sobrepeso insuficientemente controlados con ADO.

Desde un punto de vista terapéutico, es más útil diferenciar a los pacientes diabéticos según su *grado de reserva pancreática* en lugar de distinguirlos como DM 1 y DM 2. A efectos prácticos, deben considerarse pacientes sin reserva a los casos de DM 1 de más de 5 años de evolución y a los de DM 2 que presentan rasgos clínicos propios de los primeros, como tendencia a la cetosis o pérdida espontánea e importante de peso. En estos casos y en los que la reserva está amenazada a corto plazo como en los primeros años de la DM 1, la inyección múltiple o infusión continua se han impuesto con ventaja. En las situaciones en que existe reserva, la elección de la terapéutica dependerá a menudo de factores no biológicos. Desde un punto de vista clínico pueden distinguirse varios supuestos:

- Personas relativamente jóvenes (30-50 años) no obesas: considerar la insulina en primera instancia si el control metabólico no es óptimo con dieta sola. En estos casos, la historia natural de la diabetes hace prever un deterioro progresivo de la secreción endógena y lo más probable es que terminen por tratarse con inyección múltiple como en la DM 1.
- Individuos de edad avanzada, especialmente si viven solos: ADO (excepto sulfonilureas [SU]) como primera elección siempre que las condiciones metabólicas lo permitan (mantenimiento de un peso normal, hiperglucemias moderadas, ausencia de síntomas clínicos importantes).
- Individuos obesos: la elección no es fácil y a menudo poco satisfactoria. La RI de los obesos obliga a utilizar dosis elevadas de insulina si se toma esta opción para corregir la hiperglucemia, lo que da lugar a más lipogénesis y posible aumento del riesgo cardiovascular. Las SU plantean un inconveniente similar ya que su uso también comporta hiperinsulinismo. La metformina es sin duda el fármaco de primera elección, ya que reduce el hiperinsulinismo y tiene en algunos casos efecto anorexígeno. En los últimos años, la pioglitazona, en asociación a biguanidas y eventualmente SU, ha representado una alternativa interesante aunque controvertida. Las últimas incorporaciones al arsenal terapéutico de la RI son las incretinas o agonistas del receptor a GLP-1, los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) y los inhibidores de SGLT2, que se discutirán más adelante. En todo caso, si se considera necesario el uso de insulina en diabéticos obesos debe asociarse a recursos terapéuticos que combatan la RI, los más importantes de los cuales son la pérdida de peso y el ejercicio físico, seguidos por la metformina y las incretinas.

Complicaciones de la insulinoterapia

Hipoglucemia

El ajuste de la insulina es complejo porque depende de muchas variables, de modo que si se desea mantener glucemias cercanas a la normalidad, las hipoglucemias son frecuentes y poco menos que inevitables. Debe hacerse lo posible para prevenirlas, pero sobre todo para reconocerlas y tratarlas de forma eficaz y temprana, de modo que se eviten las que requieren colaboración de otras personas (0,3-1 episodios/paciente y año en DM 1 según las series). En la práctica, la hipoglucemia se produce cuando el paciente retrasa el horario de una ingesta, realiza un ejercicio físico no habitual o cuando la dosis de insulina y la ingesta en hidratos de carbono no están bien equilibradas. Las hipoglucemias debidas a un análogo de acción rápida se producen en general 1-2 h después de la inyección; las debidas a insulina regular, 2-4 h después, y las ocasionadas por insulinas retardadas, al cabo de unas 4-6 h, aunque esta regla falla a menudo porque se solapan los efectos de una dosis de insulina con la anterior. En caso de ejercicio físico, el consumo muscular de glucosa se produce no sólo durante su práctica, sino también algunas horas después. Esta eventualidad debe tenerse en cuenta cuando el ejercicio es al final del día, por el riesgo de hipoglucemia nocturna. El cuadro clínico de la hipoglucemia y su fisiopatología se describen en el capítulo 223, Hipoglucemia. El riesgo de muerte por coma hipoglucémico es bajo, si bien la posibilidad de lesiones cerebrales y arritmias cardíacas en adultos y déficits cognitivos por hipoglucemias repetidas en niños está bien documentada. La muerte súbita nocturna es más frecuente en personas diabéticas que en la población general y la hipoglucemia, que puede ser responsable de trastornos del ritmo cardíaco, parece tener una evidente responsabilidad. Además, la hipoglucemia puede estar implicada en accidentes de automóvil sufridos por conductores diabéticos.

El mejor tratamiento de la hipoglucemia es su prevención y, por consiguiente, es necesario ajustar los horarios de alimentación, suplementar la dieta cuando se realizan ejercicios físicos extraordinarios y llevar un autocontrol regular. Es conveniente también que familiares y compañeros de trabajo conozcan las manifestaciones clínicas de la hipoglucemia, así como el modo de tratarlas. Las personas que conviven con el paciente deben estar prevenidas frente a las alteraciones de conducta que se presenten de forma inexplicable y que se deben a la neuroglucopenia. Si la hipoglucemia es leve y se presenta en el domicilio se debe adelantar la hora de la comida e iniciar esta por un alimento rico en hidratos de carbono de rápida absorción, como la fruta. Si la hipoglucemia es más acusada o se presenta fuera del domicilio, hay que ingerir 15 g de azúcar (2-3 terrones, 150 mL de bebida de cola no *light* o zumo de naranja).

La prontitud en el tratamiento es de suma importancia, no sólo para prevenir riesgos derivados del empeoramiento de los síntomas, sino sobre todo para preservar la integridad de la respuesta adrenérgica, ya que si la reserva de adrenalina se consume en una disminución prolongada de la glucosa, el riesgo de una hipoglucemia grave en las próximas horas está claramente aumentado. Si existe pérdida de conocimiento, no debe intentarse la ingesta oral por el riesgo de aspiración, sino que se ha de proceder a la administración de glucosa hipertónica i.v. (habitualmente, 50 mL de glucosa al 50%) o la administración de 1 mg de glucagón i.m. o s.c. que es extraordinariamente eficaz. La inyección puede repetirse a los 15 min si la primera dosis ha sido inefectiva.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Alergia a la insulina

Es muy rara, especialmente desde que las insulinas humanas han desplazado a las de origen animal. Puede ser de hipersensibilidad retardada o inmediata. La primera se manifiesta entre la primera y la cuarta semanas después de iniciado el tratamiento y sus síntomas consisten en una sensación urente en el lugar del pinchazo, seguida al cabo de unas horas de un eritema pruriginoso de unos centímetros de diámetro. Cada lesión desaparece en el curso de un día y, sin dejar de administrar la insulina, el fenómeno se autolimita en pocas semanas. Las reacciones de hipersensibilidad inmediata con alergia sistémica son muy raras y consisten en urticaria, exantema, prurito, parestesias y posible reacción generalizada y angioedema. El *shock* anafiláctico es excepcional y la bibliografía recoge casos muy aislados. Aunque alrededor del 10% de los casos son falsos positivos, las pruebas intradérmicas (insulina diluida 1:10) permiten comprobar la naturaleza alérgica de las lesiones cutáneas: la aparición de lesión en los primeros 60 min indica hipersensibilidad inmediata, mientras que si se produce a las 6-24 h, la hipersensibilidad es retardada. La IgE está elevada en pacientes con prueba cutánea positiva. Según la gravedad del cuadro, deben emplearse antihistamínicos o cortisona, y en último extremo se puede recurrir a complicados programas de desensibilización mediante diluciones crecientes de insulina.

Problemas locales

Además de la alergia ya mencionada, otros problemas locales son la lipoatrofia y la lipohipertrofia. Las infecciones son excepcionales con la inyección s.c., porque las preparaciones comerciales de insulina llevan una solución antiséptica en el excipiente. En usuarios de bombas, los abscesos sépticos cutáneos no son tan excepcionales y su posibilidad se reduce al mínimo cambiando con frecuencia el punto de inyección del catéter. La lipohipertrofia consiste en la aparición de tumores adiposos provocados por el efecto lipogénico y mitogénico de la insulina. Es más frecuente en niños, especialmente cuando se inyectan siempre en el mismo lugar. Es importante prevenirla porque la absorción de insulina en estas zonas está muy alterada. La lipoatrofia es actualmente una rareza histórica que consistía en la desaparición del tejido celular subcutáneo en los lugares de inyección de la insulina y se debía probablemente a impurezas en las insulinas de origen animal.

Edema insulínico

Constituye una complicación benigna, autolimitada, no infrecuente pero que se reconoce pocas veces. En pacientes tratados por una cetoacidosis y, en general, en casos en los que se ha mejorado bruscamente su mala compensación (p. ej., al inicio del tratamiento con insulina) puede asistirse a los pocos días a la aparición de edemas generalizados, de grado variable, que afectan sobre todo la región maleolar y la cara y se acompañan de oliguria, junto con un aumento de peso en pocos días. El trastorno suele desaparecer en forma espontánea, si bien en ocasiones es aconsejable la reducción de la sal en la dieta y la administración de un diurético. Se supone que es consecuencia del efecto directo que ejerce la insulina al aumentar la reabsorción tubular de sodio. La presbiopía insulínica es una expresión local, localizada en el cristalino, del mismo fenómeno. Aparece en circunstancias clínicas semejantes y ocasiona una brusca dificultad para la acomodación. El trastorno es benigno y desaparece espontáneamente.

AUTOANÁLISIS DE LA GLUCEMIA. MONITORIZACIÓN CONTINUA

La determinación casi instantánea y frecuente de la concentración de glucosa en sangre ha hecho posibles ajustes terapéuticos impensables hace algunos años y es en buena medida responsable de la mejora del pronóstico de la DM 1. El autoanálisis domiciliario de la glucemia (ADG) en pacientes sin reserva pancreática requiere en general la práctica de tres o más determinaciones diarias (en embarazadas suelen proponerse 7-10) para que sea realmente eficaz, aunque no siempre el objetivo del ADG es la normoglucemia estricta, sino simplemente la prevención de hipoglucemias nocturnas o la identificación de síntomas dudosos. La interpretación de los datos procedentes del ADG y el ajuste de la dosificación de insulina son empíricos y los distintos algoritmos propuestos no se han validado de forma universal, de modo que cada unidad de diabetes tiene en cierta manera sus propias reglas. Se requiere tiempo, experiencia, orden y entusiasmo para conseguir disminuir la HbA_{1C}, y no se debe perder de vista que el ajuste de dosis de insulina es un proceso continuo. Existen muchos programas informáticos proporcionados por los fabricantes de aparatos lectores de glucemia, pensados para ayudar a la manipulación e interpretación de datos. La mayoría son poco útiles por su excesiva complejidad y lentitud. El uso generalizado del ADG no necesariamente garantiza la reducción de complicaciones, prevención de hipoglucemias o mejora de calidad de vida, aunque sin duda ha incidido en la reducción progresiva de la cetoacidosis en los últimos 30 años.

A pesar del empirismo citado, deben hacerse algunas consideraciones: a) si existen discrepancias entre la HbA_{1c} y los datos del ADG, debe practicarse un estudio con un monitor continuo de glucosa); b) cuando más elevada es la variación de la glucemia dentro del mismo día y día a día a la misma hora (amplia desviación estándar) más difícil es el análisis, de modo que los primeros esfuerzos deben dirigirse a reducir la variabilidad antes de tratar de mejorar la HbA_{1c}; c) concentraciones dispares de glucosa y mal control pueden deberse a dosis excesivas; d) la glucemia más difícil de controlar generalmente es la de la mañana; por consiguiente, se debe priorizar este punto porque cuando se consiguen glucemias aceptables antes del desayuno, el resto del día suele ser bueno; e) la pauta de glargina más análogo de acción rápida en las comidas es la idónea cuando se desea control óptimo, y f) los cambios de insulina son ensayos y la experiencia adquirida se debe poder aplicar a otros pacientes o situaciones, de modo que es importante el registro cuidadoso de los cambios introducidos.

Los *sensores de glucosa* pretenden la lectura continua de la glucosa sin punción digital. Históricamente los totalmente incruentos han fracasado hasta el momento. Los mínimamente cruentos *(Dexcom, IPro-2, Freestyle Libre Flash)* permiten una lectura continua fiable durante períodos de hasta 15 días mediante la inserción de un pequeño electrodo bajo la piel. Existen básicamente dos tipos, uno con lectura a tiempo diferido que es útil para estudios de tendencias en un determinado individuo (v. fig. 222-6) y otro en tiempo real (v. fig. 222-5) pensados para el ajuste continuo de la insulina con tratamiento convencional intensificado. Algunos modelos disponen de alarmas que pueden ajustarse a voluntad. Estos sistemas con pantalla abierta pueden combinarse con una bomba de insulina (fig. 222-7) y mediante un calculador de bolos «sugerir» las dosis de insulina de

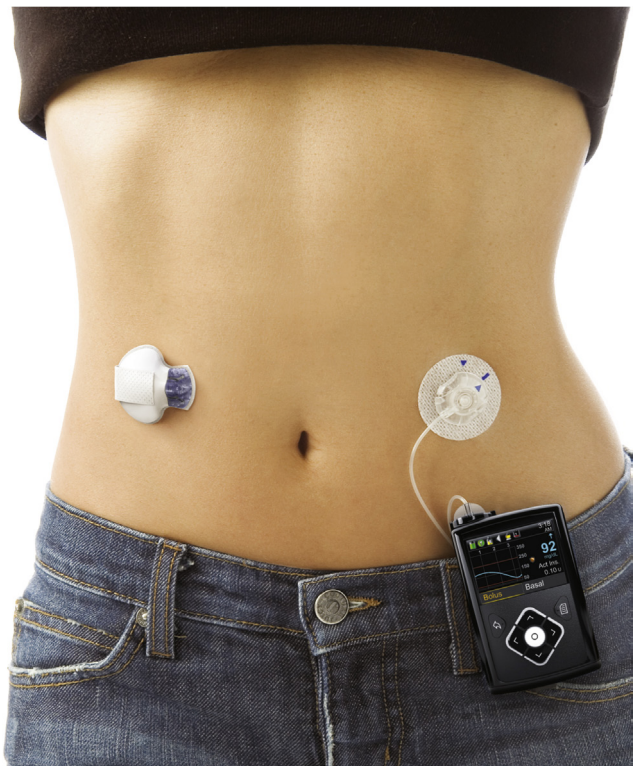


Figura 222-7 Sistema integrado de bomba más sensor Medtronic 640G con mecanismo de suspensión automática de infusión de insulina.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

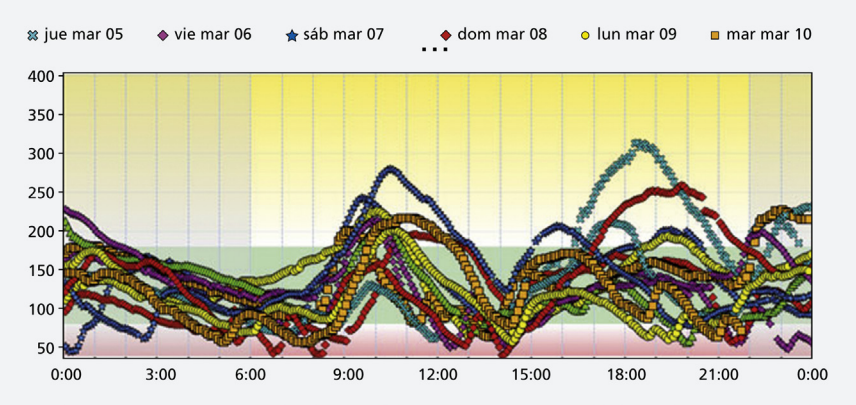


Figura 222-8 Registro continuo de glucosa mediante Dexcom que evidencia una pauta excesiva de insulina con frecuentes hipoglucemias, algunas inadvertidas.

cada comida una vez que se ha introducido la cantidad de hidratos de carbono. Además, las bombas modernas disponen de un sistema de desconexión automática durante 2 h en caso de hipoglucemia nocturna no reconocida por el paciente. La experiencia con sensores ha enseñado que el comportamiento «día a día» a menudo es relativamente parecido (lo que hace posible la introducción eficaz de cambios terapéuticos simples) y que las hipoglucemias nocturnas no reconocidas son mucho más frecuentes de lo que se supone *a priori* y no siempre reconocidas (fig. 222-8).

EJERCICIO FÍSICO

La actividad física regular es un componente esencial en el tratamiento de las personas diabéticas, en particular en la DM 2, y aunque su recomendación por parte de los médicos es una práctica generalizada suele ser imprecisa porque raramente se concretan el cómo, el cuánto y el cuándo, los cuales dependen de la aptitud física y el estado cardiovascular del paciente. Recuérdese que muchos pacientes sedentarios con sobrepeso pueden controlar la hiperglucemia sólo con dieta y actividad física regular, aunque esta se limite a andar (en este sentido es muy útil el uso de podómetros para controlar los pasos caminados a lo largo del día que deberían ser de 7000 a 10 000, según los casos).

Las características generales de la actividad física deberían ser: aeróbica, submáxima, de grandes masas musculares y con una frecuencia y regularidad especificadas. La recomendación básica (evidencia A en la medicina basada en la evidencia) es practicar 150 min a la semana de ejercicios aeróbicos de intensidad moderada (máximo 70% de la frecuencia cardíaca máxima) repartidos en 3 días o más. Se ha demostrado que el ejercicio regular mejora el control de la glucosa, reduce los riesgos cardiovasculares, contribuye a la pérdida de peso y mejora la sensación de bienestar. Además, el ejercicio regular puede prevenir la DM 2 en individuos con alto riesgo.

En personas con DM 1 y en general en insulinopénicos, el efecto del ejercicio agudo es distinto según se trate de pacientes bien o mal controlados. En pacientes bien controlados, el ejercicio promueve la captación celular de glucosa por el músculo (en particular en la fase de recuperación) y, por tanto, determina una disminución progresiva de la glucemia, que es más importante cuanto mayor es el ejercicio y más elevada la insulinemia del momento. En cambio, en situación de hiperglucemia y concentraciones plasmáticas bajas de insulina el ejercicio provoca un aumento rápido de cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres, incrementos importantes de las hormonas de contrarregulación, aumento de la gluconeogénesis e incapacidad del músculo para retirar glucosa, todo lo cual da lugar a que en estas circunstancias la glucemia aumente todavía más.

Si el control de la diabetes es bueno, el ejercicio se debe compensar con suplementos dietéticos que contengan hidratos de carbono de absorción rápida y además reducir la dosis previa de insulina si es preciso. Siempre que sea posible, el ejercicio debería llevarse a cabo en el período posprandial tardío, relativamente alejado de la última dosis de insulina. Es importante recordar que cuando el ejercicio es esporádico en personas no entrenadas, la hipoglucemia puede ser tardía, hasta 8-12 h después. La práctica de deportes en personas con DM debe someterse a las mismas consideraciones que se hacen para la población general, pero sin olvidar que algunos suponen un riesgo especialmente elevado, como el submarinismo, la navegación en solitario, el pilotaje de avionetas o la escalada, en los cuales la hipoglucemia puede comprometer la vida propia y la de los demás.

FÁRMACOS DISTINTOS DE LA INSULINA

Según su mecanismo de acción se pueden clasificar en: a) *secretagogos de insulina,* que estimulan principalmente la secreción endógena de insulina, como las SU y las glinidas, de acción corta y rápida; b) fármacos *sensibilizadores de la acción de la insulina,* como las biguanidas y las glitazonas, que mejoran la utilización tisular de la insulina en los tejidos sensibles a la misma; c) fármacos que *modifican la absorción de los hidratos de carbono,* como los inhibidores de las α-glucosidasas, que reducen la hidrólisis de algunos hidratos de carbono y enlentecen el proceso absortivo, d) fármacos que aumentan la eliminación renal de glucosa (inhibidores de SGLT2) y fármacos que *actúan a diversos niveles,* como las incretinas, los inhibidores de la DPP-4 y la pramlintida, o amilina sintética.

Sulfonilureas

Las SU estimulan la secreción endógena de insulina, pero no su síntesis, aumentan la sensibilidad de las células β para secretar insulina en respuesta a las concentraciones de la glucemia existentes y mejoran la utilización tisular de la insulina. Para que las SU puedan actuar es necesario que esté conservada la secreción endógena de insulina. Se muestran más eficaces en pacientes en los que previamente se había conseguido un buen control metabólico con tratamiento dietético sólo, y cuando el tiempo de evolución de la enfermedad es corto, inferior a 5 años. Inicialmente, responden al tratamiento el 70%-80% de los pacientes y se producen aproximadamente un 7%-10% de fallos secundarios anuales. Si se utilizan con las dosis de máxima eficacia todas presentan efectos parecidos en la reducción de la glucemia, lo que se traduce en descensos de la HbA_{1C} del 1%-2%, aunque en monoterapia sólo el 25% de los pacientes tratados alcanzan valores de HbA_{1c} inferiores al 7%. Se pueden prescribir en combinación con insulina o con otros fármacos que tengan un mecanismo de acción distinto pero complementario y sinérgico, como sería el caso de la metformina, las glitazonas y los agonistas de los receptores de GLP-1. Las SU de acción corta y media deberían administrarse 30-60 min antes de las principales comidas, con lo que su absorción mejora y son más eficaces. Se recomienda no utilizar *clorpropamida* (por el riesgo de hipoglucemias graves y prolongadas y de hiponatremia) y priorizar la utilización de SU de actividad corta-media como *tolbutamida, gliclazida y glipizida,* respecto a las de vida media más larga como la *glibenclamida,* sobre todo en pacientes de edad avanzada. En la tabla 222-8 se citan los nombres comerciales, las dosis y las características de las principales SU. Sus principales efectos secundarios

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 222-8 Relación de las sulfonilureas disponibles en el mercado farmacéutico español

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACIÓN (mg/comprimido)	DOSIS DIARIA (mg)			N.° DE TOMAS DIARIAS
			INICIAL	MEDIA	MÁXIMA	
Glipicida	Minodiab	5	2,5-5	5-12	20-40	1-3
Gliclacida	Diamicrón	80	40	80-240	320	1-3
Glibenclamida	Euglucón 5	5	2,5-5	5-10	20	1-3
	Daonil					
Glisentida	Staticum	5	2,5	5-15	20	1-3
Glimepirida	Amaryl	2-4	1	2-4	6	1-3
	Roname					

están relacionados con el aumento sostenido de la insulinemia, con la consecuencia del aumento de peso secundario al efecto anabólico de la insulina y el riesgo de hipoglucemia, que es mayor con las SU de acción larga o muy larga (glibenclamida o clorpropamida), sobre todo en ancianos, desnutridos, alcohólicos, individuos con función renal alterada o insuficiencia hepática importante y cuando se asocian a fármacos que potencien su efecto.

Las hipoglucemias graves y las originadas por dosis elevadas de SU son criterio de derivación al hospital y observación clínica durante 24-48 h por el riesgo de recidiva. Se deben utilizar siempre en dosis bajas al principio y sólo las de actividad corta-media (gliclazida, glipizida, gliquidona). No se deben prescribir si existe insuficiencia hepatocelular importante o si la creatinina es superior 1,5 mg/dL (132,6 mmol/L) salvo *gliquidona,* que tiene eliminación hepática y no renal. Debe recordarse la posibilidad de interacciones farmacológicas que potencien el efecto hipoglucemiante (cuadro 222-7) y el riesgo de la asociación con alcohol. Los efectos secundarios de las SU son poco frecuentes, los más comunes trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, molestias epigástricas). Son raras las alteraciones hematológicas (anemia hemolítica, trombopenia, agranulocitosis), hepáticas (enzimáticas, ictericia colestásica, hepatitis granulomatosa, esteatosis no alcohólica) y cutáneas como la fotosensibilidad. El efecto «disulfirán» (enrojecimiento facial y taquicardia en relación con la ingesta de alcohol) no es raro con clorpropamida y tolbutamida. Además, conviene recordar que las SU potencian el efecto de dicumarínicos y barbitúricos. Finalmente, se debe destacar el probable efecto negativo de la unión de algunas SU a los canales de K de las células musculares cardíacas y el endotelio vascular, lo que teóricamente disminuiría el desarrollo de procesos protectores frente a la isquemia miocárdica. En estudios epidemiológicos se ha comprobado asociación positiva entre SU y riesgo cardiovascular, salvo para la gliclazida. Gracias a la introducción de nuevos fármacos como las incretinas, los inhibidores de la DPP-4 y los inhibidores de SGLT2, las SU no deben ser consideradas fármacos de primera elección en el tratamiento de pacientes con DM 2.

Cuadro 222-7 Interacciones farmacológicas con las sulfonilureas

POTENCIAN LA ACCIÓN HIPOGLUCEMIANTE

Alcohol (ingesta aguda), alopurinol, AAS, β-bloqueantes, cloranfenicol, dicumarínicos, fenilbutazona y derivados, fibratos, guanetidina, halofetano, IMAO, metformina, buformina, pirazolonas y derivados, pioglitazona, probenecid, rosiglitazona, salicilatos en dosis altas, sulfamidas, sulfinpirazona

DISMINUYEN LA ACCIÓN HIPOGLUCEMIANTE

Alcohol (ingesta crónica), acetazolamida, ácido nicotínico, β-bloqueantes, glucocorticoides, diazóxido, diuréticos, adrenalina, estrógenos, fenitoína, glucagón, indometazina, isoniazida, rifampicina, tiroxina

AAS: ácido acetilsalicílico; IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa.

Biguanidas

La *metformina* fue extremadamente controvertida desde los años setenta hasta mediados de los noventa sobre la base de un estudio mal diseñado como fue el UGDP. La definitiva bondad de la metformina ha venido refrendada por otros estudios, uno de los más potentes el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS; 1998). La metformina no suele producir hipoglucemia a menos que se asocie a otros fármacos hipoglucemiantes o a cantidades abusivas de alcohol. No estimula la secreción pancreática de insulina, pero su mecanismo íntimo de acción no se conoce completamente. Su principal efecto es extrapancreático, lo que mejora la acción de la insulina y favorece el consumo celular de glucosa. También disminuye la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepáticas, con lo cual decrece la producción de glucosa nocturna en ayunas y posiblemente disminuye la absorción intestinal de glucosa, así como el apetito. La metformina actúa sobre el metabolismo de los lípidos disminuyendo los triglicéridos (15%-45%) y el LDL-colesterol (10%) y aumenta modestamente el HDL-colesterol. Además mejora la actividad fibrinolítica, reduce el inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1 (PAI-1), de modo que todos estos efectos inciden positivamente sobre el síndrome plurimetabólico de RI y riesgo cardiovascular asociado. El inicio de acción no es inmediato y su efecto sobre la glucemia no se suele manifestar hasta unas 2 semanas después de iniciado el tratamiento, lo cual se debe tener en cuenta para ajustar la dosis. Su principal indicación es en pacientes con DM 2 asociada a obesidad, aunque también se muestra eficaz en pacientes sin exceso ponderal. Paradójicamente, la metformina, que estuvo prohibida por la *Food and Drug Administration* (FDA) durante cerca de 20 años, desde 2006 es considerada como el primer abordaje farmacológico en DM 2 por el consenso entre la ADA y la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD). En el estudio UKPDS se demostró un efecto sobre el control glucémico similar al de SU e insulina, pero con el valor añadido de un menor incremento de peso y menos riesgo de hipoglucemias (fig. 222-9).

La metformina está contraindicada en la insuficiencia renal (creatinina > 2,0 mg/dL; [176,8 μmol/L]), durante el embarazo (con reservas) y la lactancia, y en presencia de enfermedades que condicionen un riesgo de hipoxia tisular como las cardiovasculares o respiratorias agudas o crónicas. Tampoco se debe prescribir en presencia de insuficiencia hepatocelular y su uso no es aconsejable en personas que tienen un consumo de alcohol superior a los 50 g/día. Debe suspenderse en caso de enfermedades intercurrentes graves de cualquier tipo, cirugía mayor y exploraciones radiológicas con contraste i.v. Los efectos secundarios más frecuentes están en relación con el tracto gastrointestinal y los padecen un 20%-30% de los tratados. Produce flatulencia, malestar abdominal, náuseas, diarrea y sabor metálico. Esta mala tolerancia digestiva puede mitigarse si se administra con las comidas y se inicia el tratamiento con dosis bajas. En el 5%-10% de los casos, los efectos adversos obligan a la suspensión del tratamiento. El tratamiento prolongado con metformina se asocia a una discreta disminución de la absorción de vitamina B_{12} y de folatos en un 10%-30% de los pacientes. Aunque muy raro, el efecto adverso más grave es la acidosis láctica, que puede evitarse en gran medida si se hace una adecuada selección de candidatos.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Para todos los escalones: COMIDA SALUDABLE, CONTROL DE PESO E INCREMENTAR ACTIVIDAD FÍSICA

Tratamiento inicial MONOTERAPIA	***Metformina***
Eficacia (↓ HbA_{1c})	Alto
Hipoglucemia	Riesgo bajo
Peso	Neutro o pérdida
Efectos secundarios	Gastrointestinal/acidosis láctica
Coste	Bajo

Si el objetivo de HbA_{1c} no se alcanza después de ~3 meses de monoterapia, introducir una combinación de dos fármacos. (El orden no pretende indicar una preferencia específica, su elección depende de las características específicas del paciente y la enfermedad.)

COMBINACIÓN DE DOS FÁRMACOS[a]	***Metformina + Sulfonilureas***	***Metformina + Tiazolidindionas (TZD)***	***Metformina + Inhibidor de los DPP-4***	***Metformina + Inhibidores de los SGLT2***	***Metformina + Agonista del receptor GLP-1***	***Metformina + Insulina (basal)[c]***
Eficacia (↓ HbA_{1c})	Alto	Alto	Intermedio	Intermedio	Alto	El más alto
Hipoglucemia	Riesgo moderado	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo
Peso	Aumenta	Aumenta	Neutro	Pérdida	Pérdida	Aumenta
Efectos secundarios importantes	Hipoglucemia	Edema, fallo cardíaco, fracturas de huesos	Raro	Genitourinario, deshidratación	Gastrointestinal	Hipoglucemia
Coste	Bajo	Alto	Alto	Alto	Alto	Variable

Si el objetivo de HbA_{1c} no se alcanza después de ~3 meses de doble terapia, introducir una combinación de tres fármacos. (El orden no pretende indicar una preferencia específica, su elección depende de las características específicas del paciente y la enfermedad.)

COMBINACIÓN DE TRES FÁRMACOS	***Metformina + Sulfonilureas***	***Metformina + Tiazolidindionas***	***Metformina + Inhibidores de los DPP-4***	***Metformina + Inhibidores de los SGLT2***	***Metformina + Agonista del receptor GLP-1***	***Metformina + Insulina (basal)***
	+	+	+	+	+	+
	TZD	*Sulfonilureas*	*Sulfonilureas*	*Sulfonilureas*	*Sulfonilureas*	*TZD*
	o iDPP-4	*o iDPP-4*	*o TZD*	*o TZD*	*o TZD*	*o iDPP-4*
	o iSGLT2	*o iSGLT2*	*o iSGLT2*	*o iDPP-4*	*o Insulina[c]*	*o iSGLT2*
	o AR GLP-1	*o AR GLP-1*	*o Insulina[c]*	*o Insulina[c]*		*o AR GLP-1*
	o Insulina[c]	*o Insulina[c]*				

Si el objetivo de HbA_{1c} no se alcanza después de ~3 meses de triple terapia y el paciente 1) con combinaciones orales, añadir fármacos inyectables; 2) con AR GLP-1, añadir insulina basa, o 3) con tratamiento triple óptimo con insulina basal, añadir AR GLP-1 o insulina en las comidas. En paciente con resistencia a tratamientos añadir TZD o iSGLT2.

COMBINACIÓN CON TERAPIA INYECTABLE[b]	***Metformina***
	Insulina basal + insulina en las comidas + AR GLP-1

Figura 222-9 Consenso de 2015 de la *American Diabetes Association* (ADA) y la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) para el tratamiento de la diabetes tipo 2. [a]Considerar de comienzo cuando HbA_{1c} es ≥ 9%. [b]Considerar de comienzo cuando HbA_{1c} es ≥ 10%-12% (glucosa en sangre ≥ 300-350 mg/dL) especialmente si hay sintomatología o datos catabólicos, en cuyo caso la insulina basal asociada a la insulina en las comidas es la pauta inicial preferida. [c]La insulina basal (NPH, glargina, detemir, degludec).

Inhibidores de las α-glucosidasas

Acarbosa y *miglitol* son las más difundidas, aunque existen otras. Se trata de seudotetrasacáridos de origen microbiano que inhiben de forma competitiva y reversible la actividad de las α-glucosidasas intestinales, enzimas responsables de la digestión de los hidratos de carbono complejos y de los disacáridos para convertirlos en monosacáridos absorbibles. El principio activo se absorbe sólo en un 5%, que se excreta por la orina; el resto se destruye por las bacterias del colon, y se elimina a través de las heces. Su vida media es de unas 3 h. El efecto principal es la disminución de la glucemia posprandial, de modo que el paciente tributario podría ser el de una DM 2 que con dieta como único tratamiento tiene una glucemia basal moderadamente elevada y franca hiperglucemia posprandial. No produce hipoglucemia, por lo que se trata de un fármaco seguro, que se tendrá en cuenta sobre todo en personas de edad avanzada. En caso de terapia combinada (insulina o SU y acarbosa), el azúcar común (sacarosa) es poco efectivo para tratar la hipoglucemia, ya que su absorción está lentificada por la acarbosa. En este caso debe administrarse glucosa (refrescos azucarados, GlucoSPORT o Glucosmón p.o.). Sus efectos secundarios son flatulencia, meteorismo y, ocasionalmente, dolor abdominal y diarrea. Los antiácidos, las resinas hipolipemiantes, las enzimas digestivas y el carbón vegetal disminuyen el efecto de la acarbosa. La eficacia de estos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

fármacos en población no seleccionada de pacientes con DM 2 es de una relevancia clínica marginal y no aparecen en las recomendaciones de la ADA y la EASD.

Glinidas

La *repaglinida* (Novonorm®) tiene un mecanismo de acción secretagogo de acción rápida que actúa sobre la primera fase de liberación de insulina, en respuesta al estímulo de la glucosa de los alimentos. La absorción es rápida y alcanza las máximas concentraciones hemáticas aproximadamente en 60 min. Tiene una vida media plasmática de 1 h, se metaboliza en el hígado, se elimina casi exclusivamente por vía biliar y sus metabolitos carecen de efecto hipoglucemiante. Este perfil farmacocinético parece proporcionar a este nuevo principio activo una buena seguridad terapéutica, con un riesgo de hipoglucemia sensiblemente inferior al de las SU, especialmente en pacientes de riesgo (ancianos, deterioro de la función renal). En monoterapia, la eficacia terapéutica de repaglinida se estima en descensos de la HbA_{1C} que oscilan entre el 0,6% y el 2%. También se puede utilizar en terapia combinada con metformina e insulina. La *nateglinida* (Starlix®) actúa de manera parecida pero con un inicio de acción más rápido y un efecto más corto sobre la secreción de insulina. De manera parecida a lo que ocurre con la repaglinida, necesita un medio plasmático rico en glucosa para actuar eficazmente, de manera que su efecto sobre la liberación de insulina desaparece cuando los valores de la glucemia se aproximan a la normalidad. Esta peculiaridad de su mecanismo de acción puede contribuir a que el riesgo de hipoglucemia sea realmente bajo (2%). En general, las glinidas han tenido una muy escasa repercusión terapéutica.

Glitazonas

Se llaman también *tiazolidinodionas* (TZD) o agonistas PPAR-gamma. Están autorizadas actualmente dos: la rosiglitazona y la pioglitazona (Actos®), pero sólo esta última está comercializada. Se trata de un principio activo eficaz por vía oral que pueden usarse en monoterapia, pero fundamentalmente en combinación con SU o glinidas y metformina. Su acción farmacológica precisa la presencia de insulina y se consideran fármacos «sensibilizadores» de la misma, ya que mejoran el control glucémico gracias al incremento de la sensibilidad tisular a esta hormona en tejido adiposo, muscular y hepático. Las glitazonas estimulan la expresión de los genes responsables de la producción de transportadores de glucosa (GLUT4 y GLUT1), con lo que mejoran el transporte glucídico celular. Promueven la diferenciación de los preadipocitos en adipocitos, lo que ocasiona un incremento de la lipogénesis y una disminución de la lipólisis y, en consecuencia, descenso de los ácidos grasos libres (AGL) y de los triglicéridos, todo lo cual contribuye a mejorar la sensibilidad a la insulina. La pioglitazona produce un descenso gradual de la glucemia, aunque su máximo efecto no se alcanza hasta unos 3 meses después de iniciado el tratamiento. El aumento de peso constituye el efecto secundario más común y puede ser de 0,5-1 kg/mes, principalmente durante los primeros meses de tratamiento. Se postula que las glitazonas originan una redistribución de la grasa corporal, con una disminución del tejido adiposo perivisceral abdominal (muy implicado en la resistencia insulínica y la aterogénesis) y un aumento de los depósitos de grasa subcutánea, a los que se atribuye menor participación en la resistencia insulínica. También se han descrito edemas periféricos (2%-3%), retención de líquidos, aumento del volumen plasmático, anemia normocítica y disminución de masa ósea especialmente en varones. La eficacia de pioglitazona sobre la HbA_{1c} es indiscutible y su uso es defendido por algunos investigadores ilustres, pero su utilización clínica está en franco descenso aunque no se haya confirmado toxicidad cardiovascular ni riesgo de cáncer de vejiga, como se sospechó inicialmente. En todo caso en pacientes con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca no debe ser utilizada.

Incretinas e inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4

Las incretinas se liberan por el intestino ante la llegada de alimentos y estimulan la secreción de insulina, aumentan su síntesis y regulan la replicación de las células β e inhiben su apoptosis. Las más relevantes son GLP-1 *(glucagon like peptide 1)* y el GIP *(gastric inhibitory peptide).* GLP-1, además, disminuye la secreción de glucagón, enlentece el vaciado gástrico, produce sensación de saciedad y aumenta la captación periférica de glucosa. Una vez segregadas, GLP-1 y GIP son rápidamente inactivadas por la enzima DPP-4, de modo que deberían utilizarse en infusión. Para solventar esta dificultad, se han desarrollado diversos análogos activos por vía s.c. como *exenatida* (Byetta®), que debe inyectarse dos veces al día; *liraglutida* (Victoza®) y *lixisenatida,* (Lyxumia®), que se inyectan una vez al día, y *exenatida* (Bydueron®), semanal.

Los inhibidores de la DPP-4 evitan la degradación de GLP-1 y son activos por vía oral. Los más desarrollados son *sitagliptina, vildagliptina* y *saxagliptina,* que tienen una eficacia parecida y efectos secundarios en general escasos. Se administran una o dos veces al día por vía oral, usualmente combinados con metformina (Zomarist® y Eucreas®, entre otros).

Pramlintida

Se trata de un derivado sintético análogo a la amilina humana, hormona neuroendocrina segregada por la célula β pancreática y que contribuye al control de la glucemia durante el período posprandial a través de la modulación del vaciado gástrico y la inhibición del pico posprandial de glucagón. Se usa en inyección s.c., tanto en DM 1 como en DM 2 y se debe administrar antes de las comidas principales. Por sí misma no produce hipoglucemia pero potencia a la insulina y SU. No está comercializada en España.

ESQUEMA GENERAL DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES MELLITUS DE TIPO 2

En los últimos años se han sucedido diferentes guías, consensos y recomendaciones de sociedades científicas que raramente tienen más de 1 año de vigencia, porque las novedades en este campo se suceden muy rápidamente. En menos de veinte años hemos pasado de 3 fármacos (SU, insulina, metformina) a nada menos que 12 agentes farmacológicos que disminuyen la glucosa. Este auténtico arsenal terapéutico ha contribuido sin duda a la mejora del control en los pacientes con DM 2. Manejarlo adecuadamente no es fácil y en su elección influyen la disponibilidad, la seguridad clínica, la eficacia y la relación coste/beneficio, que es una auténtica espada de Damocles sobre el prescriptor. Aun a riesgo de una simplificación excesiva, se sugiere la siguiente pauta de complejidad progresiva:

1. Monoterapia: metformina. Si no se tolera metformina, se sustituirá por glinidas o SU en dosis bajas.
2. Terapia dual: asocie a la metformina inhibidores de la DPP-4, insulina basal, inhibidores de SGLT2, o GLP1. En último término, considere las SU y las TZD.
3. Terapia triple: a) metformina + inhibidor de la DPP-4 + inhibidores de SGLT2 o agonistas de receptores a GLP1 o TZD o insulina basal; b) metformina + GLP1 + insulina basal o TZD o SU, y c) metformina + insulina basal + inhibidores de la DPP-4 o TZD o GLP1 o SGLT2. Y otras variaciones que puedan considerarse.
4. Metformina + insulina (pauta en *bolus*/basal) con o sin inhibidor de GLP1.

TRASPLANTE DE PÁNCREAS

Los primeros trasplantes de páncreas entero en humanos datan de 1966 (Kelly) y desde 1978 existe un registro internacional. En la actualidad se realizan de 1500 a 2000 trasplantes/año, y en todo el mundo se habrán llevado a cabo cerca de 30 000 a finales de 2015. El trasplante puede ser entero o segmentario (cuerpo y cola) y generalmente se realiza simultáneo con el de riñón, aunque algunos son consecutivos y otros —los menos— de páncreas aislado. Los mejores resultados se obtienen con drenaje venoso a la vía portal y secreciones exocrinas abocadas al tubo digestivo en lugar de vejiga urinaria como años atrás. Los resultados han mejorado en los últimos años, y la supervivencia de paciente y de órgano para el simultáneo en el primer año es del

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

95% y del 85%, respectivamente, y en el tercero, de alrededor del 90% y del 65%, respectivamente. Las complicaciones más frecuentes son el rechazo y la trombosis vascular del injerto, así como las infecciones, especialmente las producidas por citomegalovirus. Los efectos beneficiosos del trasplante de páncreas sobre la evolución de las complicaciones de la DM son evidentes e indiscutibles en lo que se refiere a la polineuropatía y a la nefropatía incipiente, y menos en la retinopatía ya establecida y la enfermedad cardiovascular. No son infrecuentes el infarto de miocardio y los episodios de isquemia en extremidades inferiores en pacientes trasplantados.

TRASPLANTE DE ISLOTES PANCREÁTICOS

A pesar de que los trasplantes de islotes se empezaron alrededor de 1970, no fue hasta 2001 cuando los resultados clínicos mejoraron de forma notable gracias al denominado *protocolo de Edmonton* que, en síntesis, consiste en la utilización de una potente pauta inmunodepresora no diabetógena (sin glucocorticoides), una técnica depurada que permite la obtención de una cantidad suficiente de islotes en muy pocas horas (los cuales se trasplantan inmediatamente sin criopreservación ni cultivos) y una cuidadosa selección de pacientes. Con este protocolo se consiguió que un 80% de los pacientes se mantuvieran sin insulina al año del trasplante. A los 5 años, no obstante, aunque el 80% presentaban péptido C detectable, sólo el 10% se mantenían libres de las inyecciones de insulina. Los pacientes candidatos a este tratamiento, según Shapiro, son personas con DM 1 de más de 5 años de evolución previamente tratados con terapia intensiva que sufren grave labilidad metabólica, tienen incapacidad para reconocer hipoglucemias o padecen complicaciones rápidamente progresivas a pesar de los esfuerzos de optimización de control. A fecha de hoy, el trasplante de islotes debe seguir considerándose una terapia en fase experimental.

CÉLULAS MADRE

Las células así denominadas (también se ha propuesto la denominación *troncales,* que sin duda es más exacta) son pluripotenciales, y por tanto con capacidad para diferenciarse en distintas líneas celulares, incluidas las células β. Pueden ser embrionarias que derivan del blastocisto o adultas, que se han identificado en muchos órganos incluido el páncreas humano. En ratones se ha conseguido «curar» totalmente la diabetes con células β procedentes de precursoras. Las células madre embrionarias de ratones y de humanos han sido capaces de generar células productoras de insulina, pero quedan otros muchos aspectos importantes para dilucidar, entre los más importantes el riesgo de tumores, antes de pensar en su aplicación en clínica humana. Esta técnica podría incluirse en el capítulo sobre terapias celulares, que al igual que las génicas (gen de la insulina, genes que inducen neogénesis de células β) se deben considerar como exclusivamente experimentales.

EDUCACIÓN TERAPÉUTICA

El *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) demostró en 1993 con una evidencia de grado A que el control óptimo de la diabetes es posible mediante la adecuada utilización de los recursos disponibles (humanos, técnicos y farmacológicos) y que previene de forma muy significativa la aparición y evolución de complicaciones en personas con DM 1. Cinco años después, el UKPDS llegó a conclusiones parecidas en DM 2. La cuestión actual no es discutir la eficacia del control óptimo sino analizar cómo conseguirlo. Multitud de estudios han coincidido en que el buen control se correlaciona con la inyección múltiple de insulina, el uso de bombas de infusión, la frecuencia de análisis domiciliarios de glucemia y la capacidad de ajustar las dosis a los hidratos de carbono ingeridos. Todos estos factores son conductuales, de modo que la capacidad del equipo terapeuta para obtener buenos resultados en el control metabólico (y, en consecuencia, la posibilidad de contribuir a la prevención de complicaciones) depende en gran medida de su habilidad para persuadir a los pacientes. Por tanto, y a diferencia de lo que ocurre en el tratamiento de las enfermedades agudas y una parte de las crónicas, los profesionales de la salud precisan habilidades de comunicación para conseguir cambios de actitud y de conducta en sus pacientes, ya que los conocimientos en tipos de insulina, algoritmos de ajuste de dosis, composición de alimentos, normas profilácticas para prevención de lesiones en los pies, etc., son ineficaces si no se consigue la activación del paciente. En general, estas necesidades de formación de los profesionales sanitarios no son adecuadamente cubiertas por los programas de las facultades de medicina y se confía en que cualidades innatas como el calor humano, la empatía, la vocación asistencial, etc., sean suficientes. En un mundo globalizado y cada vez más multicultural es imprescindible que los equipos de profesionales de la salud que atienden a pacientes crónicos se formen en disciplinas humanísticas y especialmente en pedagogía, psicología y antropología. No hacerlo supone una falta de respeto a los pacientes y una inmensa dilapidación de recursos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cryer PE. Hypoglycemia in diabetes. Alexandria: American Diabetes Association; 2009.

De Vries, Oren L, Lazar L, Lebenthal Y, Shalitin S, Philip M. Factors associated with diabetic ketoacidoisis at onset of type 1 diabetes in children and adolescents. Diabet Med 2013;30:1360-6.

Elliott J, Jacques RM, Kruger J, Campbell MJ, Amiel SA, Mansell P, et al. Substantial reductions in the number of diabetic ketoacidosis and severe hypoglycaemia episodes requiring emergency treatment lead to reduced costs after sructured education in adults with type 1 diabetes. Diabet Med 2014;31:847-53.

Herman WH, Kinmonth AL, Wareham NJ, Williams R, eds. The evidence base for diabetes care. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.

Standards of Medical Care in Diabetes 2015: Summary of Revisions. Diabetes Care 2015; 38(Suppl 1): S17, S18, S20, S41.

SECCIÓN XV

COMPLICACIONES CRÓNICAS

P. Aschner Montoya

En teoría, todos los órganos del cuerpo se afectan crónicamente por la diabetes en forma directa (por la hiperglucemia sostenida) o indirecta (por los problemas asociados, como dislipemia, hipertensión, predisposición genética, etc.). Sin embargo, algunas de estas afecciones se destacan por sus manifestaciones clínicas específicas y en algunos casos por las manifestaciones casi patognomónicas de la diabetes, como la retinopatía.

El principal impacto de la hiperglucemia lo sufre el endotelio vascular. Cuando esto afecta capilares esenciales para la función del órgano, como en el caso de la retina o del glomérulo renal, se cataloga como una microangiopatía. Los nervios también se afectan por la lesión de sus capilares y, por tanto, su afección se cataloga como microangiopatía, aunque tiene un componente glucotóxico que compromete directamente la mielina y el axón.

Cuando el deterioro del endotelio vascular afecta las arterias que irrigan órganos vitales como el corazón o el cerebro, se cataloga como una macroangiopatía para distinguirla de la microangiopatía, pero en esencia es el mismo proceso aterosclerótico que puede ser causado por otros factores de riesgo cardiovascular (CV). La enfermedad vascular periférica es también una macroangiopatía frecuente en la persona con diabetes.

En la tabla 222-9 se enumeran las principales complicaciones crónicas micro- y macroangiopáticas. El pie diabético se puede considerar como una consecuencia de estas complicaciones crónicas en la medida en que resulta de la combinación en diferentes proporciones de neuropatía, enfermedad vascular periférica y traumatismo.

FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO VASCULAR

Aunque existen diferentes mecanismos por los cuales la hiperglucemia puede lesionar el endotelio vascular de los capilares y las arterias, se ha venido elaborando una teoría unificadora que se basa en el aumento de la producción de radicales libres (especies reactivas de oxígeno [ROS]) y la reducción de los mecanismos que inactivan estos radicales, como consecuencia de la hiperglucemia. La deficiente producción y/o actividad del óxido nítrico por la célula endotelial también desempeña un papel importante.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 222-9 Principales complicaciones crónicas de la diabetes (y órgano afectado)

MICROANGIOPATÍA	MACROANGIOPATÍA	MIXTA
Retinopatía (retina)	Enfermedad coronaria (corazón)	Pie diabético (pie)
Nefropatía (glomérulo)	Enfermedad isquémica cerebral (cerebro)	
Neuropatía (nervio periférico y autonómico)	Enfermedad vascular periférica (miembros inferiores)	

Más del 80% de la glucosa se degrada por la vía glicolítica, generando electrones que se almacenan en el dinucleótido de nicotinamida y adenina en su forma reducida (NADH), la coenzima encargada del intercambio de electrones e hidrogeniones para la producción de energía de las células.

Cuando se produce hiperglucemia persistente, se genera un desequilibrio entre NADH y NAD+ creando un estado de seudohipoxia que impide el consumo adecuado de oxígeno. Este estado a su vez da lugar a sobreproducción a nivel mitocondrial del anión superóxido, uno de los ROS más nocivos y a la vez precursor de otros ROS como el superóxido de hidrógeno (agua oxigenada) y el radical hidroxilo. También genera peroxinitrito al reaccionar con el óxido nítrico. Todo esto produce un estrés oxidativo y conduce a la acumulación de sustancias implicadas directamente en el daño endotelial como la proteína-cinasa C (PKC), los productos terminales de glicosilación avanzada (AGE, del inglés *advanced glycation end products*), el sorbitol y las hexosaminas. En la figura 222-10 se resumen los pasos que conducen a dicha acumulación y sus principales consecuencias.

Recientemente se ha encontrado que el estrés oxidativo afecta también el núcleo celular y activa mecanismos de reparación del DNA que consumen GAPDH, contribuyendo así al bloqueo de la glucólisis. Además, este proceso genera cambios en la cromatina que perpetúan la transcripción de proteínas como el factor nuclear kappa B (NFκB), que es responsable de la producción de citocinas y de la supervivencia de la célula y cuya sobreproducción llega a ser proaterogénica. Estos cambios se denominan *epigenéticos* y crean una memoria metabólica adversa que puede hacer irreversible el daño vascular. Esto se ha podido comprobar en estudios clínicos controlados a largo plazo como el DCCT en diabetes mellitus de tipo 1 (DM 1) y el UKPDS y el STENO 2 en diabetes mellitus de tipo 2 (DM 2), donde los beneficios del control intensivo de la glucemia continúan más allá de la fase experimental, pero no favorecen al grupo control, a pesar de que su HbA_{1c} mejora y la diferencia con la HbA_{1c} del grupo intensivo desaparece. Lo anterior da un sentido de urgencia al control glucémico para prevenir las complicaciones crónicas.

COMPLICACIONES OCULARES

Aproximadamente un tercio de las personas con diabetes desarrollan daño ocular por la diabetes. El principal tejido afectado por la microangiopatía es la retina, hasta el punto de que el mayor riesgo de desarrollar retinopatía diabética (RD) ha permitido establecer los puntos de corte para el diagnóstico de diabetes tal como los conocemos actualmente.

Retinopatía diabética

Las primeras manifestaciones clínicas de la RD se observan como «puntos rojos» y consisten en pequeños aneurismas de los capilares (microaneurismas) y pequeñas hemorragias causadas por la rotura de los mismos (microhemorragias). También se pueden observar exudados «duros» causados por salida de lipoproteínas. En esta fase no se afecta la visión, pero el daño vascular puede causar isquemia, que se puede deducir por la presencia de exudados «algodonosos» o «blandos». Esta fase llamada *RD de fondo* no afecta la visión, y en las etapas incipientes puede ser reversible (desaparecen los microaneurismas).

La isquemia sostenida genera una respuesta proliferativa de los capilares mediante la producción de factores de crecimiento vascular endotelial (VEGF). En esta fase llamada *RD proliferativa* se pueden observar nuevos vasos que infiltran la retina y se extienden al vítreo. Por ser más frágiles, se rompen causando hemorragia vítrea, que si no se reabsorbe oportunamente puede organizarse como un coágulo de fibrina que se adhiere a la retina y la tracciona, causando su desprendimiento. Como es de suponer, todos estos cambios afectan la visión hasta llevar a la ceguera irreversible. La RD es actualmente la principal causa de pérdida de la visión en los adultos activos laboralmente (20-65 años) y se prevé que sea la principal causa global de ceguera en los próximos 20 años.

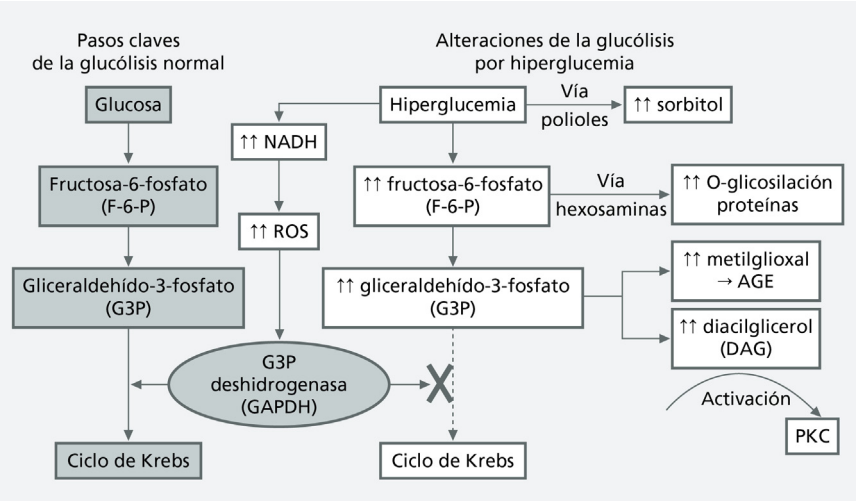


Figura 222-10 Mecanismos que conducen a la acumulación de sustancias implicadas directamente en el daño endotelial en diabetes. El exceso de NADH y de los radicales libres de oxígeno (especies reactivas de oxígeno [ROS]) producidos por la hiperglucemia inactiva la deshidrogenasa de gliceraldehído-3-fosfato (GADPH), una enzima clave para completar la glucólisis, con lo cual se acumula el gliceraldehído-3-fosfato (G3P). El G3P produce diacilglicerol, que activa la proteína-cinasa C (PKC) y metilglioxal, que es un potente glicosilador de proteínas y conduce a la formación de los productos terminales de glicosilación avanzada (AGE). El G3P también puede autoxidarse. El bloqueo de la glucólisis hace que se desvíe el metabolismo de la glucosa hacia otras vías, como la de los polioles, que produce sorbitol por la acción de la aldosa reductasa, y la de hexosaminas, que también produce glicosilación de proteínas y ROS.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La isquemia a nivel de la mácula produce edema y eventualmente proliferación que también afectan gravemente la visión. Aproximadamente 1 de cada 5 pacientes con RD tiene edema macular.

Diagnóstico de la retinopatía diabética

Por no causar alteraciones de la visión en su fase inicial (de fondo), la RD debe buscarse mediante tamizaje en toda persona con DM 2 desde el momento del diagnóstico (puede tener ya una larga evolución no reconocida) y en toda persona con DM 1 a partir de los 5 años de evolución (tiempo necesario para que se manifieste la RD).

El examen del fondo del ojo hecho por un médico no especializado tiene una muy pobre sensibilidad. Si lo hace un especialista, con la pupila dilatada, la sensibilidad y la especificidad llegan a ser suficientes para diagnosticar la RD y establecer su gravedad. La mejor opción para hacer el tamizaje en lugares donde la mayoría de los pacientes no tienen acceso expedito al oftalmólogo es la foto de retina sin dilatación de pupila utilizando una cámara retinal no midriática. Actualmente existen cámaras portátiles e inclusive lentes adaptables a un teléfono móvil. Las fotos que se obtienen pueden ser leídas a distancia por especialistas y permiten remitir al oftalmólogo solamente los casos en que se observe alguna anormalidad. La sensibilidad para detectarla llega a ser superior al 80%. En algunos centros se dispone de personas especializadas para dar un puntaje a los hallazgos utilizando la cámara con la pupila dilatada, con lo cual solamente remiten al oftalmólogo los casos en que se vea amenazada la visión.

Cuando se sospecha la presencia de isquemia grave, se puede documentar con una angiografía utilizando fluoresceína como medio de contraste. En este examen se puede observar también el estado de los capilares y de la mácula, incluyendo la presencia de neovascularización. El edema macular se manifiesta por pérdida rápida y progresiva de la visión central y obliga a la remisión inmediata al oftalmólogo.

Tratamiento de la retinopatía diabética

No hay un tratamiento específico para la RD en la fase *de fondo.* Sin embargo, los estudios clínicos controlados han demostrado que es posible evitar su progresión e inclusive hacer desaparecer los cambios iniciales con un control intensivo de la glucemia y un control estricto de la hipertensión arterial. Algunos estudios sugieren que el tratamiento de la dislipemia también incide sobre la RD, incluyendo el uso de fibratos.

Cuando hay isquemia clínicamente significativa, la fotocoagulación con láser de las zonas isquémicas evita la proliferación y previene los estragos causados por la neovascularización. El procedimiento de elección es la panfotocoagulación, que respeta el área macular y solamente causa pérdida leve a moderada de la visión periférica.

La inyección intraocular de agentes biológicos que inhiben VEGF como el aflibercept, el bevacizumab o el ranibizumab puede reducir el edema macular y mejorar o al menos detener la pérdida de la visión central.

Cuando se ha consolidado la hemorragia vítrea, se puede evitar la pérdida total de la visión mediante vitrectomía.

En la tabla 222-10 se resumen las principales fases de la RD con sus manifestaciones y tratamiento.

Otras complicaciones oculares

La hiperglucemia marcada puede causar cambios abruptos de la refracción por edema del cristalino (aumenta la osmolaridad). En este caso, la refracción original se recupera al cabo de 2 meses si la glucemia se controla. Puede ser la primera manifestación de la diabetes. Sin embargo, el proceso puede continuar y acelerar la aparición de cataratas.

El glaucoma es más frecuente en personas con diabetes de larga evolución y puede ser causado por neovascularización que afecta el ángulo iridocorneal, aunque en la mayoría de los casos es de ángulo abierto. La neovascularización se puede observar también en el iris.

También es más frecuente la parálisis del nervio oculomotor (par craneal III) como una manifestación de mononeuropatía, causando diplopía y caída del párpado. Es reversible usualmente al cabo de 3 a 6 meses.

■ COMPLICACIONES RENALES

Nefropatía diabética

La nefropatía diabética (ND) es la principal causa de muerte por microangiopatía y se considera también un factor de riesgo mayor para enfermedad CV. La ND en sus fases avanzadas afecta al 10% de las personas con diabetes y a alrededor de un tercio de las personas con DM 1, y una quinta parte de las personas con DM 2 la tienen al cabo de 16 años de evolución clínica.

Diagnóstico de nefropatía diabética

La ND afecta fundamentalmente el glomérulo, por lo cual una de sus primeras manifestaciones es el aumento de la permeabilidad capilar para la albúmina, produciendo albuminuria. En teoría no debería haber albúmina en la orina, pero se considera aceptable una excreción menor de 30 mg en 24 h que equivale a 30 mg por cada gramo de creatinuria (gCr) cuando se mide en una muestra de orina (el método recomendado). La medición se hace con un método que mida exclusivamente la albúmina. Cuando la excreción está entre 30 y 300 mg/gCr, se denomina *microalbuminuria.* Cuando la excreción es mayor, se llama *macroalbuminuria* y se puede evaluar inclusive mediante la medición de la proteinuria por métodos usuales, porque en esa cantidad la proteína urinaria refleja casi exclusivamente la albúmina procedente del glomérulo. Puede haber falsos positivos por infección urinaria o menstruación. Conviene repetir la medición de microalbuminuria dos veces con intervalo de 1 a 2 meses para confirmar que es positiva en por lo menos 2 de 3 muestras.

Sin embargo, para que el diagnóstico de ND sea definitivo debe haber macroalbuminuria o microalbuminuria persistente y progresiva en la medida en que se deteriora la filtración glomerular (FG). La FG se calcula con base en la creatinina sérica mediante una de las fórmulas disponibles. La más utilizada en diabetes es la del estudio MDRD, pero también se puede usar la de Cockroft y la CKD-Epi, que tiene mayor precisión cuando la FG es superior a 60 mL/min. Existen varios programas *online* para hacer el cálculo (v. calculadora FG de la Sociedad Española de Nefrología en www.senefro.org).

Tabla 222-10 Principales características y tratamiento de la retinopatía diabética (RD)

FASE DE LA RD	PRINCIPALES HALLAZGOS	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	TRATAMIENTOS
De fondo (no proliferativa)	Microaneurismas, microhemorragias, exudados, cambios en apariencia de venas, anomalías vasculares retinianas	No hay deterioro de la visión Sólo se observan las anomalías al examinar la retina	Control intensivo de la glucemia y control estricto de la hipertensión arterial. El tratamiento de la dislipemia puede ayudar
Proliferativa	Áreas de isquemia, neovascularización, hemorragia vítrea, desprendimiento de retina	Pérdida progresiva de la visión. Puede ser abrupta cuando hay hemorragia	Fotocoagulación con láser. Vitrectomía
Edema macular	Edema y neovascularización de la mácula	Pérdida acelerada de la visión central	Inyección intraocular de biológicos anti-VEGF

VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 222-11 Diagnóstico de la nefropatía diabética (ND)

ENFERMEDAD RENAL			ALBUMINURIA (mg/gCr)		
ETAPA		FG (mL/min)	< 30	30-300	> 300
1		> 90	En riesgo de ND	Posible ND	ND
2		61-90			
3	A	45-60	ND improbable	Posible ND	ND
	B	30-44			
4		15-29	ND improbable	ND improbable	ND
5		< 15			

En la tabla 222-11 se muestran las diferentes fases de la nefropatía y los criterios para considerar que se trata de una ND.

La FG se deteriora con la edad y es usual que los adultos mayores se encuentren en etapa 2, pero no deben tener albuminuria. A partir de la etapa 3 ya hay una enfermedad renal clínicamente significativa, aunque no sea necesariamente atribuible a la diabetes. Hasta un 30% de los casos de nefropatía en personas con DM pueden tener una etiología no diabética (ND improbable) que requiere estudios especiales para establecer el origen, aunque el tratamiento puede ser el mismo.

Se debe medir la creatinina sérica para calcular la FG y la microalbuminuria en una muestra de orina para calcular la relación albuminuria/creatinuria cada año en toda persona con DM 2 a partir del diagnóstico y en toda persona con DM 1 a partir de los 5 años de evolución o cuando se encuentre hipertensión arterial.

Tratamiento de la nefropatía diabética

El control intensivo de la glucemia y el control estricto de la hipertensión arterial son igualmente importantes para prevenir la ND o detener su progresión. El efecto del control glucémico intensivo se demostró en estudios como el DCCT y el UKPDS, alcanzando un nivel de HbA_{1c} del 7%. Inclusive alcanzando un nivel del 6,5% se logró un beneficio adicional en el estudio *Advance*. La mayoría de las guías de práctica clínica en personas con DM recomiendan actualmente una meta de presión arterial (PA) diastólica de 80 mm Hg y de PA sistólica entre 130 y 140 mm Hg. En presencia de ND es preferible una meta de PA < 130/80 mm Hg.

La mayoría de los estudios clínicos han demostrado una mayor efectividad de los antihipertensivos que intervienen el sistema renina-angiotensina-aldosterona para reducir la microalbuminuria y retrasar la progresión de la ND. Por tanto, se recomienda iniciar tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o con un antagonista del receptor de angiotensina II (ARA-II) cuando se detecte microalbuminuria persistente, aun en ausencia de hipertensión arterial. Cuando esta última aparezca, el objetivo fundamental es controlarla estrictamente, agregando si es necesario otro antihipertensivo como un diurético tiazídico o un bloqueador de los canales de calcio y, si es necesario, se pueden combinar. Si la PA no se logra controlar fácilmente, se debe buscar la ayuda de un especialista.

A partir de la etapa 3 de ND es necesario ajustar algunos medicamentos utilizados para el control glucémico. En la tabla 222-12 se describen estos medicamentos y los ajustes.

También se debe evitar el uso prolongado de antiinflamatorios no esteroideos y evitar en lo posible los estudios de imagen con medio de contraste.

A partir de la etapa 3B conviene incorporar al nefrólogo en el manejo de la ND, aunque esto puede hacerse antes o después según el criterio del médico tratante.

El manejo de la falla renal en su fase terminal (etapa 5 avanzada) es igual al de la persona sin diabetes y consiste en hemodiálisis o diálisis peritoneal, pero siempre que sea posible se debe realizar un trasplante renal. El trasplante simultáneo de riñón y páncreas permite que los pacientes con DM 1 ya no requieran insulina, utilizando la misma medicación inmunodepresora para evitar el rechazo de los dos órganos trasplantados.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

Aunque la disfunción endotelial es una de las principales causas de la neuropatía diabética y por ello se clasifica como una microangiopatía, el estrés oxidativo y las sustancias tóxicas que produce como ROS, AGE y sorbitol pueden causar daño orgánico/estructural del nervio con desmielinización segmentaria progresiva y atrofia y pérdida del axón. El daño ocurre en todos los nervios, pero afecta más a los que tienen los axones más largos y por eso sus manifestaciones clínicas suelen predominar en los miembros inferiores.

Polineuropatía simétrica distal

La polineuropatía simétrica distal (PSD), también llamada simplemente *neuropatía periférica,* se manifiesta por adormecimiento, hormigueo o calor (parestesias), dolor y debilidad. Estos síntomas comienzan en los pies y pueden ascender «en bota» (cuando se manifiesta en las manos comienza por los pulpejos de los dedos y se extiende «en guante»). Los síntomas son simétricos, de predominio nocturno y más sensitivos que motores.

Sin embargo, se han querido distinguir dos tipos de manifestaciones de la PSD con base en el predominio de fibras afectadas. En la afección de las fibras pequeñas (Aδ y C) predominan los síntomas de dolor, disestesia e hiperalgesia que progresan a adormecimiento e hipoestesia con cambios autonómicos en la piel como pérdida de sudoración y piel seca y conservación de reflejos y de fuerza motora. Por el contrario, en la afección de fibras grandes (Aα y Aβ) se comprometen fibras motoras y sensitivas con manifestaciones como ataxia al caminar, hipoatrofia de músculos interóseos, dedos en gatillo, debilidad muscular y arreflexia aquílea.

Diagnóstico de la polineuropatía simétrica distal

La disestesia sólo se presenta en el 40% al 60% de los pacientes que tienen PSD y, por tanto, este problema puede pasar inadvertido. Por esto se deben hacer pruebas de sensibilidad al menos una vez al año y predominantemente en los pies.

La pérdida de la sensibilidad vibratoria (SV) se puede evaluar cualitativamente mediante la colocación de un diapasón de 128 Hz en el grueso artejo en los maléolos. Si el paciente no siente la vibración, la SV está ausente. Si la pierde antes de que deje de vibrar, la SV está disminuida; y si la siente hasta el final, la SV está conservada (normal). Algunos diapasones tienen una escala que permite una evaluación semicuantitativa, pero la forma de cuantificar la SV es mediante el biotensiómetro. La vibración del sensor se traduce en voltaje y el rango de percepción va hasta 50 V. No percibir la vibración correspondiente a 25 V indica un déficit sensorial grave, que se asocia con alto riesgo de ulceración del pie.

La pérdida de la sensibilidad táctil se puede evaluar semicuantitativamente mediante la aplicación de monofilamentos de diferentes fuerzas de presión (1-10 g) en la cara plantar del pie. Usualmente se aplican en la falange distal de primer, tercer y quinto dedos, en la cabeza del primer, tercer y quinto metatarsiano, en medio del pie a nivel de las bases de tercer y quinto metatarsiano y en el talón, pero se pueden utilizar en menos puntos. El monofilamento de 10 g de presión es el más utilizado porque tiene un valor predictivo alto para detectar neuropatía, pero percibirlo no descarta una PSD menos grave. No percibir el monofilamente en la mayoría de los puntos equivale a no percibir la vibración de 25 V y se asocia con alto riesgo de ulceración del pie.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 222-12 Ajustes de la medicación antidiabética en presencia de nefropatía diabética (ND)

	ANTIDIABÉTICO	AJUSTE EN ND
Biguanida	Metformina	Reducir a 1000 mg/día a partir de E3 Suspender a partir de E4
Sulfonilureas	Glibenclamida/gliburida	Suspender
	Glimepirida	Comenzar con dosis baja (1 mg) a partir de E3
	Glicazida	Ninguno
	Glipizida	Ninguno
Meglitinidas	Repaglinida	Comenzar dosis baja (0,5 mg/comida) a partir de E3
	Nateglinida	Comenzar dosis baja (60 mg/comida) a partir de E3
Tiazolidinediona	Pioglitazona	Ninguno
Inhibidores de α-glucosidasa	Acarbosa	Suspender a partir de E4
	Miglitol	Suspender a partir de E4
Inhibidores de DPP-4	Sitagliptina Vildagliptina	Reducir a 50 mg/día cuando FG < 50 mL/min Reducir a 25 mg/día a partir de E4
	Saxagliptina	Reducir a 2,5 mg/día cuando FG < 50 mL/min
	Alogliptina	Reducir a 12,5 mg/día a partir de E3 Reducir a 6,25 mg/día a partir de E4
	Linagliptina	Ninguno
Agonistas de GLP-1	Exenatida	Evitar dosis > 5 μg cuando FG < 50 mL/min Suspender a partir de E4
	Exenatida LAR	Suspender a partir de E4
	Liraglutida	Evitar a partir de E3
	Albiglutida	Ninguno
	Lixisenatida	Suspender a partir de E4
Análogo amilina	Pramlintida	Ninguno
Inhibidores de SGLT2	Canagliflozina	Reducir a 100 mg/día a partir de E3A Suspender a partir de E3B
	Dapagliflozina	Suspender a partir de E3B
	Empagliflozina	Suspender a partir de E3B

E: etapa; FG: filtración glomerular.

Existen varias escalas que evalúan integralmente la PSD mediante síntomas, signos y resultados de las pruebas de vibración y del monofilamento. La de Míchigan *(Michigan Neuropathy Screening Instrument)* y la de Toronto *(Toronto Clinical Scoring System)* son las más utilizadas cuando se desea estandarizar la evaluación neurológica para registros y para investigación.

También existen pruebas más sensibles y específicas para fibra pequeña como la discriminación de diferentes grados de temperatura, pero para que tenga precisión requiere de instrumentos sofisticados. La prueba de oro para el diagnóstico de PSD es el estudio electromiográfico y de neuroconducción, pero sólo se requiere cuando se desea descartar otro tipo de neuropatía o cuando se quiere evaluar el efecto de una intervención que modifique la historia natural del proceso. Para la documentación de daño de fibras pequeñas, la prueba de oro es la biopsia de piel para evaluar la densidad de las fibras intradérmicas porque la neuroconducción puede ser normal. En estos casos también se puede utilizar la prueba cuantitativa del reflejo sudomotor (reflejos que estimula la producción de sudor) para evaluar los nervios de fibra pequeña reguladores del sudor. Consiste en la aplicación iontoforética (por un pequeño estímulo eléctrico) de acetilcolina para desencadenar y medir el volumen de sudor producido por la piel. Existe una versión semicuantitativa con el mismo propósito mediante un parche que se aplica sobre la piel *(Neuropad)*.

Tratamiento de la polineuropatía simétrica distal

Por el momento, la única intervención que ha demostrado cambiar el curso natural de la PSD ha sido el control estricto de la glucemia. Algunos estudios sugieren que el control de la dislipemia también contribuye.

Por tanto, los tratamientos específicos van dirigidos a controlar las parestesias y el dolor, que puede ser de tipo urente o picadas. Los más efectivos son los antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina, los anticonvulsivantes como la pregabalina y la gabapentina y los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina cono la duloxetina. Todos ellos pueden ser utilizados como primer paso en el tratamiento y se deben mantener al menos por 3 meses para observar el máximo efecto. Usualmente los síntomas remiten por un tiempo, pero pueden reincidir, y en algunos casos pueden ser refractarios al tratamiento inicial. Se puede intentar entonces un medicamento de otra de las clases de primera línea o la combinación de clases diferentes. En los casos persistentemente refractarios se pueden requerir analgésicos potentes como el tramadol y los opiáceos. El ácido alfalipoico pareciera tener una acción farmacológica capaz de modificar los mecanismos fisiopatológicos de la neuropatía diabética, especialmente por su efecto antioxidante. Sin embargo, los estudios no han demostrado claramente que cambie el curso natural de la enfermedad. Se utiliza para el manejo agudo (i.v.) y crónico (p.o.) del dolor de la PSD.

En la tabla 222-13 se enumeran los medicamentos para el tratamiento del dolor de la PSD con sus dosis y efectos adversos.

Cuando el dolor está localizado en un dermatoma, se puede aplicar capsaicina tópica, que es un inhibidor de la sustancia P. Produce irritación de la piel (incluyendo la de la mano que la aplica).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 222-13 Medicamentos para tratar el dolor neuropático de la polineuropatía simétrica distal*

LUGAR	CLASE	MEDICAMENTO	DOSIS (mg/día)	EFECTOS ADVERSOS MÁS COMUNES
Primera línea	AD tricíclicos	Amitriptilina	10-25 (≤ 75)	Somnolencia, boca seca, constipación, palpitaciones, hipotensión ortostática, ↑ presión ocular, visión borrosa
		Imipramina	10-25 (≤ 75)	
	AD inhibidores de la recaptación de serotonina /Norepinefrina	Duloxetina	60-120	Mareo, somnolencia, fatiga, cefalea, náuseas, anorexia, constipación
		Venlafaxina	75-225	Mareo, somnolencia, anorexia, ↑ presión arterial
	Anticonvulsivantes	Gabapentina	300-1800 (≤ 3600)	Mareo, somnolencia, edema periférico, cefalea
		Pregabalina	75-300 (≤ 600)	
Segunda línea	Analgésicos opioides	Tramadol	100-200 (≤ 400)	Mareo, vértigo, náuseas, vómitos, constipación, cefalea, letargia
		Oxicodona	10-100	Mareo, somnolencia, vértigo cefalea, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, boca seca, náuseas, vómitos
		Morfina	60-120	Mareo, somnolencia, confusión, cefalea, contracciones musculares involuntarias, broncoespasmo, dolor abdominal, anorexia, estreñimiento, boca seca, náuseas, vómitos
Tercera línea	Anestésico	Lignocaína	5/kg × 30 min i.v.	Mareo, hipotensión, bradicardia
	Antioxidante	Ácido α-lipoico	600/día × 3 semanas i.v. También 600/día p.o. Mínimos efectos adversos.	

*Ninguno de estos medicamentos se debe suspender abruptamente. La dosis se debe incrementar y reducir gradualmente.

Neuropatía motora proximal

También se llamaba *amiotrofia diabética.* Afecta a personas mayores con DM 2 de manera abrupta o gradual. Comienza con dolor intenso en toda la zona de las caderas, nalgas y muslos con debilidad muscular proximal progresiva, hasta el punto de no poder levantarse de una silla, y fasciculaciones. El reflejo rotuliano desaparece y se puede documentar asimetría en el perímetro de los muslos. No es exclusiva de la diabetes y conviene descartar otras patologías como polineuropatía desmielinizante crónica de tipo inflamatorio, gammapatías crónicas o vasculitis inflamatoria, porque la gran mayoría responden a tratamiento específico con inmunoglobulinas, esteroides, azatioprina, etc. Cuando tiene origen diabético, el tratamiento es sintomático incluyendo fisioterapia y puede durar hasta 2 años.

Radiculopatía troncular

Afecta principalmente a los hombres, produciendo dolor que circunda el tronco a nivel torácico bajo o abdominal de forma completa o parcial (hemitronco). No hay debilidad muscular y se resuelve en menos de 6 meses.

Neuropatías monofocales y multifocales

Ocurren de forma abrupta en adultos mayores, con dolor y compromiso funcional. Afectan la distribución de un nervio como el mediano, cubital, peroneo, ciático, intercostales y frénico o de un par craneal, como el III, VI o VII. Se resuelven al cabo de 1 a 2 meses.
Estas neuropatías se deben distinguir de los síndromes por atrapamiento, que también son más frecuentes en personas con diabetes, como el síndrome del túnel del carpo (nervio mediano) o el síndrome del nervio cubital (compresión a nivel del codo). Estos son progresivos y no se resuelven espontáneamente.

Neuropatías agudas

Neuropatía sensorial aguda

Afecta principalmente a hombres y es muy dolorosa, con pérdida de peso, caquexia, depresión y disfunción eréctil. Se asocia con mal control de la diabetes, pero puede aparecer cuando esta se controla en forma rápida, especialmente con insulina. El tratamiento es sintomático, incluyendo antidepresivos, y no suele durar más de 1 año. Se debe distinguir de la amiloidosis, infección por el HIV, enfermedad de Fabry, alcoholismo e intoxicación por metales pesados como arsénico.

Neuropatía hiperglucémica rápidamente reversible

Puede ocurrir al momento del diagnóstico o cuando hay hiperglucemia grave. Produce síntomas sensitivos distales y se resuelve rápidamente cuando se controla la glucemia.

Neuropatías autonómicas

El sistema nervioso autónomo (SNA) también se compromete por la diabetes. Ya se mencionó el daño a nivel de sudoración como una manifestación de lesión de fibras pequeñas. La neuropatía afecta todo el SNA, pero se manifiesta principalmente en los siguientes sistemas u órganos.

Sistema cardiovascular

La principal manifestación del compromiso del SNA parasimpático (nervio vago) es la taquicardia en reposo, pero se puede detectar demostrando la pérdida de la variabilidad R-R en un trazado ECG largo durante maniobras como la inspiración forzada, el cambio de posición o la maniobra de Valsalva (no recomendable si hay retinopatía).
El compromiso simpático se manifiesta principalmente por hipotensión ortostática, que se documenta por la caída de la PA sistólica mayor de 20 mm Hg y/o la PA diastólica mayor de 10 mm Hg al pasar rápidamente de la posición supina a la de pie (se mide cada minuto por 6 min y se toma la mayor diferencia de la PA sistólica). También se puede documentar la ausencia de incremento de la PA diastólica apretando un *hand-grip* al máximo durante 5 min.
La neuropatía del SNA CV se asocia con intolerancia al ejercicio, infarto de miocardio (IM) silencioso y muerte súbita. También se ha asociado con la cardiomiopatía diabética, que se manifiesta inicialmente por disfunción diastólica. Sin embargo, en estos casos primero se deben descartar otras causas como la enfermedad coronaria.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

No se dispone de un tratamiento específico para este tipo de neuropatía y, por tanto, es cuestionable someter al paciente a pruebas autonómicas cardíacas solamente por su papel predictor de morbimortalidad, siempre y cuando se haga un control estricto de los factores de riesgo CV en todas las personas con diabetes, especialmente a partir de los 40 años de edad y/o 10 años de evolución en el caso de pacientes más jóvenes. El control estricto de la glucemia a su vez puede retrasar la aparición y progresión de la neuropatía del SNA.
Solamente la hipotensión postural puede requerir un tratamiento específico con medias compresivas, midodrina o fludrocortisona y evitando la yatrogenia.

Sistema digestivo

La principal manifestación es la gastroparesia, que prolonga la permanencia del alimento en el estómago en ausencia de obstrucción, produciendo sensación de llenado posprandial, inclusive con náuseas y vómitos. En los pacientes insulinodependientes se puede producir hipoglucemia posprandial temprana por el efecto del bolo de insulina rápida cuando todavía no hay absorción suficiente. Se presenta en menos del 5% de las personas con DM 1 y en alrededor del 1% con DM 2.
La evacuación prolongada del estómago se puede documentar siguiendo el trazado de un radioisótopo como el Tc99 mezclado con una comida sólida (a las 4 h debe haber desaparecido casi totalmente) o mediante la medición de carbono marcado en muestras secuenciales del aliento exhalado después de la ingesta. También se utilizan imágenes de resonancia nuclear magnética, SPECT o ultrasonografía en tres dimensiones y estudios de manometría y de electrogastrografía y hasta una cápsula inteligente *(smart pill)* que va recogiendo datos a lo largo de su paso por todo el tracto digestivo. Sin embargo, en la práctica el diagnóstico se hace después de haber descartado patología intrínseca de las vías digestivas altas mediante endoscopia y ultrasonido hepatobiliar. El hallazgo de alimento en el estómago durante la endoscopia después de 12 h de ayuno sugiere vaciamiento anormal. Asimismo, se debe descartar obstrucción de intestino delgado en los casos graves.
El tratamiento consiste en reducir el tamaño y fraccionar las comidas, evitando aquellas que retardan el vaciamiento como las ricas en grasa y fibra, así como el alcohol y el tabaco, y utilizar medicamentos procinéticos como metoclopramida, domperidona o eritromicina, aunque esta última desarrolla taquifilaxia rápidamente. También se pueden usar antieméticos para las náuseas. Hay algunos medicamentos en estudio del tipo de los agonistas del receptor 5-HT-4 y de los antagonistas muscarínicos M1 y M2. También agonistas de motilina y de grelina. El sildenafilo tomado en dosis bajas (50 mg) ha mejorado la tolerancia a las comidas en algunos casos, pero su mecanismo en esta indicación es desconocido. Lo mismo ocurre con una mezcla de hierbas denominada *iberocast.*
En los casos graves se puede implantar un mecanismo para la estimulación eléctrica gástrica a manera de marcapaso.
La otra manifestación del compromiso digestivo es la enteropatía diabética, que compromete intestino delgado y produce diarreas de predominio nocturno, acuosas, copiosas, explosivas y sin dolor. La flora bacteriana intestinal se exacerba y se maneja con antibióticos de acción predominantemente intraluminal como la rifaximina. También pueden ser útiles los medicamentos utilizados en el manejo del colon irritable. La clonidina como agonista adrenérgico puede facilitar la reabsorción de fluidos y electrólitos en dosis hasta 1,2 mg/día. Se debe descartar la enfermedad celíaca, que es de tres a ocho veces más frecuente en personas con DM 1. Cuando compromete el colon, puede producir constipación intermitente e incontinencia fecal.
Las personas con diabetes también pueden tener una mayor frecuencia de colelitiasis y disfunción de la motilidad esofágica, que se manifiesta y se trata igual que el reflujo gastroesofágico (enfermedad por reflujo gastroesofágico [ERGE]). El hígado graso no alcohólico es frecuente en personas con síndrome metabólico y diabetes. En ausencia de inflamación se reconoce simplemente como *hígado graso no alcohólico,* y cuando hay inflamación ya se denomina *esteatohepatitis no alcohólica* (EHNA), que puede evolucionar a cirrosis. La EHNA se puede prevenir o mejorar con la pérdida de peso para reducir al mínimo el exceso de grasa visceral, y algunos estudios sugieren que las tiazolidinedionas pueden tener un mejor efecto que otros antidiabéticos en estos casos.

Sistema urinario

La principal manifestación es a nivel de la vejiga. Se pierde el estímulo autonómico del músculo detrusor, lo que produce retención de orina que muchas veces pasa inadvertida, causando incontinencia por rebosamiento y residuo posmiccional por evacuación insuficiente. Este residuo puede favorecer infecciones recurrentes del tracto urinario especialmente en mujeres. La fuerza del chorro urinario también disminuye. El diagnóstico preciso se puede hacer mediante pruebas de urodinamia, pero una buena anamnesis y la medición del volumen de la primera micción en la mañana, que no debe pasar de 500 mL, pueden ser suficientes para establecer el problema.
El manejo está dirigido a procurar la evacuación completa, para evitar residuo, y frecuente, para evitar acumulación excesiva e incontinencia. Pueden ayudar algunas medidas como la compresión manual externa sobre hipogastrio después de terminar la micción y no dejar pasar más de 4 a 6 h sin orinar (aún sin deseo miccional), pero en casos graves puede ser necesaria la sonda vesical intermitente.

Sistema reproductivo

La manifestación más crítica de la neuropatía autonómica a este nivel es la disfunción eréctil en los hombres. Generalmente se presenta en personas con larga evolución de la enfermedad y, cuando no hay un compromiso vascular importante, responde satisfactoriamente a los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 como el sildenafilo. Si la respuesta es pobre, se indica la realización de pruebas específicas para establecer el compromiso vascular, en cuyo caso puede llegar a ser necesaria una prótesis si el daño es importante.
La neuropatía no afecta la libido y, por tanto, si está interfiriendo en la función eréctil, se deben buscar y manejar factores psicológicos y hormonales.
El compromiso de la neuropatía a nivel genital en las mujeres no está claro.

COMPLICACIONES DERMATOLÓGICAS

Algunas manifestaciones cutáneas de la diabetes están directamente relacionadas con los mismos mecanismos que causan la disfunción endotelial por hiperglucemia, como el engrosamiento de la piel, que se manifiesta principalmente en las manos, con dificultad para estirar completamente los dedos que se observa al juntar las manos en señal de oración (signo del rezo) y que puede afectar gravemente la movilidad de las manos por queiroartropatía, especialmente de las personas con DM 1 de larga evolución. Sin embargo, la mayoría de las dermatopatías no son exclusivas de la diabetes, aunque sí más frecuentes.

Dermopatía diabética

Consiste en manchas pigmentadas y retraídas, de pequeño tamaño (alrededor de 1 cm), localizadas en la cara anterior de las piernas. Los pacientes las atribuyen a traumas, pero ocurren espontáneamente. Carece de valor pronóstico, aunque, en ocasiones, puede servir al clínico para diagnosticar una DM del adulto, ya que puede preceder a otras manifestaciones clínicas.

Necrobiosis lipoídica

Es una enfermedad crónica granulomatosa caracterizada por pápulas o placas eritematosas que crecen en forma centrífuga y se vuelven ocre-amarillentas con atrofia central. Pueden tener telangiectasias. Típicamente se localizan en región pretibial, pero pueden aparecer en la cara, el pene, el cuero cabelludo y el tronco. En un tercio de los pacientes se pueden ulcerar. Son más frecuentes en personas con diabetes, especialmente en mujeres, aunque su frecuencia es muy baja (< 1%). Se pueden tratar con corticosteroides intralesionales, tópicos o sistémicos.

Bullosis *diabeticorum*

Es aún menos frecuente y consiste en la aparición de flictenas (ampollas) de contenido estéril semejantes a las de una quemadura de segundo grado en la cara anterior del pie, en las piernas o en los muslos. Pueden estar asociadas a traumatismo leve. Se debe evitar manipulación que conduzca a sobreinfección. Las lesiones remiten en cuestión de semanas sin dejar cicatriz, pero pueden recurrir.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

MANIFESTACIONES UNGUEALES

No es infrecuente encontrar onicomicosis en personas con diabetes e inclusive telangiectasias periungueales. También uñas amarillentas, especialmente en personas con DM de mayor edad. Aparte del color suelen crecer más lento y más curvas, con estrías longitudinales. Al parecer, son el producto de acumulación de AGE.

OTRAS LESIONES ASOCIADAS A DIABETES

Algunas lesiones dermatológicas se ven con más frecuencia en DM y tienen algunos factores etiológicos comunes como acantosis *nigricans,* granuloma anular, vitíligo, liquen plano y xantomas eruptivos.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las personas con diabetes tienen una probabilidad de dos a cuatro veces más alta de padecer un IM y cuatro de cada cinco personas con DM 2 fallecen por causa CV. En un estudio de una cohorte finlandesa se demostró que al cabo de 7 años las personas con diabetes tuvieron una incidencia de IM igual a la de las personas sin diabetes pero que ya tenían enfermedad coronaria documentada. También tuvieron una incidencia similar de muerte CV. Por esto, la diabetes pasó a considerarse un equivalente coronario para efectos del manejo del colesterol y así quedó consignado en el tercer panel de tratamiento de adultos (ATP III). Esto no se confirmó en la mayoría de los estudios posteriores, y en un metaanálisis reciente el riesgo de un IM en las personas con diabetes fue un 40% menor que en personas sin diabetes pero con IM. Esto puede ser paradójico, porque justamente al considerar la DM como equivalente coronario se ha venido intensificando el control de los factores de riesgo CV en las últimas décadas, lo cual ha reducido significativamente la morbimortalidad CV en personas con DM y, por ende, ya no es un equivalente coronario. Las personas con diabetes también tienen un mayor riesgo de sufrir un ataque cerebrovascular isquémico y de una enfermedad vascular periférica. La presencia de alguna de estas complicaciones vasculares aumenta considerablemente el riesgo de enfermedad coronaria y de muerte CV.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Hiperglucemia

En estudios epidemiológicos hay una clara correlación entre el control de la glucemia y la incidencia de eventos coronarios, sugiriendo que cuanto más baja sea la HbA_{1c}, mayor sería la reducción del riesgo. Esto se demostró en el UKPDS al reducir el promedio de la HbA_{1c} de 7,9% a 7% mediante un tratamiento intensivo por 10 años y un seguimiento posterior de otros 10 años en pacientes con DM 2 recién diagnosticados. Sin embargo, tres estudios recientes (ACCORD, ADVANCE y VADT) que intentaron reducir la HbA_{1c} aún más en pacientes con DM 2 de larga evolución no lograron demostrar una reducción significativa del riesgo CV y uno de ellos (ACCORD) tuvo que ser interrumpido prematuramente porque se presentó un exceso de muertes en el grupo tratado intensivamente, cuya causa hasta el momento no está clara. Se han hecho varios metaanálisis que incluyen todos estos estudios y algunos más, como el PROACTIVE con pioglitazona, el RECORD con rosiglitazona y el HOME con metformina, y todos han demostrado una reducción significativa de la incidencia de IM no fatal con el control intensivo de la glucemia, pero no de la mortalidad. Es probable que el tiempo de evolución de la diabetes, la presencia de enfermedad CV previa, la agresividad con la que se pretenda controlar la glucemia y la inclusión de antidiabéticos que causan hipoglucemia e incremento de peso puedan reducir e inclusive contrarrestar el impacto del control intensivo sobre el riesgo CV. En todo caso, el control estricto de la glucemia debe ser uno de los componentes del manejo multifactorial de la DM 2 para reducir del riesgo CV, como se demostró en el estudio STENO 2. También se ha demostrado su beneficio en pacientes con DM 1 al reducir la HbA_{1c} del 9% al 7% en los primeros 6,5 años y seguirlos luego hasta completar un promedio de 17 años en el estudio DCCT.

Mientras el tratamiento no cause más daño que beneficio, se debe intentar el control estricto de la glucemia también en los pacientes que ya tienen enfermedad CV, buscando una meta de HbA_{1c} de 7% o menos.

Dislipemia

Los estudios que han incluido sujetos con diabetes, como el HPS, y los que se han hecho exclusivamente en esta población, como el CARDS, han demostrado que el tratamiento con estatinas reduce significativamente el riesgo CV en personas con DM 2. En los metaanálisis, el impacto es igual que en la población no diabética. Aunque el efecto depende principalmente de la reducción del colesterol LDL (LDL-c), su beneficio se ha observado aún en pacientes con niveles inicialmente bajos de LDL-c. Esto ha generado discrepancias con relación a la meta de LDL-c que se debe alcanzar con el tratamiento. El tercer panel del tratamiento del colesterol en adultos (ATPIII) recomienda que se trate a toda persona con DM 2 como un equivalente coronario, buscando una meta inicial de LDL-c menor de 100 mg/dL (< 2,6 mmol/L) que debería bajar a < 70 mg/dL (< 1,8 mmol/L) si la persona tiene un riesgo muy alto o historia de enfermedad CV previa. La *European Society of Cardiology* (ESC) y la *European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS) recomiendan esta última meta para todos los pacientes con DM 2 y aquellos con DM 1 que tengan daño de órgano blanco. En caso de no alcanzar la meta, se debe reducir el LDL-c al menos un 50%. En un consenso reciente de la *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACS/AHA) se propone tratar a todas las personas adultas con diabetes sin tener en cuenta una meta de LDL-c, utilizando una estatina con intensidad moderada, es decir, del tipo y dosis que sea capaz de bajar el LDL-c, entre un 30% y un 49%. Si la persona con diabetes tiene un riesgo CV alto o ya tiene enfermedad CV, debe tomar una estatina con intensidad alta, es decir, de mayor potencia como atorvastatina o rosuvastatina y en la dosis más alta con el fin de bajar el LDL-c un 50% o más. Para calcular el riesgo, proponen usar una nueva escala que incluye la diabetes como uno de los factores de riesgo (ASCVD *risk score*), pero en personas con diabetes esta escala tiende a sobreestimar el riesgo en comparación con el UKPDS *risk engine,* y en un estudio preliminar que hicimos en nuestra institución la concordancia entre las dos es muy pobre.

En personas adultas con DM 1 sin enfermedad CV previa (prevención primaria), el ATPIII recomienda dar estatina para alcanzar una meta de LDL-c < 130 mg/dL (3,3 mmol/L) y las nuevas guías de ACS/AHA recomiendan dar a todos estatina de moderada intensidad. Las guías de ESC/EAS recomiendan darles estatina para reducir el LDL-c al menos un 30% si tienen microalbuminuria o insuficiencia renal. Todos los pacientes con DM 1 y enfermedad CV deben recibir una estatina en las mismas condiciones que las personas con DM 2.

Aunque la mayoría de las personas con DM 2 tienen los componentes del síndrome metabólico, incluyendo la tríada de triglicéridos altos, colesterol HDL bajo y partículas LDL más pequeñas y densas, no se ha logrado demostrar el beneficio de adicionar un tratamiento específico para esta tríada como un fibrato o ácido nicotínico o de darlos en monoterapia para reducir el riesgo CV. En los análisis de subgrupos pareciera haber un efecto significativo en pacientes con triglicéridos por encima de 200 mg/Ll (5,7 mmol/L) con HDL-c por debajo de 35 mg/dL, pero aún falta un estudio dirigido primariamente a este grupo de pacientes (está en curso). Recientemente el estudio IMPROVE IT demostró que las personas con diabetes también pueden reducir el riesgo CV con la combinación de una estatina y ezetimiba, con lo cual se puede reducir aún más el LDL-c.

Una evaluación *post-hoc* del estudio STENO 2 demostró que la contribución relativa del control de la dislipemia a la reducción del riesgo CV en el manejo multifactorial es superior al 70%. También se demostró la importancia de los cambios en el estilo de vida, y en este sentido la dieta mediterránea ha demostrado tener el mayor efecto.

Hipertensión arterial

El control estricto de la PA también contribuye significativamente a la reducción del riesgo CV, aunque el estudio UKPDS demostró que este beneficio se pierde si no se mantiene el control, sugiriendo que no persiste una memoria metabólica favorable. El estudio ACCORD demostró que el control aún más estricto de la PA (meta de PA sistólica ≤ 120 mm Hg) no reduce el riesgo coronario, aunque sí puede reducir aún más el riesgo de ataques cerebrovasculares, pero con un incremento inadmisible de eventos adversos.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Antiplaquetarios

El uso de ácido acetil-salicílico en dosis bajas es mandatorio en pacientes con diabetes y enfermedad CV, pero su beneficio no se ha demostrado aún en prevención primaria y se debe considerar el balance riesgo-beneficio, teniendo en cuenta que los efectos adversos de los antiplaquetarios son una de las principales causas de consulta en las unidades de emergencia.

Tabaco

Ninguna persona con diabetes debería fumar y se deben utilizar todos los medios para facilitar el abandono del tabaquismo.

Sobrepeso

Aunque los estudios como el *LOOK AHEAD* ha logrado demostrar que la reducción de peso produzca una reducción del riesgo CV en personas con diabetes, esta debe ser una prioridad en el manejo del paciente y, en particular, se debe reducir al máximo el exceso de grasa visceral por ser particularmente aterogénica. En América Latina se considera que una persona tiene exceso de grasa visceral cuando su perímetro de cintura es mayor de 94 cm en los hombres y 88 a 90 cm las mujeres. En España, un estudio reciente sugiere puntos de corte similares de 94,5 y 89,5 cm, respectivamente. En EE. UU., este punto de corte es de 102 para hombres y 88 cm para mujeres. Y en el sudeste asiático es de 90 y 80 cm, respectivamente.

DETECCIÓN DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Los estudios han demostrado que la detección temprana de enfermedad coronaria en personas con diabetes sin síntomas no mejora el pronóstico, cuando se compara con el manejo multifactorial mediante el control estricto de todos los factores de riesgo CV. Por tanto, se recomienda iniciar la evaluación de la enfermedad coronaria con pruebas de esfuerzo físico o farmacológico solamente en el paciente sintomático. La persona con diabetes puede presentar síntomas atípicos y se debe prestar especial atención a la aparición súbita y persistente de disnea con esfuerzo.

El ultrasonido carotídeo se viene utilizando para detectar tempranamente la enfermedad cerebrovascular, pero el hallazgo de placas en ausencia de síntomas sólo refuerza el manejo multifactorial mediante el control estricto de todos los factores de riesgo CV, que debe hacerse en todo caso.

Lo anterior aplica también para la detección de enfermedad arterial periférica mediante la relación de la PA sistólica tomada en la arteria tibial y en la braquial (índice tobillo-brazo). El hallazgo de un índice menor de 0,9 en ausencia de claudicación o de pie diabético sólo refuerza el manejo multifactorial mediante el control estricto de todos los factores de riesgo CV, que debe hacerse en todo caso.

CONTROL DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El control de la enfermedad CV no difiere del que está indicado en la persona sin diabetes, y la efectividad de los diferentes tratamientos como la terapia trombolítica y la revascularización es similar, especialmente con la utilización de los *stents* medicados. El manejo multifactorial mediante el control estricto de todos los factores de riesgo CV sigue siendo fundamental.

El estudio DIGAMI demostró que el control intensivo de la glucemia en los primeros días posteriores a un IM reduce la mortalidad a medio plazo, pero el estudio DIGAMI 2 no tuvo el poder suficiente para establecer si el resultado se debía al uso inicial de una infusión de insulina o al control estricto de la glucemia *per se*.

PIE DIABÉTICO

Se denomina *pie diabético* a la presencia de una úlcera en el pie. Generalmente esta se produce por un traumatismo menor repetido o persistente en presencia de un pie insensible por neuropatía periférica.

Entre las causas más frecuentes de traumatismo está el uso de calzado inapropiado o el que se puede producir al caminar descalzo o por un mal pedicuro, pero puede también provenir de una carga inadecuada sobre un pie deformado por la misma neuropatía. En este caso se produce una presión excesiva sobre un punto del pie, dando lugar a la formación de un callo, que empeora la carga hasta producir hemorragia subcutánea y finalmente úlcera plantar.

En un 50% de los casos de pie diabético hay un componente isquémico por enfermedad arterial periférica que lentifica la cicatrización y puede producir gangrena. Sólo una pequeña proporción de úlceras son puramente isquémicas y suelen ser muy dolorosas. La mayoría son neuroisquémicas.

PREVENCIÓN DEL PIE DIABÉTICO

El examen del pie debe hacerse al menos en la visita médica inicial y luego cada año. El examen debe ser semestral cuando se ha diagnosticado neuropatía periférica, y en ese caso el paciente debe saber que su sensibilidad está disminuida y ha de recibir educación sobre el cuidado del pie y sobre el autoexamen diario. Si hay deformidades, se debe remitir al médico podólogo y su equipo para su manejo, que incluye el diseño de plantillas para redistribuir el peso (ortosis), y se debe examinar trimestralmente. Lo mismo si hay enfermedad vascular periférica, para detectar signos de isquemia grave que requiera intervención del cirujano vascular. Los pacientes que ya han tenido una úlcera y/o una amputación están en el riesgo más alto y deben ser controlados cada 1 a 3 meses, preferiblemente por el médico podólogo y su equipo. Este debe encargarse también de la intervención de los callos, ampollas y arreglo de las deformidades en las uñas.

TRATAMIENTO DE LA ÚLCERA

La úlcera neuropática generalmente se localiza en la región plantar o en áreas que cubren deformidades óseas. Se debe mantener limpia, mediante desbridamiento mecánico temprano y repetido si es necesario, y cubierta por un apósito que controle el exceso de exudación y mantenga el medio húmedo. No hay evidencia suficiente para recomendar agregarle geles antibióticos, sulfato de plata, colágeno o factores de crecimiento. Se debe evitar la inmersión de los pies en agua porque induce maceración de la piel. Es indispensable quitar el apoyo sobre la zona afectada en forma continua hasta que cicatrice.

La úlcera neuroisquémica o puramente isquémica generalmente se localiza en la punta de los dedos o en las caras laterales de los pies. Si hay signos de isquemia grave, no se debe desbridar. Si el índice tobillo-brazo es < 0,5 o la presión transcutánea de oxígeno en el dedo es inferior a 25 mm Hg, se debe considerar la revascularización.

En la tabla 222-14 se resumen las principales características de presentación y manejo de las úlceras en pie diabético.

CONTROL DE LA INFECCIÓN

La presencia de al menos dos signos de inflamación local (rubor, calor, induración, molestia/dolor) o de secreción purulenta indica infección de la úlcera, que puede ser leve (superficial con celulitis mínima), moderada (más profunda y extensa) o grave (signos sistémicos de sepsis). En lo posible se debe tomar una muestra de tejido para cultivo e iniciar antibiótico empírico enseguida. En las leves el antibiótico debe estar dirigido a estafilococo *aureus* y a estreptococos. En las graves se debe iniciar terapia antibiótica parenteral de amplio espectro dirigida a grampositivos y gramnegativos, incluidos anaerobios. En las moderadas se puede requerir también terapia antibiótica parenteral, especialmente si hay osteomielitis que se puede confirmar con estudios de imagen.

CONTROL DE LA ÚLCERA CRÓNICA

La úlcera que no muestra señales de cicatrizar en 6 semanas a pesar de estar bien manejada puede requerir tratamiento especial con cambio de antibiótico con base en el cultivo, con dispositivos de presión negativa, con oxígeno hiperbárico e inclusive con revascularización, aunque la isquemia no sea crítica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 222-14 Características principales de presentación y manejo de las úlceras en pie diabético

CARACTERÍSTICAS	TIPO DE ÚLCERA		
	NEUROPÁTICA	NEUROISQUÉMICA	ISQUÉMICA
Localización	Región plantar o en áreas que cubren deformidades óseas	Punta de los dedos o en las caras laterales de los pies	
Signos previos	Neuropatía periférica. Desarrollo de un callo	Neuropatía periférica. Enfermedad arterial periférica. Signos locales de isquemia	
Síntomas	Indolora	Poco dolor	Muy dolorosa
Desbridamiento	Temprano	No si hay signos de isquemia grave	
Revascularización	Considere si se vuelve crónica	Considere tempranamente si hay isquemia grave	
Retirar el apoyo sobre la zona afectada	Indispensable	Indispensable si la úlcera está en la región plantar. Evite el traumatismo por el roce del calzado en todos los casos	

El manejo óptimo del pie diabético se lleva a cabo en una clínica de pie dirigida por médicos podólogos con un equipo que incluya podiatras y en la que participen un ortopedista especializado en pie y un cirujano vascular periférico a demanda. La evidencia ha demostrado que el manejo del pie diabético en una clínica de pie reduce al menos en un 50% las amputaciones.

DIABETES EN SITUACIONES ESPECIALES

■ DIABETES Y EMBARAZO

La mujer con diabetes debe planificar su embarazo y tener un óptimo control pregestacional para garantizar un embarazo y parto sin complicaciones adicionales y un recién nacido a término y saludable. Esto es especialmente crítico en las mujeres con DM pregestacional de tipo 1, pero también en las mujeres con DM de tipo 2. Cuando la diabetes se diagnostica durante el embarazo, se denomina *diabetes gestacional* (DG), aunque pudiera haber comenzado antes sin ser reconocida, como ocurre con alguna frecuencia en la DM 2. (V. cap. 9, Enfermedades médicas durante el embarazo.)

Diabetes pregestacional

La diabetes pregestacional aumenta el riesgo de complicaciones obstétricas y neonatales. En la madre se asocia con pérdidas, preeclampsia y parto pretérmino. La retinopatía y la nefropatía pueden empeorar. En el recién nacido puede haber mayor frecuencia de malformaciones congénitas, macrosomía y distocia, mortalidad perinatal e hipoglucemia neonatal.

Por tanto, es deseable que la mujer con diabetes tenga la HbA_{1c} más baja posible antes de la gestación ($HbA_{1c} < 6,5\%$), y mientras lo logra debe continuar el método de planificación que venga utilizando. No hay contraindicación para el uso de métodos anticonceptivos en mujeres con diabetes, incluyendo los de tipo hormonal. Durante este período, la mujer obesa debe tratar de optimizar su peso (IMC < 27 kg/m^2). La retinopatía debe estar controlada, incluyendo fotocoagulación si está indicada. La microalbuminuria no es una contraindicación para el embarazo, pero en los estadios avanzados de nefropatía (fase ≥ 3B) se debe hacer un balance del riesgo-beneficio porque puede deteriorarse. Si la mujer es hipertensa, se debe optimizar el control y suspender inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas del receptor de angiotensina, que deben ser reemplazados por los que están aprobados durante el embarazo. También se deben suspender las estatinas.

Durante el embarazo la mujer con diabetes debe continuar manteniendo un control óptimo y se recomienda medir la HbA_{1c} mensualmente porque su mayor componente está dado por el nivel de glucemia de los últimos 30 días. Para conservar el óptimo control, la glucemia en ayunas debe ser de 5,3 mmol/L o menos (≤ 95 mg/dL) y la posprandial a 1 h debe ser de 7,8 mmol/L o menor (≤ 140 mg/dL). A las 2 h posprandiales debe ser de 6,4 mmol/L o menos o de como mucho 6,7 mmol/L (≤ 115 mg/dL o ≤ 120 mg/dL, respectivamente). Estas concentraciones se corresponden con una $HbA_{1c} < 6,5\%$.

Aunque algunos estudios han demostrado que es seguro para el feto el uso de metformina y de glibenclamida durante el embarazo, es preferible utilizar insulina en la mayoría de los casos. En la mujer con DM 2 que venía utilizando antidiabéticos orales se puede comenzar el manejo con insulina basal, incluyendo análogos como detemir. Hay reticencia al uso de glargina por su afinidad *in vitro* por los receptores de factores de crecimiento similares a insulina (IGF), pero esta insulina se degrada rápidamente al metabolito M1 en el tejido subcutáneo y este tiene una afinidad por receptores IGF igual o inferior a la de la insulina nativa, por lo cual la insulina glargina se puede utilizar también. Si es necesario, se pueden agregar bolos de insulina rápida análoga preprandial. La mujer con DM 1 debe continuar la terapia de insulina que venía utilizando (basal-bolo o bomba de infusión continua).

Fisiológicamente, el embarazo al inicio produce una tendencia a las glucemias bajas en el período de ayuno porque el feto consume glucosa en forma continua y, por tanto, se debe tener especial cuidado para evitar las hipoglucemias que pueden afectar el desarrollo fetal durante los primeros meses al igual que la hiperglucemia. Esto se logra mediante el ajuste de las insulinas y una dieta fraccionada. A medida que avanza el embarazo, las hormonas placentarias aumentan la resistencia a la insulina y se debe tener especial cuidado con las hiperglucemias posprandiales, porque el feto se defiende de la hiperglucemia aumentando su producción de insulina, que actúa también como factor de crecimiento y puede ocasionar macrosomía.

La dieta durante el embarazo es crucial. Debe ser isocalórica (≥ 1500 kcal/día) y fraccionada en 6 porciones. En la mujer con DM 2 se debe evitar la ganancia excesiva de peso.

Desde el punto de vista obstétrico, el embarazo de una mujer con diabetes se maneja como un embarazo de alto riesgo con la intensificación de los controles que esto implica.

El parto no debe pasar de la semana 40. Durante el trabajo de parto, los requerimientos de insulina disminuyen considerablemente, por lo cual es preferible reemplazar la insulina subcutánea por una infusión de insulina y de dextrosa que permita ajustes rápidos para evitar hipoglucemia. Después del parto, los requerimientos de insulina siguen siendo menores y se debe continuar con el ajuste de dosis.

El recién nacido puede requerir cuidados especiales, principalmente para evitar hipoglucemia. La mujer con diabetes puede lactar, pero debe evitar medicamentos contraindicados en este período, incluyendo antidiabéticos diferentes a los permitidos durante el embarazo.

Diabetes gestacional

Se debe buscar la DG al momento de la primera visita obstétrica en toda mujer que tenga factores de riesgo como obesidad, macrosomía en embarazo previo (peso al nacer ≥ 4 kg), DG previa, historia familiar de diabetes en pariente con primer grado de consanguinidad o pertenecer a grupo étnico con alta prevalencia de diabetes.

Si el resultado de la búsqueda es negativo, se debe buscar de nuevo entre la semana 24 y 28 del embarazo, al igual que a toda mujer a quien no se haya hecho una prueba previa, aunque no tenga factores de riesgo.

La prueba más utilizada para el diagnóstico de DG es la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) recomendada por la OMS y se considera positiva cuando la glucemia en ayunas es de 5,6 mmol/L o más

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 222-15 Criterios diagnósticos para diabetes gestacional durante una PTOG con 75 g de glucosa oral, recomendados por la OMS y por la IADPSG*

GLUCEMIA	CRITERIOS DE LA OMS	CRITERIOS DE LA IADPSG (BASADOS EN EL ESTUDIO HAPO)
Ayunas	≥ 5,6 mmol/L (≥ 100 mg/dL)	≥ 5,1 mmol/L (≥ 92 mg/dL)
1 h poscarga	No es necesaria	≥ 10 mmol/L (≥ 180 mg/dL)
2 h poscarga	≥ 7,8 mmol/L (≥ 140 mg/dL)	≥ 8,5 mmol/L (≥ 153 mg/dL)

*Un solo valor anómalo es suficiente para establecer el diagnóstico.
IADPSG: *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*;
OMS: Organización Mundial de la Salud; PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa.

(≥ 100 mg/dL) y/o a las 2 h es de 7,8 mmol/L o más (≥ 140 mg/dL). Sin embargo, el estudio *Hiperglycemia and Pregnancy Ourcome* (HAPO) ha propuesto nuevos criterios diagnósticos de DG en la PTOG porque tienen un mayor valor predictivo de las complicaciones del embarazo y estos han sido adoptados por la *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG). Los criterios de la OMS y los nuevos criterios diagnósticos de la IADPSG se resumen en la tabla 222-15.
El manejo de la DG y las metas de control glucémico son los mismos que se utilizan para la mujer con diabetes que se embaraza, aunque muchos casos se pueden manejar solamente con dieta y ejercicio.
Hasta un 50% de las mujeres que tuvieron DG pueden desarrollar diabetes en los siguientes 5 años. Por tanto, después del parto, la mujer con DG debe suspender los antidiabéticos que requirió y reevaluar su estado glucémico al cabo de 6 a 13 semanas. Aunque la nueva prueba diagnóstica resulte normal, se le debe explicar que ha quedado en una categoría de alto riesgo para diabetes, por lo cual debe modificar sus hábitos alimentarios para mantener un peso cercano al normal y evaluar su estado glucémico anualmente.

CIRUGÍA

Toda persona con diabetes puede ser sometida a una intervención quirúrgica si está indicada. La mala cicatrización de las heridas suele limitarse a las zonas isquémicas, como ocurre en el pie diabético, y no a las heridas quirúrgicas. En todo caso se debe tratar de optimizar el control de la glucemia previo a la cirugía cuando esta es programada y/o permite un compás de espera. La HbA_{1c} debería estar por debajo de 8,5% y es deseable que la glucemia prequirúrgica se encuentre siempre por debajo de 10 mmol/L (180 mg/dL) para que los mecanismos de defensa del huésped a las infecciones y la inflamación funcionen adecuadamente, pero se debe tener en cuenta que en ocasiones es la propia infección la que no permite optimizar el control mientras no se erradique la fuente de la misma.
Para una cirugía menor que no requiere anestesia general profunda ni suspensión prolongada de la vía oral (sólo suspender una comida), el paciente con DM 2 puede continuar con su medicación antidiabética oral ambulatoria hasta el día de la cirugía. Ese día debe suspenderla hasta que le autoricen volver a su rutina de comidas. Con el solo ayuno requerido para la cirugía puede mantener la glucemia en el rango deseado de 4 a 7,8 mmol/L (90-140 mg/dL) en ayunas y menos de 10 mmol/L (180 mg/dL) al azar. Si el paciente con DM 2 se aplica insulina, puede continuar con su esquema de insulina basal, pero no aplicar bolos hasta que le autoricen volver a su rutina de comidas. Si viene bien controlado, puede ser necesario reducir la dosis de insulina basal (aplicar solamente el 70%-80% de la dosis de basal el día de cirugía si se la aplica en la mañana, o la víspera si se la aplica por la noche).
Para una cirugía mayor que requiera anestesia general profunda, el paciente con DM 2 debe suspender los antidiabéticos orales con 2 días de anticipación e iniciar insulina basal análoga en dosis de 0,2 a 0,25 U/kg por día que se titula con el fin de lograr una glucemia en ayunas por debajo de 7,8 mmol/L (140 mg/dL) y al azar por debajo de 10 mmol/L (180 mg/dL). Si el paciente con DM 2 utiliza insulina, valen las mismas recomendaciones de la cirugía menor.
Para una cirugía mayor que requiera anestesia general, el paciente con DM 1 está mejor controlado si cambia su esquema basal-bolo por una infusión endovenosa de insulina y dextrosa. Se diluyen 10 unidades de insulina regular (no es necesario el análogo rápido) en 100 mL de solución salina normal para pasar a 1 U (10 mL) por hora y simultáneamente se pasan 100 mL de dextrosa al 5% en AD. Ambas infusiones se pueden titular para mantener la glucemia estable. No es recomendable utilizar bolos de insulina rápida con una «escala móvil» durante la cirugía (y fuera de cirugía tampoco). La infusión de insulina es también la mejor opción para el paciente con DM 2 que llega a cirugía descompensado o permanece en la unidad de cuidados intensivos con inestabilidad hemodinámica o un estado clínico frágil. En la tabla 222-16 se resume el rango de glucemia recomendado para personas con diabetes sometidas a cirugía y/o que permanecen en una unidad de cuidados intensivos.
El requerimiento estándar horario durante el ayuno es de 1 unidad de insulina por 5 g de dextrosa, pero puede variar si hay factores de descompensación como estrés o infección. Si estos factores causan descompensación aguda y grave, es preferible controlar ese estado con un protocolo de manejo de cetoacidosis o síndrome hiperosmolar y luego, si procede, a la intervención quirúrgica. La persona con diabetes debe ser intervenida a primera hora y, por tanto, se debe tratar de darle el primer turno, porque esto evita un ayuno prolongado y permite controlar mejor el postoperatorio. El anestesiólogo debe tener siempre un glucómetro para monitorear la glucemia del paciente al menos cada hora.
La diabetes mal controlada y la desnutrición son factores de riesgo para infección en la herida quirúrgica y desenlaces adversos. Por ello es crítico que la glucemia se mantenga por debajo de 10 mmol/L (180 mg/dL) y que no se deje sin un aporte calórico adecuado. También es importante que se mantenga bien hidratado. De 2 a 3 h antes de suspender la infusión de insulina en el postoperatorio, se debe iniciar la insulina basal para que tenga tiempo de ejercer su efecto y no quede la persona insulinodependiente sin suplencia.
No se pretende que el paciente con diabetes optimice su control glucémico para salir de la sala de recuperación o de cuidado intensivo y tampoco para darlo de alta. Prolongar los días de estancia es una de las principales causas del mayor costo de la atención de las personas con diabetes, y un paciente con buen empoderamiento para el manejo de su diabetes se controla mejor en casa. Esto es especialmente válido para las personas con DM 1.

ODONTOLOGÍA

Toda persona con diabetes puede ser sometida a una intervención odontológica si está indicada. Al igual que en cirugía, se debe tratar de optimizar el control de la glucemia previo a una cirugía odontológica mayor cuando esta es programada y/o permite un compás de espera. La HbA_{1c} debería estar por debajo de 8,5% y es deseable que la glucemia prequirúrgica se encuentre siempre por debajo de 10 mmol/L (180 mg/dL) para que los mecanismos de defensa del huésped a las infecciones y la inflamación funcionen adecuadamente, pero se debe tener en cuenta que en ocasiones es la propia infección la que no permite optimizar el control mientras no se erradique la fuente de la misma, como ocurre en el caso de abscesos dentarios.

Tabla 222-16 Control glucémico recomendado en personas con diabetes sometidas a cirugía e ingresadas en unidades de cuidados intensivos (UCI)

SITUACIÓN	RANGO DE GLUCEMIA CAPILAR	
	AYUNO/PREPRANDIAL	AL AZAR/MÁXIMA
Perioperatorio	5-7,8 mmol/L 90-140 mg/dL	< 10 mmol/L < 180 mg/dL
UCI	7,8*-10 mmol/L 140*-180 mg/dL	< 10 mmol/L < 180 mg/dL

*En pacientes hemodinámicamente estables y con estado clínico no frágil se puede permitir que la glucemia descienda hasta 5,6 mmol/L (≤ 100 mg/dL).

SECCIÓN XV

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Aunque no hay lesiones odontológicas propias de personas con diabetes, sí es más frecuente la enfermedad periodontal. En estudios de corte transversal se presenta mayor prevalencia, gravedad, extensión y progresión de al menos una manifestación de enfermedad periodontal. Los mecanismos que dan lugar a la microangiopatía entorpecen la reparación de la periodontitis inducida por bacterias.
También hay mayor prevalencia de boca seca (xerostomía) en diabetes, pero en buena parte puede asociarse con pobre control de la glucemia o el uso de algunos medicamentos (p. ej., tricíclicos para dolor neuropático). Puede ser un factor de exacerbación de la enfermedad periodontal. Por todo lo anterior, las personas con diabetes deben prestar especial atención a la higiene bucal y comprobar su estado periodontal anualmente. Los odontólogos no deben tener reparos en la intervención oportuna de los problemas odontológicos en personas con diabetes, porque es más el impacto que estos tienen sobre el control de la diabetes que lo que pueda tener la diabetes sobre las intervenciones odontológicas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Aschner PJ, Ruiz AJ. Metabolic memory for vascular disease in diabetes. Diabetes Technol Ther 2012;14(Suppl 1):S68-74.

Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovic L, Mestman JH, Murad MH, Yogev Y. Diabetes and Pregnancy: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:4227-49.

Falavigna M, Schmidt MI, Trujillo J, Alves LF, Wendland ER, Torloni MR, et al. Effectiveness of gestational diabetes treatment: a systematic review with quality of evidence assessment. Diab Res Clin Pract 2012;98:396-405.

International Working Group on Diabetic Foot. Prevention and Management of foot problems in Diabetes: a summary guidance for daily practice 2015, based on the IWGDF Guidance Documents. Disponible en: http://iwgdf.org/guidelines/ (Acceso el 10 de junio de 2015.)

Nentwich MM, Ulbig MW. Diabetic retinopathy-ocular complications of diabetes mellitus. World J Diabetes 2015;6:489-99.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

HIPOGLUCEMIA

Capítulo 223

C. Rey-Joly Barroso

CONCEPTO

La hipoglucemia se define como un síndrome plurietiológico de diagnóstico cierto infrecuente, a excepción de los diabéticos tratados con insulina o con fármacos hipoglucemiantes, que se expresa clínicamente por manifestaciones relacionadas con el descenso en la concentración de la glucosa plasmática. Dichas manifestaciones se corresponden con disfunción variable del sistema nervioso central, que puede llegar a ser grave, y con la activación hormonal contrarreguladora.

REGULACIÓN DE LA GLUCEMIA

En individuos normales, la concentración plasmática de glucosa se mantiene entre unos estrechos límites (70-100 mg/dL [3,9-5,55 mmol/L]) durante las 24 h del día merced a la eficacia de diversos mecanismos homeostáticos, hormonalmente controlados, que mantienen un adecuado balance entre la producción y el consumo de glucosa. La principal fuente de glucosa es la dieta, la glucogenólisis y gluconeogénesis hepáticas, y la gluconeogénesis renal. Durante el período posprandial, la producción endógena de glucosa se encuentra suprimida y el metabolismo y almacenamiento, incrementados. En esta *fase anabólica* del metabolismo la insulina, segregada por las células β pancreáticas, es la hormona responsable del cese de la producción hepática de glucosa a la vez que estimula su utilización por los tejidos insulinosensibles. Por el contrario, en el período de ayuno o postabsortivo se intensifica la producción de glucosa y disminuye sensiblemente su consumo. Esta *fase catabólica* del metabolismo se caracteriza por el estímulo en la producción hepática de glucosa, a través de la glucogenólisis y la gluconeogénesis, mediada por la secreción de glucagón por las células α pancreáticas, y la participación en distinto grado de catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento.
Por otra parte, también el páncreas recibe la acción de neurotransmisores que modulan la secreción insulínica: el efecto α-adrenérgico que ejerce el sistema simpático inhibe su liberación, mientras que el sistema nervioso parasimpático tiene sobre la glándula la acción opuesta. En circunstancias normales, los sistemas señalados son efectivos para mantener un adecuado equilibrio entre la producción y el consumo de glucosa. Cuando la glucosa plasmática desciende a valores inferiores a los normales (alrededor de 55 mg/dL [3,1 mmol/L]) se ponen en marcha unos mecanismos representados por la disminución o supresión de la secreción insulínica y la elevación de las hormonas contrarreguladoras, en especial glucagón y adrenalina.

CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA

La clasificación de la hipoglucemia, en ausencia de diabetes mellitus (DM), se contempla en dos marcos diferentes: en circunstancias de enfermedad o en situación aparente de salud (cuadro 223-1).
Existen varios criterios que tienen en cuenta este nuevo enfoque y que pueden servir de ayuda en el reconocimiento de la causa y en el planteamiento del diagnóstico diferencial: 1) la hipoglucemia más frecuente, como ya se ha señalado, con gran diferencia sobre las otras etiologías, es la que aparece en la mayoría de los pacientes con DM de tipo 1, y también en muchos con DM de tipo 2, en tratamiento intensivo con insulina, con sulfonilureas, con ambos y con menor frecuencia con otros segratogogos; 2) la hipoglucemia considerada de ayuno puede dar lugar a sintomatología de aparición posprandial, pero no exclusivamente posprandial y, al contrario, la hipoglucemia posprandial puede cursar con clínica en situación de ayuno; 3) en sujetos aparentemente sanos, la ingesta equivocada o deliberada de sustancias o fármacos, incluidos la insulina y los medicamentos inductores de su secreción, constituye la causa más frecuente de hipoglucemia; 4) en los pacientes hospitalizados con enfermedades graves, la acción de los fármacos, incluidos la insulina o los agentes hipoglucemiantes, en el marco de una malnutrición, fallos orgánicos o infecciones graves, es responsable del cuadro hipoglucémico, y 5) la presencia de sintomatología hipoglucémica posprandial («hipoglucemia reactiva»), sin que se demuestre un descenso en la concentración plasmática de glucosa, como se demuestra la mayoría de las veces, se considera actualmente un trastorno funcional en el que los síntomas no son debidos a hipoglucemia y cuyo reconocimiento se engloba actualmente bajo el término *seudohipoglucemia.*
En el cuadro 223-1 se relacionan las causas que, con mayor frecuencia, originan una hipoglucemia en el paciente adulto. En la infancia, la etiología de la hipoglucemia reconoce las mismas causas que las incluidas en la tabla, a excepción de los déficits enzimáticos, que son más prevalentes en esa etapa de la vida y que se comentan en otros capítulos de esta sección. Del mismo modo, las hipoglucemias más frecuentes que están en relación con la DM, de fisiopatología y enfoque terapéutico diferentes, se abordan en esta sección en el capítulo dedicado a los distintos aspectos de esta enfermedad.

■ PACIENTES EN TRATAMIENTO

Fármacos y sustancias

En primer lugar debe considerarse el tratamiento con *insulina, sulfonilureas* o *guanidas* como principal causa de hipoglucemia también en pacientes sin diabetes, pero en los que casualmente se ha indicado su

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 223-1 Causas de hipoglucemia en el adulto

PACIENTES EN TRATAMIENTO
Fármacos y sustancias
- Insulina, sulfonilureas, glinidas
- Alcohol
- Fármacos
- Otras sustancias

Insuficiencias orgánicas graves
- Insuficiencia hepática, renal o cardíaca
- Sepsis
- Inanición

Deficiencias hormonales
- Cortisol
- Adrenalina y glucagón

Tumores extrapancreáticos

PERSONAS APARENTEMENTE SANAS
Hiperinsulinismo endógeno
- Insulinoma
- Trastornos funcionales de las células β (nesidioblastosis)
- Hiperplasia insular de páncreas no insulinomatosa del adulto
- Intervención quirúrgica bariátrica
- Hipoglucemia insulínica autoinmunitaria
- Secretagogos insulínicos
- Otras situaciones

Hipoglucemia facticia o inducida

administración. Estos fármacos suprimen la producción hepática de glucosa a la vez que estimulan su utilización. En segundo lugar se debe contemplar la ingesta de *alcohol,* en la que típicamente suele aparecer la hipoglucemia después de algunos días de ingesta continuada o exagerada acompañada de escasa o nula entrada de alimentos. En estas circunstancias, la gluconeogénesis se inhibe, pero no así la glucogenólisis, por lo que las manifestaciones hipoglucémicas aparecen cuando los depósitos de glucógeno se han deplecionado como consecuencia de la falta de aporte alimentario o por la existencia de base, reconocida o no, de una situación de malnutrición. Por último, numerosas veces la ingestión o administración de diversos *fármacos y sustancias* se ha intentado relacionar con el desarrollo de una hipoglucemia. Sin embargo, la relación causa-efecto no siempre se ha podido establecer, de ahí que sean diversas las evidencias que, por ahora, permiten mantener esta relación. Entre los fármacos implicados se encuentran antiarrítmicos como cibenzolina, quinina y disopiramida, propranolol y pentamidina, los cuales estimulan la liberación insulínica. El último de los fármacos, además, parece inducir una citólisis de las células β. Algunas quinolonas se han relacionado asimismo con la aparición de episodios hipoglucémicos, al igual que se ha señalado con indometacina, glucagón, litio y propoxifeno, entre otros. Los salicilatos pueden ocasionar hipoglucemia (por lo general, en niños) por mecanismo poco claro, aunque podría existir una interacción con el receptor de la sulfonilurea. Al parecer, algunas hierbas incorporadas como productos medicinales (alfalfa, áloe, diente de león, mirra o salvia) pueden hacer disminuir la glucemia. La ingesta habitual del fruto inmaduro de la *Blighia sapida* (árbol jamaicano), por su contenido en hipoglicina, bloquea la gluconeogénesis e induce graves hipoglucemias.

Insuficiencias orgánicas graves

En ocasiones, la hipoglucemia aparece en pacientes hospitalizados por enfermedades graves, en particular con insuficiencias orgánicas avanzadas, sepsis o inanición.

La *insuficiencia hepática grave* interfiere en la producción de glucosa por el hígado, al igual que ocurre en las hepatitis víricas graves y en las cirrosis avanzadas. La pérdida de la capacidad inactivante de la insulina por el hígado contribuye asimismo a la disminución de los valores plasmáticos de glucosa. En algunos pacientes con *insuficiencia renal crónica,* la hipoglucemia tiene probablemente un origen multifactorial; en su desarrollo participan en distinto grado la malnutrición o la inanición que acompaña al grave fracaso renal, la acción de los fármacos prescritos o la aparición de una sepsis. Otros factores que pueden ser contribuyentes estarían representados por el déficit de precursores (alanina, glutamina), la inhibición de la gluconeogénesis hepática por las toxinas urémicas, así como, en estadios avanzados, la reducción del aclaramiento renal de la insulina y el descenso en la gluconeogénesis renal. En la *insuficiencia cardíaca,* el cuadro hipoglucémico ocasional es menos comprendido, aunque en su patogénesis podrían encontrarse implicados la elevación de las concentraciones plasmáticas de lactato y los fallos hepático y renal que aparecen en el contexto del cuadro, los cuales probablemente interfieren de forma conjunta en la gluconeogénesis.

La *sepsis* es una causa frecuente de hipoglucemia, muy especialmente en el paciente crítico. En estos enfermos existe un incremento en la utilización de glucosa por el músculo esquelético y por los tejidos ricos en macrófagos (hígado, bazo, pulmón), probablemente mediado por la acción de citocinas y ligado, al menos inicialmente, a un aumento en la producción de glucosa. El posterior descenso en la producción con mantenimiento de una elevada utilización de la glucosa explica el cuadro hipoglucémico, que se acompaña de una disminución en las respuestas glucorreguladoras apropiadas.

En la *inanición,* la hipoglucemia se puede explicar por la pérdida corporal universal de los depósitos grasos y, en consecuencia, la ausencia de precursores para la gluconeogénesis (p. ej., aminoácidos) necesarios para incrementar la producción de glucosa al ritmo que exige su utilización. El tratamiento de estos enfermos con nutrición artificial (enteral o parenteral) con adición de insulina o secretagogos de la misma puede ser responsable, al disminuir o retirar la nutrición artificial, de favorecer la aparición del cuadro hipoglucémico, al igual que ocurre si se incrementa la sensibilidad a la insulina (disminución o supresión del tratamiento glucocorticoideo). En la caquexia con depleción grasa, como la que acompaña a las neoplasias, el mecanismo responsable destacado sería el déficit exagerado de los ácidos grasos libres. Sin la lógica trascendencia de los procesos anteriormente citados, el déficit no infrecuente de alanina en el tercer trimestre de un embarazo normal podría explicar la aparición de hipoglucemia.

Deficiencias hormonales

La falta de *cortisol* interfiere en la gluconeogénesis hepática, así como con la movilización de los precursores gluconeogénicos. En el defecto de secreción de hormona del crecimiento existe un aumento en la sensibilización a la insulina. Las dos situaciones señaladas suelen causar hipoglucemia con manifestaciones muy intensas casi exclusivamente en niños. No obstante, ninguna de las dos hormonas suele ser crítica en la prevención de la hipoglucemia en la edad adulta. Sin embargo, en pacientes mayores con enfermedad de Addison o hipopituitarismo (a veces, paucisintomáticas o silentes) sometidos a ayuno prolongado pueden ser responsables de la aparición de los síntomas hipoglucémicos. Los déficits en la secreción de catecolaminas y glucagón son raros y no parecen explicar aisladamente la aparición de hipoglucemia. En cambio, el déficit combinado de *adrenalina* y *glucagón* se puede observar en algunos pacientes con DM de tipo 1, con un incremento importante del riesgo de desarrollar hipoglucemia. En general, los déficits hormonales originan hipoglucemias de ayuno moderadas; la sintomatología más llamativa es la de la endocrinopatía de base. Por lo general, los déficits señalados no suelen formar parte del diagnóstico diferencial de las hipoglucemias.

Tumores extrapancreáticos

La hipoglucemia que acompaña a las neoplasias suele acontecer en pacientes con grandes tumores, por lo general de estirpe mesenquimatosa (mesoteliomas, sarcomas retroperitoneales), pero también en compañía de hepatocarcinomas y carcinomas gastrointestinales, renales y suprarrenales, y más raramente leucosis y linfomas. El mecanismo por el que estos tumores producen hipoglucemia se debe a la sobreproducción de una forma incompletamente procesada del factor II de crecimiento con capacidad insulínica (pro-IGF-II), aunque más raramente también se han señalado cuadros hipoglucémicos ligados a sobreproducción de IGF-I. La relación plasmática entre IGF-II e IGF-I está elevada, al igual que la concentración de IGF-II libre y de pro-IGF-II. El aumento de la producción de los factores señalados y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la acción que estos ejercen sobre las células dianas, y posiblemente la inhibición de la secreción de glucagón y hormona del crecimiento por el IGF-II, además del aumento del consumo de glucosa por el propio tumor, contribuyen al desarrollo de la hipoglucemia. La máxima reducción posible del tumor suele mejorar la hipoglucemia, al igual que lo hace el tratamiento con glucocorticoides y la hormona del crecimiento, solos o en combinación.

■ PERSONAS APARENTEMENTE SANAS

Hiperinsulinismo endógeno

Las hipoglucemias que se incluyen en este grupo se deben a causas raras de hipoglucemia y están representadas por el hiperinsulinismo endógeno debido a un tumor de las células β (insulinoma) o a un trastorno funcional de dichas células (nesidioblastosis), a un descenso glucémico de mecanismo autoinmunitario, a la acción hipoglucemiante de secretagogos insulínicos, a otros mecanismos inusuales o poco conocidos y a la acción de la insulina exógena administrada de forma equivocada o subrepticiamente.

Insulinoma

El tumor de las células β pancreáticas es el prototipo causal más frecuente de hiperinsulinismo endógeno en el adulto. Su incidencia se estima en 1/250 000 pacientes/año. En el 80% de los casos se trata de un adenoma único, de localización predominante en cuerpo y cola del páncreas; en un 10% son adenomas múltiples, y entre el 5% y el 10% corresponden a un carcinoma. El tumor puede aparecer a cualquier edad, aunque el 80% lo hacen entre los 30 y los 60 años, muy infrecuente por debajo de los 10 años y después de los 70 años. La prevalencia parece ser similar en ambos sexos. En ocasiones, el insulinoma forma parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo I (MEN-I) que incluye, además, adenomas hipofisarios e hiperparatiroidismo. El diagnóstico de insulinoma se apoya en la sospecha clínica ante manifestaciones de neuroglucopenia crónica (trastornos de la conducta, cambios insidiosos de la personalidad, amnesia) y en la aparición de hipoglucemia durante la realización de la prueba de ayuno. La mayoría de los pacientes (75%) desarrollan signos y síntomas de hipoglucemia en las primeras 24 h y casi el 100% a las 72 h. La determinación de glucemia e insulinemia a intervalos regulares y de forma obligada cuando aparece la sintomatología confirma la disminución de la glucosa plasmática (menos de 50 mg/dL [2,8 mmol/L]) y el aumento en la secreción de insulina (más de 5 μU/mL [35 pmol/L]). En la última muestra que se obtenga en un paciente sintomático se determinarán además las concentraciones plasmáticas de proinsulina y péptido C, que se encontrarán elevadas. En presencia de hipoglucemia en un paciente con sospecha de insulinoma pero sin alteraciones hormonales definidas, deberá valorarse conjuntamente las concentraciones de insulina, proinsulina y péptido C, que se mostrarán inapropiadamente elevadas en relación con la baja concentración de la glucosa plasmática.

La rentabilidad de las distintas pruebas para la localización del insulinoma (ecografía, arteriografía selectiva, TC, RM, cateterismo venoso portal, estimulación intraarterial con calcio, gammagrafía con octreótido, PET con diferentes marcadores) depende de la experiencia de cada centro o grupo de trabajo. En la actualidad, la palpación cuidadosa del páncreas por un cirujano experto y la ecografía intraoperatoria se consideran los elementos de máxima sensibilidad en la localización del tumor y en el subsiguiente planteamiento quirúrgico.

Trastornos funcionales de las células β (nesidioblastosis)

En alrededor del 4% de los pacientes con hipoglucemia hiperinsulinémica endógena no se demuestra la existencia de un insulinoma sino que presentan una afección difusa de los islotes, algunos con hipertrofia y otros con hiperplasia, que se acompaña de un núcleo alargado e hipercromático de las células β. Esta situación se conoce como *nesidioblastosis,* aunque el reconocimiento de todas las características histológicas descritas no siempre está presente. Considerada en la actualidad como un trastorno funcional de las células insulares, engloba dos cuadros clínicos diferenciados:

1. Hiperplasia insular pancreática no insulinomatosa del adulto. Son pacientes que presentan crisis de neuroglucopenia causadas por un hiperinsulinismo endógeno que con frecuencia, aunque no siempre, aparecen después de una ingesta. Suele incidir en varones y, como regla, los estudios pancreáticos de imagen son negativos. El diagnóstico de la hiperfunción difusa de las células β suele confirmarse mediante la prueba de la estimulación arterial selectiva con calcio.
2. Algunos pacientes obesos sometidos a *cirugía bariátrica* (cortocircuito gástrico en Y de Roux) desarrollan, por lo general después de varios meses de la intervención, las alteraciones histológicas anteriormente descritas y cursan con manifestaciones hipoglucémicas de difícil control. La patogenia no está claramente establecida, pero si fracasa el tratamiento médico con α-glucosidasa u octreótido puede estar indicada la realización de una pancreatectomía parcial. Se ha señalado que algunos de estos pacientes pueden acabar desarrollando un cuadro de nesidioblastosis.

Hipoglucemia insulínica autoinmune

Se puede expresar en algunos pacientes portadores de *anticuerpos frente a la insulina* como una hipoglucemia intermitente, con aumento de la insulina y subsiguiente disminución de la glucosa plasmática, como consecuencia de la liberación de la insulina de los inmunocomplejos formados con los autoanticuerpos. El proceso es raro, suele incidir en enfermos con historia de otras enfermedades autoinmunitarias y tiende a manifestarse durante la fase posprandial tardía. Un cuadro hipoglucémico similar se ha descrito en pacientes con alta capacidad para fijar la insulina a una paraproteína monoclonal circulante. En unos pocos enfermos, también con historia de procesos autoinmunitarios, se ha demostrado la existencia de *autoanticuerpos frente al receptor de la insulina* que, aunque suele ser causa de insulinorresistencia, en algunos casos origina hipoglucemia porque posiblemente los autoanticuerpos remedan los efectos de la insulina. También se ha señalado la aparición de una hipoglucemia autoinmune con la utilización de productos energéticos que contengan el grupo sulfidrilo.

Secretagogos insulínicos

La acción de sulfonilureas o glinidas circulantes puede producir un patrón clínico y bioquímico similar al del insulinoma, aunque se puede diferenciar merced a la determinación plasmática del secretagogo responsable.

Otras situaciones

Aunque con bastante rareza se ha señalado algún caso de hipoglucemia insulínica ligada a una mutación del receptor de insulina, una hiperinsulinemia inducida por el ejercicio y algún cuadro hipoglucémico derivado de una secreción ectópica de insulina.

Hipoglucemia facticia o inducida

La inyección de insulina o la administración de sulfonilureas (o glinidas) en pacientes no diabéticos, casual o deliberadamente, originan un cuadro clínico que se puede prestar a confusión con el insulinoma. Suelen aparecer como responsables personas relacionadas con la profesión sanitaria o familiares de diabéticos, sin que se deba olvidar a los pacientes o personas con propensión a la simulación. Esta forma de hipoglucemia debe ser siempre tenida en cuenta ante signos y síntomas hipoglucémicos de origen poco claro. En estos casos se deberá recurrir a la determinación de proinsulina y de péptido C, que serán normales o bajos en la hipoglucemia por administración inadecuada de insulina. La proinsulina será también normal o baja en la ingestión de sulfonilureas u otros secretagogos y el péptido C estará elevado, por lo que si se sospecha esta etiología deberá determinarse la presencia del fármaco en plasma u orina.

A pesar de lo comentado no se debe olvidar, aunque sea infrecuente, el error analítico. En ocasiones, a pesar de utilizar métodos cuantitativos fiables para determinar la glucemia, el metabolismo continuado de la sangre *ex vivo,* en especial ante la existencia de leucocitosis, eritrocitosis o trombocitosis, o si se retrasa la separación de los elementos formes del suero, el resultado que se obtenga puede corresponder a un descenso «irreal» de la concentración plasmática de glucosa (seudohipoglucemia).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

CUADRO CLÍNICO

Dado que las manifestaciones clínicas de la hipoglucemia son inespecíficas, la aparición en un paciente de una constelación sintomática que haga sospechar fundadamente su existencia debe confirmarse mediante el cumplimiento de la *tríada de Whipple:* 1) síntomas y signos compatibles con hipoglucemia; 2) constatación mediante un método cuantitativo adecuado del descenso glucémico a valores capaces de explicar las manifestaciones clínicas, y 3) desaparición de la sintomatología tras alcanzarse la normalidad en la concentración de la glucemia. No obstante, debe tenerse en cuenta que el umbral glucémico es dinámico, y las manifestaciones clínicas pueden desencadenarse con concentraciones de glucosa inferiores a 55 mg/dL (3,1 mmol/L) en pacientes con hipoglucemias recurrentes o a concentraciones más elevadas en diabéticos mal controlados.

Los *síntomas neurogénicos o autonómicos* son consecuencia de los cambios fisiológicos causados por la descarga simpático-adrenal puesta en marcha por la hipoglucemia. Unos síntomas están mediados por las catecolaminas como las palpitaciones, temblor, ansiedad o excitación, y otros por la acetilcolina como sudación, sensación de hambre y parestesias. Esta constelación sintomática, que alerta en la mayoría de los casos del desarrollo de la hipoglucemia, puede estar ausente o ser poco evidente en pacientes diabéticos con neuropatía muy evolucionada, e incluso quedar enmascarada por las manifestaciones neuroglucopénicas en casos en que la neuroglucopenia se instaure muy lentamente.

Los *síntomas neuroglucopénicos* están directamente relacionados con la privación de glucosa del sistema nervioso central, son fácilmente observables y pueden ser causa de lesiones irreversibles. Consisten en cefalea, fatiga o laxitud, trastornos de la conducta, torpor mental, trastornos cognitivos, alteración del comportamiento, visión borrosa, diplopía, alucinaciones o amnesia, y con descensos glucémicos más acusados pueden aparecer convulsiones y pérdida de la conciencia, que pueden abocar al coma y a la muerte si no se corrige el déficit del aporte de glucosa. Se ha señalado el desarrollo de hipotermia y de fiebre posthipoglucémica tras la instauración de un cuadro neuroglucopénico.

Los signos que acompañan a la hipoglucemia, palidez y diaforesis, están relacionados con la vasoconstricción cutánea adrenérgica y con la activación colinérgica de las glándulas sudoríparas. La frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica se hallan ligeramente elevadas. Aunque la expresividad clínica de los cuadros hipoglucémicos es muy variable de un sujeto a otro y en ocasiones es difícil adscribir una manifestación determinada a la producción excesiva de catecolaminas o al cuadro neuroglucopénico (pacientes diabéticos tratados o no con insulina, diferentes percepciones de los síntomas), el patrón sintomático que se desarrolla en un paciente concreto suele ser siempre el mismo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de la hipoglucemia se basa en la correcta valoración de los síntomas y signos autonómicos y de los síntomas neuroglucopénicos, así como en el estricto cumplimiento de la tríada de Whipple. Si la sintomatología clínica no se acompaña de un descenso en la concentración de glucosa, en un paciente no diabético, el diagnóstico de hipoglucemia no se debe mantener. La anamnesis y la exploración clínica cuidadosamente realizadas ante una hipoglucemia confirmada pueden orientar en bastantes casos la etiología, así como las determinaciones analíticas o pruebas complementarias para realizar y orientar el posterior tratamiento. Debe insistirse en recoger detalladamente la historia farmacológica, incluidos insulina y secretagogos insulínicos aunque el paciente no los tenga indicados, los tratamientos paramédicos si existen y el consumo habitual de alcohol. En esta primera aproximación será posible reconocer la existencia de una enfermedad orgánica grave, una deficiencia endocrina o la presencia de un tumor extrapancreático.

Si la causa de la hipoglucemia no queda patente, y el sujeto en apariencia está sano, se determinarán las concentraciones plasmáticas de glucosa, insulina, péptido C, proinsulina y β-hidroxibutirato durante un episodio de hipoglucemia espontánea, a la vez que observar la respuesta de la glucosa plasmática a los 30 min de una inyección de 1 mg de glucagón. Una concentración de β-hidroxibutirato igual o inferior a 27 mg/dL (2,7 mmol/L) y un ascenso de la glucemia (> 25 mg/dL; 1,4 mmol/L) indicarán que la insulina se encuentra inapropiadamente elevada, aunque las otras determinaciones hormonales no sean claramente diagnósticas.

Ante la sospecha de hiperinsulinismo endógeno en ausencia de episodios hipoglucémicos espontáneos, se indicará una prueba de ayuno que se puede prolongar 72 h o hasta que se desarrolle la sintomatología hipoglucémica. En ese momento se procederá a realizar una extracción para las determinaciones analíticas antes de indicar el tratamiento. Es obligatorio mantener cateterizada una vena periférica para infundir glucosa si fuera necesario. Cuando los síntomas hipoglucémicos tengan una presentación posprandial (3-4 h después de una ingesta) se procederá de la misma manera pero con un diseño de la prueba que remede en lo posible el contexto que se ha relatado, incluida la ingesta de los alimentos que se consideren responsables del cuadro.

En los casos de hiperinsulinismo endógeno, la glucemia se situará en valores de 55 mg/dL (3,0 mmol/L) o inferiores, la concentración de insulina plasmática será superior a los 5 μU/mL (35 pmol/L), el péptido C mayor de 0,61 ng/mL (0,2 nmol/L) y la proinsulina igual o superior a los 5 pmol/L. Ante estos hallazgos, compatibles con la existencia de un tumor de las células β, se procederá a la localización del tumor pancreático mediante algunas de las técnicas que se han señalado en el tema del insulinoma. En la nesidioblastosis, las alteraciones analíticas serán similares pero las pruebas de imagen negativas, por lo que se indicará una estimulación intraarterial pancreática con calcio, mediante cateterismo selectivo de las arterias pancreáticas y determinación de insulina en venas hepáticas, que proporcionará el diagnóstico.

En casos de administración exógena de insulina las concentraciones de péptido C y proinsulina serán bajas, mientras que en la ingesta de fármacos hipoglucemiantes la proinsulina estará normal o descendida; en esta situación se debe proceder a la búsqueda en plasma del fármaco responsable. Finalmente, en los casos de hipoglucemia autoinmunitaria el hallazgo que suele orientar el diagnóstico es la elevación exagerada de la insulina plasmática, lo que obliga a analizar la existencia de anticuerpos frente a la insulina.

TRATAMIENTO

El tratamiento tiene como finalidad un doble objetivo: en primer lugar corregir la hipoglucemia, eliminar la sintomatología y restaurar la conciencia en los casos graves, y en segundo lugar adoptar las medidas adecuadas para prevenir crisis posteriores. Siempre que sea posible, la aparición de síntomas debe seguirse de la ingestión de hidratos de carbono de absorción rápida con el fin de yugular el cuadro y reponer los depósitos hepáticos de glucógeno.

En pacientes estuporosos o en coma en los que se sospecha que la hipoglucemia es responsable de la alteración de la conciencia se administrará de 25 a 50 g de glucosa (solución al 50%) i.v. en forma de pulsos, y se seguirá de una perfusión continua de suero glucosado hasta que el paciente sea capaz de ingerir alimentos. Se procurará extraer previamente una muestra de sangre para la determinación posterior de glucosa y de otras hormonas. En los casos graves se puede administrar además 1 mg de glucagón por vía i.m. o s.c. Este último tratamiento, que también puede ser el inicial, no suele ser efectivo en los casos en que exista una depleción de los depósitos hepáticos de glucógeno (malnutrición, ingesta de alcohol). Cuando la hipoglucemia está relacionada con la administración de insulinas lentas o sulfonilureas de vida media larga, la perfusión intravenosa de glucosa deberá mantenerse algún tiempo (12, 24 o 48 h) por el peligro de recidiva de la hipoglucemia. Si el trastorno de la conciencia es grave y de varias horas de duración, la recuperación es más rápida si adicionalmente se trata el edema cerebral (dexametasona, manitol).

En casos de insulinoma, el tratamiento de elección será siempre el quirúrgico. La enucleación del adenoma único o doble, o la pancreatectomía parcial (cola, cuerpo y cola) cuando no se haya localizado el adenoma, consiguen la curación o en la mayoría de los casos la euglucemia durante bastante tiempo. La pancreatectomía parcial también se ha preconizado en los trastornos funcionales de las células β (nesidioblastosis).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

En los raros casos de carcinoma insular metastásico se recurrirá al tratamiento médico y a la reducción quirúrgica de la masa tumoral. El *diazóxido* es un potente hipotensor con efecto hiperglucemiante que inhibe la secreción de insulina y probablemente la utilización periférica de glucosa. Se administra por p.o. o i.v. de 300-1200 mg/día en dosis repartidas. Dado que provoca retención hidrosalina deberá acompañarse de la administración de un diurético (p. ej., furosemida). Otros efectos indeseables del diazóxido son hipertricosis, náuseas, dolor abdominal, hiperuricemia o agranulocitosis. El octreótido, un análogo de la somatostatina, en dosis de 100-600 mg/día por vía s.c., u otros análogos de la somatostatina, mejora la hipoglucemia insulínica en algunos casos, pero en otros se ha mostrado ineficaz. Los estudios realizados con los inhibidores everolimus y rapamicina están resultando prometedores en el control hipoglucémico. El tratamiento citostático que hasta el momento se ha mostrado más efectivo en paliar la sintomatología de pacientes con insulinoma maligno es la combinación de estreptozotocina y doxorubicina, y el 5-fluorouracilo. En caso de respuesta nula o insuficiente se puede recurrir a otras técnicas, como la embolización arterial hepática.

La hipoglucemia debida a tumores extrapancreáticos se controlará mediante la reducción tumoral con cirugía, radioterapia o tratamiento citostático, seguida de la administración de diazóxido como antes se ha indicado. Las hipoglucemias relacionadas con fármacos (cibenzolina, quinina, propranolol, pentamidina) se tratarán mediante la supresión del fármaco o las oportunas modificaciones dietéticas en las hipoglucemias relacionadas con el alcohol. En los casos de hipoglucemia por déficit hormonal, el reemplazamiento adecuado hará desaparecer la sintomatología. En los raros casos de hipoglucemia por autoanticuerpos frente al receptor de insulina, aunque suele autolimitarse en pocos meses, se puede plantear el tratamiento con dosis altas de glucocorticoides (prednisona, 60 mg/día), aunque los resultados no son del todo satisfactorios.

Si los tratamientos planteados fracasan puede recurrirse a un inhibidor de la α-glucosidasa (acarbosa, miglitol), a evitar el ayuno con un aumento en el número de ingesta en 24 h o, en raros casos, a la infusión intragástrica nocturna de glucosa.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cryer PE, Davis SN. Hypoglycemia. En: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. New York: McGraw Hill; 2015. p. 2430-5.

Lavernia F, Kushner P, Trence D, Rice D, Dailey G, Kuritzky L. Recognizing and minimizing hypoglycemia: the need for individualized care. Postgrad Med 2015;10:1-7.

Michalopoulou Alevras T, Guerrero Gual M, Villabona Artero C, Pérez Maraver M. Síndrome de hipoglucemia autoinmune asociado al consumo de ácido α-lipoico. Med Clin (Barc) 2015;144:93-4.

Ouyang D, Dhall D, Yu R. Pathologic pancreatic endocrine cell hyperplasia. World J Gastroenterol 2011;17:137-43.

Roženková K, Güemes M, Shah P, Hussain K. The diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2015;7:86-97. doi: 10.4274/jcrpe.1891.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO

Capítulo 224

A. Vidal-Puig | R. Carmena Rodríguez

OBESIDAD

A. Vidal-Puig

CONCEPTO

La obesidad es un síndrome caracterizado por la acumulación excesiva de grasa que compromete la salud. Se define mediante el índice de masa corporal (IMC), calculado con la ecuación: IMC = peso (kg)/altura (m)^2. El IMC permite diagnosticar diversos grados de obesidad con implicaciones pronósticas y terapéuticas (tabla 224-1). Cuando se combina con la medida de la circunferencia de la cintura aumenta su valor predictivo de riesgo cardiovascular. El valor predictivo del IMC depende de la edad y de factores étnicos, geográficos y culturales. Una limitación del IMC es su escasa sensibilidad para detectar variabilidad en la composición corporal relacionada con la sarcopenia típicamente asociada con la ancianidad o el aumento de masa muscular en determinados grupos étnicos, en algunas razas o en ciertos atletas.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y la prevalencia de la obesidad han aumentado en las últimas dos décadas hasta convertirse en un problema grave de salud pública. La prevalencia de obesidad (IMC > 30) en Europa se sitúa en el 10%-20% en varones y el 15%-25% de mujeres. Globalmente, casi el 50% de la población europea se puede considerar con sobrepeso u obesa (IMC > 25). En España, según datos de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), el 19,4% de los individuos de 25 a 60 años tienen un IMC entre 27 y 30 y el 13,4% de la población alcanza un IMC mayor que 30. El mayor aumento de la obesidad se registra entre la población urbana de nivel socioeconómico inferior. Se espera un progresivo aumento de la prevalencia de la obesidad en paralelo con el incremento de prevalencia de obesidad infantil (casi un 20% de los niños tiene sobrepeso).

ETIOPATOGENIA

La obesidad es la acumulación excesiva de grasa como resultado del balance energético positivo determinado por alteraciones en la ingesta y/o el gasto. El desarrollo de la forma común de obesidad requiere la interacción entre un componente *genético poligénico* y otro *ambiental* (p. ej., nutrición, actividad física, flora intestinal). La masa grasa del individuo viene condicionada por su genoma en el 60%-70%. La importancia relativa del componente genético aumenta proporcionalmente al grado y el desarrollo temprano de obesidad; es fundamental en la obesidad mórbida infantil. Los factores ambientales son más importantes en adultos con obesidad moderada (fig. 224-1), particularmente cuando aparece en edades más avanzadas.

El balance energético depende de un sistema integrado y redundante como indican el que: a) los individuos, tanto obesos como delgados, tienden a mantener su masa grasa y su composición corporal, y b) la mayoría de las estrategias terapéuticas inducen mecanismos alostáticos compensatorios que impiden la pérdida de peso. Un tercer factor importante es la capacidad de expansión y funcionamiento del tejido adiposo, esencial para entender las complicaciones metabólicas de la obesidad.

La leptina, una hormona producida en el tejido adiposo, controla el balance energético al actuar como mensajero al sistema nervioso central (SNC) de las reservas energéticas almacenadas en el tejido adiposo. Cuando la cantidad de energía es insuficiente, las concentraciones de leptina disminuyen y se activan los mecanismos de ingesta y ahorro energético, mediante la disminución de la termogénesis e inactivación de los sistemas prescindibles como el reproductor e inmunitario. A pesar del mejor conocimiento de los mecanismos

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 224-1 Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) basada en el índice de masa corporal (IMC) y los riesgos de salud asociados

	IMC	RIESGO
Bajo peso	< 18,5	
Límites normales	18,5-24,9	
Sobrepeso	> 25	
Preobeso	25-29,9	Aumentado
Obeso de clase I	30-34,9	Moderado
Obeso de clase II	35-39,9	Elevado
Obeso de clase III	> 40	Muy elevado
RIESGO DE OBESIDAD DETERMINADO POR EL PERÍMETRO DE LA CINTURA		
	RIESGO AUMENTADO	**RIESGO GRAVE**
Varón	> 94 cm	> 102 cm
Mujer	> 80 cm	> 88 cm

moleculares que controlan el balance energético y de la progresiva identificación de los múltiples factores genéticos que contribuyen a la obesidad común, esta no se ha traducido en mejores terapéuticas o biomarcadores de riesgo/pronostico. Varios genes causantes de las formas monogénicas de obesidad (tabla 224-2) se han identificado. Sin embargo, su contribución a las formas comunes de obesidad es marginal. La utilización de estrategias de análisis genómico amplio *(genome wide scan)* ha permitido identificar más de 30 nuevos *loci* que controlan el IMC. Entre ellos se incluyen genes como *FTO, BDNF, SH2B1, NEGR1,* todos ellos implicados en aspectos neuronales, lo que refuerza la percepción de que el componente genético de la obesidad es un problema a nivel del SNC. Los genes determinantes del IMC son distintos de los genes condicionantes de la distribución grasa (> 15 *loci* controlan la distribución topográfica del tejido adiposo y son distintos de los identificados para el IMC). La contribución individual de estas variantes al riesgo de obesidad es muy pequeña (p. ej., *FTO* contribuye con el 0,5% de la varianza del IMC), lo que hace que su utilidad diagnóstica, pronóstica y terapéutica sea marginal.

MECANISMOS MODULADORES DEL BALANCE ENERGÉTICO

Regulación de la ingesta

El control de la ingesta se localiza en el hipotálamo, donde se reciben e integran señales metabólicas aferentes «crónicas» como la leptina. Concentraciones disminuidas de leptina y/o disminución de su actividad son interpretadas por el SNC como estados de depleción nutricional y activan los mecanismos hipotalámicos conducentes a aumentar la ingesta y disminuir el gasto. Además de estas señales crónicas, existen señales «agudas» procedentes del páncreas endocrino y del tracto gastrointestinal (p. ej., glucosa, insulina, CCK, GLP-1, PYY o grelina) que regulan el metabolismo hipotalámico y modulan la expresión de neuropéptidos que controlan el inicio y la finalización de la ingesta (fig. 224-2). Los grupos neuronales hipotalámicos tienen receptores para la leptina y la insulina y expresan neuropéptidos que controlan la respuesta orexigénica (neuropéptido Y [NPY]; péptido relacionado con la proteína Agouti [AgRP]; orexinas; hormona concentradora de melanina [MCH]) y anorexigénicas (hormona estimulante de los melanocitos [α-MSH], péptido derivado de la POMC, proopiomelanocortina y CART). Estas neuronas están conectadas a otras con receptores específicos para estos neuropéptidos; los más importantes son los receptores del sistema melanocortina, especialmente el tipo 4 (MC4R). Las mutaciones en el receptor MC4R son la causa de la forma de obesidad monogénica más importante (5%) en niños con obesidad mórbida. Además, se han identificado otras formas monogénicas de obesidad, menos frecuentes, que incluyen mutaciones en la molécula de leptina, en su receptor y en la POMC.

Regulación del gasto energético

Los individuos obesos tienen un gasto energético mayor que los delgados por el aumento de gasto derivado del mantenimiento y movilización de su masa corporal. Sin embargo el obeso gasta menos energía por unidad de masa magra en comparación al individuo delgado. El mecanismo molecular determinante de este gasto energético inapropiado podría relacionarse con resistencia a la acción de la leptina, alteraciones primarias o secundarias en el sistema simpático, activación

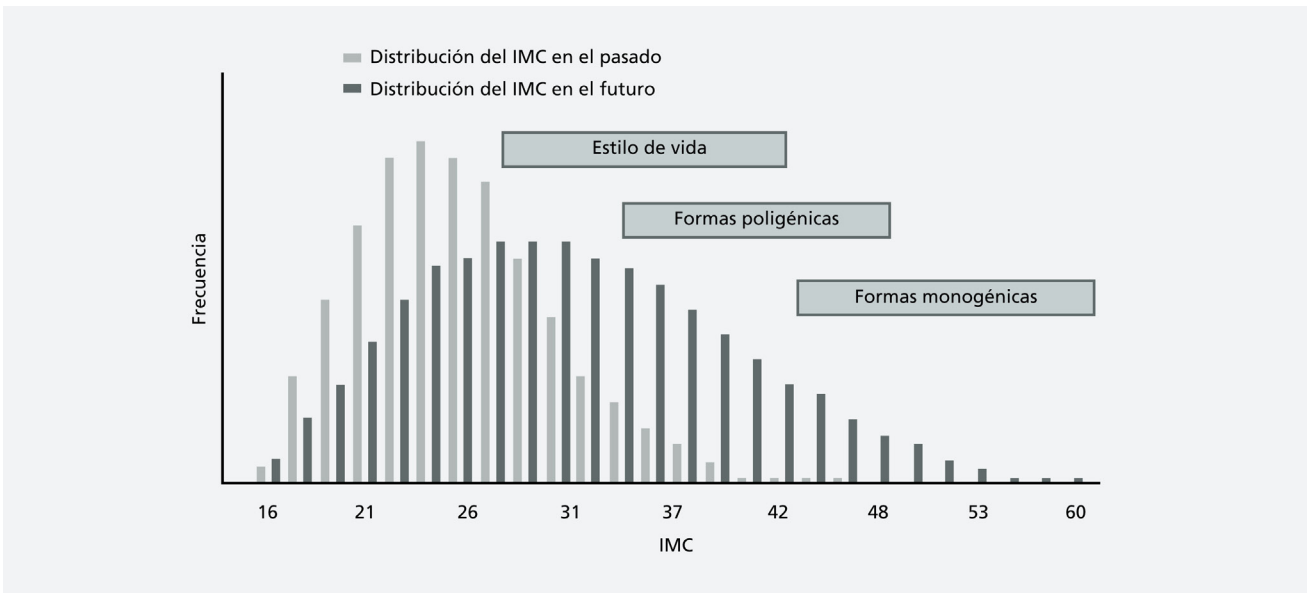


Figura 224-1 Evolución temporal de la distribución de índices de masa corporal (IMC) y la influencia de factores ambientales y genéticos. En los últimos años se ha observado un cambio en la distribución de la curva del IMC. La importancia de factores ambientales y genéticos es distinta según el IMC. Las formas monogénicas son más comunes entre individuos con obesidad mórbida (IMC > 40). El factor ambiental es más importante en el contexto de formas genéticas poligénicas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 224-2 Formas monogénicas de obesidad

SÍNDROME/GEN	RASGOS CLÍNICOS DIFERENCIALES
Leptina	Hipogonadismo, infecciones, no leptina
Receptor de leptina	Hipogonadismo
POMC	Hipopigmentación, no ACTH
PCSK1/3	Hipoglucemia posprandial, hipogonadismo, proinsulina
MC4R	Crecimiento acelerado y talla final alta
BDNF	Retraso del desarrollo, hiperactividad, pérdida de memoria, aumento de la sensación de dolor
TrkB	Retraso del desarrollo, hiperactividad, pérdida de memoria, aumento de la sensación de dolor
SIM1	Retraso del desarrollo
Bardet Biedl (*BBS* 1-16)	Polidactilia, alteración de la retina, hipogonadismo, alteración renal y del desarrollo
Alström *(ALMS1)*	Fotofobia, nistagmo, pérdida de visión, sordera, resistencia insulínica
AHO *(GNAS1)*	Talla baja, defectos esqueléticos, resistencia hormonal
Prader-Willi (cr 15)	Hiperfagia, obesidad, hipogonadismo, talla baja
Cinasa de la tirosina del receptor neurotrófico de tipo 2	Obesidad grave y retraso de desarrollo
Proteína accesoria del receptor melacortina 2	Obesidad

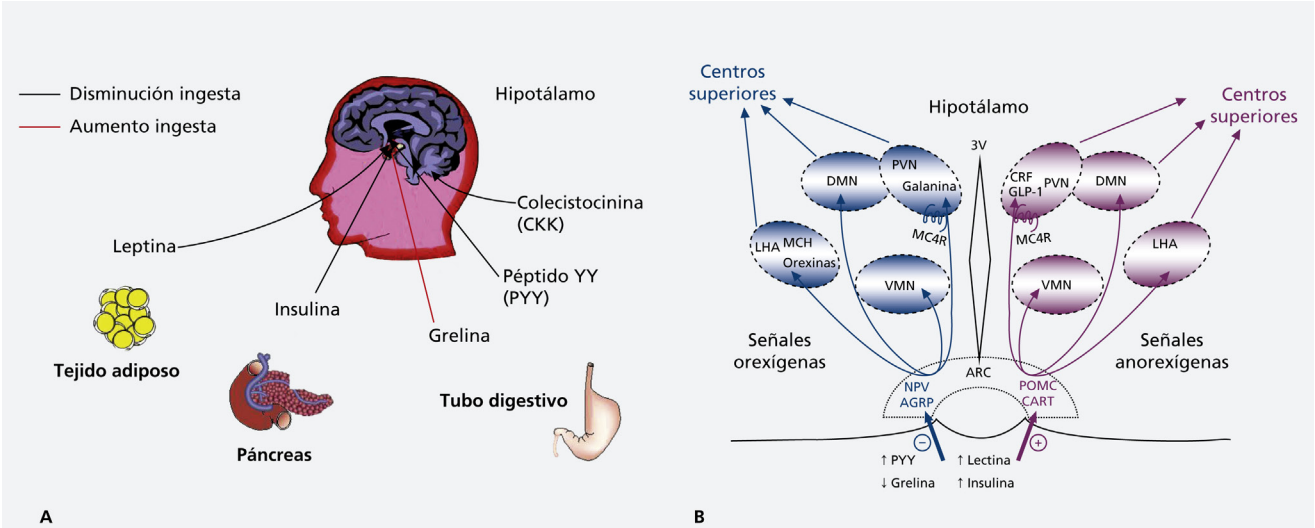


Figura 224-2 **A.** Señales periféricas reguladoras de la ingesta. La insulina, la leptina, la colecistocinina (CKK) y los péptidos YY (PYY) disminuyen la ingesta. La grelina se produce en el estómago y actúa como una señal para iniciar la ingesta. **B.** Relación entre señales orexigénicas (NPY, AGRP) y anorexigénicas (POMC y CART), centros específicos hipotalámicos y activación de receptores para melanocortina (MC4R) y su relación con centros superiores. DMN: núcleo dorsomedial; LHA: hipotálamo lateral; MCH: hormona concentradora de melanina; PVN: núcleo paraventricular; VMN: núcleo ventromedial.

adrenérgica, desacoplamiento de la respiración mitocondrial o alteraciones de la biogénesis mitocondrial. Finalmente, se ha sugerido que defectos en la cantidad y activación del tejido adiposo marrón, un tejido especializado en la disipación de energía, podrían contribuir al desarrollo de obesidad.

Factores ambientales

El carácter «agudo» de la epidemia de obesidad requiere factores ambientales obesogénicos, incluidos: a) *factores nutricionales* relacionados con alteraciones cualitativas de la composición lipídica y procesado de macronutrientes; b) *hábito sedentario* característico de las sociedades avanzadas y envejecidas; otros aspectos más especulativos podrían ser c) la *programación epigenética* de los mecanismos de la ingesta y el gasto en el ambiente intraútero o en épocas tempranas de la vida, y d) más recientemente se ha sugerido que la *flora intestinal* podría interaccionar con los nutrientes y la biología del individuo al modificar el riesgo de obesidad y diabetes. Se ha sugerido que los pacientes obesos tienen una dotación bacteriana específica que libera compuestos bioactivos de tipo lipídico que interaccionan con los mecanismos de control del balance energético.

Factores psicológicos asociados a la obesidad

Se ha observado una relación entre la obesidad y la aparición de trastornos depresivos y ansiedad. Aunque es difícil determinar el carácter primario o secundario de estas alteraciones psicológicas, sí influyen en la respuesta al tratamiento. Las alteraciones psicológicas/conductuales más comúnmente asociadas a la obesidad incluyen: ingesta incontrolada, ingesta asociada a estados emocionales negativos, adicción a comida como recompensa, síndrome de ingesta nocturna e insatisfacción con la imagen corporal. El sustrato molecular de este tipo de interacciones no está bien definido. Sin embargo, el hecho de que fármacos psicótropos se asocien al desarrollo de obesidad sugiere cierto grado de convergencia entre los mecanismos que controlan el balance energético y estrés psicosocial.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

RELACIÓN ENTRE OBESIDAD Y DESARROLLO DE COMORBILIDADES

El aumento del IMC (25-30 kg/m^2) se asocia a una menor calidad de vida, aunque no necesariamente a un aumento de la mortalidad. Sin embargo, alrededor de un 7% de todas las muertes pueden atribuirse a las comorbilidades asociadas al exceso de peso (p. ej., diabetes mellitus [DM] de tipo 2, hipertensión, apnea de sueño y enfermedad cardiovascular) modulada por factores como edad, sexo, raza, grupo étnico y estado de forma. En el cuadro 224-1 se recogen las principales formas de morbilidad asociada a obesidad. Por razones de espacio no podemos desarrollar todas las comorbilidades asociadas a la obesidad que aparecen en otros capítulos de este libro. La obesidad genera problemas mecánicos causados por la sobrecarga del aparato locomotor, la limitación de los movimientos respiratorios de la caja torácica o el aumento de la presión abdominal. La obesidad afecta el bienestar emocional en parte debido a la insatisfacción con la propia imagen. También se ha relacionado con el desarrollo del cáncer, quizá debido a la activación hormonal/nutricional (p. ej., insulina, IGF-1, ácidos grasos) de determinados factores de crecimiento y receptores nucleares. Sin embargo, la principal causa de mortalidad en el paciente obeso es el aumento de su riesgo cardiovascular (isquemia miocárdica, hipertensión arterial, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca). Estos factores cardiovasculares se ven exacerbados en el contexto de los episodios de apnea durante el sueño, un proceso muy común en el paciente obeso. Los mecanismos por los cuales la expansión del tejido adiposo aumenta el riesgo cardiovascular no están claros, pero recientes avances han identificado tres aspectos claves, que se enuncian a continuación.

Cuadro 224-1 Comorbilidades asociadas con la obesidad

CARDIOVASCULARES
Hipertensión arterial, aterosclerosis coronaria, enfermedad cerebrovascular, trombosis venosa profunda, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación arterial, embolia pulmonar

RESPIRATORIAS
Hipoventilación
Apnea relacionada con el sueño
Hipoxia
Hipertensión
Arritmia
Cardiopatía isquémica

GASTROINTESTINALES
Hernia de hiato, litiasis biliar, hígado graso y cirrosis, cáncer de colon

METABÓLICAS
Dislipemia, resistencia insulínica, diabetes mellitus de tipo 2, hiperuricemia

ENDOCRINAS
Hipercortisolismo, alteración de los esteroides sexuales, cáncer de mama, síndrome de ovario poliquístico, hirsutismo

OSTEOMUSCULARES
Artrosis

RENAL
Proteinuria

GENITOURINARIAS
Cáncer de endometrio, cáncer de próstata, incontinencia, infertilidad, complicaciones de embarazo, disfunción eréctil

PIEL
Acantosis *nigricans*, linfedema

PSICOLÓGICAS
Estrés psicosocial, depresión, ansiedad, estigmatización social

Tejido adiposo como órgano de almacenamiento-lipotoxicidad, inflamación y estrés del retículo endoplásmico

El tejido adiposo es el órgano especializado en el almacenamiento de energía en forma de grasa. La insulina es la hormona clave para la incorporación de glucosa, la biosíntesis y la esterificación de triglicéridos e inhibición del proceso de lipólisis en el adipocito. En estados de insulinopenia y/o resistencia insulínica (RI), el proceso lipolítico facilita la liberación de ácidos grasos. El tejido adiposo del paciente obeso se caracteriza por el aumento en el número y el tamaño de adipocitos. Los adipocitos más grandes son más insulinorresistentes y permiten un aumento de la lipólisis. En estas condiciones, los ácidos grasos que se liberan o que no pueden depositarse en el tejido adiposo tienden a acumularse ectópicamente en músculo, hígado, corazón o en la célula β pancreática, produciendo lipotoxicidad, RI, hígado graso, cardiotoxicidad y disminución de la secreción insulínica, respectivamente. La población de macrófagos residentes en el tejido adiposo y en órganos periféricos podría contribuir al estado de RI al promover una respuesta inflamatoria exacerbada por el exceso de ácidos grasos. La acumulación de lípidos en órganos periféricos podría inducir estrés del retículo endoplásmico como mecanismo desencadenante de alteraciones en las vías de señalización intracelular determinantes de un estado de RI.

Tejido adiposo como glándula endocrina

Además de su función principal de almacenamiento de grasa, el tejido adiposo (TA) es una glándula endocrina (fig. 224-3). Una de las hormonas clave producidas en el TA es la leptina, mencionada anteriormente. El TA también segrega otras hormonas, como la adiponectina y el factor de necrosis tumoral (TNF-α), que modulan la sensibilidad insulínica en los tejidos periféricos. El espectro de hormonas segregadas por dicho tejido es amplio, incluidas otras citocinas (IL-1, IL-6), moléculas relacionadas con el control de la presión arterial (angiotensinógeno) y la respuesta inmunitaria (factores del complemento). En el paciente obeso, el TA presenta diferencias cualitativas y cuantitativas en su repertorio hormonal; así, es típicamente hipertrófico, produce

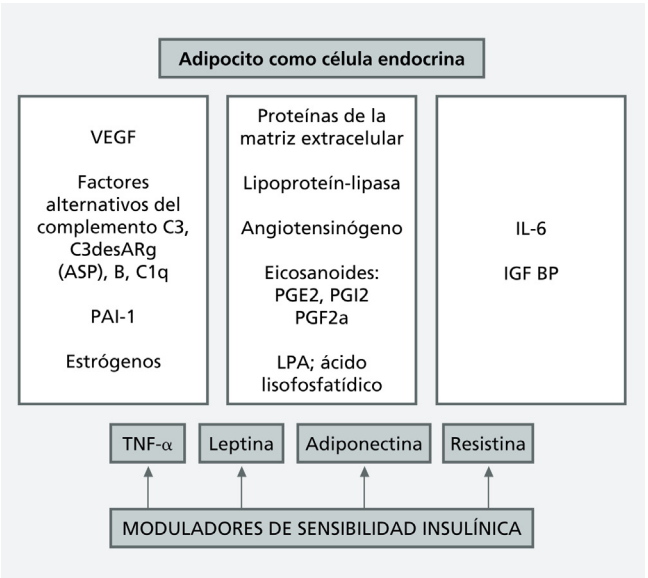


Figura 224-3 El adipocito es una célula endocrina capaz de sintetizar y segregar hormonas que afectan al apetito, a la sensibilidad insulínica, a la respuesta inmunitaria o a la presión arterial. C3desARg: proteína estimuladora de acilación derivada del factor C3; IGFBP: proteína transportadora del factor de crecimiento insulínico; IL-6: interleucina 6; PAI-1: péptido inhibidor del activador del plasminógeno; PG: prostaglandinas; RBP4: proteína transportadora de retinol 4; TNF-α: factor de necrosis tumoral α; VEGF: factor estimulador de la angiogénesis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TNF-α que aumenta la RI, mientras que la secreción de adiponectina, un factor que mejora la sensibilidad insulínica, está disminuida. La secreción de factores protrombóticos, como el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), también está aumentada en la obesidad. En resumen, el TA del paciente obeso presenta cambios en su repertorio hormonal que pueden facilitar el desarrollo de los otros componentes del síndrome metabólico (v. Síndrome metabólico).

Heterogeneidad del tejido adiposo

El tercer concepto clave hace referencia a la heterogeneidad funcional de los distintos depósitos de tejido adiposo (p. ej., subcutáneo frente a omental) y a su influencia en el desarrollo del síndrome metabólico. La acumulación de grasa en el depósito intraabdominal es un factor independiente de riesgo cardiovascular aunque es probable que su expansión se produzca como resultado de la atrofia primaria del tejido adiposo subcutáneo. La razón por la que el TA intraabdominal se asocia con alteraciones metabólicas podría ser debido en primer lugar sus características definidas por un patrón transcripcional específico, mayor predisposición a la RI y a estímulos lipolíticos y esteroideos; la producción endógena de glucocorticoides por parte del tejido adiposo parece ser un factor clave facilitador de la deposición grasa intraabdominal y del desarrollo del síndrome metabólico.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON OBESIDAD

La evaluación clínica del paciente obeso debe recoger aspectos de la enfermedad, historia del peso (intervalos de 5-10 años), factores de riesgo y comorbilidades asociadas (cuadro 224-2). Es fundamental descartar formas de obesidad poco frecuentes, como las formas hereditarias monogénicas o secundarias a alteraciones neuroendocrinas: hipotiroidismo, síndrome de Cushing, hipogonadismos, síndrome de ovario poliquístico y traumatismos craneoencefálicos. El diagnóstico de sospecha de cualquiera de estas entidades deberá confirmarse mediante pruebas apropiadas. También deberán excluirse formas yatrógenas de obesidad (p. ej., fenotiazidas, antidepresivos tricíclicos, glucocorticoides, sulfonilureas, anticonceptivos orales, antiepilépticos).

TRATAMIENTO

Prevención

El objetivo terapéutico ideal es la prevención de la obesidad. Una sugerencia sería utilizar, dadas las preferencias del paciente, los términos *control de peso* o *problema de peso* en lugar del término *obesidad*. El riesgo de desarrollar obesidad en los adultos es mayor en: a) niños obesos o con un progenitor obeso; b) individuos obesos que hayan conseguido perder peso; c) mujeres gestantes; d) individuos que abandonan el hábito tabáquico, y e) sujetos sedentarios. Dado el carácter poligénico y el escaso riesgo asociado con alelos específicos, la utilización de marcadores genéticos en la población general no es una estrategia viable en estos momentos.

Objetivos

Consisten en: a) disminución del peso hasta reducir los riesgos para la salud; b) mantenimiento de la pérdida de peso, y c) reducción al mínimo de las comorbilidades asociadas con la obesidad.

Consideraciones generales

El éxito en el tratamiento de la obesidad requiere un alto grado de motivación por parte del paciente. La ausencia de motivación es un predictor de fracaso y ejerce un impacto negativo en futuras aproximaciones terapéuticas. Por tanto, en ausencia de motivación (p. ej., depresión, un evento vital importante) es mejor posponer el intento terapéutico. Es fundamental plantear unos objetivos terapéuticos realistas, tanto con relación al peso final deseado como al ritmo de progresión hacia ese objetivo. El objetivo del tratamiento dependerá del tipo de paciente, el grado de obesidad inicial y los factores de riesgo asociados. Se recomienda, asimismo, cautela al fijar objetivos para evitar que puedan ser inalcanzables; se debe resaltar que una reducción modesta del peso (5%-10 %) disminuye el riesgo de diabetes en individuos de riesgo.

Cuadro 224-2 Evaluación del paciente con obesidad

ANAMNESIS
- Factores de riesgo y complicaciones
- Evolución del peso (pubertad, empleo, matrimonio, embarazos, accidentes)
- Tratamientos previos de la obesidad
- Antecedentes familiares, entre ellos obesidad, sus complicaciones y factores de riesgo
- Historia dietética y alcohólica
- Actividad, estilo de vida, libido
- Historia social (tabaco, nivel económico y cultural)
- Fármacos (los relacionados con aumento de peso)
- Historia ginecológica (síndrome de ovario poliquístico)

EXPLORACIÓN FÍSICA
- Altura, peso, índice de masa corporal (IMC)
- Circunferencia de la cintura
- Presión arterial
- Piel: acumulación de grasa en el tejido subcutáneo, acantosis *nigricans*, hirsutismo, estrías abdominales y axilares
- Valoración del funcionalismo valvular cardíaco
- Valoración de hipertensión pulmonar, *cor pulmonale* o insuficiencia cardíaca congestiva
- Genitales externos
- Signos de hiperlipemia
- Signos de enfermedad tiroidea
- Fondo de ojo: diabetes mellitus/hipertensión arterial
- Tofos gotosos

EXPLORACIÓN BIOQUÍMICA INICIAL
- Glucemia
- Gammaglutamil-transpeptidasa (alcohol)
- Tirotropina
- Lípidos plasmáticos (historia de cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, hipertensión arterial)

MÉTODOS DE VALORACIÓN
- Ingesta
  - Diario de la dieta
  - Encuesta dietética de composición de macronutrientes
  - Gasto energético
  - Agua marcada
  - Calorimetría indirecta
  - Detectores de actividad
  - Monitorización de la frecuencia cardíaca
- Composición corporal
  - IMC
  - Peso sumergido en agua
  - DEXA
  - Dilución isotópica
  - Impedancia bioeléctrica
  - Pliegue cutáneo
- Distribución regional de la grasa
  - Relación cintura/cadera
  - TC
  - Ultrasonografía
  - RM

DEXA: absorciometría de rayos X de doble energía.

Tratamiento dietético

El tratamiento dietético de la obesidad es, en general, poco eficaz debido a la infravaloración (40%) de la ingesta por el paciente obeso. Su éxito requiere la aceptación de que las intervenciones nutricionales son a largo plazo y exige modificaciones personalizadas conductuales y de estilo de vida (p. ej., pesar la comida) que faciliten la pérdida ponderal y prevengan la recuperación del peso. La dieta debe proveer los nutrientes esenciales para prevenir la pérdida de masa magra y mantener la salud en presencia de un balance energético negativo. El tratamiento dietético se basa en los siguientes tipos de dieta:

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

- *Dieta hipocalórica* (800-1500 kcal/día). Con una composición equilibrada de proteínas, grasas e hidratos de carbono.
- *Dieta de muy bajo contenido calórico* (800 kcal/día). Estas dietas están justificadas cuando se necesita una disminución de peso rápida sin disminución en gasto energético, lo que previene un balance nitrogenado negativo y alteraciones electrolíticas observadas en el ayuno. En general, produce una pérdida de unos 10 kg en 6 meses en el 90% de los pacientes. Se recomienda que estos pacientes estén bajo supervisión de un equipo médico multidisciplinar, lo que las hace económicamente más costosas.

El diseño de una dieta requiere el cálculo del gasto energético diario total para determinar aproximadamente el número de calorías necesarias para mantener el peso. Este es un parámetro aproximado, dada la variabilidad observada entre individuos. Entre las fórmulas para calcular el gasto energético de mantenimiento cabe señalar la de Schofield (tabla 224-3) para calcular el gasto energético basal (A) y el factor corrector según el nivel de actividad (B). Ello permite diseñar dietas hipocalóricas adaptadas al individuo con el objetivo de reducir la ingesta calórica entre 500 y 1000 calorías por debajo del nivel de mantenimiento.

Dado el creciente interés en el papel de la flora microbiana en el balance energético y sus complicaciones metabólicas, se puede especular sobre la próxima incorporación de *manipulaciones pre- y probióticas como moduladores de la flora microbiana*.

Actividad física y ejercicio

El aumento de la actividad física forma parte del cambio de estilo de vida necesario para que la intervención dietética facilite la pérdida de peso y prevenir la sarcopenia. El incremento en la actividad física es más útil para prevenir la ganancia ponderal después de la pérdida de peso que como estrategia para la pérdida ponderal. Debe informarse al paciente de que el incremento en la actividad física produce importantes beneficios metabólicos y psicológicos, lo que mejora la sensibilidad insulínica, el perfil lipídico y la masa muscular y aumenta la sensación de bienestar al facilitar la adherencia al tratamiento. Una intervención terapéutica limitada exclusivamente al incremento de la actividad física produce, en el mejor de los casos, una pérdida de peso moderada. Sin embargo, el efecto del ejercicio al mejorar otros factores de riesgo cardiovascular es fundamental en la aproximación terapéutica global al síndrome metabólico asociado a la obesidad. La edad no es un condicionante para la recomendación de ejercicio físico dado que recientemente se han demostrado sus efectos beneficiosos en el anciano.

Tratamiento conductual

Los tratamientos cognitivos conductuales (p. ej., leer etiquetado de comidas, porciones pequeñas, ingesta de fibra, modificación de estrés laboral, dormir suficientes horas, modificación ambiente social y físico) pueden ser útiles, ya que ayudan a dominar los estímulos desencadenantes de la ingesta incontrolada o a mejorar la autoestima e imagen del paciente, con mejora de los resultados del tratamiento.

Farmacoterapia

En líneas generales, la intervención farmacológica en el tratamiento de la obesidad está indicada en pacientes con un IMC superior a 30 (> 27 si se asocia a DM de tipo 2 o hipertensión) en los que un tratamiento dietético durante 3 meses no ha logrado reducir el peso un 5%-10%.

Tipos de fármacos

En la actualidad el arsenal farmacológico para el tratamiento de la obesidad es muy exiguo.

Entre los *inhibidores de la lipasa pancreática,* el orlistat está indicado en pacientes de 18-75 años con IMC superior a 30 o a 28 si se asocia a comorbilidades que pudieran mejorar con la pérdida de peso. La utilidad del tratamiento debe evaluarse a los 3 meses (disminución de un 5% de peso) y a los 5 meses (disminución de un 10% de peso). Este fármaco inhibe la hidrólisis de triglicéridos, al interferir en la absorción intestinal de grasa, y su dosis máxima es de 120 mg administrada tres veces al día a la vez que las comidas. Los efectos secundarios más frecuentes están relacionados con alteraciones gastrointestinales secundarias a la malabsorción de grasas, como heces grasas, incontinencia y urgencia defecatoria. También se puede asociar a malabsorción de vitaminas liposolubles. Se ha sugerido que parte del éxito de este tratamiento se debe a su acción de rechazo de la ingestión de grasas, derivada de los efectos secundarios.

Las opciones de tratamiento farmacológico de la obesidad son muy limitadas después de los sucesivos fracasos de los antagonistas selectivos de los receptores cannabinoides CB1, de los inhibidores de la recaptación de serotonina y adrenalina, y de la sibutramina, debido a sus inaceptables efectos secundarios. Hoy en día, el arsenal terapéutico aceptado en EE. UU. incluye: a) fentermina, un simpaticomimético de uso restringido (< 3 meses) con potenciales efectos secundarios similares a sibutramina; b) fentermina-topiramato (en una dosis combinada fija más baja que disminuye los efectos secundarios), con el que puede llegar a perder 8%-11% del peso inicial. Requiere vigilancia sobre efectos cardiovasculares y contraindicación en el embarazo (requiere contracepción y test de embarazo mensuales); c) lorcaserina, un agonista específico del receptor 5-HT2c que disminuye la ingesta

Tabla 224-3 Cálculo de los requerimientos nutricionales mediante la ecuación de Schofield para el cálculo del gasto energético basal

ECUACIÓN PARA EL CÁLCULO DEL GASTO ENERGÉTICO BASAL	
MUJERES (kcal/día)	**VARONES (kcal/día)**
10-17 años 13,4 × peso (kg) + 692	10-17 años 17,7 × peso (kg) + 657
18-29 años 14,8 × peso (kg) + 487	18-29 años 15,1 × peso (kg) + 692
30-59 años 8,3 × peso (kg) + 846	30-59 años 11,5 × peso (kg) + 873
60-74 años 9,2 × peso (kg) + 687	60-74 años 11,9 × peso (kg) + 700
≥ 75 años 9,8 × peso (kg) + 624	≥ 75 años 8,3 × peso (kg) + 820

CÁLCULO DE LA ACTIVIDAD FÍSICA EN ADULTOS A TRES NIVELES DE ACTIVIDAD PROFESIONAL Y NO PROFESIONAL						
ACTIVIDAD NO RELACIONADA CON ACTIVIDAD PROFESIONAL	**ACTIVIDAD PROFESIONAL LIGERA**		**ACTIVIDAD PROFESIONAL MEDIA**		**ACTIVIDAD PROFESIONAL INTENSA**	
	VARONES	**MUJERES**	**VARONES**	**MUJERES**	**VARONES**	**MUJERES**
Inactiva	1,4	1,4	1,5	1,6	1,7	1,5
Moderada	1,5	1,6	1,6	1,5	1,7	1,8
Muy activa	1,6	1,7	1,9	1,8	1,6	1,7

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

a través del sistema POMC sin efectos secundarios en las válvulas cardíacas y con mejoría en parámetros cardiometabólicos, y d) otros posibles tratamientos para el futuro incluyen los análogos de GLP-1 (liraglutida) y la combinación de naltrexona y bupropión.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía bariátrica continúa siendo el tratamiento más efectivo en la obesidad mórbida (IMC > 40 o ≥ 35 si se asocia a comorbilidades como DM, apnea del sueño, problemas de articulaciones), que proporciona una disminución de peso mantenida a largo plazo, mejora la calidad de vida y disminuye las comorbilidades. Tiene, sin embargo, riesgos importantes inherentes a las características propias del tipo de intervención; los candidatos deben seleccionarse cuidadosamente.

Indicaciones y contraindicaciones de la cirugía bariátrica de acuerdo con el Bariatric Scientific Collaborative Group

Las indicaciones de la cirugía bariátrica aumentan en paralelo con la mayor confianza en sus resultados y disminución de sus complicaciones. Las intervenciones quirúrgicas pueden clasificarse en restrictivas (disminución de la cavidad gástrica sin interferir en el proceso digestivo normal), malabsortivas (conexión entre el estómago y los segmentos distales del intestino delgado) o técnicas mixtas, mediante combinación de la resección gástrica con un cortocircuito intestinal parcial. Las técnicas quirúrgicas más comunes son: a) la banda gástrica ajustable (restrictiva); b) la gastroplastia en banda vertical; c) el cortocircuito gástrico en Y de Roux (mixta restrictiva/malabsortiva), y d) la diversión biliopancreática, la menos utilizada. Existen diversas preferencias en Europa, EE. UU. y Australia determinadas mayormente por la forma de financiación de las intervenciones y las posibilidades de seguimiento de los pacientes. No existe indicación clara del tipo de intervención quirúrgica más beneficioso, aunque los tratamientos laparoscópicos deben ser considerados como primera elección dada su menor agresividad y, en la banda gástrica, su potencial reversibilidad. En general, hay una relación inversa entre la pérdida de peso y el grado de complejidad y complicaciones asociado a la cirugía. Las técnicas más agresivas e irreversibles (el cortocircuito gástrico en Y de Roux y la diversión biliopancreática) están indicadas en pacientes con un IMC superior a 40 o a 35 si, además, tienen una comorbilidad que pueda beneficiarse de la pérdida de peso (DM de tipo 2, enfermedad cardiorrespiratoria, problemas articulares graves, alteraciones psicológicas asociadas a la obesidad). Tales procedimientos malabsortivos tienen un mayor riesgo de deficiencias nutricionales (hierro, vitamina B_{12} y calcio) debido a la propia técnica quirúrgica. Por tanto, este tipo de intervención presenta riesgo aumentado de anemia y osteoporosis que deberá ser prevenido mediante administración de vitaminas liposolubles. La edad ideal de los candidatos a esta modalidad quirúrgica está entre 18 y 60 años, con una valoración individual en mayores de 60 años y en pacientes en edad pediátrica. La cirugía bariátrica no está contraindicada en adolescentes o en síndromes genéticos como el de Prader-Willi, pero requiere valoración en centros con equipos multidisciplinares y experiencia en este tipo de pacientes. En ellos estaría más indicada la banda gástrica restrictiva. El tratamiento quirúrgico está formalmente contraindicado en pacientes que no hayan recibido tratamiento médico con anterioridad, si no se puede garantizar un seguimiento médico adecuado, si existen alteraciones psiquiátricas que contraindiquen la intervención, en pacientes con hábitos tóxicos (alcohol/drogas) o con enfermedades de mal pronóstico a corto plazo.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Kramer CK, Zinma B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? Ann Internal Med 2013;159:758-69.

O'Brien PE. Bariatric surgery: mechanisms, indications and outcomes. J Gastroenterol Hepatol 2010;8:1358-65.

Sørensen TI, Virtue S, Vidal-Puig A. Obesity as a clinical and public health problem: is there a need for a new definition, based on lipotoxicity effects? Biochim Biophys Acta 2010;1801:400-4.

Tsai AG, Wadden TA. In the clinic: obesity health consequences. Ann Inter Med 2013;159doi: 10.7326/0003-4819-159-5-201309030-01003. ITC3-1.

Virtue S, Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome-an allostatic perspective. Biochim Biophys Acta 2010;1801:338-49.

SÍNDROME METABÓLICO

R. Carmena Rodríguez

CONCEPTO

El síndrome metabólico (SM) consiste en una agrupación de alteraciones metabólicas que confieren un elevado riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus (DM) de tipo 2. Sus principales componentes son: obesidad central, resistencia a la insulina (RI), hipertensión arterial (HTA), dislipemia (hipertrigliceridemia, descenso del HDL-colesterol, aumento de partículas LDL pequeñas y densas y lipoproteínas portadoras de apolipoproteína B) y alteraciones del metabolismo hidrocarbonato (prediabetes o DM de tipo 2). Otros integrantes son un estado protrombótico y proinflamatorio, hígado graso no alcohólico, hiperuricemia, gota, microalbuminuria, colelitiasis, apnea obstructiva del sueño y ovario poliquístico.

ETIOPATOGENIA

Las causas del agrupamiento de los factores y alteraciones descritos no están todavía bien identificadas. Intervienen dos componentes fundamentales: a) un exceso de grasa corporal, especialmente obesidad abdominal visceral, y b) un estado de RI en hígado, músculo y tejido adiposo. El aumento de grasa visceral en el abdomen provoca un estado proinflamatorio crónico, con liberación de adipocitocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-18, resistina, TNF-α, proteína C reactiva) capaces de inhibir la acción de la insulina. En contraposición, la producción de adiponectina, que potencia la sensibilidad a la insulina, está disminuida. La RI facilita una elevada liberación de ácidos grasos desde el tejido adiposo y activa la síntesis hepática de triglicéridos y partículas VLDL, permitiendo a la vez el depósito ectópico de grasa en hígado y músculo. La hipertrigliceridemia modifica la composición de las lipoproteínas HDL, cuyo contenido en colesterol disminuye. La misma modificación afecta a las LDL, que se transforman en partículas más densas y pequeñas, con mayor capacidad aterogénica. El aumento de ácidos grasos en sangre, actuando en un círculo vicioso, potencia la RI interfiriendo en la captación de glucosa mediada por insulina. Las bases moleculares de la RI se explican por defectos posteriores a la unión de la insulina con su receptor, están determinadas por causas genéticas y se potencian por factores como obesidad abdominal, sedentarismo, estrés oxidativo y envejecimiento. Mientras la célula beta pancreática sea capaz de mantener su función, la RI provocará un estado de hiperinsulinismo compensador, con lo que el metabolismo hidrocarbonado se conservará dentro de la normalidad; si la función insular llega a claudicar inducirá la aparición de prediabetes o DM de tipo 2. El efecto vasodilatador fisiológico de la insulina está anulado cuando existe RI, aunque persiste su efecto potenciador de la reabsorción renal de sodio y estimulador de la actividad del sistema nervioso simpático. Consecuencia de todo ello es la aparición de HTA.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La clínica del SM se caracteriza por los signos mencionados anteriormente (aumento del perímetro abdominal, HTA, disglucemia y dislipemia) y los síntomas propios de la potencial presencia de enfermedades asociadas. De forma especial, por su frecuencia e importancia, los relacionados con las enfermedades cardiovasculares y la DM de tipo 2. La apnea obstructiva del sueño y las alteraciones de la función hepática secundarias a la esteatosis pueden también contribuir a las manifestaciones clínicas.

DIAGNÓSTICO

Se han propuesto varios criterios diagnósticos para identificar sujetos con SM, resumidos en la tabla 224-4. Los del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) *Adult Treatment Panel III* (ATP III) y de la *International Diabetes Federation* (IDF) consideran la obesidad abdominal como parámetro imprescindible para el diagnóstico y son muy asequibles en

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 224-4 Criterios diagnósticos del síndrome metabólico[a]

ATP III, 2003	IDF, 2005	CONSENSO ARMONIZADO E IAS, 2013
Al menos tres de los siguientes:	Perímetro abdominal en caucásicos:	**Al menos tres de los siguientes[c]:**
Perímetro abdominal > 102 cm en H;	≥ 94 cm H; ≥ 80 cm M	Perímetro abdominal:
> 88 cm en M	**Y al menos dos de los siguientes:**	Caucásicos: ≥ 102 cm en H; ≥ 88 cm en M
Trigliceridemia ≥ 150 mg/dL[b]	Trigliceridemia ≥ 150 mg/dL[b]	Asiáticos: ≥ 90 cm en H; ≥ 80 cm en M
HDL-c < 40 mg/dL en H; < 50 mg/dL en M[b]	HDL-c < 40 mg/dL en H; < 50 mg/dL en M[b]	Trigliceridemia ≥ 150 mg/dL[b]
Presión arterial ≥ 130/85 mm Hg[b]	Presión arterial ≥ 130/85 mm Hg[b]	HDL-c < 40 mg/dL en H; < 50 mg/dL en M[b]
Glucemia basal ≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L)[b]	Glucemia basal ≥ 100 mg/dL[b]	Presión arterial ≥ 130/85 mm Hg[b]
		Glucemia basal ≥ 100 mg/dL[b]

[a]Las equivalencias en unidades del Sistema Internacional son: triglicéridos, 1,7 mmol/L; HDL-c, 1,0 mmol/L (H) y 1,1 mmol/L (M), y glucemia, 5,6 mmol/L.
[b]O estar recibiendo tratamiento específico.
[c]La obesidad abdominal no es un prerrequisito para el diagnóstico sino uno más de los cinco criterios.
H: hombres; M: mujeres.
Modificado de Alberti KGMM, et al. Circulation 2009; 120: 1640-5, y Grundy SM, et al. J Clin Lipidol 2014; 8: 29-60.

clínica, ya que obvian la determinación de insulinemia. Sin embargo, el consenso armonizado de seis sociedades científicas (2009) y el más reciente de la *International Atherosclerosis Society* (IAS), incluidos en la tabla 224-4, mantienen los cinco criterios clásicos, pero no consideran la obesidad abdominal como factor *sine qua non* para definir al SM.
En España, la prevalencia de SM en población adulta oscila entre el 20% y el 30%, y aumenta conforme lo hace la edad de la población estudiada. Los datos del estudio epidemiológico *Dia@bet.es Study* (CIBERDEM) en población española mayor de 18 años arrojan una cifra del 21% según los criterios ATP III y del 24% al utilizar los de la IDF.
La aceptación que el concepto de SM ha encontrado en la clínica se justifica por su utilidad para, de forma rápida y sencilla, identificar a los sujetos con mayor riesgo cardiovascular o de desarrollar DM de tipo 2. Los sujetos con SM tienen hasta tres veces más riesgo de morbilidad y mortalidad por cardiopatía isquémica y cuatro veces más riesgo de desarrollar DM de tipo 2. Aproximadamente un tercio de los sujetos menores de 45 años con cardiopatía isquémica presentan SM. Además, la coexistencia de SM y DM de tipo 2 eleva hasta cuatro veces el riesgo relativo de cardiopatía isquémica.

TRATAMIENTO

Consiste en el tratamiento de todos sus componentes a partir de una modificación del estilo de vida. Ya que la obesidad y el sedentarismo son los determinantes básicos del síndrome, deben ser tratados inicialmente y con intensidad. Una pérdida ponderal del 7%-10% mejora todos los componentes del SM y reduce el riesgo de progresar a DM de tipo 2. Se debe pautar una dieta hipocalórica (1200-1600 kcal/día) baja en grasas saturadas (< 8% de energía diaria) y colesterol (< 200 mg/día; < 5,7 mmol/L) y un programa personalizado de ejercicio aeróbico. La abstención del hábito tabáquico y el consumo moderado de bebidas alcohólicas, azúcares simples y sal forman parte importante de este apartado.
Suele ser necesaria la intervención farmacológica. La prioridad para su empleo son las elevaciones del LDL-colesterol, HTA y glucemia. Para ello, se emplearán hipolipemiantes (estatinas, ezetimiba, fibratos), hipotensores (antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA-II], inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA], diuréticos y calcio antagonistas), sensibilizantes a la insulina (metformina, pioglitazona) y, en caso de diabetes, hipoglucemiantes orales, metformina, incretinas, inhibidores de la secreción insulínica (GLP-1, SGLT2). Los agentes que facilitan la pérdida de peso (orlistat, análogos de GLP-1) pueden ser útiles. La cirugía bariátrica es una opción válida si el IMC supera los 40 kg/m^2 o en sujetos con comorbilidades y un IMC mayor de 35 kg/m^2.
Salvo contraindicaciones, los sujetos con elevado riesgo cardiovascular deben recibir también ácido acetilsalicílico en una dosis reducida.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a Southern European population. Eur J Intern Med 2003;14:101-6.

Busetto L. Timing of bariatric surgery in people with obesity and diabetes. Ann Transl Med 2015;3:94. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.62.

Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S, et al. Treating to New Targets Investigators. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. Lancet 2006;368:919-28.

Eckel RH. The metabolic syndrome. En: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. New York: McGraw Hill; 2015. p. 2449-54.

Soriguer F, Goday A, Boch-Comas A, Bordiú E, Calle A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain. Di@bet.es Study. Diabetologia 2012;55:88-93.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

NUTRICIÓN

Capítulo 225

L. Serra Majem | R. Estruch Riba | C. Vázquez Martínez

REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES E INGESTAS RECOMENDADAS

L. Serra Majem

CONCEPTO

Los hábitos alimentarios de una población constituyen un factor determinante de su estado de salud que conlleva, por otro lado, importantes implicaciones económicas y políticas. Los hábitos alimentarios inadecuados (por exceso, por defecto o ambos) se relacionan con numerosas enfermedades de elevada prevalencia y mortalidad en el mundo occidental, como son las enfermedades cardiovasculares, algunos cánceres, la obesidad, la osteoporosis, la anemia, la caries dental, las cataratas y ciertos trastornos inmunitarios, entre otras.
La evolución experimentada por la dieta occidental se caracteriza por un consumo elevado de alimentos de origen animal, la presencia de gran cantidad de productos refinados y de alta densidad energética y, al mismo tiempo, un bajo consumo de alimentos de origen vegetal. La traducción nutricional de este cambio se manifiesta por un aumento

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

progresivo de la ingesta energética a partir de la grasa total, grasas saturadas *trans* e hidratos de carbono simples. La disminución en el aporte porcentual de energía a partir de los hidratos de carbono complejos y de las proteínas de origen vegetal es un hecho generalizado en las sociedades modernas.

Estas modificaciones de la dieta se acompañan de importantes cambios en el hábitat y estilos de vida y en una progresiva disminución de la actividad física y del gasto energético derivado de la deambulación, el trabajo y el mantenimiento del equilibrio térmico. Las principales causas de mortalidad en los países desarrollados están estrechamente relacionadas con la dieta, el consumo de alcohol, el tabaco y la actividad física, aunque probablemente estos factores actúan sobre un sustrato genético favorecedor del desarrollo de determinadas enfermedades. Es difícil determinar cuantitativamente en qué proporción la dieta es responsable de la aparición de estos problemas de salud, pero existe acuerdo en que, por medio de modificaciones dietéticas, pueden disminuirse sustancialmente estas enfermedades. Mediante intervenciones de promoción de la salud se pretende reducir el riesgo medio para la salud de toda la población o el riesgo para grupos específicos de la misma.

NECESIDADES O REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES

El organismo humano está compuesto por un elevado número de sustancias orgánicas e inorgánicas, de las cuales 39 (9 aminoácidos, 2 ácidos grasos, 14 vitaminas y 14 elementos inorgánicos) se consideran actualmente esenciales, es decir, no sintetizables por el organismo, por lo que deben formar parte de la dieta habitual.

Un elemento esencial es aquel que se requiere para desarrollar adecuadamente el crecimiento, la reproducción y la salud en el ciclo de la vida cuando el aporte del resto de nutrientes es óptimo; la dificultad de esta definición se debe a la interpretación de *adecuado.* Un elemento es claramente esencial si aparece una enfermedad cuando este se omite de la dieta. Habitualmente, la esencialidad se define sobre la base de la evidencia de un mecanismo bioquímico (en este grupo se encuentran 14 minerales), si bien también puede definirse por su implicación en una función fisiológica (en este grupo se encuentran nueve minerales más). Los efectos fisiológicos de los nutrientes esenciales dependen del grado de ingesta. Este concepto consiste en que una disminución progresiva de la ingesta proporciona una disminución gradual de las funciones hasta que las señales de deficiencia aparecen. Para un determinado grado de ingesta, algunos órganos y funciones se afectan antes que otros, según distintas circunstancias. Las señales de toxicidad empiezan a aparecer cuando se excede el límite de seguridad.

Las *necesidades* o *requerimientos* de un nutriente esencial se definen como la cantidad mínima de dicho nutriente cuyo aporte continuado diario permite el mantenimiento de las funciones orgánicas, así como el crecimiento y desarrollo, para evitar los signos de depleción y las alteraciones por carencia en un individuo. Se distingue entre *requerimiento basal,* que es el nivel de ingesta continuada necesario para prevenir síntomas y signos clínicos atribuibles a la inadecuación del nutriente, y *requerimiento normativo,* en el que el nivel de ingesta se refiere al mantenimiento de unas concentraciones tisulares o de reserva deseables. El *requerimiento nutricional medio,* referido a una población y no a un individuo, es el grado de ingesta que permite satisfacer las necesidades en un 50% de un grupo específico de población; con este grado de ingesta, la mitad restante no tendrá cubiertas sus necesidades. El *nivel tolerable superior* es el grado máximo de ingesta diaria de un nutriente en el cual es poco probable que se produzcan efectos adversos para la salud en la casi totalidad de la población.

INGESTAS DIARIAS RECOMENDADAS

Las *ingestas diarias recomendadas* (IDR) consisten en la cantidad necesaria de un nutriente para cubrir los requerimientos nutricionales en la mayor parte de la población sana, por grupos de edad, sexo y en situaciones fisiológicas especiales como el embarazo y la lactancia. Los estudios actuales han desplazado el objetivo de las IDR de la clásica prevención de enfermedades deficitarias, como el raquitismo, a la reducción del riesgo de ciertas enfermedades crónicas como la osteoporosis, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares; así, se ha adoptado un término cada vez más utilizado, *ingestas dietéticas de referencia,* para expresar este cambio de orientación. Estos grados recomendados de nutrientes son siempre superiores a las necesidades estimadas (con excepción de la energía), ya que tienen en cuenta la variabilidad interindividual y la biodisponibilidad de los nutrientes según las fuentes alimentarias de las dietas habituales. La IDR para la energía se corresponde con el requerimiento energético, mientras que en el resto de nutrientes para el cálculo de las IDR se suman al valor del requerimiento nutricional medio dos desviaciones típicas, con lo que se obtiene una cantidad que cubrirá el 97,5% de los requerimientos nutricionales de la población diana (fig. 225-1). Diversos organismos nacionales e internacionales han establecido IDR, con el objetivo de que se utilicen como base para establecer unas pautas alimentarias adecuadas. Entre estos organismos se pueden citar como más relevantes el Comité de Expertos de la *Food and Agriculture Organization* y la Organización Mundial de la Salud (FAO-OMS) y el *Food and Nutrition Board* del *National Research Council* de EE. UU., los cuales publican periódicamente sus informes basados en los conocimientos que se adquieren progresivamente sobre nutrición. Recientemente un grupo de expertos de la FAO, la OMS, UNICEF y la *United Nations University,* ha propuesto adoptar el término *valores de ingesta de nutrientes* (NIV, del inglés *nutrient intake values*) para unificar los términos utilizados en los distintos países para designar los requerimientos nutricionales para la población.

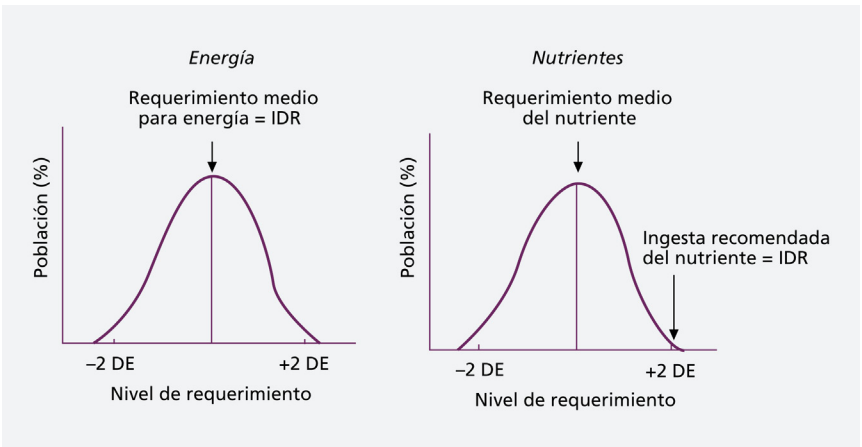


Figura 225-1 Determinación de ingestas diarias recomendadas (IDR) a partir de los requerimientos o necesidades nutricionales. DE: desviación estándar.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Ingesta recomendada de energía

Las necesidades calóricas en el hombre están determinadas por tres factores: a) el gasto energético basal; b) el efecto térmico de los alimentos, y c) el coste energético de la actividad física.

Gasto energético basal

El gasto energético basal corresponde al consumo de energía que se deriva del mantenimiento de las funciones vitales. Representa al menos dos terceras partes del consumo energético global (excepto en las personas con actividad física muy intensa) y depende sobre todo de la edad, el tamaño y la composición corporal.

A partir de las mediciones directas del gasto energético basal de las poblaciones sanas que están dentro de la normalidad en cuanto a peso y talla se han establecido ecuaciones para su cálculo teórico. La OMS estima el gasto energético basal para grupos de edad y sexo a partir del peso corporal con sencillas ecuaciones lineales. Estas ecuaciones se consideran las mejores estimaciones disponibles para predecir el gasto energético de personas sanas (tabla 225-1).

En la práctica clínica se utilizan ampliamente las ecuaciones de Harris-Benedict, que contienen cuatro variables: edad, sexo, peso y talla:

- Para varones:

$$\text{Gasto energético de reposo (equivalente a basal)} = 66{,}47 + (13{,}75 \times \text{peso en kg}) + (5 \times \text{talla en cm}) - (6{,}75 \times \text{edad en años})$$

- Para mujeres:

$$\text{Gasto energético de reposo (equivalente a basal)} = 655{,}0 + (9{,}56 \times \text{peso en kg}) + (1{,}85 \times \text{talla en cm}) - (4{,}68 \times \text{edad en años})$$

Tabla 225-1 Ecuaciones para el cálculo de gasto energético basal a partir del peso corporal y de las necesidades calóricas a partir de la actividad física

INTERVALO DE EDAD (años)	GASTO ENERGÉTICO BASAL (kcal/día)
VARONES	
0-3	(60,9 × p) – 54
3-10	(22,7 × p) + 495
10-18	(17,5 × p) + 651
18-30	(15,3 × p) + 679
30-60	(11,6 × p) + 879
> 60	(13,5 × p) + 487
MUJERES	
0-3	(61 × p) – 51
3-10	(22,5 × p) + 499
10-18	(12,2 × p) + 746
18-30	(14,7 × p) + 496
30-60	(8,7 × p) + 829
> 60	(10,5 × p) + 596

	PROMEDIO DE LAS NECESIDADES ENERGÉTICAS DIARIAS DE ADULTOS*		
	LIGERA	MODERADA	INTENSA
Varones	1,55	1,78	2,10
Mujeres	1,56	1,64	1,82

*Expresadas como múltiplos del gasto energético basal.
p: peso corporal en kilogramos.
Tomado del Informe de la reunión consultiva conjunta FAO/OMS/ONU de expertos. Necesidades de energía y proteínas. Ginebra, 1985.

Los valores obtenidos con estas ecuaciones no difieren sustancialmente de los publicados por la OMS.

Efecto térmico de los alimentos

El gasto energético aumenta después de la toma de alimentos o nutrientes. Este aumento depende de la cantidad de energía consumida y de la proporción de cada uno de los macronutrientes administrados. El efecto térmico de la alimentación representa el gasto energético secundario a la digestión, la absorción y la utilización de los nutrientes por el organismo. El efecto térmico de los alimentos es mayor para las proteínas y menor para los glúcidos y las grasas. En una dieta mixta representa aproximadamente el 5%-10% de las calorías ingeridas.

Gasto energético de la actividad física

Después del metabolismo basal, la actividad física representa el segundo componente del gasto energético, si bien algunos deportistas pueden llegar a consumir cantidades muy superiores a su metabolismo basal. En los países industrializados se ha producido una drástica reducción de la actividad física que, en parte, se ha compensado con una disminución de la ingesta calórica. La práctica de ejercicio físico es beneficiosa, por lo cual en vez de reducir las estimaciones de las necesidades energéticas se considera más conveniente mantenerlas y recomendar la práctica habitual de actividad física.

Para estimar las necesidades energéticas secundarias a la actividad hay que tener en cuenta la ocupación laboral, las actividades lúdicas, el tono muscular y los pequeños movimientos que realiza el individuo por el solo hecho de estar despierto o durante la práctica de actividades cotidianas como lavarse, vestirse o estar de pie breves momentos. La actividad física normal condiciona un gasto energético 0,4 veces el gasto energético basal. En numerosas publicaciones se ha descrito el gasto energético debido a diferentes tipos de actividad física (v. tabla 225-1).

Existen métodos para el cálculo del *gasto energético total* que combinan los MET (del inglés *metabolic equivalents*) y tienen en cuenta la actividad física declarada. Las ecuaciones que se calculan son:

- Para varones:

$$\text{Gasto energético total (varones)} = 864 - 9{,}72 \times \text{edad (años)} + \text{AF} \times [(14{,}2 \times \text{peso (kg)}) + (503 \times \text{talla (metros)})]$$

donde *AF* es la actividad física, que puede ser sedentaria (= 1), poco activa (= 1,12), activa (= 1,27) y muy activa (1,54), según el nivel de actividad física (PAL entre 1,0 y 1,4, 1,4 y 1,6, 1,6 y 1,9 y 1,9 y 2,5 respectivamente) y:

- Para mujeres:

$$\text{Gasto energético total (mujeres)} = 387 - 7{,}31 \times \text{edad (años)} + \text{AF} \times [(10{,}9 \times \text{peso (kg)}) + (660{,}7 \times \text{talla (metros)})]$$

donde *AF* es la actividad física, que puede ser sedentaria (= 1), poco activa (= 1,14), activa (= 1,27) y muy activa (1,45), según el nivel de actividad física (PAL entre 1,0 y 1,4, 1,4 y 1,6, 1,6 y 1,9 y 1,9 y 2,5, respectivamente).

Ingesta recomendada de proteínas, lípidos, hidratos de carbono y agua, vitaminas y minerales

Proteínas

Las proteínas del organismo se degradan y resintetizan continuamente. Los aminoácidos liberados en la degradación se reutilizan en la síntesis, y algunos se transfieren al catabolismo oxidativo. Los productos metabólicos resultante de la degradación de las proteínas (urea, creatinina, porfirinas) se excretan principalmente por la orina y, en menor cantidad, por las heces, el sudor y otras secreciones corporales. Para reponer las pérdidas, el organismo necesita un suministro continuo de proteínas. El organismo es incapaz de sintetizar nueve aminoácidos, los cuales se consideran esenciales: histidina, isoleucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina y leucina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Las IDR de proteínas dependen de su valor biológico. Este se halla condicionado por el contenido de aminoácidos esenciales y es superior en el caso de las proteínas de origen animal. Los estudios para estimar los requerimientos proteicos se basan en la determinación de balances nitrogenados de poblaciones. El equilibrio nitrogenado se consigue cuando el aporte de nitrógeno iguala las pérdidas. Si se aportan al organismo más proteínas de las necesarias para la síntesis de los distintos constituyentes, el exceso no se almacena, sino que se degrada. En tal caso, la tasa de renovación proteica y la excreción de nitrógeno aumentan y los cetoácidos que se obtienen de la degradación de los aminoácidos cetogénicos se utilizan como fuente de energía o se transforman en hidratos de carbono o grasas. Si se aportan menos proteínas de las necesarias, el organismo se adapta a esa situación, con reducción de la renovación proteica en los tejidos y del catabolismo de los aminoácidos hasta llegar a un nuevo estado de equilibrio. Por el contrario, la ingesta habitual de grandes cantidades de proteínas puede producir un aumento del nitrógeno ureico sanguíneo y del contenido de calcio en la orina. Se ha sugerido que estas alteraciones podrían ser responsables de una esclerosis glomerular renal y producir osteoporosis. Mediante los estudios de balance a corto y largo plazo se ha estimado que las necesidades proteicas de un adulto medio son de 0,66 g/kg de peso y día de proteína digerible (carne, leche, huevos, pescado). Si se tiene en cuenta el coeficiente de variación de las necesidades proteicas entre los adultos, se considera que un 25% por encima de las necesidades fisiológicas medias cubre las necesidades del 97,5% de la población. Por tanto, la IDR es de 0,83 g/kg de peso y día de proteínas de alto valor biológico.

Lípidos

El principal componente lipídico de los alimentos son los triglicéridos, compuestos de ácidos grasos y glicerol. El organismo puede sintetizar ácidos grasos saturados a partir del acil-CoA. Sin embargo, no puede sintetizar algunos de los ácidos grasos poliinsaturados, por lo que deben aportarse en la dieta. La importancia de estos ácidos grasos poliinsaturados, denominados *esenciales,* radica en el hecho de ser precursores de lípidos estructurales y de eicosanoides, como prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, sustancias implicadas en diversos procesos fisiológicos y en el desarrollo de ciertas enfermedades. El ácido linoleico (C18:2 n-6) fue el primer ácido graso descrito como esencial. El ácido araquidónico (C20:4 n-6), al ser un derivado del ácido linoleico, sólo es esencial si existe carencia de este. El ácido linolénico (C18:3 omega 3) se considera esencial, aunque no se han descrito casos claros de deficiencia en el hombre. Otros ácidos omega 3, como el docosahexaenoico o el ecosapentaenoico, pueden sintetizarse a partir del ácido linoleico.

Hidratos de carbono

Los principales hidratos de carbono de la dieta son los *azúcares* (monosacáridos: glucosa, galactosa, fructosa; disacáridos: lactosa o sacarosa, y polioles: sorbitol, manitol), con uno o dos monosacáridos, los *oligosacáridos* (maltodextrina, rafinosa, fructo-oligosacáridos), con tres a nueve monosacáridos, y los *polisacáridos,* con más de nueve (almidón: amilosa, amilopectina, y polisacáridos no amiláceos o fibra dietética: celulosa, hemicelulosa, pectina, hidrocoloides). El interés suscitado en los últimos años por la fibra dietética radica en la observación de que el consumo de alimentos vegetales está en relación inversa con la incidencia de enfermedad cardiovascular, cáncer y otros procesos patológicos. Se recomienda aumentar el consumo de fibra de la dieta en forma de frutas, vegetales, legumbres y cereales integrales hasta unos 25 g al día.

Los requerimientos mínimos de hidratos de carbono no están establecidos; sin embargo, una dieta carente de hidratos de carbono provoca un aumento de la lipólisis, la formación de cuerpos cetónicos y el incremento del catabolismo proteico.

Agua, vitaminas y minerales

Las necesidades de agua varían según la composición de la dieta y las pérdidas insensibles. De forma práctica, se recomienda un aporte de 1 a 1,5 mL/kcal en adultos y niños sanos, respectivamente. Los requerimientos de agua aumentan cuando se incrementan el nivel de actividad, la temperatura ambiental, la sudoración o la carga de solutos. Las principales fuentes de agua son las bebidas, aunque ciertos alimentos como las verduras y las frutas pueden contener hasta un 90% de agua.

Las funciones de las vitaminas, minerales y oligoelementos y las enfermedades asociadas con situaciones de carencia y exceso se exponen en otro apartado de este mismo capítulo. Las mejoras en los métodos de investigación y la utilización de técnicas como la biología molecular permiten redefinir los conceptos de normalidad, deficiencia y toxicidad nutricional, con evolución de los mismos requerimientos nutricionales y, por ende, las IDR; de hecho, la recomendación de las propias IDR hacia la disminución del riesgo de enfermedades crónicas, además de a la clásica prevención de enfermedades nutricionales carenciales, ha sido uno de los motivos principales de que las IDR o ingestas dietéticas de referencia hayan aumentado o disminuido de forma espectacular en los últimos años para algunos nutrientes como el calcio, la vitamina B_6 o el folato.

NUTRICIÓN EN LA ETIOPATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES

La evidencia que relaciona la dieta con la aparición de enfermedades se ha incrementado de forma exponencial en las últimas décadas y, si bien los hallazgos han sido a veces contradictorios, el mejor conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades relacionadas con la nutrición, junto con la realización de estudios epidemiológicos mejor diseñados, facilita un mejor conocimiento de esta relación que todavía presenta algunas lagunas.

Aterosclerosis coronaria

Se conoce desde hace tiempo la relación entre las grasas de la dieta, los lípidos plasmáticos y la formación de placas ateromatosas, causa de la enfermedad coronaria. Si bien en el pasado el énfasis en la prevención de la cardiopatía isquémica se puso en limitar las grasas totales, en la actualidad se considera mucho más importante la calidad de dichas grasas; es preferible la sustitución de grasas saturadas por grasas monoinsaturadas (como el aceite de oliva) que por hidratos de carbono o proteínas. Las grasas saturadas de la dieta son mucho más hipercolesterolemiantes que el propio colesterol dietético. Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3, contenidos en el pescado azul, tienen un papel protector en la arteriopatía isquémica y en el ritmo cardíaco y los factores de coagulación. Estudios más recientes han puesto de manifiesto también un papel protector de las vitaminas antioxidantes C, E y carotenos, y del ácido fólico. La dieta mediterránea presenta múltiples características (aceite de oliva, frutas y hortalizas, pescado, frutos secos, vino) que la asocian con las tasas más bajas de cardiopatía coronaria del mundo, junto con la dieta japonesa.

Cáncer

En España, en el año 2013, el cáncer representó la segunda causa de mortalidad y la primera causa de años potenciales de vida perdidos. Se estima que alrededor del 35% de los cánceres están relacionados con la dieta, aunque la relación primaria entre cáncer y alimentación alberga todavía muchos enigmas.

Diversos estudios ponen de manifiesto la relación entre el consumo de grasas y la aparición de cáncer de colon, próstata, recto y ovarios; para el cáncer de mama existe mucha controversia al respecto y parece ser que la ingesta de grasas poliinsaturadas podría tener un efecto protector. La ingesta de abundantes frutas y verduras tiene un claro efecto preventivo sobre el cáncer, y las vitaminas antioxidantes tienen efectos también protectores ante el cáncer de pulmón, nasofaríngeo, esófago, vejiga urinaria, cérvix y mama, entre otros. El cáncer de colon está negativamente relacionado con el consumo de fibra. Los alimentos ahumados, salados y en adobo, así como los alimentos conservados con nitratos, el alcohol y algunos contaminantes, tienen efecto cancerígeno, en especial en el desarrollo de cáncer gástrico.

Accidente vascular cerebral

La mortalidad por accidente vascular cerebral (AVC) en España ha sufrido una disminución muy importante a partir de los años setenta. El infarto cerebral tiene factores de riesgo dietéticos parecidos al infarto

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de miocardio; no obstante, para la embolia estos mismos factores desempeñan a veces un papel protector; el consumo elevado de sal y la hipertensión arterial son los principales factores de riesgo relacionados con el tromboembolia cerebral.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) afecta al 10%-15% de la población española y los factores de riesgo más importantes son la obesidad abdominal y el consumo excesivo de grasas y alimentos de alto índice glucémico. Los suplementos con cromo y vitamina E podrían mejorar la tolerancia a la glucosa. El síndrome metabólico o la resistencia a la insulina inciden en uno de cada cinco españoles.

Osteoporosis

La osteoporosis se caracteriza por una disminución de la densidad mineral ósea y una alteración de la microestructura del hueso, con el consiguiente aumento de su fragilidad y del riesgo de fracturas. La densidad ósea aumenta progresivamente durante la infancia y adolescencia, y alcanza su pico máximo hacia los 30-35 años; de ahí la importancia de incrementar el consumo de calcio durante la infancia y la adolescencia. A partir de la menopausia aumenta el riesgo de osteoporosis de manera importante en las mujeres. Una ingesta óptima de calcio permite conseguir el máximo pico de masa ósea durante la época de crecimiento, asegura su mantenimiento en la edad adulta y minimiza sus pérdidas en años posteriores. El papel de las proteínas, los suplementos de calcio y los fitoestrógenos y otros nutrientes como cafeína, fósforo y sodio en la etiopatogenia y prevención o tratamiento de la osteoporosis son tema de debate.

Obesidad

Se considera que la obesidad indica un exceso de grasa corporal. Índices de masa corporal (IMC) superiores a 30 kg/m^2 se asocian con un aumento considerable de la mortalidad. En España, un 17% de la población es obesa. Esta situación implica subsidiariamente un riesgo elevado de padecer hipertensión arterial, cardiopatía coronaria, DM y trastornos gastrointestinales y osteoarticulares. En estas mismas circunstancias es mayor el riesgo de cáncer de vesícula biliar, mama (en mujeres posmenopáusicas) y útero en las mujeres obesas, y próstata en los hombres obesos.

La grasa depositada alrededor de las vísceras abdominales y la grasa subcutánea con tropismo androide representa un mayor riesgo de aparición de enfermedad coronaria. En este sentido, los valores de perímetro de cintura igual o superior a 88 cm en mujeres y 102 cm en varones representan valores de riesgo.

Caries dental

La caries dental es una enfermedad muy prevalente que, no obstante, ha sufrido un importante retroceso en aquellas comunidades donde se han llevado a cabo actividades de prevención. La dieta supone el sustrato necesario para la proliferación bacteriana responsable de la caries cuando el diente, por un bajo aporte en flúor o por otras causas, presenta una mayor predisposición a la misma. La IDR de flúor es de 3 a 4 mg/día. Los azúcares simples, particularmente si se consumen con almidón (bollería), constituyen los alimentos más cariogénicos en nuestro medio, efecto que disminuye al aumentar la higiene dental.

Cataratas

El consumo de alimentos ricos en antioxidantes (vitamina C, E y carotenos) previene la aparición de la catarata senil, y la riboflavina y la niacina reducen la prevalencia de catarata nuclear en ancianos.

Estado inmunitario

Existe una estrecha relación entre nutrición, inmunidad e infección. El consumo elevado de frutas y hortalizas y los suplementos con polivitamínicos, antioxidantes y vitamina B_6 mejoran la respuesta inmunitaria en ancianos, reducen el riesgo y la duración de episodios infecciosos e incrementan algunas subpoblaciones linfocitarias y respuestas celulares.

Salud mental y declive cognitivo

La nutrición también ha demostrado tener un papel relevante en el estado cognitivo y mental. El ácido oleico y el ácido fólico presentan un papel protector frente al declive cognitivo, y también algunos antioxidantes.

Defectos del tubo neural

Los defectos del tubo neural están asociados al defecto de la 5,10-metileno-tetrahidrofolato reductasa en la madre, lo cual incrementa las necesidades nutricionales de folatos hasta más de 400 mg/día.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

King JC, Garza C, eds. International harmonization of approaches for developing nutrient bases dietary Standard. Food Nutr Bull 2007; 28(Suppl 1): S1-153.

Serra-Majem L, Aranceta J, Mataix J. Nutrición y salud pública. Métodos, bases científicas y aplicaciones. 2.ª ed. Barcelona: Elsevier-Masson; 2005.

Serra-Majem L, Ngo J, Roman-Vinas B, eds. Micronutrient Intake Assessment in Europe: Best evidence and practice. The EURRECA Network of Excellence. Br J Nutr 2009; 101(Suppl 2): 1-112.

World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. 3rd ed. American Institute of Cancer Research; 2006.

OBJETIVOS NUTRICIONALES. IMPACTO DE LA DIETA MEDITERRÁNEA

R. Estruch Riba, L. Serra-Majem

La alimentación y el estilo de vida son los principales determinantes de la aparición de determinadas patologías, como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, el deterioro cognitivo y las enfermedades neurodegenerativas como la de Alzheimer y la de Parkinson. En este contexto, las recomendaciones dietéticas para promocionar la salud se han basado en patrones dietéticos, alimentos y nutrientes, cuyo consumo puede ser predictivo de riesgo de sufrir una determinada enfermedad crónica. En la tabla 225-2 se detallan los alimentos, nutrientes y patrones dietéticos que se han relacionado con un mayor o menor riesgo vascular en diferentes estudios epidemiológicos. No obstante, actualmente se considera que la mejor aproximación a esta relación entre nutrición y enfermedad es el estudio de patrones globales de alimentación y no el análisis de los efectos de determinados alimentos o nutrientes, ya que de este modo se pueden analizar los efectos sinérgicos de sus distintos componentes.

Por otro lado, en el caso de la enfermedad cardiovascular muchos estudios han analizado los efectos de determinadas dietas sobre marcadores intermedios de esta enfermedad como la hipertensión o la diabetes. No obstante, esta aproximación ha fracasado en muchas ocasiones porque los efectos finales suelen ser consecuencia de la suma (o multiplicación) de los efectos aislados sobre los factores de riesgo vascular, muchos de los cuales son aún desconocidos. Asimismo, el período de inducción de muchos de estos factores es muy diferente, lo que limita el estudio de sus interacciones. Por todo ello, se considera mucho más acertado el estudio de los efectos de la alimentación sobre variables finales de gran relevancia, como mortalidad global y cardiovascular, infarto de miocardio y AVC.

En una reciente revisión sistemática que ha examinado la relación causal entre factores dietéticos y enfermedad coronaria se clasificó la dieta mediterránea como el patrón dietético con mayores evidencias científicas sobre su efecto protector frente a la enfermedad cardiovascular y otras patologías crónicas.

La dieta mediterránea tradicional se define como el patrón de alimentación propio de los países del área mediterránea donde crecen los olivos (Creta, Grecia, sur de Italia y España) de finales de la década de los años cincuenta. Aunque no existe una dieta mediterránea única, se considera que reúne las siguientes características: a) un alto consumo de grasa (incluso > 40% de la energía total), principalmente en forma de aceite de oliva; b) un elevado consumo de cereales integrales, fruta, verdura, legumbres y frutos secos; c) un consumo moderado-alto

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 225-2 Resultados de estudios epidemiológicos que han analizado la relación de consumo de determinados alimentos y nutrientes y algunos patrones dietéticos con un menor o mayor riesgo vascular

	AUMENTO DEL RIESGO	REDUCCIÓN DEL RIESGO
Alimentos	Carnes rojas y subproductos Cereales refinados Dulces y azúcar Bebidas azucaradas Patatas fritas Productos lácteos altos en grasa Mantequilla	Aceite de oliva virgen extra Cereales integrales Frutas, verduras y hortalizas Frutos secos Leche y productos lácteos desnatados Legumbres Pescado y marisco Vino tinto y cerveza (con moderación y adultos) Café y té
Nutrientes	Ácidos grasos saturados Ácidos grasos *trans* Colesterol Sacarosa, glucosa y fructosa Sodio	Ácido fólico Ácidos grasos poliinsaturados (ácido alfa-linolénico, ácidos grasos omega 3, etc.) Esteroles vegetales Polifenoles Fibra Magnesio Potasio Vitamina D Vitamina K
Patrones dietéticos	Patrón dietético «occidental» de tipo *fast food*	Dieta mediterránea Dieta DASH (del inglés *Dietary-Approaches-to-Stop-Hypertension*) Dieta «prudente» Dieta vegetariana

de pescado; d) un consumo moderado de vino; e) un consumo moderado-bajo de carne blanca (aves y conejo) y productos lácteos (principalmente yogur y queso), y f) un consumo bajo de carne roja y productos derivados (p. ej., embutidos). Los consumos recomendados de los distintos alimentos se suelen expresar de forma gráfica en forma de una «pirámide alimentaria» que se va actualizando (fig. 225-2). Otros aspectos importantes son la estacionalidad y diversidad de los alimentos, así como el consumo preferente de productos frescos, locales y tradicionales. Merece destacarse que, en la base la pirámide, se encuentran incluidos otros aspectos relevantes como una actividad física regular y mantenida, la sociabilidad y compartir la mesa con familiares y amigos.

Se trata de un patrón dietético óptimo, ya que cumple con los requerimientos nutricionales de la población, suficientemente calórico y rico en vitaminas (la A, las del grupo B, el ácido fólico, y las vitaminas C y D) y minerales (K, Ca, Fe), por lo que su seguimiento reduce el riesgo de déficits de micronutrientes.

Los resultados de numerosos estudios epidemiológicos han mostrado que una mayor adherencia a la dieta mediterránea tradicional reduce en un 10% el riesgo de mortalidad y de sufrir una complicación cardiovascular. También se ha señalado su efecto positivo en la incidencia de DM, diversos tipos de cáncer, depresión, deterioro cognitivo y enfermedades neurodegenerativas. Asimismo, numerosos estudios de intervención han determinado que la dieta mediterránea y sus principales componentes tienen un efecto protector sobre numerosos marcadores intermedios de enfermedad, como presión arterial, glucemia, perfil lipídico y marcadores sistémicos de estrés oxidativo e inflamación.

No obstante, los estudios realizados, incluidos metaanálisis y revisiones sistemáticas, se han basado en estudios de cohortes, cuyos resultados sólo tienen un grado intermedio de evidencia científica. El mayor grado de evidencia científica se adquiere con los estudios aleatorizados de intervención, cuyos resultados deberían ser la base de todas las recomendaciones nutricionales. En este sentido merecen destacarse dos estudios: el ensayo francés del *Lyon Diet Heart Study* y el ensayo español Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED). El estudio francés incluyó 605 pacientes que ya habían sufrido un infarto de miocardio y demostró que el seguimiento de una dieta mediterránea suplementada

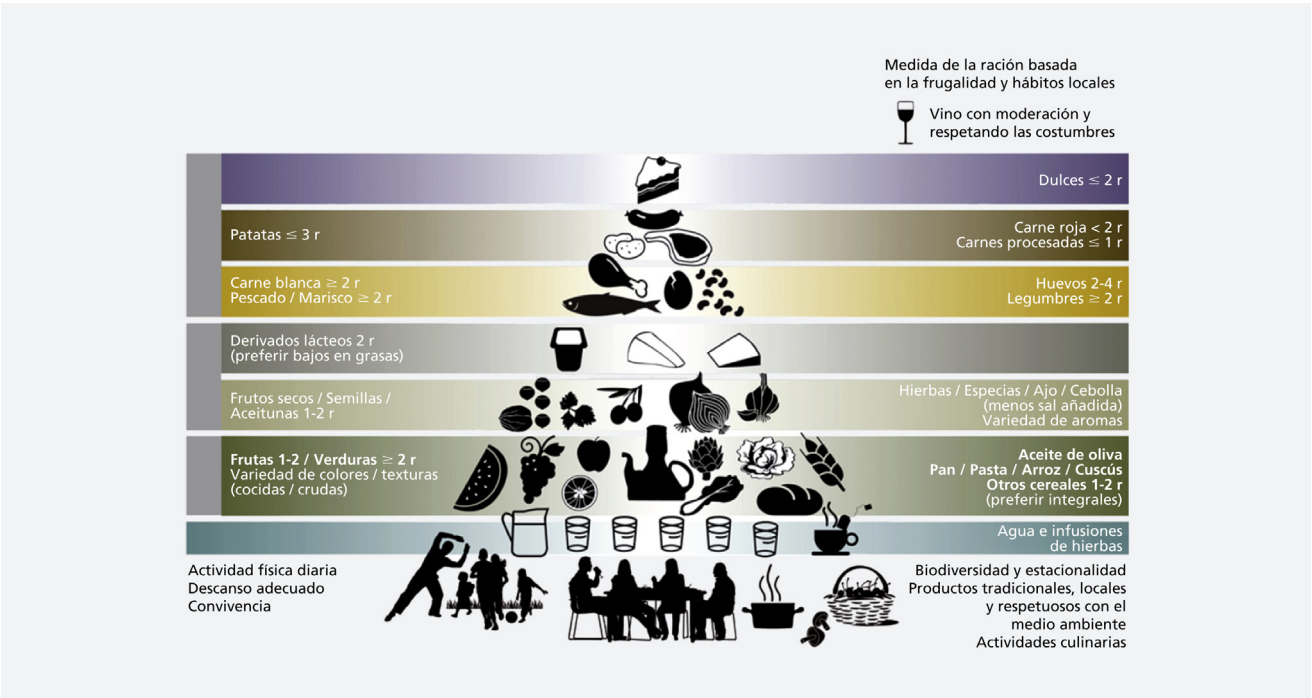


Figura 225-2 Pirámide de la dieta mediterránea. r: ración. (Tomado de la Fundación Dieta Mediterránea, Barcelona, 2010.)

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

con una margarina rica en ácido linolénico reduce en más de un 50% el riesgo de sufrir una segunda complicación cardiovascular. El estudio PREDIMED incluyó a 7447 pacientes sin manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular, pero con un elevado riesgo de presentarlas porque eran diabéticos o reunían tres o más factores de riesgo. Los participantes se dividieron de forma aleatoria en tres grupos de intervención: a) una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra; b) una dieta mediterránea suplementada con frutos secos (nueces, avellanas y almendras), y c) una dieta control baja en todo tipo de grasa. Tras casi 5 años de seguimiento, los dos grupos de dieta mediterránea presentaron una reducción de un 30% en el riesgo relativo de sufrir una complicación cardiovascular (infarto de miocardio, AVC o muerte de causa cardiovascular) comparado con el grupo control bajo en grasa. Este estudio demostró con el máximo nivel de evidencia científica que una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva o frutos secos es muy eficaz en la prevención de la enfermedad cardiovascular, efecto similar a la obtenida con determinados fármacos (p. ej., estatinas), pero sin los efectos secundarios que frecuentemente causan. Otro hallazgo que se ha de señalar es la gran reducción del riesgo (riesgo relativo > 50%) de sufrir otra complicación cardiovascular relevante como la arteriopatía periférica en los grupos de dieta mediterránea.

También merece destacarse la eficacia de la dieta mediterránea sobre la incidencia de nuevos casos de diabetes. En el estudio PREDIMED se observó que el grupo que siguió la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen presentaba una reducción del 40% en el riesgo de desarrollar una diabetes, comparado con el grupo control. También se observaron cambios favorables en otros factores de riesgo vascular (presión arterial, perfil lipídico y marcadores de oxidación e inflamación), así como una regresión de las lesiones arterioscleróticas medidas por técnicas de imagen como la ultrasonografía y la resonancia magnética tras dos años de intervención con dieta mediterránea. Finalmente, la dieta mediterránea también resultó útil para reducir el riesgo genético de presentar determinadas patologías. Así, se observó que la dieta mediterránea anulaba el efecto adverso del polimorfismo *TCF7L2* rs7903146 (C > T) sobre los factores de riesgo vascular (glucemia y perfil lipídico) y, lo más importante, sobre la incidencia de AVC.

Por todo ello, la dieta mediterránea tradicional debe seguir siendo el pilar fundamental en la prevención y el tratamiento de patologías crónicas como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas. No obstante, el efecto protector de esta dieta podría aumentarse aún más si se cambia el aceite de oliva común por virgen extra; se aumenta el consumo de frutos secos, pescado azul, fruta, verdura y legumbres; se sustituyen el pan y los cereales refinados por integrales; se mantiene un consumo moderado de vino (siempre con las comidas); se reduce la ingesta de sal y de carnes, especialmente de la roja, y se evita el consumo de refrescos azucarados, bollería y dulces industriales.

La dieta mediterránea, entendida no sólo como un conjunto de alimentos, sino además como una cultura sobre las formas de producir y elaborar los alimentos, es un ejemplo de sostenibilidad en sí misma y en su propia biodiversidad. Existen múltiples ejemplos de cómo el abandono de prácticas tradicionales de cultivo, ganadería y pesca afecta a la propia sostenibilidad de la dieta mediterránea y, por ende, a su supervivencia. De ahí la importancia de la reciente iniciativa para reivindicar su inclusión en la lista de bienes intangibles del patrimonio inmaterial de la humanidad de la UNESCO. Además, la dieta mediterránea es un modelo alimentario con un impacto medioambiental muy bajo comparado con la dieta occidental y puede considerarse también como un elemento fundamental en la agenda para la lucha contra el cambio climático.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors. Ann Intern Med 2006;145:1-11.

Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med 2013;368:1279-90.

Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. Nutr Rev 2006;64:S27-47.

MALNUTRICIÓN PROTEICO-ENERGÉTICA

C. Vázquez Martínez

CONCEPTO Y ETIOLOGÍA

Un estado de nutrición correcto es aquel que permite un funcionamiento óptimo de todas las funciones celulares. La malnutrición comienza cuando el aporte de nutrientes no es suficiente y/o adecuado para cubrir las demandas del organismo, y progresa hasta producir alteraciones anatómicas y funcionales. No existe un acuerdo unánime sobre la definición más precisa de malnutrición. La forma más común y de repercusiones más graves de malnutrición es la que afecta al aporte energético y proteico. Así, se habla de *malnutrición proteico-energética* (MPE) cuando se produce un insuficiente aporte de calorías y proteínas en relación con las necesidades, y/o una inadecuada absorción, digestión o metabolismo.

Según predomine la insuficiencia calórica o proteica se diferenciaban clásicamente dos formas de malnutrición. En la malnutrición *calórica o «marasmática»* predomina el déficit energético (p. ej., en las hambrunas poblacionales o en las anorexias nerviosas); el adelgazamiento y la pérdida de masa magra son los signos más destacables, con poca repercusión en parámetros bioquímicos proteicos en sus estadios leves-moderados y en ausencia de complicaciones de enfermedades intercurrentes. En la malnutrición *proteica* o de tipo *kwashiorkor* predomina la insuficiente síntesis de proteínas (con un aporte calórico suficiente o no muy inadecuado), manifiesta por una concentración sérica de albúmina y otras proteínas de síntesis hepática disminuida. Debido al descenso en la presión oncótica vascular se producen edemas, lesiones en la piel y facilidad para infecciones, con posible progreso a insuficiencia cardíaca. Su nombre africano significa «el primero-segundo», en alusión a que la enfermedad sobreviene en algunas poblaciones cuando el primer hijo deja de ser lactado (proteínas de la leche materna), porque nace un segundo hermano y pasa a tomar alimento predominantemente hidrocarbonado.

En los países desarrollados se produce con mucha mayor frecuencia una variante de la MPE asociada a la enfermedad, la cual conlleva grados variables de depleción calórica y un catabolismo proteico incrementado por las citocinas y otros mediadores inflamatorios y de estrés. La *American Society of Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN) y la *European Society of Parenteral and Enteral Nutrition* (ESPEN) han propuesto una clasificación fisiopatológica de la malnutrición, mucho más interesante desde el punto de vista clínico, valorativo funcional y pronóstico.

Malnutrición relacionada con el ayuno

Se denomina así cuando hay un ayuno crónico sin inflamación. Es la privación parcial o total de alimentos de forma voluntaria (p. ej., trastornos de la conducta alimentaria, huelgas de hambre) o involuntaria (p. ej., hambruna, escasez). El ayuno conlleva una serie de cambios en los sistemas metabólico y hormonal, los cuales permiten que el organismo se adapte a situaciones de ayuno más prolongado: durante las primeras 12-16 h, la insulinopenia y la hiperglucagonemia condicionan un incremento de los procesos de glucogenólisis (hepática y muscular) y neoglucogénesis hepática, mediante el uso como sustratos de la proteína muscular (aminoácidos neoglucogénicos), el glicerol y el piruvato derivado de la glucogenólisis. A partir del segundo y tercer días de ayuno comienza la β-oxidación de los ácidos grasos procedentes de la lipólisis y la producción de cuerpos cetónicos, que son utilizados como sustrato energético por células de tejidos periféricos. Por ello, al inicio, la pérdida de proteínas es de 75 g/día, lo que equivaldría a 300 g de músculo, y posteriormente se observa un descenso en la excreción de nitrógeno urinario, lo cual indica una disminución de la gluconeogénesis y del catabolismo proteico, ya que hasta el 60% de la energía requerida por el cerebro se obtiene de los cuerpos cetónicos. Todo ello refleja mecanismos adaptativos que permiten disminuir requerimientos energéticos mínimos y reducir la proteólisis (tabla 225-3).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 225-3 Diferencias metabólicas y hormonales entre el ayuno simple (breve, o prolongado) y el ayuno asociado a estrés

	AYUNO BREVE	AYUNO PROLONGADO	ESTRÉS
Glucemia	Normal	Baja	Elevada
Neoglucogénesis	++	+	+++
Na^+	Pérdida	Ahorro	Retención
Glucagón	+	++	+++
Lipólisis	+	++	++
Ahorro proteico	Tardío	Permanente	No hay
Combustible cerebral	Glucosa	Glucosa y cuerpos cetónicos	Glucosa
Metabolismo basal	Bajo	Muy bajo	Aumentada

Tomado de De la Torre A. Nutrición clínica. Bases y fundamentos. En: Soto Moreno AM, García Luna PP, eds. Respuesta endocrino-metabólica en el ayuno prolongado. Madrid: Doyma; 2000. p. 74.

Desde el punto de vista hormonal, además de la insulinopenia temprana, con elevación del glucagón, se reduce la forma activa de la hormona tiroidea y aumenta la forma inactiva o reversa. La hormona de crecimiento (GH) y el cortisol no se modifican en el ayuno simple, pero sí en el asociado a inflamación y/o estrés. En el intestino también se producen cambios metabólicos, ya que la mucosa intestinal posee el mayor índice de recambio y proliferación celular del organismo. En el ayuno, este recambio celular disminuye y puede producirse atrofia de la mucosa. Los cambios en el peso corporal no son iguales durante las dos fases de ayuno. En la primera etapa, la diuresis es muy abundante y se produce una pérdida de peso significativa, aunque dicha pérdida es agua unida al glucógeno y a la masa magra. A partir de 1- 2 semanas se pierde más cantidad de tejido graso y se enlentece la pérdida de peso.

Malnutrición asociada a enfermedad

Se denomina así cuando existe un estado proinflamatorio sistémico. La fisiopatología de la malnutrición asociada a enfermedad (MAE) o trauma consiste en una combinación variable de cierto grado de ayuno o semiayuno con inflamación aguda o crónica, que conduce a modificaciones en la composición corporal y a alteraciones celulares y orgánicas funcionales. El «estado inflamatorio» afecta a los requerimientos nutricionales, eleva las necesidades energéticas e incrementa el catabolismo proteico (v. tabla 225-3), lo que puede verse agravado por el semiayuno impuesto por la propia enfermedad y sus procedimientos diagnósticos y/o por la anorexia o dificultades alimentarías acompañantes.

La importancia de esta situación se debe a su alta prevalencia y a su asociación con un incremento de la morbimortalidad y, en el caso de pacientes hospitalizados, con un aumento de las complicaciones médicas, de la estancia media y, por tanto, del coste de tratamiento. La prevalencia de desnutrición en los hospitales es muy variable (entre el 10% y el 85% de los pacientes ingresados), pero en todo caso elevada, y se agrava a medida que se prolonga el ingreso. Los colectivos más vulnerables son los pacientes quirúrgicos, oncológicos y ancianos. En España, el estudio observacional multicéntrico PREDYCES mostró que la prevalencia de desnutrición hospitalaria es del 23,7%, siendo los factores predictores de la misma la edad, los diagnósticos de neoplasia y DM, la presencia de disfagia y la polimedicación. La situación de desnutrición se asoció a estancias más prolongadas y un subestudio de costes mostró un incremento de gasto entre un 30% y un 50%. Según la gravedad de la enfermedad subyacente difiere la fisiopatología y la clínica:

- *Malnutrición asociada a enfermedad aguda o estrés médico-quirúrgico grave.* Tiene lugar en situaciones como politraumatismos, sepsis, intervención quirúrgica mayor o ictus grave, circunstancias en las que el catabolismo proteico es tan intenso que puede condicionar la supervivencia a corto plazo. En este caso se produce siempre una respuesta adaptativa metabólica, inflamatoria y neuroendocrina. Las concentraciones circulantes de catecolaminas, glucocorticoides, glucagón y GH aumentan. A menudo existe hiperinsulinismo y resistencia periférica a la insulina, que dificultan la utilización correcta de la glucosa y cursan con hiperglucemia. Estos cambios hormonales inflamatorios provocan un aumento del gasto energético, una pérdida importante de nitrógeno y un aumento espectacular de la gluconeogénesis (v. tabla 225-3) y el catabolismo proteico, que conducen a un rápido agotamiento energético y proteico del organismo. La cetosis es mínima; y se produce retención hidrosalina con hipoalbuminemia y edemas. En esta situación de agresión se han implicado diferentes mediadores de la inflamación y del catabolismo proteico; los más conocidos son el factor de necrosis tumoral (TNF), las interleucinas 1 (IL-1) y 6 (IL-6) y otras prostaglandinas y citocinas. En estos casos agudos, el tratamiento nutricional es relativamente urgente e irá encaminado al sostenimiento de los órganos vitales con el fin de preservar las respuestas adecuadas del paciente ante la agresión. La magnitud, la prevalencia y las complicaciones asociadas a esta situación han impulsado el avance en los métodos de cribado nutricional rápido para todo paciente ingresado, así como numerosos consensos y guías de prevención y tratamiento.
- *Malnutrición asociada a enfermedad crónica.* Sucede cuando el grado de inflamación es crónico (incluida la malnutrición por exceso asociada a casos de obesidad y/o síndrome metabólico). En estos casos, la influencia de los factores inflamatorios o de estrés es más insidiosa y su magnitud depende de la gravedad y la duración de la misma o de las fases de reagudización intercurrentes. La malnutrición predispone en general a un curso más tórpido de la enfermedad subyacente o a mayor facilidad para complicaciones, convierte al paciente en un individuo de riesgo nutricional y tiene menor calidad de vida. El tratamiento nutricional (fármaco-nutrición) persigue como objetivo favorecer el tratamiento médico de la enfermedad subyacente y forma parte de una terapia integral, al mismo tiempo que impide o enlentece la aparición de una malnutrición más grave.

Esta clasificación diagnóstica clarifica enormemente no sólo la fisiopatología subyacente, sino los factores pronósticos. En ausencia de inflamación (semiayuno o ayuno simple), la situación es reversible hasta estadios bastante avanzados, con un tratamiento adecuado (p. ej., recuperación de una anorexia nerviosa). Sin embargo, la presencia de inflamación y estrés sistémico debe reconocerse y se valorará cuanto antes su gravedad, pues en situaciones agudas o reagudizadas se requieren actuaciones inmediatas. Obviamente, toda clasificación es un constructo artificial encaminado a clarificar situaciones que son dinámicas. Un mismo sujeto puede pasar por una forma u otra de malnutrición a lo largo del curso de una situación o enfermedad. Muy específicamente, cabe citar la progresión de la malnutrición aguda o crónica debido a pérdida importante de masa magra por superposición de un semiayuno forzado o voluntario a la situación inflamatoria; esta situación es bastante frecuente en pacientes hospitalizados y conlleva un riesgo elevado que puede condicionar el pronóstico de aquellos. Igualmente, la malnutrición asociada a ayuno simple puede, por una situación inflamatoria intercurrente, agravar el cuadro clínico inicial y el curso de la misma.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de la malnutrición, asociada o no a enfermedad con estrés e inflamación, es muy variable. Si existe enfermedad subyacente, dependerá de la expresión médica de la misma, agravada por el deterioro nutricional y condicionada por la edad del paciente, la velocidad de instauración (aguda o crónica) y el déficit predominante (desnutrición calórica o proteica). A continuación se exponen fundamentalmente los rasgos clínicos y las consecuencias de la malnutrición.

Crecimiento y desarrollo

En niños la MPE causa retraso pondoestatural y afecta de forma negativa al desarrollo intelectual. En diversas enfermedades que afectan a la infancia, como la fibrosis quística, la MPE es un factor de mal pronóstico y de mortalidad. En el niño puede asimismo ocasionar secuelas

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

mentales a largo plazo cuando se presenta durante la fase de desarrollo del sistema nervioso. Durante la gestación, la MPE se acompaña de mayor mortalidad perinatal, prematuridad, bajo peso al nacer y riesgo de obesidad y síndrome metabólico posterior.

Sistema musculoesquelético

La disminución de la masa muscular se asocia a un descenso en la capacidad funcional del músculo esquelético, con atrofia parcial de las fibras musculares no aeróbicas de tipo II. La disminución de la masa magra o sarcopenia se ha identificado como un factor predictivo de complicaciones postoperatorias en pacientes sometidos a intervención quirúrgica gastrointestinal y en ancianos después de una fractura de cadera. Pero también es un marcador pronóstico de fragilidad y riesgo cardiovascular en población anciana. La sarcopenia puede coexistir con obesidad. El catabolismo proteico acelerado de la MAE conduce rápidamente a sarcopenia.

Sistema cardiovascular

La MPE provoca una pérdida en la masa muscular cardíaca, en especial de la del ventrículo izquierdo. En casos de desnutrición avanzada se observa una disminución del número de miofibrillas y edema intersticial, y en fases terminales pueden aparecer zonas de necrosis e infiltrado inflamatorio. Las repercusiones sobre la hemodinámica cardíaca vienen marcadas por un descenso en el índice cardíaco, el rendimiento cardíaco y en la capacidad y tolerancia al ejercicio. Como consecuencia se pueden producir bradicardia, hipotensión, alteraciones en el electrocardiograma y edemas. Los déficits específicos de algunas vitaminas como la tiamina y algunos electrólitos como el potasio pueden provocar arritmias o fallo cardíaco que puede ser la causa final del fallecimiento en pacientes con desnutrición grave.

Aparato respiratorio

La desnutrición proteica provoca una pérdida de la masa muscular diafragmática e intercostal, con descenso de la capacidad vital e incremento en la resistencia de la musculatura respiratoria y del volumen residual. El número de macrófagos alveolares disminuye, lo que provoca una mayor predisposición a la agresión y una menor capacidad reparadora pulmonar. El surfactante alveolar se encuentra disminuido, por lo que aumenta de forma secundaria el trabajo respiratorio. La depresión inmunitaria favorece la contaminación bacteriana traqueobronquial del paciente desnutrido.

Aparato digestivo

La presencia de nutrientes en la luz intestinal es el principal estímulo trófico para la mucosa intestinal. El ayuno prolongado provoca atrofia de las vellosidades intestinales, disminución de la replicación celular y de las disacaridasas y de otras enzimas de las vellosidades, cuya consecuencia será una menor absorción intestinal así como cambios en la permeabilidad y en la función de barrera inmunitaria. Se pueden producir diarrea y manifestaciones en todo el tracto gastrointestinal (glositis atrófica, gastritis). Sobre el hígado, la desnutrición provoca atrofia, hemosiderosis y vacuolización de los hepatocitos. El metabolismo de los fármacos puede verse alterado, ya que los sistemas enzimáticos relacionados con la gluconeogénesis aumentan, mientras que disminuye la actividad de la mayoría del resto de los sistemas enzimáticos. Los cambios hormonales secundarios al ayuno prolongado incrementan la producción de cuerpos cetónicos y aumentan la gluconeogénesis a partir de aminoácidos, con lo que dificultan la movilización de los ácidos grasos libres y favorecen la esteatosis hepática. En la MAE asociada a estrés agudo puede producirse traslocación bacteriana.

Sistema endocrino y metabolismo

En el ayuno prolongado se produce insulinopenia e incremento de las hormonas contrarreguladoras: la GH y el glucagón, y cuyas repercusiones metabólicas se describen en la tabla 225-3. Para mantener funciones vitales como el metabolismo cerebral, se inhibe el eje gonadal y tiroideo y se activa el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Las concentraciones de testosterona y estrógenos están disminuidas, y son frecuentes la amenorrea en mujeres y el retraso puberal en niños. Los valores de T_3 y T_4 están disminuidos, con lo que desciende la tasa metabólica basal y el catabolismo muscular. Se observa una disminución del gasto energético, que afecta a los tres componentes del gasto energético total: la termogénesis inducida por los alimentos, la actividad física y el gasto energético basal. El agua corporal se encuentra aumentada, especialmente en los casos en los que predomina la malnutrición proteica. Si se llega a la hipoalbuminemia, se produce un trasvase hacia el espacio intersticial con aparición de edemas, mientras que el volumen intravascular se encuentra disminuido. Esta situación provoca un estado de hiperaldosteronismo y de incremento de la hormona antidiurética que agrava la retención hidrosalina. Las concentraciones de potasio, magnesio, fósforo y oligoelementos pueden estar descendidas. En la MAE, los requerimientos energéticos aumentan y se incrementa de forma notable la proteólisis, todo lo cual contribuye a un rápido empeoramiento del estado nutricional, como se señala en el apartado anterior.

Sistema inmunitario

La infección es la principal causa de mortalidad y morbilidad en los pacientes gravemente desnutridos. La MPE puede afectar prácticamente a todos los componentes del sistema inmunitario, pero de forma más particular al celular. La integridad de la barrera cutáneo-mucosa se encuentra alterada, con un déficit de IgA secretora. El número de linfocitos en sangre periférica se encuentra disminuido, y se altera el cociente CD4/CD8. La capacidad linfoproliferativa en respuesta a mitógenos se halla disminuida, y se alteran las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada. El sistema inmunitario humoral se afecta en menor medida. La función bactericida y fungicida de los polimorfonucleares se encuentra alterada, así como la capacidad presentadora de antígenos por parte del macrófago. El sistema del complemento se encuentra afectado, con disminución muy marcada de la fracción C3 y de la capacidad hemolítica total. El déficit de cinc, cobre, selenio, vitaminas A y C y otros micronutrientes se halla involucrado en las alteraciones de la respuesta inmunitaria.

Piel y faneras

La desnutrición y el déficit de vitaminas y algunos micronutrientes se hallan implicados en la presencia de alteraciones tróficas de la piel y faneras: piel con falta de elasticidad, atrófica o hiperqueratósica, cabello ralo y quebradizo, con falta de brillo, y uñas quebradizas. Las úlceras por presión aparecen con frecuencia en pacientes desnutridos. Su etiología es multifactorial, y en ella intervienen factores locales y sistémicos, pero la desnutrición y el déficit de algún micronutriente específico (vitaminas C, A, E, cinc) se correlaciona con su presencia. La pérdida de masa grasa, la disminución de la elasticidad de la piel, la debilidad general que comporta disminución de la movilidad y el edema son factores asociados a la MPE que incrementan el riesgo de presentar úlceras por presión. La desnutrición comporta también un retraso en la cicatrización de heridas, especialmente relevante en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas. Todos los síntomas y signos citados se agravan en la MAE.

DEFICIENCIA Y EXCESO DE VITAMINAS

La desnutrición (MPE) cursa siempre con depleción de micronutrientes (vitaminas y minerales), pero los fenómenos adaptativos y la atenuación del anabolismo previenen las consecuencias de la misma. Los cuadros de deficiencia vitamínica o mineral aparecen en el contexto de una renutrición inadecuada, o en una situación de equilibrio energético proteico y deficiencia de ingesta *selectiva* del micronutriente. Son los llamados clásicamente *cuadros carenciales,* cuya aparición e identificación ha ido paralela al descubrimiento de las vitaminas a lo largo de los siglos XIX y XX.

Las vitaminas son factores esenciales para la salud y el desarrollo humanos. No pueden ser sintetizadas por el organismo en cantidad suficiente para cubrir sus necesidades (entre algunos gramos y algunos microgramos/día) y, por tanto, tienen que ser aportadas por la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

alimentación. En general, las vitaminas hidrosolubles se almacenan en pequeñas cantidades en el organismo. Si su ingestión es elevada, se produce un aumento rápido de su excreción, que no se acompaña de un incremento considerable de sus concentraciones en tejidos o plasma. Si el aporte de una vitamina hidrosoluble es deficitario, las manifestaciones clínicas aparecen en pocas semanas o meses (excepto para la vitamina B_{12}). En el caso de las vitaminas liposolubles, la absorción es similar a la de las grasas y sus reservas pueden ser muy importantes, por lo que las manifestaciones clínicas de carencia son más tardías. Por otro lado, el exceso de vitaminas liposolubles puede dar lugar a cuadros tóxicos.

Las deficiencias de micronutrientes en el mundo son una causa significativa de malnutrición y están asociadas al deterioro del estado de salud de la población. Hace una década se calculaba que cerca del 20% de la población mundial presentaba deficiencia de yodo, el 25% de los niños del planeta estaban deficientes de vitamina A y más del 40% de las mujeres a nivel global eran anémicas. Las deficiencias en micronutrientes llevan a complicaciones neonatales, retraso en el crecimiento y problemas cognitivos en los niños, ceguera, disminución significativa del rendimiento académico y laboral de la población, entre otras complicaciones.

Hoy en día existen varias fuentes de datos para conocer la prevalencia del déficit de micronutrientes: la propia UNICEF para población infantil, los *National Institutes of Health* (NIH), los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de EE. UU., la OMS, el *Vitamin and Mineral Nutrition Information System* (VMNIS) y el *International Micronutrient Malnutrition Prevention and Control* (IMMPaCT) *Program*. Además, en los países industrializados, se desconoce la prevalencia real de déficits muchas veces subclínicos y no siempre fáciles de diagnosticar, asociados generalmente a una de estas situaciones: MAE, alcoholismo, uso prolongado de medicamentos, dietas muy restrictivas o síndromes de malabsorción.

Por otro lado, en la actualidad se tiene mucha información sobre el efecto protector de ciertas vitaminas, minerales y fitoquímicos con acción antioxidante en enfermedad cardiovascular, ciertos tipos de cáncer, enfermedades neurológicas degenerativas, osteoporosis y otras enfermedades crónicas, pero los resultados todavía no son definitivos. Sin duda constituyen un área de enorme interés en prevención primaria y secundaria, pero los organismos sanitarios internacionales afirman que la población sana puede obtener cantidades adecuadas de vitaminas a través de una dieta equilibrada y que no es recomendable ingerir megadosis de vitaminas con poder antioxidante con finalidad preventiva, ya que en algunos casos las dosis elevadas de vitaminas antioxidantes se han asociado a un aumento de la mortalidad total o por cáncer. Sin embargo, poblaciones de riesgo o con manifestaciones subclínicas de déficit pueden beneficiarse de suplementos vitamínicos y minerales, a dosis no superiores al 100% de las recomendaciones para la ingesta.

El déficit de vitaminas y/o minerales (micronutrientes) sucede progresivamente. Primero se produce una depleción de las reservas tisulares, seguida por anomalías bioquímicas que reflejan generalmente la disminución de la actividad enzimática dependiente del micronutriente deficitario, y posteriormente aparecen los síntomas clínicos de la enfermedad carencial, que suponen ya una deficiencia grave. En las tablas 225-4 y 225-5 se presentan los principales cuadros carenciales para su mejor comprensión y comparación. Cuando un déficit de micronutrientes se produce en el contexto de una MPE, los síntomas se solapan con los de la situación de malnutrición o ni siquiera se manifiestan por la disminución de la actividad metabólica y, por tanto, de las necesidades momentáneas del micronutriente. No obstante, si al volver a nutrir a una persona desnutrida no se tiene en cuenta el déficit subyacente puede aparecer la situación carencial de forma aguda, Por ejemplo, un alcohólico malnutrido o un paciente con vómitos repetidos y persistentes pueden desarrollar un beriberi agudo o una encefalopatía de Wernicke al ser tratados con aporte i.v. de glucosa sin vitaminas del grupo B.

Algunas enfermedades crónicas y/o consumo prolongado de fármacos alteran la biodisponibilidad, absorción, metabolismo o excreción de las vitaminas, por lo que ante estas situaciones debe incrementarse su ingesta. Por otro lado, el exceso de aporte vitamínico no es inocuo ni está exento de riesgos, para dar lugar a cuadros clínicos y/o síntomas diversos que se recogen en las tablas 225-4 y 225-5. Por ello, las recomendaciones clásicas de ingesta han incorporado el término *límite superior de ingesta tolerable.*

VITAMINA A

El término *vitamina A* abarca todas las sustancias con actividad vitamínica A, que fundamentalmente son el retinol y los retinoides (entre los que se incluyen los distintos carotenos). Es necesaria para regular el crecimiento y diferenciación de distintos tipos celulares y tejidos, especialmente las mucosas, incluso en el período embrionario. Es componente de los pigmentos visuales e interviene en el crecimiento y desarrollo dentario y la osificación, así como en la síntesis de ciertas hormonas. Los efectos biológicos los ejerce interaccionando con varias subfamilias de receptores nucleares específicos capaces de formar dímeros que, de manera compleja, influyen en la expresión génica. De entre los carotenos, sólo el betacaroteno se metaboliza por los mamíferos en vitamina A. Poseen función antioxidante, en sinergia con la vitamina E, protegiendo las membranas epiteliales de la acción de los radicales libres.

Fuente

La vitamina A como tal (retinol) se encuentra en alimentos de origen animal: vísceras (hígado), aceite de hígado, huevos, mantequilla, leche de vaca y queso.

Alimentos ricos en carotenoides

Los carotenoides se encuentran en alimentos de origen vegetal como la zanahoria, espinacas y verduras de hojas verdes, frutas de color amarillo o rojo, boniatos y aceite de palma. En el proceso de absorción y transformación de los carotenos a vitamina A influyen la grasa de la dieta, la integridad de la mucosa intestinal, las sales biliares y las hormonas tiroideas. Se destruye por oxidación, altas temperaturas y luz ultravioleta. Su disponibilidad se ve favorecida en presencia de vitamina E.

Requerimientos

Se expresa en equivalentes de retinol, lo que equivale a 1 μg de retinol (v. tabla 225-4).

Carencia

El déficit en vitamina A puede considerarse como un importante problema de salud pública en los países en desarrollo. Los niños en edad preescolar y las mujeres embarazadas son los grupos más vulnerables a la deficiencia, y en países desarrollados también puede desarrollarse en: a) ancianos; b) alcohólicos; c) pacientes con enfermedades que provocan malabsorción de grasas; d) pacientes que ingieren aceites minerales o ciertos laxantes, y e) pacientes en tratamiento prolongado con colestiramina, colestipol o neomicina.

La primera manifestación de la deficiencia es la aparición de ceguera nocturna (hemeralopía). Posteriormente aparecen xerosis conjuntival y manchas de Bitot, de color nácar, que se inician en la región temporal de la conjuntiva. La xerosis corneal (lesiones puntiformes visibles con lámpara posfluoresceína) y la ulceración corneal se desarrollan en estadios avanzados de deficiencia hasta provocar perforación corneal y destrucción del globo ocular. Los signos extraoculares más característicos son: a) hiperqueratosis folicular y atrofia de las glándulas sebáceas que dan a la piel un aspecto seco y rugoso; b) anemia, y c) aumento de la frecuencia e intensidad de las infecciones.

La demostración de ceguera nocturna u otros signos oculares, junto con unos valores anormalmente bajos de retinol plasmático, son los mejores indicadores de la deficiencia.

La carencia de vitamina A con alteraciones oculares se trata administrando 30 mg de vitamina A por vía i.m. (necesaria en casos de malabsorción) o 60 mg p.o. En las zonas de carencia endémica propias de algunos países subdesarrollados está indicada la administración de cápsulas de 60 mg de vitamina A cada 6 meses a la población infantil.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 225-4 Vitaminas hidrosolubles

COMPLEJO B	FUNCIÓN	FUENTE	REQUERIMIENTOS	CARENCIA	EXCESO	OTRAS
Vitamina B_1 (tiamina)	Participa en reacciones de descarboxilación y metabolismo de hidratos de carbono Cofactor de la transcetolasa	Alimentos de origen animal (pescados como lenguado, palometa), hígado y músculo de cerdo y yema de huevo Cereales integrales, patatas, legumbres, leche de soja y calabaza	*Lactantes:* 0-6 meses, 0,2 mg/día; y 7-12 meses, 0,3 mg/día Niños: 1-3 años, 0,5 mg/día; y de 3-8 años, 0,6 mg/día *Preadolescentes:* 9-13 años, 0,9 mg/día V: 14-18 años, 1,2 mg/día M: 14-18 años, 1,0 mg/día VM: > 19 años, 1,2-1,1 mg/día Embarazo y lactancia materna: 1,4 mg/día*	Síndrome de Wernicke-Korsakoff *Beriberi húmedo:* síntomas neuromusculares, edemas, anorexia, malestar y debilidad *Beriberi seco:* dolor, ↓↓ sensibilidad y parestesias en miembros superiores *Beriberi cardíaco:* cardiomegalia, taquicardia sinusal, edemas periféricos MPE grave, hemodiálisis o diálisis peritoneal y síndrome de malabsorción	No se ha descrito toxicidad Administración por vía i.v.: hipotensión, taquicardia y edemas de causa desconocida	Inestable en presencia de calor, álcalis y oxígeno Estable en el calor y en solución ácida
Vitamina B_2 (riboflavina)	Forma parte de las coenzimas (FAD y FMN). Además, actúa como transportador de iones de H^+ Desempeña un papel enzimático importante en la respiración celular	Levadura, germen y salvado de trigo Hígado de animales, huevos de gallina, leche y derivados Frutas y verduras contienen poca cantidad de B_2	*Lactantes:* 0-6 meses, 0,3 mg/día; y 7-12 meses, 0,4 mg/día *Niños:* 1-3 años, 0,5 mg/día; y de 3-8 años, 0,6 mg/día V: 9-13 años, 0,9 mg/día; y 14-18 años, 1,3 mg/día M: 9-13 años, 0,9 mg/día; y 14-18 años, 1,0 mg/día VM: > 19 años, 1,3-1,1 mg/día *Embarazo y lactancia materna:* 1,4 mg/día y 1,6 mg/día	Alcoholismo crónico, fármacos, como clorpromacina, amitriptilina y ciertos anticancerígenos, malabsorción, hipotiroidismo, β-talasemia y fototerapia en el neonato *Manifestaciones clínicas:* estomatitis angular, anemia hipocrómica, dermatitis seborreica, glositis, lengua depapilada y magenta	No se ha descrito hasta el momento en el ser humano	Estable al calor, oxígeno y ácido Inestable a la luz ultravioleta
Vitamina B_3 (vitamina PP, niacina)	Participa en la transferencia de H^+ Interviene en el metabolismo de hidratos de carbono y aminoácidos Componente importante de las coenzimas NAD y NADP	Fuentes animales: pescado, pollo, hígado de ternera, novillo, cerdo y huevos Granos y cereales de desayuno enriquecidos	*Lactantes:* 0-6 meses, 2 mg/día; y 7-12 meses, 4 mg/día *Niños:* 1-3 años, 6 mg/día; y de 4-8 años, 8 mg/día V: 9-13 años, 12 mg/día; y 14-18 años, 16 mg/día M: 9-13 años, 12 mg/día; y 14-18 años, 14 mg/día VM: > 19 años, 16 y 14 mg/día *Embarazo y lactancia materna:* 18 mg/día y 17 mg/día	Pelagra: afección de la piel y mucosas, estomatitis, lengua dolorosa, vómitos, síntomas de dolor y entumecimiento *(las tres D: diarrea, dermatitis y demencia)*	Por dosis superiores a 3 mg/día: vasodilatación y prurito, ↓↓ lípidos séricos, hepatitis fulminante y trastornos intestinales	El triptófano es un precursor esencial de la B_3 Estable al calor, luz, oxidación y álcalis
Vitamina B_6 (piridoxina, piridoxamina y piridoxal)	Participa en la síntesis y degradación de aminoácidos y síntesis de ácidos grasos insaturados a partir de ácidos grasos esenciales Necesaria para la conversión de triptófano a niacina	Carne, hígado pescado, verduras y cereales integrales y de desayuno enriquecidos También en cacahuetes, frutos grasos y en menor cantidad en frutas como el plátano	*Lactantes:* 0-6 meses, 0,1 mg/día; y 7-12 meses, 0,3 mg/día *Niños:* 1-3 años, 0,5 mg/día; y de 4-8 años, 0,6 mg/día *Preadolescentes:* 9-13 años, 1,0 mg/día V: 14-18 años, 1,3 mg/día M: 14-18 años, 1,2 mg/día VM: 19-50 años, 16-14 mg/día	Antagonistas de B_6 (isoniazida y cicloserina), anticonceptivos orales e ingesta de alcohol Debilidad, dermatitis seborreica, glositis, queilosis, estomatitis angular, anemia microcítica e hipocrómica, vómitos, neuropatía periférica, irritabilidad, depresión y convulsiones	Neuropatías periféricas: ataxia por administración prolongada (> 500 mg/día)	Es estable al calor, luz y oxidación

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 225-4 Vitaminas hidrosolubles *(cont.)*

COMPLEJO B	FUNCIÓN	FUENTE	REQUERIMIENTOS	CARENCIA	EXCESO	OTRAS
			Ancianos: V, 1,7; y M, 1,5 mg/día *Embarazo y lactancia materna:* 1,9 mg/día y 2,0 mg/día			
Vitamina B_9 (ácido fólico)	Cofactor de enzimas que participan en el metabolismo aminoácidos y biosíntesis de ácidos nucleicos Importante para la maduración del eritrocito Su forma activa es el tetrahidrofolato (THFA)	Alubias, espinacas o tomates Hígado, carne de res, huevos y pescado, lentejas, garbanzos, espárragos, brócoli, col rizada y levadura	*Lactantes:* 0-6 meses, 65 μg/día; y 7-12 meses, 80 μg/día *Niños:* 1-3 años, 150 μg/día; y 4-8 años, 200 μg/día VM: > 19 años, 400 μg/día *Embarazo y lactancia materna:* 600 μg/día y 500 μg/día	Déficit en embarazo: abortos, defectos congénitos, defectos en el desarrollo y anomalías del tubo neural Anemia megaloblástica Hemorragias por trombocitopenia	No parecen mostrar efectos adversos	Estable a la luz solar en solución, pero inestable al calor en medio ácido
Vitamina B_{12} (cobalamina)	Síntesis de DNA y maduración del eritrocito Importante para la biosíntesis de ácidos nucleicos y nucleoproteínas Participa en el metabolismo del folato Metabolismo del tejido nervioso	Todos los alimentos de origen animal (hígado, riñón, carne, huevos, productos lácteos, mariscos) Alimentos enriquecidos No se encuentra en vegetales	*Lactantes:* 0-6 meses, 0,4 μg/día; y 7-12 meses, 0,5 μg/día *Niños:* 1-3 años, 0,9 μg/día; y 4-8 años, 1,2 μg/día VM: 9-13 años, 1,8 μg/día; 14-18 años, 2,4 μg/día VM: > 19 años, 2,4 μg/día *Embarazo y lactancia:* 2,6 μg/día y 2,8 μg/día	Anemia megaloblástica Neuropatías progresivas Alteraciones neurológicas (parestesias y convulsiones) Fatiga, debilidad, retraso en el crecimiento e irritabilidad	No se han descrito efectos tóxicos hasta el momento	Es destruida por ácido, álcalis, luz y oxidación
Vitamina B_8 (biotina)	Funciona como coenzima en carboxilasas	Se encuentra en abundancia en casi todos los alimentos Las fuentes más importantes son la leche y productos lácteos, huevos, cereales y legumbres Hígado y levaduras	*Lactantes:* 0-6 meses, 5 μg/día; y 7-12 meses, 6 μg/día *Niños:* 1-3 años, 8 μg/día; y 4-8 años, 12 μg/día VM: 9-13 años, 20 μg/día; 14-18 años, 25 μg/día VM: > 19 años, 30 μg/día *Embarazo y lactancia materna:* 30 μg/día y 35 μg/día*	Una ingesta excesiva de huevos crudos por la presencia de avidina. NP a largo plazo. *Consecuencia clínica:* acidosis metabólica, alteraciones gástricas, hipotonía, alopecia, dermatitis y queilosis	No se han observado síntomas por toxicidad	La avidina (glucoproteína del huevo) interfiere en la biodisponibilidad de la vitamina B_8
Vitamina B_5 (ácido pantoténico)	Biosíntesis de ácidos grasos que forman el complejo multienzimático de la sintetasa	Se encuentra en todos los alimentos Alimentos de mayor importancia: semillas de girasol, hígado, huevos y cereales integrales	*Lactantes:* 0-6 meses, 1,7 mg/día; y 7-12 meses, 1,8 mg/día *Niños:* 1-3 años, 2 mg/día; y 4-8 años, 3 mg/día VM: 9-13 años, 4 mg/día; > 14 años, 5 mg/día; 14-50 años, 6 mg/día *Embarazo y lactancia materna:* 7 mg/día*	Es muy rara. En casos de MPE extrema Cefalea, cansancio, pérdida de campos visuales, alteraciones gastrointestinales y neurológicas, calambres generales y malestar general	No se han observado síntomas por toxicidad	No se ha establecido un nivel máximo de consumo tolerable*

*Biesalski Grimm. Nutrición. Texto y Atlas. En: Vitaminas hidrosolubles. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007 p. 164-98.
M: mujer; MPE: malnutrición proteico-energética; V: varón; VM: varones y mujeres.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 225-5 Vitaminas liposolubles

VITAMINAS LIPOSOLUBLES	FUNCIÓN	FUENTE	REQUERIMIENTOS	CARENCIA	EXCESOS	OTROS
Vitamina A (retinol, α y β carotenos)	Regula el crecimiento y diferenciación de distintos tipos celulares y tejidos Componente de los pigmentos visuales Crecimiento y desarrollo de la osificación, dentadura y tejidos blandos Síntesis de ciertas hormonas Antioxidante	*Alimentos ricos en retinol:* vísceras de origen animal (hígado), aceite de hígado, huevos, mantequilla, leche de vaca y queso *Alimentos ricos en carotenoides:* de origen vegetal como la zanahoria, espinacas y verduras de hojas verdes, boniatos y aceite de palma	Se expresa en equivalentes de retinol que oscila entre: *Lactantes*: 0-6 meses, 400 μgEAR/día; y 7-12 meses, 500 μgEAR/día *Niños:* 0,3 y 0,6 mg (1-3 años, 300 μgEAR/día; 4-8 años, 400 μgEAR/día; y 9-13 años; 600 μgEAR/día)*AI VM (1000 mg equivalentes de la actividad del retinol equivalen a ~3000 UI) *Embarazo:* 750 μgEAR/día, 14-18 años; y 770 μgEAR/día, 19-50 años. Se recomienda un suplemento de 0,7 mg/día *Lactancia materna:* se recomienda un suplemento de 0,6 mg/día (1200 μgEAR/día, 14-18 años; y 1300 μgEAR/día, 19-50 años)*	Poblaciones más vulnerables: niños y mujeres embarazadas Xeroftalmía Ceguera nocturna Atrofia de tejidos mucosecretores Hiperqueratosis folicular Aumento y frecuencia de infecciones Manchas de Bitot	*Toxicidad aguda:* Fatiga, anorexia, pérdida de peso, vómitos, cefalea y convulsiones Signos de hipertensión intracraneal (papiledema) *Toxicidad moderada:* Pérdida de cabello Sequedad cutánea (prurito) Efectos teratógenos en el embarazo Coloración amarillenta de la piel (↑↑↑ carotenoides)	No se recomienda consumir hígado durante el embarazo, ya que puede contener ≤ 2500 UI de vitamina A/g Nivel máximo de consumo tolerable es de 3000 μg/día Se destruye por oxidación, secamiento, temperaturas ↑↑↑, luz ultravioleta Su disponibilidad se ve favorecida en presencia de vitamina E
Vitamina D (calciferol)	Importante para la formación y el mantenimiento de los huesos y dientes Homeostasis y mantenimiento del Ca y P a nivel intestinal y renal	Síntesis endógena (exposición a la luz solar), se recomienda 10 min al día Hígado y aceite de hígado de bacalao	*Lactantes y niños:* 0-8 años: 5,0 μg/día (200 UI) VM: 9-50 años, 5 μg/día (200 UI); y 51-70 años, 10 μg/día (400 UI) > 70 años, 15 μg/día (600 UI) *Embarazo y lactancia materna:* 5 μg/día (200 UI)*	Raquitismo Craneotabes Rosario costal Laxitud de ligamentos Asimetría cefálica Cierre de fontanelas enlentecido	Hipercalcemia Síntomas: vómitos y vértigo, síntomas agudos inespecíficos Calcificaciones (nefrocalcinosis)	Nivel máximo de consumo tolerable en adultos es de 50 μg/día Estable al calor y oxidación
Vitamina E (tocoferoles y tocotrienoles)	Componente de las membranas biológicas Protege los ácidos grasos poliinsaturados de la membrana y los que se encuentran en ella de la peroxidación Efecto antioxidante *(α-tocoferol)* Participa en diversos procesos enzimáticos Desempeña un papel importante en la agregación plaquetaria	Germen de trigo, semillas de girasol y semillas de algodón Aceites vegetales como: girasol, palma, soja y maíz	Dependerá del consumo de ácidos grasos polinsaturados. Se deben ingerir 0,5 mg de RRR α-tocoferol por cada 5 g de ácidos grasos dieno *Lactantes:* 0-6 meses, 4 mg/día; y 7-12 meses, 5 mg/día*AI *Niños:* 1-3 años, 6 mg/día; y 4-8 años, 7 mg/día VM: 9-13 años, 11 mg/día *Adultos:* 15 mg/día *Embarazo:* 15 mg/día *Lactancia materna:* 14-18 años, 15 mg/día; y 19-50 años, 19 mg/día*	Malabsorción y abetalipoproteinemia Error innato del metabolismo (dificultad de incorporación de la vitamina E a las VLDL) *Manifestación clínica:* arreflexia, oftalmoplejía y ↓↓ de la sensación propioceptiva y vibratoria Prematuros: retinopatía y hemorragia intracraneal	Pueden aumentar los requerimientos de vitamina K Prolonga el tiempo de protrombina	Nivel máximo de consumo tolerable en adultos es de 1000 mg de α-tocoferol suplementario (1500 UI) Resistente al calor, oxígeno y humedad Se desintegra por álcalis y luz ultravioleta

(Continúa)

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 225-5 Vitaminas liposolubles *(cont.)*

VITAMINAS LIPOSOLUBLES	FUNCIÓN	FUENTE	REQUERIMIENTOS	CARENCIA	EXCESOS	OTROS
Vitamina K	Fundamental para la síntesis de protrombina y factores de coagulación	Vegetales verdes (espinaca, coliflor y coles de Bruselas)	*Lactantes:* 0-6 meses, 2,0 μg/día; 7-12 meses, 2,5 μg/día	Suele observarse en prematuros y lactantes	Alteración de factores de coagulación (bloqueo de los efectos anticoagulantes)	Resistente al calor, oxígeno y humedad Se destruye por luz ultravioleta y álcalis
Vitamina K_1 (filoquinona) vegetales verdes	Aproximadamente el 50% de la vitamina K lo producen las bacterias intestinales	Vísceras de animales (hígado y riñones)	*Niños:* 1-3 años, 30 μg/día; y 4-8 años, 55 μg/día	Uso continuo de antibióticos y síndrome de malabsorción	Anemia hemolítica en el recién nacido	
Vitamina K_2 (menaquinona) animales y bacterias intestinales			VM: 9-13 años, 60 μg/día; y 14-18 años, 75 μg/día VM: > 19 años, 120 μg/día y 90 μg/día *Embarazo y lactancia:* 14-18 años, 75 μg/día; y 19-50 años, 90 μg/día*	*Cuadro clínico:* hemorragias; la más peligrosa es la que ocasiona hemorragia dentro de los ventrículos cerebrales		

*Biesalski Grimm, Nutrición. Texto y Atlas. En: Vitaminas hidrosolubles. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007 p. 164-98.
M: mujer; MPE: malnutrición proteico-energética; V: varón; VM: varones y mujeres.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de México noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Dichas medidas se han mostrado eficaces en la reducción de la mortalidad ligada a las enfermedades infecciosas. La hemeralopía, la xerosis conjuntival, las manchas de Bitot y la xerosis corneal son reversibles con el tratamiento.

Exceso

El nivel máximo de consumo tolerable es de 3000 μg/día.

Toxicidad aguda

Se produce fatiga, anorexia, pérdida de peso, vómitos, cefalea y convulsiones y signos de hipertensión intracraneal (papiledema).

Toxicidad moderada

Pérdida de cabello, sequedad cutánea (prurito) y efectos teratógenos durante el embarazo. La ingesta elevada de carotenos no produce toxicidad porque se bloquea la conversión a vitamina A, pero el depósito del pigmento en exceso en la piel produce una típica coloración amarillenta.

Carotenos y prevención

Estudios epidemiológicos e incluso de intervención han puesto de manifiesto el efecto protector de la ingesta elevada de carotenos en la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, la degeneración macular y la prevención de algunos tipos de cáncer. Sin embargo, la suplementación con dosis altas de vitamina A en población de riesgo de cáncer de pulmón se ha demostrado contraproducente.

VITAMINA D

La función clásica de la vitamina D (o calciferol) en su forma activa (1-25 $[OH]_2$- D) es el mantenimiento de la homeostasis del calcio y del fosfato, actuando a través de la absorción intestinal de ambos minerales, su reabsorción en los túbulos renales distales y la regulación de la actividad osteoclástica de los huesos (fig. 225-3). Pero la vitamina D es mucho más que eso: además de considerarse la principal «hormona» del metabolismo óseo, la ubicuidad de su receptor (VDR) sustenta la importancia y variedad de sus efectos, de la envergadura de la homeostasis inmunológica, el control de la proliferación celular, la señalización de los receptores antigénicos, la función de barrera del epitelio intestinal y muchos otros. *Fuente.* Síntesis endógena y exógena (v. fig. 225-3). Se recomienda la exposición a la luz solar alrededor de unos 10 min al día. Hígado y aceite de hígado de bacalao u otros peces oceánicos, mantequilla, leche entera y derivados. Es estable al calor y a la oxidación.

Requerimientos

Véase la tabla 225-4.

Carencia

En niños produce *raquitismo* que cursa con típicas deformidades óseas craneales (craneotabes), costales (rosario costal), laxitud de ligamentos, asimetría cefálica, retraso en el cierre de fontanelas y arqueamiento de los huesos largos. En adultos la repercusión ósea del déficit de vitamina D es la *osteomalacia*. El diagnóstico de déficit se establece por las concentraciones séricas. Se considera deficiencia de vitamina D cuando los niveles plasmáticos de 25 OH D están por debajo de 20 ng/mL. Niveles entre 20 y 29 son considerados insuficientes.

Así definida, la deficiencia de vitamina D es tan importante que se considera una auténtica pandemia. Numerosísimos estudios epidemiológicos realizados en poblaciones de todas las edades y continentes (África, mucho menos estudiado) muestran la magnitud del problema, siendo los más afectados la población anciana, las embarazadas y los niños de corta edad. Sin que se haya podido establecer relación causa-efecto probada, se estima que la generalización de la ingesta de productos lácteos descremados, el uso de filtros solares, los cambios en el estilo de vida y la obesidad serían las causas más importantes de este fenómeno.

El problema se complica al existir muchos y consistentes estudios que muestran la asociación entre déficit de vitamina D y muchas de las enfermedades crónicas no transmisibles que asolan la salud en el siglo XXI no sólo desde el punto de vista de la relación epidemiológica, sino con plausabilidad biológica y datos de experimentación básica que corroboran los mecanismos de acción subyacentes a la asociación. Mucho más allá de su importante papel en el sistema

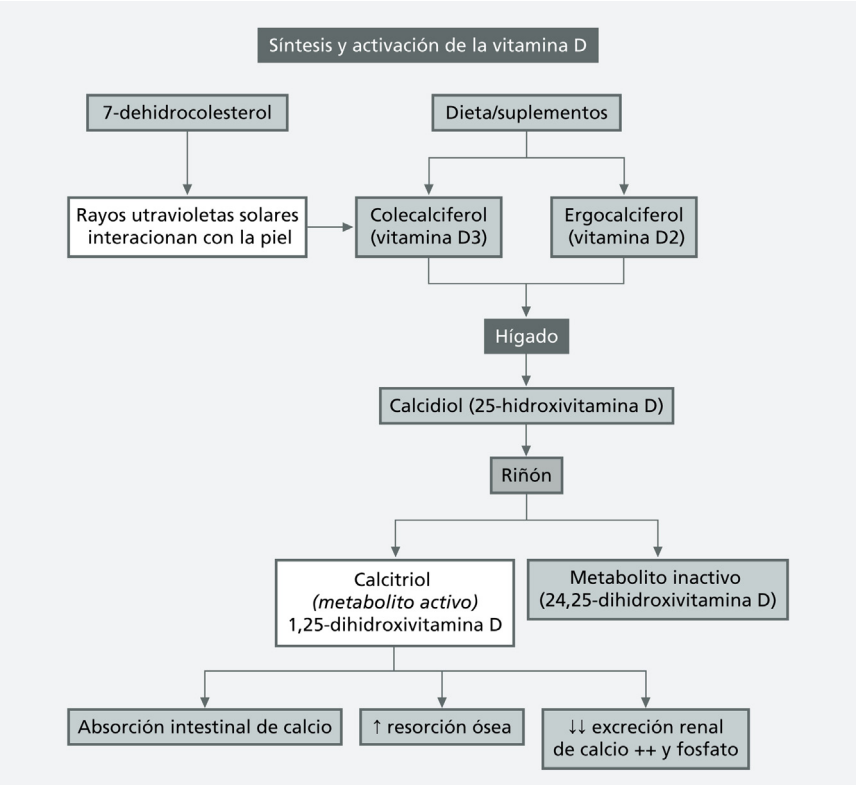


Figura 225-3 Síntesis y activación metabólica de la vitamina D y su papel en la homeostasis del calcio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

musculoesquelético, se ha establecido correlación de concentraciones bajas de vitamina D con todos los factores de riesgo cardiovascular, así como eventos clínicos arterioscleróticos y la evolución de los mismos, con la DM de tipo 2 y numerosos fenómenos de inflamación de bajo grado y sus consecuencias tisulares, endoteliales y metabólicas. Asimismo, se ha relacionado el déficit de vitamina D con enfermedades neurológicas degenerativas y con los procesos subyacentes al envejecimiento celular.

Son ya muchos los estudios de intervención con suplementación de vitamina D culminados actualmente en numerosas poblaciones afectas de algunas de las enfermedades descritas o en poblaciones de riesgo de desarrollarlas. Pero aunque la mayoría ofrecen marcadores y resultados positivos intermedios, la verdadera eficacia de la suplementación no ha sido probada.

Por ello, así como las dosis de tratamiento de la enfermedad carencial están bien establecidas en dosis y tiempo, no quedan del todo claros la dosis, el modo de administración y el tiempo de la misma para obtener algunos de los beneficios anteriormente descritos, existiendo aún cierta controversia en la actualidad. A pesar de un número ingente de datos, todavía existe debate acerca de si realmente la deficiencia de vitamina D tiene protagonismo, o los resultados están sesgados por factores de confusión como el estado de salud.

Exceso

El máximo de consumo tolerable en adultos es de 50 μg/día. Las manifestaciones pueden ser las propias de la hipercalcemia aguda o crónica (v. Hiperparatiroidismo, en cap. 232).

VITAMINA E

Comprende al menos ocho formas isoméricas, de entre las que el α-tocoferol es el compuesto con más actividad vitamina E, y suele estar presente en los alimentos asociados a otros tocoferoles de menor actividad: γ, δ. Es un potente antioxidante que protege a los ácidos grasos poliinsaturados de la membrana celular de la peroxidación, participa en diversos procesos enzimáticos y desempeña un papel importante en la agregación plaquetaria y en numerosos pasos de la protección antiaterogénica. Está implicada también en la biosíntesis de eicosanoides y posee acción antihemolítica.

Fuente y requerimientos

Para unificar la diferente actividad de los tocoferoles, los requerimientos se expresan como equivalentes (o RRR) de *α-tocoferol* (v. tabla 225-4). Las necesidades de esta vitamina dependen del consumo de ácidos grasos poliinsaturados. Se debe ingerir 0,5 mg de RRR α-tocoferol por cada 5 g de ácidos grasos.

Carencia

La deficiencia aislada de vitamina E es muy rara. Se puede observar en pacientes que presentan malabsorción grave y prolongada (enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, atresia de las vías biliares, abetalipoproteinemia). Puede manifestarse por arreflexia, oftalmoplejía y disminución de la sensación propioceptiva y vibratoria debido a la afección de la columna posterior y el tracto espinocerebeloso. En los niños prematuros puede manifestarse por retinopatía y hemorragia intracraneal. El déficit de vitamina E con ataxia es una enfermedad neurodegenerativa que pertenece a las ataxias cerebelosas hereditarias. Se caracteriza principalmente por una ataxia espinocerebelosa progresiva, pérdida de propiocepción, arreflexia, y se asocia con un marcado déficit de vitamina E. Está causada por mutaciones en el gen que codifica para la proteína transferidora de α-tocoferol. El diagnóstico consiste en determinar las concentraciones séricas de vitamina E con respecto a las concentraciones séricas de lípidos (< 0,8 mg de α-tocoferol/g de lípidos totales). Niveles normales séricos están entre 0,7 y 1,6 mg/dL. Se considera deficiencia por debajo de 0,5 mg/dL.

El tratamiento consiste en la administración de 60-75 UI/día de α-tocoferol p.o. En la fibrosis quística y abetalipoproteinemia y en la ataxia hereditaria se utilizan dosis más elevadas.

Exceso

Véase la tabla 225-5.

Vitamina E y prevención

Estudios observacionales transversales y de cohortes apoyan el papel protector de la vitamina E y otros antioxidantes vitamínicos sobre varias enfermedades degenerativas, incluyendo la enfermedad cardiovascular, y algunos tipos de cáncer. Sin embargo, los resultados de varios estudios de intervención han sido discordantes.

VITAMINA K

Existe en dos formas naturales: como vitamina K_1 (filoquinona) en los vegetales verdes, que es absorbida con la fracción lipídica de la dieta (requiere de la acción de las sales biliares) en el intestino proximal, y como menaquinona o vitamina K_2, sintetizada por las bacterias intestinales presentes en el intestino distal y colon, aunque la tasa de absorción de esta última es menor, ya que la concentración de sales biliares es baja. Resistente al calor, oxígeno y humedad. Se destruye por la luz ultravioleta y álcalis.

La primera función conocida de la vitamina K fue en relación con la coagulación. Interviene como cofactor de algunas enzimas catabolizadoras de importantes proteínas implicadas como la protrombina y otras. Por ello, los anticoagulantes orales «clásicos» son antagonistas de la vitamina K, como la warfarina. Por este motivo, la vitamina K se utiliza como tratamiento del exceso de anticoagulación oral. Las últimas décadas se han conocido otras funciones de esta vitamina, como su papel en la síntesis de osteocalcina y otras proteínas de la matriz celular cuyas funciones más allá del hueso se relacionan con la secreción de insulina y adipocinas.

Fuente

Véase la tabla 225-5.

Carencia

La deficiencia en el aporte de vitamina K es rara en los países desarrollados. El recién nacido (especialmente prematuro) presenta un mayor riesgo de déficit debido a que sus reservas vitamínicas son limitadas, la concentración de esta vitamina en leche materna es baja y la producción bacteriana es escasa. La deficiencia puede originarse también por el uso continuado de antibióticos que destruye la flora intestinal y por un síndrome de malabsorción. El diagnóstico se realiza a través de la prolongación del tiempo de protrombina.

Las dosis habituales para el tratamiento de la hipoprotrombinemia inducida por anticoagulantes son de 2,5 a 10 mg de fitomenadiona p.o. o i.v. lenta. En síndromes de malabsorción o en nutrición parenteral de larga duración se utilizan dosis de 1-2 mg/día de vitamina K p.o. o de 1-2 mg/semana por vía parenteral.

VITAMINA C

Función

La vitamina C (ácido ascórbico) tiene importantes funciones: a) participa en las reacciones de oxidorreducción y en la transferencia de hidrógeno (es un potente agente reductor); b) interviene en la formación de colágeno intracelular; c) es un precursor del oxalato; d) participa en la conversión de ácido fólico en folínico; e) es necesaria para la síntesis de hormonas esteroideas a partir del colesterol; f) favorece la absorción del hierro hemo por el tracto gastrointestinal; g) contribuye al catabolismo de la fenilalanina; h) es importante para la función inmunitaria y la cicatrización; i) es un potente antioxidante, y j) participa en los sistemas enzimáticos de detoxificación. La vitamina C se absorbe rápidamente en el intestino delgado proximal. Cuando los tejidos se encuentran saturados, el exceso de vitamina se excreta por la orina en forma de ácido ascórbico y sus metabolitos.

Fuente y requerimientos

Véase la tabla 225-5.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Carencia

La mayoría de las manifestaciones clínicas del déficit de vitamina C son secundarias al defecto de formación de colágeno. En adultos puede producir malestar, letargia, dolor articular, anemia, predisposición a la infección y dificultad en la cicatrización. El *escorbuto* o estado avanzado de la enfermedad se produce tras varios meses de una dieta deficiente y se caracteriza por la aparición de hemorragias perifoliculares, púrpura y equimosis de las extremidades, hemorragias musculares y articulares y pérdida de los dientes. En estados muy avanzados puede haber ictericia, edema, fiebre, convulsiones y muerte. En el niño se manifiesta por retraso de crecimiento, fiebre, irritabilidad, náuseas, vómitos, dolor óseo por hemorragia del periostio y deformaciones del esternón.

En los países desarrollados, la hipovitaminosis C es muy rara. Se consideran grupos vulnerables y, por tanto, en riesgo de déficit de vitamina C los ancianos con limitaciones en la ingesta, los niños durante el segundo semestre de vida alimentados con leche de vaca no suplementada, individuos que ingieren dietas macrobióticas o irracionales y los alcohólicos.

El diagnóstico de deficiencia se realiza por presunción clínica y confirmación bioquímica. Concentraciones séricas inferiores a 11,4 μmol/L se consideran indicativas de deficiencia.

El tratamiento con dosis fraccionadas de 250 mg/día de ácido ascórbico mejora la clínica en pocos días. Aunque importantes estudios epidemiológicos muestran correlaciones inversas entre consumo de vitamina C y la enfermedad cardiovascular, la incidencia de infecciones, patología respiratoria e incluso algunos tipos de cáncer, la mayoría de las revisiones sistemáticas concluyen que no existe evidencia del beneficio de los suplementos para la prevención primaria o secundaria de ninguna enfermedad. *Exceso.* La dosis máxima tolerable para un adulto es de 2 g/día. La toxicidad de la vitamina C a grandes dosis es escasa, pero su ingesta continuada en megadosis puede producir diarrea, crisis de drepanocitosis y litiasis renal.

VITAMINA B_1

Función

La vitamina B_1 o tiamina desempeña un importante papel en el metabolismo de los macronutrientes, especialmente de hidratos de carbono (reacciones de descarboxilación). Cofactor de la transcetolasa, enzima necesaria en el ciclo de las pentosas, y en la síntesis de la acetilcolina.

Fuente y requerimientos

Véase la tabla 225-5.

Carencia

El cuadro carencial clásico producido por una deficiencia grave es el beriberi. Se caracteriza por anorexia, retraso de crecimiento y pérdida de peso. Posteriormente pueden aparecer manifestaciones neurológicas, cardíacas y cerebrales. Según las manifestaciones clínicas, la enfermedad puede dividirse en: a) *beriberi seco,* con síntomas predominantemente neuromusculares, como dolor, disminución de la sensibilidad y parestesias en las piernas y, a veces, en los brazos; b) *beriberi húmedo,* con predominio de síntomas neuromusculares, edemas, anorexia, malestar y debilidad, y c) *beriberi cardíaco,* en ocasiones confundible con el hipertiroidismo, caracterizado por cardiomegalia, taquicardia sinusal, edemas periféricos por insuficiencia cardíaca y retención de agua y sodio que responde rápidamente a la administración de tiamina.

Las situaciones que favorecen la aparición de una deficiencia son: a) aporte insuficiente debido a la ingesta de dietas basadas en arroz; b) el alcoholismo, debido al déficit de su ingesta, a una disminución del almacenamiento hepático y a reducción del transporte y absorción intestinales; c) inicio de la recuperación nutricional mediante alimentación artificial rica en hidratos de carbono; d) recuperación nutricional del paciente alcohólico o gravemente desnutrido; e) ciertas enfermedades crónicas, como la DM o el cáncer; f) hemodiálisis o diálisis peritoneal, y g) síndrome de malabsorción.

La deficiencia aguda o la reagudización de un déficit crónico se manifiesta con un cuadro clínico consistente en alteraciones mentales, debilidad muscular, nistagmo horizontal y oftalmoplejía, conocido como *síndrome de Wernicke-Korsakoff,* que se presenta a menudo en el paciente alcohólico o desnutrido especialmente si se administra glucosa i.v. que incrementa agudamente las necesidades de la vitamina.

La mejor prueba diagnóstica consiste en medir la actividad de la transcetolasa eritrocitaria antes y después de la adición de tiamindifosfato *in vitro.* El aumento de la actividad de esta enzima sugiere la deficiencia en tiamina. Otra prueba válida de diagnóstico consiste en observar la evolución de las manifestaciones clínicas después de la suplementación.

El tratamiento en las deficiencias moderadas se realiza con dosis fraccionadas de 10 a 25 mg/día de tiamina p.o., i.m. o i.v. durante 1 semana. La mayoría de los síntomas de carencia mejora en las primeras 48 h. Al término de 1 semana deben administrarse 5-10 mg/día p.o. En los déficits graves y en el síndrome de Wernicke-Korsakoff deben aportarse inicialmente dosis de 100 mg por vía i.m. o i.v. continuando con 50-100 mg/día hasta que pueda iniciarse la administración oral.

Exceso

No se ha descrito hasta el momento en el ser humano.

VITAMINA B_2

Función

La vitamina B_2 o riboflavina forma parte de las coenzimas (FAD y FMN). Estas coenzimas son esenciales para: a) el sistema enzimático respiratorio, b) la degradación oxidativa de los ácidos grasos de cadena corta, c) el transporte de oxígeno a los tejidos, d) la oxidación y conversión de aminoácidos en α-cetoácidos, e) la oxidación de las purinas, y f) el mantenimiento del epitelio y las mucosas.

Fuente y requerimientos

Véase la tabla 225-5.

Carencia

La deficiencia de vitamina B_2 pura es rara. Puede observarse en el alcoholismo crónico, malabsorción, hipotiroidismo o como consecuencia del uso crónico de algunos fármacos, como clorpromacina, amitriptilina y ciertos anticancerígenos. También en la β-talasemia y como consecuencia de la fototerapia en el neonato con hiperbilirrubinemia. Las manifestaciones clínicas son a menudo inespecíficas y asociadas a manifestaciones de otras carencias vitamínicas del grupo B. El signo más característico es la estomatitis angular. En estadios más avanzados pueden aparecer glositis, lengua depapilada y magenta, vascularización corneal, anemia, reticulopenia, retraso mental y dermatitis seborreica, que afecta en especial al área genital, la región nasolabial y las orejas.

La determinación de la actividad de la enzima glutatión reductasa intraeritrocitaria antes y después de la incubación *in vitro* con FAD es la prueba funcional más utilizada para el diagnóstico. El déficit clínico se trata con 5-30 mg/día de riboflavina en dosis fraccionadas p.o. La administración i.v. se reserva para el paciente con problemas intestinales que dificultan el uso de la vía oral.

NIACINA

Es conocida también como *vitamina B_3. Niacina* es el término utilizado para designar el ácido nicotínico, la niacinamida o nicotinamida y otras sustancias derivadas.

Función

Es el componente esencial de las coenzimas NAD y NADP, que intervienen en reacciones de oxidorreducción relacionadas con la glucólisis anaerobia, metabolismo lipídico y proteico y respiración celular. Se sintetiza a partir del aminoácido triptófano (60 mg de triptófano equivalen a 1 mg de niacina). Estable al calor, luz, oxidación y álcalis.

Fuente

La niacina es abundante en carnes, hígado y otras vísceras, huevo y cereales integrales o enriquecidos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Requerimientos

Véase la tabla 225-5.

Carencia

En su fase inicial la deficiencia de niacina se presenta como síntomas inespecíficos: insomnio, pérdida de apetito o cansancio. En estadios avanzados se presenta la enfermedad carencial llamada *pelagra* que produce afectación de la piel y las mucosas: glositis, estomatitis, lengua dolorosa, dermatitis bilateral de las zonas expuestas al sol; diarrea rebelde por atrofia de las microvellosidades intestinales y alteraciones neuropsiquiátricas, con irritabilidad, dificultad para concentrarse, confusión, desorientación, alucinaciones y demencia (la clásica tríada tres D: *diarrea, dermatitis y demencia*).

Se han observado deficiencias clínicas en diferentes situaciones: a) en ciertas poblaciones alimentadas con dietas basadas en maíz; b) en alcohólicos crónicos que desarrollan un déficit de absorción y metabolismo de la vitamina; c) en pacientes con errores innatos del metabolismo de los aminoácidos debido a la deficiencia del transporte intestinal y renal del triptófano; d) en pacientes con desnutrición grave y otras deficiencias vitamínicas; e) en el síndrome carcinoide debido a un aumento del metabolismo del triptófano, y f) en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal.

La mayoría de las veces el diagnóstico se realiza por presunción clínica y la determinación de la excreción de metabolitos en orina. Dosis de 10-30 mg/día son suficientes para corregir la deficiencia en pocos días. En el caso de errores innatos del metabolismo de los aminoácidos y en el síndrome carcinoide se recomienda la administración de 50-200 mg/día de nicotinamida. Para el tratamiento de la pelagra se recomiendan dosis de 300-500 mg/día repartidas en 3 tomas durante 5 días. La niacina se utiliza como hipolipemiante en algunos casos.

■ ÁCIDO PANTOTÉNICO

Función

Fue aislado por Williams en 1939 y forma parte de la estructura de la coenzima A, que interviene de forma crucial en el ciclo de Krebs.

Fuente, requerimientos y carencia

Véase la tabla 225-5.

■ VITAMINA B_6

El término *vitamina* B_6 engloba dos estructuras químicas distintas: la piridoxina, que se encuentra preferentemente en alimentos vegetales, y los fosfatos de piridoxal y piridoxamina, presentes sobre todo en tejidos animales.

Función

Esencial como coenzima en el metabolismo de los aminoácidos: procesos de transaminación, descarboxilación y transulfuración. Es necesaria para la conversión de triptófano a niacina. También interviene en la formación de melanina, en la glucogenólisis, la formación de porfirinas, el metabolismo de los ácidos grasos insaturados, la síntesis de anticuerpos y muchos otros procesos metabólicos. Es estable al calor, luz y oxidación.

Fuente

Las fuentes alimentarias más importantes son las carnes, el hígado y otras vísceras, pescado, legumbres, frutos secos y levaduras. También se encuentra en cereales integrales o enriquecidos.

Requerimientos

Véase la tabla 225-5.

Carencia

Como ocurre con otras vitaminas del grupo B, la carencia aislada de piridoxina es rara. Se asocia frecuentemente a la toma prolongada de antagonistas de la vitamina B_6, como la isoniazida, la cicloserina y la penicilamina. La toma de alcohol, el uso de contraceptivos orales y la L-DOPA también pueden desencadenarla. Se manifiesta por debilidad, dermatitis seborreica, glositis, queilosis, estomatitis angular, anemia microcítica e hipocrómica, vómitos, neuropatía periférica, irritabilidad, depresión y convulsiones.

Se han descrito diferentes síndromes dependientes de la piridoxina. Cabe destacar la anemia no ferropénica, microcítica o hipocrómica, que mejora rápidamente tras la administración de vitamina B_6, la homocistinuria y otros errores congénitos del metabolismo. El diagnóstico se establece: a) por la observación de la corrección de los signos clínicos tras la administración de la vitamina; b) por el estudio de metabolitos del triptófano mediante una prueba de sobrecarga con triptófano; c) Por los niveles urinarios de ácido 4-piridóxico. Este compuesto es el más importante metabolito inactivo urinario resultado del metabolismo de la piridoxina. Sus niveles normales son 128-680 nmol/nmol de creatinina, y d) por la determinación de la actividad de la glutamil-transpeptidasa antes y después de añadir fosfato de piridoxal. Esta última prueba es la más aceptada en la actualidad como indicativa de deficiencia.

Dosis de 2,5 a 10 mg/día corrigen la deficiencia dietética. Durante la gestación, o si se utilizan contraceptivos orales o isoniazida, son suficientes 25-30 mg/día de piridoxina p.o., y si se emplea penicilamina 100 mg/día. Los síndromes vitamina-dependientes requieren cantidades muy superiores (200-500 mg/día).

Exceso

Neuropatías periféricas: ataxia por administraciones prolongadas (> 500 mg/día).

■ BIOTINA

Se conoce también como *vitamina* B_8. Su función, fuentes, requerimientos y exceso se muestran en la tabla 225-5.

Carencia

Es muy rara. Prácticamente sólo se observa tras la ingesta excesiva de huevos crudos por la presencia en la clara de avidina, una proteína que tiene gran afinidad por la biotina e impide su absorción. Los síntomas son acidosis metabólica, alteraciones gástricas, hipotonía, alopecia, dermatitis y queilosis.

■ ÁCIDO FÓLICO Y VITAMINA B_{12}

Se exponen ampliamente en el capítulo 197, Enfermedades del sistema leucocitario (v. también tabla 225-5).

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS OLIGOELEMENTOS

La carencia más común de micronutrientes en el mundo es la anemia ferropénica. En la tabla 225-6 se resumen los requerimientos de hierro, cobre, cinc y selenio, los síntomas de su deficiencia y la ingesta máxima recomendada. Existen ciertas enfermedades congénitas que afectan al metabolismo, absorción o transporte de algún o algunos oligoelementos. Las anomalías congénitas que afectan a la absorción, metabolismo, transporte del hierro o formación del «heme» exceden el propósito de este capítulo. En relación con el cobre, existen dos errores congénitos del metabolismo. La *enfermedad de Wilson,* o *«degeneración hepatolenticular»,* es debida a mutaciones en el gen *ATP7B,* que codifica para una proteína transportadora, esencial para movilizar el cobre del hígado a la bilis. Se caracteriza por acúmulo de cobre en hígado y posteriormente en otros órganos como el cerebro, los riñones y la córnea. Se trata con quelantes del cobre. La *enfermedad de Menkes,* que está ligada al cromosoma X, es debida a mutaciones en el gen *ATP7A,* que codifica para una proteína responsable del transporte del cobre al exterior de la célula, por lo que el cuadro clínico se caracteriza por deficiencia de cobre, neurodegeneración progresiva y muerte. El tratamiento con cobre unido a histidina puede mejorar algo su sintomatología.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 225-6 Oligoelementos

MINERALES	FUNCIÓN	FUENTE	REQUERIMIENTOS	CARENCIA	EXCESOS	OTROS
Cinc	Síntesis de proteínas y ácidos nucleicos En el sistema inmunitario su función es actuar como cofactor de la hormona tímica (timulina) Antioxidante	Ostras, gérmenes de cereales, hígado de ternera y nueces Frutas y verduras contienen muy pocas cantidades de cinc	*Lactantes:* 0-6 meses, 2 mg/día; y 7-12 meses, 3 mg/día *Niños:* 1-3 años, 3 mg/día; y 4-8 años, 5 mg/día VM: 9-13 años, 8 mg/día VM: 14-18 años, 11 mg/día y 9 mg/día M > 18 años, 11 mg/día; y H, 8 mg/día *Embarazada:* 14-18 años, 13 mg/día y > 18 años, 11 mg/día *Lactancia materna:* 14-18 años, 14 mg/día y > 18 años, 12 mg/día*	Retraso en el crecimiento, pérdida del gusto y olfato, caída del cabello, lesiones cutáneas, cambios psicológicos, ↑↑ de infecciones y trastornos en la cicatrización de las heridas NP, enfermedades intestinales (malabsorción y fístulas)	Su toxicidad es escasa Dosis muy ↑↑ de Zn interactúan con el Cu; ello se emplea con fines terapéuticos en la enfermedad de Wilson	Nivel máximo de consumo tolerable en adultos es de 40 mg/día*
Cobre	Es cofactor de múltiples oxidasas y transporte de electrones Necesario para el mantenimiento del colágeno, elastina y SNC Síntesis de Hb	Vísceras y crustáceos son una excelente fuente Cereales integrales, frutas y verduras	*Lactantes:* 0-6 meses, 200 μg/día; y 7-12 meses, 220 μg/día *Niños:* 1-3 años, 340 μg/día; y 4-8 años, 440 μg/día VM: 9-13 años, 700 μg/día 14-18 años, 890 μg/día VM > 19 años, 900 μg/día *Embarazada:* 14-50 años, 1000 μg/día *Lactancia materna:* 1300 μg/día*	Niños desnutridos, NP a largo plazo y enfermedad con hipocupremia por déficit de ceruloplasmina o trastornos del metabolismo del Cu Anemia microcítica hipocrómica, neutropenia y desmineralización ósea Alteraciones neurológicas en fase avanzada	Su toxicidad es muy baja y suele ocurrir de forma accidental Anemia hemolítica, diarrea, fotofobia, hipertonía muscular e insuficiencia renal y hepática	Nivel máximo de consumo tolerado en adultos de 10 mg/día*
Selenio	Forma parte de diversas metaloenzimas (glutatión- peroxidasa) Antioxidante Importante para la síntesis de prostaciclina	Mariscos, vísceras (riñón, hígado) y carnes Su contenido en los vegetales depende del contenido de Se en el suelo de cultivo	*Lactantes:* 0-6 meses, 15 μg/día; y 7-12 meses, 20 μg/día *Niños:* 1-3 años, 20 μg/día; y 4-8 años, 30 μg/día VM: 9-13 años, 40 μg/día VM > 14 años, 55 μg/día *Embarazada:* 14-50 años, 60 μg/día *Lactancia materna:* 70 μg/día*	Enfermedad de Keshan (vista en China), miocardiopatía dilatada Pacientes con NP	Un consumo > 1 mg/día «selenosis» Pérdida de cabello, trastorno gastrointestinales, depresión, sabor metálico, prurito, irritabilidad y sudoración por del dimetilseleniuro	

(Continúa)

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 225-6 Oligoelementos *(cont.)*

MINERALES	FUNCIÓN	FUENTE	REQUERIMIENTOS	CARENCIA	EXCESOS	OTROS
Hierro	Transporte y almacenamiento del oxígeno Transporte de electrones, oxidación enzimática y reacciones reductoras	Hierro hemínico de origen animal se absorbe de un 20% a 30% Fuentes: carnes, en especial rojas Hierro no hemínico en vegetales, se absorbe un 3%-8% En hortalizas de hojas verdes (acelgas, coles) También en legumbres y yema de huevo, que poseen hierro no hemínico	*Lactantes:* 0-6 meses, 0,27 mg/día; y 7-12 meses, 11 mg/día *Niños:* 1-3 años, 7 mg/día; y de 4-8 años, 10 mg/día VM: 9-13 años, 8 mg/día V: 14-18 años, 11 mg/día M: 14-18 años, 15 mg/día M *premenopáusicas:* 18 mg/día V y M *posmenopáusicas* > 19 años, 8 mg/día *Embarazo:* 14-50 años, 27 mg/día *Lactancia materna:* 14-18 años, 10 mg/día; y 19-50 años, 9 mg/día*	Anemia hipocrómica (anemia ferropénica) Síntomas clínicos: cefalea, vértigo, cansancio, irritabilidad, insomnio, palidez en la piel, modificaciones de la mucosa oral y esofágica	Toxicidad aguda en niños menores de 6 años (diarrea vómitos, dolor abdominal) En adultos, complicaciones gastrointestinales Personas con hemocromatosis pueden desarrollar una sobrecarga de hierro	Nivel máximo consumo tolerable en adultos es de 45 mg/día

*Biesalski Grimm. Nutrición. Texto y Atlas. En: Minerales y oligoelementos. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 244-50.
VM: varones y mujeres.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

El cinc es cofactor de más de 100 enzimas y, como tal, está involucrado en la mayoría de las vías metabólicas. La deficiencia congénita más conocida es la acrodermatitis enteropática, debida a mutaciones en el gen *SLC39A4,* que codifica la mayoría de los transportadores intestinales del cinc. Los síntomas, que comienzan en la infancia, incluyen dermatitis, diarrea, infecciones y retraso en el crecimiento. El tratamiento con cinc es muy efectivo. Existe un trastorno caracterizado por hipercinquemia e hipercalprotectinemia, caracterizado por concentraciones séricas de esta última sustancia extremadamente elevadas, lo que produce un cuadro clínico de tipo inflamatorio incontrolado. También existe una hipercinquemia de transmisión autosómica dominante con muchísimas menos consecuencias clínicas.

DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL

INTRODUCCIÓN

El objetivo de la valoración/diagnóstico nutricional es la identificación de los pacientes desnutridos, con riesgo de desnutrición o con déficits nutricionales específicos (cribado y diagnóstico), y/o el seguimiento de la adecuación de una terapia nutricional instaurada. No es una técnica sencilla, pues no existe un solo parámetro con la suficiente sensibilidad y especificidad y con puntos de corte nítidos. El peso ha sido y es un parámetro de gran valor y, de hecho, la pérdida de peso involuntaria en ancianos es predictiva de mortalidad. No obstante, una medida tan simple en apariencia es muy complicada de obtener en algunos casos de pacientes encamados, con deterioro del estado general y sin familiares directos. Además, los parámetros antropométricos: peso, pliegues o circunferencias, pueden subestimar la presencia de malnutrición proteica tan frecuente en la desnutrición asociada a inflamación o enfermedad crónica. Así, adquieren importancia las concentraciones séricas de albúmina y prealbúmina, pero ambas tienen falsos positivos y negativos en los enfermos crónicos reagudizados o en aquellos con una enfermedad aguda grave. Por ello, los métodos utilizados actualmente para la valoración nutricional son multiparamétricos, tanto más cuanto se ha puesto en evidencia que algunos datos subjetivos, clínicos o funcionales detectan mucho mejor la desnutrición existente o probable en determinados grupos de pacientes.

A pesar de la complejidad, el clínico puede, de manera sencilla, aplicar uno o varios de los parámetros que componen la valoración: medidas antropométricas, historia clínica y/o dietética o parámetros bioquímicos para decidir si hay desnutrición o riesgo de ella, y aplicar el tratamiento correspondiente. El contexto marca la utilización de una combinación diferente de datos para la valoración nutricional. En un *contexto poblacional* para la valoración nutricional se utilizan técnicas antropométricas sencillas (peso, IMC, percentil de peso o peso para talla en niños, perímetro braquial y/o circunferencia muscular del brazo), y las actuaciones clínicas en catástrofes o actuaciones poblacionales suelen basarse en medidas antropométricas como el perímetro braquial. En las sociedades desarrolladas, la desnutrición se asocia a la prevalencia de enfermedades crónicas, la edad avanzada o simplemente la mala alimentación. De hecho en poblaciones de alta renta per cápita puede coexistir obesidad y desnutrición. El riesgo nutricional y la desnutrición en esos casos conllevan un peor pronóstico vital y suponen en ciertos colectivos un punto de inflexión de fragilidad biológica que se asocia a mayor morbimortalidad. Su presencia se valora con test de cribado específicos validados para la población a la que se estudia (p. ej., población anciana, mujeres gestantes, colectivos de enfermos crónicos), y si el resultado lo aconseja, una combinación de datos de salud general, antropométricos y bioquímicos para realizar un diagnóstico del estado nutricional más completo y poder valorar la evolución del mismo.

En el *contexto hospitalario,* la desnutrición suele estar infravalorada y supone un aumento de la morbimortalidad y del gasto sanitario. La identificación de estos pacientes permite una intervención nutricional precoz que puede modificar la evolución, con el consiguiente beneficio sanitario y económico. En el caso del paciente de mayor edad el riesgo de desnutrición es aún mayor, ya que, como el lactante, su organismo tiene menos reservas y controles homeostáticos imperfectos o debilitados. Por tanto, su vulnerabilidad a la subalimentación o desnutrición, especialmente si sobreviene de forma aguda, es muy grande.

A continuación se describen los datos y parámetros que componen una valoración nutricional. En la tabla 225-7 se esquematiza su utilización en diferentes contextos.

ANAMNESIS, EXPLORACIÓN Y ANTROPOMETRÍA

La historia clínica nutricional debe focalizarse en los cambios en la dieta y en el peso corporal, aspectos socioeconómicos, hábitos tóxicos, medicaciones intercurrentes y síntomas que pueden influir en el estado nutricional en el contexto del proceso que presente el paciente. La exploración física se debe dirigir a detectar pérdida de *masa grasa y muscular,* sobre todo en glúteos, musculatura intercostal, tríceps y cuádriceps. Asimismo se detectará la presencia de edemas y alteraciones cutáneo-mucosas que puedan ser reflejo de una situación de MPE. La palpación abdominal permitirá descartar visceromegalias y evaluar la presencia de ascitis.

Peso y talla

El peso corporal es un parámetro antropométrico muy útil para valorar la situación nutricional del individuo, aunque puede estar falseado por la presencia de edemas o ascitis. Además del *peso real,* debe registrase el *peso habitual* (para determinar el porcentaje de peso perdido). Se considera que una *pérdida de peso involuntaria de un 5% del peso previo en 1 mes o un 10% de pérdida en 3 meses* es muy sugestiva de desnutrición y se asocia a un riesgo elevado de complicaciones. La talla permite la valoración del IMC. La determinación de la talla presenta dificultades en los ancianos y los pacientes encamados; por este motivo se han desarrollado métodos que estiman la talla real sobre la base de la longitud de rodilla-talón, mediante ecuaciones matemáticas:

Tabla 225-7 Herramientas para la valoración nutricional según el contexto

CONTEXTO	ANTROPOMETRÍA	BIOQUÍMICA	CRIBADO (TEST GENERALES Y/O ESPECÍFICOS)	DIAGNÓSTICO FUNCIONAL (HISTORIA CLÍNICA)
	Peso, IMC, PB	Proteínas de vida media corta		
Poblacional	X	+/−	−	−
Extrahospitalario	X	X	X	−
Hospitalario	X	X	X	X
Puntos de corte de diagnóstico	Pérdida de peso > 5% IMC ≤ 18,5 CB < 70%	Albúmina ≤ 3 Prealbúmina ≤ 19 PBR ≤ 2,5	Según test empleado	Valoración subjetiva global (v. tabla 225-9)

IMC: índice de masa corporal; PB: perímetro braquial; PBR: proteína ligada al retinol.

SECCIÓN XV

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

- Para varones:

$$64{,}19 - (0{,}04 \times \text{edad}) + [2{,}02 \times \text{longitud rodilla} - \text{talón (cm)}]$$

- Para mujeres:

$$84{,}88 - (0{,}24 \times \text{edad}) + [1{,}83 \times \text{longitud rodilla} - \text{talón (cm)}]$$

Estos índices tienen gran correlación con la talla verdadera ($r = 0{,}93$), pero no están validados para la población española.

Índice de masa corporal

Es un índice de «corpulencia», al que se le aplican puntos de corte. Se calcula mediante la fórmula: *IMC = peso (kg)/talla (m)*^{2}. Permite diagnosticar con mucha probabilidad una situación de desnutrición si el paciente presenta un IMC menor de 18,5 kg/m^2. Se considera delgadez o desnutrición leve con IMC entre 17 y 18,5; desnutrición moderada entre 16-16,9 kg/m^2, y desnutrición grave por debajo de 16 kg/m^2. En niños no existe punto de corte de IMC para valorar la desnutrición, ya que este es variable en función de la edad y el sexo. Por eso se utilizan los *índices peso/talla* (OMS, 1997, de Onis, 2009), o los *percentiles de IMC* para edad y sexo. Un percentil inferior al 15 indica delgadez y por debajo del percentil 5 o 10, desnutrición.

Pliegues cutáneos, perímetro braquial y circunferencia muscular del brazo

Los *pliegues cutáneos* valoran de forma grosera la cantidad de grasa corporal. El más utilizado es el *pliegue tricipital* (PT). Su análisis se basa en asumir que el 50% del tejido adiposo del organismo se sitúa en el tejido subcutáneo. Su medición está dificultada por la presencia de edemas. La variabilidad de la medición entre diferentes observadores y la escasa definición de estándares de normalidad limitan su utilidad. El conocimiento de ciertos perímetros corporales puede servir para estimar la masa muscular del individuo; el más utilizado es el *perímetro braquial (CB).* Al igual que el PT, su medición debe compararse con tablas de percentiles de normalidad. La *circunferencia muscular del brazo (CMB)* es el indicador más sensible de la reserva proteica corporal. Se calcula a partir del PT y el perímetro braquial: *CMB = CB (cm) − PT (cm) × 3,14.* Para cualquiera de las tres determinaciones se asume que valores menores al percentil 10 de los estándares de la población de referencia según edad y sexo implican desnutrición grave, entre 10 y 25 suponen desnutrición moderada y entre 25 y 50 desnutrición leve.

Aunque ninguna de estas medidas antropométricas es superior a la valoración clínica, conviene subrayar que estos sencillos parámetros que evalúan directa o indirectamente el estado de la masa muscular estructural del organismo (reserva proteica) tienen gran importancia. De hecho, en los últimos años se ha dado una relevancia progresiva a la medición antropométrica muscular y su funcionalidad, ya que la pérdida de *masa magra* (la llamada *sarcopenia*) está asociada a mayor fragilidad biológica y riesgo de desnutrición y enfermedad en ciertos colectivos, así como a morbimortalidad en pacientes hospitalizados.

MARCADORES BIOQUÍMICOS

De todos los parámetros bioquímicos el más utilizado es la *albúmina plasmática,* proteína de síntesis hepática y vida media relativamente larga. La concentración sérica de albúmina es el resultado de su síntesis hepática, degradación y distribución, así como del estado de hidratación. Su vida media es de 20 días. La síntesis de albúmina disminuye debido a desnutrición y otras causas no nutricionales como una intervención quirúrgica, traumatismo, infección, radiación, enfermedad hepática, administración de coloides y exceso de producción de gammaglobulinas endógenas. La albúmina sérica como indicador nutricional presenta limitaciones, ya que puede ser normal en pacientes con desnutrición crónica y, por otra parte, pacientes con un estrés agudo pueden desarrollar una hipoalbuminemia aguda y grave sin desnutrición, por la respuesta inflamatoria y hormonal sistémica, lo que disminuye su síntesis, aumenta su degradación e incrementa la permeabilidad capilar, con la consiguiente redistribución de la albúmina hacia el espacio intersticial. No obstante, a pesar de sus limitaciones, es un buen factor pronóstico de morbimortalidad en pacientes hospitalizados. Para monitorizar cambios a corto plazo es más útil la *prealbúmina,* proteína de síntesis hepática de vida media más corta que la albúmina (2-3 días). Sus concentraciones plasmáticas están relacionadas con el balance nitrogenado (BN), de tal forma que un incremento en sus concentraciones tiene una sensibilidad del 88% para detectar un BN positivo, y una especificidad del 70%. Salvo en presencia de respuesta inflamatoria relevante o insuficiencia renal, es un excelente parámetro para controlar la terapia nutricional. La *proteína ligada al retinol* y la *transferrina* (la primera con una vida media de 10 h y la segunda de 8-10 días), al igual que la prealbúmina, son de utilidad para valorar los cambios agudos en la situación nutricional. Su utilidad también se puede véase afectada por factores no nutricionales (tabla 225-8).

Como *parámetros inmunológicos* tiene cierta utilidad el número total de linfocito; así, se considera desnutrición por debajo de un número total de 1200/μL. El *balance nitrogenado* (BN) valora el grado de catabolismo proteico muscular y visceral. Se obtiene al restar las pérdidas proteicas de los ingresos según la fórmula: *BN = nitrógeno aportado* (= g de proteínas/6,25) − *nitrógeno eliminado* (= N urinario + N heces y sudor + N aspiraciones, fístulas, drenajes). El nitrógeno urinario = urea (g/L) × 0,56 × diuresis 24 h. Se estima que la pérdida de N por heces y sudor corresponde a un 10% del N urinario calculado. Para valorar la pérdida de N por aspiraciones, fístulas, drenajes, se añaden 1, 2 o 3 g de N según las pérdidas sean menores de 200 mL, situadas entre 200 y 500 mL o mayores de 500 mL, respectivamente. Se utiliza a lo largo del tratamiento nutricional para valorar su eficacia. El objetivo del soporte nutricional debería ser un balance positivo, aunque en pacientes con tasa catabólica elevada, minimizar el BN negativo es la meta prioritaria El BN tiene gran utilidad, pero requiere una recogida precisa de todas las entradas y pérdidas.

TÉCNICAS DE CRIBADO Y CUESTIONARIOS ESTRUCTURADOS PARA EL DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL

Las herramientas de cribado nutricional consisten en procesos rápidos, simples y económicos que permitan identificar a pacientes desnutridos o con riesgo de desnutrición para poder realizar una valoración completa e instaurar precozmente un soporte nutricional**.** La instauración sistemática de métodos de cribado es muy útil, pero se ha visto dificultada por la falta de criterios universalmente aceptados para identificar la malnutrición. Por esta razón existen diferentes herramientas de cribado nutricional, indicadas en diferentes contextos y tipo de pacientes. Los principales métodos son: 1) *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST); 2) *Nutritional Screening Initiative* (NSI) *Checklist: DETERMINE your nutritional health;* 3) *Mini Nutritional Assessment* (MNA); 4) *Nutritional Risk Screening 2002* (NRS 2002), y 5) *herramientas de cribado hospitalarias que utilizan bases de datos automatizadas.* Estas últimas son el *COntrolling NUTritional Status* (CONUT) y el programa de cribado automatizado de detección sistemática e identificación precoz de pacientes desnutridos al ingreso hospitalario, así como de su valoración, diagnóstico, documentación e informe (INFORNUT). El CONUT es un método de cribado automatizado en pacientes hospitalizados; se basa en una aplicación informática, que recopila diariamente datos desde el Servicio de Admisión (datos de filiación y diagnóstico de ingreso) y el Servicio de Laboratorio que permitirá la selección e identificación de pacientes con diferentes grados de desnutrición o riesgo de padecerla. Los datos analíticos incluidos son: 1) albúmina como indicador de la reserva proteica; 2) colesterol como parámetro de depleción calórica, y 3) linfocitos como marcador de pérdida de la función inmunitaria causada por la desnutrición. El INFORNUT emplea datos de filiación (edad y sexo) y analíticos (albúmina, numero de linfocitos, colesterol sérico), utilizados de forma automática desde la admisión a partir del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) del paciente al ingreso. Ambos han sido desarrollados en España, y parecen de gran sensibilidad pero menor especificidad y parecen tener un gran valor predictivo.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 225-8 Proteínas séricas utilizadas para la evaluación del estado nutricional

PROTEÍNA	VIDA MEDIA (días)	INTERVALO DE NORMALIDAD	FUNCIÓN	COMENTARIOS
Albúmina	14-22	3,1-4,3 g/dL (31-43 g/L)	Mantenimiento de la presión oncótica plasmática, transportadora de pequeñas moléculas	Es fácil su determinación por métodos colorimétricos, inmunológicos o mediante electroforesis
Transferrina	8-9	170-290 mg/dL (1,7-2,9 g/L)	Transporta el Fe^{++} en plasma hacia la médula ósea y tejidos	La ingesta de hierro altera sus valores plasmáticos. Aumenta durante el embarazo, tratamiento con estrógenos y hepatitis. Disminuye en la enfermedad inflamatoria del intestino, nefropatía, infección crónica, uremia y estados catabólicos agudos. Puede medirse indirectamente o por métodos inmunológicos
Prealbúmina	2-3	19,5-35,8 mg/dL (195-358 mg/L)	Se une a la T_3 y en menor grado a la T_4. Transportadora de la proteína transportadora del retinol Transportadora de la vitamina A y, eventualmente, de timulina	Aumenta en los pacientes con insuficiencia renal crónica o en hemodiálisis. Disminuye en estados catabólicos agudos, hipotiroidismo y postintervención quirúrgica. Determinación inmunológica
Proteína transportadora del retinol	0,5	2,6-7,6 mg/dL (26-76 g/L)	Transportadora de la vitamina A en el plasma. Se une a la prealbúmina	Catabolizada en las células renales tubulares proximales. Las enfermedades renales aumentan las concentraciones y la vida media de la proteína. Disminuye en la hipovitaminosis A, estados catabólicos agudos, postintervención quirúrgica, hipertiroidismo. Determinación inmunológica

VALORACIÓN COMPLETA. CLASIFICACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL Y VALORACIÓN FUNCIONAL

Para realizar una clasificación del estado nutricional según predomine la alteración del compartimento proteico o calórico y según su gravedad, es útil el método descrito por Chang, que combina parámetros antropométricos y bioquímicos. Incluye la valoración de un total de 5 parámetros englobados en dos grupos: bioquímicos (albúmina y linfocitos) como marcadores de desnutrición proteica y datos antropométricos (% peso ideal, PT y CMB) como marcadores de depleción energética o calórica. A la suma de la puntuación de los parámetros de laboratorio se le asigna el valor Y, mientras que a la de los antropométricos se le da el valor X. De esta manera, la desnutrición se clasifica en 11 tipos y grados diferentes (tabla 225-9).

Valoración subjetiva global

Es un método clínico para evaluar el estado de nutrición que agrupa datos de la historia clínica y exploración física (cuadro 225-1). Es un cuestionario en el que un médico adiestrado cumplimenta ítems en relación con la asimilación de los posibles efectos de la desnutrición sobre la función de órganos o sobre la composición corporal, y con la enfermedad subyacente del paciente (si modifica o no los requerimientos nutricionales). El resultado es la designación como normonutrido (A), moderadamente desnutrido (B) o gravemente desnutrido (C).

La valoración subjetiva global se utiliza como predictor del riesgo de desarrollar complicaciones médicas. A pesar de la «subjetividad» en las respuestas, la valoración de este índice antes de una intervención quirúrgica preoperatoria ha demostrado en estudios prospectivos con pacientes en diálisis ser mejor factor predictivo de complicaciones totales e infecciosas que la albúmina, la transferrina, la hipersensibilidad cutánea retardada y la antropometría. Se ha desarrollado una versión específica para pacientes oncológicos: la valoración subjetiva global generada por el paciente (VSG-GP), una herramienta de valoración nutricional rápida, válida y fiable para enfermos con cáncer. Cada parámetro se puntúa del 1 al 4. Una puntuación final igual o superior a 9 indica la necesidad de instaurar soporte nutricional. Posee una sensibilidad y especificidad del 98% y el 82% para predecir la clasificación de la valoración subjetiva global.

TRATAMIENTO NUTRICIONAL (SOPORTE NUTRICIONAL)

El proceso de renutrición dependerá en gran medida del grado de desnutrición y de la enfermedad de base, y debe ser progresivo. En pacientes en riesgo o en casos leves, el asesoramiento dietético es crucial, y se dirigirá a la corrección de errores y a suplementar las carencias o el déficit. En el caso de *desnutrición grave,* en las primeras horas de tratamiento se deben adoptar medidas de urgencia encaminadas a mantener el equilibrio hidroelectrolítico, el estado hemodinámico y el control metabólico. Una vez asegurados estos procesos básicos se instaura el soporte nutricional artificial adecuado.

En términos generales, se denomina *soporte nutricional artificial* al aporte de nutrientes por vía i.v. o mediante sonda enteral. Se trata de una actividad clínica especializada que ha experimentado un gran desarrollo en las últimas dos décadas y ha mejorado el pronóstico de multitud de procesos que antes cursaban de forma tórpida, cuando no condicionaban la muerte por desnutrición. Está indicada en aquellos casos en que es imposible satisfacer completamente las necesidades nutritivas mediante la alimentación habitual normal o suplementada. Aun así, más importante que la indicación genérica citada, conviene resaltar el concepto novedoso del *soporte nutricional especializado,* como modalidad terapéutica con la finalidad de modular el curso de la enfermedad y no sólo renutrir al paciente. De acuerdo con esta visión que refleja el progreso de la Nutrición Clínica, se denomina *soporte nutricional especializado* a la provisión de nutrientes vía oral, enteral o parenteral con finalidad terapéutica. La evidencia de la efectividad de esta forma de tratamiento en distintas enfermedades ha sido recogida en guías clínicas de la ESPEN y ASPEN. En ellas se afirma, con un grado de recomendación B, que el soporte nutricional especializado: 1) está indicado en pacientes que no pueden cubrir sus necesidades mediante alimentación oral normal; 2) cuando esto

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 225-9 Método de valoración y clasificación nutricional de Chang

PUNTUACIÓN SEGÚN GRADO DE DESNUTRICIÓN					
DETERMINACIÓN	**NORMAL**	**LEVE**	**MODERADA**	**GRAVE**	**PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y DE LABORATORIO (X, Y)**
PUNTOS	1	2	3	4	
Peso ideal (%)	> 90	80-90	60-80	< 60	X
Pliegue tricipital (%)	> 90	80-90	60-80	< 60	X
Circunferencia muscular del brazo (%)	> 90	80-90	60-80	< 60	X
Albúmina (g/dL)	> 3,5	3-3,5	2,5-3	< 2,5	Y
Linfocitos (mm^3)	≥ 1500	1200-1499	800-1199	< 800	Y

CLASIFICACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL		
	VALOR X	**VALOR Y**
Normal	≤ 4	≤ 3
Desnutrición proteica leve	≤ 4	4-5
Desnutrición proteica moderada	3-6	6-7
Desnutrición proteica grave	3-6	8
Desnutrición calórica leve	5-6	≤ 3
Desnutrición calórica moderada	7-9	2-4
Desnutrición calórica grave	10-12	2-4
Desnutrición mixta leve	5-6	4-5
Desnutrición mixta moderada	7-10	5-8
Desnutrición mixta grave	11-12	5-8

X: puntuación asignada a parámetros antropométricos; Y: puntuación asignada a parámetros de laboratorio.
Tomado de Chang RW. Nutritional assessment using a microcomputer. 1. Programme design. Clin Nutr 1984;3:67-73.

ocurre, la nutrición enteral (NE) es preferible, si es que es posible; 3) la nutrición parenteral será la vía de elección cuando la vía digestiva no es funcionante o suficiente, y 4) debe iniciarse en pacientes con ingesta oral inadecuada durante 7 o más días o en los que se prevea que van a estar insuficientemente nutridos durante 7 días o más. En la figura 225-4 se indica un algoritmo de selección de modalidad de soporte nutricional y vías de acceso de los nutrientes.

NUTRICIÓN PARENTERAL

Concepto

La nutrición parenteral es la técnica que permite infundir por vía i.v. los elementos nutritivos necesarios para el organismo, lo que incluye tanto macro como micronutrientes: proteínas, hidratos de carbono, grasas, vitaminas, minerales, iones y agua. Cuando las cantidades se adaptan a las necesidades fisiológicas se habla de nutrición parenteral total (NPT) que, al aportar todos los nutrientes, en teoría se puede administrar de por vida sin que se detecten alteraciones del estado nutritivo ni déficits carenciales. Por su alta osmolalidad, la NPT se debe infundir por una vena central de alto flujo o mediante un catéter central de inserción periférica. Existe también la posibilidad de prescribir una fórmula hipocalórica de nutrientes o utilizar soluciones comerciales adaptadas para conseguir una osmolalidad menor de 850 mOsm/L que permita su infusión en una vena periférica sin producir lesiones vasculares, lo que constituye la nutrición parenteral periférica (NPP).

Indicaciones

La NP está indicada cuando se precisa soporte nutricional artificial y la vía digestiva no es funcionante, no es suficiente o no puede emplearse. Así ocurre en el síndrome del intestino corto; enfermedades intestinales que afecten a la motilidad y/o la absorción; esclerodermia, LES, diarrea autoinmunitaria, enteropatía proteinorreica; enteritis rádica, obstrucción intestinal, quimioterapia «agresiva», fístulas yeyunales de íleon proximal o de alto débito; enfermedad inflamatoria del intestino con fístulas, obstrucción y/o malabsorción grave; pancreatitis aguda (grados moderado-grave); quilotórax/ascitis quilosa; hiperemesis gravídica grave (tras fracaso de la NE con acceso yeyunal); pacientes críticos y posquirúrgicos que no puedan ser alimentados por vía enteral en un plazo de 5-10 días; preoperatoriamente, en pacientes con desnutrición grave y que no toleran la NE, así como otros diagnósticos y/o situaciones clínicas que cursan con fallo intestinal.

Contraindicaciones

Las situaciones en que no se ha demostrado ventaja o eficacia en la administración de NPT como modalidad exclusiva de soporte son consideradas contraindicaciones relativas: 1) ingesta previsible en menos de 5 días sin malnutrición; 2) tracto gastrointestinal normofuncionante, y 3) perioperatorio de pacientes previamente no desnutridos, neonatos que toleran la NE y, en general, si el pronóstico no mejora con el soporte nutricional. También se han señalado situaciones en las que la NP empeora el pronóstico (y, por tanto, está contraindicada), como los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia o radioterapia, y en los que no existe indicación específica para la NP, pacientes con pancreatitis leve (dos o menos criterios de Ranson de gravedad de pancreatitis aguda), así como pacientes con quemaduras extensas que toleren la NE. En pacientes críticos, la instauración precoz de NPT no parece ofrecer beneficios, si se compara con la instaurada más tardíamente. Procede asimismo reseñar los dilemas éticos que plantean el inicio y la retirada de la nutrición en pacientes con cuadros irreversibles y expectativas de vida inciertas.

Componentes de la nutrición parenteral total

La NPT es una mezcla de lípidos, proteínas, glucosa y micronutrientes, en proporción adecuada, que aporta las necesidades nutricionales que el paciente requiere. Para calcular las necesidades energéticas, lo más preciso es realizar una calorimetría indirecta

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 225-1 Valoración global subjetiva

ANAMNESIS

1. Cambios de peso
   Pérdida en los últimos 6 meses: _____ kg
   Peso actual: _____ kg. Peso habitual: _____ kg.
   Peso perdido: _____ kg
   % pérdida de peso: ☐ < 5%
   ☐ 5%-10%
   ☐ > 10%
2. Cambios en las últimas 2 semanas
   ☐ Aumento de peso ☐ Sin cambios ☐ Pérdida de peso
   Cambios en la ingesta dietética (comparado con la ingesta normal)
   ☐ Sin cambios
   ☐ Cambios. Duración: _____ semanas
   Tipos: ☐ Ayuno
   ☐ Líquidos hipocalóricos
   ☐ Dieta líquida completa
   ☐ Dieta sólida insuficiente
3. Síntomas gastrointestinales (> 2 semanas de duración)
   ☐ Ninguno ☐ Náuseas ☐ Vómitos ☐ Diarrea ☐ Anorexia
4. Capacidad funcional
   ☐ Sin disfunción (capacidad total)
   Disfunción. Duración _____ semanas
   Tipos: ☐ Trabajo reducido
   ☐ Ambulatorio sin trabajar
   ☐ Encamado
5. Enfermedad y su relación con los requerimientos nutricionales
   Diagnóstico primario (específico):
   _____
   Requerimientos metabólicos (estrés)
   ☐ Sin estrés ☐ Estrés bajo ☐ Estrés moderado ☐ Estrés alto

EXPLORACIÓN

Normal (0) Déficit ligero (1) Déficit moderado (2) Déficit grave (3)
Pérdida de grasa subcutánea (tríceps, tórax)
Pérdida de masa muscular (cuádriceps, deltoides)
Edema maleolar
Edema sacro
Ascitis

DIAGNÓSTICO (SELECCIONAR UNO)

No se establece un método numérico para la evaluación de este test. Se valora en A, B o C según la predominancia de síntomas con especial atención a las siguientes variables: pérdida de peso, cambios en la ingesta habitual, pérdida de tejido subcutáneo y pérdida de masa muscular
A = Bien nutrido
B = Sospecha de malnutrición o malnutrición moderada
5%-10% de pérdida de peso en las últimas semanas antes del ingreso
Disminución de la ingesta en las últimas semanas
Pérdida de tejido subcutáneo
C = Malnutrición grave
Pérdida > 10% de peso
Pérdida importante de masa muscular y tejido subcutáneo
Edema

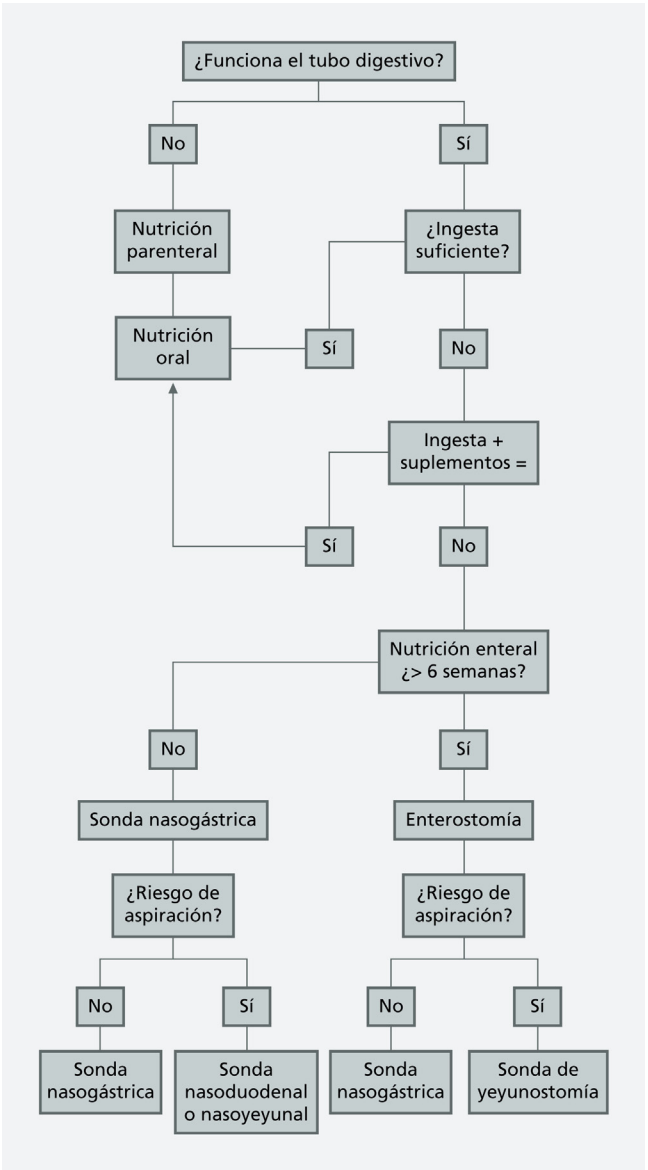


Figura 225-4 Árbol de decisión del tipo de soporte nutricional y vía de acceso.

pero, si no es posible, se aplican las fórmulas descritas del gasto energético basal corregidas por el grado de estrés (tabla 225-10). Para la mezcla se emplean soluciones nitrogenadas, hidrocarbonadas y lipídicas, así como vitaminas, oligoelementos y electrólitos. Estas fórmulas han cambiado progresivamente en su composición cualitativa y cuantitativa para adaptarse a las diversas situaciones patológicas. Un ejemplo de ello son los aportes nitrogenados específicos en el paciente con insuficiencia hepática, renal o situaciones de estrés. El aporte lipídico ha estado sujeto a nuevas tendencias como el uso de los triglicérido de cadena media (MCT), o los suplementos con ácidos grasos omega 3 o monoinsaturados como el ácido oleico, entre otros. En cuanto al aporte hidrocarbonado, se ha limitado a la glucosa como principal fuente y se ha dejado a un lado el uso de levulosa y polioles. Las vitaminas y los oligoelementos se aportan de acuerdo con las directrices de organismos internacionales (tabla 225-11). Por último, los electrólitos se añaden según las necesidades del paciente y su evolución analítica.

Aporte nitrogenado

Son mezclas estándar de L-aminoácidos, en proporción equilibrada. La composición de estas soluciones disponibles comercialmente se ha ajustado a patrones diferentes; finalmente se empleó el modelo de huevo-patata, pues se comprobó que una mezcla que contenía un 65% de proteína de patata y un 35% de proteína de huevo mejoraba significativamente el valor biológico de todas las mezclas estudiadas hasta el momento. Otras formulaciones específicas están adaptadas a situaciones clínicas concretas mediante adición de aminoácidos semiesenciales (en el caso de la glutamina se añaden los dipéptidos de la misma) o modificaciones en el patrón de aminoácidos como las diseñadas para enfermos con encefalopatía hepática, que están enriquecidas en aminoácidos de cadena ramificada y limitados en aminoácidos aromáticos. La cantidad de proteínas que se administrarán depende del peso y el grado de estrés (v. tabla 225-10).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 225-10 Requerimientos energéticos y proteicos en nutrición artificial

SITUACIÓN CLÍNICA	REQUERIMIENTOS PROTEICOS	REQUERIMIENTOS ENERGÉTICOS
Normales	0,8 g/kg de peso y día	**Gasto energético metabólico basal (GMB)**
Estrés metabólico leve-moderado	1-1,5 g/kg de peso y día	Ecuación de Harris y Benedict (HB)
Estrés grave	1,6-2 g/kg de peso y día	*Varones*
Insuficiencia renal sin diálisis	0,8-1 g/kg de peso y día	GMB = 66,47 + (13,75) + (5 × A) – (6,76 × E)
Hemodiálisis	1,2-1,4 g/kg de peso y día	*Mujeres*
Diálisis peritoneal	1,3-1,5 g/kg de peso y día	GMB = 655,1 + (9,56 × P) + (1,85 × A) – (4,68 × E)
		Gasto energético global (GEG)
		Ecuación de Long
		GEG = GMB (H – B) × factor de actividad × factor de agresión
		Factor de actividad:
		Reposo en cama, 1
		Deambulación, 1,2-1,3
		Factor de agresión:
		Intervención quirúrgica programada, 1,2
		Traumatismo, 1,35
		Sepsis, 1,6
		Quemados, 2,1

A: altura; E: edad en años; P: peso en kilogramos.
Datos elaborados a partir de Nestle M. Nutrition in Clinical Practice. Greenbrae: Jones Medical Publication, 1985; 72-5.

Tabla 225-11 Requerimientos de vitaminas y oligoelementos en nutrición enteral y parenteral

	NUTRICIÓN ENTERAL	NUTRICIÓN PARENTERAL
VITAMINAS		
Tiamina	1,2 mg	3 mg
Riboflavina	1,3 mg	3,6 mg
Niacina	16 mg	40 mg
Ácido fólico	400 µg	400 µg
Ácido pantoténico	5 mg	15 mg
Vitamina B_5	1,7 mg	4 mg
Vitamina B_{12}	2,4 µg	5 µg
Biotina	30 µg	60 µg
Colina	550 mg	No definido
Ácido ascórbico	90 mg	100 mg
Vitamina A	900 µg	1000 µg
Vitamina D	15 mg	5 µg
Vitamina E	15 mg	10 mg
Vitamina K	120 µg	1 mg
OLIGOELEMENTOS		
Cromo	30 µg	10-15 µg
Cobre	0,9 mg	0,3 -0,5 mg
Flúor	4 mg	No se ha establecido
Yodo	150 µg	No se ha establecido
Hierro	18 mg	No se añade de forma sistemática
Manganeso	2,3 mg	60-100 µg
Molibdeno	45 µg	No se añade de forma sistemática
Selenio	55 µg	20-60 µg
Cinc	11 mg	2,5-5 mg

Tomado de ASPEN. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients, JPEN 2002; 26(Suppl).

Aporte de hidratos de carbono

El aporte de glucosa mínimo aconsejable es de 120 g día, para subvenir a las necesidades de los tejidos glucodependientes, y en general se aconseja que suponga entre el 40% y el 55% de las calorías totales que aporta la NPT. El aporte excesivo de glucosa puede favorecer la hiperglucemia, la esteatosis hepática, la hipertrigliceridemia y la excesiva producción de CO_2. Por ello, el aporte no debe superar los 5 mg/kg de peso por minuto.

Aporte de lípidos

En el caso del aporte lipídico las cantidades a administrar oscilan entre 1-1,5 g/kg de peso y día y, nunca se pueden superar los 3 g/kg de peso y día. No se recomienda su administración cuando las concentraciones de triglicéridos en sangre superan los 400 mg/dL (4,6 mmol/L). Se ha descrito el *síndrome de sobrecarga grasa,* caracterizado por la presencia de anemia hemolítica, alteraciones de la coagulación, trombocitopenia, hiperlipemia y trastornos del parénquima respiratorio, hepático y renal. Se presenta con las grasas de primera generación (triglicéridos de cadena larga de la serie omega 6) y actualmente es excepcional. El aporte de grasas tiene unas connotaciones especiales en el paciente crítico, en donde la oxidación de la glucosa puede estar comprometida.

Actualmente existen en el mercado diferentes soluciones lipídicas que aportan triglicéridos de cadena larga y/o media, procedentes del aceite de soja, de oliva y de pescado (omega 3) en una mezcla más fisiológica, por ser más parecida a la alimentación normal, y/o lípidos «estructurados» que contienen MCT. Todo ello ha mejorado mucho la tolerancia a los lípidos i.v.

Micronutrientes y electrólitos

En NP, estos nutrientes se aportan en las cantidades recomendadas (v. tabla 225-11). Existen formulaciones electrolíticas y multivitamínicas para adicionar las unidades de NP.

Complicaciones de la nutrición parenteral

Complicaciones a corto plazo

Son fundamentalmente hidroelectrolíticas, metabólicas (incluido el síndrome de realimentación) o infecciosas:

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

- *Alteraciones hidroelectrolíticas.* Pueden ser potencialmente mortales, por lo que se recomienda la determinación diaria hasta su estabilización.
- *Hiperglucemia.* Aumenta el riesgo de infección, sobre todo si se sobrepasan los 200 mg/dL (11,1 mmol/L). Es prudente intentar que la glucemia se mantenga por debajo de 180 mg/dL (10 mmol/L), con el fin de evitar hipoglucemias.
- *Síndrome de realimentación.* Es una complicación asociada a la iniciación de soporte nutricional en pacientes con desnutrición moderada o grave. Se trata de una complicación grave, potencialmente mortal. Su patogenia es compleja y se debe fundamentalmente a las desviaciones del compartimento vascular al intracelular del flujo de fósforo, potasio y magnesio, así como alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de vitaminas. En situación de ayuno prolongado o inanición, el sustrato energético principal son los depósitos grasos, cuyo metabolismo no requiere fósforo. El inicio de la NP con glucosa estimula la liberación de insulina, la cual redirecciona las rutas metabólicas celulares hacia la glucólisis, que precisa la utilización de fósforo. Se produce una entrada y un consumo masivo de fósforo, con hipofosfatemia derivada (P sérico ≤ 1 mg/dL; 0,32 mmol/L). Secundariamente, se deplecionan también las reservas de potasio y magnesio, así como las de tiamina, imprescindible en el metabolismo hidrocarbonado. Las manifestaciones clínicas son astenia, insuficiencia cardíaca y/o respiratoria, anemia hemolítica, alteraciones en el ritmo cardíaco, trombocitopenia y muerte súbita. Si predomina la hipopotasemia pueden producirse arritmias graves y parada cardíaca. La hipomagnesemia puede provocar también arritmias y estado confusional, ataxia o convulsiones. El déficit agudo de tiamina puede producir una encefalopatía de Wernicke.
- *Complicaciones infecciosas.* La complicación infecciosa más frecuente en NP es la infección del catéter, que puede llegar a producir una sepsis. En el 59% de los casos el catéter se infecta por gérmenes grampositivos (estafilococos coagulasa negativos y *aureus),* en un 25% por gérmenes gramnegativos *(E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Serratia);* en el 16%, por hongos *(Candida albicans),* y en el 15% la infección es polimicrobiana. Se diagnostica mediante hemocultivos convencionales y semicuantitativos, cultivos del catéter, de la piel y de la conexión. La infección del catéter debe tratarse vigorosamente con antibióticos y, cuando sea preciso (no todos), retirada del catéter. La prevención de la infección relacionada con el catéter de la NP es importante y consiste en la asepsia en la colocación del catéter y la elección del catéter adecuado según la situación del paciente y la expectativa de duración del tratamiento. Ante pacientes graves, con aportes i.v. elevados y de diferente índole se puede utilizar un catéter central o un catéter central de inserción periférica; se reservará una conexión para la NP y se cerrará siempre de forma aséptica las conexiones no utilizadas. De suma importancia es el cuidado en el mantenimiento del catéter, tanto en lo que se refiere a los cambios de apósitos, nutrilínea, vigilancia e higienes de puntos de inserción.

Complicaciones a medio y largo plazo

Hepatopatía asociada a la NP. Se manifiesta por grados variables de colestasis y esteatosis; raramente pueden llegar a insuficiencia hepatocelular. Los marcadores de colestasis que se elevan más precozmente son la gammaglutamil-transpeptidasa (GGT) y la fosfatasa alcalina y, más tardíamente, la bilirrubina. Las transaminasas se pueden elevar en menor medida y más tardíamente. Las alteraciones bioquímicas tienen una baja correlación con las alteraciones histopatológicas hepáticas. Si no se modifican los factores reversibles que causan las lesiones hepáticas, estas pueden progresar a cambios cirróticos, principalmente en pacientes con NP de larga duración. Los factores predisponentes de hepatopatía asociada a NP son, fundamentalmente, la sepsis y el intestino corto (especialmente en ausencia de íleon y de colon), la ausencia de ingesta oral, el sobreaporte nutricional, la sepsis relacionada con el catéter y el sobrecrecimiento bacteriano. Conviene utilizar la vía digestiva siempre que sea posible, aun en mínima cantidad, evitar la infección relacionada con el catéter, el sobreaporte calórico (no más de 25-35 kcal/kg de peso y día) y el aporte lipídico excesivo (no más de 1 g/kg de peso y día). Se recomienda utilizar, si es posible, mezclas de triglicéridos de cadena media y larga y de aceites de distinta procedencia, vigilar y tratar la presencia de sobrecrecimiento bacteriano, descartar patología biliar y, por último, en pacientes con NP de larga evolución, intentar la administración de la NP de forma cíclica. Datos preliminares sugieren que la adición de taurina y colina puede prevenir o atenuar el daño hepático de la NP.

Enfermedad metabólica ósea. Es multifactorial y se presenta en la NPT de larga duración, especialmente en ausencia de aportes digestivos. Su manejo requiere efectuar el diagnóstico diferencial con el hiperparatiroidismo secundario, la hipomagnesemia y la hipovitaminosis D, así como vigilar las concentraciones de fósforo.

NUTRICIÓN ENTERAL

Concepto

La NE es la técnica de soporte nutricional mediante la cual se administra una fórmula enteral (mezcla definida de nutrientes) por vía digestiva. El acceso al aparato digestivo puede hacerse por vía oral, cuando el paciente toma la fórmula enteral por boca, a través de sondas nasodigestivas (nasogástricas o nasoenterales) o mediante sondas o catéteres colocados directamente en ostomías realizadas en estómago o yeyuno. Actualmente, la NE es la técnica de elección del soporte nutricional artificial. Es complementaria en muchos casos de la NP y, por tanto, no son técnicas excluyentes. No obstante, las ventajas de la NE hacen que siempre que se pueda utilizar sea la primera alternativa terapéutica en soporte nutricional, ya que es más fisiológica, mantiene mejor la función e integridad de la mucosa intestinal y su función de barrera y disminuye la posibilidad de traslocación bacteriana y, en general, de sus complicaciones infecciosas o hidroelectrolíticas, que son menos frecuentes y graves.

Indicaciones

La NE está indicada siempre que se mantenga un mínimo de tracto gastrointestinal funcional y se dé alguna de las siguientes condiciones: 1) limitaciones para la ingesta, deglución, tránsito, digestión, absorción y/o metabolismo de los alimentos en su forma natural (anorexia, síndromes de malabsorción, enfermedad otorrinolaringológica, nefropatías o hepatopatías), y/o 2) requerimientos especiales de energía y/o nutrientes que no puedan cubrirse con la alimentación natural (síndromes hipermetabólicos, alergias alimentarias graves, insuficiencia renal o hepática graves).

Las indicaciones precisas y el manejo de la NE pueden ser muy diferentes según la enfermedad de base o intercurrente si la hubiere, y la situación que motiva la indicación de NE. Esta especificidad afecta tanto a la indicación de NE como a la vía de acceso, el tipo de fórmula y los controles de seguimiento para instaurar. Esto es especialmente importante en el enfermo crítico, quirúrgico y en el paciente pediátrico. Por ello, la mayoría de las guías clínicas y recomendaciones sobre NE están clasificadas por enfermedades. En algún tipo de paciente deben tenerse en cuenta consideraciones éticas antes de sentar la indicación.

Contraindicaciones

Las contraindicaciones para el uso de la NE exclusiva o complementaria son pocas. La ASPEN las define como situaciones en las cuales el tracto gastrointestinal no es funcionante: peritonitis, obstrucción intestinal, vómitos incoercibles, íleo paralítico, diarrea grave con dificultades para el control metabólico o isquemia mesentérica. Además, se pueden considerar como contraindicaciones potenciales, según las circunstancias clínicas concurrentes, la diarrea leve-moderada, los vómitos de mediana intensidad, la pancreatitis, las fístulas enterocutáneas, las fases precoces del intestino corto o las alteraciones importantes de la motilidad intestinal.

Clasificación de las fórmulas

Una fórmula enteral es una mezcla definida de macro y micronutrientes nutricionalmente equilibrada y completa, que puede ser utilizada como única fuente nutricional y puede administrarse por vía oral o enteral. Hay que diferenciarla de los suplementos nutricionales que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

son mezclas de macro y micronutrientes no necesariamente equilibrados, que se utilizan para fortificar («suplementar») una dieta oral y/o enteral. Cada vez son más numerosas las fórmulas completas con presentación de suplemento que pueden utilizarse como tal o como dieta completa. Nuestra clasificación, la más usada en España y probablemente más útil desde un punto de vista clínico, se basa en la fuente de las proteínas; se obtienen así tres grupos terapéuticos principales y varios subgrupos que se muestran en el cuadro 225-2.

Fórmulas poliméricas

Están compuestas por proteína entera o péptidos grandes, habitualmente caseína, proteínas de soja, seroproteínas y lactoalbúmina. Los hidratos de carbono se encuentran en forma de polisacáridos, sobre todo dextrinomaltosa. La fuente de grasa está constituida por MCT poliinsaturados provenientes de aceites vegetales, fundamentalmente girasol, cánola, soja y cártamo. Algunos productos están enriquecidos con ácido oleico y otros aportan mezclas con MCT. Pueden utilizarse en prácticamente cualquier situación, siempre que exista un mínimo de funcionalidad del aparato digestivo. Por ello, sus indicaciones son amplísimas: prácticamente cualquier paciente en el que se inicia NE debe manejarse con fórmulas poliméricas, al menos inicialmente. Las fórmulas poliméricas pueden subclasificarse en función del aporte proteico, la densidad energética y la presencia o no de fibra (v. cuadro 225-2), para optimizar las indicaciones en distintos grupos de pacientes. La osmolalidad de las fórmulas de este grupo es generalmente baja, entre 200 y 400 mOsm/kg (200 y 400 mmol/kg), por lo que su tolerancia suele ser buena.

Fórmulas oligomonoméricas

Son aquellas en las que las proteínas están hidrolizadas en péptidos pequeños o en aminoácidos libres. Los hidratos de carbono suelen aportarse en forma de oligosacáridos de glucosa y disacáridos como fructosa y maltosa. Los lípidos suponen un 20%-25% del valor calórico total. Se aportan como mezcla en distintas proporciones de triglicéridos de cadenas largas y medias. La osmolalidad de este grupo de fórmulas se encuentra por encima de 500 mOsm/kg (500 mmol/kg), lo que dificulta su tolerancia. En la actualidad sus indicaciones son muy limitadas. Deben utilizarse sólo en situaciones de fallo intestinal importante: primeras fases de intestino corto, pancreatitis aguda o cuando las fórmulas poliméricas no se toleran adecuadamente.

Cuadro 225-2 Clasificación de las fórmulas enterales (Vázquez et al., 2009)

POLIMÉRICAS
Normoproteicas: aporte proteico < 18% del VCT*
(relación kcal no proteicas/g de N: 120-150)
Isocalóricas: *p calórica* ≤ 1 kcal/mL
Concentradas: *p calórica* = 1,5-1,6 kcal/mL
Con fibra: 10-20 g/100 kcal; distintas fuentes
Hiperproteicas > 18% del VCT
(relación kcal no proteicas/g de N: 75-120)
Isocalóricas: *r calórica* ≤ 1 kcal/mL
Concentradas: *r calórica* = 1,5-1,6 kcal/mL
Con fibra: 10-20 g/100 kcal; distintas fuentes

OLIGOMÉRICAS
Peptídicas: péptidos de 2 a 6 aa
Normoproteicas < 18% VCT
Hiperproteicas < 18% del VCT
Monoméricas: aa libres

ESPECIALES
Hepatopatía crónica
Insuficiencia renal
Insuficiencia respiratoria
Diabetes y/o hiperglucemia de estrés
Para paciente «crítico»: inmunonutrición
Caquexia tumoral
Otras

*Volumen celular total.

Fórmulas especiales

Existe un grupo de fórmulas cuya composición (cualitativa o cuantitativa) se aparta de las anteriores, para adaptarse a las necesidades de determinadas situaciones patológicas específicas y/o incorpora nutrientes con propiedades terapéuticas. En este sentido, se acercan al concepto *farmaconutrición.* Se agrupan en las seis categorías que se describen a continuación.

Fórmulas específicas para insuficiencia renal crónica (prediálisis o en diálisis)

Las fórmulas dirigidas a pacientes en prediálisis tienen restricción proteica importante (6%-11% del valor calórico total) y aporte de Na, K y P muy limitado. Suelen ser ricas en hidratos de carbono. Las específicas para pacientes en diálisis tienen mayor aporte proteico (16%-18% de las calorías), son generalmente concentradas (2 kcal/mL) y con aporte de Na K y P restringido.

Fórmulas específicas para hepatopatía

Diseñadas para tratar a pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática. Contienen aminoácidos de cadena ramificada (~30%-40%) que se añaden como aminoácidos libres. La grasa se aporta como mezcla de triglicéridos de cadena larga y media en distintas proporciones (35%-70%) y suelen ser concentradas. Restringen la cantidad de sodio.

Fórmulas específicas para diabetes e hiperglucemia

Existen dos tipos de fórmulas: a) fórmulas poliméricas normoproteicas con reparto estándar de nutrientes, que se diferencian de las fórmulas poliméricas en que la fuente de hidratos de carbono tiene un menor índice glucémico y todas las cuales aportan mezclas de fibra de distintas fuentes y en cantidades variables entre 5 y 30 g/1000 kcal, indicadas sobre todo cuando es importante disminuir la glucemia posprandial, y b) fórmulas ricas en grasa que aportan más del 40% del total de calorías como grasa, fundamentalmente de ácidos grasos monoinsaturados. Todas contienen fibra, entre 12,5 y 22 g/1000 kcal. Están indicadas en hiperglucemia de estrés.

Fórmulas específicas para pacientes críticos

Están diseñadas para adecuarse a las diferentes recomendaciones y necesidades del paciente sometido a estrés médico-quirúrgico grave. Contienen cantidades variables de «inmunonutrientes»: glutamina, arginina, nucleótidos, ácidos omega 3. Son hiperproteicas (entre el 20%-24% de las calorías) y contienen fibra. La grasa se aporta como mezcla de triglicéridos de cadena larga y media en distintas proporciones (desde el 18% al 70% de la grasa total) y en algunas se añade aceite de pescado como fuente de ácidos grasos omega 3.

Fórmulas específicas para pacientes con caquexia tumoral

Son fórmulas poliméricas hiperproteicas cuya característica definitoria es el aporte de ácido ecosapentaenoico. La cantidad diaria recomendada de cada preparado asegura el aporte de 2 g de dicho ácido, por su efecto orexígeno y antiinflamatorio. Además de fórmulas completas, se dispone de gran cantidad de suplementos para estos procesos.

Criterio de selección

El proceso de selección de una fórmula enteral comienza con la evaluación de la capacidad de digestión y absorción del paciente. Los péptidos e incluso la proteína entera son bien tolerados en la mayoría de los procesos, por lo que en casi todas las ocasiones deben elegirse fórmulas poliméricas. Las fórmulas oligomonoméricas han quedado relegadas a tres: fases iniciales del intestino corto, intolerancia a la fórmula polimérica (p. ej., por diarrea) y pancreatitis aguda.

La siguiente cuestión consiste en determinar si existe alguna situación especial que obligue a utilizar fórmulas de NE específicas. El número de fórmulas específicas ha aumentado exponencialmente en los últimos años a pesar de que, en muchos casos, no existen evidencias que apoyen su utilización. Las ESPEN y la ASPEN, en sus *guías de práctica clínica (ASPEN, 2002; ASPEN, 2009),* recomiendan que en la mayoría de las ocasiones se elijan fórmulas estándar. En el proceso de selección se tendrá en cuenta, asimismo, el volumen tolerado por el paciente (fórmula isocalórica o concentrada), la conveniencia de la fibra dietética y el tipo de la misma, los requerimientos proteicos (normo o hiperproteica) y la funcionalidad del proceso de digestión de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

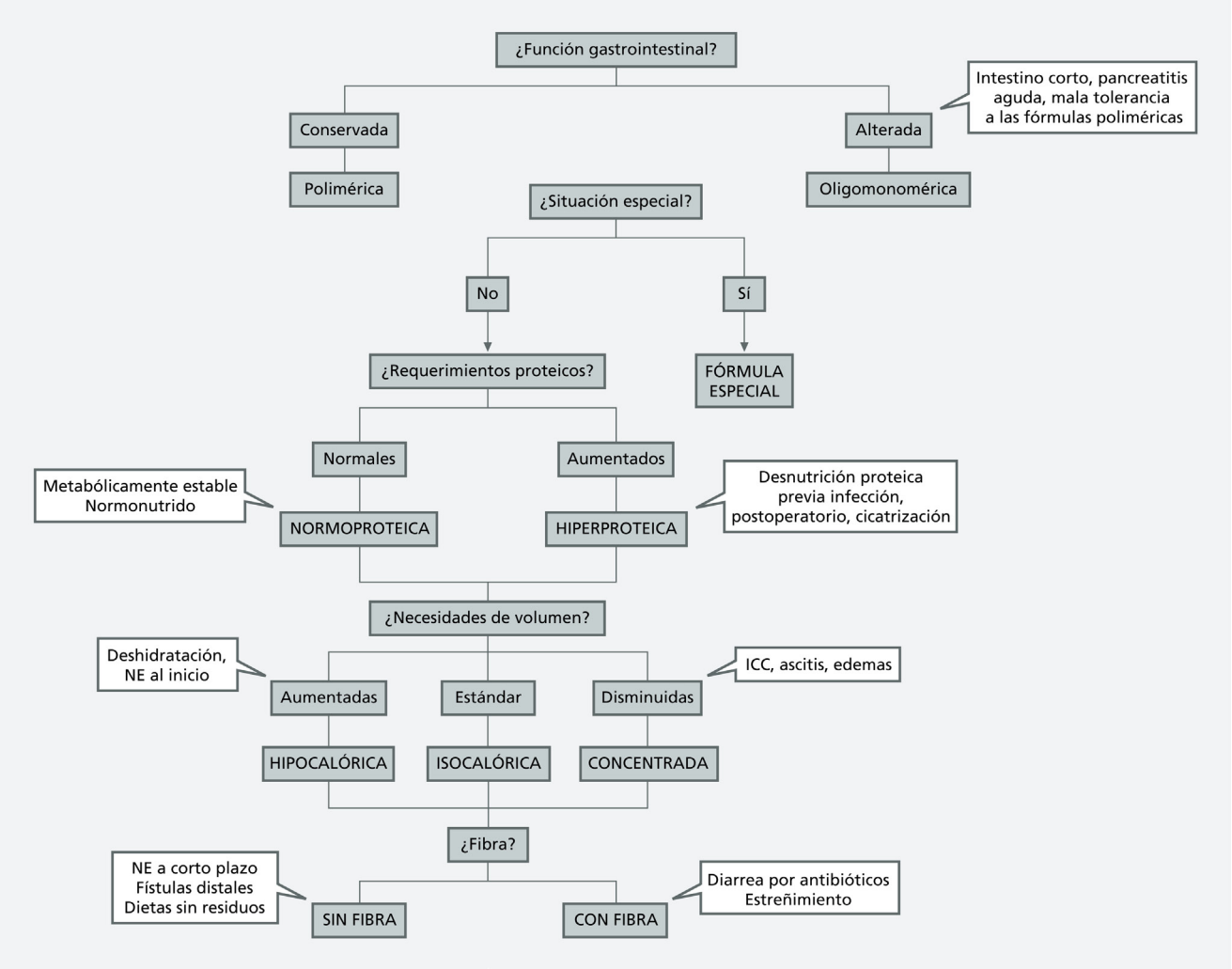


Figura 225-5 Algoritmo de selección de fórmulas en nutrición enteral (NE). ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

las grasas (conveniencia de aportar o no MCT). Todos estos criterios se resumen en el algoritmo de la figura 225-5. Por último, en el uso oral de la NE tienen mucha importancia las características organolépticas y la forma de presentación.

Vías de acceso al tubo digestivo

La NE puede administrarse por vía oral o a través de sondas. La administración *oral* precisa la colaboración del paciente y el uso de productos saborizados. El acceso *no oral* (no fisiológico) al tubo digestivo puede realizarse mediante diferentes técnicas.

Técnicas no invasivas: sondaje nasodigestivo

Consiste en la colocación de una sonda nasoentérica a estómago (o nasogástrica) o pospilóricas: sondas nasoduodenales o nasoyeyunales (fig. 225-6). La sonda nasogástrica es el acceso enteral más sencillo y más utilizado. Su colocación es fácil, «a ciegas», sobre todo si se cuenta con la colaboración del paciente, aunque existen métodos que utilizan el control fluoroscópico o la ecografía. Se recomienda realizar una radiografía toracoabdominal para comprobar la localización del extremo distal. Actualmente todas las sondas de NE son radiopacas.

La colocación de sondas pospilóricas (nasoduodenales y nasoyeyunales) está indicada cuando existen problemas orgánicos o funcionales de vaciamiento gástrico, alto riesgo de broncoaspiración o necesidad de reposo pancreático. Existen sondas de doble luz que permiten aspirar el contenido gástrico y nutrir simultáneamente a través de una sonda que se sitúa en el duodeno. El paso transpilórico puede conseguirse de forma espontánea o con maniobras posturales (decúbito lateral derecho), que pueden estimularse con fármacos procinéticos o eritromicina, si bien lo habitual y más seguro es colocarlas por endoscopia o con ayuda radiológica mediante fluoroscopia o ecografía.

Técnicas mínimamente invasivas: gastrostomías y yeyunostomías

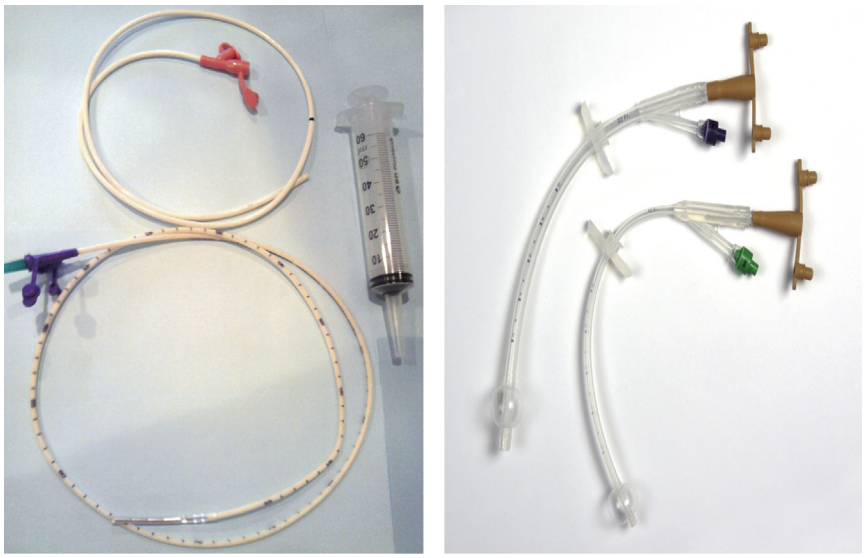
La gastrostomía consiste en la implantación de una sonda de acceso directo al estómago. Está indicada (por el mayor confort del paciente y sus cuidadores) cuando se estima la necesidad de la sonda por un tiempo prolongado o indefinido o cuando el sondaje por vía nasoenteral es imposible.

Para la implantación de una gastrostomía existen dos técnicas. En la *técnica endoscópica (PEG)* se inserta a través del estoma una sonda de calibre grande (20 Fr). La sonda inicial debe cambiarse en el plazo de 6 meses por sondas llamadas *de sustitución.* Al igual que las de primera puesta suelen ser de silicona pero también de poliuretano. Se diferencian de las iniciales en el extremo distal y pueden ser sondas de balón, con un balón hinchable distal y una longitud variable entre 15 y 20 cm, o sondas de botón, con un extremo distal que acaba en forma de «seta». Existen *kits* de sustitución con sondas de diferente calibre (que se adaptan al diámetro del estoma) para el recambio. Por su parte, en la técnica *radiológica,* la sonda de gastrostomía se coloca mediante punción directa bajo control fluoroscópico. Presenta alguna ventaja frente a la PEG: al no requerir endoscopia se puede realizar en casos de estenosis esofágica y, al no atravesar la cavidad orofaríngea, el riesgo de infecciones del estoma es menor.

La yeyunostomía consiste en el acceso al yeyuno mediante sondas colocadas directamente en esta porción del intestino delgado o a través de gastrostomías (gastroyeyunostomías). Están indicadas si existen

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.



A B

Figura 225-6 Sondas enterales. **A.** Sondas nasogástrica *(arriba)* y nasoyeyunal *(abajo)*. **B.** Sondas de recambio de gastrostomía.

problemas anatómicos o funcionales del estómago que impidan la colocación de una gastrostomía o si el paciente presenta un elevado riesgo de broncoaspiración. El acceso puede conseguirse mediante técnicas mínimamente invasivas (endoscópicas o radiológicas) o invasivas (quirúrgicas), que han quedado relegadas a casos en que sea imposible realizar cualquiera de las dos técnicas mínimamente invasivas.

Prescripción, administración y seguimiento de la nutrición enteral

La NE puede administrarse de forma intermitente, en tomas de hasta 200-500 mL, o de forma continua, bien por gravedad o mediante una bomba de infusión continua. La administración continua (tanto por gravedad como con bomba) exige que periódicamente se lave el sistema y la sonda para evitar sedimentación y/u obstrucción. La perfusión en yeyuno exige la administración continua con bomba. El inicio de la NE debe ser progresivo, y la cantidad de cada toma o el ritmo de infusión de la bomba se aumentarán con mayor o menor lentitud según la tolerancia. En general, se estima que en 48-72 h el paciente puede recibir el 100% de sus requerimientos.

Los controles de seguimiento se muestran en la tabla 225-12. El aporte enteral tiene unas connotaciones especiales, ya que la tolerancia gastrointestinal puede condicionar la pauta que ha de seguirse. Las posibilidades de yatrogenia metabólica son, en general, menores y las complicaciones también. Además de la vigilancia activa en los pasos generales de prescripción, preparación, administración y seguimiento tienen gran importancia la valoración de la tolerancia digestiva y, sobre todo, los *cuidados de enfermería,* que son cruciales en la prevención de las complicaciones.

Complicaciones

Complicaciones gastrointestinales

Son las más frecuentes. El tipo de vía de acceso y el nivel de gravedad de los pacientes son los principales determinantes globales del desarrollo de estas complicaciones:

- *Diarrea.* Es la complicación que se da con mayor frecuencia en la NE. Es típicamente osmótica, y ocasionalmente es tan grave que se debe suspender la NE. Las causas más frecuentes son: medicaciones concomitantes, alteración de la flora bacteriana, composición de la fórmula (incluida la osmolalidad) (v. cuadro 225-2), contaminación bacteriana de la dieta, modo de administración, velocidad de infusión y temperatura de la dieta o existencia de una hipoalbuminemia. En enfermos graves tratados con antibióticos y/o citostáticos debe descartarse la colitis seudomembranosa por *Clostridium difficile,* potencialmente grave y que debe tratarse vigorosamente. Las implicaciones clínicas de la diarrea asociada a NE son importantes, pues esta limita la eficacia del proceso de alimentación, añade complicaciones potenciales, como la infección de las escaras de decúbito y alteraciones en el balance de fluidos y electrólitos, causa malestar en

Tabla 225-12 Protocolo básico de control en nutrición artificial

INICIALMENTE	HASTA LA ESTABILIZACIÓN	PACIENTE ESTABLE	NUTRICIÓN PROLONGADA
Peso	Diariamente	Semanalmente	Semanalmente
Función intestinal			
Balance ingresos/pérdidas			
Glucemia-glucosuria	Diariamente	2-3 veces semana; a diario (diabetes)	Cada 1-6 meses; a diario (diabetes)
Urea y electrólitos	Diariamente	1-2 veces semana	Cada 1-6 meses
Fósforo	1-2 veces semana	Cada 2 semanas	Cada 1-6 meses
Función hepática			
Parámetros nutricionales	Semanalmente	Mensualmente	Cada 3-6 meses
Antropometría			
Balance nitrogenado	1-2 veces semana	Según evolución	Según evolución

Datos elaborados a partir de Nestle M. Nutrition in Clinical Practice. Greenbrae: Jones Medical Publication, 1985; 72-5.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 225-3 Tratamiento protocolizado de la diarrea (ASPEN, 2002)

Una vez revisados todos los aspectos relacionados con la NE, si la diarrea persiste:
- Revise el tratamiento antibiótico y suspéndalo si es posible.
- Revise otros tratamientos como anti-H_2, procinéticos y suspéndalos si es posible.
- Suspenda los laxantes y las sustancias osmóticamente activas.
- Enlentezca la velocidad de administración o pase de pulso a débito continuo y añada fibra soluble a la fórmula.
- Realice un estudio microbiológico de las heces (coprocultivo) y determine la toxina *Clostridium difficile*.
- Evalúe el estado general del paciente, descarte la presencia de enfermedad gastrointestinal concomitante y realice una radiografía simple de abdomen

En caso negativo, inicie tratamiento con loperamida, difenoxilato o codeína.

ASPEN: *American Society of Parenteral and Enteral Nutrition.*

Cuadro 225-4 Recomendaciones de la ASPEN para la prevención de la broncoaspiración y valoración del residuo gástrico

- Mantener en posición de 30-45° elevada la cabecera de la cama durante la administración de NE (A)
- Cuando sea posible, utilizar los primeros días una sonda Levine de gran calibre *(large-bore sump tube)* de administración de nutrición enteral y evaluar el residuo gástrico con una jeringa de 60 mL
- Evaluar el RG cada 4 h si la sonda es nasogástrica los primeros 2 días y continuar siempre con esa frecuencia si el paciente es crítico (B). Si no es así, y se ha reemplazado ya la sonda por una de pequeño calibre, se puede evaluar cada 8 h (C)
- Si el RG continúa siendo > 250 mL en la segunda evaluación, considerar la utilización de un agente procinético (A)
- Si el residuo es > 500 mL, suspender la nutrición enteral y reevaluar al paciente desde el punto de vista general (gravedad, sedación), gastrointestinal y metabólico. Si se reinicia la nutrición enteral valorar el uso de agentes procinéticos (B)
- Considerar la posibilidad de colocar una sonda pospilórica si el RG es > 500 mL (B)

ASPEN: *American Society of Parenteral and Enteral Nutrition*; RG: residuo gástrico.

los pacientes y en la enfermería e incrementa el coste. El tratamiento protocolizado de actuación se incluye en el cuadro 225-3.

- *Estreñimiento.* Es poco frecuente, excepto en los pacientes crónicamente encamados, especialmente si son ancianos, por la inmovilización, el aporte escaso de agua, el tratamiento con fármacos que provocan hipomotilidad intestinal y la ausencia o escasez de fibra en la dieta.
- *Distensión abdominal.* Indica en la mayoría de los casos que la oferta de nutrientes al sistema digestivo supera la capacidad intestinal para la absorción y el manejo de los mismos. Puede ser debido a patología digestiva local, a un aumento en la gravedad del paciente o a isquemia mesentérica leve-moderada. El protocolo de tratamiento de la distensión abdominal es similar al de la diarrea.

Complicaciones mecánicas

Destacan las siguientes:

- *Lesiones por decúbito*. Se pueden producir en la zona de inserción de la sonda de alimentación (nasal, gastrostomía o enterostomía) y a lo largo del trayecto de dicha sonda (faringe, esófago, estómago e intestino delgado). Estas lesiones se originan por la presión ejercida por la sonda sobre la piel y sobre la mucosa. Para prevenir la lesión por decúbito es aconsejable utilizar un material y calibre adecuados de la sonda, y movilizarla frecuentemente para evitar irritaciones y erosiones (nariz).
- *Obstrucción de la sonda.* La mayoría de las veces, la sonda se obstruye debido a la sedimentación de la fórmula y a la administración de medicación no soluble, que puede precipitar con las fórmulas enterales y causar obstrucción. Es más frecuente en pacientes con NE en infusión continua y/o intermitente lenta, o que reciben una fórmula concentrada, o a los que se administra mucha medicación a través de la sonda, no suficientemente diluida o separada en el tiempo de la administración de la fórmula, o en pacientes a quienes se realiza aspirado gástrico a través de la sonda, ya que se aspira parte de la fórmula ya coagulada en el estómago. Excepcionalmente, puede deberse al enrollamiento de la sonda sobre sí misma. La mayor parte de las obstrucciones de las sondas se resuelven con la administración de 30 mL de agua templada en bolo con una ligera presión, y posterior succión. También se puede utilizar bebida de cola.
- *Conexión incorrecta.* La mala conexión de la bolsa de la NE a una vía i.v. es sin duda la complicación «mecánica» de consecuencias metabólicas e infecciosas de mayor gravedad. Es una complicación potencialmente mortal y, por desgracia, no suficientemente diagnosticada, especialmente en neonatos y prematuros. Para evitarla se ha aprobado una normativa sobre conexiones que ha sido aplicada en 2009 en España.

Broncoaspiración

Es una complicación potencialmente muy grave que puede provocar neumonía y/o hipoxia. Son factores de riesgo de aspiración la sedación, la posición supina, la existencia de sonda nasogástrica y su diámetro, la ventilación mecánica, los vómitos o regurgitación, la administración de NE en bolos, la presencia de una enfermedad grave, la edad avanzada, el mal estado de la boca y dientes y un personal sanitario no entrenado. El tratamiento protocolizado de la broncoaspiración pasa por la suspensión transitoria de la dieta, la administración de agentes procinéticos y la colocación de una vía de acceso transpilórica en caso de persistencia. En este caso es necesario mantener al mismo tiempo una sonda gástrica para proceder a la evacuación de su contenido, para evitar el riesgo de broncoaspiración (cuadro 225-4).

Valoración del residuo gástrico

Es fundamental dentro del seguimiento del paciente con NE para evitar la broncoaspiración. Debe realizarse cada 6-8 h durante los 2-3 primeros días de NE y cada 24 h posteriormente.

Complicaciones de las ostomías

La potencial complicación de mayor morbimortalidad es la filtración del contenido gástrico o alimentario a la cavidad peritoneal o al tejido subcutáneo, lo que obliga a la suspensión inmediata de la nutrición, el empleo de antibióticos y la retirada de la sonda. El reflujo a través del estoma indica disfunción del tubo, en cuyo caso habrá que reemplazar la sonda por otra de mayor calibre. La *infección* del estoma o periostoma, se tratará con desbridamiento, tratamiento antibiótico y, en general, reemplazo por una sonda que ajuste para evitar la salida de contenido del estómago. Se deberá tomar medidas para disminuir el débito (procinéticos y anti-H_2) y tener al paciente en observación.

Complicaciones metabólicas

Las complicaciones metabólicas más frecuentes son hiperglucemia, desequilibrios hidroelectrolíticos o síndrome de realimentación, que se pueden prevenir y manejar correctamente con un protocolo y un control adecuado del paciente. La *hiperglucemia* está relacionada de forma excepcional con la NE, pero puede ser la primera manifestación de una DM desconocida o una descompensación de una DM conocida. La prevención de esta complicación se basa en la monitorización de la glucemia en pacientes de riesgo, la prevención de la deshidratación y la selección de una dieta enteral adecuada. La *hipernatremia* es una complicación que puede ocurrir por déficit de agua y no por una administración excesiva de Na. El aporte de Na de la mayoría de las dietas comerciales oscila entre 22 y 35 mEq (22-35 mmol), y este desequilibrio se previene con un correcto aporte de agua y electrolitos. Las necesidades de agua libre de un adulto con función renal normal son de 30-35 mL/kg de peso y día y las dietas enterales contienen un 86% de agua si su densidad es 1 kcal/mL, y el 77% y el 70% si su densidad es 1,5 o 2 kcal/mL respectivamente. El *síndrome de realimentación* es menos frecuente que en NP. Su diagnóstico, prevención y tratamiento

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

es similar al que se ha descrito. En pacientes muy desnutridos se deberá iniciar la alimentación enteral mediante el aporte del 25%-50% de las necesidades de energía (sin superar 20 kcal/kg de peso y día ni 1 g proteínas/kg de peso y día), pero deberá aportarse el 100% de los micronutrientes (v. tabla 225-11), especialmente tiamina, fósforo, potasio, magnesio y cinc.

NUTRICIÓN ARTIFICIAL DOMICILIARIA

La *nutrición parenteral domiciliaria* se ha extendido de forma importante debido a su bajo número de complicaciones y su coste aceptable. No existen estudios controlados ni ensayos clínicos para conocer sus resultados y la frecuencia de complicaciones. No obstante, a partir de la experiencia se han elaborado unas *guías de práctica clínica.* En la población pediátrica la demanda de nutrición domiciliaria se ha incrementado en los últimos 20 años de forma muy notable; el intestino corto es la indicación más frecuente.

La *nutrición enteral domiciliaria* (NED) está indicada cuando la enfermedad de base está en fase estable, existe tolerancia demostrada al tratamiento enteral y estabilidad en el aporte, y capacidad para el manejo en el domicilio. Las mayoría de los pacientes en programa de NED tienen limitaciones, por lo que es necesario realizar un entrenamiento antes del alta hospitalaria a los familiares, cuidadores y/o al propio enfermo relativo a la preparación, conservación, administración, cuidados y resolución de complicaciones menores, reconocimiento de las potenciales complicaciones graves, conocimiento de la logística de suministro de la fórmula, material fungible y apoyo sanitario. La NED tiene menos complicaciones que cuando se administra en el hospital, porque el paciente está más estable.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Álvarez-Hernández J, Planas Vila M, León-Sanz M, García de Lorenzo A, Celaya-Pérez A, García-Lorda P, PREDyCES® Researchers. et al. Prevalence and costs of malnutrition in hospitalized patients; the PREDyCES® Study. Nutr Hosp 2012;27:1049-59.

Amaral TF, Matos LC, Teixeira MA, Tavares MM, Alvares L, Antunes A. Under nutrition and associated factors among hospitalized patients. Clin Nutr 2010;29:580-5.

Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. N Engl J Med 2011;365:506-17.

Jensen GL, Mirtallo J, Compher C, Dhaliwal R, Forbes A, Grijalba RF, International Consensus Guideline Committee. et al. Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical pratice setting from the International Consensus Guideline Committee. Clin Nutr 2010;29:151-3.

Mueller C, Compher C, Ellen DM. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. ASPEN clinical guidelines: nutrition screening, assessment, and intervention in adults. J Parenter Enteral Nutr 2011;35:16-24.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. Clinical Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients, 2009. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2009;33:255-9.

Beckman JA, Paneni F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. Eur Heart J 2013;34:2444-56.

Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. Diabetes Care 2008;31:811-22.

Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. Lancet Neurol 2012;11:521-34.

Carmena R, Ascaso JF. Tratamiento integral de la dislipidemia diabética: beneficios y nuevas alternativas terapéuticas. Med Clin (Barc) 2010;134:406-11.

Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. Circulation 2004;109(Suppl 1):2-7.

Carmena R, Roy M, Roederer G, Minnich A, Davignon J. Coexisting dysbetalipoproteinemia and familial hypercholesterolemia. Clinical and laboratory observations. Atherosclerosis 2000;148:113-24.

Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J 2011;32:1345-61.

Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Optimal pharmacotherapy to combat the atherogenic lipid triad. Current Opin Cardiol 2011;26:403-11.

Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. Lancet 2010;376:124-36.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376: 1670-81.

Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:709-28.

Dhatariya K, Levy N, Kilvert A, Watson B, Cousins D, Flanagan D, Joint British Diabetes Societies. et al. NHS Diabetes guideline for the perioperative management of the adult patient with diabetes. Diabet Med 2012;29:420-33.

Dolcetta D, Parmigiani P, Salmaso L, Bernardelle R, Cesari U, Andrighetto G, et al. Quantitative evaluation of the clinical effects of S-adenosylmethionine on mood and behavior in Lesch-Nyhan patients. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2013;32:174-88.

Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Taori G, et al. Hypoglycemia and outcome in critically ill patients. Mayo Clin Proc 2010;85:217-24.

European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011; 32: 1769-818.

Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:580-91.

Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348:383-93.

Gatopoulou A, Papanas N, Maltezos E. Diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy: current status and new achievements for everyday clinical practice. Eur J Internal Med 2012;23:499-505.

Holman RR, Paul SK, Bethel A, Matthews DR, Neil AW. 10-years follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-89.

Johansen CT, Hegele RA. Genetic bases of hypertriglyceridemic phenotypes. Current Opin Lipidol 2011;22:247-53.

Liang-Jun Yan. Pathogenesis of chronic hyperglycemia: from reductive stress to oxidative stress. J Diabetes Res 2014;2014:137919.

Ljungqvist O, De Man F. Under nutrition-a major health problem in Europe. Nutr Hosp 2009;24:368-70.

Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. Am Coll Cardiol 1995;26:57-65.

May O, Arildsen H. Simple function tests for autonomic neuropathy have a higher predictive value on all-cause mortality in diabetes compared to 24-h heart rate variability. J Diabetes Complic 2012;26:246-50.

Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, Sheidaee N, Mullan RJ, Elamin MB, et al. Clinical review: drug-induced hypoglycemia: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:741-5.

National Kidney Foundation: KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. Am J Kidney Dis 2012; 60: 850-86.

Nishino I, Spinazzola A, Papadimitriou A, Hammans S, Steiner I, Hahn CD, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: an autosomal recessive disorder due to thymidine phosphorylase mutations. Ann Neurol 2000;47:792-800.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: present status. Eur Heart J 2010;31:2844-53.

Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle KR, Estruch R, et al. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. Am J Med 2011;124:841-51.

Nyhan W, Barshop B, Al-Aqeel A. Atlas of Inherited Metabolic Diseases. 3rd ed. London: Hodder-Arnold; 2012.

Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. Eur Heart J 2013;34:2436-43.

Pearce EN. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:326-33.

Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice; European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Atherosclerosis 2012;223:1-68.

Preshaw P, Bissett S, Periodontitis. Oral complication of diabetes. Endocrinol Metab Clin N Am 2013;2:849-67.

Pujol A, Ferrer I, Camps C, Metzger E, Hindelang C, Callizot N, et al. Functional overlap between ABCD1(ALD) and ABCD2 (ALDR) transporters: a therapeutic target for X-Adrenoleukodystrophy. Hum Mol Genet 2004;13:2997-3006.

Rader DJ, Hobbs HH. Disorders of lipid metabolism. En: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. New York: McGraw Hill; 2015. p. 2435-49.

Schaefer EJ, Santos RD, Asztalos BF. Marked HDL deficiency and premature coronary heart disease. Current Opin Lipidol 2010;21:289-97.

Sniderman A, Castro Cabezas M, Ribalta J, Carmena R, de Bruin TW, de Graaf J, et al. A proposal to redefine familial combined hyperlipidaemia. Eur J Clin Invest 2002;32:71-3.

Sniderman A, Couture P, De Graaf J. Diagnosis and treatment of apolipoprotein B dyslipoproteinemias. Nature Rev Endocrinol 2010;6:336-46.

Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63:2889-934.

Taskinen MR, Borén J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. Atherosclerosis 2015;239:483-95.

Tesfaye S, Boulton AJ, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. Diabetes Care 2013;36:2456-65.

The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005;353:2643-53.

Torres RJ, Prior C, García MG, Beltrán LM, Puig JG. HPRT deficiency in Spain: What have we learned in the past 30 years (1984-2013)? Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2014;33:223-32.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854-65.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.

Umpierrez G, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 Surgery). Diabetes Care 2011;34:256-61.

Vaidya A, Kaiser UB, Levy BD, Loscalzo J. Lying low. N Engl J Med 2011; 364:871-5.

Ziegler AG, Nepom GT. Prediction and pathogenesis in type 1 diabetes. Immunity 2010;32:468-78.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL SISTEMA ENDOCRINO

Capítulo 226

F. F. Casanueva

CONCEPTO DE HORMONA

Para que un huevo fecundado se transforme en un individuo adulto, para que este se desarrolle, se reproduzca, se adapte a los cambios del medio y sobreviva a los agresores externos, es preciso que su cuerpo cambie y se adapte. Esta adaptación de millones de células, ordenada y simultáneamente, la llevan a cabo las hormonas. Las hormonas son mensajeros químicos destinados a la comunicación intercelular sistemática y organizada. Además del sistema endocrino, el otro gran sistema de señalamiento es el nervioso. Este tiene como una de sus misiones lograr cambios muy rápidos (milisegundos, segundos) y focalizados; puede lograr que un músculo dado se contraiga en milisegundos, mientras que el resto quedan inmóviles. El sistema endocrino produce cambios lentos (minutos, meses) y generalizados; el exceso de glucocorticoides produce una miopatía en todos los músculos.

El término *endocrino* significa secreción interna, es decir, secreción de sustancias biológicamente activas hacia el interior del cuerpo. Históricamente, la Endocrinología surgió como el estudio de la secreción por glándulas de sustancias que, tras circular en el plasma, activan o inhiben otros tejidos a distancia; por esta razón, la Endocrinología clínica está muy basada en el estudio de las glándulas endocrinas. Sin embargo, hoy día sabemos que muchos otros tejidos no glandulares segregan hormonas; así, el tejido adiposo, los músculos, el estómago, el intestino y el riñón, entre otros, son capaces de segregar hormonas de forma ordenada. También se sabe que no todas las hormonas son transportadas a distancia, que algunas son segregadas para regular las células vecinas (secreción paracrina), que otras son capaces de actuar sobre la propia célula que las libera (secreción autocrina) y que algunas son segregadas por neuronas (secreción neuroendocrina), tanto para actuar cerca como a distancia de su lugar de secreción. Los péptidos o proteínas son las estructuras hormonales más conocidas. Se sintetizan en la célula como precursores y ulteriormente son reducidos a su forma final antes de su secreción. En el plasma pueden circular unidas a proteínas pero, en general, al ser hidrosolubles no necesitan transportador. Otra clase de hormonas son esteroideas y liposolubles, por lo que circulan unidas a proteínas transportadoras. Un grupo especial de hormonas son los análogos de los aminoácidos o las aminas bioactivas que pueden ser segregadas por neuronas en el espacio intersináptico para regular otras neuronas (neurotransmisores) o a la circulación y ser consideradas neurohormonas, como la dopamina. Otras, como la adrenalina y la noradrenalina, son liberadas tras la estimulación neuronal de las glándulas que las sintetizan. En ocasiones, estos aminoácidos son modificados, forman parte todavía de una proteína y después son liberados de esta, como ocurre con las hormonas tiroideas y la tiroglobulina. Algunas neuronas liberan hormonas peptídicas a la circulación, como ocurre en la neurohipófisis. En definitiva, el concepto de hormona no lo otorga la estructura del mensaje ni de la célula emisora, sino el *modus operandi* del compuesto activo.

UNIÓN HORMONA-RECEPTOR

Tras su secreción y su ulterior circulación, las hormonas tienen que unirse selectivamente a sus receptores localizados en las células diana. Estos son proteínas de membrana para las hormonas peptídicas o nucleares para las esteroideas. Lo que hace específico el mensaje es el hecho de que la célula que lo reciba tenga los receptores adecuados. Esto hace que una membrana celular dada responda exclusivamente al mensaje para el cual ha sido diseñada con su dotación de receptores e indica también que, una vez emitido el mensaje, la localización de la glándula secretora es indiferente. La unión de la hormona al receptor debe ser altamente específica y de gran afinidad para mantener la eficacia del sistema.

Tras la unión de la hormona al receptor, este experimenta un cambio conformacional y activa una cadena de señales intracelulares (hormonas proteicas) o el genoma (hormonas esteroideas) para desencadenar la acción biológica. Para que tenga lugar una acción hormonal se deben mantener en correcto funcionamiento cuatro pasos: a) la secreción de la hormona; b) su circulación sin alteración estructural y sin aclaramiento; c) su unión al receptor específico molecularmente intacto, y d) el estado intacto del sistema de señalamiento intracelular o de activación genómica.

REGULACIÓN POR RETROALIMENTACIÓN (*FEEDBACK*) NEGATIVA

El sistema endocrino intenta mantener estable el funcionamiento corporal (homeostasis). Si una hormona se segrega porque una situación ha perturbado el sistema, la secreción cesa al desaparecer la señal perturbadora. Sin embargo, cuando la acción hormonal debe ser mantenida, la célula secretora necesita conocer la eficacia de su acción. En estas ocasiones, la hormona secretada actúa sobre la célula que la ha liberado para regular su propia secreción. Si sus concentraciones son insuficientes, la célula aumenta la secreción hormonal, y sucede lo contrario si son excesivas. Este mecanismo recibe el nombre de *feedback negativa* o *retroalimentación negativa.* Cuando la glándula en consideración segrega una hormona que libera a su vez otra hormona distinta en un tejido periférico, esta hormona final es la encargada de la regulación mediante el mecanismo de retroalimentación.

CLASIFICACIÓN DE LAS ENDOCRINOPATÍAS

Clásicamente, la Endocrinología clínica ha sido una disciplina orientada hacia el «nivel de la señal», es decir, hacia el estudio de la producción hormonal para conocer si esta era excesiva o insuficiente. Con el tiempo se ha observado que la concentración de una hormona depende también de otros factores como el nivel de reserva de la glándula, su aclaramiento metabólico en la circulación periférica y el nivel de respuesta del receptor y del señalamiento intracelular. Estos hechos deben tenerse en cuenta al elaborar la clasificación clínica de las endocrinopatías, que contempla los grupos siguientes: a) enfermedades por acción hormonal insuficiente; b) enfermedades por acción hormonal excesiva, y c) enfermedades por efecto en la masa glandular o secuelas. Cabe destacar que muchas enfermedades endocrinas se deben a mutaciones genéticas.

ENFERMEDADES POR ACCIÓN HORMONAL INSUFICIENTE

Son enfermedades generadas por una producción hormonal deficiente por el tejido o la glándula secretores. La situación extrema es la eliminación total de la glándula, pero también se pueden producir por la secreción insuficiente debida a la existencia de un tejido secretor dañado o por la secreción de hormonas alteradas estructuralmente y con menor capacidad de activar el receptor. Una secreción hormonal normal puede ver disminuida su intensidad de acción durante la circulación sanguínea, por una eliminación excesiva en el hígado o en el riñón o, alternativamente, por interferencias en la propia circulación, por ejemplo, por un aumento de las proteínas de transporte o por la presencia de anticuerpos antihormona. Los exquisitos mecanismos de regulación presentes en el organismo hacen que las alteraciones a este segundo nivel sean más teóricas que reales.

Finalmente, defectos en los receptores para la hormona o defectos en el sistema de señalamiento intracelular pueden disminuir la acción biológica final de la hormona. Se puede dar una situación similar si existen determinadas sustancias circulantes como, por ejemplo, anticuerpos que bloquean el receptor o disminuyen su capacidad de unión a la hormona. Por tanto, enfermedades por acción hormonal insuficiente pueden producirse incluso en presencia de concentraciones normales o elevadas de la hormona. Es la disminución en la acción biológica final la que caracteriza el trastorno.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ENFERMEDADES POR ACCIÓN HORMONAL EXCESIVA

Son enfermedades provocadas por una producción hormonal excesiva por parte de la glándula secretora. Su causa más frecuente es la transformación neoplásica, adenoma o carcinoma, del tejido glandular que conlleva la pérdida de su regulación y una hiperproducción hormonal no controlada durante períodos prolongados. En ocasiones, el tejido secretor es una neoplasia no glandular (tumor ectópico). En estas situaciones desaparecen los mecanismos negativos de retrorregulación. La situación de resistencia puede ser absoluta o relativa. Es poco frecuente que, durante su circulación, se produzca una potenciación de la acción hormonal, por ejemplo, por reducción en su aclaramiento metabólico renal o hepático, pero sí se pueden producir sinergias con otros elementos circulantes.

Finalmente, una sensibilidad aumentada del receptor o su activación constitutiva, o alteraciones en el sistema de señalamiento intracelular, pueden generar patología en presencia de concentraciones hormonales normales. Existen factores biológicos no hormonales que son capaces *per se* de activar los receptores de una forma no regulada y permanente como, por ejemplo, anticuerpos estimulantes del receptor. Por tanto, las enfermedades por actividad hormonal excesiva pueden darse por alteraciones en los cuatro niveles citados, si bien su causa más frecuente son las transformaciones neoplásicas tisulares. La enfermedad está caracterizada por la acción hormonal aumentada.

ENFERMEDADES POR EFECTO EN LA MASA GLANDULAR O SECUELAS DE ENFERMEDADES TRATADAS PREVIAMENTE

Parte de la patología endocrina aborda enfermedades en las que el problema reside en un cambio relevante en el volumen de una glándula, independientemente de su secreción hormonal. Las alteraciones de este tipo más prevalentes son los bocios y los adenomas hipofisarios no secretores. Algunos trastornos pueden estar relacionados con la existencia de una enfermedad glandular previa y su tratamiento (secuelas morfológicas, estructurales o funcionales). Estas secuelas pueden requerir tratamiento, a pesar de la normalización de los valores hormonales.

CONCEPTO TEMPORAL DE LAS ENDOCRINOPATÍAS. CURACIÓN O CONTROL

Dado que el sistema endocrino está diseñado para un funcionamiento en largas secuencias temporales, el factor tiempo es determinante desde el punto de vista clínico. Tras el inicio de una alteración endocrinológica, como el desarrollo de un adenoma hipofisario o la destrucción autoinmunitaria del tiroides, se requiere un tiempo prolongado para que aparezcan manifestaciones clínicas relacionadas.

En la mayoría de las enfermedades endocrinas, la vigilancia y el tratamiento van a durar toda la vida del paciente; por ello, el concepto de curación sólo es aplicable en algunos raros casos de resolución quirúrgica, y es más adecuado utilizar el concepto de control de la enfermedad. El objetivo del tratamiento de las enfermedades endocrinas es el control de las mismas y el mantenimiento de la mejor calidad de vida posible para el paciente.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Kronenberg HM, Melmed S, Reed Larsen P, Polonsky KS. Principles of Endocrinology. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 3-12.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DEL HIPOTÁLAMO Y DE LA ADENOHIPÓFISIS

Capítulo 227

F. F. Casanueva | T. Lucas Morante | A. Carrascosa Lezcano

EJES HORMONALES HIPOTÁLAMO-ADENOHIPOFISARIOS

F. F. Casanueva

La adenohipófisis, a través de tipos celulares específicos, libera a la circulación una serie de hormonas determinadas que ejercen sus acciones periféricas de manera difusa sobre varios tejidos o focalmente sobre otra glándula. El resultado de la acción hormonal hipofisaria puede ser la génesis de una acción biológica, la liberación de una nueva hormona, que a su vez originará una acción biológica, o ambas cosas. La acción biológica iniciada o la hormona liberada cierran el circuito mediante un mecanismo de retroalimentación *(feedback)* negativa, inhibiendo la liberación hipofisaria de la hormona que inició el proceso. Las neurohormonas hipotalámicas, o *releasing hormones,* tienen como misión alterar la estabilidad del sistema descrito, es decir, provocar una descarga hormonal o una inhibición de la misma ante una tarea específica del sistema nervioso central, como generar un ritmo o modificar la tasa de secreción al cambiar la etapa vital del individuo. Las hormonas hipotalámicas que llegan a la adenohipófisis a través de los vasos porta hipofisarios, tienen acción trófica sobre las células hipofisarias, sitúan el nivel de operación o de equilibrio *(set point)* del sistema y son, a su vez, reguladas por la hormona o por la acción biológica periférica, que envía información comparativa al hipotálamo y a los centros superiores.

Las *hormonas hipotalámicas* que regulan la función hipofisaria con relevancia clínica son las siguientes:

- *GH-RH* (44 aminoácidos) o *growth hormone releasing hormone.* Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GH).
- *CRH* (41 aminoácidos) o *corticotropin releasing hormone.* Hormona hipotalámica estimulante de la secreción de adrenocorticotropina (ACTH).
- *TRH* (3 aminoácidos) o *thyrotropin releasing hormone.* Hormona hipotalámica estimulante de la secreción de hormona tirotropa. Estimula la secreción hipofisaria de la hormona tiroestimulante o tirotropa (TSH) y de prolactina (PRL).
- *Gn-RH* (10 aminoácidos) o *gonadotropin releasing hormone.* Hormona liberadora de gonadotropinas. Estimula la liberación de la hormona luteinizante (LH) y de la foliculoestimulante (FSH).
- *Somatostatina* (GHRIH, SS, 14 aminoácidos) o *growth hormone release inhibiting hormone.* Su función fisiológica básica es inhibir la liberación de GH, pero también inhibe la secreción de una variedad de hormonas tan extensa que le ha valido el nombre alternativo de *paninhibina.*
- *Dopamina.* Es una amina biógena y su acción fisiológica es inhibir la secreción de PRL.

Las *hormonas adenohipofisarias* con relevancia clínica son las siguientes:

- *GH* (191 aminoácidos). Hormona del crecimiento u hormona somatotropa. Actúa sobre receptores periféricos; promueve el crecimiento somático y modula el metabolismo.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

- *PRL* (199 aminoácidos). Prolactina. Promueve la producción de proteínas de la leche por la glándula mamaria.
- *ACTH* (39 aminoácidos). Hormona corticotropa o adrenocorticotropina, cuya función es estimular la corteza suprarrenal.
- *TSH* (201 aminoácidos). Hormona tiroestimulante, estimulante del tiroides o tirotropa. Estimula la liberación de hormonas tiroideas y el trofismo de los folículos tiroideos.
- *LH* (204 aminoácidos). Hormona luteinizante o luteoestimulante. Estimula las células de Leydig y la función del cuerpo lúteo.
- *FSH* (204 aminoácidos). Hormona foliculoestimulante o estimulante del folículo. Estimula el folículo de De Graaf y las células de Sertoli.

Las *hormonas neurohipofisarias* son las siguientes:

- *Oxitocina* (9 aminoácidos). Su función básica es la contracción uterina en el parto y del alvéolo mamario para provocar la expulsión de leche. Tiene una posible función en el orgasmo y el instinto maternal.
- *Vasopresina* (9 aminoácidos). Se conoce como *vasopresina* (AVP), por su potente acción presora, y como hormona antidiurética (ADH), por su influencia en la regulación hídrica. Su contribución junto con la CRH a la liberación hipofisaria de ACTH y en la consolidación de la memoria es objeto de discusión.

A continuación se estudiarán los ejes hipotálamo-adenohipofisarios en una forma integrada, que es la más útil desde el punto de vista clínico.

EJE SOMATOTROPO

La GH representa casi el 10% del total hormonal hipofisario. Es una proteína monocatenaria que presenta numerosas similitudes con la PRL y los lactógenos placentarios o somatomamotropinas, todos ellos pertenecientes a la gran familia de las interleucinas. Regula el crecimiento somático y el metabolismo en general. La secreción de GH tiene lugar en varias descargas a lo largo del día que duran 1-2 h. Una de las descargas más característica es la que ocurre durante el sueño profundo o sueño III-IV. Las concentraciones de GH y su subproducto, la hormona IGF-I (factor de crecimiento insulinoide), son más altas en la adolescencia y en las mujeres y decrecen paulatinamente con la edad.

Regulación somatotropa

El eje somatotropo se puede considerar en tres localizaciones: hipotálamo, hipófisis y tejidos diana periféricos. En el hipotálamo, la regulación es dual mediante la secreción a los vasos porta hipofisarios de dos neurohormonas, la GH-RH estimulante y la somatostatina inhibidora de la secreción de GH.

La acción biológica de la GH-RH se localiza en los primeros 28 aminoácidos, lo que se ha aprovechado para la generación de análogos más cortos para uso clínico. La GH-RH abunda en los tejidos intestinales, por lo que no es útil determinar sus concentraciones plasmáticas, salvo cuando se sospeche la existencia de un tumor ectópico. La somatostatina inhibe tanto la secreción basal de GH como la provocada por cualquiera de sus estímulos conocidos, a través de una acción directamente hipofisaria, y posee muchas acciones inhibitorias centrales y periféricas. El significado de esta extensa distribución y acción inhibitoria es poco claro, pero su utilidad clínica es importante y sus análogos de alta potencia se usan en el diagnóstico y tratamiento de tumores secretores de GH, TSH y gastrointestinales.

Se considera que los pulsos espontáneos secretores de GH y la secreción de GH inducida por estímulos son el resultado de la interrelación de la GH-RH y la somatostatina. La hipoglucemia inducida por insulina provoca una descarga de GH (al igual que de PRL y de ACTH) y la sobrecarga de glucosa, tanto oral como intravenosa, inhibe la secreción de GH. Se produce liberación de GH ante los siguientes estímulos: hipoglucemia, arginina, disminución de ácidos grasos libres (AGL), administración de glucagón, L-DOPA, clonidina, agonistas colinérgicos, ejercicio físico, sueño profundo, estrés y administración exógena de GH-RH o fármacos activadores del receptor de grelina como la propia grelina o sus análogos como el GHRP-6 o la hexarelina. Por el contrario, se produce inhibición de GH con la administración de glucosa, AGL o fármacos que presumiblemente aumentan la liberación de somatostatina como la atropina o pirenzepina (fig. 227-1).

El eje somatotropo puede activarse en el hipotálamo con estímulos como la hipoglucemia, GH-RH más arginina o GH-RH más el hexapéptido GHRP-6 *(GH releasing hexapeptide),* o en la hipófisis mediante la administración de GH-RH. La actividad de la GH sobre tejidos periféricos, en especial el hígado, se valora mediante la generación de IGF-I tras varios días de administración de GH. Una vez segregada a la circulación, la GH tiene una semivida de 15-20 min; circula en parte unida a una proteína transportadora (GHBP, *GH-binding protein*), que es la porción extracelular del receptor de GH.

Acciones

La GH actúa en el hígado induciendo la secreción de otra hormona denominada *IGF-I.* La acción principal de la GH consiste en promover el crecimiento somático. Sobre los huesos provoca el crecimiento longitudinal y actúa sobre el cartílago de crecimiento mediante una acción dual; por una parte, la GH inicia la replicación de los condrocitos que, en su proceso madurativo, segregan IGF-I y, al mismo tiempo, desarrollan los receptores para IGF-I. El crecimiento óseo es un proceso desencadenado por la GH y conducido luego por el binomio GH-IGF-I. En el tejido muscular, la GH promueve la incorporación de aminoácidos y la síntesis proteica; por tanto, es anabólica y trófica y, en el adiposo, favorece la lipólisis para liberar glicerol y AGL. En grandes concentraciones, la GH tiene acciones antagonistas de la insulina. La GH posee otras propiedades de relevancia clínica: promueve la regeneración tisular en quemados o traumatizados, incrementa la reparación ósea y la eficacia del sistema inmunitario, reduce las concentraciones de LDL-colesterol y tiene acciones tróficas gonadales. Se considera que la reducción en las concentraciones circulantes de GH que se produce en la vejez es responsable en parte del deterioro corporal y del descenso de la calidad de vida de estas etapas de la vida. En la práctica clínica se mide GH e IGF-I en plasma; GH-RH y somatostatina son usados como instrumentos diagnósticos o terapéuticos.

EJE LACTOTROPO

La PRL es la hormona que inicia y mantiene la lactación. Producida por las células lactotropas de la adenohipófisis, su estructura molecular es muy similar a las de la GH y el lactógeno placentario. Se considera que las tres tienen un origen filogenético común.

Regulación lactotropa

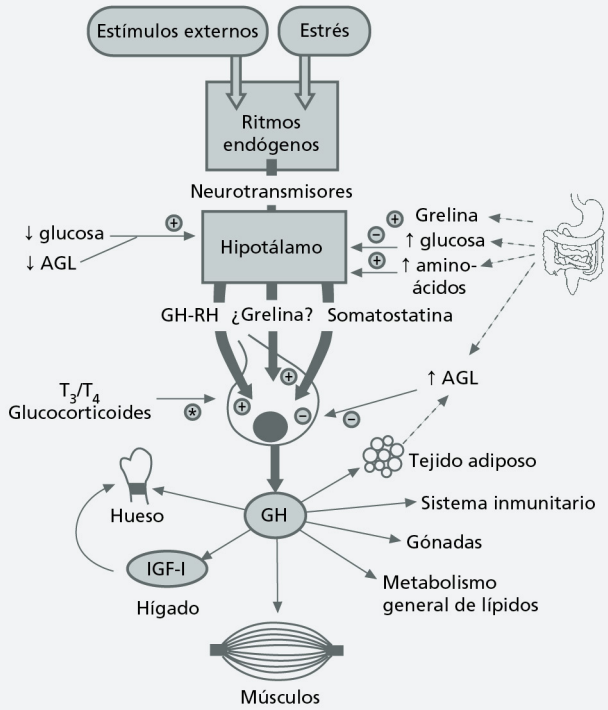
La PRL es la única hormona hipofisaria que se halla sometida a un control negativo por el hipotálamo. Si se lesiona el hipotálamo o el tallo hipofisario, se produce una atrofia parcial de las células hipofisarias con reducción de la secreción de todas las hormonas, excepto la PRL. También es la única hormona hipofisaria cuyo regulador hipotalámico no es un péptido sino una amina, la dopamina. La secreción de PRL se regula exclusivamente por variaciones en la secreción hipotalámica de dopamina que inhibe la liberación de PRL a través de receptores específicos de la célula lactotropa (fig. 227-2). La administración de TRH, la hipoglucemia insulínica y los fármacos antagonistas de la dopamina liberan PRL y los agonistas dopaminérgicos la inhiben. La secreción de PRL se produce en pulsos a lo largo del día y, en especial, al comienzo de la noche sin relación con las fases del sueño. El estrés estimula la secreción de PRL. Los estrógenos estimulan la liberación de PRL y la hiperplasia de las células lactotropas, con lo que aumenta el volumen de la hipófisis en situaciones como el embarazo. La lactación y el coito en la mujer, y el hipotiroidismo en ambos géneros, elevan las concentraciones circulantes de PRL, que es el parámetro medido en plasma en la práctica clínica.

Acciones

Las acciones fisiológicas de la PRL sólo se consideran importantes en la mujer gestante o lactante. Durante el embarazo, la PRL prepara la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.



*Acción permisiva o inhibitoria dependiendo de la dosis.

Figura 227-1 Regulación general de la secreción de hormona del crecimiento (GH). AGL: ácidos grasos libres; GH-RH: hormona liberadora de GH; IGF-I: factor de crecimiento similar a la insulina; T_3/T_4: hormonas tiroideas.

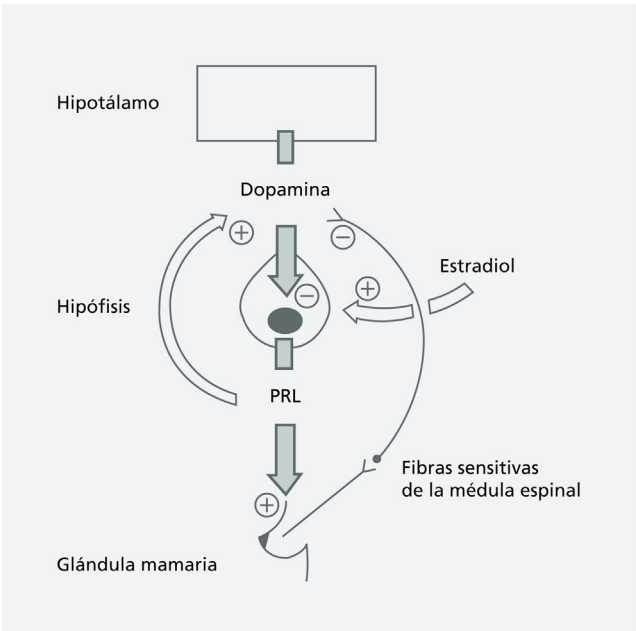


Figura 227-2 Esquema general de la regulación de la secreción de prolactina (PRL). La dopamina llega por los vasos porta a la célula lactotropa e inhibe la secreción de PRL. En los casos de aumento de PRL se estimula la liberación de dopamina en el hipotálamo, para cerrar el circuito. El estímulo de succión del pezón durante la lactancia inhibe la liberación de dopamina hipotalámica y, por tanto, libera PRL. Los estrógenos estimulan la secreción de PRL directamente en la hipófisis.

lactación y, tras el parto, en una mama preparada mediante concentraciones adecuadas de estrógenos y progesterona, estimula la síntesis de proteínas específicas de la leche. Después del parto y durante el amamantamiento, el estímulo de succión sobre el pezón produce una señal nerviosa que se transmite por vía espinal hasta el hipotálamo, donde provoca una inhibición de la secreción de dopamina y la subsiguiente descarga de PRL. Este estímulo provoca también una descarga de oxitocina que contrae los folículos mamarios para su eyección. Cuando cesa el amamantamiento, el sistema vuelve a la situación anterior al parto. No se conocen con exactitud todas las acciones fisiológicas de la PRL, pero sí se sabe cuáles son sus efectos patológicos. Su ausencia impide la lactación y su hipersecreción produce hipogonadismo en ambos géneros, al suprimir la secreción hipotalámica de Gn-RH.

EJE CORTICOTROPO

La ACTH es un péptido monocatenario producido por las células corticotropas de la hipófisis, a partir de un péptido de mayor tamaño, la proopiomelanocortina (POMC). La función de la ACTH es estimular la corteza suprarrenal para la producción de hormonas esteroides, principalmente cortisol.

Regulación corticotropa

La ACTH se halla bajo el control positivo del hipotálamo a través de la neurohormona CRH que, al estimular receptores específicos de la célula corticotropa, provoca su liberación (fig. 227-3). Al modular la descarga de CRH, el sistema nervioso central establece una dinámica de secreción de ACTH y, por tanto, de cortisol, peculiar a lo largo del día; es el denominado *ritmo circadiano de cortisol,* pulsátil y con concentraciones un 50% más elevadas de ambas hormonas en las primeras horas de la mañana (6:00-8:00 h) que en la tarde-noche (20:00-22:00 h). En cualquier momento, una situación estresante puede provocar una descarga de ACTH-cortisol, que es más intensa si el estrés es imprevisto. Fuera de situaciones de estrés o circadianas, el sistema se mantiene estable mediante la retroalimentación ejercida por el cortisol. Aunque el sistema puede regularse exclusivamente a través del binomio ACTH-cortisol, el CRH establece el nivel de equilibrio *(set point)* de su funcionamiento y provoca su activación ante el estrés. A pesar de que la ACTH libera otras hormonas adrenales como andrógenos y mineralocorticoides, la variable reguladora es el cortisol, cuya acción inhibidora es ejercida sobre la hipófisis.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

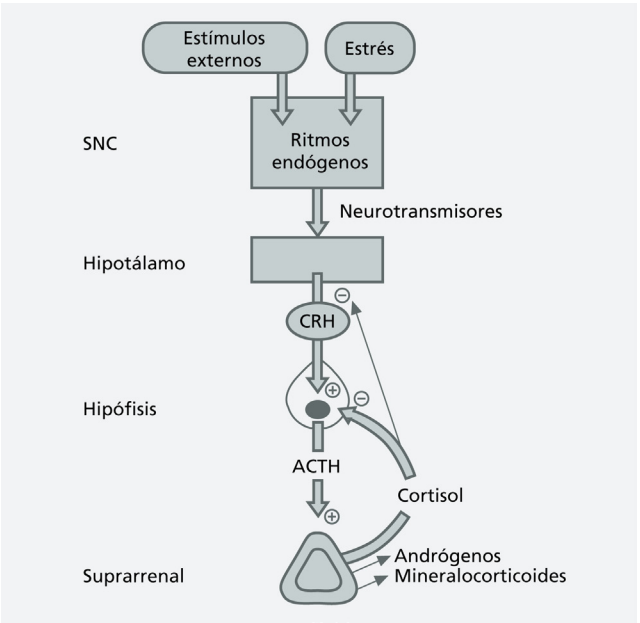


Figura 227-3 Regulación de la secreción de hormona corticotropa (ACTH). La hormona hipotalámica liberadora de hormona corticotropa (CRH) estimula la célula corticotropa, sobre la cual ejerce su acción inhibidora el cortisol, que tiene una acción menor sobre el hipotálamo. La estimulación ejercida por la vasopresina (AVP o ADH) es de relevancia menor. SNC: sistema nervioso central.

El sistema está exquisitamente regulado, lo cual permite una exploración selectiva en la clínica. Para estudiar la integridad hipotalámica de este eje se utiliza un estrés estandarizado con acción exclusivamente hipotalámica, la hipoglucemia inducida por insulina, que provoca la liberación de ACTH y, mediante esta, de cortisol, al igual que GH y PRL. La integridad funcional y estructural de la hipófisis puede estudiarse mediante la administración intravenosa de CRH o de AVP y la medición de la elevación de ACTH y cortisol en plasma. Si la ACTH se eleva tras la CRH, pero no durante la hipoglucemia insulínica, sugiere la existencia de una lesión hipotalámica. El eje también puede estudiarse mediante la privación farmacológica de cortisol en la hipófisis, por ejemplo, con administración de metopirona que bloquea la síntesis de cortisol por la glándula suprarrenal. En situaciones normales, esta sustancia induce una elevación de ACTH y, a través de ese aumento, incrementa otras hormonas suprarrenales o sus metabolitos, con excepción obviamente del cortisol. Finalmente, otra medida de la secreción de ACTH por la hipófisis consiste en estudiar la secreción de cortisol tras la administración de un análogo activo de ACTH como el fragmento 1-24 de su molécula. Este procedimiento refleja el estado de los receptores suprarrenales para ACTH y la forma en que se han estimulado en tiempo reciente.

La retroalimentación negativa que ejerce el cortisol sobre la producción de ACTH por la hipófisis presenta una peculiaridad: las células corticotropas tumorales son más resistentes que las normales a la acción inhibidora del cortisol o de los glucocorticoides sintéticos como la dexametasona. Esta resistencia relativa es la base de las pruebas de inhibición con dexametasona que se utilizan para el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. La ACTH no tiene *per se* acciones biológicas, excepto la estimulación de la corteza suprarrenal; por tanto, sus acciones por exceso o defecto serán las de los glucocorticoides suprarrenales y se estudian en el capítulo correspondiente (v. cap. 232, Enfermedades de las glándulas suprarrenales). En la práctica clínica se miden las concentraciones de ACTH y cortisol y el CRH o la AVP se emplea sólo como estímulo, en el diagnóstico.

EJE TIROTROPO

En este eje intervienen tres escalones hormonales sucesivos como etapa previa a la acción biológica en los tejidos periféricos (fig. 227-4). Así, mediante la secreción de TRH el hipotálamo regula la producción de TSH por las células tirotropas hipofisarias y el nivel de equilibrio

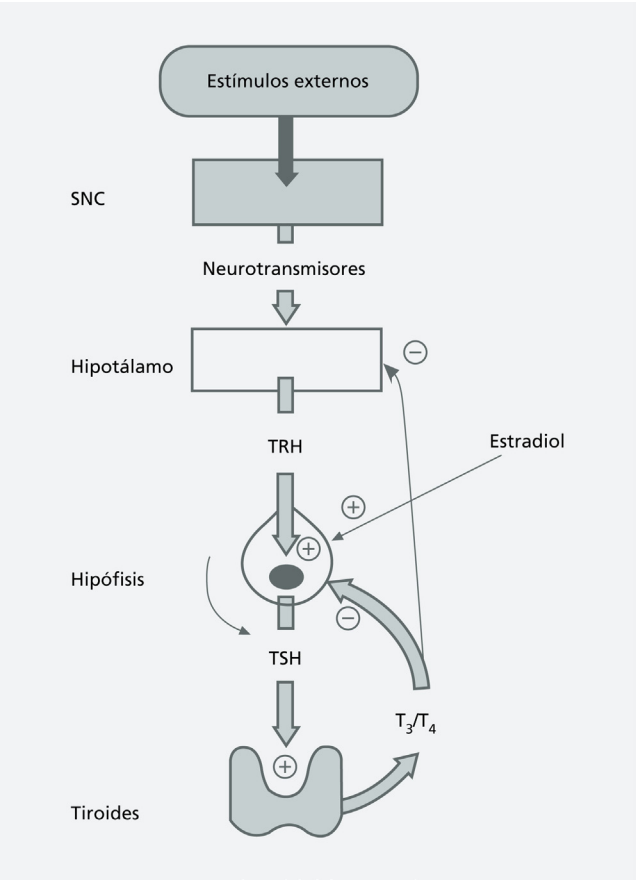


Figura 227-4 Esquema general de la regulación del eje tirotropo. Con las *flechas finas* se muestran las acciones reguladoras de menor importancia. SNC: sistema nervioso central; T_3/T_4: hormonas tiroideas; TRH: hormona hipotalámica liberadora de hormona tirotropa; TSH: hormona tirotropa.

del sistema. La TSH, a través de la circulación general, estimula los folículos tiroideos para liberar las hormonas tiroideas T_3 y T_4, las cuales ejercen sus acciones biológicas en los tejidos periféricos e inhiben la liberación de TSH en la hipófisis, con lo que se cierra el circuito.

Regulación tirotropa

La TSH exhibe un ritmo de secreción circadiano, con concentraciones más elevadas en la noche. Además de por las hormonas tiroideas, la TSH se regula negativamente por glucocorticoides y somatostatina y positivamente por los estrógenos. La relevancia de estas regulaciones secundarias se desconoce. La administración de TRH provoca una respuesta secretora de TSH indicativa de que las células secretoras de TSH de la hipófisis funcionan normalmente. Los métodos actuales para medir TSH son altamente sensibles, por lo que se utilizan para el diagnóstico de hiper- o hipotiroidismo sin necesidad de pruebas de estimulación. Las células tirotropas hipofisarias actúan no sólo como el lugar de regulación, sino también como un comparador, ya que el organismo considera que las concentraciones de hormonas tiroideas en la hipófisis son representativas de las que existen en otros tejidos. Los cambios en la TSH en relación con la función tiroidea se abordarán en el capítulo correspondiente. En la práctica clínica se miden la TSH y las hormonas tiroideas en el plasma.

EJE GONADOTROPO

Está constituido en el hipotálamo por la neurohormona Gn-RH que actúa mediante liberación en la hipófisis de dos hormonas bicatenarias, glucoproteicas y producidas en la misma célula (célula gonadotropa), la LH y la FSH. Estas hormonas actúan sobre las gónadas con la activación de un gran número de procesos y la secreción de una vasta

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

cantidad de hormonas peptídicas y esteroideas. La regulación de este eje es diferente en la mujer y el varón.

Regulación gonadotropa

Unos pocos miles de neuronas hipotalámicas productoras de Gn-RH que integran señales de neurotransmisores, del ambiente y nutricionales, entre otras, regulan la secreción hipofisaria de LH y FSH. El patrón pulsátil de Gn-RH es variable y su actividad está sometida a la acción de *feedback* tanto estimuladora como inhibidora de los glucocorticoides y las hormonas proteicas gonadales. La pulsatilidad de Gn-RH se traduce en una pulsatilidad secretora de LH y FSH por la hipófisis y, finalmente, en un patrón pulsátil en las gónadas. Las concentraciones de gonadotropinas son muy bajas en niños y en la pubertad se hacen pulsátiles durante la noche y, posteriormente, durante todo el día. En la mujer, la pulsatilidad de Gn-RH controla tanto la activación del sistema reproductivo como su desactivación. Una exposición elevada a Gn-RH tiene el efecto paradójico de desensibilizar los receptores hipofisarios y bloquear la liberación de LH y FSH. Esta acción se usa en clínica para provocar una castración química reversible mediante la administración de altas dosis de análogos de Gn-RH.

Los pulsos de LH y FSH tienen gran relevancia en la mujer. Durante la fase folicular, la mayoría de los pulsos de LH se sigue de un pulso de estrógenos, y durante las fases media y avanzada de la fase lútea los pulsos de LH estimulan la secreción de progesterona y de estradiol por el folículo (fig. 227-5). El estradiol, que junto con la progesterona ejerce normalmente una retroalimentación negativa sobre la secreción de LH, se transforma en estimulante, en esta fase del ciclo, e induce una descarga elevada de LH que provoca la ovulación. En el varón no hay retroalimentación positiva ni tampoco esta gran descarga de LH; el sistema, por tanto, es más simple y sólo es operativa la retroalimentación negativa. La testosterona y su metabolito activo, la dihidrotestosterona, inhiben la liberación de LH y de FSH, a través de acciones hipofisarias y también hipotalámicas (fig. 227-6). La retroalimentación negativa de la gónada sobre la secreción de FSH se ejerce a través de una hormona peptídica, la inhibina, que se sintetiza en las células de la capa granulosa ovárica y en las células de Sertoli. La producción gonadal de otra hormona proteica, la activina, estimula la liberación de FSH por la hipófisis. El peso real de estas dos hormonas en la fisiología gonadal es objeto de debate.

El control hipotalámico de LH y FSH es muy sensible a condiciones ambientales como estrés o cambios nutricionales o de la homeostasis energética. El estrés mental o psicológico o una reducción en la ingesta calórica habitual inhiben la secreción de Gn-RH, lo cual se traduce en una reducción de LH y FSH y su pulsatilidad y se manifiesta como amenorrea. En el varón, el estrés físico o mental lleva a una reducción muy importante de testosterona.

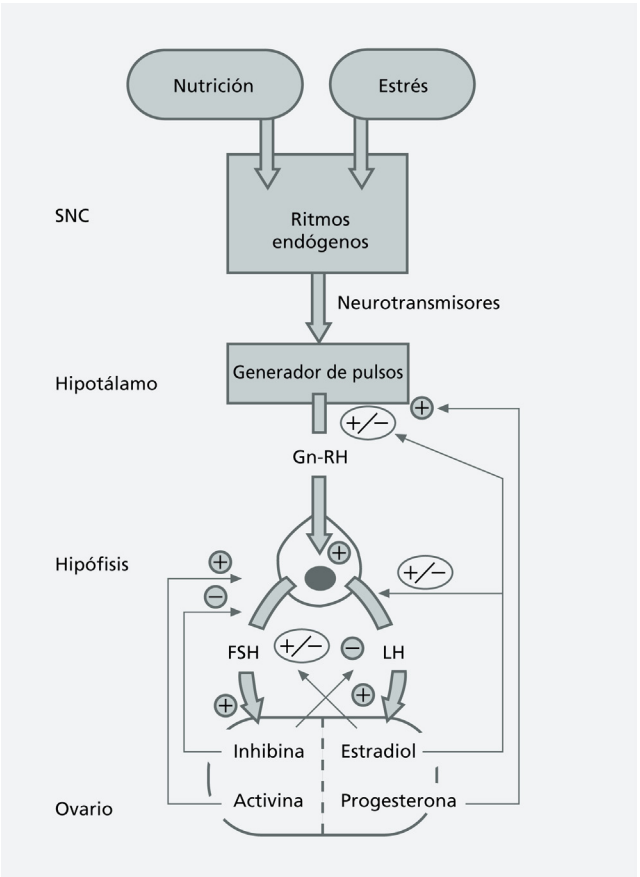


Figura 227-5 Esquema general de la regulación de la secreción de gonadotropinas en la mujer adulta. Las acciones inhibidoras o estimulantes indicadas sobre la hormona luteinizante (LH) o la hormona foliculoestimulante (FSH) se ejercen en la hipófisis. Con las *flechas finas* se representan las retroacciones de menor relevancia. Gn-RH: hormona liberadora de gonadotropinas; SNC: sistema nervioso central.

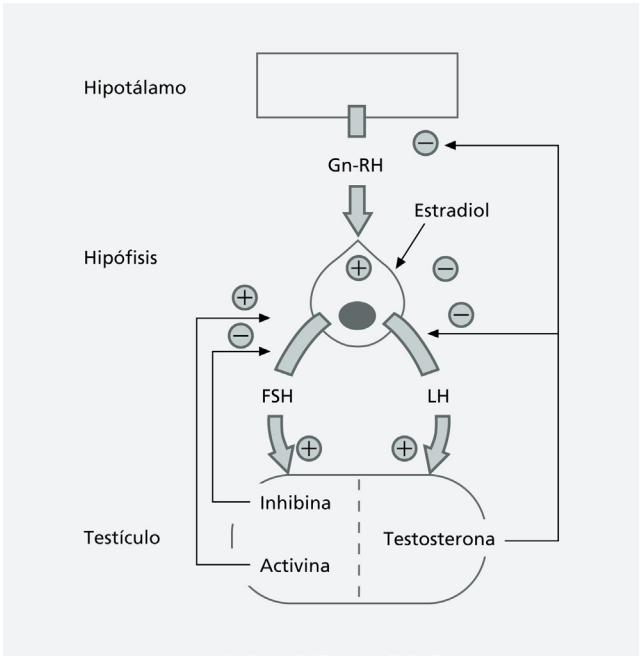


Figura 227-6 Esquema general de la regulación de la secreción de gonadotropinas en el varón. Las acciones inhibidoras o estimulantes indicadas sobre la hormona luteinizante (LH) o la hormona foliculoestimulante (FSH) se ejercen en la hipófisis. Con las *flechas finas* se representan las retroacciones de menor relevancia. Gn-RH: hormona liberadora de gonadotropinas.

CONCEPTO GENERAL

El hipotálamo controla, a través de neurohormonas específicas que son transportadas hacia la hipófisis por los vasos porta, la liberación y la acción de varias hormonas hipofisarias que desempeñan un papel crucial en la fisiología endocrina. En la actividad clínica habitual, las hormonas hipotalámicas no se miden pero se pueden inyectar con propósitos diagnósticos. Por el contrario, las hormonas hipofisarias y sus hormonas diana se miden habitualmente en plasma. Excepto para el eje somatotropo, las pruebas de estimulación se han abandonado, para utilizarse únicamente los valores hormonales basales.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Melmed S, Kleinberg D, Ho K. Pituitary Physiology and Diagnostic Evaluation. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 175-229.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TUMORES HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIOS. CARACTERÍSTICAS GENERALES

F. F. Casanueva

Los tumores localizados en el área hipotálamo-hipofisaria presentan manifestaciones específicas que dependen de las alteraciones endocrinas que causen. Asimismo, debido a su carácter de lesiones ocupantes de espacio limitadas a una región circunscrita y no expansible, pueden presentar otras manifestaciones comunes de tipo neurológico. En este apartado se estudiarán estos rasgos comunes.

TUMORES HIPOTALÁMICOS

Epidemiología y etiopatogenia

Los tumores hipotálamo-hipofisarios representan el 15% de todas las neoplasias cerebrales, y el 10% de ellos son hipotalámicos. Los craneofaringiomas son los más frecuentes y la mitad de ellos se manifiesta durante la infancia. De los tumores generados por anomalías del desarrollo, la mayoría se presenta antes de los 25 años, mientras que los gliomas y los meningiomas suelen hacerlo después de esta edad. Algunos tumores hipotalámicos derivan de estructuras embrionarias o anomalías del desarrollo; así, se halla muy extendida la idea de que los craneofaringiomas proceden de restos de la bolsa de Rathke.

Anatomía patológica

El *craneofaringioma* está constituido por nidos epiteliales de tipo escamoso anastomosados. Suele sufrir cambios degenerativos, en cuyo caso origina quistes de tamaño variable que contienen un fluido marrón, con frecuencia calcificado. Los *germinomas* tienen un aspecto histológico indistinguible del de los seminomas testiculares. Los *hamartomas* son masas de células gliales y ganglionares de aspecto abigarrado que pueden secretar hormonas hipotalámicas como GH-RH o CRH y provocar acromegalia o síndrome de Cushing.

Clasificación

Estos tumores pueden clasificarse sobre la base de múltiples criterios, como función, tamaño, histología, etc. (cuadro 227-1). En los craneofaringiomas se distinguen la forma adamantinomatosa y la papilar. La primera de ellas es más frecuente en población pediátrica y se relaciona con mutaciones del gen que codifica la betacatenina (CTNNB1); mientras que la segunda afecta predominantemente a adultos y se relacionan con mutaciones del oncogén *BRAF*. El hipotálamo es asimismo asiento frecuente de metástasis de otras neoplasias y también puede verse afectado por lesiones generalizadas o granulomatosas ocupantes de espacio, como la sarcoidosis, la histiocitosis o la infiltración leucémica.

Cuadro clínico

Los tumores hipotalámicos se presentan clínicamente de dos formas: por sus manifestaciones neurológicas o por las endocrinológicas. Estas últimas corresponden casi siempre a una hipofunción adenohipofisaria debida a la pérdida de secreción de neurohormonas hipotalámicas, con o sin diabetes insípida, y sólo en muy raras ocasiones a hiperfunción hormonal. Además de las manifestaciones endocrinas, las lesiones hipotalámicas ocupantes de espacio originan cuadros específicos, como disfunción autónoma y alteraciones de la temperatura corporal (cuadro 227-2). Signos tempranos de estas lesiones en adultos son cambios en el peso corporal o alteraciones menstruales, unidos a alteraciones del sistema nervioso central (SNC), como cambios intelectuales y de comportamiento, debilidad motora o convulsiones. En niños, un signo temprano es el retraso del crecimiento. Una manifestación clave pero no constante de alteración hipotalámica es la presencia de diabetes insípida.

Craneofaringioma

Es el tumor hipotalámico más frecuente en la infancia. Crece muy lentamente y en el momento del diagnóstico suele haber detenido el crecimiento; puede ser sólido, pero por lo común es quístico, y

Cuadro 227-1 Clasificación de los tumores y las lesiones ocupantes de espacio del hipotálamo

POR ANOMALÍAS DEL DESARROLLO EMBRIONARIO O DE LAS CÉLULAS GERMINALES
Craneofaringiomas
Quistes de Rathke
Quistes epidermoides y dermoides
Infundibulomas
Lipomas
Hamartomas
Gangliocitomas
Germinomas
Teratomas
Coristomas
Hemangiomas

ORIGINADOS EN ESTRUCTURAS NORMALES DEL SNC
Meningiomas
Gliomas
Encondromas
Ependimomas
Sarcomas

AFECCIONES SECUNDARIAS
Infiltraciones leucémicas
Cordomas esfenooccipitales
Tumores metastásicos
Tumores hipofisarios
Lesiones no tumorales
Malformaciones vasculares
Quistes aracnoideos
Lesiones inflamatorias
Lesiones postraumáticas
Enfermedades granulomatosas
Sarcoidosis
Histiocitosis de células de Langerhans
Infundíbulo-neurohipofisitis linfocitaria
Granuloma gigante

SNC: sistema nervioso central.

Cuadro 227-2 Manifestaciones no endocrinológicas de las enfermedades hipotalámicas

ALTERACIONES DE LA ALIMENTACIÓN Y FLUIDOS
Anorexia
Hiperfagia
Adipsia
Potomanía
Hipo- o hipernatremia

ALTERACIONES NEUROLÓGICAS
Manifestaciones oftalmológicas
Alucinaciones
Hipersexualidad
Apatía
Cambios de humor, ira
Manifestaciones psicóticas
Alteraciones del comportamiento
Pérdida de memoria
Alteraciones del sueño
Somnolencia
Desorientación temporoespacial

ALTERACIONES AUTONÓMICAS
Hiper- o hipotermia
Variaciones en la temperatura corporal
Sudoración
Alteraciones esfinterianas
Variaciones en el ritmo cardíaco

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

su tamaño varía entre el de una uva y el de una naranja. Desde el punto de vista histológico es benigno, pero su gran crecimiento, con las consiguientes anomalías funcionales, la alteración de estructuras vecinas y la alta tasa de recidiva lo convierten en un tumor de consecuencias clínicas graves. Su localización habitual es supraselar, si bien algunos pueden extenderse hacia el tercer ventrículo, hacia el *clivus* o al interior de la silla turca. Su presentación clínica en la infancia suele ser en forma de alteraciones neurológicas, fundamentalmente cefalea, vómitos y papiledema. Las alteraciones visuales acompañadas de retraso de crecimiento, pubertad retrasada y diabetes insípida son menos frecuentes. El diagnóstico por imagen permite su localización, por lo general en estado calcificado. El tratamiento del craneofaringioma es la resección quirúrgica más completa posible, intentando preservar las estructuras circundantes. En la práctica, este objetivo rara vez se consigue, por lo que la terapia habitual consiste en la cirugía seguida de radioterapia. En determinados centros se utiliza la administración intracavitaria estereotáxica de isótopos β, o quimioterapia.

Sarcoidosis

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de etiología desconocida que afecta generalmente a adultos jóvenes con infiltrados pulmonares, en la piel o en los ojos. Cuando la enfermedad se localiza exclusivamente en el SNC, el diagnóstico es muy complejo, y puede ser de ayuda la detección en el líquido cefalorraquídeo de cifras elevadas de enzima de conversión de la angiotensina. La historia natural de la sarcoidosis es muy variable; así, en ocasiones se produce la curación espontánea y en general hay lesiones permanentes. Cuando afecta al SNC, el hipotálamo es una de las localizaciones preferidas, al igual que la hipófisis y el tercer ventrículo. En el 35% de los casos existe diabetes insípida y, con menos frecuencia, hiperprolactinemia, hipotiroidismo e hipogonadismo, en ocasiones acompañados de síntomas neurológicos. El tratamiento estándar con glucocorticoides no proporciona resultados brillantes.

■ TUMORES HIPOFISARIOS

Epidemiología

En autopsias no seleccionadas y en RM de sujetos normales, la presencia de tumores hipofisarios, generalmente microadenomas, es del 10%, una cifra elevada si se tiene en cuenta que los portadores no presentaron manifestaciones clínicas. La prevalencia de los tumores hipofisarios es de 70-80 por 100 000 habitantes, con una incidencia de 4 pacientes nuevos por 100 000 habitantes y por año. Pueden manifestarse a cualquier edad, si bien su frecuencia es mayor entre 40 y 50 años. Los prolactinomas aparecen con mayor frecuencia a los 20-30 años y representan más del 50% de los adenomas hipofisarios (fig. 227-7); le siguen en frecuencia los secretores de GH, los no funcionantes y los secretores de ACTH. Los tumores productores de TSH y los gonadotropinomas son excepcionales. Los prolactinomas son más frecuentes en la mujer que en el varón y, en los microprolactinomas, la proporción mujer/varón es de 20:1. Para los tumores productores de ACTH dicha proporción es 8:1.

Etiopatogenia

Se ha postulado que los adenomas hipofisarios se originarían por una mutación celular que se vería favorecida por la acción hormonal hipotalámica. La presencia de formaciones granulomatosas o de metástasis de otros tumores responde a la patogenia de estos procesos y la hipofisitis linfocitaria es una enfermedad autoinmunitaria.

Anatomía patológica

Los tumores hipofisarios son prácticamente siempre adenomas y la presencia de sarcomas, carcinomas o lesiones metastásicas es excepcional. Los adenomas hipofisarios se clasifican de acuerdo con la hormona o las hormonas secretadas o detectadas en el tejido por inmunohistoquímica. De particular interés en el estudio de un tumor hipofisario son datos como invasión macroscópica, alta actividad mitótica, densidad de granulación al microscopio electrónico, marcadores de proliferación celular y de oncogenes supresores, todos ellos correlacionados con la agresividad tumoral y menor capacidad de curación. El diagnóstico de carcinoma hipofisario sólo se hace en presencia de metástasis.

Clasificación

Los tumores hipofisarios pueden clasificarse según su capacidad secretora o no secretora (tumores funcionantes o no funcionantes). Los funcionantes se clasifican de acuerdo con el cuadro clínico específico que causan, mientras que se consideran no funcionantes aquellos que no segregan hormona alguna o lo hacen en una tasa clínicamente indetectable o en formas moleculares sin acción biológica. En la clínica, además de por su funcionalismo secretor, los tumores hipofisarios se clasifican según su tamaño en macroadenomas (1 cm o más de diámetro) o microadenomas (menos de 1 cm de diámetro) y, de acuerdo con su capacidad para perforar la pared ósea de la silla o extenderse fuera de la duramadre, en invasivos o no invasivos (fig. 227-8). La clasificación más moderna en cinco etapas se basa en los criterios de Kovacs et al. (1996) e implica una aproximación que comprende: actividad endocrina, datos de imagen radiológica o quirúrgica, histología, inmunocitoquímica y ultraestructura (cuadros 227-3 y 227-4).

Cuadro clínico

La forma de presentación clínica de los tumores hipofisarios se debe a sus manifestaciones endocrinológicas o neurológicas (cuadro 227-5). En general, los tumores hipotalámicos y los macroadenomas hipofisarios se manifiestan por las alteraciones neurológicas, y los microadenomas hipofisarios lo hacen por sus signos y síntomas endocrinos. Los adenomas no secretores se diagnostican cuando la masa intracraneal origina sintomatología neurológica o bien de forma casual.

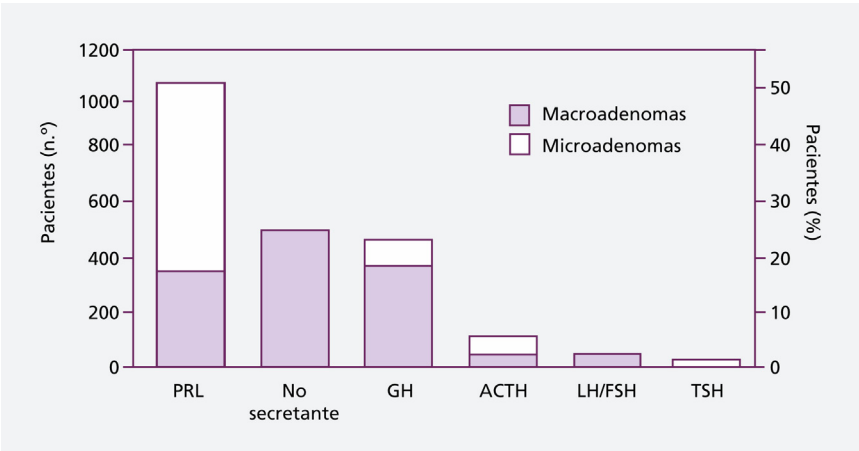


Figura 227-7 Frecuencia de los distintos tumores hipofisarios en número y porcentaje de pacientes, y proporción de ellos que se presentan como microadenoma. (Modificado a partir de datos del estudio epidemiológico europeo sobre tumores hipofisarios, de B. Ambrosi y G. Faglia, de 1991.)

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

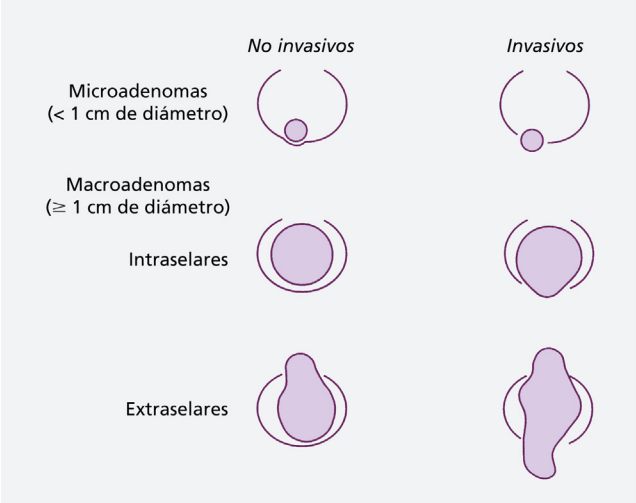


Figura 227-8 Clasificación clínica de los tumores hipofisarios en relación con su tamaño y la alteración o no de la silla turca.

Cuadro 227-3 Clasificación funcional de los tumores adenohipofisarios

Con hiperfunción endocrina debida al tumor hipofisario:
- Aumento de la producción de GH: acromegalia/gigantismo
- Aumento de la producción de PRL: prolactinomas e hiperprolactinemias secundarias a otros tumores hipofisarios
- Aumento de la producción de ACTH: enfermedad de Cushing
- Aumento de la producción de TSH: hipertiroidismo secundario
- Aumento de la producción de gonadotropinas: producción de LH y FSH con o sin subunidad α
- Aumento de la producción de varias hormonas

Clínicamente no funcionantes
Con estado funcional no determinado
Hiperfunción endocrina debida a fuentes ectópicas:
- Acromegalia por producción ectópica de GH-RH (hiperplasia/adenoma)
- Enfermedad de Cushing por producción ectópica de CRH (hiperplasia/adenoma)

ACTH: hormona corticotropa; CRH: hormona hipotalámica estimulante de la secreción de ACTH; FSH: hormona foliculoestimulante; GH: hormona del crecimiento; GH-RH: hormona liberadora de GH; LH: hormona luteinizante; PRL: prolactina; TSH: hormona tirotropa.

Cuadro 227-4 Clasificación de los tumores adenohipofisarios, según datos de las técnicas de imagen o quirúrgicos

SEGÚN SU LOCALIZACIÓN
Intraselares
Extraselares
Ectópicos (muy raros)

SEGÚN SU TAMAÑO
Microadenomas (< 1 cm)
Macroadenomas (≥ 1 cm)

SEGÚN SU PATRÓN DE CRECIMIENTO
Expansivos
Claramente invasivos (de duramadre, hueso, nervios y cerebro)
Invasividad del seno cavernoso: grados de Knosp
Metastatizantes (craneoespinales o sistémicos)

Las manifestaciones endocrinológicas se estudian en los apartados correspondientes, pero debe recordarse que, además de una hiperfunción hormonal generada por el adenoma, la compresión del resto de la hipófisis por el tumor puede generar cuadros de hipopituitarismo o cuadros combinados de hiper- e hipofunción de los diferentes ejes. La cefalea, generalmente frontal y, a veces, supraorbitaria, es el síntoma neurológico más común de los tumores hipofisarios que se recoge en más de la mitad de los pacientes. Se cree que se debe a la compresión que ejerce el tumor sobre la duramadre y otras estructuras pero, dado que en algunos pacientes el dolor no cede tras la exéresis tumoral, la cefalea debe tener una causa diferente.

Cuadro 227-5 Presentación clínica de los tumores hipofisarios

Alteraciones neurológicas
Manifestaciones de crecimiento de masa intracraneal
Manifestaciones oftalmológicas
Alteraciones del comportamiento
Alteraciones endocrinológicas:
- De hiperfunción por hiperproducción de:
  - GH: acromegalia y gigantismo
  - PRL: hiperprolactinemia
  - ACTH: enfermedad de Cushing
  - TSH: hipertiroidismo secundario
  - LH/FSH: secreción inapropiada de gonadotropinas
- De hipofunción:
  - Manifestaciones variables de hipopituitarismo
  - Diabetes insípida
- De hiperfunción e hipofunción

ACTH: hormona corticotropa; FSH: hormona foliculoestimulante; GH: hormona del crecimiento; LH: hormona luteinizante; PRL: prolactina; TSH: hormona tirotropa.

Especial relevancia tienen los signos neurooftalmológicos que se presentan cuando, en su crecimiento, la neoplasia afecta a estructuras extraselares. El cuadro más frecuente consiste en una cuadrantanopsia bitemporal superior, que si continúa progresando se convierte en una hemianopsia bitemporal. La alteración de las fibras maculares disminuye la agudeza visual central. Los tumores hipofisarios que se expanden rápidamente causan escotomas centrales. La evaluación de los campos visuales por inspección no es suficientemente precisa, por lo que se debe complementar mediante campimetría, por el sistema habitual de la perimetría de Goldman o por la actualmente más precisa perimetría asistida por ordenador. La extensión lateral del adenoma con invasión del seno cavernoso puede afectar a los pares craneales III, IV y VI, para ocasionar ptosis palpebral, midriasis, oftalmoplejía y diplopía.

Raras veces el crecimiento de un tumor hipotálamo-hipofisario es tan extenso que ocasiona signos de hipertensión intracraneal grave. No obstante, puede bloquear el agujero de Monro y causar hidrocefalia con afección hipotalámica (v. cuadro 227-5). Se han descrito raros casos en los que el crecimiento tumoral hacia el lóbulo temporal provocó convulsiones y otros con crecimiento frontal que causaron cambios en la personalidad. Cuando el crecimiento invasivo es hacia abajo, la rotura del suelo de la silla turca y la invasión del seno esfenoidal pueden ocasionar rinolicuorrea persistente e incluso presentación nasofaríngea del tumor.

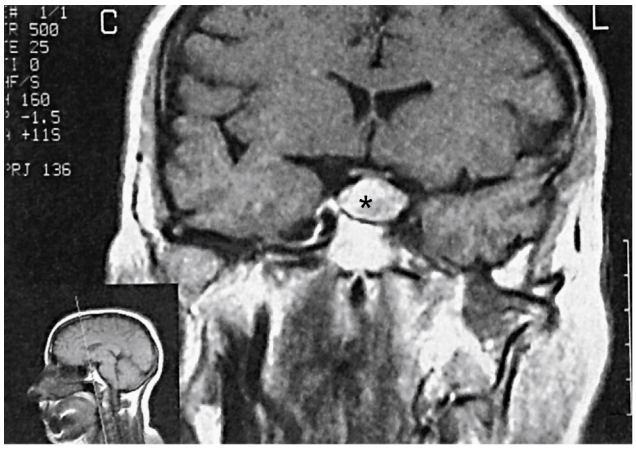
La necrosis isquémica o la hemorragia intratumoral aguda causan una sintomatología especialmente dramática, consistente en cefalea intensa de comienzo súbito, pérdida de visión, desorientación, hipotensión e hipertermia, en algunos casos asociadas a desvanecimiento, coma y alteraciones cardiovasculares. Este proceso, denominado *apoplejía hipofisaria,* entraña riesgo elevado de pérdida de la visión e incluso riesgo vital y exige una intervención médica o quirúrgica inmediata para descomprimir la zona. Como secuela puede quedar una silla turca vacía.

Carcinomas hipofisarios

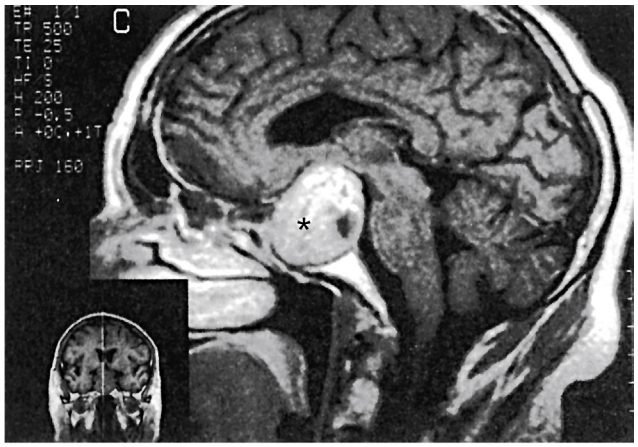
Es raro que los tumores hipofisarios produzcan metástasis, tanto en el SNC como fuera de él. La presentación inicial no permite distinguir un carcinoma de los frecuentes adenomas hipofisarios de comportamiento benigno. Una vez que se ha producido la metastatización del tumor, no existe tratamiento curativo y la radioterapia es solamente paliativa. La introducción reciente de la temozolomida, un agente alquilante utilizado en el tratamiento del glioblastoma, representa una esperanza. Si bien la experiencia es aún escasa, proporciona mejoría en más del 50% de los casos y estabilización del tumor en el 70%.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

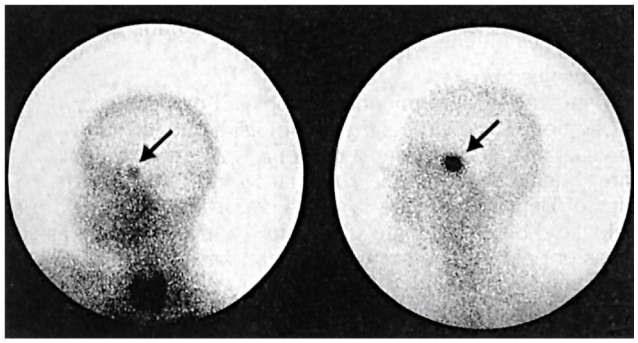
Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.



A



B



C

Figura 227-9 **A.** Macroadenoma hipofisario *(asterisco)* con discreta compresión del quiasma óptico. RM de hipófisis, corte coronal (vista frontal). **B.** Gran macroadenoma hipofisario *(asterisco)* con expansión supraselar e imágenes quísticas en su interior. RM de hipófisis, corte sagital (vista lateral). **C.** Imágenes obtenidas por gammacámara 24 h después de la inyección de ^{111}In-DTPA-octreótido en un individuo sano *(izquierda)* (obsérvese la discreta captación del análogo de somatostatina en la hipófisis y el tiroides) y en un paciente con un tumor hipofisario secretor de hormona del crecimiento (concentración selectiva en el adenoma) *(derecha; flechas).* DTPA: ácido dietilentriaminopentaacético. (Por cortesía del Prof. S. W. J. Lamberts, Digjzit Hospital Erasmus University, Rotterdam.)

Diagnóstico

La presencia de un tumor hipofisario puede sospecharse por las alteraciones endocrinológicas de hiperfunción o hipofunción hormonal o por la sintomatología neurológica. El diagnóstico debe orientarse en cuatro etapas: a) hormona que secreta el adenoma o si es no secretor; b) estado del resto de las hormonas hipofisarias como resultado de la compresión; c) manifestaciones neurológicas del tumor, y d) técnicas de imagen para visualizar el tumor, localizar y precisar su extensión y determinar la afección de estructuras próximas.

Para los estudios de la función endocrina, véanse los apartados correspondientes.

La técnica de imagen más sensible para el diagnóstico de las alteraciones tumorales del área hipotálamo-hipofisaria es la RM (fig. 227-9A y B), que ha desplazado a todas las utilizadas previamente. La angiografía se emplea sólo para identificar los aneurismas carotídeos que pueden remedar un adenoma hipofisario. El poder resolutivo de la RM permite detectar adenomas de menos de 4 mm directamente o a través de signos indirectos. Además, permite establecer el grado de extensión supraselar o infraselar de un adenoma y la posible afección de áreas paraselares, diferenciando asimismo los agrandamientos debidos a adenoma de los ocasionados por la silla turca vacía. La RM también es capaz de poner de manifiesto masas hipotalámicas y de evaluar las estructuras vasculares próximas.

La presencia de tumores hipofisarios con abundantes receptores para somatostatina, propiedad que no es exclusiva de los adenomas secretores de GH, ha llevado en los últimos años al desarrollo del *octreoscan,* técnica que se basa en la administración de un análogo de la somatostatina (octreótido) con alta afinidad por el receptor, acoplado a un isótopo, ^{123}I o ^{111}In, y la ulterior realización de un rastreo convencional con gammacámara. Junto con la información morfológica (fig. 227-9 C), esta técnica proporciona información con potencialidad terapéutica e indica que el tumor detectado puede responder positivamente al tratamiento con análogos de somatostatina. No se tiene suficiente experiencia aún en el uso de la PET en el estudio de tumores hipofisarios.

Tratamiento

El tratamiento de los tumores hipofisarios persigue los siguientes objetivos: a) eliminar el adenoma o evitar su futuro crecimiento; b) preservar la visión; c) eliminar la hipersecreción hormonal; d) corregir la posible hipofunción hormonal asociada, y e) evitar la recurrencia del tumor. Para alcanzar estos objetivos se dispone de las siguientes modalidades terapéuticas: médica, quirúrgica y radioterápica. La terapia médica es bastante específica y se estudiará cuando se aborden las diversas entidades clínicas.

Para el tratamiento quirúrgico de los adenomas hipofisarios se emplea fundamentalmente la vía transesfenoidal, que ha desplazado a la transcraneal; utiliza microcirugía, técnicas de ampliación de imagen y, en la actualidad, métodos de endoscopia y neuronavegación. Su eficacia es de casi el 90% para los microadenomas y alrededor del 50% para los macroadenomas, aunque disminuye a medida que aumenta el tamaño del adenoma. El empleo de la endoscopia en la intervención quirúrgica transesfenoidal es la innovación más reciente. Para el tratamiento de los tumores hipofisarios, la utilización del endoscopio reduce notablemente las molestias de los pacientes, permite la extirpación completa de los macroadenomas con extensión extraselar (con elevado porcentaje de remisión clínica y en las neuroimágenes), reduce el daño en el tejido hipofisario normal, el tiempo postoperatorio y la tasa de complicaciones relacionadas con la vía de acceso quirúrgica.

La radioterapia se emplea en pacientes con recidiva o restos tumorales tras la intervención quirúrgica. En manos expertas, su eficacia es alta y presenta pocas complicaciones. Sus principales problemas son el largo tiempo que debe transcurrir hasta que sus efectos comienzan a ser evidentes y el hipopituitarismo de extensión variable que, con los años, se desarrolla en una gran proporción de los casos. En la actualidad, el empleo de la radioterapia con acelerador lineal (LINAC, del inglés *linear accelerator*) y control estereotáxico (Gamma Knife®) concentra con notable precisión los haces en el punto deseado y permite la administración de dosis altas en tratamientos únicos con ínfimo daño colateral. La asociación observada entre radioterapia previa, radioterapia convencional antigua y aumento de mortalidad vascular cerebral ha llevado a una limitación en su uso.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bernabéu I, Marazuela M, Casanueva FF. Pituitary anatomy and physiology. En: Wass JAH, Shalet SM, eds. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. Oxford: Oxford University Press; 2010.

Chatzellis E, Alexandraki KI, Androulakis II, Kaltsas G. Aggressive pituitary tumors. Neuroendocrinology 2015;101:87-104.

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, eds. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Lyon: IARC Press; 2007.

Melmed S. The Pituitary. 3rd ed. Los Angeles: Cedars Sinai Medical Center; 2011.

Melmed S, Kleinberg D. Pituitary masses and tumors. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 229-40.

ENFERMEDADES DE LA ADENOHIPÓFISIS

T. Lucas Morante, F. F. Casanueva, A. Carrascosa Lezcano

ENFERMEDADES POR HIPERFUNCIÓN ADENOHIPOFISARIA

Hipersecreción de hormona del crecimiento. Acromegalia y gigantismo

T. Lucas Morante

Concepto

La acromegalia es una enfermedad producida por la hipersecreción crónica e inapropiada de GH que se inicia después del cierre de los cartílagos de conjunción. Cuando el aumento de secreción acontece mientras estos permanecen abiertos se origina el *gigantismo,* que lleva siempre asociados algunos rasgos de acromegalia. Aunque el conocimiento de la enfermedad, sobre todo en la variedad «gigantismo», es muy antiguo, fue Pierre Marie en 1886 quien acuñó el término *acromegalia.* La morbilidad del proceso es causada tanto por la hipersecreción de GH como por el efecto de masa del tumor. En general, la acromegalia se desarrolla muy lentamente induciendo diversos cambios y afectaciones morfológicas típicas, afectación osteoarticular, neurológica y cardiovascular que conducen a una disminución de la esperanza de vida. Su incidencia es de 3 a 4 nuevos casos por millón de habitantes y año y su prevalencia, de 40 a 125 casos por millón de habitantes. El gigantismo constituye entre el 2% y el 5% en las grandes series de la enfermedad.

Etiología y anatomía patológica

La acromegalia es producida en el 98% de los casos por un tumor hipofisario secretor de GH. En el cuadro 227-6 se resumen las causas de acromegalia. Los *adenomas hipofisarios* productores de GH, exclusivamente o en asociación con otras hormonas, constituyen aproximadamente el 30% de los tumores de la hipófisis. Son en general macroadenomas, habitualmente intraselares y, con menos frecuencia, expansivos. Cuando son pequeños se sitúan lateralmente, donde se concentra la mayoría de las células productoras de GH en la hipófisis normal. Mediante estudios inmunohistoquímicos y ultraestructurales es posible establecer la siguiente clasificación anatomoclínica de estos adenomas:

- *Adenomas productores de GH exclusivamente:* pueden ser densa o escasamente granulados. Se consideran variantes del mismo tumor pero su conducta biológica es diferente. Los pacientes con adenomas densamente granulados son de más edad, muestran una acromegalia de larga evolución y su tumor permanece confinado en la silla turca; los escasamente granulados se presentan en pacientes más jóvenes, crecen con más rapidez y tienen mayor tendencia a la invasión y a la recidiva; en definitiva, son más agresivos.
- *Adenomas mixtos productores de GH y PRL:* son dimorfos, compuestos por células lactotropas y somatotropas y con inmunorreactividad positiva para GH y PRL.
- *Adenomas mamosomatotropos:* son raros y están constituidos por un solo tipo de células (monomorfos). Cursan con acromegalia e hiperproducción de PRL que tiene poca traducción clínica.
- *Adenomas acidófilos de células tronco:* son también raros. Producen GH y PRL (bihormonales y unicelulares). Son agresivos e invasores y se presentan con clínica de afección local e hiperprolactinemia.
- *Adenomas plurihormonales con producción de GH:* coexpresan diversas combinaciones de productos hormonales. Representan el 10%-15% de los adenomas operados y son incluso más frecuentes en estudios autópsicos. La mayoría produce GH y PRL y una glucoproteína completa o su subunidad.
- *Carcinomas hipofisarios productores de GH:* son muy raros. Para su diagnóstico se requiere la presencia de metástasis a distancia. Las características citológicas y la invasividad y agresividad locales no indican con certeza la malignidad del tumor.
- *Adenomas ectópicos productores de GH:* se originan exclusivamente en las áreas en las que, por las características del desarrollo embriológico, pueden persistir restos de células anterohipofisarias (faringe, ducto faríngeo intraesfenoidal y *pars tuberalis*).
- *Tumores extrahipotálamo-hipofisarios productores de GH:* aunque se ha identificado GH, mediante estudios bioquímicos, inmunohistoquímicos y de cultivo celular, en algunos tumores, es rarísima la acromegalia por producción heterotópica de GH en un tumor, generalmente neuroendocrino del intestino superior. En uno de los dos casos descritos el tumor producía también GH-RH.
- *Hiperplasia primaria de células productoras de GH:* se define como aumento del número de células productoras de GH, de características no tumorales. Es extremadamente rara como lesión primaria y los casos descritos se deben muy probablemente a la producción ectópica de GH-RH. El diagnóstico morfológico de hiperplasia es difícil, ya que es preciso analizar numerosos cortes, enjuiciar las características celulares de la lesión y del parénquima que la rodea y estudiar pormenorizadamente la conservación o ausencia de la red de reticulina.
- *Acromegalia debida a hiperproducción de GH-RH:* los tumores productores de GH-RH pueden asentar en la región hipotálamo-hipofisaria o en el resto de la economía. Los hipotalámicos más frecuentes son el hamartoma neuronal hipotalámico y el coristoma neuronal adenohipofisario. Ambos se consideran lesiones malformativas que anteceden y, posiblemente, inducen el desarrollo del adenoma hipofisario. Varios tumores pueden producir

Cuadro 227-6 Causas de hipersomatotropinismo

Secreción excesiva de GH:
Hipofisaria:
Adenoma productor de GH, densamente granulado
Adenoma productor de GH, escasamente granulado
Adenoma mixto de GH y PRL
Adenoma mamosomatotropo
Adenoma acidófilo de célula troncal
Adenoma plurihormonal
Hiperplasia somatotropa
Carcinoma productor de GH
Tumor hipofisario ectópico (seno esfenoidal o parafaríngeo)
Tumor extrahipofisario productor de GH
Secreción excesiva de GH-RH:
Tumores hipotalámicos (eutópica):
Gangliocitoma-hamartoma-coristoma
Tumores extrahipotalámicos (ectópica):
De islotes pancreáticos
Carcinoide (bronquial, intestinal, tímico)
Feocromocitoma
Carcinoma de pulmón (células pequeñas)
Carcinoma medular de tiroides
Adenoma adrenal
Acromegaloidismo

GH: hormona del crecimiento; GH-RH: hormona liberadora de GH; PRL: prolactina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

GH-RH de forma ectópica (carcinoides, tumores pancreáticos, feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides). Producen hiperplasia somatotropa, con elevación de GH y aumento de la silla turca que sugiere la presencia de un adenoma hipofisario y la histología evidencia una hiperplasia de células somatotropas. La resección de la fuente ectópica de GH-RH cura el cuadro.

Los adenomas hipofisarios son tumores con baja actividad proliferativa (Ki 67 < 3%), aunque se han observado índices más altos en los invasores y especialmente en los carcinomas. La presencia de cambios oncocíticos también se ha relacionado con mayor agresividad.

Patogenia

La patogenia de los tumores hipofisarios productores de GH es, en gran medida, desconocida. Teóricamente podrían originarse a consecuencia de un defecto primario de la célula somatotropa, una alteración en el control hipotalámico de la secreción de GH o una combinación de ambos procesos. Existen observaciones clínicas y estudios experimentales que apoyan una y otra teoría. Algunos oncogenes participan en el desarrollo de adenomas secretores de GH como el *gsp,* productor de una mutación puntual en la cadena α de la proteína Gs, que conlleva activación permanente del sistema adenilatociclasa de la GH. También se ha descrito la pérdida funcional de oncogenes supresores y se ha implicado al gen *PTTG (pituitary tumor transforming gene),* que induce estimulación de factores de crecimiento y angiogénesis en el desarrollo de adenomas hipofisarios. Estudios experimentales y ocasionalmente observaciones clínicas han involucrado a otros muchos genes, a disruptores del ciclo celular y a mecanismos epigenéticos en el desarrollo de estos tumores (tabla 227-1). La teoría de la tumorogénesis en dos estadios armoniza las hipótesis hipotalámica e hipofisaria. La iniciación podría llevarse a cabo por irradiación, mutación espontánea, infección vírica, síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN) o síndrome de Albright, y la promoción, por GH-RH, péptido intestinal vasoactivo (VIP) o déficit de somatostatina. Una vez completadas la iniciación y la promoción, la célula somatotropa se multiplicaría para originar una lesión proliferativa focal y potencialmente un adenoma, aunque también puede regresar a la normalidad desde la fase proliferativa.

Tabla 227-1 Genes implicados en la patogénesis de los adenomas hipofisarios

GEN	FUNCIÓN	ESPECIFICIDAD PARA ADENOMA SOMATOTROPO
GNAS	Oncogén	Especificidad relativa
AIP	Supresor tumoral	Especificidad relativa
MEN-1	Supresor tumoral	Inespecífico
PRKARIA	Supresor tumoral	Inespecífico
H-RAS	Oncogén	Inespecífico
CCNB2	Ciclina	Inespecífico
CCND1 (ciclina D1)	Oncogén	Inespecífico
HMGA2	Oncogén	Inespecífico
FGFR4 (receptor 4 de FGF)	Oncogén	Inespecífico
PTTG (pituitary tumor-transforming protein)/securin	Oncogén	Inespecífico
Rb	Supresor tumoral	Inespecífico
CDKN1B	Inhibidor de CDK	Inespecífico
GADD45G	Inhibidor de la proliferación	Inespecífico
MEG3	Inhibidor de la proliferación	Inespecífico

CDK: cinasa dependiente de ciclina.

Tabla 227-2 Cuadro clínico de la acromegalia

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	PORCENTAJE
Crecimiento acro y aumento de tejidos blandos	100
Hiperhidrosis	82
Cefalea	70
Neuropatía periférica (parestesias, túnel carpiano)	65
Diabetes mellitus e intolerancia hidrocarbonada	60
Manifestaciones cardiovasculares	34
Hipertensión arterial	32
Bocio	32
Alteraciones menstruales	87
Disminución de la libido e impotencia	46
Alteraciones de los campos visuales	25
Galactorrea	20

Fisiopatología

La causa del síndrome acromegálico es la producción excesiva de GH en forma crónica y muy prolongada. La tasa de secreción en 24 h está aumentada y, aunque muy atenuados, se conservan el carácter pulsátil y el pico nocturno. El control hipotalámico sobre la secreción de GH persiste en grado variable y la dinámica de su secreción es anómala. Las concentraciones circulantes de IGF-1 se elevan. La cantidad de GH secretada es muy variable de un paciente a otro y el grado de afección clínica depende tanto de dicha secreción como de la sensibilidad individual de los tejidos periféricos a la GH. La acción de GH e IGF-1 provoca un crecimiento de las partes acras del esqueleto y de todos los tejidos blandos. La acción antiinsulínica de la GH ocasiona alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado. La compresión del tallo hipofisario puede causar una discreta hiperprolactinemia, en ocasiones atribuida erróneamente a un tumor mixto secretor de GH y PRL, y la compresión sobre la hipófisis sana puede provocar grados variables de hipopituitarismo.

Cuadro clínico

La acromegalia suele comenzar de forma insidiosa, entre la tercera y la quinta décadas de la vida, con cambios muy lentos y progresivos que frecuentemente pasan desapercibidos para el paciente y las personas próximas. Sus manifestaciones clínicas se resumen en la tabla 227-2 y derivan del aumento de secreción de GH y del crecimiento tumoral hipofisario. Al estar cerrados los cartílagos de conjunción cuando comienza la hipersecreción de GH en la acromegalia, no existe la posibilidad de crecimiento longitudinal.

Nariz, labios, orejas, lengua, manos, pies, mandíbula, arcos superciliares y cigomáticos experimentan un crecimiento progresivo y dan lugar al aspecto facial característico (fig. 227-10), con engrosamiento y tosquedad de los rasgos faciales, prognatismo, maloclusión dentaria, diastema y aumento de manos, pies y cabeza. El grosor de la piel aumenta. El estudio cuantitativo de este aumento de tejidos blandos se realiza midiendo el volumen de las manos, la almohadilla plantar, el anillo o el pliegue cutáneo. Todos los métodos muestran una amplia superposición entre acromegálicos y sujetos normales y los índices se correlacionan pobremente con las concentraciones de GH y algo mejor con las de IGF-1. Existe hipersudoración importante e hipersecreción sebácea. Aparecen fibromas cutáneos, *moluscum pendulum* o acrocordones. En la mujer, hay hirsutismo sin masculinización y acné, en los individuos más jóvenes. Tras el tratamiento efectivo se produce una regresión de los tejidos blandos, con persistencia de las deformidades óseas.

Los pacientes acromegálicos presentan frecuentemente problemas respiratorios, se producen apneas durante el sueño hasta en el 60% de los casos, fundamentalmente por obstrucción de las vías aéreas superiores; aunque en un pequeño número, la apnea tiene un origen central. La voz se hace más profunda por aumento de las estructuras laríngeas y los senos paranasales. La astenia y la debilidad muscular son habituales y el 50% de los casos muestran miopatía proximal. Los

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

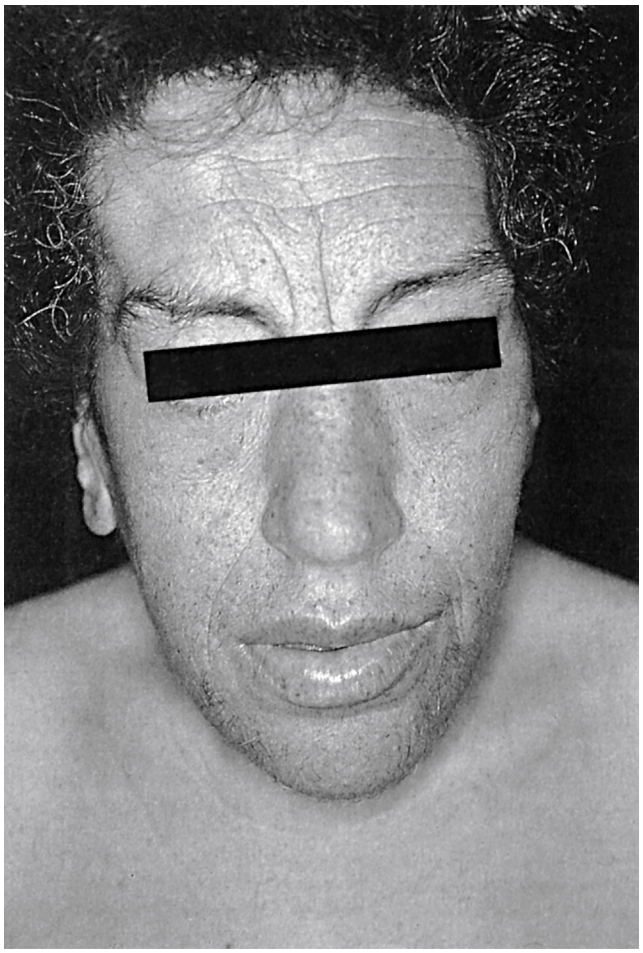


Figura 227-10 Acromegalia. Aspecto facial característico.

nervios periféricos pueden resultar comprimidos por el crecimiento de los tejidos blandos. El síndrome del túnel carpiano está presente en el 30% al 50% de los casos. Otros síntomas son depresión, disminución de la iniciativa y espontaneidad, apatía, malhumor e hipersomnia.

Las vísceras experimentan un aumento generalizado. Es frecuente que se desarrolle un bocio multinodular, en general no tóxico. La hipertensión arterial (HTA) es de dos a tres veces más frecuente que en la población general. Alrededor de un tercio de los acromegálicos tienen problemas cardíacos. Los estudios ecocardiográficos muestran hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo e hipertrofia septal asimétrica que, en algunas publicaciones, se relacionan con el tiempo de evolución de la enfermedad. El ECG es anormal en el 50% de los pacientes, con alteraciones del segmento ST y de la onda T, signos de hipertrofia ventricular izquierda y alteraciones de la conducción (bloqueo de rama). Las pruebas de función miocárdica evidencian una disminución del tiempo de eyección de ventrículo izquierdo y un aumento del período de preeyección. A pesar de todo, sólo el 15%-20% de los acromegálicos presenta sintomatología cardíaca consistente en enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias. Cuando existe fallo cardíaco, el control de la acromegalia mejora drásticamente la situación. Entre el 25% y el 60% de los acromegálicos presentan alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, aunque sólo el 10%-20% tienen diabetes mellitus. Las concentraciones de insulinemia suelen ser elevadas y existe insulinorresistencia. Las articulaciones están afectadas casi sistemáticamente, se produce hipercrecimiento de los huesos periarticulares e hipertrofia sinovial y de los cartílagos articulares. La articulación se hace inestable y da lugar a artralgias, degeneración artrósica y episodios de artritis. Es característica la cifosis dorsal. Varios estudios demuestran un aumento de incidencia de pólipos intestinales y cáncer de colon, lo que obliga a realizar colonoscopias, especialmente en mayores de 50 años con enfermedad activa. Estos adenomas no suelen ser muy grandes, ya que la clínica originada por la hipersecreción de la GH hace que se diagnostiquen antes de que se desarrollen fenómenos compresivos. Cuando estos existen, lo más común es la afección de la vía óptica, con cuadrantanopsia o hemianopsia bitemporal. Mucho más raramente, una expansión lateral produce afección de los pares craneales III, IV o VI o una inferior, rinorraquia. La diabetes insípida y la lesión de centros vegetativos hipotalámicos son muy raras, al igual que la hipertensión intracraneal y el papiledema. La cefalea es más frecuente en la acromegalia que en el resto de los tumores hipofisarios. La insuficiencia anterohipofisaria por compresión tumoral es rara y se produce exclusivamente en los adenomas grandes. La reserva afectada en primer lugar es la de gonadotropinas. La sintomatología en la esfera gonadal es muy frecuente (alteraciones menstruales en la mujer, y disminución de potencia y libido en el varón). Estas manifestaciones se deben fundamentalmente a la hiperprolactinemia o a las concentraciones muy elevadas de GH.

En la radiografía de cráneo, aparte de los hallazgos selares, destacan aumento del díploe con hiperostosis frontal interna, hiperneumatización del hueso frontal con aumento de sus senos paranasales y prominencia de los arcos superciliares y prognatismo. En la de manos, existe aumento del grosor de los tejidos blandos, engrosamiento de los extremos de las falanges distales en penacho o cabeza de flecha y suele haber un incremento del número de sesamoideos. En el pie, además de las alteraciones óseas es característico el engrosamiento de la almohadilla plantar.

En el gigantismo, la hipersecreción de GH acontece cuando aún están abiertos los cartílagos de conjunción, por lo que se produce una importante aceleración del crecimiento lineal. La talla suele encontrarse más de tres desviaciones estándar por encima de la media. El cuadro clínico suele ser de comienzo y progresión más rápidos y las concentraciones de GH, no muy altas. Existe casi siempre hipogonadismo asociado. La neuropatía periférica y la debilidad muscular pueden ser graves y el tumor es frecuentemente grande.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico de la acromegalia resulta fácil cuando la enfermedad está claramente establecida, aunque suele ser difícil en los estadios iniciales. Ello hace que su descubrimiento se retrase una media de 5 a 10 años desde el comienzo de la sintomatología. El examen retrospectivo de fotografías del paciente ayuda a establecer el inicio de la enfermedad. El *diagnóstico bioquímico* de acromegalia activa se basa en la demostración de la excesiva producción de GH y/o de las alteraciones en la dinámica de su secreción. En la práctica habitual, esto se lleva a cabo mediante la determinación de GH e IGF-1 en condiciones basales y el estudio de la inhibición de la GH tras la sobrecarga oral de glucosa (SOG). La GH está elevada en condiciones basales, en general, ampliamente por encima de la normalidad; no obstante, el valor de esta determinación es limitado, ya que la concentración basal de GH puede estar elevada en muy variadas circunstancias e incluso en el sujeto normal (cuadro 227-7); no obstante, concentraciones de GH inferiores a 0,4 µg/L con IGF-1 normal excluyen acromegalia.

Sobrecarga oral de glucosa

La sobrecarga oral con 75 g de glucosa reduce, en el sujeto normal, la GH a valores muy bajos (0,09 ± 0,04; 0,06-0,13 µg/L). Se acepta que la GH debe descender a concentraciones inferiores a 1 µg/L a lo largo de la SOG para descartar acromegalia o inferiores a 0,4 µg/L si utilizan métodos de determinación ultrasensibles. La SOG es patológica en casi el 100% de los casos; no es, sin embargo, una prueba específica, ya que puede observarse ausencia de inhibición en otras circunstancias (v. cuadro 227-7).

Determinación de IGF-1

La determinación de las concentraciones plasmáticas de IGF-1 tiene las ventajas de la constancia de sus concentraciones plasmáticas frente a la variabilidad de las de GH y que basta con efectuar una sola determinación basal. Sus inconvenientes estriban en que no es el producto directamente segregado por el tumor, su concentración está reducida en algunos procesos como la malnutrición, la diabetes o la insuficiencia renal y existe una mayor dificultad técnica y variabilidad en su determinación. A pesar de ello, su valor diagnóstico está claramente establecido y se correlaciona bien con las concentraciones de GH y la actividad clínica. Mediante los métodos de determinación más habituales se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 227-7 Situaciones con GH anormal sin acromegalia

GH BASAL ELEVADA
Determinación realizada en condiciones basales no estrictas
Algunas mujeres normales
Toma de estrógenos
Toma de L-DOPA
Hipoglucemia concomitante
Anorexia nerviosa
Malnutrición
Estrés

AUSENCIA DE INHIBICIÓN TRAS SOG*
Anormalidad de la tolerancia hidrocarbonada
Fallo renal
Malnutrición calórico-proteica
Anorexia nerviosa
Síndrome de Turner
Porfiria aguda intermitente
Hepatopatía crónica
Período neonatal
Adolescentes (especialmente los altos)

RESPUESTA POSITIVA A LA TRH
Adolescentes altos
Anorexia nerviosa
Depresión
Síndrome diencefálico
Porfiria
Insuficiencia renal

*Habitualmente cursan con GH (hormona del crecimiento) basal elevada.
SOG: sobrecarga oral de glucosa; TRH: hormona hipotalámica estimuladora de la hormona tirotropa.

consideran normales concentraciones séricas de IGF-1 entre 70 y 400 μg/L. Estas concentraciones varían con la edad y el sexo, por lo que es recomendable establecer los intervalos de normalidad en cada laboratorio, atendiendo a estos parámetros. En la acromegalia activa, la concentración de IGF-1 es superior al límite alto de la normalidad del propio laboratorio, siempre ajustado a la edad y sexo del paciente.

Otras pruebas

La IGF-1 circula ligada a proteínas transportadoras con las que forma un complejo ternario de 150 kDa (IGF-1, IGFBP-3 y subunidad ácido lábil [ALS]). La dosificación de IGFBP-3 tiene escaso valor diagnóstico en la acromegalia; la de ALS tiene mayor sensibilidad, aunque no está disponible en la mayoría de los laboratorios. La secreción integrada de GH en 24 h es un buen índice diagnóstico de acromegalia. Requiere, sin embargo, un muestreo continuo o muy frecuente, cada 20 min, habitualmente con bomba de extracción, lo que ha impedido su difusión amplia.

La respuesta de GH a TRH o a LH-RH tiene escaso interés diagnóstico (v. cuadro 227-7). La determinación de GH-RH en plasma tiene interés si se sospecha una fuente ectópica de la misma. Se trata de una técnica difícil que debe indicarse únicamente en pacientes acromegálicos sin evidencia de tumor hipofisario.

Además del estudio de GH, en la acromegalia, se determinarán sistemáticamente las concentraciones de PRL, en condiciones basales. En el 20%-40% de los casos existe hiperprolactinemia, que es la expresión de la cosecreción de esta hormona por el tumor o de fenómenos locales de compresión del tallo hipofisario. La reserva de ACTH, TSH y gonadotropinas se estudiará mediante determinación de la respectiva hormona y de las concentraciones de las hormonas de las glándulas periféricas correspondientes (cortisol, tiroxina libre y esteroides); más raramente tendremos que recurrir a pruebas de estímulo. Debe descartarse la presencia de MEN de tipo 1 en casos con sintomatología sugestiva.

La RM es hoy la *técnica morfológica* de elección en el estudio de los tumores hipofisarios. Su clasificación más habitual divide a los adenomas en localizados e invasores. Los localizados se subdividen en microadenomas (de diámetro máximo < 1 cm) y macroadenomas (de ≥ 1 cm). Estos, a su vez, se clasifican en intraselares (grado II) e invasores, de grados III y IV, según la invasión sea focal o difusa. Es posible también tipificar la intensidad de la expansión supraselar y lateral en estadios A, B y C.

El octreoscan es útil para detectar el estado de los receptores de somatostatina del tumor y su probable respuesta al tratamiento con este fármaco y tiene especial valor en la localización de secreción ectópica de GH-RH.

La SPECT y la PET son dos técnicas de imagen en las que existe aún experiencia muy limitada. Ante la sospecha de tumor ectópico secretor de GH-RH, debe practicarse TC toracoabdominal, octreoscan, estudio digestivo, ecoendoscopia y arteriografía abdominal.

En la figura 227-11 se detalla la aproximación diagnóstica recomendada ante la sospecha de acromegalia.

Diagnóstico diferencial

Se plantea fundamentalmente con el acromegaloidismo o seudoacromegaloidismo, que se caracteriza por rasgos acromegálicos típicos con concentraciones de GH e IGF-1 normales y ausencia de tumor hipofisario. Se especula que un factor humoral distinto de la GH, la IGF-1 y los factores de crecimiento nervioso, de fibroblastos y de plaquetas podría ser el responsable de esta entidad. Los adolescentes altos en fase puberal con crecimiento rápido y talla superior a dos desviaciones estándar de la media pueden plantear un reto en el diagnóstico diferencial con el gigantismo, ya que pueden presentar respuesta de GH a SOG similar a la del acromegálico; no obstante, carecen de rasgos típicos y no existe tumoración hipofisaria.

Pronóstico

La acromegalia acorta la esperanza de vida, aumentando la mortalidad global al doble o triple de la esperada. Esta mortalidad se debe a enfermedad cardiovascular, cerebrovascular, respiratoria y, en algunos estudios, cáncer. La acromegalia se asocia también a un notable incremento de la morbilidad. La diabetes mellitus, la HTA, la artrosis y la miocardiopatía específica o no se presentan con más frecuencia que en la población general.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son normalizar la secreción de GH e IGF-1, para controlar así la sintomatología clínica y los trastornos metabólicos asociados, fundamentalmente la diabetes mellitus, previniendo el exceso de morbimortalidad, y erradicar el tumor revirtiendo, si existen, los trastornos compresivos locales. Todo ello debería conseguirse con preservación de la función hipofisaria, si es posible, y sin inducir efectos secundarios indeseables. Se dispone de tres armas terapéuticas: cirugía, tratamiento médico y radioterapia, que pueden utilizarse aisladamente o en combinación.

Tratamiento quirúrgico

La mayoría de los autores lo consideran el tratamiento primario de elección y se lleva a cabo habitualmente por vía transesfenoidal. La intervención se realiza mediante una incisión por debajo del labio superior para llegar a través de la nariz por la línea media hasta la silla turca. Se utiliza visión magnificada por microscopio. En los últimos años se ha desarrollado la intervención quirúrgica transesfenoidal endoscópica con abordaje binasal que, en manos expertas, tiene los mismos resultados que la transesfenoidal clásica. El objetivo del tratamiento es la extirpación del tumor con preservación de la hipófisis sana. El tejido adenomatoso suele ser más blando y puede estar netamente separado del normal, de la duramadre selar y del diafragma, aunque existen tumores invasores que requieren una exéresis más radical y menos selectiva. La vía transesfenoidal está indicada en todos los adenomas hipofisarios, excepto en los que presentan extensión supraselar en «reloj de arena» o lateral amplia. La neumatización incompleta del seno esfenoidal es una contraindicación relativa. La intervención es bien tolerada, por lo que se puede llevar a cabo en pacientes con estado general subóptimo o de edades avanzadas. En manos expertas, se logra alcanzar «la curación» con criterios estrictos, normalización de IGF-1 ajustado a edad y sexo, y GH basal inferior a 2,5 μg/L (1 μg/L con métodos ultrasensibles) que desciende a niveles inferiores a 1 μg/L (0,4 μg/L con métodos ultrasensibles) tras la SOG

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

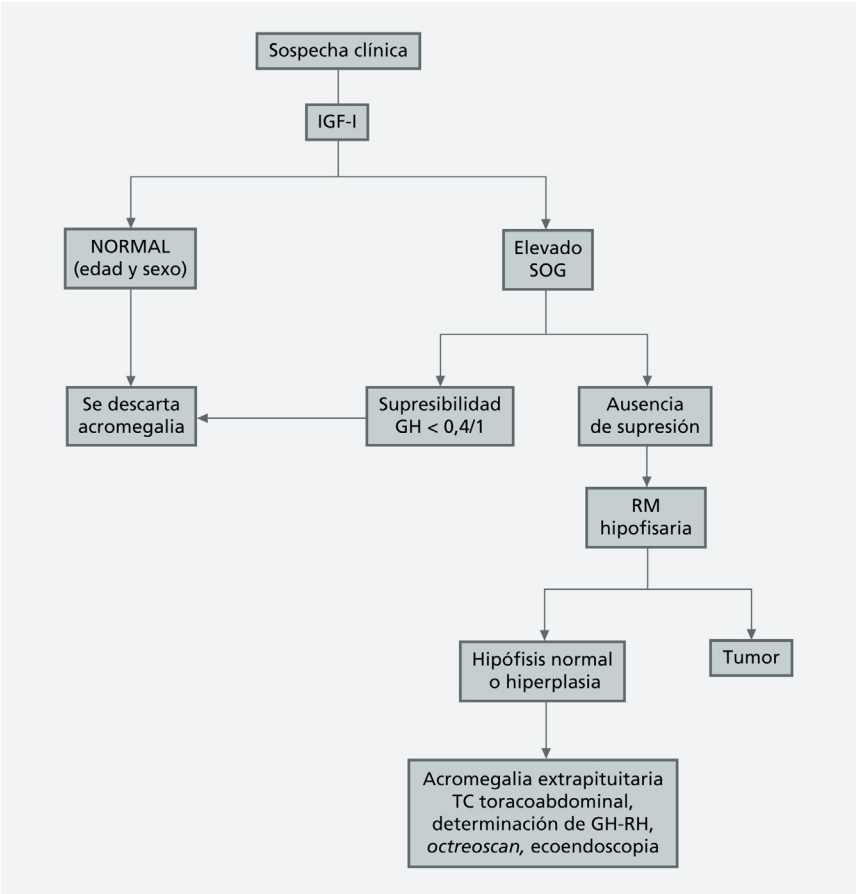


Figura 227-11 Diagrama diagnóstico de la acromegalia.

en el 45%-55% de los casos y hasta en el 90 % en los microadenomas. Los factores pronósticos más importantes son el tamaño del tumor, su invasividad, las concentraciones prequirúrgicas de GH y la experiencia del neurocirujano. La mortalidad del procedimiento es inferior al 1% y su tasa global de complicaciones, del 7%. La fístula de líquido cefalorraquídeo, complicada en ocasiones con meningitis, la diabetes insípida transitoria, la hemorragia, la lesión arterial, la afección campimétrica o de pares craneales, la sinusitis y la diabetes insípida permanente son las complicaciones en orden decreciente de frecuencia. El porcentaje de hipopituitarismo inducido por la intervención es del 5%-21% y el de recidivas, del 3%-10%. La vía transfrontal se utiliza sólo cuando la extensión del tumor lo hace inabordable por vía transesfenoidal. Su morbimortalidad es mayor y el porcentaje de éxitos, mucho menor.

Reintervención

Tras el fracaso de la primera intervención puede considerarse la reintervención en casos muy seleccionados en los que existan restos tumorales visibles y potencialmente extirpables en su totalidad, especialmente si la respuesta a análogos de la somatostatina es subóptima o la primera intervención fue llevada a cabo por un neurocirujano con menor experiencia.

Tratamiento preoperatorio con análogos de somatostatina

Algunos estudios muestran que el tratamiento con análogos de somatostatina previo a la cirugía consigue tasas mayores de remisión que en los pacientes no tratados; sin embargo, otros no confirman estos hallazgos. Este tratamiento disminuye el edema tisular y las complicaciones derivadas de la intubación.

Seguimiento postoperatorio

En un estudio realizado en 116 pacientes con acromegalia, el 99% de los que presentaron determinaciones de GH basal menores de 2 ng/mL en el primer día del postoperatorio tenían niveles normales de IGF-1 y ausencia clínica de enfermedad a los 5 años. Sin embargo, el valor pronóstico de una determinación de GH en el postoperatorio puede estar limitado porque el estrés de la cirugía puede inducir la producción de GH por la hipófisis normal. Se considera que la evaluación de la actividad bioquímica 3-6 meses después de la cirugía tiene un mayor valor para determinar su eficacia. Tras la intervención, los niveles de IGF-1 pueden tardar varios meses en normalizarse. La remisión se define por concentraciones de IGF-1 normales y nadir de GH menor de 1 μg/L durante una SOG realizada 3-6 meses después de la intervención. La inhibición de GH por debajo de 0,4 μg/L incrementa la sensibilidad del test. Se recomienda la realización de RM postoperatoria a partir del tercer mes tras la cirugía a fin de evaluar si existe tumor residual. La función hipofisaria debe ser evaluada entre 6 y 12 semanas después de la cirugía a fin de valorar la necesidad de inicial tratamiento hormonal sustitutivo.

Tratamiento médico

Es el segundo tratamiento de elección tras el quirúrgico. Se dispone de dos grupos de fármacos: inhibidores de la secreción de GH (análogos de la somatostatina y agonistas dopaminérgicos) y bloqueantes del receptor de la GH.

Los *análogos de la somatostatina* son, en la actualidad, los fármacos más empleados en el tratamiento médico de la acromegalia. El octreótido es un octapéptido cíclico que se administraba inicialmente por vía s.c. cada 6-8 h a dosis de 300 a 1500 mg/día. Posteriormente se comercializó un preparado *depot* de este fármaco encapsulado en microesferas en presentaciones de 10, 20 y 30 mg para administrar cada 28 días por vía intramuscular. La lanreótido es también un octapéptido que se presentó desde el inicio en formulación *depot* (encapsulado en microesferas de copolímero de polilactide-poliglicolide), se administra por vía intramuscular y proporciona concentraciones terapéuticas durante 10-14 días. Más recientemente se ha comercializado la lanreótido (Somatulina Autogel®), que consiste en una solución acuosa sobresaturada de acetato de lanreótido y que se administra por vía s.c. profunda liberándose muy lentamente. Se presenta en jeringas precargadas de 60, 90 y 120 mg y se administra cada 28-56 días. Globalmente, estos fármacos consiguen descensos de GH a cifras inferiores a 2,5 μg/L en el 40%-70% de los pacientes y normalizan IGF-1 en el 40%-60%. También inducen una reducción del tamaño del tumor moderada en algo menos de la mitad de los pacientes. Sus efectos secundarios

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

principales (dolor abdominal, distensión, flatulencia y náuseas) suelen acontecer sólo con las primeras inyecciones. La formación de cálculos biliares, en general asintomáticos o el crecimiento de los preexistentes es un hecho relativamente común (20%-30% de los tratados).

El tratamiento con análogos de la somatostatina es también efectivo en la acromegalia causada por tumores con secreción ectópica de GH-RH. Estos fármacos están indicados en los pacientes en los que haya fracasado la cirugía, como tratamiento preoperatorio, para mejorar el estado general preanestésico y, muy dudosamente, los resultados de la intervención quirúrgica transesfenoidal y cuando existe contraindicación o rechazo de la cirugía, especialmente si el tumor es pequeño y el cuadro clínico-bioquímico leve. Un grupo importante de autores los indican como tratamiento primario en los macroadenomas invasores sin compromiso visual en los que la posibilidad de curación quirúrgica es remota y en los acromegálicos de mayor edad con enfermedad leve y tumor localizado.

La pasireotida es un análogo de la somatostatina con afinidad por los subtipos de receptor SST1-3 y SST5. Como la mayor parte de los adenomas productores de GH expresan SST2 y SST5, la pasireotida podría ser más eficaz que los análogos de somatostatina octreótida y lanreótido. En un ensayo clínico se evidenció un mayor control con pasireotida LAR que con octreótido LAR, aunque los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia fueron más frecuentes con este fármaco.

La cabergolina es el *agonista dopaminérgico* de elección, ya que es el más efectivo y tiene la ventaja de poder administrarse una o dos veces a la semana (0,5-4,5 mg/semana). La cabergolina reduce la GH a concentraciones inferiores a 5 ng/mL en sólo el 20% de los pacientes, normaliza la IGF-1 en el 10% y reduce el tamaño del tumor de forma excepcional. Para aumentar la tolerancia a estos fármacos, la terapia debe iniciarse con dosis muy bajas, para incrementarlas muy paulatinamente, y la medicación se tomará siempre con alimento preferiblemente tras la cena. Sus indicaciones se han limitado mucho desde la introducción de los análogos de la somatostatina.

Bloqueantes del receptor de GH. El pegvisomant es actualmente el único fármaco de este tipo disponible. Es una molécula de GH mutada con gran afinidad por el sitio 1 del receptor de GH, pero muy escasa para el sitio 2, por lo que se fija al receptor e impide la acción de la GH nativa y la activación de la señalización intracelular. Se administra en inyección s.c. en dosis de 10 a 30 mg/día. La dosis requerida para controlar la IGF-1 es mayor cuanto más alta es la concentración de IGF-1 y el peso y en el género femenino. Los pacientes irradiados precisan menos dosis. Existen presentaciones de 10, 15 y 20 mg. Con este tratamiento, la GH permanece estable e incluso asciende. La determinación de IGF-1 es el único parámetro bioquímico de control y sus concentraciones se normalizan en más del 90% de los pacientes de los estudios iniciales precomercialización y entre el 65% y el 75% en los de seguimiento poscomercialización. Este fármaco no reduce el tamaño del tumor aunque tampoco parece inducir su crecimiento. El efecto adverso más común, aunque raro (2%), es la hepatotoxicidad. Según su ficha técnica es el fármaco de último nivel y está indicado ante el fracaso de otros fármacos.

Terapia combinada. Cuando la respuesta a dosis máximas de análogo de la somatostatina es parcial y existe un importante resto tumoral, puede añadirse al tratamiento el bloqueante del receptor de GH en 1 o 2 dosis semanales o diariamente. Esta indicación de tratamiento, no aprobada aún por los organismos reguladores, se justifica por la posibilidad de crecimiento tumoral al suspender el análogo.

Tratamiento radioterápico

Ha sido desplazado por el tratamiento médico al último nivel en la escala terapéutica a la vez que las nuevas técnicas de irradiación estereotáxica han sustituido a la radioterapia convencional. Las ventajas de las técnicas estereotáxicas son permitir irradiar volúmenes prácticamente limitados a la lesión y utilizar campos múltiples o arcos no coplanares que minimizan la irradiación del tejido cerebral.

Existen dos técnicas de irradiación estereotáxica de tumores hipofisarios: radioterapia estereotáxica fraccionada (RTEF) y radiocirugía. La RTEF utiliza la dosificación y el fraccionamiento de la convencional (dosis total de 40-50 Gy con fraccionamiento de 1,8 a 2 Gy/día, cinco días por semana). En la radiocirugía se administra una dosis única elevada sobre un campo muy definido mediante la unidad gamma (Gamma Knife®) o con los aceleradores lineales (LINAC). La dosis necesaria para el control del crecimiento del tumor es relativamente baja (12 Gy), y se requieren dosis más elevadas para el control bioquímico de la acromegalia (15-18 Gy e incluso > 25). Es preciso que la lesión sea pequeña y esté alejada más de 3-5 mm de la vía óptica.

Existe un número limitado de estudios que muestran resultados a largo plazo con estas técnicas. La RTEF debería conseguir resultados similares a la radioterapia convencional, con un descenso lento de GH: el 40%-60% a los 2 años y el 75%-80% a los 5, con respecto a los niveles basales. El hipopituitarismo es la complicación más importante. Algunos estudios sugieren que la radiocirugía podría conseguir el control bioquímico de la acromegalia más deprisa que la RTEF. En la figura 227-12 se detalla la aproximación terapéutica actual a la acromegalia y la secuenciación del tratamiento.

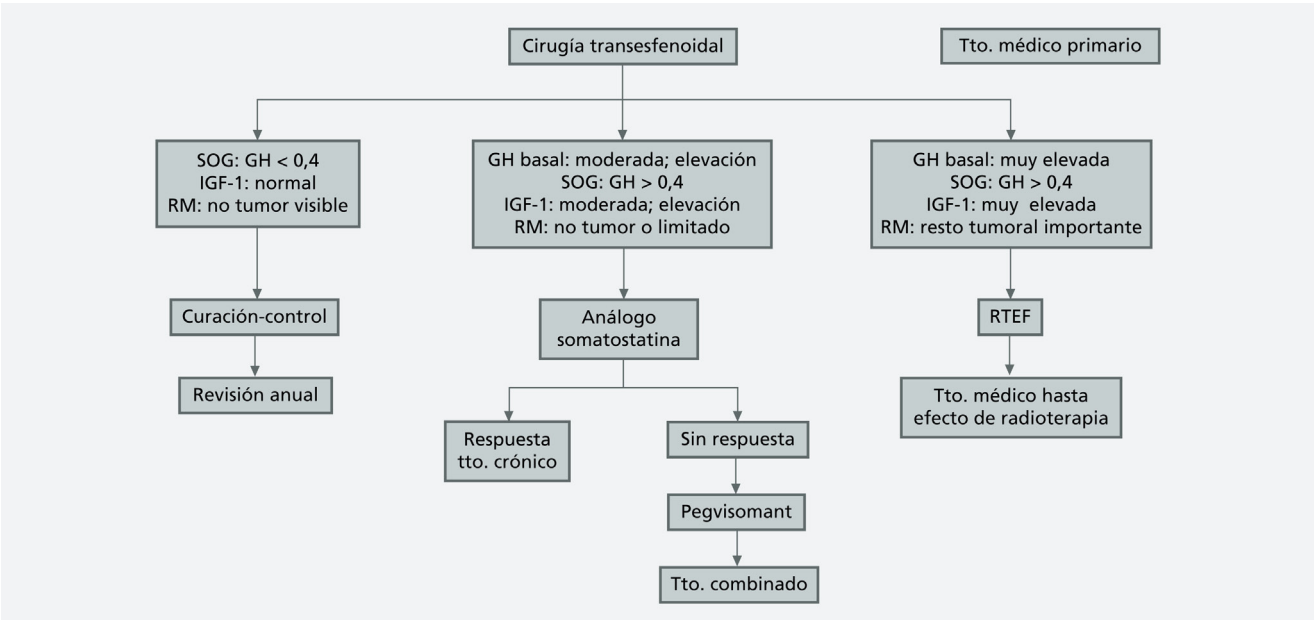


Figura 227-12 Diagrama de tratamiento de la acromegalia. RTEF: radioterapia estereotáxica fraccionada.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Castinetti F, Morange I, Dufour H, Regis J, Brue T. Radiotherapy and radiosurgery in acromegaly. Pituitary 2009;12:3-10.

Cordido F, García Arnés J, Marazuela M, Torres E. Guía práctica de diagnóstico y tratamiento de la acromegalia. Endocrinol Nutr 2013;60:457e1-e615.

Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, et al. A Consensus on Criteria for Cure of Acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:3141-8.

Marazuela M, Lucas T, Álvarez-Escola C, Puig-Domingo M, García de la Torre N, de Miguel-Novoa P, et al. Long-term treatment of acromegalic patients resistant to somatostatin analogues with the GH receptor antagonist pegvisomant: its efficacy in relation to gender and previous radiotherapy. Eur J Endocrinol 2009;160:535-42.

Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical «cure». Eur J Endocrinol 2005;152:379-87.

Hipersecreción de prolactina. Hiperprolactinemias no tumorales y prolactinomas

F. F. Casanueva

Concepto

La hiperprolactinemia es la alteración hipotálamo-hipofisaria más frecuente en endocrinología clínica y los prolactinomas son los tumores hipofisarios más comunes (más del 50% del total), que pueden formar parte de una neoplasia endocrina múltiple (MEN-1). Si bien con rigor conceptual deberían separarse las distintas entidades causantes de hiperprolactinemia, en la práctica clínica es mejor estudiarlas dentro del contexto del prolactinoma. En efecto, una vez descartada una causa fisiológica o farmacológica de la hiperprolactinemia, el proceso clínico ulterior implica el diagnóstico diferencial del prolactinoma.

Etiopatogenia y anatomía patológica

La PRL se segrega en diversas situaciones fisiológicas, en especial durante el embarazo y la lactancia, el sueño, el ejercicio físico y el estrés de cualquier tipo, incluido el inducido por la hipoglucemia insulínica. Al ser la única hormona hipofisaria sometida a un control negativo por el hipotálamo, prácticamente cualquier afección de este o de los vasos porta hipofisarios puede causar hiperprolactinemia. Asimismo, dado que es la única hormona regulada por una amina biógena (la dopamina), el uso de fármacos psicótropos o antidopaminérgicos o que reducen los neurotransmisores cerebrales puede cursar con hiperprolactinemia. En el cuadro 227-8 se muestra la clasificación clínica de las hiperprolactinemias.

Las causas de hiperprolactinemia hipotalámica o por sección funcional o física del tallo hipofisario se explican por la falta de llegada de dopamina a las células lactotropas. No existe explicación para otros procesos; por ejemplo, la hipersecreción hipofisaria de TSH, tanto tumoral como debida a hipotiroidismo primario, cursa a menudo con hiperprolactinemia. Asimismo, el 25% de los pacientes con enfermedad de Cushing y el 50% de los afectados por síndrome de Nelson presenta hiperprolactinemia. Se han propuesto diversas explicaciones para la hiperprolactinemia asociada a la insuficiencia renal y la cirrosis, como un ambiente estrogénico aumentado y alteraciones en el aclaramiento de la PRL. La producción de estrógenos por la placenta explica la hiperprolactinemia asociada a la gestación.

En la lactancia, el estímulo fisiológico sobre el pezón se transmite a través de terminaciones nerviosas a la médula espinal, al SNC y, finalmente, al hipotálamo, donde una reducción en la secreción de dopamina produce la liberación de PRL; esta actúa sobre la glándula mamaria estimulando la síntesis de caseína y otras proteínas de la leche. Sobre esta base, la estimulación de la mama no gestante, las lesiones irritativas torácicas, como herpes zóster y traumatismos, o la existencia de lesiones medulares espinales pueden cursar con cifras elevadas de PRL, así como la estimulación del cuello uterino en el coito. La seudociesis o embarazo fantasma cursa con concentraciones elevadas de LH y PRL que conducen al mantenimiento de la función lútea y a galactorrea. La hiperprolactinemia del ovario poliquístico suele atribuirse al nivel elevado de estrógenos, si bien estos sólo se han relacionado con la hiperprolactinemia en dosis muy altas.

La misma incertidumbre existente con respecto a otros tumores hipofisarios rodea a la etiología del prolactinoma; tampoco se conoce el motivo de su frecuente asociación con el género femenino. Es posible que intervengan dos pasos: uno de iniciación en la hipófisis y otro de promoción debido a factores externos o hipotalámicos. Tras la extirpación quirúrgica, la tinción inmunohistoquímica del adenoma revela la presencia de PRL y la microscopia electrónica, la de gránulos secretores característicos.

Cuadro 227-8 Causas de hiperprolactinemia

ENFERMEDADES HIPOTALÁMICAS
Tumores: craneofaringiomas, hamartomas, germinomas, metástasis
Enfermedades infiltrantes: sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans, leucemia, tuberculosis
Seudotumor cerebral
Lesiones: traumatismos, irradiación
Sección física o funcional del tallo hipofisario
Traumatismo, compresión tumoral, etc.

ENFERMEDADES HIPOFISARIAS
Prolactinoma
Tumores mamosomatotropos
Tumores mixtos productores de GH y PRL
Enfermedad de Cushing
Tumor secretor de TSH
Enfermedades infiltrantes
Otros tumores intraselares

FÁRMACOS
Bloqueantes de H_2: neurolépticos, metoclopramida, domperidona, sulpirida
Antidepresivos: tricíclicos y no tricíclicos, IMAO o de la recaptación de serotonina
Antihipertensivos: verapamilo, metildopa, reserpina
Inhibidores de proteasas

OTRAS CAUSAS
Hipotiroidismo primario
Insuficiencia renal crónica
Cirrosis hepática
Lesiones irritativas de la pared torácica
Estímulo de la mama
Ovario poliquístico
Estrés
Seudociesis
Hiperprolactinemia idiopática

GH: hormona del crecimiento; IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa; PRL: prolactina; TSH: hormona tirotropa.

Fisiopatología

La hiperprolactinemia produce hipogonadismo en ambos géneros, por su acción en el hipotálamo y en la propia gónada. En el hipotálamo inhibe la secreción de Gn-RH y la frecuencia de los pulsos de LH y FSH, así como la descarga ovulatoria de gonadotropinas. En el ovario induce una inhibición directa de la síntesis de estradiol y progesterona y bloquea la maduración del folículo ovárico. En la mama provoca galactorrea, si bien se requiere la sensibilización previa del tejido mamario con estrógenos para que se manifieste este efecto. La hiperprolactinemia *per se* o a través del hipoestrogenismo que induce provoca una importante pérdida de tejido óseo. Las concentraciones elevadas de PRL inhiben la espermatogénesis, quizá por acción hipotalámica, pues los efectos sobre el testículo son más discutibles; además, la hiperprolactinemia interfiere en la conversión periférica de testosterona a dihidrotestosterona.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la hiperprolactinemia crónica consisten con frecuencia en anomalías menstruales, como oligomenorrea o

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 227-9 Manifestaciones clínicas de la hiperprolactinemia en orden de frecuencia decreciente

EN LA MUJER
Irregularidades menstruales-amenorrea
Galactorrea
Infertilidad
Cefalea*
Alteraciones visuales*
Hipopituitarismo*

EN EL VARÓN
Impotencia y pérdida de la libido
Cefalea*
Alteraciones visuales*
Hipopituitarismo*
Galactorrea

*Presente sólo en caso de prolactinoma.

amenorrea secundaria e infertilidad (cuadro 227-9). El 40%-80% de las mujeres presentan galactorrea espontánea o tras compresión mamaria. En el varón, las manifestaciones clínicas son pérdida de libido, impotencia, reducción del fluido seminal e infertilidad. Si el trastorno comienza antes de la pubertad, se reducen los cambios corporales de masculinización, pero la galactorrea es excepcional.

Cuando la hiperprolactinemia se debe a la presencia de un prolactinoma o de otro macroadenoma hipofisario, a las manifestaciones clínicas de tipo hormonal descritas se añaden las neurológicas por efecto de masa intracraneal, que en la mujer posmenopáusica pueden ser las únicas. Se pueden desarrollar grados variables de hipopituitarismo por compresión-destrucción del tejido hipofisario normal por el macroprolactinoma. Los microprolactinomas en la mujer se asocian a menudo a cefaleas, que no son explicables por el tamaño del tumor y que cesan tras su control.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Una vez excluidas las causas fisiológicas de hiperprolactinemia, el diagnóstico de su origen patológico se establece basándose en una clínica compatible y en el hallazgo de cifras elevadas de PRL en plasma. Debido a su carácter pulsátil y a su aumento con el estrés, las condiciones de extracción de la muestra de sangre son muy importantes. Una concentración repetida de PRL superior a 20-25 ng/mL es patológica, por encima de 100 ng/mL sugiere la presencia de un prolactinoma y para más de 250 ng/mL es excepcional que no se deba a un prolactinoma. De cualquier forma, estas cifras son orientativas y dependen del sistema analítico empleado.

En el *diagnóstico diferencial* en una mujer debe descartarse, en primer lugar, la gestación (que cursa con PRL elevada), lo que hace obligatorio realizar una prueba de embarazo el mismo día en que se efectúan las extracciones hormonales basales. La siguiente causa en frecuencia de elevación de PRL es la toma de neurolépticos, antidopaminérgicos u otros fármacos (con valores de PRL habitualmente de 25-100 ng/mL). Si la anamnesis revela la toma de fármacos psicótropos, esa es la causa de la hiperprolactinemia, mientras no se demuestre lo contrario. Tras la interrupción del fármaco en cuestión (si el estado clínico del paciente lo permite) se observará la normalización de la PRL en pocos días. De igual modo, deben excluirse, mediante anamnesis cuidadosa, enfermedades hepáticas y renales, estimulación torácica o estrés y lesión o radiación hipotalámica. Mención especial merece el hipotiroidismo primario, que puede manifestarse exclusivamente como hiperprolactinemia, por lo que es aconsejable realizar una determinación inicial de TSH. La hiperprolactinemia del hipotiroidismo se normaliza tras el tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas.

Una vez descartados todos los procesos mencionados, el diagnóstico diferencial debe plantearse entre una afección tumoral hipotálamo-hipofisaria o una hiperprolactinemia idiopática. Se procede entonces a realizar el estudio de imagen del área por RM. En ausencia de tumor, el diagnóstico por exclusión será el de hiperprolactinemia idiopática y la presencia de masa en hipotálamo o tallo hipofisario justificará una hiperprolactinemia sin afección hipofisaria directa. Dado que suele existir una correlación entre la masa del prolactinoma y las concentraciones circulantes de PRL, cuando las técnicas de imagen muestren un adenoma hipofisario se deben considerar dos hipótesis alternativas: la de prolactinoma, en cuyo caso las concentraciones de PRL deberían ser superiores a 100 ng/mL, o la de macroprolactinoma, que se acompañaría de cifras claramente por encima de 200 ng/mL. Alternativamente, puede tratarse de un tumor hipofisario de otro tipo que secrete conjuntamente PRL o que comprima el tallo hipofisario (sección funcional del tallo), en cuyo caso las cifras de PRL suelen ser inferiores a 100 ng/mL. Estas cifras deben considerarse orientativas. La presencia de un tumor hipofisario distinto del prolactinoma debe evaluarse mediante una anamnesis dirigida y la determinación de otras hormonas hipofisarias (GH, TSH, LH, FSH o cortisol). Si estas son normales, el adenoma asociado a hiperprolactinemia sólo puede ser un prolactinoma o un tumor no secretor que comprime el tallo hipofisario. En ocasiones se debe descartar la presencia de «macroprolactina», que origina cifras altas de PRL sin actividad biológica, así como el «efecto gancho» observable cuando cifras de PRL muy elevadas dan valores falsamente bajos en la determinación, por saturar los anticuerpos del método de determinación.

Tabla 227-3 Tratamiento con agonistas dopaminérgicos en el diagnóstico diferencial del prolactinoma

SITUACIÓN INICIAL	SITUACIÓN TRAS TRATAMIENTO	DIAGNÓSTICO
PRL elevada y tumor hipofisario	PRL elevada y tumor hipofisario sin cambios	Prolactinoma resistente
PRL elevada y tumor hipofisario	Disminución de PRL y del tamaño del tumor hipofisario	Prolactinoma sensible
PRL elevada y tumor hipofisario	Disminución de PRL sin cambios del tumor hipofisario	Tumor distinto del prolactinoma

PRL: prolactina.

Si se considera que el diagnóstico de prolactinoma sólo puede establecerse tras la exéresis quirúrgica y el estudio anatomopatológico del tumor y que estos en la actualidad prácticamente nunca se operan, el procedimiento diagnóstico expuesto debe completarse con un tratamiento de prueba mediante fármacos agonistas dopaminérgicos. En los prolactinomas, estos fármacos frenan las concentraciones de PRL y reducen en un tiempo moderado el volumen tumoral, mientras que en los tumores no funcionantes asociados a hiperprolactinemia reducen la PRL sin producir cambios en el volumen del tumor. De especial interés son los prolactinomas resistentes a fármacos dopaminérgicos, en los que no se reducen ni el tamaño del tumor ni la PRL. Por tanto, el diagnóstico final de un prolactinoma deberá realizarse tras un período de tratamiento con agonistas dopaminérgicos (tabla 227-3). La diferenciación entre un prolactinoma «habitual» y uno resistente a los agonistas dopaminérgicos no es una cuestión académica, ya que implica un tratamiento diferente y el riesgo de comportamiento maligno del prolactinoma resistente es alto. La conclusión más importante de lo anteriormente expuesto es que la hiperprolactinemia en presencia de un tumor hipofisario no significa necesariamente el diagnóstico de prolactinoma.

Al igual que ocurre con los otros tumores hipofisarios, siempre es necesaria la evaluación neurológica y oftalmológica del paciente.

Pronóstico

Existe muy poca información sobre la historia natural de los prolactinomas, dado que antes de 1976 no se diagnosticaban y en la actualidad se tratan todos los casos. En los pocos estudios en que no se ha instaurado tratamiento se comprobó que la mayoría de los microprolactinomas no evoluciona a macroprolactinoma; por el contrario, los macroprolactinomas progresan rápidamente. Con independencia de la evolución del adenoma, la hiperprolactinemia debe tratarse para evitar sus efectos sobre la función gonadal y la inducción de osteoporosis.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la hiperprolactinemia son: a) suprimir la producción excesiva de PRL; cuando se trate de un prolactinoma, además b) reducir la masa tumoral y sus efectos sobre estructuras

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

adyacentes; c) preservar la función de otras hormonas hipofisarias, y d) evitar la recurrencia. Para lograr estos objetivos, la terapéutica incluye tratamiento médico, cirugía, radioterapia y combinaciones de ellos. En mujeres con microprolactinomas o con hiperprolactinemias idiopáticas se puede mantener una actitud expectante, siempre que los trastornos gonadales no sean particularmente molestos y que el riesgo de osteoporosis sea bajo, alternativamente pueden ser tratadas con anticonceptivos orales. Por lo general, el tratamiento médico se inicia con agonistas dopaminérgicos. En las hiperprolactinemias debidas a tumores hipofisarios que no sean prolactinomas y en los prolactinomas resistentes a dosis elevadas de fármacos dopaminérgicos, la cirugía es el tratamiento de elección.

Tratamiento médico

La introducción en los años setenta del agonista dopaminérgico bromocriptina constituyó un cambio radical en el tratamiento de la hiperprolactinemia. En la actualidad sólo se intervienen los prolactinomas resistentes o algunos casos especiales. El agonista dopaminérgico, cabergolina, puede administrarse en dosis de 0,25-3 mg una vez a la semana, está desprovisto de efectos secundarios y es más potente que otros fármacos, siendo en la actualidad el tratamiento de elección. Se han descartado efectos negativos sobre las válvulas cardíacas de la cabergolina en las dosis habitualmente empleadas.

Los agonistas dopaminérgicos normalizan la PRL y suprimen la lactancia en el posparto, reducen las concentraciones de PRL en las hiperprolactinemias no tumorales y, dependiendo del tumor, inducen su desaparición o una reducción muy importante de su tamaño. En muy raras ocasiones, los pacientes no experimentan reducción alguna (prolactinomas resistentes) y necesitan tratamientos con altas dosis durante períodos prolongados, de 3-12 meses, antes de que se manifieste un efecto positivo. También existen casos con ausencia de reducción de las cifras de PRL, e incluso empeoramiento.

La velocidad de normalización de la PRL depende del volumen tumoral y es más lenta en los macroprolactinomas. Tras comenzar el tratamiento, la evolución habitual es la siguiente: a) reducción de las concentraciones de PRL; b) mejoría de la galactorrea (si existe); c) mejoría de las manifestaciones visuales alteradas, y d) retorno de la menstruación normal y de la ovulación. La reducción del volumen tumoral o la desaparición del tumor que se observa en algunos casos requieren más tiempo que la disminución de PRL. El tratamiento debe mantenerse durante años. Clásicamente se consideró que la supresión del tratamiento dopaminérgico llevaba inexorablemente a la reexpansión del adenoma, con una nueva elevación de la PRL y el retorno de las alteraciones clínicas. Estudios recientes han mostrado que la supresión del fármaco en pacientes con varios años de tratamiento no lleva a una recidiva automática en algunos casos. Como práctica general, el tratamiento con agonistas dopaminérgicos debe considerarse indefinido. Debe recordarse que este tratamiento produce una mejoría inmediata de la fertilidad, por lo que puede producirse embarazo en los primeros meses, incluso en ausencia de menstruación previa. Existe una extensa experiencia que indica que la bromocriptina y la cabergolina no son teratógenos ni aumentan el riesgo de aborto, a pesar de lo cual se tiende a evitar su administración durante la gestación, sobre todo desde el primer trimestre.

A pesar de que la hipófisis aumenta de tamaño de forma fisiológica durante la gestación, el riesgo de complicaciones por la expansión de un microprolactinoma es del 1%, y el de un macroprolactinoma, del 20%, y estas complicaciones pueden controlarse fácilmente. Por tanto, la conveniencia o no de un futuro embarazo debe individualizarse, sin que exista contraindicación absoluta. En una paciente con macroprolactinoma debe normalizarse la PRL y reducirse al máximo el volumen tumoral con cabergolina, antes de la gestación. Tras la concepción, se suprimirá el tratamiento (lo cual no se asocia a una reexpansión inmediata) y se vigilará periódicamente a la gestante, con evaluación de los cambios clínicos y campimétricos visuales; si se requiere una evaluación por imagen, lo cual es excepcional, se realizará siempre una RM. Ante complicaciones por expansión tumoral es más aconsejable reiniciar el tratamiento médico que practicar cirugía. Es raro que un prolactinoma sin tratamiento crezca significativamente en 3 meses y, a partir del primer trimestre, la teratogenicidad de cualquier fármaco es muy reducida.

En las hiperprolactinemias no tumorales el único tratamiento son los agonistas dopaminérgicos.

Tratamiento quirúrgico

La adenomectomía selectiva por vía transesfenoidal debe reservarse para adenomas con resistencia al tratamiento farmacológico o malignos. En los casos de macroprolactinomas son frecuentes las recidivas. Por todo ello, la cirugía se practica rara vez en este tipo de adenoma.

Radioterapia

El tratamiento con radioterapia (LINAC o Gamma Knife®) sigue las normas generales que se aplican para otros adenomas hipofisarios. Se reserva para prolactinomas resistentes, invasivos o malignos, y sus inconvenientes son la inducción de hipopituitarismo y la necesidad de que transcurran años para que sus efectos sean evidentes.

Prolactinomas malignos

Aunque son muy raros, ante un prolactinoma que no evolucione favorablemente con el tratamiento debe plantearse la posibilidad de que se trate de un prolactinoma maligno que, con el tiempo, origine metástasis dentro y fuera del SNC. Dado que no existe tratamiento eficaz cuando el proceso metastásico se ha producido, se debe prestar una atención muy estricta a los comportamientos «anormales» de un prolactinoma, tales como disociación entre tamaño de la masa y concentraciones de PRL, o falta de respuesta al tratamiento farmacológico, entre otros. Ante la sospecha de prolactinoma maligno, el tratamiento debe ser quirúrgico, seguido de radioterapia inmediata. En la actualidad, el tratamiento con temozolomida está dando resultados positivos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Casanueva FF, Molitch ME, Schelechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol 2006;65:265-73.

Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schelechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:273-88.

Hipersecreción de hormona corticotropa. Enfermedad de Cushing

F. F. Casanueva

El síndrome de Cushing es el conjunto de signos y síntomas originados por el hipercortisolismo crónico. La enfermedad de Cushing es una de sus causas, concretamente cuando el hipercortisolismo se debe a un tumor hipofisario secretor de ACTH. Ambos procesos, síndrome y enfermedad de Cushing, se estudian en el capítulo 232, Enfermedades de las glándulas suprarrenales.

Hipersecreción de hormona tirotropa. Tumores secretores de hormona tirotropa y tumores secretores de hormona tirotropa inducidos por hipotiroidismo primario

F. F. Casanueva

Los tumores hipofisarios secretores de TSH constituyen una transformación neoplásica de las células tirotropas. El incremento de las concentraciones de TSH estimula el tejido tiroideo e induce bocio e hipertiroidismo (fig. 227-13). A medida que progresa la transformación neoplásica, el tumor pierde sensibilidad frente a la inhibición de las hormonas tiroideas y receptores para la TRH.

Otro tipo de adenoma hipofisario secretor de TSH puede aparecer en el hipotiroidismo primario. En estos casos, tal vez debido a una sensibilidad especial hipofisaria, se desarrolla un adenoma o una hiperplasia hipofisaria secretora de TSH (v. fig. 227-13); estos adenomas se denominan *tumores de retroalimentación,* dado que se generan por la ausencia de la retroacción negativa de las hormonas tiroideas. En estos casos existe una sensibilidad normal a las hormonas tiroideas, y aumentada para la TRH, y se presentan con un cuadro clínico de hipotiroidismo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

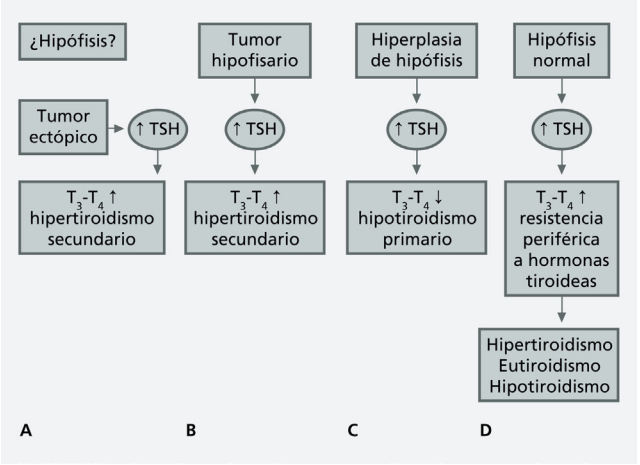


Figura 227-13 Esquema de las entidades que cursan con concentraciones de hormona tirotropa (TSH) elevadas y deben incluirse en el diagnóstico diferencial: tumores con secreción ectópica de TSH **(A),** adenomas hipofisarios secretores de TSH e inductores de hipertiroidismo **(B),** adenomas secretores de TSH por retroalimentación generados por hipotiroidismo de larga duración **(C)** y síndromes de resistencia periférica a las hormonas tiroideas **(D).** T_3-T_4: hormonas tiroideas.

Ambas son entidades muy raras que suelen diagnosticarse por su cuadro endocrinológico o por los efectos de la masa intracraneal. En la anatomía patológica se comprueba en ambos casos una tinción por inmunohistoquímica positiva para la TSH. Los tumores por retroalimentación (que no deben ser intervenidos quirúrgicamente) pueden presentarse como un adenoma o una hiperplasia. En el 40% de los pacientes, junto a la TSH se segrega GH o PRL. El diagnóstico diferencial de estos tumores secretores de TSH debe hacerse teniendo en consideración los síndromes de resistencia periférica a las hormonas tiroideas que no cursan con agrandamiento hipofisario.

Tumores secretores de hormona tirotropa: tirotropinomas

Cuadro clínico

Suele existir un cuadro de hipertiroidismo indistinguible clínicamente del hipertiroidismo primario asociado en ocasiones a alteraciones neurológicas y, sobre todo, campimétricas debidas al adenoma. Raras veces se presentan simultáneamente ambos tipos de síntomas y es frecuente que al principio se realice erróneamente el diagnóstico de hipertiroidismo primario o tumor hipofisario no funcionante. La enfermedad no presenta preferencia por géneros y suele cursar con bocio. En ocasiones, el hipertiroidismo coexiste con síntomas de hipo- o hiperfunción hipofisaria, por compresión del tejido hipofisario normal o por secreción conjunta de otras hormonas.

Diagnóstico

El diagnóstico bioquímico es evidente ante la presencia de concentraciones de TSH elevadas o «no inhibidas», elevación de T_3 y T_4 (v. fig. 227-13), bocio e incremento de la captación tiroidea de ^{99m}Tc. Los anticuerpos antitiroideos son negativos y la diferenciación con el hipertiroidismo primario se establece por las concentraciones elevadas o «inapropiadamente normales» de TSH. En las etapas iniciales del desarrollo del tumor y, en algunos pacientes, en cualquier etapa, las concentraciones de TSH pueden ser rigurosamente normales y existir una profunda disociación entre estas, la masa tumoral y el estado hipertiroideo. Estas discrepancias pueden deberse a que el tumor genere moléculas con bioactividad alterada y explican por qué pacientes con macroadenomas supraselares pueden tener concentraciones de TSH inferiores a las de los que presentan un microadenoma.
Las pruebas de estimulación dinámica no aportan información. A veces es de utilidad la determinación de la subunidad α de las hormonas glucoproteicas, que se encuentra elevada, con una relación subunidad alfa/TSH superior a 1.

El diagnóstico diferencial con los adenomas por retroalimentación es fácil, dado que inducen clínica y bioquímicamente el cuadro clínico contrario. Los síndromes de secreción inapropiada de TSH debidos a la resistencia periférica a las hormonas tiroideas que también cursan con concentraciones de TSH, T_3 y T_4 elevadas (pero con volumen hipofisario normal) en general presentan un cuadro clínico de hipotiroidismo. Debe tenerse especial cuidado en el diagnóstico diferencial con los casos de resistencia selectiva hipofisaria a las hormonas tiroideas que pueden cursar con hipertiroidismo pero no presentan adenoma.

Tratamiento

La exéresis quirúrgica del adenoma es la terapia de elección para eliminar la masa tumoral y restablecer la normalidad de las funciones hipofisaria y tiroidea. El resultado de la cirugía es mejor cuando el tamaño del adenoma es reducido y está bien delimitado. Como las recidivas son frecuentes, se suele proceder a la radiación del área tras la intervención quirúrgica.
En cuanto al tratamiento médico, si debido a un diagnóstico erróneo se utilizan antitiroideos de síntesis para controlar el hipertiroidismo, se debe tener en cuenta que la insensibilidad del adenoma es sólo relativa y las hormonas T_3 y T_4 ejercen una inhibición parcial, por lo que su reducción puede llevar a un crecimiento rápido e incontrolado del tumor. Este tratamiento, junto con betabloqueantes, sólo está indicado como preparación para la intervención quirúrgica transesfenoidal. El conocimiento de que la somatostatina tiene efectos inhibidores sobre la secreción de TSH ha llevado a la utilización con éxito de sus análogos de alta potencia como el octreótido y el lanreótido. El tratamiento con estos fármacos, con pautas similares a las del tratamiento de los tumores productores de GH, reduce las concentraciones de TSH y mejora las alteraciones campimétricas, si bien las reducciones del volumen tumoral son muy discretas, con la ventaja con respecto a cirugía o radioterapia de la preservación de las otras hormonas hipofisarias. Estos análogos de la somatostatina son los fármacos de elección para los pacientes que no pueden ser sometidos a intervención quirúrgica o para aquellos en los que, tras la radiación y en espera de sus efectos beneficiosos, se desea mantener normales las concentraciones de TSH y evitar el crecimiento del tumor. Dado el irregular resultado de la cirugía, es muy probable que en un futuro se transformen en el tratamiento de primera línea.

Tumores secretores de hormona tirotropa inducidos por hipotiroidismo primario

Cuadro clínico

Los adenomas hipofisarios por retroalimentación son más frecuentes en la mujer y se presentan con signos y síntomas de hipotiroidismo. El paciente también puede consultar por los efectos de la masa tumoral, cefaleas, alteraciones campimétricas, etc. Dada la presentación proteiforme del hipotiroidismo, en ocasiones se pueden observar pacientes con adenomas por retroalimentación en ausencia de clínica sugestiva, en cuyo caso el diagnóstico debe confirmarse bioquímicamente. El 20% de los casos presentan bocio. En ocasiones, sobre todo en niños, su pubertad precoz o retraso del crecimiento y el tumor se sospechan en la evaluación radiológica de la silla turca. En adultos, estos adenomas se manifiestan por oligomenorrea, hipogonadismo o pérdida de la libido.

Diagnóstico

Se establece (v. fig. 227-13) por la presencia de concentraciones elevadas de TSH y bajas de T_3 y T_4 en un paciente con un agrandamiento hipofisario. Los anticuerpos antitiroideos son positivos en el 80% de los casos. Se debe tener en cuenta que, en el momento del diagnóstico, las concentraciones de TSH pueden estar sólo moderadamente aumentadas, pero las de subunidad α están siempre elevadas.

Tratamiento

Dado que estos tumores se deben a un déficit de hormonas tiroideas de larga duración, el tratamiento consiste en administrar levotiroxina para corregir el hipotiroidismo. Con ello, el adenoma debe disminuir e incluso desaparecer totalmente. En general, pocos días después de iniciado el tratamiento, se comprueba una mejoría espectacular de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

los síntomas clínicos. No se debe considerar ningún tipo de cirugía hasta transcurrido, como mínimo, 1 año de eutiroidismo, y durante el tratamiento se debe vigilar cuidadosamente la evolución del paciente, dado que en ocasiones se ha desarrollado una silla turca vacía o una expansión del tumor.

Hipersecreción de gonadotropinas

F. F. Casanueva

Concepto, etiología y anatomía patológica

La hipersecreción crónica de gonadotropinas por un tumor hipofisario es excepcional y se han descrito sólo alrededor de 200 casos. Estos tumores suelen ser macroadenomas con extensión supraselar en el momento del diagnóstico e invasividad en el 20% de los casos. Por inmunohistoquímica, las células se tiñen para LH, FSH, ambas o alguna de sus subunidades. Sin embargo, no suele teñirse todo el adenoma, lo cual indica que algunas áreas han perdido la capacidad de síntesis hormonal. En un pequeño porcentaje de los tumores, tras su exéresis quirúrgica se comprueba que son capaces de liberar *in vitro* mínimas cantidades de gonadotropinas.

Cuadro clínico

La presentación clínica más habitual consiste en manifestaciones neurológicas, secundarias al efecto de masa ocasionado por el tumor. Las manifestaciones endocrinológicas son muy variadas, comportándose habitualmente como tumores no funcionantes; la mitad de los varones afectados refiere pérdida de la libido, impotencia e infertilidad, y una minoría, las manifestaciones contrarias, es decir, incremento de la sexualidad. El volumen testicular suele ser normal, aunque existen descripciones aisladas de un gran incremento testicular en casos de hipersecreción de FSH. En las mujeres premenopáusicas, la manifestación clínica principal es la oligomenorrea que, al observarse una elevación de las gonadotropinas, se atribuye erróneamente a fallo ovárico prematuro, si bien los estrógenos son normales o elevados.

Diagnóstico

Se han detectado elevaciones de las concentraciones de gonadotropinas o sus subunidades, en todas las combinaciones posibles. En los varones, con la elevación de la LH se observa un aumento de la testosterona. En la mayoría de los tumores están elevadas las dos gonadotropinas, con un aumento más pronunciado de la FSH. Cuando las gonadotropinas no están elevadas, siempre es evidente un incremento de la subunidad alfa o del cociente alfa/LH o alfa/FSH. Al contrario de lo que ocurre en individuos sanos, alrededor del 50% de los pacientes con gonadotropinomas presentan secreción de LH y FSH tras la administración de TRH y ausencia de elevación de gonadotropinas tras la administración de Gn-RH. Estas respuestas anómalas permiten el diagnóstico diferencial entre los gonadotropinomas y los tumores no secretores. El diagnóstico diferencial con el hipogonadismo primario se basa en la clínica y los datos bioquímicos; los pacientes con hipogonadismo acuden a consulta por clínica relacionada y suelen referir problemas en el desarrollo puberal, mientras que los pacientes con gonadotropinomas lo hacen por problemas visuales. En caso de duda, la estimulación con gonadotropina coriónica en los varones provoca un aumento de la testosterona en los gonadotropinomas, pero no en los hipogonadismos primarios. En la mujer posmenopáusica, la diferenciación entre gonadotropinoma y tumor no secretante es difícil, y en la premenopáusica se han realizado diagnósticos erróneos de fallo ovárico prematuro. Los tumores secretores de gonadotropinas se asocian con diversos grados de hipopituitarismo por la compresión del tejido hipofisario normal por el adenoma. La RM suele revelar la existencia de un macroadenoma con extensión supraselar y paraselar.

Tratamiento

El tratamiento de elección es la intervención quirúrgica transesfenoidal. La radioterapia, convencional o estereotáxica, está reservada para los casos con persistencia de restos tumorales, crecimiento tumoral o contraindicación para la cirugía. El tratamiento médico posee poca eficacia.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Melmed S. The Pituitary. 3rd ed. Los Angeles: Cedars Sinai Medical Center; 2011.

Melmed S, Kleinberg D. Pituitary masses and tumors. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 229-40.

■ TUMORES HIPOFISARIOS NO FUNCIONANTES

F. F. Casanueva

Concepto, etiología y anatomía patológica

Se denominan *tumores no funcionantes* a los adenomas hipofisarios que no segregan ninguna hormona hipofisaria en exceso. Las únicas manifestaciones endocrinas que producen son las de hipofunción por compresión del tejido hipofisario normal o una discreta hiperprolactinemia por compresión del tallo hipofisario. Estos tumores se presentan clínicamente por sus manifestaciones neurológicas, tras haber alcanzado el tamaño de macroadenomas.

Algunas células tumorales sintetizan hormonas que pueden detectarse en su citoplasma, pero no son capaces de secretarlas o bien secretan fragmentos no detectables por los sistemas de análisis. A veces secretan la subunidad alfa de las hormonas glucoproteicas, sin acción biológica ni capacidad para provocar manifestaciones clínicas. Se ha sugerido que los tumores no funcionantes forman un *continuum* con los gonadotropinomas, de los que sólo se diferenciarían en la capacidad para ensamblar las subunidades y secretarlas a la circulación.

En el momento del diagnóstico, estos tumores suelen ser macroadenomas con un grado variable de expansión supraselar, algunos muy invasivos. Pueden presentar quistes y necrosis. Por inmunohistoquímica, en algunos casos se detectan hormonas hipofisarias intracitoplasmáticas, en general, gonadotropinas y, en un número importante, la subunidad alfa. Muy raras veces se descubren moléculas de la familia POMC y, en una proporción elevada, estos tumores corresponden a los denominados *oncocitomas (null cell adenomas).*

Cuadro clínico

Los tumores hipofisarios no secretores comprenden el 20%-25% del total. Son más frecuentes en las décadas de los 40 y 50 años y no tienen preferencia por ningún sexo. Su incidencia es de 4,5 casos por millón y año, y su prevalencia, de 50 casos por millón. Clínicamente suelen presentarse con manifestaciones neurológicas. Las manifestaciones endocrinológicas más comunes son grados variables de hipopituitarismo (evidentes en el 10% de los pacientes). La discreta hiperprolactinemia funcional raras veces ocasiona manifestaciones clínicas en el varón y produce galactorrea en la mujer. En ocasiones, la presentación clínica se debe a una hemorragia súbita en un tumor previamente desconocido. También pueden presentarse como hipotiroidismo secundario o como fracaso suprarrenal agudo en una situación de estrés.

Diagnóstico

En la mayoría de los casos, la RM pone de manifiesto un macroadenoma con afección variable de los tejidos próximos y áreas de necrosis frecuentes.

La PRL está levemente aumentada en el 50% de los pacientes. Es muy frecuente la disminución de las concentraciones de gonadotropinas, testosterona y otras hormonas hipofisarias. En el 10%-20% de los casos se detectan concentraciones elevadas de la subunidad alfa, dato muy útil para el seguimiento ulterior del paciente tratado.

El diagnóstico diferencial con otros tumores hipofisarios se realiza por la ausencia de clínica sugestiva de hipersecreción hormonal. A diferencia de los prolactinomas, las concentraciones de PRL son moderadamente elevadas con respecto a la masa tumoral y se reducen muy rápidamente con agonistas dopaminérgicos, sin que se modifique prácticamente el tamaño del tumor.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica del adenoma por vía transesfenoidal, incluso en casos con extensión supraselar. Dejados a su evolución espontánea, estos tumores crecen con mucha lentitud, por lo que, en pacientes con riesgo operatorio, puede ser apropiada una actitud expectante, siempre que no exista riesgo para el quiasma óptico. Tras la cirugía, la recidiva es frecuente y la mayoría de los pacientes requieren tratamiento continuado de sustitución hormonal en relación con el déficit hipofisario residual.

En adenomas con receptores de somatostatina se han comunicado efectos beneficiosos tras el tratamiento con lanreótido u otros análogos de esta hormona. Este tratamiento no reduce de forma evidente el tumor pero sí puede descomprimir el quiasma óptico. En ocasiones se han observado efectos beneficiosos del tratamiento con agonistas dopaminérgicos.

Tras la cirugía, la mayoría de estos pacientes requiere tratamiento continuado de sustitución hormonal en relación con el déficit hipofisario residual.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Melmed S. The Pituitary. 3rd ed. Los Angeles: Cedars Sinai Medical Center; 2011.

Melmed S, Kleinberg D. Pituitary masses and tumors. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 229-40.

PANHIPOPITUITARISMOS

F. F. Casanueva

Concepto

Los hipopituitarismos son un conjunto de afecciones de etiología diversa que ocasionan la pérdida total o parcial de la función adenohipofisaria. Cuando la lesión afecta a una o varias hormonas se denomina *hipopituitarismo* y cuando se hallan involucradas todas, panhipopituitarismo. Las manifestaciones clínicas dependen de la extensión del déficit, de la hormona u hormonas afectadas, de la edad del paciente y de la velocidad de instauración, y son más relevantes cuando las hormonas ausentes controlan glándulas periféricas (TSH, ACTH, Gn) que cuando controlan funciones deslocalizadas o de importancia muy focal (GH, PRL). Las manifestaciones clínicas de hipopituitarismo se producen cuando se ha destruido el 75% de la glándula, si bien con pruebas de exploración dinámica es posible detectar déficits de menor extensión. Con la destrucción del 90% de la glándula se produce un déficit total. La instauración rápida del déficit provoca manifestaciones clínicas más precoces. El déficit puede ser reversible si el tumor o la masa que comprime la hipófisis normal son extirpados/reducidos, o irreversible, cuando existe un daño permanente como, por ejemplo, tras radioterapia.

Etiología

Los hipopituitarismos se dividen en dos categorías: primarios y secundarios. Los primarios se deben a la ausencia o destrucción de las células hipofisarias, mientras que los secundarios son debidos a alteraciones hipotalámicas o del tallo hipofisario (cuadro 227-10) que originan un déficit de estímulos sobre la hipófisis.

Cuadro 227-10 Etiología de los hipopituitarismos

PRIMARIOS
- Tumor hipofisario
- Tumor con crecimiento o metástasis intraselar
- Aneurisma vascular intraselar
- Necrosis isquémica de la hipófisis (síndrome de Sheehan)
- Apoplejía hipofisaria
- Alteraciones hipofisarias por infecciones, granulomatosis
- Alteraciones autoinmunitarias (hipofisitis linfocitaria)
- Enfermedades infiltrantes
- Silla turca vacía
- Alteraciones metabólicas
- Hipopituitarismo yatrógeno
- Traumatismo craneoencefálico

SECUNDARIOS
- Sección física o funcional del tallo hipofisario
  - Tumor
  - Aneurisma
  - Traumatismo craneoencefálico
  - Yatrogenia
- Afecciones hipotalámicas
  - Tumor primario o metastásico
  - Procesos inflamatorios, infecciosos, granulomatosos o autoinmunitarios
  - Traumatismo craneoencefálico
  - Afecciones nutricionales
  - Afecciones psíquicas
  - Afecciones yatrógenas
  - Afecciones idiopáticas

Hipopituitarismos primarios

Los tumores hipofisarios y su tratamiento son la causa más frecuente de hipopituitarismo. El crecimiento dentro de la silla turca de un tumor hipofisario o extrahipofisario, e incluso de un aneurisma vascular, origina destrucción o anulación por compresión del tejido hipofisario normal. En un macroadenoma, el déficit más común es el de GH, mientras que en pacientes con microadenoma es el de gonadotropinas. La necrosis isquémica de la hipófisis con infarto, necrosis y posterior fibrosis, asociada a un parto complicado, se denomina *síndrome de Sheehan*. Otras situaciones de necrosis hipofisaria son arteritis de la temporal y diversas vasculitis, meningitis, malaria, hemocromatosis, eclampsia, hipovitaminosis e incluso puede aparecer la necrosis sin enfermedad previa alguna. En la diabetes mellitus puede producirse necrosis hipofisaria sin otra manifestación clínica que la reducción en las necesidades diarias de insulina. El tratamiento anticoagulante y los cambios en la presión intracraneal pueden también dar lugar a esta lesión. Los casos de necrosis isquémica o hemorragia en el interior de un tumor hipofisario (apoplejía hipofisaria), que presentan una prevalencia de hasta el 17%, ocasionan hipopituitarismos de intensidad variable. Su cuadro clínico característico consiste en cefalea muy intensa, amaurosis, oftalmoplejía e irritación subaracnoidea, que pueden acompañarse de pérdida de conciencia, lo cual a veces requiere descompresión quirúrgica o médica inmediata. En ocasiones no existen manifestaciones clínicas. Los traumatismos craneales, incluso de intensidad moderada, pueden causar daño hipofisario y también hipotalámico, con desarrollo de déficit de GH e hipopituitarismo, que puede ser evidente inmediatamente tras el suceso o meses, o incluso años, más tarde. En ocasiones permanecen sin diagnosticar. Algunos procesos infecciosos pueden ocasionar hipopituitarismo, al igual que otros, granulomatosos de tipo sarcoidosis, si bien estos últimos afectan con mayor frecuencia a la neurohipófisis. En los últimos tiempos se ha comunicado un número creciente de casos de hipopituitarismo con una base inmunológica. Su cuadro típico es el de una mujer en el puerperio que desarrolla un hipopituitarismo y un presunto tumor hipofisario; tras la cirugía, el estudio histológico pone de manifiesto una hipófisis no tumoral parcialmente necrótica con un gran infiltrado linfocitario. Este cuadro se ha denominado *hipofisitis linfocitaria* y cada vez se diagnostica con mayor frecuencia sin relación con la gestación e incluso en varones.

La hemocromatosis puede causar hipopituitarismo por depósito de hierro en las células hipofisarias, generalmente en las gonadotropas; suele afectar también al hipotálamo y, en ocasiones, a las gónadas. Varios tipos de cáncer que metastatizan en la hipófisis y el hipotálamo, como los de pulmón y mama, son causa de hipopituitarismo. Se han descrito déficits hipofisarios, fundamentalmente de gonadotropinas y TSH, en la insuficiencia renal crónica, que se resuelven tras el trasplante renal. En menos del 10% de los pacientes con síndrome de la silla turca vacía congénito o adquirido existen grados variables de hipopituitarismo; lo habitual es la normalidad funcional. Un proceso aterosclerótico de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la carótida interna puede generar un aneurisma dilatado hacia la silla turca y un hipopituitarismo por compresión que produce una imagen característica en la RM.
Entre las causas yatrógenas de hipopituitarismo destaca el tratamiento quirúrgico de tumores hipofisarios, especialmente si son de gran tamaño y destruyen estructuras vecinas o el cirujano no es muy hábil. Otra causa importante es la radioterapia de la zona, para el tratamiento de lesiones malignas de cabeza y cuello; la hipófisis infantil es más sensible a las radiaciones ionizantes que la adulta. Por último, el hipopituitarismo puede ocurrir sin causa aparente y lo más común es que, en este caso, afecte a pocas hormonas y sea esporádico, aunque se han comunicado algunos pacientes con este trastorno de transmisión autosómica o ligada al cromosoma X.

Hipopituitarismos secundarios

Pueden deberse a varias lesiones del SNC o del hipotálamo, cuya característica común es la interrupción del flujo normal de los factores liberadores hipotalámicos hacia la hipófisis. Los hipopituitarismos secundarios presentan, por lo general, una respuesta hipofisaria casi normal ante la administración de las hormonas que estimulan la hipófisis y una ausencia de respuesta ante los estímulos hipotalámicos (hipoglucemia, metopirona, clomifeno). Por otra parte, la diabetes insípida es una manifestación frecuente en las alteraciones hipotalámicas y excepcional en los hipopituitarismos primarios.
Las alteraciones del tallo hipofisario actúan como una sección física o funcional, con lo que interrumpen el flujo de las neurohormonas hipotalámicas. Las causas más frecuentes son las secciones traumáticas, sobre todo las fracturas de la base del cráneo y las secuelas quirúrgicas. En estos casos puede producirse una hiperprolactinemia moderada, así como una diabetes insípida permanente o transitoria. Asimismo, cualquier obstáculo externo al flujo de los vasos porta provoca efectos similares, situación que ocurre en la compresión debida a tumores hipofisarios o extraselares o a aneurismas.
Entre las alteraciones del hipotálamo que producen un déficit de los factores liberadores hipofisarios *(releasing hormones)* y, por tanto, hipopituitarismo se incluyen los tumores primarios o metastásicos del hipotálamo o del tercer ventrículo y las neoplasias infiltrantes, como linfomas o leucemias. En los tumores ocupantes de espacio, sus efectos son más intensos al acercarse a la eminencia media. Entre ellos merecen destacarse los pinealomas, que se asocian a pubertad precoz e hipogonadismo, y el craneofaringioma, que es la causa de hipopituitarismo más frecuente en niños.
La sarcoidosis, la hemocromatosis y las lipoidosis (o lipidosis) suelen cursar con disminución de TSH, gonadotropinas y GH y, con menor frecuencia, de otras hormonas hipofisarias y elevación de PRL. De igual forma, las agresiones que afectan al hipotálamo o el SNC inducen un hipopituitarismo secundario que no siempre se resuelve tras la reversión del cuadro de base.
A pesar de que se desconoce el mecanismo de acción, se sabe que alteraciones psíquicas o del peso corporal pueden provocar deficiencias funcionales hipotalámicas; por ejemplo, la malnutrición, incluida la anorexia nerviosa, puede cursar con amenorrea. El estrés induce un hipogonadismo hipogonadotropo reversible y, en cuanto a la secreción de GH, se conoce el enanismo por privación afectiva, que se corrige al desaparecer esta.
Las causas yatrógenas pueden ser muy variadas: desde el déficit de ACTH tras tratamientos prolongados con glucocorticoides o la secreción alterada de gonadotropinas que puede seguir al tratamiento con anticonceptivos hasta las lesiones irreversibles causadas por el tratamiento con citostáticos o irradiación del área hipotalámica. Por último, en ocasiones no se encuentra una etiología para el hipopituitarismo, que cursa generalmente con déficits aislados. Merecen destacarse el déficit de Gn-RH que conduce a un hipogonadismo hipogonadotropo o los déficits secretores de GH con alteración del crecimiento, que son en su mayoría de etiología hipotalámica.

Cuadro clínico

En general, en los niños se manifiesta por una alteración del crecimiento y del desarrollo puberal, mientras que en los adultos se presenta como hipogonadismo. En su forma más extensa o de panhipopituitarismo, típico de la apoplejía hipofisaria o de la hipofisectomía, la diabetes insípida se presenta en horas y la insuficiencia suprarrenal, en pocos días. Por el contrario, en los hipopituitarismos que se instauran gradualmente, el cuadro clínico puede pasar inadvertido durante años o indefinidamente.
En el *síndrome de Sheehan* o *necrosis hipofisaria posparto,* el cuadro característico es el de un parto complicado con hemorragia e hipotensión o *shock* que se resuelve con tratamiento médico. Tras el parto, no se produce lactación debido al déficit secretor de PRL y, en ocasiones, no reaparece la menstruación o vuelve a desaparecer al cabo de unos meses (déficit de LH y FSH) y, meses después de instaurarse el déficit de gonadotropinas se produce involución mamaria. A este cuadro se añaden hipotiroidismo y déficit suprarrenal secundarios. El déficit suprarrenal cursa con despigmentación de la piel, sobre todo de las aréolas mamarias, y pérdida del vello axilar y pubiano. El síndrome de Sheehan había llegado a ser una rareza en España, pero se está volviendo más frecuente en inmigrantes procedentes de países con bajos niveles de asistencia sanitaria al parto.
Un cuadro similar se presenta en el panhipopituitarismo por apoplejía hipofisaria en el cual, además de lo anterior, la piel pierde su turgencia característica y adquiere un aspecto céreo y frío, la cara está abotargada y pálida con arrugas muy finas características, sobre todo alrededor de la boca, las cejas despobladas, y el paciente presenta un aspecto prematuramente avejentado. También existe pérdida del vello axilar y pubiano en ambos géneros y atrofia de mamas o testículos. Psíquicamente, los pacientes pueden presentar un cuadro que varía desde la apatía hasta síntomas psicóticos acusados. La ausencia de GH provoca manifestaciones clínicas de escasa intensidad en pacientes adultos y un déficit de crecimiento en niños, que se estudian en Déficit de hormona del crecimiento en la infancia. Diagnóstico diferencial de la talla baja y en Déficit de hormona del crecimiento en la edad adulta.

Diagnóstico

El patrón clínico y bioquímico en los casos de panhipopituitarismo es una sumatoria del de los déficits aislados de cada hormona hipofisaria. Una vez demostrado el déficit hormonal se debe proceder al diagnóstico diferencial, que implica: a) excluir un fallo hormonal primario de las glándulas diana (gónada, tiroides, suprarrenal); b) establecer si se trata de una hipofunción hipofisaria primaria o secundaria, y c) determinar si la causa es un trastorno no endocrino. El fallo pluriglandular de etiología autoinmunitaria cursa con un cuadro clínico básicamente similar y, aunque la intensidad del déficit hormonal es mayor cuando la causa es primaria, este dato no permite establecer el diagnóstico. Sugiere un cuadro pluriglandular la presencia de otras enfermedades autoinmunitarias. También debe establecerse el diagnóstico diferencial con lesiones hipotalámicas y considerarse la posibilidad de que el cuadro sospechado de hipopituitarismo se deba a enfermedades no endocrinas, como alteraciones psiquiátricas (anorexia nerviosa) o nutricionales (malnutrición u obesidad).

Tratamiento

Debe establecerse una vez evaluado el déficit y consiste en la sustitución hormonal «de por vida». Inicialmente, esta se lleva a cabo con glucocorticoides, dado que los pacientes presentan un déficit crónico suprarrenal y, a continuación, con hormonas tiroideas. El tratamiento con esteroides gonadales se adecua a las necesidades de cada paciente. Se establece sustitución para el déficit de GH en niños y, en la actualidad, también en muchos adultos, pero nunca para los de PRL. El tratamiento pormenorizado se describe en los diferentes apartados de los déficits hormonales primarios.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Child CJ, Conroy D, Zimmermann AG, Woodmansee WW, Erfuth EM, Robison LL. Incidence of primary cancers and intracranial tumour recurrences in GH-treated and untreated adult hipopituitary patients: analyses from the hypopituitary control and complications study. Eur J Endocrinol 2015;172:779-90.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Déficit de hormona del crecimiento en la infancia. Diagnóstico diferencial de la talla baja

A. Carrascosa Lezcano

Concepto

El déficit de hormona del crecimiento (DGH) se caracteriza por retardo de crecimiento y maduración debido a una deficiencia de la secreción de GH y/o de su acción biológica. En los pacientes con DGH, la talla alcanzada en la edad adulta es inferior a la normal, lo que da lugar a la talla baja de origen hipofisario. La DGH puede presentarse aislada o asociada a la deficiencia de otras hormonas hipofisarias.

Etiología

La DGH puede ser congénita o adquirida y su prevalencia es de 1 por cada 3840 niños, aunque varía según los criterios diagnósticos y el origen étnico. Se estima que hasta un 75% de los casos de DGH son idiopáticos. La DGH congénita se manifiesta según dos patrones bien diferenciados. El primero se relaciona con asfixia perinatal y el segundo, que puede asociarse a cromosomopatías, aparece durante la lactancia y se asocia con malformaciones embriológicas prenatales tempranas, anomalías en el macizo facial y micropene. El 10%-12% de los niños con hipopituitarismo congénito presentan mutaciones monogénicas del gen de la GH o de sus precursores que causan DGH. Actualmente, las alteraciones genéticas asociadas a DGH se clasifican en:

- *DGH familiar aislada.* Se conocen al menos cuatro tipos mendelianos que varían en la gravedad de la DGH, el patrón de transmisión hereditaria, el gen afectado y la respuesta al tratamiento con GH (tipos IA, IB, II y III [ligado al cromosoma X]).
- *Deficiencia familiar combinada de hormonas hipofisarias.* En estos casos, existen mutaciones que afectan a distintos factores de trascripción hipofisarios implicados en la regulación del desarrollo fetal de las diferentes líneas celulares hipofisarias y en el control transcripcional del gen *GH1*.
- *Alteraciones embriológicas e hipocrecimiento de origen prenatal.* Ocasionan un déficit hipofisario global. También existen mutaciones que inactivan el receptor o las señales posreceptor (STAT5b) de la GH (síndromes de insensibilidad a la GH) y deleciones del gen de IGF-1 y de su receptor. En estos casos, las concentraciones séricas de GH son elevadas, mientras que las de IGF-1, IGFBP3 y GHBP son bajas. El síndrome clásico de insensibilidad a la GH se conoce como *síndrome de Laron.*

Otra etiología es el síndrome de GH bioinactiva, en el que los pacientes presentan fenotipo similar al de la DGH, concentraciones plasmáticas de GH normales o algo elevadas, y disminuidas de IGF-1, que se incrementan con el tratamiento con GH. En la mayoría de los casos, la DGH adquirida se considera idiopática, pero se puede deber a tumores de la región hipotálamo-hipofisaria, traumatismos craneoencefálicos e infecciones. El tratamiento de las neoplasias de esta localización es también causa frecuente de DGH adquirida. El craneofaringioma puede producir durante mucho tiempo únicamente un retardo de crecimiento por afección selectiva de la GH. Los otros tumores del SNC con sintomatología de hipertensión endocraneal ocasionan, en general, una deficiencia hipofisaria global; la GH es la hormona implicada más frecuentemente. El tratamiento con irradiación craneal de tumores distantes del área hipotálamo-hipofisaria puede causar DGH aislada cuando la irradiación supera los 50 Gy. El segundo grupo de causas adquiridas lo constituyen las DGH parciales de tipo idiopático que aparecen una vez superada la primera infancia. La transitoriedad de estas DGH se confirma al comprobar la normalidad de la GH en la edad adulta. De ellas, la mejor identificada es la DGH transitoria en la edad peripuberal.

Cuadro clínico

El déficit clásico de GH determina un fenotipo peculiar caracterizado por un hipocrecimiento armónico, facies de «querubín», frente abombada y puente nasal escasamente desarrollado, aunque el cuadro clínico es distinto según su etiología y la época de la vida en que se presente. Así, en el período neonatal y la primera infancia, el recién nacido presenta micropene y criptorquidia, crisis de hipoglucemia y, en ocasiones, ictericia, lo que demuestra que la DGH se asocia a deficiencias de Gn-RH, TSH y cortisol. El diagnóstico de DGH aislada es muy difícil en este período de la vida, aunque ya entre el primer y el segundo año puede observarse una tendencia a un progresivo deterioro de la curva de crecimiento y la aparición de obesidad. En la segunda infancia y en el período peripuberal es muy sugestiva la progresiva «pérdida de percentiles» que se observa en la curva de crecimiento.

La edad ósea está siempre muy retardada. En muchos casos, especialmente en las deficiencias parciales, el único signo es el deterioro de la curva de crecimiento, que coloca al niño por debajo del percentil 3 (2 desviaciones estándar). Durante el período peripuberal es característico el progresivo enlentecimiento de la velocidad de crecimiento. En 2 o 3 años, la talla se sitúa por debajo del percentil 3 y los signos puberales no aparecen. Este cuadro clínico, más frecuente en el sexo masculino, corresponde a la denominada *cronopatía de la pubertad,* retardada en su forma grave en la que existe DGH. En general, el cuadro se resuelve cuando se inicia la pubertad y las hormonas sexuales inducen el aumento de secreción de GH típico del brote puberal.

En las formas secundarias, el dato de mayor interés es la «ruptura de la curva de crecimiento»; es decir, un enlentecimiento mucho más acusado de la velocidad de crecimiento anterior o coincidente con el período peripuberal. Si existe el antecedente de una intervención médico-quirúrgica debe seguirse la curva de crecimiento y, si esta se enlentece, se sospechará la existencia de DGH.

Diagnóstico

El diagnóstico de la DGH se basa en la valoración de los datos clínicos, radiológicos y hormonales, ninguno de ellos determinante. Excepto en el período neonatal, el patrón de crecimiento que ha conducido al niño a la talla baja es el elemento fundamental para el diagnóstico. En los casos secundarios a tratamiento de tumores del SNC, la talla puede ser normal, pero la desaceleración de la velocidad de crecimiento es muy llamativa. La ausencia de signos puberales en la edad cronológica de la pubertad debe hacer sospechar una deficiencia asociada de gonadotropinas. Debido a que la secreción normal de GH se produce de forma cíclica con ondas predominantes en la fase de sueño profundo y es mínima durante la vigilia, es preciso realizar test de estimulación para conocer la capacidad secretora de GH de la hipófisis.

Clásicamente, la definición bioquímica de DGH ha sido una concentración estimulada de GH inferior a 7,4 ng/mL, en respuesta a dos pruebas de estimulación. Los estímulos más empleados son la hipoglucemia insulínica, el propranolol más ejercicio, la clonidina, la L-dopa, la arginina y el ejercicio. Para interpretar correctamente estos test conviene tener en cuenta diversas consideraciones: a) existen niños que pueden no responder a los estímulos sin tener enfermedad alguna; b) la cifra considerada «ideal» de 7,4 ng/mL varía según las técnicas utilizadas; por ello, cada clínico debe conocer la técnica que utiliza su laboratorio y sus cifras de normalidad, y c) el pico de GH varía con la edad; así, en la pubertad, debe exigirse un pico mínimo de 15-20 ng/mL. Los resultados de las pruebas de estimulación no son definitivos para el diagnóstico de DGH y en muchas ocasiones constituyen un factor de confusión. Sólo los déficits graves de GH pueden ser diagnosticados con ellas. En los déficits no graves, que son la mayoría, la respuesta a los estímulos secretores es inconstante y varían según el tipo de estímulo y las condiciones del paciente en el momento de realizar la prueba.

Las determinaciones de las concentraciones de IGF-1, IGFBP3 y de su subunidad ácido-lábil proporcionan una importante información y algunos autores las utilizan de modo sistemático. No obstante, conviene recordar que estas cifras varían según la edad y el estado nutricional. En nuestra experiencia y en la segunda infancia, las concentraciones normales de IGF-1 son de 152,6 ± 68,4 ng/mL y en la pubertad, de 307,6 ± 277 ng/mL. En un niño con DGH se debe evaluar el resto de la función hipofisaria para identificar posibles deficiencias combinadas de las hormonas de la hipófisis anterior o una diabetes insípida.

A veces, sólo la respuesta terapéutica al tratamiento con GH exógena, con un marcado aumento de la velocidad de crecimiento *(catch-up),* permite asegurar *a posteriori* el diagnóstico de DGH.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

El tratamiento consiste en la administración de GH recombinante (rhGH), que no sólo se emplea en los casos en que existe una DGH bien establecida, sino que también ha demostrado su eficacia en otros síndromes con talla baja. En España, este tratamiento está autorizado en la DGH, el síndrome de Turner, la insuficiencia renal crónica IRC, el síndrome de Prader-Willi y los niños con retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) sin recuperación del crecimiento a la edad de 4 años. Las dosis recomendadas oscilan entre 0,025 y 0,035 mg/kg de peso y día en la DGH y son de 0,050 mg/kg de peso y día en los síndromes de Turner y de Prader-Willi y en la IRC. En los niños con antecedente de RCIU y que no respondan a dosis convencionales estas pueden incrementarse hasta 0,05 mg/kg de peso y día. Los efectos colaterales de la rhGH (cefaleas al inicio del tratamiento y descenso de los valores de tiroxina) son mínimos con las dosis indicadas. La supuesta capacidad de la rhGH para inducir crecimiento tumoral ha sido desmentida en numerosos estudios.

La deficiencia de gonadotropinas debe tratarse a la edad en que la mayoría de la población inicia la pubertad (10-12 años en las niñas, 12-14 años en los niños) para alcanzar una mejor talla final sin proporciones eunucoides. Si existen otros déficits de hormonas hipofisarias deben también tratarse (v. Panhipopituitarismos). Los niños con talla baja por insensibilidad a la GH se tratan con IGF-1 recombinante.

Diagnóstico diferencial de la talla baja

Se considera talla baja patológica la situada por debajo del percentil 3 para la edad cronológica del paciente. La manera más práctica de abordar el problema consiste en distinguir entre talla baja proporcionada y talla baja desproporcionada, según la relación tronco/extremidades sea o no adecuada. En el cuadro 227-11 se describen las principales causas de la talla baja.

Ante un paciente con talla baja proporcionada debe descartarse, en primer lugar, la patología renal, hepática, cardíaca, etc. En algunos casos, las características físicas del niño pueden orientar el diagnóstico; por ejemplo, el aspecto aniñado sugiere DGH o glucogenosis; la prominencia abdominal, un síndrome de malabsorción; la ausencia de caracteres sexuales secundarios en una niña en período puberal, un síndrome de Turner. Otros datos orientativos de este último son presencia de hipertelorismo, orejas de implantación baja y edemas en extremidades inferiores, en el momento del nacimiento. En otros casos con talla baja armónica, la anamnesis detallada permite establecer el diagnóstico de RCIU.

Cuando un niño presenta talla baja armónica y no existen antecedentes ni características físicas destacables, se plantea el diagnóstico diferencial entre DGH y las variantes de la normalidad. Estas se dividen en: a) talla baja constitucional, en la que el patrón de crecimiento se sitúa paralelamente siempre por debajo del percentil 3 y no existe retardo de la maduración ósea; b) talla baja familiar, con patrón de crecimiento análogo al anterior y con familiares de talla baja, y c) retardo de crecimiento y maduración, en el que existe un importante retardo de maduración ósea y una pubertad retrasada, aunque en muchas ocasiones la talla final es aceptable. La talla baja desproporcionada es típica de las displasias óseas.

Cuadro 227-11 Principales causas de la talla baja

TALLA BAJA PROPORCIONADA

Patológica
- Origen prenatal: retardo de crecimiento intrauterino, infecciones fetales, drogadicción, síndromes dismórficos (Cornelia de Lange, Bloom), anomalías cromosómicas (trisomías, síndrome de Turner)
- Origen posnatal: malnutrición, enfermedades crónicas (gastrointestinales, infecciosas, renales, hematológicas), fármacos (glucocorticoides, ciproheptadina), endocrinopatías (deficiencia de GH, hipotiroidismo, hipercorticismo)

Variante de la normalidad
- Talla baja constitucional
- Talla baja familiar

Retardo de crecimiento y maduración

TALLA BAJA DESPROPORCIONADA

Displasias óseas (acondroplasia, enfermedad de Morquio, displasia poliepifisaria)

GH: hormona del crecimiento.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Carrascosa A, Audí L, Fernández-Cancio M, Yeste D, Gussinye M, Campos A, et al. Group for Short Stature Study Height gain at adult-height age in 184 short patients treated with growth hormone from prepubertal age to near adult-height age is not related to GH secretory status at GH therapy onset. Horm Res Paediatr 2013;79:145-56.

Dattani MT. Growth hormone deficiency and combined pituitary hormone deficiency: does the genotype matter? Clin Endocrinol (Oxf) 2005;63:121-30.

Drake A, Kelnar Ch. The evaluation of growth and the identification of growth hormone deficiency. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2006;91:61-7.

Walenkamp MJ, Wit JM. Genetic disorders in the growth hormone - insulin-like growth factor-I axis. Horm Res 2006;66:221-30.

Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R, et al. Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. J Pediatr 2003;143:415-21.

Déficit de hormona del crecimiento en la edad adulta

F. F. Casanueva

Concepto

Históricamente se consideró que el déficit de GH adquirido en la edad adulta no tenía repercusiones clínicas. Esta situación ha cambiado, al admitirse la existencia del «síndrome de déficit de GH en el adulto», que muestra un aumento de morbimortalidad que se corrige en parte con la administración de GH.

Etiología

El déficit de GH en el adulto puede ser aislado, pero es más frecuente observarlo en el contexto del déficit múltiple de hormonas hipofisarias o panhipopituitarismo. Suele deberse a una enfermedad hipotálamo-hipofisaria previa o a su tratamiento (tabla 227-4). Su causa más frecuente es un tumor hipofisario que lesiona la zona sana de la hipófisis, comprime el tallo hipofisario, lesiona el hipotálamo o ejerce una combinación de estos efectos. El daño colateral del tratamiento quirúrgico o radioterápico es en sí mismo una causa de déficit de GH. El traumatismo craneoencefálico es una de las causas más frecuentes de déficit aislado de GH.

Cuadro clínico

Los síntomas del déficit de GH en el adulto en muchos casos únicamente se ponen de manifiesto mediante anamnesis dirigida. Los

Tabla 227-4 Etiología del déficit de GH en pacientes adultos

ETIOLOGÍA	TIPO	PORCENTAJE (%)
Tumor hipofisario	No funcionante	24,3
	Funcionante	21,4
Tumor hipotalámico	Craneofaringioma	10,8
	Otros	5,5
Déficit aislado de GH	Congénito	20,1
	Adquirido	6,9
Síndrome de Sheehan		3,0
Traumatismo craneoencefálico		2,4
Hipofisitis linfocitaria		0,8
Otros		4,8

GH: hormona del crecimiento.

SECCIÓN XVI

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

pacientes presentan pérdida general de vitalidad y energía, de la calidad de vida relacionada con la salud, humor ansioso o depresivo, aislamiento social, intolerancia al frío y descenso de las habilidades neurocognitivas. Como signos, existe aumento de la adiposidad, sobre todo visceral, con disminución de la masa muscular, pérdida de fuerza y coordinación motora, reducción de masa ósea y piel fina y seca. El cuadro resulta difícil de diferenciar del envejecimiento fisiológico.
Uno de los hallazgos más relevantes es que los pacientes con panhipopituitarismo tratados con sustitución hormonal pero sin tratamiento con GH presentan el doble de morbimortalidad cardiovascular que la población normal y una prevalencia alta de dislipemia. El tratamiento sustitutivo con GH reduce el perfil de riesgo cardiovascular, pero sigue sin demostrarse que aumente la esperanza de vida.

Diagnóstico

El diagnóstico de déficit de GH en el adulto sólo debe realizarse en los pacientes que sean susceptibles de tratamiento y en ausencia de tumor hipofisario activo. La clínica es de escasa ayuda; por ello el diagnóstico debe realizarse en un contexto clínico apropiado, sobre todo en pacientes con alguna etiología de las mencionadas. La determinación aislada de GH en plasma no es diagnóstica y, aunque concentraciones muy bajas de IGF-1 sí lo son, en la mayoría de los pacientes con déficit de GH las cifras de IGF-1 son normales. Por tanto, el diagnóstico debe establecerse en general mediante pruebas dinámicas de estimulación de GH. Los test de utilidad en el paciente adulto son:

- *Test de hipoglucemia insulínica.* Se considera que existe un déficit grave de GH cuando tras inducir una hipoglucemia clínica y bioquímicamente demostrada el pico más alto de GH es menor o igual a 3 ng/mL. En la actualidad, la utilización de este test ha disminuido. Está contraindicado en ancianos y en pacientes con patología coronaria o convulsiones y proporciona valores reducidos con el aumento de la edad y el peso corporal.
- *Test de glucagón.* Presenta el mismo valor de corte que la hipoglucemia y también se ve influido negativamente por la edad y el peso corporal.
- *GH-RH más arginina.* En la actualidad es el test más empleado. Concentraciones inferiores a 9 ng/mL indican déficit grave. No está influido por la edad y sí por la obesidad.
- *Test de GH-RH más GHRP-6.* Este test, de reciente introducción, se encuentra extensamente validado, no se modifica con la edad y muy poco con la adiposidad. Valores inferiores a 10 ng/mL indican déficit grave.

En pacientes adultos con múltiples déficits hipofisarios y defectos del desarrollo de la línea media, un valor de IGF-1 inferior a 3 desviaciones estándar es diagnóstico de déficit de GH, sin que sea preciso realizar estudios funcionales. En el mismo tipo de pacientes, sin defecto de línea media, sólo se requiere una de las pruebas anteriores para establecer el diagnóstico. Los pacientes con diagnóstico de déficit de GH en la infancia deben ser revalorados al llegar a la edad adulta.

Tratamiento

El tratamiento sustitutivo con GH es el adecuado, sin que exista límite de edad para su administración, aunque no se acepta el inicio de tratamiento después de los 60 años ni su continuación a partir de los 65. El déficit aislado de GH también debe tratarse, si bien no se acepta el déficit aislado «idiopático» como indicación de tratamiento. Este se debe iniciar con la dosis más baja posible (0,1-0,2 mg/día), que se ajustará cada 15-30 días, hasta lograr cifras de IGF-1 en las zonas altas de la normalidad, intentando evitar los efectos secundarios. Entre estos, los más frecuentes son edemas, síndrome del túnel carpiano y artralgias que ceden al suspender o reducir la dosis del tratamiento. La dosis final necesaria suele ser superior en el género femenino. En el seguimiento de los pacientes deben valorarse parámetros clínicos, lipídicos y metabólicos, como los test de calidad de vida relacionada con la salud y la hemoglobina glucosilada. No se ha observado aumento de la incidencia de neoplasias, durante el tratamiento con GH, si bien entre sus contraindicaciones se encuentran la enfermedad maligna activa, la hipertensión intracraneal benigna y la retinopatía diabética.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Casanueva FF, Pombo M, Leal A, Popovic V, Diéguez C. Growth Hormone Deficiency in Adults 10 Years of KIMS. Oxford: PharmaGenesis; 2004. 91-101.

Clemmons D. Growth hormone in health and disease: long-term GH therapy-benefits and unanswered questions. Nat Rev Endocrinol 2013;9:317-8.

Ho KK. 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Eur J Endocrinol 2007;157:695-700.

Molich M, Clemmons D, Malozowski S, Merrian G, Vance M. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1587-609.

Déficit de prolactina

F. F. Casanueva

Concepto, diagnóstico y tratamiento

El déficit de PRL se manifiesta únicamente por la incapacidad para lactar tras el parto. El diagnóstico se sustenta en la determinación de las concentraciones basales de la hormona. El déficit de PRL no requiere tratamiento.

Déficit de hormona corticotropa

F. F. Casanueva

Concepto y cuadro clínico

El déficit de ACTH ocasiona una insuficiencia corticosuprarrenal crónica y la mayoría de sus signos y síntomas son similares a los de la insuficiencia suprarrenal primaria, si bien suelen ser menos intensos. Los pacientes pueden presentar debilidad, hipotensión ortostática, fatiga, que es más intensa al progresar el día, náuseas, vómitos e hipotermia. El cuadro clínico es más leve que en la insuficiencia suprarrenal primaria debido a que la secreción de aldosterona está preservada. En ocasiones, la única manifestación clínica es la hipoglucemia en situaciones de ayuno o de ingesta alcohólica.
Dado que el déficit de ACTH raras veces es total, en ocasiones los pacientes sólo experimentan síntomas en situaciones de estrés, infección, traumatismo, etc. Un dato importante para diferenciar este cuadro de la insuficiencia suprarrenal primaria es la pigmentación de la piel. Mientras que en la enfermedad de Addison la hiperpigmentación es muy característica, los pacientes con déficit hipofisario de ACTH presentan una hipopigmentación corporal evidente. De igual forma, en el déficit de ACTH no existe hiperpotasemia. Si no se asocia un déficit de gonadotropinas, la pérdida de andrógenos suprarrenales en el varón no ocasiona signos, mientras que en la mujer causa depilación axilar y pubiana.

Diagnóstico

El diagnóstico y el diagnóstico diferencial se establecen mediante la determinación de ACTH y cortisol. Concentraciones bajas de cortisol, inferiores a 10 μg/dL, por la mañana, junto con ACTH inapropiadamente baja o normal, sugieren la existencia de un déficit hipofisario. Para diferenciar la deficiencia absoluta de ACTH de la relativa se emplea el estímulo con ACTH (ACTH 1-24 sintético) y se mide la respuesta suprarrenal de cortisol. En los pacientes con déficit de ACTH mantenido durante períodos prolongados, las glándulas suprarrenales pierden la capacidad de respuesta a la ACTH. La falta de respuesta del cortisol a la ACTH 1-24 indica déficit prolongado de ACTH endógena y, dada la buena correlación entre ambas, puede emplearse como sustituto de la clásica hipoglucemia insulínica que presenta riesgos para los pacientes con hipopituitarismo. En cualquier caso, una respuesta positiva a la ACTH no indica que el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal del paciente sea capaz de responder ante un estrés, sino que puede significar sólo que se mantiene una secreción basal adecuada de ACTH. La hipoglucemia estimula el eje a través de la neuroglucopenia hipotalámica, para inducir una respuesta

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

secretora de ACTH y cortisol que, si es correcta, indica que el paciente puede enfrentarse a situaciones de estrés. Esta prueba debe realizarse bajo vigilancia médica, pues la hipoglucemia en un paciente con déficit de cortisol puede ser muy intensa, prolongada y peligrosa. Una prueba alternativa hipotalámica es la administración de metirapona (v. cap. 232, Enfermedades de las glándulas suprarrenales).

Tratamiento

El tratamiento de la insuficiencia suprarrenal secundaria por déficit de ACTH consiste en la administración de hidrocortisona en dosis de 10-20 mg/día, en tomas fraccionadas. Se puede emplear cualquier glucocorticoide sintético, en dosis equivalentes. El paciente debe recibir instrucciones para incrementar la dosis y buscar atención médica ante cualquier estrés o enfermedad intercurrente. En casos de estrés importante, como cirugía, debe tratarse con dosis parenterales de hidrocortisona (100-300 mg/día), que se reducirán tras cesar la causa desencadenante.

Déficit de hormona tirotropa

F. F. Casanueva

Concepto

El déficit de TSH causa un hipotiroidismo hipofisario o secundario con un cuadro clínico similar al del hipotiroidismo primario pero de menor intensidad (v. cap. 230, Enfermedades de la glándula tiroides) que, si se presenta en la infancia, cursa con un retraso pronunciado en el crecimiento corporal.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece por la existencia de concentraciones bajas de hormonas tiroideas (T_3 y T_4), adecuadas al estado hipotiroideo del paciente, y las bajas o «anormalmente normales» concentraciones de TSH. El diagnóstico diferencial entre el hipotiroidismo de causa hipotalámica e hipofisaria es difícil y se realiza por exclusión.

Tratamiento

El tratamiento consiste en la administración diaria de T_4, según peso corporal y en dosis única. La guía para el ajuste de esta dosis será la concentración de T_4, no la de la TSH. En casos de hipotiroidismo de larga evolución, el tratamiento debe iniciarse con dosis bajas (25-50 μg/día) e incrementarse lentamente durante semanas. En los pacientes con panhipopituitarismo se debe siempre, primero, iniciar el tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y, unos días después, introducir las hormonas tiroideas, con el fin de evitar el desencadenamiento de una insuficiencia suprarrenal aguda.

Déficit de gonadotropinas

F. F. Casanueva

Concepto

El déficit de gonadotropinas antes del desarrollo puberal determina la ausencia total o parcial de los caracteres sexuales secundarios y, en los casos de déficit aislado, el cierre retrasado de los cartílagos de crecimiento provoca proporciones corporales eunucoides. En la mujer adulta, el déficit de gonadotropinas y la consiguiente deficiencia de estrógenos se manifiestan por amenorrea, sequedad de la piel y vaginal y dispareunia, sofocaciones de tipo menopáusico, atrofia mamaria y pérdida de la libido. En el varón, aparece pérdida de la libido e impotencia, atrofia relativa y ablandamiento testicular, sofocaciones, desaparición o enlentecimiento del crecimiento del vello andrógeno-dependiente y reducción de la fuerza muscular. También pueden aparecer arrugas faciales finas y ginecomastia. En la mayoría de los casos faltan ambas gonadotropinas, si bien se han comunicado casos de pacientes con déficit aislado de FSH.

Reviste particular interés el déficit de gonadotropinas de origen hipotalámico que acompaña a la anorexia nerviosa. Esta enfermedad, que afecta sobre todo a mujeres en edad puberal o juvenil, se caracteriza por una persecución incesante de la pérdida de peso corporal. Para ello, los pacientes realizan grandes esfuerzos para no ingerir alimentos, combinados con métodos para reducir la eficacia de estos: aumento del ejercicio físico, ingesta de laxantes, etc.

El cuadro resultante es una notable pérdida de peso corporal que se acompaña de amenorrea por hipogonadismo hipogonadotropo. Las concentraciones de LH y FSH caen a valores bajos de tipo prepuberal, mientras la pulsatilidad y la respuesta a la Gn-RH se mantienen normales. Las manifestaciones del cuadro suelen cesar al recuperarse el peso corporal normal y corregirse el trastorno psiquiátrico. El hipogonadismo de origen hipotalámico asociado a grados variables de anosmia o hiposmia, denominado *síndrome de Kallmann,* se debe a la ausencia de las neuronas hipotalámicas secretoras de Gn-RH y de las fibras olfatorias.

Diagnóstico

En presencia de un cuadro clínico de hipogonadismo y concentraciones bajas de esteroides gonadales (estradiol < 30 pg/mL en la mujer, y testosterona < 320 ng/dL en el varón), las gonadotropinas deben estar elevadas. Si las concentraciones de LH y FSH también son bajas o se encuentran en el límite de la normalidad, se establece el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotropo sin necesidad de pruebas dinámicas. La diferenciación entre el origen hipotalámico o hipofisario de la lesión suele ser compleja.

Tratamiento

Si no se desea fertilidad, el tratamiento es el mismo que en el hipogonadismo primario: sustitución hormonal de los esteroides gonadales en la mujer mediante una combinación de estrógenos y de progestágenos los últimos días del ciclo para inducir el sangrado uterino. Recientemente se ha comenzado a emplear el tratamiento con parches transdérmicos. En el varón, la sustitución hormonal se realiza mediante la administración intramuscular de testosterona o la aplicación de parches transdérmicos. Cuando se desea fertilidad se debe proceder a tratamientos especializados mediante la estimulación con gonadotropina coriónica o Gn-RH en bombas de perfusión continua.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DE LA NEUROHIPÓFISIS

Capítulo 228

J. M. Gómez Sáez | C. Villabona Artero

INTRODUCCIÓN

La hormona antidiurética (ADH) o arginina-vasopresina (AVP) es un nonapéptido sintetizado como preprohormona por las células magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular hipotalámicos; como prohormona, se transporta hasta la hipófisis posterior con la neurofisina II, donde se almacena. Después, se libera por exocitosis tras impulsos nerviosos hipotalámicos.

La AVP aumenta la permeabilidad al agua de los túbulos colectores mediante su unión a receptores específicos (V_2) de la membrana basolateral de las células principales. Así, induce la emigración a la superficie luminal de las acuaporinas, proteínas que forman canales permeables al agua y que facilitan la producción de orina concentrada. La acción antidiurética de la AVP, junto con la sensación de sed y la consiguiente ingesta de agua, son fundamentales para el mantenimiento del volumen y la osmolalidad del compartimiento hídrico que es crucial para el funcionamiento celular adecuado.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

En ausencia de AVP, el túbulo colector es impermeable y se excreta orina diluida. Su secreción está regulada por los osmorreceptores hipotalámicos y su gran sensibilidad hace que la osmolalidad plasmática (Osmp) se mantenga prácticamente constante, ya que sus variaciones modifican la secreción y la concentración de AVP, que deben interpretarse siempre en función del valor de aquella. Cuando la Osmp es menor de 280 mOsm/kg, la secreción de AVP está inhibida (< 2 pg/mL) y la orina se diluye al máximo. Cuando la Osmp supera los 290 mOsm/kg, se alcanzan las concentraciones plasmáticas más elevadas de AVP con una concentración urinaria de tres a cuatro veces la plasmática.

La ingesta de agua es el otro mecanismo básico para el mantenimiento del volumen y la tonicidad de los líquidos corporales. La sensación de sed es un proceso complejo que está regulado por osmorreceptores hipotalámicos, en estrecha relación con la secreción de AVP, de angiotensina II, dopamina, acetilcolina y catecolaminas. Esta sensación aparece en presencia de osmolalidades plasmáticas de alrededor de 290 mOsm/kg. Las reducciones del volumen plasmático y de la presión arterial desencadenan también la liberación de AVP a través de barorreceptores localizados en el seno carotídeo y en el arco aórtico. La AVP tiene una semivida de 5 min debido a su degradación por la vasopresinasa.

DÉFICIT DE HORMONA ARGININA-VASOPRESINA: DIABETES INSÍPIDA CENTRAL

CONCEPTO

Cuando la secreción de AVP es insuficiente, la orina se diluye a pesar de una Osmp con tendencia a estar elevada. Se necesita una destrucción del 80% al 90% de las neuronas magnocelulares del hipotálamo para que se produzca diabetes insípida (DI) definitiva; cuando la lesión afecta a la porción baja del tallo hipofisario o a la hipófisis posterior, puede producirse DI transitoria. Junto con la DI pueden presentarse deficiencias de las hormonas de la hipófisis anterior de forma simultánea o no e hiperprolactinemia.

Las causas más frecuentes de DI son la cirugía de los tumores hipofisarios o hipotalámicos y los traumatismos craneoencefálicos (cuadro 228-1). En general, el cuadro se instaura en los días siguientes; puede ser transitorio o definitivo, en ocasiones, tras una fase de falsa remisión que puede durar varios días (respuesta trifásica). Otras causas son las metástasis de carcinomas y las enfermedades infiltrantes, en las que el déficit de AVP puede coexistir con polidipsia primaria hipotalámica. Los adenomas hipofisarios raramente producen DI.

Mucho más rara es la DI familiar de herencia autosómica dominante por mutaciones del gen de la neurofisina. La DI puede formar parte del síndrome de Wolfram o DIDMOAD (del inglés *diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, deafness*), que asocia, además, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera. La DI idiopática constituye del 30% al 50% de los casos, a veces es autoinmunitaria y su diagnóstico se realiza por exclusión.

Cuadro 228-1 Causas de diabetes insípida central

- Cirugía hipotálamo-hipofisaria. Traumatismos craneoencefálicos
- Vascular: hemorragia cerebral, infarto de la arteria comunicante anterior o aneurisma, trombosis del seno cavernoso, accidentes cerebrovasculares, hemorragia intrahipotalámica, síndrome de Sheehan
- Idiopática
- Tumores: craneofaringiomas, germinomas, meningiomas, metástasis hipotalámicas
- Enfermedades granulomatosas: sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans, granuloma eosinófilo
- Infecciosas: encefalitis, meningitis
- Inflamatorias o autoinmunitarias: infundibuloneurohipofisitis linfocítica
- Inducida por fármacos o toxinas: etanol, difenilhidantoína, veneno de serpiente
- Encefalopatía hipóxica
- De presentación durante el embarazo: aumento del metabolismo de la arginina-vasopresina
- Hereditaria:
  - Autosómica dominante: mutación del gen la neurofisina de la arginina-vasopresina
  - Autosómica recesiva: síndrome de Wolfram

CUADRO CLÍNICO

La manifestación más importante de la DI es la poliuria que se acompaña de nicturia y polidipsia. La orina es hipotónica y su volumen oscila entre 4 y 10 L/día. El cuadro suele ser de inicio brusco, con necesidad imperiosa de beber agua, de día y de noche, y preferencia por las bebidas frías. Suele detectarse con frecuencia una discreta elevación plasmática del sodio y de la Osmp, sin clínica de deshidratación ni de hipernatremia, excepto si existiese dificultad en el acceso al agua (alteraciones del nivel de conciencia). También puede aparecer deshidratación si hay hipodipsia o adipsia.

DIAGNÓSTICO

Se basa en demostrar la existencia del déficit de AVP, que, en general, se estudia de forma indirecta valorando la relación entre la Osmp y la osmolalidad urinaria (Osmu). En la DI, la Osmu es baja, la concentración plasmática de AVP está disminuida y existe una respuesta renal normal a su administración exógena. Estas alteraciones pueden observarse en condiciones basales o tras restricción del aporte de agua (prueba de deshidratación o de la sed) con o sin la administración de AVP exógena. Para realizar esta prueba, se somete al paciente a una restricción total de líquidos, controlando su situación hemodinámica y la pérdida de peso, que nunca debe superar del 3% al 5% inicial. Se determinan la Osmp, la Osmu, el peso del paciente y el volumen de orina cada hora. La máxima concentración urinaria se alcanza entre las 4 y las 10 h, entonces se interrumpe la restricción hídrica y se administra AVP; la prueba acaba con la determinación del volumen urinario y la Osmu alcanzados 1 o 2 h después de la inyección de AVP. En un sujeto normal, la Osmu no aumenta tras la AVP. En los pacientes con DI central completa, la Osmu se mantiene por debajo de la plasmática y se incrementa en más de un 50% tras la inyección de AVP. En la DI parcial, la Osmu aumenta moderadamente con la deshidratación y se incrementa en más del 10% tras la AVP. En la DI nefrogénica se observa un incremento escaso de la Osmu durante la prueba, que no se modifica con la AVP exógena. Algunos pacientes con polidipsia primaria psicógena o potomanía pueden mostrar una disminución de la capacidad de concentración urinaria, a pesar de alcanzar Osmp superior a 290 mOsm/kg y concentraciones de AVP elevadas, como consecuencia de la reducción de la hipertonía medular renal por la poliuria mantenida. La prueba de la perfusión de solución salina hipertónica es necesaria en pocos casos y los resultados de ambas exploraciones suelen ser comparables; en ella, los individuos con DI presentan una escasa elevación de la AVP en respuesta a la hipernatremia. Recientemente y debido a la inestabilidad preanalítica y a las dificultades técnicas de la determinación de AVP, así como a su aclaramiento rápido, se tiende a utilizar más la medida de la copeptina, que es una glucoproteína C-terminal de la pre-AVP que es más estable y fácil de medir, y que distingue tanto la DI nefrogénica como la central. La RM de la región hipotálamo-hipofisaria puede poner de manifiesto las causas tumorales e infiltrantes y, en los casos idiopáticos, la falta la imagen brillante de la neurohipófisis. La ausencia de lesión obliga a un seguimiento periódico por su posible aparición posterior.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La DI debe diferenciarse de otros cuadros que cursan con poliuria-polidipsia (que se define como la excreción de orina de 3 L/día en adultos y 2 L/día en niños) como diuresis osmótica, DI nefrogénica y polidipsia primaria. Los datos clínicos y bioquímicos y, si fuese preciso, la prueba de restricción hídrica permiten excluir la poliuria por diuresis osmótica y por nefropatía como disfunción tubular, fármacos y algunas formas raras de DI nefrogénica, en general familiares, debidas a una mutación localizada en el gen del receptor V_2 ligada al cromosoma X, o en el de la acuaporina 2 de herencia autosómica dominante.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La polidipsia primaria puede ser de origen hipotalámico o, con mayor frecuencia, deberse a cuadros psiquiátricos. En estos casos, la ingesta de agua suele ser errática y sin nicturia y es frecuente la tendencia a la hiponatremia.

TRATAMIENTO

Se basa en la administración de un análogo sintético de la AVP, la 1-desamino-8-D-arginina-vasopresina o acetato de desmopresina, sin efecto presor y cuya acción antidiurética se mantiene durante más de 8 h. Se puede administrar una dosis s.c. o i.v. de 1-2 μg (se presenta en ampollas de 1 mL con 4 μg); esta forma de administración está indicada tras cirugía o en pacientes inconscientes. La desmopresina, en general, se administra en forma de solución absorbible por la mucosa nasal (frasco de 2,5 mL con 100 μg/mL de desmopresina), en una dosis inicial de dos o tres insuflaciones diarias de 0,05 a 0,2 mL que se ajusta según la diuresis. Se puede administrar también en tabletas de 0,1 y 0,2 mg, dos o tres veces al día o por vía sublingual liofilizada en dosis de entre 60 y 120 μg dos o tres veces al día. El riesgo principal del tratamiento es la sobredosificación que puede dar lugar a hiponatremia. Estos pacientes, si no reciben un tratamiento adecuado, pueden presentar una deshidratación grave y rápida, por lo que deben llevar un documento identificador para situaciones de urgencia.

SÍNDROME DE SECRECIÓN INAPROPIADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

CONCEPTO

El síndrome de secreción inapropiadamente alta de ADH (SIADH) es el cuadro que resulta de la secreción no fisiológica de ADH o AVP. En ocasiones, las concentraciones plasmáticas de AVP son bajas o indetectables, por lo que también se denomina *síndrome de antidiuresis inadecuada.*

ETIOLOGÍA

Las causas de SIADH son múltiples y entre ellas hay cinco categorías: tumores que producen AVP de forma ectópica, enfermedades del sistema nervioso central y pulmonares, fármacos (algunos por estimulación directa de la liberación de AVP y otros al aumentar su acción) y algunas formas idiopáticas (cuadro 228-3). En algunos casos se ha descrito la mutación activadora del gen del receptor V_2 que da lugar a una apertura mantenida de los canales de agua (síndrome nefrogénico de antidiuresis inadecuada). Esta entidad cumple estrictamente los criterios de SIADH pero cursa con valores de AVP plasmática indetectables.

En algunos casos el SIADH es transitorio, pero en otros es permanente y puede requerir un tratamiento prolongado. La hospitalización puede contribuir al agravamiento de una hiponatremia leve previamente inadvertida. En este contexto, deben considerarse factores precipitantes, como el empleo poco riguroso de soluciones hipotónicas, la presencia de dolor o náuseas y vómitos o el uso de fármacos que puedan incrementar la secreción de AVP o potenciar su acción. Además, estos factores a menudo coexisten en un mismo paciente, lo que complica su diagnóstico y tratamiento.

FISIOPATOLOGÍA

La AVP secretada en exceso interacciona con su receptor específico V_2, lo que conduce a la generación de acuaporina 2 y a un aumento en la permeabilidad al agua, reabsorción de esta y excreción de una orina concentrada. El trastorno primario es el incremento de AVP con disminución de la excreción de agua libre. La ingesta o el aporte excesivo de agua pueden poner de manifiesto o agravar el síndrome. El SIADH es la causa más frecuente de hiponatremia euvolémica y representa alrededor de un tercio de las causas de la misma.

CUADRO CLÍNICO

La clínica que deriva de la presencia de hiponatremia y conlleva un aumento de la morbimortalidad depende tanto de la magnitud de la hiponatremia como de la velocidad de su instauración. Las manifestaciones clínicas son principalmente neurológicas y reflejan el edema cerebral que ocurre en la situación de hipoosmolalidad plasmática por el desplazamiento del agua del espacio extracelular al compartimiento celular en una estructura rígida como el cráneo. El cuadro suele aparecer en las situaciones de hiponatremia aguda que se desarrolla en menos de 48 h. Por el contrario, si la instauración de la hiponatremia es lenta, aparecen mecanismos de adaptación cerebral que evitan la sintomatología aguda y condicionan una clínica menos llamativa. Otros factores que agravan el cuadro son la edad (es más grave en niños), el sexo (es más grave en la mujer en edad fértil) o la presencia de lesiones expansivas cerebrales. Si la hiponatremia es grave (< 120 mEq/L), puede aparecer una encefalopatía hiponatrémica con manifestaciones clínicas propias del edema cerebral: disminución del nivel de conciencia, estupor, coma, insuficiencia respiratoria, convulsiones y, finalmente, herniación del tronco encefálico, parada respiratoria y muerte. Si la hiponatremia es moderada, aparecen cefalea, anorexia, náuseas, vómitos y un cuadro confusional con bradipsiquia, agitación, desorientación y somnolencia. En las hiponatremias leves, antes consideradas asintomáticas, puede haber una clínica sutil, con déficit de atención, alteraciones de la memoria y de la capacidad cognitiva, así como inestabilidad en la marcha.

DIAGNÓSTICO

Pese a su elevada prevalencia, el SIADH permanece con frecuencia infradiagnosticado. El dato más característico es la hiponatremia. Existe hipoosmolalidad plasmática y Osmu elevada, generalmente superior a 100 mOsm/kg. La excreción urinaria de sodio suele hallarse por encima de 40 mmol/L, en situación de aporte normal. A ello contribuye también el incremento del factor natriurético atrial. El eje renina-aldosterona está adecuadamente inhibido. Existe una expansión discreta de volumen e incremento del agua corporal total que no se aprecian clínicamente y cursan sin edemas. Para el diagnóstico de certeza se deben excluir otros cuadros responsables de hiponatremia, tanto los que cursan con hipovolemia como aquellos en que existe hipervolemia con la consiguiente disminución del volumen circulante eficaz (insuficiencia cardíaca,

Cuadro 228-2 Criterios diagnósticos del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética

FUNDAMENTALES

Disminución de la osmolalidad plasmática efectiva (< 275 mOsm/kg)
Osmolalidad urinaria > 100 mOsm/kg, coincidiendo con la hipotonicidad plasmática
Euvolemia clínica: ausencia de signos de hipovolemia o de hipervolemia
Excreción urinaria de sodio > 40 mmol/L, con dieta normosódica
Funciones tiroidea y suprarrenal normales
Ausencia de tratamiento reciente con diuréticos

COMPLEMENTARIOS

Uricemia < 4 mg/dL
BUN < 10 mg/dL
FENa > 1%; FEUrea > 55%*
Fracaso de la corrección de la hiponatremia con suero salino isotónico (0,9%)
Corrección de la hiponatremia con restricción de líquidos
Prueba de sobrecarga oral de agua alterada después de un aporte de 20 mL/kg: excreción < 80% en 4 h (o < 90% en 5 h) con dilución inadecuada de orina (> 100 mOsm/kg de agua)
Concentraciones plasmáticas de AVP elevadas a pesar de hipotonicidad plasmática y euvolemia

$$^{*}\text{Fracción de excreción de sodio (FENa)} = 100 \times \frac{\text{Na urinario} \times \text{Creatinina en plasma}}{\text{Na en plasma} \times \text{Creatinina en orina}}$$

$$\text{Fracción de excreción de urea (FEUrea)} = 100 \times \frac{\text{Urea urinaria} \times \text{Creatinina en plasma}}{\text{Urea en plasma} \times \text{Creatinina en orina}}$$

AVP: arginina-vasopresina; BUN: nitrógeno ureico en sangre.

SECCIÓN XVI

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 228-3 Causas del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética

NEOPLASIAS
Neoplasias malignas de pulmón o mediastino: carcinoma pulmonar microcítico, mesotelioma, timoma
Cáncer nasofaríngeo
Neoplasias malignas gastroenteropancreáticas: esófago, estómago, duodeno, páncreas, colon
Neoplasias malignas genitourinarias: uréter, vejiga, próstata, ovario, endometrio
Linfomas, leucemia linfocítica crónica, sarcomas (sarcoma de Ewing, etc.), melanoma, neuroblastoma olfatorio, tumor carcinoide
Adenoma bronquial, gangliocitoma

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Accidente vascular cerebral, hemorragia subaracnoidea, hematoma subdural, hidrocefalia, trombosis del seno cavernoso, traumatismos craneoencefálicos, tumores, abscesos, encefalitis, meningitis (bacteriana, vírica), tuberculosis, fiebre de las Montañas Rocosas, porfiria aguda intermitente, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, síndrome del anticuerpo antifosfolipídico
Enfermedades desmielinizantes e inflamatorias (esclerosis múltiple), síndrome de Guillain-Barré, lesiones de la médula espinal, esclerosis lateral amiotrófica, neuropatía periférica, síndrome de Shy-Drager, lesiones del tallo hipofisario tras intervención quirúrgica, *delirium tremens*, psicosis aguda
Malformaciones congénitas: agenesia del cuerpo calloso, paladar hendido, otras lesiones de la línea media

ENFERMEDADES DEL PULMÓN
Insuficiencia respiratoria aguda, infecciones: neumonía (especialmente *Legionella* y *Mycoplasma*), neumonía vírica, abscesos, tuberculosis, aspergilosis, empiema, bronquiectasias, asma, neumotórax, cirugía torácica, fibrosis quística, vasculitis, ventilación con presión positiva, trombosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FÁRMACOS
Clorpropamida, clofibrato, clozapina, ciclofosfamida, ifosfamida, vincristina, vimblastina, cisplatino, carbamazepina, oxocarbazepina, ácido valproico, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de la serotonina, inhibidores de la monoaminooxidasa, nicotina, opiáceos, narcóticos, anestésicos, haloperidol, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antiinflamatorios no esteroideos, ciprofloxacino, amiodarona, levetiracetam, etionamida, omeprazol, 3,4-metilenodioximetanfetamina (éxtasis), ciprofloxacino, oxitocina (dosis elevadas)

MISCELÁNEA
Infección por el HIV
Atrofia senil
Transitorio: anestesia general, dolor, náuseas, estado postoperatorio (p. ej., cirugía abdominal), retención urinaria, ejercicio prolongado y extenuante (maratón, triatlón, etc.)
Hereditario: mutación activadora del gen del receptor V_2 de la vasopresina (síndrome nefrogénico de antidiuresis inapropiada)
Idiopático

cirrosis hepática con ascitis, síndrome nefrótico). El diagnóstico del SIADH es inicialmente sindrómico y obliga a descartar también otras situaciones como la insuficiencia suprarrenal e hipofunción tiroidea y la administración reciente de diuréticos. La función renal es normal. Existen datos complementarios que pueden ayudar en el diagnóstico (cuadro 228-2).

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es la corrección de la hiponatremia. Para prevenir la encefalopatía hiponatrémica, deben evitarse el descenso rápido de la natremia y su corrección excesivamente rápida, con el fin de evitar el síndrome de desmielinización osmótica (SDO).
En las situaciones graves, el tratamiento debe preceder a la evaluación diagnóstica. El suero salino hipertónico al 3% es el tratamiento de elección. La velocidad de infusión no debe incrementar la natremia más de 8-10 mmol/L las primeras 24 h y más de 18 mmol/L las primeras 48 h, con el fin de evitar el SDO, especialmente si existen factores predisponentes como hipopotasemia, alcoholismo, malnutrición o hepatopatía. En los estados que cursan con Osmu muy elevada (> 350 mOsm/kg) es útil añadir furosemida, que incrementa el aclaramiento de agua libre, aunque su efecto es de escasa duración. Si la sintomatología es moderada o leve, puede intentarse la restricción hídrica (inicialmente, 500-1000 mL/día), en función de la Osmu. Con frecuencia esta medida es de efectos limitados, inefectiva (especialmente, si Osmu > 500 Osm/kg) y de difícil adherencia a largo plazo debido a la presencia de sed.
Otro tratamiento que se ha utilizado es la demeclociclina, aunque su nefrotoxicidad limita su empleo. La urea es también de uso escaso por su mala palatabilidad. El aporte de sodio por vía oral representa un aporte de solutos a la orina con la consiguiente natriuresis y el incremento en la eliminación de agua. En la última década se ha introducido el uso de los vaptanes (tolvaptán por vía oral y conivaptán para uso parenteral), antagonistas de la AVP que producen un bloqueo de su receptor y una acuaresis sin excreción acompañante de electrólitos por la orina. Se ha demostrado su eficacia y seguridad en hiponatremias leves y moderadas (≥ 120 mmol/L). Al igual que con cualquiera de los otros tratamientos, se debe vigilar de forma cuidadosa el incremento de la natremia. El tratamiento etiológico o la desaparición de la causa es el único tratamiento definitivo del SIADH.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Fenske W, Allolio B. Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: A clinical review. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:3426-37.

Peri A, Combe Ch. Considerations regarding the management of hyponatremia secondary to SIADH. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2012;26:S16-26.

Timper K, Fenske W, Kühn F, Frech N, Arici B, Rutishauser J, et al. Diagnostic accuracy of copeptin in the differential diagnosis of the polyuria-polydipsia syndrome: A prospective multicenter study. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:2268-74. doi: 10.1210/jc.2014-4507.

Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, Thompson CJ. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. Am J Med 2013;126(10 Suppl 1):S1-42. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.07.006.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DE LA EPÍFISIS O GLÁNDULA PINEAL

Capítulo 229

S. M. Webb Youdale

INTRODUCCIÓN

La epífisis o glándula pineal sintetiza y secreta la mayor parte de la melatonina de nuestro organismo que también, en pequeñas cantidades, se sintetiza en retina e intestino delgado. La melatonina deriva del triptófano que se hidroxila en la glándula pineal para después decarboxilarse a serotonina. La secreción de melatonina está sometida a un ritmo circadiano, modulado principalmente por la información del fotoperíodo ambiental, que se transmite por las vías ópticas. Con la oscuridad, se estimula la síntesis de melatonina y con la luz, se inhibe, independientemente del ritmo sueño-vigilia.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La concentración de melatonina puede determinarse en sangre, y la de su principal metabolito, el sulfato de 6-hidroximelatonina, en orina. En cuanto a su papel en la fisiopatología humana, son escasos los trastornos en los que se confirma su papel etiológico primario. En la amenorrea hipotalámica, la anorexia nerviosa, el síndrome de Kallmann y distintas formas de hipogonadismo primario masculino se ha comprobado la existencia de un aumento de las concentraciones plasmáticas nocturnas y diurnas de melatonina. El aumento de la edad se acompaña de una reducción gradual de las concentraciones circulantes de melatonina. En pacientes afectados de neuropatía autónoma se observa una pérdida o atenuación de las variaciones circadianas de melatonina y 6-hidroximelatonina. No se ha confirmado que la melatonina tenga un efecto oncostático, como algunos trabajos experimentales apuntaban.

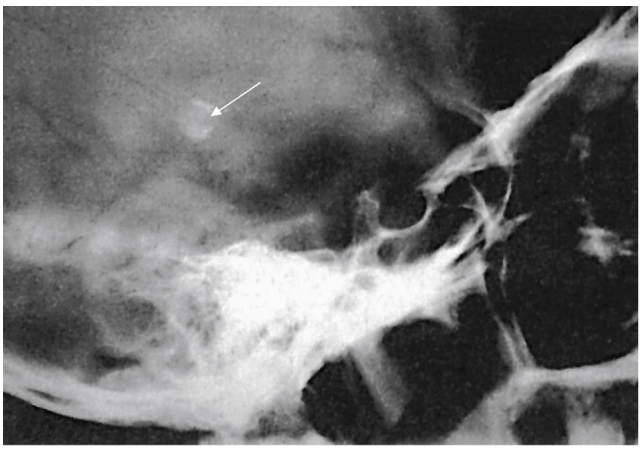
Se ha implicado también a la melatonina en el síndrome afectivo estacional, caracterizado por episodios depresivos anuales (en el hemisferio Norte, entre diciembre y febrero, es decir, los días más cortos del año) en pacientes con tendencia a la hipersomnia y ganancia ponderal y con predilección selectiva por la ingesta de hidratos de carbono. Algunos de estos pacientes responden de forma espectacular a la fototerapia y el síndrome depresivo desaparece tras la exposición diaria a varias horas de luz intensa.

Los efectos más constantes de la administración de melatonina son sedación y analgesia ligeras. Dosis de hasta 6 g/día no se han acompañado de efectos colaterales importantes. Con dosis tan bajas como 0,1 mg se observa inducción del sueño, reducción de la ansiedad y sedación ligera, con sensación de bienestar.

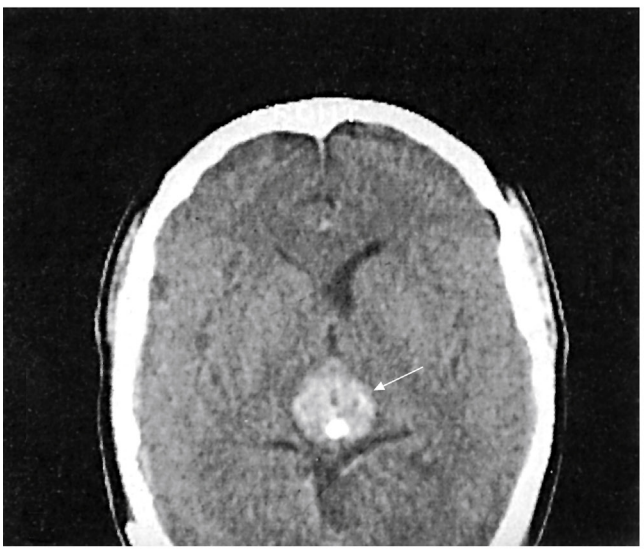
Otro efecto beneficioso de la administración de melatonina es que combate la descompensación horaria *(jet lag)* que aparece al realizar un vuelo transoceánico de larga duración hacia el este (efecto demostrado en 9/10 ensayos clínicos, con dosis igualmente efectivas desde 0,5 a 5 mg). Los sujetos que recibieron melatonina oral sufrieron menos alteraciones del ritmo sueño-vigilia y recuperaron más rápidamente sus ritmos endógenos de cortisol y melatonina. En resumen, la melatonina posee un potencial profiláctico y terapéutico para estabilizar y reconducir ritmos internos alterados, evitando anomalías temporales endógenas y potenciales enfermedades consecuentes.

TUMORES PINEALES

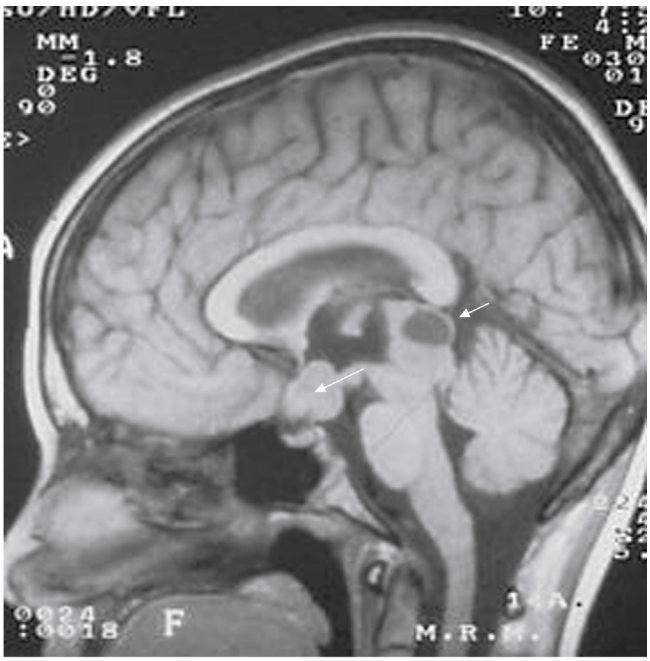
Los tumores pineales (fig. 229-1 A a C) representan aproximadamente el 1% de los tumores intracraneales y son 10 veces más frecuentes en niños. Pueden dividirse en tres grupos: a) tumores parenquimatosos



A



B



C

D

Figura 229-1 **A.** Hiperplasia pineal calcificada en un paciente con hipogonadismo hipogonadotropo. **B.** TC craneal que muestra un tumor pineal calcificado con agrandamiento del asta anterior. **C.** RM craneal (corte axial medio) que revela una doble lesión (disgerminoma) en la región pineal en el hipotálamo. **D.** RM de un paciente con retraso puberal y un quiste pineal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 229-1 Esquema terapéutico para los tumores de la región pineal[a]

TIPO DE TUMOR	RADIOTERAPIA	QUIMIOTERAPIA[b]	TRATAMIENTO QUIRÚRGICO
TUMORES DE ORIGEN GLIAL			
Astrocitoma pilocítico juvenil	No	No	Resección completa
Astrocitoma/glioma intermedio/difuso/anaplásico	Local	No	↓ masa tumoral
Glioblastoma maligno	Local	No	↓ masa tumoral
TUMORES PARENQUIMATOSOS			
Pineocitoma (grado I)	Local	No	Biopsia
Tumor intermedio o mixto (grado II o III)	Local + craneoespinal	Sí en los tumores más indiferenciados	Biopsia
Pineoblastoma (grado IV)	Local; craneoespinal no siempre indicada Edad < 5 años: menor dosis tras quimioterapia	Sí (influencia en desenlace final no clara)	Biopsia
TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES			
Germinoma	Local + craneoespinal (si no hay convencimiento de estadificación negativa)	Sí (aislada no es curativa)	Biopsia
Otros tumores germinales	Local + craneoespinal	Sí (antes o después de la cirugía)	Mayor resección posible, sin inducir ↑ morbilidad

[a]Cirugía inicial para obtener una biopsia histológica y colocar una derivación ventrículo-peritoneal si fuera necesario; siempre debe realizarse, con la posible excepción de tumores de células germinales con marcadores diagnósticos elevados.
[b]Incluye cisplatino, etopósido y ciclofosfamida o ifosfamida, y más recientemente se ha propuesto vincristina semanal i.v. y mantenimiento durante 8 semanas con lomustina, cisplatino y vincristina.

pineales (pineoblastomas, pineocitomas y otros de diferenciación intermedia o mixta, que representan el 15%-30% del total); b) tumores derivados de la neuroglía o astrocitos, el 20% del total, que abarcan desde astrocitomas de bajo grado, astrocitomas intermedios difusos o anaplásicos hasta los glioblastomas malignos de alto grado, y c) tumores germinales pineales de origen embrionario (50% del total en Europa y Norteamérica o hasta el 80% en Japón), entre los que están los seminomas (germinomas), los carcinomas embrionarios, los teratomas, los coriocarcinomas, los tumores del saco vitelino y los tumores de células germinales mixtos derivados de células germinales ubicadas en zonas anómalas. En los tumores parenquimatosos, la presencia de más de seis mitosis y necrosis y la ausencia de positividad para neurofilamentos se asocian a un peor pronóstico. Los tumores germinales presentan marcadores positivos en sangre o LCR para α-fetoproteína o β-hCG. Se ha descrito mayor riesgo de tumores germinales intracraneales en el síndrome de Klinefelter, en el síndrome de Down y en la neurofibromatosis de tipo 1. Se ha descrito en la última década el tumor papilar de la región pineal, un tumor neuroepitelial muy raro que, aunque macroscópicamente es indistinguible de los pineocitomas, sí se puede diferenciar por su aspecto microscópico. Raramente se han descrito metástasis en la región pineal de un carcinoma de otra localización.

La presentación clínica depende de la edad y de la histología. Más del 90% presenta hipertensión endocraneal, frecuentemente con hidrocefalia. En el 50%-70% de los pacientes, la sintomatología inicial comprende cefalea, náuseas, vómitos, visión borrosa, diplopía, afección de pares craneales, papiledema, ptosis palpebral y síndrome de Parinaud (parálisis de la mirada conjugada hacia arriba, midriasis y ausencia del reflejo fotomotor); la presencia de ataxia, hiperfagia o anorexia, diabetes insípida e hipopituitarismo reflejan la compresión sobre el cerebelo, el hipotálamo y la hipófisis. Un porcentaje pequeño de tumores pineales ocasiona precocidad sexual, bien por presencia de β-hCG (que estimula la gónada de forma análoga a la LH), destrucción de regiones hipotalámicas próximas responsables de la inhibición tónica de la Gn-RH y secreción de gonadotropinas o por reducción de la secreción de melatonina en niños prepuberales que ocasiona pérdida de su capacidad antigonadotropa. La falta de melatonina puede causar alteraciones del sueño o problemas conductuales.

La RM y la TC cerebrales permiten la visualización de lesiones expansivas, así como evidenciar la existencia de hidrocefalia y posibles metástasis.

El pronóstico de los tumores pineales ha mejorado hoy en día y depende de la histología y de la estadificación del neuroeje. El diagnóstico histológico es fundamental para optimizar el tratamiento, por lo que se considera indicada la práctica de una biopsia por equipos neuroquirúrgicos experimentados.

El tratamiento de los tumores pineales depende de la histología obtenida tras la cirugía (frecuentemente sólo paliativa), que asimismo permite resolver la hipertensión endocraneal con una derivación peritoneal. La aplicación de radioterapia o quimioterapia depende del tipo de tumor (tabla 229-1). No existe una estrategia definida para el abordaje óptimo de los tumores papilares de la glándula pineal. Según la experiencia reciente, una estrategia mínimamente invasiva como radioterapia o radiocirugía estereotáxica tras una biopsia diagnóstica fue favorable, evitando los riesgos de una resección quirúrgica agresiva.

En la radiografía de cráneo, la glándula pineal aparece calcificada en un 40% de adultos normales y en la RM no resulta excepcional el hallazgo de pequeños quistes pineales, clínicamente asintomáticos y de estirpe benigna, que en la mayoría de los casos no requieren tratamiento (fig. 229-1 D).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Fevre-Montange M, Vasiljevic A, Champier J, Jouvet A. Histopathology of tumors of the pineal region. Fut Oncol 2010;6:791-809.

Gaillard F, Jones J. Masses of the pineal region: clinical presentation and radiographic features. Postgrad Med J 2010;86:597-607.

Gerber NU, von Hoff K, Resch A, Ottensmeier H, Kwiecien R, Faldum A, et al. Treatment of children with central nervous system primitive neuroectodermal tumors/pinealoblastomas in the prospective multicentric trial HIT 2000 using hyperfractionated radiation therapy followed by maintenance chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;89:863-71.

Osborn AG, Salzman KL, Thurnher MM, Rees JH, Castillo M. The new World Health Organization classification of central nervous system tumors: what can the neuroradiologist really say? Am J Neuroradiol 2012;33:795-802.

Riis P, van Eck AT, Dunker H, Bergmann M, Börm W. Stereotactic radiosurgery of a papillary tumor of the pineal region: case report and review of the literature. Stereotact Funct Neurosurg 2013;91:186-9.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 02, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DE LA GLÁNDULA TIROIDES

Capítulo 230

A. M. Lucas Martín | M. Puig Domingo | J. L. Reverter Calatayud | M. S. Abalovich

SEMIOLOGÍA Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

A. M. Lucas Martín

ANAMNESIS

La anamnesis en los pacientes con sospecha de enfermedad tiroidea debe recoger los antecedentes familiares y personales de alteraciones del tiroides o de enfermedades autoinmunitarias, así como los personales de irradiación cervical y tratamiento con fármacos que pueden influir sobre el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo. También es importante valorar la edad del paciente y si concurren determinadas situaciones fisiológicas, como el embarazo o el posparto. Debe realizarse un interrogatorio dirigido sobre sintomatología local y sistémica (síntomas que pueden aparecer cuando existe hipofunción o hiperfunción tiroideas).

EXPLORACIÓN FÍSICA

Comprende la exploración local cervical (tiroides y cadenas ganglionares) y la general. La exploración física local comprende tres fases distintas:

1. Inspección. Puede mostrar la presencia de cicatrices, lesiones dérmicas y, sobre todo, de bocio.
2. Palpación. Es la maniobra más importante y puede realizarse con el explorador situado detrás o delante del paciente. La palpación se efectúa con los pulpejos de ambos pulgares. La palpación de la glándula no debe considerarse patológica en todos los casos, ya que puede ser normal en un individuo delgado. El conocimiento de la consistencia del tejido tiroideo puede resultar útil. Así, por ejemplo, la consistencia blanda suele corresponder a un bocio con coloide abundante; la elástica, a la tiroiditis de Hashimoto; la dura, a algunos nódulos tiroideos, y la pétrea, a algunos carcinomas y a la tiroiditis de Riedel. El dolor en la palpación puede orientar al diagnóstico de una tiroiditis de De Quervain. La palpación de la región laterocervical permite descubrir las adenopatías metastásicas que pueden acompañar a algunos carcinomas tiroideos.
3. Auscultación. En algunos casos de enfermedad de Graves-Basedow o cuando existe compresión arterial, puede apreciarse la existencia de un soplo.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

La anamnesis y la exploración física suelen ser muy orientativas en el diagnóstico de una afección tiroidea. La utilidad de las exploraciones complementarias suele limitarse a la confirmación de la sospecha. Las pruebas diagnósticas de las enfermedades del tiroides pueden clasificarse en cuatro grupos que se detallan a continuación. En el cuadro 230-1 se resumen las exploraciones complementarias más utilizadas en el diagnóstico de las tiroidopatías.

Pruebas funcionales

Determinación de la concentración sérica de tirotropina

Esta determinación es la primera que debe realizarse para evaluar la función tiroidea en población general y en régimen ambulatorio, y su valoración conjunta con las concentraciones circulantes de T_4 libre constituye la primera aproximación diagnóstica en todos los pacientes con sospecha de alteración de la función tiroidea. Mediante análisis inmunoquimioluminométrico, sus concentraciones oscilan entre 0,4 y 4 μUI/mL, valores que suelen considerarse normales. En los últimos años se ha desarrollado un amplio debate sobre el intervalo de normalidad de las concentraciones séricas de tirotropina que ha llevado a varios autores a recomendar que cada laboratorio defina esta normalidad según sus propios valores de referencia obtenidos de su población general. Concentraciones de 0,05 a 10 μUI/mL o incluso a 20 μUI/mL pueden ser normales en sujetos con enfermedad grave no tiroidea. La TSH aumenta en el hipotiroidismo primario y disminuye en el hipertiroidismo. En el hipotiroidismo hipotalámico o hipofisario coexisten concentraciones bajas de hormonas tiroideas y TSH. El hallazgo de hormonas tiroideas y TSH elevadas sugiere el diagnóstico de adenoma hipofisario productor de TSH o de resistencia a la acción de las hormonas tiroideas. Algunos fármacos, como los glucocorticoides, el octreótido y la dopamina, disminuyen la concentración de TSH.

Determinaciones de las concentraciones séricas de hormonas tiroideas, otros compuestos yodados y proteínas transportadoras

Las concentraciones de referencia de las determinaciones hormonales citadas en este capítulo lo son a título de orientación y para sujetos adultos, ya que pueden variar según los laboratorios, las técnicas utilizadas y con la edad.

Cuadro 230-1 Exploraciones complementarias en el diagnóstico de las tiroidopatías

PRUEBAS FUNCIONALES
- Determinación de la concentración sérica de TSH
- Determinaciones de las concentraciones séricas de hormonas tiroideas, otros compuestos yodados y proteínas transportadoras:
  - Concentraciones séricas de T_4 y T_3 libres
  - Concentraciones séricas de T_4 y T_3 totales
  - Concentración sérica de TBG
  - Concentración sérica de T_3 inversa
  - Concentración sérica de tiroglobulina
  - Concentración sérica de calcitonina
- Otras determinaciones:
  - Excreción urinaria de yodo
- Pruebas de función tiroidea *in vivo* con isótopos radiactivos:
  - Captación tiroidea de radioyodo
  - Descarga de ^{131}I con perclorato
- Medición de los efectos periféricos producidos por las hormonas tiroideas

ESTUDIO DE LOS TRASTORNOS INMUNOLÓGICOS
- Determinación de anticuerpos circulantes:
  - Anticuerpos antitiroperoxidasa (TPOAc) y antitiroglobulina (TgAc)
  - Anticuerpos antirreceptor de TSH

DIAGNÓSTICO MORFOLÓGICO
- Gammagrafía tiroidea
- Ecografía cervical
- Otras técnicas de diagnóstico por imagen

DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO
- Citología tras punción aspirativa con aguja fina

T_3: triyodotironina; T_4: tetrayodotironina o tiroxina; TBG: proteína transportadora de tiroxina; TRH: hormona hipotalámica estimuladora de la TSH; TSH: tirotropina, hormona tirotropa o tiroestimulante.

SECCIÓN XVI

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Determinación de la concentración sérica de T_4 libre

Con la valoración simultánea de las concentraciones de tirotropina (TSH), la determinación de T_4 libre es la exploración de mayor utilidad en el estudio de la función tiroidea. Sus valores de referencia determinados mediante análisis inmunoquimioluminiscente automatizado son 0,69-2,3 ng/dL. La T_4 libre está elevada en el hipertiroidismo y disminuida en el hipotiroidismo. En el síndrome de resistencia a la acción de las hormonas tiroideas pueden hallarse concentraciones elevadas de hormonas tiroideas libres con situación metabólica de eutiroidismo o incluso de hipotiroidismo.

Determinación de la concentración sérica de T_3 libre

Resulta de utilidad relativa en la valoración de los pacientes con síndrome de la T_3 baja o en las situaciones poco frecuentes de T_3-tirotoxicosis. La T_3 libre normal determinada por inmunoanálisis oscila entre 230 a 660 pg/dL y aumenta en el hipertiroidismo y disminuye en fases avanzadas del hipotiroidismo.

Determinaciones de las concentraciones séricas de tiroxina y triyodotironina totales (T_4T y T_3T)

Mediante técnicas de radioinmunoanálisis (RIA), sus valores de referencia son de 4 a 11 mg/dL para la T_4T y de 82 a 179 ng/dL para la T_3T. Sus concentraciones están elevadas en el hipertiroidismo, son bajas cuando existe hipofunción tiroidea y se alteran al modificarse la tiroglobulina. En la práctica clínica habitual, estas determinaciones han sido sustituidas por las de las hormonas libres.

Determinación de la concentración sérica de TBG

Sus valores de referencia, determinados por RIA, son de 1,1 a 2,2 mg/dL. Aumenta en alteraciones familiares, con el embarazo, en hepatopatías y con la toma de algunos fármacos (estrógenos, tamoxifeno) y disminuye en las enfermedades graves, el síndrome nefrótico y con la toma de andrógenos y glucocorticoides en dosis altas, entre otras situaciones.

Determinación de la concentración sérica de T_3 inversa (rT_3)

La rT_3 sérica, determinada por RIA, es de 25 a 75 ng/dL. Su valoración no forma parte de la práctica clínica habitual, aunque puede ser útil en algunos casos.

Determinación de la concentración sérica de tiroglobulina

Resulta muy útil en el seguimiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. Se determina por inmunoanálisis y sus valores de referencia, en eutiroidismo y en presencia de tejido tiroideo normal, oscilan entre 10 y 40 ng/mL y son inferiores a 5 ng/mL en sujetos tiroidectomizados. Los anticuerpos antitiroglobulina pueden interferir en la determinación, por lo que se recomienda realizar siempre ambas determinaciones y desestimar los resultados si coexisten anticuerpos circulantes. La tiroglobulina aumenta en el hipertiroidismo endógeno y llega a ser indetectable en la tirotoxicosis facticia.

Determinación de la concentración sérica de calcitonina

Tiene utilidad en el diagnóstico y el seguimiento de pacientes con carcinoma medular y con enfermedad nodular tiroidea. Determinada por un método inmunométrico, sus concentraciones séricas normales son inferiores a 10 ng/L. La calcitonina aumenta de forma característica en los pacientes con carcinoma medular de tiroides ya en la fase de hiperplasia de células C y también puede aumentar en otras enfermedades tiroideas y no tiroideas (tumores neuroendocrinos, hipercalcemia, hipergastrinemia).

Determinación de la excreción urinaria de yodo

Se utiliza en estudios epidemiológicos para detectar la existencia de déficit de aporte de yodo. Las concentraciones de yoduria en orina de 24 h, en la población adulta y no gestante, con ingesta de yodo suficiente, son siempre superiores a 100 mg/L.

Pruebas de función tiroidea in vivo con isótopos radiactivos

Captación tiroidea de radioyodo

Es una prueba de escasa utilidad clínica que explora la capacidad de la glándula tiroides para captar una dosis determinada de radioisótopo (^{99m}Tc, ^{131}I o ^{123}I). Sus valores de normalidad varían con la ingesta de yodo y deben considerarse según las diferentes áreas geográficas. En la tabla 230-1 se indican las situaciones en las que puede alterarse la captación tiroidea.

Descarga de ^{131}I con perclorato

Para realizar esta exploración se mide la captación tiroidea de ^{131}I antes y después de la administración de perclorato potásico. Si existe un defecto en la organificación, la segunda captación es inferior a la primera. Estos defectos pueden observarse en varias enfermedades tiroideas, por lo que la exploración presenta muy poca utilidad práctica.

Medición de los efectos periféricos producidos por las hormonas tiroideas

La valoración del reflexograma aquíleo, el metabolismo basal, la contractilidad cardíaca y la densidad mineral ósea y las determinaciones de algunos parámetros, como globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) o ferritina, para evaluar los efectos de las hormonas tiroideas no se usan habitualmente, salvo en casos especiales, como diagnóstico del síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas.

Estudio de los trastornos inmunológicos

Determinación de anticuerpos antitiroperoxidasa y antitiroglobulina circulantes

Los anticuerpos antitiroperoxidasa (TPOAc) y antitiroglobulina (TgAc) suelen determinarse por enzimoinmunoanálisis. Su positividad a títulos superiores a 50 y a 100 UI/mL, respectivamente, sugiere el diagnóstico de afección tiroidea autoinmunitaria. Sin embargo, pacientes con enfermedades tiroideas no autoinmunitarias y algunos sujetos normales pueden presentar anticuerpos antitiroideos circulantes y, en otros casos, estos pueden ser negativos en enfermos con tiroidopatías autoinmunitarias. En la actualidad, en especial en las zonas con aporte de yodo suficiente, se acepta que basta con determinar los TPOAc, ya que los escasos pacientes con positividad aislada para TgAc raramente presentan enfermedad tiroidea.

Tabla 230-1 Situaciones que producen alteración en la captación tiroidea de ^{131}I

INCREMENTO	DISMINUCIÓN
Hipertiroidismo	Hipotiroidismo
Déficit de yodo (ingestión insuficiente o eliminación)	Exceso de yodo (aporte aumentado o eliminación insuficiente)
Administración de litio	
Tiroiditis subaguda de De Quervain en la fase de hipotiroidismo	Administración de fármacos antitiroideos
Tiroiditis indolora linfocítica en la fase de hipotiroidismo	Administración de hormonas tiroideas
Aumento de estímulo por TSH endógena o exógena	Tiroiditis subaguda de De Quervain en la fase de hipertiroidismo
Defecto de hormonosíntesis tiroidea (con captación normal)	Tiroiditis indolora linfocítica en la fase de hipertiroidismo
Insuficiencia renal (por mayor oferta de yodo al tiroides)	Defecto congénito de captación
Embarazo	Estruma ovárico
Recuperación de la situación de inhibición tiroidea (efecto «rebote»)	Tirotoxicosis facticia

TSH: tirotropina, hormona tirotropa o tiroestimulante.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Determinación de anticuerpos antirreceptor de tirotropina

Resulta de especial interés en el estudio de la enfermedad de Graves-Basedow, en la que algunas de estas inmunoglobulinas desempeñan un papel esencial en su etiopatogenia. En la mayoría de los laboratorios se determinan estos anticuerpos mediante técnicas de radiorreceptor-ensayo que detectan la existencia de inmunoglobulinas inhibidoras de la unión de TSH a su receptor (TSHRAc o TBII), pero no su función específica. Títulos superiores a 14 UI/L se consideran positivos y se hallan en el 80%-90% de los pacientes con enfermedad de Graves-Basedow.

Diagnóstico morfológico

Gammagrafía tiroidea

Proporciona información sobre la situación, el tamaño y la morfología de la glándula o del tejido tiroideo ectópico que se encuentra vinculada a su función, a la existencia de alteraciones estructurales y a su grado de avidez yódica. Las imágenes se obtienen con gammacámara después de administrar al paciente un radiofármaco (^{123}I o ^{131}I o, preferentemente, ^{99}Tc pertecnetato), y por lo común presentan forma de mariposa (fig. 230-1). La exploración permite conocer la intensidad de captación del isótopo por los nódulos, en la enfermedad nodular tiroidea, que pueden ser «fríos» o hipocaptantes, isocaptantes y «calientes» o hipercaptantes, según fijen el radiofármaco de forma inferior, igual o superior al tejido tiroideo normal (figs. 230-2 y 230-3). También resulta útil en el diagnóstico diferencial de algunos hipertiroidismos que cursan con hipocaptación del radiofármaco (tiroiditis, tirotoxicosis facticia).

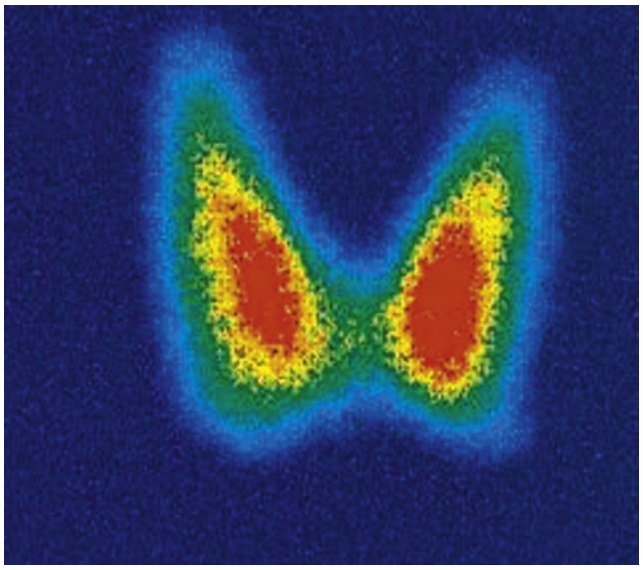


Figura 230-1 Gammagrafía tiroidea normal.

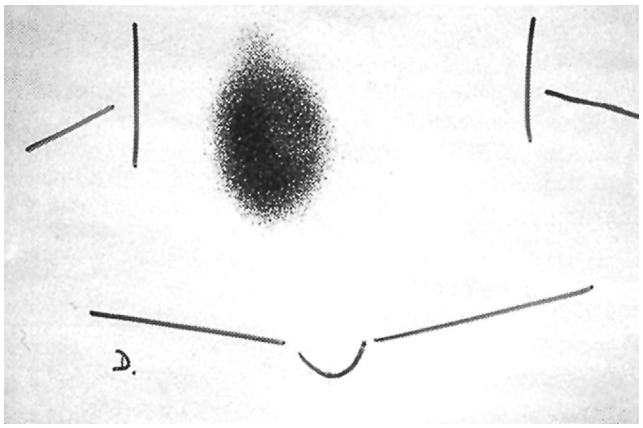


Figura 230-2 Gammagrafía tiroidea. Adenoma tóxico. Intensa captación del nódulo con ausencia de imagen del resto de la glándula.

Ecografía tiroidea

Su práctica mediante un transductor de alta resolución resulta muy útil para el estudio de la localización, el tamaño y las características del tejido tiroideo normal y de las lesiones nodulares intratiroideas. Es muy sensible para detectar nódulos muy pequeños y para distinguir los sólidos de los quísticos o mixtos y determinar sus características ecogénicas (hipo-, normo- o hiperecogenicidad).

La ecografía es la técnica de elección para el estudio morfológico del tiroides y también resulta útil para la práctica de la punción con aguja fina. Sus principales limitaciones son la gran variabilidad que presenta dependiente del observador y que únicamente resulta útil para explorar la región cervical.

Otras técnicas de diagnóstico por la imagen

La radiología simple es de escasa utilidad en el estudio de las tiroidopatías aunque, en ocasiones, puede hacer sospechar la existencia de extensión endotorácica de un bocio (fig. 230-4).

La TC debe reservarse para aquellos casos en los que la gammagrafía y la ecografía planteen dudas importantes y puede resultar útil para valorar la extensión retroesternal de un bocio o para el diagnóstico de este proceso en un paciente con una masa mediastínica. Asimismo, puede ofrecer información de interés en el estudio de extensión de las neoplasias tiroideas. La RM debe reservarse para situaciones muy concretas. En algunas ocasiones, en especial en el diagnóstico y el seguimiento de los carcinomas tiroideos, puede ser necesaria la utilización de técnicas de diagnóstico por la imagen más complejas, como la PET.

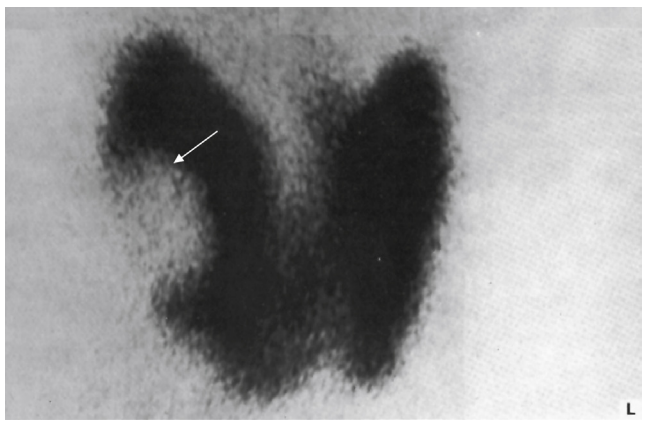


Figura 230-3 Gammagrafía tiroidea. Nódulo «frío» en el lóbulo derecho *(flecha)*.

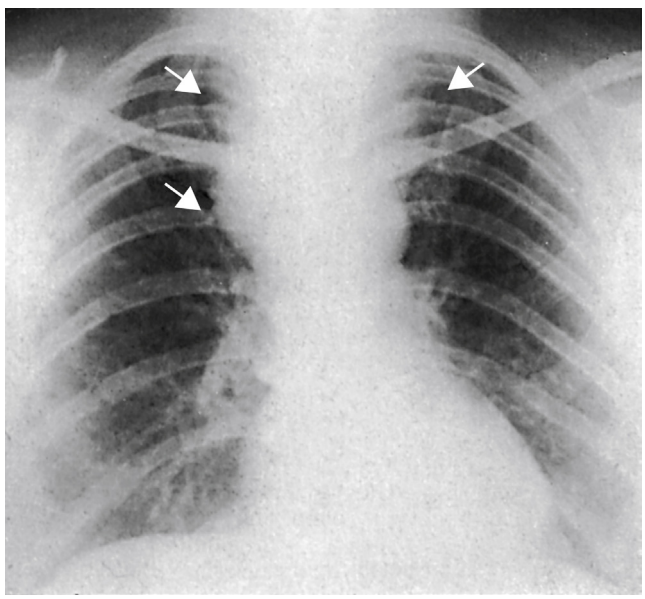


Figura 230-4 Prolongación endotorácica de un bocio *(flechas)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico citológico

Citología tras punción con aguja fina

El estudio citológico del material obtenido mediante la punción aspirativa con aguja fina (PAAF) del tiroides supera ampliamente la eficacia diagnóstica de otros métodos de exploración. Con la única salvedad del dictamen citológico de «proliferación folicular» (Bethesda IV) que plantea el diagnóstico diferencial entre hiperplasia nodular, adenoma y carcinoma folicular y hace necesaria la práctica de una biopsia para alcanzar un diagnóstico definitivo, la punción con aguja fina es un método de gran rendimiento en el estudio de las afecciones tiroideas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Jo VY, Stelow EB, Dustin SM, Hanley KZ. Malignancy risk for fine-needle aspiration of thyroid lesions according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Am J Clin Pathol 2010;134:450-6.

Salvatore D, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay ID, Reed Larsen P. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thtroid disorders. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 327-61.

SÍNDROME DEL ENFERMO EUTIROIDEO

A. M. Lucas Martín, J. L. Reverter Calatayud

El síndrome del enfermo eutiroideo puede presentarse en diversas situaciones, no relacionadas con el tiroides, en enfermedades graves, agudas o crónicas, en el ayuno prolongado o en situaciones de estrés. Se caracteriza por la existencia aguda y reversible de alteraciones de las pruebas funcionales tiroideas relacionadas con trastornos en el transporte y el metabolismo de las hormonas tiroideas y en la secreción de TSH. El síndrome puede presentarse con concentraciones de T_4 normales, disminuidas o elevadas.

SÍNDROME DEL ENFERMO EUTIROIDEO CON T_4 NORMAL

Es la variante habitual del cuadro que aparece en situaciones que no son muy graves. Cursa con T_4 y TSH normales, T_3 baja, rT_3 elevada y T_4 libre normal o algo elevada. Las alteraciones se deben a la disminución de la actividad 5'-desyodinasa. También existe una disminución de la capacidad de transporte de las hormonas tiroideas de las proteínas, más evidente para la T_4. Se denomina también *síndrome de la T_3 baja.*

SÍNDROME DEL ENFERMO EUTIROIDEO CON T_4 BAJA

Se presenta en pacientes en situaciones de especial gravedad. El 30%-50% de los enfermos ingresados en unidades de cuidados intensivos presentan este cuadro, que se debe a la existencia de alteraciones importantes citadas en relación con el déficit de 5'-desyodinasa y de capacidad de fijación de las proteínas transportadoras. Existe también un déficit de secreción de TSH. Cursa con T_4 y T_3 bajas, rT_3 elevada, T_4 libre normal o subnormal y TSH normal o baja. Estos datos analíticos pueden inducir a confusión con un hipotiroidismo hipofisario. La valoración de los datos clínicos y del resto de la función adenohipofisaria suelen permitir llegar al diagnóstico. La determinación de rT_3, que no debe solicitarse de forma sistemática, permite diferenciar el síndrome del enfermo eutiroideo con T_4 baja del hipotiroidismo hipofisario que cursa con concentraciones de rT_3 disminuidas.

SÍNDROME DEL ENFERMO EUTIROIDEO CON T_4 ELEVADA

Es una variante muy infrecuente del síndrome que se observa aproximadamente en el 1% de los casos en que se este se presenta La anomalía se aprecia durante el curso de una enfermedad grave y en el momento de su recuperación, sobre todo en enfermos de edad avanzada, especialmente del sexo femenino, tratados con preparados que contienen yodo. También se ha descrito en pacientes afectados de trastornos psiquiátricos agudos. En este caso, el síndrome puede confundirse con un hipertiroidismo que curse con T_4 elevada y T_3 normal. No obstante, en la hiperfunción tiroidea las concentraciones de TSH están disminuidas.

Las variedades del síndrome del enfermo eutiroideo pueden producir dificultades de interpretación en el momento de diagnosticar hiperfunción o hipofunción tiroideas en un paciente afectado por una grave enfermedad. Por ello, se recomienda, siempre que sea posible, evitar realizar la valoración de la función tiroidea en el curso de una enfermedad no tiroidea. Los pacientes con un síndrome del enfermo eutiroideo no deben recibir hormonas tiroideas.

Cuadro 230-2 Principales fármacos que pueden afectar la función tiroidea o las pruebas funcionales tiroideas

FÁRMACOS QUE PUEDEN CAUSAR HIPOTIROIDISMO

Inhibición de la síntesis y/o la secreción de las hormonas tiroideas: tionamidas, litio, perclorato, aminoglutetimida, talidomida, yodo y compuestos que lo contengan como amiodarona, contrastes yodados, algunos expectorantes, soluciones de yoduro potásico, algunos antisépticos tópicos

Disminución de la absorción de tiroxina: colestiramina, colestipol, dióxido de aluminio, carbonato cálcico, sucralfato, sulfato ferroso, raloxifeno, omeprazol, lansoprazol

Afección del sistema inmunitario: interferón, interleucina 2

Inhibición de la TSH: dopamina, glucocorticoides

Producción de tiroiditis destructiva: sunitinib y otros inhibidores de la tirosín-cinasa

Aumento del aclaramiento de la tiroxina e inhibición de la TSH: bexaroteno

FÁRMACOS QUE PUEDEN CAUSAR HIPERTIROIDISMO

Estimulación de la síntesis y/o secreción de las hormonas tiroideas: yodo, amiodarona

FÁRMACOS QUE PUEDEN ALTERAR LAS PRUEBAS FUNCIONALES TIROIDEAS

Disminuyen la TBG sérica: andrógenos, danazol, glucocorticoides, ácido nicotínico, L-asparraginasa

Aumentan la TBG sérica: estrógenos, tamoxifeno, raloxifeno, metadona, 5-fluorouracilo, clofibrato, heroína, mitotano

Disminuyen la unión de la tiroxina a la TBG: salicilatos, furosemida, heparina

Aumentan el aclaramiento de tiroxina: fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital

Inhiben la secreción de TSH: dobutamina, glucocorticoides, octreótido

Disminuyen la conversión de tiroxina a triyodotironina: amiodarona, glucocorticoides, contrastes yodados, propiltiouracilo, propranolol

TBG: proteína transportadora de tiroxina; TSH: tirotropina, hormona tirotropa o tiroestimulante.

FÁRMACOS Y FUNCIÓN TIROIDEA

Muchos fármacos son capaces de alterar la función tiroidea y modificar las pruebas funcionales tiroideas, con lo que dificultan su interpretación. No obstante, es excepcional que un medicamento no administrado en relación con una afección del tiroides produzca un cuadro clínico de hipotiroidismo o hipertiroidismo. Una de las pocas excepciones en este aserto es la afección tiroidea relacionada con la amiodarona. En el cuadro 230-2 se resumen los principales fármacos que pueden afectar la función tiroidea o las pruebas funcionales tiroideas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

British Columbia Medical Association; Ministry of Health Services; Guidelines and Protocols Advisory Committee. Thyroid Function Tests: Diagnoses and Monitoring of Thyroid Function Disorders in Adults. 2010; 1-6. Disponible en: http://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/thyroid-testing (Acceso el 30 de junio de 2015.)

Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:793-800.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Surks MI, Boncai L. Age-and race-based serum thyrotropin reference limits. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:496-502.

Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. J Endocrinol 2010;205:1-13.

BOCIO

A. M. Lucas Martín, M. Puig Domingo

CONCEPTO

Se denomina *bocio* al aumento de tamaño del tiroides, y se habla de *bocio simple* cuando este no se debe a la existencia de una enfermedad autoinmunitaria, una tiroiditis ni una neoplasia. El bocio es el trastorno más común del tiroides.

Según su morfología, el bocio puede calificarse de difuso o nodular. El aumento de tamaño difuso del tiroides suele evolucionar con el tiempo hacia la formación de nódulos tiroideos, por lo que, en muchos casos, ambas situaciones no son más que distintos estadios evolutivos del mismo trastorno. Además, la evaluación clínica del tamaño y la morfología del tiroides mediante palpación suele ser poco precisa. Más del 50% de las personas con bocio difuso o con un nódulo único por palpación presentan multinodularidad tiroidea por ecografía y más del 50% de la población con palpación cervical normal presenta nódulos por ecografía. La frecuencia del trastorno varía según se estudie en zonas con déficit nutricional de yodo o sin él. El yodo es el sustrato principal para la síntesis de hormonas tiroideas y su deficiencia predispone a muchas personas que la presentan a que su tiroides tenga que realizar mayor actividad para conseguir sintetizar la cantidad necesaria de hormonas tiroideas forzando los mecanismos de recuperación tiroidea del yodo corporal. Ello puede conducir al desarrollo de bocio. La prevalencia de bocio en zonas sin déficit yódico es del 4% al 7%, con un predominio en la mujer de 7-13:1. Si existe déficit de yodo, la frecuencia es mayor, y la prevalencia puede llegar a ser del 30%, o incluso superior, y también aumenta con la edad.

FISIOPATOLOGÍA

En la mayor parte de los casos, la evolución natural del bocio se caracteriza por el crecimiento de las células foliculares, la formación de uno o más nódulos y el posterior desarrollo de autonomía funcional (bocio difuso, bocio nodular no tóxico o eutiroideo y bocio nodular tóxico, respectivamente). En España, durante muchos años se ha aceptado el efecto bociógeno del déficit de aporte de yodo y la consiguiente estimulación de la TSH como la base fisiopatológica causal más frecuente de bocio; a este tipo de bocio se le denomina *bocio endémico.* No obstante, la disminución del déficit de yodo en la población española experimentada en los últimos 20 años ha llevado a pensar que en muchos casos no es esta la causa principal de su desarrollo. La alta frecuencia de bocio en zonas no endémicas (bocio esporádico), el hecho de que la mayoría de los pacientes presenten TSH normal o el crecimiento continuado de muchos bocios a pesar del tratamiento supresor de la TSH con tiroxina así lo indican. Otros factores intervienen también en la aparición de bocio, como el factor similar a la insulina-1 (IGF-1), el epidérmico (EGF) y el de fibroblastos (FGF). Incluso si se acepta el papel de estos factores de crecimiento, la formación de nódulos tiroideos sólo puede explicarse por la existencia de heterogeneidad en las células foliculares con respuestas individuales diferentes frente a los distintos factores que estimulan su crecimiento. En el tiroides normal, la sensibilidad a la acción de la TSH varía incluso entre las células de un mismo folículo y un pequeño número de ellas tiene capacidad para replicarse de forma autónoma. Esta heterogeneidad de las células foliculares se encuentra genéticamente determinada, al menos en parte. En la evolución a bocio multinodular hiperfuncionante o tóxico, un número progresivamente mayor de células es capaz de producir hormonas tiroideas en respuesta a mínimos estímulos de TSH o incluso sin ellos hasta condicionar una situación de hipertiroidismo. Esta evolución es frecuente en sujetos que residen en áreas endémicas cuando aumenta su ingesta de yodo de forma importante. La heterogeneidad celular funcional suele estar relacionada con mutaciones de oncogenes, como el *gsp,* que activan la proteína Gs de la membrana celular, para propiciar una situación hiperfuncional. Mutaciones en otros oncogenes, como el *ras,* pueden alterar el crecimiento y la función de algunas células foliculares, y la propia TSH puede contribuir a la aparición de clones celulares autónomos.

Un sujeto concreto, con una predisposición genética determinada para desarrollar bocio, si se encuentra en una zona deficitaria en yodo, suele desarrollar bocio en la infancia y presentar bocio de gran tamaño en edades adultas. Si posteriormente recibe un mayor aporte de yodo, con elevada probabilidad evolucionará a hipertiroidismo transitorio o persistente. Por tanto, el déficit de yodo influye en la epidemiología y los aspectos clínicos del bocio difuso y del multinodular. La participación de oncogenes en el desarrollo de nódulos en el seno de bocios multinodulares apoya la existencia de factores fisiopatológicos comunes en la aparición del bocio difuso, del nodular y de algunas neoplasias tiroideas.

ETIOLOGÍA

Los factores etiológicos del bocio son múltiples y suelen asociarse e interaccionar entre ellos. De los ambientales, el más reconocido y estudiado, como ya se ha comentado, es el déficit de aporte yódico, aunque también pueden intervenir otros como el déficit de selenio o la ingesta de algunas sustancias y de algunos fármacos, el hábito tabáquico y el estrés emocional. El bocio se observa con una mayor prevalencia en el sexo femenino. Los factores etiológicos más importantes del bocio se detallan de forma esquemática en el cuadro 230-3.

Alteración en la disponibilidad de yodo por el tiroides

El déficit de yodo es el factor etiológico más estudiado, el epidemiológicamente más relevante de desarrollo de bocio y el que define al bocio endémico como entidad nosológica. Se considera que existe bocio endémico cuando más del 10% de la población de entre 6 y 12 años de edad de una determinada zona geográfica presenta bocio. El

Cuadro 230-3 Principales factores etiológicos del bocio

ALTERACIÓN EN LA DISPONIBILIDAD DE YODO POR EL TIROIDES
- Déficit en la disponibilidad de yodo
  - Déficit en la ingesta
- Aumento del aclaramiento renal de yodo

INGESTA DE BOCIÓGENOS
- Alteran la captación tiroidea de yodo
  - Aniones monovalentes (tiocianato, perclorato)
  - Tioglucósidos aislados de las berzas y otras *Brassicae*
  - Glucósidos cianogénicos y linamarina (mandioca)
- Alteran la organificación intratiroidea de yodo
  - Fármacos del grupo tiouracílico (propiltiouracilo, metimazol)
  - Otros fármacos (sulfonilureas, salicilatos)
  - Goitrina y C glucosilflavonas
- Interfieren en la liberación de las hormonas tiroideas
  - Exceso de yodo, litio, vimblastina, colquicina
- Aumentan la excreción fecal de tiroxina
  - Harina de soja y nueces y sus aceites, aceite de girasol, cacahuete y algodón

DEFECTOS CONGÉNITOS DE LA HORMONOSÍNTESIS TIROIDEA Y DE LA ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS
- Defectos en la captación tiroidea de yodo
- Defectos en la organificación
- Defectos de acoplamiento de las yodotirosinas
- Defectos de las deshalogenasas
- Defectos en la síntesis y secreción de tiroglobulina
- Síndrome de resistencia a la acción de las hormonas tiroideas

OTROS FACTORES
- Factores de crecimiento
- Mutación de oncogenes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

bocio endémico es aún muy frecuente en el mundo, y en particular en Europa, debido a que en el continente europeo son pocos los países en los que se ha implementado la yodación universal de la sal. La ingesta de yodo recomendada para un adulto no gestante es de 150 a 300 μg/día.
Otro factor bociógeno importante es el aumento del aclaramiento renal de yodo que puede observarse en la pubertad, el embarazo, la lactancia y el climaterio, especialmente cuando estas situaciones se asocian con cierta insuficiencia en la ingesta de yodo.

Ingesta de bociógenos

El tiocianato y el perclorato disminuyen la captación tiroidea de yodo; y el propiltiouracilo, entre otros, produce un déficit en la organificación intratiroidea de yodo. El consumo de yodo en exceso y el de litio, vimblastina y colquicina puede interferir en la liberación de hormonas tiroideas. La harina de soja, las nueces y sus aceites y los aceites de girasol, cacahuete y algodón pueden aumentar la excreción fecal de tiroxina.

Defectos congénitos de la síntesis y de la acción de las hormonas tiroideas

Algunas alteraciones congénitas y genéticamente determinadas de la síntesis de hormonas tiroideas pueden producir bocio, con o sin hipotiroidismo. Estas alteraciones, muy poco frecuentes, se heredan de forma autosómica recesiva y presentan gran heterogeneidad tanto bioquímica como clínica. Los defectos más frecuentes se producen en la organificación tiroidea de yodo por alteraciones de la actividad de las peroxidasas. Uno de estos defectos puede asociarse a sordera nerviosa congénita *(síndrome de Pendred)*.
El síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas es un cuadro clínico heterogéneo, muchas veces familiar y debido a alteraciones en el receptor intracelular de las hormonas tiroideas. Los pacientes presentan bocio y pueden estar en situación de hipo-, hiper- o normofunción tiroidea, a pesar de que las concentraciones séricas de T_3, T_4 y TSH están elevadas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Tanto en los estadios iniciales de bocio simple como en los más evolucionados de bocio multinodular, el tiroides está aumentado de tamaño y suele tener consistencia firme. El epitelio glandular se vuelve alto y prolifera, el coloide disminuye y la arquitectura folicular normal es sustituida por agregados celulares. Los folículos presentan un aspecto muy heterogéneo. En el bocio nodular existen uno o varios nódulos rodeados o no por una cápsula y por tejido fibroso. Los nódulos tiroideos pueden sufrir transformación quística, sangrar o calcificarse y pueden acompañarse de componente de tiroiditis linfocitaria o ser verdaderos adenomas, muchas veces de estirpe monoclonal. Si se realizan estudios histológicos exhaustivos, en el 4%-17% de los casos de bocio multinodular se encuentran carcinomas tiroideos, la mayoría de ellos carcinomas papilares de tamaño inferior a 1 cm, que generalmente no presentan ninguna relevancia clínica. Cuando la causa es una dishormonogénesis, la glándula muestra una intensa hiperplasia celular, con formación de papilas y ausencia prácticamente total de coloide.

CUADRO CLÍNICO

El bocio en sus estadios iniciales suele ser asintomático, aunque raramente puede cursar con dolor por hemorragia local en el caso de que exista un nódulo quístico. Inicialmente, es difuso y firme, y luego se hace nodular, hasta alcanzar en algunos casos un gran tamaño; este proceso suele ser muy lento y durar años. Cuando el crecimiento de un nódulo tiroideo es muy rápido, hay que sospechar una neoplasia tiroidea maligna, aun cuando un nódulo benigno puede también crecer de forma relativamente rápida, sobre todo si tiene componente quístico.
El crecimiento progresivo del bocio hacia el interior de la cavidad torácica (bocio intratorácico) y la evolución a bocio multinodular hiperfuncionante o tóxico son hechos relativamente frecuentes en sujetos de edad avanzada. Cuando un bocio alcanza gran tamaño, puede cursar con síntomas de compresión (disnea, estridor, disfagia, disfonía y tos).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de bocio no suele plantear dificultades. Su tamaño y características se determinan por palpación y, según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se clasifica en tres grados: en el bocio de grado 1, el tiroides se palpa pero no se ve con el cuello en posición normal; también se acepta como bocio de grado 1 la palpación de nódulos tiroideos. El bocio de grado 2 es visible con el cuello en posición normal y la ausencia de bocio se considera grado 0. Las concentraciones séricas de TSH y T_4 libre suelen ser normales. Aproximadamente en la cuarta parte de los bocios multinodulares la TSH está inhibida (hipertiroidismo subclínico). En las zonas con endemia, la determinación de la yoduria puede confirmar la ingesta insuficiente de yodo. La endemia se considera leve si la yoduria es de 50 a 99 μg/L; moderada, si oscila entre 20 y 49 μg/L, y grave, si es inferior a 20 μg/L.
Los anticuerpos antitiroideos, en especial los antitiroperoxidasa, pueden ser positivos a títulos bajos en algunos pacientes y correlacionarse con la intensidad de la tiroiditis linfocitaria focal.
La ecografía permite conocer de forma precisa el tamaño del bocio y sus características, identificar los posibles nódulos y clasificarlos. Hoy día la ecografía es una exploración imprescindible para una adecuada valoración de un bocio, e idealmente debe hallarse en la propia consulta del endocrinólogo. Cuando existe un valor de TSH infranormal, se puede realizar una gammagrafía tiroidea que mostrará el bocio difuso inicial o la captación heterogénea del trazador en los casos de multinodularidad. En ocasiones es necesario practicar una TC o una RM cervicotorácicas para confirmar la prolongación endotorácica y el grado de compresión de la tráquea, y realizar pruebas funcionales respiratorias para determinar la repercusión funcional de la compresión traqueal.
Se recomienda el estudio citológico del material aspirado mediante punción aspirativa con aguja fina (PAAF) ecodirigida en nódulos con crecimiento rápido y/o en los que presenten algún dato sospechoso de malignidad, pero no en todos los nódulos. El diagnóstico citológico más frecuente es el de bocio coloide (abundante material coloide y escasa celularidad). En ocasiones puede detectarse tiroiditis linfocitaria focal y la aspiración de un quiste puede resultar diagnóstica y terapéutica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En ocasiones, el bocio difuso puede plantear el diagnóstico diferencial con la tiroiditis de Hashimoto o con la enfermedad de Graves-Basedow. En ambas, las determinaciones hormonales, de anticuerpos antitiroideos y, eventualmente, de anticuerpos antirreceptor de la TSH suelen aclarar el diagnóstico. La citología permite confirmarlo en prácticamente todos los casos. El bocio multinodular puede plantear dudas diagnósticas con algunas tiroiditis y con las neoplasias.

PRONÓSTICO

El pronóstico del bocio simple es bueno, y su evolución desfavorable depende sólo de su crecimiento y la consiguiente aparición de fenómenos compresivos y de hiperfunción (bocio multinodular tóxico). Inicialmente puede revertir de forma espontánea, pero una vez en fase de nodularidad es irreversible. Su evolución hacia el hipotiroidismo es muy rara, aunque existe la posibilidad de esta asociación en zonas con déficit endémico de yodo y en situaciones de dishormonogénesis grave.

TRATAMIENTO

La conducta terapéutica frente al bocio simple no puede estandarizarse. La actitud expectante es la correcta en muchos pacientes. El tratamiento se indicará si existe crecimiento generalizado o de algún nódulo y/o aparecen compresión o hipertiroidismo y, a veces, por motivos estéticos.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

El tratamiento médico mediante la administración de levotiroxina sódica con la intención de inhibir la secreción de TSH no modifica la evolución natural de los nódulos tiroideos.
El tratamiento quirúrgico del bocio simple se indicará cuando exista compresión de las estructuras vecinas y/o se sospeche una neoplasia o esta se haya confirmado por citología. Los bocios de gran tamaño son indicación para realizar tratamiento quirúrgico. La evolución a bocio multinodular tóxico puede ser otra indicación para la intervención quirúrgica. El tipo de intervención indicada es la tiroidectomía. Para disminuir el número de recidivas del bocio, la tiroidectomía debe ser extensa, lo que comporta hipotiroidismo posquirúrgico; en consecuencia, debe iniciarse tratamiento hormonal sustitutivo con levotiroxina sódica inmediatamente después de la cirugía.
El tratamiento del bocio multinodular tóxico con radioyodo es efectivo y seguro y se recomienda sobre todo en personas de edad avanzada y/o con contraindicaciones para la cirugía. Se suelen administrar de 80-100 μCi de ^{131}I por gramo de tejido tiroideo, teniendo siempre en cuenta su capacidad de captación. En la mayor parte de los casos se consigue un adecuado control del hipertiroidismo, si bien la reducción de tamaño del bocio suele ser modesta y generalmente no superior al 20%. La incidencia de hipotiroidismo posradioyodo oscila entre el 20% y el 50% a los 5 años, lo que hace necesario un control anual de la función tiroidea en los pacientes en los que el hipertiroidismo se resuelve tras tratamiento con radioyodo. En los bocios dishormonogénicos debe administrarse levotiroxina en dosis sustitutivas.

TRASTORNOS POR DÉFICIT DE YODO

CONCEPTO

El yodo es un constituyente imprescindible para la síntesis de hormonas tiroideas. Su déficit nutricional condiciona una insuficiente síntesis de hormonas tiroideas y en particular de levotiroxina. La forma más común de trastorno asociado al déficit de yodo es el bocio simple y la forma más grave, el cretinismo endémico. El yodo se encuentra geográficamente distribuido por todos los continentes, pero de forma irregular en cada uno de ellos. Europa es un continente con una relativa carencia de yodo, y España presenta regiones con déficit de yodo grave. En la actualidad, nuestro país ha mejorado ostensiblemente su carencia en yodo.
La deficiencia de yodo es la causa más frecuente de disfunción cerebral en el mundo, así como del retraso en el desarrollo psicomotor en niños, junto con otros trastornos como déficit auditivo. Las mujeres gestantes están especialmente expuestas y vulnerables a esta deficiencia, dado que el embarazo es una situación de mayor trabajo por parte del tiroides materno y existe un incremento de las pérdidas urinarias de yodo. Los trastornos secundarios al déficit de yodo continúan siendo un grave problema de salud pública mundial. Las evaluaciones más recientes indican que aproximadamente dos billones de personas (38% de la población mundial) viven en áreas de bocio endémico. Junto con las bajas concentraciones de yodo presentes en áreas endémicas, la presencia de agentes bociógenos naturales o la deficiencia de selenio, frecuentes en la dieta de muchos países subdesarrollados, intensifican y empeoran las consecuencias del déficit de yodo.

ETIOLOGÍA

El yodo se encuentra ampliamente distribuido en el agua marina. Muchas áreas donde el cretinismo es o ha sido históricamente predominante son mesetas o zonas de montaña o tierras alejadas del mar. El contenido de yodo de diversos alimentos varía ampliamente, pero la cantidad de yodo en los alimentos básicos comunes, como cereales o raíces, depende más del contenido de yodo del suelo donde se cultivan que del alimento en sí. Los alimentos del mar (pescados y crustáceos) son ricos en yodo.
En la mayor parte de países con suficiente capacidad económica y control sanitario en los que existía déficit de yodo, este se ha resuelto mediante la yodación universal de la sal. De forma incomprensible, en bastantes países del continente europeo este procedimiento de bajo coste y gran eficacia no se ha implementado y la lucha contra el déficit de yodo se centra en el consumo individual de sal convenientemente yodada, comprada según decisión personal junto con los demás alimentos. La introducción de sal yodada en el mercado alimentario español, junto con campañas de estímulo a su consumo, han llevado a mejorar sustancialmente la carencia de yodo en la población española, aun cuando el problema en España no se ha resuelto completamente y durante la gestación los niveles de consumo de yodo por las gestantes españolas son aún insuficientes en la mayor parte de las regiones.
Existen diversas teorías para explicar los mecanismos de las dos formas del trastorno más grave por déficit de yodo, el cretinismo endémico neurológico y mixedematoso. El neurológico es la consecuencia de una deficiencia grave en la mujer ya desde antes de la gestación. El feto es dependiente de la llegada de hormonas tiroideas maternas durante el primer trimestre; esta es la única fuente de dichas hormonas hasta la mitad de la gestación; el cerebro fetal precisa tiroxina de forma crítica para su normal organogénesis durante el primer trimestre. Así pues, la tiroxina fetal depende de la T_4 materna, que se convierte localmente en T_3 por acción de la desyodasa de tipo 2 del cerebro fetal. En situación de déficit de yodo, las concentraciones maternas de T_4 están disminuidas y además, cuando se inicia la síntesis hormonal en el tiroides del feto, tampoco existe yodo suficiente para que esta se produzca de forma adecuada. Por consiguiente, existe una situación de déficit de yodo tanto materna como fetal.
En el cretinismo mixedematoso se han propuesto tres factores para explicar, solos o en combinación con el déficit de yodo, la atrofia tiroidea característica: a) en algunas zonas del mundo se produce una sobrecarga de tiocianatos junto con déficit de yodo; b) la deficiencia de selenio que en las madres causaría una disminución de la conversión de T_4 a T_3, por efecto sobre las desyodasas, enzimas seleniodependientes, y c) mecanismos de tipo inmunológico relacionados con el déficit de selenio.

CUADRO CLÍNICO

Cretinismo neurológico

Es la forma más común, predomina en los Andes y Nueva Guinea y se caracteriza por déficit mental grave, sordomudez, estrabismo y alteraciones motoras. La visión no está afectada. Existe espasticidad proximal, con reflejos tendinosos profundos marcadamente exagerados, que no afecta generalmente a pies y manos; la mayoría de los pacientes pueden caminar. Este dato es muy útil para diferenciar el cuadro de algunas formas de parálisis cerebral. La mayoría de los enfermos presentan bocio, eutiroidismo y estatura ligeramente disminuida. Las concentraciones de hormonas tiroideas son normales o ligeramente disminuidas y la TSH está elevada. El ECG y la radiografía ósea son normales y el tratamiento con hormonas tiroideas no obtiene respuesta alguna.

Cretinismo mixedematoso

Especialmente frecuente en África Central, se caracteriza por hipotiroidismo grave ya desde los primeros momentos de la vida, déficit mental, aunque menos acusado que en el cretinismo neurológico, retraso en la maduración ósea, defectos del crecimiento y atrofia muscular. No existe bocio y los reflejos osteotendinosos son lentos. La gammagrafía tiroidea demuestra la presencia de tejido tiroideo residual. Después del nacimiento se mantiene el hipotiroidismo con atrofia tiroidea. Los valores de hormonas tiroideas son siempre muy bajos y la TSH se encuentra muy aumentada. El ECG de estos pacientes presenta complejos QRS anchos de bajo voltaje, junto con otras anomalías. En la radiografía ósea se objetiva la presencia de disgenesia epifisaria y el tratamiento con tiroxina es efectivo en la mayoría de los enfermos.

Formas mixtas

Con cierta frecuencia coexisten manifestaciones de ambos tipos de cretinismo.

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO

El tratamiento con tiroxina debe efectuarse en todos los casos. Si se tiene en cuenta que, una vez establecidas las alteraciones neurológicas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

o esqueléticas, el tratamiento es poco efectivo, la lucha contra esta enfermedad se basa en la profilaxis que corrija el déficit de yodo. Existen dos métodos para realizar la suplementación de yodo: las medidas diseñadas para aplicar a toda la población y las dirigidas a grupos específicos. Entre las primeras, la yodación de la sal es el método más extendido, eficaz, fácil, seguro y económico. La recomendación de la OMS es que se use sal yodada en todos los países, se haya confirmado o no la existencia de zonas con carencia de yodo. En España se autorizó añadir 60 mg de yodo/kg de peso de sal a mediados de los ochenta, suficientes para prevenir el déficit de yodo, pero el consumo de este tipo de sal es voluntario y no se ha implementado una yodación universal de la sal. Además, existen varios factores que pueden disminuir el consumo total real de yodo, como la calidad de la sal, su proceso de yodación o las condiciones ambientales como el aumento de la humedad y la exposición a la luz que provocan una mayor pérdida de yodo por evaporación. Se recomienda la yodación con yodato potásico, más estable que el yoduro.

Las medidas dirigidas a grupos específicos de riesgo se basan en la utilización de aceite yodado. Se recomienda la utilización de 1 mL de aceite yodado (475 mg de yodo/mL) en adultos y de 0,5 mL en niños. De esta forma se cubre el déficit yódico en la población por un período aproximado de 5 años. Puede administrarse, también por vía oral, el aceite de adormidera yodado (Lipiodol®), que contiene 485 mg de yodo/mL. Se recomienda administrar 2 mL a los niños, dosis que puede repetirse y que protege a la población durante un período de 2 a 3 años. En mujeres gestantes, la administración de 0,5 mL de Lipiodol® protege durante 6 meses y la de 1 mL, durante 2 años. En España se recomienda a todas las gestantes un suplemento mínimo de 200 µg/día p.o. de yoduro potásico hasta el final de la lactancia. En prematuros o niños nacidos a término alimentados con preparados humanizados que, en general, no contienen las cantidades de yodo necesarias, se recomienda el uso de preparados de yodo que contengan 20 µg/dL para prematuros y 10 µg/dL para recién nacidos a término. Aunque se corrija la carencia de yodo, deberían aumentar las medidas para detectar y tratar posibles disfunciones tiroideas de la mujer en edad fértil y, preferiblemente, antes del inicio del embarazo o en el primer trimestre. Estos programas deberían contemplar la determinación de TSH y de tiroxina en forma de cribado universal durante las primeras semanas de gestación.

La administración de yodo presenta pocos peligros para las personas que no padecen déficit grave de su aporte. En ocasiones puede inducir hipertiroidismo, principalmente en ancianos y al iniciarse las medidas profilácticas, que suele ser transitorio. Puede aparecer también hipotiroidismo en personas con enfermedad tiroidea subyacente, tras dosis masivas de yodo. En cualquier caso, los beneficios de la corrección de déficit de yodo sobrepasan con creces los posibles problemas, de manera que, a comienzos del siglo XXI, no existe ninguna excusa para que se sigan produciendo deficiencias del desarrollo físico o mental por hipotiroidismo debido al déficit de yodo.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bahn RS, Castro MR. Approach to the patient with nontoxic multinodular goiter. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1202-12.

Chen A, Bernet V, Carty S, Davies T, Ganly I, Inabnet BW, et al. American Thyroid Association Statement on Optimal Surgical Management of Goiter. Thyroid 2014;24:181-9.

Krohn K, Führer D, Bayer I, Eszlinger M, Brauer V, Neumann S, et al. Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. Endocr Rev 2005;26:504-24.

Vila L, Serra-Prat M, De Castro A, Palomera E, Casamitjana R, Legaz G, et al. Iodine nutritional status in pregnant women of two historically different iodine-deficient areas of Catalonia Spain. Nutrition 2011;27:1029-33.

Zimmemmann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:286-95. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70225-6.

HIPOTIROIDISMO

A. M. Lucas Martín, M. Puig Domingo

CONCEPTO

Se denomina *hipotiroidismo* a la situación clínica caracterizada por un déficit de secreción de hormonas tiroideas, producida por una alteración orgánica o funcional del tiroides o por un déficit de estimulación de la TSH. El hipotiroidismo originado por alteraciones en la glándula tiroidea se denomina *primario,* mientras que se llama *secundario* al que depende de una insuficiente secreción de TSH si el fallo es adenohipofisario, y *terciario* si la alteración se origina en el hipotálamo. El término *hipotiroidismo subclínico* incluye las situaciones asintomáticas en las que la concentración de T_4 libre es normal y la de TSH está aumentada.

El hipotiroidismo es una entidad frecuente, con una incidencia mayor en el sexo femenino en comparación con el masculino. Diversos estudios epidemiológicos muestran una incidencia anual de hipotiroidismo del 3,5‰ en las mujeres y del 0,6 ‰ en los varones y una prevalencia de TSH elevada en el 4,6% de la población (0,3% hipotiroidismo clínico y 4,3% subclínico). La tiroiditis atrófica autoinmunitaria, la forma más común del hipotiroidismo del adulto, tiene un gran predominio en las mujeres y su frecuencia aumenta con la edad, para alcanzar una prevalencia del 6%-7% en las mujeres de edad superior a los 60 años y del 10% si se incluye el hipotiroidismo subclínico. La prevalencia de disfunción tiroidea no conocida en la población adulta de Cataluña es del 5,3% (3,8% hipotiroidismo y 1,5% hipertiroidismo), siendo las mujeres las más frecuentemente afectadas. En el grupo de edad de más de 60 años, la prevalencia de disfunción tiroidea no conocida es de 9,8% (6,9% hipotiroidismo y 3,3% hipertiroidismo) y es muy similar en ambos sexos. La incidencia de hipotiroidismo congénito se estima en un caso por cada 4000 recién nacidos.

ETIOLOGÍA

En el cuadro 230-4 se resumen las causas principales de hipotiroidismo permanente. El hipotiroidismo por tiroiditis autoinmunitaria es la forma más común del hipotiroidismo del adulto. Los hipotiroidismos postiroidectomía y posterapia con radioyodo son frecuentes en clínica y se identifican fácilmente. La irradiación del cuello por una enfermedad no tiroidea puede producir también hipotiroidismo. Los defectos del desarrollo de la glándula tiroides son una causa muy frecuente del hipotiroidismo en los primeros meses o años de vida. La mayoría de estos pacientes son portadores de una disgenesia tiroidea con localización ectópica, que va desde la base de la lengua hasta el cartílago tiroideo. El hipotiroidismo definitivo por alteraciones orgánicas de base no autoinmune del tejido glandular (tiroiditis de De Quervain, amiloidosis) es poco frecuente, así como el secundario a las alteraciones en la biosíntesis de las hormonas tiroideas.

Otro grupo de causas, que se ha expuesto en el apartado sobre el hipotálamo-hipófisis, es el que hace referencia al hipotiroidismo secundario y terciario. Por último, procede mencionar la resistencia periférica a

Cuadro 230-4 Principales causas de hipotiroidismo

Hipotiroidismo primario (déficit estructural o funcional del tiroides)
Hipotiroidismo por tiroiditis autoinmunitaria
Tiroidectomía
Terapéutica con ^{131}I
Radiaciones externas en región cervical
Defectos en el desarrollo de la glándula tiroides
Alteraciones en la biosíntesis de las hormonas tiroideas (defectos congénitos, déficit o exceso yódico, bociógenos vegetales, fármacos)
Hipotiroidismo secundario (déficit de TSH)
Hipotiroidismo terciario (déficit de TRH)
Resistencia periférica a las hormonas tiroideas

TRH: hormona hipotalámica estimuladora de la hormona tirotropa; TSH: hormona tirotropa o tiroestimulante.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

las hormonas tiroideas que puede cursar con hipotiroidismo clínico si la alteración afecta a todos los tejidos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la mayoría de los casos existe atrofia de la glándula que, probablemente, está vinculada a la fase final de una tiroiditis autoinmunitaria. El parénquima está sustituido por tejido fibroso hialinizado que incluye algunos agregados focales de linfocitos y células plasmáticas. Se observan asimismo restos de epitelio folicular con células de Hürthle (células foliculares de aspecto eosinófilo) y, a veces, células gigantes multinucleadas de origen histiocítico.

CUADRO CLÍNICO

Hipotiroidismo del adulto

El término histórico *mixedema* debe reservarse para las formas graves o complicadas del proceso que incluyen la presencia de este signo de afección dérmica. El cuadro clínico, de comienzo insidioso, puede consistir durante mucho tiempo sólo en una expresión atenuada del proceso.

Los pacientes refieren intolerancia al frío, y en casos avanzados y graves puede comprobarse hipotermia. Son frecuentes la astenia y la disminución del apetito, con peso normal o aumentado por la retención de agua y sal, secundaria también al depósito de tejido mucoide. La voz es ronca y áspera debido a la infiltración mucoide de la lengua y la laringe. El tiroides casi nunca es palpable. El signo más llamativo es una singular tumefacción de la piel (mixedema del adulto), que se distingue del edema común porque la presión digital no deja fóvea. Se manifiesta sobre todo en la cara, la nuca y el dorso de las manos y los pies. La piel suele estar seca, dura y escamosa y a menudo es pálida y amarillenta por la frecuente aparición de anemia, vasoconstricción cutánea e hiper carotenemia asociadas. Las secreciones sudorípara y sebácea están reducidas. El cabello, las cejas, las pestañas y el pelo corporal se vuelven secos, gruesos y frágiles y tienden a caer. Las alteraciones citadas, junto con la tendencia a la somnolencia y al aparente desinterés por el entorno, producen cambios muy característicos en la facies de los pacientes. Las uñas se vuelven quebradizas y crecen muy lentamente.

En el *aparato circulatorio* destaca la disminución del gasto cardíaco. Hay vasoconstricción periférica y puede observarse un aumento del área cardíaca en la radiografía de tórax, en parte debido a la dilatación del corazón, pero con relativa frecuencia relacionado con la existencia de un derrame pericárdico rico en proteínas y polisacáridos.

Con cierta frecuencia se observa *derrame pleural*. En formas avanzadas puede producirse infiltración de los músculos respiratorios y alteración del centro respiratorio, capaces de conducir a una hipoventilación alveolar.

En el *aparato digestivo* es frecuente la macroglosia por infiltración mixedematosa, el estreñimiento y la aclorhidria y puede aparecer malabsorción. La ascitis aparece rara vez y, cuando lo hace, suele acompañar a derrames de las otras cavidades serosas.

En general se observan discretas alteraciones funcionales del *riñón* con disminución del filtrado glomerular, reducción de la capacidad secretora y de reabsorción de los túbulos y de la capacidad de concentración de la orina. Existe un retraso en la eliminación acuosa que, junto con la hidrofilia del tejido mucoide, conduce a un incremento en el volumen total de agua del organismo, lo que produce hiponatremia dilucional. El volumen plasmático está reducido.

Suele aparecer *anemia,* que puede ser de tres tipos: normocítica y normocrómica, macrocítica —casi siempre relacionada con un déficit de vitamina B_{12}— y microcítica o hipocrómica por déficit de hierro en relación con la presencia de hemorragias o de un déficit de absorción. La anemia perniciosa aparece en el 12% de los casos de hipotiroidismo de origen autoinmunitario.

En el *sistema nervioso central* destaca la lentitud de las funciones intelectuales, incluida el habla. El paciente se vuelve lento e indiferente y puede aparecer ataxia de tipo cerebeloso. La falta de concentración y de memoria y la somnolencia son habituales. Las alteraciones psiquiátricas de tipo depresivo son relativamente frecuentes, y a veces se observan cuadros de agitación, ataxia, convulsiones y coma en situación de hipotiroidismo extremo y prolongado.

Pueden existir también ceguera nocturna, sordera y neuropatías periféricas por atrapamiento, muy especialmente en el nervio mediano, producido por depósitos de sustancia mucoide (síndrome del túnel carpiano). El retraso del período de relajación de los reflejos osteotendinosos es muy característico.

Los movimientos de los *músculos esqueléticos* suelen ser lentos, aunque la fuerza suele estar preservada. En ocasiones aparece un síndrome seudomiotónico con gran incremento de la masa muscular y notable afectación de la actividad muscular. Con mucha frecuencia se detectan en el suero incrementos de enzimas de origen muscular, como la CK y la ASAT.

Entre las alteraciones del *sistema endocrino* cabe citar la hipertrofia y la hiperplasia de las células tirotropas hipofisarias. Puede existir hiperprolactinemia debida al estímulo del incremento de TRH hipotalámico, a veces acompañada de galactorrea. De forma excepcional puede generarse un adenoma hipofisario productor de TSH. Destaca también la prolongación de la semivida del cortisol con cortisolemia normal, pero con eliminación urinaria de cortisol disminuida. En casos graves puede haber una respuesta inadecuada al estrés, de modo que un tratamiento inicial demasiado enérgico con hormonas tiroideas puede desencadenar una insuficiencia suprarrenal. En el área gonadal, en la mujer es común la disminución de la libido y la aparición de ciclos anovulatorios y polimenorrea. En el varón pueden observarse disminución de la libido, impotencia y oligospermia.

Una de los hallazgos bioquímicos más frecuentes es el aumento de la concentración de colesterol total, LDL-C, triglicéridos y fosfolípidos séricos.

En la tabla 230-2 se señala la frecuencia de aparición de los principales signos y síntomas del hipotiroidismo.

Hipotiroidismo del recién nacido y del niño

El hipotiroidismo que aparece en los primeros días de vida es difícil de reconocer clínicamente. Puede sospecharse por la presencia de dificultad respiratoria, cianosis, ictericia persistente, hernia umbilical, letargia, somnolencia, desinterés por la alimentación, llanto ronco, estreñimiento o presencia de una gran fontanela anterior o una fontanela posterior abierta. Se puede objetivar también la ausencia de los puntos de osificación de la epífisis femoral distal y tibial proximal. Si no se instaura el tratamiento correcto, se desarrollan otras características del proceso, como piel seca, edema periorbitario, macroglosia y distensión abdominal. Se producen asimismo graves defectos en el crecimiento lineal y en el desarrollo del esqueleto en general. Los trastornos más graves se instauran en el sistema nervioso central. Así, en el cerebro se produce un retraso de su crecimiento y su maduración, lo que provoca trastornos neurológicos, como temblor, espasticidad e incoordinación, y alteraciones mentales que causan un grave

Tabla 230-2 Síntomas y signos de hipotiroidismo

SÍNTOMA O SIGNO	PORCENTAJE (%)
Sequedad de piel	62-97
Palidez	58-67
Enlentecimiento del lenguaje	48-91
Aumento de peso	48-76
Ronquera	48-74
Disminución de la memoria	48-66
Disminución de reflejos osteotendinosos	46
Hinchazón de manos, pies y cara	40-90
Estreñimiento	38-61
Adelgazamiento, sequedad o caída del cabello	32-57
Somnolencia, cansancio	25-98
Hipertensión arterial	18
Trastornos menstruales	16-58
Nerviosismo, ansiedad	13-58
Bradicardia	8-14
Derrame pleural, pericárdico o ascitis	3-4

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

defecto del desarrollo intelectual. Este cuadro establecido constituye el denominado *cretinismo.* El tratamiento temprano de la afección es fundamental, ya que de otro modo las lesiones cerebrales se vuelven irreversibles. El cribado neonatal universal del hipotiroidismo ha sido implementado desde hace ya muchos años por diversos sistemas nacionales de salud, lo cual indica la relevancia del diagnóstico precoz y su coste-eficacia.

Cuando el hipotiroidismo comienza entre los 6 meses y los 2 años de edad, si no se inicia un tratamiento temprano también puede aparecer un déficit mental. En cambio, si se instaura después de los 2 años, es más difícil que se produzca un retraso mental permanente. En los niños de esta edad la enfermedad se manifiesta por apatía y dificultad para el aprendizaje. El déficit tiroideo tiene efectos graves sobre el crecimiento y el desarrollo del esqueleto. La maduración sexual y el inicio de la pubertad suelen retrasarse, aunque también puede observarse precocidad sexual en el hipotiroidismo infantil.

Coma mixedematoso

Se trata de una situación clínica grave, pero de aparición muy poco frecuente y que pone en peligro la vida del paciente. Es más frecuente en mujeres mayores y predomina en invierno. La mayoría de las veces se desencadena por alguna de las siguientes causas: la exposición al frío, la infección, la insuficiencia respiratoria, la intoxicación acuosa, la hipoglucemia y el consumo de analgésicos, que son mal metabolizados por el paciente hipotiroideo.

El enfermo presenta, además de un coma más o menos profundo, los signos y síntomas correspondientes a un hipotiroidismo de larga evolución. La hipotermia es común y se considera que una temperatura rectal inferior a 32 °C constituye un índice de mal pronóstico. La hipoglucemia es poco frecuente y, cuando aparece, suele estar producida por insuficiencia suprarrenal asociada de causa autoinmunitaria. La eliminación de agua está disminuida, y con bastante frecuencia se observa una importante hiponatremia dilucional. Este trastorno se ha atribuido a una secreción inapropiada de hormona antidiurética de tipo funcional y secundaria al hipotiroidismo. La intoxicación acuosa y la hiponatremia pueden ser factores coadyuvantes del deterioro de la conciencia. Por último, con frecuencia aparecen graves trastornos ventilatorios.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la forma completa de hipotiroidismo del adulto es fácil de establecer. En las formas clínicamente paucisintomáticas, el diagnóstico clínico es más difícil y la enfermedad pasa inadvertida a menudo. Las formas asintomáticas del hipotiroidismo subclínico sólo se pueden descubrir mediante las pruebas de laboratorio.

El diagnóstico del hipotiroidismo del recién nacido y del niño suele ser difícil de establecer por los datos clínicos en las fases iniciales. En el caso del hipotiroidismo neonatal se ha producido un avance decisivo con la determinación sistemática de la T_4 y la TSH en el recién nacido. La determinación más útil para el diagnóstico del hipotiroidismo primario es la TSH basal, que estará elevada, junto a la de T_4 libre, que estará disminuida.

El estudio de la presencia en el suero de anticuerpos antitiroideos es imprescindible para establecer el diagnóstico etiológico de tiroiditis autoinmunitaria. La gammagrafía y la ecografía tiroidea no están indicadas en el hipotiroidismo del adulto. En cambio, en la hipofunción tiroidea del recién nacido y del niño pueden aportar información sobre posibles localizaciones ectópicas del tiroides.

La determinación de los anticuerpos anticélula parietal gástrica y otros autoanticuerpos organoespecíficos está justificada en el hipotiroidismo autoinmunitario. Algunos cambios bioquímicos que aparecen en el hipotiroidismo, aunque no tienen valor específico, pueden ayudar a despertar la sospecha de la afección. Entre ellos debe citarse el aumento del colesterol, de la CK, de la ASAT, de la lactato-deshidrogenasa (LDH) y de la prolactina, así como la hiponatremia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El hipotiroidismo del adulto se puede confundir en ocasiones con el síndrome nefrótico y con algunos procesos hematológicos. En los casos de hipotiroidismo infantil es indispensable pensar en esta enfermedad, dada la importancia de su reconocimiento precoz, ante el menor trastorno del desarrollo intelectual y cualquier defecto del crecimiento o de la maduración esquelética. En todos los casos de coma metabólico debe pensarse en la posibilidad de un coma mixedematoso, ya que la omisión de dicho diagnóstico acarrea una elevada mortalidad.

Un aspecto muy importante del diagnóstico diferencial del hipotiroidismo consiste en la distinción entre las formas primarias y las que son de origen hipofisario o hipotalámico.

PRONÓSTICO Y PREVENCIÓN

En la actualidad, el hipotiroideo adulto tratado correctamente alcanza una supervivencia normal, prácticamente asintomático. En el hipotiroidismo del recién nacido y del niño, el pronóstico depende de la prontitud del diagnóstico y el tratamiento. Las anomalías del esqueleto y el déficit de crecimiento son más reversibles que el retraso mental, pero también pueden convertirse en definitivos si el tratamiento sustitutivo tarda mucho en instaurarse.

Es importante recordar que no todas las formas de hipotiroidismo son definitivas e irreversibles, ya que algunas pueden ser transitorias. Las formas más habituales de hipotiroidismo transitorio en el adulto son las que aparecen tras la tiroidectomía subtotal en la enfermedad de Graves-Basedow o en el bocio multinodular, tras la hemitiroidectomía en el adenoma tóxico o después de la terapéutica con radioyodo en la enfermedad de Graves-Basedow o en los bocios nodulares tóxicos. En cualquiera de estos casos está justificada la abstención terapéutica durante un plazo corto de tiempo que puede alcanzar los 6 meses si los síntomas y signos de hipotiroidismo no son importantes, ya que de este modo muchos de estos pacientes podrán recuperar el eutiroidismo. Otras formas de hipotiroidismo transitorio son las que pueden aparecer en las diversas fases evolutivas de algunas tiroiditis. También puede presentarse una alteración transitoria de la función tiroidea en pacientes tratados con amiodarona.

Otra forma de hipotiroidismo transitorio es la que en ocasiones presenta el recién nacido y que puede ser producida por déficit de yodo, por paso transplacentario de diversas sustancias bociógenas o quizá por paso de anticuerpos antitiroideos y también por la exposición del feto a cantidades masivas de yodo como consecuencia de la utilización de povidona yodada durante el parto. La reevaluación del hipotiroidismo neonatal suele realizarse unas semanas después de haber suspendido la medicación potencialmente causante de la disfunción. La medición de las hormonas tiroideas y la TSH, y en ocasiones una gammagrafía con captación de radioyodo, confirmarán o no la existencia de hipotiroidismo.

Para prevenir el hipotiroidismo del adulto no existe en la actualidad un acuerdo unánime acerca del cribado universal mediante la determinación de la TSH que permitiría un diagnóstico precoz. Se recomienda cada vez más la determinación de TSH en todas las mujeres embarazadas o que planifiquen una gestación y obligatoriamente si presentan historia personal o familiar de tiroidopatía, signos o síntomas compatibles con hipotiroidismo o bocio, diabetes mellitus tipo 1 o historia de enfermedades autoinmunitarias o anticuerpos antitiroideos positivos. Podría también realizarse en varones y mujeres mayores de 60 años, dada la elevada frecuencia de hipotiroidismo en ese grupo de edad.

TRATAMIENTO

Consiste en la administración ininterrumpida y con dosis adecuadas de hormonas tiroideas. El preparado de elección es la levotiroxina (L-tiroxina, tiroxina, T_4). La dosis inicial requerida normalmente es de 50-100 μg/día y la necesaria para alcanzar el eutiroidismo oscila entre 110-130 μg/día (1,6 μg/kg de peso y día) en la mayor parte de los casos. La dosis inicial y el tiempo necesario para alcanzar una sustitución completa deben individualizarse, dependiendo de la edad, el peso y el estado cardíaco del paciente. En pacientes de edad avanzada y en los afectados por cardiopatía isquémica, el inicio del tratamiento debe hacerse con precaución; se aconsejan dosis de 25 μg/día que se incrementarán a razón de 25 μg/día cada 3-4 semanas. Las necesidades de levotiroxina disminuyen en los pacientes mayores de 60 años y aumentan en las embarazadas (habitualmente, 50 μg/día).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 230-5 Circunstancias en las que se modifican las necesidades de levotiroxina

AUMENTO DE LAS NECESIDADES DE LEVOTIROXINA
Malabsorción
- Trastornos gastrointestinales

Embarazo
Tratamientos farmacológicos
- Fármacos que bloquean la absorción: colestiramina, sucralfato, hidróxido de aluminio, sulfato ferroso, carbonato de calcio
- Fármacos que aumentan el aclaramiento de T_4: rifampicina, carbamazepina, fenitoína
- Por bloqueo de la conversión de T_4 en T_3: amiodarona, déficit de selenio

DISMINUCIÓN DE LAS NECESIDADES DE LEVOTIROXINA
Edad ≥ 65 años
Tratamiento con andrógenos en la mujer

T_3: triyodotironina; T_4: tetrayodotironina o tiroxina.

Tras iniciar el tratamiento, se realizará una determinación de TSH a las 4-6 semanas, que permitirá incrementar la dosis entre 25-50 μg/día. El objetivo terapéutico es la desaparición de los signos y síntomas y conseguir una concentración de TSH entre 0,5-2 mU/L. En sujetos de más de 65 años el valor de TSH deseable bajo tratamiento sustitutivo puede ser superior, de hasta 5 mU/L, lo cual parece asociarse a una mayor tasa de supervivencia. Una vez alcanzados estos objetivos, es suficiente una revisión clínica y analítica una vez al año. Existen algunas situaciones, resumidas en el cuadro 230-5, que pueden modificar las necesidades de levotiroxina. En las mujeres embarazadas, los puntos de corte de normalidad de la TSH son inferiores, aconsejándose valores de 2,5 mU/L en el primer trimestre y de 3 mU/L en el segundo y el tercer trimestres. Asimismo, las mujeres con hipotiroidismo pregestacional deben incrementar un mínimo de 25 μg/día la dosis de levotiroxina en cuanto conozcan que están embarazadas y contactar con su endocrinólogo para el ajuste de la dosis a lo largo de la gestación (v. Diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea en el embarazo). El tratamiento del hipotiroidismo subclínico continúa siendo tema de debate. En la actualidad no se recomienda el tratamiento sistemático de pacientes con TSH entre 4,5 y 10 mU/L, dado que no hay evidencia de un beneficio claro del tratamiento sustitutivo; en estos casos sería recomendable repetir la determinación de TSH cada 6 o 12 meses. Parece razonable tratar pacientes con esta concentración de TSH si refieren síntomas de hipotiroidismo o presentan hiperprolactinemia o infertilidad, o alteraciones lipídicas. Si la TSH es superior a 10 mU/L, se recomienda repetirla a los 6 meses e iniciar el tratamiento si persiste elevada. También parece justificado el tratamiento cuando ya de inicio el paciente presenta una TSH superior a 10 mU/L.

La estrategia terapéutica en el hipotiroidismo del recién nacido y del niño es algo distinta, ya que en modo alguno es permisible una hipodosificación, aunque sea por poco tiempo. Es preferible que exista una sobredosificación moderada que correr el riesgo de un déficit en la terapia hormonal sustitutiva. No obstante, debe hacerse un seguimiento frecuente, ya que este exceso de dosificación tampoco está exento de riesgos. La dosis diaria inicial aconsejada de levotiroxina para el recién nacido es de 25 μg durante los primeros 3 días, para pasar después a 50 μg/día. Durante los primeros 1-2 años de vida la TSH basal no es del todo útil para controlar la dosificación, cuyo objetivo ha de ser mantener la T_4 total superior a los 10 μg/dL. A partir de los 2 años de edad, el cuadro clínico y la TSH basal son los mejores datos para ajustar la dosis de tiroxina. La dosis de T_4 media en los niños de 1 a 5 años oscila alrededor de los 6 μg/kg de peso y día, en los de 6 a 10 años es de 4 μg/kg de peso y día y a partir de los 11 años hasta el final de la adolescencia es de 3 μg/kg de peso y día. Estas dosis orientativas son proporcionalmente superiores a las del adulto.

El coma mixedematoso constituye una emergencia médica de extraordinaria gravedad que exige un tratamiento urgente que debe llevarse a cabo en una unidad de cuidados intensivos por la elevada mortalidad que comporta dicha situación. La pauta terapéutica es compleja y debe ajustarse en cada caso a las necesidades particulares del paciente. En general se recomienda la administración de una dosis inicial intravenosa de levotiroxina que oscilará entre 300 y 600 μg con el fin de restablecer el *pool* periférico de hormona tiroidea, seguida de una dosis diaria intravenosa de 100 μg para pasar a la vía oral cuando el paciente esté consciente y recupere motilidad y absorción digestivas, que suelen estar altamente afectadas. Alternativamente, puede realizarse el tratamiento con dosis de 25 μg de T_3 i.v. cada 12 h. También puede utilizarse la combinación de T_4 y de T_3. En general, en el coma mixedematoso la terapia hormonal sustitutiva debe ajustarse a cada situación individual en función de la edad del paciente, la situación circulatoria y el estado ventilatorio.

La edad más avanzada y el compromiso circulatorio o ventilatorio —que suelen ser los casos más frecuentes— aconsejan escoger dosis bajas iniciales de hormona tiroidea, mientras que en individuos de menos edad y sin grandes problemas en las áreas circulatoria y ventilatoria se puede comenzar con dosis mayores. Asimismo, la administración simultánea de hidrocortisona es obligada (50-100 mg i.v. cada 6-8 h en la fase inicial), ya que en la fase de tratamiento urgente inicial no puede descartarse el origen hipotalámico o hipofisario del hipotiroidismo y, por otra parte, aun en el mixedema primario existe un déficit de secreción de ACTH ante el estrés. Las dosis de hidrocortisona se disminuyen paulatinamente a medida que se va produciendo la mejoría del paciente y se pasa a la vía oral y a la dosis de sustitución definitiva en los casos de hipotiroidismo secundario o terciario o bien a la supresión en los casos de mixedema primario.

Los trastornos hidroelectrolíticos deben corregirse teniendo en cuenta que los requerimientos de agua son escasos, ya que suelen presentar retención acuosa, la función ventilatoria se halla comprometida y las hormonas tiroideas administradas inician la movilización del líquido intersticial. La administración de sodio debe ajustarse individualmente según el grado de hiponatremia, aunque debe tenerse en cuenta que dicho trastorno es, en buena parte, dilucional. De acuerdo con este criterio, y dado que el *pool* total de sodio suele ser normal o estar aumentado, este electrólito sólo debe administrarse si las cifras de natremia son inferiores a 128-125 mEq/L. El aporte de glucosa debe, asimismo, ajustarse en cada caso, administrándose una solución glucosada hipertónica en caso necesario y asegurando un apoyo nutricional artificial en la mayor parte de los casos.

Una terapéutica ventilatoria adecuada es obligada si existen hipoxemia e hipercapnia, lo cual es muy frecuente. La pauta de ventilación mecánica debe ser muy cuidadosa, puesto que la producción de CO_2 y el consumo de O_2 de estos pacientes están francamente disminuidos. Hay que indicar volúmenes corrientes iniciales no superiores a 8 mL/kg, con frecuencias bajas (8-10 respiraciones/min), con estricto control gasométrico, para evitar la alcalosis respiratoria. En caso de infección, esta debe tratarse en la forma adecuada. Por último, la hipotermia no exige un tratamiento especial, excepto que la temperatura sea inferior a 30 °C y, aun en este caso, el recalentamiento debe ser lento y progresivo y no ha de iniciarse hasta que se haya comenzado el tratamiento hormonal. Esta serie de medidas complejas e individualizadas, que evidentemente requieren el ingreso del paciente en una unidad de cuidados intensivos con experiencia en el tratamiento del coma mixedematoso, permite mejorar el pronóstico de la afección que, en algunas series, se asocia con una cifra de mortalidad tan elevada como el 60%.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. Endocr Rev 2014;35:433-512.

Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey J, Klein I, Jeffrey I, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hipothyroidism in adults Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: co-sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Thyroid 2012;22:1200-35.

Jonklaas J, Bianco A, Bauer A, Burman K, Cappola A, Celi F, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Thyroid 2014;24:1670-751.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Lucas A, Julián MT, Cantón A, Castell C, Casamitjana R, Martínez-Cáceres EV, et al. Undiagnosed thyroid dysfunction, thyroid antibodies, and iodine excretion in a Mediterranean population. Endocr 2010;38:391-6.

Pearce S, Brabant G, Duntas L, Monzani F, Peeters R, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. Eur Thyroid J 2013;2:215-28.

HIPERTIROIDISMO

A. M. Lucas Martín, M. Puig Domingo

El hipertiroidismo es un trastorno funcional del tiroides caracterizado por la secreción de cantidades excesivas de hormonas tiroideas. La combinación de una concentración indetectable de TSH y una concentración normal de T_3 y T_4 se conoce como *hipertiroidismo subclínico.* El 50%-80% de los hipertiroidismos se deben a la enfermedad de Graves-Basedow (EGB). Le siguen en frecuencia el adenoma tóxico, el bocio multinodular tóxico y los diversos tipos de tiroiditis. En el cuadro 230-6 se recogen las causas principales de hipertiroidismo.

ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW

Concepto

Se trata de una afección multisistémica, de patogenia autoinmunitaria, caracterizada clínicamente por hiperplasia difusa de la glándula tiroides con hiperfunción (tirotoxicosis), oftalmopatía infiltrativa, y en ocasiones, dermopatía infiltrativa. La prevalencia del proceso en EE. UU. alcanza al 0,4%-0,5% de la población. La incidencia se halla alrededor del 2,7% en las mujeres y es 10 veces menor en los varones. La EGB aparece sobre todo en la tercera y la cuarta décadas de la vida.

Etiopatogenia

Los pacientes afectados por EGB presentan en su suero anticuerpos IgG dirigidos contra el receptor de la TSH (R-TSH). Estos anticuerpos son capaces de simular el efecto del ligando natural, la TSH, sobre el receptor de la célula folicular tiroidea. La consecuencia de ello es la hiperfunción y la proliferación de estas células con hiperplasia de la glándula. Estos autoanticuerpos han recibido diversas denominaciones: *TSI (thyroid stimulating immunoglobulins)* o *TBII (TSH-receptor binding inhibiting immunoglobulins);* la denominación actual más utilizada es la de *anticuerpos contra el receptor de la TSH.* Algunos de ellos pueden ser bloqueantes en lugar de estimulantes y contribuir a la atrofia de la glándula en el mixedema primario. La técnica de laboratorio que se utiliza habitualmente para determinarlos no permite distinguir su efecto funcional.

Los mecanismos que inician y controlan la respuesta autoinmunitaria contra el R-TSH y otros autoantígenos tiroideos en la EGB y en las tiroidopatías autoinmunitarias en general siguen sin conocerse. Existen datos que sugieren que intervienen en la patogenia tanto alteraciones a nivel del propio tejido tiroideo como disfunciones en los mecanismos centrales y periféricos que mantienen la tolerancia inmunológica.

Cuadro 230-6 Causas principales de hipertiroidismo

CON CAPTACIÓN DE RADIOYODO NORMAL O AUMENTADA

Enfermedades autoinmunitarias

Enfermedad de Graves-Basedow

Hipertiroidismo por tejido tiroideo autónomo

Adenoma tóxico
Bocio multinodular tóxico

CON CAPTACIÓN DE RADIOYODO DISMINUIDA O AUSENTE

Hipertiroidismo por administración de hormonas tiroideas

Dosis excesivas en el tratamiento sustitutivo del hipotiroidismo
Tratamiento inhibidor de la TSH (en el carcinoma diferenciado)

TSH: tirotropina, hormona tirotropa o tiroestimulante.

La enfermedad presenta un componente genético demostrado por la concordancia parcial entre gemelos monocigotos (30%), por la agregación familiar de casos de tiroidopatía autoinmunitaria, y su asociación (5%-10% de los casos) con otras enfermedades autoinmunitarias de tipo organoespecífico. Además, alrededor del 25% de los enfermos aquejados de tiroidopatías autoinmunitarias tienen otros autoanticuerpos organoespecíficos. Una parte de la predisposición genética a la EGB está determinada por genes del sistema HLA, aunque los alelos involucrados varían de una población a otra. Otros genes que también contribuyen a esta predisposición son los de las inmunoglobulinas, los del receptor de antígeno de los linfocitos T (TCR), los situados alrededor del gen que codifica la molécula CTLA-4, el *PTPN22* y el gen del propio receptor de la TSH.

Entre los factores ambientales que pueden influir en el desarrollo de la EGB se han descrito la exposición a niveles muy elevados de yodo, algunas infecciones (por *Shigella*) y las situaciones de gran tensión emocional. También se ha demostrado que una tercera parte de los pacientes con esclerosis múltiple que reciben anticuerpos monoclonales anti-CD52 presentan EGB.

La oftalmopatía infiltrativa es un trastorno específico de la EGB vinculado al trastorno autoinmunitario, pero de patogenia no completamente conocida. En ella existe un incremento del volumen de los músculos extraoculares y del tejido adiposo y conectivo de la órbita, los músculos extraoculares están edematosos por aumento de glucosaminoglucanos en tejido orbitario y se aprecia una marcada infiltración de linfocitos T y macrófagos en los tejidos orbitarios.

Anatomía patológica

El tiroides está aumentado de tamaño e hipervascularizado y su peso suele oscilar entre 30 y 150 g. La glándula presenta un aspecto carnoso, con la superficie relativamente lisa. Desde el punto de vista microscópico destaca la hipertrofia e hiperplasia del epitelio folicular. Las células foliculares son más altas y pueden adoptar una disposición papilar. La luz del folículo aparece más pequeña y con menos coloide y, en su periferia y en contacto con las células foliculares se observan vacuolas de resorción. Es muy frecuente la existencia de abundante infiltración linfoide.

Cuadro clínico

La tríada que caracteriza el proceso está constituida por *hipertiroidismo*, *bocio difuso* y *oftalmopatía.* A ella cabría añadir un cuarto elemento, de aparición muy poco frecuente, que es la dermopatía infiltrativa. La enfermedad se presenta muy a menudo con una forma clínica incompleta o disociada.

Hipertiroidismo

El incremento de hormonas tiroideas circulantes puede producir diversos signos y síntomas por alteraciones funcionales de prácticamente todos los aparatos y sistemas del organismo.

Entre las *alteraciones generales* destacan las relacionadas con una excesiva termogénesis, como un aumento de sensibilidad al calor y sudoración excesiva. Debe destacarse también la presencia de astenia, poliuria, polidipsia y pérdida de peso, con apetito conservado o aumentado. La *piel* está caliente y húmeda. Pueden aparecer prurito y eritema palmar. Algunos pacientes presentan vitíligo y dermopatía infiltrativa. El cabello se vuelve fino y en ocasiones frágil, y las uñas, blandas y friables, por efecto catabólico del exceso de hormonas tiroideas circulantes. Pueden aparecer también onicólisis y acropaquia.

En el *aparato cardiocirculatorio*, la resistencia vascular periférica está disminuida y el gasto cardíaco aumenta como consecuencia del incremento del volumen sistólico y la frecuencia cardíaca. El aumento de esta última es prácticamente constante. El pulso suele ser saltón y la fibrilación auricular muy frecuente (10%-20%), en especial en pacientes de edad avanzada. Los pacientes con EGB presentan con mayor frecuencia prolapso de la válvula mitral. En casos de larga evolución se puede producir un cuadro de insuficiencia cardíaca refractario al tratamiento convencional.

El cuadro clínico denominado *cardiopatía tirotóxica* incide con mayor frecuencia en pacientes con alguna cardiopatía subyacente y/o de edad

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

avanzada y se puede presentar como trastornos del ritmo, insuficiencia cardíaca e insuficiencia coronaria, de forma aislada o asociada.
La diarrea intensa es infrecuente, pero son comunes la mayor frecuencia y menor consistencia de las deposiciones. Pueden detectarse alteraciones de las enzimas hepáticas, principalmente de las fosfatasas alcalinas, y en casos graves se observan hepatomegalia e ictericia.
Puede aparecer *anemia normocrómica y normocítica* y también anemia perniciosa; este último caso representa asimismo la asociación de un proceso de patogenia autoinmunitaria. El paciente con hipertiroidismo refiere nerviosismo, agitación, inquietud, taquilalia, hipercinesia y labilidad emocional. A diferencia de los enfermos angustiados, el hipertiroideo es hiperactivo y sólo está limitado por su fatigabilidad, en parte de origen muscular, y agravada por el insomnio que a menudo padece. De forma excepcional, el hipertiroidismo puede producir reacciones psicóticas. La exploración permite objetivar un temblor fino, sobre todo con las manos extendidas, y también en la lengua y en los párpados semicerrados. Los reflejos osteotendinosos son rápidos y vivos. La alteración de la musculatura esquelética es común en el hipertiroidismo. Con frecuencia se limita a un incremento de la fatigabilidad muscular de predominio proximal, pero en ocasiones puede alcanzar notable relevancia clínica para constituir una auténtica miopatía tirotóxica. En las formas graves, el paciente puede estar incluso incapacitado para la marcha. Una complicación rara es la parálisis periódica que suele cursar con hipopotasemia durante las crisis, predomina en los pacientes varones y se observa casi exclusivamente en individuos de raza oriental.
El hipertiroidismo produce diversas alteraciones funcionales *endocrinas,* pero en su mayoría estas poseen una relevancia clínica menor. Ya se ha citado la aceleración en el metabolismo del cortisol.
En el varón puede haber una disminución de la potencia sexual que se acompaña en ocasiones, en el inicio del proceso de hipertiroidismo, de un aumento de la libido. En algunos casos se ha observado ginecomastia. En la mujer puede aparecer oligomenorrea o amenorrea. La fertilidad está disminuida y, si se produce embarazo, el aborto es más frecuente que en la población normal.
El *metabolismo* está acelerado, se produce un efecto catabólico neto, con un incremento de la lipólisis con aumento de los ácidos grasos libres circulantes e hipocolesterolemia. El metabolismo de las proteínas está igualmente aumentado, en especial su degradación, lo que se traduce en un balance negativo de nitrógeno, pérdida de peso, debilidad muscular y tendencia a la hipoalbuminemia. El exceso de hormonas tiroideas actúa directamente sobre el hueso favoreciendo su resorción. Este efecto puede traducirse en la aparición de hipercalcemia e incremento en las fosfatasas alcalinas y puede ocasionar una desmineralización ósea.

Bocio difuso

El bocio es moderado o pequeño, aunque a veces alcanza un tamaño importante. El incremento de tamaño del tiroides es uniforme y, en la palpación, la superficie es lisa, y la consistencia, blanda o firme. Existe aumento de la vascularización tiroidea y ocasionalmente pueden apreciarse pulsaciones por el tacto y un soplo mediante la auscultación. La aparición de bocio es muy frecuente y, en algunas series, es constante.

Oftalmopatía

La primera clasificación de los cambios oculares en la EGB fue realizada en 1969 por un comité de la *American Thyroid Association* (ATA) dirigido por S. C. Werner. En la actualidad, se utiliza una clasificación modificada a partir de la formulación inicial. En la tabla 230-3 se recoge la forma abreviada de la clasificación actual de los cambios oculares que se observan en la EGB. Desde el punto de vista tanto clínico como patogénico, en la EGB pueden aparecer dos tipos muy distintos de oftalmopatía: la no infiltrativa y la infiltrativa.

Oftalmopatía no infiltrativa

También denominada *oftalmopatía palpebrorretráctil,* afecta por igual a ambos ojos y presenta una evolución benigna y paralela a la del hipertiroidismo. Consiste en una tendencia a la retracción del párpado superior. La retracción puede ponerse en evidencia mediante la exploración del signo de Graefe: al dirigir la mirada hacia abajo falla el movimiento acompañante del párpado superior y entre su borde inferior y el superior de la córnea queda visible una zona blanca de esclerótica.

Tabla 230-3 Clasificación abreviada de los cambios oculares en la enfermedad de Graves-Basedow, según la *American Thyroid Association*

GRADO	DEFINICIÓN
0	Ausencia de signos y síntomas físicos
1	Presencia de signos (retracción palpebral, mirada fija y brillante y exoftalmos ≤ 22 mm) y ausencia de síntomas
2	Afección de tejidos blandos (signos y síntomas)
3	Exoftalmos > 22 mm
4	Afección de la musculatura extraocular
5	Afección corneal
6	Pérdida de visión (afección del nervio óptico)

Oftalmopatía infiltrativa

Consiste en un trastorno específico de la EGB no vinculado al grado de hipertiroidismo acompañante, sino a complejas alteraciones de patogenia autoinmunitaria típicas del proceso, que cursan con infiltración del tejido retroorbitario y, a veces, con miopatía extraocular. La oftalmopatía clínica es evidente en alrededor de un 50% de los pacientes, pero la ecografía de alta resolución, la TC o la RM de las órbitas revelan cambios tales como engrosamiento de los músculos extraoculares y aumento de grasa retroorbitaria en casi todos los pacientes. El dato más característico es la aparición de exoftalmos, que se presenta en una tercera parte de los pacientes y que puede acompañarse de congestión vascular (fig. 230-5), quemosis, epífora, aumento de la tensión intraorbitaria y paresia de los músculos oculomotores, que causan estrabismo y diplopía. El proceso puede afectar de modo desigual a ambos ojos y su evolución no es paralela a la de la tirotoxicosis, de modo que puede preceder a su aparición e incluso cursar sin alteraciones evidentes de la función tiroidea *(oftalmopatía de Graves).*
Una forma sencilla de valorar el exoftalmos consiste en utilizar el exoftalmómetro de Hertel; se considera exoftalmos cuando las medidas son superiores a 20 mm en la raza caucásica y a 22 mm en la afrocaribeña. Para valorar las alteraciones motoras características de la oftalmopatía infiltrativa se ha utilizado el *signo de Moebius,* que consiste en la insuficiencia de convergencia que se pone en evidencia al acercar un objeto a los ojos del paciente.
En el 2%-3% de los casos, la oftalmopatía puede ser grave por afectación del nervio óptico y cursar con alteraciones de la visión e incluso ceguera.

Dermopatía infiltrativa

Sólo se presenta en el 1%-2% de los pacientes y acompaña casi siempre a la oftalmopatía infiltrativa grave. De hecho, se cree que la

Figura 230-5 Enfermedad de Graves-Basedow. Oftalmopatía infiltrativa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

patogenia de ambas sería muy parecida. La lesión se caracteriza por la acumulación de mucopolisacáridos ácidos entre los haces del colágeno dérmico y tiene el aspecto de una induración violácea de la piel que, casi siempre, se sitúa en la región pretibial (lo que explica su nombre, *mixedema pretibial*). A veces la dermopatía infiltrativa se asocia con osteoartropatía con acropaquia *(acropaquia tiroidea).*

Formas clínicas de la enfermedad de Graves-Basedow

En algunos casos no aparece la tríada clásica y los síntomas de hipertiroidismo no se acompañan de bocio o de manifestaciones oculares evidentes.

Una forma incompleta de la EGB es la oftalmopatía típica no acompañada de hipertiroidismo. En ocasiones, esta disociación es sólo inicial y después se desarrolla hiperfunción tiroidea, pero en otras, el componente hipertiroideo no se manifiesta. Esta forma se ha denominado *oftalmopatía endocrina, forma oftálmica de la enfermedad de Graves* u *oftalmopatía de Graves.* Se trata de una entidad muy infrecuente y que puede ser unilateral, lo que plantea problemas de diagnóstico diferencial con otras lesiones intraorbitarias.

Una forma clínica infrecuente es la EGB transitoria del recién nacido originada por la transmisión de inmunoglobulinas estimulantes del tiroides desde la madre enferma a través de la placenta.

La EGB es poco frecuente en los niños, en los que produce una aceleración de la velocidad de crecimiento con adelanto de la edad ósea, aunque la estatura definitiva no se modifica. En cambio, la maduración puberal suele retrasarse.

En el anciano, la EGB suele adoptar una expresividad clínica menos florida que en el niño y en el adulto, lo que en ocasiones produce dificultades diagnósticas.

La causa más frecuente de hipertiroidismo en el embarazo es la EGB, que suele cursar con bocio, incapacidad para aumentar de peso a pesar de la conservación del apetito y taquicardia (v. Diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea en el embarazo).

La crisis tirotóxica es una complicación rara de extraordinaria gravedad que se considera propia de la EGB, ya que muy raramente se observa en el bocio nodular tóxico. El inicio de la crisis suele ser agudo, con fiebre alta, gran sudación, taquicardia extrema y/o arritmias, temblor, agitación psicomotriz, diarrea, deshidratación y, por último, postración progresiva, delirio, coma y muerte. Puede cursar también con graves manifestaciones neuromusculares que adoptan la forma seudomiasténica o la miopática aguda con importante atrofia muscular. La mortalidad de esta complicación puede llegar a ser del 20% al 50% de los pacientes que la presentan.

Diagnóstico

El diagnóstico de la EGB basa en la valoración adecuada de los síntomas y los signos. Para el diagnóstico suele ser suficiente la determinación de las concentraciones de T_4 libre, que estarán aumentadas, y de la TSH, que estará inhibida. La infrecuente aparición de tirotoxicosis únicamente por T_3 no justifica su determinación sistemática, aunque esta debe solicitarse si la sospecha de tirotoxicosis es elevada y la T_4 libre es normal.

Los exámenes generales de laboratorio pueden demostrar hipocolesterolemia, aumento moderado de la VSG, discretas leucopenia y anemia, así como moderada hipercalcemia.

La determinación de anticuerpos antirreceptor de la TSH confirma el diagnóstico y resulta especialmente útil en el diagnóstico diferencial con otras formas de hipertiroidismo, en el diagnóstico de la oftalmopatía de Graves y en el diagnóstico y el control evolutivo del hipertiroidismo neonatal. Habitualmente, no es necesario practicar ecografía ni gammagrafía tiroideas. La determinación de los anticuerpos antitiroideos (antitiroperoxidasa y antitiroglobulina) puede ofrecer información complementaria acerca de la alteración de la inmunidad humoral en estos pacientes.

Diagnóstico diferencial

En algunos casos, el hipertiroidismo puede plantear el diagnóstico diferencial con cuadros de ansiedad, trastornos del ritmo, insuficiencia cardíaca o miopatías.

El diagnóstico diferencial debe realizarse a veces con otras formas de hipertiroidismo, como los bocios nodulares, el hipertiroidismo inducido por yodo o el de algunas tiroiditis. La anamnesis, una exploración clínica cuidadosa y la realización de una captación tiroidea de ^{131}I permiten llegar al diagnóstico correcto.

La oftalmopatía unilateral se debe diferenciar de un tumor orbitario. Tres técnicas de imagen —la ecografía, la TC y la RM— son muy útiles en el diagnóstico de la oftalmopatía de Graves, ya que permiten observar el característico agrandamiento de la musculatura extraocular de la afección. En casos de oftalmopatía unilateral sin signos de hiperfunción tiroidea es necesario determinar la TSH en plasma, ya que el hallazgo de una concentración inhibida permitirá orientar hacia el diagnóstico de oftalmopatía de Graves.

Pronóstico

La EGB no diagnosticada puede ser un proceso grave con una mortalidad no despreciable, aunque se han descrito remisiones espontáneas de hasta el 30%. En cambio, si se realiza el tratamiento adecuado, su pronóstico es favorable, aunque en un elevado porcentaje de pacientes el proceso recidiva; esta recidiva es más frecuente durante el primer año tras la supresión de los tioderivados, pero puede ocurrir varios años después.

Algunos factores hacen más frecuente la recidiva. Entre ellos destacan la existencia de bocio de gran tamaño y de anticuerpos antirreceptor de la TSH en concentraciones elevadas. En algunas series, el hecho de ser fumador se ha considerado favorecedor de la recidiva.

Cuando el paciente ha sido intervenido o tratado con ^{131}I, la posibilidad de evolución a hipotiroidismo se mantiene durante muchos años, sobre todo en el segundo caso.

La exoftalmía puede preceder al hipertiroidismo, cursar junto con él o aparecer cuando los síntomas de hipertiroidismo se han resuelto. La intensidad, el curso y el pronóstico de la oftalmopatía infiltrativa se han considerado, en cierto modo, independientes del cuadro hipertiroideo. No obstante, se ha demostrado que, al aumentar la disfunción tiroidea, la oftalmopatía es más grave y se reconoce la necesidad de conseguir un buen control de la función tiroidea si existe exoftalmos. También se ha comprobado que la aparición o la exacerbación del exoftalmos son mayores en pacientes tratados con ^{131}I que en los sometidos a cirugía o que han recibido antitiroideos. El tratamiento de los pacientes afectados por exoftalmos con glucocorticoides antes y durante los meses siguientes al tratamiento con ^{131}I previene el empeoramiento de la oftalmopatía.

Tratamiento

Para controlar la excesiva secreción de hormonas tiroideas se dispone en la actualidad de tres tipos de medidas: administración de tionamidas, tiroidectomía y administración de radioyodo. La aplicación de cada uno de estos tratamientos posee ventajas e inconvenientes, por lo que los criterios de elección deben basarse en consideraciones individuales.

Tratamiento médico

Su base fundamental consiste en la administración, durante un período de tiempo prolongado, de tionamidas o tioderivados. Dos de los primeros medicamentos de este grupo, el propiltiouracilo y el metiltiouracilo, derivan del tiouracilo. Con posterioridad, se sintetizaron el metimazol y el carbimazol. Los tioderivados bloquean la síntesis de las hormonas tiroideas inhibiendo el proceso de organificación, de la yodinación de las tirosinas para formar MIT y DIT, y del acoplamiento de las yodotirosinas para formar T_4 y T_3. La toxicidad de los tioderivados es muy escasa, similar para todos ellos, y aumenta con la dosis. El efecto tóxico más frecuente (2,5%) consiste en reacciones cutáneas de hipersensibilidad (erupciones maculares o morbiliformes, urticaria, prurito). En raras ocasiones, se ha descrito la aparición de fiebre, trastornos gastrointestinales, conjuntivitis, poliartralgias o hepatitis tóxica. Un efecto secundario grave (0,1%-0,2%) es la agranulocitosis. Esta aparece de forma fulminante como consecuencia de un efecto tóxico-alérgico. Por tanto, es innecesario el control sistemático de la fórmula leucocitaria, ya que no informa del posible peligro de agranulocitosis. Los diferentes tioderivados producen reacciones cruzadas de hipersensibilidad en el 50% de los casos.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

El tratamiento se inicia con una dosis elevada (300-600 mg/día para los derivados tiouracílicos y 30-60 mg/día para el metimazol y el carbimazol) que se va disminuyendo hasta alcanzar el eutiroidismo. Las dosis de mantenimiento con metimazol y carbimazol suelen oscilar entre 5 y 15 mg/día y se pueden administrar de forma fraccionada o en una única dosis diaria. La medicación se debe mantener durante 12-18 meses en los adultos y 2 años en los niños. En caso de recidiva posterior se puede optar por la cirugía o el radioyodo y, excepcionalmente, realizar un segundo ciclo de tratamiento médico.

La administración de un bloqueante β-adrenérgico, habitualmente el propranolol o el atenolol, puede ser útil para controlar la hiperactividad simpática de estos pacientes, fundamentalmente la taquicardia. El fármaco suele utilizarse en dosis diaria de 40-120 mg, en tomas cada 6-8 h. La administración de propranolol está contraindicada en los pacientes con antecedentes de asma bronquial y cardiopatía no tirotóxica y debe administrarse durante las primeras semanas del tratamiento hasta que los tioderivados logran reducir o normalizar las concentraciones circulantes de hormonas tiroideas.

Tratamiento quirúrgico

La tiroidectomía es el método más rápido y radical para obtener la curación definitiva del hipertiroidismo en la EGB. La intervención teórica aconsejable es la tiroidectomía subtotal, para dejar un fragmento de glándula con objeto de intentar mantener el eutiroidismo posquirúrgico. En general, es preferible intentar evitar la recidiva del hipertiroidismo, que es el que motiva la intervención. El hipotiroidismo permanente aparece sobre todo en los primeros 6 meses del postoperatorio y su incidencia disminuye después de 2 años desde el tratamiento quirúrgico. El hipoparatiroidismo permanente y la parálisis recurrencial, en manos expertas, constituyen accidentes muy raros. Los pacientes seleccionados para el tratamiento quirúrgico deben llegar a la intervención en situación de eutiroidismo. En general, el tratamiento quirúrgico primario se recomienda, sobre todo, en los bocios de gran tamaño.

En casos de intolerancia a los tioderivados o cuando se precise una intervención urgente por razones médicas o sociales (incapacidad de realizar tratamiento farmacológico de forma regular), la preparación quirúrgica puede realizarse mediante la administración de betabloqueantes, glucocorticoides o yoduros; estos últimos, en dosis altas y a corto plazo, bloquean la secreción tiroidea y disminuyen la vascularización de la glándula, pero su efecto desaparece tras 2 semanas de tratamiento, por lo que deben administrarse de forma programada.

Tratamiento con radioyodo

En este tipo de terapéutica radical, la curación del hipertiroidismo en la EGB se obtiene mediante la administración de yodo radiactivo. La facilidad y la comodidad de la técnica, la falta de efectos secundarios importantes y la buena relación coste/beneficio han hecho de este el tratamiento de elección, incluso primario, para muchos grupos de trabajo, especialmente norteamericanos. Se utilizan dosis de ^{131}I de entre 8-14 mCi.

El efecto desfavorable del ^{131}I es la aparición de hipotiroidismo, que es acumulativo, aumentando a lo largo de los años. El 40%-70% de los pacientes desarrollan hipotiroidismo en un plazo máximo de 10 años. Hasta el 12% de los pacientes tratados con dosis bajas de ^{131}I pueden desarrollar hipotiroidismo transitorio, circunstancia que debe tenerse en cuenta en el seguimiento a corto plazo en cuanto a la indicación de tratamiento sustitutivo con tiroxina.

En el cuadro 230-7 se resumen los criterios de elección para el tratamiento del hipertiroidismo de la EGB.

El tratamiento del hipertiroidismo subclínico debe individualizarse, considerándose la edad avanzada, la presencia de síntomas de tirotoxicosis, la existencia de otros factores de riesgo asociados (cardiovasculares, óseos y neuromusculares), la etiología nodular y la TSH inferior a 0,1 mU/L criterios para indicar el tratamiento de forma firme. En el hipertiroidismo subclínico endógeno con TSH inferior a 0,1 mU/L, si la causa es una tiroiditis, la alteración analítica se resolverá espontáneamente y, en general, no va a requerir más que tratamiento sintomático con betabloqueantes. Si la etiología es una EGB o un bocio nodular tóxico, es recomendable iniciar tratamiento siempre.

Cuadro 230-7 Criterios de elección del tipo de tratamiento de la enfermedad de Graves-Basedow

TRATAMIENTO MÉDICO
Inicio reciente de la enfermedad
Bocio ausente o de pequeño tamaño
Buenas posibilidades de control regular de la evolución

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO
Bocio de gran tamaño
Fracaso del tratamiento médico a largo plazo
Indicación social de tratamiento definitivo

TRATAMIENTO CON RADIOISÓTOPOS
Bocio ausente o de pequeño tamaño
Fracaso del tratamiento médico a largo plazo
Indicación social de tratamiento definitivo

El tratamiento del hipertiroidismo durante el embarazo se detalla en el apartado correspondiente (v. Diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea en el embarazo).

El tratamiento de la oftalmopatía infiltrativa se debe abordar de forma independiente del tratamiento del hipertiroidismo. Es absolutamente necesario aconsejar la abstención tabáquica en todos los casos. En las formas leves, el tratamiento consiste en la utilización de gafas oscuras, la instilación de gotas de metilcelulosa al 1% y dormir con la cabeza en posición elevada. Cuando los párpados no ocluyen adecuadamente los globos oculares, está indicada la oclusión y la utilización de gel corneal protector durante el sueño.

En las formas graves de oftalmopatía infiltrativa, los glucocorticoides constituyen el pilar del tratamiento. El objetivo de este tratamiento no es la disminución del exoftalmos, que depende sobre todo de la expansión e infiltración de mucopolisacáridos y grasa a nivel retroorbitario, sino la mejoría del componente inflamatorio de los tejidos blandos orbitarios y la disfunción de los músculos extraoculares dependiente también de edema e inflamación. Los glucocorticoides pueden también ser muy efectivos en mejorar la agudeza visual en casos de neuropatía óptica. Los corticoides orales consiguen una mejoría clínica significativa en alrededor de dos tercios de los casos y previenen la aparición o el empeoramiento de la oftalmopatía en pacientes que van a recibir tratamiento con ^{131}I. Puede utilizarse prednisona en dosis iniciales elevadas de hasta 140 mg/día o prednisolona en dosis equivalentes que se irán reduciendo progresivamente. La administración i.v. de glucocorticoides es más eficaz que la oral, con ella se produce una mejor respuesta terapéutica y los efectos secundarios son menores. La pauta más utilizada consiste en la administración de 250-500 mg de metilprednisolona i.v. diluidos en suero fisiológico, en 60-90 min una vez a la semana, durante 6 semanas consecutivas.

Un tratamiento coadyuvante con el que pueden obtenerse buenos resultados en manos de un radioterapeuta experto es la irradiación de los tejidos retroorbitarios. Con un acelerador lineal de supervoltaje puede alcanzarse la dosis total de 20 Gy, repartidos en cinco sesiones diarias de 2 Gy por semana durante 2 semanas para no lesionar los tejidos adyacentes y reducir el efecto que puede tener la irradiación sobre la aparición de cataratas. La combinación de pulsos intravenosos de metilprednisolona y radioterapia es más efectiva. En formas graves de oftalmopatía infiltrativa se han utilizado también fármacos inmunodepresores, como ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina, ciclosporina y, más recientemente, octreótido o lanreótido. No obstante, los resultados obtenidos hasta ahora son discrepantes y difíciles de valorar. Si los procedimientos médicos fracasan, debe recurrirse a la intervención quirúrgica. Una técnica sencilla y útil, cuando la falta de oclusión plantea graves problemas, es la tarsorrafia parcial. No obstante, el papel decisivo de la cirugía en el exoftalmos maligno consiste en la intervención descompresiva. Las técnicas más utilizadas en la actualidad son la transfrontal y la transantral. La práctica de la descompresión ocular puede ser decisiva en algunos casos para salvar la vista del paciente cuando existe neuropatía compresiva grave.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Además de las citadas, existen otras técnicas quirúrgicas útiles para el tratamiento de la oftalmopatía infiltrativa. La diplopía leve o moderada puede corregirse mediante la utilización de prismas.

Todos los tratamientos de la oftalmopatía deben realizarse en unidades hospitalarias altamente especializadas de centros terciarios en los que se trabaja en equipo multidisciplinar constituido por endocrinólogos, oftalmólogos, neurorradiólogos y radioterapeutas.

La crisis tirotóxica constituye una grave emergencia médica, por fortuna en la actualidad muy rara, que pone en peligro la vida del paciente y que debe ser tratada con prontitud y energía.

Para combatir la secreción *aumentada de hormonas tiroideas,* deben administrarse fármacos antitiroideos cada 4-6 h. La mayoría de los autores aconsejan el propiltiouracilo (200-300 mg/4-6 h) por su efecto sobre la desyodación periférica de la tiroxina, aunque puede utilizarse también el metimazol en dosis de 20 mg cada 4-6 h. Estos fármacos se administrarán por sonda nasogástrica e, incluso, por vía rectal si fuera necesario. Puede añadirse yodo (30 gotas diarias de solución de Lugol® p.o. o 1 g de yoduro sódico i.v. cada 8 h para bloquear la liberación de T_4 y de T_3 de la glándula tiroidea) o ácido iopanoico, que adicionalmente bloquea la conversión de T_4 a T_3 tanto a nivel intratiroideo como periférico, sobre todo cuando se pretende programar tiroidectomía en un plazo no superior a las dos semanas siguientes. No obstante, no debe iniciarse la yodoterapia por lo menos hasta 1 h después de haber comenzado la administración de tioderivados, con objeto de que el yodo no pueda ser utilizado en la síntesis de nuevas hormonas tiroideas. El exceso de *respuesta* a las hormonas tiroideas puede controlarse mediante la administración de propranolol a la dosis de 40-80 mg p.o. cada 6 h o, si es preciso, i.v. a la dosis de 2-5 mg/4 h o en perfusión, en dosis de 5-10 mg/h o de 120-240 mg/24 h. Se deben utilizar también diversas medidas generales, como la aplicación de refrigeración y el aporte adecuado de líquidos, glucosa, electrólitos y complejo vitamínico B. Habitualmente se administra hidrocortisona, en dosis iniciales de 200-300 mg seguidas de una dosis de 100 mg cada 6 h, con objeto de inhibir la conversión periférica de T_4 en T_3, disminuir la fiebre y mantener la presión arterial. Las elevadas dosis de hidrocortisona se recomiendan sobre la base de la hipótesis de que la reserva suprarrenal puede ser insuficiente para compensar el aclaramiento aumentado del cortisol que presentan los pacientes con tirotoxicosis grave. Si la terapia convencional fracasa y el riesgo vital es extremo, la crisis tirotóxica puede ser tratada mediante plasmaféresis o diálisis peritoneal. Por último, como es obvio, deben tratarse de forma adecuada los factores desencadenantes, si los hay, y muy especialmente las infecciones.

BOCIOS NODULARES TÓXICOS

Existen dos tipos distintos de bocios nodulares tóxicos: el adenoma tóxico o bocio uninodular tóxico y el bocio multinodular tóxico. Debe señalarse, sin embargo, que algunos autores siguen englobando estas formas de hipertiroidismo en una sola descripción como bocio nodular o multinodular tóxico y que, en muchas ocasiones, lo que era considerado como un bocio uninodular, en su evolución o simplemente al explorarse mediante técnicas de imagen con sensibilidad elevada, acaba siendo un bocio multinodular.

Adenoma tóxico

Concepto

Se define como *adenoma tóxico* la presencia de un nódulo tiroideo único, con características de autonomía funcional, que origina una inhibición del resto del tejido tiroideo. El nódulo autónomo puede producir una secreción excesiva de hormonas tiroideas y ocasionar hipertiroidismo. Estas características que definen el proceso están presentes en las fases avanzadas de su evolución. En cambio, en las fases iniciales, el nódulo tiroideo puede tener autonomía para inhibir la TSH, pero no existe hipertiroidismo. En este estadio de la enfermedad, al nódulo se le denomina *pretóxico.*

El adenoma tóxico es una afección relativamente frecuente en las áreas en que se observa el bocio simple. Por eso es una entidad mucho mejor conocida en Europa que en EE. UU., sobre todo en relación con la mayor prevalencia de déficit de yodo en el continente europeo. En una amplia estadística recogida en Francia, el adenoma tóxico representaba el 13% del total de los hipertiroidismos registrados. El predominio de esta afección en las mujeres es muy notable y aunque puede aparecer a cualquier edad, la mayoría de los casos se inician entre los 30 y los 40 años.

Etiología

La etiología se ha detallado en Bocio, donde se hace referencia a la etiología del bocio simple. El adenoma tóxico es más frecuente en las zonas con déficit relativo de yodo. Hay que considerar que el exceso de yodo —por ejemplo, al realizar campañas de yodación en áreas deficitarias de yodo— puede ocasionar situaciones de hipertiroidismo transitorio en caso de nódulos pretóxicos.

Anatomía patológica

Desde el punto de vista macroscópico, el adenoma tóxico es una lesión nodular limitada por una cápsula fina y bien individualizada, de tamaño variable, casi siempre superior a 2-3 cm. Al corte se aprecia un parénquima bastante homogéneo, de color marrón rojizo o blanquecino y algunas veces con aspecto quístico o hemorrágico. Como ya se ha indicado, con cierta frecuencia el adenoma tóxico no es la única lesión que puede encontrarse en estos tiroides.

El estudio microscópico permite distinguir un aspecto bastante heterogéneo de los folículos tiroideos. Pueden existir zonas con folículos dilatados, incluso quísticos, repletos de coloide y sin vesículas de resorción, con células cúbicas o planas de núcleo pequeño, aunque suelen predominar las zonas de aspecto hiperfuncionante con folículos de mediano o pequeño tamaño con células cilíndricas de núcleo más voluminoso y coloide menos abundante, y con vesículas de resorción.

Cuadro clínico

La exploración clínica suele revelar la existencia de un nódulo tiroideo de pequeño o mediano tamaño, indoloro y de consistencia firme. El nódulo suele crecer lentamente y el hipertiroidismo clínico suele aparecer cuando el nódulo alcanza los 2,5-3 cm. A diferencia de lo que ocurre en la EGB, nunca se observa oftalmopatía infiltrativa o dermopatía infiltrativa, dado que la naturaleza del proceso no es autoinmunitaria. Con frecuencia, en el hipertiroidismo del adenoma tóxico predominan los síntomas cardiocirculatorios, fundamentalmente la taquicardia y la fibrilación auricular. Posiblemente, ello puede explicarse por la edad, algo más avanzada, de estos pacientes que hace más probable la presencia de una cardiopatía subyacente y, sobre todo, por la existencia de un hipertiroidismo subclínico durante un período muy prolongado. El adenoma tóxico se presenta inicialmente como un pequeño nódulo palpable o no, pero, en cualquier caso, si se realiza una gammagrafía tiroidea se detectará un aumento de captación del radiofármaco en el mismo. Inicialmente esta zona «caliente» no inhibe el resto de la glándula, pero en su evolución natural llega a inhibir, primero parcial y después totalmente, el resto del parénquima tiroideo.

Diagnóstico

El diagnóstico se orienta, tras la palpación del nódulo, al descubrir unas características de hipercaptación en la gammagrafía tiroidea. Inicialmente, las concentraciones de T_3 y de T_4 son normales y la de TSH está en el límite bajo de la normalidad. En su evolución, la TSH se encontrará inhibida y, finalmente, pueden aumentar las concentraciones de T_3 y de T_4. En algún caso sólo se presenta hipertiroidismo por T_3.

Pronóstico

El pronóstico de la afección, incluso en sus estadios avanzados, es favorable si se efectúa un tratamiento correcto. La existencia de una neoplasia en el seno de un nódulo hipercaptante es una eventualidad muy improbable. Tras la hemitiroidectomía, el resto del parénquima recupera su función en un plazo relativamente breve, de modo que apenas suele aparecer hipotiroidismo. Sólo en casos excepcionales la recuperación puede retrasarse hasta 1 año o más, y durante este tiempo el paciente puede presentar signos y síntomas de hipotiroidismo (transitorio) que deben tratarse.

Tratamiento

Los fármacos antitiroideos nunca deben ser el único tratamiento. En los casos de nódulo pequeño sin hipertiroidismo clínico se puede adoptar una actitud expectante. En pacientes jóvenes portadores de nódulos

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

grandes y con sintomatología clínica, la cirugía es el tratamiento más adecuado y debe ir precedida de tratamiento con tioderivados y propranolol para asegurar la normalización de las concentraciones circulantes de hormonas tiroideas y el control de los síntomas acompañantes. Sólo se practicará una hemitiroidectomía del lado afectado, siempre y cuando la exploración quirúrgica y la ecografía previa demuestren la indemnidad macroscópica del lóbulo contralateral. En cuanto al tratamiento con ^{131}I, está indicado en pacientes con nódulos de menor tamaño. Como los nódulos son relativamente radiorresistentes, generalmente se requieren dosis mayores de ^{131}I que en la EGB, aunque en algunas series el 90% de los pacientes se curan también con dosis bajas, de 10 mCi, sobre todo cuando los nódulos son de pequeño tamaño. Las dosis de ^{131}I necesarias aumentan al aumentar el tamaño de los nódulos. El hipotiroidismo post-^{131}I oscila entre el 0% y el 44% según las series. Algunos grupos utilizan como tratamiento alternativo la administración de 1-9 mL de etanol dentro del nódulo para inducir su necrosis, con lo que se puede obtener remisión del hipertiroidismo. Con este método terapéutico se produce una gran disminución del tamaño del nódulo, de modo que, en el 80%-90% de los casos, este puede hacerse impalpable. Las complicaciones potenciales de esta técnica son la disfunción transitoria de las cuerdas vocales y el dolor local. Algunos autores sugieren que este puede ser el tratamiento de elección en pacientes con contraindicación para la cirugía o el ^{131}I. Recientemente se están probando nuevas modalidades de ablación no quirúrgica, y son prometedores los resultados que se están obteniendo con radiofrecuencia, ya utilizada con éxito en tumores de otros órganos.

Bocio multinodular tóxico

Concepto

Se denomina *bocio multinodular tóxico* al hipertiroidismo que puede aparecer en la fase nodular del bocio simple cuando uno o más nódulos se hacen hiperfuncionantes y autónomos del control de la TSH. El bocio multinodular tóxico representa, según datos obtenidos en Francia, el 6% de los hipertiroidismos. Más del 50% de los casos aparecen en sujetos portadores de un bocio endémico y que, por tanto, viven o provienen de una zona de endemia bociosa. Dada la distribución sexual del bocio simple, predomina en las mujeres, con el 90% de los casos y aparece sobre todo a partir de los 50 años. Este predominio en edades más avanzadas está relacionado con el hecho de que la nodularidad representa la última fase en la evolución natural del bocio simple.

Etiopatogenia

Se ha detallado en Bocio, donde se hace referencia a la etiología del bocio simple. Al igual que en el adenoma tóxico, hay que considerar que la introducción de yodo, en áreas con deficiencias del mismo, puede conducir a hipertiroidismo. Asimismo, como ya se ha indicado, una serie de genes y oncogenes desempeñan un papel etiológico cada vez mejor conocido en el desarrollo de los adenomas tiroideos.

Anatomía patológica

El estudio histopatológico pone en evidencia las diferentes fases evolutivas y de actividad funcional de los distintos nódulos tiroideos. Los nódulos hiperactivos muestran las características histológicas de dicha hiperfuncionalidad, ya descritas. En cuanto a los nódulos no captantes de radiocontraste en la gammagrafía o no funcionantes, pueden corresponder a dos tipos histológicos: «en reposo» o parcialmente involucionados y en involución completa e irreversible. Las características histopatológicas de los primeros corresponden a la fase 2 o coloide de la historia del bocio simple: los folículos están repletos de coloide y las células foliculares, que están aplanadas, poseen un núcleo normal y escaso citoplasma. Estos nódulos «en reposo» son los que pueden reactivarse, para transformarse en hiperfuncionantes si se produce una nueva fase de estimulación por TSH endógena. En cuanto a los segundos, nódulos en involución definitiva, corresponden a zonas quísticas, fibrosas, hemorrágicas, incluso con depósitos cálcicos. En ellas pueden observarse algunos restos de folículos tiroideos difícilmente identificables. Además, es posible observar infiltrados linfoides focales, en mayor o menor grado, en un número importante de pacientes.

Cuadro clínico

Está centrado en las características del hipertiroidismo. No obstante, rara vez se produce la tirotoxicosis florida descrita en la EGB. La pérdida de peso suele ser moderada y con cierta frecuencia no se observan diarrea, hipersensibilidad al calor y sudoración caliente. En cambio, a menudo se comprueba aumento del nerviosismo, tendencia al insomnio y temblor moderado. Un signo clínico constante es la taquicardia, que se acompaña con frecuencia de arritmia por fibrilación auricular y de otras manifestaciones de cardiopatía tirotóxica.

Una de las formas clínicas poco llamativas que puede adoptar el hipertiroidismo en estos pacientes es la forma apática de Lahey, que es más frecuente en pacientes de edad avanzada.

El bocio suele ser importante y, en más de la mitad de las observaciones, el peso de la glándula supera los 150 g. La palpación revela los nódulos de diverso tamaño de consistencia firme o dura. No se aprecia soplo parenquimatoso.

Diagnóstico

Si la clínica de hipertiroidismo es importante, su diagnóstico no ofrece dificultad alguna, una vez comprobada por palpación y en algunos casos, por simple inspección, la existencia de un bocio multinodular (fig. 230-6). En cambio, si los síntomas y signos de tirotoxicosis son poco aparentes, el diagnóstico puede pasar inadvertido. En ocasiones, las determinaciones hormonales no deben limitarse a las de T_4 libre y TSH, sino que han de incluir la de T_3, ya que en esta entidad no son raras las formas de tirotoxicosis exclusivamente por T_3.

El estudio gammagráfico pone en evidencia una notable heterogeneidad en la captación del isótopo. Existen nódulos «calientes» o hiperfuncionantes, y casi siempre otros «fríos» o hipofuncionantes o afuncionales, mientras que el resto del parénquima está total o parcialmente inhibido (fig. 230-7).

Figura 230-6 Bocio multinodular.

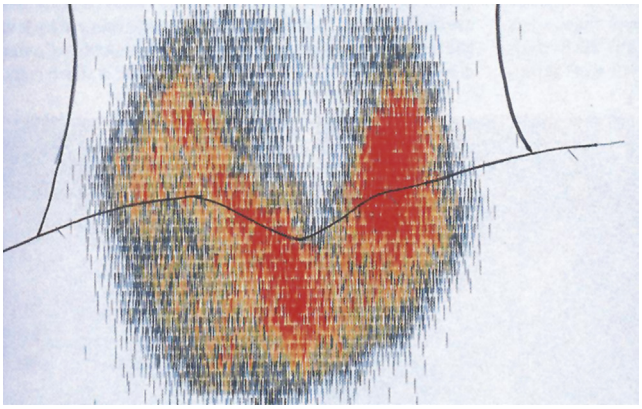


Figura 230-7 Bocio multinodular. Gammagrafía tiroidea.

SECCIÓN XVI

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

En raras ocasiones, la EGB puede asentarse sobre un bocio preexistente y originar dificultades de diagnóstico diferencial con el bocio multinodular tóxico. En fases muy avanzadas de la EGB tratada, el bocio de estos pacientes puede ir transformándose con formación de nódulos, seudonódulos y zonas fibróticas que pueden ser clínicamente indistinguibles de un bocio multinodular. En caso de duda, casi siempre por la existencia de algún signo de oftalmopatía infiltrativa, la determinación de los anticuerpos antitiroideos y, sobre todo, de anticuerpos antirreceptor de la TSH será determinante de la naturaleza autoinmunitaria del bocio, ya que en el bocio multinodular tóxico son negativos o positivos a títulos bajos y en la EGB son positivos, generalmente a títulos elevados.

Pronóstico

Aunque teóricamente cabe la remisión del hipertiroidismo de un bocio multinodular tóxico, por necrosis o hemorragia de los nódulos activos, esta posibilidad es mínima.

El pronóstico de la afección, de modo parecido a lo que ocurre con el adenoma tóxico, es favorable si el diagnóstico se establece precozmente y se realiza el tratamiento oportuno. En caso contrario queda ensombrecido notablemente por la cardiopatía tirotóxica pues, dada la edad promedio en que aparece el bocio multinodular tóxico, esta complicación puede adquirir considerable gravedad.

Tratamiento

Para nuestro grupo, el tratamiento de elección es la tiroidectomía subtotal bilateral en la gran mayoría de los casos. Al igual que en el adenoma tóxico, el paciente debe llegar eutiroideo al acto quirúrgico. El tratamiento con ^{131}I puede tener su indicación en personas de edad avanzada o en las que presentan contraindicaciones para la cirugía. Las dosis requeridas habitualmente oscilan entre 80-100 mCi, pero pueden alcanzar excepcionalmente los 300 mCi, por lo que son superiores a las utilizadas para la EGB. Aunque con este tratamiento la tirotoxicosis se cura, el tamaño del bocio suele sufrir pocos cambios ya que estos bocios, aparte de los nódulos funcionantes, contienen a menudo nódulos fibrosos y calcificados que no se reducen de tamaño porque no captan el radioyodo. En todo caso, rara vez se obtienen reducciones de tamaño superiores al 20% del tamaño inicial.

TIPOS INFRECUENTES DE HIPERTIROIDISMO

Casi todos los hipertiroidismos observados en la clínica son producidos por la EGB o por uno de los dos tipos de bocio nodular tóxico descritos. Sólo algunos casos de hipertiroidismo resultan de causas distintas, que se resumen en el cuadro 230-8. El hipertiroidismo por secreción excesiva de TSH se describe en el capítulo 227, Enfermedades del hipotálamo y de la adenohipófisis.

La tirotoxicosis inducida por el yodo o *jod*-Basedow es muy conocida desde que empezó a emplearse la profilaxis yódica del bocio endémico. Los mecanismos responsables de su desarrollo no son bien conocidos, pero se sabe que el fenómeno se produce sobre todo en caso de aporte excesivo de yodo a un paciente afectado de bocio multinodular, de modo que los nódulos autónomos desconectados de la regulación hipofisaria responden a esta cantidad excesiva de yodo con aumento de síntesis y secreción de hormonas tiroideas. En los pacientes con bocios uninodulares o multinodulares la administración de yodo está, pues, contraindicada. Cuando se produce el hipertiroidismo en algunos de ellos debe interrogarse acerca de la posible ingesta de yodo como factor etiológico. Otro posible cofactor del *jod*-Basedow, aunque menos frecuente, es que el paciente ya estuviera afectado por una forma clínicamente inaparente de EGB con presencia de anticuerpos anti-R-TSH en suero. Cuando ninguno de estos dos cofactores está presente, hay que aceptar que debe existir alguna predisposición basada en una alteración del mecanismo de autorregulación tiroidea por el yodo, en los pacientes que presentan *jod*-Basedow. En ellos, el incremento de la disponibilidad del yodo no inhibiría la síntesis hormonal, sino que activaría la producción intratiroidea de hormonas. Como este proceso es más frecuente en áreas de bocio endémico, es posible que una deficiencia previa en yodo produzca en algunos individuos un defecto en la autorregulación del metabolismo del yodo. Un dato de exploración que puede resultar decisivo para orientar el diagnóstico es la presencia de hipertiroidismo con una captación baja de ^{131}I por el tiroides.

Habitualmente la tirotoxicosis inducida por el yodo es leve o moderada, y remite de forma espontánea tras la supresión del aporte yodado, por lo que sólo requiere un breve período de tratamiento, preferiblemente con propranolol. No obstante, si el paciente, como es habitual, es portador de un bocio multinodular con nódulos autónomos, debe aconsejarse el tratamiento quirúrgico.

Una forma peculiar del *jod*-Basedow es el *hipertiroidismo por amiodarona.* Este fármaco, ampliamente empleado en la terapia de las arritmias, posee un elevado contenido en yodo (37% de su peso) y una gran capacidad de acumulación en el tiroides, ya que su semivida y la de su principal metabolito, la desetilamiodarona, son extraordinariamente prolongadas (40-100 días). La amiodarona causa alteraciones tiroideas, incluidos tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo, en el 15%-20% de los pacientes que la reciben. La tirotoxicosis inducida por amiodarona se produce por dos mecanismos. En muchos casos, la liberación del yodo durante el metabolismo del fármaco es responsable de esta. Los factores predisponentes son la existencia previa de un bocio multinodular y la edad avanzada del paciente. La autoinmunidad tiroidea también se ha incriminado como factor predisponente y algunos pacientes presentan anticuerpos antitiroideos positivos. La amiodarona puede también inducir una tiroiditis destructiva que da lugar a tirotoxicosis. Las características de la tirotoxicosis inducida por el yodo (tipo 1) son distintas de la tirotoxicosis destructiva (tipo 2). En la tirotoxicosis de tipo 1 existe una anomalía tiroidea de base, la captación de ^{131}I es baja, rara vez normal o elevada, las concentraciones de IL-6 en suero están moderadamente elevadas, no hay una citología característica, el mecanismo patogénico es debido a la síntesis excesiva de hormonas tiroideas, la respuesta a las tionamidas es pobre y buena al perclorato, es dudosa la respuesta a los glucocorticoides y es poco probable la evolución a hipotiroidismo. En la de tipo 2 no hay anomalía tiroidea de base, la captación de ^{131}I es baja, las concentraciones de IL-6 en suero pueden estar muy elevadas, en la citología hay histiocitos y abundante coloide, el mecanismo patogénico es por tiroiditis destructiva, no hay respuesta a las tionamidas ni al perclorato, pero sí a los glucocorticoides, y es posible la evolución a hipotiroidismo debido a la fibrosis que se produce en la glándula. En vista de la elevada incidencia de disfunción tiroidea producida por amiodarona, esta debe administrarse con precaución en pacientes con bocio o historia de enfermedad tiroidea. Durante el tratamiento con amiodarona, es conveniente determinar la TSH para detectar alteraciones de la función tiroidea.

La aparición de hipertiroidismo, con relevancia clínica, en las *tiroiditis* y en el *carcinoma folicular* es infrecuente. La *mola hidatiforme* y el *coriocarcinoma* son entidades capaces de producir hipertiroidismo a través de la estimulación tiroidea producida por sustancias secretadas en el tejido trofoblástico. Existen datos que indican que alrededor del 50% de los pacientes que sufren una mola hidatiforme presentan una hiperfunción tiroidea. En la placenta humana se han descrito dos sus-

Cuadro 230-8 Tipos infrecuentes de hipertiroidismo

Secreción excesiva de TSH
Con tumor hipofisario
Sin tumor hipofisario
Tirotoxicosis inducida por yodo (*jod*-Basedow)
Profilaxis del bocio
Amiodarona
Carcinoma folicular de tiroides
Tiroiditis
Subaguda de De Quervain
Indolora linfocitaria
De Hashimoto
Mola hidatiforme y coriocarcinoma
Estruma ovárico
Síndrome de McCune-Albright
Tirotoxicosis facticia

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

tancias que producen hipertiroidismo. La primera es la denominada *hormona tirotropa placentaria* y la segunda es otra hormona tirotropa de mayor tamaño que la anterior y de duración de acción más prolongada que parece idéntica a la gonadotropina coriónica humana (HCG). El hipertiroidismo por estas sustancias es similar al de otras etiologías, pero a menudo cursa sin bocio. Tampoco se presentan las manifestaciones oftálmicas y dérmicas de la EGB. En ocasiones, y por razones no aclaradas, las pacientes permanecen clínicamente eutiroideas a pesar de que se observan cifras elevadas de hormonas tiroideas circulantes.
Esta causa infrecuente del hipertiroidismo puede sospecharse si una mujer aparentemente gestante presenta síntomas de tirotoxicosis y, sobre todo, si ya se conoce la existencia de un tumor trofoblástico, en cuyo caso es mandatorio realizar una determinación de hormonas tiroideas. La determinación de la concentración de gonadotropina coriónica constituye un método fácil y útil de detección ante esta sospecha diagnóstica. Este tipo de hipertiroidismo se resuelve rápidamente tras la evacuación de la mola y, en el caso del coriocarcinoma, con quimioterapia. Previamente a la supresión de la actividad trofoblástica, el hipertiroidismo puede ser tratado con éxito con los métodos médicos habituales.
El hipertiroidismo producido por un *estruma ovárico* (teratoma ovárico que contiene tejido tiroideo) es excepcional. Algunos de los casos descritos corresponden a una época en la que no se disponía de métodos fidedignos de exploración, por lo que resultan difíciles de valorar en la actualidad. La sospecha clínica de esta variedad insólita de hipertiroidismo puede surgir cuando se comprueban síntomas de tirotoxicosis junto a una masa abdominal palpable o presencia de ascitis. La gammagrafía pélvica con ^{131}I está indicada ante esta sospecha diagnóstica, aunque hay que tener en cuenta que se han publicado casos de falsos resultados positivos.
Otra forma muy rara de hipertiroidismo es la que se ha descrito asociada con el *síndrome de McCune-Albright.* El proceso se caracteriza por la presencia de displasia fibrosa poliostótica, pigmentación cutánea, precocidad sexual y otros trastornos endocrinos, entre los que destaca el hipertiroidismo. La causa del síndrome es una alteración genética localizada en el brazo largo del cromosoma 20 (20q13.2), en el gen *GNAS1* implicado en la codificación de proteínas G, desconociéndose el mecanismo específico ligado al desarrollo de tirotoxicosis que acompaña al proceso. El cuadro hipertiroideo es de intensidad moderada y cursa con ausencia de anticuerpos antirreceptor de la TSH y presencia de nódulos tiroideos autónomos. El tratamiento más aconsejable del componente hipertiroideo del síndrome es la tiroidectomía subtotal.
La *tirotoxicosis facticia* es un cuadro clínico de hipertiroidismo producido por la administración generalmente subrepticia de hormonas tiroideas. Es un hecho infrecuente, pero que debe tenerse en cuenta, ya que en ocasiones puede plantear problemas diagnósticos. La ingesta no justificada de preparados tiroideos o de una dosis excesiva, en caso de tratamiento sustitutivo, puede deberse también a una prescripción médica inadecuada o a la utilización para intentar conseguir reducciones ponderales en personas obesas con normofunción tiroidea. En tales casos, el origen de la tirotoxicosis se establece fácilmente y es un claro ejemplo de mala praxis. En cambio, cuando el paciente afectado por un trastorno psiquiátrico ingiere de forma subrepticia e intencionada el preparado tiroideo, el diagnóstico puede plantear todavía mayores dificultades. En estos casos el cuadro clínico es similar al de la hiperfunción tiroidea, y la determinación de las concentraciones de hormonas tiroideas circulantes ofrece resultados distintos según sea el tipo de preparado tiroideo utilizado. Así, las cifras de T_4 serán elevadas si el paciente ingiere tiroxina o tiroides desecado, y estarán disminuidas cuando ingiera T_3. La realización de una captación tiroidea con ^{131}I será en este caso muy útil, ya que ofrecerá unos valores muy bajos.
Este patrón de cuadro hipertiroideo, hormonas circulantes elevadas y captación baja no es, sin embargo, específico de esta situación, ya que también puede darse en el *jod*-Basedow, en el hipertiroidismo producido por tejido tiroideo ectópico en un ovario tumoral, en la tiroiditis subaguda de De Quervain y en la indolora linfocitaria, pero habitualmente el diagnóstico diferencial de estos procesos puede realizarse con facilidad. No obstante, cuando surgen dificultades para diferenciar la tirotoxicosis facticia de estas situaciones debe solicitarse una determinación de tiroglobulina sérica. Esta ofrecerá valores muy disminuidos cuando se trate de una tirotoxicosis facticia por ingestión de hormonas tiroideas, y elevados cuando el paciente sufra hipertiroidismo producido por alguna de las otras causas citadas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Endocr Pract 2011;17:456-520.

Boelaert K. Treatment of Graves' disease with antithyroid drugs: current perspectives. Thyroid 2010;20:943-6.

Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:2529-35.

Colobrán R, Armengol MP, Faner R, Gärtner M, Tykocinski L-O, Lucas A, et al. Association of SNP with intrathymic transcription of TSHR and Graves' disease: a role for defective thymic tolerance. Hum Mol Genet 2011;20:3415-23.

Ross D. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. N Engl J Med 2011;364:542-50.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA EN EL EMBARAZO

A. M. Lucas Martín, M. S. Abalovich

CAMBIOS EN LA FISIOLOGÍA TIROIDEA DURANTE EL EMBARAZO

Véase también el capítulo 9, Enfermedades médicas durante el embarazo.

Aspectos maternos

Durante el embarazo, el tiroides materno necesita incrementar su producción de tiroxina. Ello se debe a varios factores: a) al aumento de la proteína transportadora de tiroxina (TBG), que se produce por acción de los estrógenos y que comporta una reducción transitoria de las concentraciones de T_4 libre; b) a la acción tiroestimulante de la gonadotropina coriónica (HCG) placentaria; c) a la menor disponibilidad de yoduro, que es consecuencia del aumento del filtrado glomerular y de especial relevancia en áreas yododeficientes, y d) a la degradación de la T_4 por las deshalogenasas placentarias.
El aumento de TBG origina el ascenso consiguiente de la T_4 total, que alcanza su pico máximo alrededor de la semana 20 y se mantiene hasta el final del embarazo. Durante el primer trimestre, la hCG, que guarda similitud estructural con la TSH, provoca un aumento de la T_4 libre, que a su vez inhibe la secreción de TSH. Después del tercer mes, la HCG tiende a disminuir y la TSH y la T_4 libre se normalizan progresivamente a lo largo del embarazo.
Durante la gestación aumentan los requerimientos de yodo. Por ello se recomienda una ingesta de 250 μg de yodo al día para asegurar una adecuada provisión al tiroides materno y fetal.

Función de la placenta

La placenta tiene una función muy importante en la interrelación materno-fetal. Además de sintetizar la HCG, la placenta posee enzimas capaces de deshalogenar a las yodotironinas. Así, la deshalogenasa de tipo II asegura una adecuada producción de T_3 en la placenta, mientras que la de tipo III se encarga de mantener una T_3 fetal baja, evitando una excesiva situación catabólica para el feto. El paso materno-fetal de T_4 que tiene lugar durante la primera mitad del embarazo es fundamental para el desarrollo normal del sistema nervioso central fetal.

Aspectos fetales

El tiroides fetal inicia la secreción de T_4 alrededor de la semana 12. Esta secreción aumenta progresivamente a lo largo de la gestación, como consecuencia del estímulo que ejerce la TSH. Por el contrario, las concentraciones de T_3 fetal se mantienen bajas durante gran parte del embarazo y aumentan únicamente al final de este.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

HIPOTIROIDISMO Y EMBARAZO

Definición

En general, el aumento de TSH es diagnóstico de hipotiroidismo primario. Durante la gestación, y de acuerdo con las guías internacionales actuales, el hipotiroidismo clínico (HC) se define como la situación en la que las concentraciones de T_4 libre o total son bajas y/o la TSH es superior a 10 μUI/mL, independientemente de los valores de T_4. Cuando la concentración de TSH es superior a la normalidad pero inferior a 10 μUI/mL y la T_4 es normal, el diagnóstico es de hipotiroidismo subclínico (HSC).

Etiología

En áreas yodosuficientes, la causa más frecuente de hipotiroidismo en el embarazo es la tiroiditis crónica autoinmunitaria. Sin embargo, la yododeficiencia afecta a 1,2 billones de personas en el mundo, por lo que se considera la principal causa de hipofunción tiroidea materna.

Epidemiología

En Occidente, la prevalencia estimada de hipotiroidismo durante la gestación es del 0,3% para el HC y del 2,5% para el HSC, considerando una concentración de TSH de 4,5 μUI/mL como límite superior de la normalidad. Si, siguiendo las recomendaciones de algunas sociedades científicas internacionales, se disminuye este límite a 2,5 μUI/mL para el primer trimestre y a 3 μUI/mL para el segundo y el tercero, la prevalencia de HSC aumenta para situarse entre el 7,2 y el 15,5% según las poblaciones estudiadas.

Cuadro clínico

El 70%-80% de las mujeres con HC y la casi totalidad de las que presentan HSC se encuentran asintomáticas. Algunos de los síntomas que presenta el resto pueden confundirse con los de una embarazada eutiroidea (aumento de peso, astenia, constipación o somnolencia); otros, como la bradicardia, la piel seca o la intolerancia al frío, pueden hacer sospechar el diagnóstico. Su confirmación requiere siempre de la determinación de las concentraciones de TSH y T_4.

Repercusiones del hipotiroidismo sobre el embarazo y la descendencia

El hipotiroidismo materno aumenta el riesgo de complicaciones obstétricas, como la anemia, el desprendimiento placentario, la hipertensión gestacional (incluso en sus formas graves de eclampsia y preeclampsia) y el aborto. La mayoría de estas complicaciones son más frecuentes en HC que en HSC y en mujeres no tratadas o tratadas de forma inadecuada.

El hipotiroidismo materno puede ocasionar también alteraciones en el feto y el neonato, como prematuridad, bajo peso para la edad gestacional, muerte fetal y malformaciones congénitas. La presencia de alteraciones psiconeurocognitivas e intelectuales en la descendencia relacionadas con la situación de hipotiroidismo materno ha sido y es motivo de controversia. Algunos autores han hallado déficits en el coeficiente intelectual (entre 7 y 10 puntos) en hijos de madres con hipotiroidismo evaluados entre los 25 meses y los 9 años de edad, aunque estos datos no han sido confirmados en otros estudios. Estas alteraciones son más frecuentes en hijos de madres con HC que con HSC.

Recientemente, se han realizado algunos estudios que demuestran que los hijos de madres con hipotiroidismo presentan mayor riesgo para desarrollar alteraciones del espectro autista, déficit de atención e hiperactividad.

Diagnóstico

La concentración de TSH que debe ser considerada como el límite superior de la normalidad durante el embarazo es motivo de controversia. Esta concentración varía a lo largo de la gestación normal y depende de la disponibilidad de yodo y de la etnia, entre otros factores. Por ello, se recomienda utilizar valores de normalidad de TSH específicos para cada trimestre y área geográfica. Si no se dispone de estos, puede considerarse utilizar las concentraciones de TSH por encima de 2,5 μUI/mL para el primer trimestre y de 3 μUI/mL para el segundo y el tercero. Sin embargo, en nuestro medio, esta actitud conlleva una sobrevaloración del diagnóstico de hipotiroidismo.

También continúa siendo tema de debate la realización del cribado universal para hipotiroidismo mediante la determinación de TSH al inicio de todas las gestaciones o limitarla a las gestantes con riesgo de presentar tiroideopatía (con antecedentes personales o familiares, autoinmunidad, historia de infertilidad). La actitud más aceptada es la realización del cribado universal.

Las concentraciones de T_4 libre son específicas para cada trimestre (en el tercer trimestre pueden ser más bajas que el límite inferior de la normalidad de las mujeres no embarazadas) y varían mucho con el método de laboratorio utilizado. Por ello, estas determinaciones deben ser interpretadas con suma precaución. Algunos autores prefieren utilizar la determinación de la T_4 total y valorarlas según intervalos de referencia específicos para cada trimestre o multiplicando por 1,5 las concentraciones de las mujeres no embarazadas. También puede ser útil calcular el índice de T_4 libre.

La determinación de anticuerpos antitiroideos puede ser útil para determinar el origen autoinmunitario del hipotiroidismo. La frecuencia de anticuerpos positivos es mayor en mujeres con HC (80%) que en las que presentan HSC (55%).

Tratamiento

Tratamiento del hipotiroidismo diagnosticado durante el embarazo

Cuando el hipotiroidismo se diagnostica durante el embarazo, las concentraciones de TSH y de T_4 se deben normalizar lo antes posible. El tratamiento de elección es la levotiroxina (L-tiroxina, tiroxina, T_4) y las dosis requeridas, del 25% al 50% superiores a las de las mujeres no embarazadas. Recientemente se ha recomendado calcular las necesidades de L-tiroxina según las concentraciones de TSH: 1,20 μg/kg/día para HSC con TSH ≤ 4,2 μUI/L; 1,42 μg/kg/día si la TSH es 4,2-10 μUI/L y 2,33 μg/kg/día para HC. Con esta aproximación, cerca del 90% de las mujeres con HSC y del 80% de las que presentan HC alcanzan el eutiroidismo con la dosis inicial en un tiempo medio de 6 semanas y sin necesidad de modificaciones adicionales.

Tratamiento del hipotiroidismo diagnosticado antes del embarazo

La mayoría de las pacientes tratadas con L-tiroxina antes de la concepción necesitan incrementar las dosis previas en las 4-6 semanas iniciales y entre el 30%-50%, dependiendo de la etiología del hipotiroidismo. Las necesidades suelen ser mayores en hipotiroidismos posradioyodo o posquirúrgicos que en los debidos a tiroiditis de Hashimoto. Se ha propuesto que las pacientes aumenten la dosis previa en un 30%. Sin embargo, este incremento puede ser insuficiente, por lo que se insiste en la necesidad del adecuado control de las dosis antes del embarazo. La dosis ideal preconcepcional es la que mantiene la TSH entre 1,2 y 2,5 μUI/mL.

HIPERTIROIDISMO Y EMBARAZO

Epidemiología y etiología

La prevalencia de hipertiroidismo se estima en 0,1% al 1% de los embarazos. En algunos casos se debe a las elevadas concentraciones de HCG placentaria (generalmente superiores a 100 000 UI). Esto sucede en el hipertiroidismo transitorio de la hiperemesis gravídica que puede afectar al 30%-60% de las embarazadas con hiperemesis o, más raramente, en el hipertiroidismo que acompaña a los tumores trofoblásticos (mola, coriocarcinoma). Este tipo de hipertiroidismo se inicia durante el primer trimestre y suele resolverse espontáneamente hacia la mitad del embarazo. Excluido el hipertiroidismo transitorio, la causa más frecuente de hipertiroidismo durante el embarazo (85%) es la enfermedad de Graves-Basedow (EGB).

Cuadro clínico

Varios de los síntomas y signos del hipertiroidismo, como intolerancia al calor, la labilidad emocional o la taquicardia leve, pueden confundirse con los de una embarazada normal. En cambio, la pérdida de peso,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

el insomnio, la hiperdefecación y la taquicardia superior a 110 lpm pueden orientar al diagnóstico. La presencia de bocio difuso y/o oftalmopatía infiltrativa sugieren EGB.
Si existe hiperemesis con pérdida de peso superior al 5%, deshidratación, hipopotasemia y cetosis, sin bocio, se debe descartar el hipertiroidismo transitorio de la hiperemesis gravídica.

Repercusiones del hipertiroidismo sobre el embarazo y la descendencia

El hipertiroidismo no tratado se asocia a hipertensión arterial y preeclampsia, insuficiencia cardíaca, crisis tirotóxica y a un alto porcentaje de abortos y partos pretérmino. Asimismo, pueden existir alteraciones fetales y neonatales: bajo peso para la edad gestacional, retraso del crecimiento intrauterino y aumento de la morbimortalidad perinatal. También se ha descrito mayor riesgo de malformaciones. El hipertiroidismo materno puede condicionar la aparición de hipotiroidismo central en los hijos.
En madres con concentraciones muy elevadas de anticuerpos antirreceptor de la TSH existe riesgo de hipertiroidismo fetal por paso transplacentario de estos anticuerpos que aparece independientemente del estado funcional tiroideo materno (hiper-, eu- o hipotiroidismo). Son signos de hipertiroidismo fetal, la taquicardia sostenida (> 160 lpm) y algunos otros parámetros detectables por ecografía como el bocio del feto, el retraso de crecimiento intrauterino o la aceleración de la maduración ósea. El hipertiroidismo neonatal puede observarse en el momento del nacimiento o algo más tarde y debe recordarse que se soluciona espontáneamente en unas semanas (al eliminarse los anticuerpos maternos).

Diagnóstico

El diagnóstico de hipertiroidismo se basa en las determinaciones hormonales. A pesar de las dificultades metodológicas que presentan los inmunoensayos para T_4 libre, esta es la determinación más utilizada. Las guías internacionales recomiendan que, si se carece de intervalos de referencia propios para la TSH, se adopten los siguientes como límites inferiores normales: primer trimestre, 0,1; segundo trimestre, 0,2; y tercer trimestre, 0,3 μUI/mL. El aumento de T_4 libre con inhibición de la TSH permite el diagnóstico de hipertiroidismo.

Tratamiento

El hipertiroidismo transitorio de la hiperemesis gravídica no suele requerir tratamiento específico y su sintomatología mejora con betabloqueantes.
En las pacientes con EGB, el tratamiento consiste en la administración de antitiroideos (metimazol [MMI] o propiltiouracilo [PTU]). El objetivo del tratamiento es mantener las concentraciones de T_4 libre en el límite superior de la normalidad, con la menor dosis posible. Las dosis iniciales de MMI oscilan entre 10 y 30 mg/día. La eficacia y el paso placentario del MMI y del PTU son similares. Ambos pueden provocar efectos perjudiciales sobre la madre o el feto. Así, cabe mencionar la aparición de malformaciones (aplasia cutis, atresia de coanas y esófago y anomalías del conducto onfalomesentérico) que se han atribuido al tratamiento con MMI, la hipofunción tiroidea fetal/neonatal transitoria y la inducción de bocio. El PTU también se ha asociado a malformaciones fetales, aunque con menor frecuencia que el MMI, y al desarrollo de alteraciones hepáticas maternas, en ocasiones, muy graves (muerte por insuficiencia hepática). En la actualidad, las guías internacionales recomiendan la utilización de PTU durante el primer trimestre y de MMI en el segundo y el tercero, si bien debe recordarse que el paso de un antitiroideo a otro puede alterar la estabilidad de la función tiroidea. Durante el seguimiento, los controles deben ser frecuentes, inicialmente quincenales o incluso semanales. Cuando la T_4 libre disminuye, se reduce progresivamente la dosis del antitiroideo. La TSH puede permanecer suprimida durante todo el tratamiento, ya que el hipertiroidismo subclínico en el embarazo no se asocia a efectos deletéreos.
En algunos casos puede ser necesaria la asociación de betabloqueantes como el propranolol (40-120 mg/día) o el atenolol 25-50 mg/día para controlar los síntomas o en la preparación para la cirugía. El labetalol es el más recomendado, ya que no afecta a la contractilidad uterina ni al flujo sanguíneo uteroplacentario.
La cirugía está indicada cuando existen efectos adversos graves de los antitiroideos, cuando estos no son eficaces o ante la falta de cumplimiento del tratamiento. En estas situaciones, la tiroidectomía se realizará preferentemente en el segundo trimestre de la gestación. La administración de betabloqueantes y yodo los días previos a la intervención es útil para evitar el desarrollo de una crisis tirotóxica.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Abalovich M, Vázquez A, Alcaraz G, Kitaigrodsky A, Szuman G, Calabrese C, et al. Adequate levothyroxine doses for the treatment of hypothyroidism newly discovered during pregnancy. Thyroid 2013;23:1479-83.

De Groot L, Abalovich M, Alexander E, Amino N, Barbour L, Cobin R, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:2543-65.

Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradice R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. N Engl J Med 2012;363:493-501.

Premawardhana LD. Universal screening for hypothyroidism in pregnancy: time for a paradigm shift? Endocrine 2015;48:9-11.

Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid 2011;21:1081-125.

TIROIDITIS

A. M. Lucas Martín

Se denomina *tiroiditis* a un grupo heterogéneo de enfermedades tiroideas de etiología y clínica diferentes que tienen en común la existencia de infiltración de la glándula por células inflamatorias. Seguidamente se describen según el orden expuesto en el cuadro 230-9.

■ TIROIDITIS AGUDAS

Tiroiditis aguda supurada

Se denomina también *tiroiditis infecciosa* y es una entidad muy rara que se caracteriza por la colonización del tiroides por germen (bacterias, hongos u otros). Suele propagarse desde infecciones localizadas en

Cuadro 230-9 Clasificación de las tiroiditis

TIROIDITIS AGUDAS
Tiroiditis aguda supurada

TIROIDITIS SUBAGUDAS
Tiroiditis subaguda, granulomatosa o de De Quervain
Tiroiditis subaguda linfocitaria, silente o indolora

TIROIDITIS CRÓNICAS
Tiroiditis crónicas autoinmunitarias:
- Tiroiditis atrófica
- Tiroiditis linfocitaria focal
- Tiroiditis de Hashimoto

Tiroiditis crónicas no autoinmunitarias:
- Tiroiditis de Riedel
- Tiroiditis crónicas supuradas
- Tiroiditis crónicas no supuradas

OTRAS TIROIDITIS
Por irradiación
Por traumatismos
Por fármacos:
- Interferón α
- Interleucina 2
- Amiodarona
- Litio
- Sunitinib y otros inhibidores de las tirosín-cinasas

SECCIÓN XVI

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

el cuello, aunque también es posible que los gérmenes alcancen la glándula por diseminación hematógena o linfática. Son factores predisponentes para el desarrollo de esta tiroiditis la existencia de enfermedad tiroidea previa, de inmunodepresión y de fístulas entre el tiroides y la vía aérea. El proceso suele iniciarse de modo súbito y cursar con fiebre y dolor y signos inflamatorios locales. La palpación es muy molesta, la VSG está acelerada, hay leucocitosis, la función tiroidea es normal y, en los casos de absceso, la gammagrafía muestra una zona hipocaptante y la ecografía, una imagen líquida o mixta. El material aspirado contiene numerosos leucocitos polimorfonucleares. El agente causal puede identificarse mediante hemocultivo y/o cultivo del material obtenido por aspiración. El tratamiento es la antibioticoterapia y el drenaje quirúrgico, si es necesario, y la evolución suele ser rápida hacia la curación sin secuelas.

TIROIDITIS SUBAGUDAS

Tiroiditis subaguda, granulomatosa o de De Quervain

Concepto y etiología

Esta enfermedad tiene numerosos sinónimos (tiroiditis aguda simple, de células gigantes, seudotuberculosa) y puede aparecer a cualquier edad, aunque es rara en niños y más frecuente entre la segunda y la quinta década de la vida, con una relación mujer/varón de 3-6:1. La etiología de la tiroiditis subaguda es desconocida, aunque existen muchos datos a favor de su origen vírico. Más del 70% de los pacientes presentan el HLA-B35, hecho que demuestra la existencia de una predisposición genéticamente determinada a padecer la enfermedad.

Anatomía patológica

Existe aumento de tamaño y consistencia de la glándula y pueden observarse folículos infiltrados por células mononucleares, con roturas en el epitelio, fragmentación de la membrana basal y pérdida de coloide. Cuando la lesión está plenamente desarrollada se forman granulomas con un núcleo central de coloide rodeado por células gigantes multinucleadas. En los raros casos de evolución a hipotiroidismo permanente existe destrucción del parénquima y sustitución por tejido fibroso.

Cuadro clínico

La mayoría de los pacientes presenta un período prodrómico «seudovírico», con afección de las vías respiratorias superiores, fiebre, astenia y malestar general, que se sigue de dolor cervical anterior irradiado a los oídos. En el 50% de los casos existen síntomas y signos de hipertiroidismo. Esta fase se acompaña de bocio doloroso a la palpación y suele durar unas pocas semanas. Después, se desarrolla una segunda fase de eutiroidismo, también transitoria, en la que desaparecen el dolor y la fiebre, y luego una tercera, de hipotiroidismo, que puede durar de semanas a meses. Más del 90% de los pacientes recuperan después el eutiroidismo.

Diagnóstico

Durante las primeras fases de la enfermedad, la VSG está aumentada (≤ 80-100 mm en la primera hora), puede existir leucocitosis y las concentraciones de T_4 libre y tiroglobulina aumentan y las de TSH disminuyen. La gammagrafía muestra un tiroides hipocaptante o no captante. Posteriormente, en el 25% de los casos existe un período de hipotiroidismo transitorio con captación aumentada, antes de conseguirse el restablecimiento total de la función y de la captación tiroideas. Los anticuerpos antitiroideos pueden ser positivos a títulos bajos. El estudio citológico del material aspirado puede ayudar al diagnóstico, aunque su práctica no es imprescindible. En él se observan células gigantes multinucleadas «de cuerpo extraño», células epitelioides, linfocitos y células plasmáticas y foliculares con cambios degenerativos.

Diagnóstico diferencial

Puede plantearse con procesos infecciosos faríngeos o de las vías respiratorias altas y con las tiroidopatías que cursan con hipertiroidismo e hipocaptación o con hipotiroidismo, pero en general no suele plantear problemas.

Pronóstico

El 90% de los pacientes se curan completamente en unos meses y, en el 2% de los casos, tras presentar varios episodios de la enfermedad. El resto puede desarrollar hipotiroidismo definitivo.

Tratamiento

Es sintomático. En los casos leves, la administración por vía oral de ácido acetilsalicílico, en dosis de 1,5-2 g/día, u otros antiinflamatorios no esteroideos, suele ser suficiente. Cuando el cuadro es más intenso es necesario administrar prednisona, en dosis de 40-60 mg/día, en pauta decreciente y durante 4-8 semanas. Algunos pacientes pueden precisar betabloqueantes (del tipo del propranolol) en la fase de hipertiroidismo y, si existen manifestaciones evidentes de hipofunción, levotiroxina, por lo general de forma transitoria. Los fármacos antitiroideos no están indicados.

Tiroiditis subaguda linfocitaria, silente o indolora

Concepto y etiología

Se denomina también *tiroiditis no dolorosa,* tiroiditis subaguda atípica, tiroiditis indolora linfocitaria y tiroiditis linfocitaria con hipertiroidismo de resolución espontánea. Para algunos autores esta sería la tiroiditis más frecuente y daría lugar al 3%-23% de la totalidad de los hipertiroidismos. La mayoría de los casos se han descrito en EE. UU., Japón y Suecia. Aunque pueden existir otras razones que expliquen las diferencias geográficas en su prevalencia, entre las que cabe citar la definición imprecisa que tuvo la enfermedad tras su descripción inicial y el hecho de que en muchos casos puede pasar inadvertida, la tiroiditis silente parece ser menos frecuente en España de lo que cabría deducir de los estudios citados.

La enfermedad puede aparecer a cualquier edad, pero es más frecuente de los 30 a los 35 años, en la mujer (1,5-3:1) y durante el posparto (tiroiditis posparto), período en el que constituye la causa más frecuente de hipertiroidismo. En nuestro medio, y según un estudio de nuestro grupo de trabajo, la incidencia de tiroiditis posparto, en mujeres sanas no seleccionadas, es del 7,8%.

Su etiología se desconoce, si bien se acepta que se trata de una enfermedad autoinmunitaria asociada a los antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad HLA-DR3, DR4 y DR5.

Anatomía patológica

Existe infiltración linfomonocitaria difusa o focal con destrucción de los folículos y, muy raramente, fibrosis y algunas células foliculares con diferenciación oncocítica.

Cuadro clínico

Suele iniciarse con una fase de hipertiroidismo leve y bien tolerado que se acompaña, en el 50%-60% de los casos, de bocio difuso, firme e indoloro a la palpación. Tras esta fase autolimitada, que dura entre 1 y 6 semanas, un tercio de los pacientes puede presentar hipotiroidismo transitorio, que suele tener mayor relevancia clínica y durar entre 4 y 16 semanas. Algunas veces se producen episodios recurrentes del proceso, en especial en sucesivos períodos posparto. La duración media de la enfermedad hasta el retorno al eutiroidismo es de 1 año.

Diagnóstico

Durante las primeras fases, las concentraciones de T_4 libre y tiroglobulina están aumentadas y las de TSH, disminuidas y, al igual que en la tiroiditis subaguda, no existe captación del radioisótopo por la glándula. Posteriormente, las hormonas y la captación tiroidea se normalizan para pasar, en muchos casos, por un período intermedio de hipotiroidismo transitorio. Los anticuerpos antitiroperoxidasa son positivos en el 60% de los casos (hasta en el 95% en la tiroiditis posparto) y los antitiroglobulina, en el 40%. La citología aspirativa, indicada sólo en casos dudosos, es compatible con tiroiditis linfocitaria.

Diagnóstico diferencial

La entidad debe diferenciarse, en fases iniciales, de otros hipertiroidismos con baja captación tiroidea, como el producido por yodo y la tirotoxicosis facticia. Raras veces pueden plantearse dudas diagnósticas con la tiroiditis de Hashimoto y con la enfermedad de Graves-Basedow.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Pronóstico

La tiroiditis silente presenta recurrencias, en especial en su forma de posparto, hasta en el 70% de los casos. La mayoría de los pacientes recuperan la función tiroidea normal de forma definitiva en unos 12 meses. No obstante, es posible la evolución a hipotiroidismo definitivo y la persistencia de bocio normofuncionante. En nuestro grupo de pacientes con tiroiditis posparto, el 31% desarrollaron hipotiroidismo definitivo tras 5 años de seguimiento y la probabilidad estimada de presentar esta evolución fue del 56%. Estos datos obligan al seguimiento de las pacientes que han presentado una tiroiditis posparto durante toda la vida.

Tratamiento

La mayoría de los pacientes no precisan tratamiento durante la fase de hipertiroidismo. En pocos casos, puede ser necesaria la administración de betabloqueantes (tipo propranolol) y, muy raramente, la de prednisona. Si existe hipotiroidismo clínico debe indicarse medicación sustitutiva con levotiroxina durante 6-12 meses, que se suspenderá posteriormente para valorar la evolución o no a hipotiroidismo definitivo. Los fármacos antitiroideos están desaconsejados.

TIROIDITIS CRÓNICAS AUTOINMUNITARIAS

De los cuadros incluidos en el cuadro 230-9 no se tratará la tiroiditis autoinmunitaria atrófica, que es el sustrato anatomopatológico del hipotiroidismo primario del adulto.

Tiroiditis linfocitaria focal

Se caracteriza por la existencia de infiltración linfoplasmocitaria en algunas zonas del tiroides con conservación de la arquitectura normal de los folículos. La entidad carece de expresión clínica y puede aparecer en tiroides con otro tipo de afección no autoinmunitaria y en glándulas examinadas en series autópsicas de pacientes sin evidencia de enfermedad tiroidea. Así se ha descrito en el 6%-33% de los tiroides normales, con preponderancia en la mujer (3-4:1) y un aumento paralelo a la edad de los pacientes, en el 45%-90% de la enfermedad nodular tiroidea benigna y hasta en el 65% de los carcinomas papilares. El diagnóstico de esta tiroiditis se establece por examen histológico, aunque también puede detectarse por citología aspirativa. La función tiroidea suele ser normal, si bien en algún caso se elevan las concentraciones de TSH y los anticuerpos antitiroideos, especialmente los antitiroperoxidasa, son positivos. La existencia y la intensidad de la tiroiditis linfocitaria focal están correlacionadas con la positividad y los títulos de anticuerpos antitiroperoxidasa, lo que ha llevado a sugerir que esta positividad puede ser un indicador de la presencia de tiroiditis linfocitaria con capacidad para desarrollar enfermedad autoinmunitaria clínica. Algunos estudios epidemiológicos han mostrado que el riesgo anual de desarrollar hipotiroidismo en sujetos normales con anticuerpos antitiroideos positivos y TSH elevada es del 5%. El riesgo es menor si únicamente la TSH es superior a 2 μUI/mL o los anticuerpos antitiroideos son positivos de forma aislada.

Tiroiditis de Hashimoto

Concepto y etiología

Denominada también *enfermedad de Hashimoto, tiroiditis crónica autoinmunitaria y linfocitaria* y *bocio linfoadenoideo y linfomatoso,* forma, junto con la enfermedad de Graves-Basedow y la tiroiditis autoinmunitaria atrófica, la tríada clásica de las enfermedades tiroideas autoinmunitarias. Presenta un gran predominio en el sexo femenino (15-20:1), puede aparecer a cualquier edad y es más frecuente entre los 30 y los 50 años. En EE. UU. y Reino Unido su incidencia se cifra en 0,3-1,5 por 1000 habitantes y por año y se considera la causa más frecuente de bocio hipotiroideo en las zonas geográficas con suficiente aporte de yodo. La frecuencia de la tiroiditis de Hashimoto ha aumentado en los últimos años, probablemente en relación con la mejoría de los métodos diagnósticos.

La tiroiditis de Hashimoto se considera una enfermedad autoinmunitaria organoespecífica. A favor de ello están su asociación a otras enfermedades autoinmunitarias organoespecíficas o no, en un mismo paciente y/o en diversos miembros de una misma familia, la presencia de anticuerpos antitiroideos a títulos elevados en el suero de los enfermos y/o en sus familiares, el hallazgo de infiltrados linfoplasmocitarios en las glándulas afectas y la elevada frecuencia de los haplotipos HLA-DR3, DR4 y DR5 que presentan los pacientes.

Anatomía patológica

El tiroides está aumentado de tamaño de forma difusa. Existe infiltración linfocitaria intersticial y folículos linfoides dotados de centros germinales muy visibles, así como transformación oxifílica (acidófila) de las células foliculares del tiroides que reciben los nombres de *células oxifílicas, oncocitos* («células hinchadas»), *células de Askanazy* o *células de Hürthle.* Es frecuente la presencia de reacción fibrosa y los folículos suelen ser pequeños y tener escaso coloide. El proceso es difuso y, en las fases finales de la enfermedad, la atrofia del parénquima y la fibrosis pueden ser los hallazgos más relevantes. Algunos autores distinguen dos variantes histológicas del cuadro según predomine la infiltración linfocitaria y los cambios oncocíticos de las células foliculares (forma oxifílica) o la fibrosis (forma fibrosa).

Cuadro clínico

La tiroiditis de Hashimoto cursa con bocio moderado y de crecimiento lento que a menudo se descubre de forma casual. Únicamente en el 20% de los casos existen signos y síntomas de hipotiroidismo en el momento del diagnóstico. El bocio suele ser liso, algo irregular y de consistencia firme-elástica, y su palpación no es dolorosa. En algunos casos pueden aparecer uno o más nódulos tiroideos. En los niños, el bocio suele ser de menor tamaño y, en edades avanzadas, es más frecuente el hipotiroidismo y el bocio grande.

La función tiroidea suele ser normal en el momento del diagnóstico y puede permanecer estable, aunque en muchos casos se observa una lenta y gradual evolución hacia el hipotiroidismo tras varios años de enfermedad (3%-5% de incidencia de hipotiroidismo anual) que no suele acompañarse de disminución del bocio.

Existen unas formas clínicas atípicas y poco frecuentes de la tiroiditis de Hashimoto como la seudotirotóxica, la de comienzo subagudo, la que cursa con bocio doloroso o con bocio asimétrico o la que se asocia con oftalmopatía de Graves. Una entidad curiosa es la denominada *hashitoxicosis,* en la que coexisten hiperfunción tiroidea e histología de tiroiditis de Hashimoto y que algunos autores consideran una variante de la enfermedad de Graves-Basedow. En algunos pacientes con cuadro clínico fluctuante (hipofunción seguida de hiperfunción o al revés) se ha documentado la existencia de anticuerpos dirigidos contra el receptor de la TSH que pueden actuar como bloqueantes o estimulantes en el mismo individuo, en diferentes momentos de la evolución de la enfermedad. Todos estos datos indican el amplio espectro de manifestaciones clínicas que puede presentar la enfermedad tiroidea autoinmunitaria. La tiroiditis de Hashimoto también puede formar parte de los síndromes pluriglandulares de naturaleza autoinmunitaria.

Diagnóstico

Debe sospecharse ante una mujer de mediana edad con bocio difuso de consistencia elástica, sobre todo si se acompaña de hipotiroidismo subclínico o clínico. Las concentraciones de T_4 libre son normales en la mayoría de los casos iniciales, mientras que la TSH está aumentada con frecuencia (hipotiroidismo subclínico). En estadios más avanzados de la enfermedad puede existir hipotiroidismo franco con cifras de T_4 libre disminuidas.

Los anticuerpos antitiroperoxidasa y antitiroglobulina son positivos hasta en el 97%-100% de los pacientes, especialmente los primeros, que guardan correlación con la intensidad de la infiltración linfocitaria tiroidea y pueden fluctuar a lo largo de la evolución de la enfermedad. En algunos casos se han descrito anticuerpos contra el receptor de la TSH capaces de bloquear la acción de esta hormona y/o de estimular el crecimiento de la célula folicular. La determinación de estos anticuerpos únicamente se realiza en estudios de investigación clínica.

La gammagrafía tiroidea suele ser normal inicialmente y presentar después un aspecto «moteado» que puede ser similar al que se observa en el bocio multinodular. El examen citológico del material obtenido por PAAF suele mostrar numerosas células linfoides con predominio de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

formas maduras, coloide escaso, «detritus» celulares y células foliculares con cambios oncocíticos. Cuando existen dudas diagnósticas, esta exploración es obligada y resulta útil en cualquier caso para confirmar el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

Pueden plantearse dudas diagnósticas con el bocio simple y, cuando la enfermedad se presenta en alguna de sus formas clínicas atípicas, puede confundirse con la enfermedad de Graves-Basedow, con la tiroiditis subaguda o con la silente. Una cuidadosa valoración de la clínica y las exploraciones complementarias, en especial de la citología aspirativa, basta para solucionar los problemas de diagnóstico diferencial.

Pronóstico

La evolución más frecuente de la tiroiditis de Hashimoto es hacia el desarrollo de hipotiroidismo. En algunos pacientes, el bocio puede disminuir o incluso desaparecer. Existe incremento en el riesgo de presentar linfoma de células B primario, aunque su incidencia es muy baja.

Tratamiento

El tratamiento es exclusivamente sustitutivo y está indicado siempre que exista hipotiroidismo. La levotiroxina en dosis sustitutivas deberá mantenerse durante toda la vida ya que el hipotiroidismo, una vez instaurado, es irreversible. Existe controversia sobre la utilidad de tratar a los pacientes en situación de hipotiroidismo subclínico y a los que presentan bocio normofuncionante, dado que algunos autores han demostrado la eficacia de la instauración precoz del tratamiento sustitutivo para disminuir el tamaño del bocio. Nosotros lo indicamos siempre que se comprueba hipotiroidismo clínico o subclínico y también ante grandes bocios, especialmente en individuos jóvenes y con poco tiempo de evolución del proceso. El tratamiento quirúrgico únicamente debe utilizarse en casos de compresión local y/o sospecha de malignidad. La intervención indicada es la tiroidectomía subtotal bilateral.

■ TIROIDITIS CRÓNICAS NO AUTOINMUNITARIAS

Tiroiditis de Riedel

Se conoce también como tiroiditis fibrosa invasiva y es una entidad muy rara (0,06%-0,3%, en series quirúrgicas) que afecta más a las mujeres con un predominio de 4:1 y entre la cuarta y la séptima década de la vida.

La etiología de esta tiroiditis es desconocida y con frecuencia se asocia a fibrosis en otras localizaciones (retroperitoneo, mediastino) y a colangitis esclerosante, por lo que se cree que se trata de la localización tiroidea de un proceso generalizado del tejido conectivo. La fibrosis es intensa, se extiende a estructuras vecinas y sustituye al parénquima tiroideo normal. Desde el punto de vista clínico, cursa con bocio de crecimiento rápido siempre uniforme y de consistencia «leñosa». Progresivamente aparecen síntomas de compresión e infiltración de estructuras adyacentes como disnea, estridor, disfonía y disfagia.

Al principio de la enfermedad, la función tiroidea suele ser normal pero, a medida que la glándula es invadida por el tejido fibroso, se desarrolla hipotiroidismo. El diagnóstico se obtiene mediante la confirmación histológica de la intensa fibrosis que muchas veces debe hacerse por biopsia, ya que la obtención de material para estudio citológico por PAAF suele ser muy difícil. El diagnóstico diferencial se plantea con algunas neoplasias tiroideas.

No existe un tratamiento eficaz para la enfermedad, aunque algunos pacientes han mejorado con glucocorticoides y se han comunicado casos que han respondido de forma parcial a la administración de tamoxifeno. Cuando los síntomas compresivos son intensos debe practicarse la descompresión quirúrgica y, si existe hipotiroidismo, instaurar tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

Tiroiditis crónicas supuradas

El tiroides es una localización muy rara de infecciones crónicas generalizadas, si bien se ha descrito su afección en el curso de sífilis, tuberculosis, actinomicosis, aspergilosis e hidatidosis. El cuadro clínico se manifiesta por una masa tiroidea indolora de crecimiento lento que se acompaña de función tiroidea normal. El diagnóstico puede confirmarse mediante el examen citológico del material aspirado y el tratamiento es el propio de la enfermedad primaria.

Tiroiditis crónicas no supuradas

Son tiroiditis muy poco frecuentes. Al igual que cualquier otro órgano, el tiroides puede verse invadido por enfermedades sistémicas generalizadas como la sarcoidosis o la amiloidosis y, en los casos en que la glándula se encuentra ampliamente invadida, puede existir bocio importante e hipotiroidismo. En casos excepcionales, el estudio de este bocio puede conducir al diagnóstico de la enfermedad general. El diagnóstico se realiza por citología y, muchas veces, se efectúa en el estudio post mórtem. El tratamiento es el adecuado para la enfermedad general y, cuando existe hipotiroidismo, puede ser necesario instaurar tratamiento sustitutivo.

■ OTRAS TIROIDITIS

Las radiaciones ionizantes pueden inducir tiroiditis agudas y crónicas. Así, los pacientes tratados con dosis elevadas de radioyodo pueden presentar tiroiditis aguda con hipertiroidismo transitorio por liberación de grandes cantidades de hormonas tiroideas y también desarrollar una verdadera enfermedad de Graves-Basedow. La radioterapia externa puede causar tiroiditis crónica e hipotiroidismo a largo plazo.

También los traumatismos directos sobre la glándula (como la práctica de la PAAF o la simple palpación enérgica) pueden ser causa de tiroiditis agudas. Algunos fármacos como el interferón-α, la interleucina-2, la amiodarona o el litio pueden desarrollar tiroiditis no dolorosa. También los inhibidores de las tirosín-cinasas, como el sunitinib, pueden ocasionar tiroiditis que cursa con hipertiroidismo y, más raramente con hipofunción tiroidea, por tiroiditis destructiva.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Burman KD. Overview of thyroiditis. 2015. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-thyroiditis (Acceso el 8 de julio de 2015.)

Lucas A, Pizarro E, Granada ML, Salinas I, Roca J, Sanmartí A. Postpartum thyroiditis: long-term follow-up. Thyroid 2005;15:1177-81.

Sweeney L, Stewart C, Gaitonde D. Thyroiditis: an integrated approach. Am Fam Physician 2014;90:389-96.

NEOPLASIAS DE LA GLÁNDULA TIROIDES

A. M. Lucas Martín, J. L. Reverter Calatayud

Uno de los retos diagnósticos que se plantean con mayor frecuencia, en la consulta de endocrinología, es la valoración de un nódulo tiroideo (NT). Cualquier NT puede ser de naturaleza benigna o maligna, y en este último caso es fundamental remitir al paciente para tratamiento quirúrgico, que no está exento de complicaciones. La distinción entre ambos tipos de NT no siempre es sencilla. En la actualidad, la base del diagnóstico es el estudio anatomopatológico. Sin embargo, los avances en biología molecular, en genética y en epigenética están abriendo nuevas vías de identificación de malignidad, marcadores pronósticos y dianas terapéuticas.

■ NEOPLASIAS TIROIDEAS BENIGNAS

El adenoma folicular es una neoplasia tiroidea benigna que se origina en las células foliculares y se encuentra entre el 4% y el 20% de los estudios necrópsicos. Esta frecuencia es mayor en áreas con bocio endémico y en pacientes con antecedentes de exposición a radiaciones ionizantes.

Su forma más frecuente de presentación es como un nódulo cervical, en un paciente eutiroideo. La exploración ecográfica demuestra un nódulo único o un bocio multinodular con un nódulo dominante sin características sospechosas de malignidad (v. Diagnóstico del cáncer de tiroides. Diagnóstico diferencial de la enfermedad nodular tiroidea). En la gammagrafía tiroidea se observa habitualmente una

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

zona nodular no captante o «fría» y, cuando los adenomas producen hormonas tiroideas de forma autónoma, se puede observar la captación del nódulo con inhibición del resto de la glándula (adenoma tóxico). El adenoma folicular suele ser un tumor único y bien encapsulado que puede mostrar patrones microfolicular, macrofolicular u oncocítico (de células de Hürthle). En algunos de ellos se han hallado mutaciones en los oncogenes *GSP* y *ras* descritas también en carcinomas, lo que lleva a considerar la existencia de mecanismos fisiopatológicos comunes en su desarrollo. La actitud que ha de seguirse ante un adenoma folicular no funcionante se comenta en este capítulo (v. Diagnóstico del cáncer de tiroides. Diagnóstico diferencial de la enfermedad nodular tiroidea) y la indicada en Adenoma tóxico e Hipertiroidismo. Otras neoplasias tiroideas benignas menos frecuentes son los teratomas y los lipomas.

CÁNCER DE TIROIDES

Concepto y epidemiología

Aun siendo la neoplasia maligna derivada de órganos endocrinos más frecuente (90%-95% de ellas), la incidencia global del cáncer de tiroides es relativamente baja. Sin embargo, resulta difícil establecerla, en especial por la existencia del denominado *carcinoma tiroideo oculto.* Carcinomas «ocultos» (< 1 cm de diámetro) se han hallado hasta en el 36% de los tiroides examinados *post mortem* y en el 4%-17% de los bocios multinodulares. La incidencia del cáncer de tiroides ha aumentado en la última década, siendo en Europa de 2,27 por cada 100 000 varones y de 5,58 por cada 100 000 mujeres. Este aumento puede ser debido a su mayor detección o un aumento real del número de casos. La mortalidad por su causa es la más frecuente de la debida al cáncer endocrino y alcanza los 5-6 casos por cada millón de personas y año. Estos datos demuestran que se trata de un cáncer de buen pronóstico en general, aunque cabe destacar que determinados tipos histológicos son de una extrema agresividad. Su incidencia aumenta con la edad, en los sujetos con antecedentes de radioterapia cervical y en los expuestos a cualquier tipo de radiaciones ionizantes, y es más frecuente en el género femenino.

Clasificación

De acuerdo con su origen celular, los patrones histológicos que presentan y sus características clínicas y evolutivas, estos tumores se dividen en diversos tipos. En el cuadro 230-10 se resume la clasificación anatomoclínica actual de las neoplasias tiroideas malignas.

Etiopatogenia

Se han descrito dos factores fundamentales que se relacionan con la aparición de cáncer de tiroides: la exposición a radiaciones ionizantes y los estímulos bociogénicos. La radiación externa recibida antes de los 15 o 20 años de edad aumenta el riesgo de desarrollar un carcinoma papilar tiroideo. El período de latencia entre la irradiación y la aparición clínica de la neoplasia es al menos de 5 años, el riesgo es máximo a los 20-30 años, permanece alto durante otros 20 y luego disminuye gradualmente. A partir de los datos recogidos tras el accidente nuclear de Chernóbil (Ucrania, 1986), se sabe que la incidencia de carcinoma papilar es superior (60-100 veces) en personas expuestas a altas dosis de isótopos radiactivos del yodo, especialmente si la exposición se produce antes de los 10 años de edad. El riesgo de carcinoma no aumenta en los pacientes que han recibido ^{131}I para el diagnóstico o el tratamiento de otras enfermedades tiroideas. Por lo que respecta a los estímulos bociógenos (déficit de yodo, tioderivados o TSH), algunos trabajos llevados a cabo en animales de experimentación demuestran que pueden producir neoplasias tiroideas malignas. Sin embargo, los estudios realizados en zonas con bocio endémico, antes y después de la profilaxis yódica, no han demostrado la existencia de relación alguna entre el estímulo bociógeno y el cáncer de tiroides, en humanos, aunque no puede negarse categóricamente que la TSH desempeñe cierto papel en el desarrollo de algunas neoplasias tiroideas. Las concentraciones elevadas de TSH influyen en el desarrollo de algunos de los carcinomas hallados en bocios dishormonogénicos. Además, cuando la ingesta de yodo es baja, existe un aumento relativo del porcentaje de carcinomas foliculares y anaplásicos y una disminución del de papilares.

El 3% de los carcinomas papilares y algunos foliculares pueden tener un componente hereditario. En el síndrome de Gardner, existe un riesgo 160 veces mayor que en la población general de desarrollar carcinomas tiroideos papilares. También existen con frecuencia tumores tiroideos (benignos y malignos) en la enfermedad de Cowden, en el síndrome de Peutz-Jeghers y en la ataxia-telangiectasia, y se han descrito familias con carcinomas papilares aislados.

Se ha intentado relacionar la aparición de cáncer de tiroides con otras enfermedades tiroideas, sin haberse demostrado la existencia de ninguna relación entre ellas, excepto en el caso de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto que presentan mayor riesgo que la población general para el desarrollo de linfoma tiroideo.

El 20%-25% de los carcinomas medulares tiene un mecanismo de transmisión hereditaria de tipo autosómico dominante con un elevado nivel de penetrancia que puede originar la aparición de carcinoma medular familiar aislado o en el contexto de una neoplasia endocrina múltiple (MEN de tipo 2A o 2B).

Se han descrito diversas anormalidades estructurales de los cromosomas en algunos carcinomas de tiroides.

Entre el 30% y el 70% de los carcinomas papilares muestran una mutación puntual activadora del gen *BRAF,* en el codón 600 ($BRAF^{V600E}$). En los carcinomas papilares, la presencia de la mutación en *BRAF* se ha asociado a un peor pronóstico, puesto que está relacionada con la expresión de NIS (portador de sodio/yodo) y, por tanto, con la capacidad de captar yodo radioactivo por la célula tumoral. En carcinomas papilares relacionados con el accidente de Chernóbil se ha descrito un reordenamiento del gen *BRAF* con el gen *AKAP9.* Entre el 3% y el 35% de los carcinomas papilares sin antecedentes de irradiación y entre el 60% y el 80% de los irradiados presentan reordenamientos con activación permanente del protooncogén *RET/PTC* localizado en el cromosoma 10q11-2 que codifica para un receptor transmembrana con un dominio tirosín-cinasa y en el 10% de casos se ha hallado una mutación puntual activadora del gen *RAS,* principalmente en la variante folicular. Recientemente se ha hecho pública, y puede ser consultada, la caracterización genómica integrada del carcinoma papilar de tiroides, dentro del proyecto The Cancer Genome Atlas (TCGA) del *National Cancer Institute* de EE. UU. En este estudio de más de 400 tumores se han confirmado los hallazgos conocidos previamente. Algunos autores proponen la diferenciación entre un grupo de tumores asimilables a la variante clásica del carcinoma papilar y portadores de la mutación en *BRAF (BRAF-like)* y otro grupo con mutación en *RAS (RAS-like),* que incluiría la variante folicular del carcinoma papilar encapsulada y que tendría similitudes con el carcinoma folicular.

Por lo que respecta al carcinoma folicular, su patogenia molecular está menos establecida. Se considera que muchos casos de carcinoma folicular son de origen monoclonal, aunque es relativamente frecuente el hallazgo de una mutación puntual del oncogén *RAS,* tanto en adenomas (20%) como en carcinomas foliculares (40%).

Cuadro 230-10 Clasificación anatomoclínica de las neoplasias tiroideas malignas

Tumores primarios epiteliales
De células foliculares:
Carcinomas diferenciados
Carcinoma papilar
Carcinoma folicular
Carcinoma pobremente diferenciado
Carcinoma insular
Carcinoma indiferenciado
Carcinoma anaplásico
De células C o parafoliculares:
Carcinoma medular
Tumores primarios no epiteliales
Linfomas
Sarcomas
Otros
Tumores metastásicos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Recientemente se han hallado mutaciones del promotor del gen de la telomerasa de la transcriptasa inversa (TERT), particularmente en el carcinoma folicular y en carcinomas papilares portadores de la mutación *BRAF,* que se han relacionado con formas clínico-patológicas más agresivas.

El carcinoma medular se relaciona con la presencia de alteraciones en diferentes exones del protooncogén *RET* que lo convierten en un gen con actividad oncogénica (v. cap. 236, Tumores endocrinos múltiples de base heredofamiliar). Se han identificado estas mutaciones del protooncogén *RET* en el 90%-95% de los carcinomas medulares familiares y en hasta el 50% de los esporádicos. Según las últimas guías norteamericanas, las mutaciones en *RET* condicionarían la clasificación pronóstica del carcinoma medular. Así, los portadores de M918T se consideran como del mayor riesgo (*highest risk* [HST]); los que presentan las mutaciones en C634 y A883F se clasifican como de riesgo alto (*high risk* [H]), y los portadores del resto de las mutaciones, como de riesgo moderado (*moderate risk* [MOD]).

También se han hallado con frecuencia mutaciones puntuales inactivadoras de al menos dos oncogenes supresores (*p53* y gen del retinoblastoma, *Rb*) en los carcinomas anaplásicos. Estas mutaciones podrían favorecer la desdiferenciación celular y ser las responsables del peor pronóstico que presentan este tipo de neoplasias.

En la actualidad se acepta que los estadios iniciales del desarrollo de los tumores tiroideos son consecuencia de la activación o de la expresión *de novo* de varios protooncogenes o receptores de factores de crecimiento tales como *ras, RET,* NTRK, MET, *GSP* y del receptor de la TSH. Algunas alteraciones en la expresión de estos genes se asocian con el desarrollo de neoplasias bien diferenciadas, desde el adenoma folicular (*GSP* y receptor de la TSH) al carcinoma folicular *(ras)* y al papilar (*RET/PTC,* NTRK, MET). Por otra parte, alteraciones en algunos genes supresores como el p53 y el Rb se asocian a mayor agresividad y menor diferenciación. Varios factores ambientales específicos como el déficit de yodo o la exposición a radiaciones ionizantes influyen en los rasgos genotípicos y fenotípicos de estas neoplasias. El hecho de haberse detectado las mismas mutaciones y/o hiperexpresiones de oncogenes en neoplasias tiroideas benignas y malignas apoya la teoría de la existencia de un proceso evolutivo común que se iniciaría con una neoplasia benigna, se seguiría con su transformación en carcinoma diferenciado y finalizaría con la evolución a carcinoma pobremente diferenciado e indiferenciado.

Existe un creciente interés por el estudio de las alteraciones epigenéticas, que comportan cambios en la expresión génica sin modificación del DNA (como la metilación del DNA, el remodelación o las modificaciones postraduccionales de la cromatina) y de su papel en la tumorogénesis tiroidea. Se ha observado silenciamiento epigenético de diversos genes específicos del tiroides en carcinomas tiroideos que podrían intervenir en la disminución de la capacidad de captar yodo y, por tanto, de la posibilidad de tratamiento ablativo. La modificación epigenética de genes supresores o promotores tumorales podría desregular el crecimiento de las células foliculares y modificar la apoptosis.

Carcinomas tiroideos diferenciados

Carcinoma papilar

Es el carcinoma tiroideo más frecuente, ya que constituye del 60% al 70% de los casos. Su frecuencia es mayor en la mujer (2-3:1), en pacientes con antecedentes de irradiación cervical y en la cuarta década de la vida, aunque puede presentarse a cualquier edad. El 70% de los cánceres tiroideos en niños son papilares. En las regiones con bocio endémico, su frecuencia disminuye al 40%, a expensas del carcinoma folicular y con la profilaxis yódica tiende a igualarse con las zonas no endémicas.

El carcinoma papilar es un tumor bien diferenciado, casi siempre no encapsulado y que forma papilas en cuyo interior existe un tallo fibrovascular. Suele ser sólido, pero puede ser quístico o mixto, sus células son cuboides, de tamaño uniforme y con núcleos de aspecto vacío (en vidrio esmerilado) que constituyen un rasgo clave para el diagnóstico histológico. Con frecuencia se observan calcificaciones (cuerpos de psamoma) e inclusiones citoplasmáticas intranucleares. En el 20%-80% de los casos es multicéntrico y es frecuente que las papilas se mezclen con áreas de arquitectura folicular. En ocasiones, todo el tumor adopta una arquitectura folicular denominándose *variante folicular del carcinoma papilar,* tipo histológico que se discute si tiene entidad propia. Otras variantes histológicas de este carcinoma son la encapsulada, la esclerosante difusa, la de células altas y la de células columnares. El carcinoma trabecular hialinizante se considera actualmente una variante del carcinoma papilar al haberse detectado reordenamientos del gen *RET/PTC* en el 30% al 60% de los casos. Se caracteriza por presentar nidos y trabéculas de células tumorales y una hialinización marcada que confiere un tinte rosado al tumor en el examen microscópico a bajo aumento. Los hallazgos nucleares se parecen a los observados en los carcinomas papilares clásicos y pueden aparecer cuerpos de psamoma. La presencia de invasión capsular o vascular confiere malignidad a esta lesión. En el carcinoma papilar puede encontrarse tiroiditis linfocitaria focal alrededor del tumor.

El carcinoma papilar tiroideo se propaga por vía linfática y las adenopatías cervicales pueden ser el primer signo de la enfermedad. Las metástasis por vía hematógena son menos frecuentes.

La presentación clínica más habitual es la aparición de un nódulo único, indoloro y de crecimiento lento. En ocasiones se aprecian también adenopatías cervicales, que pueden ser la única manifestación de la enfermedad. Estas adenopatías son clínicamente evidentes hasta en el 30% de los casos, pero en adenopatías extirpadas, la afección puede hallarse hasta en el 50% (90% en pacientes de menos de 17 años de edad). Después de varios años de evolución puede producirse invasión de estructuras vecinas y metástasis a distancia. La mayoría de los autores aceptan como microcarcinoma papilar aquellas lesiones que miden 1 cm o menos de diámetro que, aunque se consideran, en principio, de bajo riesgo, pueden presentar metástasis linfáticas.

Carcinoma folicular

El carcinoma folicular representa el 10%-15% de las neoplasias malignas del tiroides y predomina en el sexo femenino (2-3:1). Suele aparecer sobre los 50 años y su frecuencia aumenta en zonas con bocio endémico.

La estructura del carcinoma folicular es tan diferenciada que puede ser idéntica a la del tiroides normal. La diferenciación entre un adenoma folicular y un carcinoma es difícil y los criterios de malignidad son estructurales: la infiltración de la cápsula y del parénquima tiroideo adyacente y la invasión de los vasos. En ocasiones, las células oncocíticas pueden llegar a ser el patrón dominante del tumor (carcinoma de células de Hürthle).

Los carcinomas foliculares pueden clasificarse, según sus características microscópicas, en mínimamente invasivos e invasivos y también en bien diferenciados y pobremente diferenciados. Esta clasificación tiene significado pronóstico. Se observa bilateralidad hasta en el 20% de los casos.

El carcinoma folicular se propaga fundamentalmente por vía hematógena (pulmón, hueso preferentemente) y, con mucha menos frecuencia, por vía linfática. Suele presentarse como un nódulo indoloro, sobre una glándula previamente sana o sobre un bocio multinodular. En fases posteriores puede invadir los tejidos próximos. En algún caso, la forma de presentación son las metástasis pulmonares u óseas y puede cursar con hipertiroidismo. Pueden palparse adenopatías cervicales en el 4%-6% de los pacientes.

Carcinoma tiroideo pobremente diferenciado

Carcinoma insular

Se trata de un tumor originado en las células foliculares con características y comportamiento biológico intermedio entre el carcinoma folicular y el anaplásico. La edad de aparición más frecuente de este carcinoma es entre los 50 y los 60 años con una relación varón/mujer de 2:1. Suele presentarse como un tumor sólido y grande, de más de 5 cm, en el momento del diagnóstico, y está formado por una acumulación de células foliculares de pequeño tamaño que forman nidos sólidos bien definidos *(insulae).* Con mucha frecuencia existe infiltración capsular y vascular y necrosis intratumoral. Ya en el momento del diagnóstico, los pacientes suelen presentar extensión extratiroidea local y metástasis ganglionares y a distancia.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Algunas clasificaciones incluyen al carcinoma insular como una variante del carcinoma folicular, pero otras lo consideran una variante pobremente diferenciada del carcinoma papilar o folicular, aunque también se le ha conferido una identidad propia, especialmente por su mal pronóstico. Probablemente, una elevada proporción de tumores clasificados como de tipo papilar o folicular que mostraron un comportamiento agresivo en pacientes jóvenes de teórico «bajo riesgo», pertenecen a este grupo.

Carcinoma tiroideo indiferenciado. Carcinoma anaplásico

Constituye entre el 1% y el 2% de las neoplasias malignas del tiroides. Es un tumor de gran malignidad que procede de las células foliculares y predomina algo en la mujer (1,3-1,5:1), con una incidencia máxima después de los 60-65 años. Es más frecuente en áreas de bocio endémico (≤ 13%, con menor frecuencia a partir de la profilaxis yódica) y puede existir antecedente de enfermedad nodular de larga evolución. Este carcinoma no presenta cápsula y aparece como un gran mazacote pétreo que invade estructuras vecinas. Sus células son atípicas, con abundantes mitosis y áreas de necrosis. En muchos de estos tumores se hallan zonas de tejido papilar o folicular, lo que sugiere que pueden asentar en tiroides con neoplasias diferenciadas previas. La invasión ganglionar y las metástasis a distancia se producen rápidamente y suelen estar presentes en el momento del diagnóstico.

El cuadro clínico se caracteriza por la aparición de un tumor cervical, con frecuencia doloroso, que crece muy rápidamente y que invade estructuras próximas para producir la sintomatología característica de disfonía, disnea y disfagia. La masa, de consistencia pétrea, se adhiere a planos superficiales y profundos y suele acompañarse de adenopatías. En ocasiones, la destrucción de la glándula es causa de hipotiroidismo. Es uno de los tumores malignos más agresivos en el ser humano, con una supervivencia en la gran mayoría de los casos inferior a 6 meses. El tratamiento (muchas veces con fines paliativos) debe iniciarse rápidamente.

Carcinoma medular

El carcinoma medular procede de las células C o parafoliculares tiroideas y constituye entre el 5% y el 10% de los carcinomas tiroideos. Puede aparecer a cualquier edad, aunque en su forma esporádica (75%-80% de los casos) es más frecuente en la quinta década de la vida, mientras que los familiares aparecen en edades más tempranas. Su frecuencia es algo superior en la mujer (1,3:1) y su pronóstico, peor que el de los carcinomas diferenciados y mejor que el del anaplásico. Este tumor está formado por células redondas, poliédricas o fusiformes, y contiene sustancia amiloide en su estroma que es fácilmente identificable mediante la tinción del rojo Congo. El diagnóstico puede confirmarse mediante estudios inmunohistoquímicos en los que las células tumorales pueden ser positivas para cromogranina, calcitonina y antígeno carcinoembrionario (CEA), y presentan numerosos gránulos citoplasmáticos de aspecto característico.

El carcinoma medular esporádico suele ser unifocal y no se acompaña de hiperplasia de células C. Los familiares suelen ser multifocales y se inician en la infancia, especialmente los que se presentan en el contexto de una MEN de tipo 2B. En estos casos, coexiste hiperplasia de células C, situación premaligna que puede persistir durante años. Debe realizarse el estudio de la mutación del protooncogén *RET* en todos los casos de carcinoma medular. El hallazgo de la mutación de la línea germinal de este gen indica la forma hereditaria y obliga al estudio de los familiares de primer grado para la identificación de los portadores. En estos se deben realizar determinaciones sucesivas de calcitonina para diagnosticar la hiperplasia de células C de forma precoz. En los familiares no portadores de la mutación el seguimiento será menos intenso, ya que la probabilidad de que desarrollen la enfermedad es muy baja. En los pacientes con MEN se practicarán las exploraciones necesarias para diagnosticar los tumores asociados. El carcinoma medular metastatiza precozmente por vía linfática y también por vía hemática.

La clínica de este carcinoma suele consistir en la aparición de uno o más nódulos tiroideos duros, indoloros y de crecimiento lento, que pueden acompañarse de adenopatías cervicales. El hallazgo inicial puede ser una metástasis a distancia. En los casos de MEN de tipo 2, otros componentes del síndrome pueden estar presentes en el mismo paciente y/o en otros miembros de su familia.

Hasta el 13% de los pacientes con carcinoma medular presenta diarrea cuya patogenia no está clara, si bien en ella se han implicado varias sustancias que pueden secretar las células parafoliculares (serotonina, calicreína, prostaglandinas e histaminasa, entre otras). El aumento de calcitonina, que se encuentra prácticamente en todos los pacientes y que es el marcador más sensible y específico de carcinoma medular, no suele causar manifestaciones clínicas.

Tumores tiroideos primarios no epiteliales

Linfoma tiroideo

Constituye entre el 1% y el 5% de las neoplasias tiroideas malignas, es más frecuente en la mujer (relación 3:1) y puede presentarse a cualquier edad, aunque es más típico de personas de edad avanzada. Se asocia con la tiroiditis de Hashimoto, que se considera un riesgo para su presentación.

El linfoma tiroideo presenta unas características clínicas similares a las del carcinoma anaplásico, masa cervical no dolorosa de crecimiento rápido, aunque el crecimiento del linfoma es más lento y, por palpación, tiene una consistencia firme o elástica distinta de la pétrea, característica de los carcinomas anaplásicos. Se observan signos precoces de compresión y de afección ganglionar local. Con frecuencia, los pacientes presentan asociadas otras localizaciones típicas del linfoma maligno y, ocasionalmente, puede aparecer hipotiroidismo por destrucción del parénquima tiroideo normal.

La diferenciación entre la infiltración linfocítica de una tiroiditis autoinmunitaria y un linfoma tiroideo mediante citología tras punción puede ser difícil. En estos casos se puede realizar un estudio de inmunofenotipado celular mediante citometría de flujo en una muestra obtenida por punción. Puede precisarse biopsia con aguja gruesa o quirúrgica.

Diagnóstico del cáncer de tiroides. Diagnóstico diferencial de la enfermedad nodular tiroidea

La forma de presentación clínica más habitual de las neoplasias tiroideas, benignas y malignas, es la aparición de un NT. Esto ocurre hasta en el 75%-90% de los carcinomas, aunque sólo el 5%-15% de los nódulos únicos sin antecedentes de irradiación y el 20%-25% de los que han sido irradiados son malignos. Por otra parte, nódulos tiroideos palpables pueden hallarse hasta en el 5%-20% de la población general, especialmente del sexo femenino y, mediante estudios necrópsicos y ecográficos, se han identificado en el 30%-67% de los individuos, según los grupos de edad. Todos estos hechos confieren especial importancia al problema del NT, que siempre plantea la duda diagnóstica en cuanto a su posible malignidad.

Cualquier enfermedad tiroidea puede manifestarse como un nódulo único o no. El diagnóstico del cáncer de tiroides sólo puede establecerse mediante el estudio anatomopatológico. No obstante, existen datos clínicos sospechosos de malignidad en un paciente con enfermedad nodular tiroidea y que se recogen en el cuadro 230-11. En cuanto a la analítica, sólo el hallazgo de una cifra de calcitonina plasmática elevada es de gran ayuda para el diagnóstico de carcinoma medular, en el que también pueden encontrarse concentraciones elevadas de CEA. En la actualidad, los expertos europeos, al contrario de las escuelas americanas, recomiendan determinar la calcitonina en el estudio inicial de la enfermedad nodular tiroidea. La concentración de TSH ha de medirse en todos los pacientes con nódulos tiroideos, aunque su alteración no orienta sobre benignidad o malignidad.

La ecografía tiroidea es la técnica de imagen más sensible para el estudio de los nódulos tiroideos, si bien no es específica para diagnosticar benignidad o malignidad. Mediante su práctica se pueden diferenciar las lesiones quísticas (con mayor frecuencia, benignas) de las sólidas y de las mixtas, pero cabe destacar que el 1%-7% de los quistes y más del 12% de los nódulos mixtos son malignos, con mayor frecuencia carcinomas papilares. La ecografía es útil también para diagnosticar la existencia de un bocio multinodular, para la práctica de PAAF guiada y para detectar adenopatías cervicales. Se consideran hallazgos sugestivos de malignidad, si bien ninguno de ellos es específico, la hipoecogenicidad, la presencia de microcalcificaciones, la existencia de un halo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

irregular o nódulos sin halo, los márgenes irregulares, la invasión del tejido adyacente y la presencia de adenopatías regionales (fig. 230-8). En el seguimiento de los pacientes con carcinoma diferenciado, la ecografía de alta resolución es la técnica de imagen de primera línea para la detección de recidivas cervicales.

Cuadro 230-11 Principales datos clínicos y ecográficos sospechosos de malignidad en la enfermedad nodular del tiroides

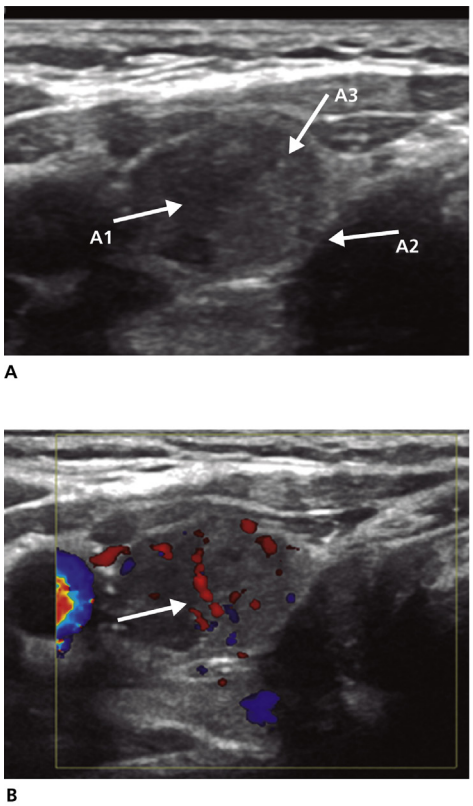
FACTORES DERIVADOS DE LA ANAMNESIS
Historia familiar de carcinoma medular o MEN de tipo 2[a]
Edad inferior a 20 años o superior a 60 años[b]
Antecedentes de irradiación cervical en la infancia o adolescencia (también más frecuentes los nódulos benignos)[b]
Síntomas de compresión (disnea, disfagia o disfonía)[a]
Crecimiento rápido[a]

EXPLORACIÓN FÍSICA
Consistencia pétrea[a]
Presencia de adenopatías cervicales[a]
Invasión de otras estructuras cervicales[a]
Metástasis a distancia[a]
Parálisis de cuerdas vocales[a]

HALLAZGOS ECOGRÁFICOS[c]
Nódulo hipoecoico
Presencia de microcalcificaciones
Márgenes irregulares mal definidos
Ausencia de halo perinodular
Vascularización central o intranodular

[a]Alta sospecha.
[b]Sospecha moderada.
[c]Un criterio por sí mismo no es diagnóstico de malignidad. La combinación de varios signos ecográficos de sospecha alcanza un valor predictivo positivo del 96%. Cuando está presente más de un factor de alta sospecha, la posibilidad de malignidad alcanza casi el 100%.
MEN: neoplasia endocrina múltiple.

Desde la introducción del estudio citológico del material obtenido por PAAF es posible hacer una aproximación diagnóstica mucho más precisa ante un NT. Esta es una técnica segura, sencilla, indolora, de bajo coste y alta fiabilidad que, en manos de un buen citopatólogo, tiene una sensibilidad del 83% al 99%, una especificidad del 70% al 90% y una eficacia diagnóstica superior al 95%. Actualmente, la realización de la PAAF guiada por ecografía permite seleccionar con mayor precisión los nódulos tributarios de ser analizados, que en ocasiones no son los de mayor tamaño o palpables. Además, con esta técnica se puede dirigir la punta de la aguja a zonas específicas del nódulo de mayor sospecha o a las zonas sólidas en caso de nódulos mixtos. La citología por ECO-PAAF es el primer procedimiento diagnóstico que se ha de realizar en la enfermedad nodular tiroidea. Muchas veces el diagnóstico citológico es concluyente (bocio coloide, carcinomas papilar, medular y anaplásico, tipos II y VI de la clasificación de Bethesda). La limitación más importante de esta exploración es su falta de especificidad para diferenciar los tumores foliculares benignos de los malignos (diagnóstico citológico de «proliferación folicular», Bethesda IV), pero, a pesar de ello y de la existencia de un pequeño porcentaje de falsos positivos y negativos, se recomienda practicarla en todos los nódulos tiroideos únicos de más de 1 cm de diámetro, en los dominantes (mayores) o en los que han crecido recientemente de los bocios multinodulares y en los que, independientemente de su tamaño, presentan criterios ecográficos de sospecha. En el resto se debe realizar únicamente seguimiento clínico y ecográfico cada 6-12 meses. Un problema algo diferente lo plantean los nódulos hallados de forma incidental al practicar una exploración cervical como la ecografía o la TC. Del 3% al 6% de los incidentalomas son carcinomas (porcentaje similar al de los nódulos tiroideos en general), pero únicamente 1 de cada 15 carcinomas «ocultos» (< 1 cm) progresará a enfermedad clínicamente relevante. Por todo ello, se recomienda seguir la misma actitud detallada anteriormente, excepto en los pacientes con alto riesgo de malignidad en los que se practicará PAAF guiada por ecografía de todos los nódulos indicándose la intervención quirúrgica si los datos lo aconsejan. Un caso particular son los nódulos detectados de forma incidental mediante PET, de los que hasta el 15%-25% pueden ser malignos y que por este motivo deben ser estudiados por PAAF ecodirigida.
La gammagrafía tiroidea permite la clasificación de los nódulos, según su capacidad para captar el radioisótopo, en «fríos» o no captantes



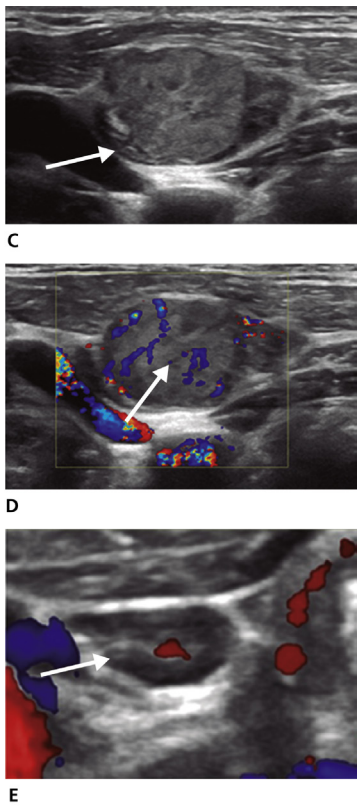


Figura 230-8 Imágenes ecográficas de un nódulo tiroideo maligno y de adenopatías infiltradas por carcinoma papilar. **A.** Características del nódulo sospechosas de malignidad, hipoecogenicidad *(flecha A1)* bordes mal definidos *(flecha A2)* y microcalcificación *(flecha A3)*. **B.** Vascularización interna del nódulo *(flecha)*. **C.** Adenopatía redondeada y aumentada de tamaño, y ecogenicidad *(flecha)*. **D.** Adenopatía con aumento de vascularización *(flecha)*. **E.** Ganglio reactivo benigno de aspecto fusiforme, de menor tamaño, hipoecogénico y con un hilio vascular central *(flecha)*.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

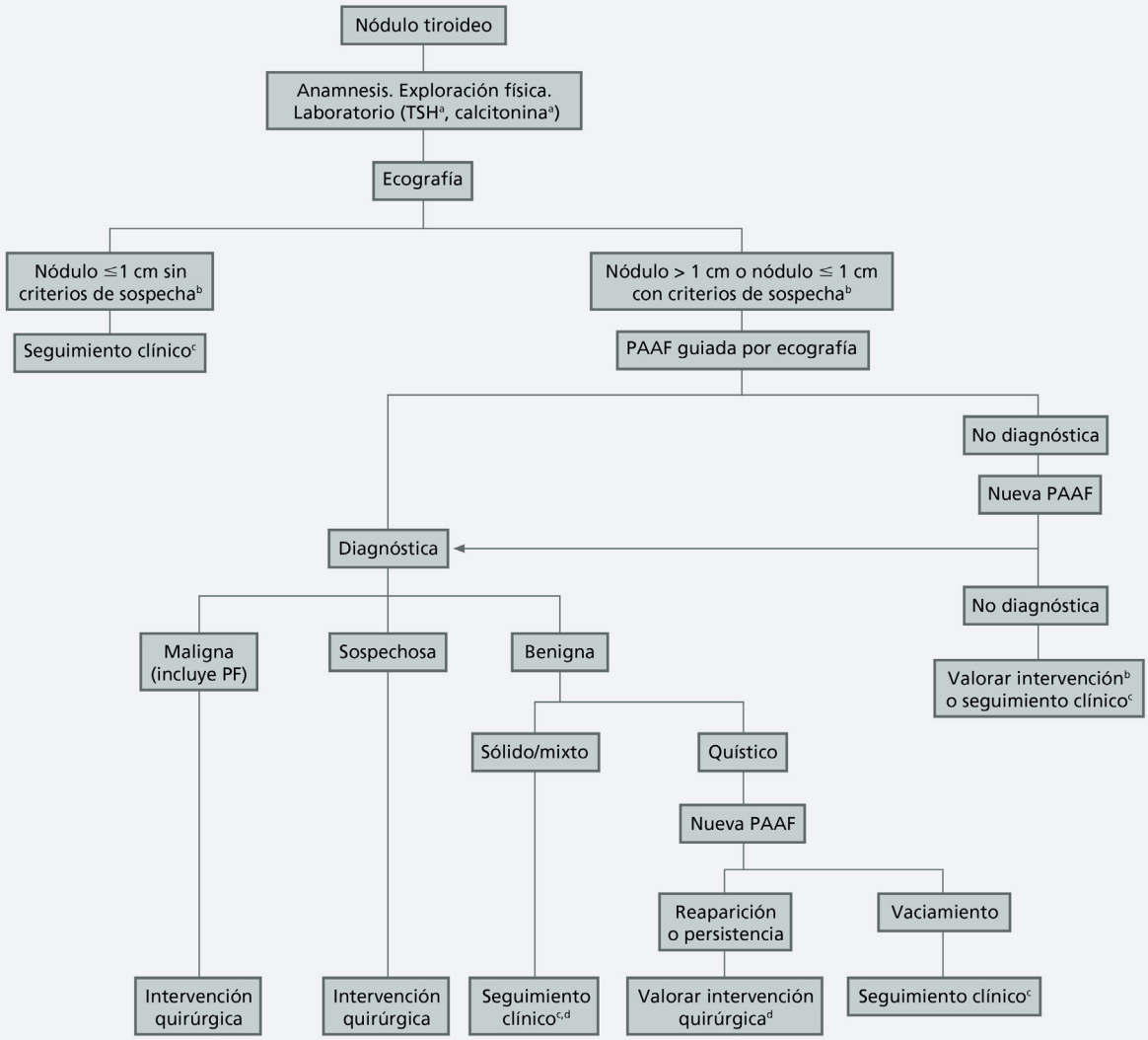
(80%-85%), isocaptantes (10%-15%) o hipercaptantes (5%-12%). Los tumores malignos suelen ser «fríos», aunque existen carcinomas foliculares isocaptantes o hipercaptantes, pero sólo el 10%-20% de los nódulos «fríos» son malignos. Por otra parte, muchas lesiones no neoplásicas pueden manifestarse también como nódulos fríos y hasta el 3,5%-8% de los nódulos captantes de ^{99}Tc pertecnetato son malignos. Por todo ello, en la actualidad no se considera que la gammagrafía sea imprescindible en la valoración de los nódulos tiroideos.

Si en el seguimiento de un NT, con citología previa benigna, aparecen datos sospechosos de malignidad, debe repetirse la ECO-PAAF y el estudio citológico, como exploración previa a la cirugía.

La PAAF o la ECO-PAAF es útil también para el diagnóstico de los nódulos quísticos, en los que se puede utilizar, además, con intención curativa o paliativa. En nuestra experiencia, el tratamiento mediante inyección percutánea de etanol se ha demostrado eficaz, seguro y poco doloroso como terapia de primera elección en nódulos tiroideos quísticos, benignos y sintomáticos que recidivan después de una primera aspiración. Este tipo de tratamiento puede ser también útil en pacientes seleccionados con adenopatías metastásicas y/o enfermedad localmente extendida. Otras técnicas como la radiofrecuencia o el láser están siendo evaluadas actualmente como alternativa a la cirugía en nódulos sólidos, benignos y sintomáticos, aunque las recomendaciones actuales aconsejan reservarlas para casos que no pueden ser sometidos a cirugía y realizarlas siempre en centros con amplia experiencia.

Cuando se indica la cirugía, es muy importante disponer de un equipo quirúrgico con experiencia específica. La cirugía debe practicarse en los pacientes con diagnóstico citológico de malignidad o de «proliferación folicular» (tipo IV de la clasificación de Bethesda), aun con la evidencia de que únicamente el 10%-20% de los casos serán malignos; en los que presentan signos y/o síntomas de compresión o cualquier otro dato de alta sospecha de malignidad, y en los que prefieran este tratamiento por razones estéticas, una vez valorados cuidadosamente los riesgos de la intervención. La técnica quirúrgica de elección en los nódulos únicos es la hemitiroidectomía con istmectomía. Las indicadas en el bocio multinodular y en los diferentes carcinomas se detallan en los apartados correspondientes.

En la figura 230-9 se resume la conducta diagnóstica y terapéutica que ha de seguirse ante un NT tiroideo.



[a]Si TSH inhibida, véase Bocios nodulares tóxicos. Determinar calcitonina basal o estimulada en caso de sospecha de carcinoma medular. La guía europea lo recomienda en toda evaluación inicial del nódulo tiroideo.
[b]Criterios de sospecha de malignidad, véase el cuadro 230-11.
[c]Si aparecen cambios clínicos, revalorar con repunción. Si aparecen criterios de sospecha de malignidad (v. cuadro 230-11), valorar la cirugía previa repunción.
[d]Valorar cirugía en nódulos de > 3,5 cm y/o por razones estéticas.

Figura 230-9 Algoritmo para la evaluación coste-efectiva de la enfermedad nodular tiroidea. PAAF: punción aspirativa con aguja fina; PF: proliferación folicular; TSH: hormona tiroestimulante o tirotropina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Pronóstico

Los pacientes con carcinoma tiroideo diferenciado presentan una mortalidad debida al cáncer inferior al 10% a los 10 años. No obstante, el 5%-30% de los pacientes desarrolla recurrencias locales o regionales y el 10%-15%, metástasis a distancia. Existen varias aproximaciones para intentar diferenciar a los pacientes con «bajo riesgo» de los de «alto riesgo», en los que se debe indicar una terapéutica más agresiva. Todas estas «escalas pronósticas» (EORTC, AGES, MACIS, AMES, DAMES, pTNM) consideran la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico, el tamaño y el tipo histológico del tumor y, dentro de este, algunas peculiaridades y la extensión de la enfermedad como los factores que más influyen en su evolución. En cualquier caso, estos factores no siempre son independientes, pueden ser diferentes según las zonas geográficas y, aunque orientativos, no siempre son útiles ante un caso concreto. Se consideran factores de mal pronóstico la edad inferior a 15-16 años o superior a 45, algunos subtipos histológicos del carcinoma papilar (columnar, esclerosante difuso y de células altas) y del folicular (pobremente diferenciado, ampliamente invasivo y, para algunos autores, el carcinoma de células de Hürthle) y la existencia de extensión de la enfermedad fuera de la cápsula tiroidea.

De las diferentes escalas pronósticas, los expertos que elaboraron el último consenso europeo recomiendan utilizar la sexta y última edición de la clasificación TNM y, de acuerdo con ella, establecen tres categorías de pacientes: de «muy bajo riesgo», T1N0M0, sin extensión fuera de la cápsula tiroidea; de «bajo riesgo», T1N0M0 o T2N0M0 o multifocal T1N0M0; y de «alto riesgo», cualquier T_3 y T_4 o cualquier T, N1 o M1. En la tabla 230-4 se recoge la clasificación pTNM del carcinoma diferenciado de tiroides.

Tabla 230-4 Estadios pronósticos del carcinoma de tiroides

CARCINOMAS DIFERENCIADOS			
PACIENTES ENTRE 15 Y 45 AÑOS			
Estadio I	Cualquier T	Cualquier N	M0
Estadio II	Cualquier T	Cualquier N	M1
PACIENTES DE MENOS DE 15 AÑOS O MÁS DE 45 AÑOS			
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1 o T2 o T3	N1a	M0
Estadio IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1 o T2 o T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
Estadio IVB	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1
CARCINOMAS ANAPLÁSICOS (A CUALQUIER EDAD)			
Estadio IV: cualquier T, N, M			
CARCINOMAS MEDULARES (A CUALQUIER EDAD)			
Estadio I: T1			
Estadio II: T2-T4			
Estadio III: cualquier T, N1			
Estadio IV: cualquier T y N y M1			

M0: ausencia de metástasis a distancia; M1: metástasis a distancia; N0: ausencia de adenopatías; N1a: adenopatías metastásicas en el compartimiento cervical VI; N1b: adenopatías metastásicas en cualquier otra localización; T1: tumor primario 4 cm, limitado al tiroides o cualquier tamaño con mínima extensión extratiroidea; T4a: extensión-invasión extratiroidea (tejido subcutáneo, tráquea, laringe, esófago o recurrente); T4b: extensión-invasión de la fascia prevertebral, carótida o vasos mediastínicos.
Modificado de Pacini F, Schlumberger M, Dralla H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W. The European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol 2006; 154: 787-803.

El carcinoma papilar es el de mejor pronóstico. Los pacientes que fallecen por su causa (< 10%) lo hacen en los 10 primeros años de evolución. En cualquier caso, hay que recordar que, en ocasiones, el carcinoma anaplásico puede originarse en una neoplasia papilar.

El pronóstico del carcinoma folicular es peor que el del papilar. La supervivencia global a 10 años es del 65%-75%, aunque en las lesiones mínimamente invasivas llega al 86% y no supera el 44% en los tumores más invasivos. El peor pronóstico de este tumor podría estar en relación con la mayor edad de los pacientes y con la extensión, mayor en el momento del diagnóstico.

El carcinoma anaplásico tiene muy mal pronóstico, con una supervivencia inferior a 12 meses.

El pronóstico del carcinoma medular es peor que el del papilar y folicular, pero mucho mejor que el del anaplásico y depende de la precocidad del diagnóstico. La supervivencia es del 80% a los 5 años y del 60% a los 10. En los casos familiares, con la identificación temprana de los portadores de las mutaciones del protooncogén *RET* y la actuación terapéutica en fase de hiperplasia de células C, el pronóstico de estos pacientes ha mejorado enormemente. El carcinoma medular de peor pronóstico es el que forma parte de la MEN de tipo 2B.

El pronóstico del linfoma tiroideo depende de su variedad histológica y de la existencia o no de extensión extratiroidea, si bien, en general, presenta una buena respuesta al tratamiento con radioterapia y quimioterapia.

Tratamiento

Intervención quirúrgica

El tratamiento quirúrgico tiene como finalidad fundamental la exéresis de la totalidad del tejido neoplásico o, si esto no es posible, la extirpación de la máxima cantidad de tumor. En los carcinomas diferenciados, el tratamiento de elección es la tiroidectomía total que, en el carcinoma papilar, debe acompañarse de la disección profiláctica de los ganglios linfáticos del compartimiento central del cuello y, en general, del vaciamiento de las cadenas ganglionares afectadas. Las actitudes más conservadoras, como la hemitiroidectomía, pueden empeorar el pronóstico y dificultan el seguimiento posterior de los pacientes, por lo que únicamente son válidas en los carcinomas papilares unifocales y de tamaño inferior a 1 cm (situación que es muy difícil de documentar sin la práctica de la tiroidectomía total), sin evidencia de metástasis y sin historia previa de exposición a radiación. Cuando se produce el hallazgo casual de un carcinoma diferenciado en un tiroides extirpado por otro motivo, se recomienda la reintervención quirúrgica para completar la tiroidectomía (en los 7 días siguientes a la primera intervención), excepto en la situación descrita previamente.

La práctica de la biopsia peroperatoria para decidir la extensión de la cirugía puede ser útil en el carcinoma papilar, pero no suele ofrecer más información que la citología en los carcinomas foliculares en los que la malignidad se establece por criterios de invasión capsular y/o vascular.

En el carcinoma medular, incluso en la hiperplasia de células C, se debe practicar siempre la tiroidectomía total. Debido a la alta incidencia (50%) de afección de los ganglios linfáticos del compartimiento central del cuello, se recomienda su disección profiláctica. Siempre se deben revisar los ganglios del compartimiento lateral y, si están afectados, practicar la linfadenectomía. En el caso del carcinoma medular hereditario, en las guías más recientes se recomienda la tiroidectomía profiláctica en los familiares portadores de la mutación del protooncogén *RET*, en el primer año de vida en caso de la mutación de mayor riesgo (M918T) y sobre los 5 años en las mutaciones consideradas de riesgo alto (C634, A883F) o moderado (el resto). En los pacientes afectados de MEN siempre debe descartarse la existencia de feocromocitoma antes de realizar cualquier acto quirúrgico.

En el carcinoma anaplásico la cirugía suele ser poco útil, pues casi nunca es posible realizar una resección amplia del tumor. Muchas veces resulta necesario practicar intervenciones paliativas.

Las complicaciones de la tiroidectomía son poco frecuentes en manos de un cirujano experto y consisten en hemorragias locales, lesiones de los nervios recurrentes e hipoparatiroidismos transitorios y definitivos. La tiroidectomía no es útil en el tratamiento del linfoma tiroideo.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Radioyodo

La capacidad de los carcinomas papilar y folicular, en especial de este último, para captar ^{131}I se utiliza en su tratamiento. El tratamiento con ^{131}I destruye los focos macro- y microscópicos del tumor, mejora la tasa de recurrencias y probablemente la mortalidad y facilita el seguimiento, especialmente mediante las determinaciones seriadas de tiroglobulina sérica. Para que la terapéutica con ^{131}I sea eficaz, las células foliculares deben estar estimuladas por la TSH (TSH > a 30 μUI/mL), situación que se alcanza alrededor de 3-4 semanas después de practicar la tiroidectomía y estando el paciente sin tratamiento sustitutivo o al cuarto día tras la administración de TSH recombinante humana (TSHrh). El tratamiento con radioyodo debe realizarse dentro de los 12 meses tras la intervención quirúrgica, en función del grado de riesgo, y las dosis de radioyodo recomendadas oscilan entre los 30 mCi (que pueden administrarse de forma ambulatoria) y los 150 mCi (que precisan aislamiento).

La indicación del tratamiento con radioyodo no está exenta de discusión. Las últimas guías europea y americana coinciden en que no está indicado en los carcinomas papilares unifocales de tamaño inferior a 1 cm. En los tumores de alto riesgo (T3 y T4, extensión extratiroidea o M1) se indica la ablación con radioyodo. En el resto de los casos, la indicación debe individualizarse.

El radioyodo está contraindicado en el embarazo y se recomienda evitar la gestación hasta 1 año después del tratamiento. Este puede producir sialoadenitis, gastritis y algunas tiroiditis leves y si se administran dosis altas repetidas, en pacientes con metástasis pulmonares, fibrosis pulmonar. El 0,3% de los enfermos tras una dosis acumulada de 0,5-1 Ci desarrollan leucemias. El radioyodo no es útil en los carcinomas anaplásico o medular, ni en el linfoma.

Hormona tiroidea

En los pacientes intervenidos por carcinoma anaplásico o medular se administra levotiroxina sódica con fines sustitutivos. En las neoplasias diferenciadas, este tratamiento se efectúa además con el objetivo de inhibir la secreción hipofisaria de TSH (para evitar el crecimiento del posible tejido tumoral residual), por lo que las dosis son superiores (200-250 μg/día) y se ajustan para conseguir unas concentraciones de TSH determinadas. El tratamiento inhibidor es imprescindible en pacientes con evidencia de enfermedad persistente, en los que la TSH debe ser inferior a 0,1 μUI/mL. En pacientes de «alto riesgo» con aparente remisión se recomienda tratamiento inhibidor, al menos, durante 5 años. En pacientes de «bajo riesgo», el riesgo de recurrencia es inferior al 1% y se puede disminuir la dosis de levotiroxina a la necesaria para alcanzar concentraciones de TSH de entre 0,5 y 2 μUI/mL (en el límite bajo de la normalidad), con el objetivo de minimizar los efectos secundarios de la situación de hipertiroidismo subclínico.

Otros tratamientos

Los carcinomas tiroideos epiteliales no responden al tratamiento con radioterapia externa, por lo que esta sólo se utiliza con fines paliativos y en las metástasis a distancia. Sí resulta muy útil este tipo de terapéutica, asociada a la quimioterapia, en el tratamiento de los linfomas tiroideos. Los citostáticos, excepto en el linfoma, son también de escasa utilidad. Los inhibidores de las tirosín-cinasas y algunos agentes antiangiogénicos (sorafenib, sunitinib, pazopanib, vandetanib, motesanib, axatinib) se están utilizando en el tratamiento de carcinomas tiroideos avanzados, dentro de ensayos clínicos controlados, con respuestas parciales, por el momento. En el carcinoma medular se dispone actualmente de la indicación para la administración de vandetanib en casos de enfermedad en progresión no tributaria de cirugía.

Seguimiento y control evolutivo de los pacientes tratados por carcinoma tiroideo

El seguimiento de estos pacientes debe individualizarse en cada caso y ser realizado siempre por un endocrinólogo experto que coordinará las actuaciones del cirujano, del médico de medicina nuclear y de los otros especialistas necesarios.

La determinación de tiroglobulina es el marcador más sensible para detectar la persistencia o recurrencia del carcinoma tiroideo diferenciado, siempre que se realice con un ensayo correcto y en ausencia de anticuerpos antitiroglobulina circulantes, presentes en el 25% de estos pacientes. Se recomienda realizar la determinación de tiroglobulina mediante ensayos inmunométricos (sensibilidad < 1,0 ng/mL) estandarizados mediante el referente europeo CRM 457. En cualquier caso, la síntesis de la tiroglobulina depende de la TSH y, si esta se encuentra inhibida (por el tratamiento con levotiroxina), puede ser indetectable hasta en el 20% de los pacientes con metástasis ganglionares y en el 5% de los que presentan pequeñas metástasis a distancia, porcentajes que disminuyen al 5% y 1%, respectivamente, si se realiza la determinación con la TSH estimulada. Hasta hace unos años, esta situación (TSH > a 30 μUI/mL) sólo se podía conseguir retirando la levotiroxina durante 4-6 semanas, actuación que no estaba exenta de inconvenientes. En la actualidad se dispone de TSHrh que, administrada por vía intramuscular a los pacientes tiroidectomizados bajo tratamiento inhibidor, produce elevación de la TSH y de la tiroglobulina. El empleo de la TSHrh (dos administraciones i.m. de 0,9 mg, en días consecutivos) permite evaluar la situación de los pacientes tratados por carcinoma tiroideo diferenciado con muy buena tolerancia.

En cuanto al diagnóstico por la imagen, la ecografía cervical es el procedimiento que se preconiza para el seguimiento de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides ya que es capaz de detectar adenopatías de menos de 3 mm de diámetro y facilita la PAAF para citología y eventual determinación de tiroglobulina en la muestra.

A continuación se exponen las actuaciones principales que, de forma general, seguimos en nuestro grupo y que son similares a las que se recogen en el documento citado.

En los pacientes de «muy bajo riesgo», con tumores inferiores a 1 cm sin extensión, no se indica la ablación con ^{131}I, se administra levotiroxina sustitutiva manteniendo la TSH en el límite bajo de la normalidad y se realizan controles anuales de tiroglobulina y ecográficos. En estos pacientes, las recidivas son inferiores al 1% en 10 años.

Cuando se indica la ablación con ^{131}I, se practica una captación corporal de yodo (CCI) tras la administración de la dosis del radioyodo. Inmediatamente, se inicia el tratamiento con levotiroxina a una dosis de 100-200 μg/día que se ajusta, en controles clínicos y analíticos periódicos, hasta conseguir la inhibición de la TSH deseada.

En las últimas guías británicas se indica que los pacientes que reciben tratamiento con ^{131}I deben seguir la denominada *estratificación dinámica del riesgo,* que significa que se reclasificarán de forma continuada en función no sólo de los datos clínicos y anatomopatológicos iniciales, sino de los resultados de la CCI tras la administración de la dosis ablativa de radioyodo, la tiroglobulina bajo frenación y/o estimulada y los hallazgos ecográficos.

Cuando la CCI realizada tras la dosis ablativa es negativa y la tiroglobulina es indetectable, puede hacerse el seguimiento con controles clínicos, ecográficos y determinación de tiroglobulina con TSH frenada y/o estimulada según el caso. Si la primera CCI después de la cirugía y la ablación es negativa o demuestra pequeños restos cervicales, a los 3 meses, se determinarán las cifras de T_4 libre, TSH, tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina. A los 6-12 meses del tratamiento inicial (cirugía y ^{131}I), se realizarán una ecografía cervical y la determinación de Tg bajo estímulo con TSHrh, estando el paciente en tratamiento con levotiroxina o 4-6 semanas después de su retirada, si no se dispone de TSHrh. Si la tiroglobulina es indetectable, se hará seguimiento cada 6-12 meses con controles clínicos, ecográficos y determinación de tiroglobulina con TSH frenada y/o estimulada.

Si la tiroglobulina es detectable y la ecografía no muestra tejido tiroideo ni adenopatías, se recomienda realizar una TC cervicotorácica con el fin de diagnosticar posibles metástasis en la región cervical o pulmonares y proceder a su tratamiento (cirugía o ^{131}I). Si se opta por el tratamiento con ^{131}I y el CCI postratamiento es negativo, se practicarán otras técnicas de diagnóstico por imagen (RM, gammagrafía ósea, captación con talio-201, ^{99m}Tc-tetrofosmina, ^{99m}Tc-sestamibi, ^{111}In-pentetreótido). La PET puede localizar tejido tumoral no detectado en otras exploraciones.

En cualquier momento del seguimiento, cuando la tiroglobulina sea indetectable y la ecografía normal, se establecerán controles posteriores clínicos y ecográficos cada 6-12 meses.

En los pacientes de «bajo riesgo», en cuanto se demuestra que no hay evidencia de enfermedad, se puede disminuir la dosis de levotiroxina a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la necesaria para alcanzar concentraciones de TSH en el límite bajo de la normalidad (0,5-2 μUI/mL), mientras que en los de «alto riesgo», con aparente remisión tras tratamiento, se recomienda mantener las dosis inhibidoras de la TSH, al menos, durante 5 años.

El seguimiento de los pacientes tratados por carcinoma tiroideo diferenciado se debe prolongar de forma indefinida, ya que las recidivas pueden aparecer en cualquier momento.

En el carcinoma anaplásico, después de intentar la exéresis del tumor que no suele ser posible, se utiliza la radioterapia externa con doxorubicina u otros citostáticos como el paclitaxol con fines paliativos.

En el carcinoma medular debe intentarse siempre la tiroidectomía total con exéresis ganglionar. Como tratamientos coadyuvantes, en los casos en que la cirugía ha sido insuficiente, pueden utilizarse la radioterapia externa y la quimioterapia, que siempre ofrecerán resultados escasos. La determinación de calcitonina plasmática, que se efectuará cada 6-12 meses, es el mejor marcador tumoral para el control evolutivo del carcinoma medular, aunque tiene sus limitaciones, ya que puede seguir elevada después de la cirugía hasta en el 50% de los pacientes. Este hecho puede deberse a la persistencia de tejido tumoral residual, pero en muchos casos no se halla evidencia de la existencia de neoplasia. En cualquier caso, las concentraciones elevadas de calcitonina en pacientes que previamente presentaban cifras normales o indetectables son indicativas de metástasis. Cuando no existe evidencia clínica de enfermedad y la calcitonina es elevada, deben realizarse estudios de localización del tumor, como la TC de cuello y mediastino, la gammagrafía con metayodobencilguanidina y otros. Las determinaciones de CEA también son de utilidad en el seguimiento de estos pacientes, ya que, aunque no es un marcador específico, aumenta en presencia de tumor. Ante el diagnóstico de recidiva local o de metástasis a distancia, el tratamiento es siempre la reintervención quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. Cell 2014;159:676-90.

Cooper DS, Doherty GD, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009;19:1167-214.

Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European Thyroid Cancer Taskforce European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol 2006;154:787-803.

Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. British Thyroid Association Guidelines for the management of thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf) 2014;81(Suppl 1):1-122.

Wells Jr SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for Management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 2015;6:567-610.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES

Capítulo 231

F. Hawkins Carranza | G. Martínez Díaz-Guerra

EXPLORACIÓN DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES

Para el diagnóstico de las enfermedades de las paratiroides es útil determinar las concentraciones séricas de calcio (Ca), fósforo (P) y PTH, entre otros parámetros. La determinación de Ca total por autoanalizador es el método más habitual para el diagnóstico inicial. La calcemia debe determinarse tras ayuno de 12 h y sin aplicación prolongada del torniquete; en un adulto normal, la calcemia total es de 8,5-10,5 mg/dL. Esta concentración cambia de forma paralela con la albúmina y debe ser corregida utilizando la siguiente fórmula: *Ca corregido* = Ca total en mg/dL + 0,8 × (4,0 – albúmina sérica en g/dL). El 45% del Ca circula en forma libre o ionizada (metabólicamente activa) y esta concentración es independiente de las fluctuaciones de las proteínas séricas. El diagnóstico de hipercalcemia puede realizarse, en general, con calcemias totales. Otro índice útil es la reabsorción tubular de fosfatos (RTP), que se calcula a partir de la fórmula: RTP = 1 – (Po × Cs)/Co × Ps, siendo Po y Ps = P en orina y sangre y Cs y Co = creatinina en sangre y orina. La RTP es superior al 79% en las personas normales. En el hiperparatiroidismo disminuye, mientras que en el hipoparatiroidismo es normal o elevada.

El metabolismo óseo puede estudiarse mediante la determinación sérica de enzimas y proteínas liberadas durante la formación (fosfatasa alcalina total [FA] y ósea, osteocalcina, propéptidos del procolágeno de tipo I) o degradación (piridinolinas, telopéptidos derivados del colágeno de tipo I) del hueso. En el hiperparatiroidismo primario, su aumento refleja la gravedad de la afección sobre el hueso. El 60% de la FA circulante es de origen óseo, aumenta en el hiperparatiroidismo y neoplasias no hematológicas asociadas a hipercalcemia. La calciuria de 24 h, con dieta normal, no debe sobrepasar los 250 mg/día en mujeres y los 300 mg/día en varones normales. Aproximadamente el 40% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario tienen hipercalciuria. El AMPc nefrogénico refleja la actividad paratiroidea, siempre que el aclaramiento de creatinina sea superior a 40 mL/min y la dieta sea pobre en Ca. Es normal de 0,34-4,00 nmol/dL y aumenta en el hiperparatiroidismo primario y en algunas neoplasias.

La determinación de PTH por métodos inmunorradiométricos (IRMA) de segunda y tercera generación da resultados similares. Los IRMA de segunda generación detectan, además de la PTH intacta (1-84), otros fragmentos acortados en su extremo amino (7-84), mientras que los de tercera generación son más específicos de la PTH 1-84, aunque reconocen pequeñas cantidades de fragmentos no-troncados con modificaciones postraslacionales (presentes en el 10% de los individuos normales).

En un paciente con hipercalcemia y valores bajos o no detectables de PTH, la determinación sérica de PTHrp *(PTH related protein)* puede ser de utilidad. La PTHrp es un polipéptido de 141 aminoácidos que estimula la reabsorción tubular proximal de Ca y la producción de AMPc nefrogénico, la fosfaturia y la hipofosfatemia. Se produce en el 90% de los pacientes con hipercalcemia maligna y es útil como marcador tumoral para el diagnóstico y monitorización del tratamiento.

Las concentraciones séricas de $25(OH)D_3$ definen el estatus de vitamina D corporal. La deficiencia de vitamina D se define como niveles séricos de $25(OH)D_3$ < 10 ng/mL. Concentraciones entre 10 y 20 ng/mL se consideran como insuficiencia de vitamina D y son aconsejables niveles > 20 ng/mL. Las concentraciones séricas normales de $1,25(OH)_2D_3$, oscilan entre 20 y 67 pg/mL y su determinación tiene interés en enfermedades que cursen con hipercalcemia secundaria a su producción (sarcoidosis, linfomas) o en la intoxicación por vitamina D. En la tabla 231-1 se detallan las concentraciones de los metabolitos de la vitamina D en diferentes enfermedades. La prueba de estimulación con PTH 1-34 (0,625 μg/kg peso a un máximo de 25 μg i.v. o 40 μg s.c.) es útil para diferenciar el seudohipoparatiroidismo 1a y 1b.

La densitometría ósea (DXA) es la técnica no invasiva más utilizada para el estudio de la pérdida ósea. En el hiperparatiroidismo, la DXA revela reducción cortical en el tercio distal radial. Para valorar

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 231-1 Concentraciones de los metabolitos de la vitamina D en diferentes enfermedades que cursan con hipercalcemia o hipocalcemia

ENFERMEDAD	CONCENTRACIÓN SÉRICA DE $25(OH)D_3$	CONCENTRACIÓN SÉRICA DE $1,25(OH)_2D_3$
Hiperparatiroidismo primario	N	N, A
Tumor sólido maligno	N	D, N
Linfoma	N	D, N, A
Granulomatosis	N	A
Sarcoidosis	N	A durante la hipercalcemia
Intoxicación		
Vitamina $D/25(OH)D_3$	A	N, D
$1,25(OH)_2D_3$	N	A
Dihidrotaquisterol	N	N
Deficiencia de vitamina D	D	N seguida de D
Hipoparatiroidismo	N	D, N
Seudohipoparatiroidismo	N	D, N
Raquitismo vitamina D dependiente		
Tipo I	N, A	D
Tipo II	N, A	A
Insuficiencia renal	N	D

A: aumentada; D: disminuida; N: normal.

la microarquitectura ósea, se utilizan la TBS (*trabecular bone score,* o análisis textural por *software* de la imagen DXA de columna) y la micro-TC periférica para diferenciar entre hueso cortical y trabecular. La resolución con esta última es superior a la TC convencional, con una buena predicción de fracturas. La morfometría vertebral puede ser de ayuda para evaluar las fracturas. La histomorfometría cuantitativa de la biopsia ósea de cresta ilíaca permite el estudio celular y estructural del hueso. Combinada con la administración de tetraciclinas, es útil para estudiar las bandas de fluorescencia emitidas. Está indicada para el diagnóstico de osteomalacia subclínica y cuando no se ha podido establecer el diagnóstico con otros métodos.

Los test genéticos muestran las mutaciones que pueden presentar los pacientes con enfermedad paratiroidea.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

CONCEPTO

Es una enfermedad producida por la secreción inapropiada o elevada de PTH por las paratiroides. La secreción sostenida y elevada de PTH produce hipercalcemia, aumento de la reabsorción tubular de Ca, fosfaturia e incremento de la síntesis de $1,25(OH)_2D_3$ y estimula la reabsorción ósea. La hipercalcemia resultante es incapaz de suprimir la secreción aumentada de PTH.

EPIDEMIOLOGÍA

El hiperparatiroidismo primario es la causa más frecuente de hipercalcemia y su incidencia actual es de $4 \times 100\,000$. La mayoría de los casos se presentan en mayores de 45 años y son esporádicos y menos del 10% forman parte de un síndrome genético. La forma esporádica se presenta con una frecuencia de 3:1 en las mujeres respecto a los varones.

ETIOPATOGENIA

En el hiperparatiroidismo primario se produce una alteración de la sensibilidad de un clon anormal de células paratiroideas a las concentraciones séricas de Ca y una secreción excesiva de PTH. Más del 10% de los pacientes tienen alguna mutación génica. El oncogén *ciclina D1* está implicado en el 20%-40% de los adenomas paratiroideos. Se han descrito inversiones pericéntricas en el cromosoma 11 que condicionan la recolocación del gen de la PTH en la proximidad de este oncogén, activación transcripcional y sobreexpresión de *ciclina D1.* Esta sobreexpresión conduce al crecimiento de un clon celular con esta anomalía genética. Hay mutaciones que afectan al *locus* 11q13 (gen *MEN-1*) en un 25% de los casos de hiperparatiroidismo primario esporádico y en dos tercios de los pacientes con *MEN-1* que comportan la pérdida de la proteína supresora tumoral MENINA. Para que aparezca el tumor es necesaria una inactivación completa bialélica. Hay mutaciones del *RET* protooncogén que se expresan con ganancia de función en el *MEN-2A* y *2B.* En el hiperparatiroidismo familiar con tumor mandibular se ha encontrado una mutación inactivadora HRPT2 que predispone al cáncer paratiroideo.

El estudio genético es también útil para: 1) confirmar el diagnóstico clínico y el rastreo de tumores asociados a esta alteración; 2) estudiar familiares asintomáticos y detectar tumores en ellos, excluyendo los que no tienen mutaciones; 3) realizar tiroidectomías profilácticas en *MEN* de tipos 2 y 3, y evitar cirugías en pacientes con hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF), y 4) realizar la paratiroidectomía temprana en pacientes con síndromes de hiperparatiroidismo mandibulares con elevado riesgo de carcinoma paratiroideo.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El hallazgo más frecuente es la presencia de uno (75%-80%) o más (2%-4%) adenomas benignos que pueden tener localización ectópica. En el 15%-20% se descubre hiperplasia difusa de las 4 glándulas. En los pacientes con hiperplasia paratiroidea debe sospecharse la asociación con síndromes de herencia familiar. Los adenomas únicos suelen localizarse en una paratiroides inferior. Estos tumores, de color marrón oscuro, suelen estar encapsulados, pesan 0,2-2 g (pueden llegar a 10-20 g) y están formados por un grupo homogéneo de células principales. La diferenciación entre hiperplasia y adenoma plantea dificultades y requiere la extirpación y estudio de al menos dos glándulas. Si ambas presentan aumento de peso, el diagnóstico más probable es de hiperplasia; si sólo una está afectada, suele tratarse de un adenoma. En menos del 0,5% de los casos, el tumor es un carcinoma paratiroideo que suele tener un crecimiento lento y metastatizar por vía linfática.

CUADRO CLÍNICO

Antaño los pacientes presentaban osteítis fibrosa quística y litiasis renal. Actualmente más del 80% de los casos son asintomáticos. Se estima que más del 30% de los casos asintomáticos pueden evolucionar a formas manifiestas con el tiempo. El hiperparatiroidismo primario es la primera causa de hipercalcemia en la población general y la segunda, después de la tumoral, en los pacientes hospitalizados. Las manifestaciones inespecíficas secundarias a la hipercalcemia que pueden presentar los pacientes se recogen en el cuadro 231-1.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 231-1 Repercusiones sistémicas de la hipercalcemia

NEUROMUSCULARES Y PSIQUIÁTRICAS
Astenia
Depresión
Confusión, letargia, somnolencia, pesadillas
Irritabilidad, trastornos emocionales
Hipotonía, reflejos osteotendinosos disminuidos
Estupor, coma

RENALES
Poliuria, polidipsia, nicturia
Nefrocalcinosis
Nefrolitiasis
Insuficiencia renal

GASTROINTESTINALES
Anorexia, náuseas, vómitos
Estreñimiento
Úlcera péptica
Pancreatitis

CARDIOVASCULARES
Hipertensión arterial
Bradicardia. Bloqueos auriculoventriculares
Acortamiento del intervalo QT
Depósito de Ca en las arterias coronarias, miocardio y válvulas
Mayor sensibilidad a los digitálicos

La litiasis renal (cálculos de oxalato, de fosfato cálcico o mixtos), que ocurre en el 15%-20% de los pacientes, sigue siendo la complicación más frecuente. Del 2% al 5% de los enfermos con litiasis renal padecen hiperparatiroidismo y esta cifra llega al 5%-10% si la litiasis es recidivante. La repercusión renal inicial de la enfermedad suele ser la incapacidad tubular para concentrar la orina y posterior hipostenuria. En las formas más graves puede haber nefrocalcinosis con mineralización parenquimatosa radiológica. Puede existir acidosis hiperclorémica, aminoaciduria, glucosuria y fosfaturia. La hipercalciuria, presente hasta en el 40% de los casos, no se asocia necesariamente a litiasis renal. Ello confirma que la excreción urinaria de calcio es sólo uno de los factores de riesgo implicados en la litogénesis. El aumento en las concentraciones de $1,25(OH)_2D_3$ podría favorecer el desarrollo de hipercalciuria.

El 70%-80% de los pacientes presenta astenia y fatigabilidad que se manifiestan sobre todo en la musculatura proximal de las extremidades inferiores. En los pacientes con mayor tiempo de evolución y gravedad, en la exploración se descubre hipotonía proximal simétrica, atrofia muscular, hiperreflexia y fasciculaciones. La biopsia demuestra atrofia de fibras musculares de tipo II y fenómenos de denervación y el electromiograma puede mostrar potenciales polifásicos de alta amplitud/larga duración o potenciales de unidad motora de baja amplitud. Las velocidades de conducción motora y sensitiva son normales. Pueden existir ansiedad, depresión y alteraciones cognitivas y, más adelante, confusión, irritabilidad emocional, fallos en la memoria y, en ocasiones, psicosis, así como letargia, somnolencia, estupor y coma, especialmente en los pacientes de edad avanzada.

Las manifestaciones gastrointestinales más frecuentes son anorexia, náuseas y vómitos, y los pacientes de larga evolución pueden presentar estreñimiento y atonía gástrica. No se ha establecido una clara asociación con la úlcera péptica y la pancreatitis.

La prevalencia de hipertensión arterial parece estar aumentada, pero su relación causal con la enfermedad no se ha establecido y la paratiroidectomía no la resuelve. Se han descrito hipertrofia ventricular izquierda y disfunción diastólica que mejora tras la paratiroidectomía y también rigidez y engrosamiento de la íntima-media carotídea. Se ha sugerido que el hiperparatiroidismo podría favorecer el desarrollo de esta alteración, que se correlaciona con los niveles de PTH. La hipercalcemia grave puede provocar arritmias y el ECG mostrar acortamiento de QT, prolongación del ST, ensanchamiento de las ondas T y bloqueos esporádicos de primer grado. Existe discrepancia en relación con el aumento de mortalidad —fundamentalmente cardiovascular— que pudieran presentar los pacientes con hiperparatiroidismo primario.

El 7,5%-18% de los pacientes presenta condrocalcinosis o seudogota, con mayor frecuencia en la rodilla. A menudo existe hiperuricemia y pueden coexistir condrocalcinosis y gota. Son relativamente frecuentes las lesiones articulares y periarticulares del tipo osteoartritis degenerativa y avulsiones de los tendones. Se han descrito fracturas subcondrales cerca de las articulaciones, sinovitis atraumáticas, periartritis calcificante y calcificaciones ectópicas. La queratopatía en banda se caracteriza por la precipitación de cristales de Ca y fosfato en la córnea. Su precipitación en la piel puede producir, raramente, necrosis dérmica.

Tras la intervención quirúrgica, se produce recuperación parcial de la masa ósea (≤ 10%-12% en cadera y columna) en el primer año y los episodios de litiasis renal y las manifestaciones psiquiátricas suelen remitir.

Una situación de especial gravedad es la *crisis paratiroidea* con hipercalcemia superior a 16 mg/dL, que cursa con anorexia, náuseas, poliuria, fiebre, deshidratación acusada, insuficiencia renal y obnubilación progresiva hasta llegar al coma profundo. Suele observarse en pacientes con PTH muy elevadas, edad avanzada, inmovilizados y con deterioro de la función renal. Puede aparecer en el contexto de una enfermedad intercurrente, tras infarto de un adenoma o en el carcinoma paratiroideo.

Los pacientes afectados por el denominado *hiperparatiroidismo primario normocalcémico* (HPN) presentan concentraciones de PTH aumentadas y Ca total e ionizado normales (demostrados en varias ocasiones) sin causa evidente de hiperparatiroidismo secundario. Suelen presentar osteoporosis, fracturas por fragilidad y/o nefrolitiasis y Ca sérico corregido normal. En estos pacientes debe realizarse el diagnóstico diferencial con la deficiencia de vitamina D, insuficiencia renal crónica, hipercalciuria, fármacos como tiazidas o litio, o malabsorción oculta. Se ha propuesto que el mecanismo responsable de esta situación podría ser cierta resistencia periférica a la acción de la PTH. La cronología bifásica de la evolución del hiperparatiroidismo primario implicaría una primera fase en la que los niveles de PTH estarían elevados con normocalcemia y una segunda con hipercalcemia evidente. Su prevalencia es del 1% en la población > 45 años y se estima que el 30%-40% de ellos desarrollan hipercalcemia a los 3 años.

En el hiperparatiroidismo primario que acontece durante el embarazo, la hipercalcemia grave puede tener efectos negativos sobre la madre y el feto. Este puede sufrir la supresión de sus paratiroides y desarrollar hipocalcemia posparto. La cirugía se recomienda durante el segundo trimestre en las pacientes con síntomas de hipercalcemia grave.

Los síndromes con predisposición familiar para el desarrollo de hiperparatiroidismo primario incluyen las MEN de tipos 1 y 2, el hiperparatiroidismo primario asociado a tumor mandibular y las formas de hiperparatiroidismo familiar aislado. Las *MEN* se estudian en el capítulo correspondiente (v. cap. 236, Tumores endocrinos múltiples de base heredofamiliar). En el hiperparatiroidismo asociado a tumor mandibular, la herencia es autosómica dominante y está aumentado el riesgo de cáncer paratiroideo (10%-15% de los casos). Se asocian lesiones renales (quistes, hamartomas) y fibromas osificantes de mandíbula y maxilar. En el 70% de los casos hay mutaciones en el gen *HRPT2* que ocasionan inactivación del producto de este gen, la parafibromina.

DIAGNÓSTICO

Se basa en la existencia de hipercalcemia y PTH elevada. La hipercalcemia puede ser persistente o intermitente y debe confirmarse en dos determinaciones. En los pacientes asintomáticos, la calcemia no suele ser superior a 1 mg/dL por encima del límite superior de la normalidad. Se recomienda realizar también la determinación de $25(OH)D_3$ sérica y de Ca urinario/24 h. En el hiperparatiroidismo es frecuente el déficit de vitamina D, que agrava las alteraciones bioquímicas. El aumento del 1,25 dihidroxivitamina D_3 ocasionado por la PTH puede estimular el enzima 24 hidroxilasa responsable de la degradación de la $25(OH)D^3$. Ante valores bajos, se recomienda administrar de 2000-3000 UI/día de vitamina D o equivalente y repetir posteriormente las determinaciones de PTH (tras 3-6 meses).

La determinación de PTH sérica, que se halla elevada en el 75%-80% de los casos, es útil para establecer el diagnóstico diferencial con la hipercalcemia maligna y otras (con la excepción de la toma de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

litio, diuréticos y de la HHF). La determinación de Ca ionizado se debe realizar únicamente si existen dudas acerca de la existencia de hipercalcemia. El P se sitúa en el límite inferior de la normalidad, pero sólo está bajo en el 25% de los casos y puede existir hiperuricemia. La FA sérica se encuentra en el intervalo normal-alto. Aumentan los marcadores séricos de formación (FA ósea, osteocalcina) y de resorción óseas (telopéptidos *C*-terminal y *N*-terminal del colágeno I). Puede existir hipercalciuria. Las concentraciones séricas de $1,25(OH)^2D^3$ se encuentran aumentadas en el 25% de los casos, mientras que las de $25(OH)D^3$ están normales-bajas, por el efecto de la PTH sobre la 1-a-hidroxilasa renal.

La excreción fraccionada de Ca (UCCR) se debe determinar ante la duda de la existencia de HHF. Valores inferiores a 0,01 mg/mg en un paciente con hipercalcemia obligan a descartar la HHF y a estudiar a los familiares de primer grado. Valores > 0,02 mg/mg sugieren hiperparatiroidismo primario.

Las lesiones radiológicas óseas específicas del hiperparatiroidismo primario se observan en menos del 2% de los pacientes. En la actualidad, la afección ósea más frecuente es una osteopenia difusa y la imagen radiológica, la reabsorción o erosión subperióstica en las falanges medias de las manos (fig. 231-1), sobre todo en su lado radial. Pueden observarse erosiones y destrucción de las falanges terminales, en el tercio distal de la clavícula, la sínfisis del pubis y las articulaciones sacroilíacas. En el cráneo, los cambios erosivos confieren el aspecto moteado «en sal y pimienta» (fig. 231-2). Los pacientes con osteítis fibrosa quística suelen tener adenomas mayores, hipercalcemia acusada y clínica ósea grave y progresiva. Las lesiones locales destructivas óseas con apariencia quística pueden ser tumores pardos y quistes óseos verdaderos. Estos no desaparecen tras la paratiroidectomía, mientras que los tumores pardos llegan a desaparecer. Rara vez existe osteosclerosis. La disminución o desaparición de la lámina dura dentaria es frecuente y casi nunca revierte tras la cirugía. Puede haber calcificación del cartílago articular, especialmente en rodillas y muñecas (condrocalcinosis). La reabsorción subperióstica y otros datos radiológicos típicos están presentes en el 8%-10% de los casos.

La DXA confirma la pérdida ósea que afecta al hueso cortical. Por el efecto en parte anabólico de la PTH, la desmineralización del hueso trabecular suele ser menor. Sin embargo, el 15% de los pacientes pueden presentar osteopenia vertebral en el momento del diagnóstico. La densidad ósea de cadera suele presentar valores intermedios entre el hueso cortical y trabecular. La histomorfometría confirma adelgazamiento cortical y patrón de remodelado óseo acelerado, mientras que el hueso trabecular está conservado. La tasa de fracturas está aumentada en algunas series. Tras la paratiroidectomía puede observarse recuperación de la densidad ósea lumbar y de cadera y, con el tiempo, del radio distal.

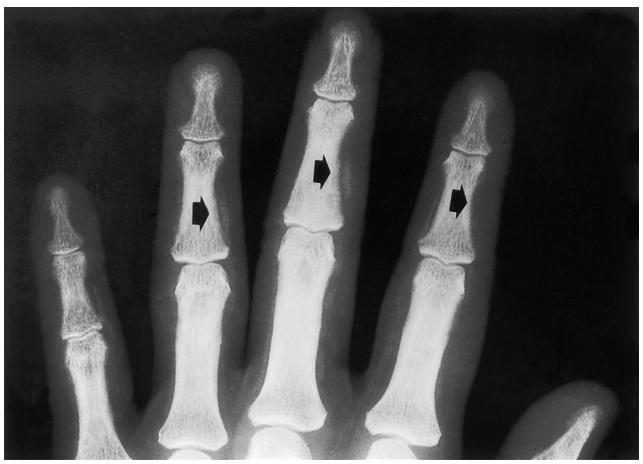


Figura 231-1 Reabsorción subperióstica en falanges medias del segundo, tercer y cuarto dedos *(flechas)* en el hiperparatiroidismo primario.

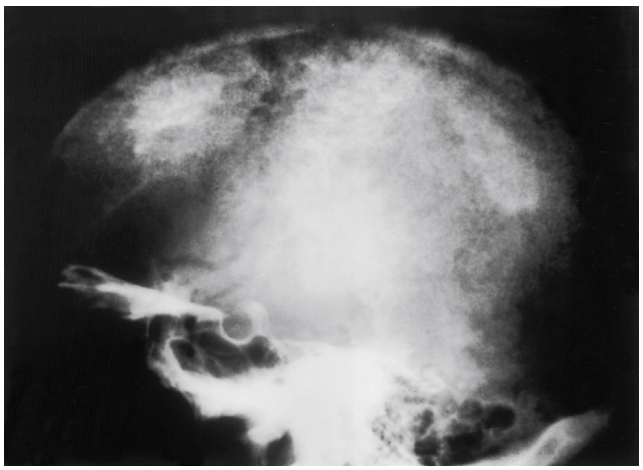


Figura 231-2 Cráneo en «sal y pimienta» en un paciente afectado de hiperparatiroidismo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El litio reduce la excreción urinaria de Ca y disminuye la sensibilidad de la glándula paratiroidea al Ca. El 10%-20% de los pacientes en tratamiento con litio pueden desarrollar hipercalcemia e hipocalciuria y PTH elevada. Las tiazidas reducen la excreción urinaria de Ca y frecuentemente dificultan el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, al inducir hipercalcemia. Para evitar su interferencia, es necesario suspender estos tratamientos durante 3-6 meses.

Hay que considerar la posibilidad de la HHF, de la que existen tres tipos. La HHF-1 es un síndrome con herencia autosómica dominante debida a una mutación inactivadora del CaSR en paratiroides y riñón. Los pacientes suelen ser jóvenes con hipercalcemia asintomática que coexiste con UCCR menor de 0,01 mg/mg y PTH normal en el 80% de los casos. Existen otras dos formas: HHF-2 y HHF-3, clínicamente similares al HHF-1, con herencia autosómica dominante y que tienen mutaciones con pérdidas de función en GNA11 y AP251, respectivamente. En pacientes con HHF y UCCR entre 0,01 y 0,02 mg/mg se recomienda realizar estudio genético.

En un paciente con hipercalcemia y niveles bajos o suprimidos de PTH debe hacerse el diagnóstico diferencial entre hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia humoral maligna e hipercalcemia neoplásica por osteólisis local (tabla 231-2). La hipercalcemia de la malignidad es la causa más frecuente de hipercalcemia en los pacientes hospitalizados y puede producirse por tres mecanismos: 1) producción de PTHrp por el tumor (carcinomas de células escamosas de pulmón, renales, mama); 2) producción de citocinas (IL-6, IL-8, IL-1) y VEGF que estimulan la liberación y actividad de los osteoclastos con metástasis osteolíticas o producción local de PTHrp (cáncer de mama y tumores sólidos que metastatizan al hueso y mielomas múltiples), y 3) producción por el tumor de 1,25 dihidroxivitamina D_3 en linfomas y granulomatosis. Las células tumorales sobreexpresan 1α-hidroxilasa, que es responsable de la mayor producción de calcitriol y del aumento de la absorción de Ca. En estas neoplasias, la aparición de hipercalcemia entraña en general un pronóstico muy desfavorable.

Los niños con hipercalcemia, condrodisplasia metafisaria y talla baja (enfermedad de Jansen) suelen tener concentraciones indetectables de PTH sérica, hipofosforemia y con frecuencia lesiones quísticas reabsortivas.

DIAGNÓSTICO DE LOCALIZACIÓN

Existe consenso en que la localización preoperatoria de la lesión paratiroidea es imperativa antes de la cirugía cuando se va a realizar una exploración unilateral, como en la paratiroidectomía mínimamente invasiva (PMI) y en el hiperparatiroidismo persistente o recidivante. Entre los métodos de localización no invasivos se encuentran la gammagrafía paratiroidea con administración de ^{99}Tc sestamibi (MIBI), la ecografía, la TC y la RM. Recientemente la TC-4D y la TC-PET se han usado como técnicas de localización en esta patología con buenos resultados. La combinación del MIBI con la SPECT permite

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 231-2 Diferencias bioquímicas entre el hiperparatiroidismo primario, la hipercalcemia maligna y la hipercalcemia por osteólisis

	HIPERPARATIROIDISMO	HIPERCALCEMIA MALIGNA[a]	HIPERCALCEMIA POR OSTEÓLISIS[b]
Hipofosfatemia	+	+	–
Fosfaturia	+	+	–
Aumento reabsorción tubular de Ca	+	+	–
Hipercalciuria	–/+	+	+
Aumento de $1,25(OH)_2D_3$	–/+	–[c]	–
Aumento de la PTH sérica	+	–	–
Aumento de la PTHrp sérica	–	+[d]	–

[a]Carcinomas de células escamosas, renal, ovario, vejiga, endometrio y de mama.
[b]Mieloma múltiple, carcinoma de mama, linfoma.
[c]Inhibida excepto en el linfoma, donde con frecuencia está elevada.
[d]Aumentada en el 80% de los casos, la mayoría tumores sólidos.
PTH: hormona paratiroidea; PTHrp: proteína relacionada con la PTH.

una mayor resolución tridimensional y la detección de adenomas ectópicos. La ecografía cervical es una técnica sencilla que detecta la hipoecogenicidad homogénea de los adenomas, aunque estos pueden confundirse con los nódulos tiroideos. Si se combina la ecografía con punción aspirativa, aumenta su rendimiento diagnóstico. La TC-4D puede ser útil en algunos casos especialmente complejos como las reintervenciones. Con la RM se visualizan bien los adenomas del cuello y mediastino y con la TC los retroesofágicos, retrotraqueales y mediastínicos. El valor predictivo aislado de estas técnicas oscila del 40% al 80%, por lo que existe tendencia a exigir dos exploraciones positivas. Las técnicas invasivas incluyen el muestreo selectivo de venas de drenaje cervical, mediante el cual pueden detectarse concentraciones de PTH 1,5 o 2 veces las de la periferia, y la arteriografía selectiva con estimulación con citrato sódico para inducir hipocalcemia, que se puede combinar también con la determinación simultánea de PTH. Estas técnicas se reservan para los casos en los que las anteriores han sido negativas y se valora reintervención.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección y curativo es la paratiroidectomía. En los pacientes asintomáticos es aceptable la vigilancia y/o el tratamiento médico siempre que el riesgo de desarrollar complicaciones sea bajo. La cirugía está indicada en las siguientes situaciones: 1) calcemia 1 mg/dL o más por encima del límite superior de la normalidad; 2) densidad mineral ósea (DMO) con *T score* < –2,5 en columna lumbar, cadera, cuello femoral o 1/3 de radio distal (en mujeres premenopáusicas y varones de < 50 años se recomienda usar la *Z score* ≤ –2,5); 3) presencia de fractura vertebral identificada por radiología, TC, RM o morfometría; 4) reducción del aclaramiento de creatinina < 60 mL/min/1,73 m^2; 5) presencia de nefrolitiasis o nefrocalcinosis confirmada por radiología, ecografía o TC; 6) si hay hipercalciuria (> 400 mg/d), se debe evaluar el riesgo de litiasis mediante análisis bioquímico, y 7) edad < 50 años.

En pacientes con hiperparatiroidismo asintomático que no se someten a paratiroidectomía, el seguimiento debe realizarse con determinaciones de Ca, creatinina y aclaramiento de creatinina anuales y DXA cada 1-2 años. Este tipo de seguimiento se recomienda también para los sujetos que presentan hiperparatiroidismo normocalcémico. Durante el seguimiento se recomendará la cirugía en los pacientes que tengan un incremento de Ca sérico > 1 mg/dL del límite superior de la normalidad si la DMO disminuye por debajo de –2,5 DS de *T score* en cualquiera de las zonas analizadas, o bien si la reducción de DMO respecto a los valores basales supera el menor cambio significativo en presencia de *T score* entre –2,0 y –2,5. La aparición de fractura por fragilidad, litiasis renal y la disminución del aclaramiento de creatinina por debajo de 60 mL/min son también criterios para indicar cirugía.

Tratamiento quirúrgico

Cuando existe un adenoma unilateral, se recomienda la PMI, cuyo éxito va a depender de la adecuada localización preoperatoria. Es una cirugía efectiva, con pocas complicaciones posquirúrgicas (5% de hipoparatiroidismo transitorio) que acorta la hospitalización con mejores resultados cosméticos. Se puede combinar con la monitorización intraoperatoria de PTH para confirmar que se ha extirpado el adenoma. Una disminución de PTH de más del 50% de sus valores preoperatorios, a los 10-15 min de la adenomectomía, puede predecir la normalización de los niveles de Ca.

La exploración bilateral del cuello es obligatoria cuando se sospecha una hiperplasia paratiroidea, existe patología tiroidea concomitante que requiere intervención y si los estudios de localización son negativos. En caso de hiperplasia, puede realizarse paratiroidectomía subtotal con extirpación de tres glándulas y la mitad de la cuarta, o bien paratiroidectomía total combinada con autoinjerto. La paratiroidectomía subtotal tiene una recidiva o persistencia de la enfermedad del 11%-13%, las lesiones de los nervios recurrentes se describen en menos del 1%-4% de los casos, el hipoparatiroidismo transitorio en el 15%-25% y el permanente en el 5%-15%. Tras la cirugía puede aparecer hipocalcemia transitoria que puede prolongarse en los casos con gran afección ósea, en los que el Ca y el P se depositan rápidamente en los huesos (síndrome del hueso hambriento).

Tratamiento médico

Se recomienda actividad física adecuada e ingesta moderada de Ca (1000 mg/día), siempre que la $25(OH)D^3$ no esté aumentada. Debe evitarse el uso de tiazidas y litio, así como el reposo prolongado. El tratamiento farmacológico inicial incluye: estrógenos, moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM), bisfosfonatos y calcimiméticos. Los estrógenos producen un descenso leve (0,5 mg/dL) de la calcemia sin modificar la PTH y tienen efecto positivo sobre la masa ósea. Son una alternativa en mujeres posmenopáusicas con indicación adicional para la terapia hormonal sustitutiva. Los riesgos de esta terapia limitan su uso. El raloxifeno es un SERM que reduce la calcemia en cerca de 0,5 mg/dL en 1-2 meses, sin modificar las concentraciones de PTH. Los bisfosfonatos inhiben la actividad osteoclástica y se consideran fármacos de primera línea en el tratamiento de la hipercalcemia grave de cualquier origen (tabla 231-3). El alendronato y el risedronato aumentan la DMO y disminuyen los marcadores del remodelado óseo, pero no modifican la PTH. Están por ello especialmente indicados en pacientes con osteopenia y riesgo elevado de fracturas. Los calcimiméticos actúan mediante sensibilización del CaSR. De ellos, el cinacalcet tiene buena tolerancia y normaliza las concentraciones séricas de Ca en el 73% de los casos en menos de 1 año, con una disminución modesta de la PTH sérica y sin modificar la densidad ósea. El cinacalcet está indicado también en el tratamiento de los pacientes con cáncer paratiroideo e hiperparatiroidismo por insuficiencia renal. La calcitonina posee efecto antirresortivo más lento, menos potente y limitado a pocos días, aunque puede presentar la ventaja de su efecto analgésico. Los fosfatos por vía oral pueden reducir la hipercalcemia en 0,5-1 mg/dL y se han utilizado en pacientes con función renal normal (500 mg, 3-4 dosis/día). Actúan interfiriendo la absorción intestinal de Ca e inhibiendo la resorción

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 231-3 Medidas terapéuticas en las hipercalcemias graves

FÁRMACO	DOSIS/VÍA	COMENTARIO
Suero salino isotónico	1-2 L/h, i.v. inicialmente y ajustar según necesidades	Vigilar función cardiopulmonar
Furosemida	20-80 mg/2-4 h, i.v.	Vigilar electrólitos
Calcitonina de salmón	4-8 UI/kg cada 6-12 h, s.c.	Analgesia, taquifilaxia Efectividad baja
Prednisona/ metilprednisolona	20 mg/6-8 h, p.o. o i.v.	Elección en granulomas e intoxicaciones por vitamina D
Pamidronato	30-90 mg/infusión 4 h/1-3 semanas	Fiebre, hipocalcemia, hipofosforemia
Ácido zoledrónico	4-8 mg/infusión 15 min/2-4 semanas	Fiebre, hipocalcemia, hipofosforemia
Nitrato de galio	200 mg/m^2 superficie corporal y día; infusión 24 h/5 días	Vigilar Cr, PO_4 y análisis de sangre
Mitramicina	15-25 μg/kg cada infusión; 4 h/2-4 días	Tóxico hepático, renal y medular

ósea y la producción renal de $1,25(OH)_2D_3$. Se utilizan poco por el riesgo de calcificaciones ectópicas y su mala tolerancia gastrointestinal. En algunos casos graves que no responden a otro tratamiento pueden asociarse glucocorticoides.

En los casos de hipercalcemia grave sintomática o cuando la calcemia sea superior a 14-15 mg/dL se indicará tratamiento urgente hasta la intervención, mediante hidratación adecuada con suero salino isotónico (2-4 L/día) y bisfosfonatos i.v. (pamidronato, 60-90 mg, o ácido zoledrónico, 4 mg). Tras su administración, la calcemia se normaliza en 2-3 días y su efecto puede mantenerse durante semanas o meses.

HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

CONCEPTO

La hipocalcemia de cualquier causa estimula la secreción de PTH y, cuando es crónica y sostenida, estimula también el crecimiento glandular. Se produce así el denominado hiperparatiroidismo secundario, que habitualmente se corrige al tratar la causa responsable de la hipocalcemia.

FISIOPATOLOGÍA

El hiperparatiroidismo secundario se debe a la respuesta de las paratiroides al descenso del Ca sérico que intenta ser compensatoria. La calcemia suele estar dentro de la normalidad o ser baja. Cualquiera de los órganos diana de la homeostasis del Ca puede alterarse y originar esta enfermedad (cuadro 231-2). En la insuficiencia renal, a medida que desciende el filtrado glomerular disminuye la filtración de fosfatos y aumenta su concentración plasmática. El hiperparatiroidismo secundario empieza cuando la función renal es menor de 60 mL/min/1,73 m^2.

El P induce secreción de PTH por estimulación directa de la glándula paratiroides, por hipocalcemia por precipitación del Ca como PO_4HCa y por estimulación del factor de crecimiento fibroblástico (FGF-23) que provoca una inhibición de la 1-α-hidroxilasa renal, lo que reduce la 1,25 dihidroxivitamina D_3. Otro factor importante es el aumento de las concentraciones de FGF-23 producido por osteocitos y osteoblastos que en la insuficiencia renal se produce por la retención de fosfatos y el menor aclaramiento. El FGF-23 sérico aumenta antes que la PTH en pacientes con estas alteraciones metabólicas. Este factor disminuye la RTP y la síntesis renal del $1,25(OH)_2D_3$ contribuyendo al desarrollo del hiperparatiroidismo. El tercer factor importante son las alteraciones en el Ca total e ionizado. Sus disminuciones en la insuficiencia renal son detectadas por el CaSR y son un estímulo para la liberación de PTH. Se produce entonces la proliferación de las células paratiroideas que sufren hiperplasia difusa y posteriormente crecimiento monoclonal con formación de nódulos.

Cuadro 231-2 Condiciones clínicas más frecuentemente asociadas con hiperparatiroidismo secundario y terciario

- Insuficiencia renal crónica
- Deficiencia de Ca y/o vitamina D
  - Ingesta inadecuada
  - Intolerancia
  - Alteraciones congénitas del metabolismo de la vitamina D (raquitismo vitamina D dependiente de tipos I y II)
  - Disminución de la absorción: celiaquía, cirugía bariátrica, posgastrectomía, trastornos hepatobiliares, síndromes de malabsorción
- Fármacos que interfieren en la secreción de PTH (litio) o en el metabolismo de la vitamina D (barbitúricos, colestiramina) o que inhiben la resorción ósea: (bisfosfonatos)
- Hiperfosfatemia
- Hipomagnesemia grave
- Seudohipoparatiroidismo

CUADRO CLÍNICO

El hiperparatiroidismo secundario es la primera causa de osteodistrofia renal y enfermedad ósea. Inicialmente es asintomático, aunque en su evolución posterior puede aparecer dolor osteoarticular, deformaciones óseas y fracturas. La osteítis fibrosa quística es una manifestación del elevado recambio óseo mientras que la más frecuente, la enfermedad adinámica ósea, se asocia a bajo remodelado. El infrecuente síndrome de calcifilaxis se debe a la calcificación vascular de la túnica media de las arterias periféricas que puede llevar a la necrosis de la piel en piernas y nalgas, sobre todo en pacientes urémicos. Los depósitos de Ca en la conjuntiva pueden ocasionar el llamado *ojo rojo*. Pueden presentarse cuadros de seudogota y también calcificaciones cutáneas. La calcificación difusa de la túnica media arterial se denomina *esclerosis de Mönckeberg*. Rara vez estos depósitos tienen la forma de calcinosis tumoral y pueden afectar a tejidos blandos y órganos. Puede aparecer sintomatología de hipocalcemia si la secreción de PTH no es capaz de mantener la calcemia normal y también osteomalacia con hueso desmineralizado si la deficiencia de vitamina D es muy grave.

TRATAMIENTO

Debe iniciarse en cuanto el aclaramiento de creatinina sea inferior a 60 mL/min/1,73 m^2, con mantenimiento de los valores de Ca y P en los intervalos recomendados. Sólo con la dieta restrictiva es difícil conseguir buenos resultados. La dieta elevada en proteínas y baja en P se ha relacionado con una mayor supervivencia de estos pacientes. Si persisten elevados los niveles de fosfatos séricos, es conveniente administrar quelantes de fosfatos con y sin Ca. Estos últimos están contraindicados si la calcemia es superior a 10,5 mg/dL. El acetato de Ca es doblemente potente e induce menos hipercalcemia (contiene 169 mg de Ca elemento frente a 200-600 mg del carbonato). Entre los que no contienen Ca, está el sevelámero, que actúa mediante la formación de un polímero catiónico que liga el P dietético a través de intercambio iónico, con menor incidencia de hipercalcemia. Se recomienda ante la sospecha de enfermedad ósea adinámica. El carbonato de lantano es un nuevo quelante del P bien tolerado. Se puede recurrir a la combinación de dos de los mencionados, si es necesario.

La deficiencia de vitamina D es frecuente en estos pacientes. Para lograr normalizar las concentraciones de $25(OH)D^3$, puede utilizarse el ergocalciferol u otros compuestos activos orales, como el calcitriol, o análogos, como el alfacalcidol, el paricalcitol o el doxercalciferol (producen menos hipercalcemia e hiperfosforemia). En los pacientes en diálisis, el uso intermitente i.v. de calcitriol puede ser más efectivo que la vía oral. Cuando no hay respuesta con estos fármacos, se puede utilizar el cinacalcet con monitorización frecuente del Ca y el P por el riesgo de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

hipocalcemia y elevación del fosfato. La capacidad de la diálisis estándar y mayor de la hemodiálisis para retirar el P de la circulación puede ser efectiva en algunos casos, aunque limitada. Finalmente, cuando el tratamiento médico no es eficaz puede recurrirse a la paratiroidectomía subtotal o total con autotrasplante, que está indicada especialmente en presencia de calcifilaxis, prurito resistente, osteopatía avanzada y concentraciones de PTH muy elevadas.

Se denomina *hiperparatiroidismo terciario* a la situación de hipercalcemia causada por hipersecreción de PTH que ocurre después de un prolongado tiempo de hiperparatiroidismo por insuficiencia renal y en la que existe hiperplasia de una o más glándulas paratiroides.

HIPOPARATIROIDISMO

CONCEPTO

El hipoparatiroidismo engloba un grupo de enfermedades con déficit en la síntesis o secreción de PTH que condiciona la disminución de la calcemia. Cuando la alteración no radica en la secreción de PTH, sino en una resistencia de los órganos periféricos a su acción, el cuadro se denomina *seudohipoparatiroidismo.*

ETIOPATOGENIA

Sus causas pueden clasificarse en: 1) anomalías en el desarrollo de las glándulas paratiroides asociadas o no a otras malformaciones; 2) destrucción o infiltración de las paratiroides; 3) alteración en la síntesis o secreción de PTH, y 4) resistencia a la acción de la PTH en los tejidos periféricos (cuadro 231-3).

FISIOPATOLOGÍA

La disminución de la PTH produce hipocalcemia por disminución de la absorción intestinal de Ca, de la reabsorción ósea y de la reabsorción tubular de Ca. También disminuyen la producción de AMPc nefrogénico y la excreción urinaria de P por lo que se produce hiperfosforemia y la síntesis de $1,25(OH)_2D_3$ es defectuosa.

Cuadro 231-3 Clasificación patogénica del hipoparatiroidismo

ANOMALÍAS EN EL DESARROLLO DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES
- Hipoparatiroidismo aislado
  - Ligado al cromosoma X
  - Autosómico recesivo
- Síndrome de DiGeorge
  - Síndrome velocardiofacial
- Síndrome de Barakat
- Asociado a talla baja, retraso mental y crisis convulsivas
  - Síndrome de Sanjat-Sakati
  - Síndrome de Kenny-Caffey de tipo I
- Neuromiopatías mitocondriales
  - Síndrome de Kearns-Sayre
  - Síndrome de Pearson
  - Deficiencia de deshidrogenasa del hidroxiacil-CoA de cadena larga

DESTRUCCIÓN DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES
- Secundaria a intervención quirúrgica
- Autoinmunitaria
  - Síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1
- Posradiación
- Por infiltración: neoplasia, granulomas, hierro, cobre

ALTERACIÓN EN LA PRODUCCIÓN O SECRECIÓN DE PTH
- Primaria
  - Mutaciones activadoras del gen del receptor sensor de Ca
  - Mutaciones del gen de pre-pro-PTH
- Secundaria
  - Anticuerpos activadores de receptor sensor de Ca
  - Hiperparatiroidismo materno
  - Hipomagnesemia

RESISTENCIA PERIFÉRICA A LA PTH
- Seudohipoparatiroidismo
- Hipomagnesemia

CUADRO CLÍNICO

Los signos y síntomas derivados de la hipocalcemia constituyen las manifestaciones principales del hipoparatiroidismo. La mayoría de los pacientes refieren parestesias y calambres. Si la hipocalcemia se desarrolla de forma aguda, puede producir crisis convulsivas, broncoespasmo, laringoespasmo y taquicardia. Pueden existir papiledema y alteraciones del ritmo cardíaco. En la hipocalcemia crónica, predominan las alteraciones dentales y ectodérmicas, las cataratas, la calcificación de los ganglios basales y la sintomatología extrapiramidal.

La hipocalcemia provoca hiperexcitabilidad neuromuscular que se expresa como tetania. Esta puede ser latente y se pone de manifiesto con maniobras de provocación como la isquemia (signos de Chvostek y de Trousseau). La tetania puede ser espontánea o aparecer en determinadas situaciones como el esfuerzo, las emociones, la menstruación o la lactancia y también es una manifestación de hiperpotasemia, hipopotasemia, hipomagnesemia e hiperventilación. La tetania clínica suele empezar con parestesias circumorales y en regiones acras y progresa hasta llegar a producir espasmos dolorosos. La hiperventilación, por la alcalosis respiratoria que provoca, contribuye a disminuir el Ca ionizado y agrava la tetania. En los niños, la tetania puede manifestarse en forma de crisis convulsivas de tipo «gran mal» sin pérdida de conciencia. Otras veces se presentan ausencias. En el electroencefalograma se detectan ondas lentas de alto voltaje que se relacionan con la gravedad de la hipocalcemia. En los casos de larga evolución, puede haber calcificaciones de los pequeños vasos sanguíneos y de los ganglios basales así como papiledema y síntomas mentales diversos. La calcificación de los ganglios basales es típica del hipoparatiroidismo idiopático y del seudohipoparatiroidismo. Puede producir parkinsonismo o coreoatetosis, aunque con mayor frecuencia es asintomática y se detecta casualmente en una TC o RM (síndrome de Fahr). Son frecuentes las alteraciones asintomáticas del ECG, como alargamiento del intervalo QT y del segmento ST. La hipocalcemia reduce la actividad inotrópica y puede provocar insuficiencia cardíaca congestiva. Pueden aparecer arritmias y bloqueos cardíacos reversibles. Las cataratas del hipoparatiroidismo y del seudohipoparatiroidismo son capas alternantes de corteza normal y opaca cuya densidad se relaciona con la duración de la hipocalcemia.

Las uñas y el pelo de estos pacientes son ásperos y quebradizos y el pelo de la ceja es escaso. La piel es seca y frágil. En el hipoparatiroidismo idiopático puede existir candidiasis generalmente como componente del síndrome pluriglandular autoinmunitario de tipo 1. También pueden existir antecedentes de retraso en la erupción dentaria, hipoplasia dentaria, dentina irregular y tendencia a las caries. El engrosamiento de la lámina dura dentaria es frecuente.

Se han descrito cuadros de disfagia o abdomen agudo seudoobstructivo por irritación de los ganglios autónomos y de la musculatura lisa del tracto digestivo secundaria a la hipocalcemia. Pueden existir malabsorción y esteatorrea que contribuyen a agravar la hipocalcemia, así como aclorhidria debida a la hipocalcemia o auténtica anemia perniciosa asociada al hipoparatiroidismo, en el síndrome pluriglandular autoinmunitario de tipo 1.

En los primeros días tras el nacimiento puede presentarse un hipoparatiroidismo neonatal, sobre todo en prematuros y en hijos de madres con diabetes mellitus o hiperparatiroidismo. En su desarrollo se implica una menor secreción de PTH fetal, disminución posparto de la calcemia, aumento de la calcitonina y pérdida renal de calcio secundaria a la natriuresis. El 50% de los recién nacidos de madres con diabetes mellitus puede presentar hipocalcemia 24-72 h después de nacer, con frecuencia asociada a hiperfosfatemia. En las madres con hiperparatiroidismo, el paso transplacentario de Ca puede inhibir la secreción de la PTH fetal.

El hipoparatiroidismo por agenesia o hipoplasia de las glándulas paratiroides se manifiesta en el período neonatal. En algunas de sus formas esporádicas y aisladas hay mutaciones activadoras del CaSR. Las formas familiares pueden tener transmisión autosómica recesiva o ligada al cromosoma X y son raras; en la primera se ha descrito la existencia de mutaciones en el denominado *gen CGMB (glial cells missing B).* Cuando la agenesia o hipoplasia de la glándula paratiroides se asocia

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

a aplasia del timo con inmunodeficiencia y a alteraciones conotroncales cardíacas congénitas, se denomina *síndrome de DiGeorge.* Este se debe a una anormalidad embriológica en la emigración de la tercera y cuarta bolsas branquiales. Los pacientes afectados presentan una facies peculiar con micrognatia, ojos rasgados, orejas de implantación baja, hipertelorismo, labio leporino y anomalías cardíacas. Padecen infecciones víricas y micóticas graves y repetidas por fallo de la inmunidad celular. El 90% de estos pacientes tiene microdeleciones que afectan al cromosoma 22q11. Deleciones de la misma región se encuentran en el síndrome velocardiofacial (o síndrome de Shprintzen), en el que coexisten anomalías de la musculatura faríngea con o sin paladar hendido. Ambos forman parte del síndrome CATCH 22 (defectos cardíacos, anomalías faciales, hipoplasia tímica, paladar hendido e hipocalcemia) con deleciones en el cromosoma 22q. En ambos síndromes es frecuente un cierto grado de retraso mental.

Existe otro síndrome asociado a sordera y displasia renal (síndrome de Barakat) con microdeleciones del cromosoma 10p, en la región del denominado *gen GATA 3*. Se ha descrito también un síndrome con hipoparatiroidismo congénito de herencia autosómica recesiva, estatura corta, convulsiones y retraso mental (síndrome de Sanjat-Sakati). En el síndrome de Kenny-Caffey coexisten, además, hiperostosis craneal y estenosis tubular de los huesos largos y se han implicado mutaciones en el gen *TBCE (tubulin-specific chaperone E).* El hipoparatiroidismo congénito es también un componente variable de las denominadas *neuromiopatías mitocondriales,* causadas por mutaciones del DNA mitocondrial. Entre ellas se encuentran el síndrome de Pearson y el de Kearns-Sayre.

El hipoparatiroidismo con múltiples deficiencias endocrinas es un trastorno considerado autoinmunitario. El defecto puede asociarse con la presencia de anticuerpos citotóxicos que destruyen las glándulas paratiroides. En el 50% de los casos se han encontrado anticuerpos que reaccionan contra una proteína citoplasmática que se expresa fundamentalmente en las células paratiroideas principales (NALP 5, del inglés *NACHT leucine-rich repeat protein 5*). También pueden encontrarse anticuerpos activadores frente al dominio extracelular del CaSR que disminuyen la secreción de PTH. El cuadro se asocia a insuficiencia adrenal y candidiasis mucocutánea en el síndrome HAM (hipoparatiroidismo, síndrome de Addison, moniliasis) o bien forma parte del síndrome APECED (poliendocrinopatía autoinmunitaria, candidiasis y distrofia ectodérmica) o APS-1. Más del 80% de los pacientes con APS-1 tienen hipoparatiroidismo que puede ser la única endocrinopatía. Estos síndromes autoinmunitarios se estudian en el capítulo 237, Síndromes pluriglandulares de naturaleza autoinmunitaria.

En adultos, la forma de hipoparatiroidismo adquirido más frecuente es la posquirúrgica, tras tiroidectomía total, disección radical del cuello o cirugías repetidas por hiperparatiroidismo primario. El cuadro puede ser transitorio o permanente por ablación o isquemia de las paratiroides. El hipoparatiroidismo transitorio se presenta en el posoperatorio inmediato y se recupera de forma espontánea en varias semanas o meses. Durante este período, la determinación del Ca sérico permite monitorizar el tratamiento con Ca oral y/o vitamina D en dosis bajas. Si el hipoparatiroidismo persiste más de 6 meses, se considera definitivo. La incidencia de hipoparatiroidismo permanente depende de la experiencia quirúrgica. En centros con elevado número de tiroidectomías, el porcentaje es del 0,9% al 1,6%.

El hipoparatiroidismo autoinmunitario es la segunda causa más frecuente después del hipoparatiroidismo posquirúrgico y puede presentarse aisladamente o como parte del síndrome APS. En un porcentaje variable se encuentran anticuerpos antiparatiroides (dirigidos contra antígenos mitocondriales o del endomisio) y más específicamente anticuerpos anti-CaSR. En este último caso se desconoce si los anticuerpos tienen un papel patogénico o son un marcador de daño tisular. La mayoría de los casos de hipocalcemia por alteraciones en el CaSR son esporádicos, aunque existen algunos con herencia autosómica dominante por mutación activadora del receptor (gen mutado en el cromosoma 3q13). Los pacientes presentan hipocalcemia con PTH normal, pocos o ningún síntoma de hipocalcemia, excreción urinaria de Ca normal o elevada, nefrolitiasis recidivante y frecuente historia familiar de hipocalcemia. En ausencia de sintomatología, no debe indicarse ningún tratamiento. Algunos hipoparatiroidismos se transmiten de forma autosómica dominante y se asocian a mutaciones en el péptido «señal» de la pre-pro-PTH que impiden su transformación a pro-PTH con la consiguiente reducción de la producción de PTH. Se han descrito otros hipoparatiroidismos adquiridos como los secundarios a la administración de ^{131}I para el tratamiento de enfermedades tiroideas. El hipoparatiroidismo asociado a la radioterapia extensa del cuello y el mediastino es excepcional. Los quimioterápicos del tipo de la asparraginasa pueden producir necrosis paratiroidea y la ingesta de grandes cantidades de alcohol, hipoparatiroidismo transitorio. Se han comunicado casos por infiltración de las paratiroides por hierro (hemocromatosis o talasemia por transfusiones frecuentes) y en otras enfermedades por depósito de cobre (enfermedad de Wilson), enfermedades granulomatosas e infección por el HIV que suelen ser asintomáticos. Las metástasis de carcinomas no son infrecuentes (6%-10%), si bien es excepcional que causen hipoparatiroidismo. El déficit crónico y grave de magnesio puede producir hipoparatiroidismo transitorio. Hipomagnesemias inferiores a 1 mEq/L producen hipocalcemia sintomática. Concentraciones séricas de magnesio inferiores a 1,5 mEq/L sugieren depleción de este ion. La existencia de hipocalcemia refractaria al tratamiento habitual con Ca y vitamina D, en presencia de concentraciones de magnesio sérico normales, debe hacer sospechar déficit intracelular de magnesio. El uso de inhibidores de la bomba de protones puede producir hipocalcemia en pacientes con hipoparatiroidismo.

DIAGNÓSTICO

Los datos bioquímicos diagnósticos de hipoparatiroidismo son la hipocalcemia e hiperfosforemia en presencia de función renal adecuada. El Ca ionizado suele ser inferior a 4 mg/L. La PTH sérica es baja o indetectable, excepto en los casos de resistencia hormonal. La excreción urinaria de Ca suele estar reducida, al igual que la excreción de AMPc nefrogénico, mientras la RTP aumenta. No hay variaciones en la FA total y la $1,25(OH)_2D_3$ está disminuida.

SEUDOHIPOPARATIROIDISMO

CONCEPTO Y TIPOS

El seudohipoparatiroidismo (SHP) comprende un grupo de enfermedades caracterizadas por resistencia a la acción de la PTH en sus órganos diana (riñón y hueso). Cursan con hipocalcemia, hiperfosforemia y concentraciones elevadas de PTH. Se distinguen varias formas clínicas del cuadro.

En el SHP de tipo 1, la producción de AMPc nefrogénico y la excreción urinaria de fosfato en respuesta a la administración de PTH exógena están abolidas. Algunos subtipos de SHP de tipo 1 están causados por mutaciones en el gen *GNAS1,* que codifica la subunidad α de las proteínas G que están acopladas al receptor PTHR1. Dichas mutaciones provocan una incapacidad para activar la adenilciclasa cuando la PTH se une a su receptor. Esta activación y la producción subsecuente de AMPc son necesarias para que se produzca la transducción de la señal y los efectos de la PTH. En el SHP de tipo 1a, los pacientes presentan un fenotipo especial con talla baja, cara redondeada, cuello corto, obesidad, braquidactilia y acortamiento del cuarto metacarpiano (osteodistrofia hereditaria de Albright [OHA]). A menudo coexiste retraso mental y fallo olfativo, radio incurvado, falanges acortadas y calcificaciones subcutáneas. La herencia es autosómica dominante y se produce por mutaciones inactivadoras heterocigotas en el gen *GNAS* (20q13.3). Se han descrito numerosas mutaciones que afectan a casi los 13 exones que codifican la proteína $G_s\alpha$. Es necesaria la transmisión materna de la mutación para la expresión del tipo 1a. Existe también resistencia a otras hormonas (TSH, LH, FSH, GH-RH) cuyos receptores activan la adenilciclasa a través de las proteínas $G_s\alpha$. Cuando la misma mutación se hereda por vía paterna, se manifiesta el fenotipo OHA, pero sin anomalías en el metabolismo del Ca. Esta forma se denomina *seudoseudohipoparatiroidismo* (SSHP). Otras veces, la herencia por vía paterna de la mutación se traduce en un fenotipo en el que predominan las osificaciones heterotópicas graves en músculo esquelético y tejido conectivo, a menudo sin resistencia hormonal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ni fenotipo OHA: heteroplasia ósea progresiva (HOP). En el SHP de tipo 1b no existen las alteraciones fenotípicas características de la OHA. La mayoría de los casos son esporádicos, aunque existen otros con herencia autosómica dominante. En este caso, la resistencia a la PTH sólo se hereda por vía materna. Está causado por mutaciones que afectan a los elementos reguladores del gen *GNAS;* la actividad de las proteínas $G_s\alpha$ es normal. La resistencia a la PTH está limitada al riñón, lo que provoca la hipocalcemia e hiperfosfatemia. Por el contrario, al no existir resistencia en el hueso se observan en él datos de hiperparatiroidismo secundario. Puede existir resistencia a la TSH, casi siempre subclínica. Recientemente se ha señalado que hasta un 60% de los sujetos con características clínicas de SHP-1a y ausencia de mutaciones en los exones codificantes de *GNAS* presentan defectos moleculares de metilación en *GNAS* similares a los del SHP-1b esporádico, lo que indicaría cierta superposición de características clínicas y moleculares entre ambos subtipos. El subtipo SHP-1c se caracteriza por un fenotipo idéntico al SHP-1a, pero en este caso la mutación $G_s\alpha$ se traduce en un acoplamiento defectuoso con el receptor, pero no en la capacidad de estimulación de la adenilciclasa que se mantiene intacta. En el SHP de tipo 2, muy poco frecuente, la producción de AMPc nefrogénico en respuesta a la infusión de PTH es normal, pero la excreción urinaria de fosfato está alterada y no existe fenotipo de OHA. El defecto molecular responsable no ha sido identificado. Los tipos de SHP se resumen en la tabla 231-4.

DIAGNÓSTICO

En los hipoparatiroidismos y en los seudohipoparatiroidismos existe hipocalcemia e hiperfosforemia. Una vez descartadas la insuficiencia renal, la restricción dietética de fosfatos, la malabsorción, la hipomagnesemia y la ingesta de geles de aluminio, debe hacerse el diagnóstico diferencial entre ambas entidades. La PTH es baja o indetectable en el hipoparatiroidismo, elevada en el SHP y normal en el SSHP. El fenotipo de OHA puede ser orientativo. El análisis genético-molecular y bioquímico de las proteínas G_s permite distinguir entre el SHP-1a y el 1b, (deficiencia de $G\alpha_s$ más restringida debido a mutaciones que afectan la impronta de *GNAS*), además de sus diferencias en el patrón de resistencia hormonal y fenotipos. El clásico test de Ellsworth-Howard modificado con la administración de PTH 1-34 muestra ausencia de incremento de AMPc urinario en los SHP-1a y 1b y falta de respuesta fosfatúrica en los 1a, 1b y 2.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hipocalcemia crónica secundaria a ausencia de PTH o su efecto se trata habitualmente con dosis elevadas de Ca oral y metabolitos activos de la vitamina D o análogos. Si el cuadro es leve, pueden utilizarse 1-3 g de Ca elemento diario en 2 o 3 tomas. En las formas graves se requieren hasta 2-4 g/día de Ca y vitamina D. Para su dosificación adecuada debe recordarse que 1 g de Ca elemento se halla presente en 2,5 g de carbonato de Ca, 3,7 g de cloruro cálcico, 7,7 g de lactato o levulinato de Ca, 11,1 g de gluconato de Ca y 15,2 g de glubionato de Ca. El carbonato de Ca, además de su bajo coste, tiene buena tolerancia y absorción y es raro que induzca alcalosis metabólica. El cloruro cálcico puede provocar gastritis y ulceraciones, además de acidosis hiperclorémica, pero suele ser muy efectivo en pacientes con aclorhidria. Las tabletas efervescentes de gluconato de Ca, que contienen 500 mg de Ca elemento son muy útiles y aceptadas por los pacientes. Por su rápida absorción y eliminación en 4-6 h se administran repartidas en cuatro dosis diarias.

Además, los pacientes deben recibir vitamina D o alguno de sus análogos (tabla 231-5) para mejorar la absorción intestinal de Ca y estimular su reabsorción renal. El fármaco más utilizado es la forma activa de la vitamina D_3, el $1,25(OH)_2D_3$ (calcitriol) a la dosis de 0,25-2,0 μg/día. Deben realizarse controles frecuentes de Ca, P y creatinina en sangre y orina hasta obtener valores estables. El objetivo es mantener el Ca sérico en la mitad inferior del rango de la normalidad evitando la hipercalciuria y la hiperfosfatemia. Puede ser necesario añadir tiazidas en dosis bajas (25 mg de hidroclorotiazida) para evitar la hipercalciuria y quelantes del P en caso de hiperfosfatemia. Los pacientes con seudohipoparatiroidismo suelen necesitar dosis menores de vitamina D. Estas pautas de tratamiento no siempre consiguen evitar amplias fluctuaciones en los niveles de Ca sérico y otras complicaciones como hipercalciuria, litiasis renal o deterioro de la función renal.

Recientemente se ha investigado la administración s.c. de la PTH humana recombinante (rhPTH) en el tratamiento del hipoparatiroidismo crónico. El fragmento activo 1-34 requiere por su corta vida

Tabla 231-4 Características clínicas y bioquímicas diferenciales de los diversos tipos de hipoparatiroidismo y seudohipoparatiroidismo

			RESPUESTA EN ORINA TRAS ADMINISTRAR PTH I.V.			
TIPO	Ca	PTH	P	AMPc	FENOTIPO DE OHA	OTRAS ALTERACIONES HORMONALES
Hipo-PTH	D	D	N	N	No	Sí/No[a]
SHP de tipo 1a	D	A	D	D	Sí	Sí
SHP de tipo 1b	D	A	D	D	No	No[b]
SHP de tipo 1c	D	A	D	D	Sí	Sí
SHP de tipo 2	D	A	D	N	No	Sí
SSHP	N	N	N	N	Sí	No

[a]Según etiología.
[b]Pueden asociar defectos variables del eje tiroideo y GH.
A: aumento; AMPc: AMP cíclico; Ca: calcemia; D: disminución; hipo-PTH: hipoparatiroidismo; OHA: osteodistrofia hereditaria de Albright; PTH: hormona paratiroidea; SHP: seudohipoparatiroidismo; SSHP: seudoseudohipoparatiroidismo.

Tabla 231-5 Preparados de vitamina D y análogos utilizados en el tratamiento del hipoparatiroidismo

CARACTERÍSTICA	ERGOCALCIFEROL	DIHIDROTAQUISTEROL	CALCIDIOL	CALCITRIOL
Abreviatura	Vitamina D_2	DHT	$25(OH)D_3$	$1,25(OH)_2D_3$
Dosis diaria	25 000-100 000 UI	0,2-1,2 mg	20-200 μg	0,25-2 μg
Efecto máximo	30 días	< 45 días	15 días	3-5 días
Tiempo para revertir los efectos tóxicos	17-60 días	3-14 días	7-30 días	10-20 días

1 mg de vitamina D_2: 50 000 UI de actividad de vitamina D; 1,25 mg de vitamina D_3: 40 000 UI de actividad de vitamina D.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

media al menos dos dosis diarias o administración s.c. continua. La rhPTH(1-84) de efecto hipercalcemiante más prolongado puede administrarse en una única dosis diaria (50-100 μg). Puede ser un tratamiento eficaz, se tolera bien y puede permitir reducir la dosis de Ca y vitamina D en más de un 50%.

Ante una hipocalcemia aguda (menor a 7,5 mg/dL) o signos de tetania en un paciente con hipoparatiroidismo debe administrarse Ca i.v. en dosis inicial de 100 mg de Ca elemento (gluconato cálcico en ampollas con 93 mg de Ca elemento/10 mL) diluidos en una infusión de 50-100 mL de dextrosa al 5% y durante 10-20 min. La infusión puede repetirse (100 mg/h), controlando la calcemia, hasta que mejore la sintomatología. Se continúa con infusión lenta de Ca, de 0,5 a 1,5 mg/kg de peso y hora, en suero glucosado o salino para evitar el efecto irritante vascular y con monitorización de la calcemia. Debe recordarse la posible coexistencia de hipomagnesemia, por lo que es aconsejable administrar 100 mEq/24 h de magnesio durante la crisis aguda con control de la función renal.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

American Society for Bone and Mineral Research. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2009.

Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidismo: summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:3561-9.

Cusano NE, Silverbeg S, Bilezikian JP. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism. J Clin Densitom 2013;16:33-9.

Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Schoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:3570-9.

Martínez Díaz-Guerra G, Guadalix Iglesias S, Hawkins Carranza F. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: a growing problem. Med Clin (Barc) 2013;141:125-9.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES

Capítulo 232

I. Halperin Rabinovich | F. A. Hanzu

ENFERMEDADES DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

EXPLORACIÓN FUNCIONAL DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

La corteza suprarrenal está configurada en tres zonas, glomerular (la más externa), fascicular y reticular, cada una con diferente actividad esteroidogénica: producción de aldosterona en la zona glomerular y de cortisol y andrógenos en la fascicular y la reticular. La secreción de glucocorticoides está regulada fundamentalmente por factores hipotalámicos e hipofisarios (v. cap. 227, Enfermedades del hipotálamo y de la adenohipófisis); su ritmo circadiano característico y su estimulación en situaciones de estrés son elementos clave en la valoración de su exploración funcional. La producción de aldosterona está controlada por un complejo sistema multifactorial, principalmente el sistema renina-angiotensina y la concentración extracelular de potasio.

Pruebas de función glucocorticoide

Mediciones de las concentraciones plasmáticas basales

Hormona corticotropa

La determinación de su concentración plasmática con un método reproducible y sensible tiene gran utilidad, sobre todo en relación con los valores simultáneos de cortisol. La hormona corticotropa (ACTH) es un péptido que se degrada rápidamente y su determinación requiere condiciones estrictas de obtención y procesamiento de las muestras. Actualmente se determina mediante métodos radioinmunométricos (IRMA) que dan una valoración más precisa, específica y sensible. La secreción de ACTH es pulsátil y presenta ritmo circadiano: los valores obtenidos por la mañana son más altos que los de la tarde. Las concentraciones normales por la mañana (8:00-9:00 h) son de 9-52 pg/mL. La determinación de ACTH es muy útil en el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal y en la definición de su etiología; en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing, en condiciones de hipercorticismo, un valor de ACTH no inhibido (igual o superior a 15 pg/ml) sugiere fuertemente un origen hipofisario, y un valor inhibido señala un origen suprarrenal; asimismo, es útil como marcador de tumores que producen ACTH ectópica.

Hormona hipotalámica estimulante de la secreción de hormona corticotropa

Es indetectable en plasma excepto en los raros casos de síndrome de Cushing por producción ectópica de hormona hipotalámica estimulante de la secreción de hormona corticotropa (CRH). Su determinación no está generalizada.

Cortisol

El cortisol puede medirse en plasma, orina y saliva mediante radioinmunoanálisis (RIA), métodos fluorimétricos, enzimoinmunométricos y otros. Los anticuerpos utilizados tienen cierto grado de reacción cruzada con otros glucocorticoides naturales y sintéticos (prednisona, prednisolona y metilprednisolona), además de con otros esteroides tales como diversos progestágenos. En caso de sospecha de interferencia por otros esteroides, el método de referencia es la cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM). El cortisol plasmático total es un parámetro básico para evaluar la función suprarrenal. Su concentración normal (RIA) por la mañana es de 10-20 μg/dL y por la noche suele ser inferior a 5 μg/dL. Las variaciones en su proteína de transporte, la proteína transportadora de cortisol (CBG, *cortisol binding globulin*), pueden modificar sus concentraciones. La CBG aumenta en el embarazo, los tratamientos estrogénicos y el hipertiroidismo y disminuye en algunas alteraciones congénitas y en el hipotiroidismo. Las concentraciones plasmáticas de cortisol se elevan en situaciones de estrés, con el ejercicio, en el curso de enfermedades agudas, traumatismos, cirugía, inanición, anorexia nerviosa, ansiedad, depresión, alcoholismo, abstinencia del alcohol y otras drogodependencias, enfermedades crónicas hepáticas y renales y, por supuesto, en el síndrome de Cushing.

La determinación de cortisol libre en orina de 24 h valora la producción global diaria; es una prueba de fácil realización y muy útil como método de cribado para la orientación diagnóstica inicial de hipercorticismo. En cambio, no tiene utilidad en el diagnóstico de la hipofunción suprarrenal, ya que el límite inferior de la normalidad resulta poco discriminador. Mide la fracción de cortisol no fijado a la CBG, filtrada y excretada en orina como hormona libre. Su valor normal mediante RIA es inferior a 100 μg/24 h, mientras que por CG-EM es 13-64 μg/24 h.

La medición del cortisol en saliva tiene numerosas ventajas: valora sólo su fracción libre y permite obtener muestras repetidas a diversas horas y en distintos días, lo que facilita el estudio del ritmo circadiano y la detección de la hipersecreción cíclica. Sus valores normales a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

medianoche, de particular interés para evaluar la posible pérdida del *nadir* fisiológico nocturno, deben ser inferiores a 1,6 ng/mL.

Otros glucocorticoides

La determinación en plasma de algunos precursores esteroideos, como pregnenolona, 17-α-hidroxiprogesterona, 11-desoxicortisol, 11-desoxicorticosterona (DOCA) y corticosterona, permite identificar defectos enzimáticos de la biosíntesis glucocorticoide (p. ej., en casos de hiperplasia suprarrenal congénita). También puede ser útil en el diagnóstico de carcinomas suprarrenales. La concentración de DHEA-S es un buen indicador de la producción suprarrenal de andrógenos: puede estar normal o elevada en la enfermedad de Cushing, muy disminuida en el adenoma suprarrenal y muy elevada en el carcinoma. Tiene escaso valor en la senectud, dada su disminución fisiológica con la edad.

Pruebas de inhibición

Se utilizan para diagnosticar estados de hipersecreción de glucocorticoides, en los que el mecanismo fisiológico de regulación negativa del hipotálamo y la hipófisis por el cortisol circulante está alterado. Normalmente, la administración de dexametasona, un glucocorticoide de síntesis 25 veces más potente que el cortisol, sin interferencias en su determinación por los métodos habituales, inhibe la secreción de ACTH y produce una disminución del cortisol en plasma y orina. En el hipercorticismo la regulación está alterada, y la dexametasona no inhibe la secreción de ACTH, o bien sólo lo hace en dosis muy altas. Estas pruebas se realizan con dos modalidades de inhibición: inhibición débil, con dosis bajas de dexametasona, e inhibición fuerte, con dosis elevadas. La falta de inhibición con la primera pone de manifiesto un hipercorticismo autónomo; con la segunda se contribuye a identificar su origen causal. En el cuadro 232-1 se exponen estas pruebas, sus indicaciones y los criterios para su valoración. Los estados que alteran la absorción de dexametasona o los fármacos que aumentan su aclaramiento (fenitoína, rifampicina) pueden interferir en la realización de la exploración y falsear sus resultados al disminuir la dosis efectiva real de exposición.

Cuadro 232-1 Pruebas de inhibición con dexametasona: método, indicaciones y criterios de valoración

PRUEBA DE INHIBICIÓN CON DOSIS NOCTURNA ÚNICA DE 1 mg

Método. Administración de 1 mg de dexametasona p.o. a las 23:00 h y determinación del cortisol plasmático a las 8:00 h del día siguiente
Indicaciones. Sospecha de hipercorticismo (prueba de cribado)
Valoración. Inhibición normal: cortisol plasmático < 1,8 μg/dL (50 nmol/L)

PRUEBA DE INHIBICIÓN DÉBIL CON 2 mg DE DEXAMETASONA

Método. Administración de 0,5 mg de dexametasona p.o. cada 6 h durante 2 días (2 mg/día en adultos y 30 μg/kg al día en niños). Determinación de ACTH y cortisol plasmático basales y después de la última dosis, a las 8:00 h
Indicaciones. Sospecha de hipercorticismo (prueba de confirmación)
Valoración. Inhibición normal: cortisol plasmático < 1,8 μg/dL (50 nmol/L)
Falsos resultados. Metabolismo rápido o lento de la dexametasona. Dormir pocas horas. El 25% de los falsos positivos en hospitalizados y el 15% en obesos, gestantes, enfermos agudos o en tratamiento con estrógenos o progestágenos. En los niños con síndrome de Cushing se puede producir inhibición con estas dosis

PRUEBA DE INHIBICIÓN FUERTE CON 8 mg DE DEXAMETASONA

Método:
Administración de 2 mg de dexametasona p.o. cada 6 h durante 2 días (8 mg/día en adultos y 120 μg/kg al día en niños). Determinación de ACTH y cortisol plasmáticos basales y después de la última dosis, a las 8:00 h
Administración nocturna única de 8 mg de dexametasona a las 23:00 h. Determinación de ACTH y cortisol plasmático basales y a las 8:00 h de la mañana siguiente
Indicaciones. Diagnóstico diferencial etiológico del síndrome de Cushing
Valoración. Reducción del cortisol plasmático de más del 50% del valor basal: enfermedad de Cushing

ACTH: hormona corticotropa.

Pruebas de inhibición débil con dexametasona

Una dosis nocturna única de 1 mg frena en sujetos sanos la secreción de cortisol, si bien presenta una proporción elevada de falsos positivos. Junto con la determinación del cortisol libre en orina, esta prueba es la primera que se ha de emplear si se sospecha hipercorticismo. En la mayoría de los casos, el uso de ambas exploraciones evita estudios más complejos y costosos.
La prueba de inhibición débil prolongada permite establecer el diagnóstico de hipercorticismo, con especificidad y sensibilidad cercanas al 100%. La secreción de cortisol se inhibe en más del 97% de los individuos normales, pero no en pacientes con hipercorticismo.

Pruebas de inhibición fuerte con dexametasona

Se produce frenación de ACTH y cortisol en la enfermedad de Cushing hipofisaria (las células tumorales hipofisarias suelen conservar la retroalimentación *(feed-back)* negativa aunque con un umbral más elevado), pero no en el síndrome de Cushing producido por tumores suprarrenales ni en la mayoría de los tumores con producción ectópica de ACTH. Una disminución de cortisol > 50% respecto al valor basal apoya un origen hipofisario del hipercorticismo.

Pruebas de estimulación

Se aplican ante la sospecha de insuficiencia suprarrenal para explorar la reserva secretora de glucocorticoides. Se usan diversos estímulos que actúan a diferentes niveles del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, y se valora la respuesta de cortisol, sus precursores o sus metabolitos.

Prueba de hipoglucemia insulínica

Se basa en provocar estrés controlado y reproducible mediante la inducción de hipoglucemia. La elevación del cortisol plasmático a más de 20 μg/dL indica una respuesta normal y certifica la integridad de todo el eje funcional. Esta prueba, aceptada como la mejor predictora de reserva suprarrenal, requiere una estricta supervisión médica durante su ejecución y está contraindicada en niños, sujetos de más de 70 años y en pacientes con epilepsia o con enfermedad vascular coronaria o cerebral. Permite el estudio simultáneo de la reserva secretora de somatropina (GH).

Prueba de estimulación con hormona hipotalámica estimulante de la secreción de hormona corticotropa

Es útil en la evaluación de la causa del hipercorticismo. Consiste en la determinación de ACTH tras la administración intravenosa de 100 μg de CRH. La ACTH se incrementa más del 50% respecto a su valor basal en los hipercorticismos de origen hipofisario; en cambio, en los tumores suprarrenales no hay respuesta y en el síndrome de Cushing por producción ectópica de ACTH, es excepcional (v. cap. 227, Enfermedades del hipotálamo y de la adenohipófisis). Su utilidad es limitada porque las respuestas son variables y poco reproducibles. Su principal aplicación es la estimulación de la secreción de ACTH durante la realización del cateterismo de senos petrosos inferiores para diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing dependiente de ACTH. Se tolera bien, aunque el 15% de los pacientes pueden presentar calor, enrojecimiento facial, opresión torácica, taquicardia e hipotensión arterial.

Prueba de estimulación con hormona corticotropa

Está indicada cuando se sospecha hipocorticismo y en el diagnóstico de la hiperplasia suprarrenal congénita. Consiste en la administración de tetracosáctido, un análogo sintético de la ACTH con idéntica actividad biológica. En su forma convencional se administran 250 μg de tetracosáctido i.v. y se obtienen muestras de sangre antes y a los 30 y 60 min. Se considera normal una respuesta de cortisol plasmático superior a 18 μg/dL. Valores inferiores a 15 μg/dL sugieren insuficiencia suprarrenal y requieren la práctica de otras pruebas. Se discute si el uso de dosis bajas (1-5 μg), más fisiológicas, daría mayor especificidad a la prueba sin restarle sensibilidad. Para el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita se valoran las respuestas de diversos

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

precursores, tales como 17-α-hidroxipregnenolona, 17-α-hidroxiprogesterona y 11-desoxicortisol.

Prueba combinada de inhibición con dexametasona y estimulación con hormona hipotalámica estimulante de la secreción de hormona corticotropa

Puede ser útil en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing ACTH dependiente hipofisario y el seudo-Cushing (pacientes con hipercortisolismo funcional secundario a otra patología como depresión mayor, alcoholismo, obesidad, estrés extremo, deportistas profesionales, anorexia).

Pruebas de función mineralocorticoide

Mediciones de las concentraciones plasmáticas basales y cociente aldosterona/renina

Aldosterona

Su concentración plasmática basal se determina por RIA, en condiciones de dieta normosódica y concentración plasmática normal de potasio y tras 60 min en decúbito supino. Los diuréticos se deben suprimir durante 2-3 semanas y los antagonistas de la aldosterona (espironolactona, eplerenona), durante 6 semanas. Las concentraciones normales de aldosterona son inferiores a 15-30 ng/dL. También es posible valorar la concentración de aldosterona en orina de 24 h, mediante RIA.

Precursores de la aldosterona

La medición simultánea de aldosterona y sus precursores, 18-hidroxicorticosterona y DOCA, puede ser útil en el diagnóstico del hiperaldosteronismo por tumores secretores de estos esteroides con actividad mineralocorticoide (con aldosterona normal o baja) y en el de algunas formas de hiperplasia suprarrenal congénita.

Renina plasmática

Debe determinarse simultáneamente con la aldosterona para el diagnóstico del hiperaldosteronismo primario, del hipoaldosteronismo y de ciertas formas de hipertensión arterial (HTA). Se valora la actividad enzimática de la renina, o capacidad de generar angiotensina I a partir del sustrato angiotensinógeno (actividad de renina plasmática [ARP], expresada en ng/mL y hora). Aumenta con el ortostatismo y con la administración de furosemida. Los valores normales, bajo dieta normosódica y tras 60 min de reposo en decúbito supino, son de 1,4 ± 0,9 ng/mL por hora. La precisión diagnóstica del estudio de la concentración plasmática de renina (CPR) todavía no está bien establecida.

Cociente aldosterona/renina

Se utiliza el cociente entre aldosterona (ng/dL) y ARP (expresada en ng/mL por hora) para la detección de hiperaldosteronismo primario; el diagnóstico es probable cuando el cociente es superior a 30, y prácticamente seguro cuando es superior a 50, siempre que la aldosterona sea mayor de 15 ng/dL.

Pruebas de inhibición

La aplicación de estímulos que en condiciones normales inhiben la secreción de aldosterona es útil para confirmar el hiperaldosteronismo primario en pacientes en los que el cociente aldosterona/renina sugiera este diagnóstico.

Prueba de sobrecarga salina por vía intravenosa

Se valora la concentración de aldosterona antes y después de la perfusión de 2 L de suero salino isotónico en 4 h. En la mayoría de los pacientes con hiperaldosteronismo primario, la aldosterona persiste elevada, superior a 10 ng/dL, mientras que en sujetos normales cae por debajo de 5 ng/dL. Puede inducir insuficiencia cardíaca o agravar la HTA preexistente. Su uso está muy extendido como estudio de confirmación de hiperaldosteronismo primario.

Prueba de sobrecarga salina por vía oral

Se valora la concentración de aldosterona urinaria después de 3 días de sobrecarga oral de 2-3 g NaCl/8 h al día, más suplementación de K. La eliminación urinaria del aldosterona > 12 μg/24 h es sugestiva de hiperaldosteronismo primario.

Prueba de inhibición con dexametasona

Es útil para el diagnóstico de ciertas formas poco frecuentes de hiperaldosteronismo. Se determina aldosterona basal y tras 2 mg de dexametasona; su inhibición indica la existencia de un hiperaldosteronismo suprimible por glucocorticoides.

Otras pruebas de inhibición

La prueba de inhibición con captopril es sencilla y segura, pero de escasa utilidad por su baja especificidad. La prueba de inhibición con fludrocortisona requiere suplementos de potasio y monitorización diaria, ya que puede desencadenar cambios en QT e insuficiencia ventricular izquierda, por lo que su empleo es muy limitado.

Pruebas de estimulación

Pueden ser útiles en el diagnóstico de hipoaldosteronismo, aunque en general este puede establecerse mediante las concentraciones basales de ARP y aldosterona.

Prueba de la administración de furosemida y ortostatismo

En el hipoaldosteronismo primario, el doble estímulo de furosemida (40 mg) y la deambulación eleva la ARP, pero no, la aldosterona. En el hiperaldosteronismo, la respuesta al ortostatismo se ha empleado para diferenciar los adenomas (en los que está abolida) de las hiperplasias, si bien su utilidad es baja. En el hiperaldosteronismo secundario, ninguno de los dos parámetros se eleva.

Otras pruebas de estimulación

Otras pruebas de estimulación poco utilizadas son la prueba de ACTH, para el diagnóstico de hipoaldosteronismo, y la perfusión i.v. de angiotensina II que identifica las formas idiopáticas infrecuentes de hiperaldosteronismo que responden a la angiotensina II con una elevación exagerada de la aldosterona.

EXPLORACIÓN MORFOLÓGICA DE LA CORTEZA SUPRARRENAL. PRUEBAS DE IMAGEN

La ecografía abdominal permite identificar las glándulas suprarrenales, pero tiene muchas limitaciones en el caso de lesiones de pequeño tamaño o de incremento de tejido adiposo visceral. Por ello, ha sido ampliamente superada por la TC y la RM. La TC informa sobre el tamaño y la estructura de las lesiones (aspecto homogéneo, heterogéneo, con calcificaciones o hemorragia) y permite detectar nódulos de sólo 5 mm de diámetro. La densidad, medida en unidades Hounsfield (UH), es un parámetro útil en el diagnóstico diferencial, ya que los adenomas tienen un elevado contenido en lípidos y una densidad baja (< 10 o incluso < 0 UH), mientras que otros tumores (carcinoma suprarrenal, feocromocitoma, metástasis) suelen tener densidades superiores a 20 UH. La RM tiene una utilidad similar a la de la TC y permite una buena caracterización de las lesiones, ya que en la secuencia potenciada en T2 los adenomas suelen ser hipointensos; los carcinomas, moderadamente hiperintensos; y los feocromocitomas, muy hiperintensos.

Las exploraciones isotópicas proporcionan información morfológica y funcional de la corteza suprarrenal. La gammagrafía con ^{131}I-metilnorcolesterol o ^{75}Se-metilnorcolesterol, captado por las lesiones secretoras de glucocorticoides, es útil para distinguir entre adenomas funcionantes (captantes) y tumores malignos o feocromocitomas (no captantes) y para diferenciar lesiones unilaterales y bilaterales. La PET con [18F]-fluoro-2-desoxi-D-glucosa ([18F]-FDG) puede ser positiva en tumores benignos de la corteza suprarrenal, pero su importancia reside en la identificación y el estudio de extensión de carcinomas suprarrenales y también de tumores de estirpe cromafín (feocromocitomas y paragangliomas).

ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN GLUCOCORTICOIDE

Hipofunción glucocorticoide

Aparece como consecuencia de la secreción insuficiente de hormonas glucocorticoides. En la enfermedad de Addison, o insuficiencia suprarrenal primaria, ambas glándulas son destruidas o afectadas por

SECCIÓN XVI

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

procesos inflamatorios, metastásicos, vasculares o degenerativos, por lo que también se manifiesta déficit mineralocorticoide. Su incidencia es baja, de alrededor de 0,4-0,6/100 000. En la insuficiencia suprarrenal secundaria, la secreción inapropiada de ACTH o de CRH (insuficiencia suprarrenal terciaria) conduce a la atrofia glandular. La inhibición suprarrenal debida a tratamientos crónicos con glucocorticoides es una causa frecuente de secreción insuficiente.

Insuficiencia suprarrenal crónica primaria

Concepto

Habitualmente, los procesos que afectan al tejido suprarrenal son progresivos. En las primeras fases, el aumento compensatorio de la ACTH consigue mantener una secreción suficiente de cortisol. Cuando la destrucción del tejido corticosuprarrenal alcanza el 90%, la secreción de cortisol disminuye por debajo de la normalidad. De forma análoga, al afectarse la zona glomerular, el aumento compensador de renina y angiotensina II mantiene la secreción de aldosterona, hasta que resulta insuficiente.

Etiología

La insuficiencia suprarrenal primaria se desarrolla como consecuencia de múltiples procesos (cuadro 232-2) locales o sistémicos. Las causas más frecuentes son la suprarrenalitis atrófica autoinmunitaria (70%-90% de los casos en nuestro entorno) y la tuberculosis suprarrenal (10%-20% de los casos).

La suprarrenalitis atrófica es un proceso autoinmunitario que conduce a la destrucción de la corteza glandular, con conservación de la médula. El 60%-70% de los pacientes presentan anticuerpos que reaccionan con antígenos de membrana o microsómicos de las tres capas de la corteza, identificados como enzimas de la esteroidogénesis (21-hidroxilasa, 17-hidroxilasa). Es excepcional su hallazgo en el suero de pacientes con insuficiencia suprarrenal no autoinmunitaria, pero pueden detectarse en individuos aparentemente sanos y preceden, en ocasiones en muchos años, al desarrollo de la enfermedad. La suprarrenalitis atrófica es un proceso aislado en sólo un 40% de los casos; en el resto se presenta en el contexto de los diferentes síndromes pluriglandulares autoinmunitarios. Afecta predominantemente a mujeres a partir de la tercera década de la vida, más aún si forma parte del síndrome pluriglandular autoinmunitario de tipo 2, a varones en los casos de suprarrenalitis autoinmunitaria aislada y a ambos sexos por igual cuando aparece antes de los 30 años. Los síndromes pluriglandulares autoinmunitarios se estudian en el capítulo 237, Síndromes pluriglandulares de naturaleza autoinmunitaria.

La tuberculosis afecta tanto a la corteza como a la médula suprarrenal por diseminación hematógena. Las glándulas suprarrenales suelen estar aumentadas de tamaño, aunque en los casos de larga evolución su dimensión puede ser normal o reducida. Con menor frecuencia la insuficiencia suprarrenal primaria es de causa infecciosa no tuberculosa,

Cuadro 232-2 Etiología de la insuficiencia suprarrenal crónica de tipo primario

SUPRARRENALITIS ATRÓFICA AUTOINMUNITARIA (75% DE LOS CASOS)	
Aislada	
Asociada a síndromes pluriglandulares autoinmunitarios de tipos I y II, y otras asociaciones	
INFECCIONES	
Tuberculosis (10%-20% de los casos)	
Fúngicas (histoplasmosis, criptococosis)	
Sífilis	
Asociadas a HIV/sida (citomegalovirus, sarcoma de Kaposi, fúngicas, etc.)	
TRASTORNOS VASCULARES (HEMORRAGIA O APOPLEJÍA SUPRARRENAL E INFARTOS)	
Anticoagulantes (heparina, acenocumarol)	
Coagulopatía por sepsis (meningococo, *Pseudomonas aeruginosa,* etc.)	
Síndrome antifosfolipídico (infartos)	
TUMORALES (INFILTRACIÓN BILATERAL)	
Metástasis (pulmón, mama, estómago, melanoma, etc.)	
Linfoma	
GENÉTICAS	
Defectos de los peroxisomas	Adrenoleucodistrofia/adrenomieloneuropatía
Defectos de la esteroidogénesis suprarrenal	Hiperplasia suprarrenal congénita (déficit de 21-hidroxilasa, 11β-hidroxilasa, 17α-hidroxilasa, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa y StAR)
Disgenesias suprarrenales	Hipoplasia suprarrenal congénita (asociada a hipogonadismo hipogonadotropo en el varón y a disgenesia gonadal en mujeres 46XY)
	Síndrome IMAGe (retraso de crecimiento intrauterino, displasia metafisaria, hipoplasia suprarrenal congénita y anomalías genitales)
Alteraciones de la síntesis del colesterol	Síndrome de Wolman (xantomatosis hereditaria)
	Abetalipoproteinemia
Resistencia a ACTH	Síndrome de Allgrove o AAA (alacrimia, acalasia, insuficiencia suprarrenal)
	Deficiencia familiar de glucocorticoides
Alteraciones mitocondriales	Síndrome de Kearns-Sayre
FÁRMACOS	
Interfieren en la síntesis	Etomidato, mitotano, aminoglutetimida, ketoconazol, metirapona, suramina
Aceleran el metabolismo	Fenitoína, barbitúricos, rifampicina, carbamazepina, pioglitazona
Antagonizan a nivel del receptor de glucocorticoides	Mifepristona
OTROS PROCESOS INFILTRATIVOS O GRANULOMATOSOS	
Sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis	

ACTH: hormona corticotropa.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 232-1 Clasificación del síndrome de Cushing y frecuencia de presentación

ETIOLOGÍA	FRECUENCIA (%)
SÍNDROME DE CUSHING DEPENDIENTE DE LA ACTH	
Enfermedad de Cushing hipofisaria	70
Enfermedad de Cushing asociada con el síndrome de MEN-1	Rara
Síndrome de Cushing por ACTH ectópica	10-15
Síndrome de Cushing por CRH ectópica	Rara
SÍNDROME DE CUSHING NO DEPENDIENTE DE LA ACTH	
Tumores suprarrenales: adenomas y carcinomas	15
Hiperplasia suprarrenal micronodular pigmentada (incluye tríada de Carney)	< 2
Hiperplasia suprarrenal macronodular (incluye síndrome de McCune-Albright, MEN-1 y estimulación por receptores aberrantes)	< 2
SÍNDROME DE CUSHING EXÓGENO (CAUSA MÁS FRECUENTE)	
Administración de dosis suprafisiológicas de glucocorticoides o ACTH	
SEUDO-CUSHING O HIPERCORTICISMO EN AUSENCIA DE SÍNDROME DE CUSHING	
Alcoholismo	
Depresión mayor	
Obesidad	
Diabetes mellitus mal controlada	
Ejercicio extenuante	

ACTH: hormona corticotropa; CRH: hormona hipotalámica estimulante de la secreción de ACTH; MEN-1: neoplasia endocrina múltiple de tipo 1.

vascular, neoplásica (primaria o metastásica), farmacológica y metabólica (tabla 232-1).

Dentro del grupo de las insuficiencias suprarrenales de causa genética destacan la adrenoleucodistrofia y la hiperplasia suprarrenal congénita. La adrenoleucodistrofia (o el complejo adrenoleucodistrofia-adrenomieloneuropatía) es una enfermedad hereditaria monogénica ligada al cromosoma X, caracterizada por la incapacidad de los peroxisomas de oxidar los ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA). Se debe a la pérdida de función del gen *ALD* que codifica una proteína transportadora (ABCD1) de VLCFA en los peroxisomas. Estos ácidos grasos se acumulan, junto con ésteres del colesterol, en la corteza suprarrenal, en el sistema nervioso central, donde se produce desmielinización y axonopatía, y, a veces, en otros tejidos como los testículos. Los fenotipos clínicos más comunes son la forma infantil cerebral (adrenoleucodistrofia) que aparece entre los 4 y los 8 años de edad, la adrenomieloneuropatía que afecta sobre todo a varones entre 20 y 40 años, y la insuficiencia suprarrenal aislada que aparece normalmente en varones antes de los 2 años de edad. La insuficiencia suprarrenal puede ser la primera manifestación en todos los fenotipos. La hiperplasia suprarrenal congénita, en especial la debida a mutaciones en el gen que codifica la enzima 21-hidroxilasa, es la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal en niños. Existen formas de insuficiencia suprarrenal por insensibilidad a la ACTH debida a alteraciones de su receptor, que determina una insuficiencia glucocorticoide pura, así como resistencia a glucocorticoides congénita (por defectos en su receptor) o adquirida.

Anatomía patológica

En la suprarrenalitis autoinmunitaria se observa atrofia de la corteza suprarrenal, que afecta a las tres capas, con infiltración linfocitaria inicial y necrosis; la médula está preservada. En la tuberculosis existen nódulos caseosos, fibrosis y calcificaciones visibles en más del 50% de los casos, con afección cortical y medular. En la amiloidosis y la adrenoleucodistrofia, los depósitos de amiloide o VLCFA, respectivamente, se observan principalmente en las zonas fascicular y reticular.

Cuadro clínico

Debido a la instauración lenta y gradual de la insuficiencia suprarrenal crónica primaria, el inicio de las manifestaciones clínicas suele ser difícil de precisar. Los pacientes refieren debilidad muscular generalizada, astenia y pérdida de peso. Son habituales las náuseas, vómitos, dolores abdominales y, más raras veces, diarreas; con frecuencia se encuentra hipoclorhidria y enlentecimiento del vaciado gástrico. La hipotensión arterial, que inicialmente puede ser sólo postural, es muy frecuente, y se debe a la disminución del tono vascular adrenérgico y a las pérdidas urinarias de sodio. Es habitual que exista gran apetencia por la sal. Son muy frecuentes la hiponatremia (por natriuresis elevada e incremento de vasopresina) y la hiperpotasemia, la tendencia a la deshidratación y la reducción del volumen plasmático y del gasto cardíaco. Las hipoglucemias francas sólo aparecen tras ayuno prolongado o en presencia de infecciones, fiebre o ingestión de alcohol y son más frecuentes en niños. Existe aumento de la sensibilidad a la insulina y disminución de la gluconeogénesis y de la producción hepática de glucosa. Las hipoglucemias francas sólo aparecen tras ayuno prolongado o en presencia de infecciones, fiebre o ingestión de alcohol y son más frecuentes en niños. En pacientes tratados con insulina se observa una reducción en los requerimientos de la misma, y en los que presentan enfermedad de larga evolución puede observarse hipercalcemia.

La hiperpigmentación cutánea y mucosa debida a la activación de los receptores de melanocortina por la ACTH y otros péptidos derivados de su precursor proopiomelanocortina (POMC) precede a menudo a las restantes manifestaciones clínicas. Es una coloración bronceada generalizada, más acentuada en las zonas expuestas a la luz y a la fricción (figs. 232-1 y 232-2). La hiperpigmentación es un dato clínico importante para la orientación diagnóstica inicial; sin embargo, en los cuadros de inicio agudo por apoplejía suprarrenal suele estar ausente. En la suprarrenalitis atrófica aparece vitíligo en el 10%-20% de los casos y en el síndrome pluriglandular autoinmunitario de tipo 1 es frecuente la moniliasis crónica. La secreción disminuida de andrógenos suprarrenales da lugar a pérdida de vello axilar y pubiano y a disminución de la libido en las mujeres. En el 25% de los casos existen trastornos menstruales, que en ocasiones reflejan una afección ovárica autoinmunitaria asociada. Pueden presentarse alteraciones psíquicas, como depresión, apatía y disminución de memoria.

Diagnóstico

Cuando la clínica está bien establecida, el diagnóstico es fácil; sin embargo, a menudo no ocurre así, ya que muchos de los síntomas y signos son inespecíficos.

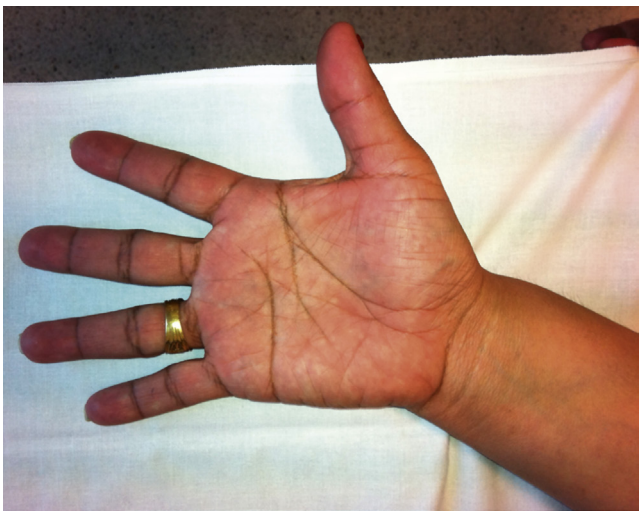


Figura 232-1 Hiperpigmentación de los pliegues de la palma de la mano de una paciente con enfermedad de Addison.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Figura 232-2 Cicatriz hiperpigmentada en paciente con enfermedad de Addison *(flecha)*.

La determinación de cortisol y ACTH por la mañana, a las 8:00 h, permite establecer el diagnóstico en la gran mayoría de los pacientes. Concentraciones de cortisol inferiores a 5 μg/dL y de ACTH superiores a 250 pg/mL confirman el diagnóstico. En pacientes que padecen un estrés importante, un cortisol inferior a 20 μg/dL supone una respuesta inadecuada y hace sospechar una insuficiencia suprarrenal. Si no es posible realizar una determinación fiable de ACTH, o si las concentraciones de cortisol y ACTH no resultan concluyentes, debe realizarse una prueba de estimulación con ACTH sintética por i.v. para confirmar la respuesta insuficiente del cortisol. La respuesta del cortisol normal excluye el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria. Las concentraciones de aldosterona y DHA-S suelen ser bajas, y las de ARP y angiotensina II, elevadas.

En el momento del diagnóstico, el 75% de los pacientes presentan alteraciones electrolíticas (hiponatremia o acidosis hiperpotasémica). La glucemia en ayunas suele estar en el límite bajo de la normalidad y puede detectarse moderada hipercalcemia, y elevación de TSH. Son frecuentes la eosinofilia, la linfocitosis relativa y la anemia, que puede corresponder a una anemia perniciosa asociada.

Una vez realizado el diagnóstico, hay que establecer su etiología. El hallazgo de anticuerpos antisuprarrenales séricos, principalmente anti-21 -hidroxilasa, establece el diagnóstico de suprarrenalitis autoinmunitaria, ya que sólo excepcionalmente, y de forma transitoria, se detectan en otros procesos suprarrenales. Casi el 50% de los pacientes presentan anticuerpos frente a otros tejidos endocrinos (tiroperoxidasa, GAD) que indican la existencia de un síndrome pluriglandular, aunque sea subclínico.

En niños o varones jóvenes con insuficiencia suprarrenal idiopática se debe descartar adrenoleucodistrofia/adrenomieloneuropatía, aunque no se objetiven síntomas neurológicos. Para ello se deben determinar los ácidos grasos de cadena muy larga ($C_{22:0}$, $C_{24:0}$, $C_{26:0}$) en plasma.

Las técnicas de imagen ayudan a establecer el diagnóstico etiológico. En la suprarrenalitis autoinmunitaria las suprarrenales aparecen disminuidas de tamaño, mientras que en la etiología tuberculosa la TC las muestra agrandadas, frecuentemente con calcificaciones. También aparecen aumentadas en caso de lesiones metastásicas, granulomatosas o vasculares. La punción-biopsia percutánea dirigida con aguja fina, posible cuando las suprarrenales están aumentadas de tamaño, permite la identificación citológica de estas lesiones y también el estudio microbiológico.

Diagnóstico diferencial

Algunos procesos que cursan con hiperpigmentación o trastornos electrolíticos pueden plantear el diagnóstico diferencial con la insuficiencia suprarrenal primaria, como las enfermedades renales crónicas, que cursan con astenia, anorexia, hiperpigmentación cetrina e hiperpotasemia, pero que se distinguen por la HTA y la retención ureica, y la hemocromatosis, que produce una pigmentación de tinte grisáceo.

Pronóstico

El fallo crónico de la síntesis esteroidea sin tratamiento sustitutivo conduce a la muerte, que suele sobrevenir por algún proceso intercurrente que desencadena insuficiencia suprarrenal aguda. Excepcionalmente se ha descrito la recuperación funcional en algún caso de etiología tuberculosa tras tratamiento tuberculostático. También se han comunicado algunos casos de remisión de formas subclínicas autoinmunes, coincidiendo con la desaparición de los anticuerpos antisuprarrenales positivos.

Tratamiento

El tratamiento sustitutivo debe realizarse con glucocorticoides naturales de síntesis (hidrocortisona), aunque también pueden utilizarse preparados sintéticos (prednisona, prednisolona), en ambos casos por vía oral. La dosis diaria de hidrocortisona (en adultos, 15-30 mg/24 h) se fracciona generalmente en tres tomas, por ejemplo, 10 mg al despertarse, 5 mg al mediodía y otros 5 mg por la tarde, antes de las comidas para asegurar su adecuada biodisponibilidad. Estas dosis deben individualizarse, sobre todo en sujetos con elevada superficie corporal, que requerirán dosis superiores. No se dispone de parámetros analíticos útiles para el ajuste preciso de las dosis, que se basa fundamentalmente en la valoración del bienestar y la ausencia de síntomas. Estudios clínicos y farmacocinéticas con nuevos preparados de hidrocortisona con liberación dual (rápida/prolongada), que reproducen mejor el ritmo circadiano de cortisol, han demostrado resultados prometedores. La sobredosificación crónica puede tener un efecto nocivo sobre la masa ósea, el metabolismo de los hidratos de carbono, la incidencia de HTA o la distribución del tejido adiposo, e incrementar el riesgo cardiovascular de estos pacientes. A pesar de la actividad mineralocorticoide de la hidrocortisona (aproximadamente 40 mg equivalen a 0,1 mg de fludrocortisona), no resulta suficiente en los casos de destrucción glandular extensa, que además requieren fludrocortisona en dosis variables entre 0,05 y 0,2 mg/día, que se ajustan según la respuesta clínica, el ionograma, la ARP y la presión arterial. Las determinaciones de cortisol y ACTH tienen escasa utilidad, en el seguimiento.

Algunos fármacos pueden interferir en el tratamiento por inducción enzimática que acelera el metabolismo hepático (barbitúricos, fenilhidantoínas, rifampicina), por aumento de la CBG y disminución de las concentraciones de cortisol libre (estrógenos), por incremento de su metabolización (tiroxina) o por estimulación de la eliminación renal de potasio (anfotericina). Si existe un hipotiroidismo concomitante, el tratamiento sustitutivo con tiroxina deberá iniciarse siempre después de instaurarse el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal, para evitar la aparición de un cuadro de insuficiencia suprarrenal aguda. En caso de estrés o de infecciones moderadas deben duplicarse o triplicarse las dosis durante unos días. Cuando la ingesta oral o la absorción están alteradas (náuseas, diarreas), es necesario administrar el tratamiento por vía parenteral. En infecciones graves, intervenciones quirúrgicas o traumatismos importantes, el tratamiento es igual al de la insuficiencia suprarrenal aguda, con 50 mg/6-8 h de hidrocortisona i.v. Es aconsejable que los pacientes lleven una placa o medalla identificativa en la que se indique el diagnóstico y el tratamiento y también que dispongan de un glucocorticoide inyectable para su empleo en caso de necesidad.

En cuanto al tratamiento sustitutivo androgénico con DHEA o testosterona, se ha postulado especialmente en las mujeres por sus posibles beneficios sobre estado anímico, fatiga y calidad de vida. Las evidencias de estos beneficios son aún poco concluyentes, por lo que no está justificado su uso generalizado, y debe realizarse una cuidadosa monitorización de aquellos casos en los que de forma individualizada se decida su empleo.

El proceso causal de la insuficiencia suprarrenal (tuberculosis, micosis profundas, neoplasias) puede requerir tratamientos específicos.

Insuficiencia suprarrenal secundaria

El déficit funcional suprarrenal se produce por una insuficiente estimulación hipotálamo-hipofisaria debida a lesiones que ocasionan un déficit en la secreción de ACTH en el contexto de panhipopituitarismo (tumores, granulomas, lesiones vasculares, apoplejía hipofisaria cirugía o radioterapia de la región sellar). Se han descrito también casos de déficit aislado de ACTH con atrofia hipofisaria y ausencia casi total de células corticotropas.

Las manifestaciones clínicas y su instauración lenta e insidiosa son similares a las de la insuficiencia suprarrenal primaria. Las diferencias fundamentales se deben a que la ACTH no está incrementada (no existe hiperpigmentación) y a que la función mineralocorticoide está preservada (no existe hiperpotasemia ni una hipotensión tan marcada). Puede observarse también hiponatremia por exceso de secreción o

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

acción de la vasopresina. En la mayoría de los casos, coexisten manifestaciones de hipopituitarismo. La hipoglucemia es más frecuente e intensa sobre todo si existe déficit asociado de GH.

El diagnóstico se basa en la comprobación de la producción insuficiente de cortisol, asociada a concentraciones de ACTH bajas o inadecuadamente normales. Sin embargo, estas determinaciones no siempre son diagnósticas, especialmente en las formas leves en las que exista un déficit parcial. En estos casos, el diagnóstico se establece habitualmente mediante la práctica de una prueba de estimulación con ACTH. Cuando esta prueba no sea concluyente y se requiera una absoluta certeza en el diagnóstico o en pacientes con una agresión hipofisaria (cirugía, apoplejía) reciente, la prueba de la hipoglucemia insulínica se considera la mejor elección. Si esta prueba está contraindicada, puede recurrirse a la estimulación mediante glucagón, metopirona, vasopresina o CRH sintética. Se deben valorar las restantes hormonas adenohipofisarias, a menudo afectadas, y la función neurohipofisaria, y completar el estudio etiológico mediante RM de la región selar y restantes exploraciones indicadas en el hipopituitarismo (v. cap. 228, Enfermedades de la neurohipófisis).

Los pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria requieren tratamiento con glucocorticoides y sólo en muy raros casos, con mineralocorticoides. Es habitual que también requieran sustitución de otros déficits hormonales hipofisarios.

La inhibición de la función suprarrenal por administración crónica de glucocorticoides en dosis altas produce, además del síndrome de Cushing yatrógeno, una insuficiencia suprarrenal funcional cuando se interrumpe bruscamente esta administración o cuando la dosis resulta insuficiente para una situación intercurrente de estrés. Es la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal. En general, el cuadro se resuelve tras la reducción progresiva y lenta de los corticoides hasta llegar a su interrupción, si bien el tiempo requerido para ello es difícil de predecir. Los hallazgos analíticos dependen del tipo de glucocorticoide administrado (que puede tener o no reacción cruzada con los sistemas de medición de cortisol) y del tiempo desde la interrupción. La ACTH se mantiene indosificable hasta la recuperación del eje hipotálamo-hipofisario. Clínicamente los síntomas y signos de insuficiencia suprarrenal se asocian a los de hipercorticismo, hecho que a menudo retrasa su identificación.

Insuficiencia suprarrenal por resistencia a glucocorticoides

Diversas alteraciones, congénitas y adquiridas, en el receptor de glucocorticoides o en las vías de señalización posreceptor producen una disminución de la sensibilidad tisular al cortisol. Esta resistencia es necesariamente parcial, ya que la completa es incompatible con la vida. En algunas familias se han identificado mutaciones en el gen del receptor, que disminuyen su afinidad por el cortisol o reducen la capacidad del complejo receptor-cortisol de unirse al DNA nuclear. Las manifestaciones clínicas son muy variables y dependen del grado de resistencia. Las concentraciones plasmáticas de ACTH y cortisol aumentan, mantienen su ritmo circadiano y en muchos casos llegan a compensar la resistencia. El incremento de ACTH conduce a un incremento en la síntesis de andrógenos y mineralocorticoides que pueden producir HTA, hirsutismo y pubertad precoz, entre otras manifestaciones. La resistencia adquirida a glucocorticoides se ha descrito en pacientes con sida y también, en menor grado, en individuos HIV seropositivos; el cortisol y la ACTH en estos casos también están aumentados, pero con cierta frecuencia no compensan la hiposensibilidad y aparecen síntomas de insuficiencia suprarrenal. La etiopatogenia de esta resistencia no está completamente aclarada. En cualquier caso, siempre que existan síntomas de insuficiencia suprarrenal (espontánea o en situaciones de estrés), los pacientes deben recibir tratamiento sustitutivo con glucocorticoides.

Insuficiencia suprarrenal aguda

La insuficiencia suprarrenal aguda o crisis addisoniana es una situación de urgencia grave que requiere un tratamiento rápido y enérgico. Puede desarrollarse en: a) pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria, secundaria o terciaria, que interrumpen el tratamiento sustitutivo o no lo incrementan adecuadamente ante una complicación intercurrente; b) pacientes portadores de una insuficiencia suprarrenal crónica no conocida que desarrollan un proceso intercurrente; c) individuos previamente sanos en los que se produce una destrucción hemorrágica, masiva y rápida (apoplejía suprarrenal) de ambas glándulas suprarrenales debida a sepsis, coagulopatías o traumatismos, así como también en casos de suprarrenalectomía bilateral, en los que no se instaure el tratamiento sustitutivo correspondiente, y d) interrupción brusca de tratamiento glucocorticoideo crónico.

La característica clínica más llamativa es la hipotensión arterial. Esta y la depleción de volumen plasmático se deben al déficit de mineralocorticoides, motivo por el que es mucho más frecuente en los casos de insuficiencia suprarrenal primaria. El cuadro de choque hipovolémico grave responde poco a la sustitución de líquidos e incluso a las drogas vasoactivas. Clínicamente se manifiesta también por postración y anorexia intensa, náuseas y vómitos que agravan la disminución del volumen plasmático, dolores abdominales que pueden sugerir un cuadro de abdomen agudo, hipoglucemia y fiebre, generalmente de causa infecciosa. Los antecedentes de pérdida de peso, debilidad progresiva, anorexia, vómitos y la presencia de hiperpigmentación de piel y mucosas pueden sugerir el diagnóstico. Esta hiperpigmentación falta en las formas secundarias y terciarias y también en los casos de insuficiencia suprarrenal primaria de instauración reciente o rápida. También pueden existir antecedentes de tratamiento con glucocorticoides y su interrupción brusca, de cirugía o irradiación hipofisaria, o de cefalalgia intensa acompañada de alteraciones visuales de aparición brusca sugestivas de una apoplejía hipofisaria.

Dada la gravedad del cuadro, el tratamiento no debe demorarse en espera de los resultados hormonales. El hallazgo de hiponatremia con hiperpotasemia supone una sólida sospecha diagnóstica. En caso de sospecha de apoplejía hipofisaria se practicará una RM o una TC craneal. Asimismo, se obtendrán muestras para realizar hemocultivos y urinocultivo y, si es posible, antes de iniciar el tratamiento hormonal se efectuará una extracción de sangre para determinación posterior de cortisol y ACTH. Concentraciones de cortisol inferiores a 18 µg/dL prácticamente establecen el diagnóstico en la situación de choque en la que se encuentran estos pacientes. El tratamiento consiste en reponer las pérdidas de líquidos y sal, mediante suero salino isotónico en ritmo de perfusión rápido, con monitorización de la presión venosa central, además de aporte de glucosa i.v. Se administrarán glucocorticoides solubles (hemisuccinato de cortisol) i.v. en dosis de 50 mg/6 h. Si el paciente responde en 24 h, se reduce la hidratación parenteral, se inicia la ingestión oral de líquidos y se disminuye gradualmente la dosis de cortisol i.v. hasta alcanzar, al cabo de 3-5 días, la dosis sustitutiva de cortisol por vía oral. Si es necesario administrar fludrocortisona (en las formas primarias), se añadirá cuando la dosis diaria de cortisol sea inferior a 50 mg/24 h. Una vez que el paciente se ha recuperado, se indican las dosis de mantenimiento, descritas previamente. Siempre que sea posible se instaurará el tratamiento de la causa desencadenante.

Respuesta suprarrenal insuficiente en el enfermo en situación crítica

En el curso de cuadros de sepsis y otras situaciones críticas, la respuesta suprarrenal normal puede ser insuficiente, con el consiguiente incremento de morbimortalidad. Esta insuficiencia suprarrenal en ausencia de lesiones estructurales evidentes se ha denominado *funcional* o *relativa* y es difícil de diagnosticar mediante analítica, si bien se ha relacionado con concentraciones plasmáticas de cortisol basal inferior a 18 µg/dL, o bien menor de 35 µg/dL tras administración de 250 µg de ACTH sintética. La administración de dosis fisiológicas de glucocorticoides podría mejorar la evolución de estos pacientes, si bien se trata de un tema controvertido y se deben valorar los casos de forma individualizada.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Aulinas A, Casanueva F, Goñi F, Monereo S, Moreno B, Picó A, et al. Insuficiencia suprarrenal y su tratamiento sustitutivo. Su realidad en España. Endocrinol Nutr 2013;60:136-43.

Husebye ES, Allolio B, Arlt W, Badenhoop K, Bensing S, Betterle C, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. J Intern Med 2014;275:104-15.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Mesotten D, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. The altered adrenal axis and treatment with glucocorticoids during critical illness. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2008;4:496-505.

Moser HW, Mahmood A, Raymond GV. X-linked adrenoleukodystrophy. Nat Clin Pract Neurol 2007;3:140-51.

Wierman ME, Arlt W, Basson R, Davis SR, Miller KK, Murad MH, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:3489-510. doi: 10.1210/jc.2014-2260.

Hiperfunción glucocorticoide. Síndrome de Cushing

Concepto

El síndrome de Cushing se produce como consecuencia de la exposición excesiva y prolongada a la acción de las hormonas glucocorticoides. En las formas endógenas puede coexistir aumento de la secreción de mineralocorticoides, andrógenos o estrógenos. El síndrome de Cushing exógeno o yatrógeno se debe a la administración de dosis suprafisiológicas de glucocorticoides o, excepcionalmente, de ACTH.

Etiopatogenia y clasificación

El hipercorticismo endógeno (v. tabla 232-1) puede deberse a un exceso de producción de ACTH (80%-85% de los casos) o a una hiperfunción suprarrenal no dependiente de la ACTH. La causa más frecuente (70%) de síndrome de Cushing ACTH dependiente en el adulto es la enfermedad de Cushing, debida a la hipersecreción crónica de ACTH hipofisaria que origina una hiperplasia suprarrenal bilateral, generalmente difusa, con secreción excesiva de cortisol y también de andrógenos suprarrenales y 11-DOCA. La enfermedad suele aparecer entre los 20 y los 40 años y es más frecuente en mujeres (3-8:1). En algo más del 90% de los casos se trata de microadenomas hipofisarios. En algunos tumores con crecimiento agresivo se han observado mutaciones somáticas del gen del receptor de glucocorticoides que podrían explicar su menor inhibición por el cortisol y su mayor tendencia al crecimiento. También se han identificado mutaciones en el gen de la POMC. Es infrecuente que formen parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN) de tipo 1.

La secreción de ACTH por tumores no hipofisarios, o síndrome de Cushing por ACTH ectópica, representa alrededor del 15% de los casos del síndrome en varones adultos. Una amplia variedad de tumores puede producir ACTH biológicamente activa capaz de originar el síndrome (tabla 232-2). En el 50% de los casos se trata de carcinomas pulmonares de células pequeñas, y dada la elevada incidencia de estos tumores la prevalencia de síndrome de Cushing asociado podría ser muy superior a la referida. El síndrome de Cushing por secreción ectópica de CRH es excepcional.

Tabla 232-2 Tumores que pueden producir ACTH ectópica y frecuencia aproximada

TUMOR	FRECUENCIA APROXIMADA (%)
Carcinoma de pulmón (tumores de células pequeñas)	50
Tumores de páncreas (tumores insulares, carcinoma de células pequeñas y carcinoide)	10
Carcinoide bronquial y de otras localizaciones	10
Timoma	5
Carcinoma medular de tiroides	5
Feocromocitomas, neuroblastomas, paragangliomas	3
Otros	15

ACTH: hormona corticotropa.

El síndrome de Cushing suprarrenal no dependiente de la ACTH se debe a tumores de la corteza suprarrenal y también a formas infrecuentes de hiperplasia o displasia nodular. Representa el 65% de los hipercorticismos endógenos en los niños y el 10%-15% en los adultos. En la infancia a menudo se debe a carcinomas; en la edad adulta, los adenomas son tres veces más frecuentes que los carcinomas. Alrededor del 95% de los carcinomas suprarrenales son funcionantes, con producción de cortisol (50%), andrógenos (30%), estradiol (12%) o mineralocorticoides (raros).

La hiperplasia suprarrenal micronodular o displasia suprarrenal micronodular pigmentada primaria es una forma de síndrome de Cushing ACTH independiente de aparición esporádica (con frecuencia peripuberal) o familiar, aislada o como parte de un síndrome tumoral multisistémico, el complejo de Carney. Este síndrome, de herencia autosómica dominante, cursa con tumores multicéntricos y bilaterales en diversos órganos (mixomas cardíacos, tumores corticosuprarrenales, tumores de células de Sertoli, fibroadenomas mamarios, tumores hipofisarios secretores de GH y schwannomas) y lesiones cutáneas pigmentadas. Se han identificado hasta la fecha varios genes (*PRKAR1A, PDE11A, PDE8B* y *MYH8*) involucrados en la enfermedad.

La hiperplasia macronodular bilateral representa otra causa infrecuente de síndrome de Cushing ACTH independiente que ocurre con mayor frecuencia en varones y es muy a menudo esporádica. Las glándulas suprarrenales presentan una marcada hiperplasia y múltiples macronódulos (> 5 mm) no pigmentados, como consecuencia de la presencia de receptores suprarrenales aberrantes que responden al estímulo de diversos péptidos (interleucina-1, polipéptido inhibidor gástrico o GIP, vasopresina, agentes β-adrenérgicos, serotonina, hormona luteinizante, gonadotropina coriónica, serotonina o leptina) para los que en condiciones normales no suelen existir receptores en la corteza suprarrenal. El primero de estos cuadros que se describió fue el hipercorticismo tras la ingesta, debido a la expresión ectópica y aberrante en las células corticosuprarrenales de receptores de GIP. En otros casos, la hiperplasia macronodular puede tener un origen genético como en el síndrome de McCune-Albright (por mutación en el gen *GNAS1* que codifica la subunidad α de la proteína G), en el *MEN-1* o por mutaciones en el gen *(MC2R)* del receptor de ACTH.

La administración de dosis suprafisiológicas de glucocorticoides (o excepcionalmente de ACTH) es la causa más frecuente de hipercorticismo, el síndrome de Cushing yatrógeno. La administración de glucocorticoides produce atrofia suprarrenal bilateral. Los pacientes presentan manifestaciones de hipercorticismo y una insuficiencia suprarrenal que se pone de manifiesto si se interrumpe de forma brusca la administración de dichos fármacos (v. anteriormente Hipofunción glucocorticoide).

Existen ciertas situaciones clínicas asociadas a *hipercorticismo en ausencia de síndrome de Cushing*. Algunas de ellas (alcoholismo, trastornos depresivos o psiquiátricos, obesidad, diabetes mellitus mal controlada o embarazo) pueden presentar ciertas semejanzas clínicas con el síndrome de Cushing, razón por la que clásicamente se conocen como *síndrome de seudo-Cushing*. En el caso del alcoholismo, por ejemplo, pueden existir alteraciones bioquímicas sugestivas, como aumento del cortisol plasmático y del cortisol libre urinario, pérdida del ritmo circadiano e insuficiente inhibición con dosis débiles de dexametasona. El incremento de cortisol circulante podría deberse a una alteración en su metabolismo hepático causada por una disminución en la actividad de la 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa. Existen otras situaciones de *hipercorticismo en ausencia de síndrome de Cushing* (estrés físico importante, anorexia nerviosa y desnutrición, deportistas de élite o amenorrea hipotalámica) sin semejanza clínica con el síndrome de Cushing. En la resistencia primaria parcial a los glucocorticoides existe un incremento de cortisol y de ACTH circulantes que no ocasiona clínica. Se trata de una enfermedad familiar debida a una mutación del gen del receptor de glucocorticoides (v. anteriormente Hipofunción glucocorticoide).

Anatomía patológica

En la mayoría de los casos de enfermedad de Cushing existe un microadenoma hipofisario que suele ser basófilo, con diferentes grados de inmunorreactividad para ACTH y otros péptidos derivados de la POMC; los carcinomas son excepcionales. El microscopio electrónico

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

muestra la presencia de gránulos de 200-700 nm de diámetro y microfilamentos perinucleares característicos de 70 nm de diámetro. Algunos tumores pueden secretar otras hormonas además de ACTH (subunidad α, prolactina, GH). En ciertos casos pueden observarse cambios hialinos en las células corticotropas no tumorales (células de Crooke), probablemente debidos al efecto supresor del cortisol plasmático.

En la enfermedad de Cushing y en los síndromes de producción ectópica de ACTH se encuentra una hiperplasia suprarrenal bilateral difusa cuya gravedad depende del tiempo de evolución y de la intensidad del exceso de ACTH. En el 8%-40% de los pacientes existe hiperplasia micronodular o macronodular. Estas se pueden encontrar también en las formas de síndrome Cushing no dependiente de ACTH esporádicas o genéticas. En la forma micronodular, el peso de las suprarrenales es normal o ligeramente elevado. Los nódulos miden 1-5 mm de diámetro, presentan células grandes y globulares con citoplasma eosinofílico o claro y que contienen numerosos gránulos de pigmento (lipofuscina) que pueden oscurecerse por melanización (neuromelanina). En la hiperplasia macronodular, las glándulas son grandes (en ocasiones hasta 500 mg) y contienen numerosos nódulos no pigmentados de más de 5 mm de diámetro, separados por un estroma glandular hipertrófico. Los adenomas suprarrenales están compuestos por células claras y otras con escaso contenido lipídico que recuerdan a las células de la zona reticular normal. De manera esporádica se observan adenomas de color marrón oscuro o negro («adenomas negros») debido a su contenido de pigmento (lipofuscina o neuromelanina). La distinción entre adenoma y carcinoma bien diferenciado es difícil. Como criterios de malignidad se aceptan la invasión vascular, la presencia de mitosis atípicas y de menos de un 25% de células claras y necrosis, además de un índice de proliferación Ki-67 elevado. Si bien los carcinomas suelen ser más grandes, el tamaño no constituye un criterio de malignidad. Los adenomas suprarrenales, especialmente los asociados con hiperandrogenismo, pueden ser grandes; hay, por tanto, un gran solapamiento entre tumores benignos y malignos.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas aparecen en general progresivamente. La obesidad o la acumulación central de tejido adiposo constituyen el signo más frecuente (tabla 232-3), con afectación de tronco, abdomen, cara, cuello (cuello de búfalo) y fosas supraclaviculares. Es mucho más intensa en los niños que en los adultos. La facies aparece redondeada (facies de luna llena) y rubicunda (fig. 232-3). A menudo existe debilidad muscular por miopatía esteroide proximal de extremidades e incluso de los músculos glúteos. En los pacientes con síndrome de Cushing por ACTH ectópica, la miopatía puede llegar a ser muy intensa.

Se pueden observar estrías cutáneas de color rojo violáceo, sobre todo en abdomen, caderas, mamas y cara interna de los brazos, axilas y muslos. Son más frecuentes e intensas en los pacientes jóvenes. La piel es fina y frágil, atrófica, por pérdida de tejido graso subcutáneo, y las equimosis y los hematomas aparecen espontáneamente o tras traumatismos mínimos. Las heridas cicatrizan lentamente y se pueden observar áreas de acantosis *nigricans.* En los casos que cursan con secreción aumentada de ACTH existe aumento de pigmentación cutánea, similar al descrito en la enfermedad de Addison, que suele ser más intensa en los pacientes con producción ectópica. Son frecuentes la oligomenorrea o la amenorrea y, si existe hiperandrogenismo, pueden observarse seborrea, acné, hirsutismo y signos de virilización en casos graves.

La HTA moderada, con renina baja y con presiones diastólicas superiores a 95-100 mm Hg, es bastante habitual. Probablemente está relacionada con una expansión del volumen extracelular por retención de sodio. Se observan edemas, sobre todo si coexiste incremento de mineralocorticoides. Hay intolerancia a la glucosa, hiperinsulinismo, resistencia a la insulina y diabetes mellitus en un 10%-15% de pacientes lo que, unido a la HTA, la obesidad y a una situación proaterotrombótica característica, condiciona una mortalidad de origen cardiovascular que dobla a la de la población general. Muchos pacientes presentan trastornos psíquicos: depresión, labilidad emocional, irritabilidad, ansiedad, accesos de pánico e incluso cuadros paranoicos. No es raro el insomnio, relacionado con la elevación nocturna del cortisol. La osteoporosis es común y puede ser muy intensa, con aplastamientos vertebrales y fracturas costales o de otra localización (fig. 232-4). La absorción intestinal del Ca está disminuida y existe hipercalciuria que propicia la formación de cálculos urinarios, así como inmunodepresión que favorece las infecciones. Se han descrito casos de exoftalmos bilateral y aumento de la presión intraocular con glaucoma. Los casos de síndrome de ACTH ectópico por enfermedad neoplásica se caracterizan por hiperpigmentación, edemas, hipopotasemia, alteración del metabolismo glucídico y estado hipercatabólico. El

Tabla 232-3 Cuadro clínico más frecuente en el síndrome de Cushing

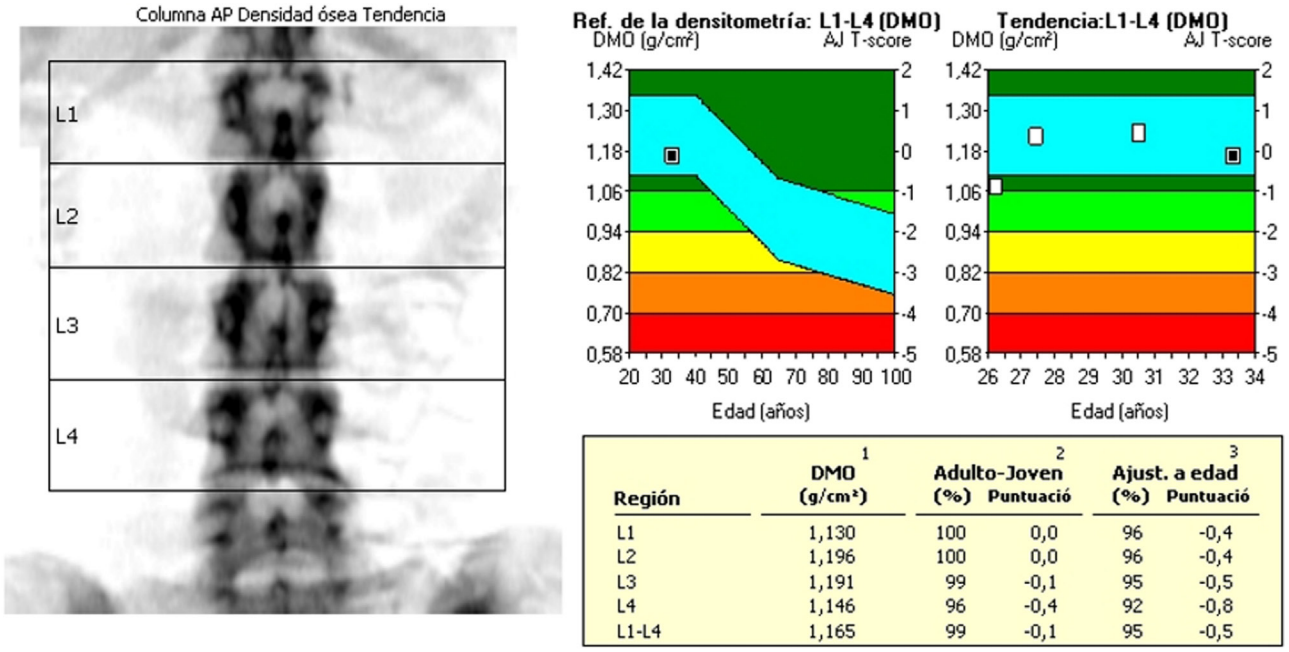
SÍNTOMAS Y SIGNOS	FRECUENCIA (%)
Obesidad centrípeta	79-97
Cara de luna llena	50-94
Miopatía (debilidad muscular)	24-90
Cambios en la piel (fragilidad, estrías, plétora, acné)	51-84
Trastornos menstruales	55-80
Hirsutismo	50-82
Hipertensión arterial	74-87
Trastornos psíquicos	31-86
Intolerancia a la glucosa o diabetes	39-90
Osteoporosis	40-50
Litiasis renal	15-19

A B

Figura 232-3 Cara de luna llena, rubicundez facial, hirsutismo y giba dorsal en pacientes afectadas de síndrome de Cushing. Imágenes de frente **(A)** y perfil **(B).**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.



Región	1 DMO (g/cm²)	2 Adulto-Joven (%)	Puntuació	3 Ajust. a edad (%)	Puntuació
L1	1,130	100	0,0	96	-0,4
L2	1,196	100	0,0	96	-0,4
L3	1,191	99	-0,1	95	-0,5
L4	1,146	96	-0,4	92	-0,8
L1-L4	1,165	99	-0,1	95	-0,5

Figura 232-4 Densitometría ósea (DMO) de columna lumbar L1-L4 en paciente mujer afectada de enfermedad de Cushing. Recuperación de masa ósea desde su diagnóstico a los 25 años (masa ósea 1,070 g/cm^2) hasta la actualidad, tras 3 años de curación del hipercorticismo (1,165 g/cm^2).

carcinoma suprarrenal puede presentar dolor abdominal debido al tumor, además de la clínica por hipersecreción de esteroides.

En los niños hay retraso del crecimiento y de la maduración ósea. Además de su acción catabólica, los glucocorticoides disminuyen la secreción de GH y su respuesta a diversos estímulos, alterando el tono somatostatinérgico.

Existen formas cíclicas de síndrome de Cushing, con importantes variaciones de la actividad secretora de glucocorticoides a lo largo del tiempo. Mayoritariamente se trata de tumores hipofisarios secretores de ACTH y muy raramente de pacientes con síndrome de Cushing por ACTH ectópico.

Diagnóstico

Diagnóstico del hipercorticismo

Los enfermos afectos de síndrome de Cushing producen cantidades excesivas de cortisol durante períodos prolongados, aunque no siempre continuos. Por esta razón, las determinaciones aisladas de ACTH y cortisol tienen escaso valor ya que pueden ser normales; la pérdida de ritmo circadiano, constante en el síndrome de Cushing, es un fenómeno muy precoz, cuya objetivación contribuye a realizar el diagnóstico.

Una vez descartada la causa exógena, el hipercorticismo endógeno se demuestra por el hallazgo de: a) un aumento de la excreción de cortisol libre en orina, superior a 100 µg/24 h; b) un valor de cortisol plasmático a las 8:00 a.m. igual o superior a 1,8-2 µg/dL tras la administración oral de 1 mg de dexametasona a las 23:00 h o después de la prueba de inhibición débil con 2 mg de dexametasona durante 2 días, y c) valores de cortisol en saliva a las 0:00 h superiores a 1,6 ng/mL. Habitualmente es necesario realizar dos de las tres pruebas de cribado y 2-3 determinaciones de cortisol en orina y saliva. El diagnóstico se confirma si al menos existen dos resultados inequívocamente anormales. Si los resultados de estas pruebas son normales se puede descartar el síndrome de Cushing, a menos que sea muy leve y/o cíclico.

El cortisol libre en orina superior a tres veces el límite superior del rango normal se considera un resultado positivo irrefutable, mientras que valores inferiores hacen incierto el diagnóstico y requieren la realización de otras pruebas. La determinación de cortisol en orina mediante cromatografía líquida y/o espectrometría de masas incrementa significativamente la especificidad de esta prueba. La prueba de inhibición con 1 mg de dexametasona y, en mucho menor grado, la de inhibición débil puede dar resultados falsamente positivos, sobre todo en grandes obesos, alcohólicos, depresivos y pacientes tratados con fármacos que aceleran el metabolismo de la dexametasona. La determinación de cortisol libre salival a medianoche es una prueba muy fiable, que demuestra la pérdida de ritmo circadiano. Tiene además la ventaja de no requerir ingreso hospitalario y permite realizar varias determinaciones en diferentes días. En los pacientes con depresión grave, en los que las pruebas mencionadas pueden sugerir hipercorticismo, el diagnóstico diferencial puede hacerse mediante la administración de CRH tras dexametasona (se produce inhibición de la secreción de cortisol a diferencia de lo que ocurre en pacientes con síndrome de Cushing). En los casos poco frecuentes de resistencia a los glucocorticoides, el diagnóstico es complejo: el ritmo circadiano es normal, aunque con valores altos, así como la respuesta de cortisol a la hipoglucemia insulínica; sin embargo, la inhibición por dexametasona puede ser difícil de interpretar, con normalización, generalmente en dosis más elevadas que las habituales, de los valores de ACTH, cortisol y andrógenos. En los casos de Cushing cíclico o con variación diurna de los síntomas se pueden emplear pruebas de estimulación de los receptores aberrantes suprrarenales mediante ingesta, ortostatismo, octreotida o vasopresina.

Diagnóstico etiológico

Una vez confirmado el diagnóstico de hipercorticismo hay que establecer su causa. Es preciso distinguir entre las formas de hipercorticismo dependiente y las no dependientes de ACTH.

La determinación de ACTH (preferiblemente en 2-3 días diferentes) por un método sensible y específico (IRMA), junto con la de cortisol plasmático, proporciona información muy útil. En los síndromes de Cushing por tumores suprarrenales productores de cortisol, y en las hiperplasias micro- o macronodulares primarias, las concentraciones de ACTH son indetectables o muy bajas (< 5 pg/mL). En cuanto a la diferenciación de la secreción ectópica de ACTH de la de los adenomas hipofisarios, las concentraciones de ACTH pueden ser normales o elevadas en ambos casos (en general, > 15-20 pg/mL), pero suelen ser más altas en la producción ectópica. Los tumores productores de ACTH ectópica pueden secretar fragmentos de ACTH o *big* ACTH biológicamente activos que no son detectados por IRMA pero sí por RIA. Por esta razón, las determinaciones de ACTH por IRMA en los síndromes de producción ectópica pueden proporcionar valores falsamente bajos.

La prueba de estimulación con CRH puede ser útil en la evaluación etiológica del síndrome de Cushing y está especialmente indicada cuando las concentraciones de ACTH no son concluyentes (5-20 pg/mL). Su

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 232-4 Cateterismo de senos petrosos inferiores en el diagnóstico etiológico del síndrome de Cushing dependiente de ACTH*

ORIGEN DE LA ACTH	HIPOFISARIO				ECTÓPICO			
	ACTH tras CRF (pg/L)							
	0 min	3 min	5 min	10 min	0 min	3 min	5 min	10 min
Seno petroso izquierdo	106	297	368	399	97	101	99	86
Seno petroso derecho	115	387	551	410	99	97	102	79
Vena periférica	54	76	89	104	103	101	96	99

*Determinación simultánea de ACTH en vena periférica y en ambos senos petrosos inferiores tras la inyección de 100 μg de CRF i.v. La ACTH de origen hipofisario muestra un gradiente ≥2:1 entre los senos petrosos y la periferia en situación basal, y un gradiente máximo ≥5:1 tras administrar CRF. El ACTH de origen ectópico no muestra gradiente entre los senos petrosos y la periferia.
ACTH: hormona corticotropa; CRF: factor hipotalámico estimulador de ACTH.

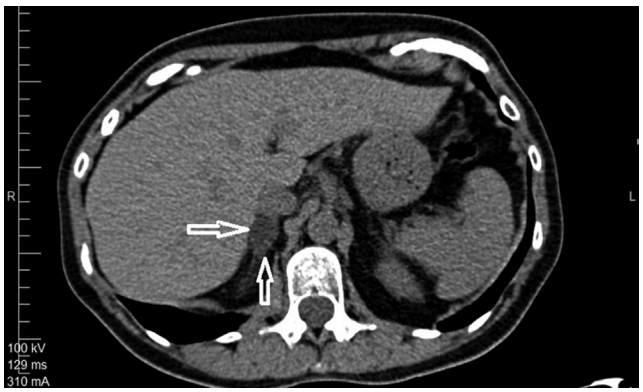


Figura 232-5 Imagen de adenoma suprarrenal derecho obtenida por TC *(flechas)*.

Figura 232-6 Carcinoma suprarrenal derecho productor de cortisol. Imagen obtenida por TC. Masa sólida de contornos irregulares con captación heterogénea *(flechas)*.

especificidad aumenta en la prueba combinada con la inhibición por dexametasona. También puede resultar útil la prueba de inhibición con dosis elevadas de dexametasona. En pacientes con síndrome de Cushing por ACTH ectópica de causa oculta debido a tumores neuroendocrinos de bajo grado, en los que el hipercorticismo puede preceder en muchos meses, e incluso en años, al diagnóstico de la neoplasia, el diagnóstico diferencial respecto a la enfermedad de Cushing puede ser muy difícil, ya que las pruebas de laboratorio pueden dar resultados no concluyentes.

Exploraciones complementarias

La RM craneal es el método de elección para la identificación de adenomas hipofisarios secretores de ACTH. La administración combinada de contraste magnético (gadolinio) permite identificar tumores de 3-4 mm de diámetro. Dada la frecuencia de adenomas hipofisarios no secretores de pequeño tamaño, clínicamente silentes (incidentalomas), la observación de una lesión no asegura el origen hipofisario del proceso.

En ausencia de una imagen clara de adenoma se recomienda practicar una cateterización selectiva simultánea y bilateral de los senos petrosos inferiores en situación de hipercorticismo activo. En esta exploración se mide la ACTH basal y a los 3, 5 y 10 min tras la administración de 100 μg de CRH i.v., en muestras obtenidas en ambos senos petrosos inferiores y en una vena periférica (tabla 232-4). Si el gradiente entre las concentraciones de ACTH en senos petrosos y en sangre periférica es superior o igual a 2 en las muestras basales o superior o igual a 3 tras CRH, se acepta que la ACTH es de origen hipofisario. Esta prueba tiene una sensibilidad y especificidad del 95% y 93%, respectivamente. La TC (primera elección) y la RM de las suprarrenales son el paso siguiente tras el diagnóstico de síndrome de Cushing ACTH independiente (fig. 232-5). Los carcinomas suelen ser de mayor tamaño que los adenomas en el momento del diagnóstico (fig. 232-6) y pueden presentar necrosis, hemorragia o calcificación, además de una mayor atenuación (en general, > 20 UH) en la TC. La demostración de captación de contraste en la TC y en la PET con fluorodesoxiglucosa ayuda también al diagnóstico de carcinoma suprarrenal (fig. 232-7). En la enfermedad de Cushing, la TC o la RM de suprarrenales pueden mostrar una hiperplasia bilateral difusa o nódulos bilaterales que pueden confundirse con adenomas suprarrenales o con hiperplasias macronodulares. En estos casos puede ser útil la gammagrafía con yodometilnorcolesterol, ya que la visualización unilateral apoya el diagnóstico de adenoma suprarrenal benigno. También se ha utilizado la gammagrafía para localizar tejido suprarrenal ectópico o restos suprarrenales después de suprarrenalectomía bilateral.

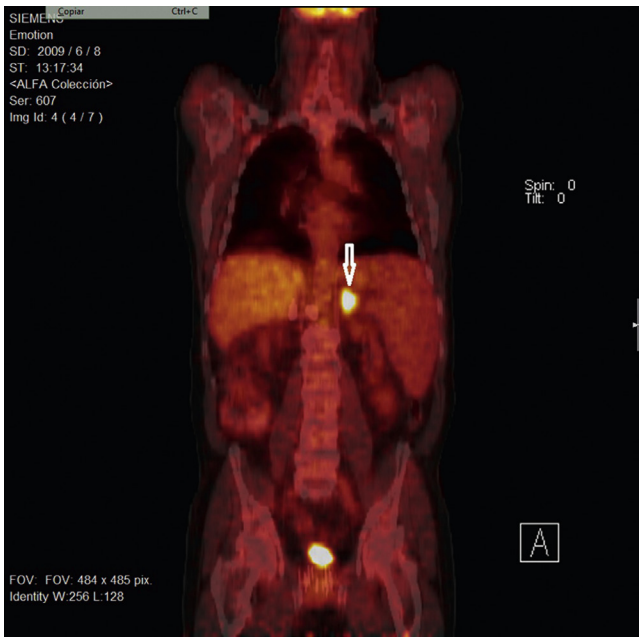


Figura 232-7 Carcinoma suprarrenal. Imagen obtenida mediante PET con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG). Captación anómala intensa (valor estandarizado de captación [SUV] máximo de 12,7) en glándula suprarrenal izquierda.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuando se sospeche la existencia de un tumor secretor de ACTH ectópica (rápida evolución, mayores concentraciones de ACTH y de cortisol urinario, hipopotasemia, síndrome hipercatabólico), se realizará una TC torácica de alta resolución (> 50% de los casos de producción ectópica de ACTH se asocian con carcinomas pulmonares de células pequeñas) y abdominal. Cuando no existen datos de sospecha de localización, la exploración de mayor rendimiento parece ser la gammagrafía con un análogo de somatostatina, el octreótido, marcado con ^{111}In o ^{123}I, ya que estos tumores suelen ser ricos en receptores de somatostatina. Esta exploración localiza el tumor primario, e indica la extensión de la lesión y su potencial respuesta terapéutica a estos fármacos. También se puede utilizar la PET.

Pronóstico

El síndrome de Cushing no tratado cursa con un empeoramiento gradual de todas las manifestaciones que puede conducir a la muerte, en general por enfermedad cardiovascular tromboembólica o infecciones bacterianas o micóticas. Los pacientes presentan una morbilidad elevada por miopatía, diabetes mellitus de difícil control, HTA y trastornos electrolíticos graves, procesos infecciosos, osteoporosis y afección psiquiátrica. Todas estas manifestaciones pueden controlarse, o al menos mejoran, con la normalización del hipercorticismo. Tras la curación del síndrome de Cushing, los pacientes presentan un riesgo cardiometabólico persistentemente elevado hasta años después de lograr el eucortisolismo.

Tratamiento

El tratamiento del Cushing endógeno consiste en identificar y suspender la fuente exógena de glucocorticoides, si es preciso de forma paulatina. En la enfermedad de Cushing debe intentarse extirpar el adenoma hipofisario de forma completa y preservar al mismo tiempo la función adenohipofisaria. En la mayoría de los casos, la técnica de elección, tanto en niños como en adultos, es la adenomectomía selectiva transesfenoidal, que consigue un 70%-85% de curaciones. Cuando el origen hipofisario de la ACTH está totalmente claro, en individuos adultos y sobre todo si existe enfermedad persistente tras una primera intervención puede estar indicado practicar una hemihipofisectomía o una hipofisectomía total. La suprarrenalectomía total bilateral puede ser otra alternativa terapéutica, que ha de tenerse en cuenta tras una primera cirugía hipofisaria fallida; de esta manera se podría evitar el panhipopituitarismo a que da lugar la hipofisectomía completa, en especial si la fertilidad es un factor que ha de considerarse. En estos pacientes se debe evaluar periódicamente la posible progresión del tumor hipofisario, o síndrome de Nelson.

En los macroadenomas, especialmente los extraselares, la tasa de curación no supera el 50%-60% y es peor cuanto mayor es la extensión extraselar. Después de la intervención, la aparición de insuficiencia suprarrenal (en especial un cortisol basal < 2,5 μg/dL en las primeras 24-48 h) es predictiva de curación, mientras que la secreción preservada de cortisol indica riesgo de enfermedad persistente. La enfermedad de Cushing puede recidivar después de más de 10 años de la exéresis, lo que exige practicar revisiones periódicas de manera indefinida. La irradiación hipofisaria suele reservarse para tratar la enfermedad persistente tras la intervención quirúrgica o recidiva, especialmente en niños y adolescentes. La radioterapia externa fraccionada convencional ha dado paso a la radiocirugía estereotáxica con fotones o, más recientemente, protones, que permite un tratamiento más eficaz y selectivo sobre la región de interés, en una sola sesión, y con mejores resultados en cuanto a remisión, toxicidad y efectos secundarios. El efecto de la radioterapia suele aparecer a partir de 6 meses postratamiento.

El tratamiento médico suele indicarse como preparación para la cirugía hipofisaria o suprarrenal y debe realizarse de forma obligada mientras se espera la aparición de los efectos beneficiosos del tratamiento radioterápico y en los enfermos en los que ha fracasado el tratamiento quirúrgico o no son candidatos a cirugía. Se emplean fármacos que interfieren en la esteroidogénesis, con monitorización cuidadosa de su respuesta, ya que pueden provocar insuficiencia suprarrenal. Puede utilizarse ketoconazol (primera elección) en dosis de 0,4-1,2 g/día o metopirona (1-6 g/día) por vía oral o la combinación de ambos en casos refractarios. El etomidato en perfusión (0,1-0,3 mg/kg de peso y hora) durante 10 h es una opción para controlar con rapidez casos de hipercorticismo grave.

Recientemente, el pasireótido (un análogo de somatostatina con alta afinidad por receptores de tipo 5) y los agonistas dopaminérgicos, como la cabergolina, o la combinación de ambos han demostrado ser útiles para el control del hipercorticismo en pacientes con enfermedad de Cushing persistente o recurrente. Como terapia coadyuvante, en el carcinoma suprarrenal o en situaciones excepcionales se puede emplear el mitotano (op'DDD), fármaco adrenalítico que en dosis de 2-4 g/día durante 6-9 meses llega a producir una destrucción suprarrenal (por lo que es necesario el tratamiento sustitutivo del cortisol y menos habitualmente de la aldosterona). Se recomienda titular la dosis progresivamente para conseguir concentraciones séricas de mitotano entre 14 y 20 μg/mL, más eficaces y menos tóxicas.

El tratamiento del síndrome de producción ectópica de ACTH consiste, siempre que sea posible, en la extirpación del tumor responsable. Con raras excepciones, entre las que se encuentran los carcinoides bronquiales, el tumor suele ser inoperable en el momento del diagnóstico. El hipercorticismo puede controlarse con el tratamiento farmacológico, o en casos de tumor oculto mediante suprarrenalectomía bilateral. Pueden emplearse análogos de somatostatina, sobre todo en los tumores carcinoides, cuando se haya demostrado presencia de receptores.

El tratamiento de los tumores suprarrenales es quirúrgico. Salvo en tumores muy grandes o cuando se sospecha la existencia de un carcinoma, la cirugía laparoscópica es la técnica habitual. La extirpación de un adenoma implica el 100% de curación, si bien suele acompañarse de insuficiencia suprarrenal transitoria por atrofia de la glándula contralateral que requiere tratamiento sustitutivo hasta que se recupera la función normal, situación que puede tardar meses o años. El carcinoma suprarrenal tiene muy mal pronóstico. Siempre que sea posible debe hacerse una extirpación total, seguida de tratamiento con mitotano. Cuando se consigue la extirpación completa, el mitotano podría mejorar la supervivencia. Se han utilizado también quimioterapia y radioterapia, con poco éxito. La suprarrenalectomía bilateral es el tratamiento indicado de las hiperplasias micro- o macronodulares primarias. En el caso de la hiperplasia macronodular primaria puede realizarse en ocasiones suprarrenalectomía unilateral y, en algunos casos leves en los que se demuestran receptores anómalos, se puede intentar tratamiento médico en función del receptor encontrado. La ablación (quirúrgica o farmacológica) de ambas suprarrenales obliga a tratamiento sustitutivo crónico con glucocorticoides y, casi siempre, también con fludrocortisona.

Síndrome de Nelson

En algunos pacientes afectados de enfermedad de Cushing, la suprarrenalectomía bilateral puede inducir un crecimiento rápido del tumor hipofisario que puede ser agresivo y alcanzar un gran tamaño asociado a hipersecreción de ACTH y β-lipotropina. Este cuadro, denominado *síndrome de Nelson,* presenta una prevalencia del 8% al 50% y un intervalo desde la suprarrenalectomía muy variable (de 0,5 a 24 años) según las series descritas.

El cuadro clínico clásico incluye una intensa hiperpigmentación cutánea y mucosa, cefalalgias, defectos campimétricos, en ocasiones afección de pares craneales y presencia de un macroadenoma hipofisario, con frecuencia invasivo, o bien de un carcinoma. Los criterios básicos actuales para establecer el diagnóstico son demostrar crecimiento de la lesión hipofisaria y/u objetivar concentraciones elevadas de ACTH (en general, > 500 ng/dL) o elevación progresiva significativa (> 30%) de la ACTH tras la suprarrenalectomía en varias determinaciones sucesivas. El desarrollo de este síndrome puede prevenirse en parte mediante la irradiación hipofisaria practicada antes de la suprarrenalectomía o inmediatamente después. La RM permite la detección precoz de cambios hipofisarios tras la suprarrenalectomía, por lo que los cuadros clásicos de síndrome de Nelson no suelen verse hoy en día, y conceptualmente ante situaciones de este tipo se hace referencia a «corticotropinomas con progresión tumoral tras la suprarrenalectomía». La extirpación del tumor constituye el tratamiento de elección. La radioterapia, sobre todo si no se indicó previamente, los agonistas dopaminérgicos, algunos análogos de somatostatina y algunos agentes alquilantes antitumorales (temozolomida) se pueden usar en casos refractarios.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2454-62.

Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:4551-64.

Feelders RA, Hofland LJ. Medical treatment of Cushing disease. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:425-38.

Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Clin Endocrinol Metab 2008;93:1526-40.

Van Haalen FM, Broersen LHA, Jorgensen JO, Pereira AM, Dekkers OM. Mortality remains increased in Cushing's disease despite biochemical remission: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol 2015;172:R143-9.

ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN MINERALOCORTICOIDE

Hipofunción mineralocorticoide. Hipoaldosteronismos

La hipofunción mineralocorticoide asociada a insuficiencia suprarrenal primaria se ha descrito en el correspondiente apartado. A continuación se describen los trastornos que cursan con hiposecreción aislada de hormonas mineralocorticoides.

Se distinguen tres grupos: a) hipoaldosteronismo secundario a alteraciones del sistema renina-angiotensina; b) hipoaldosteronismo primario aislado, y c) seudohipoaldosteronismo (cuadro 232-3). Además, debe recordarse el hipoaldosteronismo asociado a las formas perdedoras de sal de la hiperplasia suprarrenal congénita por déficits enzimáticos de 21-hidroxilasa, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, colesterol desmolasa y proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda (Star).

Hipoaldosteronismo secundario o hiporreninémico

Se desarrolla a consecuencia de diversas lesiones del aparato yuxtaglomerular renal que determinan un defecto en la liberación de renina o en la conversión de prorrenina a renina, con la consecuente hiporreninemia. Cursa con hiperpotasemia, concentraciones bajas de aldosterona en orina y plasma y de renina; en el 50% de los casos existe acidosis metabólica tubular. A menudo se asocia a diabetes mellitus de tipo 2 con nefropatía diabética y moderada insuficiencia renal. El 50% de los pacientes, generalmente de 50-70 años, presenta HTA. Se ha descrito también en pacientes sin diabetes y con trastornos renales, como nefropatía intersticial, nefropatía lúpica, mieloma múltiple, amiloidosis renal y sida.

Las concentraciones de renina y aldosterona bajas no aumentan con la restricción sódica o los cambios posturales; en cambio, la aldosterona aumenta tras administración de ACTH y potasio. Se han propuesto diversos mecanismos patogénicos complementarios involucrados en el desarrollo de la hiporreninemia: a) actividad disminuida del sistema nervioso autónomo con déficit de noradrenalina necesaria para la secreción de renina; b) secreción de formas anómalas de renina; c) disminución de la calicreína activadora de la prorrenina; d) déficit de prostaciclina que, por su acción vasodilatadora, aumenta la renina y la angiotensina II; e) aumento de la secreción del péptido natriurético auricular, inhibidor de la renina y la aldosterona, y f) defectos enzimáticos, con concentraciones altas de 18-hidroxicorticosterona y respuestas exageradas a la perfusión de angiotensina II. A menudo concurren varios factores en pacientes de edad avanzada, encamados y con aportes muy restrictivos de sodio.

La hiperpotasemia se debería al déficit de aldosterona y también al aporte dietético de potasio, así como al efecto de la hiperglucemia y la deficiencia de insulina en pacientes con diabetes. Excluidas la insuficiencia renal grave y otras causas de hiperpotasemia y la acción de fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina (betabloqueantes, inhibidores de la ciclooxigenasa, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), ciclosporina y heparina), debe considerarse este diagnóstico en pacientes mayores con hiperpotasemia no explicada por la insuficiencia renal con diabetes mellitus de tipo 2 y concentraciones bajas de renina y de aldosterona.

Si la hiperpotasemia es leve y el electrocardiograma normal, puede ser suficiente suspender los fármacos que pueden agravar la hiperpotasemia y realizar controles periódicos. En pacientes con HTA grave o trastornos del ritmo cardíaco, el primer tratamiento es la administración de diuréticos y resinas de intercambio, con carácter urgente y en régimen hospitalario. Si existe hiperpotasemia persistente o intensa sin HTA se iniciará tratamiento con fludrocortisona.

Cuadro 232-3 Clasificación de los hipoaldosteronismos

Hipoaldosteronismo secundario
Hipoaldosteronismo hiporreninémico
Hipoaldosteronismo primario
Adquirido
Congénito
Seudohipoaldosteronismo
Tipo I
Tipo II
Hipoaldosteronismo asociado a hiperplasia suprarrenal congénita

Hipoaldosteronismo primario adquirido

Los diuréticos ahorradores de potasio son posiblemente la principal causa de hiperpotasemia por déficit de actividad de aldosterona, ya sea por antagonismo en su receptor tubular (espironolactona, eplerenona) o por cierre de canales de sodio en los túbulos (amilorida, triamtereno), cierre que también producen algunos antibióticos como trimetoprim y pentamidina. La heparina y los compuestos heparinoides pueden disminuir la biosíntesis de aldosterona, con aumento compensatorio de renina y angiotensina II, a menos que existan otras alteraciones asociadas del sistema renina-angiotensina-aldosterona, como en la diabetes mellitus. En los primeros días o semanas tras una suprarrenalectomía unilateral por un tumor secretor de aldosterona, la secreción de mineralocorticoides puede estar inhibida por la supresión crónica de la zona glomerulosa contralateral y aparecer hiperpotasemia e hipotensión. Para evitar esta complicación, se recomienda interrumpir la administración de espironolactona 2-3 días antes de la intervención quirúrgica.

Hipoaldosteronismo primario congénito. Déficit de aldosterona sintasa

Los últimos tres pasos de la biosíntesis de la aldosterona están catalizados por la enzima aldosterona sintasa (CYP11B2), de la familia del citocromo P_{450}. Su actividad está regulada por las concentraciones de potasio. Su déficit conduce a una deficiencia aislada de la secreción de aldosterona. Es un trastorno raro, causado por una mutación del gen *CYP11B2,* y que se transmite por herencia autosómica recesiva. Cursa con concentraciones bajas de aldosterona y sus metabolitos y acumulación de los precursores 18-hidroxicorticosterona y sus metabolitos. Diversas mutaciones producen distintos grados de afectación de la función enzimática, lo que conlleva una gran variabilidad clínica. La forma neonatal es muy grave, a menudo mortal. Durante la infancia aparecen acidosis metabólica, hiperpotasemia e hiponatremia, pérdidas renales de sodio y retraso de crecimiento; la clínica disminuye con la edad, y los adultos suelen estar asintomáticos. El tratamiento consiste en la administración de fludrocortisona y suplementos de sal.

Otros trastornos congénitos ya mencionados como causa de insuficiencia suprarrenal primaria de origen genético —la adrenoleucodistrofia, la hipoplasia suprarrenal congénita y la hiperplasia suprarrenal lipoidea— pueden cursar con insuficiencia mineralocorticoide.

Seudohipoaldosteronismo

El *seudohipoaldosteronismo de tipo I* se define como una resistencia a la acción de la aldosterona y cursa con hiperpotasemia, acidosis metabólica, hiponatremia, pérdida renal de sodio, hipotensión arterial y elevación de las concentraciones plasmáticas de renina, aldosterona y sus precursores. Se han descrito dos formas congénitas. La forma autosómica recesiva, determinada por una mutación inactivadora en el canal epitelial de Na

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

(forma opuesta al síndrome de Liddle), cursa con resistencia universal y permanente a la aldosterona, debida a un defecto en los canales de Na de los túbulos colectores renales y de otros órganos diana (glándulas salivales y sudoríparas y colon). No existe respuesta a los mineralocorticoides. El tratamiento consiste en administrar suplementos de cloruro y bicarbonato sódico, resinas fijadoras de potasio y, en ocasiones, diuréticos. La hiperpotasemia puede ser refractaria al tratamiento y ocasionar la muerte de algunos pacientes durante la infancia. La forma autosómica dominante, caracterizada por mutaciones inactivadoras del receptor mineralocorticoide, suele ser menos grave. A menudo las manifestaciones clínicas disminuyen al llegar a la edad adulta. También se ha descrito una forma adquirida como consecuencia de enfermedades renales, asociada con pérdidas salinas (uropatías obstructivas, nefropatía postrasplante renal, prematuridad, pérdidas cutáneas o digestivas).

El *seudohipoaldosteronismo de tipo II* o síndrome de Gordon es otro cuadro esporádico o familiar (transmitido de forma autosómica dominante) que cursa con hiperpotasemia, HTA, filtrado glomerular normal y acidosis metabólica hiperclorémica con hiato aniónico normal (alteración opuesta al síndrome de Gitelman). Los pacientes presentan concentraciones de renina y aldosterona inadecuadamente bajas para las cifras de hiperpotasemia. El defecto primario es un aumento de la reabsorción de cloruros por el túbulo renal, debido a mutaciones en uno o más genes implicados en la regulación del cotransportador de NaCl sensible a tiazidas, que regula la reabsorción de NaCl en el túbulo distal. El tratamiento consiste en la administración de hidroclorotiazida.

Hiperfunción mineralocorticoide. Hiperaldosteronismos

El aumento de síntesis y secreción de aldosterona independiente de renina se denomina *hiperaldosteronismo primario,* mientras que la estimulación del eje renina-angiotensina en diferentes procesos patológicos extrasuprarrenales conduce al hiperaldosteronismo secundario (cuadro 232-4).

Hiperaldosteronismo primario

Concepto

Es la causa más común de HTA de origen endocrino y la segunda forma más prevalente de HTA curable. Su frecuencia en población hipertensa oscila entre el 0,5%, si sólo se valoran los pacientes con hipopotasemia espontánea, y el 5% o más, si se practican pruebas de detección en población hipertensa no seleccionada. Es probable que sea una causa mucho más común de HTA de lo que se creía.

La secreción excesiva de aldosterona produce inicialmente retención renal de sodio, HTA y expansión de volumen, con inhibición de la renina. El intercambio aumentado de Na^+/K^+ en el túbulo distal conduce a una pérdida de potasio e hidrogeniones, hipopotasemia y alcalosis metabólica (mayores cuanto más elevada sea la ingesta de sodio), con aumento de la resistencia vascular periférica. El aumento de sodio total intercambiable pone en marcha un mecanismo compensador, denominado *escape de sodio,* que facilita la natriuresis y justifica la ausencia de edemas.

Cuadro 232-4 Clasificación de los hiperaldosteronismos

- Hiperaldosteronismo primario
  - Adenoma productor de aldosterona
  - Hiperaldosteronismo idiopático:
    - Hiperplasia bilateral idiopática
    - Hiperplasia unilateral primaria
  - Hiperaldosteronismo familiar:
    - Sensible a los glucocorticoides (tipo I)
    - Insensible a los glucocorticoides (tipos II y III)
  - Carcinoma productor de aldosterona
  - Producción ectópica de aldosterona (adenoma o carcinoma)
- Hiperaldosteronismo secundario
- Otras formas de hiperfunción mineralocorticoide
  - Seudohiperaldosteronismo (síndrome de Liddle)
  - Exceso aparente de mineralocorticoides
  - Familiar
  - Exógeno
  - Tumores secretores de 11-desoxicorticosterona (DOCA)
  - Hiperaldosteronismo asociado a hiperplasia suprarrenal congénita

Etiología, patogenia y clasificación

Existen varios tipos de hiperaldosteronismo primario (v. cuadro 232-4). El adenoma productor de aldosterona, también conocido como *síndrome de Conn,* constituye la forma clásica y la más frecuente: hasta el 65% de los casos en las series antiguas y alrededor del 30% en las actuales. Aparece habitualmente entre la tercera y la quinta décadas de la vida. Algunos adenomas presentan secreción de aldosterona en respuesta a ortostatismo y a la perfusión de angiotensina II. El hiperaldosteronismo idiopático comprende el 30%-60% de los hiperaldosteronismos primarios y constituye un grupo heterogéneo con hiperplasia bilateral (o unilateral en el 2%) micronodular y macronodular. El carcinoma adrenocortical productor de aldosterona es una causa muy rara de hiperaldosteronismo (1%-4% de los casos); suele presentar también secreción aumentada de glucocorticoides y andrógenos suprarrenales. Los carcinomas productores de cortisol suelen presentar hiperaldosteronismo funcional.

Se han descrito tres formas familiares de hiperaldosteronismo, todas ellas muy infrecuentes. El hiperaldosteronismo familiar sensible a los glucocorticoides o de tipo I (FH I o GRA), de herencia autosómica dominante, se debe a una mutación de los genes *CYP11B1* y *CYP11B2* de la 11-α-hidroxilasa y de la aldosteronasintasa con formación de un gen híbrido o quimérico. Como consecuencia se produce la síntesis de aldosterona regulada por ACTH e inhibida por glucocorticoides. El hiperaldosteronismo familiar de tipo II (FH II), de herencia autosómica dominante, es posiblemente más frecuente que el tipo I (≤ 2%); presenta hiperplasia o adenomas y no presenta inhibición por glucocorticoides. Recientemente se ha descrito el hiperaldosteronismo familiar de tipo III (FH III), causado por una mutación en el gen *KCNJ5* que codifica el canal de K GIR-K4.

Muy rara vez algunos carcinomas indiferenciados (p. ej., arrenoblastoma ovárico) pueden cursar con producción ectópica de aldosterona.

Anatomía patológica

La mayoría de los adenomas productores de aldosterona son unilaterales, más a menudo izquierdos, de tamaño inferior a 2 cm y muchas veces detectables por TC o RM. Están formados por células de la zona glomerular o con características híbridas de las zonas fascicular y glomerular. La zona cortical con frecuencia es hiperplásica. Los carcinomas, muy infrecuentes, suelen ser más grandes, y se asemejan a los restantes carcinomas suprarrenales.

En el hiperaldosteronismo idiopático suele encontrarse una hiperplasia de las células glomerulares, que configura nódulos de tamaño variable. En las formas familiares de tipo I hay hiperplasia de las células de la zona fascicular y en las de tipo II existe hiperplasia y pueden desarrollarse adenomas.

Cuadro clínico

Los pacientes suelen consultar por HTA de intensidad variable, a veces con el antecedente de HTA gestacional. La hipopotasemia puede ser espontánea o inducida por diuréticos. La primera situación es infrecuente y se asocia a alcalosis metabólica y a síntomas de hipopotasemia (poliuria y polidipsia nocturnas, debilidad muscular, parálisis muscular intermitente, arritmias y alteraciones electrocardiográficas). Existe intolerancia a la glucosa en más del 50% de los casos. Cada vez se identifican más casos clínicamente idénticos a los pacientes con HTA esencial.

Los estudios de repercusión de la HTA sobre órganos diana y sobre riesgo cardiovascular sugieren que los pacientes con hiperaldosteronismo primario presentan mayor afección tisular y mayor prevalencia de eventos cardiovasculares que los pacientes con HTA esencial de edad y grado de HTA comparables. Este fenómeno se atribuye a una acción directa de la aldosterona sobre los tejidos.

Diagnóstico

El hiperaldosteronismo primario debe sospecharse en pacientes hipertensos con hipopotasemia espontánea o tras la administración de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

diuréticos, y que se mantiene después de interrumpirlos. La ingesta elevada de sodio durante 3 o 4 días provoca o agrava la hipopotasemia. Una eliminación de potasio urinario superior a 30 mEq/L en presencia de hipopotasemia moderada (no < 3 mEq/L) y con una ingesta adecuada de sal señala un aumento de la actividad mineralocorticoide. Asimismo, debe investigarse aun en ausencia de hipopotasemia en la HTA de inicio en edad joven (antes de 20 años), resistente (mal controlada con tres fármacos) o grave, asociada a un tumor suprarrenal, y siempre que se plantee descartar otras hipertensiones secundarias. Los casos sospechosos de hiperaldosteronismo primario se identifican mediante la demostración de un cociente elevado aldosterona/ARP en plasma. Antes de cualquier prueba diagnóstica hay que evitar los diuréticos durante 4 semanas; la espironolactona y la eplerenona durante 6 semanas, y los ECA, los ARA II y los betabloqueantes durante 7-14 días; la dieta debe contener más de 120 mEq/día de Na. Los pacientes con HTA grave pueden controlarse con antagonistas de los canales del calcio y bloqueantes de los receptores α_1-adrenérgicos durante los estudios diagnósticos.

En presencia de hipopotasemia espontánea y de un cociente aldosterona/ARP muy elevado (> 50) no son necesarias más exploraciones; sin embargo, generalmente el diagnóstico definitivo se establece mediante pruebas que confirman la hipersecreción de aldosterona. Con frecuencia se emplea la sobrecarga de volumen mediante infusión de solución salina isotónica que, en pacientes con hiperaldosteronismo primario, no consigue reducir las concentraciones plasmáticas de aldosterona. También puede ser útil comprobar que la ARP no se estimula tras 2 h de ortostatismo y administración de furosemida.

Una vez establecido el diagnóstico, la distinción fundamental debe hacerse entre un adenoma productor de aldosterona, cuyo tratamiento de elección es quirúrgico, y las diferentes formas de hiperaldosteronismo idiopático, en general tributarias de tratamiento farmacológico. Para ello se realizan estudios de imagen y el cateterismo selectivo de las venas suprarrenales con determinación de aldosterona. Los carcinomas suelen identificarse por su mayor tamaño, junto con HTA e hipopotasemia más graves y concentraciones mucho más elevadas de aldosterona y DOCA y de otros esteroides (cortisol, andrógenos). El primer procedimiento, tras confirmar el hiperaldosteronismo primario, consiste en practicar una TC o una RM para definir si existen nódulos suprarrenales compatibles con adenomas, o bien si hay un patrón de hiperplasia nodular unilateral o bilateral. Sin embargo, su precisión diagnóstica es sólo del 70% debido a que hasta un 1% de las TC practicadas por cualquier otra causa detectan adenomas suprarrenales no funcionantes. La gammagrafía con yodometilnorcolesterol tras dexametasona es un estudio engorroso, de muy baja sensibilidad, que se emplea de forma excepcional para definir la enfermedad unilateral o bilateral.

La prueba que demuestra con mayor precisión la afección unilateral o bilateral es el cateterismo selectivo de venas suprarrenales para establecer si existe entre ellas gradiente de aldosterona, ya sea basalmente o tras estimulación con ACTH. Es una técnica radioangiográfica compleja por la difícil cateterización de estos vasos de pequeño diámetro. Para asegurar que las muestras se obtienen adecuadamente se realiza determinación simultánea de cortisol, cuya concentración debe ser similar en ambos lados y al menos tres veces superior que en la vena cava inferior. En manos expertas tiene un alto rendimiento (90%-96%) en la selección de pacientes tributarios de suprarrenalectomía unilateral y escasas complicaciones. Actualmente, debido a la elevada prevalencia de incidentalomas suprarrenales en población adulta, se recomienda practicar el cateterismo de venas suprarrenales en todos los pacientes potencialmente quirúrgicos, independientemente de los hallazgos de TC o RM, excepto en los menores de 40 años con evidencia de tumor unilateral.

En las formas familiares, la determinación de diversos precursores y metabolitos esteroideos y la respuesta terapéutica a glucocorticoides y antagonistas de mineralocorticoides ayudan al diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

Se debe establecer con la HTA esencial con otras causas de HTA secundaria y con diversas causas de hipopotasemia. La comprobación de una ARP elevada en un enfermo hipertenso puede ser reflejo de una hipertensión vasculorrenal, uso de diuréticos, de IECA o de ARA-II, seguimiento de una dieta pobre en sal o de un raro tumor secretor de renina. A la inversa, una ARP disminuida es un hallazgo constante en la HTA del síndrome de Cushing, en la elevación de 11-DOCA u otros mineralocorticoides y en casos de fludrocortisona exógena (pomadas, inhalación nasal). Lo mismo ocurre con la utilización de productos que contienen ácido glicirrínico y glicirretínico (regaliz, tabaco para mascar, carbenoxolona) que inhiben la enzima 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, encargada de convertir el cortisol (con actividad mineralocorticoide) en cortisona (que carece de ella). En estas condiciones, el cortisol actúa sobre el receptor mineralocorticoide y produce un hiperaldosteronismo funcional. La interrupción de la administración de mineralocorticoides o de la ingestión de regaliz revierte el trastorno. En el síndrome de Liddle, existen HTA e hipopotasemia, como consecuencia de una tubulopatía distal que hiperabsorbe sodio y secreta potasio e hidrogeniones. La producción de aldosterona es mínima. Estos pacientes responden a la administración de triamtereno, pero no a la de espironolactona.

Tratamiento

El tratamiento de los adenomas productores de aldosterona es la resección quirúrgica, preferentemente laparoscópica. Tras la suprarrenalectomía, la aldosterona plasmática se normaliza y revierte la hipopotasemia; en la mayoría de los casos, la HTA mejora y en alrededor del 70% se normaliza, si bien sólo la mitad de los pacientes mantiene valores normales a los 5 años. La HTA puede persistir por afección vascular irreversible sobre todo en pacientes de más edad, con historia familiar de HTA, mayor tiempo de evolución y más difícil control previo de la presión arterial.

En el hiperaldosteronismo idiopático está indicado el tratamiento farmacológico, también recomendable para pacientes con adenomas secretores de aldosterona y contraindicación o rechazo de la intervención quirúrgica. La hiperplasia unilateral demostrada mediante cateterismo venoso también puede ser tributaria de suprarrenalectomía. Se recomienda restringir el consumo de sodio y practicar ejercicio físico moderado. El fármaco indicado es el antagonista mineralocorticoide espironolactona; la dosis se establece en relación con la normalización del potasio plasmático, entre 50 y 400 mg/día. Si no se normaliza la presión arterial, deben asociarse otros antihipertensivos. La espironolactona interacciona con otros receptores de esteroides. Su antagonismo con la testosterona causa a menudo ginecomastia y disfunción eréctil en el varón; su acción agonista de progesterona puede ser causa de irregularidades menstruales. Recientemente se ha introducido un nuevo antagonista, la eplerenona, con mayor selectividad por el receptor mineralocorticoide que evita estos efectos adversos. La dosis recomendada es de 25-100 mg/día.

En los casos de hiperaldosteronismo familiar que se inhibe con glucocorticoides (FH I) se administrará dexametasona, en dosis próximas a las fisiológicas (0,5 mg por la mañana y 0,25 por la noche), o bien antagonistas de mineralocorticoides. En las formas familiares de tipo II, el tratamiento es quirúrgico si se desarrollan adenomas. En las formas familiares están indicados el estudio genético y la valoración de los familiares hipertensos. El carcinoma productor de aldosterona tiene mal pronóstico. Su tratamiento consiste en la exéresis y, cuando la resección no es completa, se trata como el carcinoma de corteza suprarrenal, más antagonistas de mineralocorticoides (espironolactona, eplerenona, amilorida) si persisten HTA e hipopotasemia.

Otras formas de hiperfunción mineralocorticoide

Seudohiperaldosteronismo

El síndrome de Liddle es un síndrome autosómico dominante que cursa con HTA e hipopotasemia, como consecuencia de una tubulopatía distal por mutación en el canal de Na sensible a amilorida; se produce un exceso de reabsorción de sodio junto con pérdida de potasio e hidrogeniones. La secreción de aldosterona es mínima. Estos pacientes responden a la administración de diuréticos ahorradores de K como triamtereno o amilorida, pero no a la de espironolactona y tampoco a la de dexametasona; presentan una relación normal entre los metabolitos de cortisona y cortisol excretados en orina.

Tumores productores de 11-DOCA

Son lesiones infrecuentes que producen este esteroide que se sintetiza en las zonas glomerular y fascicular. Pueden ser adenomas o carcinomas; cursan con retención de sodio y agua, expansión del volumen extracelular, HTA e hipopotasemia. La ARP y la aldosterona están disminuidas, las concentraciones de cortisol son normales o bajas, mientras que DOCA

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

y corticosterona están muy elevadas. Suelen tener un tamaño mayor que los adenomas productores de aldosterona. Su tratamiento es quirúrgico y se recomienda preparación preoperatoria con espironolactona.

Hiperplasia suprarrenal congénita

En la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 17-α-hidroxilasa y de 11-β-OHasa, la disminución de la síntesis de cortisol determina un incremento de ACTH, que estimula la síntesis de otros esteroides, como DOCA, capaces de causar HTA e hipopotasemia.

Exceso aparente de mineralocorticoides

Se debe a una actividad disminuida de la enzima 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2, localizada en los tejidos diana de la aldosterona (principalmente túbulos renales), encargada de convertir el cortisol (con actividad mineralocorticoide) en cortisona (que carece de ella). El cortisol actúa sobre el receptor mineralocorticoide y produce un hiperaldosteronismo funcional con concentraciones suprimidas de aldosterona y renina. Existen formas familiares de base hereditaria y también formas adquiridas, más frecuentes, debidas a la utilización de productos que contienen ácido glicirrínico y ácido glicirretínico (regaliz, tabaco de mascar, carbenoxolona), que inhiben de forma competitiva esta enzima. Las formas exógenas son reversibles. Las familiares se tratan suprimiendo los glucocorticoides endógenos con dexametasona, o bien con antagonistas de receptores de aldosterona.

Hiperaldosteronismo secundario

La activación, por diversos mecanismos, del sistema renina-angiotensina-aldosterona conduce a una situación de hiperaldosteronismo.

El *síndrome de Bartter,* de herencia autosómica recesiva y mayor penetrancia en el sexo masculino, se caracteriza por una hiperplasia de las células yuxtaglomerulares con elevación de las concentraciones de renina y aldosterona (hiperaldosteronismo hiperreninémico). Existe también una descarga aumentada de cloruro sódico en los túbulos colectores que estimula la eliminación de potasio. El resultado final es la hipopotasemia y alcalosis metabólica, sin HTA; existe una producción aumentada de cininas y prostaciclina, responsables de la falta de respuesta presora vascular a la angiotensina, y un defecto de concentración resistente a la vasopresina, con poliuria, debilidad muscular y, en ocasiones, síntomas y signos de hipocalcemia por alcalosis metabólica. Su tratamiento consiste en la administración de suplementos de potasio y magnesio. El propranolol, la espironolactona, los inhibidores de las prostaglandinas y el captopril facilitan el control de las manifestaciones clínicas.

En los tumores de células yuxtaglomerulares y en otras neoplasias del riñón, del pulmón y hemangiopericitomas, secretores de renina, se produce también una estimulación directa de la zona glomerular de la corteza suprarrenal. La hipertensión vasculorrenal (por estenosis de la arteria renal y la isquemia renal consiguiente) induce un hiperaldosteronismo secundario a la hiperproducción de renina por el riñón afectado.

La insuficiencia cardíaca congestiva puede cursar con hiperaldosteronismo secundario, debido a una perfusión renal disminuida que estimularía el sistema renina-angiotensina, además del posible incremento de la actividad local de la ECA y de la producción local de aldosterona.

En la cirrosis hepática y en otras enfermedades asociadas con ascitis o anasarca, la disminución del volumen intravascular aumenta la renina y la aldosterona. Esta última puede alcanzar concentraciones muy altas por un aclaramiento disminuido asociado.

El tratamiento del hiperaldosteronismo secundario no siempre es necesario, ya que en muchos casos constituye una adaptación fisiológica beneficiosa. En otros, asociados a enfermedades cardíacas o hepáticas en los que existe retención excesiva de sodio y pérdidas patológicas de potasio, es necesario el tratamiento con espironolactona, eplerenona o IECA, que además pueden prevenir fenómenos de remodelación y fibrosis miocárdica.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gómez-Sánchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3266-81.

Furgeson SB, Linas S. Mechanisms of type I and type II pseudohypoaldosteronism. J Am Soc Nephrol 2010;21:1842-5.

Hassan-Smith Z, Stewart PM. Inherited forms of mineralocorticoid hypertension. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2011;18:177-85.

Kempers MJE, Lenders JWM, Van Outheusden L, Van der Wilt GJ, Schultze Kool LJ, Hermus AR, et al. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. Ann Intern Med 2009;151:329-37.

McMahon GT, Dluhy RG. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. Cardiol Rev 2004;12:44-8.

ALTERACIONES DE LA SECRECIÓN DE ANDRÓGENOS

Hiperfunción androgénica

Las formas más frecuentes de hiperfunción androgénica suprarrenal son las alteraciones congénitas por defectos enzimáticos, que se describen en el capítulo correspondiente. El síndrome de Cushing y la resistencia primaria a glucocorticoides se suelen asociar con un cierto grado de hirsutismo debido a la hiperactividad secretora global de las suprarrenales. En cuanto al hiperandrogenismo asociado al hirsutismo en mujeres, frecuentemente la producción suprarrenal se suma a la ovárica, a menudo en el contexto de un síndrome del ovario poliquístico. Además, existen cuadros más raros de hiperandrogenismo producidos por adenomas o carcinomas suprarrenales secretores de andrógenos. Estos tumores, que con frecuencia son carcinomas de gran tamaño, pueden también segregar cortisol, aldosterona y diversos precursores con acción androgénica, estrogénica o mineralocorticoide. Pueden presentarse a cualquier edad, aunque los carcinomas son más frecuentes en niños y jóvenes. El cuadro clínico depende de la proporción entre los diversos productos de secreción, y de la edad y el sexo del paciente. En mujeres, el hirsutismo rápidamente progresivo, junto con oligomenorrea o amenorrea y signos de virilización (hipertrofia del clítoris, cambio del tono de la voz, aumento de la musculatura y calvicie), plantea el diagnóstico diferencial con otras causas de hiperandrogenismo. El hallazgo de andrógenos suprarrenales elevados (DHEA, DHEA-S y androstenodiona, que se convierte periféricamente en testosterona) orienta el diagnóstico. La localización del tumor se hará mediante TC o RM. El tratamiento es similar al de otros tumores suprarrenales: la extirpación siempre que sea posible y el tratamiento con mitotano en los casos de enfermedad avanzada.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Carmina E. Ovarian and adrenal hyperandrogenism. Ann N Y Acad Sci 2006;1092:130-7.

Cordera F, Grant C, Van Heerden J, Thompson G, Young W. Androgen-secreting adrenal tumors. Surgery 2003;134:874-80.

ENFERMEDADES DE LA MÉDULA SUPRARRENAL

FEOCROMOCITOMA

Concepto y etiología

Los feocromocitomas son tumores del sistema nervioso simpático y parasimpático que se desarrollan a partir de las células cromafines localizadas en la médula suprarrenal y en los ganglios simpáticos y parasimpáticos. La localización medular, que representa el 80%-85% de los casos, recibe el nombre de *feocromocitoma* o *paraganglioma adrenal.* Los paragangliomas extrasuprarrenales representan el 15%-20% restante; se originan en las células cromafines del órgano de Zuckerkandl y ganglios simpáticos abdominales, la vejiga, diversas localizaciones torácicas y los ganglios parasimpáticos de cabeza y cuello. Los feocromocitomas y los paragangliomas simpáticos producen y segregan catecolaminas y sus metabolitos; los paragangliomas parasimpáticos en ocasiones también producen catecolaminas. El 75% de los feocromocitomas son esporádicos; el 25% restante, y hasta el 40% de los casos de inicio en la infancia, forma parte de diversos síndromes hereditarios (MEN-2,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

enfermedad de von Hippel-Lindau, neurofibromatosis de tipo 1 y diversos síndromes de paraganglioma familiar).
La incidencia y prevalencia reales del feocromocitoma se desconocen. Se estima que lo presenta el 0,05%-0,1% de los sujetos con HTA. Sin embargo, se han descrito en el 0,1% de las autopsias y en el 1,5%-23% de los incidentalomas suprarrenales.

Fisiopatología

En la médula suprarrenal se producen adrenalina, noradrenalina y dopamina, que de forma continua se van transformando en sus metabolitos O-metilados: metanefrina, normetanefrina y metoxitiramina. En las terminaciones simpáticas, se liberan noradrenalina y dopamina en cantidades muy variables. En condiciones normales, la adrenalina circulante es de origen principalmente medular, mientras que la noradrenalina procede de las terminaciones simpáticas. Las manifestaciones clínicas de los feocromocitomas y paragangliomas dependen del patrón de producción y secreción de catecolaminas, determinado por la expresión de las enzimas reguladoras de su síntesis y degradación. La mayoría de los feocromocitomas producen predominantemente noradrenalina; en otros, se producen tanto noradrenalina como adrenalina y sólo en algunos casos la adrenalina es predominante; la dopamina excepcionalmente se produce en cantidades significativas, y suele asociarse a malignidad. La secreción de noradrenalina determina el desarrollo de HTA. Cuando predomina la adrenalina o la dopamina, existe tendencia a la hipotensión. El patrón de secreción (episodios de liberación brusca o secreción continua) se relaciona con el desarrollo de HTA paroxística o continua. Si bien la producción de catecolaminas suele ser episódica, estas se metabolizan de forma continua, por lo que la medición de los metabolitos es una herramienta diagnóstica importante.
Algunos feocromocitomas, además de catecolaminas, contienen y secretan diversos péptidos —gastrina, somatostatina, calcitonina, serotonina, histamina, entre otros—, que pueden ser vasoactivos y contrarrestar, potenciar o modular el efecto de las catecolaminas, así como explicar algunas de las manifestaciones clínicas.

Anatomía patológica

Los feocromocitomas son tumores total o parcialmente encapsulados, muy vascularizados y generalmente mayores de 3 cm de diámetro en el momento del diagnóstico, aunque en los últimos años ha ido aumentando la detección de pequeñas lesiones como resultado del cribado sistemático en individuos portadores de mutaciones de síndromes familiares. Los casos esporádicos suelen ser unilaterales, mientras que los hereditarios afectan frecuentemente a ambas suprarrenales, o bien conllevan feocromocitomas y paragangliomas asociados. Los feocromocitomas están formados por una proliferación de células pleomórficas de gran tamaño, dispuestas en nidos y que, con frecuencia, muestran atipias nucleares y mitosis. El contenido de catecolaminas y otros péptidos se demuestra mediante inmunohistoquímica o microscopia electrónica que permite identificar gránulos de secreción.
Los feocromocitomas malignos (10% de los casos diagnosticados en la edad adulta) suelen tener mayor tamaño; no existen criterios histológicos fiables de malignidad; ni siquiera la invasión local es concluyente. Únicamente las metástasis en órganos en los que no existe normalmente tejido cromafín definen la malignidad. Representan aproximadamente el 10% de los casos diagnosticados en la edad adulta. En la infancia es más frecuente la presentación bilateral, multicéntrica y ectópica, y se encuentra hasta el 60% de malignidad. El 30%-50% de los paragangliomas son malignos.

Cuadro clínico

El feocromocitoma puede presentarse a cualquier edad, aunque es más frecuente entre los 30 y los 50 años, con un ligero predominio en el sexo femenino. La clínica es muy variada y sin relación con el tamaño, la localización o el aspecto histológico del tumor. Los síntomas más comunes son la cefalea, la diaforesis y las palpitaciones, presentes en más de la mitad de los pacientes. La cefalea suele ser pulsátil, de inicio rápido y asociada a incrementos de la presión arterial. Las manifestaciones clínicas son paroxísticas en la mayoría de los pacientes. El inicio de las crisis es repentino, con una duración total inferior a 1 h. La HTA está presente en alrededor del 90% de los casos y puede ser paroxística o permanente o combinar ambos tipos. La hipotensión ortostática aparece en menos del 50% de los pacientes. La hipotensión sostenida o paroxística acompañada de taquicardia debe hacer sospechar un feocromocitoma predominantemente secretor de adrenalina. Pueden existir otras manifestaciones como ansiedad, temblor, disnea, intolerancia hidrocarbonada, arritmias, cardiomiopatía, rabdomiólisis, edema pulmonar neurogénico o choque.
Todos los síntomas pueden ocurrir de forma espontánea o precipitarse con el ejercicio, presión abdominal, maniobra de Valsalva, coito, defecación, micción —feocromocitoma vesical—, inducción anestésica o bien tras la administración de algunos fármacos betabloqueantes, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, metoclopramida, glucagón y fármacos citotóxicos, entre otros.
El feocromocitoma puede tener poca expresividad clínica o ser totalmente asintomático. Esta circunstancia ocurre en aproximadamente un 20% de los casos diagnosticados en vida, en ocasiones por cribado de individuos genéticamente susceptibles. Más del 50% de los feocromocitomas se descubren en el examen autópsico. Se ha estimado que un 5%-10% de los incidentalomas suprarrenales son feocromocitomas que pueden permanecer clínicamente silentes durante años. Dado que no son inactivos desde el punto de vista bioquímico, situaciones como la inducción anestésica, el parto, la cirugía o la punción biópsica suprarrenal pueden precipitar una crisis hipertensiva. Por tanto, ante una masa suprarrenal, a pesar de no existir HTA ni sintomatología acompañante, debe descartarse siempre la presencia de un feocromocitoma.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Las manifestaciones clínicas del feocromocitoma son tan variadas que se le conoce como el «gran simulador». Situaciones como la HTA asociada a crisis de ansiedad, la ingesta de cocaína, anfetaminas y otros agentes simpaticomiméticos, y hasta el hipertiroidismo, pueden confundirse con un feocromocitoma. Está indicado excluirlo dentro de los estudios de posible HTA secundaria. El cuadro 232-5 resume las situaciones en las que se debe excluir el feocromocitoma mediante pruebas bioquímicas.

Diagnóstico bioquímico

El diagnóstico del feocromocitoma se basa en la demostración analítica de la hiperproducción de catecolaminas o sus metabolitos. Su estudio está indicado cuando existe un cuadro clínico compatible, en la investigación de tumores suprarrenales y cuando se sospecha un síndrome hereditario, ya sea por identificación de la mutación germinal o de otros tumores o manifestaciones asociadas. Dadas las graves consecuencias que potencialmente puede tener un feocromocitoma y que a menudo tras diagnosticarlo se logra su curación, es crucial disponer de un método de cribado lo más sensible posible.

Cuadro 232-5 Situaciones en las que está indicado descartar el diagnóstico de feocromocitoma

- HTA con dos o más síntomas de la tríada clásica (cefalea, palpitaciones, diaforesis)
- HTA maligna, intermitente o extraordinariamente lábil
- HTA grave con hipotensión ortostática
- Cualquier HTA de inicio en la infancia o edad joven
- HTA sin respuesta tras 1 año de tratamiento y/o con respuesta paradójica a los β-bloqueantes
- HTA o síntomas sugestivos provocados por la inducción anestésica, cirugía, embarazo o la administración de ciertos fármacos (β-bloqueantes, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, metoclopramida, guanetidina, histamina, glucagón, tiramina, fármacos citotóxicos, corticotropina y tirotropina)
- HTA asociada a componentes de alguno de los síndromes familiares (carcinoma medular de tiroides, cordomas pulmonares, etc.)
- Historia familiar de MEN-2, enfermedad de von Hippel-Lindau, neurofibromatosis o paraganglioma familiar, o bien antecedentes familiares de muerte súbita o enfermedad vascular cerebral o coronaria en edades jóvenes
- Masa suprarrenal detectada de forma fortuita (incidentaloma)

HTA: hipertensión arterial; MEN: neoplasia endocrina múltiple.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La variabilidad de fenotipo bioquímico de estos tumores hace que ningún parámetro ofrezca una precisión diagnóstica del 100%. Actualmente se han abandonado las determinaciones de ácido vanililmandélico y catecolaminas urinarias mediante técnicas colorimétricas, muy interferidas por múltiples fármacos y alimentos. Se recomienda determinar los metabolitos O-metilados (metanefrina y normetanefrina) en orina de 24 h o en plasma. Es aconsejable que el estudio plasmático se lleve a cabo tras 30 min en posición supina. Debido a la elevada sensibilidad de las metanefrinas plasmáticas libres determinadas por inmunoanálisis enzimático (> 90%), un resultado normal permite descartar el feocromocitoma excepto en casos excepcionales. Su especificidad algo menor puede mejorarse con la determinación simultánea de catecolaminas urinarias fraccionadas.

La estrategia diagnóstica se definirá según el contexto clínico. En primer lugar, si se trata del cribado de feocromocitoma en un paciente asintomático con un incidentaloma suprarrenal, las metanefrinas plasmáticas normales descartan el feocromocitoma silente. Si existe una sospecha clínica de feocromocitoma, ante un resultado normal puede optarse por repetir la analítica o complementarla con la determinación de catecolaminas urinarias fraccionadas. En pacientes con susceptibilidad genética conocida se concederá especial valor a la evolución de los parámetros bioquímicos a lo largo de su seguimiento. Algunos tumores (especialmente los menos diferenciados) pueden segregar predominantemente dopamina, por lo que para su detección es necesario determinar este parámetro o su metabolito O-metilado, metoxitiramina.

La utilidad de algunos marcadores tumorales de tumores neuroendocrinos (como la cromogranina A o la enolasa neuronal-específica) en el diagnóstico o seguimiento no está aún establecida.

Pruebas farmacológicas

Prácticamente no se utilizan ya que, en la mayoría de los casos, las determinaciones basales, asociadas a las técnicas de imagen, son suficientes para descartar o confirmar el diagnóstico de feocromocitoma. La prueba de inhibición con clonidina se puede emplear cuando el estudio basal está alterado, en un contexto que sugiere un falso positivo (ausencia de clínica, no susceptibilidad genética y pruebas de imagen negativas). La clonidina es un agonista central α_2-adrenérgico que inhibe la liberación de noradrenalina neuronal, pero no la procedente de la médula suprarrenal ni de los feocromocitomas. Un descenso de la noradrenalina plasmática superior al 50%, o de la normetanefrina al 40% a las 2 h de administrar 0,3 mg de clonidina descarta el feocromocitoma.

Diagnóstico de localización

Tras el diagnóstico bioquímico se debe localizar el feocromocitoma o paraganglioma. La ecografía únicamente es útil en casos urgentes, durante la gestación y en la edad pediátrica. Los estudios de imagen recomendados son, en primer lugar, la TC y la RM como métodos de alta resolución espacial, que además de localizar el tumor ofrecen importante información (extensión, invasión de estructuras vecinas) para establecer la estrategia quirúrgica, y, en segundo lugar, estudios funcionales mediante gammagrafía o PET (fig. 232-8).

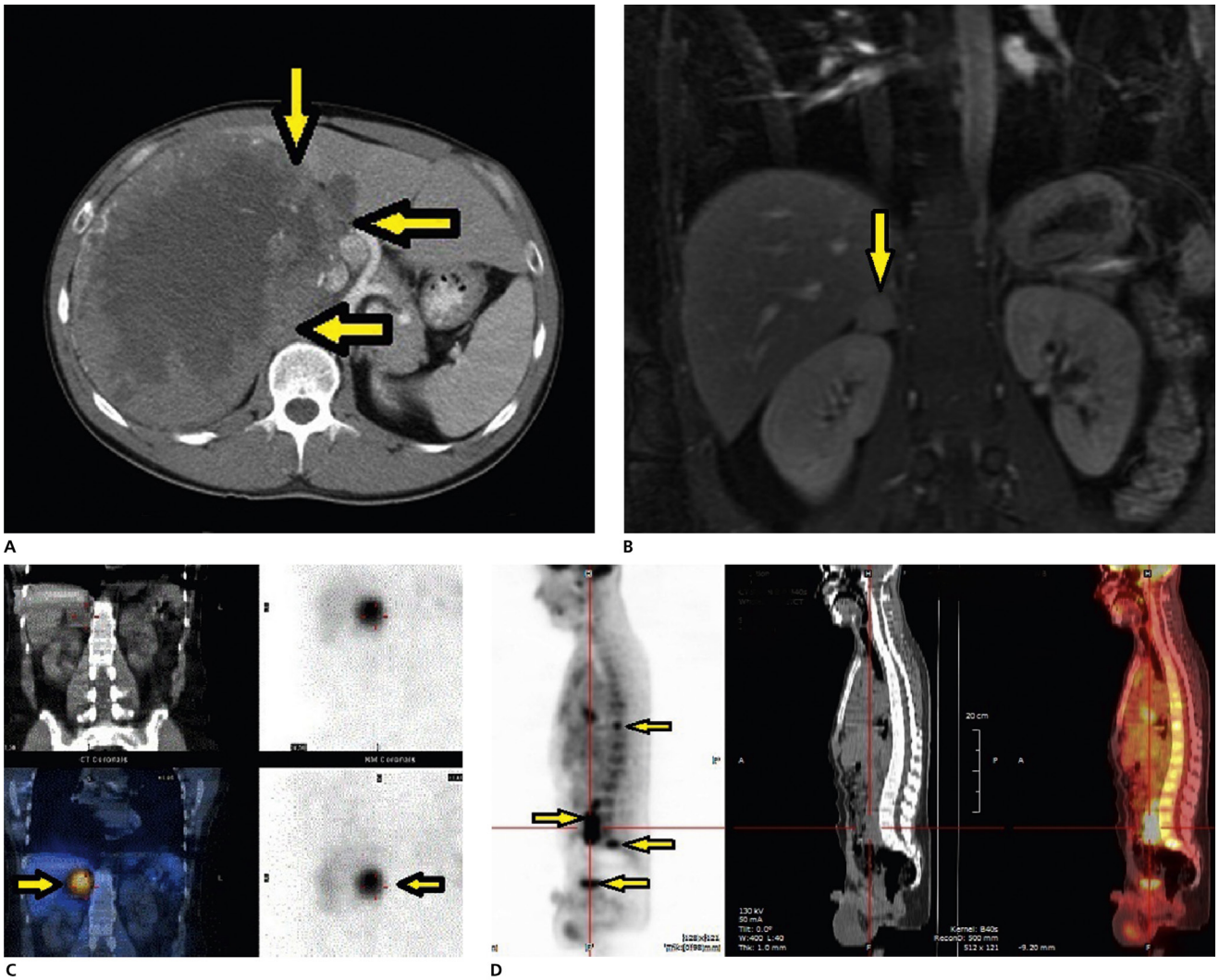


Figura 232-8 Pruebas de imagen en la localización de feocromocitomas y paragangliomas. **A.** TC. Feocromocitoma maligno derecho de 18 cm con infiltración hepática. **B.** RM. Feocromocitoma benigno de la suprarrenal derecha. **C.** Gammagrafía con ^{123}I-MIBG. Intensa captación en hipocondrio derecho, localizada en la suprarrenal en la imagen de integración con TC. **D.** PET con [18F]-fluoro-2-desoxi-D-glucosa ([18F]-FDG) integrado con TC. Paraganglioma maligno hipogástrico y metástasis óseas vertebrales y pélvicas.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Los feocromocitomas suelen ser mayores de 2-3 cm en el momento de su presentación clínica, por lo que generalmente pueden detectarse por TC o RM. La sensibilidad de la TC (v. fig. 232-8) es de un 95%-100% para detectar feocromocitomas suprarrenales y alrededor del 80% para los extrasuprarrenales; la sensibilidad es muy inferior en los estudios realizados sin contraste. Su principal problema, especialmente en los pacientes con diagnóstico bioquímico dudoso, es su falta de especificidad. La RM tiene una sensibilidad comparable a la TC para detectar feocromocitomas suprarrenales, y mayor especificidad debido a la señal hiperintensa en las imágenes potenciadas en T2 (v. fig. 232-8). La RM es también de gran utilidad para localizar los paragangliomas y las metástasis.

Es útil la gammagrafía con el precursor de catecolaminas metayodobencilguanidina (MIBG) marcado con ^{123}I. La MIBG, semejante estructuralmente a la noradrenalina y capaz de unirse a su trasportador, es captada por la médula suprarrenal y los tejidos con rica inervación simpática, así como por los feocromocitomas y los paragangliomas (v. fig. 232-8). Permite la localización del feocromocitoma con una especificidad cercana al 100%. Como puede obtener la imagen corporal total, permite descubrir con facilidad paragangliomas, feocromocitomas multicéntricos y metástasis a distancia en cualquier localización, además de detectar la hiperplasia medular en los pacientes con predisposición a desarrollar estos tumores. Su sensibilidad, del 85%-90% en la localización suprarrenal, es inferior en tumores extrasuprarrenales y metástasis. Una de las principales causas de falsos negativos es la interferencia farmacológica por algunos antihipertensivos (labetalol, calcio-antagonistas), los antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoaminooxidasa, simpaticomiméticos (fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina) y la cocaína. Los betabloqueantes, los IECA y los diuréticos no interfieren la prueba. En tumores no resecables con imagen positiva con ^{123}I-MIBG se puede plantear tratamiento con el radionúclido unido a ^{131}I. En cuanto a la gammagrafía con análogos de somatostatina ([111In]-pentetreótido), resulta menos sensible y específica; sin embargo, en ocasiones detecta lesiones, principalmente extrasuprarrenales, negativas con ^{123}I-MIBG, y permite valorar la presencia de receptores de somatostatina en tumores malignos no resecables que puedan ser tributarios de tratamiento con análogos de somatostatina de larga duración o radionúclidos como [177-Lu-DOTA]-octreotato.

En cuanto a la PET, si bien su especificidad es baja, detecta con gran sensibilidad los tumores suprarrenales y extrasuprarrenales, y también las metástasis (v. fig. 232-8). En algunos centros se dispone de trazadores que incorporan precursores de catecolaminas marcados como [18]F-DOPA o [18]F-fluorodopamina, o derivados de análogos de somatostatina DOTA-Tyr3-octreótido (DOTATOC) unidos al radiotrazador de PET 68Ga. La experiencia con estos compuestos es muy limitada.

Existe controversia respecto a la indicación de realizar pruebas de imagen funcional en todos los pacientes, aun con localización suprarrenal positiva por TC o RM, con el fin de descartar tumores múltiples o metástasis. En los tumores suprarrenales menores de 5 cm, en pacientes sin evidencia de predisposición genética y con concentraciones elevadas de metanefrina (indicativos de secreción de adrenalina), la utilidad de los estudios funcionales no está establecida.

Diagnóstico genético

El feocromocitoma hereditario integra diversas entidades trasmitidas con patrón autosómico dominante en relación con un oncogén (*RET,* causante de la MEN-2) y un creciente listado de genes supresores de tumor, relacionados con la enfermedad de von Hippel-Lindau, la neurofibromatosis de tipo 1 y los síndromes de paraganglioma-feocromocitoma familiar debidos a mutaciones germinales de los genes de las subunidades B, C y D de la enzima mitocondrial succinato-deshidrogena y de la fumarato hidratasa, y como componentes de la *tríada de Carney* y el *síndrome de Carney-Stratakis.* Día a día se describen nuevos genes implicados en el desarrollo de esta enfermedad. Son síndromes clínicamente complejos, que se resumen en la tabla 232-5. Al menos el 25% de los pacientes con feocromocitomas supuestamente esporádicos pueden, aun en ausencia de historia familiar evidente, presentar mutaciones germinales de alguno de los numerosos genes que confieren susceptibilidad para desarrollar estos tumores (v. tabla 232-5). Sin embargo, no se considera indicado realizar el estudio de todos estos genes en todos los pacientes con feocromocitomas o paragangliomas. Una cuidadosa historia familiar, la presencia de otras entidades asociadas en el paciente o sus familiares y el patrón bioquímico de secreción de catecolaminas pueden determinar si se debe realizar estudio genético y cuál es la afección más probable, por la que se debe iniciar el estudio. Se sabe que el feocromocitoma presente en el síndrome MEN-2A y en la neurofibromatosis de tipo 1 segrega tanto adrenalina como noradrenalina, mientras que en la enfermedad de von Hippel-Lindau predomina la noradrenalina; todos ellos son prácticamente siempre suprarrenales y a menudo existe una clara agregación familiar. Por otra parte, los paragangliomas relacionados con las mutaciones de la succinato-deshidrogenasa B, que raramente tienen historia familiar

Tabla 232-5 Síndromes genéticos asociados con feocromocitomas y paragangliomas

SÍNDROME	GEN	SUBTIPOS	COMPONENTES
MEN-2	*RET* (protooncogén localizado en cromosoma 10q11.2)	MEN-2A	Carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, hiperparatiroidismo primario, liquen cutáneo amiloide
		MEN-2B	Carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, neuromas mucosos, hábito marfanoide
VHL	*VHL* (gen supresor localizado en el cromosoma 3p25)	VHL-2A	Hemangioblastomas de retina y SNC, feocromocitoma, tumores del saco endolinfático, cistoadenomas del epidídimo
NF-1	*NF1* (gen supresor localizado en el cromosoma 17q11.2)	VHL-2B	Carcinoma renal, hemangioblastomas de retina y SNC, quistes y neoplasias pancreáticas, feocromocitoma, tumores del saco endolinfático, cistoadenomas de epidídimo
Tríada de Carney	*KIT* y *PDGFRA* (oncogenes *c-kit* y receptor A del factor de crecimiento derivado de plaquetas)		Paragangliomas, tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y condromas pulmonares
Síndromes de paragangliomas familiares	*SDHD, SDHB, SDHC* (codifican subunidades de la enzima succinato-deshidrogenasa del complejo II mitocondrial), *FH* (codifica la enzima fumarato-hidratasa del ciclo tricarboxílico), *MAX, EPAS1* (mosaicismo con afectación de derivados de la cresta neural), etc.	Síndrome de Carney-Stratakis	Paragangliomas y tumores del estroma gastrointestinal (GIST)
		SDHD	Paragangliomas de cabeza y cuello (y en otras localizaciones), feocromocitoma
		SDHB	Paragangliomas de cabeza y cuello (y en otras localizaciones), feocromocitoma, carcinoma renal
		SDHC y otros	Poco definido

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

positiva, segregan noradrenalina y a menudo dopamina, y tienen localizaciones extrasuprarrenales, además de una elevada prevalencia de malignidad. Una vez identificada la mutación, se debe realizar el estudio familiar para identificar a los portadores tributarios de seguimiento.

Pronóstico

La supervivencia a los 5 años de los pacientes intervenidos por feocromocitoma aparentemente benigno es del 96% (similar a la población normal ajustada por edad). Sin embargo, dado que no hay criterios histológicos certeros de benignidad y que se han descrito recurrencias locales, metástasis o desarrollo de nuevas lesiones primarias tras años de latencia, se recomienda el seguimiento prolongado de todos los pacientes. En los casos de mayor riesgo (tumores de gran tamaño o localmente invasivos o de localización extrasuprarrenal, o en el contexto de alteraciones genéticas o inicio en la infancia), el control debe ser más estrecho y «de por vida».

La mortalidad global de los feocromocitomas malignos es del 60% a los 5 años. La evolución natural de estas lesiones es muy variable ya que en el 50% de los casos existe rápida progresión y muerte antes de 5 años, mientras que la otra mitad de los pacientes presenta un curso indolente con larga supervivencia, a pesar de la existencia de enfermedad metastásica.

Tratamiento

Tras el diagnóstico bioquímico y la localización del feocromocitoma se debe proceder a su exéresis quirúrgica después de una preparación adecuada para prevenir las crisis hipertensivas asociadas a la liberación de catecolaminas durante la inducción anestésica o la manipulación del tumor durante su resección. Se realizará un bloqueo α-adrenérgico que se iniciará 10-14 días antes del procedimiento quirúrgico. El fármaco de elección ha sido durante años la fenoxibenzamina, un antagonista α-adrenérgico no competitivo y no selectivo; la dosis inicial de 10 mg una o dos veces al día se aumenta gradualmente hasta conseguir la normotensión. Otra alternativa es la doxazosina, antagonista selectivo y competitivo, de acción menos prolongada, lo que disminuye el riesgo de hipotensión tras la resección del feocromocitoma. Su dosis inicial es 2 mg/12 h, y se incrementa hasta controlar la HTA, hasta 16 mg/día. También se utilizan antagonistas de los canales de Ca, ya sean solos o asociados a antagonistas α-adrenérgicos. El bloqueo β-adrenérgico puede estar indicado para el control de la taquicardia persistente, taquiarritmias supraventriculares o ángor y nunca debe iniciarse antes de establecer el bloqueo α-adrenérgico, ya que puede agravarse la HTA. Las dosis requeridas suelen ser bajas, por ejemplo, 60-80 mg/día de propranolol. La α-metilparatirosina, inhibidor de la tirosina hidroxilasa, reduce la síntesis de catecolaminas; puede emplearse asociada a bloqueo α y β, ya sea en la preparación preoperatoria o en el tratamiento crónico de los tumores avanzados y no resecables. Los diversos abordajes farmacológicos no han sido comparados de forma sistemática; independientemente de la elección, requieren un seguimiento cuidadoso, habitualmente supervisado por el endocrinólogo y el anestesiólogo.

La intervención quirúrgica por laparoscopia es la técnica de elección para los feocromocitomas suprarrenales y también para muchas lesiones extrasuprarrenales abdominales, a menos que existan datos previos indicativos de malignidad. En el caso de tumores invasivos se recomienda el abordaje abierto.

La enfermedad avanzada no resecable es susceptible de diversas modalidades terapéuticas que no son curativas pero permiten, junto con el tratamiento farmacológico, un mejor control sintomático, además del control de la progresión de la enfermedad. Puede estar indicado el tratamiento quirúrgico para reducir masa tumoral y mejorar el cuadro de hipersecreción de catecolaminas; también se han empleado radiofrecuencia o crioablación. La radioterapia externa se utiliza para control de metástasis óseas. Respecto al uso de radionúclidos, desde hace muchos años se emplea ^{131}I-MIBG y más recientemente se ha introducido el [177-Lu-DOTA]-octreotato. En los últimos años se han introducido fármacos inhibidores de tirosín-cinasas y antiangiogénicos con resultados prometedores. Las diversas alternativas de tratamiento deben aplicarse de forma individualizada.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Eisenhofer G, Tischler AS, de Krijger RR. Diagnostic tests and biomarkers for pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: from routine laboratory methods to disease stratification. Endocr Pathol 2012;23:4-14.

Fernández-Cruz L, Puig-Domingo M, Halperin I, Sesmilo G. Pheochromocytoma. Scand Surg 2004;93:302-9.

Giménez-Roqueplo AP, Dahia PL, Robledo M. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. Horm Metab Res 2012;44:328-33.

Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, Giménez-Roqueplo AP, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:1915-42.

Van Berkel A, Lenders JW, Timmers HJ. Diagnosis of endocrine disease: biochemical diagnosis of phaeochromocytoma and paraganglioma. Eur J Endocrinol 2014;170:R109-19.

INCIDENTALOMAS SUPRARRENALES

CONCEPTO

Se define como incidentaloma suprarrenal el tumor mayor de 1 cm de diámetro hallado de forma insospechada al realizar una exploración de imagen por motivos no relacionados. Esta definición excluye los casos con un síndrome clínico, ya sea derivado del efecto de masa o disfunción hormonal, dependiente de la glándula suprarrenal que no ha sido adecuadamente evaluado. También excluye en general aquellas lesiones encontradas durante los estudios de extensión de una enfermedad neoplásica.

El uso generalizado de las técnicas de imagen y la mejora en su definición han convertido al incidentaloma suprarrenal en un problema clínico común. Su prevalencia alcanza hasta el 4% en diversos estudios de imagen (ECO, TC, RM) y hasta un 6%-12% en estudios necrópsicos. Las estrategias de diagnóstico y tratamiento se definen sobre la base de un amplio diagnóstico diferencial que debe descartar la neoplasia maligna primaria o metastásica en primer lugar y después, la funcionalidad de la lesión. En la mayoría de los casos, el incidentaloma suprarrenal es un tumor benigno, clínicamente no funcionante, en general un adenoma. Sin embargo, estudios hormonales más detallados demuestran que algunos de estos tumores pueden tener una secreción autónoma de cortisol. Este proceso se conoce como *síndrome de pre-Cushing* o, más apropiadamente, *síndrome de Cushing subclínico* y se ha sugerido que esta alteración podría incrementarse progresivamente con el tiempo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

El principal reto del incidentaloma suprarrenal es descartar una lesión maligna. El tamaño, las características de la imagen y la histología obtenida mediante punción transcutánea (si se considera necesario) son útiles para estudiar lesiones sospechosas. Aunque el tamaño de la lesión no se considera un criterio de certeza de malignidad, el carcinoma suprarrenal es más prevalente en las lesiones mayores de 4 cm. La TC y, en menos ocasiones, la RM son exploraciones imprescindibles para el estudio de estas lesiones. En la caracterización de la lesión se tienen en cuenta, al igual que en otros órganos, la forma y la estructura (homogénea o heterogénea), así como el comportamiento antes y después de la administración de contraste. Los adenomas o hiperplasias suelen presentar una densidad inferior a 10 UH en la TC sin contraste, debida a su alto contenido en grasa citoplasmática (síntesis de glucocorticoides normal), a diferencia de las metástasis, carcinomas adrenales o feocromocitoma. Un rápido aclaramiento del contraste, superior al 50%-60% en los primeros 10 min tras su administración, caracteriza también a los adenomas pero no a otras lesiones. En la RM las lesiones corticales benignas son isointensas con el hígado en T1 y T2, mientras que una señal hiperintensa en T2 es característica de algunos carcinomas primarios, metástasis y, sobre todo,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

del feocromocitoma. La biopsia suprarrenal mediante punción percutánea con aguja fina y guiada por TC (previo despistaje de feocromocitoma) está indicada en el diagnóstico diferencial entre tumores primarios adrenales y metástasis adrenales en pacientes con tumores ya conocidos.

El carcinoma de la corteza suprarrenal, cuya prevalencia entre los incidentalomas oscila entre 1,1%-4,7%, se presenta con frecuencia como una lesión grande (> 4-6 cm) que puede desplazar las estructuras adyacentes, heterogénea, frecuentemente con calcificaciones (30%) e hiperdensa en la TC (> 20 UH); en la RM, es hipointensa en T1 e hiperintensa respecto al hígado en T2. El estudio citológico puede confirmar el origen suprarrenal e incluso sugerir características celulares de malignidad que deben ser confirmadas por el estudio histológico. Las *metástasis* localizadas en las suprarrenales representan, según las series, el 0,7%-2,3% de los incidentalomas. Suelen aparecer en el contexto de una enfermedad neoplásica, con mayor frecuencia en los carcinomas de pulmón o mama y melanomas. Si no es así, puede ser difícil su diferenciación respecto a algunos adenomas. Además, en pacientes con enfermedad neoplásica pero ausencia de otras metástasis es importante caracterizar el tumor suprarrenal mediante estudio citológico o histológico, ya que el 70% de estos tumores hallados en pacientes oncológicos corresponden a adenomas no funcionantes.

El *mielolipoma suprarrenal* es un tumor benigno compuesto de tejido adiposo y tejido mieloide en diferente proporción, que puede ser de gran tamaño y condicionar clínica de compresión. Es un tumor muy ecogénico, con una densidad en la TC marcadamente baja. Las enfermedades suprarrenales granulomatosas, como la *tuberculosis* y la *histoplasmosis,* presentan imágenes radiológicas inespecíficas, con lesiones asimétricas, heterogéneas, quísticas o con calcificaciones, que reflejan el grado de evolución y de necrosis. Las *lesiones hemorrágicas* pueden desarrollarse en el contexto de coagulopatías, traumatismos o sangrado de lesiones preexistentes; muy raramente se desarrollan *hematomas crónicos espontáneos* que simulan lesiones sólidas de difícil diagnóstico. La imagen clásica más habitual del incidentaloma suprarrenal corresponde al *adenoma suprarrenal:* una lesión pequeña, de densidad homogénea, superficie lisa, atenuación baja (< 10 UH) y rápido lavado (> 50%) tras contraste en los primeros 10 min, que es isointensa en T1 y T2 en la RM. Hasta en el 10%-15% de los pacientes, el incidentaloma suprarrenal es bilateral. En estos casos, es preciso descartar el déficit enzimático, el feocromocitoma, las metástasis, el linfoma, las enfermedades infiltrativas o infecciosas, hemorragias o la hiperplasia macronodular bilateral primaria, aunque la mayoría son lesiones benignas no funcionantes.

Además de evaluar la potencial naturaleza maligna de la(s) lesión(es) es preciso identificar las que son funcionantes. Según las series, aproximadamente el 80%-90% de las lesiones benignas corresponden a adenomas no funcionantes; el 6,4%-12,5%, a síndrome de Cushing subclínico; el 3%-5,2%, a feocromocitoma, y el 0,7%-2,3%, a hiperaldosteronismo primario. Aunque los antecedentes clínicos y de laboratorio y la exploración física pueden guiar las exploraciones complementarias se recomienda el cribado de síndrome de Cushing y feocromocitoma en todos los casos, además del de hiperaldosteronismo primario cuando se asocia HTA. Se discute la prueba de cribado de síndrome de Cushing más efectiva; se ha postulado el test de frenación con 1 mg de dexametasona, la determinación de cortisol libre en orina de 24 h y, más recientemente, el cortisol salival nocturno. Se ha sugerido que cualquier hallazgo patológico debe ser confirmado con al menos una segunda prueba de cribado.

En el caso del feocromocitoma, son útiles tanto la determinación de metanefrinas y catecolaminas en orina de 24 h como la de metanefrinas en plasma. La mayor especificidad de las metanefrinas urinarias la hacen quizá preferible en los casos de incidentaloma, en especial, cuando la imagen es poco sugestiva de feocromocitoma. Sin embargo, es preferible la determinación de metanefrinas en plasma cuando la imagen es sospechosa. Por último, debe evaluarse el cociente entre la concentración de la aldosterona y la ARP si existe HTA.

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

Debe considerarse la extirpación quirúrgica de las lesiones mayores de 4 cm al existir mayor prevalencia de carcinoma suprarrenal en lesiones de este tamaño, en especial aquellas con características sospechosas en la TC/RM. Los pacientes afectados por síndrome de Cushing subclínico presentan una prevalencia mayor a la esperada de trastornos en el metabolismo óseo (incluidas osteopenia y fracturas) y un fenotipo de riesgo cardiometabólico análogo al síndrome metabólico, por lo que se recomienda su seguimiento. Existe controversia respecto a la repercusión del tratamiento quirúrgico sobre estas alteraciones. El tratamiento del carcinoma y del feocromocitoma es quirúrgico. En el hiperaldosteronismo primario, la cirugía es una opción que debe considerarse. En cuanto al adenoma no funcionante, con excepción de los que por su tamaño provoquen un síndrome compresivo, no se aconseja su resección quirúrgica.

La frecuencia y el tiempo durante el cual debe seguirse a los pacientes con incidentaloma suprarrenal no están claramente definidos debido al desconocimiento de la evolución natural de estas lesiones. En lesiones menores de 4 cm se ha recomendado la realización de una a tres pruebas de imagen (TC o RM) en los 4 años posteriores al diagnóstico; la primera de ellas se realiza a los 6-12 meses. Sin embargo, la realización sólo de esta primera prueba de imagen puede ser suficiente. En lesiones sospechosas es recomendable repetir una TC/RM en los primeros 3-6 meses. El crecimiento en más de 1 cm de la lesión durante el seguimiento es criterio para indicar la extirpación quirúrgica. La progresión del adenoma suprarrenal podría ser no sólo morfológica, sino también funcional, con desarrollo de síndrome de Cushing, feocromocitoma o hiperaldosteronismo. Por este motivo la recomendación actual es el seguimiento funcional anual mediante las pruebas de cribado mencionadas, durante los primeros 4 años, si bien esta postura no es unánime, y algunos autores han sugerido que podría no ser necesario el seguimiento en los incidentalomas de aspecto benigno por imagen, menores de 2 cm y no funcionantes.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? Eur J Endocrinol 2009;161:513.

Lamas C, Palma M, Martín D, Álvarez de Frutos V, López M, Marco A. Incidentalomas suprarrenales: experiencia clínica en los hospitales de Castilla-La Mancha. Endocrinol Nutr 2009;56:392-9.

Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4106.

Sereg M, Szappanos A, Toke J, Karlinger K, Feldman K, Kaszper E, et al. Atherosclerotic risk factors and complications in patients with non-functioning adrenal adenomas treated with or without adrenalectomy: a long-term follow-up study. Eur J Endocrinol 2009;160:647.

Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, Pelizzo M, Schiavi F, Ballotta E. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. Ann Surg 2009;249:388-91.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES DE LAS GÓNADAS

Capítulo 233

J. Á. Fernández-Tresguerres Hernández | I. Salinas Vert | L. Bassas Arnau | L. Audí Parera | L. Ibáñez Toda

ENFERMEDADES DEL OVARIO

J. Á. Fernández-Tresguerres Hernández, I. Salinas Vert

BIOSÍNTESIS DE LAS HORMONAS SEXUALES EN EL OVARIO

J. Á. Fernández-Tresguerres Hernández

Las hormonas secretadas en el ovario (fundamentalmente en las estructuras foliculares y en el cuerpo lúteo) son el estradiol y la progesterona, aunque también se producen pequeñas cantidades de estrona, androstenodiona, testosterona, 17-hidroxiprogesterona, varias hormonas no esteroideas, como la inhibina y la relaxina y factores locales.

Estradiol

Para su biosíntesis se requiere la interacción de las células de la teca interna y las granulosas del folículo. La secreción del estradiol al plasma es variable durante el ciclo menstrual, con concentraciones de alrededor de 30 pg/mL en la fase folicular temprana, 300 pg/mL en la periovulatoria y 200 pg/mL durante la lútea. En el plasma, el 40% circula unido a la proteína transportadora de hormonas sexuales (*sex hormone binding globulin* [SHBG]). El 58% se une a la albúmina y el 2%-3% circula libre y, por tanto, en forma activa.

El otro estrógeno destacado es la estrona, que no desempeña un papel importante en el ciclo menstrual, pero es el estrógeno predominante durante la menopausia. Procede de la conversión periférica del estradiol y de la androstenodiona.

Progestágenos

La progesterona es un esteroide de 21 átomos de carbono derivado de la pregnenolona y se produce durante el ciclo en el ovario y en las glándulas suprarrenales. En la fase folicular, las concentraciones plasmáticas son muy bajas (0,5 ng/mL) y en la fase lútea se elevan hasta alcanzar valores de 20 ng/mL; el cuerpo lúteo es su principal productor. Este incremento comienza a observarse poco antes de la ovulación y es máximo cuando el cuerpo lúteo tiene las células granulosas perfectamente luteinizadas. La progesterona circula en el plasma unida a la proteína transportadora de cortisol (*cortisol binding globulin* [CBG]) y su principal vía metabólica implica su transformación a pregnandiol. Se elimina por la orina tras su conjugación con el ácido glucurónico. El otro progestágeno producido en el ovario en cantidades significativas es la 17-α-hidroxiprogesterona. Procede del folículo en maduración y también del cuerpo lúteo. Su metabolismo conduce a la formación de pregnanetriol.

Andrógenos

Los dos que se secretan en el ovario son la androstenodiona y la testosterona, cuyo lugar de origen lo constituyen las células tecales.

Inhibinas

Las inhibinas son sustancias peptídicas heterodiméricas con un peso de 32 kDa constituidas por dos cadenas alfa y beta unidas por puentes disulfuro. En el ovario se producen fundamentalmente en las células de la granulosa foliculares, y también en las células luteínicas. Las dos clases de inhibinas, A y B, tienen la misma subunidad alfa y difieren en la beta, por lo que pueden ser βA o βB. En el testículo, la inhibina predominante es la B y en los folículos ováricos grandes, la A. Su síntesis folicular es estimulada por la FSH, y la luteínica por la LH. Su acción fisiológica más evidente es la inhibición de la liberación de FSH por la hipófisis anterior. Las inhibinas oscilan durante el ciclo menstrual, estimulan la producción de andrógenos por las células tecales y pueden ser inhibidoras de la proliferación celular ovárica.

Activina

Es un homodímero de cadenas beta de la inhibina que puede estar formado por dos cadenas βA, dos βB o una βA y otra βB. Estimula la síntesis y liberación de FSH y el desarrollo folicular (se ha descrito la existencia de receptores en las células granulosas) y bloquea la producción androgénica en las células tecales, aunque parece estimular la actividad aromatasa, con lo que contribuiría al incremento del estradiol. Durante el desarrollo folicular hay más activina en las fases iniciales.

Folistatina

Esta proteína gonadal inhibe la actividad FSH *in vitro*. Su modo de acción se asemeja al de la inhibina. Se trata de una proteína monocatenaria que aparece con dos formas moleculares de 31 y 39 kDa de masa, respectivamente, y que se liga a la activina para regular su acción biológica.

Inhibidor de la maduración del oocito

Esta sustancia (o conjunto de sustancias) presente en el folículo y responsable del bloqueo madurativo es capaz de impedir que el oocito continúe su fase madurativa y su acción se contrarresta de alguna manera por la acción de la LH. Teóricamente, la LH puede inducir la maduración progresiva de todos los oocitos, pero este hecho ocurre únicamente en los folículos con menor cantidad de inhibidor de la maduración del oocito (OMI), que son los más grandes (folículos antrales). El OMI producido en las células granulosas del «cúmulo oóforo» alcanza el oocito a través de unas prolongaciones protoplásmicas de las mismas que atraviesan la membrana pelúcida. La acción de las gonadotropinas para deshacer el «cúmulo» y, por tanto, romper dichas prolongaciones impide su actuación y permite la maduración del oocito.

Hormona liberadora de gonadotropinas

Aunque el origen del decapéptido estimulante de las gonadotropinas es fundamentalmente hipotalámico, también existe cierta producción en el ovario, donde es capaz de inhibir la secreción de estrógenos en respuesta al estímulo con FSH y también la de progesterona estimulada por la LH.

Factores de crecimiento

Existen varios factores que tienen acción predominante autocrina y paracrina, entre los que se incluyen desde los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF o somatomedinas) que se producen en las células de la granulosa en respuesta a la GH hasta el factor de crecimiento epidérmico (EGF), los factores transformadores del crecimiento (TGF) alfa y beta y el factor de crecimiento de fibroblastos. El TGF-α tiene grandes analogías con el EGF y acciones parecidas, mientras que el beta muestra similitud con la inhibina y se produce en las células tecales.

Activador del plasminógeno

En el ovario existe un activador del plasminógeno que se estimula principalmente por estrógenos y que interviene en la lisis de la membrana folicular que tiene lugar en el momento de la ovulación para permitir

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la salida del oocito. La FSH estimula la producción estrogénica de las células de la granulosa en los folículos mejor preparados, y estos activan el plasminógeno que, en un momento determinado, producirá la plasmina necesaria para la ruptura del folículo.

Proteína reguladora folicular

Se trata de otro péptido cuyo origen son las células de la granulosa que inhibe el efecto estimulante de FSH sobre la producción de AMPc.

Inhibidor de la unión de la LH a sus receptores

Esta sustancia, de peso molecular de alrededor de 30 000, se produce en el propio cuerpo lúteo conforme envejece e impide que, al cabo de un tiempo, este sea capaz de responder ante el estímulo con HCG.

Relaxina

Es una hormona peptídica de aproximadamente 6 kDa que se produce en el cuerpo lúteo humano, induce la relajación de los ligamentos interpúbicos e inhibe la actividad del miometrio. La relaxina es específica de especie y se produce fundamentalmente en el cuerpo lúteo gravídico. Su misión parece ser mantener el útero en reposo durante el embarazo y facilitar el parto.

ACCIONES DE LAS HORMONAS SEXUALES OVÁRICAS

J. Á. Fernández-Tresguerres Hernández

Acciones de los estrógenos

Los estrógenos actúan sobre diversos tejidos del organismo a través de receptores nucleares específicos (alfa y beta) con distribución irregular. Los receptores estrogénicos (RE) pertenecen a una amplia familia de factores de transcripción, conocida como «familia de receptores hormonales nucleares», localizados en el interior de las células. La interacción entre el estrógeno y el dominio de interacción del RE induce un cambio conformacional del RE, con lo que se forma un dímero que es la forma activa. Se han descrito dos subtipos de RE: RE-α y RE-β. El RE-α se expresa de forma alta o moderada en hipófisis, riñón, epidídimo y glándulas adrenales, mientras que la expresión de RE-β es alta o moderada en cerebro, próstata, pulmón y vejiga. Existe una coexpresión tanto de RE-α como de RE-β en hueso, testículo, ovario, útero y mama. También se han descrito RE-α y RE-β en los vasos sanguíneos. Además de su mecanismo de acción clásico, a través de los RE, los estrógenos han demostrado tener otras vías de acción que mediarían efectos rápidos. Así, son capaces de regular canales iónicos y otros receptores de membrana.

A partir de la pubertad, los estrógenos estimulan el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios femeninos e inducen el crecimiento mamario, la distribución característica de la grasa corporal y el desarrollo de genitales internos y externos. El útero aumenta de tamaño y el endometrio prolifera. La mucosa vaginal sufre un proceso de cornificación en sus células superficiales, que se enriquecen en glucógeno. El cuello uterino presenta una secreción mucosa, que se incrementa en cantidad y se hace muy filante para adquirir un patrón de cristalización en «helecho» característico. Esta acción está encaminada a facilitar el paso de los espermatozoides a través del moco cervical. También aumentan de tamaño las trompas. El músculo uterino aumenta sus contracciones espontáneas, con lo que se incrementa la excitabilidad a la oxitocina. Se estimula la proliferación de los conductos galactóforos y se modula la secreción de hormona liberadora de la luteotropina (LHRH) y dopamina en el hipotálamo con disminución de las gonadotropinas y estímulo de la producción de prolactina (PRL). Los estrógenos regulan el crecimiento de los huesos largos y cierran los cartílagos de conjunción, por lo que detienen el crecimiento. También facilitan la mineralización ósea. Sobre el sistema vascular incrementan la eficacia de los mecanismos vasodilatadores dependientes de NO y prostaciclina y disminuyen la actividad de los sistemas vasoconstrictores. Estas hormonas reducen las concentraciones plasmáticas de LDL e incrementan las de HDL.

Acciones de los progestágenos

La progesterona se secreta por el cuerpo lúteo durante la segunda parte del ciclo menstrual. Presenta receptores en útero, endometrio y mama fundamentalmente y actúa principalmente sobre un endometrio estimulado previamente por el estradiol durante la primera fase del ciclo para prepararlo para la nidación y el embarazo, lo que induce la aparición de un endometrio secretor. Al contrario que el estradiol, disminuye la amplitud y la frecuencia de las contracciones uterinas y reduce su sensibilidad al estímulo contráctil de la oxitocina; también transforma el moco cervical para reducir su secreción y hacerla más espesa y viscosa. La progesterona disminuye la frecuencia de la pulsatilidad de la LH, sin afectar a la FSH. La propia progesterona o sus metabolitos incrementan la temperatura corporal, un hecho que se utiliza en clínica como índice de que ha ocurrido la ovulación.

Acciones de los andrógenos

Los andrógenos en la mujer, aparte de su papel precursor de los estrógenos, parecen tener acciones estimulantes sobre la libido y el anabolismo.

Acciones biológicas de los factores de crecimiento

Las células diana para GH e IGF-1 parecen ser las granulosas. Tanto GH como IGF-1 incrementan la síntesis de estrógenos y progestágenos ováricos en presencia de FSH. La GH es capaz además de acelerar la diferenciación de células de la granulosa inducida por FSH y estimular la producción de IGF-1 por el ovario. El EGF disminuye la respuesta de los andrógenos a la LH en las células tecales.

REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA

J. Á. Fernández-Tresguerres Hernández

Gonadotropinas hipofisarias

El control de la función ovárica se lleva a cabo por las hormonas gonadotrópicas (LH, FSH, PRL y HCG). Las tres primeras se segregan en la adenohipófisis. La HCG se produce en el tejido corial a partir del huevo fecundado y es responsable del mantenimiento de la función del cuerpo lúteo gravídico.

La LH y la FSH presentan una secreción pulsátil en la mujer. Dicha pulsatilidad comienza inicialmente sólo por la noche al aproximarse la pubertad y, una vez pasada esta, se mantiene a lo largo de las 24 h, con picos cada hora y media o 2 h durante la fase folicular y cada 3-4 h durante la fase lútea, en dependencia directa de la secreción de Gn-RH. Ambas gonadotropinas presentan también un perfil cíclico mensual con concentraciones de FSH más elevadas al final de la fase lútea y comienzo de la fase folicular y con un pico durante la etapa ovulatoria. La LH se caracteriza asimismo por concentraciones ligeramente más altas al final de la fase folicular seguidas de un pico periovulatorio de mayor magnitud que el de la FSH y disminución durante la fase lútea. El receptor para FSH se encuentra en la membrana de las células de la granulosa, mientras que el receptor para LH, que es el mismo para HCG, es muy abundante en la membrana de las células luteínicas, pero también está presente en las células de la teca y en las intersticiales, si bien en mucha menor cantidad. Este receptor aparece en las células de la granulosa cuando se estimulan por FSH.

La FSH induce desarrollo folicular y síntesis de estradiol a expensas de la androstenodiona sintetizada en las células locales bajo el estímulo de la LH. La FSH interviene también en el proceso de reclutamiento, crecimiento y desarrollo del folículo dominante. Será precisamente en este donde las concentraciones aumentadas de estradiol producido localmente determinen un incremento de sus receptores para la FSH. Esto hace posible que este folículo prosiga con su desarrollo en presencia de concentraciones cada vez más bajas de FSH, lo que determina la atresia de los otros folículos menos sensibles. Esta disminución de la FSH ocurre por la retroalimentación *(feedback)* negativa ejercida conjuntamente por los estrógenos y la inhibina.

La LH actúa en el folículo maduro para iniciar una cascada de acontecimientos que desembocan en la ovulación. Además, luteiniza las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

células de la teca y las granulosas maduras, con lo que transforma el folículo en cuerpo lúteo e incrementa en este la producción de progesterona. La LH produce también una lisis del «cúmulo oóforo» y reanuda la maduración del oocito. La LH es, pues, responsable de la ovulación, la maduración del oocito y la luteinización del folículo. También interviene indirectamente en la síntesis de estradiol, ya que es necesaria para la síntesis de androstenodiona que pasará después a las células de la granulosa para sufrir en ellas un proceso de aromatización, bajo estímulo con FSH.

La secreción de LH y FSH está bajo el control de retroalimentación negativa de los estrógenos y la progesterona, de forma que si se interrumpe la secreción de los esteroides sexuales por extirpación quirúrgica de los ovarios o con la llegada de la menopausia, al producirse el agotamiento folicular, se observa un aumento marcado de ambas gonadotropinas, de las que la FSH es la más sensible. Aparte de estos mecanismos de regulación, en la mitad del ciclo aparece un pico secretor de LH y FSH que parece ser responsable de la ovulación y de la luteinización. La FSH actúa sobre el folículo que ha alcanzado ya una fase avanzada (folículo antral), aunque mida todavía muy pocos milímetros.

Hormona liberadora de gonadotropinas hipotalámica

Durante el desarrollo cerebral, las neuronas productoras de la Gn-RH migran desde la placa olfatoria hasta el área preóptica y el hipotálamo. Estas neuronas liberan Gn-RH y solamente algunas subpoblaciones coproducen también galanina.

El control que ejerce la Gn-RH sobre el eje hipotálamo-hipófiso-ovárico depende de su secreción pulsátil en virtud de una serie de interrelaciones con otras neurohormonas, los esteroides sexuales, las gonadotropinas hipofisarias y los neurotransmisores del sistema nervioso central (dopamina, noradrenalina, serotonina, melatonina, prostaglandinas, endorfinas, óxido nítrico y aminoácidos excitadores). La Gn-RH regula la síntesis y la secreción de LH y FSH por medio de la modificación de su frecuencia de pulsos. Así, incrementa o disminuye las concentraciones de ambas gonadotropinas y puede controlarlas por separado. La secreción fisiológicamente pulsátil de Gn-RH en el hipotálamo desencadena la liberación de LH y FSH, pero la magnitud de la respuesta es proporcional al ambiente estrogénico y a las concentraciones de inhibina y de activina. Durante la maduración folicular hay un incremento continuo de los estrógenos plasmáticos que da lugar a una disminución de LH y FSH circulantes y a un aumento de las concentraciones intrahipofisarias de ambas gonadotropinas. Su mecanismo de acción sobre las células adenohipofisarias se ejerce a través de las neuronas productoras de Gn-RH, que están sometidas a control por parte de otras productoras de una familia de péptidos denominados *kisspeptinas* que derivan del gen *KISS-1* y se producen fundamentalmente en el núcleo arcuato y en el área preóptica. Estas kisspeptinas están moduladas por los niveles de leptina que procede del tejido adiposo y que supone en la pubertad la señal de puesta en marcha del eje reproductor cuando se alcanza una reserva grasa determinada. Existe un circuito en el que la mayoría de las señales periféricas, incluidas las hormonas sexuales y los reguladores metabólicos, actúan sobre las células productoras de kisspeptinas que, a su vez, regulan las neuronas Gn-RHérgicas. En la segunda fase del ciclo se incrementan las concentraciones de estrógenos y, sin embargo, al final no vuelve a ocurrir un «pico ovulatorio» de LH y FSH. Durante esta fase, el incremento de estrógenos va acompañado de un aumento manifiesto de progesterona, que es capaz de impedir el incremento de biosíntesis de gonadotropinas que determinan los estrógenos aislados. Por tanto, aunque los estrógenos permanecen altos durante toda la fase luteínica, al final de la misma no se produce otro pico de LH y FSH, por impedirlo la progesterona.

Clásicamente, se admite que el ciclo menstrual está gobernado por la interacción entre hipotálamo, hipófisis y ovario, donde el hipotálamo desempeña un papel preponderante. No obstante, se plantea una dificultad en el entendimiento del modo en que un sistema de retroalimentación negativa, ejercida por estrógenos y progesterona sobre la secreción de LH y FSH, puede convertirse, en un momento determinado, en una retroalimentación positiva que determine la presencia del pico ovulatorio de LH y FSH. Al parecer, las kisspeptinas están relacionadas precisamente con la secreción cíclica de las gonadotropinas a través de la modulación de la pulsatilidad de Gn-RH. Actualmente, el ciclo menstrual se interpreta de una forma distinta. Parece que la interrelación hipófisis–ovario es el lugar de génesis de la mayoría de los cambios hormonales que dan lugar al ciclo menstrual, y el hipotálamo desempeña un papel secundario en su desarrollo, si bien esto no significa que el Gn-RH no sea crucial en el mantenimiento del ciclo, por lo que sus mecanismos de control tienen una importancia muy relevante.

EXPLORACIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA

J. Á. Fernández-Tresguerres Hernández

Exploraciones indirectas

Exploración clínica

La exploración clínica del eje hipotálamo-ovárico incluye el grado de desarrollo de los caracteres sexuales femeninos (desarrollo mamario armónico, distribución apropiada de la grasa corporal y distribución femenina del vello pubiano, con forma de triángulo de base superior sin invadir la línea media), las alteraciones que ocurren en los genitales externos e internos y también las modificaciones que los cambios hormonales ejercen sobre el resto del organismo (p. ej., la temperatura basal). La exploración de los genitales externos debe valorar la existencia de un himen imperforado, una aplasia vaginal o uterina, un tabique vaginal y las características macroscópicas de la mucosa vaginal y el moco cervical, así como la posibilidad de malformaciones uterinas.

Ecografía ovárica

Permite analizar el contenido folicular de los ovarios y el grado de desarrollo de estos. Se trata de una exploración no invasiva que aporta mucha información sobre la fisiología de los ovarios, con lo que permite también diagnosticar una menopausia o un fallo ovárico precoz por ausencia de folículos.

Citología vaginal

La extensión vaginal puede informar sobre el grado de impregnación estrogénica de la mucosa. En los primeros días del ciclo, la citología vaginal está formada principalmente por células precornificadas con núcleos vesiculares y citoplasma basófilo. Al aumentar los estrógenos, existe un incremento correspondiente en el número de células cornificadas de núcleo picnótico y citoplasma eosinófilo. Después de la ovulación, hay una descamación progresiva, con agrupamiento y plegamiento de las células, que adoptan una forma navicular.

Moco cervical

El moco cervical refleja directamente la actividad hormonal. Durante la primera fase del ciclo menstrual se observa escasa cantidad de moco que es viscoso y pegajoso, mientras que desde el octavo al duodécimo días del ciclo, aproximadamente, hay un gran incremento de la secreción mucosa, que aumenta hasta 10 veces en el momento de la ovulación. El moco es transparente y muy elástico y capaz de formar hilos (filancia). Además, si se deja secar, cristaliza en forma de helechos. Después de la ovulación, el moco permanece transparente y elástico hasta aproximadamente el comienzo de la tercera semana, lo que coincide con el incremento de la progesterona, momento en que se produce una disminución progresiva de su producción; se vuelve poco elástico y poco filante. Durante el embarazo, el moco es espeso y turbio, muy celular y elástico, pero con muy poca filancia.

Temperatura basal

En condiciones normales y en las 24 h siguientes al día de la ovulación hay un incremento en la temperatura basal de 0,4-0,6 °C, debido a la acción de la progesterona o de alguno de sus metabolitos, que se mantiene durante todo el período de funcionamiento del cuerpo lúteo, para disminuir de nuevo cuando este deja de funcionar y aparece la menstruación. La existencia de ese aumento de temperatura determina que el ciclo sea ovulatorio.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Biopsia endometrial
Es útil para determinar si el endometrio se encuentra en fase de proliferación (bajo la acción estrogénica), o en fase secretora (por acción progestágena). Es especialmente interesante la tinción de la muestra para determinar los niveles celulares de glucógeno, que están relacionados con la actividad progestagénica.

Histerosalpingografía
Consiste en la inyección de contraste yodado por vía vaginal para visualizar los genitales internos. Permite medir el tamaño de la cavidad uterina y comprobar la permeabilidad de las trompas.

Exploraciones directas

Determinaciones hormonales
En general, las determinaciones hormonales aisladas carecen de valor, y siempre deben realizarse pruebas seriadas para medir las concentraciones plasmáticas y urinarias. Las hormonas más importantes para evaluar el funcionamiento de este eje son:

- *Estradiol plasmático.* El estradiol asciende gradualmente en la primera fase del ciclo, desde alrededor de 20-30 pg/mL hasta concentraciones máximas de 400-500 pg/mL en las horas previas a la ovulación. Seguidamente, estas disminuyen y llegan hasta 150-200 pg/mL, para ascender de nuevo hasta 300-400 pg/mL mientras dura el funcionalismo del cuerpo lúteo. Al final de la vida de este disminuyen las concentraciones hasta 50 pg/mL, o menos, a la vez que aparece la menstruación.
- *Progesterona plasmática.* La progesterona presenta concentraciones de alrededor de 0,5 ng/mL en la fase folicular, para ascender inmediatamente después de la ovulación hasta los 8-25 ng/mL mientras dura el funcionalismo del cuerpo lúteo. Al cabo de 12-14 días disminuye hasta hacerse prácticamente indetectable, coincidiendo con la menstruación.
- *17-α-hidroxiprogesterona plasmática.* Este esteroide se ha considerado un indicador más o menos válido del momento de la ovulación. Sus concentraciones, en fase temprana del ciclo, oscilan alrededor de 100 ng/dL, para llegar a 666 ng/dL en la fase folicular tardía en forma de un pico sincrónico con el de LH y algo retrasado respecto al de estradiol. Tras una pequeña caída, las concentraciones se mantienen alrededor de 106-666 ng/dL durante la fase luteínica.
- *Testosterona plasmática.* En condiciones normales, sus concentraciones en la mujer no deben superar los 3 ng/mL.
- *PRL plasmática.* No parecen existir variaciones en las concentraciones de PRL a lo largo del ciclo menstrual, que oscilan entre 8 y 14 μg/L, pero sí hay un incremento acusado durante la gestación y la lactancia, período en el que llegan a superar los 100 μg/L.
- *Hormona antimülleriana.* La hormona antimülleriana (AMH) es segregada por los folículos ováricos. Su determinación constituye un método novedoso para medir cuántos óvulos válidos tiene la mujer en los ovarios y descartar, de esta manera, la presencia de un fallo ovárico precoz.
- *LH y FSH plasmáticas.* Las concentraciones normales en la mujer oscilan entre 4 y 8 U/L para la LH y entre 3 y 5 U/L para la FSH en la primera fase del ciclo. En la fase folicular tardía existe cierta disminución de la FSH. En la etapa periovulatoria se produce un pico de ambas gonadotropinas, que llegan a 60-80 U/L de LH y 20-30 U/L de FSH, que desciende después hasta valores similares a las de la fase folicular tardía. A partir de los 45-50 años con la llegada de la menopausia existe un incremento fisiológico de las concentraciones, tanto de LH como de FSH, que coincide con una disminución del funcionalismo ovárico. En algunas situaciones patológicas, como en el síndrome del ovario poliquístico, puede haber concentraciones bajas de FSH y normales o incluso elevadas de LH.
- *Estrógenos urinarios totales.* En la fase folicular son de alrededor de 8-30 μg/día, ascienden luego hasta un pico periovulatorio de 30-100 μg/día y en la fase luteínica alcanzan los 20-50 μg/día. En el embarazo presentan un aumento notable, sobre todo a expensas del estriol.
- *Pregnandiol urinario.* Refleja el funcionamiento del cuerpo lúteo y, por consiguiente, si ha habido o no ovulación. En la fase folicular sus concentraciones son de alrededor de 0,5 mg/día, pero a partir de la ovulación se produce un aumento hasta 5 mg/día o más, que se mantiene durante todo el tiempo de vida del cuerpo lúteo para caer, finalmente, poco antes de la menstruación. Durante el embarazo aumenta considerablemente.

Pruebas funcionales
Se utilizan cuando las determinaciones basales no son concluyentes.

Pruebas hipofisarias
Prueba del clomifeno. Estimula la secreción de Gn-RH y, por consiguiente, la de gonadotropinas. La prueba se realiza con la administración de 50 mg/día de clomifeno, durante 5 días y mediante la observación del aumento de las concentraciones plasmáticas de LH y FSH. Se utiliza para valorar la capacidad de respuesta conjunta hipotálamo-hipofisaria.
Prueba de la LHRH. Se realiza mediante la administración i.v. de 100 μg de LHRH y determinación posterior de LH y FSH plasmáticas. En condiciones normales, su incremento máximo se observa a los 30 min, con mayor respuesta de la LH. La respuesta depende de la impregnación estrogénica, por lo que es muy variable a lo largo del ciclo menstrual. A veces no se obtiene respuesta incluso en presencia de hipófisis normal, por lo que se requiere sensibilizarla con 3-4 inyecciones diarias de 500 μg de LHRH durante 3-5 días y repetir la prueba. Es mejor realizar la sensibilización con la administración pulsátil cada 90 min de 10-20 μg de LHRH por vía subcutánea mediante el uso de una bomba de infusión. Una respuesta normal en pacientes que presentan concentraciones de gonadotropinas normales o bajas y estrógenos bajos indica la existencia de lesión hipotalámica.

Pruebas ováricas
Prueba de HMG o FSH recombinante humana. Se realiza con inyección de HMG o FSH recombinante y determinación de las concentraciones de estradiol plasmático o estrógenos urinarios en los 5 días siguientes. Si el estradiol aumenta por encima de 50 pg/mL con respecto al valor basal o los estrógenos urinarios son 15 μg/día superiores a los precedentes, la prueba se considera positiva. Mediante esta prueba es posible diferenciar las alteraciones ováricas primarias (en las que no habrá respuesta) de las hipotálamo-hipofisarias (fig. 233-1).
Estimulación con HMG/FSH-HCG. Esta prueba diagnóstica y, a la vez, terapéutica en casos de infertilidad, combina el tratamiento secuencial con HMG o FSH recombinante que induce la maduración folicular con la administración de 2500-10 000 UI de HCG cuando el folículo ya se ha desarrollado. Así, se induce la ovulación y la luteinización folicular. La HMG o FSH recombinante se administra durante el tiempo suficiente para alcanzar concentraciones de 600 pg/mL de estradiol o 70-100 μg/dL de estrógenos totales, momento en que se induce la ovulación con HCG. Si esta ocurre, las concentraciones de progesterona llegan a 8-20 μg/L o las de pregnandiol urinario a 3-8 mg/día al menos durante 10 días.

Pruebas endometriales
Prueba de la progesterona. Se administran 10 mg/día de acetato de medroxiprogesterona p.o. durante 5 días o 50 mg por vía intramuscular en solución oleosa; si después de 10 días se produce sangrado vaginal, es indicativo de la existencia de un funcionamiento mínimo del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico, con una pequeña producción estrogénica. Si no se produce hemorragia por privación, y excluida la existencia de una disgenesia de los conductos de Müller, hay que efectuar una prueba de respuesta combinada a estrógenos y progesterona (v. fig. 233-1).
Prueba de los estrógenos y la progesterona. Se administra un preparado combinado durante 5 o 10 días y se observa si se produce hemorragia por privación en los 10 días siguientes a su interrupción. La ausencia de dicha hemorragia es indicativa de la existencia de alteraciones en los genitales internos (v. fig. 233-1).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

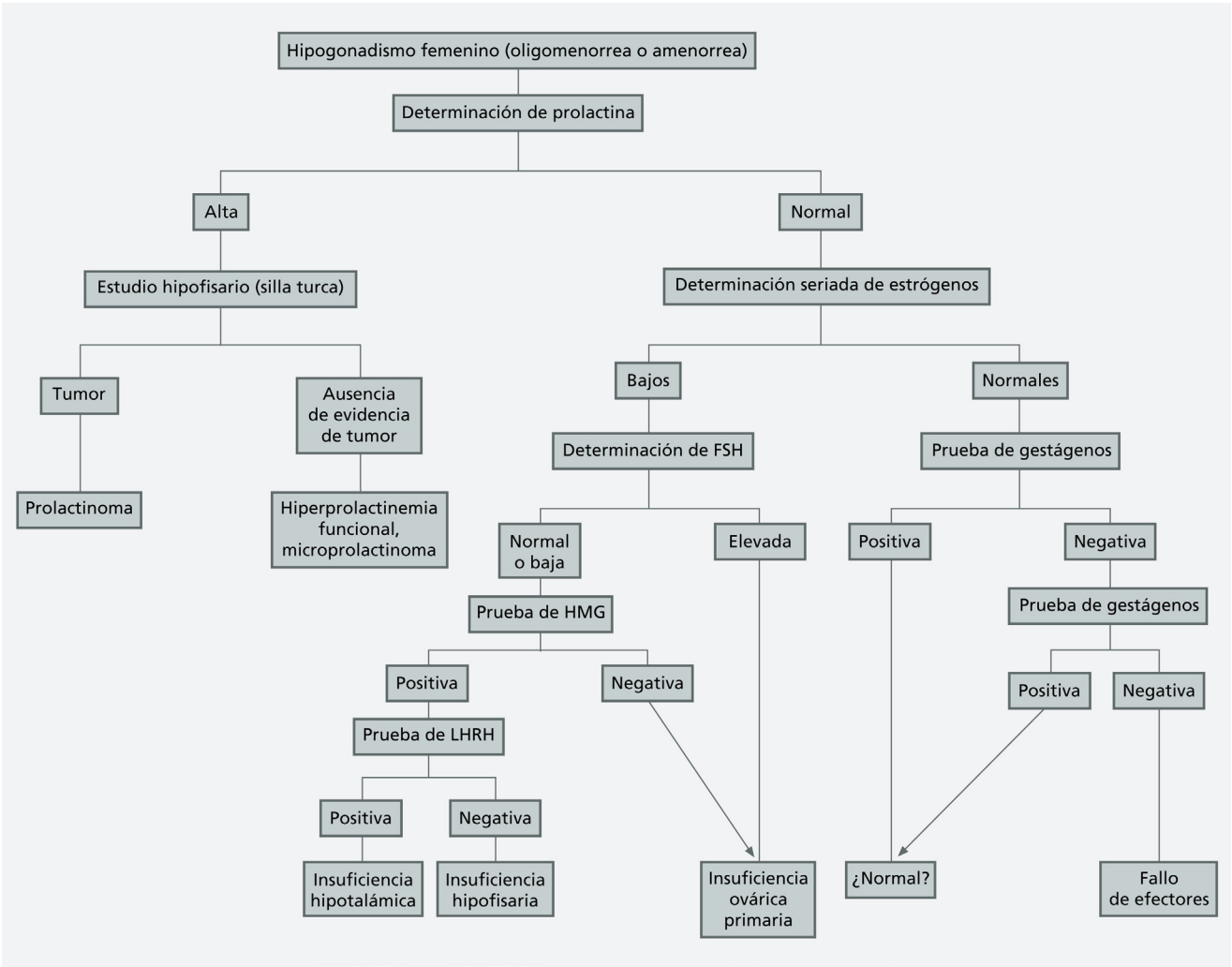


Figura 233-1 Pautas de exploración del hipogonadismo femenino. HMG: gonadotropina menopáusica humana; LHRH: hormona liberadora de la luteotropina.

ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN OVÁRICA

J. Á. Fernández-Tresguerres Hernández

Hipofunción ovárica primaria

Cromosomopatías

Las disgenesias gonadales y el síndrome de Turner se refieren en el apartado Anomalías de la diferenciación sexual.

Castración

Si es prepuberal, no se desarrollan los caracteres sexuales secundarios femeninos, la maduración del sistema óseo se retrasa, persisten abiertos los cartílagos de crecimiento y la estatura será elevada y de proporciones hipogonadales. Si la castración se produce después de la pubertad, como suele ocurrir, aparecen rápidamente los síntomas de privación hormonal sexual, que incluyen atrofia de útero y mamas, sequedad vaginal con dispareunia y manifestaciones vegetativas y emocionales. Aparece también amenorrea persistente tras una hemorragia inicial por privación hormonal, unos días después de la castración. Como consecuencia de la falta de estrógenos e inhibina, aumentan las concentraciones plasmáticas de gonadotropinas. La presencia de concentraciones bajas de estrógenos y elevadas de LH y FSH (hipogonadismo hipergonadotropo) es patognomónica de alteración primaria ovárica, con independencia de su origen (v. fig. 233-1).

Síndrome del ovario resistente

Muy a menudo se trata de amenorreas primarias y, más rara vez, secundarias, que cursan con concentraciones bajas de estrógenos y muy elevadas de gonadotropinas, en mujeres con ovarios aparentemente normales, en los que existe una población folicular adecuada. Se cree que se debe a una disminución de la sensibilidad de los receptores foliculares.

Menopausia

I. Salinas Vert

Concepto

La menopausia se define como el cese permanente de la menstruación, tras más de 12 meses consecutivos de amenorrea, ya sea por causa natural o inducida por yatrogenia. La menopausia natural representa la pérdida genéticamente programada de los folículos ováricos y de la producción hormonal ligada a la ovulación (inhibinas, hormona antimülleriana, estradiol, estrona y progesterona). Sin embargo, persiste, aunque disminuida, la secreción de andrógenos (androstenodiona y testosterona) ligada al estímulo de LH. La menopausia se precede de un período de transición, denominado *perimenopausia,* de duración variable (4-7 años), que clínicamente se manifiesta por un acortamiento en la duración de los ciclos, especialmente de la fase folicular, y analíticamente por el aumento de la concentración sérica de FSH debida a la disminución de las inhibinas ováricas. En la última etapa de la perimenopausia (unos 12 meses), los ciclos son anovulatorios, las concentraciones séricas de estradiol son inferiores a 20 pg/mL y las de estrona, inferiores a 37 pg/ml, procedentes en ambos casos de la conversión periférica de los andrógenos. Las gonadotropinas aumentan hasta valores superiores a 100 UI/L, más altos en el caso de la FSH, aunque disminuirán gradualmente con la evolución de la menopausia.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La media de edad de la menopausia se sitúa en 51 años, con un intervalo que oscila entre 45 y 55 años. Entre los factores que pueden contribuir a su aparición más o menos tardía se barajan causas genéticas, el número de hijos y causas ambientales, como tabaquismo, algunos tóxicos y la coexistencia de enfermedades sistémicas. Se denomina *menopausia prematura* a la que aparece antes de los 40 años y menopausia temprana si lo hace antes de los 45 años.

Cuadro clínico

Aunque durante la perimenopausia son frecuentes las menorragias anovulatorias y la hiperplasia endometrial, porque la anovulación comporta períodos largos de hiperestrogenismo, las manifestaciones clínicas de la menopausia están ligadas al déficit estrogénico. La mayoría de las mujeres menopáusicas experimentan sofocos vasomotores que se caracterizan por la aparición súbita de enrojecimiento facial, cervical y torácico, de unos minutos de duración, con sensación de intenso calor corporal y sudoración profusa. Se deben a una disfunción termorreguladora hipotalámica, pero los mecanismos que los desencadenan son todavía desconocidos. La incidencia de sofocos oscila desde un 10% en la perimenopausia hasta el 80% durante el primer año de menopausia. Aparecen varias veces al día, durante el sueño y pueden prolongarse durante años.

El déficit estrogénico produce una disminución en la síntesis y maduración del colágeno que favorece la atrofia mamaria, la sequedad de la piel y la aparición de arrugas. También se producen acortamiento del canal vaginal, pérdida de la rugosidad de su epitelio y atrofia vaginal con sequedad, que comportan dispareunia. La atrofia del epitelio del tracto urinario inferior puede favorecer la aparición de disuria, incontinencia urinaria, polaquiuria e infecciones del tracto urinario. Toda esta cohorte sintomática tiende a empeorar con el tiempo, dado que el déficit estrogénico será permanente.

Durante la época perimenopáusica y en los primeros años de la menopausia, el descenso en las concentraciones de estradiol acelera la pérdida de masa ósea en hasta un 5% anual, con notables diferencias interindividuales. La deficiencia estrogénica causa osteoporosis, especialmente a partir de los 60-65 años y antes, en pacientes con otros factores de riesgo para la misma, como son menopausia prematura, dieta pobre en calcio, bajo peso, tabaquismo o historia familiar o personal de fracturas. Otras manifestaciones de la menopausia asociadas al hipoestrogenismo son: cambios del perfil lipídico con aumento del colesterol total, disminución del HDL e incremento de las partículas LDL, lo que eleva el riesgo de enfermedad cardiovascular; trastornos del sueño, con insomnio; dolores articulares y cambios de composición corporal con aumento de la masa grasa.

Tratamiento

En general debe recordarse que la menopausia no es una enfermedad, sino una fase fisiológica de la vida de la mujer en la que se desarrollará un tercio de su vida. Por ello es aconsejable promover su «desmedicalización» y huir de una terapéutica obligada, a la vez que se promueven cambios en los hábitos de salud. Las mujeres que presenten síntomas graves o prolongados requerirán una valoración y una estrategia de tratamiento individualizado, que cambiará con la edad y según la sintomatología estrogenopriva. Debe recomendarse la ingesta de calcio (1 g/día) y vitamina D y la realización de ejercicio físico moderado, la supresión del tabaco y la vigilancia del peso para evitar la obesidad. Si existe pérdida ósea se administrarán suplementos orales de calcio o vitamina D (400-800 UI/día), en especial si la ingesta no es la adecuada y en pacientes con concentraciones bajas de calcitriol. En la osteoporosis posmenopáusica, los bisfosfonatos son los fármacos antirreabsortivos de elección. Los moduladores electivos de los receptores estrogénicos (SERM) poseen un efecto beneficioso sobre la resorción ósea menor que el de los bisfosfonatos, disminuyen las partículas LDL y no aumentan la proliferación endometrial.

El tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos y gestágenos tiene esencialmente la indicación de tratar los síntomas del déficit estrogénico, pero no la prevención a largo plazo de la osteoporosis ni de la enfermedad cardiovascular. La terapia estrogénica es eficaz para el tratamiento de los síntomas vasomotores, urogenitales, óseos, articulares y del sueño. Como efectos adversos, dicha terapia se asocia a un aumento del riesgo relativo de cáncer de mama, y quizá también a una mayor agresividad del mismo, a un aumento del riesgo de episodios tromboembólicos, de enfermedad cerebrovascular y de colecistitis. Con todo, la terapia hormonal sustitutiva reduce la mortalidad general en mujeres por debajo de los 60 años cuando se instaura dentro de los primeros 10 de evolución de la menopausia. Por el contrario, iniciar el tratamiento en la menopausia tardía tiene efectos perjudiciales sobre el sistema cardiovascular.

Los estrógenos y progestágenos están disponibles para ser administrados por diversas vías, dosis y pautas. La vía percutánea es la de elección en pacientes que no toleren la terapia oral por molestias gastrointestinales o presenten alteraciones en la función hepática. La administración local suele ser necesaria en la sintomatología vulvovaginal. Si el útero está intacto, la administración de estrógenos debe asociarse siempre a progestágenos para evitar la proliferación endometrial. La administración cíclica produce hemorragia mensual, mientras que, con la administración continua, esta no suele aparecer después del primer año de tratamiento. La dosis debe ser la mínima eficaz para combatir la sintomatología. Antes de iniciar la terapia hormonal sustitutiva, además de anamnesis y exploración completas se debe disponer de una mamografía, mientras que la densitometría se realizará según el riesgo de la paciente. Aunque la duración de la terapia no está establecida, no parece existir un tiempo de exposición a los estrógenos sin riesgo aumentado para el cáncer de mama. Al abandonar el tratamiento, los síntomas vasomotores recurren en la mitad de los casos a cualquier edad y tampoco se mantienen a largo plazo los efectos beneficiosos sobre el riesgo de fractura.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Goodman NF, Cobin RH, Ginzburg SB, Katz IA, Woode DE. American Association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. Endocrine Practice 2001;17(Suppl 6): 3-25.

Panay N, Hamoda H, Arya R, Savvas M. British Menopause Society and Women's Health concern The 2013 British Menopause Society & Women's Health concern recommendations on hormone replacement therapy. Menopause Int 2013;19:59-68.

Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer AF, Boyd N, Braunstein G, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:S1-66.

Warren MP, Shu AR, Dominguez JE. Menopause and Hormone Replacement. [Updated 2015 Feb 25]. En: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, et al., eds. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Disponible En: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/.

Hipofunción ovárica secundaria y terciaria

J. Á. Fernández-Tresguerres Hernández

Amenorrea hipogonadotrópica

Aunque se pueden considerar por separado las alteraciones de origen hipofisario y las de origen hipotalámico, a efectos prácticos se clasifican en un mismo grupo todas las alteraciones ováricas que cursan con gonadotropinas bajas. En realidad, y salvo en los contadísimos casos de hipofisectomía química o quirúrgica o de tumores hipofisarios, la mayoría de estas alteraciones son de origen hipotalámico por alteración de la síntesis o la secreción de Gn-RH.

Aparte de una serie de síndromes congénitos, poco frecuentes, como el de Prader-Willi (hipogonadismo unido a obesidad, retraso mental e hipotonía) o el de Maestre de San Juan-Kallman (hipogonadismo con anosmia o hiposmia), existe una mayor cantidad de trastornos adquiridos, como los tumores hipotalámicos e hipofisarios (craneofaringioma), las enfermedades granulomatosas (tuberculosis, histiocitosis X y sarcoidosis) o infecciosas. En todos ellos, la sintomatología asociada suele ser más relevante que la alteración gonadal.

La mayoría de los casos de alteración hipotálamo-hipofisaria se deben a trastornos funcionales, entre los que destacan por su frecuencia los factores psicológicos y los nutricionales. Así, la pérdida de peso es una causa muy frecuente de amenorrea. Una forma especialmente grave es la anorexia nerviosa, que ocurre especialmente en mujeres jóvenes alrededor de la pubertad. También cabe destacar la amenorrea que aparece en deportistas o bailarinas como consecuencia de un exceso de actividad física, la consiguiente liberación de opiáceos endógenos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

o la estimulación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. En estos casos, el elemento determinante es la disminución de la masa grasa, que conduce a una reducción de leptina y a la consiguiente ausencia de estímulo de las neuronas Kiss, que a su vez determinan el descenso de la secreción de Gn-RH.
Las enfermedades agudas y crónicas pueden también desencadenar trastornos de la función ovárica, por el estrés asociado.
Las pacientes con hipogonadismo hipogonadotropo pueden dividirse en varios grupos de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1976:

- *Grupo I.* Fallo del eje hipotálamo-hipofisario. Mujeres amenorreicas con producción muy disminuida de estrógenos (prueba de progesterona negativa con concentraciones normales o bajas de PRL y de FSH y sin lesiones evidenciables en el área hipotálamo-hipofisaria).
- *Grupo II.* Alteración hipotálamo-hipofisaria. Mujeres con *alteraciones del ciclo variadas* (baja producción endógena de estrógenos y concentraciones de FSH normales o reducidas) y síndrome de ovario poliquístico.
- *Grupo III.* Mujeres con amenorrea y lesiones evidenciables en el área hipotálamo-hipofisaria y concentraciones normales o bajas de estrógenos endógenos.
- *Grupo IV.* Pacientes con hiperprolactinemia y lesiones evidenciables en el área hipotálamo-hipofisaria que comprometan la función de los órganos adyacentes.
- *Grupo V.* Pacientes con hiperprolactinemia sin lesiones evidenciables en el área hipotálamo-hipofisaria.

Hiperprolactinemia

Las amenorreas por hiperprolactinemia representan casi el 20% de las que ocurren después de la pubertad. Por ello, la determinación de PRL plasmática constituye un elemento de discriminación importante entre los orígenes de una alteración de la función ovárica (v. fig. 233-1).

Tratamiento de las alteraciones hipotálamo-hipofisarias

En los casos en que sea posible se procederá al tratamiento etiológico. En el resto de las pacientes con concentraciones disminuidas de gonadotropinas como responsables de la situación de anovulación, y una vez descartados los problemas ováricos, endometriales o periféricos, debe instaurarse una terapéutica para restablecer la dinámica de secreción de LH y FSH similar a la que ocurre en el ciclo menstrual normal. La inducción de la ovulación puede efectuarse con fármacos u hormonas que incrementen la secreción de gonadotropinas endógenas o bien mediante la administración de gonadotropinas de origen humano.

Citrato de clomifeno

Es un compuesto que tiene acción antiestrogénica y que incrementa la producción de gonadotropinas, lo que conduce a un mayor reclutamiento folicular y este, a su vez, determina un aumento de los estrógenos. Se administra a dosis de 50 mg/día p.o. durante 5-8 días, sólo durante la primera fase del ciclo, como inductor de ovulación. Únicamente es útil en las pacientes con un hipotálamo capaz de producir Gn-RH, una hipófisis capaz de responder a su estímulo y un ovario normal.

Hormona liberadora de gonadotropinas

El tratamiento requiere la disponibilidad de una minibomba de perfusión que administre un pulso de 5-20 μg de Gn-RH cada 90 min, por vía subcutánea. Así se consigue un incremento de las concentraciones de LH y FSH, que, a su vez, elevan las de estrógenos, con lo que la hipófisis se hace más sensible al Gn-RH y libera un «pico ovulatorio» de gonadotropinas. En la segunda fase del ciclo conviene administrar HCG para asegurar el funcionamiento del cuerpo lúteo.

Gonadotropinas exógenas (gonadotropina menopáusica humana, gonadotropina coriónica humana, hormona foliculoestimulante y hormona luteoestimulante recombinante)

La HMG o, mejor, la FSH recombinante se inyectan diariamente por vía subcutánea para estimular el crecimiento folicular; la ovulación se induce con una inyección de HCG urinaria o recombinante. La dosis diaria de HMG o FSH recombinante dependerá del grado de respuesta ovárica en cada ciclo. Esta respuesta se valora por el crecimiento de los folículos (ecografía) y el aumento de la síntesis y secreción de hormonas sexuales (concentraciones en sangre y orina). En algunos casos, se ha postulado la combinación de FSH recombinante con LH para conseguir un mejor desarrollo folicular. Una vez inducida la ovulación, la paciente se somete a observación hasta 7 días después de la primera inyección de HCG. Si no ha habido menstruación y se mantiene una temperatura basal elevada como mínimo 15 días, se realizará una determinación de β-HCG endógena para diagnosticar el posible embarazo.

Agonistas dopaminérgicos

Se utilizan por vía oral para el tratamiento de la hiperprolactinemia, tal como se detalla en el capítulo 227, Enfermedades del hipotálamo y de la adenohipófisis.

Hiperfunción ovárica

J. Á. Fernández-Tresguerres Hernández

Cualquier causa de hiperfunción ovárica, independientemente de su origen, que ocurra antes de los 9 años determinará una situación de pubertad precoz. Si la hiperfunción se produce después de la pubertad puede ocasionar hiperplasias endometriales con hemorragias menstruales abundantes y frecuentes, incremento del tamaño mamario y diversas manifestaciones de hiperestrogenismo. Según su origen, las hiperfunciones pueden clasificarse en primarias o secundarias.

Hiperfunción ovárica primaria

Está causada exclusivamente por tumores derivados de las células granulosas y tecales ováricas con una elevada producción de estrógenos o de andrógenos aromatizables como la androstenodiona, que se transforma en estrona y estradiol en el tejido celular subcutáneo y graso. Según la edad de la paciente, los síntomas serán de hiperestrogenismo o de seudopubertad precoz. Los tumores son, en más del 75% de los casos, unilaterales y palpables. Cursan con concentraciones elevadas de estrógenos, sin variaciones cíclicas menstruales y con gonadotropinas disminuidas. En algunos casos, la producción fundamental es de andrógenos, con aparición de síntomas de virilización e hirsutismo. En estas pacientes, el tumor más frecuente es el arrenoblastoma, que aparece en mujeres jóvenes de forma unilateral, seguido de los tumores de células hiliares en mujeres mayores. El tratamiento es la extirpación quirúrgica del tumor, en todos los casos.

Hiperfunción ovárica secundaria

La *pubertad precoz verdadera* se estudia en el apartado Patología de la pubertad.
El *síndrome del ovario poliquístico* es un síndrome heterogéneo con diferentes etiologías posibles que cursa con hiperandrogenismo, oligomenorrea o amenorrea, infertilidad, incremento de la relación LH/FSH y, en no más del 50% de los casos, agrandamiento ovárico con múltiples quistes foliculares. Puede cursar con obesidad, hiperprolactinemia, con galactorrea o sin ella, y aumento de resistencia a la insulina. Existe una elevación estrogénica no cíclica, debida a la transformación periférica de la androstenodiona en estrona producida en las células tecales en respuesta a las concentraciones continuamente elevadas de LH.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Fernández-Tresguerres JA. Exploración del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. En: Fernández-Tresguerres JA, Aguilar-Benítez de Lugo E, Devesa J, Moreno Esteban B, eds. Tratado de endocrinología básica y clínica. Madrid: Síntesis; 2000. p. 715-34.

Fernández-Tresguerres JA. Fisiología del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. En: Fernández-Tresguerres JA, dir. Fisiología Humana. 4.ª ed. México DF: McGraw Hill-Interamericana, 2011; 1041-58.

Nilsson S, Makela S, Treuter E, Tujaque M, Thomsen J, Andersson G, et al. Mechanisms of estrogen action. Physiol Rev 2001;81:1535-65.

Peinado JA, Howles C, Fernández-Tresguerres JA. Human recombinant follicle stimulating hormone (follitropin-α). En: Dembowsky K, Stadler PW, eds. Novel Therapeutic Proteins. Weinheim: Wiley-VCH; 2001. p. 87-114.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ENFERMEDADES DEL TESTÍCULO

L. Bassas Arnau

HIPOGONADISMO MASCULINO

Concepto

La función del testículo debe considerarse en su doble vertiente endocrina y exocrina en el varón adulto. Su función endocrina principal es la síntesis de testosterona, responsable de múltiples acciones durante la vida fetal, prepuberal y adulta, que condicionan los cambios morfológicos y funcionales propios del sexo masculino. A partir de la pubertad, el testículo inicia la producción de gametos masculinos, los espermatozoides. Ambos procesos se desarrollan en el testículo de forma coordinada en una unidad fisiológica e histológica denominada *sistema tubulointersticial,* formado básicamente por las células de Leydig y el túbulo seminífero. El hipogonadismo se define en el varón como el fracaso de los testículos para producir testosterona y espermatozoides, aunque también se usa el término *hipogonadismo* para referirse al déficit aislado de testosterona. Su prevalencia, causas y manifestaciones varían a lo largo de la vida. En la tabla 233-1 se muestra la clasificación de las principales alteraciones del testículo. En el individuo adulto, el hipogonadismo tiene una prevalencia cercana al 2%, aunque aumenta hasta cerca del 10% en los varones de edad avanzada. El hipogonadismo hipogonadotrópico se presenta en un 0,5% de los varones con esterilidad conyugal (1:5000, en la población general).

Cuadro clínico

Las manifestaciones de déficit androgénico condicionan cuadros clínicos distintos según aparezcan antes de la época puberal o después de la misma (tabla 233-2). El hipogonadismo se manifiesta, además, por esterilidad. Las alteraciones que afectan predominantemente al túbulo seminífero, sin modificar la producción de andrógenos, pueden manifestarse como esterilidad aislada por espermatogénesis deficiente. El tamaño del pene y la disposición del meato urinario, el desarrollo del escroto, la posición, volumen y consistencia de los testículos indicarán el grado de maduración de los genitales externos. Si los testes están en el conducto inguinal conviene averiguar si pueden descender al escroto. El volumen testicular en el varón adulto es de 15-20 mL (4-5 cm de longitud). La disminución moderada del tamaño y de la

Tabla 233-1 Clasificación y características clínicas de las alteraciones del testículo

ENTIDAD CLÍNICA	HORMONAS[a] LH	FSH	T	CLAVES PARA EL DIAGNÓSTICO
ALTERACIÓN TESTICULAR PRIMARIA				
Cromosomopatías (Klinefelter, otras)	↑	↑	↓	Cariotipo, hipotrofia testicular
Déficits enzimáticos esteroidogénesis[b]	↑	↑	↓	Diferenciación sexual, perfil esteroides sexuales
Anorquia congénita	↑	↑	↓	Prueba de HCG, ecografía, laparoscopia
Criptorquidia	N, ↑	↑	N	Ecografía, laparoscopia
Adquirido (orquitis, torsión, castración, tumores)	↑	↑	↓	Antecedentes, exploración física
Lesión aislada túbulo seminífero	N	↑	N	Seminograma
Congénita, idiopática				Microdeleciones Yq (AZFa, b, c)
Adquirida (irradiación, fármacos gonadotóxicos, varicocele)				Antecedentes, Doppler cordón espermático
LH inactiva, resistencia a LH	↑	N	↓	Bioactividad, unión al receptor, hipoplasia de células de Leydig
Resistencia androgénica (formas leves)[b]	↑	↑	↑	Mutaciones receptor andrógenos
HIPOGONADISMO SECUNDARIO	↓	↓	↓	
Panhipopituitarismo (hipoplasia, tumores)				Estimulación Gn-RH, hormonas adenohipófisis, RM hipofisaria
Déficit aislado de gonadotropinas				Estimulación Gn-RH, RM bulbo olfatorio, anosmia, gen *KAL-1*, otros genes candidatos
Síndromes multisistémicos específicos				Cuadro clínico característico
Hiperprolactinemia, prolactinoma				Prolactina, RM hipofisaria, fármacos
HIPOGONADISMO MIXTO	N, ↑	N, ↑	↓	
Inicio tardío (senectud)				Síntomas sexuales, obesidad, diabetes
Enfermedades crónicas, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, sida				Manifestaciones sistémicas, estudios específicos
Defectos espermáticos específicos	N	N	N	Seminograma
Astenozoospermia				Función ciliar, microscopia electrónica
Teratozoospermia monomórfica				Morfología espermática, estudio de genes específicos
Anticuerpos antiespermáticos				Pruebas de detección (espermatozoides, suero), antecedentes
OBSTRUCCIONES DE LA VÍA SEMINAL	N	N	N	
Congénitas (agenesia conductos deferentes)				Mutaciones en el gen *CFTR*
Adquiridas (postorquitis, epididimitis)				Antecedentes, ecografía

[a]Concentraciones en suero: N: normal; ↑: elevado; ↓: disminuido.
[b]Véase el apartado Desarrollo sexual diferente o anomalías de la diferenciación sexual.
DHT: dihidrotestosterona; FSH: hormona foliculoestimulante; Gn-RH: gonadorrelina; HCG: gonadotropina coriónica; LH: hormona luteoestimulante; T: testosterona.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 233-2 Manifestaciones clínicas del hipogonadismo en función de la edad de instauración

ÓRGANO/FUNCIÓN	PREPUBERAL	POSPUBERAL
Testículo	Volumen < 5 mL Consistencia variable	Volumen = 15 mL Consistencia blanda
Pene	No desarrollado (< 7 cm)	Normal
Escroto	Hipoplásico, no pigmentado	Normal
Próstata	No desarrollada	Normal
Vello genital	Escaso	Normal
Vello corporal	Ausente, falta de entradas temporales	Disminuido, crecimiento lento
Espermatogénesis	Ausente	Bloqueo, hipoespermatogénesis
Libido, erecciones	Disminuidas	Disminuidas
Orgasmo	Anorgasmia	Anorgasmia, disorgasmia
Eyaculación	Aspermia	Aspermia, hipospermia
Piel	Fina, pálida, seca	Pálida, seca
Sistema vascular	—	Sofocos, hipersudoración
Grasa	Distribución femenina	Distribución central
Hematopoyesis	Anemia leve	Anemia leve
Hueso	Proporciones eunucoides, osteoporosis	Proporciones normales, osteoporosis
Voz	Atiplada	Varonil
Músculo	Desarrollo escaso	Hipotrofia
Cerebro	—	Astenia, depresión, distimia, trastornos cognitivos y del sueño

consistencia sugiere reducción del epitelio germinal, mientras que volúmenes inferiores a 10 mL indican hipotrofia global. El examen escrotal debe incluir la palpación de los epidídimos, los conductos deferentes y el plexo venoso espermático. Mediante tacto rectal se explora la próstata, que suele ser pequeña y plana en individuos con hipogonadismo.

Diagnóstico

Determinaciones hormonales

El diagnóstico de hipogonadismo se realiza a partir de las manifestaciones clínicas y del perfil de testosterona y gonadotropinas. Los pacientes con fallo testicular primario presentan testosterona baja (< 3,4 ng/mL) y concentraciones elevadas de LH y FSH.

El hipogonadismo hipogonadotrópico muestra concentraciones séricas bajas de testosterona junto con LH y FSH también bajas, o inapropiadamente normales.

Pruebas funcionales endocrinas

La prueba de estimulación con Gn-RH evalúa la reserva funcional hipofisaria ante la sospecha de hipogonadismo hipogonadotrópico. Cuando existe lesión testicular primaria suelen observarse marcadas hiperrespuestas a la Gn-RH. La estimulación con gonadotropina coriónica (HCG) indica la presencia de células de Leydig funcionales y es útil para distinguir la criptorquidia bilateral de la anorquia (anorquidia) bilateral. Se administran 2500 UI de HCG por vía intramuscular o s.c. durante 4 días consecutivos y se estudian las concentraciones de testosterona basal y en el día 5. La concentración de testosterona debe aumentar al menos 2,6 ng/mL por encima de la inicial.

Alteraciones del desarrollo testicular

Síndrome de Klinefelter

Constituye la causa más frecuente de hipogonadismo congénito. Su prevalencia es aproximadamente 1:500 y está causado por una disomía del cromosoma X que da lugar a un cariotipo 47,XXY en el 80% de los casos. En el resto se pueden observar mosaicos (46,XY/47,XXY) o aneuploidías de mayor grado (48,XXXY). En la mitad de los casos, el cromosoma X supernumerario es de origen paterno, a causa de una falta de disyunción en la primera división meiótica. La anatomía patológica testicular muestra ausencia de epitelio germinal, esclerohialinosis tubular que se instaura rápidamente al inicio de la pubertad e hipertrofia de células de Leydig por la acción estimuladora de la LH. El cuadro clínico incluye hipotrofia testicular bilateral, ginecomastia, esterilidad y signos de hipoandrogenismo moderado. Las manifestaciones son menos evidentes en los casos con mosaicismo. Antes de la pubertad, el único dato llamativo son unos testículos anormalmente pequeños (inferiores a 2 mL). El pene es hipoplásico en la mitad de los pacientes y se observa criptorquidia en una cuarta parte de ellos. El desarrollo puberal tiene lugar a una edad normal, pero las gonadotropinas se elevan rápidamente al tiempo que se produce una depleción masiva del epitelio germinal. La testosterona es moderadamente baja o en valores inferiores de la normalidad. Contrariamente al eunucoidismo típico, la braza no suele ser mayor que la talla, pero hay crecimiento excesivo de las extremidades inferiores. Aparece ginecomastia bilateral, en parte por elevación del estradiol. La SHBG está elevada por efecto del estradiol, con lo que la testosterona biodisponible se reduce adicionalmente. Existe disminución de fuerza muscular y tendencia a la osteoporosis. Otros caracteres sexuales como el vello facial o el desarrollo de la próstata pueden ser variables. A partir de la edad adulta es frecuente la disminución de libido y la disfunción eréctil.

Los individuos con síndrome de Klinefelter suelen ser casi siempre estériles. El seminograma muestra azoospermia con volumen normal, aunque pueden observarse focos de espermatogénesis residual en el testículo que permiten recuperar algunos espermatozoides con fines reproductivos. Cuando hay mosaicismo puede observarse oligozoospermia. También presentan mayor predisposición a desarrollar carcinoma mamario y tumores extragonadales mediastínicos de origen germinal. Es común observar un déficit moderado del desarrollo intelectual y frecuencia aumentada de trastornos del carácter. Estos pacientes pueden presentar otras enfermedades con incidencia más alta que la esperada, como disfunción tiroidea, diabetes mellitus, colelitiasis, úlcera péptica, ceguera para los colores, hernia inguinal, prolapso de la válvula mitral, varices y episodios tromboembólicos.

El diagnóstico se sospecha por el cuadro clínico y el hallazgo de unos testículos pequeños y de consistencia firme, y se confirma mediante el cariotipo. Se cree que más de la mitad de los pacientes no llegan a ser diagnosticados nunca. El tratamiento androgénico sustitutivo es recomendable cuando la testosterona es baja. La ginecomastia puede requerir corrección mediante mamoplastia reductora.

Otras cromosomopatías gonosómicas

La presencia de un fenotipo masculino con una constitución cromosómica 46,XX recibe el nombre de *inversión sexual.* Estos individuos (frecuencia de 1:20 000) presentan testes pequeños, azoospermia y ginecomastia, con testosterona baja o en el límite bajo de la normalidad. Sin embargo, no presentan proporciones eunucoides ni talla elevada. En el 80% de los casos se detecta una traslocación de la región terminal del cromosoma Yp, que contiene el gen *SRY* (responsable de la determinación testicular), al cromosoma X durante la meiosis. Los casos *SRY* negativos pueden presentar hipospadias y genitales ambiguos.

Otra alteración numérica de los cromosomas sexuales es el síndrome 47,XYY. La fertilidad suele estar conservada, y los gametos maduros tienen una constitución cromosómica normal, aunque en ocasiones hay hipotrofia testicular que afecta a la espermatogénesis. En ciertas revisiones clásicas se ha descrito que el cromosoma Y supernumerario se asocia a un carácter agresivo.

Las disgenesias gonadales suelen manifestarse con fenotipo femenino o ambiguo, aunque pueden mostrar aspecto masculino (v. Desarrollo sexual diferente o anomalías de la diferenciación sexual).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Anorquia

La anorquia bilateral congénita es una alteración poco común (1:20 000) en la que no se detectan testes escrotales ni intraabdominales. El cariotipo es normal y en más de la mitad de los casos no se encuentran anomalías de la diferenciación sexual. Las gonadotropinas son elevadas ya durante la infancia y la testosterona es muy baja. A partir de la pubertad, se instaura un cuadro de eunucoidismo en la anorquia bilateral. La estimulación con HCG no produce aumento en la secreción de testosterona, a diferencia de lo que ocurre en la criptorquidia, y las concentraciones de inhibina B y hormona antimülleriana son muy bajas. La anorquia congénita es debida a destrucción testicular, probablemente por torsión, durante el período fetal que sigue a la diferenciación sexual, por lo que también recibe el nombre de *síndrome de los testículos evanescentes*. El diagnóstico diferencial con la criptorquidia debe realizarse mediante ultrasonografía, TC o laparoscopia. Los pacientes con anorquia bilateral se pueden beneficiar de sustitución con testosterona a partir de la edad puberal.

Criptorquidia

La criptorquidia es una anomalía en la que se interrumpe el descenso normal de los testículos a la bolsa escrotal. Puede presentarse aisladamente o formando parte de diversos síndromes malformativos. Se observa en el 5%-7% de los recién nacidos varones (en el 30% de los prematuros), aunque el descenso se completa al año de vida, de modo que la incidencia a esta edad se acerca al 1%. En contraste, algunos niños con testes intraescrotales al nacer pueden desarrollar una criptorquidia adquirida durante los primeros años de vida. La ubicación anómala del testículo se acompaña de lesiones funcionales y ultraestructurales que darán lugar a daño testicular permanente e infertilidad en la vida adulta. El diagnóstico se realiza por exploración física. Los testes se encuentran permanentemente en el canal inguinal, o bien encima del orificio inguinal interno, en abdomen o retroperitoneo, y no se pueden palpar.

La gravedad de la lesión tubular es inversamente proporcional al grado de mal descenso, de forma que los testículos intraabdominales mostrarán esclerosis de los túbulos con aplasia germinal, mientras que los testes ubicados en la región inguinal o en la raíz del escroto pueden conservar cierto grado de espermatogénesis. Las criptorquidias bilaterales (20% del total) tienen peor pronóstico que las unilaterales. Los mecanismos que generan la criptorquidia incluyen factores hormonales, mecánicos, neurológicos, genéticos y posiblemente medioambientales. El origen de las lesiones testiculares asociadas a criptorquidia es controvertido. El aumento relativo de temperatura que sufren los testículos criptorquídicos puede explicar la degeneración tubular. Sin embargo, el hallazgo frecuente de lesiones en testes escrotales de individuos con criptorquidia unilateral apoya la posibilidad de un defecto disgenético, en el que la criptorquidia sería una manifestación más. Precisamente, la asociación epidemiológica de criptorquidia, hipospadias, cáncer testicular e infertilidad, observada en algunos países, ha dado pie a la hipótesis de un síndrome de disgenesia testicular, en el que ciertos disruptores endocrinos medioambientales actuarían en varones genéticamente predispuestos.

El tratamiento de la criptorquidia debe ser precoz, a partir del segundo año de vida. Puede iniciarse con la administración de gonadotropinas (500 a 1000 UI por semana) durante un período de 6 a 8 semanas. Si este régimen terapéutico no es efectivo, es necesaria la orquidopexia quirúrgica, a ser posible antes de los 5 años. Los testes criptorquídicos, incluso después de la reubicación escrotal, tienen un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar tumores germinales que los testes normales. Si la orquidopexia no es posible, puede considerarse la orquiectomía en los casos unilaterales con fines preventivos.

Lesiones testiculares adquiridas

Orquitis

Las inflamaciones del testículo pueden producir atrofia tubular en individuos jóvenes después de la pubertad. La afección testicular por el virus de la parotiditis —orquitis urliana— puede presentarse en el 25% de los casos de paperas pospuberales. La inflamación y el edema pueden conducir a la esclerosis y atrofia de la glándula unos meses después de la resolución del cuadro agudo. En la exploración, uno o ambos testículos pueden aparecer hipotróficos y blandos. Se hallarán concentraciones elevadas de FSH. Las infecciones de la próstata pueden extenderse por vía canalicular y producir orquiepididimitis. La gonorrea, tuberculosis, lepra, brucelosis, sífilis y también algunas parasitosis pueden provocar orquitis y lesiones testiculares permanentes.

Alteraciones del pedículo vascular

Los traumatismos escrotales y las torsiones del pedículo vascular son causa de hipogonadismo adquirido. Para prevenir recidivas y afección contralateral debe realizarse fijación testicular.

El varicocele es una de las entidades que más frecuentemente se invocan como causa específica de subfertilidad masculina. La aparición de varices en el plexo espermático interno durante la pubertad se acompaña de hipotrofia testicular ipsolateral y elevación de la LH. La mayoría de los varicoceles clínicamente relevantes se presentan en el lado izquierdo. Además de la exploración física (en bipedestación y con maniobra de Valsalva), la ultrasonografía Doppler bidireccional del plexo espermático interno es útil para detectar varicocele. El tratamiento quirúrgico puede prevenir la progresión de la hipotrofia y mejorar el seminograma. Sin embargo, la evidencia a favor de la ligadura espermática para aumentar la probabilidad de gestación sigue estando limitada por la escasez de estudios clínicos de calidad.

Lesiones por agentes tóxicos

Las lesiones testiculares por quimioterapia o radioterapia son causa cada vez más frecuente de esterilidad o hipogonadismo. El linfoma de Hodgkin, los tumores testiculares y las leucemias son las enfermedades que con mayor frecuencia afectan a varones jóvenes. La recuperación a largo plazo de la función testicular es desigual según la enfermedad de base y el tipo de tratamiento realizado. Los hombres con tumor testicular sometidos a pautas citostáticas con cisplatino tienen un pronóstico relativamente bueno, con recuperación de la fertilidad a los pocos años, a pesar de haber sufrido orquiectomía unilateral. Los agentes alquilantes producen aplasia germinal en la mayoría de los casos. El efecto tóxico de la ciclofosfamida, clorambucilo y otros alquilantes depende de la dosis total y de la duración del tratamiento. Las radiaciones ionizantes destruyen las células germinales, efecto que es dependiente de la dosis y parcialmente reversible. Dosis de 0,1-1,1 Gy producen oligozoospermia, mientras que a partir de 1,2 Gy hay azoospermia permanente. Las células de Leydig sufren daño con exposiciones superiores a 20 Gy.

El ketoconazol inhibe la síntesis de testosterona y la esteroidogénesis suprarrenal. La espironolactona bloquea la esteroidogénesis, la ciproterona bloquea el receptor citoplasmático de los andrógenos, y ambas producen hipogonadismo. La flutamida inhibe la fijación nuclear de los andrógenos y los inhibidores de la 5-α-reductasa bloquean la formación de DHT y sus acciones. Las fenotiazinas y la metoclopramida aumentan la secreción de PRL e interfieren en la liberación de FSH y LH. La administración de esteroides anabolizantes puede provocar azoospermia transitoria.

El alcohol produce toxicidad testicular directa tanto sobre la producción de testosterona como sobre la función tubular. Las drogas opiáceas producen una marcada depresión en la pulsatilidad de la LH y la esteroidogénesis debido a su acción central sobre los mecanismos neuroendocrinos. Otros agentes ambientales, como insecticidas y compuestos organoclorados, tienen efectos tóxicos para la espermatogénesis, al igual que ciertos metales como el cadmio y el boro. El plomo puede afectar crónicamente la función de las células de Leydig.

Enfermedades sistémicas

La mayoría de las enfermedades sistémicas graves, así como los episodios de estrés físico agudo, producen un estado de hipogonadismo hipogonadotrópico de origen hipotalámico. Los cuadros de quemaduras graves, infarto de miocardio, traumatismos y cirugía mayor ocasionan alteración transitoria de la función gonadal. La duración e intensidad de esta situación de hipogonadismo están en relación con el curso del proceso de base.

La insuficiencia renal crónica, incluso durante el tratamiento con hemodiálisis, produce hipogonadismo por toxicidad directa testicular

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

y por desequilibrio de la regulación neuroendocrina en la secreción de Gn-RH. La restitución de la función renal mediante trasplante renal normaliza la función testicular.

Los pacientes con cirrosis hepática presentan disminución de las concentraciones de testosterona total y libre. La pulsatilidad de la LH suele estar disminuida y sus concentraciones son proporcionalmente bajas en relación con el déficit androgénico. La esterilidad y la atrofia gonadal son frecuentes en estos enfermos.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida se acompaña de hipogonadismo de origen variable, aunque predomina el hipogonadismo secundario. La intensidad de las manifestaciones, que incluyen disminución de libido, disfunción sexual y subfertilidad, es proporcional al estadio clínico y al grado de afección del estado general.

Entre las enfermedades endocrinas, el hipertiroidismo aumenta las concentraciones de SHBG y disminuye la testosterona libre. Los estados de tirotoxicosis pueden deprimir la espermatogénesis. El hipercortisolismo puede inhibir la función testicular a distintos niveles del eje gonadal de forma reversible. La hiperplasia suprarrenal congénita puede comprometer la función testicular debido al exceso de esteroides adrenales en individuos mal controlados. Además, los restos adrenales intratesticulares pueden comprometer adicionalmente la función reproductiva y confundirse con tumores.

El hipogonadismo autoinmunitario aparece asociado a otros trastornos endocrinos, en el contexto de los síndromes poliendocrinos. Asimismo, se asocia a otras afecciones autoinmunitarias no endocrinas, hipopituitarismo y enfermedad de Graves-Basedow. El examen histológico del testículo revela la infiltración linfocítica y suelen encontrarse anticuerpos circulantes contra la membrana basal del testículo.

Ciertas enfermedades neurológicas pueden acompañarse de alteraciones testiculares asociadas. Entre ellas cabe destacar la *distrofia miotónica* y la *enfermedad de Kennedy.* Esta última es una atrofia muscular espinobulbar que se acompaña de hipogonadismo parcial de inicio adulto. Se observa una excesiva expansión del tracto repetitivo de tripletes CAG (> 40) en una región polimórfica del exón 1 del receptor de andrógenos, que es responsable de una deficiente activación del receptor de andrógenos.

Déficit androgénico parcial tardío (climaterio masculino)

A partir de la quinta década de vida se observa una tendencia al descenso de la concentración de testosterona total de 1,5% por año. La tendencia es más acusada cuando se miden concentraciones de testosterona libre (2%-3% por año), debido a que al mismo tiempo aumenta la SHBG. Se observa una disminución de la capacidad esteroidogénica de las células de Leydig, junto con una alteración de la regulación neuroendocrina de la LH. A causa de este déficit androgénico parcial mixto, una proporción creciente de hombres presentan al envejecer el denominado *hipogonadismo de inicio tardío,* caracterizado por testosterona baja y síntomas típicos (v. tabla 233-2). Diversas enfermedades crónicas (diabetes, obesidad, síndrome metabólico, hepatopatías, etc.) pueden contribuir al origen del cuadro o a agravarlo. El diagnóstico requiere la presencia de síntomas compatibles y de concentraciones repetidamente bajas de testosterona. Ello entraña cierta dificultad, ya que algunos síntomas son poco específicos, y no está claramente definido qué umbral de testosterona debe considerarse patológico para cada tramo de edad. Se admite que una testosterona total por debajo de 2,3 ng/mL justifica el tratamiento. Si los valores son dudosos se recomienda considerar 52 pg/mL de testosterona libre como valor de corte.

Déficit de gonadotropinas

Los síndromes y entidades que cursan con secreción deficiente de gonadotropinas dan lugar a hipogonadismos hipogonadotrópicos. Entre ellos destaca el *síndrome de Kallmann,* un trastorno hereditario causado por una ausencia parcial o completa de secreción de Gn-RH que se asocia a anosmia o hiposmia. El cuadro clínico corresponde a un eunucoidismo (fig. 233-2) de expresión variable, y se puede acompañar de micropene, criptorquidia, alteraciones neurológicas y malformaciones del paladar y los riñones. Los testículos mantienen un aspecto prepuberal y pueden ser criptorquídicos. Algunos casos de transmisión ligada al sexo presentan mutaciones del gen *KAL-1* en el cromosoma X, pero se han descrito mutaciones en otros genes autosómicos *(FGFR1, PROK2, FGF8).* Cuando no se observa anosmia ni hipotrofia del córtex del rinencéfalo, el cuadro se denomina *hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático* y puede ser causado por mutaciones en otros genes *(GnRH/GnRHR, KiSS1/GPR54, TAC3/TAC3R9).* Ciertas variantes del cuadro presentan producción de FSH relativamente conservada, por lo que se puede desarrollar la espermatogénesis. Estos pacientes han sido denominados *eunucos fértiles.* El déficit aislado de FSH, muy raro, se considera otra variante de hipogonadismo hipogonadotrópico.

El hipogonadismo hipogonadotrópico de inicio pospuberal obliga a practicar estudios radiológicos de la región hipotálamo-hipofisaria en busca de adenomas y a descartar enfermedades granulomatosas o hemocromatosis. Un 10% de los casos se puede manifestar después de la pubertad en ausencia de patología subyacente.

La hiperprolactinemia debida a prolactinomas se manifiesta en el varón como un hipogonadismo hipogonadotrópico por una abolición de la pulsatilidad de la Gn-RH. Habitualmente predomina la disminución de la libido y la disfunción sexual. La espermatogénesis se deteriora de forma más irregular y tardía, y ocasionalmente puede observarse ginecomastia y galactorrea.

Diversos síndromes en los que predominan las alteraciones neurosensoriales y otras manifestaciones endocrinas se presentan habitualmente con hipogonadismo. El más frecuente de estos, con una incidencia de 1:10 000, es el *síndrome de Prader-Labhart-Willi.* Se caracteriza por obesidad, retraso mental y puberal e hipopigmentación. Los genitales son hipoplásicos, con micropene y mal descenso testicular. El diagnóstico se basa en los estigmas clínicos. El análisis genético detecta un trastorno de la metilación en la región q11-13 del cromosoma 15. Menos frecuentes, los *síndromes de Lawrence-Moon* y *Bardet-Biedl* muestran obesidad desde la infancia, retraso mental y retinitis pigmentaria. El hipogonadismo aparece aproximadamente en la mitad de los casos, pero la mayoría de los individuos tiene una secreción normal de FSH y LH, con niveles de testosterona moderadamente disminuidos.

Tratamiento androgénico sustitutivo

Preparaciones de testosterona

La tabla 233-3 muestra las principales formulaciones de testosterona utilizadas para tratamiento. Han dejado de usarse los derivados sintéticos de la molécula, y únicamente se recurre a la esterificación del grupo hidroxilo 17α para retrasar su acción y facilitar la administración parenteral en un vehículo oleoso. Dado que el grupo éster se elimina cuando la testosterona pasa a la circulación, la determinación de la concentración de testosterona sérica puede utilizarse para controlar la eficacia del tratamiento. Se han desarrollado ésteres de acción más prolongada y preparaciones que permiten utilizar las vías oral, cutánea y bucal para reducir los inconvenientes de los productos clásicos, como el enantato y el cipionato de testosterona.

Recomendaciones y pautas

En los hipogonadismos, el inicio del tratamiento debe supeditarse a las manifestaciones clínicas y no únicamente al diagnóstico analítico. Algunos hombres con fallo testicular primario y testosterona moderadamente baja conservan actividad sexual cercana a la normalidad o desarrollan estilos de vida adaptados a su situación. La inducción de la pubertad debe retrasarse hasta haber descartado un retraso puberal fisiológico. En hombres adultos con pareja, esta ha de ser también convenientemente informada. Los sujetos de edad avanzada pueden responder escasamente a la terapia sustitutiva a pesar de presentar un cuadro hormonal de hipogonadismo claro. En estos casos no está justificado mantener el tratamiento si los beneficios no superan los posibles riesgos.

Para iniciar el desarrollo de los caracteres sexuales en individuos jóvenes, o para tratar a pacientes no expuestos a testosterona previamente, es preferible empezar con dosis bajas, 50 o 100 mg de enantato o cipionato de testosterona cada 2-3 semanas. Mediante

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 233-3 Características de las principales formulaciones de testosterona

PREPARACIÓN DE TESTOSTERONA	DOSIFICACIÓN, VÍA	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Enantato o cipionato	200 mg/15 días, i.m.	Eficacia clínica Económico Flexibilidad de dosis	Oscilaciones marcadas de T, tendencia a poliglobulia
Undecanoato parenteral	1000 mg/12 semanas, i.m.	Valor estable de T Dosis trimestrales	Viales de 4 mL Eliminación lenta de T al retirar tratamiento
Undecanoato p.o.	40-80 mg/12 h, p.o.	Comodidad de la vía oral	Elevación de DHT Valores de T variables
Parche con reservorio	5-10 mg/día, cutánea	Imita el ritmo circadiano No produce concentraciones suprafisiológicas	Irritación cutánea Despegamiento
Parche matricial	30 mg/48 h, cutánea	No produce concentraciones suprafisiológicas	Superficie ocupada Despegamiento
Gel	50-100 mg/día, cutánea	Imita el ritmo circadiano Aplicación fácil	Transferencia a la pareja por contacto Elevación de DHT
Tableta bucal bioadhesiva	30 mg/12 h, adhesión gingival	Concentraciones de T en los límites normales	Gingivitis Alteración de los sabores

DHT: dihidrotestosterona; T: testosterona.

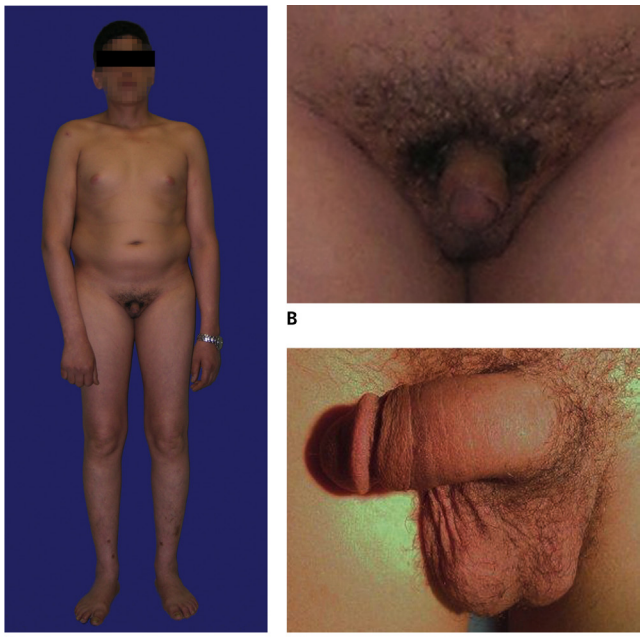


Figura 233-2 Aspecto fenotípico del hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático. **A.** Varón de 37 años que acudió a consulta por esterilidad; se observan proporciones eunucoides, ginecomastia y escaso vello corporal. **B.** Detalle de los genitales, con testes hipotróficos (3 mL). **C.** Aspecto de los genitales del mismo paciente a los 18 meses de tratamiento con gonadotropinas; se han conseguido el desarrollo del pene y de los testículos (10 mL), y la instauración de la espermatogénesis.

un incremento progresivo del régimen terapéutico se puede imitar el curso cronológico de la pubertad normal. Las dosis plenas o de mantenimiento (100 mg cada semana o 200 mg cada 2 semanas) consiguen concentraciones máximas de testosterona a las 24-48 h de la administración, por encima del rango fisiológico. El undecanoato intramuscular parece mantener niveles mucho más estables. Los derivados de aplicación tópica pueden ofrecer una alternativa en casos en que no se toleran bien las variaciones del efecto terapéutico, y en los varones añosos, ya que los niveles de testosterona descienden rápidamente si debe interrumpirse el tratamiento por aparición de efectos adversos. Los efectos sobre la libido, la función sexual y los caracteres sexuales secundarios constituyen a la vez objetivos terapéuticos e indicadores cualitativos del grado de sustitución. En pacientes sin desarrollo puberal previo, la evolución de los genitales y el crecimiento y la maduración ósea resultan de gran ayuda para objetivar el efecto clínico y para realizar ajustes en el esquema terapéutico. Otros objetivos del tratamiento son el incremento de la masa muscular, el mantenimiento de la mineralización ósea y la eritropoyesis, y la recuperación de la sensación de energía y bienestar psicológico. Estos efectos pueden conseguirse con dosis relativamente bajas de testosterona, lo que justifica el uso de pautas de sustitución parcial en ciertas situaciones, como en el hipogonadismo de la vejez o el asociado a enfermedades crónicas. La testosterona inhibe la producción de gonadotropinas y la espermatogénesis, por lo que no debe usarse como tratamiento de la esterilidad.

Seguimiento y control de riesgos

El control de las dosis de testosterona puede realizarse mediante la determinación de sus concentraciones séricas. Idealmente, deberían obtenerse valores cercanos a la media del intervalo de referencia después de 1 semana de recibir enantato o cipionato, después de 8-12 h de aplicar parches cutáneos o a las 2-3 h de extender el gel. En el undecanoato intramuscular hay que esperar a la segunda o tercera dosis para llegar a niveles de equilibrio. Las concentraciones de LH y FSH son poco útiles para verificar la sustitución androgénica en hipogonadismos primarios, puesto que tienden a mantenerse por encima de la normalidad.

Los efectos colaterales más frecuentes del tratamiento con testosterona incluyen aparición de acné, ginecomastia y/o mastodinia y aumento del tamaño de la próstata durante los primeros meses de tratamiento. Por este motivo hay que valorar la conveniencia del tratamiento en individuos con hiperplasia prostática sintomática, y en todo caso comprobar la evolución de sus síntomas. También puede haber aumento de peso, retención salina y poliglobulia, por lo que la insuficiencia cardíaca puede ser una contraindicación. No debe prescribirse testosterona si hay cáncer de próstata o de mama. En sujetos que presentan apnea del sueño, la testosterona puede empeorar el cuadro.

Antes de empezar el tratamiento, cada 3-6 meses durante el primer año, y anualmente después, deben realizarse: a) hematocrito; b) tacto rectal, y c) antígeno específico prostático (PSA), especialmente en varones mayores de 50 años; si el PSA aumenta más de 1,4 ng/mL en 1 año, o se eleva por encima de 4 ng/mL, se debe interrumpir el tratamiento y realizar un estudio urológico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ESTERILIDAD Y SUBFERTILIDAD MASCULINAS

Concepto

Se considera esterilidad la incapacidad de una pareja sexualmente activa que no usa métodos de contracepción para conseguir gestación en 1 año. Se estima que al menos en el 50% de los casos de esterilidad existen anomalías atribuibles al varón. El término *subfertilidad* resulta en realidad más apropiado para referirse a la mayoría de casos, donde hallamos una reducción de la capacidad fecundante más que una esterilidad absoluta.

Etiología

La subfertilidad masculina puede ser debida a disfunciones sexuales o eyaculatorias, alteraciones genitourinarias congénitas o adquiridas, infecciones, varicocele, defectos genéticos, hipogonadismo o factores autoinmunitarios (v. tabla 233-1). En el 60%-75% de los casos se observan defectos en la producción o en la calidad de los espermatozoides sin ninguna causa identificable y sin que el examen físico ni los estudios hormonales muestren alteraciones. Algunos pacientes con análisis seminales normales tienen espermatozoides con capacidad insuficiente para fecundar.

Fallo espermatogénico aislado

La aplasia de células germinales, también denominada *síndrome de sólo células de Sertoli,* se manifiesta con azoospermia. El volumen testicular puede ser normal o estar ligeramente reducido y la consistencia está disminuida. Las concentraciones de FSH suelen ser elevadas, lo que refleja una alteración funcional de las células de Sertoli, que a su vez es consecuencia de la pérdida de células germinales. Sin embargo, las concentraciones de FSH pueden ser normales en algunos individuos. La determinación de inhibina B dimérica puede aportar información complementaria en la evaluación funcional de la célula de Sertoli. En algunos casos de lesión tubular pueden detectarse incrementos leves de la LH. La histología testicular muestra ausencia de epitelio germinal, con túbulos seminíferos de diámetro algo reducido en los que hay sólo células de Sertoli, a menudo inmaduras. En un tercio de los casos se observa espermatogénesis residual en algunos túbulos. La aplasia de células germinales se debe a diversas causas, algunas adquiridas durante la vida fetal o la infancia, como la criptorquidia, la exposición a estrógenos durante el desarrollo embrionario u otros agentes externos, como irradiación, fármacos citostáticos o infecciones víricas.

Los bloqueos de la espermatogénesis son interrupciones de la maduración germinal en alguna de sus fases. Los bloqueos totales producen azoospermia, aunque muchos pacientes con oligozoospermia presentan bloqueos madurativos incompletos. La mayoría de los bloqueos ocurren en el espermatocito primario y pueden tener etiología idiopática o adquirida, debida a tóxicos gonadales, insuficiencia hepática o renal. Es probable que los casos idiopáticos tengan un origen genético. El hipogonadismo hipogonadotrópico da lugar a un bloqueo en espermatogonia. Excepto para esta última entidad, no existe tratamiento específico para los defectos de los túbulos seminíferos, aunque las modernas técnicas de reproducción asistida han logrado modificar el pronóstico de los pacientes que conservan algún grado de producción espermática.

Las deleciones del brazo largo del cromosoma Y (Yq) observadas en algunos pacientes con azoospermia propiciaron la hipótesis de que existían genes responsables de la azoospermia *(AZF)* en la región eucromática Yq11. Esta hipótesis se confirmó con la identificación de las regiones AZFa, AZFb y AZFc que contienen genes reguladores de la espermatogénesis. El 3%-5% de los hombres con oligozoospermia grave y el 5%-10% de las azoospermias no obstructivas presentan deleciones submicroscópicas en Yq. La mayor parte de ellas afectan a la región AZFc, donde se encuentra el gen *DAZ.* El estudio de las microdeleciones Yq tiene utilidad pronóstica, puesto que los hombres con ausencia de AZFc pueden conservar cierta espermatogénesis residual, mientras que en las microdeleciones completas de AZFa y AZFb no hallaremos espermatozoides con toda seguridad.

Obstrucción de la vía seminal

La obstrucción de la vía seminal se observa en el 15%-20% de los pacientes con azoospermia. Las obstrucciones del epidídimo constituyen la causa más frecuente y pueden ser congénitas o adquiridas, habitualmente como consecuencia de infecciones. Las lesiones posquirúrgicas (herniorrafia, cirugía escrotal) suelen ser la causa común de obstrucción deferencial.

En el 1,5% de varones con esterilidad se detecta agenesia de los conductos deferentes. No se distinguen los deferentes en la exploración escrotal, y además el cuerpo y la cola de los epidídimos son hipoplásicos, mientras que la cabeza se encuentra dilatada. Estas alteraciones se acompañan de aplasia o displasia de las vesículas seminales, por lo que el volumen seminal y la fructosa en semen son bajos y el pH es ácido (< 7). En la actualidad se considera una forma limitada de la fibrosis quística, y el 85% de los pacientes presentan al menos una mutación del gen *CFTR.* La mitad de los pacientes presentan patología respiratoria, y se han demostrado anomalías moderadas de la función pulmonar. El parénquima testicular es normal. La obstrucción aislada de los conductos eyaculadores puede causar azoospermia obstructiva por anomalías congénitas o infecciones prostáticas.

Oligozoospermia y anomalías espermáticas

Aunque puede considerarse un fallo espermatogénico parcial, es el fenotipo más frecuente en la subfertilidad masculina y —si no hay factores causales conocidos, como infecciones o varicocele— se clasifica como idiopático. La histología testicular muestra hipoespermatogénesis o atrofia mixta (coexistencia de lesiones diversas). La mayoría de los varones infértiles con disminución de la concentración espermática (oligozoospermia) muestra también anomalías en la movilidad (astenozoospermia) y la morfología (teratozoospermia) de sus gametos.

Una minoría de pacientes presenta defectos específicos que afectan a la totalidad de los espermatozoides. La discinesia ciliar primaria es una alteración congénita en la que los microtúbulos carecen de dineína. Como resultado de esta alteración, los espermatozoides son totalmente inmóviles. Debido a que los cilios del sistema respiratorio presentan la misma alteración, los sujetos afectados sufren infecciones bronquiales y sinusitis crónicas. La combinación de bronquiectasias, *situs inversus* y cilios inmóviles se conoce como *síndrome de Kartagener,* que se diagnostica por microscopia electrónica de los flagelos.

La globozoospermia se debe a una alteración del aparato de Golgi, que no se diferencia en acrosoma durante la espermiogénesis. Los espermatozoides tienen cabezas redondas y son incapaces de fusionarse con el oocito. Se han descrito mutaciones causales en los genes *DPY19L2* y *SPATA16.* La macrocefalia poliflagelada presenta espermatozoides con poliploidías, y se asocia a una deleción en homocigosis del gen *AURKC,* que regula la segregación cromosómica y la división celular durante la meiosis. Los pacientes con alteraciones cromosómicas estructurales (traslocaciones, inversiones) suelen presentar oligozoospermia y gametos aneuploides como resultado de una meiosis alterada.

El efecto de la edad avanzada sobre la espermatogénesis es muy variable. Aparecen alteraciones focales de los túbulos seminíferos, que se alternan con áreas en que la espermatogénesis está relativamente conservada. Los varones añosos presentan más alteraciones de la cromatina espermática, que parece relacionarse con un mayor riesgo de producir abortos y de generar hijos con ciertas enfermedades genéticas.

Infecciones

Las infecciones de la vía seminal pueden producir infertilidad por obstrucciones en el epidídimo. Además, los leucocitos producen actividad oxidativa, que deteriora la función espermática. Las lesiones producidas por la gonorrea y la tuberculosis genital eran frecuentes hace unas décadas, pero actualmente los agentes más comunes son *Chlamydia trachomatis, Mycoplasma* spp. y *Ureaplasma urealyticum.* Clínicamente se manifiestan como uretritis, prostatitis, vesiculitis o epididimitis, pero a menudo cursan de forma silente. El diagnóstico de infección de la vía seminal requiere la presencia de leucocitospermia (más de 1 millón de leucocitos por mL) y un estudio bacteriológico confirmativo a partir de muestras de orina y semen.

Anticuerpos antiespermáticos

La disrupción de la barrera hematotesticular producida por inflamaciones, traumatismos o cirugía desencadena una activación del sistema inmunocompetente, puesto que los antígenos espermáticos

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

son reconocidos como extraños al organismo. Esta reacción de autoinmunidad adquirida no debe confundirse con los cuadros de hipogonadismo autoinmunitario que se observan en un bajo porcentaje de síndromes pluriglandulares.

Diagnóstico

Seminograma

Aunque los resultados del análisis de semen no permiten determinar con certeza si un individuo es fértil o no, pueden aportar información sobre problemas en los órganos genitales del varón y ayudar a definir la gravedad del factor masculino. El análisis básico del semen en fresco evalúa sus cualidades físicas (volumen, pH, aspecto, color, licuefacción, viscosidad), la concentración espermática y la movilidad y vitalidad de los gametos. También se valoran la aglutinación/agregación, otros tipos celulares y la presencia de anticuerpos antiespermáticos. La morfología espermática se examina en extensiones fijadas y teñidas.

Los límites de referencia actuales del seminograma se basan en valores obtenidos de una amplia población de hombres fértiles. El volumen ha de ser igual o superior a 1,5 mL, el pH igual o superior a 7,2, la concentración de espermatozoides igual o superior a 15 millones/mL, la movilidad progresiva igual o superior a 32% y la morfología normal (con criterios estrictos) igual o superior a 4% de los espermatozoides. Si no se encuentran espermatozoides en el examen en fresco es necesario centrifugar la muestra y examinar el sedimento, o bien analizar un volumen mayor de semen, antes de concluir que se trata de una azoospermia. El volumen seminal puede estar moderadamente reducido (hipospermia) si las concentraciones de testosterona son bajas, pero el pH no suele estar alterado. Este dato sirve de ayuda en el diagnóstico diferencial con la obstrucción distal de la vía seminal, donde el pH es ácido. Además, en el plasma seminal se pueden medir las concentraciones de marcadores bioquímicos de función de las glándulas sexuales accesorias. El cinc y la fosfatasa ácida son los principales marcadores prostáticos, y la fructosa refleja la función de las vesículas seminales. Estos marcadores no están alterados en el hipogonadismo. La α-glucosidasa neutra, producida en los epidídimos bajo la regulación de la testosterona, puede estar baja en hipogonadismos y en lesiones obstructivas del epidídimo.

Biopsia testicular

Está indicada en pacientes sin factores claros evidentes (FSH y volumen testicular normal) para establecer el diagnóstico diferencial entre azoospermia obstructiva y no obstructiva. Los patrones histológicos más comunes son: a) esclerohialinosis completa, donde no se observan células en los túbulos seminíferos; b) aplasia germinal o síndrome de sólo células de Sertoli; c) bloqueos espermatogénicos en espermatogonia, espermatocito primario o espermátide redonda; d) hipoespermatogénesis, con disminución global de todos los tipos celulares, y e) lesiones combinadas de diversos patrones, que reciben el nombre de *atrofias mixtas.*

Además de la finalidad diagnóstica, la biopsia testicular es una medida terapéutica en la mayoría de pacientes con azoospermia, tanto obstructivos como no obstructivos. Los gametos extraídos de la pulpa testicular pueden usarse para reproducción asistida con buenos resultados clínicos. El 50%-60% de los varones con azoospermia no obstructiva pueden tener algunos túbulos seminíferos con espermatozoides viables.

Otras exploraciones

La ecografía testicular está indicada cuando se sospechen lesiones inflamatorias, quísticas o tumorales de los testículos, epidídimos y cordones espermáticos. Cuando la concentración espermática es inferior a 5-10 millones/mL es aconsejable analizar el cariotipo en linfocitos de sangre periférica, puesto que la frecuencia de aberraciones cromosómicas se multiplica por 10 respecto a la población general. Aunque las aneuploidías de los cromosomas sexuales son las más frecuentes, las traslocaciones y otras alteraciones estructurales autosómicas se asocian a espermatogénesis deficiente y a un complemento cromosómico anormal en los gametos. El estudio de los cromosomas meióticos en espermatocitos primarios (procedentes de biopsia testicular) puede indicar si hay anomalías de apareamiento y riesgo de aneuploidías en los espermatozoides y, por tanto, en la descendencia. En la azoospermia idiopática se recomienda el análisis de microdeleciones de la región AZF, en el cromosoma Yq11. La agenesia de los conductos deferentes requiere un estudio amplio del gen *CFTR,* que incluye mutaciones específicas para este fenotipo.

Tratamiento

Gonadotropinas

El tratamiento gonadoestimulante en varones afectados por hipogonadismo hipogonadotrópico es una de las escasas terapias médicas que han demostrado eficacia frente a la esterilidad masculina. Está indicado para el desarrollo gonadal y la inducción de la pubertad en el hipogonadismo hipogonadotrópico prepuberal (v. fig. 233-2). En el hipogonadismo secundario de aparición adulta consigue reinstaurar la producción espermática. La administración de Gn-RH por medio de infusión pulsátil subcutánea es aplicable en los casos en que el fallo se encuentra en el hipotálamo. Se administran pulsos cada 2 h aproximadamente, con una dosis inicial de 25 ng/kg de peso. Las concentraciones de gonadotropinas y testosterona sirven para comprobar la respuesta hormonal. Las dosis se incrementan progresivamente hasta obtener concentraciones eugonadales. Algunos individuos requieren hasta 500 ng/kg de peso en cada bolo. Alternativamente, y de forma obligada si la lesión se encuentra en la hipófisis, se pueden administrar directamente gonadotropinas purificadas por vía subcutánea. El éxito del tratamiento depende de varios factores pronósticos, entre ellos el tamaño testicular previo, la ausencia de antecedentes de criptorquidia, concentraciones elevadas de inhibina en suero y el inicio temprano del tratamiento.

Cuando el hipogonadismo se produce después de la pubertad, la administración de HCG (1500-2500 UI cada 3 días) suele ser suficiente para restablecer la esteroidogénesis y la espermatogénesis. La FSH debe añadirse a la HCG preferentemente en hipogonadismos prepuberales o cuando el volumen testicular inicial es menor de 4-6 mL. La inducción de la pubertad se inicia con dosis bajas de HCG (1000 UI cada 3 días) y FSH (75-150 UI cada 2-3 días). El control puede realizarse por la evolución clínica y la determinación de testosterona. La aparición de espermatozoides en el eyaculado suele ocurrir cuando el volumen testicular llega a 6-8 mL. La concentración espermática en semen refleja muy bien la eficacia del tratamiento. Dosis excesivas de gonadotropinas suelen producir desensibilización y caídas de los recuentos espermáticos. Aunque muchas veces no se alcanzan valores normales, el potencial fecundante de estos pacientes es bueno.

Otros tratamientos de la esterilidad masculina

Cuando la infertilidad masculina es debida (o se asocia) a factores de riesgo conocidos, debe procederse a su tratamiento. Así, las infecciones del tracto genital y las vías urinarias se controlan mediante antibióticos y el varicocele se elimina mediante ligadura quirúrgica de las venas espermáticas.

Conviene recordar que la mitad de los varones subfértiles presentan defectos espermáticos de tipo idiopático, para los que no se dispone de tratamiento eficaz. En estos individuos se han utilizado tratamientos empíricos, como HMG o FSH, asociada o no a HCG, con el fin de estimular la espermatogénesis y la calidad de los gametos, con resultados no concluyentes. El tratamiento con antiestrógenos p.o. (clomifeno, tamoxifeno) o inhibidores de la aromatasa (anastrozol, letrozol) parece producir un incremento de la testosterona y los parámetros seminales en algunos estudios. Se han propuesto diversos productos como antioxidantes, cinc, ácido fólico y ácidos grasos omega-3 para el tratamiento empírico de las alteraciones de la movilidad espermática. Cuando el tratamiento médico no es efectivo o no está indicado, las técnicas de reproducción asistida pueden mejorar las posibilidades de gestación. La inseminación intrauterina de espermatozoides seleccionados y capacitados en el laboratorio consigue unas tasas de gestación aceptables en casos de factor masculino moderado. La fecundación *in vitro* (FIV) con inyección de espermatozoides (ICSI, del inglés *intracytoplasmic sperm injection*) procedentes del semen, la vía seminal o el testículo en el citoplasma ovocitario ha revolucionado el pronóstico de la esterilidad masculina grave.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TUMORES TESTICULARES

Constituyen la neoplasia más frecuente en varones jóvenes, aunque sólo representan el 1% de todos los cánceres en el varón. La mayoría de los tumores testiculares se originan en las células germinales y casi el 95% de ellos son malignos. Los más frecuentes son los *seminomas*, y están formados por células similares a los gonocitos. Otros tumores germinales son los carcinomas embrionarios, teratomas, coriocarcinomas y tumores del saco vitelino. Existen formas mixtas en las que pueden coexistir varios tipos histológicos. El carcinoma *in situ* se considera una forma inicial de tumor testicular y se define por la presencia de gonocitos atípicos, neoplásicos, que ocupan el lugar de las espermatogonias. El riesgo de presentar un tumor testicular es mayor en gónadas disgenéticas que contienen un cromosoma Y (25%), en testículos criptorquídicos (8%) y cuando hay tumores testiculares contralaterales (6%) o infertilidad (1%). Hay que tener en cuenta también la mayor incidencia de cáncer en los testículos contralaterales escrotales de pacientes con una criptorquidia unilateral.

La manifestación clínica más frecuente es el aumento del volumen y la consistencia del testículo. La ginecomastia puede ser la primera manifestación del tumor cuando hay producción de estrógenos (coriocarcinoma, tumor de células de Leydig). La mayoría de los tumores se asocia a un rápido deterioro de la calidad seminal y a subfertilidad. Además de la simple palpación, la ecografía es una exploración básica para el diagnóstico de tumores testiculares. Los seminomas pueden secretar LDH, útil como marcador biológico. Los tumores no seminomatosos puede secretar β-HCG y AFP, aplicables en el diagnóstico y el control de la evolución. Los carcinomas de células embrionarias y los teratomas predominan en la infancia. Los tumores de células de Leydig y los de células de Sertoli se originan en las células de los cordones sexuales, suelen ser benignos y manifestarse preferentemente por su actividad endocrina.

El tratamiento de los tumores testiculares es quirúrgico, seguido de irradiación y/o quimioterapia, según el tipo y el grado de extensión. Es conveniente ofrecer a los pacientes la criopreservación preventiva de semen, antes de iniciar el tratamiento.

DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Concepto y prevalencia

Con la imprecisa denominación de *impotencia coeundi* se suelen describir diversos trastornos de la función sexual que pueden presentar los cuadros de hipoandrogenismo. Hay disminución de la libido y de la frecuencia de la actividad sexual, así como trastornos de la erección y orgasmo retrasado o ausente. No obstante, sólo una pequeña proporción de las disfunciones eréctiles se debe a hipogonadismo.

La disfunción eréctil se caracteriza por la dificultad para conseguir o mantener una erección rígida que permita realizar el coito satisfactoriamente. Aparte del impacto negativo que produce en la calidad de vida de muchos hombres, constituye un motivo de consulta infrecuente de esterilidad masculina. Su incidencia a los 40 años es del 2%, a los 60 años aumenta al 15% y a los 80, al 70% de los hombres.

Etiología y diagnóstico

La disfunción eréctil puede ser un síntoma centinela que preceda en varios años a la aparición de clínica cardiovascular. Entre los fármacos productores de impotencia se encuentran hipotensores simpaticolíticos, tiazidas, betabloqueantes, cimetidina, neurolépticos y psicotropos, y los que poseen efecto antiandrogénico. El alcohol y el tabaco incrementan el riesgo de disfunción eréctil. Las causas endocrinas de impotencia, como hipogonadismo, hiperprolactinemia y enfermedades tiroideas, afectan más a la excitabilidad sexual que a la erección. La disfunción eréctil psicógena suele manifestarse en estados de ansiedad y en cuadros con componente depresivo. En muchos casos, la etiología del cuadro es múltiple y se combinan factores predisponentes constitucionales con situaciones desencadenantes agudas.

El diagnóstico está al alcance de cualquier médico motivado y se basa en una anamnesis dirigida a caracterizar los síntomas, definir el contexto psicosexual del paciente, informar y educar al paciente, identificar los factores de riesgo modificables y atender las necesidades y preferencias particulares. Existen pruebas diagnósticas que pueden ser útiles para comprobar la gravedad del componente orgánico de la disfunción eréctil y los mecanismos predominantemente alterados. La objetivación de la respuesta eréctil a la inyección intracavernosa de fármacos vasodilatadores es la que más a menudo se realiza, y puede completarse mediante el eco-Doppler de las arterias cavernosas.

Deberá explorarse también el sistema vascular y neurológico. El registro de la tumescencia y la rigidez peneana nocturna permiten objetivar el patrón y la calidad de las erecciones. La realización escalonada de estos exámenes ayuda a establecer el diagnóstico etiológico de la mayoría de disfunciones, a la vez que orienta sobre las posibilidades terapéuticas.

Tratamiento

La identificación y corrección de las causas que producen impotencia es el primer paso de un tratamiento racional. La terapia psicológica es aplicable en los casos de causa psicógena. El tratamiento sintomático incluye farmacoterapia general con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo, avanafilo), autoinyección de fármacos vasoactivos por vía intracavernosa y mecanismos de erección por vacío. Su elección debe realizarse en función de la gravedad clínica, la eficacia objetiva y de la aceptabilidad por el paciente. Los métodos quirúrgicos se basan en el implante de prótesis peneanas en los cuerpos cavernosos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bassas L. Estudio hormonal Endocrinología y reproducción masculina. En: Cruz N, ed. Tratado de Andrología y Medicina Sexual. 1.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 162-70.

Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:2536-59.

Cooper TG, Noonan E, Von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Hum Reprod Update 2010;16:231-45.

Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, et al. European Association of Urology Working Group on Male Infertility European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. Eur Urol 2012;62:324-32.

Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. Andrology: male reproductive health and dysfunction. 3rd ed. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2010.

DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE O ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

L. Audí Parera

El género humano presenta una diferenciación en dos sexos: masculino y femenino. Las diferencias biológicas entre ambos se establecen en cuatro niveles distintos: sexos genético, gonadal, genital y psicosocial. Las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) o desarrollo sexual diferente (DSD) pueden manifestarse en uno o en varios de dichos niveles. Se abordarán en primer lugar las anomalías del sexo cromosómico que implican alteraciones de la diferenciación gonadal, pero sin discordancia con el sexo genital o fenotípico y, por tanto, sin ambigüedad sexual. Cuando existe una discordancia entre alguno de los tres primeros niveles de diferenciación cabe hablar de estados intersexuales. Existe un consenso internacional para la nomenclatura y clasificación de las ADS que se detalla en el cuadro 233-1.

Cuadro 233-1 Clasificación de las anomalías de la diferenciación sexual

ADS con anomalías de los cromosomas sexuales
45,X y mosaico 45,X/46,XX (síndrome de Turner y variantes)
47,XXY (síndrome de Klinefelter y variantes)
Mosaico 45,X/46,XY (disgenesia gonadal mixta)
Mosaico 46,XX/46,XY (quimerismo, ADS ovotesticular)
ADS con cariotipo 46,XX (seudohermafroditismo femenino)
ADS con cariotipo 46,XY (seudohermafroditismo masculino)

ADS: anomalías de la diferenciación sexual.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL CON ANOMALÍAS DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES

Se originan en el período inicial, el de determinación del sexo genético, y provocan trastornos en el número o la estructura de los cromosomas sexuales X o Y.

Síndrome de Turner y variantes con cariotipo 45,X y mosaicos 45,X/46,XX

Es un trastorno que incide en individuos fenotípicamente femeninos y cursa con falta de desarrollo puberal, cintillas gonadales (*streak* gónadas) y talla baja. Puede acompañarse de malformaciones congénitas (síndrome de Turner). En el *síndrome de Bonnevie-Ullrich* se añade además linfedema de extremidades.

Cuadro clínico

La talla baja es un hallazgo característico en las pacientes con síndrome de Turner y cariotipo 45X. La talla final suele oscilar entre 133 y 153 cm, la velocidad de crecimiento es muy lenta y destaca la ausencia de desarrollo puberal. Los genitales externos son femeninos normales, pero no se desarrollan en el momento de la pubertad; los genitales internos son femeninos, con un útero pequeño y gónadas constituidas por dos cintillas bilaterales de tejido fibroso. De forma excepcional pueden existir algunos folículos, en la edad adulta, y aparecer menarquia, un corto período de ciclos menstruales e incluso, muy raramente, gestación. En la pubertad, no aparecen los caracteres sexuales secundarios y sí la adrenarquia por producción de andrógenos suprarrenales.

Estas pacientes presentan una gran variedad de anomalías del desarrollo, la más común de las cuales es la facies peculiar con hipertelorismo y a veces epicanto, boca de pez, implantación baja de orejas y cabello, micrognatia y cuello corto y ancho, a veces con un pliegue cutáneo *(pterygium colli).* Presentan también varias anomalías esqueléticas, como tórax excavado, en escudo, paladar excavado, cúbito valgo y acortamiento del cuarto metacarpiano y otras, como abundantes nevos pigmentados, formación de queloides, alteración del sentido cromático, sordera de percepción, hipoplasia de las uñas y anormalidades en los dermatoglifos palmares. Son muy frecuentes las malformaciones renales y, en algunas series, se ha comunicado un 25% de casos con coartación de aorta. Aproximadamente el 25% de las pacientes tiene un coeficiente intelectual bajo. Se ha descrito también mayor tendencia a presentar enfermedades autoinmunitarias.

En la mayoría de los casos, la edad ósea es normal o sólo discretamente retrasada entre los 6 y los 12 años, pero luego se establece un retraso de la maduración esquelética y, sin tratamiento, es frecuente la aparición de osteoporosis acentuada. Las concentraciones plasmáticas de FSH permanecen elevadas hasta los 4-5 años de edad, y disminuyen después hasta la normalidad. A partir de los 9 años, la FSH aumenta rápidamente hasta concentraciones típicas de pacientes gonadectomizados. La LH se eleva también, aunque no con tanta intensidad, y las concentraciones de estradiol plasmático permanecen siempre bajas, inferiores a 20 pg/mL.

Etiopatogenia

En el síndrome de Turner, la dotación cromosómica 45,X es la más frecuente. El cromosoma X procede con mayor frecuencia de la madre. Aproximadamente el 40% de los casos presenta mosaicismo; el más frecuente es el 45,X/46,XX. Sin embargo, se describe una amplia variedad de ellos, junto con alteraciones estructurales de los gonosomas, supresión o rotura de los brazos cortos o largos del cromosoma X y aparición de isocromosomas X (Xqi). En la mayoría de las pacientes, la secreción de GH es normal, a pesar de su talla baja, pero, a partir de la edad puberal, pueden presentar disminución en su secreción secundaria al déficit de esteroides sexuales. Las anomalías esqueléticas y la talla baja se atribuyen a la haploinsuficiencia del gen *SHOX* situado en la región seudoautosómica de los cromosomas sexuales.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico se sospecha por los datos clínicos y en los casos de pubertad tardía por la elevación de las concentraciones plasmáticas de gonadotropinas, sobre todo FSH. Ante la menor sospecha es obligatoria la realización de un cariotipo. Es aconsejable la detección de la posible presencia de material genético del cromosoma Y (gen *SRY*), responsable de un aumento de incidencia de gonadoblastoma, para proceder a la extirpación de los restos gonadales.

El tratamiento consiste en la administración de estrógenos para inducir la maduración puberal y estimular el crecimiento, aunque el pronóstico de talla final suele ser malo. Las dosis iniciales de estrógenos (0,3 mg de estrógenos conjugados o 3-5 μg de etinilestradiol) se aumentan después a 0,6-1,25 mg de los primeros y a 10 μg del segundo. Estas dosis se mantienen durante 3 semanas y después, desde el día 12 hasta el 21, se administran progestágenos para provocar ciclos menstruales y reducir el riesgo de carcinoma de endometrio. El tratamiento con anabolizantes androgénicos, poco virilizantes, como la oxandrolona, puede aumentar la velocidad de crecimiento anual y mejorar el pronóstico de la talla final, en algunos casos. En edades prepuberales, el tratamiento con GH en dosis de 40-50 μg/kg de peso y semana por vía subcutánea, en una administración diaria nocturna, aumenta la velocidad de crecimiento, mejora las desviaciones estándar de talla y, en muchos casos, el pronóstico de talla final. Al llegar a la edad de la pubertad se añade etinilestradiol (0,2 μg/kg de peso y día p.o.).

Síndrome de Klinefelter y variantes con cariotipo 47,XXY

Se describe en el apartado Enfermedades del testículo.

Disgenesia gonadal mixta con cariotipo 45,X/46,XY

La disgenesia gonadal mixta comparte con la quimera ovotesticular (anteriormente hermafroditismo verdadero) el mayor número de anomalías o discordancias entre los tres niveles de diferenciación sexual (sexos genético, gonadal y genital). El sexo genético puede ser desde masculino 46XY, aparentemente normal, hasta, mucho más raramente, 46XX, femenino, con una gran variedad de mosaicos intermedios, entre los cuales el más frecuente es el 45,X0/46,XY.

El sexo gonadal es ambiguo o mixto: una o ambas gónadas se han diferenciado en ambos sentidos, masculino y femenino, y esta diferenciación es anómala. Las gónadas son disgenéticas y, en general, es más intensa la disgenesia de la parte ovárica (*streak gonad* o cintilla). Pueden hallarse un ovario disgenético o cintilla a un lado y un testículo en el otro, o un ovotestis a un lado o a ambos lados.

El sexo genital interno y externo es ambiguo. Existen restos müllerianos a un lado o a ambos, según la intensidad del déficit de factor inhibidor de los conductos de Müller durante la fase fetal de diferenciación. Por tanto, pueden existir una o dos trompas de Falopio, un útero normal, bicorne o atrófico y suele haber una vagina.

El diagnóstico se plantea ante un recién nacido o un lactante con ambigüedad de sus genitales externos. El cariotipo 45X0/46XY es diagnóstico de disgenesia gonadal mixta. El mosaico 46XY/46XX puede corresponder tanto a esta entidad como a la quimera ovotesticular (hermafroditismo verdadero), cuya delimitación es a menudo discutible. El cariotipo 46XY puede corresponder tanto a una disgenesia gonadal mixta o pura como a una quimera ovotesticular y el diagnóstico diferencial se establece por la histología de las gónadas. Por tanto, es imprescindible, para el diagnóstico diferencial correcto de la disgenesia gonadal mixta, el examen detallado, radiológico y quirúrgico, de las gónadas y estructuras genitales internas, seguido del estudio anatomopatológico de todas las gónadas.

En este síndrome, los estudios hormonales sólo permiten descartar, al inicio del estudio del estado intersexual, un ADS con cariotipo 46,XX (seudohermafroditismo femenino) y varios tipos de ADS con cariotipo 46,XY (seudohermafroditismo masculino). El estudio de la capacidad secretora de las gónadas presentes puede realizarse mediante el estímulo con HCG (1500 UI/48 h durante 7 días o cuatro inyecciones de 100 UI/kg hasta un máximo de 3000 UI administradas cada 4 días). Este estímulo permite conocer, con dosificación de la testosterona plasmática, la capacidad secretora de la porción testicular de las gónadas, que suele estar disminuida.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Es importante recordar el mayor riesgo de malignización de las gónadas disgenéticas con un cromosoma Y, sobre todo si son intraabdominales. Por ello, se aconseja la extirpación de ambas gónadas y la asignación de sexo civil femenino. El tratamiento quirúrgico incluirá además la adecuación de los genitales externos a este sexo.
El tratamiento médico debe incluir, durante la infancia, el seguimiento auxológico. Algunos pacientes (sobre todo con cariotipo 45X0/46XY) presentan talla baja con estigmas turnerianos o sin estos y pueden, en algunos casos de gran retraso, tratarse con GH. Al llegar a la edad puberal es necesario iniciar un tratamiento hormonal feminizante, como se ha indicado en el apartado sobre la disgenesia gonadal pura.

Anomalías de la diferenciación sexual con quimerismo ovotesticular y mosaico 46,XX/46,XY

Es la ADS menos frecuente. La quimera ovotesticular (anteriormente hermafroditismo verdadero) incluye, en todos los niveles de diferenciación sexual (genética, gonadal y genital), características de ambos sexos. Su diagnóstico se establece por la composición de las gónadas que deben incluir un testículo y un ovario o un testículo u ovario más un ovotestis o dos ovotestis. La diferenciación de las gónadas debe alcanzar el grado de normalidad y ello es lo que diferencia al cuadro de la disgenesia gonadal mixta en la que en particular la parte ovárica se halla poco diferenciada. El cariotipo puede ser 46XX, un mosaico 46XY/46XX, 46XY o, con menor frecuencia, otros mosaicos.
Los genitales internos constan de derivados müllerianos (trompa de Falopio a uno o a ambos lados, útero y vagina) y de epidídimo y conducto deferente, en el lado de la gónada masculina. Los genitales externos son ambiguos en mayor o menor grado.
El diagnóstico se establece por la histología de las gónadas y a menudo es difícil el diagnóstico diferencial con la disgenesia gonadal mixta, mucho más frecuente. Algunos autores consideran que estos dos trastornos son grados distintos de la misma anomalía. El tratamiento requiere considerar el sexo civil del paciente, lo cual depende de su edad. En el recién nacido y el lactante, el sexo se elegirá según la anatomía de los genitales externos y la histología de las gónadas y se conservará la gónada del sexo elegido. En el paciente de más edad es aconsejable adecuar los genitales externos al sexo civil establecido y conservar el ovario en el sexo femenino y el testículo en el masculino, siempre que pueda descenderse a la bolsa escrotal. A partir de la pubertad debe considerarse la necesidad de tratamiento hormonal sustitutivo.

ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL CON CARIOTIPO 46,XX

Son pacientes con sexo genético femenino, el gonadal es variable y los genitales externos al nacer están total o parcialmente masculinizados. La causa más frecuente es la presencia, durante la vida fetal, de concentraciones elevadas de andrógenos que, por vía sistémica, han llegado a virilizar el seno y el tubérculo urogenitales del feto femenino (hiperplasia suprarrenal congénita). En el cuadro 233-2, se clasifica su etiología (la terminología anteriormente utilizada era *seudohermafroditismo femenino*).

Anomalías del desarrollo gonadal (ovario) con cariotipo 46,XX

Disgenesia gonadal pura 46,XX

Las pacientes presentan fenotipo femenino, cintillas gonadales, falta de desarrollo puberal, talla normal o alta, ausencia de anomalías congénitas presentes en el síndrome de Turner y cariotipo 46,XX. Su forma de presentación es la amenorrea primaria o la menopausia precoz. Existen casos familiares que pueden incluir ambas formas de presentación. En algunos pacientes se asocian alteraciones neurológicas como sordera nerviosa (síndrome de Perrault) o ataxia cerebelar. Algunos casos podrían deberse a deleciones de la zona distal del brazo corto del cromosoma 9, en cuyo *locus* 9p24.3 están situados los genes *DMRT1* y *DMRT2,* probablemente necesarios para la diferenciación de la gónada primitiva indiferenciada (*Online Mendelian Inheritance in Man*-OMIM 602424 y OMIM 604935). Las mutaciones monoalélicas inactivadoras del gen *NR5A1,* que codifica la proteína SF1 *(steroidogenic factor 1),* provocan en los sujetos con cariotipo 46,XX un fallo ovárico precoz que puede manifestarse como amenorrea primaria (el fallo más precoz con gónadas disgenéticas), oligomenorrea e infertilidad y más tardíamente provocan menopausia precoz.

Cuadro 233-2 Etiología de las anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XX

ANOMALÍAS DEL DESARROLLO GONADAL (OVARIO)
Disgenesia gonadal 46,XX
Quimera ovotesticular 46,XX
Desarrollo testicular 46,XX (p. ej., SRY + dup SOX9, mutaciones en RSPO1)

EXCESO DE ANDRÓGENOS
De origen fetal
Hiperplasia suprarrenal congénita por:
- Déficit de 21-hidroxilasa
- Déficit de 11-β-hidroxilasa
- Déficit de 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa
- Déficit de P450 óxido-reductasa

Tumores fetales productores de andrógenos
Mutaciones del receptor de glucocorticoides

De origen fetoplacentario
Déficit de aromatasa
Déficit de óxido-reductasa

De origen materno
Tumores maternos virilizantes (p. ej., tumor de Krukenberg, luteoma, etc.)
Hiperplasia suprarrenal materna incorrectamente tratada
Fármacos androgénicos

OTROS
Malformaciones múltiples urogenitales sin etiología hormonal

Quimera ovotesticular 46,XX

En el apartado de ADS con anomalías cromosómicas se ha mencionado el quimerismo ovotesticular que comporta la diferenciación de las gónadas en ovario y testículo (antes, hermafroditismo verdadero). En estos casos, el cariotipo más frecuente es el 46,XX; se desconocen los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo anómalo.

Desarrollo testicular con cariotipo 46,XX

A pesar del cariotipo femenino, las gónadas pueden diferenciarse en testículos en algunos casos en los que se detecta material del cromosoma Y (concretamente, el gen *SRY*), en pacientes con duplicación de uno de los dos alelos del gen *SOX9* (17q24.3-25.1) o con mutaciones inactivadoras del gen *RSPO1* (OMIM 610644).

Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XX por exceso de andrógenos

Exceso de andrógenos de origen fetal

Existen tres tipos de exceso de andrógenos de origen fetal que virilizan al feto de sexo genético y gonadal femenino (v. cuadro 233-2): la hiperplasia suprarrenal congénita, los tumores fetales productores de andrógenos y la resistencia a los glucocorticoides por mutaciones inactivadoras del gen del receptor de glucocorticoides. Las dos últimas causas son extremadamente poco frecuentes.

Hiperplasia suprarrenal congénita

Esta denominación se aplica a las deficiencias enzimáticas en las vías de biosíntesis de los glucocorticoides suprarrenales que provocan un déficit del glucocorticoide cortisol, acompañado o no de un déficit del mineralocorticoide aldosterona. En la figura 233-3 se indican los esteroides de origen suprarrenal y gonadal, sus cadenas biosintéticas y las enzimas y los genes que intervienen en ellas. En sus formas graves, el déficit de cortisol, acompañado o no del de aldosterona, provoca durante la vida fetal un aumento de la secreción de ACTH, en

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

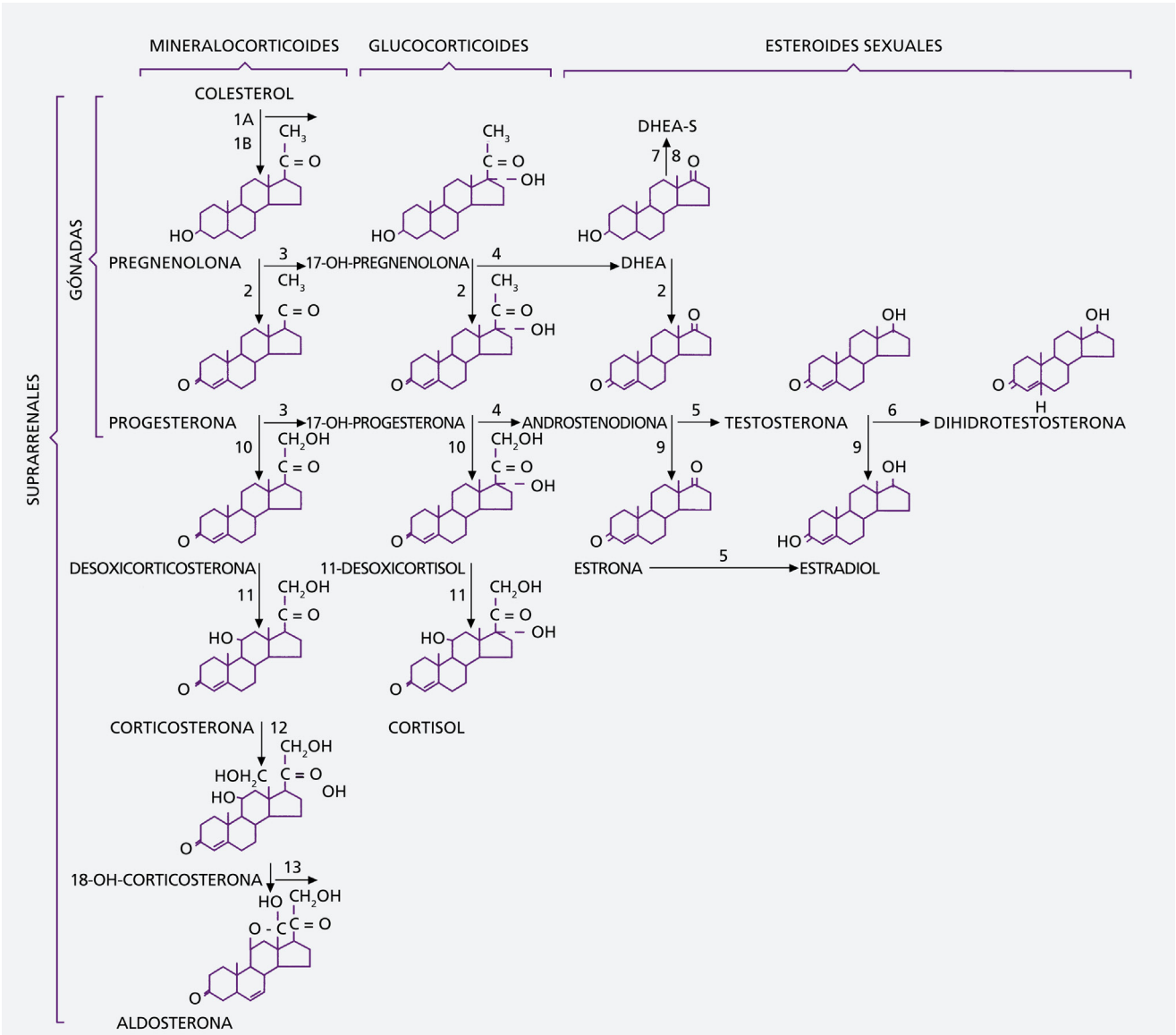


Figura 233-3 Esteroidogénesis suprarrenal y gonadal. 1A: proteína StAR (gen *StAR*); 1B: P-450-scc (colesterol-desmolasa) (gen *CYP11A*); 2: 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (3-β-OHSD) (gen *3-β-HSDII*); 3: P-450-c17α (17-α-hidroxilasa/17,20 liasa) (gen *CYP17*); 4: P-450-c17α (17-α-hidroxilasa/17,20 liasa) (gen *CYP17*); 5: 17-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (17-β-OHSD o 17-ceto-reductasa) (gen *17-β-HSDIII*); 6: 5-α-reductasa (gen *SRD5A2*); 7/8: sulfatasa; 9: P-450-arom (aromatasa) (gen *CYP19*); 10: P-450-c21 (21-hidroxilasa) (gen *CYP21*); 11: P-450-c11β (11-β-hidroxilasa) (gen *CYP11B1*); 12: P-450-As (corticosterona-metiloxidasa de tipo I, CMO-I o 18-hidroxilasa) (gen *CYP11B2*); 13: P-450-As (corticosterona-metiloxidasa de tipo II, CMO o 18-deshidrogenasa) (gen *CYP11B2*). DHEA: deshidroepiandrosterona; DHEA-S: sulfato de deshidroepiandrosterona.

respuesta al cual se incrementa de forma patológica la biosíntesis de los esteroides precursores situados antes del déficit enzimático. Estos pueden ser androgénicos (deshidroepiandrosterona [DHEA] y androstenodiona) y su acumulación desvía la biosíntesis hacia la testosterona. Esta es la causa de ADS con cariotipo 46,XX (anteriormente denominado *seudohermafroditismo femenino*) en los fetos femeninos portadores de uno de los cuatro déficits enzimáticos siguientes: 21-hidroxilasa, 11-β-hidroxilasa (11-β-OHasa), 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (3-β-OHSD) y P-450 óxido-reductasa. Estos cuatro déficits enzimáticos afectan a ambos sexos y su herencia es autosómica recesiva. Sus manifestaciones clínicas derivadas del déficit de cortisol, acompañado o no del de aldosterona, son similares; sin embargo, difieren, según el déficit enzimático y el sexo del feto, en cuanto a las manifestaciones clínicas debidas al exceso de andrógenos suprarrenales (tabla 233-4).

Déficit de 21-hidroxilasa

Es la causa más frecuente de ADS con cariotipo 46,XX. La enzima 21-hidroxilasa, que forma parte del complejo microsómico citocromo P450, está codificada por un gen situado en el brazo corto del cromosoma 6 *(CYP21A2),* cerca de los genes para los antígenos de histocompatibilidad HLA. Esta proximidad provoca «ligamientos» y «asociaciones» de interés práctico para los estudios familiares y de grupos étnicos, así como para el diagnóstico prenatal y precoz de la enfermedad.

El déficit de 21-hidroxilasa tiene varias formas de presentación clínica (cuadro 233-3). La forma clásica es la que con mayor frecuencia provoca una ADS con cariotipo 46,XX. El recién nacido con sexos genético y gonadal femeninos presenta una virilización de sus genitales externos de intensidad variable. Las manifestaciones clínicas consisten, en ambos sexos, en las correspondientes al déficit de cortisol que se acompaña de déficit de aldosterona en el 60% de los casos. Cuanto más grave es el déficit enzimático, más tempranas son sus manifestaciones. En sus formas más graves, hacia los 10-15 días de vida, el lactante presenta vómitos y diarreas que ocasionan rápidamente deshidratación. Las formas menos graves se instauran más lentamente, sobre todo si no existe pérdida de sal por déficit de aldosterona. La

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 233-4 Características clínicas de los déficits enzimáticos suprarrenales y gonadales según el sexo genético y gonadal del feto afectado

DÉFICIT ENZIMÁTICO	AMBIGÜEDAD SEXUAL AL NACER		DÉFICIT DE GLUCOCORTICOIDES	DÉFICIT DE MINERALOCORTICOIDES (PÉRDIDA DE SAL)	VIRILIZACIÓN POSNATAL	DÉFICIT DE ESTEROIDES SEXUALES GONADALES
	46,XX	46,XY				
Proteína StAR	–	+	+	+	–	+
Colesterol desmolasa	–	+	+	+	–	+
3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa						
Con pérdida de sal	+	+	+	+	+	+
Sin pérdida de sal	+/–	+	+/–	–	+	+
Forma tardía	–	+/–	–	–	+	+
21-hidroxilasa						
Con pérdida de sal	+	–	+	+	+	–
Sin pérdida de sal	+/–	–	+/–	–	+	–
Forma tardía	–	–	–	–	+	–
11-β-hidroxilasa						
Forma clásica	+	–	+	–	+	–
Forma tardía	–	–	–	–	+/–	–
17-α-hidroxilasa	–	+	+/–	–	–	+
17,20-desmolasa	–	+	–	–	–	+
17-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa	–	+	–	–	+	–

Cuadro 233-3 Formas de presentación clínica del déficit de 21-hidroxilasa

FORMA CLÁSICA GRAVE O INTENSA
Con pérdida de sal
Sin pérdida de sal (simple virilizante)

FORMA DISTINTA DE LA CLÁSICA O TARDÍA
Con virilización
Sin virilización (críptica)

clínica correspondiente al exceso de andrógenos, además de ser congénita y causa de ADS en el sexo femenino, continúa durante toda la vida. Esta consiste, en ambos sexos, en crecimiento anómalo de los cuerpos cavernosos de los genitales externos, aparición de acné y, sobre todo, aceleración del crecimiento del paciente y de la maduración ósea con osificación precoz de los cartílagos de crecimiento y talla baja.

La forma distinta de la clásica, tardía o leve, del déficit de 21-hidroxilasa no suele provocar virilización *in utero* y, por tanto, no suele ser causa de ADS con cariotipo 46,XX. Puede considerarse que este existe sólo en los casos en los que provoca hipertrofia apreciable del clítoris. Esta forma nunca se acompaña de deficiencia de aldosterona y el déficit de cortisol no suele provocar manifestaciones clínicas valorables, ya que está compensado por el aumento de secreción de ACTH. El exceso de andrógenos puede producir manifestaciones durante la infancia que consisten principalmente en aparición precoz del vello pubiano (pubarquia precoz), aceleración de la velocidad de crecimiento lineal y de la maduración ósea y, en algunos casos, aparición de acné e hipertrofia del clítoris. Esta forma distinta de la clásica puede manifestarse a partir de la pubertad o en la juventud con acné, hirsutismo, amenorrea primaria o secundaria e infertilidad. En algunas pacientes no se acompaña de manifestaciones clínicas y se considera una forma críptica.

Ante un recién nacido con ambigüedad de los genitales externos es imprescindible la realización de un cariotipo. Si este es 46,XX, no se palpan gónadas y existe virilización de los genitales externos, lo más probable es que se trate de una ADS por déficit de 21-hidroxilasa que se confirmará mediante las concentraciones séricas elevadas de 17-hidroxiprogesterona y de androstenodiona y testosterona en el caso del sexo femenino, en el masculino en edad prepuberal o después del primer semestre de la vida. En las formas clásicas, el cortisol plasmático está disminuido y la ACTH, aumentada. En las formas perdedoras de sal existe aumento de la actividad de la renina plasmática y disminución de la aldosterona. La 17-hidroxiprogesterona plasmática disminuye bajo tratamiento, pero en la forma clásica de la enfermedad el tratamiento adecuado no llega a normalizar totalmente sus concentraciones. La actividad de la renina plasmática, en los casos de pérdida salina, debe normalizarse bajo tratamiento sustitutivo con mineralocorticoides. En la tabla 233-5 se resumen los hallazgos bioquímicos en los déficits enzimáticos suprarrenales que pueden causar una ADS con cariotipo 46,XX.

En la forma distinta de la clásica o tardía del déficit de 21-hidroxilasa, en el sexo femenino, las concentraciones basales de androstenodiona y de testosterona no siempre están elevadas, así como tampoco las de 17-hidroxiprogesterona. Por ello es necesario estimular la esteroidogénesis suprarrenal con ACTH para efectuar el diagnóstico. La prueba utilizada con mayor frecuencia es el estímulo con ACTH sintética (tetracosáctido), en dosis de 0,25 mg por vía intravenosa y extracción de sangre basal a los 30 o 60 min. En las formas no clásicas del déficit de 21-hidroxilasa, la 17-hidroxiprogesterona basal puede ser superior a 200 ng/dL y, en todo caso, su respuesta a la ACTH supera los límites normales.

El diagnóstico molecular permite conocer la o las mutaciones presentes. El gen *CYP21A2* es el que presenta mutaciones con mayor frecuencia en la especie humana, con variabilidad en las mutaciones y sus frecuencias en distintas poblaciones (OMIM 201910). Al tratarse de una enfermedad autosómica recesiva, los pacientes presentan los dos alelos afectados. Un mismo cromosoma puede presentar varias mutaciones a la vez, por lo que los estudios de correlación entre el genotipo y el fenotipo, así como el diagnóstico prenatal, deberán tener en cuenta esta eventualidad. En general, un paciente con una forma clásica de la enfermedad presentará una mutación provocadora de una deficiencia enzimática completa en homocigosis o dos de estas mutaciones en heterocigosis compuesta. Un paciente con una forma

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

distinta de la clásica o tardía presentará una mutación provocadora de una disminución menos intensa de la actividad enzimática en homocigosis, dos de estas mutaciones en heterocigosis compuesta o la combinación en heterocigosis de una mutación para forma distinta de la clásica con una mutación para forma clásica. Por tanto, en los dobles heterocigotos, es la mutación menos grave la que determina el fenotipo. La asociación de varias mutaciones en el mismo cromosoma da lugar a un fenotipo afectado más gravemente.

La determinación sistemática de las concentraciones de 17-hidroxiprogesterona en sangre del talón de los recién nacidos ha permitido el establecimiento de la prevalencia de la enfermedad en algunas poblaciones. La incidencia de los homocigotos varía desde alrededor de 1/300 entre los esquimales Yupik de Alaska hasta 1/10 000 y 1/25 000 entre poblaciones de las áreas mediterránea, europea y norteamericana. La frecuencia de mutación del gen podría ser de alrededor del 1%, y se cree que se trata de una de las mutaciones génicas más frecuentes entre los seres humanos.

El diagnóstico prenatal permite la detección de los fetos afectados, hijos de padres portadores con hijos afectados. Clásicamente se realiza el diagnóstico molecular a partir de una biopsia de vellosidad coriónica que se practica entre las semanas 10 y 12 de edad gestacional. Se establece así el cariotipo y se puede estudiar la presencia de mutaciones con el fin de poder predecir, con el máximo de garantías posibles, si el feto es sano, portador de una o varias mutaciones en un solo alelo u homocigoto o heterocigoto compuesto para alguna de las mutaciones y poder predecir con bastantes garantías la forma clínica. Actualmente, se puede determinar precozmente en sangre materna tanto si el feto es portador del gen *SRY*, en cuyo caso ya no es urgente el diagnóstico prenatal, como, en caso contrario, si el DNA fetal es portador de mutaciones de la forma grave. Este diagnóstico está justificado en las familias con pacientes que presentan la forma clásica o grave de la enfermedad.

El tratamiento inicial de la forma clásica y grave de la enfermedad requiere la rehidratación con corrección del equilibrio hidroelectrolítico y acidobásico, acompañada de la administración de hidrocortisona y mineralocorticoides por vía intravenosa que se pasarán luego a vía intramuscular. Una vez conseguida la rehidratación y cuando se tolera la vía oral, se instaura el tratamiento con hidrocortisona en dosis que oscilan entre 15 y 25 mg/m^2 al día y con el mineralocorticoide sintético 5-α-fluorohidrocortisona, en dosis de 0,05-0,1 mg/día. La mayoría de los autores fracciona dichas dosis en dos tomas diarias (por la mañana y por la noche), aunque algunos recomiendan repartirlas en tres administraciones. Las formas clásicas que no se acompañan de pérdida de sal sólo requieren la administración de hidrocortisona. Los mejores parámetros de seguimiento son las determinaciones de las concentraciones plasmáticas matinales de androstenodiona, que en ambos sexos debe mantenerse en valores adecuados para la edad, y de testosterona, que es válida en el sexo femenino a cualquier edad, mientras que en el masculino es útil sólo entre los 6 meses y el inicio de la pubertad. Las concentraciones de 17-hidroxiprogesterona se intentarán disminuir hasta unos 200 ng/dL; por debajo de ese valor cabe sospechar un exceso de dosis de glucocorticoides. Es imprescindible asimismo la normalización de la actividad de la renina plasmática en las formas perdedoras de sal. Durante la infancia y la pubertad es muy importante el control auxológico, mediante la valoración de la talla, la velocidad de crecimiento y la maduración ósea, que deben mantenerse dentro de los límites normales. A partir de la pubertad, ciertos enfermos responden mal a la hidrocortisona, por lo que algunos autores aconsejan la administración de dexametasona (aunque aumenta la incidencia de signos de exceso de glucocorticoides) o incluso la suprarrenalectomía bilateral (con un análisis cuidadoso de los riesgos vitales que pueda implicar).

La forma distinta de la clásica se trata con glucocorticoides durante la infancia si provoca signos de virilización y si existe crecimiento excesivo y aceleración de la maduración ósea. Se utiliza la hidrocortisona en dosis medias de 15-20 mg/m^2 al día o inferiores. También en esta forma debe proseguirse el tratamiento sustitutivo en la mujer adulta cuando existen signos de virilización e infertilidad.

Como tratamiento prenatal, la pauta que mayor éxito ha tenido es la instauración precoz, en el mismo momento del diagnóstico de embarazo, de dexametasona, en dosis de 0,5 mg/12 h. Tras la práctica del diagnóstico prenatal, sólo se prosigue el tratamiento si el feto es femenino y se halla afectado. Existe actualmente mucha controversia sobre los posibles efectos nocivos de este tratamiento, por lo que diversos autores lo han abandonado. Se están llevando a cabo estudios de seguimiento de los sujetos que habían sido tratados *in utero* y, en todo caso, se considera como un tratamiento experimental que sólo debería realizarse en el marco de estudios clínicos controlados.

En los casos de virilización de los genitales externos es imprescindible su reconstrucción quirúrgica, que suele llevarse a cabo precozmente, antes del segundo año de vida, aunque actualmente algunos autores propugnan esperar la edad puberal para realizar esta cirugía. Se practica una reducción del clítoris preservando la inervación de los cuerpos cavernosos una reconstrucción de los labios y del abocamiento vaginal (vulvovaginoplastia).

Déficit de 11-β-hidroxilasa

Las últimas etapas de la biosíntesis suprarrenal de glucocorticoides (síntesis de cortisol) y de mineralocorticoides (síntesis de aldosterona) dependen de tres actividades enzimáticas (11-β-hidroxilación, 18-hidroxilación y 18-oxidación) que están reguladas por dos genes *(CYP11B1* y *CYP11B2)* situados en la región q21-22 del brazo largo del cromosoma 8. El citocromo P45011B, necesario para la transformación del 11-desoxicortisol (compuesto S) en cortisol (compuesto F) y de la desoxicorticosterona (DOCA) en corticosterona (compuesto B), está codificado por el gen *CYP11B1.* Su proteína posee una intensa actividad de 11-β-hidroxilación y escasa de 18-hidroxilasa y el gen se expresa sobre todo en las zonas fascicular y reticular y está regulado por la ACTH. En cambio, el gen *CYP11B2* codifica el citocromo P450As (aldosterona sintetasa o aldosintetasa), se expresa exclusivamente en la zona glomerular y está regulado por el sistema renina-angiotensina. Se distingue, por tanto, entre las afecciones genéticas de los déficits en 11-β-OHasa y los déficits aislados de la biosíntesis de la aldosterona (déficit en CMO-I o 18-hidroxilación y en CMO-II o 18-oxidación). El déficit de la 11-β-hidroxilación (v. fig. 233-3) provoca disminución del cortisol y aumento de 11-desoxicortisol y de los esteroides androgénicos situados antes del paso que regula esta enzima.

La clínica de virilización prenatal del feto femenino que provoca una ADS con cariotipo 46,XX es similar a la del déficit de 21-hidroxilasa. La única diferencia es que en este aumenta la secreción de la 11-DOCA y ello provoca retención de sal e hipertensión (v. tabla 233-4).

Para el diagnóstico diferencial con el déficit de 21-hidroxilasa es fundamental la dosificación de 11-desoxicortisol, que aumenta en la deficiencia de 11-β-OHasa, mientras que la 17-hidroxiprogesterona se halla elevada en ambos déficits (v. tablas 233-4 y 233-5). Se han hallado varias mutaciones, la mayor parte puntuales, en el gen *CYP11B1* (OMIM 202010). También en este caso existe una forma clásica y otra tardía más leve.

La frecuencia de este déficit enzimático es muy inferior al de 21-hidroxilasa y presenta una mayor incidencia en el norte de África. Es fundamental el diagnóstico molecular para poder establecer un consejo genético y un diagnóstico prenatal. Existen casos en los que sólo el diagnóstico molecular ha podido esclarecer el diagnóstico diferencial entre las dos deficiencias de 21-hidroxilasa y de 11-β-OHasa. Su tratamiento es similar al del déficit de 21-hidroxilasa, excepto que en el déficit de 11-β-OHasa nunca se administran mineralocorticoides.

Déficit de 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa

En su forma clásica o grave, este déficit (v. fig. 233-3) provoca en ambos sexos una deficiencia de cortisol y aldosterona, pero sus repercusiones sobre la biosíntesis de andrógenos y sus manifestaciones clínicas son muy distintas según el sexo genético del feto (v. tablas 233-4 y 233-5). En el sexo masculino, el déficit afecta también a la biosíntesis testicular de testosterona y causa una ADS con cariotipo 46,XY. En el sexo femenino, el déficit de estradiol ovárico se acompaña de un aumento de DHEA, su forma sulfatada (DHEA-S) y su precursor 17-hidroxipregnenolona, que pueden llegar a ocasionar virilización y ADS con cariotipo 46,XX. Existen formas distintas de la clásica o tardías que pueden provocar signos de androgenización.

El diagnóstico bioquímico se basa en el aumento relativo de DHEA, DHEA-S y 17-hidroxipregnenolona con respecto al cortisol, la 17-hidroxiprogesterona y la androstenodiona (v. tabla 233-5), en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 233-5 Hallazgos bioquímicos en los déficits enzimáticos de la esteroidogénesis suprarrenal responsables de las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XX

DÉFICIT ENZIMÁTICO	ESTEROIDES URINARIOS	MINERALOCORTICOIDES Y PRECURSORES PLASMÁTICOS	ARP	ACTH	GLUCOCORTICOIDES Y PRECURSORES PLASMÁTICOS	ANDRÓGENOS PLASMÁTICOS
21-hidroxilasa con pérdida de sal	17-KS (↑) P-triol (↑)	ALDO (↓)	(↑)	(↑)	P (↑) 17-OHP (↑) Cortisol (↓)	Δ4 (↑) T (↑)
21-hidroxilasa sin pérdida de sal	17-KS (↑) P-triol (↑)	ALDO (N)	(N)	(↑)	P (↑) 17-OHP (↑) Cortisol (↓)	Δ4 (↑) T (↑)
11-β-hidroxilasa	17-KS (↑) P-triol (↑)	DOCA (↑) ALDO (↓)	(↓)	(↑)	17-OHP (↑) 11-desoxicortisol (↑) Cortisol (↓)	Δ4 (↑) T (↓)
3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa con pérdida de sal	17-KS (↑) P-triol (↓/N)	ALDO (↓)	(↑)	(↑)	17-OHPreg (↑) 17-OHP (N ↓) Cortisol (↓)	DHEA y DHEA-S (↑) Δ4 y T (↑)
3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa sin pérdida de sal	17-KS (↑) P-triol (↓/N)	ALDO (N)	(N)	(↑)	17-OHPreg (↑) 17-OHP (N ↓) Cortisol (↓)	DHEA y DHEA-S (↑) Δ4 y T (↑)

(↑): elevado; (↓): disminuido; Δ4: androstenodiona; ACTH: adrenocorticotropina; ALDO: aldosterona; ARP: actividad renina plasmática; DHEA: deshidroepiandrosterona; DHEA-S: sulfato de deshidroepiandrosterona; DOCA: desoxicorticosterona; 17-KS: 17-cetosteroides; (N): normal; 17-OHP: 17-OH-progesterona; 17-OHPreg: 17-OH-pregnenolona; P: progesterona; P-triol: pregnantriol; T: testosterona.

condiciones basales en la forma clásica o tras el estímulo con ACTH, en las formas no clásicas. El diagnóstico diferencial bioquímico puede verse dificultado por el hecho de que algunos pacientes pueden presentar un aumento importante de la 17-hidroprogesterona debido a la actividad de la isoenzima de tipo 1, por lo que pueden ser detectados en el cribado neonatal como presuntamente portadores de una deficiencia de 21-hidroxilasa.

Se han clonado dos genes para la enzima 3-β-OHSD localizados en el cromosoma 1 (*HSD3B1,* que codifica una isoenzima de 372 aminoácidos, y *HSD3B2,* que codifica una proteína de 371 aminoácidos). Mutaciones en el gen para la isoenzima de tipo 2 *(HSD3B2)* se han hallado en pacientes con las formas clásicas del déficit enzimático, así como en algunos con las formas llamadas *no clásicas* (OMIM 201810).

La frecuencia de las formas graves es muy inferior a la del déficit de 21-hidroxilasa e, incluso, a la del de 11-β-OHasa. Pero la forma tardía o leve podría afectar al 10%-20% de las mujeres con problemas de androgenización.

El tratamiento médico de la forma clásica es similar al del déficit de 21-hidroxilasa. La forma leve debe tratarse con glucocorticoides sólo cuando el exceso de precursores androgénicos provoque manifestaciones clínicas indeseables.

Déficit de P-450 óxido-reductasa

El déficit de P-450 óxido-reductasa (gen *POR,* OMIM 124015) afecta a todas las actividades enzimáticas microsómicas que necesitan esta flavoproteína donadora de electrones. En la esteroidogénesis afecta a las actividades de *CYP17* y de *CYP21;* por tanto, provoca un déficit combinado de 21-hidroxilasa y de 17-α-hidroxilasa/17,20-desmolasa. En el sexo genético y gonadal femenino origina una clínica parecida a la del déficit de 21-hidroxilasa, a la que se suman características fenotípicas similares a las del síndrome de Antley-Bixler (OMIM 207410), aunque se trata de síndromes distintos y una bioquímica que traduce la combinación de déficits enzimáticos. Se han descrito diversas mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta.

Tumores fetales, suprarrenales u ováricos productores de andrógenos

Cualquier tumor suprarrenal u ovárico productor de andrógenos en el feto femenino puede provocar una ADS con cariotipo 46,XX. Existen muy pocos casos descritos de adenomas suprarrenales causantes de este trastorno. El diagnóstico diferencial en el recién nacido debe realizarse con la hiperplasia suprarrenal congénita.

Mutaciones del receptor de glucocorticoides

Las mutaciones inactivadoras del receptor de glucocorticoides (gen *GCR* o *NR3C1* en OMIM 138040) provocan un gran aumento de secreción de ACTH, así como del cortisol y de sus precursores, entre ellos precursores de los andrógenos, como androstenodiona y otros, que se transforman en testosterona. Se han descrito casos de virilización tanto posnatal como prenatal, por lo que, aunque se trata de un síndrome muy poco frecuente, debe ser considerado en las ADS con cariotipo 46,XX que presenten concentraciones elevadas de cortisol y de precursores.

Exceso de andrógenos de origen fetoplacentario

Déficit de aromatasa

La enzima aromatasa (P-450-arom) es el producto del gen *CYP19A1* en el cromosoma 15. Junto con una flavoproteína, NADPH-citocromo P-450 reductasa, cataliza el paso de los andrógenos con 19 átomos de carbono (C-19) (16-OH-androstenodiona, androstenodiona y testosterona) a estrógenos (C-18) (estrona, estradiol y estriol).

Se han descrito varias mutaciones en el gen *CYP19A1* tanto en pacientes con ADS y cariotipo 46,XX como en pacientes de ambos sexos con deficiencia de estrógenos a partir de la pubertad (OMIM 107910). El estado de heterocigosis no parece afectar a la fertilidad en el sexo femenino. De momento esta mutación parece muy infrecuente; sin embargo, es posible que esté presente en algunas pacientes catalogadas como ADS 46,XX «idiopático». Por otra parte, este déficit enzimático podría ser la causa de la enfermedad ovárica en un cierto porcentaje de pacientes portadoras del llamado *síndrome del ovario poliquístico.*

Exceso de andrógenos de origen materno

La virilización del feto femenino se produce por la llegada de un exceso de andrógenos a partir de la madre.

Tumores maternos, suprarrenales u ováricos productores de andrógenos

Existen pocos casos publicados de tumores productores de andrógenos que hayan causado la virilización de un feto femenino durante el embarazo, ya que el exceso de andrógenos suele provocar infertilidad. La mayoría de ellos corresponde a tumores ováricos como el tumor de Krukenberg. Los luteomas del embarazo pueden provocar signos de androgenización en la madre, pero es excepcional que ocasionen un ADS en el feto 46,XX.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Hiperplasia suprarrenal congénita materna tratada de forma incorrecta

Rara vez provoca en el feto femenino un ADS, excepto si este sufre la misma enfermedad. Además, la hiperplasia suprarrenal congénita, sobre todo en su forma clásica, suele ser causa de infertilidad si no es tratada de forma adecuada.

Yatrogenia

Los tratamientos maternos con esteroides androgénicos pueden provocar un ADS en el feto 46,XX. Se ha discutido si los progestágenos sintéticos pueden causar virilización del feto femenino y, asimismo, inhibir la virilización normal del feto masculino para ocasionar un ADS 46,XY.

Malformaciones múltiples urogenitales sin etiología hormonal

Existen síndromes polimalformativos urogenitales o digestivos que pueden provocar una apariencia ambigua de los genitales externos en un recién nacido con sexos genético y gonadal femeninos. Entre ellos cabe citar: ausencia o duplicación del útero o vagina, con ausencia, duplicación o hidronefrosis renales, imperforación anal, atresia esofágica, con sordera o sin ella, talla baja y retraso mental y atireosis congénita. Existe una forma familiar acompañada de malformaciones esqueléticas múltiples. Asimismo, se han comunicado casos de ADS 46,XX malformativos en la neurofibromatosis de von Recklinghausen y en el síndrome de Silver-Russell.

ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL CON CARIOTIPO 46,XY

Incluyen pacientes con sexo genético masculino, gonadal variable y genitales externos al nacer totalmente femeninos o parcialmente masculinizados. El cuadro se debe a la secreción o la acción insuficiente o nula de una o varias de las hormonas que intervienen en la diferenciación masculina de los genitales. Su fenotipo no es característico para ninguna de las entidades que lo componen y depende del grado de la anomalía y de su cronología durante la vida fetal.

El cuadro 233-4 presenta la clasificación actual de las ADS con cariotipo 46,XY (anteriormente seudohermafroditismo masculino).

Cuadro 233-4 Etiología de las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XY

ANOMALÍAS DEL DESARROLLO GONADAL (TESTÍCULO)
- Disgenesia gonadal completa o parcial
  - Genes *DMRT1* y *DMRT2*
  - Gen *WNT4*
  - Gen *DAX1*
  - Gen *SRY*
  - Gen *WT1*
  - Gen *SOX9*
  - Gen *SF1* o *NR5A1*
  - Gen *MAMLD1 (CXOrf6)*
  - Gen *GATA4*
  - Gen *CBX2*
  - Genes *DHH, ATRX, ARX, TSPYL1*
- Quimera ovotesticular
- Regresión testicular

ANOMALÍAS DE LA SÍNTESIS O DE LA ACCIÓN DE LOS ANDRÓGENOS
- Mutaciones gen *LH-β* (síntesis de LH anómala)
- Mutaciones gen *LHCGR* (aplasia o hipoplasia de las células de Leydig)
- Déficits enzimáticos en la biosíntesis de testosterona
  - Afectan suprarrenales y testículos:
    - Mutaciones del gen de la 7-deshidrocolesterol-desmolasa (síndrome de Smith-Lemli-Opitz)
    - Mutaciones del gen *StAR*
    - Mutaciones del gen de la colesterol-desmolasa
    - Mutaciones de 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (gen *HSD3B2*)
    - Mutaciones de P450 óxido-reductasa (gen *POR*)
    - Mutaciones de 17-α-hidroxilasa (gen *CYP17A1*)
  - Afectan sólo testículos:
    - Mutaciones de 17,20-desmolasa (gen *CYP17A1*)
    - Mutaciones de 17-ceto-reductasa (gen *HSD17B3*)
- Anomalías en la acción de los andrógenos
  - Déficit de 5-α-reductasa (gen *SRD5A2*)
  - Insensibilidad a los andrógenos (gen *AR*)
  - Yatrogenia materna o contaminantes ambientales

ANOMALÍAS EN LA SÍNTESIS O LA ACCIÓN DEL FACTOR INHIBIDOR DE LOS CONDUCTOS DE MÜLLER (ADS 46,XY INTERNO)
- Déficit de hormona antimülleriana (mutaciones gen *AMH*)
- Resistencia a la hormona antimülleriana (gen *AMHR*)

OTRAS
- Síndromes malformativos que asocian anomalías del desarrollo genital
  - Anomalías cloacales
  - Síndrome de Robinow
  - Síndrome de Aarskog
  - Síndrome pie-mano-genital
- Hipospadias aislado
- Criptorquidia

Anomalías del desarrollo gonadal (testículo)

Disgenesias gonadales 46,XY completa o parcial

Sólo se hará referencia a las disgenesias gonadales puras causantes de una ADS, que se manifiesten al nacer por un estado intersexual. En este apartado se incluyen los casos de sexo genético masculino 46,XY con gónadas disgenéticas en mayor o menor grado, pero cuya diferenciación sólo presenta estructuras testiculares. Los genitales internos y externos no están totalmente virilizados y suelen existir estructuras müllerianas en los internos. El aspecto de los genitales externos puede ser desde completamente femenino hasta masculino, con sólo un grado mínimo de ambigüedad en forma de hipospadias escrotal.

Las formas de disgenesia testicular pura 46,XY con genitales externos femeninos se denominaban clásicamente *síndrome de Swyer.* Existen casos familiares en los que el grado de disgenesia gonadal y el de ambigüedad de los genitales externos son variables. En ocasiones se ha descrito una herencia ligada al cromosoma X con alguna anomalía en uno o más de los genes que intervienen en la diferenciación de la gónada primitiva en testículo.

En algunos pacientes con síndrome de Swyer con disgenesia gonadal pura 46,XY, el gen *SRY* está delecionado o presenta mutaciones en su estructura (OMIM 480000). Existen varios síndromes que, en el sexo masculino, se acompañan de disgenesia testicular y, por tanto, de ADS con cariotipo 46,XY en los que se detectan anomalías monogénicas o cromosómicas (tabla 233-6 y v. cuadro 233-4): la *displasia campomélica* por mutación del gen para el factor de transcripción *SOX-9* (OMIM 114290), el *síndrome de Denys-Drash* con o sin tumor de Wilms por mutaciones en el gen *WT-1* (OMIM 607102), pacientes con duplicación de un fragmento de Xp21 que incluye el *locus* DSS en el que está incluido el gen *DAX-1* (OMIM 300018), las mutaciones en el gen *SF1* (*NR5A1,* OMIM 184757) que provocan déficit global de esteroidogénesis testicular que puede acompañarse o no de deficiencia de esteroidogénesis suprarrenal y de deficiencia de secreción de gonadotropinas. Las mutaciones en el gen *MAMLD1 (CXOrf6)* (OMIM 300120) se asocian a hipospadias, y la secreción de testosterona posnatal es normal (se especula que existió una deficiencia fetal); las mutaciones en *GATA4* (OMIM 600576) se asocian a cardiopatía congénita y ambigüedad genital (hipospadias); las mutaciones inactivadoras de *CBX2* (OMIM 602770) provocan el desarrollo de ovarios en un sujeto 46,XY. Se han descrito mutaciones en el gen *DHH* (OMIM 605423) que provocan disgenesia testicular acompañada de neuropatía minifascicular. Las mutaciones en el gen *ARX* (OMIM 300382) también provocan disgenesia testicular acompañada de un síndrome espástico y retraso psicomotor, mutaciones en el gen *TSPYL1* (OMIM 604714)

SECCIÓN XVI

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 233-6 Anomalías de la diferenciación sexual (ADS) de causa monogénica o cromosómica conocida con sus características fenotípicas y bioquímicas

ANOMALÍA	GEN	OMIM 5	ÚTERO	AFECCIÓN SUPRARRENAL	ANOMALÍAS ASOCIADAS	DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO
ADS CON CARIOTIPO 46,XX POR ANOMALÍAS DEL DESARROLLO OVÁRICO						
Traslocación SRY	*SRY*	480000	+/–	–	–	Respuesta a HCG (↑ andrógenos)
Duplicación SOX9	*SOX9*	114290	+/–	–	–	Respuesta a HCG (↑ andrógenos)
Hiperqueratosis palmoplantar en varones 46,XX	*RSPO1*	610644	+/–	–	Hiperqueratosis palmoplantar carcinomas	Respuesta a HCG (↑ andrógenos)
ADS CON CARIOTIPO 46,XX POR EXCESO DE ANDRÓGENOS						
Déficit 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2	*HSD3B2*	201810	+	+	Virilización parcial por conversión periférica de DHEA	↑ ACTH, cociente Δ_5/Δ_4, déficit de mineralocorticoides +/–
Déficit de 21-α-hidroxilasa	*CYP21A2*	201910	+	+	Virilización precoz	↑ ACTH, ↑ 17-OHP, déficit de mineralocorticoides +/–
Déficit de 11-β-hidroxilasa	*CYP11B1*	202010	+	+	Virilización precoz, hipertensión por ↑ DOCA, pero normotensión o pérdida de sal en el lactante	↑ ACTH, ↑ DOCA, ↑ 11-desoxicortisol
Déficit de P450-óxido-reductasa	*POR*	124015	+	+	Síndrome de Antley-Bixler, craneosinostosis (+/–)	Características mixtas de déficit de 21-hidroxilasa y de 17-α-hidroxilasa/17,20-desmolasa, pérdida salina poco frecuente
Déficit de aromatasa	*CYP19A1*	107910	+	–	Virilización materna, ausencia desarrollo mamario, ovarios poliquísticos, retardo maduración ósea	↑ Δ_4, ↑ T, ↓ estrógenos, ↑ FSH/LH
Resistencia a glucocorticoides	*GRα(NR3C1)*	138040	+	–	Hipertensión	↑ ACTH, 17-OHP, cortisol, mineralocorticoides y andrógenos No supresión por dexametasona
ADS CON CARIOTIPO MOSAICO 46,X/46,XY						
Disgenesia gonadal mixta	–		+/–	–	Características de síndrome de Turner (+/–)	–
ADS CON CARIOTIPO 46,XY POR ANOMALÍAS DEL DESARROLLO TESTICULAR (DISGENESIA GONADAL)						
WAGR, síndromes de Denys-Drashy de Frasier	*WT1*	607102	+/–	–	Tumor de Wilms, anomalías renales, tumores gonadales	Proteinuria
Steroidogenic factor1	*NR5A1*	184757	+/–	+/–	Hipogonadismo hipogonadotropo parcial (+/–)	Déficit de biosíntesis de andrógenos, déficit de biosíntesis suprarrenal (+/–)
SRY	*SRY*	480000	+/–	–	–	–
SOX9	*SOX9*	114290	+/–	–	Displasia campomélica	–
Hipospadias	*MAMLD1* (*CXOrf6*)	300120300758	–	–	–	T posnatal normal (deficiencia fetal)
GATA4	*GATA4*	600576	–	–	Cardiopatía congénita	Déficit de T
Ovarios en 46,XY	*CBX2*	602770	+	–	–	LH N, ↑ FSH, AMH indetectable
Desert hedgehog	*DHH*	605423	+	–	Neuropatía minifascicular (+/–)	–
Lisencefalia ligada al X	*ARX*	300382	–	–	Lisencefalia, epilepsia	–

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 233-6 Anomalías de la diferenciación sexual (ADS) de causa monogénica o cromosómica conocida con sus características fenotípicas y bioquímicas *(cont.)*

ANOMALÍA	GEN	OMIM 5	ÚTERO	AFECCIÓN SUPRARRENAL	ANOMALÍAS ASOCIADAS	DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO
Síndrome SIDDT	*TSPYL1*	604714	–	–	Muerte súbita infantil	–
Deleción 9p24.3	*DMRT1*	602424	+/–	–	Retardo mental	–
Deleción Xq13.3	*ATRX*	300032	–	–	Retardo mental, α-talasemia	–
Duplicación Xp21	*DAX1*	300018	+/–	–	–	–
Duplicación 1q35	*WNT4* (?)	603490	+/–	–	–	–
ADS CON CARIOTIPO 46,XY POR ANOMALÍAS EN LA SECRECIÓN O LA ACCIÓN DE ANDRÓGENOS						
LH anómala	*LHβ*	152780	–	–	LH bioinactiva	Déficit andrógenos testiculares Respuesta a HCG
Insensibilidad a la LH/CG	*LHCGR*	152790	–	–	Aplasia/hipoplasia de células de Leydig	Déficit andrógenos testiculares ↑ LH o ↓ respuesta a HCG
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	*DHCR7*	602858	–	+/–	Facies tosca, sindactilia pie, retraso psicomotor, anomalías cardíacas y viscerales	↑ 7-deshidrocolesterol
Hiperplasia suprarrenal lipoidea	*STAR*	600617	–	+	Acúmulo de lípidos suprarrenales, fallo puberal	Déficit de todos los esteroides (suprarrenales y gonadales) ↑ ACTH
Déficit de colesterol desmolasa	*CYP11A1*	118485	–	+	Fallo puberal	Déficit de todos los esteroides (suprarrenales y gonadales)
Déficit de 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa	*HSD3B2*	201810	–	+	Fallo puberal	↑ cociente Δ_5/Δ_4, déficit de mineralocorticoides (+/–), ↑ACTH
Déficit de 17-α-hidroxilasa/17,20-desmolasa	*CYP17A1*	202110	–	+	Hipertensión por ↑ DOCA (excepto en déficit aislado de 17,20-desmolasa), fallo puberal	↑ pregnenolona, progesterona, DOCA, ↓ esteroides 17-hidroxilados (17-OHP, Δ_4, cortisol), déficit de andrógenos suprarrenales y gonadales, ↑ LH, ACTH
Déficit de P450-óxido-reductasa	*POR*	124015	–	+	Síndrome de Antley-Bixler, craneosinostosis (+/–)	Características mixtas de déficit de 21-hidroxilasa y de 17-α-hidroxilasa/17,20-desmolasa, pérdida salina poco frecuente
Déficit de 17-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa de tipo 3 (17-ceto-reductasa)	*HSD17B3*	605573	–	–	Virilización parcial durante pubertad	↓ cociente testosterona/Δ_4 (< 0,6)
Déficit de 5-α-reductasa de tipo 2	*SRD5A2*	607306	–	–	Virilización parcial durante pubertad	↑ cociente testosterona/DHT (>20, test HCG)
Resistencia a andrógenos	*AR*	313700	–	–	–	Aumento variable de testosterona y LH/FSH
ADS CON CARIOTIPO 46,XY POR ANOMALÍAS EN LA SECRECIÓN O LA ACCIÓN DEL FACTOR INHIBIDOR DE LOS CONDUCTOS DE MÜLLER U HORMONA ANTIMÜLLERIANA						
Persistencia conductos de Müller (hernia uterina inguinal)	*AMHoMIF*	600957	+	–	Criptorquidia	↓ AMH
Persistencia conductos de Müller (hernia uterina inguinal)	*AMHR*	600956	+	–	Criptorquidia	↑ AMH

Δ_4: androstenodiona; Δ_5/Δ_4: cociente entre los esteroides δ-5 (comprenden: deshidroepiandrosterona, pregnenolona y 17-OH-pregnenolona) y los esteroides δ-4 (comprenden: androstenodiona, progesterona y 17-OH-progesterona); ACTH: hormona adrenocorticotropa; AMH: hormona antimülleriana; DHT: dihidrotestosterona; DOCA: desoxicorticosterona; FSH: gonadotropina foliculoestimulante; HCG: gonadotropina coriónica; LH: gonadotropina luteoestimulante; 17-OHP: 17-OH-progesterona; T: testosterona.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

provocan disgenesia testicular y muerte súbita infantil, las deleciones en 9p24.3 (gen *DMRT1*, OMIM 602424) y en Xq13.3 (gen *ATRX*, OMIM 300032) provocan disgenesia testicular en el marco de síndromes caracterizados por retardo psicomotor en el primer caso y α-talasemia y retardo mental en el segundo. Las duplicaciones en 1q35 a cuyo nivel se halla el gen (*WNT4*, OMIM 603490) han sido señaladas como posible causa de disgenesia testicular.

El tratamiento requiere una asignación rápida del sexo civil que sea lo más acorde posible con la potencial capacidad funcional de los genitales externos. Las pautas clásicas recomiendan que cuando estos presentan pocas posibilidades de ser transformados en masculinos, es mejor asignar el sexo femenino y proceder a una reconstrucción femenina, una extirpación de las gónadas disgenéticas y una vaginoplastia después de la edad puberal. La cirugía plástica precoz está actualmente en discusión, por la posibilidad de precisar una reasignación de género en la edad puberal; sin embargo, las gónadas disgenéticas cuando el cariotipo es 46,XY presentan un elevado potencial de malignización, por lo que se sigue recomendando su extirpación.

A partir de la edad puberal se requerirá la administración de esteroides sexuales sustitutivos según el sexo civil escogido: testosterona en forma de preparado *dépôt* de administración quincenal o mensual o estradiol y progestágenos (inicio con etinilestradiol en dosis muy bajas de 0,1 μg/kg de peso/24 h o estrógenos conjugados en dosis de 0,3 mg/24 h los primeros 6 meses, para aumentar a 0,625 mg/24 h después, y progestágenos, que se inician 6-12 meses después de comenzar con los estrógenos y se administran entre los días 11 y 21 de cada ciclo de 21 días de administración de estrógenos), seguidos de 9 días sin tratamiento.

Quimera ovotesticular con cariotipo 46,XY

Ya se ha mencionado que los quimerismos ovotesticulares (presencia simultánea en una o ambas gónadas de tejidos testicular y ovárico con diferenciación normal) pueden comportar cariotipos en mosaico o 46,XX o 46,XY; el más frecuente es el 46,XX. Su denominación clásica ha sido *hermafroditismo verdadero.*

Regresión testicular con cariotipo 46,XY

La anorquia en pacientes con cariotipo 46,XY suele presentarse con genitales externos normalmente virilizados; se observan únicamente unas bolsas escrotales poco desarrolladas y sin restos gonadales. Al ser la virilización de genitales externos normal se cree que la función testicular fetal fue normal, desapareciendo ulteriormente las gónadas por mecanismos desconocidos. En escasos pacientes se han descrito mutaciones en heterocigosis en el gen *NR5A1 (SF1)* (OMIM 184757).

Anomalías de la síntesis o de la acción de los andrógenos

En estas entidades, la secreción de testosterona por el testículo es insuficiente y ha provocado una virilización nula o incompleta de los genitales externos durante la vida fetal o la acción de los andrógenos es insuficiente o nula. La secreción del factor inhibidor de los conductos de Müller ha sido normal, por lo que no existen restos müllerianos en los genitales internos, excepto los dos tercios inferiores de la vagina, de diferenciación conjunta con la de los genitales externos.

Síntesis de LH anómala (mutaciones en el gen LH-β, OMIM 152780)

Existe un solo caso publicado por secreción de LH anómala por la hipófisis fetal.

Aplasia o hipoplasia de células de Leydig por mutaciones en el gen LHCG-R

Se han descrito una cuarentena de casos de este síndrome, también denominado *insensibilidad de las células de Leydig a la LH.* Cursa con secreción nula o insuficiente de testosterona y se produce por mutación del gen del receptor de LH/CG (OMIM 152790). El sexo genético es 46,XY, las gónadas son testículos, generalmente intraabdominales, en cuyo intersticio existen células fibroblásticas indiferenciadas y escasas células de Leydig, y los túbulos presentan una disminución o ausencia de células germinales a causa del déficit de testosterona. El epidídimo y los conductos deferentes están presentes. Los genitales externos pueden ser completamente femeninos en los casos de aplasia total de células de Leydig (es importante entonces el diagnóstico diferencial con la feminización testicular completa), y algún caso descrito como hipoplasia de células de Leydig se ha presentado como un hipospadias escrotal. Algunos autores clasifican dentro de esta entidad ciertos casos de hipogonadismo masculino con infertilidad, sin ambigüedad de los genitales externos, en los que ha podido demostrarse *in vitro* una disminución de receptores específicos para la LH en el tejido intersticial testicular.

Cursa con ausencia o disminución de testosterona, en condiciones basales y bajo estímulo con HCG. Deben descartarse los déficits enzimáticos de la esteroidogénesis testicular. En el adulto con gónadas, la LH está muy elevada y la FSH es normal; *in vitro* hay una disminución o ausencia de unión para la LH en las células del tejido intersticial. Las células de Leydig están ausentes o muy disminuidas.

El tratamiento depende de la edad y de la intensidad del déficit de testosterona. La mayoría de los casos son de sexo civil femenino, han sufrido la extirpación de las gónadas, sus genitales externos son femeninos y toman hormonas feminizantes.

Déficits enzimáticos en la biosíntesis de la testosterona

El déficit de cualquiera de las enzimas necesarias para la síntesis de la testosterona en las células de Leydig (v. fig. 233-3) ocasiona una secreción insuficiente de la hormona que provoca, durante la vida fetal, una virilización nula o incompleta de los genitales internos (derivados de los conductos de Wolff exclusivamente) y de los genitales externos. Todos los déficits enzimáticos se han descrito clínica, bioquímica y molecularmente. Los seis primeros déficits (7-dihidrocolesterol desmolasa, StAR, 20,22-desmolasa, 3-β-OHSD, P450 óxido-reductasa y 17-α-hidroxilasa) afectan a la biosíntesis de glucocorticoides suprarrenales y testiculares, mientras que los dos últimos (déficit de 17,20-desmolasa o liasa y de 17-ceto-reductasa) sólo afectan a la esteroidogénesis testicular (v. fig. 233-3 y cuadro 233-4).

En la tabla 233-7 se resumen los hallazgos bioquímicos más importantes para cada uno de estos déficits enzimáticos. El diagnóstico se establece ante un paciente con genitales externos ambiguos, cariotipo 46,XY y gónadas testiculares con anomalías variables del intersticio (hiperplasia de células de Leydig) y del túbulo (disminución del índice de fertilidad tubular). Las concentraciones plasmáticas de testosterona están disminuidas (en condiciones basales o bajo el estímulo de HCG) y las de los precursores situados antes del déficit enzimático, aumentadas. Se han clonado los genes implicados y se han detectado mutaciones en todos ellos.

Déficit de 7-deshidrocolesterol reductasa

El *síndrome de Smith-Lemli-Opitz* se produce por un defecto en la biosíntesis del colesterol que provoca, entre otras anomalías, déficit de testosterona y, por tanto, un ADS con cariotipo 46,XY. Se debe a mutaciones en el gen de la 7-deshidrocolesterol reductasa *(DHCR7)* (OMIM 602858).

Déficit de proteína StAR *(Steroidogenic Acute Regulatory Protein)* y déficit de 20,22-desmolasa

El déficit de transformación del colesterol en pregnenolona (v. fig. 233-3) provoca una deficiencia global de glucocorticoides, mineralocorticoides y esteroides sexuales (v. tabla 233-6). Afecta por igual a ambos sexos en cuanto a la insuficiencia suprarrenal y a la insuficiencia gonadal, pero sólo en el sexo masculino provoca ambigüedad sexual (OMIM 201710). Se debe a mutaciones en el gen para la proteína *StAR* (OMIM 600617) o a mutaciones en el gen *CYP11A1* de la 20,22-desmolasa (OMIM 118485).

Déficit de 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa

Provoca una hiperplasia suprarrenal congénita en ambos sexos que, en su forma clásica y grave, se manifiesta por un déficit de cortisol y de aldosterona (v. tablas 233-5 y 233-7). En las mujeres provoca, por exceso de DHEA y su sulfato, un ADS 46,XX y, en los varones, un ADS 46,XY por la síntesis testicular insuficiente de testosterona. Su forma clásica es poco frecuente, pero existen formas no clásicas, leves o tardías que producen androgenización en las mujeres. Se hereda de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 233-7 Hallazgos bioquímicos en los déficits enzimáticos de la esteroidogénesis responsables de las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XY

DÉFICIT ENZIMÁTICO	ESTEROIDES URINARIOS	MINERALOCORTICOIDES Y PRECURSORES PLASMÁTICOS	ARP	ACTH	GLUCOCORTICOIDES Y ESTRÓGENOS PLASMÁTICOS	ANDRÓGENOS Y PRECURSORES PLASMÁTICOS
Colesterol- desmolasa	17-KS (↓)	ALDO (↓)	(↑)	(↑)	P (↓)	DHEA y Δ4 (↓)
Proteína StAR	P-diol (↓) P-triol (↓)				17-OHP (↓) Cortisol (↓)	T (↓) E1 y E2 (↓)
3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa con pérdida de sal	17-KS (↑) P-triol (N/↓)	ALDO (↓)	(↑)	(↑)	17-OHPreg (↑) 17-OHP (N/↓) Cortisol (↓)	DHEA y DHEA-S (↑) Δ4 y T (↓) E1 y E2 (↓)
3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa sin pérdida de sal	17-KS (↑) P-triol (N/↓)	ALDO (N)	(N)	(↑)	17-OHPreg (↑) 17-OHP (N/↓) Cortisol (↓)	DHEA y DHEA-S (↑) Δ4 y T (↓) E1 y E2 (↓)
P450-óxido-reductasa (POR)	17-KS (↓)	DOCA (↑/N) Corticosterona (↑/N) ALDO (↓/N)	(↓/N)	(↑)	P (↑) 17-OHP (N/↑) Cortisol (↓/N)	DHEA y DHEA-S (↓) Δ4 y T (↓) E1 y E2 (↓)
17-α-hidroxilasa	17-KS (↓) P-diol (↑) P-triol (↑)	DOCA (↑) Corticosterona (↑) ALDO (↓)	(↓)	(↑)	P (↑) 17-OHP (↓) Cortisol (↓)	DHEA y DHEA-S (↓) Δ4 y T (↓) E1 y E2 (↓)
17,20-liasa	17-KS (N/↓) P-diol (N) P-triol (N)	(N)	(N)	(N)	Preg y 17-OHPreg (↑) P (N) y 17-OHP (N/↑) Cortisol (N)	DHEA y DHEA-S (↓) Δ4 y T (↓) E1 y E2 (↓)
17-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa	17-KS (↑) P-diol (N) P-triol (N)	(N)	(N)	(N)	(N)	DHEA (N/↑) Δ4 y E1 (↑) T y E2 (↓)

(↑): elevado; (↓): disminuido; Δ4: androstenodiona; ACTH: adrenocorticotropina; ALDO: aldosterona; ARP: actividad renina plasmática; DHEA: deshidroepiandrosterona; DHEA-S: sulfato de deshidroepiandrosterona; DOCA: desoxicorticosterona; E1: estrona; E2: estradiol; (N): normal; P: progesterona; P-diol: pregnandiol; P-triol: pregnantriol; T: testosterona 17-KS: 17-cetosteroides; 17-OHP: 17-OH-progesterona; 17-OHPreg: 17-OH-pregnenolona.

forma autosómica recesiva y se debe a mutaciones en el gen *HSD3B2* (OMIM 201810).

Déficit de P-450 óxido-reductasa

El déficit de esta flavoproteína donadora de electrones para las enzimas microsómicas P-450 por mutaciones del gen *POR* (OMIM 124015) ha sido mencionado previamente y provoca un déficit de las actividades 17-α-hidroxilasa/17,20-desmolasa y de 21-hidroxilasa. En el sexo genético y gonadal masculino provoca una hiperplasia suprarrenal congénita y un déficit de síntesis de testosterona y por tanto un ADS 46,XY.

Déficit de 17-β-hidroxilasa

Causa en ambos sexos deficiencia de cortisol, exceso de precursores de la aldosterona (DOCA y corticosterona), responsables de hipertensión e hipopotasemia, y déficit de esteroides sexuales (v. tabla 233-7). El déficit testicular de testosterona puede ser tan intenso que se manifieste por un ADS 46,XY con fenotipo totalmente femenino. El gen que codifica la enzima 17-β-hidroxilasa *(P450C17)* se ha hallado en el cromosoma 10 *(CYP17)*. Se han descrito diversas mutaciones en pacientes afectados, así como con casos combinados de déficit de actividad 17-β-hidroxilasa y 17,20-desmolasa o liasa (OMIM 202110).

Déficit de 17,20-desmolasa o liasa

Es excepcional, no afecta a la biosíntesis suprarrenal y se debe a mutaciones en el gen *CYP17* (OMIM 202110). El déficit de testosterona provoca un ADS 46,XY.

Déficit de 17-ceto-reductasa o 17-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa

Es el déficit enzimático testicular más frecuente y no afecta a la esteroidogénesis suprarrenal. La deficiencia de testosterona provoca un ADS 46,XY con ambigüedad variable de los genitales externos al nacer. Si no se han extirpado los testículos, el aumento de LH durante la pubertad provoca un aumento de la síntesis de testosterona que puede producir una virilización casi normal del fenotipo de la paciente con sexo civil femenino. Las alteraciones hormonales características de este síndrome se indican en la tabla 233-6. Se han hallado mutaciones en el gen para la isoenzima de tipo III *(HSD17B3)* localizado en el cromosoma 17 (OMIM 605573).

Anomalías en la acción de los andrógenos

Los conductos de Wolff se diferencian en el feto masculino por la acción local, directa, de la testosterona; para la interacción con el genoma es necesaria la presencia de receptores específicos para dicha hormona, mientras que en la próstata y los genitales externos la testosterona se transforma en DHT, para la que los receptores poseen mayor afinidad. El metabolismo de la testosterona a DHT tiene lugar por acción de la enzima 5-α-reductasa, localizada en las células diana para los andrógenos. Las dos anomalías por ahora descritas en la acción androgénica son los déficits de 5-α-reductasa y de receptores para los andrógenos, también denominado *insensibilidad o resistencia a los andrógenos.*

Déficit de 5-α-reductasa (gen *SRD5A2*)

El cuadro clínico revela las consecuencias que el déficit de DHT ocasiona en los tejidos diana para los andrógenos. Los recién nacidos suelen presentar ambigüedad importante de los genitales externos: pene pequeño o hipertrofia de clítoris, hipospadias perineoescrotal, orificio vaginal separado del meato urinario pero vagina muy pequeña, bolsas escrotales poco desarrolladas y testículos criptorquídicos, en el conducto inguinal o intraabdominales. Los derivados de los conductos de Wolff (epidídimo, conductos deferentes y vesículas seminales) se han diferenciado normalmente, pero no existe próstata. Al llegar a la pubertad, el aumento de testosterona provoca una virilización importante de los genitales externos. Los caracteres sexuales secundarios dependientes de la testosterona se manifiestan (desarrollo muscular y falta de desarrollo mamario), pero los dependientes de DHT son escasos (acné, vello corporal y facial, cambio de voz).

En el adulto, la histología testicular suele mostrar alteraciones similares a las presentadas por los testes criptorquídicos y a veces existe hiperplasia de las células de Leydig. La espermatogénesis suele estar detenida en el estadio de espermátide. El diagnóstico hormonal requiere dosificaciones en sangre y orina y estudios *in vitro* de la actividad de la enzima en la piel genital o en fibroblastos obtenidos a partir de ella. En los niños prepuberales (después de los 3-4 meses de vida), después de la estimulación con HCG, las concentraciones de los precursores de testosterona y de esta son normales, mientras que el metabolito DHT puede estar disminuido. El cociente testosterona/DHT se halla

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

aumentado en la mayoría de los pacientes. Es interesante señalar que este cociente es inferior en el recién nacido y el lactante normales y que aumenta progresivamente a lo largo de los 3-4 primeros meses de vida. En plasma están disminuidas las concentraciones de glucurónido de 5-α-androstanodiol, metabolito de la DHT.

Algunos autores recomiendan calcular el cociente etiocolanolona/androsterona en orina para el diagnóstico del déficit de 5-α-reductasa. Existe una disminución de los metabolitos 5-α-reducidos de la testosterona (5-α-androsterona) frente a un aumento de los 5-β-reducidos (5-β-etiocolanolona), es decir, un incremento del cociente etiocolanolona/androsterona. Sin embargo, actualmente, en muy pocos laboratorios se realiza este tipo de determinaciones. Por último, los estudios *in vitro* deben demostrar una disminución significativa en el metabolismo de la testosterona a DHT y a 5-α-androstanodiol. Estas determinaciones pueden realizarse en piel genital fresca o en fibroblastos obtenidos a partir de ella. También se han descrito disminuciones de la actividad 5-α-reductasa en la insensibilidad para los andrógenos. Ello complica el diagnóstico diferencial bioquímico entre el déficit de 5-α-reductasa primario como causa del seudohermafroditismo masculino de la ADS 46,XY y un posible déficit secundario a la insensibilidad a los andrógenos. Si bien la clínica permite a menudo llegar al diagnóstico diferencial, las formas incompletas de insensibilidad a los andrógenos pueden plantear arduos problemas de diagnóstico etiológico.

Se han clonado dos genes para la actividad 5-α-reductasa: tipo I (en el brazo corto del cromosoma 5) y tipo II (en el brazo corto del cromosoma 2). El tipo II se expresa en la próstata y la piel genital, y se han descrito mutaciones en el gen correspondiente en pacientes con el síndrome clínico (*SRD5A2,* OMIM 607306).

En el tratamiento del déficit de 5-α-reductasa es probablemente aconsejable la asignación del sexo civil masculino, la cirugía reconstructora de los genitales y de la criptorquidia y el control de la pubertad masculina. No obstante, es un tema de gran debate y algunos autores han obtenido buenos resultados de adaptación psicosexual tras la extirpación de las gónadas, la adecuación de los genitales externos al sexo femenino y el tratamiento feminizante a partir de la edad puberal.

Insensibilidad a los andrógenos

En su forma extrema o resistencia total constituye el síndrome de Morris o feminización testicular total. Son pacientes con testículos y cariotipo 46,XY, pero cuya feminización es total: los genitales externos son completamente femeninos con vagina, los testes suelen ser intraabdominales o inguinales, el vello pubiano es femenino y escaso, el desarrollo mamario es femenino normal, el vello axilar es escaso y no existe signo alguno de androgenización. Esta descripción corresponde a la forma completa de la anomalía. Existen formas parciales del síndrome, en todos los grados posibles (feminización testicular parcial, síndrome de Reifenstein), e incluso formas menores en las que la manifestación mínima podría ser una ginecomastia a partir de la pubertad o una oligospermia o azoospermia.

La etiología del síndrome es una falta de acción de los andrógenos en su etapa de interacción celular entre su receptor y los genes regulados por ellos. El gen para el receptor androgénico *(AR)* se localiza en los brazos cortos del cromosoma X.

El diagnóstico requiere determinaciones hormonales en sangre e *in vitro* en piel genital o en sus fibroblastos y el estudio del DNA procedente de linfocitos o fibroblastos para el diagnóstico molecular. Las concentraciones de testosterona, en el adulto o en el niño bajo estimulación con HCG, son normales o elevadas y las de sus precursores, normales. Las concentraciones de DHT son normales o algo disminuidas en los casos de déficit secundario de 5-α-reductasa. En el adulto, las gonadotropinas, sobre todo la LH, están elevadas, al igual que el estradiol.

Los estudios *in vitro* demostraron, en fibroblastos de piel genital, una disminución o la ausencia de proteínas con capacidad de unión específica para DHT en algunos casos de insensibilidad total a los andrógenos. El hallazgo de esta anomalía cuantitativa en el receptor para la DHT permite establecer el diagnóstico. Sin embargo, más del 50% de los casos de insensibilidad a los andrógenos no presenta esta anomalía. Se han descrito en fibroblastos de piel genital otras anomalías cualitativas del receptor para la DHT.

La clonación del gen para el receptor androgénico (gen *AR*) permitió la detección de anomalías génicas responsables de las diversas formas del cuadro. Se han descrito deleciones y mutaciones puntuales en pacientes con el síndrome de resistencia total y parcial a los andrógenos, con predominio de las mutaciones puntuales (OMIM 313700). Actualmente debe realizarse el diagnóstico molecular para poder establecer un pronóstico de respuesta a los andrógenos y estudiar el consejo genético en familias portadoras. También es posible realizar el diagnóstico prenatal.

En el tratamiento de las formas totales es aconsejable la asignación de género femenino y preservar los testes con el fin de obtener una buena feminización durante la pubertad, estando actualmente en discusión la indicación y edad para realizar una gonadectomía, ya que, aunque los índices de malignización de las gónadas se han descrito como muy bajos, debe ser controlado. En las formas parciales se suele asignar el género más adecuado a la morfología genital, estando actualmente en discusión la indicación de gonadectomía cuando el género asignado es femenino. Si se realiza gonadectomía, habrá que instaurar el tratamiento hormonal sustitutivo adecuado al género asignado.

Yatrogenia materna y contaminantes ambientales

La administración de progestágenos durante el primer trimestre de la gestación se ha citado como causa de hipospadias en recién nacidos 46,XY; sin embargo, la relación causa-efecto no se ha establecido. Sí se ha comprobado que la administración de dietilestilbestrol durante el primer trimestre del embarazo provoca en el feto masculino inhibición de la virilización de los genitales externos y anomalías en la estructura testicular. Algunos antiandrógenos, como el acetato de ciproterona, pueden también provocar inhibición de la virilización del feto masculino.

Los pesticidas se incriminan, por su composición que incluye sustancias con actividad estrogénica y también genotóxica, en un aumento de incidencia de malformaciones genitales (hipospadias y criptorquidia) en los individuos 46,XY, así como en la disminución progresiva del recuento de espermatozoides en el adulto. Estas sustancias actuarían disminuyendo la secreción testicular de andrógenos o interfiriendo su acción.

Anomalías de la síntesis o de la acción del factor inhibidor de los conductos de Müller

Se deben al déficit de secreción o de acción de este factor, durante la fase de la vida fetal en la que actúa. Como consecuencia, quedan restos müllerianos, en forma de útero y trompas. En síndromes anteriormente descritos (disgenesia gonadal pura 46,XY, disgenesia gonadal mixta y ADS 46,XY disgenético) también existen restos müllerianos, pero en este, también denominado *ADS 46,XY interno* o *hernia uterina inguinal* en varones, la ambigüedad genital sólo afecta a los órganos internos. Además, la mayoría de los pacientes presenta una criptorquidia unilateral o bilateral.

El diagnóstico es a menudo casual, en el curso de una intervención quirúrgica por criptorquidia de uno o de ambos testículos o por hernia inguinal. En una proporción considerable de casos, el descenso testicular es difícil o imposible y se debe extirpar la gónada. Si es posible, se practica un autotrasplante testicular por microcirugía.

El gen que codifica la síntesis de factor inhibidor de los conductos de Müller (gen *AMH*) se localiza en el cromosoma 19. Se han descrito diversas mutaciones en pacientes con este síndrome y concentraciones indetectables del factor (OMIM 600957). También pueden causar el síndrome mutaciones del gen para el receptor del factor inhibidor *(AMHR2),* en el brazo largo del cromosoma 12 (OMIM 600956).

Otros tipos de anomalías de la diferenciación sexual 46,XY

Síndromes malformativos con anomalías del desarrollo genital

Diferentes síndromes polimalformativos se acompañan en ocasiones de malformaciones genitales, en general hipospadias con criptorquidia o sin

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

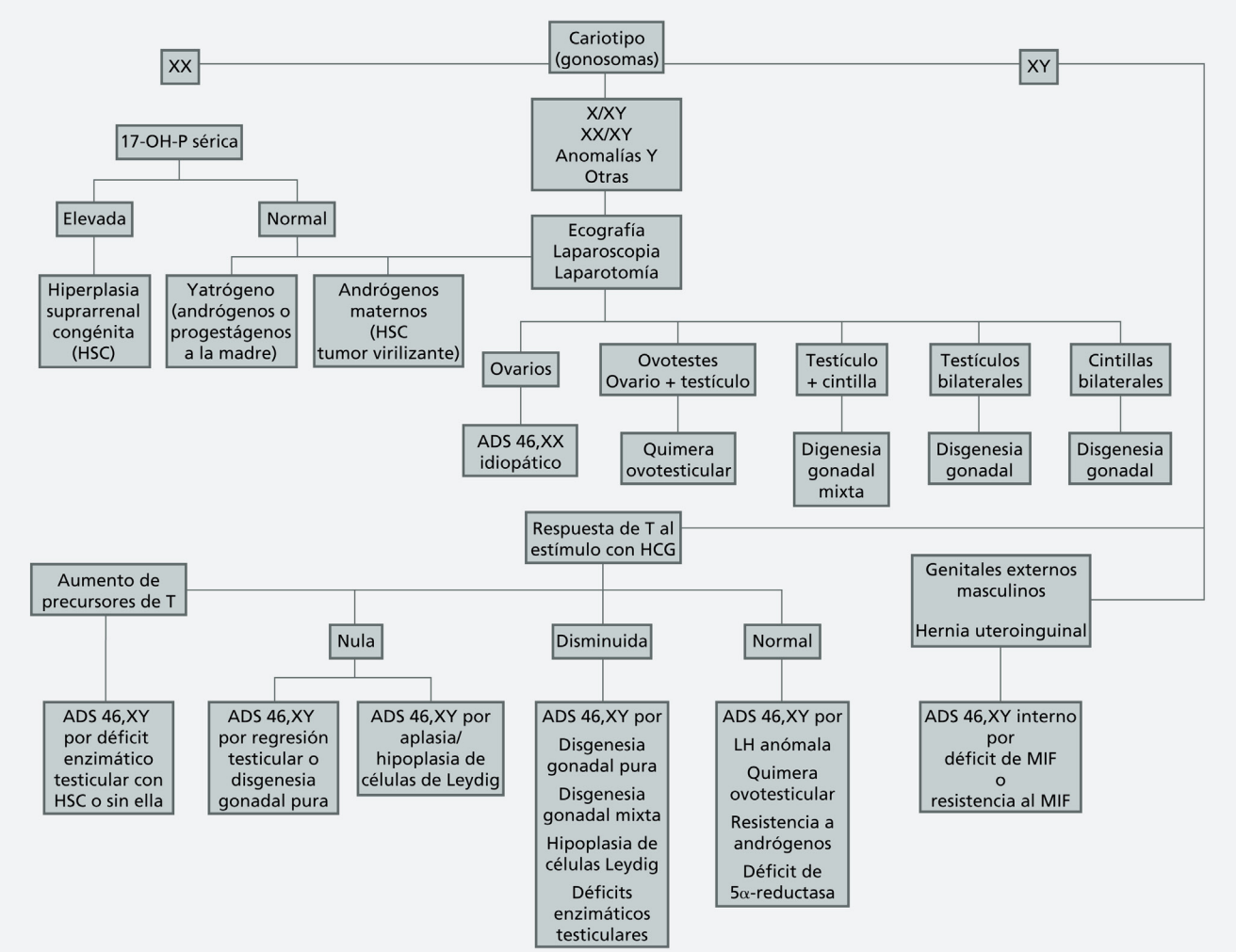


Figura 233-4 Enfoque diagnóstico de los estados intersexuales o anomalías de la diferenciación sexual (ADS). 17-OH-P: 17-hidroxiprogesterona; HCG: gonadotropina coriónica; LH: hormona luteoestimulante; MIF: factor inhibidor de los conductos de Müller; T: testosterona.

esta; entre ellos se hallan las anomalías cloacales complejas, el *síndrome de Robinow* (OMIM 180700), el *síndrome de Aarskog* (OMIM 305400 y OMIM 300546) y el *síndrome pie-mano-genital* (OMIM 142959), entre otros.

Hipospadias aislado

El abocamiento anómalo del meato urinario, en todas las posiciones, manifiesta que el proceso de morfogénesis de la uretra ha sido incompleto durante la vida fetal. Se asocia a cualquiera de los distintos tipos de ADS 46,XY que se han descrito. Cuando no se asocia a ningún síndrome identificable fenotípicamente, por la clínica y la bioquímica o molecularmente (gen afectado) se denomina *hipospadias aislado.* Existen casos familiares, por lo que se hipotetiza que otros genes, probablemente relacionados con proteínas que intervienen en la morfogénesis, pueden estar afectados. Entre ellos se comienzan a describir genes candidatos como *CXorf6* (OMIM 300120), *HOXA4, HOXB6, BMP4, BMP7, FGFR2, FGF8* y *FGF10.*

Criptorquidia aislada

Poco se conoce sobre la regulación del descenso de las gónadas masculinas a las bolsas escrotales durante la vida fetal. Entre los reguladores intervienen los andrógenos y el factor inhibidor de los conductos de Müller, y más recientemente se han identificado los genes (OMIM 219050) del factor insulinoide 3 (*INSL3,* OMIM-146738) y el gen *LGR8* (OMIM606655) como otros candidatos, pues se han encontrado mutaciones inactivadoras en pacientes con criptorquidia aislada.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO DE LOS ESTADOS INTERSEXUALES

La tabla 233-6 presenta las causas monogénicas y cromosómicas conocidas responsables de los distintos tipos de ADS. En la figura 233-4 se muestran las orientaciones diagnósticas más frecuentes en función de las exploraciones sucesivas reservadas para un paciente con ambigüedad sexual.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Audí L, Fernández-Cancio M, Carrascosa A, Andaluz P, Torán N, Piró C, et al. Novel (60%) and recurrent (40%) androgen receptor gene mutations in a series of 59 patients with a 46,XY disorder of sex development. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1876-88.

Audí L, Fernández-Cancio M, Torán N, Piró C, Martínez-Mora J. Anomalías de la diferenciación sexual. En: Pombo M, ed. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 4.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2009. p. 583-609.

Fernández-Cancio M, Audí L, Andaluz P, Torán N, Piró C, Albisu M, et al. SRD5A2 gene mutations and polymorphisms in Spanish 46,XY patients with a disorder of sex differentiation. Int J Androl 2011;34(6 Pt 2):e526-35.

Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group Consensus statement of intersex disorders. Arch Dis Child 2006;91:554-63.

Kyriakou A, Lucas-Herald AK, McGowan R, Tobias ES, Ahmed SF. Disorders of sex development: advances in genetic diagnosis and challenges in management. Adv Gen Genet 2015;5:165-77.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

HIRSUTISMO

I. Salinas Vert

CONCEPTO

El hirsutismo es una afección propia de la mujer y se define como un exceso de pelo terminal, grueso y pigmentado, distribuido según el patrón masculino adulto. Esta distribución lo distingue de la hipertricosis, caracterizada por el aumento de vello fino, distribuido por toda la superficie corporal. El hirsutismo, junto con el acné y la calvicie, son manifestaciones cutáneas del efecto aumentado de los andrógenos sobre el folículo piloso. Por el contrario, la hipertricosis no está mediada por los andrógenos y suele ser familiar o secundaria a tratamientos farmacológicos o a alteraciones metabólicas.

PATOGENIA

El hirsutismo se debe a alteraciones androgénicas que pueden responder a dos mecanismos patogénicos: un exceso de andrógenos libres circulantes (hiperandrogenismo) y una mayor sensibilidad de los folículos pilosos a los andrógenos.

El hiperandrogenismo, demostrable en el 90% de los casos de hirsutismo, puede ser debido a un aumento de la producción androgénica (ovárica y/o suprarrenal) o a una disminución de la concentración de las proteínas de transporte plasmático de los andrógenos (SHBG, del inglés *sex hormone binding globulin,* y albúmina), lo que aumenta la fracción libre de los mismos, que es la que actúa sobre el folículo piloso. Raramente, el hiperandrogenismo se debe a administración exógena de estas hormonas (tabla 233-8).

ETIOLOGÍA

Hiperandrogenismo ovárico

Entre las entidades patológicas que aumentan la producción ovárica de andrógenos la más común es el síndrome del ovario poliquístico de etiología compleja y que se presenta con trastornos del ciclo menstrual e hiperandrogenismo, por un exceso de producción androgénica en las células de la teca. El hirsutismo aparece entre el 20% y el 70% de los casos, según las series. Esta diferencia se debe a las distintas etnias estudiadas (es menos frecuente entre razas orientales) y a los diferentes criterios (clínicos, morfológicos y funcionales) utilizados en el diagnóstico.

Tabla 233-8 Causas de hirsutismo

CAUSA	ENTIDAD
HIPERANDROGENISMO	
De origen ovárico	Síndrome del ovario poliquístico Tumores Hiperplasia de células del hilio Luteoma
De origen suprarrenal	Déficits enzimáticos esteroidogénesis: Déficit 21-hidroxilasa Déficit 3-β-OHSD Déficit 11-β-OHasa Síndrome de Cushing Tumores virilizantes
De origen combinado	Hiperinsulinismo Obesidad Alteraciones funcionales de la esteroidogénesis
De origen exógeno	Fármacos con acción androgénica: anabolizantes, progestágenos, danazol Fármacos no androgénicos: hidantoínas, minoxidil, glucocorticoides, diazóxido, ciclosporina
OTRAS CAUSAS	
Hiperprolactinemia Acromegalia Hirsutismo periférico	

11-β-OHasa: 11-β-hidroxilasa; 3-β-OHSD: 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa.

Otros procesos ováricos, mucho menos frecuentes, que pueden cursar con hirsutismo son los tumores, especialmente los arrenoblastomas y los derivados de las células hiliares, que suelen ser muy virilizantes y cursar con hirsutismo importante. También pueden ser virilizantes los tumores de la granulosa y de la teca, aunque generalmente suelen producir estrógenos, y los tumores de células lipídicas. La hiperplasia de células del hilio es un proceso muy infrecuente, que puede provocar una sobreproducción de testosterona, especialmente en mujeres posmenopáusicas. El embarazo puede ser causa de hirsutismo cuando, por respuesta exagerada a la gonadotropina coriónica humana (HCG) de origen placentario, se hipertrofia el cuerpo lúteo (luteoma). En esta situación, existe aumento en la producción de andrógenos por el luteoma y aparece virilización de la madre y, en ocasiones, del feto. En el embarazo gemelar, al existir una mayor producción de HCG, puede aparecer hiperandrogenismo e hirsutismo.

Hiperandrogenismo suprarrenal

La causa más frecuente de hiperandrogenismo suprarrenal es la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa, en su forma no clásica, defecto que presentan entre el 1% y el 10% de las pacientes con hiperandrogenismo. Diversos estudios en pacientes hirsutas demostraron la existencia de alteraciones en la biosíntesis de esteroides, que se etiquetaron como defectos en la actividad de las enzimas 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (3-β-OHSD) y 11-β-hidroxilasa (11-β-OHasa). La naturaleza de estas alteraciones es discutida, ya que en los casos en los que se realizó estudio genético de estos defectos enzimáticos, no se demostró el defecto molecular, y se descartó que se tratara de formas tardías de hiperplasia suprarrenal congénita. Todo parece orientar a que puede tratarse de trastornos enzimáticos funcionales en los que existiría, además, una desregulación de las actividades 17-hidroxilasa y 17-20-liasa del citocromo P450c17a, enzima limitante de la biosíntesis androgénica, también implicada en la etiología del síndrome del ovario poliquístico. El hiperandrogenismo resultante de estas alteraciones enzimáticas es denominado *funcional* por algunos autores. Las formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita, los defectos 21-hidroxilasa, 3-β-OHSD y 11-β-OHasa, se diagnostican en la primera infancia y pueden presentar hirsutismo a pesar de recibir tratamiento con gluco- y mineralocorticoides, por la acumulación de precursores y andrógenos.

Los tumores suprarrenales virilizantes son una causa infrecuente de hirsutismo intenso que suele acompañarse de acné. La aparición de otros signos de virilización orienta hacia la presencia de un carcinoma suprarrenal.

El síndrome de Cushing se acompaña casi siempre de hirsutismo. El hipercortisolismo aumenta el crecimiento de todo el pelo corporal, no sólo del sexual. En la enfermedad de Cushing, la ACTH aumenta la producción suprarrenal de andrógenos y en la mayoría de los síndromes de Cushing suprarrenales existe hiperproducción androgénica.

Hiperandrogenismo ovárico y suprarrenal

La mayoría de las pacientes hirsutas presenta un aumento de andrógenos procedente de ambas glándulas. La hiperproducción suprarrenal de andrógenos en hiperplasias, tumores y síndrome de Cushing se asocia, en ocasiones, a síndrome del ovario poliquístico. Se ha sugerido que la disfunción del ovario sea secundaria a la inhibición de la secreción hipofisaria de gonadotropinas por los andrógenos suprarrenales o por los estrógenos, derivados de su aromatización. Por el contrario, los andrógenos procedentes de la gónada no parecen alterar el funcionalismo de la esteroidogénesis suprarrenal. Por último, la hiperproducción androgénica procedente de ambas glándulas podría responder a mecanismos patogénicos comunes, no bien establecidos, como las alteraciones funcionales de las enzimas de la esteroidogénesis y el hiperinsulinismo.

Hiperinsulinemia y resistencia insulínica

El hiperinsulinismo y la resistencia insulínica se asocian con el síndrome del ovario poliquístico y con hiperandrogenismo suprarrenal de tipo funcional. Además, la insulina disminuye la síntesis hepática de SHBG y aumenta la fracción de andrógenos libres circulantes. En

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

el ovario, sano o con poliquistosis, la insulina actúa sobre receptores específicos de las células de la teca, con lo que promueve la síntesis de andrógenos, además de aumentar la respuesta de estas células al estímulo de hormona luteoestimulante (LH). *In vitro,* la insulina potencia la esteroidogénesis en la suprarrenal. *In vivo,* la acción de la insulina sobre la síntesis de andrógenos suprarrenales no está clara, aunque en pacientes con hiperandrogenismo parece inducir un aumento de la sensibilidad de la glándula a la ACTH. Por otra parte, existen diversos síndromes genéticos causados por mutaciones en el gen del receptor de la insulina, en los que la insulinorresistencia se asocia a hiperandrogenismo, como el leprechaunismo o la insulinorresistencia de tipo A de Kahn, que se acompaña de acantosis *nigricans.* Los mecanismos de acción de la insulina y de otros péptidos similares a ella sobre la esteroidogénesis en ambas glándulas son todavía desconocidos. Actualmente se utilizan fármacos sensibilizantes a la insulina en el tratamiento del hiperandrogenismo ovárico, aunque sus efectos a medio y largo plazo están todavía por establecer.

Obesidad

Las pacientes obesas suelen presentar concentraciones plasmáticas aumentadas de testosterona y androstenodiona, procedentes de ovarios y suprarrenales, y disminuidas de SHBG. Además, existe un aumento de la aromatización periférica, en el tejido adiposo, de androstenodiona a estrona. La explicación del aumento de la producción androgénica en la obesidad no está clara. Se ha sugerido la existencia de una alteración en el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y, también, que la producción glandular podría estar aumentada por factores como la resistencia insulínica y el hiperinsulinismo, que con frecuencia se asocian a la obesidad.

Otras causas de hirsutismo

Acromegalia

El exceso de GH tiene un efecto trófico sobre la unidad pilosebácea y el crecimiento del pelo, además de disminuir la concentración de SHBG circulante.

Hiperprolactinemia

Puede provocar hiperandrogenismo por la inhibición del funcionalismo de las gonadotropinas, por disminución de la SHBG circulante, porque a menudo cursa con síndrome del ovario poliquístico y porque puede estimular la producción suprarrenal de DHEA y su sulfato (DHEA-S).

Hirsutismo periférico

El grado de hirsutismo no siempre es paralelo a las concentraciones de andrógenos circulantes, ni a sus fracciones libres, lo que evidencia la importancia de la sensibilidad del folículo piloso a dichas hormonas. No se han demostrado diferencias en el número de receptores androgénicos ni alteraciones en su capacidad de unión, en la piel de pacientes hirsutas, pero sí una actividad de la 5-α-reductasa aumentada, lo que genera una mayor concentración tisular de dihidrotestosterona (DHT). Durante años se ha buscado, sin demasiado éxito, un marcador sérico que permitiese evidenciar el grado de metabolización de los andrógenos en las células del folículo. El glucurónido de 3-α-androstanodiol, el sulfato de androstanodiol, el glucurónido y el sulfato de la androsterona se han evaluado como marcadores de la acción periférica androgénica.

Hirsutismo por fármacos

Además de la administración de fármacos con acción androgénica, que provocan estados de hiperandrogenismo e hirsutismo, otras medicaciones pueden favorecer la aparición de pelo. Fármacos sin acción androgénica, como la ciclosporina, las hidantoínas, el diazóxido, los glucocorticoides, las fenotiazidas y el minoxidil, suelen producir un aumento de vello sexual y no sexual, para provocar hipertricosis e hirsutismo.

■ CUADRO CLÍNICO

El hirsutismo constituye un motivo de consulta endocrinológica muy frecuente, ya que, en nuestra sociedad, la valoración del exceso de pelo tiende a magnificarse por consideraciones estéticas y presiones culturales. Como no existe una solución de continuidad entre la presencia de pelo terminal normal y la excesiva, el diagnóstico del hirsutismo se establece por comparación con patrones, que valoran semicuantitativamente el grado de pilificación de distintas áreas cutáneas. El patrón más utilizado es el de Ferriman y Gallwell (1961), modificado por Hatch et al. en 1981, que valora la pilificación de 9 áreas de la superficie corporal, con una puntuación de 1 a 4. Se considera hirsuta la mujer con una puntuación superior a 7. La comparación con un patrón condiciona un considerable grado de subjetividad en la evaluación. Por este motivo, en ocasiones, se utilizan métodos más objetivos de medición directa del pelo: se afeita en un área determinada, a intervalos fijos, se pesa o se mide por microscopia, aunque estos métodos no suelen aplicarse en la clínica cotidiana. La prevalencia de hirsutismo en una población varía mucho según los estudios (1,2%-18%), probablemente por esta subjetividad en la evaluación.

La presentación clínica del hirsutismo varía según su etiología. Los procesos no neoplásicos suelen iniciarse tras la pubertad y se estabilizan sobre la tercera década o aumentan lentamente hasta la menopausia. La aparición de hirsutismo rápidamente progresivo acompañado de amenorrea u otros signos de virilización indica una hiperproducción androgénica probablemente tumoral.

El hirsutismo requiere de una cuidadosa y sistemática evaluación de la historia y exploración clínicas para establecer un diagnóstico adecuado. La anamnesis debe recoger los antecedentes, ya que este proceso puede ser racial o familiar. Si en dicha recogida se descubren casos de virilización fetal, muerte neonatal o de trastornos del ciclo, ello puede sugerir causas hereditarias como déficits enzimáticos de las suprarrenales u ovario poliquístico familiar. Entre los antecedentes personales se debe intentar siempre recoger la edad de la pubarquia y de la menarquia, el ritmo de los ciclos menstruales, la fertilidad y los cambios en la libido. Asimismo, hay que interrogar sobre la presencia de galactorrea. Se debe investigar detalladamente la administración de medicamentos. Respecto al propio hirsutismo, debe interrogarse sobre su inicio, la rapidez con que se instauró, la aparición de otros síntomas de virilización (voz gruesa, aumento de musculatura, caída de cabello), así como por la aparición de síntomas de los posibles procesos desencadenantes.

Además de la exploración habitual, en la inspección se hará hincapié en la distribución de la grasa y de la musculatura, que puede orientar hacia la existencia de virilización. La presencia de pelo terminal en la línea media del tórax, los hombros y el epigastrio delata hiperandrogenismo importante y deben buscarse otros signos de virilización (clitoromegalia, acné, seborrea, calvicie) y de los posibles procesos causales (estrías cutáneas o hiperfragilidad capilar en el síndrome de Cushing). En la palpación hay que descartar la presencia de masas abdominales que pudieran corresponder a tumores ováricos y la presencia de galactorrea (sugestiva de hiperprolactinemia), también debe realizarse una exploración ginecológica completa, si existen trastornos menstruales.

■ DIAGNÓSTICO

Exploración hormonal

Establecer la causa del hiperandrogenismo puede convertirse en un proceso complejo, ya que ninguno de los andrógenos circulantes en la mujer tiene un único origen y a menudo el exceso de producción es mixto e interdependiente. Ante un hirsutismo moderado o grave (Ferriman > 15), de rápida aparición o evolución, con alteraciones menstruales o signos de virilización un cuadro clínico sospechoso hay que realizar todas las exploraciones encaminadas a descartar enfermedades graves. Sin embargo, el tipo y el número de determinaciones hormonales precisas para determinar la existencia de hiperandrogenismo y su origen, en una paciente hirsuta sin virilización ni alteraciones menstruales, es objeto de controversia. Por ello, existen numerosas estrategias diagnósticas que combinan las determinaciones hormonales y los estudios morfológicos. La evaluación inicial de la mayoría de ellas se basa en la determinación en suero de concentraciones de gonadotropinas, PRL y de un reducido número de andrógenos basales, testosterona total y/o libre y DHEA-S, determinaciones que cabe repetir en más de una ocasión, por ser sus concentraciones oscilantes a lo largo del ciclo. Una PRL elevada orientará hacia el prolactinoma,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la elevación de gonadotropinas hacia el síndrome del ovario poliquístico o la menopausia. Una cifra de testosterona elevada confirma el hiperandrogenismo, aunque cifras normales no lo descartan, ya que pueden estar elevados otros precursores androgénicos. Una concentración de testosterona total superior a 200 ng/dL es sugestiva de la presencia de un tumor virilizante, ovárico o suprarrenal, aunque puede encontrarse también en el síndrome del ovario poliquístico. La concentración sérica de DHEA-S elevada apunta hacia un origen suprarrenal del hiperandrogenismo y cifras superiores a 6000 ng/mL sugieren tumoración suprarrenal, pero pueden alcanzarse también en otras alteraciones.

Según las concentraciones basales de las hormonas citadas, algunos autores recomiendan practicar una inhibición funcional de las suprarrenales con glucocorticoides (1,5-2 mg/día de dexametasona durante 4-7 días), pues si los andrógenos son de origen ovárico persisten elevados tras la inhibición. En tal caso se procederá al estudio morfológico y funcional de la gónada (estímulo o inhibición con análogos de la Gn-RH o estímulo con HCG). La normalidad de los parámetros hormonales o de una exploración ecográfica no descarta la alteración ovárica. Por el contrario si, tras la inhibición con dexametasona, la testosterona plasmática se reduce en más de un 50% cabe pensar en un origen suprarrenal de los andrógenos.

La elevada incidencia del defecto de la 21-hidroxilasa justifica su búsqueda entre las pacientes hirsutas. Una determinación basal de la concentración sérica de 17-hidroxiprogesterona, obtenida entre las 7-9 h de la mañana, en la primera fase del ciclo menstrual, superior a 1000 ng/dL, permite diagnosticar este déficit. Un valor basal inferior a 200 ng/dL prácticamente lo descarta. Para valores entre 200-1000 ng/dL es necesario practicar un estímulo con ACTH i.v. (tetracosáctido, 0,25 mg, en bolo) y determinar la 17-hidroxiprogesterona a los 30 o 60 min. La respuesta exagerada de esta hormona (> 1000 ng/dL) identifica claramente a las pacientes con el defecto de la 21-hidroxilasa, aunque generalmente en estos casos se obtienen respuestas superiores a 1500 ng/dL. Respuestas inferiores a 1000 ng/dL se obtienen en portadoras del defecto, en patología ovárica o en tumores suprarrenales (en cuyo caso la respuesta de la 17-hidroxiprogesterona al tetracosáctido es escasa). El estudio genético confirmará el diagnóstico por técnicas de biología molecular. Para evidenciar la presencia de otros defectos enzimáticos de la esteroidogénesis se requiere la cuantificación de diversos precursores androgénicos y de sus cocientes 30 o 60 min después del estímulo con tetracosáctido. De todos modos, la cuantificación de dichos parámetros debe limitarse a protocolos diagnósticos de investigación clínica, al igual que el estudio de las alteraciones funcionales de la esteroidogénesis ovárica.

Si existen síntomas sugestivos de hipercortisolismo, es obligado determinar el cortisol libre en orina de 24 h o en plasma, tras la administración de 1 mg de dexametasona (prueba de inhibición rápida del cortisol).

Cateterismo selectivo de venas ováricas y suprarrenales

Mediante esta exploración se determina la concentración de andrógenos, generalmente testosterona y androstenodiona, en las citadas venas para ver si existe un gradiente entre la concentración encontrada en ellas y una vena periférica. Se trata de una prueba cruenta, no exenta de riesgos, cara y difícil, ya que la identificación de las venas es compleja, necesita la administración de contraste y en ocasiones resulta poco sensible, porque se obtienen concentraciones hormonales semejantes a las periféricas. Por ello debe utilizarse sólo si se sospechan tumoraciones no demostrables por otros métodos.

Exploración morfológica

Las exploraciones radiológicas mediante ecografía, TC y RM y el estudio con isótopos resultan de gran utilidad en el diagnóstico del hiperandrogenismo tumoral.

Ecografía pélvica

Está indicada cuando existen alteraciones del ciclo menstrual o cuando la analítica indica que puede tratarse de un proceso ovárico, aunque su normalidad no permite afirmar la ausencia de anomalías.

Tomografía computarizada y resonancia magnética

Son especialmente útiles en el estudio de las glándulas suprarrenales, pero también resultan de utilidad en el diagnóstico de las afecciones ováricas. La resonancia de la hipófisis se realizará ante la sospecha de prolactinomas o enfermedad de Cushing.

Gammagrafía con ^{131}I-6-β-metil-norcolesterol

Se utiliza para el estudio funcional de tumores suprarrenales y ováricos (tumores de células de Leydig, tumores lipoides). Permite reconocer tumores de 1 cm, con una resolución que mejora si se inhibe la producción de ACTH con dexametasona. Comporta una dosis importante de irradiación abdominal.

Laparoscopia

Puede ser útil para visualizar los ovarios aunque, ante la sospecha de un tumor ovárico no visible por otros métodos, lo más indicado es practicar una laparotomía exploradora.

TRATAMIENTO

El tratamiento del hirsutismo dependerá de su causa. Los tumorales tienen tratamiento quirúrgico. Los fármacos que aumentan los andrógenos circulantes o los que provocan hipertricosis deben suprimirse. Cuando se trata de una hiperprolactinemia, un síndrome de Cushing o una hiperplasia suprarrenal congénita, el tratamiento será el apropiado para cada proceso.

Para el resto de entidades nosológicas, el tratamiento médico del hirsutismo se basa en la inhibición de la producción, ovárica o suprarrenal, de andrógenos o en el bloqueo de su acción sobre el folículo piloso, con antiandrógenos o inhibidores de la 5-α-reductasa. Este tratamiento debe ser prolongado (12 meses) y al suspenderlo es habitual la reaparición del vello. Cualquier tratamiento farmacológico debe acompañarse de medidas cosméticas, tales como la decoloración, el afeitado, la depilación, la fotodepilación con láser o la electrólisis periódica. Uno de los indicadores de la eficacia de un tratamiento farmacológico es la disminución en la frecuencia de afeitado.

Anticonceptivos orales

Constituyen el tratamiento de elección del hiperandrogenismo ovárico. Actúan principalmente mediante inhibición de la producción hipofisaria de gonadotropinas y aumento, por acción de los estrógenos, de la síntesis hepática de SHBG, con lo que disminuye la testosterona libre circulante. Además, normalizan los ciclos y constituyen un método anticonceptivo. Sus efectos adversos son mínimos en mujeres sanas y con preparados con dosis bajas de estrógenos. Se indicarán con cautela en pacientes con factores de riesgo de aterosclerosis: fumadoras, con alteraciones lipídicas, diabetes mellitus o hipertensión o antecedentes familiares de neoplasia de mama. Los preparados con estrógenos están contraindicados en enfermas con antecedentes de tromboflebitis o enfermedad tromboembólica, accidente vascular cerebral, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, tumores hepáticos, carcinoma de mama o endometrio y hemorragias uterinas no diagnosticadas.

Análogos de hormona liberadora de gonadotropinas

Inhiben la producción de gonadotropinas y secundariamente frenan la función gonadal. Están indicados en hiperandrogenismo de origen ovárico grave (hipertecosis) y se obtienen respuestas en el 80% de los casos. Provocan amenorrea y déficit estrogénico (sofocos, cambios en la libido, etc.), por lo que deben asociarse a preparados estrogénicos. Se trata de fármacos caros y que se administran por vía intramuscular o subcutánea.

Glucocorticoides

Inhiben la producción suprarrenal de andrógenos al frenar la ACTH. Se utilizan diferentes pautas, como 0,25-0,5 mg/día de dexametasona, 10-20 mg/día de hidrocortisona o 2,5-5 mg/día de prednisona. Constituyen el tratamiento de elección en los defectos enzimáticos de las suprarrenales o si se desea fertilidad, aunque son poco eficaces si no

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

se asocian a antiandrógenos. Como efectos indeseables cabe destacar la inhibición del eje hipotálamo-hipofisario, el aumento de peso y de la presión arterial y la posible disminución de la masa ósea.

Ketoconazol

Se trata de un derivado imidazólico que inhibe las enzimas de la esteroidogénesis dependientes del P-450, por lo que podría ser útil en hiperandrogenismos ováricos y suprarrenales. Se administra en dosis de 200-400 mg/día y sus resultados son variables. Puede provocar alteraciones digestivas, hepáticas, prurito y cefalea, por lo que su indicación en tratamientos a largo plazo debe considerarse con cautela. Al ser teratógeno, debe asociarse con medidas anticonceptivas.

Antiandrógenos

Bloquean la unión de la testosterona y de la DHT al receptor androgénico. Constituyen el tratamiento de elección. Reducen el crecimiento del vello en un 70% de los casos. Durante el embarazo impiden la masculinización del feto varón, por lo que deben administrarse siempre conjuntamente con anticonceptivos. No existen grandes diferencias entre ellos en eficacia clínica.

Espironolactona

Es un antagonista de la aldosterona, con actividad progestágena, que disminuye la síntesis de andrógenos y estrógenos. Se utiliza por vía oral, en dosis de 25-100 mg /12 h, sola o asociada a anticonceptivos. Como efectos indeseables presenta alteraciones del ciclo menstrual e hiperpotasemia.

Ciproterona

Es un esteroide sintético derivado de la 17-hidroxiprogesterona, que se utilizó inicialmente como progestágeno; posteriormente se demostró una actividad antiandrogénica y glucocorticoidea. Es el antiandrógeno más utilizado en Europa y resulta útil en el 70%-94% de los casos. Se administra por vía oral en dosis muy variables (2-100 mg/día). Se acumula en tejido adiposo, por lo que puede administrarse sólo en fase folicular y su efecto cubre todo el ciclo. Se asocia a estrógenos en preparados anticonceptivos ya que, si se administra en monoterapia, provoca alteraciones menstruales. Sus efectos indeseables son los de los anticonceptivos orales. En varones con carcinoma de próstata, tratados con dosis altas y durante largo tiempo, se ha descrito toxicidad hepática.

Flutamida

Es un antiandrógeno no esteroideo, que se administra en dosis de 500-625 mg/día, asociado a anticonceptivos. Es caro, provoca sequedad cutánea y se han descrito casos de hepatitis fulminante en dosis altas, por lo que su uso en procesos benignos, como el hirsutismo, es limitado.

Inhibidor de la enzima 5-α-reductasa: finasterida

Bloquea la conversión de testosterona a DHT en los tejidos. Este fármaco, que está comercializado para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, se ha utilizado poco en casos de hirsutismo. En dosis de 1-5 mg/día tiene una eficacia similar a la espironolactona. Por el momento no se han descrito efectos indeseables. Debe asociarse a anticonceptivos, ya que puede provocar ambigüedad genital en el feto varón.

Inhibidor de la enzima ornitina-descarboxilasa: eflornitina

La eflornitina es un citostático que inhibe de modo irreversible la ornitina-descarboxilasa, enzima implicada en el ciclo celular de las células del folículo piloso, entre otras. Está indicado su uso tópico en hirsutismo facial, con aplicación en crema dos veces al día. Su uso en mayores extensiones cutáneas puede conllevar toxicidad.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Blume-Peytavi U, Atkin S, Shapiro J, Lavery S, Grimalt R, Hoffmann R, et al. European Consensus on the evaluation of women presenting with excessive hair growth. Eur J Dermatol 2009;19:517-602.

Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. ESE PCOS Special Interest Group The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. Eur J Endocrinol 2014;171:1-29.

Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary syndrome Society. Human Reproduction Update 2012;18:146-70.

Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad H, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:4565-92.

PATOLOGÍA DE LA PUBERTAD

L. Ibáñez Toda

■ PUBERTAD NORMAL

En la pubertad se completa la maduración sexual y se alcanza la capacidad reproductora. Durante la misma se aceleran el crecimiento y la edad ósea y maduran los caracteres sexuales primarios y secundarios. Su inicio viene determinado por un aumento pulsátil de la secreción de Gn-RH que produce un aumento de las gonadotropinas (LH y FSH), en especial de la LH, que inicia su pulsatilidad nocturna. La LH estimula la secreción gonadal de testosterona y de estradiol. El inicio de la secreción pulsátil de Gn-RH está determinado por la activación de mecanismos neuroendocrinos muy complejos, liderados por el sistema nervioso central en una cascada de señales, en la cual participan genes y factores de transcripción, células gliales, neurotransmisores, sensores periféricos de reserva energética, condicionantes atmosféricos y contaminantes ambientales, entre otros.

El primer cambio físico es la aparición del botón mamario en las niñas y el aumento del volumen testicular en los niños. La pubertad se inicia en las niñas entre los 10 y 11,6 años, tiene una duración media de 2,5 años y finaliza con la aparición de la menarquia, como promedio, a los 12,5 años. En el niño, la pubertad comienza entre los 11,6 y 12,6 años y tiene una duración de 3,5-4 años. Tanner describió las distintas etapas del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y las dividió en cinco estadios. La situación prepuberal se define como P1 (ausencia de vello pubiano), A1 (ausencia de vello axilar), G1 (genitales masculinos infantiles) y S1 (ausencia de desarrollo mamario). En la situación G2 existe agrandamiento del escroto y los testículos (iguales o superiores a 4 mL); en G3, aumenta el escroto y el volumen testicular (6-8 mL) y el pene se alarga; en G4, el pene, el escroto y el volumen testicular (8-12 mL) mantienen su evolución y aumenta la pigmentación de la piel, y en G5, los genitales son adultos y el volumen testicular es de 15-20 mL. El desarrollo mamario viene definido por S2 (aréolas y pezones turgentes con presencia de tejido mamario), S3 (aumento de los senos con elevación de la mama y de la aréola mamaria), S4 (aumento del volumen mamario y presencia de pezón) y S5 (desarrollo mamario completo, seno adulto). Los cambios del vello pubiano también se dividen en estadios de P1 a P5, siendo P1 el estadio prepuberal con ausencia de vello; P2 indica el inicio de la vellosidad pubiana y P5 el estadio adulto.

Para constatar el inicio de la pubertad se puede medir la secreción integrada nocturna de LH o utilizar un test dinámico que explore la secreción de gonadotropinas o esteroides gonadales. La administración de Gn-RH nativa (100 μg i.v.) permite evaluar la respuesta hipofisaria. En la pubertad evolutiva, la respuesta máxima de LH será igual o superior a 8-10 UI/L. La administración de una dosis única de un agonista del Gn-RH (acetato de leuprorelina, 500 μg subcutáneo) permite la exploración hipofisaria y gonadal. La respuesta máxima de FSH y LH se mide a las 3 h de administrar el agonista, y la secreción gonadal, a las 18-24 h. En la pubertad, la testosterona postestímulo es igual o superior a 90,7 ng/dL y el estradiol, igual o superior a 40,8 pg/mL.

El inicio de la pubertad suele precederse de la adrenarquia, proceso independiente que determina la aparición del vello pubiano y axilar y que cursa con aumento de la síntesis de andrógenos suprarrenales, fundamentalmente de DHEA y de 17-hidroxipregnenolona. El sulfato de DHEA (DHEA-S) es el marcador del proceso.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 233-9 Concentraciones basales de gonadotropinas, estradiol y testosterona (media ± DE) en los distintos estadios puberales

	S1	S2	S3	S4	S5
LH (UI/L)	0,32 ± 0,4	1,2 ± 1,2	3,2 ± 3	4 ± 2,4	5,1 ± 5,8
FSH (UI/L)	2,7 ± 4,2	3,5 ± 1,7	5 ± 2,5	4,1 ± 2,17	5,4 ± 3,5
E2 (pg/mL)	4,5 ± 4,9	8,1 ± 5,9	26,4 ± 21,9	26,78 ± 19,4	33,2 ± 42,8
	G1	**G2**	**G3**	**G4**	**G5**
LH (UI/L)	0,28 ± 0,29	0,81 ± 1,3	1,41 ± 0,5	2,6 ± 0,97	3 ± 1,53
FSH (UI/L)	1,1 ± 0,7	1,6 ± 0,7	2,9 ± 1	2,8 ± 1,56	4,7 ± 2,2
T (ng/dL)	5,5 ± 3,6	16,7 ± 11,3	105,1 ± 37,8	405,4 ± 161,4	538,2 ± 157

DE: desviación estándar; E2: estradiol; FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante; S1-S5 y G1-G5: estadios puberales según Tanner (v. texto); T: testosterona.

Cuadro 233-5 Etiología de la pubertad precoz

CENTRAL
Idiopática
Mutaciones genéticas *(KISS1, KISS1R, MKRN3)*
Secundaria
- Tumores: hamartomas, astrocitomas, gliomas, germinomas, craneofaringioma
- Malformaciones: quistes aracnoideos, hidrocefalia, displasia septoóptica, silla turca vacía
- Otras enfermedades: secuelas de infecciones, radiación, traumatismos, neurofibromatosis

PERIFÉRICA
Gonadal
- Testicular: tumor de células de Leydig
- Ovárica: tumores de la teca y de la granulosa, quistes autónomos, gonadoblastomas

Suprarrenal: adenoma, carcinoma, hiperplasia suprarrenal congénita
Exceso de gonadotrofinas de origen ectópico: hepatoblastoma, teratomas, gonadoblastomas, coriocarcinomas
Alteraciones genéticas del receptor: testotoxicosis, síndrome de McCune-Albright
Exógena: yatrogenia, disruptores endocrinos

KISS1: kisspeptina; KISS1R: receptor de la kisspeptina; MKRN3: *makorin RING-finger protein 3.*

La evolución de las concentraciones basales de FSH, LH, testosterona y estradiol en los estadios puberales se muestran en la tabla 233-9. Junto con la secreción hipofisaria y gonadal se produce un aumento de GH y de IGF-1 que condicionan un aumento de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea en sinergismo con los esteroides gonadales. Al mismo tiempo se produce un aumento de la mineralización ósea y un incremento de las necesidades de aporte de calcio, que se sitúan en 1800 mg/día.

PUBERTAD PRECOZ

La aparición de los caracteres sexuales es precoz si tiene lugar antes de los 9 años en los niños y de los 8 en las niñas. El desarrollo puede ser isosexual o heterosexual, según se corresponda, respectivamente, con el fenotipo sexual del paciente o, por el contrario, los cambios físicos sean propios del sexo opuesto (cuadro 233-5).

Fisiopatológicamente, la pubertad precoz isosexual puede clasificarse en dos grupos: central o Gn-RH-dependiente y periférica o Gn-RH-independiente. La pubertad precoz Gn-RH-dependiente se debe al inicio prematuro de la actividad pulsátil de Gn-RH similar a la que se produce en la pubertad fisiológica pero a una edad inadecuada. En la pubertad precoz Gn-RH-independiente, la producción de esteroides sexuales es autónoma.

La pubertad precoz Gn-RH-dependiente de tipo idiopático constituye alrededor del 85% de los casos de pubertad precoz en niñas y del 35% en niños, aunque las técnicas de imagen más sensibles, como la RM, han permitido detectar una mayor proporción de hamartomas del *tuber cinereum* en los casos de pubertad precoz idiopática. Los tumores del SNC o los procesos inflamatorios o traumáticos pueden también condicionar este tipo de precocidad sexual. En el 50% de los casos, el inicio de los signos puberales tiene lugar antes de los 6 años de edad; en las formas evolutivas, se asocia a una aceleración progresiva de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea, y puede determinar un cierre precoz del cartílago epifisario y una talla final baja.

Las niñas con antecedentes de bajo peso al nacer para la edad gestacional y las niñas de adopción internacional presentan con frecuencia pubertad adelantada (desarrollo mamario entre los 8 y 9 años de edad) que puede ser rápidamente evolutiva, si han presentado un incremento de peso importante en los primeros años de vida. La administración de sensibilizadores de la insulina (metformina) disminuye el hiperinsulinismo que presentan estas pacientes y enlentece la progresión de la pubertad, normalizando la edad de la menarquia por lo que puede mejorar la talla final en unos 4-5 cm.

En general, la anamnesis detallada y la clínica son suficientes para diagnosticar una pubertad evolutiva. Sin embargo, en las niñas, las técnicas de imagen como la ecografía pélvica son de utilidad en el diagnóstico y control evolutivo. Una longitud uterina mayor de 35 mm y/o un volumen ovárico superior a 3 mL son indicativos de pubertad iniciada.

Una causa de pubertad precoz isosexual de tipo periférico es el síndrome de McCune-Albright, enfermedad genética que se debe a una mutación somática activadora de la subunidad αs de la proteína G. Se caracteriza en su forma completa por la asociación de pubertad precoz, displasia fibrosa poliostótica y manchas cutáneas café con leche. Puede asociarse a hipertiroidismo, hiperplasia suprarrenal multinodular, hiperparatiroidismo o síndrome de Cushing y es más frecuente en niñas.

La testotoxicosis cursa con pubertad precoz, aumento de la secreción de testosterona, concentraciones prepuberales de gonadotropinas y ausencia de respuesta de las mismas a la estimulación con Gn-RH y se debe a la existencia de mutaciones somáticas activadoras del receptor de la LH que determinan una producción mantenida de testosterona por las células de Leydig. Existen formas familiares, con herencia autosómica dominante, y otras son esporádicas.

Tratamiento

El tratamiento de la pubertad precoz tiene como objetivo fundamental el logro de una talla final adecuada. La decisión de iniciar el tratamiento está determinada por el grado de desarrollo al diagnóstico. Cuando la menarquia ya se ha producido, la efectividad del tratamiento es nula. Si la causa es un tumor, se realizará tratamiento quirúrgico, radioterapia o ambos, excepto en el hamartoma hipotalámico.

En la pubertad precoz central de tipo idiopático, el tratamiento de elección son los agonistas de Gn-RH. Estas sustancias, administradas de forma continuada, determinan después de una fase estimuladora inicial una disminución del número de receptores para la Gn-RH *(down regulation)* y, por tanto, una inhibición de la secreción de gonadotropinas y esteroides gonadales. Existen ocho tipos diferentes de agonistas; los más utilizados son la leuprorelina en EE. UU. y la triptorelina en Europa. Se utilizan preparados de liberación prolongada con duración de 1 a 12 meses, que se administran vía intramuscular. Los agonistas de duración anual son de implantación subcutánea. En los preparados de administración mensual —con triptorelina—, la dosis habitual es de 100-120 μg/kg de peso. Este tratamiento frena la progresión de la pubertad y parece mejorar la

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 233-6 Indicaciones del tratamiento con agonistas de Gn-RH en la pubertad precoz

Pubertad precoz central idiopática rápidamente progresiva, especialmente en edades inferiores a 6 años
Pubertad precoz secundaria
Pubertad precoz idiopática con grave discrepancia entre la edad mental y la edad puberal, o en pacientes con importante repercusión psicológica

Gn-RH: hormona liberadora de gonadotropinas.

talla final si la maduración ósea, a su inicio, es inferior a 11 años en las niñas y a 12 años en los niños. En el cuadro 233-6 se detallan las indicaciones de tratamiento.

En el síndrome de McCune-Albright se han utilizado con eficacia variable inhibidores de la aromatasa, como la testolactona y el fadrozol, en dosis de 40 mg/kg de peso y día por vía oral, repartidos en cuatro tomas. Recientemente, se ha demostrado la utilidad del antiestrógeno tamoxifeno (15 mg/m^2 al día) en pacientes con mala respuesta a la administración de inhibidores de la aromatasa. Los agonistas de la Gn-RH no son útiles para frenar la evolución de la pubertad, salvo en aquellos pacientes que desarrollen además una pubertad precoz central.

En la testotoxicosis, la terapéutica de elección es el ketoconazol, que inhibe la síntesis de testosterona y actúa fundamentalmente sobre la actividad 17,20-liasa del citocromo P450c17. Se administra en dosis de 200-600 mg/día por vía oral, en 2-3 tomas. Estudios recientes demuestran que el tratamiento combinado con un antiandrógeno potente (bicalutamida) y un inhibidor de la aromatasa de tercera generación (anastrozol o letrozol) tiene efectividad a medio plazo y es bien tolerado.

PUBARQUIA PREMATURA

Se define como la aparición precoz del vello pubiano antes de los 8 años en la niña y de los 9 en el niño, en ausencia de otros signos puberales. En general, se debe a un aumento precoz de la secreción de andrógenos suprarrenales, por lo que sus concentraciones, sobre todo las de DHEA-S, se encuentran moderadamente elevadas. Suele acompañarse de una aceleración moderada del crecimiento y de la maduración ósea. En la adolescencia, las niñas con pubarquia prematura presentan una mayor incidencia de hiperandrogenismo ovárico e hiperinsulinismo; el bajo peso al nacer seguido de una recuperación posnatal rápida y marcada es un factor de riesgo para el desarrollo de esta patología. En el 7%-10% de los casos, la pubarquia prematura puede ser la primera manifestación clínica de una forma tardía de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-α-hidroxilasa.

En niñas con pubarquia prematura y antecedente de bajo peso al nacer para la edad gestacional que desarrollan pubertad adelantada, el tratamiento con metformina de inicio prepuberal y mantenido durante la pubertad normaliza el *tempo* puberal y la edad de la menarquia. La metformina parece disminuir también el riesgo de desarrollar hiperandrogenismo ovárico en la adolescencia.

La aparición de un botón mamario unilateral o bilateral de carácter no evolutivo, o telarquia precoz aislada, no es excepcional en los 2 primeros años de vida, y también puede presentarse posteriormente. Esta entidad se debe a un aumento de la FSH y, en ocasiones, es preciso realizar el diagnóstico diferencial con una pubertad precoz evolutiva. En la telarquia aislada, la velocidad de crecimiento es normal para la edad, y el test de estimulación con Gn-RH o con agonistas de Gn-RH produce un incremento de FSH, sin respuesta de LH.

PUBERTAD RETRASADA

El retardo en la aparición de los signos puberales ocurre en el 3% de los adolescentes, fundamentalmente del sexo masculino. Se considera que la pubertad es retardada cuando no existe desarrollo mamario a los 13 años en la niña o cuando el volumen testicular es inferior a 4 mL a los 14 años en el niño. La mayoría de los casos corresponde a un retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD).

Cuadro 233-7 Clasificación de la pubertad retardada

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO

Transitorio

Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo
Anorexia nerviosa, ejercicio físico intenso en niñas
Secundario a enfermedades crónicas: celiaquía, diabetes

Permanente

Lesiones hipotalámicas
Déficit aislado de gonadotropinas: idiopático (esporádico, familiar), asociado a anosmia (síndrome de Kallmann)
Déficit de gonadotropinas y de GH-RH: hipopituitarismo genético, displasia septoóptica
Tumores, quistes, traumatismos
Asociado a síndromes específicos: Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedl
Lesiones hipofisarias
Panhipopituitarismo congénito
Panhipopituitarismo adquirido: tumores supraselares o hipofisarios, radioterapia, traumatismos

HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓPICO

Congénito

Fenotipo femenino
  Síndrome de Turner
  Disgenesia gonadal XY (síndrome de Swyer)
  Disgenesia ovárica XX
Fenotipo masculino
  Anorquia
  Síndrome de Klinefelter
  Aplasia de células germinales
  Aplasia de células de Leydig (eunuco fértil)
  Bloqueos enzimáticos de la síntesis de testosterona

Adquirido

Castración quirúrgica o traumática
Orquitis bilateral
Secundario a radioterapia o quimioterapia
Autoinmunitario

GH-RH: hormona liberadora de hormona del crecimiento.

El retardo puberal puede producirse por una alteración en la puesta en marcha del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (hipogonadismo hipogonadotrópico) o por fallo gonadal primario (hipogonadismo hipergonadotrópico). En el primer caso, las concentraciones de gonadotropinas y de esteroides gonadales son prepuberales mientras que, en el segundo, concentraciones elevadas de gonadotropinas coexisten con hormonas gonadales bajas. En algunos casos de hipogonadismo hipergonadotrópico, el fenotipo no siempre traduce el genotipo, por lo que en la clasificación etiológica deberá distinguirse entre las causas de retraso puberal con fenotipo masculino o femenino. En la práctica diaria, más del 50% de los casos de retardo puberal en el niño son RCCD, mientras que en la niña hasta el 30% puede deberse a cromosomopatías (síndrome de Turner) (cuadro 233-7).

En el RCCD existen antecedentes familiares del mismo proceso. Un retraso en la activación del generador de pulsos de la Gn-RH condiciona un déficit transitorio de Gn-RH, de gonadotropinas y de hormonas sexuales. Si existe talla baja familiar, el retardo puberal puede exacerbar el retraso de crecimiento, y en ocasiones se debe establecer el diagnóstico diferencial con el déficit de GH. El diagnóstico diferencial con el hipogonadismo hipogonadotrópico permanente es difícil. Los signos clínicos de pubertad se desarrollan cuando la edad ósea es de 11 años en las niñas y de 12 años en los niños.

El déficit aislado de gonadotropinas, del que existen formas familiares ligadas al cromosoma X, es más frecuente en el varón. Cuando se asocia a anosmia constituye el cuadro denominado *síndrome de Kallmann,* con agenesia o hipoplasia de los lóbulos olfatorios y fallo en la migración de las neuronas secretoras de Gn-RH y olfatorias hacia el hipotálamo. El hipogonadismo hipogonadotrópico aislado (sin anosmia) suele ser esporádico o de herencia autosómica recesiva.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

En el varón, la causa más frecuente de hipogonadismo hipergonadotrópico son las anomalías de los cromosomas sexuales (síndrome de Klinefelter). El diagnóstico se realiza pocas veces antes de la pubertad, salvo en los casos asociados a criptorquidia bilateral o micropene. Muchos de estos pacientes presentan un desarrollo puberal espontáneo y alcanzan un volumen testicular entre 4-6 mL. Sin embargo, la pubertad no progresa, lo que determina un aumento de FSH, con testosterona en el límite bajo normal. En la mujer, la causa más frecuente de hipogonadismo hipergonadotrópico es el síndrome de Turner.

Diagnóstico

Es importante recoger las tallas y patrones puberales de los padres, ya que en los casos de RCCD suele existir historia familiar. La anamnesis personal orientará hacia la existencia de enfermedades crónicas, trastornos alimentarios, ejercicio físico intenso, irradiaciones o inmunodepresores. El examen físico puede evidenciar talla baja o alta, o un déficit ponderal con relación a la talla, según la causa. El examen del fondo de ojo puede mostrar alteraciones si hay un proceso intracraneal expansivo. Hay que valorar la existencia de signos puberales incipientes, sobre todo de un discreto aumento del volumen testicular. El hallazgo de proporciones corporales eunucoides hará sospechar la existencia de un síndrome de Klinefelter o de un déficit aislado de gonadotropinas. Inicialmente se realiza una edad ósea y una analítica general, lo que incluye anticuerpos antigliadina y antiendomisio (para descartar la celiaquía), concentraciones de IGF-1, gonadotropinas y esteroides gonadales. En el RCCD, la edad ósea está retrasada, la talla es adecuada para el grado de maduración esquelética y las concentraciones de IGF-1 son adecuadas para la edad ósea. Una edad ósea superior a los 12-13 años, en ausencia de pubertad, sugiere la existencia de enfermedad orgánica.

En los pacientes con hipogonadismo hipergonadotrópico, y en ausencia de un antecedente de lesión gonadal, es obligado realizar un cariotipo.

El diagnóstico de RCCD puede ser difícil. La determinación de las concentraciones basales de gonadotropinas no discrimina entre esta entidad y el hipogonadismo hipogonadotrópico permanente, por lo que en general hay que practicar un test de estimulación. La administración de gonadotropina coriónica humana (HCG), en una dosis única de 5000 UI/m^2, permite valorar la función testicular. La respuesta se considera puberal si las concentraciones de testosterona aumentan 2-3 veces por encima de las basales. En la práctica, la respuesta obtenida no siempre es concluyente. El test de Gn-RH permite en general detectar una respuesta puberal unos 6 meses antes de la presencia de pubertad clínica. En nuestra experiencia, el test de estimulación con un agonista de Gn-RH es el más discriminativo en la diferenciación entre RCCD e hipogonadismo hipogonadotrópico permanente.

Tratamiento

En el RCCD, la actitud terapéutica dependerá de si el sujeto está o no psicológicamente afectado. Si no lo está, suele ser suficiente un control evolutivo a los 6 meses. Si existen problemas de autoestima, se pueden administrar tandas cortas de enantato de testosterona *dépôt* a partir de los 14 años (50 μg/mes i.m.). En las chicas, se administra etinilestradiol, a partir de los 13 años (iniciando con 2,5 μg/día p.o., hasta un máximo de 4 μg/día), o estrógenos conjugados (0,3 mg/día p.o.) durante 3-6 meses. El tratamiento se mantiene unos 6 meses, y tras este período se reevalúa la situación del crecimiento y hormonal. Si 3-6 meses después de suspender el tratamiento no empieza la pubertad espontánea, puede administrarse una segunda tanda de tratamiento.

El tratamiento con esteroides sexuales es el mismo en el hipogonadismo hiper- e hipogonadotrópico permanente, aunque en el primero constituye la única opción terapéutica. En el varón, el enantato de testosterona de liberación prolongada i.m. es el producto más utilizado. Las dosis recomendadas son de 50 mg/3 semanas durante 6 meses, seguidas de 100 mg/3 semanas durante 1 año y después con 250 mg cada 2-3 semanas. El tratamiento se debe iniciar cuando la edad ósea sea de unos 12,5 años. En el sexo femenino se utiliza etinilestradiol, iniciando con dosis de 2,5 μg/día, o 0,3 mg/día de estrógenos conjugados, p.o. y en dosis crecientes, hasta alcanzar 10 μg/día o 1,25 mg/día, respectivamente, en un plazo de 18-24 meses, momento en el que se asocia un progestágeno sintético (acetato de medroxiprogesterona, 5-10 mg/día), y se instaura una terapia cíclica, para disminuir el riesgo de hiperplasia endometrial e iniciar las menstruaciones. Se recomienda inducir la pubertad con una edad ósea aproximada de 11 años, con individualización en cada caso. Los estrógenos por vía transdérmica se han utilizado también con éxito. La dosis inicial recomendada es de 5 mg/día durante los primeros 6-9 meses, para pasar a 25 μg/día como dosis permanente de sustitución, y con adición de 0,3 mg/día de noretisterona 10 días cada 4 semanas 18-24 meses después de iniciar el tratamiento.

El tratamiento con HCG, que aporta LH, y gonadotropina menopáusica humana (HMG), que suministra FSH, puede inducir el desarrollo puberal, al igual que la Gn-RH pulsátil, aunque su uso suele restringirse a la obtención de fertilidad. El efecto secundario más notorio es la ginecomastia.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. J Clin Endocrin Metab 2013;98:2198-207.

Ibáñez L, Díaz R, López-Bermejo A, Marcos MV. Clinical spectrum of premature pubarche: Links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. Rev Endocr Metab Disord 2009;10:63-76.

Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, de Zegher F. Early metformin therapy (age 8-12) in girls with precocious pubarche to reduce hirsutism, androgen excess and oligomenorrhea in adolescence. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:E1262-7.

Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice Delayed puberty. N Engl J Med 2012;366:443-53.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

PATOLOGÍA MAMARIA

Capítulo 234

A. Goday Arnó

La glándula mamaria está regulada por la acción del estradiol, la progesterona y la PRL. Los estrógenos tienen un efecto trófico que estimula el crecimiento del sistema galactóforo y la maduración del pezón. La progesterona induce el desarrollo lobular y la formación de ácinos, si actúa después de los estrógenos. En estadios prepuberales no existen diferencias en la glándula mamaria entre ambos sexos. A partir de la pubertad, en el varón se mantienen concentraciones bajas de estrógenos que provienen, en su mayoría, de la conversión periférica (aromatización) de los andrógenos en el tejido adiposo; por lo que las mamas no se desarrollan.

GINECOMASTIA

CONCEPTO Y ETIOLOGÍA

Es el aumento de tamaño de la glándula mamaria de naturaleza benigna que se produce, con base de tejido glandular, en un varón. Este aumento no llega a ser aparente hasta que alcanza 2 cm o más. Las causas de ginecomastia se detallan en el cuadro 234-1. Deben diferenciarse las fisiológicas que pueden aparecer en algunas etapas de la vida de las patológicas que suceden en el curso de alteraciones endocrinas

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 234-1 Causas de ginecomastia

FISIOLÓGICAS
Ginecomastia neonatal
Ginecomastia puberal
Ginecomastia senil

POR DÉFICIT DE LA PRODUCCIÓN O LA ACCIÓN DE LA TESTOSTERONA

Congénitas
Anorquia congénita
Síndrome de Klinefelter
Síndrome de resistencia a los andrógenos
Atrofia muscular bulboespinal (enfermedad de Kennedy)
Déficit de la síntesis de testosterona

Adquiridas
Orquitis vírica
Traumatismo, castración, radioterapia
Enfermedades neoplásicas
Enfermedades granulomatosas, lepra
Insuficiencia renal
Paraplejía, distrofia muscular

POR AUMENTO DE LA PRODUCCIÓN O CONVERSIÓN DE ESTRÓGENOS
Tumores testiculares
Carcinoma pulmón, hepático, renal, gástrico
Coriocarcinoma
Hermafroditismo verdadero
Algunas formas de hiperplasia suprarrenal congénita
Carcinoma suprarrenal feminizante
Hepatopatía crónica
Desnutrición, renutrición
Tirotoxicosis
Síndrome de exceso de aromatasa (AEXS)
Fármacos (v. cuadro 234-2)

OTRAS CAUSAS
Enfermedades pulmonares y pleurales
Después de toracoplastia y toracotomía
Hemodiálisis
Idiopática

Cuadro 234-2 Fármacos y drogas que pueden causar ginecomastia

Gonadotropinas
Estrógenos
Andrógenos y anabolizantes esteroides
Antiandrógenos: flutamida, ciproterona, finasterida, dutasterida, bicalutamida, nilutamida
Quimioterápicos: alquilantes, metotrexato, imatinib, alcaloides de la vinca
Bloqueadores de los canales del calcio: verapamilo, nifedipino, diltiazem
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina: captopril, enalapril
Otros antihipertensivos: reserpina, metildopa
Antidopaminérgicos: fenotiazinas, butirofenonas, metoclopramida, domperidona
Digitálicos
Psicofármacos: antidepresivos tricíclicos, diazepam, fenitoína, sulpirida, tandospirona
Drogas de abuso: alcohol, marihuana, heroína, metadona, anfetaminas
Antibióticos y antifúngicos: isoniazida, etionamida, ketoconazol, metronidazol
Antiácidos: cimetidina, ranitidina, omeprazol, lansoprazol
Antirretrovirales: estavudina, lamivudina, didanosina, indinavir, nelfinavir, ritonavir, efavirenz
Otros: clomifeno, megestrol, espironolactona, busulfán, D-penicilamina, sales de oro, alopurinol, hormona del crecimiento, ciclosporina, minociclina, teofilina

y sistémicas, o bien originadas por la acción de algunos fármacos. Respecto a las fisiológicas, del 60% al 90% de los recién nacidos presenta ginecomastia por efecto de los estrógenos maternos o placentarios, que suele desaparecer en pocas semanas. La ginecomastia puberal es relativamente frecuente (del 19% al 64% de los adolescentes de 13 a 14 años) y suele iniciarse de forma unilateral; en ocasiones es dolorosa y evoluciona a afección bilateral en la mitad de los casos. Se atribuye a un aumento en la producción de estrógenos, previo al incremento de testosterona de la adolescencia normal. No obstante, no se ha podido demostrar este aumento de estrógenos, ni alteraciones de la relación andrógenos/estrógenos, ni tampoco en el número o la afinidad de los receptores estrogénicos, aunque sí en la actividad aromatasa, lo que podría producir un aumento local de estrógenos. La ginecomastia suele resolverse en 12-18 meses, aunque puede persistir hasta 3 años o más, de forma que es la causa del 25% de los casos en el adulto. En el anciano, su frecuencia aumenta con la edad como consecuencia del aumento de tejido graso y aromatización de andrógenos, hasta alcanzar el 40%. La prevalencia en pacientes hospitalizados se estima en un 70%.

Las ginecomastias patológicas pueden ser debidas a:

- *Insuficiente producción de testosterona.* De causa congénita o adquirida. Entre las congénitas destacan la anorquia, los síndromes de Klinefelter y de resistencia a los andrógenos y el déficit de síntesis de testosterona. Entre las causas adquiridas destacan orquitis, traumatismos, castración, neoplasias, enfermedades granulomatosas e insuficiencia renal. La ginecomastia es más frecuente en el hipogonadismo primario que en el secundario, por persistir en el primario la estimulación de la LH sobre la síntesis de estrógenos testiculares.
- *Excesiva producción de estrógenos.* Puede ser de origen testicular (tumores testiculares, hermafroditismo verdadero) por producción directa o por secreción ectópica de HCG. El exceso de estrógenos puede ser suprarrenal (tumores feminizantes), deberse al aumento del sustrato de la aromatasa periférica (hiperplasias suprarrenales congénitas, insuficiencia hepática y tirotoxicosis) o a una mayor actividad de esta, en el *síndrome de exceso de aromatasa* (AEXS). La ginecomastia puede aparecer también tras recuperación de estados de desnutrición, enfermedades graves o cirugía.
- *Ingesta de fármacos.* Los fármacos que pueden causar ginecomastia se refieren en el cuadro 234-2. Pueden producir inhibición de la síntesis o acción de la testosterona (ketoconazol, alquilantes, espironolactona, cimetidina), tener efecto estrogénico directo (dietilestilbestrol, anovulatorios, digital) o aumentar la síntesis de estrógenos (gonadotropinas, clomifeno). El contacto casual o la aplicación cutánea de cremas o lociones con efecto estrogénico (aceite del árbol del té, aceite de lavanda) puede causar también ginecomastia.
- *Otras causas.* Afecciones muy diversas, como enfermedades pleurales y pulmonares, distrofias musculares, paraplejías, pueden causar ginecomastia. Se ha descrito una forma familiar que cursa con desarrollo sexual normal, en varones fértiles, en los que se observa una elevación en el cociente 17-β-estradiol/testosterona.

Las ginecomastias más frecuentes son la puberal y la farmacológica, y las causas más importantes de descartar por su trascendencia son las paraneoplásicas.

FISIOPATOLOGÍA

Se origina en una disminución de la relación entre andrógenos y estrógenos a nivel del tejido glandular mamario, como consecuencia de concentraciones excesivas de estrógenos, disminuidas de andrógenos, una disminución en su cociente a nivel local o bien un aumento local de la sensibilidad a los estrógenos. La presencia de concentraciones elevadas de estrógenos de forma mantenida sólo ha podido demostrarse

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

en algunas neoplasias. En ocasiones, el defecto podría consistir en un aumento de la sensibilidad de la glándula mamaria a los estrógenos. En pacientes con ginecomastia aislada se ha demostrado un aumento de la actividad aromatasa de los fibroblastos, lo que podría justificar una mayor formación periférica de estrógenos a partir de la testosterona.

CUADRO CLÍNICO

La clínica consiste en el aumento visible de la glándula, que suele ser asintomático aunque, en caso de desarrollo rápido de la lesión, puede aparecer en las fases iniciales dolor local e inflamación de la zona del pezón.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico sindrómico se establece por la inspección y la palpación. Esta se realiza con el paciente en decúbito supino, con las manos en la nuca, palpando la glándula con el pulgar y el índice. Así, se diferencia de la seudoginecomastia o lipomastia en que únicamente se palpa grasa pero no tejido glandular. La identificación del proceso causal sólo se logra en el 50% de los casos. Se debe realizar una cuidadosa historia clínica con especial atención al inicio del cuadro y los síntomas acompañantes y a los datos sugestivos de hipogonadismo, hepatopatía, nefropatía o neoplasia testicular y recordar que, en ocasiones, el tumor testicular puede aparecer meses después del inicio de la ginecomastia. Es obligada una anamnesis exhaustiva sobre los fármacos que toma el paciente, lo que incluye la toma de anabolizantes o el uso o posible absorción casual de cremas o lociones tópicas.

Es importante comprobar el grado de virilización, el estado nutricional y el tamaño y consistencia testiculares. Los testículos pequeños y duros sugieren un síndrome de Klinefelter. Los análisis deben incluir la función renal y hepática y la determinación de testosterona total y libre, estradiol, LH, FSH, PRL, HCG, TSH y alfafetoproteína. Las concentraciones muy elevadas de estrógenos sugieren una neoplasia suprarrenal, mientras que la elevación de b-HCG es un marcador de neoplasia (testicular, pulmonar o gastrointestinal). La estimulación de estradiol con HCG puede diferenciar una ginecomastia idiopática de la causada por un tumor de células de Leydig, en el que las concentraciones de 17-b-estradiol son más elevadas. Si se sospecha una neoplasia testicular o suprarrenal se practicará una ecografía o una TC, respectivamente.

En la mamografía se observa un aumento de densidad subareolar o un patrón heterogéneo difuso. En el estudio ecográfico, si predomina la hiperplasia ductal, se observa un área triangular hipoecogénica distal al pezón, mientras que si el tejido predominante es fibroglandular existe un patrón heterogéneo. Los pacientes con una neoplasia testicular pueden desarrollar ginecomastia por producción hormonal tumoral (HCG o estradiol) o como efecto de la quimioterapia, la radioterapia o la orquiectomía, lo que plantea problemas de diagnóstico diferencial entre recidiva y efecto secundario del tratamiento. La ginecomastia se considera un signo de mal pronóstico del cáncer de testículo. Las neoplasias son los procesos más importantes que han de descartarse ante una ginecomastia, aunque no los más frecuentes.

El *diagnóstico diferencial* se plantea con lipomastia o seudoginecomastia (aumento del tejido graso que se observa en pacientes obesos), lipomas, neurofibromatosis, leucemias, linfomas y carcinoma de mama. La palpación permite diferenciarlas, aunque si se plantean dudas, la mamografía, la ecografía y la biopsia o punción-aspiración ecodirigida son útiles en el diagnóstico diferencial. Cabe destacar que el cáncer de mama en el varón es excepcional, salvo en el síndrome de Klinefelter.

TRATAMIENTO

La ginecomastia puberal regresa espontáneamente en la mayoría de los casos. Es muy importante explicar al adolescente que se trata de un trastorno benigno, fisiológico y de resolución en general espontánea. En cuanto a otras ginecomastias, deben tratarse sus causas, siempre que sea posible. Las debidas a un fármaco suelen regresar tras suprimirlo, salvo si la ginecomastia es de larga evolución, en que ya predomina la fibrosis. No existen ensayos clínicos controlados de tratamiento farmacológico de la ginecomastia ni fármacos con indicación formal para su tratamiento. Aun así, el más utilizado y con mejores resultados es el tamoxifeno, antiestrógeno que en dosis de 10 a 20 mg/día p.o. durante 3 a 9 meses disminuye los síntomas y el tamaño de la ginecomastia. Existe menos experiencia con raloxifeno, con inhibidores de la aromatasa como anastrozol y testolactona o con la aplicación local de gel de dihidrotestosterona.

En la ginecomastia de larga evolución predomina la fibrosis sobre la hiperplasia, lo que dificulta la respuesta al tratamiento médico. La resección quirúrgica está indicada si existen problemas psicológicos graves, alcanza un tamaño importante con los consiguientes problemas estéticos, si se sospecha malignidad o si persiste más de 2 años. La irradiación de las mamas puede ser eficaz para evitar la aparición de ginecomastia debida a la terapia estrogénica o antiandrogénica en el cáncer de próstata. Si no se consigue identificar la causa, hay que realizar un seguimiento periódico del paciente.

GALACTORREA

CONCEPTO

Se denomina *galactorrea* a la secreción láctea de la glándula mamaria fuera del período puerperal y que persiste más de 6 meses. Puede ser espontánea o aparecer sólo tras maniobras de expresión. No obstante, en la mayoría de las mujeres multíparas puede existir una mínima secreción serosa tras la expresión de la mama que no indica anormalidad. La producción de leche en la mama se produce por la acción de la PRL y del lactógeno placentario sobre una glándula mamaria previamente impregnada por la acción de los estrógenos y progestágenos. Tras el parto, la succión del pezón es el estímulo que evita el descenso de las concentraciones de PRL. La tiroxina, la insulina, los glucocorticoides y la GH ejercen un efecto permisivo de la acción de las hormonas antes mencionadas.

ETIOLOGÍA

La galactorrea puede aparecer por distintos mecanismos (cuadro 234-3). Los procesos hipotalámicos infiltrativos y la lesión del tallo hipofisario pueden producir hiperprolactinemia por fallo en la inhibición dopaminérgica. La toma de fármacos es la causa más frecuente de hiperprolactinemia (cuadro 234-4). El aumento de TRH también puede causar discretas elevaciones de la PRL y galactorrea (hipotiroidismo primario). La disminución del aclaramiento de la PRL es otra causa de hiperprolactinemia en el hipotiroidismo, en la cirrosis hepática y en la insuficiencia renal crónica. Tras el trasplante renal, se normalizan las concentraciones de PRL en el 20%-75% de los casos. De las causas hipofisarias destacan los prolactinomas y, con menor frecuencia, la acromegalia. En los adenomas no funcionantes, la hiperprolactinemia se produce como consecuencia de un déficit de su inhibición hipotalámica. Globalmente, una cuarta parte de los casos de galactorrea corresponde a tumores hipofisarios; otra cuarta parte, a otra etiología, y en un porcentaje importante de casos la causa no llega a descubrirse.

PATOGENIA

La galactorrea se debe principalmente a una desregulación de la secreción de PRL, lo que no equivale a afirmar que en todos los casos de galactorrea la concentración de PRL se halle elevada. Para que se inicie la secreción láctea es necesario el aumento de PRL, pero concentraciones normales pueden ser suficientes para el mantenimiento del trastorno y, en algunos casos, las elevaciones de las concentraciones de PRL pueden ser intermitentes. La hiperprolactinemia sólo se comprueba en el 30% de los casos de galactorrea y el aumento de PRL no siempre provoca galactorrea. En el varón con hiperprolactinemia, la galactorrea es rara porque sólo se produce si previamente la glándula mamaria se ha desarrollado por la acción estrogénica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de galactorrea se basa en la realización de una historia clínica detallada que incluya la historia menstrual, la existencia de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 234-3 Causas de galactorrea

- Por defecto en la inhibición hipotalámica de la secreción de prolactina
- Por afección hipotalámica
  - Tumores
  - Histiocitosis X, sarcoidosis
  - Irradiación, meningitis, encefalitis, hidrocefalia, isquemia
- Por afección del tallo hipofisario
  - Sección del tallo (traumática, quirúrgica)
  - Compresión tumoral
- Por fármacos con efecto antidopaminérgico
- Por aumento de los factores liberadores de prolactina
  - Hipotiroidismo primario
  - Enfermedad de Addison
  - Enfermedad de Cushing
- Por tumores productores de prolactina
  - Hipofisarios:
    - Prolactinomas
    - Otros tumores hipofisarios
- Producción ectópica de prolactina o lactógeno placentario
  - Carcinoma broncógeno
  - Hipernefroma
  - Mola hidatiforme y coriocarcinoma
- Por causas locales
  - Estimulación mecánica repetida
  - Traumatismos o cirugía torácicos
  - Infecciones locales: mastitis, herpes zóster
  - Acupuntura, *piercing*
- Otras
  - Síndrome de la silla turca vacía
  - Insuficiencia renal crónica
  - Cirrosis hepática
  - Síndrome del ovario poliquístico
  - Carcinoma suprarrenal feminizante
  - Hipertiroidismo
  - Lesión medular
  - Porfiria aguda intermitente
  - Idiopática
  - Tras gestación
  - Tras anovulatorios
  - Del recién nacido

Cuadro 234-4 Fármacos y sustancias que pueden causar galactorrea

NEUROLÉPTICOS
Haloperidol
Fenotiazinas
Butirofenonas
Risperidona

ANTIDEPRESIVOS
Imipramina
Amitriptilina
Clomipramina
Paroxetina
Fluoxetina
Sertralina
Olanzapina
Citalopram

ANTIHIPERTENSIVOS
Reserpina
α-metildopa
Atenolol

OPIÁCEOS
Morfina
Heroína

ANTIEMÉTICOS
Metoclopramida
Sulpirida
Domperidona

OTROS
Cimetidina
Famotidina
Anovulatorios
Verapamilo
Isoniazida
Teofilina
Inhibidores de proteasas

esterilidad, la relación entre el inicio de la galactorrea y el período puerperal y los cambios en la libido o la aparición de impotencia en el varón. Se debe revisar la toma de fármacos con efecto hiperprolactinémico (v. cuadro 233-4) y descartar la existencia de clínica sugestiva de hipotiroidismo, de lesiones hipofisarias o hipotalámicas y la estimulación mecánica repetida de la mama. La galactorrea puede observarse de forma espontánea o tras maniobras de expresión de la mama. Deben determinarse la PRL (es importante respetar las condiciones de extracción dada su secreción pulsátil) y las hormonas tiroideas. Las concentraciones de PRL superiores a 150 ng/mL son sugestivas de prolactinoma (v. cap. 228, Enfermedades del hipotálamo y de la adenohipófisis).

El *diagnóstico diferencial* se plantea frente a otras secreciones del pezón, como las sanguinolentas, serosas o purulentas, que se pueden observar en las neoplasias y en la enfermedad fibroquística. La hiperprolactinemia *per se* no causa ginecomastia. Esta puede deberse a hipogonadismo que puede estar causado por la hiperprolactinemia. El exceso de estrógenos puede provocar independientemente ginecomastia e hiperprolactinemia.

TRATAMIENTO

El tratamiento depende de la causa del proceso. La corrección del hipotiroidismo se acompaña de la desaparición de la galactorrea. Lo mismo ocurre con el trasplante renal en el caso de la insuficiencia renal crónica. La supresión de los fármacos o la disminución de sus dosis pueden normalizar las concentraciones de PRL. Cuando no es posible suspender la medicación puede utilizarse bromocriptina u otros agonistas dopaminérgicos. Este tratamiento puede ser útil en la galactorrea idiopática, incluso cuando cursa con PRL normal, pero no siempre es necesario tratar a estas pacientes dado que, en la mayoría, el cuadro se soluciona de forma espontánea.

HIPOPLASIA E HIPERPLASIA MAMARIAS

La hipoplasia se puede observar en hipogonadismos, como el síndrome de Turner o la menopausia precoz. El tratamiento cíclico con estrógenos y progestágenos puede revertir la atrofia. El déficit total o parcial del desarrollo mamario, en ocasiones sólo unilateral, puede existir en mujeres sin alteraciones endocrinológicas demostrables. Se ha atribuido a un déficit en la sensibilidad a los estrógenos y progestágenos y no responde a dosis sustitutivas. En la mujer, el AEXS puede provocar macromastia, junto con otros síntomas de exceso estrogénico. Excepto en esta situación, no se han demostrado alteraciones endocrinológicas en la macromastia.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Braunstein GH. Gynaecomastia. N Eng J Med 2007;357:1229-37.

Carlson HE. Approach to the patient with gynecomastia. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:15-21.

Johnson RE, Murad MH. Gynecomastia: pathophysiology, evaluation and management. Mayo Clin Proc 2009;84:1010-5.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

SÍNDROME CARCINOIDE

Capítulo 235

S. Gaztambide Sáenz

CONCEPTO

Los tumores carcinoides pertenecen a la familia de tumores neuroendocrinos, considerados en el pasado como indolentes pero potencialmente malignos. Las células neuroendocrinas están ampliamente distribuidas por el organismo: tubo digestivo, páncreas, pulmón, gónadas y timo. Los tumores carcinoides se localizan principalmente en el tracto gastrointestinal (65%) y en los pulmones (25%). Los de intestino delgado, y más concretamente los de íleon, son los más frecuentes, seguidos de los de recto, apéndice, colon y estómago. Los tumores carcinoides, aunque raros, son los más comunes entre las neoplasias gastroenteropancreáticas de origen neuroendocrino. Su incidencia se estima en 25 casos por millón de habitantes y año; se ha descrito un pico entre los 15 y 25 años y otro, entre los 65 y 75 años; por debajo de los 50 años, es dos veces más frecuente en mujeres y, en edades superiores, la proporción se invierte. El carcinoide tímico se incluye excepcionalmente en el MEN-1.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los tumores carcinoides se componen de nidos o cordones celulares de elementos homogéneos con núcleos regulares, mitosis escasas y citoplasma granulado. Según la reacción de los gránulos ante las sales de plata, los tumores se clasifican en argentafín-positivos o argentafín-negativos (bronquio, estómago, páncreas, tiroides).

Con técnicas de inmunohistoquímica se comprueba que el contenido de los gránulos corresponde a cromogranina A, enolasa específica neuronal o sinaptofisina, considerados como marcadores inespecíficos de células neuroendocrinas. Los gránulos pueden contener, además, los siguientes productos de secreción: serotonina, 5-hidroxitriptófano (5-HTP), histamina, calicreínas, taquicininas, catecolaminas, CRH, ACTH, gastrina, GH y otros. Estas sustancias, liberadas a la circulación sistémica, son responsables de la sintomatología del síndrome carcinoide.

La clasificación de la OMS (tabla 235-1) se basa en el tamaño del tumor y su localización, las características histológicas incluida su extensión más allá de la mucosa e invasión vascular, proliferación celular y presencia de metástasis. La proliferación celular se valora según el número de mitosis y el porcentaje de positividad del marcador de proliferación celular Ki-67, lo que permite diferenciar grados de malignidad y también establecer un pronóstico. La sobreexpresión de la proteína p53 se ha relacionado con un peor pronóstico.

CUADRO CLÍNICO

La mayoría de los tumores carcinoides son asintomáticos y se diagnostican de forma casual al realizar pruebas de imagen o en autopsias. Los síntomas iniciales pueden ser inespecíficos, lo cual suele retrasar el diagnóstico en 2 a 3 años.

La forma de presentación clínica depende de la localización del tumor, de su extensión y de la producción hormonal. El producto hormonal clásico es la serotonina y sus metabolitos. Su exceso causa el síndrome carcinoide, por lo que conviene recordar su metabolismo (fig. 235-1). La obstrucción intestinal y/o el dolor abdominal son los síntomas más frecuentes en los carcinoides intestinales. El carcinoide pulmonar puede ser diagnosticado de forma casual a partir de una radiografía de tórax, a consecuencia de un síndrome carcinoide por la producción de serotonina, 5-hidroxitriptófano o histamina o por la presentación de un síndrome de Cushing debido a la secreción de CRH o ACTH por el tumor.

Únicamente un 10% de los pacientes presenta un síndrome carcinoide; para ello es necesaria la presencia de metástasis hepáticas excepto en algunos carcinoides bronquiales. Los carcinoides de intestino delgado son los que tienen mayor riesgo; este es mínimo en los de apéndice o recto e intermedio en los de otras localizaciones. La rubefacción ocurre en el 85% de los pacientes. Se caracteriza por un enrojecimiento súbito de cara, cuello y tórax superior, con sensación de calor, que dura de segundos a varios minutos, con taquicardia y disminución de la presión arterial, lagrimeo y edema facial; en ocasiones puede prolongarse durante varias horas. La rubefacción puede aparecer de forma espontánea o en situaciones de estrés, ingesta de alcohol, comida o fármacos. Si la enfermedad avanza, estos episodios pueden ser cada vez más frecuentes e intensos y debido a la vasodilatación prolongada el

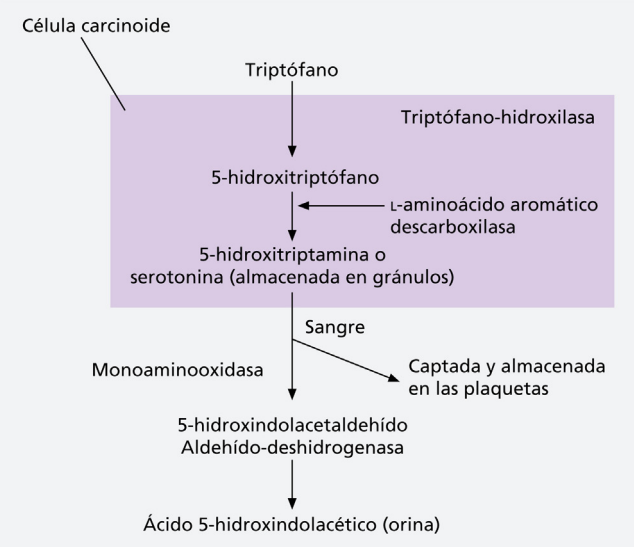


Figura 235-1 Metabolismo de la serotonina.

Tabla 235-1 Nomenclatura y clasificación de los tumores neuroendocrinos del sistema digestivo (ENETS/OMS, 2010)

	GRADO DE MALIGNIDAD	ÍNDICE DE PROLIFERACIÓN CELULAR KI-67	ENETS/OMS
Bien diferenciados	Bajo (G1)	< 3%	Tumor neuroendocrino, de grado 1
	Intermedio (G2)	3-20%	Tumor neuroendocrino, de grado 2
Pobremente diferenciados	Alto (G3)	> 20%	Carcinoma neuroendocrino, de grado 3, de células pequeñas Carcinoma neuroendocrino, de grado 3, de células grandes

ENETS: *European Neuroendocrine Tumor Society*; OMS: Organización Mundial de la Salud.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

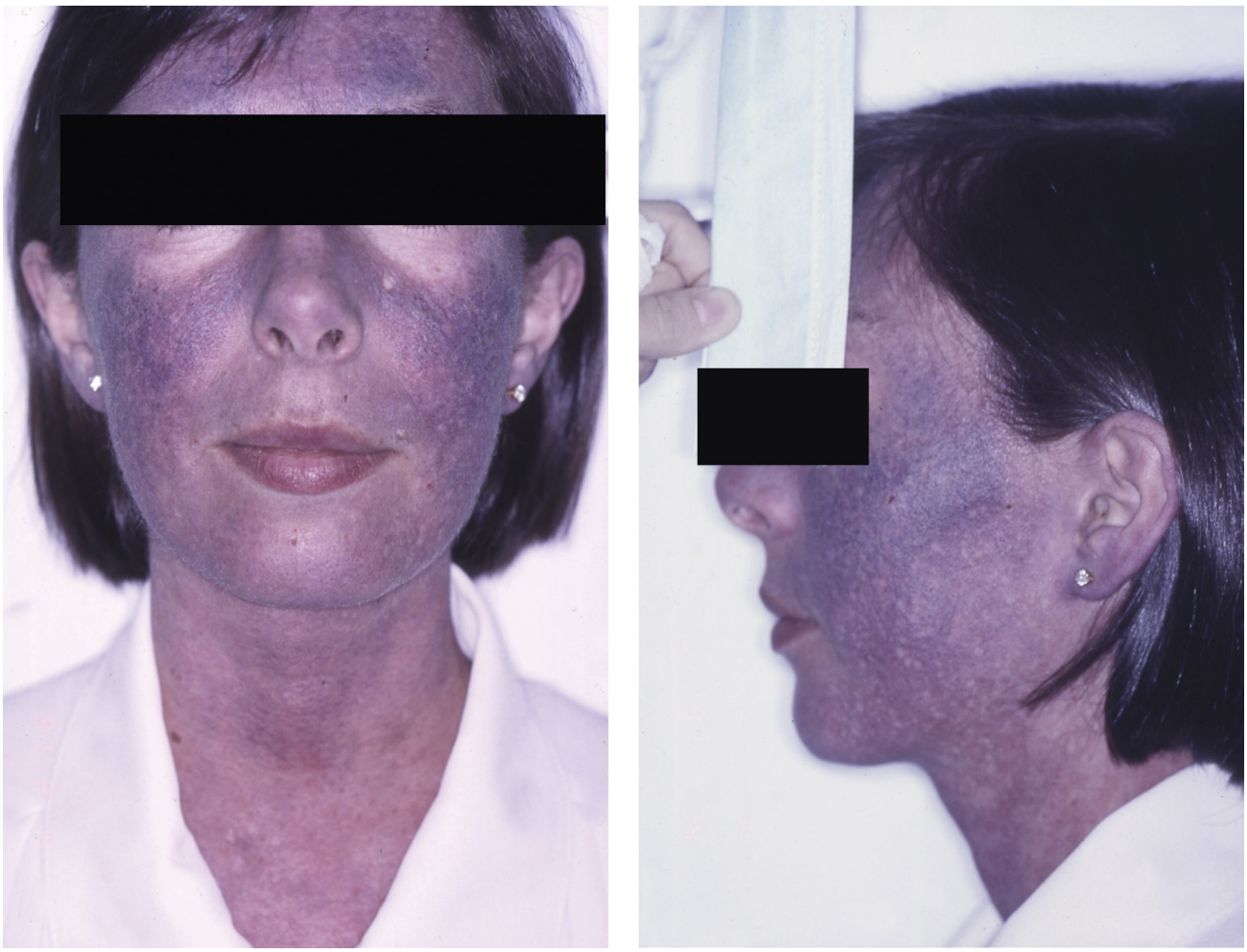


Figura 235-2 Vasodilatación cutánea y telangiectasias en una paciente con síndrome carcinoide.

paciente adquiere una coloración rojo-violácea permanente, con telangiectasias y fibrosis, y deja de percibir la sensación de calor (fig. 235-2). Aunque la fisiopatología de la rubefacción se desconoce, se relaciona con la producción de bradicininas, taquicininas o histamina, todas ellas vasodilatadoras. Pueden observarse lesiones cutáneas de tipo pelagra, secundarias al consumo y ulterior deficiencia de triptófano.

La diarrea ocurre hasta en un 80% de los pacientes. En algunos casos puede ser invalidante y no coincide necesariamente con los episodios de rubefacción. Aunque se considera que la serotonina es la responsable de la diarrea, por su acción sobre la motilidad y la secreción intestinal, también pueden contribuir a ella otros factores (linfangiectasia, resecciones intestinales, fibrosis mesentérica). Puede acompañarse de dolor abdominal, borborigmos y esteatorrea. La malabsorción intestinal es infrecuente.

Las crisis de broncoespasmo con sibilancias y disnea son menos frecuentes (15%) y suelen coincidir con los episodios de rubefacción. Fisiopatológicamente se deben a una contracción del músculo liso bronquial con edema local de las vías aéreas, por acción de las bradicininas y las taquicininas.

La frecuencia de afección cardíaca, secundaria a lesiones fibróticas en placas en el endocardio, válvulas cardíacas, aurículas y ventrículos, depende del criterio diagnóstico utilizado, que oscila desde un 33% si se considera la expresión clínica hasta un 70% si se realiza ecocardiografía. El tratamiento farmacológico con análogos de somatostatina ha descendido su frecuencia a un 10%-15%.

En estos pacientes son frecuentes las metástasis hepáticas. El hecho de que las lesiones aparezcan principalmente en el corazón derecho induce a pensar que las sustancias con capacidad de producir fibrosis se liberan directamente al corazón derecho y son inactivadas en la circulación pulmonar ya que, a excepción de pacientes con carcinoides pulmonares, la afección del corazón izquierdo es excepcional. La serotonina y las taquicininas pueden inducir localmente la formación de las placas fibróticas a través de otros mediadores. La fibrosis no es únicamente cardíaca, sino que puede desarrollarse en otras localizaciones, para dar lugar a síndromes fibrosclerosantes en pericardio, peritoneo, retroperitoneo o pene.

Los carcinoides gástricos producen histamina con mayor frecuencia y los episodios de rubefacción se acompañan de picor; además, presentan una prevalencia elevada de úlcera péptica. Estos tumores carecen de descarboxilasa, por lo que el metabolito que está aumentado es el 5-HTP. Los carcinoides bronquiales presentan síntomas típicos de síndrome carcinoide antes de desarrollar metástasis y pueden cursar con lesiones fibróticas de corazón izquierdo y metástasis óseas.

Ocasionalmente, estos tumores pueden producir un síndrome de Cushing o un aspecto acromegálico por la secreción de otros productos hormonales. Un 10% de los casos forma parte de un MEN-1.

DIAGNÓSTICO

El mejor test bioquímico para el diagnóstico es la medida del ácido 5-hidroxiindol acético (5-HIAA) en orina de 24 h, como metabolito final de la serotonina; debe confirmarse la exclusión de la dieta, en los días previos a la realización de la prueba, de algunos alimentos (plátanos, nueces, piñas, ciruelas) o fármacos. Esta medida no es necesaria si se utiliza la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) con detección electroquímica. La medición de serotonina y 5-HIAA plaquetarios evita también este problema pero queda limitada a algunos centros de investigación. En el carcinoide bronquial o gástrico que carece de la descarboxilasa necesaria para transformar el 5-hidroxitriptófano en serotonina, el metabolito aumentado es 5-hidroxitriptófano, en lugar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de la serotonina o 5-HIAA. A pesar de ello, en ocasiones pueden encontrarse valores discretamente elevados por descarboxilación del 5-hidroxitriptófano en el intestino.
La cromogranina A es útil como marcador sérico de tumor neuroendocrino, pero no es específica. Los tumores que cursan con concentraciones elevadas de cromogranina A tienen peor pronóstico. La medición de otros productos hormonales (ACTH, cortisol, IGF-1, IGF-2) sólo se requiere si aparecen síntomas sugestivos de su hiperproducción.
Una vez realizado el diagnóstico bioquímico debe hacerse un diagnóstico de localización del tumor primitivo, de la presencia y extensión de metástasis, así como un diagnóstico histopatológico. En la actualidad, la prueba más sensible es el *octreoscan,* gammagrafía con octreótido marcado con indio-111 (^{111}In) que se une a los receptores de la somatostatina, presentes en estos tumores, y permite la visualización de la lesión primaria y de las metástasis. La TC y la RM siguen siendo las técnicas más utilizadas. La PET con 5-hidroxitriptófano es una prueba más incierta y de acceso más limitado. La enteroscopia o cápsula endoscópica son técnicas útiles para tumores de intestino delgado. La ecografía endoscópica ayuda en la localización de tumores duodenales o pancreáticos. Otras pruebas, como el tránsito intestinal baritado, dan una menor información. Dado que la mayoría de los síndromes carcinoides tiene metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico, la biopsia hepática es otra prueba diagnóstica que puede ser de utilidad.

TRATAMIENTO

El tratamiento es multidisciplinar, depende de la forma de presentación clínica y del estadio evolutivo y requiere a lo largo del proceso de diferentes métodos. El único tratamiento potencialmente curativo es la exéresis quirúrgica. Cuando no es posible o existen metástasis a distancia no extirpables en su totalidad, el tratamiento debe orientarse al control de los síntomas y la prevención del crecimiento del tumor.
Los análogos de somatostatina disminuyen la frecuencia y/o intensidad de la rubefacción, la diarrea y el broncoespasmo, y también los marcadores bioquímicos; se ha observado estabilización del tumor y, excepcionalmente, reducción del mismo. Este tratamiento, además de mejorar la calidad de vida, prolonga la supervivencia. Sus efectos adversos más frecuentes son borborigmos, esteatorrea y litiasis biliar hasta en un 20%, que suele ser asintomática. En el tratamiento crónico se administran análogos de liberación prolongada por vía intramuscular (octreótido-LAR) o por vía subcutánea profunda (gel de lanreótido) cada 28 o 56 días según las necesidades. En caso de crisis puede administrarse simultáneamente octreótido simple por vía subcutánea cada 8 h para controlar los síntomas de forma rápida y en espera de alcanzar concentraciones terapéuticas estables con los de liberación prolongada. El tratamiento con IFN-α se recomienda generalmente como segunda opción. Tiene un efecto similar, pero un perfil de seguridad menos favorable (fiebre, astenia, anorexia y pérdida de peso). La combinación de ambos fármacos no ha demostrado un efecto sinérgico.
Más recientemente la combinación de análogos de la somatostatina con inhibidores de la activación de la proteína M-TOR (everolimus) implicada en la regulación del crecimiento, proliferación y supervivencia celular o con inhibidores de la angiogénesis (sunitinib) obtiene mejores resultados que en solitario sobre la supervivencia de los pacientes.
Cuando las metástasis hepáticas no son resecables puede disminuirse la masa tumoral y sus productos de secreción mediante embolización arterial, radiofrecuencia o crioterapia. La embolización arterial percutánea de la arteria hepática provoca una necrosis isquémica del tejido tumoral; si se añaden citostáticos (doxorubicina o cisplatino) al agente embolizante, el procedimiento se denomina *quimioembolización.* La ablación mediante radiofrecuencia produce una necrosis por coagulación secundaria a la generación de calor. La crioterapia induce formación de cristales intra- y extracelulares, deshidratación y muerte celular.
La quimioterapia, en diversas combinaciones, produce respuestas variables según el grado de malignidad del tumor. Los resultados mejoran si se combina con quimioembolización de la arteria hepática. En todo caso, debe tenerse en cuenta el estado general del paciente y la evolución del crecimiento tumoral, valorando los efectos secundarios del tratamiento.
Un tratamiento más novedoso y esperanzador es el que emplea radiofármacos (análogos de somatostatina unidos a radionúclidos) que, a través de la radiación emitida, dañan el DNA y provocan la muerte celular. Los radionúclidos utilizados son ^{111}In, ^{90}Y y ^{177}Lu.
En el futuro, el pasireótido, análogo de la somatostatina con capacidad de unión a mayor número de receptores, o un nuevo fármaco *(telotristat etiprate)* que inhibe la liberación periférica de serotonina pueden ser tratamientos alternativos.
Otros tratamientos incluyen administración de niacina para evitar las alteraciones cutáneas secundarias al consumo aumentado de triptófano en el tumor; salbutamol como broncodilatador que actúa sobre los receptores β-adrenérgicos y no induce rubefacción. En caso de diarrea puede utilizarse loperamida y los bloqueantes H_1 y H_2 pueden ser útiles en tumores con secreción de histamina. Si existe enfermedad cardíaca se aplicará el tratamiento correspondiente, y en casos de dolor por metástasis óseas puede administrarse radioterapia local en dosis bajas.

PROFILAXIS Y PRONÓSTICO

El cambio en el estilo de vida, evitando el estrés y algunos alimentos, condimentos o fármacos, puede facilitar la disminución en el número de crisis. La presencia de clínica de síndrome carcinoide, enfermedad cardíaca y metástasis se ha asociado a una menor supervivencia. El 90% de los pacientes que tienen un síndrome carcinoide presentan metástasis en el momento del diagnóstico que limitan la supervivencia a un 67% a los 5 años; el pronóstico es aún peor en casos con enfermedad cardíaca.
El origen del tumor, su tamaño y capacidad para producir metástasis condicionan el pronóstico. Los originados en el apéndice y el recto tienen mayor supervivencia que los de estómago, colon e intestino delgado. Estos últimos producen metástasis con mayor frecuencia. Las concentraciones más elevadas de 5-HIAA y cromogranina A se han asociado a mayor gravedad de la enfermedad y menor supervivencia. Las características histológicas también marcan diferencias en el pronóstico: una mayor desdiferenciación celular se asocia a una menor supervivencia. El marcador de proliferación celular, Ki-67, se ha correlacionado con el tamaño del tumor, invasión linfática, metástasis y menor supervivencia. Aunque poco frecuente, la sobreexpresión de p53 confiere generalmente peor pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Alonso-Gordoa T, Capdevila J, Grande E. GEP-NETs update: Biotherapy for neuroendocrine tumours. Eur J Endocrinol 2015;172:R31-46.

Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumors. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:169-88.

Rindi G, Arnold R, Bosman FT. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. En: Bosman TF, Carneiro F, Hruban RH, Theise, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2010. p. 13.

Zuetenhorst JM, Taal BG. Metastatic carcinoid tumors: a clinical review. Oncologist 2005;10:123-31.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TUMORES ENDOCRINOS MÚLTIPLES DE BASE HEREDOFAMILIAR

S. Gaztambide Sáenz

Capítulo 236

La afección neoplásica de varias glándulas endocrinas en un mismo paciente se conoce desde principios del siglo xx. Desde entonces se han definido varias entidades clínicas, hereditarias y con un modelo de transmisión autosómico dominante. Así, cada familiar de primer grado tiene un 50% de posibilidades de ser portador de la enfermedad y desarrollarla. Un diagnóstico precoz disminuye la morbimortalidad y permite centrar la atención en los portadores. La penetrancia, o riesgo de presentar el cuadro clínico completo, es elevada. Las lesiones anatomopatológicas varían desde la hiperplasia hasta el adenoma o carcinoma y pueden ser multicéntricas; una intervención temprana evitaría la evolución de las lesiones, las complicaciones derivadas de la hipersecreción hormonal y la posibilidad de desarrollar metástasis.
Son enfermedades raras y, aunque se conocen varias entidades clínicas, las principales son tres: a) neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 o síndrome de Wermer o MEN-1 (hiperplasia de paratiroides, tumor pancreático neuroendocrino, adenoma hipofisario anterior); b) neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A o síndrome de Sipple o MEN-2A, y c) neoplasia endocrina múltiple de tipo 2B o MEN-2B o MEN-3 (tabla 236-1).
La patogenia de la MEN es genética. El gen *MEN1* se considera un gen supresor tumoral y requiere dos mutaciones, una primera heredada del progenitor afectado y presente en todas las células del organismo y una segunda en el alelo del progenitor sano, en las células del tejido que sufrirá la transformación neoplásica. El gen causante de la MEN-2, *c-RET,* es un protooncogén, y se precisa una única mutación en el alelo heredado del progenitor afectado para el crecimiento tumoral en tejidos específicos.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE DE TIPO 1 (MEN-1 O SÍNDROME DE WERMER)

Es una enfermedad rara y muchas veces no reconocida y dado que la afección de las diferentes glándulas puede no ser simultánea, se necesita un alto grado de sospecha clínica para ser diagnosticada. La prevalencia es aproximadamente de 1/30 000 habitantes, estimándose una incidencia del 0,25% a partir de estudios post mórtem y del 1%-18% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario, del 16%-38% de los pacientes con gastrinoma y menos del 3% de los pacientes con tumores hipofisarios. Afecta por igual a ambos sexos y a todos los rangos de edad con un intervalo de edad de 5 a 81 años.
Existe una forma esporádica y otra familiar, y es difícil establecer la separación entre ambas, ya que la expresión de la forma familiar puede verse alterada por el fallecimiento de los antecesores antes de haber desarrollado el síndrome clínico. Las formas esporádicas o debidas a mutaciones *de novo* son inferiores al 10%. La enfermedad se hereda de forma autosómica dominante, con un alto grado de penetrancia y expresión variable. El gen responsable se localiza en el brazo largo del cromosoma 11 (11q13), gen *MEN1* que codifica una proteína, menina, sin homología con otras proteínas conocidas, a la que se ha implicado en la regulación del crecimiento celular, estabilidad genómica y plasticidad sináptica.
Los individuos afectados pueden presentar la tríada clásica de tumores de paratiroides, páncreas endocrino e hipófisis anterior, sin olvidar que se han descrito otros tumores endocrinos (adenoma suprarrenal, tumores carcinoides) y no endocrinos (lipoma, angiofibroma, colagenoma, meningioma) asociados. No existe una correlación entre genotipo y fenotipo. La expresión clínica de cada uno de los tres principales componentes de la MEN-1, dentro de las familias afectadas, es variable.
En el momento del diagnóstico, el hiperparatiroidismo está presente en casi todos los pacientes, pero la coexistencia de la afección de las tres glándulas sólo se da en un tercio de ellos.
La sintomatología clínica suele aparecer entre la tercera y la quinta década de la vida, aunque desde que existe la posibilidad de realizar el diagnóstico genético se identifican portadores asintomáticos con edades inferiores. La esperanza de vida en pacientes no tratados está reducida, con una probabilidad de muerte del 50% a los 50 años de edad. Hasta el 70% de la mortalidad se debe a la propia enfermedad o derivada de su tratamiento y en relación con tumores endocrinos pancreáticos no funcionales y con los carcinoides tímicos; estos últimos más frecuentes en hombres y fumadores.
La entidad debe sospecharse cuando un paciente presenta dos de los tres tipos de tumores principales o un único tumor en el seno de una familia afectada. La alteración del gen *MEN1* no explica todos los casos. Se han descrito ocho mutaciones diferentes en el gen *CDNK1B,* localizado en el cromosoma 12p13, que codifica una proteína (p27)

Tabla 236-1 Clasificación de los tumores endocrinos múltiples de base heredofamiliar

DENOMINACIÓN (LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA/GEN)	GLÁNDULA AFECTADA	SINTOMATOLOGÍA
MEN-1 (11q13, *MEN1*)	Paratiroides	Hiperparatiroidismo
	Páncreas	Gastrinoma
		Insulinoma
		Tumores no funcionantes
	Hipófisis	Prolactinoma
		Acromegalia
		Adenoma no funcional
		Otros tumores: Endocrinos: corteza suprarrenal, tumores carcinoides No endocrinos: lipoma, angiofibroma, colagenoma, meningioma
MEN-2A (10cen-10q11.2/c-*RET*)	Tiroides Médula suprarrenal Paratiroides	Carcinoma medular Feocromocitoma Hiperparatiroidismo primario
MEN-2B o MEN-3 (10cen-10q11.2/c-*RET*)	Tiroides Médula suprarrenal	Carcinoma medular Feocromocitoma Neuromas Dismorfias: hábito marfanoide, aracnodactilia, hiperlaxitud articular
MEN-4 (12p13/*CDNK1B*)	Tumores como en MEN-1	

MEN: neoplasia endocrina múltiple.

SECCIÓN XVI

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

que interviene en la regulación del ciclo celular. Estas mutaciones suponen aproximadamente el 3% de todos los casos y han pasado a constituir un nuevo síndrome denominado *neoplasia endocrina múltiple de tipo 4* (MEN-4).

HIPERPARATIROIDISMO

Alrededor del 10%-15% de los casos de hiperparatiroidismo primario son familiares y se deben mayoritariamente a una MEN-1 o MEN-2A y en menor grado a otras enfermedades heredofamiliares mucho menos frecuentes. Es la entidad más común del síndrome y alcanza prácticamente el 100% de penetrancia hacia los 50 años. La hipercalcemia es la primera alteración observada en el 90% de los casos.
El sustrato morfológico más frecuente es la hiperplasia de las paratiroides, aunque también es posible hallar múltiples adenomas y excepcionalmente un carcinoma de paratiroides.
Los síntomas y signos de hiperparatiroidismo en la MEN-1 son similares a los del hiperparatiroidismo primario aislado esporádico, aunque la edad de aparición es inferior (20-25 frente a 55 años). El diagnóstico se efectúa al detectar hipercalcemia e hipofosforemia con concentraciones de PTH inapropiadamente elevadas. La hipercalcemia es generalmente leve.
El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica del tejido responsable de la hipersecreción de PTH para evitar la sintomatología derivada de la hipercalcemia y el riesgo que esta representa para el desarrollo de otros tumores. La técnica quirúrgica recomendada es la paratiroidectomía subtotal (3,5 glándulas) o total con autoinjerto en brazo, región paraesternal o escapular que facilitarían su extirpación en caso de recidiva. La cirugía debe realizarse por un cirujano experto y no se recomienda una técnica mínimamente invasiva por la afectación multiglandular. La experiencia con cinacalcet, que actúa sobre el receptor del sensor del calcio reduciendo sus niveles, es escasa y su indicación quedaría limitada a contraindicación de la cirugía o fallo de la misma.

TUMORES PANCREÁTICOS

En su mayoría causan síntomas por hiperproducción hormonal; los más frecuentes son los que secretan gastrina o insulina. Sin embargo, la producción hormonal puede ser variada, múltiple, cambiante en el tiempo y sin traducción clínica. Las lesiones son generalmente multicéntricas, de tamaño variable, con capacidad de invadir estructuras próximas y de ocasionar metástasis a distancia. Generalmente se diagnostican a partir de los 40 años.

Insulinoma

Es un tumor originado en las células β de los islotes de Langerhans caracterizado por la secreción incontrolada y excesiva de insulina. Supone el 10%-30% de todos los tumores pancreáticos en pacientes con MEN-1 y en el 10% de estos puede ser la primera manifestación del síndrome. Un 4% de los pacientes con insulinoma pueden ser portadores de la mutación. Generalmente es un tumor benigno. El riesgo de malignización del insulinoma en la MEN-1 se sitúa en torno al 25%, porcentaje superior al observado en el insulinoma esporádico (5%-15%). La presentación clínica de este tumor consiste en la sintomatología propia de la hipoglucemia que ocasiona.
El diagnóstico se efectúa al demostrar una glucemia baja en presencia de una insulinemia inapropiadamente elevada de forma casual o durante la realización de un test de ayuno; de igual manera, las concentraciones de péptido-C medidas de forma simultánea estarán inapropiadamente elevadas, debiendo excluirse toma de fármacos secretagogos. Una proinsulina elevada puede ser útil en el diagnóstico. Para la localización del tumor son útiles la TC helicoidal con contraste y la ecografía endoscópica. En ocasiones puede ser necesario practicar una arteriografía selectiva, ya que el 50% puede presentar vascularización alterada en el área tumoral. La arteriografía selectiva con infusión de calcio y toma de muestras de insulina en las diferentes áreas vasculares puede igualmente ayudar en su localización. El tratamiento recomendado, con el objetivo de curación, es el quirúrgico, abarcando desde la extirpación de un tumor único o múltiple hasta una pancreatectomía subtotal. Si la cirugía no es posible o persiste sintomatología después de la misma por persistencia de restos pancreáticos tumorales o metástasis, pueden utilizarse fármacos hiperglucemiantes, como el diazóxido o análogos de la somatostatina, quimioterapia (estreptozotocina, 5-fluorouracilo, doxorubicina) o embolización arterial con beneficios limitados.

Gastrinoma

Supone el 50% de los tumores neuroendocrinos duodenopancreáticos en pacientes con MEN-1 y aproximadamente el 20% de los pacientes con gastrinoma pueden tener una MEN-1.
La hipergastrinemia determina hipersecreción de ácido clorhídrico y aparición de úlceras pépticas en el esófago, el duodeno distal o el yeyuno. También pueden presentar diarrea y malabsorción.
El diagnóstico de gastrinoma se establece por la demostración de hipergastrinemia y de un aumento de la acidez gástrica (pH < 2). Concentraciones de gastrinemia basal superiores a 300 pg/mL son muy sugestivas de gastrinoma. Valores inferiores, aún por encima de la normalidad, obligan a practicar estímulos con secretina o calcio i.v. con el fin de efectuar el diagnóstico diferencial con otras entidades que cursan con hipergastrinemia.
Tras la comprobación radiológica y endoscópica de la presencia de úlceras aisladas o múltiples, de localización atípica, junto a un aumento del grosor de los pliegues gástricos, es necesaria la localización del tumor. Las técnicas de imagen utilizadas son TC y RM, si bien la ecografía endoscópica es la mejor opción por poder visualizar tumores mayores de 1 cm. La combinación de toma de muestras de gastrina con estimulación intraarterial de calcio puede ayudar a seleccionar la ubicación del tumor. La sensibilidad de la gammagrafía con octreótido marcado con ^{123}I o ^{111}In depende del tamaño del tumor y del número y tipo de receptores a la somatostatina presentes en el mismo. Debe estudiarse la posible existencia de metástasis hepáticas, ya que en ocasiones el gastrinoma es maligno.
El tratamiento médico sintomático se fundamenta en la inhibición de la secreción ácida gástrica. Los fármacos recomendados son los inhibidores de la bomba de protones y en algunos casos análogos de la somatostatina. Para curar la enfermedad, debe realizarse la exéresis quirúrgica del tumor en un centro con experiencia.

Otros tumores pancreáticos

Los tumores sin capacidad de producir un síndrome clínico característico o no funcionantes han pasado a un plano de más relevancia por dos causas: diagnóstico más frecuente (20%-55%), probablemente por mayor acceso a nuevas técnicas de imagen y un peor pronóstico que el gastrinoma e insulinoma, siendo la causa más frecuente de mortalidad. Los pacientes con este tipo de tumores presentan con frecuencia elevación de polipéptido pancreático (PP) y a veces otras hormonas como glucagón e insulina, sin que ocasionen un síndrome clínico. Los pacientes con aumento de glucagón, síndrome clínico (eritema necrolítico migratorio, pérdida de peso, astenia, anemia y estomatitis) y localización de un tumor pancreático son una excepción. Los tumores secretantes de péptido intestinal vasoactivo (VIP) son raros en la MEN-1 y se caracterizan por producir diarrea acuosa, hipopotasemia y aclorhidria, para localizarse generalmente en la cola del páncreas. El tratamiento con intención de curación de todos estos tumores es quirúrgico. Cabe plantear su enucleación si se trata de un tumor único, o una pancreatectomía subtotal en el caso de tumores múltiples. Cuando se trata de un tumor inoperable, pueden intentarse quimioterapia, embolización arterial hepática o incluso tratamiento médico con análogos de somatostatina.

TUMORES HIPOFISARIOS

La prevalencia de adenomas hipofisarios en pacientes con MEN-1 oscila entre el 15% y el 50%; el prolactinoma es el tipo de tumor más frecuente (60%), menos del 25% secretan GH, el 5% secretan ACTH y el resto son tumores no funcionantes. El cuadro clínico no difiere del de los tumores hipofisarios esporádicos. El diagnóstico se realiza valorando el aumento de las concentraciones hormonales de acuerdo con la forma de presentación clínica, junto con la comprobación del

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

tumor por técnicas de imagen; la RM es la más adecuada. Si el tumor contacta el quiasma óptico puede ser necesaria la realización de una campimetría. El abordaje terapéutico de los tumores hipofisarios en pacientes con MEN-1 es similar al de los que presentan tumores hipofisarios fuera del contexto de una MEN.

OTRAS ASOCIACIONES

La incidencia de tumores corticosuprarrenales se estima entre el 20% y el 73%, en función del método radiológico utilizado. La mayoría de estos tumores son no funcionantes e incluyen hiperplasia, adenoma, carcinoma o quistes. Menos del 10% tienen hipersecreción hormonal y los cuadros clínicos más frecuentes son hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing ACTH independiente.

Otros tumores, como el carcinoide, intestinal, bronquial o tímico, o no endocrinos, como pólipos gastrointestinales, adenomas renales, meningiomas, ependimomas o leiomiomas, se han descrito de forma esporádica en pacientes con MEN-1, aunque su asociación con la enfermedad no está claramente establecida. La MEN-1 se asocia en el 30% de los casos con lipomas múltiples, y hasta en el 88%, con angiofibromas faciales y colagenomas. La existencia de estos tumores cutáneos puede ser utilizada como un marcador en familiares de pacientes con MEN-1.

ESTUDIO FAMILIAR

La detección precoz de los familiares con MEN-1 es fundamental para el tratamiento de la enfermedad, ya que permite reducir su morbilidad y mortalidad. El estudio familiar es obligado en los familiares de primer grado, y debe valorarse la posibilidad de extenderlo a los de segundo grado. La detección de sujetos portadores de mutaciones en el gen de la MEN-1 ha simplificado el seguimiento de la enfermedad. En ellos debe efectuarse una historia clínica dirigida, determinaciones de calcemia, PTH, gastrinemia, glucemia e insulinemia en ayunas, cromogranina A, PP, glucagón, VIP PRL, IGF-1, así como RM hipofisaria y TC/RM abdominal y cervicotorácica. Se recomienda repetir los marcadores bioquímicos y RM/TC abdominal anualmente, RM/TC cervicotorácica cada 1-2 años y RM hipofisaria cada 3 años. El estudio bioquímico y radiológico en portadores de la mutación debe comenzar en la infancia, considerando que algunos tumores se han descrito a los 5 años y a lo largo de la vida, ya que en algunos individuos la enfermedad no se manifiesta hasta la octava década.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE DE TIPO 2A (MEN-2A O SÍNDROME DE SIPPLE)

Se caracteriza por la coexistencia de carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario. Es muy rara, con 500-1000 familias afectadas de MEN-2 en todo el mundo y una prevalencia estimada de 1/30 000 individuos, siendo el 80% de los mismos MEN-2A. Aparece ligada a mutaciones en el protooncogén *c-RET* localizado en el brazo largo y el centrómero del cromosoma 10 (10cen-10q11.2) y codifica al receptor de la tirosín-cinasa. Las mutaciones de este receptor estimulan el crecimiento tumoral en tejidos específicos.

Por lo general, el carcinoma medular de tiroides es la primera manifestación; el feocromocitoma está presente en el 50%, y el hiperparatiroidismo primario, en el 20%-30% de los casos. En algunas familias, el feocromocitoma puede ser silente. El pronóstico está ligado fundamentalmente a la progresión del carcinoma medular de tiroides.

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

Tiene su origen en las células parafoliculares o células C del tiroides productoras de calcitonina. Constituye aproximadamente el 10% de las neoplasias de tiroides, y su presentación es esporádica en el 70%-80% de los casos y familiar en el resto. Se han descrito algunas formas clínicas familiares en las que sólo existe carcinoma medular de tiroides o carcinoma medular de tiroides asociado a liquen cutáneo amiloide o enfermedad de Hirschsprung.

Su manifestación clínica está precedida por una transformación progresiva de las células C, desde una hiperplasia a una hiperplasia nodular, carcinoma microcítico y carcinoma macrocítico; es frecuente que el estudio histológico revele la coexistencia de lesiones diferentes, así como multifocalidad. Todos los pacientes tienen carcinoma medular de tiroides. Puede manifestarse por su crecimiento local, por los síntomas derivados de sus metástasis a distancia y/o de los productos secretados por el tumor. Es indistinguible de otros nódulos tiroideos gammagráficamente fríos; según su tamaño, puede producir sintomatología compresiva local. La metastatización del tumor a los ganglios regionales puede ser temprana y presentarse en tumores de unos milímetros de diámetro. No obstante, cuanto mayor es el nódulo tiroideo más frecuente es la existencia de metástasis a distancia de las que dependerá, en general, la mortalidad relacionada con el tumor.

Este tipo de neoplasia puede producir varias sustancias biológicamente activas y enzimas (calcitonina, serotonina, prostaglandinas, histamina, VIP, ACTH), de las que la más importante es la calcitonina. A ella, y en menor medida a la serotonina y a las prostaglandinas, se debe la diarrea que presenta el 30% de los pacientes y que constituye un dato clínico importante para el diagnóstico de la enfermedad.

En general, las concentraciones plasmáticas basales de calcitonina se hallan elevadas en todos los pacientes con tumor tiroideo palpable; pueden ser normales o elevadas en pacientes con tumoraciones no palpables. En ambos casos, las concentraciones basales aumentan tras estímulos provocadores (calcio, pentagastrina o ambos combinados). La detección y el tratamiento tempranos tienen un profundo impacto en la evolución clínica. Para algunas mutaciones específicas se contempla la tiroidectomía total profiláctica en la infancia o adolescencia. La tiroidectomía total puede ser curativa si el carcinoma está circunscrito a la glándula tiroides. Se aconseja vaciamiento ganglionar, dada la rapidez con que el tumor metastatiza a los ganglios linfáticos. La medición seriada de concentraciones de calcitonina y la ecografía cervical permiten detectar las recidivas. En estos casos es obligada la reintervención. Los tratamientos con radioyodo, radioterapia o quimioterapia no se han mostrado eficaces. Algunos fármacos inhibidores de la tirosín-cinasa muestran resultados variables en la estabilización de la enfermedad.

FEOCROMOCITOMA

Aproximadamente el 5% de los casos de feocromocitoma son familiares y alrededor del 20% de estos se asocia a carcinoma medular de tiroides. El feocromocitoma aparece en alrededor del 50% de los pacientes con MEN-2A y, aunque generalmente es benigno, tiende a ser bilateral en el 50%-80% de los casos. Puede ser la primera manifestación de la enfermedad en el 10%, y en el 40% de los casos el diagnóstico es simultáneo al carcinoma medular de tiroides. Su incidencia se incrementa con la edad de los pacientes.

Los síntomas y signos debidos a la hiperproducción de catecolaminas pueden ser importantes o pasar inadvertidos, a pesar de lo cual este tumor es probablemente el que determina mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes con MEN-2A sin un diagnóstico. El diagnóstico de feocromocitoma se basa en la determinación plasmática y urinaria de las catecolaminas y de sus metabolitos, de manera seriada, ya que estas anomalías bioquímicas pueden ser intermitentes. La TC o RM tienen similar sensibilidad (90%-100%) y especificidad (70%-80%) para localizar el tumor. También puede ser útil la práctica de una gammagrafía con ^{131}I-metayodobencilguanidina. El tratamiento recomendado es la suprarrenalectomía uni- o bilateral, preferentemente por laparoscopia, en uno o dos tiempos con preparación previa con alfa- y betabloqueantes adrenérgicos.

HIPERPARATIROIDISMO

El hiperparatiroidismo primario por hiperplasia tiroidea aparece hasta en el 30% de los pacientes con MEN-2A. Las indicaciones y el tipo de tratamiento son las mismas que en la MEN-1. En el momento de la tiroidectomía por el carcinoma medular de tiroides sólo debe efectuarse la exéresis de las glándulas paratiroideas que muestren aumento de tamaño.

ESTUDIO FAMILIAR

Dada la elevada frecuencia de metastatización del carcinoma medular de tiroides es muy importante su detección y tratamiento precoces. El

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 236-2 Neoplasias endocrinas múltiples. Seguimiento en portadores

RECOMENDACIONES	MEN-1	MEN-2A	MEN-2B
Período de estudio (años de edad)	5-80	5-50	En el primer año de vida
Frecuencia (cada *n* años)	1-3	1	1
Estudio bioquímico anualmente	Calcemia/PTH	Calcitonina basal y/o postestímulo	Igual a la MEN-2A
	Gastrina, glucemia/insulina, cromogranina-A/PP/glucagón/VIP		
	Prolactina, IGF-1	Catecolaminas en orina	
		Calcemia/PTH sólo en mutaciones susceptibles	
Estudio radiológico	TC/RM pancreático anual RM hipofisaria cada 3 años TC/RM cervicotorácica cada 1-2 años	Ecografía tiroidea anual	Ecografía tiroidea anual

MEN-1, 2A, 2B: neoplasia endocrina múltiple de tipos 1, 2A y 2B.
Adaptado de Newey PJ, Thakker RV. Role of multiple endocrine neoplasia type 1 mutational analysis in clinical practice. Endocr Pract 2011;17:8-17. Copyright 2011, con permiso de la *American Association of Clinical Endocrinologists.*

diagnóstico, al igual que en la MEN-1, se basa en el estudio genético para detectar portadores de mutaciones del protooncogén *RET.* En ellos se determinarán las concentraciones plasmáticas de calcitonina basal y/o tras el estímulo con calcio o pentagastrina. Su positividad implicará la práctica de la tiroidectomía total en la mayoría de los casos, dado el elevado riesgo de desarrollar carcinoma medular. La tiroidectomía total profiláctica está recomendada en etapas muy tempranas en la infancia, en función del tipo de mutación. Además, en cada portador debe valorarse la posible existencia de feocromocitoma de forma anual. El hiperparatiroidismo se observa sólo con algunas mutaciones.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE DE TIPO 2B (MEN-2B)

Las características que diferencian la MEN de tipo 2B de la 2A son la presencia de neuromas mucosos y dismorfias características y la ausencia de hiperparatiroidismo primario. Se ha demostrado que esta enfermedad también se debe a una mutación del protooncogén *c-RET* del cromosoma 10, concretamente en el codón 918 en el 95% de los casos.

NEUROMAS MUCOSOS

Los neuromas mucosos o submucosos que presentan estos pacientes suelen localizarse en los labios y en el tercio distal de la lengua, aunque pueden afectar a todos los elementos del tracto gastrointestinal y los párpados. Las lesiones de la cavidad oral son las primeras en aparecer y, en general, están presentes en la primera década de la vida y, en muchos casos, en el momento del nacimiento. El síntoma más frecuente de los neuromas gastrointestinales es el estreñimiento. El diagnóstico se basa en la observación directa de los neuromas de la cavidad oral y los párpados y en el estudio radiológico del tracto gastrointestinal para identificar su presencia en esta localización.

ALTERACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

Los pacientes con MEN-2B presentan hábito marfanoide, desarrollo muscular escaso, disminución del segmento superior del cuerpo (pubis-vértex) con respecto al inferior (pubis-suelo), aracnodactilia, hiperlaxitud articular, cifoescoliosis, extremidades largas y finas, pie cavo y *pectus excavatum,* como principales dismorfias. A diferencia de los que padecen síndrome de Marfan, los pacientes con MEN-2B no presentan subluxación del cristalino ni alteraciones cardiovasculares.

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES Y FEOCROMOCITOMA

El carcinoma medular de tiroides asociado a MEN-2B aparece en la infancia y la adolescencia y su virulencia es mucho mayor que cuando acompaña a la MEN-2A. En el momento del diagnóstico, el 75% de los pacientes presenta metástasis en los ganglios regionales. El diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del carcinoma medular de tiroides en la MEN-2B son los mismos que en MEN-2A.
El feocromocitoma en la MEN-2B tiene la misma frecuencia de aparición que en MEN-2A, pero su mortalidad es menor, fundamentalmente por la especial agresividad del carcinoma medular de tiroides, el principal responsable de la mortalidad de la MEN-2B.

ESTUDIO FAMILIAR

El programa de estudio familiar es similar al de la MEN-2A, aunque en razón de la aparición tan temprana del carcinoma medular de tiroides es recomendable su inicio al año de edad. Entre los individuos adultos, sólo deben someterse a estudio los que presentan neuromas mucosos, ya que la existencia de carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma no se ha descrito en familiares de pacientes con MEN-2B, en ausencia de esta anomalía. En la tabla 236-2 se resumen los estudios familiares aconsejados en la MEN de base heredofamiliar.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Audi Castroneves L, Oliveira Hoff A. Medullary thyroid carcinoma. En: Gómez Sáez JM, ed. Cáncer de tiroides. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 219-30.

Dralle H, Machens A. Tratamiento quirúrgico del cáncer medular de tiroides. En: Gómez Sáez JM, ed. Cáncer de tiroides. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 231-42.

Gaztambide S, Vázquez S, Castaño L. Diagnosis and treatment of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). Minerva Endocrinol 2013;38:17-28.

Lee M, Pellegata NS. Multiple endocrine neoplasia type 4. Front Horm Res 2013;41:63-78.

Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for Management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 2015;6:567-610.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

SÍNDROMES PLURIGLANDULARES DE NATURALEZA AUTOINMUNITARIA

Capítulo 237

A. Picó Alfonso

CONCEPTO

Los síndromes pluriglandulares autoinmunitarios (SPA), también llamados *síndromes poliendocrinos autoinmunitarios,* constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizado por la presencia de actividad autoinmunitaria contra más de un órgano endocrino, aunque también pueden estar afectados órganos no endocrinos. La diferencia entre un paciente con una enfermedad aislada y otro con un SPA se basa en el fuerte componente genético de este último, manifestándose en hermanos o en múltiples generaciones.

Se han descrito dos SPA principales: el tipo 1 (SPA-1) y el tipo 2 (SPA-2). Ambos tienen como componente principal la enfermedad de Addison, por lo que se ha denominado *SPA-3,* a la variante del SPA-2 sin enfermedad de Addison, y SPA-4 a la variante que no cumple los criterios de los SPA-1, 2 o 3. Además, se ha descrito otro síndrome: el IPEX (síndrome de inmunodeficiencia, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X).

ETIOLOGÍA

La alteración inicial de los SPA es la pérdida, genéticamente programada, de la tolerancia inmunitaria a una molécula específica. Los órganos y tejidos afectados pueden no compartir la misma molécula; más bien existen diferentes moléculas que actúan como dianas cuando el sistema inmunitario ha perdido la autotolerancia. Diferentes mutaciones y polimorfismos genéticos predisponen a una pérdida de la tolerancia central, con entrada a la circulación de células T autorreactivas, o inducen un desequilibrio periférico entre las células T efectoras y reguladoras, y las moléculas HLA de clase II determinan los tejidos diana de la agresión. Otros factores, como los ambientales y la activación del sistema inmunitario innato, facilitan su aparición.

El SPA-1 está ligado a mutaciones en el gen *AIRE (autoinmune regulator gen)* en el cromosoma 21. La pérdida de función del gen *AIRE* impide la expresión y presentación de antígenos periféricos a las células T tímicas en proceso de maduración. Como consecuencia, células T autorreactivas escapan a la periferia, favoreciendo la agresión autoinmunitaria. Los pacientes con SPA-1 expresan anticuerpos frente a interferón 1α y Ω y frente a citocinas de linfocitos T colaboradores, que además de ser marcadores diagnósticos del síndrome podrían explicar el aumento de la predisposición para las infecciones por cándida. También se han identificado anticuerpos frente a la proteína NALP 5 de las paratiroides y frente a diferentes enzimas adrenales, incluyendo el P450scc, el P450c17 (17α-hidroxilasa) y el P450c21 (21α-hidroxilasa), que se relacionan, respectivamente, con el hipoparatiroidismo y la enfermedad de Addison. En el SPA-2, las anomalías genéticas que confieren la susceptibilidad autoinmunitaria se relacionan primariamente con alelos de genes del complejo mayor de histocompatibilidad, existiendo una relación estrecha con los haplotipos HLA DR3/DQ2 y DR4/DQ8. También se ha observado la participación de genes no HLA como el alelo MICA 5.1, el gen *PTPN22* y el gen *CTLA4.* Los polimorfismos en los genes HLA contribuyen a la selección de los tejidos específicos para las células T, mientras que los genes no HLA o bien reducen el umbral para el desencadenamiento de la autoinmunidad o bien determinan la naturaleza organoespecífica de las enfermedades subyacentes. Los individuos genéticamente predispuestos desarrollan anticuerpos frente a autoantígenos, por ejemplo, frente a la enzima 21α-hidroxilasa, produciéndose la enfermedad de Addison. El genotipo que mayor riesgo confiere de desarrollar enfermedad de Addison es el HLA-DR3/4-DQ2/8, mientras que el haplotipo HLA DR3-DQA1*0501, DQB1*021, aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad de Addison junto con diabetes de tipo 1A y enfermedad celíaca.

El IPEX es debido a una mutación en el gen *Fork-head Box P3 (FOXP3),* localizado en el cromosoma Xp 11.3q 13.3, que produce disfunción o ausencia de las células TREG, CD4+ y CD25 + , favoreciendo la aparición de células T hiperactivas que alteran la función inmunodepresora y propician una autoinmunidad muy agresiva.

CUADRO CLÍNICO

SÍNDROME PLURIGLANDULAR AUTOINMUNITARIO DE TIPO 1

El SPA-1, también llamado *APCED,* acrónimo de su nombre en inglés *(autoimmune poliendocrinopathy candidiasis ectodermal distrophy),* es una enfermedad monogénica de herencia autosómico-recesiva e inicio en la infancia o en la adolescencia temprana y suele afectar a varios hermanos. La prevalencia estimada del síndrome es de 1:90 000, aunque es mayor en determinadas poblaciones, como la finlandesa, la sardiniana o la población judía de Irán. Sus principales componentes son: candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison, pero puede asociar otros trastornos (tabla 237-1). La tríada

Tabla 237-1 Manifestaciones clínicas de los síndromes pluriglandulares autoinmunitarios

HALLAZGO	SPA-1	SPA-2	IPEX
Componentes principales	Enfermedad de Addison Hipoparatiroidismo Candidiasis mucocutánea	Enfermedad de Addison Diabetes de tipo 1 Enfermedad tiroidea autoinmunitaria	Enteropatía autoinmunitaria Diabetes neonatal Eccema
Prevalencia	Poco frecuente	Frecuente	Muy infrecuente
Frecuencia de diabetes	20%	50%	> 60%
Gen y herencia	*AIRE,* autosómico-recesiva	Poligénica	*FOXP3,* ligada al cromosoma X
Fenotipo inmunológico	Anticuerpos frente a enzimas intracelulares	Anticuerpos organoespecíficos	Linfocitosis, eosinofilia, aumento de citocinas y de IgE
Otras manifestaciones clínicas	Ooforitis, malabsorción, hepatitis, alopecia, vitíligo, queratitis	Gastritis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, vitíligo, ooforitis	Enfermedad tiroidea autoinmunitaria, anemia hemolítica autoinmunitaria trombocitopenia y linfadenopatías

IPEX: síndrome de inmunodeficiencia, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X; SPA-1: síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1; SPA-2: síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 2.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

principal aparece aproximadamente en el 50% de los pacientes. La candidiasis mucocutánea y el hipoparatiroidismo aparecen en primer lugar. La enfermedad de Addison se manifiesta habitualmente entre los 10 y los 15 años. Se ha observado una gran diversidad fenotípica entre hermanos, pero, como promedio, cada paciente desarrolla cuatro componentes. Aunque el síndrome se presenta en la primera infancia, pueden aparecer manifestaciones tardías que dificultan la distinción entre el SPA-1 y el SPA-2 cuando la candidiasis o el hipoparatiroidismo no están presentes.

SÍNDROME PLURIGLANDULAR AUTOINMUNITARIO DE TIPO 2

El SPA-2 es el más frecuente de los síndromes pluriglandulares. Es más prevalente en las mujeres y suele haber agrupamiento familiar, habiéndose reportado varios tipos de herencia: autosómico recesiva, autosómico dominante y poligénica, afectando a varias generaciones. La edad de aparición oscila entre la infancia y la edad adulta, ocurriendo la mayor parte de los casos entre los 20 y los 40 años. La enfermedad de Addison es el componente que define la enfermedad cuando se asocia a cualquiera de las otras enfermedades autoinmunitarias (v. tabla 237-1). Su prevalencia es de 100/1 000 000 de personas y su incidencia, de 0,5/100 000 personas. La tiroiditis aparece en un 50% de los pacientes con enfermedad de Addison y la diabetes mellitus de tipo 1 (DM1A), en un 15%. Los pacientes con tiroiditis aislada no suelen desarrollar otras enfermedades autoinmunitarias, mientras que los que padecen DM1A presentan un riesgo moderado de desarrollar tiroiditis y enfermedad de Addison. En familiares de pacientes con SPA-2 que presentan un único componente del síndrome, la probabilidad de que aparezcan otros trastornos autoinmunitarios es 30 a 50 veces mayor que en la población general y se ha estimado que 1 de cada 7 parientes de un enfermo con SPA-2 presenta una enfermedad autoinmunitaria no diagnosticada. Se conocen algunos factores desencadenantes, como la proteína gliadina del trigo en la enfermedad celíaca, el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD52 en la enfermedad de Graves o el tratamiento con interferón en el hipotiroidismo.

SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA, POLIENDOCRINOPATÍA Y ENTEROPATÍA LIGADO AL CROMOSOMA X

El IPEX constituye un modelo de enfermedad muy poco frecuente que cursa con manifestaciones alérgicas y autoinmunitarias. Se conocen dos acrónimos: *XPID* (poliendocrinopatía, disfunción inmunitaria y diarrea ligada al cromosoma X) y *XLAAD* (autoinmunidad y desregulación alérgica ligada al cromosoma X). El IPEX se manifiesta típicamente en el período perinatal y en la primera infancia, con diarrea crónica, retraso en el crecimiento y múltiples endocrinopatías, tales como la DM1A, que puede aparecer en el segundo día después del nacimiento (v. tabla 237-1). Los pacientes también presentan un aumento de la predisposición a padecer infecciones graves por bacterias, virus y hongos. La DM1A es común y afecta a más del 60% de los pacientes. En algunos casos se ha descrito una insuficiencia suprarrenal y un déficit de hormona de crecimiento, de forma que varias manifestaciones del SPA-1 y el IPEX se solapan, aunque este último provoca cuadros clínicos mucho más graves, muriendo muchos pacientes en los primeros días de vida.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los SPA se basa en la sospecha clínica, en la identificación de familiares afectos y en la detección de las mutaciones o de los autoanticuerpos organoespecíficos involucrados. Es necesario, además, el estudio de las concentraciones hormonales específicas para diferenciar las fases preclínicas de las clínicas, debido a que los distintos componentes de los síndromes pueden aparecer en etapas diferentes de la vida.

El diagnóstico del SPA-1 se realiza por la presencia de dos de las tres siguientes condiciones: candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison (o anticuerpos frente a la 21 α hidroxilasa). La prueba diagnóstica definitiva del síndrome consiste en la identificación de mutaciones del gen *AIRE* (presentes en el 95% de los casos).

El diagnóstico del SPA-2 se realiza con la presencia de dos de las tres siguientes condiciones: enfermedad de Addison, tiroiditis linfocitaria crónica y DM1A. Incluso en ausencia de síntomas, se deben medir periódicamente los anticuerpos antiislote pancreático, anti-21α hidroxilasa y antitransglutaminasa, junto con las concentraciones de TSH y de vitamina B_{12}.

El IPEX debe sospecharse en todos los pacientes que desarrollen hiperglucemia o diabetes mellitus en los primeros días después del parto.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los SPA consiste en la sustitución hormonal exógena de las enfermedades que los componen, acorde con lo establecido en los capítulos específicos de cada trastorno que forma parte del síndrome.

El SPA-1 supone un reto para el tratamiento y el seguimiento, debido a que el número de manifestaciones y su gravedad varían ampliamente. Lo más importante es el tratamiento sustitutivo de las endocrinopatías presentes. La hepatitis y la nefritis autoinmunitarias y la insuficiencia pancreática exocrina responden al tratamiento inmunodepresor.

El tratamiento del SPA-2 se centra en la identificación y sustitución hormonal de las enfermedades autoinmunitarias subyacentes. Se han utilizado fármacos contra diferentes componentes del sistema inmunitario, que incluyen aquellos dirigidos contra las células T (anticuerpos monoclonales anti-CD3 y ciclosporina) y contra las células B (anticuerpos monoclonales anti-CD20). También se han intentado tratamientos antigenoespecíficos en la DM1A, orientados a favorecer la tolerancia inmunitaria; incluyen vacunas con GAD, con insulina o con otros péptidos similares a la insulina. Pese a que se han obtenido buenos resultados en animales de experimentación, su uso dista todavía mucho de ser efectivo en humanos.

El tratamiento del IPEX consiste en proporcionar cuidados de soporte vital e intentar restaurar la función normal de las células T reguladoras. Se ha utilizado medicación inmunodepresora, pero la experiencia se reduce a series pequeñas o casos aislados, y la toxicidad de los fármacos y la aparición de infecciones limitan su uso. El trasplante de médula ósea, realizado de forma precoz, restaura la función de las células T reguladoras a la vez que reduce las complicaciones infecciosas de la inmunodepresión crónica.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. Autoimmun Rev 2014;13:85-9.

Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med 2004;350:2068-79.

Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. Eur J Endocrinol 2009;161:11-20.

Michels AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes. Nat Rev Endocrinol 2010;6:270-7.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENDOCRINOPATÍAS PARANEOPLÁSICAS

Capítulo 238

S. Gaztambide Sáenz

Se considera que una producción hormonal es ectópica cuando la hormona es secretada por células tumorales que en situación normal no lo hacen. Las hormonas ectópicas suelen ser péptidos; se ha confirmado que estos y sus precursores se expresan en muchas otras células de tejidos no endocrinos, por lo que en sentido estricto no serían ectópicas: es más adecuado introducir el concepto de secreción inapropiada, aun cuando todavía se utilizan ambas denominaciones.

La transformación tumoral de la célula altera su maquinaria y su sistema de procesamiento de los péptidos y hace que la producción hormonal no sea exactamente igual a la hormona nativa, lo que da lugar a formas moleculares de mayor o menor tamaño, con menor actividad biológica, aberrante o incluso nula. Además, puede ocurrir que la secreción hormonal no se produzca; en este caso y cuando no exista actividad biológica no existirán manifestaciones endocrinas paraneoplásicas. La producción hormonal puede ser cambiante y múltiple.

Los requisitos para confirmar que un tumor es causante de la secreción inapropiada de una hormona son: evidencia clínica y bioquímica de una función endocrina excesiva y su normalización después del tratamiento específico del tumor, demostración de gradiente arteriovenoso de la hormona segregada en los vasos de drenaje del lecho tumoral y demostración de contenido abundante de la hormona en el extracto del tejido tumoral o de su mRNA mediante inmunohistoquímica, extracción o hibridación *in situ*. En la tabla 238-1, se indican las hormonas con sobreexpresión más frecuente en tumores no endocrinos.

Se estima que un 10% de los pacientes con cáncer presenta alguna manifestación endocrina paraneoplásica que puede pasar desapercibida por la actividad biológica baja de los productos hormonales secretados. El síndrome de secreción inapropiada de ACTH o de ACTH ectópica y la hipercalcemia asociada a tumores son las endocrinopatías paraneoplásicas más frecuentes. Por otra parte, los tumores que más a menudo se asocian a una secreción inapropiada o ectópica son el cáncer bronquial de células pequeñas y los carcinoides.

SÍNDROME DE SECRECIÓN INAPROPIADA O ECTÓPICA DE HORMONA CORTICOTROPA

Es una situación de hipercortisolismo endógeno debido a la producción de ACTH de origen no hipofisario. Fue el primer síndrome de secreción inapropiada descrito y el más frecuente. Células tumorales de diferente procedencia contienen proopiomelanocortina (POMC) y péptidos derivados de ella. Únicamente cuando se secreta ACTH biológicamente activa aparece hipercortisolismo. Los tumores que producen con más frecuencia hipercortisolismo por hipersecreción de ACTH son el carcinoma bronquial de células pequeñas, el carcinoma de timo, el carcinoide bronquial y del tracto gastrointestinal, el carcinoma de células de los islotes pancreáticos y el carcinoma medular de tiroides. El síndrome de Cushing típico es raro como forma de presentación; son más frecuentes alteraciones como hiperpigmentación, hipopotasemia e hipertensión arterial, sumadas a la clínica derivada del tumor primitivo. Esta baja expresión fenotípica puede deberse a la presencia de formas biológicas de ACTH menos activas y a un cuadro evolutivo rápido que impide el desarrollo del cuadro clínico completo; no obstante, algunos tipos de tumores más benignos, como el carcinoide bronquial, pueden desarrollarlo.

SÍNDROME DE SECRECIÓN INAPROPIADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

Es la causa más común de hiponatremia normovolémica. Se debe a la producción ectópica, no regulada, de ADH por diferentes tumores, principalmente de origen pulmonar, gastrointestinal, suprarrenal, de vejiga, uretra y próstata, entre otros. Se han encontrado variantes moleculares de ADH en extractos de tumores con capacidad de producir un síndrome clínico, pero también en el 41% de extractos de cáncer de pulmón y en el 43% de extractos de cáncer de colon que no producen síndrome clínico. Se caracteriza por hiponatremia, hipoosmolaridad con orina no diluida. Los

Tabla 238-1 Hormonas relacionadas con mayor frecuencia con secreción inapropiada por tumores

TIPO DE TUMOR	EXPRESIÓN NORMAL	EXPRESIÓN INAPROPIADA
Carcinoma bronquial de células pequeñas	Ninguna	ACTH y fragmentos de POMC, calcitonina, vasopresina
Carcinoma medular de tiroides	Calcitonina	ACTH, somatostatina
Tumor de células de islote pancreático	Insulina Glucagón PP Somatostatina	ACTH, GH-RH, VIP, vasopresina, LH, FSH, β-HCG
Tumor carcinoide (bronquial, intestinal)	Ninguna	ACTH, GH-RH, CRH
Feocromocitoma	Catecolaminas	ACTH, calcitonina, VIP, lactógeno placentario
Carcinoma de mama	Ninguna	PTH, calcitonina, LH, FSH
Timoma	Ninguna	ACTH y fragmentos de POMC
Carcinoma de células renales	Ninguna	PTH, renina, prolactina, eritropoyetina
Coriocarcinoma	Ninguna	TSH, β-HCG, LH, FSH
Hepatoma, hepatoblastoma	Ninguna	PTH, lactógeno placentario, LH, FSH, β-HCG, eritropoyetina
Mesotelioma, tumores mesenquimales	Ninguna	IGF-II

ACTH: hormona corticotropa; CRH: hormona hipotalámica estimulante de la secreción de ACTH; FSH: hormona foliculoestimulante; GH-RH: hormona liberadora de hormona del crecimiento; HCG: gonadotropina coriónica humana; IGF: factor de crecimiento similar a la insulina; LH: hormona luteinizante; POMC: propiomelanocortina; PTH: hormona paratiroidea; TSH: hormona tiroestimulante; VIP: péptido intestinal vasoactivo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

síntomas son neurológicos (cefalea, debilidad muscular, apatía, letargia, convulsiones, coma y muerte) y dependen de la velocidad de instauración de la hiponatremia.

SECRECIÓN INAPROPIADA DE OTRAS HORMONAS HIPOFISARIAS POR TUMORES NO HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIOS

GONADOTROPINA CORIÓNICA Y SUBUNIDADES DE GLUCOPROTEÍNAS

Las hormonas glucoproteicas están formadas por dos subunidades, alfa y beta. La subunidad alfa es común a las cuatro (LH, FSH, TSH y HCG), mientras que la beta, específica y diferente, es responsable de la actividad biológica específica. La HCG es la glucoproteína que se expresa y secreta con mayor frecuencia en tumores malignos de tejidos sin células trofoblásticas (tumores testiculares, de células de islote pancreático, carcinomas escamosos de células pequeñas y broncoalveolares de pulmón, melanomas, cáncer de mama y renal, entre otros). En muchos casos se sintetiza únicamente una de las subunidades, con más frecuencia la subunidad alfa.

Las manifestaciones clínicas son muy poco frecuentes. En adultos, la ginecomastia se debe al exceso relativo de estradiol que se genera a partir de la testosterona estimulada por el aumento de HCG. En la infancia puede dar lugar a una pubertad precoz. Es excepcional el hipertiroidismo secundario a la estimulación del receptor de TSH por la HCG. La cuantificación de β-HCG se utiliza como marcador de la eficacia terapéutica.

HORMONAS DEL CRECIMIENTO Y ESTIMULANTE DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO

Aunque raros, se han descrito 74 casos de tumores con secreción de GH-RH que causan un cuadro clínico de acromegalia de intensidad variable. La mayoría de ellos (84%) son carcinoides bronquiales o tumores pancreáticos. El 74% de los pacientes con tumores pancreáticos tenían una mutación en el gen *MEN1*. La hipófisis en la RM puede estar agrandada, mostrar un adenoma claro o incluso ser normal. Debe sospecharse cuando los niveles de GH-RH son superiores a 100 pg/mL. La hipersecreción de GH por un tumor extrahipofisario es anecdótica.

HORMONAS LUTEOESTIMULANTE, FOLICULOESTIMULANTE Y TIROTROPA

Su frecuencia clínica no es relevante. Sólo algunos coriocarcinomas de placenta y testículo y mola hidatiforme pueden producir hipertiroidismo leve, porque el exceso de HCG puede tener acción estimulante del receptor de TSH.

HIPERCALCEMIA ASOCIADA A NEOPLASIAS MALIGNAS

Es la manifestación más frecuente, se observa en el 20%-30% de los cánceres avanzados. No existen síntomas de hipercalcemia crónica, sino sólo los debidos a hipercalcemia aguda. En general, la calcemia es más elevada que en el hiperparatiroidismo primario, tardía en el curso evolutivo del tumor y confiere mal pronóstico.

Inicialmente se pensó que la hipercalcemia se debía a la producción de PTH por los tumores. Posteriormente se comprobó que se debe a la proteína relacionada con la PTH (PTHrP), con una secuencia homóloga en un 60% con los 13 primeros aminoácidos de la PTH; la secuencia entre los aminoácidos 14 a 34 le da una configuración espacial que le permite unirse a los mismos receptores que la PTH. El mRNA de PTHrP y la proteína están presentes, además de en algunas neoplasias, en muchos tejidos normales. Se han hallado concentraciones elevadas de PTHrP en el suero de pacientes con hipercalcemia y tumores sólidos sin metástasis y en insuficiencia renal crónica, mientras que son indetectables en los individuos normales o pacientes con hiperparatiroidismo primario. La hipercalcemia resulta del aumento de la reabsorción osteoclástica ósea, del aumento de la absorción intestinal de calcio mediada por vitamina D y de su reabsorción renal, situación semejante al hiperparatiroidismo primario *(hipercalcemia humoral maligna)*.

Los tumores que con mayor frecuencia cursan con hipercalcemia humoral maligna se recogen en la tabla 238-2.

Aunque la hipercalcemia por elevación de PTHrP es la más frecuente, también puede ser secundaria a tumores sólidos con un número elevado de metástasis óseas. La hipercalcemia sería consecuencia de la estimulación de los osteoclastos por una serie de factores producidos en el propio tumor que actuarían localmente o de forma paracrina. Entre estos factores se encuentran citocinas y la propia PTHrP. Este es el mecanismo de la hipercalcemia en el cáncer de mama y el mieloma (hipercalcemia osteolítica local). Finalmente, en algún tipo de linfoma con hipercalcemia, esta se asocia a un aumento de la absorción intestinal de calcio, con presencia ocasional de concentraciones elevadas de calcitriol. La hipercalcemia por secreción ectópica de PTH es aún más rara.

HIPOGLUCEMIA ASOCIADA A NEOPLASIAS

El mecanismo de la asociación de hipoglucemia a neoplasias no endocrinas de origen mesenquimal (fibrosarcomas, mesoteliomas, rabdomiosarcoma, leiomiosarcoma), carcinomas hepatocelulares y linfomas no se ha definido claramente. En algunos casos se ha encontrado sobreexpresión en el tejido tumoral y secreción de péptidos, como el factor de crecimiento similar a la insulina II (IGF-II), potencialmente responsable de hipoglucemia. Otro mecanismo posible sería la producción por el tumor de metabolitos que interfieran en la gluconeogénesis, como podría ocurrir en el carcinoma hepatocelular.

Los síntomas clínicos de hipoglucemia aparecen coincidiendo con una glucemia en suero inferior a 60 mg/dL. A diferencia del insulinoma, las concentraciones de insulinemia no están elevadas. Además, de forma excepcional puede observarse acromegaloidismo, por el exceso de IGF-II. Las neoplasias mesenquimales más frecuentes son de localización abdominal, de gran tamaño, crecimiento lento y no muy invasivas. La resección parcial o completa del tumor mejora con frecuencia la hipoglucemia. Es una situación grave y suele requerir grandes cantidades de glucosa. Como tratamiento crónico, en algunos casos puede utilizarse diazóxido o glucocorticoides.

Tabla 238-2 Neoplasias asociadas a hipercalcemia

TIPO DE NEOPLASIA	FRECUENCIA APROXIMADA EN DISTINTAS SERIES (%)
Carcinoma de células escamosas(pulmón, esófago, cabeza y cuello, piel)	34-66
Cáncer de mama	17
Otros tumores sólidos	38
Cáncer genitourinario	12
Cáncer de pulmón que no sea de células pequeñas	11
Adenocarcinoma primario de origen desconocido	8
Cáncer primario del hígado	3
Tumores hematológicos	10
Mieloma	6
Linfoma	3

Modificado de Grill V, Ho P, Body JJ, Johanson N, Lee SC, Kukreja SC et al. Parathyroid hormone-related protein: elevated levels in both humoral hypercalcemia of malignancy and hypercalcemia complicating metastatic breast cancer. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73:1309-15.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

PRODUCCIÓN ECTÓPICA O INAPROPIADA DE OTRAS HORMONAS O FACTORES HUMORALES POR NEOPLASIAS

Varios péptidos, como somatostatina, péptido intestinal vasoactivo (VIP), gastrina, secretina, colecistocinina (CCK), polipéptido pancreático (PP), motilina, etc., se expresan en múltiples tejidos, como el sistema nervioso central, el tracto gastrointestinal, el tiroides y las gónadas, entre otros. Cuando las células de estos tejidos secretan tales péptidos de forma inapropiada son capaces de producir diferentes síndromes clínicos. Algunos de estos péptidos se encuentran sobreexpresados y secretados en tumores de origen heredofamiliar secundarios a mutaciones como las MEN. También se ha descrito sobreexpresión de eritropoyetina en tumores renales y extrarrenales, como hemangioblastoma cerebeloso, carcinomas hepáticos y ováricos y feocromocitomas. La identificación clínica de secreción inapropiada de eritropoyetina por neoplasias se basa en la coexistencia de policitemia con neoplasia y en su desaparición al extirpar el tumor. La cuantificación de eritropoyetina por radioinmunoanálisis permite confirmar este hallazgo antes de la cirugía.

Muy raras veces se ha descrito sobreexpresión de renina en algunos tumores. La coincidencia de aparición de hipertensión arterial y de una neoplasia renal y, en algún caso, de tumor de pulmón de células en avena obliga a pensar en esta posibilidad. La cuantificación de la actividad renina plasmática, aldosterona y potasemia permite confirmar el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Borson-Chazot F, Garby L, Raverot G, Claustrat F, Raverot V, Sassolas G. GTE Group. Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: a review 30 years after GHRH discovery. Ann Endocrinol (Paris) 2012;73:497-502.

Ellison DH, Berl T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med 2007;356:2064-72.

Shahani S, Nudelman RJ, Nalini R, Kim HS, Samson SL. Ectopic corticotropin-relasing hormone (CRH) syndrome from metastatic small cell carcinoma: a case report and review of literature. Diagn Pathol 2010;5:56.

Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 2005;352:373-9.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Barker JM, Gottlieb PA, Eisenbarth GS. The immunoendocrinopathy syndromes. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 1768-82.

Baylis PH, Ball S. The neurohypophysis: endocrinology of vasopressin and oxytocin. [Updated 2013 April 7]. En: Grossman A, ed. Pituitary Diseases and Neuroendocrinology. Endotext [Internet] South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/.

Braverman LE, Cooper DS. Werner and Ingbar's The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2013.

Brent GA, Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 406-38.

Bulun SE. Physiology and Pathology of the Female Reproductive Axis. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 581-660.

Clee G. Laboratory Techniques for Recognition of Endocrine Disorders. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 83-99.

Cruz N. Tratado de Andrología y Medicina Sexual. 1.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2012.

De Jong MC, Kors WA, de Graaf P, Castelijns JA, Kivelä T, Moll AC. Trilateral retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 2014;15:1157-67.

Farnia B, Allen PK, Brown PD, Khatua S, Levine NB, Li J, et al. Clinical outcomes and patterns of failure in pineoblastoma: a 30-year, single-institution retrospective review. World Neurosurg 2014;82:1232-41.

Katznelson L, Atkinson J, Cook D, Ezzat S, Hamrahian A, Miller K. American Association of clinical endocrinologist Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly. 2011 Update. Endocrine Practice 2011;17(Suppl 4).

Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:3933-51.

Lazar L, Phillip M. Pubertal disorders and bone maturation. Endocrinol Metab Clin North Am 2012;41:805-25.

Low MJ. Neuroendocrinology. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 103-74.

Mandel SJ, Reed Larsen P, Davies TF. Thyrotoxicosis. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 362-404.

Matsumoto AM, Bremner WJ. Testicular Disorders. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 362-404.

McDermott S, O'Connor OJ, Blake MA. Update on imaging of the adrenal cortex. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2011;18:186-92.

Mendonça BB, Arnhold IJP, Domenice S, Costa EMF. 46,XY Disorders of Sexual Development. [Updated 2013 January 1]. En: New M, ed. Paediatric Endocrinology. Endotext [Internet] South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/.

Schlumberger MJ, Filetti S, Hay ID. Nontoxic diffuse and nodular goiter and thyroid neoplasia. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 440-78.

Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours WHO International histological Classification of Tumours. Berlin: Springer; 2000.

Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Eur J Endocrinol 2014;25:G1-47.

Stewart PM, Krone NP. The adrenal cortex. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 479-544.

Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab 2012;97:2990-3011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Capítulo 239

J. M.ª Gatell Artigas

Las enfermedades infecciosas (EI) han sido y, en muchos países, siguen siendo la causa más frecuente de mortalidad. Cerca de 12 millones de personas mueren al año por EI, lo que representa el 21% de las causas de muerte, y sólo seis enfermedades (infecciones respiratorias bajas, diarreas infecciosas, sida, tuberculosis, malaria y sarampión) son responsables de más de las tres cuartas partes de estos fallecimientos. La mortalidad por diarrea infecciosa, malaria y sarampión se concentra en los niños, la mortalidad por sida y tuberculosis predomina en los adultos. En los países en desarrollo, las EI son responsables de cerca del 50% de las causas de muerte, y la mortalidad por infecciones respiratorias es frecuente en todas las edades. En los países desarrollados, la situación era similar a principios del siglo xx. Sin embargo, en estos países la tasa de mortalidad por 100 000 habitantes y año se redujo progresivamente, tanto en una escala global como en la atribuida a las EI. Hacia la mitad del siglo xx (1940-1960), y coincidiendo con la introducción de los primeros fármacos con actividad antimicrobiana, la reducción se aceleró y se especuló con la posibilidad de que muchas EI llegarían a erradicarse en un plazo relativamente corto de tiempo. No sólo no ha sucedido así, sino que, desde 1980, se ha detectado un repunte que coincide con la eclosión del sida y también con brotes de nuevas EI, con una mayor incidencia de enfermedades conocidas (reemergentes) y con el incremento de hospedadores predispuestos (con alteraciones de mecanismos naturales o adquiridos de resistencia a las infecciones) a consecuencia de los avances médicos en los campos diagnóstico y terapéutico. En España siguen siendo la séptima causa de mortalidad (fig. 239-1 A y B). Si en lugar de medir el impacto de las EI como mortalidad directa lo hacemos como años potenciales de vida perdidos o vividos con mala salud, nos encontramos con cuatro

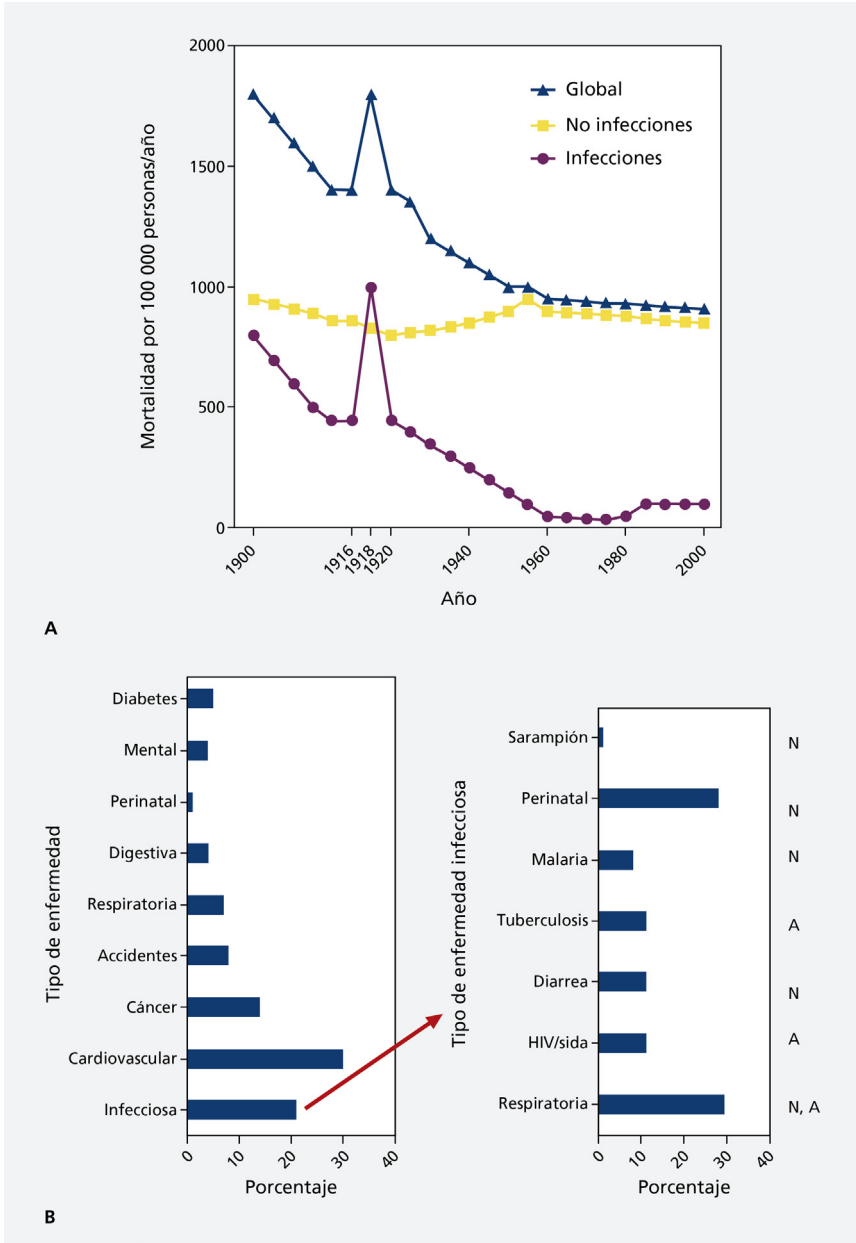


Figura 239-1 Mortalidad global y por enfermedades infecciosas. **A.** Evolución de la mortalidad en EE. UU. a lo largo del siglo xx. Obsérvese el paralelismo entre la mortalidad global y la atribuida a enfermedades infecciosas. El pico de 1918 corresponde a la pandemia de «gripe española». En Europa Occidental, la evolución ha sido parecida. **B.** En el año 2013 se ha estimado que en el mundo murieron 54,9 millones de personas. Las imágenes reflejan la contribución global de las enfermedades infecciosas frente a otras causas y la contribución específica de los diferentes grupos de enfermedades infecciosas. A: se concentran principalmente en adultos. N: se concentran principalmente en niños. (**A,** adaptado de Armstrong GL et al. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. JAMA 1999;281:61-6. **B,** tomado de GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2015;385:117-71.)

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

EI entre las seis primeras: infecciones respiratorias, diarrea infantil, HIV/sida y malaria. Las otras dos son la cardiopatía isquémica y los accidentes vasculares cerebrales.

El *establecimiento* de un microorganismo en la superficie o en el interior del cuerpo humano se puede denominar *infección.* El número de microorganismos que colonizan de forma transitoria o permanente al ser humano (microbiota) es 10 veces superior al número total de células que este posee, y una proporción muy importante de nuestro genoma (casi el 40%) corresponde a retroelementos (retrovirus) integrados. Las consecuencias de estas interacciones son casi siempre neutras o proporcionan un mayor o menor beneficio mutuo (mutualismo o comensalismo). Los potenciales beneficios para el hospedador pueden ser muy amplios, oscilando entre la modulación de la inflamación y de la respuesta inmunitaria a funciones metabólicas o a proporcionar cierto grado de interferencia en la colonización por parte de otros microorganismos o resistencia a ella. Ocasionalmente puede producirse un daño en el hospedador y cuando se aprecian manifestaciones clínicas se habla de EI.

Los microorganismos capaces de causar una EI se denominan *agentes patógenos.* Algunos se consideran primarios o principales (no suelen ser parte de nuestra microbiota), casi siempre son los mismos, pero ocasionalmente entramos en contacto con patógenos accidentales que suelen causar enfermedades más graves. Frente a ellos hay escasos mecanismos naturales de defensa (suelen causar una enfermedad en huéspedes aparentemente normales); su capacidad para causar una EI depende simplemente del número de veces que se entra en contacto con ellos, de la vía de contacto y de si el tamaño del inóculo es suficiente. El concepto de «virulencia» podría ser el resumen de estos atributos. Otros reciben el nombre de *agentes patógenos secundarios* u *oportunistas,* porque para causar una EI precisan una alteración cualitativa o cuantitativa de los mecanismos naturales (inespecíficos) o adquiridos (específicos) de defensa del hospedador. Finalmente, cabe considerar que determinados microorganismos son «no patógenos» para el ser humano.

No obstante, en la realidad los límites no son tan nítidos. Los agentes patógenos primarios (los habituales o alguno accidental) pueden persistir en determinados nichos, intra- o extracelulares, o integrados en el genoma durante muchos años de forma totalmente asintomática y, prácticamente, ningún microorganismo capaz de sobrevivir a 37 °C puede considerarse «no patógeno» si las condiciones ambientales y, sobre todo, del hospedador lo favorecen. El concepto de que «una enfermedad» está causada por «un único agente patógeno» es intuitivo e incluso práctico para orientar el diagnóstico y elegir el tratamiento, pero en muchas ocasiones está alejado de la realidad. Las infecciones polimicrobianas son frecuentes, y es probable que lo sean cada vez más a medida que mejora la metodología del diagnóstico microbiológico. El siguiente paso es el reconocimiento de las EI en las que el «agente patógeno» es una comunidad de microorganismos, como podría suceder con la periodontitis crónica u otras enfermedades inflamatorias crónicas de piel, mucosas o intestino.

La mayoría de las enfermedades de etiología conocida son EI. Con frecuencia, estas enfermedades constituyen un problema diagnóstico y deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial de prácticamente cualquier cuadro clínico o en caso de afección de cualquier órgano o sistema. De hecho, no existe ningún signo, síntoma o combinación de ellos que sea totalmente específico de infección o que permita diferenciar un proceso infeccioso de una enfermedad no infecciosa. Siempre se debe sospechar el origen infeccioso de cualquier enfermedad aguda que se acompañe de fiebre, con o sin escalofríos o sudoración, y de alguno de los siguientes síntomas o signos: artromialgias, cefalea, fotofobia, odinofagia, diarreas, adenopatías o esplenomegalia. Además, como signo prácticamente constante se aprecian una o más alteraciones en las cifras absolutas o relativas o en la morfología de plaquetas, hematíes y, sobre todo, leucocitos de sangre periférica.

La anamnesis debe centrarse en el hospedador *per se,* sin olvidar los hábitos y conductas alimentarias, sexuales y laborales del paciente, el ambiente en el que vive y el modo posible de relación, incluidos viajes y contactos con animales. Hay que considerar también la situación epidemiológica del entorno (familiar, laboral y comunitario). A pesar de los avances tecnológicos (sobre todo en el campo de la biología molecular), el diagnóstico de las EI es todavía relativamente lento, a veces demasiado complejo para los laboratorios clínicos habituales; con frecuencia no es fácil diferenciar entre microorganismos causales de una EI y los meramente colonizantes o contaminantes de una muestra.

Durante los próximos años es probable que se mantenga el resurgimiento de las EI ya conocidas debido al deterioro de las condiciones socioeconómicas, el cambio climático, la facilidad de los viajes y los movimientos masivos de poblaciones, así como la selección y diseminación de microorganismos multirresistentes. También se identificarán otros «microorganismos nuevos» como agentes causales de «nuevas» EI o de enfermedades conocidas, pero que se creían no causadas por agentes biológicos. Es importante recordar que los antibióticos (o los antimicrobianos en general) no son eficaces frente a muchos patógenos, que su administración puede favorecer la selección de resistencias y provocar «daños colaterales» en nuestra microbiota y que no disponemos de vacunas eficaces frente a muchos microorganismos. Los profesionales de la salud tendrán ante sí el reto de adaptarse a un mundo global y cambiante. Los microorganismos patógenos y los oportunistas lo harán, y la misión del profesional será caminar al menos un paso por delante de ellos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Gatell JM, Clotet B, Podzamczer D, Miró JM, Mallolas J. Guía práctica del SIDA. 13.ª ed. Barcelona: Antares; 2015.

Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñe E, Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana. 22.ª ed. Barcelona: Antares; 2015.

Relman DA, Falkow S. A molecular perspective of microbial pathogenicity. En: Bennnett JE, Dolin R, Blaser MG, eds. Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2015. p. 1-10.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES BACTERIANAS

Capítulo 240

F. Marco Reverté | J. Mensa Pueyo

DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

El diagnóstico de laboratorio de las enfermedades infecciosas requiere emplear técnicas microbiológicas adecuadas y fiables que se aplicarán en las muestras clínicas más idóneas. El papel del especialista en microbiología es fundamental para que se cumplan estos dos requisitos, así como para la interpretación de los resultados. En este apartado se exponen fundamentalmente las técnicas más habituales para el diagnóstico de las infecciones de origen bacteriano, aunque ocasionalmente se hace una breve mención también a las infecciones por virus, parásitos y hongos.

MUESTRA CLÍNICA

La muestra clínica ha de ser representativa del foco de infección que se somete a estudio y debe recogerse en condiciones que garanticen su calidad. Las muestras procedentes de territorios estériles, como sangre o líquido cefalorraquídeo, se recogerán en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

condiciones de asepsia para no contaminarlas. En las muestras que procedan de territorios estériles, pero que pueden contaminarse por flora comensal, como la orina o el esputo, deberá minimizarse esta posibilidad (en el caso de la orina, con una limpieza de los genitales externos y recogida del chorro medio de la micción) y se controlará la calidad de la muestra a su llegada al laboratorio. Finalmente, las muestras procedentes de territorios colonizados, como las heces, no tienen requerimientos especiales durante su obtención. En la tabla 240-1 se detallan, para los síndromes más importantes, los microorganismos más habituales y las muestras clínicas que han de remitirse al laboratorio para su diagnóstico.

Tabla 240-1 Estudios y muestras más frecuentemente remitidos al laboratorio de microbiología para el diagnóstico directo de las enfermedades infecciosas*

SÍNDROME	ESTUDIO	MICROORGANISMOS	TÉCNICA	TIPO DE MUESTRA	OBSERVACIONES
Infección urinaria	Bacterias	*Escherichia coli, Klebsiella* spp., *Proteus* spp., otras enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus saprophyticus, Enterococcus* spp., *Candida* spp.	Sedimento, detección de nitritos, esterasa leucocitaria, cultivo	Orina (chorro medio de la micción espontánea, por sondaje o por punción suprapúbica)	10-15 mL. Las especies del género *Candida* también se detectan en los cultivos bacterianos
	Parásitos	*Schistosoma haematobium*	Examen en fresco	Orina	Orina de 24 h
Esofagitis	Hongos	*Candida* spp.	Gram, cultivo	Biopsia esofágica	Tejido con solución salina estéril
	Virus	VHS-1 y 5, adenovirus	Cultivo, *shell vial*, detección de ácidos nucleicos	Biopsia esofágica	Tejido con solución salina estéril
Gastritis	Bacterias	*Helicobacter pylori*	Gram, cultivo, prueba de la ureasa Detección de antígeno	Biopsia gástrica Heces	Tejido con solución salina estéril
	Virus	CMV, adenovirus	Cultivo, *shell*-vial	Biopsia gástrica	Tejido con solución salina estéril
Enteritis	Bacterias	*Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia, E. coli* enteropatógeno, *Vibrio*	Cultivo	Heces	5-15 mL de heces frescas. Si han de transcurrir > 2 h, se pueden conservar en nevera y/o se fijarán en MIF para estudio parasitológico
	Parásitos	Protozoos (amebas y flagelados)	MIF, SAF		
		Cryptosporidium, Isospora, Cyclospora	Kinyoun		
		Microsporidios	Tricrómico		
		Helmintos	Ritchie, Kato		
		Oxiuros	Cinta de Graham		
		Entamoeba hystolitica	MIF, detección de antígeno		
	Virus	Rotavirus, adenovirus	Detección de antígeno		
		Norovirus	Detección de ácidos nucleicos		
Colitis	Bacterias	*Clostridium difficile*	Cultivo; detección de las toxinas A y B, de antígeno (glutámico-deshidrogenasa) o de ácidos nucleicos (gen de la toxina)	Heces	5-15 mL de heces frescas. Si han de transcurrir > 2 h, se pueden conservar en nevera y/o se fijarán en MIF para estudio parasitológico
	Parásitos	*Entamoeba hystolitica*	MIF, detección de antígeno		
	Virus	CMV, adenovirus	Cultivo, *shell*-vial, detección de ácidos nucleicos	Biopsia de colon	
Tracto respiratorio superior	Bacterias	*Bordetella pertussis, Neisseria meningitidis, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus, Moraxella catarrhalis*	Cultivo, detección de ácidos nucleicos	Exudado, frotis nasofaríngeo (meningococo), lavado nasofaríngeo *(Bordetella)*	Escobillón
	Virus	Virus de la gripe A y B, PIV (1-4), adenovirus, VRS, MPV, coronavirus	Detección de antígeno o ácidos nucleicos	Moco nasofaríngeo	Escobillón, aspirado o lavado nasofaríngeo con solución salina estéril (2 mL). Emplee un medio de transporte para virus

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 240-1 Estudios y muestras más frecuentemente remitidos al laboratorio de microbiología para el diagnóstico directo de las enfermedades infecciosas* *(cont.)*

SÍNDROME	ESTUDIO	MICROORGANISMOS	TÉCNICA	TIPO DE MUESTRA	OBSERVACIONES
Tracto respiratorio inferior	Bacterias	*S. pneumoniae, Haemophilus influenzae, M. catarrhalis,* enterobacterias, *P.aeruginosa, Mycoplasma, Legionella pneumophila,* otros	Gram, cultivo	Esputo, aspirado traqueal, BAS, LBA, punción pleural	Esputo: compruebe la calidad de la muestra. BAS: cultivo cuantitativo
			Detección de antígeno (*S. pneumoniae, Legionella pneumophila* serotipo 1)	Orina	10-15 mL de orina
	Hongos	*Aspergillus,* otros hongos oportunistas	Blanco de calcoflúor, cultivo	Esputo, BAS, LBA	
		Aspergillus	Detección de galactomanano	Suero, LBA	
		Pneumocystis jirovecii	Tinción de plata Giemsa	LBA	
	Parásitos	*Strongyloides,* larvas de *Ascaris,* otros parásitos oportunistas	Examen en fresco, MIF	BAS, LBA, en ocasiones esputo	
	Virus	Virus de la gripe A y B, PIV (1-4), adenovirus, VRS, MPV, coronavirus, enterovirus	Según virus: detección de antígeno, ácidos nucleicos, cultivo	Moco nasofaríngeo, LBA, biopsia pulmonar	Escobillón, aspirado o lavado nasofaríngeo con solución salina estéril (2 mL). Emplee un medio de transporte para virus Biopsia pulmonar: tejido en solución salina estéril
Meningoencefalitis	Bacterias	*N. meningitidis. S. pneumoniae, Listeria monocytogenes, H. influenzae,* otras	Gram, cultivo, antígeno (neumococo)	LCR	Mínimo 1-2 mL. Transporte inmediato al laboratorio. No refrigere
		Micobacterias	Cultivo, detección de ácidos nucleicos	LCR	2 mL
	Hongos	*Cryptococcus neoformans*	Tinta china, cultivo, detección de antígeno	LCR	1-2 mL
	Parásitos	*Acanthamoeba, Naegleria*	Examen en fresco, Giemsa	LCR	1-2 mL
	Virus	Enterovirus, VHS-1 y 2, VVZ, EBV, CMV, HVH-6, virus de la parotiditis, enterovirus, arbovirus, poliomavirus JC	Detección de ácidos nucleicos, cultivo (enterovirus, virus parotiditis)	LCR	1-2 mL. Enterovirus: exudado faríngeo y heces
Mielitis	Virus	VHS y VVZ	Detección de ácidos nucleicos	LCR	1 mL
Polirradiculoneuritis	Virus	EBV	Detección de ácidos nucleicos	LCR	1 mL
Detección de microorganismos en sangre	Bacteriemia	Bacterias	Hemocultivo	Sangre	Adultos: 20 mL repartidos en dos frascos (aerobio y anaerobio). Pediátrico: 1-5 mL en un frasco
	Parasitemia	*Plasmodium*	Giemsa (extensión y gota gruesa). Detección de ácidos nucleicos, inmunocromatografía	Sangre	Recoja varias muestras durante el acceso febril o en función de la periodicidad del parásito (microfilarias)
		Babesia, tripanosomas, microfilarias	Giemsa (extensión y gota gruesa)	Sangre	
		Leishmania	Giemsa (extensión y gota gruesa). Cultivo	Médula ósea con EDTA	
		Toxoplasma	Detección de ácidos nucleicos	Sangre	5 mL de sangre con EDTA
	Fungemia	*Candida, Cryptococcus*	Hemocultivo	Sangre	
	Viremia	Adenovirus, enterovirus, EBV, CMV, HVH-6, poliomavirus BK, HIV, VHC, VHB	Detección de ácidos nucleicos, cultivo	Sangre, suero	

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 240-1 Estudios y muestras más frecuentemente remitidos al laboratorio de microbiología para el diagnóstico directo de las enfermedades infecciosas* *(cont.)*

SÍNDROME	ESTUDIO	MICROORGANISMOS	TÉCNICA	TIPO DE MUESTRA	OBSERVACIONES
Infecciones cutáneo-mucosas	Bacterias	*S. aureus, S. pyogenes,* otras	Gram, cultivo, detección de ácidos nucleicos *(S. aureus)*	Pus, biopsia	Preferible punción-aspiración
	Hongos	Dermatofitos, *Candida*	KOH, blanco de calcoflúor, cultivo	Raspado cutáneo, ungueal, lavado oral	El raspado cutáneo y ungueal se obtendrá del margen activo de la lesión
	Parásitos	Sarna, miasis, *Leishmania*	Examen morfológico, Giemsa	Raspado cutáneo. Biopsia. Desbridamiento para la obtención del parásito	
	Virus	VHS-1 y 2, VVZ, enterovirus	Cultivo, detección de antígeno (excepto enterovirus)	Exudado de la lesión	
Faringoamigdalitis	Bacterias	*S. pyogenes*	Cultivo, detección de antígeno	Exudado faringoamigdalar	Escobillón
	Virus	Adenovirus	Cultivo, detección de antígeno		
Líquidos orgánicos (no LCR)	Bacterias, hongos	Varios	Gram, cultivo, detección de ácidos nucleicos *(S. aureus)*	2-5 mL para bacterias, 5-120 mL para micobacterias y hongos	El empleo de frascos de hemocultivos incrementa el rendimiento En líquidos pericárdicos considere la etiología vírica
Catéteres	Bacterias, hongos	Estafilococos, otros gérmenes	Cultivo	Cortar asépticamente los 4 cm distales (punta). Colocarlos en un contenedor estéril	No son aceptables las sondas urinarias ni los drenajes
Infecciones oculares	Bacterias	Véase el capítulo 247	Gram y cultivo	Exudado y raspado conjuntival, humor vítreo o acuoso	
	Hongos	Queratitis: hongos filamentosos. Endoftalmitis: *Candida*	Gram, blanco de calcoflúor, cultivo		
	Parásitos	*Toxoplasma*	Detección de ácidos nucleicos	Humor vítreo o acuoso	
	Virus	Adenovirus, enterovirus, VHS-1 y 2, VVZ, CMV	Detección de ácidos nucleicos Cultivo (adenovirus, enterovirus)	Exudado y raspado conjuntival, humor vítreo o acuoso	
Aparato genital	Bacterias	Gonococo, *Chlamydia trachomatis* (supuradas), *Treponema pallidum* (ulceradas)	Gram, cultivo (gonococo) Detección de antígeno (clamidia), examen directo en campo oscuro (treponema) Detección de ácidos nucleicos	Gonococo: exudado uretral o cervical. Clamidia: raspado uretral o cervical. Treponema: serosidad del chancro	Transporte inmediato al laboratorio
	Hongos	*Candida*	Gram, cultivo	Exudado vaginal	Escobillón
	Parásitos	*Trichomonas vaginalis*	Examen en fresco	Exudado vaginal, uretral	Escobillón
	Virus	VHS-1 y 2, virus del papiloma	Cultivo, detección de antígeno (VHS-1 y 2), detección de ácidos nucleicos	Herpes: exudado de vesículas. Virus del papiloma: exudado de la lesión, biopsia	

*Si existe la sospecha de infección por micobacterias, el examen microscópico se hará mediante las tinciones de Ziehl-Neelsen o auramina y el cultivo en medios sólidos y líquidos adecuados. La detección de ácidos nucleicos del complejo *Mycobacterium tuberculosis* es útil cuando existe una sospecha clínica fundada. Siempre que sea posible (muestras respiratorias, orina) se analizarán tres muestras recogidas en días sucesivos. En cualquier caso, debe recogerse la mayor cantidad de muestra posible.
BAS: broncoaspirado; CMV: citomegalovirus; EBV: virus de Epstein-Barr; HVH-6: virus del herpes humano de tipo 6; KOH: hidróxido de potasio; LBA: lavado broncoalveolar; MIF: mertiolato-yodo-formol; MPV: metaneumovirus; PIV (1-4): virus parainfluenza (tipos 1-4); RV: rinovirus; SAF: acetato sódico-formol; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VHS-1: virus del herpes simple de tipo 1; VHS-2: virus del herpes simple de tipo 2; VRS: virus respiratorio sincitial; VVZ: virus de la varicela-zóster.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TÉCNICAS PARA EL DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

En el diagnóstico microbiológico directo se evidencia la presencia de un determinado microorganismo mediante técnicas que permiten la observación microscópica del agente infeccioso, el aislamiento por cultivo para su posterior identificación y la detección de antígenos, toxinas o ácidos nucleicos. En el diagnóstico indirecto se emplean técnicas que ponen de manifiesto la respuesta inmunitaria humoral o celular del hospedador.

Diagnóstico directo

Examen microscópico

La visualización microscópica de la muestra clínica aporta información sobre su «calidad». La presencia de leucocitos evidencia el proceso inflamatorio que tiene lugar en el foco de infección, mientras que la observación de células de descamación epitelial indica una contaminación de la muestra (como puede ocurrir en el esputo y la orina).

El examen microscópico es una técnica rápida que puede orientar el tratamiento empírico y en algunas infecciones proporciona el diagnóstico etiológico por sí solo. La tinción de Gram permite diferenciar las bacterias por su morfología (cocos/bacilos), sus características tintoriales (grampositivas/negativas) y su agrupación (cadenas, racimos, parejas, letras chinas). Debido al componente lipídico de su pared, las micobacterias se visualizan mediante la tinción de Ziehl-Neelsen o con un fluorocromo como la auramina-rodamina. El empleo de un microscopio de campo oscuro permite visualizar *Treponema pallidum* en secreciones de úlceras de origen sifilítico.

Cultivos

El aislamiento del microorganismo en medios de cultivo es el paso previo y a menudo imprescindible para la identificación y los estudios de sensibilidad *in vitro* de los agentes antimicrobianos. Los medios y condiciones de cultivo varían para los diferentes microorganismos, de modo que los datos clínicos del paciente son necesarios para definir las sospechas etiológicas y aplicar en consecuencia las técnicas más adecuadas.

El origen de la muestra clínica condiciona en gran medida los medios de cultivo utilizados. Se emplean medios enriquecidos sólidos, líquidos y, si es necesario, medios selectivos, diferenciales, cromogénicos y de enriquecimiento, según la muestra proceda de zonas estériles o con flora comensal (esputo, heces, etc.). Las características de las colonias desarrolladas en los diferentes medios permiten la identificación del microorganismo o clasificarlo dentro de un grupo taxonómico, e iniciar los estudios complementarios adecuados.

Según el crecimiento observado en los distintos medios de cultivo y las características de las colonias, que a menudo ya permiten la clasificación del microorganismo en un grupo taxonómico, así como de la información clínica, el microbiólogo decide la puesta en marcha de los estudios necesarios para su identificación definitiva. La mayoría de las bacterias crece en 18-48 h, pero si se buscan bacterias de crecimiento lento (p. ej., *Nocardia, Legionella* o *Actinomyces*) el tiempo de incubación debe prolongarse hasta 10-14 días.

El aislamiento de micobacterias requiere emplear medios y técnicas específicos. Como el crecimiento de este microorganismo en medios sólidos puede tardar varias semanas, es necesario eliminar las bacterias acompañantes en las muestras (p. ej., esputo, heces, orina) para evitar que su crecimiento impida la recuperación de la micobacteria. Esto se consigue por un proceso de descontaminación que requiere la centrifugación para concentrar las micobacterias presentes en la muestra. Los nuevos sistemas automatizados incorporan medios de cultivo líquidos que reducen el tiempo de recuperación y aumentan el número de aislamientos.

Identificación de los microorganismos aislados

La identificación de las diferentes especies bacterianas suele realizarse mediante valoración de las características fenotípicas expresadas según la capacidad metabólica de cada bacteria. Una vez orientada la identificación según la morfología (coco, bacilo, grampositivo/negativo) y la capacidad de crecimiento (aerobio/anaerobio/microaerofílico, medios de cultivo) se efectúan diferentes pruebas para analizar la respuesta frente a diversos sustratos escogidos según la orientación previa. Se suelen emplear sistemas comercializados que permiten la lectura manual o de forma automática y los resultados se comparan, mediante el empleo de tablas taxonómicas, con los esperables para cada especie bacteriana. Algunas especies bacterianas requieren el empleo de pruebas adicionales para confirmar o completar su identificación. Así, las pruebas de serotipificación que detectan los antígenos de superficie permiten la identificación definitiva de especie de *Salmonella* spp. y *Shigella* spp., o la determinación del serotipo o serogrupo en *Listeria monocytogenes, N. meningitidis* o *H. influenzae.* Las levaduras también se identifican según sus capacidades metabólicas, mientras que en los hongos filamentosos se valoran las características morfológicas de las colonias y la observación microscópica de los micelios y formas de esporulación.

En la práctica diaria se ha incorporado un método de identificación rápido que analiza el perfil proteico de los microorganismos. El sistema *Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight* (desorción/ionización mediante láser asistida por matriz, acoplada a un detector de iones TOF) (MALDI-TOF) es una técnica de ionización que, mediante el empleo de un rayo láser (nitrógeno), permite analizar biomoléculas y moléculas orgánicas. Se utiliza para identificar bacterias y hongos a partir de colonias aunque también ha demostrado su potencial utilidad a partir de muestras directas (p. ej., hemocultivos). El proceso requiere mezclar el microorganismo con una matriz que favorece la ionización de las proteínas presentes una vez que la mezcla se ha sometido al efecto de un rayo láser. El espectro de masas generado se compara, mediante un *software* especializado, con los perfiles obtenidos para los diferentes géneros y especies, lo que permite la identificación del microorganismo. Es un proceso rápido (la lectura y la identificación se realizan en unos segundos) que se ha convertido en el método de referencia en los laboratorios de microbiología.

Los métodos moleculares para identificar bacterias u hongos se emplean cuando los métodos fenotípicos son lentos, difíciles de interpretar o no resultan concluyentes. El método de referencia es la amplificación y secuenciación del gen que codifica para la subunidad 16S (bacterias) o 18S (hongos) del RNA. En el caso de las micobacterias, un método más sencillo es el estudio de los polimorfismos de restricción del producto de amplificación de la proteína de choque térmico de 65 kDa, técnica conocida como *PRA* (del inglés *PCR Restriction fragment length polymorphism Analysis*).

Estudios de sensibilidad in vitro

Una vez aislado el microorganismo responsable de un proceso infeccioso es necesario realizar estudios de sensibilidad *in vitro* para escoger el agente antimicrobiano más adecuado según cada caso concreto. Uno de los motivos que aconsejan adoptar esta actitud es el aumento de las resistencias bacterianas y de los mecanismos responsables de las mismas (p. ej., betalactamasas de espectro extendido, cefamicinasas o carbapenemasas). La correcta interpretación de los resultados puede ser compleja, y es fundamental la labor de un microbiólogo con experiencia. En la actualidad se dispone en el mercado de una amplia oferta de sistemas automatizados, que generalmente también contienen pruebas de identificación. Estos sistemas están totalmente estandarizados en lo que se refiere al inóculo empleado, la concentración de antibiótico, el medio de cultivo, el tiempo de incubación y la interpretación de los resultados, lo que tiene la ventaja de que permite efectuar comparaciones entre diferentes centros y países. La mayor parte de los estudios de sensibilidad se realizan por alguno de los siguientes procedimientos:

- *Disco-difusión.* Es un método cualitativo que permite clasificar la cepa bacteriana estudiada como sensible, intermedia o resistente, según la respuesta obtenida para cada antibiótico. La experiencia acumulada a lo largo de los años confiere a esta técnica una gran fiabilidad y ha demostrado ser muy útil para interpretar diferentes mecanismos de resistencia, así como para visualizar sinergias o antagonismos entre diferentes antibióticos.
- *Métodos de dilución.* Permiten determinar la concentración inhibitoria mínima (CIM), o concentración más pequeña de antibiótico capaz de inhibir el crecimiento macroscópico de una bacteria. Son métodos cuantitativos y el más utilizado es el de microdilución en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

caldo. Otro método empleado es el de difusión en gradiente, como el test Épsilon (E), que combina algunas ventajas del método de difusión con la expresión de los resultados como cifra de CIM. Las mejoras técnicas introducidas en los sistemas automatizados empleados con los métodos de microdilución, permiten disponer de resultados de sensibilidad en 4-8 h e incorporan sistemas expertos de interpretación de los resultados para su validación, que son de gran ayuda en la práctica diaria. Los métodos de dilución también permiten determinar la menor concentración capaz de reducir en un 99,9% la densidad de población bacteriana (concentración bactericida mínima [CBM]). En general, la CBM de un antibacteriano bactericida es entre 1 y 4 veces superior a la CIM. Cuando la CBM es 16 o más veces superior a la CIM, el microorganismo se define como tolerante. Para la realización e interpretación de los estudios de sensibilidad *in vitro* existen guías metodológicas elaboradas y revisadas periódicamente por organismos científicos como el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) y el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST). Los estudios de sensibilidad *in vitro* para micobacterias, especialmente para *Mycobacterium tuberculosis,* requieren medios y metodologías específicos. A partir de la existencia de una tasa natural de mutantes resistentes para cada antibiótico se han desarrollado antibiogramas, basados en las proporciones de estas mutantes en la población, en sistemas de cultivo líquido automáticos o semiautomáticos que permiten definir la sensibilidad o resistencia de una cepa a los fármacos antituberculosos convencionales. Actualmente, la detección de las mutaciones que confieren estas resistencias por diferentes métodos moleculares permite la obtención de resultados fiables y relativamente rápidos.

Técnicas de detección de antígenos

La ventaja del empleo de técnicas de detección de antígenos microbianos radica en su rapidez y certeza, lo que permite instaurar el tratamiento específico sin esperar a los resultados del cultivo. Otra ventaja añadida de las técnicas de detección de antígenos es la de facilitar el diagnóstico de microorganismos de cultivo difícil, como virus o clamidias, y la de detectar infecciones bacterianas cuando el paciente ya ha recibido tratamiento antibiótico que puede negativizar el cultivo convencional, como en las meningitis. En algunas aplicaciones, como la diarrea por *Clostridium difficile* o *Escherichia coli* enterohemorrágico, no se detecta el microorganismo sino sus toxinas.

Según el cuadro clínico, la detección del antígeno se realiza en una muestra del foco de infección, en el suero o en la orina por la que se eliminan los antígenos solubles. La muestra del foco de infección es la que suele obtener mejores resultados, aunque pueden ser factores limitantes la dificultad de su obtención o la presencia del microorganismo patógeno como parte de la flora comensal habitual. La orina es una muestra fácil de recoger, y cuando se obtiene en cantidad suficiente puede concentrarse mediante técnicas de ultrafiltración selectiva que mejoran su rendimiento.

Para la detección de antígeno se pueden utilizar diferentes técnicas como enzimoinmunoanálisis, inmunocromatografía, inmunofluorescencia y pruebas de aglutinación facilitada (látex o coaglutinación). Las técnicas de aglutinación facilitada y las de inmunocromatografía son las más rápidas (minutos) y fáciles desde un punto de vista técnico. Por otra parte, la inmunofluorescencia permite el control de la calidad de la muestra obtenida, lo que puede ser importante en el diagnóstico de algunas infecciones víricas como las del tracto respiratorio. Actualmente se comercializa un grupo numeroso de reactivos para la detección de antígenos bacterianos, víricos, fúngicos o parasitarios. En todos los casos, para obtener resultados fiables y reproducibles es indispensable seguir estrictamente las indicaciones del fabricante, introducir sistemáticamente los controles necesarios y valorar los resultados obtenidos en relación con los datos clínicos del paciente.

Las principales aplicaciones de estas técnicas son:

- *Neumonías:* neumococo y legionela del serotipo 1, en orina. Otros gérmenes: virus de la gripe A y B, virus respiratorio sincitial, virus parainfluenza 1, 2, 3 y 4 y adenovirus, en exudado nasofaríngeo. Galactomanano en suero en los pacientes en riesgo de infección por *Aspergillus* spp.
- *Gastroenteritis:* detección en heces de toxinas de *Clostridium difficile, Helicobacter pylori* y *Escherichia coli* enterohemorrágico. También es útil para *Giardia lamblia, Cryptosporidium parvum, Entamoeba dispar/histolytica*, adenovirus 40/41, rotavirus.
- *Meningitis:* neumococo, meningococo de los grupos A y C, *Haemophilus influenzae* del serotipo b. También se emplea para *Cryptococcus neoformans.*
- *Uretritis* o *cervicitis: Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae,* en raspado uretral o del cuello uterino.
- *Faringitis: Streptococcus pyogenes,* en exudado faríngeo.

Otras aplicaciones de la detección de antígenos son: *antígeno de superficie* del virus de la hepatitis B, CMV o el HIV en suero.

Métodos moleculares

El objetivo de los diferentes métodos moleculares es detectar secuencias de nucleótidos específicos de una familia o especie microbiana y, en ocasiones, incluso de una cepa concreta. En la actualidad, se dispone de una amplia variedad de técnicas de diagnóstico molecular que se pueden agrupar en hibridación molecular, amplificación de ácidos nucleicos y análisis del producto de amplificación.

Métodos de hibridación

Estos métodos emplean fragmentos de ácidos nucleicos (sondas) que son complementarios de la secuencia diana del genoma del microorganismo. La unión de los dos fragmentos (hibridación) se realiza sobre un soporte sólido, en una solución o *in situ.* Son métodos muy útiles para identificar o caracterizar microorganismos que se han aislado por cultivo, pero su sensibilidad es baja cuando se aplican directamente en la muestra clínica. Aunque se han empleado para la identificación de micobacterias y hongos dimórficos y para la detección directa de microorganismos concretos como *Streptococcus pyogenes, C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae,* este método ha caído en desuso. Para mejorar la sensibilidad se han incorporado sistemas de amplificación de la señal mediante las denominadas *técnicas de DNA ramificado* (*branched-*DNA [b-DNA]) que permiten al mismo tiempo cuantificar de forma precisa la diana presente en la muestra. Sus principales aplicaciones son la detección y la cuantificación de los virus de las hepatitis B y C, el HIV y el citomegalovirus en muestras de suero y plasma, así como de virus del papiloma en tejidos.

Métodos de amplificación de ácidos nucleicos

Las reacciones de amplificación genómica (reacción en cadena de la polimerasa, PCR) han permitido superar las limitaciones de sensibilidad de las reacciones de hibridación, ya que la concentración de la diana de DNA se incrementa en varios logaritmos antes de proceder a su detección definitiva. Si se desea amplificar RNA deben emplearse previamente retrotranscriptasas para copiar la diana a DNA (PCR tras transcripción en reverso: RT-PCR). La PCR es un método que teóricamente tiene una sensibilidad analítica ilimitada aunque, en la práctica diaria, presenta límites reales. Así, son factores limitantes una baja concentración de la diana en la muestra clínica y la eficacia del procedimiento de extracción de ácidos nucleicos. Otro problema que ha de tenerse en cuenta es la contaminación de la muestra por los productos de amplificación anteriores de la misma diana, que será más frecuente cuanto más se manipule la muestra.

La PCR anidada *(nested-PCR)* se diseñó para aumentar la sensibilidad y la especificidad de la PCR convencional. Se emplean dos pares de iniciadores y se realizan dos PCR. Los productos amplificados con la primera PCR se someten a una nueva amplificación en la que se emplean otros iniciadores que reconocen una secuencia interna generada con la primera amplificación. Una desventaja de la técnica es la probabilidad de contaminación al transferir el producto de la amplificación de la primera PCR a un nuevo tubo para realizar la segunda PCR.

Las PCR múltiples son aquellas que amplifican simultáneamente varias dianas específicas de microorganismos que pueden ser responsables de un determinado cuadro clínico. Un ejemplo es la PCR múltiple para detectar diversos virus respiratorios, como los de gripe A, gripe B y virus respiratorio sincitial. En estas PCR hay que vigilar las posibles interacciones moleculares entre el conjunto de iniciadores necesarios utilizados que pueden representar una limitación importante.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Las técnicas de *PCR en tiempo real* reciben este nombre porque en ellas la amplificación de la diana y el revelado de la reacción se producen simultáneamente en cada ciclo de amplificación. A la ventaja de ser una técnica rápida se suma el hecho de que, al ser un sistema cerrado, no se precisa abrir el tubo de reacción para su revelado, con lo que se elimina el riesgo de contaminación de las muestras por productos de amplificación anteriores. Estas técnicas también permiten expresar los resultados de forma cuantitativa, ya que se analizan los datos en la fase exponencial de la cinética de la reacción antes de su saturación. Esta cuantificación se emplea sobre todo en infecciones víricas y ha dado lugar a un concepto que se ha popularizado con el nombre de *determinación de la carga viral.*

Aparte de la detección de microorganismos en la muestra clínica, las reacciones de amplificación pueden utilizarse para detectar elementos genéticos responsables de la resistencia antimicrobiana, subtipos genéticos de estos genes de importancia epidemiológica o factores de virulencia. Un claro ejemplo es la detección de *Staphylococcus aureus* que puede poseer el gen *mec* (responsable de la resistencia a la meticilina), el casete IV del gen *mec* (asociado a infecciones de la comunidad) y la leucocidina de Panton-Valentine.

Análisis postamplificación

Existen numerosos métodos para el análisis de los productos de amplificación, pero se comentarán sólo la hibridación inversa, la secuenciación y los *chips* de DNA. La hibridación inversa es una manera sencilla de revelar amplificaciones múltiples o genéricas. El proceso consiste en marcar el producto amplificado y, en una fase posterior, depositarlo sobre tiras de nitrocelulosa en las que se ha inmovilizado un conjunto de sondas. La hibridación del amplificado con una o más sondas se detecta posteriormente mediante una reacción colorimétrica. Ejemplos de empleo de esta técnica son la identificación de micobacterias y hongos, el subtipado de virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis B o virus del papiloma y el análisis de mutaciones de resistencia en HIV-1, virus de la hepatitis B, *M. tuberculosis* o *H. pylori*.

El revelado del producto de amplificación mediante secuenciación es evidentemente el que más información proporciona. El desarrollo tecnológico (secuenciadores capilares, pirosecuenciación) y de programas para el alineamiento de las secuencias obtenidas con bases de datos existentes ha facilitado la aplicación de esta técnica. La calidad de las bases de datos de secuencias que se utilicen para comparar con la secuencia problema influirá directamente sobre la fiabilidad de los resultados. Aparte del coste, otro factor limitante de la secuenciación es la complejidad técnica que hace que, aun hoy en día, se adapte mal al laboratorio de microbiología clínica. La secuenciación se utiliza para la detección de resistencias asociadas a mutaciones en el HIV o en los virus de las hepatitis B o C y para la identificación, en función de la secuencia de los genes del complejo ribosómico, de bacterias, micobacterias u hongos, difíciles de diferenciar por técnicas fenotípicas.

Los *chips* de DNA permiten enfrentar el producto de una amplificación a numerosas sondas inmovilizadas sobre un soporte sólido simultáneamente. El revelado de la reacción suele ser colorimétrico o fluorescente, por medio de un escáner. Esta técnica permite detectar e identificar numerosos agentes patógenos y/o determinantes genéticos de resistencia antimicrobiana. Los *chips* que se están introduciendo en el diagnóstico incluyen un número limitado de sondas para una aplicación concreta (*chips* de baja densidad o micromatrices). Es de destacar el desarrollo reciente de micromatrices en fase líquida. Uno de los campos en el que se trabaja más activamente es el de las micobacterias. Las aplicaciones de los métodos moleculares al diagnóstico de las enfermedades infecciosas abarcan en la actualidad todo el espectro de la microbiología, aunque su implantación ha progresado más en el campo del diagnóstico virológico.

Diagnóstico indirecto

El análisis serológico es la técnica de diagnóstico indirecto más utilizada en la práctica clínica. En ella se determina la presencia o ausencia de anticuerpos específicos frente a un microorganismo. La capacidad de la técnica serológica depende de que el microorganismo despierte una respuesta inmunológica duradera. Se puede utilizar con diversas finalidades, como estudios de prevalencia de una determinada infección en una comunidad, estudio del estado inmunitario de un paciente previa vacunación o posvacunación, o diagnóstico de infección aguda o activa.

La respuesta inmunitaria convencional se inicia con la producción de inmunoglobulinas tipo de IgM o IgA, que generalmente es de corta duración. Posteriormente aparecerán anticuerpos de tipo IgG. Se habla de seroconversión cuando se observa ausencia de anticuerpos en una muestra de suero obtenida en la fase aguda de la infección y presencia de los mismos en una muestra de suero de la fase de convalecencia. Por extensión también se aplica el término *seroconversión* cuando se detecta un incremento significativo de anticuerpos específicos entre ambas muestras. La seroconversión es diagnóstica, aunque este diagnóstico se consigue a las 2-3 semanas cuando ambas muestras se procesan en paralelo.

Por ello, para el diagnóstico serológico de la infección en la fase aguda se determina la presencia de anticuerpos específicos de la clase IgM. Especialmente en los recién nacidos, la detección de IgM indica infección activa, ya que estas inmunoglobulinas no pueden atravesar la barrera placentaria. Se sabe que, en caso de infección por determinados microorganismos, las IgM pueden persistir, o en otros casos reaparecer, por lo que su presencia no siempre equivale a infección aguda. Para obviar este inconveniente se realizan las llamadas *técnicas de avidez de IgG,* que se basan en el hecho de que las IgG sintetizadas al principio de la reacción inmunitaria presentan una afinidad menor por el antígeno que las sintetizadas cuando ya se ha establecido toda la respuesta inmunológica humoral. Así, una alta afinidad se correlaciona bien con infección antigua.

Las técnicas serológicas más utilizadas en la actualidad son las de enzimoinmunoanálisis en múltiples versiones y formatos. Su principal activo es la facilidad de automatización y su sensibilidad. Otras técnicas, como las aglutinaciones de partículas, de hematíes o la inmunofluorescencia, pueden y deben tener cabida todavía en la práctica clínica diaria, debido a su sencillez, bajo coste, sensibilidad y especificidad.

Respuesta inmunitaria celular

La demostración de una respuesta de hipersensibilidad retardada tiene una utilidad limitada. La intradermorreacción tuberculínica, la prueba más empleada, presenta ciertas limitaciones como negatividad en casos de anergia, dificultad para diferenciar infección activa de infección latente o respuesta a vacunación con BCG. Más útil parece la detección y cuantificación de IFN-γ producido por los linfocitos T (Quantiferon®), con mayor sensibilidad y especificidad.

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO. FÁRMACOS ANTIBACTERIANOS

Los agentes antibacterianos son sustancias naturales, semisintéticas o sintéticas que en concentraciones bajas inhiben el crecimiento o provocan la muerte de las bacterias. En este capítulo se utilizará el término *antibacteriano* para definir tanto los quimioterápicos (sustancias sintéticas) como los antibióticos (sustancias producidas de forma natural por ciertos microorganismos) que tienen actividad sobre las bacterias.

CLASIFICACIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AGENTES ANTIBACTERIANOS. FARMACODINÁMICA

De acuerdo con el mecanismo de acción y la estructura química, cabe considerar los grupos de fármacos que se detallan a continuación (tabla 240-2).

Agentes antibacterianos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana

A diferencia de las células eucariotas, las bacterias poseen una pared rígida situada por fuera de la membrana citoplasmática que evita la lisis inducida por el elevado gradiente de osmolaridad que suele existir entre el citoplasma bacteriano y el medio. La pared está constituida por una malla de moléculas de peptidoglucano cuyos precursores

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 240-2 Principales familias de antibióticos y su espectro antibacteriano

AGENTE ANTIMICROBIANO	MICROORGANISMOS SENSIBLES		COMENTARIOS
	GRAMNEGATIVOS	GRAMPOSITIVOS	
AMINOGLUCÓSIDOS			
Gentamicina, tobramicina, amikacina	Enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y otros BGN aerobios no fermentadores	La asociación con un β-lactámico o con un glucopéptido puede ser sinérgica frente a la mayoría de los microorganismos grampositivos	La amikacina y la estreptomicina son activas frente a micobacterias
CARBAPENEMES			
Imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem	Enterobacterias (incluidas las productoras de BLEE), *P. aeruginosa* y otros BGN no fermentadores (excepto *Stenotrophomonas maltophilia*) BGN anaerobios *(Bacteroides spp.)*	Estreptococos (incluidos neumococos resistentes a la penicilina), enterococos (excepto *E. faecium*), estafilococos (excepto resistentes a meticilina), *Listeria, Nocardia* y *Clostridium*	El ertapenem no es activo frente a *P. aeruginosa* ni frente a *Enterococcus*
CEFALOSPORINAS			
1.ª generación			
Cefalotina, cefazolina, cefapirina, cefalexina, cefradina, cefadroxilo	Enterobacterias (*E. coli, Klebsiella* y *Proteus mirabilis*), excepto las cepas productoras de BLEE	*Streptococcus* (excepto resistentes a la penicilina), *Staphylococcus* (excepto resistentes a meticilina) y *Clostridium* (excepto *C. difficile*)	*Enterococcus, Listeria* y *Bacteroides* son resistentes
2.ª generación			
Cefaclor, cefprozilo, cefonicid, cefamandol, cefuroxima y cefamicinas (cefoxitina, cefmetazol, cefminox)	Íd. como cefalosporinas de 1.ª generación. *Moraxella* y *H. influenzae*	Íd. como cefalosporinas de 1.ª generación	Íd. como cefalosporinas de 1.ª generación Las cefamicinas son activas frente a *Bacteroides spp.*
3.ª generación			
Cefotaxima, ceftriaxona, ceftizoxima, cefixima, cefpodoxima, ceftibuteno, ceftazidima	Enterobacterias, *H. influenzae, Neisseria, Moraxella.* La ceftazidima es activa frente a *P. aeruginosa*	Íd. como cefalosporinas de 1.ª generación. La cefotaxima y la ceftriaxona son activas frente a la mayoría de los neumococos resistentes a la penicilina	Íd. como cefalosporinas de 1.ª generación Las enterobacterias productoras de BLEE son resistentes
4.ª generación			
Cefepima	Enterobacterias, *H. influenzae, Neisseria, P. aeruginosa*	Íd. como cefalosporinas de 1.ª generación Activa frente a la mayoría de neumococos resistentes a la penicilina	Íd. como cefalosporinas de 1.ª generación
5.ª generación			
Ceftarolina, ceftobiprol	Íd. como cefalosporinas de 3.ª generación El ceftobiprol tiene cierta actividad frente a *P. aeruginosa*	Activas frente a *S. aureus* resistente a meticilina y *S. pneumoniae* resistente a penicilina	Íd. como cefalosporinas de 1.ª generación Las enterobacterias productoras de BLEE son resistentes
Ceftazidima, ceftarolina y aztreonam asociadas con avibactam	Recupera la actividad de ambas cefalosporinas y de aztreonam frente a enterobacterias y *P. aeruginosa* productoras de BLEE, cefamicinasas, cefalosporinasas cromosómicas y algunas carbapenemasas (KPC)	Íd. como la cefalosporina correspondiente	El avibactam inactiva β-lactamasas de clases A y C, así como alguna de clase D (OXA48)
CETÓLIDOS			
Telitromicina	Íd. como macrólidos Activa frente a *H. influenzae*	Activa frente a *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes* resistentes a los macrólidos	Íd. como macrólidos
LINCOSAMINAS			
Clindamicina	BGN anaerobios *(Bacteroides, Prevotella, Fusobacterium, Porphyromonas)*	*Staphylococcus, Streptococcus* (excepto los resistentes a macrólidos por cambios en el ribosoma), *Clostridium* excepto *C. difficile*	Es activa frente a *Nocardia* y *Actinomyces* No es activa frente a *Enterococcus*
Fosfomicina	Enterobacterias y algunas cepas de *P. aeruginosa*	*Staphylococcus* (incluidas algunas cepas resistentes a la meticilina)	Aparecen mutantes resistentes incluso en poblaciones bacterianas pequeñas (10^6 UFC/mL)

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 240-2 Principales familias de antibióticos y su espectro antibacteriano *(cont.)*

AGENTE ANTIMICROBIANO	MICROORGANISMOS SENSIBLES: GRAMNEGATIVOS	MICROORGANISMOS SENSIBLES: GRAMPOSITIVOS	COMENTARIOS
GLUCOPÉPTIDOS			
Vancomicina, teicoplanina, dalbavancina	No son activos	*Staphylococcus, Streptococcus* y *Enterococcus* (incluidas cepas resistentes a las penicilinas). *Clostridium* (incluido *C. difficile*). *Corynebacterium*	*Leuconostoc, Pediococcus* y algunas cepas de *Lactobacillus* son resistentes
LIPOPÉPTIDOS			
Daptomicina	No es activa	*Staphylococcus, Streptococcus* y *Enterococcus* (incluidas cepas resistentes a los glucopéptidos). *Clostridium* (incluido *C. difficile*). *Peptostreptococcus, Corynebacterium*	Es activa frente a *Leuconostoc*
MACRÓLIDOS (ANILLO DE 14 ÁTOMOS)			
Eritromicina, roxitromicina, claritromicina, (15 átomos), azitromicina (16 átomos), josamicina, midecamicina, espiramicina	*Legionella, Bordetella pertussis, Moraxella, Haemophilus ducreyi, Campylobacter* La claritromicina es activa frente a *H. pylori*	*Streptococcus* (el 30% de los neumococos y el 20% de *S. pyogenes* son resistentes), *Listeria, C diphtheriae, Clostridium* (excepto *C. difficile*), *B. anthracis, Erysipelothrix*	Activos frente a *Espiroquetas, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia* y *Bartonella* La claritromicina y la azitromicina son activas frente a *Mycobacterium avium.* La claritromicina es activa frente a *Mycobacterium leprae*
MONOBACTÁMICOS			
Aztreonam	Enterobacterias (excepto productoras de BLEE), *P.aeruginosa, Neisseria*	No es activo	Íd. como cefalosporinas de 1.ª generación
NITROIMIDAZOLES			
Metronidazol, ornidazol, tinidazol	BGN anaerobios *(Bacteroides, Prevotella, Fusobacterium, Porphyromonas)*	*Clostridium* y cocos grampositivos anaerobios. No son activos frente a *Actinomyces* ni estreptococos microaerófilos	Activos frente a protozoos anaerobios *(Trichomonas, Giardia, E. histolytica)*
OXAZOLIDINONAS			
Linezolid, tedizolid	En general no es activo	*Staphylococcus, Streptococcus* y *Enterococcus* (incluidas cepas resistentes a las penicilinas y a glucopéptidos)	Activo frente a *Mycobacterium tuberculosis* y *Nocardia*
PENICILINAS			
Naturales			
Penicilina G, penicilina V	*N. meningitidis, Fusobacterium, Pasteurella multocida, B. pertussis*	*Streptococcus* (el 25% de los neumococos tienen un alto nivel de resistencia), *Enterococcus, Corynebacterium diphtheriae, Bacillus anthracis, Lactobacillus, Listeria, Erysipelothrix, Clostridium* (excepto *C. difficile*), *Actinomyces*	Activas frente a espiroquetas *(Treponema, Borrelia, Leptospira)*
Resistentes a la penicilinasa			
Meticilina, oxacilina, cloxacilina	Íd. como penicilinas naturales (menos activas)	*S. aureus* (excepto cepas resistentes a meticilina)	No son activas frente a *Enterococcus*
Aminopenicilinas			
Ampicilina, amoxicilina y asociaciones con inhibidores de β-lactamasas (ácido clavulánico o sulbactam)	Enterobacterias, *H. influenzae, Neisseria, B. pertussis, P.multocida*	Íd. como penicilinas naturales. La asociación con inhibidores de BLEE a *S. aureus* sensibles a meticilina	Las asociaciones con ácido clavulánico o sulbactam aumentan el espectro a gérmenes productores de β-lactamasas plasmídicas (excepto BLEE)
Carboxi- y ureidopenicilinas			
Piperacilina y asociaciones con un inhibidor de β-lactamasas (ácido clavulánico o tazobactam)	*Enterobacterias, H. influenzae, Neisseria, Bacteroides, P.aeruginosa*	Íd. como penicilinas naturales La ticarcilina no es activa frente a *Enterococcus*	La asociación con ácido clavulánico o tazobactam aumenta el espectro a gérmenes productores de β-lactamasas plasmídicas (excepto BLEE)

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 240-2 Principales familias de antibióticos y su espectro antibacteriano *(cont.)*

AGENTE ANTIMICROBIANO	MICROORGANISMOS SENSIBLES		COMENTARIOS
	GRAMNEGATIVOS	GRAMPOSITIVOS	
POLIMIXINAS			
Polimixina B, colistina	Enterobacterias (excepto *Proteus y Serratia*), *P.aeruginosa, Acinetobacter* y > 50% de *S. maltophilia*	No son activas	
QUINOLONAS			
1.ª generación			
Ácido nalidíxico, pipemídico	Enterobacterias	No son activas	Sólo son activas a la concentración que alcanzan en la orina
2.ª generación			
Norfloxacino, ciprofloxacino	*Enterobacterias* (el 25% de *E. coli* son resistentes), *H. influenzae, Neisseria, P.aeruginosa, Legionella*	La actividad frente a estreptococos y estafilococos se halla en el límite de la concentración sérica	El ciprofloxacino es activo frente a *Chlamydia* y *Ricketsia*
3.ª generación			
Levofloxacino	Íd. como quinolonas de 2.ª generación	*Streptococcus*, incluidas *S. pneumoniae* y *S. aureus*	Activo frente a *Chlamydia* y *Mycoplasma* y *Mycobacterium tuberculosis*
4.ª generación			
Moxifloxacino	Íd. como levofloxacino. No es activo frente a *P.aeruginosa*. Activo frente a microorganismos anaerobios	De 4 a 8 veces más activo que el levofloxacino. Activo frente a microorganismos anaerobios	Activo frente a *Chlamydia, Mycoplasma* y *M. tuberculosis*
RIFAMICINAS			
Rifampicina, rifabutina	*Neisseria, Haemophilus, Brucella, Legionella*	*Staphylococcus, Streptococcus, Listeria* y *Clostridium*	Son activas frente a *M. tuberculosis, Mycobacterium leprae,* micobacterias atípicas y *Rickettsia*
SULFONAMIDAS			
Sulfadiacina, sulfametoxazol y asociaciones con trimetoprim (cotrimoxazol)	Enterobacterias, *Neisseria, Aeromonas, Yersinia, Parteurella, Stenotrophomonas maltophilia*	*S. aureus* (cotrimoxazol es activo frente a cepas resistentes a la meticilina). *Corynebacterium, Listeria*	Activas frente a *Actinomyces, Nocardia, Plasmodium* y *Toxoplasma* El cotrimoxazol es activo frente a *Pneumocystis jirovecii*
TETRACICLINAS			
Clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina clorhidrato, doxiciclina, minociclina, tigeciclina (glicilciclina)	*Brucella, Pasteurella, Yersinia, Vibrio, Aeromonas,* algunas enterobacterias y *Legionella* Tigeciclina es activa frente a enterobacterias y bacilos gramnegativos no fermentadores excepto *P.aeruginosa*	*Streptococcus* (> 30% de las cepas de neumococos son resistentes), *Staphylococcus* (tigeciclina es activa frente a cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina), *Listeria, P.acnes*	Son activas frente a *Actinomyces, Mycoplasma, Chlamydia,* espiroquetas, *Ehrlichia, Rickettsia, Plasmodium* y *Entamoeba histolytica* La minociclina es activa frente a *Mycobacterium marinum,* y la doxiciclina lo es frente a *Mycobacterium fortuitum*

BGN: bacilos gramnegativos; BLEE: betalactamasas de espectro extendido.

se sintetizan en el citoplasma celular, son transportados a través de la membrana citoplasmática y se ensamblan con la ayuda de enzimas situadas en la superficie de la misma conocidas como *proteínas fijadoras de penicilina* (*penicillin-binding proteins* [PBP]). Existen cinco antibióticos o familias de antibióticos que bloquean diferentes pasos de la síntesis de la pared bacteriana: 1) la *fosfomicina* bloquea la elaboración de los precursores del peptidoglucano; 2) la *cicloserina* es un análogo de la d-alanina que inhibe competitivamente la unión de este aminoácido a los precursores del peptidoglucano; 3) la *bacitracina* interfiere en el transporte a través de la membrana citoplasmática de las subunidades del peptidoglucano; 4) los *glucopéptidos* (*vancomicina, telavancina, teicoplanina* y *dalbavancina*) actúan en un paso previo al de los β-lactámicos bloqueando los lugares de unión entre sí de las subunidades del peptidoglucano, y 5) los *β-lactámicos* inhiben la actividad de las PBP. El anillo β-lactámico tiene una estructura espacial similar a la del residuo acil-D-Ala-D-Ala de las cadenas del peptidoglucano, que es el sustrato natural de las PBP.

Los antibióticos que bloquean la síntesis de la pared bacteriana ejercen un efecto bactericida de intensidad proporcional al período de tiempo que permanecen por encima de la CIM (actividad tiempo-dependiente). *In vivo,* los β-lactámicos alcanzan la máxima eficacia cuando la concentración se mantiene por encima de la CIM frente al microorganismo causal, durante el 50%-70% del intervalo entre dos dosis consecutivas (50% para carbapenemes, 60% para penicilinas y 70% para cefalosporinas). Por ello, es necesario adecuar el intervalo entre dosis a períodos no superiores a 4-6 veces la vida media y dar preferencia a antibacterianos con vida media larga o administrarlos en perfusión continua. La actividad bactericida no aumenta significativamente con incrementos de la concentración del antibiótico por encima del valor de la CBM. No obstante, si la densidad de la población bacteriana es elevada (> 10^6 UFC/mL),

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la CIM puede aumentar ostensiblemente. El fenómeno se conoce como *efecto inóculo* y puede justificar el empleo de dosis altas en las fases iniciales del tratamiento de infecciones graves. En líneas generales, salvo los carbapenemes, los antibióticos de este grupo apenas tienen efecto postantibiótico frente a bacilos gramnegativos. Ante microorganismos grampositivos (especialmente, *Staphylococcus aureus*), el efecto postantibiótico es de 1-2 h. La asociación de antibióticos que bloquean pasos sucesivos de la síntesis del peptidoglucano puede ser sinérgica.

La familia de los β-lactámicos incluye *penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes* y *monobactámicos*. La actividad de un antibiótico β-lactámico depende de: a) la facilidad de difusión a través de las diferentes porinas de las bacterias gramnegativas; b) la afinidad por las β-lactamasas y su resistencia a la hidrólisis, y c) la afinidad por las PBP. Las diferencias que existen en estos parámetros entre los distintos β-lactámicos explican las amplias variaciones observadas en su espectro antibacteriano y, en las cefalosporinas, justifican la clasificación en generaciones (v. tabla 240-2).

Agentes antibacterianos que aumentan la permeabilidad de la pared bacteriana

Las *polimixinas* B y la E (o *colistina*) actúan a modo de detergentes sobre los lípidos de la pared y la membrana citoplasmática de las bacterias gramnegativas. *Daptomicina* es un lipopéptido cíclico con actividad bactericida. En presencia de calcio, las moléculas de daptomicina se agrupan y forman poros en la pared de bacterias grampositivas.

Agentes antibacterianos que inhiben la síntesis de proteínas en el ribosoma

Los *aminoglucósidos* y las *tetraciclinas* se unen a la subunidad 30S. Los primeros inhiben el inicio de la síntesis de proteínas, en tanto que las tetraciclinas impiden la unión del tRNA al complejo mRNA-ribosoma. Los aminoglucósidos son sustancias catiónicas de peso molecular relativamente alto, que atraviesan la pared de bacilos gramnegativos desplazando competitivamente a los iones de Mg y Ca que estabilizan las moléculas de lipopolisacárido. El paso a través de la membrana citoplasmática se realiza aprovechando la energía generada por el gradiente de protones. La presencia de iones de Mg y las situaciones que disminuyen el potencial transmembrana, como el pH ácido (orina), la osmolaridad elevada (orina, abscesos) o el ambiente anaeróbico (abscesos, necrosis tisular), reducen el paso del aminoglucósido al interior de la bacteria y aumentan ostensiblemente la CIM. *Macrólidos, cetólidos, lincosaminas, estreptograminas, anfenicoles* y *oxazolidinonas* se unen a la porción 50S del ribosoma e impiden la incorporación de nuevos aminoácidos o el paso de la proteína a través del canal de salida del ribosoma. La *mupirocina* compite con la isoleucina por la unión con la enzima que interviene en la síntesis de isoleucina-tRNA. Los aminoglucósidos ejercen un efecto bactericida rápido y directamente proporcional a su concentración (actividad dependiente de la concentración). Para el resto de los antimicrobianos de este grupo la actividad depende del tiempo. Todos tienen efecto postantibiótico de varias horas de duración. La asociación de antibacterianos que actúan sobre la misma región del ribosoma puede ser antagónica.

Antibióticos que inhiben la síntesis de ácidos nucleicos

Las *quinolonas* bloquean la actividad de la DNA girasa y/o de la topoisomerasa IV bacterianas, enzimas que se hallan involucradas en los cambios topológicos del DNA. La *nitrofurantoína* fragmenta las cadenas de DNA. Las *rifamicinas* bloquean la actividad de la RNA polimerasa y el *metronidazol,* en ambiente anaerobio, genera productos que degradan el DNA bacteriano. Las quinolonas, las rifamicinas y el metronidazol desarrollan una actividad bactericida dependiente de la concentración, seguida de efecto postantibiótico. En general, las quinolonas son menos activas a pH ácido y en presencia de iones divalentes.

Agentes antibacterianos que inhiben el metabolismo de la bacteria

Las *sulfonamidas* y el *trimetoprim* bloquean pasos sucesivos en la síntesis del ácido fólico. La asociación de una sulfamida (sulfametoxazol) con el trimetoprim se conoce por el nombre de *cotrimoxazol* y tiene un efecto sinérgico, en general bactericida y con escaso o nulo efecto postantibiótico.

ESPECTRO DE LOS AGENTES ANTIBACTERIANOS Y MECANISMOS DE RESISTENCIA

El espectro de actividad de las diferentes familias de agentes antibacterianos se expone en la tabla 240-2. Para cada familia de ellos se mencionan los microorganismos más frecuentes en patología humana que habitualmente son sensibles. La actividad intrínseca de los diferentes componentes de una familia puede variar ampliamente y en la mayoría de los casos debe confirmarse con la práctica de un antibiograma.

Desde un punto de vista clínico se considera que una bacteria es sensible a un agente antibacteriano cuando la concentración de este en el lugar de la infección es al menos cuatro veces superior al valor de la CIM. Una concentración por debajo de la CIM califica a la bacteria de resistente, y los valores intermedios, de moderadamente sensible. Los conceptos de sensibilidad y resistencia son absolutamente relativos y dependen tanto del valor de la CIM como de la localización de la infección, de la dosis y de la vía de administración del agente antibacteriano.

Los mecanismos involucrados en la resistencia pueden clasificarse en cuatro grupos:

1. *Producción de enzimas inactivadoras,* como las β-lactamasas, las enzimas modificantes de aminoglucósidos y la cloranfenicol acetiltransferasa. Las β-lactamasas hidrolizan el anillo β-lactámico. La eficacia de la reacción depende del grado de afinidad entre el agente antibacteriano y la β-lactamasa y de la rapidez de la hidrólisis. Las β-lactamasas son enzimas que tienen un peso molecular superior a 20 000 daltons. En las bacterias grampositivas se excretan al exterior, en tanto que, en las gramnegativas, no pueden atravesar la pared bacteriana y quedan atrapadas en el espacio periplásmico, lo que incrementa su rendimiento.
2. *Disminución de la permeabilidad de la pared bacteriana.* Los agentes antibacterianos que son hidrosolubles cruzan la pared de los bacilos gramnegativos a través de canales de naturaleza proteica (porinas) que contienen agua. La pérdida o modificación de las porinas puede reducir la velocidad de difusión del fármaco. En el caso de los β-lactámicos, este hecho aumenta el rendimiento de las β-lactamasas situadas en el espacio periplásmico.
3. *Existencia de un sistema de expulsión activo del agente antibacteriano.* Las bacterias poseen proteínas de membrana que funcionan como bombas de excreción de diversos productos residuales o tóxicos, con las que pueden eliminar además muchos de estos agentes antibacterianos. La hiperexpresión de alguno de estos mecanismos de excreción fisiológicos puede disminuir la concentración de antibióticos tales como los macrólidos con anillo de 14 y 15 átomos, las fluoroquinolonas, las tetraciclinas o los β-lactámicos.
4. *Cambios en la proteína diana*. Los agentes antibacterianos ejercen su acción mediante el bloqueo de la actividad de enzimas esenciales para la supervivencia de la bacteria. Estas enzimas pueden cambiar ligeramente su estructura y perder afinidad por el fármaco sin modificar su función. En otros casos, la resistencia procede de la sobreproducción de la enzima o de la producción de enzimas distintas que tienen la misma función.

Las resistencias de alto nivel obedecen a menudo a la coexistencia de varios de los mecanismos descritos.

Todos los mecanismos de resistencia mencionados obedecen en último término a la aparición de cambios accidentales en la secuencia de bases del cromosoma (mutación) o a la presencia de material genético extracromosómico procedente de otras bacterias. Tanto las mutaciones como la transferencia de genes son fenómenos que se producen espontáneamente y no están relacionados con la presencia del antibiótico. La mutación sólo se pone de manifiesto si la bacteria se halla en un medio en el que las consecuencias de esta le confieren alguna ventaja sobre las bacterias normales. Así, en presencia del antibiótico las mutantes resistentes sobreviven, y en el curso de 48-72 h, una vez eliminadas las bacterias sensibles, acaban por constituir el principal o único componente de la población bacteriana

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

presente en el foco. El antibiótico no ha generado la mutación, simplemente ha ejercido una «presión selectiva» sobre la población sensible o, dicho de otro modo, ha dotado a la bacteria mutante de una ventaja «darwiniana» que le permite predominar sobre las bacterias normales.

La frecuencia de aparición de mutantes y el grado de resistencia generado en cada mutación varían según el microorganismo, la densidad de población bacteriana, el mecanismo de la resistencia y el antibiótico en cuestión. Para ciertos antibióticos, como las quinolonas de primera generación, la fosfomicina o el ácido fusídico, la probabilidad de encontrar en el seno de una población bacteriana una mutante con alto grado de resistencia es de alrededor de 10^{-5}-10^{-6}. En la mayoría de las infecciones, la densidad de población bacteriana en el foco supera estas cifras, de modo que el tratamiento con cualquiera de estos antibióticos comporta un riesgo elevado de selección de una mutante resistente. Lo mismo sucede con las infecciones producidas por micobacterias y la mayoría de los tuberculostáticos empleados en su tratamiento. En ambos casos, la única solución para evitar el desarrollo de resistencias consiste en asociar dos o más antibióticos que tengan mecanismos de acción diferentes, con el objeto de reducir la probabilidad de aparición de mutantes resistentes, simultáneamente a ambos antibióticos, al producto del índice de resistencias de cada uno por separado, con lo que se obtiene una cifra de aproximadamente 10^{-10}-10^{-12}. Con otros antibióticos como aminoglucósidos, fluoroquinolonas y, a menudo, glucopéptidos, la aparición de mutantes resistentes es del orden de 10^{-8}-10^{-9}. Puede observarse una densidad de bacterias similar en las exacerbaciones de la bronquitis crónica y en infecciones de úlceras o heridas cutáneas. La resistencia generada por la mutación puede incrementar hasta ocho veces el valor de la CIM original. La estrategia para evitar la selección de la mutante se basa en obtener una concentración de antibiótico en el foco que supere al menos en 8-10 veces la CIM frente al microorganismo causante de la infección o, lo que es lo mismo, el índice terapéutico (relación entre concentración en el foco/CIM) debe ser igual o superior a 8-10. Para alcanzar este objetivo, es conveniente elegir antibióticos dotados de una elevada actividad intrínseca y administrarlos en dosis altas. Si se prescribe un aminoglucósido, hay que administrarlo en dosis única diaria y, si se emplea una fluoroquinolona, a menudo es necesario aumentar las dosis por toma y/o reducir los intervalos de administración.

Hasta aquí se ha hecho mención a la presión selectiva ejercida por el antibiótico sobre la población bacteriana procedente de un solo microorganismo. No obstante, cuando se utiliza un antibiótico en terapéutica, su efecto se manifiesta también sobre la flora polimicrobiana presente en la superficie de las mucosas no estériles. En dichas mucosas, el antibiótico determina la selección, la persistencia y la expansión de las cepas intrínsecamente resistentes. El enorme número de microorganismos diferentes y su amplio intervalo de CIM hacen inviables las soluciones aconsejadas anteriormente consistentes en asociar dos o más antibióticos, aumentar la dosis del antibiótico y/o elegir antibióticos con elevada actividad intrínseca. De hecho, en esta circunstancia, cuanto más restringido sea el espectro del antibiótico empleado, menor será la «presión selectiva» ejercida sobre la flora de las mucosas. Las recomendaciones que son válidas para evitar la selección de mutantes resistentes en el foco de la infección son, a su vez, las que más probabilidad tienen de seleccionar flora resistente en la superficie de una mucosa. En esta circunstancia, la medida más eficaz para evitar la selección de la cepa o mutante resistente es reducir en lo posible la duración del tratamiento.

La adquisición de genes de resistencia procedentes de otras bacterias tiene lugar a través de uno o más de los siguientes procesos: 1) *transformación* o captación de DNA libre presente en el medio externo; 2) *transducción* o transferencia de material genético de una bacteria a otra por medio de un bacteriófago, y 3) *conjugación* o transferencia por contacto directo entre dos bacterias. En este último caso, el elemento genético transferido es un plásmido. Otros elementos genéticos que pueden transportar genes de resistencia son los transposones y los integrones.

INCONVENIENTES DEL EMPLEO DE AGENTES ANTIBACTERIANOS

Los inconvenientes asociados al empleo de agentes antibacterianos pueden clasificarse en los siguientes apartados:

- *Efectos tóxicos*. Se trata de efectos producidos directamente por el fármaco y, por tanto, vinculados a su concentración sérica. Las dosis altas, el deterioro de la función renal y, a menudo, la edad del paciente se asocian a una mayor incidencia de toxicidad. En la tabla 240-3 se describen los efectos tóxicos más frecuentes de las principales familias de agentes antibacterianos.
- *Reacciones idiosincráticas*. La intolerancia digestiva manifestada en forma de dolor abdominal, náuseas o vómitos que puede observarse con la mayoría de los fármacos antibacterianos es a menudo una reacción idiosincrática. La anemia aplásica relacionada con el empleo de cloranfenicol es asimismo de aparición imprevisible. Otra reacción que puede incluirse en este apartado es la hemólisis asociada con la administración de una sulfonamida, cloranfenicol o nitrofurantoína en pacientes que tienen un déficit de G-6-PD.
- *Reacciones de hipersensibilidad*. Si bien es posible observar reacciones alérgicas con el empleo de cualquier agente antibacteriano, estas son particularmente frecuentes con el uso de las penicilinas y las sulfonamidas. Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediata (primeras 72 h), mediadas por la presencia de IgE dirigidas contra metabolitos de la penicilina. Se manifiestan en forma de urticaria, edema angioneurótico y, más raramente, broncoespasmo o hipotensión. Las reacciones de hipersensibilidad tardía (a partir del tercer día) mediadas por IgM o IgG pueden expresarse en forma de exantema morbiliforme (especialmente con la ampicilina), eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, eritema pigmentario fijo, enfermedad del suero, vasculitis, nefritis intersticial (especialmente con meticilina), anemia hemolítica o fiebre. La administración de un β-lactámico en dosis altas y durante períodos prolongados puede producir leucopenia. Los enfermos que padecen una mononucleosis y los que reciben alopurinol tienen un mayor riesgo de presentar exantema con el empleo de las aminopenicilinas. En pacientes alérgicos a la penicilina se observa hipersensibilidad cruzada con las cefalosporinas (especialmente con las de primera generación) en menos del 3% de los casos. Probablemente, la incidencia es similar para los carbapenemes. El aztreonam puede administrarse sin riesgo. Las tetraciclinas, las sulfamidas y algunas fluoroquinolonas se han asociado a reacciones de fotosensibilidad. La administración de rifampicina de forma intermitente (> 3 veces por semana) puede originar la aparición de un cuadro seudogripal, que en casos excepcionales se asocia a trombocitopenia, hemólisis, *shock,* necrosis tubular aguda e insuficiencia renal. La complicación tiene probablemente una base inmunológica.
- *Efectos sobre la flora intestinal*. Un efecto adverso potencialmente grave observado con el empleo de prácticamente todos los agentes antibacterianos, administrados tanto p.o. como por vía i.v. y con independencia de la dosis, es el desarrollo de una colitis por cepas toxigénicas de *Clostridium difficile*. La infección se produce al disminuir o desaparecer, por efecto de los antibióticos, los microorganismos de la flora colónica que participan en el metabolismo de los ácidos biliares primarios. Las manifestaciones clínicas pueden presentarse incluso después de finalizado el tratamiento. La desaparición de determinados componentes de la flora colónica puede alterar la circulación enterohepática de algunos fármacos, como en los anticonceptivos orales (puede disminuir su efecto) o la digoxina (aumenta su actividad). Otra consecuencia del efecto del tratamiento antibacteriano sobre la flora de las mucosas es la colonización por *Candida,* enterococos, bacilos gramnegativos no fermentadores y *Staphylococcus* coagulasa-negativa resistentes a la mayoría de los agentes antibacterianos.
- *Interacciones con otros fármacos*. Los preparados que contienen cationes divalentes y trivalentes (Ca, Mg, Fe, Zn o Al) como los antiácidos o el sucralfato, entre otros, reducen la absorción intestinal de tetraciclinas, fluoroquinolonas y rifamicinas. Los aminoglucósidos y las penicilinas (especialmente las carboxipenicilinas) pueden inactivarse mutuamente si se administran en el mismo suero. El ciprofloxacino, los macrólidos con anillo de 14 átomos y la telitromicina disminuyen la actividad de las enzimas del citocromo P450, en tanto que las rifamicinas tienen un fuerte efecto inductor de la actividad enzimática que se traduce en la aceleración del metabolismo de muchos fármacos que utilizan esta vía metabólica para su eliminación. Las sulfonamidas compiten con diversos fármacos (hipoglucemiantes orales, fenitoína, warfarina) por su unión con la albúmina, y aumentan su concentración sérica. El metronidazol y algunas cefalosporinas con el radical metiltiotetrazol (cefamandol, cefmetazol) interfieren en el

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 240-3 Efectos tóxicos de las principales familias de antibióticos

AGENTE ANTIBACTERIANO	EFECTO TÓXICO
Aminoglucósidos	*Nefrotoxicidad:* aumento de la creatinina y posible desarrollo de insuficiencia renal aguda a menudo sin oliguria. *Ototoxicidad:* tanto auditiva como vestibular (estreptomicina). *Bloqueo neuromuscular*
β-lactámicos	*Neurotoxicidad:* en dosis altas pueden producir encefalopatía, mioclonías, convulsiones (especialmente con penicilinas, cefepima e imipenem). *Alteraciones gastrointestinales:* la ceftriaxona puede originar concreciones biliares y excepcionalmente colecistitis
Daptomicina	*Toxicidad muscular:* miopatía (músculo esquelético) reversible al retirar el tratamiento. *Neumonía eosinofílica*
Glucopéptidos	*Síndrome del hombre rojo:* durante la perfusión de vancomicina, sobre todo si se hace de forma rápida puede aparecer una erupción pruriginosa en el cuello y parte alta del tronco a veces acompañada de hipotensión; se debe a la liberación de histamina y se evita disminuyendo la velocidad de la perfusión (no es una reacción alérgica). *Alteraciones hematológicas:* leucopenia, trombocitopenia. *Nefrotoxicidad* y *ototoxicidad,* si se emplean dosis altas (para tratamiento de *Staphylococcus aureus* con CIM > 1 mg/L), se administra junto con otros fármacos nefrotóxicos o existe insuficiencia renal previa
Macrólidos, cetólidos	*Alteraciones gastrointestinales:* dolor abdominal, náuseas y vómitos, especialmente con la eritromicina (la eritromicina se une a los receptores de la motilina). *Ototoxicidad:* asociada al empleo de dosis altas. *Hepatotoxicidad:* ictericia colestásica, dolor abdominal, fiebre (especialmente con el estolato de eritromicina y la telitromicina). La eritromicina i.v. puede causar flebitis, prolongación del QT y taquicardia ventricular polimórfica. *Exacerbación de la miastenia grave* (telitromicina)
Nitroimidazoles	*Alteraciones gastrointestinales:* sabor metálico, estomatitis, glositis. *Neurotoxicidad:* neuropatía periférica sensitiva, encefalopatía, ataxia, convulsiones. Interferencia en el metabolismo del alcohol (efecto disulfiram)
Linezolid	*Alteraciones gastrointestinales:* dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea. *Hematológicas:* trombocitopenia y anemia (reversibles) con tratamientos de más de 15 días. *Neurotoxicidad:* neuritis óptica. *Acidosis láctica*
Quinolonas	*Neurotoxicidad:* nerviosismo, insomnio, inestabilidad, temblores, convulsiones. *Osteoarticulares:* artralgias, tendinitis, fracturas de tendones. *Hepatotoxicidad. Fotosensibilidad. Hipoglucemia*
Rifamicinas	*Hepatotoxicidad:* aumento transitorio de las transaminasas, excepcionalmente hepatitis. Tiñe las secreciones de rojo
Sulfonamidas	*Hepatotoxicidad:* hepatitis. *Nefrotoxicidad:* debida a cristaluria (puede observarse si se emplean dosis altas, la diuresis es escasa y el pH de la orina es ácido). *Alteraciones hematológicas:* agranulocitosis, anemia aplásica, metahemoglobinemia. *Fotosensibilidad*
Tetraciclinas	*Alteraciones gastrointestinales:* náuseas, diarrea, úlcera esofágica, pancreatitis. *Alteraciones dentales y óseas:* acúmulo en zonas de crecimiento del hueso y en dientes (pigmentación de los dientes en el niño). *Hepatotoxicidad:* esteatosis hepática, especialmente si se administran durante el embarazo o se utilizan dosis altas por vía i.v. *Nefrotoxicidad:* aumento de BUN en pacientes con insuficiencia renal (no se observa con doxiciclina, minociclina o tigeciclina). *Neurotoxicidad:* vértigo (minociclina), hipertensión craneal benigna. *Fotosensibilidad*

BUN: nitrógeno ureico en sangre; CIM: concentración inhibitoria mínima.

metabolismo del alcohol (efecto «disulfiram»). Linezolid tiene un débil efecto inhibidor de la MAO.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE LOS AGENTES ANTIBACTERIANOS

En la tabla 240-4 se exponen las dosis, vías de administración, pico sérico, semivida, porcentaje de fijación proteica y vía de eliminación de los principales agentes antibacterianos.

El paso de cualquier agente antibacteriano al líquido intersticial de los tejidos tiene lugar a través de los poros del endotelio capilar. La única barrera a la difusión es la que impone el tamaño del poro. En estado de equilibrio, la concentración de antibiótico libre en el suero y el líquido intersticial es la misma. La rapidez con que se alcanza el equilibrio depende de la relación entre el área de la superficie vascularizada y el volumen del tejido. En la mayoría de los tejidos esta relación es muy favorable (el valor de la superficie expresada en centímetros cuadrados [cm^2] dividido por el volumen en mililitros [mL] es > 100) y el equilibrio se alcanza en poco más de 10 min. En consecuencia, la concentración y la persistencia del antibiótico libre en el suero son medidas indirectas muy aproximadas de la concentración y persistencia del antibiótico en el intersticio de todos los tejidos, con excepción de las meninges y del globo ocular, que carecen de capilares fenestrados. La mayoría de las infecciones se desarrollan en el espacio intersticial.

β-lactámicos, glucopéptidos y aminoglucósidos tienen carácter hidrofílico y apenas penetran en el citoplasma celular. Su volumen de distribución es relativamente pequeño y está muy influido por la existencia de edemas o ascitis, por la acumulación de líquido en el tercer espacio y por los efectos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. El aumento del volumen de distribución que se observa casi invariablemente en el paciente séptico, que se halla en situación crítica, determina que, en más del 50% de los casos, la administración de antibióticos hidrofílicos obtenga picos séricos sensiblemente inferiores a los observados en estudios realizados en población sana. Macrólidos, lincosaminas, oxazolidinonas, fluoroquinolonas, tetraciclinas, y rifamicinas difunden bien al interior de las células.

Existe un conjunto de situaciones en las que la relación superficie vascularizada/volumen del tejido es muy baja; en ellas se incluyen los abscesos, los hematomas, los coágulos de fibrina, el tejido edematoso o isquémico, la luz bronquial, del oído medio y de los senos paranasales, el globo ocular, el líquido cefalorraquídeo y las cavidades pleural, peritoneal y articular. La curva concentración-tiempo del agente antibacteriano difiere del trazado que se observa en el suero en dos aspectos: 1) el pico se retrasa varias horas respecto al sérico y es siempre inferior a este, y 2) la vida media se alarga. En cierta medida, la dificultad de difusión puede solventarse con la creación de gradientes de difusión elevados mediante el empleo de dosis altas, administradas en bolos por vía i.v. preferentemente de agentes antibacterianos que tengan una baja fijación proteica. La liposolubilidad y un bajo grado de ionización son asimismo factores que propician la difusión.

A pesar de que muchos agentes antibacterianos se eliminan predominantemente por la orina, en su mayoría alcanzan una concentración biliar similar o superior a la sérica, excepto en el caso de aminoglucósidos, vancomicina, cloranfenicol, sulfamidas y polimixinas. Ninguno de ellos pasa a la bilis cuando existe obstrucción del flujo biliar.

ASOCIACIONES DE AGENTES ANTIBACTERIANOS

Las asociaciones de antibacterianos pueden resultar ventajosas en el tratamiento de muchas infecciones hospitalarias si se cumplen los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 240-4 Parámetros farmacocinéticos de los principales agentes antibacterianos

AGENTE ANTIMICROBIANO	FAMILIA	DOSIFICACIÓN[a]	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	PICO SÉRICO (mg/mL)	SEMIVIDA (h)	UNIÓN A PROTEÍNAS (%)	VÍA DE ELIMINACIÓN
Amikacina	Aminoglucósido	20 mg/kg de peso cada 24 h	i.m., i.v.	50[b]	2-3	10	Renal
Amoxicilina	Penicilina	0,25-1 g/6-8 h	p.o.	8-24	1	20	Renal
Amoxicilina + ácido clavulánico	Penicilina + inhibidor de β-lactamasa	0,250-0,875 g + 0,125 g/h 8-12 h; 1-2 g + 0,2 g/6-8 h	p.o., i.v.	12[b]	1	22	Renal
Ampicilina	Penicilina	1-2 g/6-8 h	i.v.	40-60[b]	0,8-1	20	Renal
Azitromicina	Azálido	0,5 g/24 h	p.o., i.v.	3,6	40	10-50	Biliar
Aztreonam	Monobactam	1-2 g/8 h	i.m., i.v.	50-100[b]	1,7	60	Renal
Cefaclor	Cefalosporina	0,5-1 g/6-8 h	p.o.	13	0,8-1	25	Renal
Cefadroxilo	Cefalosporina	0,5-1 g/8-12 h	p.o.	16-30	1,2	20	Renal
Cefazolina	Cefalosporina	1-2 g/8 h	i.m., i.v.	64-180[b]	1,8	80	Renal
Cefditoreno pivoxilo	Cefalosporina	0,2-0,4 g/12 h	p.o.	2,5-4,5	1,3-2	88	Renal
Cefepima	Cefalosporina	1-2 g/8-12 h	i.m., i.v.	60-130	2	< 20	Renal
Cefixima	Cefalosporina	0,2-0,4 g/12-24 h	p.o.	2,7-4,5	3-4	70	Renal/biliar
Cefminox	Cefalosporina	2 g/12 h	i.v.	115	2,2	60	Renal
Cefonicid	Cefalosporina	1-2 g/24	i.m., i.v.	100-150[b]	4,5	98	Renal/biliar
Cefotaxima	Cefalosporina	1-2 g/6-8 h	i.m., i.v.	25-80[b]	1	40	Renal/biliar
Cefoxitina	Cefalosporina	1-2 g/4-6 h	i.m., i.v.	24-110[b]	0,8	70	Renal
Cefpodoxima	Cefalosporina	0,2-0,4 g/12 h	p.o.	2,5-4,5	2-3	20-40	Renal
Ceftarolina	Cefalosporina	0,6 g/8-12 h	i.v.	20	2,5	20	Renal
Ceftazidima	Cefalosporina	1-2 g/8 h	i.m., i.v.	40-80[b]	1,8	20	Renal
Ceftibuteno	Cefalosporina	0,2-0,4 g/12-24 h	p.o.	11-17	2,3	65	Renal
Ceftobiprol	Cefalosporina	0,5 g/8 h	i.v.	34	2,8	17	Renal
Ceftriaxona	Cefalosporina	1-2 g/24 h	i.m., i.v.	80-150[b]	8	90	Renal/biliar
Cefuroxima	Cefalosporina	0,75-1,5 g/8 h	i.m., i.v.	100[b]	1,4	40	Renal
Cefuroxima-axetil	Cefalosporina	0,25-0,5 g/12 h	p.o.	4-7	1,4	40	Renal
Ciprofloxacino	Fluoroquinolona	0,25-0,75 g/12 h	p.o.	2,5-4	4	30	Renal/biliar
		0,2-0,4 g/8 h	i.v.	4-7			
Claritromicina	Macrólido	0,25-0,5 g/12 h o 1 g/24 h (retardada)	p.o.	1,5-3	4-5	70	Renal/biliar
		0,5 g/12 h	i.v.	5,5[b]			
Clindamicina	Lincosamida	0,15-0,45 g/6-8 h	p.o.	4	2,5-3	85	Biliar
		0,6-0,9 g/6-8 h	i.m., i.v.	6-10[b]			
Cloxacilina	Penicilina	0,5-1 g/4-6 h	p.o., i.v.	100[b]	0,5	94	Renal
Colistina	Polimixina	2-3 MU/8 h o 4,5 MU/12 h	i.v.[c]	2-3	6-10	50	Renal
Cotrimoxazol[d]	—[d]	0,16 g + 0,8 g/8-12 h	p.o., i.m., i.v.	—[d]	—[d]	—[d]	—[d]
Dalbavancina	Glucopéptido	1 g (dosis única) + 0,5 g al cabo de 1 semana	i.v.	300	150-200	93	Renal
Daptomicina	Lipoglucopéptido	6-10 mg/kg/24 h	i.v.	58-99	8-9	92	Renal
Doripenem	Carbapenemes	0,5-1 g/8 h	i.v.	23	1	80	Renal
Doxiciclina	Tetraciclina	0,1-0,2 g/12-24 h	p.o., i.v.	3-6	20	90	Renal/biliar
Eritromicina	Macrólido	30-50 mg/kg/24 h	p.o., i.v.	10[b]	1,5-2	40-90	Biliar
Ertapenem	Carbapenem	1 g/12-24 h	i.m., i.v.	150	4	95	Renal
Espiramicina	Macrólido	1 g/12 h	p.o.	1-1,5	4	10	Hepática[e]
Estreptomicina	Aminoglucósido	15 mg/kg/24 h	i.m.	20-50	2,5	35	Renal

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 240-4 Parámetros farmacocinéticos de los principales agentes antibacterianos *(cont.)*

AGENTE ANTIMICROBIANO	FAMILIA	DOSIFICACIÓN[a]	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	PICO SÉRICO (mg/mL)	SEMIVIDA (h)	UNIÓN A PROTEÍNAS (%)	VÍA DE ELIMINACIÓN
Fosfomicina	Fosfonato	2-3 g (trometamol) dosis única	p.o.	20-30	6	< 5	Renal
		100-300 mg/kg/24 h	i.v.	90 (con 2 g)	3		
Fusídico, ácido	—	0,5-1 g/8-12 h	p.o.	30-55	> 10	97	Hepática
Gentamicina	Aminoglucósido	5-7 mg/kg/24 h	i.m., i.v.	20[b]	2	10	Renal
Imipenem	Carbapenem	0,5-1 g/6-8 h	i.m., i.v.	10-70	1	10	Renal
Levofloxacino	Fluoroquinolona	0,5 g/24 h	p.o., i.v.	5	7	40	Renal
Linezolid	Oxazolidinona	0,6 g/12 h	p.o., i.v.	13	5	30	Biliar/renal
Meropenem	Carbapenem	0,5-1 g/6-8 h	i.v.	25-55	1	< 20	Renal
Metronidazol	Nitroimidazol	0,25-0,75 g/6-8 h	p.o., i.v.	20[b]	7-8	20	Renal
Minociclina	Tetraciclina	0,1-0,2 g/12 h	p.o., i.v.	4-6[b]	15-20	75	Biliar
Moxifloxacino	Fluoroquinolona	0,4 g/24 h	p.o.	3	13	< 40	Renal
Norfloxacino	Fluoroquinolona	0,4 g/12 h	p.o.	1,6	3-4	15	Renal
Penicilina G	Penicilina	1-3 MU/2-4 h	i.m.[f], i.v.	20-50	0,5	50	Renal
Piperacilina	Penicilina	2-4 g/6-8 h	i.v.	200-300	1,3	30	Renal/biliar
Piperacilina-tazobactam	Penicilina + inhibidor de β-lactamasa	2-4 g + 0,25-0,5 g/6-8 h	i.v.	34 (tazobactam)	1 (tazobactam)	–	Renal (tazobactam)
Rifampicina	Rifamicina	0,6 g/24 h	p.o.	10	3	75	Biliar/renal
Roxitromicina	Macrólido	0,15 g/12 h; 0,3 g/24 h	p.o.	7,5-11	12	95	Biliar/renal
Sulfametoxazol	Sulfamida	1 g/8-12 h	p.o., i.m., i.v.	40-100	10	70	Renal
Tedizolid	Oxazolidinona	0,2 g/24 h	p.o., i. v.	2	11	90	Biliar/renal
Teicoplanina	Glucopéptido	0,4 g/24 h	i.m., i.v.	20-50	> 70	> 90	Renal
Telitromicina	Cetólido	0,8 g/24 h	p.o.	2	9	70	Biliar/renal
Tigeciclina	Glicilciclina	0,1-0,5 g/12 h	i.v.	0,6-0,8	30-40	70	Biliar/renal
Tobramicina	Aminoglucósido	5-7 mg/kg/24 h	i.m., i.v.	20[b]	2	10	Renal
Trimetoprim	Diaminopirimidina	0,16-0,32 g/12 h	p.o.	2-3,4	10	50	Renal/biliar
Vancomicina	Glucopéptido	1 g/12 h	i.v.	25-40	6	50	Renal

[a]La dosis mencionada es la habitual. Muchos agentes antibacterianos, especialmente las cefalosporinas por vía parenteral, pueden emplearse, en caso necesario, en dosis superiores a las aquí recomendadas.
[b]Pico sérico obtenido con la administración i.v.
[c]También puede administrarse por vía inhalatoria.
[d]Combinación de trimetoprim más sulfametoxazol.
[e]Metabolismo hepático y excreción en forma de metabolitos inactivos/menos activos.
[f]Por vía i.m. se emplea la penicilina procaína y la penicilina benzatina.
MU: millones de unidades.

siguientes principios: 1) se conoce el fundamento de la asociación; 2) se elige las dosis y los agentes antibacterianos adecuados, y 3) se limita la asociación al tiempo mínimo necesario. Los siguientes motivos justifican la asociación de dos o más antibacterianos:

- *Evitar la selección de mutantes resistentes*. Como se ha comentado anteriormente, la asociación de dos agentes antibacterianos con diferente mecanismo de acción reduce la posibilidad de selección de una mutante que sea simultáneamente resistente a ambos, a un valor de densidad de población bacteriana superior al habitualmente hallado en patología humana. Uno de los aspectos de mayor importancia cuando se prescribe una asociación de fármacos antibacterianos con el objeto de evitar la selección de resistencias es entender que esta sólo tiene sentido en la fase inicial del tratamiento, cuando la carga bacteriana es muy elevada. Tras los primeros 3 días de tratamiento debe plantearse el paso a un régimen de monoterapia, con objeto de reducir la presión selectiva sobre la flora bacteriana de las mucosas. La antibioticoterapia empírica destinada a tratar una infección en la que se sospeche la participación de *P. aeruginosa* u otro microorganismo multirresistente debe contener, desde el primer momento, dos agentes antibacterianos potencialmente activos.
- *Obtener un efecto sinérgico*. Cuando la CIM de un antibacteriano frente a un determinado microorganismo se halla próxima a la concentración de este en el foco de la infección, es necesario considerar la posibilidad de realizar asociaciones con objeto de obtener un efecto sinérgico. Esta situación se observa en infecciones por *Enterococcus* o por bacilos gramnegativos no fermentadores *(Pseudomonas, Acinetobacter, Stenotrophomonas)* y en infecciones por otros microorganismos localizadas en lugares poco accesibles al fármaco. Las asociaciones de un aminoglucósido con un agente antibacteriano que actúe sobre la síntesis de la pared bacteriana (β-lactámico, glucopéptido, fosfomicina) y de estos entre sí o con daptomicina y la asociación de sulfametoxazol con trimetoprim, a menudo, son sinérgicas.
- *Aumentar el espectro de actividad antimicrobiana*. Existen al menos tres situaciones que pueden justificar la elección de un tratamiento empírico inicial de espectro antimicrobiano amplio obtenido con la asociación de dos o más agentes antibacterianos: a) la infección que cumple criterios de sepsis grave (existencia de *shock* o fracaso de un órgano); b) la infección

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

polimicrobiana con participación de flora mixta (aerobia y anaerobia), y c) la infección en el enfermo que padece inmunodepresión grave.

- *Eliminar población bacteriana de erradicación «difícil»*. El término *difícil* engloba determinadas poblaciones de bacterias cuya respuesta a los agentes antibacterianos no se correlaciona necesariamente con el valor de la CIM obtenido *in vitro* con los métodos estándar. Se trata de las variantes de colonia pequeña de *S. aureus* y de microorganismos que crecen en el citoplasma celular o se hallan en la capa profunda de una biopelícula. Estos microorganismos son la causa de la inmensa mayoría de las recidivas que se observan en clínica. Aún no se dispone de suficientes datos para establecer recomendaciones precisas sobre posibles asociaciones de fármacos antibacterianos potencialmente eficaces. La rifampicina y, en menor medida, algunas fluoroquinolonas y la daptomicina muestran cierto grado de actividad frente a bacterias quiescentes.

Los inconvenientes de asociar fármacos antibacterianos son fácilmente medibles en términos de coste, toxicidad y aparición de flora resistente en la superficie de las mucosas; en cambio, las ventajas potenciales que se han comentado son a menudo difíciles de alcanzar y siempre costosas de objetivar.

CRITERIOS PARA LA ELECCIÓN DE UN AGENTE ANTIBACTERIANO

El tratamiento antibiótico de una infección bacteriana es tanto más eficaz cuanto más precozmente se instaure. En la inmensa mayoría de los casos, el tratamiento inicial debe elegirse empíricamente, según el(los) microorganismo(s) más probable(s) de acuerdo con el resultado de una tinción de Gram o con la localización de la infección, la edad del paciente, la enfermedad de base y las pautas de tratamiento antibacteriano que este haya recibido previamente. El resultado de los cultivos debe interpretarse correctamente. En primer lugar, ha de decidirse si el microorganismo aislado es «valorable». La decisión es especialmente importante si la muestra procede de un líquido que no es estéril. En segundo lugar, debe plantearse si el microorganismo identificado es el único causante de la infección o se trata de un proceso polimicrobiano. Cuando se dispone de varios antimicrobianos activos *in vitro* frente a un determinado microorganismo, la elección debe basarse en:

- *Aspectos comunes a cualquier decisión terapéutica.* Se incluyen en este apartado la valoración de la edad y de la función renal y hepática, los antecedentes de hipersensibilidad, la existencia de un embarazo o de la lactancia y el coste del tratamiento. Estas consideraciones son obvias y no requieren mayores comentarios.
- *La localización de la infección.* Básicamente debe plantearse si la infección es extracelular o intracelular y si se asienta en una estructura con cociente superficie vascularizada/volumen de tejido alto o bajo.
- *La posible existencia de población bacteriana de erradicación «difícil».* Sucede, por ejemplo, en infecciones que cursan con la formación de biopelículas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, Funke G, Landry ML, Richter SS, Warnock DW. Manual of Clinical Microbiology. 11th ed. Washington DC: American Society of Microbiology Press; 2015.

Livermore DM, Winstanley TG, Shannon KP. Interpretative reading: recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. J Antimicrob Chemother 2001;48(Suppl 1):87-102.

Mensa J, Gatell JA, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñe E, Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana. Barcelona: Antares; 2015.

Procop GW. Molecular diagnostics for the detection and characterization of microbial pathogens. Clin Infect Dis 2007;45(Suppl 2):99-111.

Sánchez Carrillo C, Guerrero Gómez C. Recogida, transporte y procesamiento general de las muestras en el laboratorio de microbiología. En: Cercenado E, Cantón R, eds. Procedimientos en Microbiología Clínica. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2003. p. 1-27.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES ESTAFILOCÓCICAS

Capítulo 241

L. Morata Ruiz | A. Soriano Viladomiu

Los microorganismos del género *Staphylococcus* son cocos grampositivos que se agrupan en racimos, son inmóviles, no esporulados, dan positiva la reacción de la catalasa (a diferencia de los estreptococos) y generalmente crecen en aerobiosis, aunque también fermentan la glucosa en anaerobiosis. Actualmente se reconocen 36 especies distintas, y muchas de ellas forman parte de la microbiota de la piel y de las mucosas en humanos. *Staphylococcus aureus* tiene la capacidad de coagular el plasma gracias a un enzima que transforma el fibrinógeno en fibrina; esta es la principal característica que diferencia *S. aureus* de las restantes especies a las que, en conjunto, se denomina estafilococos coagulasa negativos (ECN). En medios de cultivo con sangre, las colonias de *S. aureus* son de color dorado y generalmente se rodean de un halo de hemólisis.

INFECCIONES POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

EPIDEMIOLOGÍA

Staphylococcus aureus es uno de los microorganismos más frecuentemente aislados en infecciones comunitarias y nosocomiales. Datos procedentes de EE. UU. describen una incidencia anual de 28 a 35 casos por 100 000 habitantes-año y cerca de 300 000 pacientes con una infección por este microorganismo fueron atendidos durante el año 2003. *S. aureus* es el segundo microorganismo bacteriémico más frecuente sólo después de *Escherichia coli.* En infecciones comunitarias como las de piel y partes blandas, artritis séptica, osteomielitis, espondilodiscitis o endocarditis, *S. aureus* se encuentra entre los principales agentes etiológicos y en infección nosocomial es el microorganismo más frecuentemente aislado en infecciones de herida quirúrgica y el segundo en bacteriemia relacionada con el catéter después de los ECN. La morbimortalidad es muy elevada y, así, una infección nosocomial por *S. aureus* triplica la mortalidad y la duración media de ingreso hospitalario. Además, un porcentaje importante de estas infecciones se deben a cepas resistentes a la meticilina (SARM). En España, de acuerdo con los datos del último Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en España (EPINE), realizado en 2014, la prevalencia de SARM (número de SARM sobre el total de *S. aureus* aislados) se sitúa en el 35%, una cifra que desciende progresivamente desde que en el año 2009 alcanzara el 51%. Las infecciones por SARM tienen una morbimortalidad superior a la de las infecciones causadas por *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM). Esto puede ser debido a que los pacientes con infección por SARM se encuentran en peores condiciones, a que reciben con mayor frecuencia un tratamiento antibiótico empírico inadecuado y a que los glucopéptidos son menos eficaces que los β-lactámicos.

En hospitales norteamericanos, la prevalencia de infección por SARM ha aumentado de forma importante debido a la emergencia de una cepa de adquisición comunitaria, que todavía es poco frecuente en Europa. Estas cepas se caracterizan por la producción de una exotoxina (leucocidina de Panton-Valentine) capaz de producir lisis de los leucocitos polimorfonucleares, en la mayoría de los casos son resistentes sólo a β-lactámicos y permanecen sensibles a otros antiestafilocócicos como clindamicina, cotrimoxazol, tetraciclinas o linezolid.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

El factor de riesgo más importante para padecer infección por *S. aureus* es ser portador de este microorganismo en la piel y las mucosas. Su principal reservorio ecológico es la fosa nasal, seguido de la faringe y la región perianal. A partir de estos reservorios puede diseminarse de forma transitoria a cualquier localización de la superficie cutánea y numerosos estudios han demostrado que en pacientes con infección estafilocócica la cepa invasiva es la misma que se encuentra en la fosa nasal (infección endógena). En adultos sanos, la tasa de portadores nasales oscila entre el 20%-40%, aunque es mayor en algunos colectivos identificados clásicamente como de mayor riesgo para padecer infección estafilocócica entre los que destacan los pacientes en diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal), diabéticos, con artritis reumatoide, cáncer, usuarios de drogas por vía parenteral o alcohólicos.

PATOGENIA

Staphylococcus aureus produce enfermedad por invasión directa o mediante la acción de toxinas. La invasión directa puede producirse por la cepa presente en la piel o la mucosa del paciente (infección endógena) o por la inoculación de una cepa desde otra fuente (infección exógena). La presencia de una solución de continuidad permite la invasión por parte de *S. aureus* que estimula una compleja respuesta que atrae leucocitos polimorfonucleares responsables de eliminar la invasión mediante la fagocitosis del microorganismo y la formación de un absceso. En ocasiones esta respuesta es eficaz, pero *S. aureus* tiene diferentes mecanismos que le permiten evitar la acción del sistema inmunitario y progresar con la infección. Entre los elementos que permiten la invasión tisular y la evasión del sistema inmunitario destacan: 1) una cápsula de polisacáridos; 2) un amplio repertorio de moléculas de superficie como la proteína A y otras moléculas capaces de fijarse a proteínas de la matriz extracelular, como fibrinógeno *(clumping factor),* fibronectina o colágeno, y 3) la síntesis de toxinas y otras enzimas (coagulasas, lipasas, proteasas, hialuronidasas).

Si *S. aureus* supera la barrera inmunológica inicial y produce bacteriemia, el riesgo de desarrollar una metástasis séptica a distancia (artritis, espondilitis o endocarditis) es elevado. Esto se debe a la capacidad de fijarse, mediante receptores específicos, a la superficie de la célula endotelial invadiéndola o dañándola y así permitiendo la diseminación. En el interior de la célula endotelial, *S. aureus* reduce su actividad metabólica y la expresión de factores de virulencia para adquirir un fenotipo particular denominado *variante de colonia pequeña (small colony variant)* que le permite evitar la acción del sistema inmunitario y de los antibióticos y permite explicar el carácter recurrente de las infecciones estafilocócicas.

Las toxinas son proteínas sintetizadas por la bacteria y liberadas al medio con capacidad de dañar células eucariotas. Cabe distinguir tres tipos: a) toxinas con actividad frente a membranas, como las hemolisinas α, β, δ y γ, y la toxina de Panton-Valentine, que tiene actividad frente a leucocitos; b) superantígenos, entre los que destacan las enterotoxinas A y E, responsables de un cuadro de toxicoinfección alimentaria y la toxina del síndrome del *shock* tóxico (TSST-1), y c) toxinas exfoliativas, entre las que se encuentran ETA y ETB, responsables del síndrome de la piel escaldada.

Un elemento adicional en la patogenia de *S. aureus* es su capacidad de adherirse a superficies inertes y crecer formando biocapas. Estas estructuras evaden la acción del sistema inmunitario, y los microorganismos que se encuentran en su interior son tolerantes a la acción de los antibióticos. Esta capacidad es particularmente importante en la patogenia de las infecciones sobre dispositivos médicos (p. ej., catéteres, prótesis valvulares o articulares).

CUADRO CLÍNICO

Las infecciones causadas por *S. aureus* son generalmente procesos supurativos localizados, aunque pueden progresar y dar lugar a infecciones profundas de mayor gravedad.

Infecciones de piel y partes blandas

Staphylococcus aureus es una causa frecuente de este tipo de infecciones que cabe dividir en superficiales, si afectan a epidermis o dermis, y profundas, si afectan a tejido celular subcutáneo, fascia o músculo. *S. aureus,* junto con *Streptococcus pyogenes,* es el microorganismo más frecuente, aunque la etiología estafilocócica ha aumentado en los últimos años y es más común cuando se identifica una puerta de entrada y en presencia de una colección supurada. En concreto, el absceso subcutáneo es la forma más frecuente de presentación de las infecciones producidas por SARM adquirido en la comunidad y productor de leucocidina de Panton-Valentine. La *fascitis necrosante* es una entidad poco frecuente y característicamente está producida por *S. pyogenes,* aunque *S. aureus* y, particularmente, cepas productoras de leucocidina de Panton-Valentine también pueden producir fascitis.

Bacteriemia y endocarditis

La *bacteriemia* por *S. aureus* es una entidad frecuente tanto en el ámbito comunitario como nosocomial y tiene una mortalidad del 10%-30%, que varía según el foco, las características del paciente y la sensibilidad de la cepa a la meticilina. La bacteriemia de adquisición comunitaria puede estar relacionada con una lesión cutánea (úlcera o traumatismo), aunque no es infrecuente que la puerta de entrada no sea evidente y el paciente acuda con fiebre y cuadro clínico focal (p. ej., artritis séptica). Es preciso realizar una anamnesis y una exploración física detalladas y, de acuerdo con los resultados, practicar exploraciones complementarias específicas para identificar localizaciones profundas como espondilodiscitis, endocarditis, pericarditis, abscesos musculares (psoas) o de vísceras abdominales (bazo, hígado) o endoftalmitis.

La bacteriemia nosocomial por *S. aureus* es frecuente y, en más del 50% de los casos, el origen es un catéter vascular. Un 10%-20% de los pacientes pueden desarrollar una metástasis séptica y en un 5% son endocarditis. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de metástasis son la retirada tardía del catéter, la presencia de dispositivos intravasculares (p. ej., marcapasos, válvula cardíaca) y la persistencia de la bacteriemia tras 48-72 h desde el inicio de un tratamiento antibiótico adecuado (bacteriemia de brecha). Estos datos indican la necesidad de un seguimiento clínico y microbiológico mediante la práctica de hemocultivos de control en todos los pacientes con bacteriemia estafilocócica.

Staphylococcus aureus, de acuerdo con un estudio internacional reciente que revisaba más de 1500 casos, es el agente etiológico del 32% de los casos de endocarditis infecciosa y se sitúa como el microorganismo más frecuente. Un porcentaje elevado de casos estaban relacionados con el uso de catéteres vasculares, especialmente los de uso prolongado (hemodiálisis, nutrición parenteral). La endocarditis izquierda suele afectar a pacientes mayores, con enfermedad valvular previa o prótesis valvular y tiene una mortalidad superior al 20%. La aparición de complicaciones mecánicas por destrucción del aparato valvular y las metástasis sépticas a distancia en aparato locomotor, vísceras abdominales, cutáneas, oculares o en el sistema nervioso central son frecuentes y en algunas series alcanzan el 50% de los casos. La endocarditis derecha afecta con frecuencia a válvulas sin lesión previa y característicamente se diagnostica en usuarios de drogas por vía parenteral y es frecuente la presencia de émbolos sépticos pulmonares. Es una entidad con una mortalidad significativamente inferior a la endocarditis izquierda.

Infecciones respiratorias

La neumonía por *S. aureus* representa menos del 10% de las neumonías de adquisición comunitaria, pero puede alcanzar el 20%-30% de las de adquisición nosocomial y en particular de las asociadas a la ventilación mecánica. La neumonía de adquisición comunitaria suele afectar a pacientes en edades extremas de la vida o con factores de riesgo como diabetes mellitus o alcoholismo, y debe sospecharse especialmente en enfermos que desarrollan una neumonía durante una epidemia de gripe. La presentación clínica es indistinguible de la neumonía producida por otros agentes patógenos, aunque es más frecuente la cavitación y el empiema. Recientemente se han descrito casos de neumonía comunitaria necrosante grave causada por cepas de *S. aureus* productoras de leucocidina de Panton-Valentine. Afecta a personas jóvenes sin enfermedad de base y, a diferencia de la neumonía causada por cepas no productoras de la leucocidina, se asocia con más frecuencia a hemoptisis, derrame pleural, leucopenia y progresión

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

rápida a distrés respiratorio, con una mortalidad superior al 50%. *S. aureus* puede causar también otras infecciones respiratorias como sinusitis, epiglotitis y bronquitis.

Infecciones osteoarticulares

Staphylococcus aureus es el principal agente etiológico de bursitis, artritis séptica y osteomielitis. La artritis séptica afecta principalmente a grandes articulaciones como rodilla, cadera u hombro, aunque hay formas poliarticulares con afectación de pequeñas y grandes articulaciones, con frecuencia secundarias a una diseminación hematógena a partir de una endocarditis izquierda. Es más frecuente en pacientes con artritis reumatoide, usuarios de drogas por vía parenteral o secundaria a una infiltración articular o lesión traumática.

La osteomielitis hematógena se localiza con frecuencia en la metáfisis de los huesos largos en niños y en la columna vertebral en adultos. En los últimos años, la incidencia de osteomielitis hematógena ha descendido y actualmente la forma más frecuente es la osteomielitis por contigüidad a partir de una úlcera neuropática o isquémica en el pie de pacientes diabéticos o en zonas de decúbito de pacientes encamados. También ha aumentado la osteomielitis secundaria a la inoculación directa del microorganismo por un traumatismo (p. ej., fracturas abiertas) o por un procedimiento quirúrgico, especialmente cuando se acompaña de la colocación de material extraño. Cabe distinguir dos formas de presentación clínica de la osteomielitis estafilocócica, aguda y crónica. Las formas agudas se caracterizan por la presencia de signos inflamatorios locales, fiebre, afectación del estado general y hasta en un 50% de los casos los hemocultivos son positivos. Las formas crónicas tienen poca repercusión sistémica y un curso caracterizado por recurrencias en forma de dolor local y apertura de una fístula con drenaje de material purulento. En estos casos es típica la presencia de hueso necrótico, secuestro óseo o material extraño (p. ej., prótesis articular).

Infecciones del sistema nervioso central

Staphylococcus aureus supone menos del 5% de las meningitis agudas adquiridas en la comunidad, y cuando aparece suele ser una complicación de una endocarditis izquierda por vía hematógena o como consecuencia de la apertura de un absceso cerebral o epidural. Los abscesos cerebrales también se deben en su mayoría a una embolia séptica de una endocarditis izquierda, aunque pueden producirse por contigüidad a partir de una sinusitis o como complicación de una intervención quirúrgica. El absceso epidural es una complicación que puede aparecer hasta en el 30% de las espondilodiscitis estafilocócicas.

Infección urinaria

La infección urinaria por *S. aureus* es poco frecuente y está relacionada con el uso de sonda vesical. Sin embargo, en caso de absceso renal o prostático siempre debe considerarse la etiología estafilocócica. Con frecuencia durante la bacteriemia estafilocócica puede aislarse *S. aureus* en la orina en ausencia de signos clínicos de infección urinaria. Diversos trabajos han demostrado que la presencia de bacteriuria es un factor independiente asociado a una mayor mortalidad en pacientes con bacteriemia.

Síndromes causados por toxinas estafilocócicas

El *síndrome del shock tóxico* estafilocócico está causado por la toxina TSST-1 y otras enterotoxinas que actúan como superantígenos. Fue descrito inicialmente en niños y posteriormente en mujeres que usaban tampones, aunque también puede aparecer secundariamente a infecciones estafilocócicas en diferentes localizaciones. Su incidencia ha disminuido de forma llamativa. Su presentación clínica varía entre cuadros leves que remedan un cuadro vírico y cuadros graves caracterizados por fiebre, hipotensión, eritrodermia y posterior descamación (que afecta predominantemente a palmas y plantas) y afectación de al menos tres órganos (rabdomiólisis, encefalopatía, insuficiencia renal o hepática). No se requiere el aislamiento de *S. aureus* en las muestras clínicas y, a diferencia del síndrome del *shock* tóxico estreptocócico, los hemocultivos sólo son positivos en el 5% de los casos. Las cepas causantes suelen ser sensibles a la meticilina y el cuadro tiene una mortalidad variable dependiendo de la forma de presentación.

El *síndrome de la piel escaldada* se debe a la producción de epidermolisinas. Es una dermatitis exfoliativa que afecta fundamentalmente a niños. Suele iniciarse en el área perioral o periorbitaria y posteriormente se extiende a tronco y extremidades para formar grandes ampollas. El *signo de Nikolsky* (desprendimiento de las capas superficiales de la piel al friccionarlas con una presión leve) es positivo y, por lo general, no afecta a las mucosas, características que permiten diferenciarlo del síndrome de Stevens-Johnson o de la necroepidermólisis tóxica.

La toxicoinfección alimentaria se debe a la ingesta de un alimento contaminado por *S. aureus* productor de toxinas termoestables, de forma que a pesar de calentar el alimento y eliminar *S. aureus,* la toxina permanece en el producto. Tiene un período de incubación muy corto, de menos de 5 h, y se presenta con vómitos, dolor abdominal y diarrea. Se trata de un cuadro habitualmente autolimitado en 24-48 h.

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

El diagnóstico de las infecciones por *S. aureus* se puede realizar mediante examen microscópico de la muestra previa tinción de Gram, donde habitualmente se observa la presencia de cocos grampositivos agrupados en racimos y numerosos leucocitos polimorfonucleares. Se puede recuperar en cultivo a partir de cualquier material clínico y no requiere condiciones especiales de conservación. Crece en medios sólidos y líquidos habituales. La identificación de especie se realiza mediante detección de la producción de coagulasa que permite diferenciar *S. aureus* de los ECN. Existen técnicas rápidas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que, además de identificar la especie, detectan la presencia de determinantes de resistencia (gen *mecA*) o genes que codifican toxinas. Para el estudio de brotes epidémicos se utilizan técnicas genotípicas de tipificación que permiten determinar si un grupo de cepas pertenecen al mismo clon.

SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA

Más del 90% de las cepas de *S. aureus* son resistentes a la penicilina debido a la producción de penicilinasas. La meticilina y otras penicilinas semisintéticas (cloxacilina, oxacilina o nafcilina) son resistentes a la acción de las penicilinasas estafilocócicas. Se califican como sensibles a este grupo de antibióticos las cepas con una concentración inhibitoria mínima (CIM) igual o inferior a 2 mg/L y resistentes a partir de una CIM igual o superior a 4 mg/L. La mayoría de los SASM son también sensibles a clindamicina, cotrimoxazol, tetraciclina, gentamicina y fluoroquinolonas (levofloxacino, moxifloxacino), pero hasta un 15% son resistentes a los macrólidos.

Actualmente el 37% de los aislamientos de *S. aureus* en los hospitales españoles son resistentes a la meticilina. Estos estafilococos son portadores de un casete cromosómico (SSCmec) que contiene genes que codifican la resistencia a diferentes antibióticos, además de la resistencia a la meticilina. Las cepas de SARM suelen tener una elevada tasa de resistencia a macrólidos y fluoroquinolonas, pero actualmente un alto porcentaje ($\geq$ 80%) son sensibles a la clindamicina, al cotrimoxazol, a la tetraciclina o a la rifampicina. El punto de corte de para definir la sensibilidad a la vancomicina es una CIM igual o inferior a 2 mg/L. La resistencia a vancomicina por la adquisición del gen *vanA* (CIM $\geq$ 8 mg/L) es un hecho excepcional; sin embargo, es más frecuente la identificación de cepas con sensibilidad intermedia a la vancomicina (VISA, del inglés *vancomycin intermediate Staphylococcus aureus*) con una CIM igual a 4 mg/L. En España, estas cepas son todavía muy poco frecuentes. Las cepas de SARM son sensibles al linezolid y a la daptomicina, y el aislamiento de cepas resistentes a estos antibióticos es poco frecuente.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las infecciones producidas por SASM es un β-lactámico, preferiblemente cloxacilina por vía intravenosa en infecciones graves o amoxicilina-ácido clavulánico por vía oral en infecciones superficiales. Por vía oral, en caso de infecciones superficiales, se puede considerar como alternativa el uso de una cefalosporina de primera generación con una elevada biodisponibilidad (cefalexina), clindamicina, una fluoroquinolona (levofloxacino o moxifloxacino), cotrimoxazol o tetraciclina.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

De acuerdo con las guías de tratamiento de las infecciones por SARM, el tratamiento de elección de las infecciones graves es un glucopéptido. Para mejorar su eficacia en infecciones estafilocócicas, se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 15 mg/kg de peso cada 12 h y en pacientes críticos administrar una dosis de carga de 25-30 mg/kg de peso y monitorizar su concentración en sangre para alcanzar un valor en el valle igual o superior a 15 mg/L. En estos casos es preciso monitorizar la función renal porque la frecuencia de nefrotoxicidad, si se mantiene este nivel de vancomicina durante más de 5 días, es del 25%-30%. Por estos motivos, en infecciones graves como neumonía, bacteriemia o endocarditis se recomienda buscar una alternativa. En caso de neumonía estafilocócica debe considerarse linezolid como fármaco de elección, por su mayor difusión al tejido pulmonar y los resultados de ensayos clínicos que sugieren una eficacia superior a la vancomicina. En bacteriemia y endocarditis, los datos comparativos son escasos, pero la información procedente de estudios *in vitro,* modelos animales y estudios clínicos observacionales sugiere que la daptomicina es una alternativa eficaz. Estudios *in vitro* demuestran que la asociación de daptomicina con un β-lactámico o fosfomicina es sinérgica, por lo que dicha combinación puede considerarse de utilidad en infecciones estafilocócicas graves. Recientemente, se han incorporado al arsenal terapéutico nuevos lipoglucopéptidos, cefalosporinas y oxazolidinonas que han demostrado una eficacia similar a vancomicina en ensayos clínicos en infecciones de piel y partes blandas. Su mayor actividad intrínseca indica que pueden ser útiles en infecciones graves. Entre los nuevos lipoglucopéptidos destacan la telavancina, la oritavancina y la dalbavancina, que se caracterizan por una actividad intrínseca 5-10 veces superior a la de la vancomicina frente a SASM y a SARM. La telavancina ha demostrado resultados similares a vancomicina en infecciones de piel y partes blandas y neumonía nosocomial, pero se ha detectado un discreto aumento de la nefrotoxicidad y se están realizando más estudios para determinar su importancia y en Europa está interrumpida su comercialización. La oritavancina y la dalbavancina tienen una semivida de eliminación muy prolongada, y los datos clínicos en infecciones de piel y partes blandas demuestran una tasa de curación similar a la observada con vancomicina con una sola dosis (oritavancina) o dos dosis (dalbavancina). Entre las nuevas cefalosporinas destacan la ceftarolina y el ceftobiprol, que tienen interés por tratarse de los primeros β-lactámicos con actividad frente a SARM. Tienen una CIM frente a SASM y SARM inferior a 1 mg/L y de 2 mg/L o menor, respectivamente. Los datos en infecciones de piel y partes blandas muestran una eficacia similar a la de la combinación de vancomicina y aztreonam. Por último, el tedizolid, una nueva oxazolidinona, es de cuatro a ocho veces más activa que el linezolid, y los datos clínicos en infecciones de piel y partes blandas muestran que alcanza tasas de curación similares a linezolid. En la tabla 241-1 se resumen las alternativas terapéuticas en las infecciones graves, y en la tabla 241-2 se muestran las dosis de los diferentes fármacos disponibles.

Tabla 241-1 Alternativas para el tratamiento de pacientes con infecciones graves por *Staphylococcus aureus*

PATRÓN DE SENSIBILIDAD	ELECCIÓN	ALTERNATIVA
Sensible a penicilina	Penicilina G	Cloxacilina Cefazolina
Sensible a meticilina (SASM)	Cloxacilina	Cefazolina Clindamicina Moxifloxacino Levofloxacino
Resistente a meticilina (SARM) o alérgicos a β-lactámicos	Linezolid Daptomicina Vancomicina	Teicoplanina Ceftarolina Ceftobiprol Telavancina Oritavancina Dalbavancina Cotrimoxazol
Resistente a meticilina con sensibilidad disminuida (VISA) o resistencia a vancomicina (VRSA)	Linezolid Daptomicina	Tedizolid

La duración del tratamiento antibiótico en infecciones superficiales suele ser de 7-10 días. En pacientes con bacteriemia no complicada, es decir, en ausencia de datos de endocarditis, metástasis séptica, dispositivos intravasculares o comorbilidad importante, la duración debe ser de 15 días, mientras que en bacteriemia complicada (endocarditis, metástasis sépticas o en presencia de un dispositivo intravascular) la duración se prolonga a 4-6 semanas y en osteomielitis relacionada o no con material protésico a 2-6 meses.

En infecciones causadas por cepas productoras de leucocidina de Panton-Valentine se aconseja la combinación con antibióticos que inhiben la síntesis proteica, como clindamicina o linezolid, ya que durante las primeras horas de exposición los β-lactámicos y los glucopéptidos estimulan la producción de toxina. La actividad de β-lactámicos y glucopéptidos frente a biocapas bacterianas (osteomielitis crónica o infecciones sobre material extraño) es reducida. Rifampicina, daptomicina o linezolid han demostrado mayor eficacia *in vitro* y en modelos animales frente a biocapas bacterianas. La experiencia clínica sugiere que la combinación de rifampicina con una fluoroquinolona, clindamicina, cotrimoxazol, una tetraciclina o ácido fusídico es una opción eficaz. Por último, la difusión de los β-lactámicos y glucopéptidos a áreas como el globo ocular o la meninge es baja. En este tipo de infecciones se recomienda la administración intraocular o intratecal del antibiótico y por vía sistémica el uso de linezolid, por su mayor difusión a estas áreas.

PROFILAXIS

El 20%-40% de la población es portadora nasal de *S. aureus.* Diversos estudios sobre infección de herida quirúrgica o bacteriemia en pacientes en programa de diálisis han puesto de manifiesto que la tasa de infección por *S. aureus* es significativamente superior en los portadores nasales. La descolonización nasal con una pomada de mupirocina al 2% junto con el lavado corporal con un jabón de clorhexidina durante 5 días ha demostrado una reducción significativa de la tasa de infección quirúrgica. De la misma forma, la descolonización nasal con mupirocina reduce el riesgo de bacteriemia en pacientes en diálisis. Sin embargo, es preciso monitorizar la sensibilidad a mupirocina porque se han descrito cepas resistentes. En esto casos, la alternativa es el uso tópico de ácido fusídico.

En intervenciones quirúrgicas con riesgo de contaminación por *S. aureus* y especialmente si se acompañan de colocación de material protésico se recomienda administrar una cefalosporina de primera o segunda generación. En centros con una elevada incidencia de infección por SARM está justificado el uso profiláctico de un glucopéptido. Por último, para evitar la diseminación de SARM en los centros hospitalarios es importante promover medidas de control como la higiene de las manos, el aislamiento de los pacientes y la descolonización nasal de los portadores.

INFECCIÓN POR ESTAFILOCOCOS COAGULASA NEGATIVOS

EPIDEMIOLOGÍA

Los ECN constituyen los microorganismos aislados más frecuentemente en el laboratorio de microbiología, ya que forman parte de la microbiota habitual de la piel de los seres humanos y con frecuencia pueden contaminar los cultivos cuando se practican sin tomar medidas de asepsia adecuadas, lo que dificulta la interpretación de su aislamiento. Durante mucho tiempo se ha menospreciado su valor patogénico, pero hoy se sabe que son responsables de un elevado número de infecciones relacionadas con todo tipo de dispositivos médicos y destacan como la primera causa de bacteriemia relacionada con el catéter o de infección sobre prótesis articulares. *Staphylococcus epidermidis* es la especie más patógena y se aísla en 45%-80% de las infecciones producidas por ECN, que en su mayoría están relacionadas con el uso de dispositivos artificiales como prótesis valvulares, vasculares o articulares, material de osteosíntesis, catéteres vasculares y de derivación de líquido cefalorraquídeo (LCR), entre otros. Generalmente producen infecciones nosocomiales, con excepción de algunos casos esporádicos de endocarditis sobre válvula nativa por *Staphylococcus lugdunensis* y las infecciones de vías urinarias causadas por *Staphylococcus saprophyticus.* Con frecuencia son multirresistentes y ello dificulta su tratamiento.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 241-2 Dosis habituales de los agentes antimicrobianos utilizados en las infecciones estafilocócicas

FÁRMACO	DOSIS POR VÍA ORAL	DOSIS POR VÍA INTRAVENOSA	CONSIDERACIONES
Cloxacilina	500 mg-1 g/4-6 h	2 g/4 h o 12 g en perfusión continua	En bacteriemia y endocarditis. AR
Amoxicilina-ácido clavulánico	500-875/125 mg/8 h	1000-2000/200 mg cada 6-8 h	Considerar en infecciones polimicrobianas. AR
Cefazolina	—	1-2 g/8 h	AR
Clindamicina	300-450 mg/8 h	600-900 mg/6-8 h	Tiene actividad antitoxina
Cotrimoxazol	160/800 mg/8-12 h	160/800 mg/8-12 h	Se puede usar por vía oral en tratamientos prolongados. AR
Moxifloxacino	400 mg/24 h	400 mg/24 h	Es la fluoroquinolona más activa frente a *Staphylococcus aureus*
Levofloxacino	500 mg/12-24 h	500 mg/12-24 h	Se puede usar por vía oral en tratamientos prolongados. AR
Vancomicina	—	15 mg/kg de peso cada 12 h	Ajustar la dosis para mantener una concentración en el valle ≥ 15 mg/L. En pacientes críticos considerar una dosis de carga de 25-30 mg/kg. AR
Teicoplanina	—	10-12 mg/kg de peso cada 24 h	También por vía intramuscular. AR
Linezolid	600 mg/12 h	600 mg/12 h	Tiene actividad antitoxina
Daptomicina	—	6 mg/kg cada 24 h	En infecciones graves es recomendable utilizar 8-10 mg/kg de peso cada 24 h. AR
Telavancina	—	10 mg/kg cada 24 h	AR
Oritavancina	—	1200 mg en dosis única	Tiene una semivida de eliminación muy prolongada. En dosis única es tan eficaz como 7-10 días de vancomicina en infecciones de piel y partes blandas
Dalbavancina	—	1000 mg en una primera dosis, y una segunda dosis de 500 mg/semana	Tiene una semivida de eliminación muy prolongada. Dos dosis son tan eficaces como 10-14 días de vancomicina en infecciones de piel y partes blandas
Ceftarolina	—	600 mg/12 h	Es activa frente a SARM. AR
Ceftobiprol	—	500 mg/8 h	Es activa frente a SARM. AR
Tedizolid	200 mg/24 h	200 mg/24 h	

AR: requiere ajuste de dosis de acuerdo con la función renal; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

PATOGENIA

La patogenia de ECN radica en su capacidad de adherirse a la superficie inerte de cualquier material extraño y formar una biocapa. La contaminación de la superficie del material suele producirse durante el acto de su colocación o bien por vía hematógena. La formación de biocapas y la ausencia de otros factores de virulencia como exotoxinas, hacen que la forma de presentación clínica sea más silente que en el caso de las infecciones por *S. aureus* y en muchas ocasiones los síntomas típicos de infección (fiebre, rubor y calor) están ausentes; la única manifestación es la disfunción del dispositivo (p. ej., hidrocefalia en infecciones asociadas a derivaciones de LCR). Sin embargo, algunas cepas de *S. epidermidis* y de otras especies de ECN (*S. saprophyticus, S. lugdunensis* o *S. schleiferi*) pueden sintetizar enzimas extracelulares y toxinas que les permite producir enfermedad aun en ausencia de un implante, como sucede en las cepas uropatógenas de *S. saprophyticus*.

CUADRO CLÍNICO

Infecciones intravasculares

Los ECN son la principal causa de bacteriemia relacionada con catéteres venosos centrales, especialmente en unidades de cuidados intensivos y en pacientes neutropénicos. El diagnóstico de bacteriemia relacionada con el catéter en pacientes con hemocultivos positivos para ECN es difícil, ya que estos microorganismos son contaminantes frecuentes. Habitualmente se emplean los hallazgos clínicos, el número de hemocultivos positivos y el tiempo de crecimiento para establecer su valor patogénico. A diferencia de *S. aureus,* el riesgo de metástasis sépticas a distancia es muy reducido, excepto en los pacientes portadores de dispositivos intravasculares como un marcapasos o una válvula cardíaca, y habitualmente la bacteriemia se soluciona con la retirada del catéter.

La endocarditis por ECN es casi siempre sobre válvula protésica, aparece durante los 12 meses posteriores a la intervención quirúrgica y se adquiere durante la intervención o como consecuencia de una bacteriemia originada habitualmente en un catéter durante el postoperatorio. Los ECN representan entre el 15% y el 40% de las infecciones sobre válvula protésica y pueden presentarse con un cuadro agudo durante el postoperatorio o de forma más indolente semanas o meses después de la intervención. En el 54% de los casos se acompañan de insuficiencia cardíaca y en hasta un 80% tienen complicaciones, como disfunción valvular y abscesos intracardíacos. La endocarditis por *S. lugdunensis* afecta a válvulas nativas, con frecuencia es de adquisición comunitaria y tiene una forma de presentación y agresividad muy similares a la endocarditis por *S. aureus.* A diferencia de otras especies de ECN suele ser sensible a cloxacilina.

Infecciones sobre dispositivos médicos

Los ECN se encuentran entre los principales agentes etiológicos de las infecciones relacionadas con dispositivos médicos como implantes ortopédicos, prótesis de mama o derivaciones del LCR. Habitualmente, la tasa de infección de estos procedimientos se sitúa por debajo del 5% durante el año posterior a su implantación.

Estas infecciones tienen un curso clínico solapado caracterizado por la disfunción del implante (p. ej., dolor en el caso de prótesis articulares o mamarias, hidrocefalia en infecciones de válvulas de derivación del LCR) y, con frecuencia, cursan con ausencia de los síntomas habituales de infección (fiebre y signos inflamatorios locales). También las alteraciones típicas de infección en el líquido articular, en caso de infecciones sobre prótesis articulares, o en el LCR, en infecciones sobre derivaciones del LCR, pueden ser muy discretas y en su ausencia no se puede descartar la infección por ECN. En muchos casos, la evidencia

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de que el dispositivo está infectado no se tiene hasta que se procede a su retirada y se realizan cultivos profundos del tejido periprotésico o del propio material.
Los ECN también aparecen como agentes etiológicos frecuentes en las osteomielitis asociadas a pie diabético, aunque la interpretación de su aislamiento debe considerarse con cautela, especialmente si la muestra se ha tomado con una torunda sobre la superficie de la úlcera.

Infección del tracto urinario

Staphylococcus saprophyticus es una causa frecuente de infección no complicada del tracto urinario en mujeres jóvenes. Su capacidad para producir infección urinaria radica en la presencia en su superficie de proteínas que se fijan al epitelio urotelial y en la producción de ureasa, una enzima que por un lado hidroliza la urea (presente en altas concentraciones en la orina) y la transforma en amonio, una fuente de nitrógeno para la bacteria y que, por otro lado, daña el epitelio urinario y favorece la invasión.

Diagnóstico microbiológico

Los ECN se recuperan con facilidad de las muestras clínicas en los medios habituales de cultivo del laboratorio. La identificación de las distintas especies se realiza mediante pruebas bioquímicas específicas, pero es relativamente complicado y, por este motivo, en muchas ocasiones no se identifican y se informan como ECN. Actualmente, se dispone de técnicas de identificación modernas basadas en espectrometría de masas que facilitan la identificación de la especie.
Dado que los ECN contaminan con frecuencia las muestras, su interpretación es difícil. En muestras de sangre, el resultado se considera significativo cuando se aíslan en al menos dos hemocultivos dos cepas con el mismo antibiograma. La incorporación de sistemas automatizados que informan del tiempo de crecimiento permite una aproximación al inóculo presente en la sangre y algunos autores han sugerido que pueden considerarse verdaderos agentes patógenos los aislados que tienen un tiempo de positividad (TP) inferior a 24 h. Esta información puede ser de gran utilidad en aquellas circunstancias clínicas en que sólo se toma un hemocultivo, como en los neonatos. El TP también puede ser útil para identificar el origen de la infección; así, un TP inferior a 2 h en el hemocultivo tomado a partir de un catéter respecto al hemocultivo tomado de una vena periférica es altamente sugestivo de bacteriemia relacionada con el catéter. El diagnóstico definitivo se obtiene mediante el cultivo de la punta del catéter.
De la misma forma que en los hemocultivos, en infecciones profundas se recomienda la toma de varias muestras para facilitar la interpretación del hallazgo de ECN y, en general, se considera necesario el aislamiento del mismo aislado (de acuerdo con el antibiograma) en al menos dos muestras.
El rendimiento del cultivo de tejido situado alrededor de un implante infectado es bajo y, en algunas series de infección sobre prótesis articulares, hasta un 20% de los pacientes con clínica y hallazgos histopatológicos sugestivos de infección tienen cultivos negativos. Esto puede deberse a que la mayor parte de los ECN se encuentran adheridos a la superficie del implante formando una biocapa. Datos recientes demuestran que sumergir el material extraño (p. ej., prótesis, válvula) en un medio líquido y someterlo durante unos minutos a un baño de ultrasonidos aumenta el rendimiento de los cultivos.

Sensibilidad antimicrobiana

Los ECN, especialmente *S. epidermidis* y *S. haemolyticus,* tienen una tasa de resistencia a meticilina del 60%-80%. El mecanismo de resistencia es idéntico al de *S. aureus*, así como los métodos de detección. Es frecuente la resistencia a otros grupos de antibióticos como fluoroquinolonas, aminoglucósidos, clindamicina, cotrimoxazol o rifampicina, que en general es más elevada que en *S. aureus.* La resistencia a glucopéptidos es excepcional, aunque se han descrito cepas de *S. haemolyticus* con CIM de teicoplanina elevadas. Se han descrito cepas resistentes a nuevos antibióticos como linezolid y daptomicina, pero son poco frecuentes. *S. saprophyticus* y *S. lugdunensis* raramente son resistentes a los β-lactámicos.

TRATAMIENTO

En las infecciones por ECN el tratamiento, además de la selección de un antibiótico, con frecuencia obliga a plantearse la necesidad de retirar el implante infectado. En la bacteriemia relacionada con un catéter, la retirada del catéter es suficiente en la mayoría de los casos y se recomienda mantener o iniciar un tratamiento antibiótico sólo en pacientes con fiebre persistente o portadores de un dispositivo intravascular (p. ej., marcapasos, válvula cardíaca) o recientemente intervenidos de un implante extravascular (p. ej., prótesis articular). Si el catéter no se puede retirar, es preciso mantener el tratamiento antibiótico por vía parental durante 10-15 días y realizar un sellado de todas las luces del catéter con una solución de antibiótico o antiséptico y heparina durante un mínimo de 6-12 h al día durante 2 semanas. El antibiótico de elección, de acuerdo con las últimas guías, es vancomicina y, aunque no se dispone de datos, es razonable recomendar dosis similares a las descritas para el tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus,* al menos en casos de infección grave. En la endocarditis sobre válvula protésica se recomienda la asociación de vancomicina con gentamicina y rifampicina; sin embargo, la gravedad de esta entidad, la escasa experiencia clínica con la citada pauta y la pobre actividad de vancomicina frente a biocapas sugiere la necesidad de buscar pautas alternativas. Daptomicina es un lipopéptido con una actividad bactericida rápida frente a grampositivos y más activo frente a biocapas que los glucopéptidos, por lo que puede sustituir a la vancomicina.
Las infecciones precoces (4 semanas desde la colocación) sobre implantes pueden tratarse sin retirada del material. En infecciones crónicas suele ser necesario retirar todo el material extraño para alcanzar tasas de curación superiores al 80%. En este tipo de infecciones es preciso dar preferencia a aquellos antibióticos con actividad frente a biocapas de acuerdo con lo descrito en el tratamiento de las infecciones por *S. aureus*.

PROFILAXIS

En los procedimientos de colocación de un dispositivo médico es esencial practicar una asepsia adecuada de la piel para evitar la colonización de la superficie del implante por ECN. Actualmente, se recomienda el uso de clorhexidina por su mayor eficacia. A pesar de que se trata de una intervención quirúrgica limpia, en todo procedimiento que comporta la colocación de un implante se recomienda el uso de profilaxis antibiótica, ya que la presencia de material extraño dificulta la acción del sistema inmunitario del hospedador y reduce la concentración de bacterias necesaria para establecer una infección. La recomendación más extendida es una cefalosporina de primera generación, aunque la resistencia de ECN a los β-lactámicos es muy elevada, por lo que en aquellos centros donde la incidencia de infección por ECN resistente a meticilina sea elevada puede ser necesario incorporar un glucopéptido a la pauta de profilaxis.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Fowler VG, Miró JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. JAMA 2005;293:3012-21.

Fowler VG, Olsen MK, Corey GR, Woods CHW, Cabell CHH, Reller LB, et al. Clinical identifiers of complicated Staphylococcus aureus bacteremia. Arch Intern Med 2003;163:2066-72.

Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin S, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. Clin Infect Dis 2011;52:e18-55.

Mensa J, Soriano A, Llinares P, Barberán J, Montejo M, Salavert M, et al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por Staphylococcus aureus. Rev Esp Quimiot 2013;26(Supl. 1):1-84.

Rybak M, Lomaestro M, Rotschafer JC, Moellering R, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health-System Pharm 2009;66:82-98.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES CAUSADAS POR ESTREPTOCOCOS, ENTEROCOCOS Y OTROS COCOS GRAMPOSITIVOS

Capítulo 242

M. Giménez Pérez | P. Tudela Hita

INFECCIONES CAUSADAS POR ESTREPTOCOCOS

El género *Streptococcus* está formado por cocos grampositivos que se agrupan en parejas o cadenas de longitud variable. La mayoría de ellos son anaerobios facultativos, es decir, pueden crecer en presencia o ausencia de oxígeno. Algunos pueden ser capnofílicos y otros crecen mejor en atmósfera anaerobia. Son microorganismos nutricionalmente exigentes, por lo que necesitan medios de cultivo suplementados con sangre. Los miembros del género *Streptococcus* pueden formar parte de la flora comensal de piel y mucosas, pero también ser causa de diferentes síndromes clínicos.

TAXONOMÍA Y CLASIFICACIÓN

La diferenciación de los microorganismos del género *Streptococcus,* con importancia clínica, se basa en el tipo de hemólisis en agar sangre, en las diferencias antigénicas del polisacárido de la pared celular y en las características bioquímicas. Los estreptococos β-hemolíticos dan lugar a una hemólisis total en agar sangre, los α-hemolíticos una hemólisis parcial y los γ-hemolíticos (hidrato de carbono C), ausencia de hemólisis. En 1933, Lancefield clasificó los estreptococos, según los antígenos de la pared bacteriana, en diferentes grupos serológicos (A, B, C, D, F, G). En 1980, los estreptococos del grupo D de las especies *faecalis* y *faecium,* entre otras, se clasificaron en el nuevo género *Enterococcus.* A finales de la década de los noventa, los estreptococos del grupo *bovis* (grupo D no enterococo) fueron reclasificados basándose en sus diferencias fenotípicas y genotípicas en las siguientes especies: *Streptococcus gallolyticus* subespecie *gallolyticus* (anteriormente *S. bovis,* biotipo I), *Streptococcus lutetiensis* (previamente *S. bovis,* biotipo II/1) y *Streptococcus gallolyticus* subespecie *pasteurianus* (antes *S. bovis,* biotipo II/2). Posteriormente, los estudios moleculares del RNA 16 S ribosómico han permitido clasificar de manera adecuada diferentes cocos grampositivos tipo estreptococo en otros géneros como *Leuconostoc, Pediococcus, Gemella, Aerococcus* o, en el caso de los estreptococos piridoxal dependientes, en dos nuevos géneros, *Abiotrophia* y *Granulicatella.* Aunque va siendo más frecuente la identificación de los estreptococos mediante espectrometría de masas o métodos moleculares, la clasificación basada en las características fenotípicas es todavía muy utilizada en los laboratorios de microbiología clínica (tabla 242-1).

EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las diferentes especies de estreptococos pueden encontrarse como parte de la flora comensal de la boca, el tubo digestivo y el aparato genital femenino. Dentro de los estreptococos del grupo *viridans, Streptococcus mitis, Streptococcus sanguis, Streptococcus salivarius* y *Streptococcus mutans,* son la flora predominante de la mucosa oral. Los estreptococos del grupo *anginosus* también llamado grupo *milleri (S. anginosus, S. constellatus, S. intermedius)* son más frecuentes en el intestino. Los estreptococos β-hemolíticos de los grupos A, B, C y G pueden encontrarse en todo el tubo digestivo y de forma transitoria en la piel. Debido a su localización habitual los estreptococos del grupo *mitis* pueden causar endocarditis tras manipulación dentaria o sepsis en pacientes neutropénicos con mucositis. En cambio, la bacteriemia por estreptococos del grupo *anginosus* suele tener un foco piógeno hepatobiliar.

Streptococcus pyogenes, o estreptococo β-hemolítico del grupo A (SBGA), posee una serie de factores de virulencia que están implicados en la patogenia de la faringitis, escarlatina, síndrome del *shock* tóxico estreptocócico, erisipela y fascitis necrosante. La proteína M es un antígeno situado en las fimbrias de su pared celular y que protege a la bacteria de la fagocitosis, de hecho las cepas que no expresan esta proteína son avirulentas. Otras proteínas de la superficie celular como SfbI y PrtFI se comportan al igual que la proteína M como adhesinas, lo que permite la fijación de la bacteria a la fibronectina de las células epiteliales. La cápsula de *S. pyogenes,* compuesta por ácido hialurónico, es también un factor de virulencia ya que protege de la fagocitosis mediada por el complemento. Además, favorece la adhesión de la bacteria a las células epiteliales, al regular la interacción de la proteína M y otras adhesinas y actuar ella misma como nexo de unión con la proteína transmembrana CD44, lo que hace posible la invasión tisular del estreptococo. Las exotoxinas eritrogénicas o pirogénicas son las responsables de la erupción presente en la escarlatina. Estas proteínas se comportan como superantígenos que desencadenan la activación y proliferación de linfocitos T y macrófagos que liberan citocinas. Estas son las responsables de la producción de *shock* y lesión tisular. Las toxinas SpeA y SpeC se asocian con la producción de *shock* tóxico en pacientes con fascitis necrosante, piomiositis y otras infecciones causadas por *S. pyogenes.* Desde mediados de la década de los ochenta se han descrito casos del síndrome del *shock* tóxico estreptocócico, aunque sin demostrarse un incremento real de este trastorno. Los serotipos de *S. pyogenes* que

Tabla 242-1 Clasificación de los estreptococos

ESPECIE	GRUPO LANCEFIELD	HEMÓLISIS	COMENTARIOS
S. pyogenes	A	β	Infecciones piógenas. Faringitis, infecciones cutáneas
S. agalactiae	B	β	Infecciones piógenas. Sepsis y meningitis neonatal. Infecciones en adultos con factores de riesgo
S. dysgalactiae spp. *equisimilis*	C, G	β	Infecciones piógenas. Infecciones cutáneas y sepsis
S. pneumoniae	—	α	Infecciones respiratorias, meningitis
Grupo *anginosus*	A, C, F, G o no se detecta antígeno	β, α, δ	Estreptococo del grupo *viridans.* Anteriormente grupo *milleri* Compuesto por tres especies: *S. anginosus, S. constellatus, S. intermedius*
Grupo *mitis*	—	α	Estreptococo del grupo viridans. Incluye *S. mitis, S. oralis, S. sanguis* y *S. gordonii.* Causantes de endocarditis y sepsis en pacientes neutropénicos
S. gallolyticus subespecie *gallolyticus, S. gallolyticus* subespecie *pasteurianus, S. lutetiensis*	D	α, δ	Anteriormente *S. bovis* o grupo D no enterococo

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

causan con más frecuencia este síndrome son el M1, M3 y M18 en pacientes con factores de riesgo como diabetes mellitus, varicela o alcoholismo.

La estreptocinasa es un factor secretado por el estreptococo del grupo A y por otros β-hemolíticos que disuelve los coágulos formados y favorece la invasión tisular de la bacteria. Las estreptolisinas S y O son hemolisinas capaces de lisar eritrocitos, leucocitos y plaquetas, tras contacto directo. Frente a la estreptolisina O se forman fácilmente anticuerpos, lo que tiene utilidad para documentar una infección reciente (prueba ASLO).

CUADRO CLÍNICO

Se describen en esta sección las manifestaciones clínicas de las especies más frecuentes y representativas.

Streptococcus pyogenes

Puede formar parte de la flora habitual de la orofaringe, tubo digestivo, tracto genital y zonas de piel humedecidas.

Faringoamigdalitis aguda

El SBGA es el principal agente causal de este cuadro en niños y jóvenes, con transmisión por vía aérea. Se presenta con un cuadro agudo de fiebre alta y odinofagia; ocasionalmente puede haber escalofríos, anorexia y vómitos. A la exploración se observan unas amígdalas hiperémicas, con exudado blanquecino, y suelen palparse adenopatías locorregionales (submandibulares, laterocervicales) que son dolorosas. El cuadro puede ser difícil de diferenciar del producido por rinovirus, adenovirus, coronavirus y parainfluenzae (suelen presentarse con rinorrea, tos y conjuntivitis) y por virus del herpes simple, EBV y HIV. Las complicaciones posibles son la formación de un absceso periamigdalino y la otomastoiditis. La bacteriemia es muy poco frecuente.

Escarlatina

Se trata de una erupción cutánea eritematosa en tórax y cuello, enantema palatino y lengua aframbuesada. Está producida por exotoxinas de estreptococos parasitados por un bacteriófago (virus que infecta exclusivamente bacterias). Puede seguir a diferentes cuadros estreptocócicos, pero más frecuentemente a la faringoamigdalitis. En la actualidad es poco frecuente.

Infecciones de piel y partes blandas

La celulitis característica es la erisipela, constituida por una zona eritematosa y caliente, bien delimitada y que puede tomar aspecto de piel de naranja, habitualmente en la cara o las extremidades inferiores. A menudo está en relación con una herida quirúrgica, un microtraumatismo (*piercing,* venopunción en usuarios de drogas), dificultad de drenaje linfático (linfedema posmastectomía) o a un proceso de micosis vecino (dedos de los pies). Suele provocar afectación del estado general y fiebre. Característicamente, en la resolución del cuadro la zona afecta presenta descamación.

Impétigo

Es una infección superficial de la piel (epidermis), en ocasiones de origen mixto con *Staphylococcus aureus,* que presenta un cierto componente vesiculoso («gotas de ámbar»), más característica de niños y con aparición en pequeños brotes.

Fascitis necrosante

Es una infección de la piel, tejido celular subcutáneo y fascia muscular. Suele originarse sobre zonas con un traumatismo previo (quirúrgico o accidental), que puede ser más o menos evidente; algunos factores especialmente favorecedores son la diabetes mellitus, la venopunción de los usuarios de drogas y las zonas mal vascularizadas. Se inicia con un área eritematosa sobre la que aparecen bullas y evoluciona de forma muy rápida hacia una extensa necrosis, con fiebre y afección del estado general. La puerta de entrada puede ser evidente o inaparente. La evolución suele ser grave, con tendencia al *shock* séptico. En ocasiones puede acompañarse de miositis, con elevación de enzimas musculares (forma gangrenosa).

Bacteriemia primaria

El punto de partida suele ser cutáneo, aunque pueda ser en ocasiones inaparente. Suele afectar a pacientes con edad avanzada, enfermedades de base, infección por el HIV o usuarios de drogas por vía parenteral. Una forma específica es la *sepsis puerperal,* actualmente ya poco frecuente.

Neumonía

Suele ser complicación de una infección respiratoria vírica previa (gripe, varicela). Se caracteriza por una evolución explosiva con tendencia a desarrollar empiema, mediastinitis y/o pericarditis.

Síndrome del shock tóxico estreptocócico

Se trata de un cuadro mediado por exotoxinas, consistente en fiebre con dolor en extremidades inferiores y *shock,* que puede superponerse a las infecciones cutáneas o ginecológicas citadas previamente. Puede haber coagulación intravascular diseminada.

Otras infecciones

El SBGA puede ser causa de abscesos, otitis media, otomastoiditis, meningitis, endocarditis, sepsis neonatal, vulvovaginitis en niñas, artritis y osteomielitis.

Complicaciones inmunológicas

Algunos SBGA pueden dar lugar a cuadros postinfecciosos de mecanismo inmunológico. El paradigma de estas entidades es la fiebre reumática, pero también pueden desencadenar glomerulonefritis aguda postinfecciosa y eritema nudoso (v. apartados correspondientes). En los últimos años se ha descrito una entidad, en niños, denominada *PANDAS* (del inglés *pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection*), consistente en mioclonías, distonías y tics, atribuidos a un trastorno autoinmune tras infección estreptocócica.

Fiebre reumática

En la actualidad es muy infrecuente en nuestro entorno. Afecta fundamentalmente a niños y jóvenes menores de 30 años, tras una infección estreptocócica (sobre todo amigdalitis, aunque se han observado después de otros cuadros). La patogenia no es bien conocida pero parece depender de dos factores: por una parte, una cierta disposición genética y, por otra, la producción de fenómenos inflamatorios de naturaleza autoinmune (desencadenados por la infección estreptocócica) con actividad sobre las estructuras valvulares y la sinovial.

El cuadro se caracteriza por fiebre con una poliartritis migratoria de predominio en miembros inferiores. En la exploración se puede apreciar la aparición de soplos o roces en la auscultación cardíaca y de nódulos subcutáneos, especialmente sobre los relieves óseos. En el ECG se puede objetivar prolongación del intervalo PR, y en la analítica puede haber elevación de la VSG y de la proteína C reactiva. El elemento histológico patognomónico es un tipo de granuloma denominado *cuerpos de Aschoff.* La evolución posterior del cuadro puede dejar como secuela una disfunción valvular de intensidad variable, que afecta frecuentemente a las válvulas mitral y aórtica. La aparición de un cuadro coreico (corea de Sydenham) refleja la afección encefálica y suele ser la manifestación más tardía.

Para establecer el diagnóstico, se han definido unos criterios mayores y menores, denominados *criterios de Jones,* que recientemente se han revisado, enfatizando los aspectos ecocardiográficos (cuadro 242-1).

Streptococcus agalactiae

Infecciones en gestantes y en el entorno perinatal

En mujeres embarazadas puede ser causa de infección urinaria, endometritis, corioamnionitis y sepsis puerperal. En neonatos puede provocar sepsis y meningitis. Se trata de madres colonizadas en el aparato genital que, intraútero o durante el parto y especialmente en caso de prematuridad, transmiten la infección al recién nacido.

Infecciones en adultos

El otro gran grupo de pacientes son mayoritariamente ancianos, diabéticos, afectos de neoplasias, cirrosis hepática y diferentes tipos de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 242-1 Criterios de Jones revisados para fiebre reumática*

CRITERIOS MAYORES
Carditis clínica o subclínica (insuficiencia mitral o aórtica ecocardiográficas)
Poli- o monoartritis
Corea de Sydenham
Eritema marginado
Nódulos subcutáneos

CRITERIOS MENORES
Fiebre ≥ 38 °C
Poli- o monoartralgia
Elevación de los reactantes de fase aguda: VSG ≥ 60 mm y/o PCR ≥ 3 mg/dL
PR prolongado en el ECG

*Con evidencia de una infección reciente por estreptococo β-hemolítico del grupo A (por detección antigénica, aislamiento en cultivo o por la elevación del título de anticuerpos). Hay fiebre reumática inicial si se dan dos criterios mayores o uno mayor y dos menores. Se trata de fiebre reumática recurrente si se existen dos criterios mayores o uno mayor y dos menores o tres menores.
Adaptado de Gewitz MH et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2015;131:1806-18.

inmunodepresión. Suelen provocar bacteriemia primaria, infección urinaria, artritis, osteomielitis, celulitis e infección de úlceras por presión en pacientes encamados. Puede ser también causa de meningitis, endoftalmitis, aneurisma micótico y endocarditis, tanto sobre válvula nativa como protésica y en usuarios de drogas por vía parenteral.

Estreptococos del grupo *viridans*

Grupo mitis

Bacteriemia primaria y sepsis

Suele tratarse de pacientes neutropénicos (fundamentalmente *S. mitis* y *S. sanguis*) especialmente predispuestos si recibieron citarabina, quinolonas, cotrimoxazol, o tenían mucositis oral. El cuadro clínico tiene una mortalidad elevada. También pueden ser causa de sepsis en infectados por el HIV.

Endocarditis subaguda

Puede asentar tanto sobre válvula nativa como protésica. Característicamente su origen es una manipulación dentaria (quirúrgica, o en ocasiones tan sólo un cepillado enérgico), que provoca la bacteriemia transitoria inicial y que da lugar a la adhesión de los microorganismos sobre la estructura valvular.

Otras infecciones

También pueden ser causa de neumonía generalmente por broncoaspiración en pacientes muy debilitados.

Grupo anginosus

Abscesos hepáticos, pulmonares y cerebrales. También pueden ser responsables de otras infecciones polimicrobianas.

Especie mutans

Forma parte de la placa dental. Metaboliza la sacarosa a ácido láctico, lo que crea un ambiente ácido que favorece el desarrollo de la caries dental. También puede ser causa de endocarditis.

Estreptococos β-hemolíticos de los grupos C y G

Provocan faringitis, infecciones cutáneas, de partes blandas y osteoarticulares, neumonía, sepsis y endocarditis. Asientan sobre todo en pacientes con enfermedades de base (diabetes, cirrosis, neoplasias).

Estreptococos no hemolíticos

Los microorganismos frecuentemente implicados son del grupo D no enterococo, sobre todo *Streptococcus gallolyticus* subespecie *gallolyticus* (antes denominado *Streptococcus bovis,* biotipo I). Habitualmente provocan bacteriemia y endocarditis, con origen en el colon, bien sea por existencia de alguna lesión neoplásica, otras lesiones del colon, cirrosis o por una exploración endoscópica realizada.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece con el aislamiento en cultivo de las muestras procedentes del foco de infección (exudado faringoamigdalar, biopsia cutánea, líquido articular), de la sangre y del LCR, en infecciones diseminadas.
Para la faringoamigdalitis aguda por SBGA es muy útil la detección de antígeno, que se realiza a partir del exudado faríngeo, con una sensibilidad en torno al 70%-90% y una especificidad del 95%.
Las infecciones cutáneas por estreptococos β-hemolíticos suelen producirse a partir de pequeños traumatismos o heridas. El diagnóstico es fundamentalmente clínico o a partir del aislamiento del microorganismo causal en la biopsia o aspirado de la lesión. Los hemocultivos, en estos casos, suelen tener un bajo rendimiento. En caso de fascitis necrosante o piomiositis, la RM puede ser de utilidad.
Desde finales de los años noventa se utilizan las pruebas de cribado materno para la prevención de la sepsis neonatal precoz por *S. agalactiae.* Estas consisten en la realización de un cultivo vaginal y rectal a las 35-37 semanas de gestación. La utilización de medios de cultivo selectivos, como el Todd-Hewitt o el medio Granada, permite obtener sensibilidades cercanas al 90%. Sin embargo, la posibilidad de colonización materna previa al parto (con posterioridad a la realización del cultivo), los partos pretérmino y las madres sin control gestacional han llevado al desarrollo de técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real, que permiten detectar *S. agalactiae* en exudado vaginal y rectal en aproximadamente 90 min, con una sensibilidad superior a la del cultivo. El conocimiento del estado de colonización materna por *S. agalactiae* en el momento del parto permite administrar profilaxis antibiótica únicamente en las madres portadoras y reducir la administración de antibióticos en los recién nacidos (fig. 242-1).
El diagnóstico de la sepsis neonatal precoz por *S. agalactiae* suele ser clínico, debido a que los cultivos microbiológicos habitualmente serán negativos en aquellos recién nacidos de madres que hayan recibido profilaxis antibiótica intraparto. Actualmente, las técnicas de biología molecular, como la PCR a tiempo real, permiten filiar un mayor número de infecciones neonatales, lo que contribuye a optimizar el tratamiento antibiótico en el recién nacido.
En muchos casos el diagnóstico de infección estreptocócica se lleva a cabo por la detección de este microorganismo en el hemocultivo. La presencia en dos o más hemocultivos de un estreptococo del grupo *mitis* en un paciente no neutropénico es sugestivo de endocarditis. La detección de un estreptococo del grupo *anginosus* orienta hacia la presencia de abscesos de localización hepatobiliar o pulmonar, y la presencia en sangre de estreptococos β-hemolíticos de los grupos C y G en un paciente sin un foco claro de infección obliga a descartar la existencia de neoplasia intestinal oculta.
La presencia en sangre de *S. gallolyticus* subespecie *gallolyticus* (anteriormente *S. bovis,* biotipo I) sugiere la existencia de endocarditis, que puede estar asociada a cáncer de colon, mientras que *Streptococcus gallolyticus* subespecie *pasteurianus* y *Streptococcus lutetiensis* (especies anteriormente clasificadas como *S. bovis,* biotipo II) suelen causar bacteriemias de foco abdominal.
Para el diagnóstico de laboratorio de las complicaciones no supuradas de las infecciones estreptocócicas pueden ser de utilidad los anticuerpos contra *S. pyogenes*, denominados *antiestreptolisinas* (ASLO). La concentración de anticuerpos empieza a incrementarse a partir de las 2-3 semanas después de la infección respiratoria aguda, y se detectan títulos elevados de antiestreptolisinas en aproximadamente el 85% de los pacientes con fiebre reumática. Después de una infección cutánea, el título de anticuerpos no suele aumentar de manera significativa, por lo que esta prueba no es muy útil para el diagnóstico de la glomerulonefritis postimpétigo.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección es la penicilina G. No obstante, dada la variabilidad de las distintas infecciones estreptocócicas, cabe introducir diferentes matizaciones.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

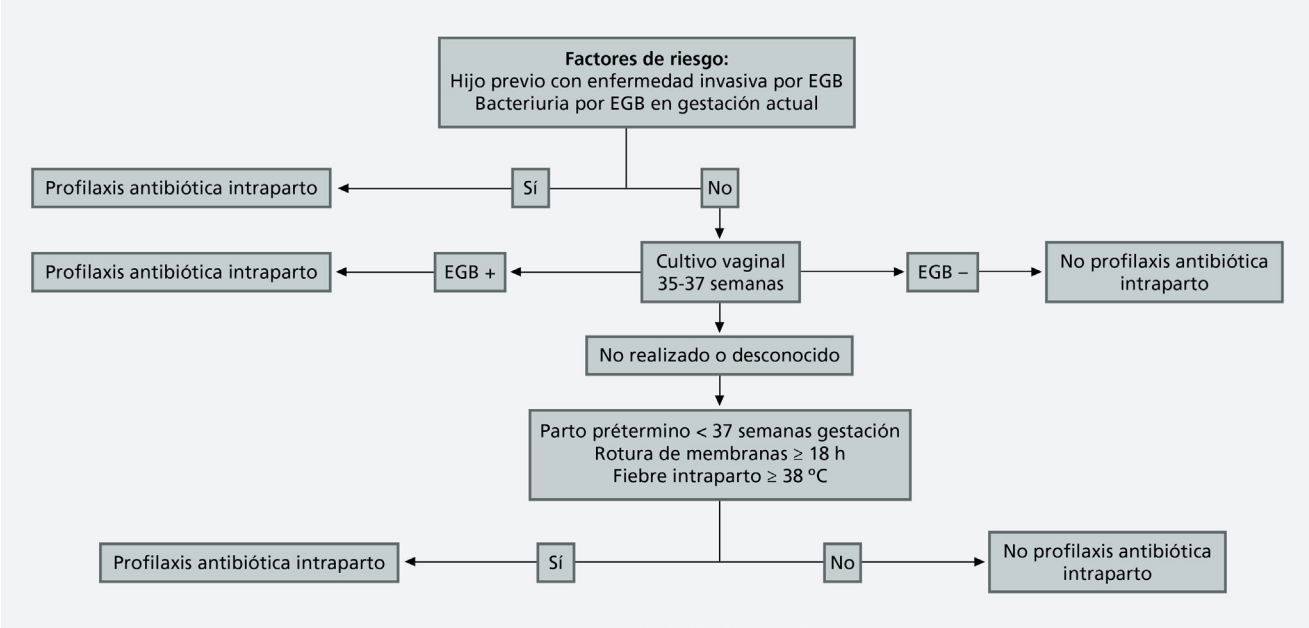


Figura 242-1 Algoritmo para la prevención de la sepsis neonatal por *Streptococcus agalactiae* (estreptococo del grupo B [EGB]).

En algunos casos de especial trascendencia, como es el caso de las endocarditis por estreptococos del grupo *viridans,* es necesario analizar la CIM y ajustar las dosis de penicilina según el grado de sensibilidad de la cepa aislada. Cuando la CIM es igual o inferior a 0,5 mg/L, se trata con penicilina G sódica 24 millones de UI/día por vía i.v. durante 4 semanas asociada a gentamicina 3 mg/kg de peso al día por vía i.v. en una o dos dosis durante 2 semanas. Si la CIM es superior a 0,5 mg/L, se asocian ambos antibióticos a las mismas dosis durante 4-6 semanas.

Asimismo, en los casos de bacteriemias en pacientes debilitados, sepsis y en general infecciones graves, el tratamiento empírico inicial debe ser con una cefalosporina de tercera generación, hasta disponer de los resultados del antibiograma, ya que la resistencia de los estreptococos del grupo *viridans* a la penicilina se sitúa alrededor del 10%-15%. En estos casos cabe considerar la asociación con un aminoglucósido, al menos durante los primeros días, para conseguir un efecto sinérgico. Este hecho, aunque no del todo demostrado, está recomendado por diferentes autores.

En la endocarditis en pacientes alérgicos a penicilina o con resistencia, la alternativa es la vancomicina. Para algunas infecciones por estreptococos del grupo *viridans* y *S. pyogenes* pueden ser también alternativas útiles los macrólidos (aunque con resistencia cercana al 20%), la clindamicina, las quinolonas como el levofloxacino, la vancomicina, la teicoplanina, el linezolid y la daptomicina. La faringoamigdalitis aguda clásicamente era tratada con penicilina G benzatina i.m., a razón de 1,2 millones de UI en una dosis única, pero actualmente se prescribe amoxicilina en dosis de 500 mg/8 h durante 7 días. En alérgicos a penicilina se recomienda un macrólido de 16 átomos (josamicina, midecamicina) o clindamicina. Para tratar el impétigo debe utilizarse una cefalosporina con actividad antiestafilocócica (cefalosporinas de primera generación). En la fascitis necrosante se aconseja asociar clindamicina al tratamiento con penicilina. Este concepto se desprende del denominado *efecto Eagle.* Se ha considerado que el gran inóculo bacteriano existente en la fascitis cuando alcanza un punto determinado supone una disminución de la tasa de multiplicación, lo cual hace perder sensibilidad de los estreptococos a la penicilina (que interfiere en la síntesis de pared bacteriana en reproducción) y precisa de un segundo antibiótico que actúe por diferente mecanismo sobre la dinámica bacteriana.

Aunque no está bien definida la utilidad de las inmunoglobulinas, cabe considerar su utilización en el síndrome del *shock* tóxico y en la fascitis necrosante. En el caso de los estreptococos nutricionalmente exigentes, dada la tolerancia que presentan a la penicilina, se aconseja que los tratamientos sean prolongados. La fiebre reumática requiere, además del tratamiento antibiótico, la administración de salicilatos a altas dosis como antiinflamatorios y, en casos graves, debe contemplarse la introducción de glucocorticoides. Algunas infecciones pueden precisar una medida quirúrgica, como las fascitis necrosante por *S. pyogenes,* que puede requerir un desbridamiento, o el absceso periamigdalino por *S. pyogenes,* en que se debe considerar el drenaje.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Anaya DA, Dellinger EP. Necrotizing soft-tissue infection: diagnosis and management. Clin Infect Dis 2007;44:705-10.

De Oliveira SK, Pelajo CF. Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS): a controversial diagnosis. Curr Infect Dis Rep 2010;12:103-9.

Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2015;131:1806-18.

Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, Cole JN, Gillen CM, Henningham A, et al. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of group a Streptococcus. Clin Microbiol Rev 2014;27:264-301.

INFECCIONES POR ENTEROCOCOS

TAXONOMÍA Y CLASIFICACIÓN

El género *Enterococcus* está formado por cocos grampositivos que se agrupan en parejas o cadenas cortas. Cuando crecen en agar sangre, pueden ser α-hemolíticos o no presentar hemólisis. Pertenecen al grupo D de la clasificación de Lancefield. La identificación de las dos especies más frecuentes tiene importancia debido a que presentan diferente sensibilidad a los antibióticos.

EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las dos especies de enterococos que causan infección con más frecuencia son *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium,* pero existen otras especies como *Enterococcus gallinarum* que puede producir brotes intrahospitalarios o *Enterococcus durans, Enterococcus cas-*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

seliflavus y *Enterococcus avium* que pueden ser causa de infección ocasionalmente. Forman parte de la flora normal del tubo digestivo y de la vagina. Las infecciones pueden provenir de la propia flora del paciente, pero también por transmisión desde el ambiente, especialmente el hospitalario. Las manos del personal sanitario son el principal vehículo de transmisión entre los pacientes. Representan un papel patógeno principalmente cuando son vulneradas las barreras mucosas fisiológicas (por una intervención quirúrgica o instrumentalización) o se producen desequilibrios ecológicos a causa de tratamientos antibióticos, especialmente cefalosporinas y quinolonas; el tratamiento prolongado con un carbapenem favorece la infección por *E. faecium*. Esto supone que, con frecuencia, el cuadro acontece en pacientes debilitados y que han sido previamente hospitalizados. Se ha demostrado la existencia de factores moleculares bacterianos de adherencia, de inhibición del crecimiento de otras especies, de daño tisular y de toxicidad sistémica, que justifican su patogenicidad y las diversas manifestaciones clínicas. En los últimos años se ha observado un marcado incremento en la frecuencia de infecciones por estos microorganismos.

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico más frecuente es la infección urinaria por *E. faecalis,* mientras que *E. faecium* suele estar implicado en infección abdominal en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico previo. Para la infección urinaria son factores de riesgo la instrumentalización (sobre todo sondaje), la existencia de enfermedad prostática o los tratamientos previos con cefalosporinas, aztreonam o carbapenems. Pueden ser también causa de prostatitis crónica. Especialmente trascendente resulta la endocarditis, que suele ser subaguda. *Enterococcus* spp. representa el tercer grupo etiológico en frecuencia y puede darse sobre válvula nativa o protésica. De hecho, cuando *E. faecalis* provoca bacteriemia es obligado descartar la presencia de endocarditis. En ocasiones se trata de un cuadro agudo y grave, con intensa destrucción valvular e insuficiencia cardíaca. Pueden ser causa de endocarditis derecha con embolia pulmonar séptica.

Por otro lado, forman parte de los microorganismos implicados en diferentes cuadros de infección (a menudo polimicrobiana) de la vía biliar, y la cavidad abdominal o pélvica. Puede documentarse bacteriemia, frecuentemente nosocomial, con punto de partida en cualquiera de estos diferentes focos, en un catéter vascular, o sin foco aparente. Aunque con menor frecuencia, pueden ser causa de meningitis, especialmente en pacientes con derivaciones ventriculares o intervenciones neuroquirúrgicas. Han sido implicados en infecciones óticas, sinusitis, endoftalmitis, y artritis. En recién nacidos pueden producir sepsis y meningitis. En pacientes mayores pueden provocar infecciones de heridas quirúrgicas o de material protésico.

TRATAMIENTO

Para *E. faecalis,* la ampicilina es el tratamiento de elección. En las infecciones graves, como endocarditis, meningitis o sepsis en pacientes portadores de prótesis cardíaca, es necesario un tratamiento rápidamente bactericida, por lo que, en estos casos, es necesario asociar un aminoglucósido a la ampicilina. Gentamicina y estreptomicina son los de elección siempre que no se detecte *in vitro* un alto nivel de resistencia, que se debe a la existencia de enzimas modificadores de los aminoglucósidos. En este caso, la combinación puede ser de ampicilina con daptomicina o ceftriaxona, o linezolid solo. En caso de *E. faecalis* y alergia a β-lactámicos se debe utilizar un glucopéptido o, si se trata de infección urinaria baja, es factible emplear fosfomicina.

La mayoría de las cepas de *E. faecium* son resistentes a ampicilina, por lo que, en las infecciones causadas por este microorganismo, el tratamiento de elección es un glucopéptido (vancomicina o teicoplanina), linezolid o daptomicina. Aproximadamente el 50% de las cepas de *E. faecalis* y la mayoría de los *E. faecium* son resistentes a quinolonas, por lo que este grupo de antibióticos no puede utilizarse como tratamiento empírico.

En los últimos años se ha producido un aumento de la resistencia de los enterococos, especialmente *E. faecium,* a los glucopéptidos con posibilidad de brotes hospitalarios. En algunos países, como en EE. UU., estas cepas pueden alcanzar en las unidades de cuidados intensivos el 28% de los aislamientos de este género. En España su prevalencia es del 1%-4%.

En endocarditis por enterococos resistentes a β-lactámicos y a glucopéptidos, daptomicina, un antibiótico lipopeptídico puede ser una buena alternativa. También el linezolid, una oxazolidinona y la quinupristina-dalfopristina, una estreptogramina. Sin embargo, se han detectado cepas resistentes y se necesitan más estudios clínicos que definan su eficacia.

INFECCIONES CAUSADAS POR OTROS COCOS GRAMPOSITIVOS

ETIOPATOGENIA

Se trata de un grupo de bacterias grampositivas y catalasa-negativas, anaerobias facultativas. Los géneros que más frecuentemente se aíslan en clínica son *Abiotrophia y Granulicatella* (anteriormente, estreptococos nutricional-dependientes), *Leuconostoc, Pediococcus, Lactococcus, Gemella* y *Aerococcus.* Forman parte de la flora habitual del tubo digestivo y requieren actuar sobre un paciente comprometido en algún aspecto (inmunitario, instrumentalizado, antibióticos previos) para desarrollar patogenicidad. La atribución de un papel clínico a estos microorganismos exige su aislamiento en muestras biológicas estériles. Para el diagnóstico correcto de las infecciones por estreptococos nutricional dependientes es conveniente informar al laboratorio de la sospecha clínica, ya que requieren medios de cultivo suplementados con piridoxal o la siembra de una estría de estafilococo para la demostración de satelitismo.

CUADRO CLÍNICO

Todos pueden causar bacteriemia, infección urinaria, endocarditis, meningitis posquirúrgicas, abscesos intraabdominales e infecciones de prótesis y heridas quirúrgicas. El género *Leuconostoc* puede ser causa de bacteriemia por infección de catéter venoso, especialmente en pacientes con nutrición parenteral. El género *Gemella* puede causar infecciones osteoarticulares, oftalmológicas y peritonitis espontánea.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe estar fundamentado en los estudios individualizados de sensibilidad antibiótica. *Abiotrophia* y *Granulicatella* tienen una sensibilidad variable a penicilina y cefalosporinas, pero todas las cepas son sensibles a la vancomicina y en su mayoría a la eritromicina y la clindamicina. La asociación de penicilina o vancomicina con gentamicina es sinérgica y es el tratamiento de elección de la endocarditis causada por estos microorganismos. Los géneros *Leuconostoc y Pediococcus* tienen como característica su resistencia a los glucopéptidos. El género *Gemella,* anteriormente clasificado como estreptococo del grupo *viridans,* tiene un patrón de sensibilidad a los antibióticos muy similar a los miembros de este grupo, por lo que su tratamiento se basa en los mismos principios.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Arias CA, Contreras GA, Murray BE. Management of multidrug-resistant enterococcal infections. Clin Microbiol Infect 2010;16:555-62.

Chuang YC, Wang JT, Lin HY, Chang SC. Daptomycin versus linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis 2014;14:687.

Falcone M, Russo A, Venditti M. Optimizing antibiotic therapy of bacteremia and endocarditis due to staphylococci and enterococci: new insights and evidence from the literature. J Infect Chemother 2015;21:330-9.

Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Treatment of Gram-positive infections in critically ill patients. BMC Infect Dis 2014;14:92.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES NEUMOCÓCICAS

Capítulo 243

J. Liñares Louzao | R. Pallarés Giner

ETIOLOGÍA

Streptococcus pneumoniae (neumococo) es el agente causal más frecuente de infecciones como la otitis media, la neumonía y la meningitis, que tienen una incidencia elevada en todo el mundo. Dichas infecciones conllevan un elevado coste sociosanitario y en algunos grupos de población (p. ej., ancianos, inmunodeprimidos o niños de países en desarrollo), la neumonía y la meningitis neumocócica comportan una alta mortalidad.

El neumococo es un coco grampositivo capsulado, de forma ovoide o lanceolada, que suele agruparse en parejas o en cadenas cortas. Los neumococos son inmóviles y no forman esporas, son anaerobios facultativos, de crecimiento relativamente difícil y se autolisan si el período de incubación es prolongado. Hasta la actualidad se han identificado más de 93 serotipos diferentes de *S. pneumoniae,* con distinta composición en los oligosacáridos o monosacáridos que constituyen la cápsula. Sin embargo, la mayor parte de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en todo el mundo está causada por unos 10-20 serotipos. Según datos del *European Centre for Disease Prevention and Control,* los serotipos más frecuentes aislados en ENI en 2013 en Europa fueron el 3 (8%), 19A (7%), 1 (7%) y 7F (6%).

EPIDEMIOLOGÍA

Streptococcus pneumoniae es un colonizador habitual de la nasofaringe (estado de portador) y en ocasiones puede producir enfermedad neumocócica (infección neumocócica). Alrededor del 40%-60% de los niños pequeños, especialmente si acuden a guarderías y en épocas de invierno, suelen ser portadores nasofaríngeos, mientras que en la población adulta la cifra de portadores suele ser inferior al 5%; los adultos que conviven con niños pequeños suelen tener cifras de portadores más elevadas. El estado de portador nasofaríngeo suele ser transitorio, aunque puede durar varias semanas o meses, y suele estar causado por uno o varios serotipos, concomitantemente o de forma secuencial.

La enfermedad neumocócica (o infección neumocócica) se produce en portadores nasofaríngeos que tienen, por lo general, una o varias enfermedades previas o factores predisponentes tales como tabaquismo, alcoholismo, infección vírica previa, bronquitis crónica, asma bronquial, insuficiencia cardíaca, HIV, trasplantes, enfermedades malignas, esplenectomía, diabetes, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico o fístulas de líquido cefalorraquídeo (LCR).

El neumococo puede causar infecciones contiguas a la nasofaringe tales como otitis media, que se producen más frecuentemente en los niños, o traqueobronquitis purulenta que acontece fundamentalmente en los pacientes con bronquitis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. A su vez, el neumococo puede producir una enfermedad invasora que se manifiesta como neumonía complicada, bacteriemia, meningitis o infecciones en otras localizaciones (p. ej., endocarditis, peritonitis, artritis). En ocasiones, especialmente en pacientes esplenectomizados, el neumococo puede producir una sepsis fulminante con una mortalidad muy elevada.

El neumococo causa aproximadamente el 50% de las neumonías extrahospitalarias en los adultos y el 20% en los niños. Asimismo, es la primera causa de meningitis de la comunidad en adultos (alrededor del 40% de las meningitis bacterianas del adulto son de etiología neumocócica) y, en muchos países occidentales, también es la primera causa de meningitis bacteriana en niños y adolescentes. La bacteriemia neumocócica en la infancia a menudo no tiene un foco aparente (bacteriemia primaria), mientras que en la edad adulta la bacteriemia suele ser secundaria a neumonía o meningitis.

La infección neumocócica suele presentarse de forma esporádica, aunque se han descrito brotes de neumonía neumocócica en comunidades cerradas, como cuarteles, cárceles y residencias. En ocasiones, la infección neumocócica puede aparecer en pacientes hospitalizados, o en aquellos en contacto con los sistemas de salud *(healthcare-associated),* pero el neumococo no está considerado un microorganismo de transmisión nosocomial y, en la mayoría de las ocasiones, los pacientes hospitalizados con infección neumocócica no requieren aislamiento respiratorio.

La incidencia global de la ENI en nuestro medio es aproximadamente de 20-60 casos por cada 100 000 habitantes y año; la incidencia de neumonía neumocócica (que incluye neumonías bacteriémica y no bacteriémica) es de alrededor de 150 casos por cada 100 000 habitantes y año. Dichas tasas de incidencia son más elevadas en niños pequeños, personas ancianas y adultos con enfermedades de base o factores predisponentes. La enfermedad neumocócica es más rara en adultos jóvenes sin enfermedades de base, y suele acontecer en aquellos que son fumadores o bebedores; a menudo es producida por algunos serotipos específicos como el serotipo 1.

PATOGENIA

Estudios recientes han mostrado que algunos componentes de la superficie del neumococo como los polisacáridos capsulares, el ácido lipoteicoico de la pared celular, las proteínas de superficie PspA y PspC, así como la neumolisina pueden desencadenar una serie de respuestas por parte del huésped que son fundamentales en la patogénesis de la enfermedad neumocócica. Asimismo, los fenómenos de adherencia a las células epiteliales, la capacidad invasora de los serotipos y clones y la respuesta inflamatoria del hospedador condicionan en gran medida el riesgo de infección y la gravedad de la misma.

Es conocido que los neumococos producen enfermedad merced a su resistencia a la fagocitosis y a su capacidad de invadir y multiplicarse en los tejidos. La infección se produce cuando fallan los mecanismos de defensa locales y/o generales (tabla 243-1). Los neumococos causan neumonía por microaspiración desde la orofaringe; la neumonía se

Tabla 243-1 Alteraciones de los mecanismos defensivos que predisponen a la adquisición de neumonía neumocócica

TIPO DE ALTERACIÓN	CAUSA O ENFERMEDAD
Disminución de los reflejos epiglótico y tusígeno	Inconsciencia, convulsiones, alcohol, anestesia, sedación
Disminución de la actividad mucociliar	Tabaco, inhalación de tóxicos, infección de las vías respiratorias altas, bronquitis crónica, intubación
Aumento de secreciones	Infección vírica respiratoria, anestesia, asma, bronquiectasias
Edema intraalveolar	Insuficiencia cardíaca, traumatismo, aspiración, hipoproteinemia
Alteración fagocitosis	Neutropenia, asplenia funcional o anatómica
Alteración de la inmunidad humoral	Hipogammaglobulinemia, mieloma, hipocomplementemia
Alteración de la inmunidad celular y producción de anticuerpos	Infección por el HIV

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

localiza frecuentemente en los lóbulos inferiores y medio donde, por efecto de la gravedad, es más fácil que lleguen las secreciones de las vías respiratorias superiores que suelen aspirarse durante el sueño. Los microorganismos se multiplican rápidamente en los alvéolos, y el exudado inflamatorio se extiende de forma centrífuga a través de los canales de Lambert y de los poros de Kohn. La recuperación de la infección coincide generalmente con la aparición de anticuerpos específicos. La extensión y gravedad de la neumonía y su pronóstico dependen en gran parte de la integridad de los mecanismos defensivos del hospedador y de la gran respuesta inflamatoria generada por los fragmentos de pared celular resultantes de la lisis bacteriana.

Una vez el neumococo alcanza el pulmón, por extensión directa puede colonizar la cavidad pleural y el pericardio. Si los mecanismos locales pulmonares no son capaces de contener la infección, esta alcanza los ganglios linfáticos hiliares y, desde ellos, puede invadir el torrente sanguíneo. La bacteriemia se detecta en alrededor del 25% de los pacientes con neumonía neumocócica (y puede llegar hasta el 50% en los pacientes con HIV e inmunodeprimidos), aunque es probable que ocurra bacteriemia transitoria, en la gran mayoría de los casos. La bacteriemia detectable es un signo de peor pronóstico y puede conllevar una infección metastásica, especialmente en las meninges, las articulaciones, el peritoneo y el endocardio. Desde la nasofaringe, el neumococo puede extenderse al oído, los senos paranasales y la órbita, para originar cuadros clínicos de otitis media, sinusitis y conjuntivitis.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad neumocócica son variadas, pero destacan las infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores y algunas infecciones fuera del aparato respiratorio.

OTITIS MEDIA Y SINUSITIS

La otitis media aguda se produce con frecuencia en la infancia y, en mucha menor proporción, en adolescentes y adultos; a menudo es precedida por una infección vírica de las vías respiratorias superiores. El neumococo es el agente etiológico principal de la otitis media aguda de etiología bacteriana y provoca más de la mitad de los casos. Se puede presentar de forma recurrente y ocasionar una pérdida de la capacidad auditiva y, asimismo, complicarse con una meningitis neumocócica.

La sinusitis aguda puede afectar a uno o varios senos paranasales y le suele preceder una infección vírica de las vías respiratorias superiores. La sinusitis es más frecuente en adultos que en niños, ya que los senos paranasales no se hallan totalmente desarrollados hasta la adolescencia, y se observa con mayor frecuencia en pacientes con rinitis alérgica o defectos anatómicos nasales. El neumococo es responsable de alrededor de un tercio de los casos de sinusitis aguda y, cuando produce alguna complicación, suele ser en forma de meningitis neumocócica.

NEUMONÍA NEUMOCÓCICA

La neumonía neumocócica es una enfermedad frecuente que a menudo está precedida de una infección respiratoria vírica. El cuadro clínico puede ser variado, aunque suele iniciarse de forma aguda, con un escalofrío intenso, que se sigue de fiebre elevada, tos y dolor torácico. La fiebre suele ser continua y elevada, entre 39 °C y 40 °C, y cursa con debilidad, mialgias, postración, ansiedad y, en ocasiones, confusión y delirio. La tos se convierte en productiva, con esputo mucopurulento o herrumbroso (manchado con sangre). El dolor torácico es de tipo pleurítico, a menudo intenso, y aumenta con la respiración y la tos; en ocasiones el dolor puede referirse al hombro o al abdomen superior. Un número reducido de pacientes presentan diarrea que, por lo general, es poco importante. Los pacientes ancianos o debilitados suelen presentar un cuadro clínico más insidioso o solapado y en ocasiones desarrollan un síndrome confusional (desorientación temporoespacial) en relación con la hipertermia y la hipoxemia. En estos casos, sin manifestaciones clínicas típicas ni producción de esputo, el diagnóstico es más difícil y el clínico debe saber que la neumonía neumocócica puede tener una presentación inhabitual en pacientes ancianos o debilitados. Otras formas clínicas excepcionales de presentación de la neumonía neumocócica son la sepsis fulminante (con *shock* y coagulación intravascular) en pacientes esplenectomizados y la tríada clásica de neumonía, meningitis y endocarditis, conocida como *síndrome de Austrian.*

En la exploración física, algunos pacientes presentan una afectación discreta del estado general y un cuadro clínico de poca gravedad; sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan un estado general más afectado y desarrollan taquipnea, taquicardia, con hipertermia, sudoración y sensación de enfermedad aguda. Algunos casos pueden presentar *shock,* manifestado por profunda hipotensión y signos de mala perfusión periférica. Pueden existir cianosis e ictericia. Alrededor del 15% de los pacientes presenta herpes labial. La percusión sobre la zona pulmonar afectada puede revelar la existencia de matidez y la transmisión de las vibraciones vocales se halla aumentada. La auscultación revela hipofonesis y estertores crepitantes consonantes; en una tercera parte de los casos se ausculta un soplo tubárico y, a veces, roce o soplo pleural. Las neumonías de localización basal pueden simular un abdomen agudo, y la exploración puede poner de manifiesto una dilatación gástrica aguda o un íleo paralítico. En los pacientes con alteración del nivel de conciencia debe descartarse una meningitis asociada.

En los análisis suele existir leucocitosis con neutrofilia y aumento del porcentaje de células inmaduras; los pacientes graves pueden presentar leucopenia. En ocasiones, existe aumento de la bilirrubina sérica secundaria a colestasis intrahepática o, más raras veces, a hemólisis en casos de déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. La hipoxemia suele estar presente en un número considerable de casos y en ocasiones no guarda una relación directa con la extensión radiológica de la neumonía. La radiografía de tórax generalmente muestra una condensación homogénea del espacio aéreo, lobular o segmentaria, con broncograma aéreo, sin pérdida de volumen. En ocasiones se observa un patrón menos homogéneo, bronconeumónico, con infiltrados de aspecto «parcheado». En el 15% de los casos existe afección multisegmentaria, y en el 10%, bilateral. La cavitación es excepcional, si bien pueden observarse imágenes seudocavitadas en pacientes con enfisema pulmonar o durante la fase de resolución. La condensación radiológica suele desaparecer en el curso de 2-3 semanas, aunque algunos pacientes pueden presentar una resolución radiológica más lenta. En alrededor del 10% de los casos se observa derrame pleural significativo, aunque si se practicaran radiografías en decúbito lateral el porcentaje de derrame pleural sería muy superior.

Se deben realizar dos hemocultivos seriados y cultivo del líquido pleural cuando sea posible. Es importante la obtención de una muestra de esputo de buena calidad, para realizar una tinción de Gram antes de iniciar el tratamiento; la presencia abundante de diplococos grampositivos en un esputo con muchos leucocitos polimorfonucleares y sin células epiteliales es muy sugestiva de infección neumocócica. Para apreciar la calidad del esputo, debe observarse la tinción de Gram al microscopio a 100 aumentos. Se considera una muestra de esputo apta para el cultivo bacteriológico si tiene menos de 10 células epiteliales por campo y más de 25 leucocitos por campo. En pacientes con tratamiento antibiótico previo puede ser útil para el diagnóstico la detección de polisacáridos capsulares del neumococo en orina (antigenuria), mediante técnicas de aglutinación, contrainmunoelectroforesis o inmunocromatografía. El método más usado por su rapidez y buena sensibilidad (75%) y especificidad (95%) es el test inmunocromatográfico Alere BinaxNOW® *Streptococcus pneumoniae* Antigen Card (Alere, Maine, EE. UU.).

En algunos casos graves de neumonía neumocócica puede ser difícil diferenciarla de otras neumonías menos frecuentes, como las producidas por *Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae* y *Legionella pneumophila.* En estos casos debe valorarse la realización de técnicas diagnósticas de mayor fiabilidad, como la punción transtorácica aspirativa con aguja ultrafina, si el paciente puede colaborar y no existen contraindicaciones, o la obtención de muestras mediante catéter telescopado cuando el paciente requiere ventilación mecánica. En el diagnóstico de neumonías causadas por *Legionella pneumophila* es muy útil la realización del test inmunocromatográfico Alere BinaxNOW® *Legionella* Antigen Card (Alere, Maine, EE. UU.) en orina, ya que estos microorganismos no se tiñen bien con la tinción de Gram.

El pronóstico de la neumonía neumocócica varía ampliamente y depende de varios factores. En individuos jóvenes, previamente sanos, la mortalidad de la neumonía no bacteriémica es inferior al 5%, mientras que en los pacientes con neumonía bacteriémica, enfermedades de base y ancianos

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

puede superar el 25%-30%. La muerte puede sobrevenir en los primeros 4-5 días y se debe a la gravedad de la insuficiencia respiratoria o de la sepsis. Los principales factores asociados a mal pronóstico son: edades extremas de la vida, *shock,* leucopenia, neumonía muy extensa, metástasis sépticas a distancia, enfermedades debilitantes e inmunodepresión. La neumonía causada por algunos serotipos o clones de *S. pneumoniae* con mayor agresividad podría asociarse a un incremento de mortalidad.

MENINGITIS

El neumococo es el agente etiológico principal de la meningitis bacteriana del adulto. Alrededor del 20% de los casos de meningitis neumocócica se presentan como una infección primaria, sin otro foco concomitante o aparente de infección, y el 80% restante suelen ser secundarios a otitis media aguda (25%), sinusitis (5%), neumonía (20%) y fístula pericraneal postraumática o tras intervención quirúrgica (30%), según datos de la serie del Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona. Los casos de meningitis por fístula pueden llegar a ser recurrentes. Las características clínicas y del LCR de la meningitis neumocócica no difieren en gran medida de los de otras meningitis purulentas. Sin embargo, la meningitis neumocócica suele tener una presentación muy aguda, su progresión es rápida y la afección neurológica es en general más grave. Los hemocultivos y la tinción de Gram del LCR son positivos en alrededor del 80% de los casos. La mortalidad de la meningitis neumocócica del adulto es aproximadamente del 30% (más baja en la población infantil), y apenas ha variado en los últimos 30 años. Esto se debe probablemente a la gran hipertensión intracraneal y reacción inflamatoria ocasionada en el espacio subaracnoideo por componentes de la pared celular del neumococo. La mortalidad es superior en los casos de meningitis primaria o secundaria a una neumonía, y muy inferior en la meningitis recurrente por fístula pericraneal. La existencia de *shock* o coma al ingreso, así como el desarrollo de convulsiones, empeoran el pronóstico.

OTRAS INFECCIONES

Peritonitis

El neumococo puede causar una peritonitis espontánea en pacientes con cirrosis hepática y en niños con síndrome nefrótico; más raramente el neumococo puede aislarse en pacientes con peritonitis secundaria o postoperatoria. La patogenia de la peritonitis espontánea no está clara, aunque probablemente sea en su mayoría consecuencia de una bacteriemia neumocócica a partir de las vías respiratorias, que posteriormente coloniza el peritoneo. El diagnóstico se realiza mediante tinción de Gram y cultivo del líquido peritoneal obtenido por paracentesis.

Artritis

La artritis neumocócica suele producirse a través de una diseminación hematógena desde las vías respiratorias. Es más frecuente en niños y en ancianos y suele presentarse en forma de monoartritis aguda. El diagnóstico de certeza se realiza mediante tinción de Gram y cultivo del líquido articular.

Endocarditis

La endocarditis neumocócica acontece en menos del 1% del total de las bacteriemias neumocócicas. Suele asociarse a una neumonía, a una meningitis o ambas *(síndrome de Austrian),* particularmente en pacientes alcohólicos, y puede afectar tanto a válvulas cardíacas normales como previamente alteradas. El curso clínico es en general agudo y suele producir destrucción valvular que, a menudo, requiere un recambio valvular, en especial cuando se afecta la válvula aórtica.

TRATAMIENTO

SENSIBILIDAD DEL NEUMOCOCO A LOS ANTIBIÓTICOS

Streptococcus pneumoniae ha sido tradicionalmente sensible a un amplio espectro de antibióticos, que incluye penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, tetraciclinas, cloranfenicol, eritromicina, clindamicina, cotrimoxazol, rifampicina y vancomicina. Sin embargo, en los últimos 30 años se han diseminado por todo el mundo neumococos con sensibilidad disminuida a la penicilina y a otros antibióticos.

La concentración inhibitoria mínima (CIM) de penicilina para las cepas sensibles es igual o inferior a 0,06 mg/L. Tradicionalmente se consideraron moderadamente resistentes a la penicilina los neumococos con una CIM de 0,12-1 mg/L, y neumococos resistentes a aquellos con CIM iguales o superiores a 2 μg/mL. Tal distinción es útil desde el punto de vista clínico en las infecciones meníngeas, porque la concentración de penicilina alcanzable en el LCR es de alrededor de 1-2 mg/L. Sin embargo, las concentraciones de penicilina alcanzables en suero y tejido pulmonar tras administrar dosis elevadas de penicilina i.v. pueden ser 30-50 veces más altas que las CIM del microorganismo, lo que ha permitido utilizar con éxito desde hace dos décadas penicilina o aminopenicilinas i.v. en dosis altas en el tratamiento de las infecciones neumocócicas no meníngeas.

En 2008, el *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) de EE. UU. se replanteó los puntos de corte *(breakpoints)* para penicilina en las infecciones neumocócicas no meníngeas tratadas con penicilina G i.v. en dosis igual o superior a 2 millones/U cada 4 h; en estos casos consideran cepas sensibles a penicilina aquellas con una CIM igual o inferior a 2 mg/L. Hay que resaltar que, en los casos de infección meníngea, los criterios de punto de corte de sensibilidad a penicilina no se modifican, es decir, una cepa es sensible si la CIM es igual o inferior a 0,06 mg/L, pero se consideran resistentes las cepas con CIM superior o igual a 0,12 mg/L, con lo que desaparece el concepto de sensibilidad intermedia vigente hasta 2008.

La prevalencia actual de cepas con sensibilidad disminuida a la penicilina varía ampliamente de unos países a otros. Más de un tercio de las cepas resistentes a penicilina presentan resistencia a otros antimicrobianos (multirresistencia), y varía según el tipo de muestra, la edad del paciente y el consumo previo de antibióticos.

Según datos del Laboratorio Español de Referencia de Neumococos del Centro Nacional de Microbiología de Majadahonda, los porcentajes de resistencia de 5472 cepas invasoras, aisladas en el período 2009-2010 en España (tabla 243-2), fueron los siguientes: penicilina, 24,3%; cefotaxima, 2,7%; mientras que si se utilizan los nuevos criterios de sensibilidad para infección no meníngea, el porcentaje de resistencia a penicilina y cefotaxima desciende a un 0,9% y un 0,3%, respectivamente. Las tasas de resistencia a otros antibióticos fueron las siguientes: eritromicina, 22,7%; tetraciclina, 22,4%, y levofloxacino, 1,1%. Estos porcentajes de resistencia antibiótica han permanecido estables en España durante el período 2011-2014.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ESPECÍFICO

El tratamiento empírico inicial de la infección neumocócica depende de la prevalencia de cepas resistentes y de la localización de la infección. En los casos con confirmación microbiológica el tratamiento deberá ajustarse a los resultados de la sensibilidad antibiótica de la cepa causal. En la mayoría de los casos, los antibióticos β-lactámicos son todavía el tratamiento de elección de la infección neumocócica. Así, la penicilina G, la amoxicilina, la ceftriaxona y la cefotaxima se consideran antibióticos eficaces en las infecciones causadas por neumococos con CIM iguales o inferiores a 2 mg/L, siempre que no afecten al sistema nervioso central. Por el momento, es muy raro encontrar cepas de *S. pneumoniae* con una CIM de penicilina mayor o igual a 4 mg/L. Las neumonías neumocócicas leves pueden tratarse con amoxicilina, 1 g/8 h p.o., o bien penicilina procaína, 1 200 000 U/12 h por vía i.m., durante 7-10 días. En caso de alergia puede emplearse un macrólido, como claritromicina o azitromicina, o bien una de las nuevas quinolonas, como levofloxacino o moxifloxacino. Las neumonías neumocócicas moderadas y graves requieren hospitalización y tratamiento i.v. con dosis altas de penicilina G, de 200 000 U/kg de peso al día, o una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona, 1 g/24 h, o cefotaxima, 1 g/8 h), o amoxicilina-ácido clavulánico, 2 g/8 h. Si no existe una confirmación definitiva de neumonía neumocócica y ante la posibilidad razonable de legionelosis se recomienda añadir un macrólido o una quinolona a la pauta con β-lactámicos. La utilización alternativa de glucopéptidos y quinolonas debe reservarse por el momento para los casos, muy raros, con CIM de cefotaxima igual o superior a 8 mg/L. Otras infecciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 243-2 Sensibilidad a los antibióticos de 5476 cepas invasoras de *Streptococcus pneumoniae* aisladas en España en pacientes adultos y en niños durante el período 2009-2010

AGENTE ANTIMICROBIANO	ADULTOS (*n* = 4383)	NIÑOS (*n* = 1093)	TODOS (*n* = 5476)
PENICILINA			
Criterios meníngeos[a]			
Sensible (CIM ≤ 0,06 mg/L)	77	70,2	75,7
Resistente (CIM ≥ 0,12 mg/L)	23	29,8	24,3
Criterios no meníngeos[b]			
Sensible (CIM ≤ 2 mg/L)	99,2	98,7	99,1
Intermedio (CIM 4 mg/L)	0,8	1,2	0,9
Resistente (CIM ≥ 8 mg/L)	0	0,1	0
AMOXICILINA			
Criterios no meníngeos			
Sensible (CIM ≤ 2 mg/L)	94,3	93,4	94,1
Intermedio (CIM 4 mg/L)	2,8	3,7	3
Resistente (CIM ≥ 8 mg/L)	2,9	2,9	2,9
CEFOTAXIMA			
Criterios meníngeos			
Sensible (CIM ≤ 0,5 mg/L)	89	84,8	88,1
Intermedio (CIM 1 mg/L)	8,7	11,1	9,2
Resistente (CIM ≥ 2 mg/L)	2,3	4,1	2,7
Criterios no meníngeos			
Sensible (CIM ≤ 1 mg/L)	97,7	95,9	97,3
Intermedio (CIM 2 mg/L)	2,1	3,6	2,4
Resistente (CIM ≥ 4 mg/L)	0,2	0,5	0,3
ERITROMICINA			
Sensible (CIM ≤ 0,25 mg/L)	78,5	72,5	77,3
Resistente (CIM ≥ 1 mg/L)	21,5	27,5	22,7
TETRACICLINA			
Sensible (CIM ≤ 2 mg/L)	79	72	77,6
Resistente (CIM ≥ 8 mg/L)	21	28	22,4
CLORANFENICOL			
Sensible (CIM ≤ 4 mg/L)	94,7	96,5	95,1
Resistente (CIM ≥ 8 mg/L)	5,3	3,5	4,9
LEVOFLOXACINO			
Sensible (CIM ≤ 2 mg/L)	98,6	99,8	98,8
Intermedio (CIM 4 mg/L)	0,1	0	0,1
Resistente (CIM ≥ 8 mg/L)	1,3	0,2	1,1

[a]Criterios del *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI), 2008.
[b]Criterios de puntos de corte para penicilina parenteral en infección no meníngea basados en dosis de 12 millones de unidades administrados de cuatro a seis veces al día (CLSI, 2008).
CIM: concentración inhibitoria mínima.
Datos proporcionados por la Dra. A. Fenoll, del Laboratorio de Referencia de Neumococos del Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid.

como artritis, peritonitis y endocarditis pueden también tratarse con dosis adecuadas de los antibióticos β-lactámicos mencionados. Por el contrario, la penicilina G no debe utilizarse en casos de meningitis producidos por cepas con CIM igual o superior a 0,12 mg/L. Los datos actuales de resistencia antibiótica en España aconsejan en meningitis el uso inicial de cefotaxima en dosis elevadas, de alrededor de 75 mg/kg cada 6 h, asociada o no a vancomicina. Estas dosis se han mostrado eficaces en casos con una CIM de penicilina de hasta 4 mg/L. El tratamiento ulterior debe adecuarse a la sensibilidad de la cepa causal. La existencia de casos con mayor resistencia, hasta ahora muy poco frecuentes, haría necesaria la utilización de antibióticos no β-lactámicos, como la vancomicina y la rifampicina.

MEDIDAS COMPLEMENTARIAS

Los pacientes con neumonía neumocócica moderada/grave requieren ingreso hospitalario para observar la evolución inicial y la respuesta al tratamiento. Se debe mantener una buena hidratación y proporcionar analgesia para aliviar el dolor pleurítico. La hipoxemia debe corregirse con la administración de oxígeno a fin de mantener una PaO_2 superior a 60 mm Hg. La respuesta al tratamiento antibiótico suele ser rápida, con defervescencia brusca en las primeras 48 h, aunque en presencia de bacteriemia, neumonía extensa o afección pleural la evolución puede ser algo más lenta. El empiema pleural requiere casi siempre la colocación de un tubo de drenaje.

En los pacientes con meningitis, la antibioticoterapia debe complementarse con la administración precoz de un tratamiento destinado a combatir el edema cerebral y la hipertensión intracraneal; dicho tratamiento consiste en la perfusión única de una solución de 1 g/kg de manitol y en la administración i.v. de dexametasona, a razón de 4 mg/6 h durante 2 días. Asimismo, es aconsejable prevenir el desarrollo de convulsiones mediante la administración sistemática de fenitoína i.v.

PROFILAXIS

En la actualidad se dispone de una vacuna polisacárida 23-valente (VNP-23), que incluye los 23 polisacáridos capsulares que causan la mayor parte de la ENI, pero no genera memoria inmunitaria, no actúa sobre la colonización nasofaríngea, provoca tolerancia inmunitaria y los niveles de anticuerpos disminuyen con el tiempo. Dicha vacuna puede ser eficaz en reducir la bacteriemia neumocócica, aunque no se ha demostrado que reduzca la enfermedad no invasiva. Las indicaciones actuales de la de la VNP-23 son las siguientes: a) personas mayores de 2 años con asplenia anatómica o funcional, linfoma, mieloma, síndrome nefrótico e infección asintomática por el HIV; b) adultos con enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, alcoholismo o cirrosis, tabaquismo, y c) adultos sanos mayores de 60 años. Algunas indicaciones actuales están en debate, debido a que existen estudios con resultados contradictorios en términos de eficacia y coste-beneficio.

Otra vacuna, que ha estado disponible desde el año 2000 en EE. UU. y a partir de 2001 en Europa para su utilización en niños, es la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC-7), en la que cada polisacárido ha sido conjugado con una proteína transportadora. La VNC-7 incluye los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. Tras la introducción de la VNC-7 en EE. UU. y en otros países, se ha observado una drástica disminución de la incidencia de la ENI causada por los serotipos incluidos en la VNC-7. Sin embargo, paralelamente se ha observado un aumento de los serotipos no vacunales 1, 5, 7F y 19A tanto en niños como en adultos. También se ha descrito un aumento de los casos de empiema pleural paraneumónico en población infantil causados por los serotipos 1, 3 y 19A.

Según datos de 2009 del Laboratorio Español de Referencia de Neumococos del Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), los serotipos más frecuentes causantes de ENI en niños menores de 5 años fueron 19A (23%), 1 (19%), 7F (11%), 14 (6%), 5 (5%), 3 (5%) y 6A (3%), mientras que en adultos fueron 7F (13%), 3 (12%), 19A (10%), 1 (10%), 14 (6%), 4 (3%) y 9V (2%). Desde 2010 están disponibles para niños dos vacunas conjugadas con un mayor número de serotipos: la VNC-10 valente que añade tres serotipos más a la VNC-7 (1,5 y 7F) y la VNC-13 valente, que añade seis serotipos más a la VNC-7 (1, 3, 5, 6A, 6F y 19A).

En el estudio Heracles realizado en la Comunidad de Madrid, tras incluir la VNC-13 en el calendario infantil, se observó un descenso en la incidencia de ENI en niños del 67% ($p < 0,001$), especialmente por la disminución en la incidencia del serotipo 19A (87%, $p < 0,001$) y del serotipo 1 (47%, $p < 0,01$). También se observa un descenso ($p < 0,05$) en las hospitalizaciones por neumonía bacteriémica (74%), neumonía complicada con derrame pleural (45%) y meningitis (54%).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Sin embargo, en la mayoría de los estudios publicados a partir de 2010 en adultos se describe un aumento de la incidencia de ENI causada por los serotipos 3, 19A, 1, 7F y 8.

El uso de la vacuna conjugada 13-valente en personas mayores de 50 años ha sido aprobado en diciembre de 2011 por la agencia *Food and Drug Administration* de EE. UU., y su ficha técnica incluye, además de la ENI, la indicación para prevenir neumonía en adultos de 50 años o más. Recientemente, la *European Medicines Agency* (EMA) aprobó su uso como la inmunización activa para la prevención de la ENI causada por *S. pneumoniae* en adultos mayores de 50 años de edad. Según datos del Laboratorio Español de Referencia de Neumococos del Centro Nacional de Microbiología del ISCIII, el 47% de los serotipos causantes de ENI en los adultos mayores de 65 años en 2014 están incluidos en la VNC-13, y los 10 serotipos más frecuentes son el 3, 19A, 8, 22F, 14, 6C, 12F, 11A, 24F y 7F.

Un trabajo publicado en 2015 evalúa en Holanda la eficacia de la VNC-13 para prevenir los episodios de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en 84 996 adultos de 65 años o más y concluye que fue efectiva para prevenir tanto la NAC bacteriémica como la no bacteriémica causada por los 13 serotipos incluidos en la VNC-13.

En la actualidad también se está investigando la eficacia clínica de vacunas proteicas que podrían ser de utilidad práctica en un futuro, ya que no dependen de los serotipos capsulares para producir inmunidad.

VACUNAS ANTINEUMOCÓCICAS

Durante los últimos tiempos existe la tendencia a utilizar, no sólo en niños sino también en adultos, la vacuna conjugada 13-valente, asociada a la clásica polisacárida 23-valente. Los candidatos a esta vacunación son los pacientes inmunocompetentes con enfermedades crónicas y los inmunodeprimidos, es decir, los portadores del HIV, los esplenectomizados y los afectos de linfoma, leucemia, mieloma múltiple e insuficiencia renal crónica, y los sometidos a trasplante. Un grupo de expertos del *Center of Disease Control* de Atlanta aconsejaron, en agosto de 2014, incluir en este tipo de doble vacunación también a los adultos sanos de 65 años o más, quienes clásicamente recibían sólo la vacuna polisacárida 23-valente cada 5 años, lo cual constituyó una gran novedad. Las dos vacunas no se administran simultáneamente, sino en general con varios meses de separación entre una y otra. Habitualmente, se comienza con la vacuna conjugada 13-valente, excepto si el sujeto ya ha recibido previamente la vacuna polisacárida 23-valente a los 65 años o más. El comité de expertos mencionado tiene previsto reunirse de nuevo en 2018, para revisar sus recomendaciones.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. N Engl J Med 2015;372:1114-25.

European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2014.

Liñares J, Ardanuy C, Pallarés R, Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in Streptococcus pneumoniae over a 30-year period. Clin Microbiol Infect 2010;16:402-10.

Pallarés R, Liñares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. N Engl J Med 1995;333:474-80.

Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. J Infect Dis 2010;201:32-41.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES MENINGOCÓCICAS

Capítulo 244

C. Cabellos Mínguez

SECCIÓN XVII

ETIOLOGÍA

Neisseria meningitidis, causante de la enfermedad meningocócica, es un coco gramnegativo, oxidasa y catalasa positivo. *N. meningitidis* produce un polisacárido que le proporciona una cápsula y, basándose en los polisacáridos capsulares, los meningococos se clasifican en 13 serogrupos, de los que el A, B, C, W-135 e Y causan la gran mayoría de los casos. Los meningococos poseen también antígenos no capsulares, los principales son las proteínas de la membrana externa y el lipopolisacárido.

EPIDEMIOLOGÍA

Los meningococos de los grupos B y C son los más frecuentes en Europa, Canadá y EE. UU. Los meningococos del grupo B causan más bien enfermedad esporádica, y los del C, brotes epidémicos, aunque han pasado a ser también causa esporádica de enfermedad donde se realiza la vacunación sistemática. Los meningococos del grupo A son todavía frecuentes en África subsahariana y otras regiones, pero se encuentran muy raramente en nuestro medio. La incidencia de la enfermedad es máxima entre los 6 y los 12 meses, y es aún muy alta hasta los 3 años de edad. Un segundo pico de incidencia se encuentra en los adolescentes. A partir de los 20 años, la incidencia disminuye notablemente, aunque la enfermedad ocurre en todas las edades.

La incidencia de la enfermedad meningocócica varía según la estación del año y la epidemiología de cada región. En los países de clima templado hay predominio de diciembre a marzo, con su pico máximo en enero. En España, tras la vacunación sistemática actual, la incidencia ha disminuido y se estima en alrededor de 1 caso por cada 100 000 habitantes y año.

PATOGENIA

ADQUISICIÓN DE LA INFECCIÓN

Neisseria meningitidis se mantiene en la naturaleza mediante su subsistencia en la nasofaringe del ser humano. La infección se adquiere por exposición a un portador, quien lo transmite vehiculizado por gotitas de sus secreciones orofaríngeas. La transmisión y la colonización están facilitadas por la existencia de un proceso catarral en el portador, factores climáticos, exposición al tabaco o contacto muy próximo o íntimo.

ESTADO DE PORTADOR Y MECANISMOS DE DEFENSA

La adquisición del organismo puede seguirse rápidamente de enfermedad invasora, con paso al torrente sanguíneo, pero lo habitual es que el microorganismo quede en la mucosa nasofaríngea, con lo que el individuo se constituye en portador. La prevalencia de portadores es de alrededor del 10%, pero puede ser muy superior en los períodos epidémicos y tras haber ocurrido algún caso. El período de colonización suele ser corto, de semanas a meses, y posteriormente desaparece. Las personas que carecen de anticuerpos frente a los antígenos de *N. meningitidis* pueden desarrollar la enfermedad invasora tras adquirir el microorganismo, como cuando una nueva cepa se introduce en una región.

Los pacientes con hipocomplementemia adquirida o déficits congénitos de C5 a C9 están predispuestos a desarrollar episodios repetidos de enfermedad meningocócica que, paradójicamente, son más benignos que en los pacientes con complemento normal. Los pacientes con déficit de properdina están también predispuestos a desarrollar enfermedad meningocócica, en ocasiones grave.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

INFECCIÓN DE LA PUERTA DE ENTRADA Y DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD

La infección orofaríngea es habitualmente asintomática, aunque puede cursar como una auténtica faringoamigdalitis meningocócica. Raramente, la puerta de entrada puede ser ocular, con conjuntivitis purulenta o, más raramente, genital o rectal, con aparición de uretritis o proctitis. A partir de la orofaringe, la infección puede extenderse a las estructuras vecinas, para causar sinusitis, otitis, infección bronquial o neumonía.

Sin embargo, el mecanismo más frecuente de enfermedad es la diseminación hematógena, responsable del 90%-95% de los casos de enfermedad meningocócica. Esta diseminación da lugar a los cuadros de meningococemia y meningitis que constituyen la forma clínica más característica y frecuente de la enfermedad y a los que se refiere el término *enfermedad meningocócica sistémica* o *invasora.* Raramente, la bacteriemia meningocócica se implanta fuera del sistema nervioso central (SNC) y provoca artritis séptica, pericarditis supurada, endocarditis aguda, peritonitis o endoftalmitis.

PATOGENIA DE LA MENINGOCOCEMIA

La meningococemia es la consecuencia de la multiplicación del microorganismo en el torrente sanguíneo, con la liberación de lipopolisacárido. El componente lipídico A constituye la endotoxina, que desencadena una vasculitis generalizada, a través de la activación del complemento y de la liberación de citocinas, que produce lesiones cutáneas, *shock* y alteraciones de la coagulación. La alteración del endotelio capilar activa los sistemas intrínseco y extrínseco de la coagulación, y se incrementa la actividad antifibrinolítica, creando una actividad procoagulante que, cuando llega a un determinado grado de intensidad, inicia el síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID).

Este proceso vasculítico afecta casi siempre a la piel, y las lesiones cutáneas son regla en la sepsis meningocócica. La septicemia meningocócica que se acompaña de hemorragia cutánea extensa, CID y colapso circulatorio, de curso fulminante y evolución mortal, con necrosis hemorrágica de las glándulas suprarrenales, fue denominada *síndrome de Waterhouse-Friderichsen.* Existe una clara relación entre la endotoxina liberada y la gravedad de la meningococemia.

PATOGENIA DE LA MENINGITIS

Neisseria meningitidis posee un especial tropismo por el SNC y causa meningitis y, ocasionalmente, meningoencefalitis. En la mayoría de los casos, el organismo llega al SNC por vía hematógena y se implanta en los plexos coroideos, desde los que pasa al LCR. En algunos casos, el microorganismo accede al SNC directamente a través de una fístula rinocraneal preexistente. Existe relación directa entre endotoxina liberada en el LCR y la intensidad de la respuesta inflamatoria meníngea.

CUADRO CLÍNICO

La enfermedad meningocócica afecta con mayor frecuencia a personas inmunocompetentes y previamente sanas. En el 40%-50% de los casos, a la enfermedad le precede o acompaña un catarro de las vías aéreas. Es frecuente la odinofagia aguda poco antes o junto con el inicio de los síntomas, lo que puede conducir a un diagnóstico erróneo de faringoamigdalitis. El 25%-40% de los pacientes presentan lesiones de herpes simple, con frecuencia extensas. Más del 30% de los enfermos llegan al hospital tras haber recibido algún tipo de antibioticoterapia. La mortalidad en estos pacientes es prácticamente nula.

INFECCIÓN DE LAS VÍAS AÉREAS

No se pueden distinguir clínicamente de las causadas por otros agentes piógenos. La neumonía meningocócica primaria es poco frecuente y en la mayoría de los casos está causada por los serogrupos Y y, en menor proporción, W-135. Afecta principalmente a adultos y, como regla, no se acompaña de púrpura ni de otros datos de meningococemia, aunque los hemocultivos puedan ser positivos.

MENINGOCOCEMIA

Lo más característico son las lesiones purpúricas de la piel y las mucosas. En el 64% de los casos son petequias, y en el 15%, equimosis. Existe relación entre la extensión y el tamaño de las lesiones y la gravedad de la sepsis. Las lesiones son indoloras y no palpables, aunque en alguna ocasión (2%) pueden ser palpables y dolorosas, con un contenido de material hematopurulento, como de vasculitis séptica localizada. En los pacientes graves que sobreviven pueden quedar necrosis cutáneas extensas que dejan cicatrices o pérdidas de sustancia que pueden requerir injertos cutáneos. Las necrosis distales pueden acarrear la pérdida de dedos, pies o incluso la totalidad de algún miembro, principalmente los inferiores.

Según su gravedad y rapidez de evolución, la meningococemia puede clasificarse en benigna, crónica, aguda y fulminante. La *meningococemia benigna* es poco frecuente (< 5%) y se ha descrito principalmente en niños pequeños y jóvenes reclutas. La benignidad del cuadro se ha relacionado con un bajo grado de bacteriemia o un cierto grado de inmunidad. En ocasiones, estos cuadros benignos presentan una o más recurrencias, con intervalos variables, a veces de intensidad progresiva. La forma prolongada de este proceso es lo que se ha descrito como *meningococemia crónica,* en que las manifestaciones clínicas se autolimitan, para recurrir días o semanas más tarde, a veces durante meses; puede aparecer esplenomegalia, endocarditis o, en alguno de los brotes, desarrollarse una meningitis. No obstante, lo habitual no es que la bacteriemia meningocócica se autolimite, sino que cause una pronta colonización meníngea y la correspondiente meningitis o bien, con o sin colonización, aumente rápidamente de intensidad, para traducirse en un cuadro séptico de gravedad progresiva. A este cuadro se refiere el término *meningococemia aguda.* Su gravedad es variable, pero casi siempre incluye síntomas constitucionales intensos y algunas de las lesiones cutáneas descritas. Entre los primeros se cuentan: profundo quebrantamiento del estado general, taquicardia, cefalea, escalofríos, fiebre alta, de alrededor de 40 °C o más, mialgias intensas, artralgias o artritis. La fiebre puede faltar (30% de los casos) debido a tratamiento antitérmico previo o a la gravedad de la sepsis, especialmente si cursa con *shock* o en ancianos. Las poliartralgias corresponden en ocasiones a una verdadera poliartritis aguda o a una tenosinovitis que revierten rápidamente con el tratamiento o se hacen más aparentes tras iniciarlo. Lo mismo puede ocurrir con la afección pericárdica. Se considera que el mecanismo patogénico de estas artritis y pericarditis es inmunológico, por depósito de inmunocomplejos. Las artritis se producen en el 7% de los casos, y la pericarditis, en el 2%. En el 8% se detecta al ingreso una hipotensión que revierte fácilmente con el tratamiento adecuado, pero en el 15% se desarrolla un *shock* con fracaso miocárdico temprano. En ocasiones, este cuadro se acompaña de una CID intensa, con lo que se constituye el cuadro de *meningococemia fulminante* o síndrome de *Waterhouse-Friderichsen.* En la meningococemia habitualmente hay una intensa leucocitosis neutrofílica. Un recuento leucocitario normal o una leucopenia son signos de mal pronóstico. Una plaquetopenia de menos de 100×10^9/L o un tiempo de protrombina menor del 50%, solos o asociados a otras anomalías propias de la CID, indican también sepsis grave. Es también frecuente una hipopotasemia. La positividad de los hemocultivos es de alrededor del 30% en los pacientes jóvenes y del 60% en los de edad avanzada.

MENINGOCOCEMIA CON MENINGITIS

La meningococemia aguda puede cursar como forma septicémica pura, como en el caso de la meningococemia benigna. Sin embargo, lo más frecuente (> 80% de los casos) es que se acompañe de manifestaciones clínicas y biológicas de meningitis. La intensidad de la meningitis varía desde los casos en que el LCR es normal, pero con cultivo positivo, hasta aquellos en que el único signo de la meningococemia es un discreto exantema maculopapular o petequial, mientras que el cuadro de meningitis es el típico de una meningitis purulenta.

MENINGITIS SIN MENINGOCOCEMIA

Representan el 15% de los casos de enfermedad sistémica. Son casos de meningitis meningocócica que no se acompañan de signos de meningococemia, aunque en ocasiones puedan cursar con hemocultivos positivos. Una meningitis meningocócica sin meningococemia se produce también en los pacientes con fístula rinocraneal (2% del total de casos de meningitis meningocócica). La meningitis meningocócica es, en sí misma, menos grave que la causada por otras bacterias piógenas, especialmente *Streptococcus pneumoniae.* Así, el 44% de los pacientes presentan obnubilación; el 15%, coma; el 7%, afección de pares craneales (2% del par craneal VIII); el 7%, hemiparesia u otros déficits neurológicos, y el 6%, convulsiones, con porcentajes más altos en los pacientes mayores de 45 años. La aparición de convulsiones conlleva un mal pronóstico.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La meningitis es la responsable de alrededor del 2% de los fallecimientos que causa la enfermedad; el resto, hasta el 5%-10% de los pacientes fallecen como consecuencia de la meningococemia. Alrededor del 10% sufren secuelas neurológicas como trastornos del carácter o de la conducta (3%) o sordera (2%), en grado variable.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

MENINGOCOCEMIA

El tratamiento de la meningococemia es extremadamente urgente, ya que puede evolucionar en pocas horas a *shock* con fracaso multiorgánico irreversible. Hay que pensar en la meningococemia ante todo cuadro febril agudo que curse con petequias. La observación cuidadosa de todo el tegumento cutáneo es obligada en todo paciente con fiebre. El médico que en un medio extrahospitalario visita a un paciente con fiebre brusca y púrpura petequial debe pensar en enfermedad meningocócica y administrar inmediatamente una dosis de antibiótico efectivo, preferiblemente por vía i.v. o i.m., y remitirlo rápidamente al hospital más próximo. En el hospital el tratamiento deberá iniciarse rápidamente tras la obtención de uno o dos hemocultivos y la práctica de una punción lumbar si existe clínica de meningitis y el cuadro séptico no es grave. Siempre que sea posible, se tomará un frotis faríngeo para cultivo en un medio selectivo (Thayer-Martin), que, si resulta positivo, puede indicar la profilaxis adecuada de los contactos. Si el cuadro de sepsis es grave con extensas hemorragias cutáneas o el paciente está en *shock,* el tratamiento antibiótico se comenzará de inmediato tras la obtención de un hemocultivo, sin punción lumbar previa, aunque el paciente exhiba signos meníngeos. El paciente con sepsis meningocócica grave debe ser hospitalizado en una unidad de cuidados intensivos.

MENINGITIS

Si el cuadro clínico es el de una meningitis aguda sin o con poco componente septicémico, se debe realizar una punción lumbar cuanto antes (la realización de una TC craneal previa no está indicada si el cuadro es realmente agudo). Ante la evidencia de un LCR turbio, se procederá a la administración inmediata de una dosis de dexametasona, la cual se administrará durante 48 h. Si se sospecha una intensa hipertensión intracraneal, o la presión de salida del LCR es superior a 30 cm H_2O, está además indicada la administración inmediata de una dosis de manitol de 0,5-1 g/kg de peso. La tinción de Gram y cultivo del LCR sólo resultan positivos en alrededor del 50% y 60%, respectivamente, de los pacientes jóvenes, y en el 70% y 75%, respectivamente, de los de edad avanzada. La prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) proporciona un rápido diagnóstico, con una sensibilidad del 97% y una especificidad de prácticamente el 100%. La penicilina ha sido y es aún en muchos países el antibiótico de elección. No obstante, actualmente existen en diversos lugares meningococos resistentes a la penicilina. En España, su prevalencia ha llegado a ser de hasta el 40% pero la resistencia es casi siempre de grado moderado (CIM 0,1-1 mg/L) y no tiene repercusiones en el tratamiento de la sepsis. Sin embargo, puede tener importancia en los casos de meningitis; por ello, en los lugares con alta prevalencia de meningococos con sensibilidad disminuida a la penicilina, el tratamiento empírico de elección son las cefalosporinas de tercera generación. Entre ellas, la ceftriaxona, en dosis de 50 mg/kg de peso al día (dosis máxima de 4 g), constituye una excelente opción. Si se aísla la cepa causal, y resulta sensible, está indicado el cambio a penicilina, aunque se puede continuar el tratamiento con ceftriaxona. La duración del tratamiento es de 7 días, aunque tratamientos más cortos de hasta 4 días son seguros y efectivos. En los pacientes alérgicos a los β-lactámicos, puede usarse cloranfenicol en dosis de 75-100 mg/kg al día (dosis máxima de 1 g/6 h) por vía i.v., o p.o. en el paciente estable, o aztreonam en dosis de 30 mg/kg cada 6 h por vía i.v., aunque es también menos activo sobre los meningococos resistentes a la penicilina.

PROFILAXIS

Toda medida socioeconómica que contribuya a evitar el hacinamiento puede disminuir la incidencia de enfermedad meningocócica. La inclusión de la vacuna de polisacárido C conjugado en el calendario vacunal ha disminuido considerablemente la incidencia de la enfermedad meningocócica por ese serogrupo. Con los polisacáridos capsulares de los serogrupos A, C, W-135 e Y se han producido vacunas que tienen el inconveniente de no ser inmunógenas en los primeros meses de la vida y de proporcionar una inmunidad que, aunque efectiva, es poco duradera. No son de administración sistemática, pero están indicadas si se reside o se viaja a una zona hiperendémica o epidémica, y también en los pacientes con asplenia, anatómica o funcional, o con déficits inmunológicos. También existen vacunas conjugadas de todos estos serogrupos, de las que se espera que proporcionen una inmunidad mucho más duradera y eficaz. Existe, finalmente, una vacuna eficaz para el serogrupo B, pero no está incluida en el calendario de vacunación. La prevención de la enfermedad en los contactos íntimos de un enfermo se realiza mediante la quimioprofilaxis y, si la enfermedad está causada por un serogrupo del que se dispone de vacuna, con la vacunación. Se consideran contactos íntimos los componentes de la unidad familiar, de la guardería o de otros agrupamientos, según determinen las autoridades sanitarias. La quimioprofilaxis se realiza con rifampicina durante 48 h (4 dosis: 600 mg/12 h en los adultos, 10 mg/kg de peso cada 12 h en los niños y 5 mg/kg cada 12 h en los recién nacidos). Una sola dosis de 500 mg de ciprofloxacino es también muy efectiva para eliminar el estado de portador. En las gestantes, se usa ceftriaxona, en dosis única de 250 o 500 mg, por vía i.m. La quimioprofilaxis no es efectiva en el 100% de los casos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Gardner P. Prevention of meningococcal disease. N Engl J Med 2006;355:1466-73.

Harrison LH. Epidemiological profile of meningococcal disease in the United States. Clin Infect Dis 2010;50(Suppl 2):S37-44. 1.

Kvalsvig AJ, Unsworth DV. The immunopathogenesis of meningococcal diseases. J Clin Pathol 2003;56:417-22.

Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. N Engl J Med 2001;344:1378-88.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES GONOCÓCICAS

Capítulo 245

L. Matas Andreu | M. Alsina Gibert

ETIOPATOGENIA

La gonococia es una infección bacteriana causada por *Neisseria gonorrhoeae,* que se transmite por contacto sexual o también por vía perinatal. Afecta el aparato genitourinario y otros epitelios cilíndricos como la conjuntiva y el recto. Puede diseminarse y producir infección sistémica. *N. gonorrhoeae* es un coco gramnegativo, inmóvil que se dispone en parejas en forma de grano de café. Es muy lábil a las condiciones físico-químicas adversas. Para su cultivo requiere medios enriquecidos, atmósfera con dióxido de carbono y temperatura de 36 °C. Es oxidasa y catalasa positivo. Debe diferenciarse de otras especies de *Neisseria* no patógenas y de *Neisseria meningitidis.* Las estructuras bacterianas que le confieren patogenicidad son principalmente la cápsula, los *pili,* el lipopolisacárido de la pared (LPS) y diversas proteínas, entre ellas las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

fijadoras de Fe y la IgA proteasa. Los *pili* son imprescindibles para la adhesión del gonococo a las mucosas, desde donde penetra hasta el espacio subepitelial bien mediante un proceso de endocitosis iniciado por la proteína I (Por) o bien por paso entre las células epiteliales.

EPIDEMIOLOGÍA

El ser humano es el único huésped natural de *N. gonorrhoeae.* La transmisión se realiza por contacto sexual con una persona infectada y los portadores asintomáticos son los principales transmisores de la infección.

Los datos de incidencia y prevalencia de la gonococia son limitados y generalmente subestimados. En el informe de la OMS de 2012 se informa de que durante 2008 se produjeron unos 106,1 millones de nuevos casos en la población mundial de 15 a 49 años, lo que supone un incremento del 21% en relación con el 2005. Existen grandes diferencias entre regiones (Europa, África, Asia). En España, el Centro Nacional de Microbiología publicó una tasa de 6,59 casos por cada 100 000 habitantes en 2012, frente al 4,33 del año 2009. Existen núcleos transmisores (varones homosexuales, adolescentes, reclusos o usuarios de drogas por vía parenteral) con una incidencia mayor de enfermedad gonocócica. El 25% de los varones y el 50% de las mujeres pueden contraer la gonococia tras una única exposición.

CUADRO CLÍNICO

En el varón, la manifestación más frecuente es la uretritis aguda, que se declara en las primeras 2 semanas del contagio, siendo la incubación habitual de 2 a 8 días. La secreción puede ser escasa o mucoide en un inicio, evolucionando a una uretritis supurativa franca (80%) a las 24 h. Esta se acompaña de disuria (50%) y meatitis. Entre el 10% y el 15% de las uretritis gonocócicas son asintomáticas o mínimamente pueden ser sintomáticas. En caso de afectación de la uretra posterior, se pueden presentar tenesmo y micción dolorosa y aparecer gotas de sangre al final de esta. Si no se trata, la infección puede progresar y producir complicaciones locales como epididimitis (frecuentemente unilateral), vesiculitis seminal y prostatitis. La infección orofaríngea se adquiere en el curso de prácticas sexuales bucogenitales y acostumbra a ser asintomática, aunque hay pacientes que refieren faringoamigdalitis. La infección rectal suele ser asintomática; sin embargo, en algunos casos se manifiesta como proctitis con prurito, tenesmo y dolor anorrectal, acompañado de secreción rectal mucopurulenta o sanguinolenta.

En la mujer, la infección afecta inicialmente cérvix, uretra y glándulas parauretrales. La sintomatología aparece a los 8-10 días de adquirir la infección, y a menudo se limita a leucorrea mucopurulenta (50%), que facilita la aparición de vulvitis, disuria y/o polaquiuria (10%-15%). La afección de las glándulas de Bartholin da lugar a un absceso generalmente unilateral, doloroso y caliente, que puede drenar espontáneamente. A la exploración clínica se observa cervicitis con secreción purulenta. Hasta el 50% de las pacientes con infección endocervical no presentan síntomas. La infección gonocócica ascendente ocurre en el 15%-20% de las mujeres y se manifiesta inicialmente por salpingitis (con dolor en el tercio inferior del abdomen), leucorrea, menorragias, fiebre, dolor a la deambulación y leucocitosis. El 10%-20% de las pacientes con salpingitis presentarán obstrucción de las trompas de Falopio y, secundariamente, gestación ectópica o infertilidad. La *enfermedad inflamatoria de la pelvis* (EIP) engloba los términos *endometritis, salpingitis* y *peritonitis,* que a menudo ocurren simultáneamente y son difíciles de diferenciar clínicamente. En el 40%-50% de las EIP, junto con el gonococo participan otros microorganismos como *Chlamydia trachomatis* y bacterias anaerobias. La infección anorrectal y la orofaríngea suelen ser asintomáticas. En la mujer la presencia de *N. gonorrhoeae* en la mucosa rectal puede ser debida a la colonización desde las secreciones vaginales.

La infección gonocócica diseminada se desarrolla en el 1%-3% de las infecciones y afecta preferentemente a mujeres (4:1). La diseminación suele producirse en coincidencia con la menstruación o en el tercer trimestre del embarazo, debido a un incremento de la vascularización y una disminución de la barrera mucosa y endometrial que facilitan la diseminación del gonococo. Se manifiesta con el síndrome dermatitis-artritis (fiebre, poliartralgias y lesiones cutáneas diversas). La artritis es la manifestación más frecuente (85% de los casos), inicialmente es una tenosinovitis poliarticular asimétrica, especialmente de rodillas, codos, muñecas, dedos y tobillos. Sin tratamiento puede evolucionar a una artritis séptica con riesgo de destrucción articular. Las lesiones cutáneas se producen en el 60% de los pacientes, y se localizan en manos, pies y tercio distal de las extremidades. Aparecen precozmente, son indoloras y de aspecto variable, desde petequias o pápulas eritematosas hasta vesiculopústulas con base purpúrica en las que pueden encontrarse gonococos. Desaparecen de manera espontánea a los pocos días. Las principales complicaciones son lesiones articulares irreversibles, perihepatitis asociada a EIP *(síndrome de Fitz-Hugh-Curtis),* endocarditis (de evolución rápida y gran destrucción valvular) y meningitis.

La gonococia infantil es siempre debida a contacto sexual con un portador, por lo que debe alertar sobre la existencia de abusos sexuales. En las niñas, por ser su epitelio vaginal de tipo columnar, suele manifestarse como una vaginitis con exudado vaginal purulento. En los niños se manifiesta como una uretritis de características similares a la de los adultos. La infección anorrectal y faríngea es a menudo, como en los adultos, asintomática. La *ophthalmia neonatorum* es la infección conjuntival que adquiere el recién nacido durante su paso por el canal del parto. Se manifiesta a los 2-5 días del nacimiento y se caracteriza por un abundante exudado purulento que puede acompañarse de celulitis periorbitaria, edema y eritema del párpado y, en ocasiones, de queratitis. Sin tratamiento adecuado puede producir importantes secuelas, incluida la ceguera. Otras manifestaciones menos frecuentes son la artritis y la meningitis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece por la detección de *N. gonorrhoeae* o su material genético en muestras clínicas (genitales o extragenitales) mediante observación microscópica en frotis teñido, cultivo o técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN).

El éxito del diagnóstico microbiológico empieza por la calidad de la muestra clínica. Dada la sensibilidad del gonococo a los factores externos, se deben seguir las recomendaciones de recogida, transporte y conservación de las muestras de exudado uretral en el hombre y endocervical en la mujer, aunque para las TAAN puede utilizarse el sedimento de los 20-30 mL del primer chorro de orina.

La tinción de Gram o de azul de metileno del exudado uretral o endocervical permite visualizar diplococos gramnegativos intraleucocitarios. En exudados uretrales purulentos su sensibilidad y especificidad se acerca al 100%, y en exudados cervicales la sensibilidad es sólo del 50%. No es útil en muestras faríngeas ni rectales, por la diversidad de la flora local.

Para el aislamiento de *N. gonorrhoeae* se utilizan medios enriquecidos (Thayer-Martin, Martin-Lewis o *New York City Medium*) en los que la adición de diferentes antibióticos los hace selectivos para el aislamiento de las especies patógenas de *Neisseria.* En uretritis sintomáticas la sensibilidad del cultivo es superior al 95%; en infecciones endocervicales del 80%-90%. A las colonias sospechosas de *N. gonorrhoeae* debe practicarse tinción de Gram y las pruebas necesarias para confirmar la identificación.

Las TAAN ofrecen rapidez, posibilidad de automatización, además de sensibilidad y especificidad. Las limitaciones principales son su elevado coste y, sobre todo, la incapacidad para determinar la sensibilidad antibiótica.

La caracterización genotípica de las cepas de *N. gonorrhoeae* mediante NG-MAST (del inglés *N. gonorrhoeae-multi-antigen sequence typing*) permite la comparación y el estudio evolutivo de los clones circulantes. Para los estudios de redes de transmisión local es mejor aplicar técnicas de RFLP (del inglés *restriction fragment length polymorphism*).

La sensibilidad del gonococo a penicilina, cefalosporinas de amplio espectro, tetraciclina, espectinomicina, fluoroquinolonas y azitromicina puede ser estudiada por un método de difusión en agar como el E-test o por disco-difusión según las recomendaciones del *Clinical Laboratory Standards Institute.* Además, debe determinarse la producción de β-lactamasa, cuyo resultado positivo indica resistencia a penicilina, ampicilina y amoxicilina.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

N. gonorrhoeae ha evolucionado desde ser uniformemente sensible a sulfonamidas, penicilina, tetraciclinas, macrólidos y fluoroquinolonas, hasta no poder recomendarse ninguno de estos antibióticos en el tratamiento empírico (con un solo fármaco) de las gonococias no complicadas. Últimamente se han detectado en todo el mundo cinco cepas con alto grado de resistencia a la ceftriaxona, dos de ellas en Cataluña. La vigilancia de las resistencias a los antibióticos es esencial porque, si exceden el 5%, el fármaco no puede ser recomendado para el tratamiento empírico.

TRATAMIENTO

Se debe recomendar a los pacientes abstinencia de relaciones sexuales hasta 1 semana después de haber completado el tratamiento antibiótico.

Los pacientes con infección por gonococo pueden estar también infectados por *C. trachomatis* (24%-42% según el grupo poblacional estudiado). Dada la frecuencia de coinfección y a la emergencia de resistencias a cefalosporinas, se recomienda un tratamiento dual que sea efectivo también contra la clamidia y que evite al mismo tiempo las resistencias. La pauta recomendada es 500 mg i.m. de ceftriaxona asociados a 1-2 g p.o. de azitromicina (depende de las guías clínicas), ambos en dosis única.

Como tratamiento alternativo se recomienda cefixima 400 mg p.o. asociada a azitromicina 1-2 g, ambas en dosis únicas. En caso de resistencia a las cefalosporinas o antecedentes de reacción alérgica a la penicilina o cefalosporinas, se recomienda espectinomicina 2 g i.m. asociada a azitromicina 1-2 g, ambas en dosis única.

La azitromicina 2 g p.o. en dosis única ha demostrado una gran eficacia (98%) en la infección gonocócica no complicada. Sin embargo, no se aconseja su uso como único tratamiento, ya que se han descrito resistencias a la misma. No se recomienda emplear otras cefalosporinas diferentes a la ceftriaxona —que proporciona concentraciones en sangre elevadas y mantenidas— o la cefixima, ya que no ofrecen ventajas en cuanto a eficacia. El tratamiento con quinolonas no se recomienda por la elevada tasa de resistencias al mismo.

Para optimizar el cumplimiento del tratamiento, se recomiendan que sea dispensado en el mismo centro de diagnóstico. El tratamiento de la gonococia no requiere un control posterior, excepto en aquellos pacientes con persistencia de los síntomas o con infección faríngea.

El paciente con sospecha de infección gonocócica diseminada debe ser hospitalizado para tratamiento con ceftriaxona i.m. o i.v. a razón de 1 g cada 24 h o espectinomicina i.m. en dosis de 2 g/12 h. El tratamiento puede cambiarse 24-48 h después de la mejoría clínica a cefixima p.o. 400 mg/12 h hasta completar 1 semana de tratamiento. En meningitis y endocarditis se aconsejan pautas de ceftriaxona i.v. de 1-2 g/12 h durante 10-14 días en la meningitis y durante 4 semanas en la endocarditis.

Siempre debe realizarse estudio de las parejas con contactos sexuales en los 60 días previos a la infección para prevenir la reinfección y transmisión de la enfermedad.

En el recién nacido se recomienda: a) profilaxis con dosis única de 25 a 50 mg/kg de peso de ceftriaxona i.v. o i.m. (sin exceder los 125 mg) a todos los nacidos de madre con infección gonocócica no tratada; b) hospitalización en caso de *ophthalmia neonatorum,* para descartar infección diseminada y tratar con una dosis única de 25 a 50 mg/kg de ceftriaxona i.v. o i.m. (sin exceder los 125 mg), y c) en caso de la infección diseminada (sepsis, artritis, meningitis) tratar con ceftriaxona, 25-50 mg/kg de peso, o cefotaxima, 25 mg/kg de peso, en dosis únicas diarias, i.v. o i.m., durante 7 días o durante 10-14 días en caso de meningitis.

En la gonococia infantil se recomienda: a) en los niños con peso superior a los 45 kg, tratamiento según las pautas recomendadas para los adultos, y b) en los niños con peso inferior a los 45 kg y gonococia no complicada, tratamiento con ceftriaxona bien en una dosis única i.m. de 125 mg, bien, si tienen gonococia complicada (bacteriemia o artritis), 50 mg/kg de peso, en dosis única diaria, i.v. o i.m., durante 7 días.

En la gonococia infantil es importante el aislamiento de la cepa infectante para compararla, mediante estudios moleculares con la cepa del presunto abusador.

PROFILAXIS

Para prevenir la *ophthalmia neonatorum,* se recomienda la aplicación de un ungüento de eritromicina al 0,5% en cada ojo en aplicación única.

Para erradicar la gonococia, debemos: 1) utilizar siempre antibióticos altamente efectivos; 2) evaluar y tratar a todos los compañeros sexuales; 3) identificar en cada área geográfica los núcleos de transmisión y aplicar sobre ellos programas de tratamiento eficaces, y 4) promocionar otras medidas preventivas como la educación sexual, encaminada a implementar el uso de preservativos. En la actualidad no se dispone todavía de una vacuna eficaz contra *N. gonorrhoeae.*

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR Recomm Rep 2010;59(RR–12):1-110.

European Centre for Disease Prevention and Control. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe, 2012. Stockholm: ECDC; 2014. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/gonococcal-antimicrobial-susceptibility-surveillance-Europe-2012.pdf (Acceso el 6 de mayo de 2015.)

Hook EW III, Handsfield HH. Gonococcal infections in the adult. En: Holmes K, Sparling P, Markh P, eds. Sexually Transmitted Diseases. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 627-45.

World Health Organization, Departament of Reproductive Health and Research. Global Incidence and Prevalence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections, 2008. Geneva: World Health Organization; 2012. Disponible en: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/stisestimates/en/ (Acceso el 6 de mayo de 2015.)

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS

Capítulo 246

B. Almirante Gragera | J. Vila Estapé

La familia de las enterobacterias *(Enterobacteriaceae)* incluye un amplio número de géneros y especies de bacilos gramnegativos aerobios y anaerobios facultativos, no formadores de esporas, que fermentan la glucosa y otros muchos sustratos, reducen los nitratos a nitritos, producen catalasa y carecen de la enzima citocromo-oxidasa. Muchos son móviles gracias a flagelos peritricos (que rodean su cuerpo).

Las enterobacterias se clasificaron tradicionalmente mediante técnicas bioquímicas y de caracterización antigénica. El uso de métodos moleculares (hibridación DNA-DNA y de secuenciación del gen *RNAr* 16S) ha permitido establecer una clasificación basada en la relación evolutiva de estos microorganismos. Los 45 géneros reconocidos actualmente incluyen más de 230 especies (http://www.bacterio.cict.fr/classifgenerafamilies.html#Enterobacteriaceae), de las que sólo unas 25-30 tienen verdadera relevancia clínica (tabla 246-1).

La mayoría de las especies crecen bien en los medios de cultivo habituales, en los que presentan una morfología característica que ayuda a su identificación preliminar en el laboratorio clínico. La identificación de especie se suele realizar mediante pruebas bioquímicas, aunque recientemente se ha incorporado en muchos laboratorios la metodología denominada *espectrometría de masas MALDI-TOF* (desorción/ionización

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 246-1 Principales géneros y especies de enterobacterias de importancia clínica

GÉNERO	ESPECIE
Citrobacter	*C. freundii, C. koseri, C. amalonaticus, C. braakii, C. farmeri, C. gillenii, C. werkmanii, C. youngae, C. sedlakii*
Edwardsiella	*E. tarda*
Enterobacter	Complejo *E. cloacae (E. asburiae, E. cloacae, E. hormaechei), E. aerogenes, E. amnigenus, E. cancerogenus, E. cowanii, E. gergoriae, E. kobei, E. ludwigii*
Escherichia	*E. coli*
Hafnia	*H. alvei, H. paralvei*
Klebsiella	*K. oxytoca, K. pneumoniae* subespecie *pneumoniae, K. pneumoniae* subespecie *ozonae, K. pneumoniae subespecie rhinoscleromatis*
Kluyvera	*K. ascorbata, K. cryocrescens, K. georgiana, K. intermedia*
Morganella	*M. morganii* subespecie *morganii, M. morganii* subespecie *sibonii*
Pantoea	*P. agglomerans, P. ananatis, P. brenneri, P. calida, P. conspicua, P. dispersa, P. eucrina, P. septica*
Plesiomonas	*P. shigelloides*
Proteus	*P. vulgaris, P. mirabilis, P. myxofaciens, P. penneri, P. hauseri*
Providencia	*P. alcalifaciens, P. rettgeri, P. stuartii, P. heimbachae, P. rustigianii*
Raoultella	*R. ornithinolyitica, R. planticola, R. terrigena*
Salmonella	*S. enterica*
Serratia	*S. marcescens, S. liquefaciens, S. ficaria, S. fonticola, S. grimesii, S. odorifera, S. plymuthica, S. proteamaculans, S. rubidaea, S. ureilytica*
Shigella	*S. dysenteriae, S. flexneri, S. boydii, S. sonnei*
Yersinia	*Y. pestis, Y. enterocolitica, Y. pseudotuberculosis, Y. fredeiksenii, Y. intermedia, Y. kristensenii, Y. wautersii*

mediante láser asistida por matriz, acoplada a un detector de iones TOF). Esta metodología permite generar perfiles proteicos específico de especies. Aunque MALDI-TOF no discrimina bien entre *Escherichia coli* y *Shigella* por su proximidad evolutiva, recientemente se han identificado un conjunto de picos en el perfil proteico del MALDI que podrían discriminar entre ambos géneros.

Las enterobacterias están ampliamente distribuidas en el agua, el suelo, las plantas y la flora intestinal de muchos animales (tanto de sangre fría como de sangre caliente) y del hombre. Algunas especies de *Shigella,* varios serovares de *Salmonella* y *Yersinia pestis* se han adaptado al ser humano y se consideran patógenos primarios, ya que cuando se aíslan de muestras clínicas son causa de enfermedad. Otras muchas especies (*E. coli,* entre ellas) forman parte de la flora normal y llevan a cabo funciones de importancia fisiológica, aunque pueden actuar como patógenos oportunistas, en particular en huéspedes con mecanismos de defensa ante la infección alterados. De hecho, las enterobacterias, y en particular *E. coli,* son la principal causa de infección oportunista en el hombre. Globalmente, las enterobacterias suponen casi la mitad de todas las bacterias y el 80% de los bacilos gramnegativos de importancia etiológica identificados en los laboratorios de microbiología clínica. Causan un 30%-40% de las bacteriemias, más del 70% de las infecciones urinarias y un porcentaje relevante de infecciones gastrointestinales, abdominales y de heridas. Además, son uno de los grupos de mayor importancia como causa de infección nosocomial.

Existen diferencias en los patrones de sensibilidad de los antimicrobianos de unas especies con respecto a otras y también dentro de la misma especie. Por ello, el tratamiento de las infecciones por estos agentes ha de basarse en el antibiograma. Para tratamientos empíricos conviene conocer las tasas de sensibilidad en el correspondiente entorno geográfico y epidemiológico.

Los principales grupos de antimicrobianos empleados frente a enterobacterias son β-lactámicos, entre los que destacan los carbapenems, los aminoglucósidos y las quinolonas, aunque también pueden considerarse en ocasiones el cotrimoxazol y las tetraciclinas. La gran mayoría de las enterobacterias tienen una β-lactamasa cromosómica (de clase A o C) que afecta a distintos grupos de β-lactámicos. Las enterobacterias adquieren con facilidad plásmidos que codifican β-lactamasas adicionales, sobre todo de clase A y con menos frecuencia de clase C; por el momento son muy poco frecuentes las carbapenemasas. Se conocen centenares de estas enzimas; son particularmente preocupantes las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), que limitan las opciones terapéuticas de β-lactámicos a carbapenemes y, en ocasiones, a combinaciones de β-lactámico más inhibidores de β-lactamasas. La resistencia a aminoglucósidos se relaciona sobre todo con la producción de enzimas modificantes; estos pueden encontrarse de forma constitutiva en algunas especies, pero con frecuencia se codifican por genes plasmídicos. Los mecanismos específicos de resistencia a quinolonas incluyen mutaciones que afectan a las dianas (topoisomerasas de clase II) o proteínas codificadas por plásmidos que protegen a la diana, modifican el compuesto o lo eliminan de la bacteria. Con frecuencia, las cepas con BLEE o con hiperproducción cromosómica o plasmídica de AmpC son multirresistentes, por expresión de mecanismos adicionales de resistencia a aminoglucósidos, quinolonas u otros antimicrobianos. Sin embargo, hay que destacar el incremento de enterobacterias resistentes a carbapenemes, fundamentalmente, en *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae,* lo que hace difícil el tratamiento pues las bacterias suelen ser sólo sensibles a la tigeciclina y la colistina.

INFECCIONES PRODUCIDAS POR ENTEROBACTERIAS PATÓGENAS PRIMARIAS

INFECCIONES PRODUCIDAS POR *SALMONELLA*. FIEBRE TIFOIDEA

Microbiología

La taxonomía y nomenclatura de las bacterias del género *Salmonella* se ha basado durante años en aspectos epidemiológicos, bioquímicos y antigénicos. En la actualidad, se considera más relevante su clasificación en relación con la similitud de su DNA y desde ese punto de vista se han definido dos especies: *S. enterica* y *S. bongori*. *Salmonella enterica* contiene seis subespecies (I, II, IIIa, IIIb, IV y VI) (tabla 246-2). La práctica totalidad de aislados de importancia clínica en humanos corresponden a *S. enterica* subespecie I o *enterica* (con > 1500 serovares). En función de las variaciones de los antígenos de *S. enterica* se pueden reconocer una serie de variedades, que se han denominado *serovares* (aunque algunos autores prefieren el término *serotipos*). El antígeno O corresponde al polisacárido del lipopolisacárido de la pared celular (por eso se denomina *antígeno somático*), mientras que el antígeno H corresponde a la proteína flagelar. *Salmonella* Typhi

Tabla 246-2 Distribución de los serotipos de *Salmonella* por especies y subespecies según la última revisión del Esquema de White-Kaufmann-Le Minor

ESPECIE	SUBESPECIE	SEROTIPOS
Salmonella enterica		2587
	enterica (I)	1547
	salamae (II)	513
	arizonae (IIIa)	100
	diarizonae (IIIb)	341
	houtenae (IV)	73
	indica (VI)	13
Salmonella bongori		23
Total		2610

Tomado de Guibourdenche M et al. Supplement 2003-2007 (No. 47) to the White-Kauffmann-Le Minor scheme. Res Microbiol 2010;161:26-9.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 246-3 Principales serovares de *Salmonella enterica* y cuadro clínico más frecuente relacionado

SEROGRUPO	SEROVAR	CUADRO CLÍNICO HABITUAL
A	Paratyphi A	Fiebre paratífica
B	Agona	Gastroenteritis
B	Paratyphi B	Fiebre paratífica
B	Typhimurium	Gastroenteritis
B	Heidelberg	Gastroenteritis, bacteriemia
C	Paratyphi C	Fiebre paratífica
C	Cholerasuis	Bacteriemia
C	Newport	Gastroenteritis
C	Virchow	Gastroenteritis
D	Typhi	Fiebre tifoidea
D	Enteritidis	Gastroenteritis
D	Dublin	Bacteriemia

(y muy pocos otros serovares) también producen el antígeno Vi. Se han descrito más de 2500 serovares. De este modo, las denominaciones formales de los aislados de *Salmonella* serían *S. enterica* subespecie *enterica* serovar Typhimurium, *S. enterica* subespecie *enterica* serovar Enteritidis, etc., que abreviadamente pueden denominarse simplemente *S.* Typhimurium, *S.* Enteritidis, etc. En este capítulo se empleará la nomenclatura abreviada. El estudio detallado de la composición antigénica de *S. enterica* es muy complejo, por lo que en muchos laboratorios clínicos, una vez definida esta especie bioquímicamente, sólo se estudia si el microorganismo produce un grupo determinado de antígeno O, designado con las letras A, B (incluye los serovares Typhimurium, Paratyphi, etc.), C_1, C_2, D (incluye los serovares Enteritidis, Typhi, etc.) o E (tabla 246-3).

Para el cultivo de muestras clínicas habitualmente estériles, en las que se sospeche la presencia de *Salmonella,* pueden emplearse medios no selectivos en los que el microorganismo crece bien. Cuando se trata de muestras potencialmente contaminadas (particularmente heces) han de emplearse medios selectivos, y preferiblemente también diferenciales, que facilitan el reconocimiento de la bacteria.

Epidemiología

Salmonella Typhi y *S.* Paratyphi A, B o C sólo colonizan al ser humano. Las infecciones por estos agentes se producen habitualmente por la ingestión de alimentos o de agua contaminados con residuos fecales o excretas procedentes de enfermos o de portadores crónicos. Más raramente la transmisión es directa de persona a persona. Se han producido casos en personal de laboratorio.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que se producen más de 21 millones de casos anuales de fiebre entérica en todo el mundo, que causan entre 200 000 y 600 000 muertes. Las mayores tasas de incidencia (> 100 casos por cada 100 000 habitantes) se dan en Asia central, el sudeste asiático y la zona sur de África. Cabe destacar que la inmensa mayoría de los casos letales se producen en Asia y que tres países de la región (la India, Pakistán y Bangladés) acumulan el 85% de los casos mundiales. En los países industrializados los casos de fiebre tifoidea han disminuido de forma ostensible, lo que se atribuye a la mejora de las condiciones higiénicas de suministro de agua a la población. En España la incidencia es muy baja y al tratarse de una enfermedad de declaración obligatoria se han registrado entre 70 y 80 casos anuales (de fiebre tifoidea y paratifoidea) entre 2007 y 2011.

Los serovares no tifoideos pueden colonizar el tubo digestivo de animales domésticos y salvajes, entre ellos aves, reptiles, mamíferos, y también del ser humano, con posibles casos de portadores crónicos. La infección por estos agentes se produce con mayor frecuencia por consumo de alimentos o bebidas contaminados durante su elaboración o envasado, aunque la transmisión de persona a persona y los portadores ayuden a extender la enfermedad. Son de particular importancia epidemiológica los alimentos de origen animal (carnes, huevos, lácteos) sometidos a cocción insuficiente y los productos manipulados (helados, cremas, chocolates, salsas con huevo y otros). También se han documentado con más frecuencia casos de salmonelosis asociados al consumo de verduras y frutas contaminadas y por transmisión por reptiles usados como animales de compañía. En muchos países, la incidencia de salmonelosis ha aumentado en los últimos años, como consecuencia de los modernos métodos de procesamiento de los alimentos y de la amplia distribución de estos a la población. Se han descrito casos raros de transmisión intravenosa, a través de transfusiones de plaquetas, adquisición mediante aparatos de endoscopia digestiva alta esterilizados de manera inadecuada, en personal de laboratorio o en adictos que utilizan heroína contaminada.

En países industrializados las salmonelosis son producidas sobre todo por serovares no tíficos, mientras que en las áreas en vías de desarrollo *S.* Typhi es todavía el serovar más prevalente. La mayoría de las salmonelosis en países del hemisferio norte se produce durante el verano y el otoño. La infección se observa en todas las edades, aunque la incidencia es superior en niños menores de 5 años; se calcula que casi dos tercios del total de los casos afectan a personas menores de 20 años. La enfermedad tiene peor pronóstico en personas de edad avanzada y en lactantes.

Aunque muchos casos son esporádicos, existen numerosas epidemias, tanto en el ámbito familiar como en instituciones (guarderías, escuelas u hospitales) o entre asistentes a banquetes o restaurantes. En la mayoría de los brotes epidémicos es posible identificar el alimento o bebida responsable de la diseminación de la enfermedad.

Hasta el 25% de los brotes epidémicos se observa en hospitales, que afectan sobre todo a pacientes con enfermedades de base, a recién nacidos y a enfermos con tratamiento inmunodepresor. En ellos la mortalidad puede ser del 8%, unas 30 veces superior a la de otros brotes de la infección.

Entre 1970 y 1989 *S.* Typhi desarrolló resistencia múltiple mediada por plásmidos a los fármacos de primera línea de tratamiento, como el cloranfenicol, la ampicilina y la trimetoprim, en diversas regiones del mundo, especialmente en el subcontinente de la India y en el sur de Asia. En la década de los noventa, en coincidencia con el uso de fluoroquinolonas para la terapia de la fiebre tifoidea en estos territorios, *S.* Typhi y *S.* Paratyphi A desarrollaron resistencia plasmídica y cromosómica a ciprofloxacino. En la India se ha documentado durante el año 2005 una resistencia de *S.* Typhi al ciprofloxacino del 22% y a la ceftriaxona del 16%.

Fisiopatología

En general, para desarrollar enfermedad la mayoría de los serovares necesitan la ingestión de 10^5-10^9 bacterias para producir enfermedad sintomática en humanos. *S.* Typhi puede causar infección con inóculos incluso inferiores a 10^5 microorganismos. Los mayores inóculos se asocian con un riesgo superior de enfermedad y con un menor período de incubación. Los factores que neutralizan la acidez gástrica (uso de antiácidos, bloqueantes H_2) o que disminuyen el tiempo de paso del patógeno por el estómago (sobre todo, la cirugía de resección gástrica) condicionan un riesgo y una gravedad mayores de la enfermedad. La edad extrema, la malnutrición, las neoplasias, la infección por el HIV o el tratamiento con inmunodepresores aumentan el riesgo de la salmonelosis. Asimismo, en los procesos asociados a hemólisis crónica (hemoglobinopatía S, malaria, bartonelosis) existe una incidencia elevada de esta infección.

Posiblemente la flora normal intestinal ejerce un efecto protector frente a *Salmonella*. Es probable que esta sea la razón de que la profilaxis con antimicrobianos incremente la incidencia de enfermedad. Los microorganismos, tras adherirse a células M de las placas de Peyer, penetran en la mucosa intestinal por un proceso de endocitosis, mediada por la propia bacteria. Alcanzan así los folículos linfoides, en donde se multiplican en las células mononucleares.

En la mayoría de las infecciones por *Salmonella* el proceso queda limitado a la pared intestinal o a los vasos linfáticos; sin embargo, *S.* Typhi, y en menor medida otros serovares, pueden progresar hasta los vasos linfáticos mesentéricos y eventualmente hacia el torrente sanguíneo a través del conducto torácico. Los microorganismos que alcanzan la circulación general pueden llegar hasta la vesícula biliar, en donde se multiplican y son eliminados al intestino con el jugo biliar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas más relevantes de la infección por *Salmonella* son: gastroenteritis, fiebre entérica o fiebre tifoidea, bacteriemia e infecciones vasculares, infecciones localizadas y estado de portador crónico. Aunque cada serovar es capaz de ocasionar cualquiera de los síndromes clínicos mencionados, *S.* Typhi y las cepas paratíficas producen generalmente la fiebre entérica y *S. choleraesuis* y *S.* Dublin se relacionan con la existencia de bacteriemia (v. tabla 246-2). El estado de portador se observa en todos los serovares de *Salmonella.*

Gastroenteritis o enterocolitis

Es la manifestación más frecuente de la infección por *Salmonella*. La clínica aparece entre 6 y 48 h después de la ingestión del producto contaminado. Los síntomas iniciales son náuseas y vómitos que se siguen, transcurridas unas horas, de dolor cólico abdominal y diarrea. Las heces suelen ser desligadas, de moderado volumen y sin sangre. En raras ocasiones se produce un cuadro coleriforme, o bien una enfermedad disenteriforme con heces sanguinolentas y mucosas, y con tenesmo importante. La mayoría de los enfermos tiene fiebre elevada, con escalofríos, durante las primeras 48-72 h de la enfermedad. La diarrea se autolimita antes de transcurrida 1 semana del inicio del proceso. La persistencia de la fiebre y la diarrea ha de sugerir la existencia de bacteriemia o infección metastásica localizada. La bacteriemia asociada a la gastroenteritis oscila entre el 1% y el 5% y es más frecuente en niños y en enfermos con enfermedades de base graves (enfermedad inflamatoria del intestino, sida, trasplante de órgano, neoplasias o malnutrición). En países en vías de desarrollo, la bacteriemia por especies diferentes a *S.* Typhi puede llegar a un 25%, probablemente asociada con el estado de malnutrición. En las heces habitualmente es posible detectar la presencia de leucocitos. La hospitalización y el fallecimiento son muy infrecuentes en esta forma clínica de la enfermedad; se observan especialmente en ancianos, sobre todo si están institucionalizados, y en inmunodeprimidos. El diagnóstico se realiza por coprocultivo, ya que los hemocultivos suelen ser negativos y las seroaglutinaciones carecen de valor. Tras la resolución de los síntomas, la duración media del estado de portador de *Salmonella* en heces es de 4-5 semanas. En algunos estudios se ha comprobado una prolongación del estado de portador en pacientes tratados con antibióticos por la gastroenteritis. En los neonatos se puede observar una eliminación de *Salmonella* en heces durante períodos de hasta 6 meses, aunque el estado de portador crónico es casi exclusivo de la población adulta.

Fiebre entérica o fiebre tifoidea

Es un síndrome clínico que puede ser producido por *S.* Typhi (fiebre tifoidea) y con menor frecuencia por *S.* Paratyphi A, B o C (fiebre paratifoidea). Se caracteriza por un curso febril prolongado, bacteriemia mantenida y estimulación importante del sistema reticuloendotelial que ocasiona esplenomegalia, toxicidad sistémica y leucopenia. Los hallazgos de la fiebre paratifoidea son idénticos a los de la fiebre tifoidea, aunque la enfermedad tiende a ser más leve y son excepcionales las complicaciones. Es más frecuente en niños, adolescentes y adultos jóvenes. El período de incubación es de 7-21 días. Aproximadamente el 10% de los pacientes presenta enterocolitis al cabo de pocas horas de la ingestión del producto contaminado, en relación con la proliferación intestinal de *Salmonella,* que se autolimita antes del inicio de la fiebre. Transcurrida 1 semana aparece un cuadro insidioso de fiebre, malestar general, anorexia, cefalea y artromialgias. Después de otra semana de evolución se establece la fase de estado con fiebre de 40 °C, diaforesis y ocasionalmente escalofríos. Son muy frecuentes la cefalea intensa, los síntomas respiratorios, en forma de tos y odinofagia, la confusión mental y el estreñimiento. En la exploración física se observa un paciente con signos de enfermedad grave, bradicardia relativa para el grado de hipertermia, hepatoesplenomegalia en más del 50% de los casos, distensión abdominal con bazuqueo y dolor a la palpación y presencia de la típica roséola en la piel de la región superior del abdomen o del tórax en el 30% de los pacientes. La roséola es una erupción maculopapular eritematosa, con lesiones de 2-4 mm de diámetro, que se blanquean a la presión y aparecen en grupos de unos 10 elementos. Estas lesiones cutáneas son transitorias y desaparecen en horas o días sin dejar cicatriz residual. Alrededor de un 10% de los enfermos presenta alteraciones del nivel de conciencia en forma de letargia, cuadros delirantes e incluso coma. Si no se instaura un tratamiento antibiótico apropiado, la enfermedad persiste durante 3 o 4 semanas, con resolución progresiva de los síntomas, aunque a veces aparecen las complicaciones características del proceso al final de este período. En contraste, tras una terapia adecuada, la fiebre y el resto de los síntomas se resuelven habitualmente en menos de 1 semana.

Menos del 10% de pacientes presentan complicaciones, que pueden clasificarse como secundarias a: a) toxemia (miocarditis, hiperpirexia y disfunción hepática o de médula ósea); b) lesiones intestinales (perforación y hemorragia); c) enfermedad prolongada (parotiditis supurativa, úlceras de decúbito y neumonías), y d) crecimiento y persistencia de *Salmonella* (recaída, infecciones localizadas como meningitis, endocarditis, osteomielitis o artritis y estado de portador crónico). La aparición de estas complicaciones depende del estado del paciente (inmunodepresión, de la terapia previa con antiácidos o vacunación), de la virulencia y el inóculo de la cepa infectante y de la adecuación del tratamiento antibiótico. En la actualidad, la mortalidad asociada con la fiebre entérica no supera el 1%, incluso en países en vías de desarrollo. Las infecciones producidas por especies multirresistentes o el retraso en la terapia antibiótica adecuada se han relacionado con un incremento de la mortalidad.

Los datos de laboratorio más relevantes son leucopenia de $2\text{-}4 \times 10^9$/L, anemia normocítica normocrómica, trombocitopenia moderada e hipofibrinogenemia. La aparición súbita de leucocitosis superior a 10×10^9/L indica la posibilidad de perforación intestinal, hemorragia o complicación metastásica piógena. Son habituales la presencia transitoria de alteración discreta de las enzimas hepáticas y una proteinuria leve sin reducción de la función renal. El diagnóstico definitivo se establece por la detección del microorganismo en cualquier muestra procedente del paciente, usualmente en hemocultivos o coprocultivos; más raramente se toman otras muestras (como médula ósea, que ofrece una gran sensibilidad). Durante la primera semana de la enfermedad, entre el 70% y el 90% de los pacientes tienen hemocultivos positivos y sólo en el 10%-15% de los casos se aísla el microorganismo de las heces. Sin embargo, la frecuencia de coprocultivos positivos aumenta con el progreso de la infección, y se alcanza un máximo de un 75% durante su tercera o cuarta semana en los pacientes no tratados con antibióticos. Las pruebas serológicas no ofrecen sensibilidad ni especificidad adecuadas, sobre todo en las áreas endémicas, y no deberían emplearse para el diagnóstico de la infección por *S.* Typhi o *S.* Paratyphi.

Bacteriemia e infecciones vasculares

La infección por *Salmonella* puede producir un cuadro de fiebre y bacteriemia mantenida sin las manifestaciones típicas de enterocolitis o fiebre entérica. Los serovares que más a menudo producen este síndrome son *S. choleraesuis* y *S.* Dublin. En el 10% se observan complicaciones metastásicas supurativas, que pueden aparecer incluso al cabo de años de la infección inicial. Los pacientes con inmunodeficiencias, en especial los afectos de sida o con trastornos linfoproliferativos, suelen presentar bacteriemias por *Salmonella.* En los enfermos con sida es habitual la recidiva de la infección a pesar del tratamiento antibiótico prolongado. *Salmonella* tiene un tropismo especial por el sistema vascular (entre ellos materiales protésicos colocados en el mismo), por lo que, en casos de bacteriemia, está bien reconocida la infección de la aorta y otros grandes vasos, en zonas con placas ateromatosas o aneurismas. Se ha estimado que en personas de edad superior a los 50 años el riesgo de infección vascular puede ser del 25%. La endocarditis es extraordinariamente rara y se diagnostica en menos del 5% de los pacientes con bacteriemia por *Salmonella.* La mortalidad de las infecciones vasculares es elevada y sólo se consigue la curación con un tratamiento combinado médico y quirúrgico. La salmonelosis es la causa más importante de bacteriemia comunitaria en pacientes con infección por el HIV y se observa por lo general en aquellos con cifras muy reducidas de linfocitos $CD4^+$. En estos casos son frecuentes las complicaciones metastásicas y la recurrencia de la bacteriemia, por lo que se considera que el tratamiento antibiótico ha de ser más prolongado que en otras poblaciones. Los enfermos con buena respuesta al tratamiento antivírico no tienen riesgo de recurrencias.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Infecciones focales

Las infecciones localizadas se producen en cualquier lugar del organismo y son relativamente frecuentes en pacientes con bacteriemia y muy raras en los casos de enterocolitis. La meningitis es una complicación infrecuente que se observa sobre todo en recién nacidos, aunque se ha descrito en pacientes sometidos a neurocirugía. La mortalidad de la meningitis es elevada a pesar de instaurar el tratamiento apropiado. Los ancianos y los enfermos con enfermedad de base, entre los que se encuentran los afectos de sida, pueden presentar neumonía, absceso pulmonar o empiema por *Salmonella,* cuadros con una mortalidad elevada. Los pacientes con anemia drepanocítica, lupus eritematoso sistémico, neoplasias hematológicas, en tratamiento inmunodepresor, intervención quirúrgica o traumatismo óseo previo, y cirrosis hepática tienen un riesgo aumentado de presentar osteomielitis por *Salmonella*. Se han descrito casos de artritis asociadas a prótesis de cadera. Otras localizaciones raras son el bazo, el hígado y las vías biliares, el aparato urogenital y el tejido celular subcutáneo. La afección de los territorios vascular y cardíaco, que ocasiona arteritis y endocarditis, se ha comentado en el apartado anterior.

Estado de portador crónico

Se considera esta situación cuando el microorganismo persiste en las heces o en orina 1 año o más después del aislamiento inicial. Puede ser la única manifestación de la infección por *Salmonella.* Sólo entre el 0,2% y el 0,6% de las personas infectadas por serovares no tíficos pasan a portador crónico. Sin embargo, hasta el 3% de los casos de fiebre tifoidea pueden presentar esta situación; es más frecuente en mujeres de edad mediana, en ancianos o en pacientes con enfermedad biliar asociada. La uropatía obstructiva o la esquistosomiasis vesical predisponen al estado de portador crónico en el aparato urinario. El estado de portador crónico de *S.* Typhi y *S.* Paratyphi A se ha asociado con el desarrollo de carcinoma de vesícula biliar u otras neoplasias digestivas.

Tratamiento

En el planteamiento general del tratamiento de las infecciones por *Salmonella* han de considerarse dos aspectos importantes: la evaluación de qué síndromes son tributarios de recibir antibióticos y la selección adecuada del antimicrobiano eficaz, debido a la aparición en determinados países de cepas multirresistentes.

La mayoría de los episodios de enterocolitis requiere sólo reposición hidroelectrolítica y tratamiento sintomático. En los casos no complicados no está indicado el uso de antibióticos, ya que no reducen la duración de la enfermedad y aumentan la incidencia y la duración del estado de portador intestinal. Los antibióticos están indicados en: 1) recién nacidos y personas de edad superior a los 50 años, por el riesgo de bacteriemia y meningitis en los primeros y por la posibilidad de arteritis en los segundos; 2) pacientes con neoplasias linfoproliferativas e inmunodeprimidos en general; 3) personas con cardiopatía valvular conocida; 4) enfermos portadores de material protésico, especialmente en los territorios óseo o articular, y 5) pacientes con hemoglobinopatía S u otras formas de hemólisis crónica. En estas situaciones cabe utilizar alguna de las pautas que se exponen más adelante durante un período de 48-72 h o hasta conseguir la apirexia. En los pacientes inmunodeprimidos la terapia antibiótica se ha de prolongar 1-2 semanas, en general con una fluoroquinolona, para evitar el riesgo de complicaciones sistémicas. El cotrimoxazol o la amoxicilina pueden ser alternativas terapéuticas si la cepa es sensible a estos antimicrobianos.

El pronóstico de la fiebre entérica depende de la administración rápida de un tratamiento antibiótico adecuado. Las fluoroquinolonas (ciprofloxacino, 500 mg/12 h, u ofloxacino, 400 mg/12 h, en adultos) son los fármacos de mayor eficacia. En estudios aleatorizados se ha demostrado que un tratamiento de 3 a 7 días es adecuado y seguro en todos los grupos de edad. La defervescencia de la fiebre se produce en menos de 4 días y las tasas de curación superan el 98%. Menos del 2% de los pacientes se convierten en portador fecal persistente o tiene recaídas. Se han descrito cepas moderadamente resistentes a quinolonas (se reconocen en el laboratorio por ser resistentes a ácido nalidíxico y por presentar una concentración inhibitoria mínima (CIM) de ciprofloxacino entre 0,125 y 1 mg/L) que causan infecciones que responden mal al tratamiento habitual. En estos casos se recomienda emplear dosis más altas de ciprofloxacino (750 mg dos veces al día, durante 10 a 14 días) o un tratamiento alternativo con ceftriaxona, cefixima o azitromicina.

La ampicilina (100 mg/kg de peso al día), la amoxicilina (4-6 g/día) o el trimetoprim-sulfametoxazol (320-640 mg de trimetoprim combinado con 1600-3200 mg de sulfametoxazol al día) son fármacos alternativos en cepas sensibles. En casos de infección por cepas multirresistentes se utilizan las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, 2 g/24 h i.m. o i.v., cefotaxima, 2 g/8 h i.v., o cefixima, 200 mg/12 h p.o.) y la azitromicina, en dosis de 1 g el primer día seguido de 500 mg/24 h durante 6 días. No están indicadas las cefalosporinas de primera o segunda generación, con independencia de los valores de CIM de estos compuestos. Se han descrito en los últimos años cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación, especialmente en *S.* Typhimurium y otros serovares no relacionados con la fiebre entérica. Los pacientes con toxemia importante se tratarán con antibióticos por vía parenteral y con un ciclo corto de glucocorticoides (dexametasona en dosis inicial de 3 mg/kg, seguida de 1 mg/kg cada 6 h hasta completar 8 dosis) para reducir su mortalidad asociada, aunque su uso puede aumentar la frecuencia de las recaídas. Las complicaciones de la enfermedad requieren tratamiento específico, transfusión sanguínea en los casos de hemorragia digestiva e intervención quirúrgica temprana en la perforación intestinal.

Los pacientes con bacteriemia o infecciones localizadas han de ser tratados con alguno de los antibióticos mencionados. En ocasiones es necesario el desbridamiento quirúrgico de los abscesos o drenaje y reconstrucción vascular fuera del área infectada en los casos de arteritis. Las bacteriemias pueden tratarse 10-14 días, mientras que las infecciones focales requieren 4-6 semanas. Los pacientes con sida, por su especial predisposición a la bacteriemia recurrente por *Salmonella,* han de ser tratados con una fluoroquinolona durante al menos 4 semanas. En la actualidad se considera que el tratamiento antibiótico del estado de portador crónico no está indicado de manera generalizada, ya que no consigue una erradicación efectiva del mismo y puede incrementar el riesgo de reinfección con algunas serovares de *Salmonella* resistentes a los antibióticos utilizados en dicha terapéutica. La existencia de litiasis biliar o renal condiciona una elevada tasa de fracaso en la eliminación del estado de portador crónico, en cuyo caso ha de valorarse la resolución quirúrgica de estas alteraciones tras el primer fracaso del tratamiento antibiótico.

Prevención y control

Los pacientes con enterocolitis o fiebre entérica requieren seguir las normas básicas de actuación de las infecciones intestinales transmisibles. Para limitar el riesgo de la transmisión nosocomial en los pacientes hospitalizados, se han de extremar las medidas de protección estándar, mediante la utilización adecuada de los equipos de protección del personal, la higiene correcta de las manos y el uso de guantes para cualquier actividad de riesgo con el paciente o con su entorno más inmediato. Se han de realizar coprocultivos periódicos de control durante el primer año, hasta la comprobación de su resultado negativo. Los pacientes que eliminan *Salmonella* en sus heces han de tener precauciones en el contacto con alimentos y extremar el lavado de manos con agua y jabón después de ir al lavabo. La correcta manipulación de los alimentos y su refrigeración adecuada, así como el control del abastecimiento de aguas para consumo, son aspectos relevantes para evitar la diseminación de la enfermedad. En las áreas endémicas es conveniente no ingerir bebidas o alimentos no controlados o sospechosos. La vacunación frente a *S.* Typhi, con una eficacia de entre el 50% y el 70%, está indicada en viajeros a zonas endémicas (v. cap. 309, Consejos médicos para viajeros).

INFECCIONES PRODUCIDAS POR *SHIGELLA*

El género *Shigella* incluye 47 serotipos que, según sus características microbiológicas y serológicas, se dividen en cuatro grupos: A *(S. dysenteriae),* B *(S. flexneri),* C *(S. boydii)* y D *(S. sonnei). Shigella sonnei* tiene un solo serotipo y produce la gran mayoría de los casos diagnosticados en los países industrializados, mientras que en las zonas subdesarrolladas las especies con mayor prevalencia son *S. dysenteriae* y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

S. flexneri. Los estudios de DNA han demostrado que las especies de *Shigella* debieran considerarse biogrupos de *E. coli,* pero por razones históricas se ha mantenido la denominación propia de género y especie. Asimismo, determinadas cepas de *E. coli* con antígenos somáticos parecidos a los de *Shigella* pueden producir un cuadro clínico indistinguible de la disentería bacilar.

Epidemiología y fisiopatología

Shigella causa una diarrea bacteriana conocida como *disentería bacilar.* Cada año se producen en el mundo más de 150 millones de casos de shigelosis, fundamentalmente en los países en vías de desarrollo, que provocan alrededor de un millón de fallecimientos. La mayoría de los afectados y de letalidad relacionada se observan en niños de edad inferior a los 5 años. *Shigella* es una de las causas más frecuentes de diarrea del viajero. La shigelosis es la gastroenteritis con mayor riesgo de contagio, ya que se ha demostrado que con sólo 500 bacterias viables o menos puede producirse enfermedad en adultos sanos en hasta la mitad de los casos en que se ingiere este microorganismo. La shigelosis tiene distribución universal, afecta principalmente a niños de edad inferior a 10 años y se observa sobre todo durante las épocas de calor o lluvias importantes. La malnutrición es un factor importante en la frecuencia y la gravedad de la infección.

El ser humano es el único reservorio de *Shigella.* La mayoría de los casos de shigelosis se producen por transmisión persona a persona a través de la vía fecal-oral. Pueden observarse brotes epidémicos si se produce contaminación de alimentos o agua con heces de enfermos. Los portadores crónicos de *Shigella* son raros.

La bacteria se une e invade las células M de las placas de Peyer para alcanzar otras células. *S. dysenteriae* de tipo 1 produce una exotoxina, denominada *toxina de Shiga,* con actividad neurotóxica, enterotóxica y citotóxica. Las otras especies de *Shigella* pueden producir toxina de Shiga en menor cantidad u otras toxinas similares. Posteriormente, las bacterias alcanzan el colon e invaden la mucosa donde causan una destrucción superficial, lo que da lugar a una diarrea sanguinolenta. Sólo en raras ocasiones, la bacteria invade las capas más profundas del intestino. Ello explica la rareza de la bacteriemia.

Cuadro clínico

El período de incubación oscila entre 1 y 7 días desde la exposición. El espectro de la enfermedad va desde una diarrea moderada acuosa hasta un cuadro disentérico grave, con dolor abdominal cólico, tenesmo, fiebre y toxicidad sistémica. En los casos más graves las heces contienen moco, sangre y pus. La enfermedad generalmente se autolimita en 1 semana, con desaparición de la fiebre y disminución progresiva del cuadro diarreico. La mortalidad global es inferior al 1%, aunque alcanza cifras superiores en brotes epidémicos acaecidos en países subdesarrollados, o en infecciones causadas por *S. dysenteriae* de tipo 1. Las complicaciones extraintestinales de la shigelosis son raras; puede observarse deshidratación grave, convulsiones febriles en niños menores de 5 años, queratoconjuntivitis y artritis. Los adultos con antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 pueden presentar un síndrome de Reiter con posterioridad a la diarrea. Los episodios de colitis grave causados por bacterias que elaboran la toxina de Shiga pueden ser el desencadenante de un síndrome hemolítico urémico.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo se realiza mediante coprocultivo (que ofrece mejores resultados en los primeros días de la enfermedad). La serología carece de interés.

Tratamiento y prevención

Los pacientes con deshidratación grave han de ser tratados con reposición hidroelectrolítica adecuada, si es posible por vía oral. En casos de vómitos y/o gran afección del estado general, la rehidratación se efectuará por vía intravenosa. El tratamiento antibiótico es eficaz, al acortar el período de excreción fecal de microorganismos y la duración de los síntomas. En los casos de disentería bacilar causada por especies productoras de toxina Shiga, los antibióticos son fundamentales para obtener una evolución favorable. Sin embargo, *Shigella* spp. puede contener plásmidos que ocasionen resistencia a los antimicrobianos más habitualmente empleados. Los antibióticos de elección para los adultos son las fluoroquinolonas (levofloxacino, 500 mg/día, o ciprofloxacino, 500 mg/12 h) durante 3 días. La ceftriaxona (50 mg/kg de peso al día i.m. o i.v.) durante 5 días es el fármaco de elección en niños. La azitromicina, durante 3 días, puede utilizarse como terapia alternativa, tanto en niños (10 mg/kg de peso al día) como en adultos (500 mg/día).

Debido a la gran capacidad de transmisión de persona a persona de la shigelosis, la higiene de manos y otras medidas higiénicas son fundamentales para su prevención.

INFECCIONES POR *YERSINIA*

El género *Yersinia* incluye 11 especies, de las que las más importantes en clínica son *Y. pestis,* responsable de la peste, *Y. enterocolitica* y *Y. Pseudotuberculosis* (v. tabla 246-1). Las yersiniosis son zoonosis que afectan al hombre de forma accidental.

Infecciones por *Yersinia pestis*

Yersinia pestis es un bacilo gramnegativo, pleomórfico e inmóvil, causante de la peste. Los estudios de DNA indican que *Y. pestis* es un clon de *Y. pseudotuberculosis* capaz de infectar las pulgas y utilizarlas como vectores. La peste tiene distribución mundial y ha producido a lo largo de la historia numerosos episodios epidémicos y pandémicos. En la actualidad se describen casos esporádicos o pequeños brotes epidémicos en países en vías de desarrollo de Asia y África. Los reservorios naturales del microorganismo son los roedores urbanos o salvajes y se transmiten entre ellos a través de la picadura de las pulgas *(Xenopsylla cheopis)* o de la ingestión de tejidos de animales contaminados. El hombre es un huésped accidental cuando es picado por las pulgas infectadas de los roedores. En los brotes epidémicos rara vez existe transmisión de persona a persona.

Patogenia

Después de la inoculación de *Y. pestis* en la piel, por picadura de la pulga, la bacteria emigra hacia los ganglios linfáticos locales. En los ganglios se produce una reacción inflamatoria en pocos días, con tumefacción muy dolorosa, necrosis y supuración, que caracterizan la forma bubónica de la enfermedad. Precozmente puede haber un paso de bacterias a la sangre, lo que constituye la peste septicémica. La afección pulmonar provoca una neumonía fulminante que, por vía inhalatoria, puede dar lugar a una diseminación devastadora de persona a persona.

Cuadro clínico

Peste bubónica

Es la forma más frecuente de la infección y se produce tras un período de incubación entre 2 y 8 días de la picadura del insecto. En la zona de la picadura aparecen adenopatías regionales, muy dolorosas y a veces fluctuantes, acompañadas de fiebre alta, escalofríos y cefalea. Los bubones tienen una forma ovalada o redonda y un tamaño entre 1 y 10 cm; la piel que los recubre está edematosa, eritematosa o hemorrágica, y son extremadamente dolorosos a la palpación. En general, no se observa lesión cutánea distal al bubón. La ingle es la zona más afecta; con menor frecuencia se observan bubones en las regiones cervical y axilar. La mitad de los pacientes presenta síntomas gastrointestinales en forma de náuseas, vómitos y diarreas, que pueden ser sanguinolentas. Sin tratamiento tiene una mortalidad de hasta el 75%.

Peste septicémica

En general, es el resultado de la diseminación hematógena de la infección a partir del bubón. Más raramente se produce por inoculación directa sin producción previa de adenopatías; esta circunstancia comporta un retraso del diagnóstico y una mortalidad superior. En esta forma clínica el paciente se halla febril y gravemente enfermo; si no se instaura tratamiento apropiado fallece en pocos días por *shock* y CID. En los casos de sepsis fulminante la bacteriemia es tan intensa que mediante tinción de Gram de la capa fibrinoleucocitaria de la sangre se puede mostrar la existencia de *Y. pestis.*

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Peste neumónica

La afección pulmonar se observa en el 10%-20% de los casos. La neumonía se produce tras la diseminación del microorganismo por vía hematógena desde el bubón. A los pocos días de la infección aparece tos, dolor torácico y taquipnea, con mínimos infiltrados pulmonares bilaterales. El esputo es purulento y contiene gran número de bacilos, por lo que esta forma clínica tiene una elevada contagiosidad. La neumonía primaria por inhalación es rara y se produce por exposición a un paciente con tos y peste. Su curso es rápidamente letal y puede ocasionar la muerte en horas o días. La peste neumónica es una infección invariablemente mortal si no se instaura tratamiento antibiótico antes de 24 h del inicio de la sintomatología.

Diagnóstico

La peste se ha de sospechar en todo paciente febril con antecedentes de exposición a roedores u otros mamíferos en un área endémica conocida. El diagnóstico presuntivo rápido ha de realizarse por tinción (con la tinción de Wayson se observan bacilos con tinción bipolar). Se dispone de una técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detección de genes específicos de virulencia que también permite un diagnóstico rápido. El diagnóstico definitivo se establece por cultivo del material aspirado del bubón o de otras secreciones. Existe una prueba serológica de hemaglutinación pasiva, que es útil para el diagnóstico retrospectivo o en casos de negatividad de los cultivos.

Tratamiento

La mortalidad de la peste no tratada supera el 50%, en ocasiones de forma fulminante, por lo que es obligatorio el inicio rápido del tratamiento antibiótico, tras la toma de muestras para cultivo. La terapia de elección es la estreptomicina (15 mg/kg cada 12 h, durante 7 días o al menos 3 días después de la remisión clínica). Cuando no hay disponible estreptomicina, o en casos de niños o embarazadas, se ha de usar la gentamicina. Un tratamiento alternativo es la doxiciclina, 200 mg/12 h el primer día seguido de 100 mg/12 h, durante 10 días. Algunos estudios también sugieren la utilidad de las fluoroquinolonas, en especial el levofloxacino. En los casos de meningitis o si existe *shock,* que puede disminuir la absorción por vía intramuscular, se usará cloranfenicol por vía intravenosa con dosis inicial de 25 mg/kg de peso seguida por 15 mg/kg de peso cada 6 h. Después de la mejoría clínica puede continuarse el tratamiento con cloranfenicol por vía oral hasta completar 10 días.

Prevención y control

La peste es una enfermedad que requiere cuarentena, por lo que todos los casos se deben comunicar a los organismos nacionales e internacionales responsables de la salud pública. Sólo hay que realizar aislamiento respiratorio estricto de los pacientes con tos u otros síntomas de neumonía, hasta 48 h de iniciado el tratamiento antibiótico. Ha de tenerse precaución en el manejo, por parte del personal sanitario, de las muestras contaminadas. Existe una vacuna útil para personas con peligro de exposición en áreas endémicas.

Infecciones por *Yersinia enterocolitica* y *Yersinia pseudotuberculosis*

Epidemiología

Yersinia enterocolitica es un agente poco habitual de diarrea y dolor abdominal de distribución universal, con mayor prevalencia en el norte de Europa. En Europa los serotipos más aislados son el O3 y el O9, y en América, el O3 y el O8. El reservorio natural del microorganismo es un gran número de animales salvajes o domésticos. La transmisión de la enfermedad se produce tras la ingesta de agua o alimentos contaminados o bien, en alguna ocasión, por contacto con animales infectados o con pacientes. Pueden producirse brotes epidémicos de la infección por consumo de alimentos contaminados. Casi todos los casos se observan en niños menores de 10 años. *Y. pseudotuberculosis* se encuentra en muchos animales, por lo que el mecanismo de contagio es similar al descrito para *Y. enterocolitica.* Se observa sobre todo en los países escandinavos, y la mayoría de los pacientes tiene entre 5 y 15 años, con un claro predominio del sexo masculino.

Patogenia

Tras la ingestión del microorganismo (se puede requerir un inóculo de 10^9 bacterias para el desarrollo de la enfermedad) se produce una ulceración en el íleo terminal y aumento de tamaño de los ganglios mesentéricos. La estimulación linfoide importante que ocasiona esta infección provoca en ocasiones una poliartritis reactiva, un síndrome de Reiter (en pacientes con haplotipo HLA-B27), un eritema nudoso, una uveítis u otras enfermedades autoinmunes.

Cuadro clínico

La forma clínica más habitual de enfermedad es una enterocolitis, que dura de 1 a 3 semanas, con fiebre, diarrea y dolor abdominal. Se observan heces sanguinolentas y el microorganismo está presente en ellas hasta después de 1 mes de la resolución de los síntomas. Los niños mayores y los adolescentes tienen un cuadro indistinguible de la apendicitis aguda, causado por la existencia de ileítis terminal y adenitis mesentérica. Los adultos presentan síntomas gastrointestinales leves y posteriormente pueden desarrollar alguna de las enfermedades autoinmunes antes mencionadas. Los enfermos con diabetes, anemia grave, hemocromatosis, cirrosis hepática o neoplasia, o bien los de edad avanzada o con sobrecarga férrica (talasemia, tratamiento con deferoxamina), pueden padecer una sepsis por *Y. enterocolitica.* Se han descrito casos de septicemia postransfusional, pues el organismo se multiplica a 4 °C.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza por el aislamiento del microorganismo a partir de heces (por medios especiales) o de muestras habitualmente estériles, como ganglios, sangre o líquido cefalorraquídeo (con medios ordinarios). Existen pruebas serológicas útiles para el diagnóstico, aunque pueden aparecer reacciones cruzadas con *Brucella, Vibrio* y *E. coli.*

Prevención y tratamiento

Las medidas de salud pública encaminadas a la seguridad de la cadena alimentaria (en especial de los productos derivados del cerdo y de los derivados lácteos) son fundamentales para evitar la transmisión de estos agentes patógenos. La higiene cuidadosa y adecuada de las manos en los entornos comunitarios y sanitarios puede contribuir a evitar la transmisión cruzada entre las personas.

No está clara la utilidad de los antibióticos para el tratamiento de la enterocolitis y de la adenitis mesentérica, que suelen ser autolimitadas y precisan sólo de tratamiento sintomático. En cambio, sí ha de tratarse la sepsis por *Y. enterocolitica* (no tratada tiene una mortalidad de hasta el 50%), aunque no está claro el fármaco de elección. Se han usado gentamicina y cloranfenicol. Otros fármacos de utilidad son la ceftriaxona, el cotrimoxazol y las fluoroquinolonas. Los casos de sepsis por *Y. pseudotuberculosis* se han tratado clásicamente con ampicilina (100-200 mg/kg de peso al día i.v.), estreptomicina (20-30 mg/kg de peso al día i.m.) o tetraciclina (20-30 mg/kg de peso al día p.o. o i.v.). Estudios recientes sugieren también la utilidad de las fluoroquinolonas.

INFECCIONES PRODUCIDAS POR ENTEROBACTERIAS OPORTUNISTAS

■ INFECCIONES POR *ESCHERICHIA COLI*

Escherichia coli es el responsable de una amplia variedad de infecciones, es la primera causa de infección urinaria, el bacilo gramnegativo más frecuente como causa de bacteriemia y un importante agente etiológico de otras afecciones abdominales y sistémicas. Además, ocasiona un porcentaje elevado de gastroenteritis agudas. La infección entérica puede estar producida por distintas variedades (*E. coli* diarreagénicas) que se corresponden con otros tantos mecanismos fisiopatológicos. Actualmente se aceptan cinco grupos de *E. coli* como causantes de gastroenteritis:

1. *E. coli* enterotoxigénica (ECET), cuyas cepas pueden ser productoras de una o ambas toxinas, la toxina termolábil (TL), codificada en los genes *lt,* y la toxina termoestable (TE), codificada en el gen *st.* Ambas toxinas producen una elevada secreción de electrolitos y agua a través de la activación de la adenilato ciclasa y la guanilato

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ciclasa del enterocito, respectivamente. Este grupo es causa frecuente de diarrea del viajero y de diarrea en niños con edad inferior a 5 años en países en vías de desarrollo.

2. *E. coli* enteropatógena (ECEP), este grupo se adhiere al epitelio intestinal y ocasiona un acortamiento de las microvellosidades. El locus LEE, que codifica una serie de proteínas asociados con la adherencia y destrucción de las microvellosidades, se encuentra localizado en una isla de patogenicidad.
3. *E. coli* enterohemorrágica (ECEH), también llamada *verotoxigénica,* ya que puede producir dos citotoxinas denominadas *toxinas Shiga-like* (Stx1 y Stx2), *shigatoxinas* o *verotoxinas.* Los cuadros clínicos que produce van desde una infección asintomática a diarrea acuosa o colitis hemorrágica, que a veces se acompaña de un síndrome urémico-hemolítico. En la infección por cepas enterohemorrágicas el uso de antimicrobianos está contraindicado, porque pueden inducir la producción de toxina de Shiga e incrementar el riesgo de síndrome hemolítico urémico. El principal serotipo de ECEH es el O157:H7.
4. *E. coli* enteroinvasiva (ECEI), capaz de invadir la mucosa intestinal.
5. *E. coli* enteroagregativa (ECEA) que es también una causa frecuente de diarrea del viajero y de diarrea crónica en países en vías de desarrollo. El mecanismo de acción de este último grupo de *E. coli* diarreagénicas no se conoce en detalle, aunque se ha descrito que un elevado porcentaje de cepas poseen un plásmido (CVD432) en el que se localiza el gen *aat* que codifica una proteína transportadora y se utiliza para detectar ECEA por PCR.

Además de estos cinco patotipos de *E. coli* causantes de enteritis pueden existir cepas hibridas que comparten características de dos de estos patotipos, por ejemplo, en el brote epidémico por *E. coli* 0104 que tuvo lugar en Alemania en 2011, la cepa de *E. coli* parece haberse formado por la adquisición del gen que codifica la verotoxina (Sxt2) por parte de un patotipo ECEA.

El diagnóstico microbiológico de los procesos enterocolíticos causados por los diferentes grupos de *E. coli* diarreagénicas se ve complicado por el hecho de que esta especie es un componente fundamental de la microbiota intestinal del ser humano. El agar MacConkey se incorpora normalmente en los coprocultivos y se puede utilizar para su detección. Una vez identificado se pueden detectar los diversos patotipos de *E. coli* diarreagénicas mediante la observación de los genes que codifican los diversos factores de virulencia. Sin embargo, la identificación de estos tipos de *E. coli* queda fuera de la práctica sistemática de la mayoría de los laboratorios, aunque en aquellos con un elevado número de pacientes con diarrea del viajero es aconsejable su implementación.

La diarrea moderada ocasionada por ECET o ECEA es normalmente autolimitada, aunque a veces y fundamentalmente en países en vías de desarrollo la terapia incluye la reposición hidroelectrolítica, por vía oral o, si fuera necesario, parenteral. Para la prevención de la diarrea del viajero se ha recomendado la administración profiláctica de subsalicilato de bismuto, cotrimoxazol o quinolonas, aunque, dado el aumento de resistencias a los antimicrobianos en las cepas causales, otros autores recomiendan evitar el uso profiláctico de los mismos y, simplemente, evitar el consumo de agua o alimentos crudos posiblemente contaminados. Para el tratamiento del cuadro se pueden emplear inhibidores de la movilidad intestinal (loperamida) que disminuyen la sintomatología.

Sin embargo, se ha comprobado que cuando la diarrea es más grave o prolongada la utilización de fluoroquinolonas como ciprofloxacino o norfloxacino disminuye la sintomatología. En los casos de diarrea del viajero en pacientes que han viajado a India se debe pensar en utilizar una alternativa a las fluoroquinolonas, ya que en los últimos años el nivel de resistencia a estos agentes antibacterianos en cepas de ECET y ECEA de este país ha aumentado considerablemente. Una posible alternativa es el uso de rifaximina, un agente antibacteriano no absorbible que posee una buena actividad frente a ECET y ECEA.

E. coli es la causa más frecuente de infección urinaria, y puede originar desde cistitis o uretritis hasta infecciones invasivas como pielonefritis y prostatitis y/o sepsis urinaria. La adherencia de las cepas uropatógenas al epitelio del tracto urinario se facilita por la presencia de fimbrias P; estas cepas tienen, con más frecuencia que las aisladas de heces de personas sanas, cápsula, hemolisina, factor necrotizante citotóxico y sistemas de captación de hierro.

El origen más frecuente de la bacteriemia es el urinario (particularmente cuando hay obstrucción) o el abdominal (biliar o absceso abdominal). Puede cursar con localizaciones sépticas metastásicas. *E. coli* también participa en infecciones mixtas de úlceras tórpidas, úlceras de pie diabético, úlceras de decúbito y celulitis. También es una causa importante de sepsis y meningitis neonatal.

La infección respiratoria es rara y la presentan pacientes debilitados con diabetes mellitus, alcoholismo o EPOC. La mayoría de las neumonías están asociadas a una microaspiración de las secreciones orofaríngeas, en pacientes previamente colonizados. Clínicamente se comporta como una bronconeumonía, con una mortalidad cercana al 50%. *E. coli* crece bien en los medios habituales de laboratorio, por lo que el diagnóstico de las infecciones extraintestinales no es difícil y habitualmente se lleva a cabo mediante pruebas bioquímicas o por MALDI-TOF. El tratamiento antimicrobiano de las infecciones extraintestinales por *E. coli* ha de basarse en los criterios que se indicaron al comienzo del capítulo.

INFECCIONES POR *KLEBSIELLA, ENTEROBACTER* Y *SERRATIA*

Estos agentes raramente causan enfermedad en pacientes previamente sanos. Por contra, constituyen una causa importante de infección nosocomial, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, con el agravante añadido de que con cierta frecuencia pueden presentar multirresistencia a los antibióticos.

Las dos especies clínicamente más importantes de *Klebsiella* son *K. pneumoniae* subespecie *pneumoniae* y *K. oxytoca.* El antígeno capsular K permite diferenciar más de 70 serotipos y es de gran importancia fisiopatológica, lo que dificulta la fagocitosis de la bacteria por los macrófagos y retrasa la migración de leucocitos al foco de infección, para favorecer el desarrollo de la enfermedad.

K. pneumoniae subespecie *pneumoniae* es causa de neumonía lobar en la comunidad, entidad que está prácticamente limitada a pacientes con una enfermedad de base importante, principalmente alcoholismo, diabetes mellitus y EPOC. Típicamente, la enfermedad es aguda y grave con alteraciones destructivas del pulmón. Debido a la inflamación necrotizante y a la naturaleza hemorrágica del proceso, el esputo de estos enfermos se describe con frecuencia como «gelatina de grosella». En la radiografía de tórax puede apreciarse una cisura pulmonar abombada y signos de pérdida de volumen. Asimismo, es común la abscesificación, la cavitación y la aparición de empiema y adherencias pleurales.

Klebsiella spp. es la causa de hasta el 12% de todas las bacteriemias de adquisición intrahospitalaria; los focos más habituales son el urinario, el respiratorio, el biliar y el de herida quirúrgica. Se han publicado brotes nosocomiales causados por cepas productoras de BLEE en unidades neonatales y en otros pacientes críticos. Se ha descrito también la relación del microorganismo con cuadros de absceso hepático piógeno, sobre todo en pacientes del Lejano Oriente. Las cepas que ocasionan esta patología infecciosa acostumbran a ser hipermucosas.

K. pneumoniae subespecie *rhinoscleromatis* produce el rinoscleroma y *K. pneumoniae* subespecie *ozaenae* se ha relacionado con la ocena, una rinitis atrófica. *Klebsiella granulomatis* es el agente causal de la donovanosis o granuloma inguinal.

El género *Enterobacter* está formado por diversas especies; las más frecuentes en patología humana son las comprendidas en el complejo *E. cloacae (E. asburiae, E. cloacae, E. hormaechei)* y *E. aerogenes.* Los microorganismos que se clasificaron como *E. agglomerans* se han transferido a un nuevo género *(Pantoea).* Se trata de bacterias oportunistas que colonizan a pacientes hospitalizados. Causan infecciones de cualquier localización, sobre todo en pacientes tratados con antibióticos de amplio espectro, especialmente cefalosporinas. Producen una AmpC cromosómica y condicionan la aparición de cepas multirresistentes que ocasionan una importante mortalidad.

Aunque existen diversas especies, las dos principales especies patógenas humanas de *Serratia* son *S. marcescens* y *S. liquefaciens.* En el

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

paciente hospitalizado, esta bacteria coloniza con menos frecuencia el tubo digestivo y tiene como hábitat más común las vías respiratoria y urinaria. Entre las infecciones nosocomiales, *Serratia* causa aproximadamente el 4% de las bacteriemias y de las neumonías y el 2% de las infecciones urinarias, quirúrgicas y cutáneas. Con frecuencia, las infecciones se presentan como miniepidemias, o bien en forma endémica en zonas de riesgo elevado como son las unidades de cuidados intensivos, de neonatología y de grandes quemados. El tratamiento se ve complicado por el elevado porcentaje de resistencias. Habitualmente ha de utilizarse una cefalosporina de tercera generación, junto con amikacina.

INFECCIONES PRODUCIDAS POR *PROTEUS, MORGANELLA* Y *PROVIDENCIA*

Estos microorganismos se incluyeron tradicionalmente en un mismo grupo taxonómico, pero los estudios de DNA han diferenciado los tres géneros, cada uno de ellos con diversas especies (v. tabla 246-1). Son bacterias móviles.

Proteus tiene una propensión a colonizar e infectar las vías urinarias. Por medio de la enzima ureasa transforma la urea en hidróxido de amonio, alcaliniza la orina y favorece la formación de cálculos de estruvita. La presencia de una litiasis facilita a su vez, en un círculo vicioso, la persistencia de la infección. La mayoría de las infecciones por *Proteus* están producidas por *P. mirabilis* (globalmente es la causa de cerca del 10% de las infecciones urinarias); *P. vulgaris* es más infrecuente, y aún más otras especies. *Proteus* spp. también es responsable, con menor frecuencia, de infecciones de herida quirúrgica, neumonía y sepsis. *P. mirabilis* es relativamente sensible a los antimicrobianos habituales. Sin embargo, *P. vulgaris* es más resistente, pues expresa una β-lactamasa que degrada penicilinas y cefalosporinas de primera y segunda generación. El tratamiento de estas infecciones requiere con frecuencia el empleo de amikacina, cefalosporinas o quinolonas fluoradas.

Morganella morganii también produce ureasa y es un agente nosocomial infrecuente. Posee una β-lactamasa cromosómica similar a la de *Enterobacter,* lo que lo diferencia de *Proteus*. Las dos especies más comunes en muestras clínicas del género *Providencia* son *P. rettgeri* (también productor de ureasa) y *P. stuartii* (a veces produce ureasa). Se asocian sobre todo a infecciones urinarias en pacientes con sondas urinarias permanentes. Un número importante de cepas son multirresistentes. En los últimos años, con el incremento en el uso de colistina para el tratamiento de bacterias con resistencia extendida se ha observado un aumento en la prevalencia de este grupo de microorganismos que son intrínsecamente resistentes a este antibiótico.

INFECCIONES PRODUCIDAS POR *CITROBACTER*

Se trata de enterobacterias taxonómicamente próximas al género *Salmonella,* con el que tienen reacciones cruzadas respecto al antígeno somático O. Las dos especies más frecuentes son *C. freundii* (que produce una AmpC similar a la de *Enterobacter* y causa algunas infecciones nosocomiales) y *C. koseri,* que produce una β-lactamasa de clase A. Producen con poca frecuencia infecciones, asociadas a procesos nosocomiales, sobre todo respiratorios y urinarios.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Coburn B, Grassl GA, Finlay BB. Salmonella, the host and disease: a brief review. Immunol Cell Biol 2007;85:112-8.

Denton M. Enterobacteriaceae. Int J Antimicrob Agents 2007;29(Suppl 3):S9-22.

Guibourdenche M, Roggentin P, Mikoleit M, Fields PI, Bockemühl J, Grimont PA, et al. Supplement 2003-2007 (No 47) to the White-Kauffmann-Le Minor scheme. Res Microbiol 2010;161:26-9.

Khot PD1, Fisher MA. Novel approach for differentiating Shigella species and Escherichia coli by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. J Clin Microbiol 2013;51:3711-6.

Landraud L, Brisse S. Enterobacteriaceae. En: Cohen J, Powderly WG, Opal SM, eds. Infectious Diseases. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010. p. 1690-703.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES CAUSADAS POR *PSEUDOMONAS, ACINETOBACTER* Y OTROS BACILOS GRAMNEGATIVOS NO FERMENTADORES (*BURKHOLDERIA, STENOTROPHOMONAS, MORAXELLA, ACHROMOBACTER, ALCALIGENES, COMAMONAS* Y OTROS)

Capítulo 247

J. A. Martínez Martínez | J. Labarca Labarca | J. Vila Estapé

INFECCIONES CAUSADAS POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

ETIOLOGÍA

El género *Pseudomonas,* que pertenece a la familia *Pseudomonadaceae,* está constituido por bacterias gramnegativas, ampliamente difundidas en la naturaleza. La especie con mayor importancia en patología médica es *Pseudomonas aeruginosa,* que es un bacilo aerobio estricto (aunque con capacidad de adaptación en condiciones de estrés para crecer en condiciones de microaerofilia o anaerobiosis), no fermentador de los hidratos de carbono, provisto de un flagelo polar que le confiere movilidad y de *pili* que le permiten adherirse a las superficies. Crece fácilmente en los medios de cultivo ordinarios, como agar sangre, donde forma colonias planas, de olor peculiar y color azul-verdoso debido a la producción de pigmentos, piocianina y pioverdina. Puede originar también otros dos pigmentos: uno rojo oscuro y otro negro, denominados, respectivamente, *piorrubina* y *piomelanina.* El nombre de *aeruginosa* («óxido de cobre») hace referencia a estos pigmentos.

EPIDEMIOLOGÍA

P. aeruginosa se encuentra ampliamente difundida en la naturaleza, en íntima asociación con ambientes húmedos. Ello se debe a que los requerimientos nutritivos del microorganismo son mínimos, hasta el extremo de que es capaz de multiplicarse en agua destilada. Soporta una gama muy variada de condiciones ambientales adversas, como temperaturas elevadas o cloración intensa. Con frecuencia coloniza multitud de animales, entre ellos el ser humano. La población sana está colonizada a menudo por *Pseudomonas* que forman parte transitoriamente de la flora microbiana normal saprófita de zonas húmedas del organismo, como la piel de las axilas, el conducto auditivo, la región perineal y las mucosas. Por ejemplo, se puede aislar a partir de la mucosa nasal (hasta en el 3,3%), la faringe (6,6%) y las heces

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

(2,2%-24%) de las personas que *no* reciben antibióticos. En el ámbito hospitalario existe un conjunto de circunstancias responsables de que la colonización de la población hospitalizada alcance hasta el 50% a los 7 días, entre las que destacan la patología de base del paciente y el uso previo de antibióticos sin actividad antiseudomónica. En algunos centros o unidades hospitalarias, una proporción significativa de las fuentes de agua potable (grifos y duchas) pueden contener *P. aeruginosa.* Desde otros pacientes colonizados o el entorno hospitalario, *P. aeruginosa* puede transmitirse de forma eficiente a otros enfermos a través de las manos del personal sanitario.

PATOGENIA

Comprende tres etapas: a) colonización o adherencia; b) invasión local, y c) diseminación. Para que se produzca una colonización clínicamente significativa en la piel o una mucosa, suele ser necesaria la coexistencia de algún tipo de lesión de las mismas (quemadura, úlcera, denudación del epitelio respiratorio), de una alteración de los mecanismos de arrastre hidrodinámico (disfagia, deterioro de la función mucociliar asociado a EPOC, bronquiectasias, ventilación mecánica o fibrosis quística), la presencia de un cuerpo extraño (sonda nasogástrica, tubo endotraqueal o de traqueostomía, catéter vesical o intravenoso), una enfermedad subyacente grave (desnutrición, estado crítico de cualquier tipo, neoplasia, neutropenia y tratamiento inmunodepresor, incluidos glucocorticoides) y el concurso de antibióticos que eliminen la flora endógena. Los lugares habituales de colonización primaria son el tubo digestivo y la faringe, a partir de la cual pueden colonizarse las vías respiratorias infralaríngeas. Una vez establecida la colonización primaria, el crecimiento microbiano puede alcanzar densidades críticas que conducen a la síntesis de sustancias autoinductoras. Estos mecanismos favorecen la formación y maduración de biopelículas en las que se perpetúa el establecimiento de poblaciones bacterianas densas, favorecen la lesión epitelial, mantienen el proceso inflamatorio y determinan tolerancia a la acción bactericida de los antibióticos, lo cual dificulta enormemente la erradicación. *P. aeruginosa* es capaz de sintetizar, en determinadas circunstancias, una cápsula de naturaleza polisacárida (alginato), denominada también *sustancia mucosa glucocálix* (cepas mucoides) que se ha asociado con el establecimiento de infección crónica y progresión del deterioro clínico en pacientes con fibrosis quística y otros tipos de bronquiectasias. Para la etapa de *invasión local* resultan probablemente primordiales la producción de varias proteasas, citotoxinas, piocianina, hemolisinas y la cápsula polisacárida. En la etapa de *diseminación* probablemente intervengan los mismos factores expuestos y otros productos bacterianos como un antígeno O de la endotoxina dotado de cadenas laterales largas, que confiere a *P. aeruginosa* resistencia al complemento.

CUADRO CLÍNICO

P. aeruginosa es uno de los principales microorganismos causantes de infección en pacientes hospitalizados, especialmente en aquellos sometidos a procedimientos invasivos o afectos de inmunodepresión grave. En los últimos años se ha observado una disminución de su incidencia en ciertos cuadros clínicos como la neutropenia febril o las sepsis en quemados. Estos cambios ponen de relieve, por un lado, la enorme capacidad del microorganismo de actuar como oportunista y, por otro, el éxito de estrategias de prevención para disminuir estas infecciones en los pacientes inmunodeprimidos.

Bacteriemia

P. aeruginosa es una causa frecuente de bacteriemia primaria o secundaria, y es responsable del 10%-20% del total de sepsis por gramnegativos. A pesar de que su pronóstico ha mejorado, la mortalidad oscila aún entre el 20% y el 50%, que es la más elevada de todas las bacteriemias por gramnegativos. La sepsis por *P. aeruginosa* afecta especialmente a pacientes neutropénicos por enfermedades neoplásicas tratados con citostáticos, a aquellos en los extremos de la vida (recién nacidos y ancianos), diabéticos, trasplantados, quemados, con EPOC grave, críticos con estancia en UCI superior a 4 días e infectados por el HIV con menos de 50 CD4/μL. Se presenta más frecuentemente

Figura 247-1 Ectima gangrenoso. Placas redondeadas de bordes sobreelevados y base necrótica localizada en la extremidad inferior.

en pacientes hospitalizados y, aunque en la mayoría de casos el origen de la infección es endógeno, es decir, ocurre tras un período variable de colonización de la piel, la faringe o el colon del propio paciente, puede también asociarse a contaminación de fluidos o quiebres en los procedimientos. En individuos no hospitalizados, la vejez extrema (> 90 años), la inmunodeficiencia grave, el haber recibido antibióticos durante el mes previo y la presencia de un catéter intravenoso o urinario son predictores independientes de bacteriemia por *P. aeruginosa* al ingreso en el hospital. Las puertas de entrada son muy diversas: pulmón (constituye la primera causa de neumonía asociada a la ventilación mecánica), vías urinarias (con frecuencia asociada a la presencia de una sonda urinaria), catéteres intravenosos, piel (quemaduras, heridas quirúrgicas o úlceras crónicas) y tubo digestivo (traslocación o tiflitis en el paciente neutropénico, colangitis tras manipulación de la vía biliar o en el paciente portador de drenajes internos o externos, peritonitis postoperatoria). Cursa con manifestaciones clínicas indistinguibles de las demás bacteriemias por gramnegativos, si bien suele ser más frecuente la ictericia. El ectima gangrenoso (fig. 247-1), presente en el 5% de las sepsis por este microorganismo, consiste en una placa redonda, dura e indolora, de bordes bien delimitados, al principio de color rojo oscuro y luego negro (necrótico), de 1 cm o más de diámetro, que puede verse en cualquier localización, aunque suele asentar en la región anoperineal o en la axila. Se trata de una vasculitis infecciosa y el organismo puede obtenerse en el cultivo de la lesión. Se considera característica de la bacteriemia por *P. aeruginosa,* aunque puede observarse ocasionalmente en bacteriemias producidas por otros organismos, y ocurre casi exclusivamente en pacientes neutropénicos. Existen varios factores de mal pronóstico ante una bacteriemia por *P. aeruginosa:* neutropenia persistente o inferior a $0{,}1 \times 10^9$/L, *shock* séptico, terapia antibiótica inadecuada, origen pulmonar, cutáneo o desconocido, insuficiencia renal, focos metastásicos y presencia de enfermedad subyacente rápida o últimamente fatal.

Neumonía

Se distingue una forma primaria por aspiración desde la faringe o a partir de la colonización previa de las vías respiratorias y otra hematógena por metástasis en el transcurso de una bacteriemia. Una posibilidad rara actualmente en los países industrializados es la inoculación directa a

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

través de fibrobroncoscopios o por inhalación a partir de nebulizadores contaminados. La primera suele aparecer en pacientes hospitalizados sometidos a intubación orotraqueal y ventilación mecánica durante más de 4 días y que han recibido antibioticoterapia previa. Aunque la incidencia de *P. aeruginosa* es menor en los pacientes con neumonía tardía de adquisición nosocomial (> 4 días de hospitalización) no sometidos a ventilación mecánica, su frecuencia (~12%) justifica todavía la administración de una pauta antibiótica que abarque en su espectro a este microorganismo. *P. aeruginosa* es una causa muy rara de neumonía adquirida en la comunidad en sentido estricto, pero puede estar implicada hasta en el 10% de los pacientes con EPOC grave (especialmente si tienen bronquiectasias) que requiere ingreso en una UCI, así como en individuos traqueostomizados, portadores de sonda nasogástrica, afectos de inmunodeficiencia significativa por cáncer o sida y en aquellos que han recibido tratamiento antibiótico previo o han sido hospitalizados recientemente. Las formas bacteriemias metastásicas suelen aparecer en pacientes neutropénicos y tienen una extraordinaria gravedad. Los pacientes con fibrosis quística tienen gran tendencia a contraer infecciones respiratorias en las que el agente patógeno más a menudo responsable de ellas es *P. aeruginosa* (habitualmente cepas mucoides). Aunque la neumonía por *P. aeruginosa* puede tener un curso fulminante con afección bilateral, densidades nodulares, necrosis (cavitación), insuficiencia respiratoria grave e inestabilidad hemodinámica, la mayor parte de los casos observados en la actualidad tienen un curso menos agudo e indistinguible del debido a otros agentes bacterianos.

Endocarditis

La endocarditis por *P. aeruginosa* puede ocurrir en usuarios de drogas por vía parenteral (por contaminación del material de inyección) y tras operaciones cardíacas. En los usuarios de drogas por vía parenteral este tipo de endocarditis suele producirse en los que se inyectan pentazocina y tripelenamina. Afecta básicamente a la válvula tricúspide; las afecciones izquierda y multivalvular no son raras.

Osteomielitis y artritis

P. aeruginosa tiene una particular predilección por afectar los cartílagos. La osteomielitis hematógena por *P. aeruginosa,* en particular la vertebral (espondilodiscitis), así como la artritis de la articulación esternocostoclavicular y de la sínfisis pubiana se observa en los usuarios de drogas por vía parenteral con o sin endocarditis concomitante. También puede ocurrir por extensión al hueso desde un foco infeccioso próximo (p. ej., espondilodiscitis a partir de infecciones urinarias complicadas, o contigua a úlceras crónicas de decúbito, diabéticas o isquémicas). Una forma de osteomielitis típicamente debida a *P. aeruginosa* es la originada en los huesos del pie como consecuencia de la punción de un clavo ocurrida a través de la suela de un calzado deportivo (el organismo contamina la suela de goma del zapato).

Meningitis y absceso cerebral

Mientras que la meningitis extrahospitalaria por *P. aeruginosa* es excepcional, la intrahospitalaria no es infrecuente. Esta bacteria puede llegar a las meninges: a) por manipulaciones neuroquirúrgicas, ya sean diagnósticas o terapéuticas, como la colocación de derivaciones ventriculoauriculares o ventriculoperitoneales; b) por extensión directa desde infecciones otosinomastoideas; c) por traumatismos, y d) por vía hematógena, sobre todo en pacientes con hemopatías malignas o con endocarditis.

Infecciones urinarias

Son comunes en los pacientes sometidos a manipulaciones (catéteres en vía urinaria, citoscopia y otros) o intervenciones (resección endouretral prostática) de las vías urinarias. Es frecuente el antecedente de tratamiento previo prolongado o repetido con antibióticos.

Infecciones de piel y partes blandas

Como *P. aeruginosa* vive en la tierra húmeda, infecta con frecuencia las heridas traumáticas, desde las que puede provocar bacteriemia. También puede infectar las heridas quirúrgicas. Una infección cutánea por *P. aeruginosa* de patogenia completamente diferente es el exantema de las piscinas o cualquier dispositivo para baño, de uso clínico (hidroterapia) o recreativo, cuyas aguas están contaminadas por *P. aeruginosa* (suele resistir incluso la cloración). Consiste en varios elementos maculopapulares, vesiculopustulosos o, en ocasiones, foliculitis que no requieren terapéutica antibiótica. Las uñas verdes que se ven en personas cuyas manos están en contacto permanente con agua, jabón y detergentes, expuestas a traumatismos mecánicos o con onicomicosis, se deben, como puede demostrarse por cultivo, a la infección del lecho ungueal por *P. aeruginosa.* Las quemaduras se colonizan con frecuencia por este bacilo, aunque en la actualidad el tratamiento quirúrgico precoz y otros cuidados de las quemaduras han disminuido considerablemente en los países industrializados la incidencia de sepsis y bacteriemia.

Infecciones oftálmicas

P. aeruginosa alcanza el globo ocular con las lentes de contacto, o con las soluciones que se utilizan para ellas, colirios anestésicos o desinfectantes (resisten al ácido bórico al 4%) y erosiones traumáticas. Puede causar conjuntivitis y queratitis destructiva de rápida evolución, capaz de conducir a la panoftalmitis con pérdida del globo ocular. Raramente, la endoftalmitis puede ser la consecuencia de la diseminación hematógena.

Infecciones otorrinolaringológicas

P. aeruginosa es responsable del 70% de los casos de otitis externa. Cursa con dolor y escasa secreción sanguinolenta o purulenta. Particularmente frecuente en los trópicos y países templados, se adquiere a menudo al practicar actividades acuáticas durante el verano (otitis del nadador) y responde bien al tratamiento tópico con un aminoglucósido (tobramicina, amikacina). La otitis externa maligna es una forma grave que se observa en diabéticos habitualmente ancianos y más raramente en huéspedes inmunodeprimidos como los afectos de infección por el HIV avanzada. Se caracteriza por la invasión y destrucción del cartílago y las estructuras óseas contiguas (celdas mastoideas, oído medio, hueso temporal), y provoca parálisis de los pares craneales (precozmente el par VII y posteriormente el IX, el X y el XI), trombosis de los senos venosos cerebrales y meningitis. La otitis externa maligna requiere ingreso hospitalario y antibioticoterapia parenteral. *P. aeruginosa* se aísla con frecuencia de la secreción de los pacientes con otitis media crónica, a menudo como parte de una flora mixta y para su tratamiento puede requerirse ocasionalmente la administración de antibióticos específicos por vía sistémica. Por último, este microorganismo puede producir condritis asociada con el *piercing* del cartílago de las orejas, una entidad que requiere la retirada del material y tratamiento específico sistémico para evitar deformaciones cosméticas graves.

Infecciones del tubo digestivo

P. aeruginosa puede causar enterocolitis necrosante en prematuros y tiflitis (enterocolitis con afección cecal que se extiende con frecuencia al colon ascendente e íleon terminal) en pacientes neutropénicos, especialmente hematológicos. Se trata de entidades graves que requieren reposo intestinal, fluidos y antibioticoterapia parenteral, así como intervención quirúrgica si existe evidencia de peritonitis difusa, hemorragia incoercible o sepsis incontrolable.

TRATAMIENTO

A excepción de algunas formas de infección por *Pseudomonas* como la otitis externa (no maligna) o la dermatitis por exposición a aguas contaminadas (p. ej., piscinas), que no suelen precisar antibiótico, la mayoría de infecciones requieren el uso de uno o más antibióticos. Habitualmente, los antibióticos de elección con capacidad antiseudomónica son: aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina y, especialmente, amikacina), algunas cefalosporinas de tercera y cuarta generación (ceftazidima, cefepima), algunas penicilinas de amplio espectro (piperacilina/tazobactam), carbapenemes (imipenem, meropenem,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

doripenem), monobactámicos (aztreonam) y fluoroquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino). *P. aeruginosa* puede desarrollar resistencia a cualquiera de los antibióticos activos por diversos y hoy en día, en muchos centros, es imposible garantizar una cobertura frente a más del 80% de las cepas con la utilización exclusiva de un β-lactámico o una quinolona. El problema de resistencia que ha tenido más impacto en el último tiempo es a carbapenémicos, que ocurre en el 20% al 40% de los casos, aproximadamente. El problema de la resistencia a múltiples antibióticos es creciente y es relativamente frecuente encontrar cepas sensibles sólo a colistina y amikacina. La administración de un tratamiento empírico correcto (al menos un antibiótico activo) tiene un impacto favorable en el pronóstico y, por tanto, lograr una cobertura empírica adecuada constituye el principal motivo para administrar tratamiento combinado con un β-lactámico junto con un aminoglucósido (amikacina) o una quinolona cuando el riesgo de infección por *P. aeruginosa* es elevado. En este sentido, la combinación con amikacina es la más eficiente, por ser el antibiótico que presenta (junto con la colistina) la menor tasa de resistencia. Por otro lado, la combinación de un β-lactámico con un aminoglucósido (y menos frecuentemente con una fluoroquinolona) es *sinérgica in vitro,* y tanto *in vitro* como en modelos experimentales previene la selección de resistencia, aunque este efecto no ha sido claramente establecido en la clínica humana. Algunas observaciones sugieren además que el tratamiento combinado puede tener un impacto favorable en la supervivencia de los pacientes con sepsis grave o *shock* séptico, bacteriemia, neutropenia y focos distintos del aparato urinario o catéteres intravenosos.

En la actualidad, la base del tratamiento de cualquier infección por *Pseudomonas* es un β-lactámico potencialmente activo, administrado en dosis apropiadas. La asociación de amikacina estaría indicada en entornos donde la monoterapia con un β-lactámico no garantice la cobertura de al menos el 90% de las cepas, y debe considerarse cuando el paciente presenta sepsis grave o *shock* séptico, cuando el foco es distinto de las vías urinarias o un catéter intravenoso que puede retirarse (en particular la neumonía, dada su elevada mortalidad) y en los pacientes neutropénicos. La monoterapia con aminoglucósidos es menos eficaz en la mayoría de situaciones clínica, con la posible excepción de las infecciones urinarias. Frente a cepas multirresistentes, debe plantearse el uso de colistina parenteral (formulada como metasulfonato de colistina o colistimetato sódico, 240 mg o 3 millones de UI/8 h, preferiblemente con una dosis de carga inicial de 6-9 millones de UI) y simultáneamente en aerosol (80 mg/8-12 h en 4 cc de suero fisiológico) en el caso de la neumonía, eventualmente asociada a amikacina o fosfomicina (si la cepa es sensible).

Especial mención merece el tratamiento de las infecciones pulmonares por *P. aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística. Está claramente establecida la eficacia del tratamiento antibiótico durante las exacerbaciones, de acuerdo con los principios citados previamente. Existe asimismo suficiente evidencia acerca de que la administración crónica de tobramicina inhalada mejora la función pulmonar y reduce la frecuencia de las exacerbaciones en los pacientes con enfermedad moderada o grave. En la actualidad se dispone de formulaciones en polvo para inhalación de tobramicina y colistina que no requieren nebulizador, así como nuevos preparados de amikacina y aztreonam para nebulizar. A pesar de la falta de actividad antibacteriana intrínseca, la administración prolongada de azitromicina (más de 3 meses) puede mejorar la función respiratoria en los pacientes con colonización bronquial por *P. aeruginosa,* un efecto quizá atribuible a que los macrólidos afectan negativamente a la formación de biopelículas, suprimen la síntesis de algunos factores de virulencia y tienen actividad antiinflamatoria.

La prevención de infecciones por *P. aeruginosa* radica principalmente en disminuir el riesgo asociado a procedimientos invasivos con protocolos de indicación, colocación y retirada de dispositivos. Los brotes de *P. aeruginosa* están en general asociados a cepas que producen metalobetalactamasa y en ellos es muy importante el control de la transmisión entre pacientes mediante un estricto cumplimiento por parte del personal sanitario con la higiene de las manos y las precauciones de contacto. En cualquier circunstancia, el control apropiado de la utilización de antimicrobianos es de esperar que contribuya a limitar tanto la incidencia de infecciones causadas por este microorganismo como la expansión de su resistencia.

INFECCIONES CAUSADAS POR *ACINETOBACTER*

ETIOLOGÍA

El género *Acinetobacter* está constituido por cocobacilos gramnegativos, inmóviles, oxidasa negativos y catalasa positivos, con un metabolismo aerobio estricto. Algunas cepas pueden ser encapsuladas. En la última reorganización taxonómica del género se aceptaron 43 genoespecies, entre las que cabe destacar *Acinetobacter baumannii* por su relevancia clínica, aunque otras genoespecies como *Acinetobacter lwoffii* y las genoespecies 3 (actualmente denominada *Acinetobacter pittii*) y 13 (actualmente denominada *Acinetobacter nosocomialis*) también se han asociado con infecciones intrahospitalarias. Las especies *A. baumannii, A. pittii* y *A. nosocomialis* presentan una relación muy estrecha y son difíciles de separar fenotípicamente, por lo que se les ha denominado grupo *A. baumannii.* Sin embargo, recientemente la utilización de la espectrometría de masas tipo MALDI-TOF (desorción/ionización mediante láser asistida por matriz, acoplada a un detector de iones TOF) ha permitido la diferenciación rápida de estas tres especies.

El patrón de multirresistencia de *A. baumannii* incluye antibióticos clásicos como carboxi y ureidopenicilinas, aminoglucósidos, tetraciclinas, trimetoprim y cloranfenicol, así como cefalosporinas de tercera y cuarta generación, y fluoroquinolonas. Recientemente, se ha documentado la resistencia a los carbapenemes y, en un estudio multicéntrico realizado en España, el 82% y el 83% de los aislamientos clínicos de *A. baumannii* eran resistentes a imipenem y meropenem, respectivamente. En la actualidad, el aislamiento de cepas con un perfil de sensibilidad limitado casi exclusivamente a las polimixinas es el escenario más frecuente, aunque también se han descrito cepas resistentes a este antibacteriano.

EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA

Acinetobacter spp. es considerado un patógeno con escasa virulencia. Es ubicuo en la naturaleza, como flora habitual del suelo, agua, residuos orgánicos y diversos alimentos, y puede colonizar la piel humana. No tiene significación clínica en las infecciones adquiridas en la comunidad. Por el contrario, *A. baumannii* ha emergido en las últimas dos décadas como un importante patógeno nosocomial de distribución mundial, responsable de frecuentes brotes epidémicos.

La frecuencia de estas infecciones es muy variable, según las condiciones epidemiológicas de cada hospital. En algunos se establece de forma endémica en el ambiente hospitalario (reservorio inanimado) y en los pacientes colonizados (reservorio animado). Su hábitat natural en el hombre es la piel, pero la faringe y los aparatos respiratorio y digestivo pueden ser también un nicho de colonización. La gravedad de la enfermedad de base, el tiempo de estancia en la UCI, el número de los procedimientos invasivos y la antibioticoterapia previa son factores predisponentes para su adquisición. *A. baumannii* tiene una especial capacidad para contaminar el entorno inanimado y su persistencia y diseminación en el ambiente hospitalario se asocia a transmisión entre pacientes y prácticas de higiene insuficientes. Recientemente se ha descrito que la producción de biopelícula puede desempeñar un papel importante en la persistencia de este microorganismo en el ambiente hospitalario. La insuficiente aplicación de las medidas básicas de control de infecciones, entre las que destaca la higiene de las manos del personal sanitario, es un factor clave en la transmisión de paciente a paciente o de ambiente a paciente.

CUADRO CLÍNICO

El aislamiento del microorganismo en una muestra clínica requiere una evaluación cuidadosa, ya que a menudo corresponde a una simple colonización. Los cultivos son con frecuencia polimicrobianos, lo que hace más difícil esta valoración. Sólo el 10% de los pacientes colonizados sufren infecciones con importancia clínica y requieren antibioticoterapia. Las infecciones respiratorias (traqueobronquitis y neumonía asociada a ventilación mecánica) suponen el 35%-40%; las de heridas quirúrgicas o partes blandas, el 25%; la bacteriemia de origen diverso, el 20% (especialmente la relacionada con el catéter

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

vascular), y las infecciones urinarias, menos del 10%. Estas son las más significativas, de acuerdo con sus nichos de colonización cutáneo, respiratorio y digestivo, la presencia de catéteres y tubos diversos y sus consiguientes manipulaciones. No es raro que los pacientes tengan cultivos positivos o infecciones concomitantes en más de un foco.

La neumonía por *A. baumannii* (20% de las infecciones respiratorias) se observa casi exclusivamente en el paciente sometido a ventilación mecánica y es la que tiene mayor trascendencia clínica. Sus manifestaciones no se diferencian de las de otras neumonías asociadas a ventilación mecánica y plantean un diagnóstico diferencial difícil con la traqueobronquitis, que es mucho más prevalente.

La bacteriemia de origen diverso es la segunda forma clínica por su significación. Algunos casos de bacteriemia secundaria cursan como sepsis grave con inestabilidad hemodinámica. El foco respiratorio se cita como el más frecuente, pero a menudo no puede identificarse con claridad un foco responsable. Probablemente, el catéter vascular es el lugar de origen en una gran mayoría de los enfermos, en cuyo caso su retirada permite controlar la bacteriemia. La observación de pacientes con bacteriemia transitoria, poco relevante, no es rara. En pacientes terminales pueden detectarse bacteriemias espontáneas, presumiblemente de origen endógeno por traslocación bacteriana intestinal.

A. baumannii puede causar infecciones de la piel y tejidos blandos en relación con heridas traumáticas (a menudo de guerra o producidas por desastres naturales) o quirúrgicas, así como infecciones del sistema nervioso central, por lo general vinculadas a procedimientos neuroquirúrgicos.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de las especies crecen bien en agar MacConkey. Mediante tinción de Gram pueden aparecer como diplococos gramnegativos. Su identificación preliminar se realiza por las características ya citadas: oxidasa negativa, catalasa positiva, inmóvil. La identificación fenotípica de las diversas especies del género *Acinetobacter* requiere una amplia variedad de pruebas bioquímicas. El antibiograma permite sospechar que una cepa aislada podría pertenecer a otra especie de *Acinetobacter* diferente de *A. baumannii* si es sensible a la mayoría de agentes antibacterianos. Como se ha comentado anteriormente, la técnica de espectrometría de masas tipo MALDI-TOF permite una buena discriminación de especies del género *Acinetobacter,* incluidas las pertenecientes al grupo *A. baumannii.*

PRONÓSTICO

La mortalidad global de los pacientes de UCI con infecciones por *A. baumannii* es muy elevada (40%-50%), en especial en el caso de la neumonía asociada a ventilación mecánica (60%-70%). No obstante, la mortalidad atribuible es muy difícil de determinar y probablemente es baja, y muchos de estos pacientes de UCI fallecen «con su infección», más que «de su infección».

TRATAMIENTO

La elección terapéutica apropiada requiere una valoración clínica cuidadosa. En la infección del catéter vascular, la retirada del cuerpo extraño puede ser suficiente; en ciertas traqueobronquitis la antibioticoterapia local con colistina en aerosol es una buena opción y en las infecciones de heridas o úlceras, su tratamiento tópico.

La antibioterapia dirigida dependerá del antibiograma de la cepa responsable. Frente a cepas sensibles pueden utilizarse β-lactámicos o fluoroquinolonas, sin necesidad de recurrir sistemáticamente a una combinación de antibióticos. Imipenem y sulbactam pueden reservarse para los casos con resistencia a penicilinas y cefalosporinas. En los casos con resistencia moderada a β-lactámicos la asociación de estos a aminoglucósidos suele ser sinérgica y una buena alternativa.

Los carbapenémicos han sido los antibióticos más usados frente a infecciones por *A. baumannii.* Sin embargo, en los últimos años, en muchas regiones del mundo, incluyendo España y Latinoamérica, la resistencia a carbapenémicos ha aumentado significativamente, alcanzando hasta un 80%, quedando así resistentes a prácticamente todos los antibióticos, excepto colistina y tigeciclina. Frente a cepas multirresistentes, con alta resistencia a imipenem y sulbactam, debe plantearse el uso de colistina parenteral (formulada como metasulfonato de colistina o colistimetato sódico, 240 mg o 3 millones de UI/8 h) y simultáneamente en aerosol (80 mg/8-12 h en 4 cc de suero fisiológico) en el caso de la neumonía asociada a ventilación mecánica. No hay evidencia suficiente del beneficio del uso de colistina sola o asociada a otros antibióticos; en dos ensayos clínicos, la combinación con rifampicina se asoció a una mayor tasa de erradicación microbiológica, aunque no produjo ningún beneficio clínico. Algunos autores recomiendan la combinación de colistina-rifampicina y/o imipenem para la neumonía asociada a ventilación mecánica grave por cepas multirresistentes. Debe considerarse el posible empleo de otras combinaciones con rifampicina u otros antibióticos, como la tigeciclina o el cotrimoxazol.

PREVENCIÓN Y MEDIDAS DE CONTROL

A. baumannii se transmite principalmente de paciente a paciente vía manos del personal sanitario y contamina importantemente el ambiente húmedo y seco de la unidad clínica, permaneciendo muchos meses sin perder su capacidad patogénica. En situaciones de endemia es muy importante el énfasis en la higiene de manos y precauciones de contacto. En los casos de brote epidémico debe implantarse un programa de vigilancia para la detección precoz de pacientes colonizados y prevenir la transmisión cruzada. La descontaminación intestinal selectiva rutinaria en los pacientes colonizados de las UCI no es recomendable, pero sí el uso individualizado de colistina en aerosol en pacientes con colonización respiratoria y la higiene cutánea con clorhexidina.

INFECCIONES CAUSADAS POR *BURKHOLDERIA* SPP.

Las especies más destacadas de este género son las pertenecientes al *Burkholderia cepacia complex, B. gladioli, B. pseudomallei* y *B. mallei.* Son bacilos gramnegativos aerobios que, con la excepción de *B. mallei,* cuyo único reservorio son los équidos infectados, se encuentran asociados a las raíces de las plantas (rizosfera), en el suelo y en una amplia variedad de ambientes húmedos. Entre las especies del complejo *B. cepacia, B. multivorans* y *B. cenocepacia* predominan en los pacientes con fibrosis quística, mientras que esta última y *B. cepacia* son las halladas más frecuentemente en otros individuos. Poseen baja virulencia y pueden contaminar líquidos de uso hospitalario o dispositivos asociados con ellos (p. ej., nebulizadores, soluciones de clorhexidina, soluciones de irrigación, líquidos i.v., viales de uso múltiple, grifos, cosméticos, gel para ecografías), así como equipos industriales. Rara vez causa infecciones en individuos sanos.

Las especies del complejo *B. cepacia* colonizan el árbol traqueobronquial de aproximadamente el 10% de los individuos con fibrosis quística. En estos pacientes, *B. cenocepacia* puede transmitirse de persona a persona y se ha asociado con un deterioro funcional más rápido, una reducción de la supervivencia y la ocurrencia de neumonía necrosante grave con bacteriemia. En pacientes sin fibrosis quística, el complejo *B. cepacia* causa por lo general bacteriemia relacionada con catéteres intravenosos, neumonía asociada a la ventilación mecánica, infección de quemaduras y heridas traumáticas o quirúrgicas e infección urinaria asociada a catéter vesical o instrumentalización de las vías urinarias. Se ha de tener siempre en cuenta la posibilidad de que el microbio proceda de un fluido de uso clínico contaminado. Suele ser resistente a aminoglucósidos, polimixinas, penicilinas y cefalosporinas de tercera generación sin actividad frente a *Pseudomonas.* Es frecuentemente sensible a meropenem o doripenem (el imipenem es mucho menos activo), cotrimoxazol, minociclina y ceftazidima. El tratamiento de elección es probablemente el meropenem, asociado si es posible a otro antibiótico activo.

MELIOIDOSIS

La melioidosis es una infección que ocurre casi exclusivamente en algunas zonas tropicales, especialmente en el sudeste asiático y Australia, cuyo agente etiológico es *Burkholderia pseudomallei* (antes *Pseudomonas pseudomallei*). Se trata de un pequeño bacilo gramnegativo, aerobio,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

móvil, que a veces forma cadenas filamentosas. *B. pseudomallei* es un saprófito que se aísla sobre todo del suelo, en aguas estancadas, lagunas y campos de arroz. Aunque es capaz de provocar enfermedad en animales, no parece que estos actúen como reservorio de la enfermedad ni que a partir de ellos se contagie el ser humano salvo en casos excepcionales. El mecanismo habitual de adquisición es la inoculación percutánea a partir de un reservorio ambiental. *B. pseudomallei* es un agente patógeno intracelular facultativo y la diabetes, el alcoholismo y la insuficiencia renal crónica predisponen a la infección. Provoca la aparición de abscesos en los más diversos órganos, aunque muchos de ellos son pulmonares. En las infecciones agudas aparecen abscesos purulentos, mientras que en las infecciones crónicas las lesiones supuradas se transforman en granulomatosas. La forma de presentación clínica más frecuente es la neumonía aguda, con aparición de infiltrados difusos nodulares que tienden a progresar con rapidez y a cavitarse. Se ha descrito también una forma pulmonar crónica parecida desde el punto de vista clínico y radiológico a la tuberculosis. Pueden aparecer lesiones cutáneas metastásicas y abscesos en los órganos intraabdominales y próstata. En niños del sudeste asiático causa con frecuencia parotiditis supurativa. Más raramente puede afectar el sistema nervioso central para producir rombencefalitis. El diagnóstico se basa en el aislamiento bacteriológico del microorganismo o el aumento de cuatro veces o más el título de anticuerpos séricos frente al microorganismo. En la actualidad el tratamiento de elección de la infección aguda es ceftazidima, imipenem o meropenem, cualquiera de los cuales puede asociarse a cotrimoxazol en caso de encefalomielitis, osteoartritis u otras localizaciones metastásicas. Después del tratamiento de la infección aguda (≥ 14 días) debe administrarse un curso de 12 semanas de cotrimoxazol (con o sin doxiciclina) para prevenir las recaídas.

MUERMO

El muermo es una enfermedad producida por *Burkholderia mallei* (antes *Pseudomonas mallei*) que transmiten équidos infectados (asnos, mulos, caballos). En el ser humano, las puertas de entrada son pequeñas heridas de la piel, las mucosas o la vía respiratoria. Ya no se observa en Europa ni en EE. UU., pero todavía se refieren casos esporádicos en Asia, África, América Central, Sudamérica y Australia. Las manifestaciones clínicas son muy polimorfas y dependen parcialmente de la puerta de entrada de la infección. Cabe distinguir, de manera esquemática, la forma aguda cutaneomucosa localizada, la pulmonar aguda, la septicémica o generalizada y la crónica supurada. El diagnóstico se basa en la historia de exposición a los caballos, el cuadro clínico compatible, así como el hallazgo de *B. mallei* en material clínico o por seroconversión (aunque la serología suele dar reacciones cruzadas con *B. pseudomallei*). Para el tratamiento se recomiendan pautas de composición y duración similares a las de la melioidosis.

INFECCIONES CAUSADAS POR *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA*

Stenotrophomonas maltophilia es un bacilo gramnegativo aerobio que se encuentra en ambientes acuáticos, en el suelo y en algunos animales. Este microorganismo se ha documentado como causa, entre otras, de bacteriemia (la mayoría relacionadas con catéteres intravenosos), neumonía (habitualmente asociada a la ventilación mecánica), celulitis, meningitis relacionada con procedimiento neuroquirúrgicos, endoftalmitis tras cirugía de cataratas y, ocasionalmente, endocarditis secundarias a contaminación de líquidos de administración i.v., en usuarios de drogas por vía parenteral o a colonización de un catéter vascular en un paciente inmunodeprimido o crítico que recibe tratamiento antibiótico (especialmente con carbapenem antiseudomónico). Últimamente se ha observado un incremento como causa de infección en individuos con fibrosis quística. Es un microorganismo resistente a aminoglucósidos y carbapenemes y muestra una sensibilidad variable a ceftazidima, levofloxacino o moxifloxacino, tigeciclina, ticarcilina-ácido clavulánico y colistina. El cotrimoxazol es todavía el agente antimicrobiano que presenta una mayor actividad *in vitro,* por lo que se considera el tratamiento de elección, preferiblemente asociado a otro antibiótico activo.

INFECCIONES CAUSADAS POR *MORAXELLA*

Las especies del género *Moraxella* forman parte de la microbiota normal de las mucosas, más a menudo en el aparato respiratorio que en el genital. Las especies de este género con importancia en patología humana son: *Moraxella* (anteriormente *Branhamella*) *catarrhalis, Moraxella lacunata, Moraxella nonliquefaciens, Moraxella osloensis. M. catarrhalis* causa infecciones localizadas (otitis media, sinusitis, exacerbaciones de la EPOC y, más raramente, neumonía en ancianos o individuos con enfermedad broncopulmonar o cardíaca crónicas) e infecciones sistémicas (endocarditis y meningitis, en ocasiones sobre implantes protésicos). *Moraxella lacunata* es causa de conjuntivitis, mientras que *M. nonliquefaciens* se asocia a endoftalmitis, con cierta frecuencia tras intervenciones de glaucoma. *Moraxella osloensis* se relaciona con casos esporádicos de sinusitis, conjuntivitis, otitis, infecciones broncopulmonares y bacteriemia relacionada con catéteres o neutropenia en pacientes con cáncer. La penicilina G y la ampicilina han sido los antibióticos de referencia en su tratamiento, pero cada vez con mayor frecuencia se aíslan cepas productoras de β-lactamasas (> 80% en el caso de *M. catarrhalis*), por lo que, en la actualidad, el antibiótico de elección es amoxicilina-clavulánico y las principales alternativas: cefalosporinas de segunda o tercera generación, fluoroquinolonas, azitromicina u otros macrólidos.

INFECCIONES CAUSADAS POR *ACHROMOBACTER* Y *ALCALIGENES*

Taxonómicamente los géneros *Achromobacter* y *Alcaligenes* se encuentran, junto con el género *Bordetella,* dentro de la familia *Alcaligenaceae.* El primero incluye dos especies de interés humano: *Achromobacter xylosoxidans* y *Achromobacter denitrificans*. En el género *Alcaligenes,* la especie más importante es *Alcaligenes faecalis. A. xylosoxidans* actúa como oportunista y causa infecciones nosocomiales (bacteriemia, meningitis y neumonía) en pacientes con enfermedades subyacentes. Se ha descrito también en pacientes con fibrosis quística, que contribuye a la exacerbación de los síntomas. La mayoría de las infecciones por *A. faecalis* se asocian a ambientes húmedos como nebulizadores, respiradores y soluciones de lavado. El tratamiento óptimo de las infecciones por *A. xylosoxidans* o por *A. faecalis* no está bien establecido, pero las penicilinas antiseudomónicas como piperacilina-tazobactam y los carbapenemes suelen ser uniformemente eficaces.

INFECCIONES CAUSADAS POR OTROS BACILOS GRAMNEGATIVOS NO FERMENTADORES

El género *Comamonas* está constituido por tres especies (*C. kerstersii, C. terrigena* y *C. testosteroni*). Se ha descrito como causa de endocarditis en usuarios de drogas por vía parenteral, así como bacteriemias en individuos inmunodeprimidos. También se ha aislado como causante de úlceras corneales. *C. testosteroni* se ha aislado de la cavidad peritoneal. Son sensibles a ureidopenicilinas, ceftazidima, ciprofloxacino, imipenem y aminoglucósidos. El género *Delftia* está constituido por tres especies: *Delftia acidovorans* (anteriormente *Comamonas acidovorans*), *Delftia lacustris* y *Delftia tsuruhatensis.* Pueden ocasionar bacteriemia primaria o asociada a catéter, endocarditis en pacientes usuarios de drogas por vía parenteral, afectaciones oculares como úlcera corneal, queratitis, conjuntivitis o blefaritis, además de neumonía.

El género *Brevundimonas* está constituido por las especies *B. vesicularis* y *B. diminuta. B. diminuta* ha sido aislada de hemocultivos, mientras que *B. vesicularis* se ha asociado también con bacteriemias en pacientes hemodializados, pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto o en individuos inmunodeprimidos. *Acidovorax* spp. (*Acidovorax delafieldii, A. facilis*, *A. temperans* y *A. avenae*) se han aislado como causantes de bacteriemia, infecciones de heridas, meningitis y artritis.

Las principales especies del género *Methylobacterium, M. mesophilicum* y *M. extorquens,* pueden causar bacteriemia en pacientes inmunodeprimidos, sepsis asociada a catéter venoso, peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal, infecciones cutáneas, sinovitis e infecciones

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

urinarias. Suelen ser resistentes a penicilinas, cefalosporinas y aztreonam, y el tratamiento de elección son los aminoglucósidos, aunque también se puede utilizar cotrimoxazol, ciprofloxacino o un carbapenem.

El género *Psychrobacter* está constituido por diversas especies, tales como *P. phenylpiruvicus,* que se ha aislado de hemocultivos y de secreciones de heridas; *P. arenosus,* causante de bacteriemia postransfusional, y *P. immobilis,* causante de infección ocular, meningitis neonatal y bacteriemia en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica. El género *Chryseobacterium* está constituido, entre otros, por *C. meningosepticum* (anteriormente *Flavobacterium meningosepticum* y actualmente denominado *Elizabethkingia meningoseptica*) y *C. indologenes* (anteriormente *Flavobacterium indologenes*), las dos especies que con mayor frecuencia causan enfermedad en el ser humano. *Elizabethkingia meningoseptica* origina brotes nosocomiales de meningitis y bacteriemias en recién nacidos y prematuros. Puede ocasionar también endocarditis principalmente sobre válvula protésica, celulitis, neumonía, infecciones abdominales e infecciones oculares fuera del período neonatal, en relación con una estancia prolongada en el hospital, antibioticoterapia múltiple e inmunodepresión de los pacientes, fundamentalmente neutropenia. *C. indologenes* se ha aislado en heridas y cultivos traqueales. La mayoría de las cepas de *E. meningoseptica* estudiadas son resistentes a la penicilina G y a otros β-lactámicos, así como tetraciclinas y aminoglucósidos, mientras que fluoroquinolonas, clindamicina, imipenem, cotrimoxazol y rifampicina mantienen su actividad. La vancomicina asociada a rifampicina es sinérgica y se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la meningitis en niños.

El género *Oligella* está constituido por dos especies: *O. urethralis* (anteriormente *Moraxella urethralis*) y *O. ureolytica.* Son cocobacilos gramnegativos, oxidasa positivos. Ambas especies se han asociado a infecciones urinarias, y a artritis en el caso de *O. urethralis.* Suelen ser sensibles a la mayoría de los agentes antimicrobianos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Discroll JA, Brody SL, Kollef MH. The epidemiology, pathogenesis and treatment of Pseudomonas aeruginosa infections. Drugs 2007;67:351-68.

Labarca JA, Salles MJ, Seas C, Guzmán-Blanco M. Carbapenem resistance in Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii in the nosocomial setting in Latin America. Crit Rev Microbiol 2014;1-17. Aug 27.

Paul M, Leibovici L. Editorial commentary: combination therapy for Pseudomonas aeruginosa bacteremia: where do we stand? Clin Infect Dis 2013; 57:217-20.

Roca I, Espinal P, Vila-Farrés X, Vila J. The Acinetobacter baumannii Oxymoron: comensal hospital dweller turned pan-drug resistance menace. Front Microbiol 2012;3:148.

Vila J, Marco F. Interpretative reading of the non-fermenting gram-negative bacilli. Enferm Infec Microbiol Clin 2010;28:726-36.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES CAUSADAS POR VIBRIONÁCEAS Y OTRAS BACTERIAS RELACIONADAS

Capítulo 248

E. Pérez Trallero

En este capítulo se incluyen diversas bacterias curvadas, pero, pese a tener una morfología microscópica similar, representan géneros diversos.

Inicialmente la familia *Vibrionaceae* incluía tres géneros bacterianos patógenos para el hombre: *Vibrio, Aeromonas* y *Plesiomonas*. Actualmente *Aeromonas* pertenece a la familia *Aeromonadaceae,* y *Plesiomonas,* a la familia *Enterobacteriaceae. Plesiomonas* es la única enterobacteria oxidasa positiva.

Campylobacter, Arcobacter y *Sulfurospirillum* pertenecen a la familia *Campylobacteraceae* y *Helicobacter* a la familia *Helicobacteraceae.* De todas las especies incluidas en los anteriores géneros, *Vibrio cholerae* es la más sobresaliente debido a ser la causante del cólera.

INFECCIONES CAUSADAS POR *VIBRIO*

El género *Vibrio* está constituido por bacilos gramnegativos aerobios y anaerobios facultativos con aspecto curvado que fermentan la glucosa, mayoritariamente sin producción de gas. Son catalasa positivos y móviles, y en su mayoría son oxidasa positivos y reducen los nitratos. Las bacterias de este género se encuentran de forma natural en el mar y en la desembocadura de los grandes ríos. Aproximadamente se conocen una docena de especies de Vibrio que causan enfermedades en los seres humanos. La identificación de estas especies, al igual que la de las otras bacterias relacionadas, actualmente se hace mediante la técnica de espectrometría de masas mediante MALDI-TOF (desorción/ionización mediante láser asistida por matriz, acoplada a un detector de iones TOF), la cual ha reemplazado a los métodos bioquímicos tradicionales.

La especie tipo del género y la más patógena es *V. cholerae,* y en ella podemos encontrar desde cepas ambientales totalmente inocuas para los seres humanos, hasta cepas causantes de brotes epidémicos y grandes pandemias. Según la especificidad del antígeno somático (O), se subdivide en grupos O1, O2 y O139, entre otros. *Vibrio cholerae* O1 presenta dos biotipos: *clásico* y *El Tor,* y ambos biotipos pueden pertenecer a dos serotipos principales, *Ogawa* e *Inaba*.

La infección se produce generalmente por exposición al agua de mar o por consumo de mariscos crudos o poco cocidos. Las enfermedades causadas por bacterias del género Vibrio se subdividen en dos: cólera y vibriosis. Se denomina *vibriosis* a la enfermedad ocasionada por vibriones que no es cólera y se distinguen dos formas en función de su adquisición: infecciones adquiridas por los alimentos y las adquiridas por otros medios. Entre las causantes de vibriosis, *V. vulnificus* y *V. parahaemolyticus* son las más importantes. En Europa la prevalencia de *V. parahaemoliticus* es muy escasa, a diferencia de lo que sucede en Japón y otros lugares del sudeste asiático. *Vibrio vulnificus* es muy invasivo en sujetos inmunodeprimidos, pudiendo ocasionar en ellos una elevadísima mortalidad. Entre las formas clínicas tenemos diarrea, septicemia, infecciones de heridas u otras infecciones extraintestinales. La mayoría de los medios de cultivo más comunes, como el contenido de los frascos de hemocultivo y el agar sangre, soporta bien el crecimiento de los vibriones. Para el aislamiento de las heces deben emplearse medios selectivos apropiados como el tiosulfato-citrato-bilis-sacarosa (TCBS). Los actuales sistemas de diagnóstico molecular de las diarreas frecuentemente detectan los géneros *Vibrio* y *Aeromonas,* y la tendencia es a poder detectar especies individuales, ampliando así el espectro de los posibles patógenos intestinales.

Los vibriones se encuentran como microbiota normal en muchas especies acuáticas, incluidos vertebrados e invertebrados (zooplancton, peces). Los seres humanos son huéspedes ocasionales, aunque desempeñan un papel muy importante en la propagación de cepas en brotes epidémicos a través de la contaminación de agua de bebida y alimentos. El papel de los seres humanos en la persistencia de las cepas de *V. cholerae* en períodos interepidémicos es nulo o muy escaso. La detección en humanos de ciertas especies (*V. cholera, V. parahaemoliticus* o *V. vulnificus*) requiere una rápida intervención, ya que frecuentemente causaran enfermedad de rápida y grave evolución. Por el contrario, la detección de las otras especies sólo tendrá significación clínica ocasionalmente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Los vibriones causantes del cólera, *V. cholerae* O1 y *V. cholerae* O139, producen los mismos factores de virulencia, entre ellos la enterotoxina colérica y el *pili* TCP. La enterotoxina es la determinante principal de la diarrea secretora típica del cólera, y el *pili* TCP facilita la colonización intestinal. El ácido clorhídrico del estómago actúa como barrera protectora ante la infección.

CÓLERA

Etiología y cuadro clínico

El cólera es una enfermedad aguda causada por algunas cepas de la especie *V. cholerae* que en su forma grave, tras un período de incubación de 2-3 días pero con márgenes de entre 5 h y 5 días, comienza de forma brusca con dolores abdominales y diarrea acuosa, y puede ocasionar la muerte por pérdida de agua y electrólitos. La enterotoxina colérica es una molécula compleja con dos subunidades, la A (que determina la actividad biológica) y la B (que une la toxina al receptor del ganglíosido GH1 de la membrana de las células intestinales). Mediante una serie de pasos aumenta la actividad del AMPc que comporta la secreción rápida de sodio, potasio, bicarbonato y agua hacia la luz intestinal. Aunque con medidas adecuadas de rehidratación la mortalidad del cólera es inferior al 1%, sin estas medidas la muerte puede sobrevenir en la mitad o una cuarta parte de los sujetos que desarrollan el cuadro típico. En las formas graves, la pérdida de agua y electrólitos es tan intensa que las heces son casi isotónicas con el plasma. Típicamente son heces sin mal olor, abundantes y con apariencia de agua sucia, «agua de arroz» o sopa, en donde puede haber moco en cantidad variable. Es una enfermedad que no causa fiebre o esta es moderada y que, excepto en sus formas más avanzadas, se mantiene el estado de conciencia indemne. Cuando la pérdida de electrólitos es intensa pueden sobrevenir vómitos como consecuencia de la acidosis e intensos calambres musculares fruto de la hipopotasemia. En estos casos graves aparecen signos intensos de deshidratación, hipotensión y oliguria. Aunque otros microorganismos pueden ocasionar cuadros clínicos similares, el término *cólera* se reserva exclusivamente para los ocasionados por especies toxigénicas de *V. cholerae* O1 y O139, independientemente de la intensidad del cuadro clínico que ocasionen. Las infecciones inaparentes son más frecuentes que las que causan enfermedad, y también son frecuentes los cuadros diarreicos leves.

El cólera es muy infrecuente en los países desarrollados pero es una infección común en sudeste asiático y en África subsahariana. Merece destacarse la reciente epidemia de cólera O1 «El Tor» ocurrida en la isla caribeña La Española, después de un siglo de ausencia de esta enfermedad. Se inició en Haití en octubre de 2009 tras la introducción de una cepa importada del sudeste asiático a través de las heces de soldados nepalíes bajo bandera de Naciones Unidas que prestaban su ayuda a consecuencia del terremoto que azotó Haití meses antes. Aunque también afectó a la República Dominicana, la mayor incidencia y tasa de mortalidad se dio en Haití debido a que el terremoto ocasionó la destrucción de los sistemas de higienización (alcantarillado y potabilización del agua de bebida).

Tratamiento

El principio fundamental del tratamiento del cólera es corregir la deshidratación existente y reemplazar las pérdidas hídricas y electrolíticas que se produzcan. En los casos graves los líquidos se administran por vía parenteral. En los niños ha de vigilarse la posibilidad de hipoglucemia y tratarla adecuadamente. En los casos leves o moderados puede administrarse desde el principio rehidratación oral mediante la solución de osmolaridad reducida recomendada actualmente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (para 1 L de agua: 2,6 g de cloruro sódico, 1,5 g de cloruro potásico, 2,9 g de citrato trisódico y 13,5 g de glucosa), a razón de 50-120 mL/kg en un período de 4 a 6 h. Deben evitarse otros líquidos, como refrescos de cola, entre otros, o bebidas deportivas. La administración de antibióticos, aunque de importancia secundaria, está indicada debido a que reduce la duración de la diarrea, los requerimientos de líquido y el período de excreción de *V. cholerae*. Las tetraciclinas, en dosis de 500 mg cada 6 h durante 3 días por vía oral, o doxiciclina una única dosis oral de 300 mg constituyen un tratamiento adecuado cuando las cepas son sensibles. Otros antibióticos potencialmente activos son el cotrimoxazol (320 mg de trimetoprim cada 12 h durante 3 días), la azitromicina (1 g en dosis única, también adecuado para mujeres gestantes), la furazolidona y las fluoroquinolonas. Se ha utilizado con éxito una única dosis de 1 g de ciprofloxacino. *Vibrio cholerae* O139 es resistente a cotrimoxazol y furazolidona. En África son frecuentes las cepas de *V. cholerae* O1 resistentes a tetraciclinas y a otros antimicrobianos. Los inhibidores de la motilidad intestinal no han mostrado eficacia y por tanto no se aconsejan.

Profilaxis

La prevención del cólera requiere necesariamente dotar a la comunidad de un suministro adecuado de agua potable y de un sistema óptimo de eliminación de excretas. La quimioprofilaxis (con tetraciclina u otro antimicrobiano al que el agente patógeno es sensible) es efectiva en los contactos familiares o cuando ocurre un caso en un ambiente cerrado (p. ej., un barco), pero no es aconsejable como medio de prevención comunitaria. Las dos vacunas orales actualmente disponibles contienen cepas inactivadas. Con resultados aparentemente similares, una contiene *V. cholerae* O1 (clásico y El Tor, Inaba y Ogawa) junto con un recombinante de la subunidad B de la toxina colérica (Dukoral®). La segunda incluye *V. cholerae* O1 y O139, pero no contiene la subunidad B de la toxina (Shanchol®). Su uso suele estar limitado a zonas endémicas, ocasionalmente para viajeros a zonas de riesgo y más raramente en situaciones epidémicas (p. ej., campos de refugiados).

INFECCIONES CAUSADAS POR *AEROMONAS* Y *PLESIOMONAS*

Las bacterias del género *Aeromonas* y *Plesiomonas* comparten muchas características bioquímicas de las referidas anteriormente para la familia *Vibrionaceae.* Son bacilos gramnegativos anaerobios facultativos, fermentadores de glucosa y que dan la reacción de la oxidasa y la catalasa positivas.

El aislamiento a partir de las heces no debe basarse en la utilización del medio TCBS, ya que no siempre crecen en el mismo. Para su aislamiento de heces pueden ser utilizados otros medios selectivos con ampicilina (aunque algunas *A. caviae* son sensibles) u otros antimicrobianos. Ambos microorganismos crecen bien en agar McConkey. El género *Aeromonas* contiene gran cantidad de especies y recientemente se han incorporado otras nuevas y producido cambios en la denominación de las anteriormente conocidas. Más de una decena de especies se han relacionado con patología humana; *A. hydrophila, A. caviae* y *A. veronii* biovariedad *sobria* (anteriormente denominada *A. sobria*) son las más frecuentes en infecciones humanas. *Plesiomonas* sólo tiene una especie, *P. shigelloides. Aeromonas* y *Plesiomonas* se encuentran en agua dulce y salada, en el intestino de gran cantidad de animales utilizados como alimento (peces, pollos) y en el suelo. Las infecciones en humanos suelen estar frecuentemente asociadas a contactos con el agua de mar, ríos o lagos y con peces, sean por ocio (excursionistas, veraneantes) o por trabajo (marineros, pescaderos). El contacto tras erosiones o heridas o la mera ingestión de agua o peces contaminados puede producir una variada gama de enfermedades en el hombre.

La infección de heridas tras la aplicación intencionada o accidental de sanguijuelas está ocasionada frecuentemente por *A. veronii* biovar. *sobria,* ya que este microorganismo es un comensal habitual de las mismas. Entre las enfermedades causadas por *Aeromonas* o *Plesiomonas* destacan las diarreas y, en un segundo lugar, las infecciones dérmicas. Algunas de las infecciones dérmicas ocasionadas por *Aeromonas* pueden ser tan graves que pueden confundirse con gangrenas por *Clostridium* o mionecrosis estreptocócicas. Las diarreas son más frecuentes en niños y, aunque infrecuente, es otra causa del síndrome hemolítico urémico. El verano es la época de mayor incidencia. *Aeromonas* y *Plesiomonas* también son causa de diarrea del viajero; es infrecuente la portación de las mismas en sujetos sanos. Son posibles varias presentaciones, como las diarreas acuosas y las colitis inflamatorias o diarreas disentéricas (con leucocitos, moco y sangre), aunque las acuosas son más frecuentes y de curso benigno, con recuperación rápida y espontánea. *Aeromonas* y *Plesiomonas* pueden ocasionar otros muchos tipos de infecciones locales o sistémicas: sepsis o bacteriemias en pacientes inmunodeprimidos

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

(enfermos hematológicos, cirróticos) o en las edades extremas de la vida (ancianos y recién nacidos), meningitis, conjuntivitis, endoftalmitis, otitis, endocarditis, colecistitis u osteomielitis. La sepsis por *A. veroni* biovar. *sobria* es relativamente frecuente en enfermos leucémicos y ocasiona una elevada mortalidad. Las cepas de *Aeromonas* y *Plesiomonas* son resistentes a la ampicilina y la amoxicilina, y presentan una susceptibilidad variable, aunque frecuentemente son sensibles *in vitro* al cotrimoxazol (trimetoprim-sulfametoxazol), al cloranfenicol, a la cefotaxima o a la ceftriaxona y al ciprofloxacino.

INFECCIONES CAUSADAS POR *CAMPYLOBACTER*

Son bacilos gramnegativos con forma curvada, aunque pueden aparecer en forma de cocos o cocobacilos, sobre todo en cultivos viejos. Son microaerófilos (rara vez pueden ser anaerobios o aerobios obligados) y no fermentan la glucosa y no son hemolíticos. Con raras excepciones son oxidasa positivos y móviles. Existen numerosas especies de *Campylobacter*, aunque en su mayoría no son patógenas para los seres humanos. A efectos prácticos, las especies suelen agruparse en especies termofílicas —por su óptimo crecimiento a temperaturas superiores a 37 °C (42 °C)— y no termofílicas. *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter coli* entre las primeras, y *Campylobacter fetus* entre las segundas, son las especies más frecuentes en patología humana. Las infecciones humanas por *Campylobacter* casi siempre son de origen zoonótico. Las únicas infecciones cuyo reservorio es exclusivamente humano son las debidas a ciertas especies (*C. concisus, C. rectus, C. curvus,* y *C. showae*) causantes de infecciones periodontales.

Muchos animales pueden actuar como reservorio. Además de los que entran en la cadena alimentaria, como aves de corral, ganado vacuno y porcino, algunas especies de *Campylobacter* pueden estar presentes en los animales domésticos. Las infecciones más frecuentes por *C. jejuni* suele tener su origen en la ingestión de huevos y carne de pollo. El cerdo está particularmente colonizado por *Campylobacter coli;* no es infrecuente que carne de cerdo insuficientemente cocinada o un alimento contaminado por contacto produzca infecciones intestinales por *Yersinia enterocolitica* y *C. coli.*

CUADRO CLÍNICO

Las enfermedades producidas por *Campylobacter* spp. se pueden agrupar en dos tipos: entéricas y extraintestinales. Las especies prototipo son *C. jejuni* para la enfermedad entérica y *C. fetus* para la extraintestinal. La enteritis aguda es la forma de presentación más frecuente de las infecciones causadas por *C. jejuni* y *C. coli.* A diferencia de *C. jejuni,* que se observa mayoritariamente en niños y adultos jóvenes, *C. coli* se encuentra con más frecuencia en ancianos y viajeros a países en vías de desarrollo. Los síntomas más frecuentes son diarrea, malestar, fiebre y dolor abdominal, que puede persistir hasta 1 semana o excepcionalmente más, aunque habitualmente no pasa de 2-3 días. La diarrea posee generalmente características enteroinvasivas. En las formas graves se ha descrito megacolon tóxico. La enteritis a menudo se autolimita, aunque puede recidivar hasta en el 10% de los pacientes no tratados. Los enfermos infectados por el HIV no adecuadamente tratados tienen sensibilidad aumentada a la infección por *Campylobacter.* Las diarreas por *Campylobacter* que cursan con invasión al torrente circulatorio son raras en sujetos inmunocompetentes, y cuando se producen suele ser por las especies *C. jejuni* o *C. fetus.* La bacteriemia por *C. jejuni* en pacientes inmunodeprimidos es grave y tiene una elevada mortalidad; con frecuencia se asocia a manifestaciones extraintestinales. En sujetos inmunocompetentes la bacteriemia suele ser transitoria y su pronóstico es bueno. Aunque infrecuentes, se han descrito gran variedad de manifestaciones extraintestinales de la infección por *C. jejuni,* entre ellas artritis, colecistitis, hepatitis, pancreatitis, cistitis y aborto séptico. Entre las enfermedades no infecciosas cabe citar la artritis reactiva (en enfermos con antígeno de histocompatibilidad HLA-B27), nefritis intersticial y síndrome de Guillain-Barré, entre otros.

Las infecciones por *C. fetus* son infrecuentes. También puede causar diarrea, pero a menudo produce manifestaciones sistémicas, o bien fiebre y mialgias sin foco infeccioso evidente. Aparte de las sepsis o bacteriemias sin foco aparente, las infecciones por *C. fetus* tienen un particular tropismo por el endotelio vascular con afección de aneurismas, necrosis vascular y tromboflebitis. Puede causar endocarditis y pericarditis. Aunque raras veces, se han descrito infecciones del sistema nervioso central, sobre todo en recién nacidos, como meningoencefalitis y abscesos cerebrales. Asimismo, puede ser responsable de infecciones localizadas como artritis, osteomielitis, peritonitis, salpingitis o infecciones del tracto urinario. En el embarazo *C. fetus* puede causar bacteriemia sin otras manifestaciones, o infecciones respiratorias como neumonía y/o empiema. Es causa de muerte fetal, especialmente cuando la infección se produce en el segundo trimestre del embarazo.

TRATAMIENTO

La mayoría de las enteritis por *Campylobacter* se resuelve espontáneamente; no obstante, es preciso mantener las normas generales ante toda diarrea. La reposición hidroelectrolítica será la preocupación fundamental, especialmente en los pacientes de edades extremas. El tratamiento antimicrobiano es menos importante y puede evitarse en la mayoría de los pacientes, aunque puede disminuir la sintomatología y acortar el período de excreción bacteriana. La mayoría de las cepas de *C. jejuni* son resistentes a las quinolonas. La azitromicina u otro macrólido es el antibiótico de elección. Se recomienda tratar con antibióticos a los pacientes con fiebre elevada, diarrea sanguinolenta y/o enteritis con más de seis deposiciones al día. De igual modo, e independientemente de la gravedad del cuadro clínico, se aconseja instaurarlo en todos los casos de inmunodeficiencia, en los ancianos y en los niños menores de 6 meses. El tratamiento antibiótico es tanto más eficaz cuanto más rápidamente se instaura. En caso de bacteriemia se aconseja un aminoglucósido (p. ej., gentamicina). La bacteriemia por *C. fetus* responde bien a la gentamicina, aunque pueden utilizarse como alternativa ampicilina (cuando el agente patógeno es sensible a ella), imipenem o cloranfenicol. La duración del tratamiento está determinada por la localización de la infección. Las enteritis suelen tratarse durante 1 a 3 días y las bacteriemias y las infecciones de otra localización, entre 1 y 4 semanas.

INFECCIONES CAUSADAS POR *HELICOBACTER*

El género *Helicobacter* contiene gran número de especies; *H. pylori* es la más importante en el ser humano. *H. pylori* es capaz de producir infecciones agudas y crónicas; estas últimas son las de mayor trascendencia clínica. La infección aguda por *H. pylori* suele pasar inadvertida, aunque excepcionalmente puede manifestarse en forma de dolor epigástrico, náuseas, vómitos y/o hematemesis. Sólo en los que persiste la infección por *Helicobacter* y concurren otros factores se desarrollan ulceraciones gástricas o duodenales. La úlcera duodenal está asociada a infección por *H. pylori* casi en el 100% de los casos, y la úlcera gástrica en el 60%-70%. Pese a que la inmensa mayoría de los sujetos infectados no desarrolla úlcera u otras enfermedades (infecciones asintomáticas), la infección siempre produce una gastritis, aunque esta sólo sea evidente microscópicamente. La infección por *H. pylori* puede persistir durante décadas y esta larga persistencia favorece no sólo la enfermedad ulcerosa, sino otros procesos de mayor trascendencia clínica como el adenocarcinoma gástrico y los linfomas de tipo MALT (del inglés *mucosal associated lymphatic tissue,* «tejido linfoide asociado a mucosa»). También se ha asociado su infección a otros muchos cuadros clínicos como: rosácea, trombocitopenia autoinmune, etc.

ETIOLOGÍA

H. pylori es un microorganismo gramnegativo perteneciente al género *Helicobacter,* que mide 0,5-1 μm de ancho por 2,5-4 μm de largo, curvo, con forma espiral, con aspecto al microscopio óptico de coma o S. Es catalasa, oxidasa y ureasa positiva y negativa en la hidrólisis del hipurato y la reducción de nitratos. Posee de 4 a 6 flagelos unipolares, característica que le facilita el desplazamiento por la superficie mucosa gástrica. *H. pylori* no es invasivo. Vive en el epitelio gástrico antral y en las criptas gástricas, aunque también puede hacerlo en el epitelio

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

gástrico ectópico. En el estómago se puede encontrar libre en el moco, en la superficie de las células epiteliales o en el intersticio celular. La actividad de su enzima ureasa es importante en la patogénesis y en el diagnóstico de la infección. La presencia de esta enzima permite a *H. pylori* sobrevivir en un entorno tan adverso como es el estómago. Por medio de la ureasa, a partir de urea se produce amonio y bicarbonato, con lo que el medio se alcaliniza y se crea un microambiente alrededor del microorganismo que le protege de la acidez gástrica, a la que es muy sensible.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección es de distribución mundial. Se considera infrecuente en niños menores de 10 años en países desarrollados, pero es muy prevalente en niños de países en vías de desarrollo. Hay una relación directa entre edad y prevalencia de infección, y una relación inversa con el nivel socioeconómico e higiénico-sanitario. Los seres humanos son la única fuente de infección y aunque no se conoce con exactitud el modo de transmisión de *H. pylori,* lo más probable es que se realice de forma fecal-oral directa o a través de la contaminación de agua y alimentos.

DIAGNÓSTICO

El cultivo, aparte de requerir 48-72 h para obtener un resultado, aporta, entre otras ventajas, la de obtener información sobre la sensibilidad antibiótica del microorganismo. El aislamiento se consigue a partir del cultivo de biopsia, cepillado, aspirado gástrico o prueba del hilo. La biopsia endoscópica es la muestra tradicional para el cultivo. La endoscopia presenta la ventaja inigualable de permitir observar el estado de la mucosa gástrica o duodenal y de descartar procesos malignos. Como método derivado de la endoscopia se dispone de la detección rápida de ureasa [CLO test *(Campylobacter-like organism test)*], que permite constatar en pocos minutos la presencia del *Helicobacter* en la muestra, aunque es una prueba con baja sensibilidad y especificidad.

La prueba del hilo es un método no endoscópico. Se invita al enfermo a que degluta un hilo cuyo extremo se mantiene en el exterior y el resto va en el interior de una cápsula de gelatina, la cual, una vez deglutida, se derrite. Al sacar el hilo es posible recuperar *Helicobacter* a partir del moco gástrico que se ha adherido durante la hora y media que permanece en el interior del estómago; su sensibilidad es similar a la del cultivo tras biopsia. La detección molecular mediante amplificación con reacción en cadena la polimerasa (PCR), es un método de detección aplicable a la muestra (biopsia o moco obtenida por la prueba del hilo) que acorta el tiempo necesario para el cultivo. Entre los métodos no invasivos destaca el test del aliento *(breath-test)* o de la urea marcada con ^{13}C que se detecta en la muestra de aire espirado. Se trata de un método muy sensible y específico con el inconveniente de no poderse obtener el microorganismo y realizar el estudio de sensibilidad a los antibióticos. La detección de anticuerpos específicos es otro método no invasivo o indirecto que no tiene utilidad en el diagnóstico clínico, pero que es adecuado para estudios epidemiológicos. Otro método indirecto es la detección de *Helicobacter* en heces por métodos inmunológicos, que es especialmente útil en niños.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bessède E, Lehours P, Labadi L, Bakiri S, Mégraud F. Comparison of characteristics of patients infected by Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, and Campylobacter fetus. J Clin Microbiol 2014;52:328-30.

Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L, et al. III Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection. Gastroenterol Hepatol 2013;36:340-74.

Perez-Trallero E, Montes M, Alcorta M, Zubillaga P, Telleria E. Non-endoscopic method to obtain Helicobacter pylori for culture. Lancet 1995; 345:622-3.

Persson S, Al-Shuweli S, Yapici S, Jensen JN, Olsen KE. Identification of clinical aeromonas species by rpoB and gyrB sequencing and development of a multiplex PCR method for detection of Aeromonas hydrophila, A. caviae, A. veronii, and A. media. J Clin Microbiol 2015;53:653-6.

World Health Organization. Global Task Force on Cholera Control. Prevention and control of cholera outbreaks: WHO policy and recommendation. 2015. Disponible en: http://www.who.int/cholera/prevention_control/en/ (Acceso el 13 de abril de 2015.)

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES CAUSADAS POR *HAEMOPHILUS* Y OTROS BACILOS GRAMNEGATIVOS

Capítulo 249

M.ª Á. Domínguez Luzón | N. Sopena Galindo

En este capítulo se estudian microorganismos, mayoritariamente cocobacilos o bacilos gramnegativos, no esporulados, aerobios, anaerobios facultativos o capnofílicos, con determinadas exigencias nutritivas por las que han sido considerados de crecimiento difícil.

INFECCIONES CAUSADAS POR *HAEMOPHILUS*

El género *Haemophilus* está formado por cocobacilos gramnegativos, inmóviles, y aerobios o anaerobios facultativos, que forman parte de la flora comensal de las vías respiratorias superiores (más raramente, de la vagina y el intestino) y que se caracterizan por requerir ciertos factores hemáticos para su crecimiento. Consta de varias especies, entre las cuales *Haemophilus influenzae* causa enfermedad con la mayor frecuencia. Otras especies, como *H. parainfluenzae, H. aphrophilus, H. paraphrophilus* (estas dos últimas incluidas recientemente en el género *Aggregatibacter)* y *H. aegyptius* (considerado un biogrupo de *H. influenzae*), producen infecciones en humanos con menor frecuencia. *H. haemolyticus, H. parahaemolyticus* y *H. segnis* (este último también incluido en el género *Aggregatibacter*) raramente producen enfermedades humanas. Por último, *H. ducreyi* es responsable del chancroide y se tratará en el capítulo 304, Infecciones de transmisión sexual.

INFECCIONES CAUSADAS POR *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*

Epidemiología y patogenia

Sobre la base de las diferencias antigénicas de su polisacárido capsular, las cepas de *H. influenzae* se clasifican en seis serotipos (a-f), aunque algunos aislados carecen de cápsula y no son tipificables. Los seis serotipos de *H. influenzae* y las cepas no capsuladas pueden causar enfermedad invasiva. *H. influenzae* de tipo b (Hib) es el más frecuente. *H. influenzae* forma parte de la flora faríngea de las personas sanas y no se conoce otro hospedador. El 50%-80% de los niños y adultos sanos son portadores faríngeos. La mayoría de estas cepas son no capsuladas, aunque el 3%-5% de la población es portadora de cepas capsuladas, generalmente de tipo b. Sin embargo, esta proporción ha disminuido desde que se realiza la vacunación sistemática frente a Hib en la primera infancia. La colonización del tracto respiratorio inferior por cepas no capsuladas es frecuente en individuos con EPOC o fibrosis quística. *H. influenzae* se transmite por vía respiratoria a través de las gotitas de Pflügge o por contacto directo con secreciones respiratorias. En los niños, la asistencia a guarderías y la convivencia con hermanos menores de 7 años constituyen factores de riesgo para la exposición a Hib.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Una vez colonizado, el individuo puede desarrollar enfermedad con dos patrones bien definidos. El primero corresponde a la enfermedad invasiva (bacteriemia, meningitis, artritis séptica, epiglotitis y celulitis), que suele estar causada por cepas capsuladas (generalmente Hib) y se produce habitualmente en niños. La cápsula confiere a *H. influenzae* una virulencia especial que le permite evitar la opsonización y causar enfermedad invasiva sistémica. Sin embargo, la vacunación contra Hib en los países desarrollados ha cambiado la epidemiología de esta enfermedad. Antes de la introducción de la vacuna el 85% de las infecciones invasivas por *H. influenzae* ocurrían en niños pequeños y el 95% eran debidas a Hib, mientras que en la actualidad más de la mitad de las mismas se dan en individuos mayores de 10 años y han aumentado los casos provocados por otros serotipos. Las formas invasivas que aparecen en los adultos se deben a cepas capsuladas (habitualmente por Hib) en sólo la mitad de los casos, mientras que la otra mitad son atribuibles a cepas no tipificables. El segundo patrón corresponde a infección por contigüidad del árbol respiratorio (otitis, sinusitis, mastoiditis, conjuntivitis, colonización e infección bronquial en la EPOC y neumonía). Estas infecciones suelen estar causadas por cepas no capsuladas y se dan en los adultos.

Estos dos patrones no deben considerarse absolutos. Así, ocurren sepsis neonatales debidas a cepas no capsuladas, y no es infrecuente en el adulto ver formas bacteriémicas o meningitis causadas por *H. influenzae* capsulados y no capsulados. Los anticuerpos frente al polisacárido capsular del Hib, polirribosil-ribitol-fosfatol (PRP), constituyen el determinante mayor de protección contra la enfermedad invasiva. La mayoría de los recién nacidos tienen anticuerpos protectores transmitidos por la madre que se pierden entre los 3 meses y los 3 años, período en el que el título de anticuerpos anti-PRP es más bajo y en el que la incidencia de la infección invasiva es más elevada. A partir de los 4-5 años, los títulos suelen alcanzar niveles protectores.

Distintas fracciones del complemento desempeñan un papel importante en la defensa frente a la invasión por *H. influenzae.* De ahí que los individuos con deficiencias del complemento (C2, C3b inactivador, C3) presenten una mayor predisposición al desarrollo de infecciones por este microorganismo. Lo mismo cabe decir de los enfermos con asplenia anatómica o funcional, en los que *H. influenzae* puede causar una sepsis fulminante.

Cuadro clínico

En el *niño,* la mayoría de las infecciones sistémicas son debidas a Hib; sin embargo, en los lugares en que se vacuna a todos los lactantes frente a Hib (como en España) estas infecciones son ahora muy infrecuentes. La incidencia de enfermedad invasiva por Hib ha disminuido drásticamente de 3,5 en 1996 a 0,3 por cada 100 000 niños menores de 15 años en 1998, después del inicio de la vacunación sistemática en 1997.

Las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad invasiva en los niños son: meningitis, bacteriemia, neumonía, epiglotitis, celulitis (facial y orbitaria), artritis y pericarditis. La *meningitis* es la infección grave más frecuente y no presenta características clínicas diferenciales con otras meningitis bacterianas. En España, antes de la introducción de la vacuna frente a Hib era la segunda causa de meningitis tras meningococo y la mayoría de los casos se producían en niños de 3 a 24 meses. La letalidad era del 5% y se daban complicaciones o secuelas en el 25% de los casos. En la actualidad este hecho es excepcional. El diagnóstico se basa en la identificación de Hib en cultivos de líquido cefalorraquídeo (LCR) o sangre, mientras que la tinción de Gram y las técnicas rápidas de detección de antígeno en LCR son útiles cuando el niño ha sido tratado con antibióticos previamente. Las secuelas, sobre todo hipoacusia, se han reducido de forma significativa con la administración de dexametasona. La *neumonía* por Hib es indistinguible de la debida a otras bacterias como neumococo. El diagnóstico se establece mediante el aislamiento de Hib en un hemocultivo o en un cultivo del derrame pleural. La *epiglotitis* es una celulitis del área supraglótica debida generalmente a Hib, por lo que prácticamente ha desaparecido desde la introducción de la vacuna anti-Hib. Se produce en niños mayores (18-24 meses) y, aunque es raro, también puede verse en adultos. Es muy grave, ya que comporta una obstrucción rápidamente progresiva de las vías respiratorias. El diagnóstico microbiológico se basa en el cultivo de una muestra de la superficie faríngea o de exudado epiglótico durante la intubación. El hemocultivo es positivo en más de la mitad de los casos.

Las restantes formas de enfermedad invasiva por Hib (bacteriemia oculta, celulitis facial y orbitaria, artritis séptica y pericarditis) son características de niños pequeños y no difieren de las debidas a otras causas. Las cepas no capsuladas son causa frecuente de otitis media aguda, de sinusitis y de conjuntivitis purulenta. Los niños con bronquiectasias, fibrosis quística o inmunodeficiencias diversas tienen a menudo infecciones respiratorias por cepas no capsuladas.

H. influenzae biogrupo *aegyptius* es una causa de conjuntivitis purulenta en los niños. Además ocasiona la denominada *fiebre purpúrica brasileña,* descrita por primera vez en ese país en 1984 en relación con un clon que ha adquirido factores de virulencia específicos. Incide en niños de 1-4 años de edad, que desarrollan una sepsis fulminante precedida por una conjuntivitis purulenta.

H. influenzae es una causa rara de enfermedad invasiva en los *adultos,* en los que suele producir infecciones por contigüidad, especialmente en los pacientes con EPOC. La *enfermedad invasiva* suele estar causada por cepas no capsuladas y se produce en pacientes con edad avanzada, enfermedades cardiopulmonares, neoplasias, inmunodeficiencias o alcoholismo. Las manifestaciones pueden ser muy diversas; es infrecuente, pero especialmente grave, la meningitis. Otras localizaciones menos comunes son epiglotitis, empiema, artritis séptica, celulitis, osteomielitis, pericarditis, infecciones intraabdominales como la colecistitis e infección del injerto vascular.

H. influenzae, habitualmente no capsulado, causa *neumonía* en pacientes mayores y con enfermedades de base, especialmente EPOC. La presentación clínica no permite distinguirla de otras neumonías bacterianas y el diagnóstico se basa habitualmente en el aislamiento en esputo de *H. influenzae. H. influenzae* también desempeña un papel relevante en las *exacerbaciones infecciosas* de la EPOC. Diferentes estudios han demostrado la colonización del árbol bronquial por cepas no capsuladas, así como aumentos del inóculo bacteriano en las secreciones bronquiales durante las exacerbaciones de la enfermedad. Este microorganismo está implicado en el 60%-70% de las exacerbaciones infecciosas de la EPOC, muy por delante de *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis.*

Diagnóstico

El contexto clínico es fundamental para sentar el diagnóstico de infección por *H. influenzae.* Su aislamiento en el esputo, dado el alto grado de colonización faríngea, no implica su participación segura en un proceso respiratorio. Técnicas más cruentas como la timpanocentesis, broncoscopia con catéter telescopado o punción transtorácica, que permitirían establecer diagnósticos de seguridad, no suelen estar indicadas muchas veces. Por el contrario, el aislamiento de *H. influenzae* en cualquier líquido estéril (sangre, LCR o líquido sinovial) debe considerarse diagnóstico. La detección del antígeno capsular en LCR, suero u orina mediante técnicas de aglutinación con partículas de látex, inmunoelectroforesis o enzimoinmunoanálisis puede ser diagnóstico hasta en el 90% de las meningitis y es especialmente útil si el paciente ha recibido tratamiento antibiótico previo.

Tratamiento

La resistencia a ampicilina se sitúa entre el 15% y el 20% de los aislamientos según diferencias geográficas; por tanto, es recomendable el estudio de la sensibilidad a ampicilina o amoxicilina antes de aconsejar su uso terapéutico. Los inhibidores de las β-lactamasas (ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam) son eficaces frente a las cepas productoras de β-lactamasas. Las cefalosporinas orales de segunda y tercera generación (cefuroxima axetilo, cefprozilo, cefditoreno pivoxilo, cefixima, ceftibuteno, cefpodoxima proxetilo) y las parenterales de segunda (cefuroxima), tercera (cefotaxima y ceftriaxona) y cuarta (cefepima) generación son activas también frente a las cepas con resistencia cromosómica. Las fluoroquinolonas muestran una excelente actividad frente a *H. influenzae,* así como una amplia distribución en los tejidos. La claritromicina y la azitromicina son útiles en alérgicos a los β-lactámicos con infecciones no graves.

De forma esquemática cabe decir que en las infecciones no invasivas, antibióticos orales como amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas de segunda y tercera generación, quinolonas y macrólidos (azitromicina y claritromicina), probablemente en este orden, constituyen buenas opciones terapéuticas. En infecciones invasivas, incluidas aquellas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

con implicación meníngea, ceftriaxona o cefotaxima, quinolonas y carbapenemes, serían los antibióticos por vía parenteral recomendados.

Profilaxis

Se dispone de vacunas conjugadas contra Hib que inducen anticuerpos bactericidas contra el polisacárido capsular PRP a partir de los 2 meses de edad. La eficacia clínica de estas vacunas es cercana al 100% cuando se administra la pauta adecuada a la edad. La eficacia de la vacuna también ha contribuido a la reducción o eliminación de la colonización faríngea por Hib. La vacuna conjugada Hib está incluida en el calendario de vacunación infantil en España desde 1998. Se administra por vía i.m., ya sea aislada o, más habitualmente, combinada con otros inmunógenos. La posología idónea consiste en tres dosis de 0,5 mL administradas a partir de los 2 meses de edad, con intervalos de 2 meses (primovacunación), y una cuarta dosis de refuerzo a los 15-18 meses. Los niños no vacunados que presentan una infección por Hib antes de los 24 meses de edad pueden no generar anticuerpos protectores, por lo que deben ser vacunados tras la enfermedad.

La vacunación también está indicada en adultos con enfermedades que aumentan el riesgo de desarrollar una enfermedad invasiva por Hib como asplenia, drepanocitosis, síndrome nefrótico, fístula de LCR, infección por el HIV, déficit de inmunoglobulinas G2, trasplante de órganos o neoplasia hematológica. Las reacciones adversas a la vacuna son poco frecuentes y consisten en signos inflamatorios locales o manifestaciones sistémicas como fiebre, irritabilidad o somnolencia de menos de 24-48 h de duración.

La quimioprofilaxis con rifampicina (20 mg/kg de peso hasta un máximo de 600 mg en una dosis única diaria durante 4 días) se recomienda a todos los contactos domiciliarios (conviven ≥ 4 h durante al menos 5 de los últimos 7 días previos al diagnóstico) de un caso de enfermedad invasiva por Hib, incluidos los adultos (no en embarazadas). Está indicada en las siguientes circunstancias: al menos un contacto menor de 4 años de edad que no está correctamente vacunado o menor de 1 año que no ha recibido aún todas las dosis de la primovacunación, o presencia en el domicilio de un niño inmunodeprimido, sea cual sea su estado de inmunización. También está indicada en algunos casos de contactos en guarderías o escuelas, cuando ha habido dos o más casos de enfermedad invasiva en los últimos 2 meses.

INFECCIONES CAUSADAS POR OTRAS ESPECIES DEL GÉNERO *HAEMOPHILUS*

Otras especies de *Haemophilus* distintas de *H. influenzae* y *H. ducreyi* forman parte de la flora normal de las vías respiratorias altas, siendo *H. parainfluenzae* el predominante. En el laboratorio tienen requisitos de crecimiento exigentes, que además permiten distinguir unas especies de otras. Estos microorganismos, especialmente *H. parainfluenzae,* pueden causar infecciones por contigüidad (laringitis, epiglotitis, otitis, sinusitis, gingivitis y abscesos dentales, neumonía, empiema) o bacteriemia con metástasis en localizaciones muy diversas. *Haemophilus* spp., particularmente *H. parainfluenzae,* causa hasta el 5% de las endocarditis infecciosas sobre válvulas dañadas o protésicas, principalmente. Es frecuente el antecedente de enfermedad o traumatismo dental, lesión orofaríngea o infección respiratoria. El tratamiento de elección en las endocarditis por *Haemophilus* spp. es la ceftriaxona (u otra cefalosporina de tercera o cuarta generación), teniendo en cuenta la frecuencia creciente de cepas productoras de β-lactamasas y la dificultad en realizar pruebas de sensibilidad con estos microorganismos.

INFECCIONES CAUSADAS POR OTROS BACILOS GRAMNEGATIVOS

En la tabla 249-1 se resumen las infecciones más recuentes causadas por estos microorganismos y el tratamiento de elección.

Tabla 249-1 Infecciones causadas por otros bacilos gramnegativos

MICROORGANISMO	INFECCIÓN MÁS FRECUENTE	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN
Bordetella pertussis	Tos ferina	Azitromicina Claritromicina
Francisella tularensis	Tularemia	Estreptomicina Ciprofloxacino
Pasteurella multocida	Celulitis (mordedura) Infecciones respiratorias	Penicilina Amoxicilina/ácido clavulánico
Aggregatibacter spp.*	Endocarditis Infecciones periodontales	Cefalosporina de 3.ª generación Ciprofloxacino
*Cardiobacterium hominis**	Endocarditis	Cefalosporina de 3.ª generación Penicilina + aminoglucósido
*Eikenella corrodens**	Celulitis por mordeduras Periodontitis Bacteriemia Endocarditis	Amoxicilina/ácido clavulánico Cefalosporina de 3.ª generación
*Kingella kingae**	Periodontitis Infección respiratoria Artritis (niños) Endocarditis	Cefalosporina de 3.ª generación Penicilina Aminoglucósido
Capnocytophaga spp.	Celulitis (mordedura perros y gatos) Periodontitis Bacteriemia (inmunodeprimidos)	Amoxicilina/ácido clavulánico Clindamicina Cefalosporina de 3.ª generación
Dysgonomonas spp.	Infección de partes blandas Bacteriemia Diarrea (inmunodeprimidos)	Clindamicina Tetraciclinas
Streptobacillus moniliformis	Fiebre por mordedura de rata	Penicilina Estreptomicina
Spirillum minus	Fiebre por mordedura de rata *(sodoku)*	Penicilina Tetraciclinas

*Incluidos en el grupo HACEK: *Haemophilus parainfluenzae, H. aphrophilus, H. paraphrophilus, H. influenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae* y *K. denitrificans.*

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Bordetella

Etiología

El género *Bordetella* está formado por cocobacilos gramnegativos aerobios de los que se reconocen nueve especies: *B. pertussis, B. parapertussis, B. bronchiseptica, B. avium, B. hinzii, B. holmesii, B. trematum, B. petrii* y *B. ansorpii. B. pertussis* es el principal agente patógeno en humanos y produce la tos ferina; *B. parapertussis* provoca un cuadro clínico similar, aunque generalmente más leve. Las otras especies suelen comportarse como agentes patógenos oportunistas.

B. pertussis es el agente responsable de la tos ferina. Se trata de bacilos o cocobacilos gramnegativos, aerobios, capsulados e inmóviles.

Epidemiología y patogenia

La *tos ferina* es una enfermedad muy contagiosa y exclusiva del ser humano. La transmisión del agente se produce de persona a persona. El microorganismo se encuentra en la rinofaringe de pacientes con sintomatología típica, pero también en aquellos con formas leves, atípicas e incluso asintomáticas. El contagio se produce a través de gotitas de secreciones eliminadas al toser o estornudar y es mucho más frecuente durante los meses fríos del año. Muchos niños se infectan a través de sus hermanos mayores, padres, personal de guardería y sanitario que pueden incluso desconocer que padecen la enfermedad. La tos ferina es más transmisible durante la fase catarral, si bien el contagio es posible hasta 3 semanas después del comienzo de la fase paroxística. Es una enfermedad endémica de distribución mundial con brotes epidémicos cada 4-5 años. Se calcula que en todo el mundo deben darse unos 20-50 millones de casos anuales, con alrededor de 300 000 muertes, el 90% de ellas en países en vías de desarrollo.

La tos ferina es una enfermedad de declaración obligatoria individualizada en España, aunque hay una infradeclaración de casos especialmente en adolescentes y adultos. La incidencia de tos ferina se ha incrementado en los últimos años en países con coberturas elevadas de vacunación como España, donde ha pasado de 1,1 por cada 100 000 habitantes en 2009 a casi 6 casos por cada 100 000 habitantes en 2011. El aumento de casos de tos ferina se ha asociado con la aparición de brotes y ha tenido una distribución por edades bipolar: en menores de 6 meses (que por su edad no han iniciado o completado la vacunación) y en adolescentes y adultos, por la disminución de su inmunidad vacunal o natural. Las elevadas coberturas vacunales han conducido a una menor circulación de *B. pertussis* en la comunidad y efecto de empuje *(booster)* de la infección natural en el adolescente y en el adulto.

La tos ferina se ha considerado tradicionalmente una enfermedad de la infancia. Los niños de edad inferior a 7 años son los más predispuestos, y en los menores de 2 años se observa el mayor número de formas letales. Sin embargo, cada día se diagnostica con más frecuencia en menores de 1 año, adolescentes y adultos. Algunos estudios han demostrado que el 25% de los adultos con tos de una duración de 6-14 días presentan en realidad una infección por *B. pertussis* y son con frecuencia la fuente de infección para los niños pequeños. La vacuna protege de la enfermedad, pero no de la infección.

Cuadro clínico

La enfermedad en su forma clásica se observa en pacientes no inmunizados tras un período de incubación de 7-10 días, pero puede ser de hasta 6 semanas. Se caracteriza por tres fases consecutivas: catarral, paroxística y de convalecencia. La *fase catarral* dura 1-2 semanas, comienza de forma insidiosa como un catarro común con rinorrea, tos leve, estornudos, conjuntivitis, malestar y lagrimeo, lo que la hace indistinguible de las infecciones víricas del tracto respiratorio. La *fase paroxística* dura 2-6 semanas y se caracteriza por los accesos de tos típicos de la enfermedad. Estos accesos son más frecuentes por la noche y de forma repetitiva, hasta 50 cada 24 h, de ataques de tos violenta, espasmódica, sin interrupción, que suelen terminar con una inspiración violenta y prolongada acompañada de un silbido o estridor característico. Son frecuentes los vómitos poscríticos y durante esta fase no suele haber fiebre, faringitis ni signos y síntomas sistémicos. Entre los ataques paroxísticos, el paciente se encuentra clínicamente bien. La enfermedad tiene un curso más grave cuando afecta a niños menores de 1 año, no vacunados o incompletamente vacunados, que pueden presentar graves complicaciones. En lactantes la tos puede ser mínima o estar ausente y la apnea puede ser el único síntoma. Por el contrario, la enfermedad es menos grave en niños, adolescentes y adultos previamente vacunados.

Durante la *fase de convalecencia,* los ataques paroxísticos disminuyen paulatinamente en número e intensidad. Esta fase dura semanas a meses, y en ella ciertos estímulos, como una infección respiratoria vírica, pueden dar lugar a la reaparición de la tos paroxística. Las complicaciones incluyen infecciones bacterianas secundarias como neumonías u otitis media, que deben sospecharse cuando aparece fiebre. Otras complicaciones incluyen hemorragias subconjuntivales o esclerales, epistaxis, hernias, neumotórax o prolapso rectal. A veces se observan complicaciones del sistema nervioso central como convulsiones y encefalopatía, probablemente debidas a la anoxia que aparece como consecuencia de la afección respiratoria.

Diagnóstico

En la fase catarral, el cuadro clínico es indistinguible de otras infecciones respiratorias y sólo podrá sospecharse cuando exista el antecedente de contacto con un caso conocido de tos ferina. El diagnóstico clínico puede hacerse más fácilmente durante la fase paroxística, en la que se observa típicamente linfocitosis absoluta y relativa. Se recomienda descartar tos ferina en pacientes con tos que se prolongue durante 14 o más días, acompañada por lo menos de uno de los siguientes síntomas: tos en accesos paroxísticos o vómitos postusígenos. Se requiere confirmación de laboratorio por cultivo, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la confirmación de contacto con un caso. El método estándar para el diagnóstico microbiológico es el cultivo en medios especiales como el de Bordet-Gengou o similares. La muestra más adecuada procede de secreciones de nasofaringe posterior recogidas por aspiración o con un hisopo de alginato cálcico, dacrón o rayón, ya que el algodón puede inhibir el crecimiento de *B. pertussis.* La muestra debe sembrarse rápidamente o utilizarse un medio de transporte. Si la muestra se toma al comienzo de la enfermedad, la tasa de aislamiento es igual o superior al 80%. Esta tasa disminuye durante la fase paroxística si se han administrado antibióticos o en personas previamente vacunadas. Durante la fase paroxística es más rentable utilizar técnicas de PCR, que son rápidas, sensibles y específicas y se realizan sobre muestras nasofaríngeas tomadas mediante aspirado o con hisopo de Dacrón. El diagnóstico serológico es útil sobre todo con fines epidemiológicos o para comprobar la eficacia de las vacunas.

Tratamiento

El tratamiento de elección son los macrólidos. La eritromicina (40-50 mg/kg al día en 4 dosis, con máximo de 2 g/día en adolescentes y adultos, durante 7-14 días) fue la primera opción durante muchos años por su bajo coste. Sin embargo, en la actualidad se prefieren los nuevos macrólidos azitromicina y claritromicina, que han mostrado una eficacia similar y tienen menos efectos adversos. La azitromicina se administra en dosis de 10 mg/kg al día durante 5 días en niños y en dosis de 500 mg el primer día y 250 mg/día durante 2-4 días más. La posología de claritromicina es 15 mg/kg al día dividida en dos dosis durante 7 días y en adultos es de 500 mg/12 h durante 7 días. En caso de alergia o intolerancia se recomienda cotrimoxazol en dosis de 8 mg/kg al día de trimetoprim en dos dosis (≤ 160 mg/12 h) durante 7 días. Está contraindicado en menores de 1-2 meses. Si se administran los antibióticos precozmente durante la fase catarral, se puede reducir la duración y la gravedad de los síntomas. Durante la fase paroxística, el efecto de los antibióticos es más discutible, aunque al erradicar el microorganismo se impide la diseminación del mismo.

Además de los antibióticos, a aquellos pacientes que requieran hospitalización habrá que proporcionarles soporte respiratorio, con adecuada nutrición e hidratación. Ni los antitusígenos ni los antihistamínicos mejoran las crisis de tos. En casos graves puede estar indicada la administración de glucocorticoides y/o salbutamol. La administración de inmunoglobulina anti-*pertussis* parece útil, sobre todo en niños.

Profilaxis

Los niños y el personal escolar no deben reincorporarse al centro hasta 5 días después de iniciar el tratamiento antibiótico. Asimismo, los pacientes hospitalizados deben tener aislamiento de gotas hasta 5 días después de iniciar el tratamiento antibiótico. Se recomienda

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

hacer quimioprofilaxis de los contactos íntimos del paciente con un macrólido (en las mismas pautas utilizadas para el tratamiento). Aunque no hay una evidencia suficiente de su eficacia en la prevención del cuadro clínico, evita la transmisión a los contactos. Está especialmente indicada en los niños menores de 12 meses y sus convivientes, en las mujeres en el tercer trimestre del embarazo y en cualquier persona con riesgo de desarrollar una enfermedad grave.

La prevención de la tos ferina se basa principalmente en la utilización de vacunas. Existen vacunas de células completas y las llamadas *vacunas acelulares.* Las vacunas de células completas presentan con frecuencia efectos secundarios, por lo que no se utilizan. Las vacunas acelulares suelen estar compuestas por fragmentos proteicos de la bacteria; tienen menos efectos secundarios que las de células completas y su eficacia es comparable o incluso superior. La vacuna suele administrarse junto con los toxoides de la difteria y el tétanos. La vacunación consiste en cinco dosis que se administran a los 2, 4, 6 y 18 meses, con una última dosis entre los 3 y los 6 años de edad, mediante el uso de la vacuna acelular. La inmunidad disminuye con el tiempo y suele perderse alrededor de los 12 años desde la última dosis de vacuna. Las nueve estrategias vacunales recomiendan administrar dosis de recuerdo a los adolescentes y adultos jóvenes para conseguir una adecuada protección en todos los grupos de edad. Asimismo, aconsejan vacunar al personal sanitario, especialmente el expuesto a lactantes, al personal de guarderías que cuida a menores de 3 años y a las embarazadas en el tercer trimestre.

Francisella

Es el agente causal de la tularemia, una zoonosis que puede transmitirse al ser humano por exposición a diversos animales infectados o vectores invertebrados.

Etiología

Se trata de un género bacteriano constituido por cocobacilos gramnegativos, pleomórficos, frecuentemente intracelulares, capsulados, inmóviles y aerobios estrictos que requieren medios enriquecidos para su cultivo.

Se conocen tres especies: *Francisella tularensis,* que causa la mayoría de las infecciones, *Francisella philomiragia* y *Francisella hispaniensis.* Dentro de *F. tularensis* se reconocen cuatro subespecies que difieren en su distribución geográfica, virulencia y diversidad genómica: *F. tularensis* ssp. *tularensis, F. tularensis* ssp. *holarctica, F. tularensis* ssp. *mediasiatica* y *Francisella novicida*. *F. tularensis* ssp. *tularensis* es la subespecie más virulenta y se localiza principalmente en Norteamérica. En cambio, *F. tularensis* ssp. *holarctica* ocasiona infecciones menos graves, se distribuye ampliamente en el hemisferio norte y es la única detectada en España hasta el momento.

Epidemiología y patogenia

La *tularemia* es una zoonosis muy contagiosa que puede transmitirse al ser humano por distintos mecanismos. El ser humano puede infectarse por diferentes mecanismos: el contacto con animales (conejos, liebres, roedores, perros gastos, ganadería y caza) o tejidos infectados, incluyendo la ingesta de carne o agua contaminada, la inhalación de partículas infecciosas y la picadura de garrapatas, mosquitos, tábanos y otros insectos. No se ha demostrado la transmisión interhumana.

La tularemia ha sido una enfermedad casi desconocida en España hasta 1997; desde entonces se han declarado más de 1000 casos de tularemia. La mayoría de ellos corresponden a dos grandes brotes con más de 500 casos ocurridos en Castilla y León. El primero ocurrió en 1997, estuvo precedido de una epizootia de liebres y tuvo lugar principalmente entre cazadores y personas que habían manipulado liebres. El segundo se produjo en 2007, coincidiendo con una plaga de roedores.

F. tularensis ssp. *tularensis* es la más virulenta para el ser humano, probablemente debido a su capacidad de sobrevivir y multiplicarse en el interior de los macrófagos. Recientemente se ha demostrado la presencia intraeritrocitaria de la bacteria.

Cuadro clínico

La tularemia puede cursar con síntomas leves o muy graves, incluso con mortalidad relevante. El período de incubación de la enfermedad es de 2-10 días. El inicio suele ser brusco con síntomas sistémicos poco específicos como fiebre, escalofríos, anorexia y malestar general. Los pacientes también pueden referir cefalea y mialgias. Dependiendo de la puerta de entrada del microorganismo, se describen las siguientes formas clínicas:

Figura 249-1 Forma ulceroglandular de tularemia. Dorso de la mano.

- *Ulceroglandular.* Suele ocurrir después de la picadura de un artrópodo vector o el contacto con un animal infectado. En la puerta de entrada aparece una úlcera acompañada de inflamación de los ganglios regionales, generalmente en la axila o ingle. Es la forma clínica más frecuente y la mortalidad es inferior al 3% (fig. 249-1).
- *Glandular.* Es una enfermedad similar a la anterior, adquirida de la misma forma pero sin aparición de úlcera.
- *Oculoglandular.* Ocurre cuando la bacteria penetra a través de la conjuntiva ocular, generalmente a través de dedos contaminados o salpicaduras de material infectado. Cursa con inflamación ocular que puede ser unilateral y adenopatías preauriculares.
- *Orofaríngea.* Es consecuencia de la ingestión de alimentos o bebidas contaminadas. Los pacientes pueden sufrir dolor de garganta, amigdalitis, úlceras en la boca e inflamación de los ganglios linfáticos del cuello.
- *Neumónica.* Aparece como consecuencia de la inhalación de polvo o aerosoles contaminados, que puede ocurrir en ganaderos o trabajadores de laboratorios. También puede ocurrir por vía hematógena como complicación de otras formas clínicas. Los pacientes presentan tos, dolor torácico y dificultad respiratoria y, si no se trata adecuadamente, la mortalidad puede alcanzar hasta el 40%.
- *Forma tifódica.* Es poco frecuente y cursa con un síndrome febril sin foco. Suele ocurrir en pacientes con enfermedades de base debilitantes. El diagnóstico diferencial incluye la fiebre tifoidea, la brucelosis, la fiebre Q y la endocarditis, entre otras.

Diagnóstico

La tularemia es una enfermedad difícil de diagnosticar si el paciente no aporta datos epidemiológicos (p. ej., contacto con animales enfermos o muertos, picadura de garrapata o de la mosca del ciervo) que la hagan sospechar. Para conseguir el aislamiento del microorganismo, hay que partir de muestras clínicas adecuadas (exudado o raspado de úlceras de piel, aspirados o biopsias de ganglios linfáticos, lavados faríngeos, esputo o aspirado gástrico). Los hemocultivos suelen ser negativos. El cultivo de las muestras requiere utilizar medios de cultivo enriquecidos y trabajar en condiciones de bioseguridad de tipo 3. El riesgo de infección por *F. tularensis* en el laboratorio es muy alto, por ello es necesario comunicar la sospecha de este patógeno para que los cultivos se manipulen adecuadamente. Por su elevada transmisibilidad, *F. tularensis* junto con *Bacillus anthracis* y *Yersinia pestis* son agentes que potencialmente podrían utilizarse como armas biológicas.

El organismo también puede demostrarse mediante técnicas de PCR, que permiten la detección de este patógeno de forma rápida y segura. También existen tinciones inmunohistoquímicas e inmunofluorescencia directa. No todos los laboratorios están preparados para el aislamiento de la bacteria por lo que, en la mayoría de las ocasiones, el diagnóstico es serológico con técnicas de aglutinación o ELISA. Se

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

precisan muestras obtenidas durante la fases aguda y de convalecencia (generalmente, 4 semanas después del comienzo de la enfermedad).

Tratamiento

El antibiótico de elección es la estreptomicina (15-20 mg/kg al día en 2 dosis i.m. con un máximo de 2 g al día). La gentamicina (5 mg/kg al día) es una alternativa aceptable y puede administrarse por vía i.v. La duración del tratamiento es de 7-10 días, aunque puede alargarse a 14 días en los casos graves o con lenta respuesta al tratamiento. En las formas graves podría asociarse una fluoroquinolona por vía i.v. Las meningitis deberían tratarse con un aminoglucósido combinado con cloranfenicol (15-25 mg/kg i.v. 4 veces al día) o doxiciclina durante 14-21 días, teniendo en cuenta los bajos niveles de aquellos en el LCR. Las formas leves pueden tratarse con antibióticos orales, como la doxiciclina (100 mg/12 h) y el ciprofloxacino (500-750 mg/12 h) durante 14 días.

Profilaxis

Las principales medidas de prevención incluyen el evitar el contacto con animales enfermos o muertos, así como las picaduras de los artrópodos transmisores (uso de ropa protectora, repelentes, retirar garrapatas adheridas al cuerpo, etc.), no beber aguas no tratadas y cocinar bien las piezas de caza. Se ha desarrollado una vacuna viva pero atenuada a partir de la subespecie menos virulenta (ssp. *holoarctica*) para el personal que trabaja con *F. tularensis,* pero no está disponible en el caso de personas no tan directamente expuestas.

Pasteurella

Se trata de cocobacilos gramnegativos, pequeños, inmóviles, anaerobios facultativos y de crecimiento lento. Son microorganismos que colonizan la cavidad oral y el tracto gastrointestinal de múltiples animales, a los que pueden causar diversas patologías. Accidentalmente pueden afectar al hombre. Se reconocen 16 especies dentro del género, de las que *P. multocida* (subespecies *multocida* y *septica*) es el agente etiológico más frecuentemente asociado a infecciones en humanos. Otras especies implicadas en infecciones humanas son *P. canis, P. stomatis* y *P. dagmatis. P. multocida* se ha aislado de la cavidad oral, faringe y heces de muchos animales silvestres y domésticos. La tasa de colonización faríngea es especialmente alta en gatos (50%-90%), cerdos (40%-50%) y perros (12%-66%). También se ha aislado de las vías respiratorias de individuos con enfermedades respiratorias subyacentes como EPOC, bronquiectasias o sinusitis crónica.

Las infecciones humanas más frecuentes suelen ser consecuencia de mordedura de animales y afectan generalmente a las partes blandas de manos, piernas y cara. Otras infecciones se producen por inhalación; puede ocasionar neumonía, traqueobronquitis, absceso de pulmón, empiema, epiglotitis, tonsilitis, otitis y sinusitis. La mayoría de las infecciones respiratorias se producen en pacientes con enfermedad respiratoria previa. En pacientes con graves procesos de base se han descrito bacteriemias, meningitis, peritonitis, osteoartritis, endocarditis e infecciones urogenitales.

El diagnóstico diferencial de la enfermedad secundaria a mordedura de animal incluye infecciones por anaerobios, estreptococos, estafilococos o *Capnocytophaga,* así como la enfermedad por arañazo de gato y la tularemia. Con frecuencia se trata de infecciones bacterianas mixtas. El diagnóstico definitivo lo aporta el laboratorio de microbiología mediante cultivo de la muestra procedente del lugar de infección. *P. multocida* crece mejor en medios de cultivo enriquecidos (agar sangre o agar chocolate) y no crece en medios de agar MacConkey.

El tratamiento de elección es la bencilpenicilina. Estos microorganismos suelen ser también sensibles a ampicilina, amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, cefuroxima, cefotaxima, tetraciclinas, cotrimoxazol y fluoroquinolonas. Se han descrito cepas de *P. multocida* productoras de β-lactamasas. El drenaje quirúrgico es muchas veces parte esencial del tratamiento.

Los pacientes inmunodeprimidos deben evitar el contacto con animales, tanto silvestres como domésticos. En las mordeduras de animales se recomienda el desbridamiento y limpieza quirúrgica, así como asegurarse del estado inmunitario del paciente frente al tétanos y evaluar el riesgo de rabia.

Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella, Capnocytophaga, Dysgonomonas, Streptobacillus y Spirillum

Este grupo de microorganismos supone menos del 1% de todos los bacilos gramnegativos con significación clínica. Incluye microorganismos heterogéneos, variables en tamaño y morfología. Son, en su mayoría, bacterias exigentes, es decir, que crecen con dificultad o no crecen en los medios habituales (agar sangre, agar chocolate, agar McConkey), requieren suplementos nutritivos (agar sangre de conejo o agar infusión de corazón) y precisan una atmósfera especial de incubación, rica en CO_2 (capnofílicos o microaerófilos). La identificación en el laboratorio de microbiología de algunas de estas especies es difícil por métodos bioquímicos. La introducción de técnicas moleculares (secuenciación RNAr 16S) o de espectrometría de masas para la identificación bacteriana de tipo MALDI-TOF podría mejorar su reconocimiento e identificación. Son causa poco frecuente de un amplio espectro de infecciones, algunas de ellas potencialmente graves como la endocarditis infecciosa causada por el grupo HACEK. El acrónimo *HACEK* designa a los siguientes microorganismos: *Haemophilus parainfluenzae* (H), *Aggregatibacter aphrophilus, paraphrophilus* y *actinomycetemcomitans* (A), *Cardiobacterium hominis* (C), *Eikenella corrodens* (E) y *Kingella* spp. (K). Estos microorganismos se agrupan conjuntamente por las características comunes antes descritas, aunque presentan rasgos diferenciales. El grupo HACEK es responsable de un 3%-10% de los casos de endocarditis y, ante la dificultad de aislamiento, algunos pacientes pueden recibir diagnóstico de endocarditis con «hemocultivo negativo». También pueden causar otras infecciones como artritis, osteomielitis, neumonía, abscesos intraabdominales o infección de heridas.

Aggregatibacter

Este género agrupa cocobacilos que al crecer en caldo suelen formar gránulos que se adhieren a las paredes del tubo para formar «agregados». Incluye tres microorganismos que antes fueron considerados como especies de *Haemophilus* (*Aggregatibacter aphrophilus, Aggregatibacter paraphrophilus* y *Aggregatibacter segnis*) y otro anteriormente considerado como miembro del género *Actinobacillus (Aggregatibacter actinomycetemcomitans).* De todos ellos, los más frecuentemente aislados en infecciones clínicas son *A. actinomycetemcomitans* y *A. aphrophilus. A. actinomycetemcomitans* es un cocobacilo gramnegativo exigente que crece en medios enriquecidos a las 48-72 h, con la formación de unas colonias pequeñas muy adheridas al medio y difíciles de emulsionar. Forma parte de la microbiota oral humana, se puede encontrar en, aproximadamente, el 20% de los adolescentes y los adultos jóvenes. También se ha descrito como parte de la microbiota respiratoria y genitourinaria. Está implicado en infecciones periodontales y endocarditis y, con menor frecuencia, meningitis y abscesos cerebrales, neumonía necrosante y empiema, osteomielitis, abscesos de partes blandas (con frecuencia en asociación con *Actinomyces* spp.) e infecciones de heridas por mordedura.

La periodontitis localizada juvenil es una entidad clínica caracterizada por una degeneración y destrucción rápidas del hueso del alvéolo de los dientes primer molar e incisivos permanentes producida por *A. actinomycetemcomitans,* cuyo reservorio es la placa dental y los pliegues gingivales; afecta predominantemente a niños mayores y adultos jóvenes. Entre los factores que predisponen a la endocarditis por este microorganismo se incluyen las infecciones periodontales o la manipulación dentaria reciente en un paciente con una afección valvular previa (nativa y protésica). En general, la endocarditis por *A. actinomycetemcomitans* se caracteriza por un curso subagudo con manifestaciones clínicas poco específicas e insidiosas, lo que puede causar una demora diagnóstica de meses. Debido a su bajo índice de complicaciones embolígenas y a su curso benigno, suelen resolverse con tratamiento médico. El diagnóstico etiológico es por cultivo, aunque lo exigente de la bacteria y su lentitud al crecer lo pueden hacer difícil. Aunque los hemocultivos podrían crecer entre 3 y 5 días, se recomienda su incubación hasta 30 días, especialmente si el paciente estaba en tratamiento antibiótico. Este microorganismo es habitualmente sensible a cefalosporinas (especialmente de tercera generación), quinolonas, aminoglucósidos, cotrimoxazol, azitromicina y cloranfenicol. La sensibilidad a penicilina y ampicilina es variable y es resistente a vancomicina, eritromicina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

y clindamicina. El tratamiento de elección de la endocarditis por *A. actinomycetemcomitans* es una cefalosporina de tercera generación.

Cardiobacterium *spp.*

Se distinguen dos especies: *Cardiobacterium hominis,* que causa la mayoría de las infecciones descritas por este microorganismo, y *Cardiobacterium valvarum,* descrito recientemente. En la tinción de Gram se observa un bacilo gramnegativo bastante resistente a la decoloración, que se dispone en empalizada y se agrupa en «rosetas». Forma parte de la microbiota de la boca y se ha aislado de la nariz y la garganta en el 68% de los individuos sanos. Tiene una virulencia muy baja y se asocia exclusivamente a endocarditis subaguda sobre válvulas previamente lesionadas o protésicas. Se han descrito menos de un centenar de casos de endocarditis por este microorganismo, con frecuencia en pacientes con periodontitis o procedimiento dental previo. Las complicaciones son frecuentes e incluyen insuficiencia cardíaca congestiva y embolias sistémicas, que suelen motivar el recambio valvular en un 40% de los casos. La mortalidad es aproximadamente del 10%. Es un microorganismo normalmente sensible a antibióticos β-lactámicos, aminoglucósidos, quinolonas, cloranfenicol y tetraciclinas. La aparición de cepas productoras de β-lactamasas aconseja iniciar el tratamiento con una cefalosporina de tercera generación, si bien el tratamiento con penicilina más un aminoglucósido es adecuado en los casos con cepas sensibles.

Eikenella corrodens

Es un cocobacilo gramnegativo fino y regular. Crece a las 48 h en medios enriquecidos para formar unas colonias pequeñas, de centro claro y húmedo que, en alrededor del 50% de los casos, pueden corroer el agar *(pitting).* Su hábitat natural lo constituye la cavidad oral. Suele hallarse en infecciones mixtas, a menudo junto con especies del género *Streptococcus,* por lo que resulta difícil valorar su papel. En la mayoría de los casos, las infecciones por *E. corrodens* se relacionan con la cavidad oral, ya sea directamente a través de un traumatismo o indirectamente como consecuencia de una diseminación hematógena a partir de un foco infectado (seno paranasal, oído medio) o tras una manipulación dentaria. Desde este foco se desarrolla una periodontitis u otras infecciones más graves, como endocarditis (especialmente en heroinómanos), neumonías por broncoaspiración (pacientes con cáncer de pulmón), peritonitis y abscesos intraabdominales, endometritis o cervicitis en paciente con dispositivo intrauterino, corioamnionitis, celulitis en usuarios de drogas por vía parenteral por contaminación con saliva de las agujas de venopunción, osteomielitis, artritis, meningitis y abscesos cerebrales.

Es sensible a la penicilina G y a la ampicilina, pero se han descrito cepas productoras de β-lactamasas. Presenta habitualmente resistencia a aminoglucósidos, eritromicina, clindamicina y metronidazol. Se recomienda tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico o con una cefalosporina de tercera generación.

Kingella *spp.*

El género *Kingella* está formado por cuatro especies: *K. kingae* (el patógeno más frecuente), *K. indolongenes, K. oralis* y *K. denitrificans.* Es un microorganismo fastidioso, que crece en unas colonias lisas, convexas y β-hemolíticas. La tinción de Gram revela una morfología de cocobacilos gramnegativos agrupados en parejas o cadenas cortas que pueden confundirse con *Neisseria* spp.

K. kingae coloniza la orofaringe del 70% de los niños de 6 meses a 4 años; después decrece la tasa de colonización por la aparición de anticuerpos protectores. Se transmite de persona a persona y puede ocasionar brotes de infección en guarderías. Los individuos colonizados pueden desarrollar una infección invasiva, con un pico de incidencia máximo entre los 6 meses a 2 años de edad y con un predominio en otoño e invierno. Las manifestaciones más frecuentes son osteoarticulares (artritis, osteomielitis, espondilodiscitis), bacteriemia, endocarditis, neumonía, epiglotitis y celulitis, entre otras. *K. kingae* es la causa más frecuente de artritis en niños menores de 3 años, por delante de *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus.* Las articulaciones que se afectan con mayor frecuencia son las que soportan mayor peso, como la rodilla y la cadera. La bacteriemia por *K. kingae* se presenta en niños con infección osteoarticular, si bien hasta en la mitad de los casos no se puede determinar el foco de origen.

La endocarditis afecta a todos los grupos de edad, incluidos adolescentes y adultos. Se produce generalmente sobre valvulopatía previa nativa o protésica, aunque puede ocurrir sobre válvulas normales. *Kingella kingae* es sensible a la mayoría de los agentes antibacterianos, entre ellos β-lactámicos, aminoglucósidos, tetraciclina, cotrimoxazol y ciprofloxacino. El tratamiento de elección de la endocarditis es una cefalosporina de tercera generación.

Capnocytophaga *spp.*

Se trata de bacilos gramnegativos finos y largos, fusiformes, con los bordes afilados. De crecimiento lento, son anaerobios facultativos que precisan CO_2 para crecer (de ahí su nombre). Aunque no poseen flagelos, son móviles por deslizamiento.

Se reconocen siete especies: cinco forman parte de la flora oral humana (*C. gingivalis, C. granulosa, C. haemolytica, C. ochracea* y *C. sputigena*), mientras que las otras dos se encuentran en la cavidad oral de perros y gatos (*C. carnimorsus* y *C. cinodegmi*).

Las especies asociadas a la flora oral humana residen en los pliegues gingivales y facilitan el crecimiento de la placa bacteriana en estas localizaciones. Se comportan como patógenos oportunistas y producen básicamente infecciones relacionadas con la cavidad oral (gingivitis, periodontitis y mucositis orofaríngea). A partir de este foco se pueden producir, especialmente en pacientes neutropénicos e inmunodeprimidos, bacteriemia, endocarditis, artritis, osteomielitis, infecciones de partes blandas, peritonitis y abscesos intraabdominales entre otras. Las especies asociadas a la flora oral de animales se han visto implicadas en infecciones secundarias a mordeduras o, con menor frecuencia, contacto de estos animales. *C. canimorsus* es mucho más patógeno que *C. cynodegmi,* ya que el primero se ha asociado a sepsis, a veces de evolución fatal, especialmente en pacientes inmunodeprimidos, esplectomizados, alcohólicos o tratados con glucocorticoides; mientras que el segundo suele producir celulitis o infecciones localizadas en el lugar de la mordedura y raramente sepsis.

El diagnóstico de la infección por *Capnocytophaga* spp. puede obtenerse con el cultivo de las muestras adecuadas. Si existe sospecha de infección por este microorganismo, los medios de cultivo, enriquecidos, deben incubarse más tiempo del habitual (el crecimiento de los hemocultivos puede oscilar entre 3 y 10 días) en una atmósfera con un 5%-10% de CO_2.

El tratamiento de estas infecciones puede realizarse con un β-lactámico asociado a inhibidor de β-lactamasas, ya que la producción de β-lactamasas puede darse hasta en el 30% de los aislamientos. También son recomendables las cefalosporinas de tercera generación, carbapenemes y clindamicina. *Capnocytophaga* es resistente al cotrimoxazol y a los aminoglucósidos; su sensibilidad a las fluoroquinolonas y al metronidazol es variable.

Dysgonomonas *spp.*

Se reconocen cuatro especies: *D. gadei, D. capnocytophagoides* (antes conocida como *CDC grupo DF-3*), *D. mossii* y *D. hofstadii*. No se han publicado infecciones humanas por *D. gadei* y *D. mossii,* aunque han sido aislados de la vesícula biliar y del líquido intestinal. *D. hofstadii* se aisló de una herida postoperatoria. Por el contrario, *D. capnocytophagoides* se ha asociado a infecciones de partes blandas, bacteriemia y diarrea en pacientes inmunodeprimidos. Tiene que existir un alto grado de sospecha para aislar este microorganismo de las heces ya que precisa de medios selectivos especiales. *D. capnocytophagoides* suele ser sensible a clindamicina, tetraciclinas y cotrimoxazol, que han sido utilizados con éxito para el tratamiento de algunos casos de diarrea.

Fiebre por mordedura de rata: Streptobacillus moniliformis y Spirillum minus

La fiebre por mordedura de rata es un síndrome febril desencadenado por la mordedura o el arañazo de un roedor o alguno de sus depredadores. Puede estar producido por *Streptobacillus moniliformis* o *Spirillum minus.* El primero es el agente etiológico más frecuente en EE. UU.; el segundo, el más frecuente en el continente asiático.

Streptobacillus moniliformis

Es un bacilo gramnegativo, pleomórfico, con tendencia a desarrollar bandas filamentosas con gránulos y que produce de manera espontánea formas L. Es de crecimiento lento, inmóvil y anaerobio

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

facultativo. *S. moniliformis* puede encontrarse entre la flora nasofaríngea de determinados roedores. La *fiebre por mordedura de rata* aparece después de haber sufrido una mordedura o arañazo por una rata infectada. Otros roedores, como los ratones y los jerbos, y los depredadores de estos roedores (gatos, perros o cerdos) también pueden contagiar la enfermedad al hombre. No siempre se constata el antecedente de mordedura o arañazo pero sí de contacto con el animal. También existe riesgo en el contacto con ratas y animales de laboratorio en general. La enfermedad puede adquirirse, asimismo, por ingestión de alimentos o bebidas (leche, agua) contaminados con excrementos de ratas enfermas *(fiebre de Haverhill).* La enfermedad no se transmite de persona a persona.

Tiene un período de incubación de 3-10 días después de la exposición a un animal infectado, pero puede ser tan largo como 3 semanas. Los síntomas aparecen de forma abrupta con fiebre, escalofríos, vómitos, cefalea y dolor muscular. En este estadio, la herida suele estar curada. Dos a cuatro días después del comienzo de la enfermedad aparece un exantema en manos y pies, con afección de una o más articulaciones grandes que aparecen hinchadas, rojas y dolorosas. Si no se realiza tratamiento, la mortalidad puede alcanzar el 7%-10%. El cultivo en el laboratorio es difícil, aunque *S. moniliformis* puede llegar a crecer, de forma lenta, en medios enriquecidos. Es muy difícil aislarlo de hemocultivos. Técnicas basadas en la amplificación por PCR pueden ser de utilidad en la detección de este patógeno en muestras procedentes de lugares anatómicos estériles. El tratamiento de elección es la penicilina G (20 000 U/kg de peso al día a 50 000 U/kg de peso al día) por vía i.v. durante 5-7 días seguido de penicilina V p.o. durante 7 días. Otras alternativas son doxiciclina, estreptomicina y cefalosporinas de segunda o tercera generación. La mejor profilaxis consiste en evitar el contacto con ratas o lugares en donde viven. Para aquellos que deben manejar ratas se aconseja el uso de guantes protectores, lavado frecuente de manos y evitar llevarse las manos a la boca después de tener contacto con ratas. Para evitar la infección por ingestión debe tenerse precaución con los alimentos, especialmente la leche y el agua, para que no sean contaminados.

Spirillum minus

Es una bacteria gramnegativa, espirilar, móvil, que no crece en medios de cultivo artificiales. *S. minus* produce fiebre por mordedura de rata en países de Asia donde recibe el nombre de *sodoku.* Se han descrito casos esporádicos en África y Sudamérica. Los síntomas suelen aparecer 7-21 días después de la exposición a un animal infectado. Cursa con fiebre, ulceración en el lugar de la mordedura y adenopatías en zonas próximas a la herida. Si la enfermedad no se trata puede aparecer un exantema macular rojo-violáceo en extremidades, tronco, cara y cabeza que se desvanece al bajar la fiebre. La fiebre reaparece después de 3-4 días con períodos afebriles de 3-9 días que pueden durar meses. El diagnóstico se realiza por observación del organismo, teñido con el colorante de Giemsa, a partir de muestras sanguíneas o de aspirados de ganglios linfáticos. Puede recurrirse a la inoculación de animales de experimentación. El antibiótico de elección es la penicilina. También pueden utilizarse tetraciclinas o eritromicina. El tratamiento debe iniciarse precozmente y mantenerse durante dos semanas. Para la profilaxis de la enfermedad valen las mismas consideraciones hechas en el caso de *S. moniliformis* para mordeduras o contacto con animales contaminados.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Campins M, Moreno-Pérez D, Gil-de Miguel A, González-Romo F, Moraga-Llop FA, Arístegui-Fernández J, et al. Tos ferina en España. Situación epidemiológica y estrategias de prevención y control. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Tos Ferina. Enferm Infec Microbiol Clin 2013; 31:240-53.

Dworkin MS, Park L, Borchardt SM. From pandemic suspect to the postvaccine era: the Haemophilus influenzae story. Clin Infect Dis 2007;44:817-9.

Ellis J, Oyston PCF, Green M, Titball RW. Tularemia. Clin Microbiol Rev 2002;15:631-46.

Mattoo S, Cherry JD. Molecular Pathogenesis, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Respiratory Infections Due to Bordetella pertussis and Other Bordetella Subspecies. Clin Microbiol Rev 2005;18:326-82.

Pérez Trallero E, Martín-Herrero JE, Mazón A, García-Delafuente C, Robles P, Iriarte V, Dal-Ré R, et al. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). Antimicrob Agents Chemother 2010;54:2953-9.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

BRUCELOSIS

Capítulo 250

J. Ariza Cardenal

ETIOLOGÍA

En el género *Brucella* se reconoce actualmente sólo la especie de *Brucella melitensis.* La diferenciación de los seis tipos (*B. melitensis, B. abortus, B. suis, B. canis, B. ovis* y *B. neotomae*) se mantiene por razones de interés epidemiológico. Son pequeños cocobacilos gramnegativos, aerobios, de crecimiento lento con ultraestructura similar a la de las enterobacterias.

EPIDEMIOLOGÍA

La brucelosis es una zoonosis cuyo reservorio principal son los animales domésticos: cabras, ovejas, vacas y cerdos. Cada tipo de *Brucella* muestra predilección por un hospedador determinado (*B. melitensis,* cabras y ovejas; *B. abortus,* vacas; *B. suis,* cerdos). El hombre adquiere la enfermedad accidentalmente como hospedador secundario, pero la extensión persona a persona es excepcional (vía sexual, placentaria o lactancia). La adquisición se produce por inoculación conjuntival, inhalación respiratoria, vía cutánea o digestiva. Las tres primeras requieren contacto con el ganado enfermo, y la vía digestiva, la ingesta de productos lácteos no controlados. En los países con mejor nivel sanitario, la enfermedad es profesional, mientras que en los menos desarrollados afecta a la población general. Actualmente, se incluye en el grupo de infecciones relacionadas con el viajero. Puede afectar a cualquier grupo de población, pero predomina en los varones de 30-40 años. *Brucella* spp. se clasifica entre los microorganismos de la clase III, cuya manipulación en el laboratorio es de gran riesgo.

La brucelosis tiene distribución mundial, pero algunos países europeos y EE. UU. han conseguido su erradicación. En el área mediterránea, Oriente Próximo, península de Arabia, Asia central, India, Perú y México, la enfermedad por *B. melitensis,* que tiene la mayor contagiosidad y virulencia, es aún frecuente. En España, la incidencia anual ha descendido mucho en los últimos años.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Brucella alcanza los ganglios regionales correspondientes y puede invadir el torrente sanguíneo y llegar al sistema mononuclear fagocítico de los diversos órganos. En su ubicación intracelular tiene capacidad para evadir la fusión fagolisosómica y sobrevivir y multiplicarse en el retículo endotelial de los fagocitos séricos y viscerales, donde queda protegida de la acción bactericida de los Ac y muchos antibióticos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 250-1 Síntomas y signos generales de la brucelosis

SÍNTOMAS Y SIGNOS	PACIENTES (%)
Fiebre (> 38 °C)	70-90
Febrícula	10-30
Apirexia durante toda la evolución	< 1
Escalofríos	75-80
Sudoración	90-95
Artromialgias	65-70
Tos	30-35
Expectoración	10-15
Estreñimiento	20
Diarrea	5-10
Dolor abdominal	2
Temblor de extremidades superiores	2
Parestesias	< 2
Edemas maleolares	2
Hepatomegalia	40-60
Esplenomegalia	30-45
Adenopatías	15-25
Lesiones cutáneas	5

Ello condiciona el curso ondulante de la enfermedad y su tendencia a presentar recaídas y evolucionar a la cronicidad. La respuesta tisular consiste en una infiltración de células mononucleares, con células epitelioides, células gigantes de tipo Langhans y formación de granulomas, en general no necrosantes.

CUADRO CLÍNICO

Se caracteriza por su extraordinario polimorfismo. Puede autolimitarse en unos meses tras varias ondas febriles, causar una localización o evolucionar a la recurrencia y la cronificación. A veces la infección es asintomática. El período de incubación suele oscilar entre 10 y 20 días. Su comienzo es muy variable (tabla 250-1), en general de forma aguda o subaguda, con fiebre elevada, escalofríos, sudación profusa de olor característico, cefalea, quebrantamiento general y artromialgias. El patrón clásico de fiebre ondulante se observa con menor frecuencia y la sepsis grave es rara. Las formas solapadas de evolución prolongada, cursan con febrícula, astenia y artralgias, y son más características de las áreas con menor nivel sanitario. El 30% de los pacientes presentan tos seca o productiva; más del 20%, estreñimiento, y el 5%-10%, diarrea; se palpa hepatomegalia blanda en más del 50%, esplenomegalia en el 30% y adenopatías en el 15%. Algo más del 5% presentan una erupción papulonodular predominante en tronco y extremidades.
Las localizaciones específicas se observan en el 30% de los pacientes en relación con el tiempo de evolución de la infección. Pueden ir acompañadas de síntomas sistémicos, pero a veces son poco expresivos o inexistentes. A menudo se presentan varias localizaciones conjuntamente.

LOCALIZACIÓN OSTEOARTICULAR

Es la más frecuente (30%-35%) y, entre ellas, la más prevalente es la sacroilitis (10%-15%) que predomina en la población joven de ambos sexos. A veces es poco llamativa y de evolución benigna, en ocasiones bilateral o asociada a una espondilitis lumbar. La espondilitis (5%-10% de los casos) afecta sobre todo a varones de edad avanzada. Suele acompañarse de fiebre, síntomas generales y hemocultivos positivos en una fase precoz de la enfermedad. Se localiza a menudo en el segmento lumbar. El dolor es muy intenso, con gran impotencia funcional. Su diagnóstico inicial puede ser difícil. Las alteraciones en la radiografía simple tardan varias semanas en aparecer. La RM permite un diagnóstico precoz, ya que las anormalidades de señal del cuerpo vertebral y del disco intervertebral son visibles ya en los primeros días. Su sensibilidad es casi del 100%. En más del 70% se observa extensión a las partes blandas adyacentes, en el 15% de los casos con formación de grandes abscesos osifluentes en el área paraespinal o epidural, que determinan una evolución complicada. La incidencia de coxitis es baja (3%), pero a veces de evolución grave. Más del 65% de los pacientes refieren artralgias, pero sólo el 5% desarrolla artritis periférica de grandes o pequeñas articulaciones. En cierto número de casos puede aislarse el microorganismo en el líquido articular. Por el contrario, a menudo los pacientes desarrollan inflamación de las partes blandas periarticulares (tenosinovitis, bursitis), de curso errático. La osteomielitis no vertebral es anecdótica; predomina en la localización condrocostal o esternoclavicular.

NEUROBRUCELOSIS

La afección del sistema nervioso central es mucho menos frecuente (2%-10%). En su mayoría son meningoencefalitis de curso agudo o crónico. Puede observarse todo tipo de focalidad neurológica y a veces hidrocefalia. La afección vascular del sistema nervioso central no es rara, y puede ocasionar accidentes isquémicos transitorios. Las meningopolirradiculitis y las mononeuritis son poco frecuentes. A veces se produce una epiduritis o un absceso epidural secundario a espondilitis. El líquido cefalorraquídeo (LCR) suele ser claro, con predominio linfocítico, glucosa normal o baja y proteínas elevadas. La adenosina desaminasa puede estar aumentada como en la meningitis tuberculosa. El microorganismo se aísla del LCR en la mitad de los casos. Los títulos serológicos del LCR suelen ser bajos, pero de gran valor; el método ELISA es especialmente útil.

LOCALIZACIÓN RESPIRATORIA

Es rara (< 5%), pero puede ocurrir en cualquier localización. Los infiltrados pulmonares son las formas más habituales, y en ocasiones aparece derrame pleural. El aislamiento de *Brucella* en el esputo resulta muy difícil.

LOCALIZACIÓN GENITOURINARIA

La orquiepididimitis es una manifestación característica que presenta más del 5% de los varones; la brucelosis debe considerarse en el diagnóstico diferencial de un varón joven con orquitis. Suele ser unilateral y de evolución benigna; cuando es bilateral no suele asociarse a atrofia y esterilidad. La brucelosis en el embarazo comporta un mayor riesgo de aborto.

LOCALIZACIÓN CARDIOVASCULAR

Destaca por su gravedad la endocarditis (< 2%), que puede afectar válvulas previamente sanas, con predominio de la válvula aórtica sobre la mitral (proporción 3-4:1). Su curso suele ser agudo, con sepsis grave, de difícil control por la antibioticoterapia, y frecuente inestabilidad hemodinámica. Se encuentran a menudo grandes vegetaciones, abscesos miocárdicos y destrucción valvular. En el 1% de los pacientes se puede presentar pericarditis.

LOCALIZACIÓN HEPÁTICA

Puede observarse discreta citólisis (50%) y elevación de la fosfatasa alcalina (30%), en general de escasa importancia. Traduce una hepatitis intersticial, a menudo granulomatosa. El absceso hepático se observa raramente como una reactivación de un episodio previo de la enfermedad.

SANGRE Y MÉDULA ÓSEA

El 5%-10% de los pacientes tienen anemia por bloqueo medular, y el 15%, leucopenia. Es frecuente la linfocitosis relativa (65%), a veces como un síndrome mononucleósico. Menos del 5% desarrollan pancitopenia, y puede demostrarse hemofagocitosis en la médula ósea.

BRUCELOSIS CRÓNICA

Este término debería reservarse para los pacientes con una evolución superior a los 6 meses y no debería aplicarse a situaciones clínicas solapadas, formas localizadas o para referirse a pacientes que presentan síntomas inespecíficos mucho tiempo después de finalizado el tratamiento.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo requiere el aislamiento de *Brucella,* habitualmente en los *hemocultivos*. Los sistemas automatizados de tipo Bacted 9200 son muy eficaces y suelen recuperar el microorganismo en la primera semana. En la infección por *B. melitensis,* los hemocultivos son positivos en más del 75% en la enfermedad inicial y en el 60% de recaídas. La detección por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es un método útil para la identificación de *Brucella* y la diferenciación de sus diversas especies en el laboratorio. La experiencia clínica en brucelosis humana es limitada, pero ha mostrado alta sensibilidad y especificidad. La complejidad y falta de estandarización de la técnica no permiten por el momento una utilización sistemática. La persistencia de valores positivos en pacientes con una buena evolución clínica es de dudosa significación.

Las *pruebas serológicas* tienen gran importancia diagnóstica. La mayoría de ellas detectan Ac frente al lipopolisacárido (LPS) de la membrana externa, pero no diferencian bien entre infección activa y curada, ya que los Ac persisten prolongadamente tras la recuperación clínica. Las principales pruebas son la seroaglutinación de Wright y el rosa de Bengala para la detección de Ac aglutinantes, y la prueba de Coombs para los no aglutinantes. La negatividad de estas tres pruebas hace muy improbable el diagnóstico. Un título de 1/80-1/160 de seroaglutinación es indicativo de enfermedad si se acompaña de un cuadro clínico sugestivo. No obstante, cualquier título positivo debe valorarse a la luz de los datos clínicos. El rosa de Bengala es una prueba de aglutinación rápida muy eficaz, que permite la práctica de diluciones y tiene una sensibilidad y especificidad muy elevadas.

La prueba de Coombs en placa detecta IgG e IgA no aglutinantes, es muy fiable y aporta una información adicional de gran utilidad. Un título igual o superior a 1/160 suele ser significativo y en la mayoría de los casos sus títulos son superiores a los de la aglutinación. Brucellacapt®, prueba de inmunocaptura-aglutinación de reciente incorporación, detecta Ac totales con rapidez y simplicidad. Podría ser un marcador más específico de la actividad de la infección, ya que sus títulos descienden precozmente con el tratamiento, pero es menos sensible que la prueba de Coombs para la detección de recaídas o formas crónicas. Los títulos iguales o superiores a 1/320 se consideran significativos.

El método ELISA es el más sensible y específico, pero los equipos comerciales no están bien estandarizados. Las IgM aparecen inicialmente en la primera semana, pero la presencia de IgG e IgA también es precoz. Las tres inmunoglobulinas muestran una alta correlación con la seroaglutinación, especialmente las IgM en los primeros meses. Transcurridos estos, los títulos de IgM descienden, incluso en la enfermedad no tratada. Por el contrario, las IgG y las IgA persisten durante largo tiempo.

En las recaídas se aprecia un incremento de IgG e IgA, pero no de IgM, detectado mediante ELISA-IgG, ELISA-IgA, Coombs y Brucellacapt®, y en el 25% de casos con la seroaglutinación. Un título serológico elevado persistente requiere una evaluación cuidadosa, según la situación clínica del paciente. La determinación de Ac frente a las proteínas citoplasmáticas de *Brucella,* mediante contrainmunoelectroforesis o ELISA, de uso menos habitual, podría ser de utilidad en algunos casos.

PRONÓSTICO

Tras finalizar el tratamiento, unos pocos pacientes persisten con febrícula mínima; algunos desarrollan finalmente una clara recaída de la enfermedad, pero en otros la febrícula remite y la evolución posterior es buena. Las recaídas predominan en los primeros meses tras el tratamiento. Su diagnóstico puede ser difícil si el cuadro clínico es solapado. Se recomienda la práctica sistemática de hemocultivos ante el menor síntoma, ya que con frecuencia estos son positivos en pacientes con sintomatología escasa. La práctica seriada de serología es recomendable por su posible contribución al diagnóstico de recaída. La persistencia de un título serológico elevado en un paciente asintomático no justifica *per se* una nueva tanda de tratamiento. La valoración del paciente con síntomas inespecíficos crónicos y hemocultivos repetidamente negativos es difícil; si existen títulos serológicos persistentes, puede ser aconsejable un nuevo ciclo de tratamiento, aunque a menudo no se modifica la situación clínica.

El pronóstico global de la enfermedad con el tratamiento adecuado es bueno, pero en un pequeño número de pacientes persisten síntomas inespecíficos de difícil explicación durante largo tiempo. Algunos casos de espondilitis, endocarditis y neurobrucelosis dejan secuelas importantes. La mortalidad actual es muy baja y se relaciona con la endocarditis.

Tabla 250-2 Porcentaje de recaídas tras diferentes pautas de tratamiento

PAUTA DE TRATAMIENTO	RECAÍDAS (%)
Tetraciclinas durante 21 días	30
Tetraciclinas durante 42 días	15
Tetraciclinas durante 21 días + estreptomicina durante 14 días	15
Tetraciclinas durante 30 días + estreptomicina durante 14 días	7-8
Doxiciclina durante 45 días + estreptomicina durante 14 días	3-5
Doxiciclina durante 45 días + netilmicina durante 7 días	14
Doxiciclina durante 45 días + gentamicina durante 7 días	14
Doxiciclina durante 30 días + rifampicina durante 30 días	38
Doxiciclina durante 45 días + rifampicina durante 45 días	5-15
Cotrimoxazol durante 45 días	40

TRATAMIENTO

La antibioticoterapia acorta el período de enfermedad y su éxito depende de la duración. Ningún antibiótico por sí solo logra una suficiente erradicación bacteriana y se recurre a asociaciones de antibióticos con efecto sinérgico o aditivo. El desarrollo de recaídas no depende de la presencia de resistencia los antibióticos, por lo que pueden tratarse con las mismas pautas de tratamiento (tabla 250-2).

Las tetraciclinas son la base de cualquier combinación antibiótica; junto con un aminoglucósido consiguen un efecto sinérgico muy notable. Con la asociación de doxiciclina (100 mg/12 h p.o.) durante 45 días y estreptomicina (1 g/día i.m. [750 mg si el paciente tiene > 50 años]) o gentamicina (4 mg/kg de peso al día i.m. en monodosis) durante las primeras 2 semanas, considerado el tratamiento clásico de la enfermedad y el de primera elección, los fracasos terapéuticos y las recaídas no sobrepasan el 5%.

La rifampicina en monoterapia no proporciona resultados satisfactorios. En combinación con doxiciclina en dosis de 600-900 mg/día (dosis matutina en ayunas), en pautas de 45 días tiene una eficacia similar a la pauta clásica en las formas no complicadas de la enfermedad. Por su comodidad, esta asociación es actualmente la principal alternativa al tratamiento clásico. El empleo de cotrimoxazol o fluoroquinolonas no se recomienda, excepto en asociación con otros antibióticos como alternativa secundaria.

En la embarazada una opción razonable es la rifampicina durante un mínimo de 2 meses o hasta el parto, según el momento de la gestación en el que tenga lugar la enfermedad. La brucelosis infantil suele tener una evolución más benigna que la del adulto. La rifampicina durante 4-6 semanas, con un aminoglucósido los primeros días, o la combinación oral de rifampicina y cotrimoxazol durante 6 semanas son buenas alternativas. El tratamiento de muchas formas localizadas de brucelosis no requiere modificaciones. Sin embargo, en el caso de espondilitis, osteoartritis u orquiepididimitis y las formas supurativas de la enfermedad, que se acompañan de un mayor índice de fallos terapéuticos, se recomienda prolongar la doxiciclina al menos durante 8 semanas; el drenaje quirúrgico no suele ser necesario. En la endocarditis se recomienda la triple combinación de doxiciclina, rifampicina (ambas durante ≥ 8 semanas) y gentamicina (durante 3 semanas) para optimizar la actividad bactericida; se requiere a menudo recambio

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

valvular. El pronóstico de la endocarditis brucelar ha cambiado mucho en los últimos años con el desarrollo de la cirugía cardíaca. Para el tratamiento de la neurobrucelosis se recomienda añadir rifampicina al tratamiento clásico y la prolongación de la antibioticoterapia según la respuesta clínica y los datos del LCR.

PROFILAXIS

Se basa en el control de la enfermedad animal. Si el índice de infección animal es elevado, deben plantearse campañas masivas de vacunación de los animales jóvenes, con vacuna B19 para el ganado vacuno y Rev 1 para el ovino y el caprino. Si el índice no es muy elevado puede seguirse una política de separación y sacrificio de los animales enfermos, combinada con la vacunación. Se recomienda una buena educación sanitaria de los profesionales implicados y el control sanitario adecuado de los preparados lácteos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Ariza J, Bosikkovski M, Cascio A, Colmenero JD, Corbel MJ, Falagas ME, et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. PLoS Med 2007;4:e317.

Colmenero JD, Ruiz-Mesa JD, Plata A, Bermúdez P, Martín-Rico P, Queipo-Ortuño MI, et al. Clinical findings, therapeutic approach, and outcome of brucellar vertebral osteomyelitis. Clin Infect Dis 2008;46:426-33.

Díaz R, Casanova A, Ariza J, Moriyón I. The Rose Bengal Test in human brucellosis: a neglected test for the diagnosis of a neglected disease. PLoS Negl Trop Dis 2011;5:e950.

Solís García del Pozo J, Solera J. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials in the treatment of human brucellosis. PLoS One 2012;7:e32090.

Young EJ. An overview of human brucellosis. Clin Infect Dis 1995;21:283-9.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES CAUSADAS POR *LEGIONELLA*

Capítulo 251

M.ª L. Pedro-Botet Montoya

ETIOLOGÍA

El estudio de la legionelosis comienza en 1976 con la descripción de un brote neumónico que tuvo su origen en un hotel de Filadelfia donde días antes se había celebrado la convención anual de legionarios excombatientes americanos. En 1979 surgió la primera denominación y clasificación de la «bacteria del legionario» como *Legionella pneumophila,* género y especie nuevos. La incidencia de la enfermedad del legionario depende del grado de contaminación del reservorio acuático, de la intensidad de la exposición del paciente al agua colonizada y de la predisposición del hospedador. Sin embargo, el diagnóstico etiológico exige el uso de técnicas de laboratorio específicas, de las que no siempre se dispone. En la actualidad, la detección de antígeno de *Legionella* en orina ha permitido conocer que este microorganismo es una de las tres primeras causas de neumonía de la comunidad.

La familia *Legionellaceae* comprende 50 especies y está constituida por bacilos gramnegativos de 2 μm × 0,5-0,7 μm, aerobios, no esporulados. Además, las diferencias antigénicas de la pared celular entre aislamientos de una misma especie han llevado a su subclasificación en más de 70 serogrupos. En este sentido, *L. pneumophila* consta de 14 serogrupos distintos y *L. pneumophila* serogrupo 1 es la responsable de la mayoría de las infecciones observadas en el ser humano y la más difundida en el ambiente. No obstante, existen 17 especies diferentes de *L. pneumophila* que se han implicado en casos de legionelosis, entre las que destacan *L. micdadei, L. bozemanii, L. dumoffii* y *L. longbeachae. Legionella* no se tiñe fácilmente con los colorantes habituales, puede visualizarse a partir de muestras clínicas mediante coloraciones inespecíficas, como la de Giménez o la de Dieterle, o específicas, como la inmunofluorescencia directa. Los miembros de la familia *Legionellaceae* son nutricionalmente exigentes y no crecen en placas de agar sangre ni en otros medios de cultivo convencionales. Así, necesitan medios ricos en carbón suplementados con L-cisteína y pirofosfato férrico. A pesar de utilizar medios enriquecidos, *Legionella* crece lentamente, tiene un tiempo de división de 3 h y son necesarios de 3 a 10 días para visualizar las colonias.

EPIDEMIOLOGÍA

El reservorio natural de *Legionella* son ríos, lagos y estanques. Sin embargo, no se han descrito casos de legionelosis tras la exposición en estos parajes debido probablemente al escaso inóculo del microorganismo en estos puntos. *Legionella* es capaz de sobrevivir en el reservorio natural sometida a grandes variaciones de pH, temperatura y humedad debido a la simbiosis que efectúa en este medio con amebas y otros protozoos ciliados. Los eslabones necesarios para que surja una infección por *Legionella,* y en definitiva para que este microorganismo se convierta en un problema de salud pública, son: existir, proliferar, ser virulenta, transmitirse e infectar un huésped susceptible. El factor amplificador parece ser determinante.

Desde el reservorio natural, *Legionella* puede colonizar los sistemas de abastecimiento de las ciudades y, a través de la red de distribución de agua, introducirse en los sistemas de agua sanitaria (fría y caliente) u otros sistemas que requieren agua para su funcionamiento, como son los sistemas de enfriamiento (torres de refrigeración y de cogeneración). En algunas ocasiones, en estas instalaciones, mal diseñadas, sin mantenimiento o con un mantenimiento inadecuado, se favorece el estancamiento del agua, el acúmulo de productos nutrientes de las bacterias, como lodos, materia orgánica, materiales de corrosión y amebas para formar una biocapa. Esta se dispone en las superficies de las cañerías y de los acumuladores, responde a la precariedad en nutrientes del agua de un reservorio artificial y facilita, junto con una temperatura propicia (25 °C-45 °C), la multiplicación de *Legionella* hasta concentraciones infectantes para el ser humano. Además, la biocapa dificultará enormemente la acción de cualquier medida (choque térmico o de cloro) frente a la legionelosis ambiental y constituirá la fase esencial de la vida social de *Legionella* en un reservorio artificial. Aunque los datos sobre la presencia de *Legionella* fuera del reservorio acuático son escasos, los abonos y la tierra para macetas pueden albergar este microorganismo.

La inhalación es el mecanismo de transmisión de *Legionella* más comúnmente aceptado. Si la instalación dispone de un mecanismo productor de aerosoles, la bacteria puede dispersarse al aire y penetrar en el aparato respiratorio por este mecanismo. En los últimos años, sin embargo, cobra interés creciente el hecho de que *Legionella* puede llegar al pulmón por microaspiración tras la colonización orofaríngea en pacientes muy debilitados, especialmente en el ambiente hospitalario, o por macroaspiración desde el estómago en pacientes sometidos a nutrición enteral, que incluye la administración de agua del grifo con el fin de hidratar al enfermo o efectuar un lavado de la sonda nasogástrica, o por broncoaspiración tras situaciones de disminución del nivel de conciencia (p. ej., crisis comiciales generalizadas). Se postula que la inhalación o ingestión accidental de abono o tierra contaminados con *Legionella* pueda ser también un mecanismo de infección del hombre. Finalmente, se describe de forma excepcional la infección de herida quirúrgica (p. ej., de esternotomía) por lavado de la zona con agua contaminada.

No se ha descrito transmisión de la infección persona a persona. Se han descrito casos de legionelosis esporádica o en forma de brotes

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 251-1 Fuentes de infección por *Legionella*

DE ALTO RIESGO
Torres de refrigeración y condensadores evaporativos
Sistemas de agua sanitaria caliente con circuito de retorno
Instalaciones termales
Bañeras para hidromasaje y piscinas en movimiento

DE BAJO RIESGO
Sistema de agua fría
Fuentes ornamentales
Riegos por aspersión
Sistema de riego urbano

epidémicos asociados a múltiples circunstancias (cuadro 251-1). El aerosol generado en las torres de refrigeración ha justificado brotes de legionelosis ocurridos en la comunidad y, muy especialmente, ha permitido explicar casos de legionelosis ocurridos a distancia de las mismas. Por el contrario, el sistema de distribución del agua sanitaria, especialmente caliente, es la fuente de infección fundamental en centros sanitarios (hospitales, centros geriátricos), hoteles y balnearios. Existen trabajos que correlacionan la incidencia de la legionelosis con la intensidad y la frecuencia de las lluvias.

La distribución de la legionelosis es universal. Afecta a todos los grupos de edad, aunque incide más frecuentemente en adultos que en niños. La incidencia de la enfermedad del legionario es muy variable y está considerablemente subestimada. La enfermedad del legionario representa entre el 2% y el 9% de los casos de la neumonía adquirida en la comunidad. Se ha detectado un incremento de casos tanto en pacientes ambulatorios como en pacientes que requieren hospitalización y muy especialmente en pacientes que requieren ingreso en UCI, en los que representa la segunda causa después de neumococo. La incidencia de la enfermedad del legionario ha aumentado en EE. UU. y el Reino Unido. El número de casos declarados a los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) se triplicó de 2000 a 2009. Estos datos pueden reflejar un incremento en la detección. Sin embargo, es posible que la incidencia de esta enfermedad esté en aumento debido al cambio climático.

Por lo que se refiere a datos publicados en 2013 por el *ESCMID Working Group for Legionella Infections* (ESGLI), grupo que incluye a los 27 Estados miembros de la Unión Europea, Islandia y Noruega; en 2010 se registró un incremento de la incidencia de la enfermedad del legionario del 13% en países europeos, Islandia y Noruega en comparación con 2009. Sin embargo, la incidencia continúa por debajo de 1 por 1 millón de habitantes en algunos países europeos del Este (Bulgaria, Estonia, Grecia, Lituania, Polonia, Rumanía o Eslovaquia) donde la declaración de esta infección no es obligatoria y donde no se utiliza de forma sistemática el test de detección de antígeno de *Legionella* en orina por escasez de recursos económicos o escaso interés por el diagnóstico de esta infección. Por el contrario, la declaración obligatoria de esta entidad y la difusión del test de detección de antígeno de *L. pneumophila* serogrupo 1 en orina han disparado las tasas en una comunidad como Cataluña. Existen estudios que demuestran que *L. pneumophila* es una de las tres primeras causas, junto con *Streptococcus pneumoniae* y *Chlamydophila pneumoniae,* de neumonía adquirida en la comunidad, y representa la segunda causa de neumonía grave después de la neumocócica. *Legionella* es causa de neumonía nosocomial y su incidencia depende de la presencia de este microorganismo en el circuito de agua sanitaria del centro sanitario y de que el porcentaje de puntos de consumo positivos sea superior al 30%. Otros escenarios en los que se describe legionelosis son los centros sociosanitarios y en relación con viajes.

PATOGENIA

La barrera mucociliar es el primer obstáculo con el que se enfrenta *Legionella* en su intento de anidar en el pulmón, a la que se une por medio de *pili* y flagelos presentes en la superficie del microorganismo. Los macrófagos alveolares fagocitan *Legionella,* que se multiplica en el interior de los mismos hasta la destrucción celular. Algunos serogrupos de *L. pneumophila* son claramente más virulentos que otros y ello viene determinado genéticamente por, entre otros, los genes *dot* e *icm.* La infección por *Legionella* va seguida de una estimulación intensa de la inmunidad celular y, en consecuencia, su alteración en pacientes sometidos a tratamiento con glucocorticoides o terapia biológica, o en trasplantados que siguen tratamiento inmunodepresor es un factor predisponente clave para este tipo de infección. Por el contrario, la inmunidad humoral y los leucocitos polimorfonucleares desempeñan probablemente un papel secundario en la defensa frente a la infección por *Legionella*.

Cuadro 251-2 Factores predisponentes para la adquisición de una infección por *Legionella*

FACTORES DE RIESGO CLÍNICO MAYORES
Trasplante
Diálisis
Inmunodepresión farmacológica
Glucocorticoides
Terapia biológica
Neoplasias
Tabaquismo

FACTORES DE RIESGO CLÍNICO MENORES
EPOC
Enolismo
Diabetes mellitus
Sexo masculino
Edad > 50 años

FACTORES DE RIESGO AMBIENTAL
Estancia en un centro sanitario (hospital, geriátrico o balneario)
Estancia en un hotel
Antecedente de un viaje

CUADRO CLÍNICO

La mayoría de las infecciones están causadas por *L. pneumophila* serogrupo 1 y es infrecuente observarlas por *L. micdadei, L. bozemanii* y *L. dumoffii*. Sin embargo, su semejanza clínica, analítica y radiológica permite estudiarlas globalmente. El espectro de las manifestaciones clínicas de la legionelosis va desde cuadros paucisintomáticos a cuadros seudogripales como la fiebre de Pontiac o neumónicos como los descritos en Filadelfia. Esta última es la más prevalente y recibe el nombre de *enfermedad del legionario.* Su período de incubación es de 2 a 10 días, de origen comunitario u hospitalario, tiene una mayor incidencia en hombres que en mujeres y suelen existir, aunque no siempre, alguno de los factores predisponentes señalados en cuadro 251-2. De entre ellos destacan el tabaquismo, los glucocorticoides y el antecedente de un viaje o estancia en un hotel, en un balneario o en un hospital. Es de destacar que la neumonía por *Legionella* incide en pacientes sanos en un 30% y un 80% de los casos, según el origen sea hospitalario o extrahospitalario, respectivamente.

INFECCIÓN SUBCLÍNICA

La seroprevalencia de anticuerpos frente a *Legionella* en estudios de población oscila entre el 0,1% y el 26%. Es probable que se trate de seroconversiones tras infecciones leves interpretadas como víricas o exposición prolongada a ambientes ricos en *Legionella.*

FIEBRE DE PONTIAC

Es la forma no neumónica de la legionelosis. *Legionella pneumophila* de los serogrupos 1 y 6, *L. feeley* del serogrupo 1, *L. micdadei* y *L. anisa* han sido las implicadas en la mayoría de los casos. La enfermedad se caracteriza por la aparición brusca de fiebre, cefalea, tos y artromialgias. La evolución es benigna, se autolimita en pocos días y no se observa neumonía ni complicaciones extrarrespiratorias.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 251-1 Manifestaciones de la neumonía por *Legionella*

MANIFESTACIONES	PACIENTES (%)
CUADRO CLÍNICO	
Tos	70-80
Expectoración	40-50
Disnea	40-60
Dolor torácico	3-40
Hemoptisis	30-50
Cefalea	20-35
Confusión	20-35
Náuseas y vómitos	20-35
Diarrea	25-30
Dolor abdominal	5-10
Leucocitosis y neutrofilia	50-75
DATOS DE LABORATORIO	
ASAT y/o ALAT elevadas	30-50
CK elevada	45
Hiponatremia	15-55
Ferritina elevada (> 2 veces el valor normal)	90
ESTUDIO RADIOGRÁFICO	
Infiltrado único y unilateral	70-80
Infiltrados múltiples	20-30
Infiltrados bilaterales	15-25
Derrame pleural	15-25
Cavitación	4-8

Cuadro 251-3 Complicaciones de la infección por *Legionella*

PULMONARES
Insuficiencia respiratoria grave*
Neumotórax
Absceso pulmonar y empiema pleural

CARDÍACAS
Pericarditis aguda
Derrame pericárdico
Miocarditis
Endocarditis

NEUROMUSCULARES
Cefalea*
Confusión*
Neuropatía periférica
Síndrome de Guillain-Barré
Vejiga neurógena
Corea
Rabdomiólisis*

RENALES
Insuficiencia renal aguda
Glomerulonefritis
Necrosis tubular aguda
Nefritis intersticial

OTRAS
Artritis aguda
Anemia hemolítica autoinmune
Púrpura trombocitopénica
Pancreatitis

*Una de las complicaciones más frecuentes.

FORMA PULMONAR CLÁSICA O ENFERMEDAD DEL LEGIONARIO

Aparecen de forma brusca fiebre alta, escalofríos, cefalea y mialgias. Inicialmente no suelen existir síntomas respiratorios. Más tarde aparece tos seca, que se hace productiva a los 3-4 días y hemoptoica en una cuarta parte de los casos. La disnea y la insuficiencia respiratoria aguda grave son frecuentes. Las manifestaciones extrarrespiratorias neurológicas y gastrointestinales son características. Los signos típicos de condensación pulmonar aparecen en fases avanzadas de la infección. No suele observarse herpes labial. Puede palparse el hígado bajo el reborde costal; sin embargo, no suelen encontrarse adenopatías ni esplenomegalia. En definitiva, la exploración física de un paciente afecto de una neumonía por *Legionella* sugiere con frecuencia una infección extrapulmonar como una gastroenteritis o una sepsis por gramnegativos. Las principales características clínicas, así como los datos de laboratorio y la exploración radiológica, se resumen en la tabla 251-1. Sólo un alto índice de sospecha, basado principalmente en el contexto epidemiológico, la ausencia de enfermedades subyacentes o la presencia de variables clínicas tales como diarrea, confusión, hiponatremia, elevación de la creatincinasa (CK) o una evolución grave, permitirá al médico sospechar dicha posibilidad antes de disponer de las pruebas microbiológicas confirmatorias. Esto es especialmente cierto en la legionelosis de origen comunitario, cuyas manifestaciones clínicas son más floridas, pero no en la de origen hospitalario, donde la semiología es indistinguible de la neumonía de otra etiología y donde, por tanto, es fundamental disponer de técnicas específicas de laboratorio para el diagnóstico de la infección por *Legionella,* sin las cuales su conocimiento constituiría un milagro.

Las complicaciones extrapulmonares en el curso de una neumonía por *Legionella* son raras. La precocidad en el diagnóstico y la eficacia del tratamiento actual justifican esta menor incidencia con respecto a descripciones anteriores. En el cuadro 251-3 se señalan algunas de estas complicaciones.

La mortalidad de la neumonía por *Legionella* oscila entre el 3% y el 25%, aunque en brotes ronda el 0%. La instauración de un tratamiento precoz, el origen comunitario y la ausencia de enfermedades de base o tratamiento inmunodepresor por parte del huésped, son las variables que se asocian a un mejor pronóstico.

CLAVES DE LA SOSPECHA CLÍNICA DE LA LEGIONELOSIS COMUNITARIA

La sintomatología clínica suele preceder el diagnóstico definitivo de laboratorio de infección por *Legionella* en la mayoría de los pacientes. Por ello es aconsejable la sospecha clínica de la enfermedad del legionario. En las últimas décadas, muchos autores han comparado la neumonía de la comunidad por *Legionella* y la causada por otros microorganismos en la población general. Sin embargo, las diferencias en los métodos diagnósticos utilizados no permitieron extraer conclusiones válidas.

En 1998 se publicó una escala de puntuación, los criterios clínicos del *Winthrop-University Hospital* (WUH), para identificar pacientes con legionelosis con una sensibilidad superior al 75% pero con una especificidad del 65%. Estos resultados sugieren que los test de diagnóstico específico de la legionelosis se deben aplicar a todo paciente con neumonía intra- o extrahospitalaria y muy especialmente si estos pacientes no presentan síntomas o signos diferenciales de la legionelosis. Sin embargo, un contexto epidemiológico adecuado junto con la presencia de cefalea, confusión, hiponatremia, incremento de la CK y/o neumonía grave deben alertar sobre la posibilidad de esta infección. Una historia de tabaquismo, la ausencia de respuesta al tratamiento β-lactámico y la presencia de neutrófilos en ausencia de microorganismos en esputo son tres datos útiles para la sospecha clínica de legionelosis. Cuando no existe ninguno de estos factores, es obligado realizar un test de detección de antígeno de *Legionella* en orina, procesar una muestra de esputo en medios de cultivo especiales e iniciar un tratamiento antibiótico empírico que cubra esta posibilidad etiológica.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la legionelosis puede realizarse por aislamiento del agente causal a partir de muestras respiratorias, por detección de antígeno en orina (donde se elimina) o también mediante la detección de anticuerpos específicos por serología. El aislamiento del microorganismo por cultivo a partir de muestras respiratorias constituye la técnica de elección. Si las muestras seleccionadas son adecuadas, tiene una buena sensibilidad y una especificidad del 100%. Sin embargo, *Legionella* también puede aislarse en muestras que no cumplen los criterios de purulencia de Murray-Washington. Esta técnica es capaz además de detectar todas las especies del género y serogrupos de *L. pneumophila.* El método de cultivo más utilizado es el agar BCYE-α (*buffered charcoal yeast extract* o carbón tamponado y extracto de levadura). Con posterioridad, la confirmación de género y especie se llevará a cabo mediante demostración de sus exigencias nutricionales y anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína. El aislamiento bacteriológico es preciso además para poder realizar estudios genotípicos que permitan identificar la fuente de infección en los brotes. La aplicación al esputo de técnicas de inmunofluorescencia directa, de menor sensibilidad que el cultivo y mayor dificultad técnica, ha caído en desuso.

Las técnicas de detección de antígeno en orina son muy útiles para el diagnóstico rápido de la neumonía por *Legionella,* dado que la orina constituye un excelente reservorio de antígeno. Estas técnicas son responsables del 70% de los diagnósticos de legionelosis y han permitido detectar brotes de enfermedad del legionario de origen comunitario y nosocomial previamente no conocidos. La concentración del antígeno presente en la orina mediante ultrafiltración selectiva incrementa significativamente la sensibilidad de las técnicas sin afectar a su especificidad. Todas estas técnicas detectan con una gran sensibilidad antígeno soluble de *L. pneumophila* serogrupo 1, y son también capaces con mayor o menor eficacia de detectar otros serogrupos de *L. pneumophila* y otras especies de *Legionella.* El antígeno de *Legionella* es detectable desde el inicio de los síntomas y en algunos casos hasta meses después, sin que influya la administración previa de antibióticos.

Las técnicas serológicas (inmunofluorescencia indirecta) determinan la presencia de anticuerpos en dos muestras de suero recogidas en la fase aguda y en la de convalecencia, respectivamente, y sólo permiten un diagnóstico retrospectivo. Es importante señalar que se limita a los serogrupos 1 a 6 de *L. pneumophila.* Aunque la seroconversión suele producirse al cabo de 3 semanas, se aconseja obtener la segunda muestra de suero a las 6-8 semanas, dado que aproximadamente el 15% de los pacientes seroconvierten después de 6 semanas, especialmente en el caso de pacientes inmunodeprimidos.

Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en orina o muestra respiratoria son prometedoras aunque, por el momento, los CDC no recomiendan su uso sistemático. La sensibilidad y la especificidad de las distintas pruebas utilizadas en el estudio de la legionelosis se exponen en la tabla 251-2.

PRONÓSTICO

El diagnóstico e inicio precoz de un tratamiento antibiótico adecuado han permitido que la mortalidad de la enfermedad del legionario sea en la actualidad inferior al 5% y con frecuencia muy cercana al 0% en individuos inmunocompetentes y, en particular, en situaciones de brote. Los fracasos tienden a ocurrir en pacientes diagnosticados tardíamente, hospitalizados y/o inmunodeprimidos. En dos estudios retrospectivos que incluyeron pacientes con legionelosis comunitaria, concentraciones elevadas de procalcitonina se asociaron de forma significativa con una menor mortalidad intrahospitalaria y su valor pronóstico superó al de las escalas *Pneumonia Severity Index* (PSI) y *Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure* (Curb-65), así como el de la proteína C reactiva y el recuento leucocitario.

El seguimiento a largo plazo de pacientes que han sufrido un episodio de enfermedad del legionario permite identificar la fatiga crónica y los síntomas neurológicos como secuelas destacables.

Tabla 251-2 Sensibilidad y especificidad de pruebas utilizadas en el diagnóstico de la infección por *Legionella*

PRUEBA	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)
Cultivo de esputo	25-80[a]	100
IFD de esputo	33-70	96-99
Antigenuria	45-90[b]	100
Estudio serológico	40-60	96-99

[a]Según la calidad del esputo y del medio empleado.
[b]Según se emplee orina directa o concentrada.
IFD: inmunofluorescencia directa.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad del legionario viene marcado por el carácter intracelular del microorganismo que la causa. Por ello, macrólidos, fluoroquinolonas, cetólidos, rifampicina, trimetoprim-sulfametoxazol y tetraciclinas serán los más adecuados frente a esta infección.

Macrólidos como azitromicina o claritromicina y las fluoroquinolonas (levofloxacino y ciprofloxacino) son los antibióticos de elección en el tratamiento de la enfermedad del legionario. La claritromicina tiene mayor actividad extracelular e intracelular que la eritromicina frente a *Legionella;* sin embargo, su efecto es aún bacteriostático. La azitromicina es más potente que la eritromicina y que la claritromicina *in vitro* frente a *Legionella,* es bactericida, puede administrarse en una única dosis al día y tiene escasos efectos secundarios gastrointestinales.

Las fluoroquinolonas son los fármacos más activos frente a *Legionella* en modelos experimentales celulares y animales. Además, a diferencia de los macrólidos, son bactericidas y no interaccionan con la ciclosporina ni con el tacrolimus, lo que las hace de elección en pacientes trasplantados. Además, la farmacocinética, la farmacodinamia y el amplio margen de toxicidad de este tipo de antibióticos mejoran su perfil de actividad y de eficacia en dosis mayores de las habitualmente utilizadas. No existen estudios aleatorizados y controlados que comparen fluoroquinolonas y macrólidos; sin embargo, cuatro estudios observacionales sugieren que levofloxacino es más efectivo que eritromicina y claritromicina, dado que el intervalo de tiempo hasta obtener la apirexia fue menor y el alta hospitalaria más temprana en los pacientes que habían recibido levofloxacino. Además, las propiedades farmacocinéticas de las quinolonas y su efecto dependiente de la dosis aconsejan su uso a una dosis doble de la habitual hasta la mejoría clínica del paciente.

Es posible que el beneficio del uso de las quinolonas se deje notar especialmente en inmunodeprimidos y que, por el contrario, en inmunocompetentes, el beneficio sea poco evidente; sin embargo, los resultados de los que se dispone en la actualidad y los efectos secundarios de eritromicina y claritromicina dan prioridad a las quinolonas en el tratamiento de las infecciones por *Legionella.* Los cetólidos muestran una actividad *in vitro* e intracelular similar a la de las quinolonas; sin embargo, no existen por el momento datos clínicos que avalen su uso.

Se indicarán fluoroquinolonas o azitromicina en pacientes con legionelosis comunitaria u hospitalaria. A pesar de los avances obtenidos con el uso de las quinolonas, la enfermedad del legionario tiene todavía un mal pronóstico en pacientes intensamente inmunodeprimidos, graves o en los que ha existido retraso en el inicio de un tratamiento antibiótico adecuado en los que la mortalidad puede alcanzar el 20%. En estos pacientes se describe puntualmente el beneficio del uso de una terapia combinada mediante levofloxacino y azitromicina o levofloxacino y rifampicina.

La administración de estos antimicrobianos debe ser inicialmente intravenosa hasta que el paciente quede apirético, y posteriormente oral hasta cumplir entre 10 y 21 días en función del fármaco escogido y la situación inmunológica del paciente. En el caso de la azitromicina son suficientes entre 5 y 10 días en el paciente inmunocompetente y es válida la administración de varias tandas de 3 días de duración a intervalos de 15-20 días en el caso del enfermo inmunodeprimido. Las dosis de los antibióticos citados se especifican en la tabla 251-3.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 251-3 Tratamiento antibiótico de la infección por *Legionella*

ANTIBIÓTICO	DOSIS
Claritromicina	500 mg/12 h i.v. o p.o.
Azitromicina	500 mg/24 h i.v. o p.o.
Levofloxacino	500 mg/12 h i.v. o p.o.*

*Hasta obtener la apirexia; posteriormente se continuará con 500 mg/24 h i.v. o p.o.

PREVENCIÓN

Los brotes de legionelosis han concienciado a la sociedad y a las autoridades sanitarias de la necesidad de una normativa sobre las instalaciones de riesgo que incide sobre las características de diseño y su mantenimiento. En los hospitales, las recomendaciones para la prevención de la legionelosis contemplan la vigilancia ambiental de los circuitos de agua sanitaria fría y caliente, con muestreos periódicos del agua, y actuaciones sobre la red. En caso de muestreos ambientales positivos, se establecerá un sistema de vigilancia activa de la neumonía nosocomial y de la neumonía por *Legionella* en particular. Cuando existan casos de legionelosis nosocomial, se deberán aplicar medidas inmediatas para desinfección del agua sanitaria, como son la hipercloración o el *shock* térmico. Posteriormente se estudiará la aplicación de otras medidas de desinfección, como los filtros bacterianos —muy útiles en áreas concretas con enfermos inmunodeprimidos— o de desinfección continua, complementaria a lo establecido en normativa. En agua sanitaria caliente, los métodos de desinfección complementaria más útiles son el calor (mantener temperaturas de 55 °C-60 °C), el dióxido de cloro y los sistemas de ionización cobre/plata. El hipoclorito sódico es muy eficaz y estable en agua sanitaria fría.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Mercante JW, Winchell JM. Current and emerging Legionella diagnostics for laboratory and outbreak investigations. Clin Microbiol Rev 2015; 28:95-133.

Mòdol J, Sabrià M, Reynaga E, Pedro-Botet ML, Sopena N, Tudela P, et al. Hospital-acquired Legionnaires' disease in a university hospital: impact of the copper-silver ionization system. Clin Infect Dis 2007;44:263-5.

Pedro-Botet ML, Yu VL. Treatment strategies for Legionella infection. Expert Opinion Pharmacother 2009;10:1109-21.

Sabrià M, Yu VL. Hospital-acquired legionellosis: solutions for a preventable infection. Lancet Infect Dis 2002;2:368-73.

Viasus D, Di Yacovo S, García-Vidal C, Verdaguer R, Manresa F, Dorca J, et al. Community-acquired Legionella pneumophila: a single center experience with 214 hospitalized sporadic cases over 15 years. Medicine (Baltimore) 2013;92:51-60.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES CAUSADAS POR BACILOS GRAMPOSITIVOS. *LISTERIA, ERYSIPELOTHRIX, BACILLUS, CORYNEBACTERIUM* Y BACTERIAS DIFTEROMÓRFICAS, *RHODOCOCCUS, GARDNERELLA*

Capítulo 252

C. Pigrau Serrallach

LISTERIOSIS

ETIOLOGÍA

De las siete especies de *Listeria*, *Listeria monocytogenes* causa la mayoría de las listeriosis en humanos. Afecta especialmente a inmunodeprimidos, embarazadas, recién nacidos y ancianos, y puede producir sepsis, meningoencefalitis, muerte fetal e infecciones focales. *Listeria* está ampliamente distribuida en la naturaleza; se encuentra en el suelo, materia vegetal en descomposición, agua, piensos, leche, quesos, carnes frescas y como colonizadoras de seres humanos (2%-20% de portadores fecales) y animales.

L. monocytogenes es un bacilo grampositivo, intracelular, anaerobio facultativo, flagelado, móvil, corto, catalasa positivo e hidroliza la esculina, difícil de diferenciar microscópicamente de los difteroides. Crece bien en agar sangre formando colonias pequeñas, lisas y grises, rodeadas de un discreto halo de β-hemólisis. Su temperatura óptima de crecimiento es 30 °C-37 °C, pero puede crecer lentamente a 4 °C y contaminar los alimentos refrigerados. Sus antígenos somáticos (O) y flagelares (H) han permitido identificar 13 serotipos, de los que 1/2a, 1/2b, 1/2c y 4b son responsables de la mayoría de las infecciones humanas.

EPIDEMIOLOGÍA

El papel de este microorganismo, conocido patógeno de los animales, ha sido objeto de un creciente interés en el ser humano, al describirse brotes de origen alimentario y al incrementarse los casos asociados a pacientes inmunodeprimidos. La incidencia de la forma esporádica estimada en 0,2-0,8 por cada 100 000 personas, aumenta a 5 por cada 100 000 personas durante los brotes. Aunque puede observarse en individuos sanos (10% de los casos), su prevalencia es mayor en recién nacidos, embarazadas (12 por cada 100 000), ancianos y en pacientes con alteración de la inmunidad celular (neoplasias, cirrosis, diabetes, trasplantados, enfermos de sida o sometidos a tratamiento inmunodepresor) y recientemente se ha asociado a los nuevos inmunomoduladores como infliximab. La utilización de antiácidos y/o antagonistas de los receptores anti-H_2 es un factor predisponente. Se han descrito epidemias en guarderías por consumo de alimentos contaminados y nosocomiales en recién nacidos a partir de la contaminación de materiales. Alrededor del 25%-32% de los casos esporádicos son de presentación nosocomial. La listeriosis neonatal afecta a 9-17 por cada 100 000 recién nacidos y es más frecuente en países en vías de desarrollo.

El origen alimentario es el mecanismo de transmisión más frecuente, tanto en los casos esporádicos como epidémicos. Los principales alimentos implicados son la ensalada de col y otros vegetales crudos, la leche no pasteurizada, los quesos tiernos, productos cárnicos crudos o insuficientemente cocidos (patés, pollo, «perritos calientes»), el pescado ahumado y los alimentos preparados. El largo período de incubación de la enfermedad (2-6 semanas) dificulta la relación entre los brotes o los casos esporádicos y el alimento responsable de los mismos. El ser humano también puede adquirir la infección por contacto directo, como sucede en los veterinarios, matarifes y carniceros, a partir de animales infectados, y en el recién nacido durante el parto, a partir de la madre por vía transplacentaria, y en inmunodeprimidos *L. monocytogenes* podría alcanzar el torrente sanguíneo a partir del estado de portador fecal.

PATOGENIA

Listeria monocytogenes es un patógeno intracelular, lo que explica una mayor incidencia de la enfermedad en pacientes con alteraciones de la inmunidad celular y el riesgo de recidiva si el tratamiento es corto. El

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

papel de las inmunoglobulinas como mecanismo protector está poco claro. La puerta de entrada habitual es el aparato digestivo. El riesgo para desarrollar la enfermedad dependerá de: a) la inmunidad del hospedador (disminución de la inmunidad celular); b) la disminución de la acidez gástrica (incrementa la predisposición a la infección), y c) la virulencia del agente patógeno, que depende fundamentalmente de la listeriolisina O, una citolisina que destruye la membrana del fagosoma, impidiendo así la fagocitosis. Asimismo, el hierro aumenta la predisposición a la infección, lo que explicaría la asociación con hemocromatosis y transfusiones múltiples.

CUADRO CLÍNICO

Listeriosis del embarazo

La listeriosis se observa predominantemente en el tercer trimestre de la gestación (período de máxima inmunodepresión). En general, la enfermedad es leve y cursa con fiebre, mialgias y síntomas digestivos. La evolución suele ser satisfactoria con tratamiento antibiótico específico. La diseminación transplacentaria del microorganismo puede producir corioamnionitis, abortos (2% de los abortos), parto prematuro o infección precoz en el recién nacido.

Listeriosis neonatal

La *forma precoz* se asocia a corioamnionitis y parto prematuro, y se produce por transmisión transplacentaria. Los síntomas se presentan generalmente antes del tercer día y se manifiestan con un cuadro de sepsis asociado con frecuencia a distrés respiratorio o neumonía (38%), meningitis (24%) y/o lesiones cutáneas en forma de pápulas, que posteriormente pueden ulcerarse, acompañadas o no de conjuntivitis. La forma más grave, denominada *granulomatosis infantoséptica,* cursa con abscesos diseminados que afectan al hígado, bazo, glándulas suprarrenales y pulmón, entre otros, y con una mortalidad superior al 80%. En la *forma tardía* se ha sugerido que el niño adquiriría la *Listeria* durante su paso por el canal del parto (previamente colonizado por el microorganismo) y cursa con mayor frecuencia con meningitis (67%-93%) que con septicemia (17%-95%).

Sepsis

En el adulto, la bacteriemia de origen desconocido es la presentación clínica más frecuente. Afecta generalmente con mayor frecuencia a pacientes inmunodeprimidos, y no se distingue de la sepsis por gramnegativos; puede cursar con hipotensión y *shock.*

Infección del sistema nervioso central

En el 30%-50% de las listeriosis se afecta el sistema nervioso central (SNC), generalmente en forma de meningitis y con menor frecuencia con encefalitis, abscesos cerebrales o en médula espinal; la rombencefalitis, una entidad rara, de mortalidad elevada, cursa con fiebre, cefalea, alteración de la conciencia, convulsiones, parálisis progresiva de los pares craneales inferiores y signos cerebelosos. *Listeria* causa el 2%-5% de las meningitis, pero es una de las etiologías más frecuentes de meningitis en el paciente inmunodeprimido. La clínica meníngea es de presentación aguda (75% de los casos), pero puede ser subaguda especialmente en ancianos y enfermos inmunodeprimidos. Los pacientes suelen presentar fiebre, pero sólo la mitad tienen un síndrome meníngeo. A menudo, el paciente presenta sólo fiebre y cefalea, asociadas o no a alteración de conciencia, convulsiones (10%-25%) y focalidad neurológica (35%-40%). Por ello, en un enfermo con factores de riesgo (inmunodeprimido) y fiebre sin focalidad infecciosa aparente, estará indicada la punción lumbar ante la mínima alteración neurológica (cefalea inexplicable, alteración del nivel de conciencia), aun en ausencia de síndrome meníngeo.

El LCR suele mostrar proteinorraquia, una pleocitosis de predominio polimorfonuclear (70%-75% de los casos) y en un tercio, hipoglucorraquia. El rendimiento diagnóstico de la tinción de Gram es bajo (20%-30%).

Desde la introducción de las técnicas de ampliación de ácidos nucleicos, la listeriosis es, en nuestra experiencia, la tercera causa de meningoencefalitis aguda (13,6% del total), por lo que el tratamiento empírico de esta entidad deberá cubrir esta eventualidad si no existe una evidencia clínica de otra etiología.

Infecciones focales

La endocarditis subaguda cursa a menudo con embolias sistémicas, afecta generalmente a pacientes con cardiopatía previa y predomina en las válvulas izquierdas. Otras infecciones focales descritas son: artritis, osteomielitis e infecciones de prótesis articulares, peritonitis, colecistitis, conjuntivitis, endoftalmitis, miocarditis, infecciones pleuropulmonares y, en veterinarios, lesiones cutáneas sin afección sistémica. Excepcionalmente la listeriosis diseminada se presenta como una hepatitis aguda y en el examen histológico muestra múltiples microabscesos hepáticos.

Gastroenteritis aguda

L. monocytogenes puede causar un síndrome diarreico agudo, con un período de incubación corto (24 h), con o sin vómitos, asociado en el 75% de los casos a fiebre. Generalmente se presenta en forma de brotes. La importancia de este agente patógeno en la etiología de la enteritis aguda esporádica está por esclarecer, ya que en el coprocultivo convencional no se utilizan medios de enriquecimiento que faciliten su aislamiento.

DIAGNÓSTICO

En las formas graves existe leucocitosis neutrofílica (raras veces monocitosis) y la VSG suele estar elevada. Las muestras clínicas obtenidas de cavidades estériles (LCR, sangre, líquido amniótico) serán inoculadas directamente en medios convencionales. El diagnóstico se sospechará cuando en pacientes con factores predisponentes (inmunodeprimidos, recién nacidos) se aísle un bacilo grampositivo y se confirmará mediante la identificación del microorganismo. Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos ofrecen buena sensibilidad y especificidad y han aumentado el rendimiento diagnóstico de las formas meningoencefalíticas. Las muestras procedentes de zonas no estériles, los alimentos y las muestras ambientales deben ser enriquecidas (caldos UVM, PALCAM) antes de inocularse en medios selectivos. Las determinaciones serológicas carecen de utilidad diagnóstica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Además de *L. monocytogenes,* otras infecciones como la toxoplasmosis, la infección por el estreptococo del grupo B y la sífilis congénita pueden causar parto prematuro o abortos espontáneos y el estreptococo del grupo B y *Escherichia coli* meningitis y/o sepsis neonatal. Si bien *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae* son las causas más frecuentes de meningitis bacteriana, *L. monocytogenes* debe considerarse en todo paciente inmunodeprimido con meningitis y/o encefalitis. El tratamiento empírico deberá incluir un antibiótico activo frente a este microorganismo, dado que *Listeria* es resistente a las cefalosporinas.

PRONÓSTICO

La granulomatosis infantoséptica es frecuentemente mortal a pesar del tratamiento. La mortalidad es similar en las formas con bacteriemia primaria aislada o meningitis (20%-40%). Condicionan un peor pronóstico: la edad avanzada, la presencia de bacteriemia asociada a meningitis, infección diseminada y/o neoplasia, la administración de un tratamiento antibiótico empírico incorrecto, y valores iniciales de transaminasas elevados. La mortalidad es inferior al 10% en la embarazada y prácticamente nula en pacientes sin enfermedad de base.

TRATAMIENTO

Listeria monocytogenes es resistente a todas las cefalosporinas. La ampicilina, en dosis elevadas (300 mg/kg al día), o la penicilina (300 000 UI/kg de peso al día) son el tratamiento de elección. Aunque los aminoglucósidos son sinérgicos *in vitro* y se habían asociado a los β-lactámicos en las formas graves de la enfermedad (endocarditis,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

meningitis con bacteriemia), no reducen la mortalidad y aumentan la toxicidad (insuficiencia renal), especialmente en el cirrótico y en el anciano. El cotrimoxazol (15 mg/kg de peso al día de trimetoprim y 75 mg/kg de peso al día de sulfametoxazol) es la alternativa terapéutica en pacientes alérgicos a los β-lactámicos y, dada su buena biodisponibilidad y penetración en el SNC, se ha utilizado por vía oral para completar el tratamiento en casos seleccionados, tras la pauta i.v. inicial. No se ha establecido si la combinación de cotrimoxazol y ampicilina es más eficaz que la monoterapia o que la asociación de ampicilina y gentamicina.

La duración del tratamiento no está bien establecida. Dos semanas son suficientes para curar la infección en el individuo sano con bacteriemia; en el inmunodeprimido se aconsejan 3 semanas (riesgo de recurrencias). En la meningitis la duración será de 3 semanas, y en la endocarditis, la rombencefalitis y el absceso cerebral, de 4 a 6 semanas.

PROFILAXIS

Los pacientes de riesgo deberán evitar el consumo de alimentos crudos o poco cocidos de origen animal, leche o derivados lácteos no pasteurizados, patés, pescados ahumados, así como quesos poco fermentados. Deberán lavar los vegetales crudos antes de consumirlos y mantener las carnes no cocinadas separadas de frutas y verduras, y de los alimentos ya cocinados o precocinados. No existe una vacuna eficaz. En enfermos inmunodeprimidos, la profilaxis con cotrimoxazol para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* ha reducido la incidencia de listeriosis.

INFECCIONES POR *ERYSIPELOTHRIX RHUSIOPATHIAE*

ETIOLOGÍA

Erysipelothrix rhusiopathiae un microorganismo muy difundido en la naturaleza, puede aislarse del suelo, agua o como comensal en animales, incluidos la dermis del pescado y el tracto digestivo de cerdos sanos. Causa la erisipela porcina y ocasionalmente infecciones en humanos, generalmente cutáneas *(erisipeloide de Rosenbach),* y más raramente bacteriemia y/o endocarditis.

Es una bacteria grampositiva anaerobia facultativa, inmóvil, no esporulada ni encapsulada, que adopta la forma de bacilos cortos con extremos redondeados, que se presentan solos, en cadenas cortas o en filamentos largos no ramificados. Crece en medios enriquecidos. Es catalasa negativo y no hidroliza la esculina.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad es una zoonosis. La transmisión de la enfermedad al ser humano está ligada a la manipulación de carnes o pescados, y afecta a profesionales como veterinarios, granjeros, matarifes, carniceros, pescadores y más raramente en el hogar.

PATOGENIA

Erysipelothrix rhusiopathiae penetra por la piel a través de abrasiones o punciones cutáneas (frecuentes en los casos relacionados con espinas de pescados) y la infección se localiza fundamentalmente en las manos. Se produce una celulitis con un infiltrado inflamatorio linfocitario y a menudo arteriolitis de los vasos cutáneos. En un 10% la infección progresa, y causa una linfangitis con adenopatía regional reactiva.

CUADRO CLÍNICO

La enfermedad predomina en verano y otoño y provoca tres tipos de manifestaciones clínicas:

1. La *forma cutánea localizada* (erisipeloide), en la cual tras un período de incubación de 2-7 días se desarrolla, en el lugar de inoculación, una lesión indurada rojo-violácea y dolorosa y en ocasiones vesicular. Posteriormente la infección se extiende de forma centrífuga mientras cura por el centro. En un tercio de los casos se aprecian adenopatías regionales, y en el 10%, febrícula. Sin tratamiento la lesión cura espontáneamente en 3-4 semanas.
2. La *forma cutánea generalizada* se observa en el 10% de los casos, y consiste en la progresión de la lesión cutánea en sentido proximal. A menudo se acompaña de fiebre y artralgias, pero los hemocultivos son negativos.
3. La *forma sistémica*, en la que se produce bacteriemia, se asocia en el 75% de los casos a endocarditis infecciosa. La bacteriemia sin endocarditis suele observarse en pacientes con enfermedad de base. La endocarditis por *Erysipelothrix* es generalmente de curso subagudo, en el 60% de los casos asienta sobre válvulas previamente sanas del corazón izquierdo (70% en la aórtica). Sólo en un tercio de los pacientes existe el antecedente previo de erisipeloide. La mortalidad es del 40%, y un tercio de los casos requieren un recambio valvular. Excepcionalmente, este microorganismo puede causar artritis, osteomielitis y abscesos cerebrales.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La forma cutánea se ha de diferenciar de la celulitis estreptocócica y estafilocócica. El antecedente epidemiológico de manipulación de carnes o pescados, la ausencia de supuración, el color rojo-violáceo de la lesión y un dolor desproporcionado al grado de celulitis apoyan el diagnóstico de erisipeloide. Dado que *E. rhusiopathiae* se localiza en la parte profunda de la piel, para aislarlo debe realizarse una biopsia cutánea profunda. El diagnóstico diferencial de la endocarditis se efectuará con las causadas por grampositivos; se sospechará ante un antecedente epidemiológico y se confirmará mediante el aislamiento del *Erysipelothrix* a partir del hemocultivo o por técnicas de amplificación genética.

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

Erysipelothrix es uniformemente sensible a β-lactámicos y generalmente a macrólidos, clindamicina y quinolonas. El tratamiento de elección es la penicilina. En el erisipeloide, se administra penicilina (fenoximetilpenicilina) en dosis de 1 g/día p.o. durante 5 días o una sola dosis de 1 200 000 U por vía i.m de penicilina benzatina. En el paciente alérgico, las alternativas son los macrólidos y las quinolonas. La endocarditis por *E. rhusiopathiae* se trata con penicilina i.v. en dosis de 12-20 millones/día, durante 4-6 semanas.

Como medida profiláctica deberá recomendarse la utilización de guantes a aquellos profesionales potencialmente expuestos a este microorganismo. Existe una vacuna atenuada, que se ha utilizado para controlar las infecciones por *Erysipelothrix* que afectan a los cerdos.

INFECCIONES POR *BACILLUS*

El género *Bacillus* incluye más de 200 especies de bacilos grampositivos ubicuos en la naturaleza de los cuales destacan en patología humana *B. anthracis* y *B. cereus.*

BACILLUS ANTHRACIS (CARBUNCO)

Etiología y epidemiología

El género *Bacillus* constituido por bacilos grampositivos, aeróbicos estrictos o anaerobios facultativos forma esporas resistentes a condiciones extremas de temperatura, humedad, rayos ultravioleta, radiaciones y muchos desinfectantes, y pueden permanecer viables durante años. Las especies de *Bacillus* se distribuyen ampliamente por la naturaleza: suelo, agua, polvo, plantas y en la flora intestinal humana y de animales (especialmente herbívoros).

La infección humana, infrecuente en Europa, se adquiere por contacto, ingestión o inhalación de esporas, fundamentalmente por exposición profesional (ganaderos, veterinarios), con animales o sus productos (cuero, lana), previamente contaminados. En las últimas décadas se han desarrollado esporas como arma biológica, debido a su fácil cultivo y difusión, su resistencia a las condiciones adversas y a los antibióticos (penicilina) y su elevada letalidad. En EE. UU. se han descrito casos de bioterrorismo relacionados con el envío de cartas con esporas de *B. anthracis.*

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Patogenia

La virulencia de *B. anthracis* está relacionada con la producción del antígeno capsular y las exotoxinas: antígeno protector, factor letal y edematoso, reguladas por los plásmidos pXO1 y pXO2, que causarán apoptosis celular, estimulación macrofágica con producción de citocinas responsables del *shock* séptico y aumento del AMPc celular que originarán un edema masivo intra- y extracelular.

Cuadro clínico

El período de incubación es variable 1-56 días. La forma cutánea es la más frecuente (95%), la respiratoria representa el 5% y la intestinal es excepcional.

Infección cutánea

A los 3-4 días de la exposición se forma la denominada *pústula maligna* (*carbunco* o *ántrax*), una lesión inicialmente pruriginosa, que simula una picadura de un insecto que en 12-36 h se transforma en una úlcera indolora (a diferencia de las piógenas) y rodeada de vesículas, en ocasiones hemorrágicas. La úlcera evoluciona a una escara necrótica central, con intenso edema en la extremidad afecta y adenopatías regionales. Es rara la afección sistémica y la mortalidad es excepcional. La lesión cura en 7-14 días, pero el edema puede persistir bastante más.

Infección pulmonar

Tras la inhalación, las esporas transportadas al mediastino por los macrófagos, germinarán (en ocasiones hasta 60 días después) y causarán una intensa necrosis hemorrágica. La clínica se inicia a los 3-14 días tras la exposición con fiebre, tos, cefalea, mialgias. A los 2-4 días, bruscamente, se deteriora el estado general con aparición de disnea, insuficiencia respiratoria, dolor retroesternal, estridor y hemoptisis secundarios a una mediastinitis hemorrágica. Radiológicamente se observa ensanchamiento y adenopatías mediastínicas, infiltrados pulmonares que pueden evolucionar a distrés respiratorio y derrame pleural bilateral. Rápidamente progresa a septicemia, a veces acompañada de meningitis, y el paciente fallece en 3-4 días. La mortalidad oscila del 75%-100%.

Infección gastrointestinal

Relacionada con el consumo de carne contaminada cruda o poco cocida, cursa con náuseas, vómitos y fiebre, y 2-7 días después con hemorragia digestiva alta y baja, relacionada con la necrosis de la mucosa intestinal. La mortalidad es también muy elevada.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los antecedentes epidemiológicos (exposición profesional). La lesión cutánea es muy típica y debe diferenciarse del ántrax estafilocócico (doloroso), tularemia, del nódulo de los ordeñadores, entre otros. El diagnóstico microbiológico se realiza por el típico aspecto microscópico del microorganismo y la morfología de las colonias en medios de cultivo habituales. La presencia de anticuerpos específicos puede ser de utilidad, aunque el tiempo de seroconversión y la presencia de títulos significativos en individuos vacunados limitan su uso. Existen técnicas de detección de antígeno y moleculares que permiten un diagnóstico rápido.

Tratamiento

La penicilina (p.o., i.m. o i.v., según la gravedad) es el tratamiento de elección en las formas cutáneas. En el paciente alérgico puede utilizarse doxiciclina o quinolonas durante 7-10 días. En las formas sistémicas, especialmente las asociadas al bioterrorismo, por la posible resistencia a la penicilina, se recomienda la combinación de quinolonas (bactericida) con un inhibidor de la síntesis proteica con capacidad para neutralizar la acción de la toxina (linezolid o clindamicina). Las inmunoglobulinas específicas y el raxibacumab, un anticuerpo monoclonal IgG1-γ, han reducido la mortalidad en el animal de experimentación.

Profilaxis

En zonas endémicas, el control de la enfermedad se realiza mediante vacunación animal. En individuos con exposición profesional es importante la protección cutánea (guantes, mascarillas). La vacunación (eficacia > 90%) está indicada en profesionales de riesgo (veterinaria, militar). Como profilaxis tras la exposición se recomienda ciprofloxacino 500 mg/12 h p.o. durante 6-8 semanas. No será necesario el aislamiento respiratorio (entre humanos, la enfermedad no se transmite por inhalación), pero sí de contacto (si existen lesiones cutáneas). La descontaminación de los materiales se realiza con formaldehído, incineración o autoclave.

■ INFECCIONES POR *BACILLUS CEREUS*

Bacillus spp. puede causar infecciones graves; *B. cereus* es la especie implicada con mayor frecuencia. Produce diversas exotoxinas necrotizantes responsables de su virulencia, entre ellas una cereolisina, una fosfolipasa, y una esfingomielinasa con efectos patogénicos similares a la alfatoxina de *Clostridium perfringens*.

Toxiinfección alimentaria

B. cereus, una causa infrecuente de toxiinfección alimentaria, produce dos formas clínicas, una *diarreica,* debida a una enterotoxina termolábil, y otra *emetizante,* causada por la toxina emética (termorresistente). La *forma emética* de período de incubación corto (0,5-1 h) y relacionada con ingesta de arroz frito y otros productos que contienen almidón, cursa con náuseas y/o vómitos, que se autolimitan sin requerir de tratamiento antibiótico. La *forma diarreica,* con un período de incubación de 8-16 h, y relacionada con la ingesta de carne, lácteos, pescados y vegetales, cursa sin fiebre y con dolor abdominal y diarrea acuosa sin moco ni sangre; se autolimita también en 12-24 h sin antibióticos.

La detección de más de 10^5 UFC de *B. cereus*/g en el alimento es diagnóstico; sin embargo, su detección en heces no tiene significado debido a su ubicuidad. La detección de la toxina emética es difícil, y la de la enterotoxina en heces se realiza mediante técnicas comerciales (enzimoinmunoanálisis, aglutinación en látex).

Infección ocular

B. cereus causa infección ocular relacionada con traumatismos penetrantes, cirugía ocular, uso de lentes de contacto y, excepcionalmente, por vía hematógena (drogadictos). Se manifiesta por dolor, signos inflamatorios y edema corneal, y produce una panoftalmitis rápidamente progresiva con ceguera irreversible, si no se actúa precozmente. El tratamiento consistirá en la práctica de una vitrectomía precoz y la administración intraocular de vancomicina.

Infección musculoesquelética

Está relacionada habitualmente con accidentes con fractura asociada. Cursa desde una infección de la herida hasta un cuadro grave similar a una fascitis necrosante (por exotoxinas), con extensa destrucción muscular y de las fascias, acompañadas de síntomas sistémicos (taquicardia, taquipnea), que puede evolucionar a fallo multiorgánico y al fallecimiento del paciente. Debe sospecharse en heridas con mala evolución al tratamiento con β-lactámicos (algunas especies producen betalactamasas de espectro extendido), especialmente si en el cultivo se observan bacilos grampositivos.

El tratamiento consiste en practicar un desbridamiento quirúrgico amplio, y la administración de un glucopéptido. Aunque la clindamicina y los carbapenemes suelen ser activos, no se recomiendan empíricamente ya que se han documentado fracasos causados por cepas resistentes.

■ OTRAS INFECCIONES POR *BACILLUS*

La mayoría de las *Bacillus* spp. se consideran microorganismos saprofitos. Sin embargo, se ha descrito un número creciente de infecciones causadas por estos microorganismos, tales como bacteriemias en drogadictos, infecciones asociadas a cuerpos extraños (sepsis de catéter o relacionadas con hemodiálisis, meningitis asociada a derivaciones del SNC), o en neutropénicos y/o tras quimioterapia. La mayoría de estas infecciones son poco graves y su tratamiento contemplará la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

retirada del cuerpo extraño y/o la administración de vancomicina o clindamicina al ser los β-lactámicos poco activos.

INFECCIONES POR *CORYNEBACTERIUM* SPP.

El género *Corynebacterium* está constituido por bacilos aerobios grampositivos, no esporulados, inmóviles y pleomórficos, con una característica disposición en empalizada o en letras chinas, en las preparaciones microscópicas. Hace pocos años, sólo *Corynebacterium diphteriae* era considerado patógeno para el ser humano. En la actualidad, otras corinebacterias denominadas *difteroides, difteromórficas* o *coryneformes* tienen un papel creciente en patología infecciosa, especialmente en pacientes inmunodeprimidos y/o en portadores de implantes.

DIFTERIA

Etiopatogenia

La difteria está causada fundamentalmente por *C. diphteriae.* Otras especies de corinebacterias, como *C. ulcerans* y *C. pseudotuberculosis,* pueden causar un cuadro clínico similar. *C. diphteriae* invade fundamentalmente las mucosas de las vías respiratorias superiores y, excepcionalmente, la piel (especialmente, *C. ulcerans*). Algunas cepas secretan, en la puerta de entrada (faringe, amígdalas, laringe y fosas nasales), exotoxinas termolábiles, de naturaleza proteica, que al destruir las células del epitelio facilitan la formación de las seudomembranas (también pueden formarlas las cepas no productoras de toxina); tras acceder al torrente circulatorio pueden dañar el músculo cardíaco (miocarditis), los nervios (polineuritis), el riñón (necrosis tubular) y las glándulas suprarrenales. En los tejidos afectados se aprecia inicialmente edema e hiperemia seguidos de degeneración de las células parenquimatosa con infiltración grasa, más tarde necrosis y finalmente fibrosis. Su producción es inducida por un bacteriófago, portador del gen responsable de su codificación.

Epidemiología

El ser humano es el único reservorio de *C. diphteriae,* el cual se transmite de persona a persona a partir de las secreciones respiratorias o por contacto cutáneo, o por contacto directo con animales *(C. ulcerans).* El período de incubación es de 1-10 días y la enfermedad predomina en países templados, en los meses fríos, en los niños (> 80% de los casos) y en colectivos con nivel socioeconómico bajo (escasa higiene y hacinamiento). Con la introducción de la vacunación sistemática en la infancia, la incidencia descendió radicalmente en los países desarrollados y aumentó el porcentaje de casos en adultos, en relación directa con una incorrecta revacunación. La difteria es aún endémica en países del Tercer Mundo (Asia, África, Sudamérica), con lo cual si se abandona la vacunación sistemática pueden aparecer brotes epidémicos, como sucedió en la antigua Unión Soviética, donde a partir de 1990 se detectaron más de 150 000 casos. Preocupa su posible reaparición en España (último caso declarado, en 1986), como ha sucedido en otros países europeos. En los trópicos, la difteria cutánea es más frecuente que la forma respiratoria.

Cuadro clínico

Cuando afecta a las fosas nasales, la difteria causa obstrucción y un exudado mucopurulento. La afección faríngea cursa con odinofagia y disfagia; se aprecia una membrana grisácea con tendencia a coalescer (seudomembranas) y a invadir los pilares amigdalinos, el paladar, la úvula y, más excepcionalmente, la nariz, la laringe y el árbol traqueobronquial. Las seudomembranas están muy adheridas y suelen presentar hemorragias cuando se despegan. Es frecuente la palpación de adenopatías laterocervicales bilaterales anteriores. En las formas graves se aprecia un hedor fétido, signos de obstrucción del tracto respiratorio superior (disnea, estridor) y edema doloroso del cuello (cuello de búfalo). La fiebre elevada, a diferencia de la faringitis estreptocócica, es excepcional. Las manifestaciones sistémicas más frecuentes son las cardíacas, que se presentan 1-2 semanas después con palidez, taquicardia, hipotensión, *shock* y/o arritmias o bloqueo cardíaco. La afección neurológica es más tardía (3-5 semanas) y se inicia con disfonía, disfagia, dificultades en la visión y, en las formas graves, con parálisis de los nervios motores craneales, músculos respiratorios y abdominales, asociados o no a cuadriplejía, que puede condicionar la necesidad de ventilación asistida. Tardíamente puede observarse una polineuropatía sensitiva dolorosa de las extremidades, que suele asociarse a síntomas de disfunción autonómica. La mortalidad es del 3%-12%, y está relacionada con el retraso diagnóstico, presencia de obstrucción de la vía respiratoria, miocarditis, alcoholismo o edad avanzada. La mitad de los pacientes que fallecen presentan neumonía y es frecuente la tromboembolia pulmonar. En los inmunizados, la gravedad de la enfermedad y las complicaciones son menores. La forma cutánea, con mayor frecuencia causada por *C. ulcerans y C. pseudotuberculosis,* suele afectar a individuos de países tropicales con otra dermatosis cutánea asociada, que actúa como predisponente. Cursa con úlceras en sacabocados, bien delimitadas, cubiertas de una membrana necrótica, que impide su curación. *C. diphteriae,* especialmente las cepas no toxicogénicas, también puede producir endocarditis, artritis, endoftalmitis, osteomielitis y abscesos cerebrales.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza ante una clínica sugestiva (seudomembranas) y el aislamiento de *C. diphteriae* en el cultivo del exudado nasal y/o faríngeo; aunque puede cultivarse en agar sangre, crece mejor en medios especiales (medio de agar telurito o el de Löffler). El aislamiento de *C. diphteriae* en un paciente sin manifestaciones clínicas será definido como estado de portador. La producción de toxina puede detectarse por distintos procedimientos (test de Elek o inmunodifusión, PCR o enzimoinmunoanálisis). La detección del gen de la toxina por PCR en tiempo real puede ser de utilidad en pacientes con tratamiento antibiótico previo.

Tratamiento

La difteria del aparato respiratorio requiere ingreso hospitalario. La medida terapéutica más eficaz es la administración de antitoxina diftérica, que deberá ser lo más precoz posible, ya que sólo neutraliza la toxina circulante y no la ligada a los tejidos. La dosis de 20 000 a 100 000 UI, por vía i.m. o i.v. intramuscular o endovenosa, dependerá de la gravedad, extensión y evolución del cuadro clínico. Dado que la toxina se obtiene de suero de caballo deberá realizarse previamente una prueba de sensibilidad. Los antibióticos evitan la producción de nueva toxina, erradican *C. diphteriae* tanto del paciente como del portador y evitan su transmisión a un individuo susceptible. Eritromicina y penicilina G sódica durante 10-14 días son los antibióticos de elección. Debe aislarse al paciente, e identificar los casos secundarios y los portadores asintomáticos; se recomienda documentar la erradicación de *C. diphteriae* en dos cultivos sucesivos practicados tras retirar la antibioticoterapia. Dado que la difteria no siempre confiere inmunidad permanente, el paciente deberá ser vacunado. Los pacientes con riesgo de obstrucción de la vía respiratoria deberán ser controlados por si requieren intubación y los casos con miocarditis precisarán monitorización electrocardiográfica, para detectar arritmias y bloqueos. Se aconseja profilaxis antitrombótica, especialmente en pacientes con complicaciones neurológicas.

Profilaxis

Se inicia a los 2 meses de vida con la vacuna triple frente a difteria, tétanos y tos ferina (DTP) seguida de dosis a los 4, 6 y 18 meses, 6 y 14 años, y dosis de recuerdo cada 10 años, combinando el toxoide diftérico y el tetánico. La prevención de brotes se realiza con el aislamiento estricto del paciente y el estudio adecuado de los contactos.

INFECCIONES POR CORINEBACTERIAS NO DIFTÉRICAS

Está formado por bacterias de morfología similar a *C. diphteriae*, e incluye los géneros *Corynebacterium*, *Arcanobacterium*, *Brevibacterium*, *Dermabacter*, *Microbacterium*, *Rothia*, *Turicella, Arthrobacter* y *Oerskovia,* entre otras. Su identificación suele realizarse mediante espectrometría de masas con la técnica MALDI-TOF (desorción/ionización mediante láser asistida por matriz, acoplada a un detector de iones TOF). La distribución de estas bacterias es amplia, al aislarse en suelo,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

agua y como flora habitual de la piel y mucosas del ser humano y animales. Aunque fueron consideradas contaminantes, se ha subrayado cada vez más el papel de estas bacterias como patógenos humanos. Causan infecciones comunitarias (faringitis y abscesos parafaríngeos, linfadenitis, infecciones odontógenas, urinarias o cutáneas, entre ellas abscesos mamarios y endocarditis) o nosocomiales, que afectan fundamentalmente a pacientes inmunodeprimidos y/o portadores de cuerpos extraños (catéteres vasculares o de diálisis, prótesis cardíacas y ortopédicas o sondas urinarias). En este capítulo se tratan los más relevantes.

Infecciones por *Corynebacterium jeikeium*

Denominado anteriormente *Corynebacterium JK* del CDC, este microorganismo, colonizante de la piel, causa infecciones nosocomiales en pacientes expuestos a múltiples antibióticos, como bacteriemia en pacientes con neutropenia prolongada, e infecciones asociadas a cuerpos extraños. Es resistente a los β-lactámicos, siendo la vancomicina el tratamiento de elección. La curación de la infección suele requerir la retirada del cuerpo extraño infectado.

Infecciones por *Corynebacterium urealyticum*

Anteriormente conocido como *corinebacterias del grupo D2 del CDC,* coloniza la piel del 25%-37% de los pacientes hospitalizados y tiene una importante actividad ureásica, por lo que facilita la formación de cristales de fosfato amónico-magnésico. Afecta a pacientes con manipulaciones urinarias previas y/o a portadores de catéteres urinarios; causa ulceraciones de la mucosa vesical y una cistitis incrustante. En trasplantados renales puede provocar pielonefritis y cálculos en la pelvis renal susceptibles de ocasionar la destrucción del órgano. Debe sospecharse su existencia en pacientes con factores de riesgo, con orina alcalina. Para su detección, al ser un microorganismo de crecimiento lento, la incubación del urocultivo deberá prolongarse. También puede causar endocarditis, sepsis, peritonitis, neumonía, osteomielitis e infecciones de partes blandas. La vancomicina y las quinolonas (si la bacteria es sensible) son el tratamiento de elección. Se aconseja retirar el catéter urinario. La cistitis a menudo requerirá la resección endoscópica de las incrustaciones. Pueden ser útiles los lavados con soluciones ácidas o con inhibidores de la actividad ureásica.

Infecciones por otros difteromorfos

Otras bacterias difteromórficas pueden producir casos aislados de infecciones en distintas localizaciones. Así, entre las corinebacterias, *C. ulcerans* causa faringoamigdalitis e infecciones cutáneas y *C. pseudotuberculosis,* una linfadenitis granulomatosa supurativa. Algunas cepas pueden producir toxina diftérica y causar un cuadro indistinguible de la difteria. *C. pseudodiphtericum* se ha asociado a endocarditis protésica e infecciones respiratorias en pacientes inmunodeprimidos, *C. minutissimum* con eritrasma, endocarditis, abscesos, infecciones de catéteres vasculares. *C. striatum,* un colonizante de piel y mucosas, se asocia con neumonía en bronquíticos crónicos evolucionados, bacteriemia, endocarditis, peritonitis, conjuntivitis, infecciones cutáneas, osteoarticulares y de catéteres. Entre el género *Arcanobacterium*, *A. haemolyticum* causa faringitis en gente joven, exantema cutáneo e infecciones de heridas cutáneas y, excepcionalmente, bacteriemia y/o endocarditis, y *A. pyogenes,* agente causante de la mastitis bovina, infecciones cutáneas y más raramente infecciones abdominales, bacteriemia o mastoiditis. *Brevibacterium,* implicada como responsable del olor de los pies, cuando el ambiente es húmedo, causa sepsis de catéter en inmunodeprimidos y excepcionalmente meningitis o peritonitis asociada a diálisis peritoneal. El género *Rothia,* habitante de la cavidad oral, puede causar endocarditis sobre válvula nativa y protésica, espondilitis, bacteriemia e infecciones respiratorias.

El diagnóstico de estas infecciones es difícil, ya que, con frecuencia, son contaminantes cutáneos. Debe considerarse clínicamente significativo cuando se aíslan en un líquido estéril (LCR), en más de un hemocultivo, en cultivo puro en varias muestras, sobre todo si se observan bacilos grampositivos, en el examen de una secreción purulenta. Dado que es frecuente la resistencia a β-lactámicos, macrólidos y quinolonas, el tratamiento empírico de las infecciones graves se realiza con glucopéptidos; linezolid, daptomicina y tigeciclina son generalmente activos.

INFECCIONES POR *RHODOCOCCUS* SPP.

Rhodococcus equi, un microorganismo intracelular, que habita en el suelo y en diversos herbívoros, es el agente implicado con mayor frecuencia en la enfermedad humana. Afecta especialmente a pacientes con HIV con cifras muy bajas de CD4, y más raramente a trasplantados y otros inmunodeprimidos. La enfermedad se adquiere por vía inhalatoria y causa enfermedad respiratoria, cuyo curso suele ser subagudo, con tos asociada a expectoración en ocasiones hemoptoica, febrícula y afectación del estado general. Radiológicamente suele apreciarse una neumonía necrosante, lesiones nodulares y/o imágenes cavitadas, únicas o múltiples, que pueden semejar una tuberculosis, una aspergilosis o una nocardiosis pulmonar. El 20% de los pacientes presentan manifestaciones extrapulmonares en forma de meningitis o abscesos cerebrales, osteomielitis, adenitis y abscesos cutáneos, entre otras. La mortalidad es superior al 50%. En los pacientes con infección por el HIV el hemocultivo puede ser positivo, pero la muestra idónea para su detección es la respiratoria. Recientemente, *Rhodococcus* spp. se ha asociado también a infecciones de cuerpo extraño (catéteres endovasculares o de diálisis, derivaciones ventriculoperitoneales), infecciones cutáneas, oculares u osteoarticulares traumáticas o bacteriemia en el neutropénico.

La curación en el inmunodeprimido es difícil, al ser un microorganismo intracelular, y requiere tratamiento antibiótico prolongado y a menudo la exéresis del tejido infectado. Se combinarán dos o tres antibióticos, siendo los más activos los carbapenemes, los glucopéptidos, los macrólidos, la rifampicina, el linezolid y los aminoglucósidos. Las fluoroquinolonas (levofloxacino, moxifloxacino) pueden ser útiles. En el HIV se recomienda tratamiento supresor hasta la recuperación inmunológica del paciente.

INFECCIONES POR *GARDNERELLA VAGINALIS*

Gardnerella vaginalis se detecta, en muestras vaginales, en el 15%-69% de las pacientes sin infección vaginal. Está casi siempre presente en pacientes con vaginosis bacteriana, como parte de la flora mixta. Metronidazol o clindamicina p.o. o intravaginal son los antibióticos de elección. No es preciso tratar a la pareja. Las infecciones extravaginales por *G. vaginalis* son excepcionales y, cuando causan bacteriemia, suele estar relacionada con la presencia de endometritis posparto, corioamnionitis o abortos sépticos. Los β-lactámicos son el tratamiento de elección.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Allerberger F, Wagner M. Listeriosis: a resurgent foodborne infection. Clin Microbiol Infect 2010;16:16-23.

Fernández Guerrero ML, Torres R, Mancebo B, González-López JJ, Górgolas M, Jusdado JJ, Roblas RF. Antimicrobial treatment of invasive non-perinatal human listeriosis and the impact of the underlying disease on prognosis. Clin Microbiol Infect 2012;18:690-5.

Hendricks KA, Wright ME, Shadomy SV, Bradley JS, Morrow MG, Pavia AT, et al. Centers for disease control and prevention expert panel meetings on prevention and treatment of anthrax in adults. Emerg Infect Dis 2014;20.

Kim R, Reboli AC. Other coryneform bacteria and Rhodococci. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed Philadelphia: Elsevier Chaunders; 2015. p. 2773-82.

Mitjà O, Pigrau C, Ruiz I, Vidal X, Almirante B, Planes AM, Molina I, et al. Predictors of mortality and impact of aminoglycosides on outcome in listeriosis in a retrospective cohort study. J Antimicrob Chemother 2009;64:416-23.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES CAUSADAS POR BACTERIAS ANAEROBIAS NO ESPORULADAS

Capítulo 253

N. Larrosa Escartín

CONCEPTO

Las bacterias anaerobias forman parte predominante de la microbiota normal de la orofaringe, el tubo digestivo, la vagina e incluso la piel. La mayoría de las infecciones que producen son polimicrobianas y se localizan en la proximidad de sus respectivos hábitats naturales, aunque también pueden ocasionar enfermedad por diseminación hematógena. Las bacterias anaerobias no esporuladas que se relacionan con mayor frecuencia con infecciones en los seres humanos pertenecen a los géneros *Bacteroides, Fusobacterium, Porphyromonas, Prevotella* y *Peptostreptococcus.* Estas bacterias no poseen por sí mismas capacidad patógena, por lo que actúan como agentes de infección oportunista endógena. En este capítulo no se refieren las infecciones por especies del género *Clostridium* (bacterias anaerobias esporuladas) ni por *Actinomyces* spp. (v. caps. 254, Infecciones causadas por clostridios, y 255, Infecciones causadas por Actinomyces y Nocardia).

CLASIFICACIÓN

Los progresos en los métodos de identificación microbiana han acarreado grandes cambios en la taxonomía y la nomenclatura de las bacterias anaerobias. Sobre la base de las técnicas genéticas se han descrito nuevos géneros y especies y se han reclasificado otras ya existentes cuyo hábitat se describe en la tabla 253-1.

Los cocos grampositivos anaerobios son los que en los últimos años han sufrido más variación taxonómica. Destacan por su importancia *Peptostreptococcus, Peptococcus niger, Finegoldia magna, Parvimonas micra, Anaerococcus* y *Peptoniphilus.*

Los cocos gramnegativos anaerobios de interés clínico pertenecen sobre todo al género *Veillonella* y rara vez causan infección. Otros géneros descritos son *Acidaminococcus, Anaeroglobus, Megasphaera* y *Negativicoccus.*

Los bacilos gramnegativos anaerobios que se aíslan con mayor frecuencia como causantes de infección pertenecen fundamentalmente a cuatro géneros: *Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas* y *Fusobacterium.* En los últimos años, algunos de ellos se han relacionado con la aparición de enfermedad inflamatoria intestinal y algunos tumores colorrectales. El género *Bacteroides* comprende más de 30 especies que se encuentran en el intestino, particularmente en el colon. El grupo *Bacteroides fragilis* incluye las especies *B. fragilis, B. thetaiotaomicron, B. ovatus, B. uniformis* y *B. vulgatus,* entre otros. Otras especies de este género se han transferido al género *Parabacteroides,* y *B. ureolyticus* ha pasado a denominarse *Campylobacter ureolyticus.* El género *Prevotella* está compuesto por especies pigmentadas y no pigmentadas también procedentes del género *Bacteroides,* como *P. melaninogenica, P. intermedia, P. denticola, P. bivia* y *P. disiens.* El género *Porphyromonas* incluye 17 especies, 7 de las cuales son de origen humano: *P. asaccharolytica, P. endodontalis, P. gingivalis, P. catoniae, P. bennonis, P. somerae* y *P. uenonis.* Dentro del género *Fusobacterium* cabe destacar *F. nucleatum* y *F. necrophorum*. Otros géneros actualmente descritos son *Bilophila, Sutterella, Alistipes, Leptotrichia, Dialister, Desulfovibrio* y *Selenomonas.* Entre los bacilos grampositivos no esporulados, destacan los géneros *Propionibacterium, Eubacterium, Bifidobacterium* y *Lactobacillus.* Otros géneros descritos son *Eggerthella Atopobium, Collinsella* o *Mobiluncus.*

PATOGENIA

Las bacterias anaerobias carecen de factores de virulencia que les permitan invadir espontáneamente los tejidos próximos o traslocar a la sangre para producir sepsis, por lo que las infecciones que producen son generalmente consecuencia de la ruptura espontánea, traumática o inflamatoria de las barreras mucosas que separan su hábitat natural de lugares habitualmente estériles. La coexistencia de bacterias anaerobias facultativas (enterobacterias y enterococos), que consumen el oxígeno del medio ambiente, favorece el crecimiento y la propagación de las especies anaerobias.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de las infecciones por bacterias anaerobias dependen esencialmente de su localización anatómica, así como de los factores predisponentes y desencadenantes y, en definitiva, de las bacterias involucradas. A continuación se presentan las más importantes.

INFECCIONES DE LA BOCA Y EL CUELLO

Las infecciones relacionadas con endodoncias y los abscesos periapicales que pueden producirse a través de las caries son frecuentes. La inflamación crónica del espacio periodontal o periodontitis, se manifiesta por pérdida del ligamento e incremento del espacio alveolar. Pueden producirse abscesos periodontales, que son la causa más frecuente de la pérdida de los dientes en los adultos. La gingivitis es un proceso inflamatorio de las encías, frecuente y en el que participa también la flora aerobia. El proceso puede ser agudo o crónico y se caracteriza por la tumefacción de las encías, que están eritematosas y sangran fácilmente. En la gingivitis ulcerosa necrosante de evolución rápida (*angina de Plaut-Vincent* o *boca de trinchera*) que se presenta en pacientes desnutridos o con sida estas aparecen despapiladas, ulceradas y sangran, son dolorosas y el paciente percibe un sabor desagradable y sufre halitosis. En las formas graves puede haber afección del estado general, fiebre y adenomegalias satélites, así como afección del hueso. Se aíslan estreptococos del grupo viridans, actinomices, *F. nucleatum, P. melaninogenica, V. parvula* y *Treponema vincentii*. Una forma excepcionalmente grave y rápidamente evolutiva es el *cancrum oris* o noma, que evoluciona hacia la estomatitis ulcerativa y gangrenosa y deja como secuela extensas lesiones residuales. Este proceso es frecuente en pacientes con leucemia y en niños mal nutridos tras una infección vírica. Se atribuye a la presencia simultánea de *F. necrophorum* y *P. intermedia.*

Las infecciones faríngeas y periamigdalares necrosantes están causadas por flora variada con presencia de anaerobios, preferentemente *F. necrophorum.* Cursan con dolor faríngeo, fiebre y adenomegalias y se acompañan de halitosis. Se producen sobre todo en personas desnutridas y granulocitopénicos y se han relacionado con la colocación de *piercing* en la lengua. Si la infección se extiende a las áreas contiguas de la boca y el cuello y afecta al espacio profundo sublingual, submandibular, parotídeo, latero y/o retrofaríngeo, puede producir cuadros clínicos graves como la angina de Ludwig, en los que se observa tumefacción, desplazamiento de la lengua e incluso compromiso de la vía aérea, dolor intenso y fiebre alta. Pueden afectarse los vasos contiguos, produciéndose trombosis o erosiones. Los abscesos faríngeos por anaerobios pueden ocasionar tromboflebitis supurada de la vena yugular interna, que se acompaña de bacteriemia y embolia pulmonares, cerebrales o cardíacas para constituir el *síndrome de Lemierre.* El agente causal más frecuente de este síndrome es *F. necrophorum*. Otras infecciones posibles son la sinusitis crónica y la otitis media crónica supurativa.

INFECCIONES PLEUROPULMONARES

Las infecciones pulmonares por anaerobios suelen ser consecuencia de la aspiración de las secreciones orofaríngeas que se producen en personas con trastornos neurógenos de la deglución, en el coma, en pacientes portadores de sonda nasogástrica, intubados o en los que se ha producido una obstrucción de la vía respiratoria, así como en

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 253-1 Hábitat de las principales bacterias anaerobias no esporuladas de interés clínico

HÁBITAT	GÉNERO	ESPECIES
Boca y faringe	**Cocos grampositivos**	
	Parvimonas	*P. micra*
	Peptostreptococcus	*P. anaerobius, P. stomatis*
	Finegoldia	*F. magna*
	Anaerococcus	
	Bacilos gramnegativos	
	Prevotella	Pigmentadas: *P. melaninogenica, P. intermedia, P. denticola* No pigmentadas: *P. oris, P. buccae, P. oralis*
	Porphyromonas	Pigmentadas: *P. endodontalis, P. gingivalis* No pigmentadas: *P. catoniae*
	Fusobacterium	*F. nucleatum, F. necrophorum*
	Bacteroides no grupo *fragilis, Tannerella, Capnocytophaga, Leptotrichia, Selenomonas*	
	Cocos gramnegativos	
	Veillonella parvula, Megasphaera	
	Bacilos grampositivos	
	Eubacterium y especies relacionadas, *Atopobium, Olsenella, Bifidobacterium, Actinomyces, Lactobacillus, Propionibacterium, Slackia*	
Tubo digestivo	**Cocos grampositivos**	
	Peptostreptococcus, Blautia, Murdochiella, Finegoldia, Anaerococcus, Peptococcus, Parvimonas, Coprococcus, Sarcina	
	Bacilos gramnegativos	
	Bacteroides	*B. fragilis, B. thetaiotaomicron, B. ovatus, B. vulgatus, B. uniformis*
	Parabacteroides	*P. distasonis, P. merdae*
	Porphyromonas	*P. asaccharolytica, P. uenonis, P. gingivalis*
	Fusobacterium	*F. nucleatum, F. mortiferum, F. varium*
	Bilophila, Alistipes, Dialister, Leptotrichia, Desulfovibrio, Selenomonas	
	Cocos gramnegativos	
	Veillonella, Acidaminococcus, Megasphaera	
	Bacilos grampositivos	
	Bifidobacterium, Eggerthella, Eubacterium, Lactobacillus, Propionibacterium	
Aparato genital	**Cocos grampositivos**	
	Peptococcus, Peptostreptococcus, Parvimonas, Finegoldia, Anaerococcus, Peptoniphilus, Sarcina	
	Bacilos gramnegativos	
	Prevotella	*P. bivia, P. disiens*
	Porphyromonas	*P. asaccharolytica, P. uenonis*
	Fusobacterium nucleatum, Bacteroides grupo *fragilis, Campylobacter ureolyticus, Leptotrichia*	
	Cocos gramnegativos	
	Veillonella, Acidaminococcus, Megasphaera	
	Bacilos grampositivos	
	Lactobacillus, Atopobium, Mobiluncus, Bifidobacterium, Eubacterium, Propionibacterium	
Piel	**Cocos grampositivos**	
	Finegoldia, Peptoniphilus, Peptococcus, Anaerococcus, Peptostreptococcus, Blautia	
	Bacilos grampositivos	
	Propionibacterium	*P. acnes, P. propionicum, P. avidum*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

pacientes con infecciones periodontales graves o con una neoplasia de pulmón. La neumonía por aspiración presenta una evolución tórpida caracterizada por febrícula y malestar general y un esputo que puede evolucionar hacia una forma fétida al formarse el absceso. Aunque su diferenciación de las neumonías de otro origen puede ser difícil, la identificación de factores predisponentes y la presencia de otros caracteres habituales en este cuadro, como el curso subagudo y posteriormente la cavitación, son sugerentes de esta etiología. Los agentes que se asocian con mayor frecuencia son *Porphyromonas, Prevotella* y *Peptostreptococcus,* asociados frecuentemente a estreptococos viridans y hemófilos. En la neumonía por aspiración en pacientes hospitalizados, sometidos a ventilación asistida o que han recibido tratamiento antibiótico previo, la flora anaerobia se asocia a enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos. El absceso pulmonar suele desarrollarse como complicación de la enfermedad periodontal, mientras que los empiemas pleurales suelen aparecer en las infecciones pulmonares de larga evolución.

ABSCESOS CEREBRALES

Los abscesos cerebrales pueden producirse en una gran variedad de situaciones como la extensión de infecciones contiguas (mastoiditis, otitis, sinusitis o infecciones dentales), tras un traumatismo craneal o una intervención neuroquirúrgica o por vía hematógena en pacientes con un absceso de pulmón o una endocarditis bacteriana. También pueden observarse en pacientes sometidos a trasplante, granulocitopénicos o con sida, por lo que su etiología es muy variada. En los abscesos producidos por contigüidad o de origen pulmonar la presencia de anaerobios es muy frecuente, y se aísla *Prevotella* y *Fusobacterium* junto con cocos anaerobios y estreptococos del grupo viridans, mientras que en los secundarios a traumatismo o neurocirugía hay que descartar la presencia de *Staphylococcus aureus* y, en los pacientes inmunodeprimidos, gérmenes oportunistas como las nocardias. El curso clínico es muy variado según la focalidad y la respuesta frente a la infección. Los síntomas generales pueden ser escasos o inexistentes y la clínica, y en particular los síntomas focales neurológicos, tiene relación con el tamaño y la localización del absceso (v. cap. 168, Infecciones del sistema nervioso central). Otras infecciones a las que pueden dar lugar son el empiema subdural y el absceso epidural.

INFECCIONES INTRAABDOMINALES

Pueden tratarse de peritonitis difusas o dar lugar, a lo largo de la evolución, a abscesos de diferente localización (subfrénicos, pélvicos o retroperitoneales). Su característica común es que son secundarias a la ruptura de un órgano infectado (apendicitis, diverticulitis, enfermedad inflamatoria intestinal) o más frecuentemente a la salida del contenido intestinal tras una herida perforante, una intervención quirúrgica o una neoplasia. El dolor abdominal y la fiebre suelen ser constantes. La flora es abundante y variada e incluye especies anaerobias y aerobias como *B. fragilis, Peptostreptococcus, Prevotella* y *Fusobacterium* spp., así como enterobacterias, *P. aeruginosa,* estreptococos, enterococos y *Candida.* En el absceso hepático y en la tiflitis del paciente neutropénico también se encuentra una flora anaerobia con presencia de diversas especies de *Bacteroides* y *Clostridium. B. fragilis* puede dar lugar, además, a diarrea acuosa en niños por un mecanismo toxigénico.

INFECCIONES DEL APARATO GENITAL FEMENINO

Además de las infecciones de transmisión sexual causadas por gonococo y clamidia existe un número variado de situaciones en las que puede producirse una infección por la flora vaginal o por la flora perineal. Así sucede en los abscesos de Bartholin, las endometritis, las salpingitis, el absceso tuboovárico y pélvico, la enfermedad inflamatoria pélvica, la amnionitis e incluso en los abortos sépticos y aquellas infecciones que complican la cirugía ginecológica o el parto. La flora mixta que causa estas infecciones está formada por *Prevotella,* junto con *Peptostreptococcus, Gardnerella vaginalis* y *Streptococcus agalactiae;* las enterobacterias se encuentran con menos frecuencia que en las infecciones de origen abdominal.

La vaginosis es un proceso complejo que remeda más una disbacteriosis que una verdadera infección. Se hallan involucradas *Gardnerella vaginalis, Mobiluncus* spp. y otras bacterias anaerobias puestas de manifiesto por las nuevas técnicas de identificación basadas en el estudio del RNAr 16S y otros genes (*Atopobium, Leptotrichia, Megasphaera* y *Eggerthella* spp.). Se caracteriza por una secreción maloliente que, en el examen microscópico, presenta células vaginales tapizadas por bacterias *(clue cells)* y ausencia de leucocitos.

INFECCIONES DE LA PIEL Y DE PARTES BLANDAS

Las infecciones de la piel y los tejidos subyacentes causadas por bacterias anaerobias tienen lugar en heridas traumáticas, incisiones quirúrgicas, necrosis vasculares y úlceras de decúbito de zonas que pueden contaminarse con flora endógena anaerobia. Estas infecciones son polimicrobianas y, en el caso de las úlceras, pueden ser un reservorio de gérmenes multirresistentes. Las especies anaerobias y facultativas que participan varían según la topografía, y se aísla *Prevotella* y estreptococos en las infecciones de cuello y tórax, y *B. fragilis,* enterobacterias y enterococos en las infecciones de localización infradiafragmática. El aspecto necrótico de la lesión, la crepitación y el mal olor deben hacer sospechar la participación de anaerobios, aunque ninguno de estos síntomas se considera patognomónico.

Las infecciones polimicrobianas anaerobias de este tipo se pueden difundir y causar celulitis, fascitis, miositis y osteomielitis. La fascitis necrosante que afecta al escroto y que puede extenderse al perineo y la pared abdominal se denomina *gangrena de Fournier* y ocurre, entre otros, en pacientes de edad avanzada, diabéticos o intervenidos en esos territorios. Algunas infecciones necrosantes de la piel y tejidos adyacentes que pueden alcanzar la fascia están causadas por *Streptococcus pyogenes* o por asociaciones sinergísticas de bacterias facultativas, como *S. pyogenes* y *S. aureus.* En las infecciones que se producen tras la mordedura de animales, la flora anaerobia y facultativa de la boca se asocia a *Pasteurella multocida,* en tanto que en las mordeduras humanas se asocia a *Eikenella corrodens.*

INFECCIONES ÓSEAS Y ARTICULARES

Se producen por contigüidad a partir de infecciones en partes blandas adyacentes, sobre todo en úlceras de decúbito y en el pie diabético; *F. necrophorum* es, junto con especies de *Bacteroides* y *Finegoldia magna,* el principal implicado. *Fusobacterium* es también el principal causante de artritis séptica, mientras que *P. acnes* y *Peptostreptococcus* se han implicado en la infección articular protésica crónica.

BACTERIEMIA

Las bacteriemias por anaerobios pueden producirse a partir de cualquiera de los focos señalados previamente. El foco más frecuente es el abdominal, que supone más de la mitad de los casos, seguido por las infecciones del aparato genital femenino, las infecciones de partes blandas y, finalmente, las orofaríngeas y las pulmonares. La etiología está relacionada con el foco de origen, de manera que en las de foco abdominal predomina *Bacteroides fragilis,* en las genitales *Prevotella bivia* y *P. disiens* y en las orofaríngeas y pulmonares, *Fusobacterium.* Este tipo de bacteriemia se da con mayor frecuencia en pacientes oncohematológicos, en los que en los últimos años se ha observado también el aislamiento cada vez más frecuente de *Leptotrichia* spp. Cursa con *shock* séptico y coagulación intravascular diseminada con menos frecuencia que en las bacteriemias por otros gramnegativos aerobios como las enterobacterias. Aun así, la gravedad de estas infecciones se ha constatado, entre otros datos, por la diferencia en la mortalidad atribuible entre los pacientes que reciben una terapia antibiótica correcta (15%-30%) con respecto a los no tratados adecuadamente (60%).

DIAGNÓSTICO

La infección por bacterias anaerobias debe sospecharse ante cuadros clínicos específicos como gingivoestomatitis, abscesos del suelo de la boca o *síndrome de Lemierre.* También debe sospecharse la participación

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de las bacterias anaerobias en los abscesos pulmonares y cerebrales y en las infecciones necrosantes que cursan con crepitación y mal olor. Siempre ha de tenerse en cuenta la posibilidad de que la etiología de estos procesos sea mixta por flora anaerobia y facultativa asociadas. Para el diagnóstico microbiológico de estas infecciones es fundamental efectuar una correcta recogida de la muestra, de modo que durante su transporte y hasta la llegada al laboratorio se preserve la anaerobiosis. La muestra de pus o tejido debe recogerse en un recipiente que preserve la anaerobiosis. Los escobillones, incluso los que llevan un medio de transporte específico, presentan un rendimiento inferior. Las muestras respiratorias deben tomarse mediante cepillado bronquial y trasladarse con urgencia al laboratorio. En las infecciones polimicrobianas no es posible aislar y estudiar la sensibilidad de todas las bacterias presentes, por lo que el microbiólogo debe investigar si la flora es exclusivamente anaerobia o mixta, debe constatar si hay bacterias facultativas que pueden requerir especial atención para el tratamiento (estafilococo, enterococo, enterobacterias, *Pseudomonas, Acinetobacter* o *Candida*), evaluar su proporción relativa y, sobre todo, descartar la presencia de cepas multirresistentes. Así como el desarrollo de técnicas genéticas ha supuesto una gran revolución taxonómica, la utilización de la espectrometría de masas con la técnica MALDI-TOF (desorción/ionización mediante láser asistida por matriz, acoplada a un detector de iones TOF) en el día a día de los laboratorios asistenciales implica un gran avance en cuanto a la rapidez y precisión diagnóstica.

TRATAMIENTO

Con frecuencia, las infecciones por bacterias anaerobias requieren algún tipo de intervención quirúrgica como el drenaje de los abscesos, la eliminación de los restos necróticos, la retirada de las prótesis y otros cuerpos extraños, la reparación de las perforaciones viscerales y la revascularización del área afectada. Cuando la limpieza quirúrgica y el drenaje consiguen una reducción de la carga bacteriana, aunque el tratamiento antibiótico sólo sea activo frente a algunas de las bacterias predominantes, puede ser suficiente para la curación del proceso infeccioso. En algunos casos, como la tromboflebitis supurada o el síndrome de Lemierre, está indicado además el tratamiento anticoagulante con heparina.

El tratamiento es eminentemente empírico y debe tenerse en cuenta el foco de infección, las características farmacocinéticas del antibiótico y la gravedad del paciente. Los antibióticos anaerobicidas son la penicilina G, la amoxicilina-ácido clavulánico, la piperacilina-tazobactam, la cefoxitina, los carbapenémicos, la clindamicina, el metronidazol, el cloranfenicol, el moxifloxacino y la tigeciclina. Frente a los grampositivos también han dado un buen resultado fármacos como el linezolid y la daptomicina, y en aquellos casos en que exista un componente de biopelícula se recomienda asociar al tratamiento rifampicina.

Las especies de *Bacteroides* del grupo *fragilis* y *Parabacteroides* son las que muestran una mayor resistencia a los antimicrobianos, en especial a la penicilina, la clindamicina y la cefoxitina, por lo que las infecciones originadas en el tubo digestivo y vagina deben tratarse empíricamente con arreglo a esos datos. Clásicamente, las infecciones de localización supradiafragmática se han considerado causadas por bacterias sensibles a todos los anaerobicidas aunque la producción de β-lactamasas ya se ha descrito en bacterias anaerobias que se hallan en la boca como *Prevotella* (50%), *Porphyromonas* (5%-10%) y *Fusobacterium* (5%) y existen series que describen resistencia a penicilina en un 15% de *F. magna* y en un 10% de *P. micra,* hecho que limita el uso de las penicilinas en el tratamiento empírico de las infecciones de la boca. Estos géneros mantienen su sensibilidad a la clindamicina, por lo que los antimicrobianos de elección para las infecciones en dicha localización en ese nivel son, además de clindamicina, las combinaciones de β-lactámicos con inhibidores de β-lactamasas y los carbapenémicos en casos graves. A continuación se resumen las opciones en el tratamiento empírico de las principales infecciones en las que pueden estar implicadas las bacterias anaerobias.

INFECCIONES GRAVES DE LA CAVIDAD BUCAL Y EL CUELLO

Los abscesos periapicales pueden tratarse con amoxicilina-clavulánico, clindamicina o doxiciclina, esta última como segunda elección dado el porcentaje de resistencia frente a ella. Por otra parte, sólo debe añadirse a las medidas odontológicas tratamiento antibiótico en las periodontitis agresivas y las gingivoperiodontitis necrosantes, con administración de amoxicilina-ácido clavulánico, clindamicina o metronidazol asociado a amoxicilina o a espiramicina. Las otras infecciones de la boca, la faringe y las celdas anexas pueden tratarse también con estos antibióticos.

INFECCIONES PULMONARES

Si la adquisición es comunitaria y el paciente no ha recibido tratamiento previo, puede administrarse amoxicilina-clavulánico, clindamicina o ertapenem. En una infección de adquisición hospitalaria o en un paciente con antecedente de tratamiento previo puede administrarse piperacilina-tazobactam o un carbapenémico con actividad antiseudomónica. En la neumonía necrosante está indicada la asociación de una cefalosporina de tercera generación con clindamicina o metronidazol, excepto cuando es necesaria cobertura frente a *P. aeruginosa* (meropenem o piperacilina-tazobactam más un aminoglucósido) o *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) con adición de linezolid. En el empiema pleural secundario a neumonía, mediastinitis o un absceso subfrénico está indicado el uso de una cefalosporina de tercera generación con clindamicina o monoterapia con amoxicilina-clavulánico o piperacilina-tazobactam.

ABSCESOS CEREBRALES Y OTRAS INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

En el absceso cerebral por anaerobios, el metronidazol es el medicamento de elección debido a su actividad y excelente penetración pero debe administrarse junto con una cefalosporina de 3.ª generación dado el carácter polimicrobiano de la mayoría de estas infecciones. El tratamiento ha de modificarse según el origen del absceso; así, cuando este aparece después de una infección pulmonar, al metronidazol debe asociarse ampicilina y cotrimoxazol (anaerobios, estreptococos, nocardias). Si el paciente ha sido sometido a una intervención neuroquirúrgica se ha de valorar cuidadosamente la necesidad de cobertura frente a SARM o *P. aeruginosa*.

INFECCIONES INTRAABDOMINALES

En los pacientes que no han recibido previamente tratamiento antibiótico está indicada la administración de amoxicilina-clavulánico, metronidazol con una cefalosporina de tercera generación o ertapenem. En los pacientes tratados o en los que la infección sea de origen nosocomial se administrará piperacilina-tazobactam o imipenem o meropenem asociado a un aminoglucósido en el caso de sepsis grave.

INFECCIÓN GINECOLÓGICA

En la enfermedad inflamatoria pélvica, ante la posibilidad de una etiología específica (gonococo o clamidia), debe administrarse la asociación de ceftriaxona o cefixima con doxiciclina o azitromicina; se desaconseja el empleo empírico de una fluoroquinolona debido a la alta tasa de resistencia del gonococo. Si existe la sospecha de infección por anaerobios se añadirá metronidazol o clindamicina asociada a aztreonam o un aminoglucósido o tigeciclina. Las infecciones que aparecen tras una intervención quirúrgica ginecológica se tratarán como las que aparecen después de la cirugía abdominal. El tratamiento de la vaginosis bacteriana se realiza con metronidazol, clindamicina o amoxicilina-clavulánico.

INFECCIONES DE LA PIEL Y DE PARTES BLANDAS

El tratamiento del acné vulgar se efectúa con antimicrobianos con actividad frente a *P. acnes* por vía tópica como eritromicina, doxiciclina o clindamicina. *P. acnes* es intrínsecamente resistente al metronidazol y se ha de tener presente que en el 15% de los casos es resistente también a la clindamicina. Las úlceras de decúbito no deben tratarse

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

con antimicrobianos, salvo si se acompañan de celulitis; entonces se indica amoxicilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam o meropenem más linezolid, clindamicina, daptomicina o tigeciclina. Si existen antecedentes de mordedura se administrará amoxicilina-clavulánico, ertapenem, moxifloxacino o la asociación de cefotaxima o levofloxacino más clindamicina. En las infecciones de las incisiones quirúrgicas secundarias a la cirugía de cuello, abdomen o ginecológica, si está indicado el tratamiento, se administrarán los mismos antimicrobianos que en las infecciones en esa misma topografía descritas en los apartados anteriores.

OSTEOMIELITIS O ARTRITIS SÉPTICA

En la osteomielitis o artritis séptica secundarias a úlcera o herida por mordedura está indicado el tratamiento con amoxicilina-clavulánico, ertapenem, meropenem, piperacilina-tazobactam, tigeciclina o una cefalosporina de tercera generación asociada a metronidazol.

BACTERIEMIA

El tratamiento dependerá del foco de origen sospechado y de la gravedad del paciente.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

García-Sánchez JE, García-Sánchez E, Martín-del Rey Á, García-Merino E. Las bacterias anaerobias 150 años después de su descubrimiento por Pasteur. Enferm Infecc Microbiol Clin 2015;33:119-28.

Mandell, Douglas, and Bennett's. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010.

Murphy EC, Frick I-M. Gram-positive anaerobic cocci-commensals and opportunistic pathogens. FEMS Microbiol Rev 2013;37:520-53.

Schuetz AN. Antimicrobial resistance and susceptibility testing of anaerobic bacteria. Clin Infect Dis 2014;59:698-705.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES CAUSADAS POR CLOSTRIDIOS

Capítulo 254

E. Bouza Santiago | P. Castro Rebollo | L. Alcalá Hernández

GENERALIDADES

E. Bouza Santiago, P. Castro Rebollo

ETIOLOGÍA

El género *Clostridium* incluye bacilos grampositivos, anaerobios y formadores de esporas que causan cerca del 10% de las infecciones anaerobias de diversas localizaciones clínicas. Los clostridios son miembros de la microbiota humana normal, presente principalmente en el tubo digestivo y la vagina, y son ubicuos en el suelo. Según el análisis de secuencias de rDNA 16S, los clostridios se pueden dividir en 11 grupos de homología, si bien la mayoría de las especies clínicamente significativas pertenecen al grupo 1. Las especies aisladas más frecuentemente con valor clínico son *C. difficile, C. tetani* y *C. botulinum.* Entre el resto destacan en orden de frecuencia: *C. perfringens, C. ramosum, C. sporogenes, C. bifermentans, C. innocuum, C. sordellii, C. paraputrificum, C. subterminale, C. cadaveris, C. butyricum, C. septicum* y *C. tertium.*

PATOGENIA

Existen tres mecanismos mediante los cuales las especies del género *Clostridium* causan enfermedad: 1) no invasivo, en que las toxinas son las responsables de todos los síntomas; 2) invasivo (síndrome histotóxico), caracterizado por un proceso infeccioso progresivo con destrucción tisular, y 3) purulento, que consiste en una infección polimicrobiana en un espacio cerrado, generalmente la cavidad peritoneal. El tejido desvitalizado y un potencial de oxidación-reducción disminuido hacen posible que las esporas germinen y aparezcan las formas vegetativas capaces de liberar las exotoxinas. Desde su colonización endógena, los organismos pueden penetrar cuando las barreras mucocutáneas normales se alteran, ya sea por un procedimiento quirúrgico, traumatismos, perforaciones viscerales, enterocolitis necrosante o mucositis relacionada con la quimioterapia. Más rara en el medio actual es la infección causada por la contaminación de lesiones o heridas quirúrgicas con organismos del suelo u objetos contaminados. Característicamente, la mayoría de las especies de *Clostridium* producen grandes cantidades de ácidos grasos volátiles; son responsables de la presencia de gas en el sitio de infección (crepitación subcutánea, colecistitis enfisematosa).

INFECCIONES CAUSADAS POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

E. Bouza Santiago

CONCEPTO

Clostridium difficile es la causa más frecuente de las diarreas que logran ser filiadas etiológicamente tanto de origen hospitalario como de origen comunitario. La diarrea asociada a *C. difficile* (DACD) es una complicación creciente, mayoritariamente asociada al uso de agentes antimicrobianos (cuadro 254-1), y está causada por toxinas bacterianas que se adhieren a receptores de la mucosa del colon y producen inflamación y diarrea. Desde 2003 se ha producido un aumento de la

Cuadro 254-1 Agentes antimicrobianos predisponentes a la diarrea asociada a *Clostridium difficile*

MUY FRECUENTES
Clindamicina
Ampicilina
Amoxicilina
Cefalosporinas
Quinolonas

FRECUENTES
Otras penicilinas
Sulfamidas
Eritromicina
Cloranfenicol
Tetraciclinas
Trimetoprim
Cotrimoxazol

POCO FRECUENTES
Aminoglucósidos
Bacitracina
Metronidazol
Vancomicina
Teicoplanina
Rifampicina

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

con antimicrobianos, salvo si se acompañan de celulitis; entonces se indica amoxicilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam o meropenem más linezolid, clindamicina, daptomicina o tigeciclina. Si existen antecedentes de mordedura se administrará amoxicilina-clavulánico, ertapenem, moxifloxacino o la asociación de cefotaxima o levofloxacino más clindamicina. En las infecciones de las incisiones quirúrgicas secundarias a la cirugía de cuello, abdomen o ginecológica, si está indicado el tratamiento, se administrarán los mismos antimicrobianos que en las infecciones en esa misma topografía descritas en los apartados anteriores.

OSTEOMIELITIS O ARTRITIS SÉPTICA

En la osteomielitis o artritis séptica secundarias a úlcera o herida por mordedura está indicado el tratamiento con amoxicilina-clavulánico, ertapenem, meropenem, piperacilina-tazobactam, tigeciclina o una cefalosporina de tercera generación asociada a metronidazol.

BACTERIEMIA

El tratamiento dependerá del foco de origen sospechado y de la gravedad del paciente.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

García-Sánchez JE, García-Sánchez E, Martín-del Rey Á, García-Merino E. Las bacterias anaerobias 150 años después de su descubrimiento por Pasteur. Enferm Infecc Microbiol Clin 2015;33:119-28.

Mandell, Douglas, and Bennett's. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010.

Murphy EC, Frick I-M. Gram-positive anaerobic cocci-commensals and opportunistic pathogens. FEMS Microbiol Rev 2013;37:520-53.

Schuetz AN. Antimicrobial resistance and susceptibility testing of anaerobic bacteria. Clin Infect Dis 2014;59:698-705.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES CAUSADAS POR CLOSTRIDIOS

Capítulo 254

E. Bouza Santiago | P. Castro Rebollo | L. Alcalá Hernández

GENERALIDADES

E. Bouza Santiago, P. Castro Rebollo

ETIOLOGÍA

El género *Clostridium* incluye bacilos grampositivos, anaerobios y formadores de esporas que causan cerca del 10% de las infecciones anaerobias de diversas localizaciones clínicas. Los clostridios son miembros de la microbiota humana normal, presente principalmente en el tubo digestivo y la vagina, y son ubicuos en el suelo. Según el análisis de secuencias de rDNA 16S, los clostridios se pueden dividir en 11 grupos de homología, si bien la mayoría de las especies clínicamente significativas pertenecen al grupo 1. Las especies aisladas más frecuentemente con valor clínico son *C. difficile, C. tetani* y *C. botulinum.* Entre el resto destacan en orden de frecuencia: *C. perfringens, C. ramosum, C. sporogenes, C. bifermentans, C. innocuum, C. sordellii, C. paraputrificum, C. subterminale, C. cadaveris, C. butyricum, C. septicum* y *C. tertium.*

PATOGENIA

Existen tres mecanismos mediante los cuales las especies del género *Clostridium* causan enfermedad: 1) no invasivo, en que las toxinas son las responsables de todos los síntomas; 2) invasivo (síndrome histotóxico), caracterizado por un proceso infeccioso progresivo con destrucción tisular, y 3) purulento, que consiste en una infección polimicrobiana en un espacio cerrado, generalmente la cavidad peritoneal. El tejido desvitalizado y un potencial de oxidación-reducción disminuido hacen posible que las esporas germinen y aparezcan las formas vegetativas capaces de liberar las exotoxinas. Desde su colonización endógena, los organismos pueden penetrar cuando las barreras mucocutáneas normales se alteran, ya sea por un procedimiento quirúrgico, traumatismos, perforaciones viscerales, enterocolitis necrosante o mucositis relacionada con la quimioterapia. Más rara en el medio actual es la infección causada por la contaminación de lesiones o heridas quirúrgicas con organismos del suelo u objetos contaminados. Característicamente, la mayoría de las especies de *Clostridium* producen grandes cantidades de ácidos grasos volátiles; son responsables de la presencia de gas en el sitio de infección (crepitación subcutánea, colecistitis enfisematosa).

INFECCIONES CAUSADAS POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

E. Bouza Santiago

CONCEPTO

Clostridium difficile es la causa más frecuente de las diarreas que logran ser filiadas etiológicamente tanto de origen hospitalario como de origen comunitario. La diarrea asociada a *C. difficile* (DACD) es una complicación creciente, mayoritariamente asociada al uso de agentes antimicrobianos (cuadro 254-1), y está causada por toxinas bacterianas que se adhieren a receptores de la mucosa del colon y producen inflamación y diarrea. Desde 2003 se ha producido un aumento de la

Cuadro 254-1 Agentes antimicrobianos predisponentes a la diarrea asociada a *Clostridium difficile*

MUY FRECUENTES
Clindamicina
Ampicilina
Amoxicilina
Cefalosporinas
Quinolonas

FRECUENTES
Otras penicilinas
Sulfamidas
Eritromicina
Cloranfenicol
Tetraciclinas
Trimetoprim
Cotrimoxazol

POCO FRECUENTES
Aminoglucósidos
Bacitracina
Metronidazol
Vancomicina
Teicoplanina
Rifampicina

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

incidencia de DACD que está causado en parte por la diseminación de una cepa epidémica, originada en Canadá y EE. UU. Dicha cepa hipervirulenta, hiperproductora de toxinas y productora además de una toxina binaria, se ha extendido posteriormente a Europa y otras partes del mundo.

ETIOLOGÍA

Clostridium difficile es un bacilo grampositivo, esporulado, que crece en condiciones de anaerobiosis estricta. Fuera del colon y en circunstancias ambientales difíciles, las esporas sobreviven fácilmente por su resistencia al calor, los ácidos y los antibióticos. En medio de cultivo produce colonias de 2 a 5 mm de diámetro, circulares, ocasionalmente de borde ondulado, con un olor característico a «cuadra de caballos». Las cepas de interés clínico son las productoras de toxinas (toxigénicas). Las principales toxinas implicadas en la virulencia de algunas cepas de *C. difficile* son 2 y se denominan *toxinas A* y *B.* Aunque tradicionalmente se ha definido la toxina A como enterotóxica, y la toxina B como citotóxica, ambas son citotóxicas frente a un gran número de tipos celulares y las dos inducen un aumento de la permeabilidad vascular y causan hemorragias. Además, ambas toxinas parecen actuar de forma sinérgica en la destrucción de las células intestinales. En ocasiones se aíslan cepas toxA–/toxB+ que mantienen su capacidad patogénica.

Existe una tercera toxina, llamada *toxina binaria,* cuya importancia patogénica no se conoce bien todavía, aunque algunos estudios apuntan ya a la producción de procesos de mayor gravedad o a una mayor frecuencia de adquisición comunitaria en cepas productoras de la misma. La toxina binaria presente en la cepa 027 y en otras cepas es similar a la producida por *Clostridium perfringens* de tipo E, pero su papel en la patogenia de la DACD es incierto.

Las toxinas de *C. difficile* se unen a las células de la pared intestinal mediante la presencia de receptores específicos. Dichos receptores no están presentes en la pared intestinal de los neonatos y tardan en desarrollarse hasta en niños de 2 años de edad. Ello explica que, pese a la frecuencia de colonización, no se produce enfermedad por *C. difficile* en dicho período de la vida.

EPIDEMIOLOGÍA

Los antibióticos son los factores de riesgo mejor conocidos para el desarrollo de DACD. A ello debe añadirse la edad avanzada, la hospitalización y la existencia de enfermedades de base graves, incluida la inmunodepresión. Otros potenciales factores de riesgo son el uso de inhibidores de la secreción gástrica, la nutrición enteral, las intervenciones quirúrgicas sobre el aparato digestivo y la quimioterapia anticancerosa. Los antibióticos más frecuentemente causales de DACD son cefalosporinas, fluoroquinolonas, clindamicina y potencialmente cualquier otro antibiótico (v. cuadro 254-1).

La DACD puede ocurrir también como una infección de adquisición fuera del hospital, tanto en los pacientes relacionados con el sistema sanitario como en enfermos con genuina adquisición comunitaria. Las cifras de DACD constituyen un estándar de calidad del uso de antimicrobianos en una institución y son muy variables de unos centros a otros. Son cifras habituales las que oscilan entre 5 y 10 episodios por cada 1000 ingresos hospitalarios y entre 5 y 15 episodios por cada 10 000 estancias.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de la infección por *C. difficile* son muy variadas y oscilan desde el estado de portador asintomático a la colitis inespecífica, la colitis seudomembranosa y la colitis fulminante. El estado de portador puede ser frecuente si se busca de forma intencionada, sobre todo en pacientes hospitalizados y en los que han recibido tratamiento previo con antibióticos. Para no inducir a confusión en su interpretación, no debe buscarse, y no debe solicitarse, la presencia de toxinas de *C. difficile* en pacientes sin diarrea y en situación clínica estable. El tratamiento de portadores sanos es ineficaz en la erradicación del microorganismo y no está recomendado.

La manifestación clínica más habitual de *C. difficile* es la diarrea asociada a una *colitis inespecífica,* sin la formación de seudomembranas. Los pacientes presentan malestar general, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea de mayor o menor número de deposiciones, febrícula y leucocitosis. Esta es la forma más frecuente de enfermedad asociada a *C. difficile* en el día a día hospitalario. La presencia de seudomembranas indica una mayor gravedad del cuadro y ocurre en menos del 20% de los casos. Su presencia no debe buscarse sistemáticamente por medio de colonoscopia, ya que el procedimiento conlleva riesgos y molestias y el hallazgo no modifica sustancialmente la forma de tratamiento. Por otra parte, el diagnóstico del cuadro puede hacerse perfectamente por medios de laboratorio en enfermos con o sin lesiones colónicas específicas. Toda diarrea hospitalaria exige excluir la presencia de *C. difficile,* y en pacientes no hospitalizados debe pensarse en esta entidad en enfermos con diarrea que ocurre tras un tratamiento antibiótico.

La *colitis seudomembranosa* produce unas lesiones inconfundibles, por tratarse de placas blanquecinas o amarillentas de distribución irregular y de hasta 2 cm de diámetro. La *colitis fulminante* se produce sólo en un 3% de los pacientes infectados por *C. difficile* pero es una forma particularmente importante y grave. Los pacientes pueden presentar dolor abdominal, diarrea muy abundante, fiebre alta y una marcada leucocitosis. En caso de producirse un íleo paralítico, no habrá diarrea y es preciso estar alerta ante la presencia de megacolon tóxico de la posibilidad de que se trate de una infección por *C. difficile.* En algunos cuadros graves suele desarrollarse hipoalbuminemia, por pérdida de proteínas, que puede conllevar la presencia de ascitis. En estos enfermos suelen producirse complicaciones graves como perforación intestinal y peritonitis, con un alto riesgo de muerte. En ellos hay que valorar la indicación de colectomía.

Es preciso insistir en la leucocitosis y en la reacción leucemoide como elemento que obliga a la sospecha de *C. difficile* con o sin diarrea. En un estudio de 400 pacientes hospitalizados con leucocitosis mayor de 15 000/μL, el 53% de los enfermos (207 casos) tenían una infección y, de ellas, 34 (16%) estaban causadas por *C. difficile.* Este microorganismo fue el causante del 25% de los casos cuando la leucocitosis era mayor de 30 000 células/μL. La infección por *C. difficile* puede ser la única causa de la prolongación aparentemente inexplicable de un íleo paralítico. Los pacientes con la forma leucemoide de DACD tienen una mortalidad próxima al 50%, significativamente superior a la del resto de los enfermos con otras formas de DACD. El aislamiento de *C. difficile* en muestras distintas a las heces o a las biopsias de intestino constituye una rareza y generalmente no tiene un significado clínico claro.

DIAGNÓSTICO

Las sociedades científicas norteamericanas y la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) han publicado las siguientes pautas para el uso correcto de las técnicas de detección de *C. difficile:* 1) sólo deben estudiarse heces diarreicas, salvo escasas excepciones; 2) no debe realizarse ninguna prueba para la confirmación de curación ante la resolución del cuadro clínico, salvo en estudios epidemiológicos; 3) sólo deben estudiarse muestras de pacientes mayores de 2 años; 4) los métodos de enzimoinmunoanálisis (EIA) son una alternativa al método estándar, pero su sensibilidad es muy inferior, y 5) las diarreas de pacientes con hospitalizaciones mayores a 3 días únicamente deben estudiarse para *C. difficile* (regla de los 3 días), con la excepción de pacientes ancianos, infección por el HIV o con neutropenia.

Las claves para el diagnóstico de un episodio de DACD son: diarrea que surge tras 48 h de hospitalización (aunque también puede tener origen comunitario); relación con el uso previo de antimicrobianos, pero no de forma exclusiva (no necesariamente con su uso simultáneo), y no existe evidencia inmediata de otras causas de diarrea. Además, los laboratorios de microbiología deben basar el diagnóstico en tres pasos sucesivos:

1. Detección de glutamato-deshidrogenasa (GDH), una enzima producida por prácticamente todos los aislados de *C. difficile,* y pruebas de detección rápida de toxina por métodos como EIA o la detección por técnicas moleculares de los genes productores de toxina. Las técnicas de EIA proporcionan resultados muy variables según la casa comercial que los produce.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

2. Cultivo de heces en medios específicos. En pacientes con cultivos positivos en los que las pruebas anteriores han resultado negativas, la repetición de dichas pruebas sobre la colonia aislada confirma al menos un 20% más de casos (cultivo toxigénico).
3. La citotoxicidad en líneas celulares es una técnica de referencia que las nuevas técnicas moleculares han convertido en menos válida.

Por otra parte, las cepas aisladas permiten además estudios de resistencia a los agentes antimicrobianos y la caracterización de los diferentes clones. Ello implica una mejor aproximación clínica y epidemiológica de la situación.

La muestra de elección para el diagnóstico de la DACD son las heces diarreicas frescas. Es fundamental el envío rápido al laboratorio para su procesamiento inmediato para así evitar la posible degradación de la toxina preformada. Es suficiente con enviar una muestra de heces para su procesamiento; el rendimiento añadido de las segundas o terceras muestras es muy pequeño.

Además de la demostración por el laboratorio de la presencia de toxinas de *C. difficile,* deben mencionarse pruebas de imagen que contribuyen al diagnóstico. La colonoscopia normalmente proporciona imágenes de colitis inespecífica. En un pequeño porcentaje de casos pueden verse las seudomembranas características que son lesiones irregularmente distribuidas y blanquecinas visibles en cualquier segmento del colon. Entre los riesgos de la colonoscopia en estas circunstancias está la perforación y, por tanto, la técnica no debe realizarse para confirmar DACD, que puede hacerse fiablemente por otros métodos. En pacientes con íleo paralítico, megacolon tóxico o con perforación intestinal se producen las manifestaciones clínicas y de imagen inespecíficas.

La TC abdominal es una técnica con sensibilidad relativamente baja para DACD pero pueden verse fundamentalmente dos tipos de signos. Por un lado, la irregularidad de segmentos del colon cuya pared aparece engrosada y edematosa. En casos avanzados en los que hay contraste en la luz colónica se produce el llamado *signo del acordeón,* ya que el contraste queda oprimido dentro de la luz estrechada por la presencia de edema. Una TC alterada no tiene un particular significado pronóstico y, por tanto, no se considera una técnica necesaria habitualmente en el diagnóstico de DACD.

TRATAMIENTO

Tratamiento del primer o segundo episodio

Las recomendaciones de tratamiento del primer episodio o de la primera recurrencia se basan en los cuidados de soporte, la retirada del antibiótico implicado si es posible y la evitación del uso innecesario de fármacos con actividad antiperistáltica. Los fármacos de primera línea para el tratamiento de la DACD son metronidazol y vancomicina.

El metronidazol p.o. (500 mg, 3 veces al día, o 250 mg, 4 veces al día) es un fármaco cuya efectividad se considera equivalente a la vancomicina sólo en pacientes con DACD leve o moderada. Está indicado como primera elección, salvo en los casos contraindicados por diversos motivos (p. ej., mujeres embarazadas). En estos casos debe administrarse vancomicina p.o. (125 mg, 4 veces al día), que tiene mayor eficacia que el metronidazol, así como en todos los pacientes graves y en pacientes con más de una recurrencia.

Vancomicina p.o. es un fármaco aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para la infección entérica por *C. difficile,* mientras que el metronidazol, a pesar de su uso, no tiene oficialmente esta indicación. Sus propiedades farmacológicas son ideales para tratar un agente patógeno completamente restringido a la luz del colon, ya que no se absorbe por vía oral y consigue concentraciones intraluminales 100 veces más elevadas que la concentración inhibitoria mínima (CIM) más alta comunicada.

En pacientes que no puedan tolerar medicación p.o. hay que recordar que metronidazol i.v. es eficaz, al contrario que la vancomicina. La respuesta al tratamiento se evidencia por la eliminación de la fiebre y la resolución de la diarrea en 4 o 5 días.

Aunque la definición de un paciente grave sigue en discusión, podrían considerarse en este concepto a todos los pacientes que suman dos o más puntos según los siguientes criterios: edad mayor de 60 años, temperatura superior a 38,3 °C, ingreso actual en una UCI (2 puntos), presencia de hipoalbuminemia inferior a 2,5 g/dL (1 punto), leucocitosis superior a 15 000 células/μL y demostración de colitis seudomembranosa (2 puntos). La duración normal del tratamiento es de 10-14 días.

La fidaxomicina probablemente sea el fármaco más eficaz en el tratamiento de la DACD, ya que su uso ha demostrado asociarse a una menor tasa de recurrencias y a una menor alteración de la microbiota intestinal. Sus indicaciones actuales están limitadas a pacientes con formas graves de la enfermedad y a pacientes en los que una mala evolución, una falta de respuesta o la presencia de una o más recurrencias son previsibles. Su uso más generalizado no depende de falta de evidencia científica de eficacia sino de un coste elevado de adquisición del fármaco.

Existen otros fármacos potencialmente utilizables. La bacitracina se usó en el tratamiento de la DACD en los años ochenta, pero es menos eficaz que la vancomicina. La teicoplanina puede ser una alternativa a la vancomicina, aunque sin ninguna ventaja teórica sobre la misma y con mayor precio. El ácido fusídico no tiene una tasa menor de respuesta, pero se asocia a más recaídas y a una peor tolerancia de los pacientes cuando se compara con vancomicina. La nitazoxanida es un agente nitrotiazólido antihelmíntico, ampliamente usado en enfermedades parasitarias, que alcanza altas concentraciones tras su administración oral y que, en dosis de 500 mg/12 h durante 7-10 días, ofrece resultados no inferiores a metronidazol y con tasas de recurrencia muy similares.

La rifaximina es un derivado semisintético de la rifamicina S, no absorbible p.o. Es un fármaco aprobado con indicación para la diarrea del viajero, que ha demostrado actividad *in vitro* y eficacia clínica en pacientes con DACD. En algunas ocasiones se ha producido el desarrollo de resistencias a este fármaco durante el tiempo de tratamiento lo que, unido al elevado coste de adquisición, ha hecho que no se incluya entre los fármacos con indicación de tratamiento en *C. difficile.*

La frecuencia de recaídas después de un tratamiento eficaz con metronidazol o vancomicina se sitúa en torno al 10%-20%, y puede ser superior en pacientes infectados con cepas hipertoxigénicas, como la cepa epidémica 027. En la primera recaída (segundo episodio) se repite el esquema de actuación recomendado anteriormente, aunque algunos autores sugieren elegir la vancomicina p.o. en pacientes ya tratados previamente con metronidazol.

Episodios recurrentes

En este apartado se incluyen los pacientes que sufren uno o más episodios recurrentes. Estas recurrencias suelen ocurrir entre 15 y los 60 días del comienzo del primer episodio y tras un período de unos días en los que el paciente ha mejorado y respondido al tratamiento.

La frecuencia de recurrencias es muy variable, pero en general se estima que ocurre en el 7% al 25% de los pacientes tras el episodio inicial y en casi la mitad de los casos tras el tratamiento de un episodio de recurrencia. La edad avanzada, la mala situación inmunológica, la continuidad de los antibióticos empleados en el tratamiento de otras infecciones y la presencia de cepas hipertoxigénicas se asocian a un aumento de la incidencia de recurrencias.

La estrategia más aceptada para estos casos consiste en el tratamiento con vancomicina en dosis más elevadas y duración más prolongada. Las dosis pueden ser progresivamente decrecientes a partir de un determinado momento (descenso con vancomicina) o realizarse incluso de manera discontinua (pulsos). Suele comenzarse con 500 mg/6 h de vancomicina p.o. durante 10-14 días, que se reduce a la mitad (1 g diario) en la tercera semana o a la cuarta parte (500 mg/día, en la cuarta semana) e incluso a cantidades menores en una o dos semanas posteriores (p. ej., 125 mg cada 3 días durante otros 21 días).

La fidaxomicina, un nuevo antibiótico macrocíclico, derivado de las tiacumicinas B y C, tiene un espectro de acción antimicrobiana estrecho con potente actividad frente a *C. difficile* pero inactivo ante la mayoría de otros anaerobios presentes en el intestino. Su absorción intestinal es mínima y alcanza, por tanto, altas concentraciones en la luz del colon. Los ensayos clínicos condicionan una buena tolerancia y demuestran una eficacia similar a la de la vancomicina, pero una significativa reducción de los episodios recurrentes cuando se compara con vancomicina. La segunda alternativa, consiste en el empleo de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

fármacos diferentes o en el uso de productos no antimicrobianos. Los agentes probióticos no han mostrado categóricamente sus ventajas en la prevención ni como coadyuvantes del tratamiento de la enfermedad, y su administración, sobre todo en pacientes con catéteres i.v., puede asociarse a la colonización de los mismos y a la fungemia (p. ej., por *Saccharomyces cerevisiae*).

Otras alternativas terapéuticas

En pacientes con recurrencias sucesivas se ha propuesto la utilización de inmunoglobulinas i.v., sobre la base de datos que demuestran que los pacientes con recidivas tienen menores concentraciones plasmáticas de IgG frente a la toxina A. El tratamiento ha sido eficaz en algunos casos individuales, pero no existe evidencia firme sobre su uso e indicaciones. Se realiza con una dosis de 400 mg/kg i.v. de gammaglobulina en dosis única, que puede repetirse a los 10-14 días. Sus inconvenientes son los efectos indeseables asociados a su administración y su elevado precio. En pacientes que precisan vancomicina y no puede administrarse p.o., cabe su administración a través de enemas (500 mg de vancomicina en un suero salino por sonda de Foley del n.° 18 en el recto). Se insufla el balón y se pinza la sonda tras el enema, con el fin que este se retenga al menos 30 o 60 min. Se repite la operación 4 veces al día.

La bacterioterapia local consiste en el reemplazamiento de la flora fecal del paciente por la flora de un donante sano, mediante enemas o sonda nasogástrica de una emulsión de las heces del donante. Este procedimiento ha demostrado con claridad su alta eficacia, y en la actualidad se trabaja en preparar para uso generalizado cápsulas con materia fecal sana o en lograr una combinación de bacterias crecidas en el laboratorio que puedan tener la misma eficacia.

Los casos más graves, con megacolon tóxico o *shock,* que no responden muy rápidamente al tratamiento convencional, pueden precisar y beneficiarse de una colectomía total urgente. La presencia de leucocitosis mayor de 50 000/μL células, un lactato mayor de 5 mmol/L, presencia de *shock,* inmunodepresión y una edad mayor de 75 años predicen una elevada mortalidad de la infección. Algunos cirujanos han demostrado recientemente que los riesgos de una colectomía total en pacientes en situación crítica pueden disminuirse mediante una técnica consistente en la realización de una ileostomía, seguida de lavado del colon anterógradamente con fluidos como los empleados en la preparación de las colonoscopias, seguido de la administración tópica de antimicrobianos. La mortalidad con este procedimiento en situaciones límite se reduce a menos de la mitad que la que se causa con la colectomía total.

En lo referente a la administración de fármacos capaces de interferir directamente en la toxina o con su unión a receptores, cabe mencionar que agentes como Synsorb 90 y Tolevamer no han demostrado ser eficaces.

La administración de anticuerpos monoclonales frente a las toxinas A y B de *C. difficile* administradas en conjunto con metronidazol o vancomicina, reducen la tasa de recurrencias y de complicaciones. Un nuevo estudio con dichos anticuerpos ha vuelto a confirmar los buenos resultados iniciales. Su coste, todavía desconocido, puede nuevamente ser un inconveniente para la rápida introducción de este complemento terapéutico en el arsenal hospitalario.

Existen estudios en marcha acerca de la eficacia de la inmunización de animales con toxina de *C. difficile* y la utilización de los anticuerpos que eliminan con la leche como procedimiento terapéutico. Las resinas, como el colestipol o la colestiramina, capaces de unirse a la toxina de *C. difficile* lo hacen también con los agentes antimicrobianos utilizados en su tratamiento, por lo que su utilización no está recomendada.

PROFILAXIS

El principal factor asociado con la infección sintomática por *C. difficile* es el tratamiento antibiótico y, por tanto, la primera medida es evitar la terapia antimicrobiana intempestiva, no meditada e innecesaria. En la actualidad, las fluoroquinolonas son el antimicrobiano más frecuentemente presente entre los antecedentes de los pacientes con DACD. Los tratamientos antiperistálticos (loperamida) están contraindicados porque aumentan el riesgo de causar megacolon tóxico.

Las esporas de *C. difficile* no se eliminan con alcoholes y, por tanto, la higiene de las manos debe combinar el lavado tradicional con agentes antisépticos, con el uso de soluciones alcohólicas. Se ha demostrado que el empleo de guantes para la manipulación de los pacientes es una práctica eficaz para reducir la incidencia de la DACD, pero dicha utilización puede ser contraproducente si no se cambian con la frecuencia adecuada. Otro factor preventivo consiste en la limpieza meticulosa del medio ambiente que rodea al paciente. La lejía acidificada y la lejía doméstica a una concentración de 5000 mg/L parecen tener la capacidad de inactivar todas las esporas en menos de 10 min de exposición. Estos productos son oxidantes muy fuertes y tienen que ser manejados con precaución por el personal de limpieza. La lejía doméstica y la acidificada liberan cloro, que puede ser peligroso para las personas. Es obligada la recomendación de las medidas de aislamiento entérico de pacientes infectados. Se han comentado previamente experiencias concretas de inmunización pasiva por la administración de concentrados de gammaglobulinas hiperinmunitarias de origen bovino. Finalmente, un paso muy prometedor es el de la vacunación. Hasta ahora se han probado varias vacunas, entre ellas una vacuna inactivada con formol y vacunas vivas que expresan una forma atenuada de la toxina A, si bien ninguna está todavía disponible en el mercado.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of Clostridium difficile in adults: a systematic review. JAMA 2015;313:398-408.

Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet 2011;377:63-73.

Bouza E, Marín M, Peláez T, Alcalá L. The situation and management of Clostridium difficile infection in Spain: an opinion document. Rev Esp Quimioter 2013;26:261-86.

Bouza E, Rodríguez-Creixems M, Alcalá L, Marín M, De Egea V, Braojos F, et al. Is Clostridium difficile infection an increasingly common severe disease in adult intensive care units? A 10-year experience. J Crit Care 2015;30:543-9.

Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med 2013;368:407-15.

SECCIÓN XVII

TÉTANOS

P. Castro Rebollo

CONCEPTO

El tétanos es el síndrome clínico no contagioso secundario a la acción de la tetanoespasmina (o toxina tetánica) producida por el *Clostridium tetani,* y se caracteriza por espasmos musculares intensos e incontrolados.

ETIOLOGÍA

Clostridium tetani es un bacilo móvil, anaerobio obligado y formador de esporas. Es grampositivo en cultivo fresco y de tinción variable en muestras tisulares y cultivos pasados. Puede formar una única endospora esférica que hincha la parte terminal del microorganismo para producir aspecto de palillo de tambor. *C. tetani* es ubicuo en el suelo y también se encuentra en las heces de animales y del ser humano. Los bacilos maduros son altamente resistentes al calor y a los desinfectantes químicos y pueden sobrevivir en el suelo durante años. Cuando se introducen en una herida, las esporas pueden permanecer sin germinar si las condiciones no son favorables; pero un ambiente anaeróbico, con una tensión de oxígeno tisular baja (tejido desvitalizado, cuerpo extraño, isquemia local), favorece la germinación de las esporas para formar bacilos maduros. Sólo estos bacilos maduros producen las neurotoxinas.

EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de la disponibilidad de una vacuna efectiva, el tétanos es endémico en todo el mundo, si bien afecta básicamente a países desfavorecidos (80% de los casos), principalmente en África y el sudeste asiático, por las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

malas condiciones higiénicas y las bajas tasas de inmunización. Se estima que su incidencia anual global es de alrededor de un millón de casos, la mitad en neonatos. Estas cifras aumentan siguiendo a desastres naturales. En países desarrollados es raro. En España se declaran alrededor de 10-20 casos anuales con una tasa de incidencia anual inferior a 0,05 por cada 100 000 habitantes desde 2007. En 2012 se declararon 12 casos y fallecieron 2 personas. No se han declarado casos de tétanos neonatal desde 1997. En estos países, los casos se dan fundamentalmente en adultos no vacunados o con pautas de vacunación incompletas. El 75%-90% de los pacientes con tétanos refieren haber sufrido una lesión o herida aguda previa en piel o mucosas, pero hasta en dos terceras partes el paciente no había consultado al sistema sanitario y, cuando lo había hecho, no había recibido la profilaxis tetánica adecuada. En algunos casos, la puerta de entrada es inaparente.

PATOGENIA

Una inmunización primaria inadecuada o una inmunidad insuficiente son todavía los principales factores de riesgo en los países occidentales. Conforme han mejorado las tasas de vacunación entre los niños, los casos se han desplazado hacia las personas de más edad.

La bacteria penetra a través de heridas, habitualmente sucias, profundas y anfractuosas. Son frecuentes las heridas incisas o incisocontusas con cuerpos extraños, pero también las quemaduras, fracturas abiertas, posquirúrgicas, úlceras de decúbito o varicosas, lesiones por congelación y por punción hipodérmica (especialmente en los usuarios de drogas por vía parenteral), así como las lesiones por instrumentación rectal, vaginal (incluido el aborto y el parto) u oral y, más raramente, infecciones dentarias, otitis media e intervenciones quirúrgicas intestinales. En el tétanos postoperatorio, el origen es endógeno, ya que el 10% de los seres humanos albergan *C. tetani* en el colon.

En condiciones de anaerobiosis, *C. tetani* se desarrolla y libera tetanoespasmina, una metaloproteasa que se transporta de modo retrógrado por los axones de las neuronas motoras inferiores hasta las neuronas inhibitorias presinápticas de la médula espinal y el tronco del encéfalo, bloqueando la liberación de neurotransmisores inhibidores como glicina y GABA. De este modo, las motoneuronas quedan desinhibidas, descargando descontroladamente y produciendo rigidez muscular. Esta falta de inhibición afecta también a neuronas del sistema nervioso vegetativo, provocando hiperactividad simpática. La enfermedad sólo se recupera cuando se genera una nueva sinapsis (4-6 semanas). *C. tetani* también produce otra toxina, la tetanolisina, que daña los tejidos viables y contribuye a generar un ambiente anaeróbico favorable.

CUADRO CLÍNICO

El período de incubación del tétanos es proporcional a la distancia entre la herida y el sistema nervioso central (SNC), variando desde 1 día hasta varios meses (tiempo medio de 1 semana). Un período de incubación corto se asocia a un peor pronóstico.

Clásicamente se diferencian cuatro patrones de presentación clínica, que se exponen a continuación.

Tétanos generalizado

Es la forma más frecuente y grave de la enfermedad y se manifiesta en forma de espasmos de grupos musculares agonistas y antagonistas de todo el cuerpo, predominando la afección de cabeza y tronco, y afectando menos a extremidades y muy poco a pies y manos.

El síntoma de presentación clásico es el trismo, causado por la contractura de los maseteros, que está presente en el 50%-75% de los pacientes. Cuando se afectan otros músculos faciales aparece una sonrisa sardónica característica *(risus sardonicus)*. Otros síntomas tempranos incluyen irritabilidad, debilidad, mialgias, calambres musculares, disfagia, hidrofobia y sialorrea. Conforme la enfermedad progresa, pueden aparecer espasmos musculares intermitentes incontrolables generalizados intensamente dolorosos y que se pueden desencadenar espontáneamente o como resultado de estímulos menores auditivos, visuales y táctiles. El opistótonos es una contracción tónica prolongada que asemeja la postura de descorticación. Los espasmos laríngeos y de los músculos respiratorios pueden provocar insuficiencia respiratoria, apnea y muerte. En los pacientes que superan la fase aguda (30%-60%), la disfunción autonómica es la principal causa de fallecimiento. Comienza a la semana del inicio de los síntomas, con crisis de hiperactividad simpática (taquicardia, palidez cutánea, fiebre, sudoración profusa, incremento exagerado del gasto cardíaco), cianosis, hipercatabolismo y acidosis metabólica. Se acompaña de arritmias, inestabilidad hemodinámica con hipotensión e hipertensión alternante y vasoconstricción periférica.

La enfermedad es progresiva, con empeoramiento de los síntomas durante los primeros 3 días e inicio de defervescencia después de 10 días, aunque los espasmos suelen durar 2-3 semanas. Si el paciente sobrevive, la recuperación es completa después de 6-8 semanas. Durante toda la enfermedad, si no se ha administrado medicación sedante, el sensorio se mantiene completamente lúcido.

Según las manifestaciones clínicas, el tétanos se clasifica en leve o grado I, moderado o grado II y grave o grado III, que a su vez puede subdividirse en IIIa o IIIb según la posible aparición de disfunción neurovegetativa. Más de un tercio de los casos evolucionan a grado III (tabla 254-1). Una vacunación incompleta puede ser una de las causas de que quede limitado al grado I.

Tétanos localizado

Se caracteriza por espasmos musculares persistentes cerca del sitio de la lesión. Los síntomas pueden ser leves o graves, pero la mortalidad es mucho menor que en el tétanos generalizado. Puede progresar a enfermedad generalizada. Esta forma de enfermedad probablemente puede reflejar una inmunidad parcial a la tetanoespasmina. Es poco frecuente y puede ser cefálico, de tronco o de extremidades. El de miembros es de mejor pronóstico y no provoca trismo.

Tabla 254-1 Clasificación de gravedad clínica del tétanos

CARACTERÍSTICAS	GRADO I	GRADO II	GRADO III	GRADO IV
Trismo	Leve	Moderado	Intenso	Intenso
Disfagia	No	Leve	Intensa	Intensa
Rigidez	Local	Múltiple	Generalizada	Generalizada
Espasmos	Leves	Moderados	Intensos	Intensos
Apneas	No	Cortas	Frecuentes	Frecuentes
Frecuencia respiratoria	Normal	> 30 respiraciones/min	> 40 respiraciones/min	> 40 respiraciones/min
Disfunción autónoma	No	No	No	Sí
Frecuencia cardíaca	Normal	Normal	> 120 latidos/min	Bradicardia/taquicardia
Presión arterial	Normal	Normal	Normal	Hipertensión/hipotensión
Sedación y relajación	Fácil	Variable	Difícil	Difícil

Modificado de Ablett JJ. Analyses and main experiences in 82 patients treated in the Leeds Tetanus Unit. En: Ellis M, ed. Symposium on Tetanus in Great Britain. Boston Spa: Leeds General Infirmary; 1967 p. 1-10.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tétanos cefálico

Los pacientes con lesiones en la cabeza o el cuello pueden presentar afección sólo de los nervios craneales, sobre todo el facial, seguido en frecuencia de los pares craneales VI, III, IV y XII. Puede producir trismo, parálisis facial, disfagia, otitis media y/o diplopía por alteración de los músculos oculares. Como otras formas de tétanos localizado puede progresar a tétanos generalizado.

Tétanos neonatal

Es la forma generalizada del recién nacido y se produce casi exclusivamente en países en desarrollo, donde la inmunización materna es insuficiente y se utiliza material contaminado para cortar o realizar la cura del cordón umbilical, que es la puerta de entrada. Los síntomas comienzan durante la primera semana de vida e incluyen irritabilidad, inapetencia, rigidez, espasmos y crisis comiciales. La mortalidad se acerca al 100% debido a la elevada carga de toxina relativa al peso corporal y al insuficiente tratamiento de soporte. Incluso con recursos limitados, la mortalidad podría reducirse a menos del 50% con medicación básica y personal médico experimentado. Los supervivientes suelen presentar retrasos en su desarrollo.

Complicaciones

La insuficiencia respiratoria aguda es la principal causa de morbilidad y mortalidad y resulta de espasmos de la musculatura respiratoria y de obstrucción de la vía aérea. Si el paciente sobrevive a la fase aguda de la enfermedad, la disfunción autonómica se convierte en la principal causa de muerte. Predomina la desinhibición del sistema nervioso simpático que produce arritmias, hipertensión, miocarditis y edema pulmonar. A consecuencia de los espasmos pueden aparecer fracturas vertebrales, hematomas (frecuentes en el psoas), luxaciones articulares (temporomandibular, hombro) y, más tarde, retracciones tendinosas. La rabdomiólisis y el fracaso renal son también complicaciones potenciales. Además, pueden aparecer complicaciones propias de las situaciones de hospitalización en pacientes graves (infecciones nosocomiales, úlceras de estrés, trombosis venosas y úlcera de decúbito).

DIAGNÓSTICO

No hay ninguna prueba de laboratorio para confirmar o descartar el diagnóstico del tétanos, siendo el diagnóstico clínico. Este se basa en el cuadro de inicio rápido con hipertonía y/o contracciones musculares dolorosas, habitualmente con la tríada trismo, rigidez en cintura escapular (nuca, hombros) y disfagia, en un paciente con antecedente de haber sufrido una herida y que está inadecuadamente inmunizado. Los anticuerpos antitetánicos suelen ser inferiores a 0,001 U/mL, aunque algunos pacientes pueden presentar concentraciones «protectoras» (> 0,01 U/mL). Los cultivos de la herida para *C. tetani* tienen poco valor, ya que son positivos en sólo un tercio de los casos, e incluso si se obtiene un cultivo positivo no significará que la bacteria sea una cepa productora de toxina. El diagnóstico diferencial se realizará con procesos que produzcan trismo e hipertonía local (flemones dentarios y amigdalares, artritis temporomandibular y parotiditis) o general (intoxicación por estricnina, ergotismo, meningitis, rabia, tetania por hipocalcemia, distonía por neurolépticos o metoclopramida, epilepsia, histeria, accidentes vasculares cerebrales y sepsis).

PRONÓSTICO

La mortalidad del tétanos dependerá de la cantidad de toxina que alcance el SNC, lo que depende del estado de inmunización anterior, el período de incubación y la gravedad y rapidez de aparición de los síntomas. También dependerá de las comorbilidades del paciente, sobre todo la edad avanzada y la diabetes mellitus, y de la posibilidad de disponer de tratamientos médicos avanzados, especialmente cuidados intensivos. En España, la tasa de mortalidad ha disminuido paulatinamente para situarse por debajo del 20%, pero en países en desarrollo puede alcanzar el 50%. Las complicaciones físicas a largo plazo de los supervivientes son raras. El problema persistente más frecuente puede ser el trauma psicológico relacionado con la enfermedad y su tratamiento.

TRATAMIENTO

Las cuatro estrategias de tratamiento para pacientes con tétanos deben ser iniciadas simultáneamente: 1) medidas intensivas de soporte; 2) eliminación de la tetanoespasmina no fijada; 3) inmunización activa, y 4) prevención de más producción de toxina.

Tratamiento de soporte

Es la principal estrategia de tratamiento y se realizará en la unidad de cuidados intensivos. El tétanos cura espontáneamente y la misión del médico es mantener con vida al paciente hasta que este haya eliminado la toxina tetánica fijada y regenerado sus sinapsis. Es fundamental el control de los espasmos musculares, que pueden aparecer reflejamente como resultado de la estimulación del paciente por cualquier movimiento, estímulo luminoso o auditivo, por lo que se aislará al paciente de estímulos sensoriales. Farmacológicamente, las benzodiazepinas son la base terapéutica. Son agonistas GABA y antagonizan indirectamente muchos de los efectos de la tetanoespasmina, pero no tienen ningún efecto sobre la inhibición de la liberación de glicina. El diazepam (≤ 1 g/día o más) es el fármaco más ampliamente estudiado, pero el lorazepam y el midazolam son igualmente eficaces. De hecho, cuando se utiliza en dosis elevadas (≤ 500 mg/día o más), es preferible el midazolam, ya que su formulación i.v. no contiene propilenglicol, a diferencia del diazepam y del lorazepam, que podría inducir acidosis láctica.

La infusión de sulfato de magnesio (dosis de carga: 75 mg/kg de peso en 30 min; mantenimiento 2-3 g/h hasta el control de los espasmos) se ha recomendado también como terapia de primera línea y adyuvante para el tétanos. Solo o en combinación con otros agentes, mejora el control de los espasmos y puede aliviar algunos de los signos de inestabilidad autonómica asociada. Se puede monitorizar mediante niveles plasmáticos de magnesio y la pérdida del reflejo rotuliano. En algunos estudios se ha empleado baclofeno intratecal (bolo de 1000 μg o infusión continua 20 μg/h precedida de bolo inicial de 40-200 μg) con buenos resultados. El propofol i.v. en dosis de 1 mg/kg de peso y hora es también efectivo en la rigidez y los espasmos. El dantroleno (1-2 mg/kg de peso i.v. cada 4 h) es un relajante muscular directo sin actividad sobre el SNC y que puede ser un buen agente adyuvante para los espasmos musculares y disminuir la necesidad de ventilación mecánica. Los neurolépticos (clorpromazina) y los barbitúricos no tienen ninguna ventaja sobre las benzodiazepinas. Se han reportado usos excepcionales también de dexmedetomidina (agonista de receptores α_2) y toxina botulínica con buenos resultados.

Si los espasmos no pueden controlarse con estas medidas o si se desarrollan signos de compromiso de las vías aéreas, el paciente debe ser tratado con bloqueo neuromuscular mediante miorrelajantes no despolarizantes en infusión continua y ventilación mecánica. Es importante un control precoz e invasivo de la vía aérea, ya que un laringoespasmo o un espasmo de los músculos respiratorios puede producir una crisis asfíctica, y la obtención de una vía aérea con trismo es muy difícil. En todos los pacientes intubados debe considerarse la opción de traqueostomía temprana para reducir los espasmos reflejos causados por el tubo endotraqueal, salvo en aquellos con un tétanos generalizado de grado I, en los que se puede esperar a practicar la traqueostomía ante la posibilidad de no requerirla.

La inestabilidad autonómica también requiere tratamiento invasivo y vigilancia. Además de las benzodiazepinas y el sulfato de magnesio, que también pueden tener efecto sobre la hiperactividad simpática, esta puede ser tratada también con antagonistas α- y β-adrenérgicos como el labetalol. Se han de evitar los antagonistas exclusivamente β-adrenérgicos, como el propranolol. La morfina, la clonidina y la recientemente comercializada dexmedetomidina también pueden resultar útiles. Otros fármacos utilizados son la bupivacaína epidural y la atropina.

Por otro lado, el tratamiento de soporte también incluirá fisioterapia (una vez acabados los espasmos), nutrición y psicoterapia precoces.

Eliminación de la tetanoespasmina no fijada e inmunización activa

A todo paciente con posible tétanos se le debe administrar gammaglobulina humana hiperinmune antitetánica lo antes posible. La gammaglobulina no neutraliza la toxina ya presente en el sistema

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

nervioso, pero sí la toxina circulante, así como la que se produce en el sitio de la infección. Aunque la tendencia es administrar 80-160 UI/kg de peso en cuatro dosis i.m. en las raíces de los cuatro miembros, en un sitio distinto al del toxoide tetánico y en parte infiltrando alrededor de la herida, estudios en la década de los setenta demostraron que una dosis única de 500 UI no era inferior, siendo la dosis recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Existe también controversia acerca de la utilidad de su administración intratecal. Además, se realizará la inmunización activa con tres dosis de vacuna tétanos-difteria, administradas cada dos semanas desde el momento del diagnóstico, pues el tétanos no deja inmunidad tras la infección aguda.

Prevención de más producción de toxina

Consiste en erradicar el *C. tetani* de los tejidos afectos con tratamiento quirúrgico y antibiótico. La limpieza de la puerta de entrada mejora la supervivencia y deberá ser precoz, con desbridamiento y resección amplia de zonas necrosadas, esfacelos y cuerpos extraños. No están justificadas amputaciones extensas o muy agresivas. Parece conveniente esperar a hacer el desbridamiento hasta haber administrado la gammaglobulina. El metronidazol (500 mg/6 h i.v. durante 7-10 días) es el antibiótico de elección para *C. tetani*. La penicilina G (2-4 millones UI/4-6 h i.v.) ha sido usada tradicionalmente y tiene buena actividad *in vitro* e *in vivo* frente a *C. tetani,* pero también parece tener actividad antagonista GABA y podría potenciar los efectos de la tetanoespasmina. Igualmente ocurre con otros β-lactámicos y con quinolonas. Macrólidos, doxiciclina, cloranfenicol y tetraciclina son alternativas eficaces en pacientes alérgicos a metronidazol.

PROFILAXIS

Al ser el tétanos una enfermedad no transmitida directamente entre huéspedes, la vacuna no confiere inmunidad de grupo y el control de la enfermedad requiere la vacunación de cada persona. La vacunación antitetánica está dentro del calendario de vacunación infantil y de adultos. Esta vacunación se realiza con una forma inactivada de tetanoespasmina (toxoide tetánico) y confiere niveles protectores de anticuerpos casi en el 100% de los vacunados con tres dosis. La inmunidad suele decaer entre los 5 y los 10 años después de la vacunación completa, por lo que se ha de administrar una dosis de recuerdo cada 10 años. El tétanos sólo aparece en personas no inmunizadas, parcialmente inmunizadas o las que estuvieron inmunizadas pero que no han recibido las dosis de recuerdo. En España sólo están debidamente protegidos el 17,6% de la población de más de 49 años y el 7,7% de los mayores de 70 años.

A partir de los 11-18 años, para los niños que no han recibido la vacuna doble frente a tétanos y difteria (TD) se aconseja la inmunización triple (Tdap): toxoide tetánico (T), toxoide para difteria reducido (d) y vacuna contra la tos ferina acelular (ap).

Por otro lado, ante la presencia de cualquier herida se debería evaluar la necesidad de la profilaxis antitetánica. La profilaxis se realiza con inmunización activa y/o pasiva. La anatoxina o toxoide tetánico (T) induce una potente respuesta inmunitaria y se puede administrar junto con la de difteria reducida (Td). Las heridas se dividen en: a) pequeñas y limpias, y b) potencialmente tetanígenas, grandes, con pérdida de sustancia o necrosis, sucias (contaminadas con tierra, polvo, saliva, heces), quemaduras y congelaciones. En sujetos vacunados correctamente, con una herida pequeña y limpia, sólo se administrará una dosis de toxoide (Td) si hace más de 10 años de la última; en las potencialmente tetanígenas se administrará toxoide (Td) si hace más de 5 años. Si no está vacunado o lo desconoce y la herida es pequeña y limpia, se inicia la vacunación; si la herida es potencialmente tetanígena se añade gammaglobulina antitetánica 250 U i.m. (proporciona niveles de anticuerpos durante 4-6 semanas). En mayores de 7 años no vacunados se aconseja la segunda dosis (Td) a las 4-6 semanas y la tercera (Td) a los 6-12 meses de la segunda. En lactantes procede vacunar a los 3 meses (cuando desciende la tasa de anticuerpos maternos protectores) y después revacunar. Si la madre no está vacunada se actuará como en heridas tetanígenas. El embarazo no es ninguna contraindicación. Se recomienda recoger en la historia el antecedente vacunal. En intervención quirúrgica se aplicará la pauta de herida tetanígena.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Afshar M, Raju M, Ansell D, Bleck TP. Narrative Review: tetanus-a health threat after natural disasters in developing countries. Ann Intern Med 2011;154:329-35.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tetanus surveillance-United States 2001-2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60:365-9.

Thwaites CL, Beeching NJ, Newton CR. Maternal and neonatal tetanus. Lancet 2015;385:362-70.

Thwaites CL, Yen LM, Loan HT, Thuy TT, Thwaites GE, Stepniewska K, et al. Magnesium sulphate for treatment of severe tetanus: a randomised controlled trial. Lancet 2006;368:1436-43.

BOTULISMO

L. Alcalá Hernández

CONCEPTO

El botulismo es una enfermedad neuroparalizante muy poco frecuente en los países desarrollados (0,01-0,03 casos/100 000 habitantes en España) causada por la acción de una proteína neurotóxica elaborada principalmente por la especie *Clostridium botulinum.*

ETIOLOGÍA

C. botulinum es el agente causal de la mayoría de los casos de botulismo, aunque, esporádicamente, se han descrito casos por *C. butyricum* y *C. barati.* Son bacilos grampositivos anaerobios productores de esporas, formas no vegetativas con gran resistencia a condiciones extremas como las altas temperaturas (sobreviven varias horas a 100 °C). Las esporas están ampliamente distribuidas tanto en el suelo como en los ambientes marinos, además de contaminar alimentos como frutas, verduras y pescado. En condiciones favorables (baja concentración de oxígeno y baja acidez), las esporas germinan a formas vegetativas toxigénicas. Ciertas cepas producen enzimas proteolíticas que modifican las características organolépticas de los alimentos, favoreciendo así la detección de la contaminación y evitando posibles intoxicaciones.

ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

La toxina botulínica está formada por una cadena ligera y otra pesada de polipéptidos con un peso molecular de 150-165 kDa que se hiperproduce en ambientes reducidos y con pH neutro y se inactiva por encima de 80 °C. Se han descrito ocho neurotoxinas en *C. botulinum* (desde la A hasta la H) y dos en *C. butyricum* y *C. barati* (E y F). La recién descrita toxina H parece ser un híbrido de las neurotoxinas A y F. Las toxinas implicadas en patología humana, unas de las más letales que existen en la naturaleza, son las de los tipos A, B y E, aunque se han descrito algunos casos producidos por los tipos F, G y H. Las toxinas C y D producen botulismo en vacas, patos y gallinas.

A partir del lugar de absorción, la neurotoxina penetra en la circulación sanguínea hasta alcanzar las sinapsis colinérgicas periféricas, especialmente de las uniones neuromusculares de las neuronas motoras, donde se introduce por endocitosis impidiendo la liberación del neurotransmisor acetilcolina. Las consecuencias de este bloqueo son una parálisis motora aguda, flácida, simétrica y descendente de los músculos esqueléticos y un fallo del sistema nervioso parasimpático. El bloqueo suele ser irreversible, por lo que la recuperación de la función sináptica necesita de la generación, en unos 6 meses, de una nueva terminal sináptica. La neurotoxina botulínica no afecta a las sinapsis adrenérgicas y son excepcionales los casos de afectación del sistema nervioso central.

CUADRO CLÍNICO

Los *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC) describen los hallazgos clínicos que deberían hacer sospechar de un caso típico de botulismo: ausencia de fiebre, déficits neurológicos simétricos, mantenimiento de la capacidad de respuesta del paciente, frecuencia cardíaca normal o baja, presión sanguínea normal y, por último, ausencia de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

déficits cognitivos, salvo visión borrosa. Existen diferentes tipos de botulismo dependiendo de la vía de entrada de la neurotoxina; se describen a continuación.

Botulismo alimentario

Es el más frecuente en España, siendo muy habitual que se presente en forma de brotes. Producido por la ingesta de alimentos contaminados con neurotoxina botulínica preformada. El origen principal son conservas caseras mal esterilizadas e ingeridas sin cocción previa. Los primeros síntomas suelen comenzar a las 12-36 h tras la ingestión. Los pródromos cursan con boca seca y garganta irritada, náuseas, dolor abdominal y diarrea, aunque estos síntomas pueden aparecer en cualquier momento de la enfermedad. Tras los pródromos, el paciente suele presentar visión borrosa (dilatación pupilar), nistagmos, ptosis palpebral, disfagia, disartria y debilidad del hipogloso. Aparece debilidad muscular descendente que afecta a tronco y extremidades. En los casos más graves puede haber afectación diafragmática con compromiso de la función respiratoria y necesidad de ventilación mecánica. Otras manifestaciones frecuentes son parestesias, debilidad simétrica de las extremidades, retención urinaria y estreñimiento. La gravedad de los síntomas depende de la dosis de neurotoxina ingerida y de la susceptibilidad del paciente, pudiendo cursar desde una clínica leve apenas apreciable hasta la muerte en tan sólo unas horas tras la ingestión.

Botulismo de las heridas

Producido a partir de heridas contaminadas por esporas que posteriormente germinan en condiciones anaeróbicas y producen toxinas que son absorbidas por el torrente circulatorio. Los síntomas difieren de los del botulismo alimentario por carecer de fase prodrómica, por tener un período de incubación mayor cercano a los 10 días y por la presencia habitual de fiebre o leucocitosis por sobreinfección bacteriana de la herida.

Botulismo del lactante

Afecta a niños menores de 1 año por ingestión de esporas a partir de alimentos (habitualmente miel) u objetos contaminados y de la posterior producción y absorción de neurotoxinas en el tubo digestivo. Es la forma más frecuente en EE. UU. Los síntomas varían desde un cuadro leve hasta una insuficiencia respiratoria que puede acabar en muerte súbita. Los síntomas suelen comenzar con dificultades para comer, estreñimiento, hipotonía, incremento del babeo y llanto débil.

Botulismo infeccioso del adulto

Similar al botulismo del lactante. Afecta a adultos con problemas intestinales posquirúrgicas, pH elevado en el estómago o antibioterapia.

Botulismo por inhalación

Por liberación de neurotoxinas aerosolizadas de forma accidental (laboratorios) o intencionada (bioterrorismo) y la posterior inhalación de ese aire contaminado. Los síntomas son similares a los del botulismo alimentario, pero sin la sintomatología gastrointestinal y con un período de incubación menor.

Botulismo yatrógeno

Producido por un uso terapéutico o cosmético incorrecto de la neurotoxina por vía habitualmente subcutánea que cursa con debilidad local y, en algunos casos, generalizada.

DIAGNÓSTICO

Es imprescindible realizar una buena anamnesis y un buen examen clínico del paciente, con el fin de detectar ciertos síntomas característicos del botulismo como parálisis de pares craneales bilaterales y debilidad muscular descendente simétrica (salvo el botulismo del lactante y el yatrógeno, en los que estos síntomas suelen ser más leves).

La detección de la neurotoxina en el suero del paciente mediante bioensayo en ratones o ELISA es el método diagnóstico de elección para el botulismo alimentario. Las toxinas pueden permanecer en la sangre del paciente varios días tras la intoxicación. La detección de las toxinas en heces, vómitos o alimentos es también útil en el diagnóstico. El uso del EMG para detectar alteraciones en la transmisión sináptica neuromuscular puede ayudar a confirmar ciertos casos de botulismo. Para el diagnóstico del botulismo de las heridas es importante buscar en el paciente heridas traumáticas o producidas por punción en usuarios de drogas por vía parenteral y no excluir pacientes con fiebre o leucocitosis. El diagnóstico definitivo lo proporciona el aislamiento de algún clostridio neurotoxigénico en muestras de heridas o abscesos, aunque, debido al retraso diagnóstico del cultivo, es recomendable utilizar también otras técnicas más rápidas como el EMG para comenzar el tratamiento cuanto antes. No es útil la detección de toxina en suero, heces o vómitos.

La detección de toxinas en suero no suele ser útil para el diagnóstico del botulismo del lactante y el infeccioso del adulto, ya que las concentraciones de toxinas en sangre son muy bajas. Aunque los métodos diagnósticos de elección en estos casos de botulismo son la detección en heces de la toxina botulínica o el cultivo de aislados toxigénicos, el retraso diagnóstico que conllevan estos métodos obliga a la utilización de métodos complementarios como el EMG.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existe una gran variedad de enfermedades que pueden confundirse con el botulismo (cuadro 254-2).

PRONÓSTICO

La mortalidad actual del botulismo es menor del 5% en los países desarrollados debido a la disminución del tiempo diagnóstico, a la mejora de las medidas de apoyo y a un mejor control de las infecciones nosocomiales derivadas de la larga estancia hospitalaria del paciente (1-3 meses de media). El principal factor predictor de mala evolución en el momento del ingreso es la disnea, ya que incrementa más de 10 veces la posibilidad de muerte del paciente. En general, la recuperación de los pacientes con botulismo es total en unos pocos meses tras la intoxicación, aunque algunos pacientes que han sufrido episodios graves de botulismo pueden sufrir secuelas durante años como debilidad residual y disfunciones autónomas.

TRATAMIENTO

Cualquier paciente con alta sospecha de botulismo debe ingresar inmediatamente en la UCI para ser monitorizado. Excepto cuando aparezca íleo, el lavado de estómago o el uso de enemas está recomendado para eliminar toxinas no absorbidas. Se recomienda la ventilación mecánica

Cuadro 254-2 Diagnóstico diferencial del botulismo

Miastenia grave
Síndrome de Guillain-Barré
Síndrome de Lambert-Eaton
Parálisis por picadura de garrapata
Poliomielitis
Intoxicación por drogas
Intoxicación por metales pesados
Intoxicación por tetradotoxina
Intoxicación por marisco
Infarto cerebral
Parálisis asociada a antibióticos
Hipermagnesemia
Atrofia muscular espinal tipo I
Encefalitis del tronco cerebral
Deshidratación
Encefalopatía metabólica
Enfermedades neuromusculares
Sepsis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

y la alimentación nasogástrica continua cuando exista compromiso respiratorio o cuando el paciente tenga una capacidad vital menor del 30% de la teórica.
La administración de antitoxina ha de realizarse lo más rápidamente posible, ya que reduce tanto la morbilidad como la mortalidad de la intoxicación. Para los pacientes mayores de 1 año se utiliza una antitoxina de suero equino que es heptavalente (antitoxinas A a G) en EE. UU. y trivalente en España (antitoxinas A, B y E), mientras que para los pacientes menores de 1 año se utiliza una inmunoglobulina humana bivalente (antitoxinas A y B).
En el botulismo de las heridas también se recomienda el desbridamiento y la antibioterapia mediante penicilina G (3 millones de unidades/4 h i.v.) o metronidazol (500 mg/8 h i.v.) en caso de alergia a la penicilina. La administración de antibióticos, sin embargo, está contraindicada en el botulismo del lactante o infeccioso del adulto, ya que induce una mayor absorción intestinal de toxina.

PROFILAXIS

La principal medida preventiva del botulismo alimentario es la adecuada preparación (tiempo de cocción, presión, pH y temperatura adecuados) y manejo (la cocción durante 10 min inactiva la neurotoxina preformada) de las conservas caseras. Una buena desinfección de las heridas y la no reutilización de jeringas previenen el botulismo de las heridas. No es recomendable que los niños menores de 1 año tomen productos con miel, ya que es la principal fuente del botulismo del lactante.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Gottlieb SL, Kretsinger K, Tarkhashvili N, Chakvetadze N, Chokheli M, Chubinidze M, et al. Long-term outcomes of 217 botulism cases in the Republic of Georgia. Clin Infect Dis 2007;45:174-80.

Hughes JM, Blumenthal JR, Merson MH, Lombard GL, Dowell VR Jr, Gangarosa EJ. Clinical features of types A and B food-borne botulism. Ann Intern Med 1981;95:442-5.

Lindström M, Korkeala H. Laboratory diagnostics of botulism. Clin Microbiol Rev 2006;19:298-314.

Schreiner MS, Field E, Ruddy R. Infant botulism: a review of 12 years' experience at the Children's Hospital of Philadelphia. Pediatrics 1991;87:159-65.

Sobel J. Botulism. Clin Infect Dis 2005;41:1167-73.

OTRAS INFECCIONES POR CLOSTRIDIOS

P. Castro Rebollo

BACTERIEMIA

Los clostridios suponen entre 1 y 2 de cada 1000 hemocultivos positivos, siendo *Clostridium perfringens* (20%-50%) y *C. septicum* (15%-20%) los aislados con más frecuencia. No es inhabitual (20%) que la bacteriemia sea polimicrobiana, con crecimiento conjunto de otras enterobacterias como *E. coli.* El origen más habitual de la bacteriemia suele ser una infección en el colon, la vía biliar o el útero (aborto séptico). Suele afectar a pacientes con comorbilidades significativas, como diabetes mellitus, hemodiálisis o, especialmente, *C. septicum,* cáncer (adenocarcinoma de colon y neoplasias hematológicas entre los más habituales), asociados a menudo con quimioterapia, radioterapia y/o neutropenia. También se relacionan con otras lesiones intestinales como diverticulitis, enfermedad de Crohn o cirugía. La puerta de entrada parece ser la región ileocecal del intestino. El cuadro clínico es fiebre elevada de inicio súbito, vómitos, diarrea y rápida evolución a *shock* séptico; en el 25% de los pacientes se localizan focos metastásicos de mionecrosis («gangrena gaseosa espontánea»). Aunque infrecuente (7%-15%), es típico en la sepsis por *C. perfringens* un cuadro de hemólisis masiva asociado a su alfatoxina, con una mortalidad superior al 80% de forma fulminante (mediana de 8 h entre el ingreso y la muerte). En el resto de los casos, la mortalidad oscila entre el 30%-70%. El tratamiento debe ser precoz mediante medidas de soporte hemodinámico, penicilina i.v. a dosis altas y la intervención quirúrgica o drenaje del foco de infección. La asociación de clindamicina, por su inhibición de la síntesis proteica, es posible que resulte más eficaz.

INFECCIONES ENTÉRICAS

Se distinguen cuatro grandes síndromes entéricos provocados por *Clostridium:* enteritis necrosante, intoxicación alimentaria por *C. perfringens,* enterocolitis neutropénica y la colitis por antibióticos estudiada en el primer apartado de este mismo capítulo.
La enteritis necrosante del intestino delgado (yeyuno) está causada por la betatoxina de *C. perfringens* de tipo C. En condiciones normales esta toxina es degradada por las proteasas intestinales, pero determinados factores disminuyen esta degradación: desnutrición proteica (inhibe la actividad de las proteasas), colonización por *Ascaris lumbricoides* (secreta inhibidores de la tripsina) o ingesta de batata (también contiene inhibidores de la tripsina). La ingesta de grandes cantidades de carne con *C. perfringens* también es un factor de riesgo. El período de incubación es aproximadamente de 2 días, con un espectro clínico que varía desde una gastroenteritis leve hasta una enteritis aguda de curso fulminante con perforación de la mucosa por necrosis. Se presenta con dolor abdominal, distensión, vómitos y diarrea sanguinolenta. El tratamiento consiste en medidas de soporte y penicilina i.v. a dosis altas o metronidazol.
La intoxicación alimentaria es una enfermedad diarreica, aguda, autolimitada con un período de incubación de entre 8 y 24 h tras la ingesta de la comida contaminada (habitualmente la carne mal cocinada o conservada a temperatura ambiente). Está causada por las cepas de *C. perfringens* de tipo A productoras de enterotoxina, que destruye el epitelio de las vellosidades y provoca pérdida de metabolitos e iones de bajo peso molecular. Cursa con dolor abdominal cólico acompañado de diarrea acuosa sin sangre, moco ni pus. Raramente hay fiebre, náuseas o vómitos. Suele durar menos de 24 h y se resuelve de forma espontánea en 6-24 h, por lo que no precisa tratamiento específico.

INFECCIONES DEL APARATO GENITAL FEMENINO

C. perfringens y *C. sordellii* puede formar parte de la flora vaginal habitual. Especialmente este último se ha asociado, aunque con muy baja frecuencia, a infecciones posparto y postaborto. Aunque clásicamente se han relacionado con maniobras invasivas en condiciones no asépticas, se han descrito casos tras abortos inducidos médicamente con misoprostol y mifepristona en condiciones asépticas. La forma más grave es la gangrena gaseosa uterina causada por *C. sordellii,* que puede ser localizada o con invasión muscular, e incluso peritonitis por perforación del miometrio y extensión de la necrosis hacia genitales externos y recto o hacia la pared abdominal. Se puede acompañar de *shock* tóxico, con una mortalidad casi universal. Los signos clínicos precoces son náuseas, somnolencia dolor abdominal y erupción en el lugar de la infección, siendo destacable la ausencia de fiebre. En las horas siguientes se desarrollan la hipotensión, que suele ser refractaria, la taquicardia y una marcada leucocitosis ($> 50\times10^9$/L). El tratamiento es eminentemente quirúrgico asociado a medidas de soporte hemodinámico y con penicilina a altas dosis por vía i.v.

INFECCIONES EN OTRAS LOCALIZACIONES

Por su presencia en la flora intestinal, *Clostridium* puede asociarse a infecciones intraabdominales. El aislamiento de anaerobios en esta localización ha disminuido en relación con el uso de profilaxis quirúrgica con antibióticos de amplio espectro con actividad anaerobicida. La significación patogénica de los clostridios aislados en las infecciones polimicrobianas abdominales no está clara. La infección gangrenosa de la pared abdominal causada por *C. perfringens* ha sido bien documentada y suele asociarse con la presencia sólo de los clostridios. Es de destacar la asociación a infecciones de la vía biliar, habitualmente como flora polimicrobiana, o de forma aislada para causar colecistitis enfisematosa, sobre todo en pacientes diabéticos. Evoluciona con frecuencia a un absceso pericolecistítico. *C. perfringens* suele ser

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

el microorganismo responsable. La presencia de gas en la vía biliar es indicación de intervención quirúrgica y tratamiento antibiótico inmediato que cubra los clostridios y otros anaerobios. Puede aislarse *Clostridium* en otras afecciones polimicrobianas como abscesos pulmonares (≤ 10%, de los casos, con *C. perfringens* como el más frecuente) por aspiración de la flora orofaríngea, y abscesos cerebrales con o sin implicación meníngea secundarios a penetración traumática e hipoxia. Es característica la producción de gas. También se han descrito endocarditis por *C. hystolyticum* y endoftalmitis por *C. perfringens* por traumatismo penetrante.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bos J, Smithee L, McClane B, Distefano RF, Uzal F, Songer JG, et al. Fatal necrotizing colitis following a foodborne outbreak of enterotoxigenic Clostridium perfringens type A infection. Clin Infect Dis 2005;40:78-83.

Merino A, Pereira A, Castro P. Massive intravascular haemolysis during Clostridium perfrigens sepsis of hepatic origin. Eur J Haematol 2010;84:278-9.

Stevens DL, Aldape MJ, Bryant AE. Life-threatening clostridial infections. Anaerobe 2012;18:254-9.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES CAUSADAS POR *ACTINOMYCES* Y *NOCARDIA*

Capítulo 255

V. Pintado García

INFECCIONES CAUSADAS POR *ACTINOMYCES*

CONCEPTO

La actinomicosis es una infección de curso subagudo o crónico causada por bacterias de los géneros *Actinomyces* y *Propionibacterium*. Se caracteriza por un proceso supurativo asociado a fibrosis y formación de fístulas, por las que drena pus con gránulos característicos denominados *gránulos de azufre.* Las formas clínicas más frecuentes son la cervicofacial, la torácica y la abdominopélvica; son menos comunes la cerebral y la diseminada. La disminución de su incidencia por el uso generalizado de antibióticos y la variedad de su presentación clínica hacen que la evolución sea tórpida, y su diagnóstico, tardío.

ETIOLOGÍA

Actinomyces israelii es la principal causa de actinomicosis humana. Otras especies implicadas son *A. gerencseriae, A. naeslundii, A. odontolyticus, A. meyerii, A. viscosus* y *Propionibacterium propionicum.* Son bacterias grampositivas, anaerobias o microaerófilas, que muestran morfología variable en la tinción de Gram, con formas bacilares o filamentosas largas, a veces ramificadas (fig. 255-1). En las lesiones actinomicóticas es común aislar múltiples bacterias como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Haemophilus aphrophilus, Eikenella corrodens* y otras aerobias y anaerobias (*Fusobacterium, Bacteroides,estreptococos,* etc.), por lo que, a pesar de su papel patogénico controvertido, la actinomicosis puede ser considerada una infección polimicrobiana sinérgica.

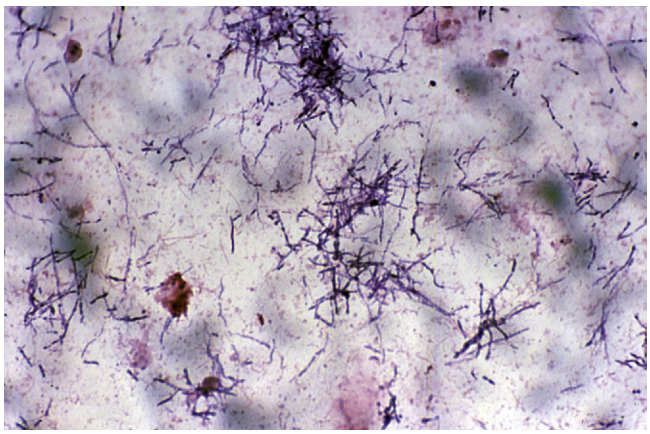


Figura 255-1 Actinomicosis cervical: tinción de Gram característica que muestra filamentos ramificados grampositivos. (Por cortesía del Dr. Gómez-Mampaso, Servicio de Microbiología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid.)

EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las bacterias causantes de actinomicosis son comensales habituales de la orofaringe y el aparato digestivo y genital femenino; el ser humano es su reservorio natural. La infección es de distribución mundial y se adquiere de forma endógena. Aunque puede presentarse en todas las edades, es más prevalente en edades medias de la vida y más frecuente en varones que en mujeres (3:1). La mejora de la higiene bucodental y el amplio uso de antibióticos explican su menor incidencia actual en países industrializados.

Las especies del género *Actinomyces* son poco virulentas y su principal mecanismo patogénico es la rotura de las barreras mucosas secundaria a infecciones previas, traumatismo o cirugía, que suele aparecer en tres localizaciones: cervicofacial, torácica y abdominal.

La actinomicosis cervicofacial está favorecida por la disrupción de la mucosa oral o gingival por deficiente higiene bucal, infecciones odontógenas, extracciones dentarias, traumatismos, fracturas y obstrucción salivar. La actinomicosis torácica suele aparecer en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (enfisema, bronquiectasias), sobre áreas de atelectasia secundaria a aspiración, facilitada por las condiciones de anaerobiosis. Las formas abdominales aparecen como complicación de otros procesos (apendicitis, diverticulitis, cuerpos extraños) o tras procedimientos quirúrgicos, mientras que la infección pélvica es característica de mujeres portadoras de dispositivos intrauterinos.

Desde los distintos tejidos, la infección puede extenderse a otros órganos por contigüidad, de forma lentamente progresiva, o por vía hematógena, aunque en la actualidad las formas cerebral y diseminada son excepcionales en nuestro medio. Es característica de la actinomicosis su extensión por contigüidad a tejidos vecinos (partes blandas, músculo y hueso) sin respetar los planos anatómicos. Por este motivo suele confundirse con un proceso neoplásico, lo que obliga con frecuencia al estudio histológico para establecer el diagnóstico.

La actinomicosis puede aparecer en enfermos inmunodeprimidos (tratados con quimioterapia o glucocorticoides, pacientes trasplantados, diabéticos o con sida), en los que las lesiones ulcerativas mucosas y las alteraciones inmunitarias facilitan el desarrollo de la infección. No obstante, en general, la actinomicosis no se considera una verdadera infección oportunista.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La actinomicosis cursa con una respuesta supurativa crónica, inflamación granulomatosa con necrosis central e intensa fibrosis periférica. En tejidos son característicos los «gránulos de azufre» de color blanco-amarillento, formados por agregados de bacterias rodeadas de material proteináceo eosinófilo. Tampoco son específicos, dado que pueden aparecer en infecciones causadas por otras bacterias como *Nocardia* y *Streptomyces.* La formación de necrosis central no caseosa con fibrosis periférica explica la formación de abscesos tabicados, característicos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

el microorganismo responsable. La presencia de gas en la vía biliar es indicación de intervención quirúrgica y tratamiento antibiótico inmediato que cubra los clostridios y otros anaerobios. Puede aislarse *Clostridium* en otras afecciones polimicrobianas como abscesos pulmonares (≤ 10%, de los casos, con *C. perfringens* como el más frecuente) por aspiración de la flora orofaríngea, y abscesos cerebrales con o sin implicación meníngea secundarios a penetración traumática e hipoxia. Es característica la producción de gas. También se han descrito endocarditis por *C. hystolyticum* y endoftalmitis por *C. perfringens* por traumatismo penetrante.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bos J, Smithee L, McClane B, Distefano RF, Uzal F, Songer JG, et al. Fatal necrotizing colitis following a foodborne outbreak of enterotoxigenic Clostridium perfringens type A infection. Clin Infect Dis 2005;40:78-83.

Merino A, Pereira A, Castro P. Massive intravascular haemolysis during Clostridium perfrigens sepsis of hepatic origin. Eur J Haematol 2010;84:278-9.

Stevens DL, Aldape MJ, Bryant AE. Life-threatening clostridial infections. Anaerobe 2012;18:254-9.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES CAUSADAS POR *ACTINOMYCES* Y *NOCARDIA*

Capítulo 255

V. Pintado García

INFECCIONES CAUSADAS POR *ACTINOMYCES*

CONCEPTO

La actinomicosis es una infección de curso subagudo o crónico causada por bacterias de los géneros *Actinomyces* y *Propionibacterium*. Se caracteriza por un proceso supurativo asociado a fibrosis y formación de fístulas, por las que drena pus con gránulos característicos denominados *gránulos de azufre.* Las formas clínicas más frecuentes son la cervicofacial, la torácica y la abdominopélvica; son menos comunes la cerebral y la diseminada. La disminución de su incidencia por el uso generalizado de antibióticos y la variedad de su presentación clínica hacen que la evolución sea tórpida, y su diagnóstico, tardío.

ETIOLOGÍA

Actinomyces israelii es la principal causa de actinomicosis humana. Otras especies implicadas son *A. gerencseriae, A. naeslundii, A. odontolyticus, A. meyerii, A. viscosus* y *Propionibacterium propionicum.* Son bacterias grampositivas, anaerobias o microaerófilas, que muestran morfología variable en la tinción de Gram, con formas bacilares o filamentosas largas, a veces ramificadas (fig. 255-1). En las lesiones actinomicóticas es común aislar múltiples bacterias como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Haemophilus aphrophilus, Eikenella corrodens* y otras aerobias y anaerobias (*Fusobacterium, Bacteroides,estreptococos,* etc.), por lo que, a pesar de su papel patogénico controvertido, la actinomicosis puede ser considerada una infección polimicrobiana sinérgica.

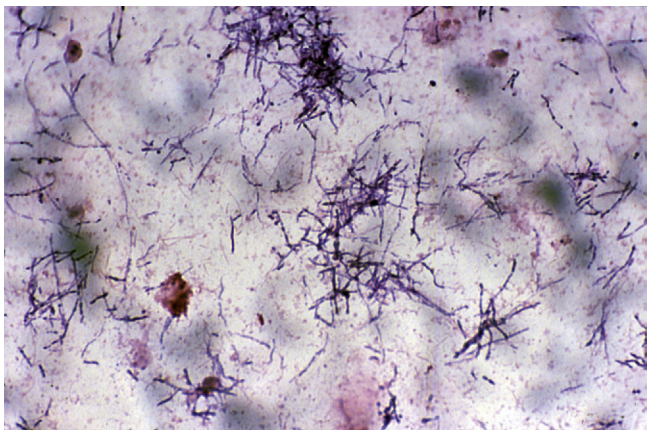


Figura 255-1 Actinomicosis cervical: tinción de Gram característica que muestra filamentos ramificados grampositivos. (Por cortesía del Dr. Gómez-Mampaso, Servicio de Microbiología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid.)

EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las bacterias causantes de actinomicosis son comensales habituales de la orofaringe y el aparato digestivo y genital femenino; el ser humano es su reservorio natural. La infección es de distribución mundial y se adquiere de forma endógena. Aunque puede presentarse en todas las edades, es más prevalente en edades medias de la vida y más frecuente en varones que en mujeres (3:1). La mejora de la higiene bucodental y el amplio uso de antibióticos explican su menor incidencia actual en países industrializados.

Las especies del género *Actinomyces* son poco virulentas y su principal mecanismo patogénico es la rotura de las barreras mucosas secundaria a infecciones previas, traumatismo o cirugía, que suele aparecer en tres localizaciones: cervicofacial, torácica y abdominal.

La actinomicosis cervicofacial está favorecida por la disrupción de la mucosa oral o gingival por deficiente higiene bucal, infecciones odontógenas, extracciones dentarias, traumatismos, fracturas y obstrucción salivar. La actinomicosis torácica suele aparecer en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (enfisema, bronquiectasias), sobre áreas de atelectasia secundaria a aspiración, facilitada por las condiciones de anaerobiosis. Las formas abdominales aparecen como complicación de otros procesos (apendicitis, diverticulitis, cuerpos extraños) o tras procedimientos quirúrgicos, mientras que la infección pélvica es característica de mujeres portadoras de dispositivos intrauterinos.

Desde los distintos tejidos, la infección puede extenderse a otros órganos por contigüidad, de forma lentamente progresiva, o por vía hematógena, aunque en la actualidad las formas cerebral y diseminada son excepcionales en nuestro medio. Es característica de la actinomicosis su extensión por contigüidad a tejidos vecinos (partes blandas, músculo y hueso) sin respetar los planos anatómicos. Por este motivo suele confundirse con un proceso neoplásico, lo que obliga con frecuencia al estudio histológico para establecer el diagnóstico.

La actinomicosis puede aparecer en enfermos inmunodeprimidos (tratados con quimioterapia o glucocorticoides, pacientes trasplantados, diabéticos o con sida), en los que las lesiones ulcerativas mucosas y las alteraciones inmunitarias facilitan el desarrollo de la infección. No obstante, en general, la actinomicosis no se considera una verdadera infección oportunista.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La actinomicosis cursa con una respuesta supurativa crónica, inflamación granulomatosa con necrosis central e intensa fibrosis periférica. En tejidos son característicos los «gránulos de azufre» de color blanco-amarillento, formados por agregados de bacterias rodeadas de material proteináceo eosinófilo. Tampoco son específicos, dado que pueden aparecer en infecciones causadas por otras bacterias como *Nocardia* y *Streptomyces.* La formación de necrosis central no caseosa con fibrosis periférica explica la formación de abscesos tabicados, característicos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de la enfermedad, en la que no es habitual la aparición de adenopatías reactivas. La formación de fístulas es más frecuente en las formas cervicofacial y abdominal.

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico varía según la localización de la infección, aunque algunas características son comunes a todas las formas clínicas. En su fase inicial, la enfermedad se caracteriza por un proceso infiltrante mal delimitado que posteriormente fistuliza con drenaje de material purulento. En los casos típicos está constituido por los característicos «gránulos de azufre», pero en ocasiones se comporta como un absceso frío. En las formas agudas supurativas pueden aparecer fiebre y signos sistémicos de infección, mientras que en las formas más crónicas predomina la infiltración tisular con apariencia de proceso tumoral. Por ello, en este sentido la actinomicosis se considera una «gran simuladora».

La actinomicosis cervicofacial es la más frecuente (50%-70% de los casos), suele ser de origen odontogénico y se presenta en dos formas clínicas: una forma subaguda o crónica caracterizada por tumefacción indolora mandibular o cervical, de curso lentamente progresivo con formación de fístulas, y otra forma aguda caracterizada por fiebre y proceso supurativo de corta evolución. En la mayoría de los casos, las lesiones se limitan a partes blandas, pero en formas graves puede existir afección ósea, más frecuente en infecciones postraumáticas. Aunque la infección puede extenderse por contigüidad a órbita, oído interno, senos paranasales y sistema nervioso central, la actinomicosis cerebral es con frecuencia secundaria a diseminación hematógena.

La actinomicosis torácica representa el 15%-20% de los casos. Su presentación clínica suele ser insidiosa, con fiebre, tos, expectoración y hemoptisis ocasional. La localización más frecuente es la pulmonar, que cursa con neumonía crónica de segmentos basales que puede evolucionar a absceso y empiema pleural. Las formas cavitadas pueden confundirse con otros procesos como neoplasia o tuberculosis. La infección puede tener un curso agudo cuando existe invasión pleural o de pared torácica, con posible extensión por contigüidad a mediastino, pericardio, columna vertebral y cavidad abdominal y formación de abscesos hepáticos o subfrénicos.

La actinomicosis abdominal (10%-20% de los casos) suele aparecer como complicación de procesos inflamatorios (apendicitis, diverticulitis, perforación de tracto digestivo), neoplasias, traumatismos o intervención quirúrgica (colecistectomía); las localizaciones más habituales son la ileocecal y la apendicular. La presentación suele ser inespecífica, con fiebre, molestias abdominales y cuadro constitucional, o bien cursar con supuración de herida quirúrgica o tumefacción seudotumoral con formación de fístulas en región inguinal, sugestiva de procesos como enteritis regional, tuberculosis o neoplasia. La peritonitis es una manifestación excepcional de la enfermedad.

La actinomicosis pélvica es característica de mujeres portadoras de dispositivo intrauterino de larga evolución y se manifiesta por fiebre, dolor pélvico y flujo maloliente de curso subagudo, que suele confundirse con una neoplasia pélvica y puede complicarse con endometritis, absceso tuboovárico y osteomielitis pubiana.

Existen múltiples formas focales de actinomicosis (cerebral, hepática, renal, ósea), secundarias a extensión por contigüidad desde un foco primario o por diseminación hematógena. La actinomicosis diseminada es una manifestación excepcional, de origen habitualmente pulmonar y causada por *A. israelii* o *A. meyerii,* que cursa con fiebre, cuadro general y síntomas respiratorios y posterior aparición de abscesos viscerales múltiples. Existe una forma de celulitis supurativa secundaria a mordedura humana, denominada *punch actinomicosis,* que se manifiesta con tumefacción fistulosa de los dedos de la mano.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se confirma por el aislamiento de *Actinomyces* en el cultivo de una muestra clínica significativa. La falta de sospecha clínica y la respuesta transitoria a ciclos de antibioterapia empírica hacen frecuente el retraso diagnóstico. Aunque la presentación clínica es característica en la forma cervicofacial avanzada (supuración con «gránulos de azufre»), el diagnóstico de la actinomicosis torácica y abdominal es más complicado y con frecuencia son necesarias técnicas invasivas (broncoscopia, punción percutánea o biopsia quirúrgica de los tejidos afectos) para confirmar el diagnóstico. Debido a su carácter comensal, el aislamiento de *Actinomyces* en muestras respiratorias es difícil de interpretar. Por otra parte, teniendo en cuenta las necesidades especiales para su aislamiento en cultivo (medio anaerobio durante ≥ 2 semanas), siempre que exista sospecha clínica de actinomicosis se debería notificar al laboratorio de microbiología.

PRONÓSTICO

En ausencia de tratamiento la actinomicosis tiene un curso crónico con formación de abscesos y fístulas, aunque la mortalidad es excepcional. Con terapia adecuada, la evolución es favorable en la práctica totalidad de las infecciones cervicofaciales y, aproximadamente, en el 80% las de abdominales. Es peor el pronóstico de las pulmonares, por su tendencia a la diseminación hematógena.

TRATAMIENTO

No existen ensayos clínicos que hayan comparado diferentes pautas de tratamiento de la actinomicosis. La penicilina es el tratamiento de elección, aunque su dosificación, vía de administración y duración dependen de la forma clínica y su gravedad. El tratamiento debe ser prolongado para conseguir la curación y evitar las recaídas; habitualmente es necesaria una terapia secuencial, con inducción por vía i.v. seguida de mantenimiento p.o.

En infección cervicofacial leve se utiliza penicilina V (2-4 g/día), amoxicilina (500 mg/8 h) o doxiciclina (100 mg/12 h) p.o. de 2 a 6 meses. En infecciones graves, torácicas y abdominales, se emplea penicilina G (10-20 millones UI/día) o ampicilina (50 mg/kg de peso y día) por vía i.v. durante 4-6 semanas, seguida de pauta p.o., como en las formas leves, durante 6-12 meses (infección cervicofacial) o 12 meses (infección torácica y abdominal). Otros antibióticos como macrólidos, tetraciclinas y clindamicina suelen ser también eficaces. El drenaje de abscesos o empiemas, la resección de tejido fibrótico desvitalizado y la retirada del dispositivo intrauterino infectado son medidas complementarias esenciales para la resolución de la infección.

INFECCIONES CAUSADAS POR *NOCARDIA*

CONCEPTO

Nocardia es un género de actinomicetos cuya nomenclatura y taxonomía están en constante revisión. Aunque puede aparecer en inmunocompetentes, la nocardiosis es una infección característica del enfermo inmunodeprimido; puede afectar a múltiples órganos, como pulmón, cerebro o piel, según el estado inmunológico del paciente y la especie implicada.

ETIOLOGÍA

Nocardia es una bacteria grampositiva aerobia ramificada de crecimiento lento que se aísla en medios convencionales como agar sangre, donde forma colonias opacas, de superficie irregular y aspecto característico de yeso. Las técnicas de genética molecular han condicionado una nueva clasificación de especies, de las que aproximadamente 30 son patógenas. *N. asteroides,* la especie más implicada en patología humana, ha sido reclasificada como un complejo que incluye *N. asteroides sensu stricto, N. farcinica, N. nova* y *N. transvalensis complex,* con importantes diferencias en su sensibilidad a antibióticos. *N. farcinica* es la especie más virulenta, caracterizada por su tendencia a producir infección diseminada y su resistencia a cefalosporinas de tercera generación. Otras especies causantes de infecciones en el ser humano son *N. brasiliensis* y *N. otitidiscaviarum.*

EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA

Nocardia está ampliamente distribuida en la naturaleza, en el suelo, la materia orgánica y el agua. Aunque produce infecciones en animales, no se ha demostrado transmisión al hombre y se considera excepcional su adquisición nosocomial. La nocardiosis es una enfermedad infrecuente, aunque su incidencia parece estar en aumento por el progresivo incre-

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

mento de pacientes inmunodeprimidos. Suele aparecer como infección oportunista en pacientes con déficit de inmunidad celular secundario a neoplasia, trasplante, glucocorticoterapia, inmunodeficiencias congénitas, sida, diabetes o alcoholismo. Puede presentarse en enfermos con neumopatía (p. ej., obstructiva crónica, silicosis, proteinosis alveolar) en los que se han descrito formas de colonización asintomática. En el 10%-40% de los casos aparece en individuos sin trastornos subyacentes. La infección se adquiere por inhalación, ingestión o inoculación directa, se disemina por vía hematógena y su evolución depende de la interacción entre factores de virulencia bacterianos y el sistema inmunitario celular, que constituye el principal sistema de defensa.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La nocardiosis se caracteriza por un infiltrado inflamatorio agudo supurativo constituido por leucocitos polimorfonucleares. En fases avanzadas aparece una respuesta inflamatoria granulomatosa mediada por macrófagos, linfocitos y células epiteliales, pero sin formación de granulomas necrosantes característicos de la tuberculosis.

CUADRO CLÍNICO

La presentación clínica depende del estado inmunológico del paciente y de la especie de *Nocardia*. Las formas clínicas más graves, pulmonares, cerebrales o diseminadas, aparecen en enfermos inmunodeprimidos y están causadas por *N. asteroides, N. farcinica* y *N. nova,* mientras que *N. brasiliensis* produce infecciones cutáneas en individuos sanos de áreas tropicales. Aunque puede afectar a cualquier órgano, las formas clínicas más frecuentes son la pulmonar (40%), la cutánea (10%), la cerebral (10%) y la forma diseminada con afección combinada de estos órganos (30%).

La nocardiosis pulmonar es la forma clínica más habitual y cursa como una neumonía supurativa aguda o crónica. La mayoría de los pacientes presenta fiebre, tos, expectoración, dolor torácico, disnea y adelgazamiento; son menos frecuentes la hemoptisis, el absceso o el empiema. La radiología es variable en forma de infiltrados alveolares focales, nódulos o masas cavitadas, absceso y derrame pleural. Aunque la clínica es inespecífica, la nocardiosis pulmonar debe sospecharse si se asocia a afectación cerebral o cutánea.

La infección cutánea es relativamente frecuente, suele producirse por inoculación directa y está causada por *N. brasiliensis.* La presentación más común es el micetoma, infección supurativa, necrosante y progresiva típica del sujeto inmunocompetente que aparece en las extremidades tras un traumatismo. Otras infecciones cutáneas son la celulitis, el absceso y la forma linfocutánea («esporotricoide»). Se han descrito infecciones de herida quirúrgica por *N. farcinica* y celulitis en pacientes con sida que consumen drogas, en los que se ha sugerido la posible transmisión a través de jeringuillas contaminadas.

La nocardiosis cerebral puede aparecer de forma primaria o en el curso de una infección diseminada. Suele presentarse como absceso focal, único o múltiple, multiloculado y con lesiones satélite (fig. 255-2). El cuadro clínico es insidioso, con signos de hipertensión intracraneal y déficit neurológico focal; se han descrito formas difusas de encefalitis o meningitis. Dado que la afección cerebral puede ser subclínica, se recomienda efectuar técnicas de imagen en todos los enfermos con nocardiosis pulmonar o diseminada.

Desde un foco primario, pulmonar o cutáneo, la infección puede diseminarse y producir abscesos en múltiples localizaciones. Aunque los órganos más afectados son pulmón, piel y cerebro, la infección diseminada puede cursar con afección multiorgánica renal, cardíaca, ósea u ocular, y se han descrito múltiples formas focales o secundarias a infección sistémica (nefritis, pericarditis, endocarditis, osteomielitis, artritis o peritonitis). La infección ocular se manifiesta como endoftalmitis hematógena (fig. 255-3) o queratoconjuntivitis postraumática. La nocardiosis asociada al sida aparece en pacientes con inmunodepresión grave y cursa con afección diseminada o extrapulmonar.

DIAGNÓSTICO

La nocardiosis debe sospecharse en todo paciente inmunodeprimido o con neumopatía crónica que presente signos de infección sistémica, especialmente si existe afección pulmonar, cutánea y/o cerebral. El diagnóstico se establece por cultivo de muestras clínicas de los órganos afectos (p. ej., secreciones respiratorias, abscesos). Ante la sospecha de nocardiosis se debe notificar al laboratorio de microbiología para procesar el cultivo durante al menos 2 semanas pues, debido a su lento crecimiento (3-5 días), puede pasar desapercibida. La tinción de Gram es característica, con filamentos grampositivos ramificados; muchas especies son ácido-alcohol resistentes, sobre todo con la tinción de Kinyoun. La baja sensibilidad de las muestras respiratorias y cutáneas hace que, con frecuencia, sea necesario realizar broncoscopia, punción transtorácica o biopsia cutánea. La detección de *Nocardia* en muestras clínicas suele indicar infección, pues no forma parte de la flora comensal ni es contaminante de laboratorio. No existen técnicas serológicas

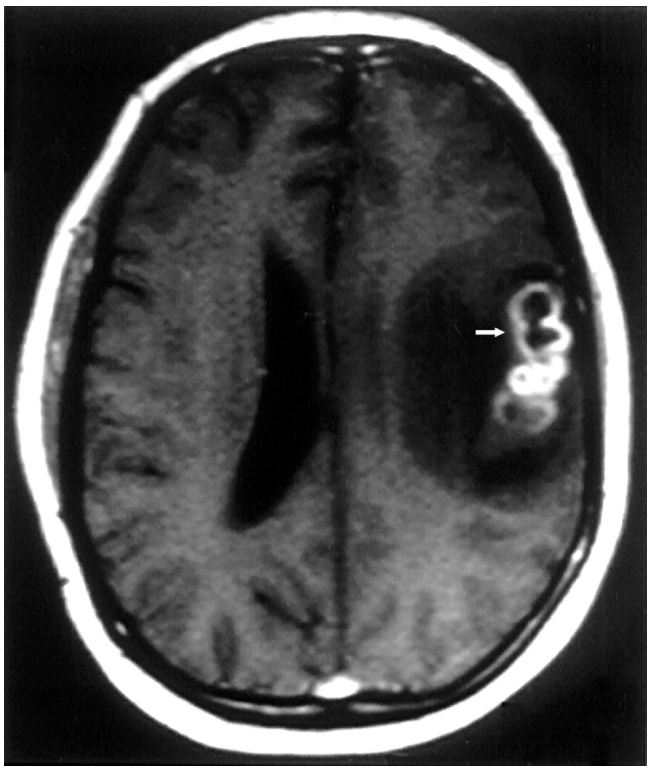


Figura 255-2 Nocardiosis cerebral. Absceso multiloculado parietal izquierdo *(flecha)* producido por *Nocardia farcinica* en un paciente con proteinosis alveolar.

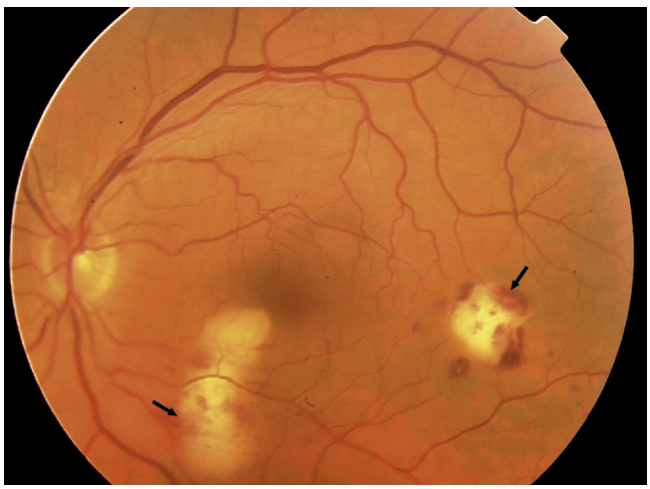


Figura 255-3 Nocardiosis diseminada. Exudados retinianos hemorrágicos *(flechas)* de un paciente con fibrosis pulmonar en tratamiento con glucocorticoides. En el cultivo de humor vítreo y en hemocultivos se aisló *Nocardia farcinica*. (Por cortesía de la Dra. Suárez de Figueroa, Servicio de Oftalmología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

fiables por su frecuente reacción cruzada con otros actinomicetos. La identificación por métodos bioquímicos y de hidrólisis permite diferenciar ciertas especies, pero habitualmente es necesario realizar técnicas de genética molecular en laboratorios de referencia. Debido a la variable sensibilidad a antibióticos entre las distintas especies es imprescindible disponer del antibiograma para planificar la pauta terapéutica.

PRONÓSTICO

La evolución de la nocardiosis depende de la localización y gravedad de la infección y del estado inmunológico del paciente. La mortalidad es muy variable y oscila entre el 3% y el 50%. Son factores de mal pronóstico la presencia de inmunodepresión, afectación cerebral o diseminada y la infección producida por *N. farcinica.*

TRATAMIENTO

La antibioterapia prolongada y la cirugía son los elementos fundamentales del tratamiento. Debido a su baja incidencia, no se ha establecido la pauta antimicrobiana óptima mediante ensayos clínicos, por lo que es recomendable determinar la especie y la sensibilidad de todos los aislamientos. Es importante recordar que existe una gran variabilidad en el patrón de resistencia antimicrobiana entre las diferentes especies y en función del área geográfica. Se debe valorar la gravedad y la localización de la infección, la situación inmunológica y los efectos adversos de los fármacos.

Las sulfamidas constituyen todavía el tratamiento de elección debido a la mayor experiencia clínica, aunque no han demostrado una mayor eficacia respecto a otros fármacos. El cotrimoxazol es el fármaco más utilizado y la dosis depende de la gravedad y la localización de la infección (2,5-5 mg/kg de peso y día de trimetoprim en infección leve, cutánea o localizada, y 15 mg/kg de peso y día en infección grave, cerebral o diseminada). La respuesta a sulfamidas oscila entre el 50% y el 90%. Estudios recientes han mostrado que la actividad *in vitro* de amikacina, imipenem y cefalosporinas es superior a la de las sulfamidas, por lo que son una alternativa adecuada si existe intolerancia, resistencia a sulfamidas o fracaso terapéutico. La amikacina y el imipenem son los fármacos más activos frente a mayor número de especies, por lo que la mayoría de los expertos recomiendan una pauta empírica combinada de cotrimoxazol con amikacina (7,5 mg/kg de peso cada 12 h) y/o imipenem (500 mg/6 h) en las formas clínicas graves y/o en pacientes inmunodeprimidos; cotrimoxazol y imipenem en la nocardiosis cerebral; cotrimoxazol y amikacina si no hay afectación cerebral, y una combinación de estos tres fármacos si existe afectación cerebral y diseminada. Otros fármacos como cefuroxima, amoxicilina-ácido clavulánico, minociclina, macrólidos o quinolonas pueden ser eficaces en casos seleccionados si la especie es sensible. No se ha demostrado que ninguna combinación de fármacos sea superior a la monoterapia. Si la respuesta es favorable tras 3-6 semanas de tratamiento parenteral, se puede continuar con una pauta p.o. Aunque no se conoce la duración óptima del tratamiento, suele mantenerse durante períodos prolongados: 3-6 meses en infecciones cutáneas, 6-12 meses en formas graves (pulmonar o diseminada de pacientes inmunocompetentes) y 12 meses en la nocardiosis cerebral y todas las formas clínicas del enfermo inmunodeprimido. En pacientes con tratamiento inmunodepresor se debe intentar reducir su dosis siempre que sea posible, especialmente si no hay respuesta a los antibióticos. En caso de inmunodepresión persistente suele ser necesaria una terapia indefinida, habitualmente con cotrimoxazol.

La intervención quirúrgica es habitualmente necesaria en abscesos cerebrales o cutáneos. El absceso cerebral debe drenarse mediante escisión completa por craneotomía si es accesible, de gran tamaño o no responde a los antibióticos. La profilaxis primaria en pacientes con infección por el HIV o trasplantados no es necesaria por la baja incidencia de la nocardiosis y el efecto beneficioso del cotrimoxazol en la prevención de otras infecciones oportunistas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Kononen E, Wade WG. Actinomyces and related organisms in human infections. Clin Microbiol Rev 2015;28:419-42.

Pintado V, Cisterna R. Infecciones por Nocardia. En: Ausina V, Moreno S, eds. Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2005. p. 489-94.

Smego RA, Foglia G. Actinomycosis. Clin Infect Dis 1998;26:1255-61.

Welsh O, Vera-Cabrera L, Salinas Carmona MC. Current treatment for Nocardia infections. Expert Opin Pharmacother 2013;14:2387-98.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TUBERCULOSIS Y OTRAS INFECCIONES CAUSADAS POR MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

Capítulo 256

J. Ruiz Manzano | J. González Martín | J. A. Domínguez Benítez | J. A. Martínez Martínez | J. A. Caylà Buqueras

TUBERCULOSIS

CONCEPTO

La antigüedad del bacilo de la tuberculosis (TBC) se ha estimado en más de 3 millones de años. Por tanto, es muy probable que la TBC sea la enfermedad infecciosa más antigua de la humanidad, además de la más prevalente. A pesar de ello, todavía constituye un importante problema de salud pública y desafortunadamente dista mucho de poder ser erradicada.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) (http://www.who.int), en 2013, ha estimado que al menos un tercio de la población mundial, más de 1500 millones de individuos, están infectados por el bacilo de la TBC y que cada año aparecen cerca de 9 millones de nuevos casos de enfermedad con incidencias muy variables según países y continentes. Se calcula que cada año mueren por TBC cerca de 1,3 millones de personas en el mundo, la mayoría en países no desarrollados. En la figura 256-1 se puede apreciar su distribución y cómo la mayoría de los casos (90%) se presentan en los países pobres y poco desarrollados; de hecho, el 80% de todos ellos se concentran en tan sólo 22 países. En Europa se ha objetivado que la incidencia es mucho mayor en las grandes ciudades que en el resto del país correspondiente (fig. 256-2). En España, en 2013, la incidencia de casos notificados fue de 11,88 casos por cada 100 000, aunque la incidencia real seguramente estaría cercana a 20 casos por cada 100 000, ya que la subnotificación es importante. En cualquier caso, la incidencia de TBC en España sería la más alta de la Europa Occidental después de Portugal.

Puede afectar a cualquier persona, pero en la actualidad se asocia principalmente a la infección por el HIV, a la inmunodepresión y al fenómeno inmigratorio de países endémicos.

El fenómeno de la inmigración de países en desarrollo a los industrializados es una constante de la civilización actual. La incidencia de TBC en los inmigrantes procedentes de estos países es superior a la de los países de acogida y, como norma, presentan elevadas tasas de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

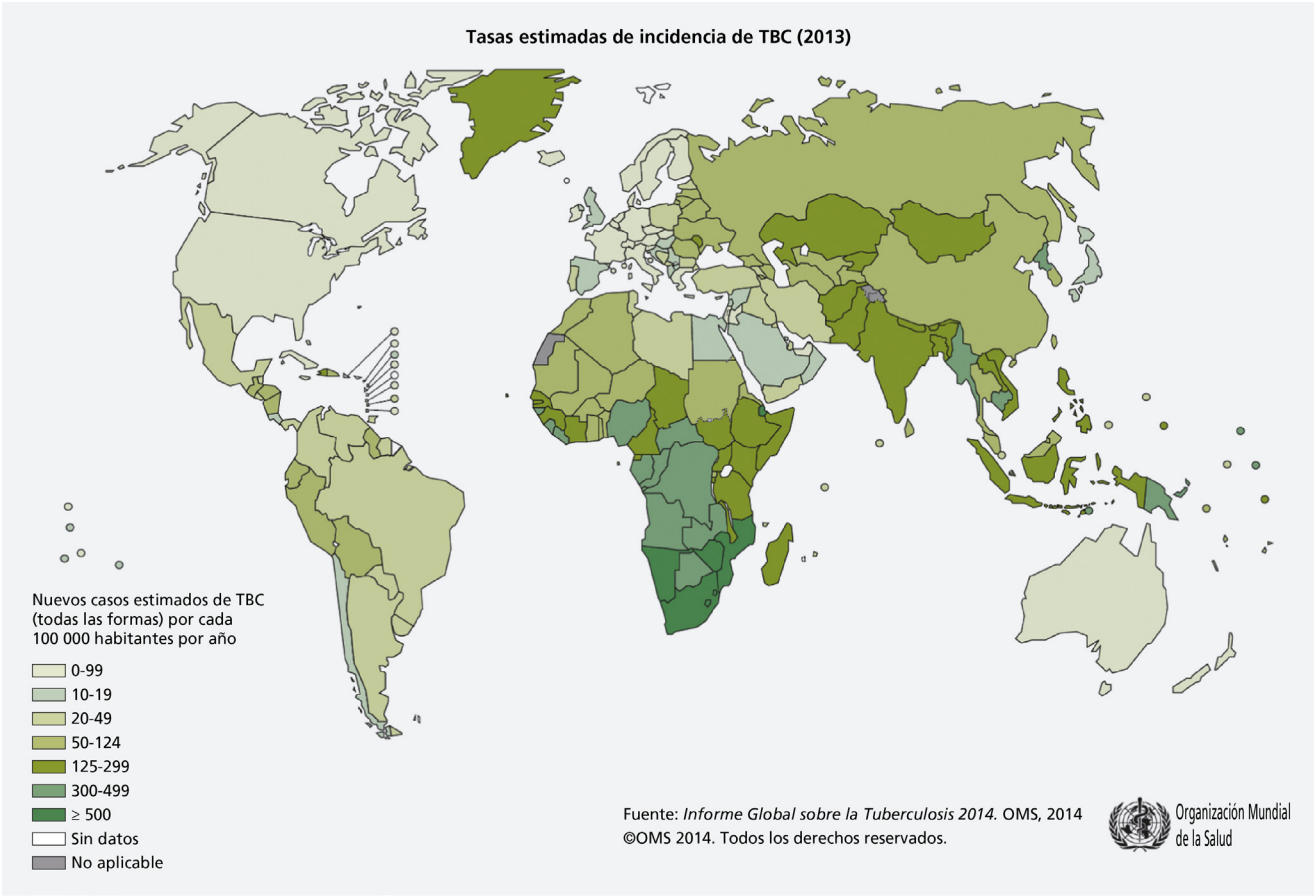


Figura 256-1 Estimación de los nuevos casos de tuberculosis (TBC) en el mundo en el año 2013.

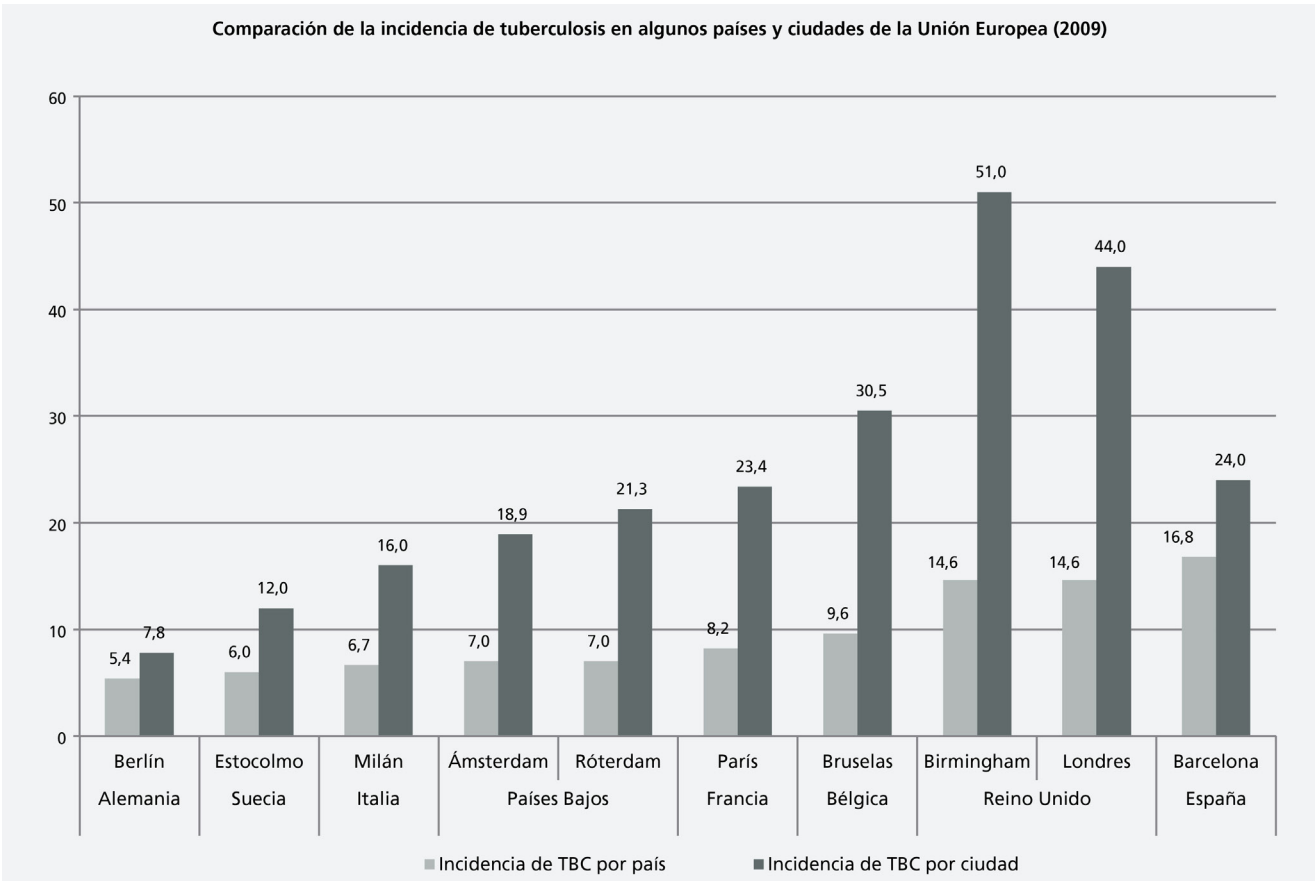


Figura 256-2 Comparación de la incidencia de tuberculosis (TBC) en algunas ciudades y países de la Unión Europea.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

resistencia a los fármacos antituberculosos). En España, la inmigración ha experimentado un crecimiento espectacular desde el año 2000, llegando a alcanzar el 15% de la población española, aunque con la crisis económica la situación está cambiando. En 2013, el porcentaje de inmigrantes entre los casos de TBC fue del 31,9% y en ciudades como Barcelona superó el 50%.

ETIOLOGÍA

En general se consideran como agentes etiológicos de la TBC humana: *Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis, Mycobacterium africanum* (subtipos I y II) y, bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Estas especies, junto con *Mycobacterium microti, Mycobacterium canetti, Mycobacterium caprae y Mycobacterium pinnipedii,* se consideran integrantes del complejo de *Mycobacterium tuberculosis*. Los miembros de este grupo son micobacterias altamente relacionadas, que exhiben gran homogeneidad en la secuencia de nucleótidos, a pesar de sus variaciones en cuanto a poder patógeno, distribución geográfica, epidemiología, hospedador preferente y algunas características fisiológicas, tales como la morfología colonial, patrones de resistencia y susceptibilidad a antibióticos y desinfectantes. La secuencia genómica de *M. bovis* tiene más de un 99,95% de coincidencia con la de *M. tuberculosis*.

El hábitat natural de las especies del complejo de *M. tuberculosis* es el tejido infectado de los seres humanos y otros mamíferos. *Mycobacterium bovis* causa TBC en el ganado, los humanos y otros primates, así como en animales como perros, gatos, cerdos o papagayos. El BCG, que es usado para la vacuna antituberculosa en diferentes partes del mundo, tiene las mismas propiedades que *M. bovis*, pero con una virulencia más atenuada. *Mycobacterium africanum* es causa de TBC humana en África tropical, y representa una forma intermedia entre *M. tuberculosis* y *M. bovis.* En la mayoría de los países con condiciones sanitarias avanzadas, la TBC humana es producida fundamentalmente por *M. tuberculosis;* por ello en adelante se hará referencia específicamente a *M. tuberculosis*, que es el agente etiológico más importante.

Mycobacterium tuberculosis es un bacilo de 1-4 por 0,3-0,6 µm, inmóvil, aerobio estricto y no esporulado. Como las restantes especies del género *Mycobacterium,* posee una pared celular muy rica en lípidos (40% de su peso seco total), lo cual reduce notablemente su permeabilidad y dificulta su tinción. Esta pared confiere a la micobacteria unas propiedades biológicas características. Por un lado, puede requerir el calentamiento de la célula hasta casi los 100 °C para facilitar que el colorante penetre en ella. Una vez conseguida la tinción, la decoloración puede resultar igualmente difícil, incluso con una solución ácido-alcohólica. Este es el fundamento de la tinción de Ziehl-Neelsen y de otras variantes de tinción con fluorocromos (auramina). También le confiere mayor resistencia a algunos agentes químicos (desinfectantes) y a determinados antibióticos, así como propiedades hidrofóbicas. Además, algunos de los constituyentes lipídicos de la pared desempeñan un papel muy importante en la patogenicidad de la micobacteria (persistencia intracelular). Por otro lado, destaca su velocidad de crecimiento en medios de cultivo sólidos, que es mucho más lenta que la de otras bacterias (su tiempo de división es de unas 18 h), y tarda varias semanas en dar colonias visibles en medios convencionales.

HISTORIA NATURAL E INMUNOPATOLOGÍA

El principal reservorio de *M. tuberculosis* es el humano enfermo. En la mayoría de los casos, la TBC humana es el resultado de la inhalación de las gotas de Pflügge que albergan el bacilo. Al toser o expectorar, los enfermos con TBC pulmonar activa producen aerosoles contaminantes. Las gotas de secreción, en el exterior, pierden una parte de su contenido acuoso por evaporación y dejan un núcleo con uno o pocos bacilos, que son los verdaderos vehículos de la transmisión; tienen 1-2 µm de diámetro y se dispersan sin dificultad al quedar en suspensión en el aire y ser fácilmente conducidas por la corriente aérea hasta regiones subpleurales, por lo general, de los lóbulos inferiores, que son los que proporcionalmente tienen más ventilación. Al establecerse en los alvéolos pulmonares, el bacilo es fagocitado por los macrófagos alveolares. Dado que *M. tuberculosis* es un agente patógeno intracelular, el bacilo consigue evitar su destrucción, impidiendo la unión del fagosoma y el lisosoma, y multiplicarse en el interior del macrófago hasta posteriormente destruirlo. Al igual que ocurre con otros agentes patógenos intracelulares, el macrófago infectado secreta citocinas (entre ellas, el factor de necrosis tumoral [TNF]) y quimiocinas que desencadenan un proceso inflamatorio local, y con ello una respuesta inespecífica de defensa que se caracteriza por el acúmulo inicial de neutrófilos y posteriormente de nuevos macrófagos en el foco de infección. Esta respuesta innata fracasa en la contención del bacilo, de manera que consigue diseminarse, afectando prácticamente de todos los tejidos del paciente.

Este crecimiento bacilar es detenido con la generación de una respuesta inmunitaria basada en linfocitos T de tipo CD4 (o *helper*) mayoritariamente, pero también de linfocitos T CD8 y linfocitos B. La respuesta inmunológica protectora en la TBC está dominada por la inmunidad celular, con muy poca participación de los anticuerpos. Los linfocitos Th1 tienen un particular interés, ya que migran hacia el foco de infección y liberan citocinas activadoras de macrófagos, tales como el interferón gamma (IFN-γ) y el TNF-α; son los integrantes mayoritarios de los granulomas. Igualmente, son los responsables de la hipersensibilidad retardada, al desplazarse y proliferar ante la presencia de pequeñas concentraciones de proteínas de la pared celular de *M. tuberculosis,* lo que permite focalizar macrófagos y linfocitos específicos alrededor del bacilo, lo que evita su crecimiento y su diseminación. La activación de los macrófagos mediante IFN-γ desencadena una acidificación y un incremento de los radicales de oxígeno y de nitrógeno en el interior del fagosoma que permite destruir un alto porcentaje de población bacilar. El porcentaje restante es capaz de adaptar su metabolismo para responder a esta situación de estrés y consigue sobrevivir en estado de latencia.

En el 90% de los casos la pequeña población bacilar del granuloma crónico acaba por ser destruida previa fibrosis y reabsorción del granuloma, en un proceso de años de evolución. En un 5% puede originar una enfermedad primaria, en el caso de que el crecimiento bacilar no sea contenido inicialmente, para ocasionar cuadros patológicos de diferente gravedad. El 5% restante de los infectados puede desarrollar una enfermedad posprimaria durante toda la vida del paciente, a partir de la reactivación de focos infecciosos localizados.

Se considera que la inmunodepresión aumenta el riesgo de reactivación, sin embargo, la mayoría de los individuos que reactivan no presentan inmunodepresión evidente. La reactivación de la TBC puede presentar una clínica lentamente progresiva, de forma que un individuo con una TBC subaguda puede infectar a muchas personas. En la TBC se desarrollan básicamente dos tipos de lesiones: la cavitada y la miliar. La lesión cavitada se forma a partir del incremento de la necrosis caseosa granulomatosa en una localización anatómica que favorece la reactivación de *M. tuberculosis* y una inmunodepresión local, como es el caso del ápex pulmonar, debido a la alta concentración de oxígeno. Posteriormente, debido a la síntesis de proteasas por parte de los macrófagos (o los mismos bacilos), se destruye el tejido fibrótico que estructura al *caseum* y se licuefacta. Este tejido licuefactado constituye un excelente caldo de cultivo para los bacilos, que se multiplican extracelularmente a gran velocidad, lo que induce la expansión acelerada del granuloma y, con ello, la destrucción del tejido que lo circunda.

La presencia de lesiones miliares se asocia a una inmunodepresión muy acusada del paciente que permite una gran diseminación del bacilo por todo el cuerpo. De hecho, en más del 50% de estos casos no existe una reacción de hipersensibilidad retardada ante la tuberculina. En la TBC miliar se pone de manifiesto una gran concentración de pequeños granulomas en diferentes tejidos del cuerpo, que los clásicos consideraron que se asemejaban a la semilla de mijo. Además de tener un tamaño pequeño, estas lesiones se caracterizan por tener poco tejido necrótico.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de la TBC son inespecíficas y muy variables. Habitualmente se distinguen manifestaciones de carácter general y otras referidas al órgano o sistema afecto. Las manifestaciones generales clásicas consisten en un cuadro inespecífico subagudo o crónico caracterizado por adelgazamiento, astenia, anorexia, febrícula de predominio vespertino y sudoración nocturna. En ocasiones (10%-20%), la TBC es asintomática y se descubre de forma casual o mediante el estudio de los contactos de un enfermo tuberculoso. Los datos de laboratorio son asimismo inespecíficos; puede observarse leucocitosis y leucopenia, y a veces anemia.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La edad de presentación depende de la situación epidemiológica; en países con alta prevalencia afecta a personas jóvenes (edad media inferior a 30 años), mientras que en los de baja prevalencia afecta a personas mayores. El sexo masculino es predominante. La TBC se asocia con enfermedades o trastornos graves; los más frecuentes son: infección por el HIV, tratamientos inmunodepresores y biológicos anti-TNF, alcoholismo, drogadicción, silicosis, diabetes, insuficiencia renal y neoplasias.

Cualquier parte del cuerpo humano puede verse afecta por la TBC; no obstante, en la mayoría de los casos (85%-90%), a excepción de los infectados por el HIV, la forma pulmonar es la más frecuente. Le siguen en orden de frecuencia la pleural, ganglionar periférica, osteoarticular, genitourinaria, miliar, sistema nervioso central, peritoneal, etc. En los pacientes HIV positivos, las formas extrapulmonares y diseminadas representan el 65% de los casos, y sólo el 35% son pulmonares aisladas.

Tuberculosis pulmonar

Las manifestaciones respiratorias son las más frecuentes. De ellas, la tos es el síntoma más constante; puede ser seca y persistente y prolongarse durante semanas o incluso meses, pero lo más frecuente es que acabe por ser productiva de tipo mucoide o mucopurulento. Cuando existen lesiones inflamatorias laríngeas o traqueobronquiales, la tos se acompaña de dolor torácico impreciso que se refiere como opresión o tensión. La expectoración hemoptoica y la hemoptisis franca son síntomas sugestivos de TBC. La hemoptisis copiosa, aun en presencia de lesiones destructivas graves, no es muy habitual. Ello se debe a que en dichas lesiones tienen lugar fenómenos trombóticos vasculares, previos a la necrosis tisular. La disnea aparece básicamente en las fases avanzadas de la enfermedad o cuando existe derrame pleural o pericárdico importante. La semiología respiratoria es poco expresiva; es habitual la disociación entre la pobreza de los signos y la gravedad de las lesiones radiográficas. Clásicamente se describen dos formas de TBC pulmonar: primaria y posprimaria o del adulto.

Tuberculosis primaria

Es la que afecta a individuos que nunca han estado expuestos a la TBC. Antiguamente era casi exclusiva de niños o adultos jóvenes, pero en los países con baja prevalencia de TBC, cada vez se ve más en adultos. También es una forma habitual en los enfermos infectados por el HIV. En la mayoría de los casos pasa inadvertida y sólo es detectada por la positividad de la tuberculina. Sin embargo, en una proporción variable de enfermos, según lo masivo de la infección y del estado inmunitario, se presentan manifestaciones clínico-radiológicas de la infección primaria. Las anomalías radiológicas más frecuentes son: 1) complejo primario, que consiste en un infiltrado parenquimatoso asociado a adenopatías hiliares homolaterales; 2) adenopatía hiliar o paratraqueal que a veces provoca atelectasia por compresión, características y muy prominentes en los pacientes HIV positivos; 3) infiltrado parenquimatoso, cuya localización más frecuente es en segmentos anteriores, y no acostumbra a cavitarse; 4) derrame pleural, y 5) patrón miliar, que corresponde a la forma más grave.

En esta forma clínica a menudo no se consigue el diagnóstico bacteriológico; la radiografía y la prueba de la tuberculina positiva son las claves para identificarla. En ocasiones, y en coincidencia con la primoinfección, puede aparecer un eritema nudoso.

Tuberculosis pulmonar posprimaria o del adulto

Conocida también como *de reactivación,* incide básicamente en los adultos y es debida a la reactivación endógena de lesiones primarias antiguas, aunque actualmente se ha demostrado que pacientes HIV positivos, e incluso HIV negativos, también pueden sufrir una reinfección exógena a pesar de haber padecido ya una TBC, si se exponen a una fuente de infección muy contagiosa. La localización típica de las lesiones es sobre todo en los segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores y apicales de los inferiores. Las formas radiológicas son muy diversas, con cualquier patrón radiológico, aunque los más frecuentes por orden son: 1) infiltrado apical, uni- o bilateral, exudativo, infraclavicular y difícil de reconocer en las fases iniciales; 2) cavitación, única o múltiple en el seno de lesiones exudativas o fibrosas (fig. 256-3), que es el signo más evocador de TBC, pero en absoluto exclusivo, y que se debe a la necrosis caseosa y su posterior vaciamiento a través de los bronquios, lo que ocasiona diseminaciones broncógenas; 3) derrame pleural, que también se observa en la primoinfección; 4) neumonía tuberculosa, similar a la bacteriana pero con mayor protagonismo del broncograma aéreo; 5) empiema; 6) tuberculoma, y 7) patrón miliar. En las dos primeras formas, el examen bacteriológico del esputo o por broncoaspirado es con frecuencia positiva y, por tanto, con capacidad de contagio.

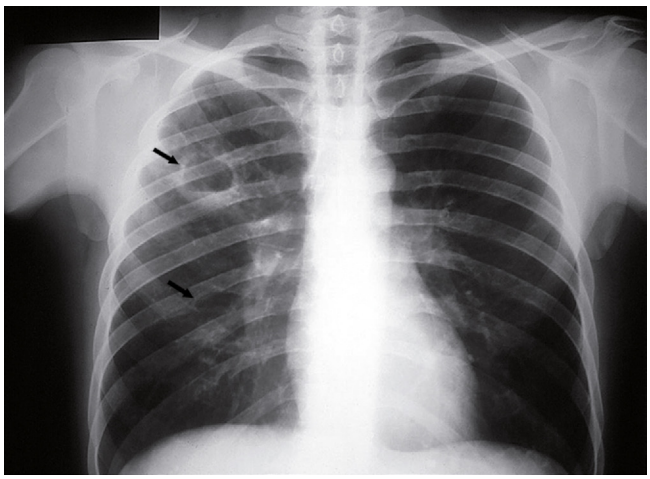


Figura 256-3 Cavitación tuberculosa en la región pulmonar superior derecha *(flechas).*

La evolución de la TBC del adulto tras el tratamiento puede conseguir una normalización de la radiografía de tórax, pero la tendencia es hacia la producción de cicatrices fibrosas que pueden calcificar y a la limitación al flujo aéreo.

Pleuritis tuberculosa

Es una complicación frecuente de la TBC primaria en niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes, aunque puede presentarse a cualquier edad. Suele deberse a la progresión directa de un foco tuberculoso subpleural, pero también puede ser secundaria a una siembra hematógena, lo que explica las pleuresías contralaterales al complejo primario y las bilaterales.

La pleuritis tuberculosa puede presentarse de forma muy aguda, con dolor en punta de costado intenso, disnea y fiebre. Pero en general tiene un comienzo más solapado, con un síndrome tóxico, febrícula y dolor pleurítico. Aunque en ocasiones el derrame es masivo, lo habitual es que ocupe un tercio del hemitórax. El líquido amarillento con predominio de linfocitos es la norma y la ADA está casi siempre por encima de 45 U/L. El diagnóstico se establece casi siempre mediante el hallazgo de granulomas caseificantes en la biopsia pleural, y en la mitad de los casos por el cultivo del líquido y/o de la biopsia pleural. La evolución tras el tratamiento es habitualmente buena; en un pequeño porcentaje de casos pueden quedar secuelas importantes (paquipleuritis).

Tuberculosis ganglionar

Actualmente es la forma más frecuente de TBC extratorácica. La mayoría de las adenitis tuberculosas son una manifestación posprimaria de la infección por *M. tuberculosis,* ya sea por diseminación linfática o hematógena. En los pacientes infectados por el HIV es relativamente frecuente. El cuadro clínico es bastante anodino y consiste en el hallazgo de una o varias adenopatías, casi siempre laterocervicales, pero que pueden localizarse en cualquier territorio ganglionar. La biopsia permite alcanzar el diagnóstico en los pacientes HIV negativos, y en los positivos es frecuente obtenerlo mediante el examen bacteriológico. La evolución con el tratamiento es en general favorable, si bien en algunos casos ha de recurrirse a la exéresis quirúrgica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Figura 256-4 Corte de una TC pulmonar en un caso de tuberculosis miliar.

Tuberculosis miliar

Es una de las manifestaciones más graves de la TBC, que a veces sólo se diagnostica en la autopsia. Se presenta a cualquier edad, aunque es más frecuente en los jóvenes y pacientes HIV positivos. Se produce como consecuencia de la erosión de un foco tuberculoso de un vaso sanguíneo y su posterior diseminación por todo el organismo en forma de pequeños gránulos (granulia miliar).

El cuadro clínico es variable, el síntoma más frecuente es la fiebre; de hecho, la TBC miliar debe tenerse siempre presente en el síndrome de «fiebre de origen desconocido». Otros síntomas son disnea, tos y afección del estado general. La diseminación puede expresarse clínicamente sólo en los pulmones o sólo en las meninges, pero es frecuente que las manifestaciones aparezcan en ambos sitios. Para el diagnóstico es muy útil el patrón radiológico (fig. 256-4), pero debe intentarse la búsqueda del bacilo en muestras respiratorias de esputo, broncoaspirado, lavado broncoalveolar, sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR). El estudio histológico y microbiológico de biopsias (pulmón, hígado, médula ósea) puede constituir la clave diagnóstica. La prueba de la tuberculina suele ser negativa en más de la mitad de los casos. En general, el pronóstico es favorable si se instaura el tratamiento adecuado.

Otras formas de tuberculosis extrapulmonar

Existen otras localizaciones de la TBC, alguna de las cuales se observa con cierta frecuencia, como son la osteoarticular, la genitourinaria, la intestinal y la peritoneal. Todas ellas se tratarán en su apartado correspondiente. Otras formas son también posibles, pero más excepcionales, como: pericárdica, suprarrenales, cutáneas, oculares (iridociclitis), úlceras de la lengua, laringitis, TBC bronquiales, amigdalares, mama, tejidos subcutáneos, estómago, oído y otras. En la mayoría de estas formas, el diagnóstico puede establecerse fácilmente con la biopsia o el cultivo de las secreciones o exudados de los órganos implicados.

■ DIAGNÓSTICO

Prueba de la tuberculina

Para conocer si un individuo ha sido infectado por *M. tuberculosis* se estudia su respuesta de hipersensibilidad retardada frente a determinados compuestos antigénicos específicos del bacilo. Este sería el principio en que se basa la tuberculina. La tuberculina, que se obtiene del filtrado del cultivo de *M. tuberculosis* esterilizado y concentrado, actualmente está constituida por un derivado proteico purificado (PPD). En España se recomienda emplear la tuberculina PPD RT23 con Tween 80, como antiadsorbente, en dosis de 2 UT por 0,1 mL, que es la bioequivalente a la dosis recomendada (5 UT) de la tuberculina patrón internacional, la PPD-S.

La prueba tuberculínica (PT) se realiza según la técnica de Mantoux, mediante la inyección intradérmica en la cara ventral del antebrazo de una cantidad constante de líquido diluyente (0,1 mL) con la dosis correspondiente de tuberculina. Si la técnica es correcta, aparecerá en el lugar de la inyección una pápula que desaparece en pocos minutos. La sensibilización del individuo se manifiesta por una reacción de inmunidad celular, que produce una zona de induración en el sitio de la inyección, que ha de comprobarse a las 48-72 h.

El principal inconveniente de la tuberculina radica en que la mayoría de las proteínas presentes en el PPD no son específicas de *M. tuberculosis,* sino que las comparte con otras micobacterias ambientales. Esto provoca una disminución en la especificidad de la prueba, ya que individuos sensibilizados por exposición previa a otras micobacterias o vacunados con BCG también responden inmunológicamente al PPD. En España se consideran reactores positivos los que presentan induraciones de 5 mm o más. En los pacientes vacunados con BCG se evaluará individualmente cada caso, sin olvidar que al aumentar el diámetro de la induración obtenida lo hace también la probabilidad de que la causa de la respuesta a la PT sea por infección tuberculosa, en especial si la induración supera los 15 mm. En los individuos infectados por el HIV, cualquier grado de induración tiene valor diagnóstico.

La tuberculina ha sido utilizada durante los últimos 100 años como herramienta de ayuda en el diagnóstico de la TBC. Diferentes circunstancias, además de los defectos técnicos de administración, pueden ser responsables de falsos negativos: TBC agudas graves, individuos infectados por el HIV, otras infecciones víricas o bacterianas, vacunación reciente con virus vivos, pacientes que reciben glucocorticoides y otros fármacos inmunodepresores, sarcoidosis, neoplasias linfoproliferativas, edades extremas de la vida, desnutrición y otras enfermedades anergizantes.

Si bien la práctica repetida de la reacción tuberculínica no induce sensibilidad, a veces presenta el grave inconveniente del denominado *efecto de empuje (booster).* Algunos individuos que poseen una sensibilidad al PPD causada por infección no reciente por *M. tuberculosis* o una micobacteria ambiental, o por una antigua vacunación con BCG, con el transcurso del tiempo tienen disminuida la capacidad de respuesta a la tuberculina (efecto debilitador, o *waning effect*), es decir, pueden tener un resultado negativo en la prueba de la tuberculina. Sin embargo, esta capacidad de respuesta puede ser estimulada por la tuberculina, de forma que al realizar una segunda tuberculina 7 días después puede llegar a obtenerse un resultado positivo. Este fenómeno se ha observado en todas las edades, aunque es más frecuente a medida que aumenta la edad de los individuos. El principal riesgo consiste en considerar como conversor reciente a individuos que en realidad se infectaron en el pasado.

Técnicas *in vitro* basadas en la detección de interferón gamma

En los últimos años se han desarrollado diferentes técnicas de laboratorio para el diagnóstico de la infección tuberculosa. Las técnicas consisten en la detección del IFN-γ liberado como respuesta a la estimulación *in vitro* de las células T sensibilizadas presentes en sangre periférica con antígenos específicos de *M. tuberculosis.* Actualmente se emplean para la estimulación de los linfocitos T los antígenos *early secretory antigen target 6* (ESAT-6), *culture filtrate protein 10* (CFP-10) y TB7.7, que son antígenos secretados por el complejo *M. tuberculosis* y que están ausentes tanto en la vacuna BCG como en la mayoría de las micobacterias ambientales. Por consiguiente, estas técnicas discriminan los individuos sensibilizados por *M. tuberculosis* de los vacunados por BCG y de los expuestos a otras micobacterias. Las técnicas permiten la inclusión de controles para detectar falsos negativos por anergia y además pueden repetirse inmediatamente, sin verse alteradas por el efecto *booster*. Estudios recientes sugieren que las técnicas basadas en

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la detección de IFN-γ son más sensibles y específicas que la prueba de la tuberculina y correlacionan mejor el riesgo de infección con el grado de contacto con un enfermo de TBC. Además, estos estudios han demostrado que las técnicas *in vitro* tienen un valor predictivo de progresión hacia TBC similar al de la tuberculina. En España se recomienda un algoritmo de utilización secuencial *(two-steps)* de la tuberculina y las técnicas de IFN-γ.

Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico definitivo de TBC es el aislamiento e identificación del bacilo tuberculoso. Para el diagnóstico directo de la TBC se sigue el mismo procedimiento que el de otras infecciones bacterianas: examen directo, cultivo e identificación. Sin embargo, merecen considerarse algunas particularidades técnicas. Estas se deben, por un lado, al elevado contenido lipídico de la pared celular de *M. tuberculosis,* que exige tinciones específicas para su visualización y, por otro, a que el crecimiento de *M. tuberculosis* es lento (semanas) y cuando se pretende aislarlo de productos como el esputo o la orina, donde existen bacterias contaminantes de crecimiento rápido (horas), estas deben eliminarse para que su sobrecrecimiento no impida la recuperación de las micobacterias.

El examen directo para la visualización de micobacterias en los productos patológicos se efectúa según la técnica de Ziehl-Neelsen; también pueden utilizarse colorantes fluorescentes, como la auramina, que facilitan el examen directo al poder efectuarse con menores aumentos, con mayor superficie de campo observado y ser, por tanto, suficiente un menor tiempo de observación. La detección de bacilos ácido-alcohol-resistentes en un examen microscópico sólo proporciona un dato diagnóstico de presunción, ya que la ácido-alcohol-resistencia no es específica de *M. tuberculosis.* La ausencia de bacilos ácido-alcohol-resistentes tampoco descarta el diagnóstico de TBC, puesto que la sensibilidad de la técnica es limitada. Como la eliminación de *M. tuberculosis,* incluso en lesiones exudativas, es discontinua, en el caso de esputos y orinas, se recomienda estudiar un mínimo de tres muestras seriadas, recogidas por la mañana, al despertar, en días consecutivos.

Hay que señalar, en función de lo indicado anteriormente, que los productos para cultivo pueden dividirse en dos grupos: a) los que provienen de territorios estériles, como el LCR o una biopsia (ganglionar o hepática), que pueden sembrarse directamente en los medios de cultivo, y b) los que proceden o atraviesan territorios con flora comensal, como el esputo o la orina, en los que previamente hay que descontaminar la muestra de esta flora acompañante.

Existen fundamentalmente dos tipos de cultivo: los medios de cultivo sólidos adecuados para el desarrollo de las micobacterias, como el clásico de Löwenstein-Jensen, a base de huevo coagulado, o los semisintéticos con agar de Middlebrook y Cohn, y los medios líquidos. Existen sistemas de cultivo en medio líquido de lectura automatizada. El crecimiento de las micobacterias en medio líquido se produce en un período de tiempo inferior al necesario para visualizar la aparición de colonias en el medio de Löwenstein. El crecimiento de *M. tuberculosis* es óptimo a 35 °C-37 °C y con una atmósfera enriquecida con CO_2. Las colonias de *M. tuberculosis* son bastante características, de color crema, rugosas («en coliflor» o «en miga de pan») y de superficie seca. Se dispone también de medios adecuados para el aislamiento de micobacterias de la sangre. Estos medios son útiles, sobre todo, en el diagnóstico de formas diseminadas de TBC.

Las colonias aisladas se caracterizan por la producción de niacina, por la reducción de nitratos, por poseer una catalasa termolábil y ser resistentes a bajas concentraciones de hidracida del ácido tiofén-2-carboxílico. Sin embargo, actualmente existen técnicas inmunocromatográficas de detección del antígeno específico de *M. tuberculosis* MPT64 que permiten una identificación rápida a partir de los medios de cultivo. Además, es posible estudiar la sensibilidad a los fármacos antituberculosos tanto de primera como de segunda línea mediante la utilización de sistemas automatizados en medio líquido.

Las técnicas moleculares para la detección directa de *M. tuberculosis* en muestra clínica han servido de gran ayuda en el diagnóstico de la TBC; existen reactivos aprobados por diversos organismos internacionales. Sin embargo, aún presentan algunas limitaciones, entre ellas baja sensibilidad en muestras paucibacilares y en muestras extrarrespiratorias. Esto implica que los resultados deben interpretarse con cierta cautela y que estas técnicas no pueden todavía sustituir completamente a los métodos convencionales. En estos momentos, la evaluación previa del grado de riesgo clínico de TBC es de gran importancia en los valores predictivos de las técnicas. Así, en pacientes con alta sospecha de TBC o con baciloscopia positiva, un resultado positivo tiene un elevado valor predictivo positivo, aunque un resultado negativo no excluye el diagnóstico de TBC. Por el contrario, en pacientes con una baja sospecha de TBC y baciloscopia negativa un resultado positivo tiene un escaso valor diagnóstico y un resultado negativo excluye prácticamente el diagnóstico de TBC. Las técnicas moleculares para la identificación de las micobacterias se encuentran en la actualidad perfectamente estandarizadas y son ampliamente empleadas por la mayoría de los laboratorios. El hecho de disponer de una tecnología que permite la confirmación de un caso de TBC en menos de 24 h representa un avance muy importante en el campo del diagnóstico. Además, actualmente se han desarrollado sistemas de detección genética de resistencias de los principales fármacos de primera y segunda línea, que permiten disponer de información sobre la susceptibilidad de *M. tuberculosis* en el momento del diagnóstico. Sin embargo, se ha de tener en cuenta que en estas técnicas moleculares únicamente se detectan las mutaciones más frecuentes relacionadas con resistencia. Por ello, la identificación de una mutación mediante una técnica molecular es clínicamente informativa, mientras que la ausencia de mutación en la secuencia analizada debe ser interpretada con cautela. También existe la posibilidad de que la detección corresponda a mutaciones que no se relacionen con una resistencia fenotípica. Recientemente se ha introducido una técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real automatizada (GeneXpert MTB/RIF®) que tiene una sensibilidad y una especificidad superiores a las de la baciloscopia de esputo y, además, permite identificar la resistencia a la rifampicina. El futuro de la misma es tan prometedor que puede cambiar la estrategia del diagnóstico de la TBC.

TRATAMIENTO

Las características fundamentales en las que se basa la quimioterapia actual son su elevado poder bactericida y esterilizante y su capacidad para prevenir las resistencias.

Acción bactericida

Es la capacidad de destruir rápidamente grandes cantidades de bacilos en crecimiento activo. La isoniazida posee la mayor actividad bactericida inicial de todos los fármacos antituberculosos ya que es capaz de destruir el 90% de la población bacilar presente en las lesiones en los primeros días de la quimioterapia. En potencia bactericida le sigue la rifampicina y, a mayor distancia, la estreptomicina y la piracinamida. El etambutol no tiene esta acción si no es en dosis extremas. El poder bactericida de los fármacos está en relación directa con el porcentaje de fracasos terapéuticos, debido a que actúan sobre la población bacilar más numerosa y en multiplicación activa, que es donde pueden surgir las mutantes resistentes.

Acción esterilizante

Consiste en la capacidad para destruir los bacilos persistentes o semidurmientes, que son aquellos que crecen lentamente o en brotes. La actividad esterilizante se mide por la proporción de cultivos de esputo negativos a los 2 meses de iniciado el tratamiento y por el porcentaje de recaídas tras su finalización. La actividad destructiva de la rifampicina se inicia más rápidamente que la de la isoniazida, por lo que ataca más fácilmente a los bacilos en crecimiento intermitente. Los bacilos en crecimiento lento, debido a que están inhibidos por el pH ácido de su entorno, son atacados específicamente por la piracinamida. Para destruir estas poblaciones deben prolongarse adecuadamente los tratamientos y utilizar medicamentos con poder esterilizante. En este sentido, los mejores son la rifampicina y la piracinamida, la isoniazida tiene una actividad escasa y la estreptomicina y el etambutol apenas la tienen.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 256-1 Dosificación de los fármacos antituberculosos*

FÁRMACO	DOSIS DIARIA	DOSIS INTERMITENTE
Isoniazida	5 mg/kg (máx. 300 mg/día)	15 mg/kg 2-3 v/semana (máx. 900 mg 2 v/semana)
Rifampicina	10 mg/kg (máx. 600 mg/día)	10 mg/kg 2-3 v/semana (máx. 600 mg)
Piracinamida	20-30 mg/kg (máx. 2 g/día)	60 mg/kg 2-3 v/semana (máx. 3,5 g/día)
Etambutol	25 mg/kg los primeros 2 meses y seguir con 15 mg/kg	Máx. 2,5 g/día, 50 mg/kg 2-3 v/semana (máx. 3 g/día)
Estreptomicina, capreomicina, kanamicina	15 mg/kg i.m. (máx. 1 g/día o 750 mg en > 50 años o peso inferior a 50 kg)	1 g 2-3 v/semana
Cicloserina	15 mg/kg (máx. 1 g/día)	No indicado
Etionamida, protionamida	15 mg/kg (máx. 1 g/día)	No indicado
Ácido paraaminosalicílico	200 mg/kg (máx. 12 g/día)	No indicado
Ciprofloxacino	750 mg/12 h	No indicado
Ofloxacino	400 mg/12 h	No indicado
Levofloxacino	500-1000 mg/día	No indicado
Moxifloxacino	400 mg/día	No indicado
Linezolid	1200 mg/día	No indicado
Clofacimina	100-200 mg/día	No indicado
Rifabutina	300 mg/día	No indicado

*Si no se especifica nada diferente, la administración es p.o.
i.m.: intramuscular; v: veces.

Prevención de resistencias

La aparición de mutantes resistentes naturales está relacionada con la densidad de la población bacilar inicial, su velocidad de crecimiento, la concentración y el tiempo de exposición a los fármacos y las características propias de cada fármaco. La isoniazida y la rifampicina son los fármacos más eficaces para impedir el desarrollo de mutantes resistentes a otros fármacos, el etambutol y la estreptomicina tienen una actividad moderada y la piracinamida, débil. La asociación de isoniazida, rifampicina y piracinamida es la de mayor poder bactericida y esterilizante y además la de mayor capacidad para prevenir la selección de mutantes resistentes.

Principios rectores de la terapéutica

Uso simultáneo de diversos fármacos

Su finalidad es evitar que se seleccionen las mutantes resistentes naturales que contienen sistemáticamente las poblaciones bacilares. Todos los esquemas terapéuticos deben combinar varios fármacos, al menos tres en la fase inicial del tratamiento. En la fase de consolidación se puede continuar con un número menor de fármacos hasta conseguir erradicar los bacilos que han sobrevivido a la fase inicial.

Duración suficiente del tratamiento

El tratamiento debe mantenerse durante un tiempo prolongado (6, 9 o 18-24 meses) según el régimen terapéutico, para eliminar los diferentes tipos de poblaciones bacilares y evitar así la aparición de recidivas.

Dosificación exacta y en dosis única

La eficacia de los fármacos antituberculosos depende de las dosis a las que se usen. En dosis bajas estos medicamentos no tienen efecto y provocan la aparición de resistencias, lo que les inutiliza para el resto de la vida del paciente. En dosis elevadas dan lugar a efectos adversos, en ocasiones muy graves. La administración de todos los fármacos antituberculosos ha de ser simultánea y en una sola dosis. La dosis única es posible por las características de crecimiento del bacilo tuberculoso, ya que para atacarlo es mejor alcanzar picos séricos diarios que mantener concentraciones sanguíneas constantes. Este principio no sólo posibilita los tratamientos intermitentes, sino que además facilita el cumplimiento y la supervisión de la medicación. La dosificación de los fármacos se ha de realizar de acuerdo con el peso y la edad, y se han de administrar, siempre que sea posible, en ayunas y no ingerir ningún alimento hasta que no hayan pasado 15-30 min.

Fármacos antituberculosos

Los fármacos utilizados actualmente se clasifican en dos grupos en función de su eficacia, tolerabilidad, potencia y efectos tóxicos. El primero incluye los fármacos de primera línea: isoniazida (H), rifampicina (R), piracinamida (Z), etambutol (E) y estreptomicina (S). El grupo de los de segunda línea se usa para las formas de TBC resistentes a los anteriores o como alternativa en situaciones clínicas individuales. En la tabla 256-1 se exponen los diferentes fármacos y su dosificación.

Regímenes de tratamiento

Actualmente, el tratamiento que debe realizarse en todos los casos de TBC pulmonar y extrapulmonar diagnosticados por primera vez consiste en la asociación de cuatro fármacos en la fase inicial; R, H, Z y E los primeros 2 meses (2RHZE). La pauta de continuación se realiza con H y R durante los 4 meses siguientes; de esta forma se completan 6 meses de tratamiento (2RHZE/4RH). En la meningitis tuberculosa se prolongará hasta 12 meses y en la silicotuberculosis, hasta 9 meses. Con esta pauta terapéutica de cuatro fármacos se cubre el riesgo de existencia de resistencia primaria elevada a la H, superior al 4%, que es frecuente entre nuestros inmigrantes y en algunas de nuestras autonomías. Si el antibiograma muestra sensibilidad a todos los fármacos, se podrá eliminar E y continuar con los otros tres fármacos (RHZ) hasta completar la fase inicial.

A efectos prácticos, es deseable el uso de preparados con combinación fija de fármacos porque reducen el número de comprimidos a tomar, permiten un mejor control de la toma de la medicación, previenen la aparición de resistencias debido a que se evita la monoterapia en caso de abandono del tratamiento y estimulan el cumplimiento por resultar más cómodo para el paciente. Para la fase inicial actualmente existen asociaciones de cuatro fármacos (Rimstar®) y de tres fármacos (Rifater® y Rimcure®), y para la de continuación, de dos fármacos (Rifinah®, Rimactazid® y Tisobrif®).

Como tratamiento inicial alternativo al esquema de 6 meses se puede utilizar el esquema de 9 meses (2RHE/7RH) en el que puede sustituirse E por S si se considera necesario. El esquema de 9 meses está especialmente indicado en los pacientes con gota y en la hepatopatía crónica grave. Otros tratamientos alternativos iniciales posibles son los intermitentes, que son también eficaces, si bien producen mayores efectos indeseables. Estos tratamientos deben administrarse siempre en forma directamente observada. Se han ensayado varios esquemas, de todos ellos los más recomendables son: $1RHZ/5R_2H_2$ y $2RHZ/R_2H_2$. Los subíndices significan el número de veces por semana que se administra el fármaco (cuadro 256-1).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 256-1 Esquemas de tratamiento para la tuberculosis inicial

ADULTOS Y NIÑOS. FORMAS PULMONARES Y EXTRAPULMONARES
6 meses: 2RHZE/4RH

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS
9 meses: 2RHE/7RH
6 meses, intermitente: $1RHZ/5R_2H_2$*, $2RHZ/4R_2H_2$
12 meses (meningitis): 2RHZE/10RH

*El subíndice indica el número de tomas por semana. El número de delante señala los meses de duración.
E: etambutol; H: isoniazida; R: rifampicina; Z: piracinamida.

En la mayoría de los casos de TBC pulmonar el tratamiento se podrá realizar en el domicilio del paciente si se dispone de una habitación individual y con buena ventilación. El aislamiento respiratorio estricto se aplica durante los primeros 15-21 días de tratamiento estándar. Una vez superada la fase de aislamiento respiratorio, se recomienda continuar el aislamiento social durante 30 días. La reincorporación laboral se suele realizar entre 1 y 2 meses después de iniciar el tratamiento.
En España, donde se goza de una cobertura sanitaria universalizada, en general el tratamiento de la TBC se realiza de forma ambulatoria y autoadministrado con resultados aceptables. Pero en poblaciones con una alta incidencia de incumplidores (indigentes, alcohólicos, drogodependientes o presos) o antecedentes previos de abandono del tratamiento, es recomendable el tratamiento directamente observado.

Situaciones especiales

Embarazo y lactancia
Durante el embarazo y la lactancia se puede aplicar el tratamiento estándar de 6 meses. En embarazadas que reciben isoniazida se recomienda administrar piridoxina. No debe emplearse S, por ser ototóxica para el feto.

Silicotuberculosis
La silicosis deteriora la función pulmonar de los macrófagos y ocasiona una disfunción inmunitaria local. En los enfermos con silicotuberculosis con cultivo positivo, el tratamiento debe prolongarse a 9 meses.

Insuficiencia renal
Las H, R y Z pueden ser administradas a las dosis habituales en la insuficiencia renal. El etambutol se administra cada 48 h. Cuando el aclaramiento de creatinina sea inferior a 30 mL/min, se puede administrar la misma pauta pero tres veces por semana. En estos casos es aconsejable realizar monitorización sérica de los fármacos Si es posible, hay que evitar la S y otros aminoglucósidos. Los enfermos en diálisis recibirán los fármacos después de la sesión de hemodiálisis.

Hepatopatía crónica
Si el paciente está compensado, se seguirá la pauta habitual; cuando existan alteraciones en las pruebas hepáticas se intensificarán los controles analíticos, y si hay descompensación, se empleará una pauta no hepatotóxica.

Sida
La pauta inicial será la estándar de cuatro fármacos. Si no existe inmunodepresión importante con 6 meses de tratamiento puede ser suficiente. La pauta se alarga 3 meses si la situación inmunitaria lo requiere (total 9 meses). Si el paciente no está recibiendo tratamiento antirretroviral, se aconseja siempre que el estado inmunitario permita iniciar la quimioterapia de la TBC (CD4 ≥ 50) y diferir su introducción hasta el tercer mes. Si los CD4 son inferiores a 50, se debe iniciar el tratamiento antirretroviral a los 15 días. Si el paciente ya recibe antirretrovirales, deberá ajustarse la medicación para hacer compatibles los dos tipos de fármacos. En pacientes infectados por el HIV los efectos adversos de la medicación se producen con mayor frecuencia, y además hay importantes interacciones entre la rifampicina y los inhibidores de la proteasa, cuyos niveles séricos pueden reducirse con el uso concomitante de R. Por todo ello se aconseja que el tratamiento se lleve a cabo por personal experto. Para superar este problema se administran dos análogos de nucleósido en combinación con efavirenz (primera opción), nevirapina o enfuvirtida. Si no es posible emplear esta combinación, se puede recurrir a la sustitución de la R por rifabutina en dosis de 150 mg/día y combinarla con los inhibidores de la proteasa potenciados.

Utilización de glucocorticoides
Su indicación es discutida, pero se acepta su empleo como tratamiento coadyuvante, en dosis de 0,5-1 mg/kg de peso al día durante 1-2 meses, en la enfermedad endobronquial en niños, insuficiencia respiratoria aguda por TBC diseminada, pacientes muy tóxicos y con mal estado general, pericarditis y meningitis.

PREVENCIÓN Y CONTROL

Los programas de prevención y control de la TBC se basan en el diagnóstico precoz, el cumplimiento del tratamiento y el estudio de contactos. Desde el punto de vista organizativo, los programas de control son muy complejos, ya que requieren buenas coordinaciones entre los diversos servicios sanitarios y sociales implicados y también infraestructuras importantes para ser efectivos (unidades de TBC hospitalarias para estudiar casos y contactos, buenos servicios de microbiología, enfermeras de salud pública, agentes comunitarios de salud, entre otros). Los programas deben priorizar el diagnóstico temprano de los casos para conseguir su rápida curación y evitar contagios, pero si estos se producen, han de conseguir que no tenga lugar el paso de infección a enfermedad. El diagnóstico precoz de los casos evitará el retraso diagnóstico e interrumpirá la cadena de transmisión de la enfermedad, con lo que se evitan contagios y hasta brotes epidémicos. También se garantizará el adecuado cumplimiento del tratamiento, lo cual implica que, al menos en los grupos con mayor probabilidad de abandono del tratamiento (presos, toxicómanos, indigentes, enfermos con antecedentes de abandono, etc.), se supervise directamente la toma de la medicación mediante los programas de tratamiento directamente observado.
Otro punto clave es la organización del estudio de contactos, pues entre los contactos de los enfermos con TBC siempre hay una prevalencia superior de infectados y de enfermos en comparación con la población general.
Hay una serie de medidas preventivas que actúan sobre las fuentes de infección (búsqueda y tratamiento de casos), sobre el reservorio del bacilo (búsqueda y tratamiento de los individuos infectados), sobre los mecanismos de transmisión (control de las personas que han tenido contactos con enfermos, aislamiento respiratorio de las fuentes de contagio, pasteurización de la leche de vaca destinada al consumo) y sobre la población susceptible (mejora del estado económico-social, educación sanitaria de la población y vacunación con BCG).
Un aspecto importante de los programas de control de la TBC es su evaluación anual para averiguar en qué medida se alcanzan los objetivos propuestos. Como mínimo debería analizarse: 1) la evolución de la incidencia en cada ciudad, región o país año tras año (si un programa funciona bien cabe esperar un declive anual del 5%-10%); 2) el porcentaje de casos que cumplen el tratamiento (idealmente ≥ 95%), y 3) el porcentaje de casos con contactos estudiados (idealmente 80%-90%, con prioridad siempre para los contactos de los pacientes bacilíferos, por ser los más contagiantes).

Quimioprofilaxis primaria y tratamiento de la infección tuberculosa latente

La quimioprofilaxis antituberculosa consiste en la administración de medicación específica en individuos sin síntomas ni signos de enfermedad tuberculosa. Pretende prevenir la infección de los individuos expuestos al contagio, cuya prueba de la tuberculina es negativa (quimioprofilaxis primaria), o evitar la enfermedad de los infectados, que se detecta porque la tuberculina es positiva (quimioprofilaxis secundaria o tratamiento de la infección latente) (cuadro 256-2).
La isoniazida (H) es el fármaco ideal para la quimioprofilaxis puesto que es bactericida segura, barata y fácil de tomar. La H es capaz de disminuir o eliminar los bacilos persistentes en las lesiones del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 256-2 Indicaciones de quimioprofilaxis primaria y de tratamiento de la infección tuberculosa latente

QUIMIOPROFILAXIS PRIMARIA (NEGATIVOS A LA TUBERCULINA)
Jóvenes con contacto íntimo con bacilíferos
Inmunodeprimidos en contacto con bacilíferos
Personas de cualquier edad, con contacto íntimo con bacilíferos en las microepidemias

QUIMIOPROFILAXIS SECUNDARIA O TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN (POSITIVOS A LA TUBERCULINA)
Indicaciones prioritarias
Infectados por el HIV
Conversores tuberculínicos
Miembros de microepidemias familiares
Silicosis. Imágenes fibrosas residuales no tratadas
Contactos menores de 35 años con enfermos bacilíferos
Cualquier infectado menor de 20 años
Pacientes en lista de espera de trasplantes. Utilización de anticuerpos monoclonales anti-TNF-α (p. ej., infliximab)

INDICACIONES A VALORAR INDIVIDUALMENTE
Contactos mayores de 35 años con enfermos bacilíferos
Toxicomanías, incluido alcoholismo
Diabéticos
Neoplasias
Tratamiento prolongado con glucocorticoides o inmunodepresores
Insuficiencia renal crónica. Hemodiálisis
Desnutrición: gastrectomía, síndromes de malabsorción y derivación intestinal
Riesgo profesional: docentes y guarderías, sanitarios, trabajadores con grupos de riesgo (prisiones, asilos, centros de toxicomanía, etc.)
Riesgo social: asilados, reclusos, psiquiátricos, etc.
Inmigrantes de bajo nivel económico
TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.

Adaptado del Grupo de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol 2002;38:441-51.

paciente infectado. La población bacilar, en estas circunstancias, no es suficientemente elevada para que existan mutantes resistentes naturales a la medicación utilizada. Se administra a la dosis de 5 mg/kg de peso y día, sin sobrepasar los 300 mg/día. Puede administrarse a lactantes y embarazadas. La quimioprofilaxis primaria está indicada en todos los individuos de cualquier edad, negativos a la tuberculina, contactos íntimos de un tuberculoso pulmonar bacilífero, y es imperativa en la infancia. Este tratamiento preventivo ha de mantenerse 2,5 meses tras los cuales se repetirá la tuberculina. Si resulta negativa podrá suspenderse. Si fuera positiva, se continúa con la medicación en cuyo caso se continúa con la medicación hasta un total de 6-9 meses. En relación con la quimioprofilaxis secundaria o tratamiento de la infección latente, dado que sólo alrededor de un 10% de los infectados desarrollará la enfermedad, la yatrogenia potencial de H, las dificultades para completar la medicación en personas asintomáticas y la relación coste-efectividad, este tratamiento se aplicará prioritariamente a los reactores a la tuberculina que presentan un mayor riesgo de enfermar. Básicamente son los conversores de la tuberculina, los inmunodeprimidos, en especial los infectados por el HIV, los tratados con anticuerpos anti-TNF-α y los que presentan lesiones pulmonares residuales. La duración óptima de la medicación es de 9 meses, pero si se tiene en cuenta la relación coste-efectividad, con 6 meses puede ser suficiente. En los pacientes con HIV y reacción tuberculínica de cualquier intensidad se aconseja tratamiento de la infección latente sin límite de edad y durante 9 meses. En los últimos años se han impulsado pautas más cortas con la finalidad de favorecer el cumplimiento; entre estas cabe citar R más Z durante 2 meses (sólo recomendada en infectados por el HIV), R más H durante 3 meses, R sola durante 4 meses y H más rifapentina 1 día a la semana durante 3 meses (tabla 256-2).
Antes de iniciar el tratamiento de la infección latente debe descartarse que el paciente tenga TBC activa. Es preferible demorar la prevención

Tabla 256-2 Pautas de quimioprofilaxis y tratamiento de la infección tuberculosa

INDICACIÓN	FÁRMACOS	DURACIÓN
Quimioprofilaxis primaria	H	2,5 meses
Quimioprofilaxis secundaria o tratamiento de la infección	H	6 meses
	R	4 meses
	R + H	3 meses
	R + Z	2 meses
	H + RPT	3 meses[b]
Lesiones fibróticas e infectados por el HIV	H	9-12 meses
HIV +	R + Z	2 meses
Resistencia a H	R	4 meses
Multirresistentes[a] a R y H	Z + E o Z + Ox	12 meses

[a]Otra alternativa válida es no tratar y controlar al paciente durante 2 años.
[b]Una vez a la semana en tratamiento directamente observado.
E: etambutol; H: isoniazida; Ox: ofloxacino; R: rifampicina; RPT: rifapentina; Z: piracinamida.
Adaptado del Grupo de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol 2002;38:441-51.

que arriesgarse a realizar una monoterapia de la TBC. Obviamente el tratamiento deberá controlarse para prevenir efectos secundarios y garantizar su cumplimiento.

Vacunación

En muchas enfermedades infecciosas no hay ninguna otra medida preventiva que sea tan eficaz como la vacunación. Sin embargo, este no es el caso en la TBC, cuya única vacuna aceptada, que es la BCG (bacilos bovinos vivos atenuados), después de 80 años de aplicación y unos cuantos miles de millones de vacunados, es aún objeto de controversia. Sus resultados indican que tiene una eficacia vacunal comprendida entre el 0% y el 80%. La vacunación BCG por vía intradérmica produce sensibilidad cutánea a la tuberculina y deja una cicatriz característica. Protege frente a la TBC primaria de tipo evolutivo y disminuye la frecuencia de las complicaciones precoces (diseminaciones meníngeas, miliares, pleuropulmonares y óseas). No afecta a la TBC posprimaria ni impide que un individuo vacunado se infecte.
De acuerdo con la OMS, la vacunación BCG ha de continuar aplicándose en la infancia en los países con alta prevalencia de TBC y escasos recursos económicos, donde otras medidas de lucha antituberculosa no sean factibles o sean de difícil aplicación. La vacuna BCG no tiene utilidad en los que ya están infectados, que son los que presentan más riesgo de desarrollar TBC activa. Además interfiere en la especificidad y el valor predictivo de la reacción tuberculínica y no influye en la situación epidemiológica de la comunidad, ya que no rompe la cadena de transmisión del bacilo. Por otra parte, al ser una vacuna viva, produce un mayor número de complicaciones graves cuando se utiliza en individuos con sida o inmunodeprimidos en general. Por todas estas razones se considera que en España la vacunación de BCG no está indicada y sólo podría recomendarse a los individuos negativos a la tuberculina que vayan a residir a países con alta prevalencia de la enfermedad.

INFECCIONES CAUSADAS POR MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

CONCEPTO Y ETIOLOGÍA

Son las infecciones causadas por especies de micobacterias distintas a las que integran el complejo *M. tuberculosis,* y al agente causal de la lepra *(M. leprae).* Se conocen también genéricamente como *micobacteriosis ambientales.*
Aunque comparten diversos aspectos propios del género *Mycobacterium,* las micobacterias no tuberculosas (MNT) se diferencian del

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 256-3 Principales micobacterias no tuberculosas (MNT) que causan infecciones en el hombre

PIGMENTACIÓN Y VELOCIDAD DE CRECIMIENTO	ESPECIE	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA PREDOMINANTE	CONTAMINANTE AMBIENTAL	RESERVORIO O HÁBITAT NATURAL
Fotocromógenas[a]	*M. kansasii*	Europa, EE. UU., Sudáfrica	Raro	Agua, suelo y animales (raro)
	M. marinum	Mundial	Excepcional	Agua dulce y salada, peces, crustáceos
	M. simiae	EE. UU., Israel, Europa	Posible	Monos, agua
Escotocromógenas[b]	*M. xenopi*	Europa, Canadá	Posible	Agua, incluidos sistemas de agua caliente
	M. scrofulaceum	Mundial	Posible	Agua, leche cruda, plantas
No cromógenas[c]	Complejo *M. avium-M. intracellulare*	Mundial	Posible	Agua, suelo, leche cruda
	M. malmoense	Países escandinavos, Reino Unido	Excepcional	Desconocido (posible: agua y suelo)
	M. haemophilum	EE. UU., Australia, Francia	Excepcional	Desconocido (posible: agua y animales anfibios)
	M. genavense	Mundial	Desconocido	Desconocido (posible: pájaros y perros)
	M. ulcerans	África, Australia, Latinoamérica, y sudoeste asiático	Desconocido	Agua, insectos y caracoles acuáticos, vegetación
Crecimiento rápido[d]	Grupo *M. fortuitum*	Mundial	Sí	Agua, suelo, animales, leche cruda
	M. chelonae	Mundial	Sí	Agua, suelo, vegetación
	M. abscessus	Mundial	Sí	Agua, suelo, vegetación
	M. mucogenicum	Mundial	Sí	Agua, suelo, vegetación

[a]Fotocromógenas: las colonias se pigmentan en amarillo o anaranjado tras la exposición a la luz.
[b]Escotocromógenas: las colonias se pigmentan en presencia y ausencia de luz.
[c]No cromógenas: las colonias no son pigmentadas.
[d]Micobacterias de crecimiento rápido: aquellas que son capaces de crecer en menos de 7 días en un subcultivo sólido.

complejo *M. tuberculosis* por: a) un menor poder patógeno, aunque con variaciones entre especies, por lo que suelen comportarse como oportunistas; b) el reservorio es en muchos casos ambiental, sin que se haya documentado la transmisión entre personas; c) pueden colonizar cualquier zona no estéril del cuerpo humano, por lo que un cultivo positivo no siempre tiene significación clínica, y d) suelen ser más resistentes a los fármacos antituberculosos, aunque algunas especies de crecimiento rápido responden a determinados antibacterianos convencionales.

Clásicamente, las micobacterias se han clasificado en diversos grupos según la morfología y pigmentación de las colonias y, sobre todo, por la velocidad de crecimiento en los cultivos. Esta última característica tiene además implicaciones en la presentación clínica y en la respuesta a los antimicrobianos. El desarrollo y difusión de las técnicas moleculares ha permitido la identificación rápida y precisa de las diferentes micobacterias, así como la descripción de numerosas nuevas especies, de forma que actualmente ya se han descrito más de 150 especies distintas, de las que alrededor de un tercio pueden ser patógenas para los humanos (tabla 256-3).

EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA

La fuente de origen de las MNT es ambiental, aunque en algunas especies no se conoce el reservorio. Sus características fisiológicas les confieren una gran capacidad de resistencia a los agentes físicos y químicos, así como de sobrevivir en entornos pobres en nutrientes. Todo ello determina que estén ampliamente distribuidas en la naturaleza: en suelo, vegetales, animales, alimentos y, sobre todo, en el agua, tanto natural como potable.

Desde su entorno ambiental pueden transmitirse y causar enfermedad en humanos por vía aérea, digestiva, cutánea o por inoculación directa a través de traumatismos o instrumentaciones quirúrgicas, diagnósticas, terapéuticas o estéticas. Dado que tienen un poder patógeno limitado, para desarrollar enfermedad se requieren factores predisponentes, locales o sistémicos, o exposiciones masivas.

Al tratarse de infecciones que no son de declaración obligatoria y con un curso clínico no uniforme, no se conoce con certeza su incidencia, pero sí existe una amplia variabilidad geográfica en la distribución y proporción entre las distintas especies. En general se observan con mayor frecuencia en países económicamente desarrollados, debido a: a) la disminución de la infección tuberculosa y, por tanto, de la teórica protección por inmunidad cruzada que esta puede conferir; b) el desarrollo de nuevos métodos microbiológicos que mejoran el aislamiento, como son los cultivos líquidos, y de técnicas moleculares que permiten identificar las MNT con mayor precisión y rapidez; c) el incremento en el número de pacientes inmunodeprimidos, más predispuestos a estas infecciones; d) el aumento de las tasas de supervivencia en individuos con enfermedades debilitantes como las autoinmunitarias, diabetes, cáncer o EPOC, y e) la paulatina concienciación sobre la importancia sanitaria de estas infecciones. Las MNT, las más frecuentes y con relevancia clínica son *M. kansasii* y el complejo *M. avium-M. intracellulare,* seguidas de las micobacterias de crecimiento rápido (las más frecuentes son *M. abscessus, M. chelonae* y *M. fortuitum*).

CUADRO CLÍNICO

Las MNT pueden causar los siguientes seis síndromes clínicos básicos. Algunas especies tienen más tendencia a ocasionar determinadas formas clínicas, lo cual puede ser de ayuda en la orientación etiológica (tabla 256-4).

Infección pulmonar

Es la forma de infección más habitual causada por las MNT. Las especies más implicadas son *M. kansasii* y el complejo *M. avium-M. intracellulare,* seguidas de *M. abscessus* y, en menor proporción, *M. xenopi* y *M. malmoense.* En España, *M. kansasii* es la MNT más frecuente como causa de micobacteriosis pulmonar en pacientes HIV negativos, seguida del complejo *M. avium-M. intracellulare,* mientras que en otras zonas de Europa y en EE. UU. el complejo *M. avium-*

SECCIÓN XVII

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 256-4 Síndromes clínicos básicos producidos por las micobacterias no tuberculosas más frecuentes

SÍNDROME CLÍNICO	ESPECIES	FACTORES PREDISPONENTES	COMENTARIOS
Infección pulmonar	*M. kansasii* Complejo *M. avium-M. intracellulare* *M. abscessus*	Edad avanzada. Enfermedad pulmonar crónica (EPOC, tuberculosis, cáncer, neumoconiosis) o sistémica (hepatopatía)	Diversas formas clínicas. La más frecuente es muy similar a la tuberculosis. Otros casos se dan en mujeres de edad avanzada sin enfermedad pulmonar subyacente (sobre todo asociada al complejo *M. avium-M. intracellulare*)
	M. xenopi *M. malmoense*	Niños y jóvenes con fibrosis quística (complejo *M. avium-M. intracellulare*)	
Linfadenitis	Complejo *M. avium-M. intracellulare, M. scrofulaceum, M. kansasii, M. malmoense, M. haemophilum, M. lentiflavum*	Niños de 1 a 5 años	Adenitis periféricas unilaterales e indoloras de localización cervical, submandibular o preauricular. Tendencia a la fistulización, escasa afección sistémica
Infecciones cutáneas y de partes blandas	*M. marinum*	Erosiones en contacto con agua dulce o salada o con espinas de pescado	Lesión nodular en dorso de manos o pies. Puede supurar y ulcerar
	M. chelonae *M. fortuitum* *M. abscessus*	Traumatismos, cirugía (mamoplastias) e inyecciones	Celulitis, nódulos o abscesos Queratitis y úlceras corneales
	M. ulcerans	Erosiones cutáneas y picaduras	Úlcera cutánea con importantes deformidades en las extremidades
Infecciones del aparato locomotor	*M. marinum* Complejo *M. avium-M. intracellulare* *M. kansasii* *Complejo M. terrae-M. nonchromogenicum-M. arupense*	Traumatismos, cirugía e inyecciones intraarticulares	Tenosinovitis, artritis sépticas, osteomielitis
	M. chelonae	Inmunodepresión	Tendencia a la invasión de huesos, articulaciones y piel. Bacteriemia
	M. haemophilum	Inmunodepresión	
Infecciones relacionadas con catéteres y cuerpos extraños	*M. fortuitum* *M. chelonae* *M. abscessus* *M. mucogenicum* *M. neoaurum* *M. xenopi* *M. kansasii*	Catéteres intravenosos centrales de larga duración, equipos de hemodiálisis y diálisis peritoneal, marcapasos y válvulas cardíacas protésicas	Suelen precisar la retirada del dispositivo intravascular
Enfermedad diseminada	Complejo *M. avium-M. intracellulare* *M. kansasii* *M. genavense* *M. haemophilum*	Alteraciones de la inmunidad celular: sida, glucocorticoides, citostáticos, leucemias, linfomas, alteraciones del IFN-γ o IL-12	Suelen darse en estados graves de inmunodepresión

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IFN-γ: interferón gamma; IL-12: interleucina 12.

M. intracellulare ocupa con diferencia el primer lugar. Contrariamente a la TBC, no es necesario aislar a los pacientes, ya que no se ha demostrado la transmisión entre personas.

El tipo de afección pulmonar está condicionada por el estado inmunológico del hospedador y también por la especie de micobacteria. La forma más característica es muy parecida a la TBC, con evolución crónica, progresiva y con tendencia a la cavitación, aunque suele verse en pacientes de mayor edad y con factores locales (EPOC, TBC previa, bronquiectasias, tabaquismo, cáncer, neumoconiosis, proteinosis alveolar y trastornos de la motilidad esofágica) y generales (alcoholismo, hepatopatía, neoplasias sólidas o hematológicas, cardiopatía, diabetes, gastrectomía, trasplante, sobre todo de pulmón, o tratamiento inmunodepresor, incluyendo los anti-TNF-α y posiblemente el rituximab) predisponentes. La presentación clínica es inespecífica con tos, astenia, pérdida de peso, febrícula, disnea y ocasionalmente hemoptisis. *M. kansasii* suele responder a este patrón.

Una segunda forma de presentación clínica, más asociada a *M. avium-intracellulare* y en menor grado a micobacterias de crecimiento rápido, ocurre especialmente en mujeres mayores de 50 años, de constitución delgada y sin enfermedades predisponentes, aunque las pacientes afectas presentan con frecuencia anomalías torácicas (escoliosis, *pectus excavatum*) y prolapso mitral. Se conoce también como *síndrome de Lady Windermere*. Los síntomas más destacados son tos y expectoración crónicas. Las lesiones pulmonares suelen ser de tipo nodular o intersticial, junto con bronquiectasias localizadas preferentemente en el lóbulo medio y língula.

Adenitis

Son las micobacteriosis más frecuentes en los niños, sobre todo en menores de 5 años. En individuos inmunodeprimidos, particularmente en los afectos de infección avanzada por el HIV, la linfadenitis puede ser la forma de presentación de un síndrome de reconstitución inmune tras la instauración de tratamiento antirretroviral. Históricamente se ha relacionado con *M. scrofulaceum,* aunque en la actualidad el complejo *M. avium-M. intracellulare* es el responsable más frecuente. Las causas restantes varían según la región geográfica; así, en la mayor parte de Europa, EE. UU. y Australia le siguen *M. scrofulaceum* y *M. kansasii,* mientras que en Israel y el norte de Europa son más frecuentes *M. malmoense* y *M. haemophilum.* En algunas áreas de nuestro país se ha observado un aumento de casos debidos a *M. lentiflavum,* caracterizados por una mayor frecuencia de afección múltiple, fistulización y resistencia a los antibióticos. La manifestación clínica más frecuente consiste en la aparición de una adenopatía indolora de 1 a 6 cm de diámetro, única en la mayoría de los casos, situada en la región submandibular, cervical anterior o preauricular. La evolución es subaguda o crónica (de 3 semanas a varios meses) y progresa hacia la fistulización.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Infecciones cutáneas y de partes blandas

Las MNT más frecuentes como agentes de estas infecciones son sobre todo las de crecimiento rápido (*M. fortuitum, M. chelonae* y *M. abscessus*), y en menor medida *M. marinum* y *M. ulcerans*. Suelen ocurrir por inoculación directa y raramente pueden deberse a una enfermedad diseminada.

Las micobacterias de crecimiento rápido suelen causar infecciones localizadas, como celulitis, abscesos o nódulos, generalmente a partir de heridas traumáticas o quirúrgicas o manipulaciones como inyecciones, pedicura, tatuajes, procedimientos cosméticos, catéteres, implantes o materiales protésicos. También pueden producir ulceraciones de la córnea por traumatismos o en usuarios de lentes de contacto.

La infección por *M. marinum* se conoce como *granuloma de las piscinas o de los acuarios,* ya que suele existir el antecedente de pequeñas heridas en piscinas o acuarios, o lesiones con espinas de pescado o crustáceos. Se observa sobre todo en el dorso de las manos, los codos, los pies y las rodillas. Es una lesión que forma uno o más nódulos, a veces en disposición lineal según trayectos linfáticos (distribución esporotricoide) que evolucionan lentamente a la supuración y ulceración.

M. ulcerans causa una infección cutánea endémica en África Occidental y central *(úlcera de Buruli)* y en Australia *(úlcera de Bairnsdale),* aunque también se encuentra en América Central y del Sur y en el sudeste asiático. En algunas de estas zonas es la enfermedad por micobacterias más frecuente después de la TBC y la lepra. La infección suele localizarse en las extremidades de niños y adultos jóvenes, relacionada con el antecedente de pequeños traumatismos o picaduras de insectos acuáticos. Cursa como pápulas y nódulos que evolucionan a úlceras crónicas, indoloras y extensas que originan procesos de cicatrización a menudo invalidantes.

Infecciones del aparato locomotor

Suelen ocurrir por inoculación directa por traumatismos, inyecciones o intervenciones quirúrgicas. La forma clínica más frecuente es la tenosinovitis causadas por *M. marinum,* el complejo *M. avium-M. intracellulare* y, con menor frecuencia, por *M. kansasii* y *M. terrae-M. nonchromogenicum-M. arupense*. En pacientes inmunodeprimidos es más característico aislar *M. chelonae* y *M. haemophilum,* algunas veces con afección ósea y bacteriemia.

Infecciones relacionadas con catéteres intravasculares y cuerpos extraños

En el ámbito hospitalario se incluyen en esta categoría las infecciones relacionadas con catéteres venosos, dispositivos de diálisis, derivaciones de LCR, marcapasos y válvulas cardíacas protésicas. Suelen estar causadas por micobacterias de crecimiento rápido, sobre todo *M. mucogenicum, M. fortuitum* y *M. chelonae,* aunque también se han descrito casos producidos por especies de crecimiento lento. Pueden observarse también relacionadas con implantes y otras manipulaciones estéticas.

Enfermedad diseminada

Ocurre sobre todo en pacientes con enfermedades que causan inmunodepresión avanzada de la inmunidad celular, como son infección por el HIV, neoplasias hematológicas, tratamientos prolongados con glucocorticoides o con inmunodepresores postrasplante, productos biológicos anti-TNF-α y trastornos hereditarios de IFN-γ o IL-12. El cuadro clínico suele ser poco específico, lo cual obliga al diagnóstico diferencial con otras infecciones oportunistas. Los pacientes suelen tener fiebre prolongada con sudoración nocturna, pérdida de peso y astenia. Con menor frecuencia se observan tos, náuseas, vómitos y diarrea. A menudo se acompaña de hepatoesplenomegalia, anemia y adenopatías intraabdominales. *M. avium* y *M. kansasii* son las especies predominantes. Con menor frecuencia pueden aislarse *M. genavense* y *M. haemophilum,* entre otras.

■ DIAGNÓSTICO

Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico definitivo se establece mediante pruebas microbiológicas que demuestren la micobacteria causal, como el examen microscópico directo por tinción y el cultivo. En la obtención de las muestras se utilizan los mismos criterios que en la TBC. En las formas diseminadas, la sangre y la médula ósea por punción son las muestras idóneas. También es útil en estos casos el cultivo de heces, especialmente en las infecciones diseminadas causadas por el complejo *M. avium-M. intracellulare.*

En el examen directo se utilizan métodos de tinción que demuestren la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes, como son las tinciones de Ziehl-Neelsen o auramina-rodamina. El aspecto morfológico y la disposición de los bacilos en las tinciones, distinto al del complejo *M. tuberculosis,* puede orientar el diagnóstico hacia una infección por MNT. La sensibilidad de la tinción está relacionada con la localización.

En el cultivo se utilizan los mismos métodos de descontaminación y medios específicos que en el aislamiento del complejo *M. tuberculosis*. Algunas especies, como *M. haemophilum, M. genavense* y *M. avium* subespecie *paratuberculosis,* requieren nutrientes especiales. Otras, como *M. ulcerans, M. conspicuum, M. marinum,* precisan una temperatura de incubación inferior a 30 °C. El período de incubación se debe alargar hasta 12 semanas ante la sospecha de *M. genavense* o *M. ulcerans.* Estos requisitos particulares deben tenerse en cuenta ante la sospecha clínica de estas especies y ser comunicadas al laboratorio de microbiología para procesar adecuadamente las muestras.

Después del aislamiento en cultivo es imprescindible realizar la identificación de la especie para interpretar su significación clínica. Los métodos basados en detección molecular son los más utilizados. Entre ellos estarían las técnicas de amplificación con hibridación reversa en tiras de nitrocelulosa, que pueden caracterizar hasta 32 especies distintas de MNT. Por último, la secuenciación de genes que contienen fragmentos hipervariables entre diferentes especies, como son *16SrRNA, rpo*B, *hsp*65 o la zona intergénica 16S-23S, proporciona la identificación de la práctica totalidad de las especies descritas actualmente, en un uso combinado incluyendo dos o más de ellos, con algunas de las pruebas tradicionales de identificación fenotípica, basadas en la velocidad y temperatura de crecimiento, tipo y pigmentación de las colonias y pruebas bioquímicas.

Anatomía patológica

El estudio histopatológico de las lesiones en tejidos puede evidenciar, como en la TBC, inflamación granulomatosa con o sin necrosis caseosa. También puede ser menos específico, con observación de histiocitos espumosos, inflamación purulenta o patrones mixtos.

Estudio radiográfico

Las características de las alteraciones radiológicas son importantes en el diagnóstico de las infecciones por MNT de localización pulmonar. Se observan dos patrones predominantes, fibrocavitario y nodular bronquiectásico. La forma fibrocavitaria es muy similar y difícilmente distinguible de la presentada en la TBC. El patrón nodular bronquiectásico se diagnostica con el uso de técnicas de imagen de alta resolución (TC); se observan bronquiectasias multifocales y múltiples agrupaciones de pequeños nódulos de menos de 5 mm que son la imagen correspondiente a inflamación bronquiolar y peribronquiolar. Ambos patrones pueden observarse asociados a distintas especies y con frecuencia se observan patrones mixtos.

Diagnóstico de enfermedad

Al tratarse de micobacterias de origen ambiental, su aislamiento en el cultivo no indica necesariamente enfermedad; pueden darse tres situaciones: contaminación de la muestra, colonización del paciente o enfermedad. Deben tomarse en consideración aspectos clínicos, como la sintomatología y la localización; los hallazgos radiológicos, sobre todo en las formas pulmonares y las características microbiológicas, como el tipo y número de muestras y la especie aislada. La valoración conjunta es determinante para llegar al diagnóstico (cuadro 256-3).

En algunas localizaciones, como las cutáneas o superficiales y las correspondientes a zonas estériles, podrá interpretarse la significación del cultivo sin excesiva dificultad. Sin embargo, en las formas pulmonares se utilizan criterios que permitan descartar con firmeza

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 256-3 Criterios diagnósticos de enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas

CRITERIOS CLÍNICOS
Síntomas compatibles (tos, expectoración, fiebre, hemoptisis, disnea, astenia, pérdida de peso), y
Exclusión de otros diagnósticos (sobre todo tuberculosis, neoplasias, etc.), y

CRITERIOS RADIOLÓGICOS
Radiografía de tórax: infiltrado con o sin cavitación, y/o
TC: bronquiectasias multifocales con múltiples nódulos pequeños, y

CRITERIOS MICROBIOLÓGICOS*
Cultivo positivo de dos o más muestras de esputo (si el resultado es negativo, considerar el obtener más muestras), o
Cultivo positivo de una muestra obtenida por broncoscopia (lavado broncoalveolar o broncoaspirado) o
Biopsia de tejido pulmonar con alteraciones histológicas (granulomas o tinción de bacilos ácido-alcohol resistentes positiva) y cultivo positivo de la biopsia, o
Biopsia de tejido pulmonar con alteraciones histológicas (granulomas o tinción de bacilos ácido-alcohol resistentes positiva) y cultivo positivo de uno o más esputos o de lavado broncoalveolar o broncoaspirado

*Se recomienda consultar a micobacteriólogos o clínicos expertos cuando la micobacteria aislada sea poco frecuente o considerada normalmente como contaminante.
Modificado de American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:367-416.

una contaminación o colonización. Ante el aislamiento de una de estas micobacterias deben tenerse en cuenta los siguientes factores: a) cuadro clínico, radiológico y condiciones predisponentes asociados a la especie aislada; b) exclusión de otros diagnósticos, sobre todo TBC, y c) aislamiento en repetidas muestras, con abundante número de micobacterias. Con respecto a este último punto debe tenerse en cuenta que algunas especies (*M. kansasii, M. malmoense* y *M. szulgai*) son probablemente más patógenas y se asocian con enfermedad clínica con mayor frecuencia que el resto, por lo que su aislamiento de una única muestra de esputo debe valorarse con especial cuidado. En casos dudosos y dado que el proceso suele progresar lentamente, un control continuado del paciente puede confirmar o descartar la enfermedad. Del mismo modo, los aislamientos de *M. gordonae* y *M. terrae* raramente serán patógenos.

TRATAMIENTO

Deben considerarse las siguientes premisas respecto al tratamiento de las micobacteriosis: a) son más resistentes que *M. tuberculosis* a los fármacos antituberculosos, y la terapia debe individualizarse para cada especie; b) la experiencia acumulada es menor que en la TBC, muy escasa en algunas especies; c) no siempre es necesario tratar y deben sopesarse los beneficios de esta acción mediante una valoración de sus efectos tóxicos y la progresión de la enfermedad; d) no están indicados los tratamientos basados en diagnósticos de sospecha, y e) en las adenitis, en general, el tratamiento más eficaz es la exéresis quirúrgica.

Complejo *M. avium-M. intracellulare*

La introducción, hace unos años, de los macrólidos supuso un cambio radical en el tratamiento. En la localización pulmonar en los pacientes con presentación nodular bronquiectásica no extensa se recomienda claritromicina (1000 mg) o azitromicina (500 mg), rifampicina (600 mg) o rifabutina (300 mg) y etambutol (25 mg/kg de peso), 3 veces por semana. En presentaciones extensas o fibrocavitarias se recomienda la administración diaria de la misma pauta con el ajuste de las dosis de azitromicina (250 mg) y etambutol (15 mg/kg de peso) y posible adición de amikacina o estreptomicina en el período inicial. La presencia de baciloscopia positiva y el antecedente de EPOC, bronquiectasias o tratamiento previo se asocian también a una peor respuesta clínica o microbiológica y pueden justificar el decantarse por la pauta diaria. En general, se recomienda prolongar la terapia hasta lograr cultivos negativos durante al menos 1 año. En pacientes infectados por el HIV puede utilizarse rifampicina si el régimen antirretroviral contiene dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido y efavirenz (dosis habituales), raltegravir (dosis habituales) o dolutegravir en dosis doble de la habitual. Si en el tratamiento antirretroviral se utiliza un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir, se debe emplear rifabutina (en una dosis reducida de 150 mg/día) en lugar de rifampicina. La dosis recomendada de rifabutina en los pacientes tratados con raltegravir o dolutegravir es la habitual (300 mg/día), pero esta debe incrementarse a 450 mg si se utiliza efavirenz. Los niveles plasmáticos de claritromicina disminuyen con efavirenz, por lo que es más adecuado emplear azitromicina. Los macrólidos, especialmente la claritromicina, elevan la concentración plasmática de ciclosporina, tacrolimus y sirolimus, mientras que las rifamicinas la reduce. Por tanto, en los pacientes trasplantados puede ser más apropiada la administración de azitromicina y rifabutina, aunque en cualquier caso es obligatorio realizar un control estrecho de las concentraciones plasmáticas de los inmunodepresores con el objeto de ajustar las dosis y garantizar la supervivencia del injerto.
En las formas fibrocavitarias localizadas, o cuando la respuesta al tratamiento médico es mala o el microbio es resistente a los macrólidos puede considerarse la exéresis quirúrgica. Existe asimismo evidencia de que las medidas encaminadas a mejorar el drenaje bronquial (broncodilatadores, fisioterapia respiratoria) pueden afectar favorablemente el curso de la enfermedad.
En las formas diseminadas se utiliza un régimen diario con claritromicina (1000 mg) o azitromicina (500 mg), etambutol (15 mg/kg de peso) y rifabutina (150-300 mg, con las modificaciones de dosis y precauciones apropiadas si se administran otros fármacos con los que pueda interaccionar). En los pacientes con infección HIV es recomendable prolongar el tratamiento durante al menos 1 año y mientras la cifra de $CD4^+$ no se mantenga de forma estable por encima de 100 células/μL como consecuencia del tratamiento antirretroviral. En España, la incidencia de enfermedad diseminada en los pacientes HIV seropositivos ha sido siempre baja, incluso en la época previa a disponer del tratamiento antirretroviral de alta eficacia. Por tanto, la profilaxis primaria no se recomienda y únicamente podría contemplarse en aquellos pacientes con recuentos de linfocitos $CD4^+$ persistentemente inferiores a 50/μL a pesar del tratamiento antirretroviral adecuado. En esta circunstancia excepcional puede administrarse monoterapia con claritromicina o azitromicina.

Mycobacterium kansasii

La pauta indicada incluye isoniazida (300 mg), rifampicina (600 mg) y etambutol (25 mg/kg los primeros 2 meses y 15 mg/kg posteriormente), hasta obtener al menos 1 año con cultivos negativos. Se recomienda el mismo tratamiento para las formas pulmonares y para las diseminadas. Dado que las rifamicinas tienen un papel terapéutico esencial, en los pacientes infectados por el HIV se debe diseñar un tratamiento antirretroviral compatible con rifampicina o rifabutina. Los macrólidos (claritromicina, azitromicina), las fluoroquinolonas (levofloxacino, moxifloxacino), el cotrimoxazol, el linezolid y los aminoglucósidos estreptomicina y amikacina son activos *in vitro.* El macrólido o la quinolona pueden sustituir a la isoniazida y, si no es posible utilizar una rifamicina, se recomienda un régimen de tres o cuatro drogas activas que incluya un macrólido y una quinolona.

Micobacterias de crecimiento rápido

Estas bacterias son resistentes a los fármacos antituberculosos clásicos. En el caso de *M. abscessus,* los únicos antibióticos con actividad previsible frente a la práctica totalidad de las cepas son la amikacina, la tigeciclina y la clofacimina, aunque la experiencia clínica con los dos últimos es escasa. Un porcentaje variable de cepas es sensible a imipenem, cefoxitina o linezolid y, entre las quinolonas, sólo el moxifloxacino tiene una actividad modesta. Es importante distinguir entre *M. abscessus* subespecie *abscessus* y la subespecie *bolletii* o *massiliense,*

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

porque la primera presenta de manera uniforme resistencia inducible a los macrólidos, mientras que la segunda es sensible a los mismos, hecho que confiere una diferencia pronóstica. *M. fortuitum* manifiesta también resistencia inducible a los macrólidos, pero suele ser sensible a las quinolonas (levofloxacino, moxifloxacino), cotrimoxazol, linezolid, imipenem, tigeciclina y amikacina y, con menor frecuencia (50%), a la doxiciclina y cefoxitina. *M. chelonae* es sensible a macrólidos, linezolid y tigeciclina y, en una proporción variable, a imipenem y amikacina, pero suele ser resistente a quinolonas y cefoxitina. *M. mucogenicum* acostumbra a ser sensible a la mayoría de los antibióticos citados, macrólidos y quinolonas incluidos. En la práctica, se administra un tratamiento de varios fármacos basado en las pruebas de sensibilidad y con inclusión de claritromicina o azitromicina, combinado, siempre que sea posible, con la retirada del biomaterial infectado mediante intervención quirúrgica. La duración del tratamiento es de 4-6 meses en las infecciones de piel, partes blandas y osteoarticulares, 6-12 semanas en las infecciones relacionadas con catéteres y al menos de 1 año en la infección pulmonar. En las formas pulmonares, particularmente en las debidas a *M. abscessus* subespecie *abscessus,* el fracaso terapéutico es frecuente.

Mycobacterium marinum

Se han mostrado eficaces pautas que incluyen claritromicina y etambutol o rifampicina durante 3-4 meses. Puede considerarse la resección quirúrgica adicional, especialmente si están afectadas estructuras profundas.

Otras especies

Se dispone de muy escasa experiencia en el caso de *M. genavense*. Tanto este organismo como *M. malmoense* pueden tratarse con múltiples fármacos, entre ellos claritromicina, según un esquema similar al recomendado para *M. avium.* En el tratamiento de *M. xenopi* se ha utilizado isoniazida, rifampicina y etambutol en combinación, aunque la mayoría de los expertos recomiendan en la actualidad un régimen con macrólido similar al recomendado para *M. avium,* con o sin estreptomicina o amikacina al inicio. El tratamiento de elección para *M. ulcerans* consiste en la administración de rifampicina, junto con estreptomicina, claritromicina o una fluoroquinolona durante 8 semanas. La cirugía debe plantearse cuando se considere beneficiosa para promover la curación de la herida, como por ejemplo si existe tejido necrótico abundante o para prevenir la formación de cicatrices extensas o deformidad, así como cuando no se tolere el tratamiento antibiótico; puede ir desde el desbridamiento limitado hasta la exéresis completa de la lesión con una posterior reconstrucción mediante injertos.

Pruebas de sensibilidad *in vitro* a los antimicrobianos

Están indicadas en situaciones muy concretas: a) para el complejo *M. avium-M. intracellulare* únicamente se aconseja estudiar la respuesta a claritromicina y sólo en enfermos que ya han recibido tratamiento previo; b) para *M. kansasii* sólo se estudia la rifampicina en los aislamientos patógenos, excepto en casos de resistencia a esta, en que deberán analizarse otros fármacos, como son las quinolonas, y c) en las infecciones por micobacterias de crecimiento rápido es donde está más claramente indicada la realización de las pruebas de sensibilidad *in vitro,* ya que se ha demostrado una buena correlación con la eficacia clínica. *M. abscessus* subespecie *abscessus* y *M. fortuitum* poseen metilasas (codificadas por genes *erm*) que inducen resistencia a los macrólidos. Pueden detectarse *in vitro* prolongando la incubación de la bacteria en presencia del antibiótico, por lo que es importante establecer una identificación previa precisa.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Aksamit TR, Philley JV, Griffith DE. Nontuberculous mycobacterial (NTM) lung disease: The top ten essentials. Respir Med 2014;108:417-25.

Atkins BL, Gottlieb T. Skin and soft tissue infections caused by nontuberculous mycobacteria. Cuur Opin Infect Dis 2014;27:137-45.

Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la tuberculosis. Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2010.

Núñez Cuadros E, Baquero Artigao F. Grupo de trabajo sobre infección por micobacterias no tuberculosas de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y tratamiento de las adenitis por micobacterias no tuberculosas. An Pediatr (Barc) 2012;77:e1-12. 208.

Ruiz Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Caylá J, Domínguez JA, et al. Normativa SEPAR: Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. Arch Bronconeumol 2008;44:551-66.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

LEPRA

Capítulo 257

C. Ferrándiz Foraster

CONCEPTO

La lepra es una enfermedad infectocontagiosa crónica causada por *Mycobacterium leprae* o bacilo de Hansen que afecta fundamentalmente a la piel y los nervios periféricos.

ETIOPATOGENIA

El microorganismo responsable es el bacilo de Hansen, micobacteria patógena primaria de persistencia intracelular, y no cultivable en medios artificiales. Es un bacilo ácido-alcohol resistente que en el interior de los histiocitos se presenta en agrupamientos denominados *globi* («globos»). Para la visualización de los bacilos se emplea la tinción de Ziehl-Neelsen.

La lepra se adquiere por contagio exclusivamente a partir del hombre, y requiere un contacto íntimo y prolongado. La fuente de contagio es el hombre enfermo multibacilar no tratado. No está claro cuál es la vía de transmisión aunque se admite que la fundamental es la vía aérea, a través de la mucosa nasal; no puede descartarse el contagio a través de la piel o del tubo digestivo. No se ha demostrado la transmisión intrauterina. El contagio suele producirse en la infancia o la adolescencia y se ve favorecido por condiciones de pobreza, hacinamiento, falta de higiene y malnutrición. Sólo el 3%-6% de los contactos familiares con pacientes de lepra desarrollan la enfermedad.

Cuando la infección se produce antes de que se haya definido el estado inmunológico del organismo con respecto a *M. leprae* se tendrá la denominada *lepra indeterminada.* A partir de aquí, la enfermedad puede curar o evolucionar a cualquiera de las otras formas. En el caso de que la anergia con respecto a *M. leprae* sea total, el infectado desarrollará una enfermedad progresiva y generalizada que afectará a la mayoría de sus órganos *(Lepra lepromatosa).* Los pacientes con un grado de resistencia bueno, pero no total, desarrollarán una reacción inflamatoria granulomatosa que detiene el progreso de la enfermedad, lo que origina un cuadro clínico limitado, con afección de la piel y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

sistema nervioso periférico *(Lepra tuberculoide).* Entre estas dos formas polares existe la forma inestable de la enfermedad denominada *lepra borderline,* intermedia o dimorfa que refleja diferentes grados de resistencia a la infección. El grado de resistencia puede medirse mediante la intradermorreacción de la lepromina o de Mitsuda, positiva en el polo tuberculoide, negativa en el lepromatoso y variable en la forma dimorfa.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la lepra indeterminada el cuadro histopatológico es poco característico y muestra infiltrados linfohistiocitarios de disposición perivascular, perianexial y perineural. En muy pocas ocasiones pueden evidenciarse bacilos en los fascículos nerviosos. En la lepra tuberculoide se observan granulomas tuberculoides formados por células epitelioides, con ocasionales células gigantes de tipo Langhans, rodeadas por abundantes linfocitos. Es frecuente la disposición de los granulomas alrededor de los fascículos nerviosos de la dermis, a los que en ocasiones llegan a destruir. Habitualmente no puede demostrarse la presencia de bacilos. En la lepra lepromatosa existe un infiltrado histiocitario en la dermis, que puede extenderse al tejido celular subcutáneo, pero que siempre respeta una fina banda de la dermis papilar entre la epidermis y la dermis afecta (banda de Unna). En lesiones evolucionadas, los histiocitos tienen un citoplasma vacuolizado y en su interior se demuestran abundantes bacilos (células de Virchow). También pueden verse cúmulos intracitoplasmáticos de bacilos degenerados, denominados *globi.*

EPIDEMIOLOGÍA

La mayor parte de los enfermos se encuentran en las zonas tropicales y subtropicales, correspondiendo las mayores tasas de prevalencia a Madagascar, Mozambique, el Congo y Angola en África, la India y Nepal en Asia y Brasil en América. La Organización Mundial de la Salud (OMS) tenía cerca de 224 700 casos registrados al inicio de 2007, aunque probablemente existen aún muchos casos sin diagnosticar. La enfermedad es excepcional en Europa y Norteamérica, donde pueden observarse algunos casos, en general importados. En España se considera una enfermedad en vías de extinción aunque la creciente inmigración de sujetos provenientes de zonas endémicas ha condicionado un incremento en el número de casos diagnosticados.

CUADRO CLÍNICO

La lepra afecta principalmente la piel y el sistema nervioso periférico, si bien la forma lepromatosa puede afectar cualquier órgano con la excepción del sistema nervioso central. El período de incubación es difícil de determinar. Se estima que es de alrededor de 4 años para las formas paucibacilares y de 10 o más años para las multibacilares.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Pese al polimorfismo de las lesiones son las más importantes para el diagnóstico precoz y la determinación de la forma clínica. En el polo tuberculoide (resistente a la infección) suelen ser placas geográficas, escasas, bien delimitadas, anestésicas y anhidróticas desde el inicio, en general hipopigmentadas en la piel negra y eritematosas en la piel blanca, monomorfas para un mismo paciente y distribuidas de forma asimétrica principalmente en el tronco. En ellas no es posible la demostración de bacilos. Por el contrario, en el polo lepromatoso (baja resistencia a la infección) las lesiones son muy numerosas, mal delimitadas, con tendencia a la confluencia, polimorfas (nódulos, máculas e infiltraciones), de predominio en zonas acras y de distribución simétrica; en su inicio no presenta alteraciones de la sensibilidad ni de la sudación. La baciloscopia en las lesiones es siempre positiva. En la lepra dimorfa se encuentran lesiones con características intermedias entre las dos formas polares.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Son debidas a afección del sistema nervioso periférico y pueden ser el primer síntoma de la enfermedad. Aparecen en todas las formas de lepra, pero son más precoces e intensas en la lepra tuberculoide. Los nervios más afectos son el facial, el cubital, el mediano y los ciático-poplíteos externo e interno.

El hallazgo clínico más importante para el diagnóstico son los trastornos de la sensibilidad. La sensibilidad superficial se afecta de forma más precoz e intensa que la profunda. La sensibilidad térmica es la primera en alterarse, seguida, de la dolorosa y la táctil. Las zonas más afectas son aquellas en las que existen lesiones cutáneas y las partes acras de las extremidades. En las lesiones cutáneas, la afección neurológica se acompaña de pérdida del vello y disminución o pérdida de sudación y secreción sebácea.

El engrosamiento de los nervios puede llegar a ser detectado visualmente o por palpación, en especial el del auricular del cuello, el cubital, el mediano y el ciático-poplíteo externo, y provocar síntomas compresivos (p. ej., síndrome del túnel carpiano). Los episodios de neuritis, muy dolorosos, pueden conducir a una lesión neural primaria que puede llegar a ser irreversible. Otras consecuencias de la afección neurológica son parestesias, neuralgias, parálisis, atrofias musculares, contracturas y abolición de reflejos superficiales.

AFECCIÓN VISCERAL

Es mucho menos frecuente que la afección cutánea y neurológica y se da exclusivamente en la forma lepromatosa. Entre las más frecuentes se encuentran las lesiones oculares (conjuntivitis, queratitis, iridociclitis, glaucoma, retinopatía y neuritis óptica), la afección de la oronasofaringe y esfera otorrinolaringológica (rinitis con epistaxis, perforación del tabique nasal, infiltración de oído externo), articulares, orquiepididimitis e infiltración de médula ósea, bazo y ganglios linfáticos. Sin embargo, pueden afectarse la mayoría de los órganos con algunas excepciones como el sistema nervioso central y muy infrecuentemente el pulmón y los ovarios. La nefropatía es la principal causa de muerte por lesiones viscerales en la lepra, pero no es debida a una infección directa, sino a síndrome nefrótico e insuficiencia renal crónica por glomerulonefritis y amiloidosis, como consecuencia de las leprorreacciones repetidas.

LEPRORREACCIONES

Son episodios agudos dentro del curso crónico de la lepra, debidos a variaciones en la situación inmunológica, que rompen el equilibrio entre el agente infeccioso y el organismo. No aparecen en la lepra indeterminada, son excepcionales en la lepra tuberculoide y aumentan en frecuencia y gravedad a medida que la enfermedad se aproxima al polo lepromatoso. Son las responsables de muchas de las secuelas de la enfermedad. Pueden ser desencadenadas por factores intercurrentes, como enfermedades febriles, embarazo, parto, menstruación o estrés. Se distinguen los dos tipos que se describen a continuación.

Leprorreacciones de tipo I

Se producen en la lepra dimorfa. Las reacciones de reversión *(reversal reactions)* son debidas a un incremento de la respuesta celular y causan acercamiento hacia el polo tuberculoide. Se caracterizan por neuritis aguda y/o agudización de las lesiones cutáneas existentes que adquieren características más inflamatorias y pueden llegar a ulcerarse, pero sin sintomatología constitucional. En cambio, las reacciones de agravamiento *(downgrading reactions)* son similares a las de tipo II, con aproximación al polo lepromatoso.

Leprorreacciones de tipo II

Son reacciones por inmunocomplejos, que acompañan a fenómenos de diseminación bacilar y se observan, por tanto, en las formas multibacilares (intermedia-lepromatosa y lepra lepromatosa). En general aparecen como episodios recurrentes, de 15-30 días de duración. Se caracterizan por fiebre, malestar general, artralgias, mialgias, neuralgias y aparición de lesiones cutáneas nuevas cuya morfología dependerá de la profundidad a la que ocurren los fenómenos de vasculitis. Si esta es superficial, el cuadro clínico recuerda al eritema polimorfo. Si los vasos afectos son los de la dermis profunda, aparece el característico eritema nudoso leproso. Si la vasculitis se localiza en planos más

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

profundos, en la hipodermis, aparece un cuadro clínico muy intenso, con necrosis y escaras profundas *(fenómeno de Lucio).* En este tipo de reacción, la afección neurológica suele ser más extensa que en la leprorreacción de tipo I aunque las neuritis son por lo común menos agudas y más reversibles que en la de tipo I. Además, pueden presentar afección visceral grave en forma de iridociclitis aguda, orquitis, artritis, tenosinovitis, osteítis, adenitis, visceromegalia, alteraciones renales y deterioro grave del estado general.

TRASTORNOS TRÓFICOS

No son sólo consecuencia directa de la lesión neural primaria sino que en su génesis intervienen también leprorreacciones, heridas, quemaduras y traumatismos que secundariamente se infectan. Con frecuencia dejan secuelas graves. Consisten en úlceras, deformidades, osteólisis acral, artrosis, anquilosis, hiperqueratosis, xerosis, trastornos de la pigmentación, atrofia, alopecia, anhidrosis y anoniquia u onicodistrofias. El mal perforante plantar es una presentación frecuente.

FORMAS CLÍNICAS

LEPRA INDETERMINADA

Es la forma de comienzo en todos los pacientes. Suele aparecer en la infancia o la adolescencia y puede evolucionar hacia la curación espontánea o hacia cualquiera de las otras formas clínicas. Las lesiones más frecuentes son máculas hipocrómicas o eritematosas, únicas o muy escasas en número, de bordes mal delimitados, en general de pocos centímetros de diámetro y que suelen localizarse en la cara, las nalgas o las extremidades. Su principal característica es mostrar hipoestesia térmica o dolorosa. Nunca existe lesión neural troncular. El test de Mitsuda puede ser positivo o negativo y la baciloscopia en moco nasal, linfa y lesiones cutáneas es negativa.

LEPRA TUBERCULOIDE

Es una forma polar y estable, con muy poca cantidad de bacilos (paucibacilar) debido a que existe una fuerte respuesta inmunitaria celular, que destruye los bacilos por medio de la formación de granulomas tuberculoides y que se pone de manifiesto por un test de Mitsuda fuertemente positivo. La baciloscopia suele ser negativa. Afecta sólo la piel y los nervios.

Las lesiones cutáneas, de tamaño variable, son poco numerosas, y en ocasiones únicas. Suelen ser monomorfas en un mismo paciente, se distribuyen de forma asimétrica, con predilección por el tronco, glúteos, muslos y cara. Las lesiones cutáneas más características consisten en placas geográficas, eritematosas o violáceas, sin pelo y anhidróticas, de bordes bien delimitados y sobreelevados, con tendencia a la curación central. En sujetos de etnia negra o piel muy pigmentada pueden ser hipopigmentadas. Los trastornos sensitivos en las lesiones son precoces. Otras posibles lesiones son máculas anestésicas, de superficie seca y sin pelo. La afección neurológica es precoz pero, en general, limitada a unos pocos nervios periféricos. En ocasiones se presenta sólo con afección neural, con dolor y engrosamiento de los nervios afectos seguido de anestesia y debilidad muscular (lepra neural pura).

LEPRA DIMORFA O *BORDERLINE*

Es una forma intermedia e inestable entre las dos formas polares. Se distinguen varios subtipos, según su proximidad a alguno de los extremos del espectro: intermedia-tuberculoide, intermedia-intermedia e intermedia-lepromatosa. Las lesiones cutáneas, de morfología variada, suelen tener una distribución asimétrica y su número es variable. En el subtipo intermedia-tuberculoide consisten en máculas y placas a menudo anulares, más numerosas y de bordes más difusos que en la lepra tuberculoide. Los síntomas neurológicos pueden preceder a la aparición de las lesiones cutáneas durante años, el test de Mitsuda es positivo y la baciloscopia negativa. En el subtipo intermedia-lepromatosa las lesiones son muy numerosas y polimorfas, aunque sin alcanzar la extensión y completa simetría de la forma lepromatosa y sin afección visceral. La baciloscopia de las lesiones es positiva y la reacción de Mitsuda negativa.

LEPRA LEPROMATOSA

Es también una forma polar estable, pero en la que la respuesta celular inmune, puesta de manifiesto por un test de Mitsuda negativo, no es capaz de destruir los bacilos, que son muy abundantes (multibacilar). La baciloscopia es siempre positiva tanto en moco nasal como en linfa y en lesiones cutáneas. Puede afectar a la piel, las mucosas, los nervios y órganos internos. La afección neurológica no es tan precoz como en la lepra tuberculoide pero es más difusa.

Las lesiones cutáneas son numerosas, de distribución simétrica, de bordes mal delimitados y predominio en zonas acras. El espectro de lesiones cutáneas es muy variado; las más características y definitorias son los lepromas, consistentes en formaciones nodulares o infiltraciones difusas. Las localizaciones preferentes son la cara, el tronco y las zonas acras de las extremidades. La presencia de múltiples lepromas faciales origina la denominada *facies leonina.* Entre otros tipos de lesiones cutáneas se incluyen máculas eritematosas, hipocrómicas o hiperpigmentadas, en general numerosas, de pequeño tamaño y superficie brillante; infiltración cutánea difusa o localizada y alopecia, trastornos de la sudación y onicodistrofias. La alopecia de la cola de las cejas es un dato de gran valor diagnóstico.

Puede afectar a la mucosa oral en forma de pápulas en los labios y nódulos en el paladar, al que pueden perforar, y a la mucosa nasal con úlceras y fácil sangrado; es frecuente la epistaxis. En casos de larga evolución puede encontrarse deformidades y destrucción de la nariz secundaria a la perforación del tabique nasal. De igual modo puede haber afección ocular con queratitis, iridociclitis y atrofia del iris. En casos muy evolucionados no es rara la atrofia testicular que causa esterilidad y ginecomastia.

La lepra histioide, con lesiones nodulares clínica e histológicamente similares a dermatofibromas, y la lepra de Lucio y Alvarado, con infiltración cutánea difusa, son variedades clínicas peculiares de la lepra lepromatosa.

DIAGNÓSTICO

Los hallazgos clínicos, que deben hacer sospechar una infección leprosa, son la presencia de lesiones cutáneas con trastornos de la sensibilidad, el engrosamiento de nervios periféricos y la morfología de las lesiones cutáneas. Otros datos que se deben tener en cuenta son la positividad del examen bacteriológico en fresco del moco nasal, la linfa y la piel, mediante tinción de Ziehl-Neelsen, en la forma polar lepromatosa y la respuesta positiva al test de Mitsuda leída a los 21 días (propia del polo tuberculoide).

El diagnóstico diferencial es muy amplio y diferente en las distintas formas clínicas. Deben considerarse fundamentalmente los procesos granulomatosos tales como la tuberculosis, las micobacteriosis atípicas, las micosis profundas, la sífilis y en menor escala los linfomas cutáneos. Sin embargo, su diagnóstico no es difícil si se tiene presente la existencia de la enfermedad.

PRONÓSTICO

Actualmente el tratamiento de la lepra es muy efectivo. El contagio desaparece en semanas y la mejoría clínica se hace evidente en pocos meses, por lo que puede considerarse una enfermedad curable en cuanto a infección activa. El principal problema deriva de las secuelas, principalmente las deformidades, las alteraciones neurológicas y los trastornos tróficos. Para evitarlos son esenciales el diagnóstico y el tratamiento precoces.

TRATAMIENTO

Las pautas aconsejadas por la OMS son las siguientes:

- *Formas multibacilares:* sulfona p.o., 100 mg/día, más clofacimina, 50 mg/día, sin supervisión, y rifampicina, 600 mg, más clofacimina, 300 mg una vez al mes, supervisado hasta que la baciloscopia sea negativa y por lo menos durante 2 años, con seguimiento mínimo de 8 años.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

- *Formas paucibacilares:* sulfona p.o., 100 mg/día, sin supervisión, y rifampicina, 600 mg, una vez al mes supervisado, durante 6 meses y seguimiento mínimo de 4 años.

En países con medios económicos suficientes suelen emplearse pautas de tratamiento más complejas basadas en la utilización de fluoroquinolonas, minociclina y claritromicina. En las *leprorreacciones* se emplean prednisona 60-80 mg/día o talidomida 300 mg/día que deben mantenerse hasta el control de las mismas, generalmente alrededor de 1 mes. En las reacciones de reversión de tipo I la talidomida no es eficaz. La clofacimina en dosis de 300 mg/día también es útil en todas las leprorreacciones, en especial en las de larga duración. El tratamiento debe incluir la prevención y la corrección de las secuelas y medidas de apoyo para mejorar las condiciones sociales y los problemas de reinserción del paciente.

PROFILAXIS

La quimioprofilaxis puede aplicarse a los contactos, con un test de Mitsuda negativo, de un enfermo multibacilar no tratado. Es suficiente administrar una dosis de rifampicina mensual durante 6 meses.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Fonseca E. Infecciones por micobacterias. En: Ferrándiz C, ed. Dermatología clínica. 4.ª ed Barcelona: Elsevier; 2014. p. 31-3.

Ramos E, Silva M, Rebello PF. Leprosy. Recognition and treatment. Am J Clin Dermatol 2001;2:203-11.

Worobec SM. Treatment of leprosy/Hansen's disease in the early 21st century. Dermatol Ther 2009;22:518-37.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

SÍFILIS. TREPONEMATOSIS NO VENÉREAS

Capítulo 258

M. Alsina Gibert | L. Matas Andreu

SÍFILIS O LÚES

ETIOLOGÍA

La sífilis está producida por *Treponema pallidum* spp. *pallidum,* bacteria de distribución universal que se transmite por vía sexual y maternofetal, y afecta únicamente al ser humano. Es una infección sistémica que alterna períodos sintomáticos, generalmente cortos, y períodos asintomáticos de duración variable. Se denomina también *lúes,* del latín *lues venereum* («enfermedad» o «pestilencia»). Otras especies de treponema producen las treponematosis endémicas que se transmiten por contacto cutáneo y dan lugar al bejel o sífilis endémica (*Treponema pallidum* spp. *endemicum*), al buba o pian (*Treponema pallidum* spp. *pertenue*) o al mal de pinto *(Treponema careatum).*

Los treponemas son bacterias de forma helicoidal (familia *Spirochaetaceae*), largas y finas (6-15 μm × 0,15 μm) y presentan entre 6 y 14 espiras. El citoplasma está rodeado por una membrana trilaminar, cuya lámina externa es rica en fosfolípidos y lipopolisacáridos y pobre en proteínas. Gracias a los flagelos insertados en ambas puntas y que recorren toda la bacteria, el organismo realiza un movimiento rotatorio característico.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque no hay acuerdo sobre los orígenes de la sífilis, en Europa se describió específicamente por primera vez en el siglo xv. Actualmente la sífilis está presente en todo el mundo. En los últimos años ha aumentado su incidencia en los países occidentales. En Europa se han descrito brotes de sífilis en el colectivo de hombres que practican sexo con hombres (HSH) y un aumento de casos en la población heterosexual y de sífilis congénita. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2008 se produjeron en el mundo 10,6 millones de nuevos casos, con una prevalencia de 36 millones de casos. En España, y a pesar de la reconocida subdeclaración de casos, se estima una tasa de 7,8 por cada 100 000 habitantes y 1 único caso de infección congénita durante el año 2012.

Treponema pallidum se transmite por contacto directo con el exudado de las lesiones, por vía transplacentaria durante el embarazo o por transfusión de sangre de una persona infectada. El período de incubación varía entre 10 y 90 días. Aunque el contagio se puede producir en cualquier momento, se considera que la máxima transmisibilidad ocurre durante el primer año de infección, por la presencia de lesiones mucocutáneas durante la sífilis primaria o secundaria.

PATOGENIA

Treponema pallidum penetra por las mucosas intactas o por la piel lesionada, alcanza el sistema linfático y se disemina a todo el organismo por vía sanguínea. En el sitio de inoculación y cuando la concentración de bacterias llega a 10^7 se produce una lesión denominada *chancro.* Después de un período asintomático produce lesiones mucocutáneas con sintomatología general. Tras un nuevo período asintomático puede evolucionar a un tercer estadio con afección predominantemente neurovascular.

La escasez de proteínas de la membrana externa del microorganismo favorece su escape a la respuesta del hospedador, y los fenómenos inflamatorios locales que desarrolla con la respuesta inmunitaria son los principales responsables de las manifestaciones clínicas. La lesión básica que produce es una vasculitis en forma de endarteritis obliterante, con infiltrado linfoplasmocitario. En la lúes primaria y secundaria hay una elevada concentración de bacterias, por lo que las lesiones son muy contagiosas. En la lúes terciaria, la endarteritis obliterante afecta a los *vasa vasorum,* especialmente en la sífilis cardiovascular y meningovascular. Los gomas son lesiones seudogranulomatosas alrededor de endarteritis de pequeños vasos sobre todo en piel y huesos.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de la sífilis se dividen clásicamente en diferentes estadios: sífilis primaria, sífilis secundaria, sífilis latente (precoz y tardía) y sífilis terciaria.

Sífilis primaria

La lesión primaria de la sífilis es el *chancro duro*. Se presenta en la zona de inoculación aproximadamente a las 3 semanas después del contagio, aunque el período de incubación varía entre 3 y 90 días. Se considera que un tercio de las personas que tienen contacto directo con una lesión de sífilis adquiere la infección. El chancro se inicia como una mácula rojo-cobriza única que progresa a una pápula o placa que posteriormente se erosiona o ulcera. Está bien delimitado, de 0,3 a 3 cm de diámetro, de superficie de color rosa asalmonado, liso, brillante, con secreción mucosa y base indurada. Clásicamente se refiere como una lesión indolora, en ocasiones puede ser dolorosa, principalmente cuando se produce sobreinfección. La descripción clásica del chancro (úlcera indolora de base lisa) se presenta sólo en el 31% de los pacientes. La induración es un hallazgo constante (95% de los casos), aunque también puede observarse en úlceras de otras causas.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La localización más habitual es el área genital: pene y más específicamente, glande y surco balano-prepucial en los varones, y vulva, periné y cérvix en las mujeres. En los hombres que tienen relaciones con hombres, es frecuente la afectación anorrectal y también la extragenital, siendo los labios la zona más frecuentemente afectada (40%-70% de chancros extragenitales). Los chancros extragenitales tienden a ser dolorosos, menos indurados y de bordes más sobreelevados. El 80% de los casos de los chancros genitales se asocian a una o más adenopatías locorregionales. Se detectan a los 7-10 días de la aparición del chancro. Son adenopatías duras, no supurativas, rodaderas, uni- o bilaterales, inguinales o inguinocrurales, indoloras en el 60% de los casos. Cuando la afectación es anal o de genitales internos en la mujer, las adenopatías se localizan en profundidad, en zona ilíaca o perirrectal. Dejado a su evolución, el chancro cura en aproximadamente 3-6 semanas sin dejar cicatriz (o con una leve cicatriz indurada), mientras que las adenopatías pueden persistir durante varios meses.

Sífilis secundaria

El estadio de sífilis secundaria corresponde a la fase de diseminación hematógena y linfática de la enfermedad. Se desarrolla habitualmente entre 4 y 10 semanas después de la aparición del chancro, y en el 30% de los casos puede solaparse con la sífilis primaria. Sin embargo, hasta el 40% de los pacientes pueden no referir ningún tipo de lesión previa. En el primer año se desarrollan el 90% de las lesiones mucocutáneas, las *sífilides*. Las erupciones cutáneas son la forma clínica más habitual de presentación y las desarrollan entre el 75% y el 90% de los pacientes con sífilis secundaria. La morfología de las mismas puede ser muy variada; se han descrito múltiples formas clínicas que remedan a otras dermatosis, por lo que se conoce a la sífilis como *la gran simuladora.*

Entre las erupciones más habituales se encuentran el exantema maculoso o roseoliforme *(roséola sifilítica),* el maculopapular, el folicular, el anular y el pustuloso. Tienden a ser asintomáticas y a autolimitarse en días o semanas sin dejar habitualmente cicatriz, por lo que las formas más leves pueden pasar desapercibidas. El exantema maculoso se caracteriza por tenues máculas aisladas, de 3 a 10 mm de tamaño, redondas u ovaladas, rosadas, distribuidas por tronco, extremidades superiores, muslos y nalgas, aunque tienen predilección por situarse simétricamente en flancos y pliegues de flexión de las extremidades superiores. Es característica la afectación de palmas y plantas. Un aspecto clínico infrecuente es la despigmentación en collar secundaria a la resolución de las lesiones localizadas en cuello y parte superior de tronco, conocida clásicamente como el *collar de Venus.*

El exantema papuloso junto con el exantema macular son las dos sífilides más frecuentes y pueden presentarse asociados. Se han descrito dos tipos clínicos principales según las pápulas sean de pequeño tamaño (sifílide papulosa miliar o liquenoide) o de gran tamaño (sifílide lenticular o numular). También se describen lesiones papuloescamosas con un collar descamativo en la periferia, sifílides córneas en palmas y plantas *(clavos sifilíticos),* lesiones psoriasiformes y sifílides anulares en escarapela (placas rodeadas por pequeñas pápulas). Una variante de sífilis secundaria poco frecuente (menos del 1% de todos los casos) pero clínicamente muy llamativa es la llamada *sífilis maligna*. La clínica es polimorfa, con pápulas, placas, nódulos y vesiculopústulas que tienden a ulcerarse y cubrirse de costras rupioides que dejan cicatriz al curar. En esta presentación, la afectación palmoplantar no es frecuente, aunque sí suele haber afectación facial.

Las sífilides pustulosas son la forma menos frecuente de sífilis secundaria. Se observan en pacientes inmunodeprimidos y pueden adoptar características acneiformes (tronco y extremidades superiores), características variceliformes (papulovesículas localizadas en cara, tronco y extremidades) y formas impetigiformes (cara y cuero cabelludo, y zona púbica). La afección mucosa se observa asociada a la afectación cutánea en alrededor del 50% de los pacientes. Se puede manifestar como enantema, placas mucosas y los condilomas planos. El enantema es difuso situado preferentemente en parte posterior de cavidad oral (paladar, úvula y amígdalas). Puede asociarse a laringitis, la cual se manifiesta por ronquera y afonía. Las placas mucosas son erosiones de base ligeramente sobreelevadas, de 5-10 mm de tamaño, cubiertas por una fina membrana, localizadas en mucosa bucal, lingual y labial, habitualmente indoloras y rápidamente evolutivas. Asimismo puede presentarse el mismo tipo de lesiones en la región anogenital, sobre todo en pacientes del sexo femenino.

Los condilomas planos son lesiones papulosas, verrugosas o hipertróficas, que afectan áreas intertriginosas, como son pliegues inguinales, periné, escroto y zona perianal. En zonas húmedas como pliegues interdigitales y retroauriculares, así como en comisuras bucales, tienden a macerarse, erosionarse, fisurarse y cubrirse de un exudado grisáceo de olor fétido. Los anejos también pueden afectarse en forma de pérdida de pelo difusa o en pequeñas placas, denominada *alopecia apolillada.* Además de cuero cabelludo puede afectar la barba, las cejas o cualquier zona corporal.

En ausencia de tratamiento, el 25% de los pacientes presentan brotes recidivantes de lesiones mucocutáneas, más habitualmente durante los primeros 2 años, aunque en algunos pacientes las recidivas pueden alargarse hasta los 4 años. En estos casos las lesiones cutáneas son cada vez menos numerosas, más circunscritas y morfológicamente más nodulares *(sifílides nodulares).*

En la sífilis secundaria, la sintomatología constitucional es frecuente y puede acompañar o preceder a las manifestaciones mucocutáneas. Los síntomas generales son de intensidad variable e incluyen febrícula, cefalea, malestar general, anorexia, pérdida de peso, odinofagia, artralgias y mialgias. Se acompañan de linfadenopatías generalizadas, con ganglios de pequeño-mediano tamaño, no supurativos ni dolorosos, localizados principalmente en región inguinal, suboccipital, cervical, retroauricular y epitroclear.

En la fase de diseminación treponémica cualquier órgano puede resultar afectado. Es frecuente la anemia, la leucocitosis y la elevación de la VSG. La neurosífilis con las alteraciones del líquido cefalorraquídeo (LCR; hiperproteinorraquia y pleocitosis linfocitaria) son comunes en estadios tempranos de la infección no tratada. La hepatitis sifilítica (fundamentalmente, elevación de los valores séricos de fosfatasa alcalina), la infiltración extensa del tracto gastrointestinal, la afectación esquelética multifocal (sobre todo de huesos largos y calota craneal con osteólisis, sinovitis, osteítis, periostitis), la afección renal (glomerulonefritis por inmunocomplejos, síndrome nefrótico) y los trastornos oculares (fundamentalmente panuveítis) son manifestaciones menos frecuentes.

Sífilis latente

La sífilis latente se define como la sífilis con serologías positivas, pero sin manifestaciones clínicas de la enfermedad. Se divide en sífilis latente precoz (primer año después de la infección) y sífilis latente tardía (después del primer año de la infección). Sin tratamiento, la sífilis latente precoz se considera como un período infeccioso, ya que puede ser interrumpido por recidivas de sífilis secundaria. Los casos de sífilis latente de duración incierta se consideran, a efectos de actitud general y tratamiento, como sífilis latentes tardía.

Sífilis terciaria o tardía

Un tercio de los pacientes infectados no tratados desarrollarán manifestaciones clínicas conocidas como *sífilis tardía* o *sífilis terciaria* a partir del segundo año y hasta 25-30 años después de la infección. La patogénesis común a todas ellas es la endarteritis y la periarteritis de vasos pequeños y medianos. Se describen tres tipos: la sífilis tardía benigna, la sífilis cardiovascular y la neurosífilis.

Sífilis tardía benigna

El goma sifilítico es la lesión principal de la llamada *sífilis tardía benigna* o *terciaria.* Es una lesión nodular o nódulo-ulcerativa que afecta principalmente a piel (70%), mucosas (10,3%) y huesos (9,6%), aunque también puede afectar a hígado, cerebro y corazón.

En la piel se localiza preferentemente en cuero cabelludo, frente, glúteos, zonas preesternal y tibial. Las mucosas más afectadas son la de paladar, lengua, amígdalas, faringe y nariz. En esta última localización y en paladar es característico que se ulceren y provoquen la destrucción de los tejidos de la zona. La afección ósea más habitual es la de los huesos craneales, tibia y clavícula, con periostitis que se manifiesta como hinchazón y dolor nocturno.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Sífilis cardiovascular

La sífilis cardiovascular es una rareza en la actualidad. En la época prepenicilínica se manifestaba clínicamente en alrededor el 10% de los pacientes afectos después de 15-30 años de la infección. La aortitis sifilítica es la afección más frecuente de la sífilis cardiovascular (alrededor del 30%); la aorta torácica ascendente es la más comprometida.

Neurosífilis

Desde el principio de la infección, el treponema invade el sistema nervioso central, y en más del 40% de los pacientes producirá afección del mismo. La neurosífilis representa un continuo desde las primeras semanas o meses tras la infección hasta el período de sífilis tardía. En consecuencia, las manifestaciones clínicas pueden aparecer durante cualquier período de la enfermedad e incluso solaparse.

Neurosífilis asintomática

Clásicamente incluye a los pacientes sin síntomas ni signos neurológicos en los que se identifican alteraciones del LCR, tales como pleocitosis linfocitaria, hiperproteinorraquia o una prueba del VDRL (del inglés *Venereal Disease Research Laboratory*) positiva. Estos pacientes tienen de un 20% a un 30% de probabilidad de progresar a enfermedad neurológica sintomática en los primeros 10 años, cifra que aumenta con el transcurso del tiempo, por lo que deben ser tratados siempre.

Neurosífilis sintomática

Sus principales formas clínicas, por orden cronológico de aparición son: sífilis meníngea (primer año), sífilis meningovascular (a los 5-10 años) y sífilis parenquimatosa, que incluye la parálisis general progresiva y la tabes dorsal. La *sífilis meníngea* puede afectar al cerebro (meningitis aguda) o a la médula espinal (paquimeningitis espinal). Los pacientes pueden presentar cefalea, náuseas, vómitos, rigidez de nuca, parálisis de los pares craneales, convulsiones y trastornos de la conciencia. La afección de la médula espinal es infrecuente y los síntomas incluyen dolor de espalda, pérdida de sensibilidad, incontinencia, debilidad en extremidades inferiores y atrofia muscular. La *sífilis meningovascular* se caracteriza por una inflamación difusa de la aracnoides y la piamadre junto con una endarteritis obliterante de las arterias que puede causar trombosis, isquemia e infarto. Suele presentarse como un cuadro de ictus de la arteria cerebral media en un adulto joven, precedido por síntomas prodrómicos de días o semanas de duración de encefalitis subaguda (cefalea, vértigo, insomnio y trastornos psicológicos). La *sífilis parenquimatosa* incluye la parálisis general progresiva (compromiso cortical) y la tabes dorsal (compromiso medular). Las manifestaciones de la *parálisis general* corresponden nemotécnicamente al término inglés *paresis:* personalidad (paranoia), afectos (labilidad emocional), reflejos (exaltados), *eye* («ojo»; *pupila de Argyll-Robertson*), sensorio (ilusiones, delirios, alucinaciones), intelecto (disminución de la memoria reciente y de la capacidad de orientación, cálculo, juicio y razonamiento) y *speech* («lenguaje»; balbuceo). La *tabes dorsal* produce los signos y síntomas correspondientes a la desmielinización de los cordones posteriores y raíces dorsales. Clínicamente origina un cuadro de ataxia de la marcha y dolores lancinantes. Síntomas menos frecuentes son las parestesias, los trastornos vesicales, la impotencia, la arreflexia y la pérdida de la sensibilidad térmica, vibratoria y postural. Las pupilas de Argyll-Robertson, pequeñas e irregulares, arreactivas a la luz y al dolor, con reacción a la acomodación conservada, están entre los signos más frecuentes de la tabes dorsal. La atrofia óptica también es frecuente.

Sífilis congénita

La clínica posnatal se divide en dos formas de presentación, sífilis congénita precoz (los primeros 2 años) y sífilis congénita tardía (después de los 2 años). Las manifestaciones de la sífilis congénita precoz son más evidentes a partir de los 3 meses de edad. Son neonatos de bajo peso con afectación del estado general (hepatoesplenomegalia, ictericia, glomerulonefritis, meningitis en el 20% de los casos) y que pueden desarrollar lesiones cutáneas (pénfigo palmoplantar, sifílides maculopapulares que pueden ulcerarse, rágades periorificiales y alopecia), lesiones mucosas (rinitis o coriza sifilítica, perforación del tabique nasal) o lesiones óseas (pericondritis de huesos largos y osteocondritis dolorosa que puede dar lugar a la *seudoparálisis de Parrot*). En la sífilis congénita tardía predomina la afección ósea con deformidades características como la *nariz en silla de montar* o *la tibia en sable.* También se puede observar la tríada clásica de queratitis intersticial, sordera por afección del VIII par craneal o alteraciones de la dentición con *dientes en barril* o *de Hutchinson,* que se hacen más evidentes en la época prepuberal. El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras infecciones congénitas como la rubéola, el citomegalovirus o la toxoplasmosis.

Sífilis en coinfección con el HIV

La sífilis y el HIV son infecciones de transmisión sexual y es conocido que la sífilis primaria facilita tanto la transmisión como la adquisición de la infección por el HIV. La sífilis induce un aumento de la carga vírica y una disminución del recuento de linfocitos CD4, parámetros que se normalizan con el tratamiento de la misma. El aumento de la carga vírica podría contribuir a la mayor transmisión del virus en pacientes con coinfección sífilis-HIV.

Las manifestaciones clínicas de la sífilis en los pacientes infectados por el HIV son similares a las de los pacientes no infectados. Las principales diferencias se observan en el estadio de sífilis primaria. El 70% de los pacientes infectados por el HIV presentan chancros múltiples, que son de mayor tamaño y profundidad que los que se observan en pacientes no infectados por aquel. En aproximadamente el 25% de los casos, el chancro está aún presente cuando se desarrollan las manifestaciones de sífilis secundaria. Recientemente se ha observado que los pacientes infectados por el HIV pueden tener un riesgo más elevado de desarrollar complicaciones oftalmológicas y neurológicas que los pacientes no infectados por el virus, particularmente los pacientes con recuento de linfocitos CD4 inferior a 350 μL y/o un VDRL superior a 1/32.

Las manifestaciones de la sífilis secundaria son similares a las referidas en pacientes no infectados por el HIV. Por otro lado, los pacientes infectados por el HIV que adquieren una infección sifilítica pueden tener un riesgo más elevado de desarrollar complicaciones neurológicas que los pacientes no infectados por el virus. Se ha observado que los pacientes con recuento de linfocitos CD4 inferior a 350 μL tienen más posibilidades de desarrollar neurolúes y se ha comprobado que los pacientes infectados por el HIV con cifras de linfocitos CD4 inferiores a 200 μL tienen menos probabilidades de normalizar el VDRL en el LCR tras el tratamiento.

DIAGNÓSTICO

Treponema pallidum no puede ser cultivado *in vitro,* ni ser observado por las técnicas de tinción habituales en los laboratorios. Para el diagnóstico directo se debe recurrir a la observación en fresco en microscopio de campo oscuro, o a tinciones con inmunofluorocromos en muestras de lesiones genitales, lesiones cutáneas exudativas y en aspirados de ganglio linfático. El examen en fresco debe realizarse antes de 20 min después de la extracción para poder observar la movilidad característica de las espiroquetas.

En muestras de lesiones ulcerativas, especialmente en el chancro, se puede realizar una técnica de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN) para la detección de *Treponema pallidum.* Aunque pueden llegar a detectar un solo genoma de treponema, no tienen buenos resultados en otras muestras. Actualmente se dispone de técnicas multiplex que detectan simultáneamente otros agentes de infecciones de transmisión sexual.

Desde la introducción hace más de un siglo del test de Wasserman, el diagnóstico de la sífilis se fundamenta en la serología. Existen dos grupos de pruebas en función del tipo de antígeno utilizado: pruebas no treponémicas (VDRL o RPR, del inglés *rapid plasma reagin*) y pruebas treponémicas (*Treponema Pallidum-Hemagglutination Assay* [TP-HA] o, *Fluorescent Treponema Antibody-Absorption Test* [FTA-ABS], EIA-IgG/IgM Test, enzimoinmunoensayo o inmunoensayo por quimioluminiscencia [CIA, del inglés *chemiluminescence immunoassay*). Las pruebas no treponémicas o reagínicas permiten detectar anticuerpos IgG e IgM, frente a antígenos lipoideos como la cardiolipina y la lecitina liberados por el daño celular producido por las bacterias y el

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

mismo huésped. Han sido ampliamente utilizadas, permiten cuantificar la respuesta serológica, son económicas y de fácil uso. Sus limitaciones son la falta de sensibilidad en la sífilis primaria (≤ 6 semanas después de la infección), los falsos positivos y la posibilidad del llamado *fenómeno prozona* (resultado falsamente negativo debido a un exceso de anticuerpos en relación con la concentración de antígeno). Son imprescindibles para el control de la evolución y de la respuesta terapéutica.
En las pruebas treponémicas se utilizan antígenos de la bacteria como las lipoproteínas TpN15, TpN17 y TpN47 de la membrana. Son pruebas cualitativas que detectan los anticuerpos específicos a las 3 semanas de la infección. Las pruebas treponémicas tienen una alta sensibilidad y especificidad, pero pueden presentar reacciones cruzadas con otras espiroquetas, así como falsas positividades en situaciones similares a las pruebas reagínicas (embarazo, edad, enfermedades autoinmunes, infecciones por el HIV, tuberculosis o uso de drogas por vía parenteral).
Actualmente, la disponibilidad de técnicas de enzimoinmunoanálisis (EIA) o CIA automatizables ha facilitado su uso como prueba de cribado, pero no sirven para la monitorización de la respuesta al tratamiento o el diagnóstico de reinfección. Cualquier resultado positivo por EIA/CIA debe ser confirmado con al menos una prueba reagínica y, en caso de disparidad, con una prueba de TP-HA o FTA-ABS. En relación con las pruebas reagínicas, es importante tener en cuenta que en la sífilis primaria pueden dar resultado negativo, que la sífilis secundaria no tratada presenta títulos superiores a 1/8, y que un descenso del cuádruplo indica curación, pero un aumento del título (cuadruplicación) durante el tratamiento indica fallo terapéutico o reinfección.
La demostración de anticuerpos específicos es el principal método diagnóstico de la sífilis latente y terciaria. La sífilis congénita y la neurosífilis requieren consideraciones especiales para su diagnóstico. En la sífilis congénita las pruebas treponémicas que detectan IgM son de utilidad, pero se debe demostrar el treponema en las lesiones (secreción nasal o placenta). La presencia de IgM específica establece únicamente un diagnóstico de probabilidad. En la neurosífilis se debe demostrar pleocitosis y una reacción positiva en la prueba del VDRL en el LCR.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento de la sífilis es la penicilina G administrada por vía parenteral. El tipo de preparación, la dosis y el tiempo de administración dependerán del estadio y las manifestaciones clínicas de la sífilis, tal como se recoge en la tabla 258-1. La reacción de Jarisch-Herxheimer es una reacción aguda febril, más frecuente en pacientes con sífilis precoz, acompañada de cefalea y mialgias dentro de las primeras 24 h de tratamiento con penicilina. Se relaciona con la liberación de pirógenos termoestables durante la destrucción de las espiroquetas. Como tratamiento sintomático se pueden utilizar antipiréticos. En pacientes alérgicos a la penicilina la doxiciclina es el tratamiento de elección. En el embarazo, la penicilina es de elección incluso en pacientes alérgicos; se recomienda la desensibilización a la penicilina.
Independientemente de si la madre ha recibido o no tratamiento específico, todos los recién nacidos de madre con prueba serológica positiva deben recibir tratamiento con penicilina. Todos los pacientes deberían ser reexaminados clínicamente y además serológicamente a los 6 y a los 12 meses de la finalización del tratamiento. Si no hay respuesta adecuada, es decir, una reducción del cuádruplo del título de anticuerpos, debe repetirse la pauta de tratamiento.
En los pacientes HIV positivos se emplean las mismas pautas terapéuticas.
Las medidas de prevención son las comunes al resto de infecciones de transmisión sexual, que incluyen además del diagnóstico y tratamiento precoces de los casos, la educación sexual, la promoción de las conductas de menor riesgo —en especial el uso de preservativo—, el cribado sistemático de las donaciones de sangre y de todas las embarazadas al inicio del embarazo y, si existen conductas de riesgo, al final del mismo. También el cribado periódico en grupos con conductas de riesgo, como las trabajadoras del sexo comercial y los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres con múltiples contactos (al menos anualmente). Es muy importante la sistematización por parte de los profesionales sanitarios del estudio de los contactos sexuales del caso índice. Se recomienda el tratamiento con una única dosis de penicilina a todos los contactos de un paciente con sífilis primaria o secundaria que hayan mantenido relaciones sexuales en los 90 días previos al diagnóstico. En el resto de contactos sexuales, el tratamiento se adecuará a la valoración clínica y serológica de estos casos.

TREPONEMATOSIS NO VENÉREAS

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Las treponematosis no venéreas son causadas por treponemas similares morfológicamente y antigénicamente al *T. pallidum.* Son enfermedades de países poco desarrollados, donde afectan fundamentalmente a niños y adolescentes, sin predilección por sexo o etnia. Se transmiten por contacto mucocutáneo y el diagnóstico se realiza principalmente por las manifestaciones clínicas. Las infecciones congénitas son raras. La prevalencia exacta no es conocida, aunque la OMS en 1997 estimaba que alrededor de 2,5 millones de personas podían estar infectadas.
La buba o pián está causada por el *Treponema pallidum* spp. *pertenue* y se desarrolla en climas húmedos y calurosos de África, sudeste de Asia y Latinoamérica. El mal de Pinto, causado por el *Treponema carateum* se circunscribe a áreas rurales de México, Colombia y Brasil. El bejel o

Tabla 258-1 Recomendaciones para el tratamiento de la sífilis

ESTADIO	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	TRATAMIENTO ALTERNATIVO EN ALERGIA COMPROBADA A LA PENICILINA*
Sífilis primaria, secundaria o latente precoz	Penicilina G benzatina i.m., 2,4 millones de unidades; dosis única	Doxiciclina p.o., 100 mg/12 h durante 14 días
Sífilis tardía/latente de duración incierta, cardiovascular o terciaria benigna	Penicilina G benzatina i.m., 2,4 millones de unidades; semanalmente durante 3 semanas	Doxiciclina p.o., 100 mg/12 h durante 28 días
Neurosífilis	Penicilina G i.v., 3-4 millones de unidades/4 h durante 10-14 días o Penicilina G procaína i.m., 2,4 millones de unidades/24 h + probenecid p.o., 500 mg/6 h durante 17 días	Doxiciclina p.o., 100 mg/12 h durante 28 días
Sífilis congénita	Penicilina G 50 000 U/kg cada 8-12 h durante 10 días o Penicilina G procaína i.m., 50 000 U/kg cada 24 h durante 10 días	

*Para el tratamiento de la neurosífilis, la sífilis congénita o cualquier estadio de sífilis en la embarazada, no existe alternativa terapéutica de probada eficacia a la penicilina. En estas situaciones es obligado intentar la desensibilización a la penicilina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

sífilis endémica, causado por el *Treponema pallidum* spp. *endemicum,* se encuentra en climas templados y áridos de África, Mediterráneo oriental y Asia central.

CUADRO CLÍNICO

Buba (español), *yaws* (inglés), *pian* (francés) o *frambösie* (alemán)

Afecta a niños menores de 15 años. Tras un tiempo de incubación de 10 días a 3 meses se inicia el período primario con la llamada *buba madre.* Se trata de una pápula infiltrada localizada en el punto de inoculación, habitualmente en extremidades inferiores, que posteriormente se ulcera, con formación de una costra amarillenta. La lesión crece centrífugamente y forma una úlcera de 1-5 cm de diámetro, redondeada, vegetante, «aframbuesada», sangrante e indolora. Se acompaña de adenopatías duras, rodaderas e indoloras. Puede o no acompañarse de síntomas generales, fiebre y artralgias. Cura espontáneamente entre 2 y 6 semanas, con una cicatriz atrófica de centro hipopigmentado. En caso de sobreinfección, las adenopatías pueden ser dolorosas y el tiempo de evolución más prolongado. En el 10% de los casos esta fase pasa desapercibida. El período secundario se desarrolla a los 3-12 meses de la infección, y puede coincidir en el tiempo con el primario. Se manifiesta como pequeñas pápulas diseminadas similares a la lesión inicial, de predominio periorificial. Se acompañan de condilomas planos difusos en las épocas húmedas o limitados a zonas intertriginosas en las épocas secas. Es característica la hiperqueratosis palmoplantar, con frecuencia fisurada y con sobreinfección secundaria, asociada a afección periungueal y onicodistrofia secundaria, la «oniquia piánica». Las mucosas no tienden a afectarse. Las lesiones curan sin dejar cicatriz. En ocasiones, este período secundario cursa con lesiones hipocromáticas precedidas de fiebre, cefalea, artralgias y adenopatías. En los niños pueden desarrollarse periostitis y osteítis extremadamente dolorosas, en manos y pies.

Transcurridos 3-4 años, el 10% de los pacientes no tratados desarrollan el período terciario. Este período se caracteriza por lesiones cutáneas y óseas destructivas. Cutáneamente cursa con nódulos subcutáneos ulcerados y supurativos, los gomas, los cuales confluyen para formar trayectos serpiginosos. Curan con cicatrices pigmentadas y retráctiles que causan deformidades, queratodermia palmoplantar que dificulta la deambulación, y nódulos yuxtaarticulares. También son características la sinovitis, la tenosinovitis, y la periostitis y la osteítis de huesos largos, metacarpo y metatarso, las cuales producen deformidades y dolor. La deformidad de la tibia es similar a la tibia en sable que se produce en la sífilis. Otra manifestación es la rinofaringitis gangosa, que es una mutilación facial localizada en la base de las fosas nasales secundaria a la destrucción de cartílago y hueso. Estas lesiones tardías son evitables con el tratamiento adecuado en las etapas iniciales.

En el diagnóstico diferencial deben tenerse en cuenta la sífilis, la pitiriasis rosada, la psoriasis, las verrugas, la lepra y la leishmaniasis. Se ha demostrado que la administración de 30 mg/kg de azitromicina p.o. en dosis única es muy eficaz como tratamiento de los pacientes. Existe un proyecto para emplear esta terapia como método para erradicar la enfermedad.

Mal de pinto (Cuba), pinta (México) o carate (Venezuela)

Se trata de una enfermedad de afectación exclusivamente cutánea. La lesión primaria se desarrolla entre 7 y 60 días después de la infección y suele localizarse en extremidades inferiores. En el sitio de inoculación se desarrollan pequeñas maculopápulas rodeadas de un halo eritematoso, que posteriormente evolucionan a placas eritematosas, infiltradas, mal definidas. Curan con leve hiperqueratosis y discromía. A los 5-12 meses se entra en el período secundario, en el que se observan pápulas eritematosas, descamativas («píntides»), que confluyen para formar placas psoriasiformes, pardo-grisáceas. Tanto las lesiones primarias como las secundarias son altamente contagiosas. En el período terciario, donde los treponemas son escasos, se pueden observar máculas hipopigmentadas o eritematosas, atróficas o hiperqueratósicas.

El diagnóstico diferencial en el estadio primario debe realizarse con la sífilis, la buba y el bejel. Las lesiones del período secundario deben diferenciarse de lesiones de psoriasis, lupus y liquen, mientras que en el terciario debe descartarse el vitíligo.

Bejel o sífilis endémica

Afecta principalmente a niños prepuberales. A diferencia de la buba o el mal de Pinto es raro detectar la lesión inicial. En los casos en que se detecta consiste en pápulas o úlceras de pequeño tamaño en orofaringe o en una pápula hendida si la lesión es mucocutánea, que se desarrollan a las 2-4 semanas después de la inoculación. Las lesiones secundarias aparecen a los 3-6 meses del contagio y se manifiestan como placas orofaríngeas asintomáticas, rágades, condilomas planos en zonas intertriginosas o una erupción maculopapular, descamativa, asintomática asociada a linfadenopatía. También puede haber afección ósea en forma de osteoperiostitis de huesos largos.

En algunos casos, a partir de los seis meses, los pacientes pueden desarrollar el período terciario. Este período cursa con gomas persistentes, mutilantes, en piel, mucosas, músculo, cartílago y hueso. Se produce hiperqueratinización de las plantas de los pies, aumento del grosor de la piel y fisuras; y aparecen nódulos yuxtaarticulares. La despigmentación de la piel no es muy frecuente, pero puede ser extensa. Ocasionalmente puede haber afectación ocular y, muy raramente, del sistema cardiovascular.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con la sífilis, los déficits vitamínicos y la aftosis en los períodos iniciales, mientras que las lesiones mutilantes plantean el diagnóstico con sífilis, lepra, leishmaniasis, tuberculosis y paracoccidiomicosis.

DIAGNÓSTICO

Se puede demostrar la presencia de treponemas en las lesiones mediante la observación al microscopio de campo oscuro en el exudado de las lesiones cutáneas. No existen pruebas serológicas específicas para las treponematosis no venéreas, pero puede utilizarse las pruebas reagínicas y treponémicas de la sífilis, mediante la aplicación de algoritmos similares. Únicamente cabe destacar que, al tratarse de reacciones cruzadas, valores de RPR de 1:4 en áreas endémicas pueden ser considerados de infección activa. El tratamiento efectivo consigue disminuir los títulos de anticuerpos el cuádruplo o más, pero difícilmente se negativizan.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección es la penicilina. En niños menores de 10 años se recomienda la penicilina G benzatina 600 000 UI y en los mayores de 10 años penicilina G benzatina 2 400 000 UI. También se recomienda tratar a todos los miembros de la familia y contactos personales para prevenir la propagación de la infección.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelnes. 2010. MMWR Recomm Rep 2010;59(RR-12):1-110.

Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, et al. Sexually Transmitted Diseases. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.

Hook EW III. Endemic trepanomatoses. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett. Principles and Practices of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 3055-8.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

LEPTOSPIROSIS

Capítulo 259

T. Pumarola Suñé

CONCEPTO

La leptospirosis es una zoonosis de distribución mundial, producida por espiroquetas del género *Leptospira,* que afecta a diversas especies de animales salvajes y domésticos. El ser humano se infecta bien al entrar en contacto con los animales infectados o bien con el medio ambiente contaminado. La infección humana presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que van desde un síndrome febril inespecífico en la mayoría de los casos hasta formas graves con afección multiorgánica de elevada mortalidad.

ETIOLOGÍA

El género *Leptospira* está constituido por espiroquetas flexibles y helicoidales de 0,1 µm de diámetro y de 6-20 µm de longitud. Se tiñen débilmente por el método de Gram, a pesar de poseer la estructura de su pared celular similar a la de otras bacterias gramnegativas. Para su observación microscópica se utilizan técnicas de impregnación argéntica. Debido a que son muy finas, proporcionan escaso contraste al microscopio óptico en fresco, pero se observan claramente al microscopio de campo oscuro.

En la naturaleza se reproducen únicamente en el animal hospedador, y pueden sobrevivir durante largo tiempo en el agua o superficies húmedas en ambientes templados y con un pH neutro o ligeramente alcalino. Tradicionalmente, en el género *Leptospira* se han incluido dos especies, *L. interrogans* (patógena) y *L. biflexa* (saprófita), que a su vez se subdividían, sobre la base de los antígenos de la membrana externa, en serovares (250 para *L. interrogans*). Estos, a su vez, se clasifican en serogrupos según la presencia de antígenos compartidos. Actualmente, atendiendo a sus características genéticas e independientemente de sus propiedades patógenas, se clasifican en 19 especies, 6 saprófitas y 13 patógenas, para el ser humano y los animales.

EPIDEMIOLOGÍA

La leptospirosis es una zoonosis que afecta a más de 160 especies de animales salvajes y domésticos, que constituyen el reservorio y la fuente de infección para el ser humano. Las especies más afectas son los roedores salvajes y los animales domésticos, especialmente perros, ganado bovino, porcino, ovino y equino. Como consecuencia de la infección las leptospiras pueden persistir en los túbulos renales y se eliminan por la orina. El ser humano se infecta cuando entra en contacto con animales infectados, aguas (especialmente estancadas) o terrenos húmedos contaminados por la orina del reservorio. Así, la leptospirosis es fundamentalmente una enfermedad profesional asociada a determinadas ocupaciones que facilitan el contacto con los animales o sus productos (p. ej., veterinarios), o el medio ambiente contaminado, sobre todo por roedores salvajes, como terrenos húmedos (p. ej., trabajadores del campo, etc.) y lugares encharcados (empleados del alcantarillado). Por otra parte, cada vez es mayor el número de infecciones que se producen con motivo de actividades recreativas, especialmente acuáticas, en zonas tropicales y subtropicales.

PATOGENIA

Las leptospiras penetran en el organismo humano a través de pequeñas heridas o erosiones de la piel o por las mucosas (conjuntiva y nasofaringe), para difundir rápidamente a la sangre (fase febril o de leptospiremia). Durante esta fase, las leptospiras pueden detectarse en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), humor acuoso y la mayoría de los tejidos. Las formas clínicas más graves se hallan asociadas a fenómenos inmunomediados de mecanismo mal conocido. Los anticuerpos aparecen entre el 5.°-7.° día y facilitan la opsonización de las leptospiras circulantes, momento en que dejan de detectarse en sangre y se eliminan por la orina (fase inmune o de leptospiruria) durante semanas o meses. La inmunidad inducida es de tipo humoral y protectora exclusivamente frente al serovar infectante.

CUADRO CLÍNICO

El período de incubación de la enfermedad oscila entre 2 y 20 días, en general de 7-12 días. Una vez establecida la infección, existen varias posibles respuestas, según la relación huésped-parásito. Aproximadamente el 15% de las infecciones cursa de forma subclínica, sólo evidenciada por una seroconversión. Entre las personas que desarrollan manifestaciones clínicas, el 90% tiene una forma leve anictérica y en una minoría de casos puede manifestarse como una forma grave de elevada mortalidad (5%-40%) conocida como *enfermedad o síndrome de Weil.* Un hecho clínico destacable es que la leptospirosis se considera típicamente una enfermedad bifásica. Sin embargo, su comportamiento clínico suele ser monofásico, bien porque en las formas leves la segunda fase sea clínicamente breve o inexistente o bien porque en las formas graves se «funden» en una expresión continua de los diferentes signos y síntomas. En la figura 259-1 se resumen estas posibilidades junto con los datos clínicos más relevantes.

LEPTOSPIROSIS ANICTÉRICA

La fase febril o de leptospiremia traduce la invasión de todos los tejidos por las leptospiras y explica el carácter sistémico del cuadro clínico. Suele tener un comienzo brusco con escalofríos y fiebre de 39 °C-40 °C, acompañado de mialgias y cefalea intensa. Las mialgias, localizadas o generalizadas, espontáneas o desencadenadas con la palpación, sobre todo en las pantorrillas, músculos lumbosacros y abdominales, constituyen uno de los datos clínicos más relevantes. La cefalea es muy intensa y responde mal a los analgésicos habituales. A menudo hay anorexia, náuseas y vómitos, cuya asociación con dolor abdominal obliga a su diferenciación con un cuadro de abdomen agudo. En ocasiones los pacientes presentan diarrea. La frecuencia de las manifestaciones pulmonares (tos, dolor torácico o hemoptisis) oscila entre el 25% y el 80%. Puede producirse un síndrome de distrés respiratorio del adulto. Las alteraciones neurológicas, como cambio en el nivel de conciencia, delirio, alucinaciones, encefalitis y parálisis de los pares craneales, son menos frecuentes. La colecistitis alitiásica es una complicación rara pero muy grave.

El signo físico más característico, aunque puede faltar, es la congestión conjuntival, preferentemente pericorneal y, a veces, hemorrágica. Esta primera fase de la enfermedad dura entre 4 y 9 días, y finaliza con defervescencia y desaparición progresiva de la sintomatología en coincidencia con la respuesta inmunitaria humoral y la presencia de leptospiras en la orina (fase inmune o de leptospiruria). La evolución posterior es variable. En el 35% de los pacientes la recuperación es completa. En la forma bifásica típica, después de un período relativamente asintomático de 13 días, comienzan las manifestaciones clínicas de la segunda fase. La fiebre es menos elevada e incluso puede faltar, y las mialgias y las alteraciones gastrointestinales son de menor intensidad. Existe una reacción meníngea en el 80%-90% de los pacientes, que es sintomática en menos del 50%. Si hay cuadro clínico meníngeo, este desaparece en pocos días y rara vez se prolonga más allá de los 14 días. Se considera que las leptospiras pueden ser causa del 5%-13% de los casos esporádicos de meningitis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Figura 259-1 Formas clínicas evolutivas de la leptospirosis y diferentes localizaciones de la leptospira. **A.** Forma bifásica o típica. **B.** Forma monofásica leve anictérica. **C.** Forma grave o síndrome de Weil. LCR: líquido cefalorraquídeo.

aséptica. El LCR muestra una pleocitosis con predominio inicial de polimorfonucleares seguido de células mononucleares, aumento de las proteínas y cifras normales de glucosa. Estas alteraciones del LCR suelen durar unas 2 semanas. Menos frecuente es la presencia de iritis, iridociclitis, coriorretinitis o de manifestaciones de los sistemas nerviosos central y periférico (encefalitis, mielitis, neuritis periféricas). Durante esta fase también pueden aparecer miocarditis, en general de poca trascendencia clínica, y la denominada *fiebre pretibial,* que se caracteriza por la presencia de lesiones eritematosas en la región pretibial.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

LEPTOSPIROSIS ICTÉRICA (SÍNDROME DE WEIL)

Con este término se designa la forma grave de leptospirosis, producida por diferentes serotipos; el más frecuente es *Leptospira interrogans* serovar *icterohaemorrhagie.* Clínicamente cursa con ictericia, insuficiencia renal, hemorragias, anemia, alteraciones de conciencia, miocarditis y fiebre continua. Tras un comienzo similar al de las formas leves de leptospirosis, a los 4-7 días aparecen los signos y síntomas indicativos de la gravedad del cuadro clínico. En general, la ictericia es el primer dato de gravedad, ya que la enfermedad nunca es mortal en su ausencia. Suele existir hepatomegalia dolorosa de 2 o 3 traveses de dedo, y puede palparse el bazo. La ictericia es fundamentalmente a expensas de la bilirrubina conjugada; las cifras de transaminasas están poco elevadas, no superiores a cinco veces el valor normal. Las alteraciones renales, las complicaciones hemorrágicas y el colapso cardiovascular son más frecuentes en los pacientes con ictericia grave, aunque también pueden verse en las formas anictéricas. El trastorno renal se expresa por proteinuria, piuria, cilindruria, hematuria con elevación de las cifras de nitrógeno ureico y creatinina. Excepcionalmente puede desarrollarse un síndrome hemolítico-urémico. Las manifestaciones hemorrágicas aparecen como lesiones purpúricas o como epistaxis, hemoptisis, hemorragia gastrointestinal y, con menos frecuencia, como hemorragia subaracnoidea, pulmonar y suprarrenal.

La cifra de leucocitos suele ser inferior a 15×10^9/L, aunque en ocasiones, sobre todo en las formas ictéricas, puede llegar a 50×10^9/L. Cuando la evolución se prolonga son frecuentes la anemia y la trombocitopenia. Asimismo, la VSG está aumentada. Las alteraciones hepáticas se traducen por el patrón de colestasis intrahepática ya descrito. Es importante cuantificar la elevación de la creatín-fosfocinasa de origen muscular estriado, ya que su aumento es un argumento a favor de la leptospirosis como causa de la ictericia. Las alteraciones renales se hallan siempre presentes. Varían desde alteraciones mínimas del sedimento (leucocituria, hematuria, cilindruria), proteinuria (en general inferior a 1 g/24 h) hasta insuficiencia renal.

DIAGNÓSTICO

La presentación clínica de la leptospirosis, frecuentemente inespecífica, hace que en un gran número de casos no se alcance el diagnóstico etiológico. El factor más importante que se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial es la existencia de factores epidemiológicos de riesgo.

Durante el período febril o de leptospiremia puede demostrarse la presencia de leptospiras en la sangre y LCR. Durante la fase inmune o de leptospiruria el diagnóstico se basa en la demostración de anticuerpos en el suero del enfermo (5.°-7.° día de enfermedad). El aislamiento en medios líquidos enriquecidos con ácidos grasos de cadena larga (medio de Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris [EMJH]) y la observación directa en microscopio de campo oscuro son dos métodos clásicos en el diagnóstico de la leptospirosis. Sin embargo, la sensibilidad de estas técnicas no suele superar el 30%. Si bien la utilidad clínica del aislamiento es cuestionable, su valor epidemiológico es indiscutible, al ser el único método que permitirá conocer los serovares de leptospira circulantes en una determinada área geográfica. En la actualidad el diagnóstico de laboratorio se basa en la serología y la amplificación de ácidos nucleicos. La técnica de referencia es la aglutinación microscópica con lectura en campo oscuro (MAT), técnica específica de serogrupo que por su complejidad de realización se halla limitada a los centros de referencia. La hemaglutinación indirecta es una buena alternativa a la MAT, con niveles de especificidad y sensibilidad del 94% y 100%, respectivamente. En los últimos años se han desarrollado técnicas específicas de género de enzimoinmunoanálisis de detección de IgM anti-leptospira que posibilitan llegar al diagnóstico en una única muestra de suero. Las técnicas de biología molecular específicas de género, a pesar de no estar estandarizadas, constituyen actualmente el único método precoz de diagnóstico.

TRATAMIENTO

La mayoría de los autores, a pesar de no existir una clara evidencia, considera útiles los antibióticos si se emplean precozmente; son preferibles la penicilina y la doxiciclina. La penicilina G, a la dosis de 6-8 millones de unidades diarias durante 7 días, se ha mostrado útil, incluso en las formas graves y con administración tardía, si bien este hecho aún debe comprobarse. Puede ocurrir una *reacción de Jarisch-Herxheimer,* que se controla con glucocorticoides. En caso de hipersensibilidad a la penicilina la alternativa es la doxiciclina, a la dosis de 200 mg/día, durante 7 días. El resto de las medidas son sintomáticas.

PROFILAXIS

Las medidas de lucha contra el reservorio han dado resultados variables. Por el contrario, el cambio en las condiciones ecológicas (drenaje de los terrenos, sustitución de los cultivos, medidas de protección individual, mecanización de la siega y control sanitario de los animales importados), junto con la construcción de establos y edificios a prueba de roedores, han sido más positivos. En los animales domésticos, la vacunación se halla ampliamente extendida. Sin embargo, las vacunas inactivadas utilizadas en la actualidad protegen de la infección pero no evitan el estado de portador.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Adler B, De la Peña Moctezuma A. Leptospira and leptospirosis. Vet Microbiol 2010;140:287-96.

Cinco M. New insights into the pathogenicity of leptospires: evasion of host defences. New Microbiol 2010;33:283-92.

Xue F, Yan J, Picardeau M. Evolution and pathogenesis of Leptospira spp: lessons learned from the genomes. Microbes Infect 2009;11:328-33.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDAD DE LYME Y OTRAS BORRELIOSIS

Capítulo 260

J. C. García-Moncó | J. A. Oteo Revuelta

Borrelia spp. son bacterias helicoidales con morfología parecida a bacterias gramnegativas, que se tiñen bien mediante tinciones argénticas, pertenecientes al orden de los *Spirochaetales*. Son causantes de la fiebre recurrente endémica, fiebre recurrente epidémica y de la enfermedad de Lyme. Todas ellas son transmitidas por artrópodos vectores (piojos, garrapatas blandas y garrapatas duras). Se han descrito prácticamente en todos los continentes.

ENFERMEDAD DE LYME

J. C. García Moncó

CONCEPTO

La enfermedad, o borreliosis, de Lyme es una zoonosis causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi,* y es transmitida por garrapatas del género *Ixodes*. Su denominación proviene del lugar donde se describió

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

por primera vez en EE. UU. (la población de Lyme, en el estado de Connecticut) a raíz de una epidemia de artritis juvenil.

ETIOLOGÍA

La enfermedad de Lyme está causada por varias especies de *Borrelia burgdorferi sensu lato* (su actual denominación), entre las cuales figuran *B. burgdorferi sensu stricto, B. garinii* y *B. azfelii,* las tres especies endémicas en Europa. Con menor frecuencia se encuentran otras especies, que incluyen a *B. valaisiana* y *B. lusitaniae.* En Norteamérica, la única especie patogénica para el hombre es *B. burgdorferi sensu stricto,* aunque recientemente se ha descrito la presencia de *B. bissettii,* cuya patogenicidad para el ser humano no está clara.

Aunque todas las especies pueden causar cualquiera de los síntomas, se tiende a asociar las manifestaciones neurológicas y dermatológicas con las especies europeas (*B. azfelii* y *B. garinii*), mientras que *B. burgdorferi sensu stricto,* la predominante en EE. UU., tiende a causar artritis, una manifestación menos frecuente en Europa. Estas asociaciones, sin embargo, son objeto de debate y pueden no ser acertadas. En España, la primera cepa fue aislada y caracterizada en 1992.

Borrelia burgdorferi es una espiroqueta y presenta, por tanto, una forma helicoidal, alargada, con unas dimensiones de 12-25 μm de largo y 0,2 μm de ancho (fig. 260-1). Su cultivo es difícil y requiere medios especiales como el de Kelly modificado (medio Barbour-Stoenner-Kelly [BSK]), en el cual se divide cada 12 h en condiciones microaerófilas con temperaturas de 33 °C. Es una bacteria gramnegativa con un cilindro protoplasmático rodeado de una capa de peptidoglucano. El espacio periplásmico, en donde se ubican 10-16 flagelos (endoflagelos o flagelos periplásmicos) que le proporcionan una motilidad en forma de látigo está, a su vez, envuelto por la membrana externa. El genoma de *B. burgdorferi* es de pequeño tamaño (~1,5 megabases) y consiste de un único cromosoma lineal y entre 12 y 20 plásmidos. Gran parte de las proteínas de la membrana externa está codificada por plásmidos, un hecho característico de las borrelias en general.

EPIDEMIOLOGÍA

Su distribución es mundial, paralela a la de la garrapata vector, y se ha descrito en todos los continentes excepto en la Antártida, aunque con una mayor distribución en el hemisferio norte. En Europa es particularmente frecuente en Centroeuropa y países escandinavos, aunque se han registrado casos en la mayoría de los países. Presenta una marcada tendencia a la distribución focal, de modo que coexisten zonas hiperendémicas con otras próximas de baja prevalencia.

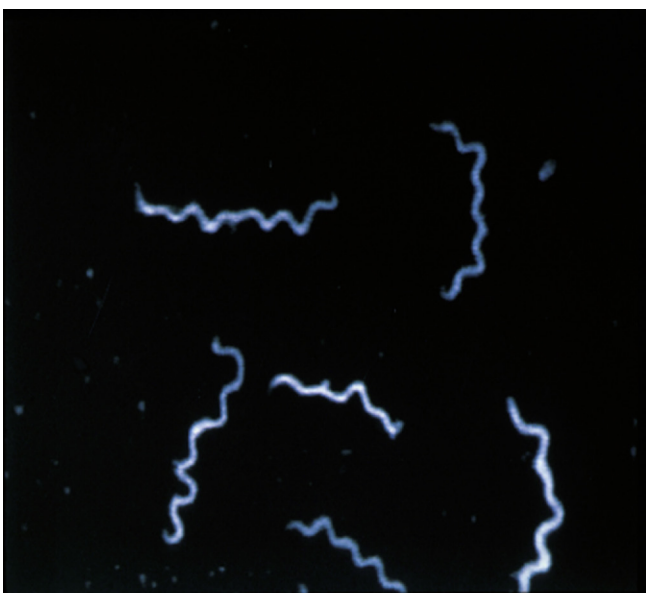


Figura 260-1 Imagen de *Borrelia burgdorferi* en cultivo (microscopia de campo oscuro).

Se transmite por garrapatas del género *Ixodes*: *I. ricinus* en Eurasia, *I. persulcatus* en Asia, *I. scapularis* e *I. pacificus* en Norteamérica. Estas garrapatas, que abundan en zonas templadas y húmedas (humedad relativa superior al 70%), pasan en su ciclo vital por tres estadios: larva y ninfa (fase subadulta) y adulto. En cada uno de los estadios necesitan ingerir sangre (son hematófagas) de un hospedador para mudar a la siguiente fase y continuar su desarrollo. En las fases subadultas se alimentan de pequeños mamíferos (roedores), mientras que en la fase adulta prefieren animales de gran tamaño (ciervos, ovejas, bóvidos y otros). Aunque la hembra adulta puede transmitir la enfermedad, la forma más infecciosa es la ninfa. Las ninfas predominan en primavera y verano, lo que, unido al aumento de las actividades al aire libre, hace que esta sea la época en que la enfermedad se contraiga con más frecuencia. El ser humano es un hospedador casual que se infecta cuando transita por una zona donde hay garrapatas infectadas, pero no actúa como reservorio. Se estima que la garrapata debe estar adherida al menos 24 h para transmitir de forma eficaz la infección, por lo que es importante retirarlas de la piel cuanto antes.

PATOGENIA

La espiroqueta es inoculada en la piel tras la picadura, con la que se inicia la enfermedad. Desde ahí puede diseminarse por vía hematógena a órganos distantes y causa daños por mecanismos directos, indirectos o ambos. Como en la sífilis, otra enfermedad causada por una espiroqueta, se ha demostrado una invasión precoz del sistema nervioso que puede ser determinante en el curso posterior de la infección.

La capacidad de adherencia poco específica de esta bacteria a diferentes tejidos puede explicar un cierto tropismo por la piel, el sistema nervioso y las articulaciones, en los cuales se puede detectar *B. burgdorferi* por cultivo (aunque con un bajo rendimiento) o por reacción de polimerasa en cadena. Por otro lado, en algunos pacientes parece existir una predisposición genética, como la observada en los portadores de diversos haplotipos del HLA, quienes son más sensibles a la artritis crónica y presentan una peor respuesta al tratamiento de la artritis. La artritis recurrente es la norma en pacientes con manifestaciones tardías, aunque recientemente se ha descrito un síndrome de artritis crónica en un subgrupo de pacientes después de un tratamiento antibiótico adecuado.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas son muy variadas; las más frecuentes son las cutáneas, seguidas de las neurológicas, articulares y cardíacas. La enfermedad cursa en diferentes fases o estadios (cuadro 260-1), aunque hay que tener en cuenta que no todos los estadios aparecen siempre y se pueden entremezclar. Aunque la clasificación por estadios es clásica y didáctica, patogénicamente tiene más relevancia considerar una fase de infección localizada a la piel y una diseminada, bien temprana o tardía. La detección y el empleo de antibióticos cada más precoces ha dado lugar a una disminución en la frecuencia de las fases diseminadas de la infección. Así, por ejemplo, la artritis, que inicialmente constituía el cuadro tardío típico en EE. UU., es ahora mucho menos frecuente.

Fase localizada aguda (estadio I)

Entre una y dos semanas después de la picadura de garrapata aparece (en un 60%-80% de los casos aproximadamente), en el lugar de la inoculación, una lesión cutánea característica, el eritema migratorio, una lesión eritematosa y creciente que puede adquirir un carácter anular al aclararse en su centro (fig. 260-2). Sus bordes pueden estar algo elevados y no es dolorosa, aunque puede originar prurito local. Aparte de esta descripción clásica, el eritema migratorio puede adoptar diversas formas menos características. Se debe diferenciar de la lesión cutánea propia de la picadura, que es rojiza, de pequeño tamaño y que desaparece en pocos días. Suele tener un diámetro mayor de 5 cm y puede alcanzar gran tamaño; su rápida expansión es una característica distintiva y se debe a la diseminación cutánea de las espiroquetas. En adultos es más frecuente por debajo de la cintura. Debido a que es indolora y al pequeño tamaño de la garrapata (la ninfa es más pequeña que la cabeza de un alfiler), muchos pacientes no recuerdan una picadura previa. El eritema migratorio suele desaparecer en 3-4 semanas,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 260-1 Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Lyme por estadios

INFECCIÓN NO DISEMINADA

Estadio I (primer mes de infección)

Eritema migratorio
Cuadro seudogripal

INFECCIÓN DISEMINADA

Estadio II (1-4 meses tras el inicio)

Afección neurológica
- Meningitis
- Neuritis craneal
- Meningorradiculitis (síndrome de Garin-Bujadoux y Bannwarth)

Afección cardíaca
Bloqueo auriculoventricular, carditis
Otras
- Iritis, panoftalmitis
- Artralgias y mialgias
- Linfocitoma *cutis*
- Miositis

Estadio III (meses-años tras el inicio)

Afección articular
- Oligoartritis
- Poliartritis

Afección neurológica crónica
- Polineuropatía axonal
- Encefalomielitis
- Encefalopatía crónica

Afección cutánea
- Acrodermatitis crónica *atroficans*

Figura 260-2 Eritema migratorio en la pierna.

incluso sin tratamiento. En compañía de la lesión cutánea, o unos días más tarde, puede aparecer un cuadro seudogripal, con malestar general, mialgias, cefalea, adenopatías, cansancio, elevación de transaminasas y febrícula. Puede haber incluso meningismo, aunque en esta fase el LCR suele ser normal. En algunos pacientes aparecen lesiones secundarias similares al eritema migratorio (un hecho más frecuente en EE. UU. que en Europa). Todos estos datos indican ya una diseminación hematógena de la bacteria.

Fase diseminada precoz: afectaciones neurológicas y cardiovasculares (estadio II)

Unas semanas o meses más tarde de la picadura pueden aparecer manifestaciones neurológicas variadas, sobre todo meningitis, radiculitis y afección de pares craneales, bien aisladas o en combinación, y a menudo de curso fluctuante. Aparentemente, las manifestaciones neurológicas son más frecuentes en Europa que en EE. UU.

La meningitis cursa con cefalea y un síndrome meníngeo de variable intensidad, y aparece en el LCR una pleocitosis linfocítica (habitualmente 100-200 células/μL) con aumento moderado de proteínas y normoglucorraquia, así como síntesis intratecal y bandas oligoclonales de IgG. Puede acompañarse, sobre todo en niños, de papiledema. En ocasiones se asocia a un cierto grado de encefalitis.

La radiculitis, que normalmente se acompaña de meningitis (meningorradiculitis o *síndrome de Garin-Bujadoux y Bannwarth*), es muy característica de esta infección y consiste en un cuadro muy doloroso en las extremidades, habitualmente unilateral y con anomalías en el LCR similares a las descritas previamente. No es raro que los síntomas se confundan al principio con una hernia de disco, por lo doloroso del cuadro. Los síntomas suelen ser fluctuantes y tienden a desaparecer, incluso espontáneamente, en varios meses.

La afección de pares craneales es frecuente, con la parálisis facial como signo más característico (≤ 50% de los casos neurológicos), ya sea unilateral o bilateral. Se acompaña con frecuencia de cambios en el LCR y puede ser la única manifestación de la enfermedad. El resto de pares se afecta con menor frecuencia.

La manifestación cardiológica más frecuente es el bloqueo auriculoventricular de grado variable. Su pronóstico es bueno, aunque puede requerir un marcapasos transitorio si es completo, por lo que su identificación es importante. En algunos casos puede haber miopericarditis acompañante. En raras ocasiones, en Europa aparece el linfocitoma o *linfadenosis benigna cutis,* un nódulo violáceo o rojizo indoloro, más frecuente en niños, y que se localiza en el lóbulo de la oreja o el pezón. También se ha descrito afección ocular, fundamentalmente queratitis, conjuntivitis y uveítis, aunque en estos casos es importante descartar otras causas como la sífilis. Pueden ocurrir también en fases más avanzadas.

Fase diseminada tardía (estadio III)

Esta fase aparece meses o incluso años después del inicio de la enfermedad y en ella aparecen artritis, manifestaciones neurológicas o cutáneas. La artritis es mono- u oligoarticular (80% de los pacientes) y afecta a grandes articulaciones, sobre todo a la rodilla. Suele cursar en forma de episodios recurrentes de inflamación que ceden a lo largo de semanas o meses, aunque en el 10%-20% de los casos la evolución es crónica (> 1 año de duración). El líquido sinovial es inflamatorio, con predominio de polinucleares (promedio: 25 000 células/μL), incremento moderado de las proteínas y cifras normales de glucosa. La biopsia sinovial no es específica y se observa hipertrofia vellosa, depósitos de fibrina e infiltración celular de predominio linfocitario. Ocasionalmente se observan espiroquetas mediante tinción de plata. Los pacientes con un HLA DR-4 parecen tener una peor respuesta al tratamiento antibiótico y una mayor tendencia a la cronicidad. Es más frecuente en EE. UU. que en Europa.

La lesión cutánea de esta fase, la *acrodermatitis crónica atroficans,* es infrecuente y prácticamente exclusiva de Europa. Afecta más a zonas distales de las extremidades y consiste en una infiltración violácea y a menudo edematosa de la piel en forma de placas o nódulos con posterior pérdida de anejos cutáneos, para dejar una piel fina y atrófica con una trama vascular prominente. Las manifestaciones neurológicas tardías son menos frecuentes que las recientes y pueden involucrar al sistema nervioso central (encefalomielitis) o periférico (neuropatía).

La encefalomielitis por *Borrelia* se describe con más frecuencia en Europa que en EE. UU. y cursa con signos y síntomas de disfunción cerebral y cerebelosa o de la médula espinal en diferentes combinaciones. Su evolución suele ser crónica y progresiva, con una respuesta variable al tratamiento antibiótico. El LCR suele mostrar una pleocitosis linfocitaria moderada y producción intratecal de anticuerpos frente a *B. burgdorferi*. La RM craneal muestra a menudo lesiones de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

sustancia blanca (leucoencefalopatía) inespecíficas en diferentes áreas del sistema nervioso central que a veces desaparecen tras la antibioticoterapia. La neuropatía puede ser focal, en compañía de la *acrodermatitis crónica atroficans,* o, más frecuentemente, difusa (polineuropatía). Los síntomas más frecuentes son parestesias distales con escasas anomalías en la exploración física. Los estudios neurofisiológicos (electromiografía, conducción nerviosa) revelan datos de daño axonal que pueden mejorar tras el tratamiento. Una cuarta parte de estos pacientes pueden presentar un síndrome de túnel carpiano asociado.

Algunos pacientes desarrollan, incluso tras un tratamiento adecuado, una fatiga crónica habitualmente asociada a un cuadro depresivo con dificultad de memoria y concentración. Estos síntomas suelen desaparecer a lo largo de meses o años y no hay evidencia de que formen parte de la enfermedad activa, por lo que no se aconseja un tratamiento antibiótico prolongado, que en algunos casos ha llevado a efectos adversos muy graves e incluso al fallecimiento del paciente.

DIAGNÓSTICO

El cultivo del organismo es complicado y de bajo rendimiento, por lo que carece de utilidad diagnóstica. El diagnóstico ha de basarse en los datos clínicos apoyados por determinadas pruebas serológicas. El antecedente de picadura de garrapata o eritema migratorio, patognomónico de esta infección, es de gran utilidad, pero no siempre está presente como se mencionó previamente.

El estudio serológico se basa en la detección de anticuerpos frente a *B. burgdorferi,* bien mediante inmunofluorescencia o, mejor, mediante enzimoinmunoanálisis (ELISA). A las 3-6 semanas del inicio de la infección aparecen anticuerpos de tipo IgM en sangre y posteriormente (entre la cuarta y la octava semanas de enfermedad) de clase IgG. Por tanto, es frecuente que en las primeras semanas de la enfermedad, o si ha habido un tratamiento antibiótico precoz, los pacientes sean seronegativos. Por otro lado, el estudio serológico no permite distinguir entre enfermedad activa e infección asintomática. Estudios recientes han descrito el uso de un péptido proveniente de una proteína inmunodominante de *B. burgdorferi,* denominado *C6,* que proporciona sensibilidad y especificidad a la serología por ELISA.

El *inmunoblot (Western blot)* posibilita la detección de los anticuerpos con una sensibilidad similar al ELISA, aunque permite definir hacia qué componentes o antígenos van dirigidos los anticuerpos. Así, se conoce que al principio se producen anticuerpos contra el flagelo y posteriormente contra diversos componentes de la envoltura externa. El flagelo de este microorganismo es compartido con otras bacterias, lo que origina falsos positivos, sobre todo con sífilis. A diferencia de esta, en la enfermedad de Lyme el VDRL (del inglés *Venereal Disease Research Laboratory*) suele ser negativo, aunque las pruebas treponémicas pueden ser positivas a un título bajo.

Actualmente se recomienda practicar un *inmunoblot* como complemento del ELISA, así como realizar una serología en fase aguda y convaleciente. La mayor parte de los pacientes con enfermedad de más de 1 mes de evolución han de ser seropositivos con presencia de IgG en el suero.

TRATAMIENTO

Las fases iniciales de la enfermedad (estadios I y II) pueden tratarse adecuadamente por vía oral con doxiciclina (evitar en pacientes embarazadas y en niños), amoxicilina, cefuroxima o macrólidos (eritromicina u otros). En niños menores de 12 años, la elección es la amoxicilina (50 mg/kg de peso al día sin pasar de 2 g/día) y en los pacientes alérgicos a las penicilinas, la eritromicina o la cefuroxima. Se recomiendan 10 días de tratamiento para el eritema migratorio y 20-30 días, según la respuesta, para las fases diseminadas. En el 10%-20% de los casos se observa una reacción de *Jarisch-Herxheimer*.

Las manifestaciones neurológicas, a excepción de la parálisis facial aislada, que puede tratarse por vía oral, deben tratarse por vía intravenosa con ceftriaxona (2 g/día), cefotaxima (2 g/8 h) o penicilina G (20 millones U/día), todas durante 2-4 semanas, según la respuesta. La ceftriaxona parece ser superior a los otros tratamientos. En pacientes alérgicos se utiliza doxiciclina.

La artritis requiere tratamiento prolongado (30-60 días) por vía oral, aunque algunos pacientes (sobre todo HLADR-4 positivos) no responden bien al mismo; puede ser necesaria la sinoviectomía. El uso de antiinflamatorios no esteroideos ayuda a controlar el dolor y la inflamación. El papel de los glucocorticoides no está claro, aunque algunos autores recomiendan su uso inicialmente en los casos de bloqueo auriculoventricular completo con insuficiencia cardíaca secundaria. Las picaduras de garrapatas no deben tratarse con antibióticos de forma sistemática, pues el riesgo de adquirir la infección tras una picadura es muy bajo y no lo justifica. El tratamiento de la infección en niños sigue esquemas similares al del adulto, con el ajuste de dosis correspondiente.

PREVENCIÓN

Se deben tomar medidas de precaución en áreas de alta prevalencia para evitar en lo posible las picaduras de garrapata. En las salidas al campo es aconsejable utilizar ropas de color claro (permiten detectar más fácilmente las garrapatas) y utilizar pantalones largos con el calcetín por fuera. Si se detecta una garrapata adherida a la piel se debe retirar lo antes posible mediante unas pinzas, acercándose a la piel todo lo posible para extraer la mayor parte de garrapata posible. Se debe recordar que al reducir el tiempo de adhesión a la piel se disminuirá el riesgo de transmisión de la bacteria. Se deben evitar los medios populares, tales como quemarlas con un cigarrillo, ahogarlas con aceite, etc., pues con estas medidas la garrapata se despega de la piel, pero sus partes bucales permanecen adheridas, con lo que el riesgo de transmisión persiste. En la actualidad no se dispone de una vacuna comercial.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Benach JL, García-Moncó JC. The Worldwide Saga of Lyme Borreliosis. En: Samuels S, Radolf J, eds. Borrelia: Molecular Biology, Host Interaction and Pathogenesis. Norfolk: Caister Academic Press; 2010. p. 7-26.

Halperin JJ, García-Moncó JC. The human borreliosis: Lyme neuroborreliosis and relapsing fever. En: García-Moncó JC, ed. CNS Infections. A Clinical Approach. London: Springer-Verlag; 2014.

Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2007;69:91-102.

Wormser GP. Clinical practice Early Lyme disease. N Engl J Med 2006;354:2794-801.

FIEBRE RECURRENTE ENDÉMICA O TRANSMITIDA POR GARRAPATAS

J. A. Oteo Revuelta

ETIOLOGÍA

Está causada por un número creciente (al menos 15) de especies de *Borrelia*. Un hecho peculiar de estas bacterias es su habilidad para presentar variaciones espontáneas en sus proteínas de superficie que determinan los diferentes serotipos. En España, la especie involucrada es *Borrelia hispanica*.

EPIDEMIOLOGÍA

Los vectores son las garrapatas blandas *(Argasidae),* y dentro de ellas las del género *Ornithodorus*. Ocasionalmente se han producido casos transmitidos mediante transfusiones, vía placentaria y accidentes de laboratorio. En España, la mayoría de los casos se diagnostican en Andalucía y Extremadura *(O. erraticus).* Actualmente no es infrecuente su diagnóstico en inmigrantes procedentes de diferentes partes de África *(B. crocidurae, B. duttoni),* en los que es fácil confundirlo con paludismo. Su reservorio principal son los roedores y el factor de riesgo para contraer la infección habitar en casas viejas con suelo o vigas de madera o cabañas, donde habitan las garrapatas.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ETIOPATOGENIA

Se produce una invasión del torrente sanguíneo por las espiroquetas con producción de anticuerpos específicos. Las recurrencias se deben a las variaciones antigénicas. Entre los episodios bacteriémicos, las espiroquetas pueden acantonarse en ciertos órganos, especialmente del sistema nervioso central. Todo ello da lugar a la liberación de mediadores de la inflamación.

CUADRO CLÍNICO

Comienza agudamente tras 4-14 días de la picadura con fiebre alta, tiritona, cefalea, fotofobia (iritis), artromialgias. Es frecuente el dolor abdominal y la disminución de las funciones cognitivas. La gravedad del cuadro depende de la especie de *Borrelia* implicada, del inóculo y del estado previo del paciente. Las manifestaciones neurológicas son frecuentes y abarcan desde el coma hasta cuadros de meningitis y/o meningorradiculitis aséptica (pleocitosis linfocitaria, aumento de proteínas y glucorraquia normal) con afección de pares craneales y otras focalidades. La fiebre en el primer episodio suele durar 3 días y tras un intervalo libre de 7 días reaparece en intervalos con episodios más cortos y menos intensos. Las hemorragias son frecuentes (epistaxis, hemoptisis, hematemesis, hematuria, petequias), pero casi nunca graves. Se ha descrito neumonía, bronquitis y otitis media. En la exploración física se puede observar sufusión conjuntival y hepatoesplenomegalia. Puede observarse también exantema (macular, papular, petequial). Los análisis son inespecíficos (anemia, leucocitosis, aumento de transaminasas, hiperazoemia).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de certeza requiere el cultivo o la visualización de espiroquetas en sangre periférica. Esta se realiza mediante extensiones de sangre teñidas con Giemsa o Wright, o mediante microscopia de campo oscuro. Otra alternativa es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que cada vez se utiliza más y que, además, permite identificar la especie involucrada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Con otras fiebres intermitentes y fundamentalmente con el paludismo en pacientes procedentes de zonas endémicas. Cuando existe afección neurológica con otras entidades causantes de meningitis aséptica (viriasis, enfermedad de Lyme). Desde el punto de vista de laboratorio con otras infecciones provocadas con espiroquetas con las que existen reacciones serológicas cruzadas (enfermedad de Lyme).

PRONÓSTICO

Sin tratamiento específico la mortalidad no supera el 5% y el cuadro se autolimita. Las causas más frecuentes de muerte son miocarditis, hemorragia cerebral y fallo hepático. La fiebre recurrente producida por *B. duttonii* es causa frecuente de complicaciones durante el embarazo, con producción de abortos y muerte neonatal en el África subsahariana.

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

El tratamiento de elección son las tetraciclinas. La administración de 100 mg/12 h p.o. de doxiciclina durante 1 día puede resultar suficiente. No obstante, se recomienda prolongar el tratamiento durante 5-10 días por ser frecuentes las recidivas. La alternativa es eritromicina 500 mg/6 h p.o. En el caso de que exista afección del sistema nervioso se recomienda la administración de ceftriaxona 1-2 g/24 h al menos durante 14 días. A las 2 h de instaurar el tratamiento es muy frecuente la aparición de una *reacción de Jarisch-Herxheimer* con fiebre, taquicardia, taquipnea e hipotensión que no es prevenible mediante la administración de glucocorticoides y sí mediante administración de anti-TNF-α. Para la profilaxis se recomienda higienizar las zonas en las que se convive con garrapatas blandas (tapar rendijas, cementar suelos, utilizar insecticidas). El uso de repelentes en la ropa durante la noche puede disminuir el riesgo de ser picado. Si se constatan picaduras se pueden administrar tetraciclinas como quimioprofilaxis.

FIEBRE RECURRENTE EPIDÉMICA (URBANA) O TRANSMITIDA POR PIOJOS

El agente causal es *Borrelia recurrentis,* y su vector, el piojo humano corporal *Pediculus humanus.*

EPIDEMIOLOGÍA

En épocas de penuria y guerra, en los que la población estaba altamente parasitada por piojos del cuerpo, se produjeron grandes epidemias en Eurasia y África. Actualmente, la enfermedad sólo se comunica en Etiopía, Sudán, Chad y Somalia, y en la zona andina de Sudamérica. Es posible su existencia ocasional en Europa, en el caso de los vagabundos. La infección se produce al aplastar el piojo (prurito y rascado) contra la piel y penetrar la espiroqueta por las excoriaciones de la misma, ya que *B. recurrentis* no se encuentra en la saliva ni en las heces del piojo. Los humanos somos los únicos reservorios.

ETIOPATOGENIA

Al igual que en la fiebre recurrente endémica, cuando la espiroqueta penetra en el torrente circulatorio se produce el pico febril, que cesa tras la producción de anticuerpos específicos. En los episodios bacteriémicos las espiroquetas pueden acantonarse en ciertos órganos o sistemas, especialmente en el sistema nervioso.

CUADRO CLÍNICO

Es similar al provocado por las garrapatas blandas, si bien las manifestaciones clínicas y las complicaciones suelen ser mucho más graves. El período de incubación puede ser más prolongado, los períodos de fiebre e intervalos afebriles más largos y se producen menos episodios de recidiva que en la transmitida por garrapatas.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Un ambiente epidemiológico adecuado (desastres naturales, campos de refugiados, guerras) en el que exista alta parasitación por piojos y la clínica de brotes febriles son las claves de sospecha. El diagnóstico de laboratorio es similar al de la fiebre recurrente endémica.

PRONÓSTICO

Sin tratamiento la mortalidad puede llegar hasta el 40%. La *reacción de Jarisch-Herxheimer* es más frecuente y más grave que en la fiebre recurrente transmitida por garrapatas, y puede ser causa de mortalidad.

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

El tratamiento de elección es doxiciclina en unidosis de 100 mg p.o. La alternativa es eritromicina. El cambio de ropa interior con frecuencia y la higiene personal evitan la parasitación del piojo del cuerpo, ya que estos viven en los pliegues y costuras de las ropas y necesitan calor corporal para sobrevivir. En caso de afección neurológica se procederá igual que en la fiebre recurrente endémica.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Brouqui P, Raoult D. Arthropod-borne diseases in homeless. Ann N Y Acad Sci 2006;1078:223-35.

Toledo A, Anda P, Escudero R, Larsson C, Bergstrom S, Benach JL. Phylogenetic analysis of a virulent Borrelia species isolated from patients with relapsing fever. J Clin Microbiol 2010;48:2484-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES CAUSADAS POR MICOPLASMAS Y UREAPLASMAS

J. Bosch Mestres

Capítulo 261

ETIOLOGÍA

Los micoplasmas pertenecen a la clase *Mollicutes* (*molli cutis,* «piel blanda»). *Mollicutes* se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza y pueden aislarse en el ser humano, en otros mamíferos, en diversos vertebrados y artrópodos y en las plantas. Los *Mollicutes* se dividen en cuatro órdenes: *Mycoplasmatales, Entomoplasmatales, Acholeplasmatales* y *Anaeroplasmatales.* Los de mayor interés en patología humana pertenecen al orden de los *Mycoplasmatales* y a la familia *Mycoplasmataceae,* y se agrupan en dos géneros: *Mycoplasma* (con 130 especies) y *Ureaplasma* (con 7 especies).

Los micoplasmas son las bacterias de menor tamaño con vida autónoma, carecen de pared celular, son difíciles de cultivar y poseen estructuras especiales para adherirse a las células epiteliales (adhesinas). La ausencia de pared celular es la que hace que sean muy pleomórficos, la que les confiere resistencia a los antibióticos β-lactámicos y la que impide su coloración por la tinción de Gram. Actúan como parásitos extracelulares de células y tejidos, aunque algunas especies pueden penetrar en las células, lo que motivaría su resistencia a anticuerpos y antibióticos, así como su tendencia a la cronicidad. La única protección externa es su membrana citoplásmica, que posee un gran número de lipoproteínas muy antigénicas y que son reconocidas por las células inmunitarias.

La mayoría de las especies de micoplasmas y ureaplasmas no son patógenas y son saprófitas de las mucosas de los aparatos respiratorio o genitourinario. La especie de mayor interés clínico es *Mycoplasma pneumoniae,* que causa diferentes tipos de infecciones de vías respiratorias superiores e inferiores y, entre ellas, la más característica es la denominada *neumonía atípica primaria. M. pneumoniae* tiene forma de bacilo de 1-2 por 0,1-0,2 μm.

Mycoplasma hominis y *Ureaplasma* spp. se hallan implicados en una amplia variedad de procesos clínicos; entre ellos destacan las infecciones genitourinarias en los adultos, corioamnionitis en las embarazadas e infecciones en los recién nacidos. *M. hominis* y *Ureaplasma* spp. tienen forma de coco con un diámetro de 0,2-0,3 μm. *U. urealyticum* y *U. parvum,* las dos especies de ureaplasmas patógenas para el ser humano, son indistinguibles por métodos bioquímicos.

Recientemente han adquirido importancia las infecciones genitales por *Mycoplasma genitalium*. Se mantiene la controversia sobre el papel patógeno que pueden desempeñar otros micoplasmas, si bien *Mycoplasma fermentans* se ha descrito como causa ocasional de neumonía en niños y de procesos febriles seudogripales en adultos, especialmente en pacientes con sida.

En la tabla 261-1 se relacionan las principales características de las infecciones causadas por micoplasmas y ureaplasmas.

INFECCIONES POR *MYCOPLASMA PNEUMONIAE*

M. pneumoniae es la especie más importante en patología humana. El contagio se produce por vía respiratoria por aerosoles o a través de fómites. La bacteria penetra por vía respiratoria y se adhiere a las células epiteliales respiratorias mediante una adhesina P1. Produce peróxidos de hidrógeno con actividad citotóxica que alteran el movimiento ciliar y dañan las células. Algunas de las proteínas de su membrana inducen la producción de citocinas proinflamatorias, entre ellas la IL-8, que hace que las células epiteliales atraigan a los neutrófilos hacia las vías respiratorias, para dar lugar a la infiltración celular propia de estas infecciones. Esta respuesta neutrofílica se ha implicado en el papel que esta bacteria podría tener en la patogenia del asma, ya que en este existe una inflamación de vías respiratorias que da lugar a una hiperrespuesta bronquial y a síntomas de obstrucción aérea, con posibilidad de provocar una limitación irreversible al flujo aéreo.

INFECCIONES RESPIRATORIAS

En las personas con infección aguda, los microorganismos se hallan en nariz, garganta, tráquea y esputo. La transmisión persona a persona se realiza principalmente por aerosoles a partir de las secreciones respiratorias, y es facilitada por la tos. Al estar los micoplasmas fijados a las células, la transmisión se facilita por gotitas gruesas, hecho corroborado por el contacto estrecho típico de los brotes (en escuelas, cuarteles, prisiones, comunidades cerradas y, más raramente, hospitales) o intrafamiliar. El período de incubación suele ser de 1 a 4 semanas, según el inóculo transmitido.

M. pneumoniae está implicado en el 20% de las neumonías adquiridas en la comunidad. Su incidencia es baja en niños de menos de 5 años, y mayor en escolares de más de 5 años, adolescentes y jóvenes. Sin embargo, la infección puede ocurrir de forma endémica en general, y presentarse con carácter epidémico en personas mayores y en menores de 5 años.

Aunque la neumonía es la manifestación respiratoria más grave de la infección por *M. pneumoniae,* el síndrome más típico es la traqueobronquitis, acompañada en ocasiones por faringitis. La traqueobronquitis cursa con fiebre, tos, malestar y cefalea. La faringitis puede acompañar a la neumonía o a la traqueobronquitis, o constituir la

Tabla 261-1 Principales características de las infecciones por micoplasmas y ureaplasmas

ESPECIE	TRANSMISIÓN	INFECCIÓN AGUDA	COMPLICACIONES
Mycoplasma pneumoniae	Respiratoria	Traqueobronquitis Neumonía de la comunidad	Meningoencefalitis Carditis Eritema multiforme
Mycoplasma genitalium	Sexual	Uretritis Cervicitis Proctitis	Enfermedad inflamatoria pélvica
Mycoplasma hominis	Sexual	Vaginosis bacteriana Endometritis puerperal o postaborto Infección de la herida quirúrgica	Enfermedad inflamatoria pélvica Pielonefritis Bacteriemia
Ureaplasma urealyticum/parvum	Sexual Perinatal	Uretritis Corioamnionitis Endometritis puerperal Neumonía (neonatos)	Epididimitis Parto prematuro Aborto tardío

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

manifestación predominante; normalmente cursa con fiebre, cefalea, dolor de garganta, exudado faríngeo y adenopatías cervicales. *M. pneumoniae* también puede causar laringitis y sinusitis.
La infección por *M. pneumoniae* suele ser leve y muchos adultos pueden estar asintomáticos, lo cual es más raro en niños, probablemente por algún grado de inmunidad protectora en los adultos. La mayoría de las infecciones por *M. pneumoniae* se observan en pacientes que no requieren hospitalización, pero también es una posible causa de neumonía bacteriana que requiere hospitalización en adultos.
La enfermedad sintomática propia de las vías respiratorias inferiores es la neumonía (neumonía atípica). Sus manifestaciones más frecuentes incluyen fiebre de más de 38 °C, tos inicialmente no productiva seguida en algunos casos de expectoración moderada sin hemoptisis, acompañada en ocasiones de cefalea, escalofríos, artralgias, mialgias, malestar general, otalgia (debida a una miringitis ampollosa) y síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea). La disnea puede ser evidente en los casos más graves y la tos puede ser pertusoide y provocar en el paciente dolor torácico por el esfuerzo.
Los niños menores de 5 años manifiestan más coriza y estornudos y la progresión hacia la neumonía suele ser infrecuente, mientras que los niños de más de 5 años y los adolescentes son más propensos a desarrollar una neumonía que afecta a uno o más lóbulos, y que pocas veces requiere hospitalización. La neumonía aparece entre el 10% y el 30% de los adultos infectados, y es una causa importante de hospitalización en ancianos. Los niños con ciertos estados de inmunodepresión pueden padecer también una neumonía grave.
La auscultación torácica suele ser anodina, pero puede revelar roncus, sibilancias y crepitantes. La radiografía de tórax evidencia imágenes de neumonía atípica, con derrame pleural en menos del 20% de los casos. En los casos no complicados el período febril agudo dura alrededor de 1 semana, mientras que la tos y la postración pueden persistir más tiempo. La duración del resto de síntomas y signos suele ser de 1 a 2 semanas, pero se acorta si se instaura tratamiento antimicrobiano precozmente.

OTROS PROCESOS

Las manifestaciones extrapulmonares pueden aparecer antes, durante o después de las manifestaciones broncopulmonares, pero también en ausencia de cualquier síntoma respiratorio. Aparecen en un pequeño porcentaje de los infectados y pueden ser neurológicas, cardíacas, musculoesqueléticas, hematológicas, renales, gastrointestinales, dermatológicas u oculares. En estas manifestaciones o complicaciones a veces se ha podido encontrar el agente en el foco extrapulmonar, pero en la mayoría de las ocasiones no se detecta, por lo que se piensa que son debidas a reacciones autoinmunitarias.
Las complicaciones más frecuentes son las neurológicas y consisten principalmente en cuadros de meningoencefalitis. Esta es una complicación más frecuente en niños; cuando aparece lo hace 1 o 2 semanas después de comenzar los síntomas respiratorios, pero en un 20% de los casos no es evidente una infección respiratoria precedente o concomitante. También se han descrito complicaciones cardíacas tardías (pericarditis, miocarditis y endocarditis), poliartropatías y artritis infecciosa, complicaciones hematológicas (desde anemia hemolítica, más frecuente en niños, hasta coagulación intravascular diseminada) y raras alteraciones renales (glomerulonefritis aguda o nefritis tubulointersticial). Las manifestaciones dermatológicas más frecuentes son los exantemas, que suelen ser autolimitados, pero pueden llegar a formas graves de síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme o necrólisis epidérmica tóxica. Como complicaciones oculares existen casos de conjuntivitis, uveítis y retinitis.

INFECCIONES GENITALES Y NEONATALES POR MICOPLASMAS Y UREAPLASMAS

Los denominados *micoplasmas genitales* pueden estar presentes como comensales en el aparato genital de portadores sanos, lo que en ocasiones dificulta la interpretación de su papel patógeno. La colonización vaginal aumenta con la edad, las relaciones sexuales y el embarazo, y disminuye tras la menopausia. Se ha descrito que hasta el 20%-50% de las mujeres pueden estar colonizadas por *M. hominis,* y el 50%-80%, por *Ureaplasma* spp.
La patogenia de los micoplasmas y ureaplasmas genitales durante el embarazo se debe a su adherencia a las células, mediada por sus adhesinas con el consiguiente daño celular, y a la activación de macrófagos y monocitos con la consiguiente liberación de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral, interleucinas, interferón) y la activación de prostaglandinas (y metaloproteinasas) que aumentan las contracciones uterinas y la dilatación del cérvix, con lo que se produce la rotura de membranas y el parto prematuro.

MYCOPLASMA GENITALIUM

M. genitalium causa uretritis en varones con cierta frecuencia. También se ha aislado en el recto de los pacientes homosexuales con proctitis. En mujeres produce cervicitis, uretritis, endometritis y enfermedad inflamatoria pélvica.

MYCOPLASMA HOMINIS

M. hominis está relacionado con la vaginosis bacteriana, que puede favorecer el parto prematuro y la muerte fetal. Es también responsable de cuadros de enfermedad inflamatoria pélvica, de endometritis puerperal o postaborto (en ocasiones con bacteriemia) y de pielonefritis. Puede colonizar al recién nacido y en raras ocasiones ser también causa de infecciones neonatales. También ocasiona algunas infecciones extragenitales como artritis, bacteriemia (en trasplantados renales, en politraumatizados y tras la manipulación del tracto genitourinario), endocarditis protésica, abscesos cerebrales, osteomielitis e infección de la herida quirúrgica (histerectomía, cesárea, postrasplante renal y traumatismos).

UREAPLASMA SPP.

Ureaplasma parvum (antigua biovariedad 1) y *U. urealyticum* (antigua biovariedad 2) son causantes de uretritis, y raramente de epididimitis, en el varón. También se han aislado en líquido amniótico de gestantes con corioamnionitis o infección intraamniótica y se han relacionado con aborto tardío, amniorrexis pretérmino y parto prematuro. Los ureaplasmas son los microorganismos aislados con mayor frecuencia en el líquido amniótico de las gestantes con corioamnionitis clínica o subclínica. La corioamnionitis es más frecuente en las gestantes con bolsa rota, pero también se observa en pacientes con membranas íntegras, y se produce a partir de la vagina, por vía ascendente, con la subsiguiente invasión del líquido amniótico y la colonización del feto. También se han relacionado con la endometritis puerperal y con cuadros de artritis reactiva.
Los ureaplasmas colonizan con cierta frecuencia a los recién nacidos y pueden causar neumonía y enfermedad pulmonar crónica en neonatos prematuros de muy bajo peso. La colonización neonatal es mayor en los recién nacidos por parto vaginal que por cesárea. En raras ocasiones pueden ser causa de sepsis y meningitis neonatal.

DIAGNÓSTICO

Los micoplasmas y los ureaplasmas son muy sensibles al calor y a la sequedad, por lo que deben emplearse medios de transporte especiales o conservar las muestras en la nevera hasta su procesamiento.

TÉCNICAS DE AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permiten detectar a las principales especies patógenas. *M. pneumoniae* no pertenece a la flora habitual de las vías respiratorias, pero pueden existir estados transitorios de portador asintomático o de persistencia del microorganismo en personas sanas. Las técnicas de PCR han demostrado mayor sensibilidad que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

el cultivo (sobre todo en las primeras 3 semanas del cuadro) pero menor que las técnicas de detección de anticuerpos IgM (que son las más sensibles a partir de la tercera semana), especialmente en pacientes sometidos a tratamiento antibiótico; la combinación de ambas técnicas (PCR y detección de IgM) es lo más recomendado para su diagnóstico. Las técnicas de PCR poseen asimismo una elevada especificidad, superior a las técnicas serológicas. Las muestras de elección (igual que para el cultivo) son lavado nasal, frotis o aspirado nasofaríngeo, frotis orofaríngeo, aspirado traqueal o bronquial, esputo, lavado broncoalveolar y líquido pleural.

En los micoplasmas y los ureaplasmas genitales, las muestras de elección (igual que para el cultivo) son los frotis uretrales, endocervicales y vaginales. *M. genitalium* sólo puede detectarse mediante técnicas de PCR (también en muestras de orina), ya que su cultivo es muy difícil. Las técnicas de PCR son también útiles para detectar *M. hominis* y *Ureaplasma* spp., aunque no diferencian colonización de infección. Tiene interés aplicarlas en muestras de líquido amniótico de pacientes con corioamnionitis. El diagnóstico del resto de las infecciones que ocasionan suele realizarse mediante cultivo.

CULTIVO

Las distintas especies de micoplasmas se diferencian por su capacidad de fermentar la glucosa, utilizar la arginina o, en el caso de los ureaplasmas, hidrolizar la urea.

El diagnóstico por cultivo de las infecciones por *M. pneumoniae* requiere un nivel de bioseguridad 2. Únicamente suele realizarse en las formas graves o durante encuestas epidemiológicas debido a las dificultades y a la lentitud (hasta 3-4 semanas) para su aislamiento en cultivo. En el agar, las colonias de *M. pneumoniae* son esféricas y con un tamaño de 15-300 μm. *Ureaplasma* spp. y *M. hominis* crecen en caldo de urea y arginina en 48 h, lo que produce un cambio de color en el caldo al hidrolizar la urea (en el caso de *Ureaplasma* spp.) o utilizar la arginina (en el caso de *M. hominis*). Existen galerías comerciales que permiten la detección y la identificación de ambas especies. *M. hominis* es el único micoplasma capaz de crecer también en los medios de cultivo habituales (agar chocolate o agar sangre) incubados en un 5% de CO_2 o en anaerobiosis, produciendo colonias puntiformes a los 3-4 días de incubación a 37 °C.

DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

La detección de anticuerpos es el método más utilizado para diagnosticar las infecciones por *M. pneumoniae*. La detección de una seroconversión o de un aumento significativo en el título de anticuerpos IgG en dos muestras de suero tomadas con 2-3 semanas de intervalo es diagnóstico, aunque no suficientemente rápido. Los anticuerpos de tipo IgM aparecen durante la primera semana del cuadro y alcanzan el pico a las 3-6 semanas y, aunque no suelen producirse en los casos de reinfección, son el método más sensible para diagnosticar la infección aguda.

Entre los métodos serológicos, la prueba clásica de fijación de complemento es fiable si se obtiene un título igual o superior a 1/64. Las pruebas de enzimoinmunoanálisis o ELISA (y, en menor medida, la inmunofluorescencia) son las más utilizadas, ya que permiten detectar IgG e IgM y poseen la mayor sensibilidad. La detección de anticuerpos de tipo IgM es el método ideal para realizar un diagnóstico precoz, pero si bien es útil en niños y adolescentes, es más difícil encontrar estos anticuerpos en adultos. Existen también técnicas de aglutinación (con partículas de látex o de gelatina) y de inmunocromatografía que permiten la detección de IgM o de IgG más IgM. La máxima sensibilidad de la detección de IgM se alcanza a partir de la tercera semana del inicio del cuadro; su especificidad es más elevada en los mayores de 18 años de edad.

Un 50% de los pacientes con infección por *M. pneumoniae* presentan crioaglutininas a títulos superiores o iguales a 1/32. La detección de anticuerpos carece de valor en el caso de las infecciones por micoplasmas y ureaplasmas genitales.

TRATAMIENTO

MYCOPLASMA PNEUMONIAE

Aunque en ocasiones se ha considerado innecesaria la terapia antibiótica de las infecciones respiratorias por *M. pneumoniae* al tratarse la mayoría de las veces de una infección autolimitada, la administración de antibióticos reduce la duración de los signos y síntomas respiratorios. Los micoplasmas son resistentes a β-lactámicos (al carecer de pared celular), cotrimoxazol y rifampicina, y son sensibles en general a macrólidos, tetraciclinas y fluoroquinolonas; los aminoglucósidos y el cloranfenicol poseen cierta actividad frente a ellos.

El tratamiento de elección de las infecciones por *M. pneumoniae* es, por la menor duración del tratamiento, la azitromicina (500 mg/12-24 h durante 3 días). En el caso de otros antibióticos, el tratamiento debe continuarse durante 7-14 o incluso 21 días, prefiriéndose los nuevos macrólidos a la eritromicina (500 mg/6 h), por su mejor tolerancia y comodidad de administración, como es el caso de la claritromicina (500 mg/12). Se han detectado en Asia, y con mucha menor frecuencia en Europa y EE. UU., cepas resistentes a los macrólidos.

También son útiles las tetraciclinas (doxiciclina 100 mg/12 h) y las fluoroquinolonas, como levofloxacino (500 mg/día) y moxifloxacino (400 mg/día), que son más eficaces que ciprofloxacino. Las tetraciclinas y las quinolonas están contraindicadas en niños, pero son útiles en pacientes adultos. Cuando existen síntomas neurológicos se recomiendan antibióticos que penetren en el sistema nervioso central (SNC), por ejemplo doxiciclina. Los macrólidos, aunque no penetran bien en el SNC, se han empleado con aparente eficacia para tratar las infecciones del SNC, tal vez por ser manifestaciones de índole inmunológica que mejoran al reducir la carga antigénica cuando se eliminan los micoplasmas localizados en las vías respiratorias.

La prevención de las infecciones por *M. pneumoniae* es difícil. El aislamiento de las personas infectadas podría reducir, en teoría, el riesgo de infección, sobre todo en comunidades cerradas. Sin embargo, la colonización prolongada de los pacientes, incluso de los que reciben tratamiento antibiótico apropiado, hace que el aislamiento sea poco práctico.

MICOPLASMAS Y UREAPLASMAS GENITALES

M. hominis posee resistencia natural a los macrólidos de 14 átomos (eritromicina y sus derivados), a los de 15 átomos (azitromicina) y a los cetólidos (telitromicina), pero es sensible a los macrólidos de 16 átomos (josamicina) y a la clindamicina, así como a las tetraciclinas (doxiciclina 100 mg/12 h durante 7 días) y a las quinolonas (levofloxacino o ciprofloxacino).

Inversamente, *Ureaplasma* spp. es sensible a eritromicina y al resto de macrólidos como azitromicina (monodosis de 1 g), claritromicina y josamicina, y resistente a clindamicina. También es sensible a las tetraciclinas (doxiciclina) y a las quinolonas (levofloxacino o moxifloxacino). Existe la posibilidad de realizar pruebas de sensibilidad, mediante galerías comerciales principalmente, para *M. hominis* y *Ureaplasma* spp.

M. genitalium es sensible a azitromicina (y claritromicina), que constituye el tratamiento de elección, y, en menor medida, a tetraciclinas (doxiciclina) y quinolonas (moxifloxacino y levofloxacino). Se han descrito casos de resistencia a los macrólidos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Taylor-Robinson D, Lamont RF. Mycoplasmas in pregnancy. BJOG 2011;118:164-74.

Waites KB, Katz B, Schelonka RL. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. Clin Microb Rev 2005;18:757-89.

Waites KB, Taylor-Robinson D. Mycoplasma and ureaplasma. En: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jongensen JH, Landry ML, Warnock DW, eds. Manual of Clinical Microbiology. 10th ed. Washington DC: ASM Press; 2011. p. 970-85.

Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Clin Microbiol Infect 2011;17(Suppl 6):E1-59.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES CAUSADAS POR CLAMIDIAS

Capítulo 262

J. Bosch Mestres

ETIOLOGÍA

Las clamidias son bacterias inmóviles, con un ciclo bifásico de desarrollo y un parasitismo intracelular obligado. Producen infecciones respiratorias, genitales y oftálmicas en el ser humano. *Chlamydia pneumoniae* produce infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores. *Chlamydia psittaci* es causa de infecciones respiratorias zoonóticas, poco frecuentes, a partir de reservorios animales. Las infecciones oftálmicas y genitales por *Chlamydia trachomatis* y sus secuelas plantean importantes problemas de salud pública. *Chlamydia abortus* ocasiona cuadros de aborto en los rumiantes (ovejas y vacas) y excepcionalmente se ha relacionado con mujeres con aborto.

El orden *Chlamydiales* está formado por seis familias: *Chlamydiaceae, Parachlamydiaceae, Piscichlamidiaceae, Rhabdochlamydiaceae, Simkaniaceae* y *Waddliaceae*. Dentro de la familia *Chlamydiaceae* se propuso la diferenciación de los géneros *Chlamydia* y *Chlamydophila*, reconociéndose tres especies del género *Chlamydia* (*C. trachomatis, C. muridarum* y *C. suis*), aunque únicamente *C. trachomatis* tiene interés en patología humana, y seis especies del género *Chlamydophila* (*C. pneumoniae, C. pecorum, C. psittaci, C. abortus, C. caviae* y *C. felis*), que producen infecciones de origen zoonótico, excepto *C. pneumoniae,* que afecta exclusivamente al ser humano. Sin embargo, esta diferenciación ha sido motivo de controversia y la tendencia actual es considerar a todas esas especies dentro de un único género: *Chlamydia*.

Los principales determinantes antigénicos están en su membrana externa que contiene lipopolisacárido, un antígeno termoestable común a todas las especies del mismo género, presente en todos los estadios del ciclo replicativo y con actividad endotóxica limitada. Contiene también la proteína mayor de membrana (MOMP), un antígeno termolábil con función de porina que constituye la mayor parte del peso de la membrana externa. La MOMP contiene los epítopos específicos de género y especie, y en *C. trachomatis* permite la diferenciación de 18 serovares, que se relacionan con las diferentes enfermedades producidas por esta bacteria. En cambio, en *C. pneumoniae* el gen codificante condiciona una sola proteína para la producción de anticuerpos neutralizantes.

Las clamidias son bacterias intracelulares obligadas, con un ciclo bifásico de desarrollo característico. Presentan dos formas celulares: el cuerpo elemental (CE) o forma extracelular y el cuerpo reticular (CR) o forma intracelular. Los CE son las formas infecciosas que invaden las células eucariotas y son capaces de sobrevivir fuera de la célula un tiempo limitado. Son pequeños (300-400 nm), extracelulares, metabólicamente inactivos, incapaces de replicarse y con capacidad infectante. Se adhieren a la célula y, una vez han penetrado en su interior, los CE se convierten en CR. Estos, por su parte, tienen mayor tamaño (800-1000 nm) y localización intracelular, y carecen de capacidad infectante. Los CR son metabólicamente activos, sintetizan proteínas y se multiplican por fisión binaria, generando un gran número de nuevos CR que se transforman paulatinamente en CE y dan lugar, al rodearse de vacuolas, a las características inclusiones intracitoplasmáticas. Los CE, cuando están en condiciones de infectar nuevas células, son liberados tras la lisis de la célula huésped o por un proceso similar a la exocitosis, con lo que se reinicia el ciclo. Este ciclo vital se completa en 48-72 h.

En ocasiones, y debido a la actividad del interferón, de los antibióticos o de déficits nutricionales, puede desarrollarse un estado reversible de persistencia de la clamidia en el interior de la célula huésped, sin replicación temporal y con génesis de CR aberrantes, que son formas viables pero no infecciosas. Estas formas persistentes podrían desempeñar un papel importante en la patogenia de las enfermedades crónicas causadas por las clamidias.

En la tabla 262-1 se relacionan las principales características de las infecciones por clamidias.

INFECCIONES CAUSADAS POR *CHLAMYDIA PNEUMONIAE*

Chlamydia pneumoniae es agente causal de infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, aunque su espectro clínico abarca desde infecciones asintomáticas hasta su posible implicación en la patogenia de la arteriosclerosis. Los estudios de seroprevalencia realizados en población sana muestran la presencia de anticuerpos de tipo IgG frente a *C. pneumoniae* en el 40% de los adultos, porcentaje que se incrementa hasta el 70% con la edad. La primoinfección, muchas veces asintomática, suele ocurrir entre los 5 y 10 años de edad; es muy rara en niños menores de 5 años. Se estima que una persona puede sufrir varias infecciones a lo largo de su vida, lo que condiciona la persistencia de anticuerpos específicos. El mecanismo de transmisión de *C. pneumoniae* es de persona a persona y a través de las secreciones respiratorias. Su contagiosidad no es muy elevada y se han demostrado portadores asintomáticos que constituyen el reservorio del microorganismo en la comunidad.

INFECCIONES RESPIRATORIAS

Con frecuencia, *C. pneumoniae* provoca una infección de vías respiratorias superiores con faringitis aguda, que cursa con fiebre y exudado faríngeo, y suele tener un curso prolongado incluso tras tratamiento adecuado. También puede producir sinusitis, laringitis y bronquitis.

Tabla 262-1 Principales características de las infecciones por clamidias

ESPECIE	TRANSMISIÓN	INFECCIÓN AGUDA	COMPLICACIONES
Chlamydia pneumoniae	Respiratoria	Infección respiratoria superior Neumonía de la comunidad	Exacerbaciones de asma y EPOC Carditis
Chlamydia psittaci	Respiratoria (aves)	Neumonía de la comunidad	Carditis
Chlamydia trachomatis serovares A-C	Contacto	Tracoma (queratoconjuntivitis)	Ceguera
Chlamydia trachomatis serovares D-K	Sexual Perinatal	Uretritis, cervicitis y proctitis Conjuntivitis (neonatos y adultos) Neumonía (lactantes)	Epididimitis Enfermedad inflamatoria pélvica Esterilidad y embarazo ectópico Artritis reactiva
Chlamydia trachomatis serovares L1-L2-L3	Sexual	Linfogranuloma venéreo Proctitis (varones homosexuales)	Bubones y fístulas Elefantiasis genital

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

C. pneumoniae es causa frecuente (10%-15%) de la neumonía adquirida en la comunidad, especialmente en la población de 65-80 años, y raramente de neumonía nosocomial. La infección es más frecuente en adultos que en niños. Habitualmente produce neumonías leves que no requieren ingreso hospitalario. Sin embargo, en individuos mayores y en pacientes inmunodeprimidos (leucemia aguda o neutropenia) o con enfermedades subyacentes puede dar lugar a formas graves. Se han descrito brotes en comunidades cerradas (cuarteles, internados, prisiones y centros para enfermos crónicos).

La presentación clínica no es característica, ya que cursa con fiebre, tos seca y malestar general. Únicamente, el inicio gradual de los síntomas y la implicación del tracto respiratorio superior en los días previos, especialmente en forma de faringitis, son sugestivos de esta etiología. En ocasiones presenta un curso bifásico; varios días o semanas después de la resolución de los síntomas de las vías respiratorias altas reaparece la fiebre acompañada de tos poco productiva. En la auscultación respiratoria, a menudo anodina, se pueden encontrar roncus y crepitantes. En la radiografía de tórax, la neumonía por *C. pneumoniae* se caracteriza por infiltrados segmentarios unilaterales, aunque pueden observarse formas bilaterales extensas en los casos más graves. La presencia de derrame pleural se ha descrito en el 20%-25% de los casos.

La evolución de la neumonía suele ser buena, pero la recuperación es lenta, con persistencia de la tos y el malestar durante varias semanas o meses, incluso tras un tratamiento antibiótico adecuado. Se considera que sin tratamiento antibiótico también puede evolucionar favorablemente. Se han descrito casos de infección recurrente a pesar del tratamiento antibiótico correcto**.** *C. pneumoniae* puede estar implicada en enfermedades respiratorias crónicas como las exacerbaciones de la EPOC y del asma, y ocasionar infecciones crónicas caracterizadas por cuadros de tos persistente.

MANIFESTACIONES EXTRAPULMONARES

La endocarditis, miocarditis y pericarditis y la meningoencefalitis son complicaciones raras de la fase aguda de la enfermedad. Raramente se ha descrito como causa de artritis reactiva. La relación entre *C. pneumoniae* y la arteriosclerosis y la enfermedad coronaria y el infarto de miocardio no está bien establecida. Se ha intentado también relacionar la infección crónica por *C. pneumoniae* con diversas enfermedades (p.ej., esclerosis múltiple) sin demasiado éxito.

INFECCIONES CAUSADAS POR *CHLAMYDIA PSITTACI*

C. psittaci es el agente causal de la psitacosis, zoonosis que puede afectar eventualmente al ser humano. Se ha aislado en diversos animales, especialmente en aves de las diversas especies de psitácidos (loros, cotorras, cacatúas, periquitos) y otros géneros (palomas, pollos, pavos, patos), en cuyo caso la infección se denomina *ornitosis.* Las aves enfermas pueden estar oligosintomáticas o presentar síntomas diversos. Las infecciones humanas se producen por exposición profesional (veterinarios, taxidermistas, cuidadores de aves) o doméstica, debida a la inhalación de aerosoles generados por las secreciones nasales o respiratorias, las excretas (orina y heces desecadas) y los materiales (plumas) o tejidos de las aves infectadas o portadoras. Se han descrito epidemias en mataderos o granjas de pollos, pavos y patos. La transmisión persona a persona es excepcional, pero ha sido observada en epidemias.

Se ha demostrado mayor porcentaje de positividad en las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN) para *C. psittaci* en las personas que tienen contacto diario o semanal con las aves (19%-22%) que en aquellas cuyo contacto es esporádico o nulo (0%-1%).

Tras un período de incubación de 5 a 19 días, la neumonía suele comenzar con fiebre alta de hasta 40 °C con escalofríos, tos seca que en ocasiones evoluciona para producir expectoración mucosanguinolenta, cefalea intensa, afectación del estado general, anorexia, mialgias intensas y hepatoesplenomegalia. En casos graves puede haber disnea y cianosis. La auscultación es poco demostrativa, aunque puede revelar estertores y signos de consolidación. La radiografía de tórax evidencia una neumonía atípica. En ocasiones puede haber dolor pleurítico debido a derrame pleural.

Pueden existir afección neurológica (con sopor o agitación, y encefalitis en los casos graves), gastrointestinal (dolor abdominal, náuseas y vómitos, diarrea y hepatitis), cardíaca (endocarditis, pericarditis y miocarditis) y dermatológica (exantema maculopapular).

INFECCIONES CAUSADAS POR *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Los diferentes serovares de *C. trachomatis* se relacionan con las distintas infecciones que producen. Los serovares A, B, Ba y C producen el tracoma epidémico, considerado la primera causa mundial de ceguera prevenible. Los serovares D-K (incluidos los serovares Da, Ia y Ja) se asocian a infecciones genitales y constituyen la infección de transmisión sexual más frecuente en muchos países industrializados, además de producir infecciones oculares y perinatales. *C. trachomatis* serovares L1, L2 y L3 (entre ellas, la variante L2b identificada recientemente) provocan el linfogranuloma venéreo (LGV), una infección de transmisión sexual endémica en países en desarrollo pero rara en los industrializados, aunque recientemente se han identificado brotes de proctitis entre el colectivo homosexual de varios países de Europa. Los receptores para los cuerpos elementales de *C. trachomatis* se encuentran en las células epiteliales de las mucosas de la uretra, el endocérvix, el endometrio, las trompas de Falopio, el ano, el recto, el tracto respiratorio y la conjuntiva. Las cepas del LGV causan infección sistémica por su capacidad de infectar también las células reticuloendoteliales de los ganglios linfáticos. Las manifestaciones clínicas de las infecciones causadas por clamidias se deben a la destrucción directa de las células durante la replicación, así como a la respuesta inflamatoria del huésped.

INFECCIONES GENITALES

C. trachomatis es la causa más frecuente de infecciones de transmisión sexual en muchos países occidentales. Las prevalencias dependen en gran medida de la población estudiada y de las técnicas diagnósticas utilizadas. Son factores de riesgo para las infecciones *C. trachomatis* edad inferior a 25 años, promiscuidad sexual, antecedentes de otras infecciones de transmisión sexual y ausencia de uso de preservativos.

En el varón, la manifestación más frecuente es la uretritis; las clamidias son responsables del 10%-20% de los casos. Los síntomas incluyen disuria, prurito uretral y secreción uretral mucopurulenta, y aparecen después de un período de incubación de 7 a 21 días. La sintomatología es menos llamativa que en la uretritis causada por *Neisseria gonorrhoeae,* y con frecuencia no es reconocida por el paciente. Entre sus complicaciones se incluye la epididimitis, que se caracteriza por fiebre y dolor escrotal unilateral.

C. trachomatis es causa frecuente de proctitis y proctocolitis, caracterizadas por dolor o prurito rectal, tenesmo, secreción rectal mucosa o mucopurulenta y, en ocasiones, hemorragias rectales. Es especialmente frecuente en la población masculina con prácticas homosexuales. Las infecciones rectales debidas a los serovares D-K producen menos sintomatología que las causadas por las cepas L1-L2-L3 productoras de LGV.

En la mujer, la mayoría de las infecciones por *C. trachomatis* son asintomáticas, aunque sus complicaciones pueden ser graves. Las clamidias causan el 5%-20% de las cervicitis, aunque aproximadamente los dos tercios de las mujeres con cervicitis por clamidias no presentan síntomas o estos son muy poco evidentes, como secreción vaginal mucopurulenta, edema del cérvix, hemorragia poscoital y molestias vaginales. Puede haber también uretritis en la mujer, caracterizada por disuria, polaquiuria y piuria. En el 5%-10% de las mujeres, la infección cervical se propaga intraluminalmente y se desarrolla una enfermedad inflamatoria pélvica más o menos silente, con endometritis, salpingitis e incluso peritonitis o perihepatitis. La infección suele cursar con fiebre, dolor pélvico o abdominal y hemorragia uterina. *C. trachomatis* parece implicada en hasta el 20%-50% de los casos de enfermedad inflamatoria pélvica.

La infección no tratada conduce a complicaciones reproductivas graves. Dos terceras partes de la esterilidad de origen tubárico y una tercera parte de los embarazos ectópicos pueden atribuirse a *C. trachomatis.*

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Un niño nacido de una madre con infección activa tiene un elevado riesgo de adquirir la infección durante su paso por el canal del parto, en forma de conjuntivitis o de neumonía.
El síndrome de Reiter (artritis, uretritis, conjuntivitis y lesiones mucocutáneas) y la artritis reactiva son con frecuencia consecuencia de una reacción inmunitaria atípica frente *C. trachomatis*. Es más frecuente en pacientes con HLA-B27. La artritis suele manifestarse como una oligoartritis asimétrica y es más frecuente en pacientes jóvenes y con promiscuidad sexual, y se produce en el 1%-3% de los hombres con uretritis.

LINFOGRANULOMA VENÉREO

El LGV es una infección de transmisión sexual de evolución crónica endémica en zonas de África, Asia, Sudamérica y el Caribe. Se han descrito tres estadios de la enfermedad. El primero consiste en una lesión en la mucosa genital o en la piel adyacente por el que ha penetrado el microorganismo. Se trata de una pequeña pápula indolora que se ulcera y generalmente pasa desapercibida. Aparece entre 3 y 30 días después de la adquisición de la infección y cura sin dejar cicatrices.
El segundo estadio se produce días o semanas después. Consiste en la aparición de una adenopatía dolorosa y eritematosa acompañada de sintomatología sistémica. Los ganglios afectados son a los que drena la lesión primaria y, por tanto, dependerán de su localización (generalmente son inguinales o femorales, y unilaterales en las dos terceras partes de los casos). Inicialmente son pequeños y dolorosos, con eritema circundante, pero debido al gran componente de periadenitis el proceso inflamatorio se extiende al tejido adyacente y se forma una masa inflamatoria llamada *bubón* que puede drenar espontáneamente, para dar lugar a fístulas que pueden persistir durante semanas o meses. Sólo una tercera parte de los bubones fluctúa y se rompe; en el resto de los casos se forman masas inguinales que involucionan con el tiempo. Las manifestaciones sistémicas acompañantes incluyen fiebre, malestar, cefalea y artromialgias. En el tercer estadio, y como complicaciones, se han descrito la hipertrofia crónica granulomatosa con fibrosis y ulceraciones de los genitales externos y la elefantiasis genital.
El diagnóstico diferencial debe establecerse con sífilis, herpes genital, chancro blando, granuloma inguinal y ocasionalmente linfoma.
En 2003 se iniciaron en Holanda, y luego se propagaron por Europa, EE. UU. y Australia, varios brotes de proctitis o proctocolitis en varones homosexuales (muchos de ellos coinfectados con HIV, virus de la hepatitis C y otras infecciones de transmisión sexual). La causa de esas infecciones es el serovar L2b de *C. trachomatis* y son una manifestación atípica del LGV. La infección se caracteriza por dolor anorrectal, tenesmo, secreción rectal mucopurulenta y hemorragias rectales. En estos pacientes, la afección ganglionar se produce en los ganglios hipogástricos e ilíacos y suele ser inaparente. Sin tratamiento adecuado la infección puede evolucionar para producir fístulas anorrectales y estenosis rectal.

TRACOMA

El tracoma es endémico en países en desarrollo de amplias áreas de África (Magreb y zona subsahariana), Oriente Medio, el sur y el centro de Asia (China, la India, Pakistán), América Central y del Sur y algunas zonas de Australia. La enfermedad afecta a millones de personas en todo el mundo, muchas de las cuales presentan ceguera secundaria. El tracoma afecta sobre todo a los niños de 2 a 5 años de edad, que constituyen su principal reservorio. La incidencia de la infección disminuye en niños de mayor edad y adolescentes. Se transmite por contacto directo mediante las manos y fómites. Las moscas también pueden tener un papel en su transmisión. Puede haber brotes familiares. En comunidades con malas condiciones higiénico-sanitarias y hacinamiento puede ser endémico.
Es una queratoconjuntivitis folicular crónica, agravada por reinfecciones repetidas de los serovares oculares de *C. trachomatis*. El período de incubación es de 5-10 días e inicialmente se produce una conjuntivitis purulenta tarsal leve, que suele autolimitarse sin secuelas. Las reinfecciones dan lugar a una inflamación crónica, caracterizada por folículos subepiteliales e hipertrofia papilar en la conjuntiva subtarsal. La infiltración vascular de la córnea *(pannus)* es frecuente.
Con el paso del tiempo y agravado por repetidos episodios de reinfección, aparecen en la conjuntiva fibrosis y cicatrices, y se produce una retracción del párpado superior (entropion) que provoca una incurvación de las pestañas (triquiasis) y su roce con la córnea. Este traumatismo o roce constante termina por provocar úlceras corneales que cicatrizan y evolucionan a una opacidad corneal y a la pérdida de visión o ceguera. Las lesiones del epitelio corneal constituyen una puerta de entrada para infecciones secundarias bacterianas o fúngicas.
El diagnóstico del tracoma es fundamentalmente clínico y exige un examen detallado del ojo, las pestañas, la córnea y la conjuntiva tarsal del párpado superior.

OTRAS INFECCIONES

Conjuntivitis de inclusión del adulto

La infección está producida por los serovares que causan infecciones de transmisión sexual, y se debe al contacto de la conjuntiva con las secreciones genitales a través de las manos. Muchos pacientes son adultos jóvenes con alta actividad sexual o presentan concomitantemente síntomas de la infección genital.
Se presenta como una conjuntivitis folicular aguda, generalmente unilateral. En las primeras semanas existe hiperemia conjuntival y un exudado mucoso que evoluciona a purulento; puede acompañarse de otitis media y adenopatía preauricular. Posteriormente, evoluciona a la formación de folículos linfoides, frecuentemente con lesiones corneales, e invasión de la córnea por vasos sanguíneos *(pannus);* esta fase es indistinguible a la del tracoma inicial. Las lesiones pueden persistir durante tiempo y cicatrizar, aunque normalmente se resuelven sin dejar secuelas. El diagnóstico diferencial debe realizarse con el resto de conjuntivitis de etiología bacteriana o vírica.

Conjuntivitis de inclusión perinatal

Se adquiere durante el paso del recién nacido por el canal del parto de una madre infectada por alguno de los serovares genitales. La presentan en el 25% al 50% de los niños nacidos de madres infectadas. El período de incubación suele ser de 5 a 12 días. Las manifestaciones clínicas no difieren de las del adulto, con secreción mucopurulenta, enrojecimiento y edema conjuntival. Los folículos conjuntivales no aparecen hasta las 3 a 6 semanas. En la mayoría de los casos, la sintomatología se resuelve en unos meses. No obstante, puede persistir como infección subclínica, para dar lugar a la aparición de lesiones corneales. Asociados a la conjuntivitis pueden presentarse síntomas de vías respiratorias altas, rinitis purulenta y, en las niñas, vulvovaginitis. El diagnóstico diferencial debe establecerse con la conjuntivitis gonocócica y con el resto de conjuntivitis bacterianas.

Neumonía del lactante

Entre el 50% y el 75% de los niños nacidos de madres con infección genital por *C. trachomatis* desarrollan un cuadro de infección de vías respiratorias altas, que en el 20% de los casos evoluciona a neumonía. El cuadro se inicia habitualmente entre las 3 y las 12 semanas de vida. El 50% de los niños presentan o tienen antecedentes de conjuntivitis y del 50% padecen otitis. El 70% presentan rinofaringitis (obstrucción nasal y mucosidad abundante). El niño sufre taquipnea (en ocasiones, con disnea y cianosis), tos paroxística y escasa fiebre. La auscultación puede evidenciar presencia de crepitantes. En la radiografía de tórax se pueden observar infiltrados intersticiales bilaterales. En ocasiones se observa eosinofilia en sangre. En los niños más pequeños, la infección puede ser más grave, con episodios de apnea y de insuficiencia respiratoria.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clásico mediante el examen directo tras tinción de Giemsa y la observación de las inclusiones intracitoplasmáticas en las células afectadas es poco sensible.
Actualmente, la combinación de las TAAN como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la detección de anticuerpos IgM por microinmunofluorescencia (MIF) son el método de elección de las infecciones respiratorias por *C. pneumoniae* y *C. psittaci.* En el caso de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

las infecciones genitales y conjuntivales por *C. trachomatis,* las TAAN son el método de elección.

TÉCNICAS DE AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Las TAAN, como la PCR, permiten poner de manifiesto la presencia de DNA de *C. pneumoniae.* La PCR posee mayor sensibilidad que el cultivo, pero menos que la detección de anticuerpos IgM. Las muestras de elección para la PCR y para el cultivo son aspirado nasofaríngeo, lavado broncoalveolar y líquido pleural. También se han empleado escobillón nasofaríngeo u orofaríngeo, lavado nasal, esputo o aspirado traqueal. Las TAAN pueden ser positivas en personas sanas colonizadas por *C. pneumoniae.* También se han aplicado a la detección de *C. psittaci*. En este caso se han observado asimismo resultados positivos en personas sanas que están en contacto con aves.

Las infecciones causadas por *C. trachomatis* pueden diagnosticarse mediante detección de ácidos nucleicos por técnicas de hibridación (sin amplificación), que muestran una elevada especificidad pero son poco sensibles (65%). Por este motivo, las técnicas de elección son las de amplificación de ácidos nucleicos, como la PCR u otras similares. Las TAAN comerciales detectan todos los serovares de *C. trachomatis* y poseen una sensibilidad del 94%-99% y una especificidad del 97%-99%. Estas técnicas se realizan en muestras de exudado endocervical (mejor que vaginal) en la mujer, de exudado uretral en el varón y en el primer chorro de orina en ambos sexos. También pueden realizarse en frotis rectales, en los casos de proctitis, y en frotis faríngeos. Se comercializan técnicas de PCR en tiempo real que permiten un diagnóstico rápido, sensible y específico de la infección genital por *C. trachomatis*. Algunas de ellas permiten detectar simultáneamente *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae.* En 2006 se detectó en Suecia una nueva variante de *C. trachomatis* (nvCT) con una deleción de 377 pares de bases en el plásmido críptico. Este microorganismo no era detectado por algunas de las TAAN más utilizadas, cuya diana era precisamente el plásmido críptico. Los falsos negativos para nvCT motivaron que la cepa se extendiera hasta provocar el 24% de las infecciones por *C. trachomatis* en algunas zonas del norte de Europa. Las TAAN diseñadas recientemente son ya capaces de detectar esa nueva variante.

En el LGV, el frotis de la lesión ulcerada, el aspirado del bubón o el frotis rectal son las muestras útiles para realizar las TAAN. Algunas están diseñadas para detectar específicamente los tres serovares (L1, L2 y L3) que lo causan.

El diagnóstico microbiológico del tracoma y de la conjuntivitis por *C. trachomatis* se realiza en muestras de frotis o raspado conjuntival, a las que pueden aplicarse TAAN. Ante la sospecha de neumonía por *C. trachomatis* en el lactante pueden aplicarse las TAAN en aspirados o frotis nasofaríngeos.

TÉCNICAS DE DETECCIÓN DE ANTÍGENO

Las infecciones genitales causadas por *C. trachomatis* pueden diagnosticarse mediante las técnicas de detección de antígenos. Las primeras en utilizarse fueron las técnicas de inmunofluorescencia directa, capaces de teñir mediante reactivos fluorescentes las inclusiones intracitoplasmáticas de las células epiteliales presentes en la muestra. Estas técnicas presentan una sensibilidad del 60%-80%. Las técnicas de enzimoinmunoanálisis (ELISA) que emplean anticuerpos específicos frente al lipopolisacárido de *C. trachomatis* presentan una sensibilidad similar. Las técnicas de inmunocromatografía son rápidas y fáciles de realizar, pero presentan una sensibilidad inferior, del orden del 60%-70%. En el LGV, del tracoma y de la conjuntivitis y neumonía por *C. trachomatis,* las mismas muestras empleadas para las TAAN son las de elección para las pruebas de detección de antígeno, aunque su sensibilidad es baja y depende del inóculo bacteriano.

CULTIVO

El aislamiento de *C. pneumoniae* y *C. trachomatis* a partir de muestras clínicas debe realizarse mediante cultivo celular en laboratorios con un nivel de bioseguridad 2. En el caso del cultivo celular para *C. psittaci* se requiere un nivel de bioseguridad 3.

En el cultivo celular para *C. pneumoniae,* el aspirado nasofaríngeo es la muestra más utilizada, aunque en las neumonías es preferible el lavado broncoalveolar o el líquido pleural. Su sensibilidad es limitada (50%-70%) y su especificidad no es absoluta, ya que su presencia en el tracto respiratorio superior puede reflejar sólo colonización. Las muestras se inoculan en células HL o HEp-2, y las muestras positivas se identifican mediante inmunofluorescencia directa. El cultivo celular es menos sensible que las TAAN y que las pruebas serológicas. El cultivo celular en células McCoy o HeLa para *C. psittaci* es menos utilizado. El cultivo celular de las muestras genitales, conjuntivales o respiratorias para *C. trachomatis* se realiza también en células McCoy y HeLa. Dado el ciclo del microorganismo, los resultados se obtienen en 48-72 h. Las inclusiones intracitoplasmáticas de los cultivos positivos se tiñen mediante inmunofluorescencia directa o la coloración con Giemsa o yodo. La sensibilidad del cultivo celular para *C. trachomatis* es del 70%-85%.

En el caso del LGV, las mismas muestras utilizadas para las TAAN son útiles para el cultivo celular. También puede emplearse el cultivo celular para el diagnóstico microbiológico del tracoma y de la conjuntivitis por *C. trachomatis* en muestras de frotis o raspado conjuntival.

DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

El diagnóstico serológico de la infección por *C. pneumoniae* puede realizarse mediante la técnica de MIF. Se considera diagnóstico un título de IgM mayor o igual a 1/16 en la fase aguda o un aumento del cuádruple del título de IgG en la fase de convalecencia con el uso de sueros pareados obtenidos con 3-6 semanas de diferencia. Un único título de IgG mayor o igual a 1/512 es igualmente sugestivo de infección reciente. También son útiles las técnicas de enzimoinmunoanálisis (ELISA) que permiten la detección de IgM, IgA e IgG específicas.

Se pueden detectar anticuerpos IgM frente a *C. pneumoniae* a las 3 semanas de la infección primaria, o anticuerpos IgG a partir de las 6-8 semanas en las primoinfecciones y tras 1-2 semanas en las reinfecciones. Incluso si se tienen en cuenta estas circunstancias, la sensibilidad es del 70%-90%, sobre todo en la población infantil, y su especificidad se ve afectada por reacciones cruzadas con otras clamidias. La infección por *C. psittaci* se puede diagnosticar mediante pruebas de fijación de complemento o de MIF, lo que demuestra también un aumento del cuádruple del título de anticuerpos en muestras pareadas. En la fijación de complemento, un único título superior a 1/32 es sugestivo asimismo de infección reciente.

Las técnicas serológicas tienen poca utilidad para diagnosticar la mayoría de las infecciones genitales y conjuntivales causadas por *C. trachomatis,* ya que dichas infecciones no provocan en el huésped una respuesta inmunitaria suficiente. Sólo en el caso del LGV, las técnicas serológicas tienen cierta utilidad, dado que se pueden observar títulos de fijación de complemento iguales o superiores a 1/64 y de MIF iguales o superiores a 1/128. En el caso de la fijación de complemento pueden existir reacciones cruzadas entre las distintas especies y géneros de clamidias. En la neumonía del lactante por *C. trachomatis,* unas IgM iguales o superiores a 1/32 detectadas por MIF permiten establecer el diagnóstico de la infección.

TRATAMIENTO

CHLAMYDIA PNEUMONIAE Y *CHLAMYDIA PSITTACI*

El tratamiento recomendado de la infección por *C. pneumoniae* es la doxiciclina (100 mg/12 h durante 14-21 días), la azitromicina (1,5 g/día/3-5 días) o la eritromicina (500 mg/6 h durante 14-21 días). Otros macrólidos como claritromicina o roxitromicina o las nuevas fluoroquinolonas como levofloxacino o moxifloxacino son igualmente eficaces. El tratamiento adecuado permite evitar las infecciones crónicas, pero no las recurrencias: en estos casos debe administrarse una nueva tanda de tratamiento.

El tratamiento de elección de la neumonía por *C. psittaci* es doxiciclina (100 mg/12 h durante 10-21 días). Alternativamente puede administrarse azitromicina, eritromicina o fluoroquinolonas. La prevención de la psitacosis requiere el control de las infecciones en las aves domésticas

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

e importadas (especialmente en psitácidos) y medidas de seguridad laboral en las granjas y mataderos.

CHLAMYDIA TRACHOMATIS

En *C. trachomatis,* las resistencias adquiridas son difíciles de documentar y son raras a los antimicrobianos recomendados. Los tratamientos de elección, salvo en los casos muy graves, se administran por vía oral. El tratamiento recomendado de las infecciones genitales es azitromicina (1 g en una sola dosis) o doxiciclina (100 mg/12 h durante 7 días). Ambos tratamientos presentan la misma eficacia clínica y en la erradicación del microorganismo. Los tratamientos alternativos serían eritromicina (500 mg/6 h durante 7 días), tetraciclina (500 mg/6 h durante 7 días), ofloxacino (300 mg/12 h durante 7 días) o levofloxacino (500 mg/24 h durante 7 días). El tratamiento precoz de esta infección en mujeres jóvenes reduce el riesgo de esterilidad tubárica subsiguiente a la enfermedad inflamatoria pélvica.

En las infecciones más graves, como la epididimitis o la enfermedad inflamatoria pélvica, el tratamiento debe prolongarse durante 2 semanas. En las mujeres embarazadas, el tratamiento de elección consiste en macrólidos (monodosis de 1 g de azitromicina o bien eritromicina 500 mg/6 h durante 7 días), debido a la contraindicación de emplear tetraciclinas y quinolonas.

Para minimizar la transmisión *C. trachomatis* se recomienda la abstinencia sexual durante los 7 días posteriores al tratamiento monodosis o hasta completar los 7 días del mismo. Para reducir el riesgo de reinfección se recomienda la abstinencia sexual hasta que todos los contactos sexuales hayan sido examinados y tratados. Excepto en las mujeres embarazadas, no se recomienda repetir la prueba diagnóstica a las 3-4 semanas después del tratamiento, a no ser que los síntomas persistan o que se sospeche una reinfección o un tratamiento incorrecto. En EE. UU. y algunos países europeos está indicado realizar el cribado de las infecciones genitales por clamidias en las mujeres de menos de 25 años sexualmente activas, en gestantes y en mujeres de más de 25 años con múltiples contactos sexuales.

En el LGV, el tratamiento debe ser más prolongado; se recomienda doxiciclina (100 mg/12 h durante 21 días). Otras alternativas son azitromicina (1 g/semana durante 3 semanas) o eritromicina (500 mg/6 h durante 21 días). Es importante la aspiración de los bubones para prevenir su ruptura y la subsiguiente formación de fístulas.

Todas las personas que hayan tenido contactos sexuales con el paciente durante los 60 días anteriores a la aparición del LGV deben ser examinadas, y procederse a la recogida de muestras uretrales, cervicales o rectales para el estudio de clamidias, y tratadas con una dosis de 1 g de azitromicina o con 100 mg de doxiciclina cada 12 h durante 7 días.

El tratamiento de elección del tracoma es la azitromicina administrada en monodosis (20 mg/kg de peso al día; máximo 1 g), ya que presenta la ventaja de tratar los reservorios extraoculares de la infección (nasofaringe y recto).

El control del tracoma se basa en la estrategia recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (conocida como *SAFE*) y que consiste en: 1) intervención quirúrgica (S, del inglés *surgery;* prevención terciaria), para evitar el daño corneal producido por el entropion y la triquiasis; 2) antibióticos (A, del inglés *antibiotics;* prevención secundaria), con empleo de una dosis de azitromicina para tratar la infección; 3) lavados de cara (F, del inglés *facial cleanliness;* prevención primaria), higiene personal para evitar el contagio, y 4) mejora del entorno económico (E, del inglés *environment improvement;* prevención primaria), de la educación, el acceso al agua y medidas de saneamiento. Con su implantación, la OMS se ha propuesto erradicar el tracoma como causa de ceguera en el año 2020.

El tratamiento de la conjuntivitis de inclusión del adulto se realizará con doxiciclina (100 mg/12 h durante 7-10 días) o una monodosis de 1 g de azitromicina. El tratamiento aconsejado en la conjuntivitis de inclusión del recién nacido es la azitromicina (20 mg/kg de peso al día) en dosis única diaria durante 3 días o la eritromicina (50 mg/kg de peso al día) administrada a intervalos de 6 h durante 14 días. El tratamiento tópico no se aconseja por la dificultad de su aplicación, el fracaso observado al intentar erradicar el estado de portador nasofaríngeo y la aparición de recidivas. La profilaxis ocular del recién nacido con eritromicina o tetraciclinas tópicas no es eficaz para prevenir la infección conjuntival. El tratamiento de la neumonía del lactante es la eritromicina (50 mg/kg de peso al día) durante 14 días.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Alonso R, Galán JC, Gutiérrez-Fernández J, Rodríguez-Domínguez R, Salinas J, Sanbonmatsu Gámez S. Diagnóstico microbiológico de las infecciones por Chlamydia spp. y especies relacionadas. Procedimientos en Microbiología Clínica n.° 44. SEIMC 2012; 1-43.

Kumar S, Hammerschlag R. Acute respiratory infection due to Chlamydia pneumoniae: current status of diagnostic methods. Clin Infect Dis 2007;44:568-76.

Solomon AW, Peeling RW, Foster A, Mabey DCW. Diagnosis and assessment of trachoma. Clin Microbiol Rev 2004;17:982-1011.

Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Clin Microbiol Infect 2011;17(Suppl 6):E1-59.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

FIEBRE BOTONOSA MEDITERRÁNEA Y OTRAS INFECCIONES CAUSADAS POR RICKETTSIAS. FIEBRE Q

Capítulo 263

F. Segura Porta | B. Font Creus

CONCEPTO

Las rickettsiosis son un grupo de zoonosis de distribución geográfica heterogénea. Están causadas por bacterias intracelulares y su ciclo vital transcurre, en casi todos los casos, en parte o en su totalidad en un artrópodo vector. Los agentes etiológicos de las rickettsiosis humanas más frecuentes pertenecen a los géneros *Rickettsia* y *Coxiella. Ehrlichia* y *Bartonella* serán consideradas aparte. En la tabla 263-1 se indican las rickettsiosis humanas, sus agentes etiológicos, los vectores y su distribución geográfica. Con excepción del tifus exantemático epidémico, el hombre es un hospedador accidental en el ciclo biológico de las rickettsias, en el que intervienen diversos mamíferos (reservorios) y artrópodos que actúan bien como reservorios o bien como vectores o ambos. Las rickettsias son microorganismos comensales de los artrópodos, excepto *R. prowazekii,* que provoca la muerte del vector.

ETIOLOGÍA

El género *Rickettsia* comprende bacterias gramnegativas que pertenecen a las alfaproteobacterias y que están relacionadas serológicamente entre sí. Su genoma es de los más pequeños entre las bacterias. Por sus características biológicas, las rickettsias se comportan como parásitos intracelulares obligados. En la mayor parte de los casos necesitan células eucariotas para crecer. Son cocobacilos pequeños e inmóviles.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 263-1 Rickettsiosis del grupo de las fiebres manchadas y del grupo tifus

ENFERMEDAD (AÑO DE SU PRIMERA DESCRIPCIÓN)	MICROORGANISMO	VECTOR	AÑO[a]	DISTRIBUCIÓN
RICKETTSIOSIS DEL GRUPO DE LAS FIEBRES MANCHADAS				
Fiebre manchada de las Montañas Rocosas (1899)	*R. rickettsii*	*Dermacentor andersoni, Dermacentor variabilis, Amblyomma cajennensis, Amblyomma aureolatum, Riphicephalus sanguineus, Amblyomma americanum, Dermacentor nitens, Amblyomma imitator, Haemaphysalis leporispalustris*	1906	América
	R. parkeri	*Amblyomma maculatum*	2004	América
Fiebre botonosa mediterránea (1910)	*R. conorii*	*Riphicephalus sanguineus*	1932	Mediterráneo, África, India, mar Negro, España, Italia, Francia
	R. massiliae/bar 29	*Riphicephalus sanguineus Riphicephalus turanicus*	2005	España, Italia, Francia
Fiebre manchada de Israel (1940)	*R. conorii israelensis*	*Riphicephalus sanguineus*	1971	Israel, Portugal
Tifus por garrapatas de Queensland (1946)	*R. australis*	*Ixodes holocyclus, Ixodes tasmanii*	1946	Australia
Viruela rickettsiósica (1946)	*R. akari*	*Allodermanyssus sanguineus*[b]	1946	EE. UU., Ucrania, Turquía
Fiebre por garrapatas de la India (1950)	*R. conorii* subespecie *indica*	*Riphicephalus sanguineus*	2012	Europa, Asia
Fiebre de Astrakán (1970)	*R. conorii caspiensis*	*Riphicephalus sanguineus, Riphicephalus pumilio*	1991	Astrakán, Kosovo, Chad
Tifus por garrapatas del norte de Asia (1977)	*R. sibirica* subespecie *sibirica*	*Dermacentor nutalli, Dermacentor marginatus, Dermacentor silvarum, Dermacentor sinicus, Dermacentor reticulatus, Haemaphysalis yeni, Haemaphysalis concinna, Ixodes persulcatus*	1984	Asia, Rusia
Fiebre manchada de Japón (1984)	*R. japonica*	*Ixodes ovatus, Dermacentor taiwanensis, Haemaphysalis longicornis, Haemaphysalis flava*	1985	Japón
Fiebre por garrapatas en África (1990)	*R. africae*	*Amblyomma hebraeum, Amblyomma variegatum, Amblyomma lepidum, Rhipicephalus annulatus, Rhipicephalus evertsi evertsi, Amblyomma compressum, Rhipicephalus decoloratus, Rhipicephalus sanguineus, Rhipicephalus geigyi, Hyalomma impeltatum*	1992	África, América del Norte y Central
Fiebre manchada de las Islas Flinders (1991)	*R. honei*	*Bothriocroton hydrosauri, Amblyomma cajennense, Ixodes granulatus*	1992	Australia, Tailandia
Fiebre manchada del Lejano Oriente (1992)	*R. heilongjiangensis*	*Dermacentor silvarum, Haemaphysalis concinna, Haemaphysalis japonica douglasi, Haemaphysalis flava*	1996	China, Este de Rusia, Japón
Rickettsiosis transmitida por pulgas (1994)	*R. felis*	*Ctenocephalides felis*[c], *Ctenocephalides canis*[d]	1994	EE. UU., México, Europa
Rickettsiosis asociada a linfangitis (1996)	*R. sibirica mongolotimonae*	*Hyalomma asiaticum, Hyalomma truncatum, Hyalomma anatolicum excavatum, Rhipicephalus pusillus*	1996	China, África, Francia
SENLAT (TIBOLA) (1997)	*R. slovaca*	*Dermacentor marginatus, Dermacentor reticulatus*	2003	Europa
	R. raoultii	*Dermacentor marginatus, Dermacentor reticulatus, Ixodes ricinus*	2008	Europa
	Candidatuus R. rioja	*Dermacentor marginatus*	2011	España, Francia
Innominada (1999)	*R. helvetica*	*Ixodes ricinus, Ixodes ovatus, Ixodes persulcatus, Ixodes monospins*	1999	Europa, Japón
Innominada (2002)	*R. aeschlimannii*	*Hyalomma marginatum marginatum, Rhipicephalus apendiculatus, Hyalomma* spp.	2002	Europa, África
Fiebre manchada de Australia (2003)	*R. honei cepa marmionii*	*Haemaphysalis novaeguineae*	2003	Australia
Innominada (2007)	*R. monacensis*	*Ixodes ricinus*	2007	España
Innominada (2008)	*R. philippi (364bD)*	*Dermacentor occidentalis*	2008	América del Norte y Central
Innominada (2010)	*Rickettsia* subespecie *cepa Atlantic rainforest* o *Bahia*	*Amblyomma ovale, Amblyomma aureolatum, Rhipicephalus sanguineus*	2010	América del Sur
Innominada (2011)	*R. tamurae*	*Amblyomma testudinarium*	2011	Japón
RICKETTSIOSIS DEL GRUPO TIFUS				
Tifus exantemático (1916)	*R. prowazekii*	*Pediculus humanus corporis*[e]	1916	Universal
Tifus murino (1926)	*R. typhi*	*Xenopsylla cheopi*[f], *Ctenocephalides felis*[c]	1926	Universal

[a]Año de primera documentación microbiológica en humanos.
[b]Ácaro del ratón.
[c]Pulga del gato.
[d]Pulga del perro.
[e]Piojo humano.
[f]Pulga de la rata.
Modificado de Antón E. Estudio clínico y epidemiológico de la infección por *Rickettsia slovaca* en Cataluña (tesis doctoral de julio de 2011).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Se observan mejor al microscopio cuando se tiñen con las técnicas de Giemsa, Giménez o Macchiavello.

PATOGENIA

La diana de rickettsias son las células endoteliales, excepto *R. akari* y *Orienta tsutsugamushi,* que se multiplican en las células monocíticas. Las rickettsias invaden el endotelio de capilares, venas y arterias, en donde se multiplican y producen una vasculitis más o menos generalizada, que constituye el origen de las manifestaciones clínicas. La lesión vascular provoca un aumento de la permeabilidad que favorece la extravasación de líquido intravascular y puede causar hipovolemia e hipotensión. Se produce consumo de plaquetas.

DIAGNÓSTICO

El cultivo de las rickettsias es la técnica diagnóstica más específica, fundamental para la obtención de antígenos, para estudiar su sensibilidad a los antibióticos y en la determinación de las especies de *Rickettsia* predominantes en un área. Para su cultivo deben emplearse medios celulares vivos, técnicamente difíciles y que sólo están al alcance de centros de referencia. La adaptación de nuevas técnicas de cultivo (centrifugación-*Shell vial*) permite identificar rickettsias en sólo 48-72 h. El principal problema del cultivo es su baja sensibilidad. El diagnóstico serológico es el más utilizado en clínica. La sensibilidad de las diversas técnicas desarrolladas hasta la actualidad (prueba de Weil-Félix, microaglutinación, hemaglutinación indirecta, ELISA, inmunoperoxidasa, aglutinación en látex, fijación de complemento, inmunofluorescencia indirecta [IFI]) varía considerablemente, y la especificidad está limitada por las reacciones cruzadas entre el grupo de las fiebres manchadas y las del grupo del tifus. La IFI es una de las técnicas más sensibles y la más ampliamente utilizada en la actualidad para el diagnóstico de las rickettsiosis exantemáticas, ya que permite la detección de las diversas inmunoglobulinas (IgM, IgA, IgG) y, por tanto, ayuda a la diferenciación entre las infecciones recientes y el estado de portador (IgG).

En la práctica clínica, hay mucha reacción cruzada entre las diferentes rickettsias y todas ellas se positivizan tardíamente —a partir de la primera semana de iniciada la enfermedad— y la confirmación diagnóstica requiere esperar una seroconversión, que se produce entre la tercera y la cuarta semana, ya durante la convalecencia. Por esta razón, el tratamiento de las rickettsiosis debe iniciarse sobre la base proporcionada por los datos clínico-epidemiológicos.

Las técnicas de *inmunoblot* presentan en algunos casos una respuesta más precoz y pueden emplearse como técnicas confirmatorias. La técnica de *cross*-absorción puede mejorar la especificidad. La aplicación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite un diagnóstico rápido y específico. Estas, junto con otras técnicas complementarias, pueden utilizarse para una mejor identificación de especies. Las técnicas de biología molecular, en especial la PCR en tiempo real, pueden ayudar al diagnóstico, especialmente si se practican sobre muestras (frotis o biopsia) de la escara o de las lesiones cutáneas. Las rickettsias se tiñen con el método de Giménez, pero su distinción puede ser dudosa en muchos casos. La inmunofluorescencia directa (IFD) o la PCR permiten, de forma precoz y específica, demostrar la presencia de rickettsias no sólo en tejidos infectados, sino también en las garrapatas.

Tradicionalmente se consideran tres grupos entre las enfermedades producidas por *Rickettsia:* el grupo de las fiebres manchadas, el grupo tifus y el tifus de las malezas.

GRUPO DE LAS FIEBRES MANCHADAS

Las fiebres manchadas constituyen un grupo de zoonosis transmitidas por garrapatas y causadas por diversas rickettsias muy relacionadas entre sí. Presentan una distribución universal relacionada con la distribución de los vectores, como es el caso de *Rhipicephalus sanguineus,* que está presente en todo el mundo. El prototipo en nuestra área geográfica es la fiebre botonosa mediterránea.

Algunas fiebres manchadas que reciben otros nombres, según la zona geográfica en que se presentan, están producidas también por *R. conorii,* mientras que en otras regiones se han identificado nuevas rickettsias patógenas del grupo de las fiebres manchadas como *Rickettsia sibirica, Rickettsia japonica, Rickettsia australis, Israeeli tick typhus Rickettsia, Astrakhan fever rickettsia, Rickettsia africae, Rickettsia honei, Rickettsia felis, Rickettsia slovaca, Rickettsia parkeri, Rickettsia massiliae, Rickettsia sibirica, Rickettsia helvetica, Rickettsia heilongjiangensis, Rickettsia aeschlimanni, Rickettsia amblyommii* y otras especies. Otras rickettsias del mismo grupo *Rickettsia canada, Rickettsia belli, Rickettsia montanensis, Rickettsia rhipicephali, Rickettsia peacuckiii, Rickettsia andonae* son consideradas, hasta el momento, como no patógenas. Bar 29, muy próxima a *Rickettsia massiliae,* fue aislada de garrapatas recogidas en Cataluña, y actualmente existen datos que confirman que se trata de una especie patógena.

Existe discusión sobre si todas las nuevas rickettsias deben ser consideradas como especies diferenciadas, dada la similitud genética entre ellas.

En general, la mayoría de las rickettsias del grupo de las manchadas, producen un cuadro clínico similar al descrito en la fiebre botonosa mediterránea: lesión de inoculación o mancha negra, cefalea, fiebre, artralgias, mialgias y exantema maculopapular a los 3-4 días del inicio febril. Sin embargo, algunas de ellas, *Rickettsia africae, Rickettsia rickettsii, Rickettsia akari* y *Rickettsia slovaca,* presentan algunas características diferenciales; de hecho, las nuevas rickettsiosis presentan exantema con menor frecuencia.

FIEBRE BOTONOSA MEDITERRÁNEA

Concepto

Es la rickettsiosis exantemática más frecuente en los países de la cuenca del Mediterráneo, donde la enfermedad es endémica. La enfermedad sufrió una gran expansión, en ocasiones en forma epidémica, durante las décadas de los treinta y cuarenta, para disminuir posteriormente. En los años setenta y buena parte de los ochenta se apreció un resurgimiento de la enfermedad en los países de la cuenca mediterránea (España, Francia, Italia, Israel). Esta tendencia al aumento del número de casos se ha detenido e incluso invertido en los últimos años. No se conoce la causa de esta menor incidencia. Una explicación sería una mejoría en la prevención de la infestación por garrapatas de los animales domésticos y la generalización del uso de acaricidas. Otra explicación es la aparición de nuevas especies de rickettsias con menor poder patógeno para el hombre.

Etiología y epidemiología

El agente causal es *R. conorii*. Puede parasitar diversos ácaros, que actúan como vectores. En la cuenca mediterránea, el vector principal de la enfermedad es la garrapata del perro *(Riphicephallus sanguineus),* aunque en otras zonas geográficas puedan transmitirla otras garrapatas ixódidas. Aún no se conoce bien el papel que pueden representar otras especies como es el caso de *R. massiliae*/bar 29.

Se estima que hasta el 20% de las garrapatas están infectadas por *R. conorii,* si bien no experimentan daño alguno. Las garrapatas también actúan como reservorio de la enfermedad debido a su capacidad de transmitir las rickettsias por vía transovárica y transestadial. Los hospedadores habituales son pequeños mamíferos roedores y perros. El ser humano es un hospedador accidental en el ciclo biológico de las garrapatas. La mayoría de los pacientes refiere contacto con perros. En ocasiones, la enfermedad aparece por picadura de garrapatas que se hallan en el suelo. Con alguna excepción, los estudios de seroprevalencia realizados en población humana sana en zonas endémicas muestran una positividad del 8%-26%, lo que indica la existencia de infecciones subclínicas o el contacto previo con antígenos de rickettsias. Estudios de seroprevalencia en perros han mostrado unos índices de positividad que fluctúan entre el 3% y el 87%. La fiebre botonosa mediterránea aparece fundamentalmente en la época estival, con una incidencia máxima en el mes de agosto, en coincidencia con el ciclo biológico de la garrapata que infesta el perro desde el inicio del verano. La enfermedad afecta a ambos sexos, con un ligero predominio en los varones, y a todas las edades, con predilección por las dos primeras décadas de la vida. Aunque considerada clásicamente como una enfermedad rural, cada vez es más frecuente en las zonas urbanas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 263-2 Principales manifestaciones clínicas en la fiebre botonosa mediterránea

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	PACIENTES (%)
Fiebre	100
Exantema	99
Cefalea	84
Mialgias	79
Mancha negra	74
Artralgias	69
Hepatomegalia	29
Conjuntivitis	9
Esplenomegalia	9

Cuadro 263-1 Manifestaciones viscerales en la fiebre botonosa mediterránea

APARATO CARDIOVASCULAR
Arritmias
Miocarditis
Pericarditis
Flebitis de miembros inferiores
Hipotensión, *shock*

APARATO RESPIRATORIO
Tos
Neumonía
Pleuritis
Edema pulmonar no cardiogénico

SISTEMA NERVIOSO
Estupor, coma
Convulsiones
Meningoencefalitis
Hipoacusia-acúfenos

APARATO DIGESTIVO
Vómitos, diarreas
Hemorragias
Pancreatitis

OTRAS MANIFESTACIONES
Insuficiencia renal aguda
Artritis
Uveítis-neurorretinitis
Orquitis

Cuadro clínico

El período de incubación suele ser de 4-15 días. En la mayoría de los casos no puede determinarse con exactitud, ya que la picadura de la garrapata en general pasa inadvertida. La lesión de inoculación, producida por la picadura de la garrapata, es indolora y rara vez pruriginosa. Está presente en el 70%-80% de los casos y puede ser múltiple. En los niños predomina en la cabeza, y en los adultos en las extremidades. Consiste en una lesión ulcerosa, recubierta por una escara negra y rodeada de un halo eritematoso. Recibe el nombre de *mancha negra* o *tache noire*. Puede acompañarse de una adenopatía regional. El examen anatomopatológico muestra una vasculitis con infiltrado inflamatorio perivascular, sobre todo linfocitario, y una zona central con restos de detritos celulares. Su detección tiene gran valor diagnóstico. Las manifestaciones clínicas se instauran de forma abrupta, con fiebre alta, con escalofríos o sin ellos, cefalea, torpor mental, fotofobia, intensa afección del estado general, mialgias y artralgias, sobre todo en las extremidades inferiores. A partir del tercer o cuarto día aparece, en casi todos los casos, un exantema generalizado, maculopapular, que afecta a palmas y plantas, y que constituye una de las manifestaciones más características de la enfermedad. En ocasiones puede ser purpúrico. En los niños, la sintomatología suele ser menos intensa que en los adultos. En la tabla 263-2 se resumen las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Aproximadamente un tercio de los pacientes tiene manifestaciones digestivas (vómitos, diarrea o dolor abdominal). A pesar de que el hígado es palpable en el 25%-45% de los casos, el curso de la afección hepática es subclínico. La enfermedad afecta a diversos órganos y sistemas. En el cuadro 263-1 se indican las manifestaciones viscerales más frecuentes. Estudios recientes realizados para evaluar la afección muscular en esta entidad indican que es más frecuente de lo que se consideraba, incluso en las formas benignas de la enfermedad. De forma excepcional se han descrito monoartritis o poliartritis. Suelen afectar a las grandes articulaciones y pueden presentarse en fase aguda o comportarse como una artritis reactiva. La VSG suele estar moderadamente aumentada. Las alteraciones analíticas más frecuentes son la leucopenia —en ocasiones, leucocitosis— y la tendencia a la anemia y la plaquetopenia. En el 18%-38% de los casos aparece hipoalbuminemia, que a veces se acompaña de edemas en las piernas, secundarios al aumento de la permeabilidad vascular. Puede aparecer hiponatremia. La elevación de las enzimas hepáticas es habitual (50% de los casos) y constituye la manifestación más frecuente de afección hepática. La muestra de tejido hepático indica lesiones inespecíficas. En los casos en que se han descrito granulomas, no se han apreciado células gigantes ni epitelioides.

Un alto porcentaje de pacientes (35%) presenta una elevación de las enzimas musculares específicas (creatincinasa [CK] y aldolasa). En algunos enfermos hay proteinuria, alteraciones del sedimento urinario o aumentos moderados de la creatinina sérica, aunque es excepcional el fracaso renal agudo. En el curso de la fiebre botonosa mediterránea se han descrito alteraciones en los factores de coagulación. También se han referido incrementos de la adenosina desaminasa (ADA) y de la neopterina. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), sus receptores y la interleucina 6 (IL-6) aumentan en la fase aguda de la enfermedad y este aumento es mayor en las formas graves.

Diagnóstico

R. conorii requiere para su cultivo técnicas sólo disponibles en centros de investigación. Con respecto al diagnóstico serológico, parece demostrado que la mejor técnica en cuanto a disponibilidad, sensibilidad, especificidad y rapidez es la IFI. Esta técnica permite, además, investigar de forma independiente la presencia de anticuerpos específicos IgM, a fin de distinguir entre infección actual y seropositividad residual. A pesar de tratarse de una prueba específica, puede (aunque a títulos bajos) existir positividad cruzada con *R. typhi, R. rickettsii* y otras rickettsias del grupo de las fiebres manchadas. Dado que los métodos serológicos ofrecen resultados tardíos, los datos clínicos y epidemiológicos aún constituyen la base del diagnóstico inicial. Otras técnicas, como el *inmunoblot* y la PCR, pueden ser de ayuda para una rápida confirmación diagnóstica. Por PCR, IFD o cultivo es posible identificar de forma específica *R. conorii*. La PCR en tiempo real promete mejorar la sensibilidad diagnóstica.

Diagnóstico diferencial

En la fase inicial, sólo el hallazgo de la mancha negra puede orientar el diagnóstico. Una vez que aparece el exantema, la fiebre botonosa mediterránea debe diferenciarse del sarampión, la meningococemia, la sífilis secundaria, la vasculitis leucocitoclástica y las toxicodermias. Si no existe mancha negra, deben considerarse otras rickettsiosis exantemáticas, especialmente el tifus murino. Hay que añadir al diagnóstico diferencial algunos casos de primoinfección por el HIV que cursan con fiebre y exantema.

Pronóstico

Si bien se trata, por lo general, de una enfermedad benigna, que cura sin secuelas, existen con cierta frecuencia (7,5%) formas graves. Se han descrito casos letales hasta en el 2,5% de los pacientes, aunque en general la mortalidad es muy baja o nula. La gran mayoría de los casos mortales no recibió tratamiento antibiótico adecuado o este fue iniciado muy tardíamente (más de 7 días desde el inicio de la fiebre).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

El tratamiento actual de la fiebre botonosa mediterránea se basa en pautas cortas de doxiciclina, con las que son prácticamente nulos los posibles efectos indeseables en los niños menores de 8 años, ya que dichos efectos se relacionan, sobre todo, con la dosis total administrada durante la infancia. Estudios realizados con pautas cortas de doxiciclina oral en un solo día (200 mg/12 h en adultos y 5 mg/kg de peso cada 12 h en niños) han mostrado igual efectividad que las pautas clásicas de clorhidrato de tetraciclina (500 mg/6 h y 30-40 mg/kg día en niños) durante 14 días. En caso de intolerancia digestiva puede administrarse por vía intravenosa. La josamicina (1 g/8 h en adultos y 50 mg/kg de peso cada 12 h en niños, durante 5 días) y la claritromicina (500 mg/12 h en adultos y 15 mg/kg de peso cada 12 h en niños, durante 5 días) también han demostrado ser una buena alternativa en alérgicos a las tetraciclinas, embarazadas y cuando se quiere evitar el uso de tetraciclinas en niños. También se ha utilizado con éxito la azitromicina. El ciprofloxacino (500 mg/12 h, 4 dosis) y el ofloxacino (200 mg/12 h durante 7-10 días) han demostrado también ser eficaces y bien tolerados en adultos, aunque no superiores a la doxiciclina. Su posible toxicidad en el embarazo y en los niños limita su uso. Algunos estudios recientes ponen en duda su eficacia.

Profilaxis

Las medidas de profilaxis consisten fundamentalmente en desparasitar a los animales (en particular, los perros) mediante el uso de repelentes, evitar el contacto con garrapatas y animales parasitados por estas y desinfectar los lugares frecuentados por animales infestados. Hay que tener en cuenta que el contagio a través de la hemolinfa puede producirse al extraer las garrapatas de los animales. No hay evidencia de la utilidad de la quimioprofilaxis tras la picadura de una garrapata.

FIEBRE MANCHADA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS

Concepto y etiología

El agente etiológico es *R. rickettsii,* una bacteria intracelular obligada que en la naturaleza reside en las células de ciertas garrapatas ixódidas. En esta enfermedad, Ricketts describió, en 1909, los microorganismos que luego recibirían en su honor la denominación *rickettsia.* Genética e inmunológicamente, *R. rickettsii* guarda una estrecha relación con otros miembros del grupo de las fiebres manchadas. Actualmente se acepta que muchos de los cuadros que han sido diagnosticados como fiebre manchada de las Montañas Rocosas han sido provocados por *R. parkerii* u otras especies como *R. amblyommii.*

Epidemiología

Está relacionada con la garrapata hospedador que constituye al mismo tiempo el reservorio y el vector. Diferentes especies de garrapatas relacionadas con el perro, en distintas regiones geográficas (*Dermacentor variabilis* y *D. andersonii* en EE. UU., *Rhipicephalus sanguineus* en México y *Amblyomma cajennense* en América del Sur) transmiten la enfermedad. *R. parkeri* se transmite por *Amblyoma maculatum* en EE. UU. y otros países americanos. El número de pacientes afectos de fiebre manchada de las Montañas Rocosas sufrió un incremento al final de los años sesenta y durante los años setenta, para estacionarse y disminuir de nuevo durante los años ochenta. Actualmente se comunican en EE. UU. entre 600 y 1200 casos anuales.

Cuadro clínico

Al inicio de la enfermedad, las manifestaciones clínicas son poco específicas. Su período de incubación es de unos 7 días, pero puede oscilar entre 2 y 14 días. Malestar, fiebre, cefalea y mialgias son frecuentes. Durante los días siguientes, las manifestaciones reflejan la afección sistémica: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, fotofobia y tos. El exantema no suele aparecer hasta el cuarto día; macular al inicio, evoluciona luego a papular y petequial. El 10% de los pacientes no presenta exantema. La afección palmoplantar suele ser tardía. No suele existir mancha negra, excepto en algunos casos relacionados con nuevos agentes etiológicos.

En el 25% de los casos aparecen conjuntivitis, insuficiencia respiratoria grave, ictericia y afección del sistema nervioso central; esta última es el principal factor de morbilidad y puede dejar secuelas. La muerte en pacientes no tratados adecuadamente suele ocurrir en la segunda semana, aunque existen casos fulminantes, por lo general en individuos de raza negra con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Puede haber anemia, y la plaquetopenia es frecuente, sobre todo en los casos graves. La coagulación intravascular diseminada es rara. Otras alteraciones biológicas son hiponatremia y elevación de la lactato-deshidrogenasa (LDH), la CK y las transaminasas.

Diagnóstico

El diagnóstico diferencial debe realizarse con las mismas entidades indicadas para la fiebre botonosa mediterránea. Para la confirmación diagnóstica se utilizan también las mismas técnicas que en dicha enfermedad. Los títulos serológicos diagnósticos son de 1/64 para la inmunofluorescencia. Se ha utilizado la técnica de PCR para detectar DNA de *R. rickettsii* en muestras de sangre de pacientes con formas graves de la enfermedad. En los últimos años se está utilizando la PCR en tiempo real, ya que mejora la sensibilidad diagnóstica.

Pronóstico y tratamiento

La mortalidad es del 3%-7% y se produce en los pacientes no tratados de forma temprana y adecuada, aunque parecen existir rickettsias con diferente virulencia. La disminución de la gravedad durante los últimos años estaría relacionada con otros agentes etiológicos diferentes de *R. rickettsii.* Los pacientes que sobreviven quedan inmunizados. La fiebre manchada de las Montañas Rocosas responde al tratamiento con tetraciclinas y cloranfenicol, tanto por vía oral como intravenosa. Se mantiene hasta 48 h después de la apirexia. Cuando existe afección del sistema nervioso central se prefiere el cloranfenicol. *R. rickettsii* es también sensible a la rifampicina, el ciprofloxacino y el ofloxacino. Su prevención es semejante a la de la fiebre botonosa mediterránea.

VIRUELA RICKETTSIÓSICA

Descrita inicialmente en Nueva York en 1946 y luego en otras ciudades de EE. UU., Sudáfrica, Ucrania y Croacia es una rickettsiosis muy poco frecuente, producida por *R. akari.* La transmisión de *R. akari* al hombre es accidental y la produce el ácaro del ratón *(Allodermanyssus sanguineus).* En el lugar de la inoculación se produce una pápula que progresa a escara. El exantema muestra también una infiltración epidérmica por células mononucleadas. Los vasos sanguíneos están muy afectos, con trombos de fibrina y extravasación de hematíes.

El signo inicial es la aparición de una pápula en el lugar de la picadura, que posteriormente se transforma en una escara negra. El período de incubación es de unos 10 días. Es frecuente la adenopatía regional, y son características la fiebre remitente y las cefaleas intensas. A los 2-6 días del inicio de la fiebre, aparece el exantema, maculoso y luego papular, en cuyo centro se desarrolla una vesícula.

El diagnóstico es serológico, por IFI, que presenta reacciones cruzadas fundamentalmente con *R. rickettsii* y *R. parkeri*. Actualmente se están aplicando técnicas de PCR sobre muestras obtenidas de la lesión vesicular. La lesión inicial primaria sugiere rickettsiosis del grupo de las fiebres manchadas, tifus de las malezas, sífilis primaria o ántrax cutáneo. La erupción cutánea puede confundirse con varicela, otras rickettsiosis, meningococemia o sarampión atípico.

El tratamiento de elección es la doxiciclina durante 2-5 días. No hay casos mortales. Sin tratamiento la fiebre remite en 1 semana.

FIEBRE AFRICANA POR PICADURA DE GARRAPATA *(AFRICA TICK BITE FEVER)*

Es endémica en la mayor parte de países del África subsahariana, está causada por la *R. Africae* y es transmitida principalmente por garrapatas del género *Amblyomma,* que actúan como reservorio y vector, que parasitan fundamentalmente a bóvidos. En nuestra latitud su interés radica en que es la rickettsiosis importada más frecuente, con más de 350 casos diagnosticados aquí en Europa o en EE. UU. Factores de riesgo asociados a esta rickettsiosis son los viajes a países

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

del sudeste de África, preferentemente entre los meses de noviembre y abril, durante más de 7 días y con un tipo de viaje (mochileros, soldados, cazadores, safaris fotográficos) que favorezca el contacto con el hábitat rural. Las manifestaciones clínicas son las de las «rickettsiosis», pero presenta unas características particulares, como es que la mancha negra puede ser múltiple hasta en más del 50% de los casos, el exantema puede ser vesicular hasta en el 45% de los casos, es frecuente la existencia de linfadenitis regional y no suelen presentarse formas graves. Debe diferenciarse de la malaria y de la fiebre tifoidea. El tratamiento de elección es similar a la de la fiebre botonosa mediterránea.

LINFADENOPATÍA TRANSMITIDA POR GARRAPATAS (TIBOLA, DEBONEL O SENLAT)

Se trata de una nueva rickettsiosis transmitida por garrapatas a la que se ha llegado mediante diferentes aproximaciones. Por un lado la descripción clínica en Centroeuropa en 1997, más tarde microbiológica en 1998 y, recientemente, epidemiológica en España. El agente causal se identificó en muestras de pacientes mediante cultivo y técnicas de PCR, y es *R. slovaca*. No obstante, otras especies muy alejadas filogenéticamente de *R. slovaca* están involucradas, ya que estas se han identificado mediante PCR en sangre de pacientes y en *Dermacentor marginatus,* que es el artrópodo vector, como es el caso de *R. raoultii.* Esta garrapata parasita diferentes animales como cabras, ovejas y jabalíes, entre otros. A diferencia de otras rickettsiosis, los casos aparecen durante los meses fríos del año (otoño-invierno-primavera), que son los meses en que está activo el vector de este síndrome. La picadura de la garrapata se produce en la mayoría de los casos en la mitad superior del cuerpo (sobre todo, en el cuero cabelludo), esto se debe a la estrategia de *Dermacentor,* que espera a sus huéspedes (peludos) y cae sobre ellos desde una altura aproximada de 1 m. Es más frecuente en niños. Parece ser que sólo la garrapata adulta pica a los humanos. El mayor número de casos se ha recogido en Hungría, aunque también se han presentado casos en otros países como Francia y otros de Europa central. En España se ha diagnosticado prácticamente en toda su geografía con un número importante de casos durante los últimos años, especialmente en La Rioja y en Cataluña.

El cuadro clínico consiste fundamentalmente en la aparición de una escara necrótica en el punto de la picadura de la garrapata rodeada de un halo eritematoso, y adenopatías regionales dolorosas. En 1/3 de los pacientes aparece fiebre no muy elevada o febrícula y astenia. Cuando la escara aparece en el cuero cabelludo, suele persistir una alopecia residual en la zona de la escara tras la resolución del cuadro clínico.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico-epidemiológico. El estudio serológico mediante el uso como antígeno de *R. conorii* o *R. slovaca* permite el diagnóstico en menos de la mitad de los casos. La PCR puede ser útil para detectar *R. slovaca* u otras rickettsias en la escara, sangre y garrapatas. El tratamiento de elección es la doxiciclina, 100 mg/12 h durante 7 a 14 días, claritromicina 500 mg/12 h durante 5-10 días o la azitromicina 500 mg/24 h durante 5 días. En niños se debe ajustar la dosis según el peso. No existen estudios comparativos entre las diferentes pautas antibióticas.

La nueva denominación *SENLAT (scalp eschar and neck lymph adenopathy),* que incluye los conceptos de *escara, cuero cabelludo, cuello, linfoadenopatía* y *garrapata,* pretende, aparte de la descripción clínica, crear la idea de un síndrome plurietiológico, donde, además de las ya citadas, se incluirían otras rickettsias, como *R. rioja* y otras, aunque menos frecuentes, como *R. massiliae* o *R. sibirica mongolotimonae,* pero también otros géneros, como *Francisella tularensis, Coxiella burnetii, Bartonella* o *Borrelia burgdorferii.*

FIEBRES TÍFICAS

TIFUS EXANTEMÁTICO EPIDÉMICO

Etiología

Está causada por *R. prowazekii,* cuyo genoma completo se describió en 1998 El principal reservorio implicado es el ser humano, en el que la infección puede persistir de forma asintomática, durante los períodos entre las epidemias. El vector de transmisión es el piojo corporal (*Pediculus humanus* variedad *corporis*), que se infecta al alimentarse con sangre de un paciente con enfermedad aguda, durante el período febril y quizá 2 o 3 días después de normalizarse la temperatura. Los piojos infectados excretan rickettsias por las heces en un plazo de 5-7 días. El ser humano se infecta al contaminarse la picadura u otras abrasiones superficiales con las heces o bien con el piojo aplastado sobre el sitio de la picadura. En ocasiones, la enfermedad se adquiere a través de la inhalación de heces secas de piojos infectados o por inoculación directa en las mucosas. En algunas zonas de EE. UU. las ardillas voladoras *(Glaucomys volans)* son un reservorio zoonótico de *R. prowazekii;* la pulga de la ardilla es un vector potencialmente transmisor de la enfermedad al ser humano. Se ha aislado también en garrapatas, aunque su papel no está bien definido. No se transmite directamente entre las personas. La posibilidad de transmisión por aerosol ha hecho considerarlo como un posible agente de arma biológica.

Epidemiología

Es una enfermedad conocida desde el año 1083, que en la actualidad está confinada a regiones montañosas de América del Sur y Central, México, África central y oriental y diversos países de Asia. Se produce en brotes cuando existen condiciones favorecedoras, como ocurrió en Burundi en 1997, después de la guerra, y en pequeños brotes en Rusia en 1997 y Perú en 1998. Se han descrito casos esporádicos en EE. UU., sobre todo al este del río Misisipí. Determinadas circunstancias propician la proliferación de piojos, como no cambiarse de ropa, la falta de higiene y el hacinamiento; por tanto, la pobreza, el frío, las guerras y las catástrofes aumentan el riesgo de la enfermedad. Históricamente se relaciona con la alta mortalidad de las tropas de Napoleón en Rusia.

Cuadro clínico

Tras la inoculación, *R. prowazekii* prolifera localmente y se disemina por vía hematógena. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son, en su mayor parte, secundarias a una vasculitis producida por infección de las células endoteliales de los pequeños vasos. La vasculitis puede ocasionar gangrena de piel y partes distales de los miembros y trombosis cerebral. La muerte suele sobrevenir por *shock* secundario a colapso vascular periférico.

La enfermedad puede afectar a pacientes de cualquier edad y sexo, aunque antes de los 15 años es infrecuente y más benigna. El período de incubación es de 10-14 días. Tras un pródromo con malestar general, de 1-3 días, comienza bruscamente con fiebre alta de 39 °C-40 °C, escalofríos, cefalea, artromialgias y anorexia. Se evidencia postración y disminución del sensorio, y tras 2 o 3 días puede evolucionar a estupor y presentar episodios de delirio. El 25%-30% de los pacientes presenta tos seca, mareos, acúfenos, fotofobia, náuseas, dolor abdominal y estreñimiento. Menos frecuentes son dolor y rigidez cervical, trastornos de la visión y diarrea.

El exantema suele ser habitual, aunque en el reciente brote en Burundi la frecuencia fue inferior (33%). Comienza en el tronco a los 4-7 días del inicio de la fiebre, se extiende a extremidades y habitualmente respeta la cara, las palmas y las plantas. Inicialmente maculopapular, evoluciona a purpúrico en el 50% de los pacientes y en especial en los casos más graves. La duración del exantema es de 1-2 semanas.

Casi siempre existe inyección conjuntival. En el 5% de los pacientes existen signos de isquemia vascular periférica, con cianosis y frialdad de dedos de manos o pies, que pueden evolucionar a gangrena. En casos graves, durante la evolución aparecen meningoencefalitis, neumonitis, miocarditis, insuficiencia renal y edema pulmonar, que pueden conducir a la muerte. Alrededor de la mitad de los enfermos desarrolla anemia normocítica y normocrómica y trombocitopenia moderadas. En las dos terceras partes existe elevación ligera de transaminasas. Sin tratamiento, la enfermedad dura entre 14 y 20 días, la fiebre desaparece por lisis; la mortalidad es elevada y se correlaciona con la edad, de forma que llega al 60% en los mayores de 50 años. La forma clínica en los casos transmitidos por la pulga de la ardilla voladora presenta una menor gravedad.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

Debe sospecharse ante el cuadro clínico descrito, en presencia de las condiciones epidemiológicas favorecedoras. La distribución del exantema y su forma de progresión ayudan a diferenciarlo del exantema de otras rickettsiosis. Desde el punto de vista clínico, es preciso hacer el diagnóstico diferencial con enfermedades víricas y bacterianas, como meningococemia, meningitis bacteriana, fiebre tifoidea, leptospirosis, lúes, rubéola y sarampión.

La IFI es el método serológico más utilizado y permite estudiar anticuerpos de las clases IgM e IgG. Se deben analizar dos sueros de forma paralela; se considera positiva la IFI si los títulos se cuadruplican, si un título único es igual o superior a 1/512 (según el laboratorio) o si la IgM es positiva. El inconveniente de la IFI son las reacciones cruzadas con otras rickettsiosis, especialmente con *R. typhi,* y que el diagnóstico es tardío. También se han desarrollado métodos de ELISA y hemaglutinación indirecta. La PCR permite detectar *R. prowazekii* en muestras biológicas.

Tratamiento

Las tetraciclinas y el cloranfenicol son efectivos, ya que logran la curación en casi todos los casos, con desaparición de la fiebre en 72 h. El tratamiento convencional para adultos consiste en doxiciclina, 100 mg/12 h p.o. durante 7-10 días o hasta 2-3 días después de la defervescencia. Una sola dosis de doxiciclina de 200 mg en el adulto es eficaz y se ha comparado con los tratamientos convencionales, sobre todo para su uso en países en vías de desarrollo, con un resultado ligeramente superior al del cloranfenicol, aunque puede aparecer alguna recaída.

Profilaxis

Se basa en mejorar las condiciones de vida que permitan una higiene corporal apropiada y en el lavado de la ropa, con eliminación del piojo corporal. En los casos de epidemia deben aplicarse insecticidas de acción residual (permetrina 1%) en la ropa de vestir y sábanas del paciente y de los contactos, así como en los grupos de población cuyas condiciones de vida lo aconsejen o en toda la comunidad si la enfermedad está muy extendida. La doxiciclina, en dosis semanales, puede utilizarse como profilaxis en viajeros o profesionales de la salud en áreas endémicas para el tifus.

La vacuna inactivada no ha demostrado una eficacia definitiva en la disminución de la incidencia de la enfermedad, aunque reduce su intensidad. Se ha sugerido su uso sólo en los trabajadores sanitarios de áreas afectas, investigadores que trabajan con *R. prowazekii* y grupos especiales (científicos, trabajadores sociales) que viajan a áreas endémicas.

ENFERMEDAD DE BRILL-ZINSSER

Es una forma recurrente del tifus epidémico causado por *R. prowazekii,* que sucede de forma esporádica meses o años después de la primera enfermedad, especialmente en situaciones de debilitamiento. La rickettsia permanece latente, probablemente en células del sistema mononuclear fagocítico, y en un 10% de los pacientes asintomáticos, años después se multiplica, para causar un segundo episodio agudo. Poco frecuente en países desarrollados, tiene importancia epidemiológica porque los pacientes con tifus recurrente pueden infectar a los piojos corporales y servir de foco de nuevos brotes en las comunidades infestadas con dichos artrópodos. De hecho, estos enfermos constituyen el reservorio del tifus epidémico en los períodos interepidémicos. Se han descrito casos de enfermedad de Brill-Zinsser en EE. UU., Canadá, Francia y Croacia. También se presenta en los casos relacionados con la ardilla voladora.

La *sintomatología* es similar a la del tifus epidémico, con comienzo abrupto, pero más leve, menos prolongada (10-14 días) y, a menudo, sin exantema, que es maculopapular. Dado su carácter de infección recurrente, hay una respuesta de anticuerpos anamnésica y la IFI puede demostrar títulos de IgG muy elevados a los 4 o 5 días, mientras que los títulos de anticuerpos IgM son bajos o negativos.

El *tratamiento* es el del tifus exantemático epidémico. La prevención es la del primer episodio de infección por *R. prowazekii*.

TIFUS MURINO O ENDÉMICO

Etiología y epidemiología

Está causado por *R. typhi*. El reservorio es la rata peridoméstica (*Rattus norvegicus* y *Rattus rattus*), y se transmite al hombre a través de la pulga de la rata *(Xenopsylla cheopis)*. La pulga se infecta al ingerir sangre de las ratas infectadas, *R. typhi* se multiplica en sus células intestinales y se excreta a través de las heces. La transmisión al ser humano se produce por la contaminación de la picadura de la pulga o de excoriaciones cutáneas por las heces de la pulga. Por ello, la enfermedad se produce en personas que se hallan en contacto con ratas y sus ectoparásitos. Por otra parte, diversos estudios han mostrado la asociación de la zarigüeya peridoméstica *(Didelphis marsupialis)* y sus pulgas *(Ctenocephalides felis)* en la aparición de tifus murino en humanos en California y Texas (EE. UU.).

Ricketssia felis, perteneciente al grupo de las fiebres manchadas, aunque hay quien la considera en una posición intermedia entre este grupo y el grupo tifus, ha sido también identificada en *C. felis* y zarigüeyas. En España se ha identificado en la provincia de Cádiz, en La Rioja y Cataluña en *C. felis*. El papel patogénico de *R. felis* fue demostrado por primera vez mediante PCR en un paciente con una enfermedad febril semejante al tifus murino en Texas (EE. UU.) y, posteriormente, en casos aislados aparecidos en México, Francia, Brasil, Alemania y el sudeste asiático. Es una causa frecuente de fiebre en el África subsahariana y existen dudas de si puede ser transmitida por mosquitos como la malaria. Recientemente se ha identificado en muestras de sangre en España mediante PCR en pacientes con fiebre y exantema en ambiente epidemiológico de pulgas.

El tifus murino tiene una distribución mundial, con áreas endémicas en el sudeste de Asia, América del Norte y del Sur, África, Australia y algunos países de Europa. Se describe como posible causa de fiebre del viajero. En España se han descrito casos en Sevilla, Huelva, Murcia y Canarias. Ocurre sobre todo en áreas urbanas. Las épocas de máxima incidencia son el verano y comienzos del otoño, pero en áreas de EE. UU. se produce fundamentalmente en primavera y verano.

Cuadro clínico

Afecta a personas de cualquier edad y género. El período de incubación habitual es de 8-12 días. La sintomatología comienza en general bruscamente con fiebre de 39 °C-40 °C, escalofríos, afección general moderada, cefaleas y artromialgias. Son menos frecuentes la odinofagia, el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos, la diarrea, la tos, con expectoración mucosa o sin ella, la fotofobia y la somnolencia.

Entre los signos físicos destaca el exantema maculoso o papular, rosado, de 3-10 mm de diámetro. En ocasiones es petequial. Aparece alrededor del quinto o sexto día, predomina en el tronco y las raíces de los miembros y rara vez afecta a la cara, las palmas y las plantas; desaparece en unos 4 días. Las lesiones son semejantes a las del tifus epidémico, pero de menor intensidad y extensión; se ha demostrado infección por *R. typhi* en células endoteliales de pulmón, cerebro, riñón, hígado y corazón. En el 30%-40% de los casos no hay exantema. Es frecuente la inyección conjuntival. En la cuarta parte de los casos hay hepatomegalia y esplenomegalia. La alteración hematológica más frecuente es la trombocitopenia, presente en la tercera parte de los pacientes. Puede haber leucopenia o leucocitosis; es infrecuente una anemia moderada. La VSG suele estar elevada. El 70%-90% de los pacientes presenta una elevación moderada de las transaminasas y de la GGT. En Andalucía se ha mostrado como causa frecuente de la fiebre de duración intermedia.

Raramente existen complicaciones (1-4% de los casos), tales como pericarditis, miocarditis, endocarditis, meningitis aséptica, neumonitis, nefritis intersticial, fracaso renal agudo y *shock* séptico con fracaso multiorgánico. La duración de la enfermedad es de unos 12-14 días, con disminución de la fiebre por lisis. Suele presentar una evolución benigna. La mortalidad es inferior al 3%. En los pacientes no tratados, la recuperación confiere inmunidad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

Debe sospecharse en pacientes con fiebre, cefalea y exantema. Las características del exantema y la ausencia de escara ayudan a distinguirlo de la fiebre botonosa. La poca especificidad de las manifestaciones clínicas hace que el diagnóstico diferencial con otras enfermedades infecciosas sea muy amplio. La mayoría de los pacientes son investigados inicialmente por fiebre de origen indeterminado. El diagnóstico se realiza mediante IFI, con la cuadruplicación del título en muestras séricas sucesivas o con un título único igual o superior a 1/512. Se han utilizado asimismo técnicas de enzimoinmunoanálisis, inmunoperoxidasa indirecta y PCR.

Tratamiento y profilaxis

Las tetraciclinas y el cloranfenicol son efectivos y logran la apirexia en 48-72 h. Sus dosis son las mismas que las empleadas en el tifus exantemático epidémico. La eficacia de las tetraciclinas está fundamentada en un mayor número de estudios que incluyen un gran número de pacientes. En el tifus murino no se recomienda la monodosis de doxiciclina debido a la aparición de recaídas. Las medidas de control son las dirigidas a reducir la población de roedores, con campaña previa contra sus ectoparásitos mediante insecticidas, para evitar la mayor exposición al hombre.

OTRAS INFECCIONES CAUSADAS POR RICKETTSIAS

TIFUS DE LAS MALEZAS

El agente causal es *Orientia tsutsugamushi*. El reservorio y el vector lo constituyen ácaros trombicúlidos *(Leptotrombidium),* que transmiten la rickettsia entre roedores y, por vía transovárica, a su descendencia. La infección en el hombre se produce a través de la picadura de la larva infectada. *O. tsutsugamushi* se ha aislado de roedores, musarañas, conejos, pájaros, monos y cerdos, pero el verdadero reservorio es el ácaro. La enfermedad puede aparecer en forma de brotes, se distribuye en los países del sud-este asiático y del subcontinente indio y en el norte de Australia. Afectó de forma importante a los soldados americanos en la guerra del Vietnam. Es una de las enfermedades febriles más infradiagnosticadas que requieren hospitalización en estas regiones, a pesar de que se estima que ocurren 1×10^6 de casos anuales.

Tras un período de incubación de 1-3 semanas, aparecen bruscamente fiebre de 39 °C-40 °C y cefalea. En el punto de inoculación existe una úlcera recubierta de una escara negra, de alrededor de 1 cm, con adenopatía regional sensible. En el 92%, al finalizar la primera semana aparece un exantema maculopapular, de color rojizo y de elementos pequeños, que se extiende desde el tronco a las extremidades, y desaparece en pocos días. Existen formas febriles sin exantema ni escara. Con frecuencia hay adenopatías generalizadas, esplenomegalia e inyección conjuntival. Son frecuentes la linfocitosis y la elevación de transaminasas. Las complicaciones, no infrecuentes, consisten en neumonía, miocarditis, meningoencefalitis, vasculitis gastrointestinal, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada y *shock* con fracaso multiorgánico. Para el diagnóstico se utiliza la inmunoperoxidasa indirecta. Otras pruebas útiles son ELISA, IFI y PCR. Sin tratamiento la duración de la enfermedad es de 2 a 3 semanas. La mortalidad, que puede ser elevada, es inferior al 5% con el tratamiento antimicrobiano adecuado. Las tetraciclinas y el cloranfenicol son eficaces. Una dosis única de doxiciclina de 200 mg en el adulto puede ser efectiva, aunque el tratamiento más eficaz es mantener su administración durante 3 días; la defervescencia se logra al cabo de 1-3 días. En áreas con cepas poco sensibles a la doxiciclina, la rifampicina se ha mostrado eficaz en adultos. El uso de repelentes en las zonas expuestas y de acaricidas en la ropa es eficaz para la protección individual.

FIEBRE Q

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre Q está causada por *Coxiella burnetii,* que es un microorganismo gramnegativo intracelular obligado de forma cocobacilar pleomórfico. Es una zoonosis de distribución mundial y, por tanto, un proceso endémico, descrito prácticamente en toda la geografía española, aunque pueden producirse brotes epidémicos en relación con el trasiego de ganado. Casi todos los animales domésticos (vacas, ovejas, cabras, équidos, perros y gatos) y salvajes (conejos, pequeños roedores, zorros) pueden estar infectados y son el reservorio habitual de la enfermedad; no la sufren pero excretan gran cantidad de gérmenes a través de sus secreciones (orina, heces, leche, productos del parto). En algunas áreas, las gatas parturientas infectados son importantes en su difusión. Estos productos contaminados forman aerosoles infectantes que transmiten el microorganismo a través de la vía aérea. Además, *C. burnetii* presenta un complejo ciclo vital que incluye una fase esporiforme que resiste largo tiempo la desecación, por lo que, vehiculizado por el viento, puede producir brotes en sitios muy alejados del foco infeccioso de origen. De esta forma, la fiebre Q se describió inicialmente en individuos de zonas rurales en contacto con animales y sus productos, o en personal de laboratorio que manipulaba *C. burnetii*, pero también son frecuentes (50% del total) los casos esporádicos en el medio urbano. Hace pocos años se produjo en Holanda un brote que afectó a más de 4000 personas. Las garrapatas mantienen el ciclo biológico animal-animal, pero no influyen en la transmisión a las personas. Otras vías implicadas incluyen el contacto de piel o mucosas con secreciones animales y la ingesta de productos lácteos contaminados con deyecciones.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Tras su inhalación, *C. burnetii* se reproduce en el pulmón, donde puede pasar inadvertida, o, por el contrario, produce una neumonitis con infiltrados alveolares formados por células mononucleares, macrófagos y áreas de hemorragia y necrosis central que sugieren lesión vascular. Desde allí se produce una diseminación a otros órganos (hígado, endocardio, médula ósea, cerebro). La afección hepática es, quizá, la más frecuente y la mejor conocida histológicamente. Puede abarcar desde lesiones inespecíficas con infiltrados portales por linfocitos y células plasmáticas sin lesión de los hepatocitos, hasta otras más características como los granulomas en anillo. La razón del paso a la cronicidad ha sido un tema controvertido: algunos lo atribuían a la existencia de cepas con tendencia a desarrollar formas crónicas, mientras que actualmente se pone más el acento en la predisposición del huésped.

CUADRO CLÍNICO

En la mitad de los casos la infección es asintomática o subclínica. En la infección aguda, tras un período de incubación de entre 2 y 4 semanas, la mayoría de los pacientes desarrolla fiebre alta de 39 °C-40 °C, continua, con escalofríos, cefalea intensa, mialgias y afección general. Son menos frecuentes la tos, el dolor torácico, las náuseas, los vómitos, la diarrea o el estreñimiento. Pueden existir hepatomegalia y esplenomegalia. En un porcentaje variable (12%-40%) puede haber afección pulmonar en forma de neumonía atípica, caracterizada por infiltrados radiológicos bilaterales en campos medios e inferiores, que suelen resolverse en un tiempo prolongado (4-6 semanas). La «hepatitis» es muy característica, suele ser subclínica, con hepatomegalia y elevación moderada de las transaminasas (2-4 veces su valor normal), aunque se han descrito casos con ictericia colestásica y citólisis intensa. En algunos casos, la infección aguda puede manifestarse bien como fiebre autolimitada o como fiebre de duración intermedia o prolongada (2-4 meses), con aparición de granulomas en la muestra hepática. Manifestaciones agudas menos frecuentes son miopericarditis, meningoencefalitis, polineuritis, osteomielitis, artritis, síndrome mononucleósico, eritema nudoso y trombocitosis importante. Puede ser una causa de aborto.

La forma crónica más frecuente es la endocarditis. Su evolución es prolongada y en el 90% de los casos asienta sobre valvulopatías previas o prótesis cardíacas. Puede no existir fiebre. Los fenómenos embólicos son poco frecuentes y la ecocardiografía permite detectar vegetaciones, aunque estas pueden pasar inadvertidas por su pequeño tamaño. El diagnóstico se debe sospechar en toda endocarditis con hemocultivos negativos. En algunos estudios representa la causa del 3% de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

las endocarditis. Otras formas crónicas infrecuentes son osteomielitis, endometritis, hepatitis crónica, infección de aneurismas aórticos y de material protésico. Las formas crónicas son más frecuentes en inmunodeprimidos.

En las formas agudas la sintomatología persiste 2-4 semanas sin tratamiento. Con este habitualmente se consigue la apirexia en las primeras 72 h, aunque cuando se instaura tardíamente la fiebre puede tardar más en desaparecer. Se ha descrito un síndrome de fatiga posfiebre Q, la mitad de cuyos casos cumplen criterios de fatiga crónica. La mortalidad de las formas agudas es casi inexistente, aunque en la endocarditis puede alcanzar hasta el 40%.

DIAGNÓSTICO

La base del diagnóstico es el estudio serológico. *C. burnetii* presenta el fenómeno denominado *variación de fase,* mediante el cual cambian los antígenos de membrana y se generan diferentes tipos de anticuerpos, según la fase evolutiva de la enfermedad. En las infecciones agudas se elevan los títulos de anticuerpos frente a antígenos en fase II, mientras que no se detectan anticuerpos frente a antígenos en fase I. En cambio, en las formas crónicas, aunque también en ocasiones en formas agudas de curso prolongado, se elevan los títulos frente a antígenos en fase I y sobrepasan generalmente los niveles de los anticuerpos de fase II. Las determinaciones pueden realizarse mediante reacción de fijación de complemento, ELISA o IFI; esta última técnica permite la determinación de los niveles de IgG, IgM e IgA. Los títulos de IgM están elevados en las infecciones recientes, pero pueden permanecer elevados largo tiempo (2 años). Los puntos de corte deben de estar basados en estudios locales de seroprevalencia. En las formas agudas la seroconversión es diagnóstica, el aumento del cuádruple de los títulos o un título único de IgG igual o superior a 1/32 frente a antígenos en fase II mediante fijación del complemento, o igual o superior a 1/320 por IFI (en nuestra área). Puede haber reacciones cruzadas con *Legionella micdadei* y *Bartonella.* En las formas crónicas, el título diagnóstico es igual o superior a 1/200 para anticuerpos frente a antígenos en fase I mediante fijación del complemento, e igual o superior a 1/800 por IFI. Un título de IgA frente a antígenos en fase I igual o superior a 1/200, así como la existencia de niveles altos de anticuerpos frente a cardiolipina, es sugerente de endocarditis. Se ha utilizado la PET para el diagnóstico, especialmente en los aneurismas micóticos.

C. burnetii puede detectarse en tejidos mediante tinción de Giemsa, IFD o microscopia electrónica. Asimismo, el DNA de *C. burnetii* puede detectarse en sangre o muestras tisulares mediante PCR. La manipulación de *Coxiella* en el laboratorio requiere un nivel 3 de bioseguridad.

TRATAMIENTO

En las formas agudas el tratamiento de elección es la doxiciclina a dosis de 100 mg/12 h en el adulto, p.o., durante 2 a 3 semanas. En el embarazo se puede tratar con cotrimoxazol. En las formas crónicas, el tratamiento debe ser prolongado e incluir siempre dos fármacos, con el empleo de combinaciones de doxiciclina (100 mg/12 h) con quinolonas (ciprofloxacino u ofloxacino), rifampicina o cotrimoxazol. Una pauta con resultados prometedores en las formas crónicas es la adición de hidroxicloroquina, aunque presenta una tasa elevada de fotosensibilidad y la necesidad de monitorizar las concentraciones del fármaco. La duración en las formas crónicas no está bien definida y se recomienda que no sea inferior a 2-3 años, especialmente en la endocarditis sobre válvula protésica o hasta que haya una disminución de los Ac anti Fase I de la IgA por debajo de 25 o IgG inferior a 200. La intervención quirúrgica está indicada en los casos de endocarditis con deterioro hemodinámico o en aquellos en los que no pueda controlarse la enfermedad a pesar del tratamiento antimicrobiano.

PROFILAXIS

Las personas en contacto con animales predispuestos a estar infectados por *C. burnetii* deben utilizar protección adecuada en su manipulación y la de sus productos. La leche debe ser siempre pasteurizada. La vacuna inactivada, preparada a partir de *C. burnetii* en fase I, se recomienda en personas con exposición profesional (ganaderos, matarifes, veterinarios); debe considerarse también su uso en personal de laboratorios e investigadores que trabajan con ovejas gestantes.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Million M, Walter G, Thuny F, Habib G, Raoult D. Evolution from acute Q fever to endocarditis is associated with underlying valvulopathy and age and can be prevented by prolonged antibiotic treatment. Clin Infect Dis 2013;57:836-44.

Parola P, Paddock CD, Sokolovschi C, Labruna MB, Mediannikov O, Kernif T, et al. Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. Clin Microbiol Reviews 2013;26:657-702.

Segura F, Antón E, Font B, Muñoz T, Travería FJ, Sanfeliú I, et al. Tick-borne lymphadenopathy: a new infectious disease in children. Pediatr Infect Dis J 2008;27:618-22.

Walter G, Botelho-Nevers E, Socolovschi C, Raoult D, Parola P. Murine typhus in returned travelers: a report of thirty-two cases. Am J Trop Med Hyg 2012;86:1049-53.

Wegdam-Blans MCA, Kampschreur LM, Delsing CE, Raoult D, Parola P. Chronic Q fever: review of the literature and proposal of new diagnostic criteria. J Infect 2012;64:247-59.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES CAUSADAS POR *BARTONELLA* Y *EHRLICHIA.* DONOVANOSIS

Capítulo 264

F. Segura Porta | J. A. Oteo Revuelta | A. Urrutia de Diego

INFECCIONES CAUSADAS POR *BARTONELLA*

F. Segura Porta

Estas infecciones están causadas por bacilos gramnegativos, pequeños y pleomórficos. Hasta hace dos décadas tan sólo se considera los procesos relacionados con *Bartonella bacilliformis,* pero en los últimos años se han incluido en el género los microorganismos correspondientes a *Rochalimaea,* que comprenden *Bartonella quintana, Bartonella henselae, Bartonella elisabethae, Bartonella clarridgeiae* y *Bartonella vinsonii,* y posteriormente otras 14 especies, además de otras cinco procedentes del antiguo género *Grahamella.*

FIEBRE DE OROYA Y VERRUGA PERUANA

Bartonella bacilliformis es un bacilo pequeño, pleomórfico, gramnegativo, móvil y aerobio que se tiñe de color violeta-rosáceo con Giemsa y que crece bien en medios enriquecidos. Es endémica de los Andes, sobre todo de Perú, Ecuador y Colombia, en clara relación con el hábitat de su mosquito vector *(Phlebotomus verrucarum).* El único reservorio de la enfermedad es el ser humano.

La *fiebre de Oroya* (o *enfermedad de Carrión*) es la forma aguda de la infección. Tras un período de incubación de 2 a 4 semanas, aparecen fiebre remitente, artromialgias, cefalea, adenopatías dolorosas y anemia hemolítica. En las formas graves puede haber delirio, obnubila-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ción y coma. La verruga peruana es la forma crónica de la infección que aparece en individuos que habían adquirido inmunidad. Se caracteriza por la aparición de nódulos en la cara y extremidades en forma de brotes; puede acompañarse de fiebre y dolores articulares. En la fiebre de Oroya, el diagnóstico se realiza por la observación del microorganismo en los hematíes teñidos con Giemsa o Wright. En la verruga peruana, el microorganismo puede cultivarse de las lesiones y ocasionalmente en sangre. El tratamiento de elección, en las formas agudas, es el cloranfenicol (2 g/día durante 7 días) o ciprofloxacino (500 mg/12 h durante 7-14 días). Las verrugas responden lentamente al tratamiento (rifampicina o estreptomicina durante 10-14 días) y en ocasiones se requiere su exéresis. La profilaxis está dirigida a combatir al vector.

FIEBRE QUINTANA (FIEBRE DE LAS TRINCHERAS)

El agente patógeno es *B. quintana*. Ocurre de forma endémica en México, norte de África, este de Europa y Asia. Es transmitida por el piojo de la ropa *(Pediculus corporis)* y su principal reservorio es el ser humano. El cuadro clínico es similar al de otras rickettsiosis, y tras un período de incubación de 1-3 semanas, aparecen dolores intensos en músculos, tendones y huesos (en especial las tibias). Otra característica diferencial es que la fiebre suele ser intermitente. El diagnóstico puede obtenerse con el cultivo de *B. quintana* en agar sangre. La técnica de ELISA y la inmunofluorescencia indirecta (IFI) permiten el diagnóstico serológico. Actualmente se utilizan técnicas moleculares. Las tetraciclinas son muy eficaces. El pronóstico es excelente, incluso sin tratamiento. La profilaxis se basa en la lucha contra el vector.

ENFERMEDAD POR ARAÑAZO DE GATO

Concepto y etiología

Es una entidad clínica caracterizada por la presencia de adenopatías regionales, habitualmente de larga evolución, en relación con un arañazo, lamedura o mordedura de gato en el 95% de los casos. Está causada, casi siempre, por *B. henselae*.

Epidemiología

Aunque no se conoce su incidencia real, se calcula una incidencia anual aproximada de 24 000 casos en EE. UU. Está considerada actualmente como la causa más frecuente de adenopatía benigna crónica en los niños y los adolescentes. En Europa es menos frecuente. Más del 90% refiere contacto con gatos y el 75%, arañazos o mordeduras (suelen ser gatos menores de 1 año).

Cuadro clínico

La forma más frecuente de presentación es la de adenopatías regionales, tras un arañazo de gato. En el lugar de la inoculación pueden evidenciarse en los primeros 8 días unas lesiones papulopustulosas. Posteriormente, entre 3-50 días, aparece una adenopatía que suele ser única (80%), puede ser inicialmente dolorosa y tener signos inflamatorios importantes. Su tamaño oscila entre 1-5 cm y raramente supura (17%). Cabeza, cuello, codo y axilas son los territorios afectos con mayor frecuencia. En el 80% de los casos se produce una involución de forma espontánea en menos de 6 meses. Las manifestaciones generales son inespecíficas, y consisten en fiebre superior a 38,5 °C (30%), malestar (15%), cefalea, odinofagia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y raramente un exantema transitorio generalizado de tipo maculopapular o petequial.

Diagnóstico

Se basará en la presencia de: 1) una adenopatía regional tras un contacto con gatos, especialmente si hay lesión de inoculación; 2) examen (citológico y microbiológico) de la punción ganglionar a fin de excluir otras posibles causas; 3) prueba serológica (IFI) frente a *B. henselae,* y 4) biopsia ganglionar con histología característica y más si con la tinción de Warthin-Starry se demuestran bacilos típicos. En centros de referencia se utiliza la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) sobre muestras de biopsia, de forma excepcional se ha detectado en muestras de sangre humana y con mayor frecuencia en sangre de gatos o en los vectores.

Tratamiento

No existe evidencia de que el tratamiento antibiótico modifique la evolución. Si se requiere su prescripción, aminoglucósidos y ciprofloxacino serían quizá los más activos. El cotrimoxazol y la rifampicina se han utilizado en casos graves en niños. También se ha utilizado la doxiciclina y la azitromicina.

ANGIOMATOSIS BACILAR

Se trata de una lesión cutánea, caracterizada por nódulos dérmicos o subcutáneos debidos a una proliferación vascular descrita en pacientes inmunodeprimidos, especialmente en los infectados por el HIV. Recientemente también ha sido descrita en pacientes inmunocompetentes. *B. quintana* y *B. henselae* han sido implicadas en su etiología. Los casos producidos por *B. henselae* suelen presentar el antecedente de contacto con gatos, mientras que los producidos por *B. quintana* no presentan este antecedente y se asocian con los vagabundos y situaciones de pobreza. El diagnóstico se realiza por examen histológico de las lesiones cutáneas, que muestra neoformación lobular de los capilares con proliferación de las células endoteliales e infiltración inflamatoria neutrofílica en el intersticio. La demostración de *Bartonella* mediante la tinción de Warthin-Starry, microscopia electrónica, inmunofluorescencia o PCR es de gran ayuda diagnóstica. Las lesiones suelen responder al tratamiento de 4 semanas con eritromicina, 500 mg/4 h, o doxiciclina, 200 mg/día. El tratamiento se prolongará a 2 meses en pacientes infectados por el HIV.

Existen otras formas clínicas de presentación de la infección por *Bartonella,* entre las que hay que destacar la endocarditis. Constituyen una de las causas más frecuentes de las denominadas *endocarditis con hemocultivo negativo.* La especie causal suele ser *B. quintana*. Para su tratamiento se asocian aminoglucósidos con azitromicina o doxiciclina y, a menudo, precisan recambio valvular.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Chomel BB, Boulouis HJ, Breitschwerdt EB. Cat scratch disease and other zoonotic Bartonella infections. J Am Vet Med Assoc 2004;224:1270-9.

Koehler JE, Sanchez MA, Tye S, Garrido-Rowland CS, Chen FM, Maurer T, et al. Prevalence of Bartonella infection among human immunodeficiency virus infected patients with fever. Clin Infect Dis 2003;37:559-66.

Pons I, Sanfeliu I, Quesada M, Anton E, Sampere M, Font B, et al. Prevalence of Bartonella henselae in cats in Catalonia, Spain. Am J Trop Med Hyg 2005;72:453-7.

Sala M, Font B, Sanfeliú I, Quesada M, Pons I, Segura F. Bacillary angiomatosis caused by Bartonella quintana. Ann NY Acad Sci 2005;1063:302-7.

INFECCIONES POR *EHRLICHIA* Y *ANAPLASMA*

J. A. Oteo Revuelta

CONCEPTO Y ETIOLOGÍA

Las ehrlichiosis y anaplasmosis son un grupo de zoonosis transmitidas por garrapatas, provocadas por bacterias de los géneros *Ehrlichia, Anaplasma* y *Neorickettsia.* Se trata de bacterias gramnegativas de pequeño tamaño (0,5 μm) y crecimiento intracelular obligado, dispuestas en vacuolas libres en el citoplasma de las células que infectan (principalmente de estirpe mieloide).

EPIDEMIOLOGÍA

Con excepción de *N. sennetsu* (antigua *E. sennetsu*), especie confinada al área de Malasia-Japón que produce un cuadro similar a la mononucleosis infecciosa, y de la que se desconoce su ciclo, las *Ehrlichia* spp. y *Anaplasma* spp. se mantienen en un ciclo garrapata-rumiante-

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

roedor en el que el ser humano participa accidentalmente. En el área occidental son cinco las especies implicadas en patología humana: *A. phagocytophilum* (antigua *E. phagocytphila*), agente causal de la anaplasmosis humana descrita en Norteamérica y Europa, incluida España; *E. chaffeensis,* agente de la ehrlichiosis humana monocítica; *E. ewingii,* causante de una ehrlichiosis con afinidad por los granulocitos en pacientes inmunodeprimidos en Norteamérica, *E. canis,* implicada en cuadros de ehrlichiosis monocítica en Venezuela, y una nueva especie de *Ehrlichia* (innominada) recientemente descrita en EE. UU. que produce un cuadro clínico similar al provocado por *A. phagocytophilum*/*E. chaffeensis*. El vector en Europa de la única ehrlichiosis presente (anaplasmosis humana) es el *Ixodes ricinus.* A diferencia de lo que sucede en EE. UU. en donde se describen cientos de casos anuales, en Europa los diagnósticos son menos frecuentes.

PATOGENIA

Estos microorganismos llegan a la sangre tras la picadura de una garrapata. Desde allí infectan los leucocitos circulantes y células del sistema mononuclear fagocítico. En el interior de las células inhiben la fusión fagosoma-lisosoma y retrasan la apoptosis. Se aglomeran en el citoplasma de las células que infectan, y forman unas inclusiones observables al microscopio óptico denominadas *mórulas.* Al ser infecciones sistémicas, provocan daño en diferentes órganos y sistemas. Pueden encontrarse granulomas y megacariocitosis en la médula ósea, necrosis focal hepática e infiltrados linfohistiocíticos perivasculares.

CUADRO CLÍNICO

A pesar de que las dianas de las diferentes especies de *Ehrlichia* y *A. phagocitophilum* pueden no coincidir (unas infectan monocitos y granulocitos y *A. phagocytophimum* sólo granulocitos) ambas provocan un cuadro clínico superponible y se tratarán ambas entidades en conjunto. Tras un período de incubación de 5-7 días, aparece un cuadro seudogripal consistente en fiebre, malestar general, artromialgias y cefalea. La exploración física no demuestra alteraciones a destacar, si bien puede observarse conjuntivitis y adenopatías. La hepatoesplenomegalia no es frecuente. Algunos pacientes desarrollan alteraciones respiratorias en forma de neumonía atípica. También se describen alteraciones digestivas inespecíficas y en el caso de *E. chaffeensis* alteraciones del sistema nervioso central (meningitis). La presencia de exantema es más frecuente en la ehrlichiosis humana monocítica que en la anaplasmosis humana. El rasgo analítico más frecuente es la leucopenia (puede causar inmunodepresión transitoria). También es frecuente la trombopenia y la elevación de transaminasas. Puede ser confundida en nuestro medio con la fiebre Q y rickettsiosis.

DIAGNÓSTICO

Al ser estos microorganismos difíciles de cultivar, el diagnóstico se realiza mediante técnicas serológicas (IFI). La seroconversión o un título mayor o igual a 1/64 en presencia de clínica compatible y ambiente epidemiológico propicio hace muy probable el caso. En laboratorios de referencia se realizan técnicas de PCR que confirman el diagnóstico rápidamente y también se pueden cultivar en medios celulares. En un paciente pueden coexistir infecciones mixtas por otros microorganismos transmitidas por garrapatas. La visión de mórulas en una extensión de sangre periférica (*Giemsa* o *Wright*) es muy sugestiva.

PRONÓSTICO

En las series americanas los pacientes requieren hospitalización en la mitad de los casos, mientras que en Europa la anaplasmosis parece menos grave y sólo algunos pacientes ingresan. La inmunodepresión provocada en algunas ocasiones se acompaña de sobreinfecciones graves que pueden causar la muerte al paciente.

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

La doxiciclina, 100 mg/12 h, 7-14 días (incluido niños), produce una rápida mejoría. Las nuevas fluoroquinolonas son activas *in vitro.* Evitar la picadura de garrapatas en zonas endémicas es la mejor profilaxis.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Dumler JS, Barbet AF, Bekker CP, Dasch GA, Palmer GH, Ray SC, et al. Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of Ehrlichia with Anaplasma, Cowdria with Ehrlichia and Ehrlichia with Neorickettsia, descriptions of six new species combinations and designation of Ehrlichia equi and 'HGE agent' as subjective synonyms of Ehrlichia phagocytophila. Int J Syst Evol Microbiol 2001;51:2145-65.

Oteo JA, Brouqui P. Ehrlichiosis y anaplasmosis humana. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005;23:375-80.

DONOVANOSIS

A. Urrutia de Diego

CONCEPTO

El granuloma inguinal o donovanosis es una enfermedad bacteriana ulcerativa progresiva e indolente causada por *Klebsiella (Calymmatobacterium) granulomatis.*

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

El agente causal es una bacteria gramnegativa en la que se observan densidades bipolares, con forma de imperdible, en los macrófagos de los exudados de las lesiones (cuerpos de Donovan). Es una rara enfermedad de transmisión sexual, endémica de países tropicales y subtropicales como Nueva Guinea, Brasil, Australia, Sudáfrica, Caribe y partes de India y China. Su prevalencia ha descendido notablemente en los últimos años de forma que en la actualidad se presenta en forma esporádica. En los países desarrollados aparecen casos importados. La donovanosis es más frecuente entre los 20 y 40 años. Las malas condiciones socioeconómicas son factores de riesgo.

CUADRO CLÍNICO

El período de incubación varía desde 2 semanas a 6 meses. La enfermedad comienza como uno o varios nódulos subcutáneos que erosionan la piel, para causar ulceraciones bien delimitadas que crecen lentamente y presentan fácilmente hemorragias con el mínimo contacto. Si el nódulo es grande puede confundirse con una adenopatía, pero las verdaderas adenopatías son raras. En el varón las lesiones primarias aparecen sobre todo en pene, escroto y prepucio y en la mujer en labios menores y área perigenital. En el 10% de las mujeres se puede afectar el cuello uterino y la enfermedad también puede afectar al útero y los anejos. En varones homosexuales, las lesiones pueden localizarse en el recto. En el 5% de los casos, casi todos en pacientes de áreas endémicas, se observan manifestaciones extragenitales y esta afección puede explicarse por autoinoculación y por diseminación hematógena y linfática. La lesión no muestra tendencia a la curación espontánea, aunque puede permanecer estable durante períodos prolongados. La curación espontánea da lugar a cicatrices que pueden producir deformidades, así como linfedema y elefantiasis de genitales externos si engloban a los linfáticos. Se cree que en el granuloma inguinal existe mayor incidencia de carcinoma escamoso de la zona genital.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza con la demostración de los cuerpos de Donovan en el citoplasma de los macrófagos, de una biopsia obtenida por *punch* o de un frotis de la base de la úlcera, mediante tinción de Wright o Giemsa. Los test serológicos no tienen la fiabilidad deseable. El cultivo con monocitos, células Hep-2 o macrófagos peritoneales de ratón, es complicado y no se realiza de modo sistemático. La técnica de PCR no está comercializada y se utiliza sólo en programas de erradicación de la enfermedad. El diagnóstico diferencial de las lesiones al inicio de su evolución se plantea con la sífilis primaria, el chancroide, úlceras herpéticas crónicas, el condiloma acuminado y las micosis profundas, y cuando están más evolucionadas con el carcinoma escamoso y el linfogranuloma venéreo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TRATAMIENTO

En las guías europeas de tratamiento se recomienda la azitromicina (1 g a la semana o 500 mg/día p.o.) como el tratamiento de elección. Como alternativas se dispone de trimetoprim-sulfametoxazol (800/160 mg cada 12 h, p.o.) o doxiciclina (100 mg/12 h, p.o.). La duración del tratamiento no está establecida, aunque se recomienda que se prolongue hasta la epitelización completa de las lesiones para evitar las recaídas (habitualmente 3-5 semanas). Si las lesiones no se han resuelto en seis semanas se recomienda la práctica de una biopsia para descartar el carcinoma. En enfermos de sida puede ser necesario un tratamiento más prolongado.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

O'Farrell N, Moi H. European guidelines for the management of donovanosis 2010. Int J STD AIDS 2010;21:609-10.

Roett MA, Mayor MT, Uduhiri KA. Diagnosis and management of genital ulcers. Am Fam Physician 2012;85:254-62.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Acosta Boga B, Codina Grau MG, Matas Andreu L, Meseguer Peinado MA. Diagnóstico microbiológico de las infecciones por Mycoplasma spp. y Ureaplasma spp. Procedimientos en Microbiología Clínica n.° 40. SEIMC 2011; 1-53.

Alcalá L, Martín A, Marín M, Sánchez-Somolinos M, Catalán P, Peláez T, et al. The undiagnosed cases of Clostridium difficile infection in a whole nation: where is the problem? Clin Microbiol Infect 2012;18:E204-13.

Alcalá L, Reigadas E, Marín M, Martín A, Catalán P, Bouza E. Impact of clinical awareness and diagnostic tests on the underdiagnosis of Clostridium difficile infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015;34:1515-25. doi: 10.1007/s10096-015-2380-3.

Antón E, Font B, Muñoz T, Sanfeliú I, Segura F. Clinical and Laboratory characteristics of 144 patients with Mediterranean spotted fever. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003;22:126-8.

Arancibia F, Cortes CP, Valdés M, Cerda J, Hernández A, Soto L, Torres A. Importance of Legionella pneumophila in the etiology of severe community-acquired pneumonia in Santiago, Chile. Chest 2014;145:290-6.

Asensio A, Bouza E, Grau S, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terres C. Coste de la diarrea asociada a Clostridium difficile en España. Rev Esp Salud Pública 2013;87:25-33.

Beati L, Roux V, Ortuño A, Castella J, Segura F, Raoult D. Phenotypic and genotypic characterization of spotted fever group Rickettsiae isolated from Catalan Rhipicephalus sanguineus Ticks. Clin Microbiol 1996; 34:2688-94.

Beauté J, Zucs P, de Jong B. European Legionnaires' Disease Surveillance Network. Legionnaires disease in Europe 2009-2010. Euro Surveill 2013; 18:20417.

Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.

Bignell C, Unemo M, Jensen JS. 2012 European Guideline on the Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea in Adults. Disponible en: http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2012/Gonorrhoea_2012.pdf (Acceso el 30 de junio de 2015.)

Blacksell S, Bryant N, Paris D, Doust JA, Sakoda Y, Day NJ. Scrub Typhus Serologic Testing with the Indirect Immunofluorescence Method as a Diagnostic Gold Standard: A Lack of Consensus Leads to a Lot of Confusion. Clin Infect Dis 2007;44:391-401.

Blanco S, Lacoma A, Prat C, Cuesta MA, Fuenzalida L, Latorre I, Domínguez J. Detection of Legionella antigen in nonconcentrated and concentrated urine samples by a new immunochromatographic assay. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;27:1249-51.

Brown-Elliott BA, Nash KA, Wallace RJ. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria. Clin Microbiol Rev 2012;25:545-82.

Cantón R, Ruiz-Garbajosa P, Chaves RL, Johnson AP. A potential role for daptomycin in enterococcal infections: what is the evidence? J Antimicrob Chemother 2010;65:1126-36.

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines 2010. MMWR 2010;59:1-116.

Cisneros JM, Rodríguez-Baño J. Nosocomial bacteremia due to Acinetobacter baumannii: epidemiology, clinical features and treatment. Clin Microbiol Infect 2002;8:687-93.

Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, Bouza E, Barbut F, Barna Z, et al. Underdiagnosis of Clostridium difficile across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of Clostridium difficile infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). Lancet Infect Dis 2014;14:1208-19.

Dubourg G, Socolovschi C, Del Giudice P, Fournier P, Raoult D. Scalp eschar and lymphadenopathy after tick bite: an emerging syndrome with multiple causes. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014;33:1449-56.

Evangelista KV, Coburn J. Leptospira as an emerging pathogen: a review of its biology, pathogenesis and host immune responses. Future Microbiol 2010;5:1413-25.

Fischer M, Bhatnagar J, Guarner J, Reagan S, Hacker JK, Van Meter SH, et al. Fatal toxic shock syndrome associated with Clostridium sordellii after medical abortion. N Engl J Med 2005;353:2352-60.

Fournier PE, Taylor C, Rolain JM, Barrasi L, Smith G, Raoult D. Bartonella australis sp. nov. from kangaroos Australia. Emerg Infect Dis 2007;13:1961-2.

García-Moncó JC, Benach JL, Coleman JL, Galbe JL, Szczepanski A, Fernández Villar B, et al. Identificación y caracterización de una cepa española de Borrelia burgdorferi. Med Clin (Barc) 1992;98:89-93.

Gaydos C, Essig A. Chlamydiaceae. En: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jongensen JH, Landry ML, Warnock DW, eds. Manual of Clinical Microbiology. 10th ed. Washington: ASM Press; 2011. p. 986-1000.

Gerding DN, Meyer T, Lee C, Cohen SH, Murthy UK, Poirier A, et al. Administration of spores of nontoxigenic Clostridium difficile strain M3 for prevention of recurrent C. difficile infection: a randomized clinical trial. JAMA 2015;313:1719-27.

Gikas A, Doukakis S, Pediaditis J, Kastanakis S, Pediaditis J, Kastanakis S, et al. Murine typhus in Greece: epidemiological, clinical, and therapeutic data from 83 cases. Trans R Soc Trop Med Hyg 2002;96:250-3.

Ibarra V, Blanco JR, Portillo A, Eiros JM, Oteo J. A. Rickettsia slovaca infection. DEBONEL/TIBOLA. Ann NY Acad Sci 2006;1078:206-14.

Jaggi P, Shulman ST. Group A streptococcal infections. Pediatr Rev 2006; 27:99-105.

Ko AI, Goarant C, Picardeau M. Leptospira: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen. Nat Rev Microbiol 2009;7:736-47.

Krusell A, Comer J, Sexton DJ. Rickettsialpox in North Carolina: A Case Report. Emerg Infect Dis 2002;8:727-8.

López-Sánchez C, Sulleiro E, Bocanegra C, Romero S, Sanz I, Tórtola MT et al. Usefulness of a microbiological diagnostic protocol in a cohort of adult patients with meningoencephalitis-proposal for a stepwise algorithm. 24th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Barcelona, 10-13 May 2014. Abstract (oral session) O182.

Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomycin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med 2011;364:422-31.

Lowy FD. Staphylococcus aureus infections. N Engl J Med 1998;339:520-32.

Lupi O, Madkan V, Tyring SK. Tropical dermatology: Bacterial tropical diseases. J Am Acad Dermatol 2006;54:559-78.

Manterola JM. Actinomicosis. En: Ausina V, Moreno S, eds. Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2005. p. 483-7.

Márquez FJ, Muniain MA, Pérez JM, Pachón J. Presence of Rickettsia felis in the cat flea from Southwestern Europe. Emerg Infect Dis 2002;8:89-91.

Martínez JA, Cobos-Trigueros N, Soriano A, Almela M, Ortega M, Marco F, et al. Influence of empiric therapy with a betalactam alone or combined with an aminoglycoside on prognosis of bacteremia due to gram-negative microorganisms. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:3590-6.

Matas L, Méndez M, Rodrigo C, Ausina V. Diagnóstico de las faringitis estreptocócicas. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008;Suppl 13:14-8.

Nachamkin I, Szymanski CM, Blaser MJ, eds. Campylobacter. 3rd ed. Washington DC: ASM Press; 2008. p. 1-732.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Nogueras MM, Cardeñosa N, Sanfeliú I, Muñoz T, Font B, Segura F. Evidence of infection in humans with Rickettsia typhi and Rickettsia felis in Catalonia in the Northeast of Spain. Ann NY Acad Sci 2006;1078:159-61.

Oteo JA, Portillo A, Santibáñez S, Blanco JR, Pérez-Martínez L, Ibarra V. Human Rickettsia felis infection A cluster of cases from Southern Europe (Spain) diagnosed by PCR. J Clin Microbiol 2006;44:2669-71.

Pachón J, Vila J. Treatment of multiresistant Acinetobacter baumannii infections. Curr Op Invest Drugs 2009;10:150-6.

Pedro-Botet ML, Yu VL. Legionella: macrolides or quinolones. Clin Microbiol Infect 2006;12(Suppl 3):25-30.

Piersimoni C, Scarparo C. Pulmonary infections associated with non-tuberculous mycobacteria in immunocompetent patients. Lancet Infect Dis 2008;8:323-34.

Prats G. Microbiología y Parasitología Médicas. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2012.

Reboli A. Erysipelothrix rhusopathiae. En: Mandell G, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 2415-7.

Rechner PM, Agger WA, Mruz K, Cogbill TH. Clinical features of clostridial bacteremia: a review from a rural area. Clin Infect Dis 2001;33:349-53.

Royal College of Physicians of London. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. NICE. London: Royal College of Physicians of London; 2006.

Sava IG, Heikens E, Huebner J. Pathogenesis and immunity in enterococcal infections. Clin Microbiol Infect 2010;16:533-40.

Soreng K, Levy R, Fakile Y. Serologic Testing for Syphilis: Benefits and Challenges of a Reverse Algorithm. Clinical Microbiology Newsletter 2014;36:195-202.

Swartz MN. Cellulitis. N Engl J Med 2004;350:904-12.

Tsang R, Sill M, Skinner S, Law D, Zhou J, Wylie J. Characterization of invasive Haemophilus influenzae disease in Manitoba, Canada 2000-2006: Invasive disease due to non-type b strains. Clin Infect Dis 2007;44:1611-4.

Verani JR, Mc Gee L, Schrag S, et al. Prevention of perinatal Group B streptococcal disease Revised guidelines from CDC. MMWR 2010;59:1-31.

Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW, eds. Manual of Clinical Microbiology. 10th ed. Washington, DC: ASM Press; 2011.

Vijayachari P, Sugunan AP, Shriram AN. Leptospirosis: an emerging global public health problem. J Biosci 2008;33:557-69.

Vinh DC, Embil JM. Rapidly progressive soft tissue infections. Lancet Infect Dis 2005;5:501-13.

Waites KB, Talkington DF. Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen. Clin Microbiol Rev 2004;17:697-728.

Waites KB, Taylor-Robinson D. Mycoplasma and ureaplasma. En: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jongensen JH, Landry ML, Warnock DW, eds. Manual of Clinical Microbiology. 10th ed. Washington DC: ASM Press; 2011. p. 970-85.

Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, Van Leeuwen W, Van Belkum A, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in Staphylococcus aureus infections. Lancet Infect Dis 2005;5:751-62.

Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006; 43:1089-134.

Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing Clostridium difficile infection. JAMA 2014;312:1772-8.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES CAUSADAS POR HONGOS

Capítulo 265

C. Alonso Tarrés

CONCEPTO

Los hongos son seres vivos eucariotas diferentes de los protozoos, los animales y las plantas. El citoplasma está limitado por la membrana celular, que contiene esteroles y que, a su vez, está recubierta por una pared rígida característica, que contiene quitina. En la pared también pueden encontrarse polímeros de glucosa (1,3- y 1,6-β-D-glucano) y manoproteínas. La composición de la pared varía mucho de una especie a otra e incluso es diferente en las diversas etapas del desarrollo. En algunos hongos existe una cápsula externa constituida por polisacáridos mucilaginosos *(Cryptococcus neoformans).*

La mayoría de los hongos se caracterizan por desarrollarse en forma de filamentos, consistentes en filas de células (hifas, de 3 a 12 μm de diámetro) que crecen apicalmente. A su vez, las hifas desarrollan ramificaciones; que pueden ser dicotómicas (fig. 265-1), en ángulo agudo no dicotómico o, en los hongos inferiores, en ángulo recto. El conjunto de filamentos de un hongo recibe el nombre de *micelio.* También hay hongos unicelulares, visibles sólo al microscopio, que se conocen por *levaduras*.

Desde un punto de vista microbiológico y clínico, pero no taxonómico, los hongos se dividen en levaduriformes y filamentosos. Las levaduras se presentan en forma unicelular en el laboratorio, de 2,5 a 10 μm, y se reproducen por gemación, como *Candida* y *Cryptococcus,* o por fisión, como en *Penicillium marneffei.* La mayoría de las cándidas pueden adoptar una forma filamentosa en los tejidos, excepto *C. glabrata.* Otros hongos pueden ser filamentosos en la naturaleza y el laboratorio (a menos de 30 °C) y, en cambio, presentarse en forma de levadura en los tejidos y a 37 °C. Son los hongos dimórficos: *Sporothrix schenkii, Histoplasma capsulatum, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis* y *Penicillium marneffei.*

La reproducción generalmente se produce por esporas que se dispersan en el aire. También existe la reproducción antes mencionada en las levaduras, y, en el laboratorio, muchos se reproducen por simple trasplante.

La reproducción por esporas puede ser asexual o sexual, lo cual complica mucho la clasificación taxonómica. Los hongos que poseen reproducción sexual se llaman *perfectos* y reciben su nombre de acuerdo con esta forma perfecta (teleomorfo). Esta clasificación tiene preferencia y, según la forma de la esporulación sexual, los hongos se dividen en basidiomicetos, ascomicetos y cigomicetos. También sucede que la mayoría produce esporas de forma asexual, más fácil de obtener en el laboratorio (anamorfo). Por esta razón puede ocurrir que un mismo hongo tenga dos nombres, según cómo se identifique (p. ej., *Pseudallescheria boydii* es la forma perfecta de *Scedosporium apiospermum*). Finalmente, existen hongos de los que no se conoce su forma perfecta y que, sin embargo, tienen que clasificarse en algún grupo. Se llaman *hongos imperfectos* (deuteromicetos). La mayoría de los hongos patógenos están en este grupo.

Su metabolismo es quimioheterótrofo y, salvo contadas excepciones, crecen con gran facilidad en cualquier tipo de medio, entre ellos, la mayoría de los usados de forma sistemática en bacteriología. El hábitat natural de la mayoría de los hongos está en el medio ambiente, donde desempeñan un papel importante en la descomposición de la materia orgánica. Los dermatofitos son capaces de utilizar las faneras como fuente de alimentación y son capaces de vivir a costa de pelos, plumas y restos de piel, ya sea en nidos o madrigueras, o directamente como parásitos del animal o el ser humano. El hábitat natural de la mayoría de las cándidas se encuentra en las superficies cutáneas y mucosas de las personas. La constitución antigénica de los hongos es más compleja que la de las bacterias y, por esta razón, suele ser más difícil conseguir buenas pruebas diagnósticas de detección de antígeno o de detección de anticuerpos.

PATOGENIA

La puerta de entrada de los hongos al hospedador suele ser por aspiración de las conidias o por contacto directo en una herida de la piel o de las mucosas producida, por ejemplo, por un traumatismo fortuito con un objeto contaminado o por la maceración de la superficie. Las infecciones por hongos dermatofitos son transmisibles de persona a persona y, en el caso de los dermatofitos zoofílicos, del animal al ser humano. En el caso de *Candida* y otras levaduras oportunistas, la infección suele ser endógena, a partir de la flora del propio paciente, o exógena, a partir del personal sanitario que transmite las cepas entre pacientes.

La acción patógena de los hongos es diferente según el grupo al que pertenecen. Los dermatofitos no pueden crecer a la temperatura del cuerpo humano, por lo que las infecciones que causan son superficiales. Los hongos que se presentan en forma filamentosa en los tejidos *(Aspergillus, Scedosporium, Mucorales)* ejercen su acción a través de la invasión local causada por la expansión del micelio, formado por hifas, que paulatinamente crecen y se ramifican. Dada su estructura, su completa eliminación es muy difícil. Sólo en algunos casos pueden llegar al torrente vascular. En cambio, los hongos levaduriformes en los tejidos, al ser unicelulares, pasan fácilmente a toda la economía y, en general, son patógenos oportunistas que pueden localizarse en cualquier órgano, según la inmunodeficiencia que esté presente. Así, *Candida* puede causar infecciones cutáneas, mucosas, de catéter, de cualquier otro órgano y sistémicas. Ocurre lo mismo con los hongos dimórficos, que en el paciente infectado sólo adoptan la forma de levadura y se diseminan por el sistema mononuclear fagocítico. La defensa del hospedador frente a los hongos es por la inmunidad innata. También se forman anticuerpos, pero no suelen tener utilidad como mecanismo primario de defensa.

En los últimos años las infecciones oportunistas por hongos han ido en aumento a causa del incremento de pacientes inmunodeprimidos y al uso intensivo de antibióticos. Los hongos patógenos primarios pueden causar infección en pacientes previamente sanos: dermatofitos y hongos dimórficos, fundamentalmente. Las cándidas, los criptococos y la mayoría de los hongos filamentosos, ya sean hialinos, dematiáceos (productores de melanina) o inferiores, dan lugar a enfermedad, especialmente en pacientes inmunodeprimidos. No solamente las enfermedades de base del paciente son importantes, sino que también la instrumentación y los tratamientos inmunodepresores y biológicos favorecen la aparición de ciertas micosis.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones oportunistas, como la candidosis o la aspergilosis, tienen distribución universal, bien por ser hongos comensales, los primeros, o por ser saprobios de distribución mundial, en el segundo caso. Lo mismo sucede con la mayor parte de las especies filamentosas. No obstante, las causadas por hongos patógenos primarios suelen tener una distribución geográfica determinada, porque están asociadas a ciertas condiciones climáticas o de hábitat natural. Otro hongo, *C. neoformans,* tiene distribución universal, pero la especie *C. gattii* se encuentra sobre todo en zonas tropicales y subtropicales, asociada a diversos tipos de eucaliptos. *Histoplasma* se ha asociado al guano de las aves y de los murciélagos, especialmente en las cuevas. Finalmente, los dermatofitos zoofílicos se encuentran en ciertas especies animales, como gatos, perros, caballos y bóvidos, a partir de los cuales se pueden transmitir al ser humano.

La mayor parte de los hongos filamentosos oportunistas crecen sólo con un poco de humedad y materia orgánica. En estas condiciones son capaces de desarrollar su micelio reproductor, cuya misión es generar una gran cantidad de esporas, que pasan a la atmósfera. Ello tiene

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Figura 265-1 Ramificación dicotómica. Hifas de *Penicillium* en una muestra de humor vítreo en una endoftalmitis fúngica de origen nosocomial después de una operación de facoemulsificación de cataratas e implante de cristalino. Las ramificaciones dicotómicas consisten en la bifurcación de la hifa en dos, en la que los ángulos que forman cada una de las nuevas ramas con la de origen son iguales. (Tinción de Gram ×1000.)

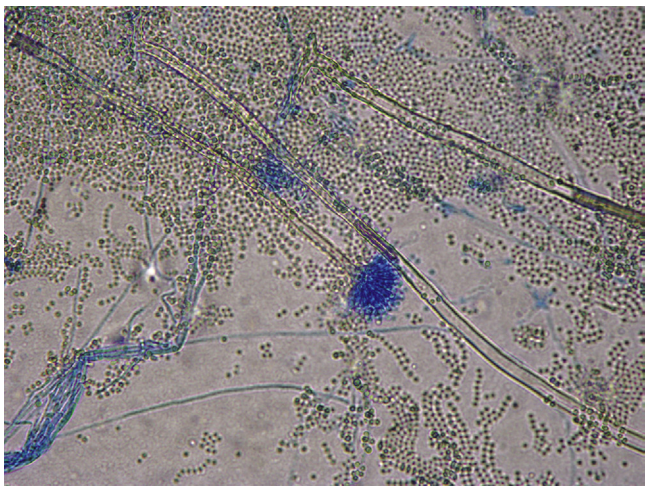


Figura 265-2 Preparación efectuada directamente de la pared de un armario empotrado de un hospital que tenía un aspecto enmohecido. Se puede ver un conidióforo de *Aspergillus,* algunas hifas e infinidad de esporas microscópicas. Estas esporas pasan fácilmente al aire y forman nubes de conidias de forma momentánea, muy peligrosas para el hospedador predispuesto (pacientes inmunodeprimidos por diversas razones, entre ellas, el tratamiento con glucocorticoides). El mismo aspecto presentaría una preparación hecha del polvo existente en las canalizaciones de aire acondicionado de los techos de muchos hospitales, cuyo contenido debe filtrarse antes de que llegue a la habitación para que no se produzca el mismo fenómeno. (Tinción de azul algodón ×400.)

implicaciones extraordinariamente importantes porque determina la forma de transmisión de muchas micosis, que es por el aire. Por ejemplo, las esporas de los *Aspergillus* (fig. 265-2) se forman en gran cantidad allí donde haya un poco de materia orgánica y humedad (fig. 265-3), y pueden producir millones de esporas (conidias) por 10 mm^2, que permanecen en el ápex de las estructuras que las originan (conidióforos), hasta que el paso de una corriente de aire (como puede ser el encendido de un aire acondicionado) o la manipulación del material (como en unas obras) hace que se liberen. Así se pueden formar grandes inóculos de esporas de forma momentánea, peligrosos para el hospedador predispuesto, que se diluyen poco a poco en la atmósfera, hasta que las esporas quedan repartidas uniformemente en él por un dilatado período de tiempo. Su tamaño, de unos micrómetros, es suficientemente pequeño para salvar todos los mecanismos de barrera y llegar hasta los alvéolos pulmonares. Este fenómeno se

Figura 265-3 Los aires acondicionados caseros, y que a veces se usan en los hospitales, pueden ser nido de polvo y, en consecuencia, de hongos. En esta fotografía se aprecia la gran cantidad de polvo presente en el filtro de recepción de aire de un aparato que suministra aire acondicionado en una unidad de cuidados intensivos. Estos filtros deben limpiarse a menudo para evitar la formación de nubes de conidias, porque si no, al encenderlos, se libera una gran cantidad de estas esporas al aire, muy peligrosas para los pacientes con predisposición a infecciones.

produce en condiciones artificiales, como en los filtros de los aires acondicionados (v. fig. 265-3), en el interior de las canalizaciones de aire o en las obras, pero también en la naturaleza, donde desempeña un papel en la transmisión de los hongos endémicos a través de sus diminutas aleuriosporas.

Los hongos que viven de restos vegetales se pueden transmitir de forma directa, a través de heridas o abrasiones con material que los contengan. Por ejemplo, es típica esta forma de transmisión de *Sporothrix schenkii* por pinchazos con espinas de rosal, y también la afectación de las personas que trabajan en el campo, que pueden adquirir fácilmente cualquiera de las micosis subcutáneas, aunque no tengan ninguna inmunodepresión, en las partes descubiertas del cuerpo: feohifomicosis, micetoma y cromoblastomicosis, principalmente.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico etiológico de las infecciones fúngicas varía según el tipo de que se trate y, como en el resto de las infecciones, se puede establecer de forma directa, para demostrar la presencia del hongo en muestras clínicas, y, más raramente en el caso de los hongos, de forma indirecta, a través de la demostración de una respuesta inmunitaria específica del individuo infectado. El examen microscópico directo es de una gran ayuda porque permite realizar el diagnóstico de manera rápida, asignar valor patológico a un posible hongo contaminante y realizar una identificación preliminar. La mayoría de las muestras se puede tratar con KOH, que lisa las células del hospedador y deja indemne la pared fúngica. De esta manera se pueden visualizar fácilmente los hongos en preparaciones en fresco de cualquier secreción o tejido. En el LCR también es útil, ya que los hematíes se lisan y los criptococos quedan intactos. La adición de tinta china permite visualizar la cápsula de *C. neoformans.* La preparación de las muestras por centrifugación y homogeneización con *N*-acetilcisteína (en especial las respiratorias), así como el examen al microscopio de contraste de fases y de campo oscuro, son métodos que aumentan la sensibilidad de las técnicas de observación en preparaciones en fresco. La tinción fluorescente con blanco de calcoflúor es muy útil. Aunque no sea una tinción específica para hongos, es frecuente que en la tinción de Gram usada para el estudio de bacterias se puedan visualizar elementos fúngicos. Pueden ser grampositivos (particularmente las cándidas) o gramnegativos (fig. 265-4). Sin embargo, las mejores tinciones son las argénticas o las de PAS.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

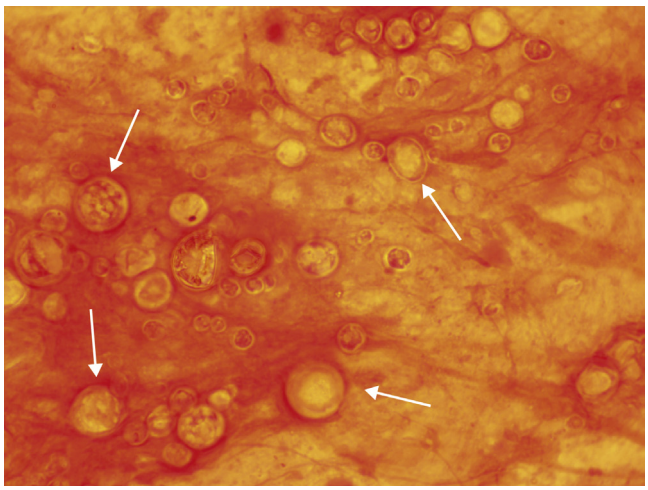


Figura 265-4 Tinción de Gram de esputo de un paciente afectado de paracoccidioidomicosis grave. Se observan las levaduras de *Paracoccidioides brasiliensis* de gran tamaño y gemaciones múltiples en rueda de timón *(flechas)*. Este paciente había sido diagnosticado erróneamente de sarcoidosis por presentar tres biopsias con lesiones compatibles. Fue tratado con glucocorticoides, que agravaron el cuadro (v. texto). (Tinción de Gram ×1000.)

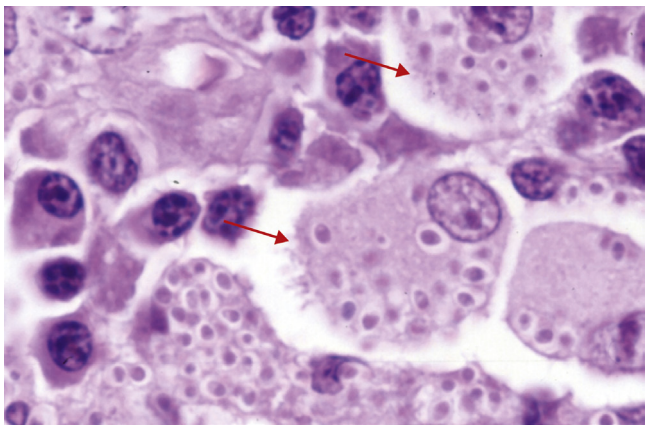


Figura 265-5 Leucocitos repletos de levaduras de la especie *Histoplasma capsulatum* de un ganglio linfático de un paciente con sida *(flechas)*. (Hematoxilina-eosina ×1000.)

El crecimiento en los cultivos es más lento que el de las bacterias y, en algunos casos, puede demorarse hasta 1 o 2 meses. Este es un detalle importante que todos los laboratorios de microbiología clínica deben tener en cuenta. Para su aislamiento se utilizan medios de pH ácido y con antibióticos, para inhibir el crecimiento de bacterias (Sabouraud con gentamicina o cloranfenicol), muchas veces dispensados en tubos, para minimizar la probabilidad de las contaminaciones producidas en el laboratorio por esporas del aire, relativamente frecuente en los medios dispensados en placa de Petri, que deben exponerse al aire para examinarlos. Algunos hongos requieren medios especiales (algún dermatofito, agentes de entomoftoromicosis), pero, en general, la inmensa mayoría crece bien en muchos medios de cultivo, incluso los usados en bacteriología. Las cándidas suelen crecer en 1 a 3 días y los medios cromogénicos son de gran ayuda para orientar la identificación de especie y detectar cultivos mixtos, en los que contienen varias.

En caso de sospecha de infección por hongos dimórficos es necesario prolongar la incubación durante 8 semanas antes de descartar los cultivos como negativos y, además, utilizar medios ricos en placa e incubarlos a 35 °C en atmósfera enriquecida en CO_2 para obtener la forma levaduriforme. Los hemocultivos tienen, en general, un bajo rendimiento y es preferible utilizar el método de lisis-centrifugación. En su defecto, puede prolongarse la incubación de las botellas de hemocultivo convencionales, convenientemente aireadas, durante 1 mes.

INTERPRETACIÓN DEL AISLAMIENTO

En el caso de los hongos patógenos primarios no hay ningún problema de interpretación en el diagnóstico. Así, el aislamiento de un dermatofito en una muestra de piel o faneras, o de un hongo dimórfico de cualquier muestra, establece de forma inequívoca la causa, siempre que la clínica sea compatible. El diagnóstico ya no es tan fácil, como a primera vista pudiera parecer, en los casos en que se aísla un hongo oportunista de una muestra que provenga de un territorio normalmente estéril, especialmente cuando se trata de un hongo filamentoso. La mayoría de los hongos filamentosos que pueden causar enfermedad oportunista también son contaminantes frecuentes del laboratorio, porque sus esporas permanecen en suspensión en el aire y pueden llegar a los medios de aislamiento en el momento de manipular los cultivos. Además, el número de colonias viables que se aíslan en las infecciones que causan no siempre es indicativo de su papel, como sí lo es en la mayoría de las infecciones bacterianas. Cuando en el laboratorio se aísla un hongo filamentoso oportunista hay que buscar alguna manera de confirmar su papel en la causa del proceso. La mejor es objetivar su presencia en el tejido del paciente, junto con una reacción inflamatoria compatible. Los dos elementos son necesarios, ya que la mera presencia del hongo es insuficiente en la mayoría de los casos.

En las infecciones por *Candida,* la obtención de la cepa causante de la micosis permite el estudio de sensibilidad a los antifúngicos, especialmente a los azoles. Las técnicas de estudio de la sensibilidad en los hongos filamentosos son de difícil estandarización, pero ya están al alcance de muchos laboratorios. Hasta el momento, la epidemiología molecular no se ha demostrado demasiado útil para la detección de brotes.

El conocimiento de la histopatología de cada tipo de lesión fúngica es extraordinariamente valioso para el diagnóstico en muchas ocasiones y un satisfactorio motivo de colaboración entre patólogos y microbiólogos. En general, hay que subrayar que se debe buscar un hongo ante la presencia de una reacción inflamatoria aguda (polimorfonucleares con o sin necrosis) junto con una reacción subaguda (con histiocitos, macrófagos, células gigantes y/o células epitelioides) y crónica (linfoplasmocitos con fibroblastos). Según el hongo y la capacidad inmunitaria del paciente, predominará más la reacción aguda (en inmunodeprimidos) o la crónica (en lesiones de larga evolución). A excepción de las lesiones criptocócicas en el cerebro y las superficiales causadas por los dermatofitos, en los demás casos siempre hay reacción inflamatoria aguda y crónica a la vez, en diversos grados cada una de ellas. La posibilidad de visualización del hongo es frecuente (salvo en la esporotricosis, en que las formas son escasas y a veces no se logran ver), incluso con la tinción de hematoxilina-eosina en ojos expertos (fig. 265-5) que, además, permite objetivar la presencia de melanina en algunos casos. De todos modos, las tinciones específicas para hongos suelen ser imprescindibles; entre todas ellas destacan las argénticas (fig. 265-6). En su defecto, las tinciones de PAS o también las de blanco de calcoflúor suelen ser útiles. Pueden aparecer células gigantes e incluso necrosis caseosa (especialmente en la paracoccidioidomicosis, coccidioidomicosis e histoplasmosis). Es importante tener en mente que una necrosis caseosa no siempre indica una tuberculosis. Aunque sin necrosis caseosa, la histología de las infecciones fúngicas también puede confundirse con una sarcoidosis, lo cual puede dar lugar a errores terapéuticos importantes (v. fig. 265-4), porque la administración de glucocorticoides para tratar la sarcoidosis empeora de forma alarmante cualquier infección fúngica. En España, esta confusión se ha producido en varias ocasiones en pacientes que han vivido en Latinoamérica infectados por *Paracoccidioides brasiliensis* y diagnosticados erróneamente de sarcoidosis.

En muchas ocasiones, la realización de la biopsia no es posible o es muy molesta y se puede acudir a otros hallazgos para realizar un diagnóstico de alta probabilidad. Por ejemplo, la detección de antígeno de *Aspergillus* en suero en casos de aspergilosis pulmonar invasora. El aislamiento repetido de un mismo hongo en el mismo tipo de muestra ayuda a decidir que dicho hongo no es un contaminante de laboratorio y que tiene un papel patógeno.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

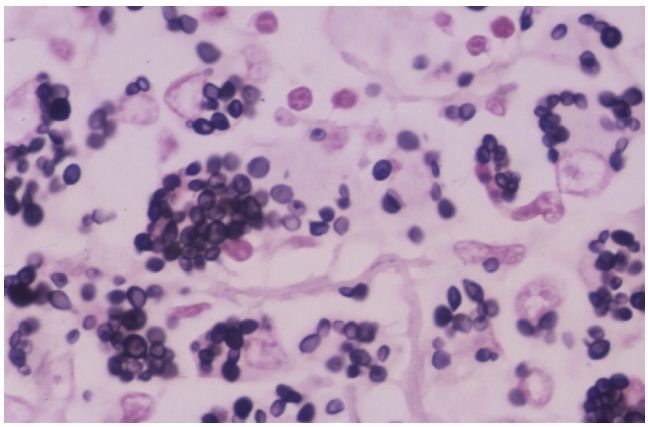


Figura 265-6 Preparación del mismo tejido que el de la figura anterior, pero teñida con tinciones argénticas. La naturaleza fúngica de las esferas visualizadas en la tinción de hematoxilina se confirma por el color negro que adquieren y las diferencia de los parásitos, como *Toxoplasma gondii* y *Leishmania*. El tamaño y la forma orientan a la especie *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. (Tinción argéntica ×1000.)

En los últimos años se ha confirmado la utilidad del diagnóstico de las micosis invasoras por detección de (1→3) β-D-glucano, un antígeno presente en multitud de hongos, y por detección de galactomanano en las aspergilosis. A veces es otro elemento que ayuda al diagnóstico precoz o es decisivo para confirmar el papel patógeno de un hongo oportunista aislado en el laboratorio. Las pruebas indirectas, de detección de anticuerpo, tienen utilidad especialmente en las micosis endémicas. Las pruebas de amplificación genética se han empezado a comercializar y presentan resultados prometedores.

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

En la mayor parte de los casos, el tratamiento de las infecciones fúngicas está basado en la administración de fármacos antifúngicos. El problema que existe, en comparación con el tratamiento de las infecciones bacterianas, es que las células fúngicas y las del paciente son eucariotas, con lo que comparten muchas de sus estructuras. Por consiguiente, es difícil encontrar moléculas específicas para el tratamiento de las micosis que no sean tóxicas para el ser humano. Su efectividad es, en general, menor que la de los tratamientos antibacterianos y, cuando son efectivos, su acción suele ser más lenta, en concomitancia con el metabolismo más lento de los hongos. Todo ello es especialmente preocupante en las micosis oportunistas de los pacientes gravemente inmunodeprimidos en los que, a pesar de los esfuerzos terapéuticos, la proporción de fracasos es todavía inaceptablemente alta. Así pues, las medidas de prevención y profilaxis adquieren especial relieve, sobre todo en el caso de la prevención de las candidosis y de las aspergilosis invasoras.

En algunos casos, la intervención quirúrgica es el mejor tratamiento para algunas micosis causadas por hongos filamentosos. Los micetomas, las cromoblastomicosis y las feohifomicosis en fase incipiente se curan de manera total gracias a una escisión *ad integrum,* con un margen de seguridad para evitar las recidivas. En fases avanzadas, sin embargo, este tratamiento no es posible. En las micosis subcutáneas está contraindicada la realización de las maniobras quirúrgicas clásicas, que son el desbridamiento y el drenaje, porque sólo empeoran la situación. En este tipo de micosis también se ha usado la termoterapia y la crioterapia. Recientemente se ha empezado a utilizar la terapia fotodinámica, principalmente en las dermatofitosis y las cromoblastomicosis. En ciertos casos, cuando la lesión causada por un hongo filamentoso está circunscrita a un lóbulo pulmonar, debe considerarse su escisión como maniobra curativa en las formas invasoras (*Aspergillus* y *Scedosporium* spp., fundamentalmente).

ANTIMICÓTICOS

Fármacos que actúan en la membrana fúngica

Polienos

Los polienos se fijan al ergosterol de la membrana fúngica y provocan la aparición de poros que matan el hongo. La nistatina y la natamicina se emplean en el tratamiento tópico de diversas micosis, especialmente para la candidosis.

La *anfotericina B* fue el primer antifúngico eficaz en las micosis profundas. Tiene un amplio espectro y es eficaz frente a la mayoría de los hongos, en todas sus diferentes formulaciones. Es liposoluble, por lo que debe administrarse por vía i.v. conjuntamente con un excipiente adecuado, ya sea el desoxicolato sódico de la formulación clásica, que se ha dejado de emplear, o las nuevas formulaciones lipídicas. Pueden ser intrínsecamente resistentes *Aspergillus terreus, Scedosporium* spp. y *Trichosporon* spp., así como *Candida lusitaniae.*

Las presentaciones lipídicas en forma de liposomas, y en menor medida en complejos lipídicos, disminuyen de manera considerable las reacciones adversas de la preparación clásica y permiten aumentar las dosis administradas. Difieren de la anfotericina desoxicolato básicamente en su farmacocinética, pues son más estables y el ritmo de transferencia a las membranas de las células humanas es bajo, con lo que se reduce la toxicidad del fármaco. La dosis de anfotericina B complejo lipídico es de 3 mg/kg de peso para *Candida albicans* (excepto para las afecciones del sistema nervioso central) y de 5 mg/kg de peso para otras especies de cándidas y para hongos filamentosos. La dosis de anfotericina B liposómica es de 3 mg/kg en la neutropenia febril y de 5-6 mg/kg en las demás indicaciones.

Azoles

Los azoles inhiben la síntesis de ergosterol y bloquean la acción catalizadora del citocromo P-450 (P450-Erf11p o Cyp51p) imprescindible para la 14-α-desmetilación del lanosterol. Son fungistáticos y, con respecto a la anfotericina B, tienen las ventajas de que pueden administrarse por vía oral y de que su toxicidad es mucho menor. Las pruebas de sensibilidad *in vitro* son útiles en algunos casos. Destacan los siguientes:

- *Ketoconazol.* Fue el primer azol sistémico. Para su absorción se precisa que el pH del estómago sea ácido, con lo que es útil administrarlo con un gastroacidificante (un preparado de cola comercial, o una solución muy diluida de ácido clorhídrico) en los pacientes que toman antiácidos o que tienen afectado el pH del estómago (sida avanzado). Tiene el inconveniente de inhibir la síntesis de glucocorticoides y de testosterona y ha caído en desuso en la mayor parte de las indicaciones.
- *Itraconazol.* Es una molécula lipofílica cuya formulación oral se absorbe mejor con un gastroacidificante. También existe la formulación i.v. La dosis inicial para las micosis sistémicas es de 200 mg tres veces al día durante 3 días, seguido de 200 mg/12 h. Puede ser hepatotóxico. Es útil en muchas micosis: aspergilosis invasora, aspergilosis broncopulmonar alérgica, micosis endémicas, feohifomicosis, entre otras. También se ha usado como profilaxis en neutropénicos.
- *Fluconazol.* Tiene una muy buena biodisponibilidad oral, incluso en pacientes con pH estomacal alterado. También penetra en el LCR. Actúa eficazmente contra la mayoría de las especies de *Candida* (menos *C. krusei* y algunas cepas de *C. glabrata*) y contra *C. neoformans.* Para las micosis superficiales la dosis es de 50-100 mg/día, pero para las sistémicas es de 200, 400 u 800 mg/día. No es útil para las micosis oportunistas causadas por hongos filamentosos.
- *Voriconazol.* Es otro azol muy bien tolerado y con un espectro de acción amplio: aspergilosis, candidosis, micosis endémicas, varios dematiáceos y en una proporción de fusariosis y de scedosporiosis. No es activo en la mucormicosis y en la esporotricosis. La dosis es de 6 mg/kg de peso cada 12 h el primer día, seguido de 4 mg/kg de peso cada 12 h. Por vía oral la dosis es de 400 mg/12 h el primer día seguido de 200 mg/12 h.
- *Posaconazol.* Es un azol muy lipofílico y bien tolerado, que se debe administrar con comida grasa p.o. También existe la formulación i.v. La dosis es de 200 mg tres veces al día para profilaxis, 100 mg/día para las candidosis orofaríngeas, que se puede incrementar hasta 400 mg dos veces al día para cepas resistentes. También es activo

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

contra gran variedad de hongos, aunque su utilización no está bien establecida y, por ahora, se usa como terapia de rescate.

Existen asimismo preparados tópicos (clotrimazol, miconazol, sertaconazol) que se administran en forma de polvos, gel, pomada o crema, con una baja absorción a través de la dermis.

Alilaminas

La naftifina y la terbinafina son compuestos sintéticos derivados de la alilamina, que ejercen su efecto antimicótico al interferir en la cadena de síntesis del ergosterol e inhibir la enzima escualeno epoxidasa, lo que bloquea la síntesis del lanosterol. En aplicación tópica la absorción es inapreciable, pero tras su ingestión oral (250 mg/día en una o dos dosis) la terbinafina se absorbe rápidamente y se distribuye extensamente por el tejido adiposo y la dermis y se acumula en las faneras. Es fungicida contra la mayoría de los hongos dermatofitos. También es activa frente a otros hongos, como *Candida, C. neoformans, Aspergillus, Fusarium, Scopulariopsis,* hongos dimórficos y algunos hongos dematiáceos. Se utiliza para el tratamiento de las dermatofitosis y de las onicomicosis. Últimamente también se ha usado en el tratamiento de rescate de micosis profundas causadas por hongos resistentes en tratamientos combinados.

Fármacos que actúan en la pared fúngica

Equinocandinas

Las equinocandinas bloquean en la pared fúngica la enzima 1,3-β-D-glucano sintetasa e inhiben la síntesis de polímeros de glucano, lo que comporta cambios morfológicos, rotura de la pared fúngica y muerte celular. Las tres equinocandinas hasta ahora comercializadas son muy similares. Son lipopéptidos de administración intravenosa que tienen una toxicidad baja y pocas interacciones farmacológicas. Son fungicidas y activas clínicamente frente a todas las especies de *Candida,* aunque parece que la actividad *in vitro* contra *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii* es menor. También son útiles para todas las especies de *Aspergillus* y para algunas otras especies de hongos filamentosos y dimórficos. Son resistentes *C. neoformans,* los cigomicetos, *Scedosporium prolificans, Fusarium, Trichosporon, Rhodotorula* y *Paecilomyces.* Las indicaciones principales de las equinocandinas son el tratamiento de la candidosis invasora y esofágica, la fiebre en el paciente neutropénico y la aspergilosis invasora. También se ha informado de su utilidad en combinación con anfotericina B o azoles para el tratamiento de hongos resistentes. La dosis de caspofungina es de 70 mg i.v. el primer día seguido de 50 mg los días siguientes (70 mg si el paciente pesa más de 85 kg), la de micafungina es de 100-150 mg y la de anidulafungina de 200 mg el primer día, seguida de 100 mg los días subsiguientes (en todos los casos por vía i.v.).

Fármacos que actúan en el núcleo

5-fluorocitosina (flucitosina)

La 5-fluorocitosina es un análogo fluorado de la citosina que inhibe la síntesis de pirimidinas, altera la síntesis de RNA por el bloqueo de la síntesis proteica e interfiere en la síntesis del DNA. Se administra p.o. y se secreta en un 90% por la orina. Penetra bien en el LCR. Su espectro es amplio y es activo frente a la mayoría de las cepas de cándidas, *C. neoformans* y los agentes de cromoblastomicosis. Sin embargo, las resistencias primarias en cándida, y las secundarias en los demás hongos, son frecuentes y, por esta razón, siempre se administra en combinación con otros antifúngicos, normalmente anfotericina B. La dosis es de 100 a 150 mg/kg de peso al día en cuatro dosis. Debe adaptarse la posología en caso de insuficiencia renal y monitorizar los valores plasmáticos en estos casos. La toxicidad aparece con más frecuencia en estos últimos pacientes, y deben seguirse las cifras de leucocitos, plaquetas y enzimas hepáticos.

Griseofulvina

La griseofulvina actúa en el núcleo de la célula fúngica. Interfiere en la síntesis de ácidos nucleicos e inhibe la división nuclear, altera la formación de microtúbulos e inhibe la mitosis en la metafase. Se usa en las dermatofitosis y también como tratamiento de rescate en ciertas micosis invasoras resistentes.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD. Clinical Mycology. New York: Oxford University Press; 2003.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010.

Wheat LJ, Freifield AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Lloyd JE, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Disease Society of America. Clin Infect Dis 2007;45:807-25.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

HISTOPLASMOSIS. BLASTOMICOSIS, COCCIDIOIDOMICOSIS Y OTRAS MICOSIS PROFUNDAS CAUSADAS POR HONGOS PATÓGENOS PRIMARIOS

Capítulo 266

M. Cuenca Estrella

Los *hongos patógenos primarios* son aquellos que, a diferencia de los oportunistas, tienen capacidad de causar una infección sin que el hospedador tenga factores predisponentes. En sentido estricto, las infecciones por dermatofitos o la esporotricosis pueden considerarse causadas por hongos patógenos primarios, ya que pueden afectar a población sana. Sin embargo, los expertos utilizan el término *hongos patógenos primarios* para definir las infecciones sistémicas causadas por *Histoplasma, Coccidioides, Blastomyces* y *Paracoccidioides.* Todas ellas están causadas por hongos dimórficos y poseen unas características epidemiológicas, microbiológicas y clínicas parecidas. Tienen una distribución geográfica concreta, por lo que también se conocen como *micosis endémicas,* pues se circunscriben a ciertas zonas de clima tropical o subtropical y a áreas geográficas con determinadas condiciones de temperatura y humedad. Todas sin excepción muestran el llamado *dimorfismo térmico,* lo que implica que adoptan la forma de levadura o esférula cuando infectan tejidos o se cultivan a 37 °C en medios con sangre, y la de un hongo filamentoso cuando se encuentran en la naturaleza o se cultivan a 25 °C-30 °C. Asimismo, pueden causar infecciones en personas sanas, generalmente tras la inhalación de conidias al realizar actividades en la naturaleza. Los cuadros clínicos varían desde casos asintomáticos o infecciones respiratorias leves a cuadros diseminados que ponen en peligro la vida del paciente, sobre todo en enfermos con alteraciones del sistema inmunitario.

HISTOPLASMOSIS

■ CONCEPTO

La histoplasmosis es la infección causada por *Histoplasma* spp. que se adquiere tras la inhalación de conidias del hongo y que afecta al tejido

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

pulmonar y el sistema mononuclear fagocítico. El cuadro clínico varía según el tamaño del inóculo inhalado, la virulencia de la cepa y los factores predisponentes del hospedador. La infección puede ser asintomática o producir un cuadro respiratorio transitorio. También puede causar una infección pulmonar aguda grave, una micosis diseminada o un cuadro crónico. Estas especies viven en zonas templadas o tropicales de América y de África, principalmente, aunque tienen una distribución cosmopolita. Existen tres variedades, *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum,* responsable del mayor número de casos de micosis primarias; *H. capsulatum* var. *duboisii,* que es endémico en África, y var. *farciminosum,* que no afecta a los seres humanos, pero que causa infecciones en équidos.

ETIOLOGÍA

Los histoplasmas son hongos dimórficos que se encuentran en forma de hongo filamentoso en suelos terrosos, húmedos y ricos en desechos orgánicos, como deyecciones de aves y murciélagos. Las cuevas, las riberas de los ríos y el suelo de zonas ricas en vegetación son su hábitat natural. En humanos, la histoplasmosis está causada por las variedades *capsulatum* y *duboisii*. La primera causa la *histoplasmosis clásica o americana,* y la segunda, la *histoplasmosis africana*. Ambas variedades son indistinguibles cuando se encuentran en el medio ambiente en fase micelial, pero cuando invaden los tejidos, la variedad *capsulatum* es una levadura ovalada, de 2-5 μm de diámetro, que suele observarse en el interior de macrófagos o de células gigantes. La variedad *duboisii* origina levaduras de 12-15 μm, que pueden observarse en cadenas de varios elementos, dentro de células gigantes.

EPIDEMIOLOGÍA

La histoplasmosis clásica es endémica en EE. UU., América Central, zonas de Sudamérica, de África, de Australia y del este de Asia. Los estudios de prevalencia realizados con la intradermorreacción de histoplasmina indican que, en zonas endémicas, hasta un 40% de la población puede haber tenido contacto con el hongo. En algunas zonas de EE. UU., este porcentaje puede alcanzar el 80%-90%. La infección afecta por igual a ambos sexos y a todas las etnias. También pueda infectar a diversas especies animales. Además de los casos esporádicos de infección respiratoria, se han descrito brotes epidémicos asociados a la inhalación de conidias. En Europa se han detectado brotes en turistas o viajeros que estuvieron en zonas endémicas. En enfermos inmunodeprimidos produce una infección del sistema mononuclear fagocítico, parecida a la tuberculosis. La histoplasmosis es una de las infecciones oportunistas más habituales en enfermos portadores del HIV de zonas endémicas. Hay estudios que indican que el 70% de estos enfermos pueden estar infectados por *Histoplasma* en algunas zonas de África, También se ha detectado un aumento de prevalencia en pacientes trasplantados y en personas tratadas con inmunodepresores.

La histoplasmosis se detecta cada vez con más frecuencia entre la población emigrante que reside en Europa y que procede de zonas endémicas. En España se han descrito centenares de casos en los últimos años en viajeros y emigrantes, lo que indica que esta infección debe ser incluida en el diagnóstico diferencial en enfermos con antecedentes epidemiológicos compatibles. La forma africana se concentra en la zona ecuatorial y central de África y se presenta mayoritariamente en la población con sida.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

La infección se inicia tras la inhalación de microconidias de la forma filamentosa del hongo. Al llegar al tejido pulmonar, estas son fagocitadas por los macrófagos y se convierten en la forma levaduriforme. Tras ello, la infección puede diseminarse a los ganglios mediastínicos e hiliares, donde se puede acantonar. En los casos de infección diseminada, la levadura acaba por alcanzar el torrente sanguíneo desde el sistema linfático.

La respuesta defensiva es iniciada por los polimorfonucleares y en unas 3 semanas se produce un granuloma con células gigantes, que a veces incluye necrosis central y fibrosis. También a las 3 semanas suele ser positiva la intradermorreacción con histoplasmina. En enfermos con sida u otra inmunodepresión celular no se producen los granulomas epitelioides, lo que favorece la diseminación de la infección.

CUADRO CLÍNICO

La histoplasmosis cursa como una infección leve o asintomática en el 90% de la población normal. En el 10% restante puede ser una enfermedad pulmonar grave, a veces mortal, especialmente en ancianos, alcohólicos y fumadores. En personas con inmunodepresión celular (sida, diabetes mellitus, terapias inmunodepresoras), la histoplasmosis se presenta como una infección diseminada grave, llamada *histoplasmosis diseminada progresiva*.

En el paciente sin inmunodepresión, la infección aguda leve cursa como un cuadro catarral. La infección grave se acompaña de fiebre, astenia, anorexia, pérdida de peso, cefalea, tos, mialgias, afectación articular y, a veces, derrame pleural, derrame pericárdico y eritema nudoso. En un pequeño porcentaje de casos se produce una insuficiencia respiratoria grave, que puede causar la muerte (fig. 266-1). No obstante, la mayoría de las infecciones graves suelen remitir tras 4 semanas. En ocasiones, quedan como secuela nódulos fibrosos que se calcifican con el tiempo y pueden llegar a producir bronquiolitis. En algunos enfermos, como consecuencia de una respuesta inmunitaria excesiva, se pueden producir complicaciones fibrosantes como mediastinitis granulomatosa y pericarditis. En pacientes con enfermedades pulmonares crónicas se observa formación de cavidades, fibrosis e histoplasmomas, masas pulmonares que pueden parecer neoplasias.

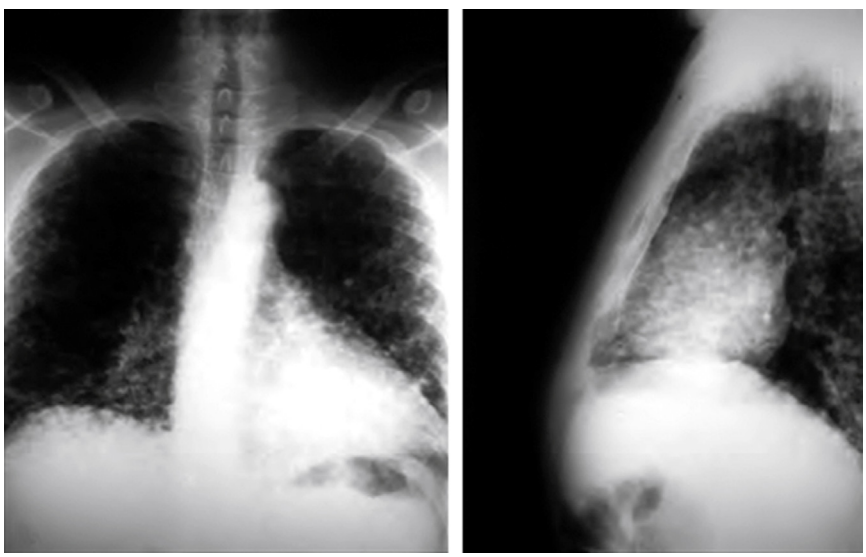


Figura 266-1 Radiografías de tórax de un enfermo con histoplasmosis pulmonar grave.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

También se han descrito otras entidades clínicas como la *histoplasmosis subaguda y la crónica*. En estas, la infección tiene un curso progresivo y poco sintomático, caracterizado por febrícula, pancitopenia, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia y úlceras orales. La enfermedad puede evolucionar y afectar el tubo digestivo, sistema nervioso central (SNC), globo ocular y glándulas suprarrenales.

En pacientes inmunodeprimidos, la histoplasmosis puede reactivarse en personas con infección crónica o latente cuando se desarrolla el déficit inmunológico. También puede producirse por reinfección. En cualquier caso, como ya se ha indicado, es una infección diseminada progresiva muy grave, sobre todo en enfermos con sida, que cursa de forma similar a la tuberculosis o la leishmaniasis diseminadas. Se caracteriza por fiebre, tos, disnea, infiltrados pulmonares, adenopatías, lesiones cutáneas y hepatoesplenomegalia. Hay casos de afección neurológica, digestiva y laríngea. La mortalidad sin tratamiento es muy elevada.

La *histoplasmosis africana* cursa de forma diferente. Aparecen lesiones osteolíticas en costillas, vértebras y huesos largos, así como nódulos subcutáneos y úlceras cutáneas. No suele existir afección pulmonar.

DIAGNÓSTICO

Según las recomendaciones internacionales, el diagnóstico de certeza debe realizarse mediante el aislamiento del hongo en cultivo de una muestra de la zona afectada o por aislamiento de *Histoplasma* en hemocultivos. La detección de antígenos o de DNA del microorganismo en un paciente con un cuadro sugestivo debe considerarse un diagnóstico de probabilidad, aunque cada vez se utilizan con más frecuencia en los laboratorios clínicos.

En áreas endémicas se incluye en el diagnóstico diferencial de las infecciones respiratorias y de infecciones diseminadas con signos de afectación del sistema mononuclear fagocítico. En España y otros países no endémicos, la histoplasmosis debe sospecharse en viajeros que hayan estado en zonas endémicas, realizando actividades en la naturaleza, exploraciones de cuevas o turismo deportivo y que presenten una infección respiratoria. También debe sospecharse en la población emigrante procedente de esas áreas. En estos últimos suelen aparecer las manifestaciones crónicas de la enfermedad o una infección diseminada en el caso de emigrantes inmunodeprimidos.

El diagnóstico clínico no es específico y se debe hacer diagnóstico diferencial con otras infecciones respiratorias, tuberculosis, leishmaniasis y enfermedades neoplásicas o reumáticas. Las radiografías y otras pruebas de imagen tampoco son específicas, y se han descrito todo tipo de imágenes radiológicas.

Por tanto, la sospecha clínica debe confirmarse por medio del diagnóstico microbiológico. Este se fundamenta en el examen microscópico, en el cultivo y en otras técnicas, algunas de las cuales se han desarrollado en los últimos años. El examen microscópico se basa en observación de los organismos levaduriformes en las muestras analizadas. El examen en fresco no tiene utilidad y deben realizarse tinciones especiales como las de Giemsa, Wright o los colorantes con plata. Las estructuras observadas no son específicas y pueden confundirse con otras levaduras e incluso parásitos como *Leishmania* o *Toxoplasma*.

El cultivo permite realizar el diagnóstico de certeza. Pueden necesitarse varias muestras de un mismo enfermo para conseguir detectar el hongo. En casos de infección respiratoria, las muestras de secreciones tienen una rentabilidad variable. En las infecciones diseminadas, los hemocultivos por la técnica de lisis-centrifugación y los aspirados de médula ósea son muy útiles para detectar la infección. El dimorfismo del *Histoplasma* ayuda a su identificación. En medios de cultivo habituales para hongos, incubados a 30 °C, crece como un hongo filamentoso. En agar sangre a 37 °C puede crecer como una levadura. Demostrar esta conversión suele ayudar a identificar la especie. Una vez que se ha producido el crecimiento del hongo, puede identificarse mediante examen microscópico de las colonias, con observación de microconidias y las macroconidias características de pared rugosa (fig. 266-2). La identificación definitiva de las colonias se realiza mediante técnicas de detección de exoantígenos o por identificación molecular extrayendo DNA de las colonias en cultivo. Debe insistirse en que la muestra clínica no es peligrosa, pero sí los cultivos (grupo 3 de bioseguridad) en los que puede crecer la forma filamentosa.

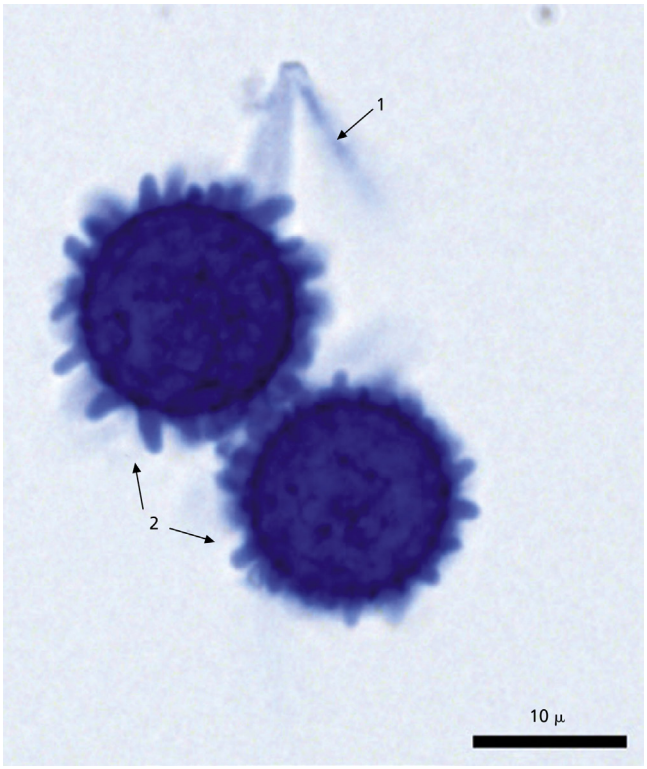


Figura 266-2 Filamentos *(1)* y macroconidias de pared rugosa *(2)* de *Histoplasma capsulatum*. Imagen en fresco con azul de lactofenol de un cultivo de 14 días.

El análisis serológico puede ayudar al diagnóstico en algunos casos. Los anticuerpos aparecen entre la segunda y la sexta semanas de infección y, por tanto, no suelen servir para detectar la infección aguda, aunque pueden ayudar a diagnosticar las complicaciones crónicas de esta infección, así como cuadros agudos con complicaciones tardías como meningitis. La intradermorreacción y varias técnicas serológicas como la inmunodifusión y la fijación de complemento son las técnicas más difundidas. En enfermos HIV positivos con histoplasmosis sólo son detectables en el 50% de los casos. En zonas endémicas estas técnicas no son diagnósticas, ya que la población puede tener anticuerpos por contactos previos con el microorganismo. Por el contrario, el estudio serológico puede ser diagnóstico en un viajero con un cuadro clínico sugestivo.

En las infecciones diseminadas en enfermos inmunodeprimidos, el análisis serológico no suele tener utilidad. Por eso, en algunos centros de referencia se han desarrollado técnicas alternativas como la detección de antígenos y técnicas de detección molecular basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La detección de antígeno se ha convertido en una técnica alternativa al cultivo de gran utilidad diagnóstica. La sensibilidad es elevada en orina y suero de enfermos con histoplasmosis diseminada y en el lavado broncoalveolar de casos con infección respiratoria, con porcentajes de sensibilidad superiores al 90%.

En cuanto a las técnicas de diagnóstico molecular, se utilizan métodos basados en la PCR cuantitativa que son muy útiles en pacientes HIV positivos con infección diseminada. Son métodos muy específicos y con una sensibilidad excepcional en muestras respiratorias y en biopsias (> 95%), aunque algo inferior en sangre y suero.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la histoplasmosis depende de la gravedad del cuadro. En enfermos inmunocompetentes con cuadros respiratorios leves o moderados se recomienda vigilancia y no tratar con antifúngicos. En cuadros que no mejoran, algunos médicos recomiendan tratar con itraconazol, voriconazol o posaconazol oral durante varias semanas (tabla 266-1). En cuadros graves, con afección pulmonar difusa, se recomienda 3-5 mg/kg de peso y día de anfotericina liposómica durante 1-2 semanas y luego pasar a azoles p.o. durante 3 meses. La

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 266-1 Formas clínicas y tratamiento de la histoplasmosis

FORMA CLÍNICA	TRATAMIENTO
Histoplasmosis diseminada progresiva grave	Anfotericina B lipídica (3-5 mg/kg de peso al día) 1-2 semanas, seguida de itraconazol*, 400 mg/día, 12 meses
Histoplasmosis diseminada leve	Itraconazol*, 400 mg/día, 12 meses
Infección del sistema nervioso central	Anfotericina B lipídica (3-5 mg/kg de peso al día) 1-2 semanas, seguida de itraconazol*, 400-600 mg/día, 12 meses
Histoplasmosis aguda pulmonar grave	Anfotericina B lipídica (3-5 mg/kg de peso al día) 1-2 semanas, seguida de itraconazol*, 400 mg/día, 12 semanas. Se puede añadir metilprednisolona, 0,5-1,0 mg/kg de peso al día, 1-2 semanas
Histoplasmosis pulmonar aguda leve	Valorar síntomas, si estos duran > 4 semanas se aconseja administrar itraconazol*, 200-400 mg/día, 12 semanas
Histoplasmosis crónica pulmonar cavitada	Itraconazol*, 200-400 mg/día, 12 meses
Pericarditis	Antiinflamatorios. Si se necesita tratar con glucocorticoides, se debe añadir también itraconazol, 200-400 mg/día
Fibrosis mediastínica	Tratamiento sintomático; los antifúngicos no están indicados
Manifestaciones reumáticas	Tratamiento sintomático; los antifúngicos no están indicados
Broncolitiasis	Tratamiento sintomático; los antifúngicos no están indicados
Nódulo pulmonar	Tratamiento sintomático; los antifúngicos no están indicados

*También se puede administrar voriconazol o posaconazol en las dosis habituales, en vez de itraconazol, aunque existen menos datos publicados.

utilización de glucocorticoides puede ayudar en casos de insuficiencia respiratoria grave.

En la histoplasmosis diseminada incluidas las formas con afectación del SNC se recomienda el mismo régimen terapéutico que en la histoplasmosis respiratoria grave, pero el tratamiento con azoles debe prolongarse hasta los 6-12 meses.

El tratamiento de la histoplasmosis crónica, cuadro que aparece en ancianos de zonas endémicas con enfermedad obstructiva crónica, debe realizarse con azoles orales a las dosis indicadas, durante 12 meses; en caso contrario pueden causar afecciones difusas del parénquima pulmonar.

Las complicaciones de la infección, como la mediastinitis o la pericarditis, deben tratarse de forma individualizada. Pueden emplearse antifúngicos, glucocorticoterapia y técnicas quirúrgicas, aunque los resultados no suelen ser satisfactorios.

Para el seguimiento de la respuesta al tratamiento, en las histoplasmosis pulmonares graves y en las diseminadas se pueden realizar determinaciones seriadas de antígenos hasta detectar descensos significativos. También se recomienda realizar concentraciones plasmáticas de itraconazol si se producen recaídas o falta de respuesta.

BLASTOMICOSIS

CONCEPTO Y ETIOLOGÍA

El microorganismo causal de la blastomicosis es *Blastomyces dermatitidis*. Es un hongo dimórfico que en la naturaleza, a 25 °C-30 °C, está en forma de hongo filamentoso, y que en el huésped, a 35 °C-37 °C, aparece en forma levaduriforme. La forma micelial es un hongo hialino con hifas ramificadas de 2-3 µm de diámetro y con microconidias terminales o laterales ovaladas de 2-10 µm de diámetro. La levadura es esférica, de pared gruesa y lisa, y con un diámetro de 8-15 µm.

EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA

La blastomicosis es endémica en América del Norte, donde también se conoce con el nombre de *enfermedad de Gilchrist* o *de Chicago*. Existe una zona particularmente endémica, que es el área de los Grandes Lagos entre EE. UU. y Canadá. No se conoce el nicho de esta especie, pero parece vivir en zonas húmedas, con abundantes precipitaciones. Podría tener un hábitat edáfico o acuático. También se ha aislado en heces de animales, en plantas y en minerales. Infecta al ser humano y a los animales; es especialmente patógeno para los perros. No existe test cutáneo que pueda utilizarse para conocer su prevalencia, pero estudios norteamericanos aseguran que puede situarse entre 0,5 y 7 casos por cada 100 000 habitantes. Asimismo se han descrito brotes asociados a actividades en la naturaleza.

La infección se produce por inhalación de las conidias de la fase micelial. También hay casos de contagios por traumatismos y por mordeduras de perro. Los macrófagos y los neutrófilos fagocitan las conidias y controlan la infección. En ocasiones, algunas conidias puede transformarse en la fase levaduriforme y se inicia la enfermedad.

CUADRO CLÍNICO

La infección causa síntomas en pocos casos, la mayoría de los cuales cursa con un cuadro de infección respiratoria leve. Los afectados suelen ser personas que realizan actividades en la naturaleza, donde entran en contacto con las conidias del hongo. Parece existir una mayor predisposición a desarrollar síntomas en las personas negras, así como en pacientes con sida, sarcoidosis, trasplantados o en tratamiento con inmunodepresores.

En los casos sintomáticos graves, la blastomicosis aguda imita a una neumonía bacteriana tanto clínica como radiológicamente. También puede cronificarse y parecerse a la tuberculosis o a una neoplasia pulmonar. En un número limitado de pacientes se producen infecciones diseminadas, que pueden afectar a cualquier órgano; son frecuentes las lesiones cutáneas de tipo ulcerativo o verrugoso, con tendencia a la despigmentación. También es común observar lesiones óseas, genitourinarias y del SNC, aunque pueden aparecer en cualquier otro órgano.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la sospecha tras el antecedente epidemiológico. Como en el caso de la histoplasmosis, el examen directo, el cultivo y la comprobación del dimorfismo permiten la identificación del hongo. Los procedimientos microbiológicos deben realizarse en instalaciones para patógenos del grupo 3 de bioseguridad. El crecimiento en cultivo puede confirmarse mediante detección de exoantígenos o métodos moleculares. No existen técnicas serológicas que ayuden al diagnóstico, ya que la detección de anticuerpos tiene una sensibilidad baja, alrededor de un 10%, y reacciones cruzadas con muchas especies fúngicas. En personas inmunocompetentes, la seroconversión se produce unas 3 semanas tras el contacto. Por ello, se han desarrollado técnicas de detección antigénica en orina, sangre y en muestras respiratorias, cuya sensibilidad supera el 80%, por lo que la detección de antígeno en enfermos con cuadros sugestivos se considera un criterio de blastomicosis probable. También se han desarrollado técnicas diagnósticas basadas en la amplificación de ácidos nucleicos, con una sensibilidad similar a la de detección de antígenos.

TRATAMIENTO

Deben tratarse todos los pacientes con blastomicosis con infección aguda grave, con infección crónica, con infección diseminada y todos los enfermos inmunodeprimidos independientemente del cuadro clínico. El tratamiento puede realizarse con anfotericina B o itraconazol. Fluconazol y voriconazol también han demostrado su eficacia en algunos casos de esta infección. Las equinocandinas y el posaconazol tienen actividad *in vitro* frente a este hongo, pero no hay mucha experiencia clínica. La anfotericina B liposómica en dosis de 5 mg/kg de peso al día se administra durante 2 semanas o hasta la mejoría clínica en casos muy graves y en enfermos inmunodeprimidos, que además tienen que recibir tratamiento supresor con itraconazol (400 mg/día)

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

hasta recuperar su estado inmunitario, generalmente unos 12 meses. En enfermos con sida en los que no se produce la reconstitución inmunológica, el tratamiento supresor debe administrarse indefinidamente. En casos de afectación meníngea se recomienda hacer el tratamiento supresor con fluconazol (400-800 mg/día). Las infecciones moderadas a graves se tratan con itraconazol en dosis de 400 mg/día, durante 6-12 meses. En caso de afectación focal, particularmente la ósea, el tratamiento debe prolongarse durante 12 meses.

COCCIDIOIDOMICOSIS

CONCEPTO Y ETIOLOGÍA

La coccidioidomicosis es una micosis primaria endémica causada por hongos dimórficos del género *Coccidioides*. Hasta hace 5 años se creía que *Coccidioides immitis* era la única especie patógena, pero estudios moleculares concluyeron que esta especie era demasiado heterogénea y se dividió en *C. immitis,* que hace referencia sólo a las cepas californianas y *Coccidioides posadasii,* que debe utilizarse para las cepas de otro origen geográfico. La forma micelial de estos hongos es hialina, ramificada y se divide por artroconidias de 4-6 µm de largo por 2-3 µm de ancho. La fase parasitaria es una esférula de 40-80 µm de diámetro, de pared gruesa y llena de endoconidias.

EPIDEMIOLOGÍA

Es una micosis endémica del hemisferio oeste y también se conoce con el nombre de *granuloma coccidioidal, fiebre del valle o de San Joaquín, reumatismo del desierto, enfermedad de Posada y enfermedad de California.* Existe una zona con una altísima prevalencia, el valle de San Joaquín en California, pero también es endémica en otras zonas secas o áridas de todo el continente americano. El hongo vive enterrado o semienterrado en zonas con precipitaciones muy escasas y poca vegetación, así como suelos alcalinos con alto contenido de sales. Parece ser que esta especie tiene un ciclo vital que termina a finales del verano, que es cuando libera sus esporas y causa un mayor número de infecciones. Es uno de los microorganismos más infecciosos que se conocen, sus artroconidias pueden flotar en el aire más de 100 km. Se adquiere por inhalación accidental y puede afectar a los seres humanos y una gran variedad de especies animales. Se han descrito brotes asociados a actividades arqueológicas, obras, excavaciones y turismo deportivo. Los afroamericanos y los indígenas americanos tienen mayor predisposición, así como las personas con inmunodepresión. Existe una prueba cutánea, la coccidioidina, por la que se sabe que en algunas zonas endémicas más del 90% de la población ha tenido contacto con el hongo.

PATOGENIA

La infección se produce por inhalación de artroconidias, que son fagocitadas por los macrófagos alveolares. Si no se controla la infección, se desarrollan las esferas con endoconidias, que causan una respuesta inflamatoria. Las esférulas se rompen, se reinicia el ciclo, se atraen más macrófagos y se produce un granuloma epitelioide. La infección puede progresar, invadir los ganglios linfáticos regionales y causar una enfermedad diseminada.

CUADRO CLÍNICO

Dos terceras partes de los enfermos no tienen síntomas o un cuadro muy leve. El otro tercio de pacientes suele sufrir una neumonía focal con eosinofilia. En la mitad de estos casos se produce una erupción denominada *eritema tóxico,* de aspecto papuloso o purpúrico. En otros pacientes se observa eritema multiforme o eritema nudoso. En un 10% de las neumonías puede producirse derrame pleural y, raramente, pericarditis.

En pacientes diabéticos, con enfermedades pulmonares crónicas o en ancianos, la coccidioidomicosis puede tener un curso más crónico y semejar una tuberculosis. También se pueden producir secuelas de la infección aguda, como calcificaciones, fibrosis, bronquiectasias, adenopatías, cavidades y otras alteraciones torácicas, que producen complicaciones meses o años después de la infección primaria.

En un porcentaje pequeño (0,5%-1%), la infección puede ser diseminada. A veces se produce como resultado de la inhalación masiva de esporas, que suele originar una infección pulmonar con patrón miliar, que posteriormente se disemina. Con mayor frecuencia, la infección diseminada aparece como una complicación de la infección pulmonar clásica o por reactivación de focos latentes. La diseminación es más frecuente en personas de etnia negra y en asiáticos, en embarazadas, en personas del grupo sanguíneo B y en inmunodeprimidos, particularmente en personas con sida y trasplantados de órgano sólido. Además de la piel, cualquier otro órgano puede verse afectado. Huesos, articulaciones y SNC se afectan con frecuencia. La mortalidad de la infección diseminada puede alcanzar el 70%.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es muy similar a lo expuesto en las micosis anteriores. La única diferencia es que la observación en exámenes microscópicos de las esférulas llenas de endoconidias puede ser diagnóstica. El cultivo debe realizarse en instalaciones para patógenos del grupo 3 de bioseguridad. La confirmación se realiza tras el crecimiento en cultivo, mediante la detección de exoantígenos o por técnicas moleculares.

También existen pruebas serológicas que, a diferencia de lo que ocurre con las dos micosis anteriores, son muy útiles en casos agudos, ya que la seroconversión se produce en la primera semana tras la infección. La coccidioidina y la esferulina se emplean en estudios de seroprevalencia. Varias técnicas como la inmunodifusión, el ELISA y la fijación del complemento detectan anticuerpos la primera o segunda semana de infección y también ayudan a realizar el seguimiento de la respuesta al tratamiento. En enfermos inmunodeprimidos, el diagnóstico es más difícil y se han desarrollado técnicas de detección antigénica y de detección de ácidos nucleicos, en muestras sanguíneas, orina y secreciones respiratorias. Su sensibilidad es elevada (80%) y en algunos laboratorios ya se emplean de forma rutinaria.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe realizarse en las infecciones respiratorias graves, en enfermos con inmunodepresión y en los casos diseminados. En el resto puede vigilarse y empezar la terapia si aumenta el título de IgG o se detecta eosinofilia. La anfotericina B liposómica en dosis de 5 mg/kg de peso al día se reserva para los enfermos con mal estado general hasta que se detecte mejoría. En estos enfermos se debe pautar tratamiento supresor con fluconazol (400 mg/día) o itraconazol (400 mg/día) durante 1 año. En enfermos inmunodeprimidos con sida, el tratamiento supresor puede ser indefinido. Para el resto, pueden utilizarse fluconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol en las dosis habituales durante 3-6 meses. Deben vigilarse las reactivaciones y, a veces, se precisa la intervención quirúrgica en las secuelas pulmonares. En áreas con gran prevalencia se suelen realizar campañas de prevención para detectar a los animales infectados, principalmente bóvidos y cánidos, y tomar medidas de control.

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

CONCEPTO Y ETIOLOGÍA

La paracoccidioidomicosis es la infección causada por el hongo *Paracoccidioides brasiliensis.* Este es un hongo dimórfico, con una fase micelial infecciosa a temperatura ambiente y una fase levaduriforme a 35 °C. La fase filamentosa es un hongo hialino de hifas finas (3-5 µm). La forma parasitaria es una célula esférica u ovalada (5-40 µm), con pared doble y protuberancias, que le dan aspecto de *timón de barco*.

EPIDEMIOLOGÍA

Paracoccidioides brasiliensis es endémico en Brasil, Argentina, Colombia, Venezuela y zonas de América central. La infección tiene varios nombres: *blastomicosis sudamericana, blastomicosis brasileña, enfermedad de Luz-Splendore-Almeida, granuloma paracoccidioidal* y *blastomicosis granulomatosa tropical.*

No se conoce el hábitat natural del hongo, pero se cree que es geofílico, en áreas húmedas y ricas en vegetación y residuos orgánicos, y parece

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

tener alguna relación con el armadillo. La infección se produce tanto en personas como animales por inhalación accidental. Las zonas endémicas tienen una incidencia anual de 1-3 casos por cada 100 000 habitantes. Las actividades en la naturaleza aumentan el riesgo y actualmente parece que se ha extendido por la deforestación de la Amazonia. También se han descrito brotes de la infección. Existe un test cutáneo, la paracoccidioidina, por el que se sabe su seroprevalencia. Más del 90% de los agricultores de zonas endémicas pueden estar infectados por este hongo. En España se han diagnosticado algunos casos en los últimos años en emigrantes procedentes de zonas endémicas. Generalmente son adultos con formas crónicas de la infección.

PATOGENIA

La patogenia de la infección es similar a la descrita en las otras micosis primarias. Se adquiere por inhalación y las conidias son fagocitadas, tras lo cual pueden observarse diversas formas clínicas.

CUADRO CLÍNICO

En el 10% de los casos se produce una forma aguda o subaguda, caracterizada por fiebre y adenopatías en el área cervical, axilar, inguinal y en cadenas profundas. Puede acompañarse de astenia, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, síntomas respiratorios y lesiones granulomatosas en diversos órganos. También pueden aparecer síntomas por compresión linfática, infiltración de la médula ósea y lesiones de la mucosa intestinal que se acompañan de diarrea grave. Esta forma se da en niños y jóvenes y afecta a mujeres y varones por igual.

La forma crónica se da en el 90% de los casos y se produce por la reactivación de un foco latente. Se observa en varones de 40 a 60 años y es 14 veces más frecuente en varones que en mujeres, debido a que las formas infecciosas son inhibidas por los estrógenos. Se caracteriza por un síndrome constitucional, tos, disnea progresiva y lesiones en la mucosa oral y la laringe. Pueden aparecer infiltrados intersticiales bilaterales en los pulmones, así como nódulos, cavidades y fibrosis. También se afectan las glándulas suprarrenales y, en la actualidad, la paracoccidioidomicosis es la primera causa de insuficiencia suprarrenal en varias zonas de Sudamérica. El SNC se afecta en algunos enfermos. En pacientes con sida y con otras enfermedades que producen inmunodepresión celular, la reactivación de un foco latente puede producir una infección diseminada, parecida a la forma aguda, pero con más síntomas sistémicos y grave afección pulmonar.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza por visión directa de las levaduras en un caso sugestivo. Si se observan los *timones*, el diagnóstico se considera probado. No obstante, debería confirmarse mediante el cultivo a dos temperaturas y la detección de exoantígenos o mediante métodos moleculares. Los cultivos deben realizarse en instalaciones de nivel 3 de bioseguridad. En muchas ocasiones el examen directo y el cultivo son de poca utilidad, por lo que se han desarrollado técnicas alternativas. Existen pruebas de detección de anticuerpos que muestran una gran sensibilidad en enfermos inmunocompetentes, sobre todo si se combinan dos de estas técnicas. Se han desarrollado métodos basados en inmunodifusión, contrainmunoelectroforesis, fijación del complemento, inmunofluorescencia indirecta y ELISA. Los títulos son más elevados en aquellos pacientes que tienen la forma grave de la enfermedad, y pueden detectarse durante 2 años tras tratar la infección. También se han desarrollado técnicas de detección antigénica en muestras sanguíneas para enfermos inmunodeprimidos, y para realizar el seguimiento de la infección, que demuestran una gran sensibilidad diagnóstica. Asimismo, se obtiene buena fiabilidad en LCR y muestras respiratorias. Las técnicas basadas en la detección de ácidos nucleicos tienen también utilidad clínica.

TRATAMIENTO

La enfermedad puede controlarse más fácilmente si se mejora el estado general del enfermo, aunque las lesiones crónicas son difíciles de tratar, incluso con intervención quirúrgica. En casos graves se utiliza la anfotericina B durante unas semanas, hasta observar mejoría clínica. Se sigue utilizando la anfotericina B convencional, ya que apenas existe experiencia con la liposómica en las zonas endémicas para esta micosis. Se recomienda, además, realizar un tratamiento de refuerzo con itraconazol (100-400 mg/día) o con ketoconazol (200-400 mg/día) durante 6-12 meses. En casos menos graves, se recomienda itraconazol o ketoconazol a las dosis indicadas durante meses. La sulfadiacina es una terapia barata que se usa frecuentemente en Brasil, en una dosis de 4-6 g/día. Los triazoles como voriconazol y posaconazol son muy activos, y muchos expertos ya los recomiendan como tratamiento de primera línea.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Ayats J, Martín-Mazuelos E, Pemán J, Quindós G, Sánchez F, García-Rodríguez J, et al. Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED) 2011. Recomendaciones sobre el diagnóstico de la enfermedad fúngica invasora de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Enferm Infecc Microbiol Clin 2010;29:39.e1-15e.

Buitrago MJ, Bernal-Martínez L, Castelli MV, Rodríguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Histoplasmosis and paracoccidioidomycosis in a non-endemic area: a review of cases and diagnosis. J Travel Med 2011;18:26-33.

Gago S, Esteban C, Valero C, Zaragoza O, Puig de la Bellacasa J, Buitrago MJ. A multiplex real-time PCR assay for identification of Pneumocystis jirovecii, Histoplasma capsulatum, and Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii in samples from AIDS patients with opportunistic pneumonia. J Clin Microbiol 2014;52:1168-76.

Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al. American Thoracic Society Fungal Working Group. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:96-128.

Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2007;45:807-25.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ASPERGILOSIS

Capítulo 267

P. Muñoz García-Paredes

CONCEPTO

Se denomina *aspergilosis* a las enfermedades causadas por los hongos filamentosos del género *Aspergillus*. Este agente patógeno puede condicionar situaciones de gravedad muy variable, desde la simple colonización a la infección invasora fulminante. La forma clínica predominante (alergia, colonización, infección superficial, invasión local o invasión profunda/diseminada) estará determinada por el hospedador, por su situación inmunológica y por la presencia de factores de riesgo. Menos del 15% de los *Aspergillus* aislados en un hospital general representan una infección invasora.

ETIOLOGÍA

De las más de 500 especies del género *Aspergillus,* sólo unas pocas causan enfermedad en el ser humano. La especie más frecuente es *A. fumigatus* (70%-85%), seguida por *A. flavus, A. terreus, A. niger,*

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

A. nidulans, A. ustus, etc. La taxonomía de *Aspergillus* ha sufrido un cambio radical con la introducción de las técnicas de biología molecular. En la actualidad, el género *Aspergillus* se divide en 8 subgéneros, que contienen *species-complex* (*Aspergillus fumigatus* complex, *Aspergillus flavus* complex, etc.) que, a su vez, contienen las diferentes especies (*A. fumigatus, A. lentulus,* etc.). Los laboratorios asistenciales pueden llegar con facilidad al nivel de *species-complex,* pero para la identificación de las especies se precisan procedimientos moleculares. La identificación de las especies menos frecuentes, también llamadas *crípticas,* puede ser necesaria en determinadas circunstancias, dado que algunas de ellas se asocian a resistencia a azoles (*A. lentulus, Neosartoria udagawae, N. pseudofisheri, A. fumigatiaffinis*, etc.) o a anfotericina (*A. calidoustus, A. terreus, A. alabamensis, A. flavus, A. nidulans,* etc.). En la actualidad se detecta una mayor presencia de algunas de estas cepas resistentes, como *A. terreus* que causa infecciones de brecha en pacientes previamente tratados y con mayor frecuencia de diseminación y afección del sistema nervioso central (SNC) y una elevada mortalidad (58% frente al 37% para *A. fumigatus*).

EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA

Aspergillus es un hongo muy ubicuo que se puede aislar de la tierra y el polvo. Se caracteriza por producir pequeñas conidias que pueden ser inhaladas con facilidad y se alojan en los alvéolos o los senos paranasales, las localizaciones primarias más frecuentes de la enfermedad. La infección puede adquirirse también tras inoculación directa en procedimientos quirúrgicos o durante la implantación de material protésico. Se han descrito casos relacionados con la colonización de vendajes y esparadrapos, con la presencia de conidias viables en el agua, los alimentos o ciertos condimentos como la pimienta, y también tras fumar marihuana.

No se conoce con exactitud la incidencia de la aspergilosis invasora, ya que muchos casos nunca llegan a demostrarse. Estudios recientes sugieren que la incidencia está estabilizada o incluso ha descendido entre los pacientes inmunodeprimidos clásicos (neutropenia, leucemia, trasplante alogénico, linfoma, trasplante de órgano sólido, tumor sólido, sida) debido en parte al empleo de pautas de profilaxis en pacientes de alto riesgo (1,5-2,5 episodios por cada 1000 pacientes-día entre pacientes con neoplasias hematológicas). Por el contrario, en los últimos años se ha descrito un aumento de casos en pacientes críticos, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), con insuficiencia hepática grave y/o tratados con altas dosis de glucocorticoides, etc.

La aspergilosis puede aparecer en forma de brotes en relación con la contaminación aérea a partir de obras o reformas en el hospital o cerca del mismo o por la colmatación o mal mantenimiento de los filtros de aire de partículas de alta eficacia (filtros HEPA) en zonas con aire protegido. Se considera que la concentración de conidias debe estar por debajo de 1-5/m^3 de aire en los quirófanos donde se implanta material protésico o se realizan trasplantes y en las áreas en que se sitúan los pacientes más inmunodeprimidos (trasplante de progenitores hematopoyéticos, pacientes con leucemia, etc.). Por lo general, el aire hospitalario no protegido por filtros HEPA debe tener menos de 25 UFC/μL y cantidades muy superiores a estas deben considerarse «anormales» e inducir una investigación urgente. También se realizarán investigaciones ambientales en casos de aspergilosis nosocomial.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La anatomía patológica establece el diagnóstico de certeza de micosis invasora. *Aspergillus* aparece como hifas estrechas (3-6 μm) que se bifurcan en ángulo agudo. Estas hifas son indistinguibles de las de otros hongos hialinos *(Fusarium, Scedosporium),* por lo que para establecer el diagnóstico etiológico es preciso tener un cultivo o una técnica molecular. Las hifas tienen tendencia a invadir la luz vascular y producen necrosis hemorrágicas locales y trombosis, lo que facilita la diseminación del hongo.

CUADRO CLÍNICO

COLONIZACIONES E INFECCIONES SUPERFICIALES

Las colonizaciones y las infecciones superficiales pueden afectar a pulmones y senos paranasales, canal auditivo externo y uñas. La forma más frecuente es el aspergiloma pulmonar, que consiste en la colonización por *Aspergillus* de cavidades pulmonares previas o de los senos paranasales formando bolas fúngicas en su interior. Los aspergilomas suelen localizarse en los lóbulos superiores, preferentemente en el lado derecho. Pueden ser asintomáticos o cursar con tos y hemoptisis de intensidad variable. Es conveniente realizar un seguimiento clínico y radiológico de estos pacientes para detectar la progresión de la enfermedad hacia formas más invasoras. El diagnóstico de sospecha suele basarse en la radiografía, que demuestra una cavidad con una masa redondeada en su interior que cambia de posición al mover al paciente. La confirmación se suele basar en la detección en suero de inmunoprecipitinas frente a *Aspergillus* spp., aunque esta técnica no está ya disponible en muchos centros. La evolución es variable; en un pequeño porcentaje de casos se resuelve espontáneamente y en el resto permanece estable durante años o aumenta de tamaño y origina complicaciones tales como sobreinfección y hemoptisis.

La colonización superficial del canal auditivo externo puede dar lugar a una otitis externa con dolor y drenaje. Las especies implicadas con mayor frecuencia son *A. fumigatus* y *A. niger.* La onicomicosis es poco frecuente y afecta más a las uñas de los pies y a los varones por encima de los 50 años. Las especies más involucradas son *A. sydowii* y *A. versicolor.*

ASPERGILOSIS RESPIRATORIA DE CAUSA ALÉRGICA

Incluye la aspergilosis broncopulmonar alérgica, el asma grave tras sensibilización frente *Aspergillus* (descrito en asmáticos no bien controlados e incluso en pacientes de UCI), la sinusitis alérgica y la aspergilosis alérgica en el contexto de la fibrosis quística. El diagnóstico de la aspergilosis alérgica se basa en la combinación de criterios clínicos, radiológicos y de laboratorio bien establecidos, tales como obstrucción bronquial, tapones mucosos, paroxismos de tos, eosinofilia periférica, reactividad cutánea a diversos antígenos de *Aspergillus,* anticuerpos séricos precipitantes, concentración sérica elevada de IgE, infiltrados pulmonares y bronquiectasias centrales. El diagnóstico diferencial es difícil en ocasiones, ya que estas enfermedades parecen forman parte de un espectro, más o menos amplio, de respuestas alérgicas de la vía respiratoria a ciertos hongos o sus productos.

ASPERGILOSIS CRÓNICA

La aspergilosis pulmonar crónica es una enfermedad grave caracterizada por la aparición de múltiples cavidades pulmonares con diferentes grados de fibrosis y afección pleural en pacientes sin inmunodepresión clásica, aunque con cierta predisposición genética y con alteraciones pulmonares estructurales (bronquiectasias, cavidades de infecciones previas por micobacterias, etc.). Se han descrito casos en pacientes con infección por el HIV, enfermedad crónica granulomatosa, tratamiento con glucocorticoides, alcoholismo, diabetes mellitus y EPOC. Típicamente se detectan valores séricos elevados de anticuerpos frente a *Aspergillus*. La enfermedad condiciona una importante sintomatología respiratoria y constitucional (pérdida de peso, astenia, fiebre, etc.) y su mortalidad al año sin tratamiento supera el 50%. Se han obtenido buenos resultados con la administración crónica de triazoles orales.

ASPERGILOSIS INVASORA

La aspergilosis invasora aguda suele afectar a pacientes inmunodeprimidos. Las enfermedades de base más frecuentes son las enfermedades hematológicas (leucemia, linfoma, trasplante de progenitores) que responden de casi el 60% de los casos en algunas series. Se describe también en otros pacientes inmunodeprimidos (trasplantes de órgano sólido, infección por el HIV, altas dosis de glucocorticoides, tumores

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

sólidos, etc.) y en pacientes con insuficiencia hepática fulminante, cirrosis avanzadas, pacientes críticos con desnutrición o esteroides, grandes quemados, etc.

Las formas clínicas invasoras más frecuentes en los inmunocomprometidos son la aspergilosis pulmonar angioinvasora y la rinosinusitis. Menos frecuentes son las aspergilosis de la vía aérea (bronquial obstructiva, traqueobronquitis invasora, ulcerada o seudomembranosa), la cutánea primaria, la del SNC, la gastrointestinal y la diseminada. Como es bien sabido, *Aspergillus* tiene una gran capacidad angioinvasora y puede extenderse tanto por contigüidad como por vía hematógena a otros órganos como SNC, hígado, bazo, riñones, etc.

La aspergilosis pulmonar puede ser inicialmente asintomática y constituir un hallazgo radiológico o acompañarse de tos, fiebre, disnea, dolor torácico y hemoptisis. Es recomendable realizar siempre que sea posible una TC de tórax de alta resolución que suele aportar más datos que la radiografía simple y que es un requisito en los criterios diagnósticos internacionales. Las manifestaciones radiológicas que se consideran sugestivas de aspergilosis pulmonar son las lesiones nodulares con o sin halo de atenuación alrededor *(signo del halo),* las cavitaciones y el signo del *menisco aéreo* o *de la media luna.* Sin embargo, la aspergilosis puede tener otras presentaciones radiológicas, sobre todo en poblaciones distintas a los pacientes neutropénicos. Entre trasplantados cardíacos con aspergilosis pulmonar invasora I, el 37,1% de los pacientes presentaron una forma invasora de la vía aérea y el resto, la forma angioinvasora más clásica. El tratamiento precoz (pacientes con signo del halo) se ha asociado con una mayor supervivencia que cuando el tratamiento se inicia ya con cavitación.

Las formas traqueobronquiales son más frecuentes en los receptores de trasplante pulmonar. Los criterios clínicos aceptados exigen la realización de fibrobroncoscopia, en la que se han de observar úlceras traqueobronquiales, nódulos, seudomembranas, placas o escaras. El diagnóstico de sinusitis precisa su demostración radiológica junto con al menos uno de los siguientes datos clínicos: dolor agudo localizado, en ocasiones irradiado al ojo, úlcera nasal con escara negra o extensión paranasal de la infección que sobrepasa las barreras óseas y en ocasiones afecta a la órbita.

Algunas formas de aspergilosis invasora aparecen en pacientes no inmunodeprimidos asociadas a daño tisular, intervención quirúrgica o presencia de material extraño. Algunos ejemplos son las queratitis o endoftalmitis posquirúrgicas o postraumáticas, las infecciones cutáneas de los quemados, las infecciones de herida o área quirúrgica, y las relacionadas con la colocación de prótesis valvulares, catéteres de diálisis o venosos centrales, marcapasos, etc.

La mortalidad de esta infección es muy elevada (alrededor del 60%), y supera el 80% en pacientes muy inmunodeprimidos, con afectación del SNC o con infección diseminada. En la actualidad se obtienen cifras más satisfactorias en parte debido a la detección más precoz y al tratamiento con fármacos mejor tolerados y de gran eficacia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la aspergilosis invasora descansa en la combinación de hallazgos clínicos, radiológicos, microbiológicos y anatomopatológicos. El diagnóstico de certeza (aspergilosis probada) sólo se alcanza cuando en el examen histopatológico de una muestra ordinariamente estéril se visualizan hifas que invaden el tejido. El examen anatomopatológico es sencillo de hacer mediante tinciones de plata metenamina o ácido periódico de Schiff en el que se visualizan hifas hialinas con tabiques que se ramifican en ángulos de 45°. Sin embargo, es muy importante recalcar que mediante el examen histopatológico no se puede distinguir entre *Aspergillus* y otros géneros como *Scedosporium* y *Fusarium,* que tienen idéntica morfología. Por tanto, es necesario aislar *Aspergillus* en el cultivo microbiológico de dicha muestra. Desafortunadamente, el examen histopatológico de muestras de biopsia no está siempre disponible y con frecuencia el diagnóstico de la aspergilosis se basa sólo en el aislamiento del hongo a partir de muestras clínicas no siempre estériles o en la detección de antígenos en fluidos biológicos (aspergilosis probables o posibles).

El cultivo microbiológico es aún una herramienta muy útil para el diagnóstico de la aspergilosis invasora. La presencia de *Aspergillus* en muestras clínicas es, en muchos casos, el primer hallazgo que induce a sospechar la infección. Además, permite conocer la especie causante y el estudio de resistencias a antifúngicos, necesario para optimizar la terapia.

Por desgracia, el cultivo de muestras respiratorias está limitado por su baja sensibilidad y especificidad. Se ha demostrado que hasta en la mitad de los casos de aspergilosis pulmonar invasora no es posible aislar el hongo en las muestras respiratorias. Por otro lado, el valor clínico del aislamiento es altamente dependiente de la muestra clínica estudiada. Incluso el aislamiento a partir de hemocultivos tiene poco valor clínico y, en general, se asume que el aislamiento de *Aspergillus* en una muestra no estéril no es indicativo de infección. Por el contrario, en pacientes con elevado riesgo, como los trasplantados de progenitores hematopoyéticos o los pacientes con cáncer hematológico y neutropenia, el 60% de los cultivos positivos en muestras respiratorias están asociados con una infección real, pero para otros grupos con menor riesgo esta cifra baja al 20%. Clásicamente, los hongos filamentosos se han identificado mediante el análisis de sus características macroscópicas y microscópicas. *Aspergillus* se caracteriza por sus colonias de crecimiento rápido, pulverulentas, blancas, verdes, amarillas, marrones o negras. Los conidióforos son erectos, no ramificados y con vesículas apicales. Las fiálides nacen directamente en la vesícula o en una estructura intermedia denominada *métula* y las conidias se disponen en cadenas (fig. 267-1). En los últimos años, la amplificación y posterior secuenciación de genes como el que codifica la β-tubulina ha demostrado ser una herramienta más precisa que el estudio morfológico para obtener una correcta identificación de especie.

Las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos están normalizadas por dos organismos internacionales, el *Clinical Laboratory Standards Institute* de Norteamérica y el *European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing.* Por el momento no existen pruebas comerciales fiables que sustituyan a estos estándares. Hay algunas especies del género que muestran resistencia intrínseca a determinados antifúngicos. Por ejemplo, *A. terreus* o *A. nidulans* son especies intrínsecamente resistentes a anfotericina B; *A. lentulus* es multirresistente a azoles. Recientemente se han identificado aislados de *A. fumigatus* que han desarrollado resistencia secundaria a los azoles en países del norte de Europa; los pacientes adquirieron estas cepas resistentes del ambiente y su origen parece relacionarse con el uso de azoles en la agricultura. En nuestro país, la resistencia a azoles en *A. fumigatus* no es un problema por el momento, aunque el mayor aislamiento de especies crípticas con altas tasas de resistencia debe tenerse muy en consideración.

Por último, la detección de algunos marcadores circulantes en fluidos biológicos como suero o líquido broncoalveolar se utiliza extensamente. El principal biomarcador usado para el diagnóstico de la aspergilosis es el galactomanano (Platelia Aspergillus®), polisacárido de la pared del hongo que se libera al medio en proporción directa a su crecimiento. Diversos estudios han demostrado su utilidad en el diagnóstico de la aspergilosis invasora en pacientes hematológicos que no reciben profilaxis antifúngica de amplio espectro (posaconazol), mientras que en el enfermo no hematológico su papel es más limitado. El papel de la detección de β-D-glucano está limitado por su baja especificidad y el de los cultivos, por su baja sensibilidad. El test de flujo lateral de *Aspergillus* parece prometedor, pero se precisan más estudios. La detección de DNA de *Aspergillus* en muestras séricas o respiratorias ha recibido mucha atención en los últimos años, pero necesita más evaluación y estandarización para poder ser recomendada.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las *formas alérgicas* se basa en la administración de glucocorticoides y de antifúngicos orales. Algunos pacientes han respondido a la administración de omalizumab.

La actitud actual frente al *aspergiloma pulmonar* puede ser conservadora en pacientes sin hemoptisis y cuando no se observa invasión de la cavidad. La resección quirúrgica se reserva para los enfermos con hemoptisis grave. Las formas crónicas y semiinvasoras pueden requerir tratamiento antifúngico de por vida, que suele realizarse con fármacos orales como itraconazol o posaconazol.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

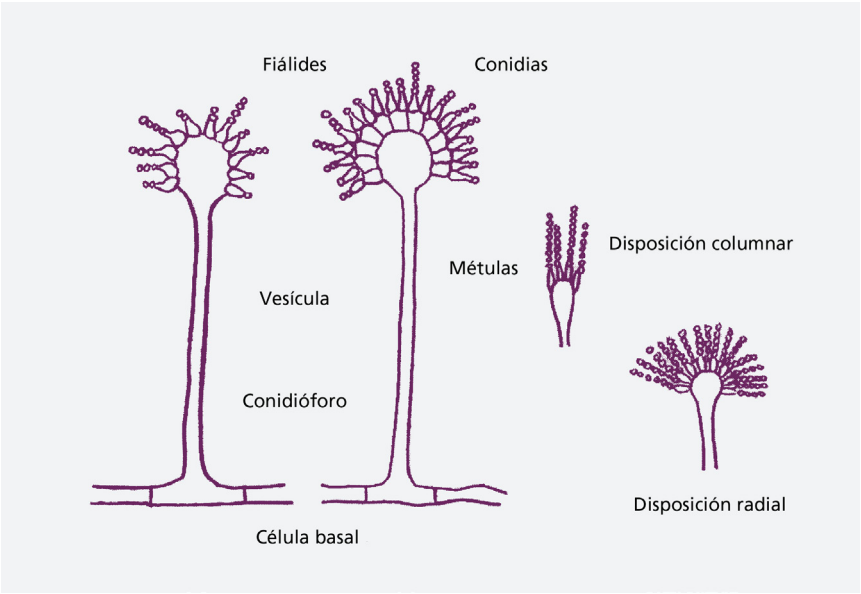


Figura 267-1 Morfología macroscópica y microscópica de diversas especies de *Aspergillus*.

El tratamiento de primera elección de la aspergilosis invasora es voriconazol, ya que demostró una eficacia similar a anfotericina B, pero con menores efectos adversos. Es conveniente monitorizar los niveles séricos de voriconazol. Diversos estudios recientes han relacionado el uso de voriconazol con una menor mortalidad. La detección de algunos casos de resistencia a azoles obliga a mantener la alerta y a realizar siempre estudio de sensibilidad de las cepas significativas y, por supuesto, en todos los pacientes con evolución insatisfactoria con el tratamiento habitual. La anfotericina B liposómica en dosis de 3 mg/kg de peso puede utilizarse también para el tratamiento de la aspergilosis. No hay datos firmes que apoyen la asociación de antifúngicos en la mayoría de los casos.

Los fármacos con indicación de tratamiento de rescate o de segunda línea son caspofungina, itraconazol y posaconazol. Existen también datos alentadores con micafungina. Es muy recomendable monitorizar las concentraciones de azoles en estos pacientes.

En cuanto a la elección terapéutica según la especie de *Aspergillus* causante de la infección debe conocerse que la sensibilidad de las diferentes especies a los antifúngicos no es idéntica. Como ya se ha comentado anteriormente, se sabe que *A. terreus* es más resistente a la anfotericina B, que hay cepas de *A. fumigatus* que han desarrollado resistencia secundaria a los azoles y que la mayoría de los aislados de *A. lentulus* son resistentes a los antifúngicos. Por tanto, es esencial identificar para cada especie todas las cepas causantes de una aspergilosis invasora, así como conocer su perfil de sensibilidad.

La duración óptima del tratamiento no está establecida y vendrá determinada por el tipo de paciente, la localización y extensión de la enfermedad y el hecho de haber realizado o no intervención quirúrgica. Se recomienda considerar la posibilidad de realizarla en las lesiones pulmonares únicas con alto riesgo de hemorragia masiva (contiguas a grandes vasos o pericardio) o antes de realizar un trasplante de progenitores hematopoyéticos o administrar quimioterapia, en las que afectan a la pared torácica, en las de piel y partes blandas, en osteomielitis, endoftalmitis, endocarditis, sinusitis y afecciones del SNC.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Duarte RF, Sánchez-Ortega I, Cuesta I, Arnan M, Patiño B, Fernández de Sevilla A, et al. Serum galactomannan-based early detection of invasive aspergillosis in hematology patients receiving effective antimold prophylaxis. Clin Infect Dis 2014;59:1696-702.

Escribano P, Peláez T, Muñoz P, Bouza E, Guinea J. Is azole resistance in Aspergillus fumigatus a problem in Spain? Antimicrob Agents Chemother 2013;57:2815-20.

Guinea J, Torres-Narbona M, Gijón P, Muñoz P, Pozo F, Peláez T, et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. Clin Microbiol Infect 2010;16:870-7.

Muñoz P, Vena A, Cerón I, Valerio M, Palomo J, Guinea J, et al. PROMULGA Project Group. Invasive pulmonary aspergillosis in heart transplant recipients: two radiologic patterns with a different prognosis. J Heart Lung Transplant 2014;33:1034-40.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MUCORMICOSIS

Capítulo 268

E. Bouza Santiago | C. Lumbreras Bermejo

CONCEPTO

La mucormicosis es una infección fúngica invasora rápidamente evolutiva que afecta preferentemente a pacientes inmunocomprometidos y no inmunocomprometidos y que causa una elevada morbimortalidad. Se debe a la invasión tisular por distintos hongos de la familia de los *Mucorales,* y su incidencia puede haberse visto incrementada en años recientes por el uso extensivo de agentes antifúngicos activos frente a *Candida* y *Aspergillus,* pero inactivos frente a los *Mucorales.*

ETIOLOGÍA

La mucormicosis ha sido conocida también como *zigomicosis* o *cigomicosis* por estar causada por hongos de la clase Zigomicetos o Cigomicetos.

Análisis filogenéticos moleculares recientes han producido cambios en la taxonomía de estos hongos, y en la actualidad la tradicional clase Cigomicetos ya no existe, por lo que el término genérico *cigomicosis* ha quedado obsoleto. Su lugar ha sido ocupado por la más moderna

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

denominación de *Glomeromicetos,* dentro de la cual se distinguen varios órdenes, entre ellos los *Mucorales,* responsables de la mucormicosis, y los *Entomophtorales,* agentes causales de la entomoftoramicosis; esta es una infección crónica que afecta fundamentalmente al tejido celular subcutáneo en pacientes inmunocompetentes, predominantemente en regiones subtropicales y tropicales (v. cap. 272, Micosis cutáneas. Micosis subcutáneas. Otras infecciones invasoras causadas por hongos y algas). Los *Mucorales* agrupan 18 especies, de las que las más frecuentes pertenecen a los géneros *Rhizopus, Rhizomucor, Mucor* y *Absidia.* Se trata de especies fúngicas ubicuas y cuyas esporas pueden encontrarse en el suelo, en el aire y en alimentos en descomposición. Pueden ser colonizadores de piel y mucosas en el ser humano y, por tanto, su simple aislamiento en cultivo, sin un cuadro clínico acompañante y sin demostración de invasión tisular, no permite el diagnóstico de mucormicosis.

PATOGENIA

La mucormicosis es una infección de adquisición exógena, la mayor parte de las veces de origen comunitario y, raramente, aunque de forma creciente, de adquisición nosocomial. En la mayor parte de los casos la infección se produce por inhalación de esporas del hongo, aunque también pueden producirse infecciones a través de una puerta de entrada cutánea o por ingestión. En el caso de las infecciones nosocomiales se han descrito brotes epidémicos asociados a contaminación del aire acondicionado, esparadrapos o depresores linguales.

La especie humana tiene una inmunidad natural muy eficaz frente a los *Mucorales,* por lo que la mucormicosis se presenta casi exclusivamente en pacientes con enfermedades subyacentes graves. A pesar de ello, es la tercera causa de infección fúngica invasora tras la candidiasis y la aspergilosis, con una frecuencia estimada de 1,7 casos por millón de habitantes y año.

Una de las situaciones clínicas en que la mucormicosis es más frecuente es la acidosis metabólica y en especial la cetoacidosis diabética. También se ha demostrado una relación entre la mucormicosis y el tratamiento con deferoxamina de las situaciones de sobrecarga de hierro. Los pacientes inmunodeprimidos, tales como los tratados con glucocorticoides, los receptores de un trasplante de órgano sólido, los infectados por el HIV y, particularmente, los pacientes con neutropenia yatrógena por el tratamiento con quimioterapia de neoplasias hematológicas, son enfermos con predisposición a padecer mucormicosis. Más raramente se han descrito casos de mucormicosis en pacientes con malnutrición, grandes quemados, niños prematuros y en ocasiones en pacientes sanos. En los últimos años se ha descrito un incremento sustancial en el número de casos de mucormicosis en pacientes con neoplasias hematológicas tratados en instituciones que emplean profilácticamente azoles de amplio espectro (voriconazol, itraconazol) que carecen de actividad frente a estos hongos. De hecho, en países desarrollados cada vez es mayor el número de pacientes con mucormicosis que presentan neoplasias hematológicas (fig. 268-1) o trasplantes en comparación con el número decreciente de pacientes con diabetes mellitus en situación de cetoacidosis.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Desde el punto de vista histopatológico, la mucormicosis es una infección aguda con un infiltrado predominantemente de polinucleares alrededor de las hifas fúngicas. De forma característica, las hifas son anchas, en forma de cintas, no tabicadas y ramificadas en ángulo recto, con una acusada tendencia a invadir los vasos sanguíneos, y producen trombosis y necrosis hemorrágica del tejido.

CUADRO CLÍNICO

Desgraciadamente, no existen signos o síntomas clínicos específicos de la mucormicosis; sin embargo, el clínico debe sospechar la presencia de esta entidad ante un cuadro clínico sugestivo en un paciente perteneciente a uno de los grupos de riesgo antes descrito y en el que exista necrosis tisular, generalmente de rápida evolución, que es un dato característico de la infección por estos hongos.

Figura 268-1 Mucormicosis cutánea en paciente con leucemia aguda. Se observa la clásica necrosis tisular característica de aquella enfermedad.

MUCORMICOSIS RINOCEREBRAL

Es la forma más frecuente de presentación de las mucormicosis, particularmente en pacientes con cetoacidosis diabética. La infección se origina en los senos paranasales, desde donde la enfermedad puede progresar lentamente o de forma muy rápida y agresiva para invadir los tejidos adyacentes.

Los síntomas clínicos reflejan la afección secuencial de los diferentes órganos por el hongo y consiste en: congestión nasal, rinorrea oscura, epistaxis, dolor facial, cefalea, fiebre y malestar general. Cuando la enfermedad progresa puede aparecer edema facial y/o periorbitario, visión borrosa, quemosis palpebral, diplopía, proptosis y pérdida de visión en el ojo afecto. La progresión de la infección hacia la boca puede provocar ulceraciones necróticas indoloras en el paladar duro. En fases más avanzadas se puede producir la invasión del sistema nervioso central con disminución del nivel de conciencia, trombosis del seno cavernoso, manifestada por ceguera, oftalmoplejía, anestesia corneal y anhidrosis facial, o trombosis de la carótida interna con hemiplejía. El estudio radiográfico, particularmente la TC y la RM craneal, es imprescindible para una adecuada evaluación de la extensión de la infección y guiar el tratamiento quirúrgico.

MUCORMICOSIS PULMONAR

Al contrario de lo que se ha comentado con respecto a las formas rinocerebrales de mucormicosis, la enfermedad pulmonar afecta fundamentalmente a pacientes con neutropenia profunda o con tratamiento prolongado con glucocorticoides. El desuso de la deferoxamina como agente quelante del hierro ha hecho que los casos asociados con este tratamiento hayan desaparecido prácticamente en nuestro medio. Más raramente, la mucormicosis pulmonar puede presentarse en pacientes con diabetes, trasplante de órgano sólido o infección por el HIV.

Las formas clínicas de presentación de la mucormicosis pulmonar son muy variadas y pueden incluir: nódulo solitario, consolidación lobar o segmentaria, cavitación y lesiones bronconeumónicas, que se acompañan de manifestaciones clínicas inespecíficas tales como fiebre, tos, hemoptisis o disnea. La evolución de la mayor parte de los casos es muy rápida, aunque existen raras ocasiones en las que las lesiones se cronifican. Tal como se ha comentado previamente, la lesión característica de la infección por *Mucorales* es la necrosis producida por la invasión de los vasos, lo que en el pulmón se traduce en cavitación, hemorragia,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

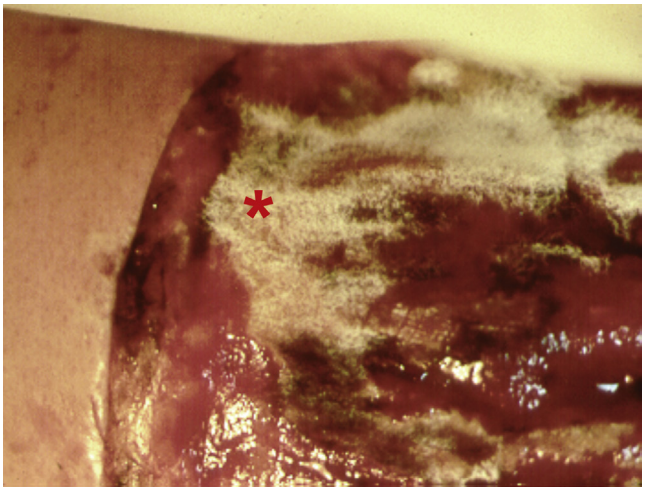


Figura 268-2 Mucormicosis. Signo del «pus peludo». Obsérvense las hifas algodonosas *(asterisco)* creciendo directamente sobre el propio tejido del paciente.

imágenes de infarto «en cuña» y ocasionalmente hemoptisis masiva que puede ser fatal. La mucormicosis, en ausencia de tratamiento, puede extenderse a la pleura, el pericardio, la pared torácica y el diafragma.

MUCORMICOSIS CUTÁNEA Y DE PARTES BLANDAS

La afección de la piel y las partes blandas por *Mucorales* puede ser consecuencia de inoculación directa o resultado de enfermedad diseminada. En su forma de presentación más frecuente, la infección se produce sobre zonas previamente dañadas tales como heridas quirúrgicas o zonas de inserción de catéteres venosos, entre otros. Como ocurre en todas las mucormicosis, la enfermedad primaria de la piel invade rápidamente no sólo el tejido celular subcutáneo, sino también la fascia, el músculo y el hueso subyacente. Además de la necrosis, puede verse sobre ella el crecimiento macroscópico de hifas aéreas («pus peludo»), que convierte las lesiones en características (fig. 268-2). Las lesiones cutáneas secundarias a diseminación hematógena son, sin embargo, nodulares, con mínima destrucción de la epidermis en un principio, aunque rápidamente desarrollan un centro necrótico equimótico.

MUCORMICOSIS GASTROINTESTINAL

La enfermedad gastrointestinal producida por *Mucorales* es excepcional. La infección puede afectar a cualquier porción del tubo digestivo, y se caracteriza por la invasión de la mucosa, la submucosa y los vasos sanguíneos por el hongo. Los síntomas que produce son variados e incluyen: dolor abdominal, distensión, náuseas, vómitos, diarreas, hematemesis y, en casos avanzados, rotura de la pared del tubo digestivo y aparición de peritonitis.

OTRAS FORMAS CLÍNICAS

La endocarditis producida por *Mucorales* es excepcional y ocurre en relación con válvulas protésicas. Como ocurre en otras endocarditis fúngicas, en el caso de la endocarditis por *Mucorales* se producen vegetaciones grandes y frecuentes embolias arteriales. La mucormicosis cerebral aislada es una infección muy rara que se ha observado en pacientes con leucemia, usuarios de drogas por vía parenteral y tras intervención quirúrgica por traumatismo craneal. Otras formas excepcionales que han sido descritas de infección por *Mucorales* son la mucormicosis renal, la peritonitis asociada a diálisis peritoneal o la osteomielitis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de mucormicosis se basa fundamentalmente en una elevada sospecha clínica. Su confirmación se hace basándose en el aislamiento de microorganismos de la familia *Mucorales* en muestras clínicas estériles y se confirma por la demostración de invasión tisular por hifas gruesas, no tabicadas y ramificadas en ángulos rectos. Es importante prevenir que el mero aislamiento de *Mucorales* de superficies cutáneo-mucosas puede ser una simple colonización y no establece el diagnóstico.

TRATAMIENTO

La mucormicosis, como el resto de las infecciones fúngicas invasoras, es una infección con una elevada mortalidad que oscila entre el 10% y el 70%. Esta mortalidad tiende a ser menor en las series publicadas en los últimos años y en las formas cutáneas de la enfermedad y mayor en las formas rinocerebral y pulmonar.

El tratamiento de la mucormicosis se basa en cuatro principios: un diagnóstico rápido, la eliminación de los factores predisponentes, el desbridamiento y la resección quirúrgica y el tratamiento antifúngico adecuado. Nunca se insistirá bastante en la importancia de un diagnóstico precoz en todas las infecciones fúngicas profundas, y en particular en la mucormicosis. Entre los factores predisponentes corregibles están la cetoacidosis diabética y la interrupción del tratamiento con glucocorticoides o con deferoxamina.

La intervención quirúrgica rápida y lo más completa posible constituye el paso capital en el tratamiento de la mucormicosis. De hecho, está perfectamente demostrado que esta actitud, combinada con el uso de antifúngicos, resulta siempre superior al uso de antifúngicos exclusivamente. El principio de que más vale una intervención con resección parcial del tejido necrótico que no realizarla es aún perfectamente válido en esta enfermedad. Desafortunadamente, el cumplimiento de este principio es más fácil en las formas cutáneas o rinocerebrales que en las formas viscerales. Las formas muy extensas o diseminadas, particularmente las formas pulmonares o diseminadas en el paciente neutropénico, hacen muy difícil o imposible la intervención quirúrgica en muchos de los casos.

La anfotericina B es, por el momento, el tratamiento de elección. Si la administración de anfotericina B es en su forma convencional (desoxicolato), las dosis empleadas deben ser elevadas (1-1,5 mg/kg) y alcanzarse lo más rápidamente posible. Las formulaciones lipídicas de la anfotericina B ofrecen la ventaja sobre la forma convencional del fármaco de una menor toxicidad, lo que permite administrar rápidamente dosis elevadas del fármaco, y son actualmente utilizadas con frecuencia en el tratamiento de la mucormicosis. De hecho, algún trabajo reciente parece demostrar una mayor eficacia de las formulaciones lipídicas de anfotericina B en el tratamiento de mucormicosis en comparación con la anfotericina desoxicolato.

Fluconazol, itraconazol y voriconazol carecen de actividad clínica significativa en el tratamiento de las infecciones. Por el contrario, posaconazol ha demostrado poseer una potente actividad *in vitro* y es eficaz en modelos animales frente a las infecciones por *Mucorales.* La experiencia en el tratamiento con posaconazol en pacientes con mucormicosis es todavía limitada, y generalmente como agente de segunda línea. A pesar de que los resultados con este fármaco son esperanzadores, la anfotericina B es todavía el fármaco de primera elección en el tratamiento de la mucormicosis; su uso se reserva a los pacientes en los que la anfotericina falla o produce efectos secundarios importantes, y, en ocasiones, como tratamiento secuencial (se puede administrar p.o.) tras la administración de anfotericina. El isavuconazol, un nuevo triazol que se encuentra en la fase final de desarrollo clínico puede ser una alternativa notable en el futuro inmediato.

Las equinocandinas (caspofungina, anidulafungina) son fármacos antifúngicos con un novedoso mecanismo de acción que interfiere en la síntesis de la pared fúngica. En el tratamiento de casos de mucormicosis siempre se han utilizado en combinación con anfotericina B; no está claro su verdadero papel en el tratamiento de esta infección fúngica, aunque algún estudio ha sugerido que podría mejorar los resultados que se obtienen con la monoterapia con anfotericina B.

El tratamiento combinado con anfotericina B y fármacos tales como 5-flucitosina, rifampicina o tetraciclinas en un intento de obtener un efecto sinérgico no ha demostrado aumentar la probabilidad de curación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Dado que el hierro es crítico para el crecimiento de estos hongos, los quelantes del hierro podrían tener algún papel en el tratamiento de estas infecciones. Deferasirox, un quelante del hierro con un mecanismo de acción diferente al de deferoxamina que, como se ha comentado previamente, favorece la aparición de mucormicosis, levantó expectativas sobre su eficacia como tratamiento coadyuvante de la mucormicosis. Sin embargo, los primeros datos de un estudio clínico aleatorizado sobre la eficacia de la combinación de anfotericina B con deferasirox en comparación con el antifúngico son desalentadores.

El uso de oxígeno hiperbárico es un potencial auxiliar en el tratamiento de la mucormicosis, especialmente en enfermos diabéticos con enfermedad rinocerebral, donde las altas concentraciones de oxígeno podrían disminuir el crecimiento del hongo al tiempo que mejorar la actividad de los fagocitos. La demostración de la eficacia clínica de este tratamiento aguarda a la realización de ensayos clínicos adecuados que parecen poco factibles. Otras posibles alternativas terapéuticas, de utilidad incierta en el tratamiento de esta infección fúngica, consisten en el uso de citocinas tales como el interferón-γ o el factor estimulante de crecimiento de granulocitos y macrófagos, o de antibióticos como la colistina.

De manera genérica, la prevención de los factores que facilitan su aparición (control de la diabetes, uso juicioso de la deferoxamina) es la mejor manera de prevención de la mucormicosis. Adicionalmente, la utilización de la profilaxis con posaconazol en las unidades de tratamiento de neoplasias hematológicas ha mostrado reducir los casos de mucormicosis en esta población.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Binder U, Maurer E, Lass-Flörl C. Mucormycosis-from the pathogens to the disease. Clin Microbiol Infect 2014;20(Suppl 6):60-6.

Hsin-Yun S, Singh N. Mucormycosis: its contemporary face and management strategies. Lancet Infect Dis 2011;11:301-11.

Lackner M, Caramalho R, Lass-Flörl C. Laboratory diagnosis of mucormycosis: current status and future perspectives. Future Microbiol 2014;9:683-95.

Tacke D, Koehler P, Markiefka B, Cornely OA. Our 2014 approach to mucormycosis. Mycoses 2014;57:519-24.

Torres-Narbona M, Guinea J, Muñoz P, Bouza E. Zygomycetes y zygomycosis en la era de nuevas terapias antifúngicas. Rev Esp Quimioter 2007;20:375-86.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CRIPTOCOCOSIS

Capítulo 269

N. Sopena Galindo | M.ª L. Pedro-Botet Montoya

CONCEPTO

La criptococosis es una micosis sistémica de distribución mundial causada habitualmente por *Cryptococcus neoformans* que afecta generalmente a individuos inmunodeprimidos.

ETIOLOGÍA

El género *Cryptococcus* incluye más de 30 especies, aunque *C. neoformans* y, con menor frecuencia, *C. gattii* causan infecciones en el ser humano. Es un hongo levaduriforme, que aparece rodeado de una cápsula polisacárida en los tejidos y en los medios de cultivo bacteriológicos y micológicos. Los determinantes antigénicos del polisacárido capsular han permitido distinguir cuatro serotipos de *C. neoformans,* denominados *A, B, C* y *D.* Sin embargo, sobre la base de diferencias genéticas, el serotipo A corresponde a *C. neoformans* variedad *grubii;* el serotipo D a *C. neoformans* variedad *neoformans,* y los serotipos B y C a una especie distinta denominada *C. gattii*. Además, existen diferencias ecológicas y patogénicas sustanciales entre ambas especies que se mencionan más adelante.

EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA

Existen diferencias importantes en la ecología de *C. neoformans* variedades *grubii* y *neoformans* y *C. gattii*. *C. neoformans* es un saprófito de la naturaleza de distribución universal y se aísla a partir de los excrementos secos de las aves. Sin embargo, es probable que su nicho ecológico sean los vegetales en descomposición y la madera de ciertos árboles en áreas frecuentadas por pájaros, especialmente palomas y pollos que ingerirían vegetación contaminada. La variedad *grubii* es la más común en zonas templadas como Europa y EE. UU. Por el contrario, *C. gatii* no se ha podido aislar en los pájaros y procede de ciertas especies de eucaliptos que crecen en regiones tropicales y subtropicales (Australia, sur de California, Brasil, Hawái, sudeste asiático y África central) y de otros árboles como abetos, arces y robles, como sugiere el brote de criptococosis que se describió en la isla de Vancouver (Canadá).

La importancia de las distintas especies y variedades de criptococo varía en función de la localización geográfica y de la enfermedad subyacente del paciente. Así, hasta el inicio del sida, la variedad más prevalente era la *neoformans*, mientras que en infectados por el HIV prevalece la variedad *grubii* y en inmunocompetentes *C. gattii,* que debido a las mejoras indiscutibles en su identificación se aísla de forma creciente también en inmunodeprimidos.

El mecanismo de infección humana por criptococo no está claro y se baraja la inhalación de aerosoles originados en los excrementos de las palomas o en los eucaliptos y la ingesta de vegetales contaminados por este hongo. Se ha descrito la transmisión entre individuos a través de órganos trasplantados y se han comunicado casos de infección nosocomial y de transmisión materno-fetal. No se conoce ningún caso de contagio a partir de animales enfermos. De forma excepcional, la infección se transmite por punción accidental y ocasiona una enfermedad cutánea localizada. Los principales factores de virulencia son la cápsula, la producción de melanina y la capacidad de crecer a temperaturas elevadas en el cuerpo de los mamíferos.

La inhalación del hongo se sigue habitualmente de una infección pulmonar asintomática que puede permanecer latente mientras la inmunidad se mantenga íntegra. Sin embargo, según el tamaño del inóculo, de la virulencia de la cepa y, especialmente, de la situación inmunológica del huésped, la infección pulmonar puede ser sintomática y diseminarse por vía hematógena al sistema nervioso central o a cualquier otro órgano de la economía. El período de incubación no es conocido.

La mayoría de las infecciones sintomáticas se producen en pacientes con alguna enfermedad que altera la inmunidad celular. El 80%-90% de los casos inciden en pacientes infectados por el HIV y con recuentos inferiores a 200 linfocitos CD4/μL (tres cuartas partes tienen < 50 CD4/μL). Sin embargo, la incidencia de criptococosis en los pacientes infectados por el HIV ha disminuido en los países desarrollados desde la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), mientras que en los países en desarrollo la incidencia es todavía muy elevada. En los pacientes HIV previamente infectados por criptococo que inician TARGA se ha descrito meningoencefalitis y afección pulmonar criptocócica como una manifestación del síndrome de reconstitución inmunológica (SRI). El resto de los casos de criptococosis se producen en pacientes tratados con glucocorticoides, trasplantados (0,3%-5,3% trasplantes de órgano sólido) o con enfermedades linfoproliferativas crónicas como la leucemia linfática crónica. Con menos frecuencia se presenta en pacientes con sarcoidosis, diabetes, cirrosis hepática, insuficiencia

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

renal crónica, enfermedades del tejido conjuntivo (artritis reumatoide, lupus eritematoso diseminado), linfocitopenia CD4 idiopática o que reciben terapia biológica (anti-TNF, como el infliximab, el alemtuzumab, el etanercept o el adalimumab) o excepcionalmente durante la gestación. Sin embargo, alrededor del 20% de los pacientes con criptococosis no infectados por el HIV no tienen factores de riesgo conocidos. Finalmente, la infección es rara en los niños, incluso en los afectos de sida.

CUADRO CLÍNICO Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Aunque la puerta de entrada de la infección por criptococo suele ser respiratoria, la presentación clínica más frecuente es la neurológica en forma de una meningoencefalitis subaguda o crónica y más raramente como un criptococoma. La implicación de la piel o de cualquier otro órgano en las formas diseminadas es mucho menos frecuente.

Las diferencias en la presentación clínica de *C. neoformans* y *C. gattii* podrían depender de la virulencia y de la situación inmunológica del huésped.

La *infección pulmonar* en los pacientes inmunocompetentes suele ser asintomática, aunque algunos pueden aquejar tos, dolor torácico, fiebre o hemoptisis más excepcionalmente. Los factores que determinan que el paciente inmunocompetente desarrolle síntomas no son claros, pero incluyen la carga fúngica infectante y/o factores de virulencia del microorganismo. La radiografía de tórax suele mostrar uno o varios nódulos pulmonares y, con menos frecuencia, infiltrados pulmonares localizados, derrame pleural o adenopatías hiliares.

Por el contrario, en los individuos inmunodeprimidos es más frecuente la presentación sintomática con tos, expectoración que puede ser hemoptoica, disnea y manifestaciones extrapulmonares como fiebre, pérdida de peso y cefalea. En dichos pacientes, la infección pulmonar puede tener una evolución rápidamente progresiva a un síndrome de distrés respiratorio. La gravedad de los síntomas es inversamente proporcional al recuento de linfocitos CD4 positivos o al grado de inmunodepresión. La radiografía suele mostrar infiltrados bilaterales intersticiales o mixtos y, con menos frecuencia, nódulos pulmonares que pueden estar cavitados o derrame pleural. La afectación pulmonar es más frecuente en *C. gattii,* que puede presentarse con grandes masas pulmonares denominadas *criptococomas,* las cuales pueden plantear el diagnóstico diferencial con una neoplasia.

En los individuos inmunocompetentes, la criptococosis suele limitarse al pulmón, mientras que en los inmunodeprimidos, y especialmente en los enfermos con sida, la infección suele estar diseminada en el momento del diagnóstico.

La *meningoencefalitis* de curso subagudo o crónico es la manifestación más frecuente de la criptococosis. Aunque la presentación clínica es variable, los síntomas más frecuentes son la fiebre y la cefalea. En cambio, la alteración de las funciones superiores, la depresión del nivel de conciencia y la rigidez de nuca sólo están presentes en el momento del diagnóstico en el 20%-40% de los casos. La lesión de los pares craneales se produce hasta en el 20% de las criptococosis. Los déficits neurológicos focales y las convulsiones pueden aparecer, habitualmente de forma tardía, en el 10% de las mismas. También se ha descrito la presentación en forma de una demencia, a consecuencia de la afectación difusa del cerebro o del desarrollo de hidrocefalia. En los pacientes más inmunodeprimidos, como los enfermos con sida, la meningoencefalitis puede tener un curso más agudo debido a que la carga infectiva es mayor y la respuesta inflamatoria es menor que en pacientes no infectados por el HIV. En esos casos es más frecuente la afección extraneurológica, principalmente pulmonar y cutánea, que está presente en el momento del diagnóstico hasta en el 30% de los casos.

La TC cerebral suele ser normal. En el 10%-15% de los casos existen lesiones focales hipodensas o isodensas que captan contraste de forma nodular o en anillo. La hidrocefalia se presenta en el 10%-20% de los pacientes. Puede ser asintomática, pero habitualmente se asocia a un deterioro neurológico evolutivo. La RM craneal, que es más sensible que la TC y puede mostrar una dilatación de los espacios de Virchow-Robin que es muy sugestiva de criptococosis en los pacientes de alto riesgo.

El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) suele mostrar una presión de apertura elevada (> 20 cm), una glucosa normal o baja, proteínas moderadamente elevadas y una pleocitosis linfocitaria discreta (50-500/μL). En los pacientes más inmunodeprimidos, el líquido puede ser normal o mostrar una pleocitosis mínima (< 20 células/μL) hasta en una tercera parte de los casos.

Los *criptococomas* cerebrales son indistinguibles clínica y radiológicamente de otras lesiones ocupantes de espacio y pueden cursar con cefalea, náuseas, vómitos o focalidad neurológica. Los pacientes inmunocompetentes infectados con *C. gattii* presentan con mayor frecuencia criptococomas, hidrocefalia y afección de los pares craneales que los pacientes inmunodeprimidos infectados por *C. neoformans.*

Las *lesiones cutáneas* están presentes en el 10%-15% de las formas diseminadas y pueden adoptar diversos tipos (pápulas, pústulas, nódulos, úlceras) y localizaciones. Con menos frecuencia se producen *lesiones óseas* (5%-10% de los casos) líticas o se afectan otros órganos (ojo, próstata, riñón, hígado, corazón). La *infección prostática* puede ser asintomática y constituir un reservorio de posteriores reinfecciones, especialmente en los pacientes con sida. También se han descrito casos de *peritonitis espontánea* criptocócica en pacientes cirróticos o con diálisis peritoneal, infectados o no por el HIV.

Los pacientes HIV positivos infectados por criptococos que inician TARGA, especialmente si tienen recuentos bajos de linfocitos CD4 y/o carga viral elevada, pueden presentar un SRI en forma de meningitis aguda, adenopatías y afección pulmonar. Puede aparecer desde días a meses después de iniciar la TARGA, o también durante el tratamiento de la meningitis criptocócica al poco tiempo de iniciar la TARGA. También se han descrito casos de SRI como una complicación del trasplante de órgano sólido, especialmente en pacientes que reciben pautas de inmunodepresión intensa con tacrolimus, micofenolato y prednisona, al reducir el tratamiento inmunodepresor. Finalmente, se ha descrito en pacientes inmunocompetentes con infección por *C. gattii* después de iniciar el tratamiento antifúngico. En estos pacientes con SRI, a diferencia de aquellos con infección criptocócica manifiesta, los cultivos del LCR y del aspirado de los ganglios linfáticos suelen ser negativos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa inicialmente en la sospecha clínica y constituye a menudo un reto para el clínico, por el inicio subagudo de los síntomas en la mayoría de los casos. Se fundamenta en la observación y el aislamiento del criptococo en muestras clínicas (LCR, sangre, orina y tejidos), aunque también es de gran utilidad la detección del antígeno capsular criptocócico en LCR y suero.

La *tinción con tinta china* del sedimento del LCR o en otras muestras clínicas tras centrifugación es una técnica sencilla, que tiñe toda la preparación de negro excepto la cápsula del criptococo y permite realizar un diagnóstico presuntivo rápido de criptococosis (fig. 269-1). Es positiva en más del 80% de las meningitis criptocócicas que ocurren en los pacientes con sida, en los que el número de microorganismos es mayor, y hasta en la mitad de los casos en los enfermos HIV negativos. Sin embargo, el diagnóstico debe confirmarse por el cultivo, ya que puede tener falsos positivos. Con la tinción de *Gram,* el criptococo aparece grampositivo en las muestras clínicas, aunque esta técnica es menos sensible que la tinta china. En los tejidos, *C. neoformans* es difícil de observar con las tinciones habituales; son útiles las tinciones de metenamina de plata o el ácido peryódico de Schiff.

El criptococo puede crecer en la mayoría de medios para bacterias y hongos. El medio de cultivo más idóneo es el agar Sabouraud sin cicloheximida en el que las colonias de color variable, convexas, lisas y mucoides aparecen a las 48-72 h. Los aislados pueden ser identificados por reacciones bioquímicas. La identificación de las variedades de *C. neoformans* y *C. gattii* puede realizarse por diversos métodos serológicos y genotípicos.

El *cultivo del LCR* es positivo en más del 90% de las meningitis criptocócicas, aunque su negatividad —especialmente frecuente cuando el inóculo es bajo— no descarta la infección. La mayor rentabilidad diagnóstica se obtiene al estudiar varias muestras o un mayor volumen

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

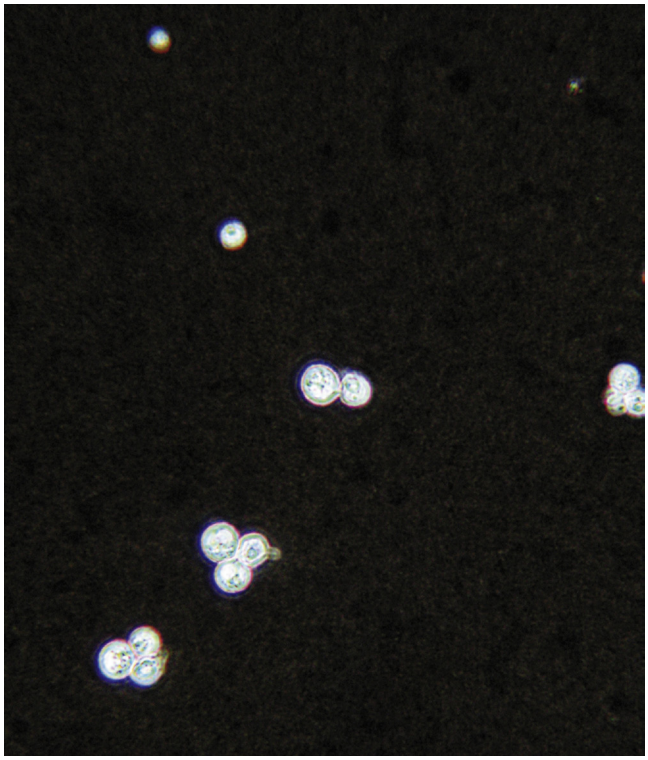


Figura 269-1 Tinción con tinta china de líquido cefalorraquídeo. La cápsula de criptococo permanece sin teñir. (Por cortesía de la Dra. Gema Fernández Rivas, Servicio de Microbiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.)

(5-10 mL) de LCR. El cultivo de otras muestras (sangre, esputo, orina y de cualquier lesión cutánea existente) también es aconsejable cuando se sospecha una criptococosis. El *hemocultivo* es positivo en el 10%-70% de los casos, y resulta más rentable en las formas diseminadas y en los pacientes con sida o gravemente inmunodeprimidos. El aislamiento de *C. neoformans* en el *esputo* es diagnóstico de infección (especialmente en inmunodeprimidos) incluso en ausencia de expresión clínica y obliga a descartar una forma diseminada, ya que la colonización de las vías respiratorias en presencia de alguna enfermedad pulmonar crónica es excepcional. Sin embargo, la broncoscopia con lavado broncoalveolar es más sensible que el esputo para el diagnóstico de la infección pulmonar.

Las pruebas serológicas para la detección del *antígeno capsular criptocócico* por aglutinación o enzimoinmunoanálisis en LCR y suero de los pacientes con enfermedad invasora y meningitis criptocócica constituyen una técnica de diagnóstico rápido que tiene una sensibilidad y especificidad superiores al 95%. Los falsos positivos son raros, especialmente con títulos iguales o superiores a 1:8. En las fases precoces de la infección, esta prueba puede resultar positiva antes que el cultivo, especialmente cuando se obtiene un escaso volumen de LCR. Los falsos negativos son poco frecuentes, pero pueden ocurrir en las fases precoces asintomáticas y en las meningitis crónicas. Las titulaciones más elevadas se producen habitualmente en los pacientes con sida, en los que un título inicial superior a 1:1024 se correlaciona con un número mayor de microorganismos, un mayor grado de inmunodepresión y un peor pronóstico.

Los títulos iniciales de antígeno en el LCR y/o suero suelen correlacionarse con la carga fúngica. Son poco útiles para el seguimiento, ya que pueden permanecer elevados durante meses e incluso con cultivos negativos.

La infección persistente se define como la persistencia de cultivos de LCR positivos después de 2-4 semanas de tratamiento antifúngico efectivo. La recidiva de la infección se define con el aislamiento de criptococos viables de un foco estéril con cultivo previo negativo y la reaparición de síntomas.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la criptococosis depende de la enfermedad de base y fundamentalmente del control de la situación de inmunodepresión del paciente, así como del inóculo de la infección y de la gravedad de la presentación. El pronóstico de la meningitis criptocócica es peor en los pacientes con alteración del nivel de conciencia, una tinción de tinta china muy positiva, un título de antígeno criptocócico en LCR igual o mayor de 1:1024, una escasa respuesta inflamatoria en el LCR (< 20 leucocitos/μL) y una presión elevada del LCR (≥ 25 cm). La detección precoz y el tratamiento de la presión intracraneal elevada mejoran el pronóstico de la meningitis criptocócica. El tratamiento de la enfermedad de base del paciente influye en el pronóstico de la infección, de forma que este ha mejorado en los pacientes con sida que reciben TARGA y es muy malo en los pacientes con enfermedad hepática grave, en enfermedades hematológicas malignas o en aquellos sujetos que reciben dosis de prednisona superiores a los 20 mg/día.

La mortalidad de la meningitis criptocócica en los países desarrollados es del 10%-25% en los primeros 6-12 meses, mientras que en los países en desarrollo puede alcanzar el 100%.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la criptococosis ha cambiado desde la aparición del sida. La anfotericina B desoxicolato o las formulaciones lipídicas de anfotericina B y la flucitosina son activas frente a *C. neoformans* y *C. gattii* y se comportan en combinación como fungicidas. Por el contrario, los azoles (especialmente fluconazol e itraconazol), a pesar de ser activos frente a *C. neoformans* y algo menos a *C. gattii,* son fungistáticos. El desarrollo de resistencias a la anfotericina B y al fluconazol durante el tratamiento es excepcional, aunque el uso de dosis bajas de este último en la profilaxis de la candidiasis orofaríngea ha favorecido la aparición de cepas con concentración inhibitoria mínima elevadas al fluconazol, lo que podría explicar algunos fracasos terapéuticos.

La criptococosis debe tratarse siempre, con la posible excepción de algunas formas pulmonares, en pacientes inmunocompetentes. El objetivo del tratamiento difiere en los pacientes HIV negativos y en los pacientes con sida; mientras que en los primeros se intenta erradicar la infección, en los segundos se pretende controlarla, disminuir la mortalidad y prevenir las recidivas.

En la *criptococosis pulmonar* de los pacientes *inmunocompetentes* debe descartarse la afección extrapulmonar según las manifestaciones clínicas del paciente y a la detección de antígeno criptocócico en suero. La punción lumbar sólo se realizará ante la presencia de signos o síntomas neurológicos. Si el paciente está asintomático y presenta un nódulo pulmonar, puede realizarse seguimiento clínico sin tratamiento, ya que la lesión suele desaparecer espontáneamente tras varios meses. En cambio, en los individuos sintomáticos, con afección radiológica más extensa o con derrame pleural es aconsejable realizar tratamiento con fluconazol en dosis de 400 mg/día durante al menos 3 meses, que puede prolongarse a 6-12 meses en el caso de criptococomas pulmonares ocasionados por *C. gattii*. En los pacientes *inmunodeprimidos,* infectados o no por el HIV, la posibilidad de que coexista afección extrapulmonar diseminada y especialmente neurológica es muy elevada, por lo que antes de iniciar un tratamiento antifúngico es obligado realizar una prueba de detección de antígeno criptocócico en suero y una punción lumbar para estudio del LCR. Descartada la infección diseminada, se realizará siempre tratamiento con anfotericina B en dosis de 0,5-0,8 mg/kg de peso y día por vía i.v. durante 8-10 semanas asociada a flucitosina (100 mg/kg de peso y día, divididos en cuatro dosis). El fluconazol en dosis de 400 mg/día p.o. o i.v. puede ser una alternativa al tratamiento inicial en los casos menos graves o para completar el tratamiento tras conseguir una respuesta clínica favorable.

La *meningoencefalitis criptocócica* es mortal sin tratamiento. Los pilares básicos son el tratamiento antifúngico de inducción, consolidación y mantenimiento, el abordaje de la hipertensión intracraneal y la reducción de la terapia inmunodepresora en el caso de que esta sea el factor predisponente Además, si el paciente está infectado por el HIV o ha sido sometido a un trasplante de órgano sólido, debe plantearse la prevención del SRI, la cronología en el inicio de la TARGA y la prevención primaria de esta infección.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

En los *pacientes HIV positivos con criptococosis meníngea,* el tratamiento de inducción de elección es la anfotericina B (0,7-1 mg/kg de peso y día) durante 2 semanas o hasta conseguir la estabilidad clínica. La adición de flucitosina (100 mg/kg de peso y día) en esta fase se ha asociado a una negativización más rápida del cultivo del LCR, a una disminución de la mortalidad y a un riesgo menor de recidiva en el primer año, sin aumentar la toxicidad, y permite reducir las dosis de anfotericina B (0,7-0,8 mg/kg de peso y día). En los pacientes con insuficiencia renal o que presentan nefrotoxicidad durante el tratamiento con anfotericina B convencional es aconsejable utilizar una formulación lipídica de anfotericina B (anfotericina liposómica, 3 mg/kg de peso y día, o anfotericina complejo lipídico, 5 mg/kg de peso y día) y monitorizarla concentración de flucitosina para mantener las concentraciones séricas por debajo de 100 μg/mL con el fin de disminuir el riesgo de efectos secundarios. Si no se dispone de flucitosina, se administrará anfotericina B en las mismas dosis asociada a fluconazol (400 mg/12 h p.o.). Tras conseguir la esterilización del LCR (~2 semanas) puede seguirse con fluconazol (400 mg/día p.o.) o, en el caso de haber utilizado fluconazol en fase de inducción, se seguirá con la dosis de 400 mg cada 12 h p.o. hasta completar 8 semanas de tratamiento (fase de consolidación). A continuación, la fase de mantenimiento, se continuará de forma indefinida con dosis de fluconazol inhibidoras (200 mg/día), aunque es posible plantear su retirada al año en función de la situación de la infección por el HIV.

En la *meningoencefalitis criptocócica de los pacientes HIV negativos,* debe diferenciarse si el paciente es o no trasplantado a pesar de que las estrategias proceden de estudios realizados en pacientes infectados por el HIV. En este sentido, en pacientes trasplantados el tratamiento de inducción de elección es la combinación de anfotericina B liposómica (3-4 mg/kg de peso y día) o anfotericina complejo lipídico 5 mg/kg de peso y día debido al riesgo que tienen estos pacientes de nefrotoxicidad y de interacción con los inhibidores de la calcineurina, asociada en ambos casos a flucitosina (100 mg/kg de peso y día) con monitorización estrecha de la función renal. Por el contrario en pacientes no trasplantados se podrá utilizar anfotericina B convencional (0,7-1 mg/kg de peso y día) en lugar de anfotericina B liposómica en combinación con flucitosina a las mismas dosis que en pacientes trasplantados. La fase de inducción se prolongará hasta que el paciente quede afebril y los cultivos del LCR sean negativos (habitualmente 2 semanas). En el caso de no poder utilizar flucitosina, se emplearán dosis mayores (6 mg/kg de peso y día) y más prolongadas (4-6 semanas) de anfotericina liposómica. Para la consolidación, se utilizará tanto en trasplantados como en no trasplantados el fluconazol por vía oral (400-800 mg/día) durante 8 semanas en función de la evolución clínica y de la enfermedad de base del paciente. Finalmente y durante la fase de mantenimiento, se reducirá la dosis de fluconazol a 200 mg/día y se mantendrá durante un período aproximado de 6 a 12 meses. En la tabla 269-1 se expone el tratamiento antifúngico de la meningoencefalitis criptocócica.

El aumento de la *presión intracraneal* antes, durante o después del tratamiento de la meningitis criptocócica conduce a un deterioro neurológico (aumento de la cefalea, depresión de conciencia, afección de pares craneales) y puede llevar a la muerte súbita en las primeras semanas sea cual sea la enfermedad subyacente del paciente. Por ello, cuando la presión del LCR sea superior a 25 cm, es necesario practicar punciones lumbares repetidas, colocar un drenaje lumbar o incluso realizar una derivación lumboperitoneal. No son adecuados para el control de la hipertensión intracraneal ni el manitol, ni la acetazolamida ni los glucocorticoides, excepto estos últimos en el SRI.

En caso de que el paciente esté bajo *tratamiento inmunodepresor,* se deben tener en cuenta las interacciones medicamentosas entre los inmunodepresores y la terapia antifúngica. Por otro lado, la reducción de la terapia inmunodepresora, beneficiosa en el control de la infección criptocócica puede conllevar un rechazo del injerto o un SRI. Se desconoce la estrategia óptima aunque parece que una reducción gradual y lenta de tales fármacos sería lo aconsejable. En el caso de pacientes trasplantados en tratamiento con inhibidores de la calcineurina y glucocorticoides, debe reducirse en primer lugar estos últimos, ya que los inhibidores de la calcineurina tienen actividad anticriptocócica *in vitro.*

Los síntomas del *SRI* suelen remitir espontáneamente y no se debe modificar el tratamiento antifúngico. La pleocitosis leucocitaria en LCR es frecuente. Si aparecen síntomas de hipertensión intracraneal, se pueden utilizar glucocorticoides (prednisona 0,5-1 mg/kg de peso y día), aunque no existen estudios que demuestren su eficacia. Para evitar su aparición en los pacientes infectados por el HIV *naïve,* se aconseja

Tabla 269-1 Tratamiento antifúngico en la meningoencefalitis criptocócica

SITUACIÓN	INDUCCIÓN	INDUCCIÓN SI NO SE UTILIZA FLUCITOSINA	CONSOLIDACIÓN	MANTENIMIENTO
Pacientes HIV positivos	ANBd (0,7-0,8 mg/kg de peso y día i.v.) o ANB liposómica (4 mg/kg de peso y día i.v.) o ABLC (5 mg/kg de peso y día i.v.)[a] + flucitosina[b] (100 mg/kg de peso y día p.o.) durante 2 semanas[c]	ANBd (0,7 mg/kg de peso y día i.v.) o ANB liposómica (4 mg/kg de peso y día i.v.) o ABLC (5 mg/kg de peso y día i.v.)[a] + fluconazol 400 mg/12 h p.o. durante 2 semanas[c]	Fluconazol, 400 mg/día p.o. durante 8 semanas Si en inducción se ha utilizado combinación con fluconazol, se seguirá con fluconazol en la dosis de 400 mg/12 h p.o. durante 8 semanas	Fluconazol, 200 mg/día p.o. durante ≥ 1 año
Pacientes HIV negativos trasplantados	ANB liposómica (3-4 mg/kg de peso y día i.v.) o ABLC (5 mg/kg de peso y día i.v.) + flucitosina[b] (100 mg/kg de peso y día p.o.) durante 2 semanas[c]	ANB liposómica (6 mg/kg de peso y día i.v.) o ABLC (5 mg/kg de peso y día i.v.) durante 4-6 semanas	Fluconazol, 400-800 mg/día p.o. durante 8 semanas	Fluconazol, 200-400 mg/día p.o. durante 6-12 meses
Pacientes HIV negativos no trasplantados	ANBd (0,7-1 mg/kg de peso y día i.v.) o ANB liposómica (3-4 mg/kg de peso y día i.v.) o ABLC (5 mg/kg de peso y día i.v.)[a] + flucitosina[b] (100 mg/kg de peso y día p.o.) durante 2 semanas[c]	ANB liposómica (6 mg/kg de peso y día i.v.) o ABLC (5 mg/kg de peso y día i.v.) durante 4-6 semanas	Fluconazol, 400-800 mg/día p.o. durante 8 semanas	Fluconazol, 200 mg/día p.o. durante 6-12 meses

[a]Si existe riesgo de nefrotoxicidad, como en caso de diabetes, hipertensión arterial mal controlada, agentes nefrotóxicos concomitantes o sospecha de nefropatía por el HIV.
[b]Si existe riesgo de nefrotoxicidad o insuficiencia renal, se deberán monitorizar los niveles de flucitosina y disminuir la dosis del fármaco. Si el filtrado glomerular (FG) es de entre 20 y 50, se administrará la mitad de la dosis diaria; si el FG < 20, se administrará una cuarta parte de la dosis diaria; si el paciente está en hemodiálisis, se administrará la mitad de la dosis diaria tras la diálisis, y en casos de diálisis peritoneal se administrará 0,5-1 g/día.
[c]El tratamiento en fase de inducción se ha de prolongar un mínimo de 2 semanas y finalizará cuando el cultivo del líquido cefalorraquídeo sea negativo.
ABLC: anfotericina B complejo lipídico; ANB: anfotericina B; ANBd: anfotericina B desoxicolato.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

posponer el inicio de la TARGA hasta la estabilización clínica de la infección criptocócica (2-8 semanas).
Para evaluar la respuesta al tratamiento de la meningoencefalitis criptocócica se realizará cultivo del LCR cada semana hasta la esterilización del líquido. Posteriormente se harán controles al finalizar el tratamiento y 1, 2, 3 y 6 meses después, así como un control anual. Esta estrategia ha permitido reducir el riesgo de recidivas de un 15%-25% a un 1,3%. El tratamiento de las *recidivas* puede realizarse con el mismo fármaco del primer episodio, pero con dosis más elevadas y durante períodos más prolongados.
Por lo que se refiere al tratamiento del *criptococoma cerebral,* sólo existen estudios observacionales. Se aconseja una terapia de inducción mediante la combinación de anfotericina B convencional (0,7-1 mg/kg de peso y día) o una formulación lipídica (anfotericina B liposómica en la dosis de 3-4 mg/kg de peso y día) y flucitosina durante al menos 6 semanas para pasar posteriormente a las terapias de consolidación y mantenimiento con fluconazol (400-800 mg/día) durante 6 a 18 meses. Si existe efecto masa se pueden utilizar glucocorticoides especialmente si existe déficit neurológico. La cirugía es necesaria en caso de lesiones mayores a 3 cm o cuando existe intenso efecto masa a pesar de diversos tratamientos de inducción o en casos de afectación del nervio óptico. Si aparece hidrocefalia en el caso de criptococomas cerebrales, se implantará una derivación.

PROFILAXIS

La profilaxis primaria en pacientes HIV no se aconseja basándose en resultados de una revisión sistemática de la Cochrane.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Chen SC, Meyer W, Sorrell TC. Cryptococcus gattii infections. Clin Microbiol Rev 2014;27:980-1024.

Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf (Acceso el 3 de febrero de 2016.)

Perfect JR, Dismukes WE, Goldman DL, Graybill RJ, Hamill RJ, Harrison TS, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010;50:291-322.

Singh N, Dromer F, Perfect JR, Lortholary O. Cryptococcosis in solid organ transplant recipients: current state-of-the-science. Clin Infect Dis 2008;47:1321-7.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CANDIDOSIS

Capítulo 270

J. de la Torre Cisneros | C. Ferrándiz Foraster

CONCEPTO

Las candidosis son micosis oportunistas muy frecuentes de evolución aguda, subaguda o crónica, producidas por diferentes especies del género *Candida*. Pueden afectar a piel, mucosas o tejidos profundos. Cuando la levadura invade los tejidos o se localiza en el torrente circulatorio se denomina *candidosis invasora. Candida* spp. es la causa más frecuente de infección fúngica invasora en los seres humanos. El pronóstico es variable, desde cuadros cutáneo-mucosos leves hasta la candidosis invasora relacionada con alta mortalidad.

ETIOLOGÍA

El género *Candida* lo forman hongos levaduriformes, predominantemente unicelulares, cuyas células aisladas son de morfología oval o cilíndrica. La especie más virulenta y de mayor interés en patología humana es *Candida albicans,* aunque otras especies del género *(C. parapsilosis, C. glabrata, C. tropicales, C. krusei)* tienen cada vez más importancia como agentes causales de infecciones sistémicas oportunistas.
Estos hongos se desarrollan rápidamente (24-48 h) en medios de cultivo ordinarios o en medio de Sabouraud, tanto a 25 °C como a 37 °C. Las colonias son de forma y textura similares a las de las colonias bacterianas y, con algunas excepciones, las diferentes especies del género suelen dar lugar a colonias blancas muy similares entre sí. Con medios de cultivo con sustratos cromógenos se puede realizar una identificación presuntiva de las colonias. Estas levaduras se aíslan en los frascos de hemocultivos (aerobios). Recientemente se han introducido métodos serológicos y moleculares para su detección.
Actualmente está estandarizado el estudio de sensibilidad de *Candida* spp. Su utilidad clínica es indudable. La sensibilidad a los antifúngicos, concretamente a los azoles, varía según la especie de *Candida*. *C. albicans* es uniformemente sensible, aunque algunas cepas pueden tener una concentración inhibitoria mínima elevada a fluconazol. *C. krusei* tiene resistencia primaria a fluconazol y las otras especies son en general menos sensibles que la primera. El uso previo de azoles y equinocandinas incrementa el riesgo de resistencia. *C. parasilopsis* puede mostrar resistencia a las equinocandinas.

EPIDEMIOLOGÍA

Candida spp. forma parte de la flora de la piel y de las mucosas del sistema digestivo, genital y urinario. En condiciones normales y en una población sana, un 30%-50% de los individuos suelen tener *C. albicans,* en escaso número, como un componente más o menos regular y estable de la flora comensal de la mucosa bucal y digestiva. También forma parte de la microflora vaginal en el 20% de las mujeres. Estos porcentajes son más elevados en diabéticos, embarazadas, inmunodeprimidos, pacientes tratados con glucocorticoides, inmunodepresores o antibióticos. Por tanto, su aislamiento en estas localizaciones puede ser sólo indicativo de colonización. El uso previo de azoles y equinocandinas modifica la epidemiología.
Aunque también se han aislado en animales, plantas, alimentos, objetos inanimados y medio ambiente, su aislamiento clínico no debe ser considerado un contaminante de laboratorio. La incidencia de la candidosis invasora, especialmente la candidemia, está en aumento en relación con el incremento de la población vulnerable, y se estima entre 0,2 y 0,4 casos por cada 10 000 pacientes/día.

PATOGENIA Y FACTORES DE RIESGO

Se conocen varios factores de virulencia de las especies del género *Candida*. Las cepas invasoras muestran una mayor capacidad de adherencia y suelen formar seudohifas, lo que facilita la penetración en los tejidos. Antígenos situados en la pared fúngica, como los mananos, las manano-proteínas y la quitina, colaboran en esta función y hacen a la levadura menos vulnerable al sistema inmunitario.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La respuesta inmunitaria frente a las infecciones por *Candida* está constituida por varios mecanismos: a) la barrera protectora formada por la piel y las mucosas, de forma que cualquier disrupción puede permitir la invasión; b) la inmunidad innata representada fundamentalmente por los neutrófilos (además de monocitos, eosinófilos, células dendríticas e incluso epiteliales), que pueden fagocitar las blastosporas que atraviesan la barrera mucocutánea y destruir las seudohifas que favorecen la invasión, de modo que cualquier déficit numérico o funcional (p. ej., déficit de mieloperoxidasa) de los neutrófilos o monocitos puede favorecer la infección, y c) la inmunidad adaptativa representada por la inmunidad humoral y celular-específica. Los anticuerpos y el complemento favorecen la fagocitosis, pero son incapaces por sí mismos de destruir estas levaduras. Las alteraciones de la inmunidad celular favorecen la candidosis mucocutánea, pero tienen menos relación con la candidosis invasora. No obstante, la función de los linfocitos T cooperadores es fundamental en la regulación de la fagocitosis.

La fuente de infección *C. albicans* es generalmente endógena. Las candidosis superficiales, si se exceptúa la candidosis mucocutánea crónica, se deben a alteraciones locales en el hospedador. Las candidosis mucosas se ven favorecidas por causas locales y generales como la edad, el embarazo, la toma de antibióticos y glucocorticoides, neutropenia o inmunodeficiencias congénitas o adquiridas. Las infecciones de la piel aparecen en áreas intertriginosas, donde la humedad y la maceración, por el roce continuo de dos superficies, favorecen el anidamiento de estas levaduras. Normalmente, la invasión fúngica de tejidos submucosos sólo se produce cuando las mucosas pierden su integridad.

La candidosis mucocutánea crónica aparece en enfermos con defectos congénitos bien definidos: disgenesias del timo y defectos del sistema de inmunidad celular (agammaglobulinemia de tipo suizo, síndrome de Nezelof-Alliborne, síndrome de Di George), deficiencias poliendocrinas (hipofunción corticosuprarrenal e hipoparatiroidismo familiar juvenil, y timomas en adultos) y alteraciones de la función leucocitaria (defecto de la actividad candidicida de los granulocitos, presumiblemente debida a un déficit relativo de mieloperoxidasa por parte de estas células).

Generalmente, la candidosis invasora es una infección nosocomial. La infección suele estar causada por levaduras pertenecientes a la flora autóctona del paciente (endógena) en relación con la interrupción de los mecanismos de defensa. Los factores de riesgo más importantes son: a) el uso de antibióticos de amplio espectro; b) factores que favorecen la entrada o persistencia del hongo en la sangre como el uso de catéteres vasculares, la nutrición parenteral, el uso de drogas por vía intravenosa, los dispositivos intravasculares —válvulas cardíacas, prótesis vasculares, corazón artificial— y las quemaduras extensas; c) la neutropenia prolongada y otras situaciones de inmunodepresión generalizada como el trasplante de algunos órganos sólidos, el uso prolongado de glucocorticoides o el cáncer; d) la intervención quirúrgica de aparato digestivo, y e) la *diabetes mellitus*. No es infrecuente que aparezcan varios factores a la vez.

Se considera que un trasplante hepático es de alto riesgo de candidosis invasora cuando tiene al menos dos de los siguientes factores de riesgo: retrasplante, creatinina superior a 2 mg/dL, coledocoyeyunostomía, uso intraoperatorio de más de 40 unidades de hemoderivados, tiempo intraoperatorio prolongado (> 1 h) y colonización por *Candida* spp. detectada en los 2 días previos o en los tres posteriores al trasplante.

Los principales factores de riesgo de candidosis invasora en el paciente crítico no neutropénico son: la colonización por *Candida,* la gravedad de la enfermedad (escala Apache), el uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, la intervención quirúrgica previa (sobre todo intestinal), la necesidad de diálisis, el uso de catéteres venosos centrales, la nutrición parenteral y el tiempo de estancia en UCI. La valoración asilada de la colonización tiene un bajo valor predictivo positivo, es laboriosa y cara. Se ha desarrollado un índice clínico predictivo que combina varios de estos factores para valorar el riesgo *(Candida score)* (tabla 270-1). Es muy específico, pero no identifica a todos los pacientes de riesgo.

En los pacientes tratados con quimioterapia y en los pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos, el principal factor de riesgo es la intensidad y duración de la neutropenia. La enfermedad injerto contra receptor es un factor de riesgo adicional. Los principales factores de riesgo para la candidosis neonatal son prematuridad, edad (a menor edad mayor riesgo) y uso de catéteres intravasculares.

Tabla 270-1 Sistema de puntuación del *Candida score*

FACTOR DE RIESGO	PUNTUACIÓN
Nutrición parenteral	1
Intervención quirúrgica	1
Colonización multifocal por *Candida* spp.*	1
Sepsis grave	2

*Dos o más aislamientos no contiguos de la misma o de distinta especie.

Cuadro 270-1 Principales formas clínicas de candidosis

- Candidosis cutánea
- Candidosis ungueal
- Candidosis de las mucosas
  - Candidosis orofaríngea (muguet)
  - Queilitis angular
  - Vulvovaginitis
  - Balanopostitis
  - Infecciones del tracto urinario. Candiduria
  - Esofagitis
  - Gastritis
  - Enteritis
  - Anitis
  - Laringitis
- Candidosis mucocutánea crónica
- Manifestaciones alérgicas (cándides o levúrides)
- Candidosis invasora. Candidosis profundas

CUADRO CLÍNICO

En el cuadro 270-1 se resumen las principales formas clínicas de candidosis. En muchas ocasiones, las lesiones cutáneo-mucosas son suficientemente características para permitir orientar un diagnóstico de sospecha. El aislamiento microbiológico permite el diagnóstico de la especie y el estudio de las sensibilidades de los antifúngicos. En algunos casos, el diagnóstico se hace por el estudio histopatológico de mucosas o tejidos profundos.

CANDIDOSIS CUTÁNEAS

La mayoría de las candidosis cutáneas acontecen en las zonas de pliegues (intertrigo) o en lugares donde la oclusión por el uso de ropas ajustadas o apósitos médicos crea un ambiente húmedo. También pueden afectarse otras zonas como las áreas periorificiales y los dedos de las manos, por su frecuente contaminación con la saliva.

La afección de las zonas de grandes pliegues (axilar, genitocrural, interglúteo, submamario) es particularmente frecuente en los obesos. La afección suele ser simétrica y se manifiesta por grandes placas eritematosas, lisas, brillantes, ligeramente exudativas, con pequeñas pústulas subcórneas que se rompen para dar lugar a diminutas erosiones, y posterior descamación. La presencia de pústulas y pápulas satélites es bastante característica. El prurito es variable. La afección de los pequeños pliegues como los espacios interdigitales de las manos *(erosio interdigitalis blastomicetica)* principalmente en sujetos que trabajan con las manos húmedas, y de los pies favorecido por el uso de calzado oclusivo en países cálidos, se manifiesta por una marcada maceración de la piel de la zona y el desarrollo de una gruesa capa córnea de color blanquecino. En los lactantes es frecuente que la denominada *dermatitis del pañal,* generalmente de carácter irritativo por el contacto con el pañal, se sobreinfecte por *Candida,* lo que agudiza los síntomas.

CANDIDOSIS UNGUEALES

Ocurre con particular frecuencia en individuos que trabajan con las manos inmersas en el agua. La infección del aparato ungueal, principalmente de las manos, puede manifestarse de diversas formas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

y la más frecuente es la paroniquia crónica. Esta consiste en una inflamación de las partes blandas periungueales con dolor, eritema y edema de la zona, que en fases de agudización puede llegar a supurar a través del pliegue proximal al apretar la zona. De forma secundaria se puede afectar la uña con alteraciones de la coloración, onicólisis y distrofia que afecta fundamentalmente a la parte proximal, y los pliegues laterales de la uña, a diferencia de las onicomicosis por dermatofitos que afectan primariamente al borde libre.

CANDIDOSIS DE LAS MUCOSAS

Candidosis orofaríngea (muguet)

Suele estar producida por *C. albicans* sola o en combinación con otras cepas. En ella aparecen una o varias seudomembranas blancas que cubren la lengua, el paladar blando y la mucosa bucal. Cuando se arrancan dejan al descubierto una superficie enrojecida y erosionada. A veces, en niños pequeños pueden extenderse y dificultar la deglución e incluso la respiración. En niños mayores y adultos pueden no dar sintomatología o producir escozor e incluso dolor que se exacerba al ingerir alimentos. Es una entidad clínica particularmente frecuente en recién nacidos de madres que padecen candidosis vaginal. En niños mayores, un muguet crónico puede traducir la existencia de un defecto anatómico, alteraciones poliendocrinas o defectos inmunitarios. En adultos, puede deberse a déficit de riboflavina, diabetes, alteraciones endocrinas, estadios terminales de una neoplasia y administración de glucocorticoides o antibióticos. Finalmente, la candidosis oral, con o sin extensión a la mucosa esofágica, es muy frecuente en pacientes HIV positivos muy inmunodeprimidos. En ellos son típicas las recurrencias si las cifras de CD4 no se recuperan con tratamiento antirretroviral. La presencia de odinofagia es predictiva de la asociación a esofagitis.

Queilitis angular

Es una dermatitis de la comisura de los labios, generalmente bilateral, que puede cronificarse. Las lesiones son fisuradas, maceradas y triangulares con vértice comisural. Se presenta sobre todo en niños, adultos con prótesis dentarias mal colocadas y ancianos sin dientes, factores que favorecen el cúmulo de saliva en esta localización.

Vulvovaginitis

Es relativamente frecuente, en especial durante el embarazo; el 25%-30% de las secreciones vaginales obedecen a esta etiología. Clínicamente se caracteriza por un prurito vulvar tenaz y aspecto rojo-congestivo de vulva y/o vagina que puede extenderse al resto del perineo; a veces aparecen placas blanquecinas en la mucosa y es bastante constante la leucorrea, con secreción blanquecina de aspecto cremoso que en ocasiones puede ser clínicamente indistinguible de la producida por tricomonas. El laboratorio tiene, también aquí, un papel decisivo.

Balanopostitis

Suele aparecer en individuos no circuncisos, asociada a diabetes o a historia de vaginitis en la pareja. Sobre el glande y el prepucio aparecen lesiones eritematoerosivas y pústulas superficiales que se rompen y dejan un borde descamativo. En ocasiones aparece una secreción blanquecina que cubre el área de eritema. Clínicamente cursa con dolor, sensación de quemazón o prurito (fig. 270-1).

Figura 270-1 Balanopostitis candidósica. Intenso eritema del glande y del prepucio, cubiertos de pústulas y secreción blanquecina.

Infecciones del tracto urinario. Candiduria

Causada por *C. albicans, C. glabrata* o *C. tropicalis,* es frecuente en el medio hospitalario, sobre todo en pacientes diabéticos, sondados y tratados con antibióticos. Puede no dar sintomatología o manifestarse clínicamente como una cistitis con fiebre, disuria y polaquiuria.

Esofagitis

En los niños suele ser consecuencia de extensión directa de lesiones de la cavidad oral y se manifiesta clínicamente en el lactante por el rechazo de biberón y vómitos, a veces hemáticos. En el adulto puede encontrarse asociada a sida, tratamiento con antibióticos, glucocorticoides, diabetes, irradiación, neoplasias o leucopenias. La sintomatología suele ser bastante llamativa: disfagia, sensación de quemazón retroesternal y pirosis. La esofagoscopia pone en evidencia una mucosa parcialmente cubierta por seudomembranas blanquecinas que pueden sangrar con facilidad. La biopsia de las lesiones permite el estudio anatomopatológico y microbiológico.

Gastritis

La gastritis por invasión de la mucosa íntegra del estómago es muy rara y generalmente aparece durante las fases finales de una infección diseminada. Sin embargo, cada vez se describe con mayor frecuencia la infección localizada en pacientes con úlceras gástricas. Se postula que el uso de inhibidores de la secreción ácida favorece la colonización por cándidas de la mucosa ulcerada.

Enteritis

Se trata de una de las entidades clínicas más controvertidas atribuidas a *C. albicans*. Es una enfermedad de diagnóstico difícil y suele ser secundaria a administración de antibióticos en niños pequeños. Clínicamente cursa con dolor abdominal de tipo cólico, heces frecuentes y líquidas de color amarillo-ocre, a veces con estrías de sangre y deshidratación en grado variable.

En el caso de enteritis, la presencia de *C. albicans* en heces no es suficiente para establecer el diagnóstico. Posee más valor la demostración del agente en la mucosa intestinal, su aislamiento repetido de las lesiones ulceradas y su presencia en el examen directo de las heces en gran cantidad, sobre todo en fase micelial y con claro desplazamiento de la flora habitual.

Anitis

Cursa con prurito. Localmente hay congestión de la mucosa y frecuentemente lesiones erosivas que pueden extenderse por vecindad y producir intertrigo anogenital, y viceversa.

Laringitis

Suele ser secundaria a un muguet faríngeo; cursa clínicamente con disfonía o afonía y en el examen con espejo de Clarke suelen observarse las típicas seudomembranas. La bronquitis cursa clínicamente con tos frecuente y productiva; a veces, fiebre y esputos hemoptoicos.

CANDIDOSIS MUCOCUTÁNEA CRÓNICA

Es muy infrecuente y suele acompañar a inmunodeficiencias congénitas, normalmente asociadas a endocrinopatías. La enfermedad suele iniciarse en la infancia y la primera evidencia clínica suele ser un muguet persistente; posteriormente suelen afectarse las uñas, la piel, el cabello y las mucosas. La enfermedad evoluciona de forma crónica hacia la formación de granulomas muy deformantes. Son frecuentes

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la alopecia permanente y las estenosis esofágicas. Estos enfermos pueden sobrevivir durante muchos años y, curiosamente, la candidosis diseminada no es una complicación de esta enfermedad; la causa más frecuente de muerte es una sepsis bacteriana. Presentan anergia cutánea total o no responden a la candidina, aunque lo hagan a otros tipos de antígenos. Una forma especial es el *granuloma candidósico,* en el que junto con una candidosis generalizada aparecen lesiones hiperqueratósicas, a modo de cuerno cutáneo, en cara y cuero cabelludo.

MANIFESTACIONES ALÉRGICAS (CÁNDIDES O LEVÚRIDES)

Las manifestaciones alérgicas cutáneas se han podido demostrar de forma precisa en *C. albicans*. Aparecen en la piel de muy diversas formas, sin ninguna característica morfológica específica y a menudo asociadas a intenso prurito; pueden afectar a cualquier zona del tegumento. Su etiología sólo puede reconocerse por una positividad de las reacciones alérgicas específicas, ya que no existen datos patognomónicos. Las manifestaciones alérgicas respiratorias también están totalmente desprovistas de especificidad etiológica y pueden presentarse como coriza, rinosinusitis, tos espasmódica y asma.

La intradermorreacción a la candidina puede tener interés en el diagnóstico de formas alérgicas consecutivas a una sensibilización a *Candida;* en este caso, una reacción focal en compañía de la reacción local posee valor diagnóstico.

CANDIDOSIS INVASORA (CANDIDOSIS PROFUNDA)

La candidemia es la manifestación más frecuente de la candidosis invasora. Las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas. Entre las manifestaciones características está la endoftalmitis, las lesiones cutáneas en forma de pequeñas pápulas rojas diseminadas y la pustulosis de la barba y del cuero cabelludo. El origen más frecuente de la candidemia son catéteres intravasculares y prótesis vasculares, seguido de las vías urinarias y del aparato digestivo. En un 10%-20% de los casos el origen de la candidemia es desconocido.

En el marco de una candidosis diseminada pueden verse afectados numerosos órganos como el ojo, el riñón, el cerebro, el miocardio, el hueso y, eventualmente, cualquier otro órgano. El diagnóstico de la candidosis invasora es difícil en ausencia de hemocultivos positivos (lo que ocurre en el 50% de los casos), por lo que en ocasiones se realiza en la necropsia. El cultivo de *Candida* spp. en diferentes localizaciones (esputo, orina, heces, piel) ha de ser interpretado con cautela, en el marco del contexto clínico y de los factores de riesgo presentes. En estos casos, el diagnóstico de certeza lo establece la biopsia tisular cuando se observan microabscesos difusos con granulomas ocasionales, que a veces confluyen en macroabscesos. El valor diagnóstico de la serología es controvertido (detección de manano, de anticuerpos antimanano y de β-D-glucano). Los falsos negativos son frecuentes tanto en la detección de anticuerpos (posiblemente en relación con inmunodepresión) como en la detección de antígenos. Posiblemente sea necesaria la detección conjunta de antígenos y anticuerpos. Las técnicas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real del RNA ribosómico o de partes del DNA, pueden contribuir al diagnóstico. Mientras tanto, la decisión de iniciar tratamiento frecuentemente se hace de forma empírica, sobre la base de la sospecha clínica. Se deben realizar hemocultivos frecuentes y exploraciones físicas repetidas en busca de cuadros focales, especialmente afección ocular. La presencia de una bacteriemia asociada puede evitar el crecimiento de *Candida* spp. No se debe despreciar un hemocultivo positivo para *Candida* sin realizar una evaluación clínica exhaustiva.

La candidosis ocular puede ocurrir por diseminación hematógena o por inoculación directa, sobre todo en el marco de la cirugía ocular. Puede manifestarse por visión borrosa, escotomas, dolor y enrojecimiento ocular. En los pacientes críticos estos síntomas pueden pasar desapercibidos. Se recomienda hacer un estudio de fondo de ojo a todos los pacientes con candidemia, así como a cualquier paciente hospitalizado con fiebre nosocomial persistente, hemocultivos negativos y sin foco aparente. Es recomendable hacerlo cuando la candidemia está controlada y es improbable que se produzcan nuevos implantes hematógenos. En los pacientes neutropénicos debe realizarse al recuperarse de la neutropenia, ya que es cuando se puede poner de manifiesto. Se puede afectar cualquier estructura ocular y evolucionar a una endoftalmitis de difícil tratamiento y mal pronóstico (ceguera permanente). El diagnóstico se establece por la presencia de exudados algodonosos coriorretinianos en el fondo de ojo que rápidamente evoluciona a una vitritis. El estudio del aspirado de la cámara anterior raramente es diagnóstico. La vitrectomía tiene valor diagnóstico y terapéutico. El líquido obtenido debe centrifugarse y estudiarse mediante frotis, cultivo y, eventualmente, PCR.

Otras veces la candidosis invasora puede presentarse en forma de cuadros focales sin candidemia ni diseminación. Entre ellas destacan peritonitis secundaria a intervención quirúrgica digestiva, perforación de víscera hueca o diálisis peritoneal. En general, *Candida* spp. puede infectar e invadir cualquier lecho quirúrgico.

La meningitis por *Candida* spp. puede ser consecuencia de una diseminación hematógena o producirse por contigüidad como consecuencia de una derivación ventricular, de una punción lumbar, traumatismo o neurocirugía. La meningitis es muy frecuente en la candidosis invasora neonatal. El estudio del LCR muestra pleocitosis, en el 50% de los casos con predominio de linfocitos, hipoglucorraquia e hiperproteinorraquia. Puede identificarse el hongo en la tinción de Gram o en el examen en fresco.

La neumonía causada por *Candida* spp. es infrecuente. Se puede producir por inoculación bronquial, en forma de neumonía lobar o multilobar, especialmente en pacientes sometidos a trasplante pulmonar. Más frecuente es por diseminación hematógena y se presenta como infiltrados difusos bilaterales. Nunca debe establecerse el diagnóstico sólo por la presencia de infiltrados radiológicos y aislamiento de *Candida* spp. en el esputo, dada la alta frecuencia de colonización.

La artritis puede ser una manifestación de la candidosis diseminada, pero también consecuencia de la inoculación directa durante tratamientos intraarticulares, intervención quirúrgica o traumatismos. La espondilitis y la artritis esternoclavicular son las localizaciones más frecuentes. También se describe la osteomielitis esternal en pacientes con esternotomía. Puede asociarse a mediastinitis. Las prótesis articulares pueden infectarse por *Candida* spp.

Las infecciones focales del parénquima renal (pielonefritis y abscesos) suelen ser secundarias a diseminación hematógena. Excepcionalmente pueden ser consecuencia de una infección ascendente de vías urinarias y, cuando lo son, se asocian a alteraciones anatómicas, principalmente obstructivas, de la vía urinaria.

Algunas formas de presentación de la candidosis invasora son muy características. La candidosis hepatoesplénica se presenta en pacientes con neutropenia profunda (< 500 neutrófilos/μL) y prolongada (> 5 días), circunstancias exclusivas de los pacientes con neoplasias hematológicas tratados con quimioterapia y de los receptores de trasplante de progenitores hemopoyéticos. Se caracteriza por la presencia de fiebre persistente sin respuesta al tratamiento antibacteriano y frecuentemente con dolor abdominal. Las técnicas de imagen (ecografía, TC, RM) muestran múltiples lesiones hipodensas de 1-3 cm de diámetro localizadas en el hígado y/o bazo que son muy características. La candidosis diseminada del usuario de drogas por vía parenteral es otra manifestación clínica singular que se inicia con fiebre y tiritona pocas horas después de la administración de la droga contaminada. En los días siguientes aparece la pustulosis de la barba y del cuero cabelludo, y posteriormente se desarrollan las complicaciones focales como la osteoartritis, especialmente esternoclavicular, la endoftalmitis y la endocarditis.

La candidosis neonatal difiere de la enfermedad invasora de los pacientes adultos. Suele ser poco sintomática. Frecuentemente hay afección del sistema nervioso central que suele manifestarse por meningoencefalitis. Debe asumirse que todo neonato con candidemia tiene afección del SNC y, además de los hemocultivos y urocultivos correspondientes, debe realizarse una punción lumbar. También está indicado un examen de fondo de ojo con dilatación de la pupila para descartar endoftalmitis. Todos los catéteres deben ser revisados y eventualmente cambiados. Si los cultivos de fluidos corporales estériles son persistentemente positivos debe descartarse infección de órgano (riñones, hígado, bazo) mediante técnicas de imagen apropiadas. Son frecuentes las secuelas neurológicas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TRATAMIENTO

El tratamiento correcto de cualquier forma de candidosis debe precederse en lo posible de la corrección de los factores predisponentes.

CANDIDOSIS CUTÁNEA

El intertrigo candidósico suele responder favorablemente a la instauración de una terapéutica tópica local con antifúngicos azólicos, nistatina o anfotericina aplicados durante 2 semanas. Es conveniente acompañar el tratamiento específico con fomentos de permanganato potásico destinados a secar la zona afecta.

CANDIDOSIS UNGUEAL

Las paroniquias y las onixis candidósicas requieren tratamiento tópico durante períodos más prolongados que las candidosis que afectan a la piel; es necesario en muchas ocasiones, sobre todo cuando se afecta la uña, añadir tratamiento oral con fluconazol o itraconazol.

CANDIDOSIS DE LAS MUCOSAS

La candidosis vulvovaginal se trata con agentes tópicos o con fluconazol oral en monodosis de 150 mg. Los tratamientos tópicos más utilizados son el clotrimazol (100 mg por vía intravaginal, diariamente al acostarse, durante 7 días) o miconazol (5 g de crema intravaginal al 2%, diariamente al acostarse, durante 7 días). En las formas recurrentes se puede indicar fluconazol p.o. 150 mg/semana durante 6 meses tras el control inicial.

La candidosis orofaríngea leve puede controlarse mediante enjuagues de clotrimazol o nistatina en suspensión. El fluconazol (100-200 mg/día) se reserva para casos moderados-graves. La duración del tratamiento debe ser de 1-2 semanas. En casos recurrentes, generalmente en pacientes infectados por el HIV muy inmunodeprimidos, puede hacerse tratamiento supresor o intermitente con fluconazol. El tratamiento supresor reduce las recidivas más eficazmente que el tratamiento intermitente. En ambos casos se pueden seleccionar cepas resistentes a fluconazol. En ese caso se producen recidivas graves refractarias al tratamiento con fluconazol que deben tratarse con otros azoles (itraconazol, posaconazol, voriconazol) o antifúngicos alternativos (formulaciones lipídicas de anfotericina B, equinocandinas).

Actualmente, el tratamiento de elección de las esofagitis es el fluconazol oral (200-400 mg/día). En los pacientes infectados por el HIV con muguet y disfagia puede indicarse tratamiento con fluconazol sin comprobarse por endoscopia. Esta se reserva a los pacientes que no mejoran tras 1 semana de tratamiento. Cuando no se tolera el tratamiento oral o en casos refractarios debe recurrirse al fluconazol i.v., a una equinocandina o anfotericina B. El tratamiento debe prolongarse hasta 2 semanas después de la desaparición de los síntomas. En los pacientes HIV positivos muy inmunodeprimidos las recidivas son frecuentes. El modo más eficaz de evitarlas es iniciar tratamiento antirretroviral. Cuando no es posible o no responden, el tratamiento supresor con fluconazol disminuye las recurrencias.

La candiduria asintomática no suele tratarse, salvo en pacientes de alto riesgo (neonatos, adultos neutropénicos) o cuando vaya a realizarse un procedimiento urológico. En estos casos suele utilizarse fluconazol. Las candidurias postsondaje, aunque a menudo persistentes, suelen curar de manera espontánea al retirar la sonda. En las cistitis sintomáticas, además de retirar la sonda urinaria cuando exista, se debe administrar fluconazol, 200 mg/día (3 mg/kg de peso) p.o. durante 2 semanas. Se debe considerar la anfotericina B cuando se aísla una *Candida* spp. resistente a fluconazol. El tratamiento local con irrigaciones de anfotericina B se recomienda sólo para casos refractarios producido por cepas resistentes a fluconazol *(C. kruseii, C. glabrata).* Cuando existe una bola fúngica está indicado extirparla quirúrgicamente, además de utilizar tratamiento antifúngico. Junto con el tratamiento sistémico pueden utilizarse irrigaciones locales de anfotericina B.

La anfotericina B ha sido hasta hace pocos años el único fármaco efectivo para lograr remisiones, más o menos duraderas, en la candidosis mucocutánea crónica. El fluconazol, administrado en las dosis habituales p.o., no sólo logra remisiones, sino que en general es eficaz para mantenerla. La respuesta es lenta cuando hay afección de la piel y las uñas. La mayor parte de los pacientes precisan tratamiento supresor crónico. Son frecuentes las recidivas refractarias al fluconazol. El tratamiento es similar al descrito en los pacientes infectados por el HIV.

CANDIDOSIS INVASORA (PROFUNDA)

El tratamiento de la candidosis invasora se basa en el uso de antifúngicos y en la eliminación del origen de la infección. La precocidad del tratamiento es un factor pronóstico clave. Existen diferentes antifúngicos aprobados para el tratamiento de la candidosis invasora. La elección depende del tipo de infección, de la etiología y del tipo de paciente.

Actualmente se acepta que ante un hemocultivo positivo a *Candida* spp. debe iniciarse tratamiento inmediato (antes de 24 h). Los retrasos en iniciar tratamiento antifúngico suponen incrementos de la mortalidad. El tratamiento de elección de la candidemia en el paciente adulto no neutropénico es el fluconazol 800 mg en dosis de carga (12 mg/kg de peso) seguido de 400 mg diarios (6 mg/kg de peso y día). En pacientes graves o con exposición reciente a azoles se prefiere comenzar el tratamiento con una equinocandina (caspofungina, anidulafungina o micafungina). La anfotericina B (formulación lipídica, 3-5 mg/kg de peso y día) o el voriconazol (dosis de carga de 400 mg/12 h dos dosis [6 mg/kg de peso] seguido de 200 mg/12 h [3mg/kg de peso]) se consideran alternativas válidas. La duración del tratamiento debe ser de 2 semanas después de que los hemocultivos son negativos y de que el paciente se encuentre asintomático. En los pacientes neutropénicos se prefiere comenzar con una equinocandina o anfotericina B (formulación lipídica). Cuando se quiere cubrir *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. se puede indicar voriconazol. En caso de toxicidad es útil realizar niveles de voriconazol. Es recomendable hacer un estudio de fondo de ojo para descartar endoftalmitis cuando la candidemia esté controlada y/o se ha recuperado la neutropenia. Se deben indicar hemocultivos de seguimiento (diarios o cada 48 h) en todos los pacientes candidémicos para controlar la eficacia del tratamiento mediante su negativización. La persistencia de hemocultivos positivos implica reevaluar al paciente desde el punto de vista diagnóstico y eventualmente cambiar el tratamiento.

En casos de sospecha clínica en un paciente de riesgo puede indicarse tratamiento tras obtener hemocultivos (tratamiento empírico). La valoración del riesgo de un paciente crítico no neutropénico es todavía un reto y se basa en la valoración de los factores de riesgo previamente descritos. Un *Candida score* igual o superior a 3 es predictivo de candidosis invasora (v. tabla 270-1). El tratamiento debe suspenderse si los hemocultivos son negativos y la sospecha clínica no se confirma. Los métodos serológicos (detección conjunta de manano y de anticuerpos antimanano, y detección de β-D-glucano) y, sobre todo, la PCR a tiempo real pueden ayudar al diagnóstico. En los pacientes neutropénicos está indicado iniciar tratamiento antifúngico empírico ante la persistencia de fiebre tras 4 días de tratamiento antibiótico. Actualmente también se valora, de forma combinada, la TC de alta resolución y los métodos serológicos de *Candida* y *Aspergillus* (galactomanano). En estos casos se suele utilizar anfotericina B, caspofungina o voriconazol, ya que permiten la cobertura de levaduras y hongos filamentosos.

En general, todo lo anterior puede aplicarse a las infecciones de órgano (pielonefritis, candidosis hepatoesplénica, infección osteoarticular, infecciones del tracto respiratorio). En la candidosis hepatoesplénica debe mantenerse el tratamiento hasta que las lesiones se resuelvan (habitualmente meses) y desaparezca la inmunodepresión. Por tanto, cuando mejora el paciente, tras varias semanas de tratamiento i.v., se debe pasar a una pauta de fluconazol oral que debe mantenerse durante meses.

En la infección osteoarticular, el tratamiento debe mantenerse un mínimo de 6 meses en osteomielitis y de 6 semanas en artritis. Siempre se debe considerar el desbridamiento quirúrgico. Las prótesis infectadas deben ser retiradas.

Hay infecciones de órgano en las que probablemente los pacientes deberían recibir de inicio un fármaco fungicida como la anfotericina B o las equinocandinas. Eso ocurre en las candidosis del SNC, del sistema cardiovascular y en la endoftalmitis.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Las candidosis del SNC se suelen tratar inicialmente con anfotericina B. Tras varias semanas se puede cambiar a fluconazol oral para mantenerlo hasta que el paciente se encuentre asintomático con LCR normal y sin lesiones radiológicas significativas. Está indicado retirar las derivaciones ventriculares infectadas.
El tratamiento de elección de la endoftalmitis es la anfotericina B asociada a flucitosina o el fluconazol. En los casos graves debe indicarse una vitrectomía. La duración mínima del tratamiento debe ser 6 semanas.
Las infecciones del sistema cardiovascular, entre ellas la tromboflebitis séptica y la infección de un marcapasos, deben ser tratadas con anfotericina B, fluconazol intravenoso o una equinocandina. Cuando el paciente esté estable y los hemocultivos sean negativos se puede pasar a fluconazol p.o. Siempre debe considerarse la indicación quirúrgica. En las endocarditis se recomienda la sustitución valvular. Cuando no es posible se debe hacer un tratamiento supresor crónico con fluconazol, incluso de por vida. En casos de pericarditis debe considerarse la indicación de hacer una ventana pericárdica o incluso de pericardiotomía. En la tromboflebitis supurativa debe considerarse el drenaje quirúrgico e incluso la resección de la vena cuando sea posible. El marcapasos infectado debe retirarse. Cuando no se puede está indicado el tratamiento crónico supresor con fluconazol.
Los aislamientos de *Candida* spp. de muestras respiratorias válidas no deben tratarse sin evidencia de infección invasora bronquial o del parénquima pulmonar. Las bronquitis o neumonías deben recibir tratamiento similar al descrito en la candidemia. La peritonitis secundaria a la diálisis peritoneal puede responder a la instilación local de antifúngicos en el líquido de diálisis, junto con la retirada del catéter.
La candidosis neonatal se trata con anfotericina B (formulación lipídica, 3-5 mg/kg de peso y día) o fluconazol (12 mg/kg de peso y día). Las equinocandinas también han demostrado ser eficaces y seguras. La duración mínima del tratamiento son 2 semanas. Todos los catéteres deben retirarse o cambiarse muy precozmente cuando existe candidemia. El retraso en hacerlo conlleva mayor duración de la infección, mayor mortalidad y mayores secuelas neurológicas.

PROFILAXIS

La profilaxis de la candidosis invasora está indicada en trasplantes de órganos sólidos (hepáticos de alto riesgo, páncreas e intestinal), trasplante de progenitores hematopoyéticos, neutropenia posquimioterapia y pacientes críticos o neonatos ingresados en unidades de alta incidencia. La eficacia clínica de la profilaxis con antifúngicos en otras circunstancias está debatida.
En trasplantes hepáticos de alto riesgo, de páncreas o de intestino está indicada la profilaxis con fluconazol en dosis de 200-400 mg diarios (3-6 mg/kg de peso), la anfotericina liposómica (1-2 mg/kg de peso y día) durante 1-2 semanas o una equinocandina. En el trasplante de progenitores hematopoyéticos está también indicada la profilaxis durante el período de neutropenia. Puede utilizarse fluconazol, posaconazol, voriconazol o una equinocandina. En pacientes con neutropenia por quimioterapia puede indicarse profilaxis desde la inducción del tratamiento hasta la recuperación de la neutropenia. Se puede utilizar un azol (fluconazol, posaconazol, voriconazol) o una equinocandina.
En pacientes críticos ingresados en unidades de cuidados intensivos de alta incidencia de candidosis invasora (> 10%) está indicada la profilaxis con fluconazol en dosis de 400 mg/día (6 mg/kg de peso) en pacientes de alto riesgo. En unidades neonatales con alta incidencia de candidosis invasora (> 10%), se puede considerar la profilaxis con fluconazol (3-6 mg/kg de peso dos veces por semana) en todos los neonatos con menos de 1000 g de peso.
La prevención de la candidosis invasora incluye el control de los factores de riesgo, la reducción de la duración de la neutropenia, el manejo correcto de los catéteres intravenosos, de los antibacterianos y de la nutrición parenteral.

PRONÓSTICO

La mortalidad cruda de la candidemia varía entre el 20% y el 40%. En general son factores de mal pronóstico la neutropenia y el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Son factores de buen pronóstico el origen de la candidemia en un catéter intravenoso y cuando el agente causal es *C. parapsilosis*. La candidosis neonatal tiene menor mortalidad (alrededor del 20%), pero mayor frecuencia de secuelas neurológicas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al.; Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED). Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 201.1 Update. Enferm Infecc Microbiol Clin 2011;29:345-61.

Kullberg BJ, Verweij PE, Akova M, Arendrup MC, Bille J, Calandra T, et al. European expert opinion on the management of invasive candidiasis in adults. Clin Microbiol Infect 2011;17(Suppl 5):1-12.

León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, et al.; Cava Study Group. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. Crit Care Med 2009;37:1624-33.

Pappas AA, Ray TL. Cutaneous and disseminated skin manifestations of candidiasis. En: Elewski BE, ed. Cutaneous Fungal Infections. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Science; 1998. p. 91-117.

Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al.; CANDIPOP Project; GEIH-GEMICOMED (SEIMC); REIPI. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in Candida bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. Clin Microbiol Infect 2014;20:O245-54.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES CAUSADAS POR *PNEUMOCYSTIS JIROVECII*

J. C. López Bernaldo de Quirós | M. J. Álvarez-Martínez | J. M. Miró Meda

Capítulo 271

CONCEPTO

El género *Pneumocystis* está constituido por microorganismos eucariotas, unicelulares y con tropismo por las superficies respiratorias de los mamíferos. Dentro de ellos *Pneumocystis jirovecii* es la especie que afecta exclusivamente al ser humano, en donde produce principalmente infecciones respiratorias en pacientes inmunodeprimidos.

ETIOLOGÍA

Aunque *P. jirovecii* (antes conocido como *P. carinii*) fue descrito a principios del siglo pasado, su naturaleza no ha sido dilucidada hasta hace pocos años. Hasta los años ochenta, el género *Pneumocystis* fue considerado como protozoario. En 1988, los análisis del DNA mostraron que *Pneumocystis* posee un RNA ribosómico mucho más parecido

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

a *Saccharomyces cerevisiae* que a las secuencias de RNA ribosómico de seis especies protozoarias. Posteriormente fueron conocidas las secuencias de miles de genes de *Pneumocystis,* y un tercio de ellas son claramente análogas de genes de *Saccharomyces pombe* y, por estas razones, el género *Pneumocystis* ha sido clasificado dentro de los hongos ascomicetos. Además, los estudios de DNA demuestran que están formados por múltiples especies con especificidad por la especie hospedadora, sin conseguir que proliferen en una especie determinada los recuperados de otra especie. Las especies del género *Pneumocystis* se clasifican en función de la comparación de las secuencias de DNA. Actualmente se reconocen especies especies, dos de ellas que infectan a ratas, incluidas *P. carinii,* y *P. jirovecii,* que infecta a la especie humana.

EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA

Diversos estudios sugieren que *Pneumocystis* se transmite por vía aérea y que la colonización se establecería en edades muy tempranas; se ha demostrado que el 80%-90% de los niños se han expuesto al microorganismo en los primeros 3-4 años de vida. Tras la primoinfección se establecería una latencia asintomática, y sólo cuando el individuo queda inmunodeprimido por cualquier causa se produce la reactivación y la consiguiente enfermedad asociada. Sin embargo, durante los últimos años surge una segunda hipótesis en la que la infección de la infancia es transitoria y la posterior enfermedad sería consecuencia de una nueva exposición al patógeno por parte de un individuo inmunodeprimido. La infección de la mayoría de la población en edades tempranas de la vida ha sido bien demostrada en estudios seroepidemiológicos y los datos procedentes de las poblaciones infantiles indican que los niños pequeños podrían actuar como reservorios de la infección. Aunque no es posible descartar la teoría de la latencia de la infección, hay muchos más datos que apoyan la segunda teoría. La transmisión persona a persona de *P. jirovecii* también ha sido demostrada con la aparición simultánea de neumonía por *P. jirovecii* (NPJ) entre pacientes ingresados en unidades de inmunodeprimidos o en epidemias familiares de personas infectadas por el HIV.

CUADRO CLÍNICO

Clásicamente, la neumonía intersticial por células plasmáticas, que así se denominaba a causa de los característicos infiltrados pulmonares, aparecía en niños malnutridos de entre 6 semanas y 4 meses de edad, ingresados hacinados en orfanatos; aunque esta forma de presentación ha desaparecido de los países industrializados, persiste en lugares de malas condiciones socioeconómicas.

La NPJ en personas no infectadas por el HIV suele aparecer en situaciones de inmunodepresión, especialmente de la inmunidad celular (enfermedades hematológicas, tumorales, trasplantes de órganos). Muchos de estos pacientes tienen en común la toma de glucocorticoides durante períodos prolongados. Lo más frecuente en estos casos es que la neumonía haga su aparición en el momento en que se está ya en una pauta de tratamiento descendente de glucocorticoides. Aunque no está claro por qué se produce en ese momento, todo parece indicar que se asocia con la recuperación inmunológica. De esta manera, mientras el enfermo recibe altas dosis de glucocorticoides, se permitiría el establecimiento de una infección subclínica en el pulmón, probablemente con una alta carga de microorganismos. Cuando se disminuyen las dosis y se inicia la recuperación inmunológica, aparecería una gran respuesta inflamatoria frente al patógeno, que sería la causante del daño pulmonar.

Lo que realmente ha hecho cambiar esta enfermedad durante los últimos 15-20 años ha sido la aparición de la infección por el HIV y la inmunodepresión que conlleva. En estos individuos, la NPJ constituía la infección oportunista más frecuente, especialmente cuando el recuento de linfocitos CD4 del paciente desciende por debajo de 200/μL. No obstante, la extensión de la profilaxis en pacientes con cifras de linfocitos bajas, así como la generalización del tratamiento antirretroviral, han conducido a una importante disminución de la NPJ en la población infectada por el HIV.

Desde un punto de vista clínico, la NPJ se caracteriza por la aparición de fiebre, tos no productiva, taquipnea y disnea progresiva que se llega a hacer de reposo en pocos días. En los pacientes no infectados por el HIV, el curso clínico suele ser corto, inferior a 1 semana de evolución; mientras que en los enfermos con sida suele tener un curso más insidioso, con síntomas durante más de 2-3 semanas en muchas ocasiones. Sin embargo, se ha descrito un cuadro mucho más agudo y con gran deterioro respiratorio en pacientes que inician su primer tratamiento antirretroviral con cifras de CD4 muy bajas. En estos casos, lo que se produce es una rápida redistribución linfocitaria, con el establecimiento de una gran respuesta inflamatoria frente a la colonización/infección asintomática del pulmón. Este cuadro de reconstitución inmunológica es común a otras enfermedades oportunistas y puede obligar a retrasar un tiempo el inicio del tratamiento antirretroviral hasta que el enfermo haya mejorado su situación pulmonar.

Radiológicamente la NPJ suele presentarse como un patrón intersticial bilateral conocido como *en alas de mariposa* por su extensión centrífuga desde los hilios pulmonares. En aproximadamente el 10% de los pacientes aparecen además bullas aéreas, neumatoceles, que pueden estar presentes en el momento del diagnóstico o desarrollarse durante el curso de la enfermedad. Los neumatoceles pueden ser causa de neumotórax al abrirse al espacio pleural (3%-5% de los casos). El derrame pleural es una rareza y su presencia obliga a descartar una segunda enfermedad. A pesar de ello, una radiografía rigurosamente normal no descarta una NPJ. Los infiltrados pulmonares en lóbulos superiores, que recuerdan a la tuberculosis, pueden aparecer en enfermos que reciben profilaxis con pentamidina inhalada en aerosoles; dado que la pentamidina, así administrada, alcanza peor los lóbulos superiores, lo que permite la aparición de NPJ localizadas. En algunas ocasiones, la radiografía simple de tórax puede ser normal y es conveniente recurrir a la TC para su diagnóstico.

La afección extrapulmonar (cualquier órgano, sin ninguna preferencia clara) es un hecho infrecuente, que aparece principalmente en los pacientes infectados por el HIV que reciben pentamidina inhalada como profilaxis.

Desde un punto de vista analítico la NPJ es muy poco expresiva y el único parámetro que se encuentra generalmente elevado es la lactatodeshidrogenasa (LDH), pero su presencia aislada es muy inespecífica y no ayuda al diagnóstico; aunque sí tiene valor pronóstico en los casos confirmados. Puesto que *P. jirovecii* produce fundamentalmente una neumonía intersticial se acompaña de un trastorno en la difusión de los gases; es característica la hipoxemia en la gasometría arterial. En los últimos años se ha sugerido que la disminución de los valores de *S*-adenosil metionina en sangre periférica podría ser indicativa de NPJ; su concentración sanguínea se comporta incluso como factor pronóstico.

En pacientes con patología estructural pulmonar cabe la posibilidad de colonización respiratoria por este microorganismo, con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva, sin implicar enfermedad.

DIAGNÓSTICO

La infección debe sospecharse en cualquier enfermo inmunodeprimido que desarrolla una clínica respiratoria, fiebre y alteraciones en la radiografía de tórax. En enfermos con infección por el HIV debería sospecharse ante todo paciente con sintomatología respiratoria con CD4 inferiores a 200 células/μL y que no reciba en ese momento profilaxis frente a este agente. Si la radiografía de tórax fuera rigurosamente normal, puede recurrirse a la TC o a la gammagrafía pulmonar con galio-67, que tienen una mayor sensibilidad. En el caso de la TC puede poner de manifiesto el característico patrón de vidrio deslustrado en ambos campos pulmonares (fig. 271-1).

El diagnóstico definitivo de NPJ se basa en la identificación morfológica de *P. jirovecii* en las muestras clínicas relevantes. Normalmente *P. jirovecii* no puede ser visualizado en el esputo normal, por lo que hay que recurrir a la obtención de otras muestras respiratorias como esputo inducido y/o lavado broncoalveolar (LBA); aunque también puede investigarse en aspirados traqueales, aspirados nasofaríngeos, cepillados bronquiales y diversos tejidos obtenidos mediante biopsia. La rentabilidad de las muestras es mayor en los enfermos con infección por el HIV que eliminan gran cantidad de *Pneumocystis* por sus secreciones respiratorias; en estos casos, el esputo inducido puede tener una sensibilidad diagnóstica

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

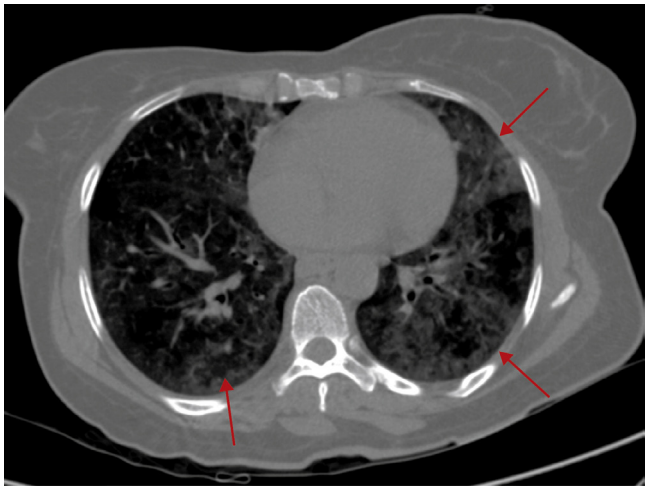


Figura 271-1 TC de tórax de una paciente con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* que muestra la típica imagen en «vidrio deslustrado» *(flechas)*.

del 70%-80%. La muestra que puede considerarse como patrón oro en el diagnóstico de la NPJ es el LBA obtenido mediante broncoscopia. Es la técnica que tiene mayor sensibilidad, pero su principal inconveniente es la dificultad de su realización. Además, no todos los pacientes pueden ser sometidos a esta exploración, especialmente aquellos con hipoxemia marcada. A pesar de ello, es capaz de proporcionar el diagnóstico microbiológico hasta en un tercio de pacientes con sospecha de NPJ y en los que el esputo inducido no había dado ningún resultado.

Dado que es un microorganismo que no puede ser cultivado, requiere su visualización mediante diferentes técnicas de tinción. Las más utilizadas han sido la plata metenamina de Gomori, el azul de toluidina o el cristal violeta. Todas ellas tiñen específicamente la pared del agente patógeno y pueden ser utilizadas tanto en las muestras directas obtenidas como en muestras de biopsia y fijadas previamente. No obstante, en la actualidad existen técnicas comercializadas de inmunofluorescencia que facilitan el diagnóstico.

Los métodos basados en la amplificación de ácidos nucleicos se han empezado a incorporar en numerosos centros y cada vez son más los que cuentan con ellos. Son más sensibles que los métodos basados en la identificación morfológica del hongo y permiten la cuantificación y el diagnóstico en muestras más fáciles de obtener como el lavado nasofaríngeo o los enjuagues orales. Sin embargo, la detección del DNA de *P. jirovecii* en muestras biológicas no siempre se correlaciona con la existencia de enfermedad clínica.

TRATAMIENTO

El cotrimoxazol es el tratamiento de elección de la NPJ. Habitualmente debe iniciarse por vía i.v., y su administración oral se reserva para casos considerados leves (existencia de una presión parcial de oxígeno en la sangre arterial [PaO_2]> 70 mm Hg). Con frecuencia, sobre todo en el paciente con infección por el HIV, el tratamiento con cotrimoxazol se asocia a reacciones adversas, especialmente de tipo alérgico. En estos casos es posible que haya que suspender dicho antibiótico y recurrir a alguna alternativa.

En pacientes que no han tolerado el cotrimoxazol la alternativa clásica es la pentamidina. Desde un punto de vista terapéutico, este fármaco tiene eficacia similar al cotrimoxazol. Sin embargo, la frecuencia y, sobre todo, la gravedad de sus efectos adversos (anemia, neutropenia, insuficiencia renal, hiponatremia, pancreatitis o hipoglucemia) hacen que sea utilizada sólo ocasionalmente. La pentamidina se puede administrar inhalada en forma de aerosol, aunque requiere un inhalador especial (Respigard II®) y su eficacia es menor a la administración i.v. Por este motivo las recidivas no son infrecuentes. Esta forma de tratamiento puede ser utilizada para la realización de profilaxis de la NPJ.

Cuadro 271-1 Tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

CUADROS GRAVES*
Trimetoprim/sulfametoxazol: (15-20 mg/kg de TMP/75-100 mg/kg de sulfametoxazol) i.v. dividido en 3-4 dosis
Clindamicina: 600 mg i.v. cada 6-8 h + primaquina: 30 mg p.o. de base una vez al día
Pentamidina: 4 mg/kg i.v. una vez al día

CUADROS LEVES/MODERADOS
Trimetoprim/sulfametoxazol: (15-20 mg/kg de TMP/75-100 mg/kg de sulfametoxazol) i.v./p.o. dividido en 3-4 dosis
Clindamicina: 600 mg i.v./p.o. cada 6-8 h + primaquina: 30 mg p.o. de base una vez al día
Pentamidina: 4 mg/kg i.v. una vez al día
Atovacuona: 750 mg (5 mL de solución) p.o. cada 8-12 h

*Deben administrarse conjuntamente glucocorticoides en todos los pacientes con una PaO_2 < 70 mm Hg (v. texto).

Otras alternativas terapéuticas lo constituyen la asociación de clindamicina y primaquina. Aunque no existe demasiada experiencia con esta combinación en cuadros graves de NPJ, sí se ha podido demostrar su utilidad en casos leves y moderados, administrada p.o. Algo parecido ocurre con la utilización de dapsona-trimetoprim, combinación que se asocia con la aparición de pocos efectos adversos. El trimetrexato, derivado liposoluble del metotrexato, es un potente inhibidor de la hidrofolato-reductasa de *P. jirovecii*. Aunque es menos eficaz que el cotrimoxazol i.v., es mejor tolerado que este. En EE. UU. está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) como tercera opción terapéutica, por vía i.v., pero no se encuentra comercializado en España.

Finalmente, la atovacuona ha demostrado su utilidad tanto para el tratamiento como para la profilaxis de la NPJ. Además, este fármaco tiene actividad frente a *Toxoplasma gondii,* patógeno que frecuentemente afecta también a la población infectada por el HIV. Entre sus inconvenientes se sitúa su alto precio, junto con la administración únicamente p.o., con lo que no es de utilidad en los cuadros más graves. En el cuadro 271-1 se muestran las dosis de los distintos fármacos a utilizar en el caso de NPJ.

Los antifúngicos del grupo de las equinocandinas han demostrado actividad frente a los quistes de *Pneumocystis* en modelos animales, ya que son muy ricos en glucano; pero no existe experiencia clínica, y se han documentado progresiones de la enfermedad en pacientes que estaban siendo tratados con estos fármacos en monoterapia. Sin embargo, existen publicaciones preliminares de pequeñas series de casos con resultados satisfactorios cuando la caspofungina se administra en combinación con cotrimoxazol (activo frente a los taquizoítos) en pacientes con una NPJ graves tanto infectados por el HIV como con otros tipos de inmunodepresión.

Los pacientes infectados por el HIV con NPJ grave pueden experimentar un empeoramiento de la sintomatología y de la gasometría cuando se comienza con el tratamiento. Por este motivo, en pacientes muy comprometidos, con PaO_2 inferior a 65-70 mm Hg o en presencia de un gradiente alveoloarterial de O_2 superior a 35 mm Hg, se ha postulado la administración de un ciclo corto de glucocorticoides. Se recomienda metilprednisolona en dosis de 40 mg dos veces al día los días 1 a 5, seguidos de 40 mg una vez al día los días 6 a 10 y de 20 mg/día entre los días 11 y 21; posteriormente se suspende el tratamiento. La utilidad de los glucocorticoides en pacientes no infectados por el HIV no está totalmente demostrada, aunque se recomienda su utilización con las mismas premisas que el paciente infectado por el HIV.

Durante los últimos años se ha sugerido el desarrollo de resistencias a las sulfamidas en *P. jirovecii.* De esta manera, se han comunicado mutaciones en el gen de la dihidropteorato-sintetasa (DHPS) en las posiciones T55A y P57S, cuya presencia se asocia con un mayor riesgo de fracasos terapéuticos. Aunque el estudio de estas mutaciones como posible causa del fracaso ha mostrado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

diferentes resultados, conviene tener en cuenta este hecho ante pacientes con NPJ que hayan recibido previamente sulfamidas y que presenten fracaso terapéutico tras un tratamiento correcto con cotrimoxazol.
En pacientes infectados por el HIV, la duración del tratamiento debería ser de 21 días, al final de los cuales habría que pasar a profilaxis secundaria. Aunque no está clara la duración óptima en el caso de los enfermos no infectados por el HIV, por la experiencia acumulada en el caso de enfermos con sida, también sería recomendable extender la duración durante ese mismo período.

PRONÓSTICO

Sin tratamiento, la NPJ en los pacientes infectados por el HIV progresa hacia la insuficiencia respiratoria y la muerte. En los pacientes con sida, los factores pronósticos identificados de modo más constante han sido el estadio de la enfermedad y el grado de deterioro inmunológico, la presencia de otras enfermedades oportunistas acompañantes y la intensidad del daño alveolar, medido por un gradiente alveoloarterial de oxígeno superior a 35 mm Hg o por hipoxemia grave (PaO_2 < 70 mm Hg).
A largo plazo, el pronóstico de la NPJ depende de la enfermedad de base. Si el individuo llega a superar el episodio y logra remontar su estado de inmunodepresión, no tiene por qué volver a recidivar la neumonía y no precisará ningún tipo de tratamiento ulterior. Sin embargo, si el paciente no recupera su estado inmunitario tras la curación de la neumonía, la recidiva será la norma, y el paciente precisará de la administración profiláctica de algún fármaco.

PROFILAXIS

En la actualidad no se recomienda el aislamiento respiratorio de pacientes con NPJ, aunque muchos centros evitan la hospitalización conjunta de pacientes con NPJ con otros pacientes gravemente inmunodeprimidos. Sí están muy estructuradas las indicaciones de profilaxis tanto primaria (para evitar el primer episodio) como secundaria (para evitar la recidiva de un episodio previo). Los estudios más importantes están realizados con pacientes infectados por el HIV, y en estos casos la profilaxis está indicada en: a) pacientes con recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 200/μL, independientemente de la carga vírica; b) enfermos con recuentos de entre 200 y 250 linfocitos CD4/μL pero que se prevé, por sus condicionantes particulares, que no van a acudir a la consulta en los próximos meses; c) casos con una historia clínica que sugiera un estado de inmunodepresión avanzada, como la fiebre inexplicada de larga evolución o la presencia de candidosis oral no asociada a tratamiento antibiótico, y d) como profilaxis secundaria en todos los casos de un episodio previo de NPJ.
En pacientes no infectados por el HIV, estas indicaciones no están claramente definidas, ya que su incidencia es menor y la posibilidad de realizar estudios aleatorizados es reducida. Sin embargo, se acepta esta profilaxis en pacientes que presentan alguna enfermedad inmunodepresora y que reciban tratamiento con glucocorticoides durante al menos 1 mes, pacientes que reciban fármacos inmunodepresores, receptores de trasplantes de órganos solido o derivados hematológicos, y en general en cualquier paciente que por su enfermedad de base o por su tratamiento pueda tener una inmunodepresión.
Prácticamente, los mismos fármacos que son utilizados para el tratamiento de la NPJ pueden ser utilizados para su profilaxis. El fármaco más utilizado y con el que existe una mayor experiencia es el cotrimoxazol. La mayoría de las guías de profilaxis de las infecciones oportunistas en pacientes infectados por el HIV recomiendan la administración de un comprimido (160 mg de trimetoprim/800 mg de sulfametoxazol) tres veces por semana. Una ventaja adicional de la profilaxis con cotrimoxazol es su utilidad para la prevención de la encefalitis por *T. gondii,* y podría tener también algún papel protector en infecciones bacterianas (infección urinaria, infecciones por parásitos coccidios como *Cystosisospora* o *Cyclospora,* neumonía bacteriana o nocardiosis). En zonas endémicas de paludismo (malaria), además, actúa como agente protector frente a esta enfermedad. La incidencia de efectos adversos durante la profilaxis con cotrimoxazol es muy escasa. En el caso de que exista documentación de hipersensibilidad, puede intentarse la desensibilización antes que el intento de otras alternativas terapéuticas.
Como segunda elección se utiliza la pentamidina, 300 mg, una vez al mes, inhalada, o incluso por vía i.v. Sin embargo, este fármaco no protege de la encefalitis por *Toxoplasma,* requiere un inhalador especial y su utilización ha sido asociada con el desarrollo de neumocistosis extrapulmonar. Además, la eficacia de la pentamidina inhalada cuando el paciente tiene una cifra de linfocitos CD4 inferior a 200 células/μL, o se utiliza como profilaxis secundaria, es menor que la de la pauta con cotrimoxazol. Otras alternativas son: dapsona, 100 mg p.o. cada 24 h, y atovacuona, 750 mg (5 mL de solución) p.o. cada 12 h. En estos casos, la utilización de la pirimetamina debería indicarse cuando el paciente tenga una prueba serológica positiva frente a *T. gondii.*
Con la introducción del tratamiento antirretroviral se consigue en gran medida la reconstitución del sistema inmunitario en los pacientes infectados por el HIV; se ha demostrado que, en estas circunstancias, puede suspenderse la profilaxis de la NPJ con gran seguridad. Para la retirada de la profilaxis se acepta que el enfermo debe llevar al menos 6 meses de tratamiento antirretroviral y tener un recuento de linfocitos CD4 superior a 200/μL durante al menos 3 meses.
Se dispone de menos datos con respecto a la profilaxis de los enfermos no inmunodeprimidos no infectados por el HIV. Los fármacos y la dosificación utilizada en estos pacientes se han extrapolado de los datos obtenidos de los enfermos HIV positivos. De esta forma, el fármaco de elección es aún el cotrimoxazol; como alternativas se reservan la pentamidina, la dapsona y la atovacuona.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Briel M, Boscacci R, Furrer H, Bucher HC. Adjunctive corticosteroids for Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with HIV infection: a meta-analysis of randomised controlled trials. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD006515.

Documento de Gesida sobre prevención y tratamiento de infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes con infección por VIH. Mayo de 2015. Disponible en: http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-InfeccionesOportunistasyCoinfeccionesVIH.pdf (Acceso el 30 de mayo de 2015.)

Overgaard UM, Helweg-Larsen J. Pneumocystis jiroveci pneumonia (PCP) in HIV-1-negative patients: a retrospective study 2002-2004. Scand J Infect Dis 2007;39:589-95.

Walzer PD, Evans HE, Copas AJ, Edwards SG, Grant AD, Miller RF. Early predictors of mortality from Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-infected patients: 1985-2006. Clin Infect Dis 2008;46:625-33.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MICOSIS CUTÁNEAS. MICOSIS SUBCUTÁNEAS. OTRAS INFECCIONES INVASORAS CAUSADAS POR HONGOS Y ALGAS

Capítulo 272

M. Cuenca Estrella | P. Muñoz García-Paredes

MICOSIS CUTÁNEAS

PITIRIASIS VERSICOLOR Y OTRAS INFECCIONES CUTÁNEAS POR *MALASSEZIA* SPP.

El género *Malassezia* está constituido por 14 especies de levaduras lipófilas basidiomicetas, cuyo hábitat natural es la piel del ser humano y de animales de sangre caliente. Estas levaduras se asocian a varias infecciones y enfermedades de la piel, aunque en los últimos años se han descrito micosis sistémicas, principalmente en neonatos y en casos relacionados con la administración parenteral de soluciones lipídicas.
La infección cutánea más frecuente por *Malassezia* es la pitiriasis versicolor, aunque se han comunicado foliculitis, onicomicosis, dermatitis seborreica y eccemas atópicos relacionados con estas especies.
La pitiriasis es una enfermedad crónica, recidivante y habitualmente asintomática que consiste en la aparición de máculas cutáneas en la parte superior del cuerpo. Las manchas suelen ser blanquecinas, aunque también pueden ser eritematosas o presentar una coloración oscura. Es una infección cosmopolita muy habitual, más frecuente en los países de clima tropical donde puede observarse hasta en el 40% de la población. Es más prevalente en adultos jóvenes y se relaciona con el calor y la humedad. La afectación de la parte superior del cuerpo se produce por la oclusión de la ventilación producida por la ropa. No existen factores predisponentes y parece que se afectan personas inmunocompetentes e inmunodeprimidos por igual.
El diagnóstico puede confirmarse por examen microscópico de las escamas cutáneas tratadas con hidróxido potásico, con levaduras esféricas y seudohifas. También existen técnicas basadas en la amplificación de ácidos nucleicos. Varios estudios epidemiológicos han demostrado que las distintas especies de *Malassezia* más habituales en el ser humano (*M. furfur, M. sympodialis, M. globosa, M. slooffiae* y *M. restricta*) tienen diferente distribución geográfica, por lo que su prevalencia podría variar en cada país.
El tratamiento de elección consiste en terapia tópica con geles que contengan agentes antifúngicos azólicos, sales de selenio o propilenglicol. Las recidivas son frecuentes, ya que las levaduras permanecen como comensales en zonas de los folículos pilosos. Por ello, en casos recidivantes se recomienda tratar con 200 mg de itraconazol p.o. una vez al mes, durante 6 meses consecutivos, tratamiento con el que se ha observado un 90% de curaciones.

PIEDRA BLANCA

Es una infección fúngica no inflamatoria, no invasora y asintomática, caracterizada por la aparición de nódulos blandos, de color blanco o amarillentos, adheridos al tallo de un pelo. Los nódulos se pueden retirar fácilmente, ya que están formados por cúmulos densos de estructuras fúngicas. No invaden el pelo, pero este se fragmenta con facilidad. Es más frecuente en climas templados, aunque se piensa que su prevalencia está subestimada. Puede afectar a cuero cabelludo, barba, axila, pubis y pestañas, y también se ha descrito en varias especies animales.
La piedra blanca está causada por varias especies del género *Trichosporon (T. asahii, T. cutaneum, T. inkin, T. mucoides, T. ovoides),* saprofitas de piel y mucosas. Los nódulos están formados por levaduras, hifas fragmentadas y artroconidias, de tamaño variable; el diámetro de los más voluminosos es de 0,5 mm. El afeitado o corte del pelo de la zona afectada más tratamiento tópico con pomadas antifúngicas (azoles o derivados mercuriales) permite controlar la infección.

PIEDRA NEGRA

Es una infección fúngica causada por especies ascomicetas del género *Piedraia,* principalmente *P. hortae,* que es típica de la piel de los primates de bosques tropicales. También es una infección endémica en personas que viven en zonas tropicales o subtropicales de África, Asia y Sudamérica. Se caracteriza por la presencia de nódulos negros irregulares y de aspecto pétreo en el tallo del pelo sin síntomas acompañantes. Los nódulos están formados por acumulaciones de estructuras fúngicas de pared gruesa *(stromata).* Los nódulos son difíciles de remover y el tratamiento es complicado. El rasurado, medidas higiénicas y la aplicación de soluciones con azoles o selenio pueden ayudar a controlar la infección.

TIÑA NEGRA

La tiña negra es una infección tropical poco frecuente del estrato córneo de la piel que suele observarse en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Son máculas hiperpigmentadas, generalmente asintomáticas y no descamativas.
Está causado por varias especies fúngicas, aunque la más frecuente es *Phaennellomyces werneckii (Hortaea werneckii).* Las lesiones están causadas por levaduras elipsoidales melanizadas de pared gruesa y a veces con tabique central. Hay autores que creen que *H. werneckii* es la responsable de los casos americanos y que otras especies como *Stenella araguata* causan infecciones en Asia y África. El tratamiento se realiza con preparados queratinolíticos o con presentaciones tópicas de azoles.

INFECCIONES POR *NEOSCYTALIDIUM*

Neoscytalidium spp. causan infecciones superficiales indistinguibles de las tiñas por dermatofitos. *Neoscytalidium dimidiatum* (antes conocido como *Scytalidium dimidiatum*) es un hongo pigmentado. *Scytalidium hialinum* es una variante hialina. Se han descrito en onicomicosis y tiñas en países tropicales. En España se han observado algunos casos en inmigrantes africanos.

MICOSIS SUBCUTÁNEAS

Las micosis subcutáneas son infecciones por hongos que afectan al tejido celular subcutáneo. Suelen comenzar tras una inoculación accidental (pinchazo, abrasión, etc.) y su evolución suele ser lenta. Pueden invadir tejidos adyacentes y diseminar en algunos casos. Existen micosis subcutáneas cosmopolitas, pero otras pueden considerarse infecciones endémicas, en zonas escasamente urbanizadas, con bajos niveles de higiene y saneamientos. En este apartado se incluyen las características más relevantes de estas infecciones.

MICETOMA

Etiología y epidemiología

El micetoma es una micosis crónica granulomatosa del tejido celular subcutáneo. Invade localmente y afecta a músculos y huesos; acaba por producir fístulas por las que eliminan macroagregados de microorganismos. Según los datos epidemiológicos disponibles, sólo la mitad de estas infecciones están causadas por hongos (eumicetomas); el resto son de origen bacteriano (actinomicetomas). Los eumicetomas están causados por especies saprofitas de la flora vegetal y telúrica de áreas secas con ciclo térmico suave como *Madurella mycetomatis, Exophiala* spp., *Leptosphaeria* spp., *Pseudallescheria boydii, Aspergillus nidulans* y *Acremonium* spp., aunque muchas otras especies pueden causar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

esta micosis. Es habitual en agricultores y en personas que realizan actividades en la naturaleza de áreas de Sudán, Madagascar, África subsahariana, India, México y Venezuela, aunque no existen estudios fiables sobre su prevalencia. Parece ser cuatro veces más frecuente en varones que en mujeres, entre los 20 y los 40 años de edad.

Cuadro clínico

La infección se inicia tras la inoculación accidental del microorganismo. La zona más habitual de inoculación son los miembros inferiores, y de ahí el nombre con el que se describió la enfermedad en el siglo XIX, *pie de Madura,* que hacía referencia a la localización de la lesión y a la región de la India donde el micetoma se da con cierta frecuencia. Tras la inoculación traumática sigue un período de meses o de años hasta que aparecen los primeros síntomas. La principal característica del micetoma es que el hongo duplica su pared y produce pigmentos, hifas y conidias, que forman los macroagregados de microorganismos. Sin estos macroagregados no puede hablarse de micetoma sino de otro tipo de micosis subcutánea.

El sistema inmunitario no es capaz de erradicar las estructuras fúngicas y la primera manifestación clínica suele ser un nódulo subcutáneo indoloro que, tras varias semanas, se ulcera. Aparecen fístulas y se inicia la supuración de los gránulos de microorganismos, que son de diferente color según el pigmento que produzca la especie causante (negra, blanca, rosada, etc.). Si el enfermo no recibe el tratamiento adecuado, la lesión evoluciona, se extiende por los planos musculares y puede alcanzar el hueso, para originar lesiones permanentes e impotencia funcional. Los eumicetomas rara vez diseminan y suelen tener una evolución más localizada y tórpida que los causados por bacterias.

Diagnóstico

Se realiza por métodos convencionales como el cultivo del microorganismo y la observación de los macroagregados de hongos. En algunos centros se han desarrollado pruebas serológicas y moleculares para detectar estas especies. Es importante desde el punto de vista terapéutico distinguir los bacterianos de los fúngicos. La radiografía y la ecografía pueden ayudar al diagnóstico diferencial, ya que a veces remedan enfermedades neoplásicas u otras infecciones.

Tratamiento

Es complicado si no se realiza la extirpación quirúrgica del nódulo. Los micetomas ulcerados y fistulizados suelen sobreinfectarse con bacterias y provocan lesiones dolorosas con gran impotencia funcional. En esta fase deben tratarse con limpieza quirúrgica y, en ocasiones, es necesaria la amputación. Además de la limpieza quirúrgica se recomienda utilizar antifúngicos. Se desaconseja la utilización de ketoconazol por sus efectos secundarios. El tratamiento antifúngico de elección es itraconazol (400 mg/día durante 3 meses). También son eficaces el voriconazol y el posaconazol en las dosis habituales. Hay casos tratados con terapia combinada con un triazol más terbinafina o fluorocitosina. La anfotericina B puede ser eficaz, pero no se emplea por razones prácticas, ya que los enfermos suelen ser tratados ambulatoriamente con terapia oral.

■ CROMOBLASTOMICOSIS

Etiología y epidemiología

La cromoblastomicosis es una infección crónica del tejido cutáneo y subcutáneo que puede afectar a seres humanos y animales originada por varias especies de hongos filamentosos capaces de producir pigmentos con melanina, por lo que reciben el nombre de *hongos feoides, dematiáceos* o *negros.* Las especies involucradas con mayor frecuencia en esta micosis son *Fonsecaea pedrosoi, Fonsecaea compacta, Cladophialophora carrionii* y *Phialophora verrucosa.* El diagnóstico de la cromoblastomicosis se realiza al observar unas estructuras en los tejidos infectados que se denominan *células muriformes, de Medlar* o *cuerpos escleróticos.* Estas estructuras se caracterizan por células fúngicas que engrosan su pared y se agrupan en condensaciones de microorganismos. Una micosis sin estas estructuras tisulares no puede ser clasificada como cromoblastomicosis y debería definirse como una faeohifomicosis subcutánea.

Los hongos que causan esta infección son cosmopolitas, aunque son más frecuentes en áreas tropicales, donde forman parte de la flora del suelo y las plantas. Hay áreas geográficas con prevalencia elevada como algunas regiones de Venezuela, la región amazónica de Brasil y Madagascar. En este país africano, la prevalencia de la cromoblastomicosis es particularmente alta, con cifras que alcanzan el 0,20% de la población.

Cuadro clínico

La entrada del hongo se produce por pinchazos o a través de abrasiones cutáneas. Las estructuras fúngicas engrosan su pared y los tejidos reaccionan para formar granulomas que incluyen los cuerpos escleróticos. El primer síntoma de la infección son molestias y picor en la zona de inoculación. Las lesiones comienzan como pápulas, generalmente indoloras, con lesiones satélites por rascado. La infección se caracteriza porque nunca afecta a los músculos ni los huesos adyacentes, aunque a veces sí que se ha visto linfadenitis y afección ungueal. Si no se trata, después de meses o años de evolución, se observa hipertrofia de la zona, aparición de puntos o placas negras, fibrosis y en ocasiones, lesiones verrugosas deformantes, que reciben el nombre de *dermatitis verrugosa.*

Diagnóstico

Se realiza al observarse en los tejidos las células muriformes o escleróticas con un examen microscópico. La confirmación definitiva se obtiene tras el cultivo del hongo mediante procedimientos habituales lo que puede llevar varias semanas ya que crecen lentamente. Las técnicas serológicas son de poca utilidad ya que estas especies son saprofitos habituales y la mayor parte de los casos llevan meses o años de evolución cuando son detectados. En algunos enfermos se han empleado técnicas basadas en la amplificación de ácidos nucleicos que permite conocer la especie causante de la infección de forma más rápida que con las técnicas convencionales. Esto resulta importante en ocasiones, ya que el perfil de sensibilidad a los antifúngicos de las distintas especies puede ser diferente.

Tratamiento

Debe realizarse en las primeras fases de la infección, aunque esto es difícil si no se sospecha la presencia del hongo. En estas primeras fases, la escisión con márgenes de la lesión, la criocirugía o la intervención con láser son curativas. En lesiones pequeñas, se ha observado que tratamientos tópicos con desinfectantes pueden ser eficaces. El tratamiento antifúngico debe reservarse para lesiones grandes que no pueden ser resecadas. El itraconazol en dosis habituales durante varios meses es el tratamiento de primera línea. El voriconazol, el posaconazol y la combinación de itraconazol con terbinafina se consideran tratamientos alternativos. Siempre que sea posible, se debe hacer limpieza quirúrgica y reducir el tamaño de las lesiones.

■ ESPOROTRICOSIS

Etiología y epidemiología

La esporotricosis es una infección subcutánea de curso crónico provocada por hongos dimórficos del género *Sporothrix*. Hasta hace poco se consideraba que *S. schenckii* era la única especie patógena, pero hoy se sabe que varias especies pueden causar la infección (*Sporothrix brasiliensis, Sporothrix mexicana, Sporothrix globosa, S. schenckii sensu strictu, Sporothrix luriei* y *Sporothrix albicans*). Estos hongos se aíslan en vegetales y suelo húmedo en su forma filamentosa, y en los tejidos adopta la forma levaduriforme. La enfermedad es de distribución mundial, pero endémica en varios países americanos, Japón y Sudáfrica. Se considera que es la micosis subcutánea más frecuente en el mundo. También puede afectar a animales y es especialmente frecuente en gatos. Los casos son esporádicos, aunque se han comunicado brotes epidémicos asociados a contacto con materiales infectados. Recientemente, se ha descrito una epidemia en varias ciudades brasileñas cuyo

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 272-1 Espectro clínico de la esporotricosis

ORIGEN	CUADRO CLÍNICO
Inoculación traumática por pinchazo con plantas o mordedura o picadura animal	Esporotricosis cutáneo-linfática o enfermedad del cuidador de rosas Esporotricosis fija o dermoepidérmica Esporotricosis osteoarticular Endoftalmitis
Inhalación de conidias	Infección asintomática Infección respiratoria leve Neumonía Infecciones subagudas
Diseminación hematógena	Infecciones profundas y diseminadas en pacientes ancianos, alcohólicos, diabéticos o sida

origen han sido gatos infectados por el hongo. En São Paulo y Río de Janeiro se han producido más de 2000 casos en los últimos años. Aunque esta micosis es una infección subcutánea, también pueden producirse cuadros invasores, diseminaciones, así como infecciones pulmonares por inhalación de conidias del hongo. Se han publicado algunos brotes de infección pulmonar en mineros y cazadores. Las formas diseminadas suelen afectar a ancianos, alcohólicos, diabéticos y enfermos con sida (tabla 272-1).

Cuadro clínico

En la esporotricosis muchos pacientes refieren traumatismos con espinas de rosas o astillas. Debe indicarse que hace décadas la infección era conocida como la *enfermedad del cuidador de rosas.* También pueden recordarse mordeduras de animales, arañazos o picaduras de insectos. Las lesiones se sitúan en el tejido celular subcutáneo y son granulomatosas. La presencia del hongo es escasa a menos que exista inmunodepresión. La imagen histopatológica más característica es el *cuerpo asteroide,* estructura consistente en una levadura que está en gemación que se rodea de eosinófilos radiados, que puede alcanzar un diámetro de 8 micrómetros. Las formaciones eosinófilas son claviformes, se disponen en forma de corona y representan un típico ejemplo de reacción de Splendore-Hoeppli.

El cuadro clínico más frecuente es la *esporotricosis cutáneo-linfática*. Esta se caracteriza por la aparición en el punto de inoculación de una pápula eritematosa endurecida. La lesión tarda de 2-4 semanas en aparecer. La pápula, relativamente indolora, crece y se ulcera. Suelen aparecer lesiones satélites y tras 2 semanas de evolución se produce la linfadenitis y lesiones subcutáneas a lo largo del trayecto del drenaje linfático. La infección evoluciona sin afectación del estado general aunque se han descrito diseminaciones y lesiones grandes, sobre todo cuando la infección se produce en los miembros inferiores.

Otro cuadro clínico es el conocido como *esporotricosis fija o dermoepidérmica,* en el que la lesión es única y localizada, y no se observan lesiones satélites ni apenas linfadenitis. Su aspecto es variable y puede ser una pápula o una placa con úlceras o zonas verrugosas o papilomatosas. Esta infección es habitual en personas que han tenido contacto previo con el hongo, por lo que suele observarse en áreas geográficas donde el hongo es frecuente en la naturaleza.

La *esporotricosis pulmonar* se produce por inhalación accidental de conidias y se cree que la mayor parte de los casos son asintomáticos. La clínica aparece en personas con factores predisponentes o cuando se inhalan grandes cantidades de conidias y suele ser una infección pulmonar aguda en forma de neumonía. También pueden aparecer formas subcrónicas que se manifiestan con fiebre vespertina, pérdida de peso, astenia, tos, expectoración mucopurulenta, hemoptisis y dolor torácico. En las radiografías se objetivan lesiones localizadas en los lóbulos superiores, con tendencia a la cavitación.

Otras formas de esporotricosis son poco frecuentes. La *osteoarticular* se produce por inoculación del hongo en zonas próximas a una articulación. La clínica se inicia con rigidez articular y dolor de aparición progresiva. Las articulaciones que se afectan con mayor frecuencia son la rodilla, el tobillo, la muñeca o el codo. La infección causa sinovitis, tendosinovitis y osteomielitis. También se ha descrito enrojecimiento cutáneo y derrame articular que puede originar fístulas al exterior. Los pacientes suelen estar afebriles. Puede evolucionar con afección de otras articulaciones. Aún más infrecuentes son las esporotricosis del sistema nervioso central (SNC) como los abscesos cerebrales o las meningitis crónicas. También hay casos de endoftalmitis. Las formas invasoras y diseminadas se han descrito en personas con factores predisponentes

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los métodos convencionales, examen microscópico y cultivo. El examen directo no suele ser útil por la escasez de formas fúngicas en muchos de los enfermos. La confirmación se realiza por el cultivo del hongo, que crece en medios habituales, por sus características morfológicas. La demostración del dimorfismo puede ayudar al diagnóstico. La amplificación de ácidos nucleicos también se emplea en algunos laboratorios. Existen pruebas serológicas que son útiles en algunos enfermos. También se utiliza una intradermorreacción en zonas endémicas que tiene utilidad desde el punto de vista epidemiológico. En zonas no endémicas, la esporotricosis suele confundirse con enfermedades granulomatosas y otras infecciones, por lo que es fundamental conocer el antecedente de inoculación, así como las áreas geográficas en las que la infección es endémica, lo que permite identificar fácilmente la infección en viajeros, inmigrantes o turistas con cuadros clínicos compatibles.

Tratamiento

El tratamiento de elección de la esporotricosis cutánea y subcutánea es el itraconazol p.o. en dosis de 100-400 mg/día durante 3-12 meses, según la evolución clínica de cada caso. También puede emplearse fluconazol, voriconazol y posaconazol ya que se han descrito curaciones con estos fármacos. La solución saturada de yoduro potásico p.o. también es efectiva (90% de las curaciones) y aún se emplea en Brasil como tratamiento de primera elección en muchas ocasiones, ya que es muy barato, aunque su limitación principal es su toxicidad. No puede emplearse en embarazadas y puede producir efectos secundarios como alteraciones gastrointestinales, erupciones cutáneas, hipertrofia de las glándulas salivales y sabor metálico. También se han descrito efectos tóxicos graves en la glándula tiroides como tirotoxicosis y el efecto Wolff-Chaikoff, consistente en el cese de la producción de hormonas tiroideas. En algunos casos se ha empleado, con éxito, la terbinafina, 125-500 mg/día durante 12 semanas.

El tratamiento médico de la esporotricosis pulmonar y de los casos invasores y diseminados requiere de terapia i.v. y la mayor parte de los expertos recomiendan las formulaciones lipídicas de anfotericina B (anfotericina B liposómica en dosis de 5 mg/kg de peso y día), durante varias semanas y luego tratamiento de mantenimiento con azoles. En enfermos HIV positivos también se aconseja terapia supresora como en otras infecciones potencialmente mortales. En algunos enfermos se han producido curaciones con tratamientos combinados con azoles o polienos más 5-fluorocitosina. Las infecciones articulares localizadas pueden tratarse con itraconazol en las dosis habituales

■ OTRAS MICOSIS SUBCUTÁNEAS

Lobomicosis

La lobomicosis es un una micosis endémica que produce lesiones cutáneas y subcutáneas crónicas y que está causada por el hongo *Lacazia loboi*. Esta infección es poco frecuente y se ha descrito en varias zonas del continente americano, aunque la mayor parte de los casos se han producido en regiones del norte de Brasil. No se sabe mucho sobre la epidemiología de este hongo, pero como la mayor parte de los casos se han descrito en zonas amazónicas, se cree que podría ser flora telúrica o vegetal de esta área geográfica, e infectar a los enfermos por inoculación traumática. También se cree que podría trasmitirse por picaduras de insectos. Asimismo, se han descrito casos en delfines, lo que hace pensar que el nicho de este microorganismo podría ser marino. Se ha comunicado la transmisión de la infección desde un delfín a un pescador en la costa de Venezuela y, recientemente, se han publicado dos casos en Sudáfrica, que se consideran los primeros casos fuera del continente americano.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Los enfermos pueden presentar lesiones únicas o múltiples y suelen referir años de evolución. Las lesiones cutáneas y subcutáneas evolucionan, se hipertrofian y lo más característico es la aparición de queloides. En pacientes con sida se han comunicado infecciones cutáneas diseminadas.
El diagnóstico de la infección por *L. loboi* se realiza mediante el examen microscópico que muestra lesiones granulomatosas con infiltración inflamatoria del tejido infectado, con células gigantes multinucleadas e histiocitos, donde se observan organismos levaduriformes con forma de colador. En Brasil se han desarrollado técnicas de diagnóstico molecular basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).
El tratamiento médico no suele ser eficaz, por lo que las infecciones localizadas deben extirparse quirúrgicamente. El tratamiento con triazoles o con anfotericina B se reserva para casos de infección diseminada.

Entomoftoromicosis

La entomoftoromicosis es una infección producida por un orden de especies fúngicas pertenecientes a la división o *phylum Zygomycota.* Esta división está formada, según las últimas revisiones taxonómicas, por tres órdenes con importancia patógena: *Mucorales, Entomophthorales* y *Mortierellales.* Las infecciones por *Mucorales* reciben el nombre de *mucormicosis* o *zigomicosis* y se describen en el capítulo 268, Mucormicosis. Los *Entomophthorales* causan infecciones humanas cutáneas y subcutáneas crónicas, que son poco frecuentes y que reciben el nombre de *entomoftoromicosis.* Las infecciones por *Mortierellales* no se han descrito en seres humanos y afectan a varias especies de equinos.
Las entomoftoromicosis son cuadros crónicos que suelen afectar al tejido subcutáneo o, en ocasiones, a la mucosa nasofaríngea. *Basidiobolus ranarum* origina micosis subcutáneas en la cara, en el cuello, en el tórax y las extremidades, caracterizadas por masas nodulares indoloras, que evolucionan tórpidamente. *Conidibolus coronatus* causa una infección caracterizada por pólipos nasales y orales que causan deformaciones faciales. También se han descrito infecciones diseminadas mortales en enfermos con sida.
Ambos hongos son endémicos en zonas tropicales de América del Sur, África, sudeste asiático y Australia. Son microorganismos poco agresivos y no tienen capacidad de invadir los vasos sanguíneos. Crecen en medios habituales de forma lenta y tienen colonias rugosas de aspecto céreo. Las lesiones no suelen responder al tratamiento médico y la intervención quirúrgica es el tratamiento de elección para extirpar los nódulos y corregir las deformidades.

Rinosporidiosis

Esta micosis está causada por *Rhinosporidium seeberi,* un microorganismo protista perteneciente a la clase *Mesomycetozoea.* Antiguamente era considerado un hongo y de ahí su inclusión entre las micosis endémicas en los tratados de micología médica, pero realmente esta infección no debería ser considerada una micosis.
Su cuadro clínico se caracteriza por infecciones nasales y oculares por inoculación traumática o inhalación accidental, que evolucionan lentamente y sin apenas síntomas y producen lesiones destructivas localizadas. En enfermos con sida se han descrito infecciones diseminadas. Es un organismo cosmopolita, pero la rinosporidiosis es más frecuente en áreas tropicales como Sudamérica, Caribe, África y el sudeste asiático. El tratamiento con antifúngicos es ineficaz, por lo que se recomienda la exéresis quirúrgica como terapia de elección.

Pitiosis

Es la infección por hongos oomicetos pertenecientes a la especie *Pythium insidiosum.* La infección se caracteriza por la afectación del tejido celular subcutáneo, donde causa lesiones destructivas y de evolución lenta. Se ha descrito en varias especies de animales, en zonas templadas, subtropicales y tropicales tras la inoculación accidental del agente patógeno.
En las últimas décadas se ha observado como causa infrecuente de micosis en humanos, principalmente en Tailandia y algunas otras áreas del sudeste asiático. La mayor parte de los casos se han dado en agricultores entre los 20 y los 60 años de edad, generalmente varones (70%) que entran en contacto con el hongo de manera fortuita. La forma de contagio parece estar relacionada con la inoculación traumática, al menos en los casos oculares y superficiales.
Se han comunicado infecciones cutáneas, subcutáneas, vasculares, oculares y diseminadas. La presentación más frecuente es la vasculitis (45%) que al igual que las infecciones subcutáneas y las diseminadas suelen producirse en personas con talasemia u otras hemoglobinopatías. Las infecciones oculares están relacionadas con traumatismos.
En el 80% de los pacientes el tratamiento antifúngico no fue eficaz y fue necesario amputar el miembro afectado o la enucleación ocular. La mortalidad de las infecciones vasculares alcanza el 50%. Las infecciones diseminadas suelen ser siempre fatales.

OTRAS MICOSIS INVASIVAS POR LEVADURAS, ALGAS Y HONGOS FILAMENTOSOS

INFECCIONES INVASORAS POR LEVADURAS EMERGENTES Y ALGAS

Las infecciones profundas por especies de levaduras que no pertenecen a los géneros *Candida* o *Cryptococcus* eran curiosidades clínicas hasta hace unas décadas. Estas levaduras forman parte de la flora telúrica, de plantas y de animales, por lo que es frecuente aislarlas en muestras ambientales y en muestras clínicas de piel y de mucosas. Sin embargo, tienen una escasa capacidad patógena y sólo causan infecciones en personas que sufren enfermedades debilitantes, inmunodepresión o que han sido sometidas a procedimientos quirúrgicos, diagnósticos o terapéuticos que favorecen la proliferación y la invasión de los tejidos por parte de estos microorganismos.
Durante las últimas décadas, este tipo de enfermos no ha dejado de aumentar, por lo que se ha detectado un incremento muy significativo de las infecciones por *levaduras emergentes,* denominadas así al considerarse especies patógenas nuevas o poco conocidas. Algunas son muy resistentes a los antifúngicos, lo que complica su tratamiento, aunque en la mayoría de las ocasiones, la infección puede desaparecer si se corrige la causa que la favoreció.
Por otra parte, desde la aparición de nuevos antifúngicos, la identificación de las especies emergentes tiene trascendencia terapéutica, ya que existen datos suficientes como para asegurar que no deben tratarse de la misma forma todas las especies de hongos patógenos.
Este apartado recoge las especies emergentes de levaduras que se han descrito en la literatura con mayor frecuencia en los últimos años. Asimismo, se incluye un breve apartado sobre las infecciones profundas por *Malassezia* spp. Además, se describen las infecciones por dos especies de algas hialinas, *Prototheca* y *Chlorella,* que suelen estudiarse junto con las levaduras por su similitud microbiológica.

Infecciones por *Trichosporon* spp.

Etiología y epidemiología

Trichosporon spp. son un conjunto de especies pertenecientes a la división *Basidyomicota,* relacionadas taxonómicamente con *Cryptococcus* spp. Son muy frecuentes en el medio ambiente y se aíslan en muestras procedentes de suelos terrosos de áreas con clima templado. El ser humano se coloniza con facilidad y puede aislarse en muestras cutáneas, heces, orina o esputo hasta en el 15% de la población normal, aunque no parece transmitirse de persona a persona. No existen datos sobre si forma parte de la flora hospitalaria. No obstante, se han descrito casos de infecciones que se produjeron durante una intervención quirúrgica o diagnóstica.
En los últimos años, este género ha sufrido una reestructuración taxonómica, al descubrirse que era un grupo muy variable de microorganismos. Hasta hace unos años se pensaba que sólo existía una especie patógena para el ser humano, *Trichosporon beigelii.* Pero estudios bioquímicos, ultraestructurales y genéticos han dividido esta especie en varias especies patógenas para el ser humano: *T. asahii, T. faecale, T. coremiiforme, T. inkin, T. dermatis, T. ovoides, T. mucoides, T. cutaneum, T. jirovecii, T. japonicum* y *T. asteroides.*

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Las especies de *Trichosporon* parecen tener cierto tropismo; así, *T. ovoides* se asocia a la piedra blanca cefálica; *T. inkin,* a la piedra blanca del pubis, y *T. dermatis*, *T. asteroides, T. mucoides* y *T. cutaneum,* a las dermatomicosis. Las infecciones diseminadas están producidas mayoritariamente por *T. asahii*, aunque también se han descrito por *T. mucoides, T. coremiiforme, T. faecale, T. ovoides* y *T. inkin*.

Cuadro clínico

Trichosporon spp. forman parte de la flora cutánea del ser humano, por lo que pueden originar infecciones con facilidad, como la *piedra blanca,* pero en pacientes debilitados o con factores predisponentes puede originar infecciones profundas que reciben el nombre de *trichosporonosis* en algunos tratados de micología médica.

Existen micosis profundas localizadas que suelen afectar a personas inmunocompetentes, que muestran algún factor de riesgo, principalmente intervenciones quirúrgicas. Así, se han descrito endoftalmitis tras intervenciones de cataratas, endocarditis tras implantación de prótesis cardíacas o uso de drogas por vía parenteral y peritonitis en enfermos en diálisis peritoneal. Recientemente se han descrito infecciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística.

Por otra parte, las infecciones profundas diseminadas se producen habitualmente en enfermos inmunodeprimidos. La mayoría de estas infecciones se han observado en pacientes con leucemia, aunque también se han descrito en enfermos con mieloma múltiple, linfomas, anemia aplásica, quemaduras, sida y en trasplantados de órgano sólido. Se caracterizan por una grave y rápida afección sistémica que se acompaña de una afección cutánea con pápulas cutáneas generalizadas, eritematosas o purpúricas, que pueden evolucionar hacia grandes flictenas hemorrágicas. En otras ocasiones se han observado neumonías, infecciones del SNC y lesiones hepatoesplénicas, aunque cualquier órgano puede verse afectado por la infección. Tienen mal pronóstico si no se corrige el factor que permitió que apareciera la micosis oportunista.

Diagnóstico

El diagnóstico de estas infecciones se basa en el aislamiento de *Trichosporon* en muestras estériles, como hemocultivos, LCR, biopsias tisulares o muestras respiratorias estériles. Debe insistirse en que hallar estas especies en muestras no estériles no sirve para el diagnóstico definitivo de la infección, ya que son colonizadores habituales y forman parte de la flora comensal del cuerpo humano. No obstante, el cultivo de *Trichosporon* en esputo u orina de enfermos febriles, profundamente inmunodeprimidos, debe tomarse en consideración e incluso debe pautarse tratamiento antifúngico, dado el mal pronóstico de estas infecciones. Una cuestión que tiene cierto interés es la reactividad cruzada entre los antígenos de *Trichosporon* spp. y el antígeno polisacárido de *Cryptococcus*. En las infecciones diseminadas por *Trichosporon,* el test serológico para la detección del antígeno de *Cryptococcus* puede ser positivo, lo que ayuda a diagnosticar la infección. La prueba de detección panfúngica del β-D-glucano no tiene utilidad para detectar las infecciones por *Trichosporon.*

La clasificación de la especie se realiza mediante métodos moleculares como la secuenciación del DNA ribosómico o mediante espectrofotometría (MALDI-TOF). Los métodos fenotípicos no son capaces de distinguir entre especies, aunque se caracterizan por la producción de micelio y de artroconidias, la actividad ureasa y la incapacidad para fermentar azúcares.

Tratamiento

El tratamiento de las infecciones sistémicas diseminadas resulta eficaz en pocas ocasiones. Como en otras infecciones oportunistas, el control de la enfermedad subyacente es más importante que el tratamiento específico. Algunas especies de *Trichosporon* muestran una sensibilidad disminuida o resistencia *in vitro* a la anfotericina B, como *T. asahii,* que es la especie que causa un mayor número de infecciones profundas. Las equinocandinas son totalmente inactivas, como en el caso de otros *Basidiomycota,* y los azoles no muestran una buena actividad *in vitro* frente a estas levaduras. El tratamiento recomendado es voriconazol o fluconazol en las dosis habituales, aunque los resultados son poco satisfactorios. Las combinaciones de antifúngicos como anfotericina B más fluorocitosina o más azoles han resultado eficaces en algunas ocasiones, así como la combinación de antifúngicos con factores estimulantes de colonias de granulocitos/macrófagos.

Infecciones por *Saprochaete* y *Geotrichum* spp.

Etiología y epidemiología

Las infecciones por especies de *Saprochaete* y *Geotrichum* engloban un conjunto de micosis causadas por varias especies oportunistas de levaduras, cuyas características microbiológicas son parecidas a las de *Trichosporon* spp. *Saprochaete capitata,* también conocido como *Magnusiomyces capitatus, Geotrichum capitatum, Blastoschizomyces capitatus* o *Dipodascus capitatus,* forma parte de la flora cutánea, digestiva y respiratoria de personas sanas. En los últimos años se han publicado infecciones oportunistas por esta especie, generalmente en pacientes con enfermedades hematológicas. Estas infecciones se han producido en personas intensamente neutropénicas y, en ocasiones, han aparecido en forma de brotes epidémicos en servicios oncohematológicos. La cuenca del Mediterráneo parece ser el lugar del mundo donde más casos se han producido, especialmente en España y en Italia.

Geotrichum candidum o *Galactomyces geotrichum* es un saprofito de frutas, verduras y algunos animales. Asimismo, se ha aislado como parte de la flora cutánea y gastrointestinal de los seres humanos. Es una levadura que causa infecciones superficiales y, en algunas ocasiones, puede producir fungemias oportunistas asociadas a catéter.

Cuadro clínico

Estas especies se encuentran entre las causas poco frecuentes de onicomicosis y de otras dermatomicosis. Además, como en el caso de otras especies oportunistas, pueden causar infecciones profundas diseminadas en enfermos granulocitopénicos. También se han descrito tras implantación de prótesis cardíacas o uso parenteral de drogas. El cuadro clínico es similar al descrito para otras levaduras, con grave afección sistémica y lesiones cutáneas, aunque parece tener una mayor capacidad de producir meningitis y lesiones cerebrales focales.

Diagnóstico

Se fundamenta en los mismos criterios que se han expuesto en el apartado Infecciones por *Trichosporon* spp. Son especies artroconidiales, que a diferencia de *Trichosporon* spp. no muestran actividad ureasa, aunque la identificación definitiva debe realizarse mediante métodos de secuenciación de fragmentos de DNA. En las infecciones diseminadas suelen aislarse con facilidad en hemocultivos o en cultivos de LCR.

Tratamiento

Como en el caso de otras infecciones oportunistas, el tratamiento con antifúngicos no suele dar resultado en la mayoría de las infecciones diseminadas. La terapia con altas dosis de anfotericina B liposómica (5 mg/kg de peso y día) o con combinaciones de anfotericina B más flucitosina han resultado eficaces en algunos enfermos. También ha habido respuesta en algunos casos tratados con voriconazol. No existen datos contrastados sobre la eficacia de otros antifúngicos como posaconazol, caspofungina, micafungina y anidulafungina. Las equinocandinas parecen inactivas frente a estas especies, aunque tanto anidulafungina como micafungina muestran cierta actividad *in vitro* frente a algunas cepas.

Infecciones por *Rhodotorula* spp.

Etiología y epidemiología

El género *Rhodotorula,* al igual que *Cryptococcus* y que *Trichosporon* spp., forma parte de la división *Basidiomycota* y está formado por varias especies de levaduras. En el ser humano, las dos especies que se aíslan con mayor frecuencia son *Rhodotorula mucilaginosa*, *Rhodotorula glutinis* y *Rhodotorula minuta*. Son componentes habituales de la flora cutánea, genital y ocular de las personas sanas, por lo que aparecen con frecuencia en muestras clínicas. También se han aislado en muchos objetos inanimados y como parte de la flora de suelos vegetales.

Cuadro clínico

La infección por estas levaduras es poco frecuente, aunque se ha descrito con mayor frecuencia en los últimos años, por lo que ha

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

pasado a considerarse un patógeno emergente. Se han comunicado onicomicosis, vaginitis, queratitis y otras infecciones superficiales. También existen publicaciones que recogen casos de infecciones profundas diseminadas, que pueden ocurrir en pacientes inmunodeprimidos o con otras afecciones debilitantes, particularmente enfermedades neoplásicas. Asimismo, se han comunicado endocarditis, peritonitis, meningitis y otras infecciones del SNC. En muchos de estos casos, la infección se produjo por la colonización de catéteres intravasculares o de soluciones administradas por vía parenteral.

Diagnóstico

El diagnóstico debe realizarse por el aislamiento y la identificación de la levadura en hemocultivos o en biopsias de tejidos afectados. La identificación es relativamente sencilla, ya que son levaduras pigmentadas, de color rojo-anaranjado, con un perfil bioquímico y una morfología microscópica característicos. La secuenciación de ácidos nucleicos debe utilizarse para la clasificación definitiva de la cepa en el nivel de especie.

Tratamiento

El control de la inmunodepresión y de otros factores desencadenantes es lo más importante a la hora de tratar a los enfermos con infecciones diseminadas. En ocasiones, la retirada del catéter infectado puede ser curativa, ya que son especies poco virulentas. El tratamiento de elección es la anfotericina B, pues esta levadura muestra un alto grado de resistencia *in vitro* a todos los azoles, incluidos voriconazol y posaconazol. También es intrínsecamente resistente a caspofungina, micafungina y anidulafungina.

Infecciones por *Saccharomyces* spp.

Etiología y epidemiología

Las especies de *Saccharomyces* constituyen un grupo heterogéneo de microorganismos unicelulares, que forman parte de la flora vegetal y de la de los objetos inanimados. Se emplean en procesos de fermentación industrial y en la industria de los alimentos, donde son imprescindibles en la fermentación alcohólica de los zumos de frutas y en la preparación de productos de pastelería y panadería. Por eso, se aíslan con mucha frecuencia en faringe y tracto digestivo de personas sanas, pero no suelen causar infecciones. La especie más común es *Saccharomyces cerevisiae* que tiene varios sinónimos, como *Saccharomyces boulardii* y *Saccharomyces racemosum,* empleados en algunas publicaciones.

Cuadro clínico

Esta especie se ha descrito como causante de infecciones orales, faríngeas y esofágicas en pacientes afectados por el HIV, así como en enfermos inmunodeprimidos o con procesos debilitantes. También se ha implicado en peritonitis en pacientes con neoplasias abdominales, en neumonías polimicrobianas fatales en enfermos con sida, así como en infecciones diseminadas asociadas a la colonización de catéteres.

En los últimos años, se han producido infecciones diseminadas por *Saccharomyces* en pacientes críticos, debilitados o inmunodeprimidos. En un porcentaje significativo de estos enfermos, la infección por esta levadura se asoció a la utilización de agentes probióticos, que suelen emplearse para prevenir la diarrea por *Clostridium difficile* y para recuperar la flora autóctona en pacientes ingresados tratados con antibióticos. Estos probióticos incluyen *Saccharomyces* en su fórmula y al administrarlo por una sonda nasogástrica puede proliferar en la mucosa digestiva o colonizar catéteres u otros dispositivos y, posteriormente, diseminarse. La eficacia de estos probióticos es discutible, por lo que su asociación a micosis diseminadas hace dudar de su indicación en enfermos críticos e inmunodeprimidos.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza de manera similar a otras levaduras, mediante el cultivo y la identificación microbiológica. El examen microscópico permite observar una levadura grande y esférica, que no produce filamentos y que puede confundirse, en ocasiones, con *Cryptococcus*. La identificación debe realizarse mediante secuenciación de ácidos nucleicos o estudios espectrofotométricos con MALDI-TOF.

Tratamiento

No existe acuerdo sobre el tratamiento más adecuado. Las infecciones orofaríngeas suelen responder a los azoles, como fluconazol, itraconazol o voriconazol, y en el caso de las micosis profundas, se recomienda controlar la enfermedad subyacente, recambio de catéteres, intervención quirúrgica en caso de endocarditis u otra infección focal y tratamiento antifúngico con anfotericina B liposómica. Las equinocandinas son activas *in vitro,* pero apenas se han empleado en casos clínicos.

Infecciones por *Malassezia* spp.

Malassezia spp. colonizan la piel de personas sanas y de animales de sangre caliente, por lo que además de infecciones cutáneas pueden causar infecciones profundas en determinadas condiciones. Estas infecciones suelen presentarse como fungemias asociadas a catéter, relacionadas con la administración i.v. de soluciones lipídicas. Se han descrito en neonatos, neutropénicos, enfermos con neoplasias y pacientes con sida. La fiebre puede ser el único síntoma. Una de estas especies, *Malassezia pachydermatis,* es flora habitual de los perros, por lo que los propietarios de perros también pueden colonizarse y ser fuente de infección.

El diagnóstico es difícil porque la mayoría de estas especies no crecen en los medios de cultivo habituales; se necesitan medios complementados con lípidos. Los métodos moleculares son imprescindibles para identificar la especie. Para recuperar al enfermo, se debe instaurar tratamiento antifúngico con anfotericina B liposómica o fluconazol. Las equinocandinas son inactivas *in vitro*. También se debe suspender la administración de las soluciones lipídicas y retirar el catéter intravascular.

Infecciones por *Prototheca* spp. y *Chlorella* spp.

Estos microorganismos no son hongos, pero por sus características morfológicas y por su crecimiento en cultivos pueden parecer una levadura. Son algas de agua dulce que habitan en zonas de regadío e incluso en el agua para el consumo humano. Tienen una distribución cosmopolita, aunque son más abundantes en áreas geográficas tropicales y subtropicales.

Prototheca y *Chlorella* spp. causan mastitis en bóvidos, infecciones caninas y colonizan otros animales. Además colonizan la piel y las mucosas del ser humano. *Prototheca wickerhamiik* y *Prototheca zopfii* se han implicado, con poca frecuencia, en infecciones cutáneas, en bursitis del olécranon, en infecciones de herida quirúrgica y en gastroenteritis humanas. Su evolución puede ser aguda o crónica, que es más frecuente. En individuos con sida o con otros factores predisponentes pueden causar infecciones diseminadas, asociadas o no a catéter, que producen una sintomatología parecida a la de las micosis sistémicas. El diagnóstico se realiza por cultivo e identificación del organismo. El tratamiento debe incluir el desbridamiento quirúrgico cuando este sea posible. La respuesta a los antifúngicos es escasa, aunque la anfotericina B se considera el tratamiento de elección. Se han obtenido algunas curaciones con antibacterianos, como aminoglucósidos y macrólidos.

INFECCIONES INVASORAS POR HONGOS FILAMENTOSOS EMERGENTES

El aumento en el número de enfermos con procesos que favorecen el desarrollo de micosis profundas, así como los avances en las técnicas de diagnóstico clínico y micológico, han generado un incremento de infecciones fúngicas por hongos filamentosos, que hasta hace unos años eran anecdóticas o inexistentes. Estas infecciones tienen en común que están causadas por hongos que suelen formar parte de la flora microbiológica del ser humano, de plantas, de animales y de objetos inanimados. *Aspergillus* spp. y los Mucorales son las especies de hongos filamentosos que más abundan en la naturaleza, por lo que son los microorganismos que causan infecciones oportunistas por hongos filamentosos con mayor frecuencia. No obstante, existen varios millares de otras especies que pueden originar una infección si se les presenta la ocasión. *Fusarium, Scedosporium, Paecilomyces, Penicillium* y otras

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

especies de hongos hialinos y feoides se describen cada vez con mayor frecuencia como causantes de micosis, y de ellos trata este apartado.

Infecciones por *Fusarium* spp.

Etiología y epidemiología

Fusarium spp. tienen una distribución mundial y abundan en el medio ambiente. Forman parte de la flora de suelos orgánicos, así como de las plantas. Son patógenos para algunas especies vegetales, por lo que pueden causar graves pérdidas agrícolas. Los animales y los seres humanos se colonizan accidentalmente y, en ocasiones, desarrollan infecciones que varían desde micosis superficiales de poca importancia a infecciones diseminadas profundas de mal pronóstico, particularmente en enfermos inmunodeprimidos. En algunos países como EE. UU. y Brasil es la segunda causa de micosis oportunistas por hongos filamentosos tras *Aspergillus* spp. Algunas especies de *Fusarium* son capaces de producir metabolitos tóxicos, las micotoxinas, que originan enfermedades veterinarias y humanas, como las producidas por la toxina *Trichotecene,* que se encuentra en la lista de sustancias que podrían emplearse como arma biológica.

Cuadro clínico

Las infecciones por *Fusarium* se clasifican en superficiales, subcutáneas o sistémicas. Las superficiales afectan a la piel, las faneras y la córnea, y también se han descrito casos de otitis externas y sinusitis. Generalmente, se producen en zonas que han sido colonizadas por el hongo o por pequeños traumatismos producidos con objetos portadores de conidias. Asimismo, el hongo puede colonizar vendas, soluciones calmantes, cremas hidratantes o desinfectantes, que originan la infección cuando son aplicados sobre la piel del enfermo. En ocasiones, la infección superficial se acompaña de prurito e inflamación, que parecen estar causadas por toxinas secretadas por el microorganismo. En inmunodeprimidos se han descrito infecciones cutáneas diseminadas, que se producen desde un foco cutáneo primario, o como manifestación secundaria de una micosis sistémica. La infección superficial más frecuente por estas especies es la onicomicosis, que suele producirse tras un traumatismo que daña la capa de quitina de la uña. *Fusarium oxysporum* es la especie de este género que se aísla con más frecuencia en estas micosis.

Las infecciones corneales se relacionan con lesiones traumáticas, con conjuntivitis alérgicas y con colonizaciones de lentes de contacto o soluciones oftalmológicas. En 2005 y 2006 se produjo un brote de infección conjuntival por *Fusarium solani* asociado a la utilización de un lote de una marca de solución limpiadora de lentes de contacto contaminada por este microorganismo. Se describieron cientos de casos en varios países. Alrededor del 5% de los casos evolucionaron hacia una endoftalmitis y requirieron limpieza quirúrgica para controlar la infección.

Las infecciones subcutáneas se producen por traumatismos con objetos inanimados o con plantas. También se han descrito sin antecedentes de traumatismo, en enfermos inmunodeprimidos con colonización cutánea por estas especies. En estos casos se han observado lesiones ulcerativas, por las que las estructuras fúngicas han alcanzado el tejido subcutáneo. En zonas tropicales y subtropicales se han implicado en micetomas, principalmente *F. solani*.

Las infecciones sistémicas afectan a enfermos críticos o inmunodeprimidos, por lo que, con el aumento de este tipo de pacientes, se ha producido un incremento de las infecciones diseminadas por *Fusarium*. Los principales factores de riesgo son la neutropenia, el uso de glucocorticoides, la enfermedad de injerto contra receptor en enfermos trasplantados, la diálisis, las intervenciones de neurocirugía y la colonización de prótesis cardíacas o de otros dispositivos cardiovasculares. El pronóstico es malo y pocos enfermos sobreviven, con cifras de mortalidad cercanas al 90%. Se han descrito brotes de infección asociados a duchas, fondos de depósitos de agua y plantas decorativas contaminadas por *Fusarium*. En algunos enfermos, la infección diseminada se produce tras una infección cutánea o subcutánea, pero lo habitual es que se inhalen las conidias del hongo, con el consiguiente cuadro respiratorio y posterior diseminación, o que se colonice un catéter vascular y que este sea el origen de la infección profunda. La diseminación suele afectar a varios sistemas, en especial del SNC y cutánea. La afección cutánea es característica, con pápulas o máculas dolorosas múltiples, de aspecto eritematoso, cuya parte central se aclara paulatinamente hasta necrosarse y ulcerarse. Las especies que se aíslan con más frecuencia como causa de infecciones sistémicas son *F. solani, F. oxysporum, F. verticillioides* y *F. proliferatum.* Otras especies se han aislado excepcionalmente en infecciones en humanos.

Diagnóstico

Fusarium spp. son contaminantes habituales de laboratorio y pueden colonizar el ser humano, por lo que el diagnóstico de la infección por estas especies no es sencillo. Habitualmente, el diagnóstico sólo puede confirmarse si se observa el hongo o se cultiva en muestras estériles. En infecciones diseminadas, los hemocultivos son positivos en más de la mitad de los casos. En enfermos inmunodeprimidos, con fiebre y cultivos de esputo u orina positivos para *Fusarium,* puede iniciarse el tratamiento antifúngico sin esperar la confirmación de la infección, dado su mal pronóstico.

El examen microscópico directo no sirve para la identificación de las especies de *Fusarium,* ya que se necesita cultivar el hongo. Las especies de este hongo filamentoso crecen en pocos días, en medios habituales, con colonias peludas de color blanco, anaranjado, rosa o morado, según la especie. La identificación se realiza mediante visión microscópica, con detección de las micro- y macroconidias fusiformes, características de cada especie. La identificación definitiva se realiza secuenciando fragmentos del DNA ribosómico y del gen del factor de elongación 1-α.

Algunos centros han implantado técnicas de detección de componentes fúngicos como el β-glucano en suero de enfermos y la detección de DNA fúngico mediante PCR en muestras clínicas que se usan en combinación de los métodos diagnósticos convencionales. La detección de glucano es una técnica panfúngica, por lo que no confirma la presencia de *Fusarium,* aunque sí que ayuda a iniciar el tratamiento precozmente.

Tratamiento

El tratamiento médico de estas infecciones suele ser ineficaz en la mayoría de los casos. En los cuadros superficiales o subcutáneos, la limpieza quirúrgica resulta curativa. Si esta no puede realizarse, el éxito de la terapia antifúngica es variable, según el grado de afección y el estado basal del enfermo. En las infecciones diseminadas en enfermos neutropénicos, la corrección de la enfermedad subyacente es más importante que el tratamiento antifúngico. Si el enfermo no puede salir de su estado de inmunodepresión, la muerte se produce en la mayoría de los casos. Además, la mayoría de las especies de *Fusarium* muestran sensibilidad disminuida o resistencia *in vitro* a todos los antifúngicos sistémicos. Voriconazol y posaconazol están indicados en las infecciones graves por *Fusarium* como tratamientos de primera línea y han resultado eficaces en algunos casos, pero debe indicarse que hay cepas de estas especies parecen ser resistentes *in vitro* a los triazoles. Anfotericina B es activa *in vitro* frente a un porcentaje de cepas (30%-50% según la especie). Las equinocandinas parecen ser ineficaces. Dado su mal pronóstico, en caso de una infección diseminada, pueden intentarse tratamientos combinados con dos fármacos antifúngicos o con inmunomoduladores.

Infecciones por *Scedosporium*

Etiología y epidemiología

El género *Scedosporium* ha sido reclasificado en los últimos años, gracias a la utilización de las nuevas técnicas de taxonomía molecular. Estos microorganismos son hongos filamentosos pigmentados. El género *Scedosporium* está formado por microorganismos que se reproducen asexualmente y sexualmente. Las formas con reproducción sexual se llaman *Pseudallescheria*. Hasta el proceso de reclasificación sólo existían dos especies de importancia médica: *Scedosporium apiospermum,* que era la forma asexual de *Pseudallescheria boydii,* y *Scedosporium prolificans.* Tras la reclasificación, *S. apiospermum* se ha dividido en un conjunto de especies *(Scedosporium apiospermum complex),* entre las que se encuentran tres que causan infecciones en humanos: *Scedosporium boydii (Pseudallescheria boydii), Scedosporium apiospermum*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

(Pseudallescheria apiosperma) y *Scedosporium aurantiacum.* Por otra parte, *Scedosporium prolificans* ha sido renombrado y se conoce como *Lomentospora prolificans.* En este apartado se revisarán las infecciones causadas por estas especies, que son conocidas como scedosporiosis y por sinónimos como *seudalesqueriasis, alesqueriosis, alesqueriasis, petrielidiosis* y *monosporiosis.*

Las especies incluidas dentro del complejo *S. apiospermum* son hongos filamentosos ubicuos de distribución mundial, aunque es más habitual en áreas de clima subtropical. Es flora habitual del suelo, alcantarillas, aguas estancadas y residuales, estiércol y vegetales. Parece que las actividades agrícolas y la polución industrial ayudan a su difusión en el medio ambiente. Puede causar infecciones en animales como abscesos subcutáneos en perros y caballos.

Lomentopora prolificans es un hongo poco frecuente, aunque se ha aislado en muestras de suelo, aguas residuales y vegetales en países de clima templado, como países del sur de Europa, California y Australia

Cuadro clínico

Ambas especies pueden colonizar superficies, conductos o cavidades corporales. El ser humano puede inhalar o inocularse sus esporas de forma accidental, como lesiones producidas por pinchazos con plantas, contaminación de heridas con tierra o agua contaminada. En los tejidos origina necrosis y abscesos, y causa infecciones diseminadas en enfermos inmunodeprimidos. Se especula con la posibilidad de que pueda ser flora ambiental hospitalaria. En la tabla 272-2 se incluyen las entidades clínicas atribuidas a estas especies.

La inoculación traumática de conidias del hongo origina infecciones localizadas subagudas y progresivas. En inmunocompetentes se han descrito infecciones de huesos, de articulaciones, del globo ocular y del cerebro, pero sin duda lo más habitual es la infección del tejido subcutáneo (v. tabla 272-2). En algunas zonas de África, *S. boydii* es la causa más frecuente de micetoma. Además de las infecciones por inoculaciones traumáticas, se han comunicado casos asociados a intervenciones quirúrgicas, al uso de drogas por vía parenteral y a inyecciones intraarticulares de glucocorticoides.

La inhalación de esporas puede originar enfermedades alérgicas, así como bolas fúngicas en cavidades preexistentes. También se han asociado a exacerbaciones asmáticas y a crisis de insuficiencia respiratoria en pacientes con fibrosis quística. Se ha asociado a casos con síndromes alérgicos, incluso se ha descrito una nueva entidad, la neumonía broncopulmonar alérgica por *Scedosporium,* similar clínicamente a la aspergilosis broncopulmonar alérgica. Asimismo, se han descrito sinusitis invasoras en enfermos inmunocompetentes. La inhalación de grandes cantidades de esporas puede producir neumonías, en algún caso necrosantes, que a veces se diseminan hacia el SNC.

En enfermos inmunodeprimidos, la infección por estas especies es un cuadro grave, con elevadas tasas de mortalidad. Suele afectar a neutropénicos, trasplantados y enfermos con sida o con enfermedad granulomatosa crónica. Predominan las infecciones pulmonares, pero es frecuente encontrar infecciones diseminadas. Otras complicaciones habituales son los abscesos cerebrales, los subcutáneos y los miocárdicos. También pueden producirse endocarditis y endoftalmitis como complicaciones locales. Además, *L. prolificans* ha sido implicado en brotes nosocomiales de infección diseminada en pacientes inmunodeprimidos, generalmente hematológicos. La adquisición del hongo se produjo por inhalación o por colonización de catéteres.

Tabla 272-2 Cuadros clínicos descritos en las infecciones por las especies incluidas en el complejo *Scedosporium apiospermum* y por *Lomentospora prolificans*

SCEDOSPORIUM APIOSPERMUM COMPLEX	
Colonización	Oído externo Bola fúngica pulmonar o paranasal Traqueobronquial, especialmente en pacientes con fibrosis quística Implicación en enfermedades alérgicas y en exacerbaciones asmáticas Neumonía broncopulmonar alérgica
Infecciones focales asociadas a inoculación traumática	Dermatomicosis Onicomicosis Otitis externa Micetoma Infecciones subcutáneas postraumáticas Artritis u osteomielitis postraumáticas Queratomicosis
Infecciones profundas en pacientes inmunodeprimidos	Sinusitis Neumonía y otras infecciones pleuropulmonares Meningitis, paquimeningitis espinal y abscesos intracraneales Endoftalmitis Endocarditis Enfermedad diseminada con afectación multiorgánica
LOMENTOSPORA PROLIFICANS	
Colonización	Oído externo Traqueobronquial Heridas Bola fúngica pulmonar y paranasal
Infecciones focales	Artritis y osteomielitis Queratomicosis Onicomicosis Infecciones de herida quirúrgica
Infecciones profundas	Endoftalmitis hematógena en usuarios de drogas por vía parenteral Endocarditis sobre válvula natural o protésica Neumonía Enfermedad diseminada con afectación multiorgánica, especialmente del sistema nervioso central

Diagnóstico

El examen directo de los tejidos permite observar hifas que son indistinguibles de las de otras especies fúngicas. Es necesario el cultivo para una identificación definitiva. La identificación se realiza por técnicas microscópicas y macroscópicas, pero debe confirmarse mediante la secuenciación de fragmentos de DNA.

Los hemocultivos suelen ser negativos en las infecciones diseminadas por las especies del complejo *S. apiospermum,* mientras que *L. prolificans* se aísla en hemocultivos hasta en un 70% de los pacientes con infección diseminada por esta especie. No se dispone de técnicas diagnósticas serológicas específicas. La detección sérica de β-glucano es positiva en estos enfermos, aunque no es una técnica específica de estas micosis. También se han desarrollado técnicas diagnósticas basadas en la amplificación de ácidos nucleicos (PCR en tiempo real), que tienen utilidad en muestras clínicas.

Tratamiento

En las infecciones localizadas es necesario el drenaje quirúrgico, ya que la respuesta a los fármacos antifúngicos no es del todo satisfactoria. En enfermos con inmunodepresión profunda la respuesta es escasa, por lo que las infecciones diseminadas suelen ser mortales si no se recupera el sistema inmunitario.

Estas especies son muy resistentes a los antifúngicos. *L. prolificans* es un hongo multirresistente, por lo que todos los antifúngicos son inactivos *in vitro* frente a esta especie. *S. apiospermum, S. boydii* y *S. aurantiacum* también son poco sensibles, aunque voriconazol presenta actividad frente a dos terceras partes de los microorganismos. Posaconazol y anfotericina B también son activos frente algunas cepas, así como micafungina y anidulafungina. Por ello, voriconazol se considera el tratamiento de elección, con anfotericina B liposómica y posaconazol como alternativas. En ocasiones se han empleado tratamientos combinados de dos o más antifúngicos, incluyendo equinocandinas, pero no existen datos suficientes para recomendar su utilización en todos los casos.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Las infecciones diseminadas por *S. prolificans* no responden a los antifúngicos. En algunos casos, las combinaciones de voriconazol o itraconazol con terbinafina (500 mg/día p.o.) han dado buenos resultados y debe resaltarse que estas combinaciones muestran actividad *in vitro* contra este microorganismo. También se han ensayado combinaciones con factores estimulantes de colonias de granulocitos o con fármacos antiparasitarios como la miltefosina.

Otras hialohifomicosis y feohifomicosis

Etiología y epidemiología

Las hialohifomicosis se definen como infecciones de tejidos causadas por hongos que tienen hifas hialinas no pigmentadas. La faeohifomicosis son las infecciones producidas por hongos de paredes gruesas y pigmentadas, aquellos que se conocen con el nombre de *hongos negros, feoides* o *dematiáceos.* Dentro de las hialohifomicosis podría incluirse cualquier infección por hongos hialinos como la aspergilosis o las fusariosis. Sin embargo, para evitar confusiones, el término *hialohifomicosis* se reserva para hacer referencia a las micosis por hongos hialinos de escasa prevalencia, que no se incluyen dentro de entidades clínicas definidas. En la actualidad, dentro de la hialohifomicosis se cuentan las infecciones por hongos de los géneros *Acremonium, Beauveria, Paecilomyces, Penicillium, Scopulariopsis, Neurospora, Chrysosporium, Anixiopsis, Arthrographis, Chaetoconidium* y algunas especies más, cuya lista se amplía año tras año, conforme se describen más especies capaces de causar micosis, generalmente en pacientes inmunodeprimidos.

Por otra parte, la feohifomicosis es la infección tisular por hongos feoides, que no se incluyen en entidades clínicas bien definidas. Infecciones fúngicas como los micetomas, la cromoblastomicosis, la tiña negra o la piedra negra son micosis producidas por hongos feoides, pero no se consideran feohifomicosis, ya que tienen unas características clínicas e histológicas bien definidas. Las especies que con más frecuencia causan esta infección son *Bipolaris, Curvularia, Exserohilum, Rhinocladiella, Exophiala, Cladophialophora, Acrophialophora* y *Alternaria.*

Los hongos que originan estas micosis son saprofitos habituales del medio ambiente, aislados en muestras de tierra, plantas y alimentos. La colonización del ser humano es frecuente, por lo que en zonas templadas y con bajo nivel de higiene es habitual que causen infecciones cutáneas y subcutáneas. Las infecciones profundas afectan a personas que presentan factores que favorecen la infección.

La infección en humanos se produce por inoculación traumática o por inhalación. No son microorganismos virulentos, por lo que las defensas del organismo deben estar dañadas para que el microorganismo pueda prevalecer, sin ser destruido por el sistema inmunitario. Lesiones en la piel y alteraciones en la inmunidad inespecífica o en la específica son las condiciones favorecedoras más frecuentes. En algunos casos se han descrito infecciones en personas inmunocompetentes, como los abscesos cerebrales por *Cladophialophora bantiana*. Esta infección reviste un interés especial, ya que origina infecciones de mal pronóstico, que pueden causar la muerte. No se conoce la puerta de entrada ni si existe una susceptibilidad personal. Los laboratorios que trabajen con este microorganismo deben seguir estrictas medidas de seguridad, correspondientes a los microorganismos del grupo 3 según las normas de bioseguridad internacionales.

Cuadro clínico

Las hialohifomicosis y las faeohifomicosis constituyen un grupo de infecciones extremadamente heterogéneo. Se han descrito infecciones cutáneas y profundas, localizadas y diseminadas. En el caso de las hialohifomicosis, las descripciones clínicas más frecuentes son las lesiones postraumáticas, las infecciones tras implantación protésica, las queratitis y las infecciones diseminadas en enfermos inmunodeprimidos. En las faeohifomicosis se han descrito tres cuadros predominantes: absceso cerebral, abscesos subcutáneos y sinusitis alérgica intrínseca, aunque cada vez son más numerosos los casos de infecciones diseminadas en pacientes debilitados.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante la observación del hongo en muestras procedentes de las lesiones. El cultivo y la identificación ayudan, pero como muchos de estos microorganismos son contaminantes de laboratorio y, además, pueden colonizar el cuerpo del ser humano, un cultivo positivo debe interpretarse con reservas, hasta que exista una confirmación de la infección por estudios radiológicos, anatomopatológicos o clínicos. No obstante, si se aíslan en muestras presuntamente estériles procedentes de un enfermo con síntomas de infección fúngica, debe iniciarse tratamiento de inmediato.

La identificación definitiva de la especie causante debe realizarse mediante técnicas de secuenciación de ácidos nucleicos. Se recomienda hacer estudio de sensibilidad en las cepas aisladas de casos de micosis invasoras, ya que la sensibilidad a los antifúngicos de muchas de estas especies no es predecible.

Tratamiento

Debe individualizarse según el cuadro clínico y la gravedad del enfermo. En infecciones superficiales puede realizarse limpieza quirúrgica y/o tratamiento antifúngico. En las micosis localizadas la cirugía suele ser curativa. En las micosis sistémicas debe emplearse anfotericina B lipídica a altas dosis o voriconazol parenteral. La mortalidad en esta clase de infecciones es muy elevada, por lo que muchos expertos aconsejan la terapia combinada con dos antifúngicos y la administración de inmunomoduladores que ayuden a recuperar el sistema inmunitario del enfermo. Se han comunicado curaciones con combinaciones de anfotericina B más fluorocitosina, más triazoles o más equinocandinas, y también de voriconazol más terbinafina o más equinocandinas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, Meis JF, Cornely OA, Lortholary O, et al. ESCMID/ECMM joint clinical guideline for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. Clin Microbiol Infect 2014;20(Suppl 3):76-103.

Chowdhary A, Meis JF, Guarro J, de Hoog GS, Kathuria S, Arendrup MC, et al. ESCMID/ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi. Clin Microbiol Infect 2014;20(Suppl 3):47-75.

Muñoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M, Eiros JM, Pérez MJ, Sánchez-Somolinos M, et al. Saccharomyces cerevisiae fungemia: an emerging infectious disease. Clin Infect Dis 2005;40:1625-34.

Nucci M, Anaissie E. Fusarium infections in immunocompromised patients. Clin Microbiol Rev 2007;20:695-704.

Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, van Diepeningen A, Caira M, Munoz P, et al. ESCMID & ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: Fusarium spp., Scedosporium spp., and others. Clin Microbiol Infect 2014;20(Suppl 3):27-46.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Álvarez-Martínez MJ, Miró JM, Valls ME, Mas J, de la Bellacasa JP, Sued O, et al. Prevalence of dihydropteroate synthase genotypes before and after the introduction of combined antiretroviral therapy and their influence on the outcome of Pneumocystis pneumonia in HIV-1-infected patients. Diagn Microbiol Infect Dis 2010;68:60-5.

Balajee SA, Borman AM, Brandt ME, Cano J, Cuenca-Estrella M, Dannaoui E, et al. Sequence-based identification of Aspergillus, Fusarium, and mucorales species in the clinical mycology laboratory: where are we and where should we go from here? J Clin Microbiol 2009;47:877-84.

Binder U, Maurer E, Lass-Flörl C. Mucormycosis—from the pathogens to the disease. Clin Microbiol Infect 2014;20(Suppl 6):60-6.

Bouza E, Guinea J, Peláez T, Pérez-Molina J, Alcalá L, Muñoz P. Aspergillus fumigatus: workload and significance in the microbiology laboratory of a general hospital. J Clin Microbiol 2005;43:2075-9.

Hawksworth DL. Responsibility in naming pathogens: the case of Pneumocystis jirovecii, the causal agent of pneumocystis pneumonia. Lancet Infect Dis 2007;7:3-5.

Jiménez C, Lumbreras C, Aguado JM, Loinaz C, Paseiro G, Andrés A, et al. Successful treatment of mucor infection after liver or pancreas-kidney transplantation. Transplantation 2002;73:476-80.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Kwon Chung KJ, Bennett JE. Medical Mycology. Philadelphia: Lea and Febiger; 1992.

Lelievre L, Garcia-Hermoso D, Abdoul H, Hivelin M, Chouaki T, Toubas D, French Mycosis Study Group. et al. Posttraumatic mucormycosis: a nationwide study in France and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2014;93:395-404.

Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf (Acceso el 27 de mayo de 2015.)

Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008;46:1813-21.

Petrikkos G, Skiada A, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology of mucormycosis in Europe. Clin Microbiol Infect 2014;20(Suppl 6):67-73.

Snelders E, Van der Lee HA, Kuijpers J, Rijs AJ, Varga J, Samson RA, et al. Emergence of azole resistance in Aspergillus fumigatus and spread of a single resistance mechanism. PLoS Med 2008;5:e219.

Torres-Rodríguez JM, Del Palacio-Hernanz A, Guarro-Artigas J, Negroni-Briz R, Pereiro-Miguens M. Micología Médica. Barcelona: Masson; 1993.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES CAUSADAS POR PROTOZOOS, HELMINTOS Y ECTOPARÁSITOS

Capítulo 273

J. E. García Sánchez

CONCEPTO

Las enfermedades parasitarias constituyen un importante problema de salud pública mundial. Su prevalencia es mayor en los países del Tercer Mundo, donde afectan a millones de personas al estar ligadas a la pobreza y a condiciones sociosanitarias precarias. En países desarrollados su incidencia va en aumento por los casos importados y por el incremento de pacientes inmunodeprimidos.

PATOGENIA

Los *protozoos* aceden al huésped por distintas vías y se localizan en él según su tropismo. Algunos viven y se multiplican fuera de las células y otros pueden o deben hacerlo dentro de ellas. Su patogenicidad está relacionada con la capacidad de invasión, la acción celular, la producción de sustancias nocivas, la inducción de respuesta inmunológica, la dosis infectante y la localización de la infección.

Todos los protozoos son capaces de invadir a distancia salvo los intestinales (excepto *Entamoeba histolytica*) y los genitales. Los protozoos intracelulares, tras multiplicarse, destruyen las células: *Plasmodium* spp. y *Babesia* spp., los hematíes; *Leishmania* spp., los macrófagos; *Toxoplasma gondii* y *Trypanosoma cruzi,* multitud de tipos celulares, y *Blastocystis hominis, Cryptosporidium* spp., *Cyclospora cayetanensis* y *Cystoisospora (Isospora) belli,* las células epiteliales intestinales. *T. gondii* y *Leishmania* spp. viven en el fagosoma y bloquean la formación del fagolisosoma. *Leishmania* spp. resiste a la fagocitosis por los neutrófilos. *E. histolytica* es capaz de destruir células directamente y por inducción de apoptosis. Otros producen cambios celulares que alteran la fisiología, como *Giardia intestinalis. Balantidium coli* y *E. histolytica,* y generan enzimas hidrolíticas que contribuyen a su acción citolítica y a la lesión tisular. La destrucción celular da lugar a la liberación de sustancias tóxicas (*Plasmodium* spp.).

La respuesta inmunológica frente a los protozoos es compleja. Suele ser insuficiente en el control de la infección y de las reinfecciones. En los extracelulares es humoral con implicación de los neutrófilos. En los intracelulares es celular con intervención de macrófagos activados y CD8 citotóxicos. Es mixta en los parásitos intracelulares facultativos. Los protozoos suelen producir infecciones crónicas. Las agudas se relacionan, generalmente, con inmunodeficiencia del paciente. La predisposición individual es muy importante.

Los *helmintos* penetran por distintas vías, oral, cutánea o por inoculación de artrópodos. Muestran diferentes tropismos que permiten la consecución de su ciclo biológico, hay helmintos digestivos, tisulares, hemáticos o linfáticos. Salvo en contadas especies, *Strongyloides stercoralis,* no son capaces de multiplicarse en el ser humano, necesitan varios hospedadores. Su patogenicidad se debe al consumo de nutrientes, efectos mecánicos (irritativos, de ocupación, traumáticos y obstructivos), liberación de productos tóxicos y respuesta del hospedador.

Los mecanismos inmunes son muy importantes en la patogenia de las helmintiasis para dar lugar a una respuesta inmunológica humoral y celular. La primera, de tipos Th2 y Treg, es compleja y antiinflamatoria, los antígenos inducen la síntesis de IL-4, IL-13 e IL-5 responsables de la producción de IgE (IL-4 e IL-13) y eosinófilos. Producen reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 o anafilácticas, leves como las provocadas por la migración de algunos nematodos o graves como el *shock* anafiláctico por la rotura de un quiste hidatídico. La inmunidad celular (hipersensibilidad de tipo 4) es responsable de los granulomas y fibrosis que aparecen en algunas helmintiasis, que tienden a aislar al parásito, como en la triquinosis, la hidatidosis o la esquistosomiasis y que pueden llegar a calcificarse. Entre los factores favorecedores dependientes del paciente, la inmunodeficiencia celular se correlaciona con la aparición de hiperinfestación por *S. stercoralis*. Las parasitosis por helmintos pueden tener un curso grave.

Existe una gran variedad de *artrópodos* que ocasionan molestias y acciones nocivas al ser humano: alergias respiratorias, dermatitis de contacto, dermatitis y otras lesiones por picadura, a veces como vehículos de agentes infecciosos. Sin embargo, son pocas las especies que pasan gran tiempo de su vida, o toda ella, en el organismo de sus hospedadores.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por protozoos son muy frecuentes, ocasionan importantes repercusiones en la salud y alguna, elevada mortalidad. En su mayor parte son zoonosis, con excepciones como las producidas por amebas de vida libre, *Plasmodium* humanos, *E. histolytica* y *Trichomonas vaginalis*.

El mecanismo de transmisión directo es infrecuente y, cuando ocurre, puede ser por contacto (oxiuros), venéreo (*T. vaginalis, E. histolytica* en homosexuales), transplacentario (*T. gondii* y *T. cruzi* e infrecuentemente *Plasmodium* spp.), en el parto *(T. vaginalis)* o por transfusiones y trasplantes de órganos (*T. gondii* y *T. cruzi,* excepcionalmente *Plasmodium* spp.).

El contagio indirecto es el más frecuente. La transmisión fecal-oral a través del agua y los alimentos contaminados constituye la vía de adquisición de *Cryptosporidium* spp., *E. histolytica, o T. gondii,* entre otros. Algunos como *T. gondii* y *Sarcocystis* spp. (la forma entérica) pueden contagiarse además por la ingestión de carne con quistes. Se transmiten por vectores, en ciclo propagativo, por ejemplo *Babesia* spp. (garrapatas), *Leishmania* spp. (mosca de la arena), *Plasmodium* spp. (mosquitos) o *T. cruzi* (chinches).

La predisposición del paciente depende de factores genéticos (la ausencia del factor Duffy determina resistencia a *Plasmodium vivax*), inmunitarios (toxoplasmosis encefálica y sida), edad (*G. intestinalis* e infancia), profesión (*B. coli* y relación con cerdos), viajes a zonas endémicas (amebiasis), condiciones socioeconómicas (enfermedad de Chagas y medio rural) y hábitos de vida (prácticas homosexuales y *E. histolytica*).

Muchas de las protozoosis más frecuentes y graves se distribuyen por zonas tropicales y subtropicales en países en desarrollo. El clima y los factores geográficos determinan el reservorio animal, la existencia de vectores y la supervivencia del patógeno en el ambiente. La emigración, el turismo, el retorno de trabajadores de zonas endémicas y las adopciones internacionales explican la mayoría de los casos que se ven en zonas indemnes. La facilidad en la movilidad geográfica y la existencia de vectores adecuados justifican la aparición de casos de transmisión autóctona de enfermedades erradicadas y de paludismo en Europa. El cambio climático y el transporte global permiten el aumento de la extensión geográfica de los vectores. Las parasitosis de transmisión fecal-oral se favorecen por la pobreza, el bajo nivel educativo, el pobre saneamiento (suministro hídrico no seguro, carencias en la evacuación de excretas) y la utilización de aguas fecales para riego y abonado. Los ambientes cerrados facilitan la transmisión de estas enfermedades digestivas.

El reservorio de los nematodos intestinales es el ser humano, eliminan los huevos con las heces (no *Enterobius vermicularis*) al medio ambiente donde maduran para hacerse infectantes. En oxiuros, el mecanismo de transmisión es a través de las manos del parasitado (es frecuente la autoinfestación), fómites y ambiente. Otros se transmiten por ingestión de alimentos, agua o tierra con huevos maduros y las uncinarias, a través de la piel por la que penetran las larvas filariformes del suelo. El reservorio de los nematodos tisulares es animal y el mecanismo de transmisión es por ingesta de tejidos con larvas (*Anisakis* spp., *Trichinella* spp.) o huevos (*Toxocara* spp.), o bien invasión a través de la piel (*Ancylostoma* spp.).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Salvo en el caso de *Dirofilaria* spp., el reservorio de las filarias es humano, posiblemente exclusivo (como en *Loa loa, Mansonella perstans, Onchocerca volvulus, Wuchereria bancrofti*) o compartido. La transmisión de *Dracunculus medinensis* se realiza por ingestión de copépodos con el agua de bebida, y el resto por dípteros hematófagos. Entre los cestodos, *T. saginata, T. solium* y *T. asiatica* tienen como huésped definitivo al ser humano y como intermediarios a los bóvidos (la primera) y los cerdos (las otras dos). El contagio se realiza al ingerir carne o vísceras infectadas de estos animales. La cisticercosis se produce por exposición (ingestión o regurgitación) a huevos de *T. solium*. Los huéspedes definitivos de *Hymenolepis* spp. son el ser humano y los roedores, que se infectan al ingerir los intermediarios, artrópodos. El reservorio de *Diphyllobothrium* spp. está constituido por mamíferos y aves piscívoras como huéspedes definitivos y por ciertas especies de peces como intermediarios. El contagio se realiza por la ingestión de peces. *Echinococcus granulosus* tiene como reservorio a cánidos, huéspedes definitivos, y a herbívoros, hospedadores intermediarios.
Entre los trematodos, el reservorio de *Schistosoma* spp. es el ser humano, hospedador definitivo, y los caracoles, intermediarios. El contagio es transcutáneo a partir del agua. En *Fasciola* spp., el hospedador definitivo son los herbívoros, accidentalmente el ser humano, y los intermediarios son algunos caracoles. Se adquiere por la ingestión de plantas acuáticas con metacercarias enquistadas. *Paragonimus* spp. tiene como reservorio el ser humano y animales piscívoros (huéspedes definitivos), caracoles (primer hospedador intermediario) y crustáceos (segundo hospedador intermediario), la ingestión de estos últimos es el mecanismo de transmisión. *Clonorchis sinensis* tiene como reservorio el ser humano y animales piscívoros (huéspedes definitivos), caracoles (primer hospedador intermediario) y peces (segundo hospedador intermediario), la ingestión de estos últimos es el mecanismo de transmisión. Este patrón epidemiológico es seguido por otros trematodos de ciclo acuático.
Las helmintiasis son más frecuentes en las zonas tropicales y subtropicales, en países en desarrollo y en el medio rural. El clima permite la existencia de huéspedes intermediarios y vectores. La pobreza dificulta el acceso al agua potable y condiciona carencias en la evacuación de excretas, que se utilizan como abono en muchos países. Los hábitos de comer carne, pescado o crustáceos crudos o mal cocidos favorecen la transmisión de algunas helmintiasis, como también la carencia de recursos que condicionan ir descalzo. Las helmintiasis son más frecuentes en niños.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

La sospecha clínica y los datos epidemiológicos condicionan la petición del diagnóstico parasitológico y el proceso que ha de seguirse. Un resultado negativo no siempre excluye una infección, se deben solicitar estudios adicionales si persiste la sospecha. La eosinofilia es característica en muchas infecciones por helmintos; es una de las causas que debe considerarse.

DIAGNÓSTICO DIRECTO

En la tabla 273-1 se resumen los procedimientos parasitológicos más corrientes. En las parasitosis digestivas, la muestra habitual son heces recién emitidas salvo en la oxiuriasis, donde se recogen los huevos en las márgenes del ano con una cinta adhesiva transparente colocada en un porta (técnica de Graham). *G. intestinalis, Cryptosporidium* spp., *C. cayetanensis, C. belli* y *S. stercoralis* se pueden recuperar del jugo gástrico o de una biopsia duodenal. Para *Anisakis* spp., la gastroscopia es el procedimiento recomendado. Las muestras se envían rápidamente al laboratorio en un recipiente adecuado. En caso de demora, las heces se recogerán en un sistema comercial de transporte o se mezclarán con un conservante (alcohol polivinílico [PVA], Schaudinn, etc.). Para la búsqueda de antígenos o genoma se pueden refrigerar. Si la primera muestra es negativa o si tras el tratamiento persisten los síntomas se pueden enviar hasta dos más tomadas en días alternos, en los helmintos se suele recomendar tres muestras, ya que la eliminación de huevos y larvas es intermitente.
En los protozoos intestinales el diagnóstico se hace por microscopia, detección de antígenos y reacción en cadena de polimerasa (PCR). Para ver trofozoítos viables se recurre a preparaciones en fresco de heces recientes. Tras la concentración se realizan extensiones que se colorean con diferentes tinciones (v. tabla 273-1).
Los helmintos intestinales se diagnostican por observación directa, microscopia o cultivo. Algunos adultos y sus características son observables a simple vista; la microscopia puede ayudar a completar su caracterización (tipo de escólex o proglótides). Las heces para visualizar huevos o larvas *(S. stercoralis)* se pueden utilizar tras emulsión o enriquecimiento (la técnica de Kato-Katz permite la cuantificación). La tinción con Lugol favorece la observación. Los huevos idénticos de diferentes especies se diferencian por PCR.
En las parasitosis urinarias la muestra es la orina. En *S. haematobium* se utiliza la de 24 h porque la eliminación de huevos es discontinua. También es útil para la búsqueda de *T. vaginalis* en el ser humano y de *W. bancrofti*. Los parásitos se visualizan tras centrifugación. En las parasitosis genitales, las muestras habituales son el escobillón vaginal y el exudado uretral. El diagnóstico se establece por visión en fresco, preparaciones teñidas con colorantes (Papanicolaou) o anticuerpos marcados (inmunofluorescencia directa), cultivo (medio de Diamond), detección de antígeno (técnica de inmunocromatografía comercial), sonda DNA (técnica comercial) y PCR.
En las parasitosis cutáneas se realizarán raspados o biopsias y visión al microscopio en los ectoparásitos (*Demodex* spp., *Sarcoptes scabiei, Tunga penetrans*), extracción de larvas en las miasis e identificación bajo lupa, pellizcos cutáneos para las filariasis cutáneas (*M. streptocerca* y *O. volvulus*), punción aspirativa con aguja fina en oncocercomas y biopsia para la leishmaniasis cutánea y cutáneo-mucosa con extensión y tinción de Giemsa y cultivo en medio de Novy-Nicolle-McNeal (NNN). La especiación de *Leishmania* se puede realizar con PCR.
En las parasitosis respiratorias, la muestra adecuada es el esputo matutino o el lavado broncoalveolar. Se busca por microscopia o cultivo larvas de *A. lumbricoides, S. stercoralis* y uncinarias, ganchos de *E. granulosus* y huevos de *P. westermani,* que también puede verse en el líquido pleural.
En las parasitosis tisulares por larvas de helmintos no siempre es posible hacer un diagnóstico directo. En las infestaciones por *Echinococcus* spp., el análisis del contenido del quiste permite confirmar el diagnóstico y la caracterización genómica de la especie implicada. La biopsia o la pieza quirúrgica son las muestras que deben emplearse en la cisticercosis (fase larvaria de *T. solium* y muy raramente de *T. crassiceps*). En la queratitis por *Acanthamoeba* spp. se utilizan raspados o biopsias corneales, se debe hacer visión en fresco, tinciones y cultivo, si es posible PCR. La PCR en tiempo real del humor acuoso se emplea para el diagnóstico de toxoplasmosis ocular.
En las parasitosis del sistema nervioso, la muestra habitual es el LCR. En él pueden demostrarse (visión, PCR) amebas de vida libre (*Acanthamoeba* spp., *Balamuthia mandrillaris, Naegleria fowleri, Sappinia diploidea*), *T. gondii* (taquizoítos), *T. brucei* y, entre los helmintos, huevos de *P. westermani* cuando tiene una emigración atípica.
En las parasitosis sistémicas las muestras corresponden a sangre, biopsias y aspirados (médula ósea, ganglios, LCR). Dentro de los protozoos en malaria, babesiosis, enfermedad de Chagas y enfermedad del sueño (especialmente para *T. brucei rhodesiense*) los parásitos se pueden buscar en extensiones y gota gruesa de sangre teñidas con Giemsa. En *T. brucei* y *T. cruzi* se puede hacer un enriquecimiento por la técnica del microhematocrito. La sangre se puede utilizar para cultivo de *T. gondii* en líneas celulares humanas. El aspirado de médula ósea se emplea para buscar *T. brucei* y *Leishmania* spp. por extensiones teñidas con Giemsa y en el caso de las leishmanias, que también siembran en medio NNN. Los aspirados ganglionares se emplean para buscar *T. brucei* (especialmente para *T. brucei gambiense*) en extensiones teñidas por Giemsa. Existen pruebas rápidas de detección antigénica en sangre para la malaria que diferencia *P. falciparum* de otras especies y para *Leishmania* en orina. Están comercializadas PCR en tiempo real para *Leishmania* spp., *Plasmodium* spp., *T. cruzi* y *T. gondii,* en este caso ha demostrado su utilidad en sangre, tejidos y fluidos.
En la filariasis hemática, la muestra de elección es la sangre, en *L. loa, Brugia* spp. y *W. bancrofti* la microfilaremia es periódica; así, en la loiasis la toma se hace de día y en las otras dos, de noche; en *M. ozzardi* y *M. perstans,* en cualquier momento del día. La muestra se concentra según el test de Knott.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 273-1 Estudios y muestras más frecuentemente remitidos al laboratorio de microbiología para el diagnóstico directo de las enfermedades parasitarias

SÍNDROME	MICROORGANISMO	TÉCNICA	TIPO DE MUESTRA	OBSERVACIONES
Infección urinaria	*Schistosoma haematobium*	Examen en fresco	Orina	Orina de 24 h
Infección del tracto digestivo	Amebas, ciliados y flagelados	MIF, SAF (microscopia)	Heces	*Entamoeba histolytica* se caracteriza genómicamente
	Cryptosporidium spp., *Cystoisospora belli, Cyclospora cayetanensis*	Ziehl-Neelsen modificado, auramina (microscopia), *Cystoisospora belli* y *Cyclospora cayetanensis* son autofluorescentes	Las muestras duodenales son útiles para *Giardia, Cryptosporidium, Cystoisospora, Cyclospora* y *Strongyloides*	
	Microsporidios	Tinción tricrómica (microscopia)		
	Entamoeba histolytica	Detección de antígeno, detección de ácidos nucleicos		
	Giardia intestinalis	Detección de antígeno, detección de ácidos nucleicos		
	Cryptosporidium	Detección de antígeno, detección de ácidos nucleicos		
	Helmintos *Strongyloides stercoralis*	Ritchie, Kato Cultivo		
	Oxiuros	Técnica de Graham	Márgenes del ano	
Infección de vías aéreas inferiores	*Paragonimus westermani, Strongyloides,* larvas de *Ascaris* y excepcionalmente otros parásitos oportunistas	Examen en fresco, MIF, cultivo *(Strongyloides)*	Esputo Lavado broncoalveolar	El esputo puede ser adecuado para la observación de *Strongyloides* y larvas de *Ascaris*
Meningoencefalitis	*Acanthamoeba* spp., *Balamuthia mandrillaris, Naegleria fowleri, Sappinia diploidea, Trypanosoma brucei, Toxoplasma gondii*	Examen en fresco, Giemsa Detección de ácidos nucleicos	Líquido cefalorraquídeo	1-2 mL
Parasitosis sistémicas	*Plasmodium* spp., *Babesia* spp., *Trypanosoma* spp., *Leishmania* spp.	Giemsa (extensión y gota gruesa), detección de ácidos nucleicos, detección de antígenos	Sangre y/o médula ósea con EDTA (debe llegar al laboratorio antes de 1 h)	Recoger varias muestras durante el acceso febril o en función de la periodicidad del parásito (microfilarias)
	Microfilarias	Test de Knot	Sangre	5 mL de sangre con EDTA
	Toxoplasma gondii	Detección de ácidos nucleicos	Sangre	
Infecciones cutáneo-mucosas	*Sarcoptes scabiei, Demodex* spp.	Estudio morfológico	Raspado cutáneo Biopsia Pestañas (*Demodex* spp.)	
	Miasis (larvas de distintas especies de moscas), *Tunga penetrans* (pulga)	Estudio morfológico	Larvas o pulga obtenidas espontánea, quirúrgica o mecánicamente	La identificación de las larvas puede requerir estudio genético
	Leishmania spp.	Microscopia (Giemsa), cultivo, detección de ácidos nucleicos	Biopsia Aspirado Raspado	
	Filariasis cutáneas		Pellizco cutáneo	
Infecciones genitales	*Trichomonas vaginalis*	Examen en fresco, tinción, cultivo, detección de antígenos, detección de ácidos nucleicos	Exudado vaginal, exudado uretral	Escobillón
Infecciones oculares	*Toxoplasma gondii*	Detección de ácidos nucleicos	Humor vítreo o acuoso	
	Acanthamoeba spp.	Examen en fresco, tinción y cultivo, detección de ácidos nucleicos	Raspados o biopsias corneales	Visión en fresco, tinciones y cultivo

EDTA: ácido etilendiaminotetraacético; MIF: mertiolato-yodo-formol; SAF: acetato sódico-formol.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

DIAGNÓSTICO INDIRECTO

Se basa especialmente en la respuesta humoral. Por ello, es de utilidad valorar parámetros que indican una infección reciente, IgM, seroconversión o títulos de anticuerpos elevados normalizados. Las técnicas más utilizadas son las de inmunoenzimoanálisis, inmunocromatografía y hemaglutinación. Se utiliza, entre otras, para el diagnóstico de cisticercosis, enfermedad de Chagas, esquistosomiasis, filariasis, hidatidosis, infecciones por toxócara, leishmaniasis, toxoplasmosis y triquinosis. Las pruebas que ponen de manifiesto una respuesta celular están en desuso.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO

Los antiparasitarios se dividen en relación con su espectro en antiprotozoarios, antihelmínticos y antiectoparasitarios. Algunos están incluidos en los tres grupos o se analizan con los antibacterianos y antifúngicos. Muchos no están comercializados en todos los países y deben ser obtenidos como medicamentos extranjeros.

- *Albendazol, carbamato de benzimidazol.* Impide la polimerización de tubulina y la formación de los microtúbulos. Espectro: protozoos (p. ej., *Cryptosporidium* spp. o *G. intestinalis*), microsporidios nematodos (*Ancylostoma* spp., *A. lumbricoides, E. vermicularis, L. loa, Toxocara* spp., *Trichinella spiralis, T. trichiura y W. bancrofti,* entre otros), trematodos *(C. sinensis)* y larvas de cestodos (*Echinococcus* spp. y *T. solium*). Ocasiona molestias digestivas, cefalea, mareos, exantemas, alopecia leucopenia y elevación moderada de las transaminasas.
- *Amodiaquina, 4-aminoquinolina.* Actúa como la cloroquina. Espectro: *Plasmodium* spp., incluso en resistentes a cloroquina. Se usa asociada al artesunato. Produce, especialmente, trastornos gastrointestinales.
- *Antimoniato de meglumina, antimonial pentavalente.* Tras ser reducido en el organismo a una forma trivalente inhibe la tripanotión reductasa. Espectro: *Leishmania* spp. Ocasiona artralgias, mialgias, trastornos digestivos, cefaleas, debilidad, exantema, dolor en el lugar de la inyección y alteraciones electrocardiográficas. Está contraindicado en alteraciones hepáticas graves, renales o cardíacas. Se evitará su uso en embarazo y lactancia.
- *Arteméter, artemotil, artesunato y dihidroartemisina, derivados de la artemisina.* Lactonas sesquiterpénicas con un puente peróxido. Se transforman en dihidroartemisina, que dentro de los hematíes se descompone liberando productos que alteran las proteínas de los plasmodios. Espectro: *P. falciparum* resistente (esquizonticidas hemáticos). Producen toxicidad neurológica y prolongación del intervalo QT. Contraindicados en el primer trimestre del embarazo.
- *Atovacuona, hidroxinaftoquinona.* Inhibe el transporte electrónico mitocondrial. Espectro: *Babesia* spp. y *Plasmodium* spp. (esquizonticida hemático y hepático), incluido *P. falciparum* resistente a cloroquina. Ocasiona trastornos digestivos, cefalea, mareos y astenia. Está contraindicada en la insuficiencia renal grave.
- *Bitionol, diclorodifenol.* Interfiere en la fosforilación oxidativa. Espectro: *F. hepática* y *P. westermani*. Frecuentes efectos secundarios, particularmente digestivos y cutáneos.
- *Cloroquina, 4-aminoquinolina.* Actúa en la vacuola alimentaria del parásito e interfiere en el paso del grupo hemo, tóxico para el parásito, a hemozoína, atóxica. Inhibe la hemopolimerasa. Espectro: *Plasmodium* spp. (esquizonticida hemático y gametocitocida moderado para *P. malariae, P. vivax* y *P. ovale*) y *E. histolytica*. Tratamiento de elección de la malaria no producida por *P. falciparum* y en la profilaxis en zonas donde no exista *P. falciparum* resistente. Produce trastornos gastrointestinales, astenia, mareo, cefalea, visión borrosa y exantema. Prurito, en especial en individuos de etnia negra. Más infrecuentemente, trastornos neuropsiquiátricos. Hemólisis en déficit de G-6-PD. La infusión parenteral se asocia a toxicidad cardiológica.
- *Dietilcarbamacina, derivado de la piperacina.* Hiperpolariza e inmoviliza microfilarias y las hace susceptibles al sistema inmunitario. Está activa, por ejemplo, frente a *L. loa, Dirofilaria* spp., *O. volvulus, Toxocara* spp. y *W. bancrofti.* La destrucción de microfilarias produce hipersensibilidad (reacción de Mazzotti); además, ocasiona alteraciones digestivas, cefaleas, debilidad y dolores articulares. Contraindicada en el embarazo.
- *Diloxanida, dicloroacetamida.* Mecanismo de acción desconocido. Espectro: *E. histolytica*. Produce flatulencia.
- *Eflornitina.* Inhibe la ornitina descarboxilasa. Espectro: *T. brucei gambiense*. Ocasiona trastornos digestivos, depresión medular y convulsiones, habitualmente reversibles al cesar el tratamiento.
- *Estibogluconato sódico.* Antimonial pentavalente de características similares al antimoniato de meglumina.
- *Ivermectina, avermectina, lactona macrocíclica.* Agonista de GABA y se une a los canales de cloro dependientes de glutamato, con lo que ocasiona parálisis del parásito. Espectro: nematodos intestinales (p. ej., *A. lumbricoides* y *E. vermicularis*), tisulares (*Ancylostoma* spp., *L. loa, O. volvulus* y *W. bancrofti,* entre otros) y artrópodos (p. ej., *Pediculus humanus capitis,* larvas de moscas productoras de miasis). Infrecuentes efectos secundarios. Contraindicada en el embarazo.
- *Lumefantrina, aril alcohol.* Es un esquizonticida hemático. Actúa de forma similar a la cloroquina. Se emplea asociado al arteméter en infecciones por *P. falciparum*. No se usa en profilaxis. Puede ocasionar trastornos gastrointestinales, cefaleas, mareos, exantema y prurito.
- *Mebendazol, carbamato de benzimidazol.* Impide la polimerización de la tubulina. Espectro: nematodos intestinales (caso de *Ancylostoma* spp., *A. lumbricoides*), tisulares (p. ej., *L. loa, Toxocara* spp., *Trichinella* spp.) y trematodos (*Opisthorchis* spp.). Efectos secundarios digestivos y cefalea.
- *Mefloquina, 4-metanolquinolina.* Activo en *Plasmodiun* spp. (esquizonticida hemático). Actúa de forma similar a la cloroquina. Ocasiona trastornos gastrointestinales, astenia, mareo, cefalea, trastornos del sueño, toxicidad neuropsiquiátrica y cardiovascular.
- *Melarsoprol, arsenical trivalente.* Se une irreversiblemente al tripanotión, que protege al parásito del estrés oxidativo y de la lisis inhibiendo la tripanotión reductasa. Espectro: *T. brucei.* Presenta toxicidad nerviosa, renal, cardiovascular, hepática y arsenical.
- *Metronidazol y tinidazol, nitroimidazoles.* Alteran el DNA. Espectro: *Blastocystis* spp., *E. histolytica, G. intestinalis* y *T. vaginalis,* entre otros. Producen sabor metálico, molestias digestivas, intolerancia al alcohol, cefalea, mareos y somnolencia. Infrecuentemente neutropenia transitoria.
- *Miltefosina, hexadecilfosfocolina.* Produce apoptosis, posiblemente inhiba la síntesis de la fosfatidil colina, interacciona con lípidos (fosfolípidos y esteroles) e inhibe la citocromo *c* oxidasa. Activa en *Leishmania* spp., *Acanthamoeba* spp., *Balamuthia mandrillaris* y *Naegleria fowleri*. Ocasiona vómitos, diarrea, elevación de las enzimas hepáticas y nefrotoxicidad. Teratogénica, debe evitarse el embarazo hasta 2 meses postratamiento.
- *Niclosamida, derivado diclorado de la salicilanilida.* Inhibe el mecanismo energético del parásito. Espectro: cestodos (*Diphyllobotrium* spp., *Dipylidium caninum, Hymenolepis* spp. y *Taenia* spp.) y trematodos *(Fasciolopsis buski).* Produce escasos efectos secundarios digestivos.
- *Nifurtimox, nitrofurano.* Altera el DNA y los lípidos e inhibe la tripanotión reductasa. Sus propiedades son similares a las del benznidazol. Produce hemólisis en déficits de G-6-PD.
- *Nitazoxanida, derivado nitrotiazolil-salicilamida.* Interfiere en la piruvato-ferredoxina oxidorreductasa. Activo en protozoos (p. ej., *B. coli* o *T. vaginalis*), nematodos (*A. duodenale,* o *T. trichiura*) y cestodos (*Taenia* spp., *H. nana* y *F. hepatica*). Generalmente bien tolerada, da trastornos gastrointestinales leves y cefaleas.
- *Oxamniquina, tetrahidroquinoleína.* Inhibe la síntesis del DNA. Espectro: *S. mansoni*. Ocasiona molestias digestivas, cefaleas y somnolencia. Contraindicada en el embarazo.
- *Paromomicina, aminoglucósido.* Inhibe la síntesis proteica. Activa en *B. coli, Cryptosporidium* spp., *D. fragilis, E. histolytica, G. intestinalis* y *Leishmania* spp. Tolerancia oral excelente. Por vía parenteral da dolor en el lugar de la inyección y raramente aumento de transaminasas, ototoxicidad y nefrotoxicidad.
- *Pentamidina, diamidina aromática.* Mecanismo de acción desconocido. Espectro: *Acanthamoeba* spp. *Babesia* spp., *Leishmania* spp. y *T. brucei gambiense.* Muy tóxica por vía parenteral, da molestias digestivas, sabor metálico, taquicardia, sensación vertiginosa, insuficiencia renal, hipoglucemia e incluso *diabetes mellitus*.
- *Piperaquina, bisquinolina.* Actúa como la cloroquina. Espectro: *Plasmodium* spp. incluso en resistentes a cloroquina. Se usa asociada a la dihidroartemisina. Produce especialmente trastornos gastrointestinales.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

- *Pirantel, pamoato.* Tetrahidropirimidina. Produce parálisis espástica del parásito. Espectro: *Ancylostoma* spp., *A. lumbricoides, E. vermicularis, N. americanus* y *Trichostrongylus* spp. Causa trastornos digestivos y cefalea.
- *Pirimetamina, diaminopirimidinas.* Inhibe la dihidrofolato reductasa. Activo en *T. gondii, C. belli* y *Plasmodium* spp. (esquizonticida hemático). Produce trastornos digestivos y depresión medular, especialmente leucopenia. Contraindicada en el primer trimestre del embarazo.
- *Prazicuantel, pirazinoquinolina.* Incrementa la permeabilidad de los iones calcio y paraliza al parásito. Es activo en trematodos (*P. westermani* y *Schistosoma* spp.) y cestodos (*Diphyllobotrium* spp., *E. granulosus, Hymenolepis* spp. y *Taenia* spp.). Produce vértigos, cefaleas, debilidad, dolor en las extremidades y abdominal.
- *Primaquina, 8-aminoquinolina.* Mecanismo de acción no aclarado. Produce elementos oxidantes que interfieren en el transporte de electrones y daña el DNA. Espectro: *P. vivax* y *P. ovale* (esquizonticida tisular y gametocitocida). Da molestias digestivas, hemólisis en déficit de G-6-PD, hemoglobinuria, metahemoglobinemia en déficit de metahemoglobina-reductasa y leucopenia. Contraindicada en el embarazo.
- *Proguanil, biguanida.* Inhibe la dihidrofolato reductasa. Activo en *P. falciparum, P. ovale* y *P. vivax* (esquizonticida tisular, esquizonticida hemático débil y esporonticida). Produce trastornos digestivos, úlceras bucales, descamación palmoplantar y alopecia. Contraindicado en insuficiencia renal grave.
- *Quinacrina y mepacrina, derivados acridínicos.* Mecanismo de acción no aclarado. Espectro: *G. intestinalis*. Ocasionan trastornos digestivos, cutáneos e intolerancia al alcohol.
- *Quinina* y *quinidina, alcaloides de la cincona.* Actúan de forma similar a como lo hace la cloroquina. Activas en *Plasmodium* spp. (esquizonticidas hemáticos y gametocitocida de *P. malariae, P. vivax* y *P. ovale*) y *Babesia* spp. Producen mareos, cefalea, náuseas, abdominalgia, alteración de la visión y la audición. La infusión parenteral se asocia a hipoglucemia y toxicidad cardiológica.
- *Sulfadoxina, sulfamida.* Inhibe la dihidropteroato-sintetasa. Espectro: *Plasmodium* spp. (esquizonticida hemático, especialmente en *P. falciparum*) y *C. belli.*
- *Suramina, naftilamina sulfatada.* Mecanismo de acción no demostrado, inhibe la dihidrofolato-reductasa, la timidina-cinasa y las enzimas glucolíticas. Activa sobre *T. brucei.* Efectos adversos frecuentes, vómitos, manifestaciones cutáneas, neuropatía periférica y fotofobia. Raramente afección renal, anemia hemolítica, neutropenia, atrofia óptica y *shock.*
- *Triclabendazol, benzimidazol.* Se une a la tubulina y altera los mecanismos de transporte intracelular y la síntesis proteica. Espectro: *Fasciola* spp. y *Paragonimus* spp. Su tolerancia es buena.
- *Yodoquinol, hidroxiquinoleína halogenada.* Mecanismo de acción desconocido. Activo en *B. coli, Blastocystis* spp., *D. fragilis* y *E. histolytica*. Frecuentes efectos secundarios, neuropatía periférica y atrofia óptica.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Fresnadillo Martínez MJ, García García MI, García Sánchez E, García Sánchez JE. Introducción a la Protozoología Clínica. Salamanca: Ediciones Universidad de Salamanca; 2009.

García Sánchez JE, Fresnadillo Martínez MJ, García García MI, García Merino E, Hidalgo Balsera A, Cantabrana Plaza B, et al. Introducción a la Helmintología Clínica. Salamanca: Ediciones Universidad de Salamanca; 2009.

Moreau E, Chauvin A. Immunity against helminths: interactions with the host and the intercurrent infections. J Biomed Biotechnol 2010;428593. doi: 10.1155/2010/428593.

The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. Drugs for Parasitic Infections. 3rd ed. New Rochelle: The Medical Letter; 2013.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

AMEBIASIS. INFECCIONES CAUSADAS POR AMEBAS DE VIDA LIBRE

Capítulo 274

R. López-Vélez Pérez | F. F. Norman

CONCEPTO

La amebiasis es una infección producida por un protozoo parásito no flagelado que se desplaza mediante seudópodos y que afecta al intestino grueso, desde donde puede diseminarse a otros órganos, principalmente el hígado. De las especies del género *Entamoeba* que pueden infectar al ser humano sólo *Entamoeba histolytica* tiene capacidad invasora. Su distribución es cosmopolita y la transmisión por la vía fecal-oral. Ha cobrado mayor protagonismo en nuestro país en los últimos años como consecuencia del auge de la inmigración y los viajes internacionales.

ETIOLOGÍA Y CICLO BIOLÓGICO

Los seres humanos pueden albergar en su intestino distintas especies de amebas: *E. histolytica, E. dispar, E. moshkovskii, E. coli, E. polecki, E. hartmanni, Iodamoeba bütschlii* y *Endolimax nana.*

E. histolytica es un organismo eucariota, aunque carece de orgánulos como las mitocondrias, el retículo endoplásmico rugoso o el aparato de Golgi. En su ciclo biológico presenta dos estados: el de quiste, que es la forma infecciosa y de resistencia, con un tamaño de 10-20 μm y cuatro o menos núcleos, y el de trofozoíto, que es la forma invasora, con un diámetro de 12-60 μm, un único núcleo y un cariosoma central. La ingestión de los quistes viables se produce a partir del agua, alimentos o las manos contaminadas con heces, y menos frecuentemente por prácticas sexuales que incluyen el contacto oral-anal. Una vez en el intestino delgado el quiste se divide hasta formar ocho trofozoítos que colonizan e invaden el ciego y el colon, donde se multiplican por fisión binaria y dan lugar a nuevos quistes. Estos son excretados con las heces y pueden sobrevivir en ambientes húmedos varias semanas, además de que resisten la cloración, la acidez gástrica y la desecación. El trofozoíto vive en la luz intestinal adherido a la pared del colon.

EPIDEMIOLOGÍA

Es una enfermedad de distribución mundial, pero la morbimortalidad se concentra en África, el subcontinente indio, América Central y Sudamérica. Alrededor de 50 millones de personas al año se infectan con el parásito; no obstante, sólo el 10% desarrolla la enfermedad, resultando en unas 50 000 muertes anuales. En países menos adelantados, la prevalencia varía entre el 1% y el 40%. *E. dispar* y *E. moshkovskii* parecen ser 10 veces más frecuentes que *E. histolytica* y serían responsables de la mayoría de las colonizaciones. La colitis amebiana afecta igualmente a ambos sexos y no hay diferencias por edad, mientras que los abscesos hepáticos son hasta siete veces más frecuentes en hombres entre la tercera y quinta décadas de la vida.

En los países más desarrollados, la amebiasis ocurre generalmente en inmigrantes y viajeros procedentes de zonas endémicas. Los pacientes institucionalizados y los varones homosexuales tienen mayor riesgo de infección. En EE. UU. y Europa, los varones homosexuales están principalmente colonizados por *E. dispar* y en estas zonas no se ha detectado un mayor riesgo de enfermedad intestinal o extraintestinal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

en los infectados por HIV. Sin embargo, en algunas zonas como Japón y Taiwán, *E. histolytica* es más prevalente en varones homosexuales y la amebiasis invasora, extraintestinal, es más frecuente en los infectados por el HIV.

PATOGENIA E INMUNIDAD

E. histolytica, E. dispar y *E. moshkovskii* son morfológicamente indistinguibles. *E. histolytica* es la única patógena, aunque recientemente algunos estudios han imputado a *E. dispar* como ameba patógena y no hay evidencia de que *E. moshkovskii* lo sea.

Las alteraciones descritas en la colitis amebiana van desde un engrosamiento de la mucosa, presencia de múltiples pequeñas úlceras separadas por mucosa intacta, una mucosa difusamente inflamada y edematosa, hasta la necrosis y perforación de la pared del colon. Muy raramente se producen lesiones inflamatorias de tipo masa o amebomas que semejan una neoplasia y pueden producir síntomas obstructivos. Los trofozoítos se adhieren a las células epiteliales del colon y forman microúlceras que habitualmente respetan la capa muscular, y crecen lateralmente por la submucosa para dar lugar a una imagen característica en forma de «matraz» o «botón de camisa». Si la úlcera progresa a través de la capa muscular y serosa se puede producir una perforación y una peritonitis secundaria. Los trofozoítos se encuentran sobre todo en los bordes de las úlceras. No parece que la infección por este parásito produzca resistencia a la reinfección en la mayoría de los sujetos. Sin embargo, en niños se ha observado que una respuesta en la mucosa de IgA específica disminuía en un 86% la tasa de reinfección.

CUADRO CLÍNICO

La forma más frecuente de infección es la colonización asintomática (90%) por *E. histolytica.* Los cuadros clínicos sintomáticos pueden dividirse en dos grandes grupos: a) amebiasis intestinal, complicada o no, y b) amebiasis extraintestinal.

AMEBIASIS INTESTINAL

Un 4%-10% de los individuos asintomáticos colonizados por *E. histolytica* desarrollarán enfermedad en el curso de 1 año. Generalmente, la presentación de los síntomas es gradual, de más de 1 semana de duración en casi todos los casos y de varias semanas en muchos. Los pacientes con colitis amebiana presentan diarrea sanguinolenta y dolor abdominal. También pueden observarse deposiciones frecuentes de poco volumen y mucoides, o diarrea líquida profusa. Como el parásito invade la mucosa, aunque no se vea sangre macroscópica en las heces la detección de sangre oculta invariablemente es positiva. También aparecen leucocitos y en casos graves puede observarse pus en las heces. La fiebre no es un síntoma constante (menos del 40%).

El paciente puede presentar pérdida de peso y anorexia. Raramente aparece como complicación un *megacolon tóxico* (0,5%) o se desarrolla una *colitis amebiana fulminante* (0,5%), caracterizada por diarrea sanguinolenta profusa, leucocitosis, fiebre, dolor abdominal difuso y peritonismo que suele acompañarse de perforación (en más del 75% de los casos) y tiene mortalidad elevada (40%). La perforación, por una úlcera penetrante y a veces tras dilatación tóxica del colon, puede originar una peritonitis generalizada.

La *hemorragia masiva* es excepcional, pero potencialmente letal. No es rara la coexistencia de un absceso hepático amebiano. Algunos de los factores que parecen relacionados con los cuadros fulminantes son la infancia, el embarazo, el tratamiento glucocorticoideo, la inmunodepresión (aunque no específicamente la infección por el HIV) y, posiblemente, el alcohol y la diabetes. El *ameboma* consiste en la formación de una masa, por proliferación exuberante de tejido de granulación, situada a menudo en el ciego, que a veces produce un cuadro de suboclusión intestinal.

AMEBIASIS EXTRAINTESTINAL

Absceso hepático amebiano

Es la afección extraintestinal más frecuente y tiene una mortalidad del 1%-3%. Se produce por diseminación hematógena y llegada al hígado por vía portal de trofozoítos que han conseguido atravesar la mucosa del colon. El absceso amebiano consiste en un gran centro necrótico rodeado de una capa de células inflamatorias, fibrosis y ocasionalmente escasos trofozoítos amebianos. No se acompaña necesariamente de colitis y lo más frecuente es que el sujeto no tenga síntomas intestinales. La búsqueda de quistes en heces suele ser negativa. El 80% se localizan en el lóbulo hepático derecho y afecta más frecuentemente a varones entre la tercera y quinta décadas de la vida. En los niños la distribución por sexos es igual.

La presentación clínica suele ser en forma de fiebre y dolor en hipocondrio derecho, especialmente a la palpación. En el 80% de los casos en pacientes de zonas endémicas la duración de los síntomas es de 2 a 4 semanas, aunque en los viajeros puede debutar meses después (media: 3 meses) de haber estado en un área endémica. Otros signos y síntomas acompañantes pueden ser tos (10%-20%), crepitantes a la auscultación en la base derecha o la pérdida de peso (30%-50%). La diarrea en el momento del diagnóstico es infrecuente (menos del 40%). Analíticamente se observa leucocitosis sin eosinofilia y aumento de fosfatasa alcalina, acompañado o no de hipertransaminasemia y raramente de ictericia.

Amebiasis en otras localizaciones

La *amebiasis pleuropulmonar* es una entidad rara que resulta de la extensión de un absceso hepático a la pleura, el pulmón o ambos. Hay que sospecharla si el paciente refiere tos, dolor pleurítico y disnea y puede progresar a una perforación bronquial, en cuyo caso se acompaña de expectoración productiva marronácea con material necrótico. La *peritonitis amebiana* aparece como complicación de una colitis o absceso hepático. La *pericarditis amebiana,* menos frecuente, puede comenzar como una pericarditis o un taponamiento y tiene una mortalidad del 30%. La *amebiasis cutánea* puede cursar en forma de úlceras (por contaminación directa o fistulización de un absceso subyacente), anogenital (por contacto sexual o autoinoculación) y fístulas rectovaginales. La *amebiasis cerebral* es extremadamente rara, en la mitad de los pacientes se presenta de forma aguda (cefalea, vómitos, convulsiones y disminución del nivel de conciencia) y progresa rápidamente hacia la muerte en la mayoría de los casos.

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

El diagnóstico microbiológico directo se hace al visualizar trofozoítos o quistes de *E. histolytica* en heces diarreicas o en tejidos. El examen en fresco de las heces puede mostrar trofozoítos móviles, que si incluyen eritrocitos fagocitados son indicativos de actividad invasora. El estudio directo debe hacerse en la primera hora tras la emisión de las heces y es un método muy poco sensible (< 10%), aunque el examen de varias muestras de heces obtenidas en días consecutivos aumenta el rendimiento. Los quistes maduros contienen cuatro núcleos con un cariosoma central patente y cromatina periférica bien definida. Pueden verse en fresco tras añadir Lugol o con tinciones permanentes (tricrómico o hematoxilina férrica). La imposibilidad de diferenciar morfológicamente *E. dispar* y *E. moshkovskii* de *E. histolytica* hace que en pacientes oligosintomáticos la sola presencia de quistes, o cuando no se demuestra actividad invasora, haga considerar diagnósticos alternativos. La sensibilidad de la microscopia en heces es baja, del 25%-60% en los casos de colitis y del 10%-40% para los abscesos hepáticos. La identificación de trofozoítos en pus de un absceso hepático tiene una sensibilidad del 20% (en el absceso hepático bacteriano, a diferencia del amebiano, se observan incontables leucocitos y bacterias con la tinción de Gram).

El cultivo puede hacerse a partir de heces frescas, biopsias intestinales o aspirado de un absceso hepático. Tiene una alta proporción de falsos negativos (sensibilidad 50%-70%) y resulta muy laborioso, por lo que no se usa como técnica habitual en los laboratorios de diagnóstico clínico.

La detección de antígenos específicos de *E. histolytica* mediante técnicas de ELISA, con anticuerpos monoclonales que se unen específicamente a epítopos presentes sólo en *E. histolytica* pero no en *E. dispar*

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

(derivados de Gal/GalNAc lectinas), es mucho más sensible que la microscopia (comparable a la sensibilidad del cultivo y de la reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) y, además, permite diferenciar la especie. En heces de pacientes con colitis la sensibilidad es superior al 90%, mientras que en suero es del 65%. En pacientes con absceso hepático, en heces y pus la sensibilidad es del 40% y en suero casi del 100% antes del tratamiento. La PCR en muestras de heces frescas o pus tiene una sensibilidad superior a la detección antigénica en heces. Permite la diferenciación entre las distintas especies de *Entamoeba* y entre las distintas cepas de *E. histolytica,* lo que es útil en la determinación de la virulencia de distintas cepas y en estudios epidemiológicos. La serología es muy sensible en la enfermedad invasora: del 70%-80% en la fase aguda y superior al 90% en la de convalecencia, tanto para la colitis como para el absceso hepático. El inconveniente que tiene es que puede permanecer positiva durante años, con lo que se reduce su utilidad en personas procedentes de áreas endémicas. En la colonización asintomática la serología es negativa. Sólo *E. histolytica* (no las amebas no patógenas) produce serología positiva.

COLONOSCOPIA

La sigmoidoscopia y la colonoscopia sirven para la toma de muestras para realizar el diagnóstico y para descartar otros procesos. La ventaja de la colonoscopia es que se puede objetivar enfermedad localizada hasta en el ciego o el colon ascendente. Sin embargo, si existe ulceración, hay riesgo de perforación al insuflar el aire para la realización de la prueba, por lo que no se debería realizar de rutina. El aspecto de la mucosa, friable, granular y ulcerado, es similar al de la enfermedad inflamatoria del intestino. Las muestras recomendadas para el diagnóstico se obtienen mediante aspirado o raspado de la base de las úlceras para su observación en fresco y biopsias que deben tomarse de los bordes. No se aconseja la preparación previa del paciente con catárticos para no interferir en la identificación del parásito.

PRUEBAS DE IMAGEN

En los casos de absceso hepático amebiano, la radiología simple de tórax puede mostrar elevación del hemidiafragma derecho, derrame pleural y atelectasias. Las técnicas de imagen de elección son la ecografía y la TC. Ambas tienen una sensibilidad equivalente y son incapaces de diferenciar entre un absceso piogénico o amebiano. En el 70%-80% de los casos son lesiones únicas y localizadas en lóbulo derecho.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La amebiasis intestinal crónica leve puede confundirse con un colon irritable y la forma más grave, con una enfermedad inflamatoria del intestino. La amebiasis intestinal aguda debe diferenciarse de la enteritis bacteriana por *Escherichia coli, Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Clostridium difficile* y algunas especies de *Vibrio,* entre otras. La balantidiasis *(Balantidium coli)* produce un cuadro agudo muy similar, con formación de microabscesos en las zonas ulceradas.
El ameboma puede confundirse con un adenocarcinoma cecal o con procesos granulomatosos infecciosos, como tuberculosis, de la misma localización. El absceso hepático amebiano se diferenciará del bacteriano y de otros procesos como la hidatidosis sobreinfectada.

TRATAMIENTO

Para la enfermedad invasora, los fármacos de elección son los nitroimidazoles (metronidazol y tinidazol), para los que no se han descrito resistencias. Existen otros imidazoles que también han demostrado utilidad pero son menos usados, como el ornidazol, el secnidazol y el satranidazol. Otros amebicidas tisulares de segunda elección son la dihidroemetina (derivado sintético de la emetina) y la cloroquina (que se concentra en la vía biliar) y se usa como adyuvante de otros amebicidas. Los amebicidas que actúan en la luz intestinal, donde eliminan los quistes y trofozoítos (es un complemento imprescindible en el tratamiento de la amebiasis invasora), son la paromomicina, el yodoquinol y el furoato de diloxanida (tabla 274-1).
La colonización por *E. dispar* o *E. moshkovskii* no requiere intervención, ya que no se han relacionado con enfermedad invasora. Los pacientes colonizados por *E. histolytica* sí están en riesgo y, por tanto, deben ser tratados con un amebicida de luz intestinal tanto para evitar el riesgo de enfermedad como para controlar la transmisión.
En la colitis amebiana el tratamiento con un amebicida tisular se prolonga de 7 a 10 días según la gravedad y se sigue de un amebicida de luz intestinal, ya que el metronidazol sólo elimina los quistes en menos

Tabla 274-1 Fármacos utilizados en el tratamiento de la amebiasis por *E. histolytica*

INDICACIÓN	FÁRMACO	EFECTOS ADVERSOS	COMENTARIOS
Portador asintomático	Paromomicina: 25-35 mg/kg al día en 3 dosis (adultos y niños) durante 7 días	Náuseas, vómitos, diarrea. Dolor cólico	Aminoglucósido con muy mala absorción. Tratamiento de elección
	Furoato de diloxanida: 500 mg/8 h (adultos) y 20 mg/kg al día en 3 dosis (niños) durante 10 días	Flatulencia	Muy mala absorción. Excelente perfil de seguridad. Buena alternativa a la paromomicina. No comercializado en España
	Yodoquinol: 650 mg/8 h (adultos) y 30-40 mg/kg al día (≥ 2 g) en 3 dosis (niños) durante 20 días	Cefalea, náuseas, vómitos. Neuropatía periférica y neuritis óptica con sobredosificación	Muy mala absorción oral. Alternativa a los anteriores
Enfermedad intestinal leve a moderada	Metronidazol: 500-750 mg/8 h (adultos) y 35-50 mg/kg al día en 3 dosis (niños) durante 7-10 días	Gusto metálico. Náuseas, vómitos y diarrea. Raramente neuropatía sensitiva o afección del SNC en forma de ataxia, convulsiones, vértigo o encefalopatía	Fármacos de elección. Se ha descrito efecto antabús con la ingesta de alcohol. El tinidazol se tolera mejor y parece algo más eficaz. Finalizar el tratamiento con un amebicida de luz intestinal (paromomicina o yodoquinol)
	Tinidazol: 2 g una vez al día durante 3 días (adultos) y 50 mg/kg al día (≥ 2 g) una vez al día (niños ≥ 3 años) durante 3 días	Pérdida de apetito, náuseas, vómitos, cansancio y cefalea	Finalizar el tratamiento con un amebicida de luz intestinal (paromomicina o yodoquinol)
Enfermedad intestinal grave o extraintestinal	Metronidazol (p.o. o i.v.): 750 mg/8 h (adulto) y 35-50 mg/kg al día en 3 dosis (niños) durante 7-10 días		Finalizar el tratamiento con un amebicida de luz intestinal (paromomicina o yodoquinol)
	Tinidazol: 2 g una vez al día durante 5 días (adultos) y 50 mg/kg/ día (≥ 2 g) una vez al día (niños ≥ 3 años) durante 5 días		Finalizar el tratamiento con un amebicida de luz intestinal (paromomicina o yodoquinol)

SECCIÓN XVII

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

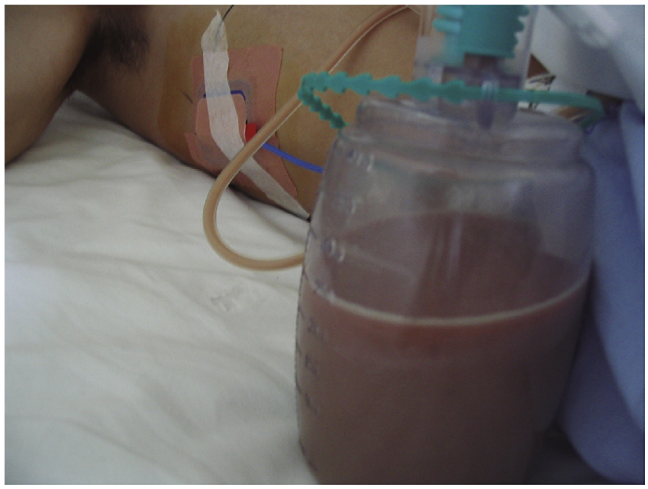


Figura 274-1 Drenaje de un gran absceso hepático amebiano. Nótese el aspecto típico marrón-rojizo.

del 50%. En los casos de colitis fulminante, incluso con perforación, siempre que sea posible se intentará un cuidado conservador que evite la cirugía y se añadirán antibióticos de amplio espectro para cubrir la flora intestinal.

Los abscesos hepáticos se tratan también con un nitroimidazol y un amebicida de luz intestinal. Como regla general no deben ser drenados quirúrgicamente, ya que este procedimiento no acelera la recuperación (incluso en los de > 10 cm), y la respuesta al tratamiento médico es muy buena (> 90%). No obstante, puede considerarse la aspiración, con o sin drenaje continuo, en casos de respuesta tórpida (persistencia de fiebre y dolor abdominal durante > 4 días), diagnóstico dudoso (sospecha de infección o sobreinfección bacteriana), gran tamaño (> 10 cm de diámetro o > 300 mL) o peligro de rotura inminente, especialmente si es al pericardio (fig. 274-1). El drenaje percutáneo con o sin aspiración mejora el pronóstico del empiema y la pericarditis (donde, además, suele ser necesaria la cirugía) secundarias a rotura de un absceso, mientras que la peritonitis puede beneficiarse de un cuidado más conservador.

PREVENCIÓN

La prevención de la amebiasis radica principalmente en la interrupción de la vía fecal-oral y en mejora de las condiciones sanitarias, lo que depende directamente del nivel sociosanitario del país. La quimioprofilaxis no se ha demostrado eficaz. El desarrollo de vacunas frente a *E. histolytica* todavía está en fases de investigación precoces.

INFECCIONES POR AMEBAS DE VIDA LIBRE

Su distribución es mundial y pueden vivir libremente en la naturaleza o como parásitos del hombre. Los géneros que producen enfermedad en humanos son: *Naegleria* (sólo descrito con *N. fowleri*), *Acanthamoeba* (varias especies), *Balamuthia* (solamente *B. mandrillaris*) y *Sappinia* (sólo *S. pedata*). En los seres humanos afectan, sobre todo, al sistema nervioso central (SNC) y producen dos síndromes principales: la *encefalitis granulomatosa amebiana* y la *meningoencefalitis amebiana primaria.*

ACANTHAMOEBA SPP.

Es una ameba de distribución mundial y se ha aislado de suelo, agua dulce y salobre, torres de refrigeración, equipos de aire acondicionado, máquinas de diálisis y polvo y líquidos para lentillas, entre otras fuentes. No hay una estacionalidad en los casos de infección por este microorganismo. La infección por esta ameba produce principalmente dos cuadros clínicos:

- *Encefalitis granulomatosa amebiana (EGA).* Afecta a hospedadores con cierto grado de inmunodepresión o alteraciones metabólicas. La persona se infecta a través de la piel o por la inhalación de aerosoles o polvo y su posterior diseminación a otros órganos. Tiene un comienzo insidioso, es de evolución subaguda-crónica y está precedida generalmente por lesiones cutáneas (la afección cutánea no siempre se sigue de una meningoencefalitis), que consisten en nódulos firmes que se ulceran y pueden dar lugar a abscesos subcutáneos. El período de incubación es desconocido, aunque en las infecciones diseminadas, desde la aparición de las lesiones cutáneas hasta que aparecen los síntomas del SNC, pueden pasar semanas o meses. Lentamente, la enfermedad progresa hacia el coma e incluso la muerte. Los pacientes presentan cefalea, meningismo, letargia, náuseas, vómitos y febrícula. También puede observarse focalidad en forma de alteraciones de la visión, afección de pares, hemiparesia o convulsiones. La afección concomitante de senos paranasales y pulmones no es excepcional, bien como puerta de entrada o como diseminación desde un foco cutáneo. Las imágenes del cráneo en la TC o la RM no son específicas de esta entidad y aparecen como lesiones ocupantes de espacio, únicas o múltiples y que se realzan con el contraste (similares a toxoplasmosis en pacientes con sida). La punción lumbar suele estar contraindicada por el aumento de presión intracraneal. En el LCR suele detectarse pleocitosis linfocitaria con leve elevación de proteínas y glucosa normal sin que se detecten amebas. El diagnóstico se realiza mediante tinciones y cultivo de biopsias de piel y SNC donde las técnicas inmunohistoquímicas y la PCR mejoran el rendimiento diagnóstico. El tratamiento no está estandarizado, ya que la mayoría de los casos se han diagnosticado post mórtem y las recomendaciones se basan en la sensibilidad *in vitro.* Algunos de los fármacos utilizados con éxito en combinación son la miltefosina, el fluconazol, la pentamidina, la anfotericina B, la sulfadiazina, flucitosina, la rifampicina, la azitromicina y el cotrimoxazol. En algunos casos donde existe una lesión única cerebral se puede valorar la resección quirúrgica.
- *Queratitis amebiana.* Propia de personas sanas, se asocia con pequeños traumatismos o ulceraciones del epitelio corneal secundarios al uso de lentillas y a la utilización subsiguiente de soluciones contaminadas. Se produce inflamación corneal muy dolorosa, fotofobia, lagrimeo y visión borrosa, que se acompaña de infiltración por polimorfonucleares. Las amebas, tras adherirse al epitelio corneal, invaden el estroma y pueden producir ulceración crónica, pérdida de agudeza visual, perforación e incluso ceguera. Un cuadro clínico en forma de queratitis recurrente con ulceración, que mejora y empeora episódicamente en una persona que usa lentillas, es muy sugerente de esta entidad y no debe ser confundido con una queratitis dendrítica. El diagnóstico se realiza mediante tinciones y cultivo de raspado de las úlceras o biopsia, ya que las muestras de exudado no son útiles. Las técnicas inmunohistoquímicas y la PCR mejoran mucho el rendimiento diagnóstico. En ocasiones, el parásito se puede recuperar en las lentillas o los líquidos de limpieza. Se trata con aplicaciones tópicas de biguanidas o clorhexidina-biguanida combinadas con propamidina o hexamidina. Frecuentemente requiere queratoplastia y en algunos casos refractarios, trasplante corneal.
- *Otras formas clínicas.* Raramente también puede producir afectación nasofaríngea principalmente en pacientes con HIV e inmunodepresión grave, infecciones cutáneas tanto en inmunodeprimidos como en pacientes inmunocompetentes e infecciones diseminadas en inmunodeprimidos.

NAEGLERIA FOWLERI

Este protozoo termofílico está ampliamente distribuido por el mundo y se ha aislado en agua dulce (no en agua salada), aguas termales y para hidroterapia, acuarios, cloacas e incluso en muestras nasales de personas sanas. Típicamente los casos se producen en verano, cuando son más frecuentes las actividades acuáticas y las temperaturas ambientales son más elevadas. Afecta habitualmente a niños y adultos jóvenes sanos y típicamente produce *meningoencefalitis amebiana primaria.* La entrada del trofozoíto al SNC se produce a través de la mucosa nasal y por el nervio olfatorio para alcanzar el espacio subaracnoideo y el parénquima cerebral. Tras un período de incubación corto de 5 a 7 días aparecen inicialmente una cefalea intensa, fiebre alta, rigidez de nuca, náuseas y vómitos, similares a los de una meningitis bacteriana aguda. El cuadro progresa con letargia, convulsiones, alteraciones del comportamiento, afección de pares craneales, coma y muerte al cabo de unos 5 días por

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

hipertensión intracraneal. El LCR tiene típicamente una coloración grisácea o amarillenta (y, posteriormente, se torna hemorrágico con la progresión de la enfermedad), con aumento de presión de salida, elevación de las cifras de polimorfonucleares, hiperproteinorraquia e hipoglucorraquia. El examen en fresco del LCR inmediatamente después de la extracción puede mostrar trofozoítos móviles. La TC no muestra alteraciones específicas, salvo edema cerebral y aumento de captación de contraste en el espacio subaracnoideo. Existen técnicas moleculares para la identificación de DNA del parásito en cultivo y muestras ambientales. El curso es casi invariablemente fatal, aunque se recomienda el tratamiento combinado con anfotericina B (i.v. e intratecal), con rifampicina, fluconazol, miltefosina y azitromicina, junto con glucocorticoides para disminuir el edema cerebral.

BALAMUTHIA MANDRILLARIS

Balamuthia mandrillaris se aísla del medio ambiente y las infecciones que produce no parecen tener un patrón estacional. Produce un cuadro clínico de *meningoencefalitis granulomatosa* como el de *Acanthamoeba,* en algunos casos precedido de una lesión cutánea. Puede afectar tanto a individuos inmunocompetentes como a inmunodeprimidos. Las características del LCR y las imágenes en la TC y la RM son también similares. Para el tratamiento se han utilizado combinaciones de pentamidina, flucitosina, fluconazol, azitromicina o claritromicina, sulfadiazina, miltefosina y anfotericina B liposómica.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Díaz-Gonzálvez E, Manzanedo-Terán B, López-Vélez R, Dronda F. Absceso hepático amebiano autóctono: caso clínico y revisión de la literatura médica. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005;23:179-82.

Fotedar R, Stark D, Beebe N, Marriot D, Ellis J, Harkness J. Laboratory diagnostic techniques for entamoeba species. Clin Microbiol Rev 2007;20:511-32.

The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. Drugs for Parasitic Infections. 11, e1. (2013). Disponible en: http://www.uab.edu/medicine/gorgas/images/docs/syllabus/2015/03_Parasites/RxParasitesMedicalLetter2013.pdf (Acceso el 3 de mayo de 2015.)

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES INTESTINALES CAUSADAS POR PROTOZOOS Y TRICOMONIASIS

Capítulo 275

M.ª E. Valls Lolla | T. Vinuesa Aumedes

INFECCIONES POR *DIENTAMOEBA FRAGILIS*

Dientamoeba fragilis es un pequeño protozoo (3,5-12 µm) del que hasta el momento no se ha identificado fase quística. Pertenece al orden *Trichomonadida,* que incluye los géneros *Dientamoeba* y *Trichomonas.* Su mecanismo de transmisión es motivo de controversia (contacto con animales, vía huevos de helminto, directamente persona-persona). La infección por *D. fragilis* se puede asociar con síntomas gastrointestinales, como diarrea, dolor abdominal, flatulencia, y anorexia, así como eosinofilia, pero en muchos casos es asintomática. Se ha descrito como causa de diarrea del viajero en diversos países. En cuanto a su prevalencia se encuentran grandes diferencias en las series que aparecen en la bibliografía, debido principalmente al tipo de procesado que siguen las heces una vez emitidas y a la metodología que se aplica para su estudio en el laboratorio. Para su detección morfológica se requiere la fijación previa de las heces debido a que los trofozoítos se desintegran fácilmente en el material fecal. Actualmente se han descrito procedimientos mediante PCR que permiten la detección de material genético del parásito en heces no fijadas (PCR *multiplex tandem* [MT-PCR] y PCR a tiempo real [RT-PCR]).

Aún no existe consenso en cuanto a su verdadero significado clínico. Se han descrito dos tipos genéticamente distintos de *D. fragilis* y se ha visto que todos los pacientes que presentan sintomatología corresponden al genotipo 1. En pacientes sintomáticos que únicamente presentan dicho parásito en sus heces, la clínica desaparece tras recibir tratamiento adecuado (yodoquinol, 650 mg/12 h, 20 días, o tetraciclina, 500 mg/6 h).

INFECCIONES POR *BALANTIDIUM COLI*

CONCEPTO Y ETIOLOGÍA

Balantidium coli es el único protozoo ciliado que infecta al hombre; siendo su principal reservorio el cerdo. Es el protozoo de mayor tamaño que afecta al ser humano. La balantidiosis es una zoonosis adquirida por vía oral-fecal a partir de su huésped habitual, el cerdo, en el que la infestación por ingesta de aguas contaminadas es asintomática. En el ser humano, la infección puede ser asintomática o cursar con un cuadro clínico de disentería similar a la amebiana. También puede actuar como patógeno oportunista en pacientes inmunodeprimidos que viven en ambientes urbanos. En este tipo de pacientes se han descrito casos de diseminación pulmonar con un cuadro neumónico. El protozoo existe en forma de trofozoíto ciliado (forma invasora del intestino grueso) y quiste (forma infectiva); ambas se eliminan por las heces. El proceso de enquistamiento se inicia en colon y recto, los quistes aparecen en heces formadas pero no en las deposiciones líquidas en los casos de disentería aguda.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la infección en el ser humano es baja, en torno al 1% de la población mundial, superior en áreas rurales de regiones tropicales y subtropicales, donde existe estrecho contacto entre personas y ganado porcino y donde no se realiza una apropiada gestión de residuos (excrementos). También se describe con mayor frecuencia en residentes de instituciones cerradas.

La prevalencia de infección en cerdos es muy variable según las distintas series; llega a ser de hasta un 100% en ciertas áreas geográficas. Los cerdos eliminan quistes a través de sus heces y contaminan las aguas utilizadas para riego. El agua o los alimentos contaminados actúan como vehículo en la mayor parte de los casos; se ha descrito también transmisión persona a persona. Tras la ingestión de los quistes, la exquistación tiene lugar en el intestino delgado, donde se liberan los trofozoítos. La distribución del organismo es cosmopolita pero la enfermedad aparece principalmente en países con sistemas precarios de abastecimiento y potabilización de aguas (Latinoamérica, sudeste asiático, Papúa-Nueva Guinea y Oriente Medio).

CUADRO CLÍNICO

Puede variar desde cuadros muy leves, incluso asintomáticos, que actúan como reservorios o portadores sanos, hasta una infección crónica con diarrea intermitente, no sanguinolenta, retortijones, halitosis y dolor abdominal intenso, o incluso presentar una colitis fulminante con diarrea con sangre y moco, tenesmo pérdida de peso, que puede complicarse con hemorragia digestiva y perforación intestinal, con un índice de mortalidad cercano al 30%. Se han descrito casos de afección pulmonar con neumonía en pacientes inmunodeprimidos. También se han descrito en los últimos años algunos casos de balantidiosis urinarias.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Existe un cierto grado de resistencia a la infección. Así, los niños de áreas hiperendémicas suelen estar asintomáticos; sin embargo, la malnutrición el alcoholismo y las enfermedades debilitantes actuarían como factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se puede realizar al observar trofozoítos de gran tamaño (≤ 130 μm) de movimiento rápido en heces no fijadas, la observación de quistes binucleados en heces es menos frecuente. En la enfermedad invasiva en la endoscopia se observa necrosis y ulceraciones. En la enfermedad pulmonar se pueden encontrar trofozoítos en el lavado broncoalveolar, y en la afectación urinaria se pueden hallar en el sedimento de orina.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección consiste en una pauta de tetraciclina 500 mg/6 h, durante 10 días. Como alternativas son eficaces: metronidazol, 750 mg/8 h durante 5-10 días; yodoquinol, 650 mg/8 h, o nitazoxanida, 500 mg/12 h. Puede ser necesario alargar las pautas hasta 20 días, principalmente en enfermos infectados por el HIV.

INFECCIONES POR *GIARDIA*

CONCEPTO

Giardia lamblia es un parásito flagelado de distribución universal, considerado como uno de los principales agentes etiológicos de las diarreas no víricas. Su presentación clínica abarca desde el estado de portador asintomático a infecciones gastrointestinales agudas o crónicas que pueden causar diarrea y malabsorción, tanto en forma epidémica como esporádica. En las infecciones crónicas se puede producir retraso en el crecimiento. Infecta a millones de personas y se transmite por ingesta de aguas y alimentos contaminados, así como por contacto directo persona a persona en grupos con deficiente higiene oral-fecal.

ETIOLOGÍA

Giardia lamblia (también llamada *G. intestinalis* o *G. duodenalis*) es el protozoo flagelado que se detecta con mayor frecuencia en el tubo digestivo. Recientemente mediante técnicas moleculares se han descrito hasta 11 especies y 8 genotipos del parásito, denominados *asamblajes* (A-H), en distintos hospedadores (en el hombre se han descrito hasta el momento los tipos A y B). Tiene dos formas biológicas, la vegetativa o trofozoíto y la quística. El trofozoíto tiene forma de lágrima y mide entre 10-20 μm de longitud y entre 5-15 μm de diámetro transversal. Presenta una superficie dorsal convexa y una cara ventral cóncava que contiene un disco adhesivo, que actúa como ventosa, por el que se fija a la mucosa intestinal. En preparaciones teñidas aparece con una imagen característica en forma de cara. El quiste es la forma infectante y es bastante resistente en el medio ambiente. Presenta una forma oval de 8-12 μm × 7-10 μm con una pared doble y cuatro núcleos. El desarrollo de quistes se estimula por diversos factores como un pH neutro y la presencia de sales biliares.

EPIDEMIOLOGÍA

Giardia lamblia se halla distribuida por todo el mundo; es frecuente especialmente en áreas geográficas con condiciones higiénicas deficientes en las que el tratamiento sanitario de las aguas resulta insuficiente. Afecta aproximadamente a un billón de la población mundial. En los países en desarrollo alcanza tasas de prevalencia del orden del 15%-20% en niños menores de 10 años. La infección se adquiere por la ingesta de quistes. Generalmente se transmite por ingerir agua contaminada, y es una causa frecuente de diarrea del viajero. La transmisión persona a persona representa la segunda forma más frecuente de adquisición, y se produce principalmente en niños que acuden a guarderías, en los contactos sexuales de varones homosexuales y en personas recluidas en instituciones. La ingesta de sólo 10-25 quistes puede provocar la infección. Los quistes son relativamente resistentes a la cloración y a la exposición a la luz ultravioleta, pero se inactivan fácilmente por ebullición y por exposición a ozono y a otros halógenos como el yodo. La filtración también resulta una medida efectiva.

PATOGENIA

Tras la ingesta se produce la exquistación en el duodeno como consecuencia de la exposición al pH ácido del estómago y a las enzimas pancreáticas. De cada quiste se producen dos trofozoítos que se replican en duodeno y yeyuno y se reproducen asexualmente por fisión binaria. En ocasiones pueden propagarse por los conductos biliares y pancreáticos y llegar hasta la vesícula biliar o colonizar el tracto urinario.
En los casos sintomáticos se observa una inflamación de las microvellosidades, con infiltrado linfocitario y malabsorción. Sin embargo, no existe invasión tisular, y en determinados casos se aprecia un número elevado de trofozoítos en las criptas duodenales sin ningún tipo de trastorno. Por microscopia electrónica se ha observado, en algunos casos, la disrupción del epitelio en cepillo, que podría explicar las deficiencias en disacaridasas comúnmente observadas en la giardiasis.
La respuesta inmunitaria del huésped representa otro factor importante del proceso patogénico. Existe una inmunidad protectora parcial, que se deduce del hecho de que en áreas endémicas la prevalencia es mayor en grupos más jóvenes, mientras que las exposiciones repetidas previenen la sintomatología, aunque no la infección.
La giardiasis en pacientes con hipogammaglobulinemia y con déficit aislado de IgA es más grave, lo que sugiere un papel importante de la respuesta humoral en el control de la infección. La presencia de infiltrados intraepiteliales de células mononucleares indica que la respuesta inmunológica celular también interviene en el proceso inmunopatogénico. Otros factores predisponentes por parte del huésped son la gastrectomía y la aclorhidria; en cambio, la lactancia materna protege frente a la giardiasis.

CUADRO CLÍNICO

El período de incubación es de 1-2 semanas, aunque puede ser más largo. Cerca del 60% de los individuos infectados permanecen asintomáticos. Se distinguen dos formas clínicas: la diarrea aguda, generalmente autolimitada, y la forma crónica, con diarrea, malabsorción, anorexia, dolor abdominal y pérdida de peso.
La *forma aguda* se inicia de forma brusca, con diarrea acuosa, dolor abdominal, sensación de distensión y flatulencia. Las heces suelen ser fétidas y esteatorreicas, sin sangre ni moco. El dolor es cólico y se localiza en el epigastrio. Son frecuentes la anorexia, las náuseas y, en ocasiones, los vómitos. En algunos pacientes, sobre todo niños, la diarrea puede prolongarse varias semanas. En estos casos, las heces suelen ser pastosas, voluminosas y malolientes y puede producirse pérdida de peso. Existe intolerancia a la lactosa, que persiste a veces tras la desaparición de los parásitos.
La *forma subaguda o crónica* deriva de la infección aguda. Los episodios diarreicos suelen ser intermitentes, con heces pastosas y amarillentas, que se acompañan de meteorismo y flatulencia. Los pacientes presentan astenia y malestar, que a veces se acompañan de cefaleas, así como epigastralgias que se exacerban con las comidas. Generalmente existe pérdida de peso y malabsorción de vitamina A y B_{12}. En el 20%-40% de los casos existe intolerancia a la lactosa. Esta forma crónica puede durar meses o años y curar de manera espontánea.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de giardiasis se establece normalmente por la identificación de los quistes y, en raras ocasiones, de los trofozoítos en exámenes parasitológicos de muestras fecales. Como la eliminación de los quistes es intermitente, los exámenes se deben repetir en días alternos si la primera muestra es negativa. En los casos de diarrea crónica y malabsorción, principalmente en pacientes con infección por HIV, cuando los exámenes de heces resultan repetidamente negativos se debe realizar endoscopia duodenal para examen de aspirado y biopsia. Existen pruebas de detección de antígenos combinados (*Giardia* y *Cryptosporidium*) a partir de muestras fecales (inmunofluorescencia, ELISA e inmunocromatografía); la inmunofluorescencia directa es la que presenta una mayor sensibilidad. También existen distintas pruebas de PCR de heces para su detección (MT- o RT- PCR).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes responde eficazmente a la pauta de tratamiento con metronidazol. Se administra p.o., a dosis de 500-750 mg/8 h durante 5 días. El tinidazol es también muy efectivo y presenta la ventaja de poder administrarse en dosis única de 2 g. En ambos casos puede ser necesario repetir el tratamiento a la semana.
Otros fármacos alternativos son: nitazoxanida, 500 mg/12 h durante 3 días; *mepacrina,* 100 mg/6 h durante 5 días; *paromomicina* (de elección en la mujer embarazada, durante el primer trimestre de gestación), en dosis de 500 mg/6 h durante 7 días; *furazolidona,* en dosis de 100 mg/6 h, durante 7-10 días; puede causar hemólisis en los individuos con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, y *albendazol,* 400 mg/día durante 5 días.
Se debe tratar a los portadores asintomáticos para evitar la difusión de la infección y controlar a las personas que mantengan contacto estrecho con los pacientes afectos de giardiasis, para detectar el posible contagio.

INFECCIONES CAUSADAS POR *CRYPTOSPORIDIUM*

CONCEPTO

Se conocen infecciones de este coccidio en un gran número de huéspedes que incluyen mamíferos, aves, reptiles y peces. Debido fundamentalmente a la frecuencia con la que causa diarrea grave en pacientes con sida y a la aplicación de técnicas adecuadas para su detección, *Cryptosporidium* ha pasado a ser un agente etiológico implicado con relativa frecuencia en cuadros gastrointestinales. Hasta la aparición del estudio de las especies de *Cryptosporidium* mediante técnicas de biología molecular se consideraba que *C. parvum* era la única especie asociada a infección humana y que esta especie tenía dos genotipos: genotipo 1 o humano y genotipo 2 o bovino. Actualmente, y gracias a la caracterización molecular, se considera que principalmente dos especies, *C. hominis* (antes genotipo 1) y *C. parvum* (antes genotipo 2), causarían alrededor del 98% de las infecciones en el ser humano, aunque también están descritas otras (*C. meleagridis, C. muris, C. felis* y *C. canis*) mucho menos frecuentes y que afectan principalmente a individuos inmunodeprimidos.

EPIDEMIOLOGÍA Y CICLO BIOLÓGICO

La criptosporidiasis es una enfermedad de distribución cosmopolita cuyo reservorio está constituido por los animales y el ser humano. La transmisión a través de los ooquistes, que ya son infectantes en el momento en que pasan a las heces, se realiza por vía orofecal, a través de aguas contaminadas, alimentos o fómites. Los ooquistes son muy resistentes incluso a algunos desinfectantes. La transmisión directa también puede ocurrir durante las prácticas sexuales en las que haya contacto oroanal.
Cryptosporidium es una causa frecuente de enfermedad diarreica y algunos grupos de individuos están particularmente predispuestos. En países en desarrollo, estas infecciones se presentan principalmente en niños menores de 5 años con un pico en los menores de 2 años. El hecho de que los niños puedan tener varios episodios de criptosporidiosis indica que la inmunidad adquirida es poco protectora o incompleta. En los países industrializados, las epidemias de criptosporidiosis pueden ocurrir por la contaminación de alimentos y agua. En individuos inmunodeprimidos como los pacientes infectados por el HIV, la incidencia y gravedad de la criptosporidiosis aumenta cuando el recuento de linfocitos $CD4^+$ disminuye, sobre todo por debajo de 200 células/μL. Actualmente, debido especialmente a las terapias antirretrovirales de alta eficacia en los pacientes con sida, que han conseguido mejorar el estado inmunitario de estos pacientes, la infección por *Cryptosporidium* ha disminuido de forma notoria.
Cryptosporidium difiere de otros coccidios en que sus estadios de desarrollo no se producen en profundidad dentro de la célula huésped, sino que su localización es intracelular pero extracitoplasmática. Todas las etapas de desarrollo se producen dentro de una vacuola parasitófora localizada en la superficie de las microvellosidades intestinales y originada por la célula huésped.
El ciclo se inicia con la ingestión de los ooquistes que contienen cuatro esporozoítos, que se liberan en el duodeno y yeyuno, con implantación en el borde en cepillo de los enterocitos. Los esporozoítos inician su ciclo asexuado y se transforman primero en trofozoítos y luego en esquizontes (tipo I) que dan lugar a 6-8 merozoítos. Estos merozoítos liberados en la luz intestinal pueden dar lugar a otro ciclo igual asexuado o iniciar el ciclo sexuado con la formación de esquizontes (tipo II) que forman sólo cuatro merozoítos. Estos merozoítos se transformarán en microgametocitos y macrogametocitos. Los microgametos procedentes de los microgametocitos y dotados de movilidad fertilizan a los macrogametos para formar el cigoto que se transformará en ooquiste inmaduro. Este ooquiste se diferenciará (80%) en ooquiste maduro de pared gruesa, que es eliminado por las heces, y en ooquiste maduro de pared fina (20%), que pueden liberar en el nivel intestinal los esporozoítos (autoinfección endógena), lo que contribuye a provocar la cronificación de la infección en individuos inmunodeprimidos.

CUADRO CLÍNICO

La gravedad de las manifestaciones clínicas está en relación con el estado inmunitario del paciente. En sujetos inmunocompetentes, tras un período de incubación de 4 a 14 días, el cuadro se suele presentar como una diarrea acuosa de intensidad variable (no suele sobrepasar las 10 deposiciones/día), que se puede asociar a dolor abdominal, vómitos y fiebre. El cuadro suele ser autolimitado, con una duración de aproximadamente 1-2 semanas. En los pacientes inmunodeprimidos, la clínica se caracteriza por una diarrea acuosa muy intensa y crónica, con 6 a 25 deposiciones líquidas por día, con pérdida de hasta 17 L de líquido en casos extremos. A menudo se acompaña de dolor abdominal difuso, náuseas, vómitos, pérdida de peso y signos de malnutrición. La intensidad de la diarrea suele ser proporcional al grado de inmunodepresión. A pesar de la gravedad que pueden alcanzar estas manifestaciones, se han descrito casos de portadores asintomáticos y alguna curación espontánea en pacientes con sida. En estos enfermos existe la posibilidad de afección de las vías biliares, que provoca colangitis, y del aparato respiratorio, causante de neumonitis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se hace por visualización microscópica de los ooquistes que se eliminan por las heces. Estos ooquistes de forma ovalada, que miden de 4-6 μm, se pueden poner de manifiesto mediante técnicas de concentración de las heces, ya sea por flotación (azúcar de Sheather) o por sedimentación (mertiolato-yodo-formol [MIF], formol-éter). Tinciones como la de Ziehl-Neelsen modificada o la de carbolfucsina de Kinyoun permiten la visualización de los ooquistes en las heces de forma fácil y sensible. También se pueden utilizar técnicas de inmunofluorescencia directa con anticuerpos monoclonales y de enzimoinmunoanálisis para la detección de antígeno en heces. Actualmente se utilizan diversas técnicas moleculares de detección de *Cryptosporidium* que, además, permiten la diferenciación de especies.

TRATAMIENTO

Dado que el curso clínico de la criptosporidiosis depende del estado inmunitario del huésped, las opciones de tratamiento varían. En individuos inmunocompetentes no está indicada una terapia específica, ya que la enfermedad se autolimita y es suficiente con medidas de soporte. En individuos inmunodeprimidos, especialmente en pacientes con sida y recuentos de CD4 inferiores a 200/μL, el tratamiento ideal es la restauración parcial de la función inmunitaria con terapia antirretroviral de alta eficacia. Cuando esto no es posible, existen algunos antimicrobianos que tienen cierta acción sobre *Cryptosporidium* como la paromomicina, sola o en combinación con azitromicina, y últimamente se han realizado estudios con nitazoxanida que parecen prometedores.

INFECCIONES CAUSADAS POR *CYSTOISOSPORA*

CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

Cystoisospora belli es un coccidio de la familia Sarcocystidae, cuya infección puede persistir durante meses o incluso años. Es endémico de zonas tropicales, aunque afecta esporádicamente a personas de otras latitudes. Las zonas más afectas son México, El Salvador, Haití, Brasil, sudeste asiático, Oriente Medio y África subsahariana. El empleo del cotrimoxazol para el tratamiento y la profilaxis de la infección por *Pneumocystis jirovecii* ha reducido notablemente la incidencia de esta

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

complicación en los pacientes con sida. El mecanismo más probable de transmisión es la vía fecal-oral. No hay evidencias de reservorio animal.

ETIOPATOGENIA

En las personas afectas, el estudio histopatológico del intestino delgado evidencia una atrofia de las vellosidades intestinales, hiperplasia de las criptas y un infiltrado inflamatorio con eosinófilos en la lámina propia, junto con linfocitos, células plasmáticas y polimorfonucleares. Se desconoce el mecanismo patogénico concreto a través del cual *C. belli* provoca la diarrea.

CUADRO CLÍNICO

El período de incubación es de 7-9 días. Puede producir desde una diarrea autolimitada hasta un proceso crónico, mucho más frecuente en personas con sida. Las manifestaciones clínicas incluyen diarrea acuosa sin productos patológicos, dolor abdominal, pérdida de peso, vómitos y, en ocasiones, febrícula. En algunos casos puede detectarse esteatorrea, y en pacientes con sida no es infrecuente una deshidratación que puede requerir hospitalización y rehidratación. La enfermedad es más grave en niños que en adultos. Se ha descrito algún caso de infección extraintestinal por *C. belli* en pacientes con sida.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se hace por visualización microscópica de los ooquistes que se eliminan por las heces. Estos ooquistes de forma ovalada, que miden de 20-33 μm de largo por 10-19 μm de ancho, se pueden poner de manifiesto mediante técnicas de concentración de las heces (MIF, formol-éter). Tinciones como la de Ziehl-Neelsen modificada o la de carbolfucsina de Kinyoun permiten la visualización fácil de los ooquistes en las heces y resultan sensibles. Los ooquistes de *C. belli* tienen autofluorescencia que se puede poner de manifiesto en un microscopio equipado con un filtro ultravioleta de 330-380 nm. Los ooquistes aparecen como unos cuerpos azul brillante. En caso de sospecha de la infección, si el examen de heces es repetidamente negativo, el aspirado duodenal, con biopsia o sin ella, es un método sensible.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección consiste en la administración de cotrimoxazol (160-800 mg/6 h durante 10 días) y una terapia de mantenimiento cuando se trate de una persona infectada por el HIV, consistente en la misma dosis dos veces al día, 3 días por semana, ya que si no se instaura esta, la enteritis recidiva hasta en el 50% de los casos. En alérgicos a las sulfamidas puede usarse la pirimetamina (75 mg/día) junto con ácido fólico (10-25 mg/día) o ciprofloxacino (500 mg/12 h durante 7 días).

INFECCIONES CAUSADAS POR *CYCLOSPORA*

CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

Cyclospora cayetanensis es un coccidio del género *Cyclospora,* que se ha descrito como causante de diarrea, a veces en brotes epidémicos, en diversos países, y posiblemente es cosmopolita. La mayoría de las infecciones se ha observado en turistas o personal expatriado en países tropicales. Estudios efectuados en Nepal han mostrado un porcentaje de portadores del 4%-7% entre extranjeros residentes en este país, más alto durante la estación de lluvias. De transmisión fecal-oral, se ha atribuido al agua contaminada o los alimentos (hortalizas, frutas) regados con estas aguas como vehículo de transmisión al ser humano. También la leche tratada con agua o la carne poco cocida o cruda han sido relacionadas con algunas infecciones. El período de incubación oscila entre 1-11 días. No se conoce con seguridad su reservorio en la naturaleza, aunque probablemente sea una zoonosis. No puede excluirse la posibilidad de portadores crónicos asintomáticos.

ETIOPATOGENIA

La morfología de los quistes es similar a *Cryptosporidium,* pero de mayor tamaño (8-10 μm), que contiene una masa morular verdosa con 6 o 9 glóbulos refráctiles. Cuando afecta al hombre, provoca una inflamación moderada de la mucosa duodeno-yeyunal con marcada exocitosis linfocítica, atrofia de las vellosidades e hiperplasia de las criptas. *C. cayetanensis* se ha detectado en el epitelio en biopsias duodenales de pacientes afectos.

CUADRO CLÍNICO

Después del período de incubación, los pacientes inician un cuadro de diarrea líquida. La diarrea se acompaña de astenia, aumento de movimientos intestinales, pérdida de peso, síntomas dispépticos, dolor abdominal, fiebre, náuseas, anorexia, eructos y vómitos. En ocasiones, la fatiga y los síntomas dispépticos predominan sobre la diarrea. La enfermedad tiene una duración muy variable (entre 10 y 120 días). En pacientes con sida suele ser tener un curso más prolongado.

DIAGNÓSTICO

Se establece por la visualización de los ooquistes de *Cyclospora* en las heces de los pacientes con técnicas de concentración (MIF o formol-éter). Los ooquistes de *C. cayetanensis* también se tiñen con tinción de Ziehl-Neelsen modificada o de carbolfucsina de Kinyoun. Son de mayor tamaño que los ooquistes de *Cryptosporidium,* parásito con el que hay que hacer el diagnóstico diferencial. Además, a diferencia de *Cryptosporidium,* los ooquistes de *Cyclospora* tienen autofluorescencia: aparecen como esferas con brillo azul mediante el uso de epifluorescencia con un filtro ultravioleta a 330-380 nm.

TRATAMIENTO

En estos casos, el tratamiento de elección es trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg/12 h durante 7 días).

INFECCIONES CAUSADAS POR *BLASTOCYSTIS*

CONCEPTO Y ETIOLOGÍA

Blastocystis hominis es un parásito que se encuentra comúnmente en el tracto digestivo de muchas especies animales, incluido el ser humano. Es el protozoo hallado con mayor frecuencia en las muestras de heces de humanos. Estudios moleculares recientes revelan la gran diversidad genética entre las cepas y la identificación de más de 10 especies, por lo que actualmente se denomina *Blastocystis* spp. Existe una gran controversia en relación con su consideración como comensal o patógeno. Es un organismo estrictamente anaerobio que normalmente necesita bacterias para su crecimiento. La forma vacuolada puede variar considerablemente de tamaño (6-40 μm) y se caracteriza por un gran cuerpo central que visualmente parece una vacuola. Es la forma que se visualiza con mayor frecuencia en las heces. La forma quística es probablemente la responsable de la transmisión.

EPIDEMIOLOGÍA

Blastocystis spp. tiene una distribución geográfica universal. El modo de transmisión es por vía oro-fecal, aunque algunos autores sugieren que el agua y la comida contaminada también pueden ser fuente de infección. Existe la transmisión entre humanos y entre humanos y animales, por lo que estos actúan como reservorio.

CUADRO CLÍNICO

Entre los síntomas que se han descrito asociados a *Blastocystis* spp. están la diarrea, las náuseas, la anorexia, el dolor abdominal, la flatulencia, la urticaria y la fatiga. Algunos estudios sugieren la posible asociación con el síndrome del intestino irritable.

DIAGNÓSTICO

Por la visualización microscópica del parásito en el examen de parásitos en heces, es recomendable especificar si se visualizan *Blastocystis* escasos o abundantes.

TRATAMIENTO

En un paciente sintomático en el que se han descartado otros posibles patógenos y que presenta abundantes formas de *Blastocystis.* Metronidazol parece la terapia más adecuada en las dosis recomendadas para otros protozoos intestinales.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

INFECCIONES CAUSADAS POR *SARCOCYSTIS*

CONCEPTO Y ETIOLOGÍA

Sarcocystis es un protozoo intracelular que requiere dos hospedadores en su ciclo biológico: intermediario y definitivo. Dos especies de este coccidio tienen al ser humano como hospedador definitivo, *Sarcocystis suishominis* y *Sarcocystis bovihominis,* este último también denominado *Sarcocystis hominis*. *S. suishominis* tiene al cerdo como hospedador intermediario, mientras que el de *S. hominis* es el ganado bovino. Con menor frecuencia el ser humano puede ser el hospedador intermediario de algunas especies de *Sarcocystis,* que algunos autores agrupan bajo el término *Sarcocystis lindemanni.*

En el hospedador definitivo (carnívoro u omnívoro) se produce la reproducción sexual en la mucosa del intestino y la eliminación de los ooquistes y esporoquistes infecciosos en las heces. Después de la ingestión de esporoquistes por el hospedador intermediario (herbívoro u omnívoro) y la penetración en el intestino, se produce la multiplicación asexual en las células del endotelio vascular. La posterior diseminación hematógena provoca la invasión de las células cardíacas o del músculo estriado, donde se desarrollan los quistes tabicados característicos (sarcoquistes) que contienen bradizoítos. El ciclo se completa cuando los quistes del músculo son ingeridos por el hospedador definitivo.

CUADRO CLÍNICO

Forma intestinal

Aparece tras la ingestión de carne cruda o poco cocinada de cerdo o vacuna que contiene quistes maduros. En general es una infección asintomática, aunque algunos pacientes pueden presentar un cuadro gastrointestinal leve y autolimitado.

Forma muscular

El ser humano se infecta al ingerir alimentos o agua contaminada con heces de animales (carnívoros u omnívoros). Los quistes tisulares se encuentran en la musculatura estriada o cardíaca con escasa o nula reacción inflamatoria y suelen ser asintomáticos, aunque en algunos casos cursan con mialgia, fiebre, broncoespasmo, erupción prurigino sa transitoria y adenopatías. En raras ocasiones aparecen nódulos subcutáneos asociados a eosinofilia y elevación de la creatincinasa.

DIAGNÓSTICO

Se realiza por la visualización microscópica de los ooquistes y esporoquistes en las heces. En la forma muscular es necesario el estudio histológico de los sarcoquistes en la biopsia muscular.

TRATAMIENTO

El cuadro intestinal es autolimitado y no requiere tratamiento. Actualmente no existe ninguna terapia aprobada para el tratamiento de la miositis, vasculitis y otras lesiones relacionadas con la sarcocistosis muscular.

PREVENCIÓN

Aunque la distribución de *Sarcocystis* es universal, la mayoría de los casos de sarcocistosis muscular se ha observado en el sudeste asiático. Cuando se sospecha la contaminación de agua o de comida con ooquistes o esporoquistes es necesario hervir el agua y lavar y cocinar la comida. La cocción o congelación de la carne mata los bradizoítos de los sarcoquistes y previene la sarcocistosis intestinal. La congelación a –4 y –20 °C durante 48 h y 24 h, respectivamente, es suficiente para destruir los bradizoítos.

INFECCIONES CAUSADAS POR MICROSPORIDIOS

CONCEPTO Y ETIOLOGÍA

El término *microsporidio* es una designación no taxonómica que se utiliza para describir un grupo de protozoos del *phylum Microspora* que son parásitos intracelulares obligados y de los cuales hoy se conocen cerca de 100 géneros y más de 1000 especies, capaces de parasitar numerosos huéspedes invertebrados y vertebrados, entre ellos el ser humano. Se han descrito al menos 14 especies en infecciones humanas (tabla 275-1). Identificado esporádicamente en el ser humano antes de la aparición del sida, la importancia del microsporidio se ha visto incrementada como agente etiológico de infecciones oportunistas en pacientes infectados por el HIV, en individuos sometidos a trasplante y tratados con inmunodepresores. Se ha descrito también como causante de diarrea del viajero.

Tabla 275-1 Especies de microsporidios que infectan al ser humano

ESPECIE	LOCALIZACIÓN
Enterocytozoon bieneusi	Intestino delgado, vesícula biliar, hígado
Encephalitozoon intestinalis (septata)	Diseminada
Encephalitozoon hellem	Diseminada
Encephalitozoon cuniculi	Diseminada
Anncaliia conori	Diseminada
Anncaliia algerae	Córnea
Braciola vesicularum	Músculo esquelético, córnea
Nosema ocularum	Córnea, diseminada
Trachipleistophora hominis	Músculo esquelético, senos nasales
Trachipleistophora antropophtera	Diseminada
Pleistophora spp.	Músculo esquelético
Vittaforma corneae	Córnea
Microsporidium africanum	Córnea
Microsporidium ceylonensis	Córnea

El estadio infeccioso es una pequeña espora de forma ovalada que mide entre 1 y 3 μm por 1,5-4 μm. La estructura que distingue a los microsporidios del resto de microorganismos es el filamento o túbulo polar, que se encuentra enrollado en el interior de la espora y que, en condiciones favorables, emerge hacia el exterior, con inyección del contenido de la espora a través de este túbulo en el interior de la célula huésped. Así se inicia la infección.

EPIDEMIOLOGÍA Y CICLO BIOLÓGICO

Tras la ingestión o inhalación de las esporas, la primera localización de la infección es en las células del epitelio gastrointestinal o de las vías respiratorias. Después de la extrusión del túbulo polar e inyección del contenido al interior de la célula huésped, el organismo se divide por procesos repetidos de fisión binaria (merogonia) y producción de esporas (esporogonia). Ambos procesos pueden tener lugar en la misma célula y al mismo tiempo. Finalmente, la célula infectada se rompe para liberar las esporas a las heces.

La infección por *Enterocytozoon bieneusi* permanece localizada en el intestino delgado, aunque también puede afectar al tracto biliar, mientras que las infecciones producidas por las distintas especies de *Encephalitozoon* afectan a los macrófagos y se diseminan por el organismo. Estas localizaciones secundarias incluyen riñón, hígado, senos nasales, córnea y cerebro, por lo que las esporas se pueden diseminar a través de la orina y de las secreciones respiratorias.

La transmisión se produce por ingestión de esporas que contaminan agua o alimentos o por inhalación de las mismas. En algunas infecciones oculares se ha descrito la transmisión por vía tópica en lugar de por diseminación.

Su distribución es cosmopolita. Ciertos mamíferos, sobre todo roedores, conejos y algunos animales domésticos, pueden servir de reservorio para la transmisión al ser humano de algunas especies, mientras que no se conoce hasta ahora ningún reservorio animal para otras como *E. bieneusi*. La incidencia de las formas humanas está probablemente subestimada debido a las dificultades diagnósticas, a la posibilidad de formas asintomáticas en individuos inmunocompetentes y a la imposibilidad de efectuar estudios serológicos de cribado adecuados para todas las especies hasta ahora reconocidas como causantes de infección en el ser humano. La prevalencia de la microsporidiasis en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

individuos infectados por el HIV con diarrea oscila en un amplio intervalo (7%-50%) según diversos estudios. *E. bieneusi* es el microsporidio asociado con más frecuencia a infección en pacientes con sida, seguido de las tres especies de *Encephalitozoon*. De las otras especies, el número de casos descritos es considerablemente menor.

CUADRO CLÍNICO

La manifestación clínica más frecuente de la microsporidiasis (causada por *E. bieneusi* o por *Encephalitozoon intestinalis*) es la diarrea. Los pacientes con sida y recuento de linfocitos CD4 menores a 100/μL son más susceptibles de desarrollar diarrea crónica que puede acompañarse de fiebre, anorexia y pérdida de peso. La afección de la vía biliar con colangitis o colecistitis es frecuente en los pacientes con sida e infección por *E. bieneusi.* Mientras que *E. bieneusi* causa una infección relativamente localizada, otras especies provocan enfermedad diseminada. Las infecciones producidas por *Encephalitozoon* spp. pueden incluir sinusitis, queratoconjuntivitis, hepatitis, peritonitis, nefritis, encefalitis y neumonía. *Pleistophora* y *Trachipleistophora* producen principalmente miositis Algunas especies de *Braciola, Nosema ocularum* y *Vittaforma corneae* pueden producir queratitis. Los microsporidios pueden causar diarrea aguda autolimitada en individuos inmunocompetentes.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la microsporidiasis se realiza por la visualización del parásito en tejidos infectados o de las esporas en heces y otros fluidos corporales (orina, secreciones bronquiales, lavado broncoalveolar). Inicialmente, el diagnóstico se realizaba mediante estudio por microscopia electrónica de muestras de biopsia, que es todavía la mejor técnica de referencia, ya que permite ver la ultraestructura del organismo y, por tanto, el diagnóstico específico de especie.

Dentro de los métodos histoquímicos para detectar microsporidios en cortes histológicos están las tinciones de Brown-Brenn y Warthin-Starry. La tinción tricrómica modificada por Weber es el método más utilizado para la detección de esporas en fluidos corporales (heces, jugo duodenal, orina, etc.) y uno de los más sensibles y específicos. Las tinciones fluorescentes, como el calcoflúor blanco o el uvitex 2B, son bastante sensibles pero poco específicas, principalmente cuando se efectúan en heces. Ninguna de estas tinciones permite el diagnóstico específico de especie. Los métodos de inmunofluorescencia directa con anticuerpos monoclonales o las técnicas moleculares permiten el diagnóstico de especie.

TRATAMIENTO

Las nuevas terapias combinadas de antirretrovirales que se utilizan actualmente en los pacientes con sida logran un aumento de los linfocitos $CD4^+$ y, como consecuencia, una reducción en la prevalencia de muchas infecciones oportunistas, incluida la microsporidiasis. El albendazol es el fármaco más efectivo que se utiliza actualmente para tratar la mayoría de las especies de microsporidios. Presenta una buena respuesta frente a *E. intestinalis,* pero la efectividad es variable frente a *E. bieneusi*. El fumagilina, un antibiótico producido por *Aspergillus fumigatus,* es altamente efectivo cuando se usa tópicamente en el tratamiento de la queratoconjuntivitis producida por las especies del género *Encephalitozoon*.

INFECCIONES POR *TRICHOMONAS VAGINALIS*

CONCEPTO

La tricomoniasis, infección producida por el agente patógeno urogenital *Trichomonas vaginalis,* es la enfermedad de transmisión sexual no vírica más frecuente, que infecta a 276 millones de personas en el mundo. Su sintomatología es variable, desde casos con una importante inflamación e irritación de las zonas afectas con exudado purulento maloliente a un estado de portador relativamente asintomático que, en un tercio de los casos, desarrolla sintomatología en los siguientes 6 meses. La infección no tratada persiste durante largos períodos en la mujer y es responsable del 20%-30% de las vulvovaginitis; sin embargo, en el varón es asintomática en cerca del 80% de los casos y se suele autolimitar antes de los 10 días. Cuando presenta clínica, afecta a la próstata y a la uretra.

ETIOLOGÍA

Trichomonas vaginalis es un protozoo flagelado que parasita la vía urogenital. Los trofozoítos presentan forma y tamaño muy variables. En las preparaciones en fresco suelen aparecer piriformes, con unas dimensiones promedio de 13 μm de diámetro. Sólo parasita a la especie humana, con un tropismo altamente específico por el epitelio escamoso del aparato genital. Existen otros microorganismos de la misma familia que también aparecen en el ser humano (*Pentatrichomonas hominis,* que se recupera de las heces de determinados individuos sin que se haya demostrado su papel patogénico, y *Trichomonas tenax,* que coloniza el espacio periodontal de pacientes con piorrea; dicha especie se ha asociado en determinadas ocasiones a infecciones pulmonares que cursan con empiema).

EPIDEMIOLOGÍA

La fuente de contagio es exclusivamente humana y el reservorio más importante es el varón. El mecanismo de transmisión es principalmente sexual, con mayor incidencia en personas con múltiples contactos sexuales y otras enfermedades de transmisión sexual. Ocasionalmente se puede adquirir por otras vías, ya que el organismo puede sobrevivir varias horas en objetos húmedos (toallas, agua, espéculos). Se puede transmitir a los recién nacidos por el paso a través del canal del parto infectado.

La infección es menos frecuente en mujeres que utilizan anticonceptivos orales, probablemente por el efecto hormonal sobre la secreción vaginal. La enfermedad aparece principalmente durante los años reproductivos. Se asocia con un aumento del riesgo de infección por el HIV y un incremento de la predisposición a desarrollar la enfermedad producida por el virus.

CUADRO CLÍNICO

El período de incubación puede oscilar entre 4 y 28 días. En la mujer, los síntomas se inician o se exacerban durante el período menstrual. Las principales manifestaciones clínicas son aumento del flujo vaginal (leucorrea amarillo-verdosa mucopurulenta) con escozor, quemazón y prurito vulvovaginales. También puede aparecer dispareunia y, en ocasiones, disuria. En la exploración se aprecia un exudado abundante, a veces espumoso, que se acumula en fórnix vaginal posterior. Las paredes vaginales y el exocérvix aparecen inflamados con hemorragias puntiformes (colpitis *macularis*). No existe invasión de las paredes vaginales. El exudado vaginal suele presentar un pH superior a 5. Aunque la vulvovaginitis es la manifestación más frecuente, puede haber afección de las glándulas de Bartholin o de la uretra. Otras complicaciones asociadas a la tricomoniasis de larga evolución incluyen: anexitis, piosalpingitis, endometritis, infertilidad, cáncer cervical y, en mujeres embarazadas, rotura prematura de membranas, parto prematuro, recién nacido de bajo peso, muerte neonatal e infección postaborto. En casos de mujeres infectadas por el HIV se asocia a enfermedad pélvica inflamatoria y aumenta el riesgo de la transmisión venérea del virus.

En el varón, la infección es a menudo asintomática, pero a veces se acompaña de disuria, prurito ligero, sensación de quemazón tras las relaciones sexuales y secreción purulenta por el meato uretral (uretritis no gonocócica). En infecciones crónicas pueden producirse estenosis uretrales y prostatitis crónica.

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico específico se debe demostrar el organismo en las muestras urogenitales. La observación microscópica de trofozoítos con motilidad característica en el examen en fresco del exudado vaginal, el exudado uretral o el sedimento urinario es un método que presenta una aceptable relación coste-efectividad a pesar de que su sensibilidad no sea muy alta (50%-60%). Las muestras de lavados cervicovaginales también poseen un buen rendimiento para el diagnóstico.

El cultivo en medios apropiados aumenta el porcentaje de detección, aunque la incubación debe prolongarse entre 2 y 7 días y el inóculo ha de realizarse lo antes posible. Existen técnicas rápidas de detección de antígeno y pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PCR múltiple) que permiten con una elevada sensibilidad la detección simultánea de *T. vaginalis, Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis.*

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TRATAMIENTO

Numerosos estudios han confirmado la eficacia de una monodosis de 2 g de metronidazol o tinidazol. El tratamiento debe realizarlo también la pareja, tanto si presenta síntomas como si no, para evitar la reinfección. Esta pauta es eficaz en una proporción superior al 90% de los casos, aunque se han descrito cepas resistentes. Ya en 1989, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) estimaron que el 5% de los aislamientos de *T. vaginalis* presentaban cierto grado de resistencia. Sin embargo, por el momento dicha resistencia es poco frecuente y de bajo nivel y no siempre tiene traducción clínica (sólo resistencia *in vitro*). En los casos de recidivas se recomienda la toma de 2 g de metronidazol o tinidazol durante 7-10 días, acompañada de tratamiento por vía vaginal (en óvulos o comprimidos vaginales) durante el mismo período. En las infecciones recurrentes también puede emplearse paromomicina.
Dado que se han descrito efectos carcinogénicos de los derivados imidazólicos en los roedores y efectos mutágenos en las bacterias, es mejor evitar su empleo por vía sistémica en las gestantes, especialmente antes de la semana 20 de gestación, y limitarse al tratamiento local con clotrimazol (un óvulo vaginal de 100 mg antes de acostarse durante 15 días), que se ha mostrado eficaz en cerca del 50% de los casos. Si el tratamiento sistémico es todavía necesario, se pospone hasta el segundo o tercer trimestre del embarazo, en que se administra la pauta monodosis señalada.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Gascón J, Álvarez M, Valls ME, Bordas JM, Jiménez de Anta MT, Corachán M. Ciclosporiasis. Estudio clínico epidemiológico en viajeros con Cyclospora cayetanensis importada. Med Clin (Barc) 2001;116:461-4.

Harp DF, Chowdhury I. Trichomoniasis: evaluation to execution. Eur J Obstet Gynecol 2011;157:3-9.

Koehler AV, Jex AR, Haydon SR, Stevens MA, Gasser RB. Giardia/giardiasis. A perspective on diagnostic and analytical tool. Biotechnol Adv 2014;32:280-9.

Ramanan P, Pritt BS. Extraintestinal microsporidiosis. J Clin Microbiol 2014;52:3839-44.

Schuster F, Ramírez-Ávila L. Current world status of Balantidium coli. Clin Microbiol Rev 2008;21:626-38.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

LEISHMANIASIS

Capítulo 276

A. Picado de Puig | G. A. Sierra Romero

CONCEPTO

Las leishmaniasis son parasitosis transmitidas en ciclos zoonóticos o antroponóticos por distintas especies de flebotominos. Su gravedad y el espectro clínico varían desde formas cutáneas a viscerales en función de la especie parásita implicada y del tipo de respuesta inmunitaria del hospedador.

ETIOPATOGENIA

Las especies del género *Leishmania* (subgéneros *Viannia* y *Leishmania*) son protozoos flagelados digenéticos (orden *Kinetoplastida,* familia *Trypanosomatidae*) que en su ciclo vital presentan dos morfotipos, el amastigote y el promastigote, que se desarrollan en los macrófagos del hospedador vertebrado y en el tubo digestivo del artrópodo vector, respectivamente. Según su tropismo en el hospedador vertebrado, las especies se clasifican en dermatótropas y viscerótropas, aunque existen especies con ambos tipos de tropismo (tabla 276-1). Las leishmaniasis cutánea, cutáneo-mucosa y visceral son las principales formas clínicas. La evolución clínica de la infección depende de la respuesta inmunitaria. Los cuadros de leishmaniasis mucosa presentan un predominio de la respuesta de tipo Th1, caracterizada por la producción de citocinas, que conducen a una respuesta de tipo celular robusta (IL-12, IL-2 e INF-γ), con activación de macrófagos, que se considera responsable por el daño provocado en los tejidos en los que domina la necrosis. En el otro extremo, la forma visceral se caracteriza por el predominio de una respuesta de tipo Th2, con producción de citocinas antiinflamatorias que inducen una respuesta de tipo humoral por activación de las células B, que no tiene un papel relevante en el control de la infección, permitiendo su progresión, que sin una intervención terapéutica adecuada puede ser letal. La forma cutánea difusa de la enfermedad es muy rara y se comporta inmunológicamente como la forma visceral, con ausencia de respuesta de tipo Th1 y con progresión continua y falta de respuesta a los tratamientos específicos. Entre estos dos extremos antagónicos existen formas intermedias.

EPIDEMIOLOGÍA

Las leishmaniasis son enfermedades de transmisión vectorial de tipo zoonótico o antroponótico. Los casos de transmisión interhumana por transfusión de sangre, trasplante de órganos o uso de drogas por vía parenteral constituyen una excepción. Debido a su diversidad, las leishmaniasis se suelen clasificar según los tres principales síndromes clínicos: leishmaniasis cutánea, mucosa y visceral, con diferenciación de leishmaniasis del Viejo Mundo (Europa, Asia y África) transmitidas por flebótomos del género *Phlebotomus* y del Nuevo Mundo (América), transmitidas por el género *Lutzomyia.*
Una veintena de especies de flebotominos, pequeños dípteros de aproximadamente 2,5 mm, transmiten el parásito a los humanos a través de la picadura de las hembras que ingieren sangre para el desarrollo de los huevos. Como reservorios naturales se han identificado diversos mamíferos, tanto domésticos como salvajes (roedores, perros, gatos, ratas, osos hormigueros, perezosos, zarigüeyas, etc.). En el caso de las formas viscerales zoonóticas los reservorios más importantes son cánidos salvajes y diversos roedores para *L. donovani,* y los perros para *L. infantum*.
Las leishmaniasis tienen una distribución global y afectan a 90 países en América del Sur, América Central, Europa, África y Asia, en su gran mayoría países en desarrollo. En España, la incidencia anual de formas viscerales es de 0,3 por cada 10^5 habitantes y la mayoría de los casos declarados proceden de la meseta central y de la costa mediterránea.

CUADRO CLÍNICO

En las leishmaniasis humanas se distinguen tres síndromes clínicos principales: leishmaniasis cutánea (LC), cutáneo-mucosa (LCM) y visceral (LV) por orden creciente de gravedad. También se identifican formas menos frecuentes, tales como la leishmaniasis cutáneo-difusa (LCD), leishmaniasis diseminada (LD), leishmaniasis cutánea recidivante (LCR) y la leishmaniasis dérmica post-kala-azar (LDPK), que constituye una forma que se presenta tardíamente en pacientes que tuvieron la forma visceral. En pacientes inmunodeprimidos, el comportamiento clínico de la enfermedad puede ser atípico.

LEISHMANIASIS CUTÁNEA

Es la forma de presentación más frecuente y la que tiene una distribución geográfica más amplia (v. tabla 276-1). La LC típica se caracteriza por tener un período de incubación variable que generalmente dura semanas o meses. La lesión inicial puede aparecer en el punto de la inoculación, comúnmente en zonas descubiertas del cuerpo, como una pequeña mácula eritematosa, generalmente única, que evoluciona lentamente hacia una pápula eritematosa violácea y a un nódulo duro, infiltrado, no adherido a planos profundos, no doloroso, pruriginoso, recubierto de piel violácea que se descama con facilidad, coronado por una costra espesa muy adherida (fig. 276-1). Cuando la costra es arrancada permite

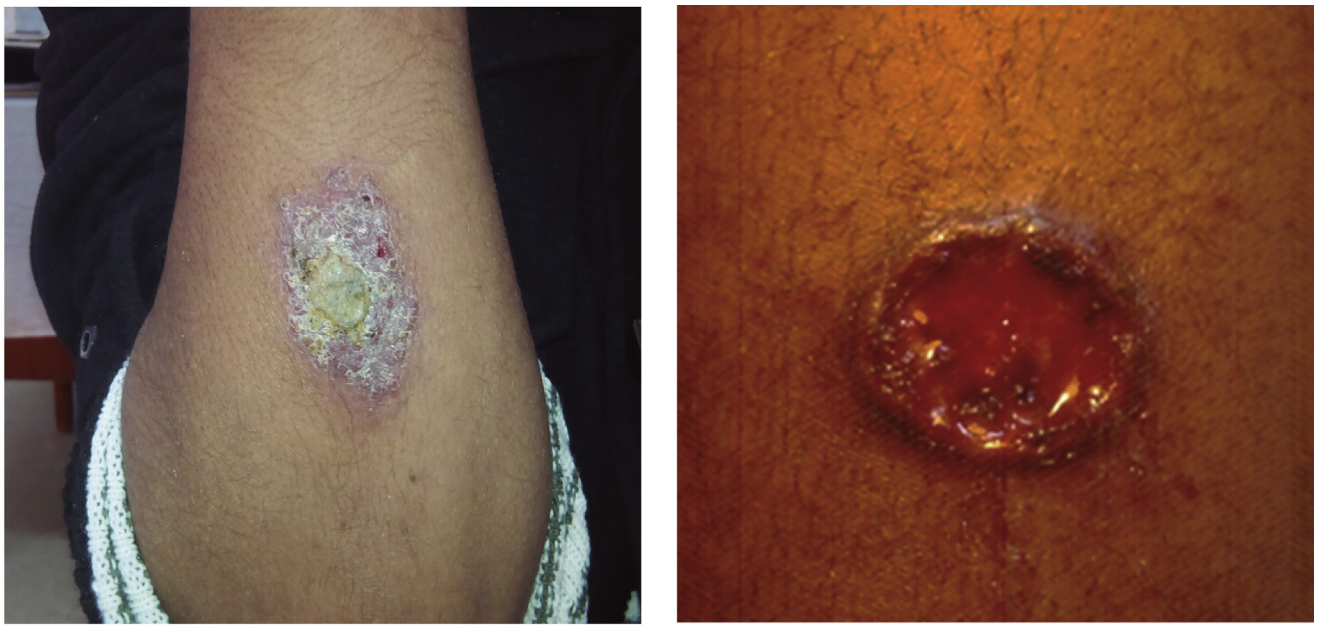
© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 276-1 Principales especies del género *Leishmania:* tipo de reservorio, procesos que producen y distribución geográfica

	COMPLEJO	ESPECIE	RESERVORIO	FORMA CLÍNICA	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA
Subgénero *Leishmania*	*L. aethiopica*	*L. aethiopica*	Animal	LC, LCD	Países del cuerno de África
	L. amazonensis	*L. amazonensis*	Animal	LC, LCD	América Central y Sudamérica
	L. donovani	*L. donovani*	Humano	LV, LDPK, LC*	India, Sri Lanka
			Animal	LV, LDPK	Yemen, Sudán, Kenia y países del cuerno de África
		L. infantum	Animal	LV, LC	Países mediterráneos, Asia central, China y América
	L. major	*L. major*	Animal	LC	Anatolia, Asia central, Oriente Próximo y norte de África
	L. mexicana	*L. mexicana*	Animal	LC	México y América Central
	L. tropica	*L. tropica*	Humano	LC, LCR, LV	Anatolia, Asia central, Oriente Próximo y norte de África
Subgénero *Viannia*	*L. braziliensis*	*L. braziliensis*	Animal	LC, LCM, LCR	México, América Central y Sudamérica
		L. peruviana	Animal	LC	Países andinos
	L. guyanensis	*L. guyanensis*	Animal	LC, LCM	Norte de Sudamérica
		L. panamensis	Animal	LC, LCM	América Central y norte de Sudamérica

*Formas cutáneas descritas en Sri Lanka.
LC: leishmaniasis cutánea; LCD: leishmaniasis cutáneo-difusa; LCM: leishmaniasis cutáneo-mucosa; LCR: leishmaniasis cutánea recidivante; LDPK: leishmaniasis dérmica post-kala-azar; LV: leishmaniasis visceral.



A B

Figura 276-1 Lesiones típicas de leishmaniasis cutánea causadas por *Leishmania major* **(A)** y *Leishmania braziliensis* **(B).** (**A**, fotografía por cortesía del profesor Karim Aoun, Institut Pasteur de Tunis; **B**, fotografía por cortesía del profesor G. A. Sierra Romero.)

la observación en su cara interna de unos espigones córneos, el *signo del rastrillo de Montpellier,* que son el negativo de los infundíbulos foliculares dilatados, y queda al descubierto una úlcera crateriforme, de bordes verticales y fondo limpio. En algunas especies, notablemente en las infecciones causadas por *L. braziliensis* y por otras especies que pertenecen al subgénero *Viannia,* los pacientes presentan adenopatía satélite a las lesiones cutáneas de donde también es posible aislar el parásito. La intensidad del parasitismo en la lesión ulcerada es variable y depende de la especie de *Leishmania* que está causando la infección, siendo posible observar las formas amastigotes tanto en el interior de los macrófagos como en el espacio extracelular. En general, el parasitismo en las lesiones disminuye conforme la enfermedad evoluciona hacia la cronicidad. El infiltrado inflamatorio revela células mononucleares y macrófagos típicos de una respuesta inmunitaria celular competente que puede ser detectada mediante las pruebas de hipersensibilidad tardía por medio de la inoculación de antígenos brutos del parásito por vía intradérmica, reacción conocida como *leishmanina* o *intradermorreacción de Montenegro.* La respuesta humoral es variable y mucho menos relevante que la observada en la LV o la LCM. La lesión tiene tendencia a la curación espontánea, y al cabo de varios meses da lugar a una cicatriz atrófica. En algunos casos, la infección no se autolimita y se disemina por vía linfática y hematógena causando numerosas lesiones, muchas de ellas sin ulceración y de apariencia semejante al acné. Durante esta diseminación puede haber afección concomitantemente de las mucosas de la vía aérea superior. Este cuadro diseminado es raro y puede ser observado con mayor frecuencia en pacientes infectados por *L. braziliensis.*

Las leishmaniasis cutáneas del Viejo Mundo están causadas por 5 especies de *Leishmania* (v. tabla 276-1). *L. infantum* es la causa más común

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de LC en los países europeos del arco mediterráneo occidental. Las lesiones suelen ser un único nódulo que en algunos casos se puede ulcerar y tienden a curar espontáneamente (1 año), y confieren inmunidad. La LC por *L. tropica,* también conocida como *LC antroponótica* o *urbana,* se extiende desde la India al norte de África (Magreb) y se caracteriza por la aparición de múltiples lesiones ulcerosas secas no dolorosas que curan de forma espontánea dejando una cicatriz. La LC por *L. tropica* puede recidivar después de varios años, para dar lugar a una lesión próxima a la cicatriz inicial conocida como *leishmaniasis cutánea recidivante* (LCR), que no responde adecuadamente al tratamiento. La LC por *L. major* o LC zoonótica es propia de áreas rurales y periurbanas del norte de África, Oriente Próximo, Asia Menor y central, cuyo reservorio son diferentes especies de jerbos. La lesión en el punto de inoculación tiende a evolucionar rápidamente a una lesión ulcerada grande, de 2 a 8 cm de diámetro, de fondo papilomatoso, húmedo y bordes elevados, recubierta de una costra de aspecto purulento (v. fig. 276-1). La sobreinfección bacteriana es común, y se acompaña de linfangitis y adenopatía satélite. La lesión cura espontáneamente, en unos 6 meses, para dar lugar a una cicatriz importante. *L. aethiopica,* el agente de LC zoonótica en Etiopía, Sudán y Kenia, suele causar lesiones nodulares localizadas que en algunos casos puede afectar las cavidades oronasales.

En América, la LC es de tipo zoonótico y está causada por diversas especies de *Leishmania* con manifestaciones clínicas variables que no son características de una sola especie o subgénero (v. tabla 276-1). En general, las LC causadas por especies del complejo *L. mexicana,* que se extienden del sur de EE. UU. a Brasil, se desarrollan de forma similar a las lesiones por *L. major* del Viejo Mundo y suelen curar en 3-4 meses. La *úlcera de los chicleros,* caracterizada por un fenómeno corrosivo del cartílago auricular, es el nombre que recibe en la península del Yucatán (México) la lesión producida por *L. mexicana* cuando asienta en el pabellón auricular. Las lesiones asociadas a especies del subgénero *Viannia* pueden tardar más de 6 meses para alcanzar la curación clínica. La especie más ampliamente distribuida en términos geográficos es *L. braziliensis,* que causa más frecuentemente el síndrome de leishmaniasis localizada, el cual se caracteriza por lesiones generalmente únicas con destrucción intensa de tejido mediada por una respuesta inmunitaria robusta (v. fig. 276-1). En la mayor parte de los casos se observa adenopatía satélite a la lesión ulcerada que puede autolimitarse en períodos variables. El *pian bois* y la *picada de bejuco* están asociados a infección por *L. guyanensis* y *L. panamensis,* respectivamente; son formas clínicas similares que en la fase de estado se caracterizan por la aparición de múltiples lesiones ulcerosas y costrosas, verrugosas, con afección linfática de tipo esporotricoide, que en una baja proporción evolucionan a LCM. La forma *Uta* es propia de los valles interandinos, es producida por *L. peruviana* y afecta generalmente a niños. Como en el Mediterráneo, *L. infantum* también puede causar LC en zonas endémicas de Centroamérica, sobre todo en niños mayores de 5 años y jóvenes adultos.

Leishmania aethiopica, L. mexicana y *L. amazonensis* pueden causar leishmaniasis cutáneo-difusa (LCD) en África Oriental, América Central y Sudamérica, respectivamente. Inicialmente se presenta como una LC común, con lesiones únicas o múltiples, que evoluciona a un síndrome cutáneo-nodular de tipo lepromatoso, sin afección de mucosas, con múltiples nódulos diseminados por todo el cuerpo. La ulceración de las lesiones no es frecuente y ocurre generalmente asociada al traumatismo de las lesiones nodulares. Esta forma se caracteriza por la incapacidad del individuo infectado para montar una respuesta inmunitaria competente tornándose selectivamente anérgico a los antígenos del parásito. En estos casos hay ausencia de respuesta a la leishmanina, la producción de anticuerpos específicos es marcada y se observan numerosos amastigotes en las lesiones.

LEISHMANIASIS CUTÁNEO-MUCOSA

Esta forma puede ser producida por diferentes especies (v. tabla 276-1), pero las más frecuentes son *L. braziliensis*, *L. panamensis* y *L. guyanensis*, todas pertenecientes al subgénero *Viannia* y con amplia distribución en el continente americano, donde el proceso mutilante causado por las lesiones se conoce como *espundia*. La LCM ocurre generalmente meses o años después de la resolución de la lesión cutánea, pero puede manifestarse sin ese antecedente. En la gran mayoría de los casos, la LCM se desarrolla durante los primeros 2 años subsecuentes a la cicatrización de una LC que generalmente deja una cicatriz indeleble. Las lesiones en las mucosas son de gravedad variable y progresan de forma lenta con destrucción progresiva, involucrando predominantemente la mucosa nasal con destrucción y perforación del tabique y con menor frecuencia la orofaringe y la laringe. Las lesiones de laringe merecen especial atención durante el inicio del tratamiento específico, pues se puede observar en algunos casos exacerbación del edema, con riesgo de insuficiencia respiratoria, asociada a la muerte del parásito. La LCM se caracteriza por una escasez de parásitos en las lesiones y por una respuesta inmunitaria celular exacerbada con la intradermorreacción de Montenegro positiva y producción elevada de anticuerpos específicos.

LEISHMANIASIS VISCERAL

También conocida como *kala-azar,* su nombre en hindi que significa fiebre negra, es la forma más grave de leishmaniasis y suele ser letal si no se trata oportunamente. La LV es producida por las especies viscerótropas del complejo *L. donovani* (v. tabla 276-1). Los principales órganos diana son bazo, hígado y médula ósea y los primeros síntomas clínicos: astenia, anorexia, pérdida de peso y fiebre intermitente, que aparecen de forma progresiva después de un período de incubación variable y generalmente prolongado. Si la infección progresa, se desarrolla un síndrome espleno-hepato-ganglionar caracterizado por la tríada: a) fiebre elevada y anárquica, con varios picos febriles en el mismo día; b) bicitopenia, anemia y leucopenia, que evoluciona a pancitopenia, y c) esplenomegalia, inicialmente blanda, luego dura, que puede sobrepasar la línea umbilical e introducirse en la pelvis. Este cuadro se acompaña de una moderada hepatomegalia y un síndrome linfoadenopático generalizado con adenopatías pequeñas, duraderas y no dolorosas. Las complicaciones intercurrentes, infecciosas y hemorrágicas, conducen a la muerte en unos meses; sin embargo, en algunos casos, la progresión de la enfermedad puede ser más agresiva y la muerte puede ocurrir en semanas. La respuesta inmunitaria se caracteriza por la abolición de la respuesta celular, lo que permite la multiplicación de parásitos dentro de los macrófagos, acompañada de títulos elevados de anticuerpos específicos.

En la cuenca mediterránea, Asia central (China) y Sudamérica (principalmente, Brasil) la LV es una zoonosis causada por *L. infantum* (sinónimo *L. chagasi*), que tiene al perro como reservorio principal. En zonas endémicas la mayoría de los casos clínicos afectan a niños (1-4 años en los países mediterráneos, menores de 10 años en América), aunque se ha observado un aumento significativo de LV en adultos en los últimos años asociado a procesos inmunodepresores, tales como la infección por el HIV, el uso de terapias inmunodepresoras biológicas y trasplantes de órganos sólidos.

En el subcontinente indio (India, Nepal y Bangladesh) y en los países del este de África (Etiopía, Kenia, Sudán), la LV está causada por *L. donovani*. En algunos casos pueden aparecer signos cutáneos tales como pigmentación negruzca de la piel, lo que explica el nombre de LV en hindi, así como lesiones lenticulares en la cara y en el tronco (leishmánides).

LEISHMANIASIS EN PACIENTES QUE CONVIVEN CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

La coinfección leishmaniasis visceral-HIV es conocida desde 1985. Se estima que en Europa más del 70% de los casos de LV en adultos son debidos a esa coinfección. Esta presentación clínica puede ser más polimórfica y suele asociarse a lesiones cutáneas similares a LCD; puede afectar otros órganos y tejidos que usualmente no son afectados por la LV y existen casos de lesiones en laringe, pulmón, pleura, tubo digestivo y peritoneo que pueden ser poco evocadoras del diagnóstico. Sin embargo, la forma de manifestación más frecuente continúa siendo la que se presenta clásicamente en individuos sin la coinfección. Constituye un desafío para el diagnóstico, pues en muchos casos la detección de anticuerpos específicos es negativa. La respuesta al tratamiento específico se caracteriza por recidivas frecuentes, lo que impone la necesidad de aplicación de tratamiento profiláctico secundario. En Europa ha sido

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

observada una reducción de los casos de coinfección sintomática asociada a los efectos del acceso al tratamiento antirretroviral; y en Brasil, donde se concentra tanto el mayor número de casos de personas que conviven con HIV como el mayor número de casos de LV de América del Sur, la coinfección se considera una condición emergente, y aproximadamente 1 de cada 10 casos reportados de LV está coinfectado con HIV.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de certeza debe ser perseguido en individuos que presentan síntomas clínicos, ya que los individuos asintomáticos no son objeto de ninguna intervención terapéutica específica. El estándar de referencia para el diagnóstico es la observación de los amastigotes en biopsias de tejidos afectados o en frotis de material aspirado de lesiones cutáneas, de médula ósea o del bazo. En las formas cutáneas, la muestra se obtiene por raspado o biopsia del borde de la lesión o por aspiración con aguja fina previa limpieza y desinfección de la zona afectada. En la LV, la muestra que presenta mayor sensibilidad es la de la pulpa esplénica; sin embargo, la realización del aspirado esplénico tiene riesgo de hemorragia, lo que exige condiciones para transfusión sanguínea o intervención quirúrgica disponibles en la unidad donde se realiza el procedimiento. Por ese motivo, el aspirado de médula ósea es más utilizado, aunque tenga una sensibilidad ligeramente menor. También se pueden observar amastigotes en macrófagos circulantes en la sangre periférica o muestras obtenidas por punción ganglionar. Los frotis o improntas de las muestras deben ser teñidos por el método de Giemsa y observados al microscopio. Las muestras también pueden ser cultivadas para confirmar el diagnóstico por medio del aislamiento del parásito. No obstante, el cultivo presenta la desventaja de exigir un tiempo de observación que puede retardar la confirmación del diagnóstico. En general, los parásitos aislados en cultivo pueden ser enviados a laboratorios de referencia donde puede ser realizada la identificación de la especie.

El diagnóstico por medio de pruebas inmunológicas que detectan esos anticuerpos es relevante y viene presentando buen resultado. Actualmente existen métodos serológicos basados en diversas técnicas que permiten el diagnóstico rápido de la LV. Las pruebas rápidas, basadas en principios de inmunocromatografía, que utilizan antígenos recombinados tales como el antígeno rk39, presentan sensibilidad y especificidad adecuadas, no exigen infraestructura compleja y pueden ser realizadas en el lugar de atención al paciente. Pruebas rápidas de aglutinación directa (DAT) también han tenido éxito en el diagnóstico de LV. Los métodos serológicos (ELISA, aglutinación directa, inmunofluorescencia indirecta [IFAT]) tienen una utilidad limitada en la LC y las coinfecciones con HIV, ya que la presencia de anticuerpos es variable y baja o nula, respectivamente. La intradermorreacción de Montenegro revela la hipersensibilidad retardada característica de las LC y LCM, y su positividad está determinada por la aparición a las 48 h de una induración de más de 5 mm de diámetro en el punto de inoculación intradérmica. Esta prueba es altamente específica y sensible, pero no distingue los individuos que están con la enfermedad activa de los individuos que presentan infección asintomática o que resolvieron una infección pasada. En la actualidad, la prueba de Montenegro se sigue usando en países donde se produce leishmanina, como Brasil e Irán. Las técnicas moleculares que detectan el DNA del parásito por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) representan una oportunidad para la mejora de la sensibilidad y la especificidad diagnósticas de todas las formas clínicas de leishmaniasis. No obstante, a pesar de la abundancia de pruebas, todavía no están disponibles comercialmente y están restringidas a centros de referencia o instituciones de investigación.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Las opciones para el tratamiento se caracterizan en general por necesidad de administración parenteral prolongada y perfil de toxicidad inadecuado. Los avances más recientes se refieren al desarrollo de miltefosina como el primer medicamento eficaz administrado por vía oral, el éxito en la reducción de la toxicidad renal de anfotericina B con el uso de su fórmula liposómica y los resultados de los ensayos clínicos de uso combinado de medicamentos para el tratamiento de LV en la India y África. La elección del tratamiento depende de la forma clínica de leishmaniasis, la especie del parásito, la región geográfica y el estado del paciente. La procedencia del paciente y del lugar donde probablemente fue adquirida la infección son datos muy importantes, pues la respuesta de la enfermedad a los medicamentos varía entre regiones. Este punto es crucial para el abordaje del síndrome en viajeros que retornan de áreas endémicas. Actualmente se cuenta con los antimoniales pentavalentes (antimoniato de meglumina y estibogluconato de sodio), pentamidina, anfotericina B (desoxicolato y formulaciones lipídicas), miltefosina y sulfato de aminosidina (paromomicina) como los medicamentos más eficaces para el tratamiento. Los compuestos azólicos (itraconazol, ketoconazol y fluconazol) y el azálido azitromicina también han sido investigados con resultados algo discordantes. La toxicidad más relevante de los antimoniales pentavalentes es sobre el sistema cardiovascular provocando prolongación del intervalo QTc, por lo que es necesario el control electrocardiográfico periódico. Los antimoniales son teratógenos en modelo murino e idealmente no deben ser utilizados durante la gestación. La anfotericina B es nefrotóxica y causa frecuentemente desequilibrio electrolítico con hipopotasemia, exigiendo control periódico de la función renal, además de producir anemia. La anfotericina B es la alternativa terapéutica más segura durante la gestación. La pentamidina puede causar toxicidad aguda caracterizada por hipotensión e hipoglucemia y también dolor y formación de abscesos estériles cuando es aplicada por la vía intramuscular. La hipoglucemia está relacionada a la toxicidad pancreática directa y dependiendo de la dosis acumulada puede manifestarse tardíamente como diabetes de tipo I. La pentamidina está completamente contraindicada en el primer trimestre de gestación. La paromomicina comparte la toxicidad común a todos los aminoglucósidos y exige control de la función renal, y está contraindicada en la gestación por el riesgo de ototoxicidad grave para el feto. La miltefosina causa intolerancia gastrointestinal con vómitos y diarrea y es teratogénica, por lo que está absolutamente contraindicada durante la gestación. Tratamientos locales no farmacológicos como la aplicación de termoterapia también pueden tener un papel relevante en el tratamiento de lesiones cutáneas localizadas. En la tabla 276-2 están descritos los principales tratamientos para las formas clínicas más relevantes (LV, LC y LCM).

LEISHMANIASIS CUTÁNEA

Las LC del Viejo Mundo que no representan mayor riesgo de evolucionar con lesiones mucosas tardías pueden ser abordadas con tratamiento intralesional con antimoniato de meglumina, crioterapia con nitrógeno líquido o aplicación tópica de paromomicina. El tratamiento sistémico con antimonial pentavalente se recomienda en los casos con lesiones más extensas o localizadas en áreas donde el proceso de cicatrización puede conllevar riesgo de desfiguración. Las LC del Nuevo Mundo deben tratarse preferiblemente de forma sistémica con antimoniato de meglumina, pentamidina, miltefosina o inclusive anfotericina B en casos con ausencia de respuesta al tratamiento inicial o en casos más graves como las formas diseminadas. Existe poca experiencia con la aplicación intralesional de antimoniales pentavalentes y con termoterapia en las Américas y por eso la Organización Panamericana de la Salud recomienda que en esta región, cuando se considere esta posibilidad de tratamiento, se limiten a lesiones únicas que no estén localizadas en áreas críticas como el rostro.

LEISHMANIASIS CUTÁNEO-MUCOSA

Esta forma de leishmaniasis requiere tratamientos sistémicos: antimoniato de meglumina, anfotericina B liposómica, anfotericina B desoxicolato o pentamidina.

LEISHMANIASIS VISCERAL

Los fármacos útiles para el tratamiento de LV son anfotericina B desoxicolato y liposómica, antimoniales pentavalentes, miltefosina y aminosidina. Anfotericina B tiene el efecto antiparasitario más potente y la formulación liposómica ofrece el mejor perfil de seguridad. La anfotericina B liposómica es el medicamento de elección para el tratamiento de todos los pacientes con LV por *L. infantum* en Europa y para los pacientes más graves o que presentan factores de mal pronóstico en Brasil. Los antimoniales pentavalentes continúan en uso en las Américas y en África y en general están indicados en casos no

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 276-2 Tratamientos de las formas clínicas más habituales de leishmaniasis

FORMA CLÍNICA	ESPECIE (ZONA GEOGRÁFICA O GRUPO ESPECÍFICO)	MEDICAMENTO/TRATAMIENTO	POSOLOGÍA
Leishmaniasis visceral	*L. infantum*	Anfotericina B liposómica	3-5 mg/kg de peso/día i.v. aplicados en 3 a 6 días hasta un máximo de 24 mg/kg. Esquemas de 2 dosis de 10 mg/kg de peso también han sido eficaces
		Anfotericina B desoxicolato	0,7-1 mg/kg de peso/día i.v. de 15 a 20 dosis aplicadas diariamente o en días alternos
	L. donovani (subcontinente indio)	Anfotericina B liposómica	3-5 mg/kg de peso/día i.v. aplicados en 3 a 6 días hasta un máximo de 15 mg/kg 1 dosis simple de 10 mg/kg también ha sido eficaz en la India
		Miltefosina	2 mg/kg de peso/día p.o. durante 28 días
		Sulfato de paromomicina	15 mg de base/kg de peso al día i.m. o i.v. durante 21 días
		Terapias combinadas	Anfotericina B liposómica (1 dosis de 5 mg/kg de peso) y miltefosina (2 mg/kg de peso durante 7 días)
			Anfotericina liposómica B (1 dosis 5 mg/kg de peso) y paromomicina (15 mg de base/kg al día durante 10 días)
	L. donovani (África del Este)	Antimoniales pentavalentes	20 mg Sb^{5+}/kg de peso al día i.m. o i.v. durante 30 días
		Terapia combinada	Antimoniales pentavalentes (20 mg Sb^{5+}/kg de peso al día i.m. o i.v.) y paromomicina (15 mg de base/kg de peso al día i.m.) durante 17 días
	L. infantum (inmunodeprimidos)	Anfotericina B liposómica	4 mg/kg de peso al día i.v., los días 1 a 5, 10, 17, 24, 31 y 38
Leishmaniasis cutánea	Leishmaniasis cutánea del Viejo Mundo	Tratamientos locales	Antimoniato de meglumina intralesional: inyección de 1 a 5 mL en la base de la lesión
			Crioterapia con nitrógeno líquido cada 3-7 días hasta la curación
			Pomadas de paromomicina al 15% con cloruro de metilbenzetonio al 12% durante 20 días
			Termoterapia con 1 o 2 aplicaciones de calor localizado (50 °C durante 30 s)
		Tratamientos sistémicos	20 mg/kg de peso al día i.v. durante 20 días
	Leishmaniasis cutánea del Nuevo Mundo	Antimoniales pentavalentes Pentamidina	20 mg Sb^{5+}/kg de peso al día i.m. o i.v. durante 30 días 4 mg/kg de peso al día i.v., días alternos, 4 dosis
		Miltefosina	2 mg/kg de peso al día p.o. durante 28 días
Leishmaniasis cutáneo-mucosa	Todas las especies	Antimoniales pentavalentes Anfotericina B liposómica	20 mg de Sb^{5+}/kg de peso al día i.v. durante 30 días 2-3 mg/kg de peso/día durante 20 días hasta acumular 1 dosis de 3,5 g
		Anfotericina B desoxicolato Pentamidina	0,7-1 mg/kg de peso al día i.v. durante 25-45 días 3-4 mg/kg de peso al día durante 7-10 dosis en días alternos

complicados y de mejor pronóstico. Los estudios en pacientes con HIV o que sufren procesos de inmunodepresión son más escasos y la anfotericina B liposómica es el tratamiento de elección. En estos pacientes, las recidivas son frecuentes y las evidencias sugieren que se benefician del uso de profilaxis secundaria, que puede ser realizada con anfotericina B, antimoniales pentavalentes o pentamidina, y actualmente se estudia la posibilidad del uso de miltefosina también para esa finalidad.

PREVENCIÓN Y CONTROL

Debido a la falta de una vacuna eficaz contra la leishmaniasis en humanos, y los resultados muy modestos de las vacunas para perros, las medidas de control, a menudo combinadas, se basan en intervenciones sobre los reservorios y los vectores.

En el caso de la LV causada por *L. infantum* en Europa y América, el reservorio principal son los perros domésticos, y ninguna medida de control ha demostrado ser suficientemente eficaz para ser recomendada sin restricciones. La eliminación de perros infectados o enfermos tiene poca aceptación de la comunidad y el tratamiento de los perros tampoco demuestra suficiente eficacia. Si los reservorios son peridomésticos (los jerbos son los reservorios de *L. major*) cabe la posibilidad de su eliminación mediante la destrucción de las madrigueras y uso de rodenticidas, pero si los reservorios son selváticos (LC por los parásitos del subgénero *Viannia*) no hay medidas de control operacionalmente viables.

Los vectores domésticos y peridomésticos pueden controlarse mediante fumigación con insecticidas residuales de las casas o el uso de mosquiteras impregnadas con insecticidas. Si la transmisión ocurre en el exterior, en la selva, el control de la población de flebotominos es inviable y la única recomendación posible es la de reducir la exposición a la picadura por medio del uso de repelentes. El uso de ropas protectoras es a menudo inviable en las regiones tropicales. En el caso de ciclos donde el perro es el reservorio se pueden usar collares impregnados con insecticidas o insecticidas tópicos a base de piretroides, aunque ambas estrategias tienen un efecto residual limitado de 3 a 6 meses, lo que dificulta su uso en programas de control a gran escala. Por último, cuando se conocen los criaderos potenciales de flebotominos, su eliminación también puede ser una medida de control eficaz mediante la reducción del acúmulo de material orgánico en el peridomicilio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. WHO Leishmaniasis Control Team. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. PLoS One 2012;7:e35671.

Monge-Maillo B, López-Vélez R. Miltefosine for visceral and cutaneous leishmaniasis: drug characteristics and evidence-based treatment recommendations. Clin Infect Dis 2015;60:1398-404.

Picado A, Singh SP, Rijal S, Sundar S, Ostyn B, Chappuis F, et al. Longlasting insecticidal nets for prevention of Leishmania donovani infection in India and Nepal: paired cluster randomised trial. BMJ 2010;341:c6760.

Romero GA, Boelaert M. Control of visceral leishmaniasis in Latin America-a systematic review. PLoS Negl Trop Dis 2010;4:e584.

Van Griensven J, Balasegaram M, Meheus F, Alvar J, Lynen L, Boelaert M. Combination therapy for visceral leishmaniasis. Lancet Infect Dis 2010;10:184-94.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRIPANOSOMIASIS

Capítulo 277

M. J. Pinazo Delgado | F. Torrico | J. Gascón Brustenga

TRIPANOSOMIASIS HUMANA AFRICANA (ENFERMEDAD DEL SUEÑO)

CONCEPTO

La tripanosomiasis africana o enfermedad del sueño es una parasitosis sistémica que produce fundamentalmente daño neurológico, causada por protozoos de la familia Tripanosomatidae. Las especies que producen daño en el humano pertenecen al complejo *Trypanosoma brucei,* endémico en el África subsahariana. Su distribución geográfica está ligada a la presencia del vector, un díptero del género *Glossina,* la mosca tse-tsé.

ETIOLOGÍA

Existen dos especies de *T. brucei* que afectan al ser humano:

1. *T. brucei gambiense (T. b. gambiense):* el más común, endémico de África del Oeste.
2. *T. brucei rhodesiense (T. b. rhodesiense):* menos frecuente, presente en África del Este. Ambos son morfológicamente idénticos, pero existen técnicas de diagnóstico molecular que permiten su diferenciación.

EPIDEMIOLOGÍA

El principal mecanismo de transmisión es a través de la picadura de moscas infectadas del género *Glossina.* Una vez infectadas, las moscas pueden transmitir el parásito cada vez que pican. La transmisión también es posible por vías transplacentaria y transfusional.
T. b. gambiense se transmite sobre todo en las orillas de ríos y lagos de África del Oeste y Central, que es donde habitan moscas del género *Glossina* (*G. palpalis, G. tachinoides* y *G. fuscipes*). El hombre es el principal reservorio del parásito, pero cerdos, ovejas y perros pueden también actuar como reservorio. El 95% de los casos de tripanosomiasis declarados están producidos por *T. b. gambiense*, y el 70% de los casos declarados se dan en la República Democrática del Congo.
T. b. rhodesiense se transmite en las zonas de sabana de África del Este, hábitat favorito de los vectores implicados en su transmisión (*G. morsitans, G. pallidipes* y *G. swynnertoni*), aunque *G. fuscipes* es transmisora de *T. b. rhodesiense* en Uganda. Se trata de una zoonosis que accidentalmente infecta al ser humano. Los antílopes y el ganado constituyen el principal reservorio. Los pastores, cazadores, personal de conservación de parques nacionales y turistas son los principales grupos de riesgo.
Debido a la falta de un programa de vigilancia eficaz, la tripanosomiasis africana tuvo una reemergencia a finales del siglo xx, cuando se estimaban 300 000 casos anuales de esta enfermedad. El refuerzo del programa de vigilancia ha supuesto la reducción significativa del número de nuevos casos, que fue de 6228 en el año 2013.
La tripanosomiasis es una enfermedad importada poco frecuente, aunque durante la primera década de este siglo se han diagnosticado 94 casos en países no endémicos, la mayoría de ellos de la forma *T. b. rhodesiense*. Actualmente existen más de 250 focos de transmisión activa y se estima que 21 millones de personas viven en áreas de moderado-alto riesgo de adquisición de esta enfermedad.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los tripanosomas sobreviven en el hospedador gracias a un mecanismo de variación antigénica de su cubierta de superficie, compuesta por distintas glucoproteínas. De ello se derivan parasitemias recurrentes, que provocan cambios patológicos progresivos.
En la fase aguda de la enfermedad existe una gran reactividad del tejido linfoide. Existe una hipergammaglobulinemia policlonal con elevación de la IgM. Tras este período comienza una fase de inmunodepresión que favorece la aparición de infecciones, principalmente pulmonares y septicemia. Después de provocar una respuesta inflamatoria local, los parásitos se diseminan por la sangre y el sistema linfático. El paso de la fase aguda de la enfermedad a la crónica puede tardar de meses a años en la infección por *T. b. gambiense* y sólo unas semanas en la infección por *T. b. rhodesiense.* Los tripanosomas pueden observarse en la sangre, en los aspirados de los ganglios linfáticos afectados y en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Miocarditis y pericarditis son frecuentes, el bazo y el hígado están aumentados de tamaño y son congestivos. La lesión clásica del sistema nervioso central (SNC) en los períodos *crónicos* es una endarteritis de pequeños vasos con proliferación endotelial y oclusión vascular que provoca cambios degenerativos progresivos. Hay engrosamiento de las meninges, con infiltrados linfocíticos y de células plasmáticas. El infiltrado adquiere una disposición perivascular y en la meningoencefalitis se asocia a proliferación neuroglial. Existen trombosis focales y extravasación sanguínea que provocan edema periférico (facies lunar) y central (derrame pericárdico, pleural o peritoneal). Es característica la presencia de *células de Mott* (células plasmáticas moruliformes modificadas y con inclusiones eosinófilas). Las vísceras más afectadas son el corazón (pancarditis), riñón (glomerulonefritis) y las glándulas endocrinas, especialmente las gonadales (alteraciones menstruales, abortos).

CUADRO CLÍNICO

En general, la enfermedad gambiense tiene una duración que oscila desde unos meses a alrededor de 3-5 años, mientras que la rodesiense persiste desde unas pocas semanas hasta varios meses. Se diferencian dos etapas clínicas, la de diseminación hemolinfática y la de invasión del SNC, que son más evidentes en el caso de la forma gambiense.
En el lugar de la picadura puede aparecer un chancro de inoculación, que se inicia con la aparición de una zona eritematosa indurada que remite progresivamente con descamación, con lo que posteriormente queda hiperpigmentada. El proceso puede durar hasta 3 semanas y es más frecuente entre los afectados de raza blanca y en la forma rodesiense.
El período de diseminación hemolinfática, inicialmente cursa con fiebre prácticamente diaria, que parece autolimitarse, pero que más tarde adopta un patrón irregular e intermitente con remisiones asintomáticas. Suele acompañarse de síntomas inespecíficos (cefalea,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

astenia, malestar general, artralgias) y en personas de etnia blanca se puede apreciar un eritema anular no pruriginoso en tronco, cuello y extremidades superiores. En la mayoría de los pacientes existe una adenitis generalizada (adenopatías no adheridas, no dolorosas, no supurativas), que en el caso de la enfermedad producida por *T. b. gambiense* es más evidente en la región supraclavicular y en la región cervical *(signo de Winterbottom).*

La invasión del SNC, se produce de manera insidiosa en la forma gambiense y abruptamente en la rodesiense, que además progresa más rápidamente. En este estadio coexisten y se agudizan algunos de los signos y síntomas del estadio anterior con cefaleas más intensas, prurito generalizado, mayor astenia y pérdida de peso, pero básicamente este estadio se caracteriza por la aparición de trastornos neurológicos y de la conducta. Son característicos los signos extrapiramidales (rigidez, hipertonía, temblores), ataxia, parestesia, epilepsia, letargia, confusión mental, delirio, psicosis, alteraciones del lenguaje, de comportamiento y del ritmo circadiano del sueño, con períodos de sueño y vigilia que suceden en cualquier momento del día o de la noche. Los pares craneales no suelen afectarse. En la *T. b. rhodesiense* se han encontrado cambios electrocardiográficos en un tercio de los afectados y se han descrito casos de insuficiencia cardíaca y derrame pleural. Por último, el deterioro mental se exacerba y el paciente entra en coma.

DIAGNÓSTICO

Los métodos de diagnóstico de la infección por *T. brucei* pueden ser parasitológicos, serológicos o moleculares.

El diagnóstico definitivo se basa en la detección del parásito. En las etapas tempranas de la enfermedad, su detección en la sangre es relativamente fácil en la forma *T. b. rhodesiense* y en estadios agudos de la enfermedad; mientras que el aspirado ganglionar es el método de elección en la forma *T. b. gambiense*, que suele tener parasitemias periféricas más bajas. Existen diversos métodos de concentración de la sangre, como la centrifugación en tubo capilar o la técnica de la centrifugación con miniintercambio aniónico (m-AECT, del inglés *mini anion exchange centrifugation technique*), que ofrecen una mayor sensibilidad.

Para realizar un diagnóstico precoz de la infección por *T. brucei*, se recomienda realizar una punción lumbar y examinar el LCR. Su presencia en el LCR se utiliza como criterio para considerar al paciente en la etapa de afección del SNC. La técnica de doble centrifugación aumenta las posibilidades de encontrar tripanosomas. Si no se encuentran, un recuento leucocitario superior a 5/μL, así como la presencia de células de Mott, una fracción IgM elevada o la elevación de las proteínas por encima de 250 mg/L en el LCR, son sugestivos de tripanosomiasis.

Existen técnicas que detectan la presencia de anticuerpos antitripanosoma utilizadas como pruebas de cribado para estudios epidemiológicos. Las técnicas más utilizadas son la inmunofluorescencia indirecta (IFI) y la aglutinación en tarjeta (CATT, del inglés *card agglutination trypanosomiasis test*), esta última sólo válida para *T. b. gambiense*. Otras pruebas diagnósticas ya desarrolladas, como la aglutinación con látex (LATEX), PCR o amplificación isotérmica mediada por asas (LAMP), necesitan evaluarse antes de poderse aplicar en el terreno de forma rutinaria. Las técnicas basadas en reacción en cadena de la polimerasa (PCR) están disponibles para el diagnóstico de la infección en laboratorios de referencia especializados.

TRATAMIENTO

Las dos formas de la enfermedad son mortales sin tratamiento. Antes de iniciarse el tratamiento se debe determinar el estadio en que se encuentra la enfermedad para decidir el tratamiento adecuado así como tratar las infecciones intercurrentes o estados de malnutrición grave que suelen acompañar los estados avanzados de la enfermedad.

Si el paciente se encuentra en el primer estadio de la enfermedad (sin afección del SNC), la forma *T. b. rhodesiense* se trata con *suramina*. Se prepara una dosis de prueba de 4-5 mg/kg de peso y se utiliza en los primeros 30 min por vía intravenosa lenta. En 1:2000 casos se producen reacciones anafilácticas con *shock* y colapso. Si el enfermo padeciera una oncocercosis, el riesgo de reacciones es mucho mayor y estas son de mayor gravedad. A continuación se sigue con cinco dosis de 20 mg/kg (≤ 1 g/dosis) de peso en los días 3, 10, 17, 24 y 31. Hay que evaluar la función renal antes y durante su administración, ya que es un tóxico renal y la aparición de una proteinuria elevada o una hematuria obligan a la suspensión del tratamiento.

Para la forma *T. b. gambiense* en primer estadio se utiliza la *pentamidina.* La dosis diaria es de 4 mg/kg de peso y día del producto base por dosis durante 7 días, i.m. o i.v. Como efectos colaterales puede presentar principalmente hipotensión, náuseas y vómitos, hipoglucemia, trastornos del sentido del gusto y absceso frío en el lugar de inyección. Otros efectos indeseables observados en menor proporción son fiebre, pancreatitis aguda, arritmias cardíacas, leucopenia, trombocitopenia y *shock* anafiláctico.

El *melarsoprol* se utiliza cuando existe afección del SNC (segundo estadio) en la *T. b. rodhesiense.* Es curativo en el primer estadio, pero su uso se reserva para el segundo debido a la toxicidad asociada al fármaco. Se administra por vía i.v. lenta en dosis de 2,2 mg/kg cada 24 h durante 10 días. Se han señalado reacciones tipo Jarisch-Herxheimer y, sobre todo, una encefalopatía reactiva en el 1% a 5% de los pacientes tratados, con resultado fatal en el 80% de los casos.

Para la *T. b. gambiense* con afectación del SNC (segundo estadio) se utiliza una combinación de *eflornitina* (200 mg/kg cada 12 h durante 7 días) por vía i.v. y de *nifurtimox* (5 mg/kg cada 8 h durante 10 días) p.o.

Se aconseja un seguimiento de los pacientes cada 6 meses durante 2 años después del tratamiento para detectar recidivas. Se evalúa la presencia/ausencia de parásitos en sangre, en los ganglios linfáticos y en el LCR, así como el recuento de glóbulos blancos en el LCR.

TRIPANOSOMIASIS AMERICANA O ENFERMEDAD DE CHAGAS

CONCEPTO

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana es una zoonosis causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi.* Originaria del continente americano, su distribución geográfica está estrechamente ligada a la presencia del insecto vector que la transmite, los triatominos, que pueden ser encontrados desde el paralelo 45° de latitud sur hasta el paralelo 40° de latitud norte; sin embargo, las importantes migraciones humanas hacia otros continentes hacen que actualmente se considere que la enfermedad está globalizada. Afecta a unos 10 millones de personas y es la responsable de unas 10 000 muertes anuales. Constituye uno de los problemas de salud pública más importantes del continente americano.

ETIOLOGÍA

El parásito causal es el *T. cruzi,* un protozoo flagelado del que se han descrito seis linajes genéticos o *discrete typing units* (DTU: TcI-TcVI). *T. cruzi* circula por el torrente sanguíneo en forma de tripomastigote y penetra en los macrófagos y otras células diana, donde adquiere la forma de amastigote. Las formas amastigotes se multiplican, se diferencian en tripomastigotes, que rompen las células hospedadoras, y se diseminan por los tejidos adyacentes o a través de la circulación sanguínea hasta encontrar nuevas células hospedadoras.

EPIDEMIOLOGÍA

Históricamente, la vía vectorial es la forma más importante de transmisión. Los triatominos (chinches redúvidos) se alimentan de sangre humana y, al hacerlo, depositan sus heces en el entorno de la picadura. Los parásitos allí depositados pueden penetrar ya sea por el sitio de la picadura o por pequeñas escoriaciones de la piel. Las personas, al rascarse, favorecen la introducción del parásito a través de la herida provocada por la picadura. Otras veces el parásito penetra por conjuntivas y mucosas. Las personas afectadas pueden transmitir el parásito a través de donación de sangre, trasplante de órganos y también de forma vertical (madre-hijo). Los seres humanos pueden infectarse también por vía oral, a través del consumo de alimentos contaminados por las heces de vectores infectados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

En el ciclo silvestre del parásito, la transmisión se produce entre los vectores silvestres y diversos animales mamíferos silvestres que actúan como reservorio de *T. cruzi* (armadillos, roedores, zarigüeyas, monos, entre otros). En el ciclo doméstico de la infección, las condiciones de pobreza y la vivienda humana precaria facilitan la domiciliación de los vectores, y los animales domésticos, como los perros y los gatos, actúan a su vez como reservorio del parásito y desempeñan un papel importante en la transmisión de los triatominos.

El proceso de urbanización y migración iniciado en el siglo pasado ha cambiado la epidemiología de la enfermedad. Debido a la naturaleza crónica de la infección y a los flujos migratorios, la enfermedad de Chagas también es diagnosticada en Europa, EE. UU., Australia y Japón. En estos nuevos escenarios se considera al Chagas como una enfermedad emergente. En España, la inmigración latinoamericana es actualmente la más importante y diversos estudios epidemiológicos han mostrado que un porcentaje de estas personas padecen la infección por *T. cruzi*. Se calcula que en España viven alrededor de 80 000 personas con infección por el *T. cruzi.* Debido a las potenciales vías de transmisión no vectorial del parásito (transfusión, trasplante de órganos y congénita), la enfermedad de Chagas constituye un problema de salud pública también en los países no endémicos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la fase aguda de la infección se genera un proceso inflamatorio importante y una lisis celular producto de la multiplicación del parásito, que persiste pero disminuye en intensidad durante la cronificación de la dolencia. Inicialmente, la miocarditis es la afección más constante, junto con la afección endotelial y de la musculatura esquelética. En el aparato digestivo existen infiltrados linfocitarios con lesiones degenerativas neuronales en el plexo de Auerbach. En el SNC se han descrito infiltrados mononucleares y hemorragias perivasculares.

En la fase crónica, caracterizada por un proceso inflamatorio y lisis celular de baja intensidad, con el tiempo se produce una cardiopatía fibrosante y segmentaria, con gran potencial arritmogénico y frecuentes fenómenos tromboembólicos. En el aparato digestivo, las lesiones se producen en la capa muscular y en los plexos nerviosos, para producir una alteración funcional progresiva y la formación de megavísceras como el megacolon o el megaesófago.

CUADRO CLÍNICO

La fase aguda de la enfermedad, cuando es sintomática, consiste en un cuadro febril inespecífico que se inicia después de un período de incubación de 4-10 días. La fiebre puede ir acompañada de adenopatías, hepatoesplenomegalia y de signos cutáneos como el chagoma de inoculación o el signo de Romaña (edema bipalpebral unilateral). El 10%-20% de los casos sintomáticos presentan una miocarditis de evolución grave. Pero en la mayoría de las personas esta fase se autolimita y se entra en la fase crónica de la infección, inicialmente asintomática o indeterminada. Posteriormente, el 25%-30% de los pacientes desarrollan alteraciones cardíacas (forma crónica cardíaca) y el 10%-15%, alteraciones digestivas (forma crónica digestiva), y se ha descrito que menos del 5% de los pacientes presentan formas neurológicas debido a los émbolos de origen cardíaco y/o por reactivación de la infección en personas inmunodeprimidas. El resto permanece en un estadio llamado *indeterminado* o *crónico asintomático,* sin ningún tipo de manifestaciones clínicas. En la forma cardíaca predominan los trastornos del ritmo y de la conducción eléctrica (palpitaciones, síncope, muerte súbita), la miocardiopatía dilatada (síntomas de insuficiencia cardíaca: disnea de esfuerzo, dolor en hipocondrio derecho, disnea paroxística nocturna) con tendencia a la formación de aneurismas ventriculares, y los fenómenos tromboembólicos (tromboembolia pulmonar, ictus isquémico/hemorrágico) secundarios a trombos generados en estas zonas aneurismáticas. En la forma crónica digestiva, los síntomas predominantes son la disfagia y el estreñimiento; en fases avanzadas en pacientes no controlados pueden presentarse complicaciones como fecalomas o vólvulos.

DIAGNÓSTICO

En la fase aguda, el diagnóstico se basa en la detección del parásito en sangre. El examen en fresco, el micrométodo, la gota gruesa y la técnica de concentración de Strout son algunas de las técnicas más utilizadas. En la fase crónica de la infección, tanto sintomática como asintomática, el nivel de la parasitemia es muy bajo e inconstante, por lo que el diagnóstico se basa en la detección de anticuerpos específicos contra *T. cruzi.* De las muchas técnicas que se utilizan para ello, las que actualmente tienen mayos sensibilidad y especificidad son las técnicas de ELISA, ya sea con antígenos recombinantes o antígenos totales. Para el cribado en bancos de sangre o maternidades es suficiente el uso de una sola técnica. Según recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el diagnóstico de infección por *T. cruzi* se requieren dos pruebas positivas que utilicen distintos antígenos del parásito. En caso de discordancia en los resultados de las dos pruebas realizadas se requiere una tercera para efectuar el diagnóstico. La detección de DNA del parásito a través de la PCR es un método útil para el diagnóstico precoz de reactivaciones en pacientes inmunodeprimidos y en recién nacidos en los que se sospecha una transmisión congénita de la infección.

TRATAMIENTO

Actualmente existen dos fármacos útiles para el tratamiento específico de la infección por *T. cruzi:* el benznidazol y el nifurtimox. El tratamiento es obligado en todos los casos agudos, en los de transmisión vertical (~100% de curaciones) y en los casos indeterminados en personas jóvenes (< 15 años). También se recomienda el tratamiento de toda persona adulta con la infección crónica, en la cual no se hubieran producido daños cardiológicos graves, en especial a mujeres en edad fértil, ya que se ha visto que el tratamiento previene la transmisión del *T. cruzi* a los recién nacidos en posteriores embarazos. El tratamiento está contraindicado durante el embarazo y no se recomienda en pacientes con complicaciones cardíacas o digestivas muy avanzadas. Para los adultos, la dosis de benznidazol es de 5 mg/kg de peso y día durante 60 días dividida en dos tomas diarias, y la de nifurtimox, de 8-10 mg/kg de peso y día durante 60 días en dos o tres tomas diarias. En los casos agudos sintomáticos, el tratamiento es urgente. En los casos crónicos con afectación cardíaca o digestiva, hay que tratar, además, las complicaciones con la medicación o medidas adecuadas (marcapasos, intervención quirúrgica, trasplante). Cefalea, fatiga, trastornos gastrointestinales, artralgias, parestesias y erupciones cutáneas son efectos secundarios frecuentes de estos fármacos, que en algunos casos obligan a parar el tratamiento.

PROFILAXIS

En los países endémicos se basa en la lucha contra el vector y la mejora de las condiciones de la vivienda humana. Otras medidas comunes a áreas endémicas y no endémicas son el cribado en los bancos de sangre y de donantes de órganos para trasplantes; y en las gestantes, para detectar la transmisión vertical. Los viajeros a áreas endémicas deben tomar algunas precauciones: no dormir en casas mal construidas y no tomar alimentos o bebidas elaboradas de forma casera no controlada.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Gascón J, Albajar P, Cañas E, Flores M, Gómez i Prat J, Herrera RN, et al. Diagnóstico, manejo y tratamiento de la cardiopatía chagásica crónica en áreas donde la infección por Trypanosoma cruzi no es endémica. Rev Esp Cardiol 2007;60:285-93.

Jackson Y, Alirol E, Getaz L, Wolff H, Combescure C, Chappuis F. Tolerance and safety of nifurtimox in patients with chronic Chagas disease. Clinical Infectious Diseases 2010;51:e69-75.

Pinazo MJ, Muñoz J, Posada E, López-Chejade P, Gállego M, Ayala E, et al. Tolerance of benznidazole in treatment of Chagas' disease in adults. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:4896-9.

Simarro P, Cecchi G, Paone M, Franco JR, Diarra A, Ruiz JA, et al. The Atlas of human African trypanosomiasis: a contribution to global mapping of neglected tropical diseases. Int J Health Geogr 2010;9:57.

Sudarshi D, Brown M. Human African Trypanosomiasis in non-endemic countries. Clin Med 2015;5:70-3.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TOXOPLASMOSIS

Capítulo 278

M.ª A. Moreno Camacho | J. E. Vidal Bermúdez

CONCEPTO

La toxoplasmosis es, probablemente, la infección protozoaria más frecuente en el ser humano y está causada por *Toxoplasma gondii*. Su distribución es universal, pues se encuentra en una amplia gama de hospedadores vertebrados, entre ellos el ser humano. En nuestro medio, alrededor del 20% de la población adulta es seropositiva, aunque en la franja de edad más joven es alrededor del 12% en la actualidad.

La importancia clínica de *T. gondii* reside en tres hechos fundamentales: a) ser causa relativamente frecuente de afección linfática ganglionar; b) provocar infección grave en el paciente inmunodeprimido (como oportunista), y c) ser uno de los agentes responsables de infección congénita grave en el recién nacido.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Toxoplasma gondii presenta un ciclo biológico complejo. Es un protozoo diheteroxeno facultativo, donde los gatos y otros felinos actúan como hospedadores definitivos (en ellos tiene lugar el ciclo sexual), mientras que una amplia gama de animales, tales como anfibios, reptiles, aves y mamíferos, entre ellos el ser humano, actúan como hospedadores intermediarios, en los que se desarrolla sólo el ciclo asexual. Los félidos, tras un ciclo sexuado enteroepitelial, eliminan ooquistes por las heces, los cuales pueden ser ingeridos por los hospedadores intermediarios. En ellos tiene lugar una diseminación por vía linfática y/o sanguínea y una rápida invasión tisular; los tejidos más afectados son el miocardio, el músculo esquelético y el sistema nervioso central (SNC). En el ser humano, al igual que en los otros hospedadores intermediarios, sólo se da el ciclo proliferativo extraintestinal, el cual da lugar a la formación de seudoquistes con taquizoítos y posterior formación de quistes titulares con bradizoítos. Los taquizoítos son los responsables de la infección aguda y los bradizoítos, de la infección crónica.

Los bradizoítos, forma de replicación lenta, permanecen viables en el interior de quistes tisulares durante toda la vida del hospedador infectado. Los quistes pueden encontrarse en cualquier órgano, pero predominan en el SNC y en el tejido muscular (corazón y músculo esquelético estriado), donde pueden persistir en fase de latencia durante toda la vida y son capaces de reactivarse. Cuando los bradizoítos se reactivan se transforman en taquizoítos, los cuales se replican cada 6 u 8 h, y provocan una recrudescencia de la infección. Esta reactivación focal se observa especialmente en pacientes inmunodeprimidos y en infecciones congénitas no tratadas.

EPIDEMIOLOGÍA

TRANSMISIÓN

La transmisión oral es la principal vía de infección de la toxoplasmosis, bien sea por consumo de carne cruda o poco cocida llena de quistes o por ingesta de ooquistes eliminados por las heces de los gatos y esporulados en el medio externo. En este último caso, las vías habituales de contagio son la contaminación fecal-oral o a través de fómites, agua o alimentos contaminados por ooquistes maduros. Se han descrito importantes brotes de toxoplasmosis humana por contaminación de aguas no debidamente filtradas, sobre todo en regiones de países con peores condiciones socioeconómicas como, por ejemplo, Brasil y la India. Sin embargo, también en EE. UU. se estima que aproximadamente la mitad de los casos de toxoplasmosis son secundarios a una transmisión hídrica (agua, vegetales y otros alimentos, trabajos de jardinería, actividades recreativas acuáticas, etc.).

La transmisión congénita puede ocurrir cuando la primoinfección de una mujer coincide con su embarazo, los taquizoítos pueden atravesar la barrera placentaria e infectar al feto.

Existe también la posibilidad de adquirir una toxoplasmosis a partir de transfusiones de productos hemáticos (sangre total o leucocitos) provenientes de pacientes en fase de diseminación hematógena o a través de órganos trasplantados que contengan quistes del parásito en receptores seronegativos. También se ha descrito la inoculación accidental en personal de laboratorio.

PREVALENCIA E INCIDENCIA

En las zonas rurales el gato tiene un papel fundamental en la transmisión fecal-oral de la toxoplasmosis entre los animales, mientras que los quistes hísticos contenidos en la carne de estos animales, cruda o insuficientemente cocida, son probablemente la principal vía de contagio para el ser humano. Se estima que aproximadamente el 8% de la carne vacuna comercializada, el 20% de la carne porcina y el 25% de la ovina contienen quistes hísticos. La seroprevalencia de la toxoplasmosis ha disminuido gradualmente en nuestro medio, para pasar en los últimos 25 años del 75% al 20%. Probablemente, la práctica relativamente frecuente de congelar la carne ha favorecido esta tendencia descendente ya que, por debajo de 20 °C, la mayoría de los quistes pierden su viabilidad, aunque no hay certeza de que se destruyan en su totalidad. Para conseguirlo se precisa la cocción de la carne por encima de 60 °C durante 4 min.

El riesgo de toxoplasmosis congénita está asociado con la parasitemia materna y posterior placentitis, por lo que la transmisión vertical de la toxoplasmosis sólo puede ocurrir si la primoinfección coincide con la gestación. En las infecciones crónicas el riesgo de transmisión al feto es excepcional y sólo se contempla si hay una inmunodepresión materna intensa. La probabilidad global de transmisión materno-fetal es del 50%, aunque puede reducirse si se detecta la infección de la madre y se administra de forma precoz el tratamiento adecuado. En un estudio multicéntrico realizado en 16 362 gestantes de Barcelona durante 1999, la incidencia de toxoplasmosis aguda fue del 1‰ y la de toxoplasmosis congénita, del 0,4‰.

CUADRO CLÍNICO

TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA

En la infección congénita sólo el 5% de las gestantes presentan síntomas de infección aguda. La toxoplasmosis puede ser transmitida al feto durante todo el embarazo; sin embargo, el riesgo de infección congénita aumenta durante su evolución: 9%, 27% y 59%, en el primero, segundo y tercer trimestres, respectivamente. Cuanto más temprana es la infección materna, principalmente en el primer trimestre, mayor es el riesgo de muerte fetal o perinatal, aborto espontáneo y lesiones intracraneales y oculares graves. Por otro lado, la infección materna tardía (tercer trimestre) usualmente resulta en neonatos aparentemente saludables o con enfermedad menos grave. Aunque algunos niños permanezcan asintomáticos inicialmente, se postula que sean propensos a desarrollar coriorretinitis más tarde. Entre el 20% y el 80% de los niños con toxoplasmosis prenatal desarrollan enfermedad ocular y la mayoría de ellos tienen lesiones durante los primeros 2 años de vida. Después de la coriorretinitis, las otras lesiones en orden decreciente de frecuencia son calcificaciones intracraneales y convulsiones, retraso psicomotor y mental y alteraciones del volumen craneal (microcefalia o macrocefalia). Todas estas secuelas neurológicas son conocidas como *tétrada de Sabin*. La coriorretinitis puede cursar con reactivaciones en la edad adulta (habitualmente entre los 20 y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

los 40 años). Clásicamente se consideraba que la coriorretinitis en el adulto era atribuida a la reactivación de una infección congénita. Sin embargo, estudios recientes indican que la mayoría de los casos de toxoplasmosis ocular (más de dos tercios de los casos) son secundarios a infección posnatal y no a infección prenatal. La coriorretinitis del adulto puede manifestarse como visión borrosa, escotomas, fotofobia o pérdida de visión central (afección de la mácula).

PACIENTES INMUNOCOMPETENTES

Los órganos diana que preferentemente invade *T. gondii* son los ganglios linfáticos, cerebro, corazón y pulmones. Sin embargo, el paciente inmunocompetente suele controlar la infección debido a una adecuada activación de las células mononucleares y el desarrollo de respuesta inmunitaria específica. La infección aguda por *T. gondii* en la mayoría de las personas inmunocompetentes es asintomática (80%-90%). La manifestación clínica más frecuente es la presencia aislada de adenopatía cervical u occipital, habitualmente entre 0,5 y 3 cm; sin embargo, los ganglios axilares, inguinales, retroperitoneales y mesentéricos también pueden estar afectos. Las adenopatías generalizadas pueden estar presentes en el 20%-30% de los casos sintomáticos. La adenomegalia puede acompañarse de fiebre, astenia, odinofagia, exantema y/o hepatoesplenomegalia.

La progresión de la enfermedad con afección pulmonar, hepática, del SNC o de la retina es infrecuente, aunque el aumento de enzimas hepáticas suele verse con mayor frecuencia. Se han descrito algunos casos de neumonía con demostración de infiltrados pulmonares intersticiales, así como algunos casos de afección del SNC en forma de abscesos múltiples o encefalitis difusa con infartos hemorrágicos corticales. El cuadro clínico suele autolimitarse en menos de 1 mes, aunque las adenopatías pueden persistir más tiempo. La histología de la biopsia de una adenopatía muestra una linfadenitis, denominada *adenopatía de Piringer-Kuchinka,* a menudo diagnóstica. El diagnóstico diferencial de la infección aguda por *T. gondii* ha de efectuarse con los síndromes mononucleósicos asociados a los virus de Epstein-Barr, citomegalovirus o HIV, con el linfoma, tuberculosis, enfermedad por arañazo de gato y sarcoidosis entre otros. *T. gondii* es responsable de alrededor del 5% de los pacientes con adenopatías.

PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

En los pacientes inmunodeprimidos es frecuente la reactivación del *T. gondii,* fundamentalmente en pacientes con inmunodepresión celular importante como son los infectados por el HIV, trasplantados, los enfermos hematológicos y los tratados con inmunodepresores. En los pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos y de órgano sólido, la mayor incidencia de toxoplasmosis se produce con la transmisión a través del injerto procedente de un donante seropositivo y cuyo receptor es seronegativo. En este caso, el riesgo que un trasplantado cardíaco padezca la infección es del 57%, del 20% si es renal e inferior en otros trasplantes. La profilaxis con cotrimoxazol para evitar la infección primaria es necesaria sobre todo en el trasplante cardíaco. La toxoplasmosis miocárdica puede simular una crisis de rechazo y ser necesaria una biopsia endomiocárdica para efectuar el diagnóstico diferencial. Asimismo está relacionado con el grado de inmunodepresión. *T. gondii* suele infectar varios órganos y, por tanto, las manifestaciones clínicas incluyen neumonía, miocarditis, hepatitis, miositis y encefalitis. En el trasplante de progenitores hematopoyéticos, *Toxoplasma* frecuentemente afecta al pulmón y se asocia a una mortalidad superior al 90%. La toxoplasmosis es la infección oportunista más frecuente del SNC en los pacientes infectados por el HIV e inmunodepresión importante (linfocitos CD4 < 100/μL más frecuentemente, aunque también pueden presentarse entre 100 y 200/μL). El cuadro clínico es generalmente subagudo (2-3 semanas), pero hasta el 10% de los casos pueden presentar encefalitis focal o difusa de instauración aguda. Las manifestaciones neurológicas dependen de la topografía de las lesiones, pudiendo localizarse en parénquima cerebral, ganglios basales, cerebelo y/o tronco encefálico. Las manifestaciones más frecuentes son cefalea, fiebre, déficits focales, convulsiones, confusión mental y ataxia. También pueden encontrarse déficits de pares craneales, alteraciones visuales, dislalia, alteraciones de comportamiento y movimientos involuntarios.

La neumonía por *Toxoplasma* se produce en alrededor del 5% en pacientes gravemente inmunodeprimidos con una mortalidad alrededor del 35%. Otras manifestaciones menos frecuentes incluyen hipopituitarismo, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, orquitis, diarrea, dolor abdominal y muscular.

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El diagnóstico clínico es difícil y se tiene que confirmar con exploraciones complementarias. En la toxoplasmosis congénita el diagnóstico antenatal puede realizarse por identificación mediante ecografía de alteraciones fetales y placentarias. Sin embargo, la ecografía tiene sólo una especificidad de alrededor del 45%, por lo que cualquier anomalía debe confirmarse por técnicas de laboratorio específicas. La determinación de gammaglutamil-transpeptidasa (GGT; 52%) y de lactato-deshidrogenasa (LDH; 57%) en la sangre fetal son orientativas pero inespecíficas. En el neonato se valora la clínica (coriorretinitis, estrabismo, ataques epilépticos, retraso psicomotor, etc.) si la hay, pero la base para el diagnóstico es la serología o la detección del protozoo o de su genoma en muestras clínicas.

En los pacientes inmunocompetentes, la sospecha diagnóstica es un síndrome mononucleósico, requiriendo un adecuado diagnóstico parasitológico.

En los pacientes inmunodeprimidos, particularmente en los infectados por el HIV, ante la sospecha de una encefalitis toxoplásmica debe practicarse una prueba de imagen (TC y/o RM cerebral), que en general pone de manifiesto la existencia de una o múltiples lesiones que captan el contraste en forma de anillo o nodular. Las lesiones suelen estar rodeadas por edema cerebral, que, según el grado, puede provocar efecto de masa. En los últimos años, nuevas técnicas radiológicas como la SPECT con talio parecen aportar una mayor especificidad, principalmente para hacer el diagnóstico diferencial con el linfoma primario del SNC, que es el principal diagnóstico diferencial de la encefalitis toxoplásmica en países del hemisferio norte, mientras que los tuberculomas lo son en países del hemisferio sur. Las características del LCR en pacientes con encefalitis toxoplásmica son muy inespecíficas. El diagnóstico de presunción se basa en la clínica y en las imágenes neurorradiológicas y se confirma con una adecuada respuesta al tratamiento empírico. Aproximadamente el 90%-95% de los pacientes con encefalitis toxoplásmica presentan anticuerpos IgG antitoxoplasma; por tanto, la ausencia de este marcador no excluye la posibilidad de la enfermedad. La biopsia cerebral se debe considerar cuando no se observa una respuesta clínica y radiológica tras 10-14 días de tratamiento empírico o ante un paciente que presenta serología antitoxoplasma negativa y lesión única en la RM.

La coriorretinitis es relativamente infrecuente y se manifiesta por dolor ocular y pérdida de visión. El fondo de ojo demuestra lesiones necrosantes, que pueden ser multifocales o bilaterales. El diagnóstico diferencial suele hacerse con la retinitis por tuberculosis, CMV, sífilis, virus del herpes e histoplasmosis.

DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO

La infección aguda y/o reagudizada puede ser diagnosticada por una o más de las siguientes formas: 1) aislamiento del *Toxoplasma* o amplificación de su DNA, especialmente mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR), en sangre u otros fluidos corporales (p. ej., humor vítreo/acuoso, líquido amniótico); 2) demostración de taquizoítos en cortes histológicos o en preparados citológicos de fluidos corporales; 3) demostración de hallazgos histopatológicos en biopsias de ganglios; 4) pruebas serológicas y de avidez características, y 5) demostración de quistes de *Toxoplasma* en tejidos de la placenta, el feto o el neonato.

El diagnóstico indirecto se basa en la utilización de técnicas serológicas que permiten la detección de anticuerpos específicos de la clase IgG, IgM o IgA, con asociación clásica de la presencia de las dos últimas inmunoglobulinas con una toxoplasmosis aguda. Sin embargo, la elevada sensibilidad de las técnicas serológicas que se emplean en la actualidad permite detectar IgM o IgA durante períodos prolongados, por lo que su presencia no es indicativa de infección

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

aguda. El inmunodiagnóstico de la coriorretinitis toxoplásmica activa, así como el de la toxoplasmosis cerebral, es complicado porque frecuentemente, en el primer caso, se desarrollan con títulos bajos de IgG específicas y, en el segundo, los títulos suelen ser elevados. En general, en los casos de reactivaciones no se detecta IgM. La prueba de avidez (afinidad funcional) para los anticuerpos IgG constituye una herramienta importante para complementar los resultados de las pruebas serológicas en el diagnóstico de la toxoplasmosis aguda, la toxoplasmosis adquirida durante el embarazo y en la toxoplasmosis congénita. Una elevada avidez se presenta, por lo menos, 12-16 semanas después de la infección. Por tanto, la presencia de elevada avidez sugiere que la infección aguda ocurrió antes de los últimos 3-4 meses. Por otro lado, la demostración de baja avidez sugiere infección reciente.

DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN CONGÉNITA Y DURANTE EL EMBARAZO

Debe realizarse en aquellos casos en los que la infección materna esté confirmada o sea muy probable que se haya adquirido durante el embarazo. El mayor valor del estudio de IgM en la práctica clínica está en que, cuando son negativas, puede descartarse una infección reciente a excepción del feto o neonato. Por ello, salvo en los casos donde sólo se detectan IgM en ausencia de IgG, el diagnóstico serológico de toxoplasmosis aguda requiere detectar una seroconversión o un incremento del título de anticuerpos en una segunda muestra obtenida a partir de la tercera semana de la primera y realizadas en paralelo. La prueba de avidez resulta particularmente útil cuando sólo disponemos de una única muestra de suero con anticuerpos IgM. Adicionalmente, la prueba de avidez es muy útil cuando es solicitada al inicio del embarazo (hasta la semana 16), ya que una prueba de avidez elevada en el segundo o tercer trimestre no descarta infección adquirida en el primer trimestre. Por tanto, la prueba de avidez debe ser recomendada para mujeres que realizan la primera serología antes de las 16 semanas del embarazo y en las cuales se detectan anticuerpos IgM.

En mujeres con toxoplasmosis comprobada o probable adquirida durante el embarazo se recomienda la realización de PCR para *Toxoplasma* en el líquido amniótico a partir de la semana 18 y seguimiento con ecografía fetal seriada. Después de 2 años de seguimiento, se observó que mujeres embarazadas con toxoplasmosis durante el primer trimestre de la gestación, con ecografía fetal normal y que fueron tratadas con espiramicina tuvieron hijos con evolución similar a aquellos nacidos de madres infectadas durante el segundo y el tercer trimestres. En el diagnóstico posnatal, cuando el recién nacido presenta anticuerpos antitoxoplasma debe diferenciarse si estos son pasivos (de transferencia materna) o son de producción propia consecuencia de la infección adquirida. El *Western blot* permitiría diagnosticar la toxoplasmosis congénita en el momento del nacimiento, al comparar el perfil inmunológico materno y el del neonato, así como evaluar, en el seguimiento serológico, el pronóstico de la infección al comparar el primer suero del recién nacido (0) con los sueros obtenidos posteriormente (1, 3, 6, 12 y 18 meses).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la infección aguda por *T. gondii* va dirigido a los taquizoítos, ya que no es eficaz para los bradizoítos (formas quísticas). La *pirimetamina* es el fármaco más eficaz. Suele asociarse a un segundo fármaco, como la *sulfadiacina* o la *clindamicina.* Las sulfamidas y la pirimetamina inhiben el metabolismo del ácido fólico, pero en distintos puntos, lo que explica la acción sinérgica de esta combinación. La acción antifólica ocasiona supresión de la médula ósea, por lo que se requieren suplementos de ácido folínico. Este medicamento, a diferencia del ácido fólico, no inhibe la acción de la pirimetamina sobre los taquizoítos. Como alternativas, en combinación con pirimetamina, pueden utilizarse otros fármacos, como el cotrimoxazol (sulfametoxazol-trimetoprim), la azitromicina, la claritromicina, la atovacuona y la dapsona. Las pautas de elección, las dosis y el tratamiento alternativo se indican en la tabla 278-1.

TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA Y DURANTE EL EMBARAZO

En la mujer embarazada, el tratamiento de la toxoplasmosis aguda reduce considerablemente el riesgo de transmisión materno-fetal. Puede utilizarse espiramicina, en dosis de 1 g tres veces al día, que, aunque no cruza adecuadamente la placenta y por tanto no es eficaz en el feto, sí reduce la frecuencia de transmisión en un 60%. La espiramicina debe ser administrada hasta el parto en pacientes con probabilidad baja de infección fetal (p. ej., pacientes con resultados negativos de PCR en el líquido amniótico y hallazgos ecográficos normales). Para las embarazadas en quienes la posibilidad de infección fetal es elevada (p. ej., alteraciones fetales consistentes con toxoplasmosis, identificadas mediante ecografía) o con confirmación de infección fetal (p. ej., PCR positiva en líquido amniótico), el tratamiento con espiramicina debe ser sustituido después de la semana 18 por sulfadiazina, pirimetamina y ácido folínico hasta el parto. Alternativamente, se puede administrar 3 semanas seguidas de pirimetamina, sulfadiazina y ácido folínico alternando con 3 semanas de espiramicina hasta el parto. Deben realizarse hemogramas frecuentes. En el primer trimestre no debe administrarse pirimetamina porque es teratógena. En los niños con toxoplasmosis congénita, el tratamiento más indicado es la combinación de sulfadiazina, pirimetamina y ácido folínico durante 6 meses a 1 año; se ha demostrado que reduce el porcentaje de secuelas y su gravedad. Si existe afección ocular, deben asociarse glucocorticoides.

PACIENTES INMUNOCOMPETENTES

La toxoplasmosis en pacientes inmunocompetentes no suele requerir tratamiento, excepto cuando cursa con clínica grave o persistente (varias semanas) o en los raros casos de enfermedad progresiva o con afección visceral. La primoinfección adquirida a través de una transfusión de sangre o a causa de accidentes de laboratorio es potencialmente más grave y, por tanto, debe ser siempre tratada. La duración del tratamiento suele oscilar entre 2 y 4 semanas.

La coriorretinitis por toxoplasma debe tratarse cuando hay una disminución de la agudeza visual y si en el fondo de ojo exista alguna de las siguientes alteraciones: lesiones maculares o peripapilares, reacción inflamatoria del humor vítreo, lesiones múltiples activas, lesiones activas persistentes superiores a 1 mes y cuando aparecen en el curso de una infección toxoplásmica aguda. El tratamiento farmacológico más adecuado es la combinación de pirimetamina, sulfadiacina y ácido folínico durante 4 a 6 semanas según la respuesta clínica. En un estudio reciente, la respuesta al tratamiento con cotrimoxazol fue similar a la combinación de sulfadiazina y pirimetamina. También se han obtenido resultados favorables con clindamicina durante un mínimo de 3 semanas. La inyección intravítrea de clindamicina es, asimismo, eficaz. Cuando la lesión presenta inflamación ocular grave o afecta la mácula, deben añadirse glucocorticoides sistémicos. Ocasionalmente puede ser necesario practicar fotocoagulación o vitrectomía.

PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

En los inmunodeprimidos, la toxoplasmosis aguda suele ser mortal sin tratamiento. Este debe administrarse, como mínimo, 4-6 semanas después de la resolución de la clínica (frecuentemente, 6 meses o superior). En los pacientes inmunodeprimidos no HIV, la duración del tratamiento no está bien determinada. En los pacientes infectados por el HIV con encefalitis por toxoplasma está bien establecido el tratamiento y duración. Incluye el tratamiento agudo (primario o de inducción) y el tratamiento de mantenimiento (profilaxis secundaria), ya que, si no se continúa, la aparición de recidivas es superior al 80%. El tratamiento de elección es la asociación de sulfadiazina, pirimetamina y ácido folínico. Esta pauta está asociada a una respuesta clínica que varía entre el 68% y el 95%. Hasta el 40% de los pacientes precisan la interrupción de algún fármaco (frecuentemente las sulfamidas) por efectos adversos. Clásicamente, el tratamiento alternativo consiste en la combinación de clindamicina, pirimetamina y ácido folínico, pero también presenta elevada toxicidad y mayor riesgo de recidivas. Aunque poco utilizado en países con disponibilidad de las pautas mencionadas, cotrimoxazol representa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 278-1 Tratamientos de elección y alternativo de la toxoplasmosis en la gestante, en caso de infección congénita, en inmunodeprimidos y en pacientes inmunocompetentes[a]

PACIENTE	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	TRATAMIENTO ALTERNATIVO
GESTANTE (PRIMOINFECCIÓN)		
Infección adquirida < 18 semanas de embarazo; el tratamiento debe ser continuado si no hay evidencia o existe probabilidad baja de infección fetal	Espiramicina, 1 g/8 h hasta el parto	
Infección adquirida ≥ 18 semanas de embarazo y con evidencia de infección fetal	Pirimetamina, 50 mg/12 h durante 2 días, seguidos de 50 mg/día, + sulfadiazina, 75 mg/kg cada 12 h (≤ 4 g/día) durante 2 días, seguidos de 50 mg/kg cada 12 h (≤ 4 g/día) + ácido folínico, 10-20 mg/día (≤ 1 semana después de completar el tratamiento con pirimetamina)	Administrar durante 3 semanas seguidas pirimetamina, 50 mg/día, + sulfadiazina, 50 mg/kg cada 12 h (≤ 4 g/día) + ácido folínico, 10-20 mg/día Alternado con 3 semanas de espiramicina: 1 g/8 h hasta el parto
INFECCIÓN CONGÉNITA (POSNATAL)[b]		
	Pirimetamina, 2 mg/kg al día durante 2 días, seguido de 1 mg/kg al día durante 2-6 meses, seguido de 1 mg/kg al día 3 veces por semana hasta completar 12 meses + sulfadiazina, 50 mg/kg cada 12 h durante 1 año, + ácido folínico, 10 mg 3 veces por semana (hasta 1 semana después de completar el tratamiento con pirimetamina)	
INMUNODEPRIMIDO (PACIENTE CON HIV)		
Fase aguda[c]	Pirimetamina, 200 mg, 1 dosis, seguido de 50 mg/día (si < 60 kg) o 75 mg/ día (si > 60 kg), + sulfadiazina, 1 g/6 h (si < 60 kg), o 1,5 g/6 h (si > 60 kg), + ácido folínico, 10-20 mg/día (hasta 1 semana después de completar el tratamiento con pirimetamina) o Cotrimoxazol p.o. o i.v. (TMP/SMX, 5/25 mg/kg cada 12 h)	Pirimetamina, 200 mg, 1 dosis, seguidos de 50 mg/día (si < 60 kg) o 75 mg/día (si > 60 kg), + clindamicina, 600 mg/6 h, + ácido folínico, 10-20 mg/día o Pirimetamina + atovacuona, 1500 mg/12 h, + ácido folínico, 10-20 mg/día o Pirimetamina + dapsona, 100 mg/día, + ácido folínico, 10-20 mg/día o Pirimetamina + claritromicina, 1 g/12 h, + ácido folínico, 10-20 mg/día o Pirimetamina + azitromicina, 1200-1500 mg/día, + ácido folínico, 10-20 mg/día
Fase de mantenimiento[d] (profilaxis secundaria)	Pirimetamina, 25-50 mg/día, + sulfadiazina, 500 mg/6 h, + ácido folínico, 10-20 mg/día o Cotrimoxazol (TMP/SMX, 2,5/12,5 mg cada 12 h)	Pirimetamina, 25-50 mg/día, + clindamicina, 300-450 mg/6-8 h, + ácido folínico, 10-20 mg/día o Pirimetamina, 25-50 mg/día, + atovacuona, 750 mg/6-12 h, + ácido folínico, 10-20 mg/día
INMUNOCOMPETENTE	Tratamiento usualmente no recomendado[e]	
CORIORRETINITIS[f]	Pirimetamina, 200 mg, 1 dosis, seguidos de 50-75 mg/día + sulfadiazina, 1-1,5 g/6 h, + ácido folínico, 5-20 mg 3 veces por semana (hasta 1 semana después de completar el tratamiento con pirimetamina) o Cotrimoxazol (TMP/SMX, 800/160 mg cada 12 h)	

[a]Habitualmente por vía p.o., salvo que se indique otra vía de administración.
[b]Asocie prednisona (0,5 mg/kg cada 12 h) hasta la resolución de los signos y síntomas.
[c]Usualmente 6 semanas. Considere qué secuelas neurológicas pueden persistir en pacientes efectivamente tratados. Asocie prednisona o dexametasona en caso de lesión cerebral con efecto de masa importante y/o edema cerebral difuso.
[d]Retire el tratamiento de mantenimiento en caso mejoría mantenida de la inmunidad (linfocitos CD4 > 200/μL durante ≥ 6 meses).
[e]Indicado cuando existe clínica grave o persistente, afección visceral grave o en aquellos pacientes que han adquirido la infección a través de transfusión o de accidentes de laboratorio. Administre el tratamiento durante 2-4 semanas.
[f]Habitualmente durante 6 semanas, 1-2 semanas después de la resolución de los síntomas. En pacientes con alteración de la mácula y/o lesiones retinianas extensas, administre prednisona (0,5 mg/kg cada 12 h) hasta la resolución de los signos y síntomas.

una opción interesante para el tratamiento de la encefalitis toxoplásmica y es utilizado rutinariamente en diversas regiones del mundo. El uso de este medicamento, dos veces al día y en menor número de comprimidos, facilita bastante el cumplimiento. Por otro lado, la presentación i.v. es ideal para pacientes ingresados, principalmente, en unidades de cuidados intensiva.

El uso de glucocorticoides está indicado en el caso de lesiones expansivas con efecto de masa importante (p. ej., desviación de la línea media) o en el caso de edema cerebral difuso. El uso de anticonvulsivantes está indicado en pacientes que presentaron crisis convulsivas y no se utilizan de forma preventiva. En pacientes con infección por el HIV, el tratamiento de la coriorretinitis es igual que el de la encefalitis.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

PREVENCIÓN

Clásicamente, se han recomendado medidas preventivas en inmunodeprimidos y en mujeres embarazadas seronegativas. Sin embargo, la evidencia actual sugiere que la infección posnatal es importante, principalmente en cuanto al desarrollo de toxoplasmosis ocular. Este hallazgo tiene consecuencias importantes desde un punto de vista de salud pública, ya que amplía el espectro de personas con toxoplasmosis que pueden presentar morbilidad ocular. Las recomendaciones habituales para las principales poblaciones de riesgo recogen medidas de higiene generales como la cocción a 66 °C de productos cárnicos para inactivar los quistes titulares, o previa congelación a –20 °C, y la utilización de mascarillas y guantes para manipular y limpiar heces procedentes de gatos.

El uso de cotrimoxazol como profilaxis secundaria disminuye significativamente el riesgo de recurrencias en pacientes inmunocompetentes con toxoplasmosis ocular de alto riesgo. Esta recomendación parece ser más apropiada para los casos que presentan historia de recurrencias frecuentes y/o graves. La profilaxis secundaria también debe ser considerada en pacientes con mayor riesgo de perder la visión, como aquellos con cicatrices retinocoroideas adyacentes a la fóvea, en quienes la reactivación puede originar pérdida visual.

Si es posible, se deben evitar los trasplantes o las transfusiones de productos provenientes de donantes seropositivos a receptores seronegativos. En caso de producirse en el trasplante cardíaco, se recomienda administrar pirimetamina 25 mg/día durante 6 semanas. En el resto de los trasplantes, la utilización de cotrimoxazol (que también previene la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*) es suficiente para prevenir ambas infecciones.

Para evitar la transmisión materno-fetal deberían efectuarse precozmente cribado serológico (IgG específico) en todas las mujeres embarazadas. Si es positivo, debería cursarse IgM para descartar infección aguda. En caso de negatividad de la serología, es recomendable realizar el cribado mensualmente o trimestralmente con el fin de diagnosticar la infección lo más precoz posible.

En los pacientes infectados por el HIV, con prueba serológica antitoxoplasma positiva y linfocitos CD4 por debajo de 100/μL, se aconseja profilaxis primaria con cotrimoxazol, y como alternativa dapsona, sola o asociada a pirimetamina. En los pacientes que recuperan parcialmente la inmunidad (linfocitos CD4 > 200/μL durante ≥ 6 meses) se puede suspender la profilaxis primaria de la toxoplasmosis. Por otro lado, la profilaxis secundaria se realiza para evitar recidivas. En general se utiliza la mitad de la dosis del tratamiento agudo hasta que el paciente obtenga un recuento de CD4 por encima de 200 células/μL durante 6 meses o más.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Grigg ME, Dubey JP, Nussenblatt RB. Ocular toxoplasmosis: lessons from Brazil. Am J Opthalmology 2015;159:999-1001.

Halonen SK, Weiss LM. Toxoplasmosis. Handb Clin Neurol 2013;114:125-45.

Montoya JG, Remington JS. Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clin Infect Dis 2008;47:554-66.

Ramos JM, Milla A, Rodriguez JC, Padilla S, Masia M, Gutierrez F. Seroprevalence of Toxoplasma gondii infection among immigrant and native pregnant women in Eastern Spain. Parasitol Res 2011;109:1447.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MALARIA Y BABESIOSIS

Capítulo 279

Q. Bassat | P. L. Alonso

MALARIA

CONCEPTO

La malaria, también conocida como *paludismo,* resulta de la infección humana por un parásito del género *Plasmodium,* transmitido por la picadura de un mosquito vector anofelino. Es la enfermedad parasitaria más importante y se mantiene como uno de los principales problemas globales de salud pública. Endémica en 98 países del mundo, donde cerca de 3200 millones de personas viven expuestas a infectarse, causa cerca de 198 millones de episodios clínicos y 584 000 muertes anuales, la inmensa mayoría de las cuales se producen en niños africanos infectados por *Plasmodium falciparum.* En estas zonas, las mujeres embarazadas son el otro grupo poblacional más vulnerable, ya que la infección durante el embarazo es una causa importante de morbimortalidad materna y de bajo peso en los recién nacidos.

Puede afectar a los residentes de zonas endémicas, y adquirirse de forma «autóctona», o bien manifestarse en viajeros como una enfermedad «importada» al regreso de una estancia en zona endémica. Asimismo, se han documentado casos en personas sin el antecedente de viaje a zona endémica, pero que han sido picados por un mosquito infectado transportado (por avión, barco u otros medios) desde una zona endémica («malaria de aeropuerto»). Existen otras vías esporádicas de contagio por vía hematógena, que no requieren el mosquito vector y que se originan en el embarazo o durante el parto («malaria congénita»), o bien que resultan de transfusiones, trasplantes de órganos o intercambios sanguíneos provenientes de una fuente infectada («malaria inducida»).

ETIOLOGÍA

Vector anofelino

El vector responsable de la transmisión del parásito es un mosquito del género *Anopheles.* Existen más de 400 especies, aunque únicamente una treintena son consideradas transmisoras. El insecto pasa por un ciclo completo de metamorfosis que dura entre 11 y 20 días y que incluye los estadios de huevo, larva, pupa e insecto adulto. La reproducción sexuada del parásito se realiza en el interior del mosquito, dura un mínimo de una semana (período mínimo para que el vector sea infectivo) y no se lleva a cabo adecuadamente a temperaturas inferiores a 16 °C, o superiores a 35 °C, por lo que la distribución geográfica de los vectores, y por tanto de la malaria, viene en parte explicada por las características climáticas de cada zona, a su vez también ligadas a la altitud. Sólo la hembra se alimenta de sangre (cada 2-3 días), por lo que es la única que puede transmitir la enfermedad. Las preferencias de las diferentes especies de vector transmisor (p. ej., picadura a partir del anochecer o durante la noche, lugar de picadura y de reposo en el interior de la casa o no, tropismo por los humanos únicamente o por otros animales) condicionarán la distribución geográfica de la enfermedad y su conocimiento permitirá determinar cuáles son las mejores medidas de control y prevención antivectorial. Se llama *índice esporozoítico* al porcentaje de *Anopheles* hembra con esporozoítos en sus glándulas salivales y que en ciertas zonas de África llega al 2%-5%. El número medio de picaduras infectivas anuales que recibe un habitante en zonas de baja transmisión en Latinoamérica o Asia es inferior a 1, mientras que en áreas hiperendémicas de África puede superar las 1000.

Parásito

De las más de 125 especies de plasmodio existentes, la gran mayoría patógenos en el reino animal, únicamente cinco causan malaria en el humano. *Plasmodium falciparum,* la especie más virulenta, es responsable de una gran carga de enfermedad y de la práctica totalidad de muertes, y se encuentra en la mayoría de los países del África subsahariana, en el subcontinente indio y el sudeste asiático, algunas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

zonas del Pacífico y amplias regiones del Amazonas sudamericano. *Plasmodium vivax,* la especie más extendida geográficamente, se transmite predominantemente en Asia, Oceanía, Centroamérica, América del Sur y algunos focos residuales de Oriente Medio. *Plasmodium ovale* es frecuente en África occidental, y *Plasmodium malariae* puede encontrarse de forma ubicua. Estas dos últimas especies causan cuadros clínicos relativamente benignos. Recientemente, *Plasmodium knowlesi,* una especie causante de malaria en los primates, ha sido confirmada como responsable de episodios en humanos, aunque los pocos casos documentados se han circunscrito a zonas muy localizadas y selváticas de Malasia, Indonesia y Filipinas.

Ciclo vital del Plasmodium

En la figura 279-1 se representa el ciclo vital de *P. falciparum* en el ser humano y en el mosquito vector. La picadura del vector inocula un pequeño número de esporozoítos (~10-20, ocasionalmente más) que llegan al torrente circulatorio directamente, o en una pequeña proporción a través de los vasos linfáticos. Este primer paso hemático es de muy corta duración (< 1 h), y los esporozoítos se dirigen rápidamente al hígado donde invadirán unos pocos hepatocitos. Allí, iniciarán una primera reproducción asexuada, de duración variable (media de 5,5 días en el caso de *P. falciparum* y 15 días para *P. malariae*) que concluye cuando cada esquizonte hepático libera millares de merozoítos al torrente sanguíneo. Este proceso intrahepático, común a todas las especies, tiene una importante variante en el caso de infecciones por *P. vivax* y *P. ovale,* donde una proporción de estos parásitos intrahepáticos permanece quiescente en el interior del hepatocito sin replicarse durante semanas o incluso meses (formas «durmientes» o hipnozoítos); posteriormente pueden reactivarse y reiniciar nuevamente su ciclo de replicación para dar lugar a un nuevo episodio clínico. Los merozoítos de cualquier especie liberados al torrente sanguíneo invaden rápidamente los eritrocitos, donde se transformarán en trofozoítos. Estos madurarán desde el estadio de anillo para formar los esquizontes intraeritrocitarios ocupantes de la totalidad de la célula y que se rompen (esquizogonia eritrocitaria) cíclicamente y liberan nuevos merozoítos (entre 6 a 36) a la sangre. La periodicidad de estos ciclos (cada 24 h en *P. knowlesi,* 48 h en *P. falciparum, P. vivax* y *P. ovale,* y cada 72 h en *P. malariae*) determinará la periodicidad de los síntomas clínicos, puesto que la esquizogonia eritrocitaria se acompaña de una cascada inflamatoria que se traduce en la aparición de fiebre y otra sintomatología.

Cuando este fenómeno cíclico se ha repetido varias veces, una pequeña proporción (< 10%) de los merozoítos se transforma en gametocitos (gametocitogénesis), que circulan durante semanas, y que son los responsables de la transmisión de la enfermedad de un humano a otro (a través del mosquito). *P. vivax* tiene la capacidad de producir gametocitos directamente desde los esquizontes hepáticos, con lo que pueden liberar gametocitos a sangre antes de la aparición de sintomatología clínica. Esta diferencia fundamental con *P. falciparum,* que sólo inicia su gametocitogénesis una vez se han instaurado varios ciclos intraeritrocitarios (y, por tanto, después de aparecer la sintomatología clínica), condicionará una ventaja para la supervivencia de *P. vivax,* ya que esta especie podrá transmitirse de un humano a otro antes de que la aparición de síntomas clínicos permita instaurar un tratamiento. Una vez ingeridos por un nuevo mosquito, los gametocitos de cualquier especie iniciarán la fase sexuada del ciclo en el estómago del mosquito, que incluye las fases de oozigoto, ooquineto y ooquiste; estos últimos son capaces de liberar más de 1000 esporozoítos infectivos en las glándulas salivares del mosquito, listos para reiniciar el siguiente ciclo de infección en un nuevo hospedador.

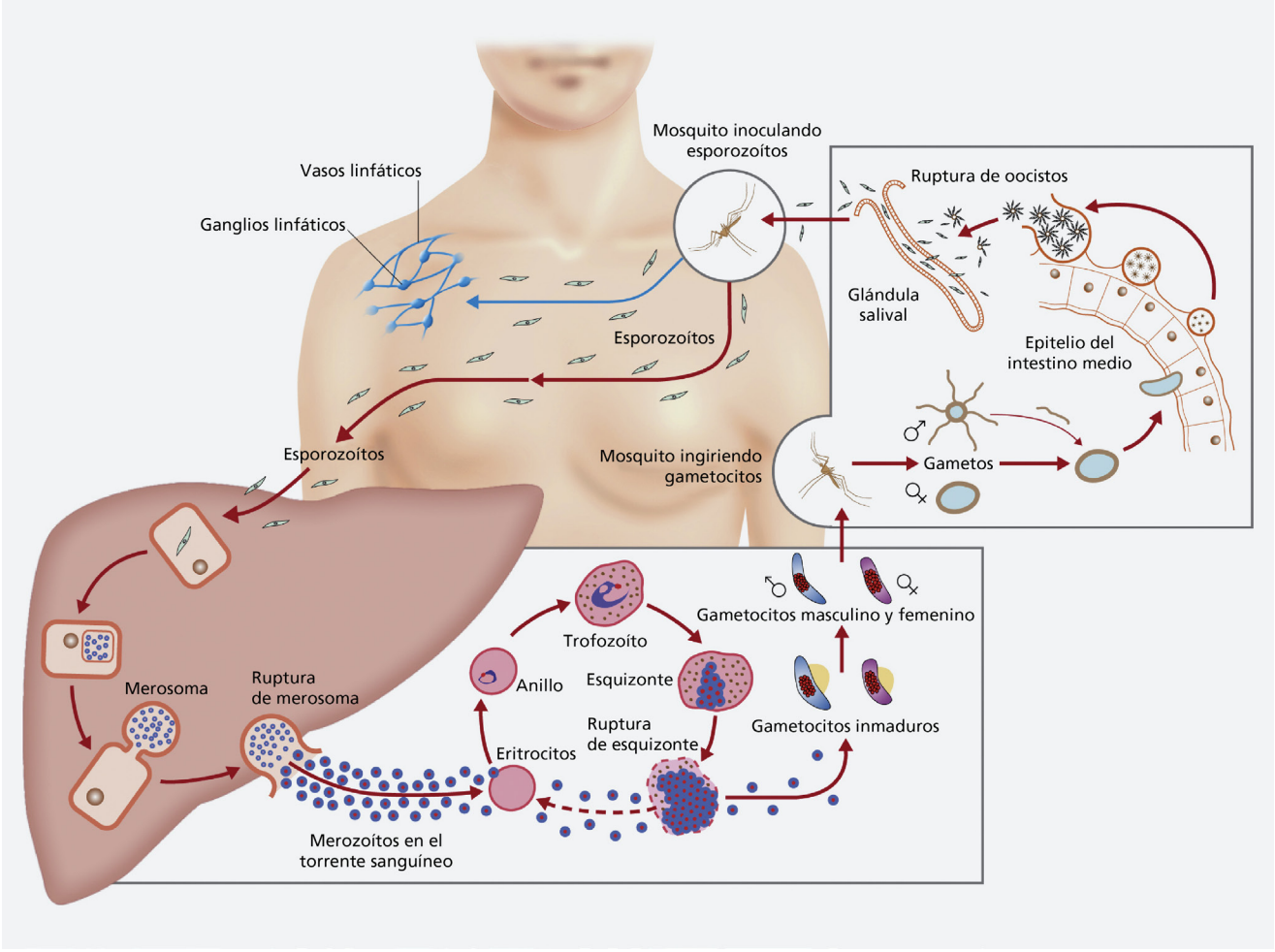


Figura 279-1 Ciclo vital de *Plasmodium falciparum* en el ser humano y en el mosquito vector.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

PATOGENIA

La fisiopatología de la malaria viene determinada por la destrucción de los eritrocitos (infectados o no), la liberación de material parasitario y eritrocitario al torrente sanguíneo, la adhesión de eritrocitos parasitados en la microvasculatura y la respuesta del hospedador a estos acontecimientos. Los residuos resultantes de la lisis eritrocitaria activan la secreción de citocinas proinflamatorias responsables en gran parte de la sintomatología clínica y algunas complicaciones. Los mecanismos etiopatogénicos mediante los cuales los diferentes *Plasmodium* causan alteraciones en las células que invaden y, por tanto, condicionan alteraciones de las funciones fisiológicas humanas dependen de las características de cada especie infectante. La capacidad de *P. falciparum* de invadir hematíes de cualquier edad explica la mayor facilidad para multiplicarse rápidamente y alcanzar parasitemias mayores, lo que condiciona una mayor destrucción eritrocitaria y multiplica su impacto. Por el contrario, el tropismo específico de *P. vivax* y *P. ovale* por los eritrocitos jóvenes (reticulocitos), o de *P. malariae* por los eritrocitos más viejos, limita necesariamente su expansión eritrocitaria, y también su patogenicidad.

Mediante la inserción de proteínas y de antígenos parasitarios en la membrana celular eritrocitaria, el parásito condiciona alteraciones en la morfología y deformabilidad de los hematíes, a los que hace más frágiles y menos elásticos, con lo que compromete su paso a la microvasculatura. Estos fenómenos son particularmente intensos en la infección por *P. falciparum,* donde algunos de estos ligandos parasitarios específicos (proteína 1 de la membrana del parásito *P. falciparum* [PfEMP1]) muestran afinidad por diversos receptores del endotelio capilar (ICAM1, CD36, condroitín-sulfato, VCAM1) para condicionar la citoadhesión de los hematíes parasitados al endotelio vascular. El secuestro de estos eritrocitos en la microcirculación condicionará una interferencia del flujo sanguíneo distal al lugar de obstrucción en los diferentes órganos vitales (particularmente en el cerebro y la placenta en las embarazadas, aunque también en otros órganos) y, por tanto, del metabolismo tisular del hospedador. Este secuestro constituye el evento cardinal en la fisiopatología de la infección por *P. falciparum,* un fenómeno que parece no ocurrir en las otras especies (o con mucha menor intensidad y reversibilidad), y que explicaría en parte la menor incidencia de enfermedad grave secundaria a las otras especies, y la ausencia en las infecciones por *P. falciparum* de formas maduras del parásito en sangre periférica (trofozoítos maduros y esquizontes, sí visibles en las otras especies), que son los que típicamente quedan secuestrados. Además, los parásitos secuestrados escaparán al filtrado esplénico, principal mecanismo de defensa en la fase aguda.

RESPUESTA INMUNITARIA Y EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

Los individuos que residen en zonas endémicas desarrollan de forma natural y como consecuencia de las infecciones repetidas una inmunidad natural adquirida (INA) parcial frente a la enfermedad. Los mecanismos inmunitarios que participan en el desarrollo de esta protección son complejos y todavía escasamente comprendidos, e incluyen un componente mixto humoral y celular. La respuesta inicial es muy específica (dependiente de cepa y especie) e incluye la producción de anticuerpos antiesporozoíto que declinan en pocas semanas. El componente celular T citotóxico no actúa frente a las infecciones intraeritrocitarias, ya que los eritrocitos no expresan en su superficie antígenos de histocompatibilidad (HLA), pero sí desempeña un papel determinante frente a los estadios hepáticos preeritrocitarios.

Se ha observado que la exposición repetida a picaduras infectivas que ocurre en las zonas de alta endemicidad confiere en primer lugar una protección frente a las formas más graves de la enfermedad y progresivamente deriva en una reducción en la frecuencia de episodios clínicos de malaria. Esta protección probablemente representa la adquisición progresiva de una memoria inmunológica frente al amplio repertorio de parásitos existentes en el área de exposición, y se adquiere más rápidamente cuanto mayor sea la intensidad de transmisión. Por el momento, no ha sido identificado ningún correlato detectable en plasma que informe sobre la adquisición o no de esta inmunidad adquirida. Sin embargo, la inmunidad adquirida nunca es esterilizante, ya que individuos que han desarrollado esta inmunidad pueden tolerar la presencia de parásitos en sangre a pesar de no manifestar sintomatología clínica. De esta observación deriva la conclusión de que, en zonas de alta endemicidad, el hallazgo de parásitos en sangre en un paciente con sintomatología clínica no necesariamente estaría causando esta sintomatología. Por el contrario, pacientes sin exposición previa a la malaria expuestos a la enfermedad podrán desarrollar cuadros graves a pesar de infecciones de muy baja intensidad. Cabe destacar que la INA se pierde progresivamente en ausencia de una exposición continuada, por lo que personas con un cierto grado de semiinmunidad adquirida pueden volver a ser vulnerables a los episodios graves si se alejan durante un tiempo suficiente de la zona endémica.

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico resultante de una infección por *Plasmodium* dependerá de una combinación de factores relacionados con el hospedador infectado, con el parásito infectante o con el entorno en que se produce esta infección. El grado de INA en el paciente, relacionado directamente con la intensidad de exposición y la edad, condicionará cuadros clínicos que variarán entre la infección asintomática (que puede pasar totalmente desapercibida) y episodios graves o potencialmente letales; por tanto, es comprensible que sean los pacientes más jóvenes (en el proceso de desarrollar su INA) y las embarazadas (por una disminución transitoria de su INA) en las zonas endémicas, así como los nunca expuestos (viajeros) los que presentan cuadros más graves. Desde el punto de vista del hospedador existen múltiples anomalías genéticas (p. ej., rasgo drepanocítico, talasemia, deficiencia de G-6-PD, ovalocitosis) que confieren cierto grado de protección, y que podrían haber surgido históricamente como mutaciones evolutivas para proteger de la alta mortalidad secundaria a malaria; frecuentemente, su distribución geográfica es superponible a la de *P. falciparum.* La ausencia de la proteína Duffy de la membrana de los hematíes, necesaria para la penetración de *P. vivax* en el interior del reticulocito, rasgo generalizado en los individuos de raza negra, es otra alteración genética que explicaría la virtual ausencia de este parásito como causa de infecciones en africanos de etnia negra. Los factores inherentes al parásito y relacionados con la gravedad del cuadro clínico incluyen la especie infectante (virulencia, variación antigénica, potencial para citoadherir), o el grado de resistencia a los fármacos antimaláricos disponibles, entre otros.

Malaria no complicada

Los síntomas iniciales de la malaria son relativamente inespecíficos y pueden confundirse fácilmente con los de cualquier viriasis o proceso gripal. El paroxismo febril, con sus tres fases «clásicas» (frío y escalofríos, calor y aumento rápido de la temperatura y sudoración profusa), aparece unos 8-12 días después de la infección (el período de incubación varía según la especie, más corto para *P. falciparum*) y en ausencia de tratamiento adquiere una periodicidad que coincide con la sincronía de la esquizogonia hemática. Esta característica fue utilizada en el pasado para diferenciar las fiebres tercianas (cada tercer día o 48 h, *P. falciparum, P. vivax* y *P. ovale*) de las cuartanas (cada cuarto día o 72 h, *P. malariae*), aunque en la actualidad el uso de antipiréticos hace esta diferenciación menos obvia. Otros síntomas frecuentes incluyen cefalea, artromialgias, astenia, tos seca y síntomas gastrointestinales (náusea y vómito, dolor abdominal, diarrea). Los hallazgos más frecuentes en la exploración incluyen esplenomegalia, hepatomegalia, ictericia leve y palidez de mucosas. La anemia, de etiología multifactorial (hemólisis, mielodepresión e hiperesplenismo), suele ser normocítica y normocrómica, y es un hallazgo frecuente, sobre todo en las zonas endémicas. El recuento de leucocitos suele ser normal, y el de plaquetas suele estar disminuido, sin otras alteraciones hematológicas o de la coagulación asociadas (excepto en casos muy graves). Puede detectarse también un aumento de las transaminasas, la bilirrubina, la proteína C reactiva o la lactato-deshidrogenasa (LDH). La esplenomegalia y la hepatomegalia han sido identificadas en una revisión de 14 estudios realizados en zona endémica como los únicos signos clínicos asociados de forma significativa con la probabilidad de tener malaria, aunque los síntomas individuales tienen poca utilidad diagnóstica en zonas endémicas. En casos importados, la presencia de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

fiebre, esplenomegalia, hiperbilirrubinemia o trombocitopenia hace el diagnóstico de malaria más probable.

Malaria grave

En zonas de alta transmisión, sólo un 1%-2% de los episodios de malaria por *P. falciparum* (la especie más frecuentemente causante de cuadros graves) se complica. Esta proporción aumenta notablemente en casos de malaria en pacientes sin INA, por lo que en zonas de baja transmisión o ante un viajero con malaria existe siempre peligro de una mala evolución. En zonas hiperendémicas, la malaria grave es una complicación típica pediátrica y de embarazadas, mientras que en zonas de baja transmisión o en viajeros puede ocurrir a cualquier edad, pero es más frecuente en adultos. La malaria grave en adultos suele caracterizarse por el fallo de más de un órgano (fallo multiorgánico). La tasa de mortalidad de la malaria grave oscila entre el 10% y el 20%. En la tabla 279-1 se muestran las características clínicas y de laboratorio definitorias de malaria por *P. falciparum* grave, y los criterios de mal pronóstico asociado. A continuación se indican las complicaciones más frecuentes.

Alteraciones neurológicas

Son frecuentes y variadas. Postración (imposibilidad de sentarse por sí solo o deambular), convulsiones (> 2 episodios en 24 h) que suelen ser generalizadas y tonicoclónicas y alteraciones del nivel de conciencia (desde la obnubilación al coma más profundo, definido como ausencia de respuesta a estímulos dolorosos, 30 min después de un episodio convulsivo o de la corrección de una hipoglucemia). La malaria cerebral, quizá la complicación más característica del paludismo, es una encefalopatía simétrica difusa, que puede cursar con signos de afección troncoencefálica y que tiene una alta mortalidad asociada. En zonas endémicas, su diagnóstico implica la exclusión de otras causas de coma (poscrítico, hipoglucemia, meningitis), aun en presencia de parásitos en sangre. La punción lumbar suele ser normal, y no suele existir rigidez de nuca. La retinopatía malárica (hemorragias y blanqueamiento retinianos, cambios vasculares y papiledema), traducción observable *in vivo* (mediante un simple fondo de ojo) de lo que puede observarse en las necropsias de pacientes con esta complicación, tiene un excelente valor a la hora de confirmar el diagnóstico y suele conllevar un mal pronóstico. La malaria cerebral causa secuelas neurológicas permanentes en un 10%-12% de los adultos y niños (ceguera cortical, sordera, trastornos de la marcha y el equilibrio, hemiplejía, retrasos cognitivos y de aprendizaje, epilepsia), aunque en ocasiones secuelas aparentemente graves pueden revertir en su totalidad en pocas semanas.

Anemia grave

Definida por un hematocrito inferior al 15% o bien hemoglobina por debajo de 5 g/dL y es de etiología multifactorial (eritropoyesis ineficaz, hemólisis y eliminación esplénica). En zonas endémicas, los episodios de malaria repetidos pueden condicionar empeoramientos agudos de anemias crónicas relativamente bien toleradas, y descender frecuentemente a límites peligrosos para la supervivencia. Es frecuente que el tratamiento antimalárico, al eliminar parásitos intraeritrocitarios, empeore paradójicamente la anemia, a pesar de una mejoría del cuadro clínico inicial.

Manifestaciones respiratorias

Edema agudo de pulmón no cardiogénico, que puede agravarse por la hidratación, por lo que debe prestarse especial atención a la hora de administrar líquidos a los pacientes. Puede también causar síndrome del distrés respiratorio agudo (SDRA), la complicación respiratoria más grave de la malaria. En ambos casos puede producirse hipoxemia y existe una traducción radiológica evidente. Puede requerir intubación y ventilación mecánica.

Acidosis metabólica

Definida por un bicarbonato plasmático inferior a 15 mmol/L, un exceso de base superior a 10 o un pH por debajo de 7,25. Suele

Tabla 279-1 Características definitorias de malaria grave y criterios de mal pronóstico

CARACTERÍSTICA(S) DEFINITORIA(S)	CRITERIO(S) DE MAL PRONÓSTICO
EXPLORACIÓN FÍSICA	
Postración	
Alteración del nivel de conciencia	Coma profundo (GCS ≤ 8; en niños BCS ≤ 2)
Convulsiones repetidas	> 2 convulsiones en 24 h
Distrés respiratorio, edema agudo de pulmón	Taquipnea, respiración profunda (Kussmaul), PaO_2 < 60 mm Hg (FiO_2 21%)
Shock	PAS < 70 mm Hg (< 50 mm Hg en niños) a pesar de infusión de volumen
Anuria	
Ictericia	
Manifestaciones hemorrágicas	Hemorragias retinianas, retinopatía malárica
Hemoglobinuria macroscópica	
PRUEBAS DE LABORATORIO	
Anemia grave	Hematocrito < 15% o bien hemoglobina < 5 g/dL
Hipoglucemia	Glucemia < 2,2 mmol/L (< 40 mg/dL)
Acidosis metabólica	Bicarbonato plasmático < 15 mmol/L; EB > 8 mEq/L o pH < 7, 25
Hiperlactatemia	Lactato plasmático > 5 mmol/L o > 45 mg/dL
Insuficiencia renal aguda	Creatinina sérica > 3 mg/dL; BUN > 100 mg/dL
Elevación de transaminasas	Aumento de enzimas hepáticas (ASAT/ALAT) × 3 veces los valores normales
Hiperbilirrubinemia	Bilirrubina total > 3 mg/dL
Coagulación intravascular diseminada	Trombocitopenia < 50 × 10^9/L; prolongación tiempo protrombina y tiempo parcial de tromboplastina, descenso fibrinógeno (< 200 mg/dL)
Hiperparasitemia	> 500 000 parásitos/μL, parasitemia > 2,5% (no inmunes) o > 10% (semiinmunes)

ASAT: aspartato aminotransferasa; ALAT: alanina aminotransferasa; BCS: escala de coma de Blantyre (pediátrica); BUN: nitrógeno ureico en sangre; EB: exceso de base; GCS: escala de coma de Glasgow.
Adaptado de World Health Organization. Trop Med Int Health 2014;19(Suppl 1):7-131; Muñoz et al. Enferm Infecc Microbiol Clin 2014 Mar 20. pii: S0213-005X(14)00019-6. doi: 10.1016/j.eimc.2013.12.014, y de Rosenthal et al. N Engl J Med 2008;358:1829-36.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

conllevar concentraciones elevadas de lactato (lactato plasmático > 5 mmol/L o > 45 mg/dL). Contribuye a empeorar el distrés respiratorio (es su causa primordial en niños) y se asocia a mal pronóstico. Es causada por la glucólisis anaerobia tisular debida al secuestro de eritrocitos parasitados en la microcirculación (debido a los fenómenos de citoadherencia medrados por el parásito), la producción parasitaria de lactato y la disminución del aclaramiento en riñón e hígado. El tratamiento con bicarbonato no ha demostrado una buena eficacia, y actualmente se discute si el aporte de volumen o el dicloroacetato podrían resultar beneficiosos.

Hipotensión/shock («malaria álgida»)

Se define por la presencia de PAS inferior a 80 mm Hg en adultos (< 50 mm Hg en niños), con enlentecimiento del relleno capilar y discordancia de temperaturas periférica/central superior a 10 °C. Es frecuente como evento terminal del cuadro y a menudo coincide con la aparición de una sepsis bacteriana secundaria. En niños son frecuentes las bacteriemias concomitantes, sobre todo por *Salmonella* no *typhi* y neumococo.

Alteraciones de la coagulación/hemorragias

Suele haber trombocitopenia marcada ($< 50 \times 10^9$ L) y puede existir constatación analítica de coagulación intravascular diseminada (descenso del fibrinógeno, prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo parcial de tromboplastina). Además de las hemorragias retinianas, pueden producirse epistaxis, gingivorragias o hemorragias digestivas.

Insuficiencia renal aguda

Considerada por creatinina sérica superior a 3 mg/dL, y BUN por encima de 100 mg/dL. Es muy frecuente en adultos, con oligoanuria o anuria franca. Mejora con la rehidratación, aunque puede requerir hemodiálisis. La hemoglobinuria es frecuente también como consecuencia de la destrucción periférica de hematíes, y puede traducirse en una orina de color oscuro.

Hipoglucemia

La glucemia puede ser inferior a 40 mg/dL en la malaria grave y esta alteración es especialmente frecuente en niños y embarazadas. Es secundaria a alteraciones en la neoglucogénesis, déficits de aporte externo y aumento de los requerimientos. La quinina puede empeorarla por su efecto hiperinsulinemiante.

Hiperparasitemia

En general, cuanto mayor es la parasitemia, mayor es el riesgo de complicaciones. Sin embargo, en áreas de alta transmisión pueden ser bien toleradas parasitemias muy altas. Debido al secuestro en la microvasculatura, la parasitemia periférica puede ser una subestimación de la masa parasitaria total y, por tanto, hay que ser cautos a la hora de evaluar la gravedad según este parámetro. En no inmunes se considera un factor de riesgo si es mayor del 2,5%, mientras que en zonas de alta transmisión sólo si lo es del 10% (> 500 000 parásitos/μL).

Insuficiencia hepática

La ictericia clínica o la hiperbilirrubinemia (frecuentes en adultos) no son *per se* criterios de mal pronóstico, a no ser que vayan acompañados de evidencia de insuficiencia hepática evidente o de insuficiencia funcional en otros órganos (SNC, renal). La hiperbilirrubinemia (bilirrubina total > 2,5 mg/dL) y la transaminitis (cifras tres veces mayores que los valores normales) son relativamente frecuentes, pero no suelen acompañarse de insuficiencia hepática.

Malaria grave por otras especies

Recientemente, se ha confirmado que *P. vivax,* una especie tradicionalmente considerada «benigna», también puede causar episodios graves o incluso letales (anemia, SDRA, edema agudo de pulmón, convulsiones y coma, insuficiencia renal aguda, rotura esplénica, hemorragias), a pesar de que las complicaciones ocurran con mucha menor frecuencia que en las infecciones por *P. falciparum*.

Aunque los mecanismos fisiopatológicos son mal conocidos, se postula un rol importante de la respuesta inflamatoria postinfección. Antes de atribuir a *P. vivax* un caso de malaria grave es obligatorio excluir (idealmente por reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) la infección mixta, ya que pueden existir parásitos de *P. falciparum* secuestrados que no sean visibles en sangre periférica. Es importante excluir también otras coinfecciones que, en presencia de parasitemias incidentales, podrían ser las verdaderas responsables del cuadro clínico. Las infecciones por *P. knowlesi,* aunque todavía anecdóticas, suelen ser graves, y ya se han descrito casos letales. Esto podría estar relacionado con la mayor velocidad de replicación intraeritrocitaria de esta especie, causante habitualmente de infecciones con altas parasitemias, ya que sus ciclos de esquizogonia hemática se repiten cada 24 h.

Malaria en niños

Más del 90% de las muertes globales por malaria se producen en niños de menos de 5 años de edad, claramente el grupo poblacional más vulnerable. En zonas endémicas, la malaria en los recién nacidos es muy poco habitual, debido a la transferencia materna de anticuerpos al recién nacido (que le confieren un cierto grado de protección durante los primeros meses de vida) y a la mayor presencia de hemoglobina fetal (factor protector) en el neonato. Una vez pasados los primeros 3-4 meses, el lactante se vuelve vulnerable a la infección y puede desarrollar enfermedad clínica de forma frecuente. La clínica suele ser inespecífica y puede instaurarse de forma muy rápida. En los niños, suelen diferenciarse tres grandes síndromes de gravedad que pueden o no coexistir. La anemia grave (Hb < 5 g/dL, o hematocrito < 15%) es la primera causa de muerte por malaria en el mundo y, con frecuencia, requiere la administración inmediata de transfusiones de hemoderivados. El distrés respiratorio en pediatría, a diferencia del de los adultos, no suele traducir una afección pulmonar y es la consecuencia de una acidosis metabólica, con la consiguiente hiperventilación respiratoria compensatoria (respiración profunda o de Kussmaul). En ausencia de sobreinfecciones bacterianas, que pueden ser frecuentes, la radiografía de tórax suele ser normal, al igual que la saturación de oxihemoglobina. La malaria cerebral en pediatría se manifiesta como convulsiones (muy frecuentes en la malaria pediátrica), afección variable neurológica, retinopatía malárica y coma profundo, con una mortalidad asociada de hasta el 20% de los casos. La instauración del coma puede ser muy rápida, y suele ser precedida por una convulsión; si existe una buena respuesta al tratamiento, su resolución también suele ser rápida. Estudios recientes de imagen con RM han evidenciado el papel fundamental que el edema cerebral y la hipertensión endocraneal juegan en la sintomatología clínica en estos casos. A diferencia de la malaria grave del adulto, son mucho menos frecuentes la afección renal y hepática, los trastornos de la coagulación y el fallo multiorgánico.

Malaria en embarazadas

La malaria en las mujeres embarazadas causa principalmente anemia, aunque también son frecuentes las manifestaciones respiratorias o neurológicas. Los cuadros clínicos serán más graves cuanto menor sea el grado de INA. La infección placentaria condiciona problemas de retraso de crecimiento fetal, que se traducen en recién nacidos generalmente a término pero con bajo peso al nacer, un factor condicionante de un mayor riesgo de mortalidad infantil posterior. La malaria congénita es una entidad poco conocida, probablemente más frecuente en embarazadas sin inmunidad previa, y que se manifiesta principalmente por fiebre intermitente en el neonato. Debe realizarse diagnóstico diferencial con la sepsis neonatal. En zonas endémicas se cree que pasa a menudo inadvertida, ya que el traspaso de anticuerpos maternos a través de la placenta o bien por la lactancia controlaría las infecciones.

Malaria y virus de la inmunodeficiencia humana

La infección asintomática por el HIV tiene escasa repercusión sobre la malaria, pero la inmunodepresión franca del sida conlleva consecuencias nocivas en el caso de la malaria, ya que altera la respuesta inmunitaria frente a esta infección. En estos casos puede producirse un aumento del riesgo de parasitemia, malaria clínica y, en áreas de baja endemicidad, episodios de mayor gravedad. La infección por el HIV materna aumenta el riesgo de malaria materna y congénita y potencia el bajo peso al nacer secundario a la malaria.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Complicaciones crónicas

En aquellos casos en que se producen episodios frecuentes (por recidivas o alta exposición a nuevas picaduras infectivas), la malaria se convierte en una causa crónica de anemia, problemas de crecimiento y desarrollo, y posiblemente condiciona una mayor vulnerabilidad a otras infecciones. Existen además algunos síndromes típicamente asociados a la exposición crónica. La esplenomegalia hiperreactiva malárica *(esplenomegalia tropical)* se caracteriza por aumento masivo del tamaño del bazo, hepatomegalia, hiperesplenismo y pancitopenia asociada, así como hipergammaglobulinemia (IgM) policlonal y títulos altos de anticuerpos antimaláricos. Tiene un importante componente genético (en áreas de Papúa-Nueva Guinea, hasta el 80% de los adultos lo padecen) y resultaría de la estimulación inmunitaria continuada, aunque generalmente no se detecten parásitos en sangre. Las técnicas de diagnóstico más sensibles (PCR) pueden confirmar infecciones submicroscópicas, responsables del mantenimiento del estímulo antigénico. Existe gran predisposición a las coinfecciones bacterianas, y a los procesos linfoproliferativos malignos.

Requiere un tratamiento crónico conservador con profilaxis antimalárica que debe mantenerse mientras exista exposición. La nefropatía malárica (o cuartana) es una complicación crónica de la infección por *P. malariae,* mediada por inmunocomplejos solubles que se depositan en el glomérulo y causan típicamente un síndrome nefrótico. Responden mal a la terapia con glucocorticoides y suelen evolucionar inexorablemente hacia la insuficiencia renal crónica. El linfoma de Burkitt es el tumor maligno pediátrico más frecuente en muchas zonas de África, y su distribución geográfica muestra una asombrosa correlación con la presencia de malaria. La coexistencia de una infección por el virus de Epstein-Barr y una exposición continuada a la malaria podría condicionar la proliferación incontrolada de los linfocitos B causante de este tumor. Suelen ser tumores bastante quimiosensibles.

DIAGNÓSTICO

El método diagnóstico de elección es aún la identificación de las formas asexuadas del parásito intraeritrocitarias mediante el examen microscópico de una extensión de sangre periférica teñida con Giemsa (frotis y gota gruesa). La microscopia permite la identificación de la especie infectante, así como la cuantificación del grado (y, por tanto, la gravedad) de la parasitación, y la evaluación de la respuesta al tratamiento al comparar muestras seriadas. Otro método cada vez más usado implica la detección rápida de antígenos parasitarios (proteína-2 rica en histidina [HPR-2], aldolasa del *Plasmodium* o LDH del parásito [pLDH]) en sangre mediante técnicas inmunocromatográficas. La irrupción en las zonas endémicas de los test diagnósticos rápidos (RDT, del inglés *rapid diagnostic tests*) basados en estas técnicas ha supuesto una verdadera revolución diagnóstica, ya que son fáciles de utilizar, tienen una alta sensibilidad y especificidad y no se requiere experiencia previa para interpretar sus resultados, cuya obtención es muy rápida. No son útiles para evaluar la respuesta al tratamiento, ya que permanecen positivos durante varios días o semanas, ni permiten una cuantificación del grado de infección. Su rendimiento disminuye en presencia de parasitemias bajas. Los test de última generación permiten la diferenciación de especie, con lo que discriminan adecuadamente entre una infección por *P. falciparum* o *P. vivax.* Las técnicas de PCR o la amplificación isotérmica de ácidos nucleicos de tipo LAMP son capaces de detectar parasitemias muy bajas (3-4 parásitos/μL) y de diferenciar correctamente entre especies, pero están sólo disponibles en laboratorios de referencia y su uso queda restringido a la investigación. En zonas hiperendémicas, el diagnóstico diferencial debe realizarse con cualquier otra enfermedad causante de fiebre aunque, como su incidencia ha sido históricamente muy importante, muchos países mantienen el tratamiento empírico con antimaláricos para todo episodio febril, incluso en ausencia de confirmación parasitológica, aunque la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomiende restringir el tratamiento a casos con confirmación parasitológica. En zonas no endémicas resulta difícil pensar en este diagnóstico en ausencia de un antecedente reciente de viaje o estancia en zona endémica y por este motivo muchas veces se produce un retraso importante en su diagnóstico. Por su similitud, deben descartarse las principales infecciones víricas, dengue (acompañado frecuentemente por erupción cutánea y dolor retroocular, ausentes en la malaria), rickettsiosis, hepatitis víricas, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr u otras infecciones bacterianas (neumonía, fiebre tifoidea, leptospirosis, meningitis, sepsis), tanto por su similitud como por su posible coexistencia.

TRATAMIENTO

La malaria es una enfermedad potencialmente letal, por lo que el rápido tratamiento de cualquier caso sospechoso con un antimalárico eficaz es una urgencia clínica, incluso en ausencia de confirmación parasitológica. Antes de decidir qué pauta de tratamiento usar debe establecerse el origen geográfico de la infección, la posible especie responsable y la sensibilidad potencial de esta al arsenal terapéutico disponible (resistencias). Es importante establecer si el paciente puede además tener especial riesgo de desarrollar un episodio grave (ausencia de cualquier grado de inmunidad, embarazo, niños, pacientes esplenectomizados, con sida u otras inmunodepresiones) que haría aún más urgente el inicio de un tratamiento eficaz. *P. falciparum* debe sospecharse ante toda infección grave, y en todo caso de infección confirmada por esta especie debe optarse por el ingreso para observación durante un mínimo de 48 h y procederse a tratamiento como grave hasta que se demuestre su buena evolución. Las opciones terapéuticas, las dosis y las pautas recomendadas para el tratamiento de la malaria no complicada y grave están esquematizadas en las tablas 279-2 y 279-3.

Tratamiento farmacológico de la malaria no complicada

La progresiva aparición y generalización de resistencias por parte del parásito a los fármacos que históricamente han constituido la base del tratamiento antimalárico (cloroquina, sulfadoxina-pirimetamina, mefloquina) ha condicionado un progresivo abandono de su uso y la búsqueda, de forma similar a lo que sucede en otras enfermedades infecciosas, de terapias combinadas que incluyan varios tratamientos con distinto mecanismo de acción (un fármaco potente y de vida corta asociado a otro que mantenga su efecto durante más tiempo) y que actúen sinérgicamente. En el año 2004, la OMS recomendó como tratamiento de elección para la malaria no complicada por *P. falciparum* las terapias combinadas con artemisininas (ACT, del inglés *artemisinin-based combination therapy*). Las artemisininas, derivadas de la planta milenaria china *Artemisia annua,* eran hasta hace poco la única familia farmacológica para la que no se habían documentado resistencias farmacológicas significativas, aunque en los últimos años ha quedado patente que la resistencia a las artemisininas es una realidad en el sudeste asiático. Actúan de forma más rápida que cualquier otro antimalárico, lo que reduce la parasitemia en pocas horas, y tienen un perfil de seguridad excelente. Para el tratamiento de *P. vivax,* la cloroquina es todavía el fármaco de elección en países en los que no se han detectado tasas importantes de resistencia a este fármaco, aunque algunos países han introducido ya los ACT como tratamiento de elección independientemente de la especie infectante. A diferencia del tratamiento de *P. falciparum,* en estos casos es siempre necesario complementar el tratamiento con un fármaco hipnozoiticida (cura radical), para evitar las recidivas secundarias a los estadios durmientes intrahepáticos. El único fármaco actualmente disponible con este perfil es la primaquina, contraindicado en las embarazadas y en pacientes con déficits graves del enzima G-6-PD debido a sus peligrosos efectos secundarios hemolíticos. Además, las pautas actualmente recomendadas varían entre 7 y 14 días, lo que dificulta el cumplimiento terapéutico, dado que muchas veces la sintomatología (debida a las formas asexuadas) desaparece tras los primeros 2 o 3 días de tratamiento. La tafenoquina, con actividad similar a la primaquina pero con una acción mucho más rápida, permitiría un tratamiento de sólo 3 días de duración. Esta alternativa está actualmente en desarrollo, aunque su perfil de seguridad mantiene los mismos problemas que la primaquina. Para el tratamiento de las otras especies, se considera que la cloroquina es sensible, aunque debe recordarse que en las infecciones por *P. ovale* también es necesario un tratamiento radical de los hipnozoítos. En los casos de malaria adquiridos por vía hematógena (malaria congénita, malaria transfusional o por intercambio de hemoderivados infectados) no es necesario el tratamiento radical antihipnozoítico con primaquina, ya que no existirán formas hepáticas.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 279-2 Tratamiento farmacológico de la malaria no complicada

FÁRMACO	COMENTARIO
PLASMODIUM FALCIPARUM* SENSIBLE A CLOROQUINA, *PLASMODIUM MALARIAE* Y *PLASMODIUM KNOWLESI	
Cloroquina	25 mg/kg de cloroquina base repartida en 3 días (10 mg/kg, 1.ª dosis, seguida de 5 mg/kg a las 12, 24 y 48 h). Comprimidos de 250 mg de sal equivalen a 150 mg de base (en adulto medio: 4-2-2-2 comps.)
***PLASMODIUM FALCIPARUM* RESISTENTE A CLOROQUINA**	
Quinina	10 mg de sal/kg de peso cada 8 h (cápsulas de 300 mg de sal de quinina) durante 7 días, complementar con un segundo fármaco (doxiciclina, 100 mg/12-24 h; tetraciclina, 250-500 mg/6 h; clindamicina, 150-450 mg/6-8 h, o sulfadoxina-pirimetamina)
Artesunato	Nunca en monoterapia. Dosis de 4 mg/kg de peso al día, durante 3 días. Coformulado con amodiaquina, o con mefloquina. Coadministrado por separado con sulfadoxina-pirimetamina o mefloquina
Artemetero-lumefantrina	Coformulado en comprimidos de 20 mg artemetero y 120 mg de lumefantrina. Dosis total en adultos (o niños > 34 kg o > 14 años) de 24 comprimidos (4 por dosis) a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 h. Dosis pediátricas: 1 comp./dosis si < 3 años (5-14 kg); 2 comps./dosis (15-24 kg; 3-8 años); 3 comps./dosis (25-34 kg; 9-14 años). Existe también formulación pediátrica soluble. Administrar con comida grasa
Dihidroartemisinina-piperaquina	Coformulado en comprimidos de 40 mg (DHA) y 320 mg (PQP). Dosis: 2,25 mg/kg (DHA) y 18 mg/kg (PQP)/24 h/3 días (4 comps./día) en una sola toma al día
Atovacuona-proguanil	Comprimidos de adulto: 250 mg de atovacuona y 100 mg de proguanil (comps. pediátricos de 62,5 mg de atovacuona; de 25 mg de proguanil). Dosis total de 1000/400 mg al día durante 3 días (4 comps. en adultos/día). Niños: 5-8 kg: 2 comps. pediátricos/día durante 3 días; 9-10 kg: 3 comps. pediátricos/día durante 3 días; 11-20 kg: 1 comp. adulto/día durante 3 días; 21-30 kg: 2 comps. adulto/día durante 3 días; 31-40 kg: 3 comps. adulto/día durante 3 días; > 40 kg: igual que adultos
Mefloquina	Comprimidos de 250 mg. Adultos: dosis total de 1250 mg (5 comps.) en dosis única o repartida en 2-3 tomas (cada 6-8 h). Niños: 25 mg/kg (≤ 750 mg) en 2 dosis separadas por 6-8 h. Sensibilidad reducida en sudeste asiático. Puede combinarse con sulfadoxina-pirimetamina o artesunato
Sulfadoxina-pirimetamina	Sulfadoxina, 25 mg/kg, + pirimetamina, 1,25 mg/kg; dosis única (generalmente 4 comps. en el adulto). Sensibilidad parasitaria cada vez más reducida, por lo que cada vez menos usado
PLASMODIUM VIVAX* Y *PLASMODIUM OVALE	
Cloroquina con primaquina	Misma pauta de cloroquina que para *P. falciparum*, excepto en zonas de alta resistencia a cloroquina en las que se usará ACT. Debe realizarse siempre cura radical de los hipnozoítos hepáticos con fosfato de primaquina (15 mg/día o 0,3 mg de base/kg de peso al día durante 14 días, o en zonas de tolerancia a la primaquina 30 mg/día durante 14 días). Comprimidos de 15 mg de sal que equivalen a 7,5 mg de base. La primaquina está contraindicada en déficits importantes de G-6-PD (deben tratarse las recidivas cuando aparezcan), pero puede administrarse de forma semanal en déficits leves-moderados (45-60 mg/dosis única semanal, durante 8 semanas)

ACT: terapia combinada basada en las artemisininas; DHA: dihidroartemisinina; G-6-PD: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; PQP: piperaquina.

Tabla 279-3 Tratamiento farmacológico de la malaria grave*

FÁRMACO	COMENTARIO
Artesunato	Tratamiento de elección si disponible. Dosis: 2,4 mg/kg (i.v. o i.m. sin límite de dosis máxima) a las 0, 12, 24 h, seguido de 1 dosis diaria hasta que sea posible pasar a vía p.o. En caso de ser usado como monoterapia, deberá complementarse siempre con una dosis completa de otro antimalárico (artemetero-lumefantrina, dihidroartemisinina-piperaquina, artesunato-amodiaquina, clindamicina, doxiciclina)
Quinina	20 mg/kg (dosis de carga, ≤ 1,4 g) seguida de 10 mg/kg de peso cada 8 h (≤ 700 mg) hasta que se pueda pasar a vía p.o. y completar 7 días. Diluir en 500 mL SG5% para infusión parenteral lenta (4 h dosis de carga, 2 h dosis siguientes). Puede usarse vía i.m., rectal o por SNG, pero entonces no es necesaria dosis de carga. Suele administrarse junto con un segundo fármaco (clindamicina o doxiciclina), pero si es usado como monoterapia, deberá complementarse siempre una vez se tolere la vía p.o. con una dosis completa de otro antimalárico (artemetero-lumefantrina, dihidroartemisinina-piperaquina, artesunato-amodiaquina, clindamicina, doxiciclina)
Quinidina	10 mg/kg (dosis de carga, ≤ 600 mg) diluidos en 250 mL de SF, seguidos de 7,5 mg/kg de peso cada 8 h o en infusión continua de 0,01-0,02 mg/kg de peso por minuto hasta pasar a vía p.o.
Artemetero	Por vía i.m., 3,2 mg/kg dosis de carga, seguida de 1,6 mg/kg de peso cada 12-24 h hasta que sea posible pasar a vía p.o.
Clindamicina	Siempre como tratamiento complementario. Por vía i.m. o i.v. 300-900 mg/6-8 h, diluido en SF o SG5%
Doxiciclina	Siempre como tratamiento complementario. Por vía i.v. 100 mg/12-24 h, diluido en SF o SG5%

*Malaria grave (generalmente debida a *Plasmodium falciparum*, ocasionalmente a *Plasmodium vivax* o *Plasmodium knowlesi*).
SF: suero fisiológico; SG5%: suero glucosado al 5%; SNG: sonda nasogástrica.

Tratamiento farmacológico de la malaria grave

Se ha basado históricamente en el uso de la quinina, un fármaco con más de 350 años de historia que ha salvado millones de vidas y que no ha visto mermada significativamente su eficacia por la aparición de resistencias a pesar de un uso masivo. Sin embargo, la quinina por vía parenteral puede presentar importantes efectos secundarios que incluyen arritmias cardíacas e hipotensión (por este motivo, su administración i.v. debe ser siempre realizada de forma lenta en 4 h, o en infusión continua, nunca

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

en bolos), un síndrome clínico denominado *cinconismo* (hipoacusia, acúfenos *[tinnitus],* disminución de la agudeza visual y fotofobia) y, menos frecuentemente, una complicación denominada *blackwater fever* (insuficiencia renal aguda, ictericia y hemoglobinuria secundaria a hemólisis masiva en relación con el uso continuado de quinina). El tratamiento de los casos graves debe incluir una dosis inicial de carga (20 mg de sal/kg de peso), seguida de 10 mg de sal/kg cada 8 o 12 h. En caso de urgencia puede usarse la vía i.m., aunque su uso se ha relacionado con la aparición de abscesos estériles en el lugar de punción. En la malaria grave, la toxicidad de la quinina aumenta al disminuir su aclaramiento, ya que se reduce el volumen de distribución del fármaco y aumenta su unión a proteínas. Los valores terapéuticos se encuentran de 8 a 15 mg/L si bien, salvo en personas con riesgo de cardiopatía, no hace falta monitorizar la concentración del fármaco. Se debe suspender su administración si aparecen arritmias o hipotensión refractaria a la infusión de suero salino, si el QTc es superior a 0,6 s o si existe ensanchamiento del QRS superior al 25% respecto al basal. Aunque su uso es seguro durante todo el embarazo, la quinina se ha relacionado en embarazadas con la aparición de hipoglucemias por su efecto hiperinsulinemizante. Por este motivo, se aconseja que todo paciente tratado con quinina i.v. reciba una infusión continua de suero glucosado al 10%. La quinidina, más frecuentemente disponible en muchos países donde la malaria no es endémica, también puede usarse para el tratamiento de la malaria grave.

Ensayos clínicos realizados en adultos y en niños han demostrado de forma incuestionable que el uso de derivados de las artemisininas parenterales, y en particular el artesunato i.v., puede mejorar la eficacia de la quinina, lo que disminuye de forma significativa la mortalidad por malaria grave en hasta un 35%, y reduce, además, los efectos adversos asociados a la quinina. Por este motivo, desde 2011 la OMS recomienda el artesunato i.v. como fármaco de primera elección para el tratamiento de la malaria grave, y en los últimos años su disponibilidad ha ido en aumento. Se presenta en ampollas de 60 mg de ácido artesúnico/mL que se han de disolver en 1 mL de bicarbonato al 5% y, a su vez, en 5 mL en suero glucosado al 5% para inyección en pulso i.v.: 2,4 mg/kg de peso a las 0, 12 y 24 h, y posteriormente cada 24 h durante un mínimo de 3 días antes de pasar a artesunato p.o. hasta completar 7 días, o completarlo con un segundo antimalárico efectivo. La necesidad de complementar con un segundo fármaco o un tratamiento completo con un ACT es también una recomendación válida para la quinina, ya que actualmente no se recomienda la monoterapia farmacológica para el tratamiento de la malaria. Puede usarse cualquiera de los fármacos válidos para el tratamiento de los casos no complicados, como los ACT p.o., mefloquina, atovacuona-proguanil, doxiciclina (en mayores de 8 años) o clindamicina. El tratamiento por vía parenteral se reserva para los casos graves o con intolerancia oral, y se recomienda cambiar a vía oral cuando mejora el estado general.

Tratamiento durante el embarazo

Quinina, cloroquina, proguanil, clindamicina y sulfadoxina-pirimetamina se consideran seguros durante todo el embarazo, y los derivados de las artemisininas y mefloquina lo son durante el segundo y tercer trimestres. No hay datos relativos a atovacuona-proguanil y están contraindicadas primaquina y tetraciclinas en relación con los efectos secundarios que pueden causar en el feto.

Tratamiento de soporte

El tratamiento de soporte es fundamental como complemento al tratamiento específico de la infección, y debe incluir un adecuado manejo hidroelectrolítico, anticonvulsivantes para tratar los episodios convulsivos, antibióticos en caso de sospecha de sobreinfección bacteriana o *shock,* soporte renal (hemodiálisis o hemofiltración) en caso de insuficiencia renal, ventilación mecánica y respiración asistida en caso de complicaciones respiratorias, y transfusiones de sangre o hemoderivados en caso de anemia. En infecciones con hiperparasitemia (> 15%) puede considerarse la exanguinotransfusión o la eritrocitaféresis. Están contraindicados glucocorticoides, heparinas y dextranos, y algunas terapias específicas propuestas con base fisiopatológica, como la deferoxamina o los anticuerpos monoclonales anti-TNF-α, no han demostrado ninguna eficacia.

Resistencia a antimaláricos

El desarrollo de resistencia farmacológica por parte del parásito a los fármacos antimaláricos existentes se ha convertido en el principal problema a la hora de tratar la malaria. La resistencia de cloroquina a *P. falciparum* se ha generalizado, y se mantienen sensibles únicamente algunas áreas aisladas de Centroamérica y el Caribe. También han aparecido cepas de *P. vivax* resistentes a la cloroquina (Indonesia, Papúa-Nueva Guinea, Corea, Brasil), y el uso de este fármaco se ha visto progresivamente desplazado por la introducción global de los ACT. También existe evidencia importante de resistencia creciente frente a sulfadoxina-pirimetamina, amodiaquina o mefloquina, fármacos que ya nunca se recomiendan como monoterapia. El riesgo de desarrollo rápido de resistencia frente a proguanil, componente fundamental de la combinación atovacuona-proguanil, ha obligado a restringir el uso de este fármaco, todavía altamente efectivo, a pautas de profilaxis. Dado que las artemisininas constituyen la última familia de fármacos que mantiene una buena eficacia incluso frente a parásitos multirresistentes, es altamente prioritario evitar que las recientemente descritas resistencias aparecidas en el sudeste asiático se extiendan a otras partes del mundo.

PREVENCIÓN

En viajeros sin inmunidad previa contra la malaria, la prevención es fundamental para evitar la infección y sus consecuencias más graves. La malaria es una enfermedad desconocida en los países donde no es endémica, y es importante que el propio viajero sea capaz de referir el antecedente de estancia en zona endémica en caso de enfermar. Por tanto, debe proporcionarse información y conocimiento de la enfermedad, así como de las medidas recomendadas para su prevención, que incluyen el uso de repelentes antimosquito de probada eficacia como los basados en el *N,N*-dietil-meta-toluamida (DEET), o el uso de mosquiteras impregnadas con insecticida de larga duración para dormir.

Existen vacunas candidatas antimaláricas, la más avanzada de las cuales es la RTS,S, combinada con el potente adyuvante AS02A, con una eficacia demostrada aunque parcial frente a la infección clínica, y los episodios más graves. Esta vacuna será probablemente registrada en los próximos años para su uso en niños de zonas endémicas, pero no servirá para prevenir la malaria en viajeros, ya que en estos casos sería necesaria una protección total. En esta población, la quimioprofilaxis continuada durante el período de exposición es la medida más eficaz, y la elección del fármaco que se utilizará dependerá del destino y la duración del viaje (especies prevalentes y patrones de resistencia), del estado de salud del viajero (embarazo, enfermedades, contraindicaciones, interacciones con otros fármacos) y de los efectos secundarios y la tolerabilidad. Las pautas actualmente más aceptadas siguen las recomendaciones de la OMS o de los *Centers for Disease Control and Prevention* estadounidenses e incluyen atovacuona-proguanil, cloroquina, cloroquina-proguanil, mefloquina o doxiciclina.

Debe recordarse que las personas residentes en zonas endémicas y que ya han adquirido un cierto grado de inmunidad frente a la malaria, al abandonar las áreas de transmisión pueden perder progresivamente esta protección, y enfermar gravemente en caso de una reexposición posterior. Así, es importante recomendar el uso de quimioprofilaxis antimalárica a toda persona que haya estado alejada de su área endémica durante más de 12 meses y que desee regresar a una zona endémica. La profilaxis continuada es una estrategia sin sentido en las áreas endémicas, ya que es logísticamente inviable, expone al fármaco utilizado al rápido desarrollo de resistencias y condiciona invariablemente interferencias en el desarrollo de la INA. El tratamiento intermitente preventivo es una estrategia innovadora y de probada eficacia protectora que consiste en la administración a lactantes (IPTi) o mujeres embarazadas (IPTp) de varias pautas completas de tratamiento antimalárico separadas en el tiempo. Así se aprovechan los contactos rutinarios con los servicios de salud en el contexto de las visitas antenatales (embarazadas) o de vacunación (lactantes), lo que permite una aplicabilidad a gran escala en aquellas poblaciones más vulnerables. El tratamiento preventivo en mujeres embarazadas es una recomendación implementada hace años en muchos de los países africanos con alta endemicidad para *P. falciparum* y tiene repercusiones

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

positivas tanto en la madre embarazada como en el crecimiento fetal y el riesgo de supervivencia inicial del recién nacido. La introducción en los programas de control de la malaria de su versión para lactantes fue una recomendación de la OMS en el año 2010, como resultado de una alta eficacia demostrada en múltiples ensayos clínicos, aunque todavía no se ha empezado a implementar de forma generalizada.

BABESIOSIS

CONCEPTO

La babesiosis, enfermedad similar a la malaria, es una zoonosis de los mamíferos (principalmente, roedores) que puede también afectar al hospedador humano. Está causada por un parásito intraeritrocitario obligado del género *Babesia,* identificado por primera vez en el ganado en 1888 por el patólogo húngaro Viktor Babes. La infección se produce por la picadura de una garrapata del género *Ixodes,* y mucho menos frecuentemente por otros mecanismos como las transfusiones de hemoderivados de donantes infectados. Su reconocimiento como causa de enfermedad en seres humanos es reciente, y en los últimos 50 años se ha establecido como enfermedad endémica en algunas regiones de EE. UU. (costa nordeste, donde en ciertas zonas la tasa de seroprevalencia puede llegar a superar el 5%). Se han descrito casos esporádicos también en Europa, África y Asia.

ETIOLOGÍA

Las especies de *Babesia* referidas más frecuentemente como patógenas en seres humanos incluyen *B. microti* (con diferencia, la causa más frecuente), *B. duncani, B. divergens* (que causa cuadros clínicos más graves) y *EU1*. Mientras las tres primeras son frecuentes en EE. UU. (vector principal *Ixodes scapularis,* la garrapata del ciervo), *B. divergens* y *EU1* parecen las principales responsables de babesiosis en Europa y son transmitidas fundamentalmente por *I. ricinus* (garrapata del ganado).

CUADRO CLÍNICO

La mayoría de los casos de babesiosis suceden en verano, en ambientes rurales donde el vector y sus hospedadores intermedios (roedores y ciervos o ganado) se encuentran en contacto próximo con el ser humano. El cuadro clínico de la babesiosis suele ser muy inespecífico, y en la mayoría de los casos produce una infección asintomática o un cuadro leve e inespecífico como el de la malaria leve o el de una viriasis, que aparece una o varias semanas después de la infección e incluye malestar general, fiebre intermitente, escalofríos, astenia, anorexia, cefaleas y artromialgias. Los pacientes inmunodeprimidos (sobre todo, aquellos con alteraciones de los linfocitos T CD4), esplenectomizados y ancianos sufren cuadros más graves, que se caracterizan por la aparición de complicaciones clínicas (insuficiencia respiratoria aguda, insuficiencia renal o hepática, coagulación vascular diseminada o insuficiencia cardíaca congestiva) y un curso que puede ser fulminante y causar la muerte, en ocasiones incluso tras la instauración de un tratamiento antimicrobiano adecuado. En estos pacientes, la enfermedad también puede recidivar con frecuencia.

DIAGNÓSTICO

Al igual que ocurre en la malaria, el diagnóstico clínico de la babesiosis es difícil, y siempre debe confirmarse su sospecha mediante el uso de técnicas moleculares (PCR) o, más frecuentemente, por la visualización mediante microscopia de formas parasitarias intraeritrocitarias similares a las de *P. falciparum* en una extensión de sangre periférica teñida con Giemsa. El hallazgo de tétradas de merozoítos agrupados en forma de «cruz maltesa» es patognomónico de la enfermedad, aunque infrecuente. A diferencia de la infección malárica, no son visibles depósitos de pigmentos, esquizontes o gametocitos. La detección de anticuerpos mediante inmunofluorescencia indirecta puede ser de utilidad, sobre todo para infecciones por *B. microti,* pero da reacciones cruzadas con malaria y con otras especies de *Babesia*. Dado que la enfermedad de Lyme, causada por *Borrelia burgdorferi,* comparte el mismo vector *(I. scapularis),* no es infrecuente encontrar coinfecciones y reacciones serológicas cruzadas.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección de los casos leves incluye la combinación de atovacuona (750 mg/12 h en adultos, 20 mg/kg de peso cada 12 h en niños) y azitromicina (600 mg/día en adultos, 12 mg/kg de peso en niños) p.o. durante 7-10 días, mientras que el de los casos graves requiere el uso inicial de quinina y clindamicina por vía parenteral, en las mismas dosis usadas en el tratamiento de la malaria (sin dosis de carga). En los casos graves debe considerarse la exanguinotransfusión o la aféresis de eritrocitos. Las infecciones asintomáticas no deben tratarse salvo que persistan más allá de 3 meses. Con frecuencia se evidencia la persistencia durante semanas de parásitos en sangre a pesar de un tratamiento adecuado.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Muñoz J, Rojo-Marcos G, Ramírez-Olivencia G, Salas-Coronas J, Treviño B, Pérez Arellano JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la malaria importada en España: recomendaciones del Grupo de Trabajo de Malaria de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMTSI). Enferm Infecc Microbiol Clin 2014 Mar 20. pii: S0213-005X(14)00019-6. doi: 10.1016/j.eimc.2013.12.014.

Rosenthal PJ. Artesunate for the treatment of severe falciparum malaria. N Engl J Med 2008;358:1829-36.

Vannier E, Gewurz BE, Krause PJ. Human babesiosis. Infect Dis Clin North Am 2008;22:469-88.

White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM. Malaria. Lancet 2014;383:723-35.

World Health Organization. Severe malaria. Trop Med Int Health 2014; 19(Suppl 1):7-131.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES CAUSADAS POR NEMATODOS INTESTINALES Y CESTODOS

Capítulo 280

T. Gárate Ormaechea | J. Muñoz Gutiérrez | J. Gómez Junyent

INFECCIONES CAUSADAS POR NEMATODOS INTESTINALES

T. Gárate Ormaechea

Los nematodos, o gusanos redondos, son metazoos alargados, con sección circular, simetría bilateral y dimorfismo sexual. Algunas especies son parásitos del ser humano y se distinguen entre nematodos intestinales y tisulares; en ocasiones, producen graves enfermedades. Las nematodiasis intestinales, que incluyen a las helmintiasis transmitidas por el suelo, son las infecciones más frecuentes y se producen especialmente en áreas rurales y pobres de regiones tropicales y subtropicales de países en desarrollo, para limitar su crecimiento económico. La Organización Mundial de la Salud (OMS) las identifica como un grupo de enfermedades olvidadas (enfermedades tropicales desatendidas [ETD]) al tratarse de las infecciones crónicas más frecuentes en las poblaciones más pobres del mundo. Se estima que 807-1200 millones de personas sufren ascaridiasis; 576-740 millones, uncinariasis; 604-795 millones, tricuriasis, y 30-100 millones, estrongiloidiasis, con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

frecuentes poliparasitaciones. La población infantil es usualmente la más afectada y la que sufre los daños más importantes, con perjuicio de su desarrollo físico e intelectual.

OXIURIASIS O ENTEROBIOSIS

Concepto y etiología

Parasitosis del intestino grueso producida por *Enterobius vermicularis.* Generalmente asintomática, aunque puede ocasionar prurito perianal o vaginal y otras complicaciones. Es una helmintiasis muy frecuente y de transmisión directa persona-persona, con los niños como grupo de población más afectado.

Patogenia

Nematodo pequeño y blanquecino, vive en el ciego y en porciones adyacentes del intestino grueso y delgado. El macho mide 4 mm de longitud y la hembra hasta 12 mm. Las hembras fecundadas migran a través del intestino grueso, en general durante la noche, franquean el esfínter anal y ponen sus huevos alrededor del ano. Cada hembra deposita unos 11 000 huevos, que son ovales con una cara plana, miden 55 × 25 μm y tienen una envuelta fina semitransparente. Tras la puesta, en pocas horas, se desarrolla en su interior una larva con capacidad infectante, viable durante 2 a 3 días. La enfermedad, muy contagiosa, se transmite directamente por huevos embrionados a través de la vía fecal-oral. La patogenia es consecuencia de la incorporación de los adultos a la mucosa intestinal y depende de la carga parasitaria. A veces pueden alcanzar localizaciones ectópicas, como el apéndice y el aparato genital, especialmente el femenino.

Epidemiología

E. vermicularis presenta distribución mundial, prevalente en áreas urbanas superpobladas de regiones templadas con escasa higiene. La enfermedad es muy contagiosa, por ingestión de huevos, bien por mecanismos ano-mano-boca, inhalación del aire, contacto con fómites contaminados o por prácticas sexuales que impliquen los contactos citados. Cuando se diagnostica un caso, es necesario examinar a todos los miembros de la familia.

Cuadro clínico

Después de 2-4 semanas de ingerir los huevos aparecen los adultos en la región anal, que pueden ocasionar prurito, sobre todo nocturno, insomnio e irritabilidad. En ocasiones aparecen infecciones bacterianas secundarias como consecuencia del rascado. A veces, la migración del parásito conduce a su localización pélvica, vulvar y peritoneal, con granulomas que pueden confundirse con enfermedad inflamatoria; también pueden afectar el apéndice. Se han descrito molestias en la fosa ilíaca derecha, diarrea y, rara vez, apendicitis. En mujeres, la migración a la vagina provoca vaginitis, leucorrea y posible infección urinaria por enterobacterias transportadas por el parásito. En general hay eosinofilia moderada.

Diagnóstico

Se realiza al observar oxiuros en la superficie de las heces o en los márgenes del ano. Es raro encontrar huevos en las heces, por lo que se recomienda utilizar una cinta de celofán adhesiva para detectarlos en la mucosa anal; la cinta se aplica en las márgenes del ano a primera hora de la mañana, antes del aseo diario y de ir al baño; posteriormente la muestra se estudia al microscopio. Se recomienda repetir la determinación en días consecutivos, hasta siete.

Tratamiento

Se emplea, tanto en adultos como en niños, una dosis de albendazol p.o. (400 mg) o de mebendazol p.o. (100 mg), que se repite a las 2 semanas. Como alternativa, se recomienda pamoato de pirantel p.o. (11 mg/kg hasta 1 g) en una dosis, que se repite a las 2 semanas. Asimismo, resulta fundamental tratar al resto de la familia del paciente.

Profilaxis

Tras el tratamiento conviene extremar las medidas higiénicas, con frecuentes lavados de manos y de las ropas de cama, así como cuidar la limpieza de las habitaciones, ya que los huevos se mantienen viables en el polvo de las casas.

TRICURIASIS O TRICOCEFALOSIS

Concepto y etiología

Parasitosis del intestino grueso producida por *Trichuris trichiura.* Los niños constituyen la población más afectada y, a consecuencia de la parasitación, pueden padecer retraso en su desarrollo físico e intelectual.

Patogenia

Los nematodos adultos alcanzan unos 4 cm de longitud, son de color rojizo y se caracterizan por presentar la porción cefálica filiforme y la caudal más gruesa. Viven preferentemente en el ciego, anclados en la mucosa. Las hembras ponen diariamente 5000-20 000 huevos que se emiten con las heces sin embrionar. En el suelo maduran en 2 a 4 semanas, bajo condiciones adecuadas de humedad, temperatura y sombra; luego permanecen viables durante años. Tras la ingestión de los huevos embrionados, en el tubo digestivo se libera la larva y, en unas 6 semanas, se desarrolla un parásito adulto, que vive unos 3-5 años. Los trastornos observados son función de la carga parasitaria. En ocasiones en las que la parasitación es intensa, y especialmente en niños, se desarrollan graves alteraciones intestinales con inflamación del epitelio cecal, el apéndice y el colon ascendente.

Epidemiología

T. trichiura es un nematodo cosmopolita, especialmente frecuente en los trópicos. Afecta a personas de todas las edades, aunque los niños sufren las parasitaciones más intensas. La tricuriasis se contrae por la ingestión de huevos embrionados a través de manos, tierra, agua o alimentos contaminados con restos fecales.

Cuadro clínico

Cuando la carga de parásitos es escasa, la infección pasa clínicamente inadvertida. Si la parasitación es importante, se observa dolor y distensión abdominal, anorexia y diarrea, a veces sanguinolenta, y retraso en desarrollo físico e intelectual. Puede presentarse anemia, pérdida de peso, tenesmo y prolapso rectal.

Diagnóstico

Se realiza mediante examen directo, o previa concentración, de las heces en busca de huevos. En las fases iniciales puede aparecer eosinofilia. En casos graves, se pueden observar los adultos en la mucosa del recto prolapsado.

Tratamiento

Se emplea, tanto en adultos como en niños, albendazol p.o. (400 mg durante 3 días). Alternativamente, se usa mebendazol p.o. (100 mg, 2 veces al día, durante 3 días) o ivermectina p.o. (200 μg/kg al día durante 3 días).

Profilaxis

Se recomienda la eliminación sanitaria de las heces humanas, optimizar la calidad del agua, mejorar la higiene personal, realizar una limpieza minuciosa de los vegetales crudos de consumo y llevar a cabo el diagnóstico y el tratamiento de los enfermos.

ASCARIDIASIS

Concepto y etiología

Parasitación de las porciones altas del intestino delgado por *Ascaris lumbricoides,* el nematodo intestinal de mayor tamaño. La infección es asin-

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

tomática en muchos de los casos, aunque a veces puede producir graves lesiones pulmonares u obstrucción del intestino o conductos anejos.

Patogenia

Los adultos miden 20-40 cm de largo por 5 mm de grosor, son cilíndricos, blanquecinos o rosados, y musculosos. Viven fundamentalmente en el yeyuno, sin adherirse a la pared, y se mantienen en la luz intestinal gracias a su característico tono muscular. Su vida media es de 1-2 años; cada hembra produce unos 200 000 huevos diarios. Los huevos fértiles son muy resistentes a condiciones ambientales adversas. Las larvas se desarrollan en su interior en 2-3 semanas en suelos húmedos, particularmente si son arcillosos, templados y sombríos. Cuando se ingieren los huevos embrionados y llegan al tubo digestivo, las larvas quedan en libertad. A continuación atraviesan la pared intestinal, entran en las arborizaciones de la vena porta y, por la sangre, en unos 7 días alcanzan el pulmón, penetran los alvéolos, ascienden por la tráquea para ser deglutidas y retornar al tubo digestivo. Se estima que en 2 meses se desarrollan los adultos y las hembras grávidas eliminan los primeros huevos en las heces. La patogenia que desencadena el parásito es consecuencia de las migraciones y de la carga parasitaria.

Epidemiología

La ascaridiasis es la nematodiasis humana más frecuente y presenta distribución mundial, con una mayor prevalencia en países tropicales, donde los niveles higiénicos y sanitarios son bajos, o se utilizan heces humanas como fertilizantes. La infección puede desarrollarse en personas de todas las edades y normalmente es ligera o moderada, si bien los niños, grupo de población más afectado, sufren las parasitaciones más intensas. La transmisión se realiza por ingestión de suelo, agua o vegetales contaminados con los huevos embrionados.

Cuadro clínico

Se distingue entre la forma pulmonar y la intestinal. La ascaridiasis pulmonar coincide con la migración de las larvas a través del pulmón, y se caracteriza por fiebre, tos, molestias retroesternales, sibilancias y dificultad respiratoria *(síndrome de Löffler).* Estos síntomas van asociados con infiltración pulmonar y eosinofilia marcada, así como con reacción urticariforme o edema, sobre todo si ha existido una sensibilización previa. Las manifestaciones de la ascaridiasis intestinal dependen de la carga parasitaria. Con frecuencia es asintomática, si la carga es moderada, pueden aparecer trastornos digestivos inespecíficos como dolor abdominal, cólico, anorexia, náuseas, vómitos e incluso malabsorción. Durante esta fase la eosinofilia disminuye e incluso desaparece. Por último, si la parasitación es elevada, y sobre todo en niños, los vermes pueden apelotonarse en el intestino delgado y producir obstrucción, invaginación o volvulación. Además, la gran movilidad de los gusanos facilita su penetración y posterior obstrucción del colédoco, el conducto de Wirsung o el apéndice. En consecuencia, una colecistitis, un episodio de colangitis o de pancreatitis, la aparición de un absceso hepático o una apendicitis pueden ser manifestaciones de la parasitación. Complicaciones más raras son la perforación de la pared intestinal normal y el paso a través de suturas entéricas tras cirugía reciente.

Diagnóstico

Se basa en el hallazgo de los huevos característicos en las heces de los pacientes; frecuentemente, se requieren técnicas de concentración. En raras ocasiones, durante la fase de migración, se observan larvas en el esputo y en el aspirado gástrico o adultos que salen de la boca, ano o nariz. Las técnicas de imagen permiten la visualización del ascárido en el intestino, en conductos biliares o pancreáticos.

Tratamiento

Se recomienda, tanto en adultos como en niños, la administración p.o. de albendazol (400 mg, dosis única); alternativamente, se usa mebendazol p.o. (100 mg, 2 veces al día, durante 3 días), ivermectina p.o. (150-200 μg/kg al día, dosis única) o levamisol p.o. (2,5 mg/kg, dosis única) resultan eficaces. Por último, se recurre a la cirugía en complicaciones digestivas graves, aunque siempre se prefiere adoptar una actitud conservadora. En cuanto a las manifestaciones pulmonares de hipersensibilidad, pueden requerir el empleo de glucocorticoides.

Profilaxis

Es fundamental la eliminación adecuada de las heces, el saneamiento correcto del agua, y la educación sanitaria. La profilaxis individual incluye higiene adecuada de manos, lavado cuidadoso de vegetales, no utilización de heces humanas como fertilizantes. Se aplica tratamiento en masa de la población en áreas endémicas adecuadamente pautado.

ESTRONGILOIDIASIS

Concepto y etiología

Enfermedad producida por *Strongyloides stercoralis,* ampliamente distribuido por regiones tropicales y templadas, con capacidad de adaptarse a la vida libre y a la vida parasitaria. Los adultos parásitos, hembras, se localizan en las partes altas del intestino delgado sin causar en general sintomatología grave, aunque tienen la capacidad de multiplicarse en el mismo hospedador, lo que ocasiona la persistencia de infecciones leves durante años en individuos inmunocompetentes o produce el síndrome de hiperinfección que puede provocar la muerte en pacientes inmunodeprimidos.

Patogenia

Las hembras parásitas son filiformes, transparentes e incoloras y alcanzan 2 mm de longitud. Depositan los huevos en el intestino, donde también se produce la eclosión de las larvas rabditiformes (no infectantes para el ser humano). Las larvas rabditiformes se eliminan con las heces y en el suelo se transforman en filariformes (infectantes para el ser humano), que atraviesan la piel humana y se incorporan a circulación venosa, llegan a los pulmones y penetran en los alvéolos. De los alvéolos ascienden por la tráquea, son deglutidas y en el intestino evolucionan a adultos que comienzan la puesta de huevos. Además del ciclo biológico comentado, *S. stercoralis* tiene la capacidad de adaptarse a la vida libre en el suelo, con evolución hacia el parasitismo bajo presión ambiental, en cuyo caso sigue el desarrollo explicado.
En ocasiones, las larvas rabditiformes se transforman también en filariformes en el intestino y, a través de la mucosa intestinal o la piel perianal, se incorporan al torrente circulatorio y cierran el ciclo en el mismo hospedador. Dicho ciclo infectante tiene relevancia, ya que la parasitosis puede perpetuarse durante décadas o conducir al síndrome de hiperinfección, o estrongiloidiasis diseminada, en individuos inmunodeprimidos, especialmente si reciben glucocorticoides (p. ej., trasplantados) o se encuentran infectados con HTLV-1. En caso de hiperinfección, la larva filariforme se disemina por todo el cuerpo; puede alcanzar cualquier órgano o tejido y ocasionar graves trastornos, incluso la muerte.

Epidemiología

S. stercoralis se encuentra ampliamente distribuido por regiones tropicales y subtropicales, especialmente en zonas rurales. A menudo la parasitosis está asociada con la realización de actividades agrícolas y con caminar con los pies descalzos. También puede aparecer de forma esporádica en zonas templadas, principalmente en instituciones cerradas y áreas con condiciones ecológicas favorables para la transmisión del parásito. Todas las edades son susceptibles a la infección, con mayor susceptibilidad en individuos con HTLV-1. Además, se ha descubierto que otras especies del género pueden infectar al hombre. Así, en partes de África se ha identificado a *S. fuelleborni* y en Papúa-Nueva Guinea a *S. fuelleborni kellyi.*

Cuadro clínico

Hay tres tipos de manifestaciones clínicas (cutáneas, pulmonares e intestinales), que pueden presentarse durante la enfermedad aguda, la crónica o el síndrome de hiperinfección. La *infección aguda,* con pápula pruriginosa relacionada con la penetración cutánea de la larva, no suele

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ser recordada por la mayoría de los pacientes. El paso larvario pulmonar puede ocasionar un cuadro de tos y broncoespasmo con infiltrados fugaces que recuerda al síndrome de Löffler con eosinofilia. Unas 4 semanas después de la infección aparecen las primeras molestias intestinales, dolor epigástrico con diarrea esteatorreica y eosinofilia. El cuadro intestinal inicial tiende a autolimitarse, aunque la infección continúe. La *infección crónica* ofrece múltiples posibilidades de presentación; los síntomas son continuos o recurrentes. El cuadro intestinal suele ser vago, con episodios diarreicos intermitentes. También puede instaurarse un cuadro clásico de malabsorción. En cuanto al cuadro dérmico, puede aparecer urticaria estacionaria y *larva currens,* o migración de larvas por la dermis. La *larva currens* es un síndrome cutáneo típico de autoinfección, que se caracteriza por la presencia de elevaciones serpiginosas y pruriginosas, rodeadas por un halo eritematoso en llamarada. Las lesiones aparecen en grupos, principalmente en tronco, y en unas horas se trasladan a un área próxima o desaparecen. El *síndrome de hiperinfección* o *estrongiloidiasis diseminada* ocurre en pacientes que eran meros portadores asintomáticos y que por inmunodepresión pueden desarrollar una infestación larvaria masiva y presentar una enfermedad aguda grave, en la que habrá una transformación desproporcionada de larvas rabditiformes a filariformes. Su presentación clínica se caracteriza por un cuadro diarreico con esteatorrea muy intensa y que, en caso de afección del colon, importante, causa una colitis disenteriforme grave. El cuadro intestinal ocasiona también íleo paralítico y múltiples derrames serosos, al tiempo que se puede establecer una septicemia bacteriana. La migración larvaria masiva provoca tos hemoptoica, disnea y sibilancias. En el sistema nervioso central, la invasión puede producir cuadros meningoencefalíticos. También se han descrito cuadros de parálisis respiratoria muscular hiperpotasémica. En cualquiera de estas localizaciones el hallazgo de una eosinopenia es un hecho permanente. Los pacientes que constituyen el grupo de alto riesgo son aquellos en situación de deficiencia inmunitaria, como pacientes con malnutrición, trasplantados, enfermos tratados con glucocorticoides y sujetos infectados por HTLV-1.

Diagnóstico

Se lleva a cabo mediante el estudio directo de heces con pequeño aumento (×10) para ver las larvas rabditiformes móviles características. Conviene examinar tres o más muestras fecales, tomadas a intervalos de 2 días, para asegurar el diagnóstico. A veces son necesarias técnicas de concentración y cultivo, y en los casos con sintomatología leve resulta mejor investigar la presencia de las larvas en el duodeno, por aspirado del jugo duodenal y centrifugación o bien mediante una cápsula (enterotest o prueba del hilo). Se puede examinar el esputo en caso de afectación pulmonar. En los últimos años se han realizado grandes esfuerzos para el desarrollo de pruebas serológicas específicas basadas en la detección de anticuerpos; cada vez son más utilizadas a pesar de sus limitaciones.

Tratamiento

Para formas agudas y crónicas, el fármaco de elección es la ivermectina p.o. (200 μg/kg al día, en una dosis, durante 2 días). Como alternativa se recurre al albendazol p.o. (400 mg, 2 veces al día, durante 7 días). Se recomienda el seguimiento del paciente a las 2-4 semanas del tratamiento; si las heces continúan positivas y los síntomas persisten, se repite el tratamiento. En los casos de hiperinfestación se recomienda interrumpir el tratamiento inmunodepresor, si lo hubiera, y prolongar las pautas anteriores hasta que los síntomas remitan y no se detecten larvas en las muestras del paciente durante por lo menos 2 semanas seguidas. En niños se siguen pautas parecidas a los adultos, teniendo en cuenta el peso y la edad para la correcta dosificación.

Profilaxis

Se recomienda la utilización de calzado y guantes. También resulta imprescindible la eliminación sanitaria de las heces y la mejora general de las medidas higiénicas. Por último, con el objeto de evitar exacerbaciones de infecciones latentes, aquellos pacientes con posible infección crónica y que vayan a recibir tratamientos inmunodepresores, deben someterse a un estudio previo de detección del parásito.

UNCINARIASIS. ANQUILOSTOMIASIS

Concepto y etiología

Parasitosis del duodeno y partes altas del yeyuno producida por *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus.* Ampliamente extendidas por regiones tropicales y subtropicales, aunque cada especie con distribución geográfica característica.

Patogenia

Son pequeños y fusiformes, de unos 10 mm de longitud, color grisáceo-blanquecino y provistos de una cápsula bucal con dos pares de dientes curvos *(A. duodenale)* o dos láminas semicirculares *(N. americanus),* estructuras que utilizan para fijarse y dañar la mucosa intestinal, donde se nutren de la sangre de los capilares. Cada hembra pone unos 10 000 huevos diarios. Los huevos de las dos especies son muy parecidos, ovoides, cubierta fina, tamaño de 60 × 40 μm y se eliminan con las heces. En condiciones de temperatura y humedad favorables embrionan en el plazo de 24 h y liberan una larva rabditiforme que, tras varias mudas, pasa a larva filariforme infectante. La vida media de un adulto es de unos 6 años. La infección de un nuevo hospedador se produce en general por el paso de la larva filariforme a través de la piel íntegra, sobre todo de los pies. Una vez incorporada, la larva es transportada por la circulación hasta los pulmones donde, tras penetrar en los alvéolos, remonta el árbol respiratorio, alcanza la faringe y es deglutida, para completar su desarrollo y maduración en el intestino. Puede ocurrir, aunque con menor frecuencia, la infección a través de la mucosa bucal o bien la deglución directa de la larva, que en este caso no migra por los tejidos. Las hembras grávidas comienzan la puesta de huevos 4-6 semanas después de penetrar la piel.

La patogenia de la uncinariasis resulta de la penetración de la piel del enfermo, la migración larvaria y el asentamiento intestinal de los vermes; esta última etapa es la que produce los mayores daños. La pérdida de sangre derivada de la incorporación de los adultos a la mucosa intestinal es la causa de los principales trastornos, y su gravedad depende del número de vermes, la duración de la infección, reservas de hierro del hospedador y contenido en hierro de la dieta.

Epidemiología

A. duodenale y *N. americanus* se extienden por regiones tropicales y subtropicales, con predominio de la primera especie en el Mediterráneo, Oriente Medio y Asia, y la segunda en América Central, Sudamérica y África tropical. Su distribución está limitada por los requerimientos climáticos del desarrollo de los huevos y la supervivencia de las larvas filariformes. La susceptibilidad a la infección es general en toda la población, si bien los niños frecuentemente albergan las mayores cargas parasitarias. La transmisión de la uncinariasis se produce a través de la piel de pies y tobillos. En ocasiones, uncinarias del perro y del gato *(A. braziliense, A. caninum)* pueden penetrar la piel del ser humano, aunque después no progresan en su desarrollo. Las larvas producen canales inflamatorios, serpenteantes bajo la piel, para dar lugar a un cuadro que se denomina *larva cutánea migrans* o *erupción reptante.*

Cuadro clínico

Se distinguen tres cuadros clínicos diferenciados. El *cuadro cutáneo* se caracteriza por prurito intenso, eritema, erupción vesicular y papular, cuadro que se conoce como *picor* o *sarna de la tierra.* También hay pacientes sin manifestaciones dérmicas definidas, y que no recuerdan la presencia de una pápula pruriginosa en el lugar de infección. El *cuadro pulmonar* puede aparecer como un síndrome que semeja al de Löffler, con síntomas transitorios como tos seca, sibilancias, eosinofilia en esputo y en sangre periférica. El *cuadro digestivo* cursa con dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso. A veces se han descrito casos de malabsorción principalmente en niños. Junto con los síntomas intestinales descritos también se presenta anemia ferropénica y malnutrición crónica, manifestaciones más graves de la enfermedad que en parasitaciones intensas determinan retraso en el desarrollo, físico e intelectual, de los niños, compromiso de la salud de la madre embarazada y de su hijo, y cardiopatía anémica hipercinética. La eosinofilia es frecuente.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece por la identificación de los huevos del gusano en las heces, ya sea directamente o mediante técnicas de concentración; se recurre a técnicas moleculares que faciliten la diferenciación especie-específica. Los pacientes muestran a menudo eosinofilia.

Tratamiento

Se emplea tanto en adultos como en niños una dosis p.o. única de albendazol (400 mg). También se puede utilizar mebendazol p.o. (100 mg, 2 veces al día, durante 3 días) o pamoato de pirantel p.o. (11 mg/kg hasta 1 g, durante 3 días). El pirantel se suele usar en dosis repetidas para reducir o eliminar infecciones intensas. La terapia con hierro para controlar la anemia es un complemento imprescindible. Las larvas migratorias y las larvas latentes se tratan con albendazol p.o. (400 mg, dosis única) o mebendazol p.o. (100 mg, 2 veces al día, durante 3 días); en casos graves, o de repetición, se pueden necesitar más dosis. Se deben ajustar las pautas pediátricas según edad y sexo.

Profilaxis

Se recomienda la eliminación adecuada de las heces mediante redes de saneamiento adecuadas y resulta imprescindible una buena educación sanitaria, utilización de calzado, y el diagnóstico y el tratamiento correctos de los enfermos.

OTROS NEMATODOS INTESTINALES

Anisakiasis

Consultar la descripción de anisakiasis en el capítulo 282, Filariasis e infecciones relacionadas. Otras infecciones causadas por nematodos tisulares.

Capilariasis

Parasitosis del yeyuno, producida por *Capillaria philippinensis.* Detectada en Filipinas y Tailandia, se contrae por ingestión de pescado crudo, o poco cocinado, contaminado con las larvas del nematodo. Durante la enfermedad se puede presentar dolor abdominal difuso, diarrea, borborigmo, anorexia, edema, debilidad muscular y emaciación, pérdida de peso, malabsorción y enteropatía con pérdida de proteínas, lo que ocasiona finalmente la muerte del enfermo si no se le trata convenientemente. El diagnóstico se realiza mediante examen directo, o previa concentración, de las heces para aislar e identificar las formas parasitarias. Se recomienda el estudio de varias muestras. Para su tratamiento se emplea mebendazol p.o. (200 mg, 2 veces al día, durante 20 días) o albendazol p.o. (400 mg/día, durante 10 días). Las recidivas requieren la administración del fármaco durante más tiempo. Para prevenir la enfermedad se debe evitar el consumo de pescado de agua dulce crudo o poco cocinado, en las áreas geográficas indicadas. Se ha descrito otra especie de *Capillaria, C. hepatica* que invade al ser humano accidentalmente. *C. hepatica* alcanza el estado adulto en el hígado humano para producir una serie de alteraciones hepáticas graves que pueden provocar la muerte del paciente.

Tricostrongiliasis

Zoonosis causada por varias especies de *Trichostrongylus,* nematodos intestinales de animales herbívoros (ovejas, cabras, vacas y camellos). La enfermedad es poco frecuente y se presenta en individuos en contacto con rumiantes, hospedadores habituales de los tricostrongílidos. Los rumiantes adquieren la infección cuando ingieren las larvas, y sin migración tisular el parásito se transforma en adulto directamente en el intestino. El ser humano interfiere en el ciclo de manera accidental, mediante la ingestión de las larvas filariformes en alimentos o agua contaminados. La patogenia de la enfermedad deriva de la fijación de los nematodos a la mucosa de las partes altas del intestino delgado y de la carga parasitaria. Con respecto a la clínica, la mayoría de las infecciones son asintomáticas. En caso de parasitaciones intensas se puede presentar dolor epigástrico, anorexia, náuseas, diarrea persistente y anemia. El diagnóstico de la enfermedad se realiza a través de la observación de los huevos en las heces, o cultivo de la muestra para aislar y estudiar las correspondientes larvas. También se puede recurrir al análisis directo del aspirado duodenal. El tratamiento se realiza con pamoato de pirantel (11 mg/kg hasta 1 g, en una dosis); alternativamente, se emplea mebendazol p.o. (100 mg, 2 veces al día, durante 3 días) o albendazol p.o. (400 mg, en una dosis).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Garcia LS. Diagnostic Medical Parasitology. 6th ed. Washington DC: ASM Press; 2015.

Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Microbiología médica. 7.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2014.

The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. Drugs for Parasitic Infections 2013; 11: e1. Disponible en: http://www.uab.edu/medicine/gorgas/images/docs/syllabus/2015/03_Parasites/RxParasitesMedicalLetter2013.pdf (Acceso el 3 de mayo de 2015.)

INFECCIONES CAUSADAS POR CESTODOS

J. Muñoz Gutiérrez, J. Gómez Junyent

Los cestodos son gusanos planos y hermafroditas que habitualmente requieren dos hospedadores para mantener su ciclo vital. Las formas adultas son parásitos de animales vertebrados y algunos de estos afectan fundamentalmente a humanos, mientras que otros parasitan animales pero pueden producir infección humana. Los cestodos que más frecuentemente afectan a humanos son *Taenia saginata, Taenia solium, Diphyllobothrium latum, Hymenolepis nana* y *Echinococcus granulosus.* Pese a algunas diferencias, el ciclo vital de estos parásitos sigue un patrón común. Los huevos liberados en las heces del hospedador definitivo son ingeridos por un hospedador intermediario. En el tubo digestivo de este se liberan las oncoesferas o larvas, capaces de atravesar la pared intestinal y migrar a los tejidos, donde formarán quistes. El hospedador definitivo se infecta de nuevo al ingerir los tejidos infectados del hospedador intermediario. La mayoría de las especies completan el ciclo vital con la participación de hospedador intermediario y definitivo; sin embargo, *H. nana* es capaz de realizarlo en una sola especie animal, mientras que *D. latum* requiere más de dos.

Los adultos de *T. solium*, *T. saginata*, *H. nana* y *D. latum* infectan el tracto gastrointestinal en humanos, cuando estos actúan como hospedador definitivo, dando lugar a las cestodosis intestinales. En cambio, las formas larvarias de *T. solium* y *E. granulosus* pueden producir enfermedad a distancia en el ser humano, cuando este actúa como hospedador intermediario, dando lugar a las cestodosis larvarias. Las cestodosis intestinales acostumbran a generar poca repercusión en la salud del ser humano. Sin embargo, las cestodosis larvarias producen infecciones por helmintos más importantes y potencialmente graves.

CESTODOSIS INTESTINALES

Teniasis

Concepto y etiología

La teniasis está causada principalmente por dos especies de *Taenia* y el hombre es el huésped definitivo. Son *T. saginata* y *T. solium*, que se adquieren por la ingesta de carne cruda o poco cocinada de vacuno o cerdos, respectivamente. Existen diferencias morfológicas que permiten identificar las dos especies (tabla 280-1).

Aunque de distribución mundial, ambas infecciones son más frecuentes en aquellas zonas donde el consumo de carne cruda o poco cocinada es frecuente. En las últimas décadas, sin embargo, la educación

Tabla 280-1 Características principales y diferenciales de las formas adultas de *Taenia saginata* y *Taenia solium*

	TAENIA SAGINATA	*TAENIA SOLIUM*
Longitud (m)	≤ 5	2-7
Escólex	Ventosas	Ventosas y ganchos
Ramas uterinas	> 12	< 10
Número de huevos	100 000	50 000

SECCIÓN XVII

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

sanitaria y las medidas higiénicas comunitarias han favorecido que su incidencia haya disminuido en muchos países.

Cuadro clínico y exploraciones complementarias

La mayoría de los pacientes con infecciones por *Taenia* son portadores asintomáticos y eliminan proglótides (segmentos más maduros con huevos) en las heces intermitentemente o de forma espontánea. Ocasionalmente, los pacientes pueden presentar síntomas inespecíficos como epigastralgia, prurito anal, náusea o anorexia. Algunos pacientes presentan urticaria. La eosinofilia no es habitual, aunque puede estar presente.

Hay que tener presente que los individuos parasitados por *T. solium* tienen un mayor riesgo de cisticercosis por autoinfección fecal-oral, así como los familiares y convivientes.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico se realiza mediante la observación de los huevos característicos en las heces o la presencia de proglótides. Estas permiten diferenciar las especies y pueden encontrarse también en los márgenes anales. En ocasiones, la cinta de Graham puede ser un método útil para detectar huevos. Sin embargo, dado que la eliminación de estos es intermitente, la observación directa de heces es habitualmente poco sensible. Con el objetivo de mejorar la sensibilidad, se han desarrollado técnicas inmunológicas y moleculares. Se pueden detectar antígenos de *Taenia* en heces, aunque este test puede presentar reacciones cruzadas.

El tratamiento se realiza con prazicuantel, que se administra en dosis única a 10 mg/kg de peso. La niclosamida también se ha utilizado ampliamente.

Profilaxis

Las principales medidas de prevención se basan en mejorar las condiciones higiénicas de la población, evitando que el ganado ingiera las heces humanas. Para ello, es importante el desarrollo de letrinas o la correcta evacuación de heces en sitios inaccesibles para el ganado. La educación sanitaria es, asimismo, importante. La inspección de carne para identificar quistes y su congelación a –10 °C durante 5 días son medidas complementarias.

Himenolepiasis

Concepto y etiología

Se produce por la infestación por *Himenolepsis nana*, cuyo adulto es más pequeño que otros cestodos (4 cm longitud). Su ciclo vital es único entre los cestodos, ya que el hombre puede ser tanto hospedador definitivo como intermediario. El cestodo adulto libera huevos que pueden eclosionar a nivel intestinal. Las oncoesferas se adhieren a la mucosa, transformándose en la larva cisticercoide, que migra de nuevo a la luz intestinal cuando ha completado el desarrollo. La autoinfección permite, por tanto, la persistencia de la infección durante años.

Los huevos liberados en las heces pueden contaminar agua, alimentos o transmitirse directamente persona-persona, aunque también pueden ser ingeridos por insectos. En estos se desarrolla la larva cisticercoide, pudiendo afectar al hombre cuando ingiere al insecto de forma accidental. Los roedores pueden actuar también como hospedador definitivo.

Típicamente de países con climas cálidos y malas condiciones higiénicas, afecta principalmente a niños, con una prevalencia que puede llegar a ser del 5%-10%.

Cuadro clínico y exploraciones complementarias

La mayoría de las infecciones son asintomáticas, pero pueden aparecer síntomas a medida que aumenta la carga parasitaria. Dolor abdominal de tipo cólico, anorexia, diarrea y prurito anal son síntomas frecuentes. También se han descrito síntomas como la cefalea o la irritabilidad en niños.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico se establece por la identificación de huevos o proglótides en las heces. El prazicuantel es el tratamiento de elección de la himenolepiasis a dosis de 25 mg/kg de peso y la niclosamida también se ha empleado.

Profilaxis

La mejora de las condiciones higiénico-sanitarias y las campañas educativas son las principales iniciativas preventivas para el control de la himenolepiasis.

Difilobotriasis

Concepto y etiología

Diphyllobothrium latum es un cestodo largo (≤ 10 m) que se transmite por la ingesta de pescado crudo o poco cocido (salmón, trucha, perca u otro) que contiene larvas del parásito. La infección se observa predominantemente en aquellas zonas donde es frecuente el consumo de pescado crudo, como en el norte de Europa (Escandinavia), Rusia y Japón. Otras zonas donde se dan casos son los lagos de Suiza, el norte de Italia y Francia.

Cuadro clínico y exploraciones complementarias

La mayoría de las infecciones son asintomáticas, aunque síntomas inespecíficos como fatiga, diarrea o astenia pueden aparecer. La manifestación clásica es la anemia megaloblástica por déficit de vitamina B_{12}. Se cree que compite con el hospedador por la absorción de esta vitamina y es más frecuente que aparezca si los niveles estaban en el límite bajo. Habitualmente, la anemia es poco frecuente, aunque cuando el déficit es grave puede provocar síntomas (pancitopenia, glositis, clínica neurológica).

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico se establece por la identificación de huevos o proglótides en las heces. El tratamiento se realiza con prazicuantel, aunque la niclosamida también es una opción.

Profilaxis

La detección y el tratamiento de casos en humanos, la mejora de las condiciones higiénicas y las campañas educativas sobre los hábitos alimentarios son los principales pilares en los que se asienta el control de esta infección.

Otras cestodosis intestinales

Dipylidium caninum produce una infección zoonótica en niños que accidentalmente ingieren pulgas de perro que contienen la larva del parásito. Si bien la infección es habitualmente asintomática, puede producir síntomas gastrointestinales inespecíficos. El tratamiento es con prazicuantel.

■ CESTODOSIS LARVARIAS

Cisticercosis

Concepto y etiología

La cisticercosis se caracteriza por la afectación de órganos y tejidos por la larva cisticercoide de *T. solium.* Aunque la cisticercosis se puede producir en cualquier tejido, las larvas tienen especial tropismo por tejido subcutáneo y muscular y sistema nervioso central (SNC).

Se produce fundamentalmente en aquellas áreas donde la convivencia de cerdos y humanos es estrecha. Aunque su incidencia ha disminuido mucho en países desarrollados en las últimas décadas, esporádicamente se pueden presentar casos en individuos con mayor riesgo, especialmente pastores y granjeros. Sin embargo, es una infección frecuente en Centroamérica, Sudamérica, el sudeste asiático y China. También se considera endémica en el África subsahariana, aunque existen menos datos en estas zonas. Actualmente, el incremento de los flujos migratorios de estas zonas ha provocado el aumento del número de casos en aquellos países donde la transmisión es baja.

Fisiopatología

Los humanos desarrollan cisticercosis tras la ingesta de huevos de *T. solium* por vía fecal-oral, ya sea por contacto estrecho con animales infectados o por transmisión persona-persona. En el intestino delgado, las oncoesferas emergen de los huevos y son capaces de penetrar la pared hasta acceder a la luz vascular. De ahí son llevados por el torrente sanguíneo hasta los tejidos donde madurarán y se convertirán en cisticercos o quistes. Este proceso habitualmente tarda entre 3 y 8

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

semanas. La mayoría de los quistes miden menos de 1 cm, aunque el tamaño es variable entre menos de 1 mm y 2 cm. Únicamente se podrá desarrollar un pequeño número de quistes, ya que una gran parte de ellos mueren al establecerse en los tejidos. Asimismo, la barrera hematoencefálica dificulta el acceso de la respuesta inmunitaria al SNC. Habitualmente tras varios años, los quistes empiezan a degenerar, lo que puede activar una respuesta inflamatoria. La activación inmunoinflamatoria, dirigida a la membrana o a antígenos de los quistes, es capaz de generar edema y es responsable de la mayoría de los síntomas, especialmente en el SNC. En el proceso de degeneración los quistes evolucionan de fase vesicular a coloidal, rodeándose de un infiltrado inflamatorio. Finalmente, la respuesta inflamatoria disminuye progresivamente, el quiste se calcifica y el escólex es sustituido por tejido fibrótico. En un mismo paciente, al mismo tiempo, pueden estar presentes quistes viables y no viables, coexistiendo con varios grados de inflamación y edema en los tejidos.

Cuadro clínico

Los síntomas de la cisticercosis son variables y dependen del número, localización y estadio de los quistes. Habitualmente, se divide entre aquellas formas que afectan al SNC (neurocisticercosis) y las que afectan a otros tejidos.

Neurocisticercosis

Las manifestaciones clínicas de la neurocisticercosis pueden abarcar desde una infección completamente asintomática hasta enfermedad grave. La localización de los quistes en el parénquima cerebral, en el espacio extraparenquimatoso o en ambos va a determinar las características de los síntomas.

Neurocisticercosis parenquimatosa

Esta es la forma más frecuente y se produce habitualmente entre 3 y 5 años tras la infección. La principal manifestación son las convulsiones. Se calcula que el 30% de los pacientes de zonas endémicas con epilepsia tienen neurocisticercosis, siendo especialmente frecuente en la epilepsia de presentación en la edad adulta. Las convulsiones suelen ser focales con generalización secundaria y habitualmente responden a los antiepilépticos. Los pacientes con lesiones calcificadas o con múltiples quistes tienen mayor riesgo de presentar convulsiones recurrentes.

Otros síntomas asociados a lesiones ocupantes de espacio pueden aparecer, como déficits focales, ya sean motores o sensitivos. En ocasiones, la presencia de múltiples quistes con una intensa respuesta inflamatoria puede dar lugar a un cuadro clínico similar a una encefalitis subaguda, provocando epilepsia, focalidad neurológica, alteración del nivel de conciencia o hipertensión intracraneal.

Neurocisticercosis extraparenquimatosa

Se caracteriza por la afectación de los espacios intraventricular y/o subaracnoideo. La presencia de quistes en los ventrículos se asocia típicamente al desarrollo de hidrocefalia obstructiva, con cefalea, náuseas y vómitos, alteración del nivel de conciencia o pérdida de visión con papiledema. La presentación puede ser subaguda o crónica, aunque la afectación del cuarto ventrículo se relaciona con una instauración rápida de la clínica y con la pérdida del nivel de conciencia con los movimientos cefálicos (síndrome de Brun).

Los quistes situados en el espacio subaracnoideo, especialmente a nivel basal, pueden crecer de forma desproporcionada y agrupada, en forma de racimo, sin observarse escólex en su interior, dando lugar a la llamada *neurocisticercosis racemosa.* La hipertensión intracraneal con hidrocefalia es una manifestación frecuente de esta forma clínica. La inflamación asociada a estos quistes se asocia también a aracnoiditis crónica, que puede presentarse con meningitis, accidente cerebrovascular o vasculitis cerebral.

Neurocisticercosis espinal

La médula espinal también puede afectarse por los quistes de *T. solium*, aunque es infrecuente. Puede producirse por la diseminación de la neurocisticercosis racemosa de los espacios subaracnoideos basales. Los pacientes pueden presentar dolor radicular, parestesias o síntomas motores y/o alteraciones de esfínteres.

Cisticercosis ocular

Los quistes pueden situarse en la retina, humor vítreo, cámara anterior, conjuntiva o músculos extraoculares. Pueden provocar alteración de la visión, dolor ocular o diplopía. La afectación retiniana suele considerarse una forma de neurocisticercosis y debería descartarse con fondo de ojo en todos los pacientes con afectación neurológica antes del inicio del tratamiento.

Cisticercosis muscular y subcutánea

La presencia de quistes en músculos y tejidos subcutáneos suele pasar inadvertida, ya que la mayoría de los pacientes no presentan síntomas. Ocasionalmente, se observan quistes intramusculares calcificados cuando se realiza una radiografía por otro motivo. Los pacientes con gran número de quistes pueden presentar miopatía.

Diagnóstico

El diagnóstico de la neurocisticercosis se basa fundamentalmente en la presentación clínica y en los hallazgos de las pruebas de neuroimagen. Los datos epidemiológicos de residencia en área endémica, cría de cerdos o tener un familiar con *T. solium* intestinal orientan hacia la sospecha clínica. Asimismo, la presencia de nódulos musculares o subcutáneos sugiere el diagnóstico y pueden ser extraídos para su visualización microscópica.

Las pruebas de imagen del SNC son fundamentales para el diagnóstico y permiten establecer el tipo de neurocisticercosis y el estadio evolutivo de los quistes (vesicular, coloidal, granular, fibroso y calcificado). La RM es superior a la TC para la caracterización de las estructuras cerebrales y de los quistes, así como de la afectación ventricular y subaracnoidea. La identificación de lesiones en médula espinal y espacio subaracnoideo también debería realizarse con RM. En cambio, la TC permite una mejor visualización de las calcificaciones. La imagen típica de neurocisticercosis es la de un quiste redondo de 1-2 cm de diámetro, de paredes lisas con una estructura en su interior que representa al escólex (fig. 280-1).

La serología es una herramienta diagnóstica que complementa a la clínica y la neuroimagen. Hay que tener en cuenta que un resultado serológico negativo no excluye el diagnóstico si la clínica y las pruebas de imagen lo sugieren. El test de elección para detección de anticuerpos en suero es el *Western blot.* Su sensibilidad es de alrededor del 98% para pacientes con dos o más lesiones en el SNC, pero disminuye al 50%-60% en pacientes con lesión única, siendo incluso menor si las lesiones son calcificadas. Su positividad no es diagnóstica de neurocisticercosis y, por tanto, siempre hay que

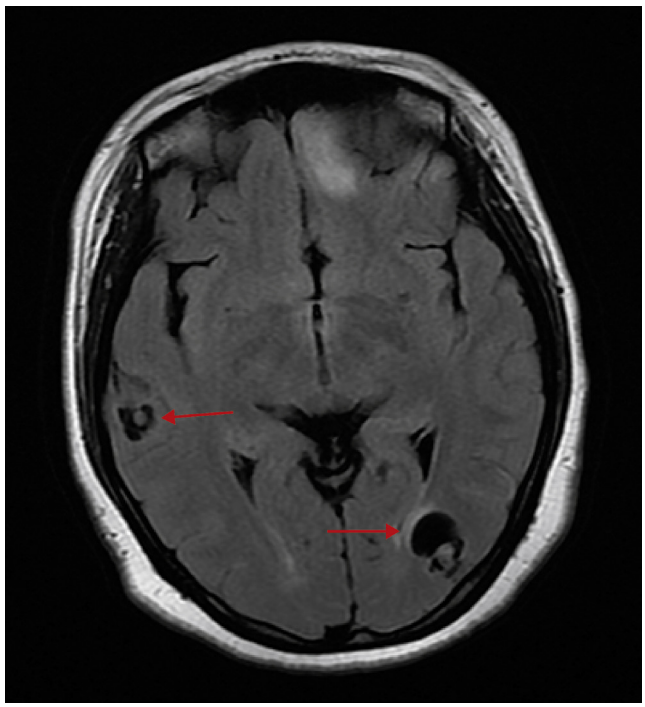


Figura 280-1 Imagen de RM que muestra quistes de neurocisticercosis, con la presencia de opacidad interior, que representa el escólex *(flechas).*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

realizar prueba de imagen para el diagnóstico definitivo. La detección de antígeno en suero por métodos ELISA también está disponible, aunque son menos sensibles que el *Western blot.* Sin embargo, su realización puede ser útil para monitorizar el curso de la enfermedad y la efectividad del tratamiento, especialmente para aquellos con afectación subaracnoidea complicada. Tanto *Western blot* como ELISA pueden realizarse en líquido cefalorraquídeo, aunque la detección de antígeno es especialmente útil.

Pronóstico

La evolución de los pacientes con neurocisticercosis depende de la localización y la carga parasitarias. La afectación intraventricular y subaracnoidea se asocia a gran morbilidad y a potencial mortalidad, especialmente en países con escaso acceso a neurocirugía. En cambio, la afectación parenquimatosa suele presentar mejor pronóstico. Los pacientes con una sola lesión no suelen sufrir convulsiones repetidas, a diferencia de la afectación multiquística, que puede llegar a ser letal.

Tratamiento

Se basa en tres pilares: tratamiento sintomático, tratamiento antiparasitario y tratamiento quirúrgico. Inicialmente, lo más importante es el manejo sintomático como los antiepilépticos o el control de la presión intracraneal. El tratamiento antiparasitario no es una urgencia y, administrado antes de la estabilización del paciente, puede empeorar la situación de este. El algoritmo terapéutico de la neurocisticercosis está ilustrado en la figura 280-2.

Tratamiento sintomático

Los glucocorticoides facilitan la disminución de la inflamación asociada a la enfermedad o la que se produce durante el tratamiento antihelmíntico, previniendo el desarrollo de convulsiones. La neurocisticercosis extraparenquimatosa habitualmente requiere un tratamiento más prolongado con glucocorticoides y, en ocasiones, se emplea metotrexato para poder retirarlos durante un tiempo. Antes de la instauración del tratamiento esteroideo, especialmente si va a ser prolongado, habría que descartar otras infecciones que se pueden reactivar en esta situación, como la tuberculosis o la estrongiloidiasis.

Los antiepilépticos se administran a los pacientes que han presentado convulsiones o como profiláctico en pacientes con múltiples lesiones o que están rodeadas de gran componente inflamatorio.

Tratamiento antiparasitario

Los dos principales antihelmínticos disponibles para el tratamiento de la neurocisticercosis son albendazol y prazicuantel, aunque el primero se ha demostrado más eficaz en la destrucción de quistes. El tratamiento está indicado en quistes vesiculares y coloidales, pero no en los quistes inactivos. Ambos tratamientos han demostrado tasas de curación de quistes cercanas al 60% tras un ciclo de antiparasitarios, por lo que muchos pacientes requieren repetir el tratamiento.

La neurocisticercosis parenquimatosa no complicada se trata habitualmente con albendazol 15 mg/kg al día durante 2 semanas, mientras que la alternativa es prazicuantel 50 mg/kg al día durante 2 semanas. Existe controversia en cuanto a las lesiones únicas, ya que algunos autores sugieren observación mientras que otros prefieren el tratamiento antiparasitario en pautas cortas (3-8 días), porque acorta el tiempo a la resolución radiológica. Recientemente, se ha publicado un ensayo clínico que demuestra superioridad del tratamiento combinado (albendazol y prazicuantel) en comparación con sólo albendazol para aquellos pacientes con tres o más quistes parenquimatosos. El tratamiento antiparasitario no está indicado en caso de encefalitis, ya que puede incrementar la inflamación y empeorar la sintomatología del paciente. Estos casos deberían manejarse con glucocorticoides y medidas de control de la presión intracraneal.

La neurocisticercosis extraparenquimatosa requiere habitualmente tratamiento antiparasitario prolongado o ciclos repetidos. Es fundamental el tratamiento con glucocorticoides asociado a los antihelmínticos. La mayoría de los expertos abogan por mantener el tratamiento antiparasitario durante 2-3 meses y repetir ciclos de antihelmínticos hasta que no haya parásitos viables, ya sea con albendazol en monoterapia o combinándolo con prazicuantel.

Tratamiento quirúrgico

La identificación de hidrocefalia obstructiva y la disminución de la presión intracraneal es una de las medidas iniciales más importantes en estos pacientes. Algunos de estos pueden requerir el drenaje del líquido cefalorraquídeo o incluso la colocación de una válvula de derivación ventriculoperitoneal. Los quistes en ventrículos laterales y en el tercer y cuarto ventrículos suelen requerir tratamiento neuroquirúrgico, habitualmente endoscópico. Igualmente, los pacientes con afectación subaracnoidea se benefician de tratamientos quirúrgicos para disminuir la carga parasitaria.

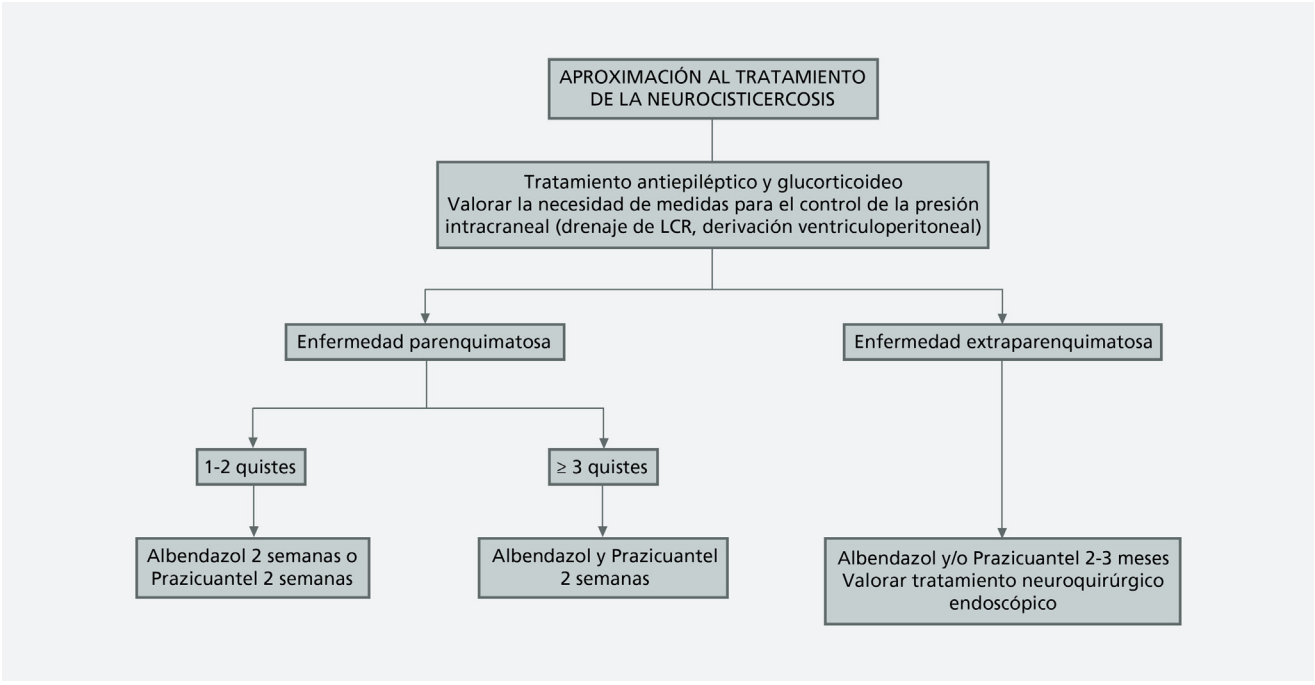


Figura 280-2 Algoritmo terapéutico para la neurocisticercosis. LCR: líquido cefalorraquídeo.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Profilaxis

El control de la cisticercosis depende en gran medida de las mejoras de las condiciones higiénicas en la comunidad, especialmente en relación con la gestión de heces y residuos. Asimismo, las medidas indicadas para el control de las teniasis intestinales son también importantes para el control de la cisticercosis, teniendo en cuenta la potencial transmisión persona-persona.

Equinococosis

Las especies de *Echinococcus* son pequeños cestodos que habitualmente afectan animales. El ser humano puede infectarse por la larva de este parásito. *Echinococcus granulosus* es el agente causal de la equinococosis unilocular o hidatidosis; *Echinococcus multilocularis* es el agente causal de la equinococosis alveolar.

Equinococosis unilocular o hidatidosis

Concepto y etiología

Se caracteriza por la infección larvaria de *E. granulosus,* cuya forma adulta afecta a perros y otros cánidos. Aparte del ser humano, oveja, cabras, camellos o caballos actúan como hospedador intermediario. La presentación clínica en humanos es en forma de quiste hidatídico, que afecta predominantemente a hígado y/o pulmón.

Las infecciones por *E. granulosus* son más frecuentes en aquellas zonas donde se produce la cría de ovejas. Aunque es una infección frecuentemente infradiagnosticada, se cree que la distribución es mundial.

Anatomía patológica

El quiste hidatídico se caracteriza por ser unilocular y relleno de líquido. Está formado por una capa interna germinal, nucleada, donde se produce el líquido hialino y transparente. Esta capa contiene vesículas donde se encuentran los escólex. Por fuera de la capa germinal, se encuentra una membrana laminar, anucleada. La reacción granulomatosa derivada del hospedador y el tejido fibrosis que se produce alrededor del quiste dan lugar a la capa más externa, llamada *periquiste.* El crecimiento del quiste puede provocar la fragmentación de la capa germinal y de las vesículas, lo que puede producir quistes más pequeños en su interior.

Fisiopatología

El ser humano se infecta al consumir agua o alimentos contaminados con los huevos de *E. granulosus,* así como con el contacto directo con perros infectados. Una vez en el intestino, la oncosfera liberada del huevo penetra la pared intestinal, entrando en la circulación sanguínea y/o linfática, desde donde migra al órgano diana. Progresivamente, la oncosfera se desarrolla en una vesícula y finalmente en un quiste hidatídico. El ciclo se cierra cuando el hospedador definitivo ingiere el quiste hidatídico de las vísceras infectadas de un hospedador intermediario.

El principal mecanismo patogénico del quiste hidatídico deriva de su crecimiento concéntrico y expansivo en el órgano afecto, que puede generar compresión del parénquima o de estructuras vecinas. El ser humano genera una respuesta inmunitaria frente al parásito, dando lugar al periquiste, con el objetivo de aislar al quiste hidatídico. Sin embargo, mediante el periquiste, el parásito es capaz de evitar su destrucción por parte de la reacción inmune del huésped. La rotura accidental de un quiste puede ocasionar la diseminación del líquido quístico y de los escólex, lo que puede producir reacciones anafilácticas severas y múltiples quistes secundarios.

Cuadro clínico

La equinococosis tiene un amplio espectro clínico, abarcando desde pacientes asintomáticos a aquellos con enfermedad grave, potencialmente letal. Ocasionalmente, los quistes hidatídicos son hallazgos accidentales tras la realización de pruebas de imagen como ecografías o TC por otro motivo. Con el tiempo, el quiste puede involucionar y llegar a calcificarse. Los síntomas van a depender fundamentalmente del tamaño y localización del quiste hidatídico y de su eventual rotura con salida de líquido, causando reacciones anafilácticas. La localización más frecuente es el hígado, seguido del pulmón, aunque se han descrito quistes hidatídicos en corazón, SNC, riñón, hueso u ojo. La mayoría de los pacientes tienen afectación de sólo un órgano, aunque el 10%-15% presentan enfermedad multiorgánica.

Los quistes hidatídicos hepáticos asientan habitualmente en el lóbulo derecho. Los síntomas más frecuentes son hepatomegalia asociada a masa palpable, dolor en hipocondrio derecho, náuseas y vómitos y, en ocasiones, ictericia por compresión de la vía biliar. Se ha descrito también la cirrosis biliar y el síndrome de Budd-Chiari por efecto masa. Los quistes hepáticos pueden romperse en la vía biliar y producir colangitis o pancreatitis en el peritoneo, lo que causaría peritonitis, o en el espacio pleural y/o árbol bronquial y dar lugar a fístulas o quistes pulmonares.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de los quistes pulmonares son tos, disnea, hemoptisis y disnea. La rotura de los quistes en el árbol bronquial o el espacio pleural puede ocasionar tos, dolor torácico, hemoptisis, neumotórax, derrame pleural o empiema. También puede ocurrir el vómito de material hidatídico (vómica hidatídica). Los quistes pulmonares pueden presentar sobreinfección bacteriana secundaria.

Diagnóstico

El diagnóstico del quiste hidatídico se apoya principalmente en las pruebas de imagen y en la serología. En cuanto a las pruebas de imagen, ecografía, TC y RM son las principales técnicas. La ecografía es la técnica más empleada, porque es fácil y económica y, además, permite monitorizar la respuesta al tratamiento. Actualmente, se emplea la clasificación de la OMS, que, asimismo, también guía la estrategia terapéutica (tabla 280-2). TC y RM permiten una mejor caracterización de los quistes y del parénquima circundante, su tamaño y número, así como de la presencia de rotura o calcificaciones de los mismos. Además, facilitan el diagnóstico de lesiones extrahepáticas y la detección de complicaciones, como sobreinfecciones bacterianas o rotura de los quistes.

Las pruebas serológicas de detección de anticuerpos se utilizan para la confirmación de imágenes ecográficas sugestivas de quiste hidatídico. Las dos técnicas principales disponibles son el ELISA y la hemaglutinación indirecta, que detectan antígenos del líquido hidatídico y son sensibles para quistes hepáticos (85%-98%). La sensibilidad baja notablemente para quistes extrahepáticos (50%-60%) y es más alta para enfermedad multiorgánica. La serología puede ser negativa con quistes inactivos.

La presencia de eosinofilia sugiere la rotura de un quiste y la liberación del líquido contenido, lo que puede provocar reacciones anafilácticas.

Tratamiento

El tratamiento de la hidatidosis depende del número y tamaño de los quistes, de su localización y de la disponibilidad de recursos terapéuticos. Actualmente, las opciones terapéuticas consensuadas se basan en la clasificación de la OMS del quiste hidatídico (v. tabla 280-2) y se basan en dos pilares: cirugía y antiparasitarios.

El tratamiento quirúrgico está indicado en quistes complicados, quistes grandes y aquellos que no son tributarios de procedimientos percutáneos. También suele ser la principal opción en quistes extrahepáticos. Se debe administrar albendazol 15 mg/kg al día durante 1 semana antes y 4 semanas después de la cirugía para minimizar el riesgo de diseminación secundaria en caso de liberación de escólex durante el procedimiento.

Existen dos tipos de procedimientos percutáneos. La técnica de punción, aspiración, inyección de escolicida y reaspiración (PAIR) se utiliza principalmente para quistes uniloculares, es decir, quistes CE1 y CE3a, habitualmente de más de 5 cm. También se realiza para quistes recurrentes tratados sólo con antiparasitarios o cirugía. Las técnicas de cateterización con catéteres de gran calibre pretenden eliminar todo el endoquiste y están indicadas en aquellas lesiones que son difíciles de tratar con PAIR o quistes CE2 y CE3b. En ambos casos está indicado el tratamiento previo y posterior con albendazol.

El tratamiento antiparasitario se puede utilizar en solitario o como adyuvante con las técnicas descritas. Se puede indicar en solitario para quistes CE1 y CE3a y, aunque no se conoce la duración óptima, se suele mantener durante 1-3 meses. El tratamiento de elección es albendazol, aunque mebendazol y prazicuantel también pueden utilizarse. En el caso de rotura quística, el tratamiento con albendazol está indicado para disminuir el riesgo de diseminación secundaria de escólex. Los pacientes con quistes inactivos CE4 y CE5 no requieren tratamiento si no están complicados y únicamente precisan observación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 280-2 Tratamiento de la hidatidosis según estadio de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

ESTADIO DE LA OMS	CARACTERÍSTICAS DEL QUISTE	TAMAÑO	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	ALTERNATIVA TERAPÉUTICA
CE1	Unilocular/activo	< 5 cm	Albendazol	PAIR
		> 5 cm	Albendazol + PAIR	PAIR
CE2	Multilocular/activo	Cualquier tamaño	Albendazol + cateterización o cirugía	Cateterización
CE3a	Desprendimiento de membranas/transicional. En proceso de degeneración	< 5 cm	Albendazol	PAIR
		> 5 cm	Albendazol + PAIR	PAIR
CE3b	Sólido con vesículas hijas/ transicional. En proceso de degeneración	Cualquier tamaño	Albendazol + cateterización o cirugía	Cateterización
CE4	Sólido sin vesículas hijas/ inactivo	Cualquier tamaño	Observación	—
CE5	Calcificado/inactivo	Cualquier tamaño	Observación	—

PAIR: punción, aspiración, inyección de escolicida y reaspiración.

El seguimiento habitualmente se realiza con ecografía, TC o RM cada 3-6 meses inicialmente y posteriormente cada año cuando la situación es estable.

Profilaxis

La educación sanitaria dirigida a evitar el contacto con perros potencialmente infectados es fundamental para evitar la infección, así como evitar que estos ingieran vísceras de animales sacrificados. La administración de antihelmínticos a perros es una medida que se ha demostrado eficaz. Igualmente, se han diseñado estrategias de vacunación de ovejas que son útiles para la prevención de la equinococosis.

Equinococosis alveolar

Concepto y etiología

Se produce por la infección larvaria de *E. multilocularis,* siendo zorros y perros los hospedadores definitivos más frecuentes. El ser humano se infecta de forma accidental y los principales hospedadores intermediarios son los roedores. La equinococosis alveolar se localiza en el hemisferio norte: Europa Central, Rusia, Asia Central, China y partes de Canadá y Alaska. La presencia creciente de zorros y animales similares en zonas urbanas y suburbanas la ha convertido en una enfermedad emergente en estas zonas.

Fisiopatología

El ser humano se infecta tras la ingesta accidental de huevos de *E. multilocularis,* presentes en agua o alimentos contaminados con las heces del hospedador definitivo.

La estructura del quiste multilocular difiere de la del quiste hidatídico, ya que no hay una clara separación con el tejido adyacente. Las capas laminar y externa son delgadas, la capa germinal está frecuentemente ausente y la lesión puede presentar necrosis o calcificaciones centrales. Los quistes raramente presentan escólex en el interior de vesículas o quistes internos. El quiste multilocular se comporta como un proceso maligno con crecimiento excéntrico, invadiendo tejidos. Puede incluso producir enfermedad a distancia, ya sea por invasión local o por diseminación hematógena.

Cuadro clínico y diagnóstico

La infección por *E. multilocularis* se localiza fundamentalmente en el hígado, en forma de una masa con crecimiento gradual durante años. La mayoría de los pacientes presentan malestar general, pérdida ponderal y hepatomegalia con dolor en hipocondrio derecho. Puede provocar también ictericia, colangitis, cirrosis biliar, hipertensión portal y síndrome de Budd-Chiari.

El diagnóstico se basa en las pruebas de imagen y la serología. La ecografía y la TC muestran lesiones irregulares, con paredes no definidas y necrosis y/o calcificación centrales. La serología apoya el diagnóstico por imagen y presenta alta sensibilidad y especificidad. La aspiración percutánea o biopsia son necesarias cuando los test serológicos son negativos, y las pruebas de imagen, compatibles; la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en estos casos puede ser de utilidad.

Tratamiento

La principal opción de tratamiento es la cirugía, con exéresis completa del tejido infectado. La posibilidad de una resección curativa dependerá de la extensión y la localización de la lesión, la presencia de metástasis y las comorbilidades del paciente. El trasplante hepático puede considerarse también en ciertos casos.

El tratamiento farmacológico consiste en albendazol y habitualmente se mantiene durante 2 años tras la cirugía. Estos pacientes requieren seguimiento durante al menos 10 años para descartar recurrencias.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Acta Trop 2010;114:1-16.

Brunetti E, White AC Jr. Cestode Infestations: hydatid disease and cysticercosis. Infect Dis Clin North Am 2012;26:421-35.

Garcia HH, Nash TE, Del Brutto OH. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. Lancet Neurol 2014;13:1202-15.

Nash TE, Garcia HH. Diagnosis and treatment of neurocysticercosis. Nat Rev Neurol 2011;7:584-94.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ESQUISTOSOMIASIS Y OTRAS INFECCIONES CAUSADAS POR TREMATODOS

Capítulo 281

J. Muñoz Gutiérrez

Los *trematodos* o *duelas* son helmintos planos *(platelmintos)* de cuerpo no segmentado. De entre ellas, la infección por esquistosoma es la más relevante en la salud pública, especialmente en el África subsahariana.

ESQUISTOSOMIASIS O BILHARZIASIS

ETIOLOGÍA

La esquistosomiasis o bilharziasis es una enfermedad parasitaria incluida dentro del grupo de las enfermedades tropicales olvidadas y que afecta a cientos de millones de personas en 76 países tropicales o subtropicales. La infección está causada por el *Schistosoma,* cuyos adultos viven en los vasos sanguíneos del hospedador humano, y por eso en ocasiones son llamadas *duelas sanguíneas.* A diferencia de otros trematodos, los esquistosomas son gusanos sexuados. La pareja de esquistosomas habita en los plexos venosos perivesicales *(S. haematobium)* o mesentéricos (las otras especies), aunque pueden presentarse en situaciones ectópicas. Una vez ubicados en los plexos venosos, los esquistosomas se nutren de sangre y globulinas a través de glucólisis anaeróbica. La vida del gusano puede extenderse hasta 30 años, aunque la media se sitúa en 5 años.

EPIDEMIOLOGÍA

Afecta principalmente a comunidades de países tropicales y subtropicales endémicos de esquistosoma y con escasos recursos. Se calcula que existen unos 700 millones de personas en riesgo de adquisición de la enfermedad a través de actividades domésticas, relacionadas con la agricultura o recreacionales ya que las aguas dulces de ríos o lagos son la fuente de infección. De los al menos 240 millones de personas que se estiman infectadas, el 85% viven en el África subsahariana, aunque también es endémica en Asia y América Latina (fig. 281-1). La esquistosomiasis es considerada básicamente una infección rural, con un pico de infección entre los 8 y los 15 años, que disminuye en la edad adulta.

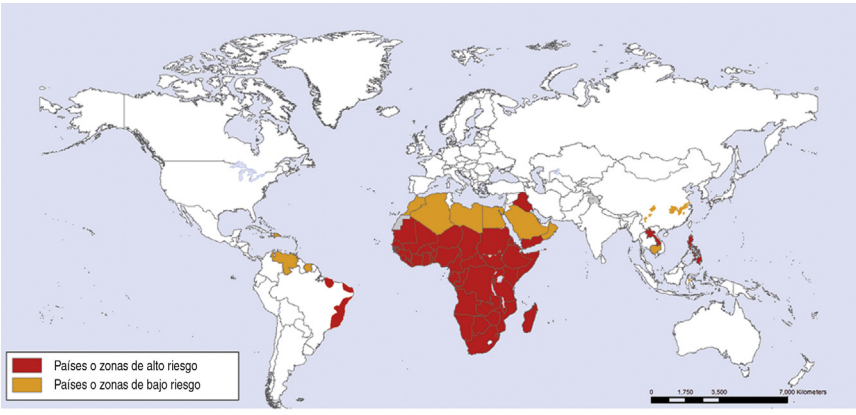
Existen cinco especies principales de esquistosoma: *S. haematobium, S. mansoni, S. japonicum, S. mekongi, S. intercalatum.* La epidemiología de la esquistosomiasis está íntimamente ligada a la distribución de su hospedador intermediario, un caracol de agua específico para cada especie de esquistosoma (p. ej., Bulinus para *S. haematobium,* y Biomphalaria para *S. mansoni*).

Schistosoma mansoni es endémico en África subsahariana, península Arábiga, algunas islas del océano Índico, Brasil, Surinam, Venezuela y algunas islas del Caribe. *S. haematobium* se superpone a *S. mansoni* en la mayoría de los países de África subsahariana, Oriente Medio y algunas islas del océano Índico (Mauricio, Madagascar, Pemba y Zanzíbar). *S. japonicum* es actualmente prevalente en el valle del río Yangzé (en China), en la isla de Célebes (Indonesia) y Filipinas. *S. mekongi* es endémico del tramo medio de la cuenca del río Mekong. *S. intercalatum* es endémico en 10 países de África central y del oeste. En las últimas décadas, y debido principalmente al aumento de viajes internacionales a países tropicales, ha habido un incremento de la esquistosomiasis en viajeros, adquirida principalmente durante actividades recreacionales.

PATOGENIA Y CICLO BIOLÓGICO

Las personas infectadas por esquistosomas adultos excretan cientos de huevos del parásito al día a través de la orina *(S. haematobium)* y las heces (otras especies), en algunas ocasiones sin presentar síntomas. Cuando los huevos de esquistosoma contactan con el agua, liberan de su interior el miracidio (embrión ciliado), que circula en el agua dulce durante unas 72 h en busca de su hospedador intermediario: algunas especies de caracoles acuáticos. Si el miracidio no encuentra este hospedador, el ciclo se interrumpe. Si lo encuentra, penetra en él y se multiplica para producir una larva infectiva denominada *cercaria.* Un caracol acuático infectado puede liberar miles de cercarias al día, en respuesta principalmente a estímulos lumínicos. Las cercarias circulan en el agua en busca de su hospedador definitivo durante un máximo de 72 h. Si en este período entra en contacto con la piel humana, la cercaria penetra a través de la piel intacta y es cuando se produce la infección.

Al penetrar la piel humana, la cercaria circula a través de las venas periféricas hacia cavidades cardíacas derechas. A través de las cavidades cardíacas izquierdas entra en la circulación arterial para instalarse finalmente en el hígado, donde madura en la vena porta en un proceso que normalmente lleva entre 4 y 6 semanas. En esa localización, la pareja de esquistosomas inicia la cópula que durará el resto de sus vidas, y posteriormente migran al plexo venoso en el que iniciarán la oviposición: según la especie de esquistosoma, a plexos mesentéricos superiores (*S. japonicum* y *S. mekongi*), plexos mesentéricos inferiores *(S. mansoni)* o perivesicales *(S. haematobium). Schistosoma intercalatum* habita tam-



Las fronteras y nombres mostrados y las designaciones utilizadas en este mapa no constituyen en modo alguno reflejo de cualquier posible opinión por parte de la Organización Mundial de la Salud en lo que respecta a la situación legal de los países, territorios, ciudades o zonas, ni de sus autoridades, fronteras o limitaciones territoriales. Las líneas punteadas o discontinuas en los mapas representan líneas de frontera aproximadas sobre las que aún no existe un acuerdo pleno.

Fuente de los datos: Organización Mundial de la Salud. Producción del mapa: Información sobre Salud Pública y Sistemas de Información Geográfica [SIG]

World Health Organization

© WHO 2012. All rights reserved.

Figura 281-1 Mapa de distribución mundial de la esquistosomiasis. (Fuente de los datos: Organización Mundial de la Salud. Producción del mapa: Información sobre Salud Pública y Sistemas de Información Geográfica [SIG].)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

bién en los plexos mesentéricos. En ocasiones alguna pareja de adultos puede migrar a los plexos coroideos, y las vénulas alrededor de la médula espinal, lo que explica la aparición de síntomas neurológicos. Una vez la pareja de esquistosomas adultos está situada en los plexos venosos, se inicia la oviposición. Los esquistosomas adultos no pueden replicarse en el hospedador humano pero fabrican cientos de huevos al día, que contienen un miracidio en su interior. Estos huevos se abren paso a través de la pared intestinal o vesical, con el objetivo de llegar a la luz, y salir al exterior a través de las heces o la orina, con lo que conseguiría completar el ciclo biológico al entrar en contacto con el agua.

Los esquistosomas adultos no causan daño patológico significativo; sin embargo, en el proceso de oviposición hay huevos que son retenidos en el tejido intersticial, donde pueden permanecer vivos hasta transcurridas 6 semanas. En ese momento se desencadena una reacción inflamatoria e inmunológica en los tejidos que contienen huevos, y que van a causar los síntomas y las complicaciones de la esquistosomiasis crónica. Esta reacción inflamatoria secundaria provocará úlceras, fibrosis y seudopólipos, principalmente en la pared vesical e intestinal (fig. 281-2). Los huevos depositados en los plexos mesentéricos pueden impactar en los espacios presinusoidales hepáticos a través de la circulación hepatópeta para provocar un cuadro de hipertensión portal presinusoidal.

Algunos huevos de esquistosoma pueden también alcanzar la circulación pulmonar, procedentes de los plexos venosos pélvicos, en el caso de parasitación por *S. haematobium,* o a través de un *shunt* portocava cuando existe hipertensión portal en la enfermedad causada por *S. mansoni, S. japonicum* o *S. mekongi.* En estos casos, la presencia de fibrosis en el territorio capilar pulmonar provoca hipertensión pulmonar crónica. De la misma manera, las parejas de esquistosomas que se hayan situado en áreas ectópicas, como en el sistema nervioso o en el plexo genital, producirán lesiones granulomatosas y ulceraciones secundarias a la puesta de huevos que provocarán los síntomas correspondientes a su localización.

CUADRO CLÍNICO

Fase aguda

Aunque la penetración de cercarias a través de la piel suele pasar inadvertida, algunos pacientes desarrollan un exantema papular pruriginoso en el lugar de la infección, llamado *dermatitis del nadador o dermatitis por cercarias.* Esta lesión es característica de las infecciones primarias, típicas de turistas o inmigrantes de áreas no endémicas, y suele aparecer en las primeras 24 h de la exposición y puede durar varios días. En zonas endémicas esta lesión suele pasar infradiagnosticada.

La segunda manifestación de la fase aguda se produce varias semanas tras la infección y es provocada por una reacción sistémica de hipersensibilidad en coincidencia con la maduración de las esquistosómulas en los plexos venosos y la oviposición. Se manifiesta con fiebre, mal estado general, cefalea y en más del 70% de los casos existe eosinofilia, que de forma característica es superior a 3000 eosinófilos/μL *(síndrome de Katayama).* Los pacientes infectados pueden presentar una erupción urticariforme. Frecuentemente, el paciente presenta tos seca y en ocasiones presentan un cuadro de esquistosomiasis pulmonar aguda, asociado a un empeoramiento de la tos, disnea e infiltrados pulmonares parcheados. Los pacientes con esquistosomiasis aguda suelen presentar mal estado general y estado tóxico. Algunos pacientes presentan dolor abdominal unos días tras el inicio de los síntomas. En la mayoría de las ocasiones, los síntomas se resuelven a las 2-10 semanas, aunque en ocasiones pueden presentar síntomas de gravedad que obligan a la hospitalización.

Fase crónica

Los síntomas de la fase crónica se deben a la lesión provocada por el depósito de huevos en los tejidos, y los síntomas y signos varían según la localización.

Esquistosomiasis urinaria

El depósito de huevos de *S. haematobium* en las vías urinarias provoca inflamación, granulomas, ulceraciones y seudopólipos en la pared vesical, el órgano más afectado por *S. haematobium,* pero también en otros órganos genitourinarios.

En muchas ocasiones, especialmente en infecciones leves o recientes como sucede en los viajeros a áreas endémicas, los pacientes no presentan síntomas. Cuando la infección progresa, el síntoma más característico es la hematuria indolora. Típicamente el sangrado es terminal, aunque en lesiones importantes la sangre tiñe toda la orina. En zonas de África de alta endemicidad la hematuria es un síntoma tan frecuente entre jóvenes que puede ser visto con total naturalidad e incluso en algunas áreas es contemplado como un signo de madurez hacia la edad adulta. Otros síntomas urinarios son la disuria, polaquiuria, dolor en hipogastrio y proteinuria.

Una de las consecuencias más graves de la esquistosomiasis urinaria es la obstrucción del meato uretral o de los orificios de salida de los uréteres, con lo que causa hidrouréter, hidronefrosis y, posteriormente, daño en el parénquima renal e insuficiencia renal posrenal. La esquistosomiasis urinaria predispone también a infecciones urinarias de repetición. La afección de las vesículas seminales puede dar lugar a hematospermia.

En infecciones de larga evolución los tejidos afectados por la fibrosis se calcifican progresivamente, de manera que aparecen imágenes típicas en la radiografía simple de abdomen (fig. 281-3). En mujeres con este tipo de calcificaciones se debe realizar el diagnóstico diferencial con el mioma uterino.

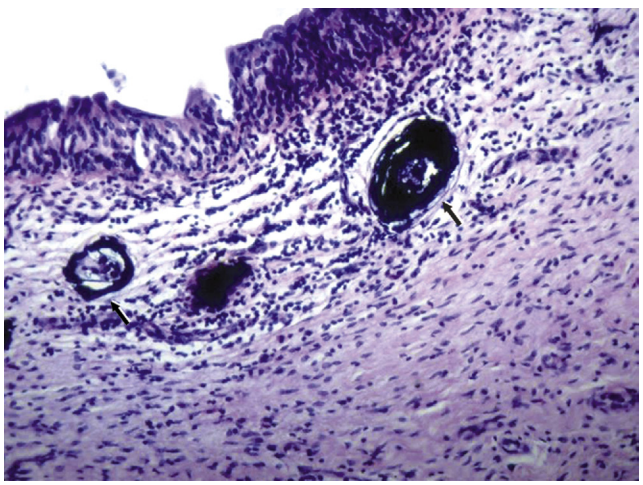


Figura 281-2 Esquistosomiasis en la vejiga urinaria. Presencia de huevos de esquistosoma en la lámina *propria* vesical *(flechas).*

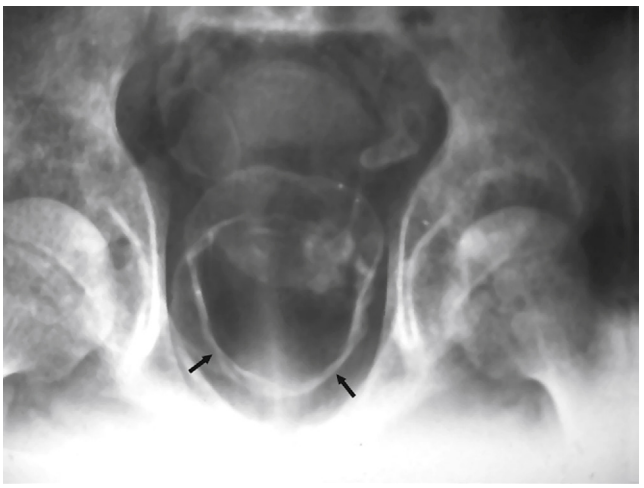


Figura 281-3 Calcificación vesical que dibuja el perímetro de la vejiga característica de la esquistosomiasis urinaria crónica *(flechas).*

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Esquistosomiasis digestiva

La esquistosomiasis digestiva puede ser causada por *S. mansoni, S. japonicum* o *S. mekongi. Schistosoma intercalatum* también provoca una enfermedad intestinal pero menos grave que las otras especies.
Los daños son producidos por la presencia de huevos en la pared intestinal que producen inflamación, granulomas, microulceraciones, seudopólipos y sangrado intestinal. La mayoría de las lesiones se sitúan en colon y recto. Clínicamente puede pasar inadvertida, especialmente cuando las infecciones son leves y la carga parasitaria es baja. Los pacientes con una elevada carga parasitaria pueden presentar dolor abdominal cólico y diarrea intermitente, ocasionalmente con sangre.

Esquistosomiasis hepática

La esquistosomiasis hepática es una consecuencia de la esquistosomiasis digestiva y puede ser causada por *S. mansoni, S. mekongi* o *S. japonicum.* Los huevos, a través de la circulación portal, impactan en los capilares presinusoidales hepáticos. Esto provoca un bloqueo del flujo sanguíneo portal y el desarrollo de hipertensión portal y circulación colateral. Este aumento de presiones, que también se observa en el territorio de la vena esplénica, produce esplenomegalia y molestias abdominales, que son los primeros síntomas de esta afección y se observan frecuentemente en edades tempranas.
Con el paso del tiempo se desarrolla la forma crónica de la esquistosomiasis hepática, ya que el depósito continuado de huevos en los espacios periportales provoca depósitos difusos de colágeno que dan lugar a una lesión anatomopatológica patognomónica: la llamada *fibrosis en boquilla de pipa de Symmer.* Esta fibrosis produce una oclusión progresiva de las venas porta que conduce a la progresión de la hipertensión portal, esplenomegalia, circulación colateral, y varices esofágicas. El hígado se vuelve duro y nodular, pero a diferencia de la cirrosis de otras causas la función hepática no se ve alterada hasta fases finales de la enfermedad. La complicación más grave de este proceso suele ser la hemorragia a través de las varices esofágicas, que en ocasiones es mortal. La enfermedad causada por *S. japonicum* suele progresar de forma más rápida que las otras especies y provoca complicaciones más graves, en parte debido a la enorme cantidad de huevos que cada pareja de esquistosoma deposita al día.

Esquistosomiasis pulmonar

El depósito de huevos de esquistosoma en los capilares pulmonares provoca granulomas y obstrucción del flujo sanguíneo. En infecciones continuadas con alta carga parasitaria puede provocar un cuadro de hipertensión pulmonar y *cor pulmonale* secundario.

Esquistosomiasis ectópica

La neuroesquistosomiasis aparece cuando hay migración de algunos helmintos al cerebro o la médula espinal. La presencia de huevos y granulomas en los tejidos nerviosos explica síntomas como el aumento de la presión intracraneal, mielopatía, radiculopatía y otros síndromes neurológicos que en muchas ocasiones se asocian a secuelas. En zonas de alta endemicidad, la esquistosomiasis genital representa una de las causas de infertilidad en mujeres, así como de parto prematuro, alteraciones menstruales y dispareunia. También se pueden encontrar lesiones de esquistosomiasis en la piel o el peritoneo u otros órganos.

Esquistosomiasis y cáncer

Existe una asociación clara entre la infección por *S. haematobium* y el cáncer de vejiga urinaria, especialmente en aquellos sujetos más jóvenes y en los que presentan una larga evolución de la enfermedad. En estos pacientes, el riesgo de presentar este tipo de cáncer es más de 3 veces superior al de la población no infectada. No existe una evidencia clara de que la infección por otras especies de esquistosoma cause otro tipo de tumores malignos.

Esquistosomiasis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Se ha observado que la disminución de la cifra total de linfocitos CD4 en los pacientes infectados por el HIV conlleva una disminución en la excreción de huevos del helminto, y por tanto una menor capacidad infectiva, ya que estos linfocitos son necesarios para la maduración del gusano adulto. Los pacientes con HIV también presentan menos frecuencia de hematuria, lo que hace el diagnóstico de la esquistosomiasis urinaria más complicado, y probablemente retrasan el diagnóstico y el tratamiento. Las lesiones cutáneas que provoca la esquistosomiasis en los genitales puede favorecer la transmisión del HIV.

DIAGNÓSTICO

La clave del diagnóstico reside en el antecedente epidemiológico de un baño en aguas infectadas por el parásito y los posibles episodios febriles posteriores al baño. La hematuria o algún síntoma sugestivo de esquistosomiasis ayuda al diagnóstico, así como la presencia de eosinofilia, que está presente en aproximadamente el 40%-65% de las infecciones crónicas.
El examen microscópico es todavía la prueba más específica para el diagnóstico de la esquistosomiasis. Los huevos, presentes en heces y orina de los pacientes infectados, son fáciles de diferenciar entre las diferentes especies de esquistosoma gracias a sus diferencias morfológicas: *S. haematobium* presenta huevos de morfología oval con una espícula terminal, mientras que *S. mansoni* presenta huevos de morfología ovalada con una espícula lateral. Si los huevos son viables se observa el miracidio en el interior del huevo. Este tipo de pruebas presenta una baja sensibilidad para el diagnóstico de la esquistosomiasis, por lo que se suelen pedir tres muestras seriadas.
La infección puede ser también diagnosticada a través de la identificación de huevos en biopsias rectales, intestinales, hepáticas, prostáticas o vesicales. En infecciones ectópicas, como en la piel o el sistema nervioso, la biopsia es en ocasiones crucial para el diagnóstico. La biopsia rectal con observación directa es la técnica más sensible, tanto para especies intestinales como para *S. haematobium*.
Las pruebas serológicas constituyen una técnica sensible, aunque menos específica que la microscopia. Pueden presentar reacciones cruzadas con infecciones por otros helmintos, y la persistencia de los anticuerpos no permite la diferenciación entre infecciones nuevas e infecciones tratadas o curadas. La mayoría de las técnicas serológicas utilizadas detectan anticuerpos contra los huevos de esquistosoma, por lo que en general no son reactivas hasta transcurridas un mínimo de 4-8 semanas tras la infección, cuando se inicia la oviposición. A pesar de sus limitaciones, la serología es una herramienta útil, donde está disponible, en el diagnóstico de la esquistosomiasis. Ante una serología positiva está indicado realizar tratamiento antiparasitario, independientemente del resultado de las pruebas microscópicas.
Dada la baja sensibilidad de las pruebas microscópicas y la baja especificidad de las pruebas serológicas se recomienda una combinación de las dos para el diagnóstico de la infección por esquistosoma. Si el cribado inicial es negativo, pero la sospecha clínica es elevada por las manifestaciones clínicas, se recomienda continuar con las pruebas diagnósticas, ya que su negatividad no excluye completamente la infección.
Las pruebas de biología molecular que detectan DNA del parásito en heces o en orina se encuentran en fase experimental, aunque avances recientes con técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y LAMP muestran resultados prometedores. La radiografía simple de abdomen revela en ocasiones calcificaciones vesicales que orientan hacia infecciones crónicas por *S. haematobium*. La ecografía está indicada para la valoración de las complicaciones de la infección crónica, ya que puede identificar úlceras, engrosamientos e irregularidades en la pared vesical e hidronefrosis asociados a la infección. En casos de sospecha de neoplasia vesical se debe proceder a la cistoscopia con biopsia. En infecciones por esquistosomas intestinales la ecografía es útil para la identificación de la fibrosis periportal característica, además de estudiar la alteración de los flujos portales. La endoscopia digestiva es útil para el diagnóstico y estadificación de la afección intestinal y para evaluar la presencia de varices esofágicas. La RM o la TC son útiles en la evaluación de la afección visceral, especialmente en el caso de la neuroesquistosomiasis.
El diagnóstico de la esquistosomiasis aguda o síndrome de Katayama es principalmente clínico. En estas fases precoces de la infección la serología y las pruebas microbiológicas suelen ser negativas. Se ha de preguntar sobre el antecedente de baño en zona de esquistosoma unas semanas previas al inicio de la fiebre, que frecuentemente se acompaña de cifras muy elevadas de eosinófilos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TRATAMIENTO

El prazicuantel es activo contra todas las especies de esquistosoma y es hasta el momento el único utilizado en tratamientos a gran escala. La dosis habitual recomendada es de 40 mg/kg de peso en una sola administración. Sus efectos adversos son, en general, bien tolerados y entre ellos se cuentan síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, mal estado general y dolor abdominal.

En los últimos años se han descrito resistencias al prazicuantel a las dosis convencionales de 40 mg/kg de peso en una sola dosis, por lo que algunos grupos recomiendan la administración durante 3 días en pacientes con esquistosomiasis comprobada. En cualquier caso, es recomendable realizar tres estudios parasitológicos transcurridos 2-3 meses tras el tratamiento para evaluar la eficacia a través de la presencia de huevos viables.

El tratamiento del síndrome de Katayama es aún controvertido. El prazicuantel no es activo contra los huevos ni las formas inmaduras de esquistosoma, por lo que su administración en la fase aguda no elimina por completo el parásito intravascular. En general se suele administrar prazicuantel en la fase aguda, teniendo en cuenta que se debe repetir a los 3 meses después de los síntomas, cuando todos los helmintos han madurado y, por tanto, son sensibles al tratamiento. Dado que el síndrome de Katayama es una reacción de hipersensibilidad a la migración de los helmintos, la administración de prazicuantel aislada puede provocar complicaciones, por lo que se recomienda administrarlo con glucocorticoides orales durante los primeros días. La respuesta a estos fármacos en la fase aguda de la esquistosomiasis suele ser excelente.

La oxamniquina es sólo eficaz contra *S. mansoni* y actualmente se utiliza únicamente en Latinoamérica, donde *S. mansoni* es la única especie endémica. Los derivados de las artemisinas son fármacos también eficaces contra varias especies de esquistosoma, incluso en formas inmaduras. Su utilidad aún se encuentra en fase de valoración, aunque debe usarse con cautela en zonas endémicas de malaria, por la posibilidad de contribuir al aumento de las resistencias a *Plasmodium.*

OTRAS ENFERMEDADES CAUSADAS POR TREMATODOS

Existe un amplio número de especies de trematodos o duelas transmitidos a través de la ingesta de pescado, ranas, marisco, caracoles y otras plantas y animales acuáticos cuando son ingeridos crudos o parcialmente cocinados. Algunos de ellos afectan al ser humano y se dividen en duelas hepáticas, duelas pulmonares y duelas intestinales según el órgano afectado.

Sus ciclos biológicos son complejos e incluyen uno o más hospedadores intermediarios (caracol) y varias transformaciones morfológicas. Los huevos de estos trematodos son expulsados del humano a través de las heces o del esputo, para volver al agua dulce donde pueden infectar de nuevo los caracoles.

DUELAS HEPÁTICAS

Las especies de *Clonorchis, Opisthorchis* y *Fasciola* son consideradas duelas hepáticas. La *clonorquiasis* está causada por el trematodo *Clonorchis sinensis* y es endémica en algunas zonas de Asia. Algunos datos indican hasta 35 millones de infectados, de los cuales 15 millones estarían en China. Las personas se infectan al ingerir pescado de agua dulce contaminado con metacercarias, la forma infectiva. Tras el paso por el estómago migran a través del duodeno por la ampolla de Vater y se instalan en los conductos biliares intrahepáticos, donde maduran. Este proceso tarda aproximadamente un mes y los helmintos adultos pueden sobrevivir más de 20 años en esta localización.

La mayoría de los pacientes infectados presentan pocos o ningún síntoma. Algunos presentan una leve hepatomegalia con función hepática normal y en la ecografía se puede observar agrandamiento de la vesícula biliar o litiasis. Algunos pacientes presentan clínica de la fase aguda tras la infección, acompañada de fiebre y hepatomegalia dolorosa, elevación de la fosfatasa alcalina y eosinofilia. En fase crónica puede producir colangitis con fibrosis portal y litiasis intraductal. En fases avanzadas puede instaurarse cirrosis con hipertensión portal. La migración del parásito a los conductos pancreáticos puede también causar pancreatitis.

La *opistorquiasis* puede ser causada por *O. felineus* (Europa Oriental, la India, Japón y sudeste asiático) y por *O. viverrini* (Tailandia y Laos). Ambas especies son parásitos naturales del gato. Su forma de contagio y el cuadro clínico son parecidos a los de la clonorquiasis. Tanto la clonorquiasis como la opistorquiasis son considerados agentes etiológicos del colangiocarcinoma, que es una neoplasia prevalente en países donde estos parásitos son endémicos.

La detección de huevos en heces y bilis (aspirado duodenal) es el método tradicional de diagnóstico. Existen técnicas serológicas, principalmente por ELISA, que son sensibles pero poco específicas y que no negativizan tras la curación. Las técnicas de imagen (ecografía, TC o RM) son muy útiles para diagnosticar y caracterizar las infecciones, especialmente en el caso de la afección biliar.

El tratamiento usado en programas de control en zonas endémicas ha sido el prazicuantel 40 mg/kg de peso en una sola dosis. Para tratamientos individualizados se recomiendan 3 dosis de 25 mg/kg, separadas entre sí por 8 h, un solo día.

La *fascioliasis* es la infección causada por el trematodo *F. hepatica* y en menos medida *F. gigantica*. Se estima que hay más de 2 millones de personas infectadas por estos trematodos. *F. hepatica* es endémica en todos los continentes, pero es especialmente relevante en la cordillera andina, Cuba, Irán, Egipto y el oeste de Europa, incluida España. Estos parásitos circulan entre el ganado doméstico. Los casos observados en España proceden en su mayor parte de Navarra y País Vasco.

El gusano adulto mide unos 3 cm y habita en las vías biliares de diversos herbívoros, sobre todo ovejas. El primer hospedador intermediario lo constituyen diversas especies de caracoles *limneidos* y el segundo, vegetales acuáticos en cuya superficie se enquistan las metacercarias. La enfermedad se contrae al ingerir berros, lechuga, achicorias u otras plantas contaminadas. Las metacercarias cruzan la pared del tubo digestivo, penetran en el hígado a través de su cápsula y finalmente alcanzan los conductos biliares, donde al cabo de 3 meses adquieren el tamaño adulto. El gusano adulto puede vivir más de 10 años, tiempo durante el que produce huevos que se excretan en las heces, a través del conducto biliar.

Aunque en muchos casos la infección pasa inadvertida, el paciente infectado puede presentar fiebre, dolor abdominal, hepatomegalia, leucocitosis con eosinofilia, y en ocasiones ictericia, urticaria y mialgias que aparecen 2-3 semanas tras la infección. Posteriormente, cuando el gusano adulto se instala en las vías biliares, pueden aparecer episodios de colangitis, litiasis intraductal y, si la parasitación es intensa y suficientemente duradera, se produce una cirrosis biliar secundaria. Raras veces se encuentran fasciolas ectópicas en otros órganos y en el tejido celular subcutáneo, donde originan nódulos migratorios pruriginosos con intensa eosinofilia.

El *diagnóstico* se basa en la sospecha clínica, el reconocimiento de los antecedentes epidemiológicos y la serología (generalmente ELISA). Aunque se debe intentar aislar los huevos del parásito en las heces o en el líquido obtenido por sondaje duodenal, son métodos habitualmente poco sensibles. La ecografía abdominal suele ser de ayuda en el diagnóstico. En ocasiones puede revelar en la vesícula biliar un parásito plano de unos 3 cm de longitud por 1,5 cm de anchura.

El triclabendazol en dosis de 10 o 20 mg/kg de peso es en la actualidad el fármaco de elección. En infecciones con elevadas cargas parasitarias se debe repetir la dosis a las 24 o 48 h. El bitionol es un fármaco utilizado cuando el triclabendazol no está disponible.

DUELA PULMONAR O PARAGONIMIASIS

Los trematodos del género *Paragonimus* producen principalmente enfermedad pulmonar subaguda o crónica. Afectan a unos 20 millones de personas en el mundo, especialmente en Asia (China), África occidental, América Central y Sudamérica. *Paragonimus westermani* es el trematodo responsable de la enfermedad en el sudeste de Asia; *P. peruviana* en Sudamérica y *P. africanus* en África occidental y central. La infección se adquiere por la ingesta de crustáceos insuficientemente cocidos, que contienen las metacercarias. Estas formas infectivas atraviesan la pared intestinal, migran a través de la cavidad peritoneal,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

perforan el diafragma, la pleura y alcanzan el pulmón, donde originan una reacción inflamatoria eosinofílica. Este proceso migratorio se completa en 20-30 días. Aunque menos frecuente, se han descrito helmintos adultos en el sistema nervioso, piel, pared intestinal, peritoneo e hígado.

El período de incubación hasta el inicio de la clínica puede ser de varios meses. La enfermedad pulmonar presenta un inicio subagudo o crónico, con tos productiva insidiosa. Se puede acompañar de hemoptisis, dolor torácico, sudoración nocturna y pérdida de peso. Por tanto, el diagnóstico diferencial con la tuberculosis es de obligado cumplimiento. Al ser un proceso crónico, muchos de los pacientes no presentan eosinofilia. Existe una disociación clínico-radiológica importante, de manera que es frecuente encontrar un paciente asintomático o paucisintomático con una radiografía de tórax con infiltrados pulmonares bilaterales y cavernas.

La paragonimiasis cerebral puede causar una meningitis eosinofílica o paraplejía en casos de afección medular. La afección cutánea aparece cuando los parásitos se localizan en el tejido celular subcutáneo y producen una reacción inflamatoria secundaria.

El diagnóstico definitivo se establece por la visualización de los huevos, operculados y de color dorado oscuro, en las heces o en el esputo. El tratamiento de elección es el prazicuantel en dosis de 25 mg/kg de peso cada 8 h durante 2 días, que logra tasas de curación superiores al 95%.

DUELAS INTESTINALES

Existen varias especies de trematodos que causan infecciones intestinales: *Fasciolopsis buski, Heterophyes heterophyes, Metagonimus yokogawai* y varias especies de *Equinostoma.* En general son infecciones que causan escasa morbilidad, suelen ser asintomáticas y son raramente diagnosticadas.

Fasciolopsis buski es un trematodo de gran tamaño (el gusano adulto mide 2 × 7 cm) y es endémico del sudeste asiático. El humano se infecta al comer o descascarillar con los dientes las plantas contaminadas. El parásito adulto se fija mediante sus ventosas a la mucosa del intestino delgado proximal, y posteriormente, producen huevos que son expulsados con las heces.

El agente causal de la heterofiasis es la duela *H. heterophyes,* presente en el valle del Nilo, Oriente Medio y el este de Asia. El agente de la metagonimiasis es el *M. yokogawai,* que se observa en Extremo Oriente. El hombre se infecta en ambos casos al consumir pescado de agua dulce insuficientemente cocido. El parásito adulto vive entre las vellosidades intestinales del intestino delgado.

Al menos 16 especies de *Echinostoma* han sido identificadas en humanos. La mayoría de las infecciones se producen en Asia donde los hábitos alimentarios incluyen la ingesta de moluscos y pescado poco cocinados, forma en la que el humano se infecta.

En general todas estas infecciones son asintomáticas, pero cuando se presentan con elevadas cargas parasitarias pueden producir cuadros de diarrea, dolor abdominal, malabsorción y duodenitis intensa que puede causar hemorragia o sobreinfectarse y abscesificarse. Es frecuente la eosinofilia en sangre periférica, sobre todo en infecciones con una elevada carga parasitaria.

El diagnóstico se basa en los antecedentes de viajes y la ingesta de pescado, moluscos o plantas poco cocinadas. Ante la sospecha se debe proceder a la identificación de los huevos en las heces. El tratamiento de elección es el prazicuantel en una sola dosis de 10-20 mg/kg de peso.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Corachan M. Schistosomiasis and international travel. Clin Infect Dis 2002;35:446-50.

Davis A. Schistosomiasis. En: Cook GC, Zumla AI, eds. Manson's Tropical Diseases. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 1425-60.

Keiser J, Utzinger J. Food-borne trematodiases. Clin Microbiol Rev 2009;22:466-83.

Sithithaworn P, Sripa B, Kaewkes S, Haswell-Elkins M. Food-borne, Trematodes. En: Cook GC, Zumla AI, eds. Manson's Tropical Diseases. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 1461-76.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

FILARIASIS E INFECCIONES RELACIONADAS. OTRAS INFECCIONES CAUSADAS POR NEMATODOS TISULARES

Capítulo 282

J. Mas Capó | J. Muñoz Gutiérrez

FILARIASIS

Las filariasis son parasitosis causadas por nematelmintos tisulares filiformes o filarias (Nematoda, Filarioidea). Las principales formas son: filariasis linfáticas, oncocercosis, loiasis, mansonelosis y estreptocercosis; la filaria de la dracunculosis pertenece a la superfamilia Dracunculoidea. Las filariasis tienen transmisión vectorial y su distribución geográfica es tropical y subtropical con una elevada prevalencia y morbilidad. Las filarias presentan adultos sexuados (macrofilarias) que miden entre 40-500 mm y viven entre 3 y 15 años. Las macrofilarias, en las filariasis linfáticas, se localizan en vasos y ganglios linfáticos. En la oncocercosis se localizan en nódulos subcutáneos; en la loiasis, en tejido subcutáneo y ojo, y en las mansonelosis y las estreptocercosis, en tejido subcutáneo y cavidades. Las macrofilarias hembras eliminan larvas (microfilarias) que miden entre 180 y 360 µm según la especie y viven 1-2 años. Las microfilarias se localizan en: a) sangre periférica (microfilaremia) de modo que en la loiasis se localizan durante el día (periodicidad diurna) y en las filariasis linfáticas, generalmente durante la noche (periodicidad nocturna), mientras en las mansonelosis las microfilarias están las 24 h en sangre periférica (aperiódicas); b) piel (microfilaridermia), presentes todo el día (oncocercosis, estreptocercosis y en algunas mansonelosis), y c) ojo, como en la oncocercosis. En las filariasis linfáticas, las especies *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, B. timori,* y en la oncocercosis, *Onchocerca volvulus,* contienen la bacteria endosimbionte *Wolbachia,* necesaria para el desarrollo larvario y la viabilidad y fertilidad del gusano adulto. La exposición a los antígenos filáricos y a los de *Wolbachia* provoca la inflamación y fibrosis de los linfáticos y lesiones de la piel y de la córnea.

FILARIASIS LINFÁTICAS

Filariasis por *Wuchereria bancrofti*

Epidemiología

Los vectores son mosquitos de los géneros *Anopheles, Aedes culex, Mansonia* y *Coquillettidia,* y su distribución abarca África, sudeste asiático, América Central, Sudamérica, islas del Caribe y del Pacífico. El 90% de las filariasis linfáticas son causadas por esta especie.

Cuadro clínico

El período prepatente varía entre 3 y 5 meses y el de incubación, entre 5 y 18 meses. El espectro clínico abarca formas asintomáticas sin microfilarias en sangre (amicrofilaremia), asintomáticas microfilarémicas, febriles agudas (fiebre filárica), crónicas y con sintomatología respiratoria. La eosinofilia es frecuente y puede exceder a 3000 eosinófilos/µL. Las extremidades inferiores se afectan en un 90% de los casos. Las formas agudas presentan linfangitis, adenolinfangitis aguda inguinal o

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Figura 282-1 Elefantiasis en extremidad inferior izquierda.

femoral dolorosa. La piel es tensa, eritematosa y caliente y, en ocasiones, edematosa, hiperpigmentada e hiperqueratósica. Pueden aparecer adenopatías supurativas, varices linfáticas, abscesos estériles o sépticos con o sin restos de gusanos adultos. Los traumatismos, en especial los interdigitales, en individuos descalzos agravan la sintomatología. Los linfedemas pueden evolucionar a elefantiasis irreversible (fig. 282-1). Las extremidades superiores se afectan con menor frecuencia; los ganglios y los vasos epitrocleares y axilares son los más afectados. Son frecuentes los hidroceles con o sin microfilarias y restos de gusanos adultos calcificados, así como funiculitis, epididimoorquitis, edema testicular, linfectasias, quilocele y varicocele, linfedema y elefantiasis escrotal y de pene. La vulvitis, el edema vulvar, la afectación ovárica, los linfedemas y las adenopatías de mama son infrecuentes. Puede aparecer quilohematuria con proteinuria y glomerulonefritis.

En viajeros y expatriados pueden aparecer eosinofilia, linfangitis, linfadenitis y eritemas. No se observa sintomatología crónica debido al insuficiente tiempo de exposición.

Diagnóstico

El diagnóstico parasitológico se basa en: a) detección de microfilarias en sangre en fresco, filtrada o concentrada, donde la extracción se realiza según la periodicidad de las microfilarias, entre las 22 h y las 4 h; b) detección de microfilarias en linfa (punción ganglionar), fluido del hidrocele o en orina, y c) detección de filarias adultas y microfilarias (biopsia ganglionar). El diagnóstico serológico consiste en la detección de anticuerpos por ELISA (IgG4) y la detección de antígenos circulantes por inmunocromatografía. Se puede utilizar la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detección de *W. bancrofti* en sangre. La ultrasonografía detecta la movilidad de los gusanos adultos en los vasos linfáticos y en zonas extralinfáticas como las renales *(signo de la filaria danzante).* La linfangiografía permite la visualización de la morfología de los vasos linfáticos.

Tratamiento

Se utiliza *dietilcarbamacina* y la pauta más aceptada es 50 mg el primer día, 50 mg/12 h el segundo día, 50 mg/8 h el tercer día, y 6 mg/kg de peso y día en tres dosis los días 4-12. Se debe comenzar el tratamiento a los 2-3 días del inicio de la linfangitis aguda. Pueden aparecer efectos adversos como fiebre, cefalea, vómitos, mareo y broncoespasmo; en tal caso, pueden administrarse glucocorticoides y/o antihistamínicos. Si la microfilaremia o los síntomas persisten, es preciso repetir cada 6 meses. En áreas de coexistencia de *W. bancrofti, O. volvulus* y *Loa loa* pueden aparecer reacciones adversas graves. Como fármaco alternativo puede administrarse *ivermectina,* en dosis de 150 μg/kg 1-2 veces al año, o albendazol p.o., en dosis única de 400 mg. La *doxiciclina* 100 mg/12 h durante 3-8 semanas actúa sobre *Wolbachia* endosimbionte vital para la viabilidad de microfilarias y adultos de *W. bancrofti.* El tratamiento quirúrgico puede ser efectivo en la elefantiasis de escroto y pene. En los linfedemas puede utilizarse fisioterapia descongestiva.

Filariasis por *Brugia malayi* y *B. timori*

B. malayi se distribuye por el sudeste asiático y *B. timori,* en Timor (Indonesia) y zonas adyacentes. *B. malayi* coexiste con *W. bancrofti* en la India. *B. malayi* es causante de casi el 10% de las filariasis linfáticas. Las microfilarias pueden tener periodicidad nocturna y subperiódica. Los vectores son mosquitos de los géneros *Mansoni* y *Aedes.* Los reservorios pueden ser primates y félidos. La mayoría de los pacientes están asintomáticos. La fiebre, la linfangitis y los abscesos linfáticos son más frecuentes que con *W. bancrofti.* Las adenopatías suelen situarse en las regiones inguinal y axilar. En las extremidades inferiores, el linfedema tiende a estar por debajo de la rodilla y en los brazos, por debajo del codo. La elefantiasis es menos frecuente e importante, el hidrocele y la quiluria son infrecuentes. El diagnóstico y el tratamiento son los mismos que para la filariasis por *W. bancrofti.*

Síndrome de eosinofilia pulmonar tropical

Se caracteriza por sintomatología respiratoria con infiltrados pulmonares difusos y eosinofilia debida a la respuesta inmunitaria a la presencia de microfilarias en pulmón. Se ha observado en la India, Pakistán, Sri Lanka, Brasil, Guayanas y sudoeste asiático. Se cree asociado a las infecciones ocultas por *W. Bancrofti, B. Malayi* y *B. timori*. Clínicamente cursa como un proceso asmático con tos no productiva, paroxística y nocturna con hepatoesplenomegalia y adenopatías. Pueden observarse infiltrados pulmonares, fibrosis endomiocárdica y eosinofilia periférica, con IgE y Ac. antifiláricos elevados. No hay microfilaremia, pero pueden detectarse microfilarias en la biopsia pulmonar y eosinofilia en sangre (> 3000 eosinófilos/μL). El tratamiento se basa en el uso de dietilcarbamazina, según las pautas aplicadas para filariasis linfáticas. Los episodios de broncoespasmo pueden tratarse con broncodilatadores y en casos graves con glucocorticoides en períodos breves. Las recidivas ocurren en el 20% de los casos, en ocasiones tras un intervalo de varios años, y requieren nuevo tratamiento.

■ ONCOCERCOSIS

Etiología y epidemiología

La oncocercosis o ceguera de los ríos (enfermedad de Robles en América Central) es causada por *Onchocerca volvulus* y transmitida por un díptero del género *Simulium.* Se distribuye por el África subsahariana, América Central, Sudamérica y la península Arábiga.

Cuadro clínico

El período prepatente oscila entre 3-15 meses y el de incubación, entre 8 meses a más de 2 años. En general, existe eosinofilia acusada.

Manifestaciones cutáneas iniciales

Son las siguientes: a) prurito (picor filárico); b) máculas hiperpigmentadas o hipopigmentadas sin pérdida de sensibilidad; c) oncodermatitis (*craw craw* o *sarna filárica*) con pápulas, pústulas pruriginosas, lesiones de rascado, puntos hemorrágicos; d) oncodermatitis hiperreactiva crónica *(sowda)* con hiperpigmentación y engrosamiento que afecta generalmente a una extremidad inferior, cursa con adenopatías inguinales del lado afecto y es frecuente en jóvenes, con escasas o ninguna microfilaria en piel, y e) dermatitis recurrente con edema violáceo de cara y tronco (*erisipela de la costa,* en América Central).

Manifestaciones cutáneas tardías

Son las siguientes: a) despigmentación o *piel de leopardo,* frecuente en la zona pretibial (fig. 282-2); b) *mal morado* o decoloración violácea de mejillas, lóbulo de la oreja, brazos, hombros y a veces tronco en

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Figura 282-2 Despigmentación pretibial.

Figura 282-3 Oncocercomas en tórax, uno de ellos señalado con una *flecha*.

América Central; c) atrofia cutánea o *presbidermia* (piel de lagarto), y d) paquidermia o *piel de elefante* con engrosamiento de la piel en rodillas, codos, glúteos y cara *(facies leonina)*.

Manifestaciones cutáneas en pacientes que han visitado zonas endémicas

La localización y la gravedad dependen de las zonas expuestas a la picadura del vector y del tiempo de estancia. Son frecuentes las dermatitis pruriginosas, de brazo, pierna, espalda y zona lumbar. La microfilaridermia es baja o ausente.

Nódulos u oncocercomas

Son tumores subcutáneos, visibles o palpables. Se localizan cerca de prominencias óseas y cápsulas articulares, y en los niños pueden detectarse en abdomen. Contienen filarias adultas y microfilarias. Su tamaño oscila entre el de un grano de arroz y el de una pelota de golf. Los tumores son duros, lobulados, generalmente móviles e indoloros. En África son frecuentes en la cresta ilíaca, el trocánter, la región costal (fig. 282-3) y la rodilla, y en América, en la mitad superior del cuerpo.

Afección linfática

Es la menos específica. Las manifestaciones son: a) adenopatías inguinales, axilares y claviculares; b) edema cutáneo, *(piel de naranja);* c) *ingle colgante,* caracterizada por sacos pendulares de piel atrófica con o sin adenopatías inguinales o femorales, y d) el hidrocele y la elefantiasis escrotal son infrecuentes.

Afección ocular

Suelen ser lesiones bilaterales: conjuntivitis, queratitis *punctata,* queratitis esclerosante, iridociclitis, catarata, coriorretinitis, neuritis y atrofia del nervio óptico y glaucoma. La ceguera por oncocercosis se asocia a una disminución de 10 años en la esperanza de vida.

Afección del sistema nervioso central

En algunas zonas hiperendémicas existe asociación con epilepsia.

Diagnóstico

El *diagnóstico parasitológico* se basa en:

- Biopsia exangüe de piel para la detección de la microfilaridermia. En pacientes originarios de zonas endémicas se realizará biopsia de la zona de mayor densidad de microfilarias (en África, crestas ilíacas). En viajeros con corta estancia en zona endémica, la biopsia se obtendrá además de la zona con prurito o edema.
- Escarificación de la piel mediante el raspado con bisturí de la zona afecta y observación de la impronta al microscopio.
- Punción de oncocercomas en busca de microfilarias.
- Extirpación de oncocercomas y búsqueda de adultos y microfilarias.
- Búsqueda de microfilarias oculares en la cámara anterior mediante lámpara de hendidura.

Existen *pruebas de provocación* como la *prueba de Mazzotti,* que puede emplearse si las pruebas parasitológicas son negativas; se realiza administrando 25-50 mg de dietilcarbamazina. Dentro de las primeras 24 h pueden aparecer prurito, exantema, fiebre, adenopatías y artralgias. Esta reacción es la respuesta a la muerte masiva de microfilarias. No está recomendada como prueba sistemática. En la prueba del *parche de dietilcarbamacina sobre piel,* después de 48 h aparece una erupción papular indicativa de la muerte local de microfilarias.

El *diagnóstico serológico* se lleva a cabo por *inmunocromatografía* mediante la detección de anticuerpos IgE e IgG4 y la utilización de antígenos OV-7, OV-11, OV-16.

El *diagnóstico molecular* se realiza mediante PCR de una secuencia repetida de 150 pb de DNA genómico en muestras de piel y orina. Ofrece una mayor sensibilidad que otras pruebas.

En la detección de nódulos profundos se puede emplear la ultrasonografía.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Se basa en el uso de *ivermectina,* 150 μg/kg en dosis única de una a tres veces al año, hasta la desaparición de la sintomatología; en casos con prurito refractario se han administrado dosis cada 2 meses. En zonas endémicas se recomienda la administración anual durante un mínimo de 10 años o más (años de vida de las hembras adultas). Pueden aparecer efectos adversos (prurito, adenopatías, fiebre, edema en extremidades y cara, mialgias, conjuntivitis, artralgias y excepcionalmente dermatólisis, hipotensión postural, broncoconstricción y muerte) debido a la muerte masiva de microfilarias. La ivermectina debe administrarse con mucha precaución en zonas coendémicas con *Loa loa,* ya que pueden facilitar la penetración de microfilarias de esta especie en el sistema nervioso central (SNC) y dar lugar a encefalopatía, secuelas neurológicas y muerte. La ivermectina está contraindicada en embarazadas, niños menores de 5 años o de menos de 15 kg, mujeres en período de lactancia con niños menores de 1 semana y pacientes con enfermedades concomitantes graves. La *doxiciclina* se usa, por su acción sobre la bacteria endosimbionte *Wolbachia,* en dosis de 100-200 mg/día durante 4-6 semanas y, junto con ivermectina, produce esterilidad del parásito y depleción de la microfilaridermia. Puede realizarse extracción quirúrgica de los nódulos (nodulectomía) unida a la quimioterapia. La inyección de cloroquina en los nódulos mata las filarias adultas.

LOASIS (LOIASIS)

Está causada por *Loa loa* y transmitida por un tabánido del género *Chrysops.* Se distribuye por África Occidental y Central.

Cuadro clínico

El período de incubación oscila entre 4 meses y 2 años. El cuadro clínico se caracteriza por *edema de Calabar* (ciudad de Nigeria) o angioedema transitorio localizado, con prurito local y urticaria. Es frecuente en antebrazos y maléolos, generalmente indoloro, de diámetro entre 5 y 20 cm. La piel mantiene su color normal (a veces, con rubor). Puede detectarse trazo rojizo de la filaria adulta por debajo de la piel. La *loiasis ocular* es una variante del edema alérgico en párpado y órbita, con irritación y congestión, unilateral y no doloroso. Puede haber migración subconjuntival del gusano adulto, donde se observa la filaria y produce sensación de cuerpo extraño con hiperemia, fotofobia y lagrimeo. Excepcionalmente existe afección pulmonar, miocardiopatía, nefropatía, encefalitis, linfadenitis y artritis.

Diagnóstico

El diagnóstico parasitológico consiste en la detección de microfilarias en sangre con periodicidad diurna; se utilizan las mismas técnicas que en las filariasis linfáticas. Existen casos con amicrofilaremia (loiasis oculta). Puede extraerse la filaria adulta de conjuntiva o de piel. Recientemente, la identificación y la cuantificación de microfilarias de *Loa loa* pueden realizarse mediante *smartphone* con adaptador para recuento celular y microscopio. El diagnóstico serológico presenta reacciones cruzadas con otras filariasis y el diagnóstico molecular se realiza con la técnica de la PCR útil para el diagnóstico de parasitación oculta.

Tratamiento

En pacientes con microfilaremia puede administrarse *dietilcarbamacina,* con la siguiente pauta: día 1, 1 mg/kg de peso en dosis única; día 2, 2 mg/kg en dos dosis; día 3, 4 mg/kg en dos dosis y días 4-21, 6-9 mg/kg de peso al día en tres dosis. Si aparecen efectos adversos, debido a la muerte de microfilarias, como prurito, artralgias, edemas, diarreas u observación del rastro del gusano bajo la piel, pueden administrarse antihistamínicos y glucocorticoides.

En pacientes con amicrofilaremia puede administrarse *dietilcarbamacina* en dosis de 9 mg/kg al día en tres dosis durante 21 días. La *ivermectina* puede darse en dosis de 200-400 mg/kg en dosis única anual, con efectos adversos menores, previa a la administración de dietilcarbamacina, y el *albendazol,* en dosis de 200-400 mg/12 h durante 21 días, disminuye la microfilaridermia y los efectos adversos.

La *citaféresis* se usa para la eliminación de las microfilarias circulantes en caso de concentraciones elevadas, previa al tratamiento con los fármacos antes citados. Después del tratamiento con dietilcarbamacina pueden aparecer complicaciones, como encefalitis, incluso *shock* (frecuente en individuos con microfilaremias > 5000 microfilarias/mL) y microfilarias en líquido LCR. La misma sintomatología se ha observado en zonas coendémicas de *Loa loa* y *O. volvulus* donde la población ha recibido ivermectina. El gusano adulto puede extirparse a su paso por debajo de la piel o por la conjuntiva.

MANSONELOSIS

Mansonelosis por *Mansonella perstans*

Se distribuye por África, Sudamérica y el Caribe y su vector es un díptero del género *Culicoides.* Generalmente asintomática, aunque en ocasiones provoca fiebre, edema transitorio, prurito en brazos y edema periorbital parecidos a la loiasis, erupciones, adenopatías inguinales, artralgias, cefalea, dolor abdominal, eosinofilia y elevación de la IgE. El diagnóstico parasitológico se basa en la detección de microfilarias en sangre a cualquier hora, pero con subperiodicidad nocturna. Las técnicas son las mismas que para la loiasis. El *mebendazol* parece efectivo en dosis de 100-400 mg/8 h durante 28-45 días. También puede utilizarse *albendazol* en dosis de 400 mg/12 h durante 10 días asociado a *doxiciclina* a razón de 200 mg/día durante 6 semanas.

Mansonelosis por *Mansonella ozzardi*

Se distribuye por el centro y el sur de América y el Caribe. Los vectores son dípteros del género *Culicoides* y, en la Amazonia, del género *Simulium*. Cursa con adenopatías, artralgias —en especial en rodillas y maléolos— prurito, urticaria, fiebre, cefalea, síntomas pulmonares y eosinofilia. Las microfilarias se detectan en sangre y piel y las técnicas son las mismas que para las demás filariasis. La *ivermectina* tiene cierta acción microfilaricida; se administran 150-200 μg/kg en dosis única. La combinación de dietilcarbamazina con mebendazol mejora su acción.

ESTREPTOCERCOSIS

Causada por *Mansonella streptocerca,* se distribuye por los bosques tropicales de África Central y Occidental. El vector es un díptero del género *Culicoides.* Ocasiona prurito, dermatitis en tórax y hombros, máculas y pápulas hipopigmentadas e hiperestésicas, ligera paquidermia, adenopatías inguinales, linfedema y eosinofilia. El diagnóstico se establece por la detección de microfilarias en la piel (biopsia escapular, zona donde se observa la mayor densidad de parasitación). El diagnóstico molecular se realiza por PCR. Se trata con *ivermectina* a razón de 150-200 μg/kg de peso en dosis única o *dietilcarbamazina* en dosis de 2-6 mg/kg cada 8 h durante 14-21 días. Pueden aparecer efectos adversos postratamiento.

DRACUNCULOSIS (DRACONTIASIS)

Es una parasitosis producida por el nematodo *Dracunculus medinensis,* también llamado *gusano de Guinea* o *filaria de Medina.* Se caracteriza por la aparición de una úlcera cutánea crónica en la que sobresale el gusano. Debido al programa global de erradicación se estiman en menos de 200 los casos registrados en 2014, la mayoría en África.

El ser humano se infecta al beber agua contaminada con microcrustáceos del género *Cyclops* que albergan la larva del gusano. En el aparato digestivo, la larva perfora la mucosa, se desarrolla durante 1 año y las hembras adultas migran a tejido subcutáneo, generalmente de las piernas, ulceran la piel y eliminan al exterior larvas que posteriormente son ingeridas por *Cyclops.*

Origina una pápula rojiza y pruriginosa, frecuente en las piernas y en ocasiones en ombligo, ingle y brazo. Al cabo de unos días aparece la vesícula ulcerativa dolorosa, en la que se observa el gusano. Si la lesión se lava con agua, la hembra produce un líquido lechoso con larvas.

El diagnóstico se basa en la observación del gusano adulto en la vesícula ulcerada y/u observación microscópica de la descarga líquida con larvas.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

El tratamiento de elección es la extracción del gusano por enrollamiento progresivo durante varios días. No existe tratamiento antihelmíntico específico. La prevención se basa en la filtración, cocción o cloración del agua de bebida.

FILARIASIS ZOONÓTICAS

Son infecciones humanas accidentales causadas por filarias de los animales y transmitidas por dípteros. Pueden agruparse en:
Filarias causantes de nódulos cutáneos y subcutáneos. Las principales especies son *Dirofilaria repens* y *D. tenuis,* parásitos del perro y del gato en Europa, en África y en el sudeste asiático, que producen nódulos con gusanos inmaduros rodeados de un granuloma con eosinófilos. Otras especies (*Onchocerca* spp.), generalmente parásitas de bovinos, equinos y cánidos, en el ser humano pueden provocar nódulos en ojo, antebrazo y pie.
Filarias causantes de nódulos en pulmón y corazón. La principal especie es *Dirofilaria inmitis* (gusano del corazón del perro), que en el ser humano provoca nódulos en arterias pulmonares y corazón.
Filarias causantes de afección neurológica. La principal especie es *Meningonema peruzzii* que se localiza en cerebro y líquido cefalorraquídeo.
El diagnóstico de las filariasis zoonóticas se realiza por biopsia o extracción del parásito, y la serología puede confirmar la parasitación por *Dirofilaria.* El tratamiento consiste en la extracción quirúrgica del gusano, y en algunos casos ivermectina 150 μg/kg de peso en dosis única a veces combinada con doxiciclina.

TRIQUINOSIS O TRIQUINELOSIS

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La triquinosis, o triquinelosis, es una enfermedad causada por un nematodo que se adquiere a través de la ingesta de carne de cerdo o de un animal carnívoro infectado por quistes de alguna de las especies de *Trichinella*. Está ampliamente distribuida y se estima que afecta a alrededor de 11 millones de personas en el mundo. En España aún existen brotes de triquinosis.
En la actualidad se acepta la existencia de al menos 12 especies distintas de *Trichinella. Trichinella spiralis* es la especie que con más frecuencia afecta al ser humano, la más patogénica y la más adaptada a animales domésticos. Las otras especies pueden parasitar mamíferos, pájaros y reptiles. *T. spiralis* tiene una forma quística y una forma adulta. El helminto adulto habita en el intestino del hospedador y es visible al ojo humano. El macho mide 1,6 × 0,04 mm; la hembra es más grande (3-4 × 0,06 mm). La forma quística es característica de la fase de invasión de las células del músculo estriado.

CICLO BIOLÓGICO Y PATOGENIA

La infección por *Trichinella* puede afectar a un amplio número de especies hospedadoras (mamíferos, pájaros y reptiles), pero sólo el humano presenta manifestaciones clínicas. La infección humana es consecuencia de la ingestión de carne contaminada de jabalí u otros animales silvestres, pero también caballo y cerdos criados en régimen de producción extensiva. La carne de estos animales contiene fibras musculares con larvas de *Trichinella* en forma quística. Al ser ingeridas, las larvas se liberan del quiste con el contenido gástrico y penetran en la mucosa intestinal, donde maduran a estadio adulto en escasos días. Los adultos de ambos sexos copulan y entre 5 y 7 días tras la infección, la hembra adulta ya es capaz de generar nuevas larvas. Estas penetrarán a través de los vasos linfáticos y sanguíneos, desde donde serán trasladadas a diversas células de los tejidos (nervioso, hepático, miocárdico) que serán destruidas tras la invasión, excepto las células del músculo estriado, que sobreviven gracias a un proceso de transformación que permite albergar a las larvas de *Trichinella* en forma quística. En esta forma quística, la larva puede vivir durante varios años o sufrir un proceso de degeneración y calcificación subsiguiente. Los músculos más frecuentemente afectados son los de los ojos, la lengua y los masticadores, los intercostales, el diafragma y los músculos de brazos y piernas, donde las larvas suelen situarse en las zonas próximas a la región tendinosa.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas serán debido a la invasión de la mucosa intestinal y a la migración de las larvas hacia las células a través de los vasos sanguíneos. Su gravedad depende del número de larvas circulantes, consecuencia de la cantidad del inóculo, y de la capacidad reproductora de la especie que genera la infección. Existen tres tipos de manifestaciones diferentes, resumidas a continuación.

Fase entérica

La invasión de la mucosa duodenal y yeyunal por las larvas de *Trichinella* puede producir náuseas, vómitos, dolor abdominal cólico y cuadros de gastroenteritis, que en ocasiones pueden confundirse con una toxoinfección alimentaria.

Fase muscular o invasiva

Suele iniciarse con síntomas poco específicos: fiebre, cefalea, escalofríos y mal estado general. La fiebre puede persistir durante 1-3 semanas, según la gravedad de la infección. Posteriormente, la mayoría de los pacientes desarrollan la tríada característica: mialgia, edema y eosinofilia. Puede haber dificultad en la deglución o la masticación por afección muscular, y ocasionalmente parálisis muscular. Es típico el edema, sobre todo facial y periorbitario, debido a los fenómenos anafilácticos asociados a la fase migratoria. Más raramente se observa exantema maculopapular. En ocasiones pueden aparecer hemorragias en astilla en uñas y en conjuntiva, debido a la presencia de vasculitis. La enfermedad puede complicarse con una miocarditis debido al paso de larvas a través de las células miocárdicas y a la formación de un infiltrado eosinofílico. Esta miocarditis es grave en el 5%-20% de los casos. También pueden producirse complicaciones neurológicas por el paso de las larvas a través del SNC.

Fase crónica o de enquistamiento

La persistencia de las larvas de *Trichinella* en el músculo estriado puede provocar problemas a largo plazo. En algunos pacientes aparece caquexia, edema, y tras el segundo mes debilidad muscular, fiebre, y en ocasiones insuficiencia cardíaca congestiva. Algunos pacientes presentan daño neurológico persistente que se puede evidenciar a través de la presencia de múltiples infartos subcorticales en la RM cerebral.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección por *Trichinella* se basa en tres pilares: la existencia del antecedente epidemiológico, la presencia de clínica compatible, y el diagnóstico de laboratorio. La presencia de eosinofilia asociada a una elevación de la creatincinasa (CK) y la lactato-deshidrogenasa (LDH) sugiere la infección. Durante los primeros días tras la infección se pueden encontrar gusanos adultos y, ocasionalmente, larvas en el examen de las heces. Sin embargo, el diagnóstico de laboratorio se realiza habitualmente mediante pruebas serológicas y biopsia muscular. A partir de las 3-4 semanas de la infección pueden demostrarse anticuerpos en suero (ELISA-IgG, ELISA-IgM y *Western blot* son actualmente las técnicas más utilizadas).
La biopsia muscular sólo es útil cuando se ha iniciado la fase de enquistamiento, a partir del séptimo día de infección, y se realiza preferentemente cerca de la región tendinosa del deltoides, gemelos, bíceps o tríceps, y permite observar la presencia de larvas en la mayoría de los casos sintomáticos mediante examen directo del tejido muscular en el triquinoscopio o por aplastamiento entre dos portaobjetos. En casos de baja infestación, la PCR constituye una herramienta muy útil para la detección de larvas musculares. En las infecciones leves, la serología puede positivizarse sin que se observe la presencia de larvas musculares. Por el contrario, en casos muy graves con un elevado número de larvas, la detección de anticuerpos puede resultar negativa.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la fase en la que predominan fiebre, mialgia y mal estado general se debe realizar el diagnóstico diferencial con la fiebre tifoidea, tétanos,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

y las diferentes causas de miositis. La presencia de eosinofilia de alto grado asociada a fiebre y mialgias obliga a plantear el diagnóstico diferencial con la esquistosomiasis aguda o *síndrome de Katayama,* entre otros, por lo que siempre es importante indagar acerca de los antecedentes epidemiológicos del paciente. En el contexto de los recientes brotes de sarcocistosis descritos en el sudeste asiático, esta entidad debe ser incluida en el diagnóstico de mialgias y eosinofilia en el paciente que vuelve del trópico.

TRATAMIENTO

Es muy importante el diagnóstico y el tratamiento precoces. El uso de antihelmínticos en los primeros 3-4 días tras la infección elimina las larvas intestinales y, por tanto, previene la invasión celular y las complicaciones posteriores. La eficacia de los antihelmínticos sobre larvas ya enquistadas en el músculo estriado no está clara, y la evolución clínica de los pacientes en fase crónica no es satisfactoria tras el tratamiento.

El tratamiento antihelmíntico se realiza con *albendazol,* 400 mg dos veces al día durante 8-14 días (10 mg/kg de peso al día en niños), o *mebendazol,* 400 mg dos veces al día durante 10-13 días. En niños menores de 2 años y mujeres embarazadas puede utilizarse el *pirantel* (10-20 mg/kg de peso al día durante 2-3 días), aunque su eficacia está cuestionada. En infecciones graves se debe controlar la respuesta inmunitaria exagerada y, por tanto, se recomienda administrar 0,5-1 mg/kg de peso al día de prednisona en pauta descendente durante 2-3 semanas.

PROFILAXIS

El control veterinario de la carne de cerdo y caballo destinada al consumo está legislado y es la principal medida de profilaxis colectiva aplicada en los países de la Unión Europea. La cocción adecuada de la carne, de manera que se alcance una temperatura superior a los 60 °C en su totalidad, es la mejor medida profiláctica individual para prevenir la triquinosis. La cocción en microondas no asegura la destrucción de las larvas. La congelación a –25 °C durante 10 días destruye las larvas de la mayoría de las especies; sin embargo, la distinta sensibilidad al frío que presentan las diferentes especies del género (moderada en *T. britovi* y baja en *T. nativa*) no recomienda su uso como única medida profiláctica. La salazón es muchas veces insuficiente y el ahumado, totalmente ineficaz para la destrucción de las larvas.

TOXOCARIASIS

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *Toxocara canis* y *Toxocara cati* es una de las zoonosis más prevalentes en el mundo, a pesar de lo cual es todavía una enfermedad poco conocida. Presenta una elevada seroprevalencia en seres humanos: del 2%-50% en países industrializados y hasta del 86% en países en desarrollo. Estos parásitos producen una infección intestinal en perros *(T. canis)* y gatos *(T. cati).* La especie más comúnmente descrita es *T. canis*. Cuando el ser humano ingiere huevos embrionados de *Toxocara,* puede desarrollar varios cuadros clínicos secundarios al paso de las larvas por los tejidos. La infección es más frecuente en niños menores de 5 años, dado que habitualmente juegan en íntimo contacto con el suelo, en parques y lugares públicos donde suele haber una gran cantidad de estos huevos.

La morfología de *T. canis* y *T. cati* es similar a la del *Ascaris lumbricoides* humano. Los machos adultos son de gran tamaño, entre 4 y 6 cm de largo, y las hembras entre 6 y 10 cm. Los huevos son esféricos, más grandes que los de *Ascaris,* y dado que el ciclo no se completa en el ser humano, que es un hospedador accidental, nunca se encontrarán en las heces humanas.

PATOGENIA Y CICLO BIOLÓGICO

El ser humano se puede infectar a través de la ingesta accidental de huevos embrionados, o en algunas ocasiones al ingerir carne cruda o poco cocinada de hospedadores paraténicos como vacas, ovejas y gallinas. Los huevos ingeridos eclosionan en el intestino delgado, y las larvas infectivas traspasan la pared intestinal y viajan con el torrente sanguíneo hacia el hígado. Muchas de las larvas quedan retenidas allí, con lo que provocan una reacción inflamatoria eosinofílica granulomatosa que causará parte de los síntomas de la enfermedad. Algunas larvas traspasan el parénquima hepático y alcanzan a través del corazón y la circulación sistémica varios tejidos: músculos, ojos y SNC, donde son encapsuladas, provocan una reacción inflamatoria y pierden la posibilidad de continuar con su ciclo biológico.

Los síntomas de la infección serán causados por la migración de las larvas a través de los tejidos y la reacción inflamatoria secundaria. La duración de esta fase migratoria puede ser de varios meses y pueden permanecer durante años en período quiescente, para después reanudar su migración. Finalmente, algunas larvas quedan englobadas dentro de granulomas eosinofílicos en cuyo interior pueden permanecer vivas durante algunos meses. Microscópicamente, estos granulomas contienen un centro de eosinófilos e histiocitos rodeados por unos histiocitos más grandes de núcleo pálido. En las biopsias no siempre se pueden observar las larvas.

CUADRO CLÍNICO

La mayoría de las infecciones son asintomáticas o poco sintomáticas, aunque la presencia de manifestaciones clínicas dependerá del número de larvas ingeridas y de otros factores relacionados con el hospedador y su estado inmune. Cuando produce síntomas reconocibles hay dos cuadros clínicos característicos: larva *migrans* visceral y toxocariasis ocular. Recientemente se ha descrito una tercera forma clínica llamada *toxoplasmosis oculta* o *encubierta (covert toxoplasmosis).*

Larva *migrans* visceral

Esta lesión se observa típicamente en niños menores de 6 años que tienen pica o que están en contacto con perros o sus cachorros. Clásicamente, el cuadro de larva visceral se caracteriza por fiebre, anorexia, pérdida de peso, eosinofilia y hepatomegalia. La presencia de hepatomegalia es uno de los hallazgos más frecuentes, y en ocasiones se acompaña de esplenomegalia y adenopatías. En las pruebas de imagen, las lesiones hepáticas se manifiestan como nódulos hipodensos bien definidos, que pueden ser confundidos con metástasis.

A pesar de que el hígado es el órgano más afectado, la migración errática de la larva de *Toxocara* puede afectar virtualmente a cualquier órgano. El espectro de la enfermedad visceral también incluye síntomas respiratorios de vías bajas (tos, disnea y broncoespasmo), dolor abdominal, astenia, anorexia y pérdida de peso. Las complicaciones pulmonares, que son debidas al paso de la larva por el parénquima pulmonar, pueden producir una neumonía eosinofílica aguda o crónica con infiltrados pulmonares difusos que suelen ser transitorios. En ocasiones también se acompaña de disfunción cardíaca, renal y lesiones neurológicas (epilepsia, paresias o mielitis transversa).

Típicamente, los pacientes con larva *migrans* visceral presentan eosinofilia de alto grado por la reacción inflamatoria que provoca el paso del helminto a través de los tejidos, así como hipergammaglobulinemia. La mayoría de los cuadros de larva *migrans* visceral se resuelven en ausencia de tratamiento, aunque algunos pacientes mueren y el examen post mórtem puede revelar lesiones extensas en el hígado y en otros tejidos, como el cerebro.

Toxocariasis ocular

La toxocariasis ocular se presenta con mayor frecuencia en niños mayores y adultos jóvenes (entre 5 y 14 años). Está provocada por la invasión de las larvas de *Toxocara* del tejido ocular, lo que produce una masa inflamatoria con elevado componente eosinofílico. Esta manifestación clínica no se acompaña de la afección sistémica ni de otras manifestaciones viscerales, lo que sugiere un mecanismo distinto de patogenicidad.

Esta enfermedad suele tardar varias semanas en presentar síntomas. A medida que progresa, se desarrolla como un tumor sólido en la retina. Las lesiones inflamatorias suelen estar en la mácula o cerca de ella, lo que explica que el síntoma inicial sea a menudo el estrabismo. Posteriormente, los pacientes pueden presentar déficits visuales unila-

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

terales, dolor ocular o leucocoria. Se ha descrito también la presencia de uveítis, coriorretinitis, endoftalmitis y desprendimiento de retina.

Toxocariasis oculta o encubierta

Se define así la infección en pacientes que presentan serología reactiva para toxocariasis y síntomas moderados o leves. Estos síntomas incluyen tos seca, dolor abdominal, alteraciones en el sueño y cefalea. En ocasiones se acompaña de eosinofilia. Este cuadro ha sido descrito en niños y en adultos. La exposición crónica a larvas de *Toxocara* se ha relacionado también con el desarrollo de asma bronquial.

DIAGNÓSTICO

La presencia de fiebre, eosinofilia y síntomas viscerales en un niño, especialmente si existe contacto con perros o sus cachorros, debe orientar hacia el diagnóstico de esta enfermedad. Frecuentemente existe leucocitosis e hipergammaglobulinemia.

Las técnicas serológicas de ELISA y *Western blot* tienen una elevada sensibilidad y especificidad, aunque presentan reacciones cruzadas con otras infecciones por nematodos. En algunas poblaciones pueden detectarse tasas de anticuerpos elevadas en individuos asintomáticos, que no son indicativas de una infección activa. Esto plantea un problema en la práctica clínica, ya que la presencia de anticuerpos IgG en un paciente con eosinofilia no significa necesariamente que los síntomas de ese paciente sean provocados por una infección por *Toxocara,* y por tanto deben descartarse otras causas.

Por otro lado, y como sucede con otras infecciones por nematodos, es difícil establecer la buena respuesta al tratamiento, ya que no es posible evidenciar la desaparición de la infección tras el tratamiento antihelmíntico. La desaparición de los síntomas y de la eosinofilia son hallazgos que pueden indicar la buena respuesta al tratamiento.

En caso de toxocariasis ocular, la eosinofilia y las manifestaciones sistémicas suelen estar ausentes, y los títulos de anticuerpos circulantes suelen ser muy bajos. La detección de anticuerpos específicos en el humor acuoso o vítreo, en comparación con los títulos séricos, puede ser útil para confirmar el diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El cuadro clínico de larva visceral debe siempre distinguirse de otras infecciones por helmintos, como la infección por *Gnathostoma spinigerum.* La afección pulmonar con eosinofilia del síndrome de larva visceral debe siempre diferenciarse del paso de otras larvas de helmintos como *Strongyloides stercoralis, Anquilostoma duodenale* o *A. lumbricoides,* y también de la eosinofilia pulmonar tropical.

TRATAMIENTO

La mayoría de los casos de toxocariasis no requieren tratamiento, ya que se trata de una enfermedad que tiene un pronóstico favorable y suele resolverse espontáneamente. Los pacientes asintomáticos con prueba serológica positiva no suelen recibir tratamiento.

Cabe recordar que hay casos graves y letales de toxocariasis y en ellos se administra tratamiento antihelmíntico. El fármaco de elección es *albendazol,* en dosis de 400 mg cada 12 h p.o. durante 5 días. Como alternativa, mebendazol en dosis de 20-25 mg/kg de peso al día durante 21 días ha mostrado también ser eficaz. En pacientes con empeoramiento clínico tras la destrucción de larvas del helminto por el tratamiento con albendazol o mebendazol se puede administrar 0,5-1 mg/kg de prednisona. El albendazol se ha mostrado eficaz en la toxocariasis ocular pero en dosis elevadas (adultos: 800 mg/12 h; niños: 400 mg/12 h) y durante 4 semanas. Debe administrarse con prednisona en dosis de 0,5-1 mg/kg durante 2-4 semanas. En ocasiones es preciso el tratamiento quirúrgico para extirpar la masa ocular.

PROFILAXIS

La profilaxis pretende evitar la infección a través de la ingesta de huevos presentes en las heces de perros o gatos. La sensibilización comunitaria es importante en este aspecto, aunque es difícil evitar que los niños mantengan ciertas prácticas que favorecen la infección, como la geofagia. La desparasitación de los cachorros, los perros adultos y las perras gestantes para evitar la transmisión transplacentaria e impedir que los perros defequen en jardines, lugares públicos y zonas de juego frecuentadas por niños pueden ser buenas medidas preventivas.

LARVA CUTÁNEA *MIGRANS*

CONCEPTO Y ETIOLOGÍA

Es un síndrome clínico que se manifiesta por una erupción cutánea serpiginosa a consecuencia de la infección accidental por anquilostomas del perro y del gato, como *Ancylostoma braziliense, Ancylostoma caninum* o *Uncinaria stenocephala*. El ser humano es un hospedador accidental, por lo que la larva no puede completar su ciclo y persiste bajo la piel sin desarrollarse, para dar lugar a una lesión pruriginosa. La larva cutánea *migrans* puede observarse en prácticamente todas las zonas cálidas, tropicales y subtropicales.

PATOGENIA

Los animales infectados por estos parásitos expulsan con las heces larvas que maduran en el suelo en condiciones favorables. Cuando la piel del ser humano (pie, nalgas, pecho) entra en contacto con las larvas, estas penetran en la piel pero son incapaces de atravesar el estrato basal, y persisten entre la dermis y el estrato granuloso. En respuesta a esta agresión se produce un infiltrado eosinofílico y de células redondas que puede persistir durante meses. Un trayecto sinuoso, enrojecido y sobreelevado indica el recorrido de las larvas. Avanzan unos centímetros al día y su recorrido puede alcanzar 10-20 cm.

CUADRO CLÍNICO

En muchas ocasiones, el primer síntoma es la presencia de una pápula sobreelevada en el lugar de entrada, típicamente muy pruriginosa. A su paso, la larva produce un túnel en la dermis y una reacción inflamatoria secundaria. Desde el exterior se observa un tracto serpiginoso, enrojecido, palpable, que aumenta varios milímetros y hasta centímetros cada día. El trayecto es irregular y sinuoso en la mayoría de las ocasiones (fig. 282-4). Un solo paciente puede presentar múltiples trayectos de larva *migrans.* Los pies, las nalgas y, en general, las partes que más frecuentemente entran en contacto con el suelo son las zonas más afectadas. La infección no suele provocar más afección que la exclusivamente cutánea. La complicación más frecuente es la sobreinfección bacteriana, provocada por el rascado continuo del paciente. En ausencia de tratamiento la lesión suele durar varias semanas, aunque están descritos períodos más prolongados. Posteriormente es eliminada por completo; en ocasiones queda una cicatriz hiperpigmentada.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la larva cutánea *migrans* causada por anquilostomas es clínico, ya que las lesiones son características y se reconocen con cierta facilidad por clínicos expertos. Sin embargo, existen otras causas de lesiones serpiginosas que podrían confundirse con esta lesión. *S. stercoralis* puede

Figura 282-4 Lesión de larva cutánea *migrans* en el pie de morfología serpiginosa *(flecha).* Es palpable y típicamente pruriginosa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

causar un síndrome de larva *currens,* aunque el movimiento de esta larva es mucho más rápido (desaparece en horas) y suele situarse en la zona baja del tronco o en las nalgas. También la infección por *Gnathostoma spinigerum, Fasciola* o *Loa loa* puede provocar ocasionalmente lesiones serpiginosas similares. La biopsia cutánea no está indicada para el diagnóstico de la larva cutánea *migrans,* ya que raramente se encuentra la larva.

TRATAMIENTO

El *albendazol* en dosis de 400 mg/12 h durante 3 días es eficaz. Alternativamente puede utilizarse *ivermectina* en monodosis de 200 μg/kg, aunque se han descrito fallos terapéuticos y es recomendable repetir la dosis el día siguiente. Como alternativa se emplea el *tiabendazol* en administración tópica (suspensión acuosa al 10% 4 veces al día), aunque es poco eficaz en caso de lesiones múltiples.

ANGIOSTRONGILOIDIASIS

INFECCIONES CAUSADAS POR *ANGIOSTRONGYLUS CANTONENSIS*

Angiostrongylus cantonensis es un nematodo, parásito pulmonar de roedores. La mayor parte de los casos se diagnostican en el sudeste asiático y en Taiwán. En el ser humano causa una meningoencefalitis eosinofílica y se han descrito casos de invasión ocular. El ser humano se infecta al ingerir babosas o caracoles infectados crudos o mal cocinados, pero también camarones, peces, verduras y otros productos frescos contaminados con las larvas depositadas por babosas o caracoles. Las larvas ingeridas atraviesan la pared intestinal y, por vía hemática, migran hacia el SNC. El período de incubación en el ser humano puede ser de 1 a 2 semanas. La sintomatología suele iniciarse de forma similar a una meningitis eosinofílica, con cefalea, náuseas, vómitos y rigidez de nuca. En ocasiones se manifiesta con cefalea importante, asociada o no a fiebre. Debido al tránsito del parásito a través de la cavidad craneal se puede observar afección migratoria de diversos pares craneales, de igual manera que en la infección por *G. spinigerum.* Pueden también aparecer parestesias, típicamente en extremidades inferiores. La mayoría de los casos se resuelven sin secuelas, aunque en ocasiones la infección puede causar cuadros graves y ser incluso mortal.

El diagnóstico se establece a través de los hallazgos clínicos y epidemiológicos. Una meningitis con un elevado número de eosinófilos en LCR en un paciente con antecedentes de viaje a países endémicos sugiere el diagnóstico. La eosinofilia periférica es un dato poco constante en esta enfermedad. Las imágenes de la TC suelen ser poco específicas, pero en la RM puede observarse hipercaptación meníngea y pequeñas áreas puntiformes en el parénquima cerebral. El análisis serológico no se utiliza de forma sistemática.

No hay un *tratamiento* específico para esta enfermedad. Los fármacos que atraviesan la barrera hematoencefálica, como el prazicuantel y el albendazol, pueden ser útiles en el tratamiento, aunque su efecto sobre los helmintos podría empeorar la clínica. En los casos graves se recomienda el uso de glucocorticoides.

INFECCIONES CAUSADAS POR *ANGIOSTRONGYLUS COSTARICENSIS*

Angiostrongylus costaricensis produce en el ser humano un cuadro de enteritis eosinofílica y es endémico en el centro y el sur de América. Como en el caso de *A. cantonensis,* el ser humano se infecta cuando ingiere de forma accidental babosas infectadas o vegetales con larvas depositadas con las secreciones de estas. Las larvas migran hasta los tejidos linfáticos, donde maduran y, por último, penetran en las arterias mesentéricas. En las arterias mesentéricas, la larva madura hasta hacerse un gusano adulto y provoca cuadros de arteritis, trombosis, infartos y hemorragia gastrointestinal. Los huevos que producen se sitúan en los capilares, para provocar una respuesta inflamatoria eosinofílica local en la pared intestinal.

Unas 3-4 semanas después de la infección se inician las manifestaciones clínicas, que en muchas ocasiones, y en especial en niños, simulan una apendicitis o un divertículo de Meckel inflamado. La presentación clínica más característica incluye fiebre, eosinofilia y dolor abdominal, especialmente en fosa ilíaca derecha, en ocasiones con aparición de una masa palpable en esa región. Pueden aparecer múltiples episodios recurrentes. Algunas complicaciones son formación de abscesos, obstrucción o infarto intestinal. El diagnóstico puede establecerse con la clínica. La identificación del parásito se obtiene en la biopsia intestinal. No hay huevos del parásito en las heces. No se dispone de pruebas serológicas. Algunos de los pacientes que sufren la infección acaban en intervenciones quirúrgicas por abdomen agudo. El uso de antihelmínticos es controvertido, aunque se ha sugerido el uso de tiabendazol o la dietilcarbamacina. El pronóstico de esta enfermedad es, en general, bueno.

GNATOSTOMIASIS

CONCEPTO Y ETIOLOGÍA

Es una zoonosis causada por larvas de diversas especies de *Gnathostoma;* la más frecuente es *G. spinigerum.* Se trata de un nematodo que habita principalmente en áreas tropicales y subtropicales. Es una parasitosis transmitida a través de la ingesta de pescado crudo o marisco, especialmente prevalente en algunas zonas del sudeste asiático y ciertos países de Latinoamérica, como México y Perú. Hasta hace poco sólo era diagnosticada en áreas endémicas, pero en la actualidad, y debido al creciente número de viajeros desde o hacia países tropicales, la enfermedad puede ser diagnosticada en España.

PATOGENIA Y CICLO BIOLÓGICO

La ingesta de pescado de agua dulce, ranas, serpientes o gallinas parasitadas crudas o poco cocinadas causa la infección. Una vez en el tubo digestivo, la larva atraviesa la pared gástrica e intestinal, penetra en el peritoneo y atraviesa algunas vísceras (larva *migrans* visceral) y el tejido celular subcutáneo (larva *migrans* cutánea), donde produce la reacción inflamatoria. Al igual que en la toxocariasis, el ser humano es un hospedador accidental, por lo que el ciclo biológico no se completa en su organismo.

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas se inician con la penetración de la larva en la pared intestinal, que causa náuseas, vómitos y dolor epigástrico, de varias semanas de duración. Suele haber eosinofilia de alto grado. Posteriormente los síntomas varían según el recorrido, y se diferencian claramente dos cuadros clínicos: La *gnatostomiasis cutánea* se produce por el edema e inflamación secundarios al paso de la larva a través del tejido celular subcutáneo. Suele aparecer a las 3-4 semanas tras la infección. Este edema es indurado, eritematoso y pruriginoso, y se conoce como *edema de Yangtzé.* Se suele resolver de forma espontánea en 1-2 semanas, aunque puede reaparecer en otra zona anatómica por la migración de la larva. En ocasiones, la larva aparece muy superficial y provoca una lesión de larva cutánea *migrans* que deja a su paso una marca cicatricial en la piel (fig. 282-5).

Figura 282-5 Larva cutánea *migrans* causada por gnatostomiasis. Cuando la larva de *Gnathostoma spinigerum* aparece en la superficie de la dermis, puede provocar lesiones similares a las de la larva cutánea *migrans* causada por anquilostomas, aunque típicamente son dolorosas, no pruriginosas y de rápida aparición. Se suelen acompañar de síntomas sistémicos provocados por la gnatostomiasis visceral.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La *gnatostomiasis visceral* se produce por el paso de la larva a través de los órganos. Aunque virtualmente puede afectar a cualquier órgano, se ha descrito afección de ojos, pulmones, aparatos urinario y digestivo. La afección más temida es la del SNC, que puede provocar radiculomielitis, hemorragia subaracnoidea o meningitis eosinofílica, en ocasiones mortal.

DIAGNÓSTICO

La clínica de eosinofilia, lesiones migratorias y el antecedente epidemiológico debe hacer sospechar la enfermedad. Sin embargo, la gnatostomiasis puede provocar síntomas muy diversos. La extracción quirúrgica de la larva es poco sensible, ya que raramente se identifica la larva y no es una técnica recomendada para el diagnóstico en la actualidad. La aplicación de test serológicos específicos como ELISA, Dot-ELISA y *Western blot,* mediante el uso como antígeno de un extracto larvario, puede ser de ayuda para el diagnóstico, aunque estos test tienen problemas de especificidad y reacciones cruzadas con otros helmintos.

TRATAMIENTO

El tratamiento con albendazol 400 mg cada 12 h durante 21 días o ivermectina 200 μg/kg de peso 1 o 2 días consecutivos han mostrado ser eficaces. En algunos casos, estos tratamientos no son suficientes y presentan recidivas de la enfermedad, con lo que se ha de repetir el tratamiento. La extracción quirúrgica rara vez es un tratamiento eficaz.

ANISAKIASIS

ETIOLOGÍA

La anisakiasis, o anisakidosis, es una enfermedad frecuente en todo el mundo causada por la ingestión de larvas de nematodos de la familia *Anisakidae;* los más frecuentes son *Anisakis simplex* y *Pseudoterranova decipiens.* La infección se ha descrito recientemente como causa de alteraciones gástricas e intestinales y se ha relacionado con varios cuadros de hipersensibilidad. La infección humana se describió por primera vez en los Países Bajos en 1955. Desde entonces se ha observado un incremento de la extensión de la anisakiasis humana en países con tradición de consumo de pescado de agua salada crudo o poco cocinado. De los 20 000 casos descritos anualmente, el 90% provienen de Japón. Otras zonas endémicas son las costas de Europa (España, Francia, Alemania y Países Bajos) y EE. UU.

PATOGENIA Y CICLO BIOLÓGICO

Los parásitos adultos de *A. simplex* viven en el estómago de diferentes especies de mamíferos marinos, como ballenas y delfines. Estos nematodos adultos liberan huevos a través de las heces de estos mamíferos, que maduran y son ingeridos por pequeños crustáceos que actúan como hospedador intermediario, para ser posteriormente de nuevo ingeridos por peces o calamares. La larva de *A. simplex* migra entonces a las vísceras y a la cavidad abdominal. El consumo humano de estos peces o calamares poco cocinados o crudos conduce a la infección. En el interior del intestino humano la larva raras veces madura a estadio adulto.
La infección suele producirse por una sola larva, menos frecuentemente por dos, y muy raramente por más. La penetración de las larvas en la mucosa gástrica o intestinal da lugar a la formación de lesiones granulomatosas o abscesos, caracterizados por necrosis y hemorragias con infiltración eosinofílica y exudado fibrinoso. Estas lesiones pueden producir ulceraciones, perforar u obstruir la luz intestinal, para causar los síntomas típicos de la anisakiasis gástrica o intestinal.

CUADRO CLÍNICO

Los diferentes síndromes que causa la anisakiasis se pueden clasificar en cuatro grupos:

1. La *anisakiasis gástrica* se produce de 1 a 12 h tras la ingesta del alimento contaminado, y se manifiesta por náuseas, vómitos, dolor epigástrico y febrícula de inicio brusco; en ocasiones, simula un cuadro de abdomen agudo. Se suele acompañar de leucocitosis y eosinofilia. Los síntomas se suelen resolver en unos días, aunque algunos pacientes persisten con molestias epigástricas varias semanas o meses después. En algunas ocasiones se prolonga y puede provocar síntomas de dispepsia ulcerosa crónica.
2. La *anisakiasis intestinal* se inicia 5 o 7 días tras la ingesta del alimento contaminado y suele producir dolor abdominal. Ocasionalmente, el paciente desarrolla ascitis o signos de irritación peritoneal. La inflamación puede ocurrir en cualquier tramo, pero es más común en el íleon terminal. Las complicaciones, poco frecuentes, incluyen estenosis y obstrucción intestinal, perforación y neumoperitoneo.
3. La *anisakiasis extraintestinal* sucede cuando la larva perfora la pared gástrica o intestinal y entra en la cavidad peritoneal, donde muere y produce un absceso (tumoración) en la cavidad abdominal. Es una manifestación clínica infrecuente. Se pueden encontrar granulomas en cavidad pleural, peritoneal, hígado, páncreas, ovario y otros órganos.
4. El *cuadro alérgico* generado por la infección por *A. simplex* en España se relaciona en gran parte con el consumo de boquerones o anchoas. Escasas horas después de la ingesta aparecen síntomas de hipersensibilidad, que varían desde urticaria hasta angioedema y anafilaxia grave. Se postulan dos mecanismos fisiopatológicos: el primero, que conduciría a la llamada *anisakiasis gastroalérgica,* se produce hasta 24 h después de la ingesta y es una reacción alérgica secundaria a la penetración de la larva viva en la mucosa gástrica. El otro mecanismo sería la presencia de hipersensibilidad mediada por IgE a las proteínas de larvas muertas de *A. simplex* presentes en el pescado, que provoca un cuadro de alergia alimentaria y que se produce de forma mucho más precoz.

DIAGNÓSTICO

Un paciente con un cuadro abdominal agudo, especialmente asociado a fenómenos alérgicos, tras la ingesta de pescado o calamar crudo o poco cocinado debe hacer sospechar la infección. El diagnóstico definitivo sólo se realiza a través de la endoscopia y extracción del helminto. Cuando es posible realizar la exploración de forma precoz (habitualmente, < 6 días) puede encontrarse una lesión ulcerada, a veces con hemorragia y con la larva en el centro con la porción anterior incrustada en la mucosa gástrica o duodenal. La TC puede evidenciar engrosamiento de las asas intestinales, adenopatías o masas focales. Si existe ascitis suele presentar un número elevado de eosinófilos.
La parasitación por *Anisakis* produce tasas de anticuerpos específicos que pueden detectarse mediante diferentes técnicas serológicas como IFI, RAST, ELISA y *Western blot,* cuya utilidad diagnóstica ha sido suficientemente confirmada. No obstante, en algunos casos se han descrito reacciones cruzadas con antígenos de otros nematodos como *Ascaris* y *Toxocara*. En las formas agudas, la serología es negativa al principio y no positiviza hasta 10 días después de la infección.

TRATAMIENTO

La extracción precoz de la larva a través de la endoscopia es el tratamiento de elección. Si la exploración se retrasa la larva puede incrustarse en la mucosa completamente, lo que dificulta su identificación y extracción. No está claro si los antihelmínticos como el albendazol son eficaces como tratamiento de la anisakiasis.

PROFILAXIS

La educación y concienciación de la población es relevante. Como las larvas de *A. simplex* son visibles en el músculo del pescado, se recomienda examinarlo antes de consumirlo. Eviscerar el pescado de forma rápida puede ayudar a frenar la migración de algunas larvas de las vísceras a los tejidos del pescado. El pescado se debe cocinar a temperaturas superiores a 60 °C durante un mínimo de 1 min. El ahumado sólo es eficaz si alcanza estas temperaturas. La congelación es una medida eficaz en países donde se consume pescado crudo, ligeramente salado o ahumado. Se recomienda congelar el pescado a –20 °C durante 4-7 días.

OTROS NEMATODOS TISULARES DE INTERÉS

En este apartado se describen de forma resumida varios nematodos que se caracterizan por ser zoonosis que raramente se identifican en humanos, pero que tienen su importancia práctica. Se han descrito al

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

menos tres infecciones letales en seres humanos por *Halicephalobus,* que puede provocar lesiones en el SNC (meningoencefalitis) con pronóstico grave.
El género *Oesophagostomum* lo integran parásitos comunes de monos y gorilas. La infección tiene lugar probablemente a través de la ingesta de larvas. En el ser humano origina una lesión granulomatosa crónica en la región cecal, producida por las formas adultas, que se manifiesta por la aparición de una masa palpable en la fosa ilíaca derecha y eosinofilia. Las especies del género *Ternidens* pueden también provocar lesiones intestinales con pequeñas hemorragias, aunque muchos de los pacientes infectados permanecen asintomáticos.
Las diferentes especies de *Baylisascaris* y *Lagochilascaris* son nematodos de animales vertebrados relacionados filogenéticamente con *Anisakis* y *Pseudoterranova*. Pueden producir enfermedad en seres humanos, aunque de la primera se han descrito una docena de casos, y de la segunda unos 50 casos. *Baylisascaris* puede provocar una meningoencefalitis grave, en ocasiones mortal, y *Lagochilascaris,* masas seudotumorales con edema en zona de cabeza y cuello, en ocasiones complicadas con meningoencefalitis o abscesos pulmonares. *Capillaria hepatica (calodium hepaticum)* es una zoonosis capaz de producir inflamación granulomatosa con eosinofilia en el hígado, con un cuadro de hepatitis aguda que en ocasiones simula un síndrome de larva visceral. *Paracapillaria plippinensis* se puede adquirir con la ingesta de pescado crudo y provoca una diarrea crónica asociada a malabsorción.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Gottstein B, Pozio E, Nöckler K. Epidemiology, diagnosis, treatment, and control of trichinellosis. Clin Microbiol Rev 2009;22:127-45.

Hochberg NS, Hamer DH. Anisakidosis. Perils of the deep. Clin Infect Dis 2010;51:806-12.

Kuberski T. Angiostrongyliasis. En: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, eds. Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens & Practice. 2nd ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone; 2006. p. 1225-30.

Rubinsky-Elefant G, Hirata CE, Yamamoto JH, Ferreira MU. Human toxocariasis: diagnosis, worldwide seroprevalences and clinical expression of the systemic and ocular forms. Ann Trop Med Parasitol 2010;104:3-23.

Wordl Health Organization. Neglected Tropical Diseases. Lymphatic filariasis, onchocerciasis, dracunculiasis. Disponible en: www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/ (Acceso el 25 de junio de 2015.)

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

SARNA, PEDICULOSIS Y OTRAS INFECCIONES CAUSADAS POR ARTRÓPODOS

Capítulo 283

M. Gállego Culleré | J. M. Mascaró Galy

SARNA O ESCABIOSIS

Se conoce como *sarna* o *escabiosis* al parasitismo por el ácaro *Sarcoptes scabiei* var. *Hominis,* que es un ácaro de menos de 0,5 mm, cuerpo globoso, cutícula estriada y patas cortas terminadas en ventosas pedunculadas o largas cerdas.

EPIDEMIOLOGÍA

La sarna tiene una distribución cosmopolita, puede presentarse de forma endémica y epidémica. El número global de casos, según datos de 2005, es de unos 105 millones, con una mayor prevalencia en países tropicales. En los países industrializados se detectan típicamente casos esporádicos, y los casos epidémicos aparecen en instituciones tales como asilos de ancianos, hospitales, centros psiquiátricos, prisiones, guarderías o en otros grupos deprimidos, como vagabundos. Para que la transmisión tenga lugar es necesario un contacto íntimo de unos 15-20 minutos, por lo que la sarna se considera una enfermedad de transmisión sexual. En los lactantes, la fuente del contagio suele ser la madre. La transmisión a través del uso de las ropas de cama y prendas de ropa contaminadas es posible si no han transcurrido más de 24 h desde que las usó un sujeto infestado. En cambio, existe una gran facilidad de contagio a partir de los individuos inmunodeprimidos con una forma clínica especial de sarna, la *sarna costrosa* o *noruega,* por el gran número de ácaros existentes.
Las hembras recién fecundadas (responsables de la transmisión) excavan galerías en la capa córnea o entre la córnea y el estrato granuloso de la epidermis, a un ritmo de 1-2 mm al día, durante los 2 meses de su vida. Cada hembra deposita unos 40 huevos, de los que eclosionan las larvas, que abandonan el túnel y excavan pequeñas fosas superficiales donde mudan a ninfas y a adultos. Las hembras fecundadas inician la excavación de nuevos túneles. En los individuos inmunocompetentes, el número de hembras adultas es habitualmente muy escaso: unas 10.

ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

Las lesiones se producen como consecuencia de una reacción de hipersensibilidad retardada, ya que las primeras manifestaciones clínicas no aparecen hasta transcurridas 3-4 semanas del inicio de la infestación. En casos de reinfestación y en sujetos inmunodeprimidos, el período de incubación se acorta y las lesiones cutáneas se desarrollan, de forma exagerada, en 1-2 días.
Las diferentes manifestaciones clínicas de la sarna, ordinaria y grave, están relacionadas con el tipo y la magnitud de las respuestas innata, celular y humoral a las proteínas de los ácaros. La sarna ordinaria estaría relacionada con una respuesta inmunitaria de tipo Th1 asociada a los linfocitos T CD4, mientras que la forma grave de la sarna costrosa estaría asociada a la respuesta Th2, y las células efectoras predominantes en la piel serían los linfocitos CD8. En la supervivencia de los ácaros influyen proteínas con un efecto inmunorregulador, que disminuyen o deprimen los procesos inflamatorios de las células de la piel y que, posiblemente, influyen en una reacción inmune retardada.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El estudio histológico suele mostrar una epidermis acantósica con vesículas espongióticas intraepidérmicas y una exocitosis variable de eosinófilos y ocasionales neutrófilos. En la dermis se observan infiltrados superficiales y profundos densos de linfocitos, histiocitos, mastocitos y eosinófilos, que pueden ser difusos e intersticiales, con presencia ocasional de figuras en «llamarada». En algunas ocasiones se pueden identificar los túneles en la capa cornea y también el propio ácaro y huevos.
En sarna costrosa (noruega) es característica una epidermis con hiperplasia psoriasiforme con espongiosis focal, por encima de la cual se observa una hiperqueratosis masiva del estrato córneo con paraqueratosis, y la presencia de numerosos ácaros en todas las etapas de desarrollo dentro del estrato córneo.

CUADRO CLÍNICO

Las lesiones que aparecen inicialmente y se consideran patognomónicas son el *surco acarino* (que corresponde al túnel excavado por las hembras en el estrato córneo) y, en la parte final del surco, la *pápula* o *vesícula acarina*, de 2-3 mm de diámetro, donde se encuentra el ácaro. Es, además, muy característico un prurito intenso, particularmente durante la noche. Otras lesiones muy típicas de la sarna, aunque no sean patognomónicas son los *nódulos escabióticos.* Se distinguen las tres formas clínicas de escabiosis que se describen a continuación.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

A B

Figura 283-1 **A.** Lesiones en el tobillo de un paciente inmunocompetente con sarna *(flechas)*. Se pueden observar varias lesiones y, entre ellas, se aprecia un surco acarino *(punta de flecha)*. **B.** Nódulos escabióticos en el pene de un paciente inmunocompetente con sarna *(flechas)*.

Sarna del adulto inmunocompetente

El período de incubación es variable, de unos 14 días. En los adultos y niños mayores, el síntoma principal durante el período de estado es el prurito, de intensidad variable pero exacerbado cuando el sujeto se acuesta. Aparecen pequeñas pápulas (< 5 mm), que con el tiempo se transforman en vesículas y pústulas, a veces excoriadas, que preceden a la presencia de los surcos, pequeños trayectos cutáneos, aplanados, blanquecinos y serpiginosos, de 1 mm de ancho y de 1 a 2 cm de largo. Los surcos marcan el recorrido del ácaro dentro de la epidermis. La observación de estas lesiones no suele ser fácil en los pacientes de países desarrollados con buena higiene corporal. Los surcos se localizan sobre todo en las caras laterales de los dedos, los pliegues interdigitales, las muñecas, los tobillos, los genitales, las nalgas, las areolas mamarias y las axilas (fig. 283-1 A).

Los nódulos escabióticos son unas lesiones inflamatorias eritematoparduzcas muy pruriginosas. Se observan sobre todo en escroto, pene, glúteos, grandes pliegues (ingles, axilas) y abdomen (fig. 283-1 B). Su persistencia es prolongada, incluso después de un tratamiento exitoso que haya eliminado al ácaro, y pueden llegar a confundirse con algunas formas de histiocitosis, vasculitis, linfomas o papulosis linfomatoide.

Se pueden observar, además, lesiones cutáneas inespecíficas como habones, pápulas, vesículas, pústulas, erosiones o excoriaciones producidas por la reacción de hipersensibilidad al ácaro o por el rascado o la sobreinfección de las lesiones por estreptococos del grupo A y estafilococos *(Staphylococcus aureus)*. Por ello, las manifestaciones clínicas (tanto las lesiones cutáneas como el prurito) de la sarna clásica pueden confundirse con numerosos procesos dermatológicos (eccemas, psoriasis, impétigo, toxicodermias o xerosis en el anciano, entre otras).

Sarna del lactante

En los lactantes, a diferencia de los adultos, las lesiones predominan en las palmas y las plantas, la cara, el cuello, el cuero cabelludo y los pliegues, aunque pueden afectar a todo el cuerpo. Es característico que la escabiosis en este grupo de edad se presente como una erupción vesiculopustulosa palmoplantar, que debe diferenciarse de otras pustulosis palmoplantares. Tampoco es infrecuente la impetiginización secundaria de las lesiones.

Sarna costrosa o noruega

La sarna costrosa descrita en Noruega en el año 1848 se presenta característicamente en individuos inmunodeprimidos (infectados por el HIV, personas de edad avanzada, enfermos con determinadas formas de lepra, alcohólicos, ingresados en centros psiquiátricos o pacientes con síndrome de Down). En esta forma clínica existe una enorme proliferación del ácaro, con cientos o miles de ejemplares, que se localizan justo por debajo de una marcada hiperqueratosis y escamo-costras, que pueden alcanzar hasta 2 cm de espesor. Los pacientes suelen presentar placas eritematodescamativas muy extensas que pueden llegar a afectar a todo el tegumento presentándose en forma de una eritrodermia descamativa (fig. 283-2). Es característica en estos pacientes una queratodermia palmoplantar prominente, así como la presencia de numerosos surcos acarinos. A diferencia de otras formas de escabiosis, estos pacientes a menudo presentan muy poco prurito, lo que puede dificultar el diagnóstico. Se ha de diferenciar de otras causas de eritrodermia exfoliativa como la psoriasis, eccemas, ictiosis, enfermedad de Darier, toxicodermias o linfomas cutáneos como el síndrome de Sézary o la micosis fungoide. Es muy habitual que estos pacientes contagien a numerosas personas del personal sanitario que los atiende debido a la gran cantidad de ácaros presentes en la piel.

Figura 283-2 Sarna costrosa *(flecha)* o noruega en un paciente inmunodeprimido infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana. El paciente presentaba una eritrodermia descamativa con marcada queratodermia palmoplantar.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico se basa en la observación de las lesiones típicas (surcos acarinos, nódulos escabióticos), de su distribución característica, de la exacerbación del prurito por la noche y de la presencia de otros miembros de la familia afectos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

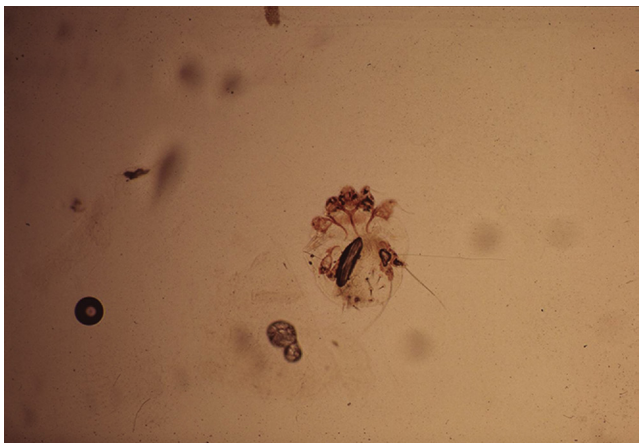


Figura 283-3 Examen microscópico de un raspado cutáneo para demostrar la presencia de un ácaro *(Sarcoptes scabiei)* que permite el diagnóstico de certeza de la escabiosis.

Con el uso de la microscopia de epiluminiscencia utilizando dermatoscopios manuales, que ha demostrado alta sensibilidad y especificidad, se puede objetivar la presencia del ácaro en el surco.
De todos modos, la confirmación requiere la demostración de la presencia de los ácaros, hembras y larvas, de sus huevos o incluso de sus característicos escíbalos fecales, visibles al microscopio. Para ello se realiza el raspado en uno o varios surcos acarinos, y el material obtenido se coloca en un porta y se cubre con un cubreobjetos previo depósito de una gota de hidróxido de potasio o de aceite mineral (mejor este último, dado que preserva los escíbalos), que permitirá la observación directa al microscopio (fig. 283-3).

■ TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

La *permetrina,* administrada en forma de crema al 5% y aplicada por todo el cuerpo durante unas 8 a 14 h, se considera el tratamiento de elección. Es aconsejable un baño jabonoso unas horas antes y después del tratamiento. Como alternativa se puede utilizar la *ivermectina* p.o. (200 μg/kg de peso y día en 2 dosis separadas por 14 días). A pesar de que no está aprobada en la mayoría de los países, se emplea de forma habitual en nuestro país mediante formulación magistral farmacéutica. También se puede utilizar la loción de benzoato de bencilo del 10% al 25%, pero requiere al menos de 2 a 3 aplicaciones. El *crotamitón* al 10% para uso tópico (una vez al día durante 2 días) presenta una toxicidad mínima y es también adecuado para el tratamiento de niños pequeños y de embarazadas, aunque se han empezado a describir resistencias.
En el caso de la sarna costrosa, su tratamiento generalmente requiere ingreso hospitalario y aislamiento del paciente para evitar el riesgo de transmisión. La hiperqueratosis se trata con queratolíticos tópicos. La infestación se puede tratar con aplicaciones repetidas de permetrina o mediante la combinación de tratamientos tópicos y orales con ivermectina, aunque se desconoce el número de dosis requerido.
Es recomendable, además, tratar a las personas íntimamente relacionadas con el paciente (familiares y contactos sexuales), tengan o no infestación aparente, con fines profilácticos. Las ropas de vestir y de la cama deben ser descontaminadas mediante un lavado a 60 °C el día después del primer tratamiento o bien ponerse en bolsas de plástico al menos durante 72 h, dado que los ácaros, cuando no están en contacto con su huésped humano, mueren dentro de este período de tiempo.

PEDICULOSIS Y PITIRIASIS

Son parasitosis cutáneas causadas por *Pediculus humanus capitis, Pediculus humanus humanus* y *Phthirus pubis,* parásitos obligados y específicos del hombre.

■ PEDICULOSIS DEL CUERO CABELLUDO

Etiología

Pediculus humanus capitis es de color grisáceo, o rojizo cuando está repleto de sangre; las hembras miden 3-3,5 mm de longitud y los machos, 2-2,5 mm. Se reconoce por su cuerpo deprimido dorsoventralmente; su pequeña cabeza piriforme, con cortas antenas y ojos; su tórax indiviso, y su abdomen fusiforme, con el extremo escotado en las hembras y acuminado en los machos. Sus patas presentan una robusta uña tarsal que, al oponerse a la tibia, forma una pinza prensil adaptada para fijarse al pelo de sus hospedadores.

Epidemiología

Afecta a todos los grupos de edad, aunque principalmente a niños de entre 3 y 11 años, y de todos los estratos socioeconómicos. Se calcula que en los países industrializados la prevalencia es del 1%-3%, y puede superar el 25% en los niños escolarizados de ciclos inferiores.
Los adultos y sus estadios inmaduros (ninfas) viven fijos a los pelos del cuero cabelludo, principalmente en las zonas retroauriculares y de la nuca, o bien en todo el cuero cabelludo en las infestaciones intensas. Se nutren de sangre 4-6 veces al día. Las hembras ponen 6-10 huevos/día, ovales y blanquecinos, conocidos como *liendres,* de 1 mm de largo y provistos de un opérculo con vesículas aéreas en su superficie. Los huevos se fijan al pelo a 1-2 cm de la piel mediante una vaina de cemento.
La transmisión de un individuo parasitado a otro requiere un contacto estrecho y prolongado de sus cueros cabelludos, frecuente entre los niños durante sus juegos o entre las personas que comparten una cama. Sin embargo, no puede descartarse la transmisión a través de fómites.

Cuadro clínico

La pediculosis *capitis* no suele tener una sintomatología específica, aparte de un prurito intenso y persistente en el cuero cabelludo. Este depende de la inflamación producida por las picaduras y del grado de sensibilización del individuo, que en las personas adultas puede haber desaparecido por un proceso de desensibilización. Cuando las infestaciones son más intensas o el prurito es muy importante, la pediculosis puede acompañarse de pelos apelmazados, escamas y costras, escoriaciones y lesiones eccematosas provocadas por el rascado, y sobreinfección bacteriana secundaria (impetiginización) con aparición de adenopatías occipitales y cervicales posteriores. El diagnóstico diferencial incluye la pitiriasis *capitis* (caspa), dermatitis seborreica, psoriasis, tiñas del cuero cabelludo, displasias pilosas, como la tricorrexis nudosa, y los delirios de parasitación. Un motivo de confusión frecuente con las liendres son las vainas externas de queratina retenidas en las raíces del pelo (también conocidas como *seudoliendres*), que son frecuentes en la población general.

Diagnóstico

En las infestaciones leves, el hallazgo de los piojos suele ser difícil o negativo. La observación de las liendres es más fácil si se buscan en las regiones retroauriculares y de la nuca. Con el uso de una lámpara de Wood, los huevos en desarrollo, indicadores de una infestación activa, presentan un tono blanco perlado brillante sobre un fondo negro del campo de observación. El aspecto de los huevos (cámaras aéreas de los opérculos y cemento que los fija al pelo) permite la diferenciación específica al microscopio. En los últimos años, la dermatoscopía (microscopia de epiluminiscencia) ha sustituido prácticamente estas técnicas. En casos dudosos es muy útil el peinado sistemático de todo el cabello previamente humedecido con una lendrera. Esta se limpia de forma sucesiva con papel higiénico blanco y se examina con una lupa o con un dermatoscopio cada elemento que se ha obtenido en el papel.

Tratamiento y profilaxis

El lavado del pelo con agua caliente y jabón o detergentes reduce el número de adultos y ninfas, mientras que los huevos pueden eliminarse parcialmente con el uso de lendreras. Numerosos insecticidas

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

neurotóxicos son de uso habitual en forma de lociones y champús (*permetrina* al 1% en cremas cutáneas o lociones, *malatión* al 0,5%, *piretrinas naturales* al 0,5% más *butóxido* de piperonilo). La permetrina y el malatión son los pediculicidas de elección. Con las piretrinas y la permetrina se recomienda una segunda aplicación al cabo de 1 semana para matar las ninfas que eclosionen. Puede utilizarse también una loción de dimeticona al 4%-5%, que, al actuar por un efecto físico, no es susceptible de generar resistencias. Como alternativa contra los adultos puede emplearse la ivermectina p.o. (200-400 μg/kg de peso en dosis única, que se puede repetir al cabo de 1-2 semanas). Recientemente se ha demostrado también la eficacia de la ivermectina tópica en loción al 0,5%. Se recomienda también el uso de lendreras para peinar el cabello con el pelo mojado después de haber realizado el tratamiento tanto para saber si el tratamiento ha sido eficaz como para eliminar piojos vivos, ninfas y liendres. Es aconsejable peinar el pelo a días alternos o incluso cada día hasta que ya no se obtengan huevos o liendres. No es recomendable tratar de forma indiscriminada en las escuelas ni a familiares, sino a las personas infestadas y a las que hayan compartido cama.

PEDICULOSIS DEL CUERPO

Etiología

La vida del *Pediculus humanus humanus* transcurre en las fibras textiles de los vestidos, donde depositan sus huevos, fundamentalmente en las costuras. Únicamente pasan al cuerpo para alimentarse y, ocasionalmente, pueden poner algunos huevos en los pelos corporales, pero no en los del cuero cabelludo. La supervivencia de los adultos, en las ropas en desuso, es más prolongada que en la especie anterior, hasta de 5 a 10 días, si han ingerido sangre.

Epidemiología

Presenta una distribución cosmopolita, fundamentalmente en áreas pobres y sometidas a desastres naturales como terremotos, inundaciones y guerras. Si bien actualmente ha disminuido notablemente su presencia de los países desarrollados, todavía puede encontrarse en algunas poblaciones en condiciones forzadas de gregarismo y falta de condiciones higiénicas (cárceles, campos de refugiados, indigentes). Algunas personas infectadas albergan con frecuencia centenares de ejemplares en sus ropas y su cuerpo. Ello, sumado a la dificultad del lavado y tratamiento de las ropas y al intercambio frecuente de las mismas, facilita el contagio.

Cuadro clínico

El prurito suele presentarse en las regiones cubiertas, particularmente escapulares y lumbares. Se suelen observar pápulas eritematosas, de 2-4 mm de diámetro, así como excoriaciones por el rascado. Dichas lesiones pueden producir de forma secundaria lesiones de eccema y sobreinfección bacteriana (impetiginización). En infestaciones extensas pueden presentarse como secuela tanto lesiones residuales hipopigmentadas y cicatrices como una hiperpigmentación y engrosamiento difuso de la piel por el rascado crónico. Todos estos cambios configuran lo que se conoce como *melanodermia de los vagabundos.*

Pediculus humanus humanus tiene un reconocido papel vectorial en la transmisión de borrelias y rickettsias. Al ser muy sensibles a los cambios de temperatura, abandonan rápidamente los cadáveres o las personas que sufren un proceso febril, lo que facilita la transmisión.

Tratamiento y profilaxis

El uso de pediculicidas suele ser innecesario en este tipo de infestación debido a que los *Pediculus humanus humanus* viven en la ropa. Se deben tratar las prendas de vestir y la ropa de cama lavándolas con agua a 60 °C-70 °C durante 30 min, ya que a esta temperatura no sobreviven ni los adultos o sus ninfas ni los huevos. En pediculosis muy extensas puede ser adecuado utilizar una loción pediculicida. En casos de pediculosis masivas (terremotos, inundaciones, guerras) puede ser necesario que los agentes sanitarios de socorro realicen un tratamiento en masa de las poblaciones.

PEDICULOSIS DEL PUBIS

Phthirus pubis o ladilla es más pequeño que los pedículos (1,5-2 mm). Se diferencia por su ancho cuerpo, con unas protuberancias abdominales provistas de tufos de pelos y por las robustas pinzas prensiles de sus dos pares de patas posteriores, adaptadas a la fijación a los pelos púbicos, gruesos y esparcidos.

Epidemiología

Presenta una distribución cosmopolita, sobre todo en individuos sexualmente activos, y tiende a presentarse entre la población homosexual.

Las ladillas permanecen fijadas en la base de los pelos, lo que facilita sus picaduras y tomas de sangre. Las liendres se distinguen por la larga vaina de cemento y por que sus opérculos presentan un grupo central de cámaras anchas y altas circundadas por una corona de cámaras aéreas más pequeñas. Es frecuente hallar varios huevos fijados a un mismo pelo.

Eventualmente, los adultos y los huevos pueden hallarse en otras regiones corporales, sobre todo en los pelos de las axilas o del pecho. En los niños, desprovistos de vello corporal, la infestación se puede presentar en los pelos marginales del cuero cabelludo y, excepcionalmente, los huevos y los adultos se hallan fijados a las pestañas.

La transmisión exige un estrecho contacto corporal, por lo general durante el acto sexual, por lo que se considera como enfermedad de transmisión sexual. En los niños, al compartir el lecho con un adulto infectado. La transmisión por ropas de cama y ropa interior es posible pero rara.

Cuadro clínico

El prurito púbico, intenso durante la noche, puede alertar sobre su presencia. En algunos individuos se desarrollan, además, graves reacciones alérgicas debidas a la sensibilización frente a su saliva y a la deposición de sus heces sobre los microtraumatismos causados por sus picaduras. Son muy características unas máculas gris-azuladas en las zonas infestadas (muslos, parte inferior del abdomen) que se denominan *maculae cerulae.* También se pueden encontrar lesiones secundarias al rascado como escoriaciones, eccemas o impetiginización. La presencia de las ladillas en las pestañas de los niños puede ser el origen de blefaritis. El diagnóstico suele ser sencillo, dado que es fácil observar las liendres o las ladillas adheridas al vello o a las pestañas (fig. 283-4 A). La dermatoscopía (microscopia de epiluminiscencia) es también muy útil, dado que permite identificar en el mismo momento de la visita tanto las liendres como las ladillas adheridas al vello del paciente (fig. 283-4 B).

Tratamiento y profilaxis

El tratamiento recomendado hoy en día en adultos es el uso tópico de una loción pediculicida (*permetrina* al 5% o *malatión*) aplicada a todo el vello corporal, a excepción del cuero cabelludo. Excepcionalmente se puede utilizar *ivermectina* p.o. Para la afección de las pestañas debe emplearse vaselina. La ropa de vestir y de cama deberían también tratarse mediante el lavado a temperaturas superiores a 50 °C.

MIASIS

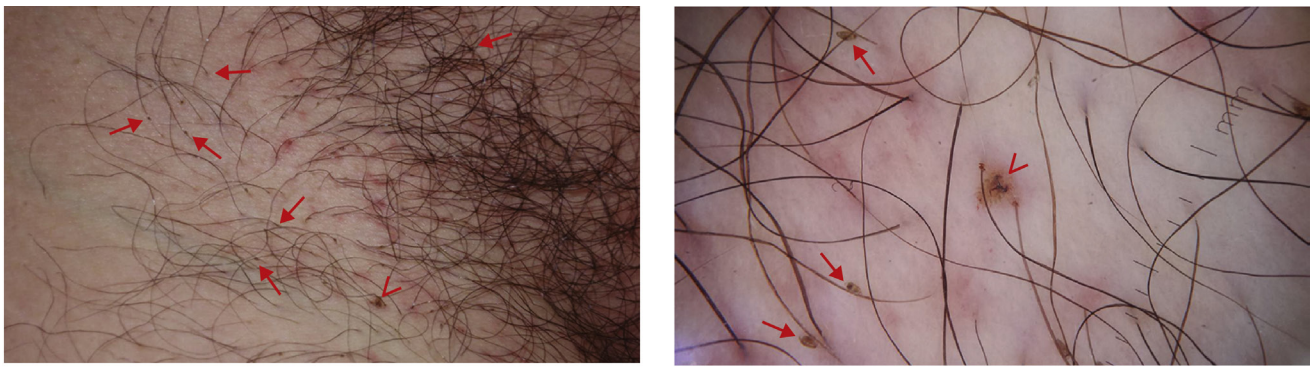
Son parasitosis causadas por larvas de dípteros muscoideos (ciclorrafos). Algunas larvas de psicódidos o mosquitos de las letrinas también han sido citadas como agentes causales de estas afecciones.

ETIOLOGÍA

Las larvas maduras se caracterizan por su cuerpo blanco o blanco-amarillento, su forma cónica y sus dimensiones, entre 1-2 cm. Se distingue una diminuta región cefálica con 2 ganchos bucales, seguida de 12 segmentos, 3 torácicos y 9 abdominales, cuya cutícula presenta con frecuencia coronas de finas espinas en las zonas intersegmentarias. En el extremo posterior del abdomen se distinguen un par de elementos quitinizados: los espiráculos respiratorios.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.



A B

Figura 283-4 **A.** Infestación por *Pediculus pubis* (ladillas). En el examen clínico se puede observar la presencia de numerosas liendres adheridas al vello de la región inguinal y púbica *(flechas)*. Se puede apreciar, además, la presencia de una ladilla *(punta de flecha)*. **B.** Examen con dermatoscopio (microscopio de epiluminescencia) de un paciente con infestación por *Pediculus pubis*. Con esta técnica, que se realiza al mismo tiempo que la exploración cutánea del paciente, es fácil evidenciar tanto las liendres *(flechas)* como las ladillas adheridas al vello *(punta de flecha)*.

TIPOS

Según su grado de dependencia de la vida parasitaria, se distinguen tres tipos de miasis: accidentales (causadas por moscas que ponen sus huevos o larvas en productos alimenticios ricos en proteínas y grasas o en carnes que se consumen en crudo, o bien en la región genitoanal del hospedador), facultativas (las larvas se desarrollan habitualmente a expensas de materia orgánica en descomposición o, eventualmente, sobre heridas o en cavidades orgánicas abiertas al exterior) y obligadas (larvas de moscas que se desarrollan siempre sobre un organismo viviente). Según los sistemas orgánicos afectos por estos parasitismos larvarios, pueden distinguirse las miasis intestinales, urinarias, de cavidades abiertas y cutáneas.

Miasis intestinales o enteromiasis

Están causadas por larvas parásitas accidentales ingeridas con los alimentos (*Piophila casei, Musca domestica, Fannia* spp., *Calliphora* spp., *Lucilia* spp., entre otras). Las larvas pueden vivir entre los pliegues mucosos, causando una intensa irritación y dolores abdominales, vómitos y diarrea persistente antes de evacuarse espontáneamente.

Miasis urinarias

La infestación tiene lugar casi siempre en personas que duermen sin ropa de noche y sin sábanas. En muchos casos se ha comprobado que una supuración uretral puede ser el estímulo que provoque la puesta por las hembras. Las larvas responsables pertenecen habitualmente a especies parásitas accidentales o facultativas (*M. domestica, Fannia* spp., *Calliphora* spp., *Lucilia* spp. y *Chrysomyia* spp.) y también a larvas de unos mosquitos frecuentes en algunos urinarios, de los géneros *Psychoda* y *Thelmatoscopus*. Los síntomas dependen del número y la localización de las larvas en el aparato genitourinario. Los más frecuentes son dolores localizados, eliminación de pus, moco y sangre durante la micción y deseo frecuente de orinar.

Miasis de cavidades abiertas: rinomiasis, otomiasis y oftalmomiasis

Las *rinomiasis* y *otomiasis* están causadas por larvas parásitas obligadas de una mosca verde *(Chrysomyia bezziana)* en el continente euroasiático y del estro de los caballos *(Rhinoestrus purpureus)* en Rusia y Europa Oriental, así como las de una mosca azul americana, *Cochliomyia hominivorax*. Al requerir la ingestión de tejidos vivos para su desarrollo, causan erosión y destrucción de los tejidos invadidos y afectan a los tejidos óseos, con lo que facilitan el paso de las larvas a los senos nasales e incluso la emigración al cerebro (meningitis miásica) y, eventualmente, provocan la muerte del paciente. En las nasales, los síntomas iniciales son estornudos y ronquera por obstrucción nasal; la epistaxis es frecuente y la rinorrea pasa a ser purulenta y fétida. En las del oído externo, el dolor y las molestias son acusados, acompañados de zumbidos y acúfenos. El tímpano puede quedar perforado, para producir sordera.

Las *oftalmomiasis* externas están causadas por larvas de primer estadio del estro de las ovejas (Oestrus ovis) en nuestro entorno o las de *R. purpureus* en el oriente europeo. El paciente nota el desplazamiento de estas diminutas larvas (1 mm) desde el primer momento. El roce de las espinas que rodean los segmentos de la larva contra la conjuntiva y la córnea produce una conjuntivitis molesta. El oftalmólogo procede a su extracción con un lavado ocular, después de aplicar un anestésico tópico como la novocaína. Las *oftalmomiasis* internas pueden deberse a las larvas citadas que, eventualmente, pueden invadir las cámaras anterior y posterior del globo ocular, donde suele detenerse su desarrollo cuando alcanzan el segundo estadio. Las larvas parásitas obligadas causantes de los barros del ganado bovino (*Hypoderma bovis* e *H. lineatum*) y las de los gasterófilos de los équidos (*Gasterophilus* spp.) pueden originar también estas miasis.

Miasis cutáneas: de las heridas, forunculosas, tumorales y serpiginosas

Pueden estar causadas tanto por larvas parásitas facultativas como por larvas parásitas obligadas. Pueden causar miasis de las heridas u otros tipos de miasis cutáneas.

Las *miasis traumáticas* o *de las heridas* se deben a la invasión de lesiones cutáneas por larvas de mosca atraídas por el olor que desprenden supuraciones y otros productos sépticos. Estas miasis están causadas en nuestro entorno por califóridos y sarcofágidos y se presentan en personas de edad avanzada que al guardar reposo en decúbito presentan escaras o úlceras. El cambio demorado de las ropas o vendajes que cubren estas lesiones permite tanto su diagnóstico como el tratamiento tópico subsiguiente con la aplicación de antisépticos y antibióticos. También se observan en ocasiones en nuestro medio como complicación de tumores malignos cutáneos (carcinomas basocelulares y escamosos) en personas mayores que no han consultado por dichas lesiones, con la aparición de ulceración y necrosis y miasis secundarias.

Las *miasis furunculosas* están causadas por larvas parásitas obligadas que penetran por vía cutánea después de que el sudor y la transpiración de la piel estimulen su eclosión. Son zoonosis que afectan a diferentes animales. Excepto en algunas especies para las que el hombre se comporta también como un hospedador normal, las larvas no alcanzan su madurez en este. Se distinguen tres tipos de miasis cutáneas, que se describen a continuación.

En nuestro entorno son cada vez más frecuentes los casos observados de turistas que viajan a áreas forestales de América Central y Sudamérica y que regresan de su viaje con una miasis forunculosa por *Dermatobia hominis*. Otra especie presente en África es *Cordylobia anthropophaga*. La penetración de estas larvas da lugar a la aparición de un pequeño nódulo subcutáneo o una pápula pruriginosa, que suele ser muy dolorosa, por lo que deja al paciente insomne durante la noche. Alrededor del extremo del tumor puede presentarse un exudado seroso teñido por

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

las defecaciones de la larva. Acompañada o no de fiebre y de malestar general, la lesión se desarrolla en entre unos días y un par de semanas. En nuestro entorno se dan casos de *miasis cutáneas* por «tumores» ambulatorios causadas por larvas de *Hypoderma bovis* e *H. lineatum.* Las lesiones se caracterizan por los desplazamientos subcutáneos de las larvas. Suelen resolverse espontáneamente para reaparecer en zonas más o menos alejadas de la inicial, sin que la larva desarrollada quede en la lesión foruncular característica hasta ocurridos dos o tres de estos desplazamientos.

También se presentan las *miasis cutáneas serpiginosas,* causadas por larvas de primer estadio de gasterófilos de los équidos (*Gasterophilus* spp.). Una vez en la dermis de los humanos, las larvas que usualmente no van más allá del primer estadio efectúan una migración transcutánea, con aparición de una lesión superficial, eritematosa y muy pruriginosa, de unos 2 o 3 mm de grosor, que avanza según un curso muy tortuoso a razón de pocos centímetros diarios. La lesión puede confundirse con las larvas cutáneas *migrans.*

DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

El diagnóstico de las miasis se realiza tras la obtención de las larvas y su observación a la lupa. Para ello es aconsejable remitir la larva a un especialista.

En las miasis intestinales, el diagnóstico puede efectuarse si las larvas observadas en las deposiciones son eliminadas vivas y no digeridas. El tratamiento con un purgante salino, o con *ivermectina* en los casos rebeldes, elimina larvas que quedan en el tramo digestivo. Las medidas preventivas serán las que eviten, mediante conservación con cubiertas a prueba de moscas, su acceso a los alimentos.

Para confirmar una miasis urinaria, las larvas deben recuperarse durante la micción o después de un cateterismo vesical.

La exploración rinofaríngea o auditiva permite la observación de las larvas y su extracción, previa la aplicación de unas gotas de aceite vegetal con un 15% de cloroformo u otro anestésico idóneo. En las invasiones profundas, la intervención quirúrgica es ineludible.

En las miasis oftálmicas, el diagnóstico se efectúa a través de una exploración ocular. La extracción quirúrgica de las larvas conduce a una recuperación del paciente sin secuelas o a una lesión retiniana irreversible en los casos en que la larva haya producido ya daños de consideración.

En las miasis cutáneas, el diagnóstico se basa en el examen de las lesiones y en la observación de los espiráculos larvarios, no siempre visibles. En las forunculosas debe procederse a la extracción por presión digital a ambos lados de la lesión, cubriendo el ápice con aceite de parafina para interrumpir la respiración de la larva y provocar una protrusión inicial de su abdomen.

En las miasis serpiginosas, deben aplicarse unas gotas de aceite mineral sobre el extremo de avance de la lesión y observar las larvas con el empleo de una lupa. La terapéutica criogénica puede matar la larva, y su extracción con una aguja no suele ofrecer dificultades. Además, suele ser necesario el uso tópico de antibacterianos para tratar las infecciones piógenas consecutivas al rascado de las lesiones.

PAPEL VECTORIAL DE LOS ARTRÓPODOS

Numerosos grupos de artrópodos están implicados en la vehiculización de agentes infecciosos (virus, bacterias, protozoos o helmintos). En la tabla 283-1 se expone un listado con los principales grupos de agentes transmitidos y sus vectores.

Tabla 283-1 Papel vectorial de los artrópodos

ARTRÓPODOS	GRUPOS Y/O ESPECIES	ENFERMEDAD	AGENTE TRANSMITIDO
Ácaros	Trombicúlidos *(Trombicula akamushi)*	Fiebre fluvial del Japón	*Rickettsia tsutsugamushi*
	Ixódidos (garrapatas)	Fiebre botonosa	*Rickettsia conorii*
		Fiebres manchadas hemorrágicas	Otras rickettsias
		Enfermedad de Lyme	*Borrelia burgdorferi*
		Tularemia	*Francisella tularensis*
		Babesiosis	*Babesia* spp.
	Argásidos (chinchorros)	Fiebre recurrente e hispanomarroquí	*Borrelia hispanica*
Insectos	Triatómicos (chinches alados)	Enfermedad de Chagas	*Trypanosoma cruzi*
	Piojos *(Pediculus h. humanus)*	Tifus exantemático	*Rickettsia prowazekii*
		Fiebre de las trincheras	*Rochalimaea quintana*
		Fiebre recurrente europea o cosmopolita	*Borrelia recurrentis*
	Pulgas *(Xenopsylla cheopis)*	Peste bubónica	*Yersinia pestis*
	Culícidos o mosquitos (*Anopheles, Culex, Aedes mansonia,* etc.)	Arboviriasis encefalíticas Dengue	Varios virus Virus del dengue
		Fiebre amarilla	Virus de la fiebre amarilla
		Paludismo	*Plasmodium*
		Filariasis linfáticas	*Wuchereria bancrofti*
			Brugia malayi
		Dirofilariasis	*Dirofilaria immitis*
		Otras filariasis	
	Flebotómidos (*Phlebotomus* spp. y *Lutzomyia* spp.)	Arbovirosis	Varios virus
		Fiebre de Oroya	*Bartonella bacilliformis*
		Leishmaniasis	*Leishmania* spp.
	Simúlidos (*Simulium* spp.)	Oncocercosis	*Onchocerca volvulus*
	Tabánidos (*Chrysops* spp.)	Loasis	*Loa loa*
	Moscas tse-tsé (*Glossina* spp.)	Enfermedad del sueño	*Trypanosoma b. gambiense* *Trypanosoma b. rhodesiense*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Currier RW, Walton SF, Currie BJ. Scabies in animals and humans: history, evolutionary perspectives, and modern clinical management. Ann N Y Acad Sci 2011;1230:E50-60.

Hakeem MJML, Bhattacharyya DN. Exotic human myasis. Travel Med Infect Dis 2009;7:198-202.

Hay RJ, Steer AC, Engelman D, Walton S. Scabies in the developing world—its prevalence, complications, and management. Clin Microbiol Infect 2012;18:313-23.

Orion E, Marcos B, Davidovici B, Wolf R. Itch and scratch: scabies and pediculosis. Clin Dermatol 2006;24:168-75.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Baily G. Other cestode infections: intestinal cestodes, cysticercosis, other larval cestode infections. En: Cook GC, Zumla AL, eds. Manson's Tropical Diseases. 22nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 1569-83.

Baird JK. Neglect of Plasmodium vivax malaria. Trends Parasitol 2007;23:533-9.

Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Dantas RO, et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the united states: a systematic review. JAMA 2007;298:2171-81.

Centers for Disease Control and Prevention. Parasites-Loiasis. Disponible en: http://www.cdc.gov/parasites/loiasis/ (Acceso el 25 de junio de 2015.)

Chappuis F, Loutan L, Simarro P, Lejon V, Büsher P. Options for field diagnosis of human African trypanosomiasis. Clin Microbiol Rev 2005;18:133-46.

Chosidow O, Scabies. N Engl J Med 2006;354:1718-27.

Daschner A, Pascual CY. Anisakis simplex: sensitization and clinical allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5:281-5.

Derouin F, Pelloux H. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. Clin Microbiol Infect 2008;14:1089-101.

Dupouy-Camet J. Trichinellosis: still a concern for Europe. Euro Surveill 2006;11:5.

Fabbro DL, Danesi E, Olivera V, Codebo MO, Denner S, Heredia C, et al. Trypanocide Treatment of Women Infected with Trypanosoma cruzi and its effect on preventing congenital Chagas. PLoS Negl Trop Dis 2014;8:e3312. doi:10.1371/journal.pntd.0003312.

Gonzalez U, Pinart M, Reveiz L, Alvar J. Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev 2008;4:CD005067.

Gottstein G, Reichen J. Echinococcosis/hydatidosis. En: Cook GC, Zumla AL, eds. Manson's Tropical Diseases. 22nd ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2008. p. 1549-68.

Guerrant RL, Walker DH, Weller PF. Trichinellosis. En: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, eds. Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens & Practice. 2nd ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone; 2006. p. 1217-24.

Heukelbach J, Feldmeier H. Scabies. Lancet 2006;367:1767-74.

Kappagoda S, Singh U, Blackburn BG. Antiparasitic therapy. Mayo Clin Proc 2011;86:561-83.

Lindoso JA, Cota GF, da Cruz AM, Goto H, Maia-Elkhoury AN, Romero GA, et al. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in Latin America. PLoS Negl Trop Dis 2014;8:e3136.

Meneceur P, Bouldouyre MA, Aubert D, Villena I, Menotti J, Sauvage V, et al. In vitro susceptibility of various genotypic strains of Toxoplasma gondii to pyrimethamine, sulfadiazine and atovaquone. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:1269-77.

Monge-Maillo B, Norman FF, Cruz I, Alvar J, López-Vélez R. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in the Mediterranean region. PLoS Negl Trop Dis 2014;8:e3021.

Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet 2004;363:1965-76.

Poulsen CS, Stenvold CR. Current status of epidemiology and diagnosis of human sarcocystosis. J Clin Microbiol 2014;52:3524-30.

Priotto G, Kasparian S, Mutombo W, Ngouama D, Ghorashian S, Arnoldu, et al. Nifurtimox-eflornithine combination therapy for second-stage African Trypanosoma brucei gambiense trypanosomiasis: a multicentre, randomised, phase III, non-inferiority trial. Lancet 2009;374:56-64.

Reveiz L, Maia-Elkhoury AN, Nicholls RS, Romero GA, Yadon ZE. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: a systematic review update. PLoS One 2013;8:e61843.

Schijman AG, Bisio M, Orellana L, Sued M, Duffy T, Mejia AM, et al. International study to Evaluate PCR Methods for Detection of Trypanosoma cruzi DNA in Blood Samples from Chagas Diseases Patients. PLoS Negl Trop Dis 2011;5:e931.

Sundar S, Chakravarty J, Agarwal D, Rai M, Murray HW. Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. N Engl J Med 2010;362:504-12.

Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Álvarez MG, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. Ann Int Med 2006;144:724-34.

World Health Organization. 2015 Guidelines for Treatment of Malaria. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2015. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf?ua=1 (Acceso el 25 de junio de 2015.)

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES VÍRICAS

Capítulo 284

T. Pumarola Suñé | J. Mallolas Masferrer

CONCEPTO

Los virus se pueden definir como un grupo único de agentes infecciosos de estructura subcelular, que se distinguen de otros microorganismos: a) por su reducido tamaño (20-400 nm), que les permite atravesar los filtros bacteriológicos; b) por ser parásitos intracelulares estrictos, y c) por estar constituidos por un único tipo de ácido nucleico, DNA o RNA, rodeado por una cubierta proteica o cápside formado por subunidades idénticas o capsómeros susceptibles de adoptar una simetría icosaédrica o helicoidal. El conjunto de ácido nucleico y cápside es el denominado *nucleocápside* o *core* del virus, que, a su vez, puede estar recubierto por una envoltura lipídica de origen celular: son los denominados *virus con envoltura.*

Para su multiplicación, los virus dependen de la célula del hospedador, que les suministra no sólo las sustancias básicas, sino también la energía y la mayoría de los sistemas enzimáticos necesarios para la síntesis de sus propios constituyentes. Así, los virus no se multiplican por división directa, sino por un mecanismo de replicación, en virtud del cual su ácido nucleico orienta el metabolismo de la célula hacia la formación de los diversos componentes del virus, que se sintetizan de forma independiente y sólo al final del ciclo se integran para dar lugar al virión completo. En la tabla 284-1 se presentan los principales virus de interés en patología humana.

CICLO BIOLÓGICO

En el ciclo biológico de los virus se pueden diferenciar cuatro fases: infección, síntesis, maduración y liberación.

FASE DE INFECCIÓN

En esta fase, el ácido nucleico vírico debe llegar a los lugares de biosíntesis de la célula. La partícula vírica, una vez adherida a la superficie celular, penetra en el interior del citoplasma, normalmente por un mecanismo de fusión de membranas en los virus con envoltura o por endocitosis en los virus que no la poseen. La última etapa de la infección consiste en la descapsidación intracitoplasmática del ácido nucleico que, tras ser liberado de la cápside, se dirige a los lugares de biosíntesis celular, donde inicia la fase de síntesis.

FASE DE SÍNTESIS Y MADURACIÓN

La fase de síntesis difiere según el tipo de virus y, más concretamente, depende del tipo de ácido nucleico. Durante esta fase, se deberán crear copias del ácido nucleico y sintetizar las proteínas no estructurales, necesarias para regular la síntesis de los diferentes componentes del virus y las estructurales, que formarán parte de la estructura de la partícula vírica. En los virus con RNA de polaridad positiva este actuará como RNAm, mientras que los virus con RNA de polaridad negativa deberán ser portadores, en el interior de la partícula vírica, de la correspondiente RNA-polimerasa dependiente de RNA. Un caso especial es el de los retrovirus, virus de RNA de cadena única que deben integrarse en el DNA celular como paso imprescindible para su posterior replicación. Lo consiguen mediante un enzima único en biología, que se encuentra preformado en el interior de la partícula vírica, denominado *transcriptasa inversa* y que presenta la propiedad de retrotranscribir el RNA vírico en DNA bicatenario. Un hecho importante destacable en los virus RNA es la ausencia, en las RNA-polimerasas víricas dependientes de RNA, de mecanismos de corrección de errores durante la replicación del genoma, lo que llevará a la rápida acumulación de mutaciones que influirá definitivamente en su capacidad evolutiva, especialmente cuando se enfrentan a ambientes adversos como las presiones inmunológicas y farmacológicas.

Los virus DNA, al replicarse generalmente en el núcleo celular, suelen utilizar las polimerasas celulares. Determinados virus DNA podrán mantenerse en estado de latencia en el interior de la célula infectada.

Tabla 284-1 Clasificación de los virus de interés en patología humana

SIMETRÍA	FAMILIA	GÉNERO	PRINCIPALES ESPECIES
VIRUS RNA			
Simetría icosaédrica sin envoltura	*Reoviridae*	*Orthoreovirus*	Orthoreovirus de mamíferos
		Orbivirus	V. *bluetongue*
		Coltivirus	V. de la fiebre del Colorado
		Rotavirus	Rotavirus A y B
	Picornaviridae	*Enterovirus*	Enterovirus humanos A-D Rinovirus humanos A, B y C
		Parechovirus	Parechovirus humano
		Hepatovirus	V. de la hepatitis A
		Cardiovirus	V. de la encefalomiocarditis
		Aphtovirus	V. de la glosopeda
	Astroviridae	*Mamastrovirus*	Astrovirus humano
	Caliciviridae	*Norovirus*	V. Norwalk
		Sapovirus	V. Sapporo
	Hepeviridae	*Hepevirus*	V. de la hepatitis E
Simetría icosaédrica con envoltura	*Togaviridae*	*Alphavirus*	V. de las encefalitis equinas V. del chikungunya
		Rubivirus	V. de la rubéola
	Flaviviridae	*Flavivirus*	V. de la fiebre amarilla V. del dengue V. de la encefalitis japonesa V. del Nilo occidental V. de la encefalitis transmitida por garrapatas
		Hepacivirus	V. de la hepatitis C

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 284-1 Clasificación de los virus de interés en patología humana *(cont.)*

SIMETRÍA	FAMILIA	GÉNERO	PRINCIPALES ESPECIES
VIRUS RNA *(cont.)*			
Simetría helicoidal con envoltura	*Orthomyxoviridae*	*Influenzavirus A*	V. de la gripe A
		Influenzavirus B	V. de la gripe B
		Influenzavirus C	V. de la gripe C
	Paramyxoviridae	*Respirovirus*	V. parainfluenza 1 y 3
		Rubulavirus	V. parainfluenza 2 y 4
			V. de la parotiditis
		Henipavirus	V. Hendra
			V. Nipah
		Morbillivirus	V. del sarampión
		Pneumovirus	V. respiratorio sincitial
		Metapneumovirus	Metaneumovirus humano
	Rhabdoviridae	*Vesiculovirus*	V. de la estomatitis vesicular
		Lyssavirus	V. de la rabia
	Filoviridae	*Ebolavirus*	V. del Ébola del Zaire
		Marburgvirus	V. Marburg del lago Victoria
	Bunyaviridae	*Bunyavirus*	V. de la encefalitis de California
		Hantavirus	V. Hantaan
		Nairovirus	V. de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo
		Phlebovirus	V. de la fiebre del Valle del Rift
		Orthobunyavirus	V. Bunyamwera
Simetría no definida con envoltura	*Coronaviridae*	*Alphacoronavirus*	Coronavirus humano 229E y NL63
		Betacoronavirus	Coronavirus humano HKU1
			Coronavirus asociado al SARS y MERS
	Arenaviridae	*Arenavirus*	V. de la coriomeningitis linfocitaria
			V. de la fiebre de Lassa
			V. Junin y Machupo
	Retroviridae	*Deltraretrovirus*	V. linfotrópico de células T humanas 1 y 2
		Lentivirus	V. de la inmunodeficiencia humana 1 y 2
	Sin familia	*Deltavirus*	V. de la hepatitis delta
VIRUS DNA			
Simetría icosaédrica sin envoltura	*Adenoviridae*	*Mastadenovirus*	Adenovirus humanos A-G
	Polyomaviridae	*Polyomavirus*	V. BK y JC
	Papillomaviridae	*Alphapapillomavirus*	V. del papiloma humano 16, 18, 32
		Betapapillomavirus	V. del papiloma humano 5
		Gammapapillomavirus	V. del papiloma humano 4
		Mupapillomavirus	V. del papiloma humano 1, 63
		Nupapillomavirus	V. del papiloma humano 41
	Parvoviridae	*Erythrovirus*	Parvovirus humano B19
		Dependovirus	V. adenoasociados 1-5
		Bocavirus	Bocavirus humano
Simetría icosaédrica con envoltura	*Hepadnaviridae*	*Orthohepadnavirus*	V. de la hepatitis B
	Herpesviridae	*Simplexvirus*	V. del herpes simple 1 y 2
		Varicellovirus	V. de la varicela-zóster
		Cytomegalovirus	Citomegalovirus
		Lymphocryptovirus	V. de Epstein-Barr
		Roseolovirus	V. del herpes humano 6 y 7
		Rhadinovirus	V. del herpes humano 8
Simetría compleja con envoltura	*Poxviridae*	*Orthopoxvirus*	V. de la viruela humana
		Parapoxvirus	V. *orf*
		Molluscipoxvirus	V. del *molluscum contagiosum*

MERS: síndrome respiratorio de Oriente Medio; SARS: síndrome respiratorio agudo grave.
Tomado del *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV), 2009 (http://ictvonline.org).

Una vez sintetizados los RNAm, la traducción tiene lugar en el citoplasma mediante los ribosomas celulares. El proceso de maduración implica la asociación del ácido nucleico replicado con las proteínas de la cápside sintetizadas *de novo* y da lugar a la nucleocápside vírica. Este proceso se producirá en el citoplasma o en el núcleo celular, según las diferentes familias de virus.

FASE DE LIBERACIÓN

La salida de las partículas víricas ya formadas puede efectuarse por lisis celular (virus sin envoltura), en que se libera una gran cantidad de virus maduros con capacidad infectiva, o por un mecanismo que permite la viabilidad de la célula infectada cuando las nucleocápsides sintetizadas salen, por un proceso de gemación (virus con envoltura), a través de la

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

membrana citoplasmática o nuclear, según el lugar de replicación. En este momento, adquieren su característica envoltura de origen celular a la que, durante la fase de síntesis, migraron las glucoproteínas víricas de superficie. La presencia de estas moléculas virales en la superficie celular durante el ciclo de replicación constituye un factor importante en el desarrollo de la respuesta inmunitaria frente a las infecciones por virus con envoltura, al modificar antigénicamente la célula infectada.

PATOGENIA

La *patogenia,* como término, se refiere frecuentemente a la inducción de enfermedad por un virus y no al proceso de infección *per se.* Sin embargo, la infección vírica no siempre se traduce en la aparición de un cuadro clínico. Es más útil considerar la patogenia de la infección con independencia de la inducción de una enfermedad más o menos grave. La acción patógena de los virus depende de factores relativos al virus y al paciente, que condicionan su capacidad de penetración, multiplicación e invasión del organismo, con interferencia de los mecanismos naturales de defensa y, en último término, de su capacidad lesional sobre las células y los tejidos.

La estrategia vírica de entrada dependerá tanto de factores de patogenicidad propios del virus como de las vías de eliminación en el paciente previamente infectado. Existen seis puertas de entrada para los virus. Cinco de ellas son superficies epiteliales: piel, conjuntiva y los tractos respiratorio, gastrointestinal y genitourinario. La sexta es una interfase única entre la madre y el feto en desarrollo.

El primer paso consiste en la exposición de un hospedador predispuesto a un virus infeccioso que puede hallarse en secreciones respiratorias o en aerosoles, alimentos, aguas y objetos contaminados, y en secreciones biológicas y tejidos (saliva, orina, semen o secreción vaginal). La exposición implica generalmente un mecanismo de penetración activa como consecuencia de la infección de las células susceptibles del epitelio cutáneo mucoso, en la puerta de entrada del organismo.

Una vez producida la infección en la puerta de entrada, según el tipo de virus, este podrá causar enfermedad sólo localmente, sin la posterior invasión del organismo, como sucede con los virus de la gripe en la mucosa respiratoria, los rotavirus en la mucosa gastrointestinal o los virus del papiloma en la mucosa urogenital, o ser responsable de lesión en áreas distintas a la puerta de entrada, como en los enterovirus (entrada gastrointestinal y enfermedad en el sistema nervioso central) o en el virus de la varicela-zóster (entrada respiratoria e infección generalizada con manifestaciones cutáneas). Estos últimos deberán invadir el organismo, tras un período de replicación primaria en las células del epitelio cutáneo mucoso. Para ello, deben ser capaces de interferir en los mecanismos naturales de defensa innatos y adaptativos, ya sean humorales o celulares.

Según la puerta de entrada y los tejidos diana, las principales vías de difusión para invadir el organismo son: a) vía nerviosa (virus de la rabia, herpes simple o varicela-zóster); b) vía linfática (HIV), y c) vía hemática, ya sea asociados a elementos celulares, como polimorfo nucleares y monocitos (citomegalovirus [CMV]), o libres en el plasma (enterovirus). La virulencia vírica dependerá de la capacidad del virus en completar con éxito las diferentes etapas del proceso infeccioso para finalmente provocar una lesión. De hecho, los factores de patogenicidad vírica constituyen hoy en día una de las áreas de investigación más importantes en virología, como base para el desarrollo de futuras estrategias de prevención y tratamiento.

La consecuencia final de la expresión de la virulencia vírica es la lesión celular e hística o efecto citopático, que dependerá de las características propias de cada familia de virus. A grandes rasgos, existen cuatro tipos diferentes de actividad lesiva en las infecciones víricas: a) lisis celular a consecuencia del ciclo biológico vírico; b) mecanismo inmunopatológico mediado por linfocitos T citotóxicos frente a antígenos celulares, bien porque sean semejantes a los víricos, bien porque hayan sido modificados por el propio virus, o frente a antígenos víricos que se expresan en la superficie celular, o sencillamente por darse una respuesta inmunitaria excesiva; c) alteración del funcionalismo celular, y d) transformación celular (virus oncógenos). Adicionalmente, los virus pueden ser causa de lesión de forma indirecta al hacer que el paciente esté predispuesto a infecciones secundarias, como en la neumonía por *Streptococcus pneumoniae* tras la infección vírica respiratoria. Otros virus inducen inmunodepresión, lo que favorece la aparición de infecciones oportunistas; así sucede con la infección por el HIV.

La mayoría de los virus, como los de la rubéola, la parotiditis o la gripe, en sus estadios extracelulares, son controlados por la acción de los anticuerpos y la fagocitosis por neutrófilos y, en su localización intracelular, por el interferón y la actividad citocida de los linfocitos T CD8; de este modo, son siempre erradicados del organismo. Este patrón de infección aguda suele asociarse al desarrollo de inmunidad esterilizante y protectora a la reinfección. Muchos de los virus para los cuales existe vacuna se encuadran en esta categoría.

Sin embargo, algunos pueden persistir indefinidamente tras la primoinfección, de modo quiescente, integrados en el genoma celular o como episomas en el citoplasma (virus del herpes simple 1 y 2, de la varicela-zóster, CMV, de Epstein-Barr, VHB y VHC, virus del papiloma y HIV, entre otros). Algunos de estos virus experimentan una replicación intermitente que comporta reactivaciones de la enfermedad, y otros pueden replicarse permanentemente, lo que conlleva una progresión continua del proceso patológico. Es el denominado *fenómeno de persistencia.* Uno de los aspectos más importantes en la patogenia de los virus es su gran capacidad evolutiva. La evolución vírica, tanto en el paciente infectado como en los ciclos de transmisión entre hospedadores, se rige por principios darwinianos. Los virus varían genéticamente, sobre todo, por mecanismos de mutación (el más importante), recombinación y reagrupamiento genético.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

La relevancia de la virología en la práctica clínica es cada vez mayor, en gran parte debido al gran número de antivirales que se hallan aprobados para su uso clínico. Como la gravedad de las infecciones víricas agudas depende, principalmente, de su carga vírica en el organismo, el diagnóstico debe realizarse con la mayor rapidez. Para las infecciones víricas crónicas como la hepatitis C o la infección por el HIV, la determinación basal del genotipo y/o de la carga viral ayuda a la toma de decisiones con respecto a la duración y al riesgo/beneficio del tratamiento antivírico. Adicionalmente, la detección de cepas resistentes al tratamiento es un área en rápido crecimiento.

Las funciones del virólogo clínico no deben limitarse a la realización e interpretación rápida, específica y sensible del diagnóstico de la infección vírica, sino que deben aportar también una información comprensiva y relevante para la salud pública en cuanto al control de las infecciones víricas de la comunidad y de la aparición y distribución de virus emergentes.

Durante las últimas décadas, la especialidad ha recibido un influjo positivo del desarrollo de la inmunobiología y de la biología molecular que se ha traducido en la incorporación de nuevas técnicas diagnósticas, particularmente de amplificación de ácidos nucleicos, que permiten un diagnóstico más rápido y sensible de los procesos infecciosos. Muchas de estas técnicas son automatizables, lo que permite mejorar los complejos flujos de trabajo de la virología.

En el futuro próximo, los principales retos diagnósticos de la virología se asocian a las resistencias a los antivíricos, la detección de poblaciones minoritarias en la infección vírica persistente, los marcadores moleculares de evolución de los virus en la población, y los virus emergentes y reemergentes. En los últimos 30 años, se ha descrito un número importante de nuevos virus patógenos para el ser humano, algunos con un impacto epidemiológico extraordinario: HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, VHC, virus del herpes humano 8, parvovirus B19, nuevos Hantavirus, virus del SARS, virus Nipah o diferentes arbovirus, entre otros.

La muestra clínica ha de ser representativa del foco de infección en estudio y debe recogerse en unas condiciones que garanticen su calidad y, si es posible, antes de iniciar el tratamiento. No debe olvidarse que los virus son intracelulares estrictos, por lo que la celularidad de la muestra determinará la calidad diagnóstica. Las muestras procedentes de territorios estériles, como la sangre, se recogerán en condiciones de asepsia para no contaminarlas. En las que proceden de territorios estériles pero que durante su obtención atraviesan territorios colonizados por flora comensal, como la orina o

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

el esputo, deberá reducirse al mínimo su contaminación. Finalmente, las muestras procedentes de territorios colonizados, como las heces, no tienen requerimientos especiales durante su obtención. Las muestras como líquidos biológicos, aspirados, lavados y heces deben transportarse en contenedores estériles vacíos, y las que puedan sufrir un proceso de secado (escobillones, biopsias, necropsias) se transportarán en tubos que contengan entre 1 y 3 mL de medio específico estéril de transporte de virus. El transporte no debe demorarse más de 2 h; en caso contrario, la muestra debe conservarse refrigerada (4 °C) sin que se congele.

La sangre es un tipo de muestra que merece una consideración diferente. Cuando el objetivo es aislar o detectar un virus en sangre, la muestra ideal suele ser la sangre total en un tubo de 5 mL que contenga EDTA o citrato sódico como anticoagulante. No deberían utilizarse tubos con heparina, potente inhibidor de las polimerasas empleadas en las reacciones de amplificación de ácidos nucleicos. Posteriormente, el virólogo clínico optará entre utilizar plasma o fracción celular para diagnóstico. Un aspecto importante es que la sangre total es altamente tóxica para la partícula viral en general, y para los ácidos nucleicos en particular. Así, si deben producirse demoras superiores a 6 h es imprescindible que el plasma sea obtenido por centrifugación y se conserve a 4 °C hasta su transporte, o congelado a –20 °C, si la demora es superior a 48 h. No debe olvidarse que los ciclos repetidos de congelación-descongelación alteran drásticamente la calidad de la muestra. Las técnicas moleculares también pueden realizarse en suero en lugar de en plasma; sin embargo, el coágulo puede retener un número importante de partículas víricas, con lo que la sensibilidad de la técnica es menor.

En el caso de la obtención de sangre para las técnicas de diagnóstico serológico o de detección de antígeno, la muestra ideal será la sangre total en un tubo de 5-10 mL (según el número de marcadores que deban realizarse) sin anticoagulante. El transporte debe ser inmediato, aunque en caso de demora la muestra debe conservarse a temperatura ambiente (a 4 °C la sangre total se hemoliza y provoca falsos positivos en las técnicas serológicas), o bien debe centrifugarse, para obtener el suero y conservarlo a 4 °C hasta su transporte, o congelarlo a –20 °C, si la demora es superior a 48 h. La mayoría de las técnicas serológicas y de detección de antígeno también pueden realizarse en plasma, pero el suero suele ser una muestra que resulta en una menor proporción de problemas de especificidad.

El diagnóstico de las infecciones víricas se basa en la observación, el aislamiento y la detección del agente causal, o bien en la demostración de una respuesta inmunitaria humoral específica (diagnóstico serológico).

OBSERVACIÓN

La observación de los virus se realiza a través del microscopio electrónico, que no está disponible en los laboratorios de virología clínica. Sin embargo, es la única metodología que permite enfrentarse a la muestra clínica con total libertad conceptual, es decir, sin que la observación se someta a las restricciones propias de los anticuerpos monoclonales o las sondas específicas. Por ello, conserva gran interés, especialmente frente a los nuevos patógenos. Así ocurrió en la epidemia de SARS del año 2003, en la que fue la microscopia electrónica la que permitió observar, en las muestras respiratorias de los pacientes, una partícula vírica morfológicamente compatible con un coronavirus que no había sido detectada por el resto de metodologías al tratarse de un coronavirus nuevo.

AISLAMIENTO

El aislamiento de virus se lleva a cabo en cultivos celulares que tienen diferentes orígenes y capacidades de propagación. La complejidad del manejo y el mantenimiento del cultivo celular, tanto en términos de personal como de equipos, limita su uso a laboratorios especializados o de referencia. Las técnicas de aislamiento han perdido protagonismo en el diagnóstico clínico de los pacientes debido a su baja sensibilidad en relación con las técnicas moleculares (no todos los virus pueden ser aislados en cultivo celular) y a su prolongado tiempo de generación de resultados, en ocasiones de semanas. No obstante, el aislamiento debe mantenerse como una técnica de referencia para los estudios de vigilancia virológica y caracterización de los virus circulantes en la población, para la determinación de resistencias fenotípicas con el fin de entender mejor las genotípicas, para la detección de nuevos virus, como ha ocurrido recientemente en el caso del metaneumovirus humano, y para solventar problemas conceptuales que actualmente plantean las nuevas técnicas de biología molecular, incapaces de diferenciar entre virus activo e inactivo en las muestras biológicas. Este debate continúa siendo de gran interés, por ejemplo, en el diagnóstico de la infección vírica respiratoria.

DETECCIÓN

El desarrollo de técnicas de detección de antígenos y la comercialización y automatización de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos ha supuesto un cambio muy importante en el laboratorio de virología. La detección de antígenos es una técnica rápida, aunque en muchas ocasiones carece de la sensibilidad suficiente, sobre todo, al compararla con las técnicas moleculares que, además, también han evolucionado hacia una enorme simplificación y rapidez. De hecho, las técnicas de detección de antígeno se hallan limitadas a situaciones en las que la biología molecular no ha demostrado ser superior (rotavirus y adenovirus 40,41 en heces, virus respiratorio sincitial en aspirado nasofaríngeo y antígeno de superficie del VHB en suero).

Actualmente, las técnicas de biología molecular son las principales protagonistas en el diagnóstico virológico. A ello contribuye su elevada sensibilidad, así como la posibilidad creciente de automatización. Además, permiten la cuantificación de ácidos nucleicos con las nuevas técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real, lo que hace posible el establecimiento de marcadores pronósticos y de eficacia terapéutica en la infección vírica persistente. Asimismo, la PCR en tiempo real permite generar resultados en 3 h y reducir al mínimo los riesgos de contaminación. Sus principales inconvenientes son: a) su elevado coste (la cuantificación de ácidos nucleicos de los virus HIV, VHC y CMV representa el 60% del presupuesto anual de un laboratorio de microbiología y parasitología clínica); b) el hecho de que sólo se hayan estandarizado y automatizado las técnicas de mayor volumen, de modo que para las restantes se debe recurrir a procedimientos de desarrollo casero con niveles de sensibilidad y especificidad muy heterogéneos y que impiden la comparación de resultados obtenidos por diferentes laboratorios; c) que, a igualdad de reactivo, el proceso de extracción de ácidos nucleicos de la muestra tiene aún una repercusión decisiva sobre la calidad del resultado final, y d) la imposibilidad de diferenciar entre virus viable en replicación activa y virus inactivo.

Finalmente, las técnicas de secuenciación de ácidos nucleicos se han impuesto recientemente en los laboratorios de virología clínica, para la detección de mutaciones de resistencia a los antivíricos, factores de patogenicidad y marcadores genéticos de evolución. En un futuro próximo, se utilizarán técnicas de secuenciación masiva en la rutina diaria para la detección de variantes víricas minoritarias en un mismo paciente que puedan comprometer la evolución y progresión de las infecciones víricas persistentes. En este sentido, las nuevas técnicas de secuenciación, que permiten la secuenciación completa del genoma vírico en pocas horas y a un coste razonable, serán un aspecto clave en el diagnóstico y caracterización vírica a medio plazo, una vez solucionados los problemas de la interpretación de la gran cantidad de datos que generan a través de la bioinformática y la creación de bases de datos compartidas a escala nacional e internacional.

DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

Los métodos serológicos constituyen una técnica de diagnóstico indirecto de gran utilidad en la práctica clínica. Pretenden determinar la presencia o ausencia de anticuerpos específicos frente a un microorganismo. La capacidad de las técnicas serológicas depende de que el microorganismo despierte una respuesta inmunitaria duradera. Estos métodos se pueden utilizar con varias finalidades, como estudios de prevalencia de una determinada infección en una comunidad, estudio del estado inmunitario de un paciente previa vacunación o posvacunación, o diagnóstico de infección aguda o activa.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La respuesta inmunitaria convencional se inicia con la producción de inmunoglobulinas de tipo IgM o IgA, que generalmente es de corta duración. Posteriormente, aparecerán anticuerpos de tipo IgG. Se habla de «seroconversión» cuando se observa ausencia de anticuerpos en una muestra de suero obtenida en la fase aguda de la infección y presencia de los mismos en una muestra de suero obtenida en la fase de convalecencia. Por extensión, también se usa este término cuando se detecta un incremento significativo de anticuerpos específicos entre ambas muestras. La seroconversión es diagnóstica, aunque este diagnóstico se consigue a las 2-3 semanas, cuando ambas muestras se procesan en paralelo. Por ello, para el diagnóstico serológico de la infección en la fase aguda se determina la presencia de anticuerpos específicos de la clase IgM. Especialmente en los recién nacidos, la detección de IgM indica infección activa, ya que estas inmunoglobulinas no pueden atravesar la barrera placentaria. Para algunos microorganismos, se sabe que las IgM pueden persistir, o en otros casos reaparecer, por lo que su presencia no siempre es sinónima de infección aguda. Para intentar obviar este problema, se realizan las denominadas *técnicas de avidez de IgG.* Estas se basan en el hecho de que las IgG sintetizadas al principio de la reacción inmunológica presentan una afinidad menor por el antígeno que las sintetizadas cuando ya se ha establecido toda la respuesta inmunitaria humoral. Así, una alta afinidad se correlaciona bien con infección antigua.

Las técnicas serológicas no suelen ser de ayuda en el paciente inmunodeprimido y en el diagnóstico de las reinfecciones y/o reactivaciones de virus latentes.

AUTOMATIZACIÓN

La influencia de las nuevas tecnologías en la microbiología moderna está relacionada directamente con su automatización, auténtico motor de cambio. La automatización ha avanzado rápidamente a medida que se han sucedido nuevos avances tecnológicos en las metodologías, la robótica y los sistemas informáticos, debido, principalmente, al incremento en la demanda, por parte de los profesionales de los laboratorios, de procesos analíticos que permitieran una mayor productividad, con mantenimiento o mejora de los niveles de calidad, pero a un menor coste. La automatización ha ayudado a controlar y guiar el flujo de trabajo y los resultados en un proceso más reproducible y con una menor interacción directa, que ha contribuido significativamente a una reducción de los costes en el laboratorio. Inicialmente, fue la serología, pero hoy en día la automatización ha llegado a las técnicas de biología molecular y al resto de las técnicas usadas en microbiología.

La automatización de la microbiología ha sido una consecuencia lógica de la creciente complejidad de los laboratorios de microbiología clínica en los últimos años, derivado de: a) el incremento significativo en el número de muestras y marcadores; b) la necesidad de desarrollar nuevas técnicas de diagnóstico, especialmente de biología molecular; c) las limitaciones presupuestarias y en personal, y d) una mayor exigencia por parte de la clínica en la disminución del tiempo de generación de resultados. En este sentido, la automatización de la microbiología constituye un elemento organizador de primer orden.

Sin embargo, estos desarrollos no han conducido a un cambio significativo de la microbiología clínica en sí. A diferencia de otras disciplinas de laboratorio, la capacidad de alcanzar un resultado correcto y clínicamente relevante se basa en criterios muchas veces subjetivos directamente relacionados con el carácter eminentemente interpretativo y no multiparamétrico de la microbiología clínica, basados en un profundo conocimiento de los microorganismos y en su interacción con el organismo humano, de la patología infecciosa y de los problemas clínicos. Estos aspectos son imprescindibles para determinar las muestras que se obtendrán y su procesamiento, las técnicas utilizadas, la evaluación clínica de los resultados y, finalmente, la orientación terapéutica. En otras palabras, el oficio del microbiólogo clínico no se ha modificado por la introducción de los progresos tecnológicos y la automatización, por lo que, más que nunca, es necesaria una interpretación cualificada de los resultados.

Por otro lado, existe el peligro de que las muestras pasen de representar a un paciente a ser exclusivamente un número. Entonces se pierde la posibilidad de realizar estudios retrospectivos, estudiar la concordancia entre diferentes técnicas, tratar de relacionar un síndrome determinado con un agente infeccioso, realizar estudios de prevalencia, relacionar diversas enfermedades entre sí, controlar la evolución de los resultados de un mismo paciente en el tiempo, eliminar la realización de pruebas innecesarias, indicar la prueba más idónea, establecer una estrecha relación con el clínico responsable del paciente, etc. Todos estos factores limitan extraordinariamente la calidad del diagnóstico microbiológico.

AGENTES ANTIVÍRICOS

Clásicamente, las medidas en salud pública y la vacunación han sido las únicas herramientas de control de la infección vírica. Estas medidas han conseguido, o están a punto de conseguir, la erradicación de enfermedades como la viruela, el sarampión o la poliomielitis. En otras enfermedades víricas, como la infección por el HIV o VHC, por el momento no se ha logrado su prevención mediante vacunación. La necesidad de fármacos antivíricos eficaces también se pone de manifiesto por la ausencia de vacunas contra la mayoría de los virus respiratorios, los virus del grupo herpes o los arbovirus y virus causantes de fiebres hemorrágicas. Adicionalmente, pese a la existencia de vacunas frente al VHB o los virus de la gripe, su utilización no ha conseguido eliminar la necesidad de disponer de una terapia eficaz.

En las últimas cuatro décadas, el desarrollo de fármacos antivíricos también ha demostrado ser decisivo en la disminución de las complicaciones y de la mortalidad de las infecciones víricas, como en la infección por CMV en el paciente trasplantado o en la cronificación de la infección por el HIV. Los agentes antivíricos son fármacos que se caracterizan porque, a diferencia de los viricidas que actúan sobre la partícula vírica extracelular, basan su acción en la inhibición de procesos propios del ciclo biológico viral.

El desarrollo de agentes antivíricos ha sido lento, tardío y escaso, especialmente en comparación con los antibióticos. La mayoría de los fármacos antivíricos disponibles para su utilización clínica lo son frente a la infección vírica persistente y prevalente en los países desarrollados. En estos procesos: a) la respuesta inmunitaria ha demostrado su ineficacia; b) no siempre es necesaria la precocidad en la instauración del tratamiento, y c) los tratamientos son prolongados. Sin embargo, en este tipo de tratamientos, la toxicidad y el rápido desarrollo de resistencias serán los principales problemas a considerar. En estos casos, es necesario complementar el tratamiento con medidas encaminadas a potenciar la respuesta inmunitaria neutralizante. En este sentido, el empleo de las llamadas *vacunas terapéuticas* (en realidad inmunoterapia o vacunoterapia) en la infección por virus del grupo herpes, el HIV o el VHB y el VHC son áreas de intensa investigación y desarrollo en la actualidad.

En resumen, el desarrollo de fármacos antivíricos se basa en las relaciones y equilibrios existentes entre utilización, beneficio, coste y toxicidad. En la tabla 284-2 se especifican los fármacos antivíricos actualmente en uso clínico y sus dianas.

En los años sesenta del siglo xx se reconoció por primera vez la existencia de aislados víricos portadores de mutaciones de resistencia a los antivíricos: poxvirus a tiosemicarbazona, virus de la gripe A a amantadina y virus del herpes simple de tipo 1 (VHS-1) a yododesoxiuridina. La probabilidad de aparición de mutantes víricos resistentes se basa en cuatro grandes aspectos: a) la frecuencia de mutación; b) la capacidad intrínseca de mutación de la diana vírica; c) la presión farmacológica selectiva, y d) el nivel de replicación vírica.

La frecuencia de mutación de los virus RNA es muy elevada debido a la ausencia de mecanismos de corrección durante la replicación genómica. Así, el HIV que no posee mecanismos correctores para su actividad transcriptasa inversa posee una tasa de error de 10^{-4}-10^{-5} por nucleótido y ciclo de replicación que, asociado a una producción diaria de 10^{9} viriones y un tamaño del genoma de 10 000 nucleótidos, garantiza la existencia previa de prácticamente cualquier mutación. De esta forma, en la actualidad se han detectado mutaciones de resistencia a todas las familias de fármacos antirretrovirales (FARV) en pacientes que no han recibido tratamiento antivírico previo. Por el contrario, la frecuencia de mutación de los virus del herpes es menor debido a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 284-2 Fármacos antivíricos

FÁRMACO	ESPECTRO DE ACTIVIDAD
INHIBIDORES DE LA FUSIÓN	
Enfuvirtida	HIV
BLOQUEADORES DEL RECEPTOR CELULAR: INHIBIDORES DEL CORRECEPTOR CCR5	
Maraviroc	HIV
INHIBIDORES DE LA DESCAPSIDACIÓN	
Pleconarilo	Rinovirus; enterovirus
Aminas tricíclicas	
Amantadina	VGA
Rimantadina	VGA
INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE ÁCIDOS NUCLEICOS	
Análogos de nucleósidos	
Aciclovir (análogo de la guanina)	VHS-1 y 2; VVZ; EBV
Valaciclovir (análogo de la guanina)	VHS-1 y 2; VVZ; EBV
Penciclovir (análogo de la guanina)	VHS-1 y 2; VVZ
Famciclovir (análogo de la guanina)	VHS-1 y 2; VVZ
Brivudina (análogo de la timidina)	VVZ; VHS-1
Ganciclovir (análogo de la guanina)	VHS-1 y 2; CMV; VVZ; EBV; HVH-6 y 8
Valganciclovir (análogo de la guanina)	VHS-1 y 2; CMV; VVZ; EBV; HVH-6 y 8
Ribavirina (análogo de la guanina)	VRS; VHC; v. del sarampión; ADV; VGA y B; VPI; arenavirus
Entecavir (análogo de la guanina)	VHB
Telbivudina (análogo de la timidina)	VHB
Clevudina (análogo de la pirimidina)	VHB
Análogos de nucleótidos	
Cidofovir (análogo de la citidina)	VHS-1 y 2; CMV; VVZ; EBV; HVH-6 y 8; ADV
Adefovir (análogo de la adenosina)	VHB
Análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa	
Zidovudina (análogo de la timidina)	HIV
Didanosina (análogo de la inosina)	HIV
Lamivudina (análogo de la citidina)	HIV; VHB
Estavudina (análogo de la timidina)	HIV
Abacavir (análogo de la guanina)	HIV
Emtricitabina (análogo de la citidina)	HIV; VHB
Análogos de nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa	
Tenofovir (análogo de la adenosina)	HIV; VHB
Análogos no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa	
Nevirapina	HIV-1
Efavirenz	HIV-1
Etravirina	HIV-1
Rilpivirina	HIV-1

FÁRMACO	ESPECTRO DE ACTIVIDAD
INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE ÁCIDOS NUCLEICOS *(cont.)*	
Análogos de los pirofosfatos	
Foscarnet	VHS-1 y 2; CMV; VVZ; HIV
Oligonucleótidos antisentido	
Fomivirsen	CMV
INHIBIDORES DE LA MADURACIÓN: INHIBIDORES DE LA PROTEASA	
Saquinavir	HIV
Indinavir	HIV
Ritonavir	HIV
Nelfinavir	HIV
Fosamprenavir	HIV
Lopinavir	HIV
Atazanavir	HIV
Tipranavir	HIV
Darunavir	HIV
Telaprevir	VHC
Boceprevir	VHC
Simeprevir	VHC
Paritaprevir	VHC
INHIBIDORES DE LA POLIMERASA (VHC)	
Sofosbuvir	VHC
Dasabuvir	VHC
INHIBIDORES DEL COMPLEJO NS5A (VHC)	
Daclatasvir	VHC
Ledipasvir	VHC
Ombitasvir	VHC
INHIBIDORES DE LA INTEGRACIÓN: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA	
Raltegravir	HIV
Elvitegravir	HIV
Dolutegravir	HIV
INHIBIDORES DE LA SALIDA: INHIBIDORES DE LA NEURAMINIDASA	
Zanamivir	VGA; VGB
Oseltamivir	VGA; VGB
Peramivir	VGA; VGB
INTERFERONES	
Interferón α-2a	VHB; VHC
Interferón α-2b	VHB; VHC
PEG interferón α-2a	VHB; VHC
PEG interferón α-2b	VHB; VHC

ADV: adenovirus; CMV: citomegalovirus; EBV: virus de Epstein-Barr; HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; HVH-6 y 8: herpes virus humanos 6 y 8; VGA: virus de la gripe A; VGB: virus de la gripe B; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VHS-1 y 2: virus del herpes simple 1 y 2; VPI: virus parainfluenza; VRS: virus respiratorio sincitial; VVZ: virus de la varicela-zóster.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la fidelidad de las DNA-polimerasas y a la existencia de mecanismos de corrección.

La capacidad intrínseca de mutación de la diana vírica tiene una elevada influencia en la probabilidad de generar mutantes resistentes. En los FARV análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (TI), la zidovudina y la lamivudina poseen una estructura química alejada de la del nucleósido con el que compiten, desoxitimidina y desoxicitosina, respectivamente. Estas diferencias permitirían a la TI desarrollar mutaciones que reducirían la unión de los fármacos a la vez que mantienen la capacidad de unión de los nucleósidos naturales, lo que explica los elevados niveles de resistencia. Por el contrario, la didanosina y la zalcitabina, al ser muy similares a la desoxiadenosina y a la desoxicitosina, limitarían la capacidad de la TI para discriminar entre los análogos y los nucleósidos naturales; esto aporta una posible explicación de los menores niveles a estos fármacos. La resistencia del virus del herpes simple al aciclovir suele producirse por mutaciones en la timidín-cinasa en lugar de en la DNA-polimerasa. Lo mismo ocurre con la resistencia del CMV al ganciclovir entre el UL97 y la DNA-polimerasa. Estas observaciones pueden explicarse por una menor plasticidad de las DNA-polimerasas con respecto de las cinasas en el ciclo de replicación vírica.

La presión farmacológica selectiva mantenida sobre un virus en replicación favorece la aparición de mutantes resistentes, de tal forma que dosis elevadas del antivírico tenderán a seleccionar resistencias más rápidamente que dosis menores, siempre y cuando estas sean subinhibidoras y, por tanto, exista replicación vírica. Así, el principal objetivo de la terapia antivírica será identificar las pautas terapéuticas que neutralicen completamente la replicación vírica. En la infección por el HIV, mientras la replicación vírica plasmática se mantiene indetectable, no se detecta la aparición de resistencias y se limita la progresión de la enfermedad. La compartimentalización de determinadas infecciones víricas puede tener repercusiones importantes a largo plazo sobre el tratamiento. Cuando las concentraciones alcanzadas por los diferentes fármacos en determinados reservorios del virus (tejido linfático, sistema nervioso central y aparato genital) son subóptimas, la replicación vírica continua en estas áreas puede ser causa de la aparición de virus resistentes. Así, subpoblaciones sensibles, parcialmente resistentes y resistentes podrían llegar a coexistir simultáneamente en sangre y en diferentes compartimentos del organismo humano. En el caso del CMV se desconoce, por ejemplo, si los virus que provocan retinitis poseen un nivel de sensibilidad idéntico a los aislados estudiados, en el mismo paciente, a partir de sangre periférica u orina.

El nivel de replicación vírica es un factor importante en el desarrollo de resistencias, especialmente para virus con una elevada cinética de replicación y de recambio vírico. Así sucede, especialmente, en las infecciones crónicas por el HIV y por el VHB y el VHC. La probabilidad de resistencia a los FARV aumenta a medida que disminuyen los linfocitos $CD4^+$, al ser causa de un incremento de la replicación vírica. La resistencia del VHS-1 al aciclovir o de los virus de la gripe A al oseltamivir se produce con mayor frecuencia en los pacientes inmunodeprimidos, al presentar niveles de replicación mayores y más prolongados. Adicionalmente, los niveles de replicación elevados aumentan la probabilidad de la acumulación de mutaciones de resistencia en ausencia de tratamiento, un hecho especialmente válido para los virus RNA que poseen una elevada variabilidad genética, como ya se ha comentado.

La rapidez con que una población mutante sustituye a la población sensible a un fármaco antivírico depende, principalmente, de dos factores:

1. El *número de mutaciones* que se requieren para proporcionar un elevado nivel de resistencia o barrera genética. Con algunos fármacos, este fenómeno puede ser extremadamente rápido (baja barrera genética). Así sucede en determinados FARV (lamivudina y nevirapina) o en los inhibidores de la neuraminidasa en el tratamiento de la gripe, en los que la mutación de un único nucleótido es capaz de inducir resistencia de alto nivel. En cambio, en otros, como la zidovudina o los inhibidores de proteasa, es necesaria la acumulación secuencial de múltiples mutaciones en diferentes posiciones (elevada barrera genética).
2. El *coste cinético*. El sobrecrecimiento de variantes resistentes *in vivo* es consecuencia tanto de una disminución de la susceptibilidad al fármaco, como del mantenimiento de una buena capacidad de replicación o eficacia biológica que podría estar disminuida como consecuencia de la acumulación de mutaciones de resistencia.

En los estudios con antirretrovirales inhibidores de la proteasa (IP), el sobrecrecimiento inicial de variantes con mutaciones únicas, sugiere que la supresión incompleta de estas variantes preexistentes sería el primer paso para la posterior selección de variantes altamente resistentes, portadoras de mutaciones múltiples adquiridas secuencialmente y que no se hallarían previamente en el paciente, sino que se generarían *de novo* ante estados de presión ambiental farmacológica continuada que no inhibiera completamente la replicación del HIV. Si la población vírica predominante representa las variantes mejor adaptadas ante la presión farmacológica, la aparición secuencial de las diferentes mutaciones observadas con los IP contribuiría a la viabilidad del HIV, tanto mediante la reducción de la afinidad del inhibidor por la enzima, como por la potenciación de la actividad replicativa de las subpoblaciones víricas. Este hecho podría explicar, en parte, la existencia de mutaciones que, si bien contribuyen a aumentar los niveles de resistencia a los IP, no están localizadas en las áreas activas de la enzima que interaccionan directamente con el inhibidor. Adicionalmente, el acúmulo de mutaciones en la proteasa sería causa de una disminución paulatina de su efectividad, de tal manera que en situaciones de mantenida presión ambiental farmacológica, la única vía del HIV-1 para mejorar su viabilidad sería mediante la generación/selección de mutaciones en las poliproteínas precursoras sobre las que actúa la proteasa. Ello permite una mejor actividad de la proteasa mutada.

Además de la resistencia farmacológica, otros factores pueden contribuir al fracaso de la terapia antivírica: falta de cumplimiento, potencia farmacológica limitada, farmacocinética subóptima, activación farmacológica intracelular deficiente (análogos de nucleósidos), deterioro inmunológico progresivo o sobreexpresión de bombas intracelulares de expulsión. Las variantes resistentes pueden aparecer como resultado de cualquiera de los factores anteriores, pero la resistencia farmacológica no es un requisito necesario para la existencia de fracaso terapéutico. Este hecho ha motivado que durante muchos años haya sido objeto de estudio hasta qué punto la resistencia era causa de fracaso terapéutico o simplemente una consecuencia de la progresión de la infección y de la replicación vírica continua. El desarrollo de métodos de cuantificación del nivel de replicación vírica ha permitido establecer la relación directa entre la aparición de resistencias y el fracaso terapéutico, relación que actualmente se halla bien establecida para prácticamente todos los antivíricos en uso clínico.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Knipe DM, Howley PM, eds. Fields Virology, 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott, Williams & Wilkins; 2007.

López-Suñé E, Tuset M, Laguno M, Moreno A, Miró JM. Características de los fármacos antivíricos activos frente al virus de las hepatitis y el virus de la influenza: actualización 2009. Enferm Infecc Microbiol Clin 2010;28: 253e1-17.

Panel de expertos del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2015). Disponible en: http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2011-Documentoconsenso-TAR-adulto-verordenador.pdf (Acceso el 30 de junio de 2015).

Pumarola T. Influencia de las nuevas tecnologías en la microbiología moderna. Enferm Infecc Microbiol Clin 2010;28(Supl 3):59-62.

Tuset M, López-Suñé E, Cervera C, Moreno A, Miró JM. Características de los fármacos antivíricos frente a virus del grupo herpes: actualización 2009. Enferm Infecc Microbiol Clin 2010;28:199e1-33.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES CAUSADAS POR PAPILOMAVIRUS Y POLIOMAVIRUS

Capítulo 285

J. M. Echevarría Mayo | M. Torres Hortal | M. Ortiz Rivera

INFECCIONES CAUSADAS POR PAPILOMAVIRUS

ETIOLOGÍA

Los papilomavirus humanos (HPV), o virus del papiloma humano, se incluyen en la familia *Papillomaviridae* y se caracterizan por su capacidad de producir lesiones proliferativas en piel y mucosas. Todos ellos son específicamente humanos y comparten el género con virus específicos de otros mamíferos. Se trata de pequeños virus icosaédricos desnudos cuyo genoma está constituido por una molécula circular única de DNA bicatenario de aproximadamente 8000 pares de bases. Hasta la fecha han sido descritos 198 tipos de HPV, aunque el número sigue incrementándose debido a la introducción de tecnologías más sensibles, y se clasifican taxonómicamente en cinco géneros: *Alpha-Papillomaviruses* (Alpha-PV), *Beta-Papillomaviruses* (Beta-PV), *Gamma-Papillomaviruses* (Gamma-PV), *Mu-Papillomaviruses* (Mu-PV) y *Nu-Papillomaviruses* (Nu-PV). El género Alpha-PV incluye tipos, que infectan tanto el epitelio cutáneo como el epitelio mucoso del tracto anogenital, causando desde verrugas comunes a lesiones neoplásicas. El género Beta-PV incluye tipos que provocan lesiones subclínicas o infecciones latentes y pueden tener importancia clínica en individuos inmunodeprimidos o en pacientes que padecen *epidermodisplasia verruciforme* (EV). Los tipos incluidos en los géneros Gamma-PV, Mu-PV y Nu-PV causan papilomas y verrugas cutáneas. Todos los HPV infectan exclusivamente células del epitelio escamoso superficial de la piel o las mucosas, y producen tumoraciones por proliferación de las células infectadas, siendo las verrugas víricas las lesiones más frecuentes.

PATOGENIA

Los HPV infectan el tejido epitelial del tracto anogenital, de los tramos altos de la vía aerodigestiva y el cutáneo. La infección anogenital se localiza fundamentalmente en una delgada región del epitelio conocida como *zona de transición,* localizada tanto en cérvix como en el canal anal, que limita el tejido epitelial columnar y el tejido epitelial escamoso. La infección tiene lugar por contacto directo con una fuente de virus infeccioso y se facilita mucho cuando existen abrasiones o microfisuras. Las verrugas comunes se contagian por contacto directo con la lesión de otro individuo y se propagan por autoinoculaciones posteriores; las verrugas plantares se adquieren al pisar superficies contaminadas, por lo general en duchas y piscinas públicas, y las verrugas genitales, mediante transmisión sexual. La replicación de los HPV sólo comienza en células capaces de dividirse, por lo que es obligado que estos virus alcancen las células basales para que se establezca la infección. La expresión de genes tempranos tiene lugar en dichas células, en tanto que la síntesis de las proteínas estructurales y el ensamblaje de los viriones sólo suceden en queratinocitos diferenciados. De esta forma, la replicación de los HPV se acopla al propio proceso de diferenciación celular. La consecuencia característica de la infección es la proliferación celular y la aparición de verrugas en el punto de inoculación. Algunos tipos de HPV, muy especialmente los tipos 16 y 18, son capaces de inducir transformación oncogénica y están implicados en la producción de tumores malignos.

EPIDEMIOLOGÍA

Las verrugas comunes son frecuentes desde la infancia en todas las regiones del mundo y llegan a afectar a más del 25% de la población infantil y al 3,5% de la población adulta. Las plantares son menos frecuentes y afectan típicamente a adolescentes y adultos jóvenes. Las verrugas genitales son, por el contrario, casi exclusivas de la población sexualmente activa. La infección anogenital por HPV es la más frecuente de las infecciones de transmisión sexual. Se han descrito formas alternativas de transmisión, como la transmisión vertical y horizontal o por fómites.

Su epidemiología es característica de una enfermedad de transmisión sexual, y su frecuencia varía según las áreas geográficas. El factor más documentado para la adquisición de infección por HPV es el número de parejas sexuales. Otros posibles factores de riesgo son el inicio temprano de las relaciones sexuales, el consumo de tabaco y la ausencia del uso del preservativo.

La mayor parte de las mujeres sexualmente activas se infectan al menos una vez a lo largo de su vida, con un riesgo de infección que oscila entre el 50% y el 80%. En mujeres sin alteraciones citológicas, la prevalencia de infección en todo el mundo es de 11,7%; las mayores prevalencias se observan en África subsahariana (24%), Europa del Este (21,4%) y Latinoamérica (16,1%). La prevalencia de infección es mayor en mujeres jóvenes (< 25 años) y en determinadas regiones geográficas, como en América y África, se observa de nuevo un aumento de la prevalencia en edades próximas o posteriores a la menopausia (> 45 años). Los cinco tipos de HPV más frecuentes en mujeres sin alteraciones citológicas son 16, 18, 52, 31 y 58.

A diferencia de lo que ocurre con la infección cervical por HPV en las mujeres, los datos de prevalencia de la infección en la cavidad oral y anal son más escasos. En la cavidad oral se describen valores de prevalencia bajos en población general, que oscilan entre el 1,7% y el 8%. En el caso de la infección anal, los estudios se han realizado fundamentalmente en hombres que practican sexo con hombres (HSH) infectados por el HIV-1. La prevalencia de infección anal en HSH infectados por el HIV-1 oscila entre el 72% y el 92%, y en los HSH no infectados por el HIV-1 está comprendida entre el 57% y el 66%.

CUADRO CLÍNICO

En la tabla 285-1 se muestran las enfermedades más frecuentes asociadas a la infección por HPV, así como los principales tipos implicados en las mismas.

Lesiones benignas

Entre las lesiones benignas cutáneas destacan verrugas vulgares, verrugas plantares y verrugas planas. Las verrugas vulgares son pápulas hiperqueratósicas y exofíticas que suelen aparecer en las manos, pero pueden presentarse en cualquier otra localización, y están mayoritariamente asociadas a los tipos 1, 2, 4, 27, 57 y 7. Este último tipo es el detectado más frecuentemente en verrugas de manipuladores de aves, carne y pescado. Las verrugas plantares son de naturaleza similar, pero crecen hacia el interior, son dolorosas y se asocian típicamente a infección por los tipos 1 y 4, aunque pueden estar implicados los tipos 57, 60, 63, 65 y 66. Las verrugas planas suelen aparecer en cara y cuello y el dorso de las manos, y responden a infecciones por los tipos 3, 10, 28 y 41.

La manifestación más frecuente de la infección por HPV en el área genital son las verrugas anogenitales, conocidas también como *condilomas acuminados* o *verrugas venéreas.* Los tipos de bajo riesgo, 6 y 11, son los detectados más frecuentemente en las mismas, aunque otros tipos también pueden estar presentes, generalmente en asociación con los anteriores. En la mujer aparecen en vulva, periné y ano, aunque pueden extenderse a vagina y cuello uterino y, a veces, presentarse allí sin que haya lesiones externas. En el varón, predominan en el frenillo y en el surco coronal, y pueden ascender por el meato uretral. Por lo general, las verrugas perianales son características de los HSH.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 285-1 Principales tipos de papilomavirus humanos y sus asociaciones con enfermedad

LOCALIZACIÓN DE LAS LESIONES	ENFERMEDAD CARACTERÍSTICA	TIPO DE PAPILOMAVIRUS ASOCIADO	
		BAJO RIESGO ONCOGÉNICO	POSIBLE/ALTO RIESGO ONCOGÉNICO
Cutánea	Verrugas vulgares	1, 2, 4, 7, 26, 27, 29, 57	
	Verrugas planas	3, 10, 28, 41	
	Verrugas plantares	1, 4, 57, 60, 63, 65	66
	Epidermodisplasia verruciforme	9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 37, 38, 46, 47, 49, 50	5[a], 8[a]
Genital	Condiloma acuminado	6, 11, 30, 32, 40, 41, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 70, 72, 81	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 59
	L-SIL	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
	H-SIL Carcinomas escamosos invasivos (cuello uterino, vagina, ano, etc.) Adenocarcinoma Carcinomas adenoescamosos		16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Cabeza y cuello	Papiloma laríngeo	6, 11, 32	
	Papilomas orales	13[b], 16, 32[b], 57	
	Carcinomas escamosos invasivos (cavidad oral, orofaringe, laringe, etc.)	6, 11	16, 18, 31, 33, 35, 51

[a]Los tipos 5 y 8 pueden estar potencialmente asociados a cáncer de piel no melanoma.
[b]Los tipos 13 y 32 están asociados a la hiperplasia focal epitelial (enfermedad de Heck).
H-SIL: lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado; L-SIL: lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado.

La transmisión intraparto de ciertos tipos de HPV (6, 11 y 32) al recién nacido produce lesiones en la mucosa laríngea que se conocen como *papilomas laríngeos*. Son raros y suelen verse en niños preescolares nacidos de madres infectadas.

Papilomavirus humanos y cáncer

Los tipos de HPV mucosos han sido clasificados epidemiológicamente en 2012 por la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) en carcinogénicos para humanos (grupo 1), probablemente y posiblemente carcinogénicos para humanos (grupos 2A y 2B) y no clasificables en cuanto a su carcinogenicidad para humanos (grupo 3), aunque habitualmente son denominados *tipos de alto, probable, posible* y *bajo riesgo oncogénico,* respectivamente. Los tipos considerados actualmente de alto riesgo son 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59. Entre los cánceres relacionados con la infección por HPV se encuentran los cánceres de cérvix, vulva, vagina, pene, ano, cavidad oral, orofaringe y laringe. El cáncer cervical invasivo es el segundo cáncer más frecuente en mujeres en el mundo; el 80% de los casos se detecta en países en desarrollo. Los tipos 16 y 18 se detectan en aproximadamente el 71% de los casos de cáncer de cérvix, y los tipos 16, 18 y 45, en el 94% de los cánceres de cérvix. En los cánceres de vulva se detecta la presencia de HPV en el 27,3%-100% de los casos. De manera similar, en el cáncer de vagina, en el 91% de los casos se detecta infección por HPV. El cáncer de pene representa menos del 0,5% de los cánceres en los varones y la prevalencia de HPV en los mismos está comprendida entre el 40% y el 50%.

El cáncer anal es un cáncer poco frecuente en la población general, pero su incidencia se ha incrementado en los últimos años. La incidencia en los HSH infectados por el HIV-1 es más elevada, con valores similares a las tasas de cáncer cervical antes de la implantación del cribado de la displasia cervical.

La aparición de tumores de cérvix es más frecuente en mujeres que iniciaron su actividad sexual a edades más tempranas, lo que podría estar en relación con la adquisición de la infección a tales edades. Las lesiones escamosas intraepiteliales precursoras del cáncer de cérvix son también más frecuentes en mujeres infectadas por el HIV, por lo que la competencia del sistema inmunitario parece jugar algún papel. En todo caso, los datos epidemiológicos indican que se requieren factores adicionales que colaboren en el desarrollo del tumor. La infección persistente por HPV de alto riesgo oncogénico es un factor determinante, pero no suficiente, para el desarrollo del cáncer de cérvix. El nivel de la carga viral, la presencia de más de un tipo en el epitelio, las disfunciones en ciertos genes implicados en la inhibición tumoral y la presencia de secuencias de HPV integradas en la proximidad de oncogenes celulares podrían ser factores importantes. Otros cofactores de persistencia son el consumo de tabaco, el uso prolongado de anticonceptivos orales, un elevado número de alumbramientos, la presencia de otras infecciones de transmisión sexual o el consumo de alcohol, así como los estados de inmunodepresión. Todos los HPV anogenitales inducen lesiones escamosas de bajo grado que, ocasionalmente, pueden ocasionar un fenotipo epitelial proliferativo que los patólogos reconocen como una lesión de alto grado, y que sería el precursor histológico del carcinoma cervical invasivo. Las lesiones no malignas producidas por los HPV producen pocos problemas y rara vez se complican.

En los cánceres de cabeza y cuello, los estudios realizados describen una prevalencia de HPV del 45,8%. Esta prevalencia es significativamente mayor en cánceres orofaríngeos (45,8%) que en cavidad oral (24,2%) y laringe (22,1%) y, además, varía significativamente de acuerdo con el origen geográfico, siendo del 56% en Norteamérica frente al 17% en el sur de Europa. El tipo 16 es el más frecuente (82,2%).

En el desarrollo de cáncer de piel no relacionado con melanoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales, el papel de HPV como agente etiológico no está claro, excepto en individuos inmunodeprimidos. En este sentido, la IARC clasifica los tipos cutáneos 5 y 8 del género Beta-PV en el grupo 2B en personas que padecen EV.

DIAGNÓSTICO

Las verrugas se suelen detectar e identificar con precisión sin necesidad de aplicar pruebas específicas. Cuando sólo están presentes en vagina o cérvix, se identifican fácilmente mediante colposcopia. Por tanto, las pruebas específicas de diagnóstico sólo serán importantes para detectar infecciones que supongan riesgo de desarrollo de cáncer de cérvix e identificar lesiones que correspondan a estadios precancerosos. El examen citológico según la técnica Papanicolaou se considera todavía el método de elección para la detección precoz de lesiones cervicales

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

preinvasoras, ya que es un método de diagnóstico sencillo y eficaz. El diagnóstico etiológico sólo puede realizarse mediante técnicas de detección y caracterización del genoma de los HPV, ya que estos virus no pueden ser cultivados y los métodos de detección de antígenos en tejido carecen de sensibilidad suficiente. Los métodos de detección y caracterización de HPV están basados fundamentalmente en métodos de amplificación de señal o de amplificación de secuencias diana (PCR convencional o en tiempo real). El método de captura de híbridos es un método de amplificación de señal y tiene una sensibilidad de 100 000 copias/mL de muestra. Los métodos basados en amplificación por PCR presentan una sensibilidad superior en el orden de 10-100 copias, en función del tipo vírico, y permiten detectar e identificar un amplio número de tipos en muestras de tejidos cervicales y/o anales frescas, congeladas o embebidas en parafina, así como en células exfoliadas. En los métodos de detección de HPV de alto riesgo oncogénico, es importante diferenciar entre la sensibilidad analítica y clínica del método, para poder diferenciar infecciones clínicamente relevantes de infecciones transitorias. Esto es importante en la incorporación de los métodos de detección de HPV en el cribado del cáncer de cérvix.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Las verrugas vulgares suelen remitir espontáneamente. Los tratamientos basados en aplicación de cáusticos, cauterización, criocirugía o extirpación quirúrgica tienen un éxito variable y pueden presentar recurrencias. El interferón se utiliza para tratar los papilomas plantares y laríngeos y el condiloma acuminado. La extirpación quirúrgica de las verrugas genitales presentes en vagina y cérvix y de las lesiones precancerosas producidas por tipos de HPV asociados al cáncer de cérvix es útil en la prevención de dicha neoplasia. Usar calzado protector en las piscinas y duchas públicas y utilizar preservativo en las relaciones sexuales con sujetos infectados son medidas útiles para prevenir la adquisición de las verrugas plantares y genitales, respectivamente.

Las vacunas frente al HPV diseñadas hasta la fecha inducen una respuesta inmunitaria humoral neutralizante frente a proteínas de la cápside vírica. Se han diseñado tres vacunas que protegen de los tipos oncogénicos más prevalentes (HPV16 y HPV18). La vacuna bivalente, Cervarix® (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica), contiene partículas semejantes a virus (VLP, del inglés *virus like particles*), de la proteína L1 de los tipos 16 y 18. La vacuna tetravalente, Gardasil® (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EE. UU.), incorpora además VLP de los tipos HPV6 y HPV11. Las dos vacunas fueron aprobadas por la Unión Europea en septiembre de 2006 y 2007 y, en la actualidad, ambas son administradas en gran parte de los países europeos. La protección conferida por las dos vacunas es muy alta en mujeres de edades comprendidas entre 15 y 26 años, tanto en la prevención de la infección como de las enfermedades asociadas a los tipos de HPV que incluyen. En el año 2014 ha sido aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) la vacuna nonavalente, Gardasil® 9 (Merck & Co., Inc.), incluyendo VLP de cinco tipos adicionales a los incluidos en la vacuna tetravalente: HPV31, 33, 45, 52 y 58, causantes de aproximadamente el 20% de los cánceres cervicales. La vacuna está indicada para niñas y mujeres de edades comprendidas entre 9 y 26 años y niños de entre 9 y 15 años.

INFECCIONES CAUSADAS POR POLIOMAVIRUS

ETIOLOGÍA

Los poliomavirus forman el único género asignado a la familia *Polyomaviridae,* que incluye miembros capaces de producir tumores en primates y roedores. Sus características físicas y genéticas son similares a las de los papilomavirus, aunque los viriones son algo más pequeños y el genoma es un poco más corto. Los poliomavirus JC y BK eran hasta hace 3 años los dos únicos miembros conocidos del género cuyo hospedador natural era la especie humana. El virus simio 40 (SV40) es un virus de macacos cuyo genoma ha sido detectado ocasionalmente en algunos tumores del sistema nervioso y en pacientes con mesoteliomas, osteosarcomas y linfomas no hodgkinianos, pero se descarta que desempeñe algún papel en la inducción de tumores o en la etología de cualquier otra enfermedad en los seres humanos.

Los poliomavirus KI y WU (KIPyV, WUPyV) y el poliomavirus asociado al carcinoma de células de Merkel (MCPyV) son los virus de descripción más reciente. Los dos primeros se han aislado de secreciones respiratorias, plasma y orina de pacientes inmunodeprimidos con enfermedad respiratoria aguda, pero sin obtener evidencia de su implicación etiológica en la enfermedad. El segundo parece emparentado con un poliomavirus animal linfotropo y se especuló con que quizá desempeñase algún papel en la inducción de cáncer. La interpretación más probable hoy en día es que se trate de agentes no patógenos que establecen latencia y que se reactivan con la inmunodepresión sin causar patología.

PATOGENIA

La infección primaria aguda por los virus JC y BK es asintomática. Ambos utilizan en mayor o menor medida las vías de entrada respiratoria y digestiva. Tras su aclaramiento, estos virus establecen latencia en células de la médula del riñón y, quizá, en otros tejidos; pueden recurrir en circunstancias de inmunodepresión, aunque parecen hacerlo también en el individuo sano. La recurrencia origina excreción de virus en orina y diseminación hacia otros órganos. Los procesos asociados son consecuencia, respectivamente, de la infección del sistema nervioso y el aparato urinario tras la reactivación de los virus latentes y sólo se observan en sujetos inmunodeprimidos. La patogenia de las infecciones por KIPyV, WUPyV y MCPyV es, probablemente, similar.

EPIDEMIOLOGÍA

Los virus JC y BK son agentes ubicuos y altamente prevalentes en la población humana. Las infecciones comienzan durante la infancia y se diseminan hasta alcanzar a la práctica totalidad de la población. La adquisición de anticuerpos específicos es más rápida para el virus BK, que alcanza también seroprevalencias más altas. La vía dominante de transmisión parece ser la digestiva, a través del agua y los alimentos contaminados. Sin embargo, las enfermedades relacionadas con estos virus sólo se producen en pacientes inmunodeprimidos.

Los estudios seroepidemiológicos indican que los nuevos poliomavirus mencionados antes son también agentes ubicuos de alta prevalencia y de adquisición temprana. Sus vías de transmisión no han sido aún identificadas. El estudio de secreciones respiratorias de pacientes inmunocompetentes con enfermedad respiratoria aguda en Europa, América, Australia y China ha permitido la detección de alguno de ellos en un 0,2%-6,3% de los casos. No obstante, un estudio similar realizado en Canadá en niños sanos menores de 3 años llevó a la detección del WUPyV en un 6,4% de ellos. Es muy probable que la inmensa mayoría de las infecciones primarias agudas por estos tres virus, si no todas ellas, pasen por completo desapercibidas.

CUADRO CLÍNICO

Poliomavirus JC

La única enfermedad asociada a la infección por virus JC es la *leucoencefalopatía multifocal progresiva* (LMP), una infección lítica de los oligodendrocitos que da lugar a un cuadro progresivo de desmielinización focal. En casos contados, la LMP se asocia con la aparición de oligoastrocitomas. Además, este virus se ha relacionado con el carcinoma de colon y con ciertos meduloblastomas, si bien las evidencias al respecto son poco concluyentes. Inicialmente, los focos de desmielinización son asimétricos y se reparten desigualmente en la materia blanca del cerebro y, en ocasiones, la médula espinal. Más adelante, las lesiones crecen y llegan a ser coalescentes, para producir huecos visibles macroscópicamente. La región paraoccipital suele ser la más afectada. Además, es frecuente observar astrocitos hipertrofiados que presentan núcleos pleomórficos y figuras mitóticas, lo que sugiere el inicio de la transformación celular. La incidencia de la LMP se ha estimado en 1,5 casos por 10^7 habitantes por año, que se multiplica por cuatro entre los enfermos de sida. Además, la enfermedad sucede también en pacientes trasplantados. Los síntomas más frecuentes son déficits cognitivos, cambios de personalidad, pérdida de memoria inmediata, trastornos visuales y del habla, déficits sensoriales y aparición de convulsiones. La supervivencia media es de 4-6 meses. Su desarrollo se liga a una fuerte inhibición de la respuesta T citotóxica específica, con activación de la apoptosis

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

en los oligodendrocitos infectados. Esta activación no se produce, sin embargo, durante la infección de los astrocitos. Se ha documentado que los pacientes con esclerosis múltiple o con enfermedad de Crohn tratados con el fármaco natalizumab, que es un inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión, presentan un riesgo significativo de desarrollar LMP.

El hecho de que la LMP se presente esporádicamente en sujetos aparentemente sanos indica que la inmunodepresión profunda no es una condición absolutamente necesaria para su inicio y desarrollo. En un estudio reciente pudo documentarse, sin embargo, que gran parte de esos raros casos presentaba un discreto déficit en el recuento de linfocitos T $CD4^+$. Ello sugiere que la enfermedad puede originarse también en situaciones de inmunodepresión discreta no detectadas previamente, de las que puede llegar a ser su primer indicador.

Poliomavirus BK

La *cistitis hemorrágica* es una enfermedad típicamente asociada a la recurrencia del virus BK en pacientes trasplantados. En ocasiones se han encontrado también casos de cistitis por virus BK en niños sanos, quizá como una manifestación clínica excepcional de la primoinfección. La mitad de los pacientes trasplantados de riñón y médula ósea excreta virus BK en orina entre las 2 y las 8 semanas postrasplante; la excreción se prolonga durante 3-4 semanas. La cistitis hemorrágica aparece durante el período de viruria (2-12 semanas postrasplante) y se mantiene durante 1 semana. Además, pueden producirse microhematurias en pacientes sin síntomas de cistitis. Las complicaciones son infrecuentes, y el cuadro clínico que originan se conoce como *nefropatía por virus BK* y es casi exclusivo de pacientes con trasplante de riñón. A diferencia de la LMP, la cistitis hemorrágica asociada a la recurrencia del virus BK es extremadamente infrecuente entre los enfermos de sida. Se han descrito algunos casos de meningoencefalitis probablemente asociados a infección del sistema nervioso por virus BK. Asimismo, se han encontrado secuencias del genoma de este virus en tumores de páncreas, riñón y sistema nervioso (meningiomas y gliomas). Por el momento, el papel que pueda tener el virus BK en la producción de síndromes neurológicos y tumores continúa a la espera de confirmación. La presentación de la nefropatía por virus BK parece requerir no sólo inmunodepresión en el paciente, sino también cierto daño celular previo en el riñón que sólo se daría en el contexto del trasplante renal y en los órganos trasplantados. La enfermedad es más frecuente en receptores seronegativos de donante seropositivo, y en casos con baja histocompatibilidad, con daño en el injerto o con rechazo agudo.

Virus MCPyV

En el 75% de los casos de carcinoma de células de Merkel estudiados hasta la fecha se ha encontrado el genoma del MCPyV integrado en las células tumorales. Dado que esto no ha sucedido en ninguno de los controles utilizados en los estudios, puede pensarse que el virus podría jugar algún papel en su desarrollo. No obstante, la discrepancia que existe entre la alta prevalencia del MCPyV y la rareza de este cáncer requiere justificación.

DIAGNÓSTICO

La RM es superior a la TC en el diagnóstico radiológico de la LMP, especialmente durante sus fases tempranas. Los focos aparecen como lesiones blancas hiperintensas que siguen el borde de la materia gris y generan un patrón muy característico que responde a la desmielinización de las fibras U subcorticales. Habitualmente son bilaterales y predominan en los lóbulos frontal y parietooccipital, aunque pueden afectar a otras áreas. Salvo una ligera pleocitosis, los análisis del LCR son normales. En la actualidad, el método de elección para el diagnóstico etiológico de la LMP es la amplificación de secuencias de DNA específicas del virus JC en LCR mediante PCR, cuya sensibilidad y especificidad se ha estimado en el 61%-92% y el 98%, respectivamente. El diagnóstico de la *cistitis hemorrágica* es clínico. Al coincidir con el período de viruria, el diagnóstico etiológico de la cistitis hemorrágica asociada al virus BK se realiza por detección de virus en orina. La amplificación de secuencias de DNA específicas del virus BK en orina mediante PCR es el método de elección. Existen algoritmos de actuación en trasplante renal que incluyen el cribado sistemático de muestras de orina para presencia de virus BK como un parámetro más para el correcto control de los pacientes trasplantados. La cuantificación de virus BK en suero ayuda también a manejar los casos de nefropatía por virus BK.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Los intentos de tratamiento para la LMP han incluido el uso de análogos de nucleósido y de agentes inmunomoduladores e inmunodepresores. Por el momento, el cidofovir es el único antivírico que ha mostrado efectos positivos, aunque su toxicidad renal y ocular es alta. Las terapias combinadas frente al HIV pueden actuar beneficiosamente sobre la evolución de la enfermedad en algunos pacientes con sida. Por lo demás, no se conoce ninguna medida que pueda prevenir la recurrencia de los virus BK y JC en pacientes en riesgo de desarrollar alguna de las afecciones asociadas. En la nefropatía por virus BK sólo puede utilizarse, por el momento, la opción de modificar el tratamiento inmunodepresor en balance con el riesgo de rechazo del injerto.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

De Sanjosé S, Bruni L, Alemany L. HPV in genital cancers (at the exception of cervical cancer) and anal cancers. Presse Med 2014;43:423-8.

Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. Rev Med Virol 2015;25(Suppl 1): 2-23.

Samimi M, Gardair C, Nicol JT, Arnold F, Touzé A, Coursaget P. Merkel cell polyomavirus in Merkel cell carcinoma: clinical and therapeutic perspectives. Semin Oncol 2015;42:347-58.

Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. Oncology 2010;117(2 Suppl):S5-10.

Wollebo HS, White MK, Gordon J, Berger JR, Khalili K. Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC. Ann Neurol 2015;77: 560-70.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES CAUSADAS POR ADENOVIRUS

Capítulo 286

J. Mensa Pueyo | F. Marco Reverté

Los adenovirus son virus pertenecientes al género *Mastadenovirus,* con DNA de doble cadena contenido en una cápside de simetría icosaédrica, con 20 caras triangulares y 12 vértices. De cada uno de los vértices protruye una fibra de naturaleza proteica que interviene en la unión del virus a los receptores celulares y contiene determinantes antigénicos causales de las reacciones de hemaglutinación *in vitro.* De acuerdo con las características de la hemaglutinación se reconocen 7 serogrupos (de A a G) y más de 50 serotipos. Los serogrupos muestran un tropismo particular por determinados tejidos. Los adenovirus de los serogrupos A, F y G infectan el aparato digestivo. Los serogrupos C, E y algunos del B infectan las vías respiratorias, y los del serogrupo D causan infección ocular y gastrointestinal.

Son virus carentes de envoltura, por lo que son resistentes a los desinfectantes lipídicos (alcohol, éter). Se inactivan por efecto del calor, el formaldehído y la lejía.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

EPIDEMIOLOGÍA

Se transmiten mediante la inhalación de aerosoles, por inoculación en la conjuntiva, por vía fecal-oral (especialmente en el niño) o por contacto con fómites contaminados, en cuya superficie pueden mantenerse viables durante meses. Se han descrito casos de transmisión a través del trasplante de hígado y de riñón. Tras la infección primaria, el virus puede permanecer latente, especialmente en los linfocitos T $CD4^+$, eliminándose con las heces de forma intermitente durante semanas en el paciente inmunocompetente o de forma continua y durante meses en el inmunodeprimido. Sin embargo, el virus no se integra en el genoma, sino que el DNA permanece episomal y se elimina cuando la célula se divide o muere. La infección induce la producción de anticuerpos neutralizantes que protegen frente al serotipo causal, pero no confieren resistencia cruzada frente al resto de los serotipos. El principal mecanismo de defensa frente a la infección establecida y/o frente a la reactivación de virus latentes es la inmunidad celular.
La mayoría de las infecciones se producen en niños menores de 5 años, son asintomáticas o leves y se autolimitan. En general, la población adulta tiene anticuerpos frente a uno o más serotipos.

CUADRO CLÍNICO

La forma de presentación clínica depende del serotipo de adenovirus y su tropismo por determinados tejidos, de la edad y del estado de inmunocompetencia del paciente. En el niño, la infección más frecuente es la de vías respiratorias incluyendo: rinitis, faringitis y laringotraqueítis (serogrupos 1-7), seguidas de bronquiolitis y neumonía (serogrupos 1-4, 7, 14, 21 y 55). La faringitis puede cursar con fiebre alta, inflamación importante de ambas amígdalas palatinas y adenopatías cervicales, que hacen el cuadro clínicamente indistinguible del causado por estreptococo betahemolítico del grupo A. La existencia de tos y/o afonía sugiere la etiología vírica. Ocasionalmente la faringitis se acompaña de conjuntivitis palpebral y bulbar, bilateral (fiebre faringoconjuntival). El cuadro se autolimita en 1-2 semanas y puede observarse en pequeños brotes epidémicos.
Una entidad de mayor expresividad clínica y altamente contagiosa es la queratoconjuntivitis epidémica (serotipos 8, 19 y 37). Se trata de una conjuntivitis folicular uni- o bilateral que se acompaña de la aparición de una adenopatía preauricular y puede originar infiltrados corneales dolorosos. En ocasiones persiste durante varias semanas. La infección de vías respiratorias altas puede progresar a neumonía (serotipos 3, 4, 7, 14 y 21) con aparición de infiltrados bilaterales de predominio basal. Eventualmente, la neumonía origina un distrés respiratorio grave, especialmente en neonatos. Puede presentarse en forma de brotes epidémicos en campamentos militares. Una posible complicación de la neumonía en el niño es el desarrollo de bronquiectasias. La afección traqueobronquial puede cursar con accesos de tos similares a los de la tos ferina. En niños menores de 1 año son causa de otitis media aguda.
Entre otras manifestaciones, más frecuentes en la población pediátrica, se encuentran: la gastroenteritis aguda (serotipos 40 y 41) con diarrea y vómitos de más de 1 semana de duración, la adenitis mesentérica con posible desarrollo de invaginación intestinal (serotipos 1, 2, 5 y 6), la cistitis hemorrágica (serotipos 11, 21, 34 y 35) con hematuria, sin fiebre y autolimitada en 3-4 días, más frecuente en el varón. Uretritis (serotipos 19 y 37) en varones adultos, miositis con rabdomiólisis, meningitis, encefalitis y miocarditis.
En pacientes con depresión importante de la inmunidad celular (receptores de progenitores hematopoyéticos), el virus puede reactivarse y originar viremia asintomática, aparecer de forma continua o intermitente en heces, orina y secreciones o causar infección con diarrea, neumonía, cistitis hemorrágica, nefritis intersticial, hepatitis, encefalitis o infección diseminada. En receptores de un trasplante de órgano sólido, la infección suele producirse en el órgano trasplantado (infección primaria o reactivación del virus latente en el hígado, riñón o corazón). La infección suele manifestarse en los primeros meses después del trasplante.

DIAGNÓSTICO

La posibilidad de infección por adenovirus debe considerarse en casos de fiebre faringoconjuntival, queratoconjuntivitis o neumonía de aparición epidémica y en la infección que aparece en los primeros meses después de un trasplante. El diagnóstico se establece con la detección de antígenos víricos por inmunofluorescencia o enzimoinmunoanálisis, la detección del DNA viral mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) o el aislamiento del virus por cultivo en medios celulares. Estas técnicas pueden aplicarse en muestras de secreción respiratoria, conjuntival o nasofaríngea, LCR, sangre, orina, heces o biopsias tisulares. Para la identificación de antígenos víricos, se emplean anticuerpos monoclonales que reaccionan frente a determinantes antigénicos comunes a todos los serotipos. Asimismo, la PCR detecta la mayoría de los serotipos. La determinación del serotipo específico sólo se realiza en laboratorios de referencia. La detección de DNA en sangre en pacientes inmunodeprimidos, mediante técnicas de PCR cuantitativa, tiene valor pronóstico (viremia elevada o en aumento) y permite valorar la respuesta al tratamiento. Las muestras para cultivo deben colocarse en un medio de transporte para virus, con objeto de evitar la desecación y prevenir el sobrecrecimiento bacteriano, y han de llevarse al laboratorio de inmediato o mantenerse con hielo.
El diagnóstico puede establecerse también con el examen histopatológico de una biopsia, y la detección por antígenos víricos, mediante inmunohistoquímica o detección de material genómico por PCR.
Los estudios serológicos identifican la presencia de anticuerpos dirigidos frente a antígenos comunes a todos los serotipos. El diagnóstico exige la constatación de un aumento del cuádruple del título de anticuerpos en la muestra de suero obtenida en la fase de convalescencia respecto a la obtenida en la fase aguda.

TRATAMIENTO

La mayoría de las infecciones son benignas y autolimitadas. La necesidad de tratamiento antivírico se plantea en la infección grave y en el paciente inmunodeprimido. El cidofovir y, en menor grado, la ribavirina (frente al serogrupo C), vidarabina y ganciclovir muestran cierta actividad *in vitro,* pero la experiencia con su empleo es muy limitada. El cidofovir, a pesar de su nefrotoxicidad, se considera el fármaco de elección administrado en dosis de 1 mg/kg, a días alternos o tres veces por semana. En algunos centros se emplea como tratamiento anticipado en pacientes inmunodeprimidos con viremia asintomática. Se está evaluando (estudio en fase III) la eficacia de una formulación lipídica del cidofovir (brincidofovir) administrada p.o. La inmunoglobulina i.v. contiene anticuerpos neutralizantes frente a los serotipos más frecuentes y se recomienda como tratamiento coadyuvante de la infección grave en el paciente inmunodeprimido.

PREVENCIÓN

Desde el año 2011, en EE. UU., se dispone de una vacuna frente a los serotipos 4 y 7, para empleo en personal militar. Se trata de una vacuna de virus vivos que se administra p.o. en cápsulas con protección entérica. Origina una infección intestinal subclínica con producción de anticuerpos neutralizantes. Desde su introducción, la tasa de infección por adenovirus en campamentos militares ha disminuido significativamente.
Los pacientes hospitalizados con infección por adenovirus gastrointestinal, conjuntival o respiratoria deben mantenerse aislados con precauciones de contacto y en el caso de infección respiratoria en precauciones de infección por gotas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cao B, Huang GH, Pu ZH, Qu JX, Yu XM, Zhu Z, et al. Emergence of Community-Acquired Adenovirus Type 55 as a Cause of Community-Onset Pneumonia. Chest 2014;145:79-86.

Lion T. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. Clin Microbiol Rev 2014;27:441-62.

Matthes-Martin S, Feuchtinger T, Shaw PJ, Engelhard D, Hirsch HH, Cordonnier C, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukemia. European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: summary of ECIL-4 (2011). Transpl Infect Dis 2012;14:555-63.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES CAUSADAS POR LOS VIRUS DEL HERPES SIMPLE Y DE LA VARICELA-ZÓSTER

Capítulo 287

M. Crespo Casal

INFECCIONES CAUSADAS POR LOS VIRUS DEL HERPES SIMPLE

ETIOLOGÍA

Los virus del herpes simple (VHS) de tipos 1 (VHS-1) y 2 (VHS-2) son virus DNA de la familia *Herpesviridae*. Comparten un 50% de su genoma, pero tienen características epidemiológicas y biológicas propias.

EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA

El único reservorio son los seres humanos. Gran parte de la población se infecta por el VHS-1 en la infancia o la adolescencia, a través de la saliva. El VHS-2 se adquiere al inicio de las relaciones sexuales. Durante la primoinfección, el virus se multiplica en el epitelio mucocutáneo y, a través de las terminaciones axonales de las neuronas sensitivas metaméricas, se establece una infección latente ganglionar. En respuesta a diversos estímulos (fiebre, traumatismos, menstruación) o en el contexto de inmunodepresión celular, se reactiva y se convierte en fuente de transmisión.

CUADRO CLÍNICO

La lesión característica de las infecciones mucocutáneas es la vesícula intraepidérmica sobre una base eritematosa, que evoluciona a úlcera dolorosa. El epitelio afectado se restituye sin cicatrización. La intensidad y la duración de los síntomas son mayores en la infección primaria que en las recidivas, aunque con frecuencia ambas son asintomáticas. Los pacientes quemados o con una dermopatía grave (pénfigo, eccema atópico) pueden sufrir infecciones cutáneas extensas *(eccema herpeticum)*. Los pacientes con déficit de la inmunidad celular pueden presentar infecciones mucocutáneas extensas, tórpidas, y tienen un riesgo mayor de infección sistémica y de afección visceral.

Infección orofacial

La gingivoestomatitis herpética cursa con fiebre, malestar general, mialgias, odinofagia y adenopatías cervicales. Aparecen lesiones en paladar, encías, labios, lengua y suelo de la boca, que se resuelven espontáneamente en 2-3 semanas. La faringitis cursa con fiebre, odinofagia y adenopatías laterocervicales; las formas más exudativas pueden confundirse con una faringitis bacteriana. El herpes labial, manifestación más frecuente en las reactivaciones, se caracteriza por dolor y picor que preceden en unas horas la aparición de vesículas que se ulceran y se recubren de una costra en 48-72 h. Cursa sin fiebre.

Infección genital

Los VHS, sobre todo el VHS-2, son la causa más frecuente de úlceras anogenitales. Aparecen lesiones en diversos estadios evolutivos en los labios y el introito vaginales, cérvix uterino, glande y prepucio, y adenopatías inguinales. La uretritis, más frecuente en mujeres, produce disuria intensa y tenesmo. Además, pueden causar cervicitis exudativa y, ocasionalmente, endometritis, salpingitis o prostatitis. El VHS-2 recidiva con mayor frecuencia que el VHS-1 y, al contrario que este, se excreta frecuentemente en ausencia de lesiones. La proctitis herpética, frecuente en varones homosexuales, causa dolor, tenesmo y exudación rectales, a menudo acompañados de síntomas sistémicos, estreñimiento y retención urinaria aguda.

Infección cutánea

Aparece en el 10%-20% de los pacientes con afección oral o genital. Es más frecuente en la población prepuberal y en los adultos jóvenes. En general, el VHS-1 produce las situadas por encima de la cintura y el VHS-2 las inferiores. El *panadizo herpético* se caracteriza por la aparición brusca de lesiones vesiculopustulosas y signos inflamatorios en el dedo. Con frecuencia se acompaña de linfangitis, adenopatías regionales y fiebre. Cualquier zona cutánea se puede infectar por el VHS en los practicantes de deportes de contacto *(herpes gladiatorum)*.

Infección ocular

La queratitis y la conjuntivitis folicular son las manifestaciones más frecuentes y suelen estar causadas por el VHS-1. La queratitis causa dolor brusco, visión borrosa, quemosis conjuntival y erosiones dendríticas. En el 5% de los casos es bilateral. Los glucocorticoides tópicos puede favorecer la afección de estructuras profundas. La queratitis herpética recidivante es la causa más frecuente de ceguera corneal. La blefaritis y la conjuntivitis herpéticas se distinguen por la presencia de vesículas en el borde palpebral. La coriorretinitis y la necrosis retiniana aguda son manifestaciones raras en pacientes con inmunodepresión celular grave.

Infección de los sistemas nerviosos central y periférico

La encefalitis herpética es la causa más frecuente de encefalitis esporádica, con picos de incidencia entre los 5 y los 30 años y en mayores de 50 años. Más del 90% de los casos son causados por el VHS-1. Cursa con fiebre, cefalea, disminución del nivel de conciencia y síntomas focales neurológicos. El líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra pleocitosis mononuclear, hiperproteinorraquia y normo- o hipoglucorraquia; no es infrecuente la presencia de hematíes, que pueden conferir al LCR un aspecto hemorrágico. Mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se puede detectar el DNA vírico en LCR y la RM permite visualizar lesiones cerebrales frontotemporales, que se realzan con contraste. Sin tratamiento, la mortalidad es superior al 70%.

Los VHS son causa de meningitis aséptica esporádica en adultos jóvenes. Habitualmente, aparece 3-12 días después de un herpes genital; clínicamente es inespecífica y autolimitada, por lo que no se aconseja tratamiento. Sin embargo, en pacientes inmunodeprimidos el tratamiento con aciclovir disminuye la incidencia de secuelas neurológicas. Hasta el 20% de los pacientes que sufren meningitis por el VHS-2 presentan episodios recurrentes de 2-5 días de duración intercalados con períodos asintomáticos de duración variable *(meningitis recurrente de Mollaret)*. En estos pacientes, ni el tratamiento del episodio agudo ni la profilaxis reducen la incidencia de recidivas.

Ocasionalmente, los VHS causan mielitis transversa, polirradiculitis y disautonomía (disestesias en la región sacra, retención urinaria y estreñimiento).

Infección neonatal

La infección neonatal ocurre durante el parto por contacto con las secreciones genitales maternas. El VHS-2 es responsable del 70% de los casos. Las lesiones en piel y mucosas oral y conjuntival aparecen a los 10-12 días del nacimiento. Sin tratamiento, el herpes neonatal se disemina y afecta al sistema nervioso central en más del 70% de los casos, ocasiona secuelas neurológicas graves y tiene una mortalidad superior al 50%. Las lesiones cutáneas pueden no ser evidentes en las primeras fases de la infección.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la presunción clínica. Para la confirmación microbiológica se dispone de diversos métodos. El transporte de la muestra se debe realizar con rapidez en un medio adecuado. El examen directo de la muestra tras tinción de Papanicolaou o Tzanck permite observar células gigantes o inclusiones intranucleares, pero es poco sensible e inespecífico. La detección del antígeno en el fluido vesicular o un frotis de la úlcera, mediante inmunofluorescencia (IF) o enzimoinmunoanálisis (ELISA), es un método rápido y sencillo, aunque con sensibilidad limitada. Los métodos serológicos permiten evaluar la prevalencia de IgG específica frente a VHS. Sin embargo, tienen escaso interés diagnóstico: la detección de IgM carece de especificidad (reacción cruzada con otras infecciones víricas) y tampoco permite diferenciar entre primoinfección y reactivación del VHS.

El cultivo en líneas celulares permite ver el efecto citopático del VHS 1-5 días después de la inoculación. La tipificación del VHS aislado se realiza mediante IF, ELISA o PCR. El cultivo es el método de referencia, aunque su uso, excepto en los laboratorios de referencia, se ha visto desplazado por técnicas de amplificación de DNA, en particular la PCR en tiempo real, ya que son más sensibles que el cultivo y permiten cuantificar la carga viral y detectar diferentes virus en una sola muestra (PCR múltiple).

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

El tratamiento de elección son los análogos de los nucleósidos, el aciclovir y su precursor, el valaciclovir, y el penciclovir —sólo para uso tópico— y su precursor, el famciclovir. En pacientes que reciben aciclovir de forma crónica pueden aparecer cepas resistentes, con una incidencia menor del 0,5% entre pacientes inmunocompetentes y del 5% entre los inmunodeprimidos. En este grupo, a diferencia de lo que ocurre en inmunocompetentes, las cepas resistentes no responden a aciclovir. La resistencia se produce habitualmente por alteraciones en el gen de la timidín-cinasa. Estas cepas tienen resistencia cruzada al ganciclovir pero son sensibles al foscarnet. Raramente, la resistencia se genera por mutaciones en la polimerasa viral. En este caso, se produce una resistencia cruzada con el foscarnet y se preserva la actividad del ganciclovir. Las pautas de tratamiento recomendadas se resumen en la tabla 287-1.

Tabla 287-1 Tratamiento de la infección por virus del herpes simple

INFECCIÓN	PAUTA RECOMENDADA	TRATAMIENTO SUPRESOR
HERPES MUCOCUTÁNEO		
Infección primaria o recidiva en pacientes inmunodeprimidos	Aciclovir, 5 mg/kg de peso cada 8 h i.v. × 7-10 días Aciclovir, 400 mg/4 × día p.o. × 10-14 días Famciclovir, 500 mg/8 h p.o. × 10-14 días Valaciclovir, 500 mg/8 h p.o. × 10-14 días	Aciclovir, 400-800 mg/3-5 × día p.o.[a] Valaciclovir, 500 mg/12 h p.o. Valaciclovir, 2 g/8 h p.o.[b] Aciclovir, 5 mg/kg de peso/8 h i.v.
Herpes orolabial primario	Aciclovir, 400 mg/8 h × 7 días Famciclovir, 500 mg/12 h p.o. × 7 días Valaciclovir, 1000 mg/12 h p.o. × 7 días	Aciclovir, 400 mg/12 h[c] Valaciclovir, 1000 mg/día[c] Famciclovir, 500 mg/12 h[c]
Recidivas del herpes orolabial[d]	Aciclovir, 400 mg/5 × día × 5 días Famciclovir, 1500 mg/24 h p.o. × 1 día Valaciclovir, 2000 mg/12 h p.o. × 1 día Crema de aciclovir al 5%/5 × día × 4 días Crema de peniclovir al 2%/2 h × 4 días	
Panadizo herpético	Aciclovir, 200 mg/5 × día × 7-10 días	
HERPES GENITAL		
Herpes genital primario	Aciclovir, 200 mg/5 × día × 7-10 días Aciclovir, 400 mg/8 h × 7-10 días Valaciclovir, 1000 mg/12 h p.o. × 7-10 días Famciclovir, 250 mg/kg de peso cada 8 h p.o. × 7-10 días Aciclovir, 5 mg/kg de peso cada 8 h i.v. × 7-10 días[e]	Aciclovir, 400-800 mg/12 h[f] Valaciclovir, 500-1000 mg/24 h[f] Famciclovir, 250-500 mg/12 h[f]
Recidivas sintomáticas del herpes genital	Aciclovir, 800 mg/8 h p.o. × 2 días Valaciclovir, 1000 mg/12 h p.o. × 1 día Famciclovir, 1000 mg/12 h p.o. × 1 día	
HERPES OCULAR		
Queratitis herpética	Ganciclovir, gel oftálmico al 0,15%/5 × día Trifluridina, 1% gotas/9 × día Aciclovir, 400 mg/5 × día × 10 días	Aciclovir, 400 mg/12 h, o valaciclovir, 500 mg/día × 12 meses
INFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL		
Encefalitis herpética	Aciclovir 10 mg/kg de peso/8 h i.v. × 14-21 días[g]	
Meningitis aséptica, mielitis, radiculitis[g]	Aciclovir 5 g/kg de peso/8 h i.v. × 7-10 días	
HERPES VISCERAL		
Neumonitis/esofagitis[h]	Aciclovir 5 g/kg de peso/8 h i.v. × 14-21 días	
Infección diseminada[h]	Aciclovir 10 g/kg de peso/8 h i.v. × 14-21 días	

[a]La profilaxis con aciclovir disminuye además la incidencia de herpes zóster durante la quimioterapia o la inmunodepresión postrasplante.
[b]Previene además la recidiva del CMV en trasplante renal y de progenitores hematopoyéticos, aunque se ha asociado con púrpura trombótica trombopénica.
[c]Se considerará en caso de más de 6 episodios/año; recidivas graves o pacientes inmunodeprimidos. Reducción a la mitad de las recidivas clínicas en los primeros 4 meses.
[d]Duración breve de la replicación viral: iniciar tratamiento en fase prodrómica.
[e]En pacientes con lesiones graves o con afección meníngea.
[f]Monitorizar la recidiva. Algunos autores recomiendan tratamiento supresor con aciclovir oral durante 3-4 meses.
[g]En neonatos se pueden emplear dosis más elevadas 15-20 mg/kg de peso cada 8 h.
[h]No existen estudios controlados.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

INFECCIONES POR EL VIRUS DE LA VARICELA-ZÓSTER

ETIOLOGÍA

El virus de la varicela-zóster (VVZ) es un virus herpes alfa responsable de la varicela (infección primaria) y del herpes zóster (reactivación).

EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA

El VVZ es transmisible por vía respiratoria desde 1-2 días antes de la aparición del exantema hasta la formación de costras, 5-7 días después de la aparición del exantema. El contagio de los contactos domésticos susceptibles es del 90%, y del 10%-35% en exposiciones menos intensas (p. ej., compañeros de clase). La mayoría de los casos ocurren antes de los 10 años. El riesgo de herpes zóster aumenta a partir de los 45 años y en pacientes inmunodeprimidos.

Durante la primoinfección, el VVZ se replica en las células epiteliales de la vía respiratoria superior y la conjuntiva, pasa a los ganglios regionales y se disemina por el sistema retículo-endotelial. Tras una incubación de 10-14 días se produce una viremia secundaria y aparece el exantema característico. Tras la primoinfección se establece una infección latente en las células ganglionares. Cuando se reactiva, el VVZ se desplaza por los nervios sensitivos hasta la piel y causa las lesiones del herpes zóster. Además, la infección puede extenderse al asta anterior para causar mielitis transversa y déficit motor. Los pacientes con defectos de la inmunidad celular pueden desarrollar episodios de varicela más graves y sufren reactivaciones frecuentes.

CUADRO CLÍNICO

Varicela

El 50% de los pacientes presentan un cuadro prodrómico (fiebre, malestar, astenia, dolor abdominal) que precede en 24-48 h a la aparición de las lesiones cutáneas maculoeritematosas, pruriginosas; estas evolucionan en horas a pápulas y vesículas, que se umbilican y en 24-48 h se forman costras. Las lesiones afectan inicialmente al cuero cabelludo y la cara; posteriormente, se extienden a tronco y extremidades, incluidas palmas y plantas, y aparecen en distinto estadio evolutivo; en las mucosas, las vesículas se rompen y se ulceran. Hasta el 20% de los pacientes vacunados pueden presentar una varicela atípica sin formación de vesículas.

El diagnóstico diferencial incluye exantemas vesiculares por enterovirus o *Staphylococcus aureus,* reacciones adversas a fármacos, dermatitis de contacto y picaduras de insectos. La complicación más frecuente es la sobreinfección bacteriana por *Streptococcus pyogenes* y *S. aureus,* que causan placas de celulitis, lesiones bullosas localizadas, o abscesos subcutáneos y, ocasionalmente, complicaciones sépticas.

Aparecen complicaciones en el 2%-6% de los niños, sobre todo en inmunodeprimidos, en los cuales pueden ser mortales. Las complicaciones oculares, la uveítis anterior o la queratitis son raras, aunque las vesículas pueden afectar a los párpados y la conjuntiva bulbar. En pacientes con sida puede aparecer necrosis retiniana aguda. Las complicaciones respiratorias son raras en niños. Sin embargo, hasta el 10% de los adultos pueden presentar neumonía 1-6 días después del exantema. Las complicaciones neurológicas, más frecuentes en menores de 5 años y en mayores de 20 años, aparecen 2-6 días después del exantema. La ataxia cerebelosa y la meningoencefalitis son las manifestaciones más frecuentes. Cursan con pleocitosis linfocitaria, leve hiperproteinorraquia y glucosa normal en el LCR. La meningoencefalitis es usualmente transitoria y se resuelve en 24-72 h. Las alteraciones asociadas con la ataxia cerebelosa pueden persistir durante días o semanas. Mielitis transversa, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré y lesiones isquémicas por vasculitis cerebral son complicaciones infrecuentes del VVZ. La mortalidad de las complicaciones neurológicas, sobre todo en pacientes con encefalitis, es del 5%-18%.

La trombocitopenia, durante la fase aguda, puede originar transformación hemorrágica de las lesiones. Excepcionalmente, el VVZ se complica con una coagulopatía intravascular diseminada o un cuadro purpúrico fulminante asociado con trombosis arterial.

La varicela es una complicación rara del embarazo. El riesgo de embriopatía fetal es mayor durante el primer trimestre aunque sólo afecta al 2% de los casos. Si la varicela materna aparece en los 4 días previos al parto o en las 48 h posteriores a este, el recién nacido puede sufrir una varicela grave.

La infección diseminada y la afección orgánica son más frecuentes en inmunodepresión grave (p. ej., hemopatías malignas, pacientes sometidos a trasplante). Los pacientes infectados por el HIV tienen lesiones hiperqueratósicas y períodos prolongados de brotes de nuevas lesiones, aunque la infección diseminada es infrecuente.

Herpes zóster

Se caracteriza por una erupción maculopapular unilateral que evoluciona a vesículas en uno o más dermatomas adyacentes; suele estar precedida por dolor neurálgico, disestesias e hiperalgesia. Los dermatomas más comúnmente afectados son los torácicos (D5-D12), la rama oftálmica del trigémino y los lumbosacros (L1-L2). La formación de nuevas lesiones cesa normalmente en 3-7 días. Ocasionalmente, cursa con dolor neurítico sin erupción. El 5% de los pacientes presentan debilidad muscular en la metámera afecta.

La división oftálmica del trigémino es el nervio craneal afectado con mayor frecuencia; sin tratamiento aparecen complicaciones oculares (queratitis, iridociclitis) en la mitad de los casos. Si el virus se reactiva a partir del ganglio geniculado, afecta al pabellón auricular, el conducto auditivo externo o el paladar duro y produce disgeusia y parálisis facial ipsolateral *(síndrome de Ramsay-Hunt).* El síndrome de Guillain-Barré es una complicación relativamente frecuente en pacientes de entre 40 y 60 años; aparece entre 2 días y 2 semanas después de la erupción.

La secuela más frecuente es la *neuralgia postherpética,* que en el 50% de los pacientes mayores de 60 años puede persistir más de 2 meses. Los pacientes con inmunodepresión celular grave (p. ej., trasplantados, enfermedades hematológicas, tratamiento inmunodepresor) tienen un riesgo elevado de infección sistémica y afección orgánica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es esencialmente clínico; sin embargo, el uso extenso de la vacuna ha disminuido la incidencia y condiciona la presentación atípica de las lesiones. El VHS también causa un exantema con vesículas, aunque las lesiones diseminadas sólo aparecen en pacientes con enfermedad cutánea predisponente. Ocasionalmente, las infecciones diseminadas por enterovirus pueden producir vesículas, aunque con contenido hemorrágico.

El diagnóstico microbiológico de la varicela puede efectuarse por observación directa del efecto citopático en las células epidérmicas mediante tinción de Tzanck (sensibilidad del 60%), por cultivo del virus en líneas celulares o por detección del antígeno vírico en las lesiones, mediante anticuerpos fluorescentes o ELISA. La detección de anticuerpos en suero es de escasa utilidad clínica; se reserva para el análisis del estado serológico en determinadas situaciones epidemiológicas, para adoptar medidas profilácticas en mujeres en edad fértil, niños inmunodeprimidos, receptores de trasplantes o personal sanitario al cuidado de pacientes de riesgo, y para verificar la eficacia de la vacunación. La PCR del líquido vesicular o del frotis de la lesión tiene un gran rendimiento diagnóstico, superior al cultivo y es útil especialmente para la detección del DNA en el LCR (sensibilidad > 75%), en cuadros atípicos o en casos de sospecha de infección sistémica en pacientes inmunodeprimidos.

TRATAMIENTO

Varicela

En niños sanos se aconseja sólo tratamiento sintomático. Una excepción sería los casos secundarios domésticos, habitualmente más graves que el caso índice. Los pacientes inmunodeprimidos tienen un riesgo elevado de infección diseminada y siempre requieren tratamiento (tabla 287-2). Los adolescentes mayores de 12 años y los adultos también tienen un riesgo elevado de complicaciones, por lo que se aconseja tratamiento en las primeras 72 h de presentación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 287-2 Tratamiento de la infección por la varicela-zóster

INFECCIÓN	PAUTA RECOMENDADA
PACIENTES INMUNOCOMPETENTES	
Varicela	Aciclovir, 20 mg/kg (≤ 800 mg) de peso p.o. 5 × día × 5 días
Herpes zóster	Aciclovir, 800 mg/día 5 × día p.o. × 7-10 días Valaciclovir, 1000 mg/8 h p.o. × 7 días Famciclovir, 500 mg/8 h p.o. × 7 días Brivudina, 125 mg/día p.o. × 7 días
PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS[a]	
Varicela	Aciclovir, 10 mg/kg (500 mg/m^2) de peso/8 h i.v. × 7-10 días[b]
Herpes zóster	Aciclovir, 10 mg/kg (500 mg/m^2) de peso/8 h i.v. × 7-10 días[c]
Infección orgánica (encefalitis, neumonitis)	Aciclovir, 10 mg/kg (500 mg/m^2) de peso/8 h i.v. × 10-21 días[d]

[a]Trasplantados, cánceres hematológicos, tratamiento inmunodepresor crónico y neonatos.
[b]Iniciar por vía i.v. y luego completar el tratamiento p.o. En pacientes con inmunodepresión moderada (tumores sólidos, dosis bajas de glucocorticoides) se podría iniciar tratamiento p.o., aunque no se dispone de estudios controlados.
[c]En pacientes con inmunodepresión leve-moderada con afección de una sola metámera y sin afección oftálmica, se puede tratar p.o.
[d]No existen estudios controlados.

Herpes zóster

Se aconseja el lavado de las lesiones con agua y jabón. El dolor es el síntoma más importante y requiere un tratamiento adecuado. Cuando se inician en las primeras 72 h del exantema, el aciclovir, el valaciclovir, el famciclovir y la brivudina (aprobada en Europa) reducen la duración del exantema, la aparición de nuevas lesiones y la neuralgia. El valaciclovir o el famciclovir alcanzan unos niveles plasmáticos más elevados que el aciclovir y son preferibles a este. Se desaconseja el aciclovir tópico. Los pacientes mayores de 50 años, con herpes oftálmico y afección cutánea extensa o dolor grave, tienen mayor riesgo de complicaciones y de dolor neuropático prolongado, por lo que se aconseja el tratamiento incluso pasadas 72 h del inicio del exantema. No se aconseja tratamiento si la mayoría de las lesiones están en la fase de costra. La adición de glucocorticoides (60 mg/día × 7 días, 30 mg/día × 7 días y 15 mg/día × 7 días) al tratamiento antivírico ha mostrado una reducción de los síntomas asociados a la fase aguda, aunque su uso es controvertido en infecciones no complicadas y no ha mostrado de forma uniforme una reducción de la neuralgia postherpética. La eficacia de los glucocorticoides en inmunodeprimidos no se ha evaluado y se desaconseja su uso. Tampoco se aconseja en diabéticos, ancianos, pacientes con úlcera péptica, osteoporosis o hipertensión arterial. En los pacientes con sospecha de infección por el VVZ resistente al aciclovir, la alternativa es foscarnet (40 mg/kg de peso cada 8 h i.v. × 14-21 días).

■ PROFILAXIS

Vacunación

El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (AEP) recomienda la vacunación universal de los niños sanos (en España disponemos de dos vacunas comercializadas, Varivax® y Varilrix®, de uso hospitalario que emplean virus de varicela atenuado), con una primera dosis a los 12-15 meses de vida y una segunda dosis a los 2-3 años de edad, preferiblemente a los 2 años, en niños con enfermedades crónicas, pacientes HIV positivos con un porcentaje de linfocitos CD4 superior al 15% o niños con leucemia linfoblástica aguda, en remisión, sin quimioterapia. Está contraindicada en inmunodeficiencias congénitas, celulares o combinadas, y en trasplantados. En niños menores de 13 años con riesgo de varicela grave se aconseja administrar la segunda dosis a los 3 meses de la primera dosis, y en los mayores de esta edad la segunda dosis se debe administrar al mes de la primera. En adolescentes mayores de 13 años no inmunizados se aconseja administrar dos dosis de vacuna, separadas 4-8 semanas. Merecen especial consideración para la vacunación: personas que conviven con pacientes inmunodeprimidos, personas altamente expuestas (p. ej., profesores, trabajadores de centros sanitarios), mujeres en edad de gestación no embarazadas y trabajadores internacionales.

Aunque existía el temor de que la vacunación universal infantil desplazase la enfermedad hacia la edad adulta, en las regiones en que se ha instaurado la vacunación universal se ha observado una disminución de la incidencia global de varicela, disminución en no vacunados y adultos jóvenes (inmunidad de grupo) y reducción de las hospitalizaciones relacionadas con la varicela, sin aumento del riesgo de herpes zóster.

Profilaxis postexposición

La prevención puede realizarse mediante vacunación, inmunoglobulinas específicas o análogos de nucleósido. La vacuna como medida de profilaxis postexposición tiene una eficacia protectora del 90% o mayor. Se debe administrar a las personas expuestas no inmunes susceptibles mayores de 12 meses en los 3 días posteriores al contacto, aunque puede utilizarse hasta transcurridos 5 días. La pauta recomendada es de dos dosis separadas por un intervalo mínimo de 1 mes.

La profilaxis postexposición con inmunoglobulinas se realiza con inmunoglobulina hiperinmune si está disponible (1 ampolla por cada 10 kg; dosis máxima: 5 ampollas) o con inmunoglobulina polivalente (1 dosis de 400 mg/kg) en las primeras 96 h del contacto. Está indicada en pacientes expuestos, no inmunizados, con alguna contraindicación para la vacunación y un riesgo elevado de desarrollar una varicela grave: gestantes no inmunes, inmunodeprimidos menores de 15 años (incluidos pacientes previamente vacunados con una sola dosis); recién nacidos cuya madre presenta varicela desde 5 días antes hasta 2 días después del parto, todos los neonatos con edad gestacional menor a 28 semanas; neonatos con edad gestacional igual o mayor de 28 semanas y lactantes menores de 12 meses con madres sin antecedentes de la enfermedad, vacunación o estado inmunológico desconocido; niños con enfermedad cutánea extensa y pacientes en tratamiento glucocorticoideo. Es necesario el aislamiento respiratorio y de contacto en los pacientes con varicela hospitalizados. Las inmunoglobulinas son ineficaces en el tratamiento de la infección establecida. Si no está contraindicada, se aconseja vacunar a todas las personas que reciben inmunoglobulinas transcurridos 5 meses del tratamiento profiláctico.

Aunque existen dudas con respecto a la profilaxis con análogos de nucleósido, podría administrarse aciclovir, valaciclovir o famciclovir, durante 1 semana postexposición, como una alternativa para aquellos contactos en los que está contraindicada la vacuna y no se dispone de inmunoglobulinas o aquellos que consultan entre el quinto y el noveno días postexposición.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cernik C, Gallina K, Brodell RT. The treatment of herpes simplex infections. Arch Intern Med 2008;168:1137-44.

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (AEP). Varicela. En: AEP, ed. Manual de vacunas en línea de la AEP. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-41 (Acceso el 15 de mayo de 2015.)

Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. Clin Infect Dis 2007;44(Suppl 1):S1-26.

Leung J, Harpaz R, Baughman AL, Heath K, Loparev V, Vazquez M, et al. Evaluation of laboratory methods for diagnosis of varicella. Clin Infect Dis 2010;51:23-32.

Noska A, Kyrillos R, Hansen G, Hirigoyen D, Williams DN. The role of antiviral therapy in immunocompromised patients with herpes simplex virus meningitis. Clin Infect Dis 2015;60:237-42.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES CAUSADAS POR EL CITOMEGALOVIRUS Y LOS VIRUS DEL HERPES HUMANO DE TIPOS 6, 7 Y 8

Capítulo 288

J. L. Pérez Sáenz | C. Cervera Álvarez | M. Bodro Marimont

INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS

El término *citomegalovirus* (CMV) alude al aspecto citopatológico característico del virus: células gigantes con una gran inclusión nuclear. La infección por el CMV puede ser asintomática o cursar en forma de síndrome febril en el sujeto inmunocompetente. Es en el paciente inmunodeprimido donde la infección por el CMV cobra especial relevancia clínica al comportarse como un patógeno oportunista.

ETIOLOGÍA

El CMV humano pertenece a la familia *Herpesviridae,* subfamilia *Betaherpesvirinae*. Comparte características morfológicas, genéticas y biológicas con los otros virus del herpes, además de algunas propias, como un mayor tamaño, una organización genética más compleja y un ciclo replicativo más largo. Como todos los virus del herpes, el CMV establece latencia, que lleva a cabo en múltiples tipos celulares, en contraste con el espectro reducido de células en las que replica *in vitro.*

EPIDEMIOLOGÍA

El CMV está ampliamente distribuido en la población general de todas las áreas geográficas. Entre el 50% y el 100% de los adultos son seropositivos, según la edad y las condiciones sociosanitarias. En España, en torno al 80% de los adultos están infectados, con algunas diferencias entre grupos poblacionales concretos.

El CMV está presente en múltiples fluidos biológicos como sangre, orina, saliva, leche materna, secreciones de cuello uterino y semen. El contagio se produce por cualquier situación que implique un contacto con estas secreciones. La contagiosidad es moderada, por lo que se requiere un contacto cercano. Se admiten dos picos de incidencia, en el período perinatal y en la adolescencia. El primero de ellos se asocia con la contaminación con secreciones durante el parto, la transmisión cruzada a partir de recién nacidos infectados y la lactancia materna. La transmisión en la edad infantil, a partir de secreciones orofaríngeas u orina de niños que comparten ambientes escolares o familiares, produce tasas de seroprevalencia acumuladas superiores al 1% anual. En las poblaciones urbanas, la asistencia a guarderías es un factor importante de infección por el virus y su posterior transmisión intrafamiliar a otros niños y adultos. En la adolescencia se produce un nuevo pico relacionado con el inicio de la actividad sexual. El riesgo de transmisión es mayor en grupos más promiscuos y en adultos jóvenes, por la mayor exposición al virus por contacto con secreciones genitales, semen y saliva. En los varones homosexuales, la seroprevalencia se acerca al 100% y se correlaciona con prácticas sexuales orogenitales y con el número de parejas. La administración de sangre y derivados es también un vehículo de transmisión del virus en estas edades. El riesgo estimado es del 5%-12% por unidad transfundida, que disminuye significativamente si la sangre está desleucocitada y es nulo en las donaciones seronegativas para el CMV. La transmisión parenteral es, asimismo, responsable de las altas tasas, cercanas al 100%, descritas en los usuarios de drogas por esa vía.

PATOGENIA

El CMV es un oportunista por excelencia. La infección activa por CMV, esto es, la que cursa con replicación vírica, puede ser el resultado del contacto inicial del paciente con el virus (infección primaria), de la reactivación de un virus latente o de la reinfección con una nueva cepa exógena. Sólo una pequeña parte de estas infecciones son sintomáticas. La aparición de síntomas está determinada por la situación inmunológica del hospedador.

Tras la infección primaria se producen anticuerpos de las clases IgM, IgG e IgA que, por sí mismos, no confieren protección frente al CMV, así como células *natural killer* y, sobre todo, linfocitos T citotóxicos, que son los que consiguen el control de la infección inicial. Tras esta, el CMV queda en estado de latencia permanente tanto en células circulantes, polimorfonucleares y linfocitos T, como tisulares, células del endotelio vascular y del epitelio renal. La reactivación del virus latente se produce cuando el sistema inmunitario del hospedador se debilita, como sucede tras la infección por el HIV-1 en los receptores de trasplante y en otras situaciones de inmunodepresión. La replicación del CMV ocurre en el núcleo de la célula infectada, que es el origen de las células gigantes con inclusiones intranucleares características de la enfermedad. No siempre la replicación activa se traduce en síntomas (enfermedad por CMV). En los receptores de trasplante, la infección primaria y la intensidad del tratamiento inmunodepresor son los principales factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad por CMV.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La presencia de células citomegálicas es la característica morfológica fundamental de la infección por el CMV. Se trata de células dos a cuatro veces mayores que las circundantes con un núcleo excéntrico de gran tamaño y una gran inclusión central, eosinófila o anfófila, rodeada de un halo claro que adopta la imagen típica en «ojo de búho». También pueden observarse pequeñas granulaciones basófilas en el citoplasma, lo que diferencia al CMV de otros virus del herpes. El CMV muestra un amplio tropismo *in vivo*. Pueden detectarse células citomegálicas en numerosos tejidos.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones de la infección por el CMV están determinadas por la situación inmunológica del hospedador. En la población sana, la infección por el CMV es casi siempre asintomática, mientras que en los pacientes inmunodeprimidos es una causa principal de morbilidad y, hasta fechas recientes, de mortalidad.

Infección congénita

El CMV es la causa más frecuente de infección congénita en los países desarrollados, aunque la mayoría de estas infecciones son asintomáticas y sin complicaciones, al menos a corto plazo. La infección transplacentaria puede producirse a consecuencia de una infección primaria o recurrente en la madre, siendo esta la más frecuente en términos absolutos, aunque menos grave clínicamente que la primera. Se calcula que en torno al 0,5% de los recién nacidos se infecta *in utero*, con porcentajes que varían entre el 0,2% y el 2,3%, algo menores en los países industrializados (0,2%-0,7%). Un total del 10% de los niños infectados desarrollarán enfermedad sintomática; de los cuales el 35% presentarán pérdida auditiva neurosensorial; dos terceras partes, déficits neurológicos, y alrededor del 4% fallecerán en el período neonatal. La probabilidad de presentar una infección sintomática y grave es mucho mayor cuando la madre desarrolla una primoinfección, lo que sucede en el 1%-4% de las gestantes seronegativas. En este caso, el 40% de los fetos se infectan. Si se adquiere en el primer o segundo trimestre del embarazo, la probabilidad de infección sintomática y grave aumenta. El riesgo de infección primaria materna es mayor en las primíparas y en las madres jóvenes. La infección congénita a consecuencia de la reactivación del CMV en una embarazada raramente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

será sintomática, aunque hay casos documentados de recién nacidos con síntomas graves.
El 5% de las infecciones congénitas sintomáticas son graves y se manifiestan al nacer por ictericia, exantema petequial y hepatoesplenomegalia, acompañadas de trombocitopenia y hemólisis. Son frecuentes la prematuridad, el peso bajo, la microcefalia, las convulsiones y la afección multiorgánica con miocarditis, neumonitis y coriorretinitis. Un dato característico son las calcificaciones intracraneales asociadas a dilatación ventricular y atrofia cortical, que pueden constatarse en ocasiones en los controles ecográficos. Otros datos ecográficos sugestivos son *hydrops fetalis,* oligohidramnios o polihidramnios, retraso de crecimiento intrauterino y calcificaciones hepáticas, aunque sólo una tercera parte de los niños con infección congénita presentan alteraciones ecográficas durante la gestación. La mortalidad precoz es del 30%, y las secuelas neurológicas son graves: ceguera, hipoacusia, diplejía espástica y retraso psicomotor.
Al contrario que la infección congénita, la infección perinatal es muy frecuente. Entre el 36% y el 56% de los niños se contagian durante o inmediatamente después del parto. El porcentaje de gestantes que excretan el CMV en las secreciones genitales puede superar el 20% en el tercer trimestre. Si la madre es excretora en el momento del parto, la probabilidad de que lo transmita al recién nacido supera el 50%. La transmisión a través de la leche materna es también frecuente. La infección perinatal por CMV es generalmente asintomática. Cuando cursa con síntomas, se asemejan a los del síndrome mononucleósico del adulto sano. Se ha demostrado que la infección perinatal por CMV incrementa el riesgo de transmisión del HIV-1 por parte de la madre a través de la lactancia.

Infección en pacientes inmunocompetentes

El síndrome mononucleósico es la principal manifestación de la infección por el CMV en la población sana. Se produce tras la primoinfección y predomina en adultos jóvenes, en los que el CMV es la primera causa de mononucleosis con anticuerpos heterófilos negativos. La fiebre es el síntoma principal, se prolonga durante 2-3 semanas y se acompaña de mialgias y postración. La odinofagia, la amigdalitis, la esplenomegalia y las adenopatías son poco frecuentes, al contrario de lo que ocurre en la mononucleosis por el EBV. La linfocitosis relativa, mayor del 50%, es la alteración analítica principal. Más inespecíficos son el aumento de las transaminasas, la trombocitopenia y la anemia, generalmente de escasa entidad. La gran mayoría de los pacientes curan de forma espontánea y sin secuelas. Algunos quedan con astenia prolongada y otros, de forma excepcional, desarrollan complicaciones graves como hepatitis, miocarditis, meningoencefalitis, síndrome de Guillain-Barré, neumonía intersticial, trombocitopenia extrema y anemia hemolítica. El CMV se ha asociado con el desarrollo de miocarditis en sujetos inmunocompetentes.

Infección en pacientes inmunodeprimidos

Se denomina *infección por CMV* al aislamiento del virus, o la detección de proteínas o DNA de CMV en fluidos biológicos, independientemente de la sintomatología del paciente, y enfermedad por CMV si se acompaña de signos y síntomas clínicos atribuibles a la infección. La enfermedad por CMV en los enfermos inmunodeprimidos se clasifica en síndrome vírico y en las diversas formas de enfermedad invasora de órgano, que difieren según el tipo de paciente.
El síndrome vírico se define por la presencia de manifestaciones clínicas y criterios microbiológicos. Las primeras incluyen, al menos, una de las siguientes alteraciones: fiebre igual o mayor de 38 °C, malestar general, leucopenia (< 3500 leucocitos/μL, o una reducción > 20% si el recuento previo al inicio de los síntomas era > 4000 células/μL), linfocitosis atípica (> 5%), trombocitopenia (< 100 000 plaquetas/μL o una reducción > 20% si el recuento de plaquetas previo al inicio de los síntomas era < 115 000/μL) y elevación de las transaminasas superior a dos veces los valores basales, excepto en el trasplante hepático. Los criterios microbiológicos suponen documentar la replicación de CMV en sangre por cualquiera de las siguientes técnicas: cultivo, antigenemia o detección del genoma. Sin tratamiento, la fiebre, que suele ser el único síntoma, se autolimita tras 3-4 semanas, o bien el cuadro progresa hacia la enfermedad invasora. Las manifestaciones clínicas del síndrome viral son inespecíficas, y plantean un diagnóstico diferencial amplio que incluye las infecciones producidas por otros microorganismos oportunistas, el rechazo agudo y la toxicidad por fármacos.
La enfermedad invasora se define por la presencia conjunta de infección localizada, confirmada por la demostración de células de inclusión citomegálica, por la detección *in situ* de antígenos víricos por inmunohistoquímica, o de DNA por hibridación en la biopsia, junto con la presencia de síntomas o signos de disfunción del órgano infectado. Las formas más comunes de enfermedad son hepatitis, colitis, gastritis, esofagitis, neumonitis y retinitis. La hepatitis suele cursar con elevación de transaminasas y raramente ictericia, a excepción del paciente con trasplante hepático en el que la hepatitis puede ser de mayor gravedad, con colestasis, indistinguible de un episodio de rechazo agudo del injerto. La colitis suele presentar dolor abdominal y diarrea, frecuentemente con sangre, y es característica la presencia de úlceras en la mucosa colónica. La gastritis cursa con dolor epigástrico y, en ocasiones, con hematemesis debido a la formación de úlceras en la mucosa gástrica. La neumonitis es un proceso muy grave, que comienza en forma de disnea rápidamente progresiva e infiltrados pulmonares intersticiales bilaterales y que se acompaña de alta mortalidad. La retinitis se inicia con disminución de la agudeza visual y con imágenes funduscópicas características en forma de infiltrados blancos algodonosos con áreas de hemorragia perivascular. Otras formas de infección invasora por CMV incluyen la encefalitis, con afección predominantemente periventricular, miocarditis, pancreatitis, más frecuente en receptores de trasplante de páncreas, nefritis y otras formas muy atípicas.

Receptores de trasplante

El riesgo de desarrollar infección sintomática por el CMV en el paciente trasplantado es máximo cuando existe una serodiscordancia entre el donante y el receptor (en el trasplante de órgano sólido [TOS], donante positivo y receptor negativo; en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos [TPH], donante negativo y receptor positivo) superior el 50% si no se administra profilaxis. En el TOS, la infección se transmite a través del injerto. En el TPH alogénico se sustituye el sistema inmunitario del receptor por el de un donante seronegativo, procediendo la infección primaria de los reservorios latentes de CMV del receptor. En estos casos de primoinfección por CMV, el cuadro clínico puede ser muy grave debido a la inmunodepresión farmacológica que recibe el paciente para impedir el rechazo. Cuando donante y receptor son seronegativos, el riesgo de esta complicación es muy bajo. En el resto de los casos, el CMV puede producir sintomatología debido a la reactivación inducida por una excesiva inmunodepresión y también por una superinfección por CMV de otro genotipo a través del trasplante. De forma aproximada, el 60% de los pacientes que desarrollan enfermedad por CMV presentarán síndrome vírico, y el 40%, enfermedad invasora con afección de órgano. Además de las manifestaciones clínicas ocasionadas por la acción directa del propio virus, el CMV puede causar efectos indirectos debido a su acción inmunomoduladora, que incluye la asociación con otras infecciones (virales, bacterianas y fúngicas), desarrollo de rechazo agudo del injerto e inducción de disfunción crónica del injerto.
La afección del injerto por el CMV es una complicación relativamente frecuente en los pacientes con TOS (neumonitis en trasplante pulmonar, hepatitis en trasplante hepático, miocarditis en trasplante cardíaco, pancreatitis en trasplante pancreático) y obliga a realizar el diagnóstico diferencial con el rechazo del injerto. En los receptores de TPH alogénico, el pulmón es uno de los órganos diana más frecuentemente afectados y se asocia con una alta mortalidad. La retinitis por CMV es una complicación relativamente poco frecuente en los trasplantados. Con la disponibilidad de técnicas de detección genómica, la monitorización de los pacientes y la disponibilidad de fármacos antivirales orales activos y bien tolerados, el pronóstico de la enfermedad por CMV en estos pacientes ha mejorado mucho. Sin embargo, a largo plazo, la infección por el CMV se asocia con una menor supervivencia del injerto y del receptor en el trasplante renal, hepático y cardíaco, lo que se atribuye a los efectos indirectos del virus sobre dicho injerto.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Pacientes con sida

La enfermedad por CMV es un criterio definidor de sida, que afecta fundamentalmente a pacientes intensamente inmunodeprimidos, con una cifra de linfocitos $CD4^+$ en sangre inferior a 50/μL. En la era anterior al tratamiento antirretroviral combinado era una complicación frecuente, como primera manifestación de sida y como causante de la muerte del paciente. Actualmente, su incidencia en pacientes infectados por el HIV-1 ha disminuido notablemente. A diferencia de otros pacientes inmunodeprimidos, en el paciente con sida la retinitis por CMV es la manifestación más frecuente. La sigue la afectación intestinal que, de forma similar al paciente con trasplante, produce úlceras en colon e intestino delgado con rectorragias. Otra forma clínica más rara en el paciente con sida es el la polirradiculopatía, que comienza con dolor lumbar e irradiación perianal o radicular, a lo que se añade una paraparesia progresiva y ascendente con arreflexia y pérdida del control de los esfínteres. El líquido cefalorraquídeo muestra un infiltrado polimorfonuclear con elevación de proteínas y descenso de la glucosa. La neumonitis por CMV en pacientes con sida es una complicación infrecuente.

Otros enfermos inmunodeprimidos

El CMV puede producir enfermedad en cualquier paciente que reciba tratamiento inmunodepresor. Así, produce infección gastrointestinal en pacientes con enfermedad inflamatoria del intestino, indistinguible de un brote de la enfermedad, que puede condicionar un manejo inadecuado del paciente, con un aumento del tratamiento inmunodepresor que, a su vez puede ocasionar infecciones graves y potencialmente letales. También se ha descrito el desarrollo de enfermedad por CMV en pacientes que reciben temozolomida para el tratamiento de tumores del sistema nervioso central. En pacientes críticos se ha demostrado reactivación del CMV hasta en un tercio de los pacientes y ello se ha asociado a un mayor riesgo de mortalidad y estancia hospitalaria más prolongada, aunque el significado clínico es motivo de debate. Puede aparecer enfermedad por CMV en pacientes con neoplasias que requieren quimioterapia antineoplásica, especialmente en el caso de hemopatías malignas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de laboratorio tropieza con la interpretación de sus resultados porque el estado de latencia en el hospedador normal o la replicación vírica asintomática en los enfermos inmunodeprimidos son frecuentes. La infección primaria se sigue de una respuesta de anticuerpos IgM e IgG, estos últimos detectables de por vida en la mayoría de los pacientes. La respuesta serológica en la reactivación o reinfección es menos predecible. En el sujeto normal no se producen anticuerpos específicos IgM, mientras que en los pacientes inmunodeprimidos puede haber un aumento del título de IgG que, en ocasiones, se acompaña de IgM específica. Por todo ello, en la práctica clínica, el valor del examen serológico se limita casi exclusivamente al conocimiento del estado inmunológico del paciente y al diagnóstico de la infección primaria en el hospedador inmunocompetente. La variabilidad de la respuesta humoral en los pacientes inmunodeprimidos limita la utilidad real del diagnóstico serológico ante un cuadro clínico sospechoso.

El cultivo del CMV en fibroblastos humanos produce un efecto citopático característico entre los 7 y los 28 días. Constituye el estándar metodológico de comparación por su especificidad. Su sensibilidad, especialmente su variante *shell-vial,* es aceptable en ciertos casos (cultivo de orina o saliva del recién nacido para el diagnóstico de la infección congénita), aunque insuficiente en las infecciones en pacientes inmunodeprimidos. En estos, la carga viral del CMV se correlaciona con la presencia de síntomas atribuibles al virus y es un factor pronóstico de la aparición posterior de complicaciones. La determinación periódica de la carga vírica en sangre se realiza en los receptores de trasplante de alto riesgo de enfermedad como guía para el tratamiento anticipado. No se recomienda un seguimiento sistemático en los pacientes con sida ni en los TOS durante la profilaxis con antivirales.

La observación del efecto citopático típico por tinción en muestras de tejido es el método de referencia de afección orgánica. Su sensibilidad es inferior al cultivo, pero mejora con las técnicas inmunohistoquímicas. La detección del antígeno pp65 del CMV en los leucocitos de sangre periférica (prueba de antigenemia) es una técnica diagnóstica útil (rápida, sencilla, sensible, específica) en enfermos inmunodeprimidos. El número de células que expresan el antígeno se correlaciona con la carga viral del CMV. Actualmente ha sido sustituida por los métodos moleculares, más robustos y automatizables.

Las técnicas moleculares cuantitativas (carga vírica) ocupan un papel central en el diagnóstico del CMV en el laboratorio moderno. Los nuevos métodos comerciales de carga vírica son muy sensibles, incluso tanto como las técnicas cualitativas. Para el diagnóstico y monitorización de los pacientes inmunodeprimidos deben utilizarse técnicas cuantitativas en sangre o plasma (DNAemia). Los métodos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real son de elección por sensibilidad, especificidad y facilidad de automatización.

Por el momento, no se recomienda el cribado sistemático de los neonatos con vistas a la detección precoz de las complicaciones no inmediatas de la infección congénita. Algunos resultados que utilizan técnicas moleculares podrían cambiar esta percepción a medio plazo.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad por CMV se basa en la administración de fármacos activos y, cuando es posible, en la recuperación del sistema inmunitario. Esto último puede lograrse en los receptores de trasplante con la reducción del tratamiento inmunodepresor y, en los pacientes infectados por el HIV-1, con el tratamiento antirretroviral combinado.

Los fármacos aprobados para el tratamiento de la enfermedad por el CMV son el ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, cidofovir y fomivirsen. El ganciclovir i.v. es el tratamiento de elección de la enfermedad por el CMV, en dosis de 5 mg/kg de peso cada 12 h i.v., y debe ajustarse en los pacientes con insuficiencia renal. La duración recomendada es de 2-3 semanas, pero se debe realizar un ajuste individualizado. La neutropenia es el efecto adverso más frecuente. La resistencia del CMV al ganciclovir es una causa de fracaso y se produce por mutaciones en el gen *UL97,* en *UL54* o en ambos.

El valganciclovir es un profármaco del ganciclovir p.o. con una excelente biodisponibilidad. La dosis utilizada para el tratamiento (900 mg/12 h p.o.) consigue concentraciones séricas de ganciclovir similares a la formulación i.v. (5 mg/kg de peso cada 12 h i.v.). Para la profilaxis, la dosis es de 900 mg/día. Debe ajustarse en los pacientes con insuficiencia renal. Los efectos adversos son similares a los del ganciclovir, con una mayor frecuencia de diarreas, náuseas y vómitos. La profilaxis prolongada con valganciclovir p.o. es un factor de riesgo para el desarrollo de resistencia al ganciclovir.

El foscarnet es la alternativa terapéutica para los pacientes con fracaso o intolerancia al ganciclovir. Se administra i.v. en dosis de 60 mg/kg de peso cada 8 h. La toxicidad renal, que puede ser grave, es muy frecuente. El cidofovir es la alternativa al ganciclovir en los pacientes con retinitis y sida, aunque hoy en día está en desuso debido a su elevada nefrotoxicidad. La dosis es de 5 mg/kg de peso por vía i.v., cada 7 días las 2 primeras semanas, y después cada 14 días como pauta de mantenimiento. En el tratamiento de la retinitis se utiliza, además, la administración intravítrea de ganciclovir, foscarnet y fomivirsen. Diversos estudios con mTOR en receptores de TOS han mostrado una menor incidencia de enfermedad por CMV. Debido a ello se ha propuesto la utilización de sirolimus y everolimus en pacientes con infección por CMV resistente al ganciclovir.

La inmunoterapia pasiva con inmunoglobulinas, combinada con ganciclovir, se recomienda en la neumonía por CMV en los receptores de un TPH alogénico, aunque la eficacia de la combinación es desconocida. En el hospedador inmunocompetente no está indicado el tratamiento de la infección por CMV, excepto cuando presente manifestaciones graves de la enfermedad o la fiebre se prolongue en el tiempo. En la infección congénita por CMV, el uso de ganciclovir i.v. o valganciclovir p.o. durante 6 semanas disminuye las complicaciones neurológicas y otológicas. Prolongar el tratamiento con valganciclovir

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

durante 6 meses puede incrementar el beneficio sobre las funciones auditivas y neurológicas.

PROFILAXIS

La prevención de la enfermedad por CMV se aplica a pacientes con TOS, TPH alogénico y sida. En los receptores de trasplante las dos estrategias más eficaces son la selección de donantes seronegativos para la obtención de hemoderivados, o la administración de sangre desleucocitada y la administración de antivíricos profilácticos. Esta última puede ser universal o bien, en pacientes seleccionados, guiarse por pruebas que detectan precozmente la replicación del CMV sin que existan manifestaciones clínicas relacionadas, lo que se conoce como *tratamiento anticipado.* No se ha definido cuál es la mejor estrategia para la administración de la profilaxis. El fármaco de elección es el valganciclovir. El tratamiento anticipado se usa principalmente en pacientes con TOS y seropositivos. Cuando un receptor seronegativo recibe un órgano procedente de un donante seropositivo (o, a la inversa, en el caso del TPH alogénico), la estrategia más aceptada es la administración de valganciclovir en dosis de profilaxis hasta el día 100 postrasplante. Otros fármacos ensayados en la profilaxis de la infección por CMV en pacientes con trasplante son el maribavir, con escasa eficacia; CMX001, una formulación oral y con recubrimiento lipídico de cidofovir; y letermovir, un nuevo fármaco antiviral que bloquea la subunidad terminasa viral pUL56.

En pacientes con sida con infección no controlada por el HIV-1 se realiza profilaxis secundaria cuando el paciente ha presentado un episodio de enfermedad por CMV, que se mantiene hasta que el paciente tenga una cifra de linfocitos $CD4^+$ superior o igual a 150/μL y una carga vírica del HIV-1 indetectable.

INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL HERPES HUMANO DE TIPO 6

ETIOLOGÍA

El virus del herpes humano de tipo 6 (HVH-6) es un virus linfotropo que pertenece a la subfamilia *Betaherpesvirinae,* género *Roseolovirus.* Se han descrito dos variantes, A y B. Está muy relacionado con el virus del herpes humano de tipo 7 (HVH-7) y, en menor medida, con el CMV, lo que tiene importancia biológica y clínica. Se replica en células mononucleares de sangre periférica, pero también en otros muchos otros tipos celulares, entre ellos células nerviosas, tejido linfoide, células germinales y saliva. El HVH-6 establece latencia principalmente en linfocitos y en progenitores hematopoyéticos.

EPIDEMIOLOGÍA

Ambas variantes del HVH-6 son muy prevalentes en la población mundial. Se calcula que más del 90% de los adultos están infectados. El HVH-6 se transmite principalmente por la saliva y por otros fluidos biológicos, como las secreciones genitales en la infección perinatal. La primoinfección por el HVH-6B suele producirse en los primeros meses de vida, una vez que desaparecen los anticuerpos maternos protectores, y alcanza un pico a los 2-3 años. La infección por el HVH-6A suele ser más tardía, a partir de la adolescencia. La infección congénita por ambas variantes puede afectar hasta el 1% de recién nacidos, debido a la integración cromosómica de los virus en células de la línea germinal. Esta misma integración origina cargas víricas elevadas en suero y otros tejidos, lo que podría malinterpretarse como una infección activa.

CUADRO CLÍNICO

La primoinfección por el HVH-6 es mayoritariamente sintomática. Se trata de un cuadro febril que se acompaña de otras manifestaciones, entre ellas la roséola (*roseola infantum* o exantema súbito). Se atribuye mayoritariamente al HVH-6B, aunque se han descrito casos por la variante A. Tras un período de incubación de 1-2 semanas, aparece un cuadro febril de inicio abrupto y fiebre alta (39-40 °C) que se prolonga durante 2-5 días, al cabo de los cuales aparece una erupción maculopapular, raramente vesicular, en una cuarta parte de los afectados. Suele aparecen en el cuello y en la espalda, para después diseminarse por el resto del cuerpo. El cuadro es autolimitado y se resuelve sin secuelas en 1-3 días. En algunos casos hay rinorrea, tos, edema palpebral o adenopatías (cervicales, retroauriculares) que preceden a la erupción cutánea. La infección primaria también puede manifestarse como un cuadro febril sin erupción, y a la inversa. Hasta el 20% de los cuadros febriles en niños podrían obedecer a esta etiología. Las complicaciones son raras en el niño inmunocompetente e incluyen afección respiratoria y hepatoesplenomegalia, así como manifestaciones neurológicas (convulsiones febriles, encefalitis, meningitis aséptica); algunos autores lo consideran responsable de hasta el 1% de los casos de meningitis y encefalitis. La infección por HVH-6A suele ser asintomática, aunque puede presentarse con fiebre y roséola. La primoinfección en adultos es poco frecuente. Suele presentarse como una mononucleosis infecciosa, a veces acompañada por hepatitis, que excepcionalmente puede ser grave. Las consecuencias de la infección congénita no están bien establecidas, pero se ha asociado con manifestaciones neurológicas.

La infección primaria y la reactivación del HVH-6 pueden causar enfermedad y graves complicaciones en los pacientes inmunodeprimidos. El virus se reactiva a las 2-6 semanas en la mitad de los TPH y en la tercera parte de los TOS. La infección por HVH-6 se ha asociado a encefalitis grave, con un alto grado de mortalidad, especialmente en los TPH, aunque esta complicación es rara. En estos pacientes también puede causar neumonitis intersticial, hepatitis, aplasia medular, síndrome febril sin focalidad o rechazo. En los TOS suele ser asintomática o causar un cuadro similar al síndrome vírico por CMV. La mayoría de los casos se deben al HVH-6B. Se considera que puede ser tanto un marcador como un contribuyente del estado de inmunodepresión, junto con el HVH-7 y el CMV, con los que se reactivaría dentro del llamado *síndrome por betaherpesvirus,* aunque la secuencia concreta es motivo de controversia. Se ha sugerido la relación entre la infección por HVH-6 y la reactivación de otros virus como el de EBV o el HIV-1, con potenciación de la capacidad transformadora en el primero o la progresión a sida en el segundo, aunque no ha quedado completamente establecida.

DIAGNÓSTICO

En el diagnóstico diferencial de la roséola debe considerarse el sarampión y la rubéola, así como reacciones alérgicas a los antibióticos. El cultivo no es practicable en la clínica de forma sistemática. El análisis serológico puede utilizarse para el diagnóstico de la primoinfección en niños y adultos, para lo que existen reactivos comerciales que detectan IgG o IgM, pero no es adecuada en los recién nacidos ni en los pacientes inmunodeprimidos. En esta situación, el diagnóstico debe hacerse mediante pruebas moleculares cuantitativas (carga vírica), ya que la simple detección cualitativa de genoma puede no ser predictiva de enfermedad, salvo que la detección se realice en la fracción acelular de la muestra. Se recomiendan los métodos de PCR en tiempo real, preferiblemente en formato múltiple con el CMV y el HVH-7. La encefalitis puede diagnosticarse por amplificación sobre muestra de LCR. Los métodos moleculares también permiten la tipificación de las dos variantes del HVH-6, aunque no suele aplicarse en la práctica clínica habitual.

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

El ganciclovir, foscarnet y cidofovir, pero no el aciclovir, son activos frente al HVH-6. Los dos primeros han sido empleados con éxito en ensayos no controlados para el tratamiento de la meningoencefalitis en los trasplantados, aunque la tasa no supera el 60%. Se han descrito cepas resistentes al ganciclovir. Es difícil establecer medidas para prevenir la infección de un virus tan prevalente y que mayoritariamente causa infecciones autolimitadas. Tampoco existe una vacuna efectiva.

INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL HERPES HUMANO DE TIPO 7

ETIOLOGÍA

El HVH-7 pertenece al género *Roseolovirus,* como el HVH-6, con quien comparte notables similitudes biológicas. Se trata de un virus linfotropo que establece latencia en los linfocitos $CD4^+$, aunque se

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

replica en múltiples tipos celulares *in vivo,* lo que complica la interpretación de las pruebas diagnósticas.

EPIDEMIOLOGÍA

El HVH-7 es muy frecuente en la población. Se puede detectar el virus o su DNA en linfocitos, monocitos, células de las glándulas salivales, mucosa gástrica y aparato genital femenino en hasta el 75% de adultos sanos. Se transmite principalmente por la saliva, pero también por otros fluidos biológicos. La infección primaria se produce algo más tarde que en el HVH-6 y aumenta rápidamente en la infancia temprana. Como consecuencia, la prevalencia en la edad adulta alcanza cifras del 90% en los países occidentales. A diferencia del HVH-6, no se ha descrito transmisión congénita.

CUADRO CLÍNICO

La asociación entre infección y manifestaciones clínicas es poco constante en el HVH-7. La primoinfección suele ser asintomática, aunque se ha asociado con cuadros de roséola moderada (≤ 5% de los casos podrían ser atribuibles al virus), síndromes febriles y manifestaciones neurológicas en la infancia (hemiplejía y convulsiones febriles). Ya se ha señalado que la infección por HVH-7 podría reactivar al HVH-6 y al CMV de la latencia en los enfermos sometidos al trasplante, pero existe controversia sobre quién reactiva a quién. En los pacientes trasplantados se ha descrito un caso de encefalitis fatal por reactivación; en estos, la coinfección con el CMV podría tener repercusiones clínicas.

DIAGNÓSTICO

No se recomienda el diagnóstico ni la monitorización individualizados para el HVH-7, sino conjuntamente con otros virus biológicamente relacionados (CMV, HVH-6). El diagnóstico serológico de la infección primaria en niños es complicado, ya que hay reactividad cruzada con el HVH-6 cuya infección suele precederle en el tiempo, por lo que deben utilizarse reactivos de especificidad comprobada y analizar muestras de suero diferidas en el tiempo (seroconversión). Los métodos moleculares tienen mayor interés. Existen técnicas de PCR múltiple en tiempo real, que detectan todos los betaherpesvirus y son de utilidad en el diagnóstico de encefalitis o convulsiones febriles (en muestras de LCR) o en la monitorización del paciente trasplantado. Al tratarse de un virus linfotropo, la detección cualitativa en muestras de sangre carece de valor predictivo.

TRATAMIENTO

Igual que el HVH-6, el HVH-7 es sensible a ganciclovir, foscarnet y cidofovir. No se han descrito pautas de tratamiento concretas en enfermos trasplantados.

INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL HERPES HUMANO DE TIPO 8

ETIOLOGÍA

El virus del herpes humano de tipo 8 (HVH-8) fue descubierto en 1994 a partir de una lesión de sarcoma de Kaposi (SK) en un paciente con sida. El HVH-8 pertenece al género *Rhadinovirus,* subfamilia *Gammaherpesvirinae,* a la que también pertenece el EBV. Se trata de un virus linfotropo con capacidad oncogénica que establece latencia en los linfocitos B y en las células linfoblastoides. Se han descrito diversos genotipos de HVH-8 con diferente distribución geográfica pero sin asociación con una determinada enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

La seroprevalencia del HVH-8 es variable: supera el 50% en zonas de África, es intermedia en el Mediterráneo (5%-35% en Italia y Grecia) e inferior al 5%-10% en el norte y oeste de Europa (6,5% en España), EE. UU. y Japón. En ciertos colectivos es más elevada, como en los varones homo- y bisexuales, y puede llegar hasta el 65%, lo que se relaciona con ciertas prácticas de riesgo. Algunos hábitos culturales en el cuidado de los niños y en el entorno familiar explican la superior frecuencia en áreas endémicas. En estas, la infección se contrae en las primeras etapas de la vida, generalmente a través de la saliva y otros fluidos biológicos. En los países occidentales, el virus se transmite a partir de la adolescencia, ligado a prácticas sexuales orogenitales. La transmisión heterosexual es poco frecuente. Las transfusiones sanguíneas y el trasplante de órganos pueden transmitir el virus.

CUADRO CLÍNICO

La primoinfección por el HVH-8 en individuos inmunocompetentes es generalmente asintomática, aunque puede cursar con síntomas inespecíficos como adenopatías, diarrea, fatiga, o erupción localizada. En el hospedador inmunocompetente, el virus causa un cuadro relativamente benigno. Sin embargo, en zonas endémicas o en pacientes con infección por el HIV-1 o inmunodepresión puede llegar a causar enfermedad grave.

El SK, descrito por Kaposi en 1872, es una neoplasia endotelial multifocal caracterizada por intensa angiogénesis, infiltración de células inflamatorias y proliferación de células fusiformes típicas, de origen probablemente endotelial, en las que el virus permanece mayoritariamente en estado latente. Cursa con máculas que progresan a nódulos angiomatosos y placas violáceas que afectan principalmente a la piel, pero que también pueden afectar a mucosas, tejido linfoide y vísceras en fases avanzadas de la enfermedad. Se han descrito cuatro variantes de SK con el mismo patrón histológico pero diferentes características epidemiológicas, clínicas y de pronóstico. El SK clásico afecta principalmente a varones de edad avanzada de origen mediterráneo, con un curso indolente. El SK epidémico o asociado al sida afecta mayoritariamente a varones homosexuales, es la forma más agresiva y tiende a diseminarse a las mucosas (SK oral) y vísceras (pulmón, sistema gastrointestinal) llegando a ser mortal, especialmente cuando existe afectación pulmonar. El SK endémico es un cáncer común y frecuentemente agresivo que afecta tanto a adultos como a niños en África y que se ha visto agravado por la epidemia de sida en este continente. El SK postrasplante es una complicación rara en el TOS y está relacionado con el tratamiento inmunodepresor. En la actualidad, el tratamiento de elección del SK en los trasplantados es el cambio de la pauta de inmunodepresión con inhibidores de la mTOR, como el sirolimus, que tienen acción antitumoral y pueden detener la progresión, o incluso curar el SK. Puede presentarse de manera crónica o con una progresión rápida que puede causar el rechazo del trasplante e incluso la muerte.

Además, el HVH-8 se ha asociado a enfermedades linfoproliferativas poco frecuentes pero de mal pronóstico. El linfoma de cavidades, también llamado *linfoma de serosas,* es un linfoma maligno no hodgkiniano de células B, muy poco habitual, que afecta principalmente a individuos en fases avanzadas de la infección por el HIV-1. Se caracteriza por un derrame linfomatoso, limitado generalmente a la cavidad de origen. Frecuentemente existe coinfección con el EBV en las células tumorales. La enfermedad de Castelman multicéntrica es una enfermedad linfoproliferativa de linfocitos B que afecta a los centros germinales de los ganglios linfáticos con manifestaciones sistémicas y que ha sido descrita predominantemente en pacientes infectados por el HIV-1.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del SK se lleva a cabo mediante el examen inmunohistopatológico de las lesiones en pacientes con sospecha clínica. Las pruebas microbiológicas se utilizan para confirmar el diagnóstico o para identificar pacientes en riesgo de SK. El examen serológico permite detectar al paciente infectado, pero no distingue el momento en que se produce, y presenta falsos positivos y negativos. No existe una prueba serológica de referencia, por lo que este tipo de diagnóstico está restringido a laboratorios experimentados. La detección de DNA en las lesiones por PCR o hibridación *in situ* tiene buena sensibilidad. Para fines de evaluación de riesgo en los enfermos inmunodeprimidos deben utilizarse pruebas cuantitativas; es muy importante su sensibilidad, dado que el número de células circulantes infectadas es bajo, y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

menor aún el número de copias de DNA en plasma o suero. Algunos métodos en tiempo real actuales cumplen estos criterios y pueden aplicarse también al diagnóstico de los cuadros linfoproliferativos y de sus exacerbaciones (carga vírica en plasma o suero). La experiencia en la monitorización del tratamiento es menor.

TRATAMIENTO

La terapia del SK se basa fundamentalmente en la quimioterapia y/o la radioterapia local o sistémica, interferón alfa, o en tratamiento antirretroviral combinado en el caso de coinfección con el HIV-1. El HVH-8 es sensible *in vitro* al cidofovir y, en menor grado, al ganciclovir y foscarnet. Se han utilizado para tratar el linfoma de cavidades y la enfermedad de Castleman, pero no son útiles en el tratamiento del SK, debido a la predominancia del estado latente del virus. En pacientes trasplantados, el tratamiento de elección es el cambio de inmunodepresores a inhibidores de la mTOR.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC, McDermott MP, Lofthus GK, Carnahan JA, et al. Characteristics and acquisition of human herpesvirus (HHV) 7 infections in relation to infection with HHV-6. J Infect Dis 2006;193:1063-9.

Hodinka RL. Human cytomegalovirus. En: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW, eds. Manual of Clinical Microbiology. 10th ed. Washington DC: ASM Press; 2011. p. 1558-74.

Lurain NS, Chou S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. Clin Microbiol Rev 2010;23:689-712.

Pérez JL, Cisneros JM. Infecciones por citomegalovirus. En: Ausina Ruiz V, Moreno Guillén S, eds. Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2005. p. 747-57.

Torre-Cisneros J, Fortún J, Aguado JM, de la Cámara R, Cisneros JM, Gavaldá J, et al. Recomendaciones GESITRA-SEIMC y RESITRA sobre prevención y tratamiento de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados. Enferm Infec Microbiol Clin 2005;23:424-37.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES CAUSADAS POR EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR

Capítulo 289

M. Gurguí Ferrer

ETIOLOGÍA

El síndrome de mononucleosis infecciosa (MI) está causado principalmente por el virus de Epstein-Barr (EBV). Este virus del herpes, exclusivamente humano, persiste latente durante toda la vida y se ha relacionado con diversos tumores de estirpe linfoide y epitelial. En 1958, Denis Burkitt describió un cáncer endémico en niños de África ecuatorial que afectaba principalmente a la cabeza y el cuello y en 1968 Epstein y sus colaboradores establecieron su relación con este virus que se denominó *virus de Epstein-Barr* (EBV).

El EBV o virus del herpes de tipo 4 es miembro de la familia *Herpesviridae,* subfamilia *Gammaherpesviridae,* género *Lymphocryptovirus*. Tiene un *core* con DNA lineal de doble cadena, rodeado por una cápside de simetría icosaédrica, y una envoltura que contiene glucoproteínas. Su DNA se presenta en forma lineal en las partículas víricas libres, y circular en su forma latente. Los antígenos mayores incluyen el antígeno de cápside viral (VCA, del inglés *viral capsid antigen*), de membrana (MA, del inglés *EBV-induced membrane antigen*), seis antígenos nucleares (EBNA, del inglés *EBV-associated nuclear antigens*; 1,2,3a,3b,3c, *leader protein* [LP]), antígeno precoz (EA, del inglés *early antigen*) que se expresa en forma difusa (D) o restringida (R), y proteínas latentes de membrana (LMP-1 a 3, del inglés *latent membrane proteins*).

EPIDEMIOLOGÍA

Se trata de un virus de distribución mundial, que infecta fundamentalmente a niños, adolescentes y adultos jóvenes, tanto más temprano cuanto más bajo es el nivel socioeconómico. La infección suele ser asintomática en la infancia, y casi un 90% de adultos son positivos al EBV. Cuando la primoinfección ocurre en la adolescencia, en la mitad de los casos se manifiesta como un síndrome de mononucleosis. Tras la infección, el virus permanece latente en los linfocitos B.

La infección se transmite por el contacto íntimo entre las personas susceptibles y los excretores sintomáticos o asintomáticos del virus. El medio habitual de transmisión es la saliva, donde suele detectarse su presencia en forma persistente durante 6 meses, o más tiempo en individuos inmunodeprimidos. La excreción intermitente puede darse de por vida.

PATOGENIA

La primoinfección se produce generalmente a través del epitelio orofaríngeo, donde el virus establece su ciclo lítico y provoca una infección latente en la mayoría de los linfocitos B infectados. Esta estrategia permite al EBV eludir la respuesta inmunitaria y mantener su genoma protegido en el núcleo de las células hospedadoras, donde persiste con un bajo nivel de infección.

Durante la fase lítica, que culmina con la producción de progenie vírica, el genoma del EBV se expresa por completo de acuerdo con la siguiente secuencia: primero los genes que codifican para proteínas muy precoces (IE, del inglés *immediate early*), después los genes precoces (EA), que codifican predominantemente proteínas enzimáticas necesarias para la replicación del DNA vírico, y finalmente los genes tardíos, que codifican la mayoría de las proteínas estructurales del virión, varias de las cuales constituyen el denominado *complejo VCA.*

La diferente expresión de las proteínas de latencia en el linfocito B da lugar a tres fases de latencia que sirven para establecer y mantener la infección del EBV. Tras la infección primaria se manifiesta la fase de latencia III (programa de crecimiento), en la que se expresan los genes que codifican para proteínas de localización nuclear EBNA1 a EBNA6, proteínas latentes de membrana LMP-1, LMP-2A y LMP-2B, así como dos RNAm de pequeño tamaño denominados *EBER1* y *EBER2.* Este programa de crecimiento produce una transformación blástica del linfocito. El virus induce las señales requeridas para que el linfocito B se transforme en una célula B memoria, lo que se consigue en la fase de latencia II, con un cambio del programa de crecimiento por el programa *default*. En esta etapa se expresan EBNA1, EBER1, EBER2 y tres proteínas latentes de membrana, dos de las cuales, LMP-1 y LMP-2, producen las señales para que los linfocitos B se transformen en linfocitos B memoria. La célula B memoria infectada latentemente no expresaría ninguna proteína vírica. Cuando estas células B memoria infectadas se dividen, entran en la fase de latencia I (programa EBNA-1), en la que se expresan EBNA1, EBER1 y EBER2. Finalmente, los linfocitos B memoria se diferencian en células plasmáticas, bien tras unirse al antígeno que reconocen específicamente o bien a través de un estímulo inespecífico (efecto *by-stander*), el programa latente se desactiva y se inicia el ciclo lítico, en el que las células infectadas producen progenie vírica y el virus se elimina a través de las mucosas, preferentemente en la saliva.

Estas fases de latencia corresponden a diferentes enfermedades relacionadas con el EBV. Así, la fase de latencia III se observa en mononucleosis infecciosa y enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD, del inglés *posttransplantation lymphoproliferative disorder*), la fase de latencia II es característica del carcinoma nasofaríngeo y el linfoma de Hodgkin y la fase de latencia I es la que ocurre en el linfoma de Burkitt.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La infección por el EBV produce una respuesta humoral y celular. Los anticuerpos limitan la diseminación de los virus, y los linfocitos T citotóxicos (CTL) destruyen las células infectadas que expresan proteínas víricas. El sistema inmunitario responde a más de 100 antígenos diferentes durante la fase activa del ciclo vírico, entre ellos las proteínas de cápside VCA. En el caso que sólo se exprese el antígeno nuclear EBNA1 (latencia 1 y 2) no se produce una respuesta inmunitaria eficaz, puesto que los anticuerpos neutralizantes y los CTL son incapaces de reconocer esta proteína. La respuesta celular a base de CTL y células *natural killer,* es muy importante en la MI. Hasta el 50% de los linfocitos T $CD8^+$ de la sangre son células citotóxicas que están dirigidas contra las células donde se replica el EBV.

Los CTL son el principal componente de la linfocitosis clásica (linfocitos atípicos) en la MI. Los linfocitos B infectados circulan y se diseminan a todos los órganos linfoides secundarios, lo que junto con la respuesta linfocitaria defensiva explica la aparición de adenopatías y esplenomegalia. La transformación linfocitaria de los linfocitos B por el EBV da lugar a una estimulación policlonal de la síntesis de inmunoglobulinas, que explica la presencia de anticuerpos heterófilos y otros anticuerpos.

El sistema inmunitario mantiene un equilibrio y evita una expansión sin control de las células infectadas por el virus. Cuando actúan otros cofactores, que o bien ofrecen una ventaja proliferativa adicional a las células infectadas por el EBV, o debilitan la respuesta inmunitaria frente a aquellas, este equilibrio se rompe, y puede originar neoplasias.

CUADRO CLÍNICO

MONONUCLEOSIS INFECCIOSA

El espectro clínico de la infección por el EBV es amplio y variado e incluye desde cuadros asintomáticos hasta tumores. La mayoría de las primoinfecciones ocurren en los niños y son asintomáticas o leves. En los adolescentes, la presentación más típica es la MI con la tríada clínica de fiebre, faringoamigdalitis y poliadenopatías. Algunos pacientes también presentan una esplenomegalia y en el hemograma es característica la linfomonocitosis con linfocitos atípicos. Los adultos jóvenes pueden presentar cuadros más graves, con erupciones cutáneas, neutropenia relativa o neumonía. La enfermedad también puede presentarse excepcionalmente en personas mayores de 40 años, a veces de forma bastante atípica y/o con complicaciones que pueden presentarse como la primera manifestación de la enfermedad.

El síndrome de mononucleosis, tras un período de incubación que oscila entre 20 y 50 días, suele iniciarse de forma brusca con fiebre elevada, odinofagia, síndrome tóxico y poliadenopatías. La fiebre puede ser muy alta, de hasta 40 °C, y puede persistir durante 2 semanas. En el 5% de los casos se produce una erupción cutánea de tipo maculopapular, petequial o, más raramente, escarlatiniforme, particularmente en los pacientes tratados con ampicilina o amoxicilina. Algunos pacientes consultan por fiebre prolongada o, más raramente, por la presencia de adenopatías o por alguna de las complicaciones descritas a continuación. En la exploración física destacan unas amígdalas eritematosas, edematosas, muy aumentadas de tamaño y con exudados purulentos, que a veces se acompañan de petequias en el paladar. El 80%-90% de los pacientes tienen adenopatías cervicales, particularmente en las cadenas posteriores, de tamaño variable, aunque también pueden hallarse en otras localizaciones. La mitad de los pacientes presentan esplenomegalia y en el 15% de los pacientes se palpa una hepatomegalia. En los análisis es característico el hallazgo de una linfomonocitosis que puede durar hasta 2 o 3 semanas y que en algunos pacientes llega al 60%-70% del recuento de leucocitos. El 30% o más de los linfocitos son morfológicamente atípicos, con un citoplasma vacuolado y basófilo y núcleos lobulados de localización excéntrica. Suele haber una leucocitosis moderada con una granulocitopenia relativa y/o absoluta y un cierto grado de trombocitopenia. También es común observar alteración de la función hepática con hipertransaminemia de grado variable.

Diagnóstico

El diagnóstico de la MI causada por el EBV en el paciente inmunocompetente es serológico. Estas pruebas consisten en la detección de anticuerpos heterófilos (prueba de Paul-Bunnell) y de anticuerpos específicos frente al EBV (tabla 289-1).

La prueba de Paul-Bunnell, la cual detecta los anticuerpos heterófilos que aglutinan hematíes de carnero y muestran absorción incompleta por el riñón de cobayo y completa por los eritrocitos de buey, es una prueba rápida y es un marcador excelente de la fase aguda. Estos anticuerpos rara vez persisten más de 2 meses, aunque a veces se pueden detectar pasados entre 6 y 12 meses. Aparecen en el 80%-90% de los pacientes con MI mayores de 10 años, pero en los menores de 10 años se detectan en menos de un 50% de los casos. Los falsos positivos oscilan entre el 2% y el 3%, y se deben a hepatitis, leucemia, linfoma, enfermedad autoinmunitaria, infección primaria sintomática por el HIV y en unos pocos casos se pueden encontrar en el síndrome mononucleósico causado por CMV.

Para la detección de los anticuerpos específicos se utilizan los antígenos de la cápside VCA IgG e IgM, antígenos precoces (EA) y antígenos nucleares EBNA.

En la MI aguda están presentes los anticuerpos IgG e IgM anti-VCA. Los anticuerpos anti-EA aparecen al inicio de la enfermedad, pero de forma inconstante, por lo que no son marcadores fiables de primoinfección. En las reactivaciones se detectan los anticuerpos IgG anti-EBNA 1 junto con los anticuerpos IgM anti-VCA, ya que estos últimos pueden reaparecer.

En las situaciones en las que la interpretación de la serología sea complicada se puede determinar la avidez de los anticuerpos IgG anti-VCA, si estos son detectables, y la detección del DNA vírico en plasma o sangre total mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Una avidez baja o la detección de DNA vírico indicarían infección primaria.

La respuesta serológica en el paciente inmunodeprimido es frecuentemente anómala, por lo que en general sólo se utiliza para el diagnóstico del estado inmunitario pretrasplante. La detección por PCR de DNA vírico en plasma o sangre total es útil para detectar primoinfección o reactivación en estos pacientes, y permite monitorizar la cuantificación del genoma vírico en los casos con infección crónica establecida. Existen datos que prueban una relación directa entre la magnitud de la carga vírica en la sangre periférica y el riesgo de desarrollar algunos síndromes linfoproliferativos.

Tabla 289-1 Perfiles serológicos frente al virus de Epstein-Barr

	AC HETERÓFILOS (PRUEBA DE PAUL-BUNNELL)	VCA IgM	VCA IgG	EA IgG	EBNA IgG
Seronegativo	−	−	−	−	−
MI aguda	++ o −	++	++	++ o −	−
Infección pasada	−	−	+	−	+
Reactivación	−	− o +	+++	++	+ o −
Linfoma de Burkitt	−	−	+++	+++ (R)	+ o −
Carcinoma de nasofaringe	−	−	+++	+++ (D)	++

EA: antígenos precoces (D: difuso; R: restringido); EBNA: antígenos nucleares del EBV; MI: mononucleosis infecciosa, VCA: antígenos de la cápside vírica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico diferencial

En los pacientes con síndrome de MI y prueba de anticuerpos heterófilos negativa deben descartarse otras primoinfecciones víricas (CMV, virus del herpes de tipo 6, HIV), parasitarias como la toxoplasmosis y la faringoamigdalitis estreptocócica. La primoinfección por CMV suele cursar con más afección hepática, menos odinofagia y menos linfocitosis atípica. En la toxoplasmosis aguda y en la rubéola puede aparecer fiebre con adenopatías y una discreta elevación de las enzimas hepáticas. No suelen cursar con faringitis ni hepatitis y, además, la linfocitosis tiende a ser menos intensa y, en el caso de la rubéola, a menudo se observa la erupción cutánea típica. El virus del herpes de tipo 6 y el HIV pueden producir cuadros similares y a veces indistinguibles de la MI por EBV. Las hepatitis víricas agudas suelen cursar con poca o sin fiebre y con una gran elevación de transaminasas. La faringoamigdalitis estreptocócica puede cursar con fiebre, adenopatías dolorosas y leucocitosis con neutrofilia pero sin esplenomegalia ni linfomonocitosis.

En los pacientes con adenopatías, trombopenia, granulopenia y linfocitosis atípica, el cuadro de MI inicialmente puede confundirse con una leucemia linfática aguda o crónica.

Pronóstico y complicaciones

La mayoría de los pacientes se recuperan espontáneamente a las 2-3 semanas, con desaparición de la fiebre a los 7-10 días y de las adenopatías y esplenomegalia a las 3-4 semanas. Sin embargo, algunos pacientes, y particularmente los adultos, pueden presentar complicaciones de gravedad variable (cuadro 289-1). Se han descrito cuadros similares a la fatiga crónica con astenia acusada, gran postración y somnolencia marcada durante más de 6 meses e incluso trastornos depresivos de corta duración, tras una MI por EBV. Una cuarta parte de los pacientes presentan una sobreinfección faríngea bacteriana por *Streptococcus pyogenes* y algunos refieren dificultad respiratoria y de la deglución por la hipertrofia del tejido linfoide amigdalar que puede obstruir la vía aérea.

Casi todos los pacientes presentan una elevación discreta y transitoria de las transaminasas, pero excepcionalmente se ha descrito hepatitis granulomatosa o fulminante, que puede ser la primera manifestación de la enfermedad. La rotura esplénica espontánea o postraumática es una complicación clásica, pero rara. Ocurre especialmente en la segunda o tercera semanas de la enfermedad y se manifiesta con dolor abdominal localizado en el hipocondrio izquierdo, a veces irradiado al hombro y una caída del hematocrito.

Otras complicaciones graves son raras (< 2%) y las más características son las hematológicas, como la anemia hemolítica, la aplasia medular y el síndrome hemofagocítico. La anemia hemolítica autoinmunitaria por producción de crioaglutininas de clase IgM suele aparecer entre la segunda y la tercera semanas y puede durar hasta 2 meses. La trombocitopenia y la neutropenia suelen ser moderadas y raramente cursan con hemorragias o con infecciones oportunistas.

Menos del 1% de los pacientes desarrollan complicaciones neurológicas, fundamentalmente meningoencefalitis, meningitis aséptica, parálisis facial o síndrome de Guillain-Barré, que suelen aparecer 2-4 semanas después de los síntomas iniciales. Las complicaciones cardíacas también son excepcionales, aunque hasta en el 10% de los pacientes se observan alteraciones transitorias en el ECG. Otras complicaciones más raras son artritis, pancreatitis, apendicitis, rabdomiólisis, uveítis y lesiones cutáneas.

Algunos estudios epidemiológicos describen una asociación entre el EBV y la esclerosis múltiple y otras enfermedades autoinmunitarias particularmente en los niños. Aunque de momento no se ha podido demostrar con seguridad su papel etiológico, se ha visto que muchos pacientes con esclerosis múltiple tienen antecedentes de una MI y son seropositivos frente al EBV con unos títulos elevados.

Actualmente la mortalidad por complicaciones de la MI es excepcional; la rotura esplénica, las complicaciones neurológicas y la obstrucción de la vía aérea superior son las principales causas de muerte.

Cuadro 289-1 Complicaciones de la mononucleosis infecciosa

HEMATOLÓGICAS
Anemia hemolítica autoinmune con crioaglutininas
Trombocitopenia
Granulocitopenia
Síndrome hemofagocítico

ESPLÉNICAS
Rotura espontánea de bazo

HEPÁTICAS
Hepatitis

NEUROLÓGICAS
Encefalitis
Mielitis transversa
Síndrome de Guillain-Barré
Parálisis facial periférica o de otros pares craneales

RESPIRATORIAS
Faringitis estreptocócica
Obstrucción de vías aéreas superiores
Neumonía

CARDÍACAS
Miocarditis
Pericarditis

DERMATOLÓGICAS
Erupción asociada a ampicilina
Vasculitis leucocitoclástica
Leucoplasia vellosa oral (pacientes con sida)

RENALES
Nefritis intersticial
Glomerulonefritis

TUMORES EBV POSITIVOS (%)
Carcinoma de nasofaringe (100%)
Síndromes linfoproliferativos en trasplantados (100%)
Linfoma de Burkitt africano (95%)
Linfoma de Hodgkin (40%)
Linfoma T (20%)

Tratamiento

El tratamiento de la MI es fundamentalmente sintomático. El paracetamol y los antiinflamatorios no esteroideos suelen aliviar el dolor de garganta y la fiebre. En los pacientes con una infección faríngea simultánea por *S. pyogenes* se recomienda evitar la utilización de ampicilina o amoxicilina, que suele provocar una intensa erupción cutánea en el 90% de los casos.

Los glucocorticoides, aunque mejoran los síntomas, no deben utilizarse en los casos no complicados, y deben reservarse para los pacientes con obstrucción grave de la vía aérea, trombocitopenia intensa o anemia hemolítica autoinmunitaria. En los pacientes con esplenomegalia deben evitarse los deportes u otras actividades físicas que puedan favorecer la rotura del bazo. Prácticamente todos los fármacos frente al virus del herpes son activos *in vitro* contra el EBV, pero no hay estudios que demuestren su actividad *in vivo*. El aciclovir o el ganciclovir se han utilizado con resultados variables en pacientes con cuadros graves y para tratar la leucoplaquia vellosa.

Profilaxis

No se recomiendan medidas de aislamiento, excepto en casos especiales de pacientes inmunodeprimidos en los que la primoinfección entrañe un gran riesgo.

Desde la década de los ochenta se investiga en el desarrollo de una vacuna para la infección por el EBV y evitar las complicaciones y neoplasias asociadas. Se han ensayado vacunas que, aunque no evitan la infección, reducen la sintomatología de la MI. Por la asociación del EBV con procesos malignos, no es probable que se pueda utilizar una vacuna atenuada y probablemente no podrá usarse una única estrategia.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS AL VIRUS DE EPSTEIN-BARR

Infección crónica activa por el virus de Epstein-Barr

Algunos pacientes sanos pueden presentar, de forma excepcional, un cuadro clínico de MI con evidencia serológica de infección aguda por EBV y con una duración anormalmente larga, a veces superior a 6 meses. En este cuadro, que no tiene relación con el síndrome de fatiga crónica, es frecuente la afección orgánica (neumonía intersticial, hepatoesplenomegalia, poliadenopatías, alteraciones neurológicas o aplasia medular) y suele ser demostrable una carga vírica elevada en sangre periférica o en los órganos afectados.

Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (síndrome de Duncan o Purtilo)

Se trata de una forma grave, a menudo mortal, de MI que se presenta en varones previamente sanos con una inmunodeficiencia familiar recesiva debida a una mutación localizada en un gen del cromosoma X. Estos pacientes, tras la primoinfección por el EBV desarrollan una MI fulminante con hepatitis, síndrome hemofagocítico, cuadros graves de hipogammaglobulinemia o síndromes linfoproliferativos de células B.

Virus de Epstein-Barr en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Los pacientes con sida por su alteración de la inmunidad celular no controlan la proliferación de las células B infectadas por el EBV y pueden presentar diversos procesos linfoproliferativos benignos (leucoplaquia vellosa en adultos o la neumonitis intersticial linfoide en niños) o malignos. La *leucoplaquia vellosa oral* es una hiperplasia no maligna de las células epiteliales por la replicación exagerada y continuada del virus que se presenta en forma de unas lesiones blanquecinas e indoloras en los bordes de la lengua o en la mucosa orofaríngea. En la neumonitis intersticial linfoide el infiltrado intersticial pulmonar se debe a una infiltración de linfocitos y células plasmáticas.

En los pacientes con recuento de CD4 muy bajo, el EBV se asocia al desarrollo de linfomas no hodgkinianos localizados preferentemente en el sistema nervioso central. En este caso, el genoma del virus puede detectarse por PCR en el líquido cefalorraquídeo ya antes de que aparezca la masa tumoral. La mayoría de los tumores son de tipo inmunoblástico, pero los pacientes menos inmunodeprimidos también pueden presentar linfomas de Burkitt. En niños con sida también se han descrito leiomiomas o leiomiosarcomas relacionados con el EBV.

Síndromes linfoproliferativos y tumores

La infección por el EBV se ha asociado a diversos procesos linfoproliferativos que incluyen tumores linfoides como el linfoma de Burkitt o epiteliales como el carcinoma nasofaríngeo. Estos tumores suelen desarrollarse años después de la primoinfección y tanto los pacientes con linfoma de Burkitt africano o con carcinoma de nasofaringe tienen anticuerpos anti-EA persistentes y títulos de anticuerpos anti-VCA diez o quince veces más elevados que la población normal.

Carcinoma nasofaríngeo

El carcinoma anaplásico de nasofaringe predomina en el sur de China, norte de África y Alaska, y las células epiteliales transformadas contienen genomas del EBV. Además de la infección vírica, que se asocia en el 100% de los casos, se cree que existen otros factores genéticos y alimentarios que contribuyen a su elevada incidencia en la zona.

Linfoma de Burkitt

Se trata de un linfoma de células B pequeñas, frecuente en África, con un alto grado de malignidad y que se asocia al EBV en el 95%. Su gran incidencia en esta zona se relaciona con el paludismo por *Plasmodium falciparum,* ya que esta infección disminuye los linfocitos T que controlan la proliferación de linfocitos B infectados por el EBV. En otras áreas puede presentarse en pacientes coinfectados por el HIV.

Linfoma no hodgkiniano

En pacientes trasplantados de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos (alogénicos, de cordón umbilical o con depleción de células T) y con otras inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, el EBV desempeña también un papel bien conocido en la aparición de linfomas de células B. Estos linfomas suelen ser más frecuentes en niños, que sufren la primoinfección (a veces a través del órgano trasplantado) en el primer año postrasplante (PTLD). Con menos frecuencia se observan en adultos seropositivos por reactivación del virus. En este caso, suelen ser más tardíos y tienen una localización extraganglionar, sobre todo en intestino, hígado, cerebro o en el mismo órgano trasplantado. La PTLD es más frecuente en los trasplantes multiviscerales (33%), los intestinales (10%) o los pulmonares (5%). La monitorización periódica, mediante PCR cuantitativa, de la carga viral de EBV en sangre periférica puede predecir el desarrollo del linfoma. El tratamiento de la PTLD, además del tratamiento convencional (quimioterapia, radioterapia), se basa en la reducción del tratamiento inmunodepresor. También se ha ensayado con resultados variables el interferón alfa y últimamente se ha utilizado con éxito el rituximab, un anticuerpo monoclonal antilinfocito B (anti-CD20).

Otros tumores

Finalmente, se sabe también que el EBV está relacionado con un amplio subgrupo de linfomas de Hodgkin, leiomiosarcomas en niños trasplantados o con sida, el carcinoma gástrico y algunos linfomas T.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Balfour HH, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. Clin Transl Immunology 2015;4:e33. doi:10.1038/cti.2015.1.

Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. N Engl J Med 2010; 362:1993-2000.

Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH Jr. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. Clin Microbiol Rev 2011;24:193-209.

Steven NM. Epstein-Barr virus latent infection in vivo. Rev Med Virol 1997; 7:97-106.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES CAUSADAS POR POXVIRUS

Capítulo 290

M. J. Martínez Yoldi | M. J. Pinazo Delgado

Los poxvirus pueden infectar a la mayoría de los vertebrados e invertebrados, dando lugar a una serie de enfermedades de importancia tanto para el hombre como para los animales. El ejemplo más conocido es el virus de la viruela, que ocasiona una devastadora enfermedad erradicada en la actualidad. Los poxvirus contienen un gran genoma DNA de doble cadena que codifica para la mayoría de las proteínas necesarias para la replicación viral, por lo que dependen menos que otros virus de la célula infectada. Los poxvirus pertenecen a la familia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 290-1 Principales poxvirus que pueden infectar al ser humano

GÉNERO	ESPECIE	DISTRIBUCIÓN	RESERVORIO
Orthopoxvirus	*Variola*	Mundial	Humanos
	Cowpox	Europa, Asia	Roedores
	Vaccinia	Mundial	Virus vacunal
	Monkeypox	África Central y Occidental	Primates
Parapoxvirus	Virus *orf*	Mundial	Ovejas, cabras
Yatapoxvirus	*Tanapox*	África, EE. UU.	Desconocido
Molluscipoxvirus	*Molluscum contagiosum*	Mundial	Humanos

Poxviridae, son virus de un tamaño variable de entre 220 y 450 nm de longitud y 140 a 260 nm de anchura, están rodeados de una envoltura lipídica y se replican en el citoplasma celular, donde generan inclusiones eosinófilas denominadas *cuerpos de Guarnieri.*
Dentro de los poxvirus encontramos especies propias del ser humano (como *Variola* o el molusco contagioso) y otras que afectan fundamentalmente a animales, pero pueden infectar ocasionalmente al hombre. Los principales poxvirus que pueden afectar al ser humano están recogidos en la tabla 290-1.

VIRUELA *(SMALLPOX)*

CONCEPTO

La viruela es una enfermedad humana cuya erradicación fue declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) hace más de 30 años. Produjo la epidemia más grave de la historia de la humanidad, con una tasa de letalidad del 30%. Su erradicación tuvo lugar gracias al descubrimiento de la vacuna y las campañas de vacunación masiva a nivel mundial.

PATOGENIA Y CUADRO CLÍNICO

La viruela se transmite mediante contacto directo prolongado con lesiones cutáneas infectadas, fluidos corporales o fómites que hayan estado en contacto directo con las personas portadoras del virus *Variola.*
En personas que han recibido la vacuna, la viruela tiene una letalidad inferior al 1%. Tras el contacto con el virus, existe un período de incubación de 7-17 días, en el que la persona es asintomática y no contagiosa. Una vez colonizada la mucosa del tracto respiratorio, el virus pasa a los ganglios linfáticos locales y, tras una breve viremia, se multiplica en el sistema mononuclear fagocítico, resultando una segunda viremia más intensa que precede a la fase prodrómica. El período prodrómico tiene una duración de 2-4 días y se caracteriza por un cuadro de fiebre elevada, malestar general, cefalea y vómitos. En esta fase, la persona puede transmitir la enfermedad, pero no es el punto de mayor contagiosidad, que se da en la siguiente fase, de forma conjunta con el inicio del exantema.
En este punto, el virus invade el epitelio de los capilares de la dermis, para provocar las lesiones cutáneas características de esta enfermedad. Aparecen inicialmente lesiones en la lengua, mucosa oral y orofaringe en forma de enantema. Las lesiones mucosas se ulceran, al tiempo que aparece el exantema cutáneo, teniendo esta fase una duración de unos 4 días, y una aparición progresiva desde la cara a los brazos, piernas, para pasar finalmente a pies y manos (distribución centrífuga), con afectación palmoplantar en unas 24 h, coincidiendo con el período de defervescencia.
A lo largo de la evolución de la enfermedad, todas las lesiones cutáneas se encuentran en un mismo estadio evolutivo. La progresión de las lesiones cutáneas en el tiempo es la siguiente: el exantema descrito comienza como máculas pequeñas y rojizas que evolucionan a pápulas de 2-3 mm de diámetro; al cabo de otras 24-48 h, las pápulas se transforman en vesículas, que se hacen opacas y pustulares; a los 8-10 días, las pústulas se umbilican y se resecan. Las costras cutáneas comienzan a caerse a los 14-16 días desde el inicio dejando una marca característica en la piel, que quedará como cicatriz de forma crónica. Hasta el final de la caída de todas las costras, la persona con viruela puede ser contagiosa.
En personas que no habían recibido la vacuna, la mortalidad de la viruela era del 20% al 50%. La evolución natural de la viruela es la recuperación total o el fallecimiento. En los casos en los que se produce la recuperación, el virus es eliminado completamente del organismo gracias al sistema inmunitario celular, y la recuperación se acompaña de una intensa inmunidad que impide reinfecciones posteriores.

DIAGNÓSTICO

La sospecha clínica es un pilar fundamental en el diagnóstico de la viruela. Antes de su erradicación, el diagnóstico clínico podía ser suficiente. Sin embargo, hoy en día los aspectos fundamentales son el diagnóstico diferencial de lesiones cutáneas compatibles y la confirmación por pruebas de laboratorio específicas. El diagnóstico diferencial incluye lesiones causadas por otros poxvirus, virus del herpes, sífilis secundaria, eritema multiforme y exantema inducido por fármacos. El diagnóstico de laboratorio se debe realizar de manera rápida en laboratorios especializados. Entre las técnicas diagnósticas que se utilizan, destacan la microscopía electrónica, las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (reacción en cadena de la polimerasa [PCR]), el cultivo y la serología. La observación de partículas con la típica morfología de los poxvirus al microscopio electrónico tiene una elevada sensibilidad. Las pruebas de PCR permiten diferenciar distintas especies de poxvirus y son también de gran utilidad. El cultivo permite aislar el virus en varias líneas celulares disponibles, pero debe realizarse en condiciones de máxima bioseguridad. Las técnicas serológicas son, por lo general, demasiado lentas para caracterizar un caso índice, pero pueden ser de utilidad para estudios retrospectivos y epidemiológicos.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

No existe tratamiento específico para la viruela más allá del tratamiento de los síntomas y de soporte, así como el tratamiento antibiótico en caso de sobreinfección bacteriana. Con respecto al uso de fármacos para el tratamiento de la viruela, pese a que no hay recomendaciones basadas en la evidencia, cidofovir y sus análogos, administrados inmediatamente después de la exposición, pueden prevenir la enfermedad por *cowpox, Vaccinia* y *monkeypox.*
Para la prevención de la viruela, la mejor estrategia ha sido la vacunación, hasta el punto de que la enfermedad ha sido erradicada a finales de los años setenta gracias a las campañas masivas de vacunación: si una persona recibe la vacuna antes de ser expuesta al virus, estará protegida frente al mismo (eficacia del 91%-97% y cobertura vacunal establecida de 10 años). Adicionalmente, la vacunación en las 72 h posteriores a la exposición al virus no sólo prevendrá la viruela, sino que reducirá su gravedad en caso de desarrollar la enfermedad en la mayoría de las personas.
La vacuna de la viruela se realiza con el virus vacunal *(Vaccinia),* que es la adaptación de laboratorio del virus *cowpox.* Actualmente no está disponible para toda la población, pero puede solicitarse a las autoridades sanitarias en caso de que exista la sospecha de un caso. Ante tal sospecha se debe realizar la notificación de forma inmediata, y el personal sanitario que atiende al paciente debe guardar medidas estrictas de aislamiento respiratorio y de contacto.
En cuanto a los efectos adversos relacionados con la vacuna, según los resultados de dos estudios que se llevaron a cabo en EE. UU. a finales de los sesenta, las complicaciones graves son poco frecuentes, pero pueden ser fatales. La reacción grave más frecuente fue el eccema *vaccinatum* (10,5%), siendo menos frecuentes la encefalitis aguda (3%) y *vaccina necrosum* (generalmente ocurre en pacientes con trastornos inmunológicos; 1%). Los efectos secundarios cutáneos, desde leves hasta eritema multiforme, son también frecuentes. Al ser una vacuna con virus atenuados, está totalmente contraindicada en personas con alteraciones del sistema inmunitario y mujeres embarazadas.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Se consideran candidatos a la vacunación los siguientes grupos: a) personas presentes en una zona de exposición vírica; b) trabajadores de primera línea y sus familiares que hayan entrado en la zona expuesta o que hayan estado implicados en los procesos de descontaminación, que atiendan a pacientes infectados o a sus muestras biológicas y/o que manejen cadáveres infectados; c) familiares de los trabajadores sanitarios; d) personas con contacto ocasional con ropas u objetos contaminados, y e) contactos de los casos de viruela (previa evaluación).

VIRUELA DE LAS VACAS *(COWPOX)*

El virus de la viruela de las vacas (virus *cowpox*) afecta al hombre cuando se transmite por contacto directo a partir de un huésped infectado a través de soluciones de continuidad de la piel. Los hospedadores más frecuentes de este virus son roedores, pero puede infectar a muchas otras especies, incluyendo gatos, perros, vacas, caballos, primates y el ser humano, así como grandes animales confinados en zoológicos. Desde el punto de vista clínico, se presenta como infección localizada en personas inmunocompetentes, en forma de lesión pustulosa localizada en el sitio de entrada cutáneo que afecta a los linfáticos de la zona. En el ser humano puede presentarse también en forma de lesiones vesiculares, que se localizan preferentemente en los espacios interdigitales de las manos. En el caso de personas inmunodeprimidas, puede dar lugar a una infección diseminada, pudiendo tener un desenlace fatal. En cuanto al diagnóstico, es característica la formación de inclusiones citoplasmáticas de tipo A, que contienen viriones maduros insertados en una matriz con la que se forma la proteína viral tardía ATI en microscopía electrónica. Existen técnicas de PCR para detectar este virus.

El virus *cowpox* fue el utilizado inicialmente por Edward Jenner para proteger a las personas frente a la viruela humana. Dado el uso continuado del mismo, este virus perdió progresivamente gran parte de su virulencia, hasta convertirse en un virus más adecuado para su inoculación humana, recibiendo el nuevo nombre de *virus vacuna* o *Vaccinia.*

La vacunación frente al virus de la viruela humana protege al ser humano adicionalmente de los virus *cowpox* y *monkeypox.*

VIRUELA DEL MONO *(MONKEYPOX)*

Clínicamente similar a la viruela, la viruela del mono es una enfermedad que afecta al ser humano y es causada por el virus *monkeypox,* endémico de África Central y Occidental. El ser humano se contagia por contacto directo durante la manipulación de animales infectados o por contacto directo con las lesiones o con sus fluidos corporales. Otra vía de transmisión es el contacto entre seres humanos, siendo esta vía descrita como la más virulenta. Son hospedadores del virus *monkeypox* las ardillas, las ratas gigantes y algunas especies de primates. Existen dos cepas del virus: I, asociada geográficamente con la cuenca del Congo; II, derivada de África Occidental. Ambas cepas tienen diferente virulencia y transmisibilidad, siendo la cepa I la de mayor letalidad en humanos (~10%). Las manifestaciones clínicas son prácticamente indistinguibles de la viruela, excepto la presencia casi constante de adenopatías submandibulares, cervicales e inguinales en las infecciones por el virus *monkeypox*. El diagnóstico y el tratamiento son similares a los descritos en el caso de la viruela.

VIRUELA DEL CAMELLO *(CAMELPOX)*

El virus *camelpox* causa una enfermedad similar a la viruela en los camellos. Es una enfermedad de distribución amplia y que puede tener un impacto importante en las zonas de cría de estos animales. El virus es genéticamente muy similar al de la viruela humana y es un agente de interés creciente debido a que se han llegado a documentar infecciones en el ser humano. A pesar de que la posibilidad de infecciones en el ser humano debido a la similitud con la viruela ha estado presente, tan sólo han sido bien documentados tres casos en personas recientemente (2011). Ocurrieron en personas que trabajaban habitualmente con camellos durante un brote del virus en estos animales. Solamente sufrieron lesiones cutáneas confinadas a dedos y manos, las cuales evolucionaron por diferentes etapas hacia una costra, sin mayores complicaciones. La sospecha clínica se basa en la aparición de estas lesiones y en el antecedente epidemiológico de la ocupación del paciente en relación con los camellos. El diagnóstico de confirmación se puede llevar a cabo por cultivo, inmunofluorescencia o técnicas moleculares (PCR).

VIRUS *ORF*

El virus *orf* es una zoonosis que afecta fundamentalmente a ovejas y cabras. El ser humano puede adquirir la enfermedad por contacto o manipulación de animales infectados, cuando el virus entra en contacto con heridas o abrasiones en la piel. Esto ocurre generalmente en personas que trabajan con ovejas y cabras. En menos de 1 semana tras la inoculación se pueden reconocer una o varias lesiones cutáneas de varios centímetros de diámetro, generalmente en manos o brazos. La lesión comienza como una pápula que se evoluciona hacia una pústula ulcerada con costra. El diagnóstico es clínico, basado en la apariencia de las lesiones y la historia de exposición a los animales infectados. El diagnóstico puede confirmarse por cultivo, inmunofluorescencia o estudio de una biopsia al microscopio (óptico o electrónico). No se dispone de tratamiento antiviral específico. Las lesiones suelen resolverse en 1 o 2 meses y, aunque es posible la reinfección, no se ha documentado transmisión de persona a persona en condiciones naturales. Las posibles manifestaciones y/o complicaciones incluyen adenopatía, linfangitis, recurrencia de las lesiones, eritema multiforme o sobreinfección bacteriana.

TANAPOX

El virus *tanapox* pertenece al género *Yatapoxvirus* y es una zoonosis que afecta a primates y a humanos. Se ha descrito en cuidadores de primates en EE. UU. y en viajeros a zonas en las cuales es endémico en África (desde Sierra Leona hasta Tanzania). Se transmite mediante la picadura de artrópodos o, de forma pasiva, mediante el transporte pasivo de virus en las patas de insectos, de persona a persona o animal-persona. Los huéspedes intermedios más frecuentes son terneros, corderos, cerdos, cabras, conejos, cobayos y ratones. Desde el punto de vista clínico, la enfermedad comienza con una fase prodrómica de fiebre de más de 38 °C, cefalea, astenia, dolor de espalda y adenopatías de 24-48 h de duración, seguida de la aparición de lesiones cutáneas nodulares de hasta 20 mm, que pueden eclosionar o ulcerarse, dando lugar a infecciones secundarias por contacto, que resuelven en 6-8 semanas. Generalmente se observa sólo una lesión, que coincide con el lugar de entrada del virus, o pueden presentarse en racimo. El diagnóstico diferencial incluye la escabiosis, úlceras tropicales o picaduras de insecto. El diagnóstico de la enfermedad producida por el virus *tanapox* es serológico y clínico; no se describen reacciones cruzadas con *Orthopoxvirus.* No se dispone de tratamiento antiviral específico, por lo que el manejo clínico consiste en proporcionar medidas de soporte y tratamiento sintomático.

MOLUSCO CONTAGIOSO

Es una infección viral autolimitada y benigna de piel y mucosas que afecta al hombre. Su distribución es mundial y está causada por el virus *Molluscum contagiosum* (VMC), que es un DNA virus de la familia *Pox* del cual se conocen cuatro serotipos. Afecta generalmente a niños de entre 1 y 12 años (VMC I, que es a su vez el más prevalente) y a adultos, sobre todo inmunodeprimidos (VMC II). La transmisión se produce a través del contacto directo con un área de piel y/o mucosa infectada, incluyendo contacto sexual, a través de fómites, o inoculación, como ocurre en el caso de los tatuajes.

El período de incubación es de 2-8 semanas, pero puede extenderse hasta 18 meses. El cuadro clínico se caracteriza por la aparición de pequeñas pápulas umbilicadas indoloras, en ocasiones pruriginosas, de consistencia firme que se denominan *moluscos* en piel o las mucosas expuestas en los niños (cara, cuello, axilas, brazos, manos y mucosa oral) y en regiones genitales en los adultos. Las lesiones pueden ser solitarias o múltiples. En la umbilicación, la lesión contiene un tapón central de cera blanco en el que está presente el virus. El diagnóstico

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de esta infección es clínico, pero el examen histopatológico puede ser de ayuda en los casos en los que la clínica no es tan clara (hiperplasia lobular de la epidermis, acantosis, inclusiones de Henderson-Paterson). Los viriones pueden visualizarse también con la tinción de Giemsa, Gram, Wright, KOH al 10% y Papanicolaou. Se puede realizar diagnóstico serológico de la infección mediante la detección de IgM, y el virus puede ser detectado y categorizado mediante PCR en lesiones cutáneas.

El diagnóstico diferencial, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, incluye el carcinoma de células basales, queratoacantoma, la enfermedad de Darier, nevo epitelial, dermatitis atópica, criptococosis e histoplasmosis. En personas inmunocompetentes, la infección es autolimitada (6-18 meses). En personas con inmunodepresión, el virus se considera una infección oportunista y el cuadro clínico puede ser generalizado, produciendo deformaciones en cara y parte superior del cuerpo. En esos casos, se recomienda tratamiento de raspado quirúrgico con solución yodada, crioterapia con nitrógeno líquido, hielo seco, electrodesecación o cirugía láser pulsada. La escisión quirúrgica puede dejar cicatriz. Las lesiones extensas pueden tratarse con antivirales como cidofovir o inyecciones intralesionales de difenciprona, con las que se consigue una regresión parcial y, en ocasiones, completa de las lesiones en pacientes con infección por el HIV.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Basdag H, Rainer BM, Cohen BA. Molluscum contagiosum: to treat or not to treat? Experience with 170 children in an outpatient clinic setting in the northeastern United States. Pediatr Dermatol 2015;32:353-7.

Breman JG, Henderson DA. Diagnosis and management of smallpox. N Engl J Med 2002;346:1300-8.

Haller SL, Peng C, McFadden G, Rothenburg S. Poxviruses and the evolution of host range and virulence. Infect Genet Evol 2014;21:15-40.

Joseph RH, Haddad FA, Matthews AL, Maroufi A, Monroe B, Reynolds M. Erythema multiforme after orf virus infection: a report of two cases and literature review. Epidemiol Infect 2015;143:385-90.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES CAUSADAS POR PARVOVIRUS

Capítulo 291

J. M. Echevarría Mayo | M.ª Á. Marcos Maeso

La familia *Parvoviridae* está constituida por un grupo de virus de pequeño tamaño (20-22 nm de diámetro), de simetría icosaédrica y poseedores de un genoma de DNA monocatenario de 5000 pares de bases. Los viriones son muy estables y resistentes a la inactivación. La subfamilia *Parvovirinae* incluye varios géneros (tabla 291-1), algunos de los cuales contienen virus capaces de infectar al hombre; el género *Dependoparvovirus,* que agrupa una serie de virus defectivos e incluye varios virus satélites de adenovirus que se han aislado en el hombre y que no se han podido asociar a ninguna afección conocida; el género *Erythroparvovirus,* que engloba al parvovirus humano B19 (PVB19), recientemente renombrado con el nombre sistemático de eritroparvovirus de primate 1; el género *Bocaparvovirus,* con virus causantes de infección respiratoria aguda; el género *Protoparvovirus,* con el protoparvovirus de primate de tipo 1, antes denominado *Bufavirus*, asociado a cuadros diarreicos; el género *Tetraparvovirus*, con el tetraparvovirus de primate de tipo 1, anteriormente denominado *parvovirus 4* (incluido el antes llamado *parvovirus 5* como uno de sus genotipos), que puede infectar al ser humano sin que se le haya atribuido hasta el momento ninguna importancia como patógeno. Finalmente, los géneros *Ambdoparvovirus, Aveparvovirus* y *Copiparvovirus* no incluyen virus que infecten al ser humano, al igual que toda la subfamilia *Densovirinae* (v. tabla 291-1).

INFECCIONES CAUSADAS POR PARVOVIRUS B19

Anteriormente ya se habían descrito tres variantes nuevas (V9, A6 y LaLi), que han llevado recientemente a la actual subdivisión en tres genotipos: el 1, mayoritario; el 2 (A6 y LaLi), muy escaso actualmente pero que pudo ser el dominante en el pasado, y el 3 (V9), aparentemente endémico de algunas regiones de África.

PATOGENIA

El PVB19 exhibe un tropismo característico por las células eritroides que viene determinado por la naturaleza de su receptor celular (antígeno sanguíneo P), presente en las células de la serie roja. Aunque este globósido se encuentra también en muchos otros tejidos de origen mesodérmico, el hecho de que el PVB19 carezca de una DNA polimerasa propia y sólo pueda, por tanto, reproducirse en células en división determina su mayor tropismo por los de proliferación más activa, como el eritropoyético y los tejidos fetales.

Tabla 291-1 Familia *Parvoviridae*

SUBFAMILIA	GÉNERO	ESPECIES EN EL SER HUMANO	IMPLICACIÓN CLÍNICA
Parvovirinae	*Erythroparvovirus*	Eritroparvovirus de primate 1 (parvovirus B19; tres genotipos)	Eritema infeccioso Anemia transitoria Anemia crónica Artritis persistente Aborto, otros
	Bocaparvovirus	Bocaparvovirus de primate 1 y 2 (bocavirus humanos)	Infección respiratoria Gastroenteritis
	Protoparvovirus	Protoparvovirus de primate 1 (bufavirus)	Diarrea
	Tetraparvovirus	Tetraparvovirus de primate 1 (parvovirus humano 4)	No
	Dependovirus	Dependoparvovirus adenoasociado A y B	No
	Amdoparvovirus, Aveparvovirus, Copiparvovirus	No	No
Densovirinae		No	No

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La infección primaria aguda por PVB19 se desarrolla típicamente en dos fases. La primera sucede dentro de las 2 semanas que siguen a la infección, se corresponde con la máxima replicación vírica y origina fiebre, síntomas sistémicos inespecíficos (astenia, mialgias) y algunas alteraciones analíticas características (reticulocitopenia marcada, linfopenia, neutropenia y trombocitopenia). La segunda acontece durante la siguiente semana y provoca la aparición de un exantema acompañado de artralgias que sucede después de iniciada la respuesta inmunitaria humoral, y responde a un fenómeno inmunopatológico mediado por deposición de inmunocomplejos. La depleción transitoria de precursores eritropoyéticos que tiene lugar en la primera fase responde al efecto directo de la replicación vírica y a la citotoxicidad que, de por sí, posee la proteína no estructural. Cuando afecta a pacientes con anemia hemolítica crónica puede causar crisis aplásicas graves. Durante esta fase, la alta viremia facilita la transmisión transplacentaria del PVB19 al feto en desarrollo y la producción de lesiones derivadas de la replicación del virus en los tejidos eritropoyéticos fetales para provocar anemia e insuficiencia cardíaca que puede llevar a hidropesía y a muerte fetal. En pacientes inmunodeprimidos, el PVB19 puede persistir y originar cuadros de anemia crónica debidos a una aplasia pura de células rojas, como consecuencia de una replicación vírica continua. En ciertos casos, esta persistencia se produce en pacientes inmunocompetentes y origina cuadros de artropatía crónica. Por otra parte, la presencia de genoma vírico en diferentes tejidos es un hecho frecuente en población sana con marcadores de infección pasada.

EPIDEMIOLOGÍA

La transmisión del PVB19 es principalmente respiratoria, si bien su elevada resistencia a la inactivación no permite descartar la transmisión a través de fómites. La fuente principal de virus es la orofaringe de los pacientes que sufren infección aguda, especialmente en los días anteriores a la aparición de los síntomas clínicos. La contagiosidad es muy elevada, por lo que es un agente ubicuo y de elevada seroprevalencia, que puede alcanzar cifras de hasta el 90% en edades avanzadas. No obstante, el 35% de las mujeres españolas en edad fértil es susceptible, por lo que la población en riesgo de infectarse y transmitir la infección al feto es amplia. Aunque las infecciones por PVB19 suceden durante todo el año, los casos tienden a acumularse en primavera y verano. La incidencia oscila mucho de un año a otro y se observa una periodicidad trianual o tetraanual. La posible transmisión del PVB19 a través de sangre y hemoderivados ha llevado ya a establecer controles obligatorios para presencia de este virus en el plasma de uso transfusional. En los hemoderivados fabricados a partir de mezclas de miles de unidades de plasma, la frecuencia de detección del DNA del PVB19 es muy alta; se desconoce si esto refleja la presencia de virus infeccioso.

CUADRO CLÍNICO

Eritema infeccioso

También conocido como *megaloeritema epidémico* o *quinta enfermedad,* es la expresión clínica habitual de la infección primaria aguda por el PVB19 y uno de los exantemas típicos de la infancia. Su descripción se desarrolla en el capítulo 296, Sarampión, rubéola y otras viriasis exantemáticas.

Poliartritis

Alrededor del 60% de los adultos y el 10% de los niños con infección primaria aguda por PVB19 manifiestan síntomas articulares agudos, múltiples y simétricos, que pueden presentarse en ausencia de exantema. Habitualmente ceden en pocos días, aunque pueden prolongarse durante semanas o meses, e incluso seguir un curso crónico.

Aplasia medular aguda en pacientes con enfermedades hematológicas de base

Puede suceder cuando estos pacientes se infectan por primera vez por PVB19. Se produce astenia y palidez, y suelen referirse síntomas sistémicos inespecíficos en los días previos. Generalmente, el cuadro es autolimitado, pero puede requerir transfusión de sangre y, en ocasiones, compromete la vida.

Anemia crónica del paciente con inmunodepresión

Se trata de una aplasia pura de células rojas, similar a la anterior pero de curso persistente o intermitente. El exantema siempre falta, y sólo se ha documentado tras la administración de γ-globulina. Afecta típicamente a niños con leucemia linfoblástica, receptores de trasplante de médula ósea u órgano sólido y pacientes con sida o inmunodeficiencias congénitas, si bien se han descrito casos en pacientes sin inmunodepresión conocida.

Infección congénita

En un estudio prospectivo de 1018 mujeres embarazadas con infección por parvovirus B19, el riesgo de muerte fetal se redujo a las primeras 20 semanas de embarazo, período en el que fue del 11%. Además, se estimó en un 3,9% el riesgo de *hydrops fetalis* tras infección aguda durante el embarazo, con un incremento significativo de riesgo (7,1%) entre las semanas 13 y 20 en coincidencia con la fase hepática de la hematopoyesis fetal. En los embarazos a término, muy raramente se manifiestan anomalías en el momento del nacimiento ni se desarrollan a largo plazo, si bien se conocen casos que desarrollaron infección persistente y anemia crónica.

Otras manifestaciones

La infección por PVB19 se ha relacionado con una gran variedad de cuadros clínicos, como síndrome de guante y calcetín, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemofagocítico con adenopatías, neutropenia autoinmunitaria crónica, varios tipos de vasculitis necrosante, hepatitis asociada a anemia aplásica, miocarditis, distintas encefalopatías y síndrome de fatiga crónica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de laboratorio descansa principalmente en la detección de IgM específica. Las reacciones inespecíficas en esta prueba son frecuentes y los reactivos que se utilizarán deben elegirse cuidadosamente. La seroconversión para anticuerpos IgG confirma el diagnóstico, aunque lo retrasa varias semanas. La detección de secuencias del DNA vírico en suero mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) complementa el diagnóstico serológico y es imprescindible cuando se trata de pacientes inmunodeprimidos o de infecciones crónicas. En el diagnóstico prenatal, la PCR en líquido amniótico es superior en rendimiento a la detección de IgM específica en sangre fetal. En las artropatías se puede utilizar también para detectar virus en líquido sinovial, aunque no se aconseja en tejidos sinoviales, ya que estos y la médula ósea pueden rendir resultados positivos en individuos sanos.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

La infección aguda por PVB19 es autolimitada, y sólo se requieren transfusiones de forma transitoria en caso de crisis aplásica. Las infecciones crónicas pueden tratarse con γ-globulina i.v., por lo general en dosis de 0,4 g/kg de peso y día. Se suele obtener mejoría en casi todos los casos, pero puede ser transitoria y requerir ciclos repetidos de tratamiento. Es aconsejable monitorizar la presencia del DNA vírico en suero mediante PCR, ya que permite iniciar precozmente un nuevo ciclo. En los casos de *hydrops fetalis,* la transfusión intrauterina evita eficazmente la muerte fetal. Las cápsides obtenidas por recombinación genética, que son la base de los actuales métodos serológicos de diagnóstico, han resultado ser inmunógenas en modelos animales y podrían constituir, en un futuro, vacunas seguras y eficaces frente al PVB19.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Broliden K, Tolfvenstam T, Norbeck O. Clinical aspects of parvovirus B19 infection. J Intern Med 2006;260:285-304.

Brown KE. The expanding range of parvoviruses which infect humans. Rev Med Virol 2010;20:231-44.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

POLIOMIELITIS Y OTRAS INFECCIONES CAUSADAS POR ENTEROVIRUS

Capítulo 292

C. Rodrigo Gonzalo de Liria

ETIOLOGÍA

El género *Enterovirus* forma parte de la familia *Picornaviridae*. Los enterovirus (HEV) son virus icosaédricos, de 22-30 nm de diámetro, cuyo ácido nucleico (RNA monocatenario) está constituido por unos 7000 a 8800 nucleótidos que codifican una poliproteína que da lugar a once proteínas, cinco de ellas estructurales y el resto necesarias para el proceso de replicación vírica. El ácido nucleico está rodeado tan sólo por una cubierta proteica que constituye la cápside vírica, la cual está formada por 60 subunidades, llamadas *protómeros,* constituidas por cuatro proteínas diferentes, denominadas *VP1, 2, 3* y *4* (en orden decreciente de tamaño). La existencia de pequeñas diferencias en la constitución de estas proteínas, especialmente la VP1, permite distinguir diferentes tipos antigénicos o serotipos de picornavirus. Son resistentes a la inactivación por los disolventes lipídicos, incluido el alcohol. Se inactivan por el formol, el hipoclorito sódico, los rayos ultravioleta y la desecación. Son termolábiles y se inactivan rápidamente a 50 °C, pero se mantienen viables varios días a temperatura ambiente, varias semanas a 4 °C y varios años en congelación.

CLASIFICACIÓN

Los enterovirus se clasificaron inicialmente en cuatro grupos, según la producción de enfermedad en el hombre y la virulencia y patogenicidad en la inoculación intracraneal en ratones recién nacidos y se denominaron *poliovirus* (PV), *coxsackievirus* (o virus de Coxsackie) *A* (CV-A), *coxsackievirus B* (CV-B) y *echovirus* (o virus ECHO) (E). Actualmente se clasifican en cuatro especies: A, B, C y D, según sus propiedades biológicas y genéticas (tabla 292-1). En total, más de 100 serotipos diferentes de enterovirus. Los estudios de secuenciación han demostrado que los echovirus 22 y 23 se diferencian significativamente del resto de los enterovirus y han pasado a formar parte de un nuevo género dentro de la familia *Picornaviridae:* los *parechovirus humanos* (HPEV). El echovirus 22 es denominado parechovirus 1 (HPEV1) y el echovirus 23 corresponde al parechovirus 2 (HPEV2). En los últimos años se han identificado hasta 16 parechovirus diferentes.

Tabla 292-1 Clasificación de los enterovirus humanos

ESPECIES	SEROTIPOS	ABREVIATURA
Enterovirus humano A (17 serotipos)	CV-A2-8, CV-A10, CV-A12, CV-A14, CV-A16, EV-71, EV-76, EV-89-92	HEV-A
Enterovirus humano B (56 serotipos)	CV-A9, CV-B1-6, E-1-7, E-9, E-11-21, E-24-27, E-29-33, EV-69, EV-73-75, EV-77-88, EV-93, EV-97-98, EV-100-101	HEV-B
Enterovirus humano C (16 serotipos)	CV-A1, CV-A11, CV-A13, CV-A17, CV-A19-22, CV-A24, EV-95-96, EV-99, EV-102, PV-1-3	HEV-C
Enterovirus humano D (3 serotipos)	EV-68, EV-70, EV-94	HEV-D

CV: coxsackievirus; E: echovirus; EV: enterovirus; PV: poliovirus.

POLIOVIRUS

Se multiplican en el tubo digestivo del ser humano y de varios primates subhumanos, pero su rasgo fundamental es que su inoculación directa al sistema nervioso central (SNC) produce lesiones histopatológicas características. Existen tres serotipos diferentes: PV-1, PV-2 y PV-3. Los poliovirus pertenecen a la especie denominada *enterovirus humano C.*

COXSACKIEVIRUS

Virón de aspecto icosaédrico sin cubierta, de 20-30 nm de diámetro, RNA monocatenario linear, de polaridad positiva. Se distinguen dos subgrupos: A y B. Dentro del A se diferencian 23 serotipos (CV-A1-22, VC-A24) y en el B, 6 serotipos (CV-B1-6).

ECHOVIRUS *(ENTERIC CYTOPATHIC HUMAN ORPHAN)*

Se conocen al menos 28 serotipos diferentes (E-1-7, E-9, E-11-21, E-24-27, E-29-33) capaces de producir una amplia gama de manifestaciones clínicas. Son inmunológicamente distintos de los poliovirus, y no son patógenos para el ratón lactante ni para el sistema nervioso de los primates, a diferencia, respectivamente, de los coxsackievirus y de los poliovirus.

ENTEROVIRUS 68-102

La expresión clínica de la infección es variada y ocasiona cuadros clínicos similares a los producidos por otros enterovirus. El rinovirus humano (HRV) 87 ha sido reclasificado como EV-68. La distribución geográfica de estos nuevos enterovirus es variable; algunos como el EV-68 y el EV-69 se distribuyen en zonas concretas de Norteamérica, mientras que los enterovirus EV-70 y EV 71 tienen una distribución prácticamente universal, si bien este último es especialmente prevalente en las regiones del Pacífico asiático. El *enterovirus* 72 corresponde al virus de la hepatitis A y en la actualidad constituye un género aparte denominado *Hepatovirus.*

EPIDEMIOLOGÍA

Los enterovirus muestran una distribución universal cuya frecuencia varía ampliamente en función de la edad, el estado socioeconómico de la población, el clima y la estación anual. Las tres cuartas partes de las infecciones suceden en niños menores de 15 años de edad y son, en general, más frecuentes en las poblaciones de bajo nivel socioeconómico que en las de clase alta o media, lo cual es debido a las peores condiciones higiénicas, al hacinamiento y a las mayores oportunidades de contaminación fecal que presentan los grupos sociales más desfavorecidos. La frecuencia de estas infecciones es mayor en áreas tropicales, y se encuentran a lo largo de todo el año, mientras que en climas templados predominan en el verano y el otoño.

La transmisión de los enterovirus se produce fundamentalmente por la vía fecal-oral. La vía aérea es la principal vía de transmisión en las infecciones causadas por CA-V21. Excepcionalmente la transmisión puede ocurrir a través de los dedos, material quirúrgico o fómites contaminados en el caso de la infección por E-70, causante de la conjuntivitis hemorrágica aguda.

En el ámbito familiar, la infección por enterovirus es introducida por los niños quienes, además, son los que con mayor facilidad la propagan por su falta de higiene. En las familias, el número de casos secundarios entre los miembros susceptibles puede alcanzar el 90%-100% para los poliovirus salvajes, el 76% para los coxsackievirus y el 50% para los

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

echovirus. Las reinfecciones no son raras, pero suelen ser asintomáticas y la duración de la excreción fecal del virus es corta.

RESPUESTA INMUNITARIA

Alrededor de 3 días después del comienzo de la infección empieza a manifestarse la respuesta específica de anticuerpos. Las primeras inmunoglobulinas en aparecer son las IgA secretoras que se encuentran en la saliva y en las secreciones del tubo digestivo. Poco después aparece la IgM en el suero, y alrededor de la segunda semana del comienzo de la infección hacen su aparición las IgG, que son anticuerpos neutralizantes y que otorgan al huésped inmunidad permanente específica de tipo.

Los recién nacidos quedan protegidos de estas infecciones durante los primeros 3-6 meses de vida debido al paso transplacentario de las IgG maternas específicas y a la IgA que llega al tubo digestivo desde el calostro cuando los niños son alimentados con lactancia materna.

INFECCIONES CAUSADAS POR POLIOVIRUS: POLIOMIELITIS

CONCEPTO

La infección por poliovirus es una infección aguda, altamente contagiosa, cuya evolución natural varía desde una infección asintomática o manifestaciones clínicas inespecíficas de tipo respiratorio o intestinal, una meningitis linfocitaria, hasta una forma paralítica con graves secuelas motoras, la poliomielitis.

ETIOPATOGENIA

La poliomielitis es una enfermedad producida por el poliovirus, del que se han descrito tres serotipos antigénicamente diferentes y frente a los que no existe inmunidad cruzada: serotipo 1, 2 y 3. El poliovirus es muy resistente a la acción del éter, el alcohol y el fenol. Se destruye con facilidad mediante la cloración, el calor a 60 °C, la formalina y el yodo. Con anterioridad a la era vacunal, la mayor parte de los casos de enfermedad paralítica eran causados por el serotipo 1. Los poliovirus penetran en el organismo humano por vía oral o nasofaríngea, se multiplican en el tejido linfoide de la faringe y alcanzan el intestino, donde se replican en las placas de Peyer, para eliminarse en grandes cantidades por las heces. Rápidamente la infección se extiende a los ganglios linfáticos regionales, alcanza el torrente sanguíneo y da lugar a una viremia escasa y transitoria que permite a los enterovirus alcanzar las células del sistema mononuclear fagocítico de los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado y la médula ósea, en donde se multiplican de nuevo. A los 3-5 días de la exposición los poliovirus pueden ser aislados de sangre, faringe y heces. En la mayoría de los casos la reacción inmunológica del huésped determina la producción de anticuerpos neutralizantes específicos que bloquean al virus y frenan el proceso patológico, lo que determina que la mayoría de las infecciones por enterovirus sean poco sintomáticas o asintomáticas. Sin embargo, en una minoría de personas infectadas la replicación vírica en el sistema mononuclear-fagocítico progresa y se produce una segunda viremia, abundante y prolongada, que disemina el virus por todo el organismo y permite al poliovirus alcanzar y lesionar las células y los órganos diana, con lo que originan lesiones inflamatorias y de necrosis en las neuronas de la sustancia gris del cerebro y, sobre todo, de las neuronas motoras de la médula espinal. Los poliovirus invaden sólo cierto tipo de células nerviosas, generalmente las neuronas del asta anterior de la médula espinal, pero en casos graves pueden afectarse también el sistema reticular cerebral, los núcleos vestibulares y cerebelosos y los ganglios dorsales posteriores. Las lesiones afectan fundamentalmente a la sustancia gris del asta anterior de la médula espinal y los núcleos motores de la protuberancia y el bulbo.

EPIDEMIOLOGÍA

El ser humano es el único huésped y constituye el reservorio natural de los poliovirus, aunque también puede propagarse en algunos primates (chimpancés), por lo que la fuente de infección es el ser humano, especialmente los niños pequeños. El virus se elimina fundamentalmente por las heces y se transmite por vía fecal-oral por contacto directo o por objetos contaminados, aguas o alimentos. En menor cuantía puede transmitirse por secreciones orofaríngeas. El virus persiste alrededor de 1 semana en la faringe tras el comienzo de la enfermedad y se elimina por el intestino durante 1 o 2 semanas; en algunos casos puede eliminarse durante semanas e incluso meses. Los niños suelen estar más predispuestos a la infección que los adultos. En condiciones higiénicas deficientes se adquiere a edades más tempranas; sin embargo, la parálisis es más frecuente cuando la infección afecta a niños mayores o adultos. La tasa de casos mortales es variable y la mayor incidencia se da en pacientes mayores.

En la era prevacunal, la mayor incidencia de enfermedad ocurría en las zonas templadas y en los países más desarrollados. Actualmente, en los lugares con alta cobertura de vacunación antipoliomielítica los casos de polio paralítica se observan más bien entre los grupos que no han sido inmunizados, en su mayoría grupos sociales marginados, preescolares de clases sociales bajas y personas pertenecientes a familias que se oponen a la inmunización (se han producido brotes de poliomielitis en miembros de sectas religiosas de Holanda, Canadá y EE. UU.).

Desde el año 2006 la poliomielitis era endémica en sólo cuatro países, y los principales retos epidemiológicos eran las bolsas persistentes de transmisión de la poliomielitis en el norte de la India, el norte de Nigeria y la frontera entre Afganistán y Pakistán. Desde octubre de 2010 la India no ha vuelto a tener casos de polio, por lo que sólo quedan tres países endémicos (Pakistán, Afganistán y Nigeria), en comparación con los 125 países que había en 1988. Pero en los últimos años está ocurriendo un aumento del número de casos de enfermedad debida a poliovirus natural, de tal forma que en 2013 hubo 389 casos (el 41% de ellos en países endémicos) y en 2014 hubo 359 casos (el 91% en países endémicos). En 2014 ya se diferencian los casos producidos por poliovirus natural (359) y por poliovirus derivado de la vacuna oral (55 casos: 30 en Nigeria, 22 en Pakistán, 2 en Sudán del Sur y 1 en Madagascar).

No se han detectado casos de polio debido al serotipo 2 salvaje desde el año 2000 (el último caso se detectó en la India en 1999), por lo que se considera erradicado, ni de serotipo 3 natural desde 2013, de forma que todos los casos de polio por virus natural son debidos al serotipo 1. Los casos ocasionados por cepas vacunales son fundamentalmente por el tipo 2 (54 casos en 2014).

En la actualidad, la cobertura vacunal antipoliomielítica es superior al 95% de la población infantil española y prácticamente no existe ningún riesgo de padecer una poliomielitis paralítica por virus salvaje en nuestro medio.

CUADRO CLÍNICO

El período de incubación oscila entre 7 y 14 días desde el momento del contagio hasta el inicio de las manifestaciones clínicas. Cuando una persona susceptible es infectada por poliovirus puede producirse una de las siguientes formas clínicas:

- *Infección asintomática* (90%-95% de los casos).
- *Infección abortiva o menor* (4%-8% de los casos). Las manifestaciones clínicas son vagas, duran de 1 a 3 días y semejan un cuadro vírico inespecífico con manifestaciones de fiebre, malestar general, cefalea, odinofagia, decaimiento, anorexia, vómitos, dolor abdominal y, ocasionalmente, diarrea o estreñimiento.
- *Poliomielitis no paralítica* (1%-2% de los casos). El cuadro clínico se caracteriza por un curso bifásico en el que, tras las manifestaciones clínicas de la forma abortiva y tras un período de latencia de unos 4 días, aparece una meningitis de etiología vírica, con aumento de proteínas, glucosa normal y pleocitosis de predominio linfomononuclear. La enfermedad dura de 2 a 10 días, con recuperación completa en la mayoría de los pacientes.
- *Poliomielitis paralítica* (menos del 1% de los casos). Clínicamente cursa con las manifestaciones iniciales inespecíficas, seguidas del síndrome clínico de la poliomielitis no paralítica, y después aparecen manifestaciones musculares y neurológicas periféricas. De forma súbita llega el período paralítico: parálisis flácidas con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

hipotonía (que puede estar enmascarada en los primeros momentos por el espasmo muscular y el dolor a la exploración) y arreflexia; hay atrofia muscular precoz que aumenta a lo largo de la evolución. Las parálisis son de predominio proximal con afección preferente de los músculos cercanos a la raíz de los miembros y de carácter asimétrico. La localización más frecuente es en las extremidades, sobre todo las inferiores, en forma de tetraplejía, paraplejía o monoplejía. La lesión de la médula cervicodorsal puede ocasionar parálisis del diafragma y de los músculos intercostales e insuficiencia respiratoria. En la *poliomielitis paralítica bulbar* se observa afección de los pares craneales, especialmente del IX, X y XII, con disfagia, voz nasal, regurgitación nasal y dificultad respiratoria por acumulación de las secreciones faríngeas o por afección del centro respiratorio.

Se estima que el 25% de los pacientes se recuperan completamente, otro 25% quedan con debilidad muscular y leves atrofias que ocasionan escasa alteración funcional, y el 50% restante permanecen de manera definitiva con secuelas funcionalmente importantes.

Síndrome pospoliomielitis

Se trata de una afección neurológica secundaria a una infección por poliovirus, incluida dentro del grupo de las enfermedades de motoneurona, que se caracteriza por fatiga, debilidad muscular progresiva con pérdida de función y dolor, que aparece exclusivamente en pacientes que padecieron la enfermedad de la poliomielitis después de un cierto número de años. Los síntomas pueden aparecer entre 30 y 40 años después de la fase aguda de la enfermedad y se caracterizan por fatiga, astenia y la debilidad muscular progresiva con pérdida de función acompañada de dolor en músculos y articulaciones. Con menor frecuencia se observa atrofia muscular, problemas respiratorios y dificultades en la deglución. El diagnóstico es clínico y se basa en los antecedentes de poliomielitis, la exploración neurológica y pruebas complementarias (RM, estudios electrofisiológicos, biopsia muscular) encaminadas a descartar otras posibles causas de enfermedad. No existen ni un tratamiento farmacológico eficaz ni medidas específicas de prevención.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de certeza de las infecciones por poliovirus se establece mediante cultivo virológico de muestras de heces, secreciones faríngeas o líquido cefalorraquídeo (LCR), o mediante amplificación de ácidos nucleicos (reacción en cadena de la polimerasa [PCR]).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La meningitis aséptica causada por poliovirus es clínicamente indistinguible de la causada por otros agentes víricos. En las formas de poliomielitis paralítica el diagnóstico clínico diferencial debe establecerse fundamentalmente con otras parálisis flácidas, principalmente con el síndrome de Guillain-Barré y la mielitis transversa aguda (tabla 292-2). Algunos enterovirus (diversos serotipos de coxsackievirus, echovirus y enterovirus 71) y parechovirus están implicados en la etiología de parálisis flácidas clínicamente similares, aunque de menor expresividad clínica y mejor pronóstico que las producidas por poliovirus.

TRATAMIENTO

No se dispone de tratamiento antivírico específico contra las infecciones por poliovirus. En la práctica el tratamiento es sintomático y de soporte. En la fase aguda de la poliomielitis paralítica, los pacientes deben ser hospitalizados, aislados y sometidos a vigilancia continua en un ambiente tranquilo, en reposo y asistidos por un equipo multidisciplinario.

PREVENCIÓN

La vacunación contra los poliovirus está disponible desde hace más de 40 años en forma de vacunas trivalentes (serotipos 1, 2 y 3) de virus polio atenuados (vacuna Sabin) por vía oral (VPO) o de virus polio inactivados (vacuna Salk) por vía inyectable (VPI). Ambas vacunas han mostrado eficacia elevada en la prevención de la poliomielitis y en la erradicación de la misma en muchos países del mundo.

La VPO ha sido la vacuna utilizada masivamente en niños en la mayoría de los países. Tiene la ventaja de producir inmunidad local intestinal a través del desarrollo de IgA secretora específica (con control de la circulación del virus salvaje en la comunidad), de conferir inmunidad duradera, ser barata y tener fácil administración, lo que permite una elevada cumplimentación. Como inconveniente, la VPO presenta un riesgo bajo de causar poliomielitis paralítica en un niño sano, en sus contactos o en personas inmunodeprimidas, lo que se conoce con el nombre de *poliomielitis asociada a la vacuna.*

La VPI se administra por vía subcutánea o intramuscular. La formulación actual está mejorada (es más inmunógena) con respecto a la inicial de Salk y es la vacuna utilizada para la inmunización en España y en la gran mayoría de los países industrializados. Tiene la ventaja de no presentar el riesgo de desarrollar un cuadro de poliomielitis asociada a la vacuna y de que puede ser administrada en forma de vacuna combinada en un solo pinchazo con otras vacunas del calendario vacunal infantil (vacunas combinadas pentavalentes y hexavalentes).

La vacunación antipoliomielítica se administra de forma sistemática en el calendario vacunal infantil de todos los países del mundo. En España, el inicio de la administración de la vacuna se hace a partir de los 2 meses de edad, mediante una serie primaria de tres dosis separadas entre sí de 4 a 8 semanas durante el primer año de vida y una dosis de recuerdo a los 15-18 meses de edad.

INFECCIONES CAUSADAS POR ENTEROVIRUS NO POLIOMIELITIS

Los enterovirus no poliomielitis comparten muchas de las características de los poliovirus. Desde el punto de vista clínico, el espectro de enfermedades que producen es muy variado, la mayor parte de las infecciones son asintomáticas o dan lugar a procesos febriles inespecíficos.

En otras ocasiones se presentan con síndromes clínicos mejor caracterizados en los que es posible asociar el tipo de enterovirus con las manifestaciones clínicas. El diagnóstico de certeza es siempre virológico, no sólo para establecer el diagnóstico etiológico de infección, sino

Tabla 292-2 Aspectos clínicos diferenciales entre poliomielitis, síndrome de Guillain-Barré y mielitis transversa

SIGNOS Y SÍNTOMAS	POLIOMIELITIS	SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ	MIELITIS TRANSVERSA
Fiebre al inicio de la parálisis	Sí	No	Sí/no
Síndrome meníngeo	Generalmente sí	15%-50%	No
Parálisis	Asimétrica	Simétrica y ascendente	Simétrica y estacionaria
Sensibilidad	Conservada	A veces disminuida	Disminuida
Parestesias	Raro	Frecuente	Frecuente
Parálisis residual	Sí	No	Sí/no
Reflejos osteotendinosos	Disminuidos o abolidos	Disminuidos	Abolidos
Líquido cefalorraquídeo	Pleocitosis, proteínas normales o ligeramente elevadas	Celularidad normal, proteínas muy elevadas	Proteínas ligeramente elevadas

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 292-3 Procesos asociados con los enterovirus

ENFERMEDAD	SEROTIPOS PREDOMINANTES
Parálisis flácidas	Polio (1-3). Coxsackievirus A (7, 9, 10). Coxsackievirus B (1-5). Enterovirus 71
Meningitis asépticas	Coxsackievirus A (9). Coxsackievirus B (2, 5). Echovirus (4, 5, 6, 7, 9, 11, 19, 30). Enterovirus 75
Meningoencefalitis	Coxsackievirus A (4, 9, 11, 15). Coxsackievirus B (2, 3, 5, 6). Echovirus (6, 9). Enterovirus 71
Herpangina	Coxsackievirus A (1-10, 16, 22). Coxsackievirus B (1-5). Echovirus (3, 6, 9, 16-17, 25, 30)
Pleurodinia	Coxsackievirus A (4, 6, 9, 10). Coxsackievirus B (1-6). Echovirus (1, 6, 9, 16, 19)
Miocarditis	Coxsackievirus A (4, 16). Coxsackievirus B (2-5). Echovirus (9)
Enfermedad boca-mano-pie	Coxsackievirus A (5, 7, 9, 10, 16). Coxsackievirus B (2-5). Enterovirus 71
Exantema	Coxsackievirus A y B (múltiples serotipos). Echovirus (especialmente 9, 16)
Infección neonatal	Coxsackievirus B (1-5). Echovirus (11, 18)
Conjuntivitis hemorrágica	Coxsackievirus A (24). Enterovirus 70
Infección de las vías respiratorias altas	Coxsackievirus A (10, 21, 24). Coxsackievirus B (2). Echovirus (múltiples serotipos)
Infección de las vías respiratorias bajas y exacerbaciones asmáticas	Enterovirus D68
Fiebre sin foco	Coxsackievirus A y B. Echovirus (múltiples serotipos)

también para determinar el serotipo implicado, ya que la mayor parte de las entidades clínicas pueden ser debidas a diferentes enterovirus (tabla 292-3). A continuación se comentan algunos de los procesos clínicos más característicos.

HERPANGINA

Se trata de una enfermedad causada habitualmente por coxsackievirus A (serotipos 1-10, 16 y 22). Con menor frecuencia se han aislado otros enterovirus del grupo coxsackievirus B (1-5) y echovirus (tipos 3, 6, 9, 16, 17, 25 y 30). Afecta principalmente a niños de 3 a 10 años de edad y se caracteriza por un cuadro clínico consistente en fiebre elevada de aparición brusca, cefalea, odinofagia, mialgias, vómitos ocasionales y la aparición de pequeñas vesículas blancas rodeadas de un halo eritematoso, en número escaso de 5 a 15, no confluyentes en los pilares anteriores, úvula y velo del paladar blando. El proceso cura espontáneamente en 5-8 días. En la práctica el diagnóstico es clínico, y ha de diferenciarse fundamentalmente de la gingivoestomatitis herpética.

PLEURODINIA

También llamada *mialgia epidémica* o *enfermedad de Bornholm*. Se trata de una miositis que se presenta generalmente en adolescentes y adultos jóvenes, de forma epidémica familiar. Clínicamente se caracteriza por la aparición brusca de fiebre, escalofríos y dolores torácicos agudos, lancinantes, de tipo paroxístico y de corta duración, que se localizan preferentemente en la pared torácica y en la parte superior del abdomen. El dolor es de tipo superficial y aumenta con la tos, los estornudos y los movimientos respiratorios. Etiológicamente, la mayoría de los casos se atribuyen a coxsackievirus B 16, aunque en ocasiones se han aislado coxsackievirus A 4, 6, 9 y 10 y echovirus 1, 6, 9, 16 y 19. El diagnóstico clínico diferencial debe realizarse con otros procesos que cursan con dolor torácico y con procesos asociados a dolor abdominal.

MIOCARDITIS Y PERICARDITIS

La mayor evidencia etiológica está relacionada con coxsackievirus B 2-5, y muy especialmente el serotipo 3, coxsackievirus A (4 y 16) y echovirus 9. Su incidencia es mayor en adolescentes y adultos jóvenes del sexo masculino. Patogénicamente, los enterovirus alcanzan el corazón en la fase de viremia tras la replicación en el intestino o aparato respiratorio. Clínicamente consiste en un proceso febril con afección leve o moderada del estado general, taquicardia, disnea, cianosis, dolor precordial y asociación ocasional con pericarditis o pleurodinia. El cuadro clínico es de intensidad variable, desde formas asintomáticas hasta cuadros de extrema gravedad, especialmente en lactantes y recién nacidos. El electrocardiograma muestra invariablemente alteraciones del trazado eléctrico correspondientes a la lesión miocárdica o pericárdica. El diagnóstico de certeza es virológico. Recientemente se ha sugerido una posible relación causal entre las infecciones persistentes por enterovirus y la existencia de miocardiopatía dilatada idiopática como consecuencia de la persistencia de RNA enterovírico en el tejido miocárdico y la producción de autoanticuerpos antimiosina que conducirían a un daño miocárdico mantenido y al desarrollo final de la miocardiopatía.

MENINGITIS ASÉPTICA

Son meningitis con pleocitosis de predominio linfocitario (aunque en los primeros días predominan los polimorfonucleares), que cursan con los síntomas habituales de cefalea, fiebre, vómitos y síndrome meníngeo, asociado frecuentemente a faringitis, manifestaciones de tipo respiratorio y ocasionalmente exantemas. Producidas en su mayor parte por coxsackievirus A 9, coxsackievirus B 2 y 5 y echovirus 4, 5, 6, 7, 9, 11, 19 y 30, constituyen actualmente la etiología más frecuente de las meningitis víricas de la infancia (hasta el 90% de los casos); en general son de pronóstico benigno. El diagnóstico de certeza se establece por aislamiento del enterovirus en cultivos celulares o la detección de su genoma en el LCR con PCR.

ENCEFALITIS

Puede cursar de forma aislada, asociada a meningitis en forma de meningoencefalitis o en forma de encefalomielitis diseminada. Las manifestaciones clínicas y citológicas del LCR son indistinguibles de otras encefalitis víricas de diferente etiología. La evolución es por lo general benigna hacia la curación. Neurológicamente se manifiestan por letargo, cambios de carácter, convulsiones, paresias e incluso coma. Está causada por diversos enterovirus: coxsackievirus A 9, coxsackievirus 2 y 5, echovirus 6 y 9 y enterovirus 71. El EV 71 se ha convertido en un significativo problema de salud pública en algunas zonas de Asia debido a su prevalencia y a su potencial para ocasionar complicaciones neurológicas: tiene predilección por el tronco cerebral y puede dar lugar a enfermedades neurológicas graves y trastornos psicológicos residuales en niños pequeños. Al igual que en las meningitis, el diagnóstico de certeza se establece por aislamiento del enterovirus en cultivos celulares o identificación con técnicas de amplificación de ácidos nucleicos.

MENINGOENCEFALITIS CRÓNICA

Entidad muy infrecuente que se presenta en pacientes inmunodeficientes con defectos en la funcionalidad de los linfocitos B, y de forma muy característica en los pacientes afectos de agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (enfermedad de Bruton). La mayoría de los casos se atribuyen a echovirus y ocasionalmente han sido implicados algunos coxsackievirus A 4, 11 y 15 y coxsackievirus B 2, 3 y 6. Las manifestaciones clínicas varían desde formas oligosintomáticas hasta cuadros floridos con síndrome meníngeo, cefalea, edema de papila, letargo, convulsiones, ataxia y coma. El LCR muestra pleocitosis linfocitaria, proteinorraquia elevada y es posible aislar repetidas veces el enterovirus

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

durante meses o años. El pronóstico es en general desfavorable. En el tratamiento se ha utilizado la administración periódica de inmunoglobulinas intravenosas o intratecales con títulos altos de anticuerpos específicos con resultados poco satisfactorios.

PARÁLISIS FLÁCIDA PERIFÉRICA

Atribuida con mayor frecuencia a coxsackievirus A 7, 9 y 10, coxsackievirus B 15, echovirus 6 y 9, enterovirus 71 y enterovirus 93 y 94. Es indistinguible de la poliomielitis, pero cursa en general de forma transitoria y benigna, con recuperación funcional motora completa. En otras ocasiones se asocia a cuadros de síndrome de Guillain-Barré.

ENFERMEDAD BOCA-MANO-PIE

Enfermedad frecuente y caracterizada por fiebre, anorexia, odinofagia y la presencia de un enantema bucal constituido por vesículas de 1 a 5 mm de diámetro que asientan sobre una base eritematosa en la mucosa bucal y que terminan por ulcerarse, para curar en pocos días. Se asocia en un 75% a un exantema vesicular constituido por escasas vesículas que asientan sobre una base eritematosa y que se localizan en las palmas de las manos y las plantas de los pies, aunque en ocasiones se extienden hasta codos y rodillas. Las vesículas desaparecen en unos pocos días sin formar costra, ni dejar cicatriz. La transmisión de la enfermedad es oral, cursa en forma de pequeñas epidemias y afecta a todas las edades, aunque predomina en niños menores de 10 años. Desde el punto de vista etiológico se atribuye al coxsackievirus A, principalmente al serotipo 16 y con menor frecuencia a otros serotipos: 5, 7, 9 y 10, coxsackievirus B 2 y 5 y enterovirus 71. El diagnóstico clínico diferencial se establece fundamentalmente con las infecciones producidas por herpes simple y con la herpangina. El pronóstico es benigno.

OTRAS MANIFESTACIONES EXANTEMÁTICAS

Son muy variadas y de características clínicas inespecíficas, por lo que el diagnóstico etiológico se establece por procedimientos virológicos. En ocasiones se presentan aisladamente como exantemas maculopapulares de tipo morbiliforme o rubeoliforme, petequiales, vesiculosos, escarlatiniformes o urticariales. En otras ocasiones, el cuadro exantemático se asocia a otras manifestaciones clínicas en el curso de meningitis, gastroenteritis o procesos respiratorios inespecíficos. Tanto los coxsackievirus A y B como los echovirus están implicados en estos procesos exantemáticos. Se han descrito exantemas petequiales producidos por diversos enterovirus (echovirus 9 principalmente), que asocian fiebre y meningitis aséptica y que simulan desde el punto de vista clínico una infección meningocócica. Un exantema roseoliforme característico es el denominado *exantema de Boston,* producido por el echovirus 16, aunque también han sido implicados otros enterovirus (coxsackievirus B 1 y 5 y echovirus 11 y 25). La enfermedad cursa de forma epidémica, y afecta preferentemente a niños con edad media de 3 años. Se caracteriza por un proceso febril moderado (38 °C-39 °C) que cede en 1-2 días, ocasionalmente con faringitis asociada. En la fase de apirexia aparece un exantema constituido por pequeñas maculopápulas de color rosado, no pruriginoso y de distribución troncal y facial que desaparece en 3-4 días. El diagnóstico clínico diferencial debe establecerse principalmente con el exantema súbito producido por el virus del herpes de tipo 6, de aparición característica en los primeros meses de vida, en contraposición al exantema de Boston, que afecta a niños mayores y a adultos.

INFECCIÓN NEONATAL

La infección sistémica grave en el recién nacido suele deberse a coxsackievirus B 1-5 y echovirus 11 y 18. La infección se adquiere por lo general por transmisión vertical de la madre al recién nacido en el momento del parto o por transmisión horizontal en el período posnatal inmediato; también está descrita la transmisión nosocomial en áreas de neonatología. Las manifestaciones clínicas son variables, desde cuadros asintomáticos a procesos más graves que cursan habitualmente de manera bifásica. Los primeros síntomas aparecen entre los días de vida tercero y séptimo con un cuadro inespecífico de fiebre, malestar, anorexia y manifestaciones respiratorias leves que duran unos pocos días y tras los cuales se presentan graves manifestaciones de afección cardíaca (miocarditis), meningoencefalitis, sepsis y hepatitis con fallo hepático. Se han utilizado en el tratamiento inmunoglobulinas intravenosas con títulos elevados de anticuerpos específicos, pero el pronóstico es en general malo, con una mortalidad estimada del 50%. También se han descrito infecciones fetales por enterovirus adquiridas intrauterinamente con el resultado de abortos con signos evidentes de infección vírica y aislamiento del enterovirus en la placenta y los tejidos fetales.

CONJUNTIVITIS AGUDA HEMORRÁGICA

Se atribuye al enterovirus 70, si bien algunos brotes han sido ocasionados por el coxsackievirus A 24. Cursa en forma de grandes brotes epidémicos con una amplia distribución geográfica. La infección es altamente contagiosa, se transmite a través de los dedos o por fómites contaminados y es más frecuente en adultos jóvenes. Clínicamente se manifiesta de manera súbita primero en un ojo y pocas horas después en el otro en forma de sensación de cuerpo extraño conjuntival, quemazón, dolor ocular, fotofobia, lagrimeo y secreción hemorrágica subconjuntival.
En el 20% de los casos se asocia fiebre, malestar general y cefalea. En la mayoría de los casos hay queratitis con pequeñas ulceraciones corneales que suelen curar en pocos días y sin secuelas. El diagnóstico diferencial debe realizarse principalmente con la queratoconjuntivitis hemorrágica producida por adenovirus en la que el curso clínico es más prolongado (2-3 semanas) y la afección corneal más importante. El tratamiento es sintomático.

OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico de las infecciones atribuidas a los enterovirus es muy amplio, y se pueden producir, además de los procesos ya mencionados, infecciones agudas de vías respiratorias altas o bajas, procesos diarreicos epidémicos, adenitis generalizadas, miositis, pancreatitis, artritis, síndrome mononucleósico, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa y cerebelitis. Algunos trabajos de investigación epidemiológica han relacionado las infecciones por coxsackievirus con casos de diabetes de tipo 1. Los pacientes con inmunodeficiencia humoral o combinada pueden desarrollar una infección persistente del SNC, un síndrome de tipo dermatomiositis o una infección diseminada.
También se han descrito formas clínicas graves neurológicas o multisistémicas en pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos u órganos sólidos, en tratados con anticuerpos monoclonales anti-CD20 y en niños con enfermedades neoplásicas.
El enterovirus 71 habitualmente ocasiona enfermedad mano-pie-boca o herpangina, pero en algunos —pocos— casos da lugar a encefalomielitis de tronco cerebral, enfermedad paralítica, otras alteraciones neurológicas, edema y hemorragia pulmonar y fallo cardiopulmonar.
El enterovirus D68 es causa de infecciones respiratorias de diversa intensidad (de leves a graves) en niños de todas las edades y adolescentes. La manifestación clínica más destacada es el episodio de exacerbación de asma en niños con antecedentes de sibilantes o asma; muy infrecuentemente, algunos niños tienen un síndrome neurológico agudo similar a la polio tras la infección respiratoria. Desde el año 2014 ha habido una diseminación epidémica por la mayoría de los estados de EE. UU.
Algunas otras asociaciones características, aunque no exclusivas, son: coxsackievirus A 6 y 17 con enfermedad mano-pie-boca, coxsackievirus A 6 con exantemas atípicos, coxsackievirus A 24 y enterovirus 70 con conjuntivitis aguda hemorrágica, coxsackievirus B 1 a 5 con pleurodinia y miopericarditis.

INFECCIONES CAUSADAS POR PARECHOVIRUS

Las infecciones producidas por parechovirus humanos (HPEV) inciden fundamentalmente en la edad infantil y los cuadros clínicos que producen son similares a las infecciones producidas por los enterovirus no polio: manifestaciones respiratorias, gastroenteritis, exantemas, parálisis flácida, encefalitis, meningitis asépticas, miocarditis, sepsis neonatales y cuadros similares a sepsis, etc. Las infecciones en recién nacidos y lactantes, en ocasiones, son graves: sepsis, hepatitis,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

meningoencefalitis. El diagnóstico de certeza se realiza mediante cultivos virológicos o, preferiblemente, identificación molecular con PCR específica de parechovirus (las PCR de enterovirus no suelen detectarlos).

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LAS INFECCIONES CAUSADAS POR ENTEROVIRUS

Aunque es posible el cultivo virológico, el método de diagnóstico preferido es la PCR. Se realiza en muestras muy diversas: heces, exudado orofaríngeo o nasofaríngeo, conjuntiva, aspirado traqueal, orina, sangre, tejido de biopsia y LCR. De forma excepcional, en las infecciones por enterovirus 71 con manifestaciones neurológicas no suele identificarse el virus en sangre ni en LCR (aunque haya pleocitosis) por cultivo ni PCR; en cambio, sí se detectan en muestras faríngeas, rectales o de vesículas.

El diagnóstico de certeza de las infecciones por parechovirus se realiza mediante cultivos virológicos o, preferiblemente, identificación molecular con PCR específica de parechovirus, ya que las PCR de enterovirus no suelen detectarlos.

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES CAUSADAS POR ENTEROVIRUS

No existe un tratamiento etiológico. Durante un tiempo se confió en que el pleconaril, un antivírico con eficacia frente a los picornavirus (y que tenía cierta actividad frente a enterovirus, pero no frente a parechovirus), pudiera ser útil en infecciones graves por estos virus, pero sus resultados por el momento no han cumplido las expectativas y en la actualidad no está disponible. La ribavirina se ha utilizado en casos aislados sin resultados concluyentes. En infecciones neonatales graves y en determinadas infecciones con afección del SNC y sistémica, como en las debidas a enterovirus 71, algunos autores recomiendan administrar inmunoglobulinas intravenosas. Están en investigación nuevos agentes, como el pocapavir.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

American Academy of Pediatrics. Enterovirus (Nonpoliovirus). En: Baker CJ, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Reed Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2015. p. 333-6.

American Academy of Pediatrics. Human parechovirus infections. En: Baker CJ, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Reed Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2015. p. 592-3.

Cherry JD, Krogstad P. Enteroviruses, parechoviruses and Saffoldviruses. En: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ, eds. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 2051-8.

Nathanson N, Kew OM. From emergence to eradication: the epidemiology of poliomyelitis deconstructed. Am J Epidemiol 2010;172:1213-29.

Rhoades RE, Tabor-Godwin JM, Tsueng G, Feuer R. Enterovirus infections of the central nervous system. Virology 2011;411:288-305.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

GASTROENTERITIS VÍRICAS

Capítulo 293

R. Ortiz de Lejarazu Leonardo | J. M.ª Eiros Bouza

CONCEPTO

La etiología vírica de las gastroenteritis, aunque sospechada, no pudo demostrarse hasta el inicio de los años setenta, debido a las dificultades diagnósticas de los virus implicados en dichos procesos. En 1972 se describió el virus Norwalk, responsable de gastroenteritis en un brote de *«enfermedad de los vómitos invernales»* ocurrido en 1968, en Ohio (EE. UU.) y en 1973 se identificaron rotavirus en el tejido duodenal en seis de nueve niños australianos con gastroenteritis aguda. Años más tarde se describieron otros virus de variada taxonomía implicados en gastroenteritis, como coronavirus, adenovirus, astrovirus, torovirus, virus Aichi y picobirnavirus, pero cuyo protagonismo etiológico tiene diferente magnitud según la edad. En el mundo se estima que las gastroenteritis son responsables de casi cinco millones de muertes en niños menores de 2 años, en las que el papel de los virus supone prácticamente la mitad de las mismas.

Estos cuadros, de predominio invernal (excepto en latitudes sub- y tropicales), ocurren tanto de forma endémica como epidémica y presentan los síntomas clásicos de diarrea, náuseas, vómitos y fiebre moderada característicos de los procesos gastroentéricos, con peculiaridades que, en la mayoría de los casos, no permiten un diagnóstico clínico diferencial entre sí o con otros cuadros diarreicos. En razón de estas características, dichos procesos se denominan *gastroenteritis aguda no bacteriana, gastroenteritis invernal epidémica* y *gastroenteritis vírica,* que es el más preciso y aceptado.

ETIOLOGÍA

ROTAVIRUS

Los rotavirus constituyen un género de la familia *Reoviridae* que incluye virus de 70 nm de diámetro y aspecto microscópico de rueda de carro (fig. 293-1). Poseen un RNA bicatenario segmentado en 11 segmentos. El *core* interno lo constituyen las proteínas estructurales VP1, VP2, VP3. De las dos cápsides, la interna está compuesta por la VP6, por la que los rotavirus se clasifican en grupos antigénicos/serológicos del A al G; siendo el A más frecuente en humanos. La cápside externa está compuesta por la glucoproteína VP7 y espículas de proteína VP4 que se proyectan al exterior del virión y son sensibles a proteasas. La tinción de muestras fecales con ácido fosfotúngstico muestra la presencia de

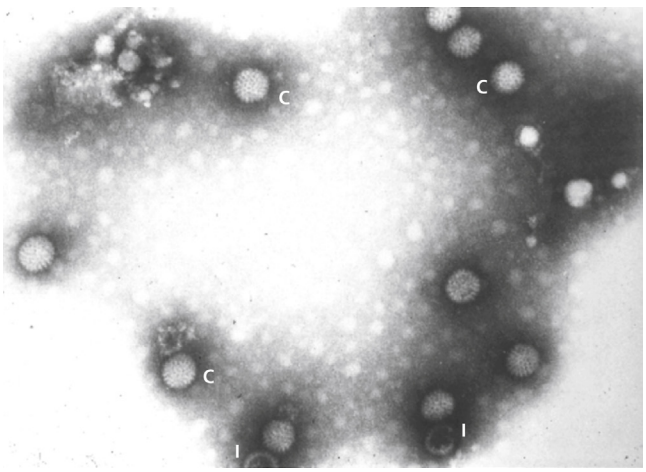


Figura 293-1 Imagen de rotavirus humanos en heces obtenida con el microscopio electrónico. Se aprecian los capsómeros de las partículas completas electrodensas (C) e incompletas (I) con sólo la cubierta externa, en la parte inferior de la imagen. (Tomado de R. Ortiz de Lejarazu y R. Reguera.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

partículas vacías no infecciosas sin RNA junto con las típicas electrodensas (v. fig. 293-1). Debido a su genoma segmentado son posibles los fenómenos de intercambio genético por reordenamiento de genes en infecciones por más de un tipo de rotavirus. La relación ecológica con los rotavirus animales, especialmente los bovinos y porcinos, es evidente y crucial en la evolución futura de estos virus. Los rotavirus son relativamente termoestables, resisten el pH ácido y la acción del éter y se inactivan fácilmente con el etanol al 70%-80%.

En virtud de las proteínas externas, dentro del serogrupo A de rotavirus se distinguen distintos serotipos. Hay descritos 15 serotipos G, basados en anticuerpos neutralizantes frente a la glucoproteína externa VP7. La VP4 determina 14 serotipos P (proteasa) y, además, existen genotipos para la VP4.

CALICIVIRUS

Los géneros *Norovirus* y *Sapovirus,* de 30-38 nm de diámetro, constituyen los virus humanos de la amplia y compleja familia *Caliciviridae* (superficie con aspecto de copa), en la que se incluyen virus pequeños, desnudos, de simetría icosaédrica y RNA monocatenario. Es notable su resistencia a diversos desinfectantes utilizados con éxito en la prevención de la transmisión fecal-oral de otros microorganismos (tabla 293-1). Ambos géneros incluyen distintos genogrupos que circulan en forma mixta con ligeros predominios anuales sin explicación bien conocida.

Los norovirus comprenden 34 genotipos filogenéticamente agrupados en 5 genogrupos (de GI a GV), de los cuales el I y II incluyen la mayoría de cepas humanas, y el IV, algunas más. Las cepas individuales se designan por el nombre del virus, el año de aislamiento y el país (p. ej., Norwalk/1968/US GI.1). Los sapovirus se clasifican en 5 genogrupos (de GI a GV) y 9 genotipos; los GI, II, IV y V son los que agrupan las cepas humanas.

ADENOVIRUS

Los viriones miden 80 nm y tienen una morfología característica hexagonal y simetría icosaédrica. Poseen DNA lineal bicatenario, rodeado de una cápside icosaédrica y sin membrana de envoltura. Los 51 serotipos descritos están clasificados dentro del género Mastadenovirus en subgéneros del A al F. Los adenovirus entéricos (tipos 40

Tabla 293-1 Principales virus causantes de gastroenteritis humana

VIRUS	TAMAÑO/ MORFOLOGÍA	ÁCIDO NUCLEICO	POBLACIÓN AFECTADA/FORMA PRESENTACIÓN	FRECUENCIA	CEPAS FRECUENTES	MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DISPONIBLES
Rotavirus	60-80 nm Rueda de carro	RNA bc, 11 s	Grupo A: niños < 5 años (6-36 meses)	+++	P1A8G1	Detección de antígeno (látex, ELISA, ICG) para el grupo A de rotavirus
			Ancianos	+	P1A4G2	
			Gastroenteritis esporádica	+++	P1A8G3	
			Gastroenteritis nosocomial	++	P1A8G4	
			Diarrea del viajero	+	P1A8G9	
			Brotes alimentarios	+	P2A8G9	
Adenovirus entéricos	70-100 nm Redondos	DNA bc	Niños < 7 años Gastroenteritis esporádica	+ +	Serotipos 40 y 41 (subgrupo F)	Detección de antígeno (látex, ELISA, ICG) PCR múltiplex
Norovirus	30-38 nm Redondos	RNA mc	Todas las edades	++	Distintos genotipos	Detección de antígeno (ELISA) PCR múltiplex
			Gastroenteritis esporádica	+	Lordsdale	
			Brotes alimentarios	+++	Melksham	
			Asintomática (manipuladores de alimentos)	++	Sindlesham Norwalk	
Sapovirus	30-38 nm Estrella de David	RNA mc	Niños < 4 años	+	Genogrupos: I, II, IV y V	PCR múltiplex, no fácilmente disponibles
			Gastroenteritis esporádica	+		
			Brotes alimentarios	+		
Astrovirus	28-41 nm Estrella de cinco o seis puntas	RNA mc	Niños < 5 años	+	Serotipos: 1, 2 y 4	Detección de antígeno (ELISA, ICG)
			Ancianos inmunodeprimidos	+		
			Gastroenteritis esporádica	++		
			Gastroenteritis nosocomial	+		
			Brotes alimentarios	++		
Coronavirus	60-200 nm Corona solar	RNA mc	Recién nacidos	±	No determinado	No disponibles
			Gastroenteritis esporádica	±		
Torovirus	100-150 nm Aspecto arriñonado	RNA mc	Niños	±	No determinado	No disponibles
			Gastroenteritis esporádica	±		
			Gastroenteritis nosocomial	±		
Picobirnavirus	35-41 nm Redondos	RNA bc	Todas las edades	±	No determinado	No disponibles
Virus Aichi	30 nm	RNA mc	Todas las edades	±	No determinado	No disponibles

bc: bicatenario; ELISA: técnica de radioinmunoanálisis; ICG: inmunocromatografía; mc: monocatenario.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

y 41) pertenecen al subgrupo F, aunque se han demostrado casos de gastroenteritis por serotipos de los subgrupos A y C.

ASTROVIRUS

Se describieron por primera vez en 1975 en las heces de niños escoceses con gastroenteritis y en pequeños porcentajes de niños sanos. Son virus de pequeño tamaño (28-30 nm); al ME presentan una imagen de estrella de cinco o seis puntas con una cápside de perfiles lisos y bien definidos. Poseen RNA monocatenario y tres proteínas mayores. La familia *Astroviridae* tiene dos géneros: *Avastrovirus,* que infectan a aves, y *Mamastrovirus,* que infectan a mamíferos, incluidos los humanos. Se han identificado 8 genotipos correspondientes a los 8 serotipos humanos. El serotipo 1 es el más prevalente, seguido de los serotipos 2 y 4. Tienen un antígeno común de grupo, lo que permite el diagnóstico de todos ellos.

CORONAVIRUS

Los géneros *Coronavirus* y *Torovirus* pertenecen a la familia *Coronaviridae.* Son virus RNA de simetría helicoidal, cubiertos y con espículas que les dan aspecto de corona solar; su tamaño varía entre 60 y 220 nm. Son una causa importante de diarrea en animales y sólo se han descrito de forma esporádica en gastroenteritis humana, particularmente en recién nacidos y lactantes donde se han asociado a brotes de enterocolitis necrosante. Los torovirus de aspecto arriñonado (100-150 nm) aluden a la forma de toroide de su nucleocápside y se asocian a diarrea grave en caballos (virus Berna) y en el ganado (virus Breda). En seres humanos se describieron por primera vez en 1984 como causa de diarrea aguda y crónica en niños preescolares y son considerados causa de infecciones nosocomiales: frecuentemente, su adquisición es hospitalaria. En adultos coinfectados por el HIV se ha documentado su excreción en heces.

PICOBIRNAVIRUS

Son virus pequeños (35-41 nm) de la familia *Birnaviridae,* simetría icosaédrica, superficie lisa, desnudos y con RNA bicatenario. Se identificaron por primera vez en 1988 y se han detectado en las heces de una gran variedad de animales domésticos y salvajes. Detectados en humanos con y sin gastroenteritis con una frecuencia del 9%-13% en distintas edades. Parecen frecuentes en pacientes inmunodeprimidos.

KOBUVIRUS

Se descubrió en 1989 en un brote de gastroenteritis debido al consumo de ostras que tuvo lugar en la prefectura de Aichi (Japón) y se ha clasificado como un nuevo género *(Kobuvirus)* de la familia *Picornaviridae*. Son virus pequeños (30 nm), de simetría icosaédrica y RNA monocatenario.

EPIDEMIOLOGÍA

En los países en vías de desarrollo se estiman en 3-5 billones los casos de diarrea que causan 5-10 millones de muertes. El 60%-80% de las diarreas agudas son infecciosas y la mitad de ellas están causadas por virus. En España y en los demás países europeos, los rotavirus del grupo A son los virus más frecuentemente detectados en gastroenteritis agudas víricas en niños (30%-50%), seguidos de calicivirus (7%-30%), astrovirus (3%-9%) y adenovirus entéricos (3%-9%).

Muchos de estos virus pertenecen a familias que incluyen virus humanos y animales. La circulación de estos virus entre la población está asegurada por la existencia, para casi todos ellos, de portadores asintomáticos o con sintomatología subclínica o banal.

La resistencia que tienen todos ellos a los agentes externos explica su facilidad de transmisión por vía fecal-oral, a través del agua o de alimentos. Muchos de los brotes epidémicos descritos se asocian al consumo de moluscos sifonadores (almejas, ostras, mejillones) por la capacidad de estos para concentrar los virus a partir del agua contaminada, permitiendo alcanzar la dosis infectante y eludir la acción de los procesos depuradores o su preparación culinaria. En ocasiones puede haber transmisión de persona a persona entre contactos del mismo entorno (escuelas, guarderías, residencias) a través de aerosoles producidos por los vómitos explosivos de algunos pacientes (norovirus) o síntomas respiratorios concomitantes (adenovirus, rotavirus). La transmisión al personal de enfermería y sanitario justificaría su difusión y la existencia de brotes en unidades pediátricas de hospitalización.

La infección por rotavirus presenta una morbilidad similar para países desarrollados y en desarrollo; estos últimos se diferencian en la alta mortalidad que provocan. Casi todos los niños sufren una o más infecciones en los 2-3 primeros años de vida. Los rotavirus del grupo A son responsables del 30%-50% de las diarreas con deshidratación en niños menores de 5 años (en especial de 6 meses a 3 años). Existen casos asintomáticos entre lactantes pequeños (< 3 meses) y adultos. Los brotes de infección hospitalaria en salas de lactantes se deben a la alta densidad de virus excretada por los pacientes y al escaso resultado de las medidas de higiene clásicas. También se han descrito brotes en instituciones militares, residencias de ancianos y casos en diarrea del viajero.

La incidencia de gastroenteritis por rotavirus en los países templados es mayor en los meses fríos de otoño e invierno, con una estacionalidad que recuerda a algunas viriasis respiratorias. Esta diferencia estacional puede obedecer a una combinación de factores climáticos (temperatura, humedad relativa y radiación ultravioleta de la luz solar, entre otros) o de otro tipo (grado de hacinamiento, higiene) que determinan la aparición de casos a lo largo de todo el año. Los episodios de gastroenteritis por rotavirus B y C son poco frecuentes. Los lactantes y niños suelen experimentar al menos un episodio de estas infecciones, aunque hasta un 20% de los niños pueden tener más de un episodio. Los adenovirus entéricos originan preferentemente gastroenteritis en niños; las infecciones en adultos son menos frecuentes. Los casos se distribuyen a lo largo de todo el año sin predominio estacional, y existen portadores asintomáticos.

La epidemiología de calicivirus es fundamentalmente distinta; los casos clínicos se presentan tanto en niños como en adultos y frecuentemente entre convivientes y contactos (norovirus). Las infecciones parecen ser frecuentes; observándose un patrón progresivo de adquisición de anticuerpos desde la infancia (en la que existen porcentajes bajos) hasta la edad adulta, en la que más de la mitad de las personas presentan anticuerpos. En los países subdesarrollados se hallan mayores porcentajes en edades tempranas de la infancia. Muchos de los brotes de origen alimentario en los que no se encuentran bacterias o parásitos están ocasionados por norovirus. Entre los norovirus existen cepas que producen más frecuentemente diarreas en niños (≤ 5% de las gastroenteritis víricas). Otras cepas son responsables de un alto porcentaje de casos en adultos. Existen portadores asintomáticos en manipuladores de alimentos que pueden excretar periódicamente el virus.

Las gastroenteritis por astrovirus se presentan como casos intrahospitalarios o esporádicos entre niños de 1-3 años; se encuentran anticuerpos en el 64%-80% de los niños de entre 3 y 10 años. Se han comunicado brotes en residencias geriátricas y en banquetes. Aunque los casos se producen durante todo el año, se ha observado una mayor incidencia en invierno y primavera en países de clima templado y a lo largo de todo el año en países tropicales Los coronavirus no obedecen a ningún patrón estacional aparente.

PATOGENIA

El mecanismo lesional de los virus gastroentéricos es básicamente invasivo y destructor del epitelio mucoso intestinal. En la mayoría de los casos, la respuesta inmunitaria logra acabar con la infección, al neutralizar los virus y destruir las células infectadas. Estos virus poseen propiedades biológicas que les permiten superar la barrera gástrica, ya que casi todos no quedan inactivados por el pH ácido del estómago ni por las sales biliares duodenales. La infección por virus gastroenteríticos se localiza generalmente en el intestino delgado (yeyuno e íleon) y rara vez en otros tramos intestinales.

Mediante microscopio óptico se observa un acortamiento de las vellosidades con hipertrofia de las criptas con infiltración de la lámina propia por células mononucleares. El ribete en cepillo resulta alterado y aplanado a expensas de un aumento de las mitosis celulares como resultado del proceso reparador de las lesiones, lo que se traduce en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

trastornos de la absorción intestinal de azúcares e iones y una secreción aumentada debida al epitelio inmaduro. Las lesiones pueden aparecer tanto en forma difusa y extendida como en áreas concretas de la mucosa o en forma de parches.

La eliminación de virus por heces es breve en las gastroenteritis por norovirus y calicivirus (~3 días) y como media de 7 a 14 días en el resto; alcanzándose concentraciones superiores a 10^{10} virus/g de heces, lo que facilita su transmisión.

En la diarrea por rotavirus parece intervenir un mecanismo enterotoxigénico asociado a una glucoproteína no estructural (NSP4) que actúa en el retículo endoplásmico del enterocito e induce la liberación de péptidos e hipersecreción. También se apunta el papel patogénico ejercido por el sistema nervioso entérico a través de distintos mediadores celulares (encefalinasas).

CUADRO CLÍNICO

Las gastroenteritis víricas cursan con vómitos, diarrea y fiebre moderada. La clínica ofrece pequeños matices en función de la edad, el mecanismo de transmisión y los grupos de población afectados, que no son siempre constantes y requieren diagnóstico etiológico.

El período de incubación de la gastroenteritis por rotavirus es de 1-3 días tanto en niños como adultos. El comienzo en general es brusco; puede existir sensación nauseosa previa a la instauración de la diarrea. Los vómitos constituyen uno de los síntomas más frecuentes, en comparación con gastroenteritis por otras causas. Preceden a la diarrea en 1 o 2 días y desaparecen habitualmente al cabo de 2 o 3 días. La diarrea suele ser acuosa y más abundante entre el segundo y el tercer días de la enfermedad, y disminuye con bastante rapidez, aunque en algunos niños puede persistir de forma más moderada días después. En la mayoría de los casos dura entre 4 y 7 días. Las heces líquidas no presentan generalmente sangre, leucocitos ni moco. Su color puede ser pálido y llegar a veces a tonos blanquecinos.

La deshidratación es de naturaleza isotónica compensada por una acidosis metabólica hiperclorémica. Es poco frecuente en los países desarrollados debido a la instauración rápida de medidas terapéuticas; sin embargo, es la causa más frecuente de muerte en los países en desarrollo, en los que existen casos fatales con un grado de deshidratación del 10%-20%. La fiebre suele ser moderada, entre 38 °C y 39 °C. Los análisis de sangre son casi siempre normales, aunque en las determinaciones bioquímicas se puede observar a veces (10%-50%) elevación de la urea, así como valores disminuidos de bicarbonato y potasio.

En los casos ambulatorios, la evolución de la enfermedad sigue un curso favorable y autolimitado, que por lo general dura 5-8 días y se resuelve sin secuelas. En los casos que requieren hospitalización, esta no suele superar los 3 días. La gastroenteritis es mucho más frecuente en niños de 6 meses a 3 años de edad y es rara en adultos. En los recién nacidos pueden producirse colonización intestinal por rotavirus sin enfermedad. Los casos graves o incluso fatales por deshidratación intensa, excepcionales, se han comunicado en personas de instituciones geriátricas o con alguna enfermedad subyacente.

Las recidivas son raras y a menudo se trata de infecciones sucesivas debidas a serotipos distintos. Aunque en general no se producen complicaciones, cabe señalar en ocasiones la presencia de hemorragia intestinal y el síndrome posgastroenteritis, caracterizado por intolerancia a la leche cuando se reinstaura la alimentación normal y diarrea crónica o intermitente sin ganancia de peso.

La infección por rotavirus y por adenovirus se ha vinculado a otras complicaciones más graves, como invaginación intestinal, encefalitis, síndrome de coagulación intravascular diseminada, síndrome de Reye y muerte súbita infantil. Estas últimas complicaciones deben interpretarse con cautela ya que muchos de los síndromes citados reconocen un origen multicausal.

Las gastroenteritis producidas por otros virus presentan escasas diferencias clínicas con los anteriores. En las gastroenteritis por adenovirus la fiebre es menos frecuente y mucho más leve, al igual que la intensidad y la duración de los vómitos, aunque la diarrea dura algo más (4-12 días). Con relativa frecuencia puede asociarse a manifestaciones respiratorias. En los astrovirus, la fiebre suele ser baja, y la deshidratación, menos frecuente que en los rotavirus. La gastroenteritis por calicivirus se caracteriza por vómitos explosivos, diarrea, náuseas y dolores abdominales acompañados a veces de mialgias con alguna sintomatología respiratoria y escasa fiebre o febrícula. En la gastroenteritis por norovirus son características la brevedad del período de incubación y del cuadro clínico (24-48 h) y la intensidad de los vómitos; existen casos entre adultos que conviven en el hogar y en contactos (adultos y niños). Dada la evolución rápida y favorable de la enfermedad, rara vez requiere hospitalización y suele ser el médico general el que observa esta enfermedad en forma ambulatoria en brotes familiares o en forma de brotes que reconocen una fuente de infección común (comedores de empresa, universitarios, servicios de *catering* y cruceros de recreo). Según las cepas de calicivirus involucradas, la sintomatología puede asemejarse a veces a la seudogripal, en cuyo caso predominan la fiebre, la astenia y el dolor en extremidades, junto con las náuseas. En la mayoría de los casos la duración del cuadro es de 1 a 2 días. La gravedad y la necesidad de hospitalización son mayores en las gastroenteritis por rotavirus que en el resto. Distintos estudios estiman que la carga de enfermedad generada por estos cuadros justifica las medidas de profilaxis de disposición (vacunas). Los astrovirus dan lugar a una diarrea acuosa moderada con dolor abdominal y fiebre; los vómitos son infrecuentes. La curación tiene lugar en un corto período de tiempo, aunque se han descrito casos con persistencia de meses, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos.

La sintomatología de la infección causada por torovirus, picobirnavirus y coronavirus ofrece pocas diferencias clínicas y está menos descrita; se han comunicado casos en pacientes inmunodeprimidos. A veces pueden producirse gastroenteritis por dos virus diferentes o asociadas a una bacteria enteropatógena, para provocar cuadros consecutivos, según el período de incubación de cada uno de los microorganismos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial de las gastroenteritis víricas ofrece siempre dificultad al clínico debido a la similitud de la sintomatología con otras gastroenteritis infecciosas. El carácter estacional y la existencia de algún alimento frecuentemente vinculado a la transmisión de alguno de los virus señalados pueden orientar el diagnóstico. Otros datos, como la ausencia de sangre o leucocitos en las deposiciones, apuntan la posibilidad de una etiología vírica de la diarrea. Aproximadamente el 70% de las diarreas agudas son infecciosas; sin embargo, el porcentaje de ellas en las que se consigue el diagnóstico microbiológico preciso es mucho más bajo.

El diagnóstico microbiológico de las gastroenteritis víricas se basa convencionalmente en la detección del virus, de sus antígenos o del genoma vírico en las heces de los enfermos, ya que muchos de los virus implicados no son fácilmente cultivables. Actualmente existen métodos directos de diagnóstico rápido que detectan la presencia de antígenos del virus en las heces mediante el empleo de anticuerpos específicos fijados a una fase sólida para la detección de rotavirus, adenovirus, astrovirus y norovirus. Estas técnicas son simples de ejecutar y no requieren personal especializado, lo que las hace aptas para el diagnóstico a la cabecera del enfermo (inmunocromatografía capilar y aglutinación por látex). En algunos casos están disponibles para diagnóstico de rotavirus, adenovirus y astrovirus simultáneamente. Su sensibilidad es inferior a las pruebas clásicas de referencia (examen al microscopio electrónico, etc.), pero su especificidad es buena, lo que permite establecer el diagnóstico en pocas horas en muchos casos. Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) han conseguido mayor facilidad en el diagnóstico y una mayor sensibilidad, relegando el análisis mediante microscopía electrónica y las técnicas inmunomicroscópicas como métodos diagnósticos de referencia a un segundo nivel.

La recogida de muestras debe efectuarse al inicio de los síntomas. Es necesario remitir muestras fecales en cantidad suficiente (2-3 g) sin contaminación con orina. La cantidad de virus excretada es máxima en los primeros días del comienzo de los síntomas, de modo que se alcanzan concentraciones de 10^{10}-10^{11} viriones/g de heces, lo que facilita su visualización por microscopio electrónico, sin concentración previa del virus.

La detección de genoma mediante técnicas de PCR permite identificar el género y, en muchos casos, la tipificación de serotipos y genotipos.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Las modalidades de PCR en tiempo real con formato multiplex hacen posible acortar los tiempos de emisión de resultados frente a otras modalidades. También se encuentran disponibles métodos basados en micromatrices, que hacen factible distinguir infecciones mixtas frente a las provocadas por una sola cepa. Además, la ultrasecuenciación permite el subtipado y el análisis filogenético, aplicable en la descripción de estudios de epidemiología molecular.

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

En general, los cuadros de gastroenteritis vírica requieren un tratamiento dietético y de reposición adecuada de líquidos y electrólitos por vía oral o intravenosa cuando sea preciso (cetosis en niños). En los casos pediátricos de diarrea por rotavirus y adenovirus se aconseja suprimir durante 2 o 3 días la leche, sus derivados y los productos que contengan lactosa, debido al déficit de lactasa en el intestino, y observar si son bien tolerados al reintroducirlos de forma gradual en la alimentación.

En la diarrea por norovirus la administración temprana de subsalicilato de bismuto ayuda a disminuir la duración y la intensidad de los dolores abdominales sin modificar el número de deposiciones ni la consistencia líquida de las heces o el grado de excreción vírica. No se recomienda su uso en la primera infancia. No deben administrarse fármacos que disminuyan el peristaltismo intestinal, ya que este mecanismo contribuye a vaciar periódicamente el intestino e impide la colonización por otras bacterias que podrían ocasionar infecciones sobreañadidas. A excepción de la gastroenteritis por rotavirus no existen vacunas para los demás agentes víricos implicados.

La respuesta inmunitaria frente a rotavirus es compleja y más intensa contra el primer serotipo infectante que frente a los siguientes. En algunos casos la primoinfección produce una protección amplia frente a otros rotavirus relacionados con el causal; en otros casos, sin embargo, la protección es más restringida o débil, lo que permite otras infecciones por serotipos distintos.

En el mundo existen dos vacunas frente a rotavirus. Una de ellas es una vacuna con rotavirus humanos, atenuada, monovalente (G1P[8]), que presenta buena eficacia frente a los serotipos G3, G4 y G9 por compartir P[8] (protección homotípica) y frente a G2P[4] (protección heterotípica). La otra vacuna disponible es una vacuna recombinante de origen bovino, pentavalente. Cuatro de las cepas que la integran expresan VP7 con los serotipos G1, G2, G3 y G4 y la quinta expresa VP4 del rotavirus del genotipo P[8]. Se presenta en formulación oral líquida y se administra en tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad, con una edad máxima de 26 semanas. Los estudios realizados demuestran una protección adecuada y de larga duración frente a la enfermedad grave, y limitan ingresos hospitalarios y deshidratación grave. En España sólo está disponible la vacuna recombinante bovina pentavalente. Esta vacuna produce también una inmunidad de grupo importante *(herd immunity).* La vacuna no interfiere en la respuesta de otras vacunas como la dirigida contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTP), la vacuna conjugada para meningitis C o la vacuna conjugada heptavalente del neumococo.

La profilaxis de exposición por desinfección ambiental y de fómites ofrece escasos resultados en el caso de rotavirus y resulta difícil en otras gastroenteritis víricas debido a la existencia de portadores cuya identificación no se contempla por la legislación sanitaria; es necesario extremar el uso de medidas de protección de tipo barrera, guantes, gorros, batas, etc., en la confección de comida para comedores escolares o de instituciones cerradas en donde se describen la mayoría de los brotes. Distintos países han arbitrado redes de vigilancia específicas para los brotes de gastroenteritis víricas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Dormitzer PR. Rotaviruses. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015. p. 1854-68.

Luquero Alcalde FJ, Eiros Bouza JM, Rubio AP, Bachiller Luque MR, Castrodeza Sanz JJ, Ortiz de Lejarazu Leonardo R. Gastroenteritis by rotavirus in Spanish children. Analysis of the disease burden. Eur J Pediatr 2008;167:549-55.

Monroe S. Control and prevention of viral gastroenteritis. Emerg Infect Dis 2011;17:1347-8.

Ortiz de Lejarazu R, Luquero FJ, Eiros JM, Castrodeza JJ, Tenorio A, Tamames S, et al. Gastroenteritis de etiología vírica en España. Aplicación de un protocolo para el diagnóstico de astrovirus en casos de gastroenteritis infantil. Med Clin (Barc) 2007;128:365-9.

Reuter G, Boros A, Pankovics P. Kobuviruses - a comprehensive review. Rev Med Virol 2011;21:32-41.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

GRIPE

Capítulo 294

R. Ortiz de Lejarazu Leonardo | T. Pumarola Suñé

CONCEPTO

La gripe es una enfermedad respiratoria aguda con afectación sistémica de gran morbilidad en niños y jóvenes y mayor mortalidad en ancianos o personas con enfermedades crónicas causada por los virus de la gripe A, B y C. Los virus de la gripe A son responsables de las pandemias y tanto los A como los B causan epidemias estacionales invernales que sobrecargan los sistemas sanitarios. El virus de la gripe C es responsable de casos esporádicos mucho menos graves.

ETIOLOGÍA

CLASIFICACIÓN Y PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE LOS VIRUS GRIPALES

La familia *Orthomyxoviridae* incluye los géneros: *Influenzavirus A, Influenzavirus B, Influenzavirus C, Thogotovirus* e *Isavirus;* sólo los tres primeros tienen relevancia médica (tabla 294-1). Son virus con RNA monocatenario segmentado, de 80-120 nm de diámetro, simetría helicoidal y membrana de envoltura, en la que se anclan espículas glucoproteínicas de hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA).

Su escasa resistencia en el medio ambiente y su eliminación por secreciones respiratorias explican su transmisión habitual por mecanismo aéreo directo, aunque también se reconoce la transmisión a través de objetos recientemente contaminados y las manos. Los virus de la gripe tienen un amplio reservorio en las anátidas salvajes, en donde se han caracterizado e identificado los 17 tipos de HA y los 10 probables de NA descubiertos hasta ahora.

Las principales características de los géneros *Influenzavirus A, B* y *C* se recogen en la tabla 294-2 y la estructura del virus se expone en la figura 294-1. La *hemaglutinina* (HA) constituye un 25% de las proteínas del virus y es responsable de la fijación del virus a las células del epitelio respiratorio. Asimismo, es responsable principal de la infecciosidad del virus y de su entrada en las células mediante fusión de la envoltura vírica con la membrana de la célula diana. Induce, en los enfermos y vacunados, el desarrollo de anticuerpos protectores específicos para la cepa de virus infectante o vacunal y en menor medida específicos de subtipo. Estos bloquean la unión del virus a las células diana y son detectables por reacción de inhibición de la hemaglutinación (RIH). La NA supone un 5% de las proteínas totales del virus. Sus funciones biológicas son importantes en la replicación vírica y en la patogenia viral: intervienen en la liberación de la célula

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 294-1 Géneros de la familia *Orthomyxoviridae*[a]

GÉNERO[b]	ESPECIE TIPO[c]
Influenzavirus A	Virus de la gripe A (A/PR/8/34 [H1N1]). Múltiples subtipos y variantes antigénicas y genéticas intrasubtipo
Influenzavirus B	Virus de la gripe B (B/Lee/40). Dos linajes: linaje Victoria y linaje Yamagata
Influenzavirus C	Virus de la gripe C (C/California/78)
Thogotovirus	Virus Thogoto
Isavirus	Virus de la anemia infecciosa del salmón

[a]Definidos por el RNA y otras propiedades estructurales.
[b]Definido por el RNA y otras propiedades estructurales y biológicas.
[c]Definida por la estructura antigénica y genética.

Tabla 294-2 Características biológicas y epidemiológicas de los virus de la gripe

CARACTERÍSTICA	COMENTARIO
Ácido nucleico y simetría	RNA monocatenario de polaridad negativa, helicoidal
Genoma	Ocho segmentos de RNA en virus A y B; siete segmentos en virus C
Proteínas (entre paréntesis las equivalentes en el virus B)	PB1, PB2, PA, HA, NP, NA (NB), M1, M2 (BM2), NS1, NS2
Forma del virión, diámetro	Esférica o filamentosa, 80-120 nm
Proyecciones glucoproteínicas	Hemaglutinina (HA) en virus de la gripe A y B
	Neuraminidasa (NA) en virus de la gripe A y B
	Hemaglutinina-esterasa-fusión (HEF) en virus de la gripe C
Hospedadores	Virus de la gripe A: ser humano, aves (anátidas salvajes), aves domésticas (patos, pollos, pavos), mamíferos (cerdos, caballos, focas, ballenas, algunos roedores)
	Virus gripal B: ser humano, aislamientos ocasionales en perros y focas
	Virus gripal C: ser humano y cerdos
Aparición de subtipos pandémicos y períodos de circulación; mortalidad mundial (sólo virus de la gripe A)	1888-1898 (¿H2N2?) por arqueoserología 1899-1917 (¿H3N8?) por arqueoserología 1918-1919 (H1N1): pandemia de «gripe española»; 40-50 millones de muertes estimadas 1957-1958 (H2N2): pandemia de «gripe asiática»; 1,5-2 millones de muertes estimadas 1968-actualidad (H3N2): pandemia de «gripe de Hong Kong»; 400 000 muertes estimadas 2009-actualidad: pandemia de «gripe A» H1N1pdm de origen porcino; 20 000 muertes confirmadas por laboratorio

hospedadora, impiden la agregación vírica y facilitan la difusión de célula a célula, lo que mejora la infecciosidad del virus. La NA genera anticuerpos protectores, aunque en menor medida que los anti-HA. Las combinaciones de los 17 subtipos H con los 10 posibles N podrían dar lugar hipotéticamente a 170 subtipos diferentes de virus gripales A; sin embargo, desde la pandemia de «gripe española» hasta la actualidad sólo han tenido difusión humana mundial los subtipos H1N1 (tres diferentes: 1918, 1977 y 2009), H2N2 y H3N2.

La segmentación de genoma del virus gripal A en ocho genes (v. fig. 294-1) facilita que en la naturaleza se produzcan reagrupaciones genéticas con intercambio de segmentos completos de genes (HA, NA, PB1, etc.) entre dos virus A distintos, denominadas *reordenamiento genético,* lo que explica su extraordinaria variabilidad. Por otra parte, todos los segmentos de RNA sufren una elevada tasa de mutación que se traduce en variaciones en los epítopos de los antígenos que codifican. Esta variabilidad es mucho más frecuente en el gen 4 que codifica la HA.

La denominación de los virus gripales se compone del tipo antigénico (A o B)/especie animal en la que se ha aislado (si es de origen humano se omite este extremo)/lugar geográfico del virus/número del aislamiento en el laboratorio/año de aislamiento. A continuación se expresa el tipo de sus antígenos superficiales (tipo de H y N). En el caso de virus B no existe este último dato. Así, una variante de virus gripal se denomina *A/swine/Iowa/15/30 (H1N1), A/Salamanca/5/95 (H3N2), A/California/7/2009 (H1N1)* o *B/Phuket/3073/2013.*

EPIDEMIOLOGÍA

La *gripe epidémica* se presenta habitualmente en forma de brotes estacionales más o menos intensos durante los meses fríos como consecuencia de la deriva antigénica de los virus A y B. Las epidemias progresan en la población a través de los niños y los grupos familiares. En las instituciones cerradas (guarderías, colegios, residencias de ancianos, cuarteles) pueden afectar a la mayoría de las personas. Además, los virus de la gripe A producen pandemias de gripe originadas por nuevos subtipos sin circulación previa humana y la gripe zoonótica o animal producida por virus de la gripe desde un hospedador animal (aves, cerdos, caballos) a humanos. Así pues, los virus gripales experimentan dos tipos de variaciones antigénicas especialmente trascendentes desde el punto de vista epidemiológico: las variaciones menores y las mayores. Las *variantes menores* son responsables de la *gripe epidémica.* La «deriva antigénica» supone la aparición de virus con una HA suficientemente distinta a la del virus precedente, frente a la cual la población tiene una inmunidad parcial por las exposiciones a cepas anteriores parecidas. El paso del virus por personas parcialmente inmunizadas supone una importante presión que favorece la selección de nuevas variantes.

Estas variaciones ocurren también en el virus de la gripe B. Este tipo de virus, más antiguo desde el punto de vista filogenético, está más adaptado a la especie humana. Desde hace algunos años, circulan dos linajes diferentes entre sí de virus de la gripe B (linaje Victoria y Yamagata), cada uno con sus variantes menores diferenciadas. La infección por uno de los dos linajes, en general, no produce inmunidad protectora frente al otro.

Las *variantes mayores* sólo ocurren en los virus de la gripe A y son responsables de la *gripe pandémica*. Estas variaciones suponen la emergencia en la población de un subtipo nuevo de virus de la gripe A con un tipo nuevo y distinto de HA al difundido hasta entonces entre la población, frente al cual no hay inmunidad (H1N1, H2N2, H3N2) (v. tabla 294-2). Su aparición se debe al *reordenamiento genético* entre dos cepas diferentes que infectan un mismo hospedador. Las cepas parentales pueden ser virus animales y humanos. Un subtipo nuevo tiene potencial pandémico cuando es capaz de infectar y transmitirse entre humanos de manera sostenida, eficaz y continua. Un segundo mecanismo puede ser el salto de especie desde un hospedador animal. Los virus de la gripe tienen la facultad de franquear la barrera de especie desde animales al hombre, aunque la mayoría de las veces no se continúe la transmisión interhumana del virus.

La *gripe animal* o *zoonótica* es la consecuencia de la infección de seres humanos por virus de la gripe de aves, cerdos u otros mamíferos domésticos. En la mayoría de estos casos la transmisión es finalista

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

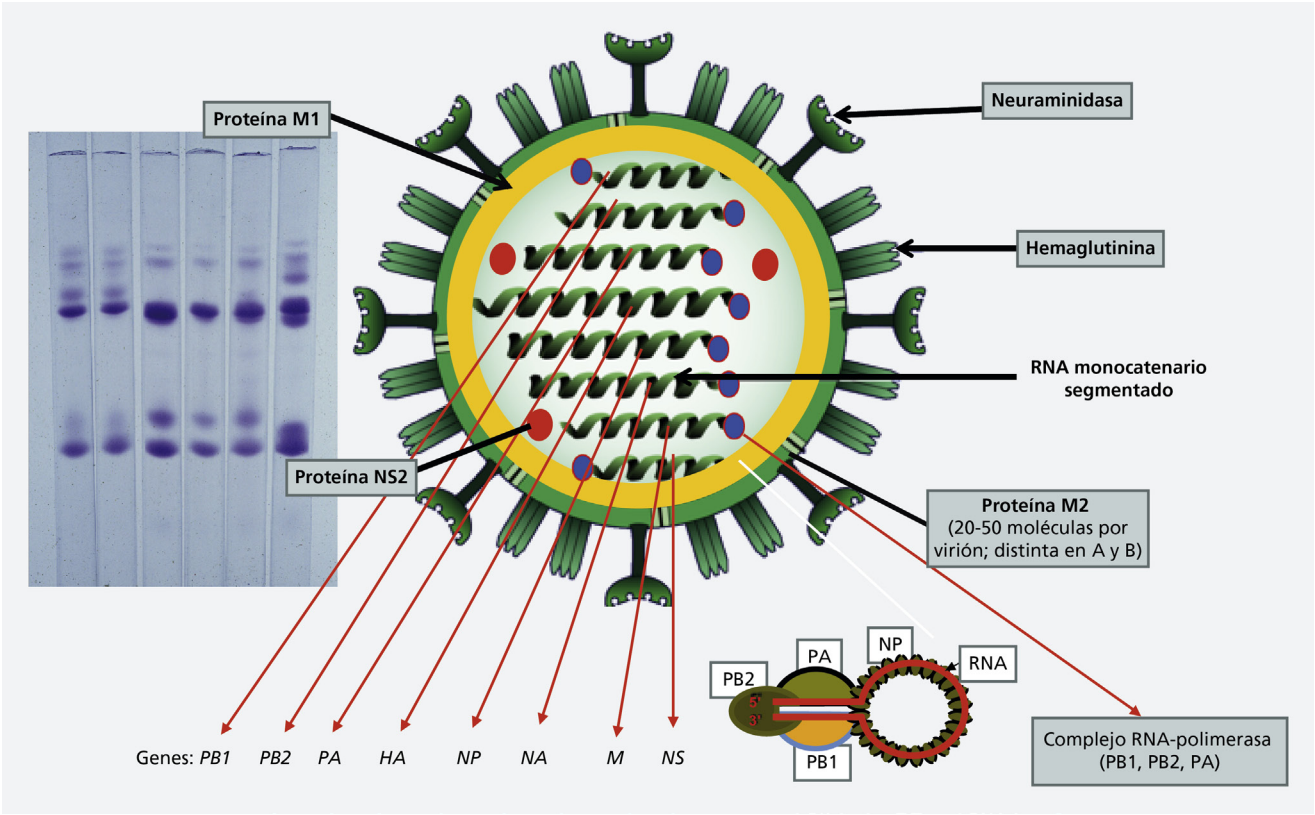


Figura 294-1 Estructura del virus de la gripe A.

de tal forma que los casos humanos que se producen no son capaces de infectar a otras personas. Desde 1997 ha ocurrido un goteo continuo de casos de gripe de origen aviar como consecuencia de la adaptación a aves domésticas de un subtipo virulento de gripe (H5N1) y a partir de marzo de 2013 de otro subtipo H7N9. Ambos han producido casos humanos con una gravedad inusual y distinta a la gripe clásica. Desde las aves domésticas infectadas se produce la transmisión a trabajadores o personas que viven en estrecho contacto con los animales infectados, lo cual se asocia a una elevada virulencia con tasas de letalidad cercanas al 60 En 2008 se documentó un caso de gripe porcina en Aragón en un cuidador de cerdos.

PATOGENIA

La *virulencia de una cepa* de virus gripal reside en su infectividad para determinadas células o tejidos, en su transmisibilidad o capacidad de difusión y en su gama de hospedadores y depende de una constelación genética presente en el virus. La HA es el principal responsable del poder patógeno de los virus gripales, mientras que el virus difunde por contigüidad gracias a la acción liberadora de virus por la NA. En el aparato respiratorio ocasiona un proceso inflamatorio con necrosis y descamación del epitelio columnar ciliado de las vías respiratorias superiores e inferiores (bronquios, bronquiolos y alvéolos) y con hiperemia, infiltración mononuclear que puede producir serias complicaciones broncopulmonares.

El virus llega a la mucosa respiratoria por vía aérea, donde puede ser neutralizado por anticuerpos locales de infecciones anteriores o por inhibidores inespecíficos existentes en el moco y en el sistema mucociliar. La infección se inicia por la fijación de la HA a los receptores mucoproteicos del epitelio respiratorio. El ciclo de replicación vírica dura alrededor de 4-6 h; liberándose nuevos viriones desde varias horas antes de la muerte de las células hospedadoras. Las personas son infectantes desde 24 h antes del comienzo de los síntomas hasta 3-4 días después; en los niños este período puede alargarse hasta 10 días y la carga viral que eliminan es más elevada.

La respuesta innata es crucial en la evolución clínica. La respuesta de citocinas condiciona de manera importante la patogenia de la gripe grave, que cuando fracasa se traduce en la imposibilidad de controlar la replicación viral (fig. 294-2). La inmunidad adquirida tras la infección gripal es específica del subtipo y de la variante menor responsable. La protección conferida por la respuesta humoral anti-HA es de larga duración. Sin embargo, las variaciones menores del virus limitan su duración, que, según la importancia de la deriva antigénica, se ha cifrado entre 1 y 5 años.

CUADRO CLÍNICO

La clínica varía desde las formas autolimitadas similares a veces a cuadros catarrales hasta las muy graves neumónicas responsables de su letalidad. El *síndrome gripal* es el cuadro clínico más frecuente de una gripe no complicada. En los primeros días las manifestaciones sistémicas predominan sobre las respiratorias. No hay una definición clínica de caso internacionalmente consensuada. El espectro de síntomas de la gripe es muy amplio, con cuatro síntomas básicos: fiebre de inicio brusco, cefalea, quebranto general y síntomas respiratorios. El diagnóstico clínico es fácil cuando existe notificación de circulación de virus por laboratorios o redes de médicos centinela, pero resulta más difícil fuera de períodos epidémicos, o en casos de instituciones cerradas o por alteración de la sintomatología en función de parámetros tales como la edad, los procesos gripales sufridos anteriormente, la virulencia de determinadas cepas víricas y antecedentes médicos y hábitos del enfermo. Entre estos últimos cabe destacar los procesos cardiopulmonares crónicos y otras enfermedades crónicas, así como la inmunodepresión, el tabaquismo y el embarazo.

GRIPE EN ADULTOS

La gripe no complicada se caracteriza por un comienzo brusco tras un período de incubación breve (24-48 h) que permite en muchos de los casos «identificar» la fuente de contagio entre los convivientes. En los casos típicos, el inicio de los síntomas sin pródromos es tan rápido que el individuo refiere en qué momento del día pasó de sentirse bien a desarrollar los síntomas. El enfermo comienza con escalofríos y sensación distérmica importante que normalmente le obligan a encamarse.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

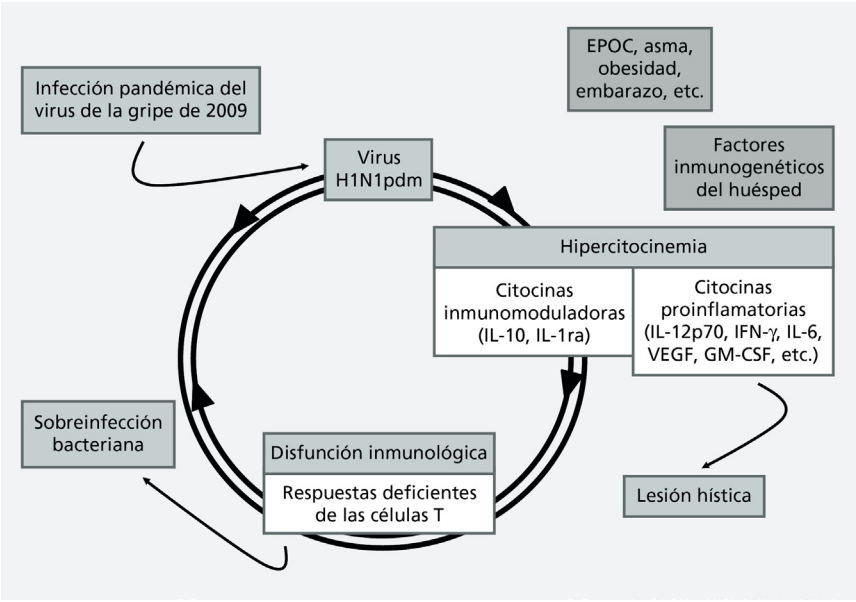


Figura 294-2 Círculo inmunopatogénico de la gripe pandémica grave.
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GM-CSF: factor estimulante de colonias granulocíticas y monocíticas; IFN-γ: interferón gamma; IL: interleucina; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

Tabla 294-3 Sintomatología de casos clínicos declarados de gripe estacional

	FRECUENCIA (%)	
SÍNTOMAS	ESTACIONES GRIPALES DE 1999 A 2008 PREPANDÉMICAS (*N* = 5120 CASOS)	ESTACIONES GRIPALES DE 2010 A 2014 POSPANDÉMICAS (*N* = 2587 CASOS)
Astenia	94	84
Fiebre	93,3	91,7
Inicio brusco	89,4	85,9
Escalofríos	88,4	70,4
Tos	86	83,7
Mialgias	85	78,4
Otros síntomas respiratorios	78,2	61,4
Contacto con enfermo de gripe	37,8	36,1
Cefalea	76,7	73,7
Síntomas digestivos	22,3	29,8

Tomado del Centro Nacional de Gripe de Valladolid y Red Centinela de Castilla y León.

La sintomatología principal incluye manifestaciones sistémicas como fiebre, cefalea, mialgias y quebranto general (tabla 294-3). La fiebre suele ser el signo más prevalente entre los casos con diagnóstico de laboratorio confirmado y generalmente se sitúa entre 38 °C y 39,5 °C. Hasta un 20% de los casos cursa con picos febriles o temperatura de 40 °C-41 °C. La fiebre suele durar por término medio 3 días (intervalo 1-8). La cefalea suele ser intensa y posterior al inicio de la fiebre; al principio del cuadro gripal destaca la pérdida de apetito y las mialgias que afectan principalmente a la espalda y las extremidades; se acentúa al movilizarse el enfermo en la cama o con la presión de las masas musculares a la palpación.
Los síntomas iniciales se acompañan de síntomas respiratorios que pueden variar de unos enfermos a otros y de unas epidemias a otras. Generalmente se traducen en un cuadro de tos no productiva que puede dar paso a congestión nasal en los 3 primeros días; raramente se produce ronquera o dolor retroesternal. En ancianos y niños puede observarse obstrucción nasal que impide una ventilación adecuada, similar a la que ocurre en el catarro común pero de menor intensidad.
Las manifestaciones oculares más frecuentes son el dolor retroorbitario que se manifiesta al mover los ojos, consecuencia de las mialgias de los músculos oculares. Puede haber fotofobia, lagrimeo y sensación de quemazón ocular.
Las manifestaciones digestivas no son muy frecuentes en los casos confirmados de gripe; siendo el síntoma más habitual los vómitos. La diarrea se presenta en menor proporción y los dolores abdominales, raramente; en general hay estreñimiento.
La evolución del cuadro es habitualmente benigna y autolimitada; el período de máxima intensidad del cuadro sistémico y síntomas mayores dura entre 3 y 5 días por término medio, aunque la astenia y la tos pueden persistir 1 e incluso 2 semanas más en algunos casos.

GRIPE EN NIÑOS

La mayoría de los síntomas descritos son aplicables a los niños; sin embargo, la fiebre tiende a ser más elevada. En recién nacidos, la gripe se acompaña a menudo de alteración intensa del estado general con letargia, apnea, rechazo del alimento y cuadros respiratorios semejantes a «crup» y bronquiolitis. En casi la mitad de los niños menores de 4 años se aprecia un grado importante de somnolencia y aletargamiento. En niños hospitalizados se han documentado episodios convulsivos en más del 20% de los menores de 5 años, una mayor incidencia de otitis media (4%-5%) y manifestaciones gastrointestinales (≤ 40%), tales como abdominalgias, vómitos y diarrea, principalmente en lactantes menores de 6 meses. Se estima en un 0,5% los casos que requieren hospitalización entre niños menores de 5 años. En estos casos la mortalidad puede alcanzar el 4%, y de forma global se sitúa en el 0,2%.

GRIPE EN GRUPOS DE ESPECIAL RIESGO

Algunas manifestaciones de la gripe y complicaciones sólo se producen en pacientes con ciertas enfermedades de base (exacerbación del asma, cetosis en diabéticos). En otros el padecimiento de la infección gripal resulta en un incremento de la mortalidad o de la morbilidad grave (enfermos crónicos cardíacos o pulmonares, fumadores). Por dichos motivos esos grupos se incluyen entre las prioridades de la vacunación. En los pacientes con *enfermedades respiratorias crónicas* se ha descrito una mayor hiperreactividad de vías aéreas que podría explicar episodios de crisis en niños y adultos asmáticos, con mayor riesgo de neumonía tras la infección gripal. En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las agudizaciones y exacerbaciones se deben en un 25%-60% a infecciones víricas. Cuando se intenta la confirmación diagnóstica, se halla el antecedente de infección por virus gripal en más de un 25% de los episodios. En períodos epidémicos las muertes de pacientes con EPOC pueden aumentar hasta un 50%.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Los virus gripales producen una destrucción importante del epitelio respiratorio y un agravamiento de estos pacientes. En los pacientes con fibrosis quística las infecciones respiratorias víricas por virus gripales A y B contribuyen al deterioro de la función pulmonar, la colonización bacteriana y la progresión de la enfermedad.

En pacientes con *enfermedades cardíacas* la gripe se asocia a un exceso de mortalidad y durante las epidemias de gripe a una mayor incidencia de agudizaciones de síndromes cardiovasculares. El riesgo de muerte se ha estimado aproximadamente en 1‰ durante las epidemias de gripe A.

En pacientes *diabéticos* descompensados se observa durante las epidemias de gripe un aumento de hospitalizaciones por cetosis; el riesgo de neumonía asociada a gripe es 1,7 veces mayor que el de la población general. La combinación de neumonía gripal y diabetes es especialmente grave y la mortalidad es muy importante. Este riesgo es cuatro veces mayor (4‰-5‰) en los pacientes con enfermedad cardiovascular y diabetes subyacente que en los enfermos cardiovasculares sin diabetes.

Los pacientes *inmunodeprimidos* constituyen otro grupo de especial riesgo para la gripe. Los inmunodeficientes pediátricos y adultos, los trasplantados, los enfermos con síndromes linfoproliferativos malignos, especialmente los sometidos a terapia inmunodepresora, tienen una mayor persistencia y excreción del virus gripal y sufren con mayor frecuencia una neumonía vírica primaria. En los receptores de trasplantes la mortalidad se asocia con el grado de neutropenia. No se ha demostrado un mayor riesgo de rechazo en receptores de trasplante sólido. En pacientes con sida se ha comunicado afección respiratoria más evidente y curso más prolongado.

En *embarazadas* se ha comprobado una mayor incidencia de complicaciones pulmonares y hospitalización por síndrome grave, sobre todo entre el segundo y tercer trimestres de la gestación. No se ha demostrado riesgo añadido de malformaciones congénitas.

GRIPE PANDÉMICA EN EL SIGLO XXI

Durante las temporadas 2009-2011 se produjo la primera pandemia de gripe del siglo XXI, causada por el virus de la gripe A(H1N1) pdm09, de origen porcino y con un perfil genético de baja patogenicidad, aunque se comportó como un auténtico virus pandémico. A diferencia de los virus estacionales, presentó mayores cifras de morbilidad y mortalidad, afectó a segmentos de población de menor edad y el 30% de los casos graves tuvieron lugar en pacientes sin enfermedades de base. Actualmente, se mantienen activos los brotes epidémicos de gripe aviar en Asia por los virus de la gripe A (H5N1) y (H7N9), que atraviesan la barrera de especie y son causa de casos de gripe aviar con una elevada mortalidad, sin que aparezcan casos de transmisión interhumana.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de gripe es fácil y desde el punto de vista médico lo más importante es identificar las complicaciones que puedan requerir tratamiento específico y por su gravedad precisen ingreso hospitalario. El diagnóstico virológico, único que confiere certeza etiológica, se debe realizar siempre en los casos graves y ante complicaciones, en los grupos especiales de riesgo y para conocer características epidemiológicas peculiares, la resistencia a antivíricos y proceder a su caracterización antigénica.

DIAGNÓSTICO DIRECTO

Es el método de elección para documentar la etiología. Existen métodos rápidos de diagnóstico mediante enzimoinmunoanálisis, inmunocromatografía capilar e inmunofluorescencia que permiten emitir un informe en minutos u horas, aunque su sensibilidad es menor que el cultivo, por lo que un resultado negativo por estos métodos rápidos debe ser verificado por otros más sensibles. La muestra debe ser tomada lo más precozmente posible y en todo caso en las 72 h primeras del proceso. En los niños pueden recogerse muestras más tardías, ya que eliminan más cantidad de virus y durante más tiempo (~10 días).

El procedimiento de elección para aislamiento es la inoculación en células MDCK tratadas con tripsina; también puede realizarse el cultivo en huevos embrionados de pollo. Para un cultivo rápido se utiliza la técnica *shell-vial* (centrifugación/cultivo), con detección de la presencia del virus a las 24-48 h por inmunofluorescencia directa con anticuerpos monoclonales, que distinguen los tipos A y B y pueden identificar el tipo de HA. Se han desarrollado métodos moleculares para el diagnóstico de gripe y los principales virus respiratorios (virus respiratorio sincitial, parainfluenza, adenovirus, rinovirus, metaneumovirus) que ofrecen la posibilidad de diagnóstico tanto de virus cultivables como no cultivables. Estas técnicas son las más ampliamente usadas en distintos formatos y tienen una sensibilidad mayor que el cultivo. Su principal inconveniente es la imposibilidad de recuperación de virus viables. Existen también técnicas de reacción en cadena de la polimerasa para la identificación de mutaciones genéticas asociadas a resistencia a inhibidores de la NA.

DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

No es un método de diagnóstico adecuado, por su tardanza y baja sensibilidad. La reacción de fijación del complemento (RFC) es poco sensible y permite el diagnóstico de gripe A y B, pero no de subtipo ni variante gripal. La seroconversión (aumento de cuatro veces el título) entre un suero precoz y un suero obtenido a los 10-15 días es el criterio diagnóstico. La RIH es la más específica y útil para estudios seroepidemiológicos, evaluación de la respuesta a la vacuna y verificación de la respuesta innata específica del paciente frente a la cepa causal. La reacción de neutralización es de difícil implementación, sólo reservada para centros especializados. El título de anticuerpos que se considera protector frente a un virus es de 1/40 o mayor.

PRONÓSTICO

Las complicaciones de la gripe se presentan en todas las edades; sin embargo, son más frecuentes en las personas con enfermedades crónicas subyacentes, inmunodepresión y edad avanzada (> 65 años). Algunas, como el síndrome de Reye, son exclusivas de niños y jóvenes. Las más frecuentes son las respiratorias y entre las no respiratorias se incluyen manifestaciones cardiovasculares, musculares, nerviosas, renales, endocrinas, gastrointestinales y hemáticas.

La complicación más frecuente es la *bronquitis aguda,* que aparece entre el 5% y el 40% de los casos, asociada a dos factores: pacientes sin contacto previo con el virus gripal y edad avanzada. La complicación más grave de la gripe es la *neumonía vírica primaria*. Aunque es más frecuente con el virus A, también se produce con el virus B. El riesgo de presentación se asocia a enfermedades cardiovasculares (estenosis mitral), fumadores, embarazadas y factores propios de ciertas cepas víricas. El tratamiento con antibióticos no produce ninguna mejoría y los cultivos bacteriológicos no aportan datos significativos; el cultivo de aspirados bronquiales o lavados broncoalveolares permite el diagnóstico virológico en 24 h. El deterioro del enfermo y de su función pulmonar es rápido y la media de supervivencia inferior a la semana. La mortalidad es muy elevada.

La *neumonía bacteriana secundaria* ocurre a los 5-7 días del inicio del cuadro gripal a veces tras una leve mejoría. Se debe a la sobreinfección bacteriana sobre la lesión pulmonar producida por el virus gripal. La forma bronconeumónica es la más frecuente y grave y ha sido la responsable en las grandes pandemias de más del 80% de las muertes ocurridas. En la neumonía secundaria, los análisis bacteriológicos de esputo o aspirado bronquial revelan la presencia de bacterias: *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae* y gramnegativos. El tratamiento antibiótico específico mejora el curso clínico de esta complicación. En muchos casos graves de gripe estacional no existe el patrón clínico bifásico mencionado; dicho patrón continuo puede darse tanto en neumonía de etiología viral como bacteriana y mixta.

Las traqueobronquitis y *crup,* bronquiolitis y la otitis media son complicaciones respiratorias más frecuentes en niños, así como la miositis con mioglobinuria y elevación de la creatín-fosfocinasa, aunque esta última complicación también se ha descrito en adultos.

Las complicaciones *cardíacas* como miocarditis y pericarditis son raras. En el 80% de los casos hospitalizados por gripe y en el 40% del resto se encuentran alteraciones transitorias del ECG, que pueden persistir meses o años y que, unidas a alteraciones previas subyacentes, pueden ser causa de arritmia grave o miocardiopatía congestiva.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La encefalitis, el síndrome de Guillain-Barré, la miositis, el fracaso renal, el síndrome de coagulación intravascular y el síndrome hemofagocítico son complicaciones raras.

El *síndrome de Reye* asociado a la infección gripal es una encefalopatía con degeneración hepática grasa que ocurre en la infancia (de 2 a 18 años) y cursa con una alta mortalidad (10%-40%). Aunque el síndrome de Reye se ha asociado a muy diversas infecciones víricas, sobre todo varicela, se presenta fundamentalmente como una complicación de la gripe B y, en menor medida, de la gripe A. La incidencia tras la infección gripal se ha estimado en 0,3 a 0,8 casos por cada 100 000 menores de 18 años. La evidencia de asociación entre este síndrome y el uso del ácido salicílico como antipirético en estos procesos aconseja emplear en los niños otros antitérmicos. Por último, la gripe es una importante causa de infección nosocomial, en particular durante los grandes brotes epidémicos de gripe A.

VACUNACIÓN Y PROFILAXIS

La prevención de la gripe se basa fundamentalmente en la vacunación. La quimioprofilaxis con antivirales también puede resultar útil y estar indicada en aquellas situaciones en las que la vacunación no es posible o se requiere protección en individuos especialmente críticos mientras se alcanza el estado inmunológico tras la vacunación.

TIPOS DE VACUNAS

Existen vacunas de virus inactivados y atenuados, trivalentes (con tres cepas de virus gripal H1, H3 y un linaje de B) y tetravalentes (con cuatro cepas H1, H3, B linaje Victoria y B linaje Yamagata). En la práctica las vacunas con virus inactivados son las más utilizadas y están comercializadas en todo el mundo.

Las vacunas inactivadas pueden ser de virus enteros, fraccionados (compuestas por la HA, la NA, parte de la NP y proteína M) y de subunidades (vacunas fraccionadas que contienen sólo HA y NA). Además, existen vacunas inactivadas de inmunidad reforzada, entre las que se incluyen las virosomales, las adyuvadas con compuestos como MF59 que potencian la respuesta inmunitaria y las de administración intradérmica. Están especialmente indicadas en pacientes ancianos o institucionalizados. Dado que las vacunas enteras pueden ser más inmunógenas y las fraccionadas menos reactógenas, se aconseja la utilización de vacunas fraccionadas o subunidades en niños. La OMS publica anualmente en febrero en el *Weekly Epidemiological Record* la composición de la vacuna del siguiente año para el hemisferio norte; por esta razón si la deriva antigénica del virus en los meses siguientes es distinta de la prevista; la protección de la vacuna será menor que si las cepas salvajes son similares o idénticas a las incluidas en la vacuna.

INDICACIONES

La vacuna antigripal no es una vacuna de aplicación sistemática, aunque su uso anual se preconiza cada vez con mayor amplitud. Aunque el *Advisory Committee on Immunization Practices,* de EE. UU., recomienda vacunar a todos los mayores de 6 meses, la OMS establece dos grandes criterios de personas para vacunar: a) las que presentan un riesgo elevado de padecer complicaciones en razón de su enfermedad de base o la edad, incluyendo a las embarazadas, y b) las que pueden transmitir la gripe a personas de alto riesgo (cuadro 294-1).

En relación con la *población general,* se recomienda la vacunación individual de aquellas personas que quieran reducir la posibilidad de padecer la enfermedad (p. ej., fumadores, hipertensos, obesos). Otros grupos diana son las personas que trabajan en servicios esenciales para la comunidad (policía, bomberos, transportes, ambulancias). Es especialmente recomendable en trabajadores sanitarios, sobre todo en las unidades de críticos, para conseguir un efecto barrera. En *embarazadas* se aconseja la vacunación para aquellas que vayan a encontrarse en el segundo o último trimestre de la gestación o puerperio, en coincidencia con la temporada gripal. La vacuna antigripal inactivada es segura en cualquier momento del embarazo.

En pacientes *infectados por el HIV* e inmunodeprimidos la respuesta a la vacunación varía según el nivel de inmunodepresión, sin que se logre una mayor respuesta con la aplicación de dos dosis. Se recomienda la vacunación anual de los pacientes infectados por el HIV, así como de otros pacientes inmunodeprimidos y sus convivientes.

Cuadro 294-1 Indicaciones de la vacuna estacional frente a la gripe

PERSONAS CON RIESGO ELEVADO DE PADECER COMPLICACIONES POR GRIPE

- Adultos y niños con alteraciones crónicas pulmonares o cardiovasculares, incluidos los niños con asma
- Residentes en centros geriátricos y en otros centros que albergan personas de cualquier edad con enfermedades crónicas
- Adultos y niños que precisan tratamiento de forma regular, u hospitalizados durante el año anterior, por enfermedades metabólicas (diabetes mellitus), disfunción renal, hemoglobinopatías o inmunodepresión (incluida también la debida a medicamentos)
- Niños y jóvenes (de entre 6 meses y 18 años) en tratamientos prolongados con aspirina y riesgo de desarrollar síndrome de Reye tras un proceso gripal
- Embarazadas y personas con obesidad mórbida
- Personas > 65 años*

PERSONAS QUE PUEDEN TRANSMITIR LA GRIPE A SUJETOS DE ALTO RIESGO

- Empleados de instituciones geriátricas o de cuidados crónicos que prestan atención a pacientes o residentes
- Cualquier persona que provea de cuidados a personas de alto riesgo (personal sanitario visitador, trabajadores sociales, trabajadores voluntarios)
- Médicos, personal de enfermería y personal sanitario en general destinado a cuidados hospitalarios y ambulatorios de pacientes
- Miembros del núcleo familiar (incluidos niños > 6 meses) que convivan con personas de alto riesgo
- Personas de servicios esenciales para la comunidad (personal de bomberos, policía, transportes urbanos, etc.)

*Entre comunidades existen recomendaciones de edad diferentes que oscilan entre los 50 y los 65 años.

En términos generales en España la vacuna antigripal se recomienda por criterios de edad o de enfermedad crónica, con la única excepción de los niños y jóvenes sometidos a tratamiento con ácido salicílico, para los que no existe una recomendación expresa. Existen pequeñas variaciones respecto al criterio de edad para población adulta, que en general oscila desde 55 a 65 años. La vacuna se debe administrar anualmente 4 semanas antes de la difusión prevista de los virus gripales. Para adultos se recomienda una sola dosis de 0,5 mL por vía i.m. o s.c. profunda. En los niños se recomienda la vía i.m.; en la primovacunación de niños entre 6 meses y 8 años se precisan dos dosis separadas por un intervalo de 4 semanas. Desde hace años se han elaborado vacunas adyuvadas (con MF59, SO4, etc.) para reforzar el poder inmunógeno en ancianos principalmente. También existe una vacuna para uso entre 18 y 65 años que usa un volumen de inyección de 0,1 mL por vía intradérmica.

Las *contraindicaciones* de la vacuna antigripal son: las de aplicación general para cualquier vacuna y la hipersensibilidad a las proteínas del huevo. La aparición de síndrome de Guillain-Barré debido a la vacunación antigripal es la única complicación grave, a menudo fatal, de la vacuna. Sin embargo, los últimos informes del *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) consideran que el exceso de casos ocurrido en EE. UU. en 1976 al vacunar con una vacuna monovalente de virus de origen animal A/New Jersey/76 (Hsw1 N1) no ha vuelto a producirse ni tampoco en la última vacunación pandémica.

EFICACIA Y EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN

La respuesta inmunitaria protectora tras la vacunación antigripal se sitúa entre el 50% y el 80% de los vacunados, dependiendo del criterio de confirmación de gripe y grupo poblacional. En las personas mayores de 60 años la efectividad se reduce y por encima de 75 años de edad puede llegar a ser inferior al 40%. La efectividad se demuestra por la disminución de gripe clínica (50%). La revacunación anual reduce

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

significativamente la mortalidad y el riesgo de sufrir gripe. En los grupos de especial riesgo la vacunación reduce también la hospitalización, las complicaciones y especialmente la neumonía y mortalidad asociada. La efectividad de la vacunación en la población activa se traduce en una disminución del padecimiento de enfermedad respiratoria de vías altas (25%), del absentismo laboral (43%) y del número de consultas médicas (44%) ocasionadas por esta infección. La efectividad de las vacunas vivas atenuadas en niños casi duplica la de las inactivadas.

TRATAMIENTO Y QUIMIOPROFILAXIS

La gripe no complicada requiere tratamiento sintomático y reposo. La utilización de antibióticos es incorrecta en estos casos, salvo en personas con posibilidad de sufrir complicaciones pulmonares bacterianas, como los pacientes de EPOC. Por ello, es muy conveniente la vacunación antineumocócica para prevenir la complicación neumónica, potencialmente mortal.

Los fármacos antivíricos clásicos frente a la gripe son la amantadina y la rimantadina, ninguno de ellos activo frente a virus de la gripe B. En la actualidad, la mayoría de los virus circulantes de la gripe A tanto del subtipo H1 pandémico como del H3 son resistentes a estos fármacos. Los inhibidores de la NA (zanamivir y oseltamivir) son activos frente a los virus A y B, así como frente a cepas de origen aviar o animal y han demostrado su eficacia durante la pandemia por el virus de la gripe A(H1N1)pdm09. El zanamivir se administra mediante inhalación a razón de 10 mg cada 12 h; no se recomienda por debajo de 7 años. La pauta para oseltamivir es de 75 mg cada 12 h en mayores de 1 año durante 10 días. Hay una formulación intravenosa de zanamivir (peramivir) que permite alcanzar con rapidez concentraciones elevadas en pacientes muy graves. Los resultados de reducción en la duración e intensidad de los síntomas se logran cuando se comienza el tratamiento en los primeros 2 días del inicio. Los efectos secundarios ocurren con menor frecuencia que con los adamantanos (< 10%). La quimioprofilaxis con fármacos antivíricos es una alternativa a la vacunación cuando esta no se pueda administrar por alguna razón.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Almansa R, Bermejo-Martín JF, Ortiz de Lejarazu Leonardo R. Immunopathogenesis of 2009 pandemic influenza. Enferm Infecc Microb Clin 2012;30(Suppl 4):18-24.

Bermejo Martín JF, Ortiz de Lejarazu R, Pumarola T, Rello J, Almansa R, Ramírez P, et al. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. Crit Care 2009;13:R201.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza. Recomendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2011;60:1128-32.

Hayden FG, de Jong MD. Human influenza: pathogenesis, clinical features, and management. En: Webster RG, Monto AS, Braciale TJ, Lamb RA, eds. Textbook of Influenza. 2nd ed. Oxford: Wiley & Sons Ltd; 2013. p. 373-91.

Ortiz de Lejarazu R, Tamames S. Vacunación antigripal. Efectividad de las vacunas actuales y retos de futuro. Enferm Infecc Microb Clin 2015;33. dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.06.011.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

OTRAS VIRIASIS RESPIRATORIAS

Capítulo 295

J. M.ª Eiros Bouza | R. Ortiz de Lejarazu Leonardo

La infección respiratoria aguda es la enfermedad más frecuente a lo largo de la vida. En su mayoría sólo afectan a las vías respiratorias altas y pueden ser consideradas leves, de curso benigno y autolimitado (catarro común, rinitis y faringoamigdalitis). Alrededor del 5% pueden implicar las vías respiratorias inferiores (bronquitis, bronquiolitis y neumonía), y constituyen infecciones potencialmente más graves que, en muchos casos, requieren el ingreso hospitalario.Además de los virus de la gripe A, B y C, se han identificado más de dos centenares de virus, distribuidos en seis familias (tabla 295-1), implicados en la patogenia de la infección del tracto respiratorio. Otros agentes asociados con menor frecuencia se incluyen en la familias *Herpesviridae* (virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster, virus Epstein-Barr, citomegalovirus y virus del herpes de tipos 6 y 7), *Mimiviridae* (mimivirus), *Bunyaviridae* (hantavirus) y de la ya referida *Paramyxoviridae* (virus del sarampión, del género *Morbillivirus*). Como característica general de estas infecciones, cada uno de los virus puede ser el agente etiológico de más de un síndrome diferente (tablas 295-2 y 295-3). Sin embargo, cada uno de ellos está más asociado con un tipo particular de enfermedad, que varía en muchos casos según el área geográfica, la estacionalidad y la edad del paciente.

Las focalidades infecciosas que se consideran con un criterio didáctico son: resfriado común, faringitis aguda, laringitis aguda, laringotraqueobronquitis aguda, otitis media aguda, sinusitis, epiglotitis, bronquitis aguda, exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquiolitis y neumonía; que en función de los agentes etiológicos potencialmente implicados y categorizados según se trate de adultos o niños se reflejan en las tablas 295-2 y 295-3.

DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO

El diagnóstico virológico de la infección respiratoria depende en gran medida de la calidad de la muestra obtenida, momento de la historia natural en el que se recoge, transporte al laboratorio y de las condiciones de conservación o almacenamiento hasta que es procesada. La muestra de elección para detectar virus respiratorios es el aspirado nasofaríngeo, preferiblemente obtenido en los primeros 3 días después del inicio de los síntomas. Otras muestras respiratorias de las vías altas, también adecuadas pero con menor rendimiento, son los exudados nasales o faríngeos y los lavados nasales. Si las muestras han de ser transportadas se enviarán refrigeradas y en medio de transporte de virus. Los mejores rendimientos se obtienen si las muestras contienen el mayor número posible de células epiteliales ciliadas, son procesadas 2-3 h después de ser obtenidas para la detección de antígenos víricos mediante análisis de inmunofluorescencia y antes de 48 h para aislamiento de virus en cultivo celular. En el caso de que las muestras no puedan ser procesadas en el período de tiempo señalado deberán conservarse a –70 °C.

Desde un punto de vista teórico este diagnóstico puede adoptar una doble estrategia. De una parte la que se fundamenta en métodos directos, como son los capaces de recuperar el virus mediante su aislamiento en cultivo celular y aquellos que permiten detectar su presencia en las secreciones respiratorias del paciente (detección de antígenos y de genoma). Para la detección de este último, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es la técnica más empleada tanto en su vertiente clásica o PCR a tiempo final como la PCR en tiempo real. Esta modalidad permite la monitorización de la amplificación en cada uno de los ciclos mediante sondas específicas marcadas con un fluoróforo (sondas TaqMan®, *molecular beacon*) o bien a través de agentes intercalantes fluorescentes (SYBR® Green). En los últimos años están disponibles muchos métodos de PCR en tiempo real con independencia del sistema de emisión-detección de fluorescencia empleado, que permiten la cuantificación, además de reducir el riesgo de contaminaciones y el proceso de emisión de los resultados. Si a esto se añade la posible utilización de una PCR múltiple que además de detectar diferentes géneros de virus respiratorios con interés humano

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 295-1 Diferentes virus primariamente asociados con síndromes respiratorios en el ser humano

FAMILIA	GÉNERO	VIRUS	TIPO Y SUBTIPO
Orthomyxoviridae	*Influenzavirus A*	Virus de la gripe A	H1N1 H3N2 H5N1 H7N7 H7N3 H9N2
	Influenzavirus B	Virus de la gripe B	
	Influenzavirus C	Virus de la gripe C	
Paramyxoviridae	*Respirovirus*	Virus parainfluenza 1	
		Virus parainfluenza 3	
	Rubulavirus	Virus parainfluenza 2	
		Virus parainfluenza 4	VPI-4A VPI-4B
	Metaneumovirus	Metaneumovirus humano	
	Neumovirus	Virus respiratorio sincitial	VRS-A VRS-B
Picornaviridae	*Enterovirus*		EVH A-D
	Rhinovirus		RVH A-C
Coronaviridae	*Coronavirus alfa*	Coronavirus NL63 Coronavirus 229E	
	Coronavirus beta	Coronavirus OC43 Coronavirus SARS Coronavirus MERS Coronavirus HKU1	
Adenoviridae	*Mastadenovirus*	Adenovirus	AdVH A-F
Parvoviridae	*Bocavirus*	Bocavirus humano	BoVH 1-4

Tabla 295-2 Etiología vírica de los síndromes respiratorios en adultos

VIRUS	CATARRO COMÚN	FARINGITIS	TRAQUEOBRONQUITIS	NEUMONÍA
Virus respiratorio sincitial	+	+	+	–
Virus parainfluenza 1	+	+	+	–
Virus parainfluenza 2	+	+	+	–
Virus parainfluenza 3	+	+	+	–
Virus parainfluenza 4	+	+	+	–
Metaneumovirus humano	+	+	+	–
Virus influenza A	+	2+	3+	2+
Virus influenza B	+	2+	2+	+
Rinovirus	4+	2+	+	+
Coronavirus	+	+	+	+
Enterovirus	+	+	+	+
Adenovirus	+	+	+	+

Símbolos de frecuencia relativa: + (caso aislado), 2+ (pequeña proporción de casos), 3+ (proporción considerable de casos), 4+ (mayoría de los casos).

permitan el subtipado de los mismos, el valor de esta metodología se ve incrementado notablemente. De manera complementaria se han implantado metodologías basadas en PCR acoplada a enzimoinmunoanálisis (PCR-EIA) y las micromatrices *(microarrays)* o biochips que posibilitan el análisis simultáneo de varios genes pertenecientes a un mismo agente. De la combinación de ambos métodos ha surgido una técnica, XMAP®, fundamentada en una PCR múltiple que se basa en los principios de la citometría de flujo. Los métodos moleculares demuestran una sensibilidad muy superior a los convencionales en la detección de virus poco viables o de difícil aislamiento en cultivo. La secuenciación de ácidos nucleicos es útil tanto para la caracterización de virus conocidos y su análisis filogenético como para la identificación de otros potencialmente nuevos.

Por otra parte se sitúa la estrategia de diagnóstico indirecto que valora la inducción de una respuesta inmunitaria de tipo humoral a través de la detección de anticuerpos específicos en suero. Las técnicas

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 295-3 Etiología vírica de los síndromes respiratorios en niños

VIRUS	CATARRO COMÚN	FARINGITIS	LARINGOTRAQUEOBRONQUITIS (CRUP)	NEUMONÍA	BRONQUIOLITIS
Virus respiratorio sincitial	3+	2+	2+	4+	4+
Virus parainfluenza 1	3+	2+	4+	2+	2+
Virus parainfluenza 2	2+	+	+	+	+
Virus parainfluenza 3	3+	2+	2+	3+	3+
Virus parainfluenza 4	2+	+	+	+	+
Metaneumovirus humano	2+	2+	+	+	3+
Virus influenza A	2+	2+	2+	3+	3+
Virus influenza B	2+	2+	+	+	+
Rinovirus	2+	2+	+	+	+
Coronavirus	+	+	+	+	+
Enterovirus	+	+	+	+	+
Adenovirus	3+	2+	+	+	+
Bocavirus humano	2+	2+	+	2+	3+

Símbolos de frecuencia relativa: + (caso aislado); 2+ (pequeña proporción de casos); 3+ (proporción considerable de casos), y 4+ (mayoría de los casos).

empleadas con mayor frecuencia son la reacción de fijación de complemento, la inhibición de la hemaglutinación y la seroneutralización. El elevado número de virus que pueden estar involucrados en la patología respiratoria, y su enorme heterogeneidad, hace del diagnóstico etiológico una labor ardua. Los métodos de detección directos son los más extendidos en los laboratorios de microbiología clínica. Los métodos indirectos, basados en la determinación de anticuerpos específicos, presentan menor utilidad en el diagnóstico convencional y están siendo relegados como herramientas de estudio epidemiológico.

INFECCIONES POR *RINOVIRUS*

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La familia *Picornaviridae* está integrada por un grupo de virus que presentan interés desde el punto de vista clínico tanto en sanidad humana como en veterinaria. Taxonómicamente se diferencian nueve géneros, de los cuales se han identificado cinco como productores de infección en el hombre: *Rinovirus, Enterovirus, Hepatovirus, Kobuvirus* y *Parechovirus*. Los rinovirus humanos (RVH), y en menor medida los enterovirus, han sido ampliamente vinculados a la producción de infección respiratoria.

Morfológicamente son virus esféricos, pequeños (20-30 nm) cuyo genoma está constituido por una molécula de RNA de polaridad positiva de 7200 pares de bases que codifica para 11 proteínas, provistos de cápside de simetría icosaédrica y carentes de membrana de envoltura. La elevada incidencia de la infección por rinovirus se encuentra relacionada con la existencia de un gran número de serotipos, ya que se considera que este género está compuesto por más de un centenar de serotipos que se agrupan en tres especies definidas antigénicamente: RVH-A, RVH-B —constituidas por 74 y 25 serotipos diferentes, respectivamente— y RVH-C. Los RVH causan entre un tercio y la mitad de todas las infecciones agudas del tracto respiratorio. Son más frecuentes en climas templados y durante los meses más fríos del año. La infección se disemina de persona a persona por contacto directo, a través de secreciones respiratorias y a través del contacto con fómites y superficies contaminadas. Se implican también en infecciones asociadas a cuidados sanitarios.

CUADRO CLÍNICO

La enfermedad típica debida a la infección por rinovirus es el resfriado común y se caracteriza por la presencia de estornudos, obstrucción y secreción nasal, dolor faríngeo y otros síntomas como cefalea, tos y malestar general; con un curso generalmente autolimitado. En algunos casos pueden estar involucrados en otitis media aguda, sinusitis e infección de vías respiratorias bajas, y ocasionan neumonía en enfermos inmunodeprimidos. Se han implicado en la génesis de las exacerbaciones de los pacientes asmáticos y de los bronquíticos crónicos.

DIAGNÓSTICO

La detección de rinovirus se ha basado tradicionalmente en el aislamiento del virus en cultivo celular, pero su identificación resulta larga y laboriosa. Por su accesibilidad se han implantado las técnicas de detección molecular basadas en PCR múltiple y en micromatrices que permiten la obtención de resultados en pocas horas. La detección de Ac posee escasa utilidad en el diagnóstico de las infecciones por rinovirus.

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

La actitud terapéutica se basa en el empleo de antihistamínicos, antiinflamatorios no esteroideos y la administración nasal de suero salino fisiológico, los cuales mejoran los síntomas pero no reducen la duración de la enfermedad. Están en estudio inhibidores de la cápside viral (vapendavir, pleconarilo, pirodavir) y de la proteasa (ruprintivir) La interrupción de la cadena de transmisión, a través del lavado de las manos y la desinfección de los fómites potencialmente contaminados, representa una medida eficiente en la prevención.

INFECCIONES POR *METANEUMOVIRUS*

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

El metaneumovirus humano (MVH) se incluye en el Orden *Mononegavirales,* familia *Paramyxoviridae,* subfamilia *Pneumovirinae,* género *Metapneumovirus*. Las características morfológicas del virión coinciden con las definidas en los paramixovirus: partículas pleomórficas de tamaño de entre 150 y 600 nm, con una envuelta que presenta proyecciones cortas o espículas de 13-17 nm. Su genoma es RNA de polaridad negativa de unas 13 400 pares de bases. Los dos géneros de la subfamilia *Pneumovirinae* (*Metaneumovirus* y *Neumovirus*) se diferencian en que el género metaneumovirus carece de proteínas no estructurales NS1 y NS2 y en el orden de los genes. Se han definido dos genotipos A y B que a su vez se subdividen en cuatro subgenotipos (A1, A2 y B1, B2), en función de las secuencias de los genes que codifican para las proteínas F (Fusión) y G (glucoproteína de anclaje al receptor celular).

La aparición de casos es estacional en los países con clima templado y se ha concretado desde el invierno a la primavera. En España el pico de detección llega a ser máximo en los meses de febrero a abril y la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

mayoría de las series incluyen a pacientes pediátricos hospitalizados con bronquiolitis o asma.

CUADRO CLÍNICO

En general, los mecanismos patogénicos y las manifestaciones de los infectados por MVH se asemejan a la infección respiratoria del tracto inferior asociada al virus respiratorio sincitial (VRS). Si bien comparado con este el MVH es un bajo inductor de diferentes interleucinas. Su espectro clínico oscila desde una infección de afección media hasta tos importante, bronquiolitis y neumonía, frecuentemente acompañado de fiebre muy alta, mialgia y vómitos.

El cuadro es más grave en los niños menores de 2 años, que requiere a menudo hospitalización, con presentación de una sintomatología mucho más leve en niños mayores y adultos. Se ha demostrado que la coinfección entre el VRS y el MVH supone un aumento de la gravedad del cuadro respiratorio de los niños infectados.

DIAGNÓSTICO

Si bien se puede aislar mediante cultivo de muestras respiratorias en líneas celulares, se han impuesto las tecnologías fundamentadas en la detección de antígeno (mediante inmunofluorescencia directa o enzimoinmunoanálisis) y/o una PCR múltiple. En la práctica se emplean paneles capaces de detectar casi dos decenas de virus respiratorios diferentes. La elevación de la carga viral tiene correlación con la gravedad de la enfermedad.

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

Aunque el tratamiento es básicamente sintomático, se han iniciado estudios para producir anticuerpos monoclonales y policlonales que puedan neutralizar al MVH al ser administrados en pacientes con infección activa. Además de las medicas de profilaxis de exposición (lavado de manos, minimizar el contacto con secreciones respiratorias) están en desarrollo vacunas quiméricas que pretender inmunizar de modo concomitante frente a MVH y VRS.

INFECCIONES POR *CORONAVIRUS*

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Los coronavirus (familia *Coronaviridae,* género *Coronavirus*) constituyen un grupo de virus envueltos, redondeados o pleomórficos. La membrana de envoltura posee unas espículas características que representan uno de los elementos distintivos de la morfología del virión cuando se observan al microscopio electrónico, con aspecto de corona, de donde reciben su nombre. Además de la proteína de la espícula, S, responsable de la unión con el receptor celular y de la fusión de las membranas vírica y celular, en la envuelta de todos los coronavirus pueden distinguirse al menos dos proteínas más, denominadas *M* y *E.* En el interior del virión, la nucleocápside, con simetría helicoidal, está constituida por la proteína N para formar un complejo con una única molécula de RNA de polaridad positiva. El genoma completo posee un tamaño de unos 30 000 nucleótidos.

Los coronavirus pueden infectar un número diverso de mamíferos, entre los que se encuentra el ser humano, y aves. Se pueden diferenciar dos subfamilias: alfa y beta (v. tabla 295-1) y tres grupos; los grupos 1 y 2 están constituidos por coronavirus que infectan mamíferos, en tanto que el grupo 3 sólo está integrado por coronavirus de aves.

Desde mediados de los años sesenta del siglo xx, los coronavirus humanos, CoVH-229E (grupo 1) y CoVH-OC43 (grupo 2), se han asociado con el resfriado común y se consideraban patógenos respiratorios relativamente benignos. Esta concepción cambió en 2003, cuando se identificó un nuevo coronavirus como responsable del síndrome respiratorio agudo grave (CoVH-SARS), que ocasionaba brotes de neumonía atípica con una letalidad próxima al 10%. Presentó elevada transmisibilidad en centros sanitarios y afectó casi a una treintena de países, para extinguirse en el plazo de breves meses. Aunque el CoVH-SARS no circula actualmente entre seres humanos, la elevada morbilidad y mortalidad asociada con el brote de SARS ha reavivado el interés por los miembros de esta familia y ha permitido la identificación de otros nuevos coronavirus asociados con patología respiratoria: el coronavirus NL63 (CoVH-NL63), el coronavirus HKU1 y el coronavirus del síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS, del inglés *Middle East respiratoy syndrome*). Desde su descubrimiento se han asociado con casos de infección respiratoria, lo que evidencia una distribución universal de los mismos, según las series publicadas, los dos primeros se detectan relativamente en coinfección con otros virus respiratorios y alcanzan máxima actividad en nuestra latitud en invierno y primavera, con ondas polianuales. El CoVH-MERS fue detectado por primera vez en 2012 en Arabia Saudí y su hospedador natural son los camellos, con posterior transmisión interhumana.

CUADRO CLÍNICO

Las infecciones se producen en todas las edades, son más frecuentes en niños, y ejercen tropismo por las células epiteliales ciliadas de la nasofaringe (si bien pueden infectar las células epiteliales del aparato digestivo). El cuadro clínico que ocasionan parece estar más relacionado con la liberación de mediadores de la inflamación que con la lesión celular y consiste esencialmente en congestión nasal, rinorrea, odinofagia y tos seca de 1 semana de duración. La sintomatología sistémica, con malestar general, cefalea, fiebre o febrícula, es menos frecuente.

También pueden producir infecciones del aparato respiratorio inferior, especialmente en pacientes con enfermedades de base o inmunodeprimidos. Pueden presentarse complicaciones en pacientes ancianos o con enfermedad respiratoria subyacente, así como en niños de corta edad. Los coronavirus se han relacionado con cuadros de gastroenteritis y son abordados en otro apartado.

La asistencia a pacientes con CoVH-SARS permitió documentar un cuadro seudogripal de inicio, con posterior compromiso respiratorio que en los casos graves evolucionaron al distrés y diarrea líquida abundante. El CoVH-MERS ocasiona neumonía y afectación renal con fallo multiorgánico y una mortalidad del 30%.

DIAGNÓSTICO

En las infecciones graves por CoVH-SARS y/o por CoVH-MERS, las radiografías y la TC de tórax permiten objetivar consolidaciones focales, uni- o bilaterales que en estadios avanzados evolucionaban a signos de fibrosis, cambios quísticos, neumomediastino o neumotórax. Desde el punto de vista virológico, el abordaje práctico de las infecciones por coronavirus se enfoca, tal y como se ha expuesto en el apartado general, mediante técnicas de detección genómica basadas en PCR en tiempo real y «biochips» que aumentan la sensibilidad. La detección de Ac posee valor en la realización de estudios epidemiológicos para documentar la infección pasada.

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

Se carece de fármacos antivíricos eficientes frente a las infecciones habituales por coronavirus; por tanto, su tratamiento es de tipo sintomático. En los pacientes con cuadros graves se han empleado fármacos antivíricos como la ribavirina y el lopinavir e inmunomoduladores como el interferón beta y el factor de necrosis tumoral alfa con resultados variables. Las medidas de profilaxis se asimilan a lo descrito para los rinovirus.

INFECCIONES POR EL VIRUS RESPIRATORIO SINCITIAL

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

El virus respiratorio sincitial (VRS) pertenece al género *Pneumovirus* de la familia *Paramyxoviridae*. Estos virus son esféricos, filamentosos o pleomórficos y poseen una membrana de envoltura donde pueden distinguirse unas espículas correspondientes a glucoproteínas. El genoma, de alrededor de 15 200 nucleótidos, consta de una única molécula de RNA monocatenario de polaridad negativa que asociada a proteínas de origen vírico constituye la nucleocápside, de simetría helicoidal. Un armazón proteico, denominado *matriz,* separa la nucleocápside de la envuelta exterior.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Su genoma codifica para diez proteínas, tres de ellas no estructurales (NS1, NS2 y M2). De las siete proteínas estructurales restantes, tres forman parte del complejo de la nucleocápside, la nucleoproteína N, la fosfoproteína P y la polimerasa L, y cuatro se localizan en la envuelta, la proteína de fusión (F), la que está implicada en el reconocimiento del receptor celular (G), la proteína que conforma el armazón de la matriz (M), y por último una proteína pequeña e hidrófoba (SH) de función desconocida. Según las variaciones antigénicas y genéticas, los diferentes aislados de VRS pueden diferenciarse en dos grupos denominados *VRS-A* y *VRS-B*.

Representa la principal causa de enfermedad respiratoria del tracto inferior en niños de corta edad. En los países de nuestro entorno, en los que su epidemiología es relativamente homogénea, el VRS es responsable del 45% de las hospitalizaciones por esta causa en menores de 2 años. Los ancianos y adultos inmunodeprimidos también se reconocen como pacientes en los que se observan complicaciones debidas a infección por el VRS, en muchas ocasiones adquiridas de manera nosocomial.

En países con un clima templado, las infecciones por el VRS ocurren fundamentalmente en los meses de otoño-invierno y comienzos de la primavera en ondas que se repiten anualmente. Durante un mismo brote circulan de manera simultánea cepas de ambos grupos, en proporciones variables.

CUADRO CLÍNICO

La afección por el VRS se circunscribe a las vías aéreas y las enfermedades de base tales como bronconeumopatías, cardiopatías congénitas e inmunodepresión agravan la infección. La inmunidad tras una infección es transitoria e incompleta y al cabo de varias reinfecciones el cuadro clínico se suaviza como sucede en los niños mayores y en los adultos.

En los niños pequeños, las infecciones primarias suelen afectar a las vías respiratorias bajas, en forma de bronquiolitis o broncoalveolitis (50% de los casos) y, con menor frecuencia ocasionan neumonía, traqueobronquitis o laringotraqueítis. Tras unos días de rinitis, aparece tos seca y dificultad respiratoria progresiva con fiebre, taquipnea y retracción de los músculos intercostales (tiraje intercostal y subcostal). En los lactantes de pocas semanas de vida, sobre todo en los pretérmino, la sintomatología respiratoria a veces está ausente o es mínima y predominan manifestaciones como letargia, irritabilidad, rechazo de las tomas e incluso episodios de apnea. En la exploración física se advierten sibilancias de predominio espiratorio, con o sin crepitantes finos diseminados, y espiración alargada; según la intensidad del cuadro, puede haber taquicardia y palidez. No es infrecuente que se documente hipoxemia, aunque es raro que se aprecie cianosis. La mayoría de los lactantes previamente sanos siguen un curso relativamente leve y autolimitado en unas 2 semanas y las sobreinfecciones bacterianas son muy poco frecuentes. La enfermedad puede ser grave en prematuros, niños con cardiopatías congénitas, hipertensión pulmonar o displasia broncopulmonar, así como en inmunodeprimidos.

Las reinfecciones de los niños mayores y adultos cursan como catarro común o rinofaringitis, a veces con otitis media, traqueobronquitis o bronquitis. Por otra parte, no es raro que provoque exacerbaciones asmáticas o de otras enfermedades pulmonares crónicas. Los niños que han padecido una bronquiolitis presentan mayor tendencia a sufrir episodios de tipo asmático recurrentes. La radiografía de tórax muchas veces es normal o pone de manifiesto hiperinsuflación pulmonar, atelectasias subsegmentarias o infiltrados intersticiales dispersos; en las neumonías se objetiva condensación pulmonar.

DIAGNÓSTICO

Se emplean para él todas las modalidades de diagnóstico virológico directo. Es posible efectuar el aislamiento del virus en cultivos celulares convencionales a partir de las secreciones respiratorias; se objetiva mediante la aparición del característico efecto citopático con formación de sincitios en el plazo de 5 a 7 días y de manera más precoz a las 24-48 h mediante *shell-vial*. Para el diagnóstico rápido se utilizan las técnicas de inmunofluorescencia, inmunocromatografía o enzimoinmunoanálisis con anticuerpos monoclonales específicos, que permiten identificar el antígeno vírico en las secreciones nasofaríngeas con una sensibilidad próxima al 90%. Se han implantado también sistemas de detección del material genético mediante amplificación por PCR en sus versiones a tiempo final y en tiempo real y por micromatrices; cuyos resultados pueden obtenerse rápidamente y que hacen posible determinar simultáneamente la presencia de otros virus respiratorios en una misma muestra.

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

Además de las medidas de soporte como oxígeno y/o ventilación asistida, es posible la administración de ribavirina nebulizada, si bien su actividad es reducida. En el contexto de brotes en las unidades neonatales se deben adoptar medidas de aislamiento de contacto. Se han desarrollado inmunoglobulinas hiperinmunes y anticuerpos monoclonales que, administrados mensualmente a niños de alto riesgo, disminuyen la incidencia y la gravedad de estas infecciones. En España se dispone de palivizumab, que se administra por vía i.m. durante los meses de incidencia del VRS, y cuyas indicaciones abarcan a lactantes y niños menores de 2 años afectos de neumopatía crónica significativa, lactantes nacidos a las 32 semanas de gestación o menos y lactantes nacidos entre las 32 y las 35 semanas de gestación con otros factores asociados de riesgo. Se ha desarrollado, además, motavizumab, que está en fase de evaluación; están en fase de desarrollo diversas modalidades de vacunas.

INFECCIONES POR VIRUS PARAINFLUENZA

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente se reconocen cinco virus parainfluenza diferentes, los virus parainfluenza 1 y 3 (VPI-1 y VPI-3) encuadrados en el género *Respirovirus* y los virus parainfluenza 3, 4A y 4B (VPI-3, VPI-4A y VPI-4B), pertenecientes al género *Rubulavirus,* ambos en la familia *Paramyxoviridae*. Comparten con todos los miembros de esta familia las características morfológicas descritas anteriormente. Sin embargo, presentan aspectos diferenciales, como el hecho de que reconozcan el ácido siálico de algunas de las células epiteliales para iniciar el proceso de infección del mismo modo que los virus de la gripe. La proteína implicada en este reconocimiento se denomina *hemaglutinín-neuraminidasa* (NH), y se asocia con la proteína de fusión F para mediar la entrada del virus en la célula infectada. En cuanto al resto de proteínas, también se reconocen las tres que forman el complejo de la nucleocápside (N, P y L) y la proteína matriz M. El número de proteínas no estructurales es variable según el tipo de virus parainfluenza, pero codifican al menos una proteína de este tipo. La distribución de las infecciones por virus parainfluenza es universal, y estas infecciones pueden tener carácter epidémico o esporádico.

CUADRO CLÍNICO

El espectro de cuadros respiratorios en los que están implicados los virus parainfluenza es muy similar a aquellos descritos para VRS, aunque el número de pacientes que requieren hospitalización es significativamente menor. El VPI-3 infecta más frecuentemente a niños menores de 2 años de edad, para ocasionar cuadros respiratorios de vías altas como rinitis y faringitis. No obstante la fiebre, la bronquiolitis y la neumonía son manifestaciones que pueden observarse en pacientes de hasta 6 meses de vida, aunque con menor frecuencia que aquellas debidas a infección por el VRS. En niños mayores, con una edad comprendida entre 2 y 6 años, la laringotraqueobronquitis aguda es la manifestación más característica de la infección por virus parainfluenza, particularmente VPI-1. Las manifestaciones clínicas observadas en niños mayores de 6 años y adultos se limitan exclusivamente a las vías altas. En ancianos las infecciones respiratorias por virus parainfluenza son bastante menos graves que las causadas por el VRS.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico específico se puede efectuar mediante el aislamiento del virus en cultivo de las secreciones rinofaríngeas, a través de la identificación de antígenos víricos en las mismas por técnicas de inmunofluorescencia y mediante los métodos de detección molecular similares a lo comentado para VRS.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

La terapia sintomática engloba la humidificación con nebulizador y, en casos leves, la mera exposición al aire fresco. Si se documenta dificultad respiratoria se deben administrar glucocorticoides nebulizados y/o por vía oral o intramuscular; cuando el cuadro clínico adquiere mayor intensidad, se debe asociar una dosis de adrenalina nebulizada, para acelerar la resolución de la inflamación laríngea. La profilaxis radica en evitar el contacto con secreciones respiratorias y un minucioso lavado de manos. Los pacientes hospitalizados someterán a «aislamiento de contacto».

INFECCIONES POR *BOCAVIRUS*

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Los bocavirus humanos (BoVH) pertenecen al género *Bocavirus,* encuadrado en la familia *Parvoviridae,* y se trata de virus esféricos de pequeño tamaño con simetría icosaédrica, carentes de membrana envoltura, y con un genoma constituido por una única molécula de DNA monocatenario de 4-6 kb con cuatro genotipos. Los BoVH presentan una distribución mundial, con una seroprevalencia en la población adulta superior al 90%. Desde su descubrimiento se ha podido detectar en muestras respiratorias y de heces de niños fundamentalmente menores de 2 años, ocasionalmente en muestras respiratorias de adultos y raramente en sangre. Sus vías de transmisión son la aérea y el contacto directo, presentando una importante estabilidad, lo que podría favorecer la transmisión nosocomial. En España, los BoVH circulan a lo largo de toda la temporada, como ocurre con rinovirus o adenovirus, con picos de detección en los meses de fríos de finales de otoño e invierno.

CUADRO CLÍNICO

Han sido identificados por primera vez en muestras de aspirado nasofaríngeo procedentes de niños con infección respiratoria y con posterioridad se han implicado en cuadros de bronquiolitis y sibilancias recurrentes en niños de corta edad; son capaces de inducir infección sistémica. Por otro lado, también podrían ser responsables de un pequeño porcentaje de gastroenteritis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico etiológico se realiza con técnicas de detección de DNA en las muestras de secreción respiratoria mediante métodos de amplificación molecular del tipo de PCR a tiempo real y micromatrices.

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

Al igual que en el apartado precedente, el tratamiento es sintomático. Las medidas profilácticas es evitar el contacto con las secreciones respiratorias de los pacientes, e insistir en el lavado de manos del personal sanitario después de atender los niños afectos de infecciones respiratorias. Las infecciones causadas por adenovirus se exponen en el capítulo 286, Infecciones causadas por adenovirus.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Antón Pagarolas A, Pumarola Suñé T. Diagnóstico microbiológico de las infecciones virales respiratorias en el paciente adulto. Enferm Infecc Microbiol Clin 2014;32(Supl 1):51-6.

Eiros JM, Ortiz de Lejarazu R, Tenorio A, Casas I, Pozo F, Ruiz G, et al. Diagnóstico microbiológico de las infecciones virales respiratorias. Enferm Infecc Microbiol Clin 2009;27:168-77.

Jacobs SE, Lamson DM, George K, Walsh TJ. Human rhinoviruses. Clin Microbiol Rev 2013;26:135-62.

Panda S, Mohakud NK, Pena L, Kumar S. Human metapneumovirus: a review of an important respiratory pathogen. Int J Infect Dis 2014;25:45-52.

Pavia AT. Viral infections of the lower respiratory tract: old viruses, new viruses, and the role of diagnosis. Clin Infect Dis 2011;52(Suppl 4):S284-9.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

SARAMPIÓN, RUBÉOLA Y OTRAS VIRIASIS EXANTEMÁTICAS

Capítulo 296

C. Fortuny Guasch

El exantema es una manifestación clínica común en las infecciones víricas, en especial en la edad pediátrica. El exantema es característico en el sarampión, rubéola y eritema infeccioso, que reciben por ello el nombre de *viriasis exantemáticas.* Sin embargo, las características del exantema pueden ser comunes a varios microorganismos y a otras etiologías no infecciosas, y a la vez un mismo agente infeccioso puede ser responsable de erupciones cutáneas distintas. En consecuencia, ante un exantema hay que hacer siempre un diagnóstico diferencial basado en la anamnesis, epidemiología, características de la erupción cutánea y manifestaciones clínicas acompañantes, y aquellas pruebas complementarias que ocasionalmente se consideren necesarias. Es importante precisar las características de las lesiones, su distribución y progresión, momento de inicio en relación con la fiebre y cambio de morfología. En el cuadro 296-1 se resumen las consideraciones que responder en la anamnesis para orientar el diagnóstico, en el cuadro 296-2 se exponen las principales infecciones víricas que provocan exantema y los procesos no víricos más frecuentes con los que debe realizarse el diagnóstico diferencial.

SARAMPIÓN

CONCEPTO

El sarampión es un cuadro infeccioso agudo, muy contagioso, caracterizado por fiebre, catarro y exantema maculopapular. Es una enfermedad de distribución universal, endémica en la mayoría de los países, que cursa en brotes epidémicos. La introducción de la vacuna atenuada frente al sarampión ha permitido reducir el número de casos en los países donde está incluida en el calendario vacunal. Sin embargo, el sarampión constituye aún hoy una de las primeras causas de mortalidad infantil en los países de recursos limitados. En España es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO) urgente.

ETIOLOGÍA

El virus del sarampión pertenece al género *Morbillivirus* dentro de la familia de *Paramyxoviridae,* a la que pertenecen también el virus

Cuadro 296-1 Consideraciones para orientar el diagnóstico de un paciente con exantema

Edad del paciente
Estación del año
Antecedente de viajes
Lugar o localización (geográfica)
Exposición a insectos, animales y otras personas enfermas
Manifestaciones clínicas concomitantes
Medicaciones
Vacunas recibidas y enfermedades pasadas
Situación inmunológica

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 296-2 Principales causas de enfermedades exantemáticas

ENFERMEDADES VÍRICAS
Adenovirus
Citomegalovirus
Enterovirus (virus de Coxsackie A y B, echovirus) y parechovirus
Hepatitis A
Hepatitis B
Herpes simple
Virus del herpes humano de tipos 6, 7 y 8
Parvovirus B19
Rubéola
Sarampión
Varicela-zóster
Virus de Epstein-Barr

CAUSAS NO VÍRICAS DE EXANTEMA
Causas toxicoalérgicas
Medicamentos
Infecciones no víricas: bacterias, rickettsias, helmintos, protozoos y hongos
Enfermedades reumáticas (artritis idiopática juvenil) y vasculitis (enfermedad de Kawasaki)
Déficits vitamínicos y de oligoelementos
Enfermedades dermatológicas

respiratorio sincitial y el de las paperas. Infecta sólo a humanos y primates; el hombre es su único huésped natural. Se trata de un virus pleomórfico, de tamaño variable con un diámetro de 100 a 250 nm. Posee una cubierta lipídica, derivada de la membrana plasmática de las células hospedador infectadas, en cuya superficie se hallan dos glucoproteínas (hemaglutinina y de fusión). En el interior hay una nucleocápside helicoidal que contiene la nucleoproteína unida a la única cadena de RNA del genoma. La secuenciación del genoma ha permitido comprobar que existe una gran estabilidad y homogeneidad entre distintas cepas del virus y sólo se reconoce un único tipo antigénico.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del sarampión se ha reducido de forma considerable en aquellos países con elevadas tasas de inmunización. El sarampión ha dejado de ser una enfermedad endémica en los países desarrollados, sin embargo los movimientos migratorios, los cambios culturales que comportan la no vacunación de los niños y la existencia de individuos predispuestos (debería vacunarse el 100% de la población), determinan la aparición de pequeños brotes de esta infección. En la era prevacuna, en zonas climáticas templadas, los picos de incidencia de la infección tenían lugar al final del invierno y durante la primavera, con brotes epidémicos cada 2-3 años; más del 90% de la población menor de 15 años había presentado la enfermedad; la edad de máxima incidencia es 5-9 años. Desde la puesta en marcha de los programas de vacunación frente al sarampión, el pico de incidencia ha cambiado y afecta a lactantes de entre 6 y 16 meses. Los hijos de madres que presentan inmunidad secundaria a la vacuna son más predispuestos a la infección que aquellos cuyas madres pasaron la enfermedad.

El sarampión es una enfermedad muy contagiosa que afecta a más del 75% de los individuos susceptibles. La transmisión se produce por vía aérea, por contacto directo con las partículas aerosolizadas de la vía respiratoria del individuo infectado y, ocasionalmente, por inhalación de estas partículas que son viables en el ambiente durante las horas siguiente a su expulsión. La transmisión es más probable durante la fase prodrómica de la infección, cuando el paciente presenta sólo fiebre y síntomas respiratorios. Los pacientes con sarampión inmunocompetentes deben ser sometidos a aislamiento respiratorio hasta el quinto día tras inicio del exantema. Los pacientes inmunodeprimidos eliminan durante más tiempo el virus y deben ser aislados mientras dura la enfermedad Los pacientes hospitalizados expuestos al sarampión serán aislados desde el quinto día tras exposición hasta el día 21 después de la misma.

PATOGENIA

El virus del sarampión entra en el organismo generalmente por la nasofaringe, se une e invade el epitelio respiratorio y se extiende a los ganglios linfáticos regionales. Entre el segundo y el tercer días tras la exposición se produce la primera viremia, mediada por los monocitos. El proceso de replicación vírica prosigue en el sistema mononuclear fagocítico, y se produce una segunda viremia entre los días 5 y 7 postinfección. A partir del día 7 y hasta el 14, la replicación vírica tiene lugar en el tracto respiratorio, piel y otros órganos. Resultado de este último proceso son las manifestaciones clínicas características: cuadro catarral, fiebre y exantema. A partir del día 15-17 la respuesta inmunitaria humoral y celular, que ha desencadenado el virus en el paciente inmunocompetente, es capaz de controlar la replicación vírica y empieza la recuperación del paciente.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los cambios histopatológicos inducidos por la infección incluyen la hiperplasia del tejido linfoide de amígdalas, adenoides, ganglios, bazo e intestino. Es posible encontrar células multinucleadas en la primera fase de la infección en el aparato respiratorio, en especial nasofaringe y mucosa bronquial, y en el epitelio (células epiteliales gigantes), así como en el sistema mononuclear fagocítico (células gigantes de Warthin-Finkeldey), además de infiltración por células mononucleadas e inflamación peribronquial.

La inmunidad frente al sarampión se mantiene de por vida, aunque se han descrito algunos casos de reinfección. La respuesta es tanto humoral como celular. Mientras la primera previene la infección, la inmunidad celular es responsable del control de la replicación viral y de la enfermedad en el paciente infectado. Por otro lado, el sarampión es responsable de una inmunodepresión transitoria que afecta a la respuesta de las células T; se han descrito casos de reactivación de tuberculosis en pacientes después de presentar el sarampión.

CUADRO CLÍNICO

En el sarampión clásico se distinguen las siguientes fases de la enfermedad:

- *Período de incubación.* Comprende desde la entrada del virus a través de la mucosa respiratoria o conjuntival en el organismo hasta el inicio de los primeros síntomas; su duración habitual es 8-12 días postexposición, con un intervalo de entre 7 y 21 días.
- *Período prodrómico.* Incluye la fase de replicación viral en los distintos tejidos, y cursa con fiebre, malestar y anorexia, seguidas de un intenso cuadro catarral con conjuntivitis no purulenta, rinitis y tos. La afección conjuntival es de intensidad variable y se acompaña de lagrimeo y fotofobia, la cara del paciente aparece en esta fase abotargada. En los primeros días, la fiebre es muy elevada y se alcanzan fácilmente 40 °C. La tos y la rinitis son los síntomas respiratorios más frecuentes de esta fase. La duración de este período es de 2-3 días, pero puede ser más prolongado, hasta 8 días. La manifestación más característica es el *enantema,* con lesiones de 1-3 mm de diámetro de color blanquecino-grisáceo o azulado, en la mucosa oral de la región del primer molar, que reciben el nombre de *manchas de Koplik* y son patognomónicas del sarampión. Las manchas de Koplik pueden extenderse a toda la mucosa oral, lengua y paladar, tienden a fusionarse y desaparecer en 12-72 h. La aparición de las manchas de Koplik precede en 48 h al exantema, y generalmente no están presentes cuando se inicia este. Excepcionalmente, algunos pacientes con formas graves de sarampión pueden manifestar en esta fase esplenomegalia y adenopatías generalizadas.
- *Fase exantemática.* El exantema del sarampión es maculopapular, se inicia en cara (detrás de las orejas, en las alas de la nariz, alrededor de la boca y en el mentón) con una distribución cefalocaudal y centrífuga, que hace que se extienda a nuca y, progresivamente, a tronco y extremidades. Las palmas y plantas se afectan raramente. El exantema puede ser levemente hemorrágico, y ocasionalmente presentar petequias. Entre el segundo y el tercer días la erupción aumenta el tamaño de las lesiones que se hacen confluentes, en especial en cara, la fiebre desciende y mejora el estado general. Entre

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

el tercer y el cuarto días, el exantema cambia su color hacia marrón o cobrizo, se desvanece según la misma secuencia topográfica que durante su instauración e inicia una descamación fina de las zonas de piel afectada, excepto en palmas y plantas. Los síntomas de esta fase incluyen la fiebre elevada hasta 3 días después del inicio del exantema, la persistencia de las manifestaciones respiratorias, que son más intensas con faringitis, conjuntivitis no purulenta, y presencia de adenopatías cervicales. Algunos pacientes pueden presentar síntomas gastrointestinales que incluyen vómitos, diarrea y dolor abdominal. En adultos jóvenes se han descrito cuadros de hepatitis anictérica. Asimismo, se han constatado alteraciones en la radiografía de tórax, o en el EEG en ausencia de clínica.

- *Fase de recuperación.* La respuesta inmunitaria del hospedador frente a la infección permite la remisión del cuadro y la recuperación del paciente; no obstante, la tos puede durar 1-2 semanas más. La persistencia de la fiebre o la recurrencia de la misma obligan a descartar complicaciones asociadas al sarampión.

Se han descrito otras formas clínicas de sarampión. El *sarampión atípico,* que afecta a pacientes inmunizados con vacunas de virus muertos, actualmente en desuso. Estos pacientes presentaban fiebre y cefalea, seguidos de tos y dolor pleurítico. El exantema se iniciaba en extremidades y se extendía a tronco y para afectar a plantas y palmas. El *sarampión atenuado* es aquel que presentan los pacientes en los que persiste una inmunidad residual, ya sea por la administración de inmunoglobulinas o como resultado de la inmunidad posvacuna o infección, o por paso transplacentario de los anticuerpos maternos que persisten hasta el noveno mes de vida. Esta forma de sarampión se caracteriza por una enfermedad leve y un período de incubación más prolongado, de entre 17 y 21 días. Por otra parte, el *sarampión hemorrágico,* o *sarampión negro,* que es una forma grave de enfermedad más común en países en desarrollo, se caracteriza por inicio súbito de la fiebre con convulsiones o alteración del sensorio, neumonía, exantema y enantema hemorrágico con hemorragia de mucosas y coagulación intravascular diseminada (CID).

Complicaciones

Poco frecuentes en los países desarrollados, donde la tasa de mortalidad asociada al sarampión es de 1 por cada 1000 casos, son sin embargo mucho más comunes en los países en vías de desarrollo, donde el sarampión está involucrado en las primeras causas de mortalidad infantil, con una tasa de letalidad de 4%-10%. Las complicaciones del sarampión son resultado tanto de la intensa respuesta inflamatoria secundaria a la replicación viral, como probablemente de la alteración de la respuesta inmunitaria secundaria a la infección. Tienen mayor riesgo de presentar complicaciones los pacientes inmunodeprimidos, las mujeres gestantes, los pacientes con déficit de vitamina A o con malnutrición y aquellos con edades en ambos extremos. La complicación más frecuente es la otitis media aguda que puede presentarla entre el 7% y el 9% de los pacientes.

Complicaciones respiratorias

Tanto la progresión de la infección vírica como la sobreinfección bacteriana, o ambas, son más frecuentes en pacientes menores de 5 años, y responsables del 60% de la mortalidad asociada al sarampión. La afección de las vías respiratorias inferiores ocurre en el 1%-6% de los pacientes y puede manifestarse como bronconeumonía, laringotraqueobronquitis, bronquiolitis o neumonía intersticial o lobar. El sarampión puede predisponer al desarrollo de bronquiectasias.

Complicaciones neurológicas

Incluyen la encefalitis aguda, la encefalomielitis aguda diseminada y la panencefalitis subaguda esclerosante.

La *encefalitis aguda* es poco frecuente; representa entre el 0,01% y el 0,1% de los casos de sarampión. Se presenta entre el segundo y el tercer días de haber aparecido el exantema, con fiebre, cefalea y alteración del sensorio. La punción lumbar evidencia líquido cefalorraquídeo (LCR) con pleocitosis (40-400 células con predominio de linfocitos), hiperproteinorraquia (50-250 mg/dL) y concentraciones normales de glucosa. La mayoría de los pacientes se recuperan, pero hasta el 15% pueden evolucionar a un cuadro grave con progresión a la muerte en 24 h. Se han descrito secuelas neurosensoriales en el 25% de los pacientes supervivientes que incluyen sordera neurosensorial, convulsiones, alteración del neurodesarrollo y parálisis cerebral.

La *encefalomielitis aguda diseminada* (EMAD) es una enfermedad desmielinizante causada por una respuesta autoinmunitaria a la infección, y no por la infección activa del sistema nervioso central por el virus del sarampión. Se presenta en la fase de recuperación, 2 semanas después del exantema, con fiebre, cefalea, rigidez de nuca, convulsiones y alteraciones del nivel de conciencia como confusión, somnolencia o coma. Otros síntomas son ataxia, mioclonías, coreoatetosis, síntomas de mielitis (paraplejía, pérdida de la sensibilidad, falta de control de esfínteres y dolor). El LCR muestra pleocitosis e hiperproteinorraquia. Se asocia a un 10%-20% de mortalidad y son frecuentes las secuelas.

La *panencefalitis esclerosante subaguda* (PEES) es una complicación rara, con una incidencia de 8,5 casos por cada millón de casos de sarampión caracterizada por un deterioro neurológico progresivo con evolución a la muerte, en pacientes con antecedente de haber presentado el sarampión. La incidencia de PEES actual es muy inferior a la de la era prevacuna; es doce veces más frecuente en los pacientes infectados que en los vacunados. La mayoría de los casos se han descrito en personas menores de 20 años, con una mediana de edad de presentación de entre 7 y 10 años. Es más frecuente en niños que se infectaron antes de los 2 años. La patogénesis no está del todo establecida; sin embargo, el examen anatomopatológico del cerebro de pacientes con PEES evidencia cuerpos de inclusión intranucleares que corresponden a partículas del virus de sarampión defectivas o mutadas. Los primeros síntomas incluyen alteración del humor, hiperactividad y dificultades escolares, que pueden mantenerse durante semanas o años. La enfermedad progresa hasta una segunda fase caracterizada por mioclonías, convulsiones, demencia y afección motora y sensitiva. En la última etapa de la enfermedad desaparecen las mioclonías y el paciente se encuentra en estado vegetativo con un importante deterioro neurológico. La muerte sobreviene entre 6 y 9 meses después del inicio de la clínica. Para el diagnóstico de seguridad, además de la sintomatología clínica, son de gran ayuda el EEG cuyo patrón característico es el de descargas bilaterales, sincrónicas y periódicas con una frecuencia de 3 a 20 s con complejos de amplio voltaje (complejos de Radermecker), y la presencia de bandas oligoclonales en LCR.

Otras complicaciones

Mucho menos frecuentes son las gastrointestinales, con diarrea, gastroenteritis, hepatitis, enteritis mesentérica, ileocolitis y apendicitis; las oculares, con queratitis y ulceración corneal; las cardíacas, con miocarditis y pericarditis; las renales, con glomerulonefritis; y otras, como trombocitopenia, hipocalcemia, síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de *shock* tóxico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del sarampión es, fundamentalmente, clínico y fácil en brotes epidémicos de la enfermedad; la presencia de manchas de Koplik en un paciente febril con antecedente epidemiológico es suficiente. No obstante, hoy día la excepcionalidad de los casos de sarampión exige la confirmación del diagnóstico mediante pruebas serológicas, cultivo vírico o detección de material genético del virus en garganta, secreciones nasofaríngeas, sangre u orina. Las pruebas de biología molecular, en especial la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), son útiles tanto para el diagnóstico como para la caracterización epidemiológica del virus. Las pruebas serológicas son, por su disponibilidad, las más utilizadas. La determinación de la IgM específica es la prueba de elección, basta una única determinación si se realiza a partir del tercer día después de la aparición del exantema, pues la sensibilidad baja si se realiza en las primeras 72 h. La IgM específica se mantiene positiva entre 30 y 60 días. Se han descrito falsos negativos en pacientes inmunizados con cuadro clínico compatible de la IgM y falsos positivos en algunas series en pacientes con infección por parvovirus B19. Puede utilizarse también para el diagnóstico el incremento, al menos cuatro veces, del título de IgG específica entre dos muestras de suero recogidas una en la fase inicial y otra 2 y 4 semanas desde la aparición del exantema. El cultivo vírico ofrece dificultades y requiere laboratorios especializados; actualmente ha quedado desplazado por las técnicas de inmunofluorescencia que permiten la identificación del virus en secreciones

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

nasofaríngeas y las técnicas de biología molecular. Las alteraciones de laboratorio más frecuentes son la leucopenia y la linfopenia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial deberá establecerse con otros procesos víricos y especialmente los debidos a virus respiratorios en las primeras fases; la fiebre, en estos procesos, no acostumbra a ser tan alta. La presencia de manchas de Koplik nos ayudará en el diagnóstico. En la fase exantemática deben considerarse las infecciones que cursan con exantema (rubéola, exantema súbito, adenovirus, virus de Epstein-Barr, *Mycoplasma* y estreptococo) u otros procesos como la hipersensibilidad a fármacos o la enfermedad de Kawasaki, que quedan reflejados en el cuadro 296-2.

PRONÓSTICO

El sarampión evoluciona habitualmente a la curación; no obstante, su pronóstico depende de la presencia o no de complicaciones, de la edad del paciente y de la competencia de su sistema inmunitario. En los países de recursos limitados la mastoiditis, la neumonía y la diarrea son las complicaciones más frecuentes y tienen asociada una elevada tasa de mortalidad.

Los pacientes inmunodeprimidos, en especial aquellos con disfunción de las células T, como los pacientes con linfomas, neoplasias y aquellos infectados por el HIV, tienen mayor riesgo de presentar un sarampión grave. La mortalidad es elevada y alcanza en algunas series al 70% de los pacientes. El virus del sarampión puede ser aislado de sus secreciones durante semanas; la respuesta humoral al mismo es débil. El cuadro clínico es menos característico, el exantema puede no estar presente, o ser más grave; se han descrito casos de sarampión hemorrágico. En este grupo de pacientes es característica la neumonía por células gigantes o *neumonía de Hecht* en el curso del sarampión, con células multinucleadas en el tejido pulmonar y la *encefalitis subaguda con cuerpos de inclusión,* que presentan los pacientes entre 1 y 6 meses después del sarampión. Ambas complicaciones tienen asociada una elevada mortalidad.

TRATAMIENTO

No se dispone en la actualidad de ningún tratamiento específico para el sarampión. Aun cuando la ribavirina impide la replicación del virus del sarampión *in vitro,* no ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de la neumonía sarampionosa, ni de la encefalitis por sarampión.

La vitamina A es un inmunomodulador que incrementa la respuesta inmunitaria frente al sarampión. Ha demostrado reducir la diarrea y la neumonía en los pacientes con sarampión en países de recursos limitados. Por este motivo se recomienda su administración en pacientes pediátricos mayores de 6 meses y hasta los 12 años de edad, que vivan en áreas con tasas de mortalidad por sarampión altas (superiores al 1%) o que procedan de las mismas, así como en pacientes con déficit de vitamina A, malnutridos o con problemas intestinales que puedan alterar la absorción de vitamina A, inmunodeprimidos u hospitalizados con formas graves de sarampión o complicaciones del mismo. La dosis de vitamina A es de 50 000 UI en lactantes de menos de 6 meses, de 100 000 UI en niños de edad igual o superior a 6 meses e inferior a 11, y de 200 000 UI en los niños de edad igual o superior a 12 meses. En una única toma diaria durante 2 días. Se recomienda administrar una tercera a las 2-4 semanas en pacientes con déficit de vitamina A.

PROFILAXIS

La profilaxis de exposición tiene dudosa utilidad, pues la máxima contagiosidad se produce en el período de incubación, durante el cual se desconoce la existencia de la infección. La inmunoglobulina estándar puede prevenir o reducir la intensidad del sarampión cuando se administra dentro de los 6 días siguientes a la exposición, por lo que se recomienda administrarla a los contactos predispuestos con factores de riesgo (0,50 mL/kg de peso, máximo 15 mL). En gestantes sin evidencia de inmunidad y pacientes inmunodeprimidos independientemente de que hubieran sido vacunados (inmunodeficiencias primarias, receptores de trasplante de médula ósea que no hayan finalizado el tratamiento inmunodepresor al menos 12 meses antes o con enfermedad del injerto contra el receptor) se recomienda administrar inmunoglobulina i.v. La administración de vacuna contra el sarampión, siempre que no esté contraindicada, en las 72 h siguientes a la exposición puede proteger en algunos casos. Los lactantes menores de 5 meses están protegidos por anticuerpos pasivos de origen materno siempre que la madre haya padecido previamente el sarampión. Una madre con sarampión en el momento del parto o en los meses siguientes puede infectar a su hijo no inmunizado. Las personas que han recibido inmunoglobulina i.v. en dosis sustitutivas o terapéuticas (400 mg/kg) en las 3 semanas previas al contacto se considera que están suficientemente protegidas.

La medida preventiva más efectiva es la vacunación, que posee una efectividad protectora del 95% cuando se administra a partir de los 12 meses de edad. Una segunda dosis al cabo de 1 mes o más de la primera induce inmunidad en más del 99% de receptores. En España, y en la mayoría de los países industrializados, la vacunación frente al sarampión se realiza en combinación con rubéola y parotiditis (triple vírica): en general se aplica una primera dosis entre los 12 y los 15 meses y una segunda a los 3-6 años de edad. La vacuna tiene escasos efectos adversos; no hay pruebas de que exista relación causal entre la vacuna del sarampión y la enfermedad inflamatoria del intestino o el autismo. Dado que la vacuna contiene virus vivos atenuados, no debe administrarse a pacientes con alteraciones significativas de la inmunidad ni a mujeres embarazadas.

RUBÉOLA

CONCEPTO

La rubéola, también conocida como *sarampión alemán,* es una infección vírica benigna y autolimitada, caracterizada por un exantema maculopapular discreto y la presencia de adenopatías; frecuentemente es asintomática en lactantes y niños pequeños. La morbilidad de la rubéola viene determinada por la transmisión prenatal de la infección cuando esta ocurre durante el embarazo. El síndrome de *rubéola congénita* tiene asociadas malformaciones graves que incluyen el bajo peso o restricción del crecimiento intrauterino, la microcefalia, la sordera neurosensorial, las cataratas, el retraso mental y la cardiopatía congénita. La vacunación sistemática frente a rubéola ha determinado la práctica desaparición de esta entidad en España. Tanto la rubéola adquirida como la congénita son enfermedades de declaración obligatoria (EDO).

ETIOLOGÍA

El virus de la rubéola es el único agente conocido del género *Rubivirus,* dentro de la familia *Togaviridae.* El virión tiene una estructura esférica y es relativamente grande, con una nucleocápside de unos 30 nm de diámetro y rodeado por una envoltura lipídica de 60-70 nm de diámetro que contiene glucoproteínas, y su genoma está formado por una única cadena de RNA. Sólo se ha identificado un único tipo antigénico, por lo que la infección confiere inmunidad permanente. El ser humano es el hospedador natural del virus, aun cuando puede infectar a otras especies en experimentación animal.

EPIDEMIOLOGÍA

Previa a la implementación de los programas de vacunas, los brotes de rubéola se presentaban cada 6-9 años predominantemente en invierno y primavera. Los pacientes más predispuestos eran los niños en edad escolar. En países con altas tasas de inmunización, la incidencia de rubéola ha descendido hasta prácticamente desaparecer y la mayoría de los casos ocurren en adultos jóvenes no vacunados o procedentes de países donde la infección es aún endémica. En España se produjo una rápida y espectacular disminución de casos a partir de la generalización de la vacuna a mediados de los años ochenta, con tendencia descendente desde entonces. Actualmente más de la mitad de los países del mundo han incluido la vacuna en sus respectivos calendarios vacunales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

El virus de la rubéola se transmite a través de la inhalación de gotitas aerosolizadas procedentes de la vía respiratoria del individuo infectado. La infectividad está correlacionada con la excreción viral en la nasofaringe, que se produce entre los días 3 y 8 postexposición y se mantiene hasta el día 11-14. Los pacientes con exantema deben considerarse contagiosos desde 5 días antes de la erupción del exantema hasta 7 días después del inicio del mismo. Los niños con rubéola congénita son contagiosos durante el primer año de vida; su aislamiento debe mantenerse hasta demostrar ausencia de virus en sus secreciones.

La rubéola es una enfermedad muy contagiosa en contactos cerrados, más del 75% de los individuos expuestos y predispuestos adquieren la infección. Estas tasas alcanzan el 100% en los contactos domiciliarios predispuestos.

La inmunidad tras la infección o vacunación se mantiene de por vida; sin embargo, se han descrito casos de reinfección. Las reinfecciones son, por lo general, asintomáticas y se diagnostican por un incremento del título de anticuerpos específicos tras exposición al virus. Tienen menor riesgo que la primoinfección de afectar al feto si se producen durante el embarazo.

PATOGENIA

Tras su inoculación el virus invade el epitelio respiratorio, inicia su replicación en la nasofaringe y, por vía hematógena, llega a los ganglios linfáticos regionales. El virus prosigue su replicación en el sistema reticuloendotelial; entre los días 6 y 20 de la infección se produce una segunda viremia. A los 8-14 días, la infección se ha extendido, el virus se replica en todo el organismo y puede aislarse en tracto respiratorio, piel, orina, ganglios, líquido sinovial, LCR y leche materna. Las manifestaciones clínicas aparecen en esta fase, en la que el individuo es más contagioso, y tras la cual se desencadena la respuesta inmunitaria que abortará la enfermedad. El exantema se considera una manifestación mediada inmunológicamente, pues la aparición del mismo coincide con el desarrollo de anticuerpos neutralizantes y de los que inhiben la hemaglutinina viral, por parte del paciente. Posteriormente se detectan los anticuerpos frente a otros antígenos víricos. La respuesta humoral es más importante tras la infección que después de la vacuna. La respuesta inmunitaria celular se inicia 1 semana después y se ha descrito, al igual que en el sarampión, una inmunodepresión celular transitoria tras la infección o vacunación.

CUADRO CLÍNICO

Cabe destacar que entre el 25% y el 50% de las infecciones adquiridas son asintomáticas. En los pacientes sintomáticos con rubéola adquirida se distinguen las siguientes fases:

- *Período de incubación*. Es de 14 a 21 días, de 18 días como media.
- *Período prodrómico*. Entre 1 y 5 días antes del inicio del exantema los pacientes pueden presentar fiebre, dolor ocular, artralgias, odinofagia, adenopatías y molestias gastrointestinales. Los lactantes y niños, a diferencia de los adolescentes y adultos, no suelen presentar sintomatología.
- *Exantema*. Constituye la manifestación más característica de la enfermedad. El exantema se inicia en cara y se extiende en sentido cefalocaudal y, en 24 h, afecta a todo el cuerpo, con predominio en tronco y caras de extensión de las extremidades. Salvo en la cara, no es confluente y se desvanece rápidamente en el mismo sentido en que se inició en 2-3 días. El exantema es, por lo general, eritematoso y maculopapular, no obstante en algunos pacientes el aspecto puede varias y ser escarlatiforme, macular, morbiliforme e incluso en adolescentes confundirse con el acné. Los adultos pueden referir prurito. Algunos pacientes presentan un leve enantema en paladar blando *(manchas de Forchheimer)*. Son manifestaciones de este período la fiebre, que no supera los 39 °C, y el aumento del tamaño de los ganglios linfáticos, en especial de los suboccipitales y retroauriculares *(signo de Theodor)*. Las adenopatías suelen persistir entre 5 y 8 días, pueden preceder al exantema y generalizarse.

Los cuadros de rubéola en adultos jóvenes son más sintomáticos y prolongados. Hasta el 70% de las mujeres presentan artralgias y artritis de rodillas, muñecas y dedos. Otras manifestaciones son conjuntivitis no purulenta, dolor testicular y orquitis.

Es importante recordar la sintomatología de la rubéola adquirida, para identificar a las gestantes que adquieren la infección durante el embarazo, debido al riesgo de afección fetal. La transmisión del virus de la rubéola al feto se produce 5-7 días después de la infección materna, durante la diseminación de la infección. Tras infectar la placenta, el virus llega al feto a través de su sistema vascular. Si la infección materna se produce antes de las 8 semanas de gestación, el efecto citopático directo del virus sobre los vasos sanguíneos y las células del feto afectará al desarrollo de sus órganos, como corazón y ojos. Las malformaciones fetales son infrecuentes cuando la infección materna ocurre fuera del primer trimestre del embarazo.

Las complicaciones de la rubéola adquirida son poco frecuentes, y más frecuentes en adultos. La encefalitis postinfecciosa, con una incidencia de 1 caso por cada 6 000 casos de rubéola, es un proceso de mediación inmunológica que se inicia al final de la fase exantemática, o más frecuentemente a la semana, y tiene buen pronóstico. Se han descrito casos de panencefalitis progresiva por rubéola, más frecuentes en niños y con mal pronóstico. Se han descrito, también, complicaciones hemorrágicas en pacientes con rubéola.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas serológicas que determinan la presencia de IgM específica son las más utilizadas, en especial el enzimoinmunoanálisis de captura por su especificidad; las técnicas indirectas son menos específicas. La IgM frente a rubéola puede detectarse al quinto día de haber iniciado la sintomatología (exantema), y se mantiene positiva hasta 6-8 semanas después. Del mismo modo que en otras infecciones, puede utilizarse la determinación de IgG especifica en el diagnóstico, si se demuestra un incremento de al menos cuatro veces el título entre la determinación de la fase aguda y la realizada 2-4 semanas después. Puede utilizarse también la avidez de la IgG frente a rubéola; una avidez baja sugiere infección aguda. Cuando se evalúa a una gestante expuesta a la rubéola con pruebas serológicas, se debe guardar una muestra del suero analizado para poder compararla en paralelo con las sucesivas extracciones que deberán realizarse durante su seguimiento.

El aislamiento del virus en garganta, secreciones nasofaríngeas u orina, puede utilizarse en el diagnóstico, aun cuando es una técnica costosa y requiere un laboratorio especializado. El diagnóstico de la infección en gestantes y niños con rubéola congénita es más difícil, dada la menor utilidad de las técnicas serológicas, por ello se utilizan las técnicas de biología molecular (PCR) que permiten identificar el genoma viral, en secreciones nasofaríngeas de gestantes, líquido amniótico, placenta, sangre del cordón u otras muestras del recién nacido.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe realizarse con causas infecciosas y no infecciosas que cursen con exantema (v. cuadro 296-2). Por las características del exantema las dos entidades que pueden plantear más dudas son la escarlatina y el eritema infeccioso; en esta última, son además frecuentes las artralgias.

PRONÓSTICO

La rubéola adquirida es una enfermedad autolimitada, que evoluciona a la curación. Las complicaciones son poco frecuentes, y no suelen comprometer la vida del paciente. La rubéola congénita tiene por el contrario un mal pronóstico, ya que parte de las manifestaciones que presentan los niños afectos persisten y comprometen su futuro.

TRATAMIENTO

No hay tratamiento específico y el tratamiento debe ser sintomático (antitérmicos).

PROFILAXIS

La vacunación contra la rubéola es la forma idónea de prevenir la infección adquirida y erradicar la infección congénita. En España, la

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

vacuna antirrubéola se administra en combinación con las vacunas del sarampión y de la parotiditis.
La protección de la vacuna es muy alta; más del 95% de las personas vacunadas a partir de los 12 meses de edad desarrolla anticuerpos protectores y, con el fin de asegurar una completa protección de las mujeres cuando alcanzan la edad fértil, se recomienda una segunda dosis de vacuna. La primera dosis se administra a los 12-15 meses y la segunda a los 3-6 años. Los efectos adversos de la vacuna son mínimos; está contraindicada durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil con ausencia de respuesta frente a rubéola deben ser inmunizadas de nuevo y evitarán el embarazo como mínimo hasta 1 mes después de la vacunación. En las raras ocasiones en que se vacuna a una mujer de edad pospuberal son relativamente frecuentes las artralgias, e incluso las artritis transitorias.
La profilaxis postexposición con inmunoglobulinas sólo estaría indicada en mujeres embarazadas seronegativas tras exposición al virus de la rubéola durante el primer trimestre del embarazo y siempre que no consideren su interrupción. La administración i.m. de IgG en la dosis de 0,5 mL/kg de peso puede disminuir el riesgo de infección y viremia en los individuos infectados, lo que favorece la eliminación del virus. No obstante, su administración no asegura la protección del feto.

MEGAERITEMA EPIDÉMICO

Es una infección producida por el parvovirus B19, responsable de gran variedad de cuadros clínicos, además del megaeritema epidémico. También denominado *eritema infeccioso* o *quinta enfermedad,* es un cuadro con un exantema característico que se acompaña de fiebre moderada y que afecta predominantemente a niños. El período de incubación es de entre 4 y 21 días postexposición y entre el 15% y el 30% de los pacientes pueden presentar síntomas leves (fiebre, mialgias, cefalea y malestar). Entre 7 y 10 días después se inicia el exantema en las mejillas, que adquieren el aspecto de haber sido «abofeteadas», y destacan por la palidez perioral. Algunos pacientes presentan días después del exantema malar una segunda fase exantemática caracterizada por una erupción maculopapular simétrica, que se extiende desde el tronco hasta las extremidades y las nalgas. La erupción puede ser pruriginosa, confluente, con aspecto reticular o festoneado, y es característico que se intensifique con los cambios de temperatura, exposición al sol y el estrés. Las artralgias y artritis (rodillas) son poco comunes en los pacientes pediátricos, pero por el contrario la afectación articular (poliartritis) simétrica es frecuente en los adultos. La mayoría de los pacientes resuelven el cuadro en días o pocas semanas; no obstante, algunos pacientes pueden presentar brotes del mismo cuadro durante meses. La confirmación del diagnóstico en los pacientes inmunocompetentes se realiza mediante la detección de IgM específica frente a parvovirus B19; asimismo, puede detectarse el genoma del virus por técnicas de biología molecular. La infección en la gestante puede afectar al feto para producir, si la infección es precoz, una pérdida fetal y si ocurre después del segundo trimestre, un cuadro de *hydrops fetalis* secundario a la anemia (v. cap. 291, Infecciones causadas por parvovirus).

INFECCIÓN POR VIRUS DEL HERPES DE TIPOS 6 Y 7

La *roseola infantum, exantema súbito* o *sexta enfermedad* es un cuadro clínico caracterizado por fiebre elevada que se mantiene durante 3-5 días y que cede de forma súbita con inicio de un exantema al desaparecer la fiebre. Tiene un pico de prevalencia en pacientes de edad comprendida entre 1 y 13 meses; de hecho, el 90% de los diagnósticos se producen en niños menores de 2 años. Tras la infección y un período de incubación variable, los pacientes con exantema súbito presentan inicialmente fiebre, que suele ser alta, de inicio brusco y sin pródromos. La fiebre es mantenida durante 3-5 días, y desaparece bruscamente. Hasta un tercio de los pacientes no presentan otros síntomas. Sin embargo, más de la mitad de los niños manifiestan un cuadro respiratorio de vías altas con congestión nasal (25%) y timpánica (93%), eritema faríngeo, enantema maculopapular en paladar blando y úvula *(manchas de Nagayama)* (87%), adenopatías (98%), diarrea y vómitos (15%-25%), y convulsiones (3%). En muchos de los pacientes se diagnostica otitis media y algunos de los niños presentan la fontanela abombada (26%). Cuando cede la fiebre aparece un exantema micromaculopapular que se inicia en nuca y tronco, y se extiende a cara y extremidades. Algunos niños pueden presentar cuadros atípicos en coincidencia con la fiebre y el exantema. El exantema persiste durante 2-3 días, aun cuando puede desaparecer en pocas horas. Las complicaciones son poco frecuentes e incluyen convulsiones relacionadas con la fiebre (0%-6% de los pacientes), meningitis aséptica, encefalitis y púrpura trombocitopénica.
El agente etiológico implicado más frecuentemente es el virus del herpes humano de tipo 6 (v. cap. 288, Infecciones causadas por citomegalovirus y los virus del herpes humano de tipos 6, 7 y 8). Otros agentes causales son el virus del herpes humano de tipo 7, los enterovirus (virus de Coxsackie A y B, y echovirus), los adenovirus y el virus parainfluenza de tipo 1.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Reed Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2015.

Corretger Rauet JM, Cruz Hernández M, González Hachero J, Moraga Llop FA. Infectología pediátrica, bases diagnósticas y tratamiento. Barcelona: Espaxs; 2006.

Feigin RD, Cherry JD, Demmer-Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez P, eds. Feigin and Cherry's Texbook of Peatric Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2013.

Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Churchill Livingstone/Elsevier Saunders: New York; 2012.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

PAROTIDITIS

Capítulo 297

C. Rodrigo Gonzalo de Liria

CONCEPTO Y ETIOLOGÍA

La *parotiditis* o *paperas* es una enfermedad infecciosa aguda sistémica, caracterizada por la tumefacción inflamatoria de las glándulas salivales, pero también pueden afectarse, simultáneamente o de forma aislada, otras glándulas como el páncreas, los testículos y los ovarios, así como el sistema nervioso central. El virus de la parotiditis es un miembro de la familia *Paramyxoviridae.* Se trata de un virus RNA del que el ser humano es el único huésped natural conocido.

La transmisión del virus se produce por diseminación de gotitas a partir de las vías respiratorias y por contacto directo con la saliva de una persona infectada. Tiene una distribución universal y es más frecuente al final del invierno y en primavera. La infección se produce generalmente durante la infancia, con una incidencia máxima entre los 5 y los 14 años de edad. En la edad adulta es a menudo una enfermedad más grave. El período de contagio generalmente se limita a los 1 o 2 días previos y los 5 días posteriores al inicio de la tumefacción de las parótidas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Desde la introducción de la vacuna de la parotiditis, la incidencia de la enfermedad ha disminuido de manera notable. No obstante, se ha observado que persiste la transmisión del virus entre las personas no protegidas por la vacuna y ocasionalmente también entre personas inmunizadas.

CUADRO CLÍNICO

El virus penetra por vía respiratoria y, tras un período de incubación de 16 a 18 días (límites: 12-25 días) tras la exposición durante el cual se multiplica en las vías respiratorias altas y los ganglios linfáticos regionales, pasa al torrente circulatorio y llega a multitud de órganos. El 15%-20% de las infecciones por el virus de la parotiditis son asintomáticas y sólo un 30%-40% de las infecciones producen el cuadro típico agudo de la enfermedad. La infección inaparente es más frecuente en los adultos que en los niños.

El cuadro clínico se caracteriza por fiebre discreta y tumefacción de las parótidas, unilateral o más frecuentemente bilateral. En ocasiones, el comienzo de la enfermedad puede estar precedido por varios días de síntomas inespecíficos como febrícula, cefalea, malestar general, mialgias y anorexia. La inflamación de las parótidas y el dolor, que se agudiza con la masticación, suelen alcanzar su máxima intensidad al segundo o tercer día de la enfermedad, y se siguen de la defervescencia en el curso de 1 semana o menos. Es posible observar el compromiso de las otras glándulas salivales (sialoadenitis) hasta en un 10% de los casos, pero es raro como única manifestación de la enfermedad. Las glándulas sublinguales son las que se afectan con menor frecuencia y cuando ello sucede se asocia a tumefacción de la lengua. En un escaso porcentaje de pacientes aparece un edema preesternal.

La afección del sistema nervioso central es la manifestación extraglandular más frecuente de la infección. Se ha comunicado la presencia de una pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) hasta en el 50% de los pacientes con parotiditis pero sin signos de meningitis. La meningitis clínica aparece en el 1%-10% de los pacientes antes o después de la aparición de la inflamación de las parótidas; en el LCR obtenido mediante punción lumbar se observa de pleocitosis con predominio de linfocitos, aunque al principio pueden predominar los leucocitos polimorfonucleares. La proteinorraquia es normal o discretamente elevada y la glucorraquia es normal o baja. El cultivo del LCR en medios adecuados permite el aislamiento del virus. Hay casos de meningitis aséptica sin afección de las parótidas. Los adultos tienen un riesgo más elevado de desarrollar una meningitis que los niños; los varones se afectan tres veces más a menudo que las mujeres. Se ha descrito el desarrollo de un cuadro de encefalitis en 1 de cada 4000 a 6000 casos de parotiditis. Existe una forma precoz que coincide con la presencia de la tumefacción de las parótidas y una forma tardía que aparece de 7 a 10 días después del comienzo de la misma. Una manifestación frecuente de la infección, especialmente en los varones pospuberales, es una epididimoorquitis, habitualmente unilateral, que puede dar lugar a la atrofia del testículo afectado. Aunque la orquitis puede ser bilateral hasta en un 30%, la esterilidad es excepcional. En las mujeres puede observarse una ooforitis hasta en un 5% de las mujeres pospuberales.

En cerca del 4% de los pacientes con parotiditis pueden aparecer signos sugestivos de pancreatitis, sobre todo en niños mayores y adultos jóvenes, en general en forma de una enfermedad leve y autolimitada. En las infecciones por el virus de la parotiditis es frecuente observar un aumento de la amilasa sérica de origen salival, por lo que ante esta situación debe recurrirse a otras pruebas diagnósticas de pancreatitis. Manifestaciones clínicas raras son las artralgias, la miocarditis clínicamente evidente, aunque pueden aparecer alteraciones electrocardiográficas hasta en el 10%, y la nefritis clínica, si bien pueden existir anomalías renales transitorias, como proteinuria o hematuria macroscópica, hasta en el 60% de los casos.

Las infecciones que se producen en la edad adulta tienden a ser más graves, y se han descrito fallecimientos debido a complicaciones derivadas de la enfermedad. Cuando la infección afecta a embarazadas durante el primer trimestre de gestación, hay un mayor riesgo de aborto; aunque el virus atraviesa la placenta, no se ha demostrado que dé lugar a malformaciones congénitas.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas diagnósticas de laboratorio son el aislamiento y cultivo del virus o la amplificación de ácidos nucleicos mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras de la saliva, la mucosa bucal (exudado del conducto de Stenon) o LCR (preferentemente en los primeros 3 días de la enfermedad), o el estudio serológico, pero no siempre es fácil hacer el diagnóstico debido a la breve duración de la eliminación del virus y a la escasa respuesta serológica que muestran algunas personas. La determinación de anticuerpos específicos de tipo IgM permite el diagnóstico mediante el análisis de una única muestra de suero, aunque si el resultado inicial es negativo, se debería analizar una segunda muestra obtenida al cabo de 2-3 semanas, pues algunas personas, sobre todo vacunadas, tienen una respuesta de IgM retardada. Un aumento significativo del título de IgG específica entre la fase aguda de la enfermedad y la convalecencia también permite establecer el diagnóstico definitivo; sin embargo, la población vacunada puede tener un título alto de anticuerpos en la fase aguda y no presentar un aumento significativo en las semanas siguientes.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con otros virus que pueden ocasionar una parotiditis, como gripe A, parainfluenza de tipos 1 y 3, virus de Coxsackie y otros enterovirus, virus de la coriomeningitis linfocitaria, CMV o el HIV.

En los casos de parotiditis purulentas, generalmente causadas por *Staphylococcus aureus,* que pueden aparecer después de intervenciones quirúrgicas, en prematuros, en pacientes inmunodeprimidos o a consecuencia de obstrucciones del conducto de Stenon, existe fiebre elevada y una tumefacción, generalmente unilateral, de la parótida sumamente dolorosa y con signos inflamatorios agudos. Otras causas bacterianas menos frecuentes son las micobacterias no tuberculosas y diversas bacterias grampositivas y gramnegativas. También se debe diferenciar de una tumefacción de las parótidas, por lo común bilateral y asintomática, debida a fármacos (tiouracilo, yoduros, fenilbutazona), trastornos metabólicos (diabetes mellitus, cirrosis), malnutrición y procesos autoinmunitarios, incluido el síndrome de Sjögren. La obstrucción debida a un cálculo salival por lo general es unilateral y a menudo no existen signos inflamatorios agudos.

PRONÓSTICO

La infección por el virus de la parotiditis es autolimitada y generalmente benigna, aunque aparezcan complicaciones extrasalivares. En raras ocasiones se han observado mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré, un síndrome parecido a la poliomielitis, parálisis del nervio facial, ataxia cerebelosa y estenosis del conducto de Silvio con la subsiguiente hidrocefalia. Puede aparecer una sordera transitoria de frecuencias altas hasta en un 4% de los pacientes y sordera unilateral permanente en 1 de cada 20 000 casos.

TRATAMIENTO

No se dispone de ningún tratamiento específico para la infección por el virus de la parotiditis. Se han de emplear medidas sintomáticas: evitar alimentos que estimulen la producción de saliva (como los cítricos) y administrar analgésicos antiinflamatorios si el dolor lo requiere.

PREVENCIÓN

La vacuna de virus vivos atenuados de la parotiditis se administra combinada con las vacunas de la rubéola y del sarampión (triple vírica) y está indicada para la inmunización primaria de los niños y niñas de 12 a 15 meses de edad, con una segunda dosis de refuerzo que habitualmente se administra a los 4-6 años de edad, aunque en caso de necesidad se puede administrar en cualquier momento a partir de 1 mes después de la primera dosis. Estudios poscomercialización han puesto de manifiesto que, en la práctica, la eficacia de una dosis de vacuna es del 80% (límites entre el 64% y el 95%), y la de dos dosis es aproximadamente del 90% (límites entre el 88% y el 95%). La vacuna no es útil para prevenir la infección tras la exposición a un caso.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

American Academy of Pediatrics. Mumps. En: Baker CJ, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Reed Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2015. p. 564-8.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: Summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2013;62:1-34.

Eriksen J, Davidkin I, Kafatos G, Andrews N, Barbara C, Cohen D, et al. Seroepidemiology of mumps in Europe (1996-2008): why do outbreaks occur in highly vaccinated populations? Epidemiol Infect 2013;141:651-66.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DENGUE, FIEBRE AMARILLA, CHIKUNGUNYA Y OTRAS INFECCIONES CAUSADAS POR VIRUS TRANSMITIDOS POR ARTRÓPODOS Y ROEDORES. ENFERMEDAD POR EL VIRUS DEL ÉBOLA. RABIA

Capítulo 298

A. Trilla García | M. J. Martínez Yoldi | H. Gómez Dantés | J. M. Echevarría Mayo

En este capítulo se describen diferentes enfermedades infecciosas producidas por virus, que comparten algunas características comunes, como el hecho de que el virus se mantiene en un ciclo que incluye animales (vertebrados y/o artrópodos).

Las epidemias de algunos arbovirus (virus transmitidos por artrópodos) pueden extenderse rápidamente en la población en riesgo si se dan las condiciones apropiadas para la transmisión y no existe inmunidad previa. Un claro ejemplo de esta situación lo encontramos en la rápida expansión del virus del chikungunya en el continente americano. La distribución geográfica de estas enfermedades depende, por lo general, de la distribución de los vectores y/u otros animales implicados en el ciclo del virus y puede ser muy amplia (como en el caso del virus del dengue, el virus del Nilo occidental o la rabia) o muy restringida (como en el virus de la fiebre de Lassa).

En la tabla 298-1 se resumen las infecciones de mayor importancia actual en la Unión Europea.

Algunas de las enfermedades de esta tabla son, desde el punto de vista europeo, importadas. Sin embargo, otras son ya endémicas de algunos territorios y en otras (como dengue y chikungunya) existe la posibilidad de introducción en áreas no endémicas y ya se han detectado casos y/o brotes de transmisión autóctona.

La mayoría de estas enfermedades presentan un amplio espectro clínico, con casos asintomáticos, síndromes febriles indiferenciados y enfermedad grave o focalizada (fiebres hemorrágicas o meningoencefalitis).

DENGUE

CONCEPTO

Es una enfermedad infecciosa aguda producida por el virus del dengue (DENV), transmitida por mosquitos, propia de áreas tropicales y subtropicales de todo el mundo, cuya incidencia suele ser máxima tras la estación húmeda. Es la infección humana por arbovirus más frecuente y la enfermedad transmitida por vectores de más rápido crecimiento en el mundo. El reservorio más importante del virus del dengue es el ser humano. Clínicamente adopta dos formas: el dengue clásico o leve y, en un pequeño porcentaje, el dengue grave (que incluye cuadros de dengue hemorrágico y *shock* del dengue).

ETIOLOGÍA

El virus pertenece a la familia *Flaviviridae,* género *Flavivirus*. Serológicamente se han identificado cuatro serotipos de virus del dengue:

Tabla 298-1 Principales arbovirosis y fiebres hemorrágicas virales

VIRUS	DISTRIBUCIÓN	TRANSMISIÓN	CUADRO CLÍNICO	TRATAMIENTO[a]	VACUNA
Dengue	Am, Áf, As	Mosquitos	SF, FH	No	No
Fiebre amarilla	Am, Áf	Mosquitos	SF, FH	No	Sí
Encefalitis centroeuropea	Eu, As	Garrapatas	Encefalitis	No	Sí
Encefalitis japonesa	As	Mosquitos	Encefalitis	No	Sí
Fiebre del Nilo occidental	Eu, Am, Áf, As	Mosquitos	Encefalitis	No	No
Chikungunya	Áf, As, Am	Mosquitos	SF	No	No
Zika	Am, Micronesia, Áf	Mosquitos	SF	No	No
Fiebre de los flebótomos	Eu, Áf, As	Flebótomos	SF, encefalitis	No	No
Hantavirus	Eu, As	Roedores	FHSR, SPH	No	No
Lassa	Áf	Roedores, fluidos	FH	Rib	No
Ébola y Marburg	Áf	Fluidos, animales	FH	No	No
Fiebre del valle del Rift	Áf, As	Mosquitos, ganado	SF, FH	No	No
Crimea-Congo	Eu, As, Áf	Garrapatas	FH	Rib[b]	No

[a]Tratamiento antivírico específico que excluye medidas de soporte.
[b]Evidencia limitada de su eficacia.
Áf: África; Am: América; As: Asia; Eu: Europa; FH: fiebre hemorrágica; FHSR: fiebre hemorrágica con síndrome renal; Rib: ribavirina; SF: síndrome febril; SPH: síndrome pulmonar por *Hantavirus*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4. Tras una primoinfección por un serotipo de dengue existe inmunidad cruzada temporal contra el resto de los serotipos, pero a largo plazo la inmunidad es sólo protectora frente al serotipo infectante, por lo que el paciente puede sufrir nuevos episodios de dengue por los otros serotipos a los que no ha estado expuesto.

EPIDEMIOLOGÍA

En las últimas décadas ha aumentado enormemente la incidencia de dengue en el mundo. Alrededor de la mitad de la población del mundo corre el riesgo de contraer esta enfermedad. Según una estimación reciente, se producen 390 millones de casos de dengue cada año (intervalo de confianza [IC] al 95%: 284-528 millones), de los cuales 96 millones (IC 95%: 67-136 millones) se manifiestan clínicamente (cualquiera que sea la gravedad de la enfermedad). La enfermedad es endémica en más de 100 países de las regiones de África, las Américas, el Mediterráneo Oriental, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental (fig. 298-1). Las regiones más afectadas son el Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental. El incremento de los viajes y el turismo aumentan el riesgo en Europa, que ya se enfrenta con la posibilidad de brotes de dengue de transmisión autóctona a partir de viajeros infectados. La transmisión local de la enfermedad se notificó por vez primera en Francia y Croacia en 2010. Cada año, unas 500 000 personas que padecen dengue grave (en su mayoría, niños) precisan hospitalización. Aproximadamente el 2,5% de los pacientes con dengue grave fallecen. El dengue grave reviste especial importancia en Asia y América. Su epidemiología y su modo de transmisión son los descritos para el dengue leve o clásico. El ciclo natural de la infección se establece entre el hombre y varias especies de mosquitos *Aedes,* en especial *A. aegypti* (ciclo urbano) y *A. albopictus* (ciclo rural). Existe otro ciclo menos conocido, el selvático, en el que el virus circula entre primates no humanos y otras especies de *Aedes*. *A. aegypti* vive casi siempre cerca de las comunidades humanas, aunque puede hacerlo en áreas rurales. Se han descrito casos de transmisión vertical del dengue. Epidemiológicamente, el ciclo urbano es, con gran diferencia, el más importante y el responsable de las epidemias anuales de dengue en muchos países. La mayoría de los casos de dengue son transmitidos por *A. aegypti,* el cual es un buen vector para el virus debido, entre otros, a que preferencialmente se alimenta del hombre, se ha adaptado bien a ambientes peridomésticos y es un mosquito difícil de controlar. Sin embargo, *A. albopictus* representa una creciente preocupación en muchas áreas (incluida Europa), ya que, a pesar de ser un vector menos eficiente que por *A. aegypti,* es un vector que se adapta mejor a climas menos tropicales y en la actualidad está ampliamente distribuido y en expansión en países como Italia, Francia o España.

CUADRO CLÍNICO

La incubación dura de 7 a 10 días. El cuadro clínico más típico se inicia de forma súbita, con fiebre, escalofríos, dolor retroocular, mialgias y artralgias de articulaciones mayores (síntomas que justifican la denominación clásica de *fiebre quebrantahuesos*). Puede existir conjuntivitis y adenopatías generalizadas, sin hepatomegalia ni esplenomegalia. La bradicardia relativa es frecuente. La fiebre persiste 1 o 2 días y luego desciende, pero puede subir de nuevo al cabo de 2 días y durar un total de 3-7 días. Entre el tercer y el quinto días puede aparecer exantema pruriginoso, parecido al del sarampión o la escarlatina. En general, existe leucopenia y trombocitopenia. En algunas epidemias se registran casos con complicaciones viscerales (diarreas sanguinolentas, miocarditis) o manifestaciones neurológicas (meningitis, encefalopatía). En otras, el curso clínico de la mayoría de los casos primarios es leve, con curación espontánea en pocos días.

En el dengue importado (viajeros) el cuadro clínico suele estar dominado por la fiebre con escalofríos, fatiga y cefalea intensa. En estos casos importados suele utilizarse como definición clínica de esta enfermedad, con un valor predictivo positivo aceptable, la combinación de fiebre y al menos dos de los síntomas siguientes: cefalea, mialgia, artralgia (o dolor lumbar), dolor retroorbitario o exantema.

Las alteraciones biológicas más frecuentes son trombocitopenia y anomalías de la función hepática (elevación de transaminasas). La denominada *prueba del brazal* o *del torniquete* (prueba de Rumpel-Leede) es a veces positiva, hecho que indica fragilidad vascular. La presencia de hemorragias o *shock* indica la existencia de formas más graves de dengue.

Dengue grave (dengue hemorrágico y síndrome del *shock* del dengue)

Es una variante clínica del dengue que afecta preferentemente a la población infantil y suele aparecer durante las epidemias de dengue. Si existe una epidemia de dengue, los casos de dengue clásico son mucho más numerosos que los de dengue hemorrágico (relación 100:1-7). La hipótesis más aceptada sobre la patogenia del dengue grave indica que infecciones previas por uno o más serotipos del virus del dengue aumentan el riesgo de sufrir dengue grave ante una nueva infección por dengue. Sin embargo, se han documentado también casos de dengue grave en infecciones primarias.

La complicación de un cuadro de dengue clásico a uno de dengue grave suele ocurrir en poco tiempo, en la llamada *fase crítica de la enfermedad* (~3 días después de la defervescencia de la fiebre). En esta etapa se debe vigilar la aparición de los llamados *signos de alarma* (dolor abdominal, vómitos persistentes, acumulación de fluidos, sangrado de mucosas, letargia, hepatomegalia, aumento de hematocrito con descenso rápido de plaquetas), los cuales pueden indicar la progresión a una forma grave de la enfermedad. El empeoramiento clínico puede ocurrir de manera rápida, con aparición súbita de *shock* debido al aumento de la permeabilidad vascular. Las complicaciones incluyen manifestaciones hemorrágicas, fallo orgánico renal y/o hepático, disfunción cardíaca y alteraciones neurológicas como encefalitis.

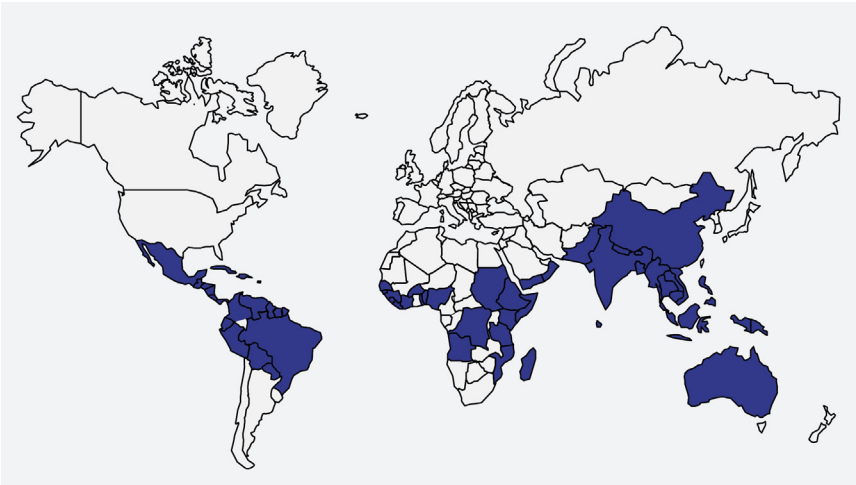


Figura 298-1 Distribución mundial del dengue.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el dengue grave en un paciente con cuadro clínico compatible con dengue por los siguientes criterios: 1) fiebre; 2) manifestaciones hemorrágicas; 3) trombocitopenia ($< 100 \times 10^9$ plaquetas/L), y 4) hemoconcentración (aumento del hematocrito > 20% del valor basal o evidencia de aumento de la permeabilidad vascular). Se ha observado, sin embargo, que una gran parte de las infecciones graves por dengue no reúnen los criterios establecidos por la OMS, por lo que dichos criterios están actualmente en revisión.

DIAGNÓSTICO

Durante una infección aguda primaria el virus del dengue es detectable en suero durante los primeros 5-6 días tras el inicio de los síntomas, por medio de cultivo (disponible en laboratorios especializados), reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) (comúnmente utilizada) o detección de antígeno NS1 por ELISA. Debido al corto período de viremia, muchos diagnósticos se realizan por serología. Los anticuerpos IgM son detectables con frecuencia a los 3-5 días del inicio del cuadro; son positivos al final de la primera semana en casi todos los casos. A los 2-3 meses suelen ser ya indetectables en la mayoría de los casos. Los anticuerpos IgG se detectan al final de la primera semana y son positivos durante años. En las infecciones secundarias, el patrón de los marcadores serológicos de la infección es diferente. Las IgM presentan valores bajos, a veces incluso indetectables. Las IgG, sin embargo, aumentan rápidamente hasta valores altos, superiores a los observados en la primoinfección. La detección del virus en suero en presencia de IgG es diagnóstico de infección secundaria.

PRONÓSTICO

La tasa de letalidad del dengue leve es inferior al 0,5%. La del dengue grave puede llegar al 5%. La morbilidad del dengue (número de infecciones durante las epidemias) es muy elevada (≤ 90%). La recuperación suele ser completa al cabo de 2-4 semanas.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

No hay tratamiento específico del dengue leve ni del dengue grave, pero la detección oportuna y el acceso a una asistencia médica adecuada disminuyen las tasas de mortalidad por debajo del 1%. El tratamiento se basa en medidas de carácter sintomático. No se recomienda el empleo de aspirina como antipirético, por lo que se prefiere el paracetamol o los antiinflamatorios no esteroideos. No se dispone de vacuna eficaz contra el dengue. Las medidas de control incluyen el control de vectores (mosquitos) y la existencia de sistemas de vigilancia activa de la enfermedad junto con planes de preparación frente a posibles epidemias.

El tratamiento del dengue grave es sintomático y se dirige fundamentalmente a corregir el *shock*. Se requiere una cuidadosa reposición de líquidos y de las alteraciones del equilibrio electrolítico. No hay evidencia suficiente en cuanto al efecto beneficioso de la administración de glucocorticoides o inmunoglobulinas.

FIEBRE AMARILLA

CONCEPTO

La fiebre amarilla es la más clásica de las fiebres hemorrágicas víricas. En siglos anteriores causó epidemias en Europa (incluida España) y en EE. UU. Actualmente persiste en regiones tropicales de América del Sur y África. Se transmite en un ciclo que incluye monos y mosquitos. Los seres humanos pueden actuar como hospedador virémico para infectar a su vez al mosquito. Es una enfermedad de declaración mundial obligatoria (Reglamento Sanitario Internacional, RSI, *IHR*), cuya vacunación es exigible antes de viajar a numerosos países.

ETIOLOGÍA

El virus de la fiebre amarilla (YFV) es el virus de tipo de la familia *Flaviviridae* y fue el primer virus en el que se demostró transmisión por un vector artrópodo. Existe un único serotipo. Es un virus con envoltura lipídica cuyo genoma está compuesto por una cadena de RNA.

EPIDEMIOLOGÍA

En la actualidad, hay 44 países y 900 millones de habitantes en todo el mundo en riesgo de sufrir brotes de fiebre amarilla, localizados en África y América Latina (fig. 298-2). En África hay 31 países en riesgo (> 500 millones de habitantes) y en América 13 países (> 400 millones de habitantes). El número real de casos de fiebre amarilla anuales es desconocido, ya que es una enfermedad que se considera infradiagnosticada. Según estimaciones de la OMS, cada año habría en el mundo entre 80 000 y 160 000 casos de fiebre amarilla con manifestaciones clínicas, entre 30 000 y 60 000 de ellos mortales, de los que el 90% se producirían en África. Sin los programas de vacunación, esta carga de enfermedad sería mucho mayor.

En países libres de fiebre amarilla se produce un pequeño número de casos importados. Cabe recordar que hasta el siglo XIX se registraron brotes de fiebre amarilla en EE. UU. y Europa (Irlanda, Inglaterra, Francia, Italia, España y Portugal).

La fiebre amarilla es una zoonosis que se mantiene en la naturaleza por primates salvajes y por mosquitos (*Aedes* en África, *Haemagogus* en América) cuya actividad es diurna y que crían en pequeños contenedores de agua como los agujeros de los árboles. Los seres humanos se exponen ocasionalmente a los mosquitos infectados cuanto se introducen en estas áreas por motivos profesionales o turísticos (fiebre amarilla selvática). En la región húmeda de la sabana africana, la densidad de mosquitos *Aedes* es muy elevada y condiciona la transmisión endémica y epidémica, con transferencia del virus desde el mono al ser humano y entre los seres humanos que habitan en áreas limítrofes con la jungla (fiebre amarilla rural). En la fiebre amarilla urbana el virus circula entre el ser humano y mosquitos urbanos, fundamentalmente *Aedes aegypti,* un mosquito doméstico que cría bien en contenedores con agua

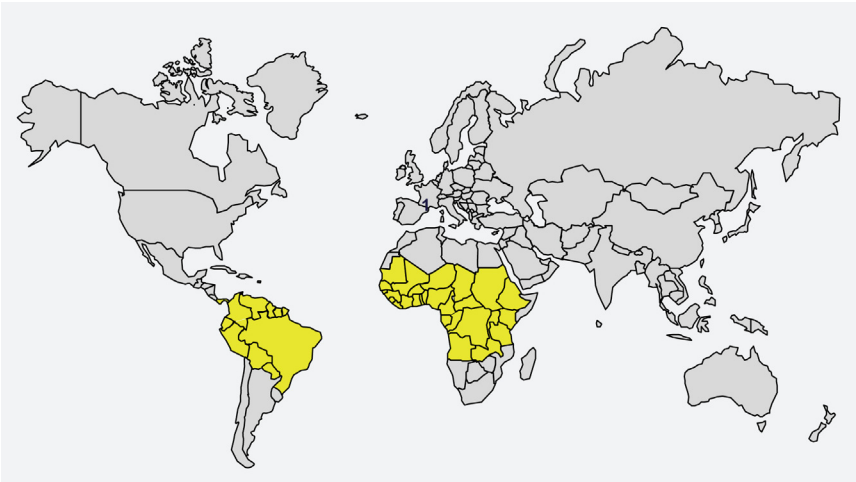


Figura 298-2 Distribución mundial de la fiebre amarilla.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

(barriles, latas, charcas). La breve duración del período de incubación de la fiebre amarilla (intervalo: 3-14 días, habitualmente 3-6 días) posibilita la aparición de casos importados en países no endémicos.

CUADRO CLÍNICO

La mayoría de las infecciones por el virus de la fiebre amarilla en el ser humano son asintomáticas. El espectro clínico varía desde una enfermedad febril inespecífica hasta una fiebre hemorrágica grave. Tras el período de incubación mencionado (3-6 días), el inicio suele ser brusco, con fiebre (39 °C), escalofríos, mal estado general, cefalea, mialgias y náuseas. El paciente presenta debilidad, congestión facial y conjuntival y bradicardia relativa en relación con el grado de fiebre *(signo de Faget).* Esta forma leve es poco característica y sólo se puede sospechar en zonas endémicas y especialmente durante las epidemias. Suele durar 3 días y curar sin complicaciones. La analítica puede mostrar leucopenia y neutropenia relativa. Este período de infección puede seguirse de uno de remisión, con desaparición de signos y síntomas durante 24 h. Hasta el 25% de los pacientes pueden desarrollar entonces la forma grave o clásica de la fiebre amarilla: reaparece la fiebre, los vómitos, el dolor abdominal y aparece ictericia, dato al que la enfermedad debe su nombre. La ictericia suele presentarse en la práctica totalidad de casos 48-72 h después del inicio del cuadro febril, con aumento precoz de enzimas hepáticos (más elevada la AST que la ALT, ambas con valor pronóstico desfavorable si los niveles son muy elevados) e hiperbilirrubinemia (> 10-15 mg/dL). Pueden aparecer insuficiencia hepática y renal con proteinuria y hemorragias: epistaxis, gingivorragia, punteado hemorrágico en el paladar blando y hematemesis de sangre negra y coagulada (20% de los casos), hecho que justifica el término *vómito negro* con el que también se conoce la enfermedad. Los parámetros bioquímicos traducen la existencia de fallo orgánico único o múltiple (generalmente hepático y renal), alteraciones graves de la coagulación y deshidratación (alteraciones iónicas y del equilibrio acidobásico).

DIAGNÓSTICO

En zonas endémicas suele considerarse a partir de los datos clínicos en un paciente no vacunado. El diagnóstico diferencial debe establecerse con malaria grave, leptospirosis, fiebre recurrente por garrapatas y hepatitis víricas. Entre las fiebres hemorrágicas víricas, como posibles alternativas diagnósticas cabe señalar el dengue hemorrágico y la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (CCHF). Otras fiebres hemorrágicas víricas no suelen asociarse a ictericia. Las técnicas de laboratorio para confirmar el diagnóstico suelen estar disponibles sólo en laboratorios especializados. La detección del virus por RT-PCR en muestras de sangre o suero es más sensible que el cultivo y, probablemente, el método diagnóstico de elección durante la fase preictérica. El virus puede detectarse también en muestras de tejidos mediante otras técnicas como detección de antígeno por ELISA o inmunohistoquímica. El diagnóstico serológico se realiza por detección de IgM, generalmente por ELISA, aunque también pueden usarse la inhibición de la hemaglutinación y la seroneutralización (técnica serológica de confirmación).

La detección de IgM en fase aguda o convaleciente temprana constituye un diagnóstico de sospecha, que puede confirmarse si se observa un aumento de título de anticuerpos en muestras pareadas. Los anticuerpos IgM aparecen durante la primera semana de la enfermedad y perduran meses. Los anticuerpos neutralizantes duran años y confieren protección frente a la reinfección. Puede haber reacciones cruzadas con otros *Flavivirus* (dengue, virus del Nilo occidental).

PRONÓSTICO

La recuperación es lenta, pero completa, en los supervivientes. La letalidad global es del 5% en poblaciones de regiones endémicas, aunque en casos graves (insuficiencia hepática o renal) la letalidad puede alcanzar el 50%, habitualmente a los 7-10 días del inicio de la enfermedad.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Únicamente puede emplearse tratamiento sintomático y de soporte. La vacunación es la medida más importante para prevenir la fiebre amarilla.

La vacuna de la fiebre amarilla (cepa YF 17D) se elabora a partir de virus vivos atenuados. Para prevenir las epidemias en zonas de alto riesgo con baja cobertura vacunal, es fundamental que los brotes se identifiquen y controlen rápidamente mediante la vacunación. Para prevenir los brotes en las regiones afectadas, la cobertura vacunal debe ser como mínimo del 60%-80% de la población en riesgo. En África, son pocos los países endémicos que tienen en la actualidad este nivel de cobertura.

La vacunación puede realizarse mediante la inmunización sistemática en la infancia o campañas masivas únicas, con el fin de aumentar la cobertura vacunal en los países en riesgo, y también mediante la vacunación de quienes viajen a zonas donde la enfermedad es endémica.

La vacuna contra la fiebre amarilla es segura y asequible y proporciona una inmunidad efectiva contra la enfermedad al 80%-100% de los vacunados al cabo de 10 días y una inmunidad del 99% al cabo de 30 días. Una sola dosis es suficiente para proporcionar inmunidad y protección de por vida, sin necesidad de dosis de recuerdo.

El riesgo de muerte por fiebre amarilla es muy superior a los riesgos relacionados con la vacunación. Las contraindicaciones de la vacunación son: niños menores de 9 meses; mujeres embarazadas, excepto durante los brotes de fiebre amarilla, cuando el riesgo de infección es alto; personas con alergia grave a las proteínas del huevo; y personas con inmunodeficiencias graves, incluida la infección por el HIV/sida u otras causas.

La vacuna YF 17D es una de las más seguras y eficaces. Menos del 25% de los vacunados presenta síntomas menores, como cefalea o mialgias, de 5 a 10 días tras la vacunación. Los efectos secundarios graves son muy infrecuentes.

Las medidas de prevención de esta enfermedad se basan en el control de mosquitos y el empleo de medios que eviten las picaduras (ropa protectora, repelentes, redes mosquiteras). El mejor método de control es la vacunación de la población receptiva (habitantes de zonas endémicas y viajeros a estas).

OTRAS FIEBRES HEMORRÁGICAS O CON EXANTEMA

En general, tras un período de incubación variable, el cuadro clínico no es habitualmente hemorrágico (< 50% de los casos) y puede existir afección hepática renal o pulmonar. La distribución de todas estas infecciones es particular. En África son problemas actuales de salud pública la fiebre del valle del Rift (RVF) y, en menor grado, la CCHF. En EE. UU. es más prevalente la infección por *Hantavirus* (síndrome pulmonar). En la India y América Central ha adquirido notable importancia el chikungunya. En China se ha descrito una enfermedad por *Bunyavirus*, denominada *síndrome grave con fiebre y trombocitopenia* (SFTS), con una letalidad del 10%, sin que hasta el momento se haya podido descubrir el vector. En Europa existen casos de fiebre hemorrágica con síndrome renal por *Hantavirus* y casos de CCHF. Siempre es posible que estas enfermedades se detecten en viajeros a zonas endémicas tras su regreso, por lo que es necesario conocer su existencia y realizar una anamnesis adecuada.

FIEBRE HEMORRÁGICA DE CRIMEA-CONGO

El virus de la CCHF (un *Nairovirus,* familia *Bunyavirus*) causa una enfermedad grave, descrita en más de 30 países de Europa del Este, Asia y África. El principal vector de la enfermedad son las garrapatas del género *Hyaloma* y la distribución geográfica de los casos de CCHF coincide con la distribución del vector. Varios animales, como liebres, ganado común (vacas, ovejas, cabras) y algunos tipos de pájaros son susceptibles a la infección y contribuyen a la circulación del virus al ser parasitados por las garrapatas. Es una enfermedad de importancia en salud pública en la región europea, ya que es endémica en Bulgaria, está en expansión en zonas como Turquía, se han detectado casos en Grecia y el virus se ha detectado también en garrapatas en España.

El período de incubación de la enfermedad dura generalmente de 3 a 7 días. El inicio de la sintomatología es brusco, con síntomas inespecíficos como fiebre elevada, cefalea, mialgia y mareo. Existe hiperemia facial y conjuntivitis en muchos casos. Este cuadro inicial

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

(≤ 1 semana de duración) evoluciona hacia una fase hemorrágica con manifestaciones que van desde petequias hasta grandes hematomas; pueden existir epistaxis, hematemesis, melenas, metrorragia, hematuria o hemoptisis. Las alteraciones analíticas incluyen trombocitopenia, leucopenia, elevación de enzimas hepáticas y musculares y alteraciones de la coagulación. El diagnóstico se realiza por detección del genoma viral mediante RT-PCR durante la fase inicial y parte de la fase hemorrágica, mientras que los anticuerpos IgG e IgM contra el virus son detectables a partir de la primera semana tras el inicio de los síntomas. La letalidad se sitúa en torno al 3%-30%.

El tratamiento es básicamente de soporte. La ribavirina es el fármaco recomendado para los casos graves, aunque no hay evidencias científicas sólidas respecto a su eficacia. En países como Bulgaria se utilizan inmunoglobulinas obtenidas del plasma de pacientes que han superado la infección. No se dispone de vacuna. Las medidas estrictas de protección del personal sanitario y el aislamiento de los pacientes infectados facilitan el control de la enfermedad. La manipulación del virus requiere un laboratorio de bioseguridad de nivel P4.

FIEBRE DEL VALLE DEL RIFT

La RVF es una zoonosis que afecta al ganado (vacas, ovejas y cabras) causada por un *Phlebovirus* (familia *Bunyavirus*) cuyo vector son mosquitos *Aedes* y *Culex*. La enfermedad es endémica en África y en la península Arábiga. El ser humano se infecta por contacto con fluidos contaminados durante la manipulación de animales, consumo de productos animales sin cocinar o picaduras de mosquitos infectados. Tras un período de incubación de entre 2 y 6 días, la enfermedad es leve en la mayoría de las ocasiones (cuadro seudogripal) o incluso asintomática. La enfermedad grave (< 1% de los casos) puede manifestarse como retinitis, meningoencefalitis o enfermedad hemorrágica. Las dos primeras formas suelen aparecer en las semanas siguientes al inicio de la enfermedad, mientras que la enfermedad hemorrágica se presenta días después de los primeros síntomas. La forma ocular cursa con visión borrosa y pérdida de la agudeza visual, alteraciones que pueden persistir como secuela. La forma neurológica puede conducir al coma y a déficits neurológicos permanentes. El cuadro hemorrágico es el más grave, con tasas de letalidad que pueden superar el 10%.

El diagnóstico de laboratorio de la infección por RVF se basa en la RT-PCR en el período virémico y la detección de anticuerpos IgM e IgG por ELISA. No se dispone de tratamiento específico, por lo que el tratamiento es sintomático. A excepción de una vacuna producida para personal de laboratorio y militar, cuyo uso es limitado, no existen vacunas comercializadas para prevenir la enfermedad en el ser humano. La vacunación de animales susceptibles es el principal método de control de la enfermedad. Las medidas de protección personal son de gran importancia, en especial en personas que trabajan con el virus, ya que se han descrito casos de personal de laboratorio infectado por aerosoles contaminados. El control sobre las condiciones de manipulación animal y el uso de repelentes y mosquiteras durante las epidemias son también medidas de prevención recomendadas.

FIEBRE POR FLEBÓTOMOS

Los principales virus causantes de este grupo de enfermedades son los virus Nápoles, Sicilia y Toscana. Son *Phlebovirus* (familia *Bunyavirus*) endémicos del área mediterránea. Los flebovirus constituyen un grupo de virus de interés creciente, en el que nuevas especies se están identificando en los últimos años. Su reservorio es desconocido. Se transmiten por picaduras de flebótomos (dípteros hematófagos) infectados. Los virus Nápoles y Sicilia producen un síndrome febril con cefalea, malestar general, dolor retroorbitario y mialgia que suele resolverse espontáneamente en 1 semana. Las infecciones por el virus Toscana, al igual que las producidas por los virus Nápoles y Sicilia, pueden cursar con frecuencia de forma asintomática. El virus Toscana es neurotrópico y puede causar casos de meningitis aséptica y meningoencefalitis en países del sur de Europa, como España, Francia, Italia y Portugal. En algunas regiones de Italia llega a representar una de las principales causas de meningoencefalitis durante los meses de verano. En España se han descrito casos de meningitis aséptica por el virus Toscana en Madrid, costa de Levante y Andalucía. La detección del virus (RT-PCR, cultivo) para establecer el diagnóstico de certeza sólo es posible en los primeros días tras el inicio del cuadro, por lo que el diagnóstico se lleva a cabo por serología en la mayor parte de los casos. La detección de IgM e IgG mediante ELISA en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) es la prueba de elección, aunque existen reacciones cruzadas entre los virus Toscana, Sicilia y Nápoles. Algunas técnicas más específicas, como la seroneutralización, pueden diferenciar contra cuál de los virus se producen los anticuerpos.

El tratamiento es sintomático y no existe vacuna disponible contra ninguno de estos virus. La prevención se basa en el control de la proliferación de los flebótomos y en las medidas de protección personal contra sus picaduras en zonas endémicas.

INFECCIONES POR *HANTAVIRUS*

Concepto y etiología

Dentro del género *Hantavirus* (familia *Bunyavirus*) se han descrito más de 20 especies (algunas aún sin clasificar) que pueden causar enfermedad en seres humanos. Los *Hantavirus* están ampliamente distribuidos en todo el mundo. La presencia geográfica de los virus está ligada a la distribución de su reservorio (roedores y pequeños animales insectívoros). Esta asociación (virus-reservorio-área geográfica) junto con los trastornos producidos (fiebre hemorrágica con síndrome renal en Eurasia o síndrome pulmonar en América) ha hecho que comúnmente se clasifiquen en *Hantavirus del Nuevo Mundo* y *Hantavirus del Viejo Mundo*. La mayoría de los *Hantavirus* toman el nombre de la región geográfica en la que fueron descubiertos. Por su importancia, cabe destacar los virus Hantaan, Seoul, Puumala y Dobrava, entre los del Viejo Mundo, y Sin Nombre, Andes y Laguna Negra, entre los del Nuevo Mundo.

Epidemiología

Los *Hantavirus* del Viejo Mundo, causantes de la *fiebre hemorrágica con síndrome renal* (FHSR), existen en Europa, Rusia, China y Corea del Sur. Se estima que causan unos 150 000 casos de FHSR anuales (más de la mitad de ellos en China). En Europa, la mayoría de las infecciones son causadas por el virus Puumala y la mayor parte de los casos notificados provienen de Finlandia. Otras regiones europeas afectadas por la enfermedad incluyen el norte de Suecia, Bélgica, noreste de Francia, Alemania y Noruega. En España se han descrito algunos casos importados de FHSR, aunque hay estudios de seroprevalencia que sugieren la presencia de algunas especies de *Hantavirus* en varias regiones del país.

En Rusia existen regiones endémicas para el virus Puumala (Ural, Volga, Viatka). En otras regiones del centro y el oeste se han descrito casos por los virus Dobrava, Saarema y otros, mientras que en la región más oriental la circulación de *Hantavirus* es similar a la de Corea del Sur y China. Los virus Hantaan, virus similares al Hantaan y virus Seoul son los predominantes en estas áreas de Asia. China es, globalmente, el país donde se concentra el mayor número de infecciones.

Han sido identificados, junto con sus reservorios correspondientes, varios *Hantavirus* del Nuevo Mundo, además del virus Sin Nombre, tanto en América del Norte como en América Central y del Sur. El número de casos descritos de *síndrome pulmonar por Hantavirus* (SPH) causado por *Hantavirus* del Viejo Mundo es muy inferior al de los casos notificados de FHSR. En EE. UU., la mayoría de las infecciones son producidas por el virus Sin Nombre. En Sudamérica han sido detectadas varias especies de *Hantavirus* en roedores, aunque su potencial patógeno es todavía desconocido. Se han descrito brotes en Argentina (virus Andes), Brasil (virus Araraquara y virus similares al virus Andes), Panamá (virus Choclo), Paraguay (virus Laguna Negra) o Chile (virus Andes).

Como reservorio de los *Hantavirus* actúan determinadas especies de roedores y pequeños animales insectívoros (musarañas y topos), en los cuales estos virus producen una infección persistente y a menudo asintomática. En general, cada especie animal actúa como reservorio específico para una o pocas especies de *Hantavirus*. En Europa, el roedor reservorio más extendido es el denominado *topillo rojo (Myodes glareolus),* que actúa como reservorio del virus Puumala, aunque los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ratones del género *Apodemus* (virus Haantan y Dobrava) también presentan una distribución amplia. La transmisión al ser humano se produce generalmente por contacto directo con el animal infectado o con sus excreciones, habitualmente tras la inhalación de aerosoles contaminados. Con frecuencia, las infecciones se originan en graneros y cabañas que han permanecido cerrados, han estado expuestos a roedores y se abren de nuevo. Al limpiar estos lugares, se produce la aerosolización del material contaminado por excreciones de roedores infectados y el ser humano se expone al virus. Se ha documentado también, aunque infrecuentemente, transmisión de persona a persona del virus Andes y transmisión vertical del virus Hantaan.

Cuadro clínico

El período de incubación dura 3 semanas (intervalo: 1-6 semanas). El espectro clínico y de gravedad de las infecciones por *Hantavirus* es amplio e incluye desde casos leves hasta infecciones graves con una letalidad superior al 30%. Los dos grandes síndromes clínicos producidos por *Hantavirus* (FHSR y SPH) se asocian a trombocitopenia y alteraciones de la permeabilidad vascular. Ambos síndromes pueden incluir afección pulmonar y renal. El cuadro clínico de las infecciones por *Hantavirus* circulantes en Europa y Asia está dominado por la afección renal, mientras que la enfermedad producida por los *Hantavirus* presentes en América se asocia fundamentalmente a un síndrome pulmonar.

Fiebre hemorrágica con síndrome renal

El espectro clínico de esta enfermedad comprende desde infecciones subclínicas hasta infecciones graves y fatales. La gravedad depende del virus causante y de factores individuales del paciente. En general, las infecciones por el virus Puumala son más leves, la gravedad aumenta en las infecciones por el virus Seoul y la enfermedad más grave es la causada por los virus Dobrava y Hantaan.

La forma menos grave es la denominada *nefropatía epidémica* (causada por el virus Puumala). El inicio de la enfermedad es brusco con síntomas inespecíficos como fiebre y cefalea, seguido de vómitos, diarrea y dolor abdominal, somnolencia y mareos. Hasta en el 50% de los pacientes se pueden observar alteraciones electrocardiográficas (inversión transitoria de la onda T, aunque también es posible la elevación del ST). Las alteraciones de la visión son frecuentes, y hasta un 30% de los pacientes se puede observar una *miopía repentina,* signo considerado patognomónico de la enfermedad. En los casos graves pueden existir hipotensión y *shock.* A los 3 o 4 días tras el comienzo de los síntomas aparecen mialgias y artralgias y se objetiva la afección renal, con oliguria, anuria, elevación de la creatinina sérica y proteinuria. Las alteraciones de la función renal no están siempre presentes. Menos del 5% de los pacientes con nefropatía epidémica requieren diálisis. La hematuria microscópica es frecuente pero las manifestaciones hemorrágicas evidentes son raras. La recuperación puede tardar semanas, pero las complicaciones a largo plazo son raras.

Síndrome pulmonar por Hantavirus *o síndrome cardiopulmonar por* Hantavirus

Es un síndrome agudo y grave, en el que el fallo respiratorio y el cardíaco se presentan de manera rápida. La clínica y el pronóstico pueden variar según el virus causante de la enfermedad. La fase inicial del cuadro se asemeja a la de la FHSR e incluye síntomas como fiebre, cefalea, astenia, mialgia, mareos y síntomas gastrointestinales. Varios días después se inicia de manera brusca un síndrome similar al distrés respiratorio agudo acompañado de hipotensión. La enfermedad progresa rápidamente hacia una insuficiencia respiratoria con infiltrados pulmonares bilaterales, edema pulmonar no cardiogénico y *shock.* El cuadro puede incluir afección renal. Se han descrito también infecciones de carácter más leve, sin fallo cardiorrespiratorio. Las alteraciones analíticas descritas incluyen trombopenia, acidosis metabólica, leucocitosis y elevación de enzimas hepáticas.

Diagnóstico

Cuando los síntomas aparecen, casi todos los casos de SPH y FHSR presentan niveles detectables de anticuerpos IgM en suero, por lo que el diagnóstico se realiza a menudo por pruebas serológicas (inmunofluorescencia, ELISA). Los anticuerpos IgG dirigidos contra una de las proteínas virales (proteína N) pueden ser también detectables al inicio de la enfermedad. Métodos serológicos más específicos pero más laboriosos como la seroneutralización son los métodos de elección para determinar cuál de las especies de *Hantavirus* es la causante de la infección. Estas técnicas están disponibles sólo en laboratorios especializados y requieren un laboratorio de bioseguridad de nivel P3 para cultivar el virus. El genoma viral puede detectarse rápidamente por RT-PCR en sangre ya en el primer día de la enfermedad, sobre todo en casos graves, aunque el RNA del virus está presente durante poco tiempo, por lo que el diagnóstico se basa en las pruebas de detección de anticuerpos.

Pronóstico

La letalidad de las infecciones por el virus Puumala es inferior al 1%. Las infecciones por Hantaan o Dobrava pueden alcanzar cifras de letalidad superiores al 10%. El SPH presenta peor pronóstico, que depende del virus causante, con una letalidad del 15%-50%.

Tratamiento

No se dispone de tratamiento antiviral específico frente a los *Hantavirus*. Estudios realizados en China sugieren que la administración temprana de ribavirina reduce la letalidad y gravedad de los casos de FHSR. En los pocos estudios realizados, la ribavirina no ha demostrado efectos concluyentes para el tratamiento del SPH.

Prevención

En China y Corea del Sur se han utilizado vacunas inactivadas, con eficacia y perfil de seguridad aparentemente adecuados. La prevención de la exposición a *Hantavirus* en zonas endémicas se basa en medidas como evitar el contacto con roedores o con material potencialmente contaminado, prevenir el acceso de los animales a las viviendas y utilizar equipos de protección por parte de personal cuyo trabajo o actividad requiera una exposición a roedores.

■ ENCEFALITIS POR ARBOVIRUS

La afección del sistema nervioso central (SNC), en forma de encefalitis, es una de las manifestaciones más graves del espectro de infecciones causadas por arbovirus. Si bien el curso clínico y la gravedad de los distintos tipos de encefalitis pueden ser muy diferentes, el patrón general es bastante similar. En todas ellas es importante recordar que, por cada paciente que desarrolle encefalitis, existen otros muchos infectados por el mismo virus que sólo presentan una enfermedad febril inespecífica o incluso una infección inaparente. Los vectores suelen ser mosquitos o garrapatas, y los hospedadores, pájaros, roedores, caballos, cerdos o seres humanos.

En la actualidad, los arbovirus son la causa más frecuente de encefalitis en todo el mundo. Sin embargo, al ser transmitidos por artrópodos específicos, la distribución geográfica de la encefalitis depende de la de sus vectores. De este modo, mientras que en algunas áreas geográficas son muy frecuentes y pueden incluso revestir carácter epidémico, en otras, como en España, estas infecciones son muy poco frecuentes.

Entre las entidades más importantes se incluyen la fiebre del Nilo occidental (virus del Nilo occidental), la encefalitis japonesa, la encefalitis transmitida por garrapatas, la encefalitis de San Luis, las encefalitis equinas del Este y del Oeste, la encefalitis de California, la encefalitis de Powassan, la encefalitis equina venezolana, la encefalitis del valle del Caché, la encefalitis del valle de Murray y la encefalitis por Toscana.

Las meningoencefalitis transmitidas por artrópodos comienzan, tras una incubación de 3 a 15 días, con fiebre, cefalalgia, somnolencia o estupor, temblores, vómitos y rigidez de nuca. En ocasiones cursan con fenómenos extrapiramidales (corea, mioclonías), parálisis de pares craneales, convulsiones, disartria y parálisis oculomotoras. En pacientes adultos, el comienzo suele ser brusco, con fiebre elevada, náuseas, vómitos, cefaleas, mialgias, fotofobia y confusión. Poco después desciende el nivel de conciencia de forma variable y puede llegar al coma. No es infrecuente que las alteraciones neurológicas fluctúen notablemente en el transcurso de pocas horas. El temblor es muy frecuente en los pacientes de más de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

40 años. Durante la fase aguda, el examen del LCR muestra pleocitosis linfocitaria (< 500-1000 células/μL), con proteinorraquia normal o moderadamente elevada. Con el paso de los días, la proteinorraquia suele aumentar de forma considerable. La glucorraquia es normal. El EEG muestra enlentecimiento difuso y actividad δ amorfa. La TC y la RM cerebral no aportan datos específicos. La recuperación es rápida (5-10 días). No obstante, una serie de complicaciones (infecciones respiratorias y hemorragias gastrointestinales fundamentalmente) pueden alterar el curso de la enfermedad. Las secuelas y la letalidad varían según el virus y la edad del paciente. Las secuelas más frecuentes en pacientes adultos son inespecíficas (debilidad, fatiga, insomnio, depresión, temblores) y suelen a desaparecer al cabo de 1-3 años.

El diagnóstico se confirma con el aislamiento del virus en sangre, tejidos o LCR, la identificación de material genético (RT-PCR) específico, o por la elevación al cuádruple del título de anticuerpos específicos en suero o LCR. En general, la mayoría de casos se diagnostican por pruebas serológicas, ya que la cantidad de virus y la duración del mismo en LCR son bajas. El diagnóstico diferencial debe establecerse con las meningoencefalitis producidas por enterovirus, virus del herpes, virus de la parotiditis y con la coriomeningitis linfocitaria, entre otras. No existe tratamiento específico. Son importantes las medidas de soporte, especialmente en pacientes en coma. No existen vacunas eficaces para la mayoría de las entidades descritas. Las únicas vacunas humanas disponibles son la de la encefalitis japonesa y la de la encefalitis transmitida por garrapatas, indicadas para viajeros a zonas endémicas sólo en determinadas situaciones. El control se basa en las medidas habituales frente a los mosquitos y los medios que eviten en lo posible picaduras, similares a las descritas en otras arbovirosis.

Enfermedad por el virus del Nilo occidental (*West Nile virus*)

Concepto y epidemiología

El virus se describió originalmente en África (Uganda, distrito *West Nile*) en 1937. Es un *Flavivirus* ampliamente distribuido en muchas partes del mundo. La emergencia del virus del Nilo occidental en EE. UU. es un notable ejemplo de expansión de un arbovirus en un territorio hasta entonces libre de la enfermedad. Se han descrito brotes en Italia, Hungría, Rumanía y Grecia. En España se han descrito algunos casos aislados autóctonos (Andalucía, 2010).

El virus del Nilo occidental se mantiene en la naturaleza en un ciclo que incluye a aves (reservorio) y mosquitos del género *Culex* (vector). El ser humano, al igual que los caballos, es un hospedador accidental del virus y no suele desarrollar una viremia suficiente como para que los mosquitos se infecten de nuevo al picarle. Se han descrito casos de transmisión de la enfermedad por vía transplacentaria, por lactancia, accidentes de laboratorio y transfusión o trasplante de órganos (estas dos vías son importantes en relación con las medidas preventivas de salud pública).

Cuadro clínico

El período de incubación es de 2 a 14 días. La mayoría (80%) de las infecciones por el virus del Nilo occidental son asintomáticas. El 20% se presentan como un síndrome febril de inicio agudo (fiebre del Nilo occidental) con cefalea, malestar, fatiga y mialgia. Menos de la mitad de los pacientes presentan vómitos, diarrea o erupción. La mayoría se recuperan en 1 semana. Menos de un 1% de los casos sufren enfermedad neuroinvasiva, que puede ser grave y en raras ocasiones fatal. La enfermedad neurológica suele ocurrir en pacientes mayores de 50 años y/o con patología de base. Dentro de la enfermedad neurológica por el virus del Nilo occidental se han descrito tres cuadros descritos: meningitis, encefalitis y parálisis flácida. La distinción entre uno u otro cuadro es a menudo arbitraria, ya que los patrones mixtos son frecuentes. Aproximadamente, el 40% de los pacientes presenta meningitis y el 60% encefalitis, un subgrupo de parálisis flácida (seudopoliomielitis). Otras manifestaciones clínicas incluyen rabdomiólisis, coriorretinitis, miositis, hepatitis, pancreatitis, miocarditis y uveítis.

Meningitis

Se trata de una meningitis aguda a líquido claro, en la que pueden objetivarse signos meníngeos clásicos, temblor o mioclonías, junto con evidencia de infección aguda (fiebre > 38 °C o hipotermia por debajo de 35 °C), pleocitosis del LCR (500 leucocitos/μL) y leucocitosis en sangre periférica. Las pruebas de neuroimagen suelen ser sugestivas de inflamación meníngea.

Encefalitis

Junto con signos de encefalitis (alteración del estado de conciencia, letargia, cambios de personalidad de duración > 24 h), debilidad, mareo o vértigo hay evidencias de inflamación del SNC (fiebre o hipotermia, pleocitosis en el LCR, leucocitosis en sangre periférica). Pueden existir síntomas sistémicos como molestias gastrointestinales, artralgias o mialgias. Las pruebas de neuroimagen suelen ser compatibles con inflamación aguda o desmielinización aguda.

Parálisis flácida aguda

La parálisis flácida aguda o seudopoliomielitis está motivada por la infección de las neuronas de la médula espinal. Se puede presentar como monoplejía aguda y con franca progresión en 48 h, tetraplejía asimétrica o cuadriplejía. Hay hipo- o arreflexia y la mayoría presenta también afección de pares craneales con parálisis facial, diplopía, debilidad de músculos extraoculares, disartria o parálisis de cuerdas vocales. Puede haber disfunción nerviosa autonómica (vejiga e intestino) e incluso parálisis respiratoria que precisa intubación. Los estudios electrofisiológicos indican una lesión del asta anterior medular. Las pruebas de neuroimagen (RM de la médula espinal) pueden evidenciar un aumento de la señal en la sustancia gris anterior.

Diagnóstico

La viremia precede a la clínica neurológica, por lo que la detección viral por RT-PCR o cultivo en suero tiene un rendimiento muy pobre. En LCR, la RT-PCR puede ser positiva hasta en la mitad de los casos con enfermedad neuroinvasiva, pero merece la pena realizar esta prueba, ya que representa un diagnóstico de confirmación. La detección de anticuerpos IgM e IgG es fundamental para el diagnóstico de infección por el virus del Nilo occidental, y así se diagnostican la mayoría de los casos. Las reacciones cruzadas con anticuerpos contra otros virus son muy frecuentes. Por ello, en general, una serología positiva, especialmente en pacientes sin cuadros clínicos sugestivos, debe ser confirmada por seroneutralización (la prueba serológica de confirmación de referencia). En general, cuando los síntomas neurológicos aparecen, la IgM suele ser detectable en suero y/o LCR. Se ha descrito persistencia de IgM durante meses, incluso 1 año desde el inicio de los síntomas. Las IgG se positivizan 1 semana después del inicio de los síntomas y persisten durante años.

Pronóstico

Prácticamente todos los casos graves de infecciones por el virus del Nilo occidental corresponden a pacientes con enfermedad neuroinvasiva, con una letalidad que puede alcanzar el 10%. El tiempo de recuperación tras la enfermedad neurológica es largo. Hasta 1 año después del cuadro son frecuentes las secuelas cognitivas y la debilidad.

Tratamiento y prevención

No existe tratamiento específico eficaz ni una vacuna disponible en la actualidad. Las medidas de protección van encaminadas a disminuir la exposición a las picaduras del mosquito vector (ropa protectora, repelente, reducir la exposición en momentos de máxima actividad vectorial).

Encefalitis transmitida por garrapatas (encefalitis centroeuropea)

Concepto

La *encefalitis transmitida por garrapatas* o *encefalitis centroeuropea* es una zoonosis ampliamente distribuida, endémica en un área que comprende desde Europa central y Escandinavia, a través de Siberia y Rusia oriental, hasta el norte de China y Japón. Se han descrito tres subtipos del virus (europeo, siberiano y del lejano Oriente), que se asocian a presentaciones clínicas distintas.

Epidemiología

Se estima que pueden existir unos 10 000 casos anuales en Rusia y 3000 en Europa. Se ha descrito hasta en 27 países europeos. En algunos países constituye una de las principales causas de infección del SNC. El ciclo natural del virus tiene lugar entre garrapatas del género *Ixodes* permanentemente infectadas y pequeños mamíferos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

(generalmente roedores), los cuales actúan como reservorio. La actividad vectorial empieza en primavera y generalmente dura hasta noviembre, cuando empiezan a bajar las temperaturas. La transmisión al ser humano tiene lugar por mordeduras de garrapatas infectadas. Ocasionalmente, la infección puede adquirirse por consumo de leche o productos lácteos contaminados sin pasteurizar. Esto puede ocurrir cuando algunos mamíferos más grandes (como las cabras) son infectados por garrapatas.

Cuadro clínico

El período de incubación es normalmente de 7 a 14 días, con un intervalo de variación de 4 a 28 días. Los estudios de seroprevalencia indican que probablemente la mayoría de las infecciones cursan con clínica muy leve o son asintomáticas.

Se han descrito diferencias clínicas en función del subtipo de virus. Las infecciones por el subtipo del lejano Oriente suelen ser graves, con síntomas de encefalopatía y una letalidad del 5%-35%. Las infecciones por el subtipo siberiano presentan menor letalidad (1%-3%) con tendencia a desarrollar enfermedad crónica o de larga duración, acompañada de síntomas neurológicos o neuropsiquiátricos. Las infecciones por los virus del subtipo europeo cursan típicamente de un modo bifásico. La primera fase (virémica) cursa como un síndrome febril inespecífico de pocos días de duración con cefalea, mialgia, malestar general y astenia acusada acompañado de trombocitopenia y leucopenia. A esta fase le sigue un intervalo asintomático de 1 semana, tras el cual el 20%-30% de los pacientes desarrollan síntomas neurológicos en forma de meningitis, encefalitis o meningoencefalomielitis.

Diagnóstico

La mayoría de los pacientes buscan atención médica cuando comienzan los síntomas neurológicos y, en esta fase, el virus ya no suele ser detectable por RT-PCR o cultivo, por lo que el diagnóstico reside en las pruebas serológicas (detección de anticuerpos). Los anticuerpos de clase IgM en suero suelen ser positivos ya en la primera semana de la enfermedad neurológica. En muestras de LCR, los anticuerpos son también detectables, aunque tardan unos días más en positivizarse. Los anticuerpos IgG alcanzan valores máximos a las 6 semanas, persisten de por vida y confieren protección.

Pronóstico

A las cifras de letalidad descritas hay que añadir el hecho de que las secuelas neurológicas pueden presentarse hasta en el 30% de los casos.

Tratamiento y prevención

No se dispone de tratamiento específico. El tratamiento es sintomático y de soporte. El método preventivo más eficaz es la vacunación.

Encefalitis japonesa

Concepto

El virus de la encefalitis japonesa (JEV) es la causa más importante de encefalitis viral en Asia. Se transmite por picaduras de mosquitos infectados.

Epidemiología

En áreas donde la cobertura vacunal no es muy extensa, la enfermedad afecta fundamentalmente a niños menores de 15 años. El virus está presente en gran parte de Asia y algunas zonas del Pacífico occidental. La transmisión ha aumentado en el sudeste asiático, la India, Bangladés, Sri Lanka y Nepal, además de haber sido descrito ya en Australia. El virus circula en un ciclo entre mosquitos del género *Culex* (el principal vector) y vertebrados como cerdos y aves acuáticas, que constituyen el reservorio. El ser humano es un hospedador terminal. En contadas ocasiones se ha documentado transmisión intrauterina.

Cuadro clínico

La gran mayoría de las infecciones humanas son asintomáticas. El período de incubación va de 5 a 15 días. El espectro clínico de la enfermedad varía desde un síndrome febril autolimitado hasta meningoencefalitis grave, caracterizada por disminución del nivel de conciencia, convulsiones, movimientos parkinsonianos y parálisis flácida aguda. En algunos pacientes, en especial niños mayores y adultos, las alteraciones del comportamiento pueden ser la única presentación clínica, que puede ser confundida con un trastorno psiquiátrico. En el LCR se observa pleocitosis linfocitaria.

Diagnóstico

La mayoría de las veces el diagnóstico se realiza mediante la detección de IgM en LCR o suero en la primera semana de la enfermedad. La confirmación se obtiene mediante pruebas de seroneutralización. Dado que la viremia en personas no alcanza valores elevados, las pruebas de RT-PCR o cultivo en suero no son eficientes. En cambio, puede detectarse el genoma viral por RT-PCR en LCR en algunos pacientes. Puede utilizarse como confirmación la elevación de cuatro veces en el título de anticuerpos neutralizantes en muestras separadas durante 2-3 semanas.

Pronóstico

La letalidad se sitúa en torno al 20%. El 50% de los casos pueden presentar secuelas neurológicas o psiquiátricas, que pueden persistir durante años.

Tratamiento y prevención

La ausencia de un tratamiento específico y la elevada letalidad de los casos graves hacen que las medidas preventivas sean el objetivo fundamental de la terapia. Existe una vacuna inactivada, preparada a partir de un cultivo celular, cuya eficacia, tolerancia y seguridad son adecuadas.

OTRAS INFECCIONES VÍRICAS

La familia *Togaviridae* está compuesta por dos géneros: *Alphavirus* y *Rubivirus*. El género *Rubivirus* contiene un solo miembro, el virus de la rubéola, que se trata en el capítulo 296, Sarampión, rubéola y otras viriasis exantemáticas. Los *Alphavirus* causan enfermedad en el ser humano y algunos animales y son transmitidos fundamentalmente por artrópodos. Según su distribución geográfica, los *Alphavirus* han sido clasificados clásicamente como del Viejo Mundo (Europa, Asia y África) o del Nuevo Mundo (América). A grandes rasgos, en el ser humano producen una enfermedad febril acompañada de encefalitis o artritis como síntomas más importantes, lo que ha servido también como criterio de clasificación de estos virus. En general, los *Alphavirus* del Nuevo Mundo se asocian más a encefalitis y los del Viejo Mundo a artritis. Dentro de los *Alphavirus* que causan enfermedad humana con encefalitis se incluyen el virus de la Encefalitis Equina del Este (América del Norte y del Sur, Caribe), el virus de la Encefalitis Equina del Oeste (América del Norte y del Sur), el virus de la Encefalitis Equina Venezolana (América del Norte y del Sur), el virus Everglades (Florida) y el virus del bosque Semliki (África). Dentro de los *Alphavirus* cuya infección produce artritis se incluyen el virus Sindbis (Australia, África, norte de Europa, Oriente Medio), el virus Ross River (Australia, sur del Pacífico, norte del Atlántico), el virus O'nyong-nyong (África Oriental), el virus Mayaro (América del Sur) y el virus del chikungunya. El *Alphavirus* más importante en la actualidad desde el punto de vista clínico es el virus del chikungunya.

Chikungunya

Concepto y etiología

Es un *Arbovirus* reemergente que en los últimos años ha causado importantes epidemias. Según el análisis genético de las cepas, se han descrito tres grupos de virus del chikungunya: el del oeste de África, el asiático y el del centro-este y sur de África.

Epidemiología

En África existe un ciclo selvático en el que el virus del chikungunya circula en primates no humanos por picaduras de mosquitos *Aedes*. En centros urbanos de África y Asia tiene lugar un ciclo urbano similar al del virus del dengue, en el que el virus circula en el ser humano por picaduras de *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* (llamado también *mosquito tigre*).

La enfermedad existe en África, Asia y en el subcontinente indio (fig. 298-3). En 2007 se notificó por vez primera la transmisión de la enfermedad en Europa, en un brote localizado en el nordeste de Italia a partir de un caso importado de India, confirmándose así que los brotes transmitidos por *A. albopictus* son posibles en la Unión Europea. En 2013 se registraron dos casos autóctonos confirmados en la isla

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

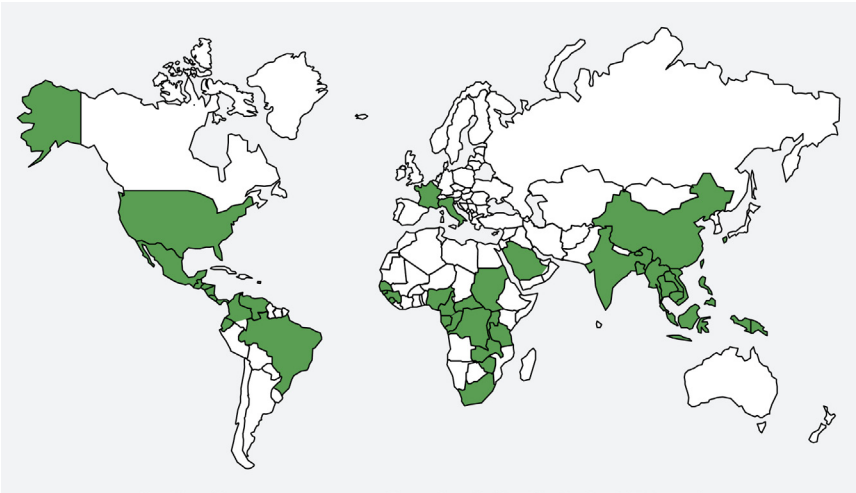


Figura 298-3 Distribución mundial del chikungunya.

caribeña de St. Martin, el primer brote documentado de fiebre chikungunya con transmisión autóctona en América. Desde entonces se ha confirmado la transmisión local en más de 43 países de América. Desde finales de 2014 se han notificado nuevos brotes en las islas del Pacífico. En 2014, Francia confirmó 4 casos adquiridos localmente en Montpellier. En España ya se han comunicado algo más de 100 casos (importados la mayoría de las Américas) y en agosto de 2015 se ha comunicado 1 caso autóctono en la Comunidad Valenciana.

Durante la epidemia del océano Índico se detectó una mutación (cambio de un solo aminoácido) en el gen de la proteína del envoltorio del virus, que ha permitido la transmisión más eficiente por *A. albopictus.* La transmisión al ser humano se produce por picaduras de los mosquitos vectores infectados. La viremia dura alrededor de 1 semana desde el inicio de los síntomas, y es en este período cuando un nuevo mosquito puede infectarse al picar a la persona afectada. Se ha descrito también la transmisión materno-fetal.

Cuadro clínico

El porcentaje de casos asintomáticos se sitúa entre el 5% y el 25%. Tras un período de incubación de 3-7 días (intervalo de variación: 2-12 días) se produce un inicio brusco de la fiebre, con cefalea, mialgias y conjuntivitis. Las artralgias (incluso artritis) son muy frecuentes y constituyen el síntoma que domina el cuadro clínico. Pueden llegar a ser invalidantes. Las articulaciones frecuentemente afectadas son muñecas, hombros, falanges, rodilla y tobillos, aunque las artralgias también pueden ocurrir en articulaciones más proximales. Puede aparecer una erupción, aunque su frecuencia es variable según las series. El síndrome febril dura pocos días, pero los síntomas articulares pueden persistir durante meses. Las alteraciones analíticas incluyen leucopenia, trombocitopenia leve y citólisis moderada.

Se han descrito cuadros clínicos atípicos y complicaciones como hepatitis, miocarditis, lesiones cutáneas ulcerosas o dermatitis bullosa, insuficiencia renal o respiratoria, convulsiones, meningoencefalitis o síndrome de Guillain-Barré. De estas complicaciones descritas, las más frecuentes probablemente son las neurológicas, aunque los cuadros atípicos o complicados representan menos del 0,5% de los casos y se observan más frecuentemente en pacientes de mayor edad y/o con enfermedades de base.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza por detección del virus en la fase virémica o de la respuesta de anticuerpos una vez superada esta fase. El virus puede detectarse por RT-PCR en suero durante la primera semana de la enfermedad. Es posible aislar el virus en los primeros días tras el inicio de los síntomas, pero el aislamiento viral sólo se realiza en laboratorios especializados. Los anticuerpos de clase IgM suelen ser detectables a los 5 días tras el inicio de los síntomas y la IgG se positiviza unos días más tarde. Las IgM pueden persistir durante meses, en ocasiones asociada a una persistencia de la sintomatología articular. Puede haber reacciones cruzadas con anticuerpos contra otros *Alphavirus* que requieran discriminación por pruebas de seroneutralización.

Pronóstico

El cuadro febril agudo en la mayoría de los casos se resuelve sin complicaciones en 1 semana. Sin embargo, la calidad de vida del paciente puede verse afectada por la persistencia de la sintomatología articular y de otros síntomas, como astenia, durante meses. En algunas series, la mayoría de los pacientes referían síntomas 3 meses después de la infección. Se ha descrito artritis erosiva progresiva con persistencia de IgM contra el virus casi 2 años después de la infección.

Tratamiento y prevención

No se dispone de tratamiento específico. Suelen usarse analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos. Se recomienda no administrar aspirina por el potencial riesgo de alteraciones de la coagulación. Las medidas de protección personal contra las picaduras (ropa, repelentes) son recomendables en zonas endémicas.

■ ENFERMEDAD POR EL VIRUS ZIKA

Se trata de un *Flavivirus,* identificado en 1947 en Uganda (bosque de Zika), transmitido por vectores (mosquitos del género *Aedes*) que produce una enfermedad febril benigna y autolimitada. Hasta 2006 apenas se habían registrado casos en seres humanos y siempre en África. En 2007 el virus Zika causó una pequeña epidemia (200 casos) en las islas Yap (Pacífico Sur) y en 2015 apareció en América Central y del Sur, donde se ha extendido rápidamente, registrándose miles de casos (toda la población es susceptible) en más de 20 países, con casos importados identificados en varios países fuera de la zona, entre ellos España.

La OMS declaró la epidemia de Zika en América como una Emergencia de Salud Pública de Alcance Internacional en 2016.

El período de incubación es de 7 a 12 días. Un 80% de casos son asintomáticos. En los casos sintomáticos, el cuadro clínico incluye fiebre, erupción cutánea (pruriginosa), cefalea, conjuntivitis y dolor articular (habitualmente de pequeñas articulaciones), que dura 4-7 días y se autolimita. La inmunidad parece ser de larga duración. Se ha descrito una posible asociación entre el virus Zika y casos de síndrome de Guillain-Barré y de microcefalia infantil en gestantes infectadas.

El diagnóstico es clínico, pero resulta muy difícil de distinguir del dengue y del Chikungunya. El diagnóstico de laboratorio se basa en la determinación del RNA del virus Zika mediante RT-PCR (fase aguda de la enfermedad) y la determinación de anticuerpos en el resto de casos, que es compleja y con posibles reacciones cruzadas frente a otros *Flavivirus.*

El control de la enfermedad se basa en el control del vector (mosquitos). No existe tratamiento específico ni vacuna.

FIEBRE DE MARBURG Y ENFERMEDAD POR EL VIRUS DEL ÉBOLA

■ CONCEPTO Y ETIOLOGÍA

Los *Filovirus* son virus con envoltura cuyo genoma está compuesto por una molécula de RNA monocatenario. La familia *Filoviridae*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

está formada por los géneros *Ebolavirus* y *Marburgvirus*. Se han descrito 5 especies de virus del Ébola, que toman el nombre del área geográfica donde se identificaron: Zaire, Sudán, Reston, Taï Forest y Bundibugyo. El género *Marburgvirus* está constituido por una sola especie denominada *Lake Victoria.* Son zoonosis graves, asociadas a una tasa de letalidad en general superior al 50%.

EPIDEMIOLOGÍA

En 1967 fue detectado en Marburg (Alemania) un brote de fiebre hemorrágica en personal de laboratorio que trabajaba con monos importados de Uganda. Desde entonces, el virus de Marburg ha causado brotes esporádicos de fiebre hemorrágica en algunos países africanos, casos aislados en viajeros provenientes de África y accidentes en personal de laboratorio. En 1976 tuvieron lugar simultáneamente dos brotes de fiebre hemorrágica en Sudán y en la República Democrática del Congo (antiguo Zaire). La caracterización del virus reveló que se trataba de un nuevo virus, que fue denominado *virus del Ébola.* A pesar de la coincidencia en el tiempo de ambos brotes, las especies causantes eran diferentes y posteriormente se denominaron *Ébola-Zaire* y *Ébola-Sudán.* En 1989, una tercera especie de virus del Ébola (Reston) fue aislada en EE. UU. a partir de macacos importados de Filipinas. El virus del Ébola-Taï Forest se aisló en 1994 en una veterinaria con un síndrome febril con exantema que contrajo la infección mientras practicaba necropsias a chimpancés con enfermedad hemorrágica. La última especie identificada de virus del Ébola (Bundibugyo) fue aislada en pacientes con fiebre hemorrágica en Uganda en 2007. Las epidemias por el virus del Ébola en el ser humano han tenido lugar desde entonces en diversos países africanos (fig. 298-4). En 2014 se inició la epidemia más extensa registrada hasta la fecha de esta enfermedad, que ha afectado a África del Oeste (Liberia, Sierra Leona y Guinea Conakry, con más de 27 000 casos y más de 11 000 fallecidos) y que produjo casos importados en Nigeria, Mali y Senegal, pero también en EE. UU., Reino Unido y España, incluyendo casos secundarios y transmisión a personal sanitario. El ser humano suele contraer la enfermedad por el virus del Ébola (EVE) tras un contacto (caza y consumo) con la sangre de animales infectados, generalmente primates no humanos y algunas especies de antílopes. También se han documentado antecedentes de exposición a murciélagos o estancias en lugares donde la densidad de estos animales es elevada (grutas). Se cree que estos animales son el principal reservorio del virus del Ébola. La transmisión de persona a persona se produce por contacto estrecho con fluidos biológicos de un paciente infectado y sintomático. No se ha demostrado la transmisión aérea del virus del Ébola. El virus puede ser detectado en una variedad de líquidos biológicos como sangre, heces, saliva, semen, leche materna y lágrimas. La transmisión hospitalaria puede ser muy relevante, como ha sucedido en algunas epidemias en las que la reutilización de jeringuillas (antiguamente) y la falta de medidas de protección adecuadas han convertido los centros sanitarios en lugares de alto riesgo de transmisión de la enfermedad. El riesgo de transmisión es también elevado en determinados rituales funerarios que incluyen contacto estrecho con el cadáver.

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico de las infecciones por los virus del Ébola y de Marburg es similar. Tras un período de incubación habitual de 1 semana (intervalo: 2-21 días en el 95% de los casos) aparece bruscamente fiebre, cefalea, malestar general, odinofagia y otros síntomas inespecíficos, por lo que el cuadro inicial no es distinguible del de otras enfermedades febriles. Aproximadamente en la mitad de los pacientes puede observarse inyección o hemorragia conjuntival y una erupción morbiliforme o maculopapular, que puede aparecer durante la primera semana de la enfermedad. La afección gastrointestinal se presenta desde los primeros días de la enfermedad, con náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. En los casos graves, las alteraciones vasculares tienen lugar dentro de la primera semana tras el inicio de los síntomas e incluyen enrojecimiento facial, edema, proteinuria, hemorragias, hipotensión y *shock.* Las hemorragias son frecuentemente gastrointestinales, si bien puede existir sangrado vaginal, petequias, púrpura, epistaxis y gingivorragias. La hemoptisis y la hematuria son raras. Las alteraciones neurológicas (desorientación, convulsiones, coma) son más propias de estados avanzados de la enfermedad. Las alteraciones analíticas incluyen leucopenia moderada, linfopenia y leucocitosis con desviación a la izquierda en fases tardías. Se observa también hemoconcentración, trombocitopenia, coagulopatía y elevación de enzimas hepáticos, amilasa y creatinina. La carga viral alcanza valores muy elevados en los casos fatales ($\leq 10^9$ copias/mL en 2 días). La enfermedad progresa rápidamente. La letalidad es variable, habitualmente superior al 40%-50% si no se puede realizar un tratamiento de soporte adecuado precoz. La mayoría de las muertes tienen lugar entre la primera y la segunda semanas tras el inicio de los síntomas. Se han descrito casos leves e incluso asintomáticos de infección por el virus del Ébola.

DIAGNÓSTICO

La sospecha diagnóstica suele tener lugar en el contexto de una epidemia en una zona localizada o ante un caso aislado con un cuadro hemorrágico grave y antecedentes de viaje a zona endémica. El diagnóstico de laboratorio de infecciones por *Filovirus* en nuestro medio debe hacerse en laboratorios especializados, dado que la manipulación de estos virus requiere las máximas medidas de bioseguridad (laboratorio de nivel P4 o de nivel P3 con precauciones especiales para muestras clínicas). Las pruebas diagnósticas más utilizadas para el diagnóstico de infecciones agudas son detección del RNA viral por RT-PCR (más frecuente) y detección de antígeno viral por ELISA. Se ha observado que en algunos casos fatales no llega a establecerse una respuesta humoral adecuada antes de la muerte, por lo que la detección de IgG e IgM contra el virus no es un método diagnóstico de elección. Las muestras clínicas de elección para el diagnóstico son la sangre o el suero. Hay que señalar que en los primeros días (~3 días) de la enfermedad es posible que el virus no sea detectable en sangre, por lo que se debe descartar el diagnóstico en una muestra posterior. Igualmente es importante

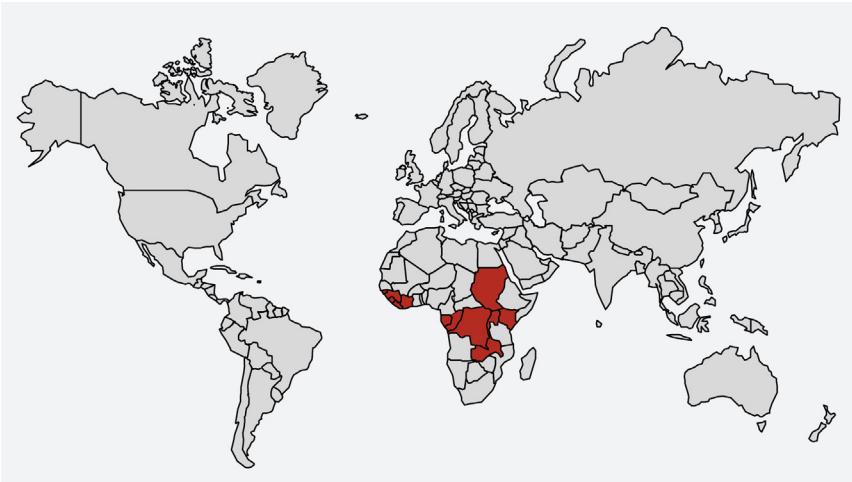


Figura 298-4 Distribución mundial de la enfermedad por el virus del Ébola.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

destacar que, conforme la EVE progresa, el virus puede aclararse del torrente sanguíneo pero encontrarse en otros fluidos (como la orina) manteniendo su capacidad infectiva. Esto hace que otras muestras puedan ser consideradas para el diagnóstico, especialmente si existen una alta sospecha y un cierto tiempo de evolución de la enfermedad. Otras técnicas diagnósticas que pueden utilizarse son el aislamiento viral en cultivo celular, el examen al microscopio electrónico y los métodos inmunohistoquímicos.

PRONÓSTICO

Las infecciones causadas por los virus del Ébola-Zaire y de Marburg se asocian a una mayor letalidad, que puede alcanzar el 80%-90%, mientras que la letalidad por Ébola-Sudán suele situarse en torno al 50%. En los supervivientes, el período de convalecencia suele ser largo y las secuelas son frecuentes; se han descrito artralgias, mialgias, sordera y orquitis, entre otros.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento de la EVE es sintomático, prestando especial atención a la deshidratación (que puede ser muy grave) y a las alteraciones hidroelectrolíticas. Es muy importante la nutrición de estos pacientes y en muchas ocasiones el tratamiento empírico de posibles infecciones asociadas o secundarias, especialmente malaria e infecciones bacterianas. El mejor pronóstico de los pacientes infectados tratados en países con sistemas sanitarios desarrollados indica que las medidas de soporte, si se emplean precoz e intensamente, son muy eficaces.

En la actualidad no se dispone de tratamientos específicos suficientemente probados para la EVE. En pacientes afectados en el curso de la epidemia de África Occidental se han ensayado diferentes tratamientos antivirales (brincidofovir, favipiravir, TKM Ebola), anticuerpos monoclonales (Z-Mapp™) y especialmente suero de pacientes convalecientes, con resultados esperanzadores en varios casos. Existen varios ensayos clínicos en curso (año 2015) sobre posibles vacunas (cAd3-ZEBOV; rVSV-ZEBOV) que han mostrado eficacia en fases iniciales de su desarrollo. La prevención se basa en la detección precoz de los casos, el seguimiento activo de los contactos, el aislamiento de los enfermos y el establecimiento de medidas también estrictas (nivel 4) para la protección del personal sanitario, así como la realización de entierros sanitariamente adecuados. Estas estrategias, que en ocasiones pueden ser difíciles de aplicar sobre el terreno, suelen ser suficientes para limitar la extensión y controlar las epidemias.

La existencia de casos importados y las evacuaciones de personal sanitario infectado o expuesto durante la epidemia de EVE en África Occidental (2014) ha puesto de manifiesto la importancia de disponer de equipos de atención especializada, dotados de personal sanitario entrenado en la utilización de los denominados *equipos de protección individual* (EPI) y formado continuamente en la atención a casos sospechosos de EVE en centros sanitarios de referencia en países donde la enfermedad es importada. Asimismo, la capacidad de respuesta de la comunidad internacional, de los organismos sanitarios internacionales y de los sistemas sanitarios de los países de zonas donde existe esta enfermedad debe mejorar notablemente, para lo que es necesario dotarlos de los recursos humanos y técnicos necesarios para contener, si es posible, cualquier nuevo brote en su origen.

INFECCIONES POR *ARENAVIRUS*

La familia *Arenaviridae* está compuesta por un único género *(Arenavirus)* e incluye más de 20 especies víricas. Los *Arenavirus* son virus con envoltura lipídica cuyo genoma está formado por dos segmentos de RNA. La mayoría de los *Arenavirus* han sido aislados de roedores, los cuales se infectan de manera crónica y a menudo asintomática y constituyen el reservorio natural de estos virus. Distintos géneros o especies de roedores actúan como reservorio de los diferentes virus. Según sus características antigénicas, los *Arenavirus* se han clasificado en dos grupos: el complejo Tacaribe (*Arenavirus* del Nuevo Mundo) y el complejo Lassa-coriomeningitis linfocitaria (*Arenavirus* del Viejo Mundo). Este último grupo comprende los virus endémicos en África y el virus de la coriomeningitis linfocitaria. La transmisión al ser humano se produce generalmente a través de inhalación o contacto con material contaminado con excreciones de roedores infectados, aunque la transmisión persona-persona también ha sido descrita.

FIEBRE DE LASSA

Epidemiología

La enfermedad es endémica de África Occidental (especialmente, Nigeria, Sierra Leona y Liberia). Se han descrito casos importados en Europa y EE. UU. en personas infectadas en dichas zonas.

El reservorio animal es una rata común en África *(Mastomys natalensis)*. El ser humano puede infectarse al manipular estos animales como fuente de alimento y al ingerir alimentos o inhalar aerosoles contaminados por las heces y la orina de los roedores. Aunque se considera posible la transmisión por aerosol, la mayoría de los contagios entre personas se producen por contacto estrecho y directo con sangre o fluidos biológicos contaminados (orina, heces, vómitos). Se han descrito brotes hospitalarios e infecciones accidentales en el laboratorio.

Cuadro clínico

El espectro clínico de la infección por el virus Lassa es amplio, y en la mayoría de los casos produce un proceso febril benigno e incluso asintomático. En aproximadamente el 20% de los casos, la enfermedad es grave y puede producir un cuadro de fiebre hemorrágica. El período de incubación es de alrededor de 10 días (intervalo: 3-21 días). El inicio es inespecífico, con fiebre, malestar general, cefalea, mialgias, artralgias y odinofagia. Los síntomas descritos persisten durante 3-6 días, y en los casos graves la enfermedad progresa con deterioro importante del estado general, disfagia, dolor abdominal y torácico, náuseas, vómitos y diarrea. Posteriormente pueden aparecer síntomas óticos (acúfenos, sordera, vértigo), hipotensión, faringitis, poliadenopatías, exantema e inyección conjuntival. En los casos más graves, la enfermedad evoluciona hacia una diátesis hemorrágica, edema pulmonar, insuficiencia renal, *shock* y coma. La letalidad es < 5%, pero puede llegar al 10%-50% en los pacientes que requieren hospitalización. En los análisis se observa leucopenia, proteinuria y elevación de varias enzimas séricas: AST, ALT, creatíncinasa y lactato-deshidrogenasa. Las secuelas (fundamentalmente, pérdida de audición) pueden ocurrir hasta en el 30% de los casos y son de larga duración.

Diagnóstico

La sospecha clínica puede ser suficiente en zonas endémicas en los casos graves o durante brotes epidémicos. El diagnóstico se lleva a cabo por técnicas de ELISA (para detectar antígeno viral o anticuerpos IgM e IgG) y por amplificación del genoma viral (RT-PCR). Estas técnicas sólo están disponibles en laboratorios especializados. El cultivo del virus debe llevarse a cabo únicamente en laboratorios de alta seguridad biológica (nivel P4).

Tratamiento y prevención

La administración de ribavirina de forma precoz reduce la mortalidad. También se recomienda como profilaxis postexposición. No existe vacuna eficaz. El paciente debe ser sometido a aislamiento de alto nivel. Los contactos conocidos deben ser sometidos a observación durante el mismo período. El control de la enfermedad en áreas endémicas requiere la detección y vigilancia de los casos y el control efectivo del roedor que constituye su reservorio.

CORIOMENINGITIS LINFOCITARIA

Concepto

Es una infección generalmente benigna, producida por un *Arenavirus* con RNA monocatenario. Clínicamente, puede dar lugar a cuadros de síndrome seudogripal, meningitis-meningoencefalitis e infección fetal cuando la madre se infecta durante el embarazo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

Su distribución se considera global, aunque su existencia sólo está demostrada en Europa y EE. UU. El reservorio del virus de la coriomeningitis linfocitaria es el ratón común o *Mus musculus*. La enfermedad predomina en los meses fríos del año. Aunque se observa a cualquier edad, la infección es más frecuente en jóvenes, así como en personal de laboratorio que trabaja con ratones. Su modo de transmisión no se conoce bien, pero no se transmite de persona a persona.

Cuadro clínico

El cuadro seudogripal es el más frecuente. Los síntomas suelen presentarse de 9 a 14 días tras el contacto con el roedor infectado. El cuadro suele iniciarse con fiebre elevada, cefalea, mialgias, anorexia y náuseas. Otras manifestaciones menos frecuentes son odinofagia, vómitos, dolor torácico y artralgias. La exploración física puede poner de manifiesto enrojecimiento faríngeo, adenopatías cervicales o axilares y exantema maculopapular. Es posible la presencia inicial de parotiditis u orquitis. A veces se observa taquicardia con alteraciones en el ECG sugestivas de miocarditis, que en ocasiones se acompaña de derrame pericárdico. Tras la fase inicial de 1 a 3 semanas de duración, suele seguir una apirexia de 2 días y un nuevo acceso febril. La convalecencia dura 3 o 4 semanas.

La meningitis linfocitaria es mucho menos frecuente que el cuadro seudogripal. Aunque puede presentarse desde el primer momento como un síndrome meníngeo, lo más habitual (15%-25% de casos) es que la enfermedad comience con el cuadro seudogripal descrito y que el síndrome meníngeo se establezca después del período de remisión que sigue a la primera fase del cuadro gripal. Se trata de una meningitis aséptica o linfocitaria benigna, sin ninguna particularidad especial. La evolución es favorable y la letalidad en pacientes inmunocompetentes es muy baja. Pocas veces existen manifestaciones encefalomielíticas. Sin embargo, si existen, pueden dejar secuelas hasta en el 30% de los pacientes. La infección en embarazadas puede causar abortos espontáneos o malformaciones al nacer, como hidrocefalia, coriorretinitis, ceguera o retraso psicomotor.

Diagnóstico

El diagnóstico de la infección aguda por el virus de la coriomeningitis linfocitaria se realiza mediante detección del genoma viral por RT-PCR en sangre o LCR, aislamiento del virus en cultivo celular o detección de anticuerpos específicos de clase IgM.

Tratamiento

La mayoría de las infecciones no requieren tratamiento. La ribavirina es activa contra el virus de la coriomeningitis linfocitaria *in vitro*. Por ello, se ha utilizado con éxito en contadas infecciones graves en receptores de órganos infectados.

OTROS *ARENAVIRUS* CAUSANTES DE ENFERMEDAD EN EL SER HUMANO: FIEBRES HEMORRÁGICAS SUDAMERICANAS

Un grupo de *Arenavirus* conocido como *complejo Tacaribe* (incluye los virus Guanarito, Junín, Machupo y Sabia) o *Arenavirus del Nuevo Mundo* causan un conjunto de enfermedades febriles y hemorrágicas con una distribución estacional y geográfica concreta.

Fiebre hemorrágica venezolana

Está producida por el virus Guanarito. Es endémica en la zona central de Venezuela. Fue descrita en 1989. Su incidencia aumenta entre los meses de noviembre y enero. Los casos descritos han afectado preferentemente a agricultores. Sus síntomas incluyen fiebre, mal estado general, cefalea, artralgias, odinofagia, vómitos, dolor abdominal, diarrea, convulsiones y una amplia variedad de manifestaciones hemorrágicas. La mayoría de los pacientes presentan leucopenia y trombocitopenia. La letalidad se sitúa en el 30%. No existe tratamiento específico y sólo se pueden emplear medidas de soporte. No existe vacuna eficaz.

Fiebre hemorrágica argentina

Está producida por el virus Junín. Se considera un problema de salud pública en algunas zonas rurales de Argentina. La infección afecta a los trabajadores de campos de trigo y maíz. Se declaran unos 2000 casos anuales, con una letalidad del 10%-20%. El reservorio es un roedor y el contagio es posible a partir de orina o heces que contaminen alimentos. El cuadro clínico es similar, a grandes rasgos, al de la fiebre hemorrágica boliviana. Algunos pacientes presentan una evolución desfavorable, con afección vascular (*shock* y hemorragia) y neurológica (temblores y signos cerebelosos). En algunos casos se ha ensayado con relativo éxito el suero inmunológico y la ribavirina. Existe una vacuna viva atenuada que en estudios iniciales se ha mostrado segura y eficaz.

Fiebre hemorrágica boliviana

Está producida por el virus Machupo. Se presenta en el norte de Bolivia, donde entre 1960 y 1963 ocurrieron varias epidemias, que afectaron a más de 3000 personas, con una letalidad del 20%. Su reservorio es un roedor.

Fiebre hemorrágica brasileña por el virus Sabia

Se trata de una entidad clínicamente similar a las anteriores, causada por un *Arenavirus* aislado en Brasil. No existe tratamiento específico, ni tampoco vacuna eficaz.

INFECCIONES CAUSADAS POR LOS VIRUS HENDRA Y NIPAH

Concepto y etiología

El género *Henipavirus* (familia *Paramyxoviridae*) está compuesto por dos especies: el virus Hendra y el virus Nipah. Son virus con envoltura cuyo genoma está compuesto por una molécula de RNA monocatenario.

Epidemiología

En 1994, en la localidad de Hendra (Australia) se aisló un nuevo virus, denominado *virus Hendra,* causante de una enfermedad respiratoria y neurológica que afectó a caballos y a un reducido número de personas en estrecho contacto con los animales infectados.

En 1998, en Malasia se observó una epidemia de más de 200 casos de encefalitis en personas relacionadas con la cría o el manejo de cerdos. El virus aislado, denominado *virus Nipah,* comparte características comunes con el virus Hendra. Los murciélagos del género *Pteropus* (comúnmente conocidos como *zorros voladores*) son considerados el reservorio natural de los *Henipavirus*. La transmisión de los *Henipavirus* desde los murciélagos al ser humano puede ser directa o a través de animales intermediarios (caballos en el caso de Hendra o cerdos en el caso de Nipah). Para el virus Nipah se ha documentado la transmisión de persona a persona.

Cuadro clínico

El período de incubación puede durar desde varios días hasta 2 semanas. Los casos humanos de infección por el virus Hendra presentaron clínica neurológica o respiratoria. Las infecciones graves por el virus Nipah causan un síndrome febril agudo con encefalitis, que puede progresar muy rápidamente y cuya letalidad es alta. La clínica incluye fiebre, cefalea, vómitos y alteración del nivel de conciencia. Se pueden observar signos neurológicos focales y meningismo. La afección respiratoria (tos no productiva, neumonía atípica, alteraciones radiológicas pulmonares) aparece en un 50% de los casos. En los análisis se observa trombocitopenia, leucopenia y citólisis.

Diagnóstico

El diagnóstico de la infección por los virus Hendra y Nipah puede llevarse a cabo tanto por la detección de anticuerpos contra el virus como por la detección directa del virus. Los anticuerpos pueden detectarse

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

en suero o LCR. La detección del virus se basa generalmente en la amplificación del genoma viral por RT-PCR. Los henipavirus se deben manipular en condiciones de máxima bioseguridad (nivel 4).

Pronóstico

La letalidad puede alcanzar el 40%-70%. En los pacientes supervivientes, meses después de la infección por el virus Nipah puede producirse un cuadro de encefalitis denominada *recurrente* o *de inicio tardío.*

Tratamiento

Es sintomático y de soporte.

RABIA

CONCEPTO Y ETIOLOGÍA

Los virus productores de rabia pertenecen al género *Lyssavirus,* familia *Rhabdoviridae.* Los viriones contienen RNA monocatenario que se rodea de una nucleoproteína para formar una nucleocápside de simetría helicoidal que está contenida, a su vez, en una envuelta proteolipídica. En ella se dispone la glucoproteína vírica, que contiene los epítopos frente a los que se dirige la respuesta inmunitaria neutralizante del hospedador. El virus de la rabia es fácilmente inactivado por radiaciones ultravioleta, calor, pH extremo, solventes orgánicos y antisépticos de uso común. Sin embargo, tiene cierta resistencia a factores ambientales y puede ser recuperado de cadáveres de animales infectados en estado de putrefacción.

Existen catorce diferentes *Lyssavirus* capaces de producir rabia admitidos por el *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) más uno publicado recientemente (tabla 298-2). Todos ellos se han encontrado en animales con patología neurológica, pueden ser transmitidos a ratón por vía intracraneal (no se conoce para *Lyssavirus* de murciélago Lleida) y varios de ellos han producido algún caso humano. Aunque cualquier mamífero puede infectarse, los del orden *Quiroptera* (murciélagos y zorros voladores) son los reservorios exclusivos de doce de los quince *Lyssavirus* conocidos, y comparten con los del orden *Carnivora* el virus de la rabia.

La transmisión al ser humano se produce por el contacto de la saliva del animal mordedor con el tejido muscular del paciente, donde las glucoproteínas víricas interaccionan con los receptores celulares: el virus entra directamente en las células nerviosas o se replica en las células musculares, desde las que alcanza las neuronas a través de las sinapsis de las placas motoras. Una vez allí, asciende por los axones hasta alcanzar los cuerpos neuronales de los ganglios raquídeos. La duración del período de incubación viene marcada por el tiempo que invierte el virus en ese recorrido, que se realiza a una velocidad de 8 a 20 mm/día; en general, es más corto cuanto más cerca del cerebro esté el lugar de la mordedura. El período de incubación más frecuente es de 1-2 meses, pero el intervalo descrito en la bibliografía varía desde pocos días hasta varios años.

El virus se distribuye con preferencia en determinadas localizaciones del sistema nervioso, como tronco cerebral, tálamo, ganglios basales, células de Purkinje del cerebelo y médula espinal, con independencia de la localización de la mordedura o de la forma clínica. Las lesiones patognomónicas por excelencia en la rabia son los corpúsculos de Negri, que son inclusiones citoplasmáticas eosinofílicas redondeadas de 1 a 30 nm de diámetro que aparecen en las células nerviosas.

EPIDEMIOLOGÍA

Los virus de la rabia se excretan por la saliva y se transmiten por la mordedura de un animal infectado, aunque también por el contacto de la saliva infecciosa con una herida previa o la piel erosionada. Se han descrito también varios episodios de transmisión múltiple por trasplante de diversos órganos de pacientes infectados, tanto en Europa como en EE. UU. Sólo se conoce un caso de transmisión por aerosol a un técnico de laboratorio. No hay constancia de mordedura previa en varios casos transmitidos por murciélago en EE. UU. Estos virus se mantienen en la naturaleza en ciclos epidemiológicos diversos asociados a especies animales particulares. Existen dos tipos de ciclos principales, uno en carnívoros y otro en quirópteros. El virus de la rabia infecta a carnívoros en la mayor parte del mundo, con lo que se establecen ciclos tanto en animales salvajes característicos en cada zona geográfica (rabia salvaje), como en perros (rabia urbana). El perro es el responsable de la inmensa mayoría de los casos de rabia humana. Si bien existe una fuerte adaptación entre la cepa de virus y su reservorio, es posible la transmisión a otras especies animales que desarrollan la enfermedad y que, aun cuando constituyen vías muertas epidemiológicas, pueden producir eventualmente algunos casos secundarios. Tal es el caso de la transmisión al ser humano o al ganado. El virus de la rabia se distribuye actualmente por casi todo el mundo, a excepción de Australia, Japón, los países escandinavos, el Reino Unido y el oeste y sur de Europa (fig. 298-5). La rabia humana es especialmente frecuente en las regiones tropicales, y en especial en el África subsahariana y el sudeste asiático, donde se declaran ya la mayor parte de los 50 000 casos anuales estimados. La mayoría de los casos en seres humanos se encuentran en menores de 15 años.

El virus de la rabia es también responsable de la rabia de quirópteros en América, y establece un ciclo en murciélagos hematófagos de enorme impacto sanitario y económico en las zonas afectadas, y otros en diversas especies de murciélagos insectívoros. En las zonas tropicales y subtropicales de América, que son las únicas donde existen quirópteros hematófagos, son frecuentes los casos de rabia en ganado por cepas de vampiro, ya que las mordeduras son habituales. Se han documentado también casos aislados e incluso brotes por cepas de virus de vampiros en humanos. En el resto del mundo, la rabia de murciélagos es causada por otros *Lyssavirus* diferentes del virus de la rabia (v. tabla 298-2).

Tabla 298-2 Lisavirus de la rabia

VIRUS HUMANOS	GENOTIPO	DISTRIBUCIÓN	RESERVORIO	CASOS HUMANOS
Virus de la rabia	1	Casi mundial	Carnívoros (casi mundial) Murciélagos (América)	Sí
Virus Lagos bat	2	África	Murciélagos	No
Virus Mokola	3	África	¿Insectívoros?	Sí
Virus Duvenhage	4	África	Murciélagos	Sí
Virus europeo de murciélago de tipo 1	5	Europa	Murciélagos	Sí
Virus europeo de murciélago de tipo 2	6	Europa	Murciélagos	Sí
Virus australiano de murciélago	7	Australia, ¿Asia?	Murciélagos	Sí
Virus Aravan		Asia	Murciélagos	No
Virus Khujand		Asia	Murciélagos	No
Virus Irkut		Asia	Murciélagos	No
Virus de murciélago del Cáucaso occidental		Asia	Murciélagos	No

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Figura 298-5 Distribución mundial de la rabia.

El último caso de rabia clásica animal autóctono declarado en España se diagnosticó en 1965. El país se mantuvo libre de rabia hasta 1975, año en que se declaró un brote en la provincia de Málaga que duró 4 años y causó más de 100 casos en perros y un caso humano mortal. Los únicos territorios españoles en los que desde entonces se vienen declarando casos importados de rabia animal con regularidad son las ciudades de Ceuta y Melilla, aunque en el año 2013 se declaró un caso importado en Toledo que causó una importante alerta sanitaria. La rabia de murciélagos se conoce en España desde 1987. Desde entonces se han detectado 30 animales infectados, 16 de los cuales mordieron a personas que, tras una adecuada inmunoprofilaxis, no resultaron infectadas. Todos los casos completamente caracterizados correspondieron a murciélagos hortelanos *(Eptesicus isabellinus, Eptesicus serotinus)* infectados por el *Lyssavirus* europeo del murciélago de tipo 1, excepto un murciélago de cueva *(Miniopterus schreibersii)* que resultó estar infectado por un lisavirus diferente que se ha propuesto como *Lyssavirus* de murciélago Lleida.

CUADRO CLÍNICO

El ascenso del virus por las células nerviosas provoca parestesias que comienzan en el lugar de la mordedura y que se manifiestan como dolores neuropáticos, picor o sensación de calor. Estos síntomas prodrómicos suelen durar pocos días, tras los cuales aparecen los síntomas propios de la fase neurológica aguda. Se pueden distinguir tres presentaciones clínicas de la rabia:

- *Rabia furiosa*. Es la presentación más característica. Comienza con síntomas inespecíficos de agitación, temor y anorexia, casi siempre acompañados de fiebre. En las siguientes 24 h el cuadro se agrava con períodos de fuerte agitación e irritabilidad que se alternan con otros de depresión. Según avanza el cuadro, el deterioro de la conciencia se acentúa progresivamente hasta llegar al coma. Los signos más característicos de la rabia son los espasmos fóbicos, más concretamente la hidrofobia, caracterizada por espasmos inducidos por la deglución o la mera visión del agua, y la aerofobia, consistente en espasmos inducidos al soplar en la cara del paciente. Pueden existir otros síntomas de disfunción autónoma como hipersalivación, miosis, anisocoria, piloerección generalizada, hipersudoración o eyaculaciones espontáneas.
- *Rabia paralítica*. La rabia paralítica no es fácil de diagnosticar clínicamente, ya que sus síntomas pueden ser parecidos a los del síndrome de Guillain-Barré. La fiebre persistente, la disfunción sensorial limitada a la región de la mordedura o el mioedema de percusión pueden ayudar a identificarla.
- *Rabia no clásica*. En este epígrafe se agrupan los casos que cursan con presentaciones clínicas diferentes a las rabias furiosa y paralítica. Estas son más frecuentes en infecciones por *Lyssavirus* de murciélago o en pacientes que han recibido tratamientos inmunoprofilácticos incompletos, aunque también se han descrito en infecciones asociadas a cepas de origen canino. Suelen faltar los rasgos típicos y la presentación es diversa: signos focales de tronco cerebral y mioclonías, crisis convulsivas, alucinaciones, ataxia y vértigo. En los dos últimos episodios de transmisión por trasplante de órganos en EE. UU. y Alemania el cuadro clínico de rabia en el donante pasó inadvertido.

Al final de cualquiera de las presentaciones, el paciente entra en coma. La muerte sobreviene por parálisis respiratoria de origen bulbar e insuficiencia circulatoria. Una vez que se manifiestan los síntomas prodrómicos, la mortalidad de la rabia es prácticamente del 100%. Los pocos casos de rabia no mortales se han observado en pacientes que recibieron tratamiento inmunoprofiláctico incompleto tras el cual desarrollaron formas clínicas atípicas. La mortalidad tras una mordedura por animal rabioso no tratada varía según el virus y la cepa, y se ha establecido en el 40%-60% para perros y en el 80% para lobos.

DIAGNÓSTICO

Los perros y gatos agresores o clínicamente sospechosos habrán de someterse a observación durante 14 días (de acuerdo con la legislación española, 10 según la OMS) y sólo analizarse en el laboratorio si mueren o manifiestan síntomas compatibles. Este período no puede extrapolarse a otras especies animales. Existen varias posibilidades para el diagnóstico *post mórtem* en el paciente y en el animal agresor. La observación de corpúsculos de Negri en improntas de tejido nervioso teñidas por diversos métodos es sugerente de rabia. La tinción con reactivos inmunológicos específicos marcados con sustancias fluorescentes (inmunofluorescencia) es el método de elección. Se aconseja centrarse en ciertas zonas del cerebro que suelen mostrar altas concentraciones de virus, como el asta de Ammon, el hipocampo y el cerebelo. En animales pequeños como los murciélagos se hacen improntas de cortes de cerebro completo. El otro método clásico en el diagnóstico de rabia es la inoculación en ratón lactante y la posterior demostración del virus por inmunofluorescencia en los animales muertos. Este método ha sido desplazado por el aislamiento en cultivos celulares, que muestra un rendimiento similar y no precisa el uso de animales de laboratorio. Finalmente, los últimos avances en el diagnóstico de la rabia provienen de la detección de RNA vírico mediante PCR, técnica de excelente sensibilidad. La secuenciación genómica permite la identificación de *Lyssavirus* y el establecimiento del origen geográfico de la cepa.

Para el diagnóstico *ante mórtem*, la muestra de elección para confirmar o descartar la rabia en el paciente con sospecha clínica es el tejido cutáneo de la nuca que contiene folículo piloso, que se complementará con el análisis de LCR y saliva. Cualquier resultado positivo por PCR y/o aislamiento del virus en cultivo o en ratón lactante es diagnóstico. Sin embargo, el rendimiento es bajo, por lo que el valor predictivo de los resultados negativos también lo es; es necesario el examen post mórtem para descartar la rabia como causa de la muerte. Al tratarse de una enfermedad con un período de incubación prolongado puede existir respuesta inmunitaria detectable en el momento del comienzo de los síntomas, por lo que una determinación positiva de anticuerpos en ausencia de inmunización previa permite establecer el diagnóstico de rabia. La rabia es una enfermedad de declaración obligatoria.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El único tratamiento eficaz es la inmunoprofilaxis postexposición instaurada lo antes posible, ya que una vez que se manifiestan los síntomas clínicos no resulta de utilidad y el pronóstico es siempre fatal. En ausencia de síntomas clínicos, la inmunoprofilaxis postexposición siempre debe instaurarse, con independencia del tiempo transcurrido. En los últimos años se han descrito algunos casos de recuperación tras un tratamiento denominado *protocolo Milwaukee,* consistente en coma inducido y tratamiento con antivirales, que no se ha podido reproducir con éxito en la mayoría de las ocasiones en que se ha intentado. Se trata de un tratamiento muy agresivo que sólo se debe instaurar en pacientes con diagnóstico de rabia confirmado por laboratorio. Este protocolo contraindica el empleo de inmunoprofilaxis postexposición.
La intervención fundamental para la profilaxis y el control de la rabia es la vacuna. Las vacunas modernas obtenidas en cultivos celulares, al no contener mielina, están exentas de la grave complicación que suponía la encefalomielitis alérgica de la antigua vacuna y, por ello, son completamente seguras. Las vacunas de la rabia sólo protegen frente a lisavirus del filogrupo 1 (v. tabla 298-2). La γ-globulina antirrábica complementa a la vacuna en la pauta completa de profilaxis postexposición. Para un contacto sin lesiones (tipo I), incluido el contacto con saliva sobre piel intacta, no está indicado el tratamiento si la historia es fiable. En caso de arañazos o abrasiones menores o contacto con saliva sobre piel no intacta (tipo II) debe procederse a la vacunación inmediata. En mordeduras, arañazos múltiples o contacto de saliva con mucosas o cualquier exposición a murciélagos (tipo III) debe procederse a una pauta completa de vacunación y γ-globulina. En países no endémicos, la decisión de instaurar o no el tratamiento depende de la disponibilidad o no del animal agresor para su estudio y de las circunstancias epidemiológicas. En España debe seguirse el protocolo específico de actuación ante mordeduras o agresiones de animales (http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/zoonosis_no_alim.htm). Es importante resaltar que ningún país del mundo puede considerarse con seguridad libre de rabia de murciélagos, por lo que ante las exposiciones a estos animales ha de instaurarse siempre una pauta completa de profilaxis postexposición.
La pauta completa para una exposición de tipo III consiste en los siguientes pasos: a) limpieza y desinfección de la herida con agua y jabón y alcohol o derivados de yodo (debe evitarse a toda costa la sutura y, si fuese imprescindible, se practicará tras la administración de γ-globulina); b) inyección de γ-globulina antirrábica humana en la herida y zonas periféricas en una dosis de 20 UI por kg de peso (si tras la inyección local sobrase inmunoglobulina, se administrará el resto por vía i.m. en una zona distante de donde vaya a administrarse la vacuna), y c) vacunación por vía intramuscular en el deltoides (nunca en el glúteo). La pauta recomendada de forma general es la de Essen, consistente en un total de cinco dosis, administradas los días 0, 3, 7, 14 y 28. Alternativamente puede usarse la pauta abreviada de dos inyecciones (una en cada deltoides) el día 0, otra el día 7 y una más el día 21, pauta rápida que disminuye el número de visitas y ahorra una dosis en total. En personas previamente vacunadas y con valores controlados de anticuerpos bastan dos dosis en total de vacuna, administradas los días 0 y 3. Las dosis específicas de vacuna pueden variar para cada preparado y se seguirán siempre las indicaciones del fabricante. La profilaxis postexposición no está contraindicada en el embarazo ni en enfermos inmunodeprimidos.
La profilaxis preexposición está indicada en personas con un riesgo profesional especialmente alto de exposición a virus de la rabia, como agentes forestales, espeleólogos y zoólogos que trabajen en zonas endémicas, veterinarios o personal de laboratorio que realice determinaciones de rabia o trabaje en producción de vacunas. Los manipuladores de murciélagos deben vacunarse en cualquier parte del mundo. La pauta recomendada es de tres dosis en total, administradas los días 0, 7 y 28. Debe realizarse control de anticuerpos específicos cada 6 meses en el caso de personal de laboratorio y 1 año en los demás casos; se procederá a administrar una dosis de recuerdo si la respuesta inmunitaria cae por debajo de 0,5 UI/mL.
La relación entre las mordeduras de cánidos y félidos y la rabia es bien conocida por la población. Sin embargo, no sucede lo mismo con otros animales, muy especialmente con los murciélagos. Es importante que se reconozca que estos animales pueden ser transmisores de la rabia y que debe evitarse a toda costa el contacto con ellos. Si, pese a todo, se produjese una mordedura por murciélago, es imprescindible acudir inmediatamente al médico y, si es posible, conservar el animal para su envío al laboratorio.
El control de la rabia urbana se basa en la vacunación de animales domésticos y en el control de perros y gatos vagabundos. La rabia salvaje se ha logrado controlar con éxito en Europa y Norteamérica mediante la dispersión de cebos con vacunas de virus vivo atenuado o de poxvirus vacunales recombinantes que expresan glucoproteína del virus de la rabia. El control del comercio y el tránsito de animales es otra medida imprescindible para evitar la importación de casos desde zonas endémicas. No se conoce aún ningún método efectivo que permita el control de la rabia en murciélagos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Horstick O, Tozan Y, Wilder-Smith A. Reviewing dengue: still a neglected tropical disease? PLoS Negl Trop Dis 2015;9:e0003632.

Montero A. Fiebre chikungunya: una nueva amenaza global. Med Clin (Barc) 2014. pii: S0025-7753:00457-6.

Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile virus: review of the literature. JAMA 2013;310:308-15.

Trilla A. Ebola ad portas. Med Clin (Barc) 2014;143:492-4.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES CAUSADAS POR LOS VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA DE TIPOS 1 Y 2

Capítulo 299

J. M.ª Gatell Artigas | J. M.ª Miró Meda | T. Pumarola Suñé | P. Cahn

CONCEPTO

La historia natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) consiste en una primoinfección, asintomática o desapercibida en más de la mitad de los casos, seguida de un período de latencia clínica de varios años en el que el virus sigue replicándose de forma activa en diversos compartimentos y en sangre periférica. En el siguiente período, la mayoría de los pacientes desarrolla infecciones oportunistas o neoplasias como consecuencia de una profunda inmunodepresión. A esta fase o período final se le denomina *síndrome de inmunodeficiencia adquirida* (sida). La introducción de tratamientos antirretrovirales muy potentes a partir de 1996 ha conseguido restaurar parcialmente la inmunidad celular, retrasar considerablemente o evitar la progresión clínica y reducir de forma notable la mortalidad. Incluso en el mundo occidental, más del 30% de los pacientes se diagnostican en fases relativamente avanzadas de la enfermedad, lo que individualmente empeora el pronóstico y colectivamente facilita la transmisión del virus. En la primera parte de este capítulo se describe la infección por el HIV-1 y al final se comentan aspectos diferenciales de la infección por el HIV-2.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ETIOLOGÍA

Los HIV pertenecen a la familia *Retroviridae,* subfamilia *Lentivirinae.* Se caracterizan por ser virus RNA (9,7 kb) diploides, monocatenarios de polaridad positiva y presentar una cápside recubierta por una envoltura lipídica derivada de la célula hospedadora, donde se hallan presentes las glucoproteínas de codificación vírica (gp120 y gp41) que interaccionan con los receptores de la célula diana y antígenos de histocompatibilidad de clases I y II procedentes de la célula infectada. Gracias a la codificación de una transcriptasa inversa característica o retrotranscriptasa que da nombre a la familia, es capaz de integrarse en el genoma de la célula hospedador, fase necesaria para su posterior transcripción y formación de los nuevos viriones. A diferencia del resto de retrovirus humanos (virus oncógenos), los HIV poseen un marcado poder citolítico.

Una de las principales características del HIV-1 es su importante variabilidad genética que, conjuntamente con su elevada cinética de replicación, hacen que sea un virus que se adapta muy fácilmente a ambientes rápidamente cambiantes, como las presiones ambientales selectivas de tipo inmunológico o farmacológico. En la actualidad el HIV-1 se clasifica en cuatro grupos distintos: M, N, O y P (un único aislado descrito). El grupo M se subdivide en once subtipos no recombinantes (A1, A2, B, C, D, F1, F2, G, H, J y K) y 48 formas recombinantes entre los diferentes subtipos. El genoma del HIV-1 se compone de 9 genes que condicionan la enorme complejidad de las interacciones virus-célula y por consiguiente la patogenia de la enfermedad. Tres genes estructurales, denominados *gag* (proteínas de la nucleocápside), *pol* (proteasa, transcriptasa inversa, RNasa e integrasa) y *env* (glucoproteínas de envoltura), dos genes que codifican las proteínas reguladoras (tat y rev) y 4 genes que codifican las proteínas accesorias *(vpu, vpr, vif y nef).*

El tropismo del HIV-1 se basa fundamentalmente en la interacción de las glucoproteínas de la envoltura (gp120 y gp41) con la molécula CD4, presente en la superficie de los linfocitos T colaboradores y en células del sistema mononuclear fagocítico, y un correceptor (CCR5 o CCXR4) perteneciente a la familia de receptores de quimiocinas presentes en la superficie linfocitaria.

El HIV-1 se replica activamente en tan sólo una pequeña proporción de linfocitos infectados, responsables de la enorme producción de viriones observada en el paciente infectado. En la mayoría de los linfocitos el HIV-1 se integra en el genoma celular, donde permanece en estado de latencia. Estas células constituyen un auténtico reservorio vírico que no parece modificarse con el tiempo o el tratamiento antirretrovírico.

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL HIV-1

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN E INMUNOPATOLOGÍA

El HIV-1 prolifera de forma continua desde el momento en que infecta a un paciente. Cabe distinguir: a) una fase precoz o aguda, también llamada *primoinfección,* de varias semanas de duración; b) una fase intermedia o crónica, con replicación vírica activa y latencia clínica, de varios años de duración, y c) una fase final o de crisis que clínicamente corresponde a lo que se denomina *sida.*

FASE PRECOZ, INFECCIÓN AGUDA O PRIMOINFECCIÓN

La infección por el HIV-1 se puede adquirir por transmisión materno-fetal y perinatal, incluida la leche materna, por transfusiones de sangre o derivados hemáticos contaminados, por trasplantes de órganos y tejidos de pacientes infectados, o a través de relaciones sexuales y por contacto directo con sangre (compartir jeringuillas). Globalmente la transmisión heterosexual es la más frecuente y la proporción varones/mujeres tiende a equilibrarse. Pero la situación es muy variable según el área geográfica. El paciente infectado persistirá asintomático o presentará un cuadro clínico caracterizado por un síndrome mononucleósico (en aproximadamente el 40%-90% de los casos, aunque es fácil que pase desapercibido o se confunda con otro trastorno), acompañado generalmente por una erupción cutánea. A partir de las primeras horas de la infección el HIV-1 invade el tejido linfático, donde alcanza concentraciones muy elevadas. Infectará y destruirá fundamentalmente los linfocitos $CD4^+$ con fenotipo memoria y que expresan el correceptor CCR5. En pocos días se producirá una depleción muy importante de estos linfocitos de los órganos linfoides secundarios (hígado, bazo y ganglios en equilibrio con la sangre periférica), y sobre todo de linfocitos $CD4^+$ con fenotipo memoria, efectores y localizados en el tejido linfoide de las mucosas (especialmente la intestinal). Esta depleción masiva de células memoria efectoras de las mucosas es difícilmente reversible. Durante la primoinfección en el plasma se puede detectar la presencia del antígeno del HIV (p24) y se pueden alcanzar concentraciones muy altas de viriones circulantes cuya presencia puede demostrarse a través de la cuantificación de copias de RNA-HIV-1 (carga viral) (2-6 semanas). Posteriormente, con el tiempo aparecen los diferentes tipos de anticuerpos (1-3 meses) con escasa capacidad neutralizante (fig. 299-1) y una reducción de la concentración de virus circulante debido fundamentalmente a la acción de los linfocitos T citotóxicos. A lo largo de este proceso agudo puede haber una inmunodepresión transitoria.

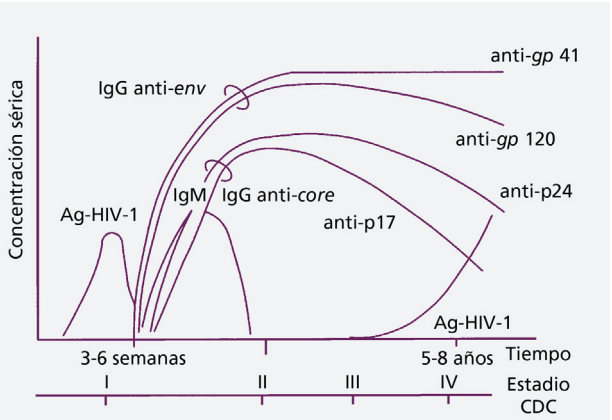


Figura 299-1 Evolución de los marcadores serológicos en la infección por el HIV-1 a lo largo del tiempo. CDC: *Centers for Disease Control and Prevention.* (Adaptado de Mendoza C, Poveda E, Soriano V. Diagnóstico de laboratorio de la infección por HIV-1. En: Gatell J, Clotet B, Podzamczer D, Miró J, Mallolas J. eds. Guía práctica del sida 2013. Barcelona: Antares; 2013.)

FASE INTERMEDIA O CRÓNICA

En esta fase, que generalmente dura varios años, persiste la proliferación vírica. En casi todos los pacientes es posible detectar y cuantificar la carga viral. En plasma se alcanza un nivel de equilibrio que depende de la tasa de producción vírica (en el tejido linfático fundamentalmente) y de la de destrucción por parte del sistema inmunitario. Este nivel de equilibrio tiene valor pronóstico, es estable durante períodos discretos de tiempo y es muy variable de un individuo a otro. Los pacientes suelen estar asintomáticos, con o sin adenopatías, y pueden presentar trombocitopenia (sobre todo en usuarios de drogas) o trastornos neurológicos centrales o periféricos. La probabilidad actuarial de que la infección dejada a su evolución natural progrese hacia estadios más avanzados se aproxima al 50%-80% a los 10 años de producida la infección. Existen, no obstante, grandes variaciones individuales. La carga viral y, en mayor medida, la cifra de linfocitos CD4 son los mejores marcadores pronósticos de progresión clínica y mortalidad si no se efectúan intervenciones terapéuticas (tabla 299-1). El propio HIV o con mayor probabilidad la hiperactivación crónica del sistema inmunitario y la inflamación crónica es probablemente responsable de que se aceleren procesos fisiopatológicos asociados al envejecimiento, como el deterioro cognitivo, la arteriosclerosis o un incremento de determinados tipos de neoplasias.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

FASE FINAL O DE CRISIS

El incremento de la actividad replicativa del virus coincide clínicamente con la aparición de una intensa alteración del estado general y consunción *(wasting syndrome)*, de infecciones oportunistas, de ciertos tipos de neoplasias o de trastornos neurológicos. A partir de entonces se considera que el paciente padece un sida. El pronóstico a partir de este momento solía ser malo. La probabilidad de sobrevivir a los 2 años del diagnóstico del sida era, en general, inferior al 30%-50%, y a los 3 años menor del 10%-20%. Con los tratamientos antirretrovirales actuales (en general, combinaciones de tres o más medicamentos) se ha conseguido restaurar parcialmente la inmunidad celular, retrasar o detener la progresión y reducir la incidencia de infecciones oportunistas y mortalidad en más del 90%. Sin embargo, la esperanza de vida de los pacientes infectados por el HIV todavía es algo inferior a la de la población general de su misma edad y sexo. Las causas de muerte, por el contrario, han cambiado y tienden a ser las mismas que las de la población general y las asociadas a coinfecciones como el virus C de la hepatitis y sus complicaciones.

Las alteraciones inmunológicas que acompañan a la infección por el HIV-1 son prácticamente exclusivas de esta entidad y se deben fundamentalmente a una destrucción y disfunción de los linfocitos CD4 junto con una hiperactivación crónica del sistema inmunitario y una inflamación crónica. El repertorio inmunológico se pierde fundamentalmente por debajo de la cifra de 200 linfocitos CD4/μL.

Tabla 299-1 Riesgo de evolución a sida a los 3, 6 y 9 años en pacientes infectados por el HIV-1 y sin tratamiento antirretroviral

LINFOCITOS CD4/μL	CARGA VIRAL HIV-1 (COPIAS/mL)	PROGRESIÓN A SIDA (%)		
		3 AÑOS	6 AÑOS	9 AÑOS
≤ 200	≤ 1500	—	—	—
	1501-7000	—	—	—
	7001-20 000	14	29	64
	20 001-55 000	50	75	90
	> 55 000	85	98	100
201-350	≤ 1500	—	—	—
	1501-7000	0	20	32
	7001-20 000	7	44	66
	20 001-55 000	36	72	84
	> 55 000	64	89	93
> 350	≤ 1500	2	5	13
	1501-7000	2	16	30
	7001-20 000	7	30	53
	20 001-55 000	15	51	73
	> 55 000	40	72	85

EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR EL HIV-1 Y DEL SIDA

DISTRIBUCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL HIV-1

En la tabla 299-2 se muestra la distribución por grandes áreas geográficas de los más de 35 millones de infectados en todo el mundo en el año 2012 (UNAIDS). Cada año se infectan aproximadamente 2,5 millones de personas y mueren unos 2,5 millones de pacientes, la mayoría en países con pocos recursos económicos, donde los pacientes no tienen acceso al tratamiento antirretroviral. En España, se estima que el número de pacientes infectados oscila entre 120 000 y 150 000 personas. La prevalencia de infección por el HIV-1 en la población general de los países occidentales es inferior al 0,5%.

CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL HIV-1 Y CRITERIOS DE SIDA

En 1993 los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de EE. UU. publicaron una revisión de la clasificación de la infección por el HIV-1 (tabla 299-3) y de los criterios definitorios de sida (cuadro 299-1). En esta definición se considera afectos de sida a los pacientes infectados por el HIV que presentan alguna de las 26 enfermedades que se relacionan en el cuadro 299-1 o que tienen menos de 200 linfocitos CD4/μL. El objetivo fundamental de esta nueva clasificación y definición de sida es reflejar la importancia clínica de la cifra de linfocitos CD4, con independencia de que existan manifestaciones clínicas.

Tabla 299-2 Estimación del número de pacientes infectados por el HIV-1 al final del año 2012

ZONA	MILLONES
África subsahariana	25
Norte de África y Oriente Medio	0,3
Asia (sur y sudeste)	4,8
Latinoamérica	1,5
Caribe	0,3
Europa del Este y Asia central	1,3
Europa Occidental y Norteamérica	2,2*
Australia y Nueva Zelanda	0,05
Total	35,5

*La estimación para España podría oscilar entre 120 000 y 150 000 pacientes infectados. Aproximadamente el 30% desconocen el diagnóstico, serán diagnosticados con retraso y contribuirán al 60%-70% de las transmisiones.
Datos del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el HIV/sida (ONUSIDA) para diciembre de 2012. La incidencia (nuevos casos por año) se mantiene estable en América y Europa Occidental y está descendiendo ligeramente en el resto de las regiones.

Tabla 299-3 Clasificación de la infección por el HIV de 1993 y criterios de definición del sida para adultos y adolescentes (> 13 años)[a]

CIFRA DE LINFOCITOS CD4	CATEGORÍA CLÍNICA[b]		
	A (ASINTOMÁTICOS)	B (SÍNTOMAS MENORES)	C O SIDA (ENFERMEDADES INCLUIDAS EN EL CUADRO 299-1)[d]
> 500/μL (> 29%)[c]	A1	B1	C1
200-500/μL (14%-28%)[c]	A2	B2	C2
< 200/μL (sida[d]) (< 14%)[b]	A3	B3	C3

[a]Es la que sigue utilizándose con más frecuencia. Las nuevas clasificaciones de los años 2008 y 2014 aportan pocas novedades.
[b]Todas las categorías son excluyentes y el paciente debe clasificarse en la más avanzada posible.
[c]Porcentaje respecto a la cifra de linfocitos totales.
[d]En Europa sólo se considera que un paciente cumple criterios de sida si pertenece a la categoría clínica C.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 299-1 Situaciones clínicas y diagnósticas de sida (categoría clínica C de la tabla 299-3)

Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar
Candidiasis esofágica
Carcinoma de cuello uterino invasivo*
Coccidioidomicosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
Criptococosis extrapulmonar
Criptosporidiasis, con diarrea de > 1 mes
Infección por citomegalovirus, de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos, en un paciente de > 1 mes de edad
Retinitis por citomegalovirus
Encefalopatía por el HIV
Infección por el virus del herpes simple que cause una úlcera mucocutánea de > 1 mes de evolución, o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración, que afecten a un paciente de > 1 mes de edad
Histoplasmosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
Isosporiasis crónica (> 1 mes)
Sarcoma de Kaposi
Linfoma de Burkitt o equivalente
Linfoma inmunoblástico o equivalente
Linfoma cerebral primario
Infección por *Mycobacterium avium-M. intracellulare* o *Mycobacterium kansasii* diseminada o extrapulmonar
Tuberculosis pulmonar*
Tuberculosis extrapulmonar o diseminada
Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar
Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*
Neumonía recurrente*
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferentes de *S. typhi*
Toxoplasmosis cerebral en un paciente de > 1 mes de edad
Síndrome consuntivo *(wasting syndrome)*

*Afecciones clínicas incorporadas a la definición de sida (1993) y aceptadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para Europa. Se han mantenido en las clasificaciones de 2008 y 2014.

La categoría clínica A se aplica a la infección primaria y a los pacientes asintomáticos con adenopatías generalizadas persistentes o sin ellas. La categoría clínica B se aplica a pacientes que presenten o hayan presentado síntomas debidos a enfermedades no pertenecientes a la categoría C, pero relacionadas con la infección por el HIV o tratamiento puedan verse complicados debido a la presencia de la infección por el HIV. La categoría clínica C se aplica a pacientes que presenten o hayan presentado alguna de las 23 enfermedades ya incluidas en la definición de sida de 1987, más otras tres nuevas (carcinoma de cérvix invasivo, tuberculosis pulmonar y neumonía recurrente) que se han añadido y que han sido aceptadas también por la OMS. Los pacientes incluidos en las categorías C1, C2, C3, A3 y B3 se consideran afectos de sida. Las dos últimas categorías (A3 y B3) representan una ampliación respecto a la definición de 1987 basada exclusivamente en el recuento de linfocitos CD4 que, de momento, no ha sido aceptada por la OMS.

En 2008 y 2014 los CDC de EE. UU. publicaron unas nuevas clasificaciones, que se utilizan poco y que prácticamente no contienen novedades respecto a la de 1993. En lugar de hablar de categorías A, B y C se emplea la nomenclatura de estadios 1, 2 y 3. Los dinteles de linfocitos $CD4^+$ son los mismos y la lista de infecciones oportunistas y neoplasias definitorias de sida no ha cambiado.

La forma de presentación del sida en función del mecanismo de adquisición de la infección por el HIV-1 en España es variable. La más común es la infección oportunista en usuarios de drogas por vía intravenosa (UDI) y hombres que tienen sexo con hombres (HSH); destaca la elevada incidencia de TBC en UDI. Asimismo, el sarcoma de Kaposi es una forma de presentación frecuente en HSH. A medida que se generalizó la profilaxis primaria para *Pneumocystis jirovecii, Toxoplasma gondii* y *Mycobacterium tuberculosis* cobraron más importancia, como infección inicial, otros procesos, como la retinitis por CMV. Sin embargo, a partir de 1996, con la introducción de los potentes tratamientos antirretrovirales se ha reducido la incidencia de infecciones oportunistas indicadoras de sida y la mortalidad. En la actualidad, el mecanismo de adquisición de la infección por el HIV-1 ha cambiado, con predominio de la vía sexual (heterosexual y homosexual). Además, en más del 30% de los casos el diagnóstico de la infección por el HIV-1 fue tardío y con frecuencia se realizó cuando al paciente se le diagnosticaba sida al consultar por un proceso oportunista (infección o neoplasia).

CUADRO CLÍNICO DE LA INFECCIÓN POR EL HIV-1 Y DEL SIDA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS ATRIBUIBLES AL PROPIO HIV-1

Manifestaciones clínicas de la primoinfección

Los síntomas aparecen en general a las 2 semanas después del contagio y pueden detectarse en el 40%-90% de los pacientes, aunque con frecuencia estas manifestaciones pasan inadvertidas o pueden confundirse con otros procesos triviales. Las manifestaciones clínicas son compatibles con un síndrome mononucleósico, duran 1-2 semanas y acostumbran a ser fiebre, mialgias, exantema, sudoración nocturna y artralgias. En ocasiones se acompañan de una meningoencefalitis aguda y, excepcionalmente, como consecuencia de las alteraciones transitorias de la inmunidad celular observadas en este período de tiempo, pueden aparecer algunas infecciones oportunistas (p. ej., candidiasis esofágica, tuberculosis). Como en esta fase inicial no se detectan inmediatamente anticuerpos frente al HIV-1, debe determinarse siempre la carga viral plasmática o en su defecto la antigenemia p24 para diagnosticar la primoinfección del HIV-1.

Trombocitopenia asociada a la infección por el HIV-1

El 5%-45% de los pacientes infectados por el HIV-1 tiene trombocitopenia (cifra de plaquetas inferior a 150×10^9/L) en algún momento de su evolución, de características similares a las de la púrpura trombocitopénica idiopática clásica: evolución crónica, datos de trombocitopenia de origen periférico y patogenia autoinmunitaria. La incidencia es superior en los UDI.

Infecciones oportunistas en los pacientes con sida

La frecuencia relativa de cada una de las infecciones traduce las peculiaridades del área geográfica donde el paciente vive, o donde haya vivido o viajado, y de la vía de transmisión del HIV-1 al que pertenezca. Asimismo, su orden de aparición dependerá del grado de deterioro inmunológico (fig. 299-2). La infección por el HIV-1 también provoca una alteración de la inmunidad humoral (hipergammaglobulinemia policlonal, junto con alteraciones en la respuesta humoral a estímulos antigénicos específicos), que explica la frecuencia y gravedad de las infecciones producidas por bacterias capsuladas (*Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae,* entre otras).

La introducción de tratamientos antirretrovirales muy potentes a partir de 1996 ha conseguido restaurar parcialmente la inmunidad celular y reducir de forma muy importante la incidencia de las infecciones oportunistas y la mortalidad. En nuestro país sólo se observan en pacientes cuyo diagnóstico de la infección por el HIV se realiza concomitantemente con la enfermedad oportunista *(late presenters)* o en pacientes que no quieren recibir tratamientos antirretrovíricos o tienen un HIV-1 multirresistente. Por el contrario, en los países con pocos recursos económicos, los pacientes que no tienen acceso al tratamiento antirretroviral, las infecciones oportunistas y neoplasias relacionadas con el sida aún son muy frecuentes y representan la principal causa de mortalidad. En España, la neumonía por *P. jirovecii,* la tuberculosis, la candidiasis esofágica, el sarcoma de Kaposi, la toxoplasmosis encefálica y el linfoma no hodgkiniano (LNH) son los procesos C diagnósticos de sida más frecuentes en los últimos años. El aumento de la inmigración

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

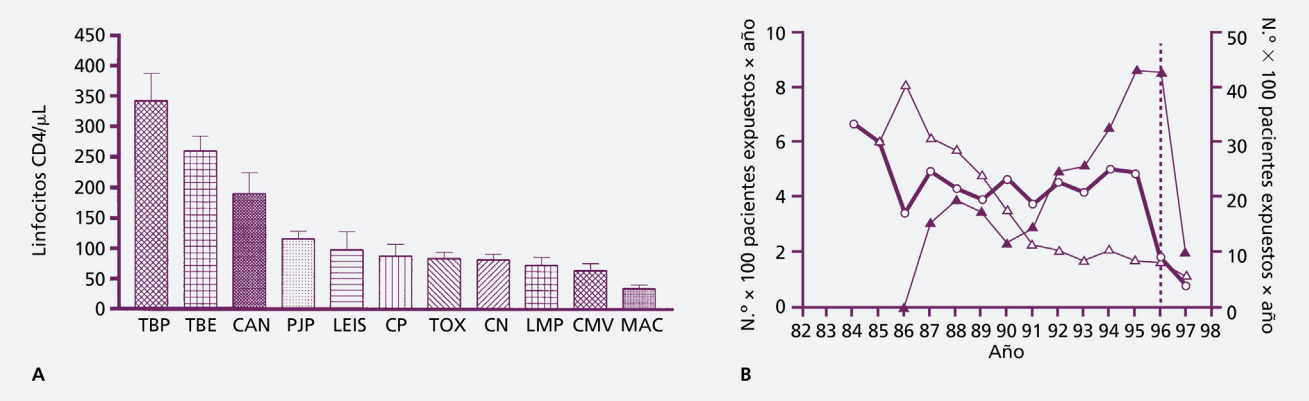


Figura 299-2 **A.** Cifra de linfocitos CD4 (media ± error estándar) cuando se diagnosticaron las diferentes infecciones oportunistas. **B.** Evolución de la mortalidad asociada al sida *(línea gruesa, eje de la derecha)* de la tuberculosis *(línea fina, triángulos vacíos, eje de la derecha)* y de la enfermedad por CMV *(línea fina, triángulos llenos, eje de la izquierda)* hasta el inicio del tratamiento antirretrovírico de gran actividad (1982-1997). CAN: candidiasis esofágica; CMV: enfermedad por citomegalovirus; CN: criptococosis; CP: criptosporidiosis; LEIS: leishmaniasis diseminada; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; MAC: infección diseminada por *M. avium-M. intracellulare;* PJP: neumonía por *P. jirovecii;* TBE: tuberculosis extrapulmonar; TBP: tuberculosis pulmonar; TOX: toxoplasmosis. (Datos tomados del Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic, Barcelona.)

en España hace que también se diagnostiquen enfermedades endémicas de otros países (p. ej., histoplasmosis).

Infecciones pulmonares

Las afecciones respiratorias son muy frecuentes en los pacientes con sida. Si el enfermo presenta fiebre alta, menos de 7 días de clínica y un infiltrado lobular, con leucocitosis o una proteína C reactiva elevada, lo más probable es que se trate de una neumonía bacteriana, por lo que el tratamiento empírico debe efectuarse con una cefalosporina de tercera generación asociada o no a un macrólido, o pueden tratarse con una quinolona (p. ej., levofloxacino). El neumococo es el germen más frecuente. Casi siempre existe bacteriemia. Por el contrario, si el cuadro clínico tiene más de 7 días de duración y el examen radiológico muestra un patrón intersticial, lo más probable es que se trate de una neumonía por *P. jirovecii* o una TBC. Una cifra elevada de lactato-deshidrogenasa plasmática es sugestiva de neumonía por *P. jirovecii* y tiene valor pronóstico. Aunque la radiografía de tórax es muy sensible, se han descrito casos de neumonía por *P. jirovecii* con radiografía normal, por lo que en un paciente infectado por el HIV-1 con muguet, leucoplasia vellosa, linfopenia o menos de 200 linfocitos CD4/µL y sintomatología respiratoria subaguda (tos irritativa no productiva) y radiografía de tórax normal deben efectuarse exploraciones complementarias (gasometría, examen de esputo inducido o broncoscopia con lavado broncoalveolar) para descartar esta infección. En las muestras respiratorias analizadas en estos casos deben efectuarse también tinciones de Ziehl-Neelsen y Gram y cultivos en medios normales, Löwenstein y Sabouraud para descartar otras causas y posiblemente alguna técnica rápida para *M. tuberculosis* como el gen-Xpert. Otros microorganismos que pueden causar afección pulmonar en los pacientes infectados por el HIV son: *H. influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Legionella pneumophila, Rhodococcus equi, Actinomyces* spp., *Nocardia* spp., micobacterias *(Mycobacterium kansasii, Mycobacterium avium-M. intracellulare),* hongos (*Cryptococcus neoformans, Candida* spp. y *Aspergillus*) y virus (CMV). Finalmente, en los UDI activos es importante no olvidar la afección pulmonar embolígena de la endocarditis derecha estafilocócica.

Síndromes gastrointestinales en los pacientes con sida

En la boca y la faringe, la candidiasis (muguet) es prácticamente constante y muy frecuente en las fases previas de la enfermedad. En el dorso y, sobre todo, en los bordes de la lengua se pueden observar placas blanquecinas y sobreelevadas características de la leucoplasia oral vellosa. Su causa parece relacionada con la replicación del virus de Epstein-Barr en las células epiteliales. En el esófago la afección más frecuente es la candidiasis superficial o invasiva. La presencia de muguet y disfagia con pirosis retroesternal es sugestiva de esta entidad. Debe instaurarse tratamiento antifúngico sin necesidad de confirmarla por endoscopia. Si no existe muguet, o la clínica no mejora, deben descartarse mediante un examen endoscópico la esofagitis por CMV, la afección esofágica por sarcoma de Kaposi, la existencia de reflujo gastroesofágico o una úlcera péptica. En ocasiones se observan úlceras gigantes de etiología no filiada que mejoran con glucocorticoides o con talidomida. En el estómago, la infección más frecuente es la gastritis por CMV o herpes. A menudo hay afección por sarcoma de Kaposi o linfoma. En la vía biliar se puede observar una colecistitis alitiásica o una estenosis papilar y en pacientes con enfermedad avanzada una colangitis esclerosante por CMV, *Microsporidium* o *Cryptosporidium*. La afección hepática es muy frecuente. En muchas ocasiones los pacientes (sobre todo los UDI) tienen una hepatopatía previa por los diferentes virus de la hepatitis o el alcohol. Los microorganismos que con mayor frecuencia afectan el hígado son las micobacterias (*M. tuberculosis* y *M. avium-M. intracellulare*), los virus (virus de la hepatitis y CMV), las leishmanias y los hongos. En ocasiones la afección no es infecciosa, sino que se debe a neoplasias (sarcoma de Kaposi, linfoma o hepatocarcinoma) o hepatotoxicidad medicamentosa. La ecografía o la TC abdominal pueden descartar los procesos expansivos y la afección de la vía biliar. Para establecer el diagnóstico es imprescindible obtener una muestra de tejido hepático, con estudio histológico y cultivo de las muestras obtenidas.

La diarrea es uno de los síntomas más frecuentes en los pacientes infectados por el HIV-1. Puede traducir la existencia de una amplia variedad de trastornos del intestino delgado, el colon o el recto, de origen infeccioso, *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Shigella* spp., *M. avium-M. intracellulare, Giardia lamblia, Isospora belli, Cryptosporidium, Microsporidium* y CMV son los microorganismos más frecuentes. Debe tenerse presente el linfogranuloma venéreo (en los HSH) o el trastorno tumoral (sarcoma de Kaposi, linfoma).

Afección del sistema nervioso central en el sida

Las manifestaciones neurológicas pueden relacionarse directamente con el propio HIV-1 o bien estar causadas por infecciones oportunistas (cuadro 299-2). Su incidencia ha disminuido notablemente con la introducción de las profilaxis de las infecciones oportunistas, de los tratamientos antirretrovirales potentes en las fases precoces de la infección y por la posibilidad de restaurar parcialmente la inmunidad celular con dichas terapias en las fases avanzadas de la enfermedad.

Complicaciones neurológicas relacionadas directamente con el HIV-1

En coincidencia con la primoinfección, los pacientes pueden presentar dos síndromes neurológicos, en algunos casos de forma simultánea: a) un cuadro de meningoencefalitis indistinguible de la causada por otros tipos de virus, que suele autolimitarse o, con menor frecuencia, evolucionar a una forma crónica o recidivante, y b) un síndrome neuropático, bien en forma de polirradiculoneuritis aguda, indistinguible de un síndrome de Guillain-Barré, o bien en forma de polineuritis y afección de pares craneales asociados a pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 299-2 Complicaciones neurológicas en el curso de la infección por el HIV-1

PRIMOINFECCIÓN POR EL HIV
Meningoencefalitis
Polineuritis

ESTADIOS A Y B
Polineuropatías desmielinizantes*
Multineuritis*
Polimiositis*

ESTADIO C (COMPLEJO RELACIONADO CON EL SIDA Y SIDA)
Complejo demencia del sida*
Mielopatía vacuolar*
Neuropatía sensitiva distal*
Infecciones oportunistas
- Toxoplasmosis cerebral
- Tuberculosis
- Criptococosis cerebral
- Infecciones por virus del grupo herpes
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Neoplasias
- Linfoma cerebral primario
- Meningitis linfomatosa en pacientes con linfoma diseminado

Otras
- Miopatía por zidovudina
- Neuropatía por didanosina (ddI), zalcitabina (ddC) o estavudina (d4T)
- Encefalopatías metabólicas o tóxicas
- Trastornos psiquiátricos

*Complicaciones directamente relacionadas con el HIV-1 de forma directa o a través de procesos autoinmunitarios.

En pacientes asintomáticos sin criterios de sida las complicaciones más frecuentes son las neuromusculares (polirradiculoneuropatía aguda o crónica, multineuritis o polimiositis), debidas a un mecanismo autoinmunitario probablemente iniciado por el propio HIV-1 y dirigido contra antígenos aún no conocidos del nervio o el músculo. En los últimos años se han descrito trastornos neurocognitivos asociados al HIV (HAND, del inglés *HIV-associated neurocognitive disorders*) incluso en pacientes que reciben un tratamiento antirretrovírico efectivo y que son más frecuentes en aquellos pacientes que iniciaron el tratamiento con cifras bajas de linfocitos CD4.

En pacientes con sida, especialmente en fases terminales, la causa más frecuente de afección del sistema nervioso es un síndrome definido como *complejo demencia del sida* (CDS), que se considera causado directamente por el HIV-1 y cuyo cuadro clínico se caracteriza por una demencia progresiva, junto con cambios conductuales y trastornos motores. La incidencia del CDS en los períodos finales de la enfermedad es alta y puede encontrarse en formas más o menos graves hasta en el 20%-70% de los pacientes con sida. Inicialmente, el paciente refiere pérdida de memoria y de interés por su entorno y lentitud en el pensamiento, junto con signos de afección motora, como imposibilidad para la marcha en tándem o incoordinación al efectuar movimientos delicados con las manos. Al progresar la enfermedad, el paciente desarrolla un cuadro claro de demencia de tipo subcortical. En algunos casos aparecen signos de mielopatía, lo que refleja la alta incidencia de mielopatía vacuolar asociada al CDS. Otros pacientes presentan en el inicio alteraciones psiquiátricas, en forma de psicosis o agitación psicomotriz, que pueden dificultar enormemente el diagnóstico inicial. La introducción de nuevos fármacos antirretrovirales, algunos de los cuales tienen una buena penetración en LCR, y la utilización de combinaciones muy potentes desde fases muy precoces de la infección han hecho que la incidencia de CDS se haya reducido de forma drástica en los países desarrollados.

El diagnóstico es básicamente clínico. Las técnicas de imagen pueden dar resultados normales o demostrar signos inespecíficos de atrofia cerebral. El estudio del LCR suele ser normal o mostrar una discreta elevación de las proteínas y/o de las células mononucleadas. La presencia del virus en el LCR no sirve de ayuda, puesto que puede detectarse en pacientes sin CDS. En ausencia de infecciones oportunistas, la detección en LCR de valores elevados de β_2-microglobulina o de proteínas relacionadas con el daño neurológico es muy sugestiva de CDS. El cuadro clínico del CDS es progresivo, aunque puede acelerarse en caso de infecciones intercurrentes o al final de la enfermedad. Otra complicación infrecuente en la actualidad que se puede observar en fases avanzadas es una *paraparesia espástica crónica progresiva* que dificulta la deambulación. La exploración neurológica revela alteración bilateral de la vía piramidal, junto con un déficit de la sensibilidad vibratoria y artrocinética. En períodos más avanzados, los pacientes pueden presentar incontinencia de esfínteres. Guarda similitud con la patología causada por el HIV-2. Finalmente, los pacientes con sida pueden presentar una neuropatía distal sensitiva, caracterizada por intensas disestesias que limitan la deambulación. Se comprueba arreflexia aquílea y debilidad mínima o moderada de la musculatura distal de las piernas. El patrón electrofisiológico del examen neuromuscular es sugestivo de una axonopatía distal. La introducción del tratamiento antirretrovírico de gran actividad ha reducido su incidencia; en la actualidad es muy infrecuente.

Complicaciones neurológicas relacionadas con infecciones oportunistas

Las infecciones oportunistas del sistema nervioso central (SNC) han disminuido con la introducción del tratamiento antirretroviral. Sin embargo, aún se observan en pacientes con diagnóstico tardío, en los que no reciben tratamiento antirretroviral, en los que tienen fracaso virológico y en los que no reciben o no toman profilaxis antimicrobiana. Cabe destacar las siguientes:

- *Tuberculosis.* En el 3%-10% de los casos de TBC hay afección del SNC en forma de meningitis aguda o subaguda o, más raramente, tuberculoma. En caso de tuberculoma cerebral, lo más importante es efectuar el diagnóstico diferencial con la toxoplasmosis y el linfoma cerebral primario.
- *Toxoplasmosis.* La toxoplasmosis encefálica es la causa más frecuente de infección local del SNC en los pacientes con sida, aunque en los últimos años su incidencia ha disminuido por lo comentado previamente. La desarrolla el 25%-50% de los pacientes infectados por el HIV-1 cuando su inmunodepresión celular es intensa (por lo general, cifra de linfocitos $CD4^+ < 100/\mu L$).
- *Criptococosis.* En España, la incidencia acumulada de criptococosis en los pacientes con sida oscila entre el 3% y el 5% y casi siempre se observa en fases avanzadas de la infección por el HIV-1. Suele tratarse de criptococosis diseminada (los hemocultivos con frecuencia son positivos y la detección de antígeno criptocócico circulante mediante la prueba del látex es invariablemente positiva) que se presentan como meningitis aguda o subaguda con un LCR con pocas alteraciones biológicas. La presencia de criptococomas cerebrales, únicos o múltiples, es rara. La hipertensión intracraneal sin tratamiento adecuado es la causa que contribuye a la mortalidad por esta micosis.
- *Virus del grupo herpes.* Se han descrito casos aislados de encefalitis difusa o focal causada por los virus del herpes simple de tipo 1 o 2 y excepcionalmente episodios de necrosis retiniana aguda en pacientes avanzados. Respecto al virus de la varicela-zóster en el curso de la infección por el HIV-1 es frecuente algún episodio de herpes zóster monometamérico y, con menor frecuencia, multimetamérico o diseminado. Se han descrito también casos de: a) mielopatía postherpética; b) vasculitis ipsolaterales del SNC tras episodios de herpes zóster oftálmico que cursan con deficiencias motoras e incluso hemiplejía contralateral, y c) invasión directa del SNC con afección multifocal de la sustancia blanca y un cuadro clínico parecido al de la leucoencefalopatía multifocal progresiva. La presencia asintomática de citomegalovirus (CMV) es casi constante en los pacientes infectados por el HIV-1 cuando la cifra de linfocitos $CD4^+$ está por debajo de $50\text{-}100/\mu L$. Clínicamente, la forma más grave de enfermedad por CMV es la retinitis, cuya incidencia acumulada oscila alrededor del 5%-20%. Se han descrito casos de ventriculoencefalitis con necrosis y presencia de CMV en las regiones ependimaria y subependimaria, que se extienden hacia

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

las meninges y raíces de los nervios raquídeos. Clínicamente cursa como una encefalitis aguda. En la RM se observa una captación periventricular. Es prácticamente constante el antecedente de retinitis por CMV. También se han descrito casos de polirradiculoneuritis y/o mielitis. La respuesta al tratamiento con ganciclovir, foscarnet o cidofovir es difícil de predecir.

- *Leucoencefalopatía multifocal progresiva.* Se trata de una enfermedad causada por un poliomavirus, el virus JC, que se observa en fases avanzadas del sida. Se ha diagnosticado hasta en el 4% de los pacientes con sida, aunque en estudios necrópsicos se puede identificar en el 8% de los casos. La supervivencia media de estos pacientes solía ser inferior a 6 meses, aunque existen casos con una evolución superior al año. La recuperación inmunológica secundaria a los tratamientos antirretrovirales muy potentes ha mejorado el pronóstico de los pacientes con una leucoencefalopatía como primera manifestación del sida, pero, al contrario de lo que sucede con otras infecciones oportunistas, su incidencia no se ha reducido y es todavía una causa relativamente importante de mortalidad.
- *Linfoma cerebral primario.* En la actualidad es muy raro y se observa sólo en pacientes muy inmunodeprimidos.
- *Otras infecciones oportunistas.* En áreas endémicas y en pacientes inmigrantes infectados por el HIV-1, ante un paciente infectado y una meningoencefalitis aguda o subaguda, hay que considerar también la histoplasmosis, coccidioidomicosis y tripanosomiasis. La meningitis y la meningovasculitis luética en el curso de la sífilis probablemente son más frecuentes y graves si existe una inmunodepresión de base provocada por una infección por el HIV-1. En pacientes con masas cerebrales procedentes de América Latina debe considerarse la enfermedad de Chagas.

Otros síndromes

Desde las primeras fases de la infección puede observarse una poliadenia generalizada, con adenopatías de 1-2 cm de diámetro, en cuyo estudio histopatológico en estadios iniciales de la infección por el HIV-1 se observa una hiperplasia folicular linfoide y en las fases avanzadas una foliculosis o un patrón mixto, como consecuencia de la depleción de los linfocitos $CD4^+$ en los folículos linfoides. Si el paciente presenta un aumento de tamaño de las adenopatías en un territorio ganglionar, el diagnóstico más probable, sobre todo en los UDI, es el de TBC. Con la punción aspirativa o la muestra de tejido ganglionar se obtiene el diagnóstico en la mayoría de los casos. Con menor frecuencia se observan otras enfermedades, como linfoma, sífilis, toxoplasmosis e infección por *M. avium-intracellulare* o sarcoma de Kaposi.

La afección ocular es bastante frecuente en los pacientes infectados por el HIV-1 con enfermedad avanzada. Las más frecuentes son la coriorretinitis por CMV y los exudados algodonosos en relación probablemente con el propio HIV-1. Con menor frecuencia se observan coriorretinitis por *T. gondii,* luética, tuberculosa, por criptococo, *P. jirovecii,* o necrosis retiniana aguda producida por virus del grupo herpes. En los UDI activos puede observarse una coriorretinitis por *Candida albicans*.

La afección renal es relativamente frecuente en los pacientes infectados por el HIV, sobre todo en fases avanzadas de la enfermedad. La insuficiencia renal (generalmente necrosis tubular aguda o nefritis intersticial) suele ser secundaria a procesos infecciosos que originan hipotensión e hipovolemia o a fármacos nefrotóxicos. La glomerulosclerosis focal y segmentaria, la nefropatía que más a menudo se relaciona directamente con el HIV, es, sin embargo, muy poco frecuente en España.

La afección cardíaca, relativamente común en los estudios necrópsicos, tiene poca repercusión clínica. La endocarditis infecciosa se observa generalmente en UDI activos. En los demás pacientes es infrecuente. La miocarditis puede estar causada por numerosos microorganismos (virus, hongos y protozoos), pero en pocas ocasiones los pacientes desarrollan clínica de insuficiencia cardíaca. La miocardiopatía dilatada es la entidad diagnosticada más a menudo. La pericarditis es relativamente frecuente. En España, por lo general, se debe a *M. tuberculosis,* pero se han descrito otras etiologías infecciosas (*M. avium-intracellulare, Nocardia* spp., virus y hongos) y neoplásicas (linfoma, sarcoma de Kaposi).

Las alteraciones endocrinas suelen observarse en fases avanzadas de la infección por el HIV y pueden deberse al propio HIV, a las infecciones y neoplasias asociadas, a las drogas que consumen o a los fármacos que reciben. Las alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario, de las glándulas tiroides, paratiroides, suprarrenales, gónadas y páncreas endocrino son las más frecuentes.

Las manifestaciones reumatológicas también son frecuentes. El síndrome de Reiter y las artritis reactivas, la artritis psoriásica, las infecciones osteoarticulares secundarias a gérmenes oportunistas y a la drogadicción y el síndrome seco asociado al HIV son las más frecuentes (v. sección VII, Reumatología y enfermedades sistémicas). La miopatía por zidovudina u otros análogos de nucleósidos (ddI, ddC, d4T) ha desaparecido en los países desarrollados al no utilizarse estos antirretrovirales en la actualidad. También se han descrito casos de anemia intensa secundaria a la infección por eritrovirus B19 e infecciones por *Bartonella quintana* y *Bartonella henselae*. Estos cocobacilos causan varios síndromes clínicos secundarios a la proliferación vascular que producen en los órganos afectos, lo cual plantea el diagnóstico diferencial con el sarcoma de Kaposi. La *angiomatosis bacilar* es el síndrome más frecuente y se caracteriza por la aparición de fiebre, lesiones cutáneas (nódulos subcutáneos, pápulas rojas, pedunculadas, hiperqueratósicas o celulíticas), lesiones óseas y poliadenia. También pueden producir peliosis hepática, enfermedad por arañazo de gato, fiebre recurrente y, en ocasiones, endocarditis. Las infecciones por *B. henselae* están relacionadas con exposición previa a los gatos.

Otra situación clínica relativamente frecuente en estos pacientes es la aparición de un síndrome febril sin focalidad aparente. Las causas son múltiples, de etiología infecciosa, neoplásica o inmunológica. Si el paciente presenta un cuadro clínico agudo (< 7 días), debe sospecharse una infección bacteriana por neumococo, *H. influenzae, Salmonella, Campylobacter* o *Staphylococcus aureus* (en UDI activos). Si el síndrome febril tiene más de 7 días de duración, puede tratarse de un síndrome orgánico secundario al propio HIV-1 *(wasting syndrome),* de la primera infección oportunista (que en la mayoría de los casos, y sobre todo en UDI, es la TBC seguida de la leishmaniasis, criptococosis e infecciones por CMV y *M. avium-intracellulare*) o de una neoplasia (linfoma, sarcoma de Kaposi). Sin embargo, hay que resaltar que algunas de las infecciones citadas pueden producir también cuadros relativamente agudos y no hay que olvidar que estos pacientes también pueden tener enfermedades no relacionadas con la infección por el HIV.

Desde la introducción del tratamiento antirretrovírico de gran actividad se han descrito manifestaciones atípicas de los procesos infecciosos comentados previamente que se han agrupado bajo los epígrafes de *síndromes inflamatorios de reconstitución inmunitaria* (SIRI) o *enfermedades de reconstitución inmunitaria*. Estos síndromes se han descrito con casi todos los patógenos, pero se ha observado con más frecuencia con las micobacterias, hongos y virus. También se ha descrito con neoplasias como el sarcoma de Kaposi. Aparece generalmente durante las primeras semanas o meses de instaurar el tratamiento antirretrovírico de gran actividad en pacientes inmunodeprimidos con infecciones oportunistas («respuesta paradójica»). En ocasiones el inicio del tratamiento antirretrovírico pone de manifiesto («desenmascara») la infección oportunista (p. ej., leucoencefalopatía multifocal progresiva). Desde el punto de vista inmunopatológico se debe a que el tratamiento antirretrovírico reduce de forma notable la carga viral del HIV en plasma y tejido linfático, a un proceso de redistribución linfocitaria con aumento de los linfocitos CD4 de memoria circulantes y a la restauración de la respuesta celular específica de patógeno. Las manifestaciones de este síndrome son diversas y dependen del órgano y de los microorganismos implicados. En general se observan reagudizaciones de las infecciones que están en tratamiento o latentes (p. ej., síndrome febril y poliadenopatías en infecciones por micobacterias, uveítis en retinitis inactivas por citomegalovirus o empeoramiento de la función hepática en pacientes con una hepatitis crónica vírica). En estos casos debe descartarse que el empeoramiento paradójico no sea debido a un microorganismo resistente y no debe retirarse el tratamiento antimicrobiano ni antirretrovírico; el paciente puede precisar uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos o glucocorticoides e intervención quirúrgica en caso de desarrollo de abscesos (p. ej., tuberculosis). Aunque la mortalidad de esta complicación es baja,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

puede causar la muerte en algunas enfermedades oportunistas como la criptococosis meníngea o la leucoencefalopatía multifocal progresiva.

NEOPLASIAS ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR EL HIV-1

Sarcoma de Kaposi

El sarcoma de Kaposi es una neoplasia originada en el endotelio vascular y linfático infrecuente hasta la epidemia de sida. Sin embargo, a partir de 1980 el sarcoma de Kaposi epidémico pasó a convertirse en la neoplasia más frecuente en los pacientes infectados por el HIV-1. Este tumor constituye el elemento diagnóstico en aproximadamente el 9%-10% de los casos de sida. Se observa de forma casi exclusiva en los HSH. Antes del tratamiento antirretrovírico de gran actividad se decía que hasta un 30% de estos pacientes desarrollaba la tumoración a lo largo de su enfermedad. En 1994 se aislaron secuencias de un virus de la familia del herpes, hasta entonces desconocido, en el 90% de las muestras de tejido tumoral, el virus del herpes humano de tipo 8 (HVH-8). En la mayoría de los pacientes el sarcoma de Kaposi se presenta con lesiones cutáneas en forma de máculas, placas o nódulos asintomáticos, en general palpables, de distinto tamaño (unos milímetros a varios centímetros), fusiformes, con tendencia a la confluencia. Se localizan en la mitad superior del cuerpo: cabeza, cuello y mitad superior del tórax. En un 10%-15% de los casos la forma de presentación es ganglionar, sin lesiones cutáneas. Un 5% se presenta con lesiones localizadas en la mucosa oral (es característica la afección del paladar) o del tubo digestivo. En más del 50% de los pacientes con manifestaciones cutáneas se detecta afección visceral, en general ganglionar o digestiva (estómago, intestino delgado y colon). También pueden estar implicados el hígado, el pulmón, el corazón y excepcionalmente el cerebro. En la mayoría de los casos es asintomática, aunque en ocasiones puede producir complicaciones locales (obstrucción intestinal, hemorragia digestiva). Antes del tratamiento antirretrovírico de gran actividad, la afección pulmonar conllevaba mal pronóstico. Esta puede manifestarse con un cuadro clínico similar a la neumonía por *P. jirovecii,* aunque la radiografía de tórax suele mostrar un patrón más nodular y, en ocasiones, derrame pleural. Los factores asociados a buen pronóstico en el sarcoma de Kaposi son tumoración confinada a la piel, con o sin afección ganglionar o de la mucosa oral (afección no nodular limitada al paladar), cifra de linfocitos CD4 superior a 200/μL, ausencia de antecedentes de infecciones oportunistas o muguet, ausencia de síntomas B (fiebre, sudoración, diarrea o pérdida de peso) y buena calidad de vida (índice de Karnofsky > 70%). Los pacientes que carecen de estos factores tienen mal pronóstico, con un curso clínico agresivo.

Linfoma no hodgkiniano

Es la segunda neoplasia más frecuente en la infección por el HIV-1, con una incidencia 40 veces superior a la de la población general. El HIV-1 no parece tener un papel etiológico directo en la génesis de los LNH. La estimulación y proliferación continuadas de linfocitos B, paso necesario en la génesis de los LNH, en los pacientes infectados por el HIV-1, puede ser debida a: a) inmunodeficiencia; b) infecciones persistentes, especialmente por el virus de Epstein-Barr (EBV) y otros virus del grupo herpes (HVH-8), y c) producción continuada de citocinas responsables de la activación y proliferación de linfocitos B (IL-6, IL-10 e IL-14). Además, este estado de activación/proliferación aumenta la probabilidad de que ocurran lesiones que afecten a genes sensibles (p. ej., *C-MYC, RAS, BCL-6, P53*). Finalmente, la misma inmunodepresión impide la eliminación efectiva de estas clonas anómalas. Casi todos los linfomas son de estirpe B y, por lo general, agresivos, con predominio del linfoma inmunoblástico (linfoma de célula B grande) y el difuso de células pequeñas no hendidas (linfoma de Burkitt). Desde el punto de vista clínico, los linfomas suelen ser de inicio extraganglionar; las localizaciones más frecuentes son el SNC (v. sección XII, Neurología), la médula ósea, el tubo digestivo y el hígado (v. sección XIV, Hematología). Se observa en el 1%-3% del total de casos de sida y es independiente de la forma de transmisión del HIV.

Linfoma de Hodgkin

Es 7-10 veces menos frecuente que los LNH. No predomina en ningún grupo de riesgo. Puede presentarse en cualquier fase evolutiva de la infección por el HIV-1. No es criterio diagnóstico de sida. Se presenta a menudo con afección extraganglionar (50%-60%), en especial en hígado y médula ósea. La variedad histológica que predomina es la de celularidad mixta, seguida de la depleción linfocítica y esclerosis nodular (v. sección XIV, Hematología).

Neoplasia anogenital e infección por el virus del papiloma humano

Displasia cervical y carcinoma invasivo del cuello uterino. Se observa en mujeres infectadas por el HIV en fases avanzadas de inmunodepresión. Está relacionada con la infección genital por el papilomavirus humano (HPV). Los CDC recomiendan el cribado del HPV y efectuar revisiones ginecológicas periódicas a todas las mujeres, como mínimo anuales, que incluyan una colposcopia y un examen citológico (Papanicolaou) con el fin de diagnosticar y tratar precozmente esta grave complicación.
Neoplasia anal. Se han descrito casos de lesiones precancerosas y carcinoma invasivo en HSH infectados. Se recomienda el cribado del HPV y la realización periódica de anoscopias de alta resolución para el diagnóstico y tratamiento precoz.
Otras neoplasias. Otras neoplasias observadas en estos pacientes son: cáncer de cabeza y cuello (HPV), cáncer de pulmón, hepatocarcinoma, melanoma maligno, carcinoma de colon, cáncer de mama, tumores testiculares, cáncer de próstata e hipernefroma. Como la supervivencia de los pacientes infectados por el HIV ha mejorado notablemente con el tratamiento antirretrovírico, estas neoplasias no definitorias de sida se observan cada vez con más frecuencia.

MORTALIDAD

Las causas de muerte han cambiado en los pacientes infectados por el HIV con acceso al tratamiento antirretrovírico de gran actividad. Por un lado, se han reducido las causas secundarias a las enfermedades oportunistas relacionadas con el sida; el linfoma y la leucoencefalopatía multifocal progresiva son las más frecuentes. Por otro lado, han aumentado las causas no relacionadas con el HIV, similares a la población general; las más frecuentes son las neoplasias (hígado, pulmón, colon), las enfermedades cardiovasculares y, en los pacientes con coinfecciones por el virus C o B de la hepatitis, la enfermedad hepática terminal y el cáncer de hígado. Por el contrario, en los países con pocos recursos económicos, las infecciones oportunistas en general, y la tuberculosis en particular, son todavía las principales causas de muerte.

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL HIV Y MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA

Las pruebas de detección directa e indirecta del HIV sirven, fundamentalmente, para diagnosticar si una persona se halla infectada por el virus (métodos serológicos) y, en caso afirmativo, cuál es la actividad replicativa del mismo (cuantificación de las copias de RNA-HIV-1/mL de plasma o carga viral), que se emplea además como marcador pronóstico y de eficacia del tratamiento antirretrovírico (secuenciación o genotipado HIV-1). La detección en el suero de las personas infectadas de anticuerpos específicos (anticuerpos anti-HIV) por enzimoinmunoanálisis (EIA) es el método empleado con más frecuencia para el diagnóstico de la infección por el HIV.
Para el diagnóstico de la infección por los HIV deben utilizarse reactivos que detecten anticuerpos frente al HIV-1 y HIV-2 y posean una buena sensibilidad a los grupos M y O del HIV-1. En la actualidad, los análisis de tercera o cuarta generación (detección de anticuerpos y antígeno p24) son los que poseen una mayor sensibilidad. Los resultados positivos deben confirmarse mediante la técnica de Western blot (WB), que permite una evaluación puntual de las especificidades de reactividad de anticuerpos frente a las distintas proteínas del virus. En determinadas situaciones (recién nacidos de madres infectadas y primoinfección, entre otras) la detección de ácidos nucleicos ha demostrado ser de gran ayuda al diagnóstico serológico o incluso poseer una eficacia superior. Así, la detección del DNA-provírico en linfocitos de sangre periférica y/o el RNA en plasma son técnicas homologadas para el diagnóstico de la infección congénita, ya que aportan un resultado concluyente a los 3 meses de vida del lactante, sin tener que esperar los

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

18 meses que suele tardar la negativización de los anticuerpos transferidos pasivamente de la madre al feto. La carga viral se ha utilizado como factor pronóstico y, por tanto, para evaluar el inicio del tratamiento y para monitorizar la eficacia terapéutica del tratamiento antirretrovírico. Adicionalmente, ha demostrado ser útil en el cribado de los períodos ventana durante la primoinfección, fase de la infección durante la cual la determinación de anticuerpos todavía es negativa. La sensibilidad y la especificidad de la carga viral del RNA del HIV-1 en plasma son del 100% y del 97%, respectivamente. Sin embargo, hay que destacar que la determinación de la carga viral no es una técnica homologada para realizar el diagnóstico de la infección. Por ejemplo, no detecta ni el HIV-2 ni el grupo O del HIV-1 y se han descrito hasta un 4% de falsos positivos en población sin factores de riesgo.

Finalmente, con respecto de la detección de resistencias del HIV-1 a los fármacos antirretrovirales, existen dos tipos de aproximación: los análisis genotípicos y los fenotípicos. Los primeros se basan en la amplificación genética de aquellas regiones del genoma del HIV-1 implicadas en el desarrollo de resistencias (regiones de la transcriptasa inversa, proteasa, integrasa y envoltura), para el posterior análisis de su secuencia de nucleótidos y detección de las mutaciones asociadas con la aparición de resistencias. Los métodos fenotípicos definen si una cepa de HIV-1 es sensible o resistente a un determinado fármaco antirretrovírico en función de su capacidad de replicación ante concentraciones crecientes del fármaco *in vitro*. En la actualidad sólo es posible incorporar a la práctica clínica los métodos genotípicos y a lo sumo estimar el fenotipo a partir de los datos del genotipo (fenotipo virtual).

APROXIMACIÓN CLÍNICA AL PACIENTE INFECTADO POR EL HIV O CON SIDA

Cuando un paciente acude por primera vez a la consulta, el médico debe plantearse las siguientes preguntas: a) ¿está el paciente infectado por el HIV?, y b) si lo está, ¿en qué estadio clínico se encuentra?, ¿qué riesgo tiene de progresar su infección? y ¿qué medidas preventivas y terapéuticas se deben instaurar?, ¿cuál debe ser la frecuencia de los controles?

Si las pruebas diagnósticas son negativas, el examen serológico del HIV-1 debe repetirse al mes y a los 3 meses si ha cesado la exposición al HIV-1 o cada 3 meses si esta persiste (p. ej., drogadicción activa o relaciones sexuales no protegidas), teniendo en cuenta el período ventana de la primoinfección, en el que no se detectan los anticuerpos, y en el que por tanto debe solicitarse la carga viral del HIV-1 o una prueba de cuarta generación que combine la detección de anticuerpos y el antígeno p24. Hay que indicar al paciente cuáles son las medidas preventivas para evitar la adquisición y transmisión de la infección. Si el paciente está infectado por el HIV-1 y no ha recibido tratamiento antirretrovírico, debe tenerse en cuenta que el HIV-1 sigue un curso crónico de varios años de evolución y que sobre todo afecta al sistema inmunitario y al sistema nervioso, por lo que se debe realizar una anamnesis, una exploración física y exámenes complementarios (tabla 299-4), con el fin de determinar: a) el estadio clínico de la infección por el HIV; b) el estado inmunitario por si debe iniciarse

Tabla 299-4 Pruebas complementarias que deben efectuarse a un paciente infectado por el HIV-1[a]

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS	PERIODICIDAD DE LOS EXÁMENES		
	PRIMERA VISITA	PACIENTES SIN TARV	PACIENTES CON TARV
Hemograma y fórmula leucocitaria	Sí	6 meses	6 meses
Recuento plaquetario	Sí	6 meses	6 meses
Bioquímica básica[b] que incluya filtrado glomerular	Sí	6 meses	6 meses
Sedimento de orina, cociente proteína/creatinina y glucosuria (tira reactiva)	Sí	SP	Anual
Radiografía de tórax y ECG	Sí	SP	SP
PPD-pruebas de detección de interferón gamma	Sí	Anual	Anual[i]
Serologías			
Virus de la hepatitis A, B y C[c]	Sí	No	No
Toxoplasma gondii	Sí	SP	SP
Citomegalovirus	Sí	SP	SP
Treponema pallidum	Sí	SP	SP
Pruebas en relación con el HIV-1			
Anticuerpos (ELISA)[d]	Sí	No	No
Carga viral de RNA HIV-1 en plasma	Sí	6 meses	6 meses
Genotipo de resistencias del HIV-1[e]	Sí	No	SP
Tropismo viral[f]	No	No	SP
HLA-B57*01[f]	No	No	SP
Subpoblaciones linfocitarias (CD4/CD8)	Sí	6 meses	6-12 meses
Densitometría (DEXA)[g]	Sí	SP	SP
Examen de parásitos en heces	Sí	SP	SP
Test neuropsicológicos[h]	Sí	12 meses	SP

[a]Si existe promiscuidad sexual, debe efectuarse frotis cervical, faríngeo, rectal y anal para gonococo y *Chlamydia*. Se ha de solicitar, cada 6-12 meses, en mujeres una citología cervical y en varones una rectal si existe riesgo de carcinoma de cérvix o anal (virus del papiloma humano). A partir de los 50 años, en los varones debe solicitarse el antígeno específico de la próstata (PSA), y en las mujeres, una mamografía.
[b]La bioquímica básica debe incluir glucemia, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, triglicéridos, ácido úrico, creatinina, sodio, potasio, calcio, fosfato, filtrado glomerular (CKD-EPI), función hepática completa, lactato-deshidrogenasa (LDH), creatín-fosfocinasa (CPK), amilasas y lipasas.
[c]Si el antígeno Australia (HbsAg) o la serología del VHC son positivas, se ha de solicitar en plasma el DNA del VHB y el RNA cuantitativo, así como el genotipo del VHC.
[d]Si el paciente sólo tiene un examen previo, debe solicitarse otro test de ELISA o de *Western blot*.
[e]Al realizar el estudio genotípico se puede conocer el subtipo viral.
[f]Deben solicitarse el tropismo viral antes de administrar maraviroc y el HLA-B57*01 antes de administrar abacavir.
[g]Debe repetirse periódicamente en pacientes con factores de riesgo (v. texto).
[h]Con el fin de detectar alteraciones cognitivas asociadas al HIV-1.
[i]Si el PPD o las pruebas de detección de interferón gamma son negativas, deberán repetirse anualmente.
PPD: intradermorreacción a la tuberculina; SP: si precisa; TARV: tratamiento antirretroviral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

profilaxis primaria frente a determinadas infecciones oportunistas; c) la carga viral en plasma, y d) un estudio genotípico de resistencias, por si le han trasmitido un HIV-1 con resistencias a los antirretrovirales. En la actualidad, el tratamiento antirretrovírico se indica en la mayoría de los pacientes independientemente de la cifra de linfocitos CD4. Por otra parte, si el paciente está tomando tratamiento antirretrovírico, se debe valorar su eficacia mediante una determinación de la carga viral. La anamnesis persigue los siguientes objetivos: a) identificar la fecha aproximada de la infección (transfusión, cuadro clínico de seroconversión), ya que la progresión del sida es lenta en los primeros 2-4 años y aumenta de forma importante a partir de los 5 años; b) conocer la conducta de riesgo del paciente (p. ej., drogadicción, homosexualidad), para identificar precozmente los procesos específicos asociados (p. ej., enfermedades de transmisión sexual o infección por virus de la hepatitis); c) si se conoce a la persona que ha causado la infección (p. ej., pinchazo con una aguja del personal sanitario), debe investigarse si recibía tratamiento antirretrovírico, ya que puede haberse infectado por una cepa de HIV resistente y ello puede cambiar el enfoque terapéutico; d) conocer el país de origen en los inmigrantes, las residencias previas y los viajes que ha efectuado, su profesión, sus aficiones y el tipo de alimentación y si tiene animales domésticos, con el fin de tener en cuenta los patógenos a que puede haber estado expuesto (p. ej., *Histoplasma, Strongyloides, Salmonella, T. gondii*, etc.) y de darle recomendaciones para evitarlos; e) conocer las vacunaciones que ha recibido e infecciones que ha tenido el paciente desde su infancia, ya que permitirá identificar procesos (p. ej., TBC, toxoplasmosis, virus herpéticos) que pueden reactivarse en la infección por el HIV-1 y, además, requerir profilaxis primaria; f) efectuar una anamnesis detallada con el fin de saber si el paciente ha tenido o tiene infecciones relacionadas con el HIV-1 (p. ej., muguet) o diagnósticas de sida (p. ej., efectuar test neuropsicológicos para el diagnóstico precoz de la demencia), con el fin de efectuar un diagnóstico precoz y conocer el estadio clínico, y g) saber si existen antecedentes de alergia a fármacos (p. ej., sulfamidas) que se utilizan con frecuencia. Además, como el pronóstico de la infección por el HIV ha mejorado notablemente en los países desarrollados y la población afectada va envejeciendo, también deben evaluarse de forma sistemática otros problemas generales de salud como:

- *Riesgo de enfermedad cardiovascular:* antecedentes familiares o personales de hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia o enfermedad cardiovascular, si existe consumo de anabolizantes, hábito tabáquico, obesidad o vida sedentaria.
- *Riesgo de enfermedad hepática:* en los pacientes con hipertransaminasemia o antecedentes de drogadicción parenteral deberá evaluarse si se debe a una infección crónica por los virus de la hepatitis B, C o D o al abuso de alcohol.

Puede requerirse la realización de pruebas complementarias para conocer el grado de afección hepática y si existe cirrosis (ecografía, FibroScan®). La coinfección por el HIV-1 acelera el curso natural de estas infecciones y el tratamiento antirretrovírico puede originar diversos grados de hepatotoxicidad. En los pacientes con hepatitis crónica por los virus de la hepatitis C o B debe plantearse el tratamiento antivírico específico de estas coinfecciones. En los pacientes con cirrosis descompensada que no tienen infecciones oportunistas previas o si las han tenido estas se pueden prevenir y tratar de forma eficaz, tienen una cifra de linfocitos CD4 mayor de 100/μL y un tratamiento antirretrovírico eficaz, deben ser valorados para trasplante hepático. Los mismos criterios, con una cifra de linfocitos CD4 superior a 200/μL, se utilizan para valorar otros trasplantes de órgano sólido (riñón, corazón). Es fundamental una exploración física completa que servirá además de referencia en el futuro. Los objetivos de los exámenes complementarios (v. tabla 299-4) son los siguientes: a) confirmar la infección por el HIV; b) tener una analítica general que incluya perfil lipídico y el filtrado glomerular, el sedimento de orina y el cociente proteína/creatinina en orina, un ECG y una radiografía de tórax basales del paciente, que permitirán identificar problemas de salud asociados, enfermedades oportunistas o servirán de referencia para detectar toxicidades si se inicia el tratamiento antirretrovírico; c) conocer las infecciones que ha padecido con el fin de determinar si existe riesgo de recidiva y efectuar profilaxis primaria con isoniazida en los positivos a la tuberculina. Para ello debe efectuarse por sistema la prueba de la tuberculina combinada o no con pruebas de detección de interferón en sangre (Quantiferon®, ELISPOT®) y solicitarse, como mínimo, las serologías para toxoplasma y CMV, ya que los enfermos seropositivos pueden desarrollar dichas infecciones. También debe solicitarse el análisis serológico de la sífilis, los marcadores del virus A, B y C y un examen de parásitos en heces (en pacientes con promiscuidad sexual). Los pacientes seronegativos para la hepatitis A y B son candidatos para la vacunación y en los pacientes con antígeno Australia o con anticuerpos frente al VHC deberán efectuarse las pruebas complementarias pertinentes para confirmar la infección vírica y valorar el grado de afección hepática. En todos los pacientes se debe solicitar la serología luética y descartar infecciones subclínicas faríngeas, anales o vaginales por gonococo y *Chlamydia;* d) detectar precozmente el deterioro cognitivo-motor menor asociado al HIV mediante los exámenes neuropsicológicos apropiados, y e) conocer el estado inmunológico del paciente y la actividad vírica del HIV, solicitando las subpoblaciones linfocitarias (CD4, CD8) y la carga viral en plasma. Esta información permitirá conocer el riesgo que tiene un paciente de desarrollar el sida (v. tabla 299-1), y el momento de instaurar la profilaxis primaria frente a determinados microorganismos. En la actualidad, el tratamiento antirretrovírico se indica en la mayoría de los pacientes, independientemente de la cifra de linfocitos CD4. Los pacientes que no quieran recibir tratamiento antirretrovírico o los controladores de élite (pacientes capaces de controlar la replicación viral de forma espontánea y sin tratamiento antirretroviral) se controlarán cada 6 meses y los que lo inician deben controlarse al mes, a los 3 meses y posteriormente cada 6 meses. En los controles se debe evaluar la eficacia del tratamiento mediante la determinación de la carga viral y la cifra de linfocitos CD4, y su toxicidad clínica o biológica con el fin de conocer cuándo debe modificarse. En caso de fracaso virológico se deben realizar test genotípicos de resistencias para conocer cuál es la mejor opción terapéutica para el paciente. En los pacientes estables y suprimidos con tratamiento antirretrovírico y con un nivel superior a 350 células/mm^3, la cifra de CD4 se puede controlar anualmente. En la tabla 299-5 se especifica cuándo debe instaurarse la profilaxis de las infecciones oportunistas y con qué periodicidad deben controlarse los pacientes.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la infección por el HIV-1 persigue dos objetivos: a) encontrar una combinación de fármacos con gran actividad antirretrovírica, que sean capaces de suprimir prácticamente la replicación del HIV-1, y b) permitir que el sistema inmunitario se reconstituya. Persistirá una infección latente y posiblemente un bajo nivel de replicación viral. Erradicar la infección parece muy difícil, mientras que una curación funcional (remisión prolongada tras retirar el tratamiento antirretrovírico) es un objetivo más modesto y quizá alcanzable a medio plazo.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVÍRICO

La supresión de la replicación del HIV-1 se traduce en un retraso significativo o en una ausencia de evolución clínica y una importante disminución de la mortalidad. Al mismo tiempo se evita la selección de mutantes resistentes preexistentes y su acúmulo. La toxicidad a largo plazo (alteraciones del perfil lipídico y de la grasa corporal o lipodistrofia) de los antirretrovirales, junto con la imposibilidad de erradicar el HIV y el hecho de que es posible restaurar al menos en parte el sistema inmunitario con el tratamiento antirretrovírico, aunque este se inicie en fases relativamente avanzadas, hizo que las indicaciones del tratamiento antirretrovírico fueran relativamente conservadoras (inicio en fases intermedias o incluso relativamente avanzadas de la enfermedad que suelen asociarse a unas cifras de linfocitos T CD4 de entre 200 y 350). Los nuevos fármacos tienen un perfil de tolerancia sustancialmente mejor y son mucho más cómodos de administrar, por lo que cada vez más se recomienda a todos los pacientes infectados independientemente del nivel de linfocitos CD4$^+$. Con ello podríamos reducir la incidencia de algunas complicaciones oportunistas que no precisan un gran nivel de deterioro inmunológico para desarrollarse

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 299-5 Tratamiento antirretroviral, profilaxis de las infecciones oportunistas y periodicidad de los controles

LINFOCITOS CD4⁺/μL	TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	PROFILAXIS PRIMARIA Y SECUNDARIA[a]	PERIODICIDAD DE LOS CONTROLES
> 500	Recomendar	Vacunación para neumococo (repetir a los 5 años), gripe (anual), hepatitis A y B[b]. Quimioprofilaxis TBC si la PPD o las pruebas de detección de interferón gamma son positivas[c]	Cada 6 meses
200-500	Recomendar	Mismas profilaxis que para pacientes con linfocitos CD4 > 500/mm[c]	Cada 3-6 meses[f]
< 200	Recomendar	Mismas profilaxis que para pacientes con linfocitos CD4 > 500/mm[d] y PP para *P. jirovecii* con cotrimoxazol (960 mg/día, 3 días/semana)[d] PS de las IO que haya tenido Mantener de forma indefinida las profilaxis mientras el paciente no tenga criterios de retirada con TARV[e]	

[a]Siga las recomendaciones del Grupo de Estudio del Sida/Plan Nacional sobre el Sida (GESIDA/PNS) para las indicaciones de las profilaxis, los fármacos aconsejados y su posología.
[b]Vacune de forma sistemática frente al VHA y/o frente al VHB a todos los pacientes que no tengan evidencia serológica de haberlas sufrido (IgG VHA y HBc y HBs negativos).
[c]En ausencia de tuberculosis activa, administre isoniazida en dosis de 300 mg/día durante 9 meses.
[d]En los pacientes alérgicos al cotrimoxazol, considere administrar dapsona (100 mg/día) sola o asociada a pirimetamina (25 mg/día) dos o tres veces por semana si existe una coinfección por *Toxoplasma gondii*. Si hay alergia a la dapsona, considere administrar pentamidina inhalada (300 mg/mes) sola o asociada a pirimetamina (50 mg/día 3 días por semana) si existe una coinfección por *T. gondii*. La PP de la toxoplasmosis debe realizarse en los pacientes con serología positiva para *T. gondii* y cuando la cifra de linfocitos CD4 sea < 100 células/μL.
[e]En general se pueden suprimir todas las profilaxis en los pacientes que reciben TARV y tienen una carga viral del HIV indetectable en plasma y una cifra de linfocitos CD4 > 200 células/μL durante más de 3-6 meses. Si en los pacientes en los que se ha retirado la profilaxis la cifra de linfocitos CD4⁺ desciende por debajo de esos límites, deberá reinstaurarse la misma.
[f]En los pacientes que inician TARV o que están gravemente inmunodeprimidos se recomiendan controles clínicos y analíticos trimestrales durante el primer año de seguimiento.
IO: infecciones oportunistas; PP: profilaxis primaria; PPD: intradermorreacción a la tuberculina; PS: profilaxis secundaria; TARV: tratamiento antirretroviral.

para bloquear la hiperactivación crónica del sistema inmunitario y sus consecuencias asociadas a lo que cabría denominar un proceso de envejecimiento precoz y por razones de salud pública para evitar la transmisión del virus (los pacientes con carga viral indetectable como respuesta al tratamiento antirretrovírico no pueden transmitir la infección). La única excepción podrían ser los llamados *controladores de élite,* capaces de mantener una carga viral indetectable de forma espontánea y sin tratamiento antirretrovírico.

La primoinfección sintomática por el HIV es una situación clínica relativamente infrecuente que justifica un tratamiento antirretrovírico agresivo con tres o más fármacos. Estos pacientes pueden ser remitidos a centros especializados para su inclusión en protocolos clínicos. Hasta ahora no se ha conseguido la erradicación del HIV, aunque los datos inmunológicos de los pacientes tratados antes de la seroconversión apoyan el tratamiento, ya que en algunos casos se ha preservado la respuesta proliferativa y citotóxica específica frente a los antígenos del HIV, lo que puede mejorar el control inmunológico de la infección y se consigue una reducción del reservorio viral que más adelante podría facilitar una curación funcional.

La situación clínica más frecuente es la de tratar pacientes con una infección crónica por el HIV asintomáticos o con sida. En los pacientes asintomáticos se recomienda el inicio del tratamiento antirretrovírico cuando la cifra de linfocitos CD4 es menor de 350/μL, y cada vez más se recomienda independientemente de la cifra de linfocitos CD4. La primera opción terapéutica es la más eficaz, por lo que debe asegurarse que el paciente se adherirá al tratamiento. Se recomienda utilizar una combinación de tres medicamentos independientemente de la carga viral. La estrategia más frecuente y con la que se tiene una mayor experiencia incluye dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos (p. ej., tenofovir + 3TC [lamivudina] o FTC [emtricitabina], abacavir + 3TC) más un inhibidor de la integrasa del HIV (raltegravir, elvitegravir o dolutegravir) de la proteasa potenciado con ritonavir (atazanavir, lopinavir o darunavir), o un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos (efavirenz o rilpivirina). En los pacientes con sida, con una infección oportunista activa, el tratamiento antirretrovírico se inicia de forma inmediata si esta no tiene tratamiento efectivo (p. ej., criptosporidiasis) o 2-4 semanas después de iniciado el tratamiento antimicrobiano, una vez se haya comprobado la respuesta al mismo, con el fin de disminuir la carga de pastillas inicial, evitar más efectos secundarios, potenciales interacciones farmacocinéticas o el síndrome inflamatorio de restauración inmunitaria. No se recomienda demorarlo más, ya que existiría el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte. A pesar del potente tratamiento antirretrovírico que se dispone en la actualidad, alrededor del 10%-15% de los pacientes avanzados pueden morir en el primer año. De ahí la importancia de evitar el diagnóstico tardío de la infección por el HIV.

La respuesta al tratamiento básicamente se controla mediante la medida de la carga viral en plasma. En los pacientes no tratados previamente que reciben terapia triple, a las 4 semanas se debe exigir que la carga viral haya disminuido como mínimo 1 $\log_{10}$. A los 3-4 meses la carga viral debe ser menor de 200-500 copias/mL y a los 4-6 meses debe ser inferior a 20-50 copias/mL. Si transcurrido este tiempo la viremia es detectable o si tras ser indetectable rebota y se mantiene por encima de las 200-500 copias/mL hay que considerarlo como un fracaso virológico y plantearse un cambio de tratamiento según el estudio de resistencias. Una carga viral menor de 20-50 copias/mL asegura que la respuesta terapéutica será duradera mientras se mantenga una buena adherencia al tratamiento. Estos objetivos virológicos son más difíciles de alcanzar en los pacientes que reciben segundas o posteriores alternativas terapéuticas.

Las causas más frecuentes del fracaso terapéutico son la falta de cumplimiento del tratamiento prescrito (hay que cumplir como mínimo con el 75%-95% de las tomas prescritas) o la selección de resistencias, a menudo como consecuencia de una mala y parcial adherencia al tratamiento prescrito. Para evitar la selección de resistencias, la única estrategia viable es utilizar una combinación de medicamentos que prácticamente suprima la replicación vírica y que ofrezca lo que suele llamarse *una barrera genética elevada* (necesidad de varias mutaciones secuenciales para que se seleccione una resistencia de alto nivel).

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES OPORTUNISTAS ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR EL HIV-1

Los principios del tratamiento de las infecciones en los pacientes con sida se basan en los siguientes hechos: a) como la mayoría de las infecciones que presentan estos pacientes son reactivaciones de infecciones latentes, se ha comprobado en algunas infecciones la eficacia de la administración profiláctica de antibióticos (profilaxis primaria) para evitar su desarrollo en pacientes previamente infectados (seropositivos); b) existen fármacos eficaces para la mayoría de los microorganismos, aunque para un reducido número de microorganismos no existen alternativas terapéuticas o los fármacos disponibles tienen una eficacia muy limitada y son muy tóxicos (CMV, *Cryptosporidium, Microsporidium,* virus JC); en estos casos los potentes tratamientos antirretrovirales que restauran parcialmente la inmunidad celular son la principal alternativa terapéutica; c) debido a la inmunodepresión profunda y a las características de estos microorganismos (intracelulares, formas quísticas) y a que en algunos casos no hay fármacos eficaces para las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

formas quísticas (p. ej., *T. gondii*) o sobre los virus integrados en el DNA celular (p. ej., CMV), la tasa de recidivas de estas infecciones es muy alta, por lo que se debe administrar un tratamiento de mantenimiento (profilaxis secundaria); d) se debe indicar al paciente cuáles son las medidas preventivas que debe seguir para evitar la adquisición de determinadas infecciones (v. Aproximación clínica al paciente infectado por el HIV o con sida), y e) finalmente, como el tratamiento antirretrovírico eficaz restaura la inmunidad celular, en general todas las profilaxis se pueden suspender cuando el paciente tiene de forma mantenida más de 200 linfocitos CD4/μL (3-6 meses) y una carga viral del HIV-1 indetectable.

Profilaxis primaria

Se ha demostrado eficaz en varias infecciones oportunistas. Se recomienda efectuar profilaxis con isoniazida durante 9 meses en todo paciente infectado por el HIV con intradermorreacción a la tuberculina (PPD) positiva o que haya tenido contacto con personas con tuberculosis activa o en pacientes anérgicos en algunas circunstancias especiales. También se recomienda que los pacientes con menos de 200 linfocitos CD4/μL efectúen profilaxis primaria frente a *P. jirovecii* y *T. gondii* (si tienen serología positiva). El cotrimoxazol (160 mg de trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol 3 días por semana) es el antibiótico de elección para ambos. La asociación de dapsona, 100 mg, con pirimetamina, 25-50 mg, dos veces por semana, es también eficaz. Los pacientes alérgicos a las sulfamidas pueden recibir pentamidina inhalada (300 mg/mes), aunque en este caso no se previene la toxoplasmosis (deben recibir pirimetamina 50 mg 3 días por semana si la cifra de linfocitos CD4 es < 100/μL) y su eficacia frente a *P. jirovecii* es inferior a la del cotrimoxazol. La profilaxis primaria frente al CMV se debería considerar en los pacientes con infección latente por CMV y una cifra de linfocitos CD4 inferior a 50/μL. En estos enfermos deben efectuarse revisiones oftalmológicas periódicas, y la determinación del DNA de CMV en sangre mediante PCR para detectar precozmente la enfermedad y valorar el tratamiento anticipado durante los primeros meses del tratamiento antirretrovírico. El valganciclovir oral es el fármaco de elección. Finalmente, se recomienda la administración de la vacuna antigripal anual y la antineumocócica a todos los pacientes infectados por el HIV y la vacunación frente a los virus de la hepatitis A y B en los pacientes seronegativos.

Supresión de la profilaxis

La profilaxis se puede retirar con seguridad en los pacientes con tratamiento antirretrovírico en los que se recupera la cifra de linfocitos CD4 por encima de un determinado umbral (200/μL) de forma mantenida (> 3-6 meses) y que presentan una carga viral del HIV-1 en plasma totalmente suprimida de forma mantenida. Este aumento de la cifra de linfocitos CD4 se acompaña de una restauración de la respuesta celular inmunoespecífica frente a microorganismos oportunistas (p. ej., CMV, *T. gondii*). En la actualidad se pueden retirar con seguridad las profilaxis primarias de la neumonía por *P. jirovecii,* de la infección por *M. avium-intracellulare* y *T. gondii* y las profilaxis secundarias de estas infecciones, de la criptococosis y de la retinitis por CMV. Aunque hay menos estudios, también es posible retirar la profilaxis secundaria de otras infecciones oportunistas (p. ej., leishmaniasis o histoplasmosis).

TRATAMIENTO DE LAS NEOPLASIAS ASOCIADAS AL HIV-1

Sarcoma de Kaposi

El tratamiento antirretrovírico de gran actividad es el tratamiento recomendado en pacientes con lesiones cutáneas, ganglionares o gastrointestinales asintomáticas. En caso de progresión a los 3 meses o en pacientes con formas cutáneas agresivas (hemorragias, ulceración) o afección visceral sintomática (digestiva, respiratoria) se recomienda la administración de quimioterapia (doxorubicina liposómica como primera elección) además del tratamiento antirretrovírico. En caso de ausencia de respuesta, la alternativa terapéutica es el paclitaxel. La exéresis quirúrgica, la radioterapia u otros tratamientos pueden solucionar problemas estéticos o locales.

Linfomas

El tratamiento del linfoma de Hodgkin y de los LNH se detalla en la sección XIV, Hematología. Aunque en general la tasa de remisiones completas y la supervivencia son inferiores a la de los pacientes no infectados por el HIV, desde la incorporación del tratamiento antirretrovírico de gran actividad se ha observado una mejoría muy notable en el pronóstico de estos pacientes.

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL HIV-1

La prevención de la infección por el HIV-1, en ausencia de una vacuna eficaz, debe basarse en evitar su transmisión. En la actualidad puede afirmarse, con un margen de seguridad muy elevado, que no existen otros mecanismos de transmisión que los clásicamente aceptados. Por tanto, debe aconsejarse a las personas que mantienen relaciones homosexuales/heterosexuales múltiples que reduzcan el número de parejas y que eviten la exposición de su mucosa oral o genital a la sangre, semen, saliva y secreciones vaginales. La correcta utilización de preservativos puede minimizar la infección por el HIV-1 y otras enfermedades de transmisión sexual. Debe aconsejarse a los UDI que no compartan las agujas y jeringuillas.

Otro tipo de medidas preventivas, más biólogas que conductuales, pueden tener también gran importancia. Entre ellas evitar/tratar las úlceras genitales independientemente de su etiología, la circuncisión masculina, la quimioprofilaxis preexposición y la reducción de la carga viral mediante un tratamiento adecuado. En concreto, la profilaxis preexposición con la combinación de tenofovir + emtricitabina de forma continuada o a demanda ha demostrado ser eficaz en varios estudios aleatorizados siempre que el cumplimiento del tratamiento sea el adecuado. Finalmente, en estudios de cohortes y en un estudio aleatorizado se ha demostrado que tener una carga viral indetectable, como respuesta al tratamiento antirretroviral, reduce significativamente el riesgo de transmisión a las parejas serodiscordantes. Es la llamada *estrategia de testar y tratar.* Modelos matemáticos indican que, si pudiéramos identificar más del 90% de las personas infectadas y tratar a más del 90% de ellas, podríamos erradicar la epidemia hacia 2030-2050.

PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL: EMBARAZO

La tasa de transmisión materno-fetal es del 10%-30%. La administración de zidovudina a partir de las semanas 14-34 del embarazo y en el período del parto y al recién nacido durante las primeras 6 semanas de vida reduce la tasa de transmisión materno-fetal a menos del 8% y se tolera muy bien. La combinación del tratamiento con zidovudina y cesárea (indicada en mujeres con carga viral detectable al fin de la gestación) ha disminuido la transmisión vertical del HIV-1 a menos del 2%. En los países desarrollados las madres deben evitar la lactancia. Actualmente suele recomendarse que las mujeres no suspendan el tratamiento antirretrovírico triple al quedar embarazadas si ya lo recibían o que lo inicien a partir del primer trimestre del embarazo si no lo recibían. El nivel de evidencia del grado de toxicidad fetal de los fármacos antirretrovirales es escaso. Como mínimo deben evitarse fármacos como el efavirenz (dudoso), la combinación de ddI + d4T y quizá también el indinavir y el atazanavir por su capacidad de causar hiperbilirrubinemia.

Siempre se debe advertir a la paciente de que, quizá con la excepción del zidovudina, ninguno de los antirretrovirales es totalmente seguro o que al menos no se dispone de información fiable. Si se hace el diagnóstico durante el embarazo y se prescribe el tratamiento adecuado la tasa de transmisión en el mundo occidental se ha reducido a menos del 1%.

PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN

Para el caso concreto del personal sanitario, el riesgo de infección es del 0,2%-0,5% en caso de pinchazo o herida accidental con una aguja u otro objeto contaminado con sangre y prácticamente nulo si sólo ha existido un contacto accidental de sangre u otras secreciones

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

contaminadas con la piel y las mucosas intactas. No obstante, debe recomendarse tratamiento triple estándar tras la exposición percutánea (pinchazo) o mucosa con sangre contaminada. El tratamiento debe instaurarse lo antes posible (< 24-48 h) y debe administrarse durante 4 semanas. Hay que tener en cuenta la posibilidad de que el virus sea resistente a determinados fármacos si la fuente del contacto era un paciente que había recibido tratamiento antirretrovírico.
En la actualidad se suele administrar también tratamiento antirretrovírico preventivo en otras situaciones clínicas postexposición (p. ej., relaciones sexuales no protegidas, violación). En la práctica, esto se realiza según datos generados en modelos animales.

PRECAUCIONES

Es obligatoria la aplicación de precauciones universales (para todos los pacientes) cuando se manipula sangre o determinados productos biológicos considerados peligrosos (además de la sangre y los productos contaminados con sangre, los líquidos y fluidos orgánicos) y al efectuar cualquier maniobra invasiva, al menos en las salas de urgencias, de necropsias, de hemodiálisis y en los laboratorios clínicos. Por tanto, el personal sanitario debe utilizar métodos de barrera (guantes y, si es necesario, mascarilla, protectores oculares y batas) y adoptar precauciones para evitar la producción de heridas por agujas, bisturíes u otros instrumentos punzantes en el transcurso de su empleo o limpieza. La transmisión por parte del personal sanitario infectado a los pacientes debe considerarse prácticamente inexistente si se siguen las precauciones de barrera recomendadas. Por último, deben emplearse los métodos de aislamiento recomendados por la OMS para evitar la adquisición de otras infecciones (p. ej., tuberculosis).

ESTERILIZACIÓN DEL INSTRUMENTAL SANITARIO

Los métodos habituales de esterilización (p. ej., autoclave, óxido nitroso) y desinfección (p. ej., germicidas, lejía, jabones) son adecuados para esterilizar el instrumental sanitario o efectuar una desinfección ambiental.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Las estrategias terapéuticas para el tratamiento de la infección por el HIV-1 cambian con gran rapidez a lo largo del tiempo. Diversas sociedades y agencias privadas o vinculadas con los gobiernos suelen actualizarlas de forma periódica. Se recomienda consultar las actualizaciones de la *International Antiviral Society-USA* (IAS-USA), del Grupo de Estudio del Sida/Plan Nacional sobre el Sida (GESIDA/PNS), de la *European AIDS Clinical Society* (EACS) o las recomendaciones del *Department of Health and Human Services* (DHHS) de EE. UU. que se actualizan anualmente o con mayor frecuencia en Internet.

HIV-2. SIMILITUDES Y DIFERENCIAS CON EL HIV-1

El HIV-2 es un lentivirus endémico en África Occidental y descrito en 1986 en pacientes con evidencia de la inmunodeficiencia celular típicamente observada en los pacientes con sida, pero con reacciones serológicas negativas o inhabituales a los test de detección del HIV-1. Aunque inicialmente estaba limitado geográficamente, actualmente se ha expandido geográficamente.

EL AGENTE ETIOLÓGICO Y SU EPIDEMIOLOGÍA

El HIV-2 fue descubierto inicialmente en África Occidental, pero se ha diseminado a otras partes de África, la India, Europa y EE. UU. Por esta razón, es importante considerar el diagnóstico en personas en riesgo o en aquellos individuos en los que las pruebas diagnósticas para HIV-1 proporcionen resultados negativos. Se estima que hay aproximadamente dos millones de personas infectadas, la mayoría de ellas en los países africanos en donde es endémico (particularmente, Gambia, Senegal, Cabo Verde, Costa de Marfil, Senegal, Mali, Sierra Leona y Nigeria).

Tabla 299-6 Comparación de la organización genómica y en las proteínas del HIV-1 y del HIV-2

	HIV-1	HIV-2
GENES		
Genes estructurales	*gag, pol, env*	*gag, pol, env*
Genes regulatorios	*vif, rev, tat, vpu, nef*	*vif, rev, tat, vpx, nef*
PROTEÍNAS PRINCIPALES		
Env		
Glucoproteína precursora	gp160	gp140
Glucoproteína externa	gp120	gp105
Glucoproteína transmembrana	gp41	gp36
Gag		
Proteína precursora	p55	p55
Proteína interna principal	p24	p26
Proteína de la matriz	p17	p15
Pol		
Transcriptasa inversa	p68	p64
Integrasa	p34	p34
Proteasa	p12	p11

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES CON EL HIV-1

El HIV-2 presenta diferencias genéticas y antigénicas importantes con el HIV-1 (tabla 299-6). Estas diferencias explican las reacciones serológicas inhabituales cuando se emplean pruebas de detección para el HIV-1 y la frecuente falta de detección del HIV-2 con las pruebas diseñadas para la amplificación genómica del HIV-1. También infecta los linfocitos T CD4 y utiliza los correceptores conocidos para el HIV-1 (CCR5 y CXCR4) y otros adicionales. La evolución clínica hacia el sida es más prolongada (aproximadamente el doble de años que para el HIV-1), la carga viral es inferior (muchos pacientes tienen carga viral de HIV-2 indetectable al diagnóstico) y la recuperación de los linfocitos T CD4 es mucho más lenta con tratamiento antirretrovírico. Dadas las diferencias con el HIV-1 en la estructura de las enzimas, algunos fármacos usados para el tratamiento del HIV-1 carecen de actividad contra el HIV-2, como toda la familia de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos, y ningún equipo de cuantificación de carga viral convencional para al HIV-1 amplifica el genoma del HIV-2.
Las vías de transmisión son similares que para el HIV-1, aunque suele haber una prevalencia mayor de afectación de población heterosexual entre los individuos infectados en Europa. HIV-2 es menos transmisible que el HIV-1. No existe protección inmunológica cruzada entre los dos virus, y las coinfecciones HIV-1 y HIV-2 han sido detectadas en los países endémicos para ambos. Las diferencias más importantes entre las infecciones producidas por el HIV-1 y el HIV-2 se resumen en la tabla 299-7.

SITUACIÓN EN EUROPA Y EN ESPAÑA

La seroprevalencia en Europa refleja las relaciones de los países europeos con sus antiguas colonias en África. En Portugal, aproximadamente el 5% de los casos de infección por el HIV son debidos al HIV-2 y el 2% en Francia. Las personas infectadas con este virus suelen ser inmigrantes de los países endémicos, personas europeas que han vivido en ellos o que han mantenido relaciones sexuales con nativos de estos países. En España, a finales de 2013, se habían reportado unos 300 casos. Dos tercios eran pacientes de origen africano de países endémicos y el resto, nacidos en España.

CUADRO CLÍNICO

Hay muy pocos datos sobre la presentación clínica de la infección aguda por el HIV-2, aunque considerando la carga viral más baja

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 299-7 Principales diferencias en las características de la infección por el HIV-1 y el HIV-2

CARACTERÍSTICA	HIV-1	HIV-2
N.° estimado de infectados en el mundo	40 millones	2 millones
N.° estimado de infectados en España	130 000	300
Tiempo de progresión a sida desde el diagnóstico (sin TARGA)	5-10 años	10-20 años
Distribución geográfica	Todo el mundo	Endémico en África Occidental
Carga viral sin tratamiento	Más elevada	Más baja[a]
Transmisión	Más elevada	Más baja
Recuperación inmunológica con TARGA	Más rápida	Más lenta
Actividad de antirretrovirales		
INTR	Sí	Sí
IP	Sí	Sí
INNTR	Sí	No[b]
II	Sí	Sí
ICoR-CCR5	Sí[c]	No[d]
IF (T-20)	Sí	No

[a]Su determinación sólo se realiza en el laboratorio de referencia del Hospital Carlos III, en Madrid. Los test de amplificación del HIV-1 no amplifican el HIV-2.
[b]La etravirina tendría cierto nivel de actividad, pero su uso clínico no está recomendado.
[c]Sólo en cepas CCR5 positivas.
[d]Aunque el HIV-2 utiliza el correceptor CCR5, se han descrito numerosos correceptores, por lo que no se recomienda su uso.
ICoR: inhibidores del correceptor CCR5; IF: inhibidor de la fusión; II: inhibidores de la integrasa; INNTR: inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa; INTR: inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa reversa; IP: inhibidores de proteasa; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad.

de este virus es probable que la mayor parte de las primoinfecciones sean asintomáticas o clínicamente muy leves. La evolución hasta el sida suele ser muy prolongada. Sin embargo, cuando la inmunodepresión se desarrolla, las manifestaciones clínicas son muy similares a la de la infección avanzada por el HIV-1, y la mayoría de las infecciones oportunistas clásicas del sida han sido descritas en pacientes con infección por el HIV-2. La mortalidad es elevada cuando se desarrolla inmunodepresión profunda, ya que la recuperación de linfocitos CD4 es mucho más lenta que en la infección avanzada por el HIV-1 y el arsenal terapéutico es notablemente más reducido que para HIV-2. El tratamiento y la profilaxis de las enfermedades oportunistas son similares que en los casos de infección por el HIV-1.

DIAGNÓSTICO Y CONTROL DE LABORATORIO DE LA INFECCIÓN POR EL HIV-2

Los CDC americanos recomiendan la evaluación de infección por el HIV-2 en las situaciones siguientes: 1) haber mantenido relaciones sexuales con personas infectadas por el HIV-2 o con personas originarias de países donde la infección por el HIV-2 es endémica; 2) haber recibido una transfusión sanguínea o una inyección no estéril en un país endémico; 3) compartir jeringas con personas infectadas por el HIV-2 o con personas de países endémicos; 4) niños de madres con infección por el HIV-2 o que tienen factores de riesgo para la infección; 5) personas con infecciones típicas de la infección avanzada por el HIV-1, pero que son seronegativas para este virus, y 6) personas con patrones serológicos inusuales a las pruebas diagnósticas para el HIV-1.

Al igual que en la infección por el HIV-1, las pruebas serológicas se realizan por EIA y se confirman la serología por una prueba específica como el WB o el inmunoanálisis en línea (LIA). Las bandas específicas para HIV-2 son las correspondientes a la gp36 y gp105 (v. tabla 299-6). No existen test de carga viral comerciales disponibles y, en general, sólo se realizan en laboratorios de referencia.

TRATAMIENTO

Aunque la progresión clínica es más lenta, también lo es la recuperación inmunológica. Por eso no debe retrasarse el inicio del tratamiento antirretrovírico, que debería seguir las mismas indicaciones de inicio que para el HIV-1.

La asociación de zidovudina más lamivudina o la de tenofovir más emtricitabina son las preferidas entre los análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos no son activos frente al HIV-2 (aunque la etravirina podría tener algún nivel de actividad). Los inhibidores de proteasa, en particular darunavir o lopinavir potenciados con ritonavir, son los fármacos de elección para acompañar a los dos análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa. Aunque se dispone de menor experiencia clínica, los inhibidores de la integrasa como raltegravir serían una alternativa a los inhibidores de proteasa. El maraviroc también es activo, pero el virus utiliza numerosos correceptores para la entrada a la célula (más que el HIV-1), por lo cual su uso no puede ser recomendado. La enfuvirtida (un inhibidor de la fusión) tampoco es activa.

En caso de infección por el HIV-1 en pacientes originarios de zona endémica para HIV-2 o con los otros factores de riesgo enumerados previamente debe excluirse la coinfección HIV-1/2 con el fin de seleccionar correctamente el esquema de tratamiento, ya que se han reportado fracasos virológicos en pacientes en los que se decidió iniciar un régimen basado en análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa, manifestándose posteriormente el fracaso virológico de la infección por el HIV-2. Tenofovir/emtricitabina más raltegravir o tenofovir/emtricitabina más darunavir/ritonavir son las combinaciones más activas contra ambos virus. Finalmente, la barrera genética de los inhibidores de la proteasa es menor en la infección por el HIV-2, el patrón de resistencias es muy similar a las observadas en HIV-1 y también se ha descrito la transmisión de resistencias en HIV-2.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Campbell-Yesufu OT, Gandhi RT. Update on human immunodeficiency virus (HIV)-2 infection. Clin Infect Dis 2011;52:780-7.

National Institutes of Health. Aids Info. Clinical Guides Portal. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?MenuItem=Guidelines&Search=Off&GuideIineID=7&ClassID=1 (Acceso el 15 de mayo de 2015).

Gatell JM, Clotet B, Podzamczer D, Miró JM, Mallolas J, eds. Guía práctica del sida. Clínica, diagnóstico y tratamiento. 13.ª ed Barcelona: Antares; 2015.

Gunthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA 2014;312:410-25.

Panel de expertos del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2015). Enferm Infecc Microbiol Clin 2015. doi: 10.1016/j.eimc.2015.03.016.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIÓN POR OTROS RETROVIRUS HUMANOS: VIRUS LINFOTRÓPICOS DE CÉLULAS T DE TIPOS 1, 2, 3 Y 4

Capítulo 300

J. Ambrosioni Czyrko | J. M.ª Miró Meda

INTRODUCCIÓN

Los retrovirus humanos constituyen una familia de virus RNA con capacidad de retrotranscripción de su material genético en DNA e integración en el genoma humano mediante enzimas codificadas por el propio virus. Los retrovirus HIV-1 y HIV-2 se han comentado en el capítulo 299, Infecciones causadas por los virus de la inmunodeficiencia humana de tipos 1 y 2, y en este capítulo se discutirán las infecciones por los virus linfotrópicos de células T, denominados *HTLV* (del inglés *human T-lymphotropic virus*), de tipos 1 y 2, y se mencionarán los aspectos más relevantes de los dos retrovirus humanos más recientemente descritos: HTLV-3 y HTLV-4.

CONCEPTO

El HTLV-1 y el HTLV-2 fueron descubiertos en la década de los ochenta y recientemente también fueron descritos el HTLV-3 y HTLV-4. Estos cuatro virus no corresponden al género de los *Lentivirus* (como el HIV-1 o el HIV-2), sino al género *Deltaretrovirus.* No producen disminución de ninguna población celular, sino proliferación linfocitaria. El HTLV-1 ha sido claramente implicado en el desarrollo de diversos procesos neoplásicos y neurológicos (p. ej., paraparesia espástica tropical/mielopatía asociada al HTLV [TSP/HAM] y leucemia/linfoma de células T del adulto [LLTA]), entre otras manifestaciones clínicas. El HTLV-2 sólo se ha asociado con un incremento en la incidencia de ciertas neoplasias, enfermedades neurológicas similares a las asociadas a HTLV-1 y ciertas infecciones bacterianas y parasitarias, pero el nexo epidemiológico es mucho menos claro que para HTLV-1. El papel patogénico de HTLV-3 y HTLV-4 no está aún definido.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La TSP/HAM, el trastorno neurológico crónico más grave asociado con la infección por HTLV-1, se caracteriza por presentar una degeneración axomielínica de los axones largos de los tractos corticoespinales. La LLTA, la entidad hematológica más grave asociada con este virus, es una neoplasia de las células T periféricas caracterizada por una proliferación monoclonal de células tumorales $CD4^+$ $CD25^+$. La afectación de los ganglios suele ser difusa y en ellos se observa morfología heterogénea e inespecífica. Se han descrito varias formas anatomopatológicas: *Hodgkin-like,* pleomórfico de células pequeñas, pleomórfico de células medianas y grandes, y anaplásico de células grandes. Los dos primeros se asocian con mayor sobrevida.

ETIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA

VIRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T DE TIPO 1

El HTLV-1 produce una infección persistente en seres humanos. Fue el primer retrovirus humano identificado en los inicios de la década de los ochenta. Se estima en aproximadamente 10 millones el número de personas infectadas en el mundo, siendo endémico en Japón, África ecuatorial, el Caribe y áreas de Sudamérica. La infección es transmitida por vía vertical (fundamentalmente durante la lactancia, a diferencia de lo que ocurre con el HIV), por compartir jeringas o por productos sanguíneos o tejidos. También es transmisible por contacto sexual, aunque mucho menos que el HIV, y fundamentalmente de hombre a mujer.

Como todos los retrovirus, posee los tres genes principales (*gag, pol* y *env*) y tanto HTLV-1 como HTLV-2 poseen los genes regulatorios *rev* y *tax,* muy importantes en los procesos de oncogénesis (tabla 300-1). El origen de la infección humana, probablemente, sea el salto interespecie a partir de un virus de simio emparentado hace miles de años. Infecta predominantemente los linfocitos T $CD4^+$ $CD25^+$ y, a diferencia del HIV, no produce una disminución de las células CD4 sino su proliferación. También puede infectar células de otras estirpes como las células dendríticas. Uno de sus genes reguladores (*tax,* análogo de *tat* del HIV-1) es un transactivador transcripcional involucrado en el proceso de malignización.

VIRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T DE TIPO 2

En contraste con el HTLV-1, y a pesar de tener una importante homología genética, el HTLV-2 causa una linfocitosis e hiperplaquetosis persistente, con aumento de la incidencia global de neoplasias en las personas infectadas, pero no ha podido ser asociado directamente con la TSP/HAM o la LLTA, aunque se han reportado esporádicamente algunos

Tabla 300-1 Principales características epidemiológicas y virológicas del HTLV-1 y del HTLV-2

	HTLV-1	HTLV-2
EPIDEMIOLOGÍA		
Distribución geográfica	Endémico en Japón, Sudamérica y Centroamérica, el Caribe, África intertropical y región australomelanesia	Endémico en algunos grupos étnicos (pigmeos, aborígenes americanos) y usuarios de drogas parenterales en Europa y Norteamérica
VIROLOGÍA		
Genes estructurales	*gag, pro, pol, env*	*gag, pro, pol, env*
Genes regulatorios	*tax, rex*	*tax, rex*
Proteínas virales		
Estructurales y funcionales	Tax-1	Tax-2
	p21rex	tRex
	p30Tof	p28
	p13	—
	p12	p10
	p8	—
	—	p11
Proteínas virales antisentido	HBZ	APH-2

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

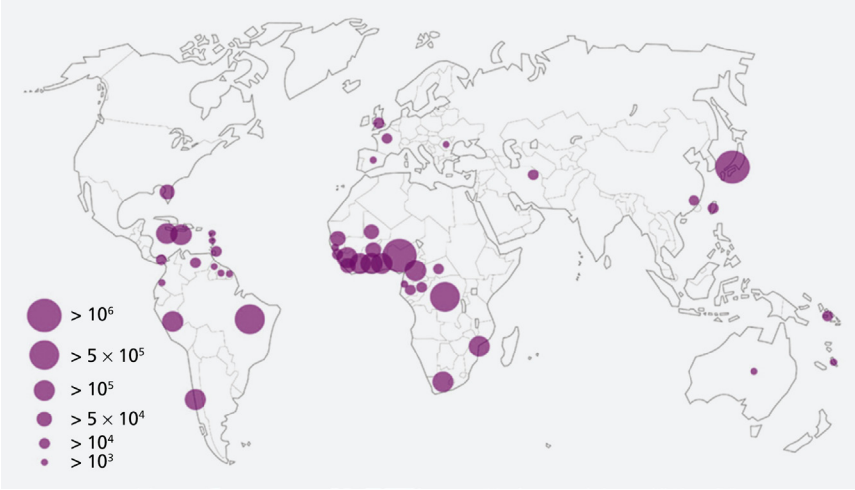


Figura 300-1 Estimación del número de personas infectadas por el HTLV-1 en el mundo. (Reproducido con autorización de Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. Front Microbiol 2012;3:388.)

casos de mielopatía con manifestaciones clínicas similares, pero más larvadas. El virus es endémico en usuarios de drogas por vía intravenosa en EE. UU. y Europa, y en algunas tribus de aborígenes americanos.

Las vías de transmisión del virus son las mismas que para el HTLV-1, aunque en España la mayoría de las personas infectadas con HTLV-2 lo han hecho mediante la utilización compartida de agujas en usuarios de drogas por vía intravenosa. En España se trataría de cepas HTLV-2b del virus, en contraste con Europa del Este, en donde predomina el subtipo HTLV-2a. Se ha sugerido que los pacientes coinfectados con HIV-1 y HTLV-2 tendrían una progresión a sida más lenta, y el mecanismo propuesto sería una interacción de la proteína Tax-2 a varios niveles en el ciclo replicativo del HIV-1 y la alteración de numerosos procesos inmunológicos.

EPIDEMIOLOGÍA

VIRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T DE TIPO 1

En el mundo, HTLV-1 se presenta en grupos específicos con alta prevalencia de infección dentro de regiones con muy baja prevalencia (fig. 300-1). En Japón, la prevalencia oscila entre el 0,5% en el norte y más del 5% en el sur. El Caribe es otra área de alta prevalencia, que puede llegar al 4% en países como Haití o al 17% en ciertos grupos de riesgo en Jamaica (v. tabla 300-1). En Brasil, en algunos grupos de riesgo la prevalencia puede alcanzar el 1%. En EE. UU., la prevalencia es muy baja, variando entre 0 y 5 casos por cada 100 000 donantes de sangre. En Europa, la seroprevalencia también parece ser muy baja, con estimaciones inferiores al 0,1% en la mayoría de los estudios realizados, y suelen ser casos de personas contagiadas por contacto sexual con individuos de países endémicos de África. En España, en cambio, el 58% de los 253 casos de infección reportados hasta finales de 2013 eran originarios de Latinoamérica. De ellos, cerca de 50 pacientes desarrollaron una TSP/HAM o una LLTA. La mayoría de los pacientes españoles se agrupan en las grandes zonas metropolitanas de Madrid y Barcelona. Cabe destacarse un aumento del número de casos detectados en los últimos años, probablemente asociado a mejoras en el cribado en bancos de sangre.

VIRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T DE TIPO 2

En España, hasta el año 2012, se habían reportado más de 700 casos de infección por HTLV-2; más del 90% eran usuarios de drogas. En donantes de sangre o embarazadas, la prevalencia es extremadamente baja.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

VIRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T DE TIPO 1

El rol patogénico del HTLV-1 ha sido probado en un número de trastornos y sugerido para otros (tabla 300-2). Sin embargo, la mayoría de los pacientes no presentan manifestaciones clínicas asociadas a esta infección durante toda su vida. Alrededor de un 5% de los pacientes desarrollarán las complicaciones más graves, la TSP/HAM o la LLTA, y el factor pronóstico más importante es la elevada carga proviral y la integración del virus en una proporción elevada en los linfocitos circulantes en sangre periférica (> 20%). Las manifestaciones neurológicas o hematológicas pueden acompañarse de algunas manifestaciones clínicas como resultado de procesos inflamatorios (uveítis, artritis, miositis) o sobre/coinfecciones (dermatitis por *S. aureus* o hiperinfestación por *Strongyloides stercoralis*).

Tabla 300-2 Entidades clínicas relacionadas con la infección por el HTLV-1 y el HTLV-2

HTLV-1	HTLV-2
FUERTE ASOCIACIÓN	
Paraparesia espástica tropical/mielopatía asociada al HTLV (TSP/HAM)	Ninguna
Leucemia/linfoma de células T del adulto (LLTA)	
Uveítis	
Artropatía	
Dermatitis infecciosa	
PROBABLE ASOCIACIÓN	
Esclerosis múltiple	Aumento de la incidencia de neoplasias
Polimiositis	Mielopatía similar a TSP/HAM
Síndrome seco	Leucemia de células vellosas
Alveolitis linfocitaria	Infecciones bacterianas y parasitarias *(Strongyloides stercoralis)*
Síndrome hipereosinofílico	
Superinfección por *Strongyloides stercoralis*	

Clínicamente, la TSP/HAM se expresa fundamentalmente por una paraparesia espástica crónica con signos sensitivos menores. El comienzo es generalmente insidioso. En más del 90% de los casos, la presentación clínica produce espasticidad y/o hiperreflexia de los miembros inferiores, alteraciones vesicales y miccionales, debilidad muscular de las extremidades inferiores, y en cerca de la mitad de los casos, alteraciones sensitivas. El curso clínico es en general progresivo y sin remisiones.

Los pacientes con LLTA presentan manifestaciones clínicas diversas que incluyen adenopatías progresivas, lesiones cutáneas, hepatoesplenomegalia, leucocitosis con incremento de linfocitos que muestran núcleos «cerebriformes» o «en forma de flor», neutrofilia, hipercalcemia y, frecuentemente, complicaciones infecciosas oportunistas por gérmenes como *Pneumocystis jirovecii,* cándida, citomegalovirus y *S. stercoralis*. El curso clínico es muy heterogéneo y se han propuesto

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

cuatro categorías clínicas: aguda, crónica, linfoma y *smoldering*. Las formas de LLTA crónicas de buen pronóstico y las LLTA *smoldering* han sido definidas como LLTA indolente, el resto han sido agrupadas como LLTA «agresivas».

VIRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T DE TIPO 2

Como se ha explicado, las asociaciones con trastornos específicos son mucho menos claras que para al HTLV-1, aunque se observa una mayor incidencia de neoplasias y trastornos medulares, similar a la TSP/HAM de evolución menos agresiva. También se ha reportado una mayor incidencia de infecciones bacterianas y por *S. stercoralis* (v. tabla 300-2).

DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los países occidentales, incluyendo España, se realiza el cribado de la infección por HTLV-1/2 en los bancos de sangre mediante la detección de anticuerpos, aunque no siempre en forma universal, sino selectiva de acuerdo con el origen del donante. También se realiza su detección en donantes de órganos, aunque en España se han detectado tres casos de infección en receptores de trasplantes de órgano sólido. El diagnóstico de infección por HTLV-1 se realiza serológicamente en forma conjunta con el HTLV-2, los *kits* comerciales detectan ambos virus.

Si se desea realizar la monitorización de cualquier estrategia terapéutica, debe monitorizarse la carga proviral (DNA integrado) y no el virus libre, ya que la viremia es detectable excepcionalmente.

En el diagnóstico de TSP/HAM deben excluirse otros diagnósticos neurológicos, y los Ac intratecales anti-HTLV suelen tener un título muy elevado.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La cuantificación de la carga proviral ha demostrado tener un valor pronóstico, ya que el riesgo de las complicaciones graves (TSP/HAM o LLTA) se desarrollan mucho más frecuentemente en los pacientes que tienen el genoma de HTLV-1 integrado en más del 20% de sus linfocitos. Ciertos factores genéticos están también asociados al desarrollo de estas complicaciones.

Desde el punto de vista del tratamiento antiviral, varios estudios han evaluado el papel del tratamiento con zidovudina, lamivudina (en pacientes con o sin mielopatía) o raltegravir, con resultados dispares. En personas asintomáticas con alta carga proviral se ha propuesto el uso de raltegravir (como un tratamiento anticipado de las complicaciones de la infección), dado su perfil favorable de toxicidad a largo plazo.

Dado el papel patogénico poco claro del HTLV-2, el tratamiento de esta infección no está establecido y no ha sido evaluado en forma sistemática.

Respecto al tratamiento de las enfermedades asociadas, las opciones terapéuticas para la TSP/HAM o la LLTA son limitadas y el pronóstico es malo a corto/medio plazo. Se han utilizado glucocorticoides en las fases iniciales de TSP/HAM, con mejorías temporales. En fases avanzadas, el tratamiento de mantenimiento y fisioterápico es esencial. La sobrevida media de los pacientes con LLTA es de 12 meses con, sólo a veces, respuestas parciales a la quimioterapia. La asociación de quimioterapia con zidovudina e interferón alfa mejoraría las tasas de respuesta respecto a la quimioterapia sola.

PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN

En las mujeres embarazadas seropositivas para HTLV-1 debe contraindicarse la lactancia, que es la principal vía de transmisión de madre a hijo (a diferencia del HIV, en el que la transmisión es mayoritariamente durante el parto), y en las personas seropositivas se aconseja la utilización de preservativo en las relaciones sexuales. En áreas endémicas debe recomendarse el cribado rutinario en bancos de sangre, como así también en áreas no endémicas para personas provenientes de áreas endémicas. Las medidas de reducción de daños implementadas para otros agentes (HIV, VHC), incluyendo la administración de jeringuillas, son otras medidas preventivas para HTLV-1 y, fundamentalmente, HTLV-2, que ha sido asociado al uso de drogas parenterales, como se señaló anteriormente.

VIRUS LINFOTRÓPICOS DE CÉLULAS T DE TIPOS 3 Y 4

El HTLV-3 y el HTLV-4 son los últimos dos retrovirus descritos y parecen ser ambos endémicos del África Central. Ambos virus poseen un virus emparentado simiano y poseen entre ellos una elevada homología genética. El espectro clínico de las infecciones por estos dos retrovirus no está aún claramente establecido. No han sido publicados casos en España, pero debe destacarse que no existen pruebas comerciales para su detección.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

De Mendoza C, Caballero E, Aguilera A, Pirón M, Ortiz de Lejarazu R, Rodríguez C, et al. HIV-2 and HTLV-1 Infections in Spain, a Non-Endemic Region. AIDS Rev 2014;16:152-9.

Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. Front Microbiol 2012;3:388.

Gessain A, Rua R, Betsem E, Turpin J, Mahieux R. HTLV-3/4 and simian foamy retroviruses in humans: discovery, epidemiology, cross-species transmission and molecular virology. Virology 2013;435:187-99.

Lairmore MD, Haines R, Anupam R. Mechanisms of human T-lymphotropic virus type 1 transmission and disease. Curr Opin Virol 2012;2:474-81.

Nicolás D, Ambrosioni J, Paredes R, Marcos MA, Manzardo C, Moreno A, Miró JM. Infection with human retroviruses other than HIV-1: HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 and HTLV-4. Expert Rev Anti Infect Ther 2015;13:947-63.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Beeching NJ, Fenech M, Houlihan C. Ebola virus disease. BMJ 2014;349:g7348.

Berry M, Gamieldien J, Fielding BC. Identification of new respiratory viruses in the new millennium. Viruses 2015;7:996-1019.

Caliendo AM. Multiplex PCR and emerging technologies for the detection of respiratory pathogens. Clin Infect Dis 2011;52(Suppl 4):S326-30.

Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ, eds. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 2395-406.

Ciminale V, Rende F, Bertazzoni U, Romanelli MG. HTLV-1 and HTLV-2: highly similar viruses with distinct oncogenic properties. Front Microbiol 2014;5:398.

Diven DG. An overview of poxviruses. J Am Acad Dermatol 2001;44:1-16.

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual epidemiological report. Vaccine-preventable diseases 2014. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/AER-2014-VPD-FINAL (Acceso el 30 de mayo de 2015.)

Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. Lancet 2011;377:849-62.

Ishitsuka K, Tamura K. Human T-cell leukaemia virus type I and adult T-cell leukaemia-lymphoma. Lancet Oncol 2014;15:e517-26.

Pham PT, Schaenman J, Pham C. BK virus infection following kidney transplantation: an overview of risk factors, screening strategies and therapeutic interventions. Curr Op Organ Transplant 2014;19:401-12.

Pilotti E, Bianchi MV, De MA, Bozzano F, Romanelli MG, Bertazzoni U, et al. HTLV-1/-2 and HIV-1 co-infections: retroviral interference on host immune status. Front Microbiol 2013;4:372.

Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. Lancet 2011;377:1264-75.

Sambri V, Capobianchi M, Charrel R, Fyodorova M, Gaibani P, Gould E, et al. West Nile virus in Europe: emergence, epidemiology, diagnosis, treatment and prevention. Clin Microbiol Infect 2013;19:699-704.

Solomon T. Flavivirus Encephalitis. N Engl J Med 2004;351:370-8.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

FIEBRE AGUDA Y FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO

Capítulo 301

P. Tudela Hita | A. Urrutia de Diego

FIEBRE AGUDA

P. Tudela Hita

CONCEPTO

Se entiende por *fiebre* la elevación de la temperatura axilar por encima de 37 °C; se considera febrícula si no excede 37,5 °C. Hay que recordar que el ritmo circadiano de la temperatura conlleva que por las mañanas la temperatura corporal sea más baja que al final de la tarde, con una oscilación global de unos 0,5 °C. También la ovulación puede incrementar hasta 0,6 °C la temperatura corporal. En los ancianos, enfermos crónicos y en los inmunodeprimidos la elevación de la temperatura puede ser muy limitada.

Es una de las consultas más frecuentes, tanto en el ámbito urgente como en el ambulatorio. La fiebre es una expresión orgánica relativamente inespecífica y el médico debe intentar siempre aclarar al máximo su causa, o cuando menos saber excluir razonablemente las entidades de mayor trascendencia. La gravedad de los procesos que cursan con fiebre es muy variable, desde entidades leves de resolución espontánea (algunas infecciones víricas) hasta auténticas emergencias (sepsis, meningitis bacteriana), pasando por distintas enfermedades no urgentes aunque de gran trascendencia (infección por el HIV, neoplasias, colagenosis). Se ha estimado en torno al 3%-4% la mortalidad de los pacientes que consultan por fiebre en urgencias y en alrededor del 6%-8% la de los que son ingresados en unidades de críticos. También es preciso señalar que la intensidad de la fiebre no siempre traduce su importancia; procesos banales pueden provocar fiebre alta (gripe) y otros graves tan sólo febrícula (endocarditis, meningitis subaguda). Por tanto, el clínico ante un paciente febril debe tomar decisiones importantes y responder a algunas cuestiones fundamentales, como: ¿se puede determinar la etiología?, ¿existe presunción de gravedad?, ¿hay que iniciar tratamiento antimicrobiano?, ¿se debe hospitalizar al paciente?

ETIOLOGÍA

Las enfermedades que pueden cursar con fiebre son innumerables. En líneas generales, la mayoría de los casos corresponden a procesos infecciosos, entre los cuales los más frecuentes son los de las vías aéreas, las vías urinarias y la piel o las partes blandas. En un segundo plano están las infecciones intraabdominales, del aparato genital, del SNC y las endovasculares. Además, en algunos casos puede existir bacteriemia sin un origen aparente. La edad es un factor determinante; en general, los pacientes jóvenes tienen con frecuencia infecciones víricas, mientras que los mayores suelen tener infecciones bacterianas agudas.

Por otra parte, cabe siempre tener en cuenta la posibilidad que no se trate de una infección (4%-16%) y considerar otras entidades. En el cuadro 301-1 se muestran los grandes grupos de procesos no infecciosos que pueden presentar fiebre en algún momento de su curso clínico.

PATOGENIA

En la situación febril lo que acontece no es más que una regulación hipotalámica de la temperatura a un nivel por encima del habitual. Los estímulos desencadenantes suelen ser toxinas microbianas o productos celulares por lesión traumática, inflamatoria o isquémica, que desencadenan en los fagocitos y el endotelio la secreción de mediadores de la inflamación (citocinas pirógenas como la IL-1, la IL-6, TNF-α e IFN-γ). Estos estimulan el centro termorregulador y sitúan el punto de ajuste por encima de lo normal. En este proceso hipotalámico interviene la prostaglandina E2, que además provoca artralgias y mialgias. Para incrementar la temperatura corporal se producen vasoconstricción periférica y en ocasiones temblores musculares, lo cual es responsable en parte de la sintomatología. En la resolución del proceso, o tras la toma de antipiréticos, se produce el proceso inverso de vasodilatación y sudoración para perder calor. La fiebre supone una situación de sobrecarga para los sistemas cardiocirculatorio, ventilatorio, hormonal y metabólico, pero puede tener algunos efectos beneficiosos, al estimular la quimiotaxis y la función linfocitaria.

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas y signos clásicos acompañantes de la fiebre son: distermia (sensación de frío y/o calor no justificada por la temperatura ambiental), artromialgias, astenia, anorexia, sudoración, rubor cutáneo, orina concentrada, cefalea, temblores y escalofríos, taquicardia y una discreta taquipnea. Además de estos, el paciente puede presentar síntomas específicos del foco donde se origina el proceso inflamatorio. Otras manifestaciones inespecíficas pero equivalentes de la fiebre en pacientes con poca expresión clínica o paucisintomáticos, como ancianos y enfermos con disminución psíquica, hipotiroidismo o demencia, pueden ser: afección inespecífica del estado general o de la capacidad funcional, delirio, convulsiones, descompensación de una insuficiencia orgánica previa (cardíaca, respiratoria), mal control glucémico en los diabéticos o agudización de una insuficiencia suprarrenal previa.

DIAGNÓSTICO

Anamnesis

Es muy importante obtener lo más detalladamente posible la cronología y secuencia de los síntomas, así como la presencia de escalofríos. Resulta fundamental también realizar algunas preguntas dirigidas a constatar síntomas que permitan localizar un foco clínico del proceso (tos y expectoración, dolor torácico, síndrome miccional, diarrea, dolor abdominal, odinofagia, cefalea, lesiones cutáneas o supuración). Asimismo, es de especial relevancia esclarecer algunos antecedentes clínicos, como infecciones previas, inmunodepresión, esplenectomía, hospitalización reciente, manipulaciones (dental, punciones), defectos de barrera (úlceras o heridas cutáneas), instrumentalización (sondajes, endoscopias), obstrucción de una vía anatómica, presencia de prótesis o catéteres y enfermedades crónicas potencialmente descompensables. También pueden ser de interés algunos datos epidemiológicos (viajes, vacunaciones, infecciones previas, animales, hábitos sexuales y tóxicos, o riesgo alimentario).

Exploración física

La primera valoración debe ser del estado general y de las constantes vitales, lo cual da idea del grado de afección que presenta el paciente. Al medir la temperatura axilar siempre se debe preguntar sobre la posibilidad de que se haya tomado antes un antipirético y que esta medición pueda estar artefactada. De la misma forma, la toma habitual de glucocorticoides o AINE puede enmascarar un proceso febril agudo. En los ancianos, en los afectos de enfermedad crónica, inmunodeprimidos y en el *shock* séptico, puede existir un proceso infeccioso agudo con escasa o nula elevación de la temperatura.

Posteriormente se debe proceder a la exploración sistemática por aparatos, especialmente detenida en el foco clínico que sugieren los síntomas del paciente. Cuando no hay un foco evidente, es necesario ampliar la exploración, especialmente si existe escasa expresión clínica, y buscar intencionadamente exudados o úlceras orofaríngeas, signos meníngeos, adenopatías periféricas, lesiones cutáneas poco aparentes, signos de artritis y úlceras por presión, así como revisar, si los hubiere, los puntos de inserción de catéteres venosos. También puede ser de utilidad realizar un tacto rectal, una exploración pélvica, una otoscopia o un examen del fondo de ojo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 301-1 Causas no infecciosas de fiebre

- Necrosis tisulares
  - Infarto y hematoma cerebral, tromboembolia pulmonar, infarto de miocardio, pancreatitis aguda, rabdomiólisis traumática, hematoma en reabsorción
- Neoplasias
  - Linfoma, hipernefroma, hepatocarcinoma, páncreas, mixoma auricular, sarcoma
- Enfermedades autoinmunitarias
  - Vasculitis, lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, tiroiditis, síndrome de Dressler, enfermedad inflamatoria del intestino, fiebre mediterránea familiar, rechazo de trasplante, enfermedad de Still
- Inflamaciones locales
  - Monoartritis aguda (gota), flebitis por catéter no séptica
- Metabólicas
  - Hipertiroidismo, cetoacidosis diabética, deshidratación grave
- Lesiones del sistema nervioso central
- Fármacos
- Miscelánea
  - Pirógenos de venopunción, síndrome neuroléptico maligno, golpe de calor, hemólisis, reacciones postransfusional y de hipersensibilidad, estado posconvulsivo, fiebre facticia

Cuadro 301-2 Factores que indican gravedad en pacientes con fiebre aguda

- Edad avanzada
- Alteración de las constantes vitales (hipotensión arterial, oliguria, dificultad respiratoria o deterioro del nivel de conciencia), convulsiones
- Alteración analítica marcada: leucocitosis o leucopenia, diselectrolitemia, alteración de la función renal o hepática, rabdomiólisis, acidosis, coagulopatía de consumo
- Procalcitonina > 2 ng/mL; lactato > 2,5 mmol/L
- Inmunodepresión
- Comorbilidad
- Falta de seguridad del cumplimiento terapéutico
- Evolución clínica imprevisible por inicio reciente (< 24 h) de los síntomas

Exploraciones complementarias

En ocasiones, la valoración clínica es suficiente para establecer un diagnóstico (faringoamigdalitis, gripe, otras infecciones de vías aéreas altas) y no son necesarias más exploraciones. Si el cuadro clínico no es suficiente, las exploraciones complementarias deben ir encaminadas a confirmar o descartar una determinada sospecha clínica. Las fundamentales son: la radiografía de tórax, que puede poner de manifiesto un aumento de densidad si existe infección pulmonar, y el sedimento de orina para constatar leucocituria en la infección urinaria. Algunos otros cuadros se confirman con datos concretos como la elevación de las transaminasas en la hepatitis aguda o la elevación del segmento ST en el electrocardiograma de la pericarditis. Debe procederse al análisis y cultivo de líquidos biológicos (pleural, ascítico, cefalorraquídeo o articular), secreciones o lesiones cutáneas, si existe sospecha de infección en ellos. Cuando se confirma el diagnóstico sindrómico, es necesario poner en marcha las pruebas microbiológicas necesarias para obtener el diagnóstico específico del proceso (cultivos, investigación de antígenos, muestras para reacción en cadena de la polimerasa [PCR] o pruebas serológicas). Como regla general, todas las muestras para cultivo deben obtenerse antes de iniciar la administración de antibióticos.

El hemograma no suele aportar datos específicos (excepto en algunas parasitosis), pero ayuda a determinar la repercusión general del cuadro y descartar la posibilidad de que exista granulocitopenia o un proceso hematológico primario. No obstante, sólo los valores extremos ayudan en la toma de decisiones, ya que alteraciones discretas (leucocitosis < 15 000/μL) son absolutamente inespecíficas. En pacientes con leucopenia de base (cirrosis, lupus eritematoso sistémico, enfermedades leucocitarias) el hemograma debe ser interpretado con cautela, ya que cifras aparentemente normales pueden significar infección en estos pacientes. La determinación de glucemia, función renal e ionograma pueden dar idea de posibles complicaciones o descompensación de enfermedades previas.

Ante los pacientes sin focalidad clínica puede ser necesario practicar una radiografía de tórax y un sedimento urinario a modo de cribado, dado que estos son los focos de infección más frecuentes y en ocasiones se presentan como fiebre sin síntomas asociados. También cabe estimar el riesgo de presentar bacteriemia sin foco aparente y tomar muestras para hemocultivos.

La presencia de factores predisponentes (diabetes, cirrosis, neutropenia, inmunodepresión, hemodiálisis, catéter venoso, drogadicción, quemaduras, herida quirúrgica, esplenectomía), escalofríos y/o algún factor de gravedad (cuadro 301-2) orientan en este sentido. De la misma forma se debe valorar la posibilidad de que el paciente presente meningitis o encefalitis y considerar la práctica de una punción lumbar, especialmente en pacientes con alteración concomitante de las funciones superiores, para evitar la omisión de un proceso infeccioso en el SNC. Si se sospecha un proceso intraabdominal, la ecografía o la TC abdominal pueden aclarar el diagnóstico. Ante la sospecha de endocarditis y mientras se procesan los hemocultivos, el ecocardiograma puede ser de utilidad. En algunos casos muy concretos, un cuadro clínico sugestivo y una prueba de laboratorio rápida permiten establecer un diagnóstico específico ya en urgencias; sería el caso de la determinación de Paul-Bunnell en la mononucleosis infecciosa, el Rosa de Bengala para brucelosis, la investigación de virus respiratorios en exudado nasofaríngeo o el examen de la extensión de sangre periférica en el paludismo. En caso de sospecha clínica, cabe investigar de forma prioritaria la presencia de anticuerpos frente al HIV; si existe riesgo de primoinfección, cabe determinar el antígeno p24 o la carga vírica. También cabe revisar y considerar la posibilidad de alguna infección focal no aparente, como abscesos, osteomielitis, anexitis o sinusitis, así como algunas infecciones no focales (tuberculosis, listeriosis, Lúes, fiebre Q, chikungunya o dengue, entre otros).

La determinación plasmática de algunos biomarcadores podría estar indicada para diferenciar la fiebre debida a infección bacteriana de la de origen vírico o inflamatorio. La procalcitonina se eleva en procesos infecciosos de etiología bacteriana, con afección sistémica, pero no en infecciones locales. Es un marcador precoz, con un pico a las 8 h, más específica que la PCR, y ha demostrado una mejor correlación con la gravedad de la sepsis. En general, los gérmenes gramnegativos dan lugar a mayores aumentos que los grampositivos y cabe destacar que algunos agentes específicos, en concreto *Mycoplasma pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis, Chlamydia, Legionella* y *Pneumocystis jirovecii,* no modifican su concentración. Posee un alto valor predictivo negativo para la exclusión de infección bacteriana sistémica y de gravedad. Valores inferiores a 0,5 ng/mL sitúan la probabilidad de bacteriemia por debajo del 3%. Los niveles elevados de lactato denotan hipoperfusión tisular y, por tanto, sepsis grave con disfunción orgánica.

Un problema frecuente es decidir ante un paciente con fiebre sin focalidad, en el que el cribado inicial ha sido negativo, si el seguimiento y el estudio pueden realizarse de forma ambulatoria con tratamiento sintomático, o si se precisa hospitalización e iniciar un tratamiento antibiótico empírico. A pesar de que esta decisión debe tomarse siempre de forma individualizada, algunos criterios pueden ser útiles. En general, los pacientes jóvenes, sin factores de gravedad (v. cuadro 301-2) y con fiebre de duración inferior a 7 días, pueden seguir control ambulatorio dado que en muchos casos el cuadro se autolimitará. En contraposición, la edad avanzada, la presencia de algún factor de gravedad o la duración de la fiebre superior a 7 días suelen aconsejar la hospitalización y en ocasiones el inicio de tratamiento antibiótico empírico.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TRATAMIENTO

Aunque algunos autores plantean los efectos beneficiosos de la fiebre (activación linfocitaria), la tendencia general es promover la normalización de la temperatura. Esto es especialmente importante en pacientes frágiles en los que el incremento térmico puede inducir delirio, convulsiones, deshidratación, descompensación de enfermedades crónicas (diabetes, cardiopatía, neumopatía) o síntomas muy marcados.

Evidentemente, el tratamiento fundamental es el etiológico, pero no siempre es posible establecer un diagnóstico definitivo en un primer momento. Cabe distinguir dos situaciones diferentes: a) paciente con fiebre y compromiso de las funciones vitales (v. cuadro 301-2), en el que es necesario instaurar inmediatamente las medidas de soporte (hemodinámico, ventilatorio, metabólico), así como tomar muestras para cultivos e iniciar rápidamente el tratamiento antimicrobiano empírico adecuado al foco clínico o, si no existe una focalidad aparente, administrar una pauta empírica de amplio espectro (imipenem o cefepima) y considerar la asociación de un aminoglucósido, a la espera de que la evolución clínica o los resultados microbiológicos puedan aclarar el caso, y b) si no existe compromiso vital, el tratamiento antimicrobiano empírico es opcional; en general se iniciará si tras concluir el proceso diagnóstico básico hay suficiente evidencia de una etiología bacteriana (neumonía, celulitis, infección urinaria, meningitis con neutrofilia, infección intraabdominal), o bien se trata de pacientes con factores de riesgo para la bacteriemia primaria. En estas situaciones, la pauta antibiótica debe ajustarse según la presunción de los microorganismos implicados.

Con frecuencia, además de los agentes específicos es necesario instaurar un tratamiento sintomático con antipiréticos. En algunos casos, el tratamiento sintomático es el único posible; esto sucede en algunas infecciones víricas, o cuando no se ha obtenido un diagnóstico específico del proceso febril. Los fármacos antipiréticos fundamentales p.o. son: paracetamol en dosis de 500 mg/6-8 h o ácido acetilsalicílico en dosis de 500 mg/6 h. Por vía i.v. se utiliza el propacetamol en dosis de 1 g/6-8 h. En los niños se debe evitar el ácido acetilsalicílico por el riesgo de síndrome de Reye. Las medidas físicas, como los paños de agua tibia, también pueden ser de utilidad. Algunos antiinflamatorios, como la indometacina o el ibuprofeno, pueden ayudar al control de la fiebre tumoral o inflamatoria.

No obstante, hay que remarcar que el tratamiento antipirético no debe administrarse de forma sistemática. La observación clínica es un elemento capital en los pacientes con infección aguda, dado que la evolución durante las primeras 24-48 h permite establecer con bastante seguridad un pronóstico a corto plazo. En este sentido la fiebre es un excelente parámetro para controlar el desarrollo de la enfermedad. Por tanto, los antipiréticos no deben prescribirse a discreción, especialmente si existen dudas diagnósticas o sobre la evolución del paciente, dado que pueden enmascarar la evolución real de la enfermedad subyacente, y deben reservarse para aquellos pacientes muy sintomáticos, con gran afectación o delirio, atribuibles a la fiebre. Cuando estén indicados, deben administrarse a intervalos regulares cada 6-8 h.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Fiebre en el paciente neutropénico

La neutropenia (< 1000/μL) predispone a la bacteriemia sin foco evidente y a las infecciones poco aparentes, por ejemplo neumonía sin condensación en la radiografía de tórax o sepsis urinaria sin leucocituria. Se consideran de especial atención las cifras de leucocitos inferiores a 500/μL, y de gravedad cuando están por debajo de 100/μL. Los microorganismos más frecuentemente implicados son estreptococos del grupo *viridans, Escherichia coli, Klebsiella, Pseudomonas* y *Candida.* Tras la toma de muestras para cultivo debe iniciarse precozmente la pauta antibiótica empírica. Aunque la mayoría requiere tratamiento hospitalario parenteral, se han establecido criterios para diferenciar las situaciones de bajo riesgo que pueden recibir tratamiento oral. En ocasiones cabe considerar la posibilidad de iniciar tratamiento con factores estimulantes de colonias granulocíticas.

Fiebre en el paciente inmunodeprimido

En este apartado se incluye a los pacientes en tratamiento con fármacos inmunosdepresores, las inmunodeficiencias congénitas y la enfermedad por el HIV. En los últimos años se han incorporado a este grupo los pacientes tratados con nuevos agentes biológicos (inmunomoduladores). En este tipo de enfermos cabe actuar con algunas premisas, como son: considerar la posibilidad de que tengan alguna infección con sólo febrícula o síntomas inespecíficos, así como recordar el papel que pueden tener algunos microorganismos oportunistas (*P. jirovecii, Toxoplasma, Leishmania,* micobacterias, hongos, CMV, entre otros). En los pacientes con enfermedad por el HIV cabe recordar que la bacteriemia sin foco aparente (*Streptococcus pneumoniae* y *Salmonella*), la tuberculosis y las meningitis subagudas (tuberculosa, fúngica) pueden pasar fácilmente desapercibidas. Cuando la cifra de linfocitos CD4 es inferior a 200/μL, cabe considerar además los diferentes gérmenes oportunistas. También pueden ser causa de fiebre los linfomas y el sarcoma de Kaposi.

Fiebre en el paciente hospitalizado

En ellos siempre hay que considerar, además de la frecuente comorbilidad que dispone a las infecciones, la vulnerabilidad que comporta la instrumentalización. Los focos más frecuentes son el urinario y el respiratorio, la herida quirúrgica y los catéteres vasculares, además de la bacteriemia sin foco aparente. También debe tenerse en cuenta la posible participación de gérmenes hospitalarios (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, *Aspergillus, Legionella* y *Clostridium difficile,* entre otros).

Fiebre en el paciente geriátrico

En general se considera que estos pacientes pueden presentar infecciones con escasa expresividad clínica. Hasta el 20% de los casos pueden cursar sin fiebre, lo cual retrasa el proceso diagnóstico. Por todo ello, se aconseja realizar una anamnesis y una exploración física, ambas exhaustivas y sistemáticas. La existencia de fiebre en este grupo de pacientes suele indicar la presencia de una infección bacteriana. Si el cuadro no está aclarado cabe siempre realizar la toma de hemocultivos, así como descartar meningitis bacteriana o encefalitis vírica (especialmente si existe disminución del nivel de conciencia o síndrome confusional).

Usuarios de drogas por vía parenteral

Entre las infecciones focales, además de las habituales, cabe recordar la especial disposición a presentar celulitis, diferentes infecciones de partes blandas y endoftalmitis. Como en ocasiones la anamnesis puede ser dificultosa (agitación, estupor, falta de colaboración) es preciso realizar siempre una exploración física detenida (incluido el fondo de ojo). Con frecuencia pueden presentar bacteriemia sin focalidad aparente y endocarditis (especialmente de cavidades derechas). Son especialmente habituales los aislamientos de *S. aureus,* diferentes estreptococos, anaerobios de la flora bucal, bacilos gramnegativos, entre ellos *Pseudomonas aeruginosa,* y *Candida*. Con menor frecuencia pueden observarse infecciones por estafilococo plasmocoagulasa negativo, *Treponema pallidum, Eikenella* y *Clostridium tetani.* Ante un episodio febril en estos pacientes hay que considerar también la primoinfección por el HIV, las hepatitis víricas B o C y la tuberculosis en sus diferentes localizaciones. Si la fiebre es de escasa duración (< 12 h), el paciente no presenta síntomas focales y se halla en buen estado general, hay que tener en cuenta la posibilidad de que esta sea inducida por pirógenos no bacterianos del material inyectado.

Fiebre en el viajero al trópico

Si no existe un foco aparente (diarrea, manifestaciones respiratorias, lesiones cutáneas), la primera causa que se debe considerar es siempre el paludismo, aun cuando se haya realizado profilaxis. También cabe considerar *Salmonella,* el chikungunya, el dengue, las micosis endémicas, otros virus de las fiebres hemorrágicas y *Schistosoma,* entre otros muchos procesos. No obstante, no se debe excluir la posibilidad de que se trate de una etiología habitual (urbana) sin relación con el viaje o de una reacción a un fármaco empleado como profilaxis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Dinarello CA. Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed. J Endotoxin Res 2004;10:201-22.

Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld AB. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2015;21:474-81.

Limper M, Eeftinck Schattenkerk D, De Kruif MD, Van Wissen M, Branjes DP, Duits AJ, et al. One-year epidemiology of fever at the Emergency Department. Neth J Med 2011;69:124-8.

Loonen AJ, de Jager CP, Tosserams J, Kusters R, Hilbink M, Wever PC, van den Brule AJ. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. PLoS One 2014;9:e87315.

Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM. Biomarcadores y sospecha de infección en los servicios de urgencias. Med Clin (Barc) 2012;139:33-7.

FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO

A. Urrutia de Diego

CONCEPTO

Según la definición clásica de Petersdorf y Beeson, la fiebre de origen desconocido (FOD) es el cuadro febril de más de 38,3 °C, registrados al menos en tres ocasiones, de duración superior a 3 semanas, que queda sin diagnóstico después de 1 semana de exploraciones intrahospitalarias, aunque hoy día se admite que esta semana puede ser sustituida por 3 días de estudios hospitalarios o visitas ambulatorias. Desde 1991, por su carácter práctico, se ha impuesto la clasificación en cuatro categorías que establecieron Durrack y Street (cuadro 301-3).

Cuadro 301-3 Criterios definitorios de la fiebre de origen desconocido

FORMA CLÁSICA
Fiebre de 38,3 °C o superior determinada en varias ocasiones
Duración > 3 semanas
Ausencia de diagnóstico etiológico después de 3 días de estancia hospitalaria o tres visitas extrahospitalarias, a pesar de las exploraciones adecuadas*

ASOCIADA AL HIV
Infección por el HIV confirmada
Fiebre superior a 38,3 °C en varias ocasiones
Duración > 4 semanas en el paciente ambulatorio y > 3 días si el paciente se encuentra hospitalizado
Ausencia de diagnóstico etiológico después de 3 días de estancia hospitalaria o tres visitas extrahospitalarias, a pesar de las exploraciones adecuadas

NOSOCOMIAL
Paciente hospitalizado
Fiebre > 38,3 °C en varias ocasiones
Ausencia de infección o incubación de la misma en el momento del ingreso
Falta de diagnóstico después de 3 días a pesar de las exploraciones adecuadas (incluida la incubación, durante al menos 48 h, de los cultivos microbiológicos)

NEUTROPÉNICA
< 0,5 × 10^9/L (o riesgo de disminución por debajo de esta cifra en 1-2 días)
Fiebre de 38,3 °C en varias ocasiones
Ausencia de diagnóstico después de 3 días a pesar de las exploraciones adecuadas (incluida la incubación, durante al menos 48 h, de los cultivos microbiológicos)

*Algunos autores, entre ellos Petersdorf, consideran que el período de estudio para poder considerar un cuadro febril como de origen desconocido debe ser de 7 días.

FORMA CLÁSICA

El espectro de las enfermedades causales ha cambiado a lo largo de los años. En las últimas décadas, los grandes grupos etiológicos de la FOD (en cifras aproximadas) son: infecciones (30%), enfermedades del tejido conectivo y vasculitis (10%-15%), neoplasias (13%-15%) y miscelánea (13%-15%), y sin diagnóstico (20%-25%). Sigue destacando en todas las series la proporción elevada de casos de fiebres que quedan sin diagnóstico. En el cuadro 301-4 se exponen algunas de las más de 200 entidades capaces de producir FOD.

Enfermedades infecciosas

Aunque con el paso del tiempo han perdido protagonismo, aún suponen un porcentaje muy significativo y son más destacadas en hospitales

Cuadro 301-4 Causas de fiebre de origen desconocido

INFECCIONES
Localizadas
Endocarditis
Infecciones intraabdominales
Abscesos (subfrénico, periapendicular, perirrenal)
Apendicitis, diverticulitis, colecistitis, colangitis, pelviperitonitis
Infecciones del tracto urinario (prostatitis, pielonefritis)
Osteomielitis, espondilodiscitis, infección de prótesis
Infecciones del tracto respiratorio superior (sinusitis, mastoiditis)
Infecciones del tracto respiratorio inferior (bronquiectasias, absceso pulmonar)
Infecciones de vasos periféricos (flebitis yugular séptica, infección injerto)

Generalizadas
Bacterianas (brucelosis, salmonelosis, borreliosis, yersiniosis, gonococemia, nocardiosis, enfermedad de Whipple, fiebre Q, leptospirosis, listeriosis, infecciones por *Chlamydophila* spp.)
Por micobacterias (tuberculosis pulmonar y miliar, infecciones por *Mycobacterium avium-intracellulare*)
Fúngicas (candidemia, criptococosis, aspergilosis)
Por virus (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, *Herpes simple,* parvovirus B-19, HIV)
Por parásitos (leishmaniasis, malaria, toxoplasmosis, amebiasis, triquinosis)

NEOPLASIAS
Enfermedades linfoproliferativas (linfoma, linfadenopatía angioinmunoblástica, granulomatosis linfomatoide)
Leucemia/síndromes mieloproliferativos, mieloma
Tumores sólidos (carcinoma renal, hepatocarcinoma, metástasis hepáticas, carcinoma de colon, neoplasia de páncreas, neoplasia de estómago, mixoma auricular)

ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO Y VASCULITIS
Enfermedad de Still del adulto
Arteritis de células gigantes/polimialgia reumática
Otras vasculitis (poliarteritis nudosa/granulomatosis de Wegener, arteritis de Takayasu)
Otras enfermedades reumáticas (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, polimiositis/dermatomiositis, espondilitis anquilosante, enfermedad de Behçet)

MISCELÁNEA
Enfermedades granulomatosas
Enfermedad de Crohn
Sarcoidosis
Enfermedad tromboembólica
Hematomas
Fiebre por fármacos
Fiebres hereditarias (fiebre mediterránea familiar, síndrome hiper-IgD)
Tiroiditis/hipertiroidismo
Fibrosis retroperitoneal
Meningitis linfocitaria crónica
Fiebre facticia

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

comunitarios y en países en desarrollo. Además, hay que tenerlas presentes cuando las condiciones sociodemográficas las hagan más probables (inmigración, pobreza, marginalidad). Entre las infecciones la tuberculosis es todavía la causa infecciosa más importante (en España representa más de la tercera parte), con predominio de las formas extrapulmonares y diseminadas. Los abscesos, fundamentalmente los intraabdominales y pélvicos, han disminuido de forma significativa gracias al empleo de la ecografía y de la TC. La endocarditis infecciosa es una causa mucho menos frecuente, merced a la mejora de las técnicas de cultivo y al desarrollo de la ecocardiografía, ya sea transtorácica o transesofágica, con sensibilidad elevada para la visualización de vegetaciones. Entre los virus el citomegalovirus es la causa más importante.

Neoplasias

Las neoplasias han visto disminuir su preponderancia en los últimos años. Las más frecuentes son los linfomas, tanto el linfoma de Hodgkin como los linfomas no hodgkinianos. Entre los tumores sólidos destacan el carcinoma de células renales o hipernefroma, el hepatocarcinoma y metástasis hepáticas y el cáncer de colon. Dentro de las neoplasias benignas, clásicamente destaca el mixoma auricular que puede acompañarse de fiebre hasta en el 30% de los casos.

Conectivopatías y vasculitis

En los últimos años destaca por su importancia como causa de FOD la enfermedad de Still del adulto. Su diagnóstico es estrictamente clínico ya que no existen pruebas de laboratorio definitivas. En personas mayores de 50 años se han de tener muy presentes dos trastornos como son la arteritis de células gigantes, en la que la fiebre y el malestar general pueden ser las únicas manifestaciones, y la polimialgia reumática, que puede cursar con fiebre y dolor y rigidez de predominio en cinturas. Otras vasculitis a considerar son la granulomatosis de Wegener, la arteritis de Takayasu, la crioglobulinemia y la poliarteritis nudosa (PAN). El lupus eritematoso sistémico (LES) ha disminuido en los últimos 10 años por la mejora de su diagnóstico.

Miscelánea

Algunas formas de inflamación granulomatosa aparentemente no infecciosa, como hepatitis granulomatosa, sarcoidosis y enfermedad de Crohn, pueden causar FOD. La hepatitis granulomatosa puede ser idiopática o de causa infecciosa, neoplásica o sarcoidótica. Se suele asociar a síntomas inespecíficos como fiebre, sudoración, malestar, artromialgias y pérdida de peso. La enfermedad de Crohn puede presentarse en ocasiones con manifestaciones extraintestinales o con el cuadro clínico digestivo inaparente. La fiebre por fármacos puede ocurrir virtualmente con cualquier medicación, incluso con algunos fármacos que se han administrado durante tiempo prolongado sin problemas. Entre los más implicados se encuentran antibióticos (penicilinas y cefalosporinas), sulfamidas, anfotericina B, anticomiciales (fenitoína, carbamazepina), procainamida, interferón, alopurinol, quinidina y quimioterápicos. Sólo en el 20% puede existir una erupción cutánea y eosinofilia que permiten orientar al diagnóstico. Por ello, siempre resulta conveniente retirar la medicación no estrictamente necesaria. La fiebre facticia (autoinducida) es responsable de al menos el 3% de los casos. Los enfermos consiguen aparecer febriles bien por la manipulación del termómetro bien por la inoculación de ciertas sustancias (orina, heces) y la fiebre puede ser muy prolongada. Con frecuencia se trata de mujeres con algún tipo de relación con la profesión sanitaria y que padecen trastornos psíquicos.

En este grupo destacan algunos procesos de descripción relativamente reciente con capacidad de presentarse como FOD o entidades conocidas que se presentan con fiebre y manifestaciones clínicas escasas o atípicas (cuadro 301-5). La *linfadenitis necrosante de Kikuchi* puede cursar con fiebre y adenopatías, generalmente cervicales, en mujeres de menos de 40 años sin otros síntomas constitucionales. La *enfermedad de Castleman* suele presentarse en adultos y afecta fundamentalmente a los ganglios periféricos; cursa con fiebre (persistente o episódica), hepatoesplenomegalia y anemia.

Cuadro 301-5 Causas emergentes de fiebre de origen desconocido en la última década

Linfadenitis necrosante de Kikuchi
Enfermedad de Castleman
Seudotumor inflamatorio de los ganglios linfáticos
Enfermedad de Schnitzler
Infección por el parvovirus B19
Infección por el herpes virus humano 8 (HVH-8)
Enfermedad de Lyme
Hematoma oculto
Disección aórtica

Fiebre de origen desconocido no diagnosticada

En los últimos años, la proporción de casos no diagnosticados se sigue manteniendo elevada, especialmente en hospitales de tercer nivel. Los casos que llegan a diagnosticarse durante el seguimiento suelen serlo en los primeros meses y ninguna enfermedad específica puede considerarse especialmente responsable. La mayoría de los casos sin diagnóstico acaba por autolimitarse y resolverse sin secuelas, después de varias semanas o meses.

DIAGNÓSTICO

El reto diagnóstico que supone esta entidad no se debe, por lo general, a la presencia de una enfermedad rara, sino que es más probable que se trate de una enfermedad frecuente con una presentación atípica o con un enfoque diagnóstico insuficiente o incorrecto. En alrededor de la mitad de los pacientes acaba por obtenerse un diagnóstico de uno de los siguientes procesos: tuberculosis, endocarditis, linfoma, tumores sólidos, enfermedad de Still del adulto, vasculitis, incluida arteritis de la temporal, y dolencias reumatológicas reconocibles (LES, enfermedad de Sjögren). La mayoría de los casos restantes se debe a entidades clínicas bien conocidas como abscesos intraabdominales, infecciones del tracto urinario, fiebre por fármacos, enfermedad inflamatoria del intestino y embolias pulmonares. Para el estudio de la FOD no puede establecerse un algoritmo diagnóstico, aunque todo enfermo con fiebre prolongada debe ser sometido a una serie de exploraciones complementarias con capacidad de descubrir datos orientativos. En el cuadro 301-6, se muestran las pruebas

Cuadro 301-6 Pruebas complementarias necesarias para considerar la fiebre como de origen desconocido

Radiografía de tórax
Hemograma completo con recuento diferencial, VSG, PCR
Extensión sanguínea realizada por un hematólogo
Bioquímica completa que incluya lactato-deshidrogenasa, bilirrubina y enzimas hepáticas
Enzima convertidora de la angiotensina
T_4 libre y TSH
Examen microscópico de la orina
Hemocultivos (tres), urocultivo y cultivo de otros líquidos biológicos si es procedente
Anticuerpos antinucleares, factor reumatoide
Anticuerpos frente al HIV
Anticuerpos del CMV, anticuerpos heterófilos (EBV)
Prueba serológica de la fiebre Q, brucelosis, leishmaniasis y hepatitis (en caso de alteración de las enzimas hepáticas)
Ecografía abdominal (y pélvica)
Prueba tuberculínica
Según los resultados de las pruebas anteriores:
TC torácica o abdominal
Ecocardiograma

PCR: proteína C reactiva; T_4: tiroxina; TSH: hormona tiroestimulante; VSG: velocidad de sedimentación globular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

que se han de realizar para poder incluir a un enfermo con fiebre prolongada en esta entidad. Estas exploraciones deberían realizarse en 1 semana de hospitalización o en policlínica, aunque algunos hospitales poco tecnificados o con demasiado tiempo de demora pueden tardar más de este tiempo. Cabe señalar que la TC abdominal ha demostrado un elevado rendimiento diagnóstico, ya que tiene capacidad para identificar dos de las causas más frecuentes, como son los abscesos intraabdominales y los trastornos linfoproliferativos, por lo que debería ser una de las primeras exploraciones.

Cuando las exploraciones comentadas no son de ayuda para identificar la causa de la fiebre, el clínico, además de repetir periódicamente la exploración física, dado que puede cambiar a lo largo del estudio, debe volver a fijar su atención en las exploraciones complementarias efectuadas, ya que el descuido de algún dato de las mismas puede ser la causa del retraso diagnóstico. En este punto conviene considerar la posibilidad diagnóstica de la fiebre facticia. Si el curso progresa y no se han obtenido datos de ayuda, se pueden solicitar otras exploraciones. La tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa-F-18 (PET-FDG) tiene un papel relevante, pero debido a su elevado coste debería reservarse como procedimiento de segunda línea. Entre las pruebas invasivas, las punciones con aguja fina guiadas y las biopsias temporal, ganglionar, hepática y de médula ósea pueden aportar abundante información si se emplean adecuadamente.

Si con todo ello no se ha obtenido todavía un diagnóstico, resulta de gran ayuda valorar el estado general del paciente a la hora de tomar alguna decisión. Si el estado clínico es bueno y no existe pérdida de peso, se puede decidir realizar seguimiento ambulatorio. No se aconseja la realización de ensayos terapéuticos antes de establecer un diagnóstico etiológico y, si se opta por esta alternativa, los únicos que pudieran estar justificados en algunas ocasiones serían el tuberculostático, si con una fuerte sospecha existe deterioro clínico, y los salicilatos o glucocorticoides si se sospecha la enfermedad de Still del adulto.

Es más fácil que se alcance un diagnóstico cuando hay fiebre continua, de menos de 180 días de duración, elevación de la VSG, de la PCR o de la LDH, leucocitosis, trombocitosis, anomalías en la TC y alteración en la PET-FDG.

FORMAS CLÍNICAS

Fiebre episódica

Se puede considerar una subcategoría y se define como la FOD clásica con intervalos de apirexia de al menos 2 semanas. En el cuadro 301-7 se exponen diversas enfermedades que pueden cursar como fiebre episódica. La probabilidad de establecer un diagnóstico etiológico es bastante menor; existen casos de larga duración, algunos de varios años, en que los enfermos han sido sometidos a exploraciones repetidas, todas ellas sin fruto. La probabilidad de una enfermedad maligna es, en estos casos, considerablemente menor y habría de tener en cuenta las llamadas *fiebres periódicas hereditarias* o *síndromes antiinflamatorios,* cuyo paradigma es la fiebre mediterránea familiar, y que son tratadas más ampliamente en la sección VII, Reumatología y enfermedades sistémicas.

Cuadro 301-7 Enfermedades que pueden presentarse en forma de fiebre periódica o episódica

Infecciones: vías urinarias (prostatitis), vía biliar (colangitis)
Infecciones tratadas de forma incompleta: endocarditis, espondilitis
Neutropenia cíclica
Enfermedad de Whipple
Linfoma y otras hemopatías malignas
Enfermedad de Still del adulto
Enfermedad de Crohn
Neumonitis por hipersensibilidad
Fiebre por fármacos
Embolia pulmonar
Fiebres periódicas familiares (FMF, SHID, TRAPS, síndrome de Muckle-Wells)

FMF: fiebre mediterránea familiar; SHID: síndrome hiper-IgD; TRAPS: síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral 1 (o fiebre hiberniana).

Fiebre de origen desconocido en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Desde la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), la incidencia de episodios de FOD en el paciente con HIV ha disminuido (1-2 episodios anuales por cada 100 pacientes/año). En cerca del 80% de los casos se puede llegar al diagnóstico; más de la mitad de los casos son de origen infeccioso, en España principalmente leishmaniasis, micobacterias atípicas (especialmente *Mycobacterium avium intracellulare*) y tuberculosis, sobre todo extrapulmonar y diseminada. Los linfomas suponen aproximadamente el 10% y pueden quedar sin diagnóstico etiológico en el 15%-20% de los casos. Asimismo, desde la instauración del TARGA la supervivencia de los pacientes con HIV con FOD es mayor.

Fiebre de origen desconocido en el anciano

Por su fragilidad, el anciano tolera mal tanto la fiebre como la prolongación de los estudios diagnósticos. Hay que tener en cuenta que el espectro de las enfermedades causales es algo diferente; destacan arteritis de la temporal, polimialgia reumática, tuberculosis, neoplasias hematológicas o trastornos como tromboembolia pulmonar, y fiebres medicamentosas, lo que obliga a ser diligentes en su estudio.

Fiebre de duración intermedia

Se denomina así a los procesos febriles de más de 7 y de menos de 28 días sin una focalidad orientativa que, tras una evaluación inicial que incluye anamnesis, exploración física y exploraciones complementarias básicas, permanece sin diagnóstico. Destacan las causas infecciosas, como fiebre Q y rickettsias, o virus como CMV, virus de Epstein-Barr o parvovirus. Un porcentaje no despreciable queda sin diagnóstico.

PRONÓSTICO

La mortalidad ha venido disminuyendo en los últimos años. Globalmente no alcanza el 10%. El mejor predictor de la supervivencia es la etiología, fundamentalmente las neoplasias y, entre ellas, los linfomas. Junto a la etiología otros factores asociados a mal pronóstico son la edad, la fiebre continua (en comparación con la episódica), la presencia de hepatomegalia, la anemia, la leucopenia o cifras elevadas de LDH. El pronóstico de los pacientes en los que no puede identificarse una causa es bueno, con recuperación espontánea de la mayoría (50%-100%) y una pequeña proporción que queda con fiebre persistente.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Abellán-Martínez J, Guerra-Vales JM, Fernández-Cotarelo MJ, González-Alegre MT. Evolution of the incidence and aetiology of fever of unknown origin (FUO), and survival in HIV-infected patients after HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy). Eur J Intern Med 2009;20:474-7.

Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. J Intern Med 2003;253:263-75.

Parra Ruz J, Peña Monje A, Tomás Jiménez C, Parejo Sánchez MI, Vinuesa García D, Muñoz Medina L, et al. Clinical spectrum of fever on intermediate duration in the South of Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;27:993-5.

Vanderschueren S, Eyckmans T, De Munter P, Knockaert DC. Mortality in patients presenting with fever of unknowns origin. Acta Clin Belgica 2014;69:12-6.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

SEPSIS, SEPSIS GRAVE Y *SHOCK* SÉPTICO

Capítulo 302

P. Castro Rebollo | J. M. Nicolás Arfelís

CONCEPTO

La sepsis (del griego *sepo,* que significa «putrefacción») es el síndrome causado por una respuesta desproporcionada o inapropiada del organismo ante una infección. Es un proceso complejo que puede afectar a cualquier paciente, originarse en múltiples lugares y ser causado por diferentes microorganismos. Además, se puede presentar con una multitud de síntomas y signos, ninguno específico, y varía en gravedad desde un cuadro corto con fiebre como único signo relevante a un *shock* séptico fatal. Sepsis, sepsis grave y *shock* séptico son un *continuum* de gravedad clínica y fisiopatológica. Con el objetivo de estandarizar la terminología y facilitar el diagnóstico, el tratamiento y la investigación de estas situaciones, una conferencia de consenso de diferentes sociedades internacionales estableció una serie de definiciones en 1991, revisadas en 2001 (tabla 302-1). Sin embargo, la actual definición de *sepsis* es controvertida, pues, si bien es muy sensible, resulta poco específica e incluye prácticamente cualquier infección, independientemente de su gravedad o su repercusión sistémica. Por ello, es probable que asistamos próximamente a un nuevo cambio de definiciones, donde sólo se considere sepsis a lo que actualmente se conoce como *sepsis grave.*

EPIDEMIOLOGÍA

La sepsis es un problema de salud relevante por su elevada frecuencia y gravedad. Afecta aproximadamente al 5% de los pacientes ingresados en el hospital, y se ha estimado una incidencia poblacional de más de 300 casos por cada 100 000 adultos/año en España. Aunque puede afectar a pacientes previamente sanos, lo más habitual es que ocurra en personas con otras comorbilidades. Por ello, la incidencia es creciente, al aumentar la población predispuesta (ancianos, cáncer, enfermedades crónicas y enfermos inmunodeprimidos, entre otros), así como, probablemente, al existir una mayor sensibilidad en la detección de los casos. La sepsis no tiene una clara preferencia de edad, sexo, etnia o lugar geográfico. Sin embargo, la edad media de presentación de los pacientes con sepsis ha aumentado en los últimos años, para situarse actualmente en la sexta o séptima década de la vida. Hasta la mitad de los pacientes con sepsis grave pueden llegar a ingresar en una unidad de cuidados intensivos (UCI), donde suponen el 20% de los ingresos y la principal causa de muerte.

ETIOLOGÍA

La causa más frecuente de sepsis es, con mucho, las infecciones bacterianas, pero cualquier microorganismo puede provocarla, como hongos, virus y protozoos. Aunque las cifras varían en función del lugar donde se recogen, en España se ha descrito que más de la mitad de los casos de sepsis son debidos a bacterias gramnegativas, fundamentalmente *Escherichia coli* (36,3%), seguidos por especies de *Klebsiella* (5,5%) y *Pseudomonas* (5%). Las bacterias grampositivas suponen aproximadamente el 40% de los casos, sobre todo estafilococo coagulasa negativo (11%), neumococo (9%) y *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (7,5%). Los hongos suponen alrededor del 5% de los casos según las series. El 80% de los casos son de origen comunitario, y los focos más frecuentes son el pulmonar (56%) y el urinario-ginecológico (20%). Entre los nosocomiales, el origen pulmonar de la sepsis oscila entre el 25% en las salas de hospitalización convencionales y el 55% de los adquiridos en las UCI.

PATOGENIA

Los eventos fisiopatológicos que tienen lugar en la sepsis son múltiples y complejos y afectan a varios sistemas. En general, los factores virulentos de los microorganismos inician los efectos nocivos de la infección, aunque son luego los mecanismos del hospedador los que los perpetúan y amplifican, para generar una respuesta generalizada que afecta a tejidos normales lejos del foco inicial. El motivo por el cual la interacción patógeno-hospedador da lugar a un proceso infeccioso contenido con mínimo daño tisular o, por el contrario, desencadena una activación excesiva y anómala de las respuestas inmunitarias para producir sepsis, sepsis grave o *shock* séptico depende de múltiples factores, algunos propios del germen y otros del paciente (p. ej., predisposición genética o comorbilidad).

Tras el reconocimiento del agente patógeno infeccioso por el hospedador, como parte de la respuesta inmunitaria innata se produce una activación y secreción de factores y citocinas proinflamatorias (TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, etc.) y antiinflamatorias (IL-10, IL-4, IL-1Ra), así como de otros factores como óxido nítrico o factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Estos cambios citocínicos provocan una alteración funcional de todos los tipos celulares del sistema inmunitario, lo que perpetúa el daño inflamatorio. Además, las células endoteliales responden al aumento de citocinas mediante la expresión de moléculas de adhesión y factores de crecimiento que promueven una mayor respuesta inflamatoria y afectan también a la coagulación. Se genera así un fenotipo procoagulante no equilibrado y con inhibición de la fibrinólisis, que provoca la trombosis en el lecho microvascular y dificulta la perfusión tisular, con lo que contribuye a la disfunción orgánica.

Estas alteraciones provocan una disfunción cardiovascular en la microcirculación, la circulación periférica macrovascular y el corazón que disminuye el aporte de oxígeno a los tejidos. Por otro lado, el efecto de la microcirculación produce hipotensión, que se acompaña de una reducción de la precarga ventricular, del volumen sistólico, del gasto cardíaco y del transporte de oxígeno sistémico. Se generan, entonces, respuestas compensatorias mediadas, sobre todo, por el sistema nervioso simpático que permiten restaurar inicialmente la perfusión, pero si no se revierte el mecanismo iniciador se pierde la capacidad de compensación y aparecen las complicaciones orgánicas por hipoperfusión. Finalmente, es frecuente (60%) que en la sepsis grave y el *shock* séptico aparezca una depresión de la función miocárdica en las primeras 24-48 h como consecuencia de los efectos directos o indirectos de moléculas circulantes, como el TNF-α o el óxido nítrico.

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas y signos de sepsis, sepsis grave y *shock* séptico se pueden clasificar en los propios de la infección responsable, los del síndrome séptico (incluidos los de hipoperfusión tisular) y los del fracaso orgánico.

El cuadro clínico «típico» de la sepsis incluye los síntomas y signos del *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica* (SRIS) y otros signos de inflamación sistémica en respuesta a la infección (v. tabla 302-1). Habrá que tener en cuenta que el síndrome puede variar entre pacientes y en el mismo paciente durante su evolución, y que en su presentación pueden influir las comorbilidades y los tratamientos previos.

En general, cuando el paciente con sepsis ingresa en la UCI suele cumplir al menos tres criterios de SRIS. La taquicardia es prácticamente constante y la taquipnea está presente en hasta el 80% de los casos. Por otro lado, la fiebre se objetiva en el 60% de los pacientes en el ingreso, aunque puede no aparecer en ancianos, pacientes con insuficiencia renal y personas con medicación antiinflamatoria.

Debido a su relevancia pronóstica, son especialmente importantes los signos de hipoperfusión tisular. Entre estos destacan hipotensión, taquicardia, *livedo reticularis,* piel fría y húmeda, retraso en el relleno

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 302-1 Definiciones relacionadas con sepsis en adultos (1.ª y 2.ª Conferencias de Consenso)

CONCEPTO	DEFINICIÓN
Infección	Proceso causado por la invasión por parte de un microorganismo patógeno o potencialmente patógeno de un tejido, cavidad corporal o fluido habitualmente estéril
Bacteriemia	Presencia de bacterias viables en sangre
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)	Respuesta inflamatoria sistémica que aparece como consecuencia de diversas agresiones clínicas, y se manifiesta por dos o más de las siguientes situaciones (en ausencia de otras causas conocidas para su alteración): 1) temperatura > 38 o < 36 °C; 2) frecuencia cardíaca > 90 latidos/min; 3) frecuencia respiratoria > 20 rpm o $PaCO_2$ < 32 mm Hg; 4) leucocitos sanguíneos > 12×10^9/L, o < 4×10^9/L o > 10% de formas inmaduras (bandas)
Signos de inflamación sistémica en respuesta a la infección	1) Generales: fiebre o hipotermia (temperatura central > 38,3 o < 36 °C); frecuencia cardíaca > 90 latidos/min; taquipnea; alteración del estado mental; edema significativo o balance positivo (> 20 mL/kg en 24 h); 2) parámetros inflamatorios: leucocitosis (> 12×10^9/L) o leucopenia (< 4×10^9/L) o > 10% de formas inmaduras leucocitarias; proteína C reactiva o procalcitonina > 2 DE por encima del valor normal; 3) parámetros hemodinámicos: hipotensión (PAS < 90 mm Hg, o PAM < 70 mm Hg, o descenso PAS > 40 mm Hg o > 2 DE del valor habitual del paciente); SvO_2 > 70%; IC > 3,5 L/min/m^2; 4) parámetros de disfunción orgánica: hipoxemia (PaO_2/FiO_2 < 300); oliguria aguda (débito urinario < 0,5 mL/kg/h) o incremento de creatinina > 0,5 mg/dL; alteración de la coagulación (INR > 1,5, TTPa > 60 s); íleo paralítico; trombocitopenia (plaquetas < 100×10^9/L); hiperbilirrubinemia (bilirrubina total > 4 mg/dL); 5) parámetros de perfusión tisular: hiperlactacidemia (> 1 mmol/L); disminución del relleno capilar, y *livedo reticularis*
Sepsis	Infección con dos o más signos de SRIS[a] o con algunos signos de inflamación sistémica en respuesta a la infección[b]
Sepsis grave	Sepsis asociada a disfunción orgánica, hipoperfusión (acidosis láctica[c], oliguria o alteración del estado mental) o hipotensión
Shock séptico	Sepsis grave con hipotensión pese al aporte adecuado de líquidos (definido como una infusión de 40-60 mL/kg de cristaloide o una POAP de 12-20 mm Hg). También quedan incluidos los pacientes que no están hipotensos tras recibir fármacos inotropos o vasopresores
Síndrome de disfunción orgánica múltiple	Presencia de dos o más alteraciones orgánicas en el paciente crítico que no permiten que la homeostasis se mantenga sin intervención

[a]Definición de la 1.ª Conferencia de Consenso (1991).
[b]Definición de la 2.ª Conferencia de Consenso (2001).
[c]Existe una tendencia aceptada a considerar la sepsis grave con hiperlactacidemia (lactato sérico > 3-4 mmol/L) como *shock* séptico, independientemente de los niveles de presión arterial.
DE: desviación estándar; IC: índice cardíaco; INR: razón internacional normalizada; PAM: presión arterial media; PAS: presión arterial sistólica; POAP: presión de oclusión de la arteria pulmonar; rpm: respiraciones por minuto; SvO_2: saturación venosa mixta; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

capilar y alteración del estado mental. El rasgo más llamativo de los signos de hipoperfusión es un débito urinario bajo.

Aunque la hipoperfusión puede ser muy evidente en casos de hipotensión arterial y *shock* séptico, cabe recordar que puede estar presente incluso con presión arterial y gasto cardíaco normales, lo que se conoce a veces como *shock críptico*. Ello es debido a una mala distribución regional del flujo sanguíneo y a las alteraciones en la microcirculación. Finalmente, la sepsis grave y el *shock* séptico se acompañan de los síntomas y signos propios de diversos tipos de disfunción orgánica. De estos, los más relevantes son el vascular, el pulmonar, el renal y el digestivo.

La *hipotensión* está presente por definición en todos los casos de *shock* séptico. De las disfunciones orgánicas, es la de menor duración (1-2 días) porque, si no se corrige precozmente, el paciente fallece. Aproximadamente la mitad de los pacientes con sepsis grave/*shock* séptico desarrollan *síndrome de distrés respiratorio agudo* (SDRA), típicamente en las primeras fases de la sepsis, con presencia de taquipnea y aumento del trabajo respiratorio. Por otro lado, entre el 40%-60% de los pacientes con sepsis grave presentan *insuficiencia renal* y *oliguria*. Los pacientes con alteraciones previas de la función renal tienen mayor riesgo. La mayoría de los casos son por necrosis tubular aguda secundaria a hipotensión. Las funciones hepática e intestinal están habitualmente afectadas en pacientes con sepsis grave. La motilidad gástrica está disminuida por hipoperfusión y el paciente puede presentar íleo. La reanimación precoz y el uso de profilaxis de la úlcera de estrés han eliminado prácticamente la hemorragia intestinal, antes habitual en estos casos.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Las exploraciones complementarias revelarán también alteraciones secundarias a la infección específica, al propio síndrome séptico y a la disfunción orgánica. Los hallazgos más característicos de los pacientes con sepsis en los análisis de laboratorio son las alteraciones de los denominados *parámetros inflamatorios*. Son habituales las variaciones en el recuento leucocitario, fundamentalmente leucocitosis (> 12×10^9/L), aunque también es posible la leucopenia (< 4×10^9/L) y la desviación a la izquierda de la fórmula leucocitaria, con la presencia de formas inmaduras (> 10% de neutrófilos no segmentados o bandas). También se produce elevación de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva y la procalcitonina, así como de citocinas proinflamatorias, como la IL-6 o el TNF-α.

En sepsis grave y *shock* séptico se puede hallar una acidosis metabólica por elevación de los valores de lactato sérico (> 3-4 mmol/L). El ácido láctico es un producto de la glucólisis anaerobia y, por ello, es un marcador sugestivo de hipoperfusión global e hipoxia tisular. Otro signo analítico de hipoperfusión es el descenso de la saturación venosa en la arteria pulmonar o saturación venosa mixta (SvO_2) por debajo del 65%, o de la saturación en la vena cava superior o saturación venosa central ($SvcO_2$) por debajo del 70%.

Las alteraciones de la coagulación son prácticamente universales en la sepsis grave. Aunque las pruebas habituales como la tasa de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial activado pueden ser normales o mínimamente alterados, la mayoría de los pacientes tendrán elevación de los productos de degradación de la fibrina (productos de degradación del fibrinógeno [PDF] y dímero-D) y disminución de factores de coagulación específicos como fibrinógeno, proteína C y otras proteínas anticoagulantes. También es frecuente la trombocitopenia moderada (75-100 × 10^9/L). La coagulación intravascular diseminada (CID) ocurre en un tercio de los casos de sepsis grave y es un fuerte predictor de mortalidad.

La hipoxemia también es frecuente en los pacientes con sepsis: el 90% requerirán oxígeno suplementario. La radiografía de tórax puede ser normal o mostrar infiltrados en el caso de neumonía o de SDRA; en este caso son bilaterales. La hiperglucemia también es habitual, aunque en disfunción hepática grave puede haber hipoglucemia, así como

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

hipoalbuminemia por descenso de la síntesis hepática y la extravasación al espacio intersticial.

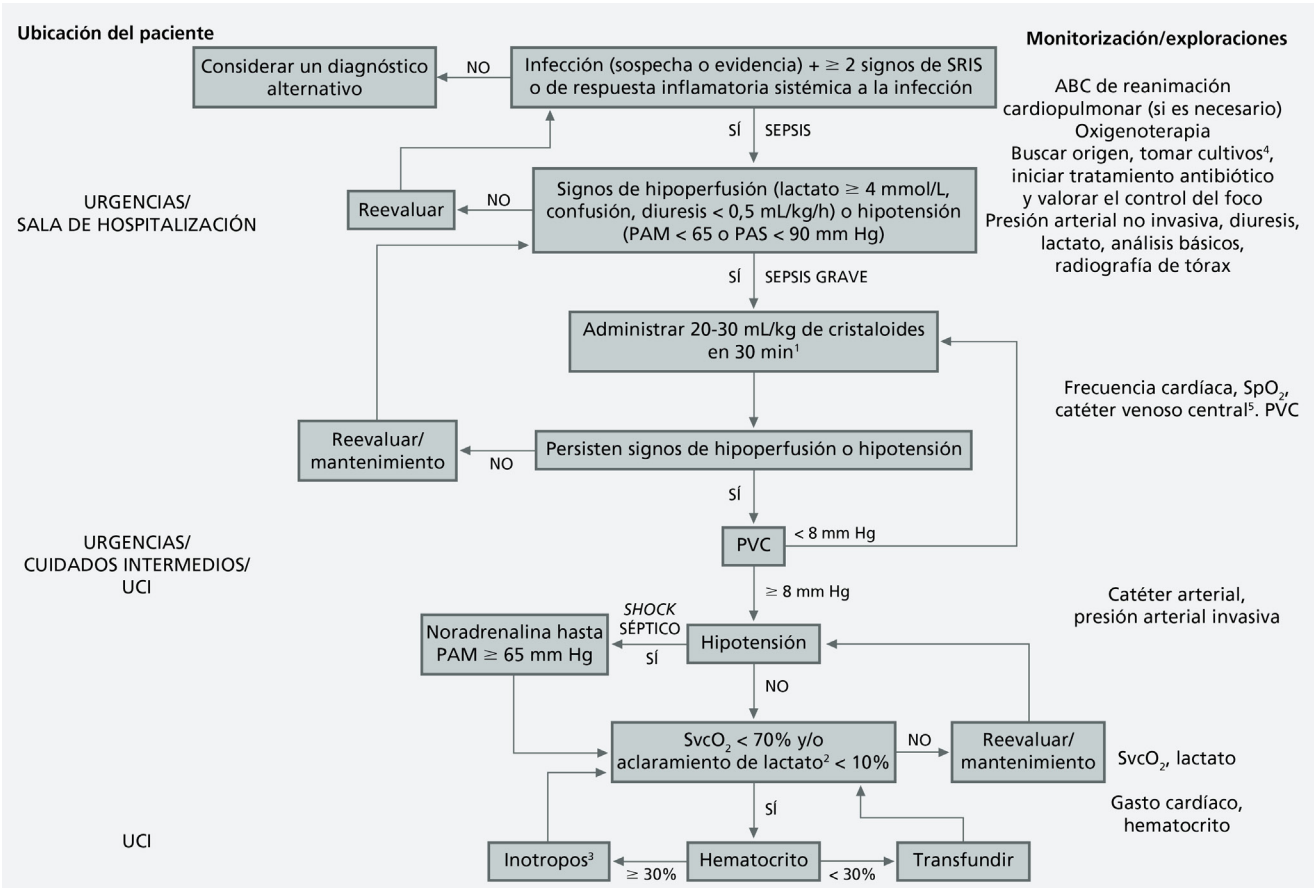
La hipotensión profunda, especialmente si es prolongada, puede ocasionar lesión hepatocelular, lo que se conoce como *hígado de shock,* caracterizado por una elevación leve de las cifras de transaminasas con un aumento desproporcional de las de la bilirrubina. Del mismo modo, también puede existir un aumento de las enzimas cardíacas, por afección del miocardio, y de la creatinina en caso de insuficiencia renal.

DIAGNÓSTICO

Hay que distinguir entre los diagnósticos sindrómico y etiológico. El reconocimiento del SRIS no suele ser difícil. Se establece fundamentalmente mediante la exploración física con la ayuda de algunos parámetros de laboratorio, en busca de los signos de inflamación sistémica secundarios a la infección (v. tabla 302-1). Con relativa frecuencia se plantean dificultades para asegurar que un determinado cuadro clínico es consecuencia de una infección, pues aunque dichos signos son muy sensibles para detectar la presencia de sepsis, carecen de especificidad. Por ello se han propuesto diversos biomarcadores séricos, como la proteína C reactiva, procalcitonina, la IL-6, el dímero-D o el receptor soluble gatillo expresado en células mieloides de tipo 1 (sTREM-1), pero ninguno ha demostrado una sensibilidad y, sobre todo, una especificidad aceptables para su uso clínico sistemático. El establecimiento de la presencia o no de disfunción orgánica y de hipotensión refractaria a fluidos permitirá establecer los diagnósticos de sepsis grave y *shock* séptico (fig. 302-1; v. tabla 302-1).

De forma simultánea al diagnóstico de sepsis se ha de realizar el diagnóstico etiológico de la infección, importante para establecer el tratamiento y el pronóstico. Para ello se realizarán las exploraciones complementarias que se consideren adecuadas. Entre ellas es importante la obtención de cultivos, si es posible antes de iniciar el tratamiento antibiótico siempre que no lo retrase. Se realizarán hemocultivos (al menos dos de sangre periférica y uno de cada luz de catéter que el paciente lleve > 48 h) y cultivos de otros lugares en función de la sospecha diagnóstica (orina, esputo y otros fluidos según el contexto clínico; p. ej., líquido cefalorraquídeo o heridas) para intentar confirmar la infección, el agente patógeno responsable y su sensibilidad antibiótica, lo que permitirá ajustar el tratamiento.

En España, alrededor del 30% de los pacientes que ingresan con sepsis en el hospital no tienen cultivos, y, de los que los tienen, más de la mitad son negativos, sin que esto excluya el diagnóstico de infección.



[1]En caso de PAS < 70 mm Hg, se ha de iniciar el tratamiento vasopresor a la espera de conseguir el efecto derivado de la infusión de líquidos.
[2]Aclaramiento de lactato = [(lactato inicial – lactato final)/lactato inicial] × 100, donde *lactato inicial* es su valor a la presentación y *lactato final* es después de 2 a 6 h.
[3]Es de elección la dobutamina.
[4]Los cultivos se realizarán lo antes posible y sin retrasar la administración de antibiótico. Los cultivos incluirán hemocultivos y de muestras biológicas en función de la sospecha del foco.
[5]El catéter venoso central, si bien no es imprescindible, es de gran utilidad en el paciente con sepsis grave/*shock* séptico para administración de fármacos (fluidos, vasopresores, antibióticos), además de para la monitorización analítica.

Figura 302-1 Propuesta de algoritmo de tratamiento inicial de pacientes con sepsis. Se recoge, fundamentalmente, la actuación correspondiente a la reanimación inicial (primeras 6 h), incluidos el grado de monitorización necesario y la ubicación preferente. Trastornos y situaciones específicas pueden requerir ajustes de los parámetros monitorizados y del tratamiento, y protocolos menos estrictos pueden tener resultados similares. PAM: presión arterial media; PAS: presión arterial sistólica; PVC: presión venosa central; SpO_2: saturación arterial de oxígeno por pulsioximetría; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; $SvcO_2$: saturación venosa central de oxígeno; UCI: unidad de cuidados intensivos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

En el caso concreto de los hemocultivos, el escenario es todavía peor. En general, la probabilidad de obtener un hemocultivo inicial positivo aumenta con la gravedad de la enfermedad, aunque permanece baja: sólo el 12%-17% de los pacientes con sepsis y el 69% con *shock* séptico tienen hemocultivos positivos. Se espera que la detección génica permita aumentar la sensibilidad de los cultivos, así como la rapidez en identificar el agente patógeno responsable.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial se establece con otras causas de signos de respuesta inflamatoria sistémica a la infección y SRIS. Los signos inflamatorios sistémicos también se ven, en general, en pacientes con otras enfermedades graves. Pancreatitis aguda, infarto de miocardio, tromboembolia pulmonar, politraumatismo, *shock* hemorrágico, grandes quemados, intoxicación medicamentosa o reacción transfusional son sólo algunos ejemplos de entidades que pueden cursar también con taquicardia, taquipnea, leucocitosis y demás signos inflamatorios sin tener una infección concomitante. La diferenciación es importante para iniciar el tratamiento antibiótico en caso de sepsis, o para no hacerlo o retirarlo, en caso contrario.

El diagnóstico diferencial del *shock* séptico debe hacerse con otros tipos de *shock* y, secundariamente, con las causas de estos. Para ello es útil el patrón hemodinámico que presenta el *shock* séptico, que es típicamente distributivo (es decir, hipovolemia relativa por mala distribución causada por vasodilatación) e hiperdinámico tras la reanimación inicial, con unas presiones de llenado cardíacas normales o altas, gasto cardíaco normal o alto y unas resistencias vasculares bajas. Por el contrario, en el *shock* cardiogénico, el hipovolémico o el obstructivo extracardíaco, el gasto cardíaco es bajo y las resistencias vasculares sistémicas son normales o altas. Existen, sin embargo, procesos que también pueden provocar un *shock* distributivo hiperdinámico como el *shock* neurogénico (anestesia epidural o intradural, accidentes vasculares cerebrales, intoxicaciones), anafiláctico y traumático, además de beriberi, cirrosis, tirotoxicosis, insuficiencia suprarrenal y sobredosis de nitroprusiato u opiáceos. La historia clínica y las exploraciones complementarias permitirán establecer el diagnóstico diferencial.

PRONÓSTICO

De los pacientes con sepsis, entre la tercera y la cuarta parte desarrollarán una forma grave, y de estos, una proporción similar *shock* séptico, en su mayoría el mismo día del diagnóstico y el resto en los 2 días siguientes. La presencia de enfermedades renales o hepáticas previas, la sepsis de origen nosocomial y los hemocultivos positivos se asocian con un mayor riesgo de desarrollar la forma grave entre los afectados de sepsis. Aproximadamente el 10% de los pacientes con sepsis que ingresan en un hospital requieren ingreso en UCI, con una estancia media de 7-14 días y 10-14 días adicionales de estancia hospitalaria. En lo que respecta a soportes orgánicos, hasta el 75% de los pacientes con sepsis grave/*shock* séptico necesitan ventilación mecánica, con una duración media de 7-10 días. Y, aunque la insuficiencia renal es frecuente, menos del 15% de los pacientes con sepsis progresan a un fracaso que precise tratamiento sustitutivo renal, habitualmente transitorio.

La mortalidad asociada a la sepsis aumenta progresivamente en función de la gravedad de esta. Así, estudios en España a principios del siglo XXI informaban de que, a pesar de un tratamiento precoz y completo, los pacientes con sepsis fallecían casi en el 13% de los casos, con sepsis grave en el 20,7% y con *shock* séptico en el 45,7%. Afortunadamente, estudios recientes demuestran reducciones importantes en la mortalidad asociada a sepsis grave y a *shock* séptico, con cifras tan bajas como del 14% y del 22%, respectivamente.

Entre los factores predictores de mortalidad se han descrito edad avanzada, presencia de cáncer, hipotermia (aunque no es habitual, se asocia con una mortalidad del 60%), focos infecciosos pulmonar, gastrointestinal o desconocido respecto al urinario, adquisición nosocomial de la sepsis con respecto a la comunitaria, retraso del tratamiento antibiótico y tratamiento antibiótico inadecuado, entre otros. Entre las pruebas de laboratorio destaca el valor pronóstico del lactato, de forma que su elevación por encima de 4 mmol/L se asocia a un aumento de la mortalidad, mientras que su descenso durante la reanimación se relaciona con mayor supervivencia.

Probablemente, el factor predictor de evolución más sencillo es el número de órganos disfuncionales debido a la sepsis, de forma que cada nueva insuficiencia orgánica aumenta un 15%-20% el riesgo de muerte. Además, la gravedad de la disfunción orgánica también se correlaciona con el pronóstico. Por ello, y según la evaluación de la función/disfunción orgánica, se han desarrollado diversos índices de gravedad de enfermedad como la *Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation* (APACHE) y la *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) que, aunque tienen valor pronóstico individual, son más usados como herramientas para comparar la gravedad de los pacientes en grandes estudios. Finalmente, el pronóstico de los pacientes con sepsis que sobreviven al alta hospitalaria también está alterado: los que han sufrido una sepsis de diferente grado de gravedad tienen una mortalidad mayor que pacientes de su misma edad y sexo hasta 2 años después del alta hospitalaria, así como peor calidad de vida.

TRATAMIENTO

En el tratamiento de la sepsis es importante su instauración precoz y su abordaje múltiple, ya que para ser efectivo debe incluir no sólo el tratamiento etiológico sino también el de soporte.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Presenta dos partes diferenciadas: la reanimación inicial, que se desarrolla en las primeras horas (preferiblemente las primeras 6 h) del diagnóstico y el mantenimiento posterior. En primer lugar, se estabilizará rápidamente la respiración, con protección de la vía aérea si es necesario y corrección de la hipoxemia mediante la oxigenación suplementaria y/o ventilación mecánica. De forma simultánea, se evaluará la perfusión tisular y, en cuanto se detecte su disminución, debe iniciarse una reanimación agresiva y precoz. Basándose en un trabajo de Rivers et al., el primero que demostró un descenso importante de la mortalidad en pacientes con *shock* séptico en función del tipo de reanimación inicial, clásicamente se había recomendado que esta reanimación fuese protocolizada y guiada por objetivos o «cuantitativa», en busca progresivamente de unas metas fisiológicas y de laboratorio predefinidas: presión venosa central (PVC) de 8-12 mm Hg, presión arterial media igual o superior a 65 mm Hg, débito urinario por encima de 0,5 mL/kg de peso y hora, y $ScvO_2$ igual o superior al 70% o SvO_2 igual o mayor del 65% (v. fig. 302-1). Recientemente se ha demostrado que otros protocolos de reanimación menos estrictos tienen un pronóstico similar cuando cumplen unas premisas generales, como son la precocidad, la necesaria administración de fluidos y el uso de vasopresores en enfermos que persisten hipoperfundidos, además del tratamiento etiológico.

El primer tratamiento que se puede ofrecer al paciente con sepsis con hipoperfusión es la fluidoterapia. Esta se suele realizar con cristaloides, pues se demostró que con los almidones —los coloides más utilizados hasta la fecha— la incidencia de efectos secundarios renales era mayor, así como la mortalidad. El uso de soluciones con albúmina en determinados pacientes, sobre todo hipoalbuminémicos, podría ayudar a reducir la cantidad de cristaloides administrados y lograr antes los objetivos hemodinámicos, aunque no existen hasta el momento estudios que demuestren su superioridad sobre los cristaloides en términos de mortalidad.

La fluidoterapia se realizará mediante «cargas» de volumen suficientemente grandes y rápidas para causar cambios detectables. Se recomienda iniciar con 20-30 mL/kg de cristaloides en 30 min, aunque pueden ser necesarias cantidades mayores. Es habitual que en esta fase los pacientes requieran 2-3 L de media.

Cuando la fluidoterapia fracasa en el intento de normalizar la presión arterial y la perfusión orgánica, se debe iniciar tratamiento con fármacos vasoconstrictores, idealmente a través de un catéter central. Dichos fármacos son agentes catecolamínicos con diferentes efectos sobre los receptores alfa- y betaadrenérgicos (tabla 302-2). En el *shock* séptico, el de elección es la noradrenalina, pues es menos taquicardizante y arritmogénica que la dopamina. Existen otros fármacos de segunda línea. La primera alternativa en casos refractarios es la adrenalina, aunque

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 302-2 Fármacos vasoactivos más utilizados en el *shock* séptico, efectos diferenciales y dosis habituales

FÁRMACO Y DOSIS[b]	EFECTOS[a] α	β_1	β_2	DOPAMINÉRGICO
NORADRENALINA				
0,01-3 μg/kg/min	+++	++	0	0
DOPAMINA				
1-5 μg/kg/min	0	+	0	++
5-10 μg/kg/min	+	++	0	++
10-40 μg/kg/min	++	++	0	++
ADRENALINA				
0,04-3 μg/kg/min	+++	+++	++	0
FENILEFRINA				
0,4-2 μg/kg/min	+++	0	0	0
DOBUTAMINA				
2-40 μg/kg/min	0/+	+++	++	0
VASOPRESINA[c]				
0,03 U/min	Es vasoconstrictor por su acción sobre los receptores V1. También aumenta la respuesta vascular a las catecolaminas, inhibe la producción de óxido nítrico por el músculo liso vascular y promueve la retención de agua libre por acción sobre los receptores V2			

[a]Efecto α: vasoconstricción; efecto β_1: aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad miocárdica; efecto β_2: vasodilatación periférica; efecto dopaminérgico: vasodilatación renal.
[b]Las dosis de fármacos vasoactivos se ajustan generalmente en función de la respuesta.
[c]No comercializada en España.
0: sin actividad; +: efecto leve; ++: efecto moderado; +++: efecto potente.

también pueden tener utilidad la vasopresina (no comercializada en España) para reducir las dosis de noradrenalina y la fenilefrina en caso de taquiarritmias.

Si durante la reanimación inicial no se consigue corregir la perfusión global ($ScvO_2$ < 70%, SvO_2 < 65% o aclaramiento de lactato < 10%) o se sospecha o confirma disfunción miocárdica, se sugiere el empleo de dobutamina, pero sin objetivos suprafisiológicos de gasto cardíaco. La transfusión de hematíes para conseguir un hematocrito superior al 30% en esta fase inicial podría resultar también de ayuda (v. fig. 302-1).

Superada la fase inicial de reanimación se deben mantener la presión arterial y la perfusión tisular y, aunque es posible utilizar las mismas herramientas que en las primeras horas, existen algunas consideraciones al respecto. La fluidoterapia forzada tras la fase de reanimación no aumenta la perfusión microvascular de la misma manera y, además, la sobrecarga de fluidos se asocia con un peor pronóstico en pacientes críticos. Por ello, una vez superado el *shock,* es prudente una administración conservadora de fluidos. Del mismo modo, tras superarse la hipoperfusión (y en ausencia de cardiopatía isquémica, hipoxemia grave, hemorragia aguda, cardiopatía con cianosis o acidosis láctica) se recomienda transfundir hematíes sólo cuando la hemoglobina sea inferior a 70 g/L.

Además, se utilizan otros tratamientos adyuvantes. Se sugiere el uso de glucocorticoides en dosis bajas (hidrocortisona en dosis máxima de 300 μg/24 h repartida en 3-4 dosis) en pacientes en *shock* séptico refractario, con escasa respuesta a fluidos y fármacos vasopresores, ante la posibilidad de la presencia de una insuficiencia suprarrenal relativa. Dicho tratamiento ayuda a una más rápida resolución hemodinámica, si bien existe controversia en cuanto a si mejora la supervivencia. Asimismo, se recomienda que, tras la estabilización inicial, los pacientes con sepsis grave e hiperglucemia en la UCI sigan un protocolo con insulina para ajustar a una glucemia por debajo de 150 mg/dL.

TRATAMIENTO ETIOLÓGICO

El tratamiento antibiótico es fundamental y tan importante como la reanimación, por lo que ambos deben realizarse en paralelo. Se ha de tener en cuenta que el paciente crítico con sepsis grave o *shock* séptico tiene unas características que lo diferencian del paciente con una infección convencional, como alteraciones marcadas en la farmacocinética antibiótica, una frecuencia aumentada de insuficiencia renal y hepática y, sobre todo, una gravedad extrema que limita el margen de error terapéutico. Por ello, la decisión acerca del tipo de antibióticos en estos pacientes se deberá tomar a menudo en ausencia de datos definitivos del agente infeccioso, sensibilidad o función orgánica.

Se debe usar un régimen antibiótico empírico que cubra el 100% de los agentes patógenos sospechosos. La administración inicial de antibióticos inapropiados, descrita hasta en casi el 20% de los casos de *shock* séptico comunitario y el 30% de los de origen nosocomial, aumenta la mortalidad hasta cinco veces. Por ello es preferible empezar con una pauta de amplio espectro. La selección del régimen antibiótico adecuado se basa en la presentación clínica, probable foco de infección, estado inmunológico del paciente, flora local y sus patrones de resistencia, exposición previa a antibióticos y comorbilidades y predisposiciones específicas (p. ej., gérmenes encapsulados en esplenectomizados).

En segundo lugar, la administración debe iniciarse inmediatamente (preferiblemente antes de 30 min) tras el diagnóstico clínico, pues la mortalidad aumenta un 7,6% por cada hora de retraso en los pacientes con *shock* séptico. Además, se debería realizar de forma i.v. (permite predecir la concentración en sangre), con todos los catéteres disponibles (evita retrasos) y con la dosis en el margen alto del intervalo terapéutico. Las dosis siguientes se ajustarán en función de la función hepática y renal, y en algunos casos puede ayudarse de la determinación de las concentraciones plasmáticas del antibiótico en cuestión, considerando el uso en perfusión continua o extendida para los betalactámicos.

En general, es preferible que la pauta empírica inicial incluya al menos dos antibióticos con diferente mecanismo de acción para disminuir la posibilidad de fracasar en la cobertura, mejorar (potencialmente) la eficacia del tratamiento (sobre todo, en pacientes con neutropenia) y prevenir (potencialmente) la aparición de resistencias. Posteriormente, en 48-72 h y si se identifica un agente patógeno responsable y/o si el paciente se estabiliza clínicamente, se debería ajustar a un régimen

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

más específico (desescalar), para minimizar la selección de gérmenes resistentes, toxicidades y alergias. La duración del tratamiento típicamente es de 7-10 días y se alargará sólo si la respuesta es lenta, no hay un adecuado drenaje del foco o existe algún tipo de deficiencia inmunológica.

Una posible pauta en caso de sepsis grave/*shock* séptico de foco desconocido, origen comunitario y en un paciente que no ha recibido tratamiento antibiótico previamente podría incluir meropenem, 2 g/8 h, o piperacilina-tazobactam, 4,5 g/6 h, junto con amikacina, 20 mg/kg de peso cada 24 h; en caso de sospecha de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) puede añadirse vancomicina, 15-20 mg/kg de peso cada 8-12 h, daptomicina, 8-10 mg/kg de peso cada 24 h, o linezolid, 600 mg/12 h. Alternativas a los betalactámicos y al aminoglucósido pueden ser aztreonam, 2 g/8 h, o ciprofloxacino, 400 mg/8 h.

Si el origen es hospitalario o el paciente ha recibido tratamiento antibiótico previamente, se utilizará meropenem, 2 g/8 h, junto con amikacina, 20 mg/kg de peso cada 24 h, y junto con vancomicina, 15-20 mg/kg de peso cada 8-12 h, daptomicina, 8-10 mg/kg de peso cada 24 h, o linezolid, 600 mg/12 h, con valoración de la posibilidad de asociar un antifúngico (equinocandina) si el riesgo de infección por hongos es alto. Alternativas son la tigeciclina, 100 mg iniciales seguidos de 50-100 mg/12 h, junto con amikacina, 20 mg/kg de peso cada 24 h, o aztreonam, 2 g/8 h, y, como alternativa a la equinocandina, un azol (voriconazol o fluconazol).

Cuando sea posible se realizará, junto al tratamiento antibiótico, un control precoz del foco infeccioso. Este es fundamental en determinados trastornos como isquemia mesentérica, absceso intraabdominal, empiema o fascitis necrosante, entre otras, y puede incluir la retirada de dispositivos y cuerpos extraños infectados (catéter, prótesis), el drenaje percutáneo o quirúrgico de abscesos o fluidos infectados (empiema), o el desbridamiento y resección de tejidos infectados.

TRATAMIENTO FISIOPATOLÓGICO

A pesar de realizar un tratamiento etiológico y de soporte adecuados, la mortalidad por sepsis grave o *shock* séptico es todavía inaceptablemente alta. Para mejorar la supervivencia se considera necesario, por un lado, utilizar los tratamientos disponibles de la forma más precoz y apropiada posible, y por otro, buscar tratamientos que actúen sobre la fisiopatología de la sepsis. Sin embargo, a pesar de los numerosos estudios realizados hasta la fecha, no se ha encontrado ninguna terapia efectiva a este nivel.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2013;369:840-51.

Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med 2013;39:165-228.

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med 2003;29:530-8.

ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. N Engl J Med 2014;370:1683-93.

Torrabadella P, Martín MC. Sepsis grave, shock séptico y disfunción orgánica. En: Nicolás JM, Ruiz J, Jiménez X, Net A, eds. Enfermo crítico y emergencias. Barcelona: Elsevier España; 2011. p. 295-302.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES DE PIEL Y PARTES BLANDAS

Capítulo 303

J. Barberán López

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

Las infecciones de piel y partes blandas (IPPB) se localizan en la epidermis o dermis, y en el tejido celular subcutáneo, el músculo o la fascia profunda, respectivamente. Bajo este concepto se engloba un grupo muy amplio de cuadros clínicos, la mayoría leves, que son tratados en atención primaria, aunque algunos pueden alcanzar tal gravedad que llegan a amenazar el miembro afecto y la vida del paciente. Las IPPB son unas de las más prevalentes, como se desprende del contacto permanente de la piel con el medio externo.

No existe una clasificación de estas infecciones aceptada por todos y se puede realizar atendiendo a varios criterios, como el microorganismo causal, la patogenia, la evolución, la localización y la gravedad.

ETIOPATOGENIA

Generalmente, la infección se produce por microorganismos procedentes del medio ambiente y de la microbiota de la piel que alcanzan los tejidos subyacentes a través de soluciones de continuidad en la barrera cutánea. En menor medida es por vía hematógena desde focos sépticos distantes como en algunos pacientes inmunodeprimidos (ectima gangrenoso por *Pseudomonas aeruginosa* y nódulos cutáneos por *Candida* spp. y otros hongos). La lesión tisular se puede deber a la acción *in situ* del microorganismo causal por los mecanismos clásicos (respuesta inflamatoria, disfunción o destrucción celular y producción de toxinas) o a distancia por medio de toxinas (síndrome de la piel escaldada [SPE] por *Staphylococcus aureus* o escarlatina por *Streptococcus pyogenes*) o alteraciones de la coagulación (meningococcemia). En el desarrollo de la infección influyen las características del microorganismo (virulencia, tamaño del inóculo y sinergia bacteriana entre aerobios y anaerobios) y del huésped (reducción del flujo arterial, estasis venosa o linfática, fenómenos inflamatorios locales, presencia de cuerpos extraños, edad avanzada, diabetes mellitus, asplenia, neutropenia, inmunodepresión, alcoholismo, malnutrición, insuficiencia renal y hepática, etc.).

En las úlceras crónicas, la colonización puede llegar a interferir en la cicatrización. El paso de la colonización a la invasión tisular (infección) está determinado por la interacción entre el microorganismo y el huésped, en la que particularmente intervienen la biocarga y la patogenicidad y virulencia de las bacterias. La piel intacta tiene una densidad bacteriana de hasta 10^5 UFC/cm^2 sin presentar problemas clínicos. Sin embargo, en las úlceras, cuando la biocarga alcanza un determinado valor, generalmente $\geq 10^5$ UFC/cm^2 o g de tejido (colonización crítica), los microorganismos son capaces de sobrepasar los mecanismos defensivos y desencadenar una infección, en algunos casos sin los signos clásicos, sólo produciendo un retraso de la cicatrización, un tejido de granulación atrófico y friable y una secreción de tipo seroso.

Las IPPB son inespecíficas desde el punto de vista etiológico, ya que, por un lado, la mayoría de los cuadros clínicos pueden estar causados por distintos microorganismos (polimicrobianas en ocasiones) y, por otro, un determinado patógeno es capaz de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

originar múltiples infecciones. Cualquier microorganismo puede producir una IPPB, pero en nuestro medio las bacterias son las de mayor prevalencia. Entre ellas destacan *S. aureus*, *Streptococcus* spp. (*S. pyogenes* y en menor frecuencia estreptococos de los grupos B, C y G), enterobacterias y anaerobios (*Bacteroides* del grupo *fragilis* y *Clostridium* spp.). Además, hay algunos microorganismos que aparecen en situaciones especiales: *Vibrio vulnificus* y *Mycobacterium marinum* en heridas expuestas al agua salada, *Aeromonas hydrophila* y *P. aeruginosa* en heridas expuestas al agua dulce, *Pasteurella multocida* y *Eikenella corrodens* en caso de mordeduras de animales y humanas, respectivamente, y *Erysipelotrix rushiopathiae* en heridas producidas al manipular carne o pescado.

La etiología de las IPPB en el paciente inmunodeprimido es distinta a la descrita anteriormente, excepto en la neutropenia profunda de menos de 1 semana de evolución, donde el ectima gangrenoso por *P. aeruginosa* es más habitual y se puede producir a partir de un émbolo séptico o una inoculación cutánea. El punto de inserción de catéteres y las punciones que se practican suelen ser el origen de la infección. En la neutropenia que se prolonga más de 7-10 días aumenta el riesgo de infección fúngica, sobre todo por *Candida* spp. y en menor medida por hongos filamentosos. Durante el período de depresión grave de la inmunidad celular, además de las bacterias clásicas ya señaladas, son frecuentes las infecciones por micobacterias, *Nocardia* spp., hongos *(Cryptococcus neoformans)* y virus del grupo herpes.

S. aureus es de forma general el microorganismo más prevalente, lo cual está en relación directa con la colonización cutánea previa y el mecanismo por el que se producen las IPPB. En algunos estudios de vigilancia llega a suponer cerca del 40% del total de microorganismos. *S. aureus* es la primera causa del impétigo, foliculitis, forúnculo, ántrax, hidrosadenitis supurativa, celulitis, abscesos musculares y de la infección de la herida quirúrgica y de las úlceras. Además, junto con otros microorganismos, puede ocasionar fascitis necrosantes e infecciones por mordedura.

CUADRO CLÍNICO

IMPÉTIGO

Es una infección de la epidermis frecuente en la infancia. Se presenta en forma de lesiones vesiculosas rodeadas de un halo inflamatorio que al romperse forman costras de aspecto acaramelado y pruriginosas. Habitualmente se localizan en la cara, los brazos y la parte distal de las piernas, y suelen ir acompañadas de adenopatías próximas. *S. pyogenes* y *S. aureus* son los principales agentes causales. *Bacillus cereus* también se ha aislado en pacientes inmunodeprimidos. Las lesiones se diseminan con facilidad mediante la autoinoculación por rascado.

El impétigo bulloso es una variedad causada por *S. aureus* II (fagos 80, 71 y 55) en el cual las vesículas se transforman en bullas flácidas con un contenido amarillo claro sin halo rojizo ni signo de Nikolsky. Después se rompen y dejan expuesta una superficie rojiza y húmeda que se recubre de costras de color marronáceo. Estas lesiones son debidas a dos exotoxinas exfoliativas (A y B).

FOLICULITIS

Es otra infección superficial caracterizada por pequeñas pústulas papulares centradas en un folículo piloso y rodeadas por un eritema. Normalmente está causada por *S. aureus,* pero también puede deberse a *P. aeruginosa,* sobre todo si hay contacto con agua dulce tras la depilación. Con menos frecuencia está producida por hongos como *Malassezia furfur* y *Candida* spp.

FORÚNCULO

Es un nódulo profundo y doloroso de color rojizo constituido por un esfacelo o clavo, que a menudo se desarrolla a partir de una foliculitis. Se localiza fundamentalmente en zonas con abundantes folículos pilosos, fricción repetida y gran sudoración como la cara, el cuello, la axila y el pliegue inguinal e interglúteo. Su aparición está favorecida por la obesidad, la edad avanzada, el tratamiento con glucocorticoides, las alteraciones de los fagocitos y la diabetes *mellitus. S. aureus* es el microorganismo productor. La coalescencia de forúnculos contiguos ocasiona una tumefacción extensa y profunda con varios orificios de drenaje, denominada *ántrax.*

HIDROSADENITIS SUPURATIVA

Es una infección crónica de las glándulas apocrinas, previamente obstruidas por tapones de queratina, que se localiza preferentemente en las axilas y en las zonas genital y perianal. Las glándulas aumentan de tamaño y se palpan como nódulos dolorosos y calientes. Más adelante, se fistulizan con salida de una secreción purulenta. La etiología varía con la localización, pero suele estar producida por *S. aureus*, estreptococos, enterobacterias y anaerobios.

SÍNDROME DE LA PIEL ESCALDADA

El SPE está causado por la acción sistémica de una exotoxina estafilocócica exfoliativa. Afecta fundamentalmente a niños y comienza súbitamente con fiebre y un exantema escarlatiniforme. Más tarde aparecen grandes ampollas flácidas y transparentes que se rompen con facilidad a la mínima fricción (signo de Nikolsky), dando lugar a amplias láminas de piel despegadas que dejan expuestas extensas áreas de color rojo brillante. *S. aureus* puede ser recuperado de un foco infeccioso distante. Se presta a diagnóstico diferencial con la necrólisis epidérmica tóxica (NET). La biopsia tomada de un área de descamación permite hacerlo; en el SPE la separación es intraepidérmica, en la capa granulosa de la epidermis, mientras que en la NET es subepidérmica.

SÍNDROME DEL *SHOCK* TÓXICO

Es otra infección por *S. aureus,* caracterizada por un cuadro febril y un exantema escarlatiniforme que se asocia a hipotensión arterial o *shock* y alteración funcional de tres o más órganos. Está causado por exotoxinas (toxina del síndrome del *shock* tóxico 1 o una enterotoxina) que actúan como superantígenos al activar un gran número de linfocitos T que desencadenan una gran respuesta inflamatoria.

ERISIPELA

Es una entidad típicamente estreptocócica, sobre todo por *S. pyogenes,* localizada en la dermis. Se presenta por una placa indurada, de color rojo brillante, con el aspecto típico de «piel de naranja», dolorosa y caliente a la palpación y de bordes bien delimitados ligeramente sobreelevados. Existe una marcada participación de los vasos linfáticos en forma de linfangitis y linfadenitis. La fiebre y los escalofríos son muy comunes y preceden a la lesión local. Algunos trastornos como la obstrucción venosa o linfática, la paraparesia, el síndrome nefrótico, el síndrome de Klippel-Trénaunay, la diabetes mellitus y el alcoholismo predisponen la aparición de la erisipela.

CELULITIS

Es una infección localizada en la dermis con extensión en el tejido celular subcutáneo que se manifiesta por una amplia lesión eritematosa, edematizada, de bordes poco precisos, caliente y dolorosa al tacto. Se acompaña de una adenopatía regional satélite, fiebre y malestar general. La bacteriemia aparece en el 10% de las ocasiones y la complicación con tromboflebitis no es rara si se localiza en las extremidades inferiores, sobre todo en ancianos. Los traumatismos, soluciones de continuidad mínimos en la piel y la existencia previa de úlceras o forúnculos favorecen el desarrollo de la celulitis. Los agentes que con más frecuencia producen esta infección son *S. aureus* y *S. pyogenes.* Pero también hay otras bacterias involucradas que varían en función de determinados factores de riesgo, como se ha comentado previamente.

La celulitis recurrente es frecuente en la extremidad superior e inferior de pacientes que tienen defectos del drenaje linfático tras una linfadenectomía axilar o inguinal realizada en la extirpación de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

tumores ginecológicos o urológicos. Lo mismo sucede en el territorio de la vena safena cuando se ha extirpado por varices o para *bypass* aortocoronarios.

PIOMIOSITIS

Es una infección del músculo estriado no necrosante caracterizada por la presencia de una lesión abscesificada. Los de origen primario son debidos normalmente a *S. aureus* y habituales en zonas tropicales (piomiositis tropical). En nuestro medio se observan en pacientes infectados por el HIV. Los abscesos musculares secundarios son más frecuentes y se deben a la sobreinfección de una herida penetrante o de una insuficiencia vascular, o a la extensión de una infección contigua. En este último caso destacan los del músculo psoas a partir de infecciones intraabdominales o de discitis piógenas *(S. aureus)* o por *Brucella* spp. o *Mycobacterium tuberculosis* (abscesos fríos).

FASCITIS NECROSANTE

Bajo este término se agrupan todos los procesos necrosantes difusos de los tejidos blandos localizados inicialmente en el tejido celular subcutáneo, aunque después puedan extenderse hacia la superficie o profundidad según la situación del huésped y la etiología. Por tanto, la fascitis necrosante (FN) incluye a los numerosos cuadros con necrosis de piel y partes blandas que se han ido describiendo a lo largo de la historia, algunos con nombres específicos que hacen referencia al autor de la descripción (p. ej., *gangrena de Fournier, gangrena estreptocócica hemolítica de Meleney*). Desde el punto de vista etiopatogénico se distinguen dos tipos: 1) polimicrobiana y mixta (anaerobios [*Clostridium, Bacteroides, Prevotella* y *Peptostreptococcus*], estreptococos y enterobacterias) que normalmente es posquirúrgica o secundaria a una complicación de heridas profundas en tejidos con compromiso vascular en áreas típicamente polimicrobianas (cabeza, cuello, abdomen, periné, etc.) y en menos ocasiones se produce a partir de brechas en mucosas, como la de la uretra, la vagina o el recto en la gangrena de Fournier, y 2) monomicrobiana (*S. pyogenes* y más raramente por otros microorganismos como *S. aureus, V. vulnificus, Klebsiella* spp. y *A. hydrophila*) que es rápidamente progresiva y más común entre las idiopáticas y de adquisición comunitaria. En ambas, la infección se extiende a lo largo del tejido celular subcutáneo y produce una amplia necrosis secundaria a la acción de diferentes toxinas bacterianas y a la destrucción del plexo vascular superficial. En los estadios iniciales no se observa en la piel o, en todo caso, su expresión es mínima. En esta fase la infección puede simular una celulitis, aunque la extensión del edema más allá del eritema y la ausencia de linfangitis y linfadenitis en pacientes con comorbilidad deben hacer sospechar una FN. Después aparecen en la piel ampollas hemorrágicas, equimosis, necrosis, exudado maloliente, pérdida de sensibilidad y crepitación, y la repercusión sistémica se hace patente con toxicidad importante, fiebre elevada, hipotensión, etc. Suele haber hipocalcemia por precipitación de este ion en la necrosis grasa y aumento de la creatincinasa (CK) si la necrosis se extiende al músculo.

MIONECROSIS

La mionecrosis clostridiana o gangrena gaseosa está causada en el 80%-90% de las ocasiones por *Clostridium perfringens* y en menor medida por otras especies como *Clostridium novyi* y *Clostridium septicum.* Históricamente solía tener su origen en heridas profundas con gran destrucción tisular y presencia de tierra o cuerpos extraños contaminados con esporas de clostridios. En la actualidad, es frecuente tras traumatismos, cirugía e incluso por vía hematógena en pacientes con cáncer de colon. Es una infección del músculo esquelético rápidamente progresiva, destructiva y tóxica en la que el daño es producido por exotoxinas. La fundamental es la lecitinasa α-toxina que altera las membranas celulares, desvitaliza los tejidos, favorece la invasión celular y la mionecrosis y, además, causa anemia hemolítica. Se inicia por un dolor local intenso y progresivo, desproporcionado a la evidencia externa de la infección y que se extiende más allá de los márgenes de la lesión inicial. En la vecindad de la herida, la piel se torna de color broncíneo amarillento, aparecen flictenas de contenido sanioso y es posible palpar la crepitación. Los músculos están pálidos, carecen de elasticidad y contractilidad, y no sangran al corte. Es característico un exudado serosanguinolento de olor nauseabundo de marcado carácter dulzón, que a la tinción de Gram muestra abundantes bacilos y escasos polimorfonucleares. Las manifestaciones sistémicas graves (*shock* y fracaso cardíaco, respiratorio y renal), causadas por exotoxinas, están desde el principio de la infección.

La mionecrosis causada por *A. hydrophila* se asemeja clínicamente a la anterior. Se debe sospechar ante heridas expuestas al agua y acontece en pacientes inmunodeprimidos.

INFECCIÓN DE ÚLCERAS

Las úlceras vasculares y por presión, que son las más frecuentes, constituyen un excelente medio para la proliferación bacteriana y acaban colonizándose con el tiempo. Sin embargo, la infección (invasión tisular con respuesta inflamatoria local o sistémica) definida, desde el punto de vista clínico, por la aparición de secreción purulenta acompañada de al menos dos signos inflamatorios periféricos (enrojecimiento, calor, induración y dolor al tacto), no siempre está presente. Los microorganismos causales proceden de la microbiota cutánea que rodea la úlcera y del medio ambiente, por lo que la etiología depende de varios factores: medio externo, tipo de úlcera, localización, perfusión tisular, presencia de cuerpos extraños, respuesta defensiva del paciente, relación con el sistema sanitario y tratamientos antibióticos previos. Inicialmente, las bacterias que colonizan las úlceras son los grampositivos comensales cutáneos (*S. aureus* y *S. pyogenes*), pero más tarde aparecen los bacilos gramnegativos (enterobacterias y *P. aeruginosa*) y los anaerobios. Los bacilos gramnegativos no tienen tendencia a invadir los tejidos profundos, pero deterioran la superficie de la úlcera por fenómenos de adherencia bacteriana y la producción de toxinas. Los anaerobios suelen encontrarse junto a aerobios, con los que actúan en sinergia, en úlceras próximas a la boca, en el intestino y en territorios isquémicos, como el pie del diabético. El uso previo de antibióticos y el contacto con el sistema sanitario son los factores fundamentales para que aparezcan bacterias multirresistentes como *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y *P. aeruginosa.*

INFECCIONES DE PIEL Y PARTES BLANDAS EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

En estos pacientes, las manifestaciones clínicas están atenuadas por la limitación de la respuesta inflamatoria y a veces enmascaradas por la transformación de las lesiones en hemorragias debidas a la trombopenia. En la neutropenia precoz suele haber áreas de celulitis alrededor de las punciones practicadas al paciente (venosas, arteriales y de la médula ósea). En esta fase también es frecuente el ectima gangrenoso por *P. aeruginosa*. Se caracteriza por una placa eritematosa y dolorosa que se puede localizar en cualquier parte, aunque tiene predilección por el periné y las axilas. En pocas horas se transforma en una ampolla hemorrágica que al romperse da lugar a una úlcera necrótica cubierta por una costra rodeada por un halo de color rojo y púrpura. En ocasiones las lesiones pueden ser múltiples, en particular si su origen es hematógeno.

En la neutropenia prolongada es más frecuente observar varios nódulos o lesiones maculopapulares de menos 1 cm de diámetro, a veces dolorosos y localizados en tronco y extremidades. Se suelen acompañar de mialgias y aumento de la fosfatasa alcalina.

En los pacientes con depresión grave de la inmunidad celular se pueden ver celulitis, nódulos, úlceras o abscesos subcutáneos múltiples o localizados en las zonas de punción cutánea, que no responden al tratamiento antibiótico habitual y son debidos a micobacterias, *Nocardia* spp. y *C. neoformans.*

INFECCIONES POR MORDEDURAS

Las mordeduras se suelen localizar en la cara, el cuello y las extremidades (sobre todo en las manos) y representan el 1-3% de las consultas

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

en urgencias. Las de animales son las más frecuentes y en nuestro ámbito destacan las de perro (80%-90%) seguidas por las de gato (3%-15%), aunque en los últimos años se ha observado un aumento de la incidencia de mordeduras por animales exóticos tenidos como mascotas. La tasa de infección de estas lesiones es diferente: 25% en las de perro y 50%-80% en las de gato. Las mordeduras de humanos son menos frecuentes y la probabilidad de que se infecten es del 18%.
La etiología de las infecciones por mordedura es polimicrobiana con participación de microorganismos procedentes de la flora orofaríngea del animal u hombre que la produce, del medio ambiente y en menor medida de la microbiota cutánea de la persona mordida (estafilococos). En las de perro es frecuente encontrar *Streptococcus* spp., *P. multocida, Bacteroides* spp. y *Capnocytophaga canimorsus.* Las de gato son muy similares, con un predominio de *P. multocida,* y además hay que contar con *Bartonella henselae*. En las humanas destacan *Streptococcus anginosus, S. aureus, E. corrodens, Fusobacterium nucleatum* y *Prevotella melaninogenica*. Y las de rata suelen ser por *Clostridium tetani, Leptospira, Francisella tularensis, Spirillum minus* y *Streptobacillus moniliformis.*
Además, hay que considerar la probabilidad de transmisión de otras infecciones específicas, como las de los herpes virus 1 y 2, el HIV y las hepatitis B y C en las mordeduras humanas, y la rabia, el tétanos, la tularemia y el carbunco en las de animales.
Las infecciones de mordeduras normalmente se presentan como una celulitis o linfangitis, que se puede extender por contigüidad, produciendo artritis y osteomielitis, y por vía sanguínea, dando lugar a bacteriemias e infecciones de localizaciones distantes (endocarditis, meningitis, etc.). En las infecciones que aparecen en las primeras 12 h hay que sospechar *P. multocida* y, si la adenitis persiste en el tiempo, es conveniente descartar una infección por *B. henselae* (enfermedad por arañazo de gato).
La fiebre por mordedura de rata causada por *S. moniliformis* y *S. minus* se trata en el capítulo 249, Infecciones causadas por *Haemophilus* y otros bacilos gramnegativos.

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Se basa en las manifestaciones clínicas de los diferentes cuadros antes descritos. Es fundamental averiguar la extensión y la profundidad de las lesiones, la existencia de necrosis, la repercusión sistémica y los factores de riesgo de mala evolución (comorbilidad) (fig. 303-1). Para alcanzar el diagnóstico clínico es necesario:

- Conocer los antecedentes del paciente y las condiciones relacionadas con la lesión (enfermedades de base, traumatismos y cirugía previa, relación con el sistema sanitario, etc.).
- Observar el tipo de lesiones (bullas, necrosis, crepitación, supuración, dolor o anestesia, etc.).
- Realizar las exploraciones complementarias adecuadas (hemograma, bioquímica sérica con inclusión de calcio y CK, proteína C reactiva [PCR], radiografía simple y otras técnicas de imagen más sofisticadas [ecografía, gammagrafía, TC y RM]). La radiografía simple puede mostrar gas y cuerpos extraños en los tejidos. La ecografía pone de manifiesto las colecciones líquidas en la profundidad. La gammagrafía ósea con tecnecio 99 metaestable metilén-difosfonato (^{99m}Tc MDP) en sus fases tardías (3.ª y 4.ª) ayuda a distinguir la afectación ósea de la de las partes blandas, y las realizadas con ^{67}Ga o leucocitos marcados con ^{111}In o tecnecio 99 metaestable hexametilpropilenamina oxima (^{99m}Tc HMPAO), un proceso infeccioso de otra naturaleza. La TC y la RM son las pruebas más sensibles y específicas y señalan con gran precisión el lugar y la extensión de la infección, siendo de particular interés en localizaciones como cabeza, cuello y zonas próximas al esqueleto axial. La ecografía y la TC son muy útiles para realizar una punción aspirativa guiada.
- Practicar una exploración quirúrgica simple en caso de duda, mediante la introducción de un dedo o un estilete a través de una incisión cutánea, que permite determinar si existe despegamiento de los planos interfasciales y la profundidad de la lesión.
- Hacer una biopsia peroperatoria en caso de incertidumbre.

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Se realiza a partir de cultivos de muestras de la zona lesionada y de hemocultivos si hay fiebre (v. fig. 303-1). Se prefieren las muestras obtenidas por punción-aspiración o biopsia a las realizadas con torundas o hisopos. Las primeras no son muy rentables en la celulitis (20%), aunque es algo mejor si la toma se practica en el punto de máxima inflamación o en el borde eritematoso de la lesión. En las úlceras crónicas, como las del pie del diabético, es útil el legrado del fondo previa limpieza con solución salina para reducir la microflora colonizante. El frotis nasal puede ayudar a identificar a portadores nasales de SARM y a dirigir el tratamiento antibiótico empírico.
Las muestras deben ser remitidas en medios de transporte apropiados y con rapidez al laboratorio, donde serán procesadas para tinción de Gram y otras más específicas, y se realizarán cultivos en medios aerobios y anaerobios.
Las manifestaciones clínicas también orientan desde el punto de vista microbiológico. Con la excepción del SPE, *S. aureus* causa IPPB localizadas y purulentas, a diferencia de las estreptocócicas que suelen extenderse con rapidez. Sin embargo, las cepas de SARM de origen

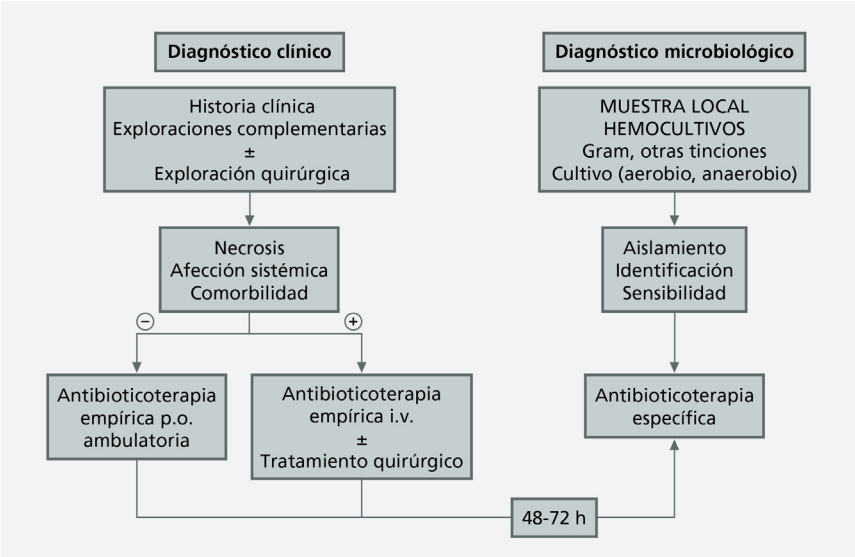


Figura 303-1 Algoritmo diagnóstico de las infecciones de piel y partes blandas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

comunitario (SARM-C), generalmente productoras de la leucocidina de Panton-Valentine, tienden a causar necrosis.

TRATAMIENTO

El tratamiento del impétigo, la foliculitis y el forúnculo puede hacerse tópicamente con mupirocina o ácido fusídico, que han demostrado ser tan eficaces como el tratamiento antibiótico oral y tiene menos efectos secundarios.

El tratamiento de elección de la erisipela es la penicilina o la amoxicilina (de mayor biodisponibilidad) por vía oral o parenteral, según la gravedad de la infección. En pacientes alérgicos a betalactámicos es preferible la clindamicina frente a los macrólidos por las altas tasas de resistencia de *S. pyogenes* a estos compuestos en nuestro país (30%). En los casos en que el diagnóstico diferencial con la celulitis no resulte claro se aconseja emplear antibióticos activos frente a *S. aureus*, como amoxicilina-ácido clavulánico.

En las IPPB donde *S. aureus* es el microorganismo predominante y requieren tratamiento sistémico (celulitis, hidrosadenitis, piomiositis y formas extensas de impétigo, foliculitis o forúnculos), la distinción entre las producidas por cepas sensibles y resistentes a meticilina no es posible hacerla clínicamente. Además, el tratamiento inicial erróneo de las formas graves por SARM se ha relacionado con un mayor riesgo de muerte y aumento de la estancia hospitalaria y del coste sanitario. Sin embargo, hay algunos datos que permiten sospechar la presencia de un SARM: 1) colonización o infección previa del paciente por este microorganismo; 2) prevalencia de la infección por SARM en el centro o unidad de hospitalización superior al 10%, y 3) si se cumplen dos o más de los siguientes aspectos: a) ingreso hospitalario en el último año o procedencia de una residencia geriátrica o centro sociosanitario con endemia de SARM; b) tratamiento con una quinolona en los 6 meses previos; c) paciente mayor de 65 años, y d) enfermo en programa de diálisis por insuficiencia renal crónica. Por tanto, en infecciones sin riesgo de SARM o cuando este haya sido descartado por cultivo se aconseja el tratamiento con cloxacilina. Dada la baja biodisponibilidad oral de este fármaco, quizá sea mejor usar en su lugar una cefalosporina oral como la cefalexina. En pacientes con alergia a betalactámicos se recomienda clindamicina o una fluoroquinolona (levofloxacino o moxifloxacino). Si por el contrario hay riesgo de SARM o se aísla en cultivo, en las infecciones leves se puede usar cotrimoxazol o linezolid p.o., y en las graves, linezolid, tedizolid, daptomicina, ceftarolina, dalbavancina o vancomicina i.v. En los últimos años, sobre todo en EE. UU. y de forma esporádica en

Tabla 303-1 Tratamiento empírico de las principales infecciones de piel y partes blandas

CONDICIÓN	ETIOLOGÍA	1.ª ELECCIÓN	ALTERNATIVA
Erisipela	*Streptococcus pyogenes* *Staphylococcus aureus*	Penicilina Amoxicilina	Clindamicina Amoxicilina-clavulánico[a]
Celulitis, hidrosadenitis y piomiositis	*Staphylococcus aureus*	Cloxacilina	Clindamicina Levofloxacino Moxifloxacino
	Riesgo de SARM[b,c]	Linezolid Tedizolid Daptomicina Dalbavancina Vancomicina	Cotrimoxazol
Fascitis necrosante Mionecrosis no clostridiana	*Staphylococcus aureus* *Streptococcus* spp. BGN Anaerobio	Carbapenem ± Antibióticos anti-SARM[b]	Tigeciclina + Ciprofloxacino o Levofloxacino o Amikacina
Gangrena clostridiana	*Clostridium perfringens*	Penicilina + Clindamicina	Clindamicina
Úlceras infectadas	*Staphylococcus aureus* *Strepcoccus pyogenes*	Amoxicilina-clavulánico	Moxifloxacino Clindamicina
	SARM[d] Enterobacterias BLEE[d] *Pseudomonas aeruginosa*[d]	Carbapenem ± Antibióticos anti-SARM[b]	Tigeciclina + Ciprofloxacino o Levofloxacino o Amikacina
Mordeduras	Flora anaerobia y aerobia oral *Staphylococcus aureus* *Eikenella. corrodens* *Pasteurella multocida* *Capnocytophaga canimorsus*	Amoxicilina-clavulánico	Moxifloxacino

[a]En los casos en que el diagnóstico diferencial con la celulitis no resulte claro.
[b]Riesgo de SARM:
Antecedente de colonización o infección previa por SARM.
Prevalencia de la infección por SARM en el centro o en la unidad de hospitalización superior al 10%.
Si se cumplen dos o más de los siguientes aspectos:
Ingreso hospitalario en el último año o procedencia de una residencia geriátrica o centro sociosanitario con endemia de SARM.
Tratamiento con una quinolona en los 6 meses previos.
Paciente > 65 años.
Enfermo en programa de diálisis por insuficiencia renal crónica.
[c]En caso de SARM-C, macrólidos, clindamicina, fluoroquinolonas o cotrimoxazol. En las formas graves se aconseja la vía i.v. con antibióticos que reducen la producción de toxinas como linezolid o daptomicina.
[d]Relación con el sistema sanitario y tratamiento antimicrobiano previo.
BGN: bacilos gramnegativos; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; SARM: *S. aureus* resistente a la meticilina.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

España, se han descrito IPPB con tendencia a la necrosis producidas por cepas de SARM-C que suelen ser sensibles a macrólidos, clindamicina, fluoroquinolonas y cotrimoxazol, aunque en las formas graves se aconseja la vía i.v. con antibióticos que reducen la producción de toxinas como el linezolid o la daptomicina. El drenaje quirúrgico de las colecciones purulentas es determinante para bajar la biocarga, reducir el riesgo de resistencias a los antimicrobianos y mejorar el pronóstico de la infección.
El tratamiento de las infecciones necrosantes es eminentemente quirúrgico y debe incluir amplios desbridamientos, la extirpación de todo el tejido necrótico y la fasciotomía ante la presencia de un síndrome compartimental, dejando las heridas abiertas. La reevaluación quirúrgica debe hacerse al principio a diario. Una vez resuelta la infección y con la presencia de tejido de granulación se procede a la reparación con injertos o mallas sintéticas.
El tratamiento antimicrobiano de la FN debe ser precoz. La dificultad para distinguir entre las de tipo I y II obliga al uso i.v. de antimicrobianos de amplio espectro activos frente a cocos grampositivos, bacilos gramnegativos y microorganismos anaerobios. Dada la gravedad de estos cuadros clínicos y la posible participación de patógenos multirresistentes (SARM, enterobacterias productoras de BLEE y *P. aeruginosa*) se aconseja la utilización de un carbapenémico con actividad frente a *Pseudomonas* (imipenem, meropenem o doripenem) asociado o no a un antibiótico con actividad frente a SARM. En caso de alergia a betalactámicos se puede utilizar tigeciclina combinada con una fluoroquinolona (ciprofloxacino o levofloxacino) o amikacina para dar cobertura a algunas enterobacterias como *Proteus* spp., y *Providencia* spp. y *P. aeruginosa.* Una vez aislado el agente causal se ajustará el tratamiento a su sensibilidad.
En la gangrena gaseosa o una infección necrosante por *S. pyogenes* se aconseja la asociación de penicilina en altas dosis y clindamicina, para disminuir la producción de toxinas y su efecto deletéreo. En el caso de *S. pyogenes* también se justifica esta combinación por la menor eficacia de penicilina en monoterapia en infecciones con gran carga bacteriana como es este caso, la existencia de bacterias en fase estacionaria, la falta de expresión de proteínas fijadoras de penicilina (PBP) y la disminución del efecto bactericida de la penicilina en dosis altas (efecto Eagle). El beneficio de la oxigenoterapia hiperbárica sólo está documentado en la gangrena gaseosa; en las demás infecciones necrosantes sigue siendo controvertido.
El tratamiento de las úlceras infectadas únicamente está indicado cuando hay signos clínicos de infección. Un cultivo positivo no indica por sí solo el uso de antimicrobianos. La limpieza y el desbridamiento es una norma básica en estas lesiones. El antimicrobiano debe administrarse por vía sistémica (oral o intravenosa) acompañado o no de antisépticos o antibióticos tópicos. El tratamiento empírico sólo se aconseja cuando haya repercusión sistémica; en los demás casos se puede esperar a conocer el agente causal, y la retirada del antibiótico está indicada cuando los signos de infección desaparezcan. En las úlceras de reciente comienzo se aconseja amoxicilina-ácido clavulánico, mientras que en las evolucionadas y en relación con el sistema sanitario y las que ya han sido tratadas previamente es conveniente el uso de antibióticos de amplio espectro que den cobertura a patógenos multirresistentes (SARM, enterobacterias productoras de BLEE y *P. aeruginosa*) como un carbapenem asociado o no a un fármaco anti-SARM según su riesgo. Asimismo, es conveniente asociar aquellas medidas encaminadas a favorecer su cicatrización: disminuir la presión hidrostática en las venosas y de origen linfático, aportar flujo sanguíneo en las arteriales y reducir las fuerzas externas sobre la piel en las úlceras por presión.
En las mordeduras, el tratamiento debe comenzar con la limpieza de la misma mediante irrigación a presión de solución salina y la retirada de los tejidos desvitalizados. La profilaxis antibiótica durante 3-5 días sólo se aconseja cuando la herida no pueda limpiarse adecuadamente, haya necesidad de sutura, exista alta probabilidad de afección ósea y en pacientes inmunodeprimidos. El tratamiento antimicrobiano empírico más utilizado es amoxicilina-ácido clavulánico p.o. o i.v. según la gravedad de la infección. Si el paciente es alérgico a la penicilina se puede usar moxifloxacino (tabla 303-1). La profilaxis antitetánica en principio no es necesaria, ya que el tétanos tras mordeduras humanas y de animales domésticos es una rareza en nuestro país. Lo mismo ocurre con la inmunización frente a la rabia. La profilaxis frente al HIV en mordeduras humanas podría valorarse cuando el agresor esté infectado y la víctima acuda dentro del período establecido para su administración, aunque la probabilidad de transmisión por este mecanismo es muy baja.
La duración del tratamiento antimicrobiano de las IPPB no está especificada y depende sobre todo de la gravedad y de si se ha hecho cirugía; como norma oscila entre 1 y 4 semanas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Abrahamian FM, Goldstein EJC. Microbiology of animal bite wound infections. Clin Microbiol Rev 2011;24:231-46.

Dryden MS. Complicated skin and soft tissue infection. J Antimicrob Chemother 2010;65(Suppl 3):iii35-44.

Sociedad Española de Quimioterapia; Sociedad Española de Medicina Interna; Asociación Española de Cirujanos. Guía de tratamiento de las infecciones de piel y partes blandas. Rev Esp Quimioter 2006;19:378-94.

Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJC, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis 2014;59:147-59.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Capítulo 304

J. Casabona i Barbarà | M. Alsina Gibert | L. Matas Andreu | J. L. Blanco Arévalo

EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS GENERALES

Durante los últimos años, se ha tendido a cambiar el término *enfermedades de transmisión sexual* por el de *infecciones de transmisión sexual* (ITS) ya que, tanto desde una perspectiva clínica como de salud pública, las infecciones asintomáticas tienen la misma importancia que sus expresiones clínicas. Si bien habitualmente hay un grupo de agentes y trastornos que se agrupan en este epígrafe, como la sífilis, la gonorrea o la infección por *Chlamydia trachomatis,* se considera ITS a toda aquella infección en la cual la vía de transmisión sexual tiene importancia epidemiológica. Ello amplía de forma significativa el abanico de agentes considerados como ITS para incluir, por ejemplo, la hepatitis A, que en distintas ciudades europeas ha generado brotes entre hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH) y mantienen relaciones orogenitales, o, más recientemente, el virus de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la hepatitis C (VHC), cuya vía de adquisición sexual está aumentando especialmente entre HSH coinfectados por el HIV. En este sentido, se considera que hay más de 25 agentes infecciosos, entre ellos bacterias, ectoparásitos, protozoos, hongos y virus, que pueden usar las relaciones sexuales como una vía de transmisión efectiva (tabla 304-1).

La prevalencia y la distribución de las ITS han cambiado según el contexto socioeconómico, los patrones de conducta y la disponibilidad de herramientas diagnósticas y terapéuticas. Si bien históricamente las ITS se han asociado a contextos de pobreza y los países de renta baja son los que tienen los mayores niveles de endemicidad, en las últimas décadas los países occidentales e industrializados han experimentado también un crecimiento intenso de la incidencia de algunas ITS como sífilis, infecciones por clamidias, herpes o el propio HIV. En escenarios y poblaciones con una prevalencia elevada de HIV, la relevancia de las ITS es aún mayor por las sinergias existentes entre estas infecciones; las personas HIV positivas tienen una mayor predisposición a adquirir una ITS y, una vez adquirida, tienen más posibilidades de transmitir el HIV; inversamente, una persona con una ITS, especialmente si es ulcerativa, tiene más posibilidades de adquirir el HIV. La prevención y el control de las ITS es así una medida adicional de prevención del HIV.

En su último informe de 2013, la Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que cada año ocurren 499 millones de nuevos casos de *C. trachomatis, Neisseria gonorrhoeae,* sífilis y *Trichomonas vaginalis,* es decir, algunas de las ITS curables más frecuentes; su impacto representa, por ejemplo, 305 000 muertes fetales y neonatales, 275 000 muertes por cáncer cervical o el 85% de las infertilidades en el África Subsahariana. Europa no ha sido una excepción del aumento de estas enfermedades en los últimos años; se han descrito brotes de sífilis, gonorrea, linfogranuloma venéreo (LGV) en el colectivo de HSH de muchos países, entre ellos España, y un aumento constante de *C. trachomatis* y virus del herpes simple (VHS) de tipo 2 entre los jóvenes. No obstante, la relevancia de estas enfermedades para la salud no sólo viene dada por su alta prevalencia e incidencia, sino también por las graves secuelas de muchas de ellas, que incluyen infertilidad (tanto femenina como masculina), cáncer o malformaciones y muerte fetal, en el caso de transmisión de madre a hijo durante el embarazo o parto, como en la sífilis congénita. Ello explica que la salud sexual o, mejor dicho, la falta de ella ocupe el segundo lugar como causa de carga de enfermedad en los países de renta baja, por detrás de la malnutrición y el noveno puesto en los países industrializados.

Tabla 304-1 Clasificación de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes

AGENTE CAUSAL	EXPRESIÓN CLÍNICA
BACTERIAS	
Neisseria gonorrhoeae	Infección genitourinaria
Chlamydia trachomatis, serotipos D-K	Infección genitourinaria
Chlamydia trachomatis, serotipos L1-L2-L3	Linfogranuloma venéreo
Treponema pallidum	Sífilis
Haemophilus ducreyi	Chancroide
Klebsiella granulomatis	Granuloma inguinal (donovanosis)
Mycoplasma genitalium y hominis Ureaplasma urealyticum	Uretritis no gonocócica
Gardnerella vaginalis	Vaginosis bacteriana
VIRUS	
Virus del herpes simple	Herpes genital
Virus del papiloma humano	Condiloma acuminado
Poxvirus	Molusco contagioso
Virus de la hepatitis A, B y C	Hepatitis vírica
Virus de la hepatitis A	Hepatitis vírica
Virus de la inmunodeficiencia humana	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
PROTOZOOS	
Trichomonas vaginalis	Tricomoniasis
Giardia lamblia	Enteritis
HONGOS	
Candida albicans	Vulvovaginitis, balanitis
ECTOPARÁSITOS	
Phthirus pubis	Pediculosis púbica
Sarcoptes scabiei	Sarna

DIAGNÓSTICO

Si bien la aproximación más efectiva para el control de estas infecciones es el diagnóstico etiológico y el tratamiento específico, el estudio de las ITS clásicamente se ha orientado sindrómicamente, es decir, hacia la identificación de signos y síntomas en combinación relativamente constante y en el conocimiento de los organismos etiopatogénicos asociados más frecuentemente. El enfoque por síndromes fue pensado para facilitar el diagnóstico de las ITS en países con pocos recursos donde el acceso a las técnicas más necesarias es escaso. En 1991, la OMS diseñó y promovió unas guías clínicas basadas en síndromes con la intención de facilitar el diagnóstico y tratamiento de las ITS que cursan con lesiones ulcerativas y lesiones supurativas. El interés de este diagnóstico radica en que facilita la atención inmediata y orienta sobre las pruebas de laboratorio que se han de realizar y el tratamiento precoz de la enfermedad. Tiene la desventaja del posible exceso de tratamiento de los casos en los que el diagnóstico de laboratorio no corrobora el sindrómico. Además, las lesiones pueden modificarse por diferentes factores como son las lesiones inducidas por más de una ITS (p. ej., herpes simple y sífilis), sobreinfección bacteriana, aplicación de pomadas antimicrobianas, antivíricas o de glucocorticoides, automedicación con antibióticos o antivíricos sistémicos y la influencia del estado inmunitario del paciente. Habitualmente, este se instaura sobre la base de los síntomas y se revisa una vez se tiene el resultado de laboratorio.

En la tabla 304-2 se resumen los principales métodos diagnósticos para las ITS, en función del microorganismo que se quiera investigar. Actualmente, las técnicas de laboratorio facilitan el diagnóstico sindrómico, con la disponibilidad de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PCR) múltiples, o técnicas de micromatrices, que permiten detectar varios microorganismos simultáneamente, con buenas sensibilidad y especificidad.

El diagnóstico de las ITS debería seguir los pasos que se exponen a continuación.

ANAMNESIS

A pesar de los avances en el diagnóstico de laboratorio de las ITS, la realización de una anamnesis detallada es aún fundamental. Esta debe incluir síntomas y el tiempo de evolución de los mismos, antecedentes de ITS, tratamientos realizados, contactos y prácticas sexuales recientes, uso de preservativo y factores de riesgo de adquisición del HIV.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Es recomendable realizar una exploración cutánea generalizada, con especial hincapié en la exploración de las regiones pubiana, anal e inguinal, de muslos, abdomen, manos, antebrazos, así como la palpación de las cadenas ganglionares. Es importante examinar la mucosa oral y genital, tanto en varones como en mujeres. Se aconseja realizar la revisión de genitales en decúbito supino para una mejor exploración. En los varones, la inspección del pene debe incluir la visualización del prepucio y del surco balanoprepucial, así como descartar la presencia de secreción uretral. En las mujeres es importante la realización de una exploración ginecológica completa.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 304-2 Métodos para el diagnóstico etiológico de las infecciones de transmisión sexual

MICROORGANISMO	EXAMEN MICROSCÓPICO	CULTIVO	DETECCIÓN DE ANTÍGENO	DETECCIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS
BACTERIAS					
Neisseria gonorrhoeae	A: buenas S y E en exudado uretral	A: medio Thayer-Martin o NYC	B: baja S	A	C
Chlamydia trachomatis	B: tinción de Giemsa; poca S	B: cultivo celular; buena S	B: baja S	A: método de elección	B: por MIF
Chlamydia trachomatis serotipos L1-L3	C	C	B: baja S	A: método de elección	C
Klebsiella granulomatis	A: tinción de Giemsa (cuerpos de Donovan)	C: no crece en medio convencional	C	B*	C
Haemophilus ducreyi	B	A: medio selectivo en incubación prolongada	C	B*	C
Gardnerella vaginalis	A: células clave *(clue cells)*	C	C	B	C
Mycoplasma genitalium	C	B: medio específico	C	A	C
Ureaplasma urealitycum	C	B: medio específico	C	A	C
Treponema pallidum	B: en campo oscuro o IF	C	C	B	A: pruebas reagínicas y treponémicas
HONGOS					
Candida albicans	A	A	C	B*	C
VIRUS					
Virus del herpes simple	B: tinción de Tzanck; bajas S y E	A: *shell vial* (+ IF)	A: IF	A	C
Virus del papiloma humano	C	C	C	A	C
Virus de la hepatitis B	C	C	A	A	A
HIV	C	C	A	A	A
Poxvirus	A: microscopio electrónico	C	C	A	C
PARÁSITOS					
Trichomonas vaginalis	A: examen en fresco	A: medio de Diamond	C	B*	C

*Generalmente incluidos en pruebas múltiples.
A: prueba generalmente útil para el diagnóstico; B: prueba útil en determinadas circunstancias o formas de infección; C: prueba raramente útil para el diagnóstico; E: especificidad; HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; IF: inmunofluorescencia; MIF: microinmunofluorescencia; S: sensibilidad.
Adaptado de Murray PR, Witebsky FG. The clinician and the Microbiology Laboratory. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone/Elsevier; 2010. p. 233-65.

INFORMACIÓN AL PACIENTE

En todos los casos en los que se detecta una ITS debe ofrecerse información y consejo antes y después del diagnóstico. Es importante informar sobre la infección diagnosticada, los mecanismos de transmisión, la evolución, el tratamiento y el seguimiento que se ha de realizar. Debe hacerse hincapié en las prácticas sexuales más seguras, los métodos de protección así como en la necesidad de informar y estudiar a los contactos sexuales recientes. Por su naturaleza, la confidencialidad en todo el proceso es especialmente relevante.

CUADRO CLÍNICO Y TRATAMIENTO

En la práctica clínica las enfermedades de transmisión sexual se presentan con las manifestaciones sindrómicas que se detallan a continuación.

URETRITIS

Se trata de una inflamación de la uretra en el hombre que se caracteriza por una secreción uretral mucoide, mucopurulenta o purulenta, asociada a disuria y/o dolor o quemazón en la zona del meato uretral. Es una manifestación habitual de una ITS, que tradicionalmente se clasifican en: 1) uretritis gonocócicas (UG), causadas por *N. gonorrhoeae* —sintomáticas en la mayoría de los casos, en general tienen un período de incubación corto (entre 4 y 7 días) y un inicio brusco, y son francamente purulentas—, y 2) uretritis no gonocócicas (UNG), con *C. trachomatis (serotipos D-K)* como agente implicado más frecuente —sintomáticas en la mitad de los casos, tienen un período de incubación algo más largo (entre 5 y 8 días) y son menos sintomáticas que las UG—. Otros gérmenes menos frecuentemente implicados en las UNG son *Mycoplasma genitalium, T. vaginalis, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum* y VHS, e incluso se han implicado adenovirus y enterobacterias de forma excepcional.
El diagnóstico de uretritis se establece: 1) por la presencia de supuración uretral mucopurulenta, o 2) cuando al examen directo de la secreción uretral se observan cinco o más leucocitos polimorfonucleares por campo en como mínimo cinco campos (aumento ×1000). El de UG se realiza mediante la demostración de diplococos gramnegativos intracelulares en la tinción de Gram, por el cultivo o por la detección del germen por técnicas de laboratorio como la técnica de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN). El diagnóstico de UNG requiere la confirmación de la uretritis y la exclusión de la infección por *N. gonorrhoeae.* La infección por *C. trachomatis* puede confirmarse por TAAN,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

mientras que la infección causada por *M. genitalium, M. hominis, U. urealyticum, T. vaginalis,* VHS, adenovirus y enterobacterias requiere el cultivo o la detección por TAAN. Hasta en un tercio de los casos de uretritis no se identifica el microorganismo causal a pesar de utilizarse todas las herramientas diagnósticas disponibles.

La conducta básica que ha de seguirse ante la uretritis es la siguiente:

- Establecer el diagnóstico de uretritis: a) comprobación de la supuración uretral, y b) obtención de una muestra de la secreción uretral para su estudio: 1) valoración inicial con tinción de Gram para identificar la presencia de polimorfonucleares y microorganismos; 2) cultivo (especialmente en las UG para valorar el perfil de sensibilidad de *N. gonorrhoeae*), y 3) determinación de TAAN (en caso de disponerse de la técnica e inicialmente para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*).
- Tratamiento de la uretritis: se hará tratamiento empírico (en ausencia de identificación de microorganismo) en el mismo momento de valoración inicial del paciente en el caso de que existan datos clínicos y de laboratorio (si se puede realizar) compatibles y antecedentes de relaciones sexuales potencialmente causantes de la misma. El tratamiento empírico recomendado (común para casos de uretritis, cervicitis, proctitis no complicadas y faringitis) consistirá en ceftriaxona —se recomienda una dosis i.m. de entre 250 y 500 mg (en general, se prefieren 500 mg, dosis por lo general suficiente en caso de resistencias a cefalosporinas, que es poco frecuente y de bajo nivel)— más 1 g de azitromicina p.o. (o, como alternativa, en general menos preferida, doxiciclina, 100 mg/12 h p.o. durante 7 días). En el caso de que se conozca el microorganismo en la valoración inicial del paciente —diplococos intracelulares gramnegativos en la tinción de Gram o utilización de test de diagnóstico rápido (*poin of care test* [POC]—, el tratamiento se ajustará al mismo según la tabla 304-3.
- Seguimiento del paciente: se hará una visita de control entre 1 y 3 semanas después del inicio del tratamiento o de la visita inicial. No es necesario realizar un test microbiológico de confirmación de cura, salvo: 1) si se utiliza una pauta de tratamiento «alternativa»,

Tabla 304-3 Tratamiento de las infecciones de transmisión sexual

MICROORGANISMO	SÍNDROME CLÍNICO	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	TRATAMIENTO ALTERNATIVO
Neisseria gonorrhoeae	Véase el capítulo 245		
Chlamydia trachomatis	Véase el capítulo 262		
Treponema pallidum	Véase el capítulo 258		
Haemophilus ducreyi	Chancroide o chancro blando	Azitromicina, 1 g p.o., du	Ceftriaxona, 250 mg p.o., du Ciprofloxacino, 500 mg/12 h × 3 días Eritromicina, 500 mg/6 h × 7 días
Klebsiella granulomatis	Granuloma inguinal	Doxiciclina, 100 mg/12 h × 7 días	Azitromicina, 1 g/semana × 3 semanas Ciprofloxacino, 750 mg/12 h × 21 días Eritromicina, 500 mg/6 h × 21 días Cotrimoxazol, 160/800 mg/12 h × 21 días
Mycoplasma genitalium *Ureaplasma urealitycum*	Uretritis no gonocócica	Azitromicina, 500 mg p.o. día 1, seguido de 250 mg p.o. × 3 días	Moxifloxacino, 400 mg/día p.o. × 7-10 días Levofloxacino, 500 mg/24 h × 7 días Doxiciclina, 100 mg/12 h × 7 días
Gardnerella vaginalis	Vaginosis bacteriana	Metronidazol, 500 mg/12 h × 7 días Clindamicina, 2% crema vaginal × 7 días Metronidazol, 0,75% gel vaginal × 5 días	Tinidazol, 2 g/24 h × 2 días Tinidazol, 1 g/24 × 5 días Clindamicina, 30 mg/12 h × 7 días Clindamicina, óvulo vaginal, 100 mg/24 h × 3 días
Candida albicans	Vaginitis Balanitis	Aplicación intravaginal en diferentes dosis y presentaciones de clotrimazol, miconazol, tioconazol o fluconazol, 150 mg p.o., du	En infección recurrente: Fluconazol, 150 mg/semana p.o. × 6 meses Clotrimazol, 500 mg/semana intravaginal × 6 meses
Trichomonas vaginalis	Vaginitis Uretritis	Metronidazol, 2 g p.o., du Tinidazol, 2 g p.o., du	Metronidazol, 500 mg/12 h × 7 días
Virus del herpes simple	Herpes genital, primer episodio	Aciclovir, 400 mg/8 h × 7-10 días Aciclovir, 200 mg/5 h × 7-10 días	Famciclovir, 250 mg/8 h × 7-10 días Valaciclovir, 1 g/12 h × 7-10 días
	Herpes genital, recurrencia	Aciclovir, 800 mg/12 h × 5 días Aciclovir, 400 mg/8 h × 5 días	Famciclovir, 125 mg/12 h × 5 días Valaciclovir, 1000 mg/12 h × 1 día Valaciclovir, 500 mg/12 h × 3 días
	Tratamiento supresivo*	Aciclovir, 400 mg/12 h	Famciclovir, 250 mg/12 h Valaciclovir, 1 g/24 h
Virus de la hepatitis B	Véase el texto		
Virus inmunodeficiencia humana	Véase el capítulo 299		
Virus del papiloma humano	Condiloma acuminado	Imiquimod al 5%, crema	Crioterapia con N_2 líquido Sinecatequina, crema, 0,5 cm/8 h × ≤ 16 semanas
Phthirus pubis	Pediculosis pubis	Permetrina al 1%	Malatión Ivermectina
Sarcoptes scabiei	Sarna	Permetrina al 5% Ivermectina	Lindano al 1%

*Tratamiento supresivo cuando se producen seis o más episodios por año. Se debe revisar anualmente la indicación.
du: dosis única.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

o 2) si el resultado del antibiograma muestra cualquier nivel de resistencias a los fármacos administrados —a pesar de una buena respuesta clínica—. En caso de recurrencia o persistencia de los síntomas —posible falta de adherencia, reinfección o resistencia—, se repetirán las pruebas diagnósticas para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis,* y, en caso de que estén disponibles, se utilizarán test diagnósticos para otros microorganismos no testados inicialmente. Finalmente, todos los contactos sexuales que hayan tenidos los pacientes en los últimos 60 días deberían ser examinados y tratados.

ORQUIEPIDIDIMITIS

La inflamación del epidídimo (epididimitis) se manifiesta habitualmente con una tumefacción y dolor testicular agudo unilateral, a menudo con dolor a la palpación del epidídimo y del conducto deferente y ocasional eritema de la piel suprayacente. Frecuentemente se detecta inflamación testicular (orquitis). Debe sospecharse que se trata de una ITS especialmente en varones de menos de 35 años y cuando la orquiepididimitis se asocia a secreción uretral purulenta.

Los gérmenes más frecuentemente involucrados son *N. gonorrhoeae* y/o *C. trachomatis,* y en el caso de que se trate de HSH anal insertivo hay que considerar la posibilidad de enterobacterias dentro de los posibles microorganismos causantes. El diagnóstico diferencial debe realizarse con causas no infecciosas de inflamación testicular como el traumatismo, la torsión testicular, las hernias inguinales o las neoplasias.

El tratamiento empírico de una orquiepididimitis de transmisión sexual es una dosis única de 250-500 mg de ceftriaxona i.m. más 100 mg/12 h de doxiciclina p.o. durante 10-14 días (en el caso de que fuera más probable un origen entérico, serían 500 mg/12 h p.o. de ciprofloxacino durante 10 días).

VAGINITIS/CERVICITIS

Aunque anatómicamente afectan a diferentes localizaciones, vagina y cérvix, respectivamente, clínicamente comparten síntomas comunes. Ambas se caracterizan por la presencia de flujo vaginal anormal, definido como un cambio en la cantidad, el color, el olor o la consistencia del flujo vaginal normal (aunque no es un dato muy sensible, la calidad del flujo puede ayudar a orientar el tipo de infección: a) en la vaginosis bacteriana se caracteriza por mal olor vaginal y la presencia de una secreción homogénea de escasa a moderada con frecuencia asintomática; b) en el caso de una vaginosis candidiásica —afecta a alrededor del 20% de las mujeres por año y predispone a la misma el embarazo, la diabetes mellitus y la toma de glucocorticoides o antibióticos sistémicos—, hay prurito vulvar y el flujo es blanquecino y no huele mal, y c) en la tricomoniasis se observa un flujo vaginal profuso amarillento y homogéneo asociado también a prurito vulvar). El prurito, la quemazón o el escozor vulvar, la disuria, la dispareunia y el mal olor vaginal son síntomas que reflejan afectación vaginal —presente también en algunas mujeres con afectación cervical—; el sangrado poscoital o intermenstrual es más característico de la afectación cervical.

Estos síndromes pueden estar causados por organismos que producen característicamente: 1) infección vaginal (*T. vaginalis, Candida albicans* y diferentes anaerobios gramnegativos causantes de la vaginosis bacteriana, de los que *Trichomonas* y varios gérmenes implicados en la vaginosis bacteriana —*Gardnerella vaginalis, M. hominis o U. urealyticum*— se consideran de ITS), o 2) infección endocervical *(N. gonorrhoeae, C. trachomatis).* Por ello, frente a un flujo vaginal anormal es importante determinar si la secreción proviene de la vagina o del cuello uterino, en cuyo caso en la exploración ginecológica pueden visualizarse petequias en cuello uterino *(cuello aframbuesado).*

El examen microscópico de la secreción de fondo de saco vaginal puede ser de ayuda para la distinción entre candidiasis, tricomoniasis y vaginosis bacteriana. El diagnóstico de gonococia o clamidiasis requiere un cultivo o TAAN.

El tratamiento empírico de la vaginosis recomendado o 500 mg/12 h durante 7 días —o tinidazol, 2 g una vez al día durante 3 días— (en el caso de confirmación de tricomoniasis sería suficiente metronidazol —o tinidazol—, 2 g p.o. en dosis única) más azoles por vía oral o intravaginal (existen numerosas dosis, de las que se pueden destacar: fluconazol, 150 mg p.o. en dosis única, u óvulos de clotrimazol de 500 mg una vez al día durante 3 días). En el caso de cervicitis, el tratamiento empírico recomendado sería 1 g de azitromicina p.o. (o 100 mg/12 h de doxiciclina durante 7 días) más 250-500 mg de ceftriaxona i.m. en dosis única (que se recomienda administrar cuando la prevalencia de *N. gonorrhoeae* sea superior al 5%, entre mujeres jóvenes de determinados entornos sociales).

ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA

Se trata de un espectro de enfermedades inflamatorias resultado de una infección ascendente desde el endocérvix que afectan el aparato genital femenino superior y que producen endometritis, salpingitis, parametritis, ooferitis, absceso tuboovárico y peritonitis pélvica. Clínicamente, puede ser asintomática o presentarse con un cuadro clínico de una intensidad que puede ser muy variable e inespecífico; puede incluir fiebre, náuseas y vómitos; secreción vaginal anómala, dismenorrea, hemorragia menstrual irregular, dispareunia y dolor abdominal bajo. Como signos físicos se pueden encontrar fiebre de más de 38,3 °C, descarga cervicovaginal purulenta y dolor en la exploración bimanual (cervicouterino o anexial). Entre los criterios más específicos están una biopsia endometrial, datos ecográficos y una laparoscopia.

Aparte de gérmenes que forman parte de la flora vaginal saprofita, los gérmenes transmitidos por relaciones sexuales pueden igualmente causar enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) —más frecuentemente identificados en mujeres jóvenes sexualmente activas, principalmente *N. gonorrhoeae* y/o *C. trachomatis,* aunque también han sido implicados *M. hominis, U. urealyticum* y *M. genitalium*—. La EIP se describe en el 10%-20% de las pacientes con infección gonocócica aguda.

El diagnóstico diferencial debe realizarse básicamente con infección urinaria, enfermedades ginecológicas (embarazo ectópico, rotura o torsión de quiste ovárico, endometriosis, neoplasias) y enfermedades digestivas (gastroenteritis aguda, apendicitis, colecistitis, diverticulitis).

El tratamiento empírico debe iniciarse precozmente en caso de sospecha de EIP, ya que su retraso se ha asociado a un mayor riesgo de secuelas. Hay varias pautas de tratamiento, tanto orales como parenterales, que han demostrado ser eficaces. En el caso de una EIP de leve a moderadamente grave, las pautas parenterales no han demostrado ser superiores a las orales, por lo que puede comenzarse con estas pautas (se modificarán a vía parenteral en caso de ausencia de respuesta o de resultados microbiológicos que lo hagan recomendable en la reevaluación del paciente a las 72 h). La pauta más recomendada es ceftriaxona, 250-500 mg i.m. en dosis única, más doxiciclina, 100 mg/12 h p.o. durante 14 días, más metronidazol, 500 mg/12 h durante 14 días.

ÚLCERA GENITAL

Hay diferentes agentes patógenos que pueden producir enfermedades de transmisión sexual ulcerativas: *T. pallidum* (sífilis), VHS de tipos 1 y 2, *Haemophilus ducreyi* (chancroide), *Klebsiella granulomatis* (linfogranuloma inguinal) y *C. trachomatis* genotipos L1, L2, L3 (LGV).

La prevalencia de estos microorganismos varía según la zona geográfica y el momento en que se describen. En España, el diagnóstico diferencial (tabla 304-4) incluye básicamente la infección por el VHS y, en HSH, la sífilis y el LGV. El chancroide y el linfogranuloma inguinal son infecciones de muy baja prevalencia en España, por lo que deben considerarse en pacientes que han mantenido relaciones sexuales con parejas provenientes de países endémicos o que han viajado a alguno de ellos. El diagnóstico basado en la historia clínica y en el examen físico a menudo es impreciso por la frecuente presentación de formas atípicas o por la posibilidad de la coinfección por más de una ITS.

El diagnóstico de presunción del herpes simple genital se establece cuando se observan en el área genitoanal vesículas agrupadas sobre una base inflamatoria, ligera o moderadamente dolorosas, precedidas habitualmente por una sensación urente o de pinchazo. Frecuentemente, se acompaña de una adenopatía locorregional ligeramente dolorosa. El diagnóstico puede realizarse mediante la visualización de células gigantes multinucleadas en el examen citológico de Tzanck o por cultivo celular o la realización de TAAN.

La prevalencia de la sífilis ha aumentado progresivamente en las últimas dos décadas, sobre todo en el colectivo de HSH. A diferencia del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 304-4 Diagnóstico diferencial de la úlcera genital

	SÍFILIS	HERPES	LGV	CHANCROIDE	LGI
Incubación	9-90 días	2-7 días	3 días-6 semanas	1-14 días	1-4 semanas
Lesión primaria	Erosión/úlcera	Vesícula	Pápula, úlcera	Pústula	Pápula
Número de lesiones	Habitualmente única	Múltiple	Habitualmente única	Habitualmente múltiple	Variable
Características	Redonda u oval, bien delimitada, sobreelevada	Bordes eritematosos	Redonda u oval, sobreelevada	Bordes irregulares, socavados	Irregular, sobreelevada
Profundidad	Superficial o profunda	Superficial	Superficial o profunda	Excavado	Elevado
Base de la úlcera	Lisa, no purulenta	Eritematosa, serosa	Variable	Purulenta, hemorragia con facilidad	Eritematosa, aterciopelada, hemorragia con facilidad
Consistencia	Indurada	Ninguna	Ocasionalmente indurada	Blanda	Indurada
Dolor	Raramente	Frecuentemente	Variable	Muy dolorosa	Raro
Adenopatía	Dura, indolora, bilateral	Dura, dolorosa, a menudo bilateral	Dolorosa, puede supurar, a menudo unilateral	Dolorosa, puede supurar, a menudo unilateral	No

LGI: linfogranuloma inguinal; LGV: linfogranuloma venéreo.

herpes simple, la lesión primaria de sífilis, el *chancro duro,* se inicia como una pápula que evoluciona a una úlcera indolora, que tiende a ser única, de mayor tamaño, superficie brillante, con una base indurada y asociarse a adenopatía locorregional, de mayor tamaño que el herpes, rodadera y no dolorosa.

La lesión primaria del *LGV* debe incluirse dentro del diagnóstico diferencial de las ITS que cursan con ulceración. Esta enfermedad está causada por una variedad de *C. trachomatis* (genotipos L1, L2 y L3). Es endémico en África, en el sudeste asiático y en América Central y del Sur. En la última década su prevalencia ha aumentado entre HSH con prácticas sexuales de riesgo elevado. Se manifiesta en forma de proctocolitis o como una úlcera anal indolora. Menos frecuentemente se localiza en genitales asociada característicamente a adenopatías inguinales unilaterales, muy dolorosas. El diagnóstico de laboratorio se realiza mediante la identificación de *C. trachomatis* en la localización de la infección (adenopatía o recto) preferiblemente por TAAN.

El *chancroide* o chancro blando producido por *H. ducreyi* es una ITS endémica en África, Asia, Sudamérica y el Caribe. Se manifiesta a las pocas horas del contagio como una o varias pápulas eritematosas indoloras que evolucionan a pústulas al cabo de 2-3 días y posteriormente se ulceran. A diferencia de la sífilis, el chancro blando es doloroso, de bordes irregulares, socavados, no indurados y se asocia a una linfadenitis inguinal locorregional dolorosa. En contraste con las lesiones del herpes, el chancro blando es más profundo y no tiende a agruparse cuando es múltiple. En los pacientes no tratados, las adenopatías aumentan de tamaño y se tornan fluctuantes (los *bubones*), una característica que no se observa en la sífilis o el herpes simple. Posteriormente, los bubones supuran y fistulizan. El diagnóstico clínico debe ser confirmado por los exámenes de laboratorio (cultivo o TAAN), ya que los signos clínicos pueden ser atípicos y el diagnóstico diferencial de difícil realización.

El *linfogranuloma inguinal* o *donovanosis* está causado por la bacteria *K. granulomatis,* anteriormente conocida como *Calymmatobacterium granulomatis.* Es una enfermedad endémica de Australia central, Nueva Guinea, el Caribe y la India, pero poco frecuente en Europa. Se presenta entre la primera y cuarta semana después del contagio como uno o varios nódulos que se erosionan rápidamente; crecen centrífugamente, con ulceraciones de lecho blando, friable, escasamente doloroso. El diagnóstico diferencial en esta presentación debe realizarse con sífilis, chancroide y LGV. Debe sospecharse el diagnóstico en úlceras de larga evolución y que progresan lentamente a lo largo de semanas o meses.

Ante una úlcera genital, se planteará una labor diagnóstica que incluya: 1) anamnesis y exploración física, aunque a menudo no son concluyentes; 2) si solamente hay vesiculación, toma de una muestra para cultivo y/o TAAN para herpes y sífilis, y tratamiento de herpes simple y sífilis con realización de serología de sífilis, y 3) si existe úlcera, realización de TAAN para sífilis, linfogranuloma y cancroide con realización de diagnóstico serológico y tratamiento para sífilis.

BUBÓN

Inflamación de adenopatías inguinales y/o femorales, dolorosas y ocasionalmente fluctuantes. Se asocia a infección por *H. ducreyi* y *C. trachomatis* L1, L2, L3. En el caso del chancroide, la úlcera genital puede estar ausente en el momento de la consulta. Deben descartarse procesos infecciosos de la extremidad inferior que puedan ir acompañados de adenopatías.

PROCTITIS/PROCTOCOLITIS/ENTERITIS

Se definen como una inflamación que, en la proctitis, afecta al recto —en sus 10-12 cm distales que incluyen los 5 cm de canal—; en la proctocolitis se extiende, además, más allá de la unión retrosigmoidea —engloba también los 15 cm de colon sigmoide—, y en la enteritis sólo hay afectación del intestino delgado sin afectación rectal, salvo proctitis concomitante. Clínicamente, la mayoría de las proctitis por *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* (no LGV) son asintomáticas. En caso de que sean sintomáticas, las dos primeras se asocian a dolor anorrectal —es más marcado cuanto más distal es la afectación por la mayor presencia de terminaciones sensitivas en el epitelio escamoso del canal anal; en el epitelio columnar del recto, aquellas son escasas—, tenesmo, supuración anal mucosa/purulenta/hemorrágica y constipación (en la proctocolitis pueden añadirse diarrea y dolor abdominal); en la enteritis, en cambio, los síntomas son molestias abdominales, diarrea (con o sin sangre), malestar general, fiebre y pérdida de peso.

Los gérmenes más frecuentemente implicados en la proctitis son *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* (incluidos los serotipos de LGV L1, L2, L3), *T. pallidum* y VHS. En caso de enteritis, como ITS en el contexto de un contacto oroanal, se incluye *Giardia lamblia.*

El estudio de un paciente con proctocolitis se centra en la realización de una anoscopia, con toma de muestras para tinción de Gram, cultivos, campo oscuro, estudios para la determinación de TAAN de los gérmenes oportunos (*N. gonorrhoeae, C. trachomatis,* incluidos los serotipos de LGV, VHS, *T. pallidum*), y determinación de serologías luéticas, y estudio de heces (coprocultivo y estudio en fresco) en los casos de enteritis.

El tratamiento empírico de la proctitis es 250-500 mg de ceftriaxona más 100 mg/12 h de doxiciclina durante 7 días (21 en el caso de sospecha de LGV, más aciclovir/valaciclovir/famciclovir si hay

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

sospecha de VHS en la dosis que corresponda en función de que fuese una primoinfección o una recidiva, más 2 400 000 unidades i.m. de penicilina benzatina (en caso de sospecha de sífilis). En el caso de la enteritis —si no se tiene o no se puede o quiere esperar a los resultados microbiológicos— se administrará, como parte del tratamiento de las de origen de transmisión sexual, metronidazol, 500-750 mg/8 h durante 5-10 días. En las tablas 304-2 y 304-3 se resumen los métodos de laboratorio y los tratamientos para cada agente etiológico, respectivamente.

PREVENCIÓN Y CONTROL

Epidemiológicamente, la prevención y el control de las ITS, al igual que para el resto de las enfermedades transmisibles, consiste individualmente en romper la cadena de transmisión y, desde el punto de vista poblacional, en mantener el número reproductivo básico (Ro) menor que 1. Ro es un parámetro que mide la tasa de transmisión de una infección en la población y es una función de la probabilidad de transmisión (p), de la intensidad y duración del período de infectividad (d) y de la tasa de contactos del caso índice (c). Si Ro es menor que 1, significa que cada caso índice durante su período de infectividad transmitirá la infección a menos de un contacto y, por tanto, la epidemia tenderá a autolimitarse. Aunque la intervención ideal para reducir el Ro es la vacunoterapia, que reduce drásticamente la probabilidad de transmisión (p), las ITS con vacunoterapia eficaz actualmente se limitan a las hepatitis A y B y al virus del papiloma humano (HPV).

Otra de las dificultades en la prevención de las ITS es el hecho de que un gran porcentaje de estas infecciones, sobre todo en las mujeres, son asintomáticas, con lo cual la población afectada que acude al sistema sanitario es relativamente baja en relación con el número de personas infectivas que existen en un momento determinado en la población. La prevención de las ITS debe basarse en intervenciones biomédicas que reduzcan la infectividad del caso índice y/o la susceptibilidad del receptor (p. ej., los métodos de barrera), que reduzcan la duración del período de infectividad (como el diagnóstico y tratamiento precoces) e intervenciones conductuales o estructurales que fomenten las conductas de menor riesgo, como sería disminuir el número de contactos sexuales o aumentar la edad de la primera relación sexual. Las aproximaciones clave para la prevención y el control de las ITS, desde el punto de vista operativo, son: 1) prevención primaria (promoción de la salud sexual e intervenciones conductuales); 2) vacunación (HPV, VHB, VHA); 3) sistemas de vigilancia epidemiológica y alertas de brotes; 4) adecuación de las pruebas diagnósticas; 5) adecuación de los tratamientos (resistencias antimicrobianas); 6) estudio de contactos efectivos, y 7) políticas de cribado (diagnóstico y tratamiento precoz). A continuación, se exponen algunos aspectos relacionados con los sistemas de vigilancia epidemiológica, los criterios de cribado y los estudios de contacto de interés para el clínico.

SISTEMAS DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

La monitorización de los nuevos diagnósticos de ITS es clave para conocer la magnitud, el tipo y la distribución de las epidemias de ITS y, así como para poder realizar las intervenciones individuales o poblacionales adecuadas. El *European Center for Disease Control* (ECDC) recoge información de todos los países de la Unión Europea, pero la normativa de declaración de las ITS es extremadamente variable entre ellos; recientemente en España se ha aprobado un decreto que regula las enfermedades de declaración obligatoria (EDO), entre las cuales están la gonococia, la sífilis infecciosa, la sífilis neonatal, el HIV, las hepatitis A, B y C, la infección por clamidia y el LGV. Los profesionales que diagnostican una de estas ITS deben declararla a las autoridades sanitarias competentes según los circuitos y las encuestas epidemiológicas especificados en la normativa vigente en cada comunidad autónoma; asimismo, los profesionales que las diagnostican son responsables de iniciar el estudio de contactos correspondiente, para asegurarse de que se diagnostican y tratan el mayor número posible de contactos. Dada la dificultad en conseguir coberturas elevadas en la declaración de las ITS, algunas administraciones sanitarias europeas cuentan con redes centinela de médicos que de forma voluntaria recogen, de una manera sistemática y continuada, la información epidemiológica de todas las ITS que diagnostican en su práctica clínica.

Ante la posibilidad de que algunos agentes etiológicos de ITS, en especial el gonococo, desarrollen resistencias es imprescindible contar también con la monitorización microbiológica de estos agentes para identificar precozmente la aparición de resistencias y adecuar las guías de práctica clínica. Habitualmente, se realiza mediante redes de laboratorios centinela.

ESTUDIOS DE CONTACTOS

Los estudios de contacto consisten en la evaluación clínica y biológica sistemática de los últimos contactos sexuales de los casos índices a los que se les diagnostica una ITS. El diagnóstico y tratamiento precoces de los contactos eventualmente infectados no sólo disminuye la transmisión a terceros, sino también la posible reinfección del caso índice; el resultado

Tabla 304-5 Criterios de cribado en poblaciones asintomáticas

GRUPO	SÍFILIS	GONORREA	CLAMIDIA	HEPATITIS B	HIV
Hombres que tienen sexo con hombres	Al menos una vez al año y cada 6 meses en caso de alto riesgo de exposición	Al menos una vez al año y cada 6 meses en caso de alto riesgo de exposición (se han de considerar la faringe y el recto)	Al menos una vez al año y cada 6 meses en caso de alto riesgo de exposición	Sí, si no hay evidencia de vacunación	Al menos una vez al año y cada 6 meses en caso de alto riesgo de exposición
Mujeres < 25 años	Anualmente, si hay prácticas de riesgo	Anualmente, si hay prácticas de riesgo	Cribado oportunista y anualmente cuando tienen múltiples parejas sexuales o han cambiado de pareja	Sí, si no hay evidencia de vacunación	Anualmente si hay prácticas de riesgo
Varones heterosexuales < 25 años	Anualmente, si hay prácticas de riesgo	Anualmente, si hay prácticas de riesgo	Anualmente, si hay prácticas de riesgo	Sí, si no hay evidencia de vacunación	Anualmente si hay prácticas de riesgo
Mujeres embarazadas	Sí, en el primer trimestre, y repetir en caso de alto riesgo de exposición	Anualmente, si hay prácticas de riesgo	Sí, en el primer trimestre, y repetir en caso de alto riesgo de exposición	Sí, en el primer trimestre, y repetir en caso de alto riesgo de exposición	Sí, en el primer trimestre, y repetir en caso de alto riesgo de exposición
Resto de población heterosexual	Anualmente, si hay prácticas de riesgo	Anualmente, si hay prácticas de riesgo	Anualmente, si hay prácticas de riesgo	Si, si no hay evidencia de vacunación	Al menos una vez y anualmente si hay prácticas de riesgo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

final esperado es una reducción de la incidencia en la comunidad. Hay evidencia científica de que los estudios de contacto son eficaces para sífilis, *C. trachomatis,* gonorrea y HIV. El período de estudio varía en función del agente biológico involucrado pero, en general, se recomienda estudiar a todos los contactos sexuales de los últimos 60 días. En el caso de la sífilis, y dado que su potencial largo período de incubación es de hasta 90 días, se recomienda tratar a los contactos ocurridos dentro de este período, independientemente del resultado serológico.

CRITERIOS DE CRIBADO

Aunque va a variar en función de la calidad de los sistemas sociales y sanitarios de cada país, en general sólo una pequeña proporción de las personas con una ITS van a acceder y a completar el circuito de diagnóstico y tratamiento correctos, incluido el estudio de sus contactos. Por ello, el cribado oportunista o poblacional, independientemente de la existencia de síntomas, de grupos o segmentos de la población con especial riesgo de adquirir una ITS, es una medida de prevención secundaria que puede contribuir también a la disminución de la incidencia en la comunidad. Los criterios de cribado dependerán de la situación epidemiológica y de los recursos existentes. Los cribados poblacionales deben regirse por criterios de coste-efectividad y, por tanto, estarán en relación con la existencia de medidas de intervención efectivas y viables. En este sentido, probablemente los cribados más controvertidos en estos momentos son los que se realizan de forma sistemática frente a *C. trachomatis* en población joven en algunos países (como Suecia) y el cribado universal del HIV a todos los pacientes que entran en contacto con el sistema sanitario, como recomienda la administración estadounidense. En la tabla 304-5 se resumen los criterios de cribado en poblaciones asintomáticas. En España se acepta que el primero debe hacerse de forma oportunista a las personas jóvenes de entre 18 y 25 años que hayan iniciado relaciones sexuales y que el segundo es coste-efectivo si se hace de forma dirigida a los grupos con conductas de riesgo y en personas con una posible exposición, así como a todos los pacientes con una condición indicadora.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. Disponible en: http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/ (Acceso el 25 de agosto de 2015.)

Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, et al. Sexually transmitted diseases. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.

International Union Against Sexually Transmitted Infections. STDS Guidelines. Disponible en: http://www.iusti.org/regions/Europe/euroguidelines.htm (Acceso el 25 de agosto de 2015.)

Palacio R, Polo R; Grupo de expertos de GESIDA y del Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso sobre las infecciones de transmisión sexual en personas con infección por el HIV (septiembre 2010). Disponible en: http://www.gesida-seimc.org/guias_clinicas.php?mn_MP=406&mn_MS=410 (Acceso el 25 de agosto de 2015.)

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES DE LA ESFERA OTORRINOLARINGOLÓGICA

Capítulo 305

J. Mensa Pueyo

Las infecciones de las vías aéreas superiores son las más frecuentes en el medio extrahospitalario en todas las edades, y muy especialmente en niños y adultos jóvenes. Las infecciones de la faringe, y en particular las de la laringe y las fosas nasales, suelen ser de etiología vírica y, con menor frecuencia, de causa bacteriana. La infección bacteriana de la faringe está producida por microorganismos patógenos primarios como estreptococo betahemolítico del grupo A (EBHGA) o *Corynebacterium diphteriae,* capaces de invadir el tejido linfático del anillo de Waldeyer a través del epitelio escamoso de la mucosa normal.

RESFRIADO COMÚN

El resfriado común es una infección aguda de las vías aéreas superiores (rinofaringitis o nasofaringitis) de etiología vírica. Los agentes más frecuentes son los rinovirus, seguidos del resto de los denominados *virus respiratorios,* incluidos los virus de la gripe, virus parainfluenza, coronavirus, adenovirus y virus respiratorio sincitial. Tras un período de incubación de 12 a 72 h, la afección de la mucosa nasofaríngea se manifiesta con la aparición de rinorrea, inicialmente acuosa, obstrucción nasal, dolor de garganta y tos. Puede acompañarse de fiebre moderada, malestar general, cefalea, pérdida del sentido del gusto y del olfato, estornudos, odinofagia y afonía.

Ocasionalmente, la infección se extiende a la mucosa de las vías aéreas inferiores y origina traqueítis, bronquitis aguda, hiperreactividad bronquial (sobre todo, en pacientes asmáticos) y exacerbación de la bronquitis crónica. La obstrucción nasal puede desencadenar o agravar las apneas del sueño. El cuadro se autolimita en 7-10 días. Si las manifestaciones clínicas se prolongan más de 7 días, aparece la fiebre o la rinorrea se hace purulenta, debe considerarse la posibilidad de sobreinfección bacteriana, especialmente de los senos paranasales. El desarrollo de sinusitis u otitis media aguda (OMA) bacterianas se observa en menos del 2% de los casos.

El tratamiento es exclusivamente sintomático. Puede prescribirse un antiinflamatorio no esteroideo (ibuprofeno) o paracetamol, asociados con un antihistamínico de primera generación como clorfeniramina. La obstrucción nasal y la rinorrea pueden aliviarse con la administración de un vasoconstrictor p.o. (seudoefedrina) o intranasal (fenilefrina u oximetazolina) y la tos, con codeína o dextrometorfano. El empleo de dosis altas de vitamina C y de gluconato de cinc no ha obtenido resultados concluyentes. Entre las medidas profilácticas están el lavado frecuente de las manos, el empleo de pañuelos desechables y evitar el contacto de los dedos, potencialmente contaminados, con la conjuntiva o la mucosa nasal.

FARINGITIS

CONCEPTO

La inflamación aguda de la mucosa faríngea y en especial del tejido linfático subyacente (adenoiditis, amigdalitis) se debe en general a un agente infeccioso.

ETIOLOGÍA

La prevalencia de los distintos microorganismos causantes de faringitis varía según la edad del paciente, la estación del año y el ambiente epidemiológico. Los virus respiratorios causales del resfriado común producen cerca del 70% de los casos de faringitis. Entre otros virus menos frecuentes se encuentran el virus del herpes simple (VHS), virus de Coxsackie A, virus de Epstein-Barr (EBV), HIV y excepcionalmente CMV. El EBHGA es el agente etiológico del 25% de los casos de faringitis en niños y hasta el 10% en adultos. Entre los agentes bacterianos, le siguen en orden de frecuencia *Fusobacterium necrophorum* y los estreptococos betahemolíticos de los grupos C y G. Otros microorganismos como *Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Arcanobacterium haemolyticum, Neisseria gonorrhoeae,*

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Treponema pallidum, Francisella tularensis, C. diphtheriae y *Yersinia enterocolitica* causan globalmente menos del 5% de los casos. *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis,* eventualmente presentes en las secreciones faríngeas, no son causa de infección sintomática de la faringe en personas inmunocompetentes.

CUADRO CLÍNICO

La faringitis se manifiesta por la aparición de dolor de garganta que puede empeorar con la deglución (odinofagia) y, en ocasiones, irradia al oído. En la exploración, la faringe se halla eritematosa y las amígdalas pueden estar inflamadas y en su caso recubiertas de exudado purulento. La presencia de rinitis, conjuntivitis, disfonía o tos sugiere el diagnóstico de infección vírica. Los adenovirus y el VHS pueden originar una faringitis similar a la estreptocócica, con fiebre alta y supuración en caso de infección por adenovirus, y aparición de vesículas y úlceras en la infección por el VHS. La faringitis por virus de Coxsackie se caracteriza por la presencia de vesículas en el velo del paladar y la úvula (herpangina). La infección por el EBV (mononucleosis) cursa con la aparición de adenopatías generalizadas y esplenomegalia; sin embargo, durante los primeros días de enfermedad, el cuadro es parecido al de la infección estreptocócica. La aparición de obstrucción nasal, edema palpebral o exantema tras la administración de amoxicilina, sugieren la posibilidad de infección por el EBV. Con cierta frecuencia, en el curso de la mononucleosis se produce infección secundaria por EBHGA. La primoinfección por el HIV se manifiesta, hacia la cuarta semana después del contagio, por un cuadro semejante al de la mononucleosis, con faringitis, adenopatías, exantema maculopapular en un 50% de los casos y, ocasionalmente, aparición de úlceras en la orofaringe.

La faringitis estreptocócica se observa con mayor frecuencia a finales del invierno en niños de 5 a 15 años de edad. Es rara en menores de 3 años. Las manifestaciones clínicas pueden variar, desde odinofagia de intensidad moderada hasta la forma más habitual de presentación aguda con fiebre superior a los 38 °C, escalofríos, odinofagia acusada, aparición de adenopatías cervicales anteriores, exudado purulento en la superficie amigdalina presente en cerca de la mitad de los casos y aparición de petequias en el velo del paladar. En el niño puede cursar con dolor abdominal, náuseas y vómitos. Actualmente, es muy rara la infección por cepas productoras de exotoxina pirogénica causal de la escarlatina. En general, la infección se autolimita en 3-5 días, de modo que la odinofagia que persiste más de 1 semana, en ausencia de complicaciones supuradas locales, no suele ser de etiología estreptocócica. *Fusobacterium necrophorum* causa faringitis exudativa en niños y adultos jóvenes. Ocasionalmente, la infección se complica con el desarrollo de tromboflebitis de la vena yugular interna, bacteriemia y aparición de abscesos metastásicos pulmonares, óseos y de otras localizaciones. Más raramente, la infección se extiende a las partes blandas del cuello y al mediastino o erosiona la pared de la carótida. El cuadro se conoce como *síndrome de Lemièrre, necrobacilosis* o *sepsis postangina*. *A. haemolyticum* causa infección en adultos jóvenes y en cerca de la mitad de los casos cursa con la aparición de una erupción cutánea parecida a la de la escarlatina. La faringitis por *C. diphtheriae* se caracteriza por la aparición de seudomembranas adherentes que recubren las amígdalas y la faringe y pueden extenderse a las fosas nasales y la laringe, a veces con gran edema y, en general, con poca fiebre. Los microorganismos anaerobios de la flora orofaríngea pueden causar varios tipos de infección amigdalar, como *angina de Vincent,* absceso periamigdalino y, posiblemente, sobreinfección de la amigdalitis de etiología vírica. La *angina de Vincent* o *gingivitis ulcerativa necrosante aguda* cursa con la aparición de úlceras dolorosas en las encías y la superficie amigdalar, recubiertas de una membrana grisácea; sangran con facilidad, originan halitosis fétida y suelen acompañarse de fiebre y afección del estado general.

En cerca del 1% de los casos de faringitis estreptocócica y, con menor frecuencia, en la faringitis de otra etiología, la infección se complica con el desarrollo de un absceso por fuera de la cápsula de la amígdala. Se trata de una infección polimicrobiana, con participación de flora aerobia (EBHGA y estreptococos del grupo *viridans*) y anaerobia de la orofaringe. La existencia de un absceso periamigdalino debe sospecharse cuando la fiebre persiste más de 3 días a pesar del tratamiento, aparece trismos y se observa el desplazamiento de la amígdala hacia la línea media y la úvula lateralmente. Otras complicaciones asociadas a la infección por EBHGA, actualmente muy raras, son la otitis media, mastoiditis y sinusitis agudas, la fiebre reumática y la glomerulonefritis aguda.

DIAGNÓSTICO

No es necesario realizar estudios microbiológicos de forma sistemática a todo paciente con faringitis, puesto que en la mayoría de los casos la infección es de etiología vírica y de curso autolimitado y, por otro lado, actualmente la fiebre reumática ha desaparecido prácticamente de nuestro entorno. La sospecha de mononucleosis se refuerza si en el hemograma se observa más de un 10% de linfocitos atípicos o las transaminasas están elevadas. El diagnóstico se confirma en cerca del 90% de los casos mediante una prueba rápida de aglutinación (Monospot®) o ELISA para detectar anticuerpos heterófilos. La detección de anticuerpos (IgM) anticápside es positiva en el 97% de los pacientes con mononucleosis.

El diagnóstico de infección por EBHGA puede establecerse mediante una prueba rápida (aglutinación de partículas de látex o ELISA) basada en la detección de antígeno (polisacárido del grupo A), en un frotis de la faringe y la superficie amigdalar. La especificidad de esta prueba es muy elevada (> 95%), pero la sensibilidad es menor (80%-90%) si se compara con el cultivo, especialmente cuando la densidad de microorganismos en la muestra es baja. El resultado se obtiene en menos de 30 min y puede ser positivo en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico. Durante los meses de invierno, hasta un 10% de los niños en edad escolar, y en menor proporción personas de otras edades, son portadores faríngeos asintomáticos de EBHGA. Si no se dispone de una prueba de diagnóstico rápido o esta es negativa o si se sospecha la participación de otros microorganismos ha de considerarse el cultivo de secreciones de la superficie amigdalar. El aislamiento de ciertos microorganismos como *A. haemolyticum, M. pneumoniae, C. pneumoniae, N. gonorrhoeae*, *C. diphteriae* o *Y. enterocolitica,* requiere el empleo de medios de cultivo específicos. El aislamiento e identificación de EBHGA en el cultivo se demora entre 1 y 2 días. Hacia la segunda semana después de la infección por EBHGA se produce un aumento progresivo de antiestreptolisinas O y antidesoxirribonucleasa B que alcanza el pico al cabo de un mes. La existencia de un absceso periamigdalino puede confirmarse mediante punción aspirativa o con un estudio ecográfico.

TRATAMIENTO

El tratamiento etiológico de la faringitis aguda se limita en la práctica a la infección por EBHGA. Si no se dispone del resultado de una prueba rápida de detección de antígeno de EBHGA, la decisión de iniciar tratamiento antibiótico empírico debe basarse en la probabilidad de que la infección esté causada por EBHGA y el riesgo de que ocurran complicaciones. Las siguientes situaciones justifican la prescripción de tratamiento antibiótico en el paciente con faringitis: a) cuadro de comienzo agudo con fiebre superior a 38 °C, adenopatías cervicales anteriores y exudado en la superficie amigdalar, en ausencia de tos, afonía, conjuntivitis y rinorrea; b) existencia de un brote epidémico de infección por EBHGA, y c) inmunodepresión o antecedentes de fiebre reumática. El tratamiento antibiótico precoz (primeras 24 h) de la faringitis estreptocócica acorta la duración de la sintomatología, disminuye el riesgo de contagio y previene el desarrollo de complicaciones supuradas locales. La prevención de la fiebre reumática no es una finalidad primordial del tratamiento en los países desarrollados, porque las cepas actualmente prevalentes no se asocian con esta complicación. El tratamiento puede realizarse con la administración p.o. amoxicilina o una cefalosporina de primera generación, como cefadroxilo o cefalexina, en dosis de 500 mg/12 h durante 7-10 días. Otra posibilidad es el empleo de una dosis única i.m. de $1{,}2 \times 10^6$ UI de penicilina G benzatina. Las cefalosporinas son algo más efectivas que la penicilina para alcanzar la erradicación bacteriológica y, en varios estudios, han resultado eficaces con pautas de 5 días de tratamiento. Los pacientes con alergia anafiláctica a la penicilina pueden tratarse con clindamicina 300 mg/8 h. Actualmente, en España, la tasa de resistencia de EBHGA a los macrólidos es cercana al 20%. Los macrólidos no son activos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

frente a *Fusobacterium,* pero son superiores a los betalactámicos frente a *A. haemolyticum, Mycoplasma* y *Chlamydia.* Si la odinofagia es intensa puede indicarse un AINE y/o la aplicación de un anestésico tópico (benzocaína).

La respuesta al tratamiento antibiótico iniciado en las primeras 24 h suele ser rápida. En la mayoría de los pacientes, la defervescencia se produce dentro de los primeros 2 días de tratamiento; si la fiebre permanece elevada durante más tiempo, debe considerarse la posibilidad de que la infección no sea de etiología estreptocócica o de que se haya desarrollado una complicación supurada local. El tratamiento con penicilina negativiza el cultivo faríngeo en 24 h, de modo que, al segundo día de tratamiento, el riesgo de contagio es muy bajo y, si el estado general del paciente lo permite, este puede reincorporarse a su actividad habitual.

La infección recurrente, en un 30% de los casos, obedece al contagio por una nueva cepa. El resto son recidivas por persistencia del microorganismo en la faringe debido, entre otras causas, a: a) presencia en la flora faringe de microorganismos (*S. aureus, H. influenzae, M. catarrhalis, Prevotella* spp.) que producen betalactamasas e inactivan a la penicilina; b) persistencia de EBHGA en el citoplasma de las células epiteliales de la mucosa orofaríngea, y c) disminución de la población de estreptococos del grupo *viridans* en la flora orofaríngea que, en condiciones normales, inhiben el crecimiento de EBHGA. La mayor eficacia bacteriológica de las cefalosporinas frente a las penicilinas puede deberse a su menor actividad frente a estreptococos del grupo *viridans* o a una mayor resistencia a la inactivación por betalactamasas. La infección recurrente, el absceso periamigdalar, el síndrome de Lemierre y la angina de Vincent pueden tratarse con amoxicilina-ácido clavulánico, clindamicina, o la asociación de penicilina con metronidazol. Si el número de recidivas es igual o superior a cinco episodios de faringitis estreptocócica en 1 año, debe considerarse la práctica de una amigdalectomía.

El absceso periamigdalar debe drenarse por punción o incisión quirúrgica. El absceso recurrente es indicación de amigdalectomía. Algunos autores consideran la amigdalectomía tras el primer absceso, por la elevada probabilidad de recurrencia en caso de nuevos episodios de faringitis. Otras indicaciones de amigdalectomía incluyen: hipertrofia amigdalar con obstrucción de la vía aérea que origina apneas del sueño o *cor pulmonale* y síndrome PFAPA (del inglés *periodic fever, adenopathy, pharingitis and afthae,* «fiebre periódica, adenitis cervical, faringitis y estomatitis aftosa»). La decisión de practicar una amigdalectomía debe valorarse cuidadosamente, porque la intervención no está exenta de complicaciones.

EPIGLOTITIS O SUPRAGLOTITIS

CONCEPTO

Es la infección de la epiglotis, generalmente junto al resto de estructuras supraglóticas. Es más frecuente en niños de 1 a 6 años, pero puede producirse también en el adulto.

ETIOLOGÍA

En el niño, la infección suele deberse a *Haemophilus influenzae* de tipo b. Sin embargo, en áreas donde se ha generalizado la vacunación en la infancia frente a este microorganismo la prevalencia de la infección es muy baja. Tanto en el adulto como en el niño, entre los microorganismos causales de epiglotitis se encuentran: EBHGA, *S. aureus, S. pneumoniae* y, ocasionalmente, *Moraxella catarrhalis, Haemophilus parainfluenzae* y *Pasteurella multocida.*

CUADRO CLÍNICO

La infección tiene un comienzo agudo con fiebre alta, escalofríos, odinofagia, voz apagada, estridor y disnea que obliga al niño a permanecer sentado, inclinado hacia delante y babeando. En el adulto, el cuadro suele ser más progresivo y la clínica de obstrucción es menos manifiesta.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de epiglotitis debe sospecharse por el cuadro clínico. La intensidad del dolor de garganta y la odinofagia están fuera de proporción con los hallazgos del examen de la faringe, que muestra escasos signos inflamatorios. En el niño, el simple examen de la faringe con un depresor puede determinar un episodio de obstrucción aguda, por lo que es preferible retrasar todas las exploraciones hasta haber asegurado la ventilación, mediante la intubación naso- u orotraqueal. La laringoscopia indirecta y/o eventualmente una radiografía lateral del cuello permiten observar el engrosamiento de la epiglotis. Puede practicarse un cultivo del frotis de la superficie de la epiglotis. La proteína C reactiva está elevada y suele existir leucocitosis con neutrofilia. Los hemocultivos son positivos en más del 80% de los niños con infección por *H. influenzae* y en menos del 30% de los adultos.

TRATAMIENTO

En el niño, la primera medida terapéutica es la colocación de un tubo traqueal. Hasta el momento de realizar la intubación, el niño debe permanecer sentado y en un ambiente tranquilo. El riesgo de obstrucción de la vía aérea es mayor si se le coloca en decúbito. La mayoría de los pacientes adultos no requieren intubación. Si no existen signos de obstrucción y el cuadro tiene más de 12 h de evolución o la laringoscopia (practicada con cuidado por personal experto) muestra una inflamación supraglótica moderada, puede adoptarse una actitud conservadora bajo vigilancia continuada en régimen hospitalario y con monitorización continua de la saturación de oxígeno mediante pulsioximetría.

El tratamiento incluye la administración de una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima 1 g/6 h o ceftriaxona 1 g/12 h) y glucocorticoides (dexametasona 4 mg/6 h) ambos por vía i.v. Si el paciente es alérgico a la penicilina, puede emplearse la asociación de aztreonam con linezolid, daptomicina o vancomicina o monoterapia con una fluoroquinolona, como ciprofloxacino o levofloxacino (sólo en el adulto). Tras la mejoría clínica, el tratamiento antibiótico puede seguirse por vía oral hasta completar 10 días, con disminución paulatina de la dosis de glucocorticoides. Antes del alta hospitalaria, si se ha confirmado la implicación de *H. influenzae* y el paciente convive con niños menores de 4 años no vacunados, tanto él como los contactos deben recibir rifampicina, 20 mg/kg de peso y día (≤ 600 mg/día) durante 4 días, con el fin de eliminar el estado de portador faríngeo de *H. influenzae.*

LARINGITIS

La inflamación aguda de la mucosa laríngea suele deberse a una infección vírica, producida por cualquiera de los virus respiratorios mencionados en el epígrafe Resfriado común. Es posible que en algunos casos se produzca sobreinfección bacteriana por *M. catarrhalis* o *H. influenzae*. La laringitis crónica de etiología infecciosa puede deberse a *Mycobacterium tuberculosis* o, más raramente, a infección por un hongo endémico. Las manifestaciones clínicas incluyen aparición de afonía, dolor de garganta y tos. El tratamiento de la infección aguda se basa en el reposo de la voz. Eventualmente, puede estar indicada la prescripción de amoxicilina-ácido clavulánico, una cefalosporina oral (cefixima o cefuroxima) y/o glucocorticoides.

INFECCIONES DEL PABELLÓN AUDITIVO

La infección del pabellón auditivo puede localizarse en el tejido celular subcutáneo (celulitis) o en el pericondrio del cartílago auricular (pericondritis). En ambos casos, la infección es secundaria a la existencia de una escoriación o herida traumática, por mordedura o por la colocación de un *piercing*. El agente etiológico puede ser cualquiera de los microorganismos causantes de celulitis, en particular *S. aureus* y *S. pyogenes*. En la pericondritis, los microorganismos más frecuentes son *Pseudomonas aeruginosa* y *S. aureus*. En ambos casos se produce enrojecimiento, hinchazón y dolor en el pabellón auditivo, junto con aparición de adenopatías regionales. La afección del lóbulo de la oreja es más importante en la celulitis. El diagnóstico diferencial incluye el traumatismo, la picadura de un insecto, la exposición al frío extremo y entidades de naturaleza autoinmune como la policondritis recidivante. La celulitis puede tratarse con amoxicilina-ácido clavulánico y la pericondritis, con piperacilina-tazobactam o un carbapenem activo frente a *P. aeruginosa y S. aureus*. En ambas situaciones debe considerarse la necesidad de proceder a un desbridamiento quirúrgico.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

OTITIS EXTERNA

Las infecciones agudas del conducto auditivo externo (CAE) incluyen el *forúnculo* y la *otitis externa difusa*. El *forúnculo* es de etiología estafilocócica y se desarrolla en los folículos pilosos del tercio externo del conducto. En cambio, la infección difusa se produce sobre el epitelio macerado por la humedad (oído del nadador) o con lesiones provocadas por el rascado, la introducción de un cuerpo extraño o una enfermedad dermatológica. La infección suele deberse a bacilos gramnegativos, especialmente *P. aeruginosa* y *Proteus,* o a *Aspergillus*. En ambos casos, el paciente tiene otalgia que empeora con la presión sobre el trago y con la masticación. Es frecuente el prurito en el CAE, la presencia de secreción y cierto grado de hipoacusia. El canal está hiperémico y con edema que lo estenosa y a menudo impide el paso del otoscopio. El tratamiento del forúnculo se realiza con cloxacilina oral o clindamicina (pacientes alérgicos a la penicilina). El tratamiento de la *otitis externa difusa* puede realizarse con la instilación, cada 6-8 h, de un antibiótico activo frente a *P. aeruginosa* (colistina, aminoglucósido o ciprofloxacino) con o sin un glucocorticoide, o con la instilación de una solución de ácido acético al 2% con propilenglicol o acetato de aluminio (solución de Burow), o de alcohol de 70° boricado a saturación. Si la inflamación y el exudado obstruyen el conducto e impiden el tratamiento tópico se pueden realizar microaspiraciones cuidadosas para extraer secreciones y restos de cerumen. Debe evitarse la humedad y el traumatismo producido por el rascado.

La *otitis externa maligna* es una forma de otitis externa necrosante causada habitualmente por *P. aeruginosa,* que se observa particularmente en pacientes ancianos con diabetes o inmunodepresión. Raramente otros bacilos gramnegativos, *S. aureus* y *Aspergillus* son el agente etiológico. Inicialmente, los síntomas (otalgia y otorrea) son poco intensos. La infección progresa a lo largo de varias semanas sin respuesta al tratamiento tópico, y se extiende al cartílago del CAE y al hueso temporal. La otalgia se intensifica, puede aparecer parálisis del facial y posteriormente afección de otros pares craneales (IX, X y XII), trombosis del seno sigmoideo o del golfo de la yugular y meningitis. El examen otoscópico del CAE muestra la presencia de tejido de granulación en el tercio medio del conducto. La TC detecta la destrucción ósea y la gammagrafía con galio o tecnecio reconoce la extensión del proceso por fuera del conducto auditivo externo y es útil para seguir la evolución y orientar la duración del tratamiento. El tratamiento se realiza con la administración, de un antibiótico activo frente a *P. aeruginosa,* durante al menos 8 semanas. El tratamiento i.v. inicial puede completarse con ciprofloxacino p.o. si la cepa es sensible.

OTITIS MEDIA

CONCEPTO

Designa la infección de la mucosa de la caja del tímpano. Desde un punto de vista clínico, cabe distinguir tres entidades de otitis media: aguda (OMA), serosa y supurada.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La OMA está causada en más del 50% de los casos por *S. pneumoniae, H. influenzae* no tipificable o *M. catarrhalis*. Con menor frecuencia se aíslan *S. pyogenes o S. aureus.* En el neonato es frecuente la participación de *Escherichia coli* y otras enterobacterias. La infección se produce cuando la trompa de Eustaquio sufre una obstrucción funcional u orgánica. La obstrucción funcional es la causa más frecuente de OMA y de otitis serosa crónica en el niño. Entre las causas de obstrucción orgánica destacan: inflamación de la mucosa nasofaríngea en el curso de una infección vírica, hipertrofia de las adenoides, rinitis alérgica y tumores del *cavum.* La otitis media serosa es secundaria a la obstrucción o disfunción prolongada de la trompa de Eustaquio. Se observa con mayor frecuencia en niños, por la estrechez y especial orientación anatómica de la trompa de Eustaquio en los primeros años de vida. El papel de la infección bacteriana no está claro. Cuando la otitis serosa sigue a un episodio de OMA, en algunos casos se ha detectado la presencia de biopelículas bacterianas en las paredes o en la superficie de los huesecillos de la caja del tímpano. En casos excepcionales se ha aislado *Alloiococcus otitidis* y *Turicella otitidis.* En el adulto, el desarrollo de una otitis serosa crónica unilateral puede ser consecuencia de la obstrucción originada por un carcinoma de la nasofaringe.

La otitis media crónica suele ser el resultado de episodios de OMA recurrentes. La existencia de perforación del tímpano y la cronicidad del proceso determinan la aparición de flora polimicrobiana aerobia (*S. aureus, P. aeruginosa, Proteus* y *E. coli*) y, con menor frecuencia, anaerobia *(Prevotella, Fusobacterium, Peptostreptococcus).*

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

La OMA se caracteriza por la aparición de otalgia, fiebre e hipoacusia. La otalgia desaparece cuando el tímpano se perfora y, en su lugar, aparece otorrea. En el examen con el otoscopio, el tímpano se muestra eritematoso y con escasa movilidad. Raramente abomba hacia fuera y puede estar perforado.

La otitis media serosa puede ser primaria o seguir a un episodio de OMA. Se caracteriza por la aparición de líquido seroso en el oído medio que puede persistir, durante varias semanas, y originar hipoacusia y retraso en el aprendizaje del lenguaje en el niño. La presencia de derrame puede detectarse con el otoscopio neumático o mediante timpanometría. La mayoría de los casos se resuelven espontáneamente antes de 3 meses.

La otitis crónica supurada se caracteriza por la presencia de otorrea persistente o recurrente que a menudo es maloliente. La supuración puede agravarse tras la exposición del oído al agua. La presión negativa crónica en el oído medio puede ocasionar la invaginación de la porción superior flácida del tímpano y la formación de una bolsa de epitelio escamoso. El acúmulo de restos de epitelio descamado dentro de la bolsa y la infección crónica de esta originan una tumoración conocida como *colesteatoma,* que crece lentamente, erosiona las paredes óseas de la cavidad y puede destruir la cadena de huesecillos de la caja del tímpano, así como facilitar la extensión de la infección con aparición de meningitis, de un absceso cerebral o de parálisis facial por afección del par craneal VII.

En la OMA, si el tímpano está perforado y existe supuración pueden obtenerse muestras del exudado para cultivo. El resultado debe interpretarse con cierta cautela, porque la muestra puede estar contaminada con flora propia del conducto auditivo externo. La toma de muestras por timpanocentesis o miringotomía debe considerarse en las siguientes circunstancias: en el neonato, en el paciente inmunodeprimido, en infecciones graves o con otalgia importante, cuando se sospecha la existencia de complicaciones supuradas locales y ante la falta de respuesta a los 2-3 días de tratamiento. La TC craneal permite estudiar el estado de las estructuras óseas vecinas (celdas mastoideas, peñasco) y la existencia de posibles complicaciones supuradas intracraneales.

TRATAMIENTO

El tratamiento antibiótico empírico de la OMA debe dirigirse fundamentalmente frente a *S. pneumoniae.* La posibilidad de que la infección cure espontáneamente si se restituye el drenaje a través de la trompa es alta cuando el microorganismo causal es *M. catarrhalis* (80%) o *H. influenzae* (50%), pero es menos probable en caso de infección por *S. pneumoniae* (20%). Actualmente en España, cerca del 20% de los aislados de *S. pneumoniae* tienen resistencia de nivel intermedio a penicilina, y menos del 5%, resistencia de nivel alto. Más del 30% de las cepas de *H. influenzae* y el 90% de las *de M. catarrhalis* producen betalactamasas. El tratamiento de la OMA puede hacerse con amoxicilina en dosis de 875-1000 mg/8-12 h, sola o preferiblemente asociada con ácido clavulánico 125 mg/8-12 h. En pacientes adultos alérgicos a la penicilina puede utilizarse una fluoroquinolona activa frente a *S. pneumoniae* (levofloxacino o moxifloxacino) o cefditoreno (en caso de alergia no anafiláctica). Los macrólidos no pueden recomendarse como tratamiento empírico, porque la tasa actual de resistencia del neumococo en España es superior al 20%. La infección grave, complicada (con extensión a estructuras vecinas) o que no responde al tratamiento p.o., puede tratarse con ceftriaxona 1-2 g/24 h o cefotaxima 1-2 g/8 h por vía parenteral. El tratamiento antibiótico de un episodio leve en el niño mayor de 2 años sin antecedentes de infección recurrente puede retirarse al quinto día si la respuesta es favorable. Los niños menores de 2 años y los de cualquier edad con antecedentes de otitis serosa crónica, episodios recurrentes de OMA, enfermedad subyacente u otorrea deben recibir tratamiento durante

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

7-10 días. En ambos casos debe controlarse la evolución mediante exámenes otoscópicos periódicos, hasta la resolución completa del derrame. La otalgia intensa que no mejora con tratamiento analgésico y la sospecha o evidencia de infección complicada son indicaciones de drenaje por timpanocentesis o miringotomía.
En caso de otitis serosa crónica de más de 3 meses de evolución puede utilizarse uno de los tratamientos antibióticos recomendados para la OMA, administrado durante 2-3 semanas. Si no es eficaz, hay que considerar la práctica de una adenoidectomía y/o miringotomía con inserción de tubos de timpanostomía.
El tratamiento de la otitis media crónica incluye la reparación quirúrgica del tímpano, la extracción del posible colesteatoma y la administración tópica de gotas de ciprofloxacino o de una asociación de neomicina con polimixina, junto con tratamiento antibiótico oral elegido de acuerdo con la sensibilidad del microorganismo aislado. Los siguientes antibióticos pueden ser apropiados: amoxicilina-ácido clavulánico, moxifloxacino o la asociación de ciprofloxacino con clindamicina o metronidazol.

MASTOIDITIS

La propagación de la infección del oído medio a las celdillas mastoideas es una complicación de la otitis media que ocurre raramente desde la introducción del tratamiento antibiótico. La purulencia y la presión del exudado pueden destruir las delgadas paredes óseas de las celdas y originar un absceso. A las manifestaciones clínicas de la OMA o crónica se suma la aparición de fiebre, signos y síntomas inflamatorios sobre la mastoides (eritema, edema y dolor) y desplazamiento del pabellón auditivo hacia fuera y abajo. La infección puede extenderse localmente y originar trombosis séptica del seno lateral, absceso en el lóbulo temporal o absceso subperióstico, o, a través del extremo de la mastoides, puede propagarse a los espacios profundos del cuello. La radiografía simple y, especialmente, la TC confirman el diagnóstico y permiten delimitar la extensión del proceso. El tratamiento antibiótico es similar al recomendado para la otitis media. El fracaso del tratamiento antibiótico y la formación de un absceso requieren la mastoidectomía para drenaje.

SINUSITIS

CONCEPTO

La sinusitis es la inflamación de la mucosa de uno o varios senos paranasales. En los primeros años de vida, la sinusitis se localiza casi exclusivamente en los senos etmoidales. Los senos frontales y esfenoidales no alcanzan su desarrollo completo hasta los 7-10 años de edad. Los senos maxilares son los de mayor tamaño y los afectados con mayor frecuencia.

ETIOLOGÍA

La mayoría de los casos de sinusitis aguda en personas previamente sanas se producen en el curso de un resfriado común y se deben a la sobreinfección de los senos paranasales por *S. pneumoniae, H. influenzae* y, con menor frecuencia, *M. catarrhalis*. Los virus causales del resfriado pueden invadir la mucosa sinusal y producir cierto grado de sinusitis. Sin embargo, la infección sintomática suele obedecer a la invasión bacteriana, secundaria a los problemas de drenaje. Otras causas de obstrucción son rinitis alérgica, pólipos, enfermedad granulomatosa y existencia de un cuerpo extraño o un tumor. *S. aureus* y, en niños, *S. pyogenes* causan algunos casos de sinusitis. *Chlamydophila pneumoniae* se ha descrito como una causa rara de sinusitis de evolución prolongada. La raíz de los molares superiores está situada muy cerca de la base del seno maxilar. La infección periapical de estas piezas dentarias puede extenderse al seno; asimismo, la extracción de un molar puede perforar la base del seno y originar una fístula oroantral. En ambos casos, la etiología de la sinusitis resultante acostumbra a ser polimicrobiana con participación de flora orofaríngea aerobia (estreptococos del grupo *viridans,* estafilococos coagulasa negativos) y anaerobia.
S. aureus, P. aeruginosa y enterobacterias son los microorganismos aislados con mayor frecuencia en casos de sinusitis aguda en pacientes con inmunodepresión (con neutropenia o sida), con fibrosis quística y hospitalizados que llevan una sonda nasogástrica, un tubo nasotraqueal o un taponamiento nasal, o que tienen un hematoma intrasinusal secundario a la fractura traumática de los huesos de la cara. En estas situaciones, la infección a menudo es polimicrobiana.
La infección fúngica puede presentarse en forma de:

- *Infección invasiva* de curso más o menos agudo, en pacientes con diabetes mellitus (especialmente en situación de cetoacidosis), insuficiencia renal crónica o inmunodepresión (neutropenia, tratamiento con glucocorticoides, enfermedad granulomatosa crónica o sida). Los hongos implicados con mayor frecuencia pertenecen al orden de los *Mucorales (Mucor, Lichthemia, Rhizopus)* o son hongos hialinos septados, especialmente *Aspergillus* spp.
- *Infección no invasiva* (micetoma) o *mínimamente invasiva,* de curso crónico, en pacientes inmunocompetentes, producida por *Aspergillus, Pseudallescheria boydii* y varios hongos dematiáceos tales como *Bipolaris* o *Curvularia*.
- *Sinusitis fúngica alérgica,* observada en pacientes que a menudo tienen asma y poliposis nasal. Se debe a la reacción inmunológica mediada por IgE dirigida frente al hongo (generalmente, *Aspergillus*) que coloniza la cavidad.

La sinusitis de más de 8-12 semanas de evolución se clasifica como crónica. Puede deberse a infección fúngica, a infección bacteriana en el paciente con un defecto permanente del drenaje del seno o a un proceso no infeccioso (enfermedad de Wegener, granuloma de la línea media, tumor sinusal, sinusitis alérgica).

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas más frecuentes de la sinusitis aguda son dolor facial localizado en el seno afecto o en los molares superiores (sinusitis maxilar), cefalea y obstrucción nasal con rinorrea purulenta, de predominio unilateral. El dolor puede aumentar en decúbito y con la palpación del seno afecto. Puede existir halitosis, hiposmia y tos. Cerca del 50% de los pacientes tienen fiebre. En la rinoscopia puede observarse la presencia de secreción purulenta en el meato medio, donde drenan el seno maxilar, el frontal y las celdillas anteriores del etmoidal.
La infección puede complicarse con el desarrollo de celulitis orbitaria, especialmente en niños con sinusitis etmoidal o frontal. Raramente se produce osteomielitis del hueso frontal con formación de un absceso subperióstico, o bien la infección se extiende a la cavidad craneal a través de las venas diploicas para originar un absceso epidural o cerebral, empiema subdural, meningitis o trombosis de los senos venosos (seno cavernoso y seno sagital superior). La obstrucción crónica con dificultad del drenaje puede originar un mucocele. La sinusitis que se desarrolla en pacientes con sonda nasogástrica o intubación nasotraqueal prolongada es una causa rara de fiebre sin foco aparente en el paciente hospitalizado.
En la sinusitis fúngica invasiva, el hongo, generalmente *Mucor,* erosiona la pared del seno y se extiende a la órbita, invade la musculatura ocular extrínseca y, a menudo, origina la oclusión de la arteria central de la retina. El cuadro se manifiesta por la aparición de edema o celulitis periorbitaria, dolor facial, cefalea, proptosis, pérdida de agudeza visual y defectos de la movilidad ocular, epistaxis y úlceras o lesiones equimóticas en la nasofaringe y en el velo del paladar. En fase avanzada, la infección se propaga al seno cavernoso.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sinusitis debe plantearse cuando, en el curso de un resfriado común, los síntomas persisten sin mejoría durante más de 7-10 días o si en cualquier momento antes aparece fiebre y rinorrea purulenta, particularmente unilateral. Sin embargo, la rinorrea purulenta por sí sola no es diagnóstica de infección bacteriana. La radiografía simple detecta la afección de los senos maxilares y frontales, pero es poco sensible para diagnosticar la afección de los senos etmoidales y esfenoidales. La opacidad del seno, la existencia de un nivel hidroaéreo y/o el engrosamiento de la mucosa (> 5 mm en el adulto) sugieren la existencia de sinusitis. La TC coronal de los senos es una exploración muy sensible (> 90%) para establecer el diagnóstico de sinusitis, estudiar la anatomía del complejo ostiomeatal e identificar posibles complicaciones por extensión local de la infección. Para el estudio de posibles complicaciones supuradas intracraneales es mejor la práctica de una RM con gadolinio.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La rinoscopia permite inspeccionar el complejo ostiomeatal, tomar muestras de la secreción del meato medio para cultivo y biopsiar la mucosa si se sospecha la existencia de una infección fúngica. El cultivo de la secreción nasal obtenida mediante rinoscopia debe interpretarse con cautela, porque la muestra puede contaminarse con flora del vestíbulo nasal. La punción directa del seno y el cultivo cuantitativo de la muestra, con el aislamiento de más de 10^4 UFC/mL, permite establecer el diagnóstico, pero habitualmente no está indicada.

TRATAMIENTO

La sinusitis aguda adquirida en la comunidad en un paciente inmunocompetente puede tratarse con amoxicilina-ácido clavulánico, cefditoreno o una fluoroquinolona (sólo en el paciente adulto) activa frente a *S. pneumoniae* (levofloxacino o moxifloxacino). El tratamiento se mantiene durante 7-10 días. La infección complicada, grave o que no mejora a las 48 h de tratamiento antibiótico p.o., especialmente si se localiza en los senos frontales o esfenoidales, debe tratarse por vía parenteral con una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) asociadas o no a linezolid, daptomicina o a un glucopéptido.

El tratamiento de la sinusitis crónica y el de la sinusitis maxilar de origen dental debe incluir un antibiótico con actividad anaerobicida. Puede emplearse clindamicina, amoxicilina-ácido clavulánico o moxifloxacino. En caso de infección de origen nosocomial y en el paciente con inmunodepresión, la antibioticoterapia ha de ser activa frente a *P. aeruginosa* y *S. aureus*. Puede utilizarse cualquiera de los siguientes: cefepima, ceftazidima, piperacilina-tazobactam o un carbapenem asociados o no a linezolid, daptomicina o un glucopéptido.

Además del tratamiento antibiótico, en la sinusitis aguda deben instaurarse medidas para favorecer el drenaje de los senos. Pueden emplearse vasoconstrictores por vía sistémica (seudoefedrina) o intranasal (fenilefrina u oximetazolina) durante un máximo de 3-5 días, mucolíticos (acetilcisteína) y glucocorticoides intranasales (beclometasona, budesonida). Puede ser útil humidificar el aire inspirado (vahos) y/o realizar irrigaciones nasales con una solución salina.

Debe considerarse la práctica de drenaje quirúrgico externo o mediante técnica endoscópica en caso de infección complicada (invasión de estructuras vecinas), en la infección crónica o recurrente y cuando se requiera la limpieza o extirpación amplia del tejido necrótico (infección fúngica invasiva). En el micetoma y la sinusitis alérgica, la limpieza y aireación del seno puede resultar curativa.

La infección fúngica invasora se trata con una formulación lipídica de anfotericina B (5 mg/kg de peso y día). Puede asociarse una candina en caso de infección por un *Mucoral* y puede sustituirse la anfotericina por voriconazol si se identifica *Aspergillus*. En ambas situaciones es esencial realizar un desbridamiento quirúrgico amplio.

INFECCIÓN DE LOS ESPACIOS PROFUNDOS DEL CUELLO

Las infecciones de los espacios profundos del cuello son secundarias a lesiones de la mucosa otofaríngea (herida o úlcera) o a infecciones de estructuras adyacentes. En cerca del 50% de los casos no se identifica su origen. La mayoría de estos casos probablemente sean de origen dental. La infección del *espacio laterofaríngeo* origina tumefacción de la pared lateral de la faringe y/o del cuello, entre el ángulo de la mandíbula y el esternocleidomastoideo, y trismos, y, si la infección se extiende hacia atrás, puede causar una tromboflebitis séptica de la yugular (síndrome de Lemierre o sepsis postangina), síndrome de Horner, afonía, paresia de la lengua y, en fases avanzadas, sangrado por erosión de la pared de los vasos. Por detrás de la faringe, se encuentran el *espacio retrofaríngeo,* el prevertebral y el denominado *espacio peligroso,* que se extiende hasta el diafragma y constituye la vía más fácil de propagación de las infecciones del cuello hacia el mediastino. Desde el punto de vista clínico, la infección de estos espacios no puede diferenciarse. Se caracteriza por la aparición de tumefacción de la pared posterior de la faringe, rigidez de nuca más o menos pronunciada y aumento del grosor de los tejidos blandos retrofaríngeos en la radiografía lateral del cuello. El espacio retrofaríngeo contiene ganglios linfáticos, que suelen atrofiarse a partir de los 5 años (por esta razón la infección es más frecuente en niños). El *suelo de la boca* se halla dividido por el músculo milohioideo en dos espacios, el sublingual y el submandibular. La celulitis que afecta a ambos espacios se conoce como *angina de Ludwig* y origina tumefacción del suelo de la boca y de la región anterior del cuello y trismos moderado. La infección suele ser polimicrobiana con participación de flora mixta aerobia (estreptococos del grupo *viridans,* EBHGA, *S. aureus)* y anaerobia (*Prevotella, Fusobacterium, Peptostreptococcus* y *Porphyromonas*) de la orofaringe.

La TC del cuello permite delimitar la extensión de la infección e identificar si existe gas (infección necrosante) o líquido (pus) encapsulado (absceso) o infección de un quiste (higroma, quiste branquial o del conducto tirogloso). El tratamiento incluye asegurar la permeabilidad de la vía aérea, realizar desbridamiento y/o drenaje quirúrgico, e iniciar la administración i.v. de amoxicilina-ácido clavulánico (2 g-200 mg/6 h), piperacilina-tazobactam (4 g-500 mg/6 h) o meropenem (1 g/6 h) en monoterapia o asociados a linezolid, daptomicina o vancomicina, si existen factores de riesgo de infección por *S. aureus* resistente a meticilina.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F, Sollai S, Parretti A, Galli L, et al. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. Clin Therap 2011;33:48-58.

Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, Shaikh N, Wald ER, Kearney DH, et al. Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age. N Engl J Med 2011;364:105-15.

Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2012;55:1279-82.

Tähtinen PA, Laine MK, Huovinen P, Jalava J, Ruuskanen O, Ruohola A. A Placebo-Controlled Trial of Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media. N Engl J Med 2011;364:116-26.

Wald ER. Acute otitis media and acute bacterial sinusitis. Clin Infect Dis 2011;52(Suppl 4):S277-83.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES RELACIONADAS CON LA ASISTENCIA SANITARIA: MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL

Capítulo 306

A. Soriano Viladomiu | A. del Río Bueno | A. Trilla García

CONCEPTO

Las infecciones originadas durante el proceso asistencial, tanto en su forma endémica como epidémica, conllevan una importante morbimortalidad. Se denomina *infección relacionada con la asistencia sanitaria (IRAS) (Health-Care Related Infection [HCRI])* a aquella que no estaba presente ni se estaba incubando en el momento de ingresar el paciente en el hospital o que se desarrolla durante el proceso asistencial

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

(p. ej., una intervención quirúrgica en régimen ambulatorio). Las más habituales son las relacionadas con un ingreso en un centro hospitalario, denominadas clásicamente *infecciones nosocomiales* o *infecciones intrahospitalarias.* En el sistema sanitario actual, la proliferación de dispositivos como los hospitales de día, hospitalización a domicilio o el aumento notable de la intervenciones quirúrgicas ambulatorias justifican perfectamente este cambio de denominación conceptual: el riesgo de contraer estas infecciones reside básicamente en el propio proceso asistencial. De forma arbitraria se establece un plazo de 48-72 h como mínimo necesario para considerar la infección como *adquirida en el hospital,* excepto cuando la infección puede relacionarse con un ingreso durante el mes previo, hecho frecuente en algunas IRAS como la infección del lugar quirúrgico (ILQ). En la tabla 306-1 se resumen las definiciones empleadas y recomendadas para la vigilancia epidemiológica por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), aunque en ocasiones se realizan adaptaciones particulares de dichas definiciones.

Actualmente, la mayoría de los países de la Unión Europea y EE. UU. tienen cifras de prevalencia y/o incidencia de IRAS inferiores al 10%, aunque estas son muy variables y relacionadas básicamente con el número de camas de los hospitales (cuantas más camas y más camas de UCI, mayor tasa de IRAS) y con el tipo de pacientes ingresados (más intervenciones quirúrgicas, trasplantes o pacientes hematológicos y oncológicos). En España se ha observado un descenso progresivo de las tasas de IRAS en los hospitales, globalmente considerados, aunque también un aumento de las mismas en las UCI de dichos hospitales.

La frecuencia de los distintos tipos básicos de IRAS puede variar entre diferentes países, centros o unidades de un mismo hospital, según las características de los pacientes atendidos. Así, por ejemplo, el 30%-45% de todas las bacteriemias o infecciones pulmonares (neumonías) se presentan en pacientes ingresados en UCI (áreas que habitualmente sólo representan el 5%-10% del total de camas del hospital). Asimismo, los pacientes intervenidos quirúrgicamente tienen un riesgo global de desarrollar una IRAS tres veces superior a la de los pacientes no intervenidos.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

En la etiología y patogenia de las IRAS intervienen factores relacionados con: 1) el microorganismo causal; 2) los mecanismos de defensa del paciente, y 3) el medio ambiente que rodea al paciente. En la mayoría de los casos el microorganismo causal de estas infecciones forma parte de la flora del propio paciente *(infección endógena).* Durante los últimos años se ha incrementado el número de maniobras invasivas (p. ej., uso de catéteres vasculares o sondas vesicales) y el empleo de tratamientos más agresivos (p. ej., citostáticos, radioterapia) que, por un lado, provocan soluciones de continuidad en la piel o mucosas y, por otro, reducen la capacidad de respuesta del sistema inmunitario (p. ej., neutropenia) o incluso favorecen el crecimiento de determinados microorganismos (p. ej., soluciones ricas en lípidos como la nutrición parenteral). Con menor frecuencia, la fuente de microorganismos no es la flora del paciente sino el medio inanimado hospitalario *(infección exógena)* como sucede en brotes epidémicos debidos a *Legionella* spp., cuyo origen suele encontrarse en torres de refrigeración o en las conducciones de agua del propio centro sanitario o en infecciones por *Aspergillus* spp., relacionadas habitualmente con los sistemas de ventilación o conducción del aire.

La composición de la flora de un individuo sano varía según la localización (piel, mucosa oral, gastrointestinal, vaginal) pero está compuesta, en general, por microorganismos sensibles a la mayoría de los antibióticos. Diferentes factores pueden determinar variaciones en la composición mayoritaria de la flora de un individuo concreto, pero entre ellos, el uso de antibióticos es uno de los más importantes. En pacientes que reciben o han recibido tratamiento antibiótico, la probabilidad de aislar microorganismos resistentes aumenta de forma proporcional a la duración del tratamiento. Por ello es muy importante no prolongar innecesariamente la duración del mismo. Sin embargo, en ocasiones no es posible evitar la selección de microorganismos resistentes, particularmente en pacientes graves ingresados en UCI. En estos casos es fundamental prevenir y evitar la diseminación de estos microorganismos en la propia unidad y/o al resto de unidades del centro. El vector más frecuente de transmisión de microorganismos es el personal sanitario, por lo que la correcta higiene de las manos es una medida esencial y eficaz en la prevención y control de las infecciones y resulta particularmente útil para evitar la diseminación de microorganismos resistentes.

De acuerdo con los datos de la encuesta española de prevalencia de infección relacionada con la asistencia sanitaria EPINE, los microorganismos más frecuentemente aislados son los bacilos gramnegativos (50%), encabezados por *Escherichia coli* (15%) y *Pseudomonas aeruginosa* (11%). Los cocos grampositivos representan el 35% y, dentro de ellos el más frecuente es *Staphylococcus aureus* (10%). Durante los años noventa se produjo un importante incremento de los cocos grampositivos, especialmente *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM), que hoy representa todavía el 35% de todos los *S. aureus* aislados en IRAS (EPINE, 2014) si bien desciende de forma progresiva desde el año 2008 cuando la prevalencia alcanzó el 51%. Desde el año 2005 destaca el aumento de enterobacterias *(E. coli, Klebsiella pneumoniae)* productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE), enzima que confiere resistencia a todas las cefalosporinas y que, en muchas ocasiones, incorporan también determinantes de resistencia a fluoroquinolonas o aminoglucósidos; los fármacos carbapenémicos son la única alternativa terapéutica en muchas ocasiones. Paralelamente se ha producido un incremento de enterobacterias productoras de carbapenemasas y bacilos gramnegativos no enterobacterias *(Acinetobacter baumanii, P. aeruginosa)* con resistencia a múltiples antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, fármacos carbapenémicos, fluoroquinolonas) cuyo control es esencial, dado que las alternativas terapéuticas son muy limitadas y con frecuencia tienen una toxicidad elevada (aminoglucósidos, colistina). Aunque aislados con menos frecuencia, el espectro de la

Tabla 306-1 Definiciones de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria más frecuentes empleadas a los efectos de vigilancia epidemiológica*

INFECCIÓN	CRITERIO EMPLEADO	COMENTARIO
Urinaria	Síndrome miccional y urocultivo con ≥ 10^5 UFC/mL o presencia de piuria (≥ 10 leucocitos/μL)	Recuentos < 10^4 UFC/mL pueden considerarse significativos si el paciente está siendo tratado con antibióticos
Respiratoria	Síntomas respiratorios y al menos uno de los siguientes: tos, expectoración purulenta o aparición de un nuevo infiltrado en la radiografía	En general, se combina el empleo de criterios clínicos, radiológicos y microbiológicos
Herida quirúrgica	Drenaje purulento a través de la incisión, signos locales de infección (calor, rubor, eritema) o dehiscencia de la herida, durante los 30 días posteriores a la intervención o durante 1 año si se ha colocado un implante (p. ej., prótesis articular)	En función de la profundidad, se distinguen tres tipos: superficial, profunda y de órgano/espacio (p. ej., absceso subfrénico después de una apendicectomía)
Bacteriemia primaria	≥ 1 hemocultivo positivo que no puede atribuirse a una infección en otra localización (p. ej., neumonía)	Si se aísla un microorganismo habitual de la piel (p. ej., estafilococo coagulasa negativo), se requieren al menos dos hemocultivos positivos

*Otras categorías de infección son infección ósea y articular, infección cardiovascular, infección del sistema nervioso central, infección del área otorrinolaringológica, infección gastrointestinal, infección respiratoria baja (excluida la neumonía), infección cutánea o de partes blandas e infección sistémica.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

etiología de las IRAS se completa con estafilococos coagulasa negativos, enterococos (incluidas cepas resistentes a la vancomicina) y *Candida* spp., con una prevalencia aproximada del 5% cada uno de ellos. Los virus constituyen un pequeño porcentaje del total de las IRAS, aunque su papel debe ser siempre debidamente valorado, en particular debido al riesgo que su transmisión entraña para el personal sanitario (virus de las hepatitis A, B y C, HIV) y para los pacientes (virus de las hepatitis A, B o C, HIV y virus respiratorio sincitial [VRS]).

LOCALIZACIONES PRINCIPALES DE LAS INFECCIONES RELACIONADAS CON LA ASISTENCIA SANITARIA

Las IRAS pueden tener distintas localizaciones primarias. Atendiendo a su frecuencia e importancia clínica, destacan la infección respiratoria (*lower respiratory infection* [LRI]), la infección del lugar quirúrgico (ILQ; *surgical site infection* [SSI]) y la infección urinaria (*urinary tract infection* [UTI]), que suponen cada una de ellas el 20% aproximadamente del total, seguidas por la bacteriemia (*bloodstream infection* [BSI]), que supone alrededor del 15% de todas las IRAS de acuerdo con los datos del estudio EPINE de 2014. Existe, como es habitual, una categoría de «otras localizaciones» (20%-25% del total) que incluye casos de diarrea infecciosa, conjuntivitis, infecciones del SNC y otras.

INFECCIÓN RESPIRATORIA

Su incidencia varía entre el 0,5% y el 5% de los ingresos hospitalarios. Aumenta entre los pacientes ingresados en UCI, particularmente en pacientes sometidos a ventilación mecánica mediante intubación orotraqueal o traqueostomía, en los que el riesgo de neumonía es cuatro veces mayor, con una mortalidad que puede alcanzar el 25%-35%. Los principales agentes causales de la neumonía relacionada con la asistencia sanitaria son *P. aeruginosa, S. aureus, Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *E. coli* y el VRS (en áreas pediátricas). A distancia, y según determinados factores de riesgo o del desarrollo de brotes epidémicos, se sitúan *Acinetobacter* spp., *Haemophilus influenzae, Legionella* spp. o *Aspergillus* spp.

El diagnóstico clínico en pacientes sometidos a intubación orotraqueal y ventilación mecánica puede ser difícil. Debe sospecharse ante todo paciente con fiebre, secreciones respiratorias purulentas nuevo infiltrado pulmonar o aumento de un infiltrado previo e hipoxemia. Ante la sospecha clínica de neumonía relacionada con la asistencia sanitaria el tratamiento antibiótico debe instaurarse rápidamente, antes de disponer del resultado de los cultivos. La pauta de tratamiento empírico debe adecuarse a la epidemiología particular de cada centro (microorganismos prevalentes y patrón habitual de sensibilidad antibiótica) y posteriormente adaptarla a la información proporcionada por los resultados del Laboratorio de Microbiología.

INFECCIÓN URINARIA

Alrededor del 80% de las infecciones urinarias relacionadas con la asistencia sanitaria están asociadas al uso de sondaje vesical y un 5%-10% adicional se presenta tras manipulaciones del aparato genitourinario. La mortalidad de este tipo de infecciones es inferior al 3%, pero la prevalencia de uso de catéteres urinarios en los hospitales españoles es elevada (~15%). La reducción del número de días de sondaje vesical podría reducir este tipo de uso de antibióticos, potencialmente evitable. Los microorganismos implicados con mayor frecuencia son los bacilos gramnegativos especialmente *E. coli* y *Pseudomonas* spp. y, a gran distancia, los cocos grampositivos (especialmente enterococos). No es infrecuente que el paciente no presente síntomas y signos habituales de infección urinaria (síndrome miccional, percusión lumbar dolorosa) y que el único signo clínico sea la presencia de leucocituria en un paciente con fiebre o febrícula, que en hasta el 8% de los casos puede acompañarse de bacteriemia. El diagnóstico se basa en los datos clínicos y el cultivo de orina. Una concentración urinaria igual o superior a 10^5 unidades formadoras de colonias (UFC) de un solo microorganismo/mL es altamente indicativa de infección. Sin embargo, concentraciones inferiores no descartan totalmente el diagnóstico.

Cuadro 306-1 Medidas básicas de prevención de la infección urinaria en el paciente con sondaje vesical

- Uso del calibre de sonda adecuado y reducción de la duración del sondaje
- Inserción aséptica del catéter, con comprobación del buen funcionamiento del globo de fijación antes de su colocación
- Sistema de drenaje cerrado
- Bolsa de drenaje siempre por debajo del nivel de la vejiga
- Medidas de higiene, cuidado del meato uretral y fijación correcta de la sonda

En los pacientes sondados, la medida fundamental es la retirada del catéter o su recambio en caso de que sea necesario mantenerlo. Las medidas para prevenir la infección en el paciente con sondaje permanente se detallan en el cuadro 306-1.

BACTERIEMIA NOSOCOMIAL

Este tipo de infección tiene una incidencia estimada de 0,25 por cada 100 ingresos y una mortalidad elevada, que puede variar entre el 10% y el 40% según el tipo de paciente y el microorganismo causal. Desde un punto de vista epidemiológico se distingue entre bacteriemias secundarias a un foco infeccioso bien identificado (p. ej., neumonía) y bacteriemias primarias, que incluyen tanto aquellas en las que no ha sido posible establecer un foco primario como las que tienen su origen en un catéter vascular. La bacteriemia representa alrededor del 15% de todas las IRAS. En particular, la bacteriemia primaria representa el 50% o más del total de bacteriemias, hecho que deriva del progresivo incremento en la prevalencia de uso de catéteres vasculares periféricos y centrales, que supera el 60% y el 8%, respectivamente, según la encuesta EPINE.

Entre los factores de riesgo de bacteriemia primaria cabe destacar la neutropenia, la administración de nutrición parenteral y una estancia prolongada en una UCI o en unidades de grandes quemados. Los principales agentes etiológicos de la bacteriemia primaria son los cocos grampositivos y, en orden de frecuencia, los estafilococos coagulasa negativos (más del 50% resistentes a meticilina), *S. aureus* (25% *S. aureus* resistentes a meticilina) y enterococos. Entre los bacilos gramnegativos destacan *E. coli* y *P. aeruginosa* y entre los hongos cabe resaltar *Candida* spp., especialmente en pacientes que reciben nutrición parenteral.

La forma más frecuente de presentación de la bacteriemia primaria es la aparición brusca de fiebre y escalofríos en un paciente hospitalizado o sometido a una maniobra asistencial invasiva. En caso de tratarse de una bacteriemia cuyo origen resida en un catéter vascular pueden identificarse signos de infección en el punto de inserción (catéteres largos) o flebitis (catéteres cortos). Los detalles de la infección relacionada con dispositivos intravasculares se tratan en el capítulo 307, Infecciones relacionadas con el uso médico de material protésico.

INFECCIÓN DEL LUGAR QUIRÚRGICO

La ILQ tiene gran importancia, dado que el 30% de los pacientes ingresados en los hospitales españoles se someten a algún tipo de procedimiento quirúrgico. La infección de la herida quirúrgica es la segunda IRAS en frecuencia y la primera IRAS entre los pacientes quirúrgicos. Estas infecciones pueden afectar al lugar de la incisión o a los tejidos profundos y por este motivo actualmente se prefiere el término *infección del lugar quirúrgico* (ILQ).

Se estima que el 2%-5% de todos los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica padecerán una ILQ, con un importante impacto en la morbimortalidad del paciente y el coste sanitario. Se calcula que una ILQ prolonga la estancia hospitalaria entre 7 y 10 días, aumenta el número de reingresos y la necesidad de practicar exploraciones complementarias. Aunque la mortalidad de estas infecciones no es elevada, en el 75% de los pacientes que fallecen la causa de la muerte es atribuible a la ILQ. Respecto a su fisiopatología y factores de riesgo, la infección postoperatoria es el resultado de una serie de factores

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

que pueden agruparse en tres grandes apartados: 1) contaminación bacteriana durante la intervención; 2) virulencia del microorganismo contaminante, y 3) características del paciente.

Grado de contaminación de la herida y tipos de intervención quirúrgica

La fuente habitual de microorganismos que contaminan una herida es la flora de la piel o mucosa del propio paciente que se atraviesa durante la operación (infección endógena). De esta forma, en las intervenciones en las que se atraviesa la piel (p. ej., intervención ortopédica o cardíaca) los microorganismos involucrados pertenecen a la flora cutánea y son mayoritariamente cocos grampositivos, excepto en área perineal en la que es frecuente el hallazgo de una flora mixta con participación de cocos grampositivos y bacilos gramnegativos aerobios y anaerobios. Con menos frecuencia, la contaminación puede provenir de fuentes exógenas como consecuencia de no aplicar las medidas fundamentales de asepsia entre el personal, una deficiente esterilización del material o un fallo en los sistemas que mantienen limpio el aire del quirófano (infección exógena).

El riesgo de infección de una herida depende fundamentalmente del grado de contaminación bacteriana que se produce durante la intervención quirúrgica y, según esta, cabe distinguir cuatro grupos:

1. *Limpia.* Intervenciones en las que no se aborda ninguna cavidad o superficie colonizada o infectada, a excepción de la piel, y en la que no se actúa sobre tejidos inflamados. No incluye heridas traumáticas. En este tipo de intervención la tasa de infección esperable se sitúa por debajo del 2%. Aquí se incluyen entre otras la intervención quirúrgica cardíaca y la ortopédica electiva (p. ej., prótesis articular).
2. *Limpia-contaminada.* Intervenciones en las que se abordan cavidades colonizadas (aparato digestivo, respiratorio o urinario) sin infección activa ni inflamación. La tasa de infección esperable es del 5%-10%. Por ejemplo, colecistectomía, neumectomía o histerectomía.
3. *Contaminada.* Es una operación limpia-contaminada en la que por deficiencia de preparación del paciente o error técnico se produce una contaminación del campo quirúrgico (p. ej., apertura de la vesícula biliar con vertido de bilis en los espacios subfrénico y subhepático). Se incluyen las heridas traumáticas recientes. En este tipo de heridas la tasa de infección esperable es del 10%-20%.
4. *Sucia.* Heridas quirúrgicas producidas para el abordaje terapéutico de infecciones preexistentes (p. ej., peritonitis o hernia con estrangulación de un asa intestinal). En estos casos, el riesgo de infección es superior al 20%.

Con independencia del tipo de intervención, cuanto mayor es su duración mayor es el riesgo de contaminación de la herida, hecho que puede comportar un aumento del riesgo de ILQ.

La contaminación de una herida quirúrgica es frecuente. Sin embargo, sólo un reducido número de procedimientos acaban en una infección. Además de la magnitud de la contaminación, de acuerdo con la clasificación descrita anteriormente (intervención quirúrgica limpia, limpia-contaminada, contaminada o sucia), desempeña un papel importante la virulencia del microorganismo contaminante, que viene determinada por su capacidad para fijarse e invadir el tejido y las características del entorno. *S. aureus,* gracias a un amplio abanico de proteínas de superficie capaces de fijarse a diferentes proteínas de la matriz extracelular (colágeno, fibrinógeno, etc.) y la producción de exotoxinas (hemolisinas, proteasas, etc.), es el agente etiológico más frecuente de la ILQ, particularmente después de un procedimiento quirúrgico limpio. Algunos factores locales como la isquemia, la necrosis tisular o la colocación de un material extraño (p. ej., prótesis) favorecen el crecimiento bacteriano y dificultan la acción del sistema inmunitario y la profilaxis antibiótica. En estas circunstancias, inóculos más reducidos y/o microorganismos con una menor capacidad patogénica pueden producir infección. Un ejemplo es *Staphylococcus epidermidis,* que a pesar de tener una reducida capacidad invasiva es el principal agente etiológico de las infecciones relacionadas con la colocación de cuerpos extraños (p. ej., material ortopédico, prótesis mamaria).

Los factores dependientes del paciente que determinan un mayor riesgo de infección de la herida quirúrgica son aquellos que afectan al funcionamiento del sistema inmunitario, último responsable de erradicar los microorganismos que contaminan la herida (edad avanzada, desnutrición, hipoalbuminemia, obesidad, tabaquismo, diabetes mellitus, neoplasia activa o tratamiento inmunodepresor). Además del estado inmunitario, otro factor de riesgo establecido es el ser portador nasal de *S. aureus*. El 20%-40% de la población es portadora de *S. aureus* en la fosa nasal y varios trabajos han documentado que estos pacientes tienen un riesgo significativamente superior de padecer infección quirúrgica (de la herida o de otra localización) por este mismo microorganismo.

Etiología

La mayoría de las infecciones relacionadas con el lugar quirúrgico se producen como consecuencia de la contaminación del lecho quirúrgico durante la intervención. En procedimientos limpios, el origen más frecuente de los microorganismos que contaminan la herida es la flora endógena de la piel del paciente (estafilococo coagulasa negativo, *S. aureus*) o de las mucosas atravesadas, en estos casos, con mayor frecuencia, infecciones polimicrobianas (bacilos gramnegativos y microorganismos anaerobios). Es preciso tener en cuenta que la flora habitual de la piel y mucosas puede variar en pacientes con enfermedades crónicas (p. ej., diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, sometidos a tratamiento con citostáticos) o tratados con antibióticos. Dado que cada vez es mayor el número de pacientes intervenidos con alguna de estas circunstancias, ello podría explicar el incremento de infecciones causadas por bacterias resistentes (*S. aureus* resistente a meticilina, enterobacterias BLEE, *P. aeruginosa*) o *Candida* spp.

Clasificación y cuadro clínico de las infecciones del lugar quirúrgico

Las ILQ se clasifican en incisionales y de órgano/espacio. Las infecciones incisionales pueden ser superficiales (afectan sólo a la piel o el tejido subcutáneo) o profundas que afectan a partes blandas profundas (fascias y/o músculos). Las infecciones de órgano/espacio implican la afectación de cualquier sitio anatómico relacionado con la intervención, a excepción de la zona de incisión, las fascias y músculos (p. ej., meningitis después de una intervención quirúrgica electiva sobre el sistema nervioso o una mediastinitis después de una revascularización coronaria). Las infecciones de órgano/espacio representan un tercio de las ILQ, pero son responsables de más del 90% de las muertes relacionadas con esta infección.

Las ILQ se manifiestan con signos inflamatorios locales y fiebre, generalmente a partir de tercer día y dentro de los primeros 10 días del curso postoperatorio. En caso de infecciones profundas secundarias a una dehiscencia de la sutura (p. ej., intervención digestiva) los signos de infección local de la herida quirúrgica pueden estar ausentes y en estos casos es necesario realizar exploraciones complementarias para identificar la presencia de colecciones en el lecho quirúrgico. La aparición de fiebre durante las 24 h posteriores a la cirugía, por lo general, es atribuible a la liberación de pirógenos durante la agresión quirúrgica y raras veces es debida a una infección. Una excepción a esta regla son las infecciones producidas por *Streptococcus pyogenes* o *Clostridium perfringens* (gangrena gaseosa) que se pueden presentar pocas horas después de la intervención quirúrgica o traumatismo y tienen un curso rápidamente progresivo y si no se inicia un tratamiento precoz, la mortalidad es muy elevada.

Una forma poco frecuente pero grave de presentación de la infección de herida quirúrgica es la *gangrena sinergística de Meleney.* Es más frecuente en heridas abdominales y se inicia como un área eritematosa alrededor del margen de la incisión que posteriormente se ulcera, con bordes necróticos que progresan lentamente y producen dolor intenso. Si no se trata, mediante exéresis del tejido necrótico, puede producir áreas de ulceración muy extensas. Suele ser una infección polimicrobiana con participación de estreptococos anaerobios, *S. aureus* y ocasionalmente bacilos gramnegativos.

Los CDC desarrollaron unos criterios ampliamente utilizados para definir la ILQ en estudios de vigilancia epidemiológica. Estos criterios hacen referencia a las ILQ que se producen dentro de los primeros 30 días después de la intervención quirúrgica o dentro del primer año en caso de implantación de un material protésico (p. ej., prótesis

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

articular). Los criterios que definen una ILQ son: 1) un exudado purulento a través de la herida quirúrgica; 2) un cultivo positivo de una muestra líquida obtenida de una zona de la herida quirúrgica que estaba previamente cerrada; 3) que a juicio del cirujano responsable la herida esté infectada, y 4) cuando es preciso abrir de nuevo la herida quirúrgica.

Tratamiento

El tratamiento de las infecciones superficiales se basa en el drenaje de la colección supurada mediante la reapertura de toda o parte de la herida, lavado con suero fisiológico y cierre de la herida por segunda intención. El tratamiento de las infecciones profundas requiere en muchas ocasiones la reintervención para drenar la colección o reparar la complicación que ha ocasionado la infección (p. ej., dehiscencia de sutura o fístula bronquial). No se ha comprobado que los lavados con antisépticos o antibióticos aceleren la curación de heridas infectadas. Aunque en infecciones superficiales de pequeño diámetro puede no ser necesario realizar tratamiento antibiótico, en general es necesario iniciarlo inmediatamente después de tomar muestras para cultivo. La elección del antibiótico se realiza en función de la etiología más probable y se adapta posteriormente al resultado del antibiograma. Dado el incremento de infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), enterobacterias productoras de BLEE, *P. aeruginosa* o *Candida* spp., la elección del tratamiento antibiótico empírico debe considerar el riesgo de padecer infección por estos microorganismos. El principal factor de riesgo, común a todos ellos, es haber recibido tratamiento antibiótico durante el mes previo a la infección, especialmente si el tratamiento ha sido prolongado y con antibióticos de amplio espectro. Los pacientes con insuficiencia renal crónica, diabéticos insulinodependientes, ancianos procedentes de residencias o centros sociosanitarios o con ingresos hospitalarios durante los 3 meses previos a la intervención, son con mayor frecuencia portadores nasales de SARM, por lo que el riesgo de padecer infección por este microorganismo es mayor. En estas situaciones y especialmente si el paciente tiene una infección grave debe emplearse un tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro.

En general, las infecciones superficiales de herida quirúrgica pueden ser tratadas por vía oral con amoxicilina-ácido clavulánico o clindamicina (siempre que no se sospeche un bacilo gramnegativo) o una fluoroquinolona en caso de alergia a la penicilina. En infecciones profundas de procedimientos quirúrgicos limpios debe considerarse el uso de cloxacilina o un glucopéptido, linezolid o daptomicina en caso de alta prevalencia de infección por estafilococos resistentes a meticilina y considerar la asociación con una cefalosporina de tercera generación sobre todo en caso de infección grave. Las infecciones que aparecen tras una intervención limpia-contaminada o contaminada se tratan empíricamente con cefalosporinas de tercera generación asociadas a metronidazol. En infecciones graves, pacientes con riesgo de infección por microorganismos resistentes o elevada prevalencia local de infección por estos microorganismos, se pueden utilizar, piperacilina-tazobactam, un carbapenem (de elección si se sospecha infección por enterobacterias productoras de BLEE) o tigeciclina (si no hay sospecha de *P. aeruginosa*) en caso de alergia a la penicilina. En pacientes reintervenidos en varias ocasiones e historia de tratamiento antibiótico prolongado, el riesgo de infección por microorganismos multirresistentes *(P. aeruginosa, Acinetobacter baumanii, Stenotrophomonas maltophila)* o *Candida* spp., especialmente tras una intervención quirúrgica digestiva, es alto, por lo que debe considerarse el uso empírico de antibióticos de amplio espectro, de acuerdo con la epidemiología habitual del centro, asociados a un antifúngico.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL

VIGILANCIA DE LAS INFECCIONES: MEDICIÓN DE LA FRECUENCIA DE LAS INFECCIONES RELACIONADAS CON LA ASISTENCIA SANITARIA

El proceso de identificación y control de las IRAS requiere: a) la definición de las categorías y localizaciones de la infección; b) la búsqueda sistemática de los casos (pacientes infectados) y recogida de datos de los mismos; c) la tabulación de estos datos; d) el análisis y su interpretación, y e) la comunicación de los datos relevantes a los comités o cargos designados para intervenir y tomar decisiones en el hospital. Uno de los problemas básicos en el proceso de colección de datos es identificar adecuadamente las fuentes de información más fiables para efectuar una vigilancia efectiva. Habitualmente se recurre a la revisión combinada de la historia clínica, los datos de laboratorio, las hojas de tratamiento y a la información proporcionada por el personal sanitario que atiende a los pacientes para lograr la máxima sensibilidad y especificidad en la medición de la frecuencia de dicha infección.

Se pueden diseñar y llevar a cabo estudios de prevalencia que muestran lo que sucede en un período de tiempo concreto (p. ej., 1 día, 1 semana), bien en un área determinada o en todo el centro sanitario. Este tipo de estudios alcanza cierto valor comparativo si se efectúa de forma seriada (varias veces al año o varios años consecutivos). Un ejemplo notable lo constituye el proyecto EPINE (Encuesta de Prevalencia de Infección Nosocomial en España), desarrollado desde 1990 en todo el Estado español (figs. 306-1 y 306-2). Este estudio incluye en la actualidad a 269 hospitales españoles y más de 55 000 pacientes

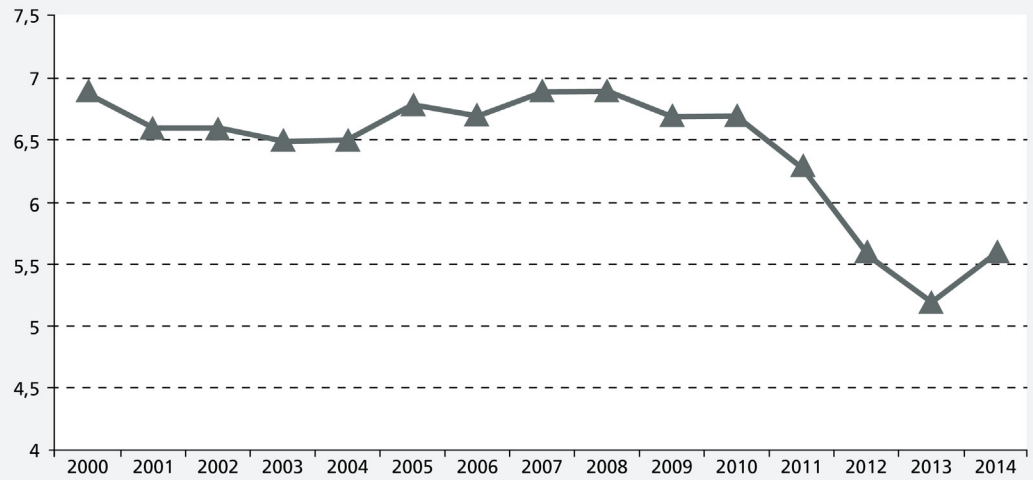


Figura 306-1 Evolución de la prevalencia de pacientes con infección relacionada con la asistencia sanitaria (IRAS) registrada en los hospitales españoles. Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en España (EPINE). Período 2000-2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

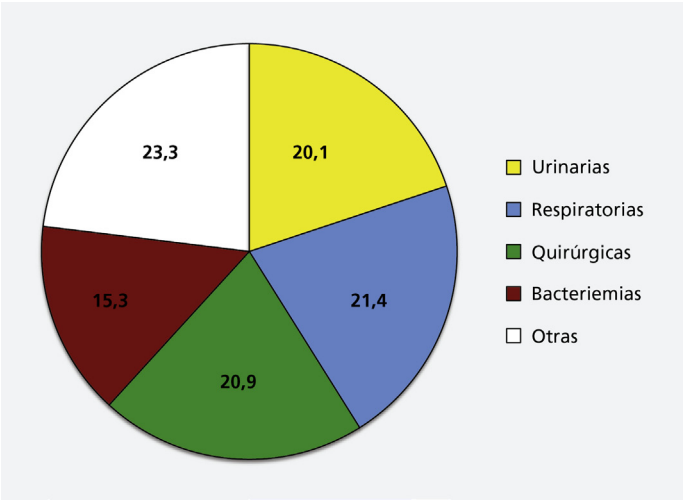


Figura 306-2 Localización de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria en los hospitales españoles (distribución porcentual). Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en España (EPINE). Año 2014.

anuales. Si se pretende obtener una visión más continuada de lo que sucede, debe plantearse un estudio de *incidencia,* que puede tener no obstante una duración limitada en el tiempo (p. ej., 1 año, 3 meses, etc.) o en el número de casos a recoger (p. ej., 100 casos de una misma intervención quirúrgica). Existen varios modelos de estudios de incidencia, algunos de ellos desarrollados a nivel local (Estudio de Vigilancia de Infección Nosocomial en Cataluña [VINCAT]), nacional (*National Nosocomial Infections Surveillance System* [NNIS] en EE. UU.) o internacional (estudio HELICS en la Unión Europea). Este tipo de estudios, más fiables, son más costosos y requieren más personal, por lo que suelen realizarse sólo sobre algún tipo de infección particular (p. ej., bacteriemia) o en una sola área (p. ej., UCI) o sobre un grupo de pacientes o procedimientos de alto riesgo (identificados previamente). Para conseguir la mejor prevención y el mayor control posible de las IRAS es necesario que se organicen diversos tipos de actividades, adaptadas a la realidad local específica. Los centros sanitarios deben disponer de un sistema de vigilancia epidemiológica que les permita conocer los niveles endémicos de infección y los microorganismos causales así como su patrón de resistencia a los diferentes antimicrobianos. Se recomienda habitualmente que todos los centros obtengan periódicamente los siguientes indicadores básicos: tasa de IRAS global del centro, tasa de IRAS por áreas o servicios, tasa de infección quirúrgica, tasa de infección en procedimientos quirúrgicos limpios, distribución porcentual de las IRAS según las principales localizaciones y distribución de los principales microorganismos aislados y sus determinantes de resistencia.

REVISIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS RELACIONADOS CON EL CONTROL DE INFECCIONES EN EL HOSPITAL

Para garantizar la máxima seguridad y calidad de la asistencia proporcionada es necesario redactar, aprobar y revisar periódicamente los protocolos normalizados de trabajo que aborden aquellos procedimientos que supongan un riesgo significativo para el desarrollo potencial de IRAS (p. ej., higiene de manos, colocación y cuidado de catéteres, preparación preoperatoria, circuitos de circulación en quirófanos, procedimientos y controles de esterilización o exámenes de salud para empleados).

Es especialmente importante que en todos los centros sanitarios (incluidos los equipos de atención primaria básica) existan protocolos normalizados de trabajo que sirvan para establecer y mantener las precauciones estándar, así como las medidas de aislamiento requeridas para determinar la actitud con los enfermos que presentan determinadas enfermedades transmisibles. Las denominadas *precauciones estándar* deben aplicarse a todos los pacientes atendidos en los centros sanitarios, independientemente de cuál sea su diagnóstico, puesto que todos los pacientes son potenciales portadores de microorganismos resistentes y su cumplimiento constituye la primera estrategia para un control satisfactorio de las IRAS. Entre estas precauciones están las siguientes:

- *Higiene de manos.* La higiene de manos de manos debe realizarse antes de colocarse y después de quitarse los guantes, entre contactos con diferentes pacientes y entre diferentes procedimientos realizados en un mismo paciente. La campaña de la OMS *Un cuidado más limpio es un cuidado más seguro (Clean Care is Safer Care)* identifica los denominados *cinco momentos para la higiene de manos:* 1) antes de entrar en contacto con el paciente; 2) antes de realizar cualquier procedimiento limpio o aséptico; 3) tras la exposición a fluidos o secreciones orgánicas; 4) tras entrar en contacto con el paciente, y 5) después de haber entrado en contacto con los objetos, materiales o dispositivos que rodean al paciente, Actualmente, las soluciones alcohólicas se consideran el método de elección para realizar la higiene de las manos en la práctica totalidad de las situaciones por su eficacia, tolerancia, facilidad y rapidez de uso. En el cuadro 306-2 se enumeran los pasos que deben seguirse para el lavado higiénico de manos, la antisepsia y la fricción con soluciones alcohólicas.
- *Uso de guantes* antes de entrar en contacto potencial con sangre, fluidos orgánicos, secreciones, excreciones o material que contenga estos productos, membranas mucosas y piel no intacta. Los guantes deben retirarse inmediatamente después de utilizarlos y lavarse las manos a continuación. Deben cambiarse para atender a otro paciente y para los diferentes procedimientos que se realizan sobre el mismo paciente.
- *Uso de bata limpia* para protegerse durante procedimientos que pueden generar salpicaduras de sangre, fluidos corporales, secreciones

Cuadro 306-2 Pasos del lavado higiénico, del lavado antiséptico de manos y de la fricción con solución alcohólica

LAVADO HIGIÉNICO DE MANOS
Mojar las manos abundantemente
Aplicar jabón neutro con dosificador
Friccionar las manos durante 15-30 s
Aclarar con agua abundante
Secar con toalla de un solo uso
Si el grifo no dispone de mecanismo accionado con el codo o la rodilla, debe cerrarse con la toalla antes de tirarla

LAVADO ANTISÉPTICO DE MANOS
Mismo procedimiento que en el lavado higiénico de manos, excepto por el empleo de jabón antiséptico en lugar de jabón neutro

FRICCIÓN CON SOLUCIÓN ALCOHÓLICA
Las manos no deben estar visiblemente sucias
Aplicar entre 3 y 5 mL del producto en la palma de la mano
Friccionar las manos y los dedos durante 15 s
Dejar secar espontáneamente

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 306-3 Normas comunes para todos los tipos de aislamientos

- La habitación ha de ser individual, con lavabo y cuarto de baño
- La puerta de la habitación ha de estar cerrada, con un cartel informativo en la puerta sobre el tipo de aislamiento a que está sometido el paciente
- Se debe proceder al lavado de manos al salir de la habitación
- La ropa limpia y el equipo de protección deben estar fuera de la habitación. Después de utilizarse se depositarán en una bolsa dentro de la habitación
- El material clínico reutilizado ha de ser de uso exclusivo para cada paciente
- Diariamente deben limpiarse y desinfectarse todas las superficies de la habitación con una solución de aldehídos al 1% o con una solución de lejía que contenga un 0,1% de cloro libre

Cuadro 306-4 Grados de eficacia de las recomendaciones destinadas a prevenir y controlar la infección hospitalaria

GRADO I (EFICACIA COMPROBADA)
- Esterilización
- Lavado de manos
- Técnica aséptica de inserción de los dispositivos, limitación del período de uso, sistemas cerrados y programas de vigilancia (sonda vesical, catéter vascular, tubo traqueal)
- Buena técnica quirúrgica y prácticas asépticas en el quirófano
- Profilaxis antibiótica preoperatoria
- Vigilancia del equipo de asistencia respiratoria

GRADO II (EFICACIA LÓGICA, SUGERIDA POR LA EXPERIENCIA O POR EXTRAPOLACIÓN)
- Procedimientos de aislamiento
- Educación e información

GRADO III (EFICACIA DUDOSA O DESCONOCIDA)
- Desinfección del suelo, las paredes y los fregaderos
- Luz ultravioleta
- Flujo de aire laminar
- Profilaxis preoperatoria en intervenciones limpias (excepto en caso de colocación de un implante)
- Control sistemático de las instalaciones
- Filtros intravenosos terminales

o excreciones. Para mejorar la higiene, se recomienda el empleo de batas de manga corta y no llevar ningún tipo de complemento (p. ej., pulseras, reloj o anillos) por debajo del codo *(bare below elbow).*

- *Uso de mascarilla* con protección ocular para proteger las mucosas oral, nasal y ocular del personal sanitario durante procedimientos que puedan ocasionar salpicaduras de sangre, fluidos corporales, secreciones o excreciones.
- *Uso exclusivo para cada paciente* del material para su higiene personal.
- *Medidas de aislamiento* para evitar las infecciones acordes con sus mecanismos de transmisión específicos (por aire, por gotas y por contacto) que incluyen unas normas comunes (cuadro 306-3) y otras adicionales para cada uno de ellos. Las medidas de aislamiento para evitar la transmisión por aire tienen por objeto evitar la transmisión de microorganismos contenidos en partículas inferiores a 5 μm de diámetro que proceden de las vías aéreas del enfermo y que pueden quedar suspendidas en el ambiente Se aplica frente a enfermedades como tuberculosis respiratoria, varicela, sarampión y herpes zóster. Incluyen, además de las medidas del cuadro 306-3, las siguientes: a) habitación con sistema de ventilación con presión negativa; b) restricción de visitas; c) utilización de mascarilla de protección con filtro para el personal sanitario (la única excepción es para la varicela y el sarampión si el personal sanitario está inmunizado, en cuyo caso no es necesaria la mascarilla), y d) colocación de mascarilla quirúrgica al paciente cuando deba ser trasladado a otros servicios. Las medidas de aislamiento para evitar la transmisión por gotas tienen por objeto evitar la transmisión de microorganismos contenidos en las partículas superiores a 5 μm de diámetro que se generan al toser, estornudar, hablar o al practicar determinados procedimientos como aspirados o broncoscopia. Se aplican frente a enfermedades como la gripe, meningitis por *H. influenzae* y *Neisseria meningitidis,* parotiditis, tos ferina y difteria faríngea, entre otras. Incluyen, además de las medidas del cuadro 306-3, las siguientes: a) uso de mascarilla quirúrgica por parte del personal sanitario y de los visitantes, y b) colocación de mascarilla quirúrgica al paciente cuando deba ser trasladado a otros servicios. Las medidas de aislamiento para evitar la transmisión por contacto tienen por objeto evitar la transmisión de microorganismos a través de las manos, ya sea por contacto directo o a través de un objeto inanimado. Se aplican particularmente para evitar la diseminación de bacterias multirresistentes, *Clostridium difficile,* infecciones entéricas cuya dosis infectiva es baja (shigelosis, hepatitis A) o conjuntivitis vírica, entre otras. Incluyen, además de las medidas del cuadro 306-3, las siguientes: a) guantes al entrar en la habitación y su retirada antes de salir; b) evitar el contacto con superficies potencialmente contaminadas inmediatamente después de retirarse los guantes; c) mientras se atiende a los enfermos los guantes deberán cambiarse siempre que se entre en contacto con material altamente contaminado; d) se utilizará una bata limpia siempre que se tenga que entablar contacto con el paciente, que se retirará antes de salir de la habitación, y e) la limpieza de la habitación deberá hacerse dos veces al día con una solución de aldehídos al 1%; el material de limpieza es de uso exclusivo. Camillas, sillas de ruedas y grúas que hayan tenido contacto con el paciente en sus traslados deberán limpiarse y desinfectarse con una solución de aldehídos al 1%.

Pretender lograr la eliminación o la erradicación de las IRAS es imposible. Sin embargo existen procedimientos, recomendaciones y técnicas de efectividad y rentabilidad demostradas, que permiten reducir y controlar razonablemente estas infecciones, por lo que su aplicación debería extenderse a todos los centros y sistemas sanitarios. En el cuadro 306-4 se exponen los grados de eficacia, clásicamente establecidos, de las diversas recomendaciones dirigidas a controlar las IRAS.

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN QUIRÚRGICA

Las medidas de prevención de la ILQ están dirigidas a reducir la contaminación bacteriana durante la intervención quirúrgica y cabe agruparlas en: 1) medidas a aplicar al paciente; 2) aspectos de la técnica quirúrgica; 3) correcta aplicación de las medidas de higiene por parte del personal sanitario, y 4) profilaxis antibiótica.

La aplicación de antisépticos sobre la piel (intervención quirúrgica limpia) es una medida universalmente aceptada. El antiséptico más adecuado es la clorhexidina, que ha demostrado mejores resultados que los derivados del yodo. El afeitado del pelo de la zona que se va a intervenir es frecuente, al objeto de facilitar el trabajo al cirujano. Sin embargo, el depilado se ha asociado a mayor riesgo de infección, especialmente cuando se emplean maquinillas de afeitar. Algunos estudios han demostrado mejores resultados con máquinas depilatorias o con el uso de cremas. Un control estricto, durante la intervención, de parámetros como la glucemia, la temperatura corporal o la saturación de oxígeno, reducen el riesgo de infección. El lavado corporal con clorhexidina y la descolonización nasal con mupirocina reducen de forma significativa el riesgo adicional asociado al estado de portador nasal de *S. aureus,* lo que indica la conveniencia de documentar este estado de portador como parte de la preparación prequirúrgica de todo paciente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Una buena técnica quirúrgica comprende una tracción cuidadosa de los tejidos, hemostasia eficaz, retirada todo el tejido necrótico, reducción del espacio muerto y el cierre de la herida sin tensión.

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA PERIOPERATORIA

La profilaxis antibiótica está indicada en intervenciones limpias con colocación de un implante o en pacientes con alto riesgo de infección y en intervenciones limpias-contaminadas y contaminadas. Es controvertida su indicación en procedimientos quirúrgicos limpios sin implante (herniorrafia simple, mastectomía) en pacientes de bajo riesgo, ya que las medidas de asepsia habituales permiten obtener índices de infección muy bajos. Los fundamentos de la profilaxis antibiótica son: 1) el antibiótico seleccionado debe ser activo frente a los microorganismos que con mayor frecuencia causan infección, teniendo en cuenta la epidemiología de cada centro; 2) es necesario alcanzar una concentración de antibiótico elevada durante toda la intervención quirúrgica y para ello el mejor momento para su administración es entre 15 y 60 min antes de la incisión (inducción anestésica), por vía i.v. y en dosis altas, en el límite superior del intervalo terapéutico (p. ej., 2 g de cefazolina), y repitiendo la dosis de antibiótico en función de la semivida de eliminación del antibiótico o cuando se haya producido una pérdida de sangre mayor de 1,5 L, y 3) la administración de una dosis preoperatoria sería suficiente, si bien este punto no está bien establecido y muchas guías mantienen una duración de 24 h. En todo caso, en procedimientos de menos de 4 h de duración se recomienda una sola dosis de antibiótico. Si la intervención dura 4 h o más, es necesario repetir la dosis cada dos semividas del antibiótico empleado (p. ej., cefazolina cada 2-3 h). Los antibióticos más empleados son las cefalosporinas de primera o segunda generación (cefazolina o cefuroxima) gracias a su actividad frente a estafilococos, estreptococos y bacilos gramnegativos. En aquellas intervenciones en las que hay exposición a microorganismos anaerobios es preferible el uso de cefalosporinas de segunda generación con actividad frente a estos agentes patógenos (cefoxitina o cefotetán). En pacientes con alergia importante a la penicilina, puede emplearse vancomicina, teicoplanina o clindamicina para cubrir microorganismos grampositivos, gentamicina, aztreonam o una fluoroquinolona para gramnegativos y metronidazol para gérmenes anaerobios. En centros donde la incidencia de infección por SARM es superior al 10% y en portadores nasales, se recomienda el uso de un glucopéptido (vancomicina o teicoplanina).

INFECCIONES RELACIONADAS CON LA ASISTENCIA SANITARIA Y EL DISEÑO, OBRAS Y MANTENIMIENTO DE LAS INSTALACIONES SANITARIAS

Aunque el medio inanimado no contribuye en gran medida al desarrollo de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, se han descrito múltiples brotes hospitalarios de infección por algunos microorganismos, como *Legionella* o *Aspergillus,* relacionados con el mismo, especialmente en situación de obras para modificación o renovación de estructuras. En estos casos, los medios de transmisión son básicamente el aire y el agua, aunque hay también brotes descritos relacionados con ropa, almacenamiento y dispensación de alimentos o material sanitario, por ejemplo. Para su correcta prevención y control es necesario revisar y actualizar periódicamente los protocolos normalizados de trabajo y las recomendaciones relativas al diseño estructural y de mantenimiento de los centros sanitarios, como son las habitaciones de ambiente protegido, los quirófanos, los sistemas de aire acondicionado, los depósitos y sistemas de distribución de aguas, los procesos de almacenamiento y circuitos de distribución de ropa, material y alimentos. Es importante que los responsables de la prevención y control de las IRAS sean siempre debidamente informados y con la antelación suficiente de cualquier obra o reparación que el Departamento de Infraestructuras o Mantenimiento del centro planifique, para poder realizar una evaluación conjunta del riesgo potencial que dichas acciones pueden suponer para los pacientes y el personal del hospital y establecer las medidas preventivas y de control más razonables y factibles en cada caso.

REVISIÓN DEL EMPLEO DE LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS Y VALORACIÓN DE SUS PATRONES DE RESISTENCIA

La correlación de los patrones de resistencia con el empleo de antibióticos específicos y el tipo de microorganismo más probablemente aislado en un área o infección particular deben constituir la base de una serie de recomendaciones prácticas en el momento de elegir un tratamiento frente a un proceso infeccioso concreto. La educación continuada y la revisión periódica de la utilización de antibióticos son, con gran probabilidad, más útiles que una política exclusivamente restrictiva, que en ciertos aspectos debe también considerarse.

BROTES Y EPIDEMIAS DE INFECCIONES RELACIONADAS CON LA ASISTENCIA SANITARIA

Un brote o una epidemia se definen como un aumento significativo del número de casos de IRAS localizado en tiempo y espacio. Los conceptos que lo definen son inherentes al método epidemiológico básico: persona, lugar y tiempo. Es preciso identificar e investigar sin demora cualquier posible brote o epidemia, dada su importancia potencial en lo que respecta a la morbilidad del paciente y a los costes para la institución. Los términos *brote* y *epidemia* son intercambiables. En general, y por razones de prudencia y para evitar en lo posible una situación de alarma social se emplea el término *brote,* traducción del inglés *outbreak,* dado que *epidemia* suele comportar una connotación o percepción social más negativa.

Detectar un brote de IRAS no es sencillo. Las fuentes iniciales de información pueden no ser especialmente obvias o fiables en algunos casos. Por ello, el primer paso es comprobar si se está ante un aumento real de casos o bien ante algún artefacto que distorsiona los mismos (cambios en las definiciones, cambios en las pruebas diagnósticas, cambios en la población objeto de vigilancia). Suele recurrirse a la comparación de los datos basales (si se dispone de ellos) en un período anterior (habitualmente 6 meses) con los datos actuales que permiten sospechar el brote. Si el aumento es estadísticamente significativo, la probabilidad de que el aumento se deba al azar es inferior al 5%, por lo que la situación merece ser analizada. Tampoco es descartable que en algunas ocasiones el supuesto brote se deba en realidad a una contaminación o error en los resultados microbiológicos, situación que se denomina *seudobrote.*

Ante la sospecha fundada de un posible brote de IRAS es necesario planificar bien la investigación a desarrollar, que debe ser ordenada, rápida, flexible y a la vez sistemática. En primer lugar hay que informar a los profesionales sanitarios y departamentos implicados en el problema y formar un equipo de control, que debe incluir personal especializado en el control de IRAS. Es importante definir bien los criterios de caso y elaborar un formulario que permita recoger los principales datos demográficos, clínicos y microbiológicos que serán la base para confirmar o no la existencia de un brote (p. ej., epidemiología molecular y análisis de la clonalidad de los microorganismos aislados) y permitirá realizar el seguimiento de los nuevos casos para trazar la curva epidémica. Al finalizar la recopilación de estos datos, se debe estar en condiciones de realizar un primer análisis descriptivo que permita formular una (o varias) hipótesis sobre el posible foco y mecanismo de transmisión. Con estas hipótesis (e incluso en ausencia de ellas) es necesario recordar que el objetivo principal del equipo de control es recomendar y poner en práctica una serie de medidas destinadas a frenar la transmisión y controlar el brote. Estas medidas deben ser constantemente actualizadas, revisadas, confirmadas o rectificadas si procede a la vista de la situación evolutiva del brote. Durante la investigación de un brote, es recomendable (y en algunos casos preceptivo legalmente) enviar información básica, veraz y precisa a toda la organización, tanto a profesionales sanitarios como a pacientes y familiares (los rumores e inexactitudes son muy frecuentes y fáciles de propagar en los centros sanitarios), así como a las autoridades competentes en materia de salud pública. La transparencia y la capacidad de rendir cuentas son dos características básicas para superar con éxito estas situaciones. En algunos casos la información trasciende a los medios de comunicación pública, por lo

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

que es necesario tener un buen plan de comunicación y determinar quiénes deben ser los portavoces de la institución en estos casos. Se debe redactar periódicamente un informe sobre la investigación del brote, que una vez controlado este servirá como informe final, en el que se describan el brote propiamente dicho, las intervenciones realizadas y su efectividad, así como las acciones para reducir el riesgo en el futuro y prevenir o controlar mejor un posible nuevo brote de IRAS.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bode LG, Kluytmans J, Wertheim HF, Bogaers D, Vandenbroucke-Grauls ChM, Roosendaal R, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of Staphylococcus aureus. N Engl J Med 2010;362:9-17.

Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health-Syst Pharm 2013;70:195-283.

Centers for Disease Control and Prevention. Healthcare associated infections. Disponible en: http://www.cdc.gov/hai/ (Acceso el 31 de mayo de 2015.)

Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Informe EPINE 2014. Disponible en: http://hws.vhebron.net/epine/ (Acceso el 31 de mayo de 2015.)

VINCAT (Programa de Vigilancia de la Infección Nosocomial en Cataluña). Disponible en: http://vincat.gencat.cat/ca/ (Acceso el 31 de mayo de 2015.)

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES RELACIONADAS CON EL USO MÉDICO DE MATERIAL PROTÉSICO

Capítulo 307

J. Rodríguez Baño | J. Ariza Cardenal

El uso de dispositivos artificiales y prótesis se ha convertido en uno de los paradigmas de la medicina moderna y las infecciones están entre las complicaciones más frecuentes y graves relacionadas con su implantación y funcionamiento.

ETIOPATOGENIA

Los microorganismos pueden llegar a la superficie de una prótesis en el momento de la implantación (que es lo más frecuente) o posteriormente, por contigüidad o por vía hematógena. Por ello es frecuente que se clasifiquen en infecciones precoces y tardías. Los microorganismos causales más frecuentes se muestran en la tabla 307-1.

Estas infecciones tienen como características comunes su tendencia a la cronicidad y a la recidiva a pesar del tratamiento antimicrobiano. Esto se debe a que los microorganismos se adhieren a la superficie protésica y forman una biopelícula, estructura multicelular en la que las bacterias forman densos agregados incluidos en una matriz extracelular y adquieren un fenotipo no replicativo. La biopelícula confiere a las bacterias protección frente a los mecanismos defensivos del hospedador y los antimicrobianos, la mayoría de los cuales presentan una actividad muy reducida en la misma.

En la biopelícula predomina la permanencia sobre la expresión de factores de virulencia, por lo que estas infecciones pueden no presentar signos sistémicos de infección. Sin embargo, eventualmente pueden desprenderse bacterias, para pasar a un estado planctónico e inducir una respuesta inflamatoria sistémica.

IMPLICACIONES DIAGNÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS

Algunos de los microorganismos causales más frecuentes son parte de la flora cutánea normal y potenciales contaminantes de muestras microbiológicas; el ejemplo paradigmático es *Staphylococcus epidermidis.* Por esto suele exigirse su aislamiento en más de una muestra, lo que incluye (si se ha retirado) el cultivo del propio material protésico.

El tratamiento de estas infecciones requiere frecuentemente la retirada del biomaterial. Sin embargo, esto puede ser difícil o constituir un inconveniente, por lo que se investigan otras estrategias para conseguir la curación, manteniendo el biomaterial. Estas estrategias han mostrado un porcentaje de éxitos razonable para determinados tipos de infecciones en situaciones clínicas particulares.

INFECCIONES ASOCIADAS A CATÉTERES INTRAVASCULARES

CONCEPTO

Las infecciones asociadas al uso de catéteres intravasculares (CIV), y en particular la bacteriemia, figuran entre las infecciones nosocomiales más frecuentes. Los catéteres venosos centrales se mantienen durante largos períodos de tiempo y son responsables de la mayoría de las infecciones asociadas a los CIV, sin embargo, en los últimos años se ha alertado sobre el riesgo de infección de los CIV periféricos si se prolonga su uso. Cuando se necesita un acceso vascular de larga duración, el catéter venoso central puede ser implantado quirúrgicamente, en forma de puerto subcutáneo o con trayecto subcutáneo *(catéter tunelizado)* que protege de la migración de bacterias desde el exterior, con reducción de la frecuencia de complicaciones infecciosas.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las tres vías principales por las que se colonizan los CIV son:

1. *Vía extraluminal.* Desde el punto de inserción del catéter en la piel, los microorganismos avanzan por la superficie externa del catéter hasta la punta.
2. *Vía intraluminal.* Los microorganismos progresan por el interior del catéter desde la conexión entre este CIV y el equipo de infusión o del propio líquido de infusión.
3. *Vía hematógena.* Menos frecuente, en ella la punta del catéter se coloniza en el curso de una bacteriemia de otro origen.

Los microorganismos que con mayor frecuencia producen infección asociada al uso de CIV se muestran en la tabla 307-1.

CUADRO CLÍNICO

La infección local de un CIV se puede manifestar como enrojecimiento, induración y salida de material purulento por el punto de inserción en la piel; estos signos son poco frecuentes en la infección de la punta del catéter. El signo más frecuente de la bacteriemia relacionada con infección de un CIV es la fiebre persistente o al usar el catéter, sin otro foco aparente de infección. Los casos más graves pueden acompañarse de sepsis.

DIAGNÓSTICO

Su diagnóstico se basa en la sospecha clínica ante signos locales o generales de infección. La confirmación de este diagnóstico conlleva,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 307-1 Agentes etiológicos más frecuentes (porcentaje) en infecciones relacionadas con material protésico

	CATÉTERES VASCULARES	PRÓTESIS VALVULARES*	PRÓTESIS ARTICULARES	DERIVACIONES DE LCR
Estafilococos coagulasa negativos	40-55	55-65	20-35	45-65
Staphylococcus aureus	5-10	30-40	20-35	10-30
Enterococcus	2-5	5-15	5	< 5
Streptococcus	< 2	1-10	5-10	< 1
Bacilos gramnegativos	15-25	10-15	5-20	10-20

*Infecciones precoces.
LCR: líquido cefalorraquídeo.

habitualmente, la retirada del catéter. Sin embargo, se estima que más del 70% de los CIV retirados por sospecha de infección son estériles y por tanto innecesariamente extraídos, por lo que es importante la búsqueda de métodos que permitan el diagnóstico sin la retirada del mismo. Las técnicas diagnósticas de infección del CIV con y sin retirada del catéter se muestran en la tabla 307-2. Las más usadas en la práctica diaria son el método semicuantitativo de Maki y el tiempo diferencial de crecimiento de los hemocultivos.

TRATAMIENTO

El tratamiento de una infección asociada a un CIV consiste en su retirada en la mayoría de los casos. Esta maniobra puede ser suficiente en caso de microorganismos poco virulentos. Sin embargo, si persiste la clínica de infección o si el catéter no se ha retirado debe iniciarse un tratamiento antibiótico que cubra estafilococos (en general, vancomicina) y bacilos gramnegativos, como *Pseudomonas aeruginosa,* que debe revisarse con los resultados microbiológicos. Para los estafilococos sensibles, cloxacilina intravenosa es el tratamiento de elección. Las infecciones por *Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis* o *Candida* precisan de un tratamiento sistémico de al menos 10 a 14 días, la evaluación de complicaciones y un seguimiento posterior por el riesgo de infecciones metastásicas (osteomielitis, endocarditis). Las infecciones por otras bacterias deberán tratarse con antibióticos apropiados entre 5 y 7 días.

El tratamiento sin retirada de un catéter infectado puede plantearse, siempre que las circunstancias del paciente lo permitan, en el caso de CIV de difícil sustitución. Consiste en la combinación de un tratamiento sistémico con el «sellado» intraluminal *(antibiotic-lock).* Para ello, se sella repetidamente la luz del catéter con una alta concentración del antibiótico durante horas. Los mejores resultados se obtienen en infecciones causadas por estafilococos coagulasa negativos. En cualquier caso, la retirada de un CIV será obligada si este es fácilmente sustituible, el paciente presenta sepsis grave o *shock,* trombosis venosa, la infección está causada por un microorganismo de difícil tratamiento, existen metástasis sépticas o persiste la fiebre a las 48-72 h de iniciar el tratamiento. Asimismo, en todas las infecciones por *S. aureus* y *Candida* spp. se recomienda retirar el catéter.

INFECCIONES DE OTROS DISPOSITIVOS INTRAVASCULARES

PRÓTESIS VALVULARES

La incidencia de infección es del 0,1%-3% en el primer año. La infección protésica afecta habitualmente al anillo de implantación y puede extenderse (más en las aórticas) al miocardio adyacente y causar abscesos. La trombosis valvular es más frecuente en las mitrales. En las prótesis biológicas puede dañarse el tejido de las valvas. Las infecciones de prótesis valvulares se clasifican en precoces y tardías; las primeras se manifiestan antes de 1 año y se producen generalmente durante la intervención o en el postoperatorio inmediato. Los microorganismos causales más frecuentes se muestran en la tabla 307-1. Las infecciones tardías suelen ser secundarias a una bacteriemia originada en la piel, orofaringe, aparato digestivo o vías urinarias, como en las endocarditis nativas; la etiología es similar a la de estas.

La fiebre es el síntoma más constante. En el caso de microorganismos virulentos pueden presentarse con datos de sepsis grave o *shock.* La complicación más frecuente es la insuficiencia cardíaca por disfunción valvular. La extensión perivalvular aórtica puede causar bloqueo de la conducción. Las endocarditis tardías pueden ser clínicamente similares a las endocarditis nativas. Para el diagnóstico se utilizan los criterios de Duke modificados. Los hemocultivos son positivos en más del 90% de los casos, y su negatividad puede deberse a la administración reciente de antibióticos o a microorganismos que requieren medios diagnósticos específicos. El estudio ecocardiográfico transesofágico es de elección por tener mayor sensibilidad para el diagnóstico de endocarditis y de sus complicaciones.

Tabla 307-2 Métodos diagnósticos de la infección asociada al uso de catéteres intravasculares

	TÉCNICA MICROBIOLÓGICA	POSITIVIDAD[a]	OBSERVACIONES
Retirada del catéter	Técnicas de cultivo de la punta		
	Semicuantitativo	> 15 UFC/placa	Detección deficiente de la contaminación endoluminal
	Cuantitativo	> 103 UFC/mL	Detección conjunta de la contaminación extraluminal y endoluminal. Muy laboriosa
	Técnicas rápidas		
	Tinción de punta	—	Sólo aplicable a ciertos catéteres
Conservación del catéter	Tinción/cultivo		
	Punto de inserción	> 15 UFC/placa	Buen valor predictivo negativo. Deficiente valor predictivo positivo
	Frotis de conexión	> 15 UFC/placa	Buen valor predictivo negativo. Deficiente valor predictivo positivo
	Hemocultivos del CIV y periféricos	Véanse los criterios[b]	Los hemocultivos cuantitativos son muy laboriosos

[a]Número de colonias a partir del cual la técnica se considera diagnóstica de infección asociada al uso de un catéter.
[b]Para diagnosticar infección se precisa que el número de UFC/mL de la sangre extraída a través del catéter sea cinco o más veces superior al obtenido de la sangre extraída por vena periférica, o que su crecimiento se detecte, como mínimo, 2 h antes.
CIV: catéter intravascular; UFC: unidades formadoras de colonias.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Los pacientes con endocarditis protésica necesitan una vigilancia estrecha y una actitud terapéutica especializada médico-quirúrgica, ya que en la inmensa mayoría de los casos se requiere la sustitución valvular. A pesar de todo, la mortalidad es todavía de alrededor del 30%. El momento adecuado para la sustitución depende del contexto clínico, pero en el caso de aparición de insuficiencia cardíaca por disfunción valvular debe realizarse de manera rápida. La antibioticoterapia recomendada es similar a las endocarditis nativas, pero con una duración no menor de 6 semanas; en el caso de infecciones por *S. aureus,* la combinación de cloxacilina con daptomicina o gentamicina más rifampicina es la habitualmente recomendada, y en caso de cepas resistentes a la meticilina existe controversia; las guías más recientes aconsejan la vancomicina (en cepas con CMI ≤ 1,5 mg/L) o la daptomicina más cloxacilina o fosfomicina (en caso de alergia a betalactámicos); algunos datos experimentales y estudios no comparativos sugieren que el uso de daptomicina con fosfomicina o cloxacilina, o el de fosfomicina con imipenem más rifampicina podrían mejorar los resultados del tratamiento con vancomicina.

MARCAPASOS Y DESFIBRILADORES

La incidencia de infección de estos dispositivos es del 1%-5%, y el riesgo aumenta cuando se sustituye el generador. La infección puede ocurrir durante la implantación, como consecuencia de una erosión o decúbito y por vía hematógena. Suelen clasificarse en infecciones de la bolsa del generador y en infecciones de los electrodos (con o sin infección de bolsa); estas pueden acompañarse de endocarditis (los microorganismos causales se muestran en la tabla 307-1).

Las infecciones de la bolsa se manifiestan con síntomas inflamatorios locales y supuración. Si la causa es *S. aureus* no es infrecuente la bacteriemia. La fiebre es habitual en las infecciones de los electrodos; en estos casos, no son infrecuentes las lesiones pulmonares embolígenas; los hemocultivos suelen ser positivos. La ecocardiografía transesofágica presenta una sensibilidad muy superior a la transtorácica.

El tratamiento requiere la retirada de todo el sistema y su recolocación posterior. En caso de infección de los electrodos, la recolocación definitiva debe posponerse 6 semanas. La retirada de los electrodos puede ser difícil y requerir el uso de dispositivos intracavitarios láser o incluso la intervención quirúrgica abierta. El tratamiento antimicrobiano es similar al de la endocarditis protésica, aunque su duración pueda ser de sólo 10-14 días en el caso de infección limitada a la bolsa en ausencia de bacteriemia.

PRÓTESIS VASCULARES Y *SHUNT* INTRAHEPÁTICO PORTOSISTÉMICO TRANSYUGULAR

Las infecciones de prótesis arteriovenosas para hemodiálisis se encuentran en más del 5% de los pacientes, por lo que se prefieren las fístulas arteriovenosas naturales. Las infecciones de las prótesis femoropoplíteas y en especial las de las prótesis aórticas o aortofemorales son menos frecuentes pero conllevan una elevadísima mortalidad. Pueden complicarse con el desarrollo de fístula y hemorragia intestinal. El tratamiento consiste en la retirada del implante y su sustitución por homoinjertos criopreservados, vasos autólogos o *bypass* axilofemoral. El tratamiento antimicrobiano no está bien establecido; pueden seguirse las recomendaciones para infecciones protésicas valvulares. La duración debe individualizarse; a veces son necesarios tratamientos no inferiores a 3 meses si se sustituye un implante en la misma localización.

La endotipsitis o infección de *shunt* intrahepático portosistémico transyugular (TIPS, del inglés *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) se manifiesta en forma de bacteriemia persistente, y en general, suele responder a la administración de antibioticoterapia i.v. específica.

INFECCIONES ASOCIADAS A DISPOSITIVOS ORTOPÉDICOS

PRÓTESIS ARTICULARES

La incidencia de infección de prótesis articular es del 1%-3%; sin embargo, dado el número de prótesis que se colocan y la morbilidad y coste económico que conllevan, la trascendencia de estas infecciones es enorme. Se clasifican patogénicamente en infecciones posquirúrgicas precoces (≤ 3 meses tras la intervención), posquirúrgicas tardías o crónicas (> 3 meses) y hematógenas (en cualquier momento de la evolución). Las dos primeras se ocasionan durante la intervención o en el postoperatorio inmediato.

Las infecciones posquirúrgicas precoces están causadas sobre todo por *S. aureus,* estafilococos coagulasa negativos y BGN, y pueden ser polimicrobianas. Cursan frecuentemente con fiebre y signos inflamatorios de la articulación y supuración de la herida. Las tardías o crónicas son causadas más frecuentemente por microorganismos de baja virulencia, como estafilococos coagulasa negativos. Suelen cursar sin fiebre, con predominio de dolor articular y desarrollo de fístula. Las hematógenas se presentan como cuadros de artritis aguda, con signos inflamatorios locales y frecuentemente con fiebre; son causadas sobre todo por *S. aureus,* estreptococos, enterococos y BGN.

La elevación de las cifras de proteína C reactiva (PCR) es habitual y tiene un alto valor predictivo negativo, aunque es poco específica. La demostración de colecciones periprotésicas o de líquido articular mediante ecografía puede ser útil para el diagnóstico. Los distintos estudios que han evaluado técnicas con radioisótopos han encontrado valores de sensibilidad y especificidad muy variables. En algunos centros existe buena experiencia con el estudio anatomopatológico intraoperatorio de secciones de tejido congeladas. Ante un paciente con sospecha de infección precoz o hematógena deben realizarse cultivos del exudado de la herida y líquido articular. En las infecciones tardías, el cultivo del líquido articular es menos rentable, pero debe intentarse, así como considerar la práctica de una biopsia articular. Los cultivos del exudado de las fístulas no son de utilidad, dado su bajo valor predictivo (salvo cuando se aísla *S. aureus* repetidamente). En todos los casos es necesario realizar cultivos de múltiples muestras de tejido y exudados (entre tres y seis) obtenidos durante la intervención quirúrgica que se realice para el tratamiento de la infección. Cuando se retira la prótesis se recomienda el cultivo de esta mediante sonicación. Dado que el diagnóstico etiológico es de la máxima importancia, es vital que no se administren antimicrobianos al menos en las 2 semanas previas a la toma de estas muestras; las técnicas moleculares pueden ser útiles en pacientes con cultivos convencionales negativos, pero su interpretación puede ser difícil.

El objetivo del tratamiento es la funcionalidad articular. En las infecciones precoces y hematógenas que cumplen los criterios mostrados en el cuadro 307-1 debe intentarse la conservación de la prótesis mediante el desbridamiento quirúrgico cuidadoso, extenso y precoz (puede ser necesario repetirlo) junto con la administración de antimicrobianos específicos por vía i.v. durante 1-3 semanas. La reducción del inóculo bacteriano en esta fase inicial de crecimiento planctónico es importante para lograr la curación de la infección. La antibioticoterapia debe continuarse p.o. con antimicrobianos con la máxima eficacia frente a la biopelícula. La duración total es controvertida, pero probablemente su prolongación más allá de 2 meses no aumente significativamente la tasa de curación. En el caso de infecciones estafilocócicas sensibles se recomienda el uso de rifampicina siempre que sea posible, en combinación con levofloxacino, y en caso de resistencia a estos, linezolid, cotrimoxazol, clindamicina o ácido fusídico. Si la prótesis no está fija, y en las infecciones crónicas, el tratamiento incluye la

Cuadro 307-1 Situaciones en las que está indicado el desbridamiento quirúrgico con conservación de la prótesis (deben cumplirse todas)

- Duración de los síntomas de infección < 3 semanas (idealmente, < 1 semana)
- Implante estable sin signos de aflojamiento
- Partes blandas poco dañadas
- Microorganismo causal sensible a antimicrobianos p.o. eficaces en infecciones asociadas a biopelículas
- Aceptación del paciente de la potencial necesidad de tratamiento p.o. prolongado

SECCIÓN XVII

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

retirada de todo el material protésico y su recolocación en uno o dos tiempos (si la recolocación no es posible, las alternativas son la artroplastia de resección en la cadera y la artrodesis en la rodilla), y la administración de fármacos antimicrobianos durante unas 6 semanas. En determinados casos, en los que la intervención quirúrgica no es posible por las condiciones del paciente, queda como última solución la administración crónica de antimicrobianos con intencionalidad supresora (que no curativa) de la infección.

DISPOSITIVOS DE OSTEOSÍNTESIS

Muchos de los principios expuestos para las infecciones de prótesis articulares son aplicables a las infecciones asociadas a los dispositivos usados en la osteosíntesis. La infección puede dificultar la consolidación o estabilidad ósea. La infección de clavos intramedulares requiere su retirada y sustitución por fijadores externos. La infección de estos puede tratarse mediante su colocación más distalmente. Para el tratamiento antimicrobiano pueden seguirse las recomendaciones de la infección protésica, y la duración suele ser de 6-8 semanas. En otras ocasiones, según el tipo de implante y la localización es prioritario el mantenimiento de la estabilidad y puede plantearse un desbridamiento quirúrgico sin la retirada del material de osteosíntesis y la administración prolongada de fármacos antimicrobianos.

INFECCIONES ASOCIADAS A SISTEMAS DE DERIVACIÓN DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Estos sistemas pueden ser externos y transitorios (ventriculostomías) o internos y permanentes (los más usados son las derivaciones ventrículo-peritoneales y lumboperitoneales). Los síntomas de las infecciones de los sistemas permanentes son los relacionados con la hidrocefalia secundaria al mal funcionamiento del sistema (cefalea, disminución del nivel de conciencia). Un tercio de los pacientes presenta fiebre. En los sistemas ventrículo-peritoneales puede haber signos inflamatorios peritoneales, y en los ventrículo-auriculares la bacteriemia es la norma.

En cuanto al diagnóstico, en los sistemas internos debe extraerse una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) del reservorio para análisis bioquímico, recuento celular, Gram y cultivo. En los pacientes con catéter de ventriculostomía debe obtenerse una muestra de LCR del propio catéter; dado que la colonización de estos catéteres es frecuente, la valoración del cultivo debe realizarse en función del cuadro clínico y los resultados del análisis bioquímico.

El tratamiento de las derivaciones internas requiere su retirada, la colocación de un sistema externo transitorio en el mismo lado, la administración de antimicrobianos i.v. activos con adecuada penetración en el LCR (y en determinados casos de microorganismos multirresistentes, por vía intratecal) durante 10-14 días y la recolocación del sistema en el lado contralateral. En el caso de las ventriculostomías debe cambiarse el catéter. El tratamiento empírico suele realizarse con vancomicina más una cefalosporina antiseudomónica o un carbepenem, pero debe modificarse a la vista de los resultados de los cultivos.

INFECCIONES ASOCIADAS A SONDAS URINARIAS

La infección urinaria relacionada con el sondaje es la infección nosocomial más frecuente. Es importante diferenciar entre la verdadera infección y la bacteriuria asintomática (bacterias en orina sin sintomatología asociada), pues esto es lo más frecuente en pacientes sondados. La colonización de la sonda puede producirse por vía extraluminal (más fácil en la mujer, por tener una uretra más corta, y en los sondajes prolongados) o intraluminal (esta tiene su origen en el reflujo de microorganismos desde la bolsa colectora que suele contaminarse durante las desconexiones, motivo por el que son indispensables los sistemas de recolección cerrados).

Escherichia coli es el agente etiológico más frecuente. En sondajes prolongados y tras el uso de antibióticos emergen enterococos, *P. aeruginosa,* diversas enterobacterias (*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp.), estafilococos y *Candida.* La bacteriuria de los pacientes crónicamente sondados suele ser polimicrobiana y los microorganismos frecuentemente multirresistentes.

No deben realizarse cultivos en pacientes sin clínica, ni se deben tratar con antibióticos las bacteriurias asintomáticas. Los resultados microbiológicos son útiles para elegir el tratamiento antibiótico en las infecciones sintomáticas, que durará un mínimo de 10 días.

INFECCIONES ASOCIADAS A OTROS DISPOSITIVOS

En conjunto, los microorganismos responsables son similares a los mostrados en la tabla 307-1.

MALLAS

La infección relacionada con las mallas implantadas en la reparación de hernias o defectos de la pared abdominal cursa con signos y síntomas inflamatorios locales y fiebre. Algunos pacientes pueden presentar fistulización o absceso intraabdominal. Las técnicas de imagen (ecografía, TC) suelen evidenciar áreas de inflamación en la grasa que rodea la malla, las fístulas o los abscesos. El tratamiento requiere habitualmente la retirada de la malla y la administración de antibióticos activos frente a los microorganismos aislados del exudado o de las muestras quirúrgicas.

CATÉTERES DE DIÁLISIS PERITONEAL

Estas infecciones se clasifican en infecciones del orificio de salida del catéter, infecciones del túnel del catéter, peritonitis e infecciones mixtas. La frecuencia de infección es en la actualidad menor de 1,3 episodios por paciente al año. Los microorganismos más frecuentes son, por este orden, estafilococos coagulasa negativos, *S. aureus,* BGN y *Candida.* Los pacientes con peritonitis presentan un líquido de salida turbio; la presencia de más de 100 leucocitos/μL con más de un 50% de neutrófilos es altamente predictivo de infección. Además, pueden presentar dolor abdominal y fiebre. Los pacientes con infección del orificio del catéter presentan signos inflamatorios locales y exudación purulenta. El tratamiento se realiza con fármacos antimicrobianos por vía intraperitoneal en función de la tinción de Gram; si no se dispone de esta, se aconseja la administración de cefazolina o vancomicina más ceftazidima; en función de los resultados del cultivo se modificará el tratamiento. En caso de que el cuadro no mejore en 5 días se aconseja valorar la retirada del catéter.

PRÓTESIS DE MAMA

La frecuencia de infección tras la implantación de prótesis mamaria es baja (0%-4%), mayor en las reconstrucciones postintervención del cáncer de mama que en la mamoplastia de aumento. La infección precoz (antes del mes) cursa con signos inflamatorios locales, dolor y fiebre; los microorganismos causales más habituales son estafilococos. Se han descrito casos graves de síndrome de *shock* tóxico estafilocócico o estreptocócico. Asimismo, se han descrito numerosos casos de infección causada por micobacterias atípicas. El tratamiento consiste habitualmente en la retirada de la prótesis, la administración de fármacos antimicrobianos durante 10-14 días y la recolocación del implante en un segundo tiempo semanas más tarde.

PRÓTESIS DE PENE

Pueden presentarse como infecciones clínicamente evidentes, con signos inflamatorios locales, dolor y drenaje purulento o de forma más insidiosa con dolor y mal funcionamiento de la prótesis. El tratamiento consiste en la retirada de la prótesis y la administración de fármacos antimicrobianos por vía sistémica. La prótesis se recoloca en un segundo tiempo, aunque en algunos casos seleccionados se ha realizado en el mismo tiempo con éxito.

LENTES INTRAOCULARES

La endoftalmitis relacionada con la cirugía de cataratas con colocación de lente intraocular ocurre en menos del 1% de los procedimientos. Para el diagnóstico etiológico debe enviarse muestra por punción de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

cámara anterior y vítreo, y el tratamiento se basa en la administración intravítrea de antibióticos; en los pacientes con afección importante de la visión debe realizarse vitrectomía.

PREVENCIÓN

En la prevención de las infecciones protésicas, la adecuada preparación del paciente, el cumplimiento de las medidas de asepsia durante la implantación y la retirada precoz de otros dispositivos invasivos en el postoperatorio son, junto con la administración adecuada de profilaxis antibiótica peroperatoria, los elementos básicos. Además, los pacientes deben conocer que determinados procedimientos e infecciones que conllevan riesgo de bacteriemia pueden causar infecciones de algunos dispositivos por vía hematógena; la necesidad de profilaxis antibiótica en pacientes con prótesis valvulares y articulares previa a la realización de procedimientos invasivos es controvertida.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants. N Engl J Med 2004;350:1422-9.

Hooton TM, Bradley SF, Cárdenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, prevention and treatment of catheter-associated urinary tract infections in adults: 2009 International clinical practice guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010;50:625-63.

Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and Management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;49:1-45.

Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2013;56:e1-25.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES EN EL PACIENTE CON CÁNCER Y/O INMUNODEPRIMIDO

Capítulo 308

J. A. Martínez Martínez | C. Cervera Álvarez | M. Bodro Marimont | M.ª A. Moreno Camacho

CONCEPTO

El término *inmunodepresión* hace referencia a alteraciones adquiridas como consecuencia de sufrir determinadas enfermedades o recibir ciertos tratamientos, mientras que «inmunodeficiencia» suele indicar un defecto más o menos permanente, congénito o adquirido, de alguno de los mecanismos de defensa.

La importancia de reconocer las distintas situaciones de inmunocompromiso radica en que se asocian a infecciones por determinados microorganismos, los cuales han de ser tenidos en cuenta a la hora de decidir las exploraciones diagnósticas y las intervenciones terapéuticas. De igual forma, el diagnóstico de una infección causada por un determinado microorganismo o grupo de microorganismos puede sugerir, cuando el agente etiológico es infrecuente o la infección es inusualmente grave o recurrente, la existencia de un estado de inmunodepresión cuyo diagnóstico es trascendente. En este capítulo se describen las infecciones relacionadas con las situaciones de inmunodepresión adquirida, distintas de la infección por el HIV.

DEFECTOS ADQUIRIDOS DE LOS MECANISMOS DE DEFENSA E INFECCIONES ASOCIADAS

En la tabla 308-1 se describen las principales alteraciones de los mecanismos de defensa, inespecíficos y específicos, el tipo de infecciones resultantes y los agentes etiológicos más frecuentes. En la práctica no es raro que en un mismo paciente concurran varias alteraciones, ya sea de forma primaria o consecutiva.

DIABETES MELLITUS

La frecuencia de infección es más elevada en los pacientes diabéticos que en la población general, aunque no existe unanimidad con respecto a que el pronóstico de las infecciones sea peor. La diabetes se asocia a alteraciones tanto de los mecanismos de defensa innatos como de la respuesta inmunitaria adaptativa. La vasculopatía diabética y la neuropatía condicionan con frecuencia la ruptura de la piel y la disfunción del arrastre hidrodinámico que opera en las mucosas (gastroparesia, vejiga neurógena, disminución de la reactividad bronquial). Las alteraciones sobre los mecanismos de defensa se deben, en gran medida, a la hiperglucemia y son reversibles con un buen control metabólico. Los diabéticos, especialmente los insulinodependientes, son portadores nasales de *Staphylococcus aureus* con mayor asiduidad que la población general. Las infecciones observadas con mayor frecuencia están causadas por bacterias piógenas comunes y afectan a piel, aparato urinario y pulmón. Algunas infecciones graves, como otitis externa maligna (debida a *Pseudomonas aeruginosa*), pielonefritis y colecistitis enfisematosas y mucormicosis rinocerebral (a menudo asociada a cetoacidosis) se presentan casi exclusivamente en enfermos diabéticos. La microangiopatía quizá predisponga a la fascitis necrosante. Varios estudios epidemiológicos indican o sugieren que la diabetes es un factor de riesgo para sufrir infecciones graves por *S. aureus* y estreptococos betahemolíticos de los grupos B *(Streptococcus agalactiae)* y A *(Streptococcus pyogenes),* así como de absceso hepático por *Klebsiella pneumoniae,* infección urinaria extrahospitalaria por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), *Salmonella enteritidis, Campylobacter jejuni, Listeria monocytogenes,* candidiasis de las mucosas e invasiva, tuberculosis y melioidosis. Los pacientes diabéticos tienen, asimismo, mayor riesgo de sufrir infecciones del lugar quirúrgico.

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

La insuficiencia renal crónica avanzada determina alteraciones de la función de polimorfonucleares y macrófagos, así como de linfocitos T y B. La eventual sobrecarga férrica, especialmente cuando se asocia a una ferritina superior a 500 mg/L, constituye un factor contribuyente que incrementa el riesgo de infección en general. La hemodiálisis agrava dichas alteraciones e impone la presencia de un acceso vascular, ya sea un catéter, una fístula arteriovenosa o una prótesis. Los pacientes en diálisis presentan además una tasa de colonización nasal por *S. aureus* más elevada que la población general, y esta circunstancia constituye un importante factor de riesgo de infección estafilocócica. En los pacientes sometidos a hemodiálisis, la infección más frecuente es la bacteriemia relacionada con el acceso vascular, particularmente si este es un catéter. En los sometidos a diálisis peritoneal, la peritonitis primaria y la infección del catéter peritoneal constituyen los eventos más frecuentes. En ambas circunstancias, *S. aureus* es un organismo causal prevalente, junto con *Staphylococcus epidermidis, Enterococcus faecalis,* bacilos gramnegativos (incluida *P. aeruginosa*) y *C. albicans.* La

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 308-1 Principales alteraciones de los mecanismos de defensa, inespecíficos y específicos, tipo de infecciones resultantes y agentes causantes más comunes

MECANISMO DE DEFENSA, TIPO DE ALTERACIÓN Y ENFERMEDADES PREDISPONENTES	TIPO DE INFECCIÓN	AGENTES ETIOLÓGICOS MÁS FRECUENTES
ALTERACIÓN DE LOS MECANISMOS DE BARRERA Y DEFENSA MUCOCUTÁNEA		
Dispositivos intravasculares (catéteres intravenosos, marcapasos, válvulas cardíacas, implantes vasculares) y no intravasculares (derivaciones de líquido cefalorraquídeo, prótesis articulares)	Infección del lugar de inserción y bacteriemia (dispositivos intravasculares) e infección del implante (otros dispositivos)	*Staphylococcus* coagulasa negativo *Staphylococcus aureus* Bacilos gramnegativos entéricos *(Klebsiella, Enterobacter, Escherichia coli)* Bacilos gramnegativos no fermentadores *(Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophila, Acinetobacter baumannii)* *Candida* (*albicans, parapsilosis, glabrata, tropicalis,* otras especies) *Corynebacterium*
Sonda urinaria	Infección urinaria y bacteriemia secundaria	Bacilos gramnegativos entéricos *(E. coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Serratia)* Bacilos gramnegativos no fermentadores *(P. aeruginosa, S. maltophila, A. baumannii)* Enterococos *Candida* (*albicans, glabrata, tropicalis,* otras especies)
Intervención quirúrgica sin colocación de material protésico	Infección del lugar quirúrgico	*S. aureus* (intervención quirúrgica limpia o limpia-contaminada de cualquier localización) Bacilos gramnegativos entéricos *(E. coli, Klebsiella)* y anaerobios (*Bacteroides fragilis* en procedimientos abdominales) *P. aeruginosa,* enterococos *Candida* (antibioticoterapia previa)
Lesiones dérmicas crónicas	Celulitis y bacteriemia	*S. aureus* Estreptococos β-hemolíticos Bacilos gramnegativos entéricos *(E. coli, Klebsiella)* y anaerobios (*B. fragilis;* (úlceras crónicas por presión y diabéticas) Bacilos gramnegativos no fermentadores *(P. aeruginosa, S. maltophila, A. baumannii;* úlceras crónicas por presión y diabéticas en pacientes con exposición previa a antibióticos)
Intubación orotraqueal, traqueostomas	Neumonía y traqueobronquitis	*S. aureus* *P. aeruginosa* Bacilos gramnegativos entéricos *(Klebsiella, E. coli, Enterobacter, Serratia)*
Mucositis (quimioterapia antineoplásica y radioterapia)	Infección local y bacteriemia	Afección predominantemente oral: estreptococos *viridans, Abiotrophia* y *Granulicatella, Staphylococcus* coagulasa negativo, *Fusobacterium, Capnocytophaga, Rothia mucilaginosa* *Candida,* virus del herpes simple Afección predominantemente intestinal: bacilos gramnegativos entéricos *(E. coli, Klebsiella, Enterobacter)* y no fermentadores *(P. aeruginosa), Staphylococcus* coagulasa negativo, enterococos, *Clostridium, Candida*
Pérdida de reflejos fisiológicos (deglución, tos), arrastre mucociliar u obstrucción de conducto	Infección respiratoria, biliar, urinaria	Por encima del diafragma: *S. pneumoniae, H. influenzae* o flora mixta aerobia-anaerobia orofaríngea Por debajo del diafragma: bacilos gramnegativos entéricos o flora mixta aerobia-anaerobia del color
Erradicación flora normal por antibióticos	Colitis	*Clostridium difficile*
Colonización nasal o rectal por *S. aureus* (diabetes, hemodiálisis, usuarios de drogas por vía parenteral, lesiones crónicas de la piel, HIV)	Infección de piel y partes blandas (incluida herida quirúrgica), bacteriemia (incluida infección relacionada con dispositivos), neumonía	*S. aureus*
DEFECTOS EN EL NÚMERO Y EN LA FUNCIÓN DE LOS FAGOCITOS		
Defectos funcionales (adherencia, quimiotaxis, fagocitosis y lisis intracelular asociados a hiperglucemia, uremia, cirrosis hepática, enolismo, asplenia y sepsis grave) Defectos congénitos: síndrome hiper-IgE, enfermedad granulomatosa crónica, etc.	Neumonía, piel y partes blandas, infección urinaria, bacteriemia	*S. aureus, S. pneumoniae,* estreptococos β-hemolíticos, bacilos gramnegativos entéricos *(E. coli, K. pneumoniae)* Bacterias catalasa positivo (enfermedad granulomatosa crónica)

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 308-1 Principales alteraciones de los mecanismos de defensa, inespecíficos y específicos, tipo de infecciones resultantes y agentes causantes más comunes *(cont.)*

MECANISMO DE DEFENSA, TIPO DE ALTERACIÓN Y ENFERMEDADES PREDISPONENTES	TIPO DE INFECCIÓN	AGENTES ETIOLÓGICOS MÁS FRECUENTES
Neutropenia (< 500/μL, tóxica, neoplasia hematológica y quimioterapia antineoplásica)	Relacionada con el catéter, mucositis, neumonía, piel y partes blandas, infección urinaria Infección fúngica invasiva	*Staphylococcus* coagulasa negativo *Staphylococcus aureus* Estreptococos del grupo *viridans* Bacilos gramnegativos entéricos *(E. coli, Klebsiella, Enterobacter)* Bacilos gramnegativos no fermentadores *(P. aeruginosa, S. maltophila, A. baumannii)* *Candida* *Aspergillus,* cigomicetos
ALTERACIONES EN LA INMUNIDAD HUMORAL		
Déficit funcional o cuantitativo de inmunoglobulinas y complemento asociado a leucemia linfática crónica, mieloma, síndrome nefrótico, asplenia, cirrosis, diabetes, enfermedades autoinmunitarias, senescencia, desnutrición Inmunodeficiencia común variable Alteraciones congénitas de las inmunoglobulinas: enfermedad de Bruton, agammaglobulinemia congénita, déficit selectivo de IgA	Infecciones recurrentes de vías aéreas superiores (otitis, sinusitis), neumonía, meningitis, piel y partes blandas, infección urinaria, bacteriemia	*S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis, S. aureus,* bacilos gramnegativos entéricos *(E. coli, K. pneumoniae)* Giardiasis recidivante
ALTERACIONES EN LA INMUNIDAD CELULAR		
Administración de glucocorticoides y/o inmunodepresores, trasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos Infección por el HIV Alteraciones metabólicas: diabetes, uremia, senescencia, desnutrición	Neumonía, meningitis, tubo digestivo, infección diseminada Infección por microorganismos oportunistas	Infección por bacterias oportunistas: *Listeria monocytogenes, Legionella* spp., *Nocardia* spp., *Rhodococcus equi* Tuberculosis y otras micobacteriosis Infección vírica invasiva: CMV, otros virus del herpes, adenovirus, virus polioma JC y BK Infección fúngica: criptococosis, candidiasis mucosa, *Pneumocystis jirovecii* Infección parasitaria: toxoplasmosis, leishmaniasis visceral, *Strongyloides stercoralis*
ASPLENIA		
Asplenia funcional: anemia drepanocítica, hemopatías Asplenia quirúrgica: rotura de bazo, tratamiento de la púrpura trombopénica idiopática y otras alteraciones hematológicas	Bacteriemia con sepsis grave, neumonía, meningitis	Infección grave por bacterias capsuladas: neumococo, *Haemophilus influenzae,* meningococo *Capnocytophaga canimorsus, C. cynodegmi, Bordetella holmesii*

incidencia de complicaciones de la bacteriemia es elevada, en particular la endocarditis.

La infección urinaria, debida a bacilos gramnegativos, enterococos y *Candida,* es frecuente en los pacientes con insuficiencia renal crónica y la incidencia de diverticulitis puede ser mayor de lo esperable en los individuos con poliquistosis renal. Los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen un riesgo aumentado de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar y de infección por *Legionella pneumophila.* La sobrecarga férrica y, en particular, la administración de deferoxamina como quelante del hierro o el aluminio, aumentan la predisposición a la mucormicosis y a algunas bacterias especialmente ferrofílicas *(Yersinia enterocolítica, Salmonella, Vibrio vulnificus).* La infección por *L. monocytogenes* debe ser tenida también en consideración.

ALCOHOLISMO Y CIRROSIS HEPÁTICA

El alcohol, la cirrosis hepática y la sobrecarga férrica, especialmente en los pacientes con hemocromatosis, deterioran la función de los fagocitos profesionales, los linfocitos NK y los linfocitos T4. Pueden existir además deficiencias del complemento, opsoninas inespecíficas e inmunoglobulinas funcionales. La fibrosis del espacio perisinusoidal y la existencia de derivaciones portosistémicas evita la exposición a los macrófagos hepáticos de los organismos intestinales que alcanzan la circulación portal mediante traslocación. Este hecho explica la elevada incidencia de bacteriemia y, en pacientes con ascitis, de localización secundaria en el peritoneo. La incidencia y el pronóstico de la infección están relacionados con el grado de disfunción hepática. El trastorno de la conciencia debido al alcohol o la encefalopatía hepática, así como la hemorragia digestiva y las maniobras para diagnosticarla o controlarla favorecen la aspiración y aumentan el riesgo de neumonía.

Las entidades más frecuentes son peritonitis bacteriana espontánea, infección urinaria, neumonía y bacteriemia, ya sea espontánea o con mayor frecuencia en la actualidad, asociada a maniobras instrumentales o catéteres intravenosos. Dos terceras partes de las infecciones son de origen nosocomial. Los agentes etiológicos más frecuentes son las enterobacterias comunes *(E. coli, K. pneumoniae), S. pneumoniae,* estreptococos *viridans, S. agalactiae,* enterococos y *S. aureus.* Este último ha llegado a constituir, seguido de *S. epidermidis,* la primera causa de bacteriemia relacionada con procedimientos invasivos o dispositivos intravenosos. La profilaxis con quinolonas no altera el tipo de infección, pero decanta la etiología hacia la flora grampositiva y determina que los microbios gramnegativos causales sean resistentes a esos antibióticos. Los pacientes cirróticos presentan una mayor incidencia de infección por *L. monocytogenes, Aeromonas, Campylobacter,*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

S. gallolyticus, V. vulnificus y *Mycobacterium tuberculosis*. Algunos estudios epidemiológicos sugieren un riesgo aumentado de endocarditis en esta población.

ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS Y TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES

Las infecciones son una de las causas más importantes de morbimortalidad de las enfermedades crónicas de origen autoinmunitario. Los glucocorticoides incrementan la producción de neutrófilos por la médula ósea pero deprimen la función de estas células, reducen la quimiotaxis y la producción de interleucinas proinflamatorias por parte de los macrófagos y suprimen la respuesta inmunitaria celular, particularmente la Th1. El riesgo de infección asociado con su administración no parece estar muy aumentado mientras la dosis diaria sea inferior a 10 mg o la acumulada menor de 700 mg de prednisona. En términos generales, los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y los que reciben tratamiento prolongado con glucocorticoides presentan una incidencia de infección superior a la población general. En la mayoría de las ocasiones se trata de infecciones pulmonares, urinarias o cutáneas, y están causadas por microorganismos habituales (*S. aureus, S. pneumoniae,* estreptococos betahemolíticos y bacilos gramnegativos entéricos como *E. coli* o *K. pneumoniae*). No obstante, la administración de glucocorticoides, especialmente en regímenes capaces de suprimir las reacciones cutáneas de hipersensibilidad retardada (> 15 mg/día de prednisona o equivalente durante > 21 días), elevan el riesgo de sufrir infección fúngica (*Pneumocystis jirovecii, Cryptococcus neoformans, Aspergillus* spp., *Candida* y otros), bacterias de crecimiento intracelular *(Legionella, Listeria, Salmonella, Nocardia, Rhodococcus, M. tuberculosis)*, virus herpéticos (virus de la varicela-zóster [VVZ], virus del herpes simple [VHS] y citomegalovirus [CMV]) y algunos parásitos como *Strongyloides estercoralis.* En el caso de la artritis reumatoide, la artritis séptica por *S. aureus* es una complicación frecuente.

Otros fármacos usados en el tratamiento de estas enfermedades autoinmunitarias como el metotrexato, la azatioprina, los inhibidores de la calcineurina, el micofenolato o la ciclofosfamida se han visto relacionados con un aumento del riesgo de infecciones graves, sobre todo cuando se utilizan de forma concomitante con glucocorticoides.

ASPLENIA E HIPOESPLENIA

Los pacientes asplénicos, bien por causa congénita o adquirida (esplenectomía), e hipoesplénicos (drepanocitosis, trasplante de progenitores hematopoyéticos [TPH] con enfermedad del injerto contra el receptor [EICR], celiaquía, sida, amiloidosis o LES, entre otras) tienen un elevado riesgo de padecer infecciones graves, a veces fulminantes, por bacterias y algunos protozoos, que se acompañan de una gran mortalidad (30%-70%). La incidencia de sepsis en pacientes esplenectomizados es de 0,2-0,4 episodios por año para un total acumulado del 5% durante toda la vida. El riesgo es mayor en niños, en pacientes con ciertas enfermedades de base (talasemia mayor, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, drepanocitosis, linfoma de Hodgkin) y en pacientes que, además, reciben tratamiento inmunodepresor. El principal agente causal de la sepsis postesplenectomía es *Streptococcus pneumoniae,* responsable del 50%-90% de los casos. A gran distancia se encuentra *H. influenzae* de tipo b. No está claramente establecido que *Neisseria meningitidis* infecte con mayor frecuencia o cause infección más grave en estos individuos. La asplenia es también un factor de riesgo importante para sufrir infecciones graves por *Capnocytophaga canimorsus* o *C. cynodegmi* (mordedura de perro), *Babesia* spp. (picadura de garrapata) y *Bordetella holmesii.* Finalmente, *E. coli, K. pneumoniae, Salmonella* (típica de pacientes con drepanocitosis), estreptococos, *Anaplasma phagocytophilum* (erliquiosis fagocítica humana), *Bartonella bacilliformis* y *Plasmodium* y pueden ser más frecuentes o causar infecciones más graves en pacientes esplenectomizados.

En la prevención de la sepsis en enfermos esplenectomizados es vital una adecuada educación del paciente y de sus familiares, con énfasis en la autoadministración de antibióticos (amoxicilina-ácido clavulánico o levofloxacino o moxifloxacino), hasta la evaluación médica precoz, ante el primer dato clínico sugerente de sepsis, tal como la aparición de escalofríos o fiebre con postración. Por supuesto, los pacientes asplénicos deben ser vacunados frente al neumococo y *H. influenzae* de tipo b. En el caso de la vacuna frente a neumococo, se recomienda la administración de la de la vacuna conjugada de 13 serotipos seguida, 8 semanas después, de la polisacárida de 23. Esta última no está recomendada en niños menores de 5 años y debe repetirse a los 5 años. La vacunación frente a meningococo (vacuna tetravalente conjugada ACWY y vacuna multicomponente contra el serogrupo B) y la anual contra el virus de la gripe son recomendables. En el momento actual, con la utilización sistemática de las vacunas y el estado de las resistencias en las principales bacterias capsuladas, la utilización profiláctica de penicilina o aminopenicilinas, al menos en adultos o en pacientes con hipoesplenia sin drepanocitosis, no está recomendada con carácter general; se mantiene la indicación para niños menores de 5 años, para los mayores de 5 años o para los adultos con defectos inmunológicos asociados y para pacientes de cualquier edad que hayan sufrido un episodio previo de sepsis grave. En todo caso, la indicación de antibióticos profilácticos en niños asplénicos debe ser individualizada.

TERAPIAS BIOLÓGICAS

En la denominación *terapias biológicas* se incluye una serie de anticuerpos monoclonales, fragmentos de anticuerpos o proteínas dirigidos contra interleucinas proinflamatorias (TNF-α, IL-1β o su receptor, IL-6 o su receptor, IL 12/23, IL-17), moléculas de adhesión (α_4-integrinas, β_1-integrinas, LFA-1), ligandos de coestimuladores de linfocitos T (B7-1/2), marcadores de linfocitos B (CD-20, CD-22, Blys), linfocitos T (CD3, receptor de IL-2) o ambos (CD52), precursores mieloides (CD33) y factores angiogénicos (VEFG). El efecto de estos productos consiste en el bloqueo y la pérdida de función de la molécula a la cual se unen específicamente o la destrucción de la célula que la expresa, mediada por anticuerpos o complemento. Los agentes biológicos se han incorporado al tratamiento de varias enfermedades autoinmunitarias y neoplásicas, así como a la prevención del rechazo de órganos trasplantados.

Todos los agentes biológicos anti-TNF (etanercept, infliximab, adalimumab) incrementan el riesgo de tuberculosis hasta el punto de que la investigación de la existencia de infección tuberculosa latente y el tratamiento de la misma son obligatorios en todo paciente candidato a recibirlos. La mayor parte de los casos de tuberculosis se presentan durante el primer año de tratamiento, a menudo con formas clínicas atípicas (extrapulmonar o diseminada). El riesgo es superior con los anticuerpos monoclonales (infliximab, adalimumab) que con la molécula de fusión Fc-receptor soluble (etanercept). Aunque con menor frecuencia, los agentes anti-TNF se han asociado con una mayor incidencia de infección por micobacterias ambientales, *Nocardia, Listeria, Legionella, Salmonella, P. jirovecii, Aspergillus, Candida, Cryptococcus,* hongos endémicos *(Histoplasma, Coccidioides),* virus herpéticos (VVZ, VHS, CMV) y *Leishmania.*

Los agentes biológicos que alteran el número o función de los linfocitos T aumentan el riesgo de infecciones oportunistas debidas a microorganismos intracelulares. Aunque el espectro de agentes patógenos descrito es similar al del observado con los anti-TNF, existen algunas diferencias entre los distintos productos y ninguno de ellos se ha asociado de una manera tan obvia a infección por micobacterias. El alemtuzumab (anti-CD52) se ha asociado especialmente con una mayor incidencia de infección por CMV y neumonía por *P. jirovecii,* mientras que parece existir un aumento del riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva en los pacientes que reciben natalizumab (anti-β_1-integrina) durante períodos prolongados.

El riesgo de infección asociado con agentes anti-CD20 (rituximab) parece depender del contexto clínico en el que se emplea. En pacientes con artritis reumatoide no se asocia claramente con un riesgo aumentado de infección, pero cuando se combina con otros inmunodepresores (glucocorticoides incluidos) en pacientes con linfoma o trasplante, el rituximab aumenta la incidencia de infección en general (debido en parte a que puede inducir neutropenia) y, posiblemente, la frecuencia de reactivación del virus de la hepatitis B, de leucoencefalopatía multifocal progresiva (virus JC) y de neumonía por *P. jirovecii.* La utilización de varios agentes biológicos se ha asociado a un aumento

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de la frecuencia general de infección, la mayor parte de las cuales son debidas a bacterias comunes y afectan principalmente el aparato respiratorio, las vías urinarias y la piel.

INFECCIONES EN PACIENTES CON NEOPLASIAS SÓLIDAS Y HEMATOLÓGICAS

El riesgo de infecciones en el paciente oncohematológico está relacionado con las siguientes variables: duración e intensidad de la neutropenia, estado de la enfermedad de base en el momento de la evaluación (activa o en remisión), defectos de la inmunidad celular secundarios a la propia enfermedad de base o su tratamiento, antecedentes de TPH, en sus distintas modalidades, sobre todo en el alo-TPH, presencia de catéteres intravenosos, y otras variables (edad > 60 años, enfermedades debilitantes concomitantes, desnutrición, deterioro de los mecanismos de defensa inespecíficos por el propio tumor, especialmente si se origina en el tubo digestivo, aparato urinario o vías aéreas, e intervenciones quirúrgicas practicadas para la exéresis de neoplasias).

La *neutropenia* (recuento de neutrófilos $< 0{,}5 \times 10^9$/L o una cifra $< 1 \times 10^9$/L si se prevé una caída a $< 0{,}5 \times 10^9$/L en las 48 h siguientes) es aún una de las causas más frecuentes de déficit inmunológico grave. Los neutrófilos son el principal mecanismo de defensa innato contra la infección. El riesgo es particularmente elevado si la neutropenia es profunda ($< 100 \times 10^9$/L) o si la duración es prolongada. Cuando se tratan neoplasias sólidas, la duración media de la neutropenia no suele superar los 7-10 días (bajo riesgo); por el contrario, el tratamiento de inducción de pacientes con leucemias agudas, la quimioterapia agresiva de pacientes con linfomas no hodgkiniano y el TPH conllevan períodos de neutropenia fácilmente superiores a 14-21 días (alto riesgo). Los agentes quimioterápicos afectan especialmente a tejidos con índice elevado de replicación celular como las mucosas del aparato gastrointestinal y la piel. Por ello, la mayoría de las infecciones resultan de la invasión por microorganismos comensales de la piel (a menudo relacionadas con la presencia de catéteres intravenosos), mucosa orofaríngea (especialmente si existe mucositis grave) y de la luz intestinal (traslocación).

Los síntomas y signos de inflamación suelen ser mínimos, e incluso ausentes en los pacientes con neutropenia profunda. La fiebre, y en ocasiones el dolor en el área afecta por el proceso infeccioso, es casi siempre la única manifestación clínica de la infección. Se ha estimado que en el 20%-30% de los episodios febriles se descubre un foco infeccioso clínico y en el 10%-25% de los pacientes se documenta bacteriemia. En la actualidad, alrededor del 60% de los episodios de infección y bacteriemia se deben a cocos grampositivos (la mitad de ellos, estafilococos coagulasa negativos y, con menor frecuencia, estreptococos *viridans,* enterococos y *S. aureus*), y el 35%-40%, a bacilos gramnegativos (*E. coli, K. pneumoniae* y con menor frecuencia *P. aeruginosa*). Además, el 3% de las bacteriemias son debidas a bacterias anaerobias y las fungemias por *Candida* spp. conforman el 6%-15% de los casos. La mortalidad es mayor en los pacientes con bacteriemia y cuando esta es debida a gramnegativos u hongos.

INFECCIONES EN EL PACIENTE SOMETIDO A UN TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

A pesar de los avances en la técnica quirúrgica, en las terapias inmunodepresoras y en el control de la infección, la principal causa de morbilidad y mortalidad en los receptores de trasplante de órgano sólido (TOS) sigue siendo la infección.

CRONOGRAMA Y FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN EN EL RECEPTOR DE UN TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

El paciente que recibe un TOS presenta un riesgo incrementado de infección que depende de diferentes motivos: 1) inmunodepresión que condiciona la propia enfermedad de base; 2) agresión quirúrgica derivada del acto del trasplante y el tipo de trasplante; 3) administración de medicación inmunodepresora para evitar el rechazo del injerto; 4) posibilidad de transmisión de microorganismos a través del injerto, y 5) cronología con respecto al momento del trasplante. El riesgo de infección postrasplante se incrementa cuando se presentan ciertas complicaciones después del acto quirúrgico como necesidad de reintervención quirúrgica mayor, politransfusiones, desarrollo de rechazo agudo del injerto y/o desarrollo de enfermedad por CMV.

Riesgo derivado de la propia enfermedad de base

La enfermedad de base que condiciona el trasplante puede influir en el riesgo posterior de infección. Así, entre los trasplantes cardíacos, los pacientes con cardiopatía isquémica previa sufren más complicaciones perioperatorias; los pacientes que llegan a un trasplante hepático por un fallo hepático fulminante tienen un riesgo mayor de infección fúngica y de complicaciones precoces; los trasplantados pulmonares con enfermedad obstructiva o fibrosis quística suelen tener una estancia más prolongada en la UCI y más infecciones, a menudo graves (p. ej., *Pseudomonas* o *Aspergillus*). En general, tienen un mayor riesgo de infección aquellos pacientes que esperan el trasplante en situación crítica (intubados o con asistencia circulatoria en el caso del trasplante cardíaco), o desarrollan fracaso renal agudo o diabetes. Otros factores inherentes al receptor que influyen en el riesgo de infección son la situación clínica y nutricional antes del trasplante, su edad, la colonización por agentes patógenos multirresistentes y la presencia de infecciones latentes (tuberculosis, micosis regionales, etc.).

Riesgo derivado del tipo de trasplante

El tipo de trasplante realizado también condiciona el riesgo de infección. De esta forma, los pacientes con trasplante renal tendrán un riesgo significativamente mayor de presentar infección urinaria y nefropatía por virus BK. Cuando se trata de un trasplante hepático, las infecciones más frecuentes son sepsis de catéter, infecciones bacterianas nosocomiales intraabdominales y colangitis. El paciente con trasplante cardíaco tiene mayor riesgo de desarrollar complicaciones del injerto como miocarditis por CMV y toxoplasmosis. Los pacientes con trasplante pulmonar tienen mayor riesgo de desarrollar neumonía, tuberculosis e infección fúngica. El paciente que recibe un trasplante de páncreas tiene mayor riesgo de sufrir infecciones bacterianas y fúngicas intraabdominales. Cuando el trasplante es intestinal o multiorgánico, el grado de inmunodepresión es mayor y, consecuentemente, el riesgo de complicaciones infecciosas tanto sistémicas como las relacionadas con el injerto es superior.

Riesgo derivado de la inmunodepresión farmacológica

El paciente con TOS debe recibir tratamiento inmunodepresor para impedir el rechazo del injerto. Se distingue entre tratamiento inmunodepresor de inducción, destinado a conseguir una inmunodepresión rápida para impedir los fenómenos de rechazo precoz del injerto, y tratamiento inmunodepresor de mantenimiento. Los agentes usados para el tratamiento de inducción tienen en común el hecho de que reducen la proporción de precursores de linfocitos T. El anticuerpo OKT3, las globulinas antilinfocitarias policlonales y el alemtuzumab inducen una linfocitopenia profunda y mantenida en el tiempo, por lo que se asocian a infecciones predominantemente oportunistas. El basiliximab y el daclizumab (anticuerpos contra el receptor CD25) no inducen linfocitopenia y no aumentan significativamente el riesgo de infección. El uso de rituximab se ha relacionado con el aumento de las infecciones, como reactivación de CMV, infección por el parvovirus B19, infección por el VVZ y reactivación del virus de la hepatitis B.

El estándar actual de terapia inmunodepresora de mantenimiento se basa en el uso de inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A y tacrolimus), que tienen un menor riesgo de complicaciones infecciosas en comparación con azatioprina, en la actualidad en desuso. Está descrito un mayor riesgo de infección por CMV con el empleo de micofenolato y, en cambio, el riesgo de esta complicación es menor cuando se utilizan inhibidores de la mTOR (sirolimus, everolimus). Estos últimos, además, están asociados a un aumento de las infecciones de la herida quirúrgica. Los glucocorticoides se usan en la terapia de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

inducción y en la de mantenimiento, así como en el tratamiento en caso de rechazo agudo. Su efecto inmunodepresor principal se basa en la depleción linfoide y la alteración de la función macrofágica y polimorfonuclear, lo que motiva mayor riesgo de infección asociada a inmunodepresión celular y, por tanto, por microorganismos bacterianos intracelulares.

Transmisión de infecciones a través del donante

Una característica que ha de tenerse en cuenta en cuanto al paciente sometido a TOS es la posibilidad de adquirir infecciones procedentes del donante, que se asocian a mayor mortalidad. El riesgo de desarrollar enfermedad por CMV es máximo cuando el virus es transmitido a través del injerto, hecho que se observa en receptores seronegativos para CMV que reciben un injerto de un donante seropositivo. Se ha descrito también la transmisión de otros virus, como el VHS, el EBV, el virus del herpes humano de tipos 6, 7 y 8, adenovirus, virus BK y otros más raros, como el HTLV-I y el HTLV-II, el virus de la coriomeningitis linfocitaria e incluso el virus de la rabia. La transmisión de infección bacteriana a través del injerto es especialmente relevante en los receptores de trasplante pulmonar. La tuberculosis es una causa importante de transmisión procedente del donante en el caso del trasplante pulmonar, aunque puede darse en trasplantes de cualquier órgano. En el campo de los hongos, se ha descrito la transmisión de *Aspergillus* spp., *C. neoformans* y hongos endémicos como *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides immitis*, entre otros. Con respecto a los parásitos, se ha descrito transmisión de *Toxoplasma gondii,* especialmente relevante en el caso del trasplante cardíaco, lo que obliga a realizar profilaxis específica en el caso de discordancia serológica entre donante y receptor para este microorganismo. La reciente incorporación de donantes inmigrantes procedentes de áreas endémicas ha generado la posibilidad de transmisión de infecciones como tripanosomiasis, leishmaniasis, infección por *Strongyloides* y malaria, entre otras.

Situación cronológica en el postrasplante

El desarrollo de infecciones después de un TOS sigue un cronograma relativamente predecible que es esencial para administrar un correcto tratamiento empírico (tabla 308-2). En el primer mes postrasplante, el grado de inmunodepresión es relativamente bajo, ya que el tratamiento todavía no ha tenido tiempo de ejercer su función máxima. En este período de tiempo, los pacientes desarrollarán complicaciones infecciosas nosocomiales derivadas de la agresión quirúrgica y del ingreso hospitalario por bacterias. Se han descrito diversos factores de riesgo asociados al desarrollo de infección bacteriana grave y de infección fúngica invasiva en el período postrasplante precoz que se resumen en el cuadro 308-1. Del segundo al sexto mes, el grado de inmunodepresión es máximo. En este período de tiempo, el paciente, además de tener riesgo de infección nosocomial, puede desarrollar infecciones de tipo oportunista entre las que destacan la infección por CMV, infección fúngica invasiva, infección bacteriana oportunista (listeriosis, nocardiosis) y otras infecciones víricas, fúngicas y parasitarias menos frecuentes. A partir del sexto mes postrasplante, la mayoría de los pacientes tendrán una inmunodepresión estable y desarrollarán infecciones de tipo comunitario similares a las de la población general (neumonía, infección urinaria y otras), aunque un subgrupo de pacientes puede desarrollar infección oportunista tardía por diferentes motivos.

MICROORGANISMOS DE ESPECIAL RELEVANCIA

Infección bacteriana

Las infecciones bacterianas constituyen más del 70% de las infecciones postoperatorias en cualquier tipo de trasplante. Algunas de las bacterias clásicamente conocidas y ligadas a la inmunodepresión, como *Nocardia* y *Listeria,* han disminuido mucho su incidencia gracias a las pautas de profilaxis con cotrimoxazol; sin embargo, en los últimos años, las infecciones por bacterias multirresistentes se han convertido en un problema de salud pública en todo el mundo, con una incidencia muy elevada en receptores de trasplante debido al estrecho contacto con el ámbito nosocomial de estos pacientes. Es de destacar también que las infecciones por bacterias multirresistentes en receptores de TOS están asociadas a un peor pronóstico y a mayor tasa de mortalidad. Las infecciones por bacterias gramnegativas multirresistentes como *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. han adquirido una especial relevancia en la actualidad, afectan con mayor frecuencia a los pacientes críticos y son responsables de hasta el 15% de las neumonías nosocomiales en España. Las ente-

Tabla 308-2 Cronología, causas y momento de aparición de las infecciones en el paciente trasplantado

	PRIMER MES	DEL 2.° AL 6.° MES	A PARTIR DEL 6.° MES
FACTORES DE RIESGO	Intervención quirúrgica Ventilación mecánica Catéteres Inmunodepresión	Inmunodepresión Rechazo Alteración inmunidad celular	Inmunodepresión Rechazo crónico Alteración inmunidad celular
MICROORGANISMOS CAUSALES			
Bacterias	*Escherichia coli* *Pseudomonas aeruginosa* Estafilococo coagulasa negativo *Staphylococcus aureus*	*Nocardia asteroides* *Listeria monocytogenes* *Legionella pneumophila* Micobacterias	Neumococo, *H. influenzae* *N. asteroides* *L. monocytogenes* *L. pneumophila* Micobacterias
Hongos	*Aspergillus* spp. *Candida* spp.	*Aspergillus* spp. *C. neoformans* *P. jirovecii*	*Aspergillus* spp. *P. jirovecii*
Virus	VHS, HVH-6	CMV, HVH-6, VVZ, adenovirus, virus BK	VVZ, VR, CMV, EBV, *Papovavirus* *Papilomavirus, Poliomavirus*
Protozoos	—	*Toxoplasma gondii*	*T. gondii*
Infecciones	Infección de herida, órgano o espacio (mediastinitis, colangitis, absceso intraabdominal, etc.) Neumonía Sepsis por catéter o primarias Infecciones urinarias	Neumonías Infecciones víricas diseminadas Gastroenteritis Meningitis	Infecciones comunitarias habituales Neumonías Infecciones cutáneas

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 308-1 Principales factores de riesgo asociados al desarrollo de infección bacteriana grave y fúngica invasiva

INFECCIÓN BACTERIANA GRAVE
Estancia prolongada en unidades de cuidados intensivos
Ventilación mecánica prolongada
Presencia de catéteres centrales durante tiempo prolongado
Duración prolongada de tratamiento antibiótico
Requerimientos transfusionales, de coloides y de soluciones isotónicas
Tipo de injerto, técnica quirúrgica y duración de la intervención quirúrgica

INFECCIÓN FÚNGICA INVASIVA
Insuficiencia renal pretrasplante
Intervención quirúrgica prolongada
Retrasplante o reintervención
Anastomosis biliar con coledocoyeyunostomía en el trasplante hepático
Edad avanzada
Serodiscordancia para CMV
Enfermedad por CMV
Colonización por *Candida* o *Aspergillus*
Otras infecciones oportunistas previas
Desarrollo de diabetes postrasplante
Uso de glucocorticoides de forma prolongada o en dosis altas
Uso de anticuerpos monoclonales antilinfocitarios
Insuficiencia renal postrasplante
Hemodiálisis postrasplante
Uso de fármacos vasopresores postrasplante durante > 24 h
Estancia prolongada en unidades de cuidados intensivos
Leucopenia
Duración prolongada de la hospitalización
Infección bacteriana grave
Uso prolongado de antibióticos
Supradosificación de inhibidores de la calcineurina
Uso conjunto de tacrolimus y ciclosporina
Neoplasia relacionada con la inmunodepresión
Rechazo o disfunción crónica del injerto

robacterias productoras de BLEE, las portadoras de betalactamasas de tipo AmpC o de carbapenemasas están aumentando de forma alarmante en la población trasplantada y son responsables de hasta el 30% de las bacteriemias que acontecen en los receptores de un TOS.

Las infecciones por *S. aureus* en receptores de TOS ocupan el sexto lugar en cuanto a etiología. Aunque la tasa de infecciones por *S. aureus* resistente a la meticilina ha disminuido en los últimos años, los episodios de bacteriemia están asociados a una mortalidad muy elevada.

La infección por *M. tuberculosis* suele ocurrir en general por reactivación de una tuberculosis latente. Su prevalencia es alrededor de 500 casos por 100 000 pacientes sometidos a trasplantes en España (aproximadamente de 10 a 20 veces la de la población general). Suele presentarse como infección tardía (a partir de los 6 meses del postrasplante) y la clínica suele ser diferente a la del paciente no trasplantado (con frecuencia, formas extrapulmonares y diseminadas); además, tienen un peor pronóstico.

Infección fúngica

La incidencia oscila entre el 2% y el 40%, su tratamiento es complicado, y su mortalidad, muy elevada, sobre todo en las formas invasivas. En un estudio multicéntrico español realizado en los últimos años se ha comprobado que del 4% al 18% de las bacteriemias/fungemias fueron por *Candida* spp., y alrededor de la mitad de los casos, por *C. glabrata* o *C. krusei*. La profilaxis con fluconazol reduce de forma significativa las formas invasivas. Hay que destacar que el uso de inmunodepresores potentes como alemtuzumab podría incrementar la frecuencia de infecciones invasivas en este grupo de pacientes.

La incidencia actual de aspergilosis invasiva en España se cifra aproximadamente entre el 0,2% en receptores de un injerto renal y el 4% en otros trasplantes. La aspergilosis pulmonar invasiva es un proceso con elevada mortalidad. Su tratamiento se expone en el capítulo 267, Aspergilosis. La neumonía por *P. jirovecii* es infrecuente debido a las pautas de profilaxis con cotrimoxazol, que, de manera universal, reciben todos los pacientes trasplantados de órgano sólido. Los casos descritos suelen presentarse de forma tardía (después de la finalización del tratamiento profiláctico) y a consecuencia de un aumento de la pauta inmunodepresora.

Infecciones víricas

Infección por virus del grupo herpes

Tienen una alta prevalencia y connotaciones muy importantes para la evolución posterior, tanto para la viabilidad del injerto como para el desarrollo de enfermedades neoplásicas. La mayoría suelen reactivarse en respuesta a una variedad de estímulos, como son las citocinas proinflamatorias. Cuando estas infecciones se adquieren en el período postrasplante precoz, suelen manifestarse de forma más grave y acompañarse de complicaciones diversas (superinfecciones, rechazo).

Citomegalovirus

Su reactivación se produce por una serie de factores entre los que destacan, en primer lugar, el tratamiento con inmunodepresores, tanto con fármacos citotóxicos como con glucocorticoides en episodios de rechazo y, en segundo lugar, por infecciones sistémicas. Es importante conocer el estado serológico del receptor, ya que si es negativo tiene un mayor riesgo de padecer infección primaria postrasplante, sobre todo si recibe un injerto procedente de un donante seropositivo (los receptores seronegativos que reciben un órgano seropositivo tienen un riesgo > 50% de padecer una enfermedad por CMV). El cuadro clínico más frecuente es el síndrome vírico, que se manifiesta en forma de fiebre sin foco evidente, sudoración y artromialgias y alteraciones en los datos analíticos, lo que incluye leucopenia, trombocitopenia, linfocitosis atípica y elevación moderada de los enzimas hepáticos. La afección focal más frecuente en la actualidad es la digestiva, que se manifiesta como enteritis, ulceraciones, hemorragias digestivas y ocasionalmente perforaciones. El órgano trasplantado es más sensible a sufrir una enfermedad por CMV que los órganos nativos, manifestándose en forma de hepatitis en el trasplante hepático, miocarditis en el cardíaco y pancreatitis en el pancreático. La coriorretinitis es una complicación muy infrecuente que se presenta de forma tardía (posterior a los 6 meses postrasplante) y como consecuencia de un estado de mayor inmunodepresión. Además, el CMV puede favorecer la aparición de rechazo agudo y crónico, mientras que la inflamación provocada por el rechazo incrementa la replicación vírica. La infección por CMV se ha asociado a un incremento en el riesgo de enfermedad linfoproliferativa postrasplante hasta 10 veces superior. El diagnóstico y el tratamiento se explican en el capítulo 288, Infecciones causadas por citomegalovirus y los virus del herpes humano de tipos 6, 7 y 8.

Virus de Epstein-Barr

Cuando el paciente es sometido a un tratamiento de mayor inmunodepresión, el EBV se reactiva en un 20% a un 80% de los casos. La enfermedad se manifiesta como un síndrome mononucleósico, aunque la situación más grave es la enfermedad linfoproliferativa postrasplante que ocurre con unas incidencias que oscilan entre el 1% (trasplantes renal, cardíaco y hepático) hasta el 33% (trasplantes de pulmón, intestino y múltiple). Se trata de un proceso proliferativo de los linfocitos B cuya forma clínica puede variar desde un proceso policlonal benigno, que se soluciona al reducir la inmunodepresión, hasta un linfoma monoclonal de alta malignidad. Uno de los factores de riesgo más importante es la infección primaria por EBV (sobre todo en pacientes seronegativos que reciben un donante seropositivo) y la enfermedad por CMV. Su presentación suele ser extraganglionar, con invasión del SNC, médula ósea, órgano trasplantado, intestino e hígado. El tratamiento es poco eficaz y lo más importante es reducir al máximo la inmunodepresión.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Otros virus del herpes

La infección por el virus del herpes humano de tipo 6 puede ser grave y puede cursar con neumonitis, aplasia medular y encefalitis. Se ha implicado la replicación del virus del herpes humano de tipo 7 como causa de rechazo agudo, aunque esta asociación no está clara. El virus del herpes humano de tipo 8 puede ser causa de sarcoma de Kaposi y de linfoma de cavidades en todo tipo de trasplante, pero especialmente en el renal. El VVZ puede ser transmitido por el donante raramente a receptores seronegativos, lo que producirá un episodio de varicela grave con afección pulmonar, o bien con mayor frecuencia tratarse de una reactivación en forma de herpes zóster, hecho muy frecuente en el período postrasplante.

Otros virus

Papovavirus

Los poliomavirus BK suelen reactivarse en el postrasplante. Los virus BK suelen reactivarse en cualquier TOS, aunque su patogenicidad se reduce fundamentalmente al trasplante renal. La reactivación se produce en alrededor del 30%, aunque la enfermedad es inferior al 2%. Ocasiona una nefritis tubulointersticial con pérdida de la función del injerto que puede simular un rechazo. El tratamiento más eficaz es la reducción de la inmunodepresión. La reactivación de los virus JC es poco frecuente y, cuando ocurre, produce una leucoencefalopatía multifocal progresiva con desmielinización del sistema nervioso central. El tratamiento idóneo es reducir la inmunodepresión.

Virus del papiloma

La inmunodepresión y la irradiación ultravioleta favorecen que los virus del papiloma sean responsables de neoplasias cutáneas y carcinomas de células escamosas en el área anogenital de los pacientes sometidos a trasplante.

Virus de la hepatitis

Alrededor del 10%-15% de los pacientes sometidos a trasplante están infectados por el VHC o el VHB y en el caso del trasplante hepático la cifra supera el 50%. En el período postrasplante precoz se producirá replicación vírica universal, con afección más rápida y grave que en los pacientes no trasplantados. La reciente aparición de nuevos tratamientos antivíricos puede suponer un cambio muy importante en la evolución de estos pacientes.

Otros virus

Una de las causas más frecuentes de infección vírica postrasplante es el desarrollo de infecciones respiratorias (coronavirus, rinovirus) de las que, por su relevancia, cabe destacar la gripe. Para la prevención de la gripe en pacientes con TOS es fundamental la administración de la vacuna antigripal anual. Se han descrito además multitud de infecciones víricas postrasplante que incluyen adenovirus (colitis grave), parvovirus B19 (anemia) y parotiditis, entre otras.

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN EN EL PACIENTE CON TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

En la tabla 308-3 se exponen las pautas de profilaxis principales en el paciente con TOS.

Durante el período pretrasplante deben tratarse todas las infecciones activas. Con respecto a las infecciones latentes como la tuberculosis, diagnosticada por positividad a la prueba de la tuberculina o detección de interferón gamma en sangre (IGRA, del inglés *interferon-gamma release assay*), se recomienda iniciar profilaxis con isoniazida antes del trasplante y con una duración de 6 meses. En el trasplante hepático, la profilaxis suele iniciarse después de la cirugía, dado que la insuficiencia hepática previa podría agravarse con la introducción de un fármaco hepatotóxico como la isoniazida. Una prueba serológica positiva para lúes indicará la necesidad de tratar al paciente. Durante este período también se recomienda administrar vacunas que, en algunas ocasiones, deberán administrarse periódicamente en el período postrasplante.

Durante el acto quirúrgico se utiliza profilaxis, a pesar de que muchos trasplantes se engloban dentro de la intervención quirúrgica limpia o poco contaminada. Debe escogerse el antibiótico adecuado según los microorganismos que con mayor frecuencia sean causa de infección en la zona intervenida y según la epidemiología del centro. En el trasplante pulmonar deberá administrarse una pauta antibiótica que cubra los microorganismos que colonicen las vías aéreas.

Tabla 308-3 Pautas de profilaxis en el trasplante de órgano sólido

MICROORGANISMOS Y/O PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Y/O SITUACIÓN CLÍNICA	PROFILAXIS
Citomegalovirus (IgG)	Valganciclovir en discordancia serológica (donante positivo/receptor negativo)
Virus de Epstein-Barr (IgG)	Reducción de la inmunodepresión en viraje serológico.
Herpes simple (IgG)	Aciclovir
Virus de la varicela-zóster (IgG)	Vacunación pretrasplante en seronegativos. γ-globulinas en no inmunizados y contacto con enfermo de varicela
Toxoplasma (IgG) en receptores cardíacos	Pirimetamina (trasplante cardíaco) en discordancia serológica
Hepatitis B (HBsAg, *anticore* y HBsAc)	Lamivudina y/o γ-globulina en caso de *anticore* positivo y HBsAc negativos
Lúes (análisis serológico)	Tratamiento con penicilina
Test de la tuberculina/IGRA	Isoniazida en test positivo o radiografía de tórax sugestiva de infección antigua. En el trasplante hepático administrarla después del trasplante
Búsqueda de parásitos en heces (según criterios epidemiológicos)	Tratamiento si resultados positivos
Profilaxis quirúrgica	Variable (depende del tipo de trasplante y del centro)
Pacientes con neutropenia o muy inmunodeprimidos durante el primer mes	Quinolonas
Monitorización postrasplante (antigenemia pp65 o PCR) de citomegalovirus	Ganciclovir i.v. o valganciclovir como tratamiento anticipado en caso de positividad
Monitorización con galactomanano para *Aspergillus* spp. en pacientes con factores de riesgo para infección fúngica	Anfotericina liposómica, triazoles, equinocandinas en positividad o factores de riesgo para infección fúngica
Candida spp. durante el primer mes	Fluconazol, nistatina
Pneumocystis jirovecii, prevención de otras infecciones oportunistas	Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX)

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

En el período postrasplante precoz es fundamental extremar las medidas preventivas de infección nosocomial que incluyen, entre otras, lavado adecuado de manos, cuidado de los catéteres según las guías internacionales y retirada precoz de la sonda vesical en todos los trasplantados (no renales). En el caso del trasplante renal, la sonda urinaria no se puede retirar tan precozmente, pero sí es importante procurar su retirada tan pronto como sea posible. Las infecciones por *Candida* spp. se previenen durante el primer mes en los pacientes de riesgo, fundamentalmente en los pacientes diabéticos, o con trasplante de páncreas e hígado. Los hongos filamentosos en los pacientes de alto riesgo se previenen con el uso de equinocandinas o anfotericina B por vía i.v. o nebulizada. Se consideran pacientes de alto riesgo los receptores hepáticos que requieren trasplante urgente, retrasplante, anastomosis biliar en Y de Roux, hemodiálisis previa o los que tienen necesidades elevadas de hemoderivados durante la intervención.

La profilaxis primaria frente a *P. jirovecii* con cotrimoxazol en dosis bajas (80/400 mg/día o 160/800 mg a días alternos) durante los primeros 6 a 12 meses postrasplante, y cuando la inmunodepresión es más intensa, consigue que la incidencia de esta complicación sea prácticamente nula. Este fármaco parece conferir protección adicional frente a *T. gondii* en los pacientes sometidos a trasplante, tal como se ha comprobado en los pacientes infectados por el HIV. El máximo riesgo de toxoplasmosis se observa en el receptor seronegativo de trasplante cardíaco o de corazón-pulmón de un donante seropositivo. En esta situación, se recomienda la profilaxis con pirimetamina en dosis de 25 mg/día y ácido folínico en dosis de 15 mg/día durante las primeras 6 semanas. No debe olvidarse que estos pacientes deben recibir profilaxis también frente a *P. jirovecii* con pentamidina inhalada. Posteriormente puede administrarse cotrimoxazol para prevenir tanto toxoplasmosis como neumonía por *P. jirovecii.*

En general, los pacientes seronegativos a algún agente patógeno se consideran en riesgo de adquirir la infección si el donante es positivo y, así, las pruebas serológicas negativas (CMV, VHS, VVZ, EBV) pueden identificar pacientes que podrían beneficiarse de profilaxis posterior al trasplante. Aunque no hay profilaxis para prevenir la primoinfección por el EBV, una prueba serológica negativa obliga a un seguimiento estrecho. Para la infección por CMV, el estado serológico discordante entre el donante y el receptor (donante seropositivo/receptor seronegativo) es el factor de riesgo más importante. Los pacientes con riesgo aumentado de infección por CMV (rechazo agudo, uso de anticuerpos monoclonales antilinfocitarios, donante seropositivo/receptor seronegativo) se beneficiarán de profilaxis, que suele hacerse con valganciclovir en dosis de 450 mg/12 h (ajustado a la función renal).

En los pacientes receptores de un trasplante hepático por hepatitis B crónica se puede disminuir el riesgo de recurrencia con la administración de lamivudina, 100-150 mg/día, y γ-globulina hiperinmunitaria contra la hepatitis B. En cuanto a la hepatitis C, la negativización del RNA vírica antes del trasplante disminuye la tasa de recurrencia después del trasplante.

Con respecto a la vacunación, los pacientes deberían recibir previamente al trasplante las vacunas antitetánicas, antineumocócica, antigripal y contra la hepatitis A y B y VVZ (en seronegativos). La vacuna antineumocócica debería repetirse cada 5 años y todos los pacientes deberían recibir la vacuna antigripal de forma anual. En el período postrasplante precoz están contraindicadas las vacunas con virus vivos atenuados. Una reacción posvacunal importante podría desencadenar un rechazo, motivo por el que se recomienda no vacunar a los pacientes trasplantados durante los primeros meses postrasplante.

INFECCIONES EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Son una de las principales causas de morbimortalidad. en los receptores de un TPH. Su frecuencia es tan alta que posiblemente no hay enfermo que no padezca al menos una infección en el curso post-TPH. Aun así, la morbimortalidad asociada tanto al trasplante autógeno (auto-TPH) como al alogénico (alo-TPH) ha disminuido mucho en los últimos años.

MODALIDADES DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS Y FACTORES DE RIESGO

Existen varios tipos de TPH en relación con las complicaciones infecciosas. Se distingue el auto-TPH, cuando los progenitores son del propio paciente, obtenidos antes de administrar la quimioterapia a altas dosis, y el alo-TPH, que a su vez puede ser de un donante emparentado o no, HLA-idéntico o no. Según el régimen de acondicionamiento, se establece a su vez una diferenciación entre los mieloablativos y los de «intensidad reducida». La incidencia de mucositis grave es particularmente frecuente en los pacientes que reciben irradiación corporal total como parte de los regímenes mieloablativos, mientras que la administración de fludarabina o anticuerpos antilinfocitos T en las pautas de intensidad reducida, si bien determina una menor disrupción de la barreras mucosas y de la duración de la neutropenia, tiene efectos lesivos prolongados sobre la inmunidad celular.

Las complicaciones infecciosas están bien definidas para las distintas modalidades, con notables diferencias entre auto-TPH y alo-TPH; la incidencia de infecciones es menor en el primero. En concreto, las infecciones suponen el 5% de las causas de muerte en el auto-TPH, el 17% de los alo-TPH de hermanos HLA-idénticos y el 21% de los fallecimientos de los TPH de donante no emparentado. En pacientes con un alo-TPH, las infecciones son más frecuentes y graves en los de donante no emparentado que en los emparentados, y en los parcialmente HLA-incompatibles que en los compatibles. La ausencia de enfermedad del injerto contra el receptor (EICR) en el auto-TPH reduce notablemente el riesgo y gravedad de la infección a la derivada de la agresión de los tratamientos antineoplásicos utilizados para el acondicionamiento. En cambio, en el alo-TPH tiene, además, gran impacto la inmunodepresión derivada de la EICR y su tratamiento, que condiciona una especial susceptibilidad a las infecciones fúngicas y víricas, por otro lado inhabituales en los auto-TPH.

PRINCIPALES INFECCIONES POR BACTERIAS, HONGOS Y VIRUS EN EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Por orden de frecuencia son: bacterias propias de los enfermos neutropénicos (estafilococos coagulasa negativos, *S. viridans,* enterococos, *S. aureus, E. coli, K. pneumoniae, P. aeruginosa,* etc.), virus de la familia herpes (VHS, CMV, VVZ), virus respiratorios (virus respiratorio sincitial, virus de la gripe, parainfluenza y adenovirus), levaduras del género *Candida,* hongos filamentosos principalmente del género *Aspergillus,* virus BK, y, por último, una miscelánea que abarca varios microorganismos oportunistas (*T. gondii, P. jirovecii, Nocardia, Legionella, Listeria,* microbacterias) y agentes patógenos respiratorios encapsulados como *S. pneumoniae*.

Los pacientes sometidos a TPH reciben con frecuencia profilaxis antibacteriana, habitualmente con levofloxacino durante el período de neutropenia, antivírica con aciclovir o valaciclovir, hasta que la mucositis ha mejorado, antifúngica con fluconazol hasta la desaparición de la neutropenia o el septuagésimo quinto día posterior al TPH, y frente a *P. jirovecii* con cotrimoxazol desde la desaparición de la neutropenia hasta por lo menos el sexto mes posterior al TPH.

CRONOLOGÍA DE LAS INFECCIONES

Con posterioridad al TPH se distinguen tres períodos de deficiencia inmunológica, en cada uno de los cuales predomina un determinado espectro de microorganismos. La mayoría de los receptores de TPH se encuentran inmunodeprimidos en el momento de comenzar el procedimiento. Por ello, es necesaria una búsqueda exhaustiva de posibles infecciones latentes o de focos infecciosos asintomáticos, mediante pruebas complementarias necesarias de diferentes tipos como, por ejemplo, pruebas serológicas frente a CMV, VHS, VVZ, EBV, HIV, VHB y VHC, toxoplasma y lúes. Si el enfermo presenta un proceso infeccioso activo, el TPH debería aplazarse hasta su resolución. En la fase post-TPH se distinguen tres períodos relacionados con la infección, a partir del día de la infusión de los progenitores (día 0).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Estas fases reflejan la evolución temporal de los principales patrones de inmunodepresión a lo largo del TPH, como son la misma neutropenia, la alteración de las barreras mucocutáneas, la reconstitución inmunológica y la EICR.

Período preinjerto

Esta fase comienza con la terapia de acondicionamiento y se prolonga durante 2-4 semanas, hasta que tiene lugar la recuperación hematológica caracterizada por la resolución estable de la neutropenia.

El factor de riesgo de infección más importante en esta fase es la neutropenia profunda, que el caso del alo-TPH mieloablativo se prolonga una media de 9-10 días; contribuyen asimismo la lesión de las barreras mucosas (mucositis, incremento de la permeabilidad de la mucosa digestiva) y la presencia constante de un catéter intravenoso. Además de las infecciones bacterianas asociadas a la neutropenia, en especial la bacteriemia, cabe esperar que el 80% de los pacientes previamente infectados por el VHS sufran una reactivación. Sin embargo, con las pautas de profilaxis actuales, menos del 5% de los pacientes presenta infección herpética, la cual suele quedar confinada a la orofaringe. La práctica totalidad de los pacientes sometidos a TPH presentará fiebre y, en esta circunstancia, está indicada la administración empírica de un betalactámico con actividad antiseudomónica. Si el paciente presenta sepsis grave, *shock* séptico, neumonía o sospecha de organismo gramnegativo con resistencia múltiple a antibióticos está indicada la asociación de amikacina. Ante la presencia de sepsis grave o *shock,* neumonía, infección de partes blandas o signos de infección del catéter debe asociarse además un antibiótico específico frente a grampositivos (vancomicina, daptomicina o linezolid). La incidencia de infección invasiva por *Candida* y *Aspergillus* es, en términos generales, inferior al 5%, y el riesgo depende de la duración de la neutropenia. En estas circunstancias, la persistencia de la fiebre durante más de 4-7 días a pesar de la administración de una pauta antibacteriana de cobertura amplia, justifica la administración empírica de antifúngicos con actividad contra *Candida* y *Aspergillus.*

Período postinjerto precoz

Se refiere al período comprendido entre la recuperación del recuento de neutrófilos y el día 100 post-TPH. Esta fase se caracteriza por la alteración del número y función de los linfocitos T y B. La reconstitución linfocitaria, especialmente de los linfocitos T, se ve seriamente comprometida por el desarrollo de EICR, un fenómeno que se presenta en el 40%-80% de los pacientes que reciben un alo-TPH. El propio EICR y la administración de glucocorticoides, inmunodepresores o productos biológicos antilinfocitos T incrementa significativamente el riesgo de sufrir enfermedad clínica por CMV (el grupo de mayor riesgo en el contexto del TPH es el de los receptores seropositivos), hongos filamentosos (particularmente *Aspergillus*), VVZ y, con menor frecuencia, infección clínica por virus BK (cistitis hemorrágica), adenovirus, *T. gondii* y *P. jirovecii* (muy raro con la administración sistemática de profilaxis). El riesgo de reactivación del CMV en pacientes seropositivos oscila entre el 20% y 40%, por lo que está indicado algún sistema de vigilancia y detección precoz (mediante antigenemia pp65 o proteína C reactiva [PCR] en sangre) que haga posible el tratamiento anticipado y evite la enfermedad clínica. De igual forma, debe mantenerse un elevado índice de sospecha frente a los hongos filamentosos, y es recomendable la determinación de galactomanano, PCR o ambos en sangre dos veces por semana durante los primeros 100-180 días tras el alo-TPH para el diagnóstico precoz de la aspergilosis invasiva.

Período postinjerto tardío

Se refiere al período que abarca desde el día 100 hasta la recuperación completa de la inmunidad, la cual se demora hasta los 18-36 meses post-TPH, aunque desde un punto de vista clínico puede considerarse restaurada al cabo de 1 año siempre que el paciente no requiera la administración de inmunodepresores, por lo general para el tratamiento de la EICR crónica. Este último grupo de pacientes persiste en riesgo de infección por CMV, hongos *(Aspergillus, P. jirovecii),* reactivación de VVZ y, debido en gran medida a la disfunción esplénica que padecen, de infección por bacterias capsuladas, sobre todo *S. pneumoniae.*

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011;52:e56-93.

Garrido RS, Aguado JM, Díaz-Pedroche C, Len O, Montejo M, Moreno A, et al. A review of critical periods for opportunistic infection in the new transplantation era. Transplantation 2006;82:1457-62.

Moreno A, Cervera C, Gavaldá J, Rovira M, De la Cámara R, Jarque I, et al. Bloodstream infections among transplant recipients: results of a nationwide surveillance in Spain. Am J Transplant 2007;7:2579-86.

Rubin LG, Schaffner W. Care of the asplenic patient. N Engl J Med 2014; 371:349-56.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CONSEJOS MÉDICOS PARA VIAJEROS

Capítulo 309

A. Vilella Morató | J. Gascón Brustenga | J. Muñoz Gutiérrez

El desarrollo tecnológico y el fácil acceso a diferentes medios de transporte han facilitado que el número de viajeros crezca de año en año, a pesar de la crisis económica que ha afectado a prácticamente todos los países del mundo y de los cambios geopolíticos habidos. Según datos de la Organización Mundial del Turismo a finales de 2013, las llegadas internacionales alcanzaron la cifra de 1087 millones. De estos, 248 millones viajaron a países de Asia y Pacífico y unos 56 millones eligieron como destino el continente africano.

No obstante, no sólo aumenta el número de viajeros, sino que el perfil de los mismos y la tipología de los viajes han cambiado considerablemente. Se viaja desde la más temprana edad hasta más allá de los 80 años, viajan embarazadas, personas con enfermedades crónicas e inmunodeprimidos. Los itinerarios y actividades planeadas son cada vez más complejos y diversos; y no es infrecuente encontrarse con viajeros que se desplazan durante períodos largos, incluso de años. No hay que olvidar, tampoco, que cada vez son más frecuentes los viajes de negocios, o por estudios, o las visitas a amigos o familiares y la movilización de personas en respuesta a desastres naturales o humanos. El incremento de la movilidad entre poblaciones implica también una mayor probabilidad a exponerse a determinados agentes infecciosos, lo que puede comportar la aparición de enfermedades durante el viaje o la importación de las mismas al país de origen (sarampión, malaria [o paludismo], dengue, tuberculosis o enfermedades de transmisión sexual). Un estudio reciente refiere que aproximadamente el 8% de los viajeros requieren atención médica durante o después del viaje. Pero no sólo las enfermedades infecciosas pueden afectar a los viajeros; otros riesgos, como accidentes, mal de altura, el *jet lag,* pueden interferir en sus actividades programadas.

Conocer las medidas de prevención ayuda en gran medida al viajero a minimizar riesgos. Además, determinados colectivos (niños, ancianos, personas que siguen tratamientos complejos, embarazadas o los que visitan a sus amigos o familiares) requieren consejos específicos.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

No hay que olvidar tampoco que el riesgo no afecta única y exclusivamente al viajero, sino que él puede actuar como vehículo de ciertos microorganismos infecciosos, frente a los cuales la población autóctona no tiene protección. Es importante tomar conciencia y responsabilidad ante un viaje y esto requiere tener presente una serie de medidas de prevención que permitirán que el viajero proteja su propia salud, pero también la de la población que va a visitar. Durante la consulta antes del viaje, el profesional sanitario valorará los riesgos y tendrá en consideración problemas médicos subyacentes, tratamientos en curso, alergias, vacunaciones previas y viajes previos.

ESTIMACIÓN DE RIESGOS

El punto de partida de la atención previaje consiste en definir los riesgos potenciales del viaje, que incluyen valoración de la salud del viajero y determinación del riesgo del viaje a realizar (destino, itinerario, duración, motivo y actividades planeadas). Todos los datos del viajero se registrarán en la historia clínica, lo que permitirá establecer las necesidades individuales del mismo en función de las variables recogidas (edad, sexo, antecedentes personales, enfermedades subyacentes, medicación habitual).

Una vez establecido el riesgo se procederá a informar al viajero de las enfermedades prevenibles mediante vacunación; las medidas a adoptar para evitar las picaduras de insectos; el uso de quimioprofilaxis frente a la malaria en caso de ser necesaria; las medidas de prevención para evitar la diarrea o cómo actuar en caso de padecerla durante el viaje, y de otras situaciones como la prevención del mal de altura, el riesgo de baños o las enfermedades de transmisión sexual.

Hay que tener en cuenta que algunos de los riesgos a los que se expone el viajero pueden variar, ya que la epidemiología de las enfermedades no es una realidad estática, sino que varía en el tiempo, según diversas variables relacionadas con la acción humana, programas de control y modificaciones ambientales. Por ello es necesario estar al día de los cambios que se producen continuamente. Es importante apoyar la información oral que se le da al viajero con información escrita para así facilitar su comprensión por parte de la persona que la recibe y además reforzar la obtenida de forma verbal.

ENFERMEDADES PREVENIBLES MEDIANTE VACUNACIÓN

La indicación de vacunas estará condicionada por las características propias del viajero y por el tipo de viaje que realizará. Se podrían agrupar en tres grandes apartados: las vacunas sistemáticas, las que se indican por el propio viaje y aquellas que pueden ser requeridas para entrar a determinados países y que exige el Reglamento Sanitario Internacional. La consulta de atención al viajero antes del viaje puede ser una excelente oportunidad para poner al día su situación vacunal. Es importante conocer los antecedentes vacunales y si no se puede conseguir información el viajero debería ser considerado susceptible y proceder a la vacunación según sus necesidades.

VACUNAS DE USO SISTEMÁTICO

En la Red (http://www.vacunasaep.org/; http://www.vacunas.org/) se encuentra fácilmente información detallada y actualizada acerca de las vacunas administradas de forma sistemática a niños y adultos.

TÉTANOS-DIFTERIA (Td)

Vacuna inactivada preparada con toxoide tetánico y toxoide diftérico adsorbido sobre partículas de hidróxido o fosfato de aluminio. La primovacunación consiste en la administración de tres dosis (0, 1-2 y 6-12 meses) por vía i.m. Se considera que la inmunidad conferida es superior a los 10 años. Según las últimas recomendaciones, en personas primovacunadas, se administra una dosis de recuerdo a los 40 años y otra a los 65 años. En caso de herida tetanígena se administrará una dosis de recuerdo si han transcurrido más de 10 años de la última dosis. Está indicada en cualquier tipo de viaje y a cualquier edad. En los niños menores de 7 años se administra la vacuna DTPa (difteria, tétanos, pertusis acelular).

HEPATITIS B

Vacuna inactivada preparada a partir del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B obtenido mediante recombinación genética. Se administran tres dosis (0,1 y 6 meses) por vía i.m., aunque existen pautas alternativas, utilizadas fundamentalmente en viajeros (0, 1, 2 y 12 meses o bien 0, 7 y 21 días y 12 meses).

En las personas inmunocompetentes no se requieren dosis de recuerdo. Se indica en los viajeros que realizarán estancias prolongadas en países endémicos, en los que realizan adopciones en estos mismos países y en los que presentan otros factores de riesgo ya sean personales o profesionales.

MENINGOCÓCICA C CONJUGADA (MCC)

Vacuna inactivada obtenida a partir del antígeno capsular de *Neisseria meningitidis* conjugado con la proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* y adsorbido en fosfato de aluminio. Se administra de forma sistemática en la infancia. En viajeros se indica en aquellas personas menores de 20 años que viajan a zonas endémicas de meningococo serogrupo C y también a personas esplenectomizadas.

MENINGOCÓCICA ACW135Y CONJUGADA

Existen en el mercado dos vacunas antimeningocócicas tetravalentes:

1. Vacuna inactivada obtenida a partir de los oligosacáridos del meningococo de los grupos A, C, W135 e Y conjugados con proteína de *Corynebacterium diphtheriae* CRM197 (Menveo®).
2. Vacuna inactivada obtenida a partir de los oligosacáridos del meningococo de los grupos A, C, W135 e Y conjugados con toxoide tetánico como proteína transportadora (Nimenrix®).

Las dos están indicadas en viajeros mayores de 2 años (la primera) y mayores de 12 meses (la segunda) que vayan a viajar a zonas endémicas. Son obligatorias para los peregrinos a La Meca.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE DE TIPO b

Vacuna inactivada constituida por el polisacárido capsular purificado del *Haemophilus influenzae* de tipo b conjugado con una proteína portadora. Se administra de forma sistemática en la infancia y en personas esplenectomizadas de cualquier edad.

TRIPLE VÍRICA

Vacuna atenuada preparada a partir de virus enteros de sarampión, rubéola y parotiditis. Se administra por vía s.c. Indicada en personas presuntamente no vacunadas y susceptibles a alguna de las tres enfermedades. Está contraindicada durante el embarazo, en pacientes inmunodeprimidos, trombocitopenias y anafilaxia a algún componente de la vacuna. La alergia no anafiláctica al huevo no contraindica su administración.

ANTIPOLIOMIELÍTICA DE TIPO *SALK*

Vacuna inactivada preparada a partir de poliovirus de tipos 1, 2 y 3. Primovacunación con una pauta de 0, 1 y 12 meses. Una única dosis de recuerdo a los 10 años tras la primovacunación, si se viaja a zonas endémicas. Hasta que no se consiga erradicar la enfermedad, todos los viajeros que procedan de áreas infectadas por el poliovirus (vacunal o salvaje) o se dirijan a ellas deben ser vacunados. La información actualizada de los países infectados puede encontrarse en www.polioeradication.org/casecount.asp.

ANTIGRIPAL

Vacuna inactivada trivalente (virus A H1N1, virus A H3N2 y virus B) que contiene proteínas del huevo. Se administra una dosis anual al inicio del otoño. Indicada en aquellos viajeros que pertenecen a grupos de riesgo (mayores de 60 años, con enfermedades crónicas) que tengan previsto viajar a una zona en temporada de gripe (hemisferio norte de octubre a febrero, hemisferio sur de abril a septiembre, en zonas tropicales durante todo el año). Está contraindicada en personas alérgicas al huevo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

VACUNAS INDICADAS SEGÚN EL VIAJE

HEPATITIS A

Vacuna inactivada preparada a partir de cepas de virus de la hepatitis A cultivadas en células diploides humanas. Se administran dos dosis por vía i.m. con una pauta de 0 y 6-12 meses. Indicada en viajeros susceptibles que viajen a países endémicos. Las contraindicaciones son las generales de las vacunas.

ENCEFALITIS JAPONESA

Vacuna inactivada preparada a partir del virus de la encefalitis japonesa (cepa SA14-14-2 cultivada en células vero). Se administra por vía i.m. en sujetos mayores de 2 meses con una pauta de 0, y 28 días. Está indicada en aquellos viajeros que residirán largas temporadas (más de 30 días) en áreas rurales donde la enfermedad es endémica o se presenta en forma epidémica: subcontinente indio, sudeste asiático y las islas del Pacífico.

ANTIRRÁBICA

Vacuna inactivada obtenida a partir de cepas de virus de la rabia cultivados en células diploides. Se administra por vía intramuscular según pauta de preexposición (0, 7, 21 o 28 días) o según pauta postexposición en personas previamente vacunadas (0, 3 días) o postexposición en personas no vacunadas previamente (inmunoglobulina específica, y cuatro dosis de vacuna en inmunocompetentes, los días 0, 3, 7 y 14, y cinco en inmunocomprometidos; la quinta dosis se administra a los 28 días). (v. Rabia, en cap. 298). Está indicada en viajes no convencionales a países endémicos.

ENCEFALITIS CENTROEUROPEA

Vacuna inactivada preparada con virus de la encefalitis centroeuropea obtenidos en cultivos celulares de fibroblastos de pollo. Se administra por vía i.m. según una pauta estándar de tres dosis (0, 1-3, 9-12 meses); están autorizadas pautas alternativas (0, 7, 21 días y 12 meses para Encepur® y de 0, 14 días y 12 meses para FSME-IMMUN®). Se requiere una dosis de recuerdo a los 3 años. Está indicada para viajeros a zonas rurales de países endémicos de Europa central y del este.

FIEBRE TIFOIDEA

Vacuna oral (Ty21a)

Vacuna atenuada que se administra p.o. (una cápsula en ayunas los días 0, 2 y 4). Se requiere dosis de recuerdo cada 3 años. Indicada en viajeros a zonas endémicas cuando las condiciones higiénicas de aguas y alimentos no se pueden garantizar y muy especialmente en viajeros al subcontinente indio o al sudeste asiático. La toma de antibióticos o antipalúdicos al mismo tiempo que la vacuna puede disminuir la eficacia de la misma.

Vacuna parenteral (polisacárido Vi)

Vacuna inactivada que se administra por vía i.m. Una única dosis que requiere de dosis de recuerdo cada 3 años. Las mismas indicaciones que la vacuna atenuada.

CÓLERA

Vacuna inactivada preparada con cepas de: *Vibrio cholerae* 01 Inaba (biotipo clásico), *V. cholerae* 01 Inaba (biotipo El Tor), *V. cholerae* 01 Ogawa (biotipo clásico) y subunidad B de la toxina del cólera recombinante (TCBr). Se administra p.o. 1 semana antes del viaje. En niños mayores de 6 años y adultos (dos dosis separadas 1 semana) y en niños entre 2 y 6 años (tres dosis separadas 1 semana entre dosis). Indicada en cooperantes o viajeros que vayan a vivir a zonas hiperendémicas o en situación de epidemia.

VACUNAS OBLIGATORIAS

FIEBRE AMARILLA

La fiebre amarilla es una vacuna requerida por el Reglamento Sanitario Internacional para viajar a determinados países de África central y Sudamérica (se dispone de información detallada por países en http://www.who.int/ith/ith_country_list.pdf?ua=1). Para poder administrar la vacuna de la fiebre amarilla el centro debe ser reconocido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y se debe expedir un certificado de vacunación en el que debe constar el lote de la vacuna, el sello del centro de vacunación y la firma y sello del que administra la vacuna.

La vacuna de la fiebre amarilla es una vacuna atenuada y altamente efectiva. Se requiere que sea administrada, al menos, 10 días antes del viaje o de llegar a zona endémica. Son necesarias dosis de recuerdo cada 10 años. Recientemente se han publicado casos de reacciones adversas graves (viscerotrópicas o neurotrópicas) frente a la vacuna, especialmente en personas primovacunadas, personas con alteraciones del timo o sometidas a timectomía.

En mayores de 60 años el riesgo de reacciones adversas es mayor (1 caso por 40 000 dosis). Está contraindicada en personas con inmunodepresión, alérgicos al huevo, infectados por el HIV con una cifra de linfocitos CD4 inferior a 200/μL y en mujeres embarazadas, y no debe administrarse en niños menores de 9 meses. Si la vacuna está contraindicada por razones médicas, se requiere un certificado de exención.

MALARIA

Los viajeros internacionales procedentes de zonas no endémicas y que van a países endémicos de malaria tienen un riesgo de adquirir la enfermedad. El riesgo puede variar según la zona geográfica visitada, pero también en función de la estación del año, más alto al final de la estación lluviosa. Hay menos riesgo de transmisión de la enfermedad en altitudes por encima de los 1500 m. No existe riesgo de malaria en la mayoría de los destinos turísticos del sudeste asiático, Latinoamérica y el Caribe. Para disminuir el riesgo de adquirir paludismo el viajero debe seguir estos principios básicos: ser consciente del riesgo, conocer los síntomas principales, evitar las picaduras de mosquitos, realizar la quimioprofilaxis adecuada y acudir a un médico si desarrollan fiebre desde 1 semana después de entrar en zona de riesgo y hasta 3 meses después de salir de áreas de riesgo.

Protección frente a la picadura de mosquito

Para reducir el riesgo de una picadura de mosquito u otro vector es conveniente aplicar diferentes medidas de precaución:

- *Ropa.* Se recomienda vestir pantalones largos y camisas de manga larga, a partir de la caída del día.
- *Repelentes de insectos.* Son sustancias químicas que se aplican en las zonas de piel expuesta (cara, cuello, orejas, manos, tobillos) y repelen o alejan a los insectos/artrópodos. Muchos de ellos contienen N,N-dietil-meta-toluamida (DEET), considerado como uno de los más efectivos, pero también pueden contener otras sustancias. Los repelentes sintéticos suelen ser efectivos entre 3 y 4 h y suele ser necesario tener que hacer diversas aplicaciones a lo largo del día. Existen diversos factores que condicionan la duración del repelente (temperatura ambiental, sudoración, baños, humedad, radiación solar, viento). En caso de utilizar el DEET se aconseja que tenga unas concentraciones, en adultos, no inferiores al 35% ni superiores al 50%. Al ser sustancias tóxicas no deben ser inhaladas, ingeridas o aplicadas directamente en heridas o piel irritada, con lo que evitan el contacto con la boca y los ojos. Debido a que pueden absorberse a través de la piel, no se aconseja su uso en niños menores de 2 meses. En este caso se pueden utilizar repelentes de mosquitos derivados de sustancias naturales, como la citronela o el extracto de eucalipto, que aunque eficaces la duración del efecto es mucho menor. Para prevenir la malaria se utilizan durante la noche y para prevenir otras enfermedades como el dengue se requiere su uso durante el día.
- *Mosquiteras.* Para los viajeros que realizan viajes en los que se desconoce dónde dormirán o piensan hacer acampada se aconseja el uso de la mosquitera. Su eficacia aumenta si está impregnada con permetrina (0,2 g de permetrina por metro de mosquitera).

El uso de vitamina B y aparatos que emiten ultrasonidos no ha demostrado ser eficaz para evitar las picaduras de insectos.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 309-1 Profilaxis antipalúdica recomendada según el riesgo

RIESGO	MEDICAMENTO	DOSIS
Tipo A	Ninguno	
Tipo B	Cloroquina	5 mg/kg de peso por semana
Tipos C y D	Mefloquina	250 mg/semana
	o	
	Atovacuona + proguanil	250 mg/día + 100 mg/día
	o	
	Doxiciclina	100 mg/día

Modificado de *International Travel and Health*, WHO, 2014. Disponible en: https://extranet.who.int/pagnet/?q=es/content/who-international-travel-and-health-publication-2014-available-line (Acceso el 31 de agosto de 2015.)

Quimioprofilaxis

Al igual que las anteriores medidas preventivas, la elección de la profilaxis no es en absoluto automática, sino que resulta de una combinación de factores: zona geográfica y sensibilidad parasitaria, contraindicaciones, tolerancia del viajero, duración del viaje, edad y posibilidad de embarazo. Hay que tener presente además que ninguno de los medicamentos utilizados proporcionan una protección total y todos ellos pueden tener asociado uno u otro efecto adverso. Dos son las ventajas de la quimioprofilaxis: la reducción drástica de la posibilidad de adquirir paludismo y la menor gravedad de la infección, si esta se presenta.

La OMS divide las áreas según el riesgo de la forma que sigue (tabla 309-1). En http://www.who.int/ith/ith_country_list.pdf?ua=1 se puede consultar información detallada por países. Los tipos de riesgo son:

- *Tipo A.* Riesgo limitado de malaria. Se requiere protegerse únicamente de la picadura de mosquito.
- *Tipo B.* Riesgo de malaria por *Plasmodium vivax* únicamente. Se recomienda prevención de la picadura de mosquito más quimioprofilaxis con cloroquina.
- *Tipo C.* Riesgo de malaria por *P. falciparum* resistente a la cloroquina y a la sulfadiacina-pirimetamina. Se requiere prevención de la picadura de mosquito más profilaxis con atovacuona más proguanil, doxiciclina o mefloquina valorando las contraindicaciones.
- *Tipo D.* Riesgo de malaria por *P. falciparum* combinado con multirresistencias. Se requiere prevención de la picadura de mosquito más profilaxis con atovacuona más proguanil, doxiciclina o mefloquina según patrón de resistencias y valorando las posibles contraindicaciones de cada uno.

Dado que el riesgo de malaria no es uniforme en los países endémicos, y que a pesar de las recomendaciones de la OMS no hay un consenso internacional en la evaluación del riesgo de adquirir malaria en muchos destinos turísticos, según el tipo de viaje (destino, duración, etc.), o en personas que viajan muy a menudo a áreas endémicas y no pueden prolongar la profilaxis antipalúdica, se puede facilitar al viajero un tratamiento para la malaria (autotratamiento) para ser utilizado en caso de presentar fiebre durante el viaje y no tener acceso a centros sanitarios o a medicación fiable. Se recomienda que los viajeros que visitan países con áreas endémicas de paludismo, acudan a centros especializados para concretar la necesidad o no de quimioprofilaxis y, si fuera necesaria, precisar la medicación más adecuada.

Otros riesgos

El agua y los alimentos pueden ser responsables de diversas enfermedades, entre ellas la diarrea, que es la enfermedad más frecuente en los viajeros y que afecta al 40%-60% de los viajeros, según el área visitada. Está asociada al consumo de aguas y alimentos contaminados. Para minimizar el riesgo de padecer la diarrea deben evitar el consumo de alimentos y bebidas potencialmente contaminadas (no consumir alimentos crudos, ni alimentos que se preparan en puestos callejeros, ni leche no pasteurizada, ni hielo). Se puede consumir fruta si esta se adquiere entera y se puede pelar. Se ha de consumir siempre agua potable, hervida o desinfectada y utilizarla de esta forma, incluso para lavarse los dientes. Las bebidas frías embotelladas o envasadas son seguras siempre que estén cerradas. Las bebidas calientes generalmente son seguras.

El sol representa un riesgo de quemaduras e insolaciones graves tanto más alto cuanto más cerca está el país visitado del ecuador, por lo que es necesario protegerse debidamente de las radiaciones solares con el uso de cremas de filtros solares de alta protección y protección con ropas, sombreros y gafas. No hay que olvidar tampoco el uso del protector solar cuando se visiten zonas de gran altitud.

Se deben evitar los baños en aquellas zonas de aguas dulces, donde la corriente de agua es poco intensa o nula (lagos, lagunas), ya que pueden estar contaminadas por diferentes especies de esquistosoma. No todas las aguas de los diferentes países pueden estar infectadas por el mismo tipo de parásito. Las relaciones sexuales sin protección con pareja no habitual pueden representar un riesgo por lo que, en caso de mantenerlas, se recomienda siempre el uso del preservativo.

Los accidentes de tráfico son la causa principal de muerte entre los viajeros. Los viajeros deben conocer las dificultades de conducir en el extranjero (patrones de conducción diferentes, carreteras en mal estado y falta de controles de seguridad de los vehículos). Debe evitarse la conducción nocturna y se utilizará casco cuando se va en bicicleta o motos.

Al alterar el ritmo circadiano por el hecho de cruzar múltiples zonas horarias (generalmente más de cinco) se produce el *jet lag* o sensación de fatiga, sueño cambiado, pérdida de concentración y malestar. Generalmente es más frecuente en los viajes hacia el este, y se asocia con un mayor número de síntomas. Se han utilizado diferentes métodos para aliviar los síntomas (hipnóticos de acción corta, melatonina), sin que ninguno de ellos haya demostrado ser de gran eficacia.

El síndrome de la clase turista corresponde al riesgo de padecer una embolia pulmonar en vuelos de larga duración. Este síndrome puede afectar al 3% de los viajeros con factores de riesgo cardiovascular, que utilizan anticonceptivos orales, que han sufrido una intervención quirúrgica reciente o padecen un proceso neoplásico. Las medidas de prevención consisten en evitar la inmovilidad prolongada y el uso de piezas de ropa que aprieten demasiado, realizar ejercicios de las piernas, hidratarse y limitar la ingesta alcohólica. El uso de aspirina y heparina de bajo peso molecular se pueden recomendar en determinadas ocasiones, pero con una valoración en cada caso.

Los viajes a alturas superiores a los 2500 m pueden ocasionar el mal de altura. Esta enfermedad se puede dividir en tres síndromes: mal agudo de montaña, edema cerebral y edema pulmonar. Parece ser que existe una predisposición individual a padecer este síndrome, pero no es posible predecir cuándo ocurrirá. Existen tres factores que pueden contribuir a la aparición del mal de montaña: la velocidad de ascensión, la altitud conseguida y la altitud en que uno duerme. La clave para la prevención del mal agudo de montaña es la aclimatación y el ascenso lento y progresivo. La acetazolamida es útil para facilitar la aclimatación.

Se debe avisar al viajero de los peligros que entraña caminar descalzo, sobre todo en zonas húmedas, donde el suelo alberga gran cantidad de formas infectantes de geohelmintos (*Ancylostoma* y *Strongyloides*), pulgas como *Tunga penetrans* o anquilostomas de animales (larva cutánea *migrans*).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Behrens RH, Bisoffi Z, Bjorkman A, Gascón J, Hatz C, Jelinek T, et al., TropNetEurop. Malaria prophylaxis policy for travellers from Europe to the Indian Subcontinent. Malar J 2006;5:7.

Harvey K, Esposito DH, Han P, Kozarsky P, Freedman DO, Plier DA, Sotir MJ, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for travel-related disease—GeoSentinel Surveillance System, United States, 1997-2011. MMWR Surveill Summ 2013;62:1-23.

Monath TP, Vasconcelos PF. Yellow fever. J Clin Virol 2015;64:160-73. doi: 10.1016/j.jcv.2014.08.030.

Steffen R, Hill DR, DuPont HL. Traveler's diarrhea: a clinical review. JAMA 2015;313:71-80.

Wilson ME, Weld LH, Boggild A, Keystone JS, Kain KC, Von Sonnenburg F, GeoSentinel Surveillance Network. et al. Fever in returned travelers: results from the GeoSentinel Surveillance Network. Clin Infect Dis 2007; 44:1560-8.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

RIESGO BIOLÓGICO EN PROFESIONALES SANITARIOS

M. Esteve Pardo

Capítulo 310

Entre los riesgos laborales de los profesionales sanitarios, el biológico es el conocido desde más antiguo. La emergencia del sida hizo incrementar la atención sobre el riesgo de transmisión parenteral de infecciones y se establecieron las precauciones estándar, principios higiénicos básicos para evitar el contagio de microorganismos transmitidos por sangre o fluidos biológicos.

Las pandemias de síndrome respiratorio agudo grave (SARS) y de gripe A han puesto de manifiesto la vulnerabilidad de estos profesionales a las infecciones transmitidas por vía aérea. De hecho, cada vez cobra mayor interés este mecanismo de transmisión, por la aparición de brotes nosocomiales y por su marcada repercusión en los centros sanitarios (tabla 310-1). Más recientemente, la epidemia por el virus del Ébola había afectado hasta mayo de 2015 a 882 profesionales sanitarios, de los cuales 510 habían fallecido.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA INFECCIÓN EN EL PERSONAL SANITARIO

MEDIDAS PREEXPOSICIÓN

Las intervenciones para prevenir la transmisión de microorganismos en los centros sanitarios son sencillas y de eficacia reconocida. La adopción universal de las precauciones estándar, la rápida instauración de las medidas de aislamiento específicas de los pacientes infectados y la vacunación de los profesionales sanitarios ayudan a controlar la transmisión de infecciones y han demostrado ser coste-efectivas.

Tabla 310-1 Principales agentes biológicos transmisibles en el medio sanitario

TRANSMISIÓN	AGENTE
Parenteral	Virus de la inmunodeficiencia humana Virus de la hepatitis B Virus de la hepatitis C Citomegalovirus Virus del Ébola Creutzfeldt-Jakob
Respiratoria	Tuberculosis Gripe SARS Sarampión Tos ferina Parotiditis Rubéola Infección meningocócica Virus respiratorio sincitial Parvovirus B19 Virus de la varicela-zóster
Por contacto	Virus del herpes simple Virus de la varicela-zóster *Staphylococcus aureus* *Streptococcus* del grupo A Escabiosis (sarna) Conjuntivitis vírica
Entérica	Virus de la hepatitis A *Salmonella* *Shigella* Rotavirus

SARS: síndrome respiratorio agudo grave.

PRECAUCIONES ESTÁNDAR Y MEDIDAS DE AISLAMIENTO

Las *precauciones estándar* deben aplicarse a todos los pacientes atendidos en los centros sanitarios independientemente de cuál sea su diagnóstico. Las *medidas de aislamiento* para transmisión por aire, por gotas y por contacto incluyen unas normas comunes para todos los mecanismos de transmisión y otras adicionales para cada uno de ellos. Es importante la implantación de material médico de bioseguridad (catéteres, jeringas, lancetas) conforme a los avances tecnológicos. Los trabajadores deben recibir la formación necesaria para la correcta utilización de los equipos de protección individual según el riesgo inherente a cada actividad.

VACUNAS DEL PERSONAL SANITARIO

Los programas de vacunación deben formar parte de las actividades de los servicios de prevención de riesgos laborales de los centros sanitarios y deben incluir a los trabajadores fijos, temporales y suplentes. El *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) y otros organismos internacionales han realizado recomendaciones en relación con el uso de vacunas en profesionales sanitarios que han agrupado en tres categorías: las vacunas especialmente indicadas, por existir un mayor riesgo de adquisición para el personal sanitario y una posible transmisión a pacientes (hepatitis B, gripe, sarampión, rubéola, parotiditis varicela y tos ferina); las vacunas con indicaciones limitadas a colectivos de trabajadores más expuestos a determinados microorganismos, fundamentalmente personal de laboratorio de microbiología o sanitarios que deban realizar su actividad en zonas endémicas (hepatitis A, enfermedad meningocócica, fiebre tifoidea, poliomielitis), y las vacunas recomendadas a todos los adultos (tétanos y difteria) (tabla 310-2). Únicamente se comentarán aquí las vacunas especialmente indicadas en trabajadores sanitarios.

Vacuna de la hepatitis B

Indicaciones. Personal sanitario o no sanitario con riesgo de exposición a sangre y fluidos corporales, sanitarios no vacunados con exposición laboral accidental a sangre de un paciente positivo para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg).

Pauta vacunal. Tres dosis, vía i.m. en la región del deltoides, con una pauta de 0-1-6 meses. Existen también pautas de vacunación rápida y una acelerada (0-1-2 y 12 meses y 0-7-21 días y 12 meses).

Tabla 310-2 Vacunas indicadas en el personal sanitario

VACUNAS ESPECIALMENTE INDICADAS EN TODO EL PERSONAL	VACUNAS CON INDICACIÓN LIMITADA	VACUNAS PARA TODOS LOS ADULTOS
Hepatitis B	Hepatitis A	Tétanos
Gripe	Meningocócica	Difteria
Sarampión	Fiebre tifoidea	Neumococo*
Rubéola	Poliomielitis	
Parotiditis		
Varicela		
Tos ferina		

*Dosis única en presencia de enfermedades subyacentes que predispongan a una enfermedad neumocócica invasiva.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Control posvacunal. Se debe comprobar la respuesta serológica 1-2 meses tras la vacunación. Una concentración de anticuerpo de superficie de la hepatitis B (anti-HBs) superior a 10 mUI/mL indica que el trabajador es inmune y no se precisan más controles serológicos ni dosis de recuerdo. Las concentraciones de anti-HBs inferiores a 10 mUI/mL indican ausencia de protección y en estos casos está justificado proceder a una segunda serie vacunal completa. Si después de 6 dosis de vacuna de la hepatitis B la concentración de anti-HBs es inferior a 10 mUI/mL se considera que el paciente es no respondedor y deberá administrarse inmunoglobulina antihepatitis B (IGHB) en caso de exposición accidental.

Vacuna de la gripe

Indicaciones. Esta vacuna está especialmente recomendada en todos los sanitarios por la necesidad de autoprotección en un colectivo muy expuesto, por ser una posible fuente de transmisión a pacientes de riesgo y por el potencial papel ejemplar que puede desempeñar este colectivo.
Pauta vacunal. Una única dosis anual en otoño, preferentemente durante la campaña de vacunación.

Vacuna del sarampión, rubéola y parotiditis

Indicaciones. Personal sanitario, tanto varones como mujeres, independientemente del lugar de trabajo, sin evidencia de inmunización. Se consideran inmunizados aquellos que aporten documentación escrita de haber recibido dos dosis de vacuna triple vírica en un intervalo de 1 mes, evidencia de laboratorio de inmunidad (IgG específica positiva) y confirmación por parte del laboratorio de la presencia de enfermedad, así como, en nuestro medio, los nacidos antes de 1967 (ya que presentan inmunidad natural por circulación elevada de virus salvajes). Es importante garantizar que los profesionales sanitarios estén correctamente inmunizados frente a sarampión, rubéola y parotiditis por el riesgo potencial de brotes nosocomiales.
Pauta vacunal. Dos dosis, por vía s.c., con un intervalo mínimo de 1 mes entre ambas. Por motivos logísticos, la vacuna triple vírica es el preparado de elección si los receptores están predispuestos a uno o más de los tres virus. La vacuna triple vírica es una vacuna de virus vivos atenuados y está contraindicada en el embarazo y en inmunodeprimidos.

Vacuna de la varicela

Indicaciones. Personal sanitario sin evidencia de inmunidad frente al virus. Se considera que un profesional sanitario esta inmunizado si aporta: documentación escrita de 2 dosis de vacuna de la varicela, evidencia de laboratorio de inmunidad (IgG específica positiva), confirmación de laboratorio de enfermedad o bien diagnóstico de varicela o de herpes-zóster realizado por un profesional sanitario. La vacuna de la varicela también está indicada en la profilaxis postexposición (PPE) del personal susceptible con antecedente de exposición estrecha y prolongada a un paciente o trabajador infectado.
Pauta vacunal. Dos dosis, vía s.c., en un intervalo de 4-8 semanas. La vacuna de la varicela contiene virus vivos atenuados y está contraindicada en el embarazo y en inmunodeprimidos.

Vacuna de la tos ferina

Indicaciones. La reemergencia de la tos ferina en los últimos años en la mayoría de los países desarrollados, con la descripción creciente de brotes nosocomiales que han afectado al personal sanitario, ha obligado a reconsiderar las recomendaciones de vacunación de los profesionales sanitarios en España, con la sustitución de la vacuna dT por la vacuna de tétanos-difteria-pertusis acelular (dTpa).
Pauta vacunal. Se recomienda que todos los profesionales sanitarios, independientemente de su edad, reciban una única dosis de dTpa, y de forma prioritaria aquellos que trabajan en áreas de pediatría y obstetricia, los profesionales que hayan tenido contacto estrecho con los casos en el control de brotes epidémicos y las trabajadoras embarazadas, preferentemente entre las semanas 27 y 36 de la gestación.

PROGRAMA DE VIGILANCIA DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA

Todo el personal sanitario con exposición potencial a *Mycobacterium tuberculosis* debe incluirse en un programa de vigilancia y control de la infección tuberculosa. Este programa consiste básicamente en la realización de la prueba de la tuberculina (PT; 2 unidades de tuberculina de PPD, RT-23) al personal sanitario de nueva incorporación, incluidas las personas con historia de vacunación previa con bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Se excluyen los trabajadores con una PT positiva previa documentada o que hayan recibido tratamiento previo por infección o enfermedad tuberculosa. Es recomendable realizar periódicamente la PT a todo el personal con resultado inicial negativo según el riesgo de exposición laboral. En nuestro medio se considera que la PT es positiva si la induración es igual o superior a 5 mm de diámetro. Si existe un antecedente de vacuna BCG las pruebas con valor de 5 a 14 mm pueden deberse a infección tuberculosa o a la vacunación y se considera positivo un valor igual o superior a 15 mm. En los últimos años se han desarrollado diferentes técnicas de laboratorio, para el diagnóstico de la infección tuberculosa, basadas en la detección de interferón gamma en sangre (IGRA, del inglés *interferon-gamma release assay*) que se libera como respuesta a la estimulación de los linfocitos T sensibilizados con antígenos específicos de *M. tuberculosis* (QuantiFERON™-TB Gold y T-SPOT®-TB). Estas pruebas pueden complementar a la PT, ya que ofrece algunas ventajas: los resultados no se ven afectados por la vacuna BCG, su interpretación es más objetiva y, además, cuando deben realizarse pruebas seriadas, no se induce efecto empuje o *booster.* En general, en el personal sanitario con PT negativa, se puede realizar el cribado seriado mediante PT. Si se detecta una conversión tuberculínica, es recomendable realizar estudio con IGRA. El seguimiento periódico, una vez que el personal sanitario tiene una PT positiva, se realizaría mediante IGRA. En los trabajadores con un resultado positivo de la PT y/o IGRA debe descartarse siempre la tuberculosis activa mediante una radiografía de tórax. Una vez excluida la enfermedad, se debe valorar el tratamiento de la infección tuberculosa latente.

RESTRICCIONES LABORALES

Algunas enfermedades infecciosas, si afectan al personal sanitario, pueden requerir la suspensión temporal de la actividad profesional para prevenir casos secundarios entre los pacientes o el personal sanitario. En la tabla 310-3 se sintetizan estas restricciones, cuya duración dependerá del período de incubación y de la contagiosidad de la infección.

Profilaxis postexposición

Antes de iniciar cualquier profilaxis tras la exposición laboral a un agente infeccioso hay que valorar: la contagiosidad del paciente fuente, la intensidad de la exposición, la potencial gravedad de la enfermedad en el trabajador expuesto, la posibilidad de exposición secundaria a personas de alto riesgo y los potenciales efectos adversos de la profilaxis indicada. Es importante informar al trabajador expuesto del riesgo de transmisión de la enfermedad, de los signos y síntomas de la misma y de los riesgos y beneficios de la profilaxis. A continuación se resumen las PPE más frecuentes en los profesionales sanitarios.

Infecciones transmitidas por vía parenteral (virus de las hepatitis B y C, y virus de la inmunodeficiencia humana)

Se define como exposición laboral accidental por vía parenteral el contacto con sangre o fluidos orgánicos durante la actividad laboral, bien sea de forma percutánea (pinchazo, corte, contacto con piel no intacta) o a través de mucosas (salpicaduras). El contacto con saliva, secreciones nasales, esputos, lágrimas, sudor, vómitos, orina o heces no parece asociarse a riesgo de transmisión de estos microorganismos, excepto si contienen sangre. Se ha estimado el riesgo de transmisión después de una exposición percutánea a sangre HIV positiva en un 0,3% (intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,2%-0,5%), con una fuente positiva al VHC del 1,8% (IC 0%-7%). En estudios realizados en trabajadores sanitarios con exposición percutánea a sangre

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 310-3 Enfermedades que requieren la exclusión temporal de la actividad laboral en los profesionales sanitarios

ENFERMEDAD	RESTRICCIÓN LABORAL	DURACIÓN/OBSERVACIONES
ADENOVIRUS (queratoconjuntivitis epidémica)	Excluir actividad laboral	Mientras duren los síntomas (secreción conjuntival)
DIFTERIA	Excluir actividad laboral	Hasta completar el tratamiento y disponer de dos cultivos, con muestras tomadas con un intervalo de 24 h, negativos
GRIPE	Excluir actividad laboral	Hasta 5 días después del inicio del cuadro clínico
HEPATITIS A	Exclusión temporal del contacto con pacientes y de la manipulación de alimentos	Un mínimo de 7 días después del inicio de la ictericia
HEPATITIS B		
Personal que no realiza PIPE[a]	Precauciones estándar. No restricciones laborales, excepto si existe vinculación epidemiológica del trabajador con la transmisión de la infección	Cumplimiento estricto de las precauciones estándar
Personal que sí realiza PIPE[a]	No pueden realizar PIPE[a], el centro de trabajo valorará la necesidad de un cambio de actividad laboral	Hasta la inactivación de la replicación vírica espontánea o inducida por tratamiento
HEPATITIS C		
Personal que no realiza PIPE[a]	Precauciones estándar. No restricciones laborales, excepto si existe vinculación epidemiológica del trabajador con la transmisión de infección	Cumplimiento estricto de las precauciones estándar
Personal que sí realiza PIPE[a]	No pueden realizar PIPE[a], el centro de trabajo valorará la necesidad de un cambio de actividad laboral	Hasta la inactivación de la replicación vírica espontánea o inducida por tratamiento
HERPES SIMPLE		
Orofacial	Valoración de la necesidad de restricción del cuidado de pacientes de alto riesgo[b]	Hasta la curación de las lesiones
Manos (panadizo herpético)	Restricción del contacto con pacientes	Hasta la curación de las lesiones
INFECCIÓN POR EL HIV		
Personal que no realiza PIPE[a]	Precauciones estándar. No restricciones laborales excepto si existe vinculación epidemiológica del trabajador con la transmisión de la infección	Cumplimiento estricto de las precauciones estándar
Personal que sí realiza PIPE[a]	No pueden realizar PIPE[a], el centro de trabajo valorará la necesidad de un cambio de actividad laboral	
PAROTIDITIS		
Enfermedad aguda	Excluir actividad laboral	Hasta 9 días después del inicio de los síntomas
Postexposición del personal predispuesto	Excluir actividad laboral	Desde 12 días después de la primera exposición hasta el día 26 después de la última exposición
PEDICULOSIS	Restricción del contacto con enfermos	Hasta 24 h después del tratamiento y eliminación de piojos y liendres
RUBÉOLA		
Enfermedad aguda	Excluir actividad laboral	Hasta 5 días después de la aparición del exantema
Postexposición en personal predispuesto	Excluir actividad laboral	Desde 7 días después de la primera exposición hasta el día 21 después de la última exposición
SARAMPIÓN		
Enfermedad aguda	Excluir actividad laboral	Hasta 7 días después de la aparición del exantema
Postexposición del personal predispuesto	Excluir actividad laboral	Desde 5 días después de la primera exposición hasta el día 21 después de la última exposición
SARNA	Restricción del contacto con enfermos	Hasta 24 h después del tratamiento y eliminación de la infestación
TOS FERINA		
Enfermedad aguda	Excluir actividad laboral	Desde el inicio del período catarral hasta la tercera semana después del inicio de los paroxismos o hasta 5 días después del inicio del tratamiento
Postexposición		
Personal sintomático	Excluir actividad laboral	Hasta 5 días después del inicio del tratamiento
Personal asintomático	No se precisan restricciones laborales si se realiza profilaxis antimicrobiana	

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 310-3 Enfermedades que requieren la exclusión temporal de la actividad laboral en los profesionales sanitarios *(cont.)*

ENFERMEDAD	RESTRICCIÓN LABORAL	DURACIÓN/OBSERVACIONES
TUBERCULOSIS PULMONAR O LARÍNGEA	Excluir actividad laboral	Al menos hasta obtener tres muestras de esputo con Ziehl-Neelsen negativo, consecutivas y recogidas en diferentes días o hasta 3 semanas después del inicio del tratamiento correcto
VARICELA		
Enfermedad aguda	Excluir actividad laboral	Hasta que todas las lesiones estén secas y sean costras
Postexposición en personal predispuesto	Excluir actividad laboral	Desde 10 días después de la primera exposición hasta el día 21 después de la última exposición (día 28 si se administra inmunoglobulina frente a varicela-zóster)
ZÓSTER		
Localizado en personal sano	Cubrir lesiones, restricción del contacto con pacientes de alto riesgo[b]	Hasta que todas las lesiones estén secas y sean costras
Generalizado o localizado en personal inmunodeprimido	Restringir el contacto con pacientes	Hasta que todas las lesiones estén secas y sean costras
Postexposición en personal predispuesto	Restringir el contacto con pacientes	Desde 10 días después de la primera exposición hasta el día 21 después de la última exposición (día 28 si se administra inmunoglobulina frente a varicela-zóster)

[a]Se consideran procedimientos invasivos que predisponen a exposición (PIPE) aquellos en los que las manos del personal sanitario pueden estar en contacto con instrumentos o fragmentos de tejidos cortantes o punzantes y están situadas en el interior de una cavidad abierta del paciente, en una herida o en un espacio anatómico, o aquellos procedimientos en los que las manos o las puntas de los dedos pueden no estar completamente visibles durante todo el procedimiento o parte de él.
[b]Neonatos e inmunodeprimidos de cualquier edad.

contaminada por el VHB, el riesgo de transmisión es al menos del 30% si el paciente fuente es HBsAg positivo con HBeAg positivo y menor del 6% si el HBeAg es negativo. En los centros sanitarios deben existir protocolos con las actuaciones que deben llevarse a cabo cuando algún sanitario se ha expuesto a material biológico potencialmente contaminado que deben incluir los siguientes aspectos.

Actuación sobre la fuente cuando esta sea conocida

Si no se dispone de determinaciones serológicas recientes, se obtendrá una muestra de sangre del paciente fuente para proceder la determinación del HIV, del VHB y del VHC. Si el paciente presenta infección por el HIV y/o el VHC, es recomendable solicitar una carga vírica —la exposición a fluidos corporales de pacientes con infección por el HIV y carga vírica indetectable no elimina por completo el riesgo de transmisión, aunque lo hace muy improbable—. No existen datos publicados de ningún caso de transmisión ocupacional en el período ventana de la infección por el HIV.
Es importante disponer de una prueba serológica basal del trabajador accidentado para poder documentar una eventual seroconversión.

Indicaciones de inmunoprofilaxis y quimioprofilaxis

Varían en función de la positividad del paciente fuente frente a alguno de los virus:

- *La fuente es HBsAg positiva.* Los trabajadores vacunados y con un valor de anti-HBs superior a 10 mUI/mL y los trabajadores con inmunidad natural frente al VHB no precisan profilaxis. A los trabajadores no vacunados, no respondedores o con respuesta vacunal desconocida se les debe administrar, en las primeras 24 h, IGHB en dosis de 0,06 mL/kg y una dosis de vacuna frente al VHB. Si al recibir el título de anti-HBs, este fuera inferior a 10 mUI/mL se administrará una segunda dosis de IGHB al mes y se completará la pauta de vacunación.
- *La fuente es anti-VHC positiva.* No existe una profilaxis efectiva frente al VHC, pues la cinética vírica demuestra que, para que el tratamiento sea eficaz, debe haber ya una infección establecida; por tanto, debe asegurarse un diagnóstico precoz de una posible infección aguda en la persona expuesta, para poderla tratar cuanto antes. Si el trabajador expuesto tiene una infección crónica por el VHC y la fuente tiene RNA-VHC positivo, hay que considerar hacer el genotipo del VHC de la fuente, ya que el trabajador podría contagiarse con el nuevo virus.
- *La fuente es anti-HIV positiva.* El riesgo de transmisión tras una exposición accidental al HIV depende de múltiples factores, como el *tipo de exposición* (incrementan el riesgo las exposiciones a gran volumen de sangre, los accidentes con agujas huecas y las punciones profundas) y la *presencia de elevada carga vírica*.
No se dispone de información basada en ensayos clínicos que comparen diferentes regímenes de PPE al HIV. Actualmente las pautas con tres fármacos son las que ofrecen mayores probabilidades de prevenir la infección por el HIV tras una exposición ocupacional o no ocupacional. Por su mejor tolerancia y por su administración en pauta diaria, se recomiendan dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos/nucleótidos: tenofovir en dosis de 300 mg/día más emtricitabina a razón de 200 mg/día en coformulación para facilitar el cumplimiento (1 comprimido/día). En la actualidad se requiere, además, un tercer fármaco; por su buena tolerancia, las escasas interacciones farmacológicas y la mayor experiencia con él, se aconseja el raltegravir (un inhibidor de la integrasa), con pauta de 400 mg/12 h. En el caso de exposición accidental de riesgo al HIV en una mujer embarazada, se pueden seguir estas mismas recomendaciones de PPE. La PPE debe iniciarse lo antes posible tras la exposición ocupacional al HIV, preferiblemente en las primeras 24 h y siempre dentro de las primeras 72 h tras la exposición, y se prolongará durante 4 semanas. Se recomienda consultar a profesionales con experiencia en terapia antirretrovírica, especialmente si se sospechan resistencias del virus a ciertos fármacos, aunque este hecho no debe retrasar el inicio de la PPE. La reevaluación de la terapia a las 72 h de su inicio, especialmente si se ha obtenido más información del paciente fuente, es muy aconsejable y permite evaluar la adherencia y la toxicidad de la PPE.
- *La fuente es desconocida o inaccesible.* Se ofrecerá al profesional las mismas posibilidades de profilaxis y seguimiento para prevenir una eventual infección por cualquiera de estos virus, después de haber valorado conjuntamente los riesgos y los beneficios potenciales de estas intervenciones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Seguimiento serológico

En los accidentes de fuente desconocida o con fuente positiva al VHB, al VHC y/o al HIV, se realizarán estudios serológicos inicialmente y a las 6, 12 y 24 semanas. Para el control de la PPE se recomienda realizar un hemograma y pruebas de función hepática y renal al iniciar el tratamiento y a las 2 semanas.

Actuación médico-legal

Estos accidentes deben notificarse al servicio de prevención de riesgos laborales, que comunicará el accidente laboral a la mutua por si de él se derivara una eventual enfermedad profesional.

Tuberculosis

Se considera exposición accidental el contacto con un paciente con tuberculosis activa pulmonar o laríngea sin haber realizado las precauciones adecuadas de aislamiento aéreo. El riesgo de transmisión dependerá de la frecuencia y de la duración de la exposición (aumenta el riesgo la realización de técnicas que inducen aerosoles o favorecen la tos), del grado de contagiosidad del paciente y del estado inmunitario del profesional expuesto.
El control de los trabajadores expuestos, que tienen menor riesgo que los convivientes, consiste en realizar una PT al personal con un resultado previo negativo o desconocido. Si esta resultara negativa debe repetirse a las 8-12 semanas de la exposición. Si el resultado de la prueba fuera positivo, sería recomendable realizar una IGRA. Debe descartarse tuberculosis activa mediante radiografía de tórax y valorarse el tratamiento de la infección tuberculosa latente. El estudio de contacto laboral de los trabajadores con PT positiva se realizará mediante IGRA.

Sarampión

Tras la exposición laboral accidental a un caso de sarampión, la administración de la vacuna es eficaz si se realiza en las primeras 72 h tras el contacto. En el caso de que hayan transcurrido más de 72 h y menos de 6 días se administrará la γ-globulina inespecífica en dosis de 0,25 mL/kg de peso i.m. (dosis máxima de 15 mL).

Enfermedad meningocócica

La profilaxis está indicada en personal sanitario que ha tenido contacto directo con las secreciones nasofaríngeas o respiratorias de un paciente infectado y sin protección (mascarilla quirúrgica durante maniobras de reanimación, intubación orotraqueal o manipulación del tubo endotraqueal).
En estos casos se realizará profilaxis con rifampicina (600 mg/12 h p.o. durante 2 días) o ciprofloxacino (500 mg p.o., dosis única). Otra alternativa igualmente efectiva es ceftriaxona (250 mg i.m., dosis única), que es la profilaxis indicada en las trabajadoras embarazadas. No está indicada la vacunación postexposición de los trabajadores sanitarios.

Varicela

La profilaxis del personal expuesto y no inmune consiste en la administración de la vacuna de la varicela antes de las 72 h, con una efectividad del 80%-90%, aunque puede utilizarse hasta los 5 días del contacto (se administrará una segunda dosis a los 30 días). En caso de exantema posvacunal debe evitarse el contacto del trabajador con embarazadas y pacientes inmunodeprimidos. Si existe contraindicación a la vacuna se puede administrar inmunoglobulina específica o polivalente antes de las 96 h, ya que puede atenuar la enfermedad.

Riesgo biológico en trabajadoras embarazadas

A pesar de que las mujeres embarazadas no tienen más riesgo de adquirir una infección laboral, sí puede existir un incremento de la gravedad de la infección, riesgo de infección fetal o de parto prematuro. Los agentes biológicos se pueden transmitir por vía intrauterina, en el momento del parto o después del parto, ya sea a través de la lactancia materna o por contacto físico entre la madre y el hijo.
Entre las infecciones laborales descritas en embarazadas están la rubéola, la varicela y las infecciones por citomegalovirus y el virus de la gripe, entre otros. No hay que olvidar que son muy frecuentes las exposiciones inadvertidas, ya que en muchas ocasiones el diagnóstico de la infección en el paciente se realiza cuando la exposición ya se ha producido. Las trabajadoras deben comunicar lo antes posible su embarazo al servicio de prevención de riesgos laborales y deben ser especialmente cumplidoras con las precauciones estándar y las medidas de aislamiento para minimizar el riesgo de la infección. En algunas circunstancias, por un importante riesgo de exposición o por la especial sensibilidad de la embarazada, se realizará una restricción de determinadas actividades o incluso un cambio de lugar de trabajo. Por último, cabe recordar que hay dos vacunas especialmente indicadas en las mujeres embarazadas: la vacuna de la gripe (durante la campaña y en cualquier trimestre de la gestación) y la vacuna Tdpa, preferentemente entre las semanas 27 y 36 de la gestación. En ambos casos el objetivo es proteger tanto a la madre como al recién nacido.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Campins M, Moreno Pérez D, Gil De Miguel A, González Romo F, Moraga Llop FA, Arístegui Fernández J, et al. Tos ferina en España. Situación epidemiológica y estrategias de prevención y control. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Tos Ferina. Enferm Infecc Microbiol Clin 2013;31:240-53.

Documento de Consenso sobre Profilaxis postexposición ocupacional y no ocupacional en relación con el HIV, VHB y VHC en adultos y niños. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS) y otras Sociedades Científicas, 2015. Disponible en: http://www.seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gesida/dcientificos/documentos/2015/gesida-guiasclinicas-2015-Profilaxispostexposicion-HIV-VHC-VHB.pdf (Acceso el 21 de mayo de 2015.)

Immunization Action Coalition. Health care personnel vaccination recommendations. Disponible en: www.immunize.org/catg.d/p2017.pdf (Acceso el 21 de mayo de 2015.)

Silasi M, Cardenas I, Kwon JY, Racicot K, Aldo P, Mor G. Viral infections during pregnancy. Am J Reprod Immunol 2015;73:199-213.

Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphteria Toxoid and Acellular Pertussis (Tdap) in Pregnant Women. MMWR 2013; 62:131-5.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES TRANSMISIBLES: VACUNACIÓN E INMUNIZACIÓN PASIVA

Capítulo 311

Á. Domínguez García | M. Campins Martí

Por *enfermedad transmisible* se entiende la producida por un agente infeccioso específico o sus productos tóxicos que se puede transmitir desde una persona, animal o ambiente inanimado a un huésped susceptible mediante cualquier mecanismo. Para la prevención de las enfermedades transmisibles es fundamental romper la cadena epidemiológica en cualquiera de sus tres eslabones: fuente de infección, mecanismos de transmisión e individuo susceptible. Sobre la fuente de infección, las acciones sanitarias posibles son su eliminación, la aplicación de precauciones de aislamiento y el tratamiento específico. Sobre los mecanismos de transmisión, las acciones sanitarias fundamentales son el saneamiento general y las barreras mecánicas. Por último, entre las medidas que se aplican sobre el sujeto susceptible hay

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

que destacar la inmunización activa (vacunación) y la inmunización pasiva (inmunoglobulinas y seroprofilaxis).

INMUNIZACIÓN ACTIVA: VACUNACIONES

La inmunización activa ocupa un lugar muy destacado en la prevención de las enfermedades transmisibles, sobre todo en las de reservorio humano. En la actualidad están disponibles más de 40 vacunas para la prevención de más de 25 enfermedades infecciosas que han resultado ser muy eficaces y efectivas, y lo que también es importante, muy eficientes. No existe en medicina preventiva ninguna otra medida que sea tan eficaz como la vacunación y cuya relación beneficio/coste y beneficio/riesgo se incline tan favorablemente al numerador.

La *inmunización activa (vacunación)* tiene por objeto la inducción y producción de respuestas inmunitarias protectoras específicas (anticuerpos o inmunidad mediada por linfocitos T) por parte de un individuo sano como consecuencia de la administración de un producto inmunobiológico, la vacuna, que estimula el sistema inmunitario e induce una respuesta específica que le protege en el futuro contra el agente infeccioso frente al cual se vacuna.

Las *vacunas* actualmente comercializadas son suspensiones de microorganismos vivos atenuados o inactivados o sus fracciones inmunógenas. Algunas vacunas contienen antígenos muy bien definidos (p. ej., antígeno de superficie del virus de la hepatitis B). Otras, en cambio, contienen todo el microorganismo (p. ej., vacunas víricas atenuadas) o determinadas proteínas con capacidad antigénica (p. ej., polisacáridos capsulares). Los toxoides o anatoxinas sólo contienen un componente del microorganismo, la toxina bacteriana, que ha sido convertida en atóxica por la acción del calor y el formol pero conserva la capacidad de estimular la formación de antitoxinas.

CLASIFICACIÓN MICROBIOLÓGICA DE LAS VACUNAS

Desde el punto de vista microbiológico, las vacunas actualmente comercializadas se clasifican en víricas y bacterianas. A su vez, cada una de ellas se divide en dos grupos: vivas atenuadas y muertas o inactivadas. Estas últimas se subdividen en enteras (contienen el virus o las bacterias completos) y de subunidades (contienen antígenos secretados o fracciones víricas o bacterianas) (tabla 311-1).

Las *vacunas atenuadas* se elaboran, por lo general, mediante la selección de mutantes avirulentas o de virulencia atenuada que sean estables, presenten una capacidad de transmisión natural reducida, no estén contaminadas y conserven su capacidad inmunógena. Se obtienen mediante pases sucesivos en diferentes hospedadores animales o medios de cultivo. Este tipo de vacunas origina una infección inaparente o con síntomas mínimos que confiere una inmunidad semejante a la producida por la infección natural. Los virus atenuados se multiplican en el individuo vacunado y generan respuestas inmunitarias de tipo humoral y celular, que dejan una inmunidad intensa y de larga duración, semejante, aunque algo inferior, a la producida por la infección natural. Por este motivo, para la primovacunación con vacunas atenuadas suele ser suficiente, por lo general, la administración de una sola dosis. La excepción la constituyen las vacunas administradas por vía oral, como la vacuna antipoliomielítica de tipo Sabin, en las que es necesario administrar varias dosis para evitar los fenómenos de interferencia que pueden producirse en otros virus en la mucosa intestinal, y entre los propios virus vacunales, en el caso de la vacuna antipoliomielítica oral trivalente. Entre las vacunas de bacterias atenuadas destacan las de la fiebre tifoidea y la del bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

Las *vacunas muertas o inactivadas* se preparan por inactivación de suspensiones de virus o bacterias por métodos físicos (calor) o químicos (formaldehído, betapropiolactona). En unos casos, las vacunas contienen los virus o bacterias enteros o totales. En otros, se obtienen a partir de toxinas (toxoides o anatoxinas), de fracciones víricas (antígeno de superficie del virus de la hepatitis B) o de fracciones bacterianas (polisacáridos capsulares del neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae* de tipo b o fracciones celulares de la bacteria de la tos ferina). La respuesta inmunitaria generada por las vacunas inactivadas, en general, es sólo de tipo humoral y la inmunidad conferida es de menor intensidad y duración que la proporcionada por las vacunas atenuadas.

Tabla 311-1 Clasificación microbiológica de las vacunas comercializadas

	ATENUADAS (VIVAS)	INACTIVADAS (MUERTAS)
VÍRICAS		
Virus enteros	Fiebre amarilla Antipoliomielitis oral (Sabin) Sarampión Rubéola Parotiditis Varicela Herpes zóster	Rabia Gripe Poliomielítica parenteral *(salk)* Hepatitis A Encefalitis centroeuropea Encefalitis japonesa
Subunidades/fraccionadas	Rotavirus	Gripe Hepatitis B[a] Virus del papiloma humano
BACTERIANAS		
Células enteras	BCG Cólera oral atenuada (cepa VD-103-HgR) Tifoidea T y 21a p.o.	Cólera parenteral Tifoidea parenteral Tos ferina de células enteras
Subunidades/fraccionadas/toxoides		Diftérica Tetánica Cólera oral inactivada Meningocócica B[b]
Polisacáridos capsulares		Neumocócica 23-valente Meningocócica ACYW conjugada *Haemophilus influenzae* de tipo b conjugada Meningocócica C conjugada Neumocócica conjugada 13v
Acelulares		Tos ferina acelular

[a]Vacuna de subunidades obtenida por recombinación genética.
[b]Vacuna obtenida por vacunología inversa.
BCG: bacilo de Calmette-Guérin.

SECCIÓN XVII

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Las vacunas de anatoxinas o toxoides (toxinas que se vuelven atóxicas por la acción del calor y el formaldehído) son muy inmunógenas. Al no multiplicarse el antígeno en el organismo, se requiere la administración de varias dosis para la primovacunación, pero proporciona una inmunidad intensa y bastante duradera (~10 años).

Las vacunas de polisacáridos capsulares son inmunógenas en los adultos, pero al generar un tipo de respuesta independiente de las células T tienen el inconveniente de que son poco inmunógenas en los niños menores de 2 años y no generan memoria inmunológica. En los últimos años se han obtenido vacunas conjugadas con proteínas *(carriers)* que han solucionado estas deficiencias (vacunas conjugadas de *H. influenzae* de tipo b, meningocócica A, meningocócica C, meningocócica ACYW y neumocócicas 7v, 10v y 13v).

La vacuna antihepatitis B obtenida por recombinación genética tiene un mecanismo de acción semejante al de las vacunas inactivadas. Otras vacunas obtenidas por recombinación genética son las del cólera (toxina B), y la del virus del papiloma humano.

Recientemente se han comercializado vacunas fabricadas por vacunología inversa, cuyo mecanismo de acción es semejante al de las vacunas inactivadas (p. ej., vacuna frente al meningococo del serogrupo B).

CLASIFICACIÓN SANITARIA DE LAS VACUNAS

Se basa en los objetivos epidemiológicos que se pretende alcanzar con la aplicación de las vacunaciones a la población. Para comprender esta clasificación es fundamental efectuar la distinción entre la «inmunidad individual» y la «inmunidad de grupo o colectiva».

Inmunidad individual

Un individuo es «inmune» frente a un agente infeccioso cuando está protegido contra la entrada y el desarrollo o multiplicación de dicho agente en sus tejidos. Para la mayoría de las enfermedades, la forma más efectiva de inmunidad es la que se desarrolla después de padecer la infección clínica o inaparente. Para muchas de las enfermedades propias de la infancia (p. ej., sarampión, rubéola y parotiditis), esta inmunidad desarrollada de forma natural protege durante toda la vida. Para otras (p. ej., infecciones neumocócicas), la inmunidad conferida sólo protege frente al serotipo específico causante de la infección, de manera que el individuo puede infectarse posteriormente por cualquiera de los otros serotipos del mismo microorganismo. Por último, para algunas enfermedades (p. ej., tétanos) el desarrollo de la enfermedad no implica la adquisición de inmunidad, por lo que puede volver a padecerse en el futuro.

La protección conferida al individuo vacunado varía en función de la vacuna. Con algunas de ellas (algunas vacunas atenuadas, las vacunas frente a la hepatitis A y la hepatitis B) la protección conferida es prácticamente absoluta y de larga duración. Otras veces la protección es muy elevada, pero sólo durante un período de tiempo limitado de 5-10 años (p. ej., tos ferina). Por último, en otras veces la protección conferida es sólo parcial y de corta duración (gripe).

Inmunidad de grupo

En las enfermedades de reservorio humano y transmisión interhumana las vacunaciones no sólo proporcionan una protección individual, sino también una protección colectiva o comunitaria (inmunidad de grupo) que contribuye a romper la cadena de transmisión y obtiene resultados superiores a la suma de las inmunidades individuales. Esta inmunidad colectiva protege a la comunidad del riesgo de una epidemia, confiere una protección indirecta a los individuos que no hayan sido vacunados como consecuencia de una contraindicación o de otra causa, y hace posible la eliminación de la enfermedad cuando la tasa de inmunidad colectiva es suficiente para interrumpir la transmisión.

La *inmunidad de grupo o de rebaño (herd immunity)* es «la resistencia de un grupo o población a la invasión o difusión de un agente infeccioso como consecuencia de la resistencia a la infección de una elevada proporción de los individuos del grupo o población». La resistencia depende del número de individuos susceptibles y de la probabilidad de que estos puedan entrar en contacto con una persona infectada. La proporción de la población que debe ser inmune varía en función del agente, de sus características de transmisión, de la distribución de los individuos inmunes y susceptibles y de otros factores (p. ej., factores ambientales).

El «umbral de inmunidad de grupo» es la proporción de individuos inmunes en una población por encima de la cual la incidencia de la infección disminuye. Este umbral puede expresarse matemáticamente con la siguiente fórmula:

$$H = 1 - \frac{1}{R_0} = \frac{R_0 - 1}{R_0} = \frac{rT - 1}{rT}$$

donde H es el umbral de inmunidad de grupo; R_0 es la tasa básica reproductiva, es decir, el promedio de personas directamente infectadas por un caso infeccioso durante todo su período de contagiosidad, cuando entra en contacto con una población totalmente susceptible (algunos autores utilizan el símbolo Z_0 para designar a esta tasa); r es el parámetro de transmisión, es decir, la proporción del total de posibles contactos entre infectados y susceptibles que se traduce en nuevas infecciones, y T es la población total.

VACUNAS SISTEMÁTICAS Y NO SISTEMÁTICAS

Con objeto de proteger a los individuos susceptibles y también para obtener esta inmunidad de grupo o colectiva, y así controlar o incluso eliminar las enfermedades de la comunidad, los servicios de salud pública de la mayoría de los países han recomendado la administración de forma sistemática de las vacunas que han demostrado ser eficaces contra las enfermedades transmisibles de reservorio humano y transmisión interhumana (difteria, tos ferina, *H. influenzae* de tipo b, poliomielitis, sarampión, rubéola, parotiditis y hepatitis B). En los últimos años, en diversos países industrializados se han incorporado a los calendarios de vacunaciones sistemáticas la vacuna de la varicela, la neumocócica conjugada, la antimeningocócica C conjugada y la del virus del papiloma humano.

La vacuna de la gripe en la mayoría de los países no se ha incluido como vacunación sistemática en la infancia y en los adultos sanos, a pesar de tratarse de una infección que reúne las características mencionadas anteriormente, debido a que la protección que confiere tiene una duración muy limitada y a que existe una gran variación antigénica de los virus de la gripe.

En el caso de las infecciones de transmisión hídrica (cólera, fiebre tifoidea), no suele recomendarse la vacunación sistemática en las áreas endémicas, porque la duración de la inmunidad conferida por estas vacunas es limitada en el tiempo y se priorizan otros métodos de control efectivos (saneamiento).

Por último, en las vacunaciones contra las zoonosis el único objetivo es la protección del individuo ya que, al no producirse la transmisión interhumana, no es útil la inmunidad de grupo. La vacuna antitetánica se ha incluido también clásicamente entre las vacunas sistemáticas, a pesar de que el bacilo tetánico no es de reservorio humano ni de transmisión interhumana; en este caso el objetivo es sólo la protección de los individuos, no de la colectividad.

En el cuadro 311-1, en la que se muestra la clasificación sanitaria de las vacunas, se enumeran las de aplicación sistemática y las de aplicación no sistemática de mayor interés en España.

Las *vacunaciones sistemáticas* están indicadas en toda la población, con excepción de los casos de contraindicación general o individual. Se aplican en programas de salud pública, con el objetivo de obtener elevadas coberturas vacunales. En la figura 311-1 se presenta el calendario de vacunaciones vigente actualmente en España aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

Las *vacunas no sistemáticas,* en cambio, no se administran como parte de programas universales de salud. Su aplicación tiene carácter individual y se basa en indicaciones dirigidas a grupos de personas con factores de riesgo asociados a determinadas enfermedades de base o por circunstancias personales o ambientales que rodean al individuo. Desde el punto de vista sanitario, las vacunas no sistemáticas pueden clasificarse en tres grandes grupos: a) indicadas en ciertas circunstancias individuales o ambientales, como viajes internacionales o riesgo de exposición laboral (rabia, fiebre tifoidea, encefalitis japonesa, encefalitis centroeuropea, etc.); b) indicadas sólo en determinadas circunstancias epidemiológicas (hepatitis A, meningocócica B), y c) obligatorias (fiebre amarilla y meningocócica ACYW).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 311-1 Clasificación sanitaria de las vacunas

VACUNAS SISTEMÁTICAS
DTP: difteria, tétanos, tos ferina
Poliomielítica parenteral
Triple vírica: sarampión, rubéola, parotiditis
Hepatitis B
Meningocócica C conjugada
Haemophilus influenzae de tipo b
Virus del papiloma humano

VACUNAS NO SISTEMÁTICAS
Neumocócica conjugada 13v (es sistemática en algunas comunidades autónomas)
Tifoidea
Bacilo de Calmette-Guérin
Varicela (es sistemática en algunas comunidades autónomas)
Neumocócica 23-valente
Meningocócica ACYW
Meningocócica B
Gripe
Rabia
Fiebre amarilla
Poliomielítica p.o.
Hepatitis A (es sistemática en algunas comunidades autónomas)
Cólera
Encefalitis japonesa
Encefalitis centroeuropea
Herpes zóster

En el cuadro 311-2 se muestran las principales indicaciones de algunas vacunas que pueden estar indicadas en España en ciertas circunstancias individuales o ambientales.

ADYUVANTES

Un adyuvante es un agente inespecífico que, asociado a un antígeno, induce una respuesta inmunitaria más potente y prolongada. Las sales de aluminio han constituido durante muchos años los adyuvantes más ampliamente utilizados en el ser humano. El efecto adyuvante se debe a su efecto depósito *(depot)* que hace que el antígeno absorbido por el adyuvante se mantenga más tiempo en el lugar de la inyección y, por tanto, la duración del contacto con las células fagocíticas sea mayor. La respuesta inmunitaria estimulada, de forma preferente, en este tipo de acción es la linfocitaria de tipo Th2, lo que se asocia a un aumento de producción de anticuerpos. Su perfil de seguridad es excelente y no existe evidencia científica que indique riesgo de reacciones adversas a corto o largo plazo.

En los últimos años se han desarrollado adyuvantes más potentes, con el objetivo de obtener respuestas inmunitarias más elevadas en personas con respuesta pobre a las vacunas desarrolladas con adyuvantes clásicos y también para mejorar la protección inducida por nuevos antígenos vacunales. En la actualidad, están autorizados para su uso en el ser humano el escualeno (MF-59), utilizado en vacunas antigripales estacionales y pandémicas; el escualeno con alfatocoferol (AS03), usado para la fabricación de vacunas frente a la gripe pandémica, y el monofosforil-lípido A (AS04), utilizado en vacunas frente al virus del papiloma humano y frente a la hepatitis B.

CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD
CALENDARIO COMÚN DE VACUNACIÓN INFANTIL
Calendario recomendado (año 2015)

VACUNAS	EDAD														
	0 meses	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	3 años	4 años	6 años	10 años	11 años	12 años	13 años	14 años
Poliomielitis		VPI1	VPI2	VPI3			VPI4								
Difteria-tétanos-pertusis		DTPa1	DTPa2	DTPa3			DTPa4			dTPa					Td
Haemophilus influenzae de tipo b		Hib1	Hib2	Hib3			Hib4								
Sarampión-rubéola-parotiditis					TV1			TV2							
Hepatitis B[a]	HB1[a]	HB2[a]		HB3[a]											
Enfermedad meningocócica C[b]			MenC1[b]		MenC2[b]								MenC3		
Varicela[c]													VVZ[c]		
Virus del papiloma humano[d]													HPV[d]		
Enfermedad neumocócica[e]		VCN1[e]	VCN2[e]		VCN3[e]										

[a] En niños de madres portadoras la pauta es de 0-1-6 meses.
[b] Según la vacuna utilizada, puede ser necesaria la primovacunación con una dosis (4 meses) o dos dosis (2 y 4 meses de edad).
[c] Personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad. Pauta con dos dosis.
[d] Vacunar sólo a las niñas. La administración a los 12 años podrá hacerse efectiva hasta 2016.
[e] Podrá hacerse efectiva hasta diciembre de 2016.

Figura 311-1 Calendario de vacunaciones recomendado por el Ministerio de Sanidad y Consumo (2015). DTPa: difteria, tétanos y tos ferina acelular; HB: hepatitis B; Hib: *Haemophilus influenzae* de tipo b; MenC: meningococo C; Td: tétanos y difteria de tipo adulto; TV: triple vírica (sarampión, rubéola, parotiditis); HPV: papilomavirus humano; VPI: virus poliomielitis inactivado; VVZ: virus de la varicela-zóster.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 311-2 Vacunaciones no sistemáticas indicadas en ciertas circunstancias individuales o ambientales

VACUNA ANTITIFOIDEA
Personas que se trasladan a zonas endémicas con elevada incidencia de fiebre tifoidea
Después de catástrofes, especialmente inundaciones y terremotos

VACUNA BCG
Comunidades o grupos de personas que presentan tasas de incidencia de tuberculosis elevadas y que no pueden efectuar o cumplir otras medidas de lucha antituberculosa (contactos de bacilíferos irreductibles, recién nacidos que residen en comunidades con incidencia elevada, sanitarios que van a trabajar en países de elevada incidencia, indigentes, marginados sociales, etc.)

VACUNA ANTINEUMOCÓCICA 23-VALENTE/VACUNA ANTINEUMOCÓCICA CONJUGADA 13-VALENTE
Personas de 65 años o más
Personas fumadoras y personas afectas de enfermedades crónicas (cardíacas, asma y otras enfermedades pulmonares, renales, linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple, cirrosis hepática, alcoholismo, inmunodepresión congénita o adquirida, asplenia anatómica o funcional, fístulas de LCR, implantes cocleares)

VACUNA ANTIGRIPAL
Personas ≥ 65 años
Personas de todas las edades (niños > 6 meses de vida y adultos) afectos de enfermedades crónicas (cardíacas, respiratorias, renales, diabetes), inmunodeprimidos, obesidad mórbida, personas < 18 años en tratamiento crónico con ácido acetilsalicílico
Embarazadas
Personas que prestan servicios esenciales a la comunidad (personal sanitario, bomberos, policías, etc.)

VACUNA ANTIRRÁBICA
Profilaxis preexposición de individuos con riesgo elevado de exposición al virus (perreros, veterinarios, personal de laboratorio que trabaja con el virus, viajeros con alto riesgo de exposición)
Profilaxis postexposición de los individuos que han sido expuestos a un animal con sospecha o confirmación de rabia

VACUNA ANTIHEPATITIS B
Profilaxis preexposición de las personas que pertenecen a grupos de riesgo (personal sanitario, pacientes sometidos a hemodiálisis, personas con hemofilia o que requieren tratamiento con hemoderivados, presos, hombres homosexuales, usuarios de drogas por vía parenteral, internos en instituciones para deficientes mentales, contactos familiares y sexuales de portadores del virus de la hepatitis B)
Profilaxis postexposición de los recién nacidos hijos de madres HBsAg-positivas y de las personas que han sufrido una exposición percutánea o sexual de riesgo

VACUNA ANTIHEPATITIS A
Personas susceptibles que viajen a países endémicos
Hombres que tienen sexo con hombres
Trabajadores de guarderías
Personas infectadas por el virus de la hepatitis C
Personas con hepatopatía crónica
Usuarios de drogas por vía parenteral
Receptores habituales de hemoderivados
Personas que esperan/han recibido trasplante hepático

BCG: bacilo de Calmette-Guérin; LCR: líquido cefalorraquídeo.

CONTRAINDICACIONES GENERALES DE LAS VACUNAS

Las vacunas están contraindicadas en el curso de las enfermedades infecciosas febriles agudas y durante su período de convalecencia. Las enfermedades crónicas (cardíacas, renales, diabetes, etc.) no constituyen una contraindicación general, excepto en situaciones de descompensación aguda, en las que es prudente posponer la vacunación hasta la estabilización clínica del paciente.

En los *niños afectos por trastornos neurológicos evolutivos* está contraindicada la vacuna contra la tos ferina hasta la estabilización del proceso y se recomienda siempre utilizar la vacuna acelular. Las *vacunas* producidas en sistemas o sustratos *que contienen sustancias potencialmente alergizantes* (p. ej., huevo embrionado) pueden causar reacciones de hipersensibilidad en los individuos alérgicos si la vacuna contiene una cantidad significativa de alérgeno. Por este motivo, las vacunas contra la fiebre amarilla y contra la gripe están contraindicadas en los individuos alérgicos al huevo (en relación con la vacuna antigripal solamente en caso de antecedente de reacciones alérgicas graves tras la ingesta de huevo). El *embarazo* es una contraindicación para la administración de vacunas atenuadas.

Las *inmunodeficiencias* primarias (congénitas) y las secundarias (adquiridas) pueden facilitar la multiplicación incontrolada del agente vacunal después de la administración de una vacuna atenuada, por lo que este tipo de vacunas está *contraindicado* en todas estas situaciones. En los individuos infectados por el HIV están contraindicadas las vacunas atenuadas, excepto la triple vírica y la de la varicela si la cifra de linfocitos CD4 indica ausencia de inmunodepresión grave (porcentaje de linfocitos $CD4^+$ T ≥ 15%).

SEGURIDAD DE LAS VACUNAS

Los preparados vacunales actuales tienen un elevado margen de seguridad. Sin embargo, al igual que sucede con cualquier medicamento, su efectividad y seguridad no son absolutas, y su administración se acompaña en ocasiones de efectos adversos, en general leves y autolimitados. Las reacciones adversas a las vacunas pueden ser causales (implican una asociación de causalidad) o coincidentes (sólo existe relación temporal con la vacunación).

Los eventos adversos posvacunales causales pueden ser: a) inducidos por la vacuna; b) potenciados por la vacuna, y c) por errores de fabricación, de manipulación o de administración. Un evento adverso inducido por la vacuna es aquel que se asocia con sustancias del propio preparado vacunal y de la respuesta individual del vacunado, y que biológicamente no puede ocurrir en ausencia de vacunación (p. ej., poliomielitis asociada al virus vacunal). Un evento potenciado por la vacuna es aquel que puede ocurrir en personas predispuestas incluso sin la vacunación, pero que se ve facilitado o precipitado por esta (p. ej., convulsión febril).

Las reacciones locales son las más frecuentes y suelen presentarse en las primeras 48 h de la administración y ceden en 24-72 h. Entre ellas están el dolor, la induración, el eritema y el edema en la zona de la inyección. El volumen de líquido inyectado y la presencia de adyuvantes, especialmente las sales de aluminio, son factores relacionados con su aparición.

Las reacciones sistémicas son menos frecuentes y pueden manifestarse en forma de fiebre, malestar general, mialgias, artralgias, adenopatías, erupciones cutáneas, cefalea, astenia, anorexia, llanto incontrolado, vómitos y, más excepcionalmente, convulsiones o síntomas relacionados con el sistema nervioso central. En general, su presentación es aguda, a las pocas horas de la administración, y persiste 24-48 h. En algunas vacunas atenuadas, como la triple vírica, su aparición es más tardía, entre el quinto y el duodécimo días de la inmunización. Aunque se han descrito multitud de efectos adversos sistémicos relacionados con las vacunas, en la mayoría de los casos no se ha demostrado relación de causalidad.

Las reacciones vacunales alérgicas pueden manifestarse en forma de urticaria, rinitis, broncoespasmo y anafilaxia. Pueden estar causadas por el antígeno vacunal o por cualquier otro componente (adyuvantes, conservantes, medio de cultivo). Excepcionalmente son letales (menos de un caso por cada millón de dosis administradas) y su prevención se basa en una correcta anamnesis prevacunal. Estas reacciones pueden ser de cuatro tipos, según la clasificación de Gell y Coombs:

1. *Reacción de tipo I o de hipersensibilidad inmediata*. Corresponde a la anafilaxia, que es una reacción que se produce segundos o minutos después de la administración de la vacuna y que puede ser muy grave. Está mediada por anticuerpos IgE específicos y se

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

produce por sensibilización previa a alguno de los componentes del preparado (proteínas del huevo, gelatina, antibióticos).
2. *Reacción de tipo II.* Reacción citotóxica o citolítica por la fijación del antígeno a las membranas celulares, que da lugar a la producción de anticuerpos citotóxicos que llevan a la destrucción celular. Es poco frecuente.
3. *Reacción de tipo III o de tipo Arthus.* Se debe a la formación de inmunocomplejos con activación del complemento, liberación de histamina y aparición de lesiones tisulares a las 2-10 h de la inyección vacunal, con desaparición espontánea a los 3-6 días. Este tipo de reacción suele asociarse con la administración repetida de los toxoides diftérico y tetánico.
4. *Reacción de tipo IV o de hipersensibilidad retardada.* Reacción celular producida por los linfocitos de memoria. Suele aparecer a las 24-72 h de la vacunación y se manifiesta por una inflamación local en el punto de la inyección, que puede llegar a producir necrosis local.

La vigilancia epidemiológica y la disponibilidad de sistemas nacionales de registro de eventos adversos son componentes esenciales de los programas de vacunación. El organismo responsable de la autorización y comercialización de nuevas vacunas en Europa es la *European Medicines Agency* (EMA), que a su vez es la encargada de monitorizar los datos de farmacovigilancia de los diferentes países con el objetivo de detectar precozmente las reacciones graves, evaluarlas, establecer la existencia o no de relación de causalidad y determinar acciones regulatorias.

INDICACIONES DE LAS VACUNAS COMO PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN

En determinadas enfermedades que tienen un período de incubación relativamente largo y la respuesta inmunitaria inducida por la vacuna se produce de manera rápida, está indicada la utilización de la vacuna como profilaxis postexposición. Este es el caso del sarampión, la varicela, el tétanos, y las hepatitis A y B.

Sarampión

Cuando una persona no inmune mayor de 6 meses de edad se ha expuesto al virus del sarampión, la administración de una dosis de vacuna triple vírica antes de que transcurran 72 h desde la exposición es efectiva para prevenir la enfermedad. Posteriormente, transcurridos al menos 28 días, deberá administrarse una segunda dosis de la vacuna. En niños menores de 12 meses está indicada la administración de dos dosis adicionales de vacuna triple vírica a partir del año de edad, separadas por un intervalo mínimo de 28 días. En el supuesto de que la exposición ocasione la infección, la administración de la vacuna no incrementa el riesgo de efectos adversos.

Varicela

Cuando una persona no inmune de edad igual o mayor de 12 meses se ha expuesto al virus de la varicela, la administración de una dosis de vacuna en las 72 h posteriores al contacto (aunque probablemente el plazo puede extenderse hasta 5 días) puede prevenir o atenuar la enfermedad. Deberá administrarse una segunda dosis después de 4-8 semanas para completar la vacunación.

Tétanos

Está indicada la administración de una dosis de vacuna en personas de 2 meses o más no adecuadamente inmunizadas (menos de tres dosis de vacuna) que hayan sufrido una herida. Posteriormente se administrarán las dosis necesarias hasta alcanzar la pauta completa de vacunación.

Hepatitis A

Cuando una persona no inmune de edad entre 1 y 40 años se ha expuesto al virus de la hepatitis A, debería recibir una dosis de vacuna lo antes posible y siempre antes de 14 días. Posteriormente, transcurridos al menos 6 meses, deberá recibir una segunda dosis de vacuna.

Hepatitis B

Los recién nacidos hijos de madre HBsAg positiva, los contactos domésticos de personas HBsAg positivas, las personas susceptibles que han tenido relaciones sexuales con una persona HBsAg positiva y las personas susceptibles con exposición accidental percutánea o mucosa de una fuente HBsAg positiva deben iniciar la vacunación lo antes posible. Además, en algunas de estas situaciones también está indicada la inmunoglobulina específica antihepatitis B (tabla 311-2).

ADMINISTRACIÓN SIMULTÁNEA DE VACUNAS

Es frecuente que a un mismo individuo se le tenga que proteger frente a diversas enfermedades inmunoprevenibles a la vez. En la tabla 311-3 se resumen las indicaciones para la administración simultánea de varias vacunas.

Tabla 311-2 Indicaciones de las inmunoglobulinas humanas de administración intramuscular

INMUNOGLOBULINA	INDICACIÓN
HUMANA POLIVALENTE O INESPECÍFICA	
Hepatitis A	Profilaxis de contactos < 1 año y > 40 años[a]; inmunocomprometidos y viajeros a zonas endémicas en los que esté contraindicada la vacunación
Sarampión	Profilaxis postexposición en individuos no vacunados si han transcurrido > 72 h desde la exposición[b] o en casos en que esté contraindicada la vacunación
Rubéola	No evita la infección, por lo que no se recomienda. Puede utilizarse como profilaxis postexposición en embarazadas expuestas[c]
HUMANA ESPECÍFICA	
Tétanos	Profilaxis postexposición en individuos no vacunados. Inmunización pasiva-activa. Tratamiento
Rabia	Profilaxis postexposición en sujetos no vacunados. Inmunización pasiva-activa. En sujetos vacunados sólo está indicada si han transcurrido < 8 días desde la primera dosis de vacuna
Varicela	Profilaxis postexposición[d] en personas susceptibles inmunocomprometidas y en embarazadas; en neonatos cuyas madres inician síntomas en los 5 días previos o en los 2 días posteriores al parto; en prematuros nacidos en la semana 28 o después si la madre era susceptible, y en prematuros nacidos antes de la semana 28 independientemente del estado inmunitario de la madre
Hepatitis B	Profilaxis postexposición en personas no vacunadas. Inmunización pasiva-activa en recién nacidos de madres HBsAg positivas y en personas no vacunadas que han tenido exposición sexual, percutánea o mucosa al VHB
Encefalitis centroeuropea	Profilaxis pre- y postexposición[e]

[a]En expuestos de entre 1 y 40 años la profilaxis recomendada es la vacuna.
[b]Si no han transcurrido 72 h, se recomienda la vacuna.
[c]Puede considerarse como profilaxis postexposición en embarazadas susceptibles que han estado expuestas a un caso confirmado de rubéola sólo si la mujer declina el aborto.
[d]Debe administrarse lo antes posible tras la exposición, pero siempre que no hayan transcurrido más de 10 días.
[e]Debe administrarse a personas no vacunadas en las 96 h que siguen a la picadura.
HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (antígeno Australia); VHB: virus de la hepatitis B.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 311-3 Administración simultánea de vacunas

TIPO DE VACUNA	INTERVALO ENTRE DOSIS
Dos o más vacunas inactivadas	Ninguno
Dos o más vacunas inactivadas y/o atenuadas	Ninguno
Dos o más vacunas atenuadas*	Administración simultánea o esperar 4 semanas

*Excepción: vacuna p.o. frente a la poliomielitis, vacuna p.o. frente a fiebre tifoidea, vacuna frente a rotavirus y vacuna frente a la fiebre amarilla.
Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention. General Recommendations on Immunizations. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2011;60(RR-2):1-62.

INMUNIZACIÓN PASIVA: SUEROS E INMUNOGLOBULINAS

En algunas situaciones es posible realizar una protección inmunitaria de forma pasiva mediante la administración de anticuerpos producidos previamente, ya sean de origen animal, como los sueros antitóxicos, o de origen humano, como las inmunoglobulinas. La inmunización pasiva presenta la ventaja de conferir una protección inmediata, muy importante en casos de exposición a ciertas enfermedades transmisibles como, por ejemplo, rabia, tétanos o hepatitis B. Tiene el inconveniente de ser de corta duración, ya que no hay estimulación de los mecanismos inmunitarios. Además, los preparados de origen animal entrañan un riesgo importante de producir reacciones de hipersensibilidad.

PREPARADOS UTILIZADOS EN LA INMUNIZACIÓN PASIVA

Existen tres tipos de preparados de los que sólo el primero es de origen animal:

1. Sueros heterólogos o antitoxinas.
2. Inmunoglobulinas de origen humano u homólogas.
3. Anticuerpos monoclonales.

Sueros heterólogos

Se preparan por inmunización de animales, generalmente caballos, con antígenos y pautas adecuadas para obtener una intensa respuesta inmunitaria. Con esta técnica se han preparado sueros antitóxicos como los antidiftéricos, antitetánicos y antimicrobianos diversos. En una primera época se administraban sueros totales, pero luego se purificaron parcialmente por la eliminación de las proteínas no activas y la selección sólo de los anticuerpos específicos. A pesar de estas mejoras en su preparación, los sueros heterólogos entrañan un riesgo importante de reacciones indeseables. Por esta razón, desde hace años se recomienda su sustitución por inmunoglobulinas de origen humano. No obstante, todavía se fabrican y utilizan sueros animales (tabla 311-4).

Tabla 311-4 Indicaciones de los sueros heterólogos

SUEROS HETERÓLOGOS	INDICACIÓN
Antidiftérico[a]	Tratamiento de la difteria
Antitetánico[b]	Profilaxis y tratamiento del tétanos (si no se dispone de IgHE)
Antibotulínico	Tratamiento del botulismo
Antirrábico[b]	Profilaxis postexposición de la rabia (si no se dispone de IgHE)

[a]Aún se emplea porque su escasa utilización no hace rentable económicamente la preparación industrial de preparados homólogos.
[b]Se emplean en países en vías de desarrollo, por motivos económicos, a pesar de la existencia de preparados homólogos.
IgHE: inmunoglobulina humana específica.

Inmunoglobulinas de origen humano u homólogas

Las técnicas de fraccionamiento plasmático de Cohn y Oncley permiten la separación de las inmunoglobulinas y posibilitan la obtención de preparados con un elevado contenido de anticuerpos homólogos que pueden administrarse con toda seguridad y muy buena tolerancia. Actualmente se obtienen preparaciones de inmunoglobulinas humanas con grupos de plasma de individuos normales, o bien preparaciones de inmunoglobulinas hiperinmunes a partir de individuos especialmente inmunizados o seleccionados por presentar un título elevado de anticuerpos como consecuencia de la infección natural. El primer grupo incluye la denominada *inmunoglobulina humana inespecífica* o *polivalente,* obtenida a partir de un mínimo de 1000 donantes, que contiene anticuerpos frente a las enfermedades infecciosas de presentación general. Este tipo de preparado está indicado como terapéutica de sustitución en personas que padecen trastornos que comportan déficit de anticuerpos y también para prevenir determinadas enfermedades transmisibles como la hepatitis A o el sarampión. El segundo grupo incluye las inmunoglobulinas humanas específicas. En la tabla 311-2 se indican los preparados de inmunoglobulinas homólogas para administración i.m. actualmente disponibles.
Existen inmunoglobulinas inespecíficas y específicas para administración i.v. Las inespecíficas están indicadas en pacientes que presentan inmunodeficiencias primarias, enfermedad de Kawasaki, trombocitopenia de causa inmunitaria, infección por el HIV en edad pediátrica o inmunodeficiencia secundaria a leucemia linfoide crónica, y en adultos que han recibido trasplante de progenitores hematopoyéticos. Las específicas están indicadas para profilaxis o tratamiento de la infección por citomegalovirus, el botulismo y las complicaciones de la vacuna antivariólica.
La administración subcutánea de inmunoglobulinas se ha mostrado efectiva en personas con inmunodeficiencias primarias, al mantenerse más estables los niveles de IgG que con su administración i.v. y al disminuir la probabilidad de que se produzcan efectos secundarios (hinchazón, picor, enrojecimiento y dolor en el punto de administración), cuya frecuencia se reduce tras las primeras perfusiones.

Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales frente a epítopos de determinados agentes infecciosos son anticuerpos producidos por un solo clon de linfocitos B, por lo que todas las moléculas son idénticas y tienen la misma especificidad contra un único antígeno.
Actualmente se dispone de un preparado, el palivizumab, que se utiliza para prevenir la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) durante los meses de circulación epidémica del virus en niños menores de 6 meses que hayan nacido a las 35 semanas de gestación o antes y en niños menores de 2 años que hayan requerido tratamiento para la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses o que presenten una cardiopatía congénita.

INDICACIONES GENERALES DE LA INMUNIZACIÓN PASIVA

Se establecen las siguientes indicaciones generales:

- *Profilaxis preexposición* en los casos en que no se disponga de otra alternativa de protección.
- *Profilaxis postexposición,* cuando la inmunización activa está contraindicada o no se ha aplicado oportunamente.
- Como *tratamiento* para introducir anticuerpos específicos de manera rápida e inmediata.
- *Inmunización activa-pasiva postexposición,* que consiste en la administración simultánea de vacuna e inmunoglobulinas en distintos lugares anatómicos y con jeringas distintas para conferir una protección inmediata (con las inmunoglobulinas) y a la vez de larga duración (con la vacuna) tan pronto como sea posible después de la exposición. Se utiliza para la profilaxis de la hepatitis B, el tétanos y la rabia.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

INTERFERENCIAS ENTRE INMUNOGLOBULINAS Y VACUNAS

En la respuesta inmunitaria de las vacunas de virus vivos (vacuna triple vírica, vacuna de la varicela) puede influir la administración previa o simultánea de las inmunoglobulinas por vía i.m. o i.v., por lo que es necesario esperar un intervalo de entre 3 y 11 meses para la administración de dichas vacunas. Por el contrario, las preparaciones de inmunoglobulinas administradas por vía parenteral no interfieren en la respuesta inmunitaria de la vacuna frente a la fiebre amarilla, la vacuna antigripal atenuada, la vacuna frente al zóster o la vacuna frente al rotavirus.

En el caso de que una persona haya recibido una vacuna atenuada hay que esperar 2 semanas para la administración de inmunoglobulinas. Si no se respeta este plazo, se recomienda volver a administrar la vacuna transcurridos 5-6 meses. En relación con las vacunas inactivadas, el riesgo de interferencia en la administración de inmunoglobulinas es despreciable, y se pueden administrar antes, después o incluso simultáneamente con aquellas, pero siempre en lugares anatómicos distintos y con jeringas también distintas.

EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES DE LAS INMUNOGLOBULINAS Y LOS SUEROS

Los efectos secundarios de las inmunoglobulinas y los sueros son poco frecuentes. Las reacciones a sueros de origen equino, como el antidiftérico o el antibotulínico, son las que presentan mayor riesgo. El 20-40% de los pacientes pueden presentar efectos adversos a los sueros de origen animal. Se requiere, antes de su administración, determinar la reactividad alergénica mediante pruebas cutáneas. Si estas son negativas, se puede administrar por vía i.m. bajo observación durante 30 min. Los efectos secundarios de los sueros varían desde reacciones febriles, urticaria, cefalea y mialgia hasta una reacción anafiláctica grave.

En cambio, los efectos secundarios de las inmunoglobulinas administradas por vía i.m. se presentan en el 10% de los casos y son dolor de cabeza, escalofríos, fiebre y malestar general. Raramente pueden ocasionar efectos secundarios más graves, como trombosis, insuficiencia renal, meningitis aséptica y anafilaxia. La principal contraindicación es la existencia de antecedentes de reacciones alérgicas y en algunos casos se recomiendan pruebas de hipersensibilidad antes de su administración. No deben administrarse a personas con déficit de IgA, ya que estos preparados pueden contener trazas de IgA y ocasionar una reacción sistémica, ni tampoco a personas con trombocitopenia.

Las inmunoglobulinas i.v. pueden ocasionar fiebre, cefalea, mialgias, escalofríos, náuseas, vómitos y cambios de la presión arterial, que suelen ser procesos autolimitados. Menos frecuentes pero más graves son la meningitis, la insuficiencia renal, las reacciones de hipersensibilidad y la anafilaxia.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

American Academy of Pediatrics. Red Book 2015. 30th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2015.

Centers for Disease Control and Prevention. General Recommendations on Immunizations. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2011;60:1-62.

McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome and mumps, 2013. MMWR Recomm Rep 2013;62:1-34.

Siegrist C-A. Vaccine immunology. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. Vaccines. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2013. p. 14-32.

Stiehm ER, Keller MA. Passive immunization. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. Vaccines. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2013. p. 80-7.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Advisory Committee on Immunization Practices; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Immunization of Health-Care Personnel. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2011;60:1-45.

Barnett ED. Yellow fever: epidemiology and prevention. Clin Infect Dis 2007;44:850-6.

Coltart CE, Chew A, Storrar N, Armstrong M, Suff N, Morris L, et al. Schistosomiasis presenting in travellers: a 15 year observational study at the Hospital for Tropical Diseases, London. Trans R Soc Trop Med Hyg 2015;109:214-20. doi: 10.1093/trstmh/tru195.

Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. Crit Care Med 2007;35:1284-9.

European Center for Disease Control and Prevention. Healthcare-associated Infections Surveillance Network (HAI-Net). Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/HAI/Pages/default.aspx (Acceso el 31 de mayo de 2015.)

Generalitat de Catalunya, Departament de Salut. Guia de pràctica clínica sobre infeccions de transmissió sexual. GPC-ITS 2009. Barcelona: Departament de Salut; 2009. Disponible en: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/infeccions_de_transmissio_sexual/documents/acces_a_la_guia.pdf (Acceso el 31 de agosto de 2015.)

Generalitat de Catalunya, Departament de Salut, Guia per a la prevenció i control de la tuberculosis en el personal sanitari. Àrea de Prevenció de Riscos Laborals. Barcelona: Departament de Salut; 2012. Disponible en: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/tuberculosi/documents/arxius/guia_preve_tuber_personal_sanitari.pdf (Acceso el 21 de mayo de 2015.)

Gudiol F, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Cercenado E, Domínguez MÁ, et al. Diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to Staphylococcus aureus. A clinical guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). Enferm Infecc Microbiol Clin 2015; pii: S0213-005X(15)00124-X. doi: 10.1016/j.eimc.2015.03.015.

Heymann DL, ed. Control of Comunicable Diseases Manual. 20th ed. Washington: American Public Health Association; 2015.

HIV in Europe Secretariat. HIV Indicator Conditions: Guidance for Implementing HIV Testing in Adults in Health Care Settings. Disponible en: http://hiveurope.eu/Portals/0/Guidance.pdf.pdf (Acceso el 31 de mayo de 2015.)

Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R. CDC. Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings. MMWR Recomm Rep 2005;54:1-141.

Kohn WG, Collins AS, Cleveland JL, Harte JA, Eklund KJ, Malvitz DM, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for Infection Control in Dental Health-Care Settings. MMWR 2003;52:1-76.

Kroger AT, Pickering LK, Wharton M, Mawle A, Hinman A, Orenstein WA. Immunization. En: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 3516-53.

Organización Mundial de la Salud (OMS). Una atención limpia es una atención más segura. Disponible en: http://www.who.int/gpsc/es/ (Acceso el 31 de mayo de 2015.)

Parody R, Martino R, Rovira M, Vázquez L, Vázquez MJ, De la Cámara R, et al. Infectious/Non-infectious Complications Subcommittee of the Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH). Severe infections after unrelated donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults: comparison of cord blood transplantation with peripheral blood and bone marrow transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2006;12:734-48.

San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Díaz-Pedroche C, López-Medrano F, Lizasoain M, et al. Network, Spain. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from the RESITRA study group. Am J Transplant 2007;7:964-71.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

GENERALIDADES

Capítulo 312

S. Nogué Xarau

Se denomina *tóxico* a cualquier sustancia que al entrar en contacto con el organismo produce, a través de una acción química, un efecto perjudicial. Este amplio concepto está íntimamente unido al de dosis, de modo que todas las sustancias pueden ser tóxicas en una dosis determinada e inocuas en otra. Los signos y síntomas resultantes de la acción de un tóxico constituyen una *intoxicación,* y la ciencia que estudia las manifestaciones, el diagnóstico y el tratamiento de las intoxicaciones en el hombre recibe el nombre de *toxicología clínica.*

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INTOXICACIONES Y FACTORES CAUSALES

Se dispone de varios índices que permiten evaluar tanto el número como el tipo y las causas de las intoxicaciones que se producen en la actualidad en España. Por una parte, se cuenta con los datos del Servicio de Información Toxicológica de Madrid (Instituto Nacional de Toxicología), que en el año 2012 recibió 77 644 consultas en relación con una exposición a un producto tóxico y que afectaron por igual a hombres y mujeres. Niños y adolescentes (≤ 14 años) representaron el 45,6% de los casos. Los medicamentos (53%) y los productos de limpieza (18,5%) fueron los agentes tóxicos implicados con mayor frecuencia en estas consultas telefónicas. Entre los medicamentos destacaron (27,6%) los relacionados con el sistema nervioso: psicofármacos, analgésicos y antitérmicos. La mayoría de estas exposiciones tuvieron lugar en el ámbito doméstico (69,8%) y se produjeron por vía oral.

Por otra parte, existen datos procedentes de los servicios de urgencias. Un estudio español publicado en el año 2012 mostró que el alcohol etílico y las drogas de abuso ilegales eran las causas más frecuentes (70,4%) de estas intoxicaciones, seguidos de los medicamentos (33,1%). Entre estos, los principios activos más implicados fueron las benzodiazepinas (73,2%) y los analgésicos (10,2%). También destacaron las inhalaciones de monóxido de carbono y las exposiciones a productos de limpieza doméstica. En relación con su evolución, el 9,2% requirió ingreso en algún servicio del hospital con una mortalidad global del 0,2%.

Un grupo particular de intoxicados es el que requiere ingreso en UCI y que representa el 2%-3% de las admisiones en cuidados intensivos. La intoxicación medicamentosa (psicofármacos y otros) suele ser la causa más frecuente de ingreso (50%), seguida de las intoxicaciones por drogas de abuso (29%) y productos domésticos (10%). La mortalidad en este subgrupo de intoxicados es de un 10%, más alta en las intoxicaciones no medicamentosas que en las medicamentosas.

De las intoxicaciones mortales se tienen datos procedentes de los institutos anatómico-forenses. Así, en la última memoria del Observatorio Español sobre Drogas (2013) se describen 408 fallecidos en 16 comunidades autónomas por reacción aguda al consumo de una droga ilegal a lo largo del año 2011. El 82,1% de los fallecidos fueron varones. La edad media fue de 40,2 años. El policonsumo de sustancias es el patrón más frecuentemente hallado entre los fallecidos por reacción aguda a sustancias psicoactivas, siendo los opioides la sustancia identificada en un mayor número de ellos (77,9%). La cocaína fue detectada en el 52,2% de los casos.

En España existe también un registro hospitalario específico (EXITOX) para intoxicaciones agudas mortales atendidas en servicios de urgencias. Así, durante el año 2012 se registraron 14 fallecimientos en 8 hospitales. Su edad media fue de 59,1 años, el 71% eran varones y de causa suicida en el 50% de los casos. Los agentes cáusticos fueron el principal grupo de tóxicos implicado (35,7%), seguidos de los fármacos (21,4%) y las drogas de abuso (21,4%). La tasa de mortalidad por intoxicación calculada basándose en el área de influencia de cada hospital fue de 0,5 casos por cada 100 000 habitantes.

Finalmente, otro aspecto del que se dispone de información hace referencia a los accidentes laborales y enfermedades profesionales de origen tóxico, que son de declaración obligatoria. Los más frecuentes, entre los que tienen repercusiones sistémicas, son los causados por metales e hidrocarburos, con un total de unos 700 casos nuevos cada año.

A partir de estos datos, y de otros referidos en la bibliografía, puede estimarse que en España se deben producir cada año no menos de 120 000 intoxicaciones agudas o sobredosis que requieren atención hospitalaria, 3000 de las cuales son suficientemente graves para justificar el ingreso en una UCI, con más de 1000 muertes atribuibles a dicha causa.

Por último, es necesario recordar que España ocupa un lugar destacado en la historia de las catástrofes tóxicas. En la primavera de 1981 tuvo lugar en nuestro país una de las intoxicaciones alimentarias que ha causado más muertes y secuelas y que se conoce como *síndrome del aceite de colza (toxic oil syndrome).*

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico que presenta un intoxicado depende de tres factores básicos: la dosis absorbida, el mecanismo fisiopatológico a través del cual actúa el tóxico y la presencia de complicaciones. Escapa a los objetivos de este capítulo la descripción de los denominados *toxíndromes,* o conjunto de signos y síntomas que aparecen por la acción de los tóxicos sobre los diversos aparatos y sistemas del organismo. De hecho, se describirán en los capítulos correspondientes a las diversas entidades nosológicas (tabla 312-1).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico en toxicología se basa en los mismos pilares que el de otras especialidades médicas: la anamnesis, la exploración física y las exploraciones complementarias.

La anamnesis es la base del diagnóstico en el 95% de las intoxicaciones. La mayoría de los pacientes están conscientes y, cuando son atendidos, revelan la historia de su contacto con el tóxico. Cuando el intoxicado está inconsciente, la anamnesis debe realizarse con los familiares, amigos o compañeros de trabajo, en particular con quienes compartieron con el paciente las últimas horas de aparente normalidad. Si no se obtuviese suficiente información, debe investigarse el lugar de residencia habitual y aquel en el que ha sido hallado el paciente, en busca de fármacos, drogas de abuso u otras sustancias potencialmente tóxicas.

La exploración física permite apoyar o establecer una hipótesis diagnóstica y, en cualquier caso, ayuda a calibrar la gravedad de una intoxicación (v. tabla 312-1).

Entre las exploraciones complementarias de importancia diagnóstica, pronóstica o terapéutica que se pueden practicar a un intoxicado destacan las analíticas general y toxicológica, la radiografía y el ECG. En relación con la primera, el hematocrito, glucemia, creatinina, ionograma y equilibrio acidobásico constituyen los cinco parámetros de los que se debe disponer para evaluar y tratar cualquier intoxicación clínicamente grave; a ellos deben añadirse otros (gasometría arterial, calcemia, protrombina, hiato aniónico, hiato osmolar, etc.) en función de la sospecha diagnóstica.

Los análisis toxicológicos urgentes deben solicitarse sólo en casos graves, por ejemplo, cuando se sospecha la etiología tóxica ante un coma o trastornos del medio interno de origen desconocido, o cuando el conocimiento de la concentración en sangre de un tóxico puede tener interés terapéutico (paracetamol, litio, metanol, etilenglicol) o implicaciones médico-legales (algunos casos de intoxicación etílica). Del mismo modo, no está justificado realizar el análisis de algunos tóxicos, por ejemplo, de benzodiazepinas, a un paciente en el que existe sospecha fundada de la ingesta de dicho fármaco, que presenta un cuadro clínico leve y en el que el tratamiento no variará aunque se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 312-1 Principales síndromes tóxicos (toxíndromes)

TOXÍNDROME	CONSTANTES VITALES	CUADRO CLÍNICO	AGENTES CAUSALES	ANTÍDOTO
Colinérgico o muscarínico	Bradicardia Taquipnea Hipotermia Hipotensión	Diaforesis Náuseas, vómitos, diarreas y dolor cólico abdominal Salivación Broncoespasmo y broncorrea Confusión Lagrimeo, miosis y visión borrosa Incontinencia urinaria y fecal	Insecticidas organofosforados Insecticidas carbamatos Armas químicas (agentes nerviosos) Pilocarpina Setas: *Amanita muscaria, Inocybes fastigiata*	Atropina Oximas* (pralidoxima u obidoxima)
Anticolinérgico	Taquicardia Taquipnea Hipertermia	Retención urinaria Piel seca Disminución del peristaltismo intestinal Delirio Rubor facial Midriasis	Antidepresivos tricíclicos Antihistamínicos Antiparkinsonianos Antipsicóticos Atropina Amantadina Bromuro de ipratropio Plantas: *Atropa belladona, Datura estramonium, Hyosciamus niger*	Fisostigmina o eserina
Opiáceo	Bradipnea Bradicardia Hipotensión Hipotermia *Shock* (casos graves)	Coma Miosis	Opiáceos: morfina, codeína, heroína Opioides: metadona, pentazocina, petidina, fentanilo, tramadol, dextropropoxifeno	Naloxona
Hipnótico-sedante	Bradipnea Hipotensión *Shock* (en casos graves) Hipotermia	Estupor/coma	Benzodiazepinas Barbitúricos Etanol Monóxido de carbono	Flumazenilo (en caso de benzodiazepinas) Oxígeno (en caso de monóxido de carbono)
Alucinógeno	Hipertensión Taquicardia Taquipnea	Alucinaciones (especialmente visuales) Diaforesis Desorientación Aumento del peristaltismo intestinal Agitación Ataques de pánico	Agentes causales de síndrome anticolinérgico LSD Anfetaminas Cocaína Baclofeno Inhibidores de la recaptación de serotonina	No hay (excepto toxíndrome anticolinérgico: fisostigmina)
Serotoninérgico	Hipertensión Taquicardia Hipertermia Hipotensión *Shock* (en casos graves)	Diaforesis Aumento del peristaltismo Hiperreflexia, *clonus* Temblor Agitación Midriasis Rubor facial	Inhibidores de la recaptación de serotonina Inhibidores de la monoaminooxidasa Antidepresivos tricíclicos Triptófano Éxtasis (MDMA) LSD Cocaína	Ciproheptadina Olanzapina Clorpromazina
Simpaticomimético	Hipertensión Taquicardia Taquipnea Hipertermia	Diaforesis Piloerección Hiperreflexia Agitación psicomotora Midriasis	Cocaína Anfetaminas Agonistas α- o β-adrenérgicos Inhibidores de la recaptación de noradrenalina	Benzodiazepinas
Nicotínico central	Hipotensión Bradipnea	Cefalea, vértigos, inquietud y ansiedad Falta de concentración, confusión y psicosis Temblor, ataxia, disartria y manifestaciones extrapiramidales Convulsiones Coma	Insecticidas organofosforados	Oximas
Nicotínico periférico	Taquicardia e hipertensión (poco frecuentes)	Fasciculaciones de la musculatura estriada Debilidad muscular, parálisis y calambres Paresia de las cuerdas vocales Palidez Midriasis (muy infrecuente)	Insecticidas organofosforados Insecticidas carbamatos	Oximas

*En caso de insecticidas anticolinesterásicos o gases nerviosos.
LSD: dietilamida del ácido lisérgico; MDMA: 3,4-metilenodioximetanfetamina.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

conozca este dato. Los resultados obtenidos por el laboratorio deben interpretarse siempre con cautela, debido a la diferente sensibilidad de los individuos a las sustancias tóxicas, a que el paciente tenga un fenómeno de tolerancia por consumo crónico y a los posibles falsos positivos o negativos de algunas técnicas analíticas.

La radiografía de tórax tiene interés en los pacientes expuestos a gases y vapores irritantes, en los que presentan signos o síntomas de insuficiencia respiratoria y en todos los casos de intoxicaciones graves, porque es en el aparato respiratorio donde asientan el mayor número de complicaciones (broncoaspiración, neumonía, atelectasia, edema pulmonar). La radiografía de abdomen tiene un interés más limitado, excepto en la ingesta de cáusticos, pero permite confirmar la ingesta de sustancias radiopacas (como hierro, arsénico, mercurio) y descubrir la presencia de drogas ilegales ocultas en el tubo digestivo o la vagina *(body-packers)*.

El ECG presenta interés en los casos graves (el hallazgo de trastornos del ritmo, de la conducción o de la repolarización puede contribuir a orientar el diagnóstico) y en las intoxicaciones en las que participan sustancias cardiotóxicas (digoxina, antiarrítmicos, antidepresivos cíclicos, cocaína).

TRATAMIENTO

Las medidas terapéuticas generales que se exponen a continuación van dirigidas fundamentalmente al intoxicado agudo. Por fortuna, en más del 80% de las intoxicaciones los síntomas son leves y requieren, por tanto, pocos cuidados; sin embargo, el 5% de los pacientes están graves, con compromiso multiorgánico que justifica un tratamiento activo y el ingreso en una UCI. Cuando se atiende a una persona expuesta a un producto tóxico, puede consultarse telefónicamente (+34 914 112 676) al Centro Nacional de Información Toxicológica durante las 24 h del día para determinar la conducta que debe seguirse.

EVALUACIÓN INICIAL Y ACCIONES INMEDIATAS

Todos los pacientes expuestos de forma aguda a un tóxico deben ser sometidos a una rápida valoración clínica de sus constantes vitales, a un apoyo sintomático de las funciones que se encuentren comprometidas y, en caso necesario, a medidas de tratamiento específico y de descontaminación. Aunque el médico debe intentar identificar el tóxico responsable, su búsqueda nunca debe retrasar el inicio de estas medidas terapéuticas.

Vía aérea

La valoración de las funciones vitales incluye, en primer lugar, la comprobación de que la vía aérea se encuentra libre; esta puede obstruirse por saliva y secreciones mucosas, restos de vómito, prótesis dentarias o, lo que es más frecuente, por una simple caída de la lengua hacia atrás. Si se observan signos o síntomas de obstrucción de la vía aérea, el tratamiento puede consistir en retirar manualmente los cuerpos extraños, aspirar las secreciones, colocar una cánula de Guedel, hiperextender el cuello o, en último caso, proceder a la intubación traqueal.

En caso de coma, se colocará al enfermo en posición de semidecúbito lateral izquierdo y con la cabeza baja, para disminuir el riesgo de broncoaspiración en caso de vómito, a la vez que se controla estrechamente la evolución de la función respiratoria.

Ventilación y oxigenación

La causa más frecuente de hipoventilación es la depresión del centro respiratorio por la acción de psicofármacos, etanol u opiáceos. También la obstrucción de la vía aérea o las crisis convulsivas de repetición pueden provocar hipoventilación. La hipoxemia puede ser secundaria a la hipoventilación u obedecer a diversas complicaciones respiratorias. El tratamiento inmediato de la hipoventilación central grave consiste en la intubación traqueal y la ventilación mecánica y, en su defecto, la respiración asistida con balón autohinchable acoplado a una mascarilla. Se dispone de antídotos (tabla 312-2) que pueden revertir la hipoventilación secundaria a una sobredosis de opiáceos (naloxona) o de benzodiazepinas (flumazenilo).

El tratamiento de la hipoxemia es la oxigenoterapia, aplicada por los métodos convencionales. En ocasiones, el oxígeno constituye un antídoto, que debe ser aplicado de forma muy temprana, como es el caso de las intoxicaciones por monóxido de carbono, metahemoglobinizantes, ácido sulfhídrico o cianhídrico.

Circulación

La hipotensión arterial es la manifestación cardiovascular más frecuente en las intoxicaciones y puede tener múltiples causas: hipovolemia por vómitos, diarrea o falta de ingesta, disminución de las resistencias periféricas por alfabloqueantes, reducción de la contractilidad cardíaca por antiarrítmicos o, finalmente, trastornos del ritmo cardíaco (digoxina). Su tratamiento habitual (p. ej., en la intoxicación por hipnosedantes) incluye la corrección de una eventual hipoxemia, la posición en ligero

Tabla 312-2 Dotación mínima de antídotos recomendados y otros fármacos de especial interés en el tratamiento de las intoxicaciones agudas, en función del nivel asistencial

ÁREA BÁSICA DE SALUD Y CENTRO PENITENCIARIO	ASISTENCIA URGENTE EXTRAHOSPITALARIA	HOSPITAL DE NIVEL I Y DE NIVEL II	HOSPITAL DE NIVEL III	HOSPITAL DE REFERENCIA TOXICOLÓGICA
Atropina	Azul de metileno	Ácido ascórbico	Carnitina	Anticuerpos antidigoxina
Biperideno	Bicarbonato 1 M	Ácido folínico	Ciproheptadina	Dimercaprol (BAL)
Carbón activado	Etanol absoluto i.v.	Apomorfina	D-penicilamina	DMSA
Flumazenilo	Gluconato cálcico	Bromocriptina	Deferoxamina	DMPS
Glucosa hipertónica	Hidroxicobalamina	Plasma fresco o complejo de protrombina	Fentolamina	EDTA cálcico disódico
Naloxona	Magnesio sulfato	Dantroleno	Glucagón	Fomepizol
Oxígeno	Protamina	Emulsión lipídica	Suero antiofídico	Pralidoxima
	Y todos los del área básica de salud	Fisostigmina	Y todos los de hospital de nivel I y II	Silibinina
		Fitomenadiona (vitamina K)		Suero antibotulínico
		Jarabe de ipecacuana		Y todos los de hospital de nivel III
		N-acetilcisteína		
		Penicilina		
		Piridoxina		
		Polietilenglicol de cadena larga		
		Sulfato sódico		
		Y todos los de la asistencia urgente extrahospitalaria		

BAL: *British Anti-Lewisite;* DMPS: ácido dimercapto-propano-sulfonato; DMSA: ácido dimercapto-succínico; EDTA: ácido etilendiaminotetraacético.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Trendelenburg, la canalización venosa y la perfusión de cristaloides (suero salino) o de otros expansores plasmáticos. En casos refractarios, los enfermos pueden precisar control de la presión venosa central y de las presiones vasculares pulmonares, evaluación del gasto cardíaco, monitorización electrocardiográfica continua y fármacos vasoactivos (noradrenalina, dopamina o dobutamina).

Las intoxicaciones por agentes cardiotóxicos pueden requerir, además, el uso de antídotos específicos como los anticuerpos antidigitálicos o el glucagón. La utilización intravenosa de una emulsión lipídica es el tratamiento de rescate para situaciones críticas de cardiotoxicidad refractaria a otros tratamientos y causadas por sustancias liposolubles.

Sistema nervioso central

Dos situaciones que traducen la afección del sistema nervioso central requieren particular atención: el coma y las convulsiones. En caso de coma debe descartarse de inmediato la hipoglicemia y combatirla si está presente, como suele ocurrir en las sobredosis de insulina o de antidiabéticos orales. Descartada la hipoglicemia, en función de la sospecha clínica podría administrarse i.v. naloxona (0,4 mg) y/o flumazenilo (0,25 mg), dosis que podrían repetirse en función de la respuesta. Si se sospecha la intoxicación por monóxido de carbono, metahemoglobinizantes, ácido sulfhídrico o cianhídrico, ha de suministrarse oxígeno a la concentración más elevada disponible hasta que se haya excluido este diagnóstico. Si el coma es profundo y persistente, hay que proteger la vía aérea, garantizar la ventilación alveolar e instaurar profilaxis de la tromboembolia pulmonar y de la hemorragia digestiva alta.

Las convulsiones se tratarán sintomáticamente con benzodiazepinas como fármaco de primera elección. La piridoxina es el tratamiento de elección para las convulsiones secundarias a la intoxicación por isoniazida.

Se sedará a los pacientes agitados con riesgo de auto- o heteroagresión.

Descontaminación

La irrigación ocular continua durante 15 min con suero fisiológico o simplemente agua del grifo es una solución urgente y eficaz para su aplicación *in situ* y de inmediato ante todo contacto ocular con sustancias cáusticas o irritantes. No debe intentarse ningún tipo de neutralización en caso de contacto con corrosivos, aunque existe comercializada una solución anfótera y polivalente para uso externo con buenos resultados preliminares, si se utiliza muy precozmente.

Con frecuencia se olvida la descontaminación cutánea tras el contacto con solventes orgánicos o pesticidas. Debe incluir el lavado cuidadoso y repetido con agua y jabón y la retirada de toda la ropa que llevara el paciente en el momento de la exposición; la persona que lleve a cabo esta descontaminación debe estar protegida con guantes y mascarilla. El contacto con cáusticos requiere también irrigación continua durante 15 min con el mismo método que en la contaminación ocular.

Los errores más frecuentes en el tratamiento toxicológico se muestran en el cuadro 312-1.

Cuadro 312-1 Errores más frecuentes en terapéutica toxicológica

- Olvidar, en los pacientes que presentan un compromiso de sus funciones vitales, la prioridad del apoyo cardiocirculatorio y respiratorio frente a cualquier antídoto o método de depuración
- No proteger la vía aérea del enfermo en coma profundo
- No descartar la hipoglucemia o no administrar naloxona y flumazenilo ante un coma de origen desconocido
- Retrasar el inicio de la oxigenoterapia con la máxima fracción inspiratoria de oxígeno en la intoxicación por monóxido de carbono
- Retrasar el lavado ocular y cutáneo tras la exposición a cáusticos, irritantes o sustancias liposolubles (insecticidas, disolventes)
- No valorar el intervalo asistencial, ni la dosis ingerida ni el tipo de tóxico al decidir la práctica de la descontaminación digestiva tras la ingesta de un producto tóxico
- No valorar el beneficio del carbón activado
- Practicar la depuración renal o extrarrenal sin que las características cinéticas del tóxico o el estado del paciente lo justifiquen

MEDIDAS PARA DISMINUIR LA ABSORCIÓN

Los tóxicos pueden absorberse a través de diversas vías: digestiva, pulmonar, cutánea, nasal y parenteral. Existen diferentes opciones para impedir o disminuir su absorción.

Absorción digestiva

Es la vía de absorción de mayor importancia epidemiológica, ya que en el 70% de los pacientes que acuden a urgencias es aquella a través de la cual el tóxico ha entrado en contacto con el organismo. En la figura 312-1 se muestra un algoritmo para priorizar el método inicial de descontaminación digestiva en caso de ingesta medicamentosa.

Vaciado gástrico

Los dos métodos disponibles son la administración de eméticos y el lavado gástrico. No se dispone de ningún estudio controlado que haya demostrado que la práctica del vaciado gástrico influya en el curso clínico de la intoxicación, ni que un método tenga, con respecto a otro, una capacidad superior de rescatar el tóxico ingerido por vía oral. No obstante, algunos pacientes pueden beneficiarse de esta técnica si se realiza poco tiempo después de la ingesta de una dosis muy tóxica.

Los *eméticos* sólo se aplican si el carbón activado no tiene capacidad para adsorber el tóxico o si no puede realizarse el lavado de estómago, pero su indicación es controvertida, y su aplicación, cada vez menor. El emético de elección es el jarabe de ipecacuana. Su administración requiere que el paciente esté consciente y haya ingerido un producto en dosis tóxica con un intervalo inferior a 2 h (que puede alargarse a varias horas si la intoxicación es por litio o hierro). Está contraindicado en caso de ingesta de cáusticos, aguarrás u otros hidrocarburos (excepto si son ingestas masivas o actúan como solventes de sustancias más tóxicas), barnices o pulimentos de muebles, pacientes descoagulados, con diátesis hemorrágica o en *shock,* mujeres embarazadas o niños menores de 6 meses y en presencia o sospecha de aparición inmediata de convulsiones o coma.

El jarabe de ipecacuana se administra en dosis de 30 mL para un adulto, que se dan disueltos en unos 250 mL de agua. Si no es eficaz, puede repetirse la misma dosis a los 20 min; si tampoco con ello se produce el vómito, lo que sucede en el 5% de los pacientes, debe procederse al lavado gástrico. La complicación más frecuente de su uso son los vómitos prolongados y, si el enfermo presentaba una disminución de conciencia, la broncoaspiración.

La apomorfina estaría justificada sólo como alternativa a la ipecacuana en los pacientes que se niegan a tomar el jarabe o a que se les practique el lavado gástrico y en los que el carbón no está indicado. Su mayor inconveniente es que puede potenciar la depresión neurológica o respiratoria inducida por el tóxico, aunque este efecto secundario puede ser revertido con naloxona. La apomorfina se administra por vía subcutánea en la dosis de 0,1 mg/kg.

El *lavado gástrico* está en desuso, pero puede aplicarse, en determinadas condiciones, a pacientes en coma. Su eficacia y su seguridad están determinadas por una serie de factores, como el empleo de sondas con el diámetro interno más amplio posible y multiperforadas en su parte distal, la colocación del enfermo en semidecúbito lateral izquierdo, en ligero Trendelenburg y con las rodillas flexionadas, la comprobación de una correcta ubicación de la sonda en el estómago, con aspiración de todo el contenido gástrico antes de iniciar el lavado propiamente dicho, la realización del lavado con agua tibia y ligeramente salinizada (mezclar agua corriente con suero salino), utilizando en el adulto unos 250 mL en cada lavado parcial hasta que el líquido de retorno sea repetidamente claro o se hayan utilizado 10 L de agua y haciendo un masaje epigástrico mientras se practican las maniobras de lavado. Una vez realizado el lavado puede administrarse una dosis de carbón; a continuación se retira la sonda, ocluyéndola totalmente con los

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

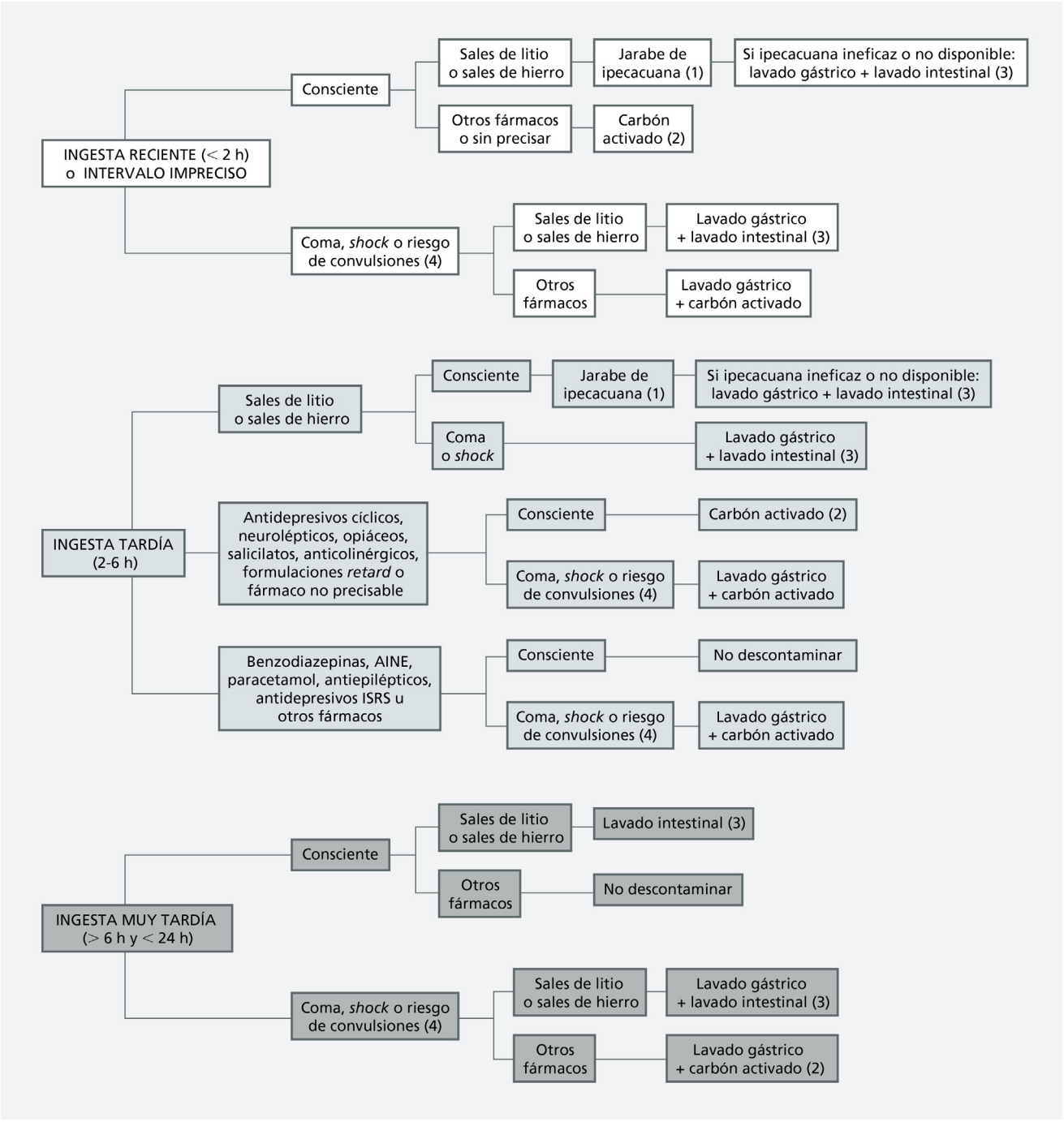


Figura 312-1 Algoritmo que muestra el método preferente de descontaminación digestiva en las intoxicaciones medicamentosas más frecuentes, en función del tipo de fármaco, el tiempo transcurrido desde la ingesta y la situación clínica del paciente. *(1)* La dosis inicial de jarabe de ipecacuana en un adulto es de 30 mL p.o. *(2)* La dosis inicial de carbón en un adulto es de 25 g p.o. si está consciente o por sonda gástrica si está en coma. En la ingesta de más de 25 g de fármacos, la dosis inicial de carbón es de 50 g. En intoxicaciones muy graves por fenobarbital, carbamazepina, teofilina, quinina, dapsona o fármacos de liberación retardada, se añadirán en la dosis inicial de carbón 30 g de sulfato sódico en dosis única y se repetirán 25 g de carbón cada 3 h hasta el inicio de la mejoría clínica o durante un máximo de 24 h. Si el paciente vomita el carbón, se administrarán 4 mg de ondansetrón i.v. y se repetirá la misma dosis de carbón a los 30 min. *(3)* El lavado intestinal se realiza con una solución de polietilenglicol de cadena larga: 17,5 g cada 20 min p.o. o por sonda gástrica hasta un total de 16 dosis. *(4)* Si el paciente está en coma y/o ha perdido los reflejos faríngeos y estos no se recuperan con flumazenilo ni naloxona, la descontaminación debe hacerse previa intubación traqueal. Presentan riesgo de convulsiones las ingestas de isoniazida, antipalúdicos, teofilina y todo paciente que haya convulsionado previamente. AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

dedos o con una pinza para evitar que el fluido que contenga se vacíe en la faringe. Si el paciente está en coma profundo o ha presentado convulsiones, se procederá del mismo modo, pero con intubación traqueal previa para disminuir el riesgo de que se produzca la complicación más frecuente: la broncoaspiración.

Al igual que ocurre con los eméticos, el intervalo asistencial es básico para dar sentido a esta maniobra terapéutica, ya que en la mayoría de los casos, si han transcurrido más de 2 h desde la ingesta, no se conseguirá rescatar una cantidad significativa de tóxico, excepto con las sustancias ya mencionadas con la ipecacuana. La ingesta

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de cáusticos se considera también una contraindicación para el lavado gástrico, así como el riesgo de hemorragia o perforación gastrointestinal (cirugía digestiva reciente). Si se ha ingerido aguarrás u otros destilados del petróleo, el riesgo de broncoaspiración supera el beneficio potencial del lavado, excepto si la ingesta ha sido masiva (> 1 mL/kg) o si contiene productos muy tóxicos (p. ej., insecticidas organofosforados), en cuyo caso podría practicarse una simple aspiración gástrica (sin lavado), con especial cuidado para la prevención de la broncoaspiración.

Carbón activado

Es una sustancia con gran capacidad adsorbente para muchos tóxicos, y constituye la primera elección descontaminante en las ingestas recientes (< 2 h) de una dosis tóxica, aunque no hay estudios controlados que hayan demostrado su eficacia clínica en las intoxicaciones agudas. Se administra p.o. o, con menor frecuencia, por sonda nasogástrica después de haber vaciado el estómago. Los únicos casos en los que está contraindicado o es poco eficaz son las intoxicaciones por cáusticos, cianuro, hierro, litio, etanol, metanol, etilenglicol, gammahidroxibutirato (GHB) y derivados del petróleo.

La dosis inicial, y habitualmente única, en el adulto es de 25-50 g. En casos de ingestión de cantidades masivas de una sustancia tóxica que se absorbe con lentitud (aspirina), que se acompañe de un enlentecimiento del peristaltismo intestinal (hipnosedantes con el paciente en coma), de preparaciones farmacéuticas de tipo *retard* o de sustancias con recirculación enterohepática (digitálicos, carbamazepina, meprobamato, indometacina, antidepresivos tricíclicos, *Amanita phalloides*) o en aquellas en las que se ha demostrado que pueden ser adsorbidas por el carbón a partir de los capilares de la mucosa intestinal (fenobarbital, digoxina, teofilina), se administrarán dosis repetidas de 0,5 g/kg cada 3 h, hasta un máximo de 24 h o hasta que se objetive la mejoría del paciente o se obtengan deposiciones con carbón. El efecto secundario más frecuente son los vómitos, por lo que debe preverse el riesgo de broncoaspiración en pacientes con depresión de la conciencia. Las dosis repetidas de carbón producen estreñimiento, ante lo cual han de asociarse a un catártico (sulfato de sodio, 30 g en una solución acuosa al 30%, en una dosis única).

Catárticos

Los más utilizados son el sulfato de sodio, el sulfato de magnesio, el manitol y el sorbitol. Están indicados para contrarrestar el estreñimiento que provocan las dosis repetidas de carbón, pero su utilización aislada no ha mostrado influencia en la evolución del paciente intoxicado. Además, dosis excesivas de catárticos pueden ser causa de deshidratación y diselectrolitemia. El lavado intestinal con una solución isotónica de polietilenglicol de cadena larga (1 sobre de 17,5 g en 200 mL de agua cada 15 min, hasta obtener deposiciones líquidas y claras, por vía oral o sonda gástrica y hasta un máximo de 12-16 sobres) se ha propuesto en las intoxicaciones por hierro, litio o con preparaciones farmacéuticas de liberación retardada, y en el transporte intestinal de drogas de abuso *(body-packers)*.

Absorción respiratoria

Tras la inhalación de gases y humos, la absorción cesa en cuanto se separa al paciente del ambiente contaminado.

Absorción cutánea

Sólo cabe recordar aquí las medidas de descontaminación ya enunciadas al exponer las prioridades terapéuticas.

ANTÍDOTOS

Los antídotos son un conjunto de medicamentos que, a través de diversos mecanismos, impiden, mejoran o hacen desaparecer algunos signos y síntomas de las intoxicaciones.

Los antídotos no están exentos de efectos secundarios, y su uso debe estar justificado tanto por la sospecha diagnóstica como por el estado del paciente; en ocasiones, la concentración en sangre o plasma de un tóxico (paracetamol, metanol, monóxido de carbono) puede ser decisiva para iniciar o suspender un tratamiento antidótico. En la tabla 312-2 se muestran las dotaciones de antídotos recomendadas en función del nivel asistencial.

MEDIDAS PARA AUMENTAR LA ELIMINACIÓN

Los tóxicos se eliminan del organismo mayoritariamente por vía renal y, sobre todo, por metabolización hepática. Desde el punto de vista práctico, sólo se puede influir, y en muy pocos casos, en la eliminación renal. Otra opción es la puesta en práctica de medios artificiales de depuración.

Diuresis forzada

Esta técnica ha caído en desuso, ya que sólo tiene sentido en las intoxicaciones graves en las que el producto tóxico o su metabolito activo se eliminen prioritariamente por esta vía. Esto requiere que el tóxico o sus metabolitos sean hidrosolubles, tengan un pequeño volumen de distribución y circulen en el plasma escasamente unidos a las proteínas, circunstancias poco frecuentes en la práctica clínica. Si se dan estas condiciones, el objetivo de aumentar la depuración renal del tóxico puede conseguirse a través de un aumento del filtrado glomerular y/o de una disminución de su reabsorción tubular. Un mayor filtrado se puede lograr con aumento de la volemia y una disminución de la reabsorción mediante manipulación del pH urinario para reducir la solubilidad del tóxico en la luz tubular.

El cuadro 312-2 recoge las pautas de diuresis forzada utilizada en el Hospital Clínic de Barcelona, y que deben ser modificadas para cada paciente en función de su capacidad de adaptación a la sobrecarga de volumen, de la respuesta urinaria y de los cambios

Cuadro 312-2 Pautas de diuresis forzada*

DIURESIS FORZADA ALCALINA

500 mL de suero bicarbonato sódico 1/6 M, en perfusión i.v. continua durante 6 h. Además y simultáneamente: 500 mL de suero glucosado 5% + 20 mEq de KCl, en perfusión i.v. continua durante 6 h

Repetir este ciclo las veces que sea necesario. Añadir bolos horarios de 10 mEq de bicarbonato sódico i.v., si el pH en orina < 7,5. Si diuresis < 150 mL/h, añadir 20 mg de furosemida i.v. Ajustar el volumen de líquidos para evitar la hipovolemia y la hipervolemia. Controlar el pH y el ionograma cada 6 h. Suspender alcalinización si el pH en sangre > 7,55 o exceso de base > 10 mmol/L o Na_p > 150 mEq/L

DIURESIS FORZADA NEUTRA

500 mL de suero glucosalino isotónico + 10 mEq de KCl, en perfusión i.v. continua durante 3 h

Repetir este ciclo las veces que sea necesario. Si diuresis < 150 mL/h, añadir 20 mg de furosemida i.v. Ajustar el volumen de líquidos para evitar la hipovolemia y la hipervolemia. Controlar el ionograma cada 6 h

DIURESIS ALCALINA

250 mL de suero bicarbonato sódico 1/6 M, en perfusión i.v. continua durante 4 h. Además y simultáneamente: 250 mL de glucosa 5% + 20 mEq de KCl, en perfusión continua durante 4 h

Repetir este ciclo las veces que sea necesario. Añadir bolos horarios de 10 mEq de bicarbonato sódico i.v., si el pH en orina < 7,5. Controlar el pH en sangre y el ionograma cada 6 h. Suspender alcalinización si el pH en sangre > 7,55, o exceso base > 10 mmol/L o Na_p > 150 mEq/L. Ajustar el volumen de líquidos para evitar la hipovolemia y la hipervolemia

*Pautas orientativas para forzar la eliminación renal de algunos tóxicos (v. tabla 312-3) y que se mantienen mientras persistan los criterios clínicos o analíticos por las que se indican. En caso necesario, restablecer inicialmente una volemia adecuada aportando cristaloides y/o coloides, ya que la mayoría de estos pacientes están hipovolémicos. Evaluar el beneficio/riesgo cada 24 h.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 312-3 Principales intoxicaciones en las que la depuración renal o la depuración artificial pueden estar indicadas, si están justificadas por criterios clínicos

TÓXICO	CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA*	TIPO DE DIURESIS	CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA*	TIPO DE DEPURACIÓN ARTIFICIAL
2,4 D	3,5 mg/dL	Forzada y alcalina	10 mg/dL	HD
Amanitinas	1 ng/mL	Forzada y neutra	1 ng/mL	HD o HP (IC)
Barbitúrico de acción larga	7,5 mg/dL	Forzada y alcalina	10 mg/dL	HD o HP
Carbamazepina	—	No procede	60 μg/mL	HP
Etilenglicol	—	No procede	0,5 g/L	HD
Litio	1,5 mEq/L	Forzada y neutra	3 mEq/L	HD, HDF o HF
Metahemoglobinizantes	—	No procede	> 40%	ET
Metanol	—	No procede	0,5 g/L	HD
Metformina	—	No procede	50 μg/mL	HD (si acidosis láctica + insuficiencia renal)
Metotrexato	100 μM/L	Forzada y alcalina	100 μM/L	HP, HD/HP o HDF (IC)
Paraquat	0,1 mg/L	Forzada y neutra	0,1 mg/L	HD o HP (IC)
Procainamida	—	No hay datos	20 μg/mL	HD, HP, HDF o HF
Salicilatos (aspirina)	50 mg/dL	Alcalina	80 mg/dL	HD
Talio	0,3 mg/L	Forzada y neutra	0,5 mg/L	HD
Teofilina	—	No procede	60 mg/L	HP o HD
Tiroxina	—	No procede	No valorable	PF o HP
Valproato (ácido valproico)	—	No procede	850 mg/L	HD o HP

*Concentración orientativa del tóxico en plasma o sangre a partir de la cual, en función de criterios clínicos, puede estar justificada la técnica de depuración.
2,4 D: ácido 2,4-diclorofenoxiacético; ET: exanguinotransfusión; HD: hemodiálisis; HDF: hemodiafiltración; HF: hemofiltración; HP: hemoperfusión; IC: indicación controvertida; PF: plasmaféresis.

en el ionograma y en el pH. Se debe colocar un catéter que mida la presión venosa central y establecer un control horario de diuresis; además, hay que vigilar la evolución del balance de agua, del ionograma y del pH. Para la diuresis forzada alcalina es mucho más importante la alcalinización urinaria (pH > 7,5) que un gran volumen de diuresis.

Las complicaciones más frecuentes de la diuresis forzada son los trastornos hidroelectrolíticos y el edema pulmonar. Este procedimiento tiene contraindicaciones absolutas (edema pulmonar, edema cerebral, *shock,* fracaso renal agudo o crónico en programa de hemodiálisis) y relativas (insuficiencia cardiorrespiratoria, insuficiencia renal, hipotensión o hipertensión arterial).

En la tabla 312-3 se relacionan los principales tóxicos en los que puede estar indicada la diuresis forzada, con especificación del nivel plasmático a partir del cual el enfermo suele reunir criterios clínicos que justifiquen esta técnica.

Depuración extrarrenal

Existen diversas técnicas que se han aplicado con eficacia en las intoxicaciones: hemodiálisis, hemoperfusión, plasmaféresis y exanguinotransfusión, entre otras. Las indicaciones son actualmente muy limitadas, ya que en una intoxicación se exigen dos tipos de criterio. El primero hace referencia al tóxico, que debe reunir unas características físico-químicas (peso molecular, hidrosolubilidad) y cinéticas (volumen de distribución, unión a proteínas plasmáticas) que permitan a la técnica actuar con eficacia. El segundo alude al estado del paciente, de modo que sólo se depurarán aquellos intoxicados que se encuentren en estado muy grave (coma profundo) o con insuficiencia del órgano de excreción del tóxico. La concentración plasmática del tóxico permite, en ocasiones, decidir sobre la conveniencia o no de la depuración, aunque siempre predominará el criterio clínico (v. tabla 312-3).

ASPECTOS PSIQUIÁTRICOS Y MÉDICO-LEGALES

Una cuarta parte de las intoxicaciones atendidas en urgencias es de carácter voluntario, con intencionalidad de suicidio o parasuicidio. Ello implica la necesidad de que, una vez valorado el cuadro clínico y aplicado el tratamiento correspondiente, y aunque la intoxicación sea leve, se realice una valoración psiquiátrica de la tentativa de suicidio y del riesgo de recidiva como paso previo al alta del paciente.

Por otra parte, de acuerdo con la legislación penal vigente, la atención a un intoxicado presupone la necesidad de extender un parte al juzgado de guardia en el que se especifique el día y la hora de dicha asistencia, la naturaleza y el pronóstico de las lesiones, sus causas y el destino del enfermo.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Amigó M, Nogué S, Miró Ò. Carbón activado en 575 casos de intoxicaciones agudas. Seguridad y factores asociados a las reacciones adversas. Med Clin (Barc) 2010;135:243-9.

Crespí Monjo M, Puiguriguer Ferrando J, García Álvarez A, Blasco Mascaró I, Calderón Hernanz B, Fernández Cortés F, et al. Adecuación de los botiquines de antídotos de los servicios de farmacia en hospitales públicos de la comunidad autónoma de les Illes Balears. Emergencias 2014;26:354-8.

Frithsen IL, Simpson WM. Recognition and management of acute medication poisoning. Am Fam Physician 2010;81:316-23.

Nogué S, Puiguriguer J, Amigó M. Indicadores de calidad para la asistencia urgente de pacientes con intoxicaciones agudas (Calitox 2006). Rev Calidad Asistencial 2008;23:173-91.

Thompson TM, Theobald J, Erickson TB. The general approach to the poisoned patient. Dis Mon 2014;60:509-24.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INTOXICACIÓN AGUDA POR FÁRMACOS

Capítulo 313

I. Morán Chorro | L. Marruecos Sant

Los medicamentos son agentes terapéuticos muy accesibles para la población, lo que explica la alta frecuencia de estas intoxicaciones. La intencionalidad que predomina en el adulto es el intento de suicidio, habitualmente en el contexto de un síndrome depresivo.

PSICOFÁRMACOS

SEDANTES E HIPNÓTICOS

La mayoría de las intoxicaciones medicamentosas se deben a la ingesta de psicofármacos. Todos pueden producir una depresión generalizada del sistema nervioso central (SNC) y del centro respiratorio, de modo que la observación de una focalidad neurológica debe hacer reconsiderar el diagnóstico y/o descartar la existencia de otro problema neurológico. El grado de afección neurológica dependerá de la dosis ingerida y de la tolerancia del paciente al fármaco. Todos los medicamentos pueden ver aumentada su acción tóxica por un efecto sinérgico con otros psicofármacos o por la ingesta concomitante de etanol. Cuando la depresión neurológica está presente, se producen con frecuencia alteraciones respiratorias por broncoaspiración del contenido gástrico, atelectasias por hipoventilación y, en ocasiones, edema pulmonar no cardiogénico. En las intoxicaciones por estos fármacos se puede presentar hipotensión arterial por reducción del tono simpático o, más infrecuentemente, por depresión miocárdica. La presencia de acidosis respiratoria o metabólica y la hipoxemia pueden generar arritmias. La inmovilización prolongada ocasionada por el coma profundo puede provocar lesiones cutáneas en forma de ampollas o flictenas (epidermólisis, fig. 313-1), neuropatía periférica por compresión y rabdomiólisis.

Benzodiazepinas

Son los medicamentos implicados con mayor frecuencia en la intoxicación aguda farmacológica. Las benzodiazepinas potencian los efectos inhibidores del neurotransmisor GABA, y sus efectos tóxicos suelen ser moderados. Las intoxicaciones mortales son excepcionales, siempre y cuando no se asocien a otros tóxicos.

Las benzodiazepinas circulan unidas a las proteínas plasmáticas en un 99% y su volumen de distribución aparente (Vd) es de 0,95-2 L/kg. La metabolización hepática genera metabolitos activos, excepto en el caso del triazolam y del midazolam, que se eliminan por vía renal de forma lenta. La semivida de eliminación ($t_{½}$) es variable y depende de cada benzodiazepina y del estado del paciente.

Se considera que la ingesta de 15-20 dosis terapéuticas generará una depresión neurológica central en forma de somnolencia, disartria, ataxia, diplopía, hiporreflexia y coma. Si se supera en 50 o más veces la dosis terapéutica, se añaden efectos cardiovasculares, como la hipotensión. Pueden producir depresión del centro respiratorio, si bien lo habitual es que no sea profunda. La asociación con el etanol es frecuente y potencia los efectos neurológicos. Otro factor que se debe considerar es la edad, ya que cuanto más elevada es esta, más lenta es la metabolización y mayor y más prolongado el efecto neurológico.

La tolerancia farmacológica, la existencia de metabolitos activos, la acumulación en tejidos y la posibilidad de que existan otros tóxicos acompañantes imposibilitan la correlación entre las cifras plasmáticas y el estado clínico. Además, la cuantificación de la concentración del fármaco en sangre no influye en el tratamiento.

Entre las medidas terapéuticas se incluye la vigilancia respiratoria, neurológica y cardiocirculatoria, así como el tratamiento sintomático de las alteraciones observadas. El carbón activado debe indicarse sólo en las dos primeras horas postingesta. La diuresis forzada y las técnicas dialíticas no están indicadas.

El flumazenilo es el antídoto específico, ya que actúa como un antagonista competitivo con alta afinidad por los receptores de las benzodiazepinas. Está indicado para revertir el coma, en bolos i.v. de 0,25 mg/min. Con frecuencia se debe repetir la dosis, puesto que tiene una $t_{½}$ más corta que la mayoría de las benzodiazepinas. Si se obtiene respuesta a los bolos y el enfermo se reseda, puede administrarse en perfusión i.v. continua. Como efectos secundarios, el flumazenilo puede producir un síndrome de abstinencia en pacientes tomadores crónicos o abusivos de benzodiazepinas; también puede desencadenar un cuadro convulsivo en epilépticos o en enfermos que han ingerido

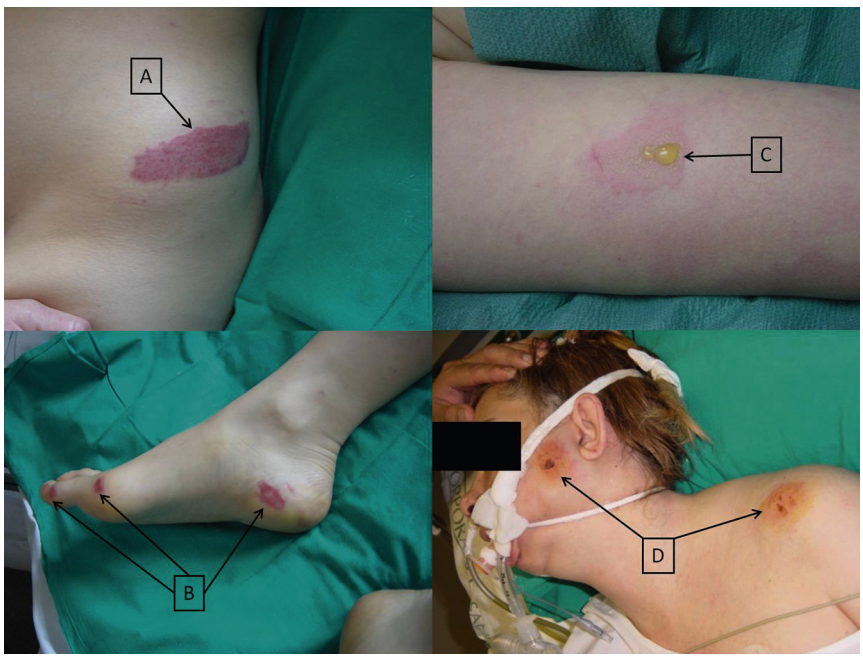


Figura 313-1 Áreas de epidermólisis en diversos pacientes hallados en coma profundo por intoxicación medicamentosa. La epidermólisis se inicia con un halo eritematoso (A), con mayor frecuencia en puntos de presión y decúbito prolongado como puede ser la cara interna del pie (B). Horas más tarde se forma una vesícula o bulla en la parte central (C) que unas 24 h más tarde se rompe (D). (Imagen por cortesía del Dr. Santiago Nogué.)

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

simultáneamente tóxicos convulsivantes (antidepresivos cíclicos, cocaína). La falta de respuesta al flumazenilo debe hacer reconsiderar el diagnóstico de esta intoxicación o la posibilidad de asociación con otros tóxicos.

Barbitúricos

La clasificación farmacocinética en barbitúricos de acción ultracorta (tiopental), corta (pentobarbital), media (butalbital) y prolongada (barbital, fenobarbital) es útil en toxicología, para matizar las posibilidades terapéuticas y calificar la gravedad de la intoxicación, de modo que los de acción corta producen situaciones de *shock* y fallo respiratorio a menor dosis.

Se considera potencialmente letal la ingesta de 2-3 g de butalbital y de 6-10 g de fenobarbital. Hay que tener en cuenta que estos fármacos generan tolerancia en tomadores habituales. El Vd de los barbitúricos oscila entre 0,6 y 2,6 L/kg. Los de acción corta se metabolizan en el hígado, y los de prolongada se eliminan mayormente por vía renal.

Los barbitúricos deprimen el SNC. Las pupilas pueden ser normales, mióticas o midriáticas y con escasa respuesta a la luz. Los reflejos osteotendinosos pueden quedar abolidos. El mayor riesgo radica en la depresión del centro respiratorio, pudiendo determinar hipoventilación alveolar y apnea. Se puede asociar depresión miocárdica, vasodilatación periférica, reducción del retorno venoso y, consecuentemente, hipotensión y *shock*. Además, tienen capacidad para inducir edema agudo de pulmón no cardiogénico. Disminuyen la motilidad gastrointestinal, prolongando el tiempo de absorción de la dosis ingerida. En los casos graves son frecuentes la hipotermia, epidermólisis y rabdomiólisis. La barburemia corrobora el diagnóstico y califica la gravedad de la intoxicación.

El tratamiento comprende las medidas de vaciado gástrico o la administración de carbón activado, junto con el soporte general, y con ello sobreviven el 95% de los pacientes. En los intoxicados por barbitúricos de acción prolongada, la diuresis forzada alcalina incrementa de 5 a 10 veces la eliminación renal del fármaco. En pacientes muy graves por la ingesta de fenobarbital, la hemodiálisis puede estar indicada. Los barbitúricos de acción media, corta y ultracorta pueden ser tributarios de hemoperfusión en casos muy graves. No se dispone de antídoto.

ANTIDEPRESIVOS

Los antidepresivos son el segundo grupo de fármacos implicados en la intoxicación medicamentosa voluntaria.

Antidepresivos cíclicos

Son fármacos prescritos para el tratamiento de la depresión, lo que determina que sean utilizados con frecuencia en los intentos de suicidio. Se clasifican en tres grupos: tricíclicos (imipramina y otros), tetracíclicos (maprotilina y otros) y bicíclicos (viloxazina y otros).

Su acción antidepresiva es por inhibición de la recaptación de aminas biógenas, pero también son estabilizantes de membrana (miocardiotoxicidad), antagonistas competitivos de los receptores muscarínicos de la acetilcolina (anticolinérgicos) y de los receptores histamínicos H_1 y H_2. En dosis terapéuticas tienen una absorción rápida, pero se enlentece en dosis tóxicas. Su Vd es superior a 11 L/kg y tienen una amplia unión a las proteínas plasmáticas. La desintoxicación es predominantemente hepática. Una mínima cantidad (5%) se elimina por la vía gástrica y biliar. Los metabolitos inactivos se eliminan por el riñón.

La ingesta de 10-20 mg/kg es tóxica y la superior a 20 mg/kg se considera muy tóxica. Los antidepresivos cíclicos producen acción anticolinérgica en forma de midriasis, visión borrosa, sequedad de mucosas, taquicardia, estreñimiento, retención urinaria y temblores. A altas dosis inducen disartria, hiperreflexia, rigidez extrapiramidal, mioclonías, ataxia, liberación de reflejos plantares, coma y convulsiones. Los casos muy graves pueden acompañarse de insuficiencia respiratoria. Si no se han combinado otros psicofármacos, el coma suele durar menos de 8 h.

Las arritmias y alteraciones electrocardiográficas son frecuentes (57%-80%) y determinantes de la gravedad. Suelen producirse dentro de las 12 h posteriores a la ingesta, pero se han descrito arritmias más tardías. La acidosis produce una mayor fracción libre del fármaco, lo que incrementa la cardiotoxicidad. Pueden producirse arritmias auriculares, nodales y ventriculares, prolongación de los segmentos PR, QRS y QT y depresión de la onda T. Una duración del QRS superior a 100 ms se correlaciona con una mayor producción de arritmias y convulsiones. Se considera que el riesgo de mortalidad es de un 2%-3% y está asociado a la cardiotoxicidad y la depresión respiratoria. La determinación plasmática corrobora el diagnóstico, pero no se correlaciona con los cambios electrocardiográficos ni influye en el tratamiento.

La indicación de descontaminación digestiva debe prolongarse incluso más de 6 h después de la ingesta, por la lenta absorción. En los casos graves está indicado el carbón activado en dosis repetidas. El ECG debe monitorizarse durante las primeras 24 h, han de aplicarse todas las medidas de apoyo general y normalizar las alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base. Para corregir los trastornos electrocardiográficos y hemodinámicos, es útil el bicarbonato sódico i.v. La hipotensión se debe controlar con aporte de líquidos, intentando no utilizar vasopresores que pueden inducir arritmias, aunque no existe una contraindicación absoluta. En las convulsiones están indicados las benzodiazepinas, los barbitúricos o la fenitoína. Las arritmias pueden tratarse con bicarbonato sódico, lidocaína o bretilio, estando contraindicadas la procainamida, quinidina, disopiramida y digitálicos. El propranolol también está contraindicado si hay alteraciones en la conducción. Si se produce un paro cardíaco, las maniobras de reanimación deben prolongarse, al haberse descrito recuperaciones tras 90 min de masaje cardíaco externo. La presencia de un síndrome anticolinérgico grave podría justificar el uso de fisostigmina en bolos i.v. de 2 mg administrados en 2 min; este fármaco actúa como inhibidor de la colinesterasa, atraviesa la barrera hematoencefálica y puede mejorar transitoriamente el nivel de conciencia, el delirio y las alucinaciones, pero su empleo debe reservarse para situaciones de difícil control, ya que pueden presentarse efectos secundarios graves como bradicardia, broncoconstricción y convulsiones. Las técnicas depurativas, como la diuresis forzada, hemodiálisis o hemoperfusión, son inefectivas.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Las intoxicaciones por los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son actualmente más frecuentes que las intoxicaciones por antidepresivos cíclicos.

Las dosis potencialmente mortales no están bien establecidas, pero en general son superiores a 2 g. Con ingestas inferiores a los 300 mg los intoxicados pueden estar asintomáticos. En intoxicaciones moderadas (300-1000 mg), la sintomatología consiste en somnolencia, náuseas, vómitos, taquicardia, hipertensión y temblores, siendo más excepcionales la depresión del nivel de conciencia, las convulsiones, el síndrome anticolinérgico o los trastornos electrocardiográficos. También pueden producir un síndrome serotoninérgico leve (temblores, confusión, midriasis y movimientos extrapiramidales), moderado (agitación, hiperreflexia, ataxia, diaforesis y eritrodermia) o grave (delirio, rigidez, fiebre, mioclonías y diarreas), siendo su presentación más frecuente si la intoxicación se asocia a la ingesta de antidepresivos cíclicos o inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO).

No existe una correlación entre la clínica y las concentraciones plasmáticas. Se recomienda la descontaminación digestiva precoz. No hay tratamiento específico ni están indicadas las técnicas extractivas.

Inhibidores de la monoaminooxidasa

Estos fármacos inhiben la MAO y reducen la desaminación de las aminas biógenas (noradrenalina, serotonina y dopamina). A pesar de ser metabolizados en el hígado y tener una $t_{½}$ corta (3,5 h), sus efectos biológicos pueden persistir durante unas 2 semanas. Son graves las ingestas superiores a 2 mg/kg.

Con un retraso de 12-18 h respecto a la ingesta pueden aparecer ansiedad, temblores, sudación, palpitaciones, enrojecimiento facial, taquicardia y taquipnea. También pueden producirse una depresión del sensorio, temblores, mioclonías, convulsiones e hipertermia. En casos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

graves se puede asociar hipertensión o *shock,* bradicardia y asistolia. El diagnóstico es clínico y el tratamiento se dirige a reducir la absorción digestiva y aplicar medidas sintomáticas.

ANTIPSICÓTICOS

Este grupo de fármacos producen toxicidad directamente relacionada con la dosis, que depende de su efecto farmacológico, o por reacciones idiosincrásicas. Los antipsicóticos típicos o de primera generación (butirofenonas y fenotiazinas) causan actualmente menos intoxicaciones que los atípicos o de segunda generación (amisulprida, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, sertindol, aripiprazol). Tienen Vd variables (la mayoría, > 10 L/kg) y unión a proteínas plasmáticas alta (90%-99%). Se metabolizan en el hígado y en un 1% se eliminan inalterados por vía renal.

Su toxicidad aguda está unida a los efectos sobre el SNC y el aparato cardiovascular. Las manifestaciones clínicas dependerán de la selectividad de bloqueo de los receptores dopaminérgicos, histamínicos, α_1 y α_2 adrenérgicos, muscarínicos y serotonínicos. La toxicidad sobre la conducción cardíaca bloqueando los canales rápidos de sodio (ensanchamiento del QRS, depresión miocárdica) y la repolarización potasio dependiente (prolongación del intervalo QT, torcida de puntas) son características de la intoxicación por antipsicóticos típicos, siendo menos frecuentes en los atípicos.

La toxicidad aguda grave en el adulto produce depresión neurológica central: sedación, desorientación, agitación paradójica y coma. Puede haber signo de Babinski, discinesias y opistótonos, palidez, estreñimiento, retención urinaria, hipotensión por vasodilatación periférica, hipotermia y broncoespasmo. También se han descrito taquiarritmias y trastornos de la conducción auriculoventricular (AV), ensanchamiento del QRS, prolongación del intervalo QT y del segmento PR y depresión de la onda T en el ECG, depresión miocárdica, inhibición de los reflejos presores y paro cardíaco. En las intoxicaciones graves puede haber depresión respiratoria asociada. No existe correlación entre su concentración plasmática y la gravedad clínica.

El tratamiento fundamental es de soporte general. A los pacientes sintomáticos se les debe monitorizar el ECG un mínimo de 24 h; a los asintomáticos con ECG normal se les podrá retirar la monitorización tras 6-8 h. Están indicados el vaciado gástrico y el carbón activado en dosis única en intoxicaciones graves, incluso tras un intervalo prolongado de asistencia por su efecto antimuscarínico. Hay que evitar los fármacos vasopresores y, si es necesario, emplear preferentemente norepinefrina y fenilefrina (alfamiméticos). El bicarbonato sódico (1-2 mEq/kg; incluso bolos repetidos o infusión) es el tratamiento de elección en el caso de presentarse arritmias ventriculares y se debe considerar en todos los pacientes con QRS mayor de 120 ms. La alcalosis metabólica (mantener pH en torno a 7,50) disminuye la unión de los antipsicóticos a los canales rápidos de sodio. El aporte de sodio en forma de cloruro sódico al 0,9% se ha mostrado útil. La lidocaína (1-2 mg/kg i.v. seguidos de infusión) será el tratamiento de los casos que no respondan al bicarbonato. Los antiarrítmicos de clase IA, IC y III están contraindicados. La hipopotasemia y la hipomagnesemia aumentan la probabilidad de desencadenar torcida de puntas en presencia de QT largo, por lo que se deberán corregir. La quetiapina y la olanzapina son muy lipofílicos, por lo que se puede plantear el uso de altas dosis de emulsión lipídica como tratamiento antidótico de rescate (emulsión lipídica al 20%; bolos i.v. de 1,5 mL/kg seguidos de infusión de 0,25 mL/kg/min durante 1 h). Las crisis comiciales deben hacer pensar en una intoxicación concomitante con proconvulsivantes, obligarán a descartar la hipoglicemia y se tratarán con benzodiazepinas como fármaco de primera elección. Las distonías y contracturas pueden tratarse con difenhidramina (2 mg/kg i.v. administrados en varios minutos) o biperideno. La fisostigmina está indicada, como último recurso, ante manifestaciones anticolinérgicas graves, si no hay trastornos de la conducción cardíaca. Las técnicas de depuración renal y extrarrenal no son de utilidad.

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) se presenta en el 1% de los pacientes tratados con antipsicóticos y está causado por una brusca depleción central de dopamina a nivel del núcleo estriado y el hipotálamo, causando desregulación de la temperatura. Se asocia a una mortalidad de hasta el 30%. En la mayoría de los casos se presenta en torno a las 2 semanas de inicio del tratamiento. Son factores de riesgo la edad joven, la deshidratación, el aumento de las dosis y/o el tratamiento concomitante con litio u otros psicofármacos. El SNM se caracteriza por la presencia de rigidez muscular generalizada, rabdomiólisis, hipertermia, taquicardia, taquipnea, letargo y coma. Se deberá diferenciar del síndrome anticolinérgico y del serotoninérgico. El tratamiento consiste en medidas sintomáticas (asistencia ventilatoria, reducción activa de la temperatura y reposición de la volemia) y en reducir la contractura muscular con benzodiazepinas (de elección), dantroleno o bromocriptina.

ANALGÉSICOS Y ANTIINFLAMATORIOS

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son un conjunto de principios activos con propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias y sus intoxicaciones son frecuentes y potencialmente graves. Su acción farmacológica se debe a la inhibición de la actividad de las ciclooxigenasas con la correspondiente repercusión en la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. La mayoría de los AINE son ácidos débiles, con Vd bajos (0,1-0,2 L/kg) y elevada unión a proteínas plasmáticas (> 90%). Su absorción vía oral es rápida y tienen una biodisponibilidad superior al 80%. La mayoría tiene metabolismo hepático y excreción renal.

Las manifestaciones clínicas en la intoxicación aguda por AINE ocurren, mayoritariamente, dentro de las primeras 4 h tras la ingesta. Los intoxicados suelen presentar clínica leve que incluye manifestaciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal) y neurológicas (cefalea, *tinnitus,* visión borrosa o doble e inestabilidad). La clínica moderada o grave puede comprender diferentes grados de sangrado digestivo, alteraciones neurológicas, rabdomiólisis, hipotermia, *shock,* acidosis metabólica con hueco aniónico aumentado, trastornos cardiorrespiratorios y fallo renal oligoanúrico. Se puede presentar hepatotoxicidad idiosincrásica con alteraciones de la coagulación por depleción de los factores vitamina K dependiente y, en casos de ingesta masiva, fallo multiorgánico. Ante una intoxicación por AINE, siempre se debería descartar la ingesta concomitante de paracetamol.

La concentración plasmática de AINE no se correlaciona con la toxicidad clínica. Se deberá realizar analítica completa con equilibrio ácido-base en pacientes sintomáticos. El tratamiento irá encaminado a aplicar las medidas de soporte que sean necesarias. La indicación de carbón activado se hará en los pacientes que ingieran dosis tóxicas y se podrá usar de forma repetida en las ingestas por sustancias de liberación retardada. Las técnicas de depuración no son efectivas como método de extracción, pero se indicará hemodiálisis o hemodiafiltración venovenosa continua en casos de acidosis refractaria o necesidad de sustitución renal.

SALICILATOS

En el adulto, las ingestas de salicilatos representan menos del 5% de las intoxicaciones agudas farmacológicas y se asocian a una mortalidad de entre el 1% y el 7%. Los salicilatos desacoplan la fosforilación oxidativa mitocondrial, aumentando el consumo de oxígeno y glucosa y la producción de piruvato, lactato y cuerpos cetónicos. Estimulan directamente el centro respiratorio de forma precoz (alcalosis respiratoria inicial), mientras que de forma tardía producen depresión respiratoria.

La metabolización es hepática, con una $t_{½}$ de 2-4,5 h, que asciende a 18-36 h en las intoxicaciones. El Vd es de 0,1-0,2 L/kg. Se considera grave la ingesta superior a 0,2-0,5 g/kg. Están descritas intoxicaciones por absorción cutánea al utilizar linimentos que contienen metilsalicilato. El cuadro clínico es común al del resto de los AINE. La alcalosis respiratoria produce un incremento de la eliminación urinaria de bicarbonato, sodio, potasio y agua, que provoca deshidratación. En niños es frecuente una hipoglucemia asociada.

La salicilemia ayuda a corroborar el diagnóstico y a indicar el tratamiento depurador. El lavado gástrico o el carbón pueden utilizarse, incluso pasadas más de 6 h de la ingesta en intoxicaciones graves con preparados micronizados, ya que se producen conglomerados gástricos

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

al precipitar por el pH ácido, pudiendo requerir extracción mediante gastroscopia. Aplicar medidas sintomáticas. La diuresis forzada alcalina está indicada en situaciones clínicas graves con salicilemia por encima de 50-80 mg/dL; se considera que la alcalinización urinaria es la que determina el mayor incremento en la eliminación renal. La hemodiálisis o la hemoperfusión están indicadas si la salicilemia supera los 80-100 mg/dL, aunque es preferible la hemodiálisis, ya que permite la normalización del medio interno.

PARACETAMOL

En España tiene menos importancia epidemiológica que en países anglosajones, pero posee un elevado potencial tóxico. Su absorción digestiva es rápida, se metaboliza en el hígado y sólo el 4% se elimina por vía renal. La principal metabolización es por sulfato y glucuronoconjugación, generando metabolitos atóxicos; una pequeña porción es oxidada por el citocromo P450 con producción de *N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina (metabolito intermedio), que es citotóxico en dosis altas, pero que en dosis terapéuticas de paracetamol se conjuga con el glutatión para formar ácido mercaptopurínico, que es inocuo. En caso de sobredosis se produce un elevado consumo de glutatión que, al agotarse, permite la acumulación del metabolito tóxico con capacidad para producir necrosis centrolobulillar hepática. También puede producirse necrosis tubular renal y, excepcionalmente, pancreatitis.

Tiene un Vd de 0,7-1 L/kg y se une a las proteínas plasmáticas en un 25%-50%. La $t_{½}$ es de 2-3 h, pero cuando supera las 4 h constituye un factor pronóstico de hepatotoxicidad. En un adulto se considera grave la ingesta superior a 0,2 g/kg. Los inductores enzimáticos (barbitúricos, etilismo crónico) incrementan la toxicidad, mientras que cualquier descenso en la velocidad de oxidación del paracetamol (p. ej., etilismo agudo) ejerce un efecto protector. La depleción de glutatión (desnutrición) es un factor de riesgo. En la bibliografía anglosajona se considera que el 15% de las intoxicaciones alcanzan dosis tóxicas; el 8% desarrollan lesión hepática; y el 1%-2%, insuficiencia hepatocelular.

El cuadro clínico inicial puede pasar inadvertido o ser leve y fundamentalmente digestivo (náuseas, vómitos y dolor abdominal). Su presencia no se considera un criterio de gravedad. La toxicidad hepática se puede manifestar, clínica y analíticamente, a partir de las 36 h de la ingesta y ser progresiva. A grandes dosis pueden aparecer taquicardia, arritmias, vasodilatación periférica, hipotensión y *shock* cardiogénico.

Es necesario conocer la concentración plasmática de paracetamol, entre 4 y 24 h posteriores a la ingesta, para determinar la gravedad e instaurar el tratamiento. Está indicado el carbón activado administrado precozmente. El tratamiento antidótico es la *N*-acetilcisteína, que actúa como precursor del glutatión y restaura sus niveles. Si la concentración plasmática de paracetamol es superior a 150 mg/L a las 4 h de la ingesta o de 30 mg/L a las 12 h y/o la $t_{½}$ es superior a 4 h, está indicado el antídoto. En pacientes con enolismo crónico, desnutridos o en tratamiento con fármacos inductores enzimáticos, se consideran tóxicas las concentraciones superiores a 100 mg/L a las 4 h o 15 mg/L a las 14 h. Cuando la administración del antídoto se inicia 12 h o más tarde desde la ingesta, tiene una menor efectividad, mientras que a partir de las 24 h probablemente es inefectivo. Si no se conocen el tiempo de ingesta, ni la dosis ni la $t_{½}$, debe instaurarse el tratamiento antidótico, para el que se han propuesto varias pautas. En una de ellas se administran i.v. 300 mg/kg de *N*-acetilcisteína en 21 h (150 mg/kg en 1 h, 50 mg/kg en 4 h y 100 mg/kg en 16 h), disueltos en solución de dextrosa al 5%. La vía oral también puede utilizarse, pero está dificultada por la sintomatología digestiva y el uso del carbón. Aunque son infrecuentes, pueden producir reacciones anafilactoides al administrar el antídoto por vía i.v.

COLQUICINA

La colquicina, o colchicina, es un inhibidor de la mitosis celular al bloquear la formación de los microtúbulos, lo que afecta a las células con alto recambio. Dosis inferiores a 0,4 mg/kg ya inducen síntomas gastrointestinales, mientras que ingestas mayores de 0,8 mg/kg pueden desencadenar un fallo multiorgánico. Tiene un Vd de 2-3 L/kg, se desacetila en el hígado, el 20% se elimina por vía renal y tiene circulación enterohepática. No hay correlación entre la concentración plasmática y la gravedad. En 24-72 h se puede generar hipoxemia por edema pulmonar no cardiogénico, confusión, delirio, edema cerebral, coma, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica, coagulación intravascular diseminada, *shock* cardiogénico y rabdomiólisis. Es típica la alopecia a las pocas semanas de la intoxicación y hay descritos casos de *shock* séptico y fallecimiento en contexto de leucopenia. El tratamiento consiste en la administración precoz de carbón activado y medidas generales de apoyo. La potencial mortalidad de esta intoxicación, incluso en dosis bajas, obliga a una valoración cuidadosa de todos los pacientes sintomáticos.

ANTIEPILÉPTICOS

Es un grupo heterogéneo de fármacos que actúan por inhibición de los canales de sodio o de calcio, agonismo GABA o inhibición de aminas excitatorias. Con frecuencia un principio activo tiene varias acciones y son habituales las interacciones farmacológicas entre sí y con otras familias de fármacos con las que comparten vías de metabolización.

CARBAMAZEPINA

Se relaciona estructuralmente con los antidepresivos tricíclicos. Su Vd es bajo (0,8-1,8 L/kg) y alcanza su pico de concentración plasmático entre las 12 y las 24 h tras su ingesta. Tiene efecto anticolinérgico, por lo que puede retrasar su propia absorción. Se metaboliza en el hígado a un epóxido activo. Su metabolización se autoinduce durante el primer mes de tratamiento. Las dosis diarias terapéuticas en el adulto son de 10-20 mg/kg y en niños de 20-70 mg/kg y las concentraciones plasmáticas habituales son de 4-12 mg/L.

Las principales manifestaciones de toxicidad son neurológicas, pudiendo presentarse también alteraciones cardiovasculares. El debut clínico es con nistagmo, ataxia y disartria, mientras que en dosis altas puede observarse alteración del nivel de conciencia, convulsiones y coma. Altas concentraciones afectan la conducción cardíaca por bloqueo de los canales de sodio y alteración de la despolarización precoz, pudiéndose observar prolongación del QRS y QT. En comparación con los adultos, los niños presentan con mayor frecuencia distonías y convulsiones que arritmias. La incidencia de hiponatremia es variable (5%-40%).

Se monitorizará electrocardiográficamente a los pacientes en los que se detecten anormalidades en el QRS o el QT. En los casos en los que el QRS > 100 ms, el bicarbonato sódico está indicado. Las convulsiones se tratarán con benzodiazepinas. El carbón activado reduce la recirculación enterohepática, por lo que en las intoxicaciones graves se indica en dosis repetidas. Tanto la hemodiálisis (preferiblemente a flujos altos) como la hemoperfusión son efectivas para su eliminación extracorpórea; pero estas técnicas se aplicaran sólo en los casos con riesgo vital.

ÁCIDO VALPROICO

La biodisponibilidad por vía oral es cercana al 100% y su pico plasmático se alcanza a las 6 h (24 h para preparaciones de liberación retardada). En dosis terapéuticas circula unido en un 90% a proteínas, pero a concentraciones elevadas su unión puede estar por debajo del 35%. Tiene un Vd de 0,1-0,4 L/kg. El 80% se metaboliza por glucoronoconjugación hepática y el resto por β-oxidación mitocondrial (15%) o por ω-oxidación citosólica (5%). La β-oxidación depleciona las reservas de acetil-CoA y de L-carnitina. Su $t_{½}$ es de 6-18 h.

La clínica predominante es la disminución del nivel de conciencia, pudiendo observar depresión respiratoria e hipotensión. Las alteraciones metabólicas predominantes son la acidosis metabólica con hueco aniónico aumentado, hipernatremia, hipocalcemia e hiperamoniemia, la cual puede contribuir a la depresión de conciencia. Se puede presentar pancitopenia a los 3-5 días de una ingesta masiva. Es importante disponer de analítica toxicológica, ionograma, equilibrio ácido-base, amoniemia, función hepática y renal.

El tratamiento es el de mantenimiento con corrección de los desórdenes metabólicos. El carbón activado reduce la absorción y en las intoxicaciones graves por preparaciones de liberación retardada se utiliza en dosis repetidas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La L-carnitina i.v. está indicada en los casos con hepatotoxicidad o hiperamoniemia. Se administrará una dosis de carga de 100 mg/kg durante 30 min (≤ 6 g), seguida de perfusión de 15 mg/kg en 30 min cada 4 h hasta que el intoxicado mejore. El empleo de técnicas de depuración extrarrenal sólo está indicado como tratamiento de soporte para la acidosis refractaria, la hiperamoniemia o el fracaso renal.

DIFENILHIDANTOÍNA/FENITOÍNA

Se absorbe bien por vía oral, pero en dosis muy elevadas la absorción se puede retrasar durante horas o días por formarse aglomerados en el tracto digestivo. Su Vd es de 0,6 L/kg y su unión a proteínas es mayor al 90%. Su metabolización es hepática mediante hidroxilación (que se puede saturar) y no tiene metabolitos activos. Por ello, su $t_{½}$ puede variar entre 6 y 60 h. Las manifestaciones típicas de la intoxicación aguda son cerebelosas y vestibulares. Orientativamente, con concentraciones de 15 mg/L aparece nistagmo; a 30 mg/L, incoordinación y ataxia; y por encima de los 50 mg/L, letargia, discurso incomprensible y clínica piramidal y extrapiramidal. En los casos de sobredosificación i.v. se puede presentar hipotensión, depresión de la contractilidad miocárdica y arritmias, parcialmente debido también a los diluyentes alcohólicos de la preparación. Los pacientes en edad infantil, hepatópatas, hipoalbuminémicos o en tratamiento con valproato, salicilatos o sulfonamidas (desplazan la unión proteica) son potencialmente más graves.
El tratamiento es el mantenimiento general con corrección del medio interno. Está indicado el carbón activado en dosis repetidas si las concentraciones plasmáticas de fenitoína están en aumento o no disminuyen. La monitorización neurológica es primordial para evitar complicaciones respiratorias. En las intoxicaciones por vía i.v. con repercusión cardiocirculatoria, esta suele ser transitoria, con lo que puede ser suficiente parar la infusión y reponer la volemia. Si es necesario, se recomienda reiniciar el tratamiento a la mitad de velocidad. En caso de paro cardíaco, la reanimación deberá ser prolongada.

OTROS FÁRMACOS

DIGOXINA

Las concentraciones terapéuticas son de 0,5-2 ng/mL. La ingesta superior a 2 mg puede causar una grave intoxicación, con vómitos, agitación, visión borrosa, escotomas, fotofobia e hiperpotasemia. Puede desencadenar cualquier tipo de arritmias, entre las cuales la bradicardia, los bloqueos de conducción, el bigeminismo, las taquicardias ventriculares y las alteraciones de la conducción son las más frecuentes. El tratamiento consiste en corregir las diselectrolitemias acompañantes, administrar carbón oral y tratar las arritmias (lidocaína y amiodarona). La procainamida, la quinidina y el propranolol pueden potenciar bloqueos AV y deprimir el miocardio. Las bradiarritmias graves pueden ser tributarias de atropina y marcapasos. No son útiles las técnicas depurativas, por el elevado volumen de distribución (5-7 L/kg).
En casos graves (miocardiopatía dilatada, hiperpotasemia > 6 mEq/L, bloqueo AV avanzado, arritmia ventricular, concentración plasmática > 10 ng/mL) y sin respuesta a los tratamientos expuestos, está indicada la administración de anticuerpos antidigital (fragmentos Fab). El complejo digoxina-anticuerpo se elimina por vía renal. Se considera que 40 mg de anticuerpo específico neutralizan 1 mg de digoxina. Se recomiendan dosis de hasta 480 mg si la dosis tomada de digoxina no es conocida, aunque 40-80 mg suele ser una dosis eficaz.

LITIO

El carbonato de litio, utilizado en el tratamiento de las psicosis maniacodepresivas, tiene un margen terapéutico muy estrecho (concentraciones terapéuticas de 0,7-1,3 mEq/L). No se une a las proteínas plasmáticas. Su Vd es de 0,6 L/kg y su eliminación, renal. Suele existir poca correlación entre el cuadro clínico y los valores plasmáticos. Provoca ataxia, disartria, rigidez, hiperreflexia, depresión del nivel de conciencia, convulsiones y poliuria por falta de respuesta renal a la hormona antidiurética. En el ECG simula una hipopotasemia con depresión de la onda T y del segmento ST y presencia de onda U.
La decisión terapéutica dependerá de la gravedad clínica, de si la intoxicación es en un tomador crónico (más grave a igualdad de niveles que en un no tomador), de la diuresis espontánea y de la litemia. Además de las medidas generales de soporte y corrección de los trastornos hidroelectrolíticos, se incluirá el vaciado gástrico, pero no la administración de carbón, que se puede sustituir por una solución de polietilenglicol de cadena larga. El mantenimiento de una correcta diuresis es importante; en casos graves, la hemodiálisis es la técnica extractiva de elección.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen-related hepatotoxicity. Clin Liver Dis 2013;17:587-607.

Chan BS, Buckley NA. Digoxin-specific antibody fragments in the treatment of digoxin toxicity. Clin Toxicol (Phila) 2014;52:824-36.

Dosi R, Ambaliya A, Joshi H, Patell R. Serotonin syndrome versus neuroleptic malignant syndrome: a challenging clinical quandary. BMJ Case Rep 2014. doi: 10.1136/bcr-2014-204154.

Hedge MW. Miscellaneous central nervous system intoxicants. Crit Care Clin 2012;28:587-600.

Levine M, Ruha AM. Overdose of atypical antipsychotics: clinical presentation, mechanisms of toxicity and management. CNS Drugs 2012;26:601-11.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INTOXICACIÓN AGUDA POR DROGAS DE ABUSO

Capítulo 314

M. Galicia Paredes | A. Dueñas Laita

El consumo de drogas de abuso es una práctica habitual en amplios sectores de nuestra sociedad. Según el informe de 2013 del Observatorio Europeo de las Drogas y Toxicomanías, 85 millones de europeos adultos han consumido al menos una droga ilegal en algún momento de su vida. El cannabis es la sustancia más utilizada (77 millones), seguido de la cocaína (14,5 millones) y las anfetaminas (12,7 millones). Por otra parte, además de las drogas tradicionales como la heroína, hay una oferta constante de nuevas sustancias psicotrópicas no controladas por la legislación vigente y sintetizadas para imitar a otras ya existentes pero prohibidas. En este sentido, el Sistema de Alerta Temprana de la Unión Europea notificó sólo en el año 2012 la aparición de 73 nuevas sustancias no controladas previamente.
Este consumo genera muchos problemas de salud y consultas en diversos dispositivos asistenciales, como los servicios de urgencias donde representan hasta el 1% de todas las asistencias.

COCAÍNA

CONCEPTO

La cocaína es un alcaloide natural que se extrae de las hojas de la planta *Erythroxylon coca,* originaria de América del Sur. Tradicionalmente las hojas se mascaban para evitar la sensación de fatiga y facilitar la adaptación a la altura. En 1859, Niemann consiguió extraer la cocaína de las hojas de coca y desde entonces se utiliza como estimulante,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

inicialmente con fines terapéuticos y en las últimas décadas como sustancia de abuso. Se consume fumada (basuco, *crack*), esnifada por vía intranasal o por vía endovenosa, tanto sola (clorhidrato de cocaína) como mezclada con otras sustancias de abuso como heroína *(speedball)* o ketamina *(Calvin-Klein)*. Como sucede con cualquier sustancia ilegal, es difícil conocer su pureza en el momento de la compra y es habitual detectar que ha sido adulterada con otras sustancias de abuso (anfetaminas, fenciclidina, cafeína) o fármacos (lidocaína, efedrina, levamisol).

CUADRO CLÍNICO

La cocaína favorece la liberación de catecolaminas y bloquea la recaptación sináptica de dopamina, noradrenalina y serotonina en el sistema nervioso central (SNC). Ello provoca la estimulación mantenida de los receptores α y β (vasoconstricción, hipertensión arterial, efecto inotrópico y cronotrópico positivo). Además, bloquea los canales del sodio (anestesia local, potencial efecto inotrópico y cronotrópico negativo). En general se comporta con un psicoestimulante, simpaticomimético y vasoconstrictor. También induce la agregación plaquetaria y la trombogénesis.

Los efectos comienzan segundos después de ser fumada o de su uso intravenoso y a los pocos minutos de esnifarla o ingerirla. Su acción puede prolongarse más de una hora y generar sensación de claridad mental, euforia, disminución del hambre, el sueño y la fatiga y exageración en la percepción de las propias virtudes y capacidades.

La cocaína produce una gran variabilidad de cuadros clínicos agudos que no sólo dependen de la dosis consumida, sino también de la susceptibilidad individual del consumidor. Los síntomas más leves son ansiedad, agitación o taquicardia, pero también se han descrito episodios de muerte súbita (por paro respiratorio o por efecto directo sobre el miocardio) o cuadros de hipertermia con fracaso multiorgánico. Son posibles otras manifestaciones cardiovasculares (taquicardia ventricular, ensanchamiento del QRS, síndrome coronario agudo, miocardiopatía, edema agudo de pulmón o disección de la aorta ascendente), psiquiátricas (insomnio, ansiedad, ataques de pánico, agitación, paranoia, psicosis, delirio), neurológicas (isquemia o hemorragia cerebral, crisis epilépticas, discinesias, distonías), digestivas (isquemia intestinal o hepática), respiratorias (neumotórax o neumomediastino), renales (insuficiencia renal) y musculares (rabdomiólisis).

DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar una sobredosis de cocaína se necesita la presencia de síntomas compatibles y de metabolitos de la cocaína (benzoilecgonina) en la orina, ya que la presencia de metabolitos sin síntomas acompañantes sólo implica consumo del tóxico.

TRATAMIENTO

La cocaína no tiene antídoto, por lo que el tratamiento debe ir encaminado al soporte general, evitando el uso de neurolépticos (por el riesgo de hipertermia) y de β-bloqueantes (ya que pueden desencadenar hipertensión paradójica y vasoconstricción coronaria por hiperestimulación de los receptores α). Se realizará tratamiento sintomático de la hipertermia (benzodiazepinas y medidas físicas), taquicardia supraventricular (benzodiazepinas, antagonistas del calcio), taquicardia con QRS ancho (benzodiazepinas, bicarbonato sódico), hipertensión arterial (benzodiazepinas, vasodilatadores), síndrome coronario agudo (benzodiazepinas, antiagregantes, vasodilatadores), ansiedad, ataques de pánico, agitación, psicosis (benzodiazepinas), ictus isquémico (antiagregantes, vasodilatadores), crisis epilépticas (benzodiazepinas, ácido valproico), discinesias o distonías (biperideno) y rabdomiólisis (hidratación abundante y alcalinización de la orina). La asistencia a los *body-packers* (personas que transportan voluntariamente droga en su tubo digestivo con intención de incurrir en tráfico ilegal) (fig. 314-1) o los *body-stuffers* (personas que ingieren bolsitas con droga ante el riesgo de ser detenidos) tiene consideraciones especiales. Si el paciente está asintomático, se intentará la expulsión de los paquetes de droga mediante el lavado intestinal. Si el paciente presenta síntomas de intoxicación por cocaína, está indicada la laparotomía urgente, pues las cantidades transportadas pueden provocar cuadros muy graves.

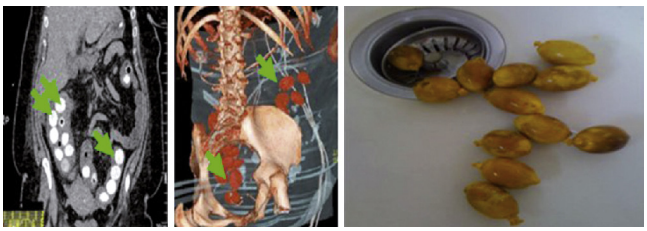


Figura 314-1 A la *izquierda*, TC helicoidal abdominal que muestra múltiples imágenes cilíndricas *(flechas verdes)* correspondientes a paquetes de droga ubicados en la luz gastrointestinal y deglutidos para su transporte transoceánico *(body-packer)*. En *medio*, la misma imagen en una reconstrucción tridimensional. A la *derecha*, las bolsas expulsadas por vía rectal.

CANNABIS

CONCEPTO

Sustancia estupefaciente derivada de la *Cannabis sativa indica* cuyo principal principio activo es el δ-9 tetrahidrocannabinol (9-THC). Su forma más habitual de consumo es fumada, bien sus flores secas (marihuana) o bien manufacturada en forma de resina (hachís). En la primera década de este siglo aparecieron en el mercado de las drogas de síntesis mezclas de sustancias naturales con cannabinoides sintéticos denominadas *spice*. Estos productos tienen efectos similares a los del cannabis y mayor afinidad por el receptor CB-1 que el 9-THC. Se venden *online* como incienso o productos no aptos para el consumo humano, sin estudios clínicos ni toxicológicos previos.

CUADRO CLÍNICO

Los efectos del consumo agudo son muy variables y dependen de la personalidad y las expectativas del consumidor, así como de la concentración de 9-THC del producto. Los cuadros leves se acompañan de alteraciones de la percepción, hilaridad, hiperemia conjuntival, déficit de concentración y memoria y aumento del apetito. Los cuadros más graves pueden cursar con hipotensión ortostática, taquicardia, crisis de pánico, delirio y, excepcionalmente, coma.

Los cannabinoides sintéticos producen una clínica similar, pero de mayor intensidad y duración (≤ 6 h). Además, el uso de cannabis (natural o sintético) se ha asociado a un aumento del riesgo de ictus, arritmias y ángor.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en los antecedentes de consumo, así como en unas manifestaciones clínicas y una exploración física compatibles. El hallazgo de metabolitos de 9-THC en orina no significa que el paciente esté bajo los efectos de la droga, pues en consumidores habituales perdura su presencia varios días o semanas tras el cese del consumo.

TRATAMIENTO

Es sintomático, ya que no existe antídoto. Se ubicará al paciente en un ambiente relajado y, si precisa, se pueden utilizar benzodiazepinas o neurolépticos. Si el cannabis ha sido ingerido (pasteles o galletas de hachís o marihuana) y la asistencia se produce en un plazo inferior a 2 h tras el consumo, está indicada la descontaminación digestiva con carbón activado.

ANFETAMINAS Y DERIVADOS ANFETAMÍNICOS

CONCEPTO

Las anfetaminas y sus derivados (tabla 314-1) son sustancias utilizadas con fines lúdicos para obtener efectos estimulantes sobre el SNC. Entre ellas hay sustancias clásicas como el éxtasis (3,4-metilenodioximetanfetamina [MDMA]) y otras más nuevas como la 4-bromo-2,5-dimetoxianfetamina (DOB) o la 4-bromo-2,5-metoxifeniletilamina (2-CB). Su principal órgano diana es el SNC, donde liberan catecolaminas de las vesículas presinápticas (fundamentalmente serotonina y dopamina) y bloquean su recaptación, dando lugar a un síndrome

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 314-1 Principales alucinógenos, drogas de diseño y estimulantes y opioides

ALUCINÓGENOS	DROGAS DE DISEÑO Y ESTIMULANTES	OPIOIDES
4-bromo-2,5-dimetoxianfetamina (DOB)	1-aril-bencilpiperazina (mCPP)	1-metil,4-fenil,4-propionoxipiperidina (MPPP)
4-metil-2,5-dimetoxianfetamina (DOM)	4-bromo-2,5-dimetoxifeniletilamina (2-CB)	1-metil,4-fenil,1,2,3,6-tetrahidropiridina
5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT)	Anfetamina	α-metilacetilfentanilo (AMAF)
Anticolinérgicos (belladona, mandrágora y estramonio)	Catinona (*khat* o cat)	Alfentanilo
Dextrometorfano	Cocaína	Buprenorfina
Dietilamida del ácido lisérgico (LSD, «tripis», ácido)	Dexfenfluramina	Codeína
Diisipropiltriptamina (DIPT)	Dextroanfetamina	Dextropoxifeno
Dimetiltriptamina (ayahuasca)	Efedrina (éxtasis verde, *ma-huang*)	Fentanilo
Dimetiltriptamina (DMT)	Fenfluramina	Heroína
Fenciclidina (PCP, polvo de ángel, píldora de la paz, superhierba)	Metanfetamina o *speed* (esnifada) o *ice* (fumada)	Hidromorfona
Ketamina (K, *special K*)	Metilenodioxianfetamina (MDA, píldora del amor)	Metadona
Mescalina (cactus peyote)	Metilenodioxietilanfetamina (MDEA)	Morfina
Metilisopropiltriptamina (MIPT)	Metilenodioximetanfetamina (MDMA, éxtasis)	Oxicodona
Metoxetamina	Metilfenidato de liberación inmediata o prolongada	Pentazocina
Parametoxianfetamina (PMA)	Parametoxianfetamina (PMA)	Petidina
Psilocibina (hongos *Psilocibes, monky*)	Seudoefedrina	Remifentanilo
Salvinorina A *(Salvia divinorum)*		Tramadol
Trimetiltriptamina (DMT)		

simpaticomimético. Las anfetaminas más nuevas también inducen alteraciones sensoriales y alucinaciones, pero hay que tener en cuenta que diferentes esteroisómeros de la misma sustancia pueden provocar síntomas distintos; así, el isómero S(+) del MDMA tiene efectos simpaticomiméticos, mientras que el isómero R(–) es más alucinógeno. También aumentan la vasopresina y provocan hipertermia por acción directa en el centro termorregulador cerebral.

Habitualmente se distribuye en forma de pastillas, aunque también pueden encontrarse como polvo o cristales. Se consumen por vía oral y, raramente, fumadas o por inhalación nasal. Atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica, apareciendo sus efectos a los pocos minutos del consumo. En su composición es frecuente encontrar múltiples sustancias contaminantes, en ocasiones otras anfetaminas, que pueden amplificar sus efectos o provocar sintomatología no relacionada.

CUADRO CLÍNICO

Los efectos buscados por el consumidor son euforia, incremento de la libido, facilidad de acercamiento a los demás, aumento de la percepción sensorial y disminución de sueño y fatiga.

Los síntomas de la intoxicación aguda dependen tanto de la dosis como de la susceptibilidad individual. Pueden provocar afectación cardiovascular (palpitaciones, arritmias, ángor), neurológica (cefalea, bruxismo, ictus isquémico o hemorrágico, crisis comiciales, edema cerebral, coma), psiquiátrica (ansiedad, agitación, paranoia, alucinaciones, delirio) y de cualquier órgano o sistema (hiponatremia, insuficiencia renal aguda, hepatitis tóxica, hipertermia, rabdomiólisis). El uso continuado se ha asociado a fatiga, depresión, cardiomiopatía, hipertensión pulmonar y enfermedad valvular cardíaca.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico. Se basa en la presencia de síntomas compatibles (toxíndrome simpaticomimético) junto con el antecedente del consumo. La mera presencia de metabolitos de anfetamina en la orina sólo indica consumo, y en ocasiones se pueden encontrar falsos positivos por reacción cruzada de los test diagnósticos con otras sustancias (antidepresivos, neurolépticos).

TRATAMIENTO

Se fundamenta en el control de los síntomas y las medidas generales de soporte, ya que las anfetaminas no tienen antídoto. Es fundamental mantener al paciente adecuadamente hidratado. Las benzodiazepinas son el fármaco de elección para el control de la ansiedad y los síntomas asociados a la hiperactividad simpática.

GAMMAHIDROXIBUTIRATO O ÉXTASIS LÍQUIDO

CONCEPTO

El gammahidroxibutirato (GHB), también llamado *éxtasis líquido,* es un depresor del SNC derivado del ácido gammaminobutírico (GABA). Sintetizado en 1964, fue utilizado inicialmente como coadyuvante anestésico, pero fue abandonado por su capacidad epileptógena. Actualmente su uso terapéutico es excepcional y limitado al tratamiento de algunos casos de narcolepsia y de adicción al alcohol y opioides. Desde finales de los años ochenta del pasado siglo, se utiliza en EE. UU. como sustancia de abuso por sus efectos anabolizantes y euforizantes. En el mercado europeo apareció a mediados de los años noventa y, desde entonces, tanto el GHB como sus precursores químicos γ-butirolactona (GBL) y 1,4-butanodiol (1,4-BD) son habituales en el mercado de las drogas lúdicas. Ambos precursores se metabolizan a GHB tras su ingesta y son fáciles de conseguir, ya que se utilizan en la industria del plástico y como disolventes de esmaltes y pinturas. También se han utilizado ocasionalmente con propósito criminal (sumisión química) por su capacidad para disminuir la conciencia y provocar amnesia.

El GHB se presenta como un líquido en ampollas de unos 10 mL y se consume mezclado con otras bebidas. Tras la ingesta se absorbe con rapidez, atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica y sus efectos se inician a los 10-15 min. Se metaboliza rápidamente en el hígado y el 1% se elimina por la orina, siendo habitualmente indetectable 6-12 h después del consumo.

CUADRO CLÍNICO

Los efectos buscados por el consumidor son relajación, desinhibición, aumento de la sociabilidad, efectos prosexuales (mayor capacidad de erección con orgasmos intensos), euforia, aumento de la percepción tridimensional y musical. La sobredosis presenta una clínica de fluctuación del nivel de conciencia, desinhibición y amnesia retrógrada, que varía en función de la dosis, la tolerancia personal y otras sustancias consumidas conjuntamente. En ocasiones induce un coma de rápida instauración, profundo, hipotónico y de muy corta duración. También pueden aparecer otros síntomas neurológicos (cefalea, inestabilidad, desorientación, convulsiones), digestivos (náuseas, vómitos), cardiovasculares (palpitaciones, bradicardia) o alteraciones conductuales (labilidad emocional, agresividad).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

El uso continuado de GHB o sus precursores conlleva un riesgo de adicción que implica repetida autoadministración, tolerancia y *craving* o compulsión de búsqueda. En los adictos se ha descrito un síndrome de abstinencia (temblor, insomnio, anorexia, náuseas, hipertensión, taquicardia, ansiedad, diaforesis, agitación y delirio), que puede aparecer después de un consumo continuado de 2 o 3 meses. También se ha descrito un síndrome de Wernicke-Korsakoff inducido por el GHB.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe ser clínico y estar basado en la anamnesis al paciente o sus acompañantes, ya que el GHB sólo se detecta en sangre u orina mediante cromatografía de gases acoplada a un espectrómetro de masas, y no con los cribados *(screening)* toxicológicos habituales en los servicios de urgencias. Son muy típicos los episodios de coma profundo, fluctuante y con una rápida recuperación.
El diagnóstico del síndrome de abstinencia es por exclusión. Se debe sospechar en consumidores habituales que 3-6 h después de la última dosis presentan cuadros severos de agitación, diaforesis o temblor.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la intoxicación es sintomático, ya que el GHB carece de antídoto y los fármacos que se han utilizado empíricamente (naloxona, flumazenilo o fisostigmina) no son eficaces. Dada la corta duración del coma se deben evitar intubaciones innecesarias. Tampoco están indicadas la descontaminación digestiva o la depuración renal.

OPIOIDES Y OPIÁCEOS

CONCEPTO

Los derivados del opio (opiáceos) se utilizan desde hace siglos por sus propiedades analgésicas, antitusígenas y somníferas, además de ser sustancias de abuso por su capacidad sedante y euforizante. Actualmente, cuando se habla de opioides, no sólo se hace referencia a la morfina o la codeína, sino también a otros muchos productos sintéticos o semisintéticos con afinidad específica por los receptores opioides (μ, δ, κ y otros) en el SNC, incluidos múltiples fármacos utilizados como antidiarreicos, antitusígenos o analgésicos (v. tabla 314-1). Sin embargo, la gran mayoría de las intoxicaciones agudas aparecen en heroinómanos activos o en programa de deshabituación con metadona.

CUADRO CLÍNICO

El efecto buscado por el consumidor es un conjunto de sensaciones denominadas *rush,* en forma de estímulo placentero inmediato seguido de somnolencia, paz y lucidez. Se puede acompañar de reacciones adversas como sensación de calor, sequedad de boca, prurito, náuseas y vómitos, incoordinación muscular y retención urinaria.
La sobredosis se caracteriza por una tríada de signos (miosis, depresión respiratoria, disminución del nivel de conciencia) presente en un 95% de los casos. En ocasiones, las pupilas pueden estar dilatadas por hipoxia extrema y/o por la presencia de otras sustancias tóxicas. Otros signos asociados a la intoxicación son la bradicardia, hipotensión e hipotermia. Con menor frecuencia se pueden observar edema agudo de pulmón no cardiogénico, arritmias, convulsiones, rabdomiólisis, insuficiencia renal y, en casos graves, encefalopatía postanóxica. A diferencia de otros comas por depresores del SNC, en el coma superficial por opioides el paciente despierta ante órdenes verbales, pero debido a su poder analgésico no es tan reactivo a estímulos dolorosos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la anamnesis y los hallazgos clínicos (tríada típica: coma, miosis y depresión respiratoria).

TRATAMIENTO

Se utiliza la naloxona (antagonista competitivo de los receptores opioides), un antídoto muy eficaz que debe administrase ante la simple sospecha de intoxicación por opioides. La dosis inicial en el adulto es de 0,2-0,4 mg, en bolos i.v., que puede repetirse hasta 10 veces. Habitualmente se obtiene una rápida respuesta, revirtiendo la depresión respiratoria y recuperando la conciencia. En ocasiones, dependiendo de la dosis y del tipo de opioide, el paciente se reseda, por lo que puede indicarse una perfusión i.v. continua de naloxona. Esta situación se presenta con particular frecuencia en las sobredosis de metadona. Cuando se suspende la administración de naloxona, el paciente ha de quedar en observación durante 4-6 h por el riesgo de que reaparezca la sedación.
Además, se debe instaurar tratamiento general de soporte. No son útiles las medidas encaminadas a disminuir la absorción del tóxico ni a aumentar su eliminación (salvo en los *body-packers*). El edema pulmonar no cardiogénico se tratará con ventilación con presión positiva al final de la espiración, ya que los fármacos no lo revierten.

ALUCINÓGENOS

CONCEPTO

Las drogas alucinógenas o psicodélicas son sustancias que causan modificaciones de la percepción de la realidad (alucinaciones) y del estado de conciencia del consumidor, interactuando en general con los receptores de la serotonina. Existen alucinógenos naturales y sintéticos y sus efectos dependerán de la cinética de la droga, dosis, contexto y características personales (expectativas del consumo). Los alucinógenos más presentes en el mercado son el dietilamida del ácido lisérgico (LSD), la ketamina y su derivado metoxetamina, aunque cada mes aparecen nuevas sustancias (v. tabla 314-1).

CUADRO CLÍNICO

Los principales efectos buscados con el consumo de alucinógenos son las distorsiones de la percepción del tiempo, espacio e imagen corporal, sinestesias, vivencias espirituales y sensación de bienestar y flotación con desconexión del entorno. Sin embargo, pueden producir ansiedad, reacciones paranoides, crisis de pánico con ilusiones terroríficas, agresividad, labilidad emocional, taquicardia, hipertensión o convulsiones.
En lo que se refiere específicamente a la ketamina, existen diferentes perfiles de consumidores. Hay quienes la utilizan para disminuir los efectos secundarios negativos de la cocaína o las anfetaminas (tensión mandibular), mientras que otros la utilizan buscando sus efectos alucinógenos y de despersonalización. También son características la aparición de nistagmo, dolor abdominal y sintomatología urinaria (urgencia miccional, cistitis hemorrágica). En mayo de 2010 se describió por primera vez el uso de un análogo de la ketamina, la metoxetamina, de popularidad creciente al no presentar dichos efectos adversos urológicos. En dosis altas, los usuarios refieren experiencias extracorpóreas (visión del propio cuerpo mientras la mente flota en el espacio) y experiencias cercanas a la muerte (vivencia de la propia muerte), y para referirse al estado mental que provoca hablan del estado k, la zona k o dicen que han pasado el agujero k *(k hole).*
En los consumidores crónicos de alucinógenos se ha descrito la aparición de *flashbacks* (episodios de segundos de duración en los que, sin necesidad de consumo de ninguna droga, se experimentan cambios en la percepción, síntomas somáticos y amnesia, similares pero no repetición exacta de una experiencia anterior), que pueden revivirse semanas o meses después del consumo.
Otros alucinógenos (v. tabla 314-1) pueden producir manifestaciones simpaticomiméticas, anticolinérgicas o combinan síntomas y signos de descritos previamente.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la presencia de antecedentes de consumo, clínica compatible y una exploración física que descarte otras causas.

TRATAMIENTO

Los alucinógenos carecen de antídoto, por lo que las medidas que se aplicarán serán sintomáticas. En caso de ansiedad o alucinaciones, se pueden usar benzodiazepinas, y la conducta psicótica podría requerir el uso de neurolépticos. Se han propuesto fármacos agonistas α-2-adrenérgicos como antídotos de la ketamina. La fisostigmina es muy eficaz si las alucinaciones son de origen anticolinérgico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

POPPERS

CONCEPTO

Se denomina *poppers* a una serie de sustancias volátiles (nitritos de amilo, butilo, isobutilo, ciclohexilo, etilo u otros) que se inhalan con ánimo lúdico por sus teóricos efectos afrodisíacos, relajadores esfinterianos y potenciadores del orgasmo. Se presentan en botes de 10-15 mL y se consiguen *online* o en tiendas de artículos sexuales. Son sustancias liposolubles que atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica. Provocan relajación de la musculatura lisa y oxidan el hierro ferroso (Fe^{+2}) a férrico (Fe^{+3}), transformando la hemoglobina en metahemoglobina (MHb). Esta transformación impide el transporte de oxígeno a los tejidos (hipoxia tisular multiorgánica con pO_2 normal en plasma) y se acompaña de cianosis en piel y mucosas.

CUADRO CLÍNICO

La presentación clínica está directamente relacionada con la concentración de MHb, que también determina el tratamiento.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la intoxicación con *poppers* es clínico y determinando en sangre la concentración de MHb en el laboratorio mediante un cooxímetro. En la anamnesis tienen especial importancia la dosis y el tiempo transcurrido desde el consumo. El signo guía es la cianosis sin hipoxemia, que no se puede valorar utilizando un pulsioxímetro convencional, ya que la MHb y la oxihemoglobina absorben la luz en la misma longitud de onda, pero existen en el mercado unos pulsioxímetros que sí tienen la capacidad de medir la MHb y la carboxihemoglobina de forma incruenta.

TRATAMIENTO

Una MHb del 1%-2% es fisiológica y hasta un 9% no da síntomas. Una MHb del 10%-19% cursa con cianosis, que se tratará con oxigenoterapia al 100% y 1 mg/kg i.v. de azul de metileno; con MHb del 20%-39% aparecen náuseas, vómitos, inestabilidad, cefalea, agitación, taquicardia, taquipnea, síncope y acidosis metabólica, que requieren medidas sintomáticas incluyendo la oxigenoterapia y 2 mg/kg de azul de metileno; si la MHb alcanza el 40%-59%, se pueden objetivar anemia hemolítica, coma, convulsiones, hipotensión arterial y *shock* (indicar azul de metileno a 3-4 mg/kg); y si la MHb supera el 60%, existe riesgo de parada cardiorrespiratoria (4-6 mg/kg de azul de metileno y exanguinotransfusión). No se deben superar en ningún caso los 7 mg/kg de azul de metileno. Cuando este antídoto está contraindicado (niños muy pequeños o portadores de un déficit de 1,6 glucosa fosfato deshidrogenasa), se utiliza el ácido ascórbico. La anemia hemolítica puede detectarse a los 2-3 días tras el consumo, e incluso más tarde, por lo que los casos graves han de ser seguidos ambulatoriamente.

RESEARCH CHEMICALS

CONCEPTO

Se denomina *research chemicals* (RC) o *legal highs* a una serie de sustancias químicas con efectos preferentes en el SNC y que se han incorporado en los últimos años al mercado de las drogas lúdicas. Algunas han sido sintetizadas recientemente, pero otras tienen más de 40 años o son antiguos fármacos a los que se les han encontrado utilidades diferentes a las originales. Pueden clasificarse por su estructura química (triptaminas, feniletilaminas, piperidinas, piperazinas, arilciclohexilaminas, cannabinoides sintéticos) o por sus efectos sobre el SNC (estimulantes, depresores, alucinógenos, anestésicos). En general carecen de estudios clínicos o toxicológicos y la información disponible sobre sus efectos proviene mayoritariamente de relatos en primera persona colgados por los propios usuarios en Internet o las redes sociales. Se consiguen en tiendas *online,* etiquetadas como incienso, sales de baño, productos agrícolas o de investigación «para uso no humano».

CUADRO CLÍNICO

La intoxicación por RC cursa con síntomas simpaticomiméticos (temblor, taquicardia, hipertensión, ansiedad) que acompañan a los teóricos efectos específicos (alucinógenos, entactógenos, afrodisíacos) de cada droga. No obstante, como no han sido probadas en humanos antes de ser introducidas en el mercado, los efectos de su consumo esporádico o crónico no son predecibles, a diferencia de lo que sucede con las drogas tradicionales.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la intoxicación es clínico. En la anamnesis tiene especial importancia el relato de los acompañantes sobre la sustancia o las sustancias consumidas y el tiempo transcurrido desde el consumo.

TRATAMIENTO

No hay antídotos específicos para estas sustancias. Se deben controlar los síntomas (benzodiazepinas para el toxíndrome simpaticomimético y neurolépticos para la agitación o el delirio) y el soporte general en un ambiente lo más relajante posible. Las medidas de descontaminación digestiva no están indicadas.

BEBIDAS ENERGIZANTES

CONCEPTO

Se denomina *bebidas energizantes* a una serie de productos de composición muy variable (agua, azúcares, cafeína, vitaminas, hierbas, aminoácidos, proteínas) que se pueden adquirir en todo tipo de establecimientos (bares, supermercados, estaciones de servicio) y que se consumen como refrescos. Según datos de la *European Food Safety Authority* son consumidos por el 30% de los adultos de entre 18 y 65 años, de los que el 12% consumen 4-5 días o más por semana (consumo «crónico alto») y el 11% realizan un consumo «agudo alto» (al menos 1 L por sesión). En lo que hace referencia a su posible riesgo como sustancias de abuso, el ingrediente más peligroso es la cafeína, aunque suelen contener también otras sustancias como taurina (aumenta la contractilidad cardíaca) o inositol (potenciador de la actividad de cafeína y taurina). La cantidad de cafeína que contiene un café expreso oscila entre 80 y 100 mg por taza, mientras que la cantidad de cafeína contenida en una bebida energizante es variable, oscilando entre 30 y 35 mg/100 mL.

CUADRO CLÍNICO

El consumo excesivo puede provocar taquicardia, arritmias, distonías, temblor o poliuria, habiendo una clara relación entre dosis y síntomas. Así, consumos superiores a 300 mg pueden provocar cefalea, mareos, náuseas, arritmias, temblor y palpitaciones; dosis de 750-1000 mg se acompañan de insomnio, vómitos, taquicardia, hipotensión o acidosis metabólica; y dosis superiores a 5000 mg pueden ser mortales. El uso combinado de bebidas energizantes y alcohólicas constituye un factor de riesgo añadido, ya que el efecto estimulante de la cafeína puede enmascarar la acción sedante del alcohol, alcanzándose tasas altas de alcoholemia sin percepción de riesgo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la anamnesis dirigida y en la observación de síntomas compatibles.

TRATAMIENTO

No existe antídoto o tratamiento específico. Las benzodiazepinas son el fármaco de elección para el control sintomático de arritmias, ansiedad o temblores. Si coexiste una intoxicación etílica o situaciones más graves (hipotensión, acidosis metabólica), se aplicarán medidas de soporte.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Burillo-Putze G, Climent B, Medina L, Toledo A. Las smart-drugs: un nuevo reto clínico en urgencias y emergencias. Emergencias 2010;22:477-8.

Galicia M, Nogué S, Miró Ò. Liquid ecstasy intoxication: clinical features of 505 consecutive emergency department patients. Emerg Med J 2011;28: 462-6.

Iglesias ML, Echarte JL, Calpe J, Mariñosa M, Lloret J. Intoxicaciones por drogas de abuso. Disponible en: http://www.fetoc.es/asistencia/asistencia.html (Acceso el 20 de mayo de 2015.)

Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. N Engl J Med 2001;345:351-8.

Richards JR, Albertson TE, Derlet RW, Lange RA, Olson KR, Horowitz BZ. Treatment of toxicity from amphetamines, related derivates, and analogues: a systematic clinical review. Drug Alcohol Depend 2015;150:1-13.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INTOXICACIÓN POR PRODUCTOS DOMÉSTICOS

Capítulo 315

S. Nogué Xarau | E. Salgado García

INTRODUCCIÓN

Las intoxicaciones por productos de uso doméstico son, después de las producidas por medicamentos y de las sobredosis por drogas de abuso, las más frecuentes que se atienden en urgencias. Pueden deberse a dos grandes causas: los accidentes y los intentos de suicidio. En el primer caso suele tratarse de la inhalación de gases tóxicos procedentes de la combustión de calentadores o estufas, la irritación de mucosas por liberación de derivados del cloro al mezclar agentes de limpieza o la ingesta de productos que se han dejado al alcance de los niños o que se han colocado en envases de bebida, como botellas o vasos. Los intentos de suicidio eran frecuentes tiempo atrás por inhalación de gases domésticos (gas «ciudad»), pero hoy en día es más habitual el intento mediante la ingesta deliberada de algún producto de limpieza doméstica, en particular la lejía.

GASES DOMÉSTICOS

La mayoría de los hogares españoles cuentan con una o varias fuentes de gas para uso doméstico. Habitualmente, este gas llega a través de canalizaciones provenientes de la vía pública y es suministrado en forma del denominado *gas natural.* Otras fuentes de gas provienen de botellas a presión de butano o propano. Estos gases contienen una mezcla de hidrocarburos, pero no llevan monóxido de carbono (CO); por ello, *per se,* son prácticamente atóxicos, aunque muy explosivos. No obstante, su combustión da lugar a CO, un gas potencialmente mortal y responsable de una elevada morbilidad y mortalidad en nuestro país.

MONÓXIDO DE CARBONO

El CO es un gas incoloro, inodoro y no irritante, resultante de la combustión incompleta de compuestos que contienen carbono. Así, la ignición de materiales como madera, carbón, gas de uso doméstico o gasolina en un ambiente empobrecido en oxígeno, situación que puede darse en grandes incendios o en combustiones prolongadas en estancias mal ventiladas, puede generar importantes cantidades de CO. Se considera que la intoxicación por CO (ICO) es la principal causa de muerte por inhalación de gases, especialmente durante el invierno. Los incendios constituyen una gran fuente de CO, y este gas es uno de los principales causantes del fallecimiento de las víctimas. Aunque algunos pacientes presenten concentraciones bajas de carboxihemoglobina (COHb), este hecho no excluye que sufran otras lesiones por la inhalación de hollín u otros gases tóxicos producidos durante el incendio como, por ejemplo, el ácido cianhídrico. Los motores de explosión de vehículos y otras maquinarias, principalmente a través de su sistema de exhaustación (tubo de escape), emiten grandes cantidades de CO. El brasero fue causante de numerosas intoxicaciones en el pasado, pero actualmente se encuentra en desuso en las zonas urbanas, con excepción de los grupos marginados socialmente. Los pequeños hornos de leña-carbón de zonas rurales, llamados *hogares,* si bien producen CO, no constituyen generalmente una fuente de ICO si la chimenea tiene un buen tiro. Calderas, estufas, calefactores u hornos y, en general, cualquier aparato que tenga llama, son productores de CO. El cloruro de metileno, usado como disolvente de pinturas, se metaboliza en el organismo a CO y es también una posible fuente de intoxicación.

La absorción del CO es muy rápida por vía pulmonar. Se disuelve en sangre y se fija a la hemoglobina (Hb) de los hematíes para formar COHb, ya que la afinidad de la Hb por el CO es 240 veces superior a la que tiene por el oxígeno. El CO también se une a otras metaloproteínas, como la mioglobina y la citocromo c oxidasa mitocondrial, cuyo funcionalismo se ve alterado. Menos del 1% del CO se metaboliza a dióxido de carbono (CO_2); la mayor parte del gas permanece inalterada hasta su eliminación por vía pulmonar.

La toxicidad del CO se explica por una combinación de efectos hipóxicos secundarios a la formación de COHb y de toxicidad celular directa por el propio CO. La formación de COHb conlleva una disminución de la Hb disponible para transportar oxígeno. La presión parcial de oxígeno en sangre (PaO_2) no se ve alterada, por lo que una gasometría convencional no puede diagnosticar la ICO. El diagnóstico de ICO se establece al medir la concentración de COHb. La COHb modifica también la curva de disociación de la oxihemoglobina (OHb) en los tejidos al desplazarla hacia la izquierda; en consecuencia, el oxígeno transportado por la OHb se libera con mayor dificultad a los tejidos y la hipoxia tisular empeora. Toda inhalación de CO que se haya acompañado de una concentración de COHb por encima del 20% se considera grave, pero en las repercusiones clínicas intervienen también la unión del CO a la mioglobina y la toxicidad celular directa del CO sobre las mitocondrias. De los mecanismos de toxicidad expuestos, se deduce que cualquier célula del organismo, ya sea por su oxigenodependencia o por toxicidad directa, puede verse perturbada por el CO, pero son los tejidos y órganos con mayores necesidades energéticas los que van a verse más afectados en la práctica clínica, como el corazón y, muy especialmente, el sistema nervioso central. La sintomatología es inespecífica. Fruto de ello y de lo que aparentan ser pequeños brotes estacionales o epidémicos (miembros de la misma familia), son frecuentes los errores diagnósticos: síndrome gripal en otoño-invierno, gastroenteritis en niños o cefalea tensional en adultos.

Por su frecuencia, el síntoma más característico es la cefalea; también son habituales la sensación de inestabilidad o de debilidad muscular, la dificultad para la concentración, los trastornos visuales inespecíficos, las náuseas y los vómitos, con o sin dolor abdominal. De mayor gravedad son la disminución del nivel de conciencia o un estado confusional, convulsiones, ataxia o paresias musculares. El paciente puede entrar con rapidez en coma profundo y, si este se prolonga, pueden aparecer áreas de epidermólisis, rabdomiólisis e incluso un síndrome compartimental. El sujeto puede quedar en coma irreversible por anoxia cerebral o con secuelas visibles en la TC craneal. En ocasiones, el CO desencadena arritmia cardíaca, dolor torácico, ángor e infarto

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

agudo de miocardio, más frecuentes en caso de cardiopatía isquémica subyacente, así como síncope, lipotimia y, en casos graves, hipotensión arterial y *shock*. La ICO puede causar la muerte de un individuo en pocos minutos.

Con una frecuencia variable pero que puede llegar a alcanzar hasta al 10% de los casos de ICO, al cabo de días o semanas de la intoxicación y tras haberse constatado la recuperación clínica y la normalización de COHb, el paciente puede empezar a tener trastornos cognitivos, depresivos y/o de la personalidad, parkinsonismo, incontinencia esfinteriana, demencia o psicosis, en lo que se ha denominado *síndrome neurológico tardío.* El mecanismo de producción es desconocido, pero probablemente esté relacionado con una toxicidad celular directa por CO. Las pruebas de neuroimagen pueden poner de manifiesto alteraciones en el *globus pallidus* o en la sustancia blanca profunda. Esta sintomatología es reversible en el 50% al 75% de los casos en el período de un año.

La sospecha diagnóstica de ICO suele establecerse por factores ambientales y epidemiológicos, como el lugar en el que se iniciaron los síntomas o se hallaron las víctimas, la época del año y la coexistencia de varios familiares o amigos afectados a la vez. La extracción de una muestra de sangre para glucemia, ionograma, función renal, creatincinasa (CK), troponinas, gasometría arterial o equilibrio ácido-base y lactato no permite establecer un diagnóstico, aunque sí una valoración de la gravedad y de las complicaciones. Así, la aparición de acidosis láctica señala el inicio de un metabolismo anaeróbico a consecuencia de la grave hipoxia celular, la elevación de la CK indica una rabdomiólisis y el aumento de troponina evidencia una lesión del miocardio. La realización de un ECG es obligada para detectar signos de hipoxia miocárdica, y la radiografía de tórax es muy aconsejable para valorar complicaciones cardiorrespiratorias, como edema pulmonar cardiogénico por depresión de la función contráctil miocárdica, las atelectasias por tapones de moco o la neumonía por broncoaspiración.

La confirmación de la ICO se obtiene por cuantificación de la COHb en un cooxímetro a partir de una muestra de sangre venosa o arterial. Actualmente se dispone de pulsicooxímetros que, de manera incruenta, miden la COHb. Debe tenerse en cuenta que en la ICO los pulsioxímetros convencionales sobrevaloran la saturación de oxígeno de la Hb, al no discriminar entre OHb y COHb. Dado que la semivida de eliminación de la COHb es de unas horas, y aún menor si el paciente ha estado respirando altas concentraciones de oxígeno en ese intervalo de tiempo, una concentración baja de COHb obtenida con cierta demora no puede excluir la ICO. El uso antidótico de la hidroxicobalamina puede interferir en la medición de la COHb.

La simple sospecha de una ICO justifica iniciar la administración de oxígeno. Su instauración debe ser muy precoz, con la máxima concentración posible, y ha de mantenerse durante todo el proceso de evacuación y transporte al centro sanitario. De los dispositivos de oxigenoterapia disponibles, la mascarilla con reservorio de tipo Monagan suele conseguir una fracción inspiratoria de oxígeno (FiO_2) comprendida entre 0,7 y 1. El objetivo de la oxigenoterapia es desplazar el CO de sus lugares de unión. Si se requiere intubación orotraqueal y ventilación mecánica, debe iniciarse y proseguirse con una FiO_2 de 1. Con ello, la semivida de eliminación de la COHb se acorta de 6 a 1 h. Nuevamente, la COHb guiará el tiempo de oxigenoterapia, un mínimo de 6 h, hasta conseguir una COHb inferior al 3%.

En la intoxicación grave por CO debe plantearse la posibilidad de oxigenoterapia hiperbárica (OHB). Las indicaciones más aceptadas son la pérdida de conciencia recuperada o no, convulsiones, ataxia, síndrome confusional, arritmias cardíacas, ángor, *shock,* grandes elevaciones (> 20%) de la COHb, signos de hipoxia tisular grave como la acidosis metabólica o la falta de respuesta a la oxigenoterapia convencional. Si bien la OHB no ha demostrado de forma inequívoca su superioridad sobre la oxigenoterapia normobárica, aquella tiene un claro fundamento fisiopatológico: su capacidad para reducir la COHb de forma mucho más rápida que la oxigenoterapia convencional. No existe un único esquema de OHB, pero el que parece más efectivo consistiría en realizar una primera sesión en las primeras 24 h postexposición a una presión de 3 atmósferas (FiO_2 1) durante al menos 60 min y dos sesiones en las siguientes 24 h a menor presión. Este tratamiento hiperbárico contribuye también a una recuperación más precoz de la actividad de la citocromo oxidasa mitocondrial.

PILAS

La ingesta de pilas es una urgencia relativamente común en los niños pero excepcional en adultos. En los primeros suele tratarse de pilas de botón y la ingesta es casi siempre accidental. En el segundo caso, las pilas suelen ser cilíndricas y su ingesta es con mayor frecuencia voluntaria en un contexto de patología psiquiátrica, intento de suicidio o deseos de salida de un centro penitenciario. En este apartado se contemplará de modo casi exclusivo la ingesta de pilas de botón.

La ingesta de pilas puede ser nociva para la salud por diversos mecanismos, unos mecánicos y otros físico-químico-toxicológicos. En el primer caso se encuentran los derivados de la broncoaspiración de una pila, ya sea cilíndrica o de botón, hecho más factible en niños y que podría producir una asfixia mortal inmediata por obstrucción de la vía aérea. También podría ocurrir que la ingesta de una pila de gran tamaño llegase a obstruir la luz del tubo digestivo en la válvula ileocecal.

Pero las pilas pueden producir también un daño tisular directo por tres mecanismos diferentes. Por una parte, en un medio ácido como el estómago, la cubierta de la pila se erosiona, pierde su hermeticidad y libera hidróxido de sodio y/o de potasio, así como metales pesados. Este hecho puede verse favorecido por la mordedura de la pila por parte del paciente. Estas soluciones alcalinas son cáusticas y reaccionan con las proteínas de la mucosa gastrointestinal, con lo que pueden producir la necrosis y la saponificación de las membranas lipídicas. El proceso se enlentece cuando la pila entra en el intestino, donde el pH es más elevado que en el estómago. Por otra parte, la absorción de los metales que contienen las pilas es otro excepcional mecanismo de lesión potencial, que ha sido observado con las pilas de mercurio, ya que se han descrito algunos casos de elevación de sus concentraciones en sangre y orina; sin embargo, los pacientes no desarrollan manifestaciones clínicas de intoxicación por mercurio. En tercer lugar, el flujo de corriente eléctrica desde la batería al tejido circundante, favorecido por la humedad presente en todas las mucosas, puede causar hidrólisis local y acumulación de hidróxido cerca del ánodo, lo que favorece la corrosión tisular. Finalmente, puede ocurrir una necrosis por decúbito prolongado, cuando la pila queda impactada durante horas sobre la mucosa gastrointestinal.

Las manifestaciones clínicas sólo se presentan en el 10%-15% de los casos y consisten principalmente en dolor torácico, tos, anorexia, náuseas, vómitos, hematemesis, diarrea, epigastralgia o dolor abdominal. Otras manifestaciones excepcionales son la disfagia por edema de la mucosa esofágica o el compromiso aéreo por obstrucción mecánica. Las complicaciones derivadas de la ingesta de pilas de botón son raras pero graves y entre ellas se encuentran la perforación esofágica, fístula traqueoesofágica, mediastinitis y una hemorragia o perforación gastrointestinal.

Es necesario realizar una radiografía posteroanterior y lateral de tórax y abdomen, ya que las pilas son radiopacas. De este modo, se podrá conocer el número de pilas ingeridas, su integridad, forma y ubicación, y se descartará en concreto que hayan quedado impactadas en el esófago. No es preciso realizar de urgencia análisis toxicológicos de metales, que sólo serán necesarios en el seguimiento ambulatorio en caso de que se constatase la rotura de la pila.

En la gran mayoría de los casos, la pila circula con facilidad por todo el tubo digestivo y se elimina con las heces, lo que hace innecesario cualquier tratamiento, salvo una dieta rica en residuos y/o un laxante suave. Se impone un control de las deposiciones hasta verificar su salida. Con las pilas mayores de 5 cm de longitud y 2 cm de diámetro, existe un mayor riesgo de que queden impactadas a lo largo del tracto gastrointestinal y las localizaciones más probables son el esófago y la válvula ileocecal. La impactación de mayor riesgo es la esofágica, que suele ser sintomática (dolor, disfagia, sialorrea), en cuyo caso está indicada la realización de una fibrogastroscopia, ya que permite valorar el estado de la mucosa esofágica y extraer la pila en el 90% de los casos. Traspasado el esófago, la pila suele circular sin dificultad y es de esperar que se elimine en unas 48 h. Si al cabo de dicho período no se ha eliminado, se recomienda un control radiológico. En el caso de las pilas localizadas en el estómago, no suele realizarse su extracción endoscópica porque es más dificultosa que en el caso del esófago y resulta más difícil que la pila impacte en la mucosa gástrica. Sólo estará indicada la extracción si persiste durante 48 h o más

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

en el estómago, si se ha producido la rotura de la pila o si el paciente presenta hematoquecia, melenas o abdomen agudo.
Cuando el paciente ingiere una pila abierta o la rompe con los dientes, esta puede comportarse como un cáustico. Debe valorarse la existencia de lesiones orofaríngeas o molestias esofágicas o gástricas que pudieran hacer necesaria una evaluación endoscópica. Se administrarán siempre inhibidores de la bomba de protones. En todos los casos de ingesta de pilas están contraindicados los eméticos, el lavado gástrico y el carbón activado. Una pila en vía de desintegración puede hacerse circular con rapidez mediante una solución de polietilenglicol de cadena larga.

TERMÓMETROS DE MERCURIO

El mercurio que contienen los termómetros tradicionales es metálico. La ingesta es casi siempre accidental y debida a la rotura en la boca del termómetro. Con el advenimiento de los termómetros digitales, estas exposiciones son mucho menos frecuentes.
El mercurio contenido en los termómetros podría absorberse por vía respiratoria, especialmente si se calienta. Por ello, cualquier rotura de un termómetro debe ser tomada con cautela, especialmente en un ambiente infantil. Es preciso recoger los restos de mercurio evitando el uso de aspiradores y depositándolos en un punto de recogida específico. Este mercurio metálico, al que se hace referencia en este apartado, no debe confundirse con el utilizado como desinfectante (habitualmente compuestos inorgánicos, como la tradicional merbromina) ni con el presente en numerosos alimentos (en general, derivados orgánicos del mercurio, como el metilmercurio) como el pescado y el marisco. El comportamiento y la toxicidad de cada uno de estos tipos de mercurio son muy diferentes.
El mercurio metálico es prácticamente inabsorbible por vía digestiva, a menos que existan en el estómago o el intestino procesos inflamatorios (*ulcus,* ileítis o fístulas) o que el paciente ingiera una cantidad masiva en un intento de suicidio. Por tanto, en el 99% de los casos no se producirá ningún signo o síntoma. Además, el mercurio metálico se comporta como una sustancia inerte para la mucosa digestiva, lo que contribuye a la ausencia de manifestaciones clínicas. Por todo ello, no suelen realizarse análisis de mercurio ni en sangre ni en orina. Sólo los pacientes con ingestas masivas, administración intramuscular, intravenosa o subcutánea de mercurio, o inhalación (calentándolo) de mercurio son tributarios de este análisis toxicológico. El mercurio metálico ingerido no precisa tratamiento, salvo una dieta rica en residuos para favorecer su eliminación. Si la ingesta ha sido masiva se recomienda acelerar el tránsito intestinal mediante una solución de polietilenglicol de cadena larga.

CÁUSTICOS

CONCEPTO

Los productos cáusticos o corrosivos forman un conjunto muy amplio de agentes químicos que se caracterizan por actuar por contacto y producir lesiones estructurales e inmediatas, de carácter irritativo y que pueden evolucionar con gran rapidez hacia la ulceración y la necrosis. En su mayoría son ácidos con un pH inferior a 4 o bases con un pH superior a 11. Aunque clásicamente la causticidad se ha asociado a un pH alejado de 7, no siempre sucede así, ya que muchos ácidos o bases no son cáusticos, y numerosos productos con pH próximo a 7 pueden ser cáusticos si tienen, por ejemplo, un alto poder oxidante. Por ello, más que su pH, lo que interesa conocer es su TAR (del inglés *titratable acid reserve* o *titratable alkaline reserve*), que expresa la cantidad de neutralizante que se necesita para llevar el pH de un cáustico a un nivel fisiológico: cuanto más alto es el TAR, peor es el resultado toxicológico esperable. El riesgo de lesiones al exponerse a estos productos es elevado y, lo que es peor, hay posibilidades de que puedan producirse lesiones que conduzcan a la muerte en poco tiempo o que dejen secuelas irreversibles.
Tradicionalmente se decía que las lesiones producidas por ingesta de álcalis dañaban sobre todo la mucosa esofágica, mientras que los ácidos afectaban con mayor gravedad al estómago. Esto es debido al diferente mecanismo lesivo: las bases fuertes provocan una necrosis licuefactiva, extendiéndose en segundos a los tejidos más profundos, siendo menor el daño en la mucosa gástrica por su menor pH. Por su parte, los ácidos provocan un proceso de necrosis coagulativa superficial con trombosis de los vasos adyacentes, formando una escara e importante inflamación subyacente, llegando a la ulceración y la necrosis. Pero en la práctica clínica estas diferencias no suelen observarse, siendo el pH del producto, su capacidad oxidante, la concentración y la cantidad los principales factores de gravedad.
En el hogar es posible encontrar numerosos productos con capacidad cáustica. En su mayoría se usan para la limpieza de superficies, suelos y baños, como la lejía. Otros se utilizan como desatascadores de desagües o inodoros (a base de ácido sulfúrico u otros). Los abrillantadores de los lavavajillas a máquina llevan sosa cáustica. El agua oxigenada concentrada o el amoníaco también son capaces de corroer el tubo digestivo en caso de ingesta.

CUADRO CLÍNICO

Las exposiciones a productos cáusticos pueden producirse por contacto cutáneo, ocular, respiratorio o digestivo. La exposición cutánea u ocular suele ser un accidente doméstico o laboral, pero en ocasiones tiene también un origen criminal en un contexto de violencia de género. La exposición respiratoria se produce por inhalación de vapores, ya que muchos cáusticos son volátiles e irritantes para las mucosas de las vías aéreas; suele tratarse también de accidentes domésticos y, en ocasiones, el mecanismo desencadenante es la liberación de gases clorados al mezclar dos o más productos domésticos, uno de los cuales es casi siempre la lejía.
No obstante, la causa más frecuente de consulta por cáusticos en urgencias es la ingesta, accidental o suicida, de un producto de uso doméstico. La cantidad ingerida de producto cáustico, sus características físico-químicas, su concentración y el tiempo de contacto con las mucosas son importantes para determinar la capacidad lesional. Por ello, las ingestas con ánimo suicida, asociadas siempre a más cantidad, tienen mayor gravedad que las accidentales, pero cualquier ingesta de un cáustico es potencialmente grave. Los pacientes suelen aquejar odinofagia, disfagia, sialorrea, dolor retroesternal y epigastralgia, y con frecuencia han presentado náuseas y vómitos que, en ocasiones, tienen contenido hemático.
En la exploración física puede observarse depapilación lingual y lesiones descamativas o escaras en labios y cavidad orofaríngea. En los casos graves, los pacientes no pueden deglutir o, si lo intentan, tienen accesos de tos porque broncoaspiran, están disfónicos, presentan sialorrea y muestran escaras y necrosis en la cavidad orofaríngea; la palpación abdominal suele ser dolorosa. El *shock* y la reacción peritoneal sugieren la perforación gástrica; la esofágica es excepcional. La tos, la disnea y la insuficiencia respiratoria sugieren la broncoaspiración o la inhalación de un cáustico muy volátil. Por todo ello, se aconseja hacer siempre una radiografía simple de tórax y otra de abdomen. Algunos productos, como los hexafluorosilicatos, actúan como quelantes de calcio y magnesio y pueden inducir arritmias mortales.

DIAGNÓSTICO

La endoscopia es la exploración básica en todo presunto causticado. Se realizará siempre que se sospeche la ingesta de un corrosivo concentrado o en gran cantidad y/o cuando el paciente esté sintomático o se comprueben lesiones cáusticas en la boca. La ausencia de lesiones orofaríngeas no excluye la presencia de lesiones más bajas, y viceversa. La clasificación endoscópica de las lesiones inducidas por cáusticos se rige frecuentemente por los criterios de Zargar (cuadro 315-1). La endoscopia digestiva está contraindicada en la inestabilidad hemodinámica o en presencia de lesiones orofaríngeas muy graves. En estos casos se sustituye por una TC toracoabdominal.

TRATAMIENTO

En caso de ingesta, el abordaje inicial del causticado sigue la forma del algoritmo que se muestra en la figura 315-1. Se verificará la estabilidad hemodinámica y respiratoria, y se aplicarán las medidas sintomáticas que se consideren necesarias. Se procederá a inspeccionar la boca y la orofaringe, auscultar el tórax y palpar el abdomen. En la insuficiencia respiratoria grave con lesiones laríngeas se aconseja la traqueotomía en vez de la intubación traqueal. En pacientes en *shock*, con acidosis metabólica y signos de peritonismo se sospechará la perforación gastrointestinal; en estos casos, se ha de realizar una radiografía de tórax

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 315-1 Clasificación de Zargar para evaluar el grado lesional esofagogástrico de la ingesta de cáusticos

GRADO 0
No hay lesiones

GRADO I
Edema e hiperemia

GRADO IIa
Exudados, erosiones, úlceras superficiales, sufusiones hemorrágicas

GRADO IIb
Úlceras circunscritas, profundas

GRADO IIIa
Áreas limitadas de necrosis, más o menos ulceradas

GRADO IIIb
Áreas extensas de necrosis, más o menos ulceradas

GRADO IV
Perforación

y de abdomen en bipedestación y/o una TC toracoabdominal, además de una consulta urgente con el servicio de cirugía. En esta situación no está indicada la endoscopia. Si no se trata de la situación crítica que se acaba de describir, se procederá en función del tiempo transcurrido desde la ingesta del cáustico.

Ingesta de un cáustico hace menos de 1 h

El tratamiento de la ingesta de un cáustico es muy controvertido y con una evidencia científica poco sólida. Si se conserva el estado general, el paciente puede deglutir, la deglución no provoca tos y la ingesta se produjo hace menos de 1 h, se realizarán enjuagues bucales con agua del grifo y se instará al paciente a escupir, por si hay restos del producto. A continuación puede realizarse la dilución gástrica del cáustico mediante la administración por vía oral de agua albuminosa o, en su defecto, de leche o agua fría. La cantidad que se debe administrar, unos 250 mL, se suspenderá en caso de vómitos o de atragantamiento. No se intentará nunca la neutralización de ácidos con bases, ni a la inversa. No se administrará ipecacuana ni carbón y, como norma general, no se introducirá una sonda gástrica ni se realizará el lavado. A continuación se valorará la indicación de realizar una endoscopia. Si, tras una observación de al menos 2 h, el paciente no aqueja síntomas, la exploración toracoabdominal es normal y no se observan lesiones orofaríngeas, no se precisa endoscopia y el paciente puede

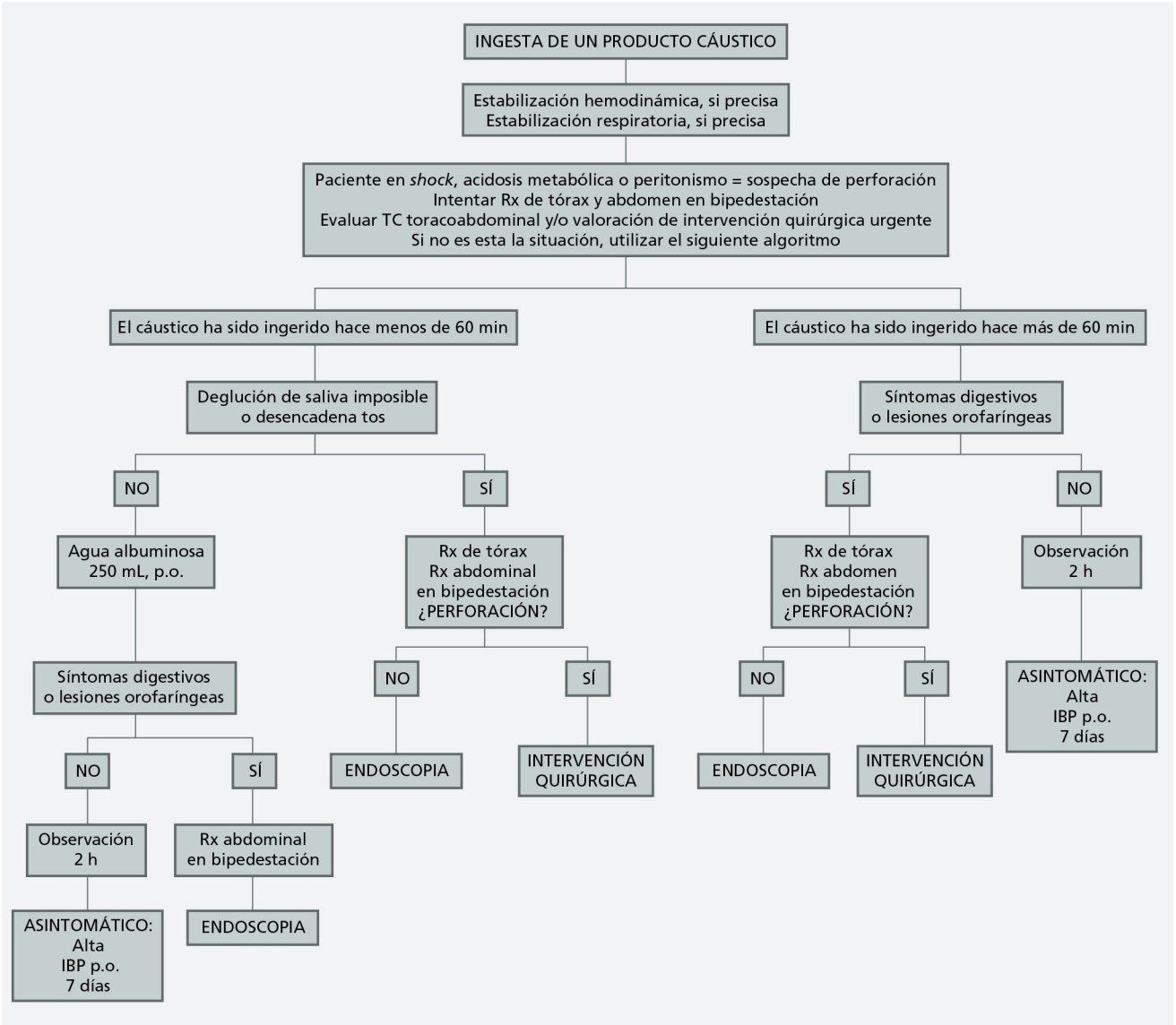


Figura 315-1 Algoritmo general para la toma de decisiones en la ingesta de productos cáusticos. IBP: inhibidores de la bomba de protones; Rx: radiografía.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

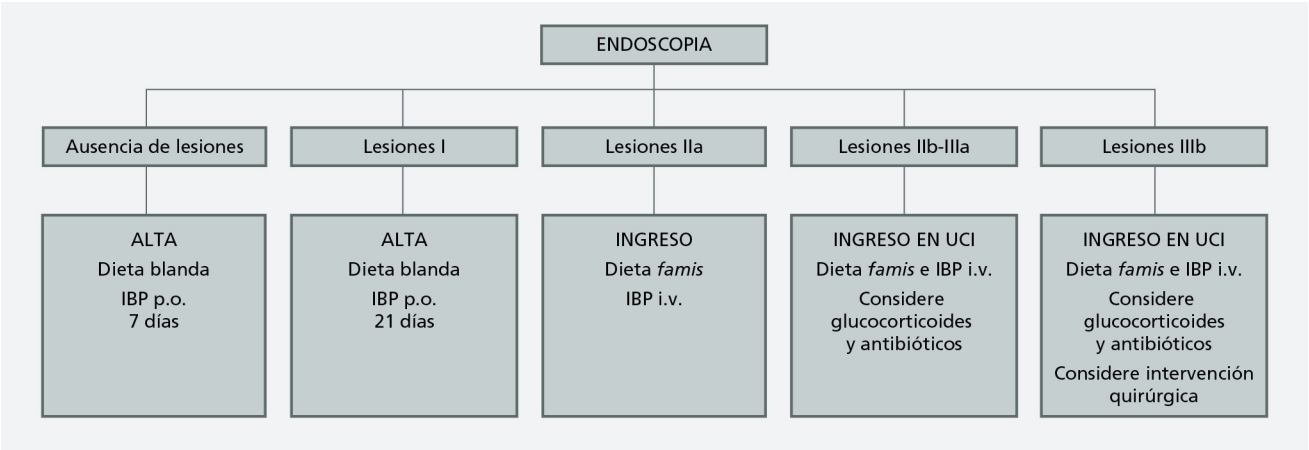


Figura 315-2 Algoritmo general del tratamiento que debe seguirse en la ingesta de cáusticos, en función de los hallazgos endoscópicos. IBP: inhibidores de la bomba de protones.

recibir el alta con un tratamiento ambulatorio con inhibidores de la bomba de protones durante 7 días. Por el contrario, si el paciente está sintomático, hay lesiones orofaríngeas o disfagia, se practicará una radiografía simple de tórax y otra de abdomen en bipedestación y se indicará la endoscopia.

Ingesta de un cáustico hace más de 1 h

La dilución es innecesaria, porque ya es demasiado tarde. Tampoco se intentará la neutralización de ácidos con bases, ni a la inversa. No se administrará ipecacuana ni carbón y no se procederá al lavado gástrico. Se realizará una radiografía simple de tórax y abdomen en bipedestación y, tras descartar la perforación, se valorará la indicación endoscópica.

Tratamiento en función de los hallazgos endoscópicos

El abordaje terapéutico inicial en función de los hallazgos endoscópicos es, esquemáticamente, el que muestra la figura 315-2.

Algunos estudios sugieren que la administración de glucocorticoides durante la fase inicial de cicatrización (5-15 días) podría tener un efecto beneficioso en pacientes con lesiones asociadas a un riesgo elevado de estenosis (Zargar II y III), pero no hay una evidencia sólida que avale esta práctica. Tampoco hay evidencia sobre la utilidad de antibióticos de amplio espectro (amoxicilina-ácido clavulánico), aunque se aconseja su administración, siempre que se utilicen glucocorticoides, para prevenir el riesgo de infecciones.

Si el paciente no puede alimentarse por vía oral por la gravedad de las lesiones, debe plantearse la nutrición parenteral por vía intravenosa o la nutrición enteral por medio de una sonda de yeyunostomía.

PRONÓSTICO

Una vez superada la fase aguda de la cauticación que se acaba de describir, la principal complicación de la ingesta de cáusticos es la aparición de estenosis esofágica o antropilórica a partir de las 3-6 semanas de la ingesta, con una prevalencia de presentación que puede llegar hasta el 50% de los pacientes con lesiones de tipo Zargar IIa y de casi el 100% en las de tipo III. Una vez establecida la estenosis, debe garantizarse la correcta nutrición del paciente (lo que podría requerir la colocación provisional de una sonda de yeyunostomía para alimentación enteral) y evaluar un tratamiento a base de dilataciones periódicas del área afecta, procedimiento no exento de riesgos por la labilidad del tejido cicatricial resultante. El uso concomitante de mitomicina C tópica parece mejorar la disfagia de algunos pacientes. Otra potencial secuela a muy largo plazo es el desarrollo de carcinoma escamoso esofágico.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bonnici KS, Wood DM, Dargan PI. Should computerised tomography replace endoscopy in the evaluation of symptomatic ingestion of corrosive substances? Clin Toxicol (Phila) 2014;52:911-25.

Contini S, Scarpignato C. Caustic injury of the upper gastrointestinal tract: a comprehensive review. World J Gastroenterol 2013;19:3918-30.

Jatana KR, Litovitz T, Reilly JS, Koltai PJ, Rider G, Jacobs IN. Pediatric button battery injuries: 2013 task force update. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2013;77:1392-9.

Park KS. Evaluation and management of caustic injuries from ingestion of acid or alkaline substances. Clin Endosc 2014;47:301-7.

Weaver LK. Hyperbaric oxygen therapy for carbon monoxide poisoning. Undersea Hyperb Med 2014;41:339-54.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INTOXICACIÓN POR PRODUCTOS AGRÍCOLAS

Capítulo 316

S. Nogué Xarau | E. Salgado García

Los plaguicidas o pesticidas son un conjunto de productos utilizados para destruir, controlar o prevenir la acción de animales, vegetales o microorganismos perjudiciales para el hombre o las cosechas. Los plaguicidas de uso no agrícola (p. ej., doméstico) se denominan *biocidas*.

INSECTICIDAS

Los insecticidas constituyen el grupo de pesticidas más importante y tienen como misión fundamental el control de los insectos. Existen cinco grupos principales de insecticidas: organofosforados, carbamatos, organoclorados, piretroides y neonicotinoides.

INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS

Concepto

Son derivados del ácido fosfórico, que presentan una estructura química inestable y se hidrolizan con rapidez. Por esta razón, a diferencia de los organoclorados, no tienen riesgo de acumularse en el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

medio ambiente. En los últimos años, este tipo de producto ha adquirido una mayor notoriedad por su utilización como arma química en caso de guerra (gas sarín en Damasco en agosto de 2013) o para cometer actos terroristas (atentado en el metro de Tokio en 1995).

Su toxicidad es muy variable, y la dosis potencialmente letal por vía oral (p.o.) oscila entre 10 mg para el paratión y 60 g para el malatión (tabla 316-1). Los organofosforados se absorben por vía cutáneo-mucosa, respiratoria y digestiva. Tienen un amplio volumen de distribución y son metabolizados en el hígado para generar, en ocasiones, compuestos aún más tóxicos. Las armas químicas que se conocen como *gases nerviosos* (sarín, VX, etc.) tienen una estructura química, mecanismo de acción, cuadro clínico y tratamiento superponibles a los de los insecticidas organofosforados.

Mecanismo de acción

Los organofosforados causan una inhibición de la acetilcolinesterasa (ACE), lo que conduce a una acumulación del neurotransmisor acetilcolina en el espacio intersináptico y, por ello, a una hiperestimulación de receptores colinérgicos que podría concluir con la interrupción de la transmisión nerviosa o neuromuscular.

La acetilcolina se encuentra en las terminaciones posganglionares del parasimpático (receptores muscarínicos), en las sinapsis neuromusculares (receptores nicotínicos), en los ganglios simpáticos y parasimpáticos (receptores nicotínicos) y en el sistema nervioso central (SNC). Todos los organofosforados son también inhibidores de la ACE eritrocitaria (o colinesterasa verdadera) y de las colinesterasas plasmática y hepática (o seudocolinesterasas), y aunque no se conocen repercusiones clínicas de este hecho, su monitorización permite establecer, con ciertas limitaciones, la gravedad de la intoxicación. También inhiben la esterasa neurotóxica, una enzima que se ha relacionado con la neurotoxicidad retardada.

Cuadro clínico

Tras la exposición aguda, el cuadro clínico es consecuencia de la acumulación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas, presentándose combinaciones de los signos y síntomas correspondientes

Tabla 316-1 Clasificación según la toxicidad de insecticidas comercializados en España

	TOXICIDAD		
INSECTICIDAS	**MUY ALTA**	**MODERADA**	**BAJA**
Organofosforados	Carbofenotión Clorfenvinfos Disulfotón Fonofos Forato Fosfamidón Mecarbam Metamidofos Metil-paratión Mevinfos Ometoato Paratión Sulfotepp	Acetato Clorpirifos Diazinón Diclorvos Dicrotofos Dimetoato Etión Fentión Metidatión Monocrotofos Merfos Triclorfón	Fenitrotión Malatión Temefós
Carbamatos	Aldicarb Carbofurano Metomilo Oxamilo	Bendiocarb Metiocarb Promecarb Propoxur	Carbaril
Organoclorados	Endosulfán	Dienocloro Hexacloro-benceno Lindano	Clorobencilato Dicofol Metoxicloro
Piretroides			Aletrina Bioaletrina Cifenotrín Ciflutrín Cipermetrín Deltametrín Fenotrín Fenvalerato λ-cihalotrín Permetrín Pinamín Piretro Piriproxifen Tetrametrina Transflutrin
Neonicotinoides			Acetamiprid Clotianidin Dinotefuran Flonicamid Imidacloprid Nitenpiram Nitiazina Tiacloprid Tiametoxam

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

a un toxíndrome muscarínico y nicotínico central y periférico (v. tabla 312-1). Se han descrito también miocardiopatías agudas (con elevación de troponinas), edema pulmonar, diabetes insípida central y pancreatitis. Los trastornos del ritmo cardíaco, el coma convulsivo y la insuficiencia respiratoria son posibles causas de muerte.

Por su alta lipofilia, algunos organofosforados pueden permanecer días o semanas en el organismo y ocasionar una persistencia de la sintomatología o una recidiva del cuadro clínico tras un período de recuperación. Algunos autores han definido un síndrome intermedio que aparece en el 10%-30% de los intoxicados, generalmente los más graves, a las 24-96 h de la intoxicación y tras haber superado la fase colinérgica. Este síndrome, que otros autores atribuyen a una reintoxicación endógena, se caracteriza por la afección de los músculos respiratorios, proximales de las extremidades y flexores del cuello; puede persistir durante varios días o semanas y acompañarse de insuficiencia ventilatoria.

Manifestaciones clínicas tardías o crónicas son la neuropatía periférica inicialmente sensitiva (parestesias dolorosas en «guante y calcetín») y posteriormente motora y ascendente, los trastornos de la conducta, la memoria o el estado de ánimo, que pueden aparecer a las 2-3 semanas de la exposición, y cuyo mecanismo patogénico se relaciona con la inhibición de la esterasa neurotóxica. La recuperación puede tardar meses o años y ser incompleta.

Exploraciones complementarias

No existen datos analíticos generales (hematológicos o bioquímicos) característicos. Aunque algunos insecticidas pueden ser detectados directamente en muestras biológicas, el procedimiento requiere una complejidad técnica que no se encuentra al alcance de la mayoría de los laboratorios. Por ello, el análisis toxicológico se realiza indirectamente, a través de la determinación de la actividad de las colinesterasas intraeritrocitaria y plasmática; se considera que las primeras reflejan mejor la gravedad de la intoxicación.

Las concentraciones normales de colinesterasa eritrocitaria son de 29-36 U/g de hemoglobina, mientras que las de la colinesterasa sérica oscilan entre 7 y 19 U/mL. Sin embargo, existe una amplia variación individual en estas cifras, tanto por factores genéticos como por diversas enfermedades. Por ello, para el diagnóstico y la evolución en las intoxicaciones agudas es importante seguir la evolución de las colinesterasas. La colinesterasa sérica, más sensible pero menos específica para el diagnóstico, se regenera espontáneamente en días o semanas, mientras que la eritrocitaria puede tardar 1 o 2 meses en normalizarse.

Tratamiento

Medidas de soporte y descontaminación

Cuando los signos muscarínicos comprometen la ventilación (hipersecreción bronquial, broncoespasmo), debe utilizarse inmediatamente atropina (v. Antídotos). La oxigenoterapia está siempre indicada si se objetiva insuficiencia respiratoria y si predomina la hipoventilación se recurrirá a la asistencia respiratoria mecánica. Debe evitarse el uso de relajantes musculares despolarizantes como la succinilcolina, ya que al metabolizarse también por la colinesterasa su acción se prolongaría. Las benzodiazepinas pueden contrarrestar algunas manifestaciones del SNC que no resuelve la atropina, en particular la ansiedad y las convulsiones.

La descontaminación es muy importante para reducir la dosis absorbida. Cuando la vía de entrada es cutánea, debería iniciarse en el medio extrahospitalario mediante la retirada de toda la ropa que lleve el enfermo en el momento de la exposición y el lavado de la piel con agua jabonosa.

Disminución de la absorción

Tras la ingesta deberá procederse al vaciado gástrico. Es preferible el lavado gástrico, ya que puede aparecer una rápida disminución del nivel de conciencia. El carbón activado también está indicado en dosis altas (50 g) y repetidas cada 3 h en las primeras 24 h. Se aconseja el uso de purgantes (30 g de sulfato sódico p.o. o por sonda gástrica), excepto si hay diarreas espontáneas.

Antídotos

Se dispone de dos antídotos: la atropina y las oximas. La atropina revierte el cuadro muscarínico, al bloquear competitivamente la acción de la acetilcolina en los receptores muscarínicos. La dosis inicial en el adulto es de 1 mg i.v., que se repite por lo menos cada 2-3 min hasta que desaparecen los signos muscarínicos y/o aparecen signos de intoxicación atropínica (fiebre, delirio, alucinaciones). La atropina carece de efectos sobre los receptores nicotínicos y sobre la reactivación de las colinesterasas, por lo que su uso aislado suele ser insuficiente.

Existen tres oximas reactivadoras de las colinesterasas, la pralidoxima, la obidoxima y la HI-6, que deben utilizarse con precocidad en intoxicados de mediana o alta gravedad y siempre después de haber iniciado la atropinización. La dosis inicial de pralidoxima para un adulto es de 30 mg/kg (≤ 2 g) disuelta en 100 mL de suero salino, que se perfunde i.v. en 30 min, seguida por 8 mg/kg y h (≤ 650 mg/h) en perfusión continua durante varios días (al menos hasta que haya cesado la necesidad de atropina). Esta dosificación debe reducirse en caso de insuficiencia renal. Los síndromes tardíos no responden a la atropina ni a las oximas.

Aumento de la eliminación

No está justificado el uso de técnicas de depuración renal o extrarrenal, excepto en el caso de un fracaso renal asociado.

INSECTICIDAS CARBAMATOS

Conjunto de sustancias que inhiben transitoriamente la ACE y que tienen un amplio margen entre la dosis que produce síntomas y la que provoca la muerte. Pueden absorberse a través de la vía respiratoria, el tracto gastrointestinal y, con mayor dificultad, la piel. Se eliminan por metabolización hepática.

La unión de los carbamatos a la ACE es inestable y la enzima se reactiva de forma espontánea con rapidez. Por ello, los efectos tóxicos suelen ser más leves y breves que en las intoxicaciones por organofosforados; además, cruzan mal la barrera hematoencefálica, por lo que las manifestaciones neurológicas centrales son mínimas o están ausentes.

El *cuadro clínico* depende de su toxicidad intrínseca (v. tabla 316-1), de la dosis y de la vía de absorción, y es superponible al descrito para los insecticidas organofosforados en relación con los efectos muscarínicos y nicotínicos periféricos, aunque generalmente de menor intensidad y duración (v. tabla 312-1).

De modo orientativo se considera que, en la intoxicación aguda, las manifestaciones clínicas aparecen cuando más del 50% de la actividad colinesterásica está inhibida; en los casos leves, la colinesterasa desciende un 50%-70%; en los casos moderados, un 70%-90%, y en los casos graves, más del 90%.

Los mismos principios generales del *tratamiento* que se han expuesto para los insecticidas organofosforados son válidos también para los carbamatos. El uso de las oximas es controvertido, aunque se aconsejan hasta un máximo de 48 h postingesta.

INSECTICIDAS ORGANOCLORADOS

Los organoclorados (v. tabla 316-1) han caído en desuso por su prolongada acumulación tanto en el ser humano como en el medio ambiente. Pueden absorberse por vía respiratoria, por el tracto digestivo y, con mayor dificultad, por vía cutánea. Tienen un amplio volumen de distribución y son metabolizados por vía hepática. Su principal *acción tóxica* es la estimulación del SNC por alteración en el transporte de sodio y potasio a través de las membranas neuronales.

La absorción de una dosis tóxica produce un *cuadro clínico* de parestesias, malestar general, cefalea y trastornos digestivos. Las manifestaciones neurológicas incluyen vértigos, confusión, hiperexcitabilidad, fasciculaciones, temblores, disminución del nivel de conciencia y muy frecuentemente convulsiones y estatus epiléptico.

Algunos compuestos son hepatotóxicos, aumentan la excitabilidad miocárdica y pueden producir arritmias ventriculares refractarias. Se han descrito también casos de aplasia medular, *shock* e insuficiencia renal, pero las causas más frecuentes de muerte son el deterioro neurológico, la insuficiencia respiratoria o una arritmia cardíaca.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La investigación de los organoclorados en muestras biológicas requiere un *laboratorio* especializado y no está disponible en la práctica clínica. La intoxicación por estas sustancias no inhibe las colinesterasas y no produce alteraciones analíticas específicas.

Para el tratamiento se utilizarán las medidas habituales de soporte general y descontaminación. En caso necesario, es importante la sedación del SNC con benzodiazepinas como fármaco de primera elección. La excitabilidad miocárdica requiere la monitorización del ECG y evitar si es posible el uso de aminas simpaticomiméticas.

La absorción digestiva se combatirá mediante un lavado gástrico, con especial atención a la protección de la vía respiratoria, dado el riesgo de vómitos y de convulsiones. Se administrará también carbón activado (v. Insecticidas organofosforados). Los organoclorados no tienen antídoto y no está justificado el uso de la depuración renal o extrarrenal excepto en presencia de insuficiencia renal.

INSECTICIDAS PIRETROIDES

El agente paradigmático de este grupo es el extracto de pelitre o piretro, que corresponde a seis principios activos obtenidos a partir de las flores del crisantemo *(Chrysantemum cinerariaefolium).* A partir del pelitre se han sintetizado otros insecticidas que se conocen con el nombre de *piretroides* y que se encuentran en la mayoría de los insecticidas domésticos (v. tabla 316-1). Aunque su toxicidad es muy baja, pueden provocar reacciones de hipersensibilidad. No hay tratamiento específico, pero en caso de ingesta se recomienda la administración de 25 g de carbón p.o.

INSECTICIDAS NEONICOTINOIDES

Representan una relativamente nueva generación de insecticidas (v. tabla 316-1), con muy baja toxicidad para el ser humano. Su mecanismo de acción en los insectos es por activación de receptores nicotínicos acetilcolina-dependientes, pero en los mamíferos estos insecticidas tienen escasa afinidad por los citados receptores. En el hombre podría tener un efecto irritante por contacto directo sobre la piel y mucosas. Los síntomas sistémicos son excepcionales y sólo se han descrito por ingesta: náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, cefalea y vértigo. Dosis muy elevadas podrían producir signos y síntomas colinérgicos, alteraciones del SNC y fracaso cardiorrespiratorio. El tratamiento es sintomático e incluye medidas de descontaminación digestiva (carbón activado) en caso de ingesta reciente (menos de 2 h).

HERBICIDAS

Es un grupo de pesticidas con elevada toxicidad. Los más tóxicos son el paraquat, diquat, glifosato, glufosinato y los derivados del ácido fenoxiacético.

PARAQUAT

Concepto

Se absorbe mal tanto por el tubo digestivo (10% de la dosis ingerida) como por la piel intacta, y prácticamente no se absorbe por la vía pulmonar. El 96% de la dosis absorbida se elimina inalterado por vía renal en 3 días. Ingerido p.o. es altamente tóxico.

Mecanismo de acción

El paraquat ejerce su acción herbicida y tóxica humana al interferir en los sistemas de transferencia electrónica intracelular. Una vez dentro de las células de los órganos por los que tiene particular tropismo (pulmón y riñón), entra en una espiral de oxidación/reducción cíclica, produciendo radicales superóxido y consumiendo las reservas antioxidantes de la célula, lo que conduce a una destrucción de las membranas lipídicas y a la necrosis celular, seguidas de un flujo de neutrófilos y macrófagos que contribuyen a la respuesta inflamatoria. Además, aumenta la prolilhidroxilasa pulmonar, una enzima que promueve la formación de colágeno, como paso previo a la fibrosis pulmonar. Tiene también una acción tópica irritante sobre la piel y cáustica en las mucosas con las que entra en contacto.

Cuadro clínico

El mayor riesgo del paraquat deriva de la ingesta oral. La dosis tóxica es inferior a 20 mg/kg, y la potencialmente mortal menor de 40 mg/kg. Tras la ingesta de más de 6 g, al cabo de 1 h aparecen náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. Posteriormente se observan signos y síntomas de *shock,* tanto por hipovolemia como por depresión miocárdica, disminución de la conciencia y convulsiones. Al cabo de 12-24 h aparecen signos de insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva, con edema pulmonar no cardiogénico, y la muerte sobreviene por *shock* y/o hipoxemia refractaria.

La ingestión de 3-6 g se acompaña del cuadro digestivo ya descrito, pero con mejoría espontánea a las 24 h; el paciente refiere entonces dolor bucofaríngeo, tos irritativa y dificultades para la deglución y el habla, al tiempo que la mucosa orofaríngea muestra unas placas blanquecinas que posteriormente se ulceran, con el mismo resultado en las mucosas esofágica y gástrica. A las 72 h se objetivan los signos biológicos de necrosis hepatocelular y tubular renal; el paciente está subictérico y anúrico. Al cabo de 5-7 días se inician los signos de insuficiencia respiratoria que aboca a un distrés respiratorio, que es la causa de la muerte. Si se ingieren entre 1,5 y 3 g se producen igualmente síntomas digestivos; la lesión renal o hepática es poco frecuente y de intensidad moderada. La afección respiratoria puede tardar 10-20 días en aparecer, pero suele constituir también la causa de muerte incluso 4-6 semanas después de la intoxicación. El desarrollo de una acidosis láctica es un factor de mal pronóstico. Los sobrevivientes pueden quedar con secuelas pulmonares (fibrosis). Aunque la cuantificación de paraquat en plasma u orina tiene valor pronóstico, esta determinación sólo está disponible en algunos laboratorios especializados.

Tratamiento

Medidas de soporte y descontaminación

En el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda, la oxigenoterapia debe retrasarse hasta que la saturación de la oxihemoglobina sea inferior al 90%-92%, porque a través de la experimentación animal se ha demostrado que esta terapéutica empeora el pronóstico, aunque la oxigenoterapia acaba siendo inevitable dada la refractariedad de la hipoxemia. Algunos pacientes en fase terminal de su insuficiencia respiratoria han recibido un trasplante pulmonar, a pesar de lo cual la mayoría de ellos ha fallecido.

Para la descontaminación mucosa o cutánea se seguirán las medidas habituales, pero teniendo en cuenta la necesidad de una copiosa irrigación durante 15 min, dado el carácter cáustico del paraquat.

Disminución de la absorción digestiva

Debido a la elevada toxicidad del paraquat, aunque el enfermo haya vomitado espontáneamente ha de realizarse siempre un lavado gástrico, introduciendo la sonda con cuidado por las posibles lesiones cáusticas. También deben administrarse dosis repetidas de adsorbentes, como el carbón activado (v. Insecticidas organofosforados), la bentonita o la tierra de Fuller. El carácter astringente de estos productos obliga a asociar un purgante, si no hay diarreas espontáneas.

Antídotos

Ningún fármaco ha demostrado su capacidad antidótica frente al paraquat. Entre los muchos que se han ensayado cabe destacar la combinación de ciclofosfamida (1 g/día, durante 2 días) y metilprednisolona (1 g/día, durante 3 días), y aunque existen resultados contradictorios respecto a su eficacia, es aconsejable su utilización mientras no se disponga de una alternativa mejor.

Aumento de la eliminación

La diuresis forzada apenas aumenta la eliminación urinaria del paraquat, pero es importante mantener una buena diuresis, ya que el riñón es la única vía natural de eliminación de este herbicida. Aunque el paraquat es depurable tanto por hemodiálisis como por hemoperfusión, su amplio volumen de distribución hace que ambas técnicas carezcan de eficacia práctica. Sólo en una fase muy temprana, inferior a las 4-6 h después de la ingesta, podría ensayarse una técnica de depuración durante un período de tiempo prolongado,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

aunque su rentabilidad no ha sido demostrada excepto en caso de fracaso renal asociado.

RODENTICIDAS

Tienen como finalidad la destrucción de los roedores. Se clasifican en tres grupos: gaseosos, minerales y orgánicos. Entre los gaseosos destacan el ácido cianhídrico y el bromuro de metilo (v. cap. 317, Intoxicación por productos industriales); entre los minerales, el arsénico (As), el fósforo, el talio, el bario y el flúor, y entre los orgánicos, unos de origen natural, como la estricnina, y otros sintéticos, como los cumarínicos.

■ ARSÉNICO

Concepto

La dosis tóxica de As inorgánico en el adulto es de 0,5 mg/kg y la dosis potencialmente mortal es de 2 mg/kg. Las formas orgánicas, como el melarsoprol, se consideran en general menos tóxicas que las inorgánicas (trióxido o As blanco, pentóxido, etc.). Existe una forma gaseosa de As, denominada *arsina, hidrógeno arseniado* o *arsenamida,* que se forma al exponer As metálico a la acción de ácidos y que es sumamente tóxica.

Mecanismo de acción

En caso de ingesta oral, el As es bien absorbido por el intestino, en particular en su forma trivalente. Circula unido a la globina del hematíe y a las proteínas, y en unas 24 h se distribuye por todo el organismo, fijándose a los grupos sulfhidrilo de las proteínas tisulares e inhibiendo con ello diversos mecanismos enzimáticos, en particular la fosforilación oxidativa. La mayoría de la dosis absorbida se excreta por vía renal en 4-10 días.

Cuadro clínico

La ingesta de una sal inorgánica se acompaña de sintomatología digestiva: quemazón bucofaríngea, náuseas, vómitos, dolores abdominales y diarreas que pueden ser coleriformes y hemáticas. Las pérdidas digestivas pueden condicionar trastornos hidroelectrolíticos del tipo de la hipopotasemia e hipotensión arterial; a esta última pueden contribuir el efecto vasodilatador y la cardiotoxicidad del As. Los pacientes refieren calambres musculares y puede detectarse rabdomiólisis e insuficiencia renal. El As también es capaz de producir citólisis hepática, alteraciones pancreáticas, miocarditis y encefalopatía. Si la ingesta ha sido masiva, la muerte puede sobrevenir en pocas horas por *shock* cardiogénico y/o vasopléjico, con acidosis metabólica y coagulación intravascular diseminada (CID). Si el paciente sobrevive, al cabo de 3-4 semanas puede observarse la aparición de unas bandas blanquecinas en las uñas (líneas de Mees, fig. 316-1).

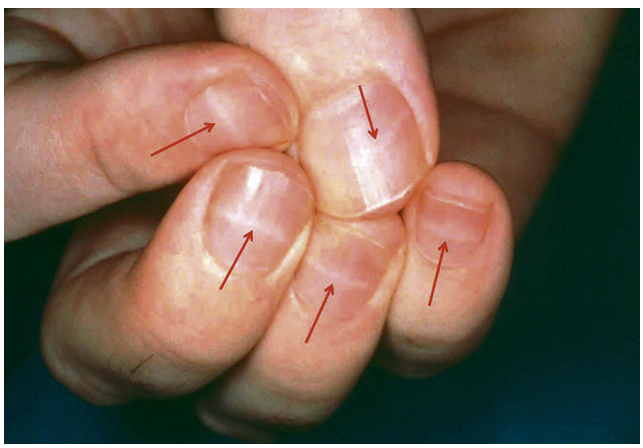


Figura 316-1 Varón de 43 años con una intoxicación aguda grave por trióxido de arsénico. Dos meses después se observaron en las uñas de manos y pies *(flechas rojas)* las características líneas de Mees. (Imagen por cortesía del Dr. Antonio Dueñas.)

Tratamiento

En caso de ingesta aguda debe practicarse siempre un lavado gástrico. Además, se administrará carbón activado (v. Insecticidas organofosforados) y, si no hubiese diarreas espontáneas, se añadirá un catártico. El trióxido de As es radiopaco por lo que, si después de realizar estas medidas se comprobase su persistencia en el estómago, debe valorarse la práctica de una fibrogastroscopia o de una gastrotomía para retirar los restos de este potente tóxico.

El antídoto de elección es el dimercaprol (BAL), cuya administración debe iniciarse ante toda ingesta de una dosis tóxica, en todos los enfermos sintomáticos y si se detectan arseniurias superiores a los 200 mg/L; se administra por vía intramuscular en la dosis de 3 mg/kg cada 4 h durante 48 h, 3 mg/kg cada 6 h durante 24 h y 3 mg/kg cada 12 h durante 1 semana o hasta la recuperación completa. En casos graves, y si la tolerancia digestiva y el estado general del enfermo lo permiten, se añadirán 250-500 mg cada 6 h de penicilamina p.o. o por sonda gástrica, durante 5 días. El ácido dimercapto-succínico (DMSA) y el dimercapto-propanosulfonato (DMPS) también se han utilizado con éxito. Ninguno de estos antídotos está indicado tras la exposición a la arsina.

La depuración renal o extrarrenal no está justificada. Sólo en caso de insuficiencia renal se realizará la misma pauta antidótica, pero practicando, por lo menos, una sesión diaria de hemodiálisis.

■ FÓSFORO Y FOSFUROS

El fósforo rojo y el negro no se absorben p.o. y, por ello, son poco tóxicos. En cambio, el denominado *fósforo amarillo* o *blanco* es un tóxico protoplasmático muy potente (la dosis tóxica es de sólo 15 mg) que causa lesiones multisistémicas.

Una ingesta de fósforo blanco puede ir seguida de manifestaciones digestivas: náuseas, vómitos, dolores abdominales y diarrea y, en ocasiones, hematemesis y rectorragias; las pérdidas digestivas pueden ser suficientemente importantes para causar trastornos electrolíticos e hipovolemia. El fósforo puede provocar hipocalcemia y toxicidad miocárdica directa. Asimismo, puede aparecer una insuficiencia renal en parte por hipoperfusión y también porque es un tóxico tubular directo. Esta fase inicial dura de 8 a 24 h, y en ella pueden fallecer el 25% de los pacientes, mientras que el 33% se recuperan por completo. El resto entra en un período de mejoría aparente de 2-4 días de duración, durante el cual ya se objetiva la citólisis hepática.

La última fase aparece en los casos graves y se caracteriza por ictericia, oligoanuria, trastornos de la conducta y coma; esta afección neurológica se debe a la toxicidad directa del fósforo, y a ella puede añadirse después la encefalopatía hepática. El 25% de los pacientes pueden fallecer con un fallo multisistémico y CID. La mortalidad global es del 15% para los que han ingerido menos de 0,8 g y superior al 90% en los que han tomado más de 1,5 g.

El fósforo no tiene antídoto. El tratamiento se basa en practicar un lavado gástrico lo más rápido y completo posible, compensar las pérdidas hidroelectrolíticas y corregir sintomáticamente los efectos sistémicos. A continuación se administrará carbón activado (v. Insecticidas organofosforados) y, si no hay diarreas espontáneas, un purgante. Algunos autores han propuesto la práctica precoz de hemoperfusión o exanguinotransfusión, en particular en los niños, para los casos muy graves. La insuficiencia hepatocelular grave puede ser tributaria de trasplante hepático.

Entre los fosfuros destaca el de cinc, cuya dosis letal p.o. se estima en 40 mg/kg. Produce un cuadro clínico parecido al del fósforo blanco, con la peculiaridad de que al contactar con el ácido clorhídrico del estómago se produce hidrógeno fosforado (fosfina o fosfamina), que es un gas irritante para las vías respiratorias y capaz de inducir un fracaso multiorgánico fulminante por afección de la cadena respiratoria mitocondrial. No hay antídoto. El fosfuro de aluminio es muy tóxico y podría provocar la muerte en muy poco tiempo.

■ TALIO

Las sales de talio (Tl), y en particular el sulfato, son raticidas tradicionales muy tóxicos, prohibidos actualmente en la Unión Europea,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

pero vigentes aún en muchos países. El Tl tiene una estructura electrónica similar a la del potasio, lo que le permite camuflarse para entrar en el interior de las células, en particular en las del SNC y del sistema nervioso periférico, donde actúa como un estimulante enzimático a bajas concentraciones e inhibidor a altas de la piruvato-cinasa succinato-deshidrogenasa, sodio-potasio ATPasa y otras. Su afinidad por grupos sulfidrilos se traduce en alopecia y defectos en el desarrollo ungueal.

La ingesta induce síntomas iniciales de tipo gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal), pero moderados si se comparan con los de otros metales como el As. En 48-72 h se inicia una polineuropatía mixta, de predominio axonal, sensitivomotora y ascendente, en la que predominan las parestesias con hiperpatía muy dolorosa. Podría llegar a simular un síndrome de Guillén-Barré. La afectación de pares craneales o del nivel de conciencia es infrecuente, pero añade gravedad y mayor riesgo de fracaso respiratorio. Es posible también el insomnio, la confusión, el delirio y las alucinaciones. Pueden observarse taquicardia e hipertensión arterial y, con menor frecuencia, citólisis hepática e insuficiencia renal. Aproximadamente al cabo de 7-10 días se inicia una característica alopecia, habitualmente parcial. El coma y la parálisis respiratoria mecánica pueden conducir a la parada cardiorrespiratoria. La parálisis flácida de las extremidades puede constituir una secuela irreversible de los casos graves.

Normalmente, la concentración de Tl en sangre es inferior a 2 μg/L. Se consideran tóxicas las concentraciones de Tl en sangre superiores a 80 μg/L y de grave toxicidad a partir de los 300 μg/L. Los casos mortales tienen más de 1000 μg/L. La taliemia suele descender con relativa rapidez en las intoxicaciones agudas (1 semana), mientras que la taliuria persiste elevada durante 2 o 3 meses. La población no expuesta tiene un Tl en orina menor de 5 μg/L. Las manifestaciones clínicas de toxicidad requieren concentraciones en orina superiores a los 200 μg/L. Pacientes con excreciones de Tl mayores de 7000 μg/L han presentado graves secuelas neurológicas, centrales o periféricas. Es posible determinar también Tl en uñas y pelo, lo que permite un diagnóstico retrospectivo aunque haya transcurrido mucho tiempo desde la exposición.

En la intoxicación aguda es muy importante frenar la absorción digestiva. Hay que practicar en las primeras horas un lavado gástrico, pero será innecesario si el paciente ha presentado espontáneamente muchos vómitos. Una radiografía simple de abdomen reforzaría la necesidad de este tratamiento si se observasen imágenes radiopacas a nivel del cuadrante superior izquierdo. A continuación se administra carbón activado p.o. (25 g/3 h) con el doble objetivo de adsorber el Tl no absorbido y de cortar la recirculación enterohepática del metal. Añada siempre un catártico (sulfato sódico, 30 g/12 h) si usa carbón activado en dosis repetidas, excepto si el paciente tiene diarreas. Mantenga este tratamiento con carbón hasta 72 h después de la ingesta. Algunos autores han propuesto el uso del azul de Prusia para conseguir el mismo objetivo del carbón.

Para aumentar la eliminación se indica la diuresis forzada neutra con abundante aporte de ClK, si la función renal y el ionograma lo permiten. Mantenga este tratamiento hasta varios días después de la ingesta, o hasta que el Tl en sangre sea menor de 80 μg/L o en orina de 24 h sea inferior a 500 μg.

Si se sospecha la ingesta de más de 500 mg de una sal de Tl, o la concentración de Tl en sangre es mayor de 500 μg/L y/o la excreción urinaria de Tl es superior a 10 000 μg/L, hay que realizar, además de todo lo anterior, hemodiálisis (sesión diaria durante 1 semana). La hemodiálisis tendría indicación indiscutible en caso de insuficiencia renal. El Tl carece de antídoto.

ANTIVITAMINAS K

Unas son derivadas de la 4-hidroxicumarina y otras de la indano-1,3-diona; el mecanismo de acción de ambas se basa en la inhibición intrahepática del ciclo de la vitamina K y, secundariamente, el bloqueo en la síntesis de factores de la coagulación que son vitamina K-dependientes, como el II, VII, IX y X. Se absorben con facilidad en el estómago, duodeno y yeyuno, en menos de 6 h; circulan en un 99% unidas a la albúmina y son metabolizadas en el hígado.

Tras la ingesta oral el paciente suele estar asintomático, pero puede presentar náuseas y vómitos. Después de un intervalo libre de más de 48 h, podría aparecer una diátesis hemorrágica en forma de petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragias, hematurias y hemorragias internas. Tras confirmarse la ingesta deben establecerse controles del tiempo de protrombina cada 12-24 h durante 48-72 h. El tratamiento se basa en la descontaminación digestiva habitual (carbón activado) y el inicio de fitomenadiona. Si se objetiva un tiempo de protrombina inferior al 10% y/o diátesis hemorrágica, se continuará con la vitamina K i.v. (preferiblemente fitomenadiona, 10 mg/12 h) y transfusión de plasma fresco o complejo de protrombina.

Recientemente se han comercializado raticidas a base de hidroxicumarinas con una vida media muy larga, como el brodifacoum, que producen una coagulopatía rápida e intensa que puede prolongarse durante varias semanas y que obliga a un tratamiento prolongado con vitamina K p.o.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Buckley NA, Eddleston M, Li Y, Bevan M, Robertson J. Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. Cochrane Database Syst Rev 2011;2:CD005085.

Card DJ, Francis S, Deuchande K, Harrington DJ. Superwarfarin poisoning and its management. BMJ Case Rep 2014. pii: bcr2014206360. doi: 10.1136/bcr-2014-206360.

Indira M, Andrews MA, Rakesh TP. Incidence, predictors, and outcome of intermediate syndrome in cholinergic insecticide poisoning: a prospective observational cohort study. Clin Toxicol 2013;51:835-45.

King AM, Aaron CK. Organophosphate and carbamate poisoning. Emerg Med Clin North Am 2015;33:133-51.

Li LR, Sydenham E, Chaudhary B, Beecher D, You C. Glucocorticoid with cyclophosphamide for paraquat-induced lung fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2014;8:CD008084. doi: 10.1002/14651858.CD008084.pub4.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INTOXICACIÓN POR PRODUCTOS INDUSTRIALES

Capítulo 317

J. Nolla Salas | S. Nogué Xarau

Los riesgos que para la salud tienen las sustancias que se utilizan en un ambiente laboral son bien conocidos. Sin embargo, el riesgo por exposición a agentes químicos no está sólo limitado a quienes manipulan, transportan y almacenan estas sustancias, sino que un gran número de personas que habitan en un área cercana a una empresa o a cualquier carretera pueden verse afectadas por una fuga en la propia industria o por un accidente de tráfico durante el transporte. Por consiguiente, la liberación de sustancias peligrosas al medio ambiente constituye un problema de salud pública que puede ser causa de una elevada morbimortalidad en la población expuesta. Además, muchos de estos productos químicos tienen aplicación también en el hogar, lo que multiplica el riesgo de intoxicación.

También debe señalarse que tanto las víctimas de incendios como los bomberos y socorristas pueden verse expuestos a gases tóxicos

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

que están presentes como componentes del humo. Finalmente, en estos últimos años ha adquirido importancia el riesgo de exposición a agentes químicos utilizados en conflictos bélicos o con finalidad terrorista, para sembrar el pánico en amplios grupos de población.

GASES, DISOLVENTES Y SUS VAPORES

J. Nolla Salas

En sentido estricto, sólo se consideran intoxicaciones por gases aquellas producidas por sustancias que se encuentran en estado gaseoso a temperatura ambiente. En el cuadro 317-1 se detallan los principales agentes que poseen interés desde el punto de vista de la toxicología industrial aguda. Los gases se dividen en tres grandes grupos de acuerdo con los efectos que pueden producir: acción irritante intensa, irritante moderada y, por último, gases sin acción irritante. Los gases inertes actúan como simples asfixiantes por desplazamiento del oxígeno atmosférico, pero sin desarrollar efectos sobre la vía aérea ni sistémicos, excepto los derivados de una situación de hipoxemia.

GASES IRRITANTES

Se caracterizan por causar lesiones en la mucosa de la vía aérea. En determinados casos, las lesiones pueden alcanzar los alvéolos y producir un edema agudo de pulmón.

Cuadro 317-1 Principales disolventes y gases industriales

DISOLVENTES Y VAPORES

Hidrocarburos alifáticos o lineales
Hidrocarburos C1-C4
Hidrocarburos C5-C8
Gasolina y queroseno

Hidrocarburos halogenados
Tetracloruro de carbono
Cloruro de metileno
Cloroformo

Hidrocarburos aromáticos o cíclicos
Benceno
Tolueno

Alcoholes alifáticos
Metanol
Isopropanol

Glicoles
Etilenglicol
Dietilenglicol
Propilenglicol

Derivados nitrogenados
Anilina
Toluidina y nitrobencenos

GASES

Gases con capacidad irritante intensa
Sulfuros y derivados
Anhídrido sulfuroso
Flúor y ácido fluorhídrico
Cloro
Amoníaco
Aldehídos

Gases con capacidad irritante leve
Vapores nitrosos
Arsenamina
Bromuro y cloruro de metilo

Gases no irritantes
Cianuros
Monóxido de carbono

El nivel de la lesión en el aparato respiratorio dependerá de la intensidad y duración de la exposición, así como de la solubilidad del gas en el agua. De este modo, los gases poco solubles penetrarán hasta los alvéolos sin apenas producir lesiones en el tracto respiratorio superior y, por consiguiente, las manifestaciones de irritación serán mínimas o nulas. En cambio, los gases muy hidrosolubles (p. ej., cloro o amoníaco) provocarán signos y síntomas evidentes de irritación de la mucosa del tracto respiratorio superior y pueden desencadenar un edema de glotis. Sin embargo, cualquier exposición masiva a un gas irritante, e independientemente de su grado de solubilidad, puede desarrollar efectos sobre el tracto respiratorio superior e inferior.

En la intoxicación aguda grave domina la insuficiencia respiratoria, con alteración en el intercambio gaseoso e hipoxemia. La aparición de los síntomas es inmediata tras la exposición, excepto en el caso de los vapores nitrosos, en el que puede existir un período de latencia de hasta 24 h entre la exposición y el desarrollo del edema pulmonar. Los gases irritantes pueden producir otros síntomas como estornudos, lagrimeo, odinofagia, tos, broncoespasmo y sensación de opresión torácica. El estridor laríngeo se observa con mayor frecuencia en las intoxicaciones por amoníaco y cloro.

El tratamiento general consiste en corregir la hipoxemia mediante oxigenoterapia y otras medidas de soporte respiratorio, incluyendo si es necesario la ventilación con presión positiva teleespiratoria, restablecimiento de la hemodinámica, fluidoterapia, broncodilatadores y analgesia. Los glucocorticoides sólo se usarán en caso de que el broncoespasmo sea refractario al tratamiento broncodilatador. No se recomienda el uso profiláctico de antibióticos. Si hay síntomas de irritación de la piel o los ojos, se procederá al lavado de las superficies con agua corriente de forma precoz y continua durante al menos 15 min.

Sulfuros y derivados

El ácido sulfhídrico (SH_2), máximo representante de este grupo, es un gas incoloro y más pesado que el aire, con un característico olor a huevos podridos, aunque a concentraciones de entre 100 y 150 ppm produce anosmia. Las principales fuentes de exposición son la descomposición de la materia orgánica con elevado contenido en azufre, como ocurre en cloacas, alcantarillas, pozos negros y fosas sépticas, así como en el refinado del petróleo, la fabricación de pasta de papel y la actividad laboral desarrollada en túneles y minas.

Su efecto tóxico es doble, como moderado irritante de las mucosas con las que entra en contacto y, sobre todo, como asfixiante, ya que, al fijarse al hierro de la citocromo oxidasa mitocondrial, la inhibe e impide el aprovechamiento del oxígeno. Las manifestaciones clínicas características son la cianosis, depresión del nivel de conciencia, queratoconjuntivitis y afección del tracto respiratorio. La inhalación de SH_2 a concentraciones superiores a 1000 ppm puede producir pérdida brusca de conciencia, acompañada de parada cardiorrespiratoria en unos minutos, tanto en las personas inicialmente expuestas como en las que acuden a rescatarlas. La determinación de sulfohemoglobina en sangre o de tiosulfato en orina es útil para el diagnóstico.

El tratamiento consiste en retirar al paciente de la fuente de exposición, donde el socorrista ha de tomar medidas estrictas de autoprotección. Debe administrarse oxígeno al 100% y, de forma muy precoz, nitrito de amilo (inhalado durante 30 s/min) o nitrito sódico (300 mg i.v. en 4 min), para convertir la hemoglobina y la sulfohemoglobina en metahemoglobina y sulfometahemoglobina, con lo que se atrae el sulfuro de la citocromo oxidasa y se reactiva el metabolismo aeróbico. No obstante, la eficacia de este tratamiento es controvertida. Los ojos deben ser irrigados con agua para disminuir los efectos irritantes. Debe también monitorizarse el posible desarrollo de un edema pulmonar.

Flúor, ácido fluorhídrico y fluoruros

Se utilizan en la síntesis orgánica y en la industria del vidrio, cerámica, esmalte, petróleo, insecticidas y refinado de metales. El ácido fluorhídrico tiene una acción corrosiva intensa y, además del síndrome irritativo, es característica la elevada frecuencia con que se produce edema pulmonar en caso de inhalación. En los tejidos, el ion flúor se une al calcio y magnesio para formar sales insolubles. Las quemaduras cutáneas generan descensos en las concentraciones séricas de calcio y magnesio que pueden conducir a la parada cardíaca, por lo que en caso de contacto deben efectuarse controles seriados de estos iones, proceder

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

a la descontaminación con agua de las zonas cutáneas expuestas y evaluar la infiltración con gluconato cálcico de las áreas causticadas. En caso de inhalación, incluso aparentemente leve, la acción de los iones flúor en los alvéolos prosigue a pesar de que el paciente ya no esté expuesto al gas, por lo que debe efectuarse un estricto control clínico-radiológico por el riesgo de aparición de edema pulmonar.

Cloro

Es un gas de color amarillo-verdoso, con un olor punzante y más pesado que el aire. Se usa como agente blanqueador y purificador del agua y en la fabricación de fertilizantes, pinturas, colorantes y plásticos. El gas cloro se libera también al realizar mezclas de lejía con otros productos de limpieza. Es un potente oxidante, capaz de producir de forma rápida y extensa la destrucción de los tejidos orgánicos con los que entra en contacto. Esta propiedad se incrementa por su hidrosolubilidad, al pasar el cloro a ácido clorhídrico en contacto con los tejidos.

En las formas leves y moderadas predomina el síndrome irritativo, y en las formas graves se desarrolla un edema pulmonar, precedido de un período de latencia, por lo que los pacientes que llegan sintomáticos al hospital deben permanecer un mínimo de 6 h en observación.

Ante un paciente sintomático y dentro de la primera hora tras la exposición, se aconseja una nebulización bicarbonatada (4 mL de suero salino + 6 mL de bicarbonato de sodio 1 M), seguida, si se precisa, de una nebulización con broncodilatadores. Se administrará codeína como antitusígeno y, en caso de insuficiencia respiratoria, oxigenoterapia y metilprednisolona en la dosis de 1 mg/kg cada 4 h hasta que se logre la mejoría.

Aldehídos

Son gases incoloros que se utilizan como desinfectantes, fungicidas, germicidas y antisépticos. También se desprenden en incendios, sobre todo de industrias petroquímicas. Ejercen efectos tóxicos irritantes que son más intensos para pesos moleculares bajos (formaldehído, acetaldehído) y mayor grado de insaturación (acroleína), y también cuando disponen de algún radical halogenado (cloroacetaldehído). El edema agudo de pulmón no cardiogénico es infrecuente. El tratamiento es sintomático.

Óxidos nitrosos

Son compuestos que se generan en la fabricación de celulosa, explosivos, fertilizantes, joyas, litografía y soldaduras, o que se acumulan en silos o bodegas de barcos, para ocasionar la «enfermedad de los ensiladores». Son más pesados que el aire, de color marrón-amarillento y poco solubles en agua.

Tienen una acción irritante moderada, por lo que las manifestaciones irritativas son mínimas. En contacto con el agua forman ácido nítrico. Los óxidos nitrosos destruyen las membranas lipídicas celulares y desnaturalizan las proteínas, lo que ocasiona un edema pulmonar lesional y una insuficiencia respiratoria aguda progresiva, así como depresión miocárdica y acidosis. Por su carácter oxidante pueden generar metahemoglobinemia. En casos de exposición crónica existe un riesgo de inactivación de la vitamina B_{12}, que conduce a una anemia megaloblástica, y de neuritis periférica.

El tratamiento es sintomático. En intoxicaciones graves o moderadas está indicado el uso de corticosteroides. En caso de metahemoglobinemia se administrará azul de metileno i.v. (dosis inicial de 1 mg/kg).

Bromuro y cloruro de metilo

Son derivados halogenados de los hidrocarburos alifáticos, insolubles en agua y solubles en la mayoría de los solventes orgánicos. Se usan en la industria farmacéutica y de colorantes y como agentes de refrigeración. También se emplean como pesticidas para fumigar grandes naves y bodegas de barcos y en la agricultura intensiva.

Al ser prácticamente inodoros y con escasa acción irritante sobre las mucosas, su presencia pasa inadvertida, lo que facilita que las intoxicaciones sean graves. Por su elevada liposolubilidad, son tóxicos para el sistema nervioso central (SNC). En una primera fase son excitantes y eufori-zantes y, posteriormente, depresores del SNC. A altas concentraciones producen lesiones vesicantes sobre la piel e inestabilidad hemodinámica. Concentraciones más moderadas, o durante un tiempo de exposición menor, generan irritación bronquial tardía y edema pulmonar. Se han descrito también convulsiones, parálisis periféricas e insuficiencia renal. El tratamiento es sintomático. Las lesiones del SNC pueden tardar en resolverse y las secuelas son frecuentes, en particular en el cerebelo.

GASES NO IRRITANTES

Estos gases se caracterizan por sus efectos tóxicos sistémicos, sin dañar el pulmón ni las vías respiratorias superiores. Son asfixiantes celulares que producen de forma característica hipoxia tisular; algunos, como el monóxido de carbono, interfieren también en el transporte de oxígeno. La presión parcial de oxígeno en sangre arterial puede mantenerse en valores normales, pero a menudo se produce acidosis láctica por metabolismo anaerobio. El monóxido de carbono se trata en el capítulo 315, Intoxicación por productos domésticos.

Cianuros

A temperatura ambiente, los cianuros en estado gaseoso son el ácido cianhídrico (CNH), el cianógeno (CN) y los derivados halogenados (ClCN). Se utilizan en la síntesis química, como fumigantes, limpiadores de metales, en el refinado de minerales y en la producción sintética de caucho. También son potenciales componentes del humo de los incendios, sobre todo en relación con la combustión, a temperaturas muy elevadas, de poliuretanos.

Los efectos tóxicos están en relación con la inhibición de la citocromo oxidasa por parte de los radicales CN, quedando bloqueada la acción que permite que el oxígeno molecular oxide la citocromo oxidasa reducida. Las consecuencias de este bloqueo enzimático son la inutilización periférica de oxígeno, la falta de generación de ATP y la producción excesiva de ácido láctico. Esta acidosis metabólica es responsable de la estimulación del centro respiratorio y de que se produzca taquipnea e hiperventilación.

Los síntomas de la intoxicación por CNH pueden progresar rápidamente e incluyen náuseas, cefaleas, debilidad muscular, letargia, coma y elevación del segmento ST en el ECG. El diagnóstico debe ser sospechado cuando un trabajador en una industria química de riesgo sufre de forma súbita un desvanecimiento y presenta al ingreso una acidosis metabólica láctica que no responde de forma rápida a la oxigenoterapia. El paciente puede desprender un olor a almendras amargas. También se sospechará la inhalación de cianuro en una víctima de incendio que haya inhalado humo y haya sido rescatada en coma, *shock* o parada cardiorrespiratoria, o en la que se detecte una importante acidosis metabólica.

El cianuro puede ser cuantificado en sangre y orina. También puede medirse el tiocianato plasmático, que es un marcador de la cantidad de desintoxicación endógena de cianuro realizada por la rodanasa, la enzima que lo metaboliza de forma natural. Concentraciones de tiocianato de 20-30 mg/dL son peligrosas y superiores a 100 mg/dL se consideran letales, pero se han descrito casos de recuperación con concentraciones en sangre de 300 mg/dL. También es útil para el diagnóstico de intoxicación por cianuro la demostración de la arterialización de la sangre venosa obtenida a través de un catéter central.

El tratamiento se basa en la adopción muy precoz de medidas de soporte ventilatorio (oxigenación al 100%) y hemodinámico, corrección de la acidosis y empleo de antídotos con el fin de que se formen complejos estables y atóxicos entre el cianuro y el antídoto. En las intoxicaciones graves (con rápido descenso del nivel de conciencia, acidosis metabólica y/o alteraciones cardiocirculatorias), el tratamiento de elección es la hidroxicobalamina (5 g i.v.). El nitrito de amilo se puede usar con un nebulizador o inhalador en áreas extrahospitalarias en las que no se dispone de un equipo asistencial bien dotado, o para el tratamiento de un gran número de personas que acuden a urgencias (p. ej., a consecuencia de un accidente químico o de un atentado terrorista).

DISOLVENTES

Hidrocarburos alifáticos o lineales

Los hidrocarburos de cadena corta están presentes en el gas natural (metano, etano) y en el gas embotellado para uso doméstico e industrial (propano, butano). Estos gases, por sí mismos, no producen ningún efecto general sistémico y su acción tóxica se explica por la disminución de la presión parcial del oxígeno en la atmósfera (v. cap. 315, Intoxicación por productos domésticos). En cambio, los

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

hidrocarburos de cadena larga (pentanos, hexanos, heptanos y octanos) tienen un peso molecular mucho más elevado y, como la mayoría de los disolventes orgánicos, son depresores del SNC, produciendo incoordinación motora y sensación vertiginosa. En general tienen un bajo poder tóxico, y se requiere que alcancen elevadas concentraciones en el ambiente para provocar su acción depresora central. El *N*-hexano tiene la particularidad de que produce polineuropatía, con debilidad muscular, atrofia y alteraciones de la sensibilidad en las extremidades inferiores por desmielinización y degeneración axonal.

La gasolina y el queroseno son destilados del petróleo obtenidos a partir del fraccionamiento del petróleo crudo, que contienen hidrocarburos alifáticos, aromáticos y una gran variedad de hidrocarburos ramificados e insaturados (alcanos, alquenos, etc.). Se emplean en calefacciones, motores de explosión, iluminación, agentes blanqueadores y aclaradores de pinturas y como disolventes de numerosos pesticidas. La intoxicación por estos hidrocarburos es el resultado de la ingesta de la sustancia en forma líquida o de la inhalación de sus vapores. El cuadro clínico resultante de la absorción por vía inhalatoria corresponde a una encefalopatía aguda debido a la gran liposolubilidad de estos productos, aunque también puede haber síntomas por la acción irritante de los vapores sobre las superficies cutáneo-mucosas. En exposiciones crónicas se han descrito lesiones neurológicas centrales. La neumonitis lipoidea es una grave complicación que ocurre por broncoaspiración, pudiendo tardar varias horas o días en observarse las alteraciones en la radiografía de tórax. El tratamiento es sintomático.

Hidrocarburos halogenados

Sus excelentes propiedades como disolventes y su bajo grado de combustibilidad los sitúan entre los disolventes industriales más ampliamente utilizados. Son muy liposolubles, por lo que resultan fácilmente absorbidos tras ser inhalados en forma de vapores o ingeridos en su forma líquida. Como la gran mayoría de los disolventes orgánicos, los hidrocarburos halogenados también son depresores del SNC.

Tetracloruro de carbono

Su uso es actualmente muy restringido. La exposición a concentraciones tóxicas de sus vapores produce irritación ocular, nasal y orofaríngea, así como vértigos, náuseas y vómitos. Si la exposición es de corta duración, los síntomas desaparecen en pocas horas. Por el contrario, si la exposición se prolonga o se absorben elevadas concentraciones, aparece estupor, convulsiones, coma, hipotensión e incluso la muerte por depresión respiratoria central. La muerte súbita puede ocurrir por fibrilación ventricular.

En las formas crónicas o agudas graves, el cuadro clínico se caracteriza por los efectos sobre el hígado y los riñones. Los signos y síntomas son debidos a una oxidación en el retículo endoplásmico con formación de radicales libres de triclorometilo, que al reaccionar con las proteínas y los lípidos producen alteraciones estructurales y funcionales de las membranas celulares. La evidencia bioquímica de lesión hepática incluye una elevación de la cifra de transaminasas y un descenso de la tasa de protrombina, mientras que las principales alteraciones observadas en el examen histopatológico corresponden a una esteatosis y a una necrosis centrolobulillar. A medida que se desarrollan los signos de insuficiencia hepática aparece insuficiencia renal, que incluso puede llegar a dominar el cuadro clínico.

El tratamiento consiste en medidas inespecíficas de soporte ventilatorio, tratamiento de las insuficiencias renal y hepática, así como el mantenimiento de la volemia y la reposición hidroelectrolítica. La precoz administración i.v. de *N*-acetilcisteína puede prevenir o reducir las complicaciones hepatorrenales.

Hidrocarburos aromáticos o cíclicos

Benceno

Es un excelente disolvente, pero presenta un elevado poder tóxico, por lo que se ha recomendado su sustitución por otros agentes. Es obligatorio cumplir determinados requisitos para su manipulación y en ciertos grupos de trabajadores se impide su uso.

Los principales efectos tóxicos agudos se manifiestan sobre el SNC e incluyen vértigos, debilidad, euforia, cefaleas, náuseas, vómitos, opresión torácica y ataxia. Si la exposición es más intensa o se prolonga, aparecen visión borrosa, temblores, taquipnea, arritmias ventriculares (por sensibilización del miocardio), pérdida de fuerza y disminución del nivel de conciencia. La manifestación más destacada de la exposición crónica es la anemia aplásica, y se ha asociado también a leucosis linfática y mieloide. No hay tratamiento específico.

Tolueno

Es ampliamente utilizado como disolvente de pinturas, barnices, lacas, colas y esmaltes. Es también un producto intermedio en la síntesis de compuestos orgánicos. Entre adolescentes se usa como droga de abuso por vía inhalatoria. Es depresor del SNC y, a bajas concentraciones, ocasiona ataxia, euforia, vómitos y dolor torácico. A concentraciones más elevadas produce taquipnea, temblores, ataxia cerebelosa, psicosis, convulsiones y coma, así como arritmias ventriculares. No produce efectos sobre el sistema hematopoyético, ya que el tolueno y los restantes hidrocarburos afines (xileno y etilbenceno) se oxidan fácilmente para producir compuestos conjugados que se excretan con rapidez. El uso continuado es causa de acidosis tubular renal. El tratamiento es sintomático.

Alcoholes alifáticos. Metanol

Produce efectos sobre el SNC similares a los del etanol, aunque transcurridas 6-24 h se añaden alteraciones visuales, acidosis metabólica con aumento del hiato aniónico, dolor abdominal y disminución del nivel de conciencia. En el hígado, la alcohol-deshidrogenasa (ADH) transforma el metanol en formaldehído, que a su vez es oxidado a ácido fórmico por la aldehído-deshidrogenasa. La acumulación de fórmico explica el desarrollo de acidosis metabólica. El fallecimiento puede producirse en 24-48 h por edema cerebral.

El tratamiento se basa en la administración de etanol (la afinidad de la ADH por el metanol es sólo una décima parte de la que posee por el etanol), junto con la hemodiálisis, con la doble finalidad de bloquear el metabolismo del metanol y de forzar la eliminación del metanol no metabolizado y de sus metabolitos ya formados. También es posible inhibir directamente la ADH con fomepizol o 4-metil-pirazol. La acidosis metabólica debe corregirse con bicarbonato y se recomienda la administración de ácido folínico para incrementar la conversión de los metabolitos tóxicos a dióxido de carbono y agua. El etanol puede administrarse i.v., en bolo de 1,1 mL/kg en 250 mL de dextrosa al 5% en 30 min y una dosis de mantenimiento de 0,1 mL/kg de peso y hora; la pauta de mantenimiento debe aumentarse en alcohólicos crónicos y durante la práctica de la hemodiálisis y deben conseguirse concentraciones de etanol en sangre de 1-1,5 g/L. La terapia con etanol y hemodiálisis está indicada ante las alteraciones del SNC, acidosis metabólica, trastornos visuales o metanolemia superior a 0,5 g/L. El fomepizol es un antídoto útil en las intoxicaciones por metanol y etilenglicol. Es un potente inhibidor de la ADH. Se administra en dosis de 15 mg/kg en bolo seguido de cuatro dosis de 10 mg/kg i.v. cada 12 h y después una dosis de 15 mg/kg i.v. cada 12 h hasta que la concentración de metanol en sangre es inferior a 0,2 g/L.

Etilenglicol

Suele emplearse como disolvente y anticongelante en los radiadores de automóviles. El cuadro clínico característico de la intoxicación aguda consiste en depresión del nivel de conciencia (desde estupor hasta coma), insuficiencia renal aguda, acidosis metabólica con hiato aniónico elevado debido a la producción de diversos ácidos (glicólico y oxálico), hipocalcemia y cristaluria por oxalato cálcico, que explica la insuficiencia renal.

El tratamiento consiste en la administración de bicarbonato sódico, inhibidores de la ADH y hemodiálisis, con criterios análogos a los descritos para el metanol. Debe efectuarse un control estricto de la calcemia.

Derivados nitrogenados. Anilina

Se usa en tintas de imprenta, pinturas y en síntesis de tintes. Su principal característica es la capacidad para producir metahemoglobinemia (MHb). Esta es una hemoglobina anormal, en la que la molécula de hierro se halla en forma férrica (Fe^{3+}), a diferencia del hierro de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la hemoglobina normal, que se encuentra en estado ferroso (Fe^{2+}). La MHb no tiene capacidad para transportar oxígeno, por lo que la consecuencia inmediata será una hipoxia tisular.
La intoxicación aguda de carácter accidental, por inhalación o absorción cutánea, produce cianosis pizarrosa con concentraciones de MHb en sangre superiores al 10%; concentraciones del 20%-45% producen cefalea, taquicardia, taquipnea y debilidad de extremidades con sensación de mareo; del 45%-55% se acompañan de disnea, convulsiones, acidosis metabólica, bradicardia y otras arritmias, mientras que las superiores al 55% cursan con coma y *shock*. La muerte sobreviene con concentraciones superiores al 70%. La anilina es también hemolizante y produce anemia con formación de corpúsculos de Heinz e ictericia.
El diagnóstico se basa en el antecedente de exposición a un agente oxidante, aparición de cianosis, sangre de color marrón achocolatado y normalidad en la presión parcial de oxígeno disuelto en el plasma. El diagnóstico definitivo se basa en medir la concentración de MHb mediante un cooxímetro.
El tratamiento consiste en la adopción de medidas sintomáticas y en la administración de azul de metileno en una dosis de 1 mg/kg en 50 mL de dextrosa al 5%, suministrado en un período de 5 min; se puede repetir la dosis pero sin superar un total de 7 mg/kg. Con concentraciones de MHb superiores al 45% o presencia de hemólisis, debe recurrirse a la exanguinotransfusión.

METALES

S. Nogué Xarau

La mayoría de las intoxicaciones causadas por los metales son crónicas y de origen laboral, pero es posible atender también intoxicaciones agudas y no siempre son de origen laboral. Las intoxicaciones por arsénico, fósforo y talio se exponen en el apartado Rodenticidas, en el capítulo 316.

INTOXICACIÓN POR PLOMO (SATURNISMO)

Concepto

Entre las enfermedades por metales que tienen repercusiones sistémicas, el saturnismo es la más frecuente en nuestro país. Suele ser de causa laboral, pero también pueden originarse intoxicaciones en el ambiente doméstico y por contaminación alimentaria. Toxicológicamente debe distinguirse entre el plomo metálico y sus compuestos inorgánicos (monóxido de plomo o litargirio, trióxido o minio, carbonato o cerusa) y los derivados orgánicos como el tetraetilo o el naftenato de plomo.

Fuentes de exposición

Los procesos laborales con mayor riesgo son los que corresponden a su fundición, soldadura, pulido de aleaciones, recuperación de baterías, templado de cables de acero, pigmentos, antioxidantes, esmaltes para cerámica y vidrio y remoción de viejas pinturas. Las fuentes más importantes de plomo orgánico son algunos aceites lubricantes con naftenato y, hasta hace poco, las gasolinas, pero este riesgo se ha reducido con los nuevos tipos de combustibles.
La contaminación alimentaria suele provenir de antiguas canalizaciones de plomo que vehiculizan agua doméstica pobre en cal y con un pH ácido, y de los vinos a granel y alimentos o bebidas ácidas depositados en recipientes de barro o cerámica que contienen sales de plomo. También se han descrito intoxicaciones plúmbicas en niños en edad preescolar, cuando tienen el hábito de arrancar y mascar trozos de pintura desconchada de las paredes de viviendas antiguas. También es posible el saturnismo al ingerir «medicamentos» con plomo, como puede ocurrir con la medicina ayurvédica.

Toxicocinética

La principal vía de entrada del plomo en el medio laboral es la respiratoria, para sus compuestos inorgánicos (que también pueden absorberse por vía digestiva), y la cutánea para los orgánicos. Circula en sangre periférica transportado por los hematíes en un 95%; se distribuye con lentitud y se deposita en diversos órganos, pero sobre todo (90%) en los huesos. Se elimina por vía renal. Se considera que la semivida de eliminación del plomo circulante es de unos 2 meses, pero la del depositado en los huesos puede aproximarse a los 30 años. El plomo orgánico (tetraetilo) es metabolizado a trietilo (un potente neurotóxico) y plomo inorgánico, que sigue la cinética antes mencionada.

Mecanismo de acción

El plomo se combina con grupos sulfhidrilo de las proteínas y con otros grupos, para inhibir diversos sistemas enzimáticos y funciones fisiológicas, especialmente mitocondriales. Una de las repercusiones más importantes es la inhibición de la síntesis del hem de los eritroblastos de la médula ósea, al actuar sobre las enzimas ácido deltaminolevulínico-deshidrasa (ALA-D), que debe convertir el ácido deltaminolevulínico (ALA) en porfobilinógeno, y ferroquelatasa, que cataliza la inserción del hierro de la ferritina en el anillo de la protoporfirina para formar el hem; pero el plomo interfiere también en otros pasos de la síntesis del hem, lo que aboca a la disminución de la producción de hematíes y al acortamiento de su vida media. Así, el nivel de impregnación medular de plomo puede medirse a través de la acumulación de protoporfirina en los hematíes (cinc-protoporfirina [ZPP]) o de la excreción urinaria de ALA y coproporfirina.
El plomo tiene una acción constrictora sobre la fibra muscular lisa. También puede provocar lesiones encefálicas difusas, efectos desmielinizantes sobre el sistema nervioso periférico, afección hepática y renal, disminución de la espermatogénesis y trastornos menstruales.

Cuadro clínico

El abanico de posibles manifestaciones es muy amplio y relativamente inespecífico. No es infrecuente que portadores de un saturnismo no diagnosticado ingresen en servicios de medicina interna hospitalarios para el estudio de un síndrome constitucional con anemia y dolores abdominales.
La ingesta aguda es excepcional pero posible (p. ej., de minio). Produce vómitos, dolores abdominales y diarrea, y pueden objetivarse hemólisis, citólisis hepática y afección tubular renal. En casos muy graves podría producirse una depresión del SNC.
En la intoxicación crónica hay una fase subclínica o de impregnación, en la cual el paciente se encuentra asintomático, pero puede tener ya alteraciones biológicas (cuadro 317-2), con concentraciones de plomo en sangre entre 30 y 50 μg/dL. Se puede observar el depósito gris-azulado de sulfuro de plomo en el borde libre de las encías, que se conoce como *ribete de Burton* (fig. 317-1).
La fase clínica se caracteriza inicialmente por astenia, debilidad, mialgias e irritabilidad. La repercusión hematológica se manifiesta, con concentraciones de plomo en sangre a partir de 50 μg/dL, por una anemia normocítica y ligeramente hipocroma, acompañada de sideroblastos, reticulocitosis, hipersideremia y punteado basófilo. Como signos digestivos el paciente refiere anorexia y estreñimiento y, en casos graves, dolores abdominales (cólico saturnino) y vómitos alimentarios. Es relativamente frecuente el hallazgo de alteraciones biológicas hepáticas. Desde el punto de vista neurológico destaca la afección del SNC, mucho más frecuente en los niños, en los cuales niveles relativamente bajos de impregnación podrían provocar trastornos irreversibles sobre su rendimiento intelectual futuro. También se observan alteraciones de la memoria, irritabilidad, dificultades de concentración y cefaleas, que pueden evolucionar con signos de hipertensión endocraneal. En los adultos es frecuente la polineuropatía de predominio motor y en extremidades superiores, con una característica parálisis radial, al tiempo que las concentraciones de plomo en sangre suelen ser en esta fase superiores a 70 μg/dL. Las lesiones renales no son específicas y cuando se encuentran muy evolucionadas pueden acompañarse de hipertensión arterial, hiperuricemia, gota e insuficiencia renal.
Los derivados orgánicos del plomo tienen afinidad prioritaria por el SNC y causan cefalea, insomnio, síndrome maníaco y agitación y, en casos muy graves, convulsiones y coma. Producen, además, una dermatitis irritativa y, si la exposición ha sido intensa y prolongada, afección hepática, renal y muscular. No suele haber anemia ni alteraciones en las porfirinas, y las concentraciones de plomo en sangre y orina son relativamente bajas.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 317-2 Concentraciones de plomo, pruebas biológicas y pautas terapéuticas en el saturnismo

Concentraciones «normales» de plomo en sangre
Población no expuesta: ≤ 10 μg/dL (niños y adolescentes) o 20 μg/dL (adultos)
Población laboralmente expuesta: ≤ 30 μg/dL (mujeres) o 40 μg/dL (varones)
Concentraciones «normales» de plomo en orina
Población no expuesta: ≤ 50 μg/g de creatinina
Población expuesta: ≤ 150 μg/g de creatinina
Prueba de plumburia provocada con EDTA
Positiva si tras administrar 1 g de EDTA cálcico disódico en 500 mL de suero fisiológico, perfundidos i.v. en 2 h, se obtiene una plumburia > 1000 μg/24 h
Coproporfirina urinaria: aumentada
Ácido deltaminolevulínico en orina: aumentado
Actividad ácido deltaminolevulínico-deshidrasa eritrocitaria: disminuida
Ácido deltaminolevulínico en sangre: aumentado
Protoporfirina eritrocitaria libre: aumentada
Cinc-protoporfirina eritrocitaria: aumentada
Pauta terapéutica de EDTA cálcico disódico
50 mg/kg de peso y día (≤ 2 g/día en el adulto), fraccionados en dos dosis que se disuelven en 500 mL de suero fisiológico, perfundidos i.v. en 6 h, durante 5 días. Repetir la misma dosificación a las 48 h si el enfermo sigue sintomático o la plumbemia es > 50 μg/dL
Pauta terapéutica inicial de D-penicilamina
40 mg/kg de peso y día (≤ 1,5 g/día) repartidos en tres tomas p.o., hasta que la plumbemia sea < 40 μg/dL

Figura 317-1 Mujer joven que recuperaba baterías de plomo en los vertederos. En el borde de la mucosa gingival *(flechas blancas)* se observa una línea grisácea que corresponde a un depósito de sulfuro de plomo (ribete de Burton). Boca muy descuidada con abundante tártaro dental *(flechas rojas)*.

Diagnóstico

El antecedente de exposición, el cuadro clínico y las exploraciones complementarias son las bases del diagnóstico. En relación con el primero, la investigación debe ser intencionada, tanto en lo que se refiere a la actividad laboral como a los hábitos alimentarios. Los datos analíticos más importantes son los hematológicos (excepto para los compuestos orgánicos) y la concentración de plomo (v. cuadro 317-2); en caso de duda puede realizarse una prueba de descarga provocada con EDTA cálcico disódico.

Tratamiento

En la intoxicación aguda (ingesta oral), el tratamiento se basa en las medidas de descontaminación digestiva habituales (vaciado gástrico y carbón activado), y en la intoxicación crónica, en la supresión de la fuente contaminante. En las intoxicaciones por plomo o sus compuestos inorgánicos, debe decidirse si se aplica tratamiento con quelantes, los cuales forman complejos inertes y estables con el plomo, que son excretados por la orina.

En las intoxicaciones agudas o en las agudizaciones de intoxicaciones crónicas en las que el enfermo esté sintomático o con signos de toxicidad biológica o con plumbemias superiores a 50 μg/dL o, en caso de duda con prueba de descarga positiva, debe instaurarse siempre tratamiento quelante. El de elección es el EDTA cálcico disódico (v. cuadro 317-2). Algunos autores aconsejan, y muy en particular en los niños, administrar 4 h antes de iniciar esta terapéutica 3 mg/kg i.m. de dimercaprol (BAL) en dosis única. En intoxicaciones muy graves (encefalopatía) se administrarán hasta 80 mg/kg de peso y día de EDTA (≤ 2 g/día) combinado con BAL i.m., 3 mg/kg de peso cada 4 h, durante 5 días.

En intoxicaciones crónicas con plumbemias inferiores a 50 μg/dL o, en las agudas, tras haber completado el tratamiento con EDTA, puede utilizarse la D-penicilamina oral (v. cuadro 317-2), pero los ácidos dimercaptosuccínico y dimercapto-propanosulfónico, aún no comercializados en España, son los quelantes orales de primera línea. No se ha demostrado que los quelantes sean útiles en la intoxicación por compuestos orgánicos.

INTOXICACIÓN POR MERCURIO (HIDRARGIRISMO)

Concepto

El mercurio es un metal que ha tenido un amplio uso a lo largo de la historia, pero tiene una gran capacidad de contaminación ambiental, por lo que se está restringiendo su disponibilidad. Se distinguen tres tipos de compuestos: elemental o metálico, inorgánico y orgánico.

Fuentes de exposición

El mercurio metálico ha sido muy utilizado en termómetros, en aparatos para medir la presión y ha formado parte de amalgamas dentarias. También se ha utilizado para extraer otros metales. Los derivados orgánicos se han usado como conservantes de vacunas y en la síntesis de plaguicidas, mientras que las sales inorgánicas se han empleado como desinfectantes y en la fabricación de explosivos. Hoy en día, la principal fuente de incorporación de mercurio al organismo de origen no laboral es la dieta.

Toxicocinética

El mercurio elemental se absorbe por vía inhalatoria, ya que aunque sea líquido a temperatura ambiente es volátil. En cambio, la mucosa digestiva sana es prácticamente impermeable al mercurio metálico, por lo que no se observan intoxicaciones tras la ingesta, por ejemplo, del mercurio de un termómetro. Tampoco es posible, por el mismo motivo, que el mercurio de una amalgama dentaria dé lugar a una intoxicación.

La principal vía de absorción de las sales inorgánicas y de los compuestos orgánicos de mercurio es la oral, pero también podrían absorberse por vía cutánea. La ingesta de 30-50 mg/kg de una sal inorgánica es potencialmente mortal.

Una vez absorbido, el mercurio elemental y los compuestos orgánicos se acumulan sobre todo en el SNC. En cambio, con las sales inorgánicas, el órgano diana es el riñón. El mercurio elemental y el procedente de sales inorgánicas se eliminan por filtración glomerular y secreción tubular, con una semivida de eliminación de 30-60 días. En cambio, los compuestos orgánicos se eliminan por vía biliar y fecal y su semivida es todavía más prolongada.

Mecanismo de acción

El principal mecanismo es la unión covalente con el azufre, desplazando al oxígeno de los ubicuos grupos sulfidrilos. Pero también reacciona con otros grupos químicos provocando disfunciones enzimáticas, alterando mecanismos de transporte y lesionando membranas celulares. Las sales inorgánicas son oxidantes y podrían lesionar directamente la mucosa digestiva.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro clínico

La inhalación de mercurio metálico produce tos, escalofríos, fiebre y disnea. También náuseas, vómitos y diarreas. Es posible objetivar una neumonitis en la radiografía de tórax. No se esperan síntomas tras la ingesta oral.

La ingesta de sales inorgánicas produce manifestaciones irritativas e incluso cáusticas en el tubo digestivo, con dolor local, hematemesis y hematoquecia. Las pérdidas digestivas son importantes y pueden producir *shock*. También es posible la necrosis tubular aguda por daño directo. La inhalación de estos compuestos, generalmente de origen laboral, también produce síntomas digestivos, con una intensa gingivoestomatitis, que con exposiciones reiteradas puede acabar en un daño neurológico: temblor, neurastenia, eretismo y trastornos de la visión. Algunos pacientes pueden desarrollar una acrodinia.

La ingesta reiterada y en dosis muy altas de compuestos orgánicos podría producir síntomas digestivos menores y manifestaciones neurológicas: temblores, retraso en el crecimiento en los niños, atrofia muscular, parestesias, cefaleas, fatiga, ataxia y trastornos de la visión. Derivados del mercurio como el timerosal, utilizado como conservante de vacunas, han sido implicados en casos de autismo, pero no se ha llegado a demostrar esta asociación causal. El mercurio de las amalgamas dentarias se ha pretendido relacionar con el desarrollo de un síndrome de fatiga crónica o de una sensibilidad química múltiple, sin evidencia científica actualmente.

Diagnóstico

Los métodos analíticos para determinar las concentraciones de mercurio en muestras biológicas no suelen discriminar el tipo de compuesto (elemental, orgánico o inorgánico), lo que dificulta la interpretación de los resultados, artefactados además por el mercurio orgánico de la dieta, en particular del pescado y el marisco. La población general suele tener cifras de mercurio < 10 μg/L en sangre y < 20 μg/L en orina, pero la ingesta de compuestos orgánicos puede elevar la concentración de mercurio en sangre por encima de los 100 μg/L y en total ausencia de manifestaciones tóxicas.

Tratamiento

La inhalación de mercurio metálico puede producir una insuficiencia respiratoria aguda, que requiere medidas sintomáticas. La ingesta de pequeñas cantidades de mercurio (termómetro) no requiere tratamiento y sólo en grandes ingestas en una tentativa de suicidio se planteará la aceleración del tránsito con una solución de polietilenglicol de cadena larga. La ingesta de compuestos inorgánicos puede producir hipovolemia que requiere una reposición hidroelectrolítica i.v. Debe valorarse el riesgo cáustico, decidir la indicación de una endoscopia y actuar en consecuencia (v. cap. 315, Intoxicación por productos domésticos). A continuación se aconseja administrar carbón activado en las primeras horas postingesta. En pacientes sintomáticos se recomienda también el inicio de BAL i.m. (5 mg/kg cada 4 h, con descenso progresivo de dosis y frecuencia), reemplazado por ácido dimercapto-succínico (DMSA) p.o. (dosis inicial de 10 mg/kg cada 8 h) en cuanto cedan los síntomas digestivos. Si no se dispone de BAL ni de DMSA, puede administrarse dimercapto-propanosulfonato (DMPS; dosis inicial de 5 mg/kg cada 8 h i.m.) o, como último recurso por su baja eficacia, la D-penicilamina. La ingesta de compuestos orgánicos sería también tributaria de carbón activado. Los quelantes son mucho menos eficaces que con los compuestos inorgánicos, pero el de elección sería el DMSA.

■ INTOXICACIÓN POR COBALTO (COBALTISMO)

Concepto

El cobalto es un metal ligero de amplio uso industrial que ha sido utilizado como medicamento por su capacidad para estimular la eritropoyesis y cuyo isótopo radiactivo (^{60}Co) fue muy aplicado en la terapia del cáncer. El cobalto ha dado lugar a brotes epidémicos al usarse como aditivo antiespumante de la cerveza, y en los últimos años se ha descrito también un riesgo de cobaltismo asociado a algún tipo de prótesis metálica de cadera.

Fuentes de exposición

El cobalto elemental sería el que se liberaría de las amalgamas (con mayor frecuencia, de cromo y níquel) utilizadas para hacer algunas prótesis y también podría provenir de puestos de trabajo en los que se utiliza este metal. Las sales inorgánicas fueron las que se utilizaron para el tratamiento de la anemia y como antiespumante. Los compuestos orgánicos se adquieren con la dieta.

Toxicocinética

El cobalto ingerido p.o. está biodisponible en un 5%-45%. Circula parcialmente unido a la albumina y la transferrina, siendo eliminado en un 50%-80% por vía renal y el resto por vía biliar y las heces. Se desconocen su volumen de distribución y semivida de eliminación.

Mecanismo de acción

El ion cobalto inhibe varios sistemas enzimáticos (polinucleótido fosforilasa, cetoglutarato-deshidrogenasa, tirosín-yodinasa y otros), interfiere en la síntesis proteica y de RNA y genera radicales libres, lo que explica sus efectos multisistémicos.

Cuadro clínico

La intoxicación aguda o subaguda por ingesta de cerveza contaminada fue causa de brotes epidémicos de miocardiopatía, en cuya génesis el consumo simultáneo de alcohol etílico y un frecuente estado de desnutrición subyacente dificultaban establecer el papel del cobalto.

La exposición crónica por vía inhalatoria podría ser causa de asma ocupacional. El cobaltismo protésico se asocia a una polineuropatía de predominio sensitivo, hipoacusia, hipofunción tiroidea, poliglobulia, diabetes y miocardiopatía, que podría ser causa de muerte.

Diagnóstico

Las concentraciones normales de cobalto en sangre y orina son < 5 μg/L. Los pacientes con cobaltismo sintomático suelen tener concentraciones de cobalto > 50 μg/L. En el caso de portadores de prótesis con cobalto, no se ha podido establecer con certeza el punto de corte que define la concentración de riesgo, pero en cualquier caso es > 10 μg/L.

Tratamiento

La ingesta aguda de una dosis tóxica requeriría medidas habituales de descontaminación digestiva. En pacientes sintomáticos y con concentraciones de cobalto en sangre > 50 μg/L se recomienda terapia antidótica con EDTA cálcico disódico i.v. (v. pauta en Intoxicación por plomo [saturnismo], en este mismo capítulo). Si no se dispone de EDTA, puede usarse DMSA o DMPS (v. Intoxicación por mercurio [hidrargirismo], en este mismo capítulo), pero la evidencia sobre la eficacia de estos quelantes es baja.

En el cobaltismo protésico, es muy importante el recambio de la prótesis lo antes posible. También estaría indicada la quelación, cuya efectividad es directamente proporcional a las cifras de cobalto en sangre, de modo que si esta es inferior a 50 μg/L la quelación no será rentable.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bernhoft RA. Mercury toxicity and treatment: a review of the literature. J Environ Public Health 2012;2012:460508. doi: 10.1155/2012/460508.

Borron SW, Bebarta VS. Asphyxiants. Emerg Med Clin N Am 2015;33:89-115.

Bradberry SM, Wilkinson JM, Ferner RE. Systemic toxicity related to metal hip prostheses. Clin Toxicol (Phila) 2014;52:837-47.

Fernández S, Pollio GA, Domínguez V, Nogué S, Torra M, Cardellach F. Brote de saturnismo asociado a un tratamiento basado en la medicina ayurvédica. Med Clin (Barc) 2015;144:166-9.

Tormoehlen LM, Tekulve KJ, Nañagas KA. Hydrocarbon toxicity: a review. Clin Toxicol (Phila) 2014;52:479-89.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INTOXICACIÓN POR PLANTAS Y SETAS

Capítulo 318

A. Laborde | S. Nogué Xarau

INTOXICACIÓN POR PLANTAS

A. Laborde

CONCEPTOS GENERALES Y EPIDEMIOLOGÍA

Las intoxicaciones por plantas son poco frecuentes y representan entre el 0,5% y el 3% de las consultas a los centros de toxicología en diferentes regiones de Europa y América. La morbilidad y la mortalidad son muy bajas con respecto a otros tipos de exposiciones tóxicas. El 80% de los casos son ingestas no intencionales de plantas ornamentales o silvestres, que involucran generalmente a niños menores de 5 años y que no desarrollan síntomas o presentan un cuadro leve. La mortalidad, en las distintas casuísticas, es siempre inferior al 0,1%.

Los cuadros clínicos moderados o graves suelen ocurrir cuando se ingieren plantas o sus infusiones de manera intencional, con fines medicinales alternativos o con ánimo recreativo, abortivo o suicida. En ocasiones también se confunden vegetales tóxicos con comestibles. En la tabla 318-1 se describen, según nombre científico, las plantas que se han asociado con mayor frecuencia a intoxicaciones graves. Se excluyen de este capítulo los preparados herbales o vegetales ofertados con fines medicinales.

ETIOPATOGENIA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Existen unas 200 plantas consideradas como tóxicas, siendo algunas potencialmente mortales. Cuando se atiende a un paciente sintomático, es muy probable que no mencione el antecedente del consumo de una planta y, cuando lo cita, suele dar el nombre común con el que se la conoce en la zona o hace una descripción muy vaga de sus características o su hábitat, lo que dificulta la identificación. Esta sólo puede lograrse con certeza a través de la observación directa por parte de un botánico experto, que aportará su nombre científico y sus componentes activos. No existe una regla general que permita diferenciar una planta tóxica de la que no lo es, ni existe correlación entre la clasificación taxonómica y la toxicidad. Los centros de toxicología suelen tener información científica y profesionales de referencia para la apropiada identificación. El cuadro clínico ya establecido puede ser el único hilo conductor del diagnóstico, por lo que es útil sistematizarlo a partir del mecanismo de acción de los principios activos tóxicos. Hay que tener en cuenta que las plantas contienen mezclas de componentes con actividad y toxicidad diferente, por lo que es poco frecuente encontrar toxíndromes puros. Los síntomas digestivos son los más frecuentes en la práctica clínica debido a la toxicidad de los alcaloides de la planta y/o a la acción irritativa de plantas no comestibles.

CUADRO CLÍNICO

Plantas con acción estimulante del sistema nervioso central (síndrome anticolinérgico)

Los alcaloides del tropano (hiosciamina, atropina y escopolamina) causan un cuadro clínico característico (toxíndrome anticolinérgico) caracterizado por la confusión, delirio, agitación, alucinaciones visuales y auditivas, sequedad de boca, midriasis, febrícula y taquicardia. La muerte es excepcional, pero podría ocurrir por complicaciones de la agitación o aparición de convulsiones. Si se ingieren trozos de la planta, el debut clínico suelen ser las náuseas y vómitos, que están ausentes si se ingieren infusiones. El cuadro puede durar más de 24 h.

Las especies involucradas con mayor frecuencia son la *Atropa belladona* y varias especies de *Datura.* Puede tratarse de una ingesta no intencional en niños, voluntaria con fines recreativos en adolescentes o por confusión con hojas de plantas comestibles. Se calcula que 10 semillas de *Datura estramonium* equivalen a 1 mg de atropina. Una flor de *Datura arborea* o *D. suaveolens* posee 0,2-0,6 mg de atropina.

El tratamiento consiste en la administración de carbón activado por vía oral en las primeras horas. Los pacientes pueden requerir sedación con benzodiazepinas y en casos graves con delirio alucinatorio se recomienda la administración de fisostigmina, que se puede administrar i.v. lenta (1 mg en 2 min), que puede repetirse cada 5 min hasta conseguir el efecto deseado, que es el control de la agitación y del riesgo de auto- y heteroagresión. Su semivida de eliminación es más corta que el efecto anticolinérgico, por lo que puede ser necesaria la administración intravenosa continua (2-4 mg/h) en suero salino. La fisostigmina tiene efectos secundarios (bradicardia, hipotensión, convulsiones) y, por ello, su indicación debe estar justificada y su administración, monitorizada.

Plantas con acción paralizante (síndrome nicotínico)

Los alcaloides piperidínicos están químicamente relacionados con la nicotina. Actúan en forma bifásica, estimulando y luego bloqueando los receptores nicotínicos en los ganglios autónomos, la unión neuromuscular y el cerebro. Los síntomas iniciales son digestivos (sialorrea, vómitos, diarrea), cardiovasculares (taquicardia, hipertensión) y neurológicos (excitación, temblores). Estos síntomas pueden progresar a una parálisis neuromuscular ascendente, coma, convulsiones, insuficiencia respiratoria y *shock.* La muerte puede ocurrir por insuficiencia respiratoria o colapso cardiovascular.

Las plantas involucradas en este toxíndrome nicotínico son *Conium maculatum* o cicuta, cuyo principal principio activo es la coniína; *Nicotiana tabacum* y *N. glauca,* que contienen nicotina y su isómero anabasina. Estas plantas se han asociado a varios casos mortales en niños y adultos. La cicuta es conocida por haber sido utilizada por los antiguos griegos para ejecutar a los condenados a muerte, entre ellos, el filósofo Sócrates. El consumo de 6-8 g de hojas puede provocar la muerte de un adulto en pocas horas.

N. glauca ha sido ingerida por confusión con vegetales comestibles y voluntariamente con fines suicidas. La ingesta de cigarros o cigarrillos es el accidente infantil que involucra con mayor frecuencia a *N. tabacum.* La dosis letal de nicotina es de 0,5 a 1 mg/kg. Un cigarrillo puede contener de 10 a 50 mg de nicotina.

El tratamiento es sintomático. El carbón está indicado si la consulta es precoz. No se dispone de antídoto.

Plantas convulsivantes (antagonistas GABA)

Algunas plantas contienen principios activos con acción similar a la picrotoxina, un antagonista no competitivo de los receptores $GABA_A$, inhibidor de los canales de cloro activados por el GABA y con acción proconvulsivante.

El cuadro clínico se caracteriza por las convulsiones generalizadas. Aparecen tempranamente, en las primeras 2-3 h, precedidas de náuseas, sialorrea, dolor abdominal, delirio, hipertermia y midriasis. Las convulsiones son tonicoclónicas y en casos graves evolucionan a *status* epiléptico, distrés respiratorio y acidosis metabólica. También puede observarse insuficiencia renal.

Las plantas asociadas a este síndrome son fundamentalmente la *Cicuta virosa* y otras especies de cicuta, así como la *Coriaria myrtifolia,* cuyos principios activos picrotoxina-*like* son, respectivamente, la cicutoxina y la coriamirtina.

Las circunstancias de estas intoxicaciones son accidentales en niños y por confusión con plantas comestibles en adultos. Las intoxicaciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 318-1 Plantas asociadas con intoxicaciones moderadas, severas y mortales

NOMBRE CIENTÍFICO (NOMBRE[S] COMÚN[ES])	HÁBITAT	PARTE TÓXICA	TOXINA	CIRCUNSTANCIAS MÁS FRECUENTES DE INTOXICACIÓN	TOXICIDAD
Abrus precatorius (*Abrus*, regaliz americano)	Silvestre. Sus semillas rojas y negras se utilizan en artesanía	Semillas	Proteína inhibidora de la síntesis proteica ribosómica	Accidente infantil. Suicida	Multisistémica de aparición tardía
Aconitum napellus (acónito, matalobos, vedegambre)	Silvestre	Toda la planta y su raíz	Aconitina (agonista de canales de sodio)	Suicida. Uso medicinal	Cardiotoxicidad
Atropa belladona (belladona)	Ornamental en jardines	Toda la planta, incluso sus bayas negras	Alcaloides de la belladona (atropina, escopolamina, hiosciamina)	Intencional con fines de abuso. Confusión con bayas comestibles	Síndrome anticolinérgico
Brionia dioica (nueza) y *B. alba* (nueza blanca)	Silvestre	Toda la planta, incluso sus bayas rojas o negras	Proteína inhibidora de la síntesis proteica ribosómica	Confusión con bayas comestibles	Multisistémica de aparición tardía
Cicuta virosa (cicuta de agua)	Silvestre	Raíz y tallo	Cicutoxina (picrotoxina-*like*)	Confusión con raíces silvestres comestibles. Intencionalidad suicida	Neurotóxica y convulsivante
Colchicum autumnale (azafrán silvestre, cólquico, narciso de otoño)	Ornamental	Toda la planta, particularmente bulbos y semillas	Colquicina (antimitótico)	Suicida. Confusión culinaria con hojas de ajo de oso (*Allium* spp.). Uso medicinal	Multisistémica de aparición tardía
Conium maculatum (cicuta, perejil lobuno, perejilón)	Arbusto silvestre	Semillas, tallo, frutos y flores	Coniína y γ-coniceína (nicotina-*like*)	Confusión con perejil (*Petroselinum* spp.) e hinojo (*Foeniculum* spp.). Suicida	Síndrome nicotínico. Parálisis ascendente
Convallaria majalis (convalaria, lirio del valle)	Silvestre y ornamental	Toda la planta	Convalatoxina (glucósido cardíaco digoxina-*like*)	Confusión con bayas comestibles	Cardiotoxicidad
Coriaria myrtifolia (emborrachacabras, roldón)	Silvestre	Toda la planta	Coriamirtina (picrotoxina-*like*)	Confusión de los frutos negros con bayas comestibles	Neurotóxico (convulsivante)
Datura arborea o *D. suaveolens* (floripón, trompetera)	Ornamental en jardines	Toda, incluso las flores	Alcaloides de la belladona (atropina, escopolamina, hiosciamina)	Intencional con fines de abuso	Síndrome anticolinérgico
Datura stramonium (estramonio, higuera infernal, hierba loca, chamico)	Silvestre	Toda, incluso las bayas de color negro azulado	Alcaloides de la belladona (atropina, escopolamina, hiosciamina)	Confusión culinaria con espinaca silvestre (*Spinacia* spp.) y bayas comestibles	Síndrome anticolinérgico
Diefenbacchia spp. (difenbaquia, caña muda)	Ornamental, en hogares y jardines	Hojas y tallos	Cristales de oxalato de calcio insolubles	Contacto oral o ingestión accidental en niños y adultos	Irritación por contacto mucoso y digestivo
Digitalis purpurea (dedalera)	Ornamental en jardines	Toda la planta	Digital	Suicida. Confusión culinaria con consuelda (*Sumphytum* spp.) y borraja (*Borago* spp.)	Cardiotoxicidad
Nerium oleander (adelfa, baladre, laurel rosa, laurel de jardín)	Arbusto ornamental en jardines, calles y plazas	Toda la planta	Oleandrina, neriína (glucósidos cardíacos digoxina-*like*)	Accidental y suicida	Cardiotoxicidad
Nicotiana glauca (palán-palán, tabaco moruno)	Silvestre (entre escombros)	Hojas	Nicotina y anabasina	Suicida. Confusión culinaria con espinaca silvestre (*Spinacia* spp.)	Síndrome nicotínico. Parálisis ascendente
Nicotiana tabacum (tabaco)	Cigarrillos	Hierba seca	Nicotina y anabasina	Accidente infantil	Síndrome nicotínico. Parálisis ascendente
Ricinus communis (ricino, tártago, palma de Cristo)	Silvestre. Sus vistosas semillas se utilizan en artesanía (collares)	Semillas (de sabor agradable)	Proteína inhibidora de la síntesis proteica ribosómica	Accidente infantil. Suicida	Multisistémica de aparición tardía
Rumex crispus (acedera, acedilla, vinagrera, lengua de vaca)	Planta silvestre, erecta, muy ramificada y de hoja perenne	Tallo, rizoma y hojas	Ácido oxálico	Confusión culinaria con otros *Rumex* spp. comestibles	Nefrotoxicidad

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 318-1 Plantas asociadas con intoxicaciones moderadas, severas y mortales *(cont.)*

NOMBRE CIENTÍFICO (NOMBRE[S] COMÚN[ES])	HÁBITAT	PARTE TÓXICA	TOXINA	CIRCUNSTANCIAS MÁS FRECUENTES DE INTOXICACIÓN	TOXICIDAD
Taxus bacatta (tejo, mataburros)	Árbol silvestre	Toda, pero, en particular, la semilla	Taxina A y B (bloqueante de canales de sodio y calcio)	Intencionalidad suicida o abortiva	Cardiotoxicidad
Thevetia peruviana (adelfa amarilla)	Arbusto ornamental	Toda, particularmente la semilla	Glucósidos cardíacos digoxina-*like*	Suicida	Cardiotoxicidad
Veratrum viride (falso eléboro)	Silvestre	Bulbos y flores	Alcaloides agonistas de canales de sodio	Uso medicinal. Confusión culinaria con puerro silvestre o ajo de oso (*Allium* spp.)	Cardiotoxicidad
Veratrum album (ballestera, eléboro blanco)	Silvestre	Bulbos y flores	Alcaloides agonistas de canales de sodio	Confusión culinaria con genciana *(Gentiana lutea)* y con ajo de oso (*Allium* spp.)	Cardiotoxicidad

por *Coriaria* ocurren por ingesta de sus frutos, confundidos frecuentemente con moras, o por cocción de sus hojas. Es característico el vómito de color violeta cuando se ingieren los frutos.
El tratamiento se basa en el uso precoz del carbón activado y medidas sintomáticas. Una benzodiazepina es el anticonvulsivante de elección por su acción GABA.

Plantas cardiotóxicas

Intoxicación por glucósidos cardíacos

La presencia en algunas plantas de glucósidos cardíacos estructuralmente similares a la digoxina causa una típica intoxicación digitálica. Vómitos, diarrea, bradicardia sinusal y bloqueo auriculoventricular son los signos iniciales más frecuentes. Pueden observarse también síntomas neurológicos como ataxia, coma y convulsiones. Al igual que en la intoxicación por digoxina, la hiperpotasemia es un signo de gravedad. Este síndrome se observa en ingestas de *Nerium oleander, Digitalis purpurea, Convallaria majalis* y *Thevetia peruviana.* Todas poseen glucósidos cardíacos digoxina-*like,* que podrían ser detectados por las técnicas analíticas rutinarias de dosificación de digoxina, debido a una reacción cruzada. Las intoxicaciones suicidas son graves y se han descrito casos mortales.
El tratamiento consiste en la administración precoz de carbón y medidas sintomáticas. En casos muy graves, la terapéutica es similar a la de la intoxicación digitálica (v. cap. 313, Intoxicación aguda por fármacos).

Intoxicación por aumento de permeabilidad de los canales de sodio

Los alcaloides de algunas plantas aumentan el flujo iónico a través de los canales del sodio, aumentando la excitabilidad en dos órganos diana: el miocardio y el sistema nervioso. Al inicio causan parestesias periorales y en las extremidades, cefalea, confusión y trastornos visuales, con taquicardia seguida de bradicardia e hipotensión. En casos graves hay dificultad respiratoria por parálisis progresiva de los centros bulbares, taquicardia supraventricular y ventricular y convulsiones. La muerte se produce en muy pocas horas como consecuencia de arritmias o paro respiratorio. En los sobrevivientes, la recuperación es en menos de 24 h.
Los principios activos más representativos de este síndrome son la aconitina *(Aconitum napellus)* y los alcaloides del *Veratrum* (*Veratrum viride* y *V. album*). La aconitina es una de las toxinas vegetales más potentes. Una pequeña raíz de *A. napellus* de sólo 5 g puede causar la muerte de un adulto, y una ingesta menor causa sensación de quemazón en los labios, la lengua y la boca.
Las infusiones y preparados herbales de *Veratrum* spp. han sido utilizados como antihipertensivo, pero su uso se ha discontinuado por su estrecho margen terapéutico. El rizoma de *V. album* ha sido confundido con el ajo silvestre *(Allium ursinum)* y la genciana *(Gentiana lutea),* que se usa como aromatizante en la preparación de bebidas tónicas amargas.
El tratamiento es sintomático. Se recomienda la administración de carbón activado de forma precoz. No hay antídoto.

Intoxicación por bloqueantes de canales de sodio y calcio

Hay plantas cardiotóxicas que bloquean los canales de sodio y calcio. Inducen mareos, náuseas, vómitos, dolor abdominal y taquicardia, que puede evolucionar a la hipotensión arterial, *shock*, bradicardia y arritmias ventriculares que podrían ser mortales. El ECG puede mostrar ensanchamiento del QRS y bloqueo auriculoventricular.
Las taxinas son una mezcla de alcaloides que se encuentran en diversas especies del género *Taxus.* Se han descrito intoxicaciones graves tanto por ingesta accidental como suicida. Un gramo de hojas contiene unos 5 mg de taxina, siendo la dosis tóxica de 3-6 mg/kg.
El tratamiento consiste en medidas sintomáticas. Se recomienda carbón activado si se identifica la ingesta tempranamente. No hay antídoto.

Plantas con toxicidad multisistémica tardía

Intoxicación por plantas con proteínas inactivadoras de los ribosomas

Estas proteínas, llamadas también *toxoalbúminas,* son enzimas que inactivan los ribosomas y detienen la síntesis proteica. El cuadro clínico se caracteriza por intensa gastroenteritis de comienzo tardío (6-10 h) con vómitos profusos y diarreas que llevan a la deshidratación y el *shock* hipovolémico. En casos aún más graves se observa un efecto citotóxico multiorgánico: necrosis hepatocelular, hemólisis e insuficiencia renal.
Ricinus communis, Abrus precatorius, Bryonia dioica y *B. alba* son plantas con alto contenido de proteínas inactivadoras de los ribosomas. Sus principios activos, ricina, abrina y briodinas, se incluyen entre las toxinas vegetales más potentes. La abrina es causa de encefalitis aguda desmielinizante y se atribuye este efecto a su acción inmunomoduladora. Las intoxicaciones por ricino y *Abrus* suelen ser en intentos de suicidio. La ricina se ha utilizado por vía parenteral con fines suicidas y criminales.
El tratamiento consiste en administración precoz de carbón, reposición hidroelectrolítica, alcalinización de la orina si hay hemólisis y medidas sintomáticas. Debido al período de latencia, se justifica la observación clínica durante 12 h cuando se sospecha la ingesta de alguna de estas plantas.

Intoxicación por antimitóticos

El mejor representante de este grupo es el *Colchicum autumnale,* una planta bulbosa cuyo principal alcaloide es el cólquico, un potente antimitótico que detiene la división celular.
La intoxicación por esta planta es rara, pero su mortalidad es elevada. Ocurre por ingesta de semillas, confusión culinaria con las hojas comestibles de *Allium ursinum* (ajo silvestre o ajo de oso) y también

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

con fin suicida. Se estima que cinco semillas son suficientes para causar una intoxicación grave.
La sintomatología se inicia a las 4-12 h de la ingesta en forma de náuseas, vómitos, diarreas intensas y en ocasiones sanguinolentas y fuerte dolor abdominal. La pérdida de fluidos puede llevar al *shock* hipovolémico. Puede haber cefaleas, hipotensión, taquicardia, calambres musculares, delirio y convulsiones. En las siguientes 24-48 h se presentan los síntomas de afectación multisistémica: insuficiencia renal, daño hepatocelular, coagulopatía, aplasia medular, distrés respiratorio y arritmias cardíacas. Una tercera fase, si el paciente sobrevive, se caracteriza por leucocitosis y alopecia.
Se recomiendan el lavado gástrico y/o el carbón activo en las primeras horas y medidas sintomáticas. No se dispone de antídoto.

Plantas nefrotóxicas

El principio activo que las caracteriza es el ácido oxálico y su mejor representante es el *Rumex crispus.* La circunstancia de intoxicación más común ha sido por confusión culinaria con otras especies comestibles de *Rumex.*
Por un lado, el ácido oxálico se combinará con el calcio iónico y provocará hipocalcemia. Por otro, el oxalato de calcio formado precipitará en los túbulos renales, causando un fracaso renal agudo.
El cuadro clínico inicial es de tipo gastrointestinal (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea), al que pueden seguir hipocalcemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal. Es muy frecuente también la necrosis hepatocelular. Abundantes cristales de oxalato de calcio pueden ser identificados en el sedimento urinario.
El tratamiento es sintomático y suele requerir medidas de soporte hepático y renal. Se puede intentar evitar la absorción digestiva mediante el carbón activado.

Plantas irritativas por contacto (síndrome de irritación de mucosas)

Este síndrome es típico del contacto accidental con el jugo lechoso de una gran variedad de plantas que contienen cristales de oxalato cálcico en forma de agujas microscópicas que se incrustan en la mucosa y ocasionan una reacción inflamatoria. Las plantas asociadas a este síndrome son *Dieffenbachia* spp., *Phylodendron* spp., *Alocasia* spp. y otras plantas de la familia *Araceae.*
Cuando las hojas tienen contacto con la boca (se chupan o mascan) o se ingieren, se genera con rapidez un edema de labios y lengua, dificultad para hablar y tragar, ardor, dolor y sialorrea. Podría haber asfixia por edema de glotis y una esofagitis «cáustica». El contacto ocular ocasiona una queratoconjuntivitis. Los cristales de oxalato de calcio no son solubles, por lo que no se esperan signos de toxicidad sistémica.
El tratamiento consiste en un abundante lavado con agua de las mucosas con las que ha contactado (ojos, boca) y valoración oftalmológica si hubo contacto ocular. En caso de ingesta o contacto oral, la succión inmediata de hielo reduce el edema local y alivia el dolor. Antihistamínicos o corticoides están indicados si se observa edema faríngeo o laríngeo. Se recomiendan fármacos protectores de la mucosa esofagogástrica, administrar abundantes líquidos por vía oral y evaluar la necesidad de una endoscopia.

INTOXICACIÓN POR SETAS

S. Nogué Xarau

Es una intoxicación típicamente estacional, que se detecta sobre todo en las regiones que, por sus condiciones climáticas y su tradición gastronómica, disponen de ellas para su consumo. Hay otros tipos de setas que en algunos ambientes culturales tienen importancia, por ejemplo, por su capacidad alucinógena, pero en este capítulo sólo se hará referencia a las intoxicaciones más habituales de origen alimentario.
Estas intoxicaciones se clasifican en dos grandes grupos, según el inicio de su manifestación clínica más frecuente, que es el síndrome gastrointestinal. Uno de ellos se caracteriza por tener un período de incubación largo, con inicio tardío de la sintomatología, en general más de 6 h después de la ingesta. El otro grupo tiene un período de incubación corto, y la sintomatología aparece entre 30 min y 3 h postingesta. Las formas más graves son las primeras, ya que pueden deberse a citotoxinas capaces de lesionar órganos vitales, en particular el hígado.

INTOXICACIONES POR SETAS CON MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES Y PERÍODO DE INCUBACIÓN LARGO

Síndrome faloidiano o ciclopeptídico

Corresponde a un conjunto de envenenamientos por diversas especies, que presentan el rasgo común de poseer unas hepatotoxinas muy potentes denominadas *amanitinas* o a*matoxinas.*

Amanita phalloides (oronja verde, canaleja, *farinera borda, pixaca, ilkor*)

Se han descrito tres grupos de toxinas en esta especie: amanitinas, falotoxinas y falolisinas, pero las únicas responsables de toxicidad en el hombre son las amanitinas, que se encuentran también en otras especies hepatotóxicas *(A. verna, A. virosa, Lepiota helveola, L. brunneoincarnata, Galerina marginata).*
Las amanitinas son octapéptidos bicíclicos de bajo peso molecular, fácilmente absorbibles por las células del epitelio intestinal. Circulan libremente por el plasma, se distribuyen de forma amplia por el organismo y penetran con facilidad en los hepatocitos. Se eliminan con rapidez por filtración glomerular. Dos terceras partes de las toxinas incorporadas por los hepatocitos son excretadas por la bilis y pueden volver a ser absorbidas por el tubo digestivo.
Su acción tóxica se debe a la inhibición de la síntesis de RNA, con lo que se bloquea la transcripción y cesa la síntesis de proteínas; cuando se agotan las reservas proteicas, aparece la necrosis celular. No es frecuente que las amanitinas produzcan lesión renal directa; sin embargo, la deshidratación, hipovolemia e hipoperfusión, presentes en la primera fase de la evolución clínica a consecuencia de la pérdida de líquidos, pueden condicionar una insuficiencia renal a la que se añade, en situaciones muy graves con fracaso hepático, el denominado *síndrome hepatorrenal.*
Existen casos bien documentados de fallecimientos por comer un solo ejemplar, aunque también es cierto que ingestas de 5-10 setas sólo produjeron una discreta afección hepatocelular. En el cuadro clínico pueden distinguirse cuatro fases evolutivas, en principio consecutivas, pero que muchas veces se solapan entre sí. El período de incubación o fase de latencia es, de forma característica, largo; tras la ingesta, el paciente permanece asintomático durante 6-12 h. Hay que prestar atención a la posibilidad de que, junto con las setas hepatotóxicas, se hayan ingerido setas irritantes del tubo digestivo, que provocarían los primeros síntomas al cabo de 2-3 h y que pueden conducir a una errónea clasificación de benignidad.
La fase intestinal o coleriforme es una grave gastroenteritis de aparición súbita, caracterizada por diarrea abundante, acompañada de náuseas, vómitos y dolor abdominal. La pérdida de líquidos y electrólitos es muy importante y provoca deshidratación, acidosis metabólica, oliguria e insuficiencia renal. La bioquímica hepática y la coagulación son normales. La segunda fase coincide con las 24-48 h postingesta y es de mejoría aparente al corregirse o cesar los trastornos hidroelectrolíticos aparecidos en la anterior etapa.
La fase de agresión visceral se inicia a partir de las 36-48 h de la ingesta con empeoramiento del estado general, subictericia y citólisis hepática y pancreática. La enfermedad puede progresar con episodios de hipoglucemia, prolongación del tiempo de protrombina, diátesis hemorrágica y, en los casos muy graves, evolución hacia una fase terminal con ictericia, encefalopatía hepática, coma y muerte a los 4-5 días de la ingesta. La diátesis hemorrágica se produce por fallo en la síntesis de los factores de coagulación, no por coagulopatía de consumo, excepto si hay necrosis hepática extensa, en cuyo caso se pueden liberar sustancias activadoras de una coagulación intravascular diseminada. Si se supera esta fase, hacia el quinto día se inicia el descenso de los valores enzimáticos hepáticos y la mejora de la actividad protrombínica, que se asociarían a una recuperación clínica progresiva y muy probablemente sin secuelas.
El tratamiento se basa en una actuación multidireccional, iniciada lo más tempranamente posible, incluso antes de obtener la confirmación analítica (presencia de amanitinas en orina) o la identificación de la especie por un micólogo experto. Por una parte, hay que revertir la deshidratación y

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la habitual hipopotasemia mediante el aporte hidroelectrolítico necesario; quizá deba compensarse la acidosis metabólica. Es aconsejable aportar vitamina K (fitomenadiona) por vía parenteral (cada 12 h) e iniciar controles periódicos del tiempo de protrombina y de la antitrombina III.

Para disminuir la absorción de toxinas y si el error fuese advertido de forma muy temprana, debería procederse al vaciado gástrico (preferiblemente con un emético). Seguidamente hay que colocar una sonda nasogástrica, o idealmente nasoduodenal, para aspiración continua, que se interrumpirá cada 3 h para administrar 25 g de carbón durante 24-36 h, que es el tiempo durante el cual puede persistir una activa recirculación enterohepática de amatoxinas; en ausencia de diarreas espontáneas se añade un purgante.

Para impedir la entrada de amanitinas en el hepatocito se utilizan la penicilina G sódica, en la dosis de 2 000 000 U cada 2 h y/o la silibinina, en la dosis de 20-25 mg/kg de peso y día, por vía i.v. Sin embargo, ni con estos fármacos ni con otros supuestos antídotos (ácido tióctico) se dispone de estudios controlados que hayan demostrado su eficacia. La dosis de penicilina debe ser reducida en caso de insuficiencia renal. Si se detecta afección hepatocelular, muchos autores proponen el uso de *N*-acetilcisteína como se hace en la intoxicación por paracetamol.

Para aumentar la eliminación de amanitinas, el método más simple y eficaz es la diuresis forzada neutra. Sigue siendo controvertida la utilidad de las técnicas de depuración extrarrenal en esta intoxicación (hemodiálisis o hemoperfusión), pero en cualquier caso sólo se indicarían en una fase muy precoz o como soporte general en caso de fracaso renal agudo. En intoxicaciones muy graves debe preverse la opción de un trasplante hepático y, en espera del mismo, estaría indicado aplicar un sistema adsorbente de toxinas endógenas (MARS, del inglés *molecular adsorbents recirculation system*).

Otras especies hepatotóxicas

La *Amanita verna* (oronja blanca, *cogomassa*) y la *Amanita virosa* (amanita maloliente, *farinera pudent*) tienen una toxicidad superponible a la *A. phalloides.* El tratamiento es similar.

La *Lepiota brunneoincarnata* también contiene amanitinas y debe tratarse como una intoxicación por *A. phalloides.* La *Lepiota helveola* (lepiota de carne rojiza, lepiota marrón) es una especie de pequeño tamaño y ha provocado casos mortales. Contiene amanitinas y la clínica y el tratamiento son superponibles a los de la intoxicación por *A. phalloides.* Con la *Lepiota fulvella* también se han descrito intoxicaciones; el cuadro clínico y el tratamiento son similares a los de *A. phalloides.*

INTOXICACIONES POR SETAS CON MANIFESTACIONES NO HEPATOTÓXICAS Y PERÍODO DE INCUBACIÓN LARGO

Gyromitra esculenta (bonetes, bolet de greix)

Puede confundirse con la *Morchella esculenta* (colmenilla, múrgula). La intoxicación se produce al ingerir estas setas crudas o mal cocidas o al consumir el primer líquido de su cocción. Después de un período de latencia de 6-8 h aparecen vómitos, dolores abdominales y diarrea, que persisten 1-3 días. En la fase de estado se puede observar una leve hepatitis citolítica, somnolencia, convulsiones y una discreta hemólisis.

El tratamiento consiste en la administración de carbón. Las convulsiones se producen por bloqueo neuronal del fosfato de piridoxal. Por esta razón, los enfermos que convulsionan deben recibir 25 mg/kg de vitamina B_6, además de un tratamiento con benzodiazepinas.

Cortinarius orellanus (cortinari metzinós)

La sintomatología se inicia muy tardíamente, no antes del tercer día después de la ingesta, con dolores abdominales, vómitos, artromialgias y lumbalgia. En la fase de estado se observa una nefropatía tubulointersticial que se acompaña, en ocasiones, de una citólisis hepática moderada. Puede generar, como secuela, una insuficiencia renal crónica. El tratamiento es sintomático.

Amanita proxima (farinera)

Produce manifestaciones digestivas tardías (8-14 h postingesta), afección hepática leve y necrosis tubular reversible en unas 3 semanas. No hay tratamiento específico.

Tricholoma equestre (groguet, verderol)

La sintomatología es tardía (1-3 días) en forma de mialgias, sudoración, náuseas, taquipnea, eritema cutáneo y, lo que es más característico, la rabdomiólisis. En Europa se han descrito fallecimientos en un contexto de insuficiencia cardíaca refractaria. No hay tratamiento específico.

Clitocybe amoenolens

Desde 1996 se describen en Europa intoxicaciones por esta especie, con manifestaciones en forma de parestesias y dolor intenso y edema eritematoso en los dedos (acromelalgia), que aparece a las 24 h de la ingesta. El tratamiento es sintomático.

Morchella sp. (colmenilla)

Aunque es una seta apreciada gastronómicamente, las recogidas en la orilla de arroyos y ríos o cerca de fresnos, y consumidas crudas, poco cocinadas o en gran cantidad, pueden dar lugar a un síndrome cerebeloso a las 10-12 h de la ingesta. También podría inducir hemólisis. Estos riesgos desaparecen durante el proceso de desecación. No hay tratamiento específico.

INTOXICACIÓN POR SETAS CON PERÍODO DE INCUBACIÓN CORTO

Síndrome micoatropínico o neurológico

Es un síndrome de predominio neurológico que simula un cuadro anticolinérgico, producido por diversas especies como la *Amanita muscaria* (matamoscas, *reig bord*) y la *Amanita pantherina* (pantera, *pixacà*), que contienen muscimol (agonista sobre los receptores GABA) y ácido iboténico (un derivado triptaminérgico). Entre 30 min y 3 h después de su ingesta aparecen náuseas, dolores abdominales, agitación, confusión, delirio, alucinaciones, midriasis y taquicardia. El cuadro cede espontáneamente en pocas horas. El tratamiento consiste en la administración muy precoz de carbón y sedación con benzodiazepinas en caso de agitación.

Síndrome muscarínico

Es un cuadro clínico de tipo colinérgico producido por diversas especies de *Clitocybe* e *Inocybe* que contienen muscarina. Entre 15 min y 2 h después de la ingesta aparecen dolores abdominales, vómitos, diarreas, miosis, sudoración, lagrimeo, rinorrea, sialorrea, broncoconstricción, broncorrea, bradicardia y vasodilatación periférica. Este cuadro cede espontáneamente en unas horas. El tratamiento se basa en el uso muy temprano del carbón y la administración de atropina.

Síndrome acetaldehídico

Aparece al consumir conjuntamente alcohol y diversas especies de los géneros *Coprinus* y *Lepiota*, que contienen una toxina que provoca, en forma similar al disulfiram, un bloqueo de la aldehídodeshidrogenasa. Tras haber consumido estas setas, incluso 1-2 días antes, a los 30-60 min de cada toma de alcohol aparece una vasodilatación periférica intensa, predominante en la cara y el cuello, con hipotensión, taquicardia, cefalea, vértigos, sudoración y vómitos. El cuadro clínico cede espontáneamente en 2-4 h. El tratamiento es sintomático. Debe proscribirse la ingesta de bebidas alcohólicas durante 2 días.

Síndrome hemolítico-urémico

La ingesta de *Paxillus involutus* (orri) induce un síndrome gastrointestinal con período de incubación corto, que puede seguirse de un síndrome hemolítico-urémico desencadenados por un antígeno proteico

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

(involutina) contenido en la seta. Se han descrito casos mortales. El tratamiento inicial consiste en la administración precoz de carbón y medidas sintomáticas. Se ha propuesto también el uso de corticoides y el recambio plasmático.

Síndrome gastrointestinal puro

Puede ser producido por múltiples especies (*Entoloma, Lactarius, Tricholoma,* etc.) que contienen sustancias irritantes para el tubo digestivo y, afortunadamente, es el motivo más frecuente de consulta a urgencias tras la ingesta de setas. De 30 min a 3 h después de la ingesta aparecen dolores abdominales, vómitos y diarreas; en la mayoría de los casos, el cuadro cede espontáneamente a las 12-48 h. Algunos pacientes pueden desarrollar signos leves de hepatotoxicidad. El tratamiento se basa en la administración de carbón y la compensación de las pérdidas hidroelectrolíticas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Graeme KA. Mycetism: a review of the recent literature. J Med Toxicol 2014; 10:173-89.

Martínez-Monseny A, Martínez-Sánchez L, Margarit-Soler A, Trench-Sainz de la Maza V, Luaces-Cubells C. Tóxicos vegetales: un problema aún vigente. An Pediatr (Barc) 2015;82:347-53.

Plenert B, Prasa D, Hentschel H, Deters M. Plant exposures reported to the Poisons Information Centre Erfurt from 2001-2010. Planta Med 2012; 78:401-8.

Pronczuk J, Laborde A, Fernández S. Plantas silvestres y de cultivo. Manejo y prevención. Intoxicaciones accidentales. Consumo inapropiado. Montevideo: Universidad de la República; 2007.

Ward J, Kapadia K, Brush E, Salhanick SD. Amatoxin poisoning: case reports and review of current therapies. J Emerg Med 2013;44:116-21.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INTOXICACIONES POR PICADURA, MORDEDURA O CONTACTO CON ANIMALES VENENOSOS

Capítulo 319

C. Martín Sierra | S. Nogué Xarau

INTRODUCCIÓN

Muchos son los animales capaces de producir lesiones tóxicas al hombre, ya sea por picadura, mordedura o contacto. Los artrópodos son los invertebrados más numerosos y pueden ocasionar lesiones tóxicas y ser vectores transmisores de enfermedades. Entre los vertebrados encontramos aves (*Pitohui* e *Ifrita kowaldi* en los bosques de Papúa-Nueva Guinea), mamíferos (ornitorrinco en Australia y musarañas en América), anfibios (salamandras, tritones, sapos y ranas tropicales), reptiles (lagartos venenosos, serpientes) y peces, que pueden ocasionar envenenamientos en el hombre.

ANIMALES TERRESTRES

C. Martín Sierra

■ ARTRÓPODOS

Himenópteros

Los de mayor interés son las abejas, abejorros, avispas, avispones y hormigas picadoras (típicas del continente americano, Asia y Australia). El veneno que inyectan contiene histamina, serotonina, hialuronidasa, fosfolipasa A y proteasas, que provocan una reacción local iniciada tras un pinchazo doloroso, con quemazón, picor, eritema y posterior desarrollo de una pápula. Aunque una sola picadura no suele ocasionar mayores problemas, en algunas personas puede presentarse una reacción de hipersensibilidad inmediata, con gran edema, broncoespasmo, edema de glotis o *shock* anafiláctico que puede causar la muerte. También se pueden ocasionar reacciones de hipersensibilidad tardía (tipo enfermedad del suero). Cuando se sospeche esta hipersensibilidad, debe hacerse una prueba inmunológica sérica (RAST) o intradérmica y, en caso de positividad, proceder a una desensibilización progresiva. En apicultores con picaduras repetidas se ha descrito una artritis recurrente, no infecciosa, de pequeñas articulaciones de las manos. La mayor gravedad se prevé en picaduras bucofaríngeas o múltiples (200-400).

El tratamiento de las reacciones locales leves será la retirada, si es el caso, del aguijón, la limpieza, desinfección, crioterapia, aplicación de lociones tópicas con calamina o mentol, corticoides tópicos baja de potencia (tipo fluocortina o clobetasona) y analgésicos/antiinflamatorios orales. No se recomienda el empleo de antihistamínicos tópicos. Las reacciones locales graves o sistémicas precisan antihistamínicos (tipo dexclorfeniramina o ebastina) y corticoides (prednisona o metilprednisolona) orales o por vía parenteral. Los antihistamínicos se excretan por leche materna y se deben evitar durante la gestación. En los casos de marcada hipersensibilidad, los pacientes deberían estar familiarizados con la autoadministración de adrenalina inyectable por vía subcutánea o intramuscular (viales preparados y protegidos con envases especiales).

Dípteros

Los más importantes son los mosquitos y tábanos, que inyectan un fluido irritante que produce una reacción local en forma de pápula dolorosa y pruriginosa. Ocasionalmente actúan como vectores de enfermedades. La reacción local es habitualmente leve y se trata como en el caso anterior.

Sifonópteros

La infestación por pulgas puede dar lugar a dos tipos de cuadros. Por un lado, una reacción local (pulicosis) caracterizada por una o varias pápulas eritematosas y pruriginosas con una petequia central y, por otro, un cuadro generalizado (prurigo estrófulo) en sujetos hipersensibles. La *Tunga penetrans* o pulga de la arena o nigua (en Sudamérica) provoca lesiones papulares dolorosas o abscesos (tungiasis), pero no inoculan sustancias tóxicas. Los abscesos se resuelven con su extracción y el tratamiento de la infección. También pueden ser vectores de transmisión de enfermedades.

Arácnidos

Garrapata

Es más temible por las enfermedades que puede transmitir (fiebre Q por *Coxiella burnettii;* fiebre botonosa por *Rickettsia conorii;* enfermedad de Lyme por *Borrelia burgdorferi*) que por su fijación a la piel, en la que produce un edema eritematoso durante 3-4 días que puede evolucionar hacia una escara necrótica con adenopatías regionales. Puede formarse un granuloma si no se extrae correctamente el hipostoma. Se ha descrito también una neuropatía periférica tóxica.

Para la extracción se la envuelve en vaselina, laca de uñas o aceite y, con cuidado, se tracciona perpendicularmente de ella con unas pinzas. Después, se desinfecta la piel con povidona yodada. Si la garrapata lleva

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

varios días clavada (3 o más) y la zona tiene un alto índice de transmisión de enfermedades, se recomienda la toma de doxiciclina oral.

Arañas

Latrodectus

En este género se incluyen *L. mactans* y la subespecie *L. m. tredecimguttatus* (viuda negra), que es la que se encuentra en España. La picadura, frecuente en los campos de cultivo, produce un eritema urticariforme muy doloroso, con edema local que puede evolucionar hacia la escara necrótica con adenopatías regionales y un cuadro de envenenamiento neurotóxico con calambres, espasmos musculares, salivación, sudoración, convulsiones y priapismo. Se han utilizado diversas medidas para combatir los espasmos musculares (morfina, gluconato cálcico, diazepam). No hay que olvidar la desinfección local, la profilaxis antitetánica si procede y una terapéutica sintomática.

Loxosceles

La más importante es la *L. rufescens* (araña parda o violín). Su picadura produce un edema progresivo y, en el centro, una pápula dolorosa y pruriginosa, rodeada ocasionalmente por un halo azulado, que suele evolucionar hacia la escara necrótica (fig. 319-1). Excepcionalmente puede acompañarse de náuseas, vómitos, hipertermia, artromialgias, síndrome compartimental, convulsiones, hemólisis, CID e insuficiencia renal. El tratamiento es sintomático y ha de valorarse el uso de dapsona.

Licósidos

Su principal representante es la tarántula. Produce un cuadro clínico leve con edema, eritema, linfangitis y pequeñas necrosis. El tratamiento es sintomático.

Escorpiones

Las picaduras más frecuentes en España son las producidas por la especie *Buthus occitanus.* El cuadro clínico local es secundario a la acción de la serotonina y sustancias citotóxicas y se traduce por dolor intenso, edema y eritema local. Puede haber efectos sistémicos en forma de sialorrea, nerviosismo, epífora, diarrea, sudoración, broncorrea, trastornos de la conducción cardíaca y alteración de la presión arterial. El tratamiento se basa en la desinfección local y la terapéutica sintomática, que incluirá la infiltración subcutánea con anestésico local si el dolor es intenso. También podría precisarse atropina, alfa o betabloqueantes (salvo contraindicación), anticonvulsivantes y gluconato cálcico. El suero antiescorpión no se recomienda para la picadura de las especies ibéricas. Es característico el agravamiento de la situación después de una eventual mejoría y por ello el paciente debe ser observado hasta 12 h después de haber desaparecido los síntomas.

Figura 319-1 Probable picadura de una *Loxosceles rufescens* en una mujer joven. En la flexura del codo se observa una escara necrótica con gran edema perilesional. (Imagen por cortesía del Dr. Santiago Nogué.)

REPTILES

Serpientes

Las especies de serpientes que se encuentran en la Península Ibérica son trece, diez de las cuales pertenecen a la familia *Colubridae* y tres a la *Viperidae.* Las mordeduras se producen fundamentalmente entre los meses de marzo y octubre.

Víboras

Se caracterizan por presentar cabeza triangular, pupilas verticales, cientos de pequeñas escamas en la cabeza, cuerpo grueso, corto y cubierto por escamas carenadas y con una cola corta muy diferenciada del cuerpo. Tienen dentición solenoglifa, especializada para la inoculación de veneno, el cual tiene actividad hemotóxica, citotóxica y neurotóxica. En la Península Ibérica se encuentran tres tipos de víbora: la víbora áspid (subespecies *V. aspis aspis* y *V. aspis zinnekeri*), que se distribuye por los Pirineos, el Prepirineo, Montseny y la zona oriental de la cordillera Cantábrica y que posee el veneno más activo y con capacidad neurotóxica. La víbora de Seoane (subespecies *V. seoanei seoanei* y *V. s. cantabrica*) se encuentra en Galicia y en la cornisa cantábrica. Finalmente, la víbora hocicuda (subespecies *V. latastei latastei* y *V. l. gaditana*) se distribuye por toda la Península Ibérica, excepto el norte. Puede adoptar hábito arborícola, por lo que causaría mordeduras en la cara y el cuello.

Cuadro clínico

Las manifestaciones se clasifican en cuatro grados de envenenamiento, que podrían ser consecutivos a lo largo de las 12-24 h que siguen a la mordedura (tabla 319-1 y figs. 319-2 y 319-3).

Tratamiento

Existe un consenso entre diferentes organismos y países respecto a una serie de medidas que se deben evitar en el tratamiento de estas lesiones. No se deben realizar torniquetes, ni cortes con succión posterior, ni cauterizaciones ni aplicar electricidad o practicar amputaciones locales. Tampoco se recomienda la aplicación de ungüentos caseros a base de plantas, pólvora, whisky o infusiones de insectos. No son medidas eficaces, suponen una pérdida de tiempo y un mayor riesgo de difusión del veneno.

En el lugar del accidente se puede limpiar la herida con agua y jabón, retirando joyas, *piercings* o relojes que pudiesen hacer efecto torniquete si progresa el edema. Elevar la extremidad, no administrar bebidas energizantes o alcohol, evitar grandes esfuerzos, avisar al 112 para proceder a un rescate si fuese preciso y recoger datos del lugar del accidente, así como los rasgos del animal si se ha podido ver.

En el primer centro médico se procederá a la desinfección local mediante agentes que no tiñan la piel y enmascaren los signos de evolución del envenenamiento, control del grado de envenenamiento, analgesia, revisión de la profilaxis antitetánica, administración de ansiolíticos si es preciso, vendaje levemente compresivo siguiendo las directrices clásicas, elevación de la extremidad, crioterapia no directa y se procederá a organizar el traslado a un hospital próximo que disponga de antídoto en previsión de una mala evolución del envenenamiento. Se evitará el empleo de heparinas de bajo peso molecular, antibióticos y ácido acetilsalicílico. Ya en el hospital de destino se realizará una exploración física completa, toma de constantes y pruebas complementarias (ECG, hemograma, hemostasia, bioquímica con creatincinasa, función renal y hepática y estudio de orina). Asimismo, se mantendrá un control riguroso de la progresión del cuadro tóxico. El tratamiento dependerá del grado de envenenamiento y queda recogido en la tabla 319-1.

Culebras

Se caracterizan por tener una cabeza redondeada, cubierta por escamas grandes y lisas y la pupila redonda. El cuerpo es largo y esbelto y no se diferencia claramente de la cola. La dentición que presentan puede ser aglifa, sin colmillos ni veneno y típica de las ocho especies no venenosas, u opistoglifa, con dos dientes situados en posición posterior en la boca, por lo que es muy difícil que inoculen veneno. El veneno es neurotóxico y produce parestesias e hipoestesia en la extremidad afecta, un edema relativamente poco doloroso y, sólo en casos graves, ptosis palpebral, disfagia y disnea. El tratamiento de estos casos será similar al de las víboras.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 319-1 Grados de envenenamiento por serpiente, cuadro clínico y tratamiento

GRADO	CUADRO CLÍNICO	TRATAMIENTO
0 (sin envenenamiento)	Sólo se encuentran la marca de los colmillos y/o de los dientes y un mínimo dolor local. Probable mordedura de una culebra o de una víbora que no ha inoculado veneno (se denomina *mordedura seca*).	Limpieza y desinfección de la herida, vendaje no compresivo, crioterapia no directa, elevación de la extremidad, profilaxis antitetánica si procede, inicio de pauta antibiótica y analgésica, y reposo. Se mantendrá la observación durante un mínimo de 6 h, sin ser necesario el ingreso. Al alta, se indicará al paciente que debe volver ante cualquier cambio o empeoramiento.
I (envenenamiento leve)	Se aprecian las marcas de la mordedura, dolor intenso, edema local moderado que puede progresar formando ampollas, pero no hay sintomatología sistémica.	A las medidas anteriores se añade el reposo en cama, dieta absoluta y sueroterapia de mantenimiento en una extremidad diferente a la de la mordedura. Observación hospitalaria durante un mínimo de 24 h para el control de la evolución del envenenamiento y de la posible aparición de alteraciones hematológicas y neurológicas, por lo que la exploración deberá repetirse periódicamente.
II (envenenamiento moderado)	A las manifestaciones anteriores se añaden edema progresivo, equimosis, linfangitis, adenopatías o manifestaciones sistémicas en forma de moderada hipotensión arterial, náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, mareos, malestar general o alteraciones hematológicas (leucocitosis, hipofibrinogenemia y microangiopatía trombótica, trombocitopenia y anemia hemolítica). Clínica neurológica (con independencia de las manifestaciones locales o sistémicas): ptosis palpebral, déficit de acomodación, oftalmoplejía, diplopía, disartria, disfagia, parálisis del orbicular de labios, letargo, vértigo o paresias.	El paciente ha de ingresar en el hospital. Realizar controles analíticos seriados. Valoración periódica de la progresión local o sistémica (complicaciones neurológicas o hematológicas) del envenenamiento. Mantener o iniciar las medidas del grado I, así como el tratamiento sintomático que precise. Está indicado el suero antiofídico y aplicado lo más tempranamente posible. En Europa el más disponible es el Viperfav: diluir un vial de 4 ml en 100 ml de suero salino al 0,9% y administrar i.v. en 1 h. Uso precoz en embarazadas y en presencia de un síndrome compartimental. La dosis en niños es igual a la de los adultos.
III (envenenamiento grave)	Además de las lesiones de grado II, el edema regional llega a desbordar la extremidad, el dolor es intenso y las manifestaciones sistémicas, graves: rabdomiólisis, CID, diátesis hemorrágica, insuficiencia renal aguda, insuficiencia respiratoria, *shock*, hemólisis. Clínica neurológica que compromete funciones vitales o aparición de un síndrome de Guillain-Barré-*like*.	El paciente ha de ingresar en la UCI. Mantener o iniciar las medidas del grado II. Según la evolución, puede indicarse una segunda dosis de suero antiofídico en las primeras 24-48 h. Podría estar indicado el tratamiento quirúrgico para desbridamiento de las necrosis en la zona perilesional y fasciotomías en caso de síndrome compartimental.

Figura 319-2 Mordedura de una víbora en un varón de 48 años mientras trabajaba en el campo en la región valenciana. Marcados signos inflamatorios en la mano izquierda con área esfacelada en el dedo índice y manifestaciones sistémicas (envenenamiento de grado III). (Imagen por cortesía del Dr. Benjamín Climent.)

Las dos especies venenosas de la Península Ibérica son, por un lado, la *Malpolon monspessulanus,* o culebra bastarda o de Montpellier. Es la serpiente de mayor tamaño y la más agresiva que puede encontrarse en toda la Península. Y, por otro, la *Macroprotodon cucullatus,* o culebra de cogulla o de capucha. Se puede encontrar en Baleares y en la mitad sur de la Península Ibérica.

Pitones y boas

Se trata de especies exóticas no tóxicas que algunas personas conservan en sus domicilios tras su adquisición en tiendas especializadas o provenientes del comercio ilegal (como otras especies exóticas venenosas). En las lesiones, muy dolorosas, es fácil encontrar piezas dentales del animal, que se deben retirar. El tratamiento será igual a los envenenamientos de grado 0 de las especies ibéricas, ya que no son especies venenosas.

Otras serpientes exóticas

Elápidos (como las corales y coralillos del continente americano, mambas y cobras del africano, búngaros en el asiático y taipanes, serpientes tigre o víboras de la muerte de Oceanía), hidrófinos o serpientes marinas de las aguas tropicales y subtropicales de los océanos Pacífico e Índico, o crótalos y víboras americanas son especies exóticas muy venenosas que pueden inducir graves lesiones locales, una rápida coagulopatía y afectación neurológica, que puede conducir a la muerte, aunque afortunadamente casi un tercio de estas mordeduras son «secas».
El tratamiento de estas mordeduras es una emergencia y precisa el control del paciente en unidades de vigilancia intensiva por la extremada gravedad de los envenenamientos y la necesidad de antídotos específicos y heterólogos.

Lagartos venenosos

Los más importantes son el lagarto de gila *(Heloderma suspectum)* y el de cuentas *(Heloderma horridum),* ambos originarios de los desiertos de Sonora y Arizona. Su veneno tiene una acción cito- y neurotóxica y las lesiones se acompañan de una reacción local importante, síntomas digestivos y taquicardia, pudiendo producir en casos extremos la muerte.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

A B C

Figura 319-3 Mordedura por *Vipera* en las estribaciones del Montseny (Barcelona). **A.** Se observan un edema turgente en la mano izquierda y la herida en la base del dedo índice a las 6 h de la mordedura (envenenamiento de grado I). Se asoció una plaquetopenia (21×10^9/L) con descenso del Quick (37%), que modificó la clasificación del envenenamiento a grado II/III y se indicó el uso del suero antiofídico. **B.** Extremidad superior a las 24 h de la mordedura. Marcada equimosis por el gran aumento de permeabilidad capilar, que desborda la extremidad (envenenamiento confirmado de grado II/III). **C.** Evolución favorable a los 10 días de la mordedura. (Imagen por cortesía del Dr. Santiago Nogué.)

El tratamiento de la lesión local es similar al de otras heridas sucias, con la peculiaridad de buscar restos dentales con lupa o radiografía. Es importante la observación del paciente para el control de la evolución de los síntomas. No se dispone de antídoto específico.

ANIMALES MARINOS

S. Nogué Xarau

PECES VENENOSOS

Los escorpénidos (cabracho, escórpora, rascacio) y traquínidos (pez araña, pez víbora, pez escorpión) son peces muy apreciados gastronómicamente, pero que pueden provocar lesiones en bañistas, buceadores, pescadores, pescaderos y cocineros.

Estos animales están dotados de unas aletas con radios espinosos y conectados a una glándula venenosa. Al sentirse atacados, en un rápido movimiento clavan la espina e inoculan su veneno a través de ella, produciendo una lesión muy dolorosa con moderado edema, impotencia funcional y, excepcionalmente, manifestaciones generales, como náuseas, vómitos, agitación y lipotimia. Se ha descrito la posibilidad de una reacción anafiláctica mortal. La lesión suele curar en pocos días, pero algunos pacientes desarrollan una notoria lesión inflamatoria que no se resuelve hasta pasadas 6-8 semanas.

El tratamiento consiste en la temprana aplicación local de calor (aproximar la punta de un cigarrillo o bañar la extremidad a unos 50 °C durante 15 min), desinfección de la piel, extracción de la espina si procede, analgesia, infiltración anestésica local si el dolor es muy intenso y revisión de la inmunidad antitetánica.

MEDUSAS

En sus largos filamentos disponen de miles de aparatos venenosos dotados de pequeños arpones (cnidocitos), que al contacto con la piel humana se disparan y penetran en ella, provocando una reacción urticariforme característicamente lineal y que puede persistir durante varios días o semanas. En algunos pacientes, las lesiones cutáneas y los síntomas pueden persistir durante meses.

El tratamiento consiste en extraer con cuidado los restos de los filamentos con unas pinzas o practicando un rascado con el borde de una tarjeta, lavar con agua de mar y aplicar una bolsa de hielo sobre la piel durante 15 min. Para algunas especies puede ser útil aplicar vinagre diluido. No se recomienda aplicar amoníaco ni orinar sobre la lesión, que tampoco debe ser frotada con arena ni toallas ni lavada con agua del grifo. La gravedad será mayor si se produce contacto con mucosas (bucal o nasal). Sintomáticamente pueden utilizarse antihistamínicos y analgésicos.

En los mares australianos habita una pequeña cubomedusa *(Carukia barnesi)* que es altamente venenosa. La descarga de sus cnidocitos provoca hipertensión arterial que puede asociarse a una hemorragia cerebral; también puede provocar parálisis, cefaleas, náuseas, inquietud, sudoración, vómitos, contracturas y sensación de muerte inminente. Este conjunto de síntomas es llamado *síndrome Irukandji.* El dolor es intenso y requiere opiáceos, y los pacientes deben permanecer en observación durante horas.

En algunas áreas del Mediterráneo, Atlántico, Pacífico e Índico, la medusa más temida es la carabela portuguesa *(Physalia physalis).* El tratamiento es similar al ya descrito para la mayoría de las medusas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Amate JM, Conde P. Intoxicaciones por mordeduras de ofidios venenosos. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III; 2012. Disponible en: http://www.isciii.es (Acceso el 25 de mayo de 2015.)

Balhara KS, Stolbach A. Marine envenomations. Emerg Med Clin North Am 2014;32:223-43.

Delasotta LA, Orozco F, Ong A, Sheikh E. Surgical treatment of a brown recluse spider bite: a case study and literature review. J Foot Ankle Surg 2014;53:320-3.

Juckett G. Arthropod bites. Am Fam Physician 2013;88:841-7.

Martín C, Nogué S. Novedades en el envenenamiento por mordedura de víbora. Med Clin (Barc) 2015;144:132-6.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

OTROS PROCESOS ASOCIADOS A LA EXPOSICIÓN AMBIENTAL DE PRODUCTOS QUÍMICOS

Capítulo 320

S. Nogué Xarau

La presencia en el medio ambiente de productos químicos es, por un lado, inevitable y, por otro, el potencial origen de trastornos para la salud en función de diversos factores como la concentración del tóxico, el tiempo de exposición y la idiosincrasia de cada individuo. La exposición a una elevada concentración de algunos agentes puede causar intoxicaciones agudas graves, incluso mortales y con carácter epidémico, algunas de las cuales son tratadas en el capítulo 315, Intoxicación por productos domésticos (p. ej., monóxido de carbono), en el capítulo 316, Intoxicación por productos agrícolas (p. ej., insecticidas organofosforados) o en el capítulo 317, Intoxicación por

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 320-1 Criterios diagnósticos de la sensibilidad química múltiple

Los síntomas se reproducen al repetir la exposición al producto químico
El proceso es crónico (dura > 6 meses)
Niveles bajos de exposición a un producto químico, inferiores a los que antes se toleraban o a los que son tolerados por la población general, inducen manifestaciones clínicas
Los síntomas mejoran o desaparecen al cesar la exposición al agente desencadenante
Los síntomas aparecen frente a múltiples productos que no tienen relación química entre ellos
Los síntomas implican a más de un órgano o sistema

productos industriales (p. ej., cianuro). Pero en ocasiones las concentraciones ambientales de productos químicos son sólo intoleradas por una pequeña parte de la población, como ocurre con el síndrome del edificio enfermo (v. cap. 329, Trastornos relacionados con actividades propias de la sociedad actual) o la sensibilidad química múltiple (SQM).

SENSIBILIDAD QUÍMICA MÚLTIPLE

La intolerancia ambiental idiopática, o SQM, es un síndrome adquirido y caracterizado por la pérdida progresiva de tolerancia a la presencia en el medio ambiente de agentes químicos diversos como productos de limpieza doméstica, perfumes, ambientadores o hidrocarburos. Los criterios diagnósticos de SQM se muestran en el cuadro 320-1.

El desencadenante de este síndrome puede ser la exposición única o reiterada a uno o varios productos tóxicos (insecticidas, disolventes, irritantes u otros agentes), pero no siempre se constata este antecedente. Su mecanismo patogénico es mal conocido; se han sugerido mecanismos de disfunción inmunológica, colinérgica y somatoforme, entre otros.

En los pacientes con SQM, los síntomas se van instaurando de forma lenta y progresiva y el diagnóstico suele tardar meses o años en realizarse. Las manifestaciones clínicas se caracterizan por la súbita aparición de síntomas sistémicos (cefalea, náuseas, inestabilidad, mal estado general y otros) ante la exposición a productos químicos en dosis bajas y que previamente eran bien tolerados, como humos procedentes de los tubos de escape de los coches, lejía, colonia, pintura o disolvente. Muchos pacientes presentan disnea al inhalar estos productos, si bien estas intolerancias no corresponden a un síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas (RADS). Las pruebas funcionales respiratorias en personas con SQM son normales y el test de la metacolina, negativo, a menos que haya otra patología respiratoria concomitante. En algunos de estos pacientes aparecen también intolerancias a alimentos o medicamentos, cafeína o bebidas alcohólicas, pero estas intolerancias no son de tipo alérgico, y cuando se realizan test cutáneos o se investigan IgE específicas en pacientes con SQM se obtienen resultados normales. La SQM puede ser un síndrome aislado, aunque en muchos casos se solapa con otros, en particular la fatiga crónica y la fibromialgia, que se agrupan como síndromes de sensibilización central. El predominio femenino (más del 90% de los casos) está presente en casi todas las series descritas.

Ante la falta de marcadores específicos validados para el diagnóstico de SQM, se ha desarrollado un cuestionario de autoevaluación (*Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory* [QEESI]) que mide las intolerancias ambientales y no ambientales, las exposiciones encubiertas, la intensidad de los síntomas y el impacto de la SQM sobre la vida diaria, y que es considerado como un instrumento fiable, sensible y específico para medir las cinco dimensiones de la SQM; en la práctica se utiliza como un índice de gravedad. La SQM carece en la actualidad de tratamiento específico. Sólo se recomienda evitar nuevas exposiciones a los productos que el paciente intolera, soporte sintomático y tratamiento para las comorbilidades asociadas. Con el paso del tiempo, la mayoría de los pacientes se estabilizan, aunque siguen sintomáticos. Aunque la SQM no comporta un riesgo vital, reduce significativamente la calidad de vida de los pacientes. Hoy en día, la SQM no está reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) como una enfermedad orgánica causada por exposición a agentes químicos. Tampoco la Asociación Médica Norteamericana o la Academia Americana de Alergias e Inmunología la han reconocido, pero en septiembre de 2014 el Ministerio de Sanidad de España codificó a la SQM en su versión de la CIE dentro del grupo de «alergias no específicas» (código 995.3).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Barnig C, De Blay F. Pathophysiology of multiple chemical sensitivity. Rev Mal Respir 2013;30:446-50.

De Luca C, Raskovic D, Pacifico V, Thai JC, Korkina L. The search for reliable biomarkers of disease in multiple chemical sensitivity and other environmental intolerances. Int J Environ Res Public Health 2011;8:2770-97.

Genuis SJ. Chemical sensitivity: pathophysiology or pathopsychology? Clin Ther 2013;35:572-7.

Mena G, Sequera VG, Nogué-Xarau S, Ríos J, Bertran MJ, Trilla A. Traducción y adaptación transcultural del cuestionario Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory a la población española. Med Clin (Barc) 2013;140:302-4.

Nogué-Xarau S, Dueñas-Laita A, Ferrer-Dufol A, Fernández-Solà J. Grupo de Trabajo de Sensibilidad Química Múltiple. Sensibilidad química múltiple. Med Clin (Barc) 2011;136:683-7.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Brooks DE, Levine M, O'Connor AD, French RN, Curry SC. Toxicology in the ICU: Part: 2: specific toxins. Chest 2011;140:1072-85.

Felices F. Toxiconet. Disponible en: www.fetoc.es (Acceso el 31 de mayo de 2015.)

Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. New York: McGraw Hill Education; 2015.

Iglesias ML, Echarte JL, Calpe J, Mariñosa M, Lloret J. Intoxicaciones por drogas de abuso. Disponible en: http://www.fetoc.es/asistencia/asistencia.html (Acceso el 20 de mayo de 2015.)

Levine M, Brooks DE, Truitt CA, Wolk BJ, Boyer EW, Ruha AM. Toxicology in the ICU: Part 1: general overview and approach to treatment. Chest 2011;140:795-806.

Levine M, Ruha AM, Graeme K, Brooks DE, Canning J, Curry SC. Toxicology in the ICU: part 3: natural toxins. Chest 2011;140:1357-70.

Morán I, Baldira J, Marruecos L, Nogué S. Toxicología clínica. Disponible en: www.fetoc.es (Acceso el 31 de mayo de 2015.)

Nogué S. Intoxicaciones agudas. Bases para el tratamiento en un servicio de urgencias. Disponible en: www.fetoc.es (Acceso el 31 de mayo de 2015.)

Nogué S, Puiguriguer J, Amigó M. Indicadores de calidad para la asistencia urgente de pacientes con intoxicaciones agudas (Calitox-2006). Rev Calidad Asistencial 2008;23:173-91.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INTRODUCCIÓN

Capítulo 321

A. Carreres Molas

El funcionamiento del organismo humano puede verse afectado por la acción de distintos factores externos, con capacidad nociva para el hombre: agentes *biológicos,* agentes *químicos* y agentes *físicos* (factores y condiciones físicas que integran el clima, la atmósfera y el ambiente que nos rodea).

En este capítulo se tratan las enfermedades y trastornos causados por los agentes físicos y los problemas de salud relacionados con algunas actividades propias de la sociedad actual.

Desde hace mucho tiempo se conoce la influencia del clima y de los factores meteorológicos en las funciones del hombre y en sus enfermedades. El organismo humano, en general, se adapta a las variaciones ambientales de la temperatura para mantener su homeostasis. Cuando el funcionamiento de los mecanismos de adaptación no es correcto, o los cambios térmicos son lo suficientemente importantes como para sobrepasarlos, pueden aparecer trastornos locales o generales. Estos hechos adquieren especial interés ante el fenómeno del cambio climático. En las últimas décadas, los trastornos causados por la contaminación ambiental han adquirido cierta relevancia. Actualmente parece bien demostrado que la alteración del medio, cuando supera ciertos límites, puede aumentar la morbimortalidad causada por algunas enfermedades.

De forma continua todos los seres vivos, incluido el hombre, reciben radiaciones que pueden ser inocuas o, por el contrario, nocivas. Las lesiones por radiación pueden causar daños somáticos o genéticos, indistinguibles de los producidos por otros agentes lesivos.

Las lesiones por electricidad se han hecho progresivamente más frecuentes. La mayor parte de las exposiciones suelen ser accidentales y potencialmente evitables con la adopción de medidas adecuadas de prevención.

En los últimos tiempos se han descrito nuevos problemas de salud relacionados con la actividad laboral. También ciertas prácticas deportivas de nueva aparición, como son los deportes «de aventura», implican mayores riesgos y provocan fundamentalmente traumatismos, lesiones por hipotermia, alteraciones por el cambio de presión barométrica en las actividades subacuáticas, ahogamientos y lesiones por sumersión.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRASTORNOS CAUSADOS POR LA CONTAMINACIÓN AMBIENTAL

Capítulo 322

E. Davant Llauradó | M.ª J. Rego Castro

CONCEPTO

La *contaminación* es la introducción en un medio cualquiera de una sustancia o forma de energía con potencial para provocar daños, irreversibles o no, en el medio inicial. Se denomina *contaminación ambiental* a la presencia en el ambiente de cualquier agente (físico, químico o biológico) o combinación de varios, en lugares, formas y concentraciones tales que sean o puedan ser nocivos, de forma directa o indirecta (afectando a vegetales o animales), para la salud. A continuación se revisarán las principales formas de contaminación.

CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA

La industria, el transporte motorizado, la generación de energía y la agricultura son las principales causas de emisión de contaminantes atmosféricos. El tráfico rodado es el factor más determinante del deterioro de la calidad del aire en ambientes urbanos.

FUENTES CONTAMINANTES Y CONTAMINANTES ATMOSFÉRICOS

Las fuentes contaminantes del aire son diversas; centrales eléctricas, complejos industriales, calefacciones domésticas, transportes (automóviles, aviones, barcos) y biológicas (polen, microorganismos, componentes orgánicos volátiles).

La calidad del aire que nos rodea viene determinada, principalmente, por la distribución geográfica de las fuentes de emisión de contaminantes y las cantidades de contaminantes emitidos. Los procesos físico-químicos que se producen en la atmósfera, la meteorología y la orografía condicionan los procesos de dispersión y transporte de los contaminantes. Dentro de esta dinámica atmosférica, los aportes de contaminantes son producidos por emisiones que proceden de fuentes naturales (erupciones volcánicas, actividades sísmicas, geotérmicas, incendios, fuertes vientos) o bien desde fuentes antropogénicas (aquellas derivadas de las actividades humanas).

Los contaminantes los clasificamos en primarios, como óxido de azufre (SO_2), óxido de nitrógeno (NO_2), aerosoles, hidrocarburos, compuestos orgánicos volátiles, arsénico y sus derivados, y secundarios, los que se forman en la atmósfera mediante reacciones químicas de otros contaminantes que proceden mayormente de fuentes antropogénicas; como ozono (O_3; S_3), sulfatos, nitratos, aldehídos y radicales libres. Atendiendo a su estructura, los contaminantes también se clasifican en partículas y gases. Las partículas en suspensión *(PM_{10})* de diámetro inferior a 10 μm suelen tener un importante componente natural, y la composición de las partículas de diámetro inferior a 2,5 μm *($PM_{2,5}$)* es más tóxica, ya que su origen es antropogénico; principalmente proceden de las emisiones de los vehículos. Los gases contaminantes son los *compuestos de azufre,* relacionados con la combustión del gasóleo en los vehículos y la producción de energía y carbón en las centrales térmicas; los *compuestos de nitrógeno,* cuya principal fuente de emisión proviene de la combustión para el transporte, la producción de energía y la calefacción; los *óxidos de carbono,* como el monóxido de carbono (CO) y el dióxido de carbono (CO_2). La principal fuente de emisión de CO son los humos procedentes de los vehículos a motor y, por otro lado, el CO_2, que es uno de los principales contaminantes responsables del efecto invernadero.

El *ozono* es uno de los principales contaminantes secundarios, también llamado *ozono troposférico* y se refiere al ozono existente en la baja atmósfera (0-20 km), o troposfera, para distinguirlo del que existe en la alta atmósfera (20-40 km), o estratosfera. El ozono forma parte de la contaminación fotoquímica o *smog* fotoquímico.

Las últimas aportaciones de la *European Environment Agency* refieren que se han reducido las emisiones de diversas fuentes contaminantes, principalmente las de SO_2, CO, benceno y plomo. Sin embargo, más del 90% de los europeos todavía soportan concentraciones de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ozono y partículas finas ($PM_{2,5}$) por encima de los valores guía de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

EFECTOS QUE LA CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA PRODUCE SOBRE LA SALUD

Los efectos van desde síntomas menores hasta la muerte por agravamiento de enfermedades respiratorias o cardiovasculares. En relación con los niveles de ozono y las partículas finas, se ha observado, en lo referente al asma, un aumento de la sintomatología respiratoria, fundamentalmente tos y expectoración, un aumento de los ingresos hospitalarios y un deterioro de la función pulmonar en niños asmáticos. También se ha referido un aumento de los ingresos hospitalarios y una reducción de la función pulmonar en enfermos afectados por enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Hay una mayor frecuencia de exacerbaciones de la bronquitis crónica en períodos de gran contaminación por SO_2 y partículas en suspensión.

Como causas ambientales del asma y factores de riesgo en la EPOC se conoce la relación con las condiciones climáticas, que favorecen la concentración de contaminantes y antígenos atmosféricos, circunstancias que se suelen dar en zonas urbanas industrializadas o densamente pobladas y se asocian a áreas estancadas. Respecto al sistema cardiovascular, varios estudios observacionales han revelado una asociación entre la contaminación atmosférica por partículas finas y la mortalidad cardiopulmonar y cardiovascular (ictus, infarto de miocardio, muerte por cardiopatía isquémica o enfermedad vascular), así como un mayor riesgo para el desarrollo de los síndromes coronarios agudos que, según se postula, estaría relacionado con un estado procoagulante tras la exposición a partículas ambientales.

En los últimos 2 años se ha investigado la relación entre bajo peso al nacer y exposición a partículas PM_{10} y $PM_{2,5}$. Las conclusiones confirman que la exposición a las partículas en suspensión está asociada con el bajo peso al nacer (niños con peso al nacer < 2,5 kg).

La noticia más relevante de estos últimos años es que la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) ha establecido que la contaminación atmosférica es carcinógena para los seres humanos (grupo 1), al ser causa específica de cáncer de pulmón.

Se ha avanzado notablemente en la estimación del riesgo asociado a la exposición al humo ambiental de tabaco. Entre los principales efectos sobre la salud se encuentran cáncer de pulmón, cardiopatía isquémica, infecciones respiratorias, asma infantil y descompensaciones asmáticas. También se relaciona con el síndrome de muerte súbita del lactante.

Existen, finalmente, algunos efectos específicos de contaminantes ambientales. El *ozono* produce fundamentalmente descenso de la función pulmonar con síntomas respiratorios, irritación de los ojos, la nariz y la garganta y perturbación de determinadas actividades, como el rendimiento atlético. Los estudios epidemiológicos sugieren una relación dosis-respuesta entre la exposición a las concentraciones crecientes de ozono y la gravedad de los síntomas respiratorios y la disminución de las funciones respiratorias. La intoxicación por *CO* produce síntomas digestivos como náuseas, vómitos, efectos cardiovasculares y neurológicos. La población está expuesta por inhalación de humos y polvos, que es la vía de absorción más importante. El plomo inhalado *(plomo inorgánico)* que proviene de procesos industriales (p. ej., industrias de baterías, metalurgia) y motores de combustión se deposita en la vía respiratoria baja, se absorbe por completo y, finalmente, se deposita preferentemente en huesos, hígado, riñones y músculo estriado. Su exposición crónica ocasiona una enfermedad insidiosa, lenta, con manifestaciones variadas: fatiga, apatía, irritabilidad, síntomas gastrointestinales, insomnio, alteraciones de memoria y cefalea; puede llegarse a estados graves con encefalopatía, convulsiones y coma. En ocasiones, la intoxicación es secundaria también a la absorción por ingestión de aguas contaminadas.

CONTAMINACIÓN DEL AGUA

La contaminación del agua suele producirse por acción directa del hombre, ya sea por el vertido de residuos (industriales o por hundimiento de barcos que transportan derivados del petróleo), por el uso de pesticidas, fertilizantes con nitratos o materiales que contienen metales pesados, por la desinfección de las aguas mediante la cloración, por la presencia de cianobacterias y por los contaminantes emergentes (Ce). La exposición suele ser crónica, por concentraciones bajas del tóxico durante un tiempo prolongado; los síntomas aparecen de forma diferida.

ACEITES MINERALES

Los residuos del petróleo vertidos por el hundimiento de barcos que transportan crudo son los responsables de las «mareas negras». Están compuestos por asfáltenos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, heteromoléculas con átomos de azufre, oxígeno, nitrógeno, metales pesados (cinc, níquel, vanadio) e hidrocarburos aromáticos policíclicos (naftaleno, fenantreno, benzopireno).

Los efectos tóxicos de la exposición en la fase aguda, estudiados en la población que se dedicaba a la limpieza, son: náuseas, mareos, odinofagia, cefalea, somnolencia, dolores articulares e irritación en piel y ojos (lagrimeo, dolor, visión borrosa). Todos los síntomas desaparecían poco tiempo después del cese de las tareas de limpieza.

Asimismo, una exposición permanente o a largo plazo puede aumentar el riesgo de tumores, ya que los hidrocarburos policíclicos son cancerígenos. Este efecto se ha demostrado en animales, pero los estudios en humanos son todavía insuficientes; no obstante, se ha apreciado un aumento de la incidencia de cáncer de piel. En estudios retrospectivos se ha demostrado que los residentes en zonas vecinas a los accidentes presentan trastornos físicos (cefalea, trastornos oculares o faríngeos) y psiquiátricos (ansiedad, depresión) en una proporción mayor que en poblaciones no expuestas.

PESTICIDAS Y FERTILIZANTES

La presencia en el agua de pesticidas (DDT, organoclorados, organofosforados, carbamatos) o fertilizantes con nitratos provienen del riego de cultivos. Los pesticidas pueden ocasionar leucemia, cáncer, necrosis de hígado, neuropatía periférica, cefalea, azoospermia y malformaciones congénitas. Se han descrito trastornos sanguíneos en el caso de intoxicación por nitratos.

METALES PESADOS

Los metales pesados (plomo, cadmio, mercurio, arsénico) pueden encontrarse en fertilizantes, detergentes, productos de petróleo refinados, vertidos de industrias petroquímicas o en las tuberías de las redes del agua. El tóxico suele alcanzar concentraciones progresivamente crecientes al ir ascendiendo en la cadena biológica hasta llegar al ser humano (fitoplancton, zooplancton, crustáceos, peces y hombre).

La *intoxicación por plomo* puede causar en los adultos trastornos en la reproducción (infertilidad, azoospermia, abortos), anemia, encefalopatía subaguda, polineuropatía periférica, insuficiencia renal e hipertensión arterial; en los niños se asocia a déficit del aprendizaje, disminución del coeficiente intelectual con menor rendimiento escolar, dificultad en la lectura, disminución de la coordinación visual y motora; las concentraciones elevadas de plomo en los huesos se han correlacionado con conductas delictivas.

La *exposición al cadmio* puede asociarse a EPOC, cáncer de pulmón, afección renal u ósea. Es el caso de la *enfermedad itai-itai,* que cursa con proteinuria, osteoporosis, osteomalacia, por lo que aumenta el riesgo de fracturas. La *intoxicación crónica por mercurio* puede ocasionar gingivitis, estomatitis, temblores de lengua y extremidades, polineuropatía sensitivomotora, proteinuria, aborto espontáneo, malformaciones congénitas y enfermedad de Minamata. Esta se produjo por el envenenamiento con metilmercurio procedente de los vertidos de la empresa petroquímica Chisso en Japón a mediados del siglo xx; la ingesta de marisco y pescado contaminado produjo en la población síntomas neurológicos graves y permanentes en forma de ataxia, alteración sensitiva de manos y pies, sordera, ceguera, parálisis y muerte; incluso embarazadas sin síntomas dieron a luz a niños con afección grave (parálisis cerebral, retraso en el desarrollo, ceguera, sordera y espasticidad).

El consumo de agua de pozo con *altas concentraciones de arsénico* se ha descrito en países como la India. Los principales síntomas que produce son: anorexia, pérdida de peso, dermatitis, estomatitis, neuropatía periférica, anemia, leucopenia, insuficiencia hepática, insuficiencia

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

renal, miocardiopatía y arteriopatía periférica con necrosis distales. Un estudio prospectivo realizado con pacientes de Bangladesh ha demostrado que niveles de arsénico elevados que provienen de los depósitos naturales de agua potable están asociados a mayor mortalidad por enfermedades cardiovasculares, especialmente entre los fumadores. Las intoxicaciones crónicas pueden ocasionar la muerte y también tumores.

Los metales pesados que son carcinógenos a largo plazo son cadmio, arsénico, cromo, berilio y níquel.

SUBPRODUCTOS CLORADOS

La desinfección del agua es necesaria para disminuir el riesgo de brotes epidémicos de enfermedades como cólera, fiebre tifoidea, shigelosis, poliomielitis, meningitis o hepatitis (A y E). Un mecanismo para la desinfección es la cloración; la combinación del cloro con la materia orgánica del agua da lugar a subproductos como trihalometanos, ácidos acéticos halogenados y subproductos minoritarios (mutágeno X, acetonitrilos halogenados). Los subproductos clorados tienen propiedades mutágenas, cancerígenas, espermatotóxicas y teratógenas. En varios estudios epidemiológicos se ha demostrado que existe una correlación entre dichos productos y el incremento de cáncer de vejiga, así como defectos de nacimiento en neonatos de madres expuestas en forma de abortos espontáneos, bajo peso al nacer, talla pequeña por edad gestacional y defectos en el tubo neural.

CIANOBACTERIAS

Las floraciones, o *blooms,* son colonizaciones de cianobacterias en aguas enriquecidas con nutrientes por descargas cloacales o endicamientos de ríos; suelen crecer en aguas poco removidas (lagos, estanques) y con temperaturas altas. Algunas cianobacterias producen toxinas: a) *hepatotoxinas:* las más comunes son las microcistinas (MC-LR, MC-RR, MC-YR); son resistentes a la ebullición y a los tratamientos del agua como la cloración; b) *neurotoxinas:* las anatoxinas y saxitoxinas (causan las mareas rojas en zonas litorales); c) *citotoxinas:* la cilindrospermopsina; sensibles a los oxidantes y a los tratamientos del agua; son más frecuentes en zonas tropicales pero recientemente se han encontrado en Europa y en España en altas concentraciones; d) *dermotoxinas:* la aplisiatoxina y *lyngbyatoxina,* y e) *toxinas irritantes:* de naturaleza lipidosacarídica (LPS), actúan aumentando la producción de interleucinas y de interferón.

La vía de exposición puede ser por contacto directo (piel, mucosas, ojos, oídos), por ingesta (agua, peces, bivalvos o suplementos dietarios contaminados), por vía inhalatoria (aerosoles en irrigación de cultivos o deportes acuáticos) y por vía intravenosa en pacientes con hemodiálisis. En exposiciones en áreas recreacionales pueden darse varias vías (ingesta, inhalatoria y de contacto).

La toxicidad puede ser aguda o crónica y se presentan diferentes síntomas según la toxina. La intoxicación aguda puede cursar con clínica: *gastroenteritis,* con fiebre, mialgias, cefalea y diarreas; *fallo hepático grave,* como el llamado *síndrome de Caruaru,* descrito en Brasil en pacientes dializados con agua contaminada, que presentaban mialgias, debilidad, letargia, cefalea, alteraciones visuales, hepatomegalia, náuseas y vómitos; *afectación pulmonar:* neumonía atípica y distrés respiratorio, o *dermatitis:* eritema papulovesicular o ampollas. La toxicidad crónica se ha relacionado con *cáncer de hígado* (estudios en China han demostrado que existe una correlación positiva entre la ingesta de agua contaminada por microcistina y la incidencia de dicho cáncer); se han descrito casos de *hepatopatía crónica* en pacientes con ingesta de suplementos dietéticos.

CONTAMINANTES EMERGENTES

Son compuestos de distinto origen y naturaleza química presentes en el medio ambiente que pueden causar problemas ambientales y riesgo para la salud. Se han detectado en agua potable, en aguas subterráneas y en aguas recreacionales. Las vías de entrada son las aguas residuales (domésticas o industriales), los residuos de las plantas de tratamiento, los efluentes hospitalarios (aguas residuales contaminadas por fármacos y microorganismos), las que provienen de actividades agrícolas o ganaderas y las de los tanques sépticos.

Los tipos de Ce descritos son: a) *pesticidas y plaguicidas:* los metabolitos pueden ser más tóxicos que los compuestos a partir de los cuales se generan y se han encontrado en concentraciones más altas en comparación con los compuestos precursores; pueden ocasionar cáncer hepático y defectos congénitos en personas y animales; las principales fuentes de exposición son los alimentos de origen vegetal o animal y, en menor grado el agua, el aire, la tierra, la fauna y la flora contaminados; b) *productos farmacéuticos:* los antiinflamatorios más frecuentes (p. ej., ibuprofeno, diclofenaco), antiepilépticos (p. ej., carbamazepina), los betabloqueantes (p. ej., atenolol, propranolol, metoprolol), reguladores de lípidos, contrastes yodados, anticonceptivos orales, esteroides y antibióticos (p. ej., amoxicilina, sulfametoxazol, tetraciclinas, aminoglucósidos y vancomicina); c) *drogas ilícitas:* entran en la red de aguas residuales como drogas inalteradas y/o bien lo hacen sus metabolitos activos por excreción humana, saliva y sudor, después del consumo ilegal o por la eliminación accidental o deliberada realizada por laboratorios clandestinos de drogas; las más estudiadas son la anfetamina, la cocaína, la metanfetamina, la heroína, la 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), además de la morfina; d) *compuestos relacionados con el «estilo de vida»:* cafeína, nicotina y edulcorantes artificiales; e) *productos de cuidado personal:* usados como ingredientes activos o preservativos en cosméticos, productos de baño o fragancias (p. ej., perfumes, agentes de protección solar y repelentes de insectos); pueden introducirse en el ambiente ya sea liberados dentro de las aguas recreacionales o volatilizados en el aire; f) *surfactantes*: se usan como detergentes, agentes adherentes, dispersantes, emulsificantes, solubilizantes y agentes espumantes; se han relacionado con un recuento decreciente de esperma masculino, así como con efectos cancerígenos, y g) *retardantes de la llama de fuego:* son componentes de muchos productos industriales para prevenir incendios; se asocian a alteraciones del comportamiento neurológico, como disruptivos endocrinos, y posiblemente a cáncer.

CONTAMINACIÓN ACÚSTICA

Las fuentes principales de ruido ambiental son el tráfico, la industria, la construcción, los trabajos públicos y el vecindario. La OMS considera que el límite superior sonoro aceptable es de 65 dB(A), a la que está expuesto el 40% de la población de la Unión Europea. Los efectos sobre la salud de la contaminación acústica son:

- *Déficit auditivo:* aumento del umbral de la audición que se produce principalmente en el intervalo de 3000-6000 Hz; se puede acompañar de acúfenos y es el más frecuente de los riesgos profesionales.
- *Interferencia en la comprensión del discurso hablado:* afecta sobre todo a personas a partir de los 40 años (disminución de la capacidad de interpretar mensajes hablados difíciles y de baja redundancia lingüística) y a niños (no han terminado la adquisición de lenguaje).
- *Trastornos del sueño:* se manifiestan en forma de dificultad en la conciliación del sueño, despertares y cambios de fase o de profundidad del sueño; los efectos secundarios durante el día son: aumento de la fatiga, síndrome depresivo y disminución del rendimiento.
- *Efectos sobre las funciones fisiológicas:* aumento de la presión arterial, frecuencia cardíaca y vasoconstricción, que se puede traducir en hipertensión y cardiopatía isquémica, en personas expuestas a un ruido elevado durante 5-30 años.
- *Enfermedad mental:* se supone que el ruido ambiental puede acelerar e intensificar el desarrollo de problemas mentales latentes.
- *Nivel de rendimiento:* se ha demostrado, principalmente en trabajadores y niños, que el ruido puede dificultar la lectura, la atención, la resolución de problemas y la memorización.
- *Efectos sociales y de comportamiento:* la correlación entre la exposición al ruido y la molestia general es mucho más alta en los grupos que en el ámbito individual y los ruidos superiores a 80 dB(A) pueden disminuir los comportamientos de solidaridad, incrementar los comportamientos agresivos y aumentar el sentimiento de abandono en los escolares; los efectos son más intensos si los ruidos van acompañados de vibraciones con componente de baja frecuencia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

CONTAMINACIÓN TÉRMICA

Es el deterioro de la calidad ambiental del aire o del agua, ya sea por incremento o por descenso de la temperatura, y afecta de forma negativa a los seres vivos y al ambiente. Las interferencias en la salud derivadas de la contaminación térmica son: a) las consecuencias de inundaciones, lluvias torrenciales o sequías que afectan a todos los seres vivos de grandes extensiones de terreno; b) la posible reaparición de enfermedades tropicales ya erradicadas; c) la extinción de algunas plantas y animales, y d) en caso de cambios bruscos, neumonías o sofocamiento en las personas.

CONTAMINACIÓN ELECTROMAGNÉTICA

El espectro electromagnético abarca tanto las fuentes de campos naturales como las generadas por el hombre (redes de distribución eléctrica, aparatos eléctricos, telecomunicaciones, antenas de radiodifusión, hornos microondas, etc.). Los campos eléctricos de frecuencia baja (de hasta 300 Hz generados por aparatos eléctricos domésticos) influyen en el organismo, ya que actúan sobre materiales conductores y afectan a la distribución de las cargas eléctricas sobre la superficie, para provocar una corriente que atraviesa el organismo hasta el suelo. El principal efecto biológico de los campos electromagnéticos de radiofrecuencia es el calentamiento (principio que se utiliza para calentar alimentos en los microondas) y, hasta la fecha, no se han confirmado efectos adversos para la salud debidos a exposición a largo plazo a campos de baja intensidad de frecuencia de radio o de frecuencia de red. No obstante, en los trabajos de laboratorio se ha demostrado que breves exposiciones a altos niveles de radiación de radiofrecuencia pueden afectar a tejidos como los ojos o los testículos, debido a las dificultades de disipación del calor por su escasa vascularización.

La OMS ha realizado una revisión profunda de las publicaciones científicas sobre los efectos biológicos y las aplicaciones médicas de las radiaciones no ionizantes, y ha concluido que los resultados existentes no confirman que la exposición a campos electromagnéticos de baja intensidad produzca ninguna consecuencia para la salud. No existe evidencia definitiva de que la exposición a campos electromagnéticos tenga efectos sobre el embarazo o eleve el riesgo de padecer cataratas. Finalmente, algunas personas se definen como «hipersensibles» a los campos eléctricos o magnéticos, y asocian a esta exposición síntomas de dolores, cefalea, depresión, fatiga, alteraciones del sueño, pérdida de la libido e incluso convulsiones y crisis epilépticas.

CAMBIO CLIMÁTICO

Las actividades humanas son responsables del cambio climático, principalmente por la elevada emisión de CO_2 que provoca un incremento de la exposición del ser humano a riesgos ambientales. Se calcula que el 20% de la incidencia total de enfermedades en los países industrializados puede atribuirse a factores medioambientales.

Las repercusiones de la actividad humana sobre el planeta son su calentamiento global y el agotamiento del ozono estratosférico. El calentamiento global del planeta se debe principalmente a la elevada emisión de CO_2, entre otros gases (metano, óxido nitroso, vapor de agua y clorofluorocarbonos), con efecto invernadero, que dejan que la luz solar penetre hasta la superficie de la tierra, pero impiden que escape el calor radiante infrarrojo. Se provoca así una elevación de la temperatura, con la inestabilidad y los extremos climáticos derivados de ella: ascenso del nivel del mar, frecuencia de las olas de calor, episodios peligrosos de contaminación del aire y reducción de la humedad del suelo. En consecuencia, el cambio climático va a afectar a la salud humana, ya sea de manera directa, por los efectos fisiológicos del calor y el frío, o indirecta, por ejemplo, mediante la alteración de los comportamientos (migraciones forzosas o más tiempo al aire libre), cambios en el patrón de enfermedades, principalmente infecciosas por la propagación de enfermedades transmitidas por alimentos o vectores, u otros efectos, como las inundaciones. El cambio climático, a su vez, puede agravar las alergias, por la mayor producción de polen y otros alérgenos de la naturaleza.

Se ha observado un incremento de la mortalidad y la morbilidad relacionadas con el calor, debido al aumento anual de la temperatura y los valores extremos, sobre todo en las poblaciones más susceptibles a estos efectos, como los pacientes con enfermedades cardiovasculares, los ancianos, los que se encuentran en situación de pobreza o los que experimentan aislamiento social, los que padecen enfermedades mentales subyacentes y los pacientes con depresión. Durante olas de calor, hay más riesgo de muerte entre los enfermos con demencia hospitalizados, más brotes psicógenos entre los esquizofrénicos y más abuso de drogas. Existe también un aumento de las enfermedades infecciosas, y cambios en las zonas de aparición y épocas del año, en particular las transmitidas por insectos vectores subtropicales, adaptados a sobrevivir en climas cálidos y más secos. Se ha detectado así un aumento, y una aparición en zonas nuevas, de dengue, enfermedad del Nilo occidental, malaria y enfermedades transmitidas por las garrapatas.

El aumento del calor promueve también un incremento de la malnutrición, ya que en regiones de elevada temperatura hay más riesgo de incendios forestales, con el consiguiente aumento de la sequía, lo que provoca un menor rendimiento de la cosecha, una reducción de la producción, un aumento de las pérdidas y una disminución del contenido de los nutrientes en los alimentos obtenidos. Se producen más enfermedades transmitidas por los alimentos, como infecciones que son más sensibles a las temperaturas, como la salmonelosis.

Aparte de las inundaciones, las fuertes precipitaciones se han relacionado con brotes de afecciones transmitidas por el agua, debido a la movilización de los patógenos o a una contaminación extensa de las aguas, al desbordarse conducciones de aguas residuales. Después de las fuertes lluvias, las aguas residuales pueden contener distintos patógenos, como *Campylobacter, Cryptosporidium, Norovirus* y enterovirus. La temperatura más alta del agua puede favorecer la proliferación de algas dañinas y también es probable que los puntos de captación de agua potable sufran una contaminación cada vez mayor por bacterias fecales.

El ascenso de las temperaturas influirá en la manera de vestirse de las personas y en el tiempo pasado al aire libre, lo que en algunas regiones hace que se potencie la exposición a los rayos ultravioleta. Se sabe que el ozono estratosférico se está agotando por reacciones con radicales libres procedentes de los gases de invernadero, y que la capa de ozono ofrece la principal protección frente a la radiación ultravioleta B. De este modo, este hecho produce sobre la salud diversas repercusiones, como un incremento de la incidencia de melanoma y otros cánceres de piel y enfermedades oculares (cataratas, terigión). Además, se ha postulado el papel inmunodepresor de los rayos ultravioleta.

Cabe señalar que los efectos psicológicos de las catástrofes, debido a condiciones adversas relacionadas con el cambio climático, podrían hacer crecer el número de personas con enfermedades mentales.

Por último, es de vital importancia que los principales líderes mundiales pongan freno, de forma inmediata, a la emisión de gases con efecto invernadero, utilicen los conocimientos sobre el desarrollo de formas alternativas de energía, y renueven, mejoren y apliquen el tratado de Kioto para evitar las consecuencias que, de otra forma, tendrán lugar en la salud del planeta.

CANCERÍGENOS AMBIENTALES

Son aquellos que, por contaminación del aire o el agua o por residuos industriales, se asocian a algún tipo de cáncer. Tanto la exposición de una sustancia en una concentración más elevada como las exposiciones menores pero durante un período prolongado pueden contribuir al desarrollo del cáncer; la localización puede estar relacionada con la vía de entrada como la inhalación de cromo y el cáncer de pulmón, o producirse a distancia, como la inhalación de cadmio y el cáncer de próstata.

La variación geográfica de la distribución de algunos cánceres revela la asociación con cancerígenos ambientales. Así, en el sudeste asiático

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 322-1 Contaminantes ambientales y relación con su capacidad cancerígena

AGENTE/ EXPOSICIÓN	ÓRGANO DIANA	VALOR DE LA PRUEBA[a]
CONTAMINANTES DEL AIRE		
Erionita	Pulmón, pleura	1
Amianto	Pulmón, pleura	1
Benceno[b]	Sangre	1
Berilio[b]	Pulmón	2B
Cadmio[b]	Pulmón, próstata	2A
Hidrocarburos aromáticos policíclicos	Pulmón, vejiga	S
CONTAMINANTES DEL AGUA		
Arsénico[b]	Piel, pulmón, vejiga	1
Cromo	Nasofaringe, pulmón	1
Níquel	Nasofaringe, pulmón	2A
Subproductos de la cloración	Vejiga	S
Nitrato y nitrito	Esófago, estómago	S
RADIACIÓN		
Radón y subproductos de degradación	Pulmón	1
Radio, torio	Hueso	E
Otras radiaciones X	Sangre, mama, tiroides	E
Radiación solar	Piel	1
Radiación ultravioleta A	Piel	2A
Radiación ultravioleta B	Piel	2A
Radiación ultravioleta C	Piel	2A
Utilización de lámparas y cabinas solares	Piel	2A
Campos eléctricos y magnéticos	Piel	2A

[a]Valores de la prueba: 1: cancerígeno humano; 2A: probable cancerígeno humano; 2B: posible cancerígeno humano; E: cancerígeno establecido, y S: cancerígeno sospechado.
[b]Contaminante de aire y agua.

el carcinoma nasofaríngeo es 500 veces más frecuente que en Europa, y en Japón el carcinoma gástrico es 30 veces más frecuente que en EE. UU. Se ha observado que emigrantes japoneses en EE. UU. presentan menor tasa de cáncer gástrico y mayor tasa de cáncer de colon y mama. La IARC evalúa datos epidemiológicos y experimentales de posibles cancerígenos ambientales (tabla 322-1).

HERBICIDAS

El «agente naranja» es un herbicida compuesto por estructuras cloradas del ácido fenoxiacético (2,4-diclorofenoxiacético y 2,4,5-triclorofenoxiacético) y *dioxinas.* La concentración de estas es mayor en el tipo utilizado durante la guerra del Vietnam que en el herbicida de uso agrícola. En diferentes estudios en veteranos de la guerra de Vietnam expuestos al herbicida se ha revelado un aumento en casos de leucemia linfocítica crónica, linfomas, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de próstata y cáncer de pulmón o laringe. En el caso del cáncer de próstata se asocia a la aparición en una edad más temprana, con mayor grado histológico y probabilidad más elevada de enfermedad metastásica en el diagnóstico.

PESTICIDAS

Diferentes plaguicidas (DDT, organoclorados o triazinas) se han asociado a aparición de cáncer de ovario, próstata, páncreas y linfoma no hodgkiniano. En hijos de padres expuestos se han descrito leucemia, neuroblastoma o tumor de Wilms.

METALES PESADOS

La exposición a metales pesados suele producirse por la contaminación del aire o del agua por productos residuales generados en zonas industriales. El *níquel* o el *cromo* se asocian a cáncer paranasal o de pulmón y el *cadmio,* a cáncer de pulmón o próstata.

RADIACIONES

El deterioro de la capa de ozono en los polos puede ser responsable del incremento de cánceres asociados con la radiación del sol. La *luz ultravioleta* es responsable de los cánceres de piel como el melanoma y el cáncer labial. Antes de instaurar las medidas de protección actuales, las radiaciones ionizantes en radiólogos o en mineros que extraían material radiactivo estaban asociadas a la aparición de leucemia, epitelioma espinocelular u osteosarcoma. El *radón,* gas inerte producto de la degradación del uranio y el radio, se asocia a cáncer de pulmón.

ASBESTO Y ERIONITA

La exposición doméstica o ambiental «no ocupacional», como la limpieza y el lavado de la ropa de trabajadores expuestos al *asbesto* o *amianto, puede* producir mesotelioma pleural en las personas que realizan dicha actividad. La exposición ambiental de poblaciones que residen en un radio de menos de 2 km de minas o canteras de amianto, o bien de fábricas o industrias que utilicen amianto de forma cierta y en gran cantidad, como plantas de cemento-amianto, fundiciones, refinerías y almacenes de material de construcción, puede asociarse a mesotelioma. En algunas áreas rurales de Grecia o Turquía (Capadocia) en las que el suelo es rico en fibras similares al amianto como la *erionita* o *tremolita* se ha detectado alta incidencia de mesotelioma pleural; en este caso, al parecer, se asocia a factores genéticos que elevan la susceptibilidad, ya que poblaciones en otros enclaves geográficos con suelos ricos en erionita no presentan mesotelioma.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Chen Y, Graziano JH, Parvez F, Liu M, Slavkovich V, Kalra T, et al. Arsenic exposure from drinking water and mortality from cardiovascular disease in Bangladesh: prospective cohort study. BMJ 2011;342:231-43.

Dadvand P1, Parker J, Bell ML, Bonzini M, Brauer M, Darrow LA, et al. Maternal Exposure to Particulate Air Pollution and Term Birth Weight: A Multi-Country Evaluation of Effect and Heterogeneity. Environ Health Perspect 2013;121:367-73.

Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. The carcinogenicity of outdoor air pollution. Lancet Oncol 2013;14:1262-3.

Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, Shepherd K, Sullivan JH, Anderson GL, et al. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. N Engl J Med 2007;356:447-58.

Patz JA, Frumkin H, Holloway T, Vimont DJ, Haines A. Climate change challenges and opportunities for global health. JAMA 2014;312:1565-80.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRASTORNOS EN MEDIO ACUÁTICO Y SUBACUÁTICO

Capítulo 323

J. Desola Alà

INTRODUCCIÓN

En sentido estricto del término, no existe una forma de vida humana adaptada, ni tan sólo aclimatada, al medio acuático. Sólo es posible la supervivencia con sofisticados aparatos que permiten respirar y subsistir bajo el agua durante cortos períodos de tiempo. El buceador con escafandra respira aire comprimido suministrado por un regulador a presión equivalente a la hidrostática. La utilización de mezclas sintéticas enriquecidas con oxígeno *(Nitrox),* o con gases nobles *(Heliox)* que reemplazan el nitrógeno, o incluso mezclas terciarias con oxígeno, helio y nitrógeno *(Trimix)* en circuito cerrado o semiabierto, añaden un nuevo factor de riesgo a causa de la complejidad de los sofisticados dispositivos utilizados en el llamado *buceo técnico.*

VARIACIONES AMBIENTALES MENORES

La mayor densidad del agua, la absorción del espectro solar y los cambios en la transmisión de la luz y del sonido recrean un medio aparentemente agravitacional en el que se modifican la percepción visual, la orientación espacial, el reconocimiento acústico, el rendimiento muscular, el reparto hemodinámico e incluso la capacidad cognoscitiva.

PÉRDIDA CALÓRICA

Las variaciones de temperatura son menos extremas en el medio acuático que en el aire, ya que la temperatura nunca desciende por debajo de 0 °C en agua dulce o de −2 °C en el mar, ni supera los 32 °C en medio tropical. No obstante, y debido a su mayor densidad y a las corrientes, la conducción y la convección térmica aumentan y la pérdida calórica en el agua es aproximadamente 25 veces mayor que en el aire. El ser humano perdido en el mar entrará indefectiblemente en estado de hipotermia en un plazo que depende de la eficacia de sus mecanismos de *termogénesis* y de los medios pasivos de aislamiento de que disponga para reducir la *termólisis*. Sin ellos, la supervivencia oscilará desde unos pocos minutos, en aguas polares, hasta unas horas en las más cálidas aguas tropicales.

ANAEROBIOSIS RELATIVA

La imposibilidad de asimilar el oxígeno del agua establece un medio aparentemente anaerobiótico para los humanos, cuya permanencia está limitada por su tiempo de apnea, a no ser que dispongan de dispositivos respiratorios especiales.

AUMENTO DE PRESIÓN

Para disminuir la presión ambiental a la mitad, es necesario ascender hasta casi 6000 m de altitud mientras que basta descender a 10 m bajo el agua para duplicarla. En el medio acuático la presión absoluta aumenta 1 kg/cm^2 (1 atm o 101 kPa) por cada 10 m de profundidad (presión relativa), a la que hay que añadir el peso del aire atmosférico. La presión absoluta a 10 m de profundidad es de 2 atmósferas absolutas (ata), a 20 m de 3 ata, y así sucesivamente. La relación entre el volumen que ocupa un gas y la presión a que está sometido es un factor constante, según establece la ley de Boyle-Mariotte. Todo aumento de presión conllevará una disminución del volumen aéreo contenido en espacios o cavidades cerrados. El buceador, el tripulante de un aeróstato o de un avión de cabina no presurizada y el astronauta sufren dichos efectos en diferentes fases de su actividad y, aunque los medios sean distintos, los trastornos disbáricos de unos y otros son idénticos. Estos cambios afectan también a la solubilidad de los gases integrantes de la mezcla respiratoria (ley de Henry).

En lo que respecta al oxígeno, las disminuciones de presión parcial darán lugar al estado de hipoxia propio de la alta montaña, los aeróstatos, las aeronaves con presurización insuficiente y las actividades extravehiculares de los astronautas. Por el contrario, los buceadores, los trabajadores de los compartimientos neumáticos utilizados en la construcción de túneles y canales y las personas que ocupan una cámara hiperbárica experimentan un estado de hiperoxia. Los gases inertes, generalmente nitrógeno o helio, penetran en el organismo por vía respiratoria y se disuelven en la sangre y en los tejidos con una rapidez que depende de su presión parcial (ley de Dalton), de la tasa de perfusión tisular y de su coeficiente de solubilidad, hasta alcanzar el estado de saturación.

El nitrógeno es más liposoluble que hidrosoluble, por lo que la disolución en un tejido depende en gran medida de su contenido lipídico. No obstante, como la tasa de perfusión de las grasas es muy lenta, estos tejidos tardan bastante tiempo en alcanzar el estado de saturación. La disminución de la presión ambiental produce el efecto contrario. Si el proceso de descompresión es acompasado, los gases inertes abandonan pausadamente los tejidos y se eliminan por vía respiratoria sin que se produzcan problemas importantes. El período de tiempo requerido depende de la presión máxima alcanzada y de la duración de la exposición.

TIPOS DE ACCIDENTES DISBÁRICOS

Su etiopatogenia está ligada a los cambios de la presión absoluta.

BAROTRAUMATISMOS OTORRINOLARINGOLÓGICOS

El aire contenido en los senos paranasales suele adaptarse de forma espontánea a los cambios de presión, a no ser que exista un obstáculo mecánico a su drenaje aéreo. En el oído medio, los descensos de presión también suelen compensarse de forma espontánea, pero en los aumentos el individuo debe realizar la maniobra de Valsalva u otras equivalentes, para igualar la presión en la caja del tímpano. En caso contrario, se puede producir una lesión por barotraumatismo que oscila desde el simple enrojecimiento por hiperemia hasta la perforación timpánica.

EFECTOS TÓXICOS DE LOS GASES

El comportamiento de los gases respiratorios experimenta sensibles modificaciones en relación con los cambios de presión y de temperatura. A partir de 35 m de profundidad (4,5 ata o 455 kPa), el *nitrógeno* puede producir un trastorno del comportamiento que recuerda al estado de embriaguez, y que impropiamente se denomina *narcosis,* a pesar de que no hay trastorno de conciencia ni del estado de vigilia. A profundidades mucho mayores, hacia los 150 m (16 ata o 1550 kPa) el *helio* puede dar lugar a discinesias y trastornos motores que constituyen el *síndrome neurológico de la alta presión.* Cuando la presión parcial del *oxígeno* respirado alcanza un valor aproximado de 1,8 ata puede provocar un cuadro convulsivo de características comiciales, conocido como *crisis hiperóxica.* Existe un amplio margen de tolerancia en relación con estos efectos tóxicos cuyo umbral puede experimentar diferencias individuales significativas. Cabe también la posibilidad de intoxicación por *monóxido* o por *dióxido de carbono* por contaminación del aire de llenado de las botellas de buceo. Una concentración de CO o de CO_2 inocua en la atmósfera puede superar el umbral tóxico bajo presión.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

SÍNDROME DE HIPERPRESIÓN INTRATORÁCICA

Etiopatogenia

En situaciones de emergencia, el buceador puede verse obligado a abandonar el fondo y el dispositivo respiratorio de forma imprevista; es un fenómeno equivalente a la despresurización súbita de la cabina de una aeronave o a la pérdida de presión del traje espacial en la actividad extravehicular de un astronauta. Al disminuir la presión exterior, el aire intrapulmonar tiende a expandirse, y el sujeto debe exhalar un gran volumen de aire despresurizado. Si existen obstáculos a la circulación aérea, por tapones mucosos, atelectasias o por espasmo de glotis, el aire queda retenido en la cavidad torácica y mantiene la presión intratorácica inicial más elevada que la externa. El aire busca salida a favor de gradiente por vías naturales, convierte en reales espacios y conductos virtuales y abre cortocircuitos alveolocapilares y arteriovenosos. Si el obstáculo al drenaje aéreo es lobular o segmentario, se puede producir una hiperinsuflación local con desgarro intraparenquimatoso o incluso estallido, aunque en la práctica esta lesión ocurre en pocas ocasiones.

A menudo se observa enfisema subcutáneo, que progresa hacia espacios laterocervicales y neumomediastino o neumopericardio; con menor frecuencia se producen neumotórax y neumoperitoneo (fig. 323-1). En algunas ocasiones, el aire accede a la circulación arterial, y a través de troncos supraaórticos emboliza la circulación cerebral. Los émbolos gaseosos desencadenan un estado de vasoespasmo con vasodilatación intraparenquimatosa, aumento de volumen e hipertensión intracraneana. Es también posible, aunque poco frecuente, la embolización precoz de la circulación coronaria. En medios deportivos, el *síndrome de hiperpresión intratorácica* es conocido como *síndrome de sobrepresión pulmonar.* En algunos sectores se utiliza también el término *sobreexpansión pulmonar,* que debe ser rechazado ya que es lingüística y conceptualmente erróneo.

Cuadro clínico

Se divide en tres grupos de síntomas:

1. *Sintomatología toracopulmonar.* Consiste en neumomediastino y/o neumopericardio, dolor u opresión torácica, enfisema subcutáneo en esclavina, rinolalia, esputo hemoptoico (poco frecuente) y, más raramente, neumotórax y neumoperitoneo.
2. *Sintomatología neurológica.* Suele iniciarse con un cuadro de irritación cortical, con un violento episodio convulsivo de apariencia comicial, o alteración transitoria de conciencia. Se instaura luego un cuadro de hemiparesia o hemiplejía, que puede acompañarse de *shock* medular o incluso de tetraparesia o tetraplejía si la agresión es importante.
3. *Sintomatología sistémica.* Por un complejo mecanismo, que se describe más adelante, las embolias gaseosas causan alteraciones reológicas y hemodinámicas, con hemoconcentración e hipovolemia, importantes.

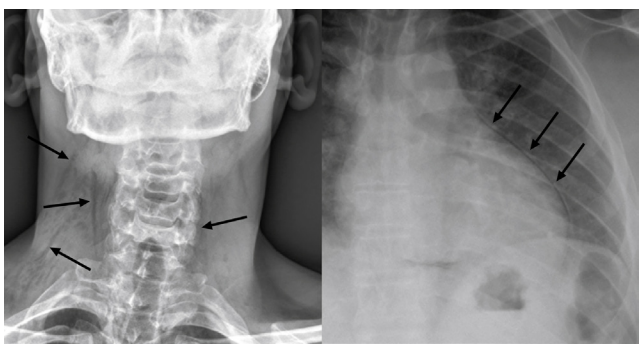


Figura 323-1 Enfisema subcutáneo en los espacios laterocervicales y el neumomediastino/neumopericardio observado en un buceador afecto de síndrome de hiperpresión intratorácica *(flechas).* (Tomado de CRIS-UTH. Observación personal.)

ENFERMEDAD POR DESCOMPRESIÓN

Etiopatogenia

Los aviadores y astronautas pueden experimentar este fenómeno durante el ascenso, y los buceadores, durante el retorno a la superficie. Si el proceso descompresivo no se realiza de la forma adecuada, la sobresaturación de algunos tejidos puede ser excesiva frente a otros desaturados. Cuando la relación entre la presión de gas disuelto y la presión absoluta sobrepasa un valor crítico, el gas cambia de estado y forma burbujas. Las microburbujas descompresivas permanecen en principio dentro de los tejidos y, dependiendo de su volumen y de su número, pueden continuar asintomáticas o producir efectos irritativos locales por compresión en filetes nerviosos, oclusión microvascular, lesión endotelial y lesiones tisulares directas.

En otras ocasiones, las burbujas extravasculares migran hacia territorios vecinos con dislaceración tisular, arrastre y desnaturalización lipoproteínica, que pueden ocasionar embolia grasa. Las burbujas son finalmente recogidas por el sistema venoso y/o linfático, aunque rara vez acceden al sistema arterial. Son ahora intravasculares y circulan por la red venosa de retorno, donde confluyen y se agrupan con otras, y durante la emersión aumentan todavía más de volumen.

La red alveolocapilar pulmonar actúa como filtro y elimina por vía respiratoria la mayoría de las burbujas (silenciosas o inestables), que pueden producir una sensación transitoria de dificultad respiratoria moderada. Si la embolia es masiva, puede colapsar el filtro alveolocapilar. El aumento de presión del círculo menor provocará dos tipos de fenómenos: la apertura de cortocircuitos arteriovenosos y, a veces, la del foramen oval. En estos casos, las microburbujas pueden pasar a la circulación arterial hasta quedar retenidas en vasos de menor calibre, para convertirse en burbujas estables o sintomáticas que causan problemas locales oclusivos. En los accidentes descompresivos más importantes, la embolización masiva supera el sistema alveolocapilar y las burbujas desembocan en el sistema de la vena ácigos y en el sistema linfático para desplazarse hacia el espacio epidural, en cuya porción distal provocan un fenómeno de embolia venosa retrógrada ascendente masiva que colapsa las arterias de Adamkiewicz e infarta la médula espinal.

No obstante, la patogenia de la *enfermedad por descompresión* no depende sólo de la isquemia, sino que se desencadenan fenómenos reológicos y hemodinámicos en la interfaz burbuja-sangre que generan una auténtica enfermedad sistémica. La obstrucción de capilares, vasos linfáticos e incluso pequeñas arteriolas produce una reducción en el flujo venoso del que resulta un aumento de la viscosidad de la sangre, aumento de presión poscapilar, estancamiento aferente y aumento de permeabilidad que provoca salida de líquido al espacio intersticial. La importancia de este fenómeno es tal que es posible perder hasta 2000 mL de líquido en las primeras horas. En este contexto, las lipoproteínas aerofílicas desnaturalizadas actúan sobre la vía intrínseca de la coagulación con activación del factor de Hageman, del complemento, de quininas y de otras sustancias vasoactivas. El buceador accidentado se halla entonces en una situación hemodinámica muy comprometida con afección cardiovascular, neurológica y reológica grave, que en medios especializados se conoce como *shock disbárico.*

Cuadro clínico

Se distinguen los siguientes tipos de disbarismo:

- *Disbarismo musculocutáneo.* Puede manifestarse por síntomas menores, dependientes de la presencia de burbujas estables o extravasculares. Cabe observar lesiones maculosas, infiltrantes o petequiales, que suelen iniciarse en el tórax y se extienden hacia las extremidades superiores. Su presencia en el interior de las vainas tendinosas y en las fibras musculares puede provocar un dolor punzante, por lo común sin localización precisa ni posición antiálgica y que no responde a la semiología clásica del dolor traumático o inflamatorio.
- *Disbarismo respiratorio.* El colapso alveolocapilar se traduce en sensación de opresión precordial, con disnea, tos e incluso insuficiencia respiratoria restrictiva transitoria. Suele remitir en pocos minutos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

- *Disbarismo neurológico.* El tejido nervioso es uno de los más ricos en grasa y son frecuentes los síntomas disbáricos no embolígenos por compresión e irritación. La sintomatología oscilará desde parestesias y/o disestesias de distribución geográfica hasta monoparesias. Algunas burbujas pueden haber accedido a la circulación arterial, y es posible que exista afección cerebral, a veces asintomática, en la mayoría de los accidentes de descompresión. Hay también evidencia clínica y experimental de formación de burbujas en cerebelo y en ventrículos cerebrales. No obstante, la sintomatología descompresiva más importante corresponde a la embolización venosa retrógrada medular ascendente. El cuadro clínico oscila desde paraparesia hasta bloqueo medular que emula un síndrome de sección completa o de hemisección.
- *Disbarismo vestibular.* Se produce por embolia selectiva de arterias laberínticas o por respuesta hipersensible a una embolización descompresiva masiva, a causa de la gran sensibilidad del órgano del equilibrio a la hipoxia. El vértigo vestibular descompresivo suele aparecer sin otra sintomatología acompañante, lo que confirma la hipótesis anterior.

La sintomatología de los accidentes descompresivos más graves suele aparecer en las últimas etapas del ascenso, cuando el individuo se encuentra todavía dentro del agua o en los momentos inmediatos a la emersión. Los síntomas no embólicos suelen tardar algunos minutos, o varias horas, en aparecer. No es excepcional que un accidente descompresivo menor se inicie al cabo de 6 h o más después de finalizada la inmersión. En cambio, es raro que esto ocurra con las formas neurológicas.

Factores predisponentes

Se ha detectado la existencia de foramen oval permeable (FOP) en el 30% de la población sana, y hasta en el 60% de los buceadores que han sufrido más de un episodio de enfermedad por descompresión a lo largo de su vida. La existencia de un FOP no conlleva ningún trastorno en la vida diaria, pero en el disbarismo facilitaría el paso de burbujas silenciosas retenidas en el círculo menor hacia la circulación arterial, para dar lugar a accidentes disbáricos de predominio cerebral después de inmersiones sin riesgo teórico. El FOP se detecta por medio de la ecografía transesofágica. La obesidad eleva el porcentaje de grasa corporal y la cantidad de gas inerte disuelto. La edad avanzada suele asociarse a condiciones cardiocirculatorias deterioradas, lo cual dificulta la eliminación del gas inerte durante la descompresión. La baja temperatura y el frío provocan vasoconstricción periférica, enlentecen el ritmo circulatorio y obstaculizan la difusión y eliminación del gas inerte. En el sexo femenino se ha referido mayor incidencia de trastornos disbáricos.

■ OSTEONECROSIS DISBÁRICA

Es una necrosis aséptica que afecta a la cabeza o la metáfisis de huesos largos y al ilíaco, lejos de las superficies articulares, con lo que la lesión suele ser asintomática. Aqueja a buceadores y trabajadores del aire comprimido con largas exposiciones hiperbáricas, por lo que está catalogada como enfermedad profesional. No es necesariamente un trastorno embolígeno, sino que se debe a la disminución de la perfusión ósea durante la fase de compresión y estancia en el fondo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe establecerse en primer lugar con otras entidades no disbáricas que puedan presentarse en las horas inmediatas a la actividad subacuática. Existen referencias de traumatismos, intoxicaciones, cuadros abdominales agudos, accidentes vasculares cerebrales, enfermedades respiratorias, trastornos cutáneos y brotes de esclerosis múltiple, que han sido confundidos con accidentes de buceo. En el caso contrario, con relativa frecuencia se diagnostican como accidentes de descompresión trastornos intercurrentes no disbáricos que algunos buceadores han sufrido en las horas siguientes a una inmersión. Las lesiones cutáneas irritativas o alérgicas, el dolor muscular traumático, el vértigo periférico, la cinetosis, la opresión precordial angoroide, la parálisis *a frigore,* el ahogamiento y algunos trastornos neurológicos triviales deben ser diferenciados de los síntomas descompresivos genuinos. La sintomatología neurológica en los accidentes disbáricos es a veces muy sutil, e incluso puede limitarse a trastornos subjetivos.

Algunas exploraciones complementarias pueden ser de gran utilidad. La radiología tiene en la *enfermedad por descompresión* poco valor, pero puede ser decisiva en el síndrome de hiperpresión intratorácica. Es frecuente detectar un aumento de hematocrito y de proteinemia, disminución del recuento de plaquetas, así como elevación moderada de dímero D, ASAT, CK y LDH. La rotura de la membrana oval y otros barotraumatismos del oído interno pueden provocar un violento síndrome vertiginoso. La anamnesis inducida es básica, pero a menudo el accidentado no está en condiciones de ser interrogado.

El *síndrome de hiperpresión intratorácica* y la *enfermedad por descompresión* pueden coincidir con un episodio de ahogamiento, para dar lugar a un cuadro de extrema gravedad en el cual es difícil individualizar el alcance de cada fenómeno. Una exploración cuidadosa pondrá de manifiesto posibles lesiones parenquimatosas o pleuromediastínicas, trastornos profundos de la coagulación, cuadros abdominales agudos, lesiones neurológicas focalizadas y desequilibrio hemodinámico con aumento del hematocrito que puede superar el 70%. El hallazgo de neumoperitoneo no es patognomónico de perforación intestinal, ya que en el *síndrome de hiperpresión intratorácica* el aire puede proceder de la cavidad torácica.

TRATAMIENTO

Un accidente disbárico plantea un conjunto de problemas que deben ser atendidos en el mismo contexto en que se producen. El tratamiento farmacológico es muy importante, pero insuficiente si no se complementa con el tratamiento hiperbárico específico. A menudo, el accidentado se ve forzado a desplazarse a muchos kilómetros de distancia para recibir tratamiento en un centro médico que disponga de cámara hiperbárica. Se trata de una complicada situación que tiene cinco fases: actuación inicial, traslado medicalizado, tratamiento hospitalario, recompresión en cámara hiperbárica y tratamiento de las posibles secuelas. Las siguientes normas de actuación son válidas para todos los trastornos disbáricos embolígenos.

■ ACTUACIÓN INICIAL

Consiste en *soporte vital básico,* que deberá ser iniciado por los compañeros del accidentado. La *rehidratación* tiene importancia capital. Será oral en los casos leves, y mediante expansores plasmáticos en los más graves. Debe ser una fluidoterapia intensa y agresiva, pues la hemoconcentración y la hipovolemia pueden ser muy importantes.

La *desnitrogenización normobárica* debe iniciarse cuanto antes. Su objetivo es eliminar los émbolos gaseosos, frenar su formación y disminuir la sobresaturación de gas inerte, para crear un gradiente de presión efectivo. Debe administrarse oxígeno a la mayor concentración posible, preferentemente mediante el uso de un regulador a demanda inspiratoria o un equipo en circuito cerrado con mascarilla anatómica hermética. En ausencia de estos dispositivos, diseñados específicamente para los primeros auxilios de buceadores, se puede utilizar un sistema de oxígeno de bajo flujo y alta concentración con bolsa reservorio. Los dispositivos de alto flujo, tipo Venturi, no proporcionan concentraciones elevadas y no tienen ninguna utilidad en el disbarismo.

■ TRASLADO MEDICALIZADO

Se transferirá el accidentado, a la mayor brevedad posible, hacia un centro hospitalario de medicina hiperbárica. Se rechazarán cartuchos monoplazas de recompresión, así como cámaras hiperbáricas no medicalizadas. A menudo es preciso un traslado aéreo, que deberá realizarse a baja cota o con cabina presurizada. En todos los casos es preciso mantener la hidratación y la desnitrogenización normobárica.

■ TRATAMIENTO MÉDICO EN EL HOSPITAL

Es fundamental, pero no debe retardar en exceso la recompresión en cámara hiperbárica. Se mantendrá el soporte vital básico y avanzado, con atención al estado neurológico y el posible compromiso hemodinámico.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Si es necesario, se practicará sondaje vesical de descarga, evitando instaurar sonda permanente excepto si se trata de una lesión medular completa. Es preciso mantener la hidratación y la desnitrogenización e iniciar el tratamiento de la posible hipotermia asociada. Es importante no perder tiempo con exploraciones innecesarias. Debe organizarse el traslado a un centro de medicina hiperbárica lo antes posible.

OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA

Consiste en la recompresión en cámara hiperbárica multiplaza con aporte de oxígeno (FiO_2:1). Es el tratamiento etiológico del disbarismo embolígeno. La nueva elevación de presión normaliza algunos de los trastornos más superficiales, como las lesiones cutáneas y el dolor muscular. La *oxigenación hiperbárica* aumenta el transporte de oxígeno disuelto en el plasma y no ligado a la hemoglobina. En condiciones atmosféricas, el plasma transporta sólo un 0,3% de oxígeno disuelto y a 3 ata (304 kPa) con una presión arterial de oxígeno de 2193 mm Hg, este volumen plasmático asciende al 6,8%. La alta cantidad de oxígeno libre combate la hipoxia tisular, disminuye el volumen de los émbolos gaseosos y acelera la eliminación de gas inerte.

En los casos en que los síntomas no remitan por completo al final del primer tratamiento hiperbárico, es necesario añadir sesiones discontinuas de oxigenoterapia hiperbárica en las horas y días siguientes, a una presión que oscila entre 2 y 2,8 ata (203 y 284 kPa), hasta lograr la remisión sintomática completa. Algunas tablas de tratamiento hiperbárico utilizan mezclas especiales que combinan porcentajes enriquecidos de oxígeno y un gas inerte, casi siempre helio, en sustitución del nitrógeno.

PRONÓSTICO

La evolución natural de los accidentados disbáricos desemboca en lesiones neurológicas invalidantes, pero los que han recibido un tratamiento global correcto suelen experimentar recuperación total sin secuelas, salvo que se trate de un caso de descompresión explosiva que haya provocado lesiones neurológicas completas en los primeros minutos. No obstante, en aproximadamente el 5% de los casos pueden quedar secuelas como zonas de disestesia, problemas de control de esfínteres, disfunción sexual, mono- o paraparesia y, en los casos más graves, lesiones invalidantes.

La oxigenoterapia hiperbárica discontinua ha demostrado su eficacia para acelerar la recuperación de estas secuelas y conseguir una mejoría importante a largo plazo. En la mayoría de los casos, el paciente disbárico suele experimentar una evolución más favorable que otros lesionados medulares con forma clínica similar.

PREVENCIÓN

Consiste fundamentalmente en el riguroso respeto de las normas de seguridad. La utilización de mezclas respiratorias enriquecidas con oxígeno (Nitrox) no elimina el riesgo de disbarismo, sino que lo modifica sin cambiarlo sustancialmente, al permitir inmersiones más largas; en contrapartida, este procedimiento facilita la aparición de los efectos tóxicos del oxígeno a presión. Una crisis convulsiva hiperóxica en el agua provocará, en la mayor parte de los casos, el ahogamiento de quien la sufre y probablemente también del compañero que trate de socorrerle.

Las *contraindicaciones para el buceo con escafandra autónoma* son muy específicas y difieren de las de otros deportes o profesiones. Pueden no ser aptas para el buceo personas con una probada capacidad terrestre, mientras que otras con ciertas limitaciones pueden, en cambio, bucear sin problemas. En su condición de actividad de alto riesgo, la aptitud para el buceo no se estima en la capacidad para obtener un máximo rendimiento, sino en la detección, y eliminación, de aquellas personas que pueden poner en peligro su vida y la de sus compañeros.

En función de estos criterios existirán contraindicaciones absolutas y relativas, que podrán ser temporales o permanentes. Serán contraindicaciones relativas y temporales los trastornos otorrinolaringológicos, síndromes vertiginosos, sinupatías agudas y crónicas, trastornos importantes de la oclusión mandibular, enfermedades agudas de vías respiratorias y la gran aerocolia, entre otras. Son contraindicaciones relativas permanentes la hipertensión arterial, paquipleuritis, gran obesidad, cardiopatías menores sin repercusión hemodinámica, trastornos coronarios leves y enfermedades broncopulmonares crónicas.

La diabetes y el asma, consideradas antaño como contraindicaciones definitivas, no se consideran en la actualidad necesariamente excluyentes en individuos con buen control clínico. Serán contraindicaciones absolutas y permanentes los antecedentes de neumotórax espontáneo, así como las enfermedades pulmonares bullosas, la epilepsia y otras enfermedades convulsivantes o susceptibles de provocar episodios, aunque sean fugaces, de pérdida de conciencia.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Broussolle B, Méliet JL. Physiologie & Médecine de la Plongée. 2nd ed. Paris: Ellipses; 2006.

Brubakk AO, Neuman TS. Bennett and Elliott's Physiology and Medicine of Diving. 5th ed Edinburgh: Saunders; 2003.

Desola J. Aptitud médica para el buceo. (Monografía sobre medicina subacuática y disbarismos hipobáricos.) Barcelona: JANO Medicina y Humanidades; 2008. Disponible en: http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1707/48/00480056-LR.pdf (Acceso el 25 de mayo de 2015.)

Desola J. Fisiología de la respiración en ambientes especiales: fisiología respiratoria en inmersión. En: Tresguerres JAF, ed. Fisiología humana. 3.ª ed. México: McGraw Hill; 2005. p. 668-72.

SECCIÓN XIX

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRASTORNOS POR EL CALOR Y EL FRÍO

Capítulo 324

S. Calzado Isbert | H. Guardiola Ponti | M.ª J. Domínguez Tordable | J. M.ª Mòdol Deltell

ALTERACIONES POR ALTAS TEMPERATURAS

S. Calzado Isbert, H. Guardiola Ponti

Para mantener una temperatura corporal constante entre 36 y 37,5 °C, el cuerpo humano tiene la capacidad de autorregulación mediante la interacción entre los sistemas que generan calor y los que lo disipan. En respuesta a los cambios de temperatura corporal, el centro termorregulador, situado en el área preóptica del hipotálamo, integra la información recibida a través de los receptores térmicos y activa el sistema nervioso simpático, las glándulas suprarrenales y la glándula tiroides. Hormonas como la norepinefrina, la dopamina y la serotonina son responsables del control hipotalámico de la temperatura.

Cuando la temperatura corporal se eleva, el centro termorregulador estimula las fibras eferentes del sistema nervioso autónomo para poner en marcha mecanismos que disipan el calor, como la vasodilatación cutánea y la sudoración (evaporación) fundamentalmente. Si la humedad relativa del aire es superior al 75%, la evaporación se vuelve inefectiva. Otros métodos por los que el organismo pierde calor (radiación, conducción, convección) se convierten en inefectivos cuando la temperatura ambiental está por encima de la corporal. La conducta humana constituye, a su vez, un mecanismo imprescindible para el control de la temperatura.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 324-1 Causas de hipertermia

Golpe de calor	Clásico	Típico de los ancianos, pacientes encamados Fármacos: anticolinérgicos, antiparkinsonianos, diuréticos, fenotiazinas, ATC, antihistamínicos, β-bloqueantes
	Asociado al ejercicio	Típico en personas jóvenes Ejercicio en zonas de alta humedad y/o calor
Hipertermia inducida por fármacos	IMAO, ATC Drogas ilegales (anfetaminas, fenciclidina, LSD, cocaína)	
Síndrome neuroléptico maligno	Fenotiazinas, butiferonas (haloperidol), fluoxetina, metoclopramida, domperidona	
Hipertermia maligna	Agentes anestésicos inhalatorios, suxametonio	
Síndrome serotoninérgico	IMAO, ATC, litio	
Endocrinopatías	Tirotoxicosis, feocromocitoma, cetoacidosis diabética grave	
Hipertermia por fármacos (por otros mecanismos)	Antibióticos, alopurinol, heparina, anticomiciales	

ATC: antidepresivos tricíclicos; IMAO: inhibidor de la monoaminooxidasa; LSD: dietilamida del ácido lisérgico.

A diferencia de la fiebre, que es la elevación de la temperatura corporal inducida por la liberación de citocinas durante la inflamación, la hipertermia ocurre cuando la producción de calor es superior a la disipación. Las causas de hipertermia se describen en la tabla 324-1.

La tolerancia al calor extremo depende de diferentes factores, algunos propios del ser humano, (congénitos y adquiridos) y otros funcionales. Ciertas características del individuo lo hacen más susceptibles a los efectos nocivos del calor —obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares, renales, respiratorias o mentales, edades extremas [niños y ancianos] y el uso de determinados grupos farmacológicos [antipsicóticos, antihistamínicos, inhibidores de la recaptación de serotonina, antiparkinsonianos, etc.]). La aclimatación al calor requiere entre 1 y 3 semanas e implica un aumento de la sudoración, una elevación del volumen plasmático, un incremento del filtrado glomerular y una disminución de la pérdida de sal en sudor y orina. Entre los principales síndromes hipertérmicos podemos citar el golpe de calor (clásico y asociado al ejercicio), la hipertermia maligna y el síndrome neuroléptico maligno (SNM).

GOLPE DE CALOR

Concepto

El golpe de calor se caracteriza por hipertermia (temperatura corporal > 40 °C) y alteraciones del sistema nervioso central. Existen dos tipos:

1. *Golpe de calor clásico.* Resulta de la exposición a temperaturas ambientales elevadas con absorción de calor más rápida que la que usan los mecanismos termorreguladores para eliminarlo. Afecta sobre todo a ancianos, personas enfermas, pacientes en tratamiento con anticolinérgicos o diuréticos y personas con consumo de alcohol y/o drogas (cocaína). Su incidencia real es desconocida. En EE. UU., la incidencia estimada es de 17,6-26,5 casos por cada 100 000 habitantes.
2. *Golpe de calor asociado al ejercicio.* Es consecuencia de un aumento en la producción de calor endógeno y de la incapacidad para su disipación. Afecta mayoritariamente a jóvenes sanos, habitualmente deportistas o militares escasamente aclimatados que realizan ejercicio en climas cálidos y húmedos. Se han descrito diferentes formas clínicas de este subgrupo en función de la clínica predominante.

Patogenia

Frente a un aumento de temperatura, el sistema cardiovascular es incapaz de mantener un gasto cardíaco adecuado para incrementar el flujo sanguíneo periférico y responder al incremento de las demandas metabólicas. Inicialmente, se produce taquicardia y taquipnea, y, posteriormente, se objetiva bradicardia e hipotensión. Cuando la temperatura corporal es superior a 42 °C se produce toxicidad celular, con cese de la actividad mitocondrial, alteraciones en reacciones enzimáticas e inestabilidad en la membrana celular, especialmente en el endotelio vascular, el sistema nervioso central y los hepatocitos (que son los más sensibles a los aumentos centrales de la temperatura). Por otro lado, de modo similar a lo que ocurre en la sepsis, tiene lugar una respuesta inflamatoria, que conlleva una alteración de la mucosa intestinal, con un aumento de los niveles de las endotoxinas circulantes y un exceso de producción de citocinas inflamatorias, que inducen la activación celular endotelial y de la coagulación. La interacción entre las alteraciones fisiológicas asociadas a hipertermia, la toxicidad celular y la respuesta inflamatoria conducen a una disfunción multiorgánica.

Cuadro clínico

Las edades extremas (niños y ancianos) suponen un factor de riesgo para padecer un golpe de calor. En los ancianos concurre la disminución de la capacidad de sudoración, de la vasodilatación cutánea y del mecanismo de la sed, así como una mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares, problemas neurológicos y/o psiquiátricos. Otros factores predisponentes son la deshidratación, la obesidad, la anhidrosis o las enfermedades de la piel, los procesos febriles, la tirotoxicosis y aquellas situaciones de dependencia que impiden las modificaciones conductuales. Algunos fármacos y drogas favorecen el golpe de calor por interferir en la sudoración (anticolinérgicos, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, antiparkinsonianos, antihistamínicos, betabloqueantes), promover la vasoconstricción (alfaadrenérgicos, cocaína), aumentar la producción de calor (cocaína, anfetaminas) o favorecer la deshidratación (diuréticos, antihipertensivos, alcohol).

La temperatura corporal se eleva por encima de 40 °C y aparecen hiperventilación y fenómenos neurológicos (conducta inapropiada, ataxia, dismetría, confusión, delirio, estupor y, finalmente, coma). Las convulsiones son frecuentes sobre todo durante el enfriamiento. En el golpe de calor clásico la piel suele estar caliente y seca, a diferencia de lo que sucede en el golpe de calor asociado a ejercicio. Aparece taquicardia y se produce un aumento del gasto cardíaco con hipotensión arterial, vasodilatación, hipovolemia relativa y *shock* distributivo. Son frecuentes las arritmias, la depresión de la función ventricular y la isquemia miocárdica. También puede desencadenarse edema agudo de pulmón no cardiogénico, *cor pulmonale* agudo o síndrome del distrés respiratorio. Es posible observar insuficiencia renal debida a toxicidad directa por el calor, depleción de volumen, hipoperfusión y rabdomiólisis. En ocasiones, aparecen isquemia intestinal, insuficiencia hepática, coagulación intravascular diseminada (CID) y fracaso multiorgánico. Cabe destacar que el cuadro clínico se instaura rápidamente en el golpe de calor asociado a ejercicio, mientras que en el clásico se desarrolla durante días y, en los ancianos, los síntomas pueden pasar más desapercibidos.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Exploraciones complementarias

Ante todo paciente con temperatura corporal elevada, alteración del sistema nervioso central y exposición previa a calor ambiental y/o a ejercicio en el que se sospeche golpe de calor, se debe realizar lo siguiente: estudio analítico completo, análisis de orina, ECG, radiografía de tórax y, en caso de sospecha de infección del sistema nervioso, punción lumbar (previa TC craneal y confirmación de la ausencia de contraindicaciones).

Analíticamente, suelen existir leucocitosis, anemia, trombocitopenia y alteraciones en la coagulación (alargamiento del tiempo de protrombina y del tiempo parcial de tromboplastina). En fases iniciales se observa alcalosis respiratoria, aunque es más frecuente la acidosis láctica debida al daño tisular. Es habitual encontrar elevaciones moderadas de transaminasas, LDH, bilirrubina y troponina I. En el golpe de calor asociado a ejercicio se presentan hipocalcemia, hiperfosfatemia, hiperpotasemia, elevación del nivel de CK e hiperuricemia secundarias a rabdomiólisis. En el golpe de calor clásico se observan hipercalcemia, hipofosfatemia e hipopotasemia. La procalcitonina elevada es un indicador de gravedad. Su producción estaría relacionada con la respuesta inflamatoria.

La radiología simple de tórax puede ser normal inicialmente, si bien aparecen infiltrados intersticiales bilaterales como resultado del edema agudo de pulmón.

En el ECG, se pueden observar las alteraciones siguientes: taquicardia sinusal, alteraciones de la conducción, cambios inespecíficos de segmento ST y onda T, acortamiento/alargamiento de QT y patrón de Brugada transitorio.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico se realiza ante un cuadro clínico sugestivo con antecedentes de exposición al calor y/o ejercicio. El diagnóstico diferencial debe realizarse con sepsis y otras entidades que cursan con elevación de la temperatura y alteración del nivel de conciencia, como intoxicaciones por fármacos o drogas de abuso, hipertermia maligna, síndrome serotoninérgico, SNM, tirotoxicosis, feocromocitoma y enfermedades propias del sistema nervioso central (meningitis, accidente vascular cerebral [AVC] hemorrágico, AVC isquémico en la zona hipotalámica).

Pronóstico

Si el golpe de calor no se reconoce y no se trata precozmente, la mortalidad puede llegar al 70%. El pico de temperatura alcanzado y el tiempo transcurrido hasta el inicio de las medidas para lograr el descenso de la temperatura corporal son los principales predictores de mortalidad. Otras variables de mal pronóstico son la afección miocárdica, el número de órganos afectados, el uso de medicación concomitante (hipotensores de larga duración, anticolinérgicos, antiparkinsonianos, etc.) y la situación social (vivir solo, la falta de autocuidado, etc.). Una vez resuelto el cuadro clínico, la mayoría de los pacientes no presentan secuelas neurológicas, aunque en el 20% de los casos persiste una alteración cerebelosa. El golpe de calor asociado a ejercicio es la segunda causa de muerte entre deportistas, después de los traumatismos.

Tratamiento

Los objetivos fundamentales son la protección de la vía aérea, el soporte cardiocirculatorio, el rápido enfriamiento y el tratamiento de las complicaciones.

El enfriamiento debe ser inmediato, si es posible en el medio extrahospitalario, con el fin de reducir la temperatura sin inducir hipotermia. Se inicia con medidas externas: traslado del paciente a un lugar fresco, creación de corrientes de aire y aplicación de compresas de agua fría o bolsas de hielo (en axilas, cuello e ingles): con el paciente desnudo, se le mojará constantemente la piel con agua tibia para favorecer la evaporación. Los métodos mediante evaporación son eficientes, mejor tolerados y especialmente indicados en el golpe de calor clásico, ya que han demostrado un descenso de morbimortalidad. En el golpe de calor asociado a ejercicio está indicado el enfriamiento mediante la inmersión en agua helada, dado que es rápido, seguro y efectivo, aunque mal tolerado y dificulta la monitorización del paciente y el acceso intravenoso. También se utiliza la aplicación de hielo sobre los grandes vasos, el masaje con placas de hielo sobre grandes grupos musculares o la infusión de sueros fríos (a 22 °C). Los métodos de enfriamiento interno (lavado peritoneal, gástrico o vesical) se emplean en muy pocas ocasiones por ser técnicas invasivas y están contraindicados en el embarazo y después de cirugía abdominal. Los baños con alcohol están contraindicados, dada la posibilidad de absorción cutánea. La temperatura se debe controlar en el recto, ya que la temperatura oral y la axilar pueden subestimar (aunque con diferencias mínimas) la temperatura central.

El tratamiento de soporte comporta la corrección de la hipotensión (están contraindicados los agonistas alfaadrenérgicos por su acción vasoconstrictora), la hipovolemia por deshidratación (administración de bolos de 500 cc de soluciones cristaloides), los desequilibrios electrolíticos y el fracaso renal. Las crisis comiciales, así como la agitación y los temblores, responden a benzodiazepinas por vía intravenosa (midazolam, 0,1-0,2 mg/kg, o lorazepam, 0,1 mg/kg). En caso de que no se identifique el motivo de la hipertermia, se puede iniciar antibioticoterapia empírica.

El dantroleno sódico y los antipiréticos no están indicados por no ser efectivos en el golpe de calor.

Las complicaciones pueden ser *respiratorias* (broncoaspiración, edema agudo de pulmón no cardiogénico, broncoespasmo, hemorragia alveolar, etc.) y requerir intubación orotraqueal para la protección de la vía aérea y ventilación mecánica; *cardiológicas* (arritmias, alteraciones de la conducción, isquemia/infarto miocárdico, insuficiencia cardíaca, etc.), algunas de las cuales serán reversibles tras alcanzar la temperatura corporal adecuada; *renales* (se debe vigilar su progresión en los primeros días y puede ser necesaria terapia de sustitución renal); *hepáticas* (generalmente se autolimitan, pero puede ser necesario trasplante hepático); en forma de *CID* (se da en los primeros 3 días y es necesaria la transfusión de plasma fresco y plaquetas) o *rabdomiólisis* (es necesaria terapia de soporte).

A pesar del tratamiento, en muchas ocasiones no se previene la respuesta inflamatoria y se progresa hacia el fracaso multiorgánico. Quizá en un futuro se modernicen las técnicas con catéteres fríos y puedan utilizarse inmunomoduladores con el objetivo de frenar y revertir la cascada inflamatoria.

Prevención

Con el cambio climático se prevé un aumento de la frecuencia y la magnitud de las olas de calor (períodos de > 3 días consecutivos durante los cuales la temperatura ambiental es > 32,3 °C). La adaptación a este cambio climático emerge como un problema de salud pública. Entre las medidas que deben adoptarse están el establecimiento de un sistema de vigilancia meteorológica, la información a la población general y, en especial, a la de riesgo, y la climatización de instituciones geriátricas. Los consejos generales deben incidir en aumentar el aporte de líquidos, en procurarse aire acondicionado, en tomar duchas adicionales y en evitar el ejercicio físico durante las horas más calurosas. Entre los deportistas y trabajadores de ambientes cálidos son importantes la aclimatación y la ingesta de una solución de rehidratación oral o de líquidos ricos en sal y azúcar. Los servicios de urgencias y los médicos en general deben estar preparados para atender a los pacientes con un golpe de calor.

HIPERTERMIA MALIGNA

Concepto

La hipertermia maligna es una enfermedad hereditaria monogénica del músculo esquelético, caracterizada por una respuesta hipermetabólica tras la administración intravenosa de agentes anestésicos inhalatorios y/o suxametonio (succinilcolina). Predomina en niños y adolescentes varones (relación de 2:1), con una incidencia estimada de entre 1:15 000 y 1:150 000. Se sabe que el efecto es dependiente de la dosis, pero no hay una dosis mínima que sea considerada responsable. Cabe destacar que en el 20-30% de los pacientes que han presentado un cuadro de hipertermia maligna no se ha identificado esta mutación, por lo que se supone la existencia de otros cofactores que precipitan la enfermedad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Patogenia

La anomalía genética se hereda con carácter autosómico dominante. El trastorno se localiza en el gen q13.1-13.2 del receptor de la rianodina *(RYR1)* localizado en el cromosoma 19. Ante la presencia de agentes anestésicos inhalatorios (halotano, eufluorano, isofluorano, sevofluorano y desfluorano) y/o de relajantes musculares despolarizantes, como succinilcolina, se produce la salida del calcio del retículo sarcoplásmico de las células del sistema musculoesquelético, lo que provoca tetania, aumento del metabolismo muscular e incremento de la producción de calor.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas pueden aparecer desde los primeros minutos hasta horas después de la inducción anestésica y el intervalo de tiempo que tarda en aparecer se asocia a la gravedad de la reacción. El signo inicial más específico y sensible en el paciente intubado es un aumento rápido en la concentración de CO_2 del aire espirado y los síntomas más precoces son cardiovasculares (taquicardia sinusal y arritmias, hipotensión arterial o parada cardíaca). La rigidez muscular generalizada, tras la administración de un relajante muscular despolarizante, se considera patognomónica en caso de asociarse a los otros signos. El 50-80% de los pacientes presentan trismo. La hipertermia suele aparecer tardíamente. En fases finales se produce edema agudo de pulmón, CID y edema cerebral.

Es característico que las enfermedades genéticas dominantes presenten una expresión variable. Además, la concentración y la duración de la exposición al fármaco, así como la edad, son variables que modifican la expresión del episodio. La mayoría de los pacientes están expuestos a los anestésicos al menos tres veces antes de desarrollar la primera crisis de hipertermia maligna.

Diagnóstico

El diagnóstico es de presunción, por lo que, ante el aumento de las concentraciones de CO_2 del aire espirado en un paciente intubado, hay que realizar una determinación de P_aCO_2 sanguínea. Si se confirma la hipercapnia, la asociación con alteraciones cardiovasculares, la rigidez muscular generalizada y las alteraciones metabólicas sugieren como primer diagnóstico hipertermia maligna.

El hipermetabolismo induce alteraciones en la permeabilidad de la membrana de las células del músculo esquelético para producir hiper- e hipocalcemia, hiperfosforemia e hiperpotasemia, así como un aumento de la concentración de CK (que puede llegar a 100 000 U/L) y de las transaminasas. Todo ello, sumado a la hipercapnia inicial, provoca una acidosis mixta. En casos graves se produce fracaso renal.

Diagnóstico diferencial

Es preciso excluir causas relacionadas con el procedimiento (trastornos asociados a hipoventilación, la administración exógena de gases en la laparoscopia, la mala adaptación al anestésico, el mal funcionamiento de la válvula espiratoria de la máquina de anestesia), efectos secundarios a los fármacos administrados (anafilaxia, reacción transfusional o contaminación por pirógenos, efectos secundarios extrapiramidales), consumo de tóxicos (síndrome de abstinencia alcohólica, toxicidad por cocaína, 3,4-metilenodioximetanfetamina [MDMA], anfetaminas o simpaticomiméticos), SNM, síndrome serotoninérgico y comorbilidades del paciente (infecciones, tirotoxicosis, feocromocitoma, enfermedades del sistema nervioso central, etc.). La administración de succinilcolina produce un trismo de segundos de duración que revierte espontáneamente, a diferencia del trismo de la hipertermia maligna. El test de contracción *in vitro* es el único método para hacer un diagnóstico presintomático. Cuando existe el antecedente familiar de hipertermia maligna se puede realizar el estudio genético.

Pronóstico

Está en relación con el tiempo entre la primera manifestación clínica y la administración del tratamiento. La mortalidad general se ha reducido del 70% al 5% en la actualidad con la introducción del dantroleno sódico; las personas de edad avanzada y con comorbilidades son las que presentan peor evolución.

Tratamiento

En primer lugar, es preciso suspender la administración del agente desencadenante, administrar oxígeno al 100% y favorecer la hiperventilación para reducir la P_aCO_2. Hay que mantener la anestesia con sedantes y opioides de cara a finalizar la intervención quirúrgica. El dantroleno sódico es un derivado de la hidantoína que se une al receptor de la rianodina del músculo esquelético, pero no del músculo liso o del cardíaco, e inhibe la salida de calcio del retículo sarcoplásmico para reducir la concentración de calcio intracelular, lo que favorece la relajación muscular. Aunque su efecto secundario más temido es la hepatotoxicidad, los más frecuentes son reacciones locales a la infusión y síntomas inespecíficos gastrointestinales. Se administra en una dosis intravenosa inicial de 2,5 mg/kg. Si persisten los síntomas, se puede repetir la administración en dosis de 1 mg/kg cada 5 min hasta la resolución del cuadro; tras los bolos, se debe mantener 24-48 h por el riesgo de recurrencia (se ha estimado en ~25%). Hay que dudar del diagnóstico cuando no se obtiene respuesta con una dosis superior a 20 mg/kg. Las medidas de soporte comprenden el tratamiento de las alteraciones metabólicas y de las arritmias, y la aplicación de técnicas de enfriamiento. Los antagonistas del calcio están contraindicados.

Prevención

La administración profiláctica de dantroleno no es útil. En pacientes predispuestos hay que evitar los agentes implicados e informar a los familiares, dado el componente genético de la enfermedad. Los actos anestésicos deben realizarse en un ambiente tranquilo y relajado, dado que algunos estudios han demostrado la aparición de rabdomiólisis, hipertermia o alteraciones metabólicas inducidas por el estrés.

■ SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO

Concepto

El SNM es una reacción idiosincrásica frente a neurolépticos, tanto clásicos (haloperidol) como atípicos (risperidona, olanzapina), y otros fármacos (principalmente antieméticos, como la metoclopramida), administrados en dosis terapéuticas, que afecta a la neurotransmisión de dopamina. Se caracteriza por la alteración del nivel de conciencia, rigidez muscular, hipertermia y disfunción autonómica; esta última es la responsable de la mortalidad. La incidencia se estima en el 0,02% al 3% (variabilidad atribuida a estudios con pacientes no internados o sí internados en centros psiquiátricos, respectivamente); es más frecuente entre los hombres, sin rango de edad destacable. En pacientes con enfermedad de Parkinson se ha descrito una variante del SNM, tras la disminución de las dosis o la supresión brusca del tratamiento con L-DOPA o agonistas dopaminérgicos (se conoce con diferentes términos, como *SNM-like, síndrome parkinsonismo-hiperpirexia, acinesia aguda* o *síndrome maligno en enfermedad de Parkinson*).

Patogenia

La etiología es desconocida. La teoría más aceptada postula que los neurolépticos bloquean los receptores dopaminérgicos del hipotálamo y del cuerpo estriado, lo que conduce a disfunción autónoma e hipertermia. La interferencia en las fibras nigroestriadas de la dopamina es la responsable del temblor y de la rigidez. Otra teoría es la que supone que la alteración se halla en la función mitocondrial del músculo esquelético, con liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico, por un defecto primario o por un efecto tóxico de los neurolépticos, lo que explicaría la rigidez y, en consecuencia, la hipertermia. Además, puede haber una alteración en la modulación del sistema nervioso simpático, que se manifiesta como un aumento del tono muscular y del metabolismo para producir una desregulación de la actividad vasomotora que impide la disipación efectiva de calor y alteraciones en la presión arterial y en el gasto cardíaco. Por último, se ha identificado un cierto componente genético (presencia de una sobreexpresión de un determinado alelo en el gen del receptor de la dopamina) que comporta el descenso de la actividad de la dopamina y de su metabolismo.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro clínico

El SNM se caracteriza por la *tétrada* de alteración del nivel de conciencia, rigidez, hipertermia y disfunción autónoma. La clínica es de aparición progresiva en 24-72 h. Se han identificado algunos factores precipitantes, como agitación psicomotora, dosis elevadas de neurolépticos, incremento rápido de dosis y su administración parenteral, uso de otros psicofármacos, concurrencia de anomalías cerebrales funcionales o estructurales, deshidratación, malnutrición, traumatismos e infecciones. Los ancianos son más vulnerables al SNM.

La alteración de la conciencia acostumbra a ser la manifestación inicial, en forma de confusión y agitación psicomotriz, que puede evolucionar a estupor y coma. La manifestación extrapiramidal principal es la rigidez muscular generalizada, característicamente en «tubo de plomo», pero también pueden observarse temblores, discinesias, distonías, trismo, alteraciones involuntarias del movimiento o disartria. La hipertermia es uno de los signos más consistentes y, para muchos, definitorio. Signos de disfunción autónoma son la taquicardia, la taquipnea, las fluctuaciones en la presión arterial, la diaforesis y la incontinencia urinaria. Las complicaciones son fracaso renal agudo, insuficiencia respiratoria, arritmias, disfunción ventricular, isquemia coronaria, tromboembolia pulmonar y CID.

Diagnóstico

Mayoritariamente es clínico (tétrada del SNM). Se asocian alteraciones analíticas, ninguna específica, que complementan el diagnóstico: elevación de la concentración de CK, generalmente superior a 1000 U/L (puede ser normal al inicio del cuadro), leucocitosis, elevación de los niveles de LDH, fracaso renal agudo, diselectrolitemias, ferropenia, mioglobinuria, etc.

Por otro lado, se han descrito formas incompletas o atípicas de SNM, asociadas a uso de antipsicóticos menos potentes o con el diagnóstico precoz, por lo que se recomienda sospechar este síndrome en casos donde se cumplan dos síntomas de la tétrada y exista el antecedente farmacológico de uso de antagonistas dopaminérgicos o retirada de agonistas dopaminérgicos en las 72 h previas. En algunos casos se requieren pruebas de imagen cerebral (TC y RM, que en el SNM son típicamente normales) y punción lumbar para descartar alteraciones estructurales e infección en el sistema nervioso central.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial comprende aquellas entidades que cursan con alteración del nivel de conciencia, disautonomía, rigidez e hipertermia: síndrome serotoninérgico, síndrome anticolinérgico, hipertermia maligna y catatonia letal. Esta última va precedida típicamente de una alteración conductual, y en el síndrome serotoninérgico son características la hiperreflexia, las mioclonías y las manifestaciones gastrointestinales de aparición en las primeras 24 h tras el inicio del tratamiento. También deben descartarse las infecciones, el golpe de calor, las enfermedades del sistema nervioso central (ictus, hidrocefalia aguda, vasculitis, meningitis, etc.), las encefalopatías tóxicas, la tirotoxicosis y algunas intoxicaciones (cocaína, MDMA, litio, etc.) que pueden producir agitación, delirio, psicosis, hipertermia y rabdomiólisis.

Pronóstico

La mayoría de los episodios se resuelven sin secuelas en 7-10 días, excepto si durante el proceso ha habido hipoxia grave o temperaturas elevadas de forma prolongada, si el paciente estaba en tratamiento con antipsicóticos *depot* o si coexiste enfermedad estructural cerebral. Ocasionalmente pueden presentarse un estado residual catatónico, amnesia, trastornos extrapiramidales o cerebelosos y miopatía. La mortalidad se estima entre el 10% y el 20% y viene determinada por las complicaciones.

Tratamiento

Debe ser individualizado, dependiendo de la clínica, de la duración y de la gravedad de los síntomas. Se debe suspender el tratamiento neuroléptico de inmediato (así como los tratamientos coexistentes que puedan contribuir), iniciar medidas de soporte hemodinámico y respiratorio, mantener la euvolemia, administrar heparina de bajo peso molecular para evitar trombosis venosa profunda, indicar medidas de enfriamiento, y corregir y evitar las complicaciones. Aunque no existe evidencia sobre el beneficio del tratamiento farmacológico, se utilizan el dantroleno sódico y la bromocriptina. Se suelen administrar en los casos moderados o graves que no responden al tratamiento de soporte. El dantroleno sódico es un relajante muscular que se administra de manera intravenosa en dosis de 2-3 mg/kg al día, hasta un máximo de 10 mg/kg al día; los efectos pueden verse a los pocos minutos de su administración. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática. La bromocriptina es un agonista dopaminérgico que se administra a través de sonda nasogástrica, en una dosis inicial de 2,5 a 10 mg/día (cada 6-8 h) hasta un máximo de 40 mg/día durante al menos 2 semanas (tras la resolución de los síntomas). Otros fármacos utilizados son la amantadina, las benzodiazepinas, la apomorfina y la carbamazepina. La terapia electroconvulsiva ha sido eficaz en casos refractarios al tratamiento habitual o en casos de catatonia persistente. Una vez resuelto el síndrome, si el tratamiento neuroléptico es imprescindible, se recomienda iniciar dosis lentamente progresivas de neurolépticos de baja potencia después de 2 semanas de descanso, con monitorización clínica y del valor de CK. Se evitarán el uso concomitante de litio y la deshidratación. En el caso del SNM-*like* el tratamiento se basa, además, en las medidas de soporte y en el aumento progresivo de las dosis de dopaminérgicos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bouchama A, Debhi M, Chaves-Carballo E. Cooling and hemodynamic management in heatstroke: practical recommendations. Crit Care 2007;11:R54.

Gurrera RJ, Caroff SN, Cohen A, Carroll BT, DeRoos F, Francis A, et al. An international consensus study of neuroleptic malignant syndrome diagnostic criteria using the Delphi method. J Clin Psychiatry 2011;72:1222-8.

Hopkins PM. Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering. Br J Anaesth 2011;107:48-56.

Newman EJ, Grosset DG, Kennedy PG. The parkinsonism-hyperpyrexia syndrome. Neurocrit Care 2009;10:136.

Schneiderbanger D, Johannsen S, Roewer N, Schuster F. Management of malignant hyperthermia: diagnosis and treatment. Ther Clin Risk Manag 2014;10:150.

ALTERACIONES POR BAJAS TEMPERATURAS

HIPOTERMIA

J. M.ª Mòdol Deltell

Concepto

La hipotermia se define como el descenso de la temperatura corporal central por debajo de 35 °C. Se clasifica como *leve,* cuando la temperatura está en 32-35 °C; *moderada,* 28-32 °C, y *grave,* por debajo de 28 °C.

En el medio urbano se asocia fundamentalmente a la edad avanzada, la disminución del nivel de conciencia, la indigencia social y el alcoholismo. El resto de los casos de hipotermia suelen estar relacionados con la práctica de deportes de montaña o acuáticos.

Etiopatogenia

Según el mecanismo de producción, la hipotermia puede ser accidental, inducida o secundaria a enfermedades o fármacos (cuadro 324-1). La temperatura corporal normal es de 36-37,2 °C y es el resultado del balance entre la producción y la pérdida de calor. La producción de calor de una persona en reposo es secundaria a la actividad metabólica de las vísceras y el corazón. En cambio, durante el ejercicio los músculos son los responsables fundamentales de dicha producción. La pérdida de calor corporal se produce a través de la piel y, en menor medida, de los pulmones, mediante diversos mecanismos:

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 324-1 Causas de hipotermia

HIPOTERMIA ACCIDENTAL
Exposición al frío en pacientes ancianos, alcohólicos, recién nacidos, traumáticos o deportistas
Inmersión en agua fría

HIPOTERMIA INDUCIDA
Circulación extracorpórea
Neurocirugía

HIPOTERMIA SECUNDARIA A ENFERMEDADES
Alteraciones endocrinas: hipotiroidismo, hipopituitarismo, insuficiencia suprarrenal
Alteraciones metabólicas: hipoglucemia, malnutrición proteico-calórica, anorexia nerviosa, deshidratación, déficit de tiamina, cetoacidosis, acidosis láctica
Alteraciones del sistema nervioso central: accidente cerebrovascular agudo, infecciones que afectan al hipotálamo, demencia, encefalopatía de Wernicke, tumores cerebrales, traumatismos craneoencefálicos, esclerosis múltiple y otras enfermedades degenerativas
Alteraciones cutáneas: quemados, eritrodermia, dermatitis exfoliativas, ictiosis
Enfermedades graves: insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal crónica, sepsis, pancreatitis, carcinomatosis
Intoxicaciones: alcohol, opiáceos, monóxido de carbono, organofosfatos

HIPOTERMIA SECUNDARIA A FÁRMACOS
Barbitúricos, fenotiazinas, betabloqueantes, agentes anestésicos, antidiabéticos orales

- La *radiación* o transferencia de calor por ondas electromagnéticas (55% de las pérdidas) se ve influida por la vestimenta y la ingesta de alcohol y la consiguiente vasodilatación.
- La *conducción* o transferencia de calor de un objeto más caliente a uno más frío por contacto físico directo (3%-15%) se multiplica por 25 en la inmersión en agua fría.
- La *convección,* debida a un gradiente de temperatura entre la superficie corporal y el aire ambiente (10%), se multiplica por 5 ante la presencia de viento.
- La *evaporación* de agua a través de la piel y de la respiración (25%) se incrementa en presencia de alteraciones cutáneas.

La hipotermia puede deberse a un aumento de las pérdidas de calor, por exposición ambiental o alteraciones cutáneas, a una disminución de la producción, en determinadas enfermedades metabólicas, o a una alteración en la termorregulación como resultado de enfermedades o fármacos que afecten al sistema nervioso central. Se considera que la convección en aire frío y la conducción en agua son los mecanismos más comunes de hipotermia accidental.
El centro termorregulador, situado en el hipotálamo, responde a los cambios de temperatura corporal detectados por los termorreceptores mediante la vasoconstricción periférica y el temblor, que puede incrementar la producción de calor hasta 5 veces el nivel basal. Además se acompaña de una respuesta conductual que consiste en buscar refugio, aumentar la actividad física y añadirse más ropa. Cuando estos mecanismos no son suficientes se produce una reducción generalizada y progresiva de la actividad metabólica, con depresión de todos los sistemas orgánicos, principalmente sistema nervioso central, cardiocirculatorio y respiratorio. En los pacientes hipotérmicos existe poliuria, *diuresis por frío*, debida a la vasoconstricción periférica y la redistribución sanguínea y a la inhibición de la actividad de la hormona antidiurética. Más tarde, las pérdidas hídricas producen hipovolemia, hemoconcentración, hipotensión, isquemia renal con oliguria e isquemia pancreática.

Cuadro clínico

La clínica depende de la gravedad de la hipotermia, de la etiología y de las situaciones asociadas. Un paciente frío con un nivel de alerta adecuado, sin alteraciones de los signos vitales y con temblor intenso presenta una hipotermia leve. Cuando aparece bradicardia, hipoventilación, alteración del nivel de conciencia o del habla y ausencia de temblor, la hipotermia debe considerarse moderada-grave. La hipotermia grave puede confundirse con la muerte clínica, por lo que a ningún paciente con hipotermia debe declarársele muerto hasta que esté caliente y se compruebe su defunción. En la tabla 324-2 se detallan las manifestaciones clínicas de la hipotermia por aparatos.

Tabla 324-2 Manifestaciones clínicas de la hipotermia

	LEVES	MODERADAS	GRAVES
Manifestaciones respiratorias	Taquipnea Broncorrea	Hipoventilación Cianosis	Respiración errática Edema pulmonar Apnea
Manifestaciones cardiovasculares	Taquicardia HTA	Bradicardia Arritmias supraventriculares y ventriculares Ondas J de Osborn	Bradicardia Hipotensión Fibrilación ventricular Asistolia
Manifestaciones neurológicas	Confusión Disartria Ataxia Amnesia Apatía	Alucinaciones Alteraciones comportamiento (desvestirse paradójicamente) Letargia Pupilas midriáticas	Abolición de reflejos Coma
Manifestaciones renales	Diuresis fría	Diuresis fría	Oliguria
Manifestaciones musculares	Temblor intenso	Temblor intermitente Rigidez muscular	Arreflexia Seudo-*rigor mortis*
Manifestaciones metabólicas	Hiperglucemia	Hiperglucemia Acidosis metabólica	Hiperglucemia Hipoglucemia
Manifestaciones hematológicas	Poliglobulia Plaquetopenia Leucopenia Diátesis hemorrágica CID	Hemoconcentración Hipercoagulabilidad	Hemoconcentración Hipercoagulabilidad
Otras manifestaciones	Íleo Pancreatitis Úlcera gástrica	Insuficiencia hepática Úlcera gástrica	Insuficiencia hepática Úlcera gástrica

CID: coagulación intravascular diseminada; HTA: hipertensión arterial.

Exploraciones complementarias

El *hemograma* suele mostrar hemoconcentración, leucopenia y plaquetopenia. La hipotermia afecta a las *pruebas de coagulación* con alargamiento de los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial. La *bioquímica* del paciente con hipotermia suele mostrar hiperglucemia (a menos que la hipotermia sea secundaria a hipoglucemia), hipopotasemia o hiperpotasemia (cuando existe insuficiencia renal o acidosis), insuficiencia renal y elevación de las cifras de transaminasas, amilasa y CK. En el *equilibrio acidobásico* se observa acidosis metabólica o mixta. Durante el recalentamiento se deberán monitorizar los electrólitos por las oscilaciones que se puede observar en sus valores.
Ante la sospecha de hipotermia secundaria se realizarán las exploraciones necesarias para descartar trastorno metabólico, infección, alteración del sistema nervioso central o un tóxico responsable.
El *electrocardiograma* muestra alargamiento de todos los intervalos y puede evidenciar taquicardia sinusal, bradicardia, bloqueo auriculoventricular, arritmias auriculares (fibrilación auricular con respuesta ventricular lenta) y ventriculares. La *onda J de Osborn*, deflexión terminal del complejo QRS, es característica pero inconstante. Empieza a aparecer a temperaturas inferiores a 32 °C y a medida que disminuye la temperatura se

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

hace más evidente. Su presencia carece de valor pronóstico. La línea isoeléctrica del ECG puede presentar artefactos por los temblores musculares.
La radiografía de tórax puede mostrar broncoaspiración o edema pulmonar.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

La escala suiza permite aproximar el grado de hipotermia en ausencia de termómetro: grado I (32-35 °C), paciente con temblor y nivel de conciencia adecuado; grado II (28-32 °C), sin temblor y con disminución del nivel de conciencia; grado III (24-28 °C), inconsciencia; grado IV (14-24 °C), muerte aparente; y grado V (< 14 °C), muerte por hipotermia irreversible. Para la determinación de la temperatura central son necesarios termómetros específicos capaces de registrar bajas temperaturas en recto, esófago o epitimpánicos.
Los pacientes con hipotermia moderada-grave pueden recibir un diagnóstico erróneo de accidente vascular cerebral o encefalopatía metabólica. Las ondas Osborn han llevado a practicar fibrinólisis en pacientes sin infarto de miocardio. En ocasiones, la hipotensión se ha atribuido inicialmente a cuadros sépticos.

Tratamiento

La hipotermia es una urgencia médica en la que se debe manipular al paciente con extrema precaución por el riesgo de caída en fibrilación ventricular durante las movilizaciones, al implantar una vía venosa central, una sonda nasogástrica o un termómetro a nivel esofágico o al proceder a intubación orotraqueal.
Inicialmente es preciso evaluar la permeabilidad de la vía aérea, la respiración y la circulación, y al mismo tiempo se deberá prevenir la pérdida de calor, iniciar un recalentamiento apropiado y tratar las complicaciones.

Monitorización de constantes vitales

A lo largo de todo el proceso de tratamiento deberá monitorizarse la presión sanguínea, la presión venosa central (PVC), el pulso, la temperatura corporal central, el estado neurológico, la diuresis y la oxigenación. Para ello se establecerá monitorización electrocardiográfica continua, se colocará una vía venosa femoral y se implantará una sonda vesical para el control estricto de la diuresis. También se valorará la colocación de una sonda nasogástrica para conseguir la descompresión del íleo inducido por el frío. La colocación del pulsioxímetro en el lóbulo de la oreja puede permitir una mejor lectura al estar menos influido por la vasoconstricción periférica.

Medidas generales

Para disminuir el riesgo de hipotensión se debe mantener al paciente en posición horizontal. La hipotensión suele responder al recalentamiento y a la administración de líquidos por vía i.v. En los casos con hipotensión refractaria es preciso administrar dopamina i.v.
La hipovolemia, por secuestro o deshidratación, debe ser tratada con sueros salinos hasta llegar a PVC entre 5 y 10 cm H_2O. Se evitará el empleo de la solución Ringer lactato, dado que la capacidad del hígado para metabolizar el lactato puede estar alterada.
Es de suma importancia evitar la hipoxemia, ya que puede acentuar la vasoconstricción y precipitar fibrilación ventricular. Inicialmente, el aporte de oxígeno con mascarilla puede ser suficiente para corregirla. Sólo se procederá a la intubación orotraqueal si existe paro respiratorio, coma o hipoventilación alveolar con hipoxemia secundaria.
En pacientes inconscientes se deberá inmovilizar la columna cervical hasta que se explore radiológicamente y se administrarán 100 mg de tiamina y 50 mL de dextrosa al 50%. Si se sospecha intoxicación por opiáceos se administrará naloxona i.v. El flumazenilo i.v. se considerará ante la sospecha de intoxicación por benzodiazepinas.
No se tratará la hiperglucemia con insulina hasta recalentar al paciente, salvo que presente valores muy elevados. Sólo los casos de acidosis grave (pH < 7,1) se deben tratar inicialmente con bicarbonato sódico.
Ante las situaciones de paro cardiorrespiratorio, las maniobras de reanimación cardiopulmonar deben practicarse simultáneamente con las técnicas de recalentamiento. Las maniobras de reanimación han de ser a menudo prolongadas. Se han descrito casos de supervivencia, con función neurológica intacta, en pacientes hipotérmicos que han presentado una situación de paro cardiorrespiratorio prolongado.

Medidas de recalentamiento

Ante cualquier caso de hipotermia hay que prevenir la pérdida de calor y recalentar gradualmente a la víctima mientras esta es trasladada al hospital. El método de recalentamiento utilizado dependerá del contexto clínico y de la gravedad de la hipotermia. Es necesario monitorizar la temperatura central para evaluar la respuesta a las medidas de recalentamiento y evitar la hipertermia.

Recalentamiento externo pasivo

Es el método de elección en la hipotermia leve. Se colocará al paciente en un ambiente cálido a 24 °C y se mantendrá seco y lejos de las corrientes de aire. Se cubrirá con mantas toda la superficie posible, incluida la cabeza. Con estas medidas, la temperatura corporal se incrementa entre 0,5-2 °C/h.

Recalentamiento externo activo

Se aplica a los pacientes con hipotermia leve en los que haya fallado el recalentamiento pasivo o a los afectados por hipotermia moderada o grave. El calor se aplica sobre la superficie corporal mediante mantas calentadoras con paso de aire, compresas calientes, colchones térmicos y fuentes de calor radiante. Con estas medidas, la temperatura corporal se incrementa unos 2-3 °C/h.
La aplicación de calor externo debe limitarse exclusivamente al tronco para disminuir el riesgo de colapso por recalentamiento. Al calentarse las extremidades, la sangre acumulada en los vasos volvería a la circulación para provocar una disminución de la temperatura central. Además, la vasodilatación podría originar hipotensión e isquemia coronaria y desencadenar una fibrilación ventricular. Esta complicación es menos probable con una adecuada perfusión de líquidos por vía i.v.

Recalentamiento interno activo

Está indicado en la hipotermia moderada y grave, en situaciones de inestabilidad cardiovascular y en pacientes que no responden a métodos de recalentamiento menos invasivos. Hay diferentes técnicas:

Técnicas no invasivas

Estas son: a) administración de oxígeno humidificado y calentado a 40-42 °C que elimina la pérdida respiratoria de calor, pero añade sólo 0,5 °C/h al recalentamiento global; b) infusión i.v. de soluciones salinas calentadas a 40-42 °C, y c) sistemas de calentamiento intravascular desde un catéter central, todavía en desarrollo, que parecen ofrecer una buena alternativa e incrementan la temperatura 3 °C/h.

Técnicas de lavado de cavidades corporales

Se realizan mediante la irrigación con sueros salinos a 40-42 °C en la pleura, en el mediastino o en el peritoneo. Con ellas se consiguen incrementos de 1-4 °C y se pueden plantear en caso de hipotermia grave en centros sanitarios sin disponibilidad de circulación extracorpórea.

Técnicas de circulación extracorpórea

Se deben aplicar a pacientes con inestabilidad hemodinámica que no responden al tratamiento médico y consisten en:

- *Bypass cardiopulmonar.* Al calentar la sangre a 38-40 °C se consigue un incremento de 8-12 °C/h. Es el método más eficaz de recalentamiento. En hipotermias graves y en los pacientes que requieren reanimación cardiopulmonar es la técnica de elección.
- *Recalentamiento arteriovenoso continuo.* Utiliza la presión sanguínea del paciente para generar un flujo de la arteria femoral a la vena femoral contralateral a través de un calentador. Si bien tiene un rendimiento inferior al de la circulación extracorpórea (3-6 °C/h), es mucho más sencillo y rápido de poner en marcha.
- *Hemodiálisis y hemofiltración continua de líquidos de diálisis recalentados* que permiten, además de corregir las alteraciones electrolíticas y la hiperhidratación, elevar la temperatura 1-4 °C/h. Sólo se recomienda si no están disponibles los dos anteriores.

La mejor estrategia suele consistir en la combinación de técnicas de recalentamiento externo pasivo, externo activo troncal y central activo. Durante el recalentamiento pueden aparecer complicaciones como edema agudo de pulmón, neumonía, disritmias, rabdomiólisis,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

alteraciones electrolíticas, *shock* distributivo, hemorragia gástrica, necrosis pancreática, necrosis tubular aguda, trombosis intravascular y CID.
Si el recalentamiento falla es preciso descartar otras causas de hipotermia (v. cuadro 324-1).

Tratamiento de las complicaciones cardiovasculares

Las arritmias auriculares y los bloqueos auriculoventriculares suelen responder al recalentamiento y no deben tratarse si no producen una alteración hemodinámica significativa. El papel del marcapasos es controvertido, aunque ocasionalmente puede estar indicado. Aunque la desfibrilación eléctrica no suele ser efectiva a temperaturas por debajo de 28 °C, la taquicardia ventricular sin pulso y la fibrilación ventricular se tratan inicialmente mediante cardioversiones eléctricas (hasta tres), después de las cuales, si no se ha tenido éxito, se practica masaje cardíaco mientras se lleva a cabo el recalentamiento central activo. A pesar de que la atropina suele ser inefectiva a bajas temperaturas, se puede administrar en caso de paro cardíaco.

Tratamiento de la hipotermia secundaria

Cuando la causa de la hipotermia no es obvia, hay que identificar y tratar las enfermedades subyacentes. La búsqueda de sepsis está indicada si se sospecha infección. Cabe resaltar que la hipotermia enmascara los síntomas de infección, sobre todo la fiebre y la leucocitosis. La profilaxis antibiótica se ha recomendado en recién nacidos, ancianos e inmunodeprimidos. El tratamiento hormonal sólo se realizará ante la sospecha clínica de hipotiroidismo o insuficiencia suprarrenal.

Pronóstico

A pesar de los avances en su tratamiento, la hipotermia sigue teniendo una mortalidad elevada, que en los casos más graves supera el 40%. Se estima que 20-30 personas pierden la vida cada año en España por este motivo. Entre los factores de mal pronóstico se han descrito el sexo masculino, las edades extremas, la debilidad o la desnutrición, ser indigente, el alcoholismo, el consumo de drogas, la exposición a climas fríos extremos y la elevación de la concentración de potasio sérico por encima de 12 mmol/L.

Prevención

Es preciso asegurar una adecuada nutrición, proporcionar refugio y ropa adecuada, y mantener activos a pacientes ancianos en situación de aislamiento social.

■ LESIONES FOCALES POR FRÍO

M.ª J. Domínguez Tordable

Las lesiones localizadas por efecto del frío constituyen uno de los principales problemas vinculados a la práctica del montañismo. La mayor parte de los afectados son varones, con una media de edad de 27 años. Las lesiones locales por frío se dividen en dos grupos: congelantes y no congelantes.

Lesiones no congelantes

El *eritema pernio* es una lesión no congelante de la piel que aparece en manos, pies y áreas expuestas de la cara. En los casos agudos, el paciente presenta prurito o dolor urente en zonas cutáneas de aspecto eritematoso. En las formas crónicas pueden aparecer úlceras. No tienen tratamiento específico, salvo mantener las zonas predispuestas protegidas del frío, en ambiente seco y caliente.
El *pie de trinchera* y el *pie de inmersión* son lesiones localizadas, de predominio en las extremidades inferiores, producidas por la exposición al frío y a la humedad durante largo tiempo, sin exceder la temperatura de congelación. Se desarrolla en diversas fases. En la primera, o *fase de exposición*, los pacientes presentan sensación de entumecimiento que evoluciona a anestesia. El edema no aparece hasta varias horas después de la exposición, así como las ampollas. La segunda es la *fase prehiperémica,* en la que las extremidades aparecen frías, pálidas y cianóticas; el edema sobrepasa la zona de exposición. Existe anestesia parcheada de la extremidad. Los pulsos se encuentran disminuidos o ausentes por la vasoconstricción y el edema. La *fase hiperémica* acontece 2 o 5 h tras la retirada del frío y su duración puede ser de varios meses. Aparece una extremidad roja y caliente con pulsos presentes debido a la vasodilatación. El dolor en esta fase es intenso y aparecen ampollas sobre las partes afectadas, ulceración e incluso gangrena sobre las áreas donde las lesiones han sido más graves, caracterizadas por no participar en la vasodilatación. La *fase posthiperémica* se presenta en los casos graves, con una duración de meses o años y se caracteriza por presentar accesos de frialdad (sin desencadenante), edema recurrente y fenómenos de hiperhidrosis en la extremidad afectada. El tratamiento es conservador mediante la elevación del pie, evitación de la presión y adopción de medidas de asepsia.

Lesiones congelantes

Concepto

Son lesiones localizadas causadas por la acción del frío en el curso de una exposición más o menos prolongada a una temperatura inferior a 0 °C.

Patogenia

Existen dos mecanismos patogénicos: criogénico y vasculopático. El *mecanismo criogénico* consiste en el efecto directo del hielo sobre las células. Inicialmente se produce una deshidratación intracelular debido a la salida de líquido intracelular al espacio extracelular por ósmosis, y posteriormente el hielo provoca la rotura de las membranas celulares. El *mecanismo vasculopático* se produce en la descongelación. Como consecuencia de la lesión de las células endoteliales por el frío, al recuperarse la circulación se producen fenómenos de extravasación, estasis vascular y trombosis que favorecen la isquemia de los tejidos afectados.

Cuadro clínico

Las lesiones por congelación se clasifican en tres grados, y en superficiales y profundas. Las *lesiones superficiales* engloban el primer y el segundo grado superficial. Se caracterizan por una fase hiperémica tras el recalentamiento, formación de flictenas serosas que engloban incluso las partes más distales, con más o menos edema asociado y tendencia a la curación con mínimas secuelas. Las *lesiones profundas* engloban a las lesiones de segundo grado profundas y las de tercer grado. Son lesiones que afectan a la dermis y las estructuras musculares y óseas. Se caracterizan por presentar flictenas serohemáticas de inicio tardío, con edema importante y fenómenos necróticos o de gangrena seca en las zonas más afectadas. Requieren amputaciones y presentan importantes secuelas.
El *cuadro clínico* se divide en dos períodos: el inicial, en el que se produce la lesión por frío, y el segundo, posterior al recalentamiento. Al comienzo se experimenta dolor en los tejidos expuestos que progresa hasta la anestesia total. Inicialmente, los tejidos aparecen duros, blancos debido a la intensa vasoconstricción y posteriormente, al establecerse la anestesia, se facilita la producción de traumatismos en la zona afectada. Con el recalentamiento se restaura la circulación, el tejido aparece enrojecido por la vasodilatación y el edema se extiende alrededor de la lesión. En las congelaciones superficiales, las flictenas, con contenido claro, aparecen en las primeras 24 h; sin embargo, en las lesiones profundas, estas aparecen más tarde y son de contenido serohemático. A medida que las ampollas se secan, se transforman en escaras negras. En las lesiones superficiales, la piel se restituye y las escaras se caen a las 3-4 semanas. En las lesiones profundas, los tejidos evolucionan hacia la gangrena seca.

Diagnóstico

El diagnóstico precoz de la profundidad de las lesiones es complejo. Es necesario esperar aproximadamente 5 días para saber si una lesión es superficial o profunda y, en caso de lesiones profundas, se deberá esperar alrededor de 30-60 días para que la escara delimite el nivel de amputación. Existen multitud de pruebas para anticiparse a conocer de forma fiable el tejido viable. Las más útiles son la gammagrafía ósea trifásica con tecnecio^{99m}, la angiografía y la angio-RM, ya que aportan información sobre el pronóstico y permiten aplicar el tratamiento directo (en el caso de la angiografía).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento estriban en prevenir las secuelas, evitar las amputaciones y conseguir la rápida curación de las lesiones. Primero hay que retirar la parte afectada de la exposición al frío. El recalentamiento debe hacerse cuando se tenga la seguridad que las lesiones no corren riesgo de volver a congelarse. Se realiza con un baño de agua entre 36 y 41 °C, durante 20 min como mínimo, hasta que los tejidos hayan recuperado la temperatura y se aprecie una coloración eritematosa. Están contraindicadas las fricciones, dado que potencian el traumatismo local del endotelio vascular. Se asocia la aplicación de antisépticos tópicos y la administración de analgésicos opiáceos, pues el proceso de revascularización es doloroso.

El tratamiento de las lesiones superficiales se realiza de forma ambulatoria con antiagregación (ácido acetilsalicílico [AAS]), vacuna antitetánica y amoxicilina/ácido clavulánico, 500-875/125 mg p.o. durante 5 días, junto con enoxaparina, 0,5 mg/kg al día durante 10 días. Una vez descongeladas, se desbridan las ampollas de contenido claro y se instaura tratamiento tópico con *aloe vera* cada 6 h. El tratamiento de las lesiones profundas se realiza en medio hospitalario. Las ampollas de contenido serohemático se tratan mediante aplicación tópica con *aloe vera* cada 6 h. Se elevan los miembros afectados con el fin de disminuir el edema y la inflamación local y evitar el síndrome compartimental de las extremidades afectadas, y se administra profilaxis antitetánica. Se indican AAS, 500 mg/día p.o., e ibuprofeno, 400 mg/12 h p.o., para antiagregación y para disminuir los signos flogóticos, y la administración de tratamiento antibiótico con amoxicilina/ácido clavulánico, 875/125 mg-1 g cada 8 h p.o. o i.v. Se realizan sesiones de hidroterapia diarias y se prohíbe fumar. (Protocolo adaptado de McCauley et al.)

Los pacientes con lesiones profundas por congelación que no responden a las medidas terapéuticas anteriores y que reúnen las condiciones de estabilidad hemodinámica, ausencia de signos de revascularización tras el recalentamiento, tiempo de exposición local del frío menor que 24 h y tiempo de recalentamiento-isquemia inferior a 24 h, podrían beneficiarse, mediante la cateterización local, de la administración intraarterial de agentes trombolíticos (activador hístico del plasminógeno recombinante [rt-PA]) con o sin agentes vasodilatadores (prostaciclina) conjuntamente con heparinización sistémica. Con estas medidas se ha obtenido una disminución de las áreas de la amputación de los miembros afectados.

El tratamiento quirúrgico se debe retrasar hasta el momento de la demarcación de los surcos de eliminación entre el tejido viable y el no viable (6-12 semanas). Las únicas indicaciones de tratamiento quirúrgico en fases precoces son las escarotomías y las fasciotomías por síndromes compartimentales, y amputaciones por procesos infecciosos con riesgo de gangrena. En la actualidad, las nuevas pruebas diagnósticas permiten conocer con antelación los tejidos viables y los no viables. Así es posible realizar un tratamiento quirúrgico precoz, para anticipar la rehabilitación. La realización de técnicas quirúrgicas más agresivas logra disminuir el número de amputaciones mediante la realización de colgajos vascularizados de las áreas desvitalizadas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Brown D, Brugger H, Boyd J, Paal P. Accidental hypothermia. N Engl J Med 2012;367:1930-8.

Cauchy E, Cheguillaume B, Chetaille E. A Controlled Trial of a Protacyclin and rt-PA in the Treatment of Severe Frosbite. N Engl J Med 2011;364:189-90.

Kempainen RR, Brunette DD. The evaluation and management of accidental hypothermia. Respir Care 2004;49:192-205.

Soteras I, Subirà E, Reisten J. Hipotermia accidental. Med Clin (Barc) 2011;127:171-7.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

LESIONES POR RADIACIÓN

Capítulo 325

A. Arellano Tolivar | J. Jové Teixidó

Las consecuencias de la interacción de la radiación con la materia dependen de su energía y de su naturaleza. Se denominan *radiaciones ionizantes* a las ondas de alta energía y flujos de partículas capaces de arrancar electrones de la estructura atómica o molecular de los tejidos, produciendo iones y radicales libres. Las *radiaciones no ionizantes* tienen energías muy inferiores y, al incidir sobre la materia, producen vibraciones y excitaciones moleculares. Entre estas últimas se clasifican las radiaciones ultravioleta (UV), la luz visible, los infrarrojos (IR), la radiofrecuencia (RF), las microondas (MW) y los campos eléctricos y magnéticos.

LESIONES POR RADIACIONES IONIZANTES

CONCEPTO

Los rayos X, la radiación gamma, las partículas alfa, los electrones, los neutrones y los protones transfieren su energía a la materia a partir de mecanismos de ionización directos o indirectos, con mayor o menor densidad de ionización a lo largo de su trayectoria en el tejido (transferencia lineal de energía). De este modo, su efecto sobre los tejidos es diverso.

La dosis de radiación se mide en J/kg, y la unidad de dosis absorbida se denomina *Gray* (Gy). La eficacia biológica depende de la energía y la naturaleza de la radiación, y su unidad recibe el nombre de Sievert (Sv). El efecto biológico depende de la dosis, del fraccionamiento y del volumen irradiado. La exposición inmediata a una dosis elevada de radiación puede ser mortal, pero la misma exposición espaciada en el tiempo (semanas o meses) puede tolerarse sin apenas síntomas. También debe considerarse la distribución de la exposición sobre el organismo, pues no es lo mismo la exposición corporal total que la irradiación de una zona parcial o de un determinado órgano.

ETIOLOGÍA

Las radiaciones ionizantes siempre han existido de forma natural. Las fuentes de exposición son los rayos cósmicos que provienen del espacio exterior y del sol, y los radionúclidos presentes en la corteza terrestre. Aunque, en general, los niveles de radiación natural no varían demasiado en el planeta, ciertos grupos de población pueden ver incrementada su exposición debido a factores geográficos (altitud, composición del suelo), de costumbres (alimentación, ventilación de los hogares) o por determinadas actividades (minería, industria del uranio). La mayor parte de la dosis de radiación recibida por la población en general proviene de fuentes naturales; la dosis efectiva media anual por persona es de 2,4 mSv.

Al fondo radiactivo natural se le añade la exposición debida a las aplicaciones militares, industriales y médicas de las radiaciones. Las pruebas estratégicas y el uso de armas nucleares han dado lugar a exposiciones locales elevadas y a un fondo continuado de exposición a escala global (0,005 mSv/año). Por otra parte, la industria del combustible nuclear aporta, en condiciones normales, un ligero impacto sobre la dosis de radiación recibida por el hombre (0,0002 mSv/año). Tras los accidentes de Chernóbil en 1986 y de Fukushima en 2011 se ha producido una sobreexposición directa en la población más próxima que ha contribuido al incremento del fondo radiactivo global (0,002 mSv/año).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Las aplicaciones médicas de las radiaciones y los radioisótopos para diagnóstico o terapia suponen una parte importante de la dosis recibida por la población en general, alrededor de 0,4 mSv/año. Se estima que el 99,9 % de la radiación recibida es por motivos médicos.
Mención aparte merece la exposición ocupacional en ciertas actividades en las que se encuentran fuentes radiactivas artificiales, como las instalaciones nucleares o médicas (0,6 mSv/año por trabajador), o donde se ven incrementados los niveles naturales, como la minería del uranio o los vuelos espaciales o intercontinentales (1,8 mSv/año por trabajador).

FISIOPATOLOGÍA

En general, se requiere una pérdida considerable de células constitutivas para que un órgano o tejido refleje una lesión y esto ocurre sólo si la dosis de radiación es suficientemente alta. Así se explican los efectos «deterministas», que se caracterizan porque los diferentes órganos y tejidos tienen su umbral particular para manifestar las lesiones, que serán más graves cuanto mayor sea la dosis recibida.
Cuando la célula no muere, sino que sufre modificaciones, el daño puede repararse y la célula sigue siendo viable. Si la reparación no es perfecta, la modificación puede ser transmitida en su división y conducir al desarrollo del cáncer en aquel órgano. Si estas células transmiten información genética, la propagación de su modificación puede dar lugar a trastornos hereditarios. Este mecanismo explica los efectos «estocásticos», de naturaleza aleatoria, no despreciables incluso a bajas dosis. En el núcleo celular, la rotura de las cadenas de DNA y las alteraciones en las bases nitrogenadas o en los azúcares del ácido desoxirribonucleico (acción directa) inician las alteraciones en la replicación o transcripción, para dar lugar a la muerte de la célula o la formación de proteínas anómalas con las consiguientes alteraciones del tejido y de la función del órgano irradiado. Las alteraciones inducidas sobre el medio acuoso celular, para formar iones o radicales libres, tienen también influencia sobre el material genético (acción indirecta).
La sensibilidad de las células a las radiaciones ionizantes es diferente en cada etapa del ciclo celular; es mayor en la etapa de mitosis y menor en la de síntesis.

Respuesta de los tejidos a la irradiación parcial

El efecto biológico de la radiación es inespecífico e indistinguible del producido por otros agentes y se puede manifestar como daño somático o genético, de aparición inmediata o tardía. El daño por radiación no siempre está determinado y su producción es un fenómeno de naturaleza probabilística. Dependiendo del grado de diferenciación de las células y de su capacidad reproductiva, cada tejido o sistema presentará un mayor o menor grado de lesiones.
En accidentes industriales o incidentes bélicos, los primeros efectos de dosis elevadas se manifiestan inmediatamente o en los días siguientes a la exposición. En estos casos, están presentes además otros tipos de lesiones por los efectos traumáticos de la explosión, por las quemaduras y por intoxicación de agentes inhalados o ingeridos, lo cual complica la valoración y el tratamiento de los daños producidos.
En general, los efectos deterministas son de tipo agudo, su gravedad se relaciona con el nivel de dosis absorbida y necesitan, para su aparición, superar un valor umbral particular para cada órgano o tejido (eritema, aplasia, esterilidad, nefritis, cataratas, mielitis). Los efectos estocásticos son de aparición tardía y el nivel de exposición sólo supone un incremento del riesgo o una probabilidad mayor de que se produzcan (tumores radioinducidos y efectos hereditarios).
El comité científico de las Naciones Unidas para el estudio de los efectos de las radiaciones ionizantes (*United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation* [UNSCEAR]) ha tratado de determinar los riesgos adicionales que afrontan las personas expuestas a diferentes dosis de radiación. Aparte de la observación de la incidencia sobre los profesionales expuestos o sobre las víctimas de accidentes y de armas nucleares, gran cantidad de información al respecto procede de la utilización de la radioterapia en el tratamiento del cáncer. La reacción varía ampliamente entre las diversas partes del organismo y la magnitud de la dosis necesaria para causar daño depende de si es suministrada de una sola vez o en etapas sucesivas. La mayoría de los órganos pueden reparar en alguna medida el daño producido por la radiación y, por ello, toleran mejor una serie de pequeñas dosis que el suministro de la dosis total en una sola exposición.

Médula ósea y sangre periférica

Las células de la médula ósea son muy radiosensibles debido a que pertenecen a los tejidos de repoblación rápida. Las diferencias en la vida media de los elementos de la sangre explican que, tras la producción de una aplasia medular postirradiación, se detecte en sangre periférica en primer lugar una leucopenia (inicialmente linfopenia, y en la cuarta semana la neutropenia), posteriormente plaquetopenia y anemia sólo al final.
Después de una irradiación de más del 25% de la médula ósea funcional, es frecuente la aparición de leucopenia y/o trombopenia. Con dosis menores de 40 Gy es posible una repoblación de la médula ósea en los segmentos irradiados.

Piel

Las células más radiosensibles son las de la capa basal de la epidermis, indiferenciadas y en continua división.
La radiodermitis aguda se manifiesta, si la piel recibe 2 Gy cada día, a partir de la tercera semana de tratamiento (25 Gy), momento en el que aparece también una depilación. Desde la cuarta semana surge el eritema, así como edema cutáneo y disminución de las secreciones sebáceas. A partir de la quinta semana (45 Gy) se produce una descamación seca y, posteriormente, una exudativa (en la que queda expuesta al exterior la dermis). En la radiodermitis crónica, la piel tiene un aspecto atrófico, despigmentado, seco, depilado y con telangiectasias. Con frecuencia se asocia a una fibrosis subcutánea. Esta radiodermitis también se observaba, hace muchos años, en trabajadores expuestos (radiólogos, traumatólogos) que no usaban medidas de radioprotección. En estos casos se ha descrito un riesgo de cancerización del 20%.

Sistema digestivo

Tracto aerodigestivo superior y esófago

La radiomucositis aguda es más precoz que la epitelitis cutánea, debido a que la repoblación celular de las mucosas es más rápida que la del epitelio. Clínicamente se distinguen distintos grados de intensidad de la mucositis que van desde el exantema a la ulceración hemorrágica, pasando por la denudación mucosa puntual o confluente. La radiomucositis crónica puede observarse en zonas que han recibido dosis superiores a 65 Gy. La mucosa adquiere una coloración blanquecina, con un aspecto atrófico, y presenta telangiectasias. La cicatrización fibrosa de una ulceración aguda del esófago puede dar lugar a una estenosis tardía y la dificultad para cicatrizar de estas zonas fibrosas puede causar una fístula esofágica.

Tubo digestivo

El órgano más radiosensible es el intestino delgado, cuya mucosa está formada por células en continua renovación. La tolerancia del tubo digestivo a la radiación aumenta en el siguiente orden: duodeno, yeyuno, íleon, estómago, colon y recto. Los efectos precoces son debidos a la pérdida celular en las vellosidades intestinales, que supera a la capacidad de repoblación de las células madre de las criptas. Las manifestaciones clínicas agudas son: náuseas, dolor cólico, diarrea, cuadros de malabsorción, trastornos electrolíticos y fiebre. La radiología puede mostrar dilatación de asas intestinales, edema de pared y, ocasionalmente, atonía intestinal. Entre los efectos tardíos cabe destacar las úlceras gastroduodenales, la obstrucción intestinal, los síndromes de malabsorción con diarreas y las rectitis. En ocasiones se pueden producir complicaciones graves como ulceración con perforación o fístula de intestino delgado, que requieren una intervención quirúrgica.

Hígado

La población celular proliferante es escasa y la vida media de los hepatocitos es de 1 año, lo que explica que la tolerancia dependa de la toxicidad tardía. Los efectos tardíos se presentan unos 4 meses después de la irradiación. Los síntomas habituales son: malestar general, anorexia, náuseas, febrícula, hepatomegalia y, en casos graves, ascitis anictérica y esplenomegalia. Desde el punto de vista anatómico se produce una oclusión de las venas centrolobulillares con congestión retrógrada,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

hemorragias, lesión de los hepatocitos y atrofia centrolobulillar. Puede presentarse una hepatitis mortal tras una irradiación de la totalidad del hígado con dosis superiores a 35 Gy en 4 semanas. No se recomienda que el lóbulo derecho reciba dosis superiores a 20 Gy. Sobre volúmenes parciales de hígado se pueden administrar dosis mayores debido a la hipertrofia compensadora de las regiones no irradiadas.

Sistema reproductor

Aparato genital masculino

Las espermatogonias y los espermatozoides son muy radiosensibles. En cambio, las células de Leydig, encargadas de la producción de hormonas masculinas, son muy resistentes a la radiación. Por tanto, la radiación sobre el testículo provoca una esterilidad, pero no una castración, debido a que se mantienen los niveles de testosterona. Tampoco tiene efecto sobre la potencia sexual. El umbral de esterilidad temporal en el varón para una única dosis absorbida en los testículos es de unos 0,15 Gy. Puede producirse una esterilidad permanente con dosis de 3,5 a 6 Gy. Bajo condiciones de exposición prolongada, el umbral de tasa de dosis para producir esterilidad es de unos 0,4 Gy/año.

Aparato genital femenino

El ovario es el órgano más radiosensible y desarrolla un cuadro de bloqueo hormonal con anovulación y amenorrea, similar a la castración quirúrgica y a la menopausia. El umbral de esterilidad permanente en una mujer joven varía entre unos 2,5 a 6 Gy. Una tasa de dosis, extendida a lo largo de varios años, superior a los 0,2 Gy/año también puede ser causa de esterilidad.

La irradiación de los ovarios, y también la de los testículos, puede producir alteraciones en el material cromosómico de óvulos y espermatozoides, con la posibilidad de inducir de forma estocástica malformaciones y tumores malignos en la descendencia.

Cristalino

El umbral para producir una catarata está situado entre 2 y 10 Gy, en el caso de una exposición aguda. El umbral de tasa de dosis para exposiciones crónicas es de 0,15 Gy/año.

Sistema cardiovascular

La irradiación de los vasos favorece su oclusión por engrosamiento endotelial y trombosis. La frecuencia de complicaciones cardíacas se debe principalmente a la producción de pericarditis aguda o crónica. En la pericarditis aguda, el paciente refiere dolor torácico y fiebre. Las pericarditis tardías son generalmente serosas; su evolución suele ser benigna, pero ocasionalmente se produce un taponamiento que requerirá una descompresión urgente. Como complicaciones tardías, se puede producir miocarditis por daño de la microcirculación de capilares y por fibrosis intersticial difusa. La fibrosis valvular no es una complicación bien estudiada. Por el contrario, existe una amplia información sobre la correlación entre irradiación de las arterias coronarias y la producción de estenosis que causan ángor y/o infarto. En un tratamiento de radioterapia, el corazón, como órgano total, no debe recibir más de 20 Gy en 4 semanas ni las coronarias recibir más de 30 Gy.

Sistema osteoarticular

Aunque el hueso puede considerarse radiorresistente, el cartílago de crecimiento de los huesos largos y los centros de osificación en las vértebras de los niños son altamente radiosensibles. Una dosis de 10 Gy detiene o retrasa el crecimiento de forma temporal, y una dosis de 20 Gy produce un trastorno irrecuperable. Especialmente problemáticas son las irradiaciones asimétricas (de un solo lado del cuerpo) que pueden producir cojeras y escoliosis. Un retraso en el crecimiento infantil puede deberse también a la irradiación hipotálamo-hipofisaria, con la consiguiente disminución de las concentraciones de GH y TSH. En ocasiones se producen fracturas de estrés en los huesos pélvicos tras su irradiación con dosis del orden de 45 Gy. También está descrita la aparición de necrosis avascular de la cabeza de fémur y fracturas del cuello de fémur con dosis similares.

La osteorradionecrosis mandibular aparece cuando el maxilar inferior ha recibido dosis superiores a 70 Gy. También puede aparecer con dosis algo menores cuando se asocia con un traumatismo local como, por ejemplo, una extracción dental.

Aparato respiratorio

La neumonitis aguda, que ocurre en los 3 primeros meses, se debe a la pérdida de neumocitos de tipo I y a la inflamación del endotelio vascular. Tras esta primera fase de daño tisular se produce un reclutamiento de leucocitos, que son responsables de la secreción de citocinas y de factores de crecimiento, responsables de la extravasación de proteínas al espacio intraalveolar y al colapso del mismo. Las manifestaciones clínicas son: tos seca, disnea y fiebre. A menudo es asintomática y se descubre en una radiografía de tórax que presenta una opacidad que dibuja el área del campo irradiado durante el tratamiento. La fibrosis pulmonar es la lesión tardía. El patólogo describe una fibrosis alveolar e intersticial con esclerosis capilar. Su frecuencia de aparición y su gravedad son proporcionales al volumen irradiado, la dosis total y la dosis por fracción administrada.

En radioterapia normofraccionada, la incidencia de neumonitis clínica aumenta de forma exponencial cuando el volumen pulmonar que recibe 20 Gy supera el 25% de ambos pulmones, cuando el volumen que recibe 5 Gy supera el 55 % o cuando la dosis media pulmonar es mayor de 15-20 Gy.

Aparato urinario

Riñón

La nefritis puede aparecer, de forma progresiva, al cabo de meses o años después de una exposición. Los primeros signos son proteinuria, edemas e hipertensión arterial moderada. En ocasiones evoluciona a una insuficiencia renal crónica con o sin hipertensión arterial maligna. Histológicamente se constata esclerosis y atrofia de los glomérulos y de los túbulos. La dosis máxima tolerable que pueden recibir los dos riñones es de 20 Gy en 2 semanas. La irradiación de un solo riñón, con la consiguiente pérdida de función, es generalmente bien tolerada y provoca una hipertrofia compensadora del riñón contralateral.

Vejiga

Los síntomas de la cistitis aguda son: polaquiuria, disuria y tenesmo, similares a los de una infección urinaria. La toxicidad tardía consiste en fibrosis, con engrosamiento de las paredes de la vejiga y disminución de la capacidad vesical. La mucosa vesical puede presentar un aspecto atrófico, con ulceraciones y telangiectasias, siendo proclive a la hematuria. La vejiga sana tolera dosis de 60-65 Gy en 6,5 semanas.

Sistema nervioso

Encéfalo

Las neuronas, al no dividirse, son relativamente resistentes. Pueden resultar afectadas indirectamente por la lesión inducida en otras células como oligodendrocitos, células de Schwann, astrocitos y las células endoteliales de los vasos.

Los efectos precoces son hipertensión endocraneal y edema cerebral. A las 6-8 semanas de finalizar la irradiación craneal con dosis elevadas, sobre todo si se asocia con quimioterapia, puede apreciarse un cuadro de disminución intelectual, somnolencia y amnesia anterógrada secundario a una desmielinización aguda, que puede mejorar en 4 o 6 semanas sin necesidad de tratamiento. El 5% de los pacientes que han recibido una dosis de más de 50 Gy en 5 semanas presentan algún tipo de toxicidad de 1 a 3 años después del tratamiento. Pueden producirse una afectación progresiva e irreversible de trastornos de la ideación y de la memoria, trastornos neurológicos mal definidos y, ocasionalmente, demencia. Histológicamente se observa una desmielinización, signos de isquemia arterial y áreas de necrosis. En el niño, el grado de tolerancia es menor, sobre todo cuando se asocia con quimioterapia. En niños con leucemia linfoide aguda tratados con irradiación holocraneal (24 Gy) y metotrexato intratecal en los años setenta-ochenta se describieron retrasos en la escolarización.

Médula espinal

El *signo de Lhermitte* se caracteriza por presencia de parestesias distales y sensación de descargas eléctricas que se provocan con la hiperflexión cervical. Se atribuye a una desmielinización aguda y edema. Aparece en el 10% de los pacientes, de 2 a 4 meses después de una irradiación de la médula cervical a dosis de 45 Gy en 4-5 semanas. Revierte espontáneamente al cabo de 2-6 meses y no predispone a una mielopatía tardía.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La mielitis transversa es rara, pero grave e irreversible. Se manifiesta por la aparición progresiva o brusca de signos neurológicos motores, sensitivos y pérdida de control de esfínteres, para producir un cuadro de paraplejía o tetraplejía. Su frecuencia se correlaciona con la dosis total, la dosis por fracción y la longitud del segmento de médula irradiado. La dosis umbral es de 45 Gy en 4,5 semanas. Histológicamente, se encuentra una desmielinización, isquemia arterial y placas de necrosis. El fragmento de médula más sensible al daño tardío es la médula dorsal, debido a su vascularización de carácter terminal a través de las arterias de Adamkiewicz.

Sistema nervioso periférico

La lesión del plexo braquial se manifiesta por dolor y déficit sensitivo y motor; se presenta ocasionalmente en pacientes tratadas 10-20 años antes por un carcinoma de mama, con dosis mayores de 60 Gy. Se ha descrito también una neuropatía sacra, crural, etc., en pacientes que han recibido radioterapia intraoperatoria o radiocirugía con dosis de 15-20 Gy en una sola fracción.

Tiroides

La incidencia de neoplasias de tiroides, nódulos tiroideos e hipotiroidismo por radiaciones ha disminuido drásticamente tras la supresión, en los años setenta, del uso de la radioterapia en jóvenes con amigdalitis crónica. La ingesta de productos contaminados con yodo-131 puede causar hipotiroidismo y aumento de frecuencia de tumores tiroideos.

Respuesta orgánica a la radiación total

La radiación ambiental de carácter crónico o agudo en el caso de un accidente radiactivo produce una exposición de todo el organismo. Con dosis de 1 Gy pueden aparecer manifestaciones agudas, como náuseas, vómitos y malestar general. Dosis inferiores pueden dar lugar a manifestaciones orgánicas, genéticas o neoplásicas tardías, pero no forman parte del cuadro del síndrome agudo. El número de aberraciones cromosómicas mediante cultivo de linfocitos es un método satisfactorio para calcular la cantidad de radiación a que ha sido expuesto un individuo.

Para todas las especies de seres vivos existe un tiempo de supervivencia tras la irradiación que depende de la dosis administrada. Con objeto de poder comparar los efectos letales de distintos niveles de dosis se suele utilizar el concepto de dosis letal (DL). Este parámetro se expresa como un porcentaje de supervivencia en función del tiempo. Así, se utilizan anotaciones del tipo DL50/30, que significa la dosis que produce la muerte en el 50% de la población expuesta al cabo de 30 días. En el hombre, la DL50/30 se encuentra entre 2,5 y 4 Sv.

Síndrome hematopoyético

Se produce con dosis de 1-10 Sv. La fase prodrómica aparece a las pocas horas y consiste en náuseas, vómitos, malestar y diarreas. En las primeras 24-48 h se produce una linfopenia. La fase latente puede durar entre unos días y 3 semanas, según la dosis. En la tercera semana se hace patente la aplasia medular, con aparición de un cuadro de anemia, púrpura, petequias y fiebre. A partir de la quinta semana se inicia la recuperación si la dosis administrada es inferior a 3 Sv. La DL100 para el hombre está situada entre 6 y 10 Sv, y la muerte se produce en 2-6 semanas si los pacientes no son tratados adecuadamente mediante un trasplante de médula ósea. Los que sobreviven pueden presentar, meses o años después, cataratas, trastornos pulmonares, renales e hipotiroidismo.

Síndrome gastrointestinal

Aparece cuando la dosis recibida se encuentra entre 10 y 30 Sv. La etapa prodrómica se inicia al cabo de 1 h de la exposición y se caracteriza por náuseas, vómitos y diarreas muy intensas. Desde el segundo al quinto día postirradiación dura la fase latente, mínimamente sintomática. En la fase de enfermedad manifiesta vuelven a aparecer náuseas, vómitos y diarreas con fiebre. Entre el tercer y el decimocuarto día, el individuo puede morir. La sintomatología se debe a la pérdida de la mucosa del tramo gastrointestinal, y en parte a la afección de la médula ósea. Existe un cuadro de malabsorción, con pérdida de líquidos, proteínas y electrólitos por vía digestiva, con aparición de deshidratación y hemorragias intestinales. Es frecuente la sepsis, producida por los gérmenes habituales del intestino que pasan al torrente circulatorio a través de la pared intestinal denudada. La depresión inmunitaria también favorece la sepsis. No es posible sobrevivir tras estas dosis de radiación.

Síndrome del sistema nervioso central

Se produce a dosis mayores de 30 Sv. La fase prodrómica aparece rápidamente, con náuseas, vómitos, confusión, ansiedad, irritabilidad, ataxia y desorientación. La fase latente dura escasas horas, presentándose la fase final con convulsiones y coma progresivo con fallecimiento antes del tercer día de la irradiación. La causa de la muerte es un cuadro de hipertensión endocraneal, con edema cerebral, hemorragias y meningitis aséptica.

Efectos tardíos

Desde el punto de vista de la radioprotección, son también importantes aquellas situaciones en que el individuo está sometido a una exposición mantenida con pequeñas dosis recibidas en condiciones de trabajo aparentemente normales. Aunque no aparecen de manera espectacular, las manifestaciones más relevantes de este síndrome son: la disminución de la fertilidad y el aumento de riesgo de presentación de cáncer (leucemias linfoblástica, mieloblástica y mieloide crónica, linfomas, cáncer de mama, pulmón, glándulas salivales, tiroides, intestinal y sarcomas) después de un período de latencia de años o de décadas. Se estima que el riesgo de carcinogénesis varía entre 70 y 100 casos por año de seguimiento en un millón de personas, por cada Sievert que hayan recibido. No se ha constatado, aunque en ocasiones se cita, un acortamiento inespecífico de la vida, ni un aumento de la predisposición para padecer otras enfermedades.

Efectos sobre el embrión o el feto

La exposición a la radiación en las 2 primeras semanas de gestación aumenta la incidencia de abortos. La irradiación durante el período de organogénesis (días 16-49) puede dar lugar a malformaciones. La irradiación entre las semanas 8 y 15 puede ocasionar un retraso mental grave. Se estima un riesgo de una malformación congénita por mSv recibido por un millón de nacimientos. En fases más avanzadas de gestación, la irradiación del feto supone un aumento de riesgo en la incidencia de leucemias y tumores sólidos mucho mayor que la que se produce en adultos para una dosis similar.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las personas que han recibido dosis altas de radiación depende de las áreas irradiadas y de si existe o no contaminación interna o externa. En la exposición de un órgano específico, como es el caso de la radioterapia, debe diferenciarse entre efectos agudos y tardíos. Ante los efectos agudos, de carácter inflamatorio, es habitual observar una mejoría clínica con el uso de glucocorticoides. Para los efectos tardíos, relacionados con fibrosis, no existe un tratamiento preventivo con eficacia demostrada. Entre los fármacos con capacidad radioprotectora destacan los fármacos con grupos tioles (amifostina, cisteína, etc.) que neutralizan los radicales libres producidos por las radiaciones ionizantes, fármacos con actividad superoxidodismutasa (Cu, Zn, Mn, Fe, etc.), fármacos que inhiben la acumulación de colágeno y producción de fibrosis tardía como el Palifermin (inhibidor del factor de crecimiento de los queratinocitos), los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y la asociación de pentoxifilina y vitamina E.

En casos de exposición total del organismo, como puede suceder tras un accidente nuclear o una acción bélica, la valoración inicial de la dosis recibida (recuento de linfocitos y sus alteraciones cromosómicas) determina el pronóstico. Irradiaciones totales de menos de 4 Gy pueden evolucionar favorablemente con vigilancia y cuidados médicos convencionales. Las personas expuestas a irradiaciones totales de 10-15 Gy pueden beneficiarse de un trasplante alogénico de médula ósea. Irradiaciones de todo el cuerpo de más de 20 Gy comprometen con seguridad la vida del individuo.

En caso de contaminación, la primera norma es evitar la dispersión del material contaminante, especialmente entre el personal que atiende a los sujetos afectados. La descontaminación de heridas y quemaduras, así como el lavado de ojos, boca, nariz y oídos, se hará con agua

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

abundante y jabón, suero fisiológico o agentes quelantes como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). La ingestión de sustancias radiactivas se tratará como una intoxicación: lavados gástricos, laxantes y diuréticos. En el caso particular de riesgo de contaminación por isótopos radiactivos del yodo, es útil la ingesta de sales yodadas para evitar la incorporación de radioyodo a la glándula tiroides.

PREVENCIÓN

La prevención de la exposición a radiaciones ionizantes se basa en evitar su uso cuando existan otras alternativas que ofrezcan la misma calidad y los mismos resultados, utilizar las dosis o la exposición más bajas que sea posible y emplear las siguientes medidas de protección:

- Distancia: se mantendrá la posición más alejada posible de la fuente de irradiación y se utilizarán sistemas que favorezcan la separación.
- Tiempo: se reducirá al máximo el tiempo de exposición.
- Blindaje: se interpondrá entre la fuente de irradiación y las personas el material adecuado que frene la radiación (el material y su grosor variará en relación con el tipo de radiación y con su energía).
- Se evitará la contaminación, por contacto, inhalación o ingesta.

El uso de sustancias protectoras, ricas en radicales tioles, administradas de forma previa a la exposición a la radiación puede disminuir el daño celular mediante un efecto de *scavening* (arrastre) sobre los radicales libres.
La prevención debe ser más estricta en las mujeres embarazadas y en los niños.

LESIONES POR RADIACIONES NO IONIZANTES

ETIOLOGÍA

Las radiaciones no ionizantes se caracterizan por poseer una energía inferior a la necesaria para provocar la ionización de los átomos y moléculas de importancia biológica (12 electronvoltios). Su longitud de onda en el vacío es superior a 100 nanómetros (1 nm = 10^{-9} m) y sus frecuencias se sitúan por debajo de 10^{15} hercios (1 Hz = 1 ciclo por segundo).

FISIOPATOLOGÍA

Los únicos fenómenos que se observan son excitaciones o aumentos de la energía de rotación y de vibración de las moléculas. La cantidad de la radiación no ionizante se expresa mediante la fluencia energética (energía incidente/m^2).
A partir de la transferencia de energía, las moléculas excitadas pueden interaccionar y reaccionar con las moléculas vecinas iniciando las reacciones fotoquímicas que darán lugar a los efectos sobre las células y tejidos. El efecto térmico provoca el deterioro de los tejidos u órganos.

CUADRO CLÍNICO

Radiación ultravioleta

La mayor incidencia de lesiones por este tipo de radiación es resultado de la exposición a la luz solar en las horas de máxima fluencia (entre las 10:00 y las 15:00 h). La radiación UV está presente en la soldadura de arco, emisiones láser y luces germicidas. Los órganos principalmente afectados son la piel y los ojos.

Piel

En una exposición crónica, se altera el desarrollo normal de la dermis, con degeneración de las fibras de colágeno, que trae consigo una pérdida de la elasticidad de la piel. La exposición a radiaciones ultravioleta A (UVA) de forma crónica hace que la piel adquiera un aspecto arrugado y con profundos surcos, típico de trabajadores del campo y del mar.
La carcinogénesis en la piel se considera un efecto crónico estocástico. Se han descrito casos en trabajadores a la intemperie, pescadores y agricultores. Los tres tumores observados son: carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y melanoma. La luz UV puede llegar hasta las capas basales de la piel y producir alteraciones cromosómicas que son bien reparadas en los individuos sanos. Los pacientes con xeroderma pigmentoso *(xeroderma pigmentosum)* son incapaces de reparar el daño producido por la radiación UV y tienen una alta incidencia de tumores fotoinducidos.

Ojos

Sólo la radiación UVA, cuya longitud de onda se aproxima a la de la luz visible, puede atravesar la córnea y alcanzar el cristalino. En una exposición continuada está descrita la aparición de cataratas. Las radiaciones UVB y UVC, al no atravesar la córnea, sólo producirán lesiones superficiales, como la fotoqueratitis. El chispazo de los soldadores de arco, por ejemplo, puede dar lugar a fotoqueratoconjuntivitis.

Radiación visible

La exposición prolongada o repetida a fuentes de luz intensa, como la luz del sol, lámparas de alta intensidad y rayos láser, puede provocar daño sobre la vista. La mayor parte de las lesiones importantes se producen en la retina. La retina es más sensible a la luz de longitudes de onda entre 440 y 500 nm (luz azul) que genera una reacción fotoquímica destructiva. Esta luz es responsable de la retinitis solar (ceguera por eclipse). La insuficiente luminosidad o el deslumbramiento pueden causar astenopia (fatiga visual), cefalea e irritación ocular. El contraste de fuentes de luz circundante sobre zonas de menor intensidad origina astenopia en relación con el uso de monitores de vídeo.

Radiación infrarroja

Sus efectos son únicamente de carácter térmico. Además de la luz solar, diferentes procesos térmicos que se usan en la industria pueden ser fuente de radiación infrarroja como, por ejemplo, los altos hornos, la soldadura, la producción de vidrio, las fundiciones y los equipos láser. La exposición a las radiaciones infrarrojas se relaciona con la formación de cataratas, en particular en sopladores de vidrio y trabajadores de altos hornos.
La exposición aguda de alta intensidad a la radiación infrarroja puede producir daño térmico también en la piel, pero por lo común es de corta evolución y produce una quemadura cutánea aguda con aumento de la pigmentación (eritema).

Microondas y radiofrecuencias

En el rango de varias centenas de gigahercios se encuentran aplicaciones muy conocidas como las emisiones de radio y televisión, las comunicaciones móviles, el radar, los hornos microondas y los monitores de ordenador.
La radiofrecuencia de alta potencia es una fuente de energía térmica que puede producir quemaduras, cambios temporales y permanentes de la reproducción, parestesia, atrofia y cataratas. La percepción cutánea del calor y el dolor no son indicadores de detección fiables, ya que los receptores térmicos están situados en la piel y no perciben fácilmente el calentamiento profundo del cuerpo originado por estos campos. Los límites de exposición no deben incrementar en 1 °C la temperatura corporal profunda.

Campos electromagnéticos

Las líneas de alta tensión y las estaciones transformadoras producen campos eléctricos de baja frecuencia. En las aplicaciones industriales, los campos magnéticos generados alrededor de bobinas de pequeño tamaño y confinadas, rara vez originan exposición de cuerpo entero y el calentamiento producido por inducción suele ser local y afecta principalmente a las manos.
Los campos eléctricos y magnéticos inducen corrientes eléctricas en el interior del cuerpo humano que, si son muy intensas, pueden ocasionar efectos notables como la tetanización torácica o afectar a determinadas funciones del sistema nervioso central, como el razonamiento o la memoria. Las densidades de corriente endógena generada por la actividad eléctrica de los nervios y músculos alcanzan normalmente valores de 1 mA/m^2 y pueden llegar hasta 10 mA/m^2 en el corazón, con frecuencias de alrededor de 1 kHz. Se les ha atribuido alteraciones de los niveles nocturnos de melatonina en la glándula pineal, de la movilidad de los iones calcio en el tejido cerebral y de trastornos del ritmo circadiano. No se dispone de una evidencia científica clara sobre su influencia carcinogénica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

En la RM, tres fenómenos físicos comportan riesgo: el campo magnético estático principal, los campos magnéticos variables de los gradientes magnéticos y la emisión de radiofrecuencia. Otra consideración del riesgo debe hacerse sobre los efectos indirectos que pueden producirse como consecuencia del efecto del campo magnético sobre las sustancias paramagnéticas y que implican una serie de precauciones que han de tenerse en cuenta en las exploraciones mediante RM (marcapasos, prótesis).
El efecto biológico más importante debido al campo magnético principal es la aparición del «potencial de flujo», debido a que el campo magnético desvía las cargas eléctricas en movimiento hacia direcciones opuestas según su signo. Esto origina que los iones de la sangre puedan ser desplazados, para crear una diferencia de potencial entre las paredes del vaso. Este efecto es más manifiesto cuanto mayor es la velocidad de los iones y, por tanto, es de esperar que sea máximo en la aorta ascendente. Calculado el valor de este «potencial de flujo» en la aorta, en posición perpendicular a la dirección del campo magnético para que el efecto sea máximo y para campos de hasta 2 teslas (T), no se llega al valor de 40 mV que corresponde al umbral de la despolarización de la fibra miocárdica. La perturbación por el campo magnético de la trayectoria de los iones cargados podría influir también sobre la conducción nerviosa. No obstante, se ha observado que para que la velocidad de conducción se reduzca en un 10% serían necesarios más de 20 T.
Otro de los efectos producidos por los campos variables es la inducción de magnetofosfenos (sensaciones luminosas); sin embargo, no se ha descrito ningún fenómeno de este tipo en las exploraciones RM en condiciones clínicas.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Las radiaciones no ionizantes son menos peligrosas que las ionizantes, pero no se puede asegurar su inocuidad. En el uso de telefonía móvil, las redes de alta tensión y la aplicación médica de RM deben observarse buena parte de las normas indicadas para las radiaciones ionizantes. Existen normativas internacionales que regulan la potencia y la exposición a la que puede someterse la población en general.
No existe una clara toxicidad aguda y no se ha descrito ningún tratamiento específico.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Christodouleas JP, Forrest RD, Ainsley CG, Tochner Z, Hahn SM, Glatstein E. Short-term and long-term health risks of nuclear-power-plant accidents. N Engl J Med 2011;384:2234-41.

Coeytaux K, Bey E, Christensen D, Glassman ES, Murdock B, Doucet C. Reported radiation overexposure accidents worldwide 1980-2013: a systematic review. PLoS ONE 2015;10:e0118709.

Holmberg O, Czarwinski R, Mettler F. The importance and unique aspects of radiation protection in medicine. Eur J Radiol 2010;76:6-10.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

LESIONES PROVOCADAS POR LA ELECTRICIDAD

Capítulo 326

B. Catalán Eraso | M. García Lareo

CONCEPTO

El uso de la energía eléctrica es imprescindible en la sociedad moderna. Su empleo cotidiano acarrea un riesgo de lesiones derivadas de la exposición del cuerpo humano a dicha energía. Las lesiones por electricidad pueden ser provocadas por fenómenos de origen natural, como el rayo, o bien por exposición accidental a la corriente eléctrica, mayoritariamente en el medio laboral y, en menor proporción, en relación con el uso doméstico. Por norma general, se trata de una exposición accidental y, por tanto, la mayor parte de los casos se evitarían con unas normas adecuadas de prevención. Dos terceras partes de los heridos atendidos son víctimas de accidentes laborales con corrientes de alta tensión, que afectan sobre todo a operarios del sector eléctrico y de la construcción. El resto de casos ocurren en el medio doméstico, con corrientes de baja tensión, y los afectados suelen ser niños de corta edad. En España, las lesiones causadas por la corriente eléctrica representan un pequeño porcentaje de las urgencias médicas. No obstante, la gravedad de las lesiones provocadas de forma aguda y sus posteriores secuelas obligan a prestar especial atención al tratamiento de estos pacientes.

ETIOPATOGENIA

Los factores que determinan las lesiones por electricidad son los siguientes.

INTENSIDAD DE LA CORRIENTE

Corresponde a la cantidad de electricidad que circula por un circuito en una unidad de tiempo y su unidad de medición es el amperio. Es uno de los factores más importantes en las lesiones ocasionadas por el accidente eléctrico. Su relación con el voltaje y la resistencia sigue la ley de Ohm, según la cual intensidad = voltaje/resistencia.

TENSIÓN ELÉCTRICA O VOLTAJE

Se mide en voltios, y su relación con la intensidad y la impedancia o resistencia del cuerpo humano determina la importancia de las potenciales lesiones. Desde las líneas de alta tensión con valores de 100 000 voltios hasta la corriente de uso doméstico, el voltaje se reduce hasta los 120-200 voltios. Las lesiones por alto voltaje (corriente alterna > 1000 voltios y corriente continua > 1500 voltios) generarán una mayor destrucción tisular respecto a las de baja tensión.

FRECUENCIA

Medida en ciclos por segundo o hercios (Hz). Nos permite definir la corriente continua, con una tensión y una intensidad que siempre son las mismas, y la corriente alterna, con intensidad y tensión que varían con el tiempo. La corriente continua es de menor peligrosidad y suele actuar por calentamiento, aunque no está exenta de riesgos potenciales importantes. La corriente alterna, que corresponde a la de uso doméstico e industrial a frecuencias de 50-60 Hz, es lesiva de forma inversa a su frecuencia y, como consecuencia, con valores superiores a 10 000 Hz sólo se tendría percepción de calor.

DURACIÓN DEL CONTACTO

La energía que recibe el cuerpo humano depende de la intensidad y del tiempo de contacto; estos dos factores son los que más influyen en la gravedad del paso de la corriente por el organismo. A mayor tiempo de exposición, mayor lesión tisular.

IMPEDANCIA DEL CUERPO HUMANO

Corresponde a la resistencia que el cuerpo opone al paso de la corriente y se mide en ohmios. Nervios, vasos sanguíneos y músculos conducen la electricidad con mayor facilidad que tejidos de mayor densidad,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

como grasa, tendones o huesos. En el caso de la piel, su resistencia disminuye ante una humedad relativa ambiental elevada, presencia de sudor o posibles soluciones de continuidad, lo que conlleva un mayor paso de corriente a través del cuerpo, con poca afectación en la superficie de la piel y mayor riesgo vital. La presión de contacto también sería un componente importante, de forma que a mayor presión, menor impedancia o resistencia. En relación con la corriente alterna, como se ha referido anteriormente, debe considerarse que, a medida que aumenta la frecuencia, disminuye la penetración en el cuerpo, con lo que el efecto lesivo es menor.

RECORRIDO DE LA CORRIENTE

La gravedad de las lesiones va a depender en gran medida del recorrido. Una corriente, incluso de menor intensidad, que incluya en su trayecto órganos vitales, como corazón o pulmones, puede tener consecuencias mucho más graves. El trayecto de mayor peligrosidad sería pecho-mano izquierda, y el de menor, espalda-mano derecha. De forma lógica, la puerta de entrada más habitual es la mano.

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos mediante los cuales se producen las lesiones por electricidad son los siguientes.

MECANISMOS TÉRMICOS

Provocan destrucción de tejidos, coagulación y necrosis. La magnitud del mecanismo térmico de lesión dependerá de la intensidad de la corriente, del tiempo de exposición y de la resistencia. La tetania provocada por la exposición a corriente alterna aumentará el tiempo de contacto, por lo que este tipo de corriente será más lesiva que la corriente continua. Dentro de este mecanismo están los accidentes por arco voltaico, fenómeno que sería la consecuencia de un cortocircuito eléctrico transportado por el aire.

PASO DE LA ELECTRICIDAD POR EL ORGANISMO

La propia circulación de la corriente eléctrica, cuando pasa a través del cuerpo de la víctima, será causa de lesiones. Se definen umbrales de percepción, de reacción (valor mínimo que provoca contracción muscular), de no soltar (valor máximo que permite soltar la mano) y de fibrilación ventricular (valor mínimo que puede provocarla) con valores de intensidad diferentes para corriente alterna y corriente continua. En relación con la fibrilación ventricular, se define un período de vulnerabilidad del ciclo cardíaco, que corresponde a la primera parte de la onda T. El paso de electricidad también puede provocar destrucción celular, con edema y daño celular irreversible.

EFECTOS INDIRECTOS

La separación brusca e involuntaria de la fuente de corriente eléctrica puede ser causa de traumatismo accidental e incluso de nuevas electrocuciones por contacto involuntario con la misma u otras fuentes de corriente.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

La anamnesis es fundamental para el diagnóstico. En algunos casos, el accidente eléctrico es evidente y puede ser explicado por el mismo paciente. En otros, si el afectado ha sufrido parada cardiorrespiratoria, está inconsciente o presenta amnesia de lo ocurrido, es imprescindible interrogar a testigos o al personal de rescate. Las lesiones por electricidad pueden afectar prácticamente a todos los sistemas.

ELECTRICIDAD ESTÁTICA: RAYO

La descarga de electricidad estática, instantánea y masiva, en forma de rayo, tiene una mortalidad que alcanza el 30% y una morbilidad en supervivientes de hasta el 70%. Constituye la causa más frecuente de mortalidad por fenómenos naturales, y habitualmente se debe a paro cardíaco secundario a fibrilación ventricular, asistolia o paro respiratorio secundario a espasmo muscular torácico. También puede ser debida a afectación del sistema nervioso central por el paso de la corriente, que puede provocar hematomas, hemorragias intraventriculares o parálisis del centro respiratorio. Otras posibles afectaciones serían el desarrollo de cataratas; la rotura de la membrana timpánica; la liberación de catecolaminas, que provocan cifras de presión arterial elevadas y palpitaciones; lesiones viscerales; estados de confusión y amnesia anterógrada; fracturas, y lesiones cutáneas, que habitualmente serán superficiales y que pueden ser lineales, punteadas o arboriformes. La ceraunoparálisis, que se observa frecuentemente en la fulguración, consiste en una parálisis transitoria de extremidades inferiores, que estarán frías, cianóticas y sin pulso. Está provocada por un mecanismo de vasoespasmo y a menudo se acompaña de midriasis arreactiva (no se debe confundir con muerte cerebral).

CORRIENTE ELÉCTRICA

Las manifestaciones pueden ser diversas.

Manifestaciones cutáneas

Es la afectación más frecuente; habitualmente se observan quemaduras en puntos de entrada (con mayor frecuencia manos y cráneo) y salida (frecuentemente pies). La estimación de la gravedad de la quemadura según la superficie cutánea afecta puede llevar a error, ya que una lesión cutánea discreta puede asociarse a una necrosis mucho más extensa de los tejidos profundos. Las lesiones por arco voltaico afectan típicamente a la piel de las superficies flexoras de las articulaciones.

Manifestaciones cardiovasculares

El paro cardíaco es la principal causa de mortalidad en los accidentes por electricidad (en corriente alterna de alto voltaje y corriente continua debida a asistolia, y en corriente alterna de bajo voltaje debida a fibrilación ventricular). Las arritmias pueden aparecer en el 20%-30% de los pacientes. La más habitual es la taquicardia sinusal, pero también pueden observarse fibrilación auricular y trastornos de la conducción. La ausencia de alteraciones electrocardiográficas de inicio es un signo de buen pronóstico. El daño miocárdico es poco frecuente y puede ser debido a una lesión directa, a espasmo coronario o a una arritmia. El diagnóstico puede ser dificultoso por la ausencia de sintomatología típica o de hallazgos electrocardiográficos específicos. Además, la fracción MB de la creatincinasa está frecuentemente elevada tras un choque eléctrico y no existe suficiente experiencia con la determinación de las troponinas en estos casos.

Sistema nervioso

Constituye la afectación sistémica más frecuente. Disminución transitoria del nivel de conciencia, amnesia, agitación o confusión son la manifestaciones más habituales. La presencia de un coma prolongado debe hacer pensar en edema o hemorragia cerebral. Puede haber lesiones medulares de forma inmediata secundarias a fracturas o retardadas, como mielitis transversa, esclerosis lateral amiotrófica o parálisis ascendente. A nivel periférico, los nervios cubital y mediano son los más afectados. Las víctimas también pueden presentar trastornos del estado de ánimo, de ansiedad o incluso del sueño o de la conducta alimentaria.

Manifestaciones respiratorias

El choque eléctrico puede ser causa de parada respiratoria por contracción tetánica de los músculos respiratorios (bajo voltaje) o por afectación de centros respiratorios a nivel central (alto voltaje). La afectación del parénquima pulmonar es rara. También es infrecuente que se produzca edema de la vía aérea superior, pero puede haber quemaduras térmicas y lesiones por inhalación, así como lesiones pleurales y neumotórax asociados a fractura de costillas.

Manifestaciones gastrointestinales

No es habitual la afectación de vísceras sólidas o huecas, y las lesiones más frecuentes son la necrosis hemorrágica del páncreas o de la vesícula biliar. Los mecanismos indirectos de lesión por traumatismo abdominales también se deben tener en cuenta.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones musculoesqueléticas

La contracción tetánica y los mecanismos indirectos pueden provocar luxaciones y fracturas con lesiones secundarias. Por otra parte, la alta resistencia del hueso al paso de la corriente puede ser causa de necrosis ósea por lesión térmica. A nivel muscular, las lesiones eléctricas por alto voltaje pueden generar un gran daño tisular y provocar isquemia, edema y necrosis. Como consecuencia, el riesgo de infección será elevado, podrán aparecer síndromes compartimentales y podrá llegar a ser necesaria la amputación.

Manifestaciones renales

La necrosis muscular o rabdomiólisis, provocada con más frecuencia por electricidad de alto voltaje, supone la liberación al torrente sanguíneo de mioglobina y el riesgo de aparición de una complicación grave, el fallo renal.

Manifestaciones oftalmológicas y auditivas

La afectación ocular más habitual es la catarata, que generalmente aparece de forma diferida. La rotura de la membrana timpánica por quemadura o secundaria a fracturas, hemorragias timpánicas y afectación de oído medio o interno con sordera transitoria o permanente también pueden estar presentes.

TRATAMIENTO

■ ATENCIÓN PREHOSPITALARIA

La prioridad en el manejo de víctimas de accidentes con alta energía es la propia seguridad del equipo de rescate. Si la víctima continúa en contacto con la corriente, la fuente de energía debe ser interrumpida por personal especializado. Cuando se trata de corriente de alto voltaje, nadie debe acercarse al paciente, por la posibilidad de que se produzca un arco eléctrico. Una vez que la escena está controlada, se debe realizar una rápida valoración inicial del paciente de acuerdo con la secuencia de soporte vital avanzado en traumatología ABCDE (vía aérea *[airway],* respiración *[breathing],* circulación, valoración neurológica *[disability]* y exposición). Se debe considerar politraumático al paciente con lesiones provocadas por electricidad mientras no se puedan descartar lesiones secundarias. Por este motivo, se asumirá que existe una fractura de la columna cervical hasta que no se demuestre lo contrario y se procederá a inmovilizar con un collarín rígido. Si el paciente no respira y no hay pulso, se deben iniciar de forma inmediata maniobras de reanimación cardiopulmonar. Se procederá a intubación orotraqueal en caso de compromiso de la vía aérea. Se debe realizar monitorización mediante ECG tan pronto como sea posible. La fibrilación ventricular, a asistolia o las arritmias graves deben ser tratadas con las técnicas estándar de soporte vital avanzado. Se debe instaurar al menos una vía intravenosa de grueso calibre y reposición de fluidos intensa con suero fisiológico o Ringer lactato. La fluidoterapia en estos pacientes debe ser intensa, ya que la superficie corporal quemada es difícil de calcular porque la mayor parte de las lesiones están localizadas internamente (efecto iceberg). Se retirarán ropa y joyas, y se prevendrá siempre la hipotermia. Se procederá a estabilizar las fracturas y a cubrir las quemaduras con vendas estériles.

■ ATENCIÓN HOSPITALARIA

Se trasladará a la víctima a un hospital tan pronto como sea posible. A su llegada, se realizará un ECG de 12 derivaciones y se le dejará monitorizado durante 48 h en caso de que exista cualquier anomalía electrocardiográfica, antecedentes de enfermedad cardíaca, pérdida de conciencia, dolor torácico o lesión grave que justifique el ingreso. Se realizarán una analítica completa con actividad sérica de creatincinasa y niveles de troponina, un análisis de orina y una gasometría arterial. Se debe realizar sondaje vesical, ya que la diuresis horaria es un buen indicador de una hemodinámica y una función renal correctas, y nos ayudará a la hora de mantener una adecuada perfusión de fluidos. Pueden existir rabdomiólisis, hiperpotasemia y acidosis metabólica como consecuencia de las lesiones musculares extensas. Si hay rabdomiólisis, el objetivo es mantener una diuresis de 1 mL/kg por hora. A la hidratación se añadirá alcalinización de la orina con bicarbonato sódico (1-2 mEq/kg) para conseguir un pH urinario mayor de 6,5 (con control de los niveles de calcio) y, si es preciso, manitol al 20% (1 mEq/kg), que actuará como diurético osmótico con el fin de evitar la insuficiencia renal. Pueden utilizarse diuréticos del asa, como la furosemida, si persiste la oliguria a pesar de que el volumen intravascular sea adecuado. La hiperpotasemia se tratará con glucosa e insulina intravenosa y bicarbonato sódico. Si es necesario se realizará hemodiálisis. Si se ha producido una alteración del nivel de conciencia, está indicado realizar una TC craneal para descartar lesiones hemorrágicas o edema. Es necesario realizar radiografías laterales de columna o TC con el fin de diagnosticar una posible fractura de columna. Se deben hacer pruebas de imagen y examinar las extremidades afectas en busca de síndromes compartimentales. Si se dispone de ella, se llevará a cabo una RM. Ante la sospecha de síndrome compartimental, es necesario medir las presiones de líquido del compartimento muscular. Una presión mayor de 30 cm H_2O constituye una indicación para realizar una fasciotomía y en ocasiones será necesario amputar la extremidad afecta. La exploración abdominal nos indicará si existen signos de abdomen agudo o íleo. Si es así, está indicado realizar una TC abdominal.

Las lesiones por electricidad son especialmente propensas a la infección por tétanos, por lo que la vacuna y la gammaglobulina están indicadas. Estos pacientes son más susceptibles a las infecciones locales y sepsis por bacilos gramnegativos y *S. aureus,* por lo que deben practicarse hemocultivos de forma sistemática. La miositis por *Clostridium* spp. es otra complicación frecuente. La administración de antibióticos profilácticos es controvertida y no existe evidencia científica que la sostenga. A pesar de ello, en pacientes con quemaduras extensas es imperativo realizar cobertura antibiótica empírica, por el alto riesgo de infección. Una vez estabilizado el paciente, debe valorarse si las quemaduras por electricidad son susceptibles de tratamiento quirúrgico y, en caso de que lo sean, el momento más adecuado para realizarlo. Si existe síndrome compartimental, se valorará realizar una fasciotomía de forma precoz. Si es necesario desbridar el tejido subcutáneo no viable, la intervención quirúrgica se llevará a cabo tan pronto como se pueda administrar una anestesia general de forma segura.

En caso de lesiones en la cabeza, se procederá a la valoración oftalmológica, por la alta incidencia de cataratas.

Los pacientes asintomáticos con lesiones de bajo voltaje que no presenten quemaduras ni alteraciones en el ECG o pigmentación en la orina pueden ser dados de alta hospitalaria desde urgencias tras 12-24 h de observación. Los pacientes con quemaduras eléctricas importantes deberían ser ingresados en centros especializados con experiencia para el correcto tratamiento quirúrgico y plastia de aquellas. Además del tratamiento quirúrgico, precisarán rehabilitación física y, en muchos casos, apoyo psicológico.

PREVENCIÓN

■ RAYO

Es necesario tener información de las condiciones meteorológicas antes de realizar actividades al aire libre. En el caso de verse expuesto a una tormenta eléctrica, es preciso deshacerse de material metálico, evitar espacios abiertos, no aproximarse a elementos prominentes aislados ni a estructuras metálicas y, en caso de riesgo de descarga inminente, adoptar una posición de seguridad, que consistiría en ponerse en cuclillas, manteniendo contacto con el suelo sólo con el calzado.

■ CORRIENTE ELÉCTRICA

En el ámbito laboral, es necesario cumplir las normativas de seguridad vigentes en relación con las diferentes actividades que se realicen. En el hogar, la instalación eléctrica deberá estar realizada en condiciones adecuadas, de modo que se disponga de un interruptor diferencial y de una toma de tierra. Debe evitarse la manipulación de aparatos eléctricos cuando se está descalzo o mojado, no desconectarlos estirando el cable eléctrico y usar tapas de protección para enchufes o regletas de seguridad que eviten la posible introducción de objetos por parte de los niños.

En el medio sanitario, el uso sistemático de aparatos de diagnóstico, vigilancia y control, y de equipos quirúrgicos alimentados por corriente eléctrica incrementa el riesgo de un choque eléctrico accidental por parte de los pacientes y del propio personal sanitario. Se han referido casos de lesiones por descargas accidentales de desfibriladores, equipos

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de monitorización e infusión intravenosa y equipos quirúrgicos de electrocoagulación. Para salvaguardar a los enfermos y al personal sanitario del riesgo por electricidad son imperativos el empleo adecuado de los dispositivos eléctricos, un programa riguroso de vigilancia y mantenimiento de estos y el conocimiento de las medidas de prevención.

PRONÓSTICO

Las arritmias malignas suelen acontecer inmediatamente después del choque eléctrico y, junto con el paro respiratorio por inhibición de los centros bulbares, son responsables de los casos de mortalidad inmediata. Las causas más habituales de mortalidad hospitalaria son la neumonía, la sepsis y el fallo multiorgánico.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Roberts S, Meltzer JA. An evidence-based approach to electrical injuries in children. Pediatr Emerg Med Pract 2013;10:1-16.

Sanford A, Gamelli RL. Lightning and thermal injuries. Handb Clin Neurol 2014;120:981-6.

Spies CH, Trohman R. Narrative review. Electrocution and life-threatening electrical injuries. Ann Inter Med 2006;145:532-7.

Thomson EM, Howard TM. Lightning injuries in sports and recreation. Curr Sports Med Rep 2013;12:120-4.

Wesner ML, Hickie J. Long-term sequelae of electrical injury. Can Fam Physician 2013;59:935-9.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

AHOGAMIENTO Y LESIONES POR SUMERSIÓN

Capítulo 327

A. Carreres Molas | A. Segura Egea

CONCEPTO

El *ahogamiento* se define como la muerte producida por asfixia tras la sumersión, especialmente en agua. Incluye a las víctimas que mueren en las primeras 24 h tras el suceso. Al hablar de *lesiones por sumersión* (sustituye al término *casi-ahogamiento*) nos referimos a aquella situación en la cual el paciente sobrevive más de 24 h después de una sumersión.
El ahogamiento es una causa de muerte accidental relativamente frecuente (se estiman, aproximadamente, 500 000 muertes anuales en el mundo por este motivo). Sólo un pequeño porcentaje de las víctimas es atribuible a suicidios y homicidios.
La incidencia de las lesiones por sumersión es difícil de estimar. Las poblaciones más afectadas son los niños menores de 5 años (40% de las víctimas) y los adultos jóvenes (de entre 15 y 30 años). Tanto el ahogamiento como las lesiones por sumersión son mucho más frecuentes en los meses de verano.
Algunos factores de riesgo para el ahogamiento son la ingestión de sustancias depresoras del sistema nervioso central, muy especialmente el alcohol (presente en un tercio de las víctimas), y la falta de supervisión adecuada en niños. También el agotamiento, la hipotermia, la inconsciencia inducida por la hipoxia, la existencia de enfermedades previas (cardíacas, epilepsia) y los traumatismos craneoencefálicos o medulares concomitantes pueden favorecer el ahogamiento.

FISIOPATOLOGÍA

La hipoxemia es la responsable de las principales alteraciones, al producir hipoxia tisular en distintos órganos.
Aproximadamente el 85%-90% de las víctimas de ahogamiento aspiran líquido a los pulmones (ahogamiento «húmedo»). Tras la inmersión se produce un período de apnea con hipoxia e hipercapnia que estimulan el centro respiratorio para provocar una inspiración involuntaria, acompañada habitualmente de la aspiración de agua. En el 10-15% de los casos la aspiración está ausente, debido a un laringoespasmo reflejo que se produce tras el contacto del líquido con la tráquea. Si en estos pacientes se efectúan estudios necrópsicos no se encuentra agua en los pulmones (ahogamiento «seco o sin aspiración»).
La presencia de *líquido en vías aéreas* y alvéolos provoca un aumento de la resistencia al flujo aéreo y la disminución de la distensibilidad pulmonar. La aspiración de agua altera la tensión superficial de los alvéolos y, en estas circunstancias, algunos se colapsan, para dar lugar a zonas de atelectasia, mientras que otros están mal ventilados. El cortocircuito absoluto y el trastorno en la ventilación-perfusión condicionan una intensa hipoxemia. La aspiración de agua también puede lesionar los capilares y el intersticio alveolar, para producir un edema pulmonar no cardiogénico.
La aspiración de partículas de un diámetro suficiente puede empeorar las situaciones descritas, al obstruir pequeños bronquios y bronquíolos. También el agua contaminada puede provocar una infección pulmonar que contribuya a agravar la hipoxemia.
La literatura antigua enfatizó la distinción entre ahogamiento en agua dulce y en agua salada, basándose en que el agua dulce, hipotónica, se absorbe rápidamente y pasa al espacio vascular para causar, en teoría, hipervolemia con dilución de electrólitos. Por el contrario, el agua de mar, hipertónica, provocaría el paso de plasma hacia el intersticio pulmonar y los alvéolos, causando hipovolemia, lo que daría lugar a la concentración de los electrólitos extracelulares.
La mayoría de los datos referentes a las diferencias entre el ahogamiento por agua dulce y por agua de mar se han obtenido en animales de experimentación, tras aspiración de cantidades importantes, y son difícilmente extrapolables al ser humano. En estudios posteriores se ha constatado que se deben aspirar más de 11 mL/kg de peso corporal para que ocurran cambios de volumen de sangre y más de 22 mL/kg para que se observen cambios electrolíticos. Debido a que es inusual que las víctimas de ahogamientos no fatales aspiren más de 3-4 mL/kg, la distinción entre ahogamiento por agua salada o agua dulce ya no se considera importante. La mayoría de los autores coinciden en afirmar que, en los seres humanos, los efectos son muy similares en ambos casos.
La *hipoxemia neuronal* es la responsable de las distintas alteraciones neurológicas. Estas pueden ser transitorias y reversibles, en los casos más leves, o provocar lesiones irreversibles, similares a la encefalopatía inducida por otras causas de anoxia prolongada. No obstante, se han descrito casos de supervivencia sin secuelas neurológicas tras períodos de 10 a 40 min de apnea, lo que puede explicarse por la hipotermia secundaria a la inmersión en agua fría: las bajas temperaturas producen un descenso del metabolismo neuronal que reduce las necesidades de oxígeno.
Las *alteraciones de la función cardiovascular* son secundarias a la hipoxemia y a la hipotermia. Inmediatamente después de la inmersión aparece bradicardia de origen reflejo, pero si se sobrevive al accidente, la hipoxemia y la acidosis provocan taquicardia. Tienen especial relevancia las arritmias supraventriculares y ventriculares. Normalmente se produce hipotensión, que coincide con la bradicardia inicial y que tiende a normalizarse posteriormente.
En cuanto a las *alteraciones hidroelectrolíticas,* en el 95% de las víctimas que sobreviven se calcula que el volumen aspirado es inferior a 22 mL/kg de peso corporal, lo que no afecta significativamente al volumen sanguíneo ni a las concentraciones de electrólitos séricos.
Excepcionalmente, la aspiración de gran cantidad de agua de mar muy hipertónica (como la del mar Muerto) causa hipovolemia, lo que da lugar a la concentración de los electrólitos extracelulares (hipernatremia, hipermagnesemia e hipercalcemia, principalmente).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La *alteración de la función renal* es infrecuente. Sin embargo, tras períodos de hipoxia prolongados puede presentarse un cuadro de necrosis tubular aguda, que suele recuperarse sin secuelas. En circunstancias extremadamente raras y tras la aspiración de grandes cantidades de agua dulce es posible una nefropatía obstructiva por hemoglobinuria, consecutiva a una hemólisis.

Las *alteraciones digestivas* durante el ahogamiento se deben a la deglución de grandes cantidades de agua y aire, susceptibles de producir una dilatación aguda del estómago. El agua de mar irrita la mucosa intestinal y aumenta el peristaltismo. Al mismo tiempo arrastra agua a la luz intestinal por fenómenos osmóticos. Por ello, las víctimas de lesiones por sumersión pueden presentar grandes despeños diarreicos.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas dependen del tiempo de inmersión, del volumen y el tipo de agua aspirada y de la rapidez con que se inicie el tratamiento. Las alteraciones más importantes son respiratorias, neurológicas y cardiocirculatorias.

La mayoría de los pacientes presentan tos, taquipnea, crepitaciones, sibilancias y signos de insuficiencia respiratoria. La evolución hacia el distrés respiratorio puede desarrollarse en 24-48 h, para cualquier sintomatología inicial. Las infecciones y las atelectasias obstructivas contribuyen a empeorar la función respiratoria.

Las manifestaciones neurológicas son diversas: el paciente puede estar confuso, agitado o en coma. A veces aparecen convulsiones, trastornos de la visión e incluso déficit neurológicos focales. El 20% de los pacientes sufren secuelas neurológicas permanentes. Son frecuentes las arritmias supraventriculares desencadenadas por la hipoxemia y la acidosis. La fibrilación ventricular por hiperpotasemia es excepcional en el hombre.

Tras la inmersión en agua fría el paciente puede estar hipotérmico. En todos los pacientes debemos determinar la temperatura central, rectal o esofágica. La existencia de fiebre transcurridas las primeras 24 h debe sugerir una complicación infecciosa. La ingestión de cantidades importantes de agua de mar causa diarreas. La insuficiencia renal aguda y la coagulación intravascular diseminada son complicaciones excepcionales.

DIAGNÓSTICO Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En la *anamnesis* deben constar los antecedentes patológicos y los factores de riesgo de ahogamiento. De la enfermedad actual cabe destacar la actividad que motivó la inmersión, la duración de la misma, el tipo y la temperatura del agua, el tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento (especialmente si hubo parada cardiorrespiratoria) y si durante el traslado se produjo vómito y/o broncoaspiración.

Debe practicarse hemograma completo, pruebas de coagulación, glucemia, ionograma, función renal y hepática, alcoholemia, cribado de drogas y concentraciones de antiepilépticos si la historia clínica lo sugiere.

El 80% de los pacientes presentan hipoxemia. La hipercapnia se corrige con la reanimación inmediata y la hiperventilación que puede aparecer. Por ello se objetiva en un porcentaje mucho menor que la hipoxemia en las víctimas evaluadas en el hospital. Suele existir acidosis mixta, respiratoria y metabólica.

Son frecuentes las arritmias supraventriculares. Cabe observar también alteraciones inespecíficas en el ECG debidas a la hipoxia miocárdica, principalmente imágenes de isquemia con elevación del ST e inversión de la onda T. La fibrilación ventricular es excepcional.

La radiografía de tórax permite valorar la afección inicial y la evolución del paciente. No existen diferencias radiológicas entre los ahogamientos de agua dulce o salada. La radiografía de tórax inicial puede ser normal en el 20% de los casos. En el resto aparecerán signos de edema pulmonar con variabilidad en cuanto a las zonas afectas (densidades pulmonares perihiliares confluentes, patrón alveolar difuso y bilateral o patrón alveolar de predominio en hemitórax derecho). Las imágenes pulmonares pueden empeorar en las primeras 24 h después del ingreso. Suelen resolverse entre el sexto y el décimo día. La persistencia de infiltrados durante más de 10 días después del accidente o el aumento de los mismos deben hacer pensar en una infección sobreañadida.

En caso de sospecha de aspiración se realizará cultivo de las secreciones bronquiales, previo a la administración de antibióticos. Si se sospecha traumatismo se realizarán radiografías de cráneo y columna cervical y TC craneal.

TRATAMIENTO

Para conseguir el máximo beneficio en el tratamiento de las víctimas con lesiones por sumersión, el enfoque terapéutico se organizará teniendo en cuenta los siguientes apartados.

TRATAMIENTO PREHOSPITALARIO

La primera medida consiste en sacar del agua a la víctima y, en caso necesario, iniciar inmediatamente las medidas de reanimación cardiopulmonar (RCP) básica. La ventilación es el tratamiento inicial más importante para las víctimas de lesiones por sumersión (en estos casos se aconseja empezar con cinco respiraciones de rescate tan pronto como sea posible).

No se debe realizar la maniobra de Heimlich, ya que no se ha demostrado su eficacia y demora la reanimación.

Todos los pacientes que han padecido lesiones por sumersión deben ser trasladados rápidamente a un hospital. El transporte se efectuará en las condiciones adecuadas: se garantizará la ventilación y oxigenación del paciente, se reducirá al mínimo la posibilidad de aspiración, se asegurará la protección de la médula cervical y se iniciarán medidas de tratamiento de la hipotermia, en caso necesario.

TRATAMIENTO EN EL HOSPITAL

Al llegar al servicio de urgencias hay que seguir los criterios habituales de soporte vital avanzado, en caso necesario. Se han descrito casos de supervivencia sin secuelas neurológicas después de períodos de 10 a 40 min de apnea. Por este motivo se debe prolongar, más de lo que es habitual, la duración de las maniobras de RCP en las víctimas de ahogamiento.

Todos los pacientes que han sufrido lesiones por sumersión permanecerán en observación durante 24 h y, tras este período, si siguen asintomáticos y presentan gasometría y radiografía de tórax normales, pueden recibir el alta médica.

Tratamiento de la hipoxemia y de las alteraciones pulmonares

El objetivo primordial del tratamiento consiste en normalizar lo antes posible la hipoxia y asegurar, además, la protección de ese importantísimo órgano de choque que es el pulmón. Inicialmente se administrará oxígeno a alta concentración (100%) y se monitorizarán la PaO_2 y la saturación de oxígeno. En caso de hipoxemia refractaria con FiO_2 superior al 40% se instaurará la ventilación no invasiva. Se procederá a la intubación orotraqueal y a la ventilación mecánica con presión positiva al final de la espiración (PEEP de 5-10 cm H_2O) en pacientes en coma, en caso de hipoxemia refractaria (incapacidad para mantener una $PaO_2 > 60$ mm Hg o la saturación de oxígeno > 90%) a pesar de la administración de oxígeno mediante mascarilla facial y cuando se observa hipercapnia con depresión respiratoria.

Los broncodilatadores, agonistas β_2 adrenérgicos, están indicados si existe broncoespasmo. Los diuréticos están justificados sólo cuando se presentan signos de sobrecarga circulatoria manifiesta, como ingurgitación yugular, presión venosa central aumentada o signos de insuficiencia de ventrículo izquierdo.

La aspiración traqueal puede empeorar el edema pulmonar y las atelectasias y se reserva sólo para eliminar tapones mucosos. La persistencia de atelectasias a pesar de la ventilación aconseja realizar una broncoscopia para descartar la aspiración de un cuerpo extraño.

La administración profiláctica de antibióticos no ha demostrado utilidad salvo en los casos de aspiración de agua fuertemente contaminada. La antibioterapia empírica está indicada ante la aparición de signos de infección (fiebre, infiltrados pulmonares y fórmula séptica). La neumonía que aparece tras las lesiones por sumersión puede deberse a patógenos que habitan en las aguas, como *Aeromonas, Pseudomonas* y *Proteus*. Por ello, se recomienda la administración i.v. de piperacilina-tazobactam o meropenem, más amikacina.

No se ha demostrado la eficacia de los glucocorticoides y su administración prolongada puede ser nociva, al favorecer la infección pul-

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

monar. En casos de extrema gravedad puede administrarse succinato sódico de metilprednisolona i.v. (en dosis inicial de 250 mg, seguida de 40 mg/6 h i.v.).
No hay evidencia de que el uso de surfactante exógeno mejore la función pulmonar en pacientes con lesiones por sumersión e insuficiencia respiratoria.

Tratamiento de las lesiones neurológicas

Sus aspectos fundamentales son una correcta oxigenación y una adecuada perfusión cerebral. Se tratará la hipertermia y se controlarán adecuadamente las convulsiones (la fenitoína es el fármaco de primera elección en estos casos). La cabecera de la cama debe ser elevada a 30° si se han descartado posibles lesiones de columna cervical. Ante la sospecha de hipertensión intracraneal puede iniciarse una moderada hiperventilación ($PaCO_2$ 30-35 mm Hg). La monitorización de la presión intracraneal ayuda a asegurar una perfusión cerebral adecuada mientras se aplica la hiperventilación. Se tendrá en cuenta que la hiperventilación prolongada debe evitarse, ya que puede causar vasoconstricción y disminuir el flujo sanguíneo cerebral, con lo que empeoraría la isquemia cerebral.
Otras medidas de protección cerebral (tratamiento con manitol, diuréticos de asa, glucocorticoides, inducción de hipotermia, coma barbitúrico) no se han asociado a una mejoría en el pronóstico de las víctimas. A pesar de que no está demostrada su eficacia, se han propuesto en casos especiales. En todos los pacientes se realizará control estricto del nivel de conciencia (escala de Glasgow).

Tratamiento de otras complicaciones

La acidosis metabólica es un hallazgo común. Suele corregirse con una adecuada ventilación y perfusión tisular. No obstante, si a pesar de ello el pH sigue por debajo de 7,20 se recomienda la administración de bicarbonato sódico i.v. Las arritmias cardíacas secundarias a la hipotermia y a la hipoxemia mejorarán al corregirse estas. Si el paciente presenta inestabilidad hemodinámica, es necesario determinar el gasto cardíaco y el volumen circulatorio eficaz mediante monitorización. En caso de bajo gasto cardíaco, la dobutamina es el fármaco de elección, por su efecto inotrópico y su capacidad de reducir la presión arterial pulmonar al reducir las resistencias pulmonares.
La insuficiencia renal puede resolverse al mejorar el estado hemodinámico y la perfusión renal. En casos excepcionales se ha requerido diálisis.

Tratamiento de la hipotermia

La hipotermia complica los cuidados de algunas de las víctimas de lesiones por sumersión, aunque las bajas temperaturas pueden proteger el sistema nervioso de la hipoxia. El tratamiento debe perseguir la normalización progresiva de la temperatura corporal, según las normas expuestas en el apartado Alteraciones por bajas temperaturas (v. cap. 324, Trastornos por el calor y el frío).

PRONÓSTICO

El pronóstico de las víctimas de lesiones por sumersión depende fundamentalmente de la duración y la gravedad de la hipoxemia. En consecuencia, la inmersión prolongada (> 5 min), el retraso en el inicio de la reanimación cardiopulmonar eficaz, su prolongación durante más de 25 min en normotermia, la asistolia en el ingreso, la acidosis grave (pH < 7,1), la disminución del nivel de conciencia (escala de Glasgow < 5), las pupilas fijas midriáticas y la persistencia del coma a las 24 h del accidente influyen negativamente en el pronóstico. Sin embargo, ninguno de estos datos predictivos tiene un valor absoluto, y se han comunicado supervivencias sin secuelas en todas las categorías mencionadas.
El pronóstico es muy favorable para aquellos pacientes que llegan conscientes al hospital y muestran una radiografía de tórax y una gasometría normales en las primeras 24 h.
En el cuadro 327-1 quedan reflejados los principales factores que se asocian a una evolución favorable.

Cuadro 327-1 Indicadores de pronóstico favorable en las víctimas de lesiones por sumersión

Edad > 3 años
Temperatura del agua < 10 °C
Duración de la inmersión < 5 min
Inicio de RCP básica antes de transcurridos 10 min
Rápida recuperación del ritmo cardíaco espontáneo
Respuesta pupilar presente
Temperatura corporal < 35 °C
Escala de Glasgow > 6
pH > 7,1

RCP: reanimación cardiopulmonar.

PREVENCIÓN

El ahogamiento y las lesiones por sumersión podrían evitarse en la mayoría de los casos con la adopción de medidas adecuadas de prevención. Las medidas que se han demostrado eficaces en este sentido son: supervisar adecuadamente a lactantes y niños pequeños en piscinas y bañeras; colocar vallas que impidan el paso de niños a piscinas, pozos, estanques y zonas de excavación; impartir lecciones de natación a los niños en edades tempranas; enseñar técnicas de reanimación cardiopulmonar a los vigilantes de piscinas; hacer uso adecuado de los chalecos salvavidas en las embarcaciones de recreo y concienciar a la población del peligro que supone la asociación del baño y la ingesta de alcohol u otros tóxicos.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Claesson A, Lindqvist J, Herlitz J. Cardiac arrest due to drowning changes over time and factors of importance for survival. Resuscitation 2014;85:644-8.

Martinez FE, Hooper AJ. Drowning and immersion injury. Anaesth Intensive Care 2014;15:420-3.

Nitta M, Kitamura T, Iwami T, Nadkarni VM, Berg RA, Topjian AA, et al. Out-of-hospital cardiac arrest due to drowning among children and adults from the Utstein Osaka Project. Resuscitation 2013;84:1568-73.

Szpilman D, Bierens JJ, Handley AJ, Orlowski JP. Drowning. N Engl J Med 2012;366:2102-10.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EFECTOS NOCIVOS DE LA ALTITUD

Capítulo 328

E. Garrido Marín

La altitud se cataloga como moderada (1500-2500 m), alta (2500-5500 m) o extrema (> 5500 m). La aparición de trastornos secundarios a la hipoxia hipobárica dependerá de la cota alcanzada, la rapidez de ascenso, el tiempo de permanencia y la respuesta fisiológica individual denominada *aclimatación.* Las montañas son habitadas de forma permanente por 450 millones de seres humanos, pero una centena de millón más se expone de forma intermitente a la altitud, ya sea por motivos profesionales, turísticos o deportivos. El ser humano tan sólo puede llegar a adaptarse en altitudes extremas durante períodos muy cortos, pero ante una exposición rápida o una descompresión brusca se desencadenan

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

barotraumatismos, síncopes hipóxicos y embolias gaseosas. Por encima de los 8000 m el coma es inminente, y a 19 000 m el agua de la vía respiratoria entra en ebullición y la muerte acontece en pocos minutos. A partir de los 12 000 m la saturación oxihemoglobínica se reduce drásticamente aun inhalando el 100% de oxígeno, por lo que alcanzar estas altitudes sólo es posible con equipos presurizados.

MAL DE MONTAÑA

AGUDO

Es un trastorno cuya incidencia aumenta del 10% al 85% entre los 2000 y los 5500 m de altitud. La clínica suele aparecer en las primeras 24 h y consiste en cefalea aislada o asociada a insomnio, astenia, vértigo, aturdimiento, anorexia, náuseas y/o vómitos. En niños comienza con cambios del humor e irritabilidad. La gravedad se estima mediante la escala *Lake Louise,* en la que se puntúa la presencia e intensidad de dichos síntomas. Suele comenzar o empeorar por la noche, dado que a gran altitud se instaura un ritmo respiratorio tipo Cheyne-Stokes durante el sueño. En muchos casos coexiste una retinopatía usualmente asintomática y edemas faciales o distales que a menudo preceden al cuadro. Este tipo de edemas se presenta con mayor frecuencia en las mujeres.

En el diagnóstico diferencial deben contemplarse migraña, deshidratación, hiponatremia, hipoglucemia e insolación. El pronóstico suele ser bueno, y el cuadro clínico se autolimita en pocos días, aunque hay formas graves invalidantes que pueden evolucionar a un edema cerebral. El tratamiento consiste en detener la ascensión hasta la remisión de los síntomas, pudiendo administrarse dosis analgésicas de ácido acetilsalicílico, ibuprofeno o paracetamol, o 250 mg/12 h p.o. de acetazolamida. Cualquiera de estas medicaciones debe suspenderse al desaparecer los síntomas, habitualmente entre 1 y 4 días. Si el cuadro clínico no mejora, empeora o se presenta de forma grave, se debe descender entre 300 y 1000 m de altitud o alcanzar la cota donde el paciente se mostraba asintomático previamente. Si ello no es posible, se administrará oxígeno (2-4 L/min) o se realizará terapia hiperbárica (cámara portátil) más acetazolamida en dosis de 250 mg/12 h p.o. y/o dexametasona a razón de 4 mg/6 h p.o./i.m./i.v. La dosis pediátrica de acetazolamida es de 2,5 mg/kg de peso cada 12 h p.o., y la de dexametasona, de 0,15 mg/kg de peso cada 6 h p.o./i.m./i.v.

La prevención consiste en aclimatarse progresivamente sin ascender un desnivel diario mayor a 500 m tras sobrepasar la cota de 2500 m y reposar una jornada cada 3-4 días de nuevo ascenso. La profilaxis farmacológica sólo está indicada en sujetos propensos y ante pernoctaciones a más de 2500-3000 m sin aclimatación posible; se administrarán 125 mg/12 h p.o. de acetazolamida y, excepcionalmente, 2-4 mg/6-12 h p.o. de dexametasona; ambas deben iniciarse 24 h antes del ascenso e interrumpirse a los 4 días si se permanece a una misma altitud; nunca deben prologarse más de 10 días si se sigue ascendiendo. En niños la profilaxis con dexametasona no está indicada y la dosis de acetazolamida es de 2,5 mg/kg de peso cada 12 h p.o., aunque sólo se contempla en casos justificados y nunca en lactantes.

SUBAGUDO

Cuadro de *cor pulmonale* secundario a hipertensión arterial pulmonar por hipoxia y caracterizado por una gran hipertrofia y dilatación ventricular derecha. La clínica de cardiopatía congestiva aparece tras semanas o meses de permanencia a más de 5500 m en el caso de los adultos y a entre 3000 y 5000 m en el de los niños. En estos se manifiesta por letargia, irritabilidad, anorexia, insomnio, tos, disnea, cianosis, hepatomegalia, edemas y oliguria, y en lactantes puede debutar con una muerte súbita. El pronóstico es mortal y el cuadro sólo revierte con el descenso.

CRÓNICO O ENFERMEDAD DE MONGE

Se caracteriza por una acusada eritrocitosis e hipoxemia tras años de permanencia a más de 3000 m y es especialmente frecuente en etnias andinas (incidencia del 5 al 15% de sus nativos). Suele afectar a varones adultos, previamente aclimatados a la altitud, que inician una atenuación ventilatoria a la hipoxia de origen idiopático, aunque hay cuadros mixtos favorecidos por neumopatías u otras causas de policitemia. Se manifiesta con fatiga, cianosis, rubicundez facial, acropaquia y síntomas neuropsicológicos como cefalea, vértigo y depresión. La Hb supera 210 g/L, el hematocrito es mayor que 0,63 L/L y la saturación oxihemoglobínica es usualmente inferior al 80%. La radiografía de tórax y el ECG suelen revelar la presencia de hipertensión pulmonar e hipertrofia ventricular derecha. Presenta una alta morbimortalidad y las sangrías, hemodiluciones, la medroxiprogesterona en dosis de 20-60 mg/24 h p.o. o la acetazolamida en dosis de 250 mg/24 h p.o. constituyen opciones terapéuticas efectivas, aunque la enfermedad sólo revierte al abandonar la gran altitud.

EDEMA CEREBRAL DE ALTA ALTITUD

Usualmente aparece tras un empeoramiento rápido del mal agudo de montaña. Su incidencia es inferior al 5% por debajo de 5500 m y la clínica se caracteriza por la instauración de ataxia, confusión, trastornos de conducta, de percepción y deterioro progresivo del estado mental hasta el coma; puede ser mortal en pocas horas. En el diagnóstico diferencial debe contemplarse el accidente vascular cerebral, la psicosis aguda y la intoxicación. El tratamiento consiste en el descenso urgente, la administración de oxígeno (2-4 L/min) o la terapia hiperbárica en cámara portátil, más dexametasona en dosis de 4 mg/6 h p.o./i.m./i.v. tras 8 mg (una dosis p.o./i.m./i.v.); si la evacuación se retarda, se añadirá acetazolamida en dosis de 250 mg/12 h p.o.

EDEMA PULMONAR DE ALTA ALTITUD

Se trata de un edema no cardiogénico cuya incidencia puede alcanzar el 15% de los individuos a 5500 m. Existe una mayor susceptibilidad en niños con o tras infecciones respiratorias y en pacientes con neumocardiopatías congénitas, *foramen oval* permeable o síndrome de Down. La clínica suele aparecer durante los primeros días y puede verse acentuada por los sobreesfuerzos físicos y una baja temperatura ambiental. Secuencialmente aparecen tos seca, disnea, dolor torácico, estertores, febrícula, taquipnea, fatiga extrema, esputo hemoptoico y cianosis.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con bronquitis, neumonía, asma, infarto de miocardio y TEP. El pronóstico es muy grave, pues su evolución es rápida y puede provocar una encefalopatía hipóxica. El tratamiento consiste en descender de inmediato (≥ 1000 m), administrando oxígeno (2-4 L/min) o terapia hiperbárica en cámara portátil, añadiéndose nifedipino *retard* en dosis de 30 mg/12 h p.o. en adultos. La misma dosis de nifedipino durante un máximo de 7 días, (iniciándose el día anterior al ascenso) puede indicarse como profiláctico en adultos propensos, y en sujetos de muy alto riesgo debe añadirse salmeterol inhalado en dosis de 125 μg/12 h.

DETERIORO PSICOORGÁNICO DE EXTREMA ALTITUD

El organismo se deteriora rápidamente por encima de 5500 m, y acusa una pérdida importante de peso. Por encima de 7000 m, la saturación oxihemoglobínica es muy reducida y suele aparecer una sintomatología neuropsicológica variada, con alteraciones de tipo motor, perceptivo, cognitivo y afectivo que, incluso, pueden persistir hasta varios meses tras el descenso. Las etnias del Himalaya, especialmente las de linaje tibetano, parecen poseer una cierta protección frente a la hipoxia ambiental extrema, dado que han demostrado ser el mejor modelo humano de adaptación crónica a la gran altitud.

GRUPOS DE RIESGO PARA UNA ASCENSIÓN A GRAN ALTITUD

Diversas afecciones deben tenerse en cuenta no sólo porque algunas de ellas pueden predisponer a padecer los trastornos ocasionados por la altitud, sino porque la propia altitud puede empeorar otras. Principalmente son las siguientes: bronconeumopatías, hipertensión pulmonar, neumocardiopatías congénitas, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, insuficiencia renal, preeclampsia, accidente vascular cerebral, migraña, epilepsia, obesidad o malformaciones torácicas. Algunas de ellas pueden llegar a representar

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

una contraindicación absoluta y deben valorarse individualmente en función de la altitud, de la rapidez y de la forma de ascensión, del tiempo de permanencia, de la ruta o de la actividad prevista e, incluso, de la posibilidad de asistencia médica. Es desaconsejable que los menores de 8 años de edad pernocten en altitudes superiores a 2500 m, especialmente en áreas montañosas remotas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Garrido E, Segura R, Capdevila A, Pujol J, Javierre C, Ventura JL. Are Himalayan Sherpas better protected against brain damage associated with extreme altitude climbs? Clin Sci 1996;90:81-5.

Grocott PW, Martin DS, Levett DZ, McMorrow R, Windsor J, Montgomery HE. Arterial blood gases and oxygen content in climbers on Mount Everest. N Engl J Med 2009;360:140-9.

Luks AM, McIntosh SE, Grissom CK, Auerbach PS, Rodway GW, Schoene RB, et al. Wilderness Medical Society practice guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness: 2014 update. Wild Environ Med 2014;25:4-14.

Richalet JP, Rivera M, Maignan M, Privat C, Pham I, Macarlupu JL, et al. Acetazolamide for Monge's disease: efficiency and tolerance of 6-moth treatment. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:1370-6.

Virués-Ortega J, Garrido E, Javierre C, Kloezeman KC. Human behaviour and development under high-altitude conditions. Dev Sci 2006;9:400-10.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRASTORNOS RELACIONADOS CON ACTIVIDADES PROPIAS DE LA SOCIEDAD ACTUAL

Capítulo 329

E. Garrido Marín | A. Marcas Vila | X. Blancafort Sansó

RIESGOS DE LA PRÁCTICA DEPORTIVA

E. Garrido Marín

CONCEPTO

Los peligros derivados de la práctica deportiva son muy numerosos, pero los deportes que destacan por su elevada siniestralidad son los denominados *de riesgo, de aventura* y *extremos,* principalmente practicados en áreas montañosas. La creciente morbimortalidad resultante y el elevado coste económico generado por los rescates, atención sanitaria, bajas laborales y prestaciones sociales constituyen un problema de salud pública en muchos países.

ACTIVIDADES DE RIESGO

A la nueva forma de viajar, denominada *turismo activo* y que fomenta actividades en la naturaleza, se suman deportes clásicos, como el esquí, el alpinismo, el senderismo, la escalada, la espeleología, y otros de más reciente auge, como el ciclismo todo terreno, las carreras por montaña, el barranquismo, el paracaidismo y la navegación de ríos y lagos. No obstante, las diferentes modalidades de esquí y montañismo (especialmente el senderismo y el esquí alpino) son las actividades deportivas más practicadas por los aproximadamente 100 millones de visitantes que registran cada año los macizos montañosos de todo el mundo.
La población de mayor riesgo está formada por aficionados que provienen de un medio urbano, disponen de tiempo de ocio limitado y ostentan una baja preparación física o técnica y un escaso conocimiento medioambiental del lugar donde realizan su actividad. La *International Commission for Alpine Rescue* estima que unas 100 000 personas y cerca de un millar de helicópteros intervienen en tareas sanitarias y de salvamento sólo en las montañas de Europa y Norteamérica. La gran mayoría de los rescates se realizan en altitudes inferiores a los 3000 m.

SINIESTRALIDAD

Incidencia

Se estima que en los últimos 50 años se han lesionado o accidentado unas 250 000 personas en las montañas españolas, la mitad de ellas durante la postrera década. En las últimas tres décadas los rescates han aumentado un 200% y actualmente se rescata a unas 1700 personas al año, cifra que sólo supone el 15% del total de los siniestros que suceden en nuestras montañas. Anualmente se rescata a unas 5000 personas en los Parques Nacionales de Norteamérica, y son evacuadas unas 7000 de las montañas de Austria y unas 2000 sólo de la vertiente francesa del Mont Blanc, macizo que ha causado cerca de 10 000 víctimas mortales, el 30% de ellas ocurridas durante las últimas cuatro décadas.
En España la actividad más frecuentemente implicada en los siniestros ocurridos por fuera de las áreas balizadas (23%) es el senderismo, seguido del montañismo (8%), del barranquismo (7%) y de la escalada (5%), pero son las estaciones de esquí las que registran el mayor número de accidentes de montaña debido a la masificación de visitantes que registran. Aunque el esquí presenta un índice global de siniestralidad bajo (0,5% de los practicantes), destaca que el 60% de los accidentados son menores de 30 años, y el 5%, niños. No obstante, el riesgo de fallecer durante la práctica de cualquier modalidad de esquí es muy reducido (1,2 casos por millón de días de esquí).
El riesgo de morir practicando senderismo por el Himalaya es, asimismo, muy bajo (0,01%), aunque se rescata de dicha cordillera al 0,1% de los foráneos situados en altitudes comprendidas entre los 2500 y los 5500 m. Actualmente más de 10 000 alpinistas han alcanzado una cumbre mayor de 8000 m en al menos una ocasión, e intentar ascender a una de estas cumbres presenta una tasa media de mortalidad próxima al 10%, aunque el rango es muy amplio, dependiendo de la montaña que se afronte (40% para el Annapurna, 2% para el Cho Oyu). Escalar sin equipos de oxígeno el Everest (8850 m) quintuplica la probabilidad de morir, especialmente durante el descenso.

Causas

Las causas que provocan accidentes por estas prácticas deportivas son diversas, y pueden relacionarse con el medio ambiente, el tipo de actividad o el propio individuo. Las principales causas susceptibles de ocasionar la muerte durante estas actividades son traumatismos, hipotermia, avalanchas, cardiopatías y edemas pulmonares o cerebrales de la altitud. En España, la movilización de equipos de rescate en áreas de montaña no balizadas se debe principalmente a extravíos o caídas (70%), en época estival (68%), bajo climatología no adversa, pasado el mediodía y en itinerarios o actividades catalogados como fáciles o poco difíciles. Frecuentemente, las víctimas son varones jóvenes inadecuadamente equipados y que muestran acusada fatiga por una deficiente preparación física y/o planificación de la actividad. Menos del 5% de los rescatados son expertos en las actividades de montaña practicadas.
La incidencia global de muerte súbita de origen cardíaco al practicar deportes de montaña es inferior a 10 eventos por cada millón de días de exposición; usualmente se debe a coronariopatías que afectan a varones mayores de 35 años de edad. Las avalanchas de nieve son provocadas frecuentemente por las propias víctimas y la probabilidad de supervivencia decrece al 30% tras la primera media hora de ser sepultado. Los estados de hipo- e hipernatremia no son infrecuentes durante la práctica de carreras de largo recorrido por montaña. El riesgo de ser atacado por fauna salvaje es insignificante en comparación con la morbilidad por picadura de insectos, arácnidos, serpientes e

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

infecciones o infestaciones de diversa índole adquiridas especialmente en montañas tropicales. Muchos accidentes mortales que ocurren en alpinistas situados en altitudes superiores a los 6500 m se deben a trastornos neuropsicológicos inducidos por la hipoxia ambiental.

Lesiones

Las extremidades inferiores son las partes del cuerpo más vulnerables a lesionarse durante la práctica de deportes de montaña (53% en esquí, 70% en escalada o barranquismo, 85% en parapente, 40% en ciclismo todo terreno), y el resto de lesiones se asocian a politraumatismos (18%), trastornos por frío o calor (7%), lesiones medulares (3%), fulguración por rayo o ahogamientos (1%). Los escaladores de roca o hielo padecen lesiones más frecuentemente en las extremidades superiores. Los siniestrados por la práctica del parapente suelen presentar lesiones de columna vertebral o cráneo, y no son infrecuentes esas mismas lesiones por uso de bicicleta todo terreno, aunque el riesgo general de padecer una lesión de cualquier parte del cuerpo es de un caso por cada 1000 h de práctica ciclista.

De los rescatados en las montañas españolas durante las últimas cinco décadas, el 58% estaban ilesos, el 34%, heridos, y el 8%, muertos. Resultaron heridos el 92% de los accidentados por parapente, el 70% de los accidentados por travesías invernales y el 58% de los accidentados por barranquismo. En general, el 20% de los rescatados en nuestras montañas requieren ingreso hospitalario y se estima que hasta el 25% del total de los accidentados pueden quedar con secuelas que ocasionen cierto grado de limitación funcional o sean invalidantes.

En los Alpes suizos y en las montañas de Escocia el 20% de las víctimas rescatadas están muertas. En los Parques Nacionales de Norteamérica el 30% de los rescatados están enfermos o lesionados. En las montañas árticas de Alaska, el 16% de sus visitantes se accidentan y suelen presentar hipotermia, pero en las montañas de Nepal los trastornos por hipoxia suponen casi la mitad de los rescates realizados en ese país. Aunque las avalanchas provocan graves politraumatismos, la principal causa de muerte de la víctima sepultada es la asfixia, ya sea por compresión torácica o por inhalación de nieve.

PREVENCIÓN

Una minoría de los practicantes conocen bien los riesgos que implican estas actividades (en el Estado español, el 20% están federados y el 2,5% realizan cursos formativos) y por esa razón se debería contratar a guías expertos en las distintas disciplinas deportivas. Es fundamental utilizar vestimenta y material técnico adecuado y en perfecto estado, disponer de información orográfica y meteorológica actualizada, así como no sobrestimar las propias posibilidades para la actividad prevista. Un entrenamiento físico regular y una ingesta dietética e hidroelectrolítica correcta mejoran el rendimiento y la reserva funcional, factores especialmente importantes en actividades de larga duración. La utilización de casco y de protectores del raquis reduce a la mitad el riesgo de lesión craneoencefálica y vertebral en esquiadores, y su uso debería generalizarse especialmente en niños y adolescentes. Es aconsejable el empleo de equipos de oxígeno escalando en altitudes muy extremas.

Si se optimiza todo lo anterior, se reducen al mínimo los riesgos deportivos mayores, así como la incidencia de afecciones leves aunque, a menudo, invalidantes y que predisponen al accidente en actividades o rutas sencillas pero expuestas, demoran el hallazgo de un refugio en caso de extravío, tempestad o nocturnidad e incrementan el tiempo de exposición por zonas con riesgo de riada o avalancha.

En general, muchos de estos deportes deben desaconsejarse si se padecen afecciones que puedan causar síncopes o cuadros vertiginosos y ante tratamientos farmacológicos con acción cardiovascular, sobre el sistema nervioso central o la coagulación sanguínea. Asimismo, debe valorarse el riesgo en pacientes cardiorrespiratorios que puedan descompensarse por realizar un ejercicio físico vigoroso, por exponerse a bajas temperaturas y por la hipoxia de la altitud. Cabe tener siempre presente que muchas áreas montañosas carecen de la posibilidad de una asistencia médica inmediata, pueden tener un difícil acceso, incluso con medios aéreos, o se hallan en condiciones de total aislamiento.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Heggie TW, Amundson ME. Dead men walking: search and rescue in US National Parks. Wild Environ Med 2009;20:244-9.

Knott JW. Causes of injuries in the mountains: a review of worldwide reports into accidents in mountaineering. J R Army Med Corps 2011;157:92-9.

Mair P, Frimmel C, Vergeiner G, Hohlrieder M, Moroder L, Hoesl P, et al. Emergency medical helicopter operations for avalanche accidents. Resucitation 2013;84:492-5.

Morrison A, Schwarz U, Schöffl I, Küpper T. Evaluation of injury and fatality risk in rock and ice climbing. Sports Med 2010;40:657-79.

TRASTORNOS DERIVADOS DE LA ACTIVIDAD LABORAL

A. Marcas Vila, X. Blancafort Sansó

Las condiciones de trabajo guardan una relación directa con la salud por su impacto físico, psíquico y social, e indirecta porque tienen un papel central en la distribución de los recursos y la posición social. Las situaciones de riesgo en el trabajo son distintas según la tipología de la actividad laboral y las normativas que rigen en cada lugar.

Las principales situaciones de riesgo en el trabajo son *ambientales* (ruido, polución del aire, contacto con sustancias tóxicas, temperaturas extremas y radiaciones), *físicas* (relacionadas con la falta de ergonomía) y *organizativas* (ritmo de trabajo acelerado, trabajo repetitivo y monótono).

La relación entre los trastornos de salud y las jornadas laborales prolongadas está bien documentada. En los estudios más recientes se observa una diferencia de género. En el sexo masculino, una jornada semanal entre 40 y 50 h se relaciona con una disminución en las horas de sueño, la no realización de ejercicio físico durante el tiempo libre e insatisfacción laboral, y a partir de las 50 h, también con mala salud mental, hipertensión y hábito tabáquico. En el sexo femenino, la relación con la disminución de las horas de sueño y el tabaco aparece a partir de jornadas de 50-60 h. En general, la disminución de las horas de sueño constituye el rasgo más consistente en la relación entre jornadas prolongadas y peor salud. Este sería también el factor asociado a los trastornos relacionados con los cambios de turno de trabajo al provocar un desajuste en el ritmo circadiano. Los trastornos gastrointestinales y la hipertensión también se han asociado a los cambios de turno. Las rotaciones laborales inferiores a 1 semana y los turnos mensuales no provocarían cambios significativos.

En los países desarrollados, los trastornos mentales y del comportamiento constituyen el grupo más frecuente de trastornos relacionados con el trabajo, seguidos de los trastornos musculoesqueléticos, las enfermedades del sistema respiratorio, los traumatismos y las enfermedades de la piel. Se llama *mobbing* a aquella situación en la que una o varias personas ejercen hostigamiento, acoso moral y violencia psicológica de forma sistemática, recurrente y durante al menos 6 meses sobre otra persona, con la finalidad de aislarla, destruir su reputación y perturbar el ejercicio de sus labores, para que abandone su puesto o para satisfacer sus propias necesidades de agresión. El acoso sexual consiste en el acercamiento de carácter sexual, físico o verbal, no deseado por la víctima, en su medio laboral. No es sinónimo de precariedad laboral ni exclusivo de diferentes niveles jerárquicos. Se denuncia en el 3% de los casos. Tanto el *mobbing* como el acoso sexual producen trastornos psicológicos de diversa índole y gravedad.

PROBLEMAS QUE PLANTEAN LOS VIAJES AÉREOS

PRESURIZACIÓN DE CABINA

Una presión de cabina equivalente a 2438 m reduce la presión atmosférica y la PaO_2 disminuye de 95 mm Hg a 60 mm Hg. La hipoxia secundaria a la presurización de cabina puede afectar a la salud de los pasajeros y agravar enfermedades que cursan con hipoxemia, así como causar problemas similares al mal de altura en personas sanas (fatiga, cefalea, náuseas, fotofobia). El aporte de oxígeno suplementario

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

está recomendado en los pacientes con una PaO_2 esperada en cabina menor de 55 mm Hg. Las cavidades que poseen gas también resultan afectadas a consecuencia de la presurización de cabina, al expandirse un 30%, aproximadamente. En la mayoría de los pasajeros esta expansión resulta menor, a excepción del barotraumatismo o de la distención abdominal, pero en los pacientes con cirugía abdominal reciente se puede producir una dehiscencia de suturas o incluso una perforación cólica. Se recomienda esperar 14 días después de una cirugía mayor y de 7 a 10 días tras un proceso intraabdominal no quirúrgico.

Las personas que realizan submarinismo tienen un mayor riesgo de padecer problemas descompresivos si vuelan demasiado pronto después del buceo. Los expertos recomiendan esperar 12-24 h. Asimismo, se contraindica el vuelo, en la primera semana de vida, a partir de la semana 36 de embarazo y en determinadas situaciones clínicas (inestabilidad de procesos pulmonares, psiquiátricos, cardíacos, si se ha sufrido un infarto en los 7-10 días previos, un accidente vascular cerebral en los 5-10 días previos o un neumotórax en las 3 semanas previas).

SÍNDROME DE LA CLASE TURISTA

Los viajes de más de 4 h, asociados a la inmovilidad y a la presurización de cabina, favorecen la aparición de trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores (siendo mayor el riesgo de aparición en la primera semana después del vuelo), especialmente en personas que presentan otros factores de riesgo asociados (obesidad, talla > 1,9 m o < 1,6 m, enfermedad neoplásica, antecedentes de trombosis, varices, tabaquismo, embarazo, operación quirúrgica reciente, ingesta de anticonceptivos, deshidratación o viaje prolongado reciente). Para reducir al mínimo la formación de trombos es recomendable estar bien hidratado, reducir el consumo de alcohol o cafeína, usar medias o calcetines elásticos y ropas cómodas y realizar ejercicios sencillos durante el viaje (contraer y estirar a menudo las piernas para favorecer el retorno venoso).

El tratamiento anticoagulante profiláctico se reserva en la actualidad, a falta de estudios más determinantes, y bajo criterio clínico, únicamente a las personas que vayan a realizar un viaje de más de 8 h y tengan factores de riesgo de trombosis (antecedentes de enfermedad tromboembólica, estado de hipercoagulabilidad, uso de anticoncepción oral, cirugía mayor en las 6 semanas previas o enfermedad neoplásica). Se recomienda enoxaparina (1 mg/kg de peso) en monodosis 2-4 h antes del vuelo.

SÍNDROME DE LOS HUSOS HORARIOS *(JET LAG)*

Es un trastorno de adaptación por alteración del ritmo circadiano del individuo asociado a los viajes aéreos que atraviesan más de cuatro o cinco husos horarios. Se debe a la desincronización entre el reloj interno controlado por el núcleo hipotalámico supraquiasmático y el ciclo luz-oscuridad. Se caracteriza por fatiga diurna, alteraciones del sueño, anorexia, estreñimiento, desajustes endocrinológicos con alteraciones menstruales, irritabilidad y disminución de la concentración. Puede desencadenar un episodio depresivo, en especial en personas con predisposición a trastornos del estado de ánimo. La gravedad de los síntomas y el tiempo de recuperación se relacionan con el sentido del viaje (la recuperación es más rápida en los viajes hacia el oeste), el número de husos atravesados y la potencia de señales de sincronización emitidas en el nuevo ambiente. La resincronización necesita 1 día, aproximadamente, por cada huso atravesado en sentido oeste y 1,5 días en sentido este. Después de 7 a 10 días, los ritmos del cortisol y de temperatura corporal suelen adaptarse al nuevo esquema horario. En algunas personas, el sistema circadiano endógeno es más susceptible a la desincronización. Con la edad, por ejemplo, aumentan los síntomas y se prolonga el tiempo de recuperación. Para ajustarse más rápidamente al nuevo horario es recomendable mantenerse activo durante el nuevo período diurno evitando la siesta, pasar el día en lugares bien iluminados y dormir sólo durante la noche.

El tratamiento de elección para el *jet lag* es la melatonina, especialmente si se atraviesan más de 5 zonas en sentido este. Tomada al atardecer, la melatonina (3-5 mg/día) adelanta el reloj circadiano y, tomada por la mañana, lo retrasa. En casos de insomnio agudo puede ser útil la toma de hipnóticos. Algunas benzodiazepinas mejoran la calidad del sueño y potencian la resincronización de los ritmos circadianos endógenos.

VUELOS ESPACIALES

Los vuelos espaciales provocan en el ser humano profundos cambios en el sistema cardiovascular, vestíbulo, óseo y neuromuscular, así como importantes alteraciones bioquímicas y metabólicas, que forman parte del proceso de adaptación fisiológica a la ingravidez. En el sistema cardiovascular, la microgravidez provoca una reducción relativa de las presiones, con disminución de la capacidad de ejercicio, así como una alteración en la composición de las células sanguíneas. También resultan afectadas la producción y la acción de citocinas y de algunas poblaciones inmunológicas, para producir un estado de inmunodepresión. La hipobaria provoca osteoporosis y pérdida de la masa muscular. La disminución de la ingesta causa desequilibrios nutricionales y, aunque la toma de líquidos acostumbra a disminuir, se detecta un ligero aumento de la diuresis por incremento del filtrado glomerular. Durante los vuelos espaciales se han registrado numerosas reacciones psicológicas (alteración de la percepción del tiempo, experiencias trascendentes) y manifestaciones psiquiátricas (ansiedad, depresión, síntomas psicóticos).

Tras el vuelo espacial, el organismo suele mostrar una alteración del funcionamiento del sistema nervioso autónomo, con pérdida de reflejos de los barorreceptores, que ocasiona frecuentes desequilibrios de presión arterial y taquicardia. Es muy frecuente la intolerancia al ortostatismo y al ejercicio, acentuada por la pérdida de proteínas del músculo esquelético. Después de misiones de larga duración, el proceso de readaptación a la gravedad habitual suele ser más difícil y largo que el de adaptación durante el vuelo.

La administración de betabloqueantes, el ejercicio físico, las soluciones salinas orales e intravenosas y los métodos inmunoterapéuticos (vacunas, anticuerpos monoclonales, citocinas, inmunomoduladores) parecen ser efectivos en el tratamiento de algunos trastornos inmunológicos asociados al vuelo.

CINETOSIS

Es un trastorno transitorio, que ocurre como respuesta a un movimiento real o percibido, y que incluye manifestaciones gastrointestinales y de los sistemas nerviosos central y autónomo. Los principales factores desencadenantes son los estímulos visuales (horizonte en movimiento), la mala ventilación (humos, monóxido de carbono, vapor), las altas temperaturas y los factores emocionales (miedo, ansiedad). Característicamente aparece en los viajes en coche o en barco, aunque también puede ocurrir en ausencia de movimiento.

La cinetosis se presenta con mayor frecuencia en mujeres, niños (pico de edad a los 12 años), mujeres embarazadas y personas afectadas de laberintitis y migraña. El síntoma más característico es la náusea (con o sin vómito). Puede acompañarse de salivación aumentada, calor, diaforesis, sensación de inestabilidad, hiperventilación, disnea, parestesias, palidez e hipotensión arterial.

Entre las medidas no farmacológicas se recomienda: mirar en el sentido de la marcha, fijar la vista a un punto concreto del horizonte, evitar la lectura durante el viaje, adoptar determinadas posturas (el decúbito supino mejora los síntomas) y evitar comer y beber en exceso antes del viaje.

El tratamiento médico es sintomático, con fármacos como antihistamínicos, anticolinérgicos, benzodiazepinas, antidopaminérgicos y simpaticomiméticos. Los antihistamínicos constituyen el tratamiento de elección (dimenhidrinato solo o asociado con cafeína). Se recomienda comenzar el tratamiento de 30 min a 1 h antes de iniciar el viaje. Anticolinérgicos como la escopolamina transdérmica pueden prevenir la cinetosis, aunque no se ha demostrado su eficacia una vez establecido el episodio. Cuando aparecen los síntomas de náuseas y vómitos, los fármacos suelen ser menos eficaces. La cafeína en combinación con un antidopaminérgico como la prometazina reduce los síntomas. El tratamiento sintomático de las náuseas puede realizarse con antieméticos como metoclopramida.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

El tratamiento específico de la cinetosis puede ser un problema, ya que reduce la capacidad de alerta y provoca somnolencia. La cinetosis dura entre 36 y 72 h si se mantiene la exposición.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Gavish I, Brenner B. Air travel and the risk of thromboembolism. Intern Emerg Med 2011;6:113-6.

Silverman D, Gendreau M. Medical issues associated with commercial flights. Lancet 2009;373:2067-77.

Stewart LH, Trunkey D, Rebagliati GS. Emergency medicine in space. J Emerg Med 2007;32:45-54.

Sutton M, Mounsey AL, Russell RG. FPIN's Clinical Inquires Treatment of motion sickness. Am Fam Phycician 2012;86:192-5.

SÍNDROME DEL EDIFICIO ENFERMO

Las enfermedades relacionadas con edificios son entidades nosológicas concretas, de gravedad diversa (legionelosis, aspergilosis, hemorragia pulmonar, neumonitis por hipersensibilidad), cuyas causas son conocidas y radican en el edificio. Fuera de este concepto, el «síndrome del edificio enfermo» (SEE) describe un grupo heterogéneo de síntomas o molestias leves de causa desconocida sin más características comunes que su origen en el edificio en donde el individuo trabaja.

El SEE se identificó en la década de los setenta en edificios herméticos, sin ventanas practicables, equipados con sistemas de climatización del aire. Se ha relacionado con factores de riesgo ambientales y factores de riesgo personales. Entre los primeros destacan temperatura superior a 22 °C, humedad o sequedad elevadas, ventilación deficiente, valores atmosféricos de CO_2 superiores a 1000 ppm y presencia de compuestos químicos volátiles orgánicos (aldehídos procedentes del material de construcción, pinturas, resinas de aislamiento, tabaco y disolventes), gases inorgánicos (ozono de las fotocopiadoras, monóxido de carbono, dióxido de azufre y de nitrógeno), metales pesados (mercurio y plomo), bioaerosoles de productos bacterianos, mohos y pólenes suspendidos en el aire. Entre los factores de riesgo personales relacionados con el SEE se encuentran, en adultos, el sexo femenino, la atopia y la personalidad depresiva, y, en niños, el sexo masculino, la atopia y el antecedente de asma en los progenitores.

El *cuadro clínico* engloba un conjunto de síntomas muy variados que incluyen irritación ocular (escozor y/o enrojecimiento de los ojos, lagrimeo), irritación de mucosas de las vías aéreas superior (escozor de nariz y garganta, tos, disfonía, ronquera) e inferior (disnea, sibilancias), afección neurotóxica (cefalea, fatiga mental, somnolencia, alteraciones del olfato y de la visión) y afección cutánea (eritema, prurito, deshidratación). En general, estos síntomas no se acompañan de ninguna lesión orgánica o signo físico. Algunos autores encuentran relación entre el SEE y la hipersensibilidad química múltiple.

Para el *diagnóstico* del SEE existen cuestionarios autoadministrados que permiten sospechar su presencia cuando más del 20% de los trabajadores expresa quejas referentes a su salud. El diagnóstico es clínico tras haberse descartado la exposición inespecífica a agentes infecciosos o químicos. El tratamiento consiste en la corrección de los factores ambientales causantes. En el futuro, su mayor conocimiento ayudará a una mejor prevención de las afecciones relacionadas con las condiciones ambientales internas de los edificios (ya sean oficinas, escuelas o viviendas).

LIPOATROFIA SEMICIRCULAR

Es un trastorno poco frecuente, indoloro y reversible caracterizado por la disminución de volumen del tejido adiposo subcutáneo y localizado generalmente en la cara anterolateral de los muslos en forma de depresión semicircular. El primer caso se reportó en 1974. Se desconoce la *etiología,* aunque probablemente sea multifactorial, y tampoco se conoce el porqué de su localización. La aparición de la lesión se ha asociado a microtraumatismos repetidos por presión reiterada sobre el área afectada y también al uso en el trabajo de indumentaria de características sintéticas (blusas, fajas elásticas, pantalones ajustados, suela de calzado), en presencia de campos magnéticos y/o electricidad estática, especialmente cuando la humedad ambiental relativa es inferior al 40%.

En los estudios observacionales y experimentales no se ha demostrado ninguna hipótesis, si bien en la actualidad la más aceptada es la electromagnética. En todos los casos, el trastorno se asocia a edificios de oficinas de reciente construcción o entornos de trabajo nuevos. La lesión se produce 2-3 meses después de modificar el entorno laboral. En invierno, la climatización provoca un aumento de la temperatura ambiental con una baja humedad y favorecería la aparición de casos de lipoatrofia semicircular (LS).

Las *características histopatológicas* son inespecíficas. En una primera fase se observa una infiltración linfocítica perivascular. Posteriormente se produce una disminución en el número y el volumen de adipocitos, seguido del reemplazo por tejido conectivo.

El *cuadro clínico* se caracteriza por la aparición de surcos o depresiones cutáneas visibles y/o palpables en forma de banda semicircular de unos 5-20 cm de longitud por 2 cm de ancho y 1-5 mm de profundidad. Las lesiones pueden ser bilaterales, simétricas o unilaterales y afectan a la cara anterolateral de los muslos, a unos 72 cm del suelo, en coincidencia con la altura de la mesa. A veces afectan a los antebrazos, el abdomen u otras localizaciones. La piel y el músculo permanecen intactos. Las lesiones son indoloras y, en la mayoría de los casos, se presentan sin sintomatología acompañante. La LS afecta mayoritariamente a personal administrativo de sexo femenino. Se ha observado relación con valores séricos alterados de proteína C ultrasensible (elevada) y adipocinas (leptina elevada y quemerina disminuida).

El *diagnóstico* de la LS es básicamente clínico, con la exploración de la lesión y la medida de la misma visualmente y por palpación. No se dispone de ninguna prueba complementaria evaluada que mejore el diagnóstico, y tampoco es válido el estudio ecográfico del tejido adiposo. La anamnesis debe recoger la información necesaria para descartar otras posibles causas de lipoatrofia (paniculitis lúpica, esclerodermia, otras paniculitis, lipoatrofias por antirretrovirales, por inyección de insulina o corticoides).

La detección de un caso induce la búsqueda activa de otros entre el personal del mismo centro de trabajo. En la mayoría de las situaciones, cuando finaliza la exposición a los factores de riesgo que la causan, la LS es reversible en un período inferior a 9 meses. Las mujeres embarazadas no muestran ningún otro tipo de alteración.

El *tratamiento* y la *profilaxis* se basan en conseguir bordes de mesas anchos y redondos, de forma que la superficie de contacto sea grande y sin ángulos. Garantizar una humedad relativa del aire alrededor del 50% y evitar con una toma de tierra la influencia de las instalaciones eléctricas sobre la estructura metálica de las mesas de trabajo constituyen medidas que, aplicadas conjuntamente con la anterior, parecen evitar la aparición de nuevos casos y conseguir la curación de las lesiones (> 90% de los casos) en un corto período de tiempo. Por el contrario, la aplicación de líquidos antiestáticos sobre las superficies no se considera adecuada. A falta de más estudios, parecería prudente considerar el no usar indumentaria sintética y ajustada en el puesto de trabajo.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Pérez A, Nebot M, Macià M, Panadès R. An outbreak of 400 cases of Lipoatrophia semicircularis in Barcelona: effectiveness of control measures. JOEM 2010;52:751-7.

Reinoso-Barbero L, Díaz-Garrido R, González-Gómez MF, Olarrea J, Gómez-Gallego F, Bandrés F. Lipoatrofia semicircular de etiología laboral asociada a alteraciones séricas de adipocinas. Med Clin (Barc) 2015;145:338-40.

Sahlberg B, Gunnbjörnsdottir M, Soon A, Jogi R, Gislason T, Wieslander G, et al. Airborne molds and bacteria, microbial volatile organic compounds (MVOC), plasticizers and formaldehyde in dwellings in three North European cities in relation to sick building syndrome (SBS). Sci Total Environ 2013;444:433-40.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

LESIONES DERIVADAS DE LOS INCENDIOS: QUEMADOS E INTOXICACIÓN POR HUMO

Capítulo 330

N. Robert Boter | J. Baena Caparrós

CONCEPTO

Se considera que el paciente quemado está afectado por uno de los traumatismos más graves.

No existen datos claros sobre la incidencia de quemaduras en nuestro medio. Se estiman unos 150 quemados por cada 100 000 habitantes y un total de 14 ingresos por cada 100 000 habitantes. De estos últimos, una pequeña porción serán grandes quemados (GQ).

La intoxicación por inhalación de humos (IH) es la primera causa de morbimortalidad en los incendios y el principal factor responsable de mortalidad en el paciente GQ. Hasta el 30% de los pacientes GQ tienen concomitantemente un síndrome de IH, lo que aumenta la mortalidad hasta el 78%, a pesar de los avances en el tratamiento clínico.

Las lesiones por quemadura no sólo son un problema médico sino también un problema socioeconómico, debido a las secuelas ocasionadas tanto físicas como psicosociales. En las últimas décadas se ha objetivado un descenso de la morbimortalidad, con mejoras centradas en una correcta rehidratación, en el soporte nutricional y de la respuesta metabólica, en el control de la infección, en la realización de cirugía precoz de las quemaduras y en el soporte ventilatorio en las IH.

CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES

Clasificamos las lesiones por quemadura en térmicas y especiales, ya que la etiopatogenia es muy diferente:

- *Lesiones térmicas:* por llama, escaldaduras por líquidos calientes, por contacto (metales, vidrio, plásticos, etc.) y por gases calientes.
- *Especiales:*
  - *Químicas:* producidas por álcalis o ácidos; son progresivas hasta que se neutralizan y deben ser consideradas potencialmente profundas.
  - *Electrocución:* no existe relación entre el porcentaje de superficie cutánea quemada (%SCQ) y la masa de tejido lesionado.
  - *Por radiación:* ionizantes (radioactividad) y no ionizantes (quemaduras solares y fogonazo eléctrico).

La extensión del daño en la quemadura depende de la temperatura de la fuente de calor, del tiempo de exposición y de la conductibilidad del tejido expuesto (aplicable a las quemaduras térmicas pero no a las especiales).

La piel es el órgano más grande, de modo que su afectación a gran escala comportará la pérdida de la homeostasis y un conjunto de alteraciones sistémicas que evolucionarán al fallo multiorgánico (FMO) si no se realiza un correcto tratamiento.

La intoxicación por IH se produce al respirar los gases producidos en un incendio. Los gases del humo pueden ser tanto asfixiantes como irritantes o de acción sistémica, como el monóxido de carbono (CO) y el cianuro (CN). La inhalación de otras partículas en suspensión presentes como hollín, metales pesados, vapor de agua, etc. también contribuye a agravar la afectación de la vía aérea.

En este capítulo desglosaremos, fundamentalmente, las quemaduras térmicas y daremos unas nociones básicas sobre las quemaduras especiales.

FISIOPATOLOGÍA

Podemos dividir la fisiopatología de la quemadura en dos apartados: la lesión a nivel local en la piel y la afectación sistémica, que se presenta en aquellos pacientes con una quemadura de extensión superior al 20% de la superficie cutánea total (SCT). Estos últimos presentan una liberación masiva de mediadores inflamatorios a la circulación, de modo que se produce un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) que pueda conducir al FMO y a la muerte del paciente.

FISIOPATOLOGÍA LOCAL

Después de la quemadura, se produce una necrosis en el centro de la lesión que progresivamente se hace menos intensa en su periferia. Esta descripción de las quemaduras térmicas la realizó Jackson en 1953 y aún es vigente en la actualidad. Podemos diferenciar tres zonas:

1. *Zona de coagulación.* Es la zona central, donde se presentan la desnaturalización de proteínas y la pérdida de la integridad estructural por completo, de modo que se produce una lesión irreversible.
2. *Zona de estasis.* Rodea a la zona de coagulación; en ella existen células muy dañadas pero con potencial reversibilidad. Presenta vasoconstricción capilar e isquemia, que puede progresar a necrosis si hay hipoperfusión, edema o infección. Su potencial recuperación depende de un correcto tratamiento local y sistémico.
3. *Zona de hiperemia.* Es la zona más periférica; en ella hay células viables. Presenta una importante vasodilatación secundaria por mediadores locales; esta zona se recupera completamente, aunque la infección y el *shock* pueden convertirla en zona de estasis.

La progresión de la zona de coagulación por pérdida de zona de estasis o la progresión de la zona de estasis por pérdida de zona de hiperemia nos indicarán un mal control clínico de la quemadura a nivel local y, a su vez, un mal control de la modulación del SIRS del paciente GQ.

FISIOPATOLOGÍA SISTÉMICA

La afectación sistémica se puede presentar en todo paciente con afectación superior al 20% de la SCT, independientemente de la profundidad de dicha quemadura (las quemaduras de primer grado no se contabilizan).

La respuesta sistémica a la quemadura es compleja, con múltiples mediadores químicos, células y hormonas que, al interrelacionarse, provocan el SIRS y el FMO. Es conocida la acción de mediadores como el tromboxano A_2, la histamina o la bradicinina, y la interacción del complemento C3 y C5 con la inmunoglobulina E. Estos mediadores provocan hiperpermeabilidad capilar, adhesión celular y la producción de radicales libres y enzimas líticas.

FISIOPATOLOGÍA DE LA INHALACIÓN DE HUMOS

La IH desencadena una activación y una liberación de mediadores de la inflamación que provocan una vasodilatación y un aumento del flujo bronquial. Todo ello conlleva una liberación de radicales libres que causarán hiperpermeabilidad vascular y disfunción celular, que acabarán aumentando los exudados en las vías aéreas y dificultando el intercambio gaseoso (tanto por el exceso de secreciones que provoca obstrucción de las vías aéreas como por el edema pulmonar resultante). También se puede presentar lesión por quemadura directa de la mucosa de la vía aérea superior y lesión bronquial por gases calientes.

El CO se crea con facilidad en los incendios, ya que requiere temperaturas inferiores a 400 °C. Tiene una afinidad por la hemoglobina (Hb) 250 veces superior que el oxígeno (O_2), por lo que en presencia de CO la curva de oxihemoglobina se desplaza hacia la izquierda, lo que dificulta el transporte de O_2 y su cesión, con la consecuente aparición

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de hipoxia tisular. Afecta también al citocromo-oxidasa mitocondrial, aunque no de forma competitiva, como el CN.
El CN se genera por la combustión de sustancias con el nitrógeno y el carbono (plásticos); su acción principal es bloquear la citocromo-oxidasa mitocondrial, a la vez que diversos sistemas enzimáticos, con lo que se impide la utilización de O_2 mitocondrial y, por tanto, se causa la muerte.

CUADRO CLÍNICO

La clínica que se observa se debe a una fase inicial hipodinámica por hipovolemia, con bajo gasto cardíaco y resistencias vasculares sistémicas elevadas por vasoconstricción periférica, para mantener un correcto flujo sanguíneo a los órganos diana. De esta forma, objetivaremos taquicardia y una presión arterial, adecuada que no descartan que exista hipoperfusión, ni nos demuestran una correcta reposición de la volemia. Por ello, el parámetro de reposición hídrica más fiable es la diuresis superior a 0,5 mL/kg a la hora. La disfunción renal no sólo será por hipovolemia sino también por alteración del sistema renina-angiotensina-aldosterona.
En los análisis de laboratorio destacarán las alteraciones hidroelectrolíticas en las primeras horas, hiperpotasemia por lisis celular e hipernatremia por hipovolemia; posteriormente, hipomagnesemia, hipofosfatemia e hipocalcemia secundaria a pérdidas por las quemaduras. La hipoalbuminemia aparece desde los momentos iniciales hasta la restitución parcial de la permeabilidad capilar de las zonas no quemadas. El paciente inicialmente mantendrá la hemoconcentración, con Hb superior a 18 g/dL, ya que hay una mayor pérdida de líquido que de masa eritrocítica (esta pérdida se manifiesta en los días siguientes). El daño directo por la quemadura altera la eritropoyesis y provoca estasis en la microcirculación con pérdida de eritrocitos. Además, alteraciones de la coagulación intrínsecas a la quemadura y a las cirugías posteriores provocarán anemia y riesgo de coagulación intravascular diseminada.
En el aparato digestivo, la hipoperfusión por hipovolemia y vasoconstricción provocará íleo paralítico y, en situaciones más graves, traslocación bacteriana o úlceras gastrointestinales.
Existe alteración tanto inmunológica como neuroendocrina; destaca un estado hipercatabólico con balance nitrogenado altamente negativo, con alteraciones glicémicas por resistencia periférica a la insulina. El paciente presenta una inmunodeficiencia tanto humoral como celular con afectación de la activación y de la función de macrófagos, linfocitos y neutrófilos.
La clínica respiratoria, presente en casi el 100% de los pacientes GQ, está ligada a la sobrehidratación y a la hiperpermeabilidad capilar secundaria al SIRS, con la presencia de edema agudo de pulmón (EAP). También las alteraciones ya descritas en la IH (atelectasias por secreciones y EAP no cardiogénico) contribuirán a alterar el cociente ventilación/perfusión y, finalmente, desencadenarán un síndrome del distrés respiratorio del adulto. Existe la posibilidad de que se produzca una lesión de la vía aérea superior directa por quemadura, que comprometerá la vida del paciente por edema y asfixia en los minutos siguientes al momento en que se produce la lesión.
En el caso de *intoxicación por CO* predominan la alteración neurológica, la cefalea y la disnea inicial con alteración de la psicomotricidad, letargia, náuseas, síncope, pérdida de conciencia, coma y muerte. En el caso de *intoxicación por CN,* la alteración será tanto neurológica como sistémica y, a los datos ya mencionados para la intoxicación por CO, se sumarán hipotensión refractaria al tratamiento médico, mala perfusión distal y arritmias, que conducirán rápidamente a la parada cardíaca.

DIAGNÓSTICO

Nos centraremos en una correcta valoración de las quemaduras y del %SCQ, fundamento de una correcta reposición hídrica.
Según su profundidad, las subdividimos en quemaduras de primer, segundo y tercer grado, en relación con su capacidad de regeneración con o sin cicatriz patológica, lo que conllevará decidir si una quemadura es quirúrgica o no:

- *Quemadura de primer grado.* Afecta la epidermis; es de color eritematoso, dolorosa y pruriginosa. Cura en pocos días.
- *Quemadura de segundo grado superficial.* Afecta hasta la dermis papilar; es de color rojo y húmeda, y presenta flictena y edema. Se asocia a dolor intenso. Reepiteliza en 5-15 días sin cicatriz patológica.
- *Quemadura de segundo grado profundo.* Afecta hasta la dermis reticular; es de color blanco amarillento moteado y es seca. Se asocia a dolor poco intenso (terminaciones nerviosas parcialmente destruidas). Reepiteliza en 3 semanas con cicatriz patológica. Puede requerir cirugía.
- *Quemadura de tercer grado.* Afecta a todo el espesor cutáneo. Es pálida, de color grisáceo o negruzco; y es seca y deprimida. Puede exponerse tejido graso y hueso. Cursa sin dolor (terminaciones nerviosas totalmente destruidas). No cura. Precisa cirugía.

Para valorar la extensión de la quemadura exponemos dos posibilidades, sencillas y fácilmente reproducibles:

1. *Regla de la cara palmar de la mano:* asumimos que la cara palmar de la mano del paciente (incluidos los dedos) corresponde al 1% de la SCT, de tal forma que el número de palmos corresponderá al %SCQ.
2. *Regla de los nueves*: es el cálculo más utilizado en adultos, en centros sin experiencia y en medicina extrahospitalaria. Calculamos el %SCQ de acuerdo a los siguientes porcentajes: 9% para la cabeza, 9% para cada extremidad superior, 18% para cada extremidad inferior, 18% para la región anterior del tronco, 18% para la región posterior del tronco (incluidos los glúteos) y 1% para el área genital.

El diagnóstico de IH es de presunción, al conocer el tipo de mecanismo lesional (incendios en espacios cerrados). Si en la exploración clínica inicial objetivamos hollín en la mucosa nasal o la boca, brisas nasales quemadas o quemaduras intrabucales, ronquera, estridor o disnea, el diagnóstico de presunción será muy fiable. El diagnóstico definitivo se consigue con la fibrobroncoscopia (FBS) con visión directa de hollín en la vía aérea, que constituye el mejor método diagnóstico o *gold standard*.
Para el diagnóstico de intoxicación por CO, la realización de gasometría con cooximetría y una carboxihemoglobina (CoHb) superior al 15% da el diagnóstico definitivo.
En la intoxicación por CN nos guiamos por marcadores clínicos de sospecha: inestabilidad hemodinámica con niveles de hiato aniónico *(anion gap)* y CoHb elevados y lactacidemia superior o igual a 8 mmol/L.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Las exploraciones no difieren de las de cualquier paciente crítico. Se precisa también una gasometría arterial con cooximetría y lactacidemia para el estudio de los pacientes con sospecha de IH y la monitorización con ECG continuo en los electrocutados. En el caso de pacientes con IH es aconsejable la realización de FBS en las primeras 48 h para la valoración de la mucosa bronquial.

TRATAMIENTO

La hidratación correcta del paciente quemado es el principal punto de la reanimación del mismo en función del %SCQ, de la profundidad de la quemadura y del peso. Como en todo paciente traumático, nos regiremos por el esquema del soporte vital avanzado en traumatología (SVA-T, o ATLS, del inglés *advance traumatic life suport*) siguiendo la terminología de la secuencia ABCDE (vía aérea *[airway],* respiración *[breathing],* circulación, valoración neurológica *[disability]* y exposición). Por tanto, se debe realizar una permeabilización de la vía aérea y asegurar la ventilación (una vía aérea no permeable es la primera causa de mortalidad de los pacientes GQ). Ante la sospecha de IH, se valorará el uso de intubación orotraqueal precoz. Se administrará O_2 al 100% hasta que se descarte la IH, ya que es el tratamiento inicial de elección para la intoxicación por CO, y posteriormente se valorará la necesidad o no de proceder a ventilación en cámara hiperbárica. En

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

caso de intoxicación por CN, administraremos hidroxicobalamina i.v. que convertirá el CN en cianocobalamina, sustrato atóxico. La dosis recomendada es de 5 g en adultos y 70 mg/kg en niños; la dosis puede repetirse en caso de no mejoría clínica, inestabilidad hemodinámica o parada cardiorrespiratoria.

La hidratación se iniciará tras determinar la extensión y la profundidad de la quemadura. La fórmula utilizada es la de Parkland, administrando durante las primeras 24 h Ringer lactato (RL) en una dosis de 4 mL/kg por %SCQ; la mitad del volumen calculado se administrará en las primeras 8 h y la otra mitad en las 16 h restantes. El tratamiento con coloides se iniciará entre 12 y 24 h después de que se produzca la quemadura, asumiendo que la permeabilidad capilar de las zonas no quemadas se restituirá. Es de elección la albúmina al 5% en dosis de 0,3-0,5 mL/kg por %SCQ.

Pasadas las primeras 24 h, recalcularemos la reposición a la mitad de los requerimientos del primer día más una solución de dextrosa al 5% (1 mL/kg por %SCQ). Después de las 48 h el volumen de líquido administrado será el necesario para cubrir requerimientos basales y mantener el equilibrio electrolítico.

Todas estas indicaciones son una guía, ya que el objetivo es mantener una hemodinámica y homeostasis correctas guiándonos por una diuresis efectiva de 0,5 mL/kg por hora con correcta perfusión orgánica. El uso de monitorización hemodinámica avanzada por termodilución o por ecocardiografía implica grandes mejoras en la rehidratación del paciente GQ, tanto en la actualidad como en el futuro.

En el caso de quemaduras eléctricas, la reposición se realizará con RL en dosis de 7 mL/kg por %SCQ por el riesgo de rabdomiólisis y el objetivo clínico será conseguir una diuresis de 1 mL/kg por hora.

En las lesiones químicas, dentro de la reanimación inicial, se debe lavar con agua o suero abundante la zona y utilizar lo antes posible un neutralizador del producto si disponemos de él. La reposición de la volemia será la misma que en la quemadura térmica. Podemos encontrar alteraciones sistémicas, como con el ácido fluorhídrico, que provoca hipocalcemia.

Una vez valorado el paciente con la terminología de la secuencia ABCDE, es el momento de revalorar las quemaduras y la limpieza aséptica. La cura tópica y la decisión de realizar o no escarotomías o fasciotomías urgentes son competencia del cirujano responsable.

PRONÓSTICO

Variables como el %SCQ, la profundidad, la IH, el sexo, el alcoholismo, el tabaquismo, las enfermedades neurológicas y cardiovasculares previas influyen significativamente en el pronóstico del paciente quemado. De todas, la edad, el %SCQ y la IH son factores independientes de mortalidad, factores clave para realizar la escala de gravedad del paciente quemado *Abbreviate Burn Severety Index* (ABSI).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Dries DJ, Endorf FW. Inhalation injury: epidemiology, pathology, treatment strategies. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2013;21:31.

Hospital Universitari Vall d'Hebron Servei d'Emergències Mèdiques (SEM) Bombers de la Generalitat de Catalunya Bombers de Barcelona. Protocol d'atenció inicial a pacients cremats. Barcelona: Hospital Universitari Vall d'Hebron; 2013.

Llorente JA. Cuidados intensivos del paciente quemado. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica; 1998.

Palao R. Quemados: valoración y criterios de actuación. Barcelona: Marge Medica Books; 2009.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Artazcoz L, Cortès I, Escribà-Agüir V, Cascant L, Villegas R. Understanding the relationship of long working hours with health status and health-related behaviours. J Epid Com Health 2009;63:521-7.

Bärtsch P, Swenson ER. Acute high-altitude illnesses. N Engl J Med 2013;368:2294-302.

Bouchama A, Knochel J. Heat Stroke. N Engl J Med 2002;346:1978-88.

Carazo Fernández L, Fernández Álvarez R, González-Barcala FJ, Rodríguez Portal JA. Contaminación del aire interior y su impacto en la patología respiratoria. Arch Bronconeumol 2013;49:22-7.

Carreres A, Segura A. Ahogamiento y lesiones por sumersión. En: Farreras-Rozman, ed. Medicina Interna. 17.ª ed. Madrid: Elsevier; 2012. p. 2441-3.

Eyer F, Zilker T. Bench-to-bedside review: Mechanism and management of hyperthermia due to toxicity. Crit Care 2007;11:236-42.

Garrido E. Mirando a la montaña. Rev Clin Esp 2010;210:524-7.

Handford C, Buxton P, Russell K, Imray C, McIntosh S, Freer L, et al. Frostbite: a practical approach to hospital management. Extreme Physiology & Medicine 2014;3:7. Disponible en: http://www.extremephysiolmed.com/content/3/1/7 (Acceso el 9 de septiembre de 2015.)

Herndon D. Tratamiento integral de las quemaduras. 3.ª ed. Madrid: Elselvier; 2009.

IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Disponible en: http://www.monograhs.iarc.fr/ENG/classification (Acceso el 7 de abril de 2015.)

ICRP. ICRP Publication 118 ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs- Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context, 1st Edition. Ann ICRO 2012;41:1-322.

Kot J, Desola J, Gata Simao A, Gough-Allen R, Houman R, Meliet J-L, et al.; European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM). European Code of Good Practice for Hyperbaric Medicine. Disponible en: http://www.echm.org/documents/ECGP%20for%20HBO%20-%20May%202004.pdf (Acceso el 25 de mayo de 2015.)

Lafere P, Germonpre P, Balestra C. Pulmonary barotrauma in divers during emergency free ascent training: review of 124 cases. Aviat Space Environ Med 2009;80:371-5.

Moysich KB, Menezes RJ, Michalek AM. Chernobyl-related ionising radiation exposure and cancer risk: an epidemiological review. Lancet Oncol 2002;3:269-79.

Silverman D, Gendreau M. Medical issues associated with commercial flights. Lancet 2009;373:2067-77.

Soar J, Perkins GD, Abbas G, Alfonzo A, Barelli A, Bierens JJ, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: Electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. Resuscitation 2010;81:1400-33.

Stewart LH, Trunkey D, Rebagliati GS. Emergency medicine in space. J Emerg Med 2007;32:45-54.

Vargas Marcos F. El papel de la Sociedad Española de Sanidad Ambiental en la situación actual. Revista de Salud Ambiental 2013;13:192-6.

Wappler F. Malignant hyperthermia. Eur J Anaesthesiol 2001;18:632-52.

Wilson MH, Newman S, Imray C. The cerebral effects of ascents to high altitudes. Lancet Neurol 2009;8:175-91.

Windsor JS, Firth PG, Grocott MP, Rodway GW, Montgomery HE. Mountain mortality: a review of deaths that occur during recreational activities in the mountains. Postgrad Med J 2009;85:316-21.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

SISTEMA INMUNITARIO: INTRODUCCIÓN, PRINCIPALES ELEMENTOS Y RESPUESTA INMUNITARIA

Capítulo 331

M. Juan Otero | P. Engel Rocamora | F. Lozano Soto | D. Jaraquemada Pérez de Guzmán | E. A. García-Zepeda | M.ª G. Soldevila Melgarejo

INTRODUCCIÓN

M. Juan Otero

La relación del ser humano con el entorno es un elemento fundamental para entender la salud y la enfermedad. En este sentido, el sistema inmunitario (término académicamente preferido al de *sistema inmune,* usado quizá de forma más corriente) o SI es, junto con el sistema nervioso, uno de los dos *sistemas de reconocimiento* del entorno que garantizan la homeostasis global y la actuación o aceptación frente a potenciales agresiones externas. En este reconocimiento del organismo y del entorno, dos ejes principales condicionan la función del SI: 1) distinguir entre lo que es propio (individuo) de lo que es ajeno (entorno), a la vez que 2) se distingue lo peligroso (patógeno) de lo inocuo (no peligroso). Este doble eje de reconocimiento es la clave de las dos ramas del SI: a) la *inmunidad natural* (también llamada *innata* o *inespecífica*), que discrimina entre lo inocuo y lo peligroso, sin modificaciones relevantes a lo largo de la vida del individuo, y b) la *inmunidad adaptativa* (también llamada *adquirida* o *específica*), que discrimina entre lo propio y lo ajeno, mejorando a lo largo de las distintas experiencias con el entorno.

La supervivencia del ser humano (y de los demás seres vivos con SI) no sería posible si no dispusiéramos de este reconocimiento acoplado a la respuesta inmune o inmunitaria (RI), los mecanismos de actuación para impedir o combatir las agresiones producidas por los innumerables agentes patógenos medioambientales. La RI nos mantiene «libres de enfermedad» o «inmunes» (del latín *inmunis,* «estar exento de carga»). El SI es responsable de este estado de resistencia (inmunidad) natural o adquirida tanto a agresiones externas como internas del propio individuo (p. ej., células cancerosas). Por ello, el SI suele definirse como el sistema global que mantiene la homeostasis interna del individuo frente a cualquier tipo de agresión.

La inmunidad natural (IN) o innata es independiente de la experiencia antigénica previa del individuo; por el contrario, la inmunidad adaptativa (IA) o específica se optimiza a través de sucesivos contactos con los agentes patogénicos y, por tanto, «se adquiere y adapta» con la relación de cada individuo con el entorno (la llamada *experiencia antigénica,* única y exclusiva para cada persona). Mientras casi todos los seres vivos (desde los animales más primitivos [invertebrados] hasta los más desarrollados [mamíferos], así como las plantas [simples o compuestas]) tienen un cierto grado de IN más o menos rudimentaria, la IA aparece en la evolución cuando aparecen los vertebrados.

Tanto la IN como la IA disponen de elementos moleculares solubles y celulares que las caracterizan (tabla 331-1) y, mientras la expresión clínica de la IN en patología gira alrededor de la inflamación, la IA se manifiesta por la producción de células y moléculas con una capacidad de reconocimiento específico que distingue selectivamente un tipo de molécula (*antígeno* o Ag) entre miles de millones.

Junto con los componentes celulares de la IN que incluyen fagocitos (neutrófilos, macrófagos, etc.), células citotóxicas (p. ej., células NK) e inflamatorias (mastocitos) y barreras cutáneo-mucosas, existe un amplio grupo de moléculas solubles (factores de las secreciones, complemento, defensinas, citocinas, etc.) que en su conjunto definen la primera línea de RI. Todos estos elementos de IN se caracterizan por estar preformados o ser rápidamente inducibles por estímulos patogénicos, y su mal llamada *inespecificidad* reside en la capacidad de reconocer «detalles» moleculares comunes y esenciales para muchos patógenos y no expresados por el huésped; son los PAMP (del inglés *pathogen-associated molecular patterns*). Este reconocimiento general se lleva a cabo por un número relativamente limitado de receptores (no polimórficos, iguales en todos los individuos) denominados *PRR* (del inglés *pattern-recognition receptors*), entre los que se incluyen tanto moléculas solubles (p. ej., colectinas) como moléculas de membrana (p. ej., TLR) o citosólicas (p. ej., NOD/CARD). Además de reconocer PAMP, los PRR también reconocen constituyentes propios alterados o liberados durante procesos que implican daño celular, los llamados *DAMP* (del inglés *damage-associated molecular patterns*) (p. ej., proteínas de choque térmico). El reconocimiento de PAMP o DAMP por PRR pone en marcha de manera coordinada la RI, que, aunque primero es sólo innata, acaba determinando el desarrollo de una respuesta adaptativa, para más tarde reparar el posible daño tisular producido. En estos procesos destaca la importancia de la liberación de *citocinas* (mensajeros solubles intercelulares), junto con la de la expresión de moléculas coestimuladoras (moduladores de la respuesta). Finalmente cabe resaltar que en términos generales esta IN no guarda recuerdo del primer contacto con el agente patogénico y son idénticas en intensidad y eficacia en los sucesivos contactos con el mismo (la IN no tiene memoria).

Las necesidades evolutivas frente a patógenos determinaron que a los mecanismos de la IN se sumaran otros mucho más complejos: la IA que se define por el reconocimiento por los llamados *receptores específicos frente al Ag* y que expresados sólo en la membrana de los *linfocitos* permiten una exquisita complementariedad (como una «llave en su cerradura») entre millones de opciones moleculares. Así los *linfocitos* se individualizan con un receptor antigénico conocido como *receptor clonotípico* porque cada linfocito y su descendencia *(clona)* expresa un único tipo de ellos. Esta unión Ag-receptor inicia la RI específica, cuyos efectos son aparentes tras varios días. Durante este período, los linfocitos específicos que se unieron al Ag proliferan *(expansión clonal)* y luego experimentan cambios madurativos que les confieren nuevas capacidades efectoras *(linfocitos efectores),* o de repositorio para futuros contactos *(linfocitos de memoria),* lo que los diferencia de los linfocitos preinmunes (*naïve* o vírgenes), que son los que surgen de los órganos linfopoyéticos antes de que contacten con los Ag extraños.

Con esta capacidad y en función de la estructura molecular del receptor para el Ag, se distinguen dos tipos de linfocitos: a) el linfocito B, el cual, una vez que su receptor (BCR, del inglés *B-cell receptor*) reconoce el antígeno, madura para producir forma soluble del citado receptor, que entonces se denomina *anticuerpo* (Ac), y b) el linfocito T, que reconociendo el antígeno con su receptor (TCR, del inglés *T-cell receptor*) acaba desarrollando dos acciones: 1) el control de la RI a través de la liberación de factores solubles (citocinas) que ayudan (linfocitos T cooperadores o *helper* [Th]) o inhiben (linfocitos T reguladores [Treg]) a otros tipos celulares efectores, o 2) una actividad citolítica efectora directa (linfocitos T citotóxicos, Tc) contra las células en cuya membrana se hallan fragmentos de los Ag vehiculizados por otros receptores llamados *moléculas MHC,* porque están codificados por la región genética denominada *complejo mayor de histocompatibilidad* (MHC, del inglés *major histocompatibility complex;* en humanos se habla de moléculas HLA, del inglés *human leukocyte antigens*).

Tanto Ac como linfocitos T, al unirse a su Ag, activan mecanismos inflamatorios innatos, como la fagocitosis y la activación del complemento, e inducen citocinas que modulan la RI, ilustrando la gran interconexión entre IN e IA, tanto en el inicio (presentación antigénica) como en la fase efectora de la RI.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 331-1 Tipos de inmunidad, grupos de elementos implicados, componentes principales y funciones más relevantes

INMUNIDAD	GRUPO	COMPONENTE	FUNCIONES MÁS RELEVANTES EN SITUACIÓN FISIOLÓGICA	FUNCIONES MÁS RELEVANTES EN LA ENFERMEDAD
Inmunidad natural	Soluble	Complemento, defensinas, citocinas (interferones, interleucinas, quimiocinas, etc.)	RI inicial: Inflamación Infecciones Presentación antigénica para inmunidad específica	Inmunodeficiencias
	Celular	Fagocitos (macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, etc.) Citotóxicos naturales (NK) Inflamatorios (mastocitos)		Autoinflamación
Inmunidad específica	Soluble	Anticuerpos	RI posterior: Respuesta humoral/infecciones por patógenos extracelulares Respuesta celular (colaboradora, citotóxica, reguladora, etc.)/ infecciones por patógenos intracelulares + respuesta antitumoral	Inmunodeficiencias Hipersensibilidad (alergia) Autoinmunidad Rechazo en trasplante
	Celular	Linfocitos B		
		Linfocitos T (colaboradores, citotóxicos, reguladores)		

RI: respuesta inmunitaria.

Durante el primer contacto con el Ag *(RI primaria),* la IA induce en los «linfocitos preinmunes» la diferenciación hacia los citados «linfocitos memoria» de larga vida, que hacen que un segundo contacto con el mismo Ag produzca una respuesta con mayor intensidad y rapidez *(RI secundaria).* La «especificidad» y la «memoria», asociadas a la «clonalidad» celular y su carácter «adaptativo» (como fenómeno adquirido y «aprendido»), son así las características de la IA y por extensión de la RI en su totalidad. Junto con la RI como rasgo característico, existe la *tolerancia* a lo propio: los linfocitos T y B, pese a que pueden reaccionar contra las propias moléculas pues sus receptores se forman con combinaciones múltiples al azar, sufren procesos de selección y adaptación en el reconocimiento de las moléculas propias que hacen que se programe «la no respuesta» de manera específica, definiendo la función homeostática del SI.

Como se describirá en los capítulos 332 a 334, donde se abordan los mecanismos de patología mediada por el SI, los problemas del SI tienen su base o bien en la falta *(inmunodeficiencia)* o bien en el exceso/malfunción (*hipersensibilidad,* que condiciona *alergia* o *autoinmunidad* en su expresión clínica) de la RI. La pérdida de la tolerancia a lo propio define la autoinmunidad. Muchas otras veces la patología mediada por el SI *(inmunomediada)* se produce por una función normal, pero «no deseable» para el individuo que la sufre: a) la RI antiinfecciosa puede ser la causa de parte de la clínica de la infección; b) el considerar como propio un tejido tumoral lleva al desarrollo de neoplasias, y c) la RI contra un trasplante define el rechazo. Por último, cabe mencionar que el SI es un sistema difuso a lo largo de todo el organismo que necesita coordinación entre los componentes y un sistema de control de la localización donde la situación de cada célula en un determinado órgano puede definir la función. De hecho, si los componentes del SI estuvieran en una única estructura anatómica, ocuparían un volumen superior al del cerebro. Por ello, el continuo trasiego entre tejidos («tráfico leucocitario»), que usa el sistema circulatorio sanguíneo como lugar intermedio hacia los tejidos y de estos al sistema linfático, es un elemento fundamental para conseguir que un receptor entre millones pueda contactar con el antígeno, entre por donde entre. En último término, si deseamos conocer la RI, debemos entender cómo sus moléculas y células intervienen y se coordinan en los distintos mecanismos implicados. En los capítulos que a continuación se presentan, se repasan todos estos elementos, empezando por la fisiología y terminando por la patología del SI.

ÓRGANOS DEL SISTEMA INMUNITARIO: ÓRGANOS LINFOIDES PRIMARIOS Y SECUNDARIOS

P. Engel Rocamora

Las células principales de la respuesta inmunitaria (RI) adquirida o específica, los linfocitos T y B, se originan a partir de células madre pluripotenciales de la médula ósea y, tras completar su maduración en los denominados *órganos linfoides primarios o centrales,* se distribuyen por los *órganos linfoides secundarios o periféricos* para desde allí pasar a los tejidos periféricos. En mamíferos, los tejidos linfoides primarios son la *médula ósea* y el *timo,* y en ellos se desarrollan los linfocitos, adquieren su competencia funcional y se establece la tolerancia central. La médula ósea es donde maduran los *linfocitos B,* responsables de la producción de anticuerpos (Ac), principalmente dirigidos contra patógenos extracelulares. Mientras, tras generarse los precursores también en la médula ósea, el timo es el órgano característico donde maduran los *linfocitos T,* responsables de las respuestas a patógenos intracelulares. En los tejidos linfoides secundarios se produce el contacto y la respuesta de los linfocitos ya maduros a los antígenos (Ag); incluyen órganos encapsulados, como el *bazo* y los *ganglios linfáticos,* y acumulaciones no encapsuladas de tejido linfoide difuso, como el *tejido linfoide asociado a mucosa* (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*) del tracto digestivo y respiratorio. En ellos, los linfocitos preinmunes (*naïve* o vírgenes) se activan, proliferan y se diferencian en linfocitos memoria o efectores. Una vez generados, estos últimos migran hacia los tejidos infectados para combatir la infección.

Los linfocitos están circulando continuamente a través de la sangre, los vasos linfáticos, los tejidos linfoides secundarios y los tejidos no linfoides. Se calcula que, en un momento dado, el 2% de los linfocitos se hallan en tránsito por la sangre o la linfa. El tráfico linfocitario continuo garantiza que los escasos linfocitos específicos para un determinado Ag tengan oportunidad de encontrar al Ag en cuestión e iniciar la respuesta frente al mismo, sea cual sea su vía de entrada. Una vez maduros, los linfocitos pasan a la circulación sanguínea, desde donde se distribuyen por los órganos linfoides secundarios y circulan continuamente de unos a otros a través de la linfa y la sangre. La expresión diferencial de moléculas de adhesión en la membrana de los linfocitos y las células endoteliales determinan sus patrones de migración. Así, los linfocitos T y B *preinmunes* migran hacia los tejidos linfoides secundarios, donde participarán en el inicio de las respuestas inmunitarias adquiridas, mientras que los linfocitos T *efectores* se dirigen hacia los focos infecciosos o inflamatorios, en los cuales se encargarán de eliminar los patógenos.

ÓRGANOS LINFOIDES PRIMARIOS: MÉDULA ÓSEA Y TIMO

Médula ósea

Es el principal sitio de la hematopoyesis en mamíferos adultos, donde se generarán y madurarán todas las células del sistema inmunitario (SI). Las células madre hematopoyéticas expresan la molécula CD34 y tienen una gran capacidad proliferativa que permite su renovación continua, a la vez que dan lugar a las células progenitoras de potencial diferenciador más restringido, que también se renuevan a sí mismas: las progenitoras linfoides darán lugar a los linfocitos B, T y NK (del

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

inglés *natural killer,* o «asesinas naturales»); las progenitoras mieloides dan origen al resto de las células de la sangre (como los neutrófilos, los monocitos, los basófilos o los eosinófilos). Algunas células progenitoras mieloides se diferencian en células progenitoras eritro-/megacariocíticas, que darán lugar a los eritrocitos y a los megacariocitos, de los cuales se derivan las plaquetas. En este tejido también se localizan otras células, como las estromales que secretan citocinas y factores de crecimiento vitales para la hematopoyesis (p. ej., ligando de c-kit e IL-7), además de proporcionar contactos célula-célula también esenciales para el desarrollo de los linfocitos. Estas interacciones están mediadas por diferentes moléculas de adhesión como la integrina α4β1 (VLA-4) expresada por las células madre y los progenitores derivados de ellas, que se unen a sus ligandos presentes en las células estromales (VCAM-1) o en la matriz extracelular (fibronectina). En los mamíferos, los linfocitos B maduran prácticamente de manera completa en la propia médula ósea, mientras que los linfocitos T dependen del timo para desarrollar su compleja maduración. En las aves, la linfopoyesis de los linfocitos B ocurre en la llamada *bolsa de Fabricio,* un órgano linfoepitelial especializado de localización retrocecal (de hecho, precisamente la denominación de *linfocitos B* proviene de bolsa o *bursa* de Fabricio). Recientemente se ha establecido que, para completar su proceso de maduración, los linfocitos B inmaduros deben migrar al bazo.

Timo

Es un órgano linfoide encapsulado formado por dos lóbulos, que se encuentra en el mediastino anterior. En él madurarán y se desarrollan los linfocitos T a partir de precursores linfoides que han migrado desde la médula ósea. Durante su proceso de maduración, los linfocitos T inmaduros *(timocitos)* adquieren sus receptores específicos de Ag (TCR, *T-cell receptor*) y sufren varios procesos de selección para garantizar la producción de linfocitos T funcionales y útiles para el individuo: a) *selección positiva,* sobrevivirán únicamente los linfocitos T que sean capaces de reconocer «con baja afinidad» moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) propias; esto hará que los linfocitos T sólo reconozcan Ag unidos a las moléculas MHC, y b) *selección negativa,* se inicia un segundo proceso por el que se eliminan linfocitos T con TCR que reconozcan «con alta afinidad» Ag propios unidos a moléculas MHC. Es un proceso esencial para mantener la tolerancia del SI y evitar la aparición de linfocitos T autorreactivos que podrían causar enfermedades autoinmunitarias. Sólo el 1% de los timocitos superan estos procesos de selección, por lo que el timo es un lugar con una alta mortalidad celular. Histológicamente, en el timo se distinguen lobulillos, en los que se diferencian dos zonas: la externa o cortical, donde se hallan los timocitos más inmaduros, y la interna o medular, en la que se encuentran los más maduros que han sobrevivido a los procesos de selección. En la médula tímica también se hallan unos agregados de células epiteliales característicos del timo denominados *corpúsculos de Hassall.* Distribuidas estratégicamente en la zona cortical y medular del timo también se encuentran diversas células esenciales para la maduración de los linfocitos T, como las células dendríticas (DC, *dendritic cells*), los macrófagos o las células epiteliales (fig. 331-1).

ÓRGANOS LINFOIDES SECUNDARIOS: GANGLIOS LINFÁTICOS, BAZO Y TEJIDO LINFOIDE ASOCIADO A MUCOSAS

En estos órganos se concentran los Ag y las células que intervienen en la generación de las RI adaptativas, principalmente los linfocitos T y B y las células presentadoras de antígeno (APC, *antigen presenting cells*). Los diferentes órganos secundarios están especializados en responder a patógenos que entran por diferentes vías. De esta manera, en los ganglios linfáticos se inicia la respuesta de los linfocitos frente a Ag transportados por la linfa que recoge el líquido intersticial de los tejidos, mientras que en el bazo se inicia la de Ag transportados por la sangre. Las superficies mucosas (tracto respiratorio y gastrointestinal) tienen agrupaciones de linfocitos y otras células accesorias que permiten la respuesta a Ag inhalados o ingeridos. Por otra parte, ya que el número de linfocitos específicos para un patógeno concreto puede ser muy bajo

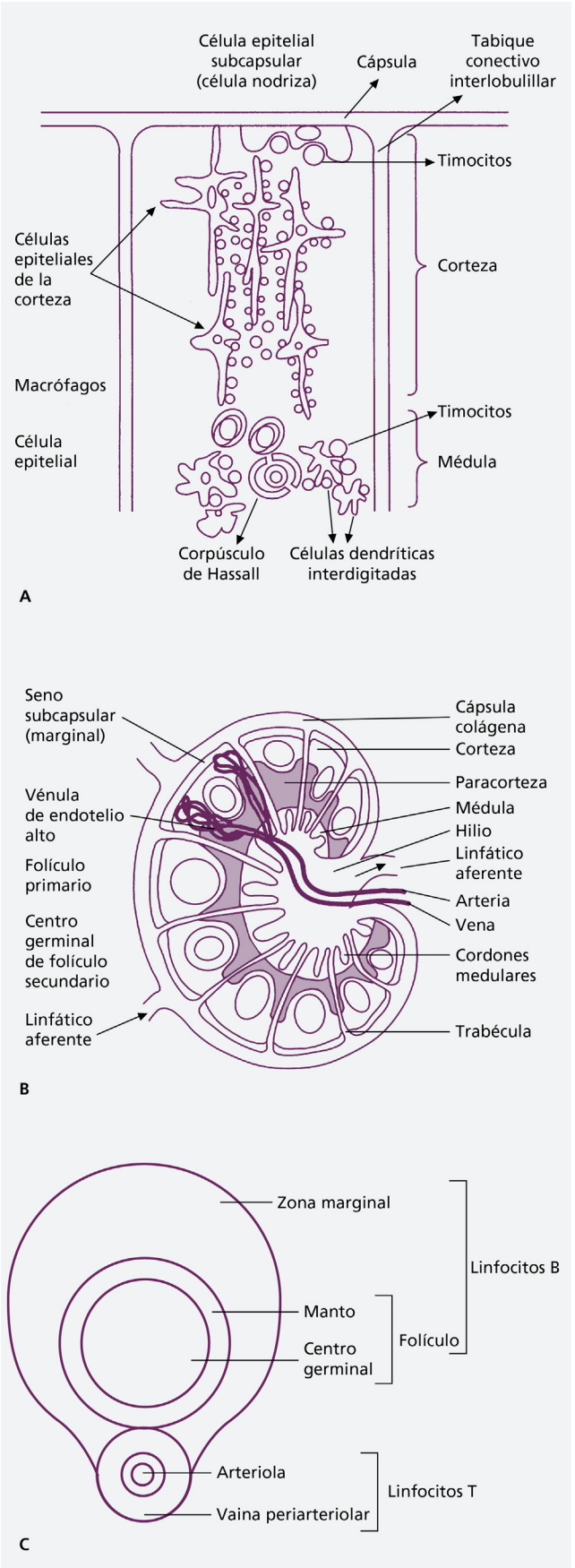


Figura 331-1 Representación esquemática de la histología de un lobulillo tímico **(A),** un ganglio linfático **(B)** y un manguito periarteriolar de la pulpa blanca del bazo **(C).**

SECCIÓN XX

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

(1 de cada 10^5-10^6 células), los linfocitos se encuentran en continuo movimiento (recirculación) para facilitar su encuentro con el patógeno.

Ganglios linfáticos

Son estructuras encapsuladas con forma de habichuela de 2 a 10 mm de diámetro, aunque pueden aumentar considerablemente de tamaño en una respuesta antigénica. Se encuentran conectados entre sí por los vasos linfáticos y actúan a modo de estaciones concentradoras de Ag y APC; existen varios miles distribuidos por todo el organismo. Forman cadenas situadas estratégicamente (en zonas como cuello, ingles, axilas, mediastino y cavidad peritoneal) drenando la linfa de los territorios circundantes en contacto con el exterior o con los órganos internos. La linfa transporta los Ag en solución o en DC, además de linfocitos tisulares, especialmente efectores o memoria. La linfa entra en el ganglio por varios vasos linfáticos aferentes y sale por un único vaso linfático eferente situado en el hilio (v. fig. 331-1). Histológicamente, se distingue una zona externa o cortical y otra central o medular. En la cortical se encuentran linfocitos B agrupados en estructuras denominadas *folículos linfoides,* en cuyo interior se hallan las *células dendríticas foliculares* (FDC, *follicular dendritic cells*), esenciales en la migración de los linfocitos B a los folículos y en los procesos de selección de los linfocitos B activados. Los folículos se denominan *primarios* o *secundarios,* respectivamente, según carezcan o presenten un área central denominada *centro germinal*, formada por linfocitos B activados y proliferantes en respuesta al estímulo antigénico. En los centros germinales también se encuentra una población de linfocitos T colaboradores denominados *linfocitos foliculares colaboradores* (Thf, *T helper follicular cells*). En los centros germinales se producen varios fenómenos importantes para la función de los linfocitos B: cambio de isotipo o clase de inmunoglobulina (Ig), hipermutación somática, selección de los linfocitos B con receptores de mayor afinidad para los Ag y generación de células B memoria. La parte más interna de la corteza, o paracorteza, corresponde al área en que se localizan los linfocitos T, que se hallan distribuidos difusamente en estrecho contacto con las DC, sus APC. En esta área también se encuentran las vénulas poscapilares de endotelio alto (HEV, *high endothelial venules*), por las que los linfocitos T y B preinmunes entran en los ganglios desde la sangre. En la médula se hallan los cordones medulares, que contienen linfocitos T y B, células plasmáticas y macrófagos, y que se dirigen hacia el hilio y desembocan en el linfático eferente. Los vasos eferentes van confluyendo hacia un único gran vaso denominado *conducto torácico* que vierte la linfa (aproximadamente 2 L/día) a la vena subclavia izquierda, conectando así sistema linfático con sanguíneo.

Bazo

Es un órgano linfoide encapsulado y altamente vascularizado alojado en el abdomen que permite concentrar y atrapar patógenos presentes en la sangre. En él se distinguen dos zonas anatómico-funcionales: *pulpa roja* y *pulpa blanca.* La *pulpa blanca,* o tejido linfoide propiamente dicho, se organiza alrededor de las arteriolas a modo de manguitos periarteriolares (PALS, *periarteriolar lymphoid sheaths*) y está integrada principalmente por linfocitos T ($CD4^+$ predominantemente), entre los cuales aparecen acúmulos de linfocitos B que forman folículos idénticos a los de los ganglios linfáticos (v. fig. 331-1). Entre los PALS y la pulpa roja se halla la zona marginal (MZ), con linfocitos B y abundantes macrófagos. Los linfocitos B de la zona marginal (MZ *B-cells*) son una subpoblación especializada de linfocitos que responden a Ag no proteicos de forma independiente de los linfocitos T (antígenos T-independientes). Después de pasar por el PALS, la arteriola se bifurca y termina en los sinusoides venosos de la pulpa roja o de la MZ, por donde los linfocitos T y B (pero no las otras células hemáticas) penetran desde la sangre. Los linfocitos abandonan el PALS también por la MZ y, a través de los sinusoides venosos, llegan a la vena esplénica, que desemboca en la vena porta. La *pulpa roja* contiene abundantes macrófagos implicados en la eliminación de los hematíes envejecidos.

Tejido linfoide asociado a mucosas

El acrónimo *MALT* designa el conjunto de estructuras linfoides no encapsuladas presentes en los epitelios mucosos de los tractos gastrointestinal, respiratorio y genitourinario que están especializadas en la defensa contra patógenos presentes en esas áreas. Entre sus rasgos diferenciales presenta un gran predominio de producción de Ac de tipo IgA, de gran importancia en la defensa de las mucosas. En las mucosas se encuentran acumulaciones de linfocitos organizadas, aunque desprovistas de cápsula, como las amígdalas y adenoides en la nasofaringe o las placas de Peyer en el intestino delgado, hasta agregaciones difusas presentes en la lámina propia de las submucosas y cierto número de linfocitos intraepiteliales, por encima de la lámina propia y la membrana basal (GALT o MALT intestinal, como acrónimo equivalente derivado de *gut*, «intestino»; o BALT, al referirse al bronquial). Estas acumulaciones linfoides muestran áreas T y B semejantes a las de los ganglios linfáticos, con predominio de los linfocitos B y abundantes centros germinales, con células secretoras de Ac, predominantemente de clase IgA, sobre todo en las placas de Peyer. El epitelio intestinal que recubre las placas de Peyer contiene células epiteliales aplanadas con abundantes micropliegues *(células M)* que están especializadas en el transporte de Ag desde la luz intestinal hacia el *MALT*. En cuanto a los linfocitos intraepiteliales, corresponden sobre todo a linfocitos T $CD8^+$ y muchos de ellos expresan TCRγδ.

CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO

P. Engel Rocamora

Los componentes celulares del sistema inmunitario (leucocitos) se pueden identificar y distinguir entre sí por su morfología, por su patrón de expresión de moléculas de membrana (moléculas CD) o por su función (tabla 331-2). Todos ellos se originan y desarrollan mediante un proceso madurativo que requiere la participación de citocinas y de interacciones célula-célula. Una vez maduros, pasan a la sangre y se distribuyen por todo el organismo, donde pueden encontrarse los dos grandes grupos de células inmunitarias: linfocitos y células mieloides.

LINFOCITOS

Son células caracterizadas por expresar en su membrana receptores específicos para el reconocimiento de antígenos (Ag). Tras dicho reconocimiento se activan, proliferan y se diferencian en células efectoras y células memoria. Según el tipo de receptor antigénico que expresan en su superficie, se distinguen dos grandes tipos de linfocitos: T (TCR) y B (BCR), que son morfológicamente indistinguibles entre sí. Una tercera población linfocitaria sin BCR ni TCR es la de linfocitos NK.

Linfocitos B

Se caracterizan por expresar inmunoglobulinas (Ig) en su membrana (BCR, *B-cell receptor*) que actúan como receptores de reconocimiento específico para una gran variedad de Ag, entre los que están no sólo proteínas sino también azucares, lípidos o ácidos nucleicos. Los linfocitos B que han superado el proceso madurativo en la médula ósea se dirigen a los tejidos linfoides secundarios, donde se diferenciarán en linfocitos B foliculares (linfocitos B convencionales) o linfocitos B de la zona marginal (MZ-B, *marginal zone B-cells*) y se activarán cuando encuentren su Ag específico. Los linfocitos B son también capaces de procesar Ag y de presentarlos unidos a las moléculas MHC de clase II (v. más adelante) para su reconocimiento por los linfocitos T colaboradores o *helper* (Th). Aunque la mayoría de los linfocitos B se activan y diferencian en células plasmáticas con la colaboración de los linfocitos T, algunos lo hacen sin dicha ayuda. Los Ag que inducen este último tipo de activación de los linfocitos B reciben el nombre de T-independientes.

Dentro de los linfocitos B se distinguen diferentes tipos funcionales o *subpoblaciones linfocitarias B* (tabla 331-3) que se detallan a continuación:

- *Linfocitos B convencionales.* Estos linfocitos, también llamados *células B2,* representan el 90% de los linfocitos B circulantes en sangre. Se encuentran principalmente en los folículos primarios de los órganos linfoides secundarios, donde coexpresan Ig de tipo M (IgM) y D (IgD) en su membrana como BCR, así como los marcadores CD19 y CD20, entre otros. Responden fundamentalmente a Ag

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 331-2 Principales células del sistema inmunitario

TIPO CELULAR	MOLÉCULAS MEMBRANA	FUNCIÓN PRINCIPAL
LINFOCITOS		
Linfocitos B	CD19 CD20 Ig de membrana MHC-II	Reconocen antígenos (Ag) de forma específica; presentan Ag unidos a moléculas MHC de clase II (MHC-II) a los linfocitos T; tras su activación se diferencian en células plasmáticas secretoras de anticuerpos y linfocitos B memoria
Linfocitos T colaboradores (Th)	CD3 TCR$\alpha\beta$ CD4	Reconocen Ag asociados a MHC-II; tras su activación se diferencian en linfocitos T efectoras que secretan citocinas y linfocitos T memoria; colaboran en la activación, proliferación y diferenciación de los linfocitos T y B; inducen la eliminación de agentes patógenos intracelulares que sobreviven en fagocitos
Linfocitos T citotóxicos	CD3 TCR$\alpha\beta$ CD8	Reconocen Ag asociados a MHC-I; tras su activación se diferencian en linfocitos citotóxicos con capacidad para eliminar células infectadas por agentes patógenos intracelulares (p. ej., virus) y linfocitos memoria
Linfocitos T $\gamma\delta$	CD3 TCR ($\gamma\delta$) Mayoritariamente CD4 y CD8 negativos	Reconocen Ag no asociados a moléculas MHC; intervienen la defensa de las mucosas
Linfocitos NK	CD16 y CD56 No Ig ni TCR	Reconocen y eliminan ciertas células infectadas (virus) o tumorales
CÉLULAS MIELOIDES		
Granulocitos		
Neutrófilos	Receptores de la inmunidad innata Receptores para IgG y complemento (C3b)	Fagocitan patógenos, especialmente bacterias y células muertas
Basófilos y mastocitos	Receptores para IgE	Tras su activación liberan histamina y otros mediadores de los procesos alérgicos e inflamatorios
Eosinófilos	Receptores para IgE	Eliminan parásitos; participan en procesos alérgicos
Macrófagos	Receptores de la inmunidad innata Receptores para IgG y complemento (C3b) MHC-II	Fagocitan patógenos y células muertas; reconocen y presentan Ag unidos a MHC-II a los linfocitos Th; secretan citocinas y participan en los procesos inflamatorios; participan en las fases efectoras de la RI adaptativa tanto humoral como celular
Células dendríticas (DC)	Receptores de la inmunidad innata MHC-II	Reconocen y presentan Ag unidos a MHC-II a los linfocitos Th; secretan citocinas; participan en la iniciación de la respuesta inmunitaria adaptativa

Tabla 331-3 Subploblaciones de linfocitos B

TIPO CELULAR	LOCALIZACIÓN	MARCADORES	FUNCIÓN
B folicular	Folículos de los órganos linfoides secundarios	CD19 CD23	Participan en la respuesta a antígenos T-dependientes (proteínas)
B de la zona marginal	Bazo	CD19 CD21	Participan en la respuesta a antígenos T-independientes, especialmente bacterias encapsuladas
B1	Peritoneo	CD19 CD5	Participan en la producción de anticuerpos polirreactivos
Breg	Bazo	CD19 IL-10	Inhiben la activación de linfocitos B y T; regulan la producción de autoanticuerpos
B memoria	Circulación y órganos linfoides secundarios	CD19 CD27	Responden rápidamente a Ag de recuerdo; son responsables de la memoria de la inmunidad humoral

proteicos y necesitan las señales proporcionadas por los linfocitos Th para poder activarse. Las señales de reconocimiento del Ag y de ayuda de los linfocitos Th las induce a proliferar y expandirse de modo clonal, en los centros germinales. Una vez activados, pueden cambiar la clase de Ig de su membrana y expresar IgG, IgA o IgE, incrementar su afinidad por los Ag y transformarse en células B memoria.

- *Linfocitos B no convencionales.* Incluyen los linfocitos B1 y las células B de la MZ que están especializadas en las respuestas a Ag T-independientes (p. ej., Ag polisacáridos). Sin la colaboración T, cuando estos linfocitos B se activan proliferan, pero no sufren procesos de aumento de la afinidad o de generación de células B memoria.
- *Linfocitos B1 ($CD5^+$).* Son los predominantes durante la vida fetal y su número se reduce progresivamente a partir del nacimiento hasta convertirse en una población minoritaria en el adulto (5%-10% de los linfocitos B circulantes en sangre). Así, son abundantes en la sangre de cordón umbilical (50%-70% de los linfocitos B de cordón) y durante la primera infancia (40%-60% de los linfocitos B circulantes hasta los 7 años). No obstante, en adultos estas células se encuentran en su mayoría en la cavidad peritoneal. Su proporción aparece aumentada en varias enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide. La leucemia linfática crónica de células B humana parece corresponder a expansiones tumorales de estos B1.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

- *Linfocitos B de la zona marginal (MZ-B).* Representan el 5%-10% de los linfocitos B del bazo. Estas células responden a Ag presentes en la cápsula polisacárida de ciertas bacterias (p. ej., *Strepococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis* o *Haemophilus influenzae*), por lo que son especialmente relevantes en el control de las infecciones por estas bacterias encapsuladas de gran relevancia clínica. Debido a su capacidad de respuesta rápida y vigorosa tras el contacto con el Ag, estas células representan una primera barrera defensiva.
- También se ha identificado una subpoblación de linfocitos B reguladores (Breg, *regulatory B-cells*) que tienen la capacidad de inhibir las respuestas celulares productoras de Ac, así como otros tipos de respuestas dependientes de linfocitos T. Estas células se caracterizan por producir la citocina inmunodepresora IL-10 y, por ello, también son conocidas como *células B10.* El número y función de las mismas se ha encontrado alterado en modelos de animales de autoinmunidad, aunque aún se cuenta con información insuficiente sobre la importancia de estas células en humanos.
- *Células plasmáticas (CD138$^+$).* Son linfocitos B que se han activado y se han diferenciado en estas células secretoras de los Ac, que se distribuirán en la mayoría de los fluidos corporales (p. ej., suero o leche materna). Las células plasmáticas migran hacia la médula ósea, donde producen la mayor parte de los Ac circulantes. Estas células producen Ac que, como forma soluble de la misma Ig del BCR que desencadenó la activación del linfocito B precursor, reconocen el mismo Ag.
- *Linfocitos B memoria (CD19$^+$CD27$^+$).* Son células B que expresan IgG o IgA o IgE en su membrana (no IgD), seleccionadas por su elevada afinidad y que, por tanto, poseen la capacidad de responder rápida e intensamente al contacto con un Ag de recuerdo. Son capaces de sobrevivir durante años en el organismo.

Linfocitos T

Se caracterizan por expresar TCR *(T-cell receptor),* los receptores de reconocimiento específico de Ag de los linfocitos T. A diferencia de las Ig de membrana, estos receptores sólo reconocen pedazos de Ag unidos a moléculas MHC (clase I [MHC-I] o clase II [MHC-II]) (para una mayor comprensión del papel y tipos de moléculas MHC se recomienda revisar el apartado de presentación antigénica, e incluso lo referente a moléculas HLA, v. Trasplante y respuesta inmunitaria, en el capítulo 334). Tras dicho reconocimiento específico en los órganos linfoides secundarios, los linfocitos T proliferan para expandirse de modo clonal y luego se diferencian en linfocitos efectores o linfocitos memoria. Según el tipo de TCR que expresen, los linfocitos T se pueden dividir en dos grandes grupos: Tαβ y Tγδ. La gran mayoría de los linfocitos T son Tαβ, pues expresan en su membrana TCR con cadenas α y β (TCRαβ), por lo que también se denominan *linfocitos T convencionales;* por el contrario, sólo un porcentaje minoritario de linfocitos T expresa TCR con cadenas γ y δ (TCRγδ):

- *Linfocitos T convencionales o Tαβ.* Se dividen en dos grandes subpoblaciones funcionales: linfocitos T citotóxicos (Tc) y linfocitos T colaboradores o *helper* (Th). Los *linfocitos Tc* (*CD8*$^+$ o simplemente T CD8) representan alrededor de un tercio de los linfocitos T de sangre periférica y su función principal es eliminar células infectadas por patógenos intracelulares como los virus. Reconocen a antígenos proteicos unidos a MHC-I expresadas en la membrana de todas las células nucleadas del organismo. Por ello, cualquier célula con virus replicando puede ser reconocida y lisada por este tipo de linfocitos. Tras el reconocimiento del Ag, los Tc se diferencian en células efectoras (y memoria) que producen y secretan diversas sustancias con capacidad para lisar a las células diana. Los *linfocitos Th* (*CD4*$^+$ o simplemente *T CD4*) representan casi dos tercios de los linfocitos T de la sangre periférica y su función principal es colaborar con la activación, proliferación y diferenciación de linfocitos T y B, aunque también son esenciales para la eliminación de patógenos que se reproducen en el interior de células fagocíticas (p. ej., micobacterias). Los linfocitos Th reconocen antígenos proteicos unidos a MHC-II expresadas sólo en la membrana de células presentadoras de Ag y, tras su activación, secretan citocinas con efectos autocrinos (sobre la propia célula) o paracrinos (sobre las células próximas). Según el tipo de citocina secretada se subdividen en diferentes subpoblaciones que, a su vez, juegan diferentes papeles fisiopatológicos en los procesos inflamatorios agudos o crónicos (tabla 331-4). Estos Th1, Th2, Th17, Tfh y otros se describen con más detalle en Respuesta inmunitaria coordinada y sus mecanismos efectores.
- *Linfocitos T no convencionales.* Entre ellos se encuentran subpoblaciones linfocitarias minoritarias (varias de ellas actúan como primera línea de defensa a las infecciones) como las que a continuación se describen:
  - *Linfocitos T*γδ. Representan menos del 10% de los linfocitos T de sangre periférica, pero son abundantes en los epitelios cutáneos y mucosos. Son células mayoritariamente CD4 y CD8 negativas (CD4$^-$CD8$^-$) y su función principal es la defensa los epitelios cutáneo-mucosos, pues presentan una localización intraepitelial (primera línea de defensa a las infecciones).
  - *Linfocitos NKT. S*on células con TCRαβ que también expresan marcadores característicos de los linfocitos NK (v. más adelante). Reconocen Ag no proteicos (p. ej., fosfolípidos o glucolípidos) que les son presentados por moléculas no polimórficas estructuralmente relacionadas con las moléculas MHC de clase I *(MHC-like)* denominadas *CD1* (primera línea de defensa a las infecciones contra parásitos y ciertos patógenos intracelulares). Tras su activación los linfocitos NKT secretan grandes cantidades de citocinas que regulan la función de un gran número de células, entre ellas otros linfocitos, macrófagos o DC.
  - *Linfocitos T reguladores (Treg).* Es una subpoblación de linfocitos T CD4 (CD25$^+$FoxP3$^+$) que suprime la función de otros linfocitos T y que es esencial para el mantenimiento de la tolerancia. Funciona principalmente mediante secreción de citocinas inmunodepresoras como IL-10 o TGF-β que inhiben la proliferación y la función de otros linfocitos y otros leucocitos. Su número y función aparecen alterados en enfermedades autoinmunitarias.
  - *Linfocitos T memoria (CD45R0$^+$CD62L$^-$).* Tienen la capacidad de responder rápida e intensamente a la reexposición a un Ag de recuerdo. Poseen una vida muy larga y pueden sobrevivir durante años.

Linfocitos o células NK *(natural killer)*

Son linfocitos grandes y granulares que se caracterizan por no expresar ni BCR ni TCR. Son células con actividad citotóxica que eliminan células infectadas por virus o ciertas células tumorales que han dejado de expresar moléculas MHC-I en la membrana. También poseen la capacidad de lisar células a las que se han unido Ac, una función conocida como *citotoxicidad celular mediada por anticuerpos* (ADCC, *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*).
Más recientemente se ha descrito un conjunto de subpoblaciones linfocitarias con funciones moduladoras de la respuesta que por sus características se consideran linfocitos innatos (ILC, del inglés *innate lymphoid cell*) al no tener TCR. Hasta el momento se han descrito tres subgrupos (ILC1 a 3) y su funcionalidad está en estudio.

CÉLULAS MIELOIDES

Aparte de los linfocitos, existen otras células inmunitarias de origen hematopoyético y son denominadas genéricamente *células mieloides* por ser originadas a partir de precursores alojados en la médula ósea. Entre ellas figuran tres tipos celulares principales: granulocitos, macrófagos y DC.

1. *Granulocitos.* Son leucocitos polimorfonucleares que desempeñan diversas funciones efectoras tanto en la inmunidad innata como adquirida, así como en los procesos inflamatorios (v. tabla 331-2). La morfología y la función de los diferentes tipos de granulocitos se describen con detalle en otra sección de esta obra (v. sección XIV, Hematología), por lo que a continuación se destacan sólo algunas de sus principales características funcionales:
   a. *Neutrófilos.* Son las primeras células que migran a los focos infecciosos o inflamatorios. Poseen una gran capacidad fagocítica, especialmente de patógenos extracelulares (bacterias) opsoniza-

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 331-4 Subpoblaciones de linfocitos T

TIPO CELULAR	CITOCINA INDUCTORA	CITOCINA SECRETADA	FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN	FUNCIÓN
Th1	IL-12, IFN-γ, IL-18	IFN-γ, IL-2 TNF-β (linfotoxina)	T-bet STAT-1 STAT-4	Incrementan la proliferación de linfocitos T y B, activan los macrófagos infectados, participan en la hipersensibilidad retardada
Th2	IL-4	IL-4, IL-5, IL-13	GATA-3 STAT-6	Promueve las respuestas humorales y la producción de IgE; especializados en facilitar la eliminación de patógenos extracelulares; participa en los procesos alérgicos
Th17	TGF-β + IL-6, IL-1 + IL-6 + IL-23; IL-1 + IL-23*	IL-17A, IL-17F, IL-22	RORγT STAT-3	Activa a los neutrófilos; promueve la inflamación; participan en procesos autoinmunitarios
Thf	IL-6	IL-21	Bcl-6	Promueve la proliferación y diferenciación de los linfocitos B de los centros germinales
Treg (inducibles)	TGF-β	IL-10 TGF-β	Foxp3 STAT-5	Inhiben la activación de linfocitos T; regulan la producción de linfocitos autorreactivos
NKT		IL-4	PLZF	Incrementan la activación y diferenciación de linfocitos T y B

*Hay evidencias de subtipos mixtos entre Th17/Th1 y controversia sobre el ambiente citocínico que las induce.
BCL6: *B-cell lymphoma 6;* Foxp3: *forkhead box P3;* PLZF: *promyelocytic leukaemia zinc finger;* RORγt: *retinoid-acid receptor-related orphan receptor γt.*

dos por Ac o por proteínas del sistema del complemento, pero a diferencia de los macrófagos no presentan Ag a los linfocitos T.

b. *Eosinófilos.* Participan en las reacciones alérgicas y en los procesos de defensa contra parásitos.

c. *Basófilos y mastocitos.* Aunque los primeros son propiamente granulocitos y en realidad sus precursores son distintos, se suelen agrupar, pues desarrollan funciones parecidas: poseen receptores de alta afinidad para la IgE y al activarse liberan gránulos que contienen histamina y otras sustancias vasoactivas importantes en los procesos alérgicos e inflamatorios.

2. *Macrófagos.* Son células fagocíticas que derivan de los monocitos de la sangre. Según su localización en el organismo pueden recibir diferentes nombres (p. ej., células de Kupffer en el hígado, microglia en el sistema nervioso central, osteoclastos en el tejido óseo, etc.). Estas células no sólo reconocen y destruyen patógenos, sino que también son esenciales en la eliminación de células propias (envejecidas o muertas por apoptosis). Participan en las fases inductora y efectora de la inmunidad innata y adaptativa. Tras el reconocimiento de patógenos secretan grandes cantidades de citocinas proinflamatorias y presentan fragmentos peptídicos de dichos patógenos a los linfocitos T.

3. *DC (células dendríticas).* Disponen de una gran capacidad de presentar Ag a los linfocitos T preinmunes (*naïve* o vírgenes), por lo que su función principal es de iniciar las respuestas adaptativas. Aunque se pueden encontrar en la mayoría de los tejidos, son muy abundantes en la piel, donde se denominan *células de Langerhans.* Una vez que capturan un Ag migran hacia los ganglios linfáticos a través de los vasos linfáticos, donde lo presentan tanto a los linfocitos Tc como Th, secretando citocinas (p. ej., IL-12) que definen la expansión y diferenciación de las diferentes subpoblaciones Th. Un tipo especial de DC circulantes son las DC *plasmocitoides* que secretan grandes cantidades de interferones de tipo I (IFN-α/β) y son esenciales en las respuestas iniciales a los virus.

CÉLULAS DENDRÍTICAS FOLICULARES

Aunque con similar aspecto dendriforme, las dendríticas foliculares (FDC, *follicular dendritic cells*), que se localizan en el interior de los folículos linfoides de los órganos linfoides secundarios, no se deben confundir con las DC presentadoras de antígeno. Las FDC no son células mieloides (no derivan de precursores hematopoyéticos de la médula ósea). Gracias a sus receptores para la región constante o Fc de las IgG (CD32) y para ciertos fragmentos el complemento (CD21, CD35), estas células pueden fijar en su membrana (aunque no internalizar o procesar) gran cantidad de Ag que forman parte de inmunocomplejos de tipo IgG o IgM y/o que han sido opsonizados a través de la vía clásica o alternativa del sistema complemento. De esta forma pueden desempeñar un papel esencial en los fenómenos de maduración de la afinidad y de generación de los linfocitos B memoria que garantizan la inducción de respuestas secundarias de Ac.

RECEPTORES DEL SISTEMA INMUNITARIO

P. Engel Rocamora

Los leucocitos se caracterizan por poseer un gran número de moléculas de membrana. Algunas de estas moléculas actúan como sensores del microambiente, donde se encuentran dichas células, y están implicadas en el reconocimiento (específico o inespecífico) de patógenos (microbianos o no); otras modulan la activación celular al incrementar o disminuir su proliferación o sus diversas funciones efectoras (moléculas coestimuladoras o coinhibidoras), o al regular la localización y migración de los leucocitos (moléculas de adhesión).

MOLÉCULAS QUE RECONOCEN PATÓGENOS

Receptores de reconocimiento específico de antígenos de la inmunidad adaptativa

Los linfocitos se caracterizan por expresar en su membrana receptores específicos para el reconocimiento de antígenos concretos. En los linfocitos T, estos receptores se denominan *TCR (T-cell receptor)* y, en el caso de los linfocitos B, *BCR (B-cell receptor)* o *inmunoglobulina* (Ig) *de membrana.* Estos dos tipos de receptores comparten la propiedad de ser generados a través de un proceso de reordenamiento aleatorio de diversos segmentos génicos durante el desarrollo de los linfocitos en los órganos linfoides primarios (timo y médula ósea). Los linfocitos maduros, que expresan los receptores TCR o BCR en su superficie, confieren al individuo la capacidad de reconocer un enorme número de antígenos: se estima que podrían reconocer más de 10^{11} antígenos.

Receptor de las células T

Son receptores heterodiméricos compuestos por dos cadenas distintas unidas covalentemente entre sí y ancladas en la membrana. En la mayoría de los linfocitos T se trata de glucoproteínas denominadas *cadenas α y β,* mientras que en una minoría de los mismos se trata de cadenas γ y δ. Todas ellas están constituidas por dos dominios de tipo Ig (estructuralmente parecidos a los encontrados en las Ig). El dominio Ig más alejado de la membrana es un dominio variable (V) y el más próximo a la membrana es un dominio constante (C). El

SECCIÓN XX

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

reconocimiento de antígenos se produce a través de los dominios V de las dos cadenas (αβ o γδ), los cuales reconocen los péptidos unidos a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*). Un hecho característico y diferencial es que los TCR expresados por un linfocito T y su descendencia concreta son idénticos entre sí y, por tanto, reconocen un único y mismo antígeno.

- *Complejo TCR/CD3*. Las cadenas del TCR se encuentran asociadas de forma no covalente a otras moléculas de membrana de los linfocitos T formado un complejo multimolecular denominado *complejo TCR/CD3* (fig. 331-2); se trata de las moléculas CD3 (ε, γ, δ) y de la cadena ζ. La función de todas estas moléculas es la de transmitir señales bioquímicas de activación hacia el interior de las células tras el reconocimiento específico del antígeno por parte del TCR. Tanto las moléculas CD3 como la cadena ζ poseen en sus colas citoplasmáticas los denominados *motivos de activación basados en tirosinas del inmunorreceptor* (ITAM, *immunoreceptor tyrosine-based activation motif*) que se fosforilan inmediatamente tras el reconocimiento antigénico y que representan sitios de anclaje y activación de diferentes cinasas citoplasmáticas responsables de iniciar la activación de los linfocitos. Estos motivos ITAM también se encuentran en otras moléculas de la membrana de los leucocitos, participando en su activación. Las moléculas CD3 y la cadena ζ son imprescindibles para la expresión del TCR en la membrana.
- *Correceptores de los linfocitos T*. En el proceso de reconocimiento de los péptidos antigénicos unidos a las moléculas MHC por los TCR intervienen otras moléculas de la membrana conocidas como *correceptores*. Estas moléculas son CD4 y *CD8*, y su expresión define las dos principales subpoblaciones funcionales de linfocitos T; su participación es esencial para la activación de los linfocitos T, ya que permiten hacer más estables los contactos adhesivos entre las APC y los linfocitos T, proporcionando además señales bioquímicas adicionales de activación: a) la molécula CD4 está expresada en linfocitos Th que reconocen antígenos unidos a MHC-II expresadas por APC, como son las DC, los macrófagos o las células B. De hecho, la molécula CD4 se une físicamente a una región conservada de MHC-II no implicada en la presentación antigénica, y b) la molécula CD8 la expresan los linfocitos Tc en su membrana. Los Tc reconocen péptidos antigénicos unidos a MHC-I, que se encuentran expresadas en todas las células nucleadas del organismo. Las moléculas CD8 interaccionan directamente con una región no polimórfica de las MHC-I, también por fuera del sitio de unión a péptidos.

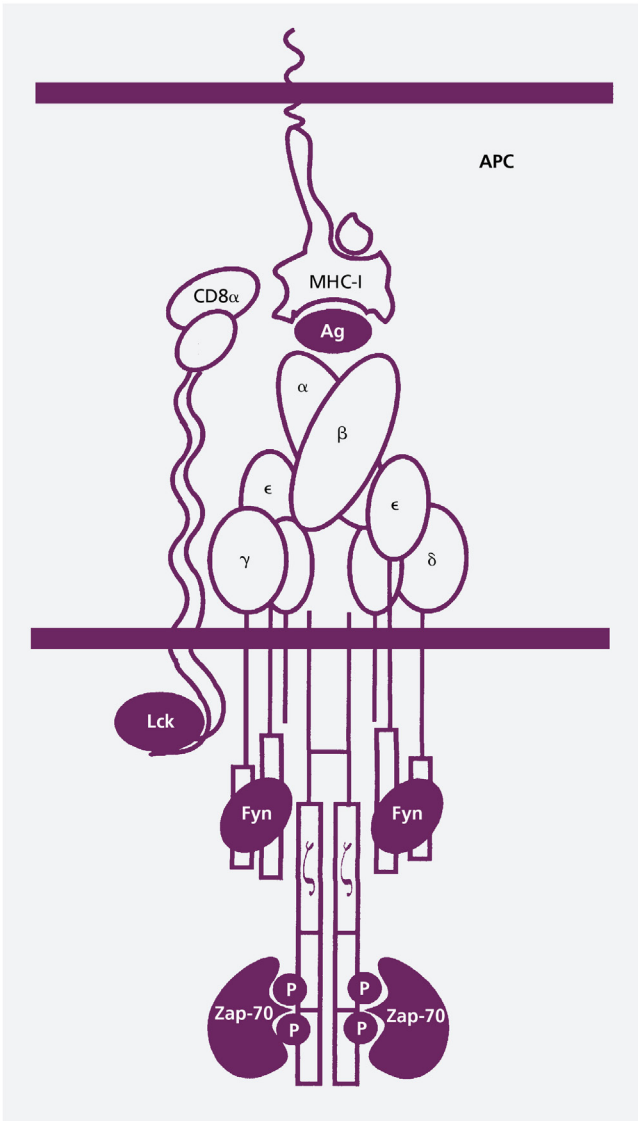


Figura 331-2 Estructura y función del complejo TCR-CD3αβ. El TCRαβ reconoce antígenos (Ag) presentados por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC-I en este caso) sobre células presentadoras de antígenos (APC). Las cadenas CD3 (γε, δε y ζζ) transmiten las señales de activación correspondientes mediante su asociación a tirosín-cinasas citosólicas (Lck, Fyn, Zap-70), con la ayuda del correceptor (CD8, en este caso, o CD4).

Receptor de las células B

Se trata de Ig de membrana que se encuentran anclados en la superficie de los linfocitos B y que actúan como receptores específicos de antígenos o BCR. Los linfocitos B preinmunes maduros (*naïve* o vírgenes) coexpresan simultáneamente en su membrana Ig de las clases IgM e IgD, ambas con la misma especificidad antigénica. Tras el reconocimiento del antígeno, las señales de activación generadas pueden inducir un cambio de la clase de Ig en la membrana y los linfocitos B pasan a expresar otras clases de Ig como IgG, IgA o IgE, manteniendo siempre la especificidad antigénica original. A diferencia de lo que ocurre con el TCR se pueden generar formas solubles de estos receptores, los anticuerpos (Ac), que son secretados por las células plasmáticas, y se encuentran en el suero y otras secreciones mucosas. Mientras que las Ig secretadas pueden formar oligómeros, las Ig de membrana se encuentran siempre en forma de monómeros, aunque la estructura básica es prácticamente equivalente (fig. 331-3). De hecho, esta equivalencia hace que en lo referente a descripción estructural aquí nos remitamos a lo comentado más adelante en Anticuerpos.

- *Complejo BCR/CD79*. Al igual que ocurre con el TCR, las Ig de membrana se encuentran en un complejo multimolecular en la superficie de los linfocitos B (v. fig. 331-3). Este complejo está formado por el monómero de Ig de membrana asociado a un heterodímero de cadenas CD79α y CD79β, también denominadas *Igα* e *Igβ*, respectivamente. Las dos cadenas poseen estructura y función muy similares a las de las moléculas CD3 en los linfocitos T. Así, al igual que ellas, poseen motivos de tipo ITAM en sus regiones citoplasmáticas que se fosforilan inmediatamente tras el reconocimiento del antígeno e inician una casada de señales bioquímicas intracelulares que llevarán a la activación de los linfocitos B.
- *Correceptores de los linfocitos B*. En los linfocitos B, asociado al BCR/CD79, se ha identificado un complejo trimolecular denominado *complejo correceptor de las células B* compuesto por las moléculas CD19, CD21 y CD81 (fig. 331-4). La molécula CD19 actúa como módulo señalizador, mientras que la molécula CD21 funciona como receptor de un fragmento (C3d) resultante de la activación del sistema complemento (de hecho, CD21 también es conocido como *receptor del complemento de tipo 2* o CR2). CD81 es necesaria para la estabilización y expresión de este complejo molecular en la membrana. Este complejo correceptor se activa cuando los antígenos reconocidos por el BCR están tapizados por fragmentos del complemento (opsonizados), para dar lugar a una notable amplificación de la señal de reconocimiento antigénico.

Anticuerpos

Estructura de las inmunoglobulinas

Los Ac son el nombre de las Ig (nombre molecular de la glicoproteína) cuando actúan de manera soluble, al ser secretados por los linfocitos B.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

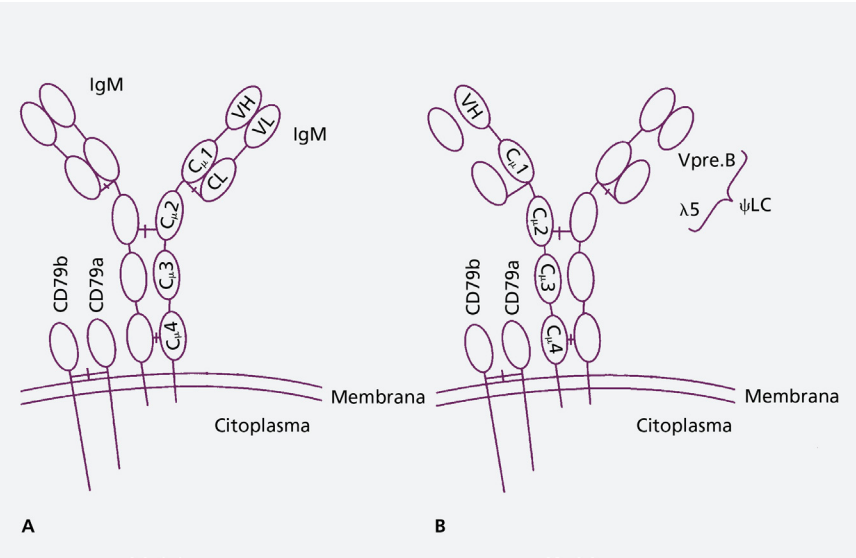


Figura 331-3 IgM de membrana (mIgM) y su asociación con el dímero CD79a/CD79b que forma el BCR (receptor antigénico de los linfocitos B). C: región constante; V: región variable.

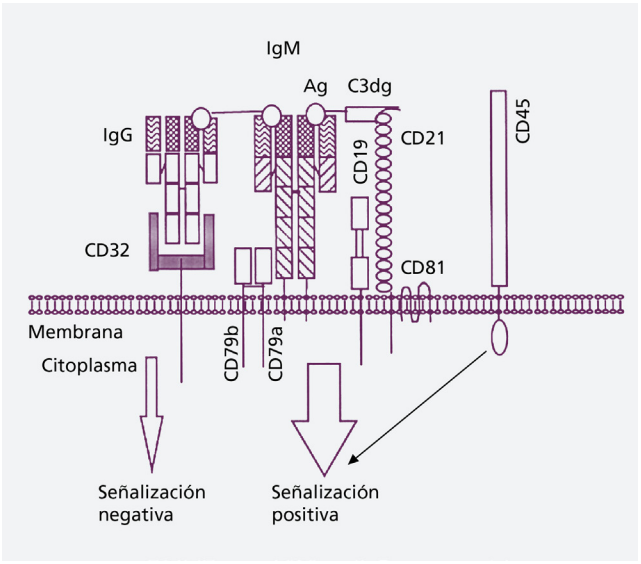


Figura 331-4 Esquema del receptor para el Ag de los linfocitos B (BCR) constituido por la asociación no covalente de la mIg con el dímero CD79a/CD79b, donde el receptor propiamente dicho (el que es capaz de unirse al Ag de forma específica) está constituido sólo por la mIg. Se indica también la asociación del BCR con el complejo no covalente que forman las moléculas CD21 (CR2), CD19 y las proteínas Leu-13 y TAPA-1 (CD81). El puenteo del BCR por el Ag activa las tirosín-cinasas asociadas, con lo que se desencadena una cascada de reacciones moleculares intracelulares, tal como se indica en el texto. También se representa el papel negativo del FcR de la IgG (CD32b, FcγRIIb) cuando se halla unido a IgG específica del mismo Ag reconocido por la mIg del BCR, ya que pone en marcha una cascada de reacciones moleculares inhibitorias que impide la activación del linfocito B vía BCR por el Ag. Ello constituye probablemente la base molecular del fenómeno de retrorregulación de la producción de Ac por los propios Ac, un fenómeno de gran importancia fisiológica conocido desde hace muchos años.

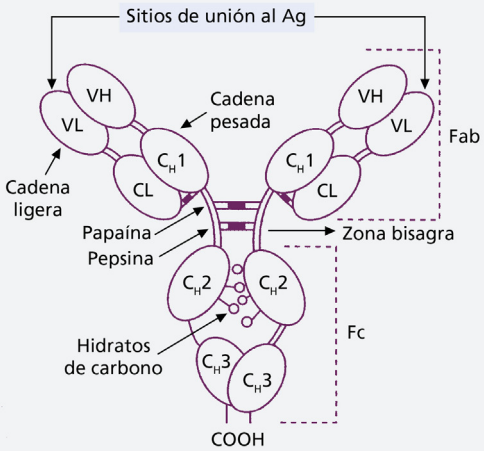


Figura 331-5 Representación esquemática de la IgG_1 humana, considerada como prototípica de todas las Ig. Se indican los extremos aminoterminal y carboxiterminal (COOH) de las cadenas. Se ha omitido la representación de los enlaces disulfuro intradominio. (▬): enlace disulfuro; C: región constante; H: cadena pesada de 450 aminoácidos y 56 kDa de peso molecular; L: cadena ligera de 212 aminoácidos y 23 kDa de peso molecular; V: región variable. Se indican también las regiones Fab y Fc.

Equivalentes en cuanto a estructura al BCR (fig. 331-5), ambos tienen la propiedad de reconocer de forma específica antígenos (Ag). Gracias a las Ig, el organismo puede reconocer un enorme número de Ag diferentes, potencialmente muy superior a 10^{11}. La estructura básica de las Ig está constituida por cuatro cadenas polipeptídicas: dos *pesadas* (H, *heavy*) idénticas y dos *ligeras* (L, *light*), también idénticas. Las cadenas L poseen un dominio V y uno C; las cadenas H poseen un dominio V y tres o cuatro dominios C, según el tipo de Ig. Al igual que sucede con el TCR, los dominios V son los involucrados en el reconocimiento específico de antígenos. En este caso no se trata de péptidos asociados a moléculas MHC, como en el del TCR, sino que se reconocen directamente antígenos de cualquier composición química (proteica, glucídica, lipídica, nucleotídica, etc.), tal y como se presentan en la naturaleza (no procesados).

Las cuatro cadenas están unidas mediante enlaces disulfuro: las dos cadenas H entre sí, y cada cadena H a una de las L. La región en la que se forman los puentes disulfuro que mantienen unidas las cadenas H se denomina *zona bisagra,* porque permite cierto movimiento de la Ig. En cada cadena (H o L) hay una región variable (V) y una región constante (C). La región V abarca los primeros 110 aminoácidos del extremo aminoterminal y su secuencia aminoacídica varía notablemente de una a otra molécula de Ig, mientras que la región C comprende el resto de la cadena y su secuencia es la misma en todas las Ig de la misma clase (isotipo) y subclase. El sitio de unión al Ag lo forman conjuntamente las regiones V de la cadena H (V_H) y L (V_L). Dentro de cada región V_H y V_L se hallan tres *regiones hipervariables,*

SECCIÓN XX

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

también denominadas *regiones determinantes de la complementariedad* (CDR), que forman el sitio de unión al Ag, donde este encaja de forma complementaria (específica). Las regiones que flanquean las CDR se denominan *regiones de entramado* (F_W, *framework*). Tanto en el laboratorio como en terapia se utilizan frecuentemente fragmentos de Ig denominados *Fab* y *F(ab')*$_2$, que se obtienen mediante la digestión proteolítica con *papaína* o con *pepsina,* respectivamente (v. fig. 331-5). La región C de las cadenas H (C_H) presenta variaciones isotípicas que determinan las clases y subclases de las Ig. Así, se distinguen cinco clases de Ig: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE (de mayor a menor concentración sérica), con cuatro subclases de IgG (IgG_{1-4}) y dos subclases de IgA (IgA_{1-2}) (tabla 331-5). Hay sólo dos tipos de cadena L, designados como kappa (κ) y lambda (λ). Esto significa que cada clase y subclase de Ig puede ser de tipo κ o λ, donde las primeras predominan sobre las segundas (en una proporción de 60:40 en el ser humano).

Función de las inmunoglobulinas solubles: actividad de anticuerpo y funciones efectoras

Las Ig solubles desempeñan dos grandes tipos de funciones. La primaria es la de unirse de forma específica (complementaria) al Ag. La segunda es la de desencadenar diferentes procesos efectores destinados a eliminar o neutralizar el Ag y que incluyen: a) activar el complemento (C'); b) unirse a través de los receptores Fc (FcR) presentes en la membrana de células fagocíticas y otros tipos celulares; c) atravesar la placenta, y d) unirse a ciertas proteínas microbianas (p. ej., la proteína A estafilocócica). Todas estas funciones efectoras radican en las regiones C_H del fragmento Fc, de modo que los fragmentos Fab o $F(ab')_2$ de un Ac se unen al Ag, pero son incapaces de desarrollar ninguna de ellas. Las distintas clases y subclases de las Ig muestran diferencias y cierta especialización en cuanto a esas propiedades efectoras (v. tabla 331-5). La simple unión de un Ac al Ag puede ser efectiva en muchos casos para neutralizar la patogenicidad de un agente microbiano. Sin embargo, para destruir los patógenos, los Ac activan el sistema del C' y la fagocitosis. Las moléculas que estimulan la fagocitosis se denominan *opsoninas* (del griego, «preparar para comer»). Los Ac y ciertos fragmentos de componentes del C' (C3b) son las opsoninas más poderosas. Los Ac fijadores de C' (IgM, IgG_1, IgG_3) son opsonizantes de forma también indirecta, al causar la generación de fragmentos C3b a través de la activación del C' por la vía clásica.

Propiedades de las clases y subclases de inmunoglobulinas

IgG. Es la Ig predominante en el suero y el espacio extravascular, y constituye el 80% de las Ig séricas. Es la única Ig que atraviesa la placenta. Las IgG predominan en la respuesta secundaria. Sus subclases IgG_1, IgG_2, IgG_3 e IgG_4 difieren entre sí en su estructura y sus funciones efectoras (v. tabla 331-5). Todas ellas, excepto la IgG_4, activan la vía clásica del C' cuando se unen a Ag. Las IgG son las Ig que poseen la vida media más larga (unos 20 días), lo que las hace especialmente útiles para su utilización en terapia.

IgA. Constituye del 15% al 20% de las Ig séricas. Sin embargo, es la Ig predominante en las secreciones (calostro y leche, saliva, árbol traqueobronquial, tubo digestivo, bilis y flujo vaginal), producida mayoritariamente por el tejido linfoide asociado a mucosa (MALT). Se encuentra mayoritariamente en forma de dímeros, gracias a la presencia de la denominada *cadena J (joining)* que es sintetizada por las propias células productoras de Ac y que forma enlaces disulfuro con las cadenas pesadas α. La IgA de las secreciones aparece unida además a un polipéptido denominado *componente secretor,* que no es sino un fragmento del receptor de poliinmunoglobulina (poli-Ig) sintetizado por las células epiteliales de la mucosa y cuya función es proporcionar resistencia a las proteasas que se encuentran en las secreciones.

IgM. Constituye del 5% al 10% de todas las Ig séricas. Es la primera Ig en aparecer en la filogénesis y en la ontogénesis, y la primera en expresarse como Ig de membrana; los Ac de la respuesta primaria son también de clase IgM. La IgM circulante es mayoritariamente pentamérica, por la presencia de cadenas J; su estructura permite el reconocimiento de 10 moléculas de Ag, lo que le concede gran eficacia como aglutinante de las partículas y como activador del complemento.

IgD. Representa menos del 1% del total de Ig del plasma. Paradójicamente, se expresa como Ig de membrana (mIgD) junto a mIgM en la mayoría de los linfocitos B preinmunes, por lo que se cree que su función principal sería actuar conjuntamente con la mIgM para promover la activación de los linfocitos B.

Tabla 331-5 Características de las cinco inmunoglobulinas humanas

CARACTERÍSTICA	IgG	IgA*	IgM	IgD	IgE
Presentación	Monomérica	Monomérica, dimérica (si se une a pieza J)	Pentamérica, hexamérica (si se une a pieza J)	Monomérica	Monomérica
Subclases de cadenas H	γ_1, γ_2, γ_3, γ_4 (IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4)	α_1, α_2 (IgA_1, IgA_2)	μ	δ	ε
Número de dominios C_H	3	3	4	3	4
Peso (kDa) molecular de cadena H	46-51	52-56	70	69	73
Peso (kDa) molecular de Ig entera	146 (IgG_1)	160 (monomérica)	970 (pentamérica)	184	188
Tipo de cadenas L	κ o λ	κ o λ	κ o λ	κ o λ	κ o λ
Contenido en hidratos de carbono (%)	2-3	7-11	12	9-14	13
Vida media (días)	21	6	10	3	2
Concentración (mg/dL) sérica media	1200	215	160	3	0,005
Función biológica	Predomina en respuestas secundarias; atraviesa la placenta; activa complemento (excepto IgG_4); se une a receptores FcγRI/CD64, FcγRII/CD32, FcγRIII/CD16 y FcnR	Predomina en secreciones mucosas y participa en la defensa de superficies mucosas; se une a receptor de poli-Ig	Predomina en respuestas primarias; activa complemento; se une a receptor de poli-Ig	Desconocida; correceptor de células B maduras foliculares	Predomina en respuestas alérgicas e infestaciones parasitarias; se une a FcεRI

*La IgA secretora es un dímero de IgA_1 o IgA_2 unido al componente secretor, y su peso molecular es de 385 kDa.
FcnR: receptor Fc neonatal.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

IgE. Su concentración sérica es la más baja de las Ig. Puede permanecer durante mucho tiempo unida a los FcεRI presentes en basófilos y mastocitos, lo que constituye la base celular y molecular de las reacciones alérgicas. Esta última es la contrapartida negativa de su probable papel beneficioso frente a las infestaciones por helmintos, procesos en los que existen grandes incrementos de IgE sérica. Las IgE contra helmintos pueden desencadenar reacciones inflamatorias y contribuir a la expulsión de esos parásitos a través de su unión a FcεRI de las distintas células, como los eosinófilos.

Genes de las inmunoglobulinas. Organización y reordenamiento somático

Las Ig están codificadas en tres sitos o *loci* del genoma: cromosoma 14 (cadenas H), 2 (cadenas κ) y 22 (cadenas λ) (v. tabla 331-5). A diferencia de otros genes, los *loci* de las Ig están constituidos por diferentes segmentos génicos que codifican para la región V y otros que codifican la región C, que en la línea germinal (DNA embrionario o DNA de células no linfoides) están separados entre sí. La región V_L está codificada por múltiples segmentos génicos de tipo V *(variable)* y J *(joining),* todos ellos diferentes entre sí. La región V_H está codificada, además de por segmentos V y J, por un tercer tipo de segmentos denominado *D (diversity).* Para las cadenas H hay tantos segmentos C distintos como clases y subclases de cadenas H (fig. 331-6).

Para que pueda sintetizarse una cadena H o L, los segmentos génicos V(D)J de la línea germinal deben reordenarse y formar un único gen, que luego se transcribirá a RNA y se traducirá a proteína (v. fig. 331-6). Los distintos segmentos génicos de la línea germinal están flanqueados por *secuencias señalizadoras de recombinación* (RSS). Dichas secuencias RSS son reconocidas por los productos de los genes *RAG-1/RAG-2 (recombination-activating genes)* que guían la correcta recombinación de los segmentos génicos, mediante la llamada *actividad V(D)J recombinasa.*

Estos reordenamientos génicos ocurren durante el desarrollo de los linfocitos B en los sitios hematopoyéticos y siguen un orden jerárquico muy estricto que comienza por las cadenas H en el estadio pro-B: primero se reordenan un segmento D_H con otro J_H, y luego uno de los múltiples segmentos V_H con el D_HJ_H reordenado (v. fig. 331-6). Si el reordenamiento $V_HD_HJ_H$ no es productivo (incapaz de transcribirse correctamente) en el gen de uno de los dos cromosomas 14, se reordenan los segmentos génicos del otro cromosoma. Si este segundo reordenamiento tampoco es productivo, la célula morirá. En cuanto uno es productivo, se sintetizan cadenas μ y cesan los reordenamientos en las cadenas H, para iniciarse los de las cadenas κ con el mismo proceso de intentos sucesivos hasta que uno sea productivo, momento en que la célula expresa mIgMκ y cesa la maquinaria recombinatoria. Si fracasan todos los reordenamientos κ, se inicia el mismo proceso en el *locus* de las cadenas λ hasta que uno sea productivo; si ninguno resulta productivo, la célula aborta. Este sistema garantiza que, en cada linfocito B, cada cadena H y L expresada corresponda sólo a uno de los dos alelos (el materno o el paterno), fenómeno conocido como *exclusión alélica;* es una excepción en las células de vertebrados con organización cromosómica diploide, en las que se expresan los dos alelos de un gen activo. Así, se garantiza que una célula B (y su clon) exprese Ig una *única región* V_H y una *única región* V_L y, por tanto, una misma especificidad.

Durante mucho tiempo se había creído que, una vez que un linfocito B había adquirido y expresado un determinado reordenamiento, ya no podía cambiarse. Ahora se sabe que en los linfocitos B inmaduros en

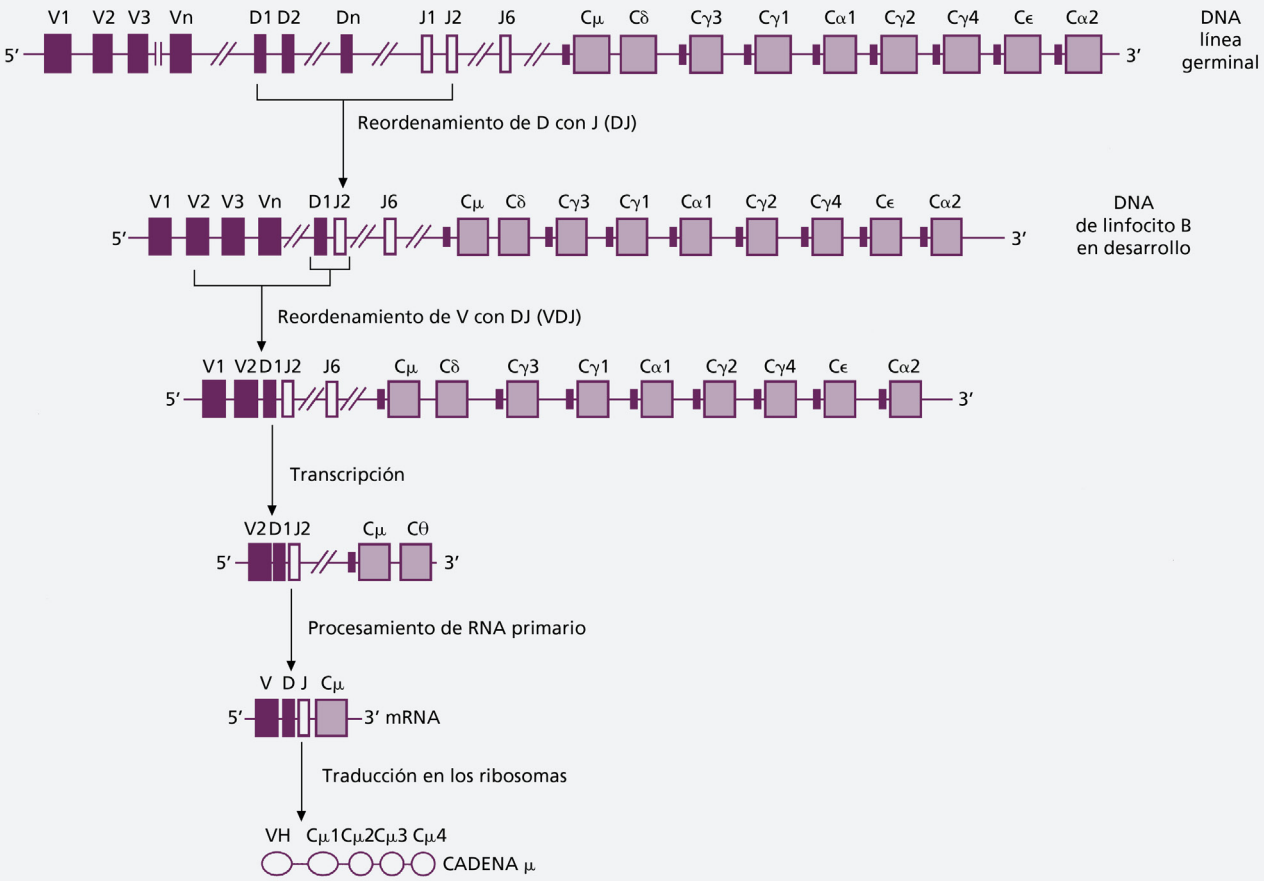


Figura 331-6 Esquema de la organización de los genes de las cadenas pesadas humanas presentes en el DNA de la línea germinal y su reordenamiento durante el desarrollo de los linfocitos B, con la subsiguiente transcripción a RNA y su procesamiento y posterior traducción a proteína con síntesis de cadenas μ. No se han indicado los seudogenes de la región C; se indican las regiones S (▬) delante de cada gen C.

SECCIÓN XX

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la médula ósea pueden ocurrir reordenamientos secundarios, principalmente de las cadenas L, que sustituyen al original o primario y, por tanto, cambian la especificidad de la mIgM *(edición del receptor).* Este mecanismo se induce, por ejemplo, cuando el linfocito B inmaduro reconoce un autoantígeno.

Inmunoglobulinas de membrana y secretadas

El hecho de que una misma Ig se pueda sintetizar en forma de membrana o secretada se debe a un mecanismo de *splicing* diferencial de los exones finales del segmento C de las cadenas H. Al final de dicho segmento hay dos pequeños exones (M1 y M2) que, cuando son incluidos o transcritos en el mRNA las cadenas H, poseen la prolongación adicional para anclarse en la membrana; en cambio, cuando son excluidos, las cadenas H son apropiadas para ser secretadas. Esto último es lo que ocurre cuando un linfocito B maduro se implica en una respuesta y madura hasta célula secretora de Ac, cuyo estadio terminal corresponde a la célula plasmática.

Como ya se ha mencionado anteriormente, los linfocitos B preinmunes coexpresan IgM e IgD de membrana. Ambas Ig tienen las mismas regiones V_H y V_L y el mismo tipo de cadenas L, por lo que reconocen el mismo Ag. Esta coexpresión de mIgM e IgD se debe a que el segmento Cδ se halla contiguo al Cμ sin estar separados por una región S *(switch),* por lo que al transcribirse los segmentos $V_HD_HJ_H$ reordenados lo hacen junto con los genes *Cμ* y *Cδ,* y luego, mediante un proceso de corte y empalme diferencial del RNA *(splicing),* se pueden producir dos tipos de mRNA distintos, ambos con la misma región V_H, pero con distinta región C (Cμ o Cδ) (v. fig. 331-6).

Diversidad del repertorio de especificidades de los anticuerpos

La diversidad de especificidades de los Ac surge (1) de las combinaciones *aleatorias* de los múltiples segmentos génicos V, D y J presentes en la línea germinal (v. tabla 331-5), así como (2) de las imprecisiones en la unión de esos segmentos génicos que se producen durante el proceso de reordenamiento. La imprecisa unión de tales segmentos génicos puede generar diversidad adicional por adición o deleción de nucleótidos en los sitios de unión (diversidad N en la unión): los nucleótidos añadidos generan secuencias sintetizadas sin molde por la desoxinucleotidiltransferasa terminal (TdT). A su vez (3) está la diversidad generada por combinación de las distintas cadenas H y L ensambladas.

La diversidad se incrementa todavía más por (4) el mecanismo de *hipermutación somática* que se produce en los linfocitos B, que proliferan en los centros germinales (centroblastos) en respuesta al Ag. Son cambios nucleotídicos puntuales que se producen en los dominios V de las Ig y que determinan cambios en la afinidad de los Ac. Los linfocitos B cuyas hipermutaciones somáticas aumentan la afinidad por el Ag sobreviven, mientras que los otros mueren. La citidín-desaminasa (AID, *activation-induced deaminase*) que se expresa sólo en los linfocitos B del centro germinal es esencial para que se produzca la hipermutación somática y para el cambio de isotipo de las Ig.

Todo ello puede generar el repertorio de especificidades de hasta 10^{11}.

El análisis del reordenamiento de los genes de las Ig (o del TCR) mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y secuenciación de DNA es de gran utilidad para filiar el linaje linfoide y la monoclonalidad de células linfoides neoplásicas, como ocurre en leucemias linfoblásticas agudas y ciertos linfomas. Es igualmente de gran utilidad clínica para evaluar la llamada *enfermedad residual* tras el tratamiento quimioterápico de dichos procesos (v. sección XIV, Hematología). Incluso como la región variable de la Ig producida por un clon B maligno puede considerarse un marcador tumoral único de dicho clon (idiotipo), se ha usado como vacuna idiotípica de DNA antitumoral en el paciente.

Otra aplicación derivada del estudio de las Ig es la generación de Ac monoclonales (AcMo) con una especificidad determinada (v. cap. 335, Pruebas inmunológicas de interés diagnóstico). Inicialmente los AcMo se han obtenido en ratón y, en menor medida, rata y hámster inmunizados, mientras que para obtener AcMo humanos *(fully human)* se ha recurrido a otras estrategias, como los ratones transgénicos en los que el *locus* de los genes de las Ig murinas ha sido reemplazado por el de las Ig humanas. Estos ratones, al ser inmunizados, producen anticuerpos humanos. Otro ejemplo de estrategia alternativa es la selección de fragmentos Fv expresados en la superficie de fagos de genotecas de genes V_H y V_L *(phage display).* Actualmente, las técnicas de ingeniería genética han hecho posibles avances, al igual que también posibilitan acciones como «humanizar» parcialmente AcMo murinos por ensamblaje de las regiones V murinas a las región C de una IgG humana *(anticuerpos quiméricos)* o introducir modificaciones menores, como injertar las regiones CDR del AcMo de ratón en un anticuerpo humano manteniendo su especificidad y afinidad *(anticuerpos humanizados).* Asimismo, se han generado otras formas de anticuerpos como los AcMo biespecíficos, de modo que, por ejemplo, un brazo del AcMo reconozca un Ag presente en una célula tumoral, y el otro, una molécula presente en los linfocitos, que en contacto con estos los active induciendo la muerte de las células tumorales. Además, la introducción de mutaciones en las regiones Fc permite modificar la vida media de los anticuerpos e incrementar sus actividades efectoras mejorando significativamente la eficacia terapéutica de los AcMo (v. Inmunoterapias y sus biomarcadores, en cap. 334).

Receptores de reconocimiento no específico de la inmunidad natural

Los receptores celulares y solubles del SI innato o inespecífico reconocen estructuras moleculares compartidas por diferentes tipos de patógenos (no específicas) y que están ausentes en el huésped. Estos receptores se conocen como receptores de reconocimiento de patrones (PRR, *pattern recognition receptors*) y su unión a sus respectivos ligandos microbianos desencadena la respuesta inicial del sistema inmunitario a los agentes infecciosos. A diferencia de los receptores específicos de antígeno (TCR y BCR), estos PRR no requieren el reordenamiento de sus genes (están codificados por genes dispuestos tal y como están en la línea germinal), son poco o nada polimórficos y no tienen una distribución clonal. La expresión de los PRR no está restringida a los leucocitos, y pueden expresarse por otros tipos celulares no hematopoyéticos como las células epiteliales o endoteliales. Entre los PRR destacan los receptores de tipo Toll o TLR *(Toll-like receptors)* por su importancia funcional y terapéutica. Otros PRR son los receptores de manosa y de tipo *scavenger* de los macrófagos, las lectinas tipo C de las DC, las pentraxinas y el amiloide del suero, las defensinas y otros péptidos antimicrobianos de los epitelios cutáneo-mucosos, por citar sólo algunos ejemplos. La función y la estructura de todos ellos se desarrollan con mayor detalle más adelante (v. Elementos del sistema inmunitario implicados en la salud y la enfermedad: órganos, células, moléculas; v. también Infecciones y respuesta inmunitaria, en cap. 332). Todos ellos reconocen estructuras que no son privativas de un patógeno concreto, sino que se hallan presentes de forma ubicua en muchos tipos distintos de ellos, para proporcionar un sistema general e inespecífico de defensa.

■ MOLÉCULAS ACCESORIAS

Moléculas coestimuladoras

El reconocimiento del Ag por el complejo TCR o BCR desencadena la primera señal de activación de los linfocitos. Sin embargo, esta primera señal de reconocimiento no es suficiente para que los linfocitos puedan comenzar a proliferar y diferenciarse en células efectoras o memoria, lo que hace necesaria la intervención de otras moléculas de la membrana denominadas *coestimuladoras.* Una característica de estas moléculas es que son dependientes de los receptores específicos para el Ag; su función es la amplificación de las señales proporcionadas por el TCR o BCR. La mayoría de las moléculas coestimuladoras son miembros de la superfamilia de las Ig (IgSF, *Ig superfamily*) o de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) y sus receptores. En la tabla 331-6 se presentan algunas de estas moléculas con indicación de su patrón de expresión tisular y sus ligandos o contrarreceptores. La interacción de moléculas coestimuladoras mejor estudiada en los linfocitos T es la de la molécula CD28 con sus ligandos CD80/*B7.1* y CD86/*B7.2* (fig. 331-7). CD28 se expresa de forma constitutiva en los linfocitos *preinmunes,* mientras que las moléculas CD80 y CD86 se expresan en la membrana de APC como DC y macrófagos tras su activación por patógenos vía PRR. En los linfocitos B, la molécula coestimuladora principal es CD40, que

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 331-6 Principales moléculas accesorias activadoras e inhibidoras pertenecientes a las superfamilias de las inmunoglobulinas (IgSF) y del receptor del TNF (TNFR)

MOLÉCULA ACCESORIA	FAMILIA GÉNICA	EXPRESIÓN	LIGANDO	FUNCIÓN
CD28	IgSF	Linfocito T	CD80/CD86	Activación de linfocitos T
CD152 (CLTLA4)	IgSF	Linfocito T activado	CD80/CD86	Inhibición de la activación de linfocitos T
CD275 (ICOS)	IgSF	Linfocito T activado	ICOSL (CD278)	Activación de linfocitos T y B
CD279 (PD1)	IgSF	Linfocito T activado	PD-L1, PD-L2	Inhibición de la activación de linfocitos T
CD40	TNFR	Linfocito B	CD154 (CD40L)	Activación de linfocitos B
CD357 (GITR)	TNFR	Linfocito T	GIRL	Inhibición de la activación de linfocitos T

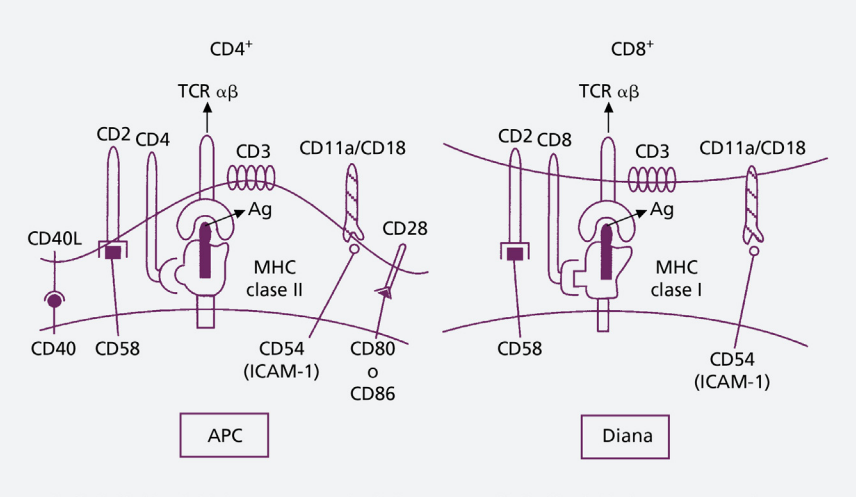


Figura 331-7 El TCRαβ de los linfocitos T CD4 reconoce fragmentos peptídicos del Ag unidos a moléculas del MHC de clase II en las APC, mientras que los linfocitos T CD8+ reconocen péptidos unidos a las moléculas MHC de clase I. En el proceso intervienen los correceptores (CD4 o CD8), moléculas accesorias (p. ej., CD28) y de adhesión (p. ej., CD2, LFA-1 o CD11a/CD18), que estabilizan el contacto intercelular y transmiten señales complementarias a la célula. APC: célula presentadora de antígeno.

interacciona con su ligando CD154 (CD40L) expresado en la membrana de los linfocitos Th una vez activados por el antígeno (v. fig. 331-7). Recientemente se han identificado diversos receptores que regulan de forma negativa la activación de los linfocitos (v. tabla 331-6). Así, los linfocitos T activados pueden expresar la molécula CD152 (CTLA4), que transmite señales inhibidoras de la proliferación a los linfocitos T al unirse a los mismos ligandos de CD28, las moléculas CD80 y CD86. La afinidad de CTLA4 por sus ligandos es 20 veces superior a la de CD28, lo que garantiza el control homeostático de la activación de las células T. Otra molécula coinhibidora de los linfocitos T es PD-1 (CD279). Recientemente, se están describiendo aplicaciones de gran éxito en inmunoterapia antitumoral con AcMo bloqueantes dirigidos contra estas dos moléculas. La función fisiológica de estas moléculas inhibidoras es garantizar que los linfocitos dejen de proliferar una vez resuelto el proceso infeccioso o nocivo. Por ello, deficiencias de estas moléculas reguladoras negativas causan síndromes linfoproliferativos y autoinmunidad.

Moléculas de adhesión

Las moléculas de adhesión son glucoproteínas de la membrana celular que permiten interacciones intercelulares (contactos célula a célula) o de células con proteínas de la matriz extracelular (v. tabla 331-6). Estas moléculas participan en la activación de los linfocitos T y estabilizan la interacción de estas células con las APC. Contribuyen a la formación de la «sinapsis inmunológica» (nombre que recibe la zona de interacción T-diana).

Estas moléculas también desempeñan un papel esencial en los procesos de recirculación de los linfocitos en el organismo, como la entrada de los linfocitos T preinmunes de la sangre a los ganglios linfáticos o de los linfocitos T efectores hacia los tejidos periféricos. Una de sus funciones más importantes es la de mediar en la migración de linfocitos, neutrófilos o monocitos hacia los focos infecciosos o inflamatorios. Para que los leucocitos puedan migrar del torrente sanguíneo hacia el lugar donde se encuentren los agentes patógenos es necesario que estos se adhieran a las células del endotelio vascular. Este proceso se produce en varias fases (fig. 331-8). En la primera fase, denominada *de rodamiento (rolling),* interviene una familia de moléculas denominadas *selectinas.* Estas moléculas poseen dominios de tipo lectina que se unen a moléculas altamente glucosiladas denominadas *mucinas.* Entre estas selectinas se encuentra la selectina L (CD62L), que se une a su ligando sialil-Lewis X (CD15s), un hidrato de carbono presente en las glicoproteínas CD34 y GlyCAM-1 expresadas en el endotelio. Otras selectinas participantes son la E-selectina (CD62E), que se expresa exclusivamente en células endoteliales y es indetectable en ausencia de inflamación, y la P-selectina (CD62P), que se expresa en células endoteliales y plaquetas. La siguiente fase se caracteriza por la adhesión firme *(attachment)* de los leucocitos a las células endoteliales. Esta interacción está mediada por integrinas, expresadas en la membrana de los leucocitos y por sus ligandos de la superfamilia de las Ig (ICAM y VCAM) presentes en las células endoteliales activadas. Las integrinas necesitan adquirir una configuración activa para poder unirse a sus ligandos. Las moléculas responsables de la activación de las integrinas son las quimiocinas u otras sustancias con actividad quimiotáctica que pueden ser secretadas por una gran variedad de células, incluidas las endoteliales. Por último se produce el proceso de transmigración o diapédesis, en que los leucocitos migran hacia el interior del tejido entre las células endoteliales. Este proceso puede ocurrir de forma transcelular o paracelular y se realiza a través de las uniones estrechas en un proceso que combina la interacción con integrinas, receptores de quimiocinas, proteasas y una permeabilidad vascular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

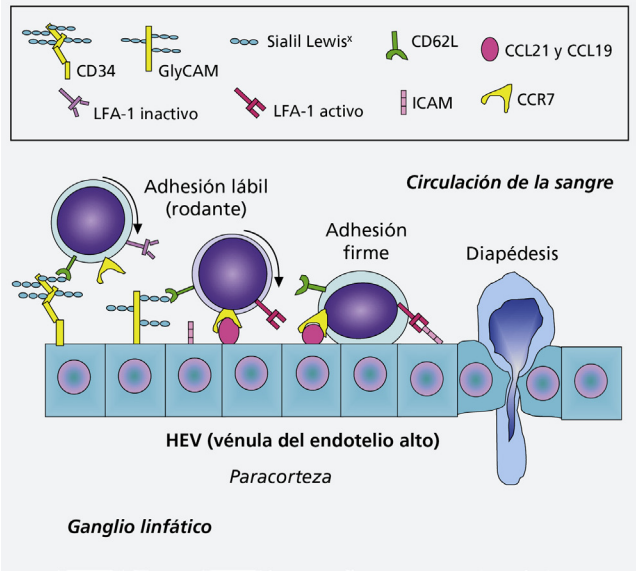


Figura 331-8 Esquema de las interacciones adhesivas que ocurren en las vénulas poscapilares del endotelio alto y que permiten la entrada de los linfocitos de la sangre hacia el interior de los ganglios linfáticos (v. más adelante Respuesta inmunitaria coordinada y sus mecanismos efectores).

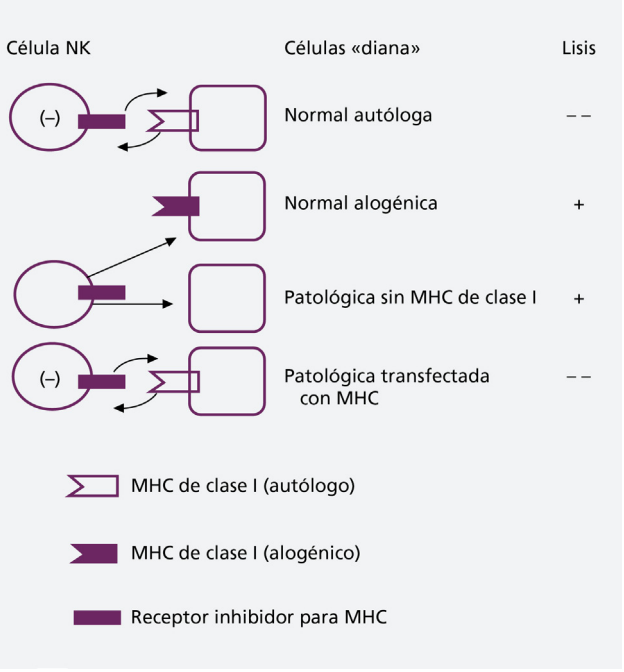


Figura 331-9 Regulación de la actividad de las células NK por receptores inhibidores específicos para moléculas del MHC de clase I.

Otros receptores leucocitarios

Aparte de las moléculas de membrana mencionadas hasta el momento, los leucocitos están dotados de una pléyade de receptores de superficie que los dotan de propiedades funcionales muy diversas y cuya enumeración excedería el propósito y los límites de esta obra. Entre dichos receptores se hallan los distintos FcR y receptores para componentes o fragmentos del sistema complemento. Dado que los FcR y los receptores de complemento se mencionan en otros capítulos de esta sección, a continuación se expondrán brevemente las características y singularidades de los receptores NK.

■ RECEPTORES NK

Las células NK son células citotóxicas cuya función principal es destruir células infectadas (por virus u otros patógenos intracelulares) y células tumorales, así como secretar citocinas. La actividad funcional de las células NK está regulada por diferentes receptores de membrana que se conocen genéricamente por receptores NK, al estar expresados en dicho tipo celular, a pesar de que no son específicos de este linaje y pueden encontrarse en otros tipos leucocitarios de origen mieloide. Estos receptores poseen la capacidad de activar o inhibir las funciones efectoras de las células NK y, según sus características estructurales, pueden clasificarse en varias familias. Así, se encuentran los receptores activadores NCR *(natural cytotoxic receptors)* o los miembros de las familias de receptores NKG2 *(natural killer group 2)* y KIR *(killer Ig-like receptor)* que incluyen receptores activadores e inhibidores. Dicha capacidad de activar o inhibir está determinada por la secuencia aminoacídica de las regiones citoplasmáticas de estos receptores y por su asociación o no con otras moléculas señalizadoras. Los ligandos de los receptores NK son MHC-I u otras moléculas que aparecen en la membrana de células sometidas a estrés celular (infección, transformación maligna). Cuando una célula NK interacciona con una célula normal (autóloga), las señales proporcionadas por los receptores inhibidores predominan sobre las suministradas por los activadores y la actividad citotóxica es inhibida. Sin embargo, las señales activadores predominarán cuando entran en contacto con células diana que tengan una expresión disminuida o nula de MHC-I, o bien que expresen moléculas inducidas por el estrés celular (MIC-A/B) (fig. 331-9).

Los *receptores NK activadores* tienen regiones citoplasmáticas cortas no transductoras de señales, pero que se asocian a otras moléculas de membrana que contienen motivos de tipo ITAM como los que se encuentran en las moléculas CD3 para transmitir señales activadoras al interior de la célula. Así, NKp46 se une a dímeros CD3ζ o CD94/NKG2C, NKG2D o KIR2DS se asocian a dímeros DAP-12 (fig. 331-10). Sus ligandos pueden ser moléculas MHC-I no clásicas, como HLA-E en el caso de CD94/NKG2C, o MICA y MICB, en el de NKG2D. En general, estos ligandos aparecen en la membrana de células sometidas a estrés, como células tumorales o infectadas por virus. Los receptores activadores de células NK más destacados son NKp46, NKp44, NKp30, CD94/NKG2C, NKG2D y KIR2D51.

Los *receptores NK inhibidores* poseen regiones citoplasmáticas más largas que contienen motivos inhibidores basados en tirosinas (ITIM) que, al fosforilarse tras la interacción del receptor con su ligando, se asocian tirosín-fosfatasas que transmiten señales inhibidoras a las células NK (v. fig. 331-10). Los ligandos de los receptores inhibidores son moléculas MHC-I clásicas como HLA-A, HLA-B o HLA-C (p. ej., KIR3DL2 reconoce HLA-A). Entre los receptores inhibidores más importantes se encuentran CD94/NKG2A, CD94/NKG2B, KIR3DL2, KIR3DL1 y KIR2DL1.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Engel P, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, Lozano F, Bosch X. Therapeutic targeting of B cells for rheumatic autoimmune diseases. Pharmacol Rev 2011;63:127-56.

LeBien TW, Tedder TF. B lymphocytes: how they develop and function. Blood 2008;112:1570-80.

ELEMENTOS DEL SISTEMA INMUNITARIO IMPLICADOS EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD: ÓRGANOS, CÉLULAS, MOLÉCULAS

■ RESPUESTA INMUNITARIA: MOLÉCULAS Y CÉLULAS EFECTORAS

Respuesta inmunitaria innata. Complemento. Citocinas

F. Lozano Soto

Respuesta inmunitaria innata

El sistema inmunitario (SI) innato es el encargado de dar respuesta «inmediata» a las múltiples agresiones (externas o internas) a que nuestro organismo se ve sometido cotidianamente. Para ello dispone

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

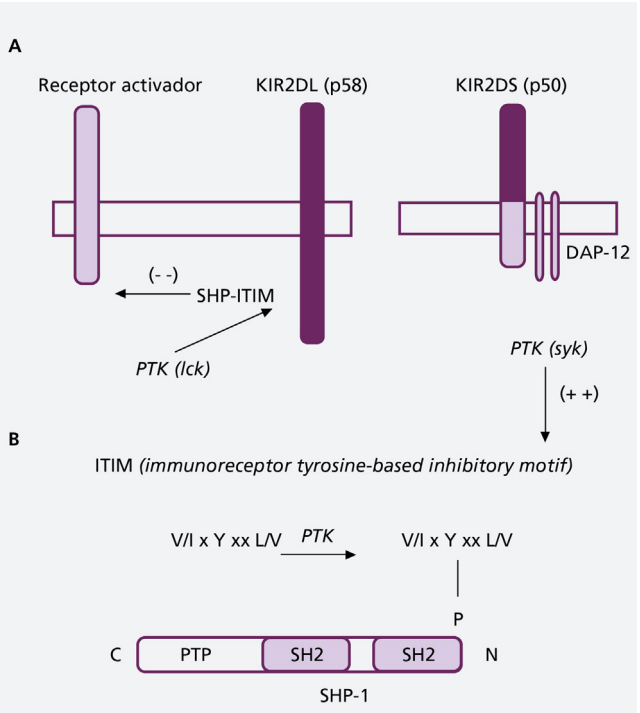


Figura 331-10 Transducción de señales por los receptores NK de la superfamilia de las Ig (KIR). **(A)** La interacción específica de un receptor inhibidor (KIR2DL) con su ligando (HLA) promueve la fosforilación en tirosina (Y) de los ITIM citoplasmáticos del receptor **(B)** y el ensamblaje con tirosín-fosfatasas (SHP) que reprimen la activación de la célula (citotoxicidad y secreción de citocinas). Las células NK pueden expresar receptores homólogos a los inhibidores (KIR2DS) que se asocian a DAP-12 y disparan la función de la célula a través de tirosín-cinasas (PTK).

de elementos fijos (barreras cutáneo-mucosas, receptores de membrana) o móviles (leucocitos mono y polimorfonucleares, moléculas solubles), expresados de forma constitutiva o rápidamente inducible, y que actúan coordinadamente para montar una respuesta capaz de neutralizar el agente patógeno y reparar los posibles daños causados por este (cuadro 331-1). Ante la presencia de una noxa, distintos receptores solubles (p. ej., colectinas, ficolinas, pentraxinas), asociados a membranas (p. ej., receptor de manosa, CD14, lectinas de tipo C asociadas a células dendríticas —DC, *dendritic cells*—, receptores de tipo Toll, etc.) o citoplasmáticos (p. ej., NOD/CARD, RIG-*like*) denominados de forma genérica *PRR (pattern-recognition receptors),* emiten señales de peligro o alarma (en forma de citocinas, quimiocinas, anafilatoxinas, sustancias vasoactivas, etc.) que permiten el aflujo rápido y masivo de distintos elementos celulares (neutrófilos, monocitos/macrófagos) y moleculares (complemento) para originar la respuesta inflamatoria local o sistémica. Dichos PRR son receptores no polimórficos, con distribución no clonotípica y pertenecientes a diferentes familias estructurales, que están especializados en el reconocimiento de partes muy conservadas (presentes en muchos tipos distintos de patógenos, pero no humanos) y vitales para la supervivencia del patógeno, los denominados *PAMP (pathogen-associated molecular pattern)* como el lipopolisacárido de bacterias gramnegativas, el ácido lipoteicoico y el peptidoglucano de bacterias grampositivas, los mananos y β-glucanos de hongos o los ácidos nucleicos (RNA, DNA) de virus. No obstante, estos mismos PRR también pueden reconocer estructuras endógenas liberadas durante el daño tisular que denominamos *DAMP (damage-associated molecular pattern)* como el ácido hialurónico, el HMGB-1, el ácido úrico, el heparansulfato, ATP, DNA, etc. Al tiempo que intenta eliminar o contener la noxa, la respuesta inmunitaria innata pone en marcha respuestas adaptativas o adquiridas altamente específicas contra dicha noxa (anticuerpos, linfocitos T citotóxicos) disponibles unos días más tarde. Serán ciertos elementos celulares (células presentadoras

Cuadro 331-1 Principales componentes del sistema inmunitario innato

RECEPTORES RECONOCEDORES DE PATRONES MOLECULARES (PRR)
Receptores de manosa, receptores de tipo *scavenger* (SR-AI/II, CD36), receptores con repeticiones ricas en leucina (TLR 1-11, CD14), pentraxinas (proteína C reactiva, proteína amiloide del suero), lectinas de tipo C (colectinas, DC-SIGN, Dectin-1), transferasas de lípidos (LBP), integrinas

PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS
α-defensinas, β-defensinas, catelicidinas, histatinas, granulisinas, lactoferricina

CÉLULAS
Epitelios cutáneo-mucosos, neutrófilos, basófilos y eosinófilos, mastocitos, macrófagos, DC, linfocitos NK y NK-T

COMPLEMENTO
Componentes de las vías clásica, alternativa y de las lectinas, proteínas reguladoras solubles y de membrana, anafilatoxinas

CITOCINAS
Proinflamatorias, antiinflamatorias, reguladoras de las respuestas adaptativas y de la hemopoyesis, y quimiotácticas

DC: células dendríticas.

de antígenos [APC]) del SI innato (DC maduras, macrófagos, etc.) los encargados de procesar y presentar partes concretas de la noxa para estimular apropiadamente los elementos celulares centrales de la inmunidad adaptativa, los linfocitos T.
A continuación se analizarán en detalle dos elementos centrales de dicho sistema: el complemento y las citocinas/quimiocinas.

Sistema complemento

Es un conjunto de proteínas plasmáticas que se activan unas a otras en cascada mediante digestión proteolítica (tabla 331-7) generando productos de degradación implicados en: a) opsonización y fagocitosis de microorganismos, restos apoptóticos e inmunocomplejos (IC); b) promoción de reacciones inflamatorias vía anafilatoxinas (AT); c) lisis de gérmenes y otras células, y d) regulación del desarrollo de linfocitos B y T y de las respuestas primarias y secundarias de Ac. La activación del complemento puede producirse indistintamente por tres vías: clásica, alternativa y de las lectinas (fig. 331-11), que convergen en una fase común o lítica, en la que se forma un complejo multimolecular capaz de insertarse en las membranas biológicas (MAC, *membrane attack complex*).

Activación del complemento

Vía clásica

Se inicia por la unión del complejo multimolecular C1 (compuesto por $C1q_6$, $C1r_2$ y $C1s_2$) a complejos Ag-Ac que contienen IgG o IgM, aunque también puede activarse en su ausencia, como ocurre en muchos tipos de bacterias, virus y células infectadas por ellos, a través de lípido A, lipopolisacáridos, compuestos polianiónicos (heparina, DNA), enzimas lisosómicas, proteína C reactiva, amiloide, etc. La unión de C1q al complejo activador da lugar a la forma activa de la proteasa C1r, que activa la proteasa C1s y esta a su vez hidroliza secuencialmente C4 y C2, para producir fragmentos grandes (sufijo b, C4b y C2b) y pequeños (sufijo a, C4a y C2a) que se liberan al medio. El fragmento C4b se une covalentemente con moléculas de su entorno, preferentemente el activador (Ac-Ag) y luego también a C2b generando la C3-convertasa de la vía clásica (C4b2b). Esta convertasa hidroliza numerosas moléculas de C3 (mediante la acción enzimática de C2b), liberando un fragmento pequeño, C3a, que es una potente AT, y C3b (grande), que presenta sitios de interacción para los factores B, H e I, así como para properdina, DAF/CD55, MCP/CD46 y CR1/CD35. Al igual que C4b, C3b, es capaz de unirse covalentemente (una peculiaridad del complemento que supone una interacción inhabitual, pero muy estable fundamental para la función de opsonización) a residuos –OH; así se unen a moléculas de su entorno como la propia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 331-7 Componentes del complemento

COMPONENTE	PESO MOLECULAR (kDa)	CONCENTRACIÓN (mg/L)	*LOCUS*	FUNCIÓN/TRASTORNO ASOCIADO AL DÉFICIT
VÍA CLÁSICA				
C1q	460	80	*C1QA, C1QB, C1QC,* 1p36.3-34.1	Infecciones piógenas, LES, GN. AR
C1r	83	50	*C1R,* 12p13	Infecciones piógenas, LES, GN. AR
C1s	83	50	*C1R,* 12p13	Infecciones piógenas, LES, GN. AR
C4	205	600	*C4A, C4B,* 6p21.3	Infecciones piógenas, LES, GN. AR
C2	102	20	*C2,* 6p21.3	Infecciones piógenas, algunos LES. AR
VÍA ALTERNATIVA				
Factor D	24	2	*CFD,*19q13.3	Infecciones por *Neisseria.* AR
Factor B	92	210	*CFB,* 6p21.3	
VÍA DE LAS LECTINAS				
Ficolina L/ficolin 2	35	1,3-14,7	*FCN2,* 9q34	Defensa antiviral y antibacteriana
Ficolina H/ficolin 3	34	6,1-60,3	*FCN3,* 1p35.3	
Ficolina M/ficolin 1	34	0,28- 0,05	*FCN1,* 9q34	
MBL (lectina fijadora de manosa)	576	1,23	*MBP,*10q11.2-q21	Infecciones recurrentes, común en niños. AD
MASP-1/3 (serín-proteasa asociada a MBL de tipo 1/3)	83	1,5-12	*MASP1,* 3q27-q28	Síndrome 3MC (síndrome de Carnevale, Mingarelli, Malpuech y Michels)
MASP-2 (serín-proteasa asociada a MBL de tipo 2)	76	0,3-0,7	*MASP2,* 1p36.3-p36.2	
COMÚN				
C3	185	1,300	*C3,* 19p13.3-13.2	Infecciones piógenas, GN, LES. AR
VÍA LÍTICA				
C5	190	70	*C5,* 9q34.1	Infecciones por *Neisseria,* LES (raro). AR
C6	115	64	*C6,* 5p13	Infecciones por *Neisseria.* AR
C7	115	56	*C7,* 5p13	Infecciones por *Neisseria.* AR
C8a	65		*C8A,* 1p32	
C8b	65	55	*C8B,* 1p32	Infecciones por *Neisseria.* AR
C8g	22		*C8G,* 9q34	
C9	71	59	*C9,* 5p13	Infecciones por *Neisseria.* AR
REGULADORES Y RECEPTORES				
Properdina	220	26	*PFC,* Xp11.4-11.23	Infecciones piógenas. RXL
C1-INH (inhibidor de C1)	110	200	*C1I,* 11q11-13.1	Previene la activación de C1. HAE. AD
C4BP (proteína de unión a C4)	500	250	*C4BPA,* 1q32 *C4BPB,* 1q32	Regula C3-convertasa vía clásica. AR
Factor H	150	480	*CFH,* 1q32	Regula C3-convertasa vía alternativa. AR DMAE
Factor I	88	35	*CFI,* 4q25	Inactiva proteolíticamente C3b y C4b. AR
Receptor de complemento de tipo 1 (CR1/CD35)	190-250	E, B, G, T, M	*CR1,* 1q32	Regula C3-convertasas vía clásica y alternativa Promueve la disolución y fagocitosis de IC. ¿LES? enfermedad de Alzheimer y depresión
Proteína cofactora de membrana (MCP/CD46)	45-70	E, B, G, T, M	*MCP,*1q32	Cofactor en la ruptura de C3b y C4b
Factor acelerador de la degradación (DAF/CD55)	70	E, B, G, T, M	*DAF,*1q32	GPI. Disocia C3/C5-convertasas. HPN
Receptor de complemento de tipo 2 (CR2/CD21)	145	B, T, FDC	*CR2,* 1q32	Activación de linfocitos B, une C3dg
CD59	18-20	Todas las células	*CD59,* 11p13	GPI. Inhibe formación del MAC. HPN
Vitronectina	75-80	35	*PROS,* 17q	Impide unión C5b-7 a las membranas
Clusterina	80	70	*CLI,* 8p21	Impide unión C5b-7 a las membranas

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 331-7 Componentes del complemento *(cont.)*

COMPONENTE	PESO MOLECULAR (kDa)	CONCENTRACIÓN (mg/L)	*LOCUS*	FUNCIÓN/TRASTORNO ASOCIADO AL DÉFICIT
Receptor de complemento de tipo 3 (CR3/ CD11bCD18)	165 (CD11b) 95 (CD18)	G, M, MØ	*CR3A,* 16p11.2 *ITGB2,* 21q22.3	Une iC3b. Participa en la extravasación de leucocitos. Síndrome LAD de tipo I. AR
Receptor de complemento de tipo 4 (CR4/ CD11cCD18)	130 (CD11c) 95 (CD18)	G, M, NK, MØ	*CR4A,* 16p11-p13 *ITGB2,* 21q22.3	Une iC3b. Marcador procesos linfoproliferativos. LAD de tipo I
Receptor de C3a (C3aR)	100	G, M, P, MØ	*C3AR1,*12p13.31	Implicado en quimiotaxis e inflamación
Receptor de C5a (C5aR)	45	G, M, A, E, H, MØ, P	*C5AR1,* 19	Implicado en quimiotaxis e inflamación
Receptor de C1q (C1qR)	65	B, T, M, P, D, MØ	*C1QR1,* 20p11	Media unión de IC, fagocitosis. Une C1q
Carboxipeptidasa N	310	35	*CNP1,* 10q24.2 *CNP80kD,* 8p22	Inactiva C3a, C4a y C5a

A: mastocitos; AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; B: linfocitos B; D: células endoteliales; DMAE: degeneración macular asociada a la edad; E: eritrocitos; FDC: células dendríticas foliculares; G: granulocitos; GN: glomerulonefritis; GPI: anclaje por glucofosfatidil inositol; H: hepatocitos; HAE: angioedema hereditario; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; HRF: factor de restricción homólogo; IC: inmunocomplejos; LAD: deficiencia de adhesión leucocitaria; LES: lupus eritematoso sistémico; M: monocitos; MAC: complejo de ataque a la membrana; MØ: macrófagos; NK: célula *natural killer;* P: plaquetas; RXL: recesivo ligado al cromosoma X; T: linfocitos T.

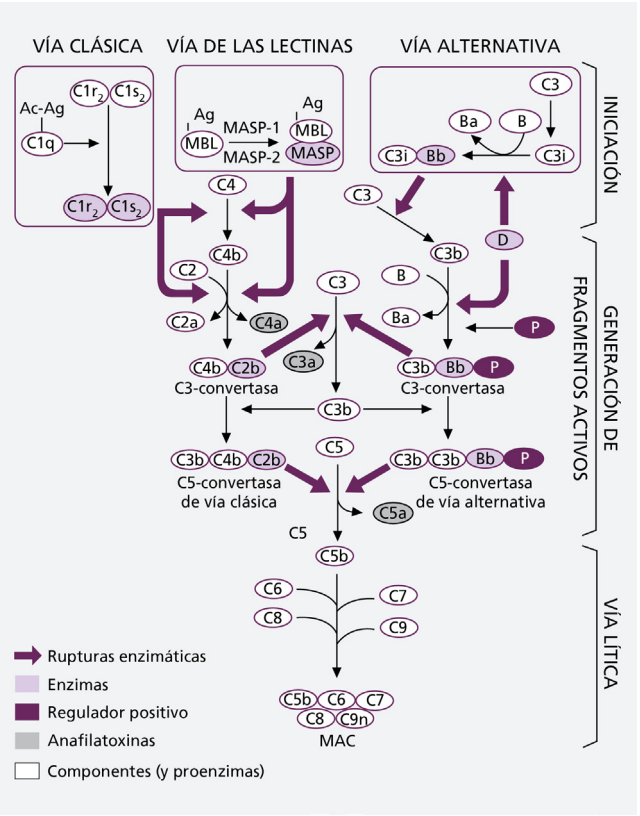


Figura 331-11 Esquema de las vías de activación del complemento. De cada componente, el fragmento de mayor masa molecular lleva el sufijo b (p. ej., C2b, C4b), mientras que el de menor masa molecular lleva el sufijo a (p. ej., C2a, C4a). Ac: anticuerpo; Ag: antígeno; MAC: complejo de ataque a la membrana; MASP: serín-proteasa asociada a MBL; MBL: lectina de unión de manosa; P: properdina.

C3-convertasa, dando lugar a la denominada *C5-convertasa de la vía clásica* (C4b2b3b). Este complejo hidroliza C5 y produce C5a, la AT más potente conocida, y C5b, que es el iniciador de la fase lítica común.

Vía alternativa

El inicio de esta vía se basa en características estructurales especiales de las moléculas nativas de C3: en un pequeño porcentaje hidrolizan espontáneamente su enlace tioéster, lo que genera moléculas C3i que se unen al factor B. Este último es escindido por el factor D a Bb y se produce en el plasma C3iBb, o C3-convertasa de iniciación de la vía alternativa, cuyo centro catalítico está en Bb. Esta C3-convertasa inicial hidroliza C3 a C3b, que se unirá de forma constante, aunque en muy baja extensión, a activadores de la vía alternativa. Una vez fijado, a C3b se une el factor B, que será nuevamente hidrolizado por el factor D a Bb, para formarse una C3-convertasa más estable (C3bBb) capaz de generar más moléculas de C3b. La properdina se une y estabiliza esta enzima y se genera C3bBbP, que posee una vida media mucho más larga. El resultado es una enorme amplificación de la activación y el depósito de moléculas C3b. Entre los activadores de la vía alternativa se incluyen bacterias grampositivas y gramnegativas, hongos, virus, células infectadas, algunas líneas celulares tumorales, tripanosomas, IC, polen y otros. Algunas de las moléculas C3b generadas por la C3-convertasa se unen al C3b de la propia enzima y forman dímeros covalentes C3b-C3b, que originan la C3/C5-convertasa de la vía alternativa, C3b-C3bBb, que actúa sobre C5 y produce C5a y C5b, como ocurría con la de la vía clásica.

Vía de las lectinas

Se inicia cuando MBL *(mannose-binding lectin)* o ficolinas (H, L o M), proteínas plasmáticas oligoméricas con dominios lectina para el reconocimiento de grupos repetidos de azúcares presentes en la superficie de microorganismos pero habitualmente ausentes (o no accesibles) en células eucariotas, se unen a estos (manosa, *N*-acetilglucosamina). Ficolinas o MBL activan entonces las proenzimas, MASP-1 o MASP-2 *(MBL-associated serine protease)* que hidrolizan a C4 y C2 e impulsan la formación sobre el activador de la C3-convertasa (C4b2b), convergiendo con la vía clásica. Ficolinas y MBL son estructuralmente similares a C1q, mientras que MASP-1 y MASP-2 lo son con C1r y C1s, respectivamente. El complejo MBL-MASP-1 o -MASP-2 es equivalente a C1qrs, por lo que la vía de las lectinas puede considerarse análoga a la vía clásica, aunque sea filogenéticamente más antigua.

Vía lítica o fase de formación del complejo de ataque a la membrana

Se trata de un proceso no enzimático (proteolítico) de ensamblaje de los componentes finales del complemento, comunes a las tres vías de activación. Comienza con la aparición de C5b, que actúa de aceptor de C6, para formar C5b6, al cual se incorpora C7. En este momento, el complejo C5b67 se vuelve anfifílico y se genera un sitio hidrófobo en C7 que le permite anclarse en las membranas biológicas. Allí hace de aceptor de C8 y forma el complejo C5b678, que es a su vez un aceptor de C9. Este último polimeriza sobre sí mismo formando un canal acuoso (C5b6789 o MAC) que atraviesa de lado a lado la bicapa lipídica y facilita fenómenos de lisis osmótica celular. Las células nucleadas son más resistentes al MAC (requieren múltiples lesiones para su lisis) y poseen mecanismos de eliminación activa de los MAC insertados. Por otro lado, dosis sublíticas de MAC estimulan

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

a las células, que responden con un conjunto de señales (síntesis de eicosanoides, liberación de citocinas, producción de metabolitos de oxígeno reactivo) característico de cada tipo celular.

Regulación

La activación del complemento conlleva el depósito de grandes cantidades de C3b que se unen indiscriminadamente a agentes patógenos y a componentes celulares propios. Para evitar que el complemento se consuma totalmente y, además, no dañe las propias células, la generación de C3b está regulada por diversos mecanismos que actúan a dos niveles: disociación de las C3-convertasas e inactivación proteolítica de C3b y C4b. Dicha regulación es llevada a cabo por proteínas plasmáticas y/o ancladas en las membranas celulares. Receptores de membrana como MCP/CD46, DAF/CD55 y CR1/CD35 se unen indistintamente a C3b o C4b acelerando la disociación de la C3-convertasa tanto de la vía alternativa (C3bBb) como clásica (C4b2a). Por su parte, proteínas plasmáticas como factor H y C4BP se unen sólo a C3b o C4b, respectivamente, inhibiendo sólo la C3-convertasa de la vía alternativa o clásica, también respectivamente. Factor H, MCP/CD46, DAF/CD55, CR1/CD35 y C4BP actúan como cofactores en la degradación proteolítica de C3b y C4b por la serín-proteasa factor I. Gracias a esta regulación, la generación de C3b se mantiene en un nivel muy bajo en condiciones normales y, cuando se activa el complemento, el depósito de C3b se limita a las superficies de los agentes patógenos o a las estructuras responsables de esa activación.

La activación de C1 se halla bajo el control del C1-inhibidor (C1-INH), que se une covalentemente con las formas activadas de C1r y C1s, para bloquear su centro activo y formar complejos C1-INH-C1r-C1s-C1INH que se disocian de C1q. El efecto de C1-INH es inicialmente superado por los activadores de la vía clásica y, en particular, por los complejos Ag-Ac, pero posteriormente C1-INH impide su activación prolongada. Las anafilatoxinas C3a, C4a y C5a se controlan rápidamente en sangre por las carboxipeptidasas N y R, que eliminan la arginina carboxiterminal de estos fragmentos, esencial para la actividad de C3a y C4a, pero no tanto de C5a. Por último, el ensamblaje del MAC se halla bajo el control de inhibidores solubles y de membrana. Entre los solubles están la vitronectina (proteína S) o la *clusterina,* que se unen a los complejos C5b67 e impiden su inserción en la membrana, con lo que evitan la lisis accidental de células próximas al lugar de activación. El principal inhibidor de membrana es CD59, que protege a la célula sobre la que se encuentra C5b67 al interferir en la inserción de C8 y de C9.

Funciones biológicas

Defensa frente a la infección (bacterias, virus y parásitos) y eliminación de células cancerosas

El complemento ataca a los agentes patógenos directamente o en combinación con los Ac. Aunque algunas bacterias se lisan directamente por el complemento, su opsonización y la ulterior fagocitosis es el principal mecanismo de acción frente a ellas. La sensibilidad a la lisis o a la fagocitosis mediada por complemento es un factor importante en la virulencia de los microorganismos. Mientras que las bacterias grampositivas no son habitualmente lisadas (peptidoglucano y polisacáridos capsulares las protegen), las gramnegativas poseen lipopolisacárido (LPS) o porinas que activan directamente a C1q y C3, facilitando el proceso de su eliminación. El complemento puede lisar directamente virus recubiertos de membrana (coronavirus, herpesvirus, alfavirus, etc.). Otros (poliomavirus, papovavirus) son neutralizados al ser recubiertos por C3b o C4b. En otros casos se eliminan por fagocitosis. Algunas proteínas o componentes virales unen C1q o MBL, e inician su activación. Se lisan también por complemento las células infectadas por virus, que expresan en su membrana proteínas vírales (influenza, paperas, paramixovirus, herpes).

Algunos microorganismos son capaces de evitar los efectos del complemento mediante diferentes estrategias (tabla 331-8), como son:

- *Inhibición de la activación o la unión de componentes activados.* LPS, ácido siálico *(N. meningitidis)* o algunas proteínas específicas (proteína M, *Campylobacter*) ejercen ese efecto protector. Igualmente, la presencia de cápsula polisacárida enmascara C3b e iC3b de sus receptores en los fagocitos.
- *Mimetismo molecular.* Ciertos agentes patógenos producen proteínas similares a las reguladoras del complemento, o con capacidad para unirse a ellas.
- *Resistencia a la lisis.* Se evita la formación del MAC, su inserción o su proximidad a la membrana.

Además, diversas bacterias, virus y parásitos utilizan sus propias proteínas (como la gp350 del EBV) o las del complemento que lleven unidas (C3b, C3dg) para infectar células, habitualmente a través de los receptores (CR1/CD35, CR2/CD21, CR3/CD11bCD18) o reguladores de membrana (MCP/CD46, DAF/CD55) del complemento. En otros casos, algunos virus poseen membranas con moléculas reguladoras (MCP/CD46, DAF/CD55, CD59) de las células que han infectado. Las células cancerosas experimentan cambios que originan la expresión de neoantígenos que activan el complemento y contribuyen al reconocimiento del tumor por el SI innato. Así la malignidad de dichas células puede estar relacionada con el desarrollo de mecanismos de resistencia al complemento; uno de los mejor conocidos es la sobreexpresión de proteínas reguladoras (de membrana o solubles) del complemento. La visión clásica de que el complemento protege del cáncer coexiste hoy día con la de un papel también favorecedor de la progresión tumoral mediante la generación de moléculas proinflamatorias, como C5a, en el microambiente canceroso.

Respuesta inflamatoria: anafilatoxinas (AT)

Las AT C3a y C5a (C4a es poco conocida) ejercen funciones proinflamatorias e inmunorreguladoras a través de su unión a receptores específicos, acoplados a proteínas G y presentes en diversos tipos celulares. Sus efectos pueden ser directos o a través de otros mediadores liberados de las células sobre las que actúan. C5a es más activa que C3a, pero la concentración de esta es mayor. Los efectos más característicos de las AT son contracción del músculo liso (bronquial, intestinal), vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular y reclutamiento de leucocitos. Si se producen en grandes cantidades inducen un colapso circulatorio o *shock* anafilactoide (similar al producido por IgE en las reacciones anafilácticas sistémicas). C5a ejerce una potente actividad quimiotáctica sobre monocitos, neutrófilos y eosinófilos, promoviendo su adhesión (incrementa la expresión de integrinas β_2, CR1/CD35 y CR3/CD11bCD18) y degranulación y activando la vía de la NADPH-oxidasa. C3a y C5a también atraen y activan a los mastocitos y basófilos (que liberan potentes mediadores vasoactivos como histamina y serotonina), movilizan ácido araquidónico (que se convierte en prostaglandinas y leucotrienos, particularmente LTB4) y liberan citocinas como IL-1β y TNF-α, que actúan a su vez sobre diversos tipos celulares. C5a activa directamente las células endoteliales (incrementa la expresión de selectina-P y la liberación de factor de von Willebrand) y los hepatocitos (estimula la síntesis de proteínas de fase aguda).

Eliminación de inmunocomplejos y células apoptóticas

El complemento no se limita a la inducción de actividades proinflamatorias o líticas, sino que también contribuye a la eliminación de células apoptóticas e inmunocomplejos (IC) sin provocar inflamación ni activación del SI. La formación de agregados Ag-Ac (IC) puede causar situaciones patológicas si, por alguna razón, llegan a precipitar *in situ* o a distancia (como a veces ocurre en riñón o pulmón). La incorporación a los IC, sobre todo de C3b, impide la formación de agregados grandes e insolubles por un mecanismo denominado *solubilización de los IC.* Algo similar ocurre durante la muerte celular programada (apoptosis), en la que se exponen multitud de Ag potencialmente peligrosos por proinflamatorios, cuya operatividad se encarga de evitar el complemento. De lo contrario resultarían procesos autoinmunitarios (como LES) o degenerativos asociados a situaciones inflamatorias crónicas. La vía clásica (C1q, C4, C2, C3) y, en menor medida, MBL, ficolinas y pentraxinas desempeñan un papel crítico en estos procesos, y así lo ilustra el hecho de que individuos con déficit de estos componentes muestren una capacidad defectuosa de los macrófagos para eliminar restos apoptóticos o IC.

Regulación de la respuesta inmunitaria humoral y celular

El complemento ejerce un papel determinante en la respuesta humoral frente a multitud de antígenos a través del fragmento de degradación de C3b denominado *C3dg* y su receptor específico CR2/CD21,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 331-8 Mecanismos utilizados por los microorganismos para evadir el complemento

ORGANISMO	PROTEÍNA	FUNCIÓN	HOMOLOGÍA
MIMETIZAN PROTEÍNAS CON ACTIVIDAD REGULADORA DEL COMPLEMENTO			
Virus vacuna	VCP (35 kDa)	Une C4b y C3b. Cofactor de factor I. Disocia C3-convertasa vía clásica	C4BP (4 SCR, soluble)
Herpes virus simple	gC1	Une C3b e iC3b. Disocia C3-convertasa vía alternativa. Inhibe formación C5-convertasa	CR1/CD35
Herpes virus saimiri	CCPH	¿?	C4BP, MCP, DAF (4 SCR)
T. cruzi	gp58/68	Une factor B. Inhibe formación C3-convertasa vía alternativa	CR1, DAF. Soluble y membrana
	gp87/93	Disocia las C3-convertasas clásica y alternativa	–
	gp160	Une C3b e inhibe formación de C3bBb	DAF (SCR, GPI)
P. falciparum	CS, TRAP	¿?	TBS. Properdina
C. albicans	130-160 K	Une iC3b. Media adhesión	CR3. Integrina
	60-70 K	Une C3d. Reconoce laminina y fibrinógeno	CR2/CD21
Virus de Epstein-Barr	No conocida	Cofactor de factor I en la ruptura de C3b, C4b. Disocia C3-convertasa vía alternativa	CR1/CD35
S. mansoni	94 K	¿?	CD59
UTILIZAN RECEPTORES DE COMPLEMENTO PARA INICIAR LA INFECCIÓN			
Virus de Epstein-Barr	gp340	Interacciona con CR2/CD21 para infectar células	Análogo a C3dg
Leishmania	gp63	Interacciona con CR3 para infectar macrófagos	
HIV	–	Aprovecha C3b depositado en su superficie para infectar linfocitos B vía CR2/CD21	
Mycobacterium	¿?	Forma una C3-convertasa en su superficie para recubrirse de C3b e infectar monocitos vía CR2/CD21	Proteína análoga a C4b que rescata C2b libre en plasma
P. falciparum	PfEMP1	Interacciona con CR1/CD35 sobre eritrocitos y endotelios	
Virus parotiditis	Hemaglutinina	Infecta células vía interacción con MCP/CD46	
SE RECUBREN DE REGULADORES DE COMPLEMENTO PARA PROTEGERSE			
S. pyogenes	Proteína M	Une factor H	
		Une C4BP	
		Une MCP sobre queratinocitos	
HIV		Se recubre de DAF, MCP, CD59 del huésped	
S. mansoni		Se recubren de DAF del huésped	

GPI: anclaje por glucofosfatidil inositol; SCR: *short consensus repeat;* TBS: trombospondina.

presente en los linfocitos B y en las células dendríticas foliculares (FDC, *follicular dendritic cells*). La unión covalente de C3dg al Ag deja a este marcado de forma que puede ser reconocido simultáneamente por el receptor de antígeno de los linfocitos B (BCR o sIg) y por CR2/CD21, correceptor de los linfocitos B junto con TAPA-1/CD81 y CD19, amplificando así la señal de activación por el Ag. De forma similar, los complejos Ag-Ac-C3dg (u otros fragmentos de C3, como C3b, C3bi) pueden ser reconocidos simultáneamente por receptores Fcγ y de C3 (CR1/CD35, CR2/CD21, CR3/CD11bCD18) de las FDC presentes en los centros germinales, reteniéndolos durante períodos prolongados de tiempo. La importancia de estos hechos para la respuesta de los linfocitos B (producción aumentada de Ac y maduración de la afinidad de los Ac) se detalla en los apartados Células del sistema inmunitario y Receptores de reconocimiento específico de antígenos de la inmunidad adaptativa de este mismo capítulo, al comentarlo en referencia al linfocito B y el BCR/Ig.

El complemento también desempeña un importante papel en la respuesta de los linfocitos T frente a agentes patógenos, en autoinmunidad y en alorreactividad. Experimentos en ratones han demostrado que, durante las interacciones entre linfocitos T y APC, ambos tipos celulares producen y secretan componentes de la vía alternativa del complemento y expresan receptores de C3a (C3aR) y C5a (C5aR). Las señales transmitidas por estos receptores (vía Akt) aumentan la proliferación T y su resistencia a la apoptosis, lo que explica la expansión mediada por el complemento de los linfocitos T efectores, incluidas las alogénicas. C3a y C5a inducen en las APC la liberación de citocinas innatas (IL-12, IL-23) y la expresión de moléculas coestimuladoras. El efecto del complemento sobre los linfocitos T alorreactivos modula la expresión fenotípica de la respuesta de rechazo del injerto en modelos animales. Así, los aloinjertos deficientes en DAF y en C3 muestran una supervivencia prolongada y estimulan muy poco a los linfocitos T.

Genética del complemento y asociación con enfermedad

La localización cromosómica de los genes que codifican componentes del complemento humano es conocida (v. tabla 331-7). Algunos se reúnen en agrupamientos o grupos de ligamiento como es el caso de C2, C4 y factor B localizados dentro del complejo mayor de histocompatibilidad (genes MHC de clase III) o de MCP, CR1, CR2, DAF, C4BP y factor H en el sistema regulador de la activación del complemento o RCA. En la especie humana se han descrito polimorfismos genéticos para todos los componentes del complemento estudiados. Normalmente, una población contiene una variante común, algunas variantes menos frecuentes y numerosas variantes raras, cuya frecuencia cambia a menudo de una raza (o población) a otra. En ocasiones, las variantes genéticas en los componentes del complemento, ya sean raras o frecuentes en la población, determinan diferencias funcionales importantes que se asocian con riesgo o protección de determinadas enfermedades, sobre todo de tipo infeccioso.

Se conoce la conexión del complemento con enfermedades a través del estudio de pacientes con déficit de proteínas del complemento. Sin embargo, el progreso en este campo ha sido espectacular en estos últimos años gracias al estudio de modelos animales y, sobre todo, al

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

desarrollo de estudios de asociación genética con marcadores en todo el genoma (GWAS). Numerosos trabajos han establecido recientemente que el síndrome hemolítico urémico atípico (SHU-a), la enfermedad por depósitos densos (EDD) y la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) se asocian con mutaciones o polimorfismos en los genes que codifican los componentes de las convertasas del C3 o sus reguladores. De hecho, estas entidades se consideran hoy en día afecciones típicas causadas por la desregulación del sistema del complemento. Además de estas enfermedades, diversas variantes en los genes del complemento se han asociado con enfermedad de Alzheimer, glaucoma, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, esquizofrenia, preeclampsia o fibrosis hepática, renal o pulmonar, entre otros procesos. En estas situaciones se considera que el complemento es la causa de la enfermedad. Sin embargo, el complemento está implicado en una lista mucho más amplia de patologías, que incluye artritis reumatoide, isquemia/reperfusión o rechazo de injertos, en los que contribuye a exacerbar el proceso inflamatorio y a perpetuar el daño tisular, por lo que ciertos déficits genéticos del complemento pueden ser protectores, como sucede con el déficit de MBL y su papel beneficioso en el ictus.

Inhibición terapéutica del complemento

La asociación del complemento con un número creciente de enfermedades y el conocimiento cada vez mayor de los mecanismos por los que el complemento causa enfermedades han impulsado el desarrollo y la aplicación de terapias basadas en su inhibición para prevenir o reducir el daño causado por su activación excesiva o descontrolada. La tabla 331-9 resume algunos de los compuestos aprobados actualmente para su uso terapéutico o que se encuentran en fase de ensayo clínico. Además de estos compuestos, otros inhibidores de muy diversa naturaleza son objeto de estudio: reguladores recombinantes, compuestos farmacológicos, compuestos naturales, péptidos y otras moléculas pequeñas y Ac frente a componentes o sus fragmentos.

Citocinas

Los términos *linfocinas, monocinas* e *interleucinas* (IL) son prácticamente sinónimos del genérico actual citocina, que se utiliza para designar glicoproteínas solubles de bajo peso molecular (habitualmente, menos de 10-15 kDa) liberadas por distintos tipos celulares (linfocitos, monocitos/macrófagos, células epiteliales, etc.) y que actúan como reguladores de la actividad funcional de otras células a bajísimas concentraciones (nanomolares o picomolares). En él se engloba también a las quimiocinas, que forman una gran familia de citocinas con actividad quimiotáctica o atrayente y que se exponen más adelante.

Muchas de las citocinas, por su carácter de verdaderos mensajeros moleculares de las células leucocitarias entre sí o con otras estirpes celulares (no leucocitarias), se han designado con las iniciales IL seguidas de un número (IL-1, IL-2, IL-3, etc.) que indica el orden temporal de su descubrimiento. La disponibilidad de las secuencias del genoma humano, así como de análisis informáticos de estructuras homólogas, añade periódicamente nuevas moléculas a la lista, que alcanza en la actualidad más de la treintena (sin contar las quimiocinas). Algunas IL conservan el nombre original acorde con la función biológica por la que se identificaron, como es el caso de los factores estimulantes de colonias (CSF), el factor de necrosis tumoral (TNF), el factor transformador del crecimiento (TGF) o los interferones (IFN).

Tabla 331-9 Inhibición terapéutica del complemento

NOMBRE DEL FÁRMACO (FABRICANTE)	DESCRIPCIÓN	MODO DE ACCIÓN	INDICACIÓN
Cinryze (ViroPharma)	C1-INH concentrado	Inhibe generación de bradicinina	HAE, uso profiláctico
Berinert (CSL Behring)	C1-INH concentrado	Inhibe generación de bradicinina	HAE, casos agudos
Rhucin (Pharming)	C1-INH recombinante	Inhibe generación de bradicinina	HAE, casos agudos
Eculizumab (Soliris, Alexion Pharmaceuticals)	Monoclonal anti-C5 humanizado	Bloquea activación C5	HPN y SHU típico y atípico (aprobado). Rechazo agudo injerto, Vasculitis, Glomerulonefritis, DMAE y Crioglobulinemia (ensayo clínico)
Mubodina (Adienne Pharma & Biotech)	Minianticuerpo recombinante humano anti-C5	Bloquea activación C5	SHUa, glomerulonefritis membranoproliferativa (aprobado)
Ergidina (Adienne Pharma & Biotech)	Minianticuerpo recombinante humano anti-C5	Bloquea activación C5	Daño por isquemia/reperfusión (aprobado)
LFG-316 (Novartis; MorphoSys)	Monoclonal anti-C5 totalmente humano	Bloquea activación C5	DMAE y uveítis (ensayo clínico)
Lampalizumab (Genentech)	Monoclonal antifactor D humanizado	Bloquea factor D	DMAE (ensayo clínico)
IFX-1 (CaCP-29), IFX-2 (InflaRx)	Monoclonal anti-C5a humanizado	Bloquea C5a	Sepsis severa, *shock* séptico (ensayo clínico)
TNT-009 (True North Therapeutics)	Monoclonal anti-C1s humanizado	Inhibe C1s	Crioglobulinemia, neurodegeneración, nefritis (preclínico)
Bikaciomab (NovelMed Therapeutics)	Monoclonal antifactor B humanizado	Bloquea factor B	DMAE (preclínico)
APT070 (Mirococept)	Fragmento soluble de CR1 con un anclaje lipopeptídico	Bloquea C3b	Isquemia/reperfusión, rechazo injerto (preclínico)
TNX-234 (Genentech)	Monoclonal antifactor D humanizado	Inhibe activación vía alternativa	DMAE
Compstatin/POT-4 (Potentia Pharmaceuticals)	Péptido cíclico (13 residuos)	Bloquea activación C3 por todas las vías	DMAE (ensayo clínico)
PMX-53 (Arana)	Hexapéptido cíclico	Inhibe unión C5a al receptor C5aR	Artritis reumatoide y psoriasis (ensayo clínico)
rhMBL (Enzon)	MBL humana recombinante	Recuperación vía de las lectinas	Déficit MBL (ensayo clínico)

C5aR: receptor C5a; DMAE: degeneración macular asociada a la edad; HAE: angioedema hereditario; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; SHU-a: síndrome hemolítico urémico atípico.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

La mayoría de las citocinas no se acumulan en el interior de las células, sino que una vez sintetizadas se secretan al medio extracelular. Algunas presentan formas, además de la soluble, que permanecen ancladas en la membrana celular o asociadas a la matriz extracelular, donde cumplen funciones esenciales, no sustituibles por las formas solubles. Los genes de las citocinas se encuentran distribuidos en varios cromosomas, si bien en ocasiones se agrupan en complejos génicos, como el que codifica para IL-3, IL-4, IL-5, la subunidad p40 de IL-12, IL-9, IL-13 y GM-CSF en el cromosoma 5 humano. Curiosamente, estas citocinas tienen efectos biológicos similares, por lo que es posible que deriven por duplicación de un gen ancestral común. El promotor de algunas citocinas puede contener secuencias *polimórficas* asociadas a una alta o baja producción de la molécula. La producción de citocinas está estrictamente regulada y su producción suele ser transitoria tras un estímulo, en parte debido a la presencia de regiones 3′ ricas en secuencias AU que confieren inestabilidad al mRNA. Algunos agentes patógenos pueden sintetizar moléculas homólogas a las citocinas, agonistas o antagonistas de la molécula original, para evadir los mecanismos efectores del SI (p. ej., la proteína viral homóloga a IL-10 o vIL-10, sintetizada por el virus de Epstein-Barr).

En estado de reposo, las células productoras de citocinas sintetizan cantidades nulas o insignificantes de ellas, lo que hace necesaria su activación para la producción de cantidades biológicamente funcionales. En general, los agentes infecciosos son potentes inductores de su secreción, aunque agentes tóxicos, alérgenos o auto-Ag también pueden hacerlo. Una vez liberadas, las citocinas pueden ejercer su efecto biológico sobre la propia célula productora *(efecto autocrino)* o en otras células vecinas *(efecto paracrino),* o bien pasar a la circulación y actuar sobre células distantes como verdaderas *hormonas (efecto endocrino).* Funcionalmente, las citocinas pueden ejercer múltiples efectos *(pleomorfismo)* sobre distintos tipos celulares *(pleotropismo)*, a la vez que diferentes citocinas pueden tener funciones muy similares o idénticas *(redundancia).* Para ello, las citocinas se unen a *receptores altamente específicos* expresados de manera constitutiva en muchos tipos celulares, cuya expresión se incrementa tras la activación celular. Las acciones de las citocinas están altamente reguladas, por lo que sus efectos están regulados positiva *(sinergismo)* o negativamente *(antagonismo)* por otras moléculas del sistema. En cualquier caso, las citocinas ejercen funciones múltiples y relevantes como son la regulación del ciclo celular y la diferenciación, la migración, la muerte y la transformación neoplásica celular, así como la embriogénesis y la organización tisular. La importancia clínica de las IL es notable, ya que muchos procesos patológicos tienen su causa o se acompañan de una desregulación de la red de citocinas. En consecuencia, han surgido nuevos y eficaces tratamientos basados en el uso de citocinas o de bloqueantes o miméticos de ellas o de sus receptores. A continuación se revisarán algunas de las citocinas más relevantes. Debido a su pleiotropía y redundancia resulta difícil establecer una clasificación funcional precisa y, para su mejor comprensión, se han agrupado en citocinas que regulan: los procesos inflamatorios, las respuestas inmunitarias específicas y la hemopoyesis.

Citocinas que regulan los procesos inflamatorios

La mayoría de las citocinas desempeñan un papel decisivo en las respuestas inflamatorias (ya sean innatas o adaptativas), al potenciarlas (proinflamatorias) o al inhibirlas (antiinflamatorias), según sea el balance neto entre los efectos de ambos tipos de citocinas (tabla 331-10).

Citocinas proinflamatorias

Las principales citocinas de este grupo son IL-1α, IL-1β, IL-6 y TNF-α (v. tabla 331-10). Los macrófagos activados constituyen la principal fuente productora, aunque también pueden producirlas linfocitos activados y otras células ajenas al sistema inmunitario, como células endoteliales y fibroblastos. La IL-1, producida por una gran variedad de células, se presenta en dos formas: IL-1α, asociada a la superficie celular, e IL-1β, secretada. Ambas se unen al mismo receptor y ejercen idénticas funciones biológicas. Junto a IL-6 y TNF-α, IL-1 es un importante inductor de proteínas de fase aguda (proteína C reactiva, sustancia amiloide sérica, α_1-glucoproteína ácida, fibrinógeno, haptoglobina, α_2-macroglobulina), así como de GM-CSF (un inductor, a su vez, del número de leucocitos polimorfonucleares y monocitos en sangre periférica), de la temperatura corporal (pirógeno endógeno) y del sueño y la anorexia asociadas típicamente con los procesos infecciosos.

El TNF-α y la IL-1 actúan sobre los endotelios y favorecen la coagulación y la permeabilidad vascular. TNF-α induce la expresión de moléculas de adhesión endotelial (ICAM-1, ICAM-2 y VCAM-1), a la vez que estimula la producción de la quimiocina IL-8, con lo que contribuye a la extravasación de linfocitos, neutrófilos y monocitos. Por estas y otras propiedades, TNF-α se considera el principal efector del *shock* séptico asociado a septicemias. Por otra parte, TNF-α tiene propiedades citotóxicas antitumorales (se descubrió por causar necrosis hemorrágica en un sarcoma murino), aunque su uso clínico a este respecto está limitado por sus importantes efectos secundarios. En cambio, agentes bloqueantes de la acción del TNF-α se emplean en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn. El TNF-β o linfotoxina (LT) se produce mayoritariamente por linfocitos T activados, se une al mismo receptor que TNF-α y ambos ejercen funciones biológicas similares (si bien TNF-β es menos potente), aunque reserva para sí un papel esencial en la organogénesis linfoide.

Otra citocina de este grupo es IL-17, que estimula la producción de IL-6, IL-8 y prostaglandina E_2 por células epiteliales, endoteliales y fibroblastos. Es producida por una subpoblación de linfocitos CD4 (Th17) originada a partir de Th0 por la acción combinada de IL-6 y TGF-β (aunque IL-23 es necesaria para su expansión y actividad funcional) y que es importante en el desarrollo de procesos autoinmunitarios (psoriasis, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, etc.), la defensa antiinfecciosa (bacteriana y fúngica) y el rechazo agudo de injertos. También se considera proinflamatoria la IL-16, secretada por linfocitos CD8 y otros tipos celulares en el lugar de la inflamación, y que actúa como un factor quimiotáctico para linfocitos, macrófagos, DC y eosinófilos, a través de su unión a CD4 en la membrana de estas células. IL-9 es también una citocina relativamente poco conocida de este grupo, cuya fuente principal es la subpoblación de linfocitos Th9 generados bajo la influencia combinada de TGF-β e IL-4, aunque también la secretan linfocitos Th17, Treg y mastocitos. Entre sus efectos biológicos está promover la proliferación de linfocitos T CD4, el desarrollo de Th17, la producción de IgE, el crecimiento y supervivencia de mastocitos, y la producción de IL-8, IL-13 y eotaxina. Por todo ello se le otorga un papel relevante en el desarrollo de procesos autoinmunitarios y alérgicos y en la defensa antiparasitaria, así como en la respuesta antitumoral.

Los interferones de tipo I (IFN-α e IFN-β) son citocinas estructuralmente distintas, pero que comparten un mismo receptor y un amplio espectro de actividad antiviral. Aunque producidos por varios tipos celulares en respuesta a infecciones virales, las concentraciones más elevadas de IFN-α se obtienen tras la estimulación de DC plasmocitoides a través de sus receptores TLR7 y 9. Además de su actividad antiviral, estas moléculas tienen propiedades antiproliferativas e inmunomoduladoras. Incrementan la actividad citotóxica de células NK y macrófagos y promueven la generación de DC maduras que potencian las respuestas Th1 (productoras de IFN-γ y Tc). Sus usos terapéuticos son las infecciones virales crónicas (hepatitis C) y algunos procesos tumorales (por su capacidad citostática o citotóxica). Tratamientos prolongados con IFN-α inducen la aparición de autoinmunidad y se han detectado valores altos de esta molécula, así como un patrón de expresión génica inducible por ella (IFN *signature*) en pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunitarias. El IFN-β es eficaz en el tratamiento de algunas formas de esclerosis múltiple.

Citocinas antiinflamatorias e inmunodepresoras

Entre otras importantes funciones, contrarrestan los efectos de citocinas proinflamatorias. Las principales son IL-4, IL-10 y TGF-β (v. tabla 331-10). IL-10, denominada originalmente *CSIF (cytokine synthesis inhibitory factor),* inhibe la secreción de numerosas citocinas secretadas por monocitos/macrófagos activados, como IL-1, IL-6, IL-8, la misma IL-10, IL-12 y TNF-α. Otra de sus funciones es la de diferenciar linfocitos CD4 a linfocitos reguladores Tr1, productores a su vez de IL-10. Una serie de citocinas estructuralmente relacionadas con ella forman la familia de la IL-10 (IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 e IL-26), si bien carecen de las propiedades inmunodepresoras de su cabeza de grupo. IL-19, IL-20 e IL-24 (que constituyen una subfamilia) son producidas por monocitos activados y queratinocitos, y su expresión se ha encontrado incrementada en enfermedades inmunológicas de la piel, como la dermatitis atópica y la psoriasis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 331-10 Citocinas que intervienen en la respuesta inflamatoria

CITOCINA	CÉLULA PRODUCTORA	PRINCIPALES FUNCIONES
CITOCINAS PROINFLAMATORIAS		
IL-1α, IL-1β	Monocitos, macrófagos, DC, NK, endoteliales, fibroblastos sinoviales, otras	Activación endotelial y protrombótica. Síntesis de proteínas de fase aguda (proteína C reactiva, amiloide sérica). Pirógeno endógeno (sueño, fiebre y anorexia). Cofactor en la estimulación de linfocitos
IL-6	Macrófagos, fibroblastos, endotelio, células estromales de médula ósea, células epiteliales, linfocitos T y B, otras células	Inducción de respuestas inflamatorias y síntesis de proteínas de fase aguda. Principal inductora de fibrinógeno. Regula la hematopoyesis. Induce diferenciación de linfocitos B y el crecimiento y la secreción de Ig por células plasmáticas. Inhibe diferenciación de Treg
TNF-α (factor de necrosis tumoral α)	Principalmente monocitos y macrófagos; también linfocitos T, B y NK, fibroblastos, mastocitos, otras	Induce *shock* endotóxico, caquexia, fiebre, sueño y síntesis de proteínas de fase aguda. Inducción de moléculas de adhesión en endotelios activados. Activa macrófagos y neutrófilos. Induce citotoxicidad vía apoptosis
Interferones de tipo I (IFN-α, IFN-β)	Leucocitos (IFN-α), fibroblastos (IFN-β)	Inducción de estado antiviral en todas las células. Inducción de MHC-clase I. Activación de macrófagos y NK contra virus y tumores
IL-16 (LCF, lymphocyte chemoattractant factor)	Linfocitos CD8, mastocitos, fibroblastos, células epiteliales	Secreción en el lugar de la inflamación. Quimiotaxis de células que expresan CD4 (eosinófilos, macrófagos y DC)
IL-17	Linfocitos Th17	Producción de citocinas (IL-6, G-CSF, GM-CSF, IL-1β, TGF-β, TNF-α), quimiocinas (IL-8, GRO-α, MCP-1) y PGE_2 por fibroblastos, células epiteliales y macrófagos. Implicada en procesos autoinmunitarios. Defensa frente a infecciones fúngicas y bacterianas
IL-9	Linfocitos Th9, pero también Th2, Th17 y Treg, mastocitos y NKT	Responsable de procesos autoinmunitarios y alérgicos. Defensa antiparasitaria. Efectos antitumorales
CITOCINAS ANTIINFLAMATORIAS E INMUNODEPRESORAS		
IL-4	Linfocitos Th2 y $NK1.1^+$, mastocitos, células estromales de médula ósea	Inhibe la producción de citocinas inflamatorias (IL-1, TNF-α) por macrófagos y antagoniza los efectos de IFN-γ sobre estos. Inhibe la diferenciación de Th1 y promueve la de Th2 y macrófagos M2. Favorece la producción de IgG_4 e IgE y el crecimiento de timocitos. Induce CD23 en linfocitos B, eosinófilos y basófilos
IL-13	Linfocitos Th2	Comparte muchas acciones con IL-4. Principal inductor de producción de IgE, secreción de moco, hiperreactividad bronquial y fibrosis en reacciones alérgicas
IL-10	Linfocitos Th2 y B reguladores (B10), monocitos, macrófagos, queratinocitos	Inhibe expresión de MHC-clase II e ICAM-1, secreción de citocinas proinflamatorias producción de NO y aniones superóxido y reacciones DTH. Incrementa IL-1ra. Activa funciones linfocitarias B
TGF-β (factor transformador del crecimiento β)	Plaquetas, linfocitos T y otros muchos tipos celulares	Inhibe el crecimiento de células endoteliales, epiteliales, linfocitos y otras células hematopoyéticas. Inhibe el efecto y/o producción de IFN-γ, TNF-α y β e IL-1, -2 y -3. Induce síntesis de proteínas de la matriz extracelular. Favorece el crecimiento de fibroblastos, osteoblastos y células musculares lisas
IL-1ra (antagonista del receptor de la IL-1)	Monocitos, macrófagos y otras células	Inhibidor competitivo de IL-1, antagoniza la actividad de las dos isoformas e inhibe su liberación. Inhibe la secreción de IL-2 y la expresión de su receptor

IL-4 inhibe la diferenciación de linfocitos Th1 y la síntesis de IL-6 e incrementa la síntesis del antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra), que también puede considerarse una citocina antiinflamatoria relacionada estructuralmente con IL-1α, a cuyo receptor se une para bloquear la acción de IL-1. Recientemente se ha aprobado el uso terapéutico de IL-1ra en artritis reumatoide refractaria a metotrexato. IL-13 tiene actividades biológicas muy parecidas a IL-4, aunque no idénticas, de gran relevancia en los procesos alérgicos.

TGF-β es un potente inhibidor del crecimiento de muchos tipos celulares (linfocitos T y B, endoteliales, epiteliales) y de numerosas funciones inmunitarias, así como de la producción de proteínas de fase aguda. Por el contrario, estimula el crecimiento de fibroblastos y osteoblastos y la síntesis de proteínas de la matriz extracelular, con lo que favorece la curación de heridas y la inducción de fenómenos fibróticos. TGF-β induce la generación de linfocitos reguladores de tipo Th3, cuya función supresora está mediada por la secreción de esta citocina.

Citocinas que regulan la inmunidad específica

Como consecuencia del estímulo antigénico, los linfocitos T preinmunes (*naïve* o vírgenes) se diferencian hacia los distintos tipos de linfocitos efectores (Tc, Th1, Th2 o Th17) o reguladores (Tr1, Th3). Ello dependerá en gran medida, además del tipo de Ag y de APC, del tipo de microambiente de citocinas que se haya generado (tabla 331-11).

Citocinas reguladoras de las funciones Th1

La IL-2 secretada por linfocitos T activados desempeña un papel central en las respuestas inmunitarias específicas ya que, aparte de ser el principal factor de crecimiento de linfocitos (T, B, NK), resulta clave en el desarrollo de linfocitos Treg y del fenómeno de muerte inducida por activación o AICD *(activation-induced cell death),* estimula la actividad citotóxica de linfocitos Tc CD8, NK y LAK, así como la secreción de citocinas (IFN-γ, IL-1, TNF-α y TNF-β). Por ello se ha empleado en el tratamiento de algunos procesos neoplásicos y virales crónicos, aunque su uso está limitado por su toxicidad a altas dosis. IL-15 ejerce funciones muy similares a las de IL-2, sobre todo en la regulación de las funciones citotóxicas de los linfocitos NK y CD8. Sin embargo, a diferencia de IL-2, se expresa en una gran variedad de células, principalmente monocitos y DC. También relacionada con IL-2 e IL-15 se encuentra IL-21 que, sintetizada por linfocitos T

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 331-11 Citocinas que regulan la respuesta inmunitaria específica

CITOCINA	CÉLULA PRODUCTORA	PRINCIPALES FUNCIONES
PREDOMINIO SOBRE LA INMUNIDAD CELULAR		
IL-2	Linfocitos T activados	Estimula proliferación y diferenciación de linfocitos T, B y NK. Necesaria para la generación de células Treg (FoxP3$^+$) y LAK, así como de AICD *(activation-induced cell death)*
IL-15	Muchos tipos celulares (monocitos, macrófagos, DC, queratinocitos, fibroblastos, etc.)	Activación y proliferación de NK y linfocitos Tc. Antiapoptótica. Supervivencia de linfocitos T memoria
IL-21	Linfocitos T CD4 activados (Th2, Th17 y Tfh) y NKT	Activación y proliferación de linfocitos NK, NKT, Th17, Tc, B y macrófagos en combinación con otras citocinas (IL-2, IL-15) o moléculas coestimuladoras
IL-12	Monocitos, macrófagos, DC, linfocitos B	Activación de linfocitos Tc y linfocitos NK. Inducción de producción de IFN-γ. Promueve diferenciación de Th1
IL-23	Macrófagos, DC	Promueve la diferenciación a Th17 y la inhibe a Treg
IL-27	Macrófagos, DC	Tiene funciones pro- (promueve respuestas Th1) y antiinflamatorias (induce la producción de IL-10 por linfocitos T e inhibe respuestas Th1, Th2 y Th17). Posee efectos antitumorales (vía Tc, NK, ADCC, antiangiogénesis, etc.)
IL-18	Células de Kupffer, DC, monocitos, plaquetas, glándula suprarrenal, queratinocitos y otros tipos celulares	Induce síntesis de IFN-γ por linfocitos T y NK. Crecimiento y diferenciación Th1 con IL-12 y Th2 con IL-4. Actividad citotóxica y proapoptótica. Factor angiogénico y proinflamatorio
IFN-γ (interferón γ)	Linfocitos T, linfocitos NK	Incrementa la expresión de MHC-clase I y II en varios tipos celulares. Activa macrófagos, endotelios y NK. Efecto antitumoral. Potencia el efecto antiviral inducido por IFN-α y β. Inhibe la diferenciación a Th2
PREDOMINIO SOBRE LA INMUNIDAD HUMORAL		
IL-4 (v. tabla 331-10)		
IL-13 (v. tabla 331-10)		
IL-5	Linfocitos Th2, mastocitos y eosinófilos	Diferenciación y activación de eosinófilos; crecimiento y diferenciación de linfocitos B murinos
IL-6 (v. tabla 331-10)		
IL-10 (v. tabla 331-10)		

CD4, estimula la proliferación de los precursores de las células NK y regula la fase final de la actividad NK. Otra citocina con capacidad de incrementar la actividad citotóxica de células NK y de inducir células LAK es IL-12, formada por dos subunidades proteicas (p35/IL-12A y p40/IL-12B), sintetizadas mayoritariamente por monocitos y APC. IL-12 es crítica en la diferenciación de linfocitos Th0 a Th1 con incremento de la producción de IFN-γ por linfocitos T y NK, a su vez inhibible por la acción de IL-4, TGF-β e IL-10. Dentro de la familia de IL-12 se incluyen IL-23 e IL-27. La principal función de IL-23 es la expansión y mantenimiento de Th17, mientras que IL-27 posee propiedades pro- y antiinflamatorias. Algunas de las funciones de IL-12 son también ejercidas a través de IL-18 que es producida por una gran variedad de células y que induce la producción de IFN-γ por linfocitos T y NK e incrementa la actividad citotóxica. IL-18 promueve junto con IL-12 la diferenciación Th1 y con IL-4 a Th2.

Otra molécula promotora de las respuestas Th1 (e inhibidora de las Th2) es IFN-γ. Entre sus múltiples funciones, además de la antiviral, está la de incrementar la expresión de MHC de clase I y II en varios tipos celulares (lo que facilita la función presentadora de antígenos) y de activar macrófagos para incrementar su capacidad tumoricida y antibacteriana. Aparte de los linfocitos T, las NK también producen IFN-γ, que aumenta su actividad citolítica. Las deficiencias de IFN-γ o de su receptor (al igual que las de IL-12 o IL-12R) hacen a los individuos especialmente predispuestos a las infecciones por bacterias intracelulares como las micobacterias.

Citocinas reguladoras de las funciones Th2

La presencia de IL-4 durante la presentación antigénica promueve la diferenciación de Th0 a Th2 e inhibe la generación de Th1. IL-4 es un ejemplo típico de citocina pleiotrópica, dado que ejerce numerosos efectos en diferentes tipos celulares. Además de las funciones inmunodepresoras comentadas anteriormente, IL-4 induce el crecimiento de timocitos posnatales y de linfocitos B maduros, así como un incremento de la expresión de CD23 y MHC-II y el cambio de isotipo a IgG_4 e IgE en linfocitos B. Estas funciones de IL-4 son ampliamente compartidas por IL-13, sintetizada mayoritariamente por linfocitos T activados. La eosinofilia que acompaña a los incrementos de IgE en infecciones parasitarias se debe a un aumento de la producción de IL-5 por linfocitos Th2.

IL-6, además de sus ya comentados efectos proinflamatorios, es otra citocina reguladora de la función de los linfocitos B, cuya diferenciación a células plasmáticas promueve (es el principal factor de crecimiento autocrino en el mieloma). De forma análoga, aparte de la capacidad inmunodepresora de IL-10, esta citocina también regula la inmunidad humoral por su indudable papel coadyuvante, junto con IL-4, en la promoción del crecimiento y la diferenciación de los linfocitos B y la proliferación de mastocitos. Una variante estructural y funcionalmente semejante a IL-10 es la proteína derivada del gen *BCRF-1* del virus de Epstein-Barr (vIL-10), que facilita la replicación viral al inhibir los mecanismos de defensa inmunológicos. En linfocitos B, IL-10 inhibe la apoptosis al incrementar la expresión de la proteína antiapoptótica bcl-2 y constituye un factor de crecimiento autocrino para las subpoblaciones B1 y Breg.

Citocinas que regulan la hemopoyesis

Existen un grupo de citocinas producidas por linfocitos y macrófagos, también por células estromales (fibroblastos) de la médula ósea que promueven la proliferación y diferenciación de células madre pluripotenciales, así como de progenitores mieloides o linfoides en situaciones de agresión biológica. Una relación resumida de ellas aparece en la tabla 331-12.

Receptores de citocinas

Las citocinas actúan a través de su unión a receptores específicos expresados en la membrana de diferentes tipos celulares, ya sea de forma constitutiva o inducida tras la activación celular, para dar lugar a diferentes efectos funcionales característicos de cada tipo celular. Aunque la estructura de estos receptores es diversa, se han agrupado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 331-12 Citocinas que regulan la hemopoyesis

CITOCINA	CÉLULA PRODUCTORA	PRINCIPALES FUNCIONES
SCF-1 (*stem cell factor 1* o *c-kit ligand*)	Células estromales de médula ósea, fibroblastos, células endoteliales	Supervivencia y autorrenovación de células madre pluripotenciales hematopoyéticas. Ligando del receptor *c-kit*
IL-3	Linfocitos T	Proliferación y diferenciación de células madre *(stem cells)* hematopoyéticas en progenitores mieloides y linfoides
IL-7	Células estromales de médula ósea y timo	Proliferación y diferenciación de linfocitos T y B inmaduros (pro-T/B y pre-T/B)
Factor estimulante de colonias granulocíticas y monocíticas (GM-CSF)	Linfocitos T, macrófagos, células endoteliales y fibroblastos	Activación de linfocitos Tc y linfocitos NK. Producción de IFN-γ. Diferenciación a Th1

en familias según regiones moleculares homólogas (fig. 331-12). En su mayoría pertenecen a la familia de receptores de citocinas, compuestos por al menos dos cadenas polipeptídicas: una (α) que se une de forma específica a la citocina pero no trasmite señales y otra (β o γ) común a varios receptores y cuya función es incrementar la afinidad por la citocina y/o translucir señales intracelulares por una misma vía y con efectos funcionales similares. Así, la cadena β_c es común a los receptores de IL-3, IL-5 y GM-CSF, mientras que gp130 lo es de los receptores de IL-6 e IL-11. Del mismo modo, la cadena IL-12Rβ_1 es común a los receptores de IL-12 e IL-23 y la cadena IL-10R2 lo es de los receptores de IL-10, IL-22 e IL-26. De especial interés es la cadena γ_c común que comparten los receptores de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21, citocinas relevantes en la maduración de precursores linfoides y como factores de crecimiento de linfocitos T, por lo que su déficit causa un cuadro de inmunodeficiencia combinada severa (SCID). Uno de los receptores mejor estudiados es el de IL-2, compuesto por las cadenas α (Tac o CD25), β y γ_c transmisora de señales. La heterodimerización de cadenas β y γ_c enlaza IL-2 con una afinidad intermedia; la activación linfocitaria induce la expresión de la cadena α (CD25), para formar un receptor trimérico de alta afinidad para la citocina.

Receptores solubles y antagonistas

En sangre y otros fluidos biológicos se pueden detectar formas solubles de los receptores de citocinas (IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, GM-CSF, G-CSF y TNF) que se originan por proteólisis o por procesamiento alternativo del mRNA. Dichas formas pueden servir como simples portadores, para facilitar la circulación de la citocina, o, al contrario, pueden neutralizar su función e impedir su unión a su receptor celular *(decoy receptors),* propiedad utilizada con fines terapéuticos. Así, etanercept es una proteína de fusión entre el receptor soluble del TNF-α y la porción Fc de IgG_1 humana, empleada en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoide y psoriásica, la espondilitis anquilosante y la sarcoidosis. El antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra) es el único antagonista de receptores producido de forma natural que, tras unirse al receptor de la IL-1, bloquea su acción. La forma recombinante (anakinra) se utiliza en inmunoterapia de la artritis reumatoide y otras enfermedades autoinflamatorias.

Enfermedades asociadas a defectos en los receptores de citocinas

Se han descrito diferentes entidades clínicas debidas a mutaciones en los genes de las citocinas o sus receptores de citocinas que originan inmunodeficiencias graves o cuadros autoinflamatorios (v. cap. 332, Respuesta inmune a la infección e inmunopatología. Inmunodeficiencias).

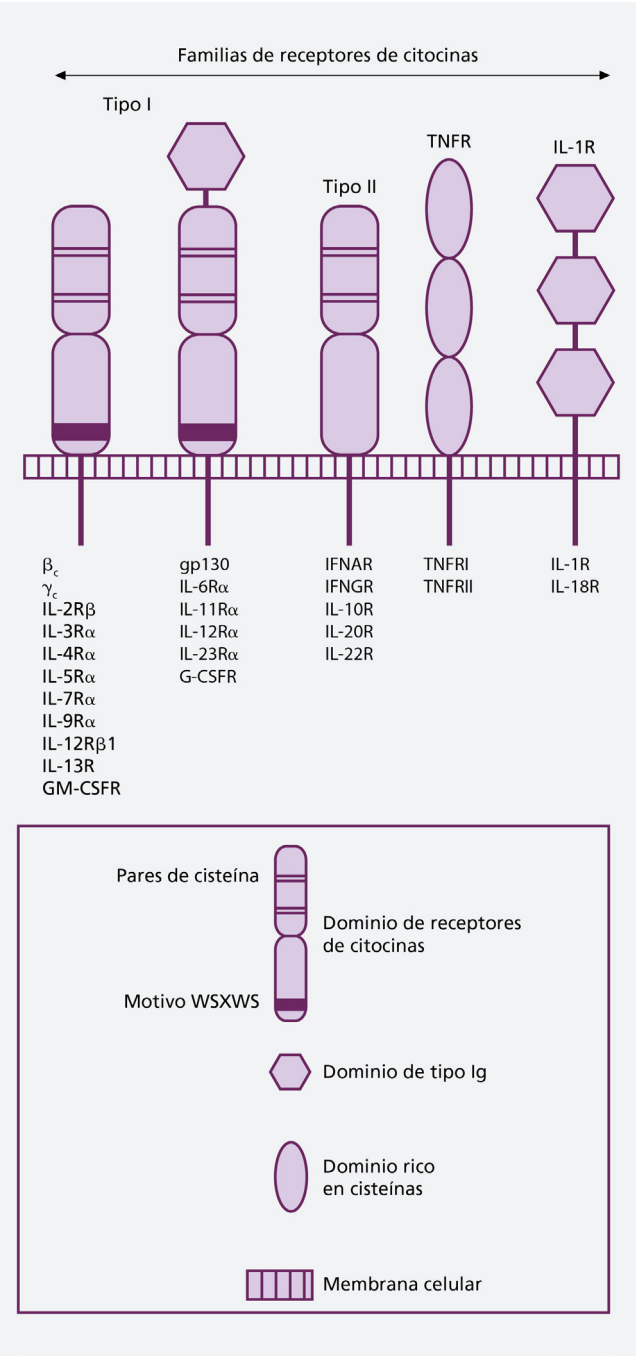


Figura 331-12 Estructura molecular de los receptores de las citocinas y su distribución en familias.

Quimiocinas

Concepto y estructura molecular

Se trata de una familia de unas 50 citocinas proinflamatorias, la mayoría inducibles tras activación celular y que son quimiotácticas para diferentes tipos celulares (de ahí su nombre). Tienen un bajo peso molecular relativo (8-10 kDa), un elevado grado de homología aminoacídica (20%-50%), así como estructura génica y una estructura terciaria similar. Todas ellas poseen varios residuos cisteína conservados, implicados en la formación de puentes disulfuro intracatenarios y que permiten agruparlas en cuatro subfamilias de acuerdo con la disposición de las dos cisteínas más aminoterminales: a) CC (o β-quimiocinas), que tienen esas dos cisteínas consecutivas y forman el grupo más numeroso (unas 30); b) CXC (o α-quimiocinas), que presentan las dos cisteínas separadas por un aminoácido cualquiera; c) XC (o γ-quimiocinas), con una sola cisteína en el extremo aminoterminal,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

y d) CX_3C (o δ-quimiocinas), con un único representante, que exhiben tres aminoácidos cualquiera entre esas dos cisteínas iniciales.

Algunas quimiocinas CXC presentan antes de la primera cisteína una secuencia de tres aminoácidos, glutámico-leucina-arginina (ELR), que permite subclasificarlas funcional/estructuralmente en ELR^+ (atrayentes de neutrófilos y proangiogénicas) y ELR^- (atrayentes de linfocitos y angiostáticas). La nomenclatura estandarizada hace que cada quimiocina se designe con las iniciales de la subfamilia a la que pertenecen, seguida de la letra L (ligando) y un número según su orden de descripción (tabla 331-13). Esta nomenclatura permite también la unificación de la nomenclatura para los genes, que de manera equivalente también se describen como *SCYA1* hasta *SCYA28* para los *loci* codificantes de las quimiocinas CC, *SCYB1-16* para las CXC, *SCYC1* para las XC y *SCYD1* para la CX_3C. Pequeñas diferencias moleculares en algunas quimiocinas (habitualmente asociadas a duplicaciones génicas) justifican que la nomenclatura añada a veces después del número otros códigos para identificarlas, como es el caso de CCL4, CCL4L1 y CCL4L2 (también para sus genes, que en el ejemplo presentado se llaman *SCYA4, SCYA4L1* y *SCYA4L2*). De todos modos, a pesar de la amplia aceptación de esta nueva nomenclatura, aún persisten muchos de los nombres tradicionales y no es infrecuente hallar artículos sobre *macrophage chemoattractant protein* o MCP-1 (CCL2), *macrophage inflammatory protein* o MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4), *regulated on activation, normal T cell expressed and secreted* o RANTES (CCL5),

Tabla 331-13 Quimiocinas y sus receptores, según nomenclatura internacional*

EXPRESIÓN	RECEPTOR	QUIMIOCINA	PRODUCCIÓN
Linfocitos T, monocitos, basófilos, DC	CCR2	CCL2 CCL8 CCL13	Células endoteliales, eosinófilos, fibroblastos, neutrófilos, macrófagos
Linfocitos T (Th2), timocitos, DC, células NK	CCR4	CCL17 CCL22	Timo, pulmón, intestino, ganglio, macrófagos
Eosinófilos, monocitos, linfocitos T (Th2)	CCR3	CCL11 CCL24 CCL26	Células epiteliales, endoteliales, monocitos
Monocitos, células NK, DC inmaduras, eosinófilos	CCR1	CCL7 CCL3 (L1) CCL5	Monocitos, fibroblastos, linfocitos T y B, DC, células endoteliales y epiteliales
Linfocitos T (Th1), DC, monocitos/macrófagos	CCR5	CCL4 (L1)	Linfocitos T y B, monocitos, DC, células NK
Linfocitos T memoria, células médula ósea, DC inmaduras	CCR6	CCL20	Expresión constitutiva: tejidos linfoides, hígado, monocitos, DC
Linfocitos B, T preinmunes, DC maduras	CCR7	CCL19 CCL21	Expresión constitutiva: tejidos linfoides
Linfocitos T, neutrófilos	CCR8	CCL1	Linfocito T activado, monocito
Macrófagos, timocitos, DC	CCR9	CCL25	Expresión tímica (DC y estromales)
Linfocitos T	CCR10	CCL27 CCL28	Queratinocitos, células epiteliales: mama, colon
Neutrófilos	CXCR1	CXCL6 CXCL8	Fibroblastos, linfocitos, monocitos
Neutrófilos, fibroblastos	CXCR2	CXCL1 CXCL2 CXCL3 CXCL5 CXCL7	Monocitos, fibroblastos, células endoteliales Monocitos Plaquetas
Linfocitos T activados (Th1), monocitos, células NK, eosinófilos	CXCR3	CXCL9 CXCL10	Monocitos, hepatocitos, células endoteliales
Células médula ósea CD34+, linfocitos T, B, monocitos	CXCR4	CXCL12	Expresión constitutiva amplia
Linfocitos B preinmunes y linfocitos T activados	CXCR5	CXCL13	Expresión constitutiva: tejidos linfoides
Linfocitos T, células NK	CXCR6	CXCL16	DC
Linfocitos T, células endoteliales	CXCR7	CXCL11	Neutrófilos, monocitos, macrófagos, astrocitos
Linfocitos T, células NK	XCR1	XCL1 XCL2	Linfocitos T CD8, mastocitos, células NK
Linfocitos T, monocitos y neutrófilos, células NK	CX_3CR1	CX_3CL1	Células endoteliales, monocitos, microglia

*Se indican las células que producen las quimiocinas y las células que responden a ellas mediante la expresión de los correspondientes receptores. Las *flechas* indican las principales interacciones quimiocina-receptor. Obsérvese el rasgo característico de que, en la mayoría de los casos, cada quimiocina utiliza varios receptores distintos y un mismo receptor se une a diferentes quimiocinas, un fenómeno que no ocurre con las otras múltiples citocinas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

eotaxina (CCL11), IL-8 (CXCL8), *stromal derived factor* o SDF-1 (CXCL12), linfotactina (XCL1) o fractalcina (CX_3CL1).
Los genes de las quimiocinas están agrupados principalmente en dos regiones: el brazo largo del cromosoma 17 (quimiocinas CC) y el del cromosoma 4 (quimiocinas CXC). Aunque existen otras localizaciones cromosómicas, este hecho apoya la hipótesis de que estas moléculas se han generado por duplicación génica durante la evolución.
Las quimiocinas ejercen su función a través de la unión a quimiorreceptores de membrana estructuralmente muy similares, también denominados *de tipo serpentina,* que atraviesan siete veces la membrana y están acoplados a proteínas G, activadas por nucleótidos de guanina (GTP). La nomenclatura oficial de estos receptores se basa en las iniciales de la subfamilia de quimiocinas a las que se unen seguidas de la letra R (receptor) y un número según su orden de descripción (v. tabla 331-13).
Aparte de estos receptores activadores, existen otros de un segundo tipo sin capacidad señalizadora pero con una importante función «limpiadora/trampa» *(scavenger/decoy receptors),* denominados *DARC, D6* y *CCX-CKR.*

Funciones y regulación de su expresión

Resulta bastante frecuente que una determinada quimiocina se pueda unir a distintos quimiorreceptores y que, a su vez, un mismo quimiorreceptor pueda ser activado por distintas quimiocinas. Estas amplias *promiscuidad* y *redundancia* moleculares van unidas al hecho de que una célula suele expresar varios quimiorreceptores y puede sintetizar simultáneamente varias quimiocinas. La integración celular de todas las posibles influencias moleculares recibidas es la que finalmente determina los efectos que producen las quimiocinas en cada microambiente determinado.
Desde el punto de vista funcional, se distinguen dos grandes categorías de quimiocinas: a) *homeostáticas* (p. ej., CXCL12, CXCL13 o CCL21), que se expresan constitutivamente y están implicadas en el tráfico leucocitario y la distribución estructurada de los diversos tipos celulares en los tejidos linfoides, y b) *inflamatorias* (p. ej., CXCL10 o CCL5), inducidas en respuesta a estímulos inflamatorios. Como en la mayoría de las clasificaciones, existen quimiocinas a caballo entre ambos grupos, con una expresión constitutiva incrementable en la inflamación (p. ej., CCL20/MIP-3A). Las funciones de las quimiocinas se extienden, no obstante, más allá de las meras acciones quimioatrayentes necesarias para la recirculación y la inflamación, lo que contribuye a la angiogénesis y la diferenciación celular y llega a modular muchas funciones celulares (síntesis de matriz extracelular, activación de basófilos, reconocimiento antigénico, etc.).
La funcionalidad de las quimiocinas a nivel tisular depende en gran medida de su capacidad de unión a glucosaminoglicanos de la matriz extracelular y de las superficies endoteliales. Dicha capacidad de unión a la matriz celular permite, por ejemplo, la estabilización del gradiente de concentración, lo que hace posible la localización de las quimiocinas en el lugar de su producción y la direccionalidad quimioatrayente.
Otro aspecto funcional relevante acerca de las quimiocinas es su capacidad de potenciar la función adhesiva de las integrinas y de polarizar la membrana leucocitaria. Así, se hace posible la adhesión firme de los leucocitos al endotelio, su posterior diapédesis y extravasación, o la formación de sinapsis inmunitarias estables necesarias tanto para la activación linfocitaria por APC como para la acción efectora de los linfocitos (p. ej., lisis de dianas celulares).
Un hecho relevante es también la expresión diferencial de los receptores de quimiocinas durante la polarización Th1-Th2. Así, los linfocitos Th1 expresan en su membrana CCR5 y CXCR3, mientras que los Th2 expresan CCR3, CCR4 y CCR8. De este hecho y de otros datos se desprende que las quimiocinas y sus receptores participan en la definición de la funcionalidad de los linfocitos T.

Relevancia clínica de las quimiocinas

De lo expuesto anteriormente se deduce fácilmente que la interacción quimiocina-receptor desempeña un papel importante en muchos procesos patológicos, desde el cáncer a la autoinmunidad, pasando por las infecciones y los fenómenos degenerativos tisulares. Así, procesos inflamatorios como asma, psoriasis, dermatitis atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino, nefritis, rechazo de trasplantes o aterosclerosis presentan desequilibrios en la expresión de quimiocinas y/o sus receptores que las convierten en potenciales dianas terapéuticas. Es razonable esperar que en un futuro no lejano se desarrollen bioterapias basadas en análogos funcionales o bloqueantes de las quimiocinas que permitan control de estas y otras enfermedades. Actualmente, el único fármaco aprobado para su uso clínico es Maraviroc (UK-427857; Pfizer), un pequeño inhibidor molecular de CCR5 en pacientes infectados por el HIV resistentes a los tratamientos convencionales.
Los polimorfismos genéticos de quimiocinas y sus receptores se han revelado como elementos claves para definir la evolución de un proceso morboso en cada individuo; la relación entre infección y quimiocinas es uno de los ámbitos principales de esta función, de manera que se encuentran virus (p. ej., citomegalovirus) y parásitos (p. ej., *Plasmodium vivax)* cuya fisiopatología se explica en gran medida por sus relaciones con las quimiocinas y sus receptores (expresión de análogos solubles, inhibidores y bloqueantes en distintas etapas de su ciclo vital).
La infección por el HIV es un claro ejemplo de la relevancia clínica adquirida por las quimiocinas. El descubrimiento de CCR5 y CXCR4 como correceptores esenciales del HIV ha permitido que se desarrollen estrategias de bloqueo de estas interacciones en la prevención y el tratamiento de la infección. Asimismo, la existencia de individuos homocigotos para la deleción CCR5Δ32, refractarios a la infección por el HIV, junto con el denominado *caso Berlín,* ha abierto la posibilidad de curación de individuos afectos de dicha infección mediante trasplante de progenitores hematopoyéticos o terapia génica de linfocitos T autólogos modificados.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Garin A. Proudfoot AEI. Chemokines as targets for therapy. Exp Cell Res 2011;317:602-12.

Iwasaki A, Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. Nat Immunol 2015;16:343-53.

Melis JP, Strumane K, Ruuls SR, Beurskens FJ, Schuurman J, Parren PW. Complement in therapy and disease: Regulating the complement system with antibody-based therapeutics. Mol Immunol 2015 Feb 17. pii: S0161-5890(15)00038-3. doi: 10.1016/j.molimm.2015.01.028.

Ricklin D, Lambris JD. Progress and trends in complement therapeutics. Adv Exp Med Biol 2013;734:1-22.

Roy I, Evans DB, Dwinell MB. Chemokines and chemokine receptors: update on utility and challenges for the clinician. Surgery 2014;155:961-73.

Schmitt N, Ueno H. Regulation of human helper T cell subset differentiation by cytokines. Curr Opin Immunol 2015;34:130-6.

Respuesta inmunitaria adaptativa

D. Jaraquemada Pérez de Guzmán

Por *respuesta inmunitaria* (RI) *adaptativa, adquirida* o *específica,* se entiende el conjunto de procesos que, tras el encuentro con un antígeno (Ag), conducen a la expansión de un escaso número de clones de linfocitos específicos de dicho Ag, así como las diversas funciones efectoras que dichos clones desarrollan, el efecto que ellos o sus productos ejercen sobre el Ag y las consecuencias clínico-biológicas sobre el huésped. Hay dos grandes tipos de RI adquirida: celular, mediada por linfocitos T con distintas actividades efectoras, y humoral, mediada por linfocitos B productores de anticuerpos (Ac) específicos del Ag. Se trata de una terminología útil pero algo obsoleta, generada a partir de observaciones que demostraron que la inmunidad se podía transferir de un animal a otro mediante el suero (humoral, Ac) o sólo con leucocitos (celular, linfocitos T).

Etapas y mecanismos

La RI adquirida posee características que la hacen diferente de la RI innata, aunque ambas están relacionadas. La adquirida está mediada por linfocitos T y B, las únicas células del organismo que expresan receptores clonales, diversos y específicos de componentes particulares (epítopos) de los Ag. Para el reconocimiento de los miles de epítopos diferentes presentes en los miles de agentes patógenos distintos, el sistema inmunitario (SI) cuenta con un repertorio amplísimo y variado de receptores específicos de Ag distribuidos de forma clonal en los linfocitos T y B (un receptor clonal, un clon T o B). Ahora bien, esta enorme diversidad de receptores se refleja en un repertorio inicial en

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

el cual habrá uno o pocos linfocitos con receptores específicos de cada posible epítopo, lo que hace la RI potencialmente ineficiente. Para ello, el SI ha desarrollado estrategias y mecanismos particulares de la RI adaptativa que siguen al reconocimiento del Ag, para convertirla en una respuesta de alta especificidad, alta eficiencia y capaz de generar memoria.

Activación de respuestas CD4

Cualquier RI adquirida eficiente, independientemente de la función efectora principal, requiere inicialmente la activación de linfocitos T CD4 por Ag peptídicos mostrados en su superficie por células presentadoras de antígenos (APC), en asociación con moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*). Para que dicha activación ocurra eficientemente se necesita antes una RI innata capaz de proporcionar suficientes señales para generar la primera etapa de la RI adquirida: la captación del Ag por las APC (en la mayoría de los casos, células dendríticas [DC]). Dentro de las APC el Ag sufrirá un procesamiento que generará péptidos unidos a MHC expresadas en la superficie de la APC, para formar el complejo péptido-MHC (pMHC), que será el ligando del receptor específico de Ag de los linfocitos T (TCR, *T-cell receptor*). La captación del Ag tiene lugar en el tejido de entrada del agente patógeno y, desde allí, las DC migrarán al ganglio linfático más próximo y entrarán a la zona T (paracortical), donde presentarán el Ag a los T CD4 preinmunes (*naïve* o vírgenes), que, a su vez, han entrado por vía sanguínea a dicha zona paracortical.

La segunda etapa de la RI adquirida, ya en el paracórtex ganglionar, será el reconocimiento del Ag (pMHC) por el TCR, para generar un complejo trimolecular (pMHC-TCR) entre las dos células (DC-T). Este reconocimiento controlado por MHC es consecuencia del proceso de selección positiva tímica. Este fenómeno, conocido como *restricción del reconocimiento T por el MHC,* se describió originalmente para moléculas MHC-I y la respuesta T CD8, en los experimentos de Zinkernagel y Doherty (1974) y, más tarde, para MHC-II y los T CD4. Aun así, para que ocurra un reconocimiento eficiente no basta la interacción específica entre TCR y pMHC, sino que se requieren interacciones entre otros pares ligando-receptor presentes en ambas células (APC-T). De este modo, la unión del correceptor CD4 a su ligando (una parte no polimórfica de MHC-II) facilitará y estabilizará el reconocimiento del Ag por el TCR. Igualmente, moléculas coestimuladoras y de adhesión interaccionarán con sus respectivos ligandos para facilitar la formación de un complejo supramolecular estructurado llamado *sinapsis inmunológica,* que permitirá acceder a la tercera etapa de la respuesta: la activación celular. En ella, el TCR pone en marcha varias vías de señalización intracelular que, finalmente, permiten la activación de factores de transcripción necesarios para la expresión de múltiples genes y la proliferación celular. Sin embargo, para que se produzca una activación completa no basta con esta primera señal dada por el TCR al reconocer el pMHC. Se necesita una segunda señal, mediada por moléculas coestimuladoras en la APC (fundamentalmente, CD80 y CD86) y sus ligandos en el linfocito T (sobre todo CD28, expresado constitutivamente en los linfocitos T preinmunes) (fig. 331-13). La interacción CD28-CD80 o CD86 genera segundas señales que, sumadas a las señales de activación del TCR, permitirán a las células expresar el gen de la cadena α del receptor de IL-2 y de la propia IL-2, una citocina cuya función en este contexto es estimular la siguiente y cuarta fase de la respuesta: la expansión clonal. La señalización vía CD28 también induce señales antiapoptóticas que favorecen la supervivencia de las células activadas. En ausencia de segunda señal, los linfocitos se activan de forma incompleta, para entrar en un estado llamado *de anergia* (o *inactivación funcional*), o incluso de muerte por apoptosis.

La expansión clonal es resultado de la proliferación masiva de los linfocitos tras su activación, para generar en unos días alrededor de 10^4 células por clon activado. Este es un proceso estrictamente regulado que inducirá la diferenciación de los linfocitos T activados a T-efectores capaces de realizar la última fase de la respuesta, cuyo objetivo será la eliminación del agente patógeno. Esta diferenciación requiere una tercera señal mediada fundamentalmente por citocinas producidas por las APC que inducirán, entre múltiples cambios fenotípicos, la expresión de factores de transcripción específicos de cada estirpe celular

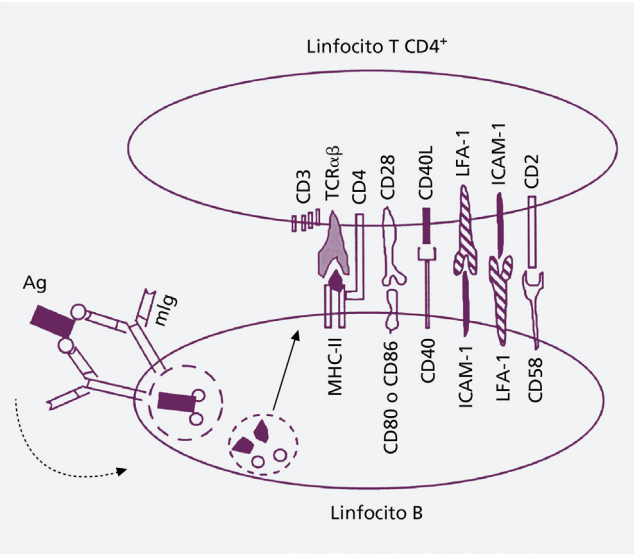


Figura 331-13 Principales interacciones moleculares por contacto en la cooperación entre linfocitos T CD4+ y linfocitos B para la respuesta de Ac frente a un Ag dependiente de linfocitos T. La base de esta cooperación reside en la capacidad de los linfocitos B activados para actuar como célula presentadora del Ag a los linfocitos T CD4+. El linfocito B ha captado el Ag a través de sus mIg y, después de procesarlo (degradarlo), presenta en su membrana fragmentos peptídicos del Ag unidos a las moléculas MHC de clase II, reconocidos por el receptor antigénico (TCRαβ) de los linfocitos T CD4+ que se habrán activado inicialmente contra el mismo péptido presentado por otra APC (p. ej., célula dendrítica). La forma de las moléculas es por conveniencia; se han dibujado con el interior en color aquellas que aparecen únicamente tras la activación o que incrementan mucho su expresión tras la activación. La integrina leucocitaria LFA-1 (CD11a/CD18) se ha dibujado rayada para denotar el incremento de «avidez» para sus ligandos que experimenta muy tempranamente tras la activación. El Ag T dependiente se ha representado por un hapteno-portador; los círculos blancos representan el hapteno, que es el epítopo reconocido por los linfocitos B, mientras que el portador se ha dibujado en color intenso y contiene los epítopos reconocidos por el linfocito T CD4+ cooperador (v. más adelante Respuesta inmunitaria coordinada y sus mecanismos efectores).

efectora y permitirán su diferenciación final. No obstante, en dicho proceso de diferenciación de T CD4 intervienen también citocinas producidas por otros tipos celulares (DC, macrófagos, linfocitos B, células NK, células NKT, mastocitos y otros leucocitos) que crearán el microambiente apropiado en cada caso. Como ya se ha dicho, en la RI innata se activarán receptores reconocedores de agentes patógenos (PRR), tras lo cual las células producirán patrones de citocinas que determinarán el tipo dominante de linfocitos efectores que se generarán en la RI adquirida. Los T-efectores que se generen (Th1, Th2, Th17) saldrán del ganglio a través de los vasos eferentes de la zona medular, pasarán de la circulación linfática a la sanguínea y migrarán a los tejidos periféricos, aunque algunos (Thf) permanecerán en el ganglio para migrar a los folículos linfoides y actuar de apoyo a los linfocitos B en la formación y desarrollo de los centros germinales. Asimismo, durante la expansión y diferenciación de efectoras, se generarán linfocitos reguladores inducidos (iTreg) que migrarán a los tejidos afectados y mantendrán controlado el proceso efector de los Th. En los tejidos los T-efectores realizarán su función *in situ,* para lo cual tendrán que reconocer de nuevo Ag, pero con menores requerimientos de coestimulación y adhesión que los de los linfocitos preinmunes.

Activación de respuestas CD8

Los linfocitos T CD8+ (o simplemente T CD8) preinmunes reconocen Ag presentados por MHC-I en DC, únicas APC capaces de activar una respuesta CD8 (v. fig. 331-7). Las etapas son las mismas que las que sufren los T CD4, salvo que las segundas señales son dependientes de la activación paralela de las DC por T CD4. De esta manera, los T CD8 sólo se activarán de manera eficiente si previamente ha existido

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

activación T CD4 frente al mismo Ag. Para su expansión y diferenciación necesitarán por tanto señales de las APC y de los T CD4.

Activación de linfocitos B

Al igual que los linfocitos T, los B se activan tras el reconocimiento de Ag, necesitan dos señales de activación, se expanden clonalmente y se diferencian a células efectoras (en este caso, células plasmáticas productoras de Ac). Igual que los T CD8, para organizar una respuesta de Ac eficiente, los linfocitos B requerirán la activación paralela de T CD4 por el mismo Ag, que les proporcionarán segundas y terceras señales (v. fig. 331-13). Los linfocitos T y B que colaboran han de ser específicos del mismo Ag, aunque no necesariamente reconocerán el mismo epítopo, ya que el linfocito B procesará toda la molécula internalizada a través de su receptor específico de Ag (BCR) de manera que los péptidos que reconocerá el linfocito T muy posiblemente serán distintos al epítopo que haya reconocido el BCR.

Mecanismos y fases de la respuesta

Captación, procesamiento y presentación del antígeno

Para que se genere una RI adquirida se tiene que producir la activación de linfocitos T CD4, que a su vez facilitarán la respuesta mediada por otros linfocitos. Para ello se requiere la intervención de APC profesionales, que necesitan las siguientes capacidades: a) captación de material del medio extracelular; b) degradación eficiente de proteínas y generación de péptidos adecuados para unirse al MHC; c) expresión de MHC-II, de moléculas coestimuladoras y de moléculas de adhesión, y d) producción de citocinas que sirvan de señales de diferenciación para los linfocitos activados. Los tres tipos celulares a los que se restringe la definición de APC profesionales (macrófagos, linfocitos B y DC) cumplen los anteriores requerimientos con intensidades diferentes. De las tres, las únicas células capaces de iniciar una RI a partir de la activación de células preinmunes son las DC.

Las DC de los tejidos periféricos detectan y captan material del medio exterior. En su estado «inmaduro», las DC tienen una alta capacidad endocítica y utilizan eficientemente una variedad de mecanismos de entrada de Ag, como fagocitosis, endocitosis mediada por receptor y macro y/o micropinocitosis (fig. 331-14). Durante este tiempo, las MHC-II (expresadas constitutivamente) están retenidas en los compartimentos endocíticos específicos (MIIC, *MHC class II compartment,* «compartimiento de MHC-II»). En respuesta a agentes patógenos u otras señales (p. ej., citocinas), las DC se activan y adquieren un fenotipo «maduro» que las capacita para generar y presentar péptidos en forma de complejos pMHC expresados en su superficie celular junto con moléculas coestimuladoras y de adhesión. Esto sucede a la vez que pierden capacidad endocítica y migran a los órganos linfoides secundarios donde pueden presentar péptidos antigénicos a linfocitos T preinmunes.

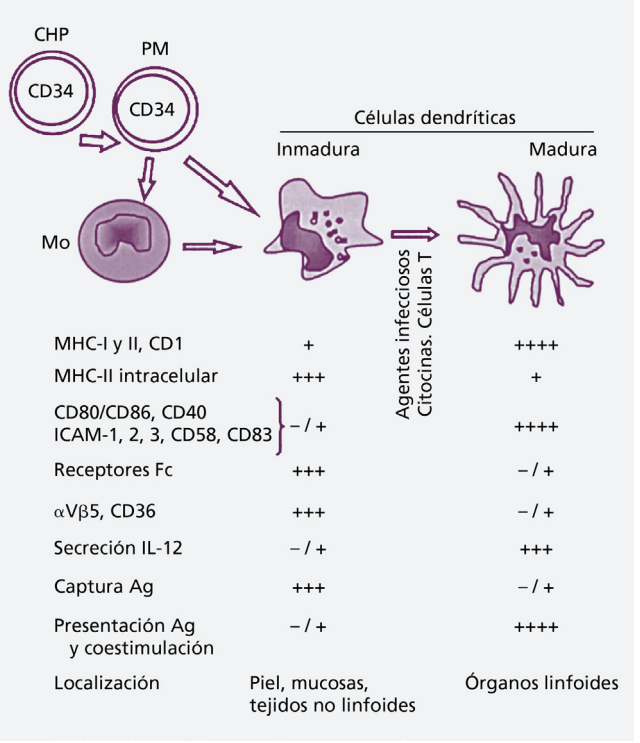


Figura 331-14 Esquema sobre las células dendríticas derivadas de la médula ósea (CHP), las más potentes células presentadoras del Ag a los linfocitos T, y sus características en relación con su estado de maduración. Se indica también su derivación desde las células hematopoyéticas por una vía madurativa propia desde el progenitor mieloide (PM) o a partir de monocito (Mo) (v. texto).

Procesamiento del antígeno

Es un proceso biológico que ocurre en las APC y que implica mecanismos de degradación proteica intracelular y de asociación de los péptidos generados a moléculas del MHC para su expresión en la superficie celular. Este proceso es imprescindible para la activación de linfocitos T, pero no de linfocitos B.

El citoplasma contiene dos compartimentos principales: el citosólico, comunicado con el núcleo a través de los poros nucleares, y el sistema vesicular, que engloba retículo endoplásmico (RE), aparato de Golgi, endosomas, lisosomas y otras vesículas intracelulares. Las proteínas citosólicas, los productos ribosómicos defectuosos (DRiP) y las proteínas nucleares se degradan en el citosol por un complejo multicatalítico llamado *proteasoma,* responsable fundamental de la generación de péptidos presentables por el MHC. Las proteínas localizadas en compartimentos vesiculares se degradarán mayoritariamente en vesículas endocíticas o lisosomas a bajo pH, ya sea por fusión de membranas, por entrada desde el exterior o por procesos de autofagia. Las proteasas involucradas en la generación de péptidos en la vía endocítica son sobre todo catepsinas (B, D, E, F, H, L y S, todas cisteín-proteasas o aspartil-proteasas) y algunas endopeptidasas. Los dos tipos principales de moléculas MHC (MHC-I y MHC-II) están especializadas en la presentación de Ag que se degradan en uno u otro de los dos compartimentos. Las MHC-II presentan Ag de microorganismos exógenos o intracelulares que se degradan en la vía endolisosomal (Ag exógenos) o de moléculas propias residentes en vesículas o en la membrana celular; las MHC-I presentan Ag endógenos, procedentes de proteínas que se degradan en el citosol, entre ellas proteínas sintetizadas por la propia célula (como una proteína vírica en la célula infectada o un Ag tumoral en una célula cancerosa). La presentación de estos Ag estará condicionada por el encuentro en el interior celular entre las vías biosintéticas de las moléculas MHC y las diferentes vías de procesamiento antigénico (fig. 331-15).

Presentación del antígeno

La presentación de Ag por MHC-II requiere procesamiento en las vesículas que conforman la vía endocítica para generar péptidos capaces de ser presentados a linfocitos T CD4; la presentación por MHC-I requiere procesamiento citosólico mediado por el proteasoma, que genera péptidos capaces de ser presentados a T CD8 citotóxicos.

Vía de clase I

Las cadenas pesadas (α) y ligeras (β_2-microglobulina, β_2m) de MHC-I se traslocan durante su síntesis al RE, donde se ensamblan y forman un heterodímero físicamente inestable, protegido de su degradación por diversas chaperonas. Así, la cadena α se asocia a calnexina, chaperona asociada a la membrana del RE, que la mantiene temporalmente plegada hasta que se une a β_2m, para formar un heterodímero α-β_2m inestable que luego se disocia de la calnexina y se asocia con las chaperonas calreticulina, Erp57 y tapasina, para interaccionar con el TAP *(transporter associated with antigen presentation)* de la membrana del RE, cuya función es el transporte de péptidos del citosol al interior del RE. Este complejo multiproteico se denomina *complejo de carga* y se mantiene estable hasta que un péptido que entre al RE se asocie al dímero α-β_2m. La tapasina ejerce además la función de selector de péptidos en función de la estabilidad que confieren a MHC-I. Finalmente la unión con el péptido forma un complejo p-α-β_2m, que se libera del resto de moléculas para ser transportado a la membrana plasmática por la vía de exocitosis constitutiva (v. fig. 331-15).

Los péptidos que se unen a MHC-I en el RE tienen 8-10 aa y proceden de proteínas degradadas en el citosol. En ausencia de infección serán

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

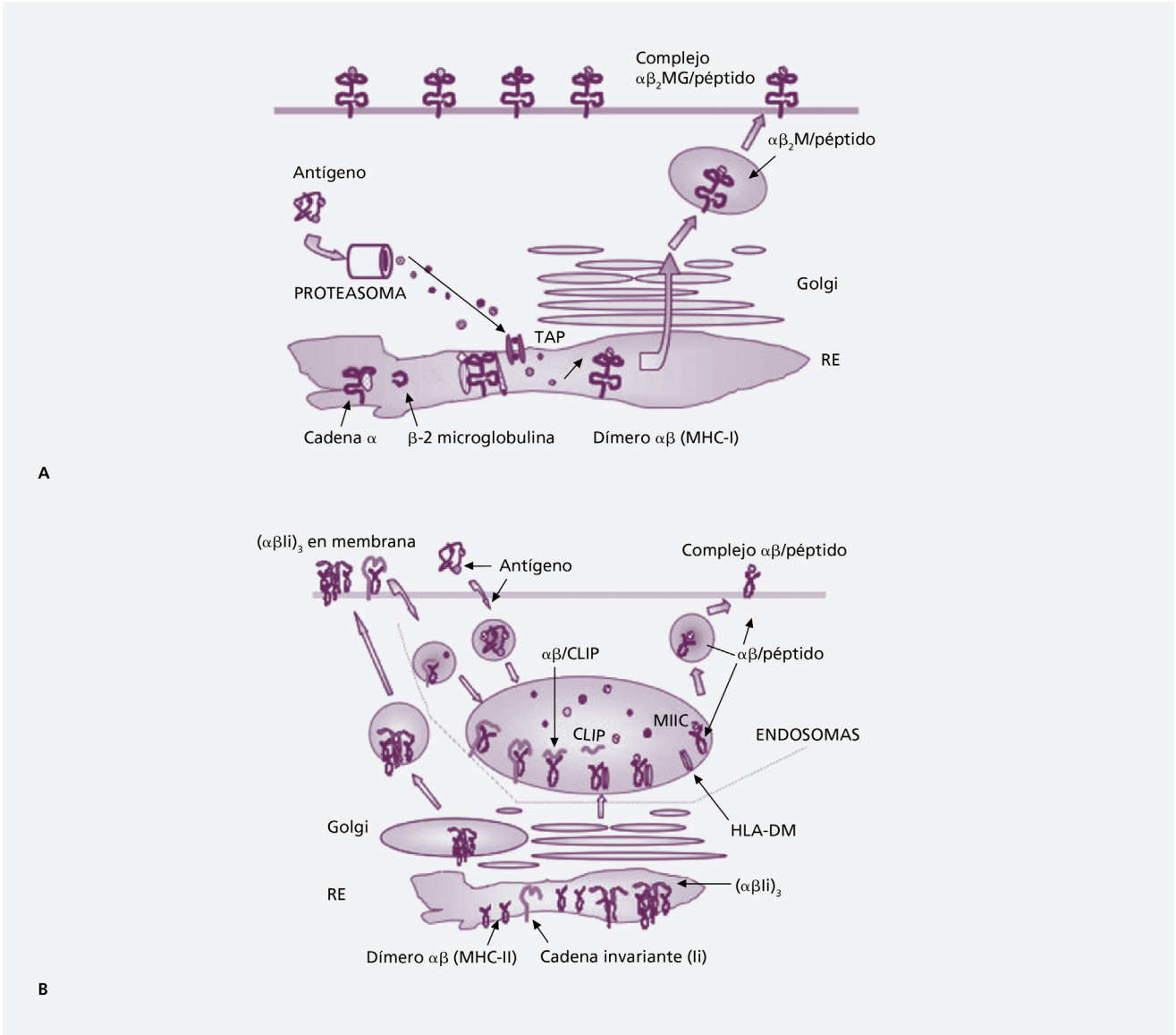


Figura 331-15 Las vías canónicas de procesamiento y presentación de antígeno por moléculas MHC-I **(A)** y MHC-II **(B)** a los linfocitos T. CLIP: *class II-associated invariant chain peptide* o péptido de la cadena invariante asociado a clase II; Ii: cadena invariante asociada a las moléculas MHC de clase II (CD74); MIIC: MHC *class II compartment* o compartimento de MHC de clase II; RE: retículo endoplásmico; TAP: transportador asociado a presentación de péptidos.

péptidos derivados de proteínas endógenas propias, mayoritariamente citosólicas y nucleares. Estos péptidos pasan a la luz del RE mediante el transporte activo (dependiente de ATP) llevado a cabo por TAP, heterodímero formado por TAP-1 y TAP-2. En ausencia de TAP se expresan bajos valores de MHC-I, lo que demuestra que la unión a péptidos es esencial para la expresión en superficie de MHC-I. Salvo excepciones, no se encuentran dímeros α-β_2m sin péptido en la superficie de la célula.

Vía de clase II

Las cadenas α y β de MHC-II se ensamblan en el RE con la ayuda de diversas chaperonas, entre ellas calnexina y BiP *(binding protein),* para formar un dímero $\alpha\beta$ inestable. Un tercer polipéptido, la cadena invariante (Ii), se une no covalentemente a dicho dímero para estabilizarlo (función chaperona) e impedir que MHC-II se una a péptidos que hayan entrado en el RE. Esta función la realiza mediante inserción de parte de su secuencia, el péptido CLIP *(class II-associated invariant chain peptide),* en la hendidura peptídica del dímero $\alpha\beta$. La cadena Ii trimeriza, formando un complejo estable de alto peso molecular $(\alpha\beta Ii)_3$. Este complejo nonamérico es transportado a la membrana plasmática por la vía secretoria constitutiva, y se internaliza rápidamente hacia los MIIC de la vía endocítica, entre los que destacan los llamados *cuerpos multivesiculares* (mvb) y *multilaminares* (mlb). Durante la internalización de $(\alpha\beta Ii)_3$ se produce la proteólisis secuencial de Ii, hasta que los dímeros quedan unidos únicamente al fragmento CLIP, que mantiene la estabilidad del dímero. En los MIIC, la asociación al complejo $\alpha\beta$-CLIP de una chaperona específica llamada *DM* induce un cambio conformacional que permite liberar CLIP y dejar la hendidura peptídica accesible a otros péptidos presentes en MIIC, hasta que encuentre uno que le confiera alta estabilidad, momento en el que se separará el complejo $\alpha\beta$-péptido de DM para su transporte a la superficie de la APC (v. fig. 331-15). De hecho, las células deficientes en DM expresan en su superficie MHC-II unidas mayoritariamente a CLIP. Una proporción variable de nonámeros $(\alpha\beta Ii)_3$ son transportados del Golgi a los compartimentos endocíticos sin pasar por la superficie, siguiendo después la misma trayectoria. Ambas vías existen en la mayoría de las células, pero sus proporciones varían en función del tipo celular.

Los péptidos que se unen a MHC-II son largos (12-20 aa) y proceden en su mayor parte de proteínas extracelulares o de membrana, que entran en la célula por endocitosis. En células en reposo, los ligandos naturales de MHC-II proceden de proteínas endógenas que entran en la vía endolisosomal o de proteínas del medio (p. ej., proteínas séricas).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Vías alternativas: presentación cruzada de antígeno

Una RI eficiente requiere la activación paralela de linfocitos T CD4 y CD8 específicos para un mismo Ag. Existen vías alternativas que facilitan que Ag exógenos se presenten asociados a MHC-I y otras que permiten que Ag sintetizados en el citosol se asocien a MHC-II. El conjunto de estas vías, particularmente eficientes en las DC, recibe el nombre de vías de presentación cruzada y permiten que la RI a Ag endógenos y exógenos involucre a linfocitos T CD4 y CD8.

Los Ag exógenos pueden acceder a la vía de MHC-I por varios mecanismos: a) vía vacuolar por la que MHC-I de la membrana son internalizadas y coinciden con Ag endocitados de degradación rápida, con lo que se produce un intercambio de péptidos en vesículas tempranas endocíticas; b) escape y posterior degradación en el citosol de material endocitado; c) «endocitosis» directa al RE, y d) proteólisis extracelular de proteínas de superficie que genera péptidos capaces de unirse a MHC-I vacías en la membrana de las APC. Aunque la presentación cruzada no es la vía canónica y no se produce en la mayoría de células, su papel es esencial en la inducción por DC de respuestas T CD8 a Ag tumorales, a virus que no infectan las DC (pero frente a los que las DC son las únicas que pueden inducir respuestas citotóxicas) o en autoinmunidad mediada por T CD8, como es el caso de la diabetes autoinmune.

La presentación por MHC-II de proteínas endógenas depende de que su degradación pase por la vía endocítica por mecanismos diversos: a) importación mediada por chaperonas del Ag desde el citosol a la vía endocítica; b) autofagia de componentes propios del citosol, y c) fagocitosis de material citosólico liberado al medio extracelular tras la muerte de células vecinas. La inducción de respuestas CD4 frente a virus que infecten DC, la presentación de péptidos citosólicos o nucleares propios en autoinmunidad o la generación de tolerancia en el timo de moléculas propias que se degraden en el citosol son procesos en los que este fenómeno adquiere relevancia. La autofagia, un proceso de respuesta a estrés celular, es constitutiva en las células epiteliales del timo.

Presentación de antígeno no proteico

Aunque estos Ag no son dominantes en la inducción de respuestas celulares, los lípidos y los hidratos de carbonos pueden ser reconocidos por linfocitos T y desempeñan un papel de vital importancia en la RI a algunas infecciones:

- *Lípidos.* Entre los linfocitos T hay subpoblaciones capaces de reconocer Ag lipídicos, propios o extraños, gracias a su presentación por una familia de glucoproteínas de tipo MHC-I de expresión restringida y no polimórficas, llamadas *CD1,* codificadas por una serie de genes *(CD1A-E)* situados fuera del MHC. Dichas poblaciones linfocitarias participan en RI relacionadas con enfermedades infecciosas pero también en neoplasias, autoinmunidad o alergia. Algunos lípidos necesitan de procesamiento intracelular, en el que tiene un papel importante CD1e; sin embargo, no se conocen los mecanismos, ni si es necesario el procesamiento de todos los Ag lipídicos. Entre los lípidos autólogos presentados por CD1 se encuentran fosfolípidos, glucolípidos, esfingolípidos o lipopéptidos. Entre los procedentes de microorganismos se incluyen fosfatidilinositol tetramanósido o ácido micólico de micobacterias, lipofosfoglicanos de *Leishmania* o α-galactosildiacilglicerol de *Borrelia.* Los linfocitos T que reconocen lípidos no son convencionales y en su mayoría pertenecen a un grupo de células genéricamente llamadas *NKT* (expresan algunos marcadores de células NK). Algunas células NKT expresan un TCR invariante (Vα24) y reconocen CD1d, mientras que otras expresan variedad de receptores. Aunque no muy bien definida su función, las células NKT parecen tener importancia en respuestas tempranas a las infecciones y también en la regulación de respuestas *in situ,* sobre todo en mucosas. No obstante, la presentación de Ag lipídicos a linfocitos T no está limitada a moléculas CD1, ya que otras moléculas MHC-no clásicas como MR-1 también parecen capaces de presentarlos (p. ej., α-manosilceramida a una población de linfocitos T con TCR semiinvariante que expresa Vα19).
- *Hidratos de carbono.* Son, junto con las proteínas, los componentes más inmunogénicos de los agentes patógenos. Hasta hace poco se consideraba que los hidratos de carbono sólo estimulaban el SI de forma T-independiente, para dar lugar a una respuesta humoral primaria con producción de IgM, poco cambio a IgG y ausencia de memoria inmunológica. La glucosilación puede modificar la antigenicidad de proteínas y, de hecho, en estudios vacunales con oligosacáridos unidos a proteínas *(carrier)* tales como el toxoide tetánico se han inducido respuestas IgG específicas de hidrato de carbono con memoria inmunológica suficiente y activación de linfocitos T. Recientemente se ha demostrado que la activación de linfocitos T anticarbohidrato es necesaria para que se produzca una RI eficiente, en un modelo de abscesos intraabdominales que incluye polisacáridos de las cápsulas de algunas bacterias, capaces de ser procesados generando hidratos de carbono de bajo peso molecular presentados a linfocitos T por la vía endocítica. Estos hidratos de carbono se unen a MHC-II en el interior de las APC antes de su presentación a los linfocitos T CD4.

Otros antígenos y otras poblaciones T no convencionales

Existen otras poblaciones de linfocitos T no convencionales que presentan un comportamiento no canónico en lo que se refiere al reconocimiento de sus ligandos, como los linfocitos Tγδ. Las más estudiadas, que utilizan receptores Vγ9δ2, son dominantes en sangre periférica y reconocen fosfoantígenos de diversa naturaleza, sin que se haya podido definir una molécula presentadora definitiva. Se han descrito clones de linfocitos Tγδ que reconocen directamente moléculas MHC-no clásicas (MIC-A y MIC-B, o bien ligandos asociados a ellas). En su mayoría, parece que los ligandos de Tγδ no necesitan ser procesados para su reconocimiento e incluso se ha sugerido que los TCRγδ pueden reconocer directamente Ag «a la manera de las Ig». El papel de los Tγδ en la RI está por definir, pero se consideran parte de la interfase entre las RI innata y adquirida.

Reconocimiento del antígeno

La superficie de contacto íntimo que se forma en la interfase entre un linfocito T y una APC para el reconocimiento del Ag se llama *sinapsis inmunológica* (v. figs. 331-7 y 331-13). Este complejo supramolecular contiene tres zonas concéntricas que incluyen interacciones de moléculas especializadas con sus correspondientes ligandos. La zona central (c-SMAC, *central supramolecular activation cluster*) incluye las interacciones entre los TCR y los complejos pMHC, que da la especificidad, junto con correceptores (CD8 o CD4) que se asocian a su vez con MHC, receptores (CD28) de las moléculas coestimuladoras CD80 y CD86, moléculas accesorias como CD2 que reconoce CD58 (LFA-3) en la APC y las tirosín-cinasas (*lck* y *fyn*) asociadas a los correceptores (v. fig. 331-2). La segunda zona (p-SMAC, *peripheral SMAC*) incluye interacciones entre moléculas de adhesión (como LFA-1 e ICAM-1/2), además de la acumulación de algunas proteínas del citoesqueleto como talina. La tercera zona (d-SMAC, *distal SMAC*) está enriquecida en moléculas señalizadoras y de interacción con proteínas del citoesqueleto, como CD45 o CD43, actina y proteínas de unión a la actina y se ha especializado sobre todo en la polarización de la unión. La sinapsis también acumula microdominios o «balsas» lipídicas *(lipid rafts),* en particular en el c-SMAC, que ayudan a estabilizar la estructura.

La interacción de un linfocito T preinmune con la APC es larga y consta primero de uniones transitorias cuya duración (½ a 8 h) depende del número de ligandos (pMHC) específicos del TCR en la superficie de la APC. A ello sigue una interacción estable que dura hasta 12 h en la que se produce la expresión del receptor de IL-2 de alta afinidad y la síntesis de IL-2 y, finalmente, vuelven a una fase de interacciones transitorias en las que se inicia la expansión clonal y la diferenciación a células efectoras.

Activación de linfocitos

La unión del TCR a pMHC en la membrana de APC, junto con las demás interacciones celulares que forman la sinapsis, transmite señales activadoras al interior del linfocito T. La señalización depende de CD3 γ, δ, ε y la cadena ζ, constitutivamente asociadas al TCR, que contienen motivos ITAM *(immunoreceptor tyrosine-based activation motifs)* (v. fig. 331-2). La actividad fosfatasa de la molécula CD45 desfosforila y activa las tirosín-cinasas *lck* y *fyn,* que fosforilan a su vez los dominios que contienen motivos ITAM de las cadenas del CD3, con lo que reclutan y activan a su vez otra tirosín-cinasa central en la activación T, llamada *ZAP70,* que fosforila y activa dos proteínas adaptadoras, LAT *(linker for activation of T-cells)* y SLP-76. LAT recluta y activa varios enzimas, entre ellos Grb2 y fosfolipasa C-γ (PLC-γ), lo que inicia las tres vías de señalización esenciales en la activación de un linfocito T (fig. 331-16).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

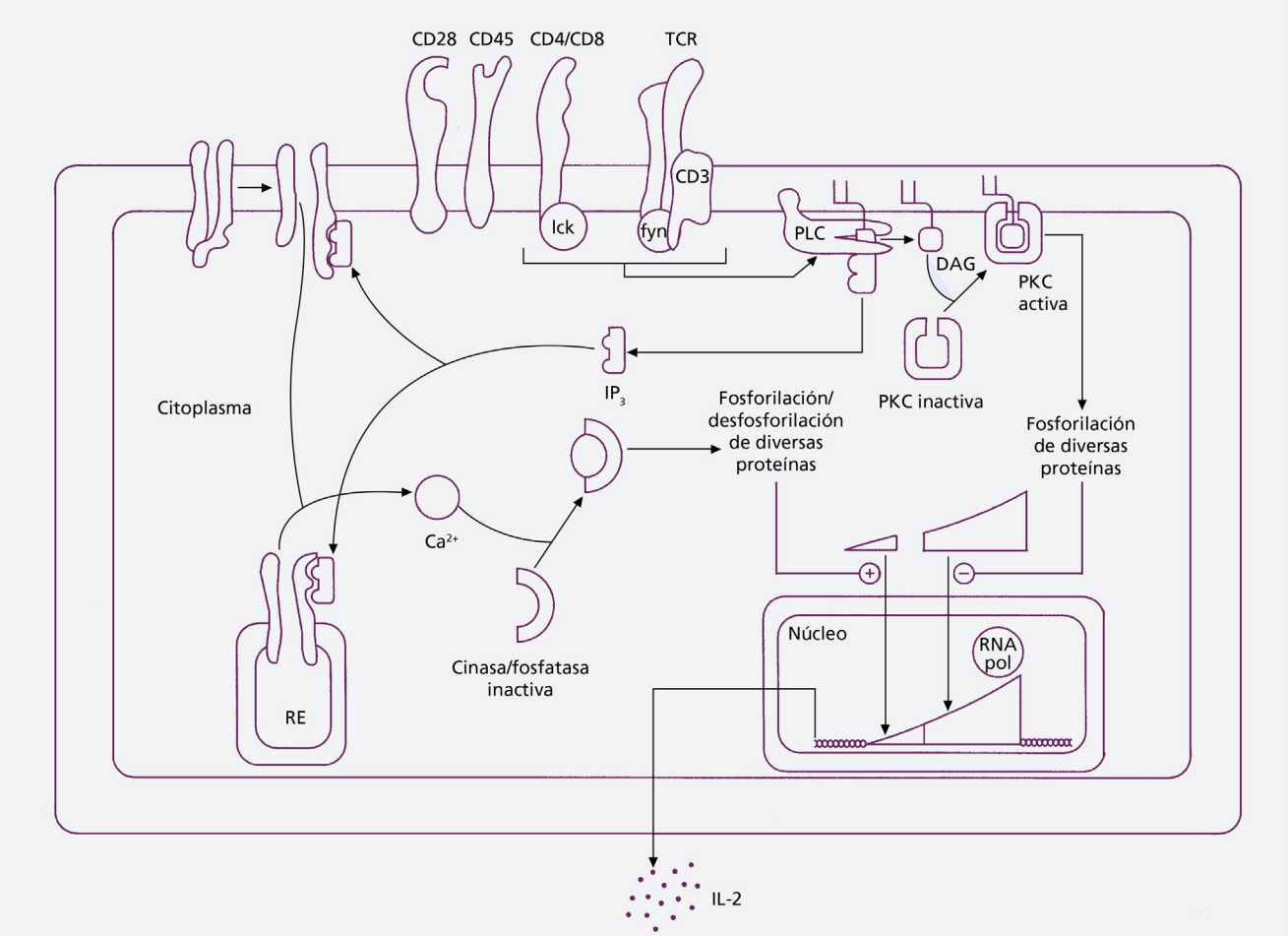


Figura 331-16 Activación del linfocito Tαβ. El reconocimiento de antígeno agrega diversas moléculas en un punto de la membrana celular. La activación causa múltiples eventos inmediatos: fosforilación y desfosforilación de proteínas, hidrólisis de fosfolípidos de membrana, aumento de la concentración de Ca^{2+} y, finalmente, la inducción de genes como el de la IL-2. DAG: diacilglicerol; IP_3: inositoltrifosfato; PKC: proteína serín-cinasa C; PLC: fosfolipasa C; RE: retículo endoplásmico; RNA pol: RNA polimerasa.

La PLC-γ hidroliza el fosfatidilinositol-bifosfato (PIP_2) de la membrana plasmática, para dar lugar a diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP_3). IP_3 induce la liberación de Ca^{2+} a partir de los reservorios intracelulares y activa una fosfatasa Ca^{2+} dependiente, la calcineurina. Esta desfosforila y activa al factor de transcripción NFAT *(nuclear factor of activated T-cells)* que se trasloca al núcleo. Por su parte DAG, junto con el Ca^{2+}, activa la proteína cinasa C (PKC) que fosforila el factor de transcripción NFκB *(nuclear factor κB),* lo que permite su traslocación al núcleo. Por otra parte, la interacción de Grb2 con LAT recluta SOS, un factor intercambiador de nucleótidos de guanina (GEF), que transforma la forma inactiva de Ras (Ras-GDP) en su forma activa (Ras-GTP), e inicia la activación de la cascada de las MAP-cinasas (MAPK) que inducen y activan el factor de transcripción AP1 *(activator protein 1).* Por su parte la interacción de CD28 con sus ligandos CD80/CD86 activa la fosfoinositol 3 cinasa (PI3K) y la tirosín-cinasa *lck* que convergen con la vía del TCR en la activación de PKC, Ras y MAPK, para amplificar la señalización mediante TCR. En los linfocitos B, la transducción de señales tempranas tras el reconocimiento del Ag por el BCR se basa en mecanismos similares a los del TCR, mediante el empleo de cinasas y adaptadores específicos de funciones paralelas, para terminar activando las mismas cascadas de señalización, con diferencias específicas de linaje (v. fig. 331-4). Así, la primera señal involucra al BCR, junto con las moléculas señalizadoras asociadas Igα e Igβ (CD79a y b), cuyos motivos ITAM se fosforilan por tirosín-cinasas de la familia Src *(Blk, Fyn, Lyn)* para reclutar entonces la tirosín-cinasa Syk, central en la activación B. Syk fosforila diferentes adaptadores (BLNK), intercambiadores de guanina (Ras, Rho y Rac), enzimas tipo tirosín-cinasas *(Btk)* o fosfolipasas (PLC-γ) y otras moléculas de membrana (CD19), que son necesarios para que factores de transcripción claves en la activación linfocitaria como NFAT, NFκB y AP-1 entren en acción, de forma análoga a lo que sucede en los linfocitos T. Por su parte el complejo correceptor constituido por los receptores CD19, CD21 y CD81 contribuye a amplificar la primera señal mediante nuevas vías de señalización (v. fig. 331-4). Todas estas señales acaban por producir la transcripción de diversos genes, cambios funcionales en la célula, activación de la proliferación y diferenciación. Sin embargo, hasta que no se ha producido la segunda señal estos cambios no se estabilizan. Esto ocurre tras la internalización del complejo BCR-Ag que permite el procesamiento y la presentación de péptidos antigénicos al linfocito T vía MHC-II. La activación del linfocito T induce la expresión del ligando de CD40 (CD40L) que, al unirse a CD40, produce una segunda señal de activación al linfocito B que le permite la expresión de receptores de citocinas, la unión a citocinas y la progresión en el ciclo celular, la proliferación y la diferenciación (v. fig. 331-13). Los linfocitos B en fase de proliferación son los que forman el centro germinal y continuarán la activación hasta su diferenciación final en linfocitos de memoria o plasmocitos gracias a la migración simultánea de linfocitos T diferenciados a células T foliculares, que proveen las señales necesarias para la hipermutación somática y el cambio de isotipo. Otros factores de transcripción que intervienen en estas fases de continua proliferación y activación son Bcl-6 y Pax 5, que favorecen la formación del centro germinal y la diferenciación a linfocitos de memoria, o Blimp-1 y XBP-1, que promueven la diferenciación temprana o terminal a células plasmáticas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Expansión clonal

Los primeros cambios producidos tras la activación de los linfocitos T son la expresión del gen de IL-2 y de la cadena α (CD25) de su receptor, al que proporciona alta afinidad. La unión de IL-2 genera nuevas vías de transducción de señales que conducen a la entrada de la célula en fase G1 del ciclo celular, la proliferación celular y la consiguiente expansión clonal. La activación vía CD28 también activa la expresión de Bcl-XL, una proteína antiapoptótica que promueve la supervivencia de las células expandidas. Cada miembro del clon expandido expresará un TCR idéntico al de la célula original y, para activarse y proliferar, tendrá que reconocer el mismo Ag. Los linfocitos T activados secretan otras citocinas y quimiocinas que actúan de forma autocrina sobre sí mismas y paracrina sobre las células con las que entran en contacto o las células circundantes, cuya activación y diferenciación promueven.

Diferenciación a linfocitos efectores

Tras una expansión clonal extensiva, que dura unos días, los linfocitos T se diferencian a linfocitos efectores y de memoria, con la ayuda de una tercera señal mediada por una citocina inductora de diferenciación secretada por las APC u otras células de la inmunidad innata. Los linfocitos efectores tienen un umbral de activación mucho menor que los preinmunes, lo que les permite activarse a menor densidad de pMHC o incluso en ausencia de señales coestimuladoras. Dichas células se caracterizan por diversos cambios en la expresión de ciertas moléculas en su membrana: a) expresan la isoforma CD45RO en lugar de CD45RA; b) poseen mayor expresión de LFA-1 y CD2, que les permite una interacción física más fuerte con sus respectivos ligandos (ICAM-1/2 y CD58), y c) pierden la expresión de selectina L (CD62L) y del receptor de quimiocinas CCR7, lo que les impide pasar desde la sangre hacia el interior de los ganglios, y ganan la de VLA-4, que les faculta para unirse a VCAM-1 (CD106) en los endotelios inflamados y llegar a los tejidos periféricos en los que se encuentra el foco inflamatorio y el Ag.

Aunque los diferentes linfocitos efectores que se generan a partir de la activación de los T CD4 se analizan con detalle en el capítulo 331, Sistema inmunitario: introducción, principales elementos y respuesta inmunitaria, debe decirse que las principales estirpes efectoras son: los Th1, inducidos por IL-12 e IL-27 y productores de IFN-γ, que activan macrófagos y son esenciales en las respuestas frente a microorganismos intracelulares; los Th2, inducidos por IL-4 y productores de IL-4 e IL-13, responsables de la respuesta frente a parásitos helmintos y protagonistas de las reacciones alérgicas; los Th17, inflamatorios, inducidos por IL-6, IL-1 y TGF-β que reclutan neutrófilos, producen IL-17, son responsables de las respuestas a bacterias y hongos extracelulares y están involucradas en autoinmunidad; y, finalmente, los ThF, inducidos por IL-21 y que migran al folículo donde son responsables de la colaboración T-B y de la producción de citocinas que dirigirán la maduración de los linfocitos B en el centro germinal.

Regulación de la expansión clonal

La expansión clonal, que genera un enorme número de linfocitos T activados en el ganglio, es un fenómeno estrictamente regulado. En la regulación positiva del mismo intervienen las interacciones CD28-CD80/CD86, CD40-CD40L o ICOS-ICOSL. La regulación negativa, imprescindible para el control de la respuesta, está mediada por CTLA-4 (CD152), una molécula homóloga a CD28 que reconoce igualmente CD80 y CD86 pero con mayor afinidad y que contiene motivos inhibidores (ITIM, *Immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motifs*). CTLA-4 se expresa en las células que han sufrido una expansión clonal prolongada y compite con CD28 para la unión con CD80 y CD86, para inducir señales inhibidoras. Otra molécula inhibidora es PD-1, que también interviene en el proceso al interaccionar con moléculas de la familia de CD80/CD86 (PD-L1 y PD-L2). Además de estas interacciones inhibidoras, existe la interacción entre Fas (CD95) y su ligando (FasL) que activa las caspasas 8 y 3, e induce apoptosis.

Respuestas de linfocitos T CD8

Al igual que los linfocitos CD4, los CD8 preinmunes entran en la zona paracortical del ganglio para encontrar Ag, que les será presentado por MHC-I en DC, únicas capaces de inducir su activación. Las etapas son las mismas que las que sufren los T CD4, con la salvedad de que las segundas señales que producen las DC inicialmente no generan una expansión suficiente de los T CD8. Las DC necesitan las señales extra de activación que le proporcionarán los T CD4. Estas, al activarse, expresarán CD40L que se unirá a CD40 en la DC, para generar un estímulo que aumenta la capacidad coestimuladora de esta y, a su vez, la expresión de receptores de IL-2 de alta afinidad en los T CD8, con lo que permite su expansión clonal. De esta manera, los T CD8 sólo se activarán de manera eficiente si previamente ha habido activación de T CD4 frente al mismo Ag. La expansión clonal se produce dentro de la zona paracortical del ganglio y se regula por los mismos mecanismos que la de los T CD4. Dado que los T CD8 son capaces de secretar IL-2 en menor grado que los CD4, la generación y el sostenimiento de una respuesta T CD8 de memoria requiere la cooperación de linfocitos T CD4 específicos del mismo agente patógeno, que dependería de la interacción CD40/CD40L además del aporte de IL-2.

Las células efectoras resultantes, linfocitos T CD8 efectores citotóxicos (CTL, *cytolytic T-lymphocytes*), migran al sitio de la infección donde lisan la célula diana con la que contactan siempre que les presente el complejo pMHC-I para el cual es específica, aun cuando dicha célula no exhiba señales coestimuladoras. Los CTL efectores secretan IFN-γ, TNF-α y TNF-β (linfotoxina).

Respuesta inmunitaria humoral: repuestas mediadas por linfocitos B

Del mismo modo que los linfocitos T, los linfocitos B se activan tras el reconocimiento de Ag, requieren de dos señales de activación, hacen expansión clonal y se diferencian a células efectoras, en este caso células plasmáticas productoras de Ac. No obstante, para obtener una respuesta de Ac eficiente, los linfocitos B necesitarán la activación paralela de T CD4 por el mismo Ag, que les proporcionarán segundas y terceras señales. El entrecruzamiento de varias moléculas del receptor específico del linfocito B (BCR) por el Ag tendrá como consecuencia primera la activación celular, seguida de la endocitosis del complejo Ag-BCR. Esta primera señal de reconocimiento del Ag, al igual que en los T, es insuficiente y se precisan segundas señales para que la activación sea completa y no se entre en estado de anergia. Para ello se requiere la colaboración de T CD4 efectores cuya especialidad es precisamente generar señales para las diferentes fases de activación de los linfocitos B. Para obtener esta colaboración, el linfocito B que ha reconocido un Ag y ha internalizado el complejo BCR-Ag lo degradará por vía endocítica y generará péptidos que pueden ser presentados vía MHC-II a linfocitos T previamente activados por DC en la zona paracortical del ganglio o en el PALS del bazo. Dado que los linfocitos B expresan constitutivamente MHC-II y CD80/CD86, tras su activación podrán presentar péptidos a los T CD4. Estas, al ser activadas, expresarán CD40L que se unirá al CD40 del linfocito B y le proporcionarán segundas señales que permitirán al linfocito B activado entrar en el ciclo celular. La interacción B-T requiere todos los pasos de activación de los linfocitos T, lo que incluye la formación de la sinapsis inmunológica, la activación y la diferenciación.

Tanto el reconocimiento de Ag como el reclutamiento de linfocitos T ocurren en la zona intermedia corticofolicular del ganglio. Una fracción minoritaria de linfocitos B activados generarán un foco primario de activación cuyos componentes migrarán a los cordones medulares del ganglio, donde se diferenciarán a plasmocitos de vida corta y producirán Ac *in situ,* generalmente de tipo IgM. No obstante, la mayoría de los linfocitos B activados migrarán a la zona folicular, junto con los linfocitos T reclutados que se han diferenciado a Thf tras la activación por los propios linfocitos B. Allí donde continuará la activación y se generará un centro germinal que permitirá la maduración de los linfocitos B en la periferia, dependiente de Ag, y su diferenciación a plasmocitos y a linfocitos de memoria. En el centro germinal se producirán dos procesos esenciales para la maduración de la respuesta humoral: hipermutación somática y cambio de isotipo. La formación del centro germinal se produce unos 7 días después del reconocimiento del Ag. La migración a los folículos está mediada por la expresión en los ThF y en los linfocitos B del receptor CXCR5 específico de la quimiocina CXCL13, producida por las células foliculares dendríticas (FDC) del folículo linfoide. Los linfocitos B activados que forman el centro germinal son altamente proliferativos (centroblastos) y desplazan a los linfocitos en reposo que ocupaban el folículo hacia los márgenes, para formar un acúmulo de alta densidad celular denominado *zona oscura.* En esta etapa de alta prolife-

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ración, los genes de las cadenas ligeras y pesadas de las Ig sufren procesos de hipermutación somática que afectan a sus regiones hipervariables. Este proceso, dependiente de la enzima específica de linfocitos B AID *(activation-induced cytidine deaminase),* es esencial para la maduración de la afinidad de los Ac, un aspecto esencial en la RI humoral.

Las mutaciones introducidas pueden aumentar, disminuir o incluso abolir la unión de las Ig al Ag. Los linfocitos B en los que se han producido mutaciones somáticas cesan su proliferación y migran hacia la zona clara del centro germinal, para adoptar la morfología de centrocitos, que están destinados a morir masivamente por apoptosis; la maquinaria apoptótica se dispara en los centroblastos, pero se consuma en los centrocitos, y tiene lugar sobre todo en la zona clara basal. Los centrocitos apoptóticos son fagocitados por los macrófagos, que salpican la zona clara del centro germinal. Sólo algunos centrocitos sobreviven: aquellos cuyas Ig de superficie (sIg) han experimentado hipermutaciones somáticas que han incrementado su afinidad por el Ag expuesto en la membrana de las FDC. Estas células no hematopoyéticas no expresan MHC-II ni tienen capacidad fagocítica, pero expresan gran número de FcR y receptores de complemento que les permiten retener el Ag en su superficie durante largos períodos en forma de inmunocomplejos (opsonizados o no por complemento) y que constituyen los llamados *icosomas.* La unión con el Ag de estos complejos transmite señales antiapoptóticas que rescatan a los centrocitos de la muerte. Otros factores confieren señales antiapoptóticas y de activación son: 1) interacción de CD21 (parte del correceptor de los linfocitos B) con fragmentos de C3 en el Ag opsonizado en las membranas de las FDC, y 2) contacto a través de CD40-CD40L de los centrocitos con linfocitos ThF específicos del centro germinal.

El siguiente proceso que ocurre en los centrocitos del centro germinal es el cambio de isotipo de las Ig, un fenómeno absolutamente dependiente de los ThF (vía citocinas e interacción CD40-CD40L). La enzima AID también interviene en este proceso. Así, tanto el déficit de CD40L como el de AID causan agammaglobulinemia con hiper-IgM, lo que demuestra su importancia en el cambio de isotipo. Los centrocitos también pueden expresar RAG-1/2 y experimentar revisión o rectificación del receptor *(receptor editing),* un reordenamiento secundario de las cadenas L que sustituye la que se expresaba para modificar la especificidad/afinidad de la sIg original. Se considera un mecanismo adicional para lograr una sIg de alta afinidad, que permite al centrocito salvarse de la apoptosis.

Los escasos centrocitos supervivientes pueden seguir dos caminos: convertirse en linfocitos B memoria, que volverán a circular y serán responsables de la respuesta secundaria tras otro encuentro con el mismo Ag, o madurar a células plasmáticas de vida media o larga que migrarán a la médula ósea, donde secretarán Ac. Los linfocitos B memoria se caracterizan porque expresan: 1) sIg hipermutadas y de alta afinidad para el Ag, lo que les da ventaja respecto a los preinmunes para activarse con una dosis menor de Ag y madurar rápidamente a plasmocito, y 2) sIg no IgD y en general distintas de IgM (G, A o E, según el cambio de isotipo). Las IgG secretadas por los linfocitos B memoria en una respuesta secundaria actúan como retrorreguladoras de la respuesta de nuevos linfocitos B contra el mismo Ag, ya que la unión simultánea del complejo Ag-IgG al receptor FcγRIIb (CD32b) y a la sIg impide la activación del linfocito B preinmune (v. fig. 331-4). Esta es probablemente parte de la explicación para el hecho de que la administración pasiva de IgG anti-D a las madres Rh-negativas las proteja frente a la sensibilización por el grupo Rh-positivo de su hijo, mientras que no tiene ningún efecto protector cuando ya están sensibilizadas (cuando ya han generado linfocitos B memoria).

Respuesta humoral frente a antígenos T-independientes

Existen sustancias microbianas (polisacáridos), con epítopos repetidos, que no precisan la cooperación T para inducir respuesta de Ac, por lo que se designan genéricamente como Ag T-independientes. Esta respuesta explica que el déficit de linfocitos T no suponga una especial predisposición a padecer infecciones por bacterias extracelulares. Los Ag T-independientes apenas generan memoria, por lo que la respuesta, incluso tras inmunizaciones de recuerdo, es aún de tipo primario, es decir, predominantemente de IgM. Los epítopos repetidos de estos Ag los capacita para inducir un fuerte entrecruzamiento de moléculas de sIg en los linfocitos B, con lo que proporcionan una fuerte señal activadora que escapa de la necesidad de ayuda de linfocitos T de los Ag proteicos. Un ejemplo de respuesta de Ac frente a Ag T-independientes en sujetos humanos es la que se da frente a vacunas de polisacáridos microbianos (p. ej., *H. influenzae* tipo b, *N. meningitidis* o *S. pneumoniae*). Actualmente, en alguna de estas vacunas, el polisacárido se conjuga químicamente con un portador proteico (toxoide tetánico o diftérico), análogamente a como se conjuga un hapteno y un transportador *(carrier),* para convertirlo en un Ag T-dependiente. Esta forma de vacuna conjugada (T-dependiente) es efectiva en niños menores de 2 años, mientras que la no conjugada (T-independiente) no suele serlo: a esta edad pueden predominar linfocitos B de fenotipo inmaduro, en los que el fuerte «puenteo» de las sIgM por los polisacáridos incluso propicia su apoptosis o un estado anérgico, en lugar de su activación y proliferación como ocurre con los linfocitos B maduros.

La respuesta T-independiente en determinadas localizaciones puede generar también cambio de isotipo, aun en ausencia de linfocitos T y de formación del centro germinal. Esto ocurre particularmente en las mucosas (frente a Ag de la microbiota), donde las células plasmáticas de la lámina propia generan anticuerpos polirreactivos de baja afinidad y de tipo IgA secretoria o a partir de los linfocitos B de la zona marginal del bazo, capaces de producir IgG con las mismas características. Este cambio de isotipo independiente de células T depende de la capacitación de las DC locales por señales procedentes del epitelio mucoso. A través de la activación de las DC mediante TSLP *(thymic stroma lymphopoietin),* las DC producen BAFF y APRIL, que inducen la activación de NFκB en el linfocito B, facilitando la expresión de AID. En el bazo, los linfocitos B de la zona marginal pueden reconocer material de la sangre a través de neutrófilos y DC que secretan BAFF y APRIL e inducen la expresión de AID y el cambio de isotipo a IgG.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Bricard G, Porcelli SA. Antigen presentation by CD1 molecules and the generation of lipid-specific T cell immunity. Cell Mol Life Sci 2007;64:1824-40.

Cerutti A, Cols M, Puga I. Marginal zone B cells: virtues of innate like antibody-producing lymphocytes. Nat Rev Immunol 2013;13:118-32.

Cobb BA, Kasper DL. Zwitterionic capsular polysacccarides: the new MHCII-dependent antigens. Cellular Microbiology 2005;7:1398-403.

Guermonprez P, Valladeau J, Zitvogel L, Théry C, Amigorena S. Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells. Annu Rev Immunol 2002;20:621-67.

Rudolph MG, Stanfield RL, Wilson IA. How TCRs bind MHCs, peptides, and coreceptors. Annu Rev Immunol 2006;24:419-66.

RESPUESTA INMUNITARIA COORDINADA Y SUS MECANISMOS EFECTORES

E. A. García-Zepeda, M.ª G. Soldevila Melgarejo

Respuestas mediadas por anticuerpos

Los anticuerpos (Ac), como moléculas circulantes por la sangre y demás líquidos corporales, constituyen un mecanismo de defensa idóneo contra agentes patógenos de crecimiento extracelular como bacterias, hongos, así como contra sus toxinas. Igualmente tienen potentes efectos protectores frente a agentes patógenos de crecimiento intracelular, incluidos los de carácter obligado como los virus, mientras se hallan en el espacio extracelular (antes de entrar en las células infectables o bien después de salir de estas para infectar otras). Los mecanismos efectores antimicrobianos de los Ac son básicamente cuatro (fig. 331-17): por una parte está la *neutralización* de agentes patógenos y exotoxinas dependiente de la simple unión de los Ac independientemente de la región Fc (v. fig. 331-17 [a]). Por otra se encuentran las funciones biológicas dependientes de la región Fc, que se inician tras la unión de los Ac al antígeno (Ag) y que son (b) *opsonización* de microorganismos por Ac y fagocitosis de estos Ac-Ag a través de la unión a los receptores Fc (FcR) de las células fagocíticas (v. fig. 331-17 [b]); (c) la *citotoxicidad mediada por Ac* (ADCC, *antibody dependent cell cytotoxicity*) a través de la activación de otras células del sistema inmunitario (células NK, neutrófilos), y

SECCIÓN XX

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

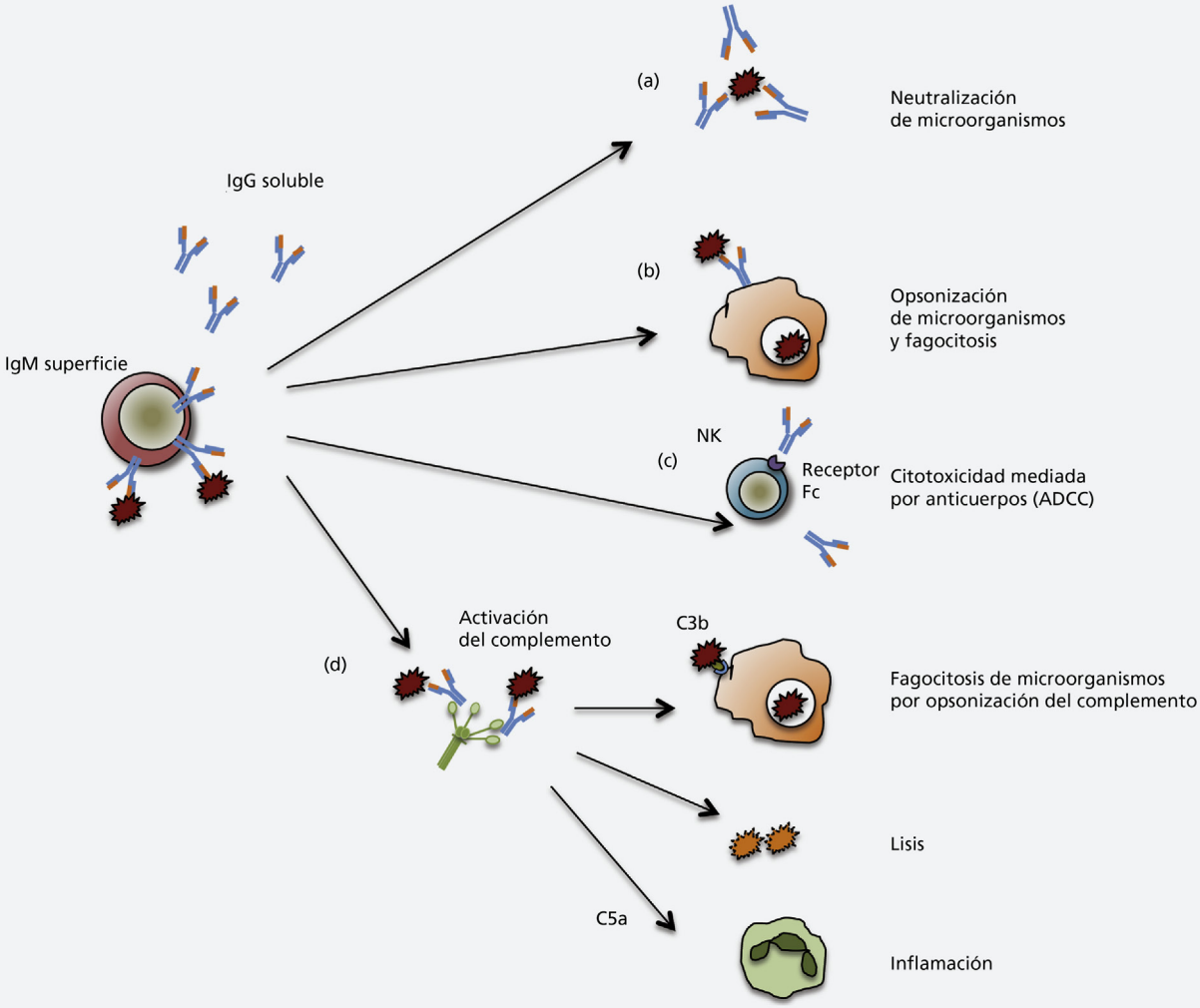


Figura 331-17 Mecanismos efectores mediados por anticuerpos. Los linfocitos B se diferencian en células plasmáticas productoras de anticuerpos y tienen distintas funciones, incluidas (a) la neutralización de microorganismos, (b) la opsonización y la facilitación de la fagocitosis mediada por Fc, (c) la citotoxicidad mediada por anticuerpos y (d) la activación del complemento. Este último mecanismo puede, asimismo, inducir lisis de microorganismos, fagocitosis y reclutamiento de células inflamatorias.

(d) *activación del complemento,* que a su vez conlleva distintos procesos como el incremento por el complemento de la opsonización y de la posterior fagocitosis mediada por receptores del complemento (C3bR), la lisis directa de microorganismos por complemento (C3b) y la inflamación por reclutamiento de células inmunitarias como consecuencia de la liberación de fragmentos quimioatrayentes. La eficacia de esos mecanismos depende de la afinidad de los Ac por el Ag, los distintos isotipos o clases de Ac, su capacidad para distribuirse por los distintos tejidos y la dinámica de su producción durante la RI primaria y secundaria frente a los Ag proteicos (fig. 331-18). Los Ag proteicos (Ag T-dependientes) son los que más habitualmente desencadenan una RI y protegen al hospedador (cada patógeno está constituido por varios Ag proteicos, y también son proteínas las exotoxinas). El hecho de que la respuesta de Ac frente a Ag proteicos requiera la colaboración de linfocitos T CD4 específicos del mismo Ag (fig. 331-19) implica un cierto freno para facilitar la respuesta, pero también supone una forma de evitar un desarrollo excesivo de respuesta de los linfocitos B, que podría tener el peligro potencial de generar Ac autorreactivos. La respuesta primaria es la que tiene lugar tras una primera exposición a un Ag proteico (inmunización o sensibilización primaria) mediante vacunación o por infección natural clínicamente evidente o inadvertida, y corresponde a la respuesta de los escasísimos linfocitos B preinmunes (*naïve* o vírgenes) específicos presentes en el repertorio preinmunitario para un determinado Ag. La RI secundaria (anamnésica) es la que ocurre tras una segunda o subsiguientes exposiciones (inmunizaciones de recuerdo) al mismo Ag; es la que desarrollan los linfocitos B memoria que se han generado en la RI primaria (v. fig. 331-18). Tras su unión al Ag, el entrecruzamiento de las IgM e IgD de membrana en los linfocitos B preinmunes inicia su activación, que culmina con su proliferación y diferenciación a células plasmáticas si disponen de la cooperación de linfocitos Tfh específicos del mismo Ag (v. fig. 331-19); como se ha comentado, la interacción de CD40L en el linfocito T activado y CD40 en la célula B es uno de los mecanismos determinantes. Como consecuencia de esta interacción, durante la respuesta RI primaria la producción de citocinas favorece la formación de focos extrafoliculares, donde se da la proliferación de plasmablastos y la producción de Ac (v. fig. 331-19). Sin embargo, la interacción CD40-CD40L tiene si cabe aún más relevancia durante la RI secundaria, donde la señalización a través de CD40 en el linfocito B por parte del linfocito Tfh promueve la supervivencia del linfocito B, la diferenciación en células productoras de Ac, el cambio de isotipo, la hipermutación somática y la formación del centro germinal (CG). Cuando dicha cooperación no existe, los linfocitos B mueren por apoptosis o quedan en estado de anergia. Las células plasmáticas secretan la IgM que antes se expresaba en la membrana, mientras que la IgD, que actúa sólo como BCR en los linfocitos B preinmunes, para desaparecer muy pronto (24 h) de la membrana una vez que se activan, no se secreta o lo hace en escasas circunstancias. Este pequeño foco inicial ocurre cerca del folículo linfoide y se corresponde con la primera mitad de la curva IgM de la respuesta primaria (v. fig. 331-18). Muy pocos (entre uno y

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

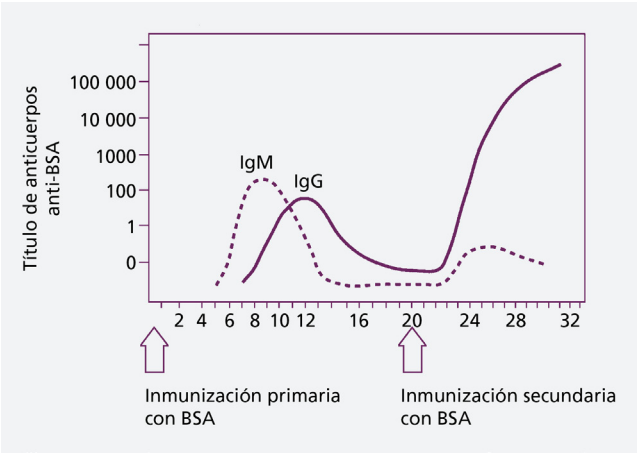


Figura 331-18 Respuesta de anticuerpos primaria y secundaria en un animal como, por ejemplo, un conejo, frente a un antígeno proteico extraño a su especie como es la albúmina sérica bovina (BSA).

tres) linfocitos B activados migran hacia el interior del folículo linfoide, donde dan lugar a la reacción del CG (fig. 331-20), y aparecen en su zona oscura como centroblastos (linfocitos B rápidamente proliferantes); algunos linfocitos Tfh también migran hacia el interior del folículo. Los centroblastos experimentan el cambio de IgM de membrana a IgG principalmente (o a IgA o IgE), así como hipermutaciones somáticas en los genes de las regiones variables (VH y/o VL), y después se diferencian en centrocitos que migran hacia la zona clara del CG, donde están las células dendríticas foliculares (FDC, *follicular dendritic cell*) exponiendo más Ag (v. fig. 331-20). Los centrocitos cuyas IgM o IgG de membrana que, como consecuencia de las hipermutaciones somáticas, hayan incrementado su afinidad por el Ag y que además cuenten con la cooperación de las células Tfh específicas del mismo Ag sobrevivirán y se diferenciarán, por una parte, hacia linfocitos B memoria que volverán a recircular, y, por otra, hacia células plasmáticas de vida larga que secretan la misma IgM o IgG, para lo cual migran a la médula ósea (v. fig. 331-20). Estos fenómenos celulares sirven de base a la dinámica de la curva de RI primaria (v. fig. 331-18), en la que los Ac de tipo IgM son los primeros en aparecer y los que predominan, con una menor y más tardía producción de IgG. Los linfocitos B memoria generados en la RI primaria también suponen un gran incremento del número de linfocitos B específicos del Ag con respecto al existente en el repertorio preinmunitario. Ante una segunda exposición frente al mismo Ag proteico, esos linfocitos B memoria experimentarán los mismos eventos celulares antes descritos, incluida la *reacción del CG* (v. fig. 331-20), pero con mucha mayor celeridad e intensidad, características de la RI secundaria. Esta se distingue de la primaria en que los Ac aparecen mucho antes, alcanzan concentraciones muy superiores y duraderas, son de clase IgG principalmente y su afinidad por el Ag es mucho mayor.

Los Ac de clase IgM, por el elevado peso molecular (alrededor de 900 kDa) que le confiere su estructura pentamérica, se hallan principalmente en la sangre y, en cierta medida, en la linfa, pero no difunden bien hacia el espacio extracelular de los distintos tejidos. Una gran proporción de IgM se produce frente a polisacáridos de bacterias encapsuladas de modo T-independiente, y tienen un gran papel en la defensa contra infecciones por bacterias de este tipo. Los Ac de las otras clases de Ig son todos monoméricos excepto la IgA de las secreciones, que es dimérica. Los Ac de clase IgG y de gran afinidad circulan por la sangre y los distintos líquidos corporales y tienen acceso al medio extracelular de todos los tejidos, por lo que constituyen un arma esencial para combatir a los agentes patógenos, siendo la neutralización (mayoritariamente frente a patógenos extracelulares pero también en las fases extracelulares de virus) la acción más directa. La importancia de los Ac neutralizantes se ilustra claramente por el

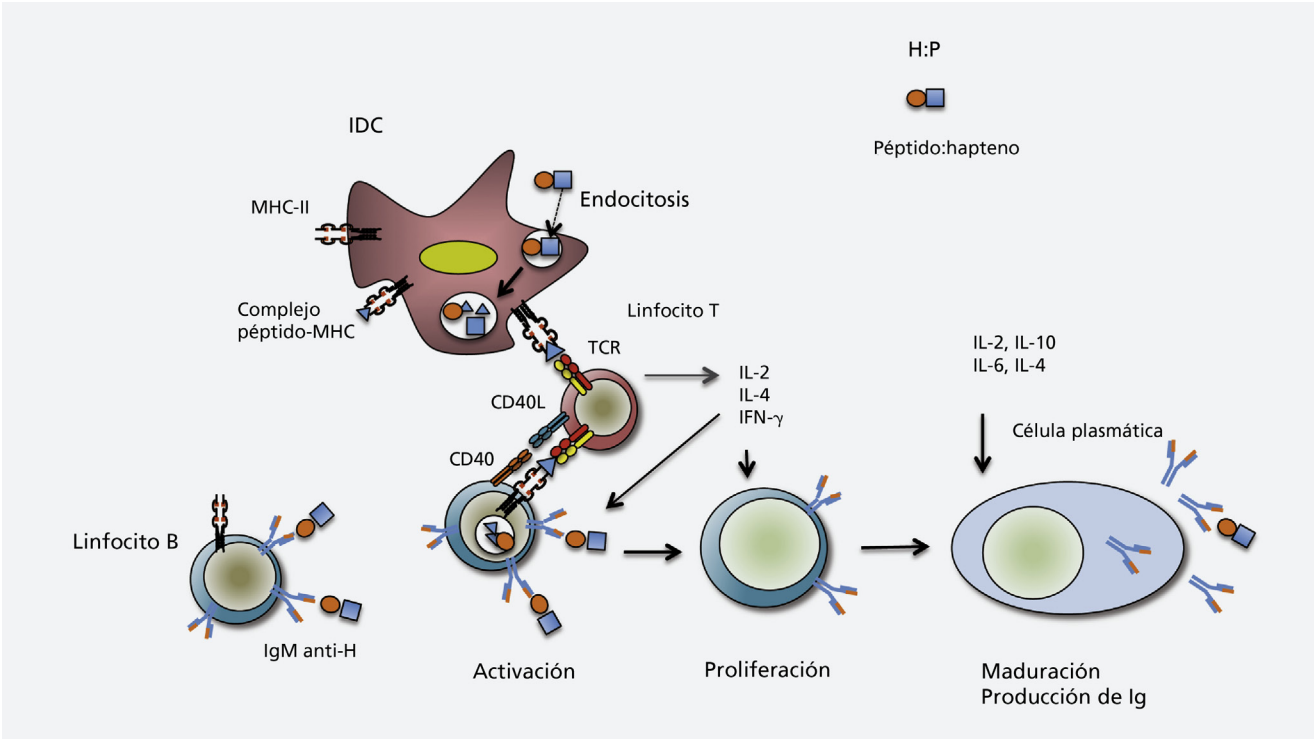


Figura 331-19 Cooperación celular entre linfocito T CD4⁺ cooperador (Th) y linfocito B para la respuesta de anticuerpos frente a un Ag proteico (T-dependiente), aquí representado por un complejo hapteno (H)-péptido (P) (v. texto). La respuesta de anticuerpos de un linfocito B específico del hapteno requiere la ayuda de un linfocito Th específico de un péptido antigénico que le es presentado por el linfocito B, el cual recibe luego la ayuda del linfocito Th, ayuda que se ejerce mediante interacciones mediadas por el reconocimiento del péptido antigénico por parte del TCR, CD40/CD40L, y por el efecto de las citocinas secretadas por el linfocito Th que actúan sobre las distintas etapas de activación, proliferación y maduración hacia célula secretora de anticuerpos del linfocito B. Anti-H: anticuerpo antihapteno; H: hapteno; IDC: célula dendrítica interdigitada presente en el área de linfocitos T de los órganos linfoides periféricos; MHC-II: moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC); mIg: inmunoglobulina de membrana (receptor antigénico de los linfocitos B); P: péptido; TCR: receptor antigénico de los linfocitos T.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

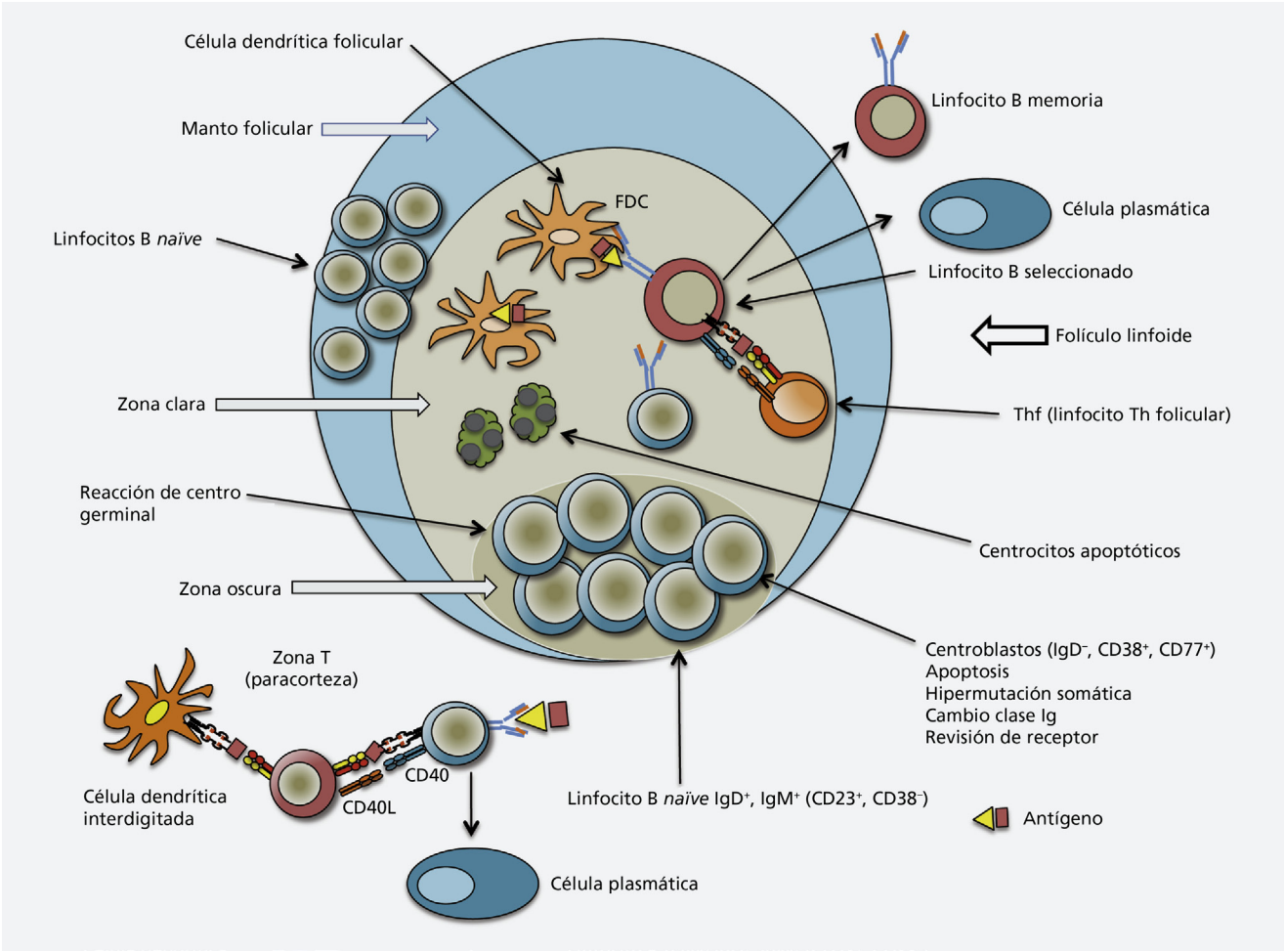


Figura 331-20 Reacción del centro germinal en los folículos linfoides de los órganos linfáticos periféricos durante la respuesta de Ac frente a un Ag proteico (T-dependiente). Ag: antígeno.

hecho de que muchas de las principales vacunas profilácticas efectivas actúan mediante la inducción de Ac neutralizantes, como sucede con las vacunas contra el virus de la poliomielitis, los virus de las hepatitis A o B y el papilomavirus humano, entre otras, además de las vacunas contra las toxinas tetánica y diftérica.

Los Ac de clase IgA de alta afinidad se encuentran especialmente en las secreciones, donde definen la clase de Ig predominante, y tienen estructura dimérica. La IgA dimérica y la IgG de la leche materna desempeñan este papel protector en el intestino del lactante. Esta protección se suma a la IgG materna que recibió el neonato a través de la placenta durante la gestación.

Además de su poder neutralizante que depende sólo de la unión específica al Ag, los Ac de clase IgG ponen en marcha las dos principales funciones efectoras dependientes de la región Fc: la activación del complemento por la vía clásica y la unión a FcR presentes en las células fagocíticas. Aparte de los Ac de clase IgM, los de subclase IgG_1 e IgG_3 son potentes activadores del complemento por la vía clásica cuando dos moléculas, como mínimo, están unidas al agente patógeno; existen algunas evidencias de que los Ac de subclase IgG_2 y, aún menos, IgG_4 son débiles activadores del complemento por la vía clásica. Ni la IgA ni la IgE activan el complemento por la vía clásica; en contra de lo que se había dicho hace un tiempo, parece que la IgA_1 (predominante en suero) y la IgA_2 (predominante en las secreciones) no son capaces de activar el complemento por la vía alternativa. Los Ac de clase IgG, especialmente los de subclase IgG_1 e IgG_3, son además potentes opsoninas directas gracias a la unión de sus regiones Fc a los diferentes tipos de FcR gamma (FcγR): FcγRI (o CD64), FcγRIIa (o CD32A) y FcγRIII (o CD16). CD64 es un FcR de alta afinidad que se expresa en macrófagos, neutrófilos, eosinófilos y células dendríticas (DC, *dendritic cells*), mientras que CD32A tiene baja afinidad y se expresa en prácticamente las mismas células que CD64; por su parte, CD16 también es de baja afinidad y se expresa en esas mismas células, así como en las células NK. Los receptores del complemento y los FcR de las células fagocíticas actúan de forma sinérgica para intensificar la fagocitosis de los agentes patógenos recubiertos con IgG y aumentar el poder microbicida de las células fagocíticas (v. fig. 331-17). Es interesante observar que la expresión de CD16 en las células NK y algunas T representa otro mecanismo efector por el que Ac de subclases IgG_1 o IgG_3 que recubran la membrana de una célula disparará la capacidad citotóxica de las células NK contra ella *(ADCC)* y pudiendo desempeñar un papel defensivo en las infecciones por virus.

Normalmente, la concentración de IgE circulante es extraordinariamente baja (0,00003 mg/mL). Se cree que su papel fisiológico efector es la defensa frente a parásitos de gran tamaño como ciertos helmintos cuyo tamaño es excesivo para que puedan ser capturados y fagocitados por macrófagos y neutrófilos y cuyos recubrimientos o cutículas son resistentes a los mediadores microbicidas de estas células. La estrategia defensiva es el uso de los mastocitos (células cebadas) o basófilos (ambos repletos de gránulos ricos en enzimas proteolíticos y oxidativos, y potentes mediadores inflamatorios, incluida la histamina y la serotonina) que expresan FcR de alta afinidad para la IgE (FcεRI): incluso con las bajísimas concentraciones en que se encuentra la IgE en individuos normales, se detectan IgE fijadas en dichos receptores. El entrecruzamiento por el Ag de la IgE fijada al FcεRI desencadena, en segundos, la desgranulación de los mastocitos y la consiguiente inflamación en los tejidos circundantes, así como la síntesis de más mediadores inflamatorios y citocinas que reclutarán a más células inflamatorias, en particular eosinófilos que contienen gránulos con proteínas como la proteína básica mayor y la proteína básica de los eosinófilos (que son especialmente lesivas para

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

los helmintos). La eosinofilia y los aumentos de IgE son típicos de las infecciones por helmintos. Este mecanismo efector, sin embargo, es la base de las reacciones de hipersensibilidad inmediata o reacciones alérgicas mediadas por IgE frente a Ag ubicuos en el medio ambiente e inocuos (alérgenos).

Respuestas mediadas por células

Los linfocitos T preinmunes, que llegan al ganglio linfático, reconocen el antígeno presentado por DC interdigitadas, las cuales inducen su activación y proliferación durante unos días (5-7) en la zona de células T de los ganglios linfáticos, tras los cuales se diferencian a células efectoras y a células memoria. La activación de estas células va acompañada de cambios en la expresión de moléculas de superficie que modulan su función y su capacidad migratoria (p. ej., los linfocitos activados disminuyen la expresión del receptor de quimiocinas CCR7 y de la selectina CD62L, lo que conlleva a que las células efectoras pasen de migrar a los ganglios a hacerlo a los tejidos donde se inició el proceso infeccioso. Las células efectoras son capaces de adherirse de manera firme y atravesar los endotelios inflamados (mediante el proceso de extravasación) (v. Migración y tráfico linfocitario. Memoria inmunológica) gracias a la expresión de selectinas e integrinas (estas últimas deben ser activadas por quimiocinas producidas en el foco inflamatorio); las células T activadas pueden salir de los órganos linfoides gracias a la expresión de otros receptores de quimiocinas y moléculas de adhesión, así como a la disminución de receptores que retienen a los linfocitos en el órgano linfoide durante su activación (v. Migración y tráfico linfocitario. Memoria inmunológica).

La respuesta de los linfocitos T efectores es muy rápida y eficaz en comparación con la activación-proliferación de los preinmunes e incluso de los linfocitos T de memoria central, por lo que son de gran importancia fisiológica para ejecutar sus funciones efectoras que puedan eliminar o, al menos, controlar la infección.

Funciones de los linfocitos T CD8 efectores

Su función efectora consiste en causar la muerte de las células infectadas por virus u otros agentes patógenos intracelulares como estrategia para causar la destrucción del hábitat de dichos agentes patógenos. Por esa razón se designan también como linfocitos T citotóxicos (Tc, o CTL, del inglés *cytotoxic-T lymphocytes*). La diferenciación a T CD8 efector implica la adquisición de gránulos citotóxicos, que son lisosomas modificados que almacenan proteínas en forma proactiva, como perforina, granzimas y granulisina. Cuando los T CD8 efectores llegan al foco inflamatorio y se encuentran con células infectadas (células dianas) que expresan en la membrana el mismo péptido + MHC-I para el que su TCR es específico, se produce su respuesta. Esta respuesta es muy rápida y conlleva el transporte de los gránulos hacia la membrana celular, su exocitosis y la subsiguiente liberación de las proteínas granulares de forma muy dirigida hacia la célula diana, a la que infieren lo que algunos llaman *golpe letal,* ya que dispara la muerte de esta por apoptosis.

La perforina se inserta en la membrana de las células diana y facilita la entrada de las granzimas en el citosol, aunque se ignora todavía el mecanismo preciso que utiliza para hacerlo. Las granzimas son serín-proteasas que activan la apoptosis al activar proteasas citosólicas como las caspasas; particularmente eficaz es la activación de la caspasa 3 por la granzima B. Esa vía apoptótica tiene otras etapas moleculares que no se detallan aquí por cuestiones de espacio y culmina con la activación de nucleasas que degradan el DNA (no sólo el DNA celular, sino también el DNA del patógeno). La granulisina es además una proteína (ausente en el ratón) con potentes efectos microbicidas contra patógenos presentes en el citoplasma. En los gránulos citotóxicos hay también el proteoglicano, serglicina, presente en muchas otras células con gránulos preformados (como los mastocitos) y que favorece la formación de complejos entre la perforina y las granzimas para actuar sobre la célula diana. Los T CD8 efectores se unen a las posibles células diana del foco infeccioso mediante contactos adhesivos mediados por la unión de la integrina leucocitaria LFA-1 (CD11/CD18) a su ligando (ICAM-1/CD54) expresado en la célula diana, y si esta no expresa en su membrana el pMHC-I del que su TCR es específico, la CTL efectora se despega de la falsa célula diana y busca otra. Por el contrario, si lo expresa se dispara la respuesta antes descrita, y cuando ya ha inferido el «golpe letal», también se despega y busca otra célula diana con la que repetirá el proceso de chequeo previo, y así sucesivamente. La metáfora de «asesinas en serie» usada para calificar a las CTL efectoras no resulta exagerada. La activación de las CTL por la diana comporta la exocitosis de los gránulos e implica la neosíntesis de las proteínas de dichos gránulos; las CTL efectoras reponen sus armas tóxicas a medida que las consumen.

La exocitosis de los gránulos citotóxicos es un proceso muy dirigido que ocurre en el centro de la sinapsis inmunológica y va directamente al citosol de la diana, por lo que no resultan dañadas ni las células vecinas ni la propia CTL. En consecuencia, al despegarse de la diana, las CTL están listas para actuar sobre otra diana. Además de las proteínas citotóxicas, las CTL efectoras también secretan citocinas como IFN-γ, efectiva en el control de la infección. De hecho, la secreción de citocinas puede ser más amplia con funciones, algunas, reguladoras. En algunos casos, las CTL pueden causar la apoptosis de la célula diana de modo CD95/Fas-dependiente (unión de CD95 en la célula diana y CD95L en la CTL efectora), aunque este es probablemente un mecanismo raramente empleado y que tiene más importancia en la apoptosis de las células T activadas y efectoras no usadas, como mecanismo de retrorregulación homeostática de la RI.

Las CTL efectoras son, pues, un arma muy eficaz para eliminar a virus y otros agentes intracelulares, aunque a veces conllevan el precio de eliminar células útiles del hospedador, lo que a veces puede constituir un potente mecanismo lesivo inmunopatológico, como sucede en las hepatitis por virus B y C (v. Enfermedades por hipersensibilidad e inmunoalérgicas, en cap. 333).

Funciones de los linfocitos T CD4⁺ efectores Th y sus subtipos: Th1, Th2, Th17, Tfh, Th9 y Th22

La diferenciación de los T CD4 (Th, *T helper* o cooperadoras) efectores es un fenómeno mucho más heterogéneo y complejo que el de las CTL; tras su activación, los TCD4 se pueden polarizar hacia varios subtipos distintos de Th efectores que difieren entre sí por el tipo de citocinas que secretan y las funciones efectoras precisas que realizan. Así, según el tipo de agente patógeno y el microambiente citocínico en el que se activan-proliferan, se pueden polarizar hacia Th1 o Th2, tras el reconocimiento del Ag. Este reconocimiento por parte del TCR del pMHC induce lo que se llama *señal 1 de activación;* la *señal 2* constituye la coestimulación proporcionada por la interacción de CD80 y CD86 de la APC con CD28 en el linfocito T; la producción de las citocinas durante la activación se ha denominado *señal 3* por parte de algunos autores. Además de las Th1 y Th2, se han descrito nuevos subtipos de Th efectores, incluyendo Th17, Tfh y más recientemente las poblaciones de Th9 y Th22 (fig. 331-21). Además de la polarización de estos linfocitos T efectores, la activación del linfocito T preinmune puede conllevar la diferenciación a células T reguladoras inducidas (iTreg), las Tr1 y las Th3, involucradas en procesos de tolerancia inmunológica hacia diferentes antígenos (v. más adelante).

Los Th1 se caracterizan por secretar IFN-γ e IL-2 y su diferenciación ocurre pronto si durante la activación-proliferación hay presencia de IFN-γ, que puede proceder de células NK. La presencia de IL-12 e IL-18 secretadas por la DC activa al T CD4 preinmune, potenciando la secreción de IFN-γ. Para que esto suceda es importante que se activen los factores de transcripción (TF, *transcription factor*) STAT-1 y STAT-4 que, a su vez, determinan la expresión del TF maestro T-bet que es necesario para que se secrete IFN-γ y se exprese el receptor de IL-12. La secreción de IFN-γ no sólo refuerza la polarización Th1, sino que además inhibe la polarización hacia Th2 y Th17.

La principal función defensiva de las células Th1 efectoras cuando llegan al territorio infectado es la de activar (vía IFN-γ) a los macrófagos que han fagocitado al agente patógeno que generó la respuesta de Th1 e incrementar su actividad microbicida frente a dicho agente patógeno. Este mecanismo es muy eficaz para activar a los macrófagos (M1) pero puede comportar efectos lesivos frente a agentes patógenos resistentes a los mecanismos microbicidas, como en las micobacterias; se origina así una inflamación crónica que suele adoptar la forma de un granuloma (área de macrófagos rodeados linfocitos Th1); dichos macrófagos se fusionan entre ellos, para formar las células gigantes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

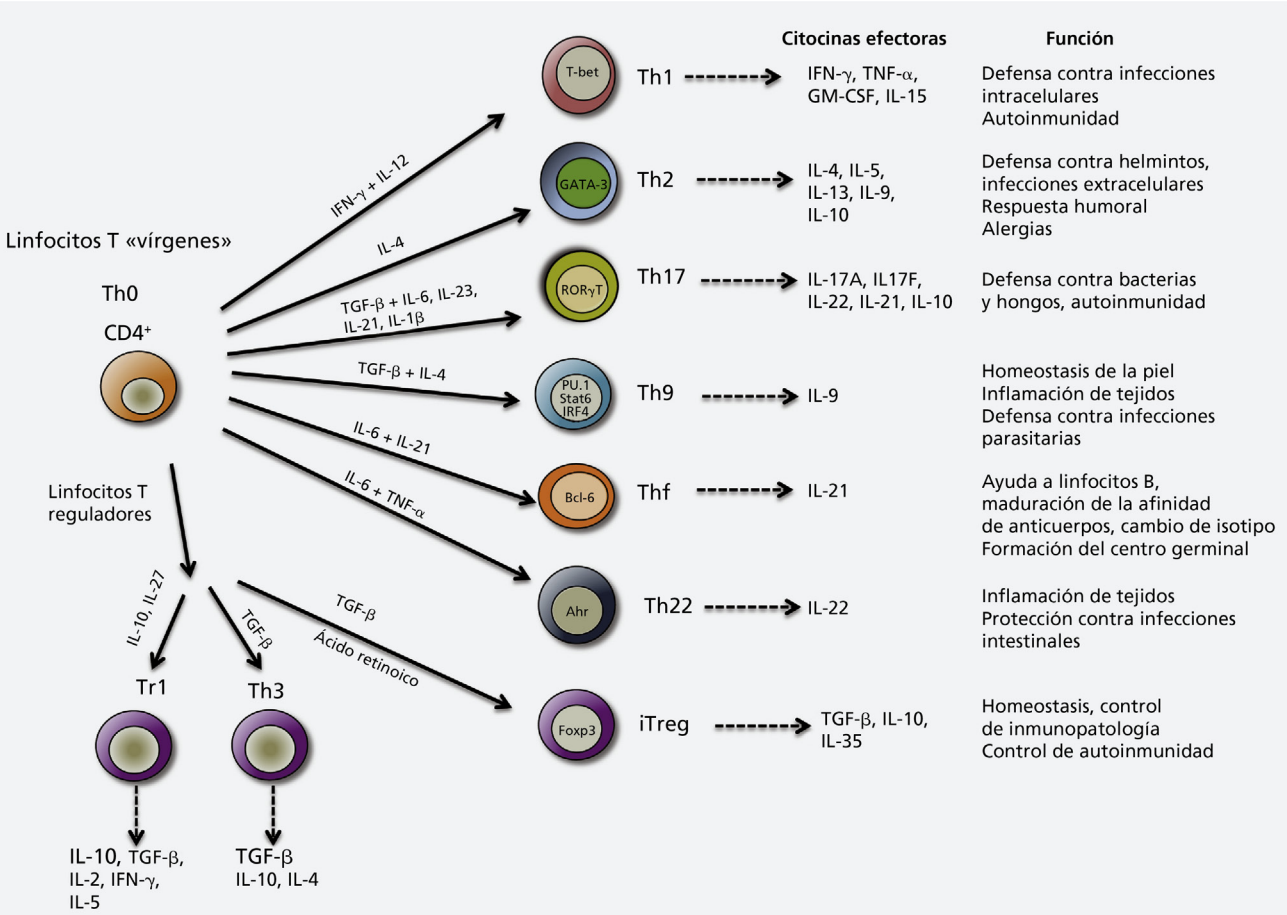


Figura 331-21 Los linfocitos T preinmunes, tras el contacto con un antígeno, pueden diferenciarse a distintos fenotipos efectores dependiendo del microambiente de citocinas. Los distintos fenotipos efectores vienen mantenidos por la expresión de factores de transcripción (TF) que estabilizan su fenotipo efector y permiten la producción de citocinas con distintas funciones sobre células de los sistemas inmunes (SI) innato y adaptativo.

multinucleadas de Langhans. Aunque este mecanismo es muy lesivo para el tejido y es incapaz por sí mismo de resolver la infección sin medicamentos antituberculosos, constituye un mecanismo de defensa crítico para impedir que la infección se generalice, un evento clínicamente incoercible. Este mecanismo de activación de macrófagos mediado por Th1 es la base de la prueba de la tuberculina (reacción de Mantoux, todavía método diagnóstico de la tuberculosis), así como de las reacciones de hipersensibilidad retardada frente a sustancias en principio inocuas, como en las dermatitis de contacto.

La diferenciación hacia Th2 aparece cuando la activación-proliferación del Th preinmune frente al Ag tiene lugar en un ambiente rico en IL-4 que activando STAT-6 induce la expresión del factor GATA-3 (TF maestro de las Th2), un potente promotor de las citocinas que distinguen y estabilizan este subtipo (v. fig. 331-21). La fuente inicial de IL-4 puede ser eosinófilos, basófilos y, sobre todo, mastocitos. Los Th2 secretan IL-4, IL-5 e IL-13; la IL-4 promueve la secreción de IgE, la IL-5 activa los eosinófilos y la IL-13 es estructuralmente semejante a la IL-4 y actúa de modo similar a esta. Su función principal es la de actuar como defensa frente a patógenos parasitarios de gran tamaño (p. ej., helmintos). Debe observarse además que IL-4 + IL-13 conlleva una activación de macrófagos (M2) que contrarresta a la activación macrofágica clásica por IFN-γ. Estos macrófagos activados alternativamente producen el enzima arginasa, que incrementa la contractibilidad intestinal (expulsión de los helmintos) y causa remodelación y reparación de los tejidos.

El subtipo Th17 se caracteriza por secretar IL-17A, IL-17E e IL-22 que requieren de la expresión del factor RORγT (TF maestro de Th17) y la activación de STAT-3 (v. fig. 331-21). Estas citocinas actúan sobre epitelios y provocan la síntesis de otras citocinas como TNF-α e IL-8 (CXCL8), que reclutan y activan neutrófilos principalmente, y en menor medida, monocitos. Se cree que los Th17 efectores son de gran importancia frente a bacterias extracelulares y hongos para cuya eliminación son esenciales los neutrófilos. Su presencia también se ha asociado con enfermedades crónicas inflamatorias de base autoinmunitaria (p. ej., psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, etc.).

Algunos datos indican la existencia de subtipos mixtos Th1-Th17, es decir, producen IFN-γ e IL-17. Se ha reportado que la diferenciación de las Th17 requiere la presencia de bajas dosis de TGF-β + IL-6, además de IL-23, IL-1β e IL-21, mientras que su diferenciación se ve inhibida por la presencia de IL-27. Si bien el TF Foxp3 antagoniza la expresión de RORγT, se ha definido una interconversión entre Treg y Th17 (v. Plasticidad de los linfocitos Th). El balance entre Treg y Th17 es especialmente relevante en la mucosa intestinal: en condiciones de homeostasis, la presencia de niveles abundantes de TGF-β y ácido retinoico (AR) producido por DC $CD103^+$ induce la coexpresión de RORγT y Foxp3 en linfocitos T del intestino delgado, limitando la producción de IL-17 y permitiendo mantener la tolerancia hacia Ag de la dieta y hacia las bacterias comensales. Sin embargo, la entrada de un microorganismo patógeno induce la maduración de DC y la producción de citocinas proinflamatorias como IL-6, e IL-21, inhibiendo la represión del TF RORγT por parte de Foxp3 y favoreciendo la diferenciación de Th17.

Otro subtipo de Th efector es el Tfh *(T follicular helper),* que actúa de colaboradora para la producción de Ac por los linfocitos B en el CG; es esencial para la generación de linfocitos B memoria y de células plasmáticas de larga vida. Las Tfh proveen de ayuda al linfocito B a

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

través de la interacción de CD40L, como lo demuestra el hecho de que en ausencia de CD40L o CD40 no se forman CG. Se ha descrito que las citocinas IL-6 e IL-21 participan en su diferenciación y que BCL6 es el TF maestro de la diferenciación de Tfh. Esta subpoblación expresa de manera diferencial CXCR5 (receptor de quimiocinas), PD1 (molécula inhibitoria), SAP *(SLAM-associated protein)* e ICOS (molécula de coestimulación), marcadores imprescindibles para su localización en el folículo y su función, indispensable para la formación del CG. Aunque junto a la IL4 secretan IL-21, esta citocina tampoco es distintiva como se dijo, ya otros subtipos T también la producen.

Inicialmente considerada una citocina Th2, la IL-9 define el subtipo *Th9.* Además de por los Th9, esta citocina puede ser secretada por linfocitos Th17, Treg, células NKT, así como por linfocitos innatos tipo 2 (ILC2). La diferenciación de Th9 se puede inducir estimulando linfocitos T preinmunes en presencia de TGF-β e IL-4, siendo PU.1, IRF4 y STAT6 los TF que intervienen en la diferenciación Th9. Entre las funciones que tienen las Th9 se han reportado el reclutamiento de mastocitos, eosinófilos e incremento en la producción de IgE en enfermedades alérgicas y por nematodos, y el reclutamiento de Th17 en autoinmunidad, así como de mastocitos y T CD8 citotóxicos en la respuesta antitumoral.

IL-22 pertenece a la familia de citocinas relacionadas con IL-10 y puede ser producida por linfocitos Th17, Th1, linfocitos innatos (ILC) y otras células no linfoides; sin embargo, la población denominada *Th22* fue identificada por producir IL-22 en ausencia de la producción de IL-17, IL-4 o IFNγ. La producción de IL-22 por parte de las Th22 ha sido implicada en varias patologías, incluyendo la dermatitis atópica, la dermatitis de contacto o la enfermedad inflamatoria del intestino (EII), donde actúa sobre las células epiteliales y promoviendo la reparación tisular, pero ejerciendo un papel de citocina proinflamatoria. Sin embargo, las Th22 también desempeñan un papel protector en infecciones intestinales, como por ejemplo la producida por *Citrobacter rodentium,* induciendo la producción de defensinas. AHR *(aryl hydrocarbon receptor)* es un TF maestro de las Th22.

Funciones de los linfocitos T CD4⁺ reguladores y sus subtipos: iTreg, Th3 y Tr1

Los Treg inducidos o adaptativos (iTreg) son T CD4 que expresan Foxp3 como TF maestro y que, a diferencia de las Treg naturales (nTreg) que se generan en el timo, se diferencian en periferia. Entre las condiciones que favorecen la generación de iTreg está la activación subóptima (y repetitiva) de linfocito T preinmune, con baja coestimulación o presencia de moléculas coinhibidoras como CTLA-4, así como la presencia de citocinas inmunosupresoras (como TGF-β, IL-2 y AR). Las iTreg son abundantes en la mucosa intestinal, donde se inducen en el contexto de la presencia de TGF-β y AR producida por DC CD103⁺. De manera interesante, la inducción de iTreg en el intestino parece estar directamente regulada por la microbiota comensal. Además, pueden generarse en respuesta a infecciones, enfermedades autoinmunitarias, y también como supresoras de la inmunidad antitumoral o del rechazo a alotrasplantes.

Un subtipo de linfocitos con función reguladora que se encuentra principalmente en mucosas son los Th3. Los Th3 fueron inicialmente identificados en el contexto de la tolerancia oral, y su característica principal es que son productores principalmente de TGF-β, aunque también producen IL-4 e IL-10. A diferencia de otras células productoras de TGF-β, los Th3 expresan en su superficie LAP *(latent associated peptide).* Su activación en el intestino en la inmunización oral es capaz de inducir la supresión de autoinmunidad e inflamación sistémica.

Otra subpoblación con función reguladora es la Tr1, la cual fue identificada en pacientes con inmunodeficiencia severa combinada (SCID) trasplantados con células hematopoyéticas alogénicas y que evitaron el desarrollo de enfermedad de injerto contra el receptor (EICR) en ausencia de inmunosupresores. Las Tr1 producen altos niveles de IL-10 y TGF-β, y a diferencia de las nTreg no expresan Foxp3; recientemente en humanos se ha demostrado que pueden ser identificadas como CD49b⁺LAG-3⁺. Aunque IL-10 fue considerada una citocina antiinflamatoria, Th1, Th2, Th17, Th9 y Treg Foxp3⁺ son capaces de producirla en ciertas situaciones de inflamación. *In vivo* se ha demostrado su presencia en pacientes con enfermedades autoinmunitarias (p. ej., pénfigo vulgar y diabetes), así como en alergias. Por otro lado se ha demostrado su papel en la persistencia de infecciones virales crónicas y bacterianas. Finalmente, basándose en su posible función en la prevención del rechazo de alotrasplantes, se han propuesto como posibles herramientas terapéuticas en la clínica para la inducción de tolerancia.

Plasticidad de los linfocitos Th

A pesar de que los distintos fenotipos efectores Th fueron considerados linajes terminales, en la actualidad se ha podido demostrar que existe interconversión (plasticidad) celular entre los distintos tipos de Th, predeterminada por marcas epigenéticas en los promotores de los genes para distintos TF y citocinas (p. ej., la trimetilación en la lisina 4 de la histona H3 [H3K4me3] marca una conformación activa permisiva de la cromatina, mientras que la trimetilación en la lisina 27 de la histona H3 [H3K27me3] indica una conformación no permisiva). De este modo, linfocitos Th17 pueden diferenciarse a Th1 en presencia de IL-12, y en Th2 en presencia de IL-4. Además, existen linfocitos Th «duales», es decir, que coexpresan dos TF maestros para linajes efectores distintos, tanto *in vitro* como *in vivo.* Así, por ejemplo, existen linfocitos T-bet⁺ RORγT⁺ en individuos con esclerosis múltiple, produciendo de manera simultánea IFNγ e IL-17. También hay linfocitos que coexpresan Foxp3⁺ y RORγT, y también recientemente se ha demostrado que las Treg pueden convertirse en células patogénicas Th17 o que los linfocitos Th17 pueden transdiferenciarse en Tr1, contribuyendo a la resolución de la inflamación en el intestino.

Migración y tráfico linfocitario. Memoria inmunológica

Migración y tráfico linfocitario

Los linfocitos experimentan un flujo migratorio continuo *(recirculación linfocitaria).* Una vez maduros, los linfocitos T y B abandonan los órganos linfoides primarios donde se han generado (timo y médula ósea, respectivamente) y pasan a la circulación sanguínea arterial, desde donde se distribuyen por los órganos linfoides secundarios. Circulan continuamente a través de los ganglios linfáticos y el tejido linfoide asociado a mucosa (MALT), a través de la circulación linfática hasta llegar al conducto torácico y regresar, por la vena subclavia, a la circulación sanguínea arterial y reiniciar el proceso. En condiciones normales, este circuito sangre-sistema linfático-sangre de *recirculación linfocitaria* puede ser recorrido por un linfocito individual una vez en 24 h. Esta recirculación tiene una *importancia fisiológica* capital al incrementar las oportunidades de que los escasos linfocitos específicos de un determinado Ag disponibles en el repertorio preinmune puedan encontrar dicho Ag e iniciar así la respuesta inmunitaria (RI) lo antes posible, sea cual sea su puerta de entrada. Esa migración continua ocurre con los linfocitos preinmunes, es decir, los que todavía no han entrado en contacto con el Ag, así como con los linfocitos de memoria central que se generan tras la RI. Por el contrario, los linfocitos activados y proliferantes en respuesta al Ag pierden su capacidad de circular y quedan retenidos durante unos días en el órgano o tejido linfoide secundario donde tiene lugar la RI, hasta que se diferencian en células efectoras y memoria. En ese momento volverán a ser capaces de abandonar el órgano linfoide en que se han generado, aunque con un perfil migratorio diferente al de los linfocitos preinmunes. Hay que advertir que las afirmaciones sobre migración linfocitaria se refieren principalmente a estudios realizados con los linfocitos T.

En los ganglios linfáticos, los linfocitos entran por dos vías: 1) sanguínea, a través de las HEV localizadas en la paracorteza o área de células T, y 2) linfática, a través de los conductos aferentes. En cambio, salen sólo por la vía linfática eferente. Las HEV deben su nombre al aspecto cuboide de las células endoteliales que las recubren; se trata de un endotelio especializado en la extravasación linfocitaria (cada segundo pueden acceder a los ganglios 10 000 linfocitos), sin que entren los otros leucocitos. Todos los órganos linfoides periféricos tienen HEV, excepto el bazo. Este órgano es además el único que no está conectado a la circulación linfática, de modo que los linfocitos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

entran y salen de él sólo por la circulación sanguínea. Pueden aparecer HEV en territorios no linfoides con procesos inflamatorios crónicos como consecuencia del efecto de citocinas activadoras del endotelio (IL-1, TNF-α e IFN-γ).

La migración y la localización de los linfocitos en los órganos linfoides secundarios están dirigidas por un complejo conjunto de interacciones entre citocinas con actividad quimioatrayente (las quimiocinas) y que son producidas por el órgano o tejido linfoide y sus receptores, combinadas con la interacción de moléculas de adhesión linfocitarias con sus ligandos del endotelio de las HEV. Las moléculas de adhesión linfocitarias también se denominan genéricamente *receptores de asentamiento* o *localización (homing) linfocitario* y a sus ligandos presentes en las HEV *adresinas (addressins).* La migración de los linfocitos T preinmunes desde la sangre al interior de los ganglios linfáticos a través de las HEV es un proceso altamente regulado, que ocurre en varias etapas sucesivas con moléculas e interacciones similares a las de la mayoría de los leucocitos y que ya han sido descritas anteriormente (v. anteriormente Moléculas de adhesión y fig. 331-8).

Después de atravesar las HEV, los linfocitos T preinmunes permanecen en la paracorteza o zona de células T donde se hallan las HEV, por la interacción del receptor CCR7 y la quimiocina CCL21, producida por las células estromales de la paracorteza. También las DC de los territorios hísticos, a medida que maduran, expresan CCR7, por lo que el gradiente de CCL21 dirige su migración por el conducto aferente hacia el órgano o tejido linfoide secundario más próximo, para aparecer como DC interdigitadas en la paracorteza en estrecho contacto con los linfocitos T.

Los linfocitos B expresan poco CCR7 en comparación con los niveles constitutivos más elevados de CXCR5, el receptor de la quimiocina CXCL13 producida por las FDC. En consecuencia, los linfocitos B abandonan la zona T para dirigirse hacia los folículos linfoides (área de células B), siguiendo un gradiente de CXCL13. Una vez que se activa el linfocito B folicular, la interacción del receptor GPR183 (EBI2) con los oxisteroles (derivados de colesterol oxidado), permite que estas células se muevan desde los folículos B hacia las zonas de linfocitos T. Posteriormente, el incremento de la expresión de CCR7 permite que estos linfocitos respondan hacia gradientes de las quimiocinas CCL21 y 19, generando así una interacción entre linfocitos B y linfocitos T asociados (cognado o *cognate*) en las fronteras de la llamada *zona T:B.* Una vez que se genera esta larga interacción (de horas a días), los linfocitos B empiezan a proliferar y migrar hacia la zona central folicular, iniciándose el proceso de formación de CG. Asimismo, se aumenta la expresión de un receptor para esfingosina-1-fosfato (S1P), denominado S1PR2, que promueve el posicionamiento de los linfocitos B en las regiones foliculares centrales.

Una pequeña proporción de linfocitos T activados para el Ag también expresan marcadores foliculares como CXCR5, antígeno GL7 y PD-1, para que migrando durante la reacción de CG, cooperen con los linfocitos B en la generación de anticuerpos frente a Ag (linfocitos Tfh o colaboradores foliculares). El CG es una zona dinámica, dividida clásicamente en dos zonas: una oscura (DZ), formada principalmente por los linfocitos B de CG (LBCG) y macrófagos con características de carroñeros de células apoptóticas (MCT), y una zona clara (LZ), formada por células FDC y DC convencionales (cDC), linfocitos B preinmunes y de CG, linfocitos T y macrófagos (MCT). Las células de la zona LZ expresan niveles bajos de CXCR4 y altos de CD83 y CD86, mientras que las células de la zona oscura expresan altos niveles de CXCR4 y bajos de CD83 y CD86. La expresión de CXCR4, CD83 y CD86 en los linfocitos B es opuesta entre LZ y DZ, y permite que los linfocitos B migren bajo gradientes de CXCL12, manteniendo su fenotipo activado.

Si no encuentran el Ag para el que son específicos sus receptores de membrana, los linfocitos T y B preinmunes siguen su migración por los cordones medulares y salen del ganglio linfático por el conducto eferente para entrar en el próximo ganglio por los conductos aferentes.

MadCAM se expresa sólo en las HEV del MALT intestinal (placas de Peyer y los ganglios linfáticos mesentéricos); esta peculiar adresina se une tanto a la CD62L como a la integrina linfocitaria $\alpha_4\beta_7$ (LPAM-1, *lymphocyte peyer patch adhesion molecule*-1), determinando el asentamiento linfocitario en el MALT intestinal de los linfocitos preinmunes y memoria con CD62L o $\alpha_4\beta_7$, respectivamente.

Memoria inmunológica. De la migración de los linfocitos T efectores a la memoria inmunológica

La estimulación antigénica afecta profundamente a la migración linfocitaria. Así, con la llegada de un Ag a un ganglio linfático se reduce drásticamente la salida por el vaso eferente y, además, la entrada de linfocitos desde la sangre por las HEV puede incrementarse hasta por 3-10 veces, lo que determina que el ganglio sea capaz de duplicar su peso en 24 h. Los linfocitos T que encuentran el Ag presentado por una DC en el área de células T sufren un proceso de activación y proliferación durante el cual permanecen retenidos, sin circular, durante unos 5-7 días.

Este proceso implica también su diferenciación a linfocitos T efectores y memoria, momento en que recuperan la capacidad de abandonar el órgano linfoide por el conducto eferente y volver a la circulación sanguínea, aunque con un patrón de migración distinto al de los preinmunes.

Los linfocitos T efectores pueden entrar en los ganglios linfáticos a través de las HEV, porque han perdido la expresión de CCR7 y de CD62L, circulando hasta el foco infeccioso que ha inducido su generación. Aquí atravesarán las vénulas poscapilares inflamadas que expresan selectinas E y P, ligandos de integrinas como ICAM-1/CD54 o VCAM-1/CD106 y quimiocinas como CCL4, CXCL10, inducidas. Los linfocitos T efectores pueden unirse y atravesar esas vénulas inflamadas por las citocinas inflamatorias (IL-1, TNF-α) porque expresan los correspondientes ligandos de selectinas y receptores de quimiocinas, las cuales inducen una alta avidez de las integrinas LFA-1 y VLA-4, que se adherirán firmemente a sus ligandos (ICAM-1/CD54 y VCAM-1/CD106, respectivamente).

Los linfocitos T memoria se caracterizan principalmente por la expresión diferencial de la glicoproteína CD45 (con actividad tirosinfosfatasa). Hay dos isoformas principales de CD45, expresadas diferencialmente (y de manera contrapuesta en cierto modo): una que define a la población de linfocitos preinmunes circulantes, denominada *CD45RA,* y la isoforma que define a los linfocitos T con fenotipo de memoria, CD45R0 (o por contraposición $CD45RA^-$). A su vez, esta población de linfocitos T CD45R0 se subdivide en cuatro poblaciones: linfocitos T de memoria central (TMC), linfocitos T de memoria efectora (TME), linfocitos T de memoria residentes de tejidos (células TMR) y linfocitos T madre de memoria (TMM). Estas poblaciones a su vez se pueden diferenciar por la expresión de varios receptores de adhesión y migración; por ejemplo, las TMC expresan $CD44^{++}$, $CD62L^+$, $CCR7^+$, $CD127^+$, $CD69^-$ y $CD103^-$, mientras que las TME no expresan CD62L y CCR7, y son $CD44^{++}$ $CD127^+$, $CD69^-$ y $CD103^-$. Las TMR son $CD44^{++}$, $CD62L^-$, $CCR7^-$, $CD11a^{++}$, $CD69^+$ y $CD103^+$. Los linfocitos TMC son buenos productores de IL-2 y proliferan extensivamente en los órganos linfoides secundarios, mientras que los TME proliferan menos, son buenos productores de IFN-γ y se encuentran principalmente en compartimentos periféricos. Las poblaciones de linfocitos T de memoria residentes de tejidos tienen capacidades de activación y migración entre tejidos. El fenotipo de TMR se induce por citocinas como TGF-β (producido por linfocitos Treg), IL-33 y TNF-α, con efecto en la expresión del receptor para esfingosina-1-fosfato (S1P), denominado S1P1R. Este receptor es clave para entender los mecanismos de retención de linfocitos en los órganos linfoides secundarios. Los TMM son una población de linfocitos que presentan características de células madre: se caracterizan por una alta expresión de IL-18Ra y CD161; además, se asemejan a las células madre hematopoyéticas por su capacidad para recambio y sobrevivir a la exposición a altas dosis de quimioterapia.

Por otra parte, los linfocitos T efectores que se generan en sitios como la piel y el MALT intestinal (incluidos placas de Peyer y ganglios mesentéricos) migran y se retienen en estos sitios debido a la expresión diferencial de moléculas de *homing* y de receptores de quimiocinas particulares. Así, los linfocitos efectores que se asientan en la piel expresan CD43, CD44, el receptor CLA-1 *(cutaneous lymphocyte*

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

antigen-1), así como CCR4, CCR6, CCR8 y CCR10, cuyos ligandos (las quimiocinas correspondientes) son expresadas en procesos inflamatorios e infecciosos en la piel. Así esta identificación de receptores de quimiocinas en linfocitos T ha permitido establecer que los T CD8 requieren preferencialmente la expresión de CCR10 a nivel de epidermis, mientras que los T CD4 utilizan al receptor CCR4 para acceder a la dermis. En cuanto a los linfocitos efectores del MALT intestinal, expresan la integrina $\alpha_4\beta_7$ (LPAM-1) que se une a MadCAM del endotelio intestinal, así como una expresión diferencial de CCR9 y CCR10 (receptores de las quimiocinas expresadas a lo largo de la mucosa intestinal por efecto de un proceso inflamatorio o infeccioso). La migración linfocitaria hacia la mucosa pulmonar (BALT) requiere de la expresión de VLA-1 y de CXCR3 y CCR5, cuyos ligandos CXCL10 y CCL5, respectivamente, se expresan en el tejido bronco-epitelial. La migración hacia otros tejidos es un proceso dinámico y requiere de una interacción coordinada entre moléculas de adhesión, integrinas y quimiocinas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Paul WE, Zhu J. How are TH2-type immune responses initiated and amplified? Nat Rev Immunol 2010;10:225-35.

Pepper M, Jenkins MK. Origins of CD4+ effector and central memory T cells. Nat Immunol 2011;12:467-71.

Weaver C, Hatton RD. Interplay between the Th17 and Treg lineages: a co-evolutionary perspective. Nat Rev Immunol 2009;9:883-9.

Wilson C, Rowell E, Sekimata M. Epigenetic control of T-helper cell differentiation. Nat Rev Immunol 2009;9:91-105.

Zhou L, Chong M, Littman D. Plasticity of CD4+ T lineage differentiation. Immunity 2009;30:646-55.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

RESPUESTA INMUNE A LA INFECCIÓN E INMUNOPATOLOGÍA. INMUNODEFICIENCIAS

Capítulo 332

M. Juan Otero | M. Fresno Escudero | R. Solana Lara | J. R. Regueiro González | L. Alsina Manrique de Lara

ENFERMEDADES DEL SISTEMA INMUNITARIO: LA RESPUESTA A LOS MICROORGANISMOS COMO PARADIGMA

M. Juan Otero

La capacidad del sistema inmunitario (SI) de protegernos de las agresiones externas encuentra en la respuesta inmunitaria (RI) a los microorganismos y patógenos externos el aspecto más característico de su función. La infección de los microorganismos y parásitos genera patología en el individuo como resultado de dos fuerzas contrapuestas: la virulencia del patógeno y la RI. De hecho, muchas veces la patología asociada a la infección se ve más definida por un exceso de la respuesta antiinfecciosa que por la capacidad lesiva del propio patógeno. Por su parte, microorganismos no patógenos que incluso habitualmente, cuando el individuo es inmunocompetente, no llegan ni a interaccionar con él pueden llegar a ser patógenos que comprometan la vida del individuo si existe un defecto de la función del SI. Así, clásicamente las inmunodeficiencias (la falta de función inmunitaria) se han caracterizado por un exceso de infecciones, y los distintos cuadros de infección (bacterias o virus) han permitido definir el componente del SI que malfunciona. Aunque en la actualidad el concepto de *inmunodeficiencia* se ha ampliado y existen inmunodeficiencias (entendidas no sólo como defecto funcional hacia las infecciones, sino también como déficit de algún componente del SI) sin infección, en este capítulo se aborda la interacción de los microorganismos y el SI en situación de inmunocompetencia e inmunodeficiencia.

En el fondo, la malfunción del SI explica no sólo infecciones, sino también el resto de la patología donde se ve involucrado (alergia, autoinmunidad, rechazo en el trasplante o respuesta antitumoral), por lo que este preámbulo del capítulo 332 se presenta como introducción de los conceptos también tratados en los capítulos 333, Alergia y autoinmunidad, y 334, Tratando la enfermedad con el sistema inmunitario (v. también Funciones más relevantes en la enfermedad en tabla 331-1).

En realidad, estas clasificaciones son, sin duda, prácticas para entender el papel del SI, pero cada vez es más evidente que los límites de estas clasificaciones son difusos y muchas enfermedades infecciosas desencadenan respuestas de hipersensibilidad y autoinmunidad y con ellas pueden incluso desarrollarse transformaciones neoplásicas.

Un último concepto que se ha de introducir aquí es que el SI se desarrolla para combatir los microorganismos y estos condicionan cómo se desarrolla el propio SI, por lo que se forma un círculo de retroalimentación entre SI y microorganismos. En este sentido, el papel de los microorganismos que componen lo que conocemos como *microbiota* condiciona de manera fundamental la función del SI y con ello la homeostasis del organismo. Este es uno de los aspectos más complejos de la inmunología actual, pero los datos que se van acumulando en este sentido cada vez muestran que la microbiota es definitoria de la «salud de nuestro SI», no sólo del componente adaptativo, que parece lógico, sino incluso del sistema inmunitario innato, que conceptualmente debería ser inmutable, pero que ahora sabemos que también se condiciona por la experiencia antigénica y posiblemente por la microbiota. Y consecuentemente también se ven influenciadas las enfermedades mediadas por el SI y con ellas las opciones inmunoterapéuticas que pueden permitir solventarlas. En todo caso, en la actualidad los datos científicamente incuestionables son aún pocos respecto a cómo actuar con la microbiota y la experiencia antigénica, y estos aspectos en la actualidad se desarrollan más en el terreno de las hipótesis (algunas manipuladas por espurios intereses económicos) que de las realidades contrastables.

INFECCIONES Y RESPUESTA INMUNITARIA

M. Fresno Escudero, R. Solana Lara

CONCEPTOS GENERALES

Las enfermedades infecciosas son la primera causa de mortalidad en países en desarrollo y la segunda, tras las enfermedades cardiovasculares, en países desarrollados. Infección es aquella relación entre un hospedador y un microorganismo invasor que conlleva la multiplicación de este en los tejidos del primero y la ulterior alteración de funciones orgánicas en el nivel local y/o sistémico (enfermedad infecciosa). En toda infección el agente infeccioso sigue los siguientes pasos: 1) unión y entrada a receptores de membrana o tejidos; 2) diseminación local o sistémica; 3) multiplicación; 4) evasión de las respuestas del hospedador, y 5) transmisión (vertical u horizontal) a otros hospedadores. Sin embargo, la infección no necesariamente implica enfermedad infecciosa, ya que a veces el agente infeccioso puede proliferar y mantener su número sin causar patología (colonización). Entre la colonización y la enfermedad infecciosa manifiesta se encuentran las infecciones subclínicas o inaparentes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

El establecimiento de una infección depende de propiedades tanto del agente patógeno como del hospedador. Así, la *patogenicidad* o capacidad para originar enfermedad es relativa y resulta del balance entre el poder patógeno intrínseco o *virulencia* y los recursos defensivos (sistema inmunitario) utilizados por el huésped para neutralizarla y determinar el proceso final del proceso infeccioso. La virulencia también es un término relativo, ya que microorganismos cuya virulencia habitual es baja (oportunistas) pueden ocasionar enfermedad grave en individuos con inmunidad deprimida. Entre los principales factores de virulencia se encuentran: a) los que estimulan la colonización, proliferación e invasión tisular, como moléculas de superficie del agente patógeno (adhesinas) que le permiten fijarse a células y tejidos, enzimas digestivas segregadas por el microorganismo invasor, etc., y b) las toxinas bacterianas, como componentes estructurales de las paredes bacterianas *(endotoxinas)* (p. ej., lipopolisacárido o LPS de gramnegativos) o proteínas secretadas *(exotoxinas)* que pueden originar enfermedad sin replicación efectiva y actuar a distancia para provocar alteraciones funcionales orgánicas locales o generalizadas (p. ej., síndrome del *shock* tóxico por estafilococos, difteria y tétanos).

A pesar de la alta eficiencia del SI en eliminar y controlar la replicación de microorganismos patógenos, hay situaciones en que no se logra eliminar el agente patógeno porque la respuesta inmunitaria (RI) es inexistente, inapropiada o está suprimida o contrarrestada por el patógeno. Así, tanto si la infección es clínicamente evidente o no, su resultado final puede ser: a) resolución, cuando las defensas eliminan el agente patógeno agresor, acompañada con frecuencia de inmunidad completa para una reinfección; b) infección crónica, cuando las defensas se contrarrestan con los factores de virulencia microbianos; c) persistencia o latencia del microorganismo en los tejidos del hospedador (denominado *portador*), normalmente aislado, sin causar enfermedad, aunque cualquier disminución de los mecanismos de vigilancia puede originar una reactivación de la infección mucho tiempo después, y d) muerte del paciente si la respuesta inmune es incapaz de controlar la infección y esta no es tratada apropiadamente con fármacos microbicidas/estáticos.

Existen factores genéticos y adquiridos del hospedador que afectan a la predisposición a la infección. Entre los primeros están: a) diferencias en componentes del hospedador requeridos para la infección (p. ej., receptores de superficie para los agentes patógenos), como sucede con *P. vivax* y eritrocitos, donde las personas que poseen un cierto haplotipo de hemoglobina (anemia drepanocítica) son más resistentes a la malaria, y b) diferencias en los componentes del propio sistema inmunitario (SI), especialmente los implicados en el reconocimiento antigénico, como los receptores de la inmunidad innata y los receptores T y B (Ig) y las moléculas HLA del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en humanos, o citocinas y quimiocinas. Por su parte, entre los factores adquiridos encontramos: edad, sexo, factores hormonales, traumatismos, nutrición, presencia de otras infecciones, la inmunodepresión asociada a infecciones (sida) y a otras enfermedades (cáncer).

Se denominan agentes patógenos *emergentes* a aquellos de reciente aparición como el virus del Ébola, etc. En las enfermedades *re-emergentes* ciertos microorganismos que apenas producían infección generalizada en la población repentinamente empiezan a infectar a cada vez más personas (p. ej., la tuberculosis y la difteria). La aparición de estos agentes patógenos puede deberse a los cambios constantes en las relaciones hospedador-parásito. Cada especie ocupa un nicho ecológico, pero los seres humanos pueden cambiar su entorno e influir en la etiología de sus propias enfermedades infecciosas. Ejemplos de ello son los sistemas de aire acondicionado que permiten la transmisión y patogenicidad de *L. pneumophila,* o los tampones de celulosa para la higiene menstrual femenina, que constituyen un nuevo microambiente donde los estafilococos pueden vivir y producir la toxina causante del síndrome del *shock* tóxico (TSST).

MECANISMOS INNATOS DE DEFENSA ANTIINFECCIOSA

La defensa antiinfecciosa se produce gracias a mecanismos de inmunidad innatos y adquiridos íntimamente relacionados. La inmunidad innata, aunque inespecífica, tiene la ventaja de intervenir rápidamente durante una infección aguda y permitir la supervivencia del huésped hasta que la respuesta adquirida congregue nuevas defensas. Por su parte, la inmunidad adquirida, también denominada *específica* o *adaptativa* tarda días o semanas en aparecer tras la infección primaria; aunque, con frecuencia, es indispensable para una completa resolución de la enfermedad.

La inmunidad innata abarca todos los mecanismos físico-químicos y celulares que previenen la colonización o infección de individuos normales, e incluye: a) barreras cutáneo-mucosas; b) secreciones; c) antagonismo microbiano; d) fagocitos; e) células *natural killer* (NK); f) complemento, y g) citocinas, quimiocinas y otros péptidos recientemente denominados *alarminas*. Los agentes patógenos colonizan la piel y las mucosas, pero son incapaces de penetrar tales superficies. El bajo pH del estómago, la vagina o la orina, así como los cilios o la capa mucosa del epitelio de las vías respiratorias, impiden la propagación hacia el interior de los microorganismos que colonizan los orificios externos. Las secreciones mucosas contienen numerosas proteínas importantes en la defensa antimicrobiana, como *lisozima,* que digiere el peptidoglucano de las bacterias, o elementos de la inmunidad específica como anticuerpos de clase IgA secretora, que inhiben la unión del microorganismo a la mucosa. La piel y las mucosas son ricas en flora microbiana autóctona que protege frente a la colonización por otros microorganismos potencialmente invasores: a) ocupan un nicho ecológico, de manera que compiten por los nutrientes y modifican el pH, la pO_2, etc.; b) producen sustancias antibacterianas, como las colicinas por *E. coli,* letales para agentes patógenos entéricos como *Salmonella* y *Shigella,* y c) inducen inmunidad cruzada contra otros microorganismos.

Los capilares permiten el paso constante de leucocitos recirculantes a los tejidos, que tienen así oportunidad de reconocer cualquier antígeno microbiano presente, para facilitar la denominada *vigilancia inmunológica*. Cuando los tejidos se infectan o dañan, los capilares se dilatan y su permeabilidad aumenta. Los leucocitos circulantes, especialmente polimorfonucleares (PMN) y monocitos, incrementan su adherencia a las células endoteliales, seguido de su extravasación a los tejidos. Después de su extravasación, los leucocitos se mueven atraídos por sustancias quimiotácticas, como leucotrienos, anafilotoxinas (C3a, C5a) o quimiocinas. Estos pasos iniciales son independientes del agente infeccioso inicial y siempre son los mismos. Si la infección continúa, el suministro constante de sustancias quimiotácticas e inflamatorias mantiene la vasodilatación y el flujo de PMN al área afecta. Este aumento de PMN procede de la médula ósea, que contiene hasta 20 veces más PMN que la sangre. Si la demanda continúa, la velocidad de generación de PMN en médula ósea aumenta considerablemente, controlada por los factores hematopoyéticos. Si la inflamación se hace excesiva e intensa, suele controlarse por un aumento de la secreción de glucocorticoides, pero al mismo tiempo viene reforzada por una respuesta metabólica general del organismo, denominada *respuesta de fase aguda.* Muchos de los aspectos de esta respuesta se deben a citocinas proinflamatorias, TNF-α, IL-1 e IL-6. Así, el hígado produce una variedad de sustancias séricas (reactantes de fase aguda) inducidas por la acción de la IL-6. Cuando las reacciones inflamatorias son de intensidad leve o moderada, adquieren relevancia como mecanismos antiinfecciosos.

Los PMN neutrófilos poseen diferentes tipos de gránulos que incluyen numerosas enzimas tóxicas para los microorganismos (peroxidasa, fosfatasas, nucleasas, lisozima, catepsinas). Además, contienen péptidos catiónicos con actividad bactericida o antiviral denominados *defensinas* α, β o γ que además son quimiotácticas y activan macrófagos y la liberación de histamina y citocinas, lo que les permite modular las respuestas innatas y adaptativas. Hoy en día se incluyen dentro de las proteínas denominadas *alarminas* (producen una señal de alarma), que también incluye a catelicidina, proteína neurotóxica de eosinófilos (EDN) y *high-mobility group box 1* (HMGB1). Estas proteínas son liberadas en respuesta a la infección o daño tisular y debido a sus propiedades quimiotácticas y activadoras de las DC y presentadoras de antígenos movilizan y activan rápidamente a las células de la inmunidad innata. También contienen proteínas como la calprotectina o la lactoferrina, que captan Zn y Fe e inhiben el crecimiento bacteriano por disminución de la cantidad disponible de estos metales.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Los PMN eosinófilos contienen en sus gránulos, además de varias enzimas, inhibidores de serotonina e histamina, varias proteínas catiónicas y una proteína mayoritaria básica. Tienen receptores para C3b y FcR que les permiten unirse a helmintos recubiertos de anticuerpos y descargar en ellos la proteína básica que los destruye. Los PMN basófilos contienen gránulos ricos en heparina e histamina. Son similares a los mastocitos y poseen receptores Fc para IgE. Los monocitos tienen una actividad similar a los neutrófilos, aunque en general son menos eficientes en la eliminación de ciertos microorganismos, como bacterias extracelulares u hongos. Otra diferencia importante es su capacidad de secretar mediadores de la inflamación.

Los fagocitos y las DC expresan en su membrana, además de receptores de complemento y FcR, otros para oligosacáridos de manosa, muy importantes para la fagocitosis. Sus funciones microbicidas se potencian por componentes de la inmunidad específica como: 1) citocinas secretadas por los linfocitos T tras el reconocimiento del antígeno, necesarias para su activación, y 2) anticuerpos secretados por los linfocitos B, que les dotan de propiedades opsónicas y efectoras. Los mecanismos más importantes de destrucción fagocítica de agentes patógenos (sobre todo intracelulares) implican la generación de productos intermediarios reactivos de O_2 (anión superóxido, peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo) y/o de nitrógeno (óxido nítrico).

Las NK (tabla 332-1) destruyen células infectadas por virus y parásitos intracelulares mediante citotoxicidad directa (no específica de Ag ni restringida por MHC), mediada por receptores activadores de la actividad NK que reconocen estructuras presentes en las células infectadas o indirectamente, por actividad ADCC, migrando al foco inflamatorio en respuesta a infección. A su vez los receptores inhibidores de NK reconocen moléculas MHC-I, por lo que la baja expresión de MHC-I en las células infectadas se acompaña de un incremento en la capacidad lítica de NK.

Las citocinas secretadas por macrófagos y linfocitos T y NK pueden también considerarse parte de la inmunidad natural, aunque su cantidad aumenta después de una RI específica. Las endotoxinas bacterianas estimulan la síntesis de IL-1 y TNF-α por macrófagos. El TNF-α aumenta localmente la adhesión de leucocitos al endotelio, activa los mecanismos microbicidas de los fagocitos y estimula la citotoxicidad de otras células efectoras, como eosinófilos y linfocitos T y NK. Los virus inducen varios interferones (IFN), los cuales tienen un papel muy importante en la resistencia antiviral al activar mecanismos sinérgicos: bloqueo de la replicación vírica, aumento en la expresión de MHC y activación de células NK y macrófagos.

Las DC migran al foco infeccioso y son claves en la captura de agentes patógenos y la presentación de sus antígenos al linfocito T para iniciar la RI específica. Además participan en la RI innata mediante la secreción de citocinas y quimiocinas. Las NK y DC se regulan mutuamente: las NK se activan por agentes patógenos y citocinas liberadas por DC y favorecen la maduración de estas, con lo que seleccionan las más adecuadas para posteriormente activar linfocitos T.

MECANISMOS DE INMUNIDAD ADQUIRIDA CONTRA LAS INFECCIONES

Los mecanismos efectores de la inmunidad adquirida pueden ser de tres tipos principales (v. tabla 332-1): a) respuesta de Ac por los linfocitos B; b) generación de linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ (T CD8) específicos de Ag restringidos por MHC-I), y c) activación de macrófagos por linfocitos T CD4 específicos restringidos por MHC-II (respuestas de hipersensibilidad retardada). En la inducción de todas estas respuestas tienen un papel esencial la función cooperadora de los distintos subtipos funcionales de T CD4 (Th1, Th2, Th17) y los recientemente descritos Tfh, Th9 y Th22 generados a lo largo de una respuesta que implica una estimulación antigénica crónica y persistente (v. Linfocitos T, en cap. 331).

La polarización de los linfocitos Th hacia un subtipo u otro es clave en la resistencia o susceptibilidad a una determinada infección y es un complicado proceso controlado por los receptores de la inmunidad innata y adaptativa implicados en el reconocimiento del Ag, la propia naturaleza del Ag y sobre todo por el entorno de citocinas inicial que viene determinado por las células que participan en la respuesta innata a la infección (DC, monocitos-macrófagos, mastocitos y células NK), además de factores genéticos, cantidad de inóculo y vía de entrada, entre otros. Así, la IL-12 se produce cuando las células fagocíticas se activan por productos bacterianos, con lo que se inicia una respuesta

Tabla 332-1 Principales poblaciones linfocitarias que actúan como mecanismos efectores de inmunidad frente a infecciones patogénicas para el hombre

	TIPO DE CÉLULA EFECTORA Y SUBTIPO									
	CD8		CD4							
	Tc1	Tc17	Th1	Th2	Th17	ThF	Th9	Th22	Treg	NK
Función principal	Eliminar células infectadas		Activación de macrófagos	Activación de linfocitos B	Activación de PMN Integridad de la mucosa	Cambio de isotipo de linfocitos B	Producción de mucus Inflamación alérgica	Inflamación de mucosas	Regulación/ supresión	Eliminar células infectadas
Patógeno	Rabia	Influenza	*Mycobacterium*	Polio	*Candida*	Todas Th2	Patógenos respiratorios	*Citrobacter*	Todos	Herpesvirus
	Dengue	Viruela	*Listeria*	Sarampión	*Klebsiella*		Helmintos intestinales			HIV
	HIV		*Leishmania*	Parotiditis	*S. aureus*					
	Plasmodium		*Pneumocystis*	HIV	*Mycoplasma pneumoniae*					
			Trypanosoma cruzi	Influenza	*Helicobacter pylori*					
			Histoplasma	*Plasmodium*	Herpes zóster					
			Schistosoma	Bacterias extracelulares						
			Bruggia malayi							
			Chlamydia							
			Rickettsia							

SECCIÓN XX

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Th1 dependiente de la producción de IFN-γ por las NK. La producción inicial de IL-4 por células NKT ($CD4^+$, $NK1.1^+$), eosinófilos o mastocitos induce una respuesta Th2. La generación de Th1 y la consiguiente producción de IFN-γ inhiben la generación de Th2, y estas, mediante la producción de IL-4, impiden el desarrollo de las Th1. Los Th17 dependen de la producción de IL-23 e IL-21. Los Th9 secretan IL-9 implicadas entre otras en la secreción de mucus y por ello se están viendo implicadas en infecciones virales de las mucosas del tracto respiratorio o bien frente a helmintos intestinales. Los Th22 producen IL-22 y están implicadas en inflamación tisular y en resistencia algunas bacterias del tracto intestinal. Por su parte, los linfocitos T γδ participan en la respuesta frente a algunos virus como el CMV. Los Ac definen la defensa antiinfecciosa a través de: a) prevenir la unión de los gérmenes a sus receptores; b) neutralizar toxinas; c) activar el complemento; d) favorecer la opsonización y fagocitosis por monocitos, macrófagos y PMN (a través de la unión a receptores Fc), y e) promover la función ADCC. Por su parte, los T CD8 destruyen células infectadas con patógenos intracelulares a través del reconocimiento de pMHC, mediando preferentemente la actividad antivírica, aunque también son efectivas contra algún protozoo intracelular como *Theileria parva*. Su acción citotóxica puede ser directa o indirecta por la secreción de linfocinas como IFN-γ.

MECANISMOS DE RECONOCIMIENTO DEL AGENTE PATÓGENO Y SU INFLUENCIA EN LA RESPUESTA INMUNITARIA

La inmunidad innata se caracteriza por poseer PRR de membrana, intracelulares o solubles que reconocen los denominados *patrones moleculares asociados a agentes patógenos* (PAMP, *pathogen associated molecular patterns*) (moléculas de patógenos no presentes en el huésped), por lo que su presencia circulante es una señal de infección. Entre ellos están las colectinas, pentraxinas, lectinas tipo C, receptores *scavenger,* TLR *(Toll-like receptors),* NLR *(Nod-like receptors)* y RLR *(RIG-1-like-receptors).* Todos ellos cooperan para activar las células de la inmunidad innata, induciendo a su través la respuesta específica más conveniente para eliminar el patógeno. Estos receptores, a diferencia de los sistemas adaptativos, no son clonales ni polimórficos. La discriminación entre lo propio y lo extraño por estos receptores es eficaz y son capaces de generar respuestas inmediatas sin memoria inmunológica.

Probablemente, la familia de receptores PRR más conocida es la de los TLR, destacando: TLR4 reconoce principalmente LPS de bacterias gramnegativas; TLR2 reconoce, además de LPS de otras bacterias, peptidoglucanos, lipoarabinomananos o lipoproteínas de levaduras, glucoproteínas de protozoos o glicofosfatidilserina de helmintos; TLR3 reconoce RNA de doble cadena, que es un intermediario en la replicación de muchos virus y no existe de modo natural en las células de nuestro organismo; TLR5 reconoce flagelina de bacterias; TLR7 y 8 reconocen RNA de cadena simple, como el del HIV o del virus de la influenza y productos antivirales; TLR9 reconoce motivos CpG no metilados abundantes en el DNA de muchos agentes patógenos como virus y bacterias. Un agente patógeno particular puede interaccionar con más de un receptor de PAMP. Por ejemplo, micobacterias pueden interaccionar con TLR2, TLR4, DC-SIGN; *T. cruzi* con TLR2, TLR4, TLR9, etc.

Cada vez es más evidente que la interacción de un agente patógeno con uno u otro de estos PRR produce una respuesta inmune diferente. Desde hace muchos años se conoce de modo empírico que existen diversos factores que influyen en el desarrollo de la respuesta protectora de una vacuna, como la dosis de Ag y su naturaleza química, la vía de entrada, la presencia o no de infecciones concomitantes y las citocinas producidas inmediatamente tras el contacto con el agente patógeno en el entorno de la infección. Hoy se sabe que todo ello se debe a la interacción de los agentes patógenos con los diferentes PRR y las distintas células presentadoras de antígeno (APC, *antigen presenting cells*). Existen varias clases de APC que afectan al tipo de respuesta específica y por ende en la protección o patogenia. A su vez, la interacción APC-linfocito T depende de la dosis del agente patógeno: una concentración de Ag muy alta tiende a favorecer interacciones de baja afinidad con el TCR, induciendo respuestas Th2; por el contrario, bajas concentraciones de Ag involucran linfocitos T con TCR de alta afinidad, induciendo preferentemente respuestas Th1. Asimismo, la presencia de agentes patógenos coinfectantes afectan la respuesta contra un determinado agente patógeno, ya que pueden inducir un entorno de citocinas diferente. Por ejemplo, en una infección por helmintos existe una gran cantidad de IL-4 producida por células NKT que inducen una respuesta Th2 que, como se ha mencionado, no es protectora en infecciones por agentes patógenos intracelulares, evitando la inducción de la correcta respuesta Th1.

Existen cada vez más evidencias de la importancia de los PRR, y más concretamente de los TLR, en la inmunopatogenia de muchas enfermedades humanas. Así, polimorfismos tanto de TLR4 como de TLR2 se han asociado a una mayor o menor gravedad de sepsis, lo que indica la importancia de la interacción del agente patógeno con sus receptores para comprender la patogenia asociada a múltiples enfermedades infecciosas.

INMUNIDAD FRENTE A BACTERIAS

Para la respuesta inmune, los microorganismos pueden clasificarse de un modo general según su tipo de replicación (extracelular, o bien intracelular obligada o facultativa) y la forma en que desarrollan la enfermedad (patogenia), más que según su origen filogenético. Las bacterias de crecimiento extracelular pueden ser patógenas por su crecimiento incontrolado, la reacción inflamatoria que producen o las toxinas que liberan. Se eliminan principalmente por los mecanismos microbicidas de los fagocitos (PMN, monocitos y macrófagos); así, la resistencia de un microorganismo a la fagocitosis es un determinante de su virulencia. La activación del sistema del complemento en ausencia de Ac también desempeña un papel importante (p. ej., el peptidoglucano de las grampositivas y el LPS de las gramnegativas activan la vía alternativa). Si la cantidad de bacterias en el foco de infección y su virulencia son bajos, los fagocitos pueden ser suficientes para eliminarlas. En caso contrario se requiere inmunidad humoral específica (Ac): aunque los polisacáridos de las cápsulas bacterianas son muy inmunogénicos y estimulan directamente la producción T-independiente de IgM, la principal respuesta protectora es la producción de IgG inducida por linfocitos Th2.

Algunas bacterias como rickettsias, clamidias o micobacterias son parásitos intracelulares facultativos u obligados que sobreviven y replican en el interior celular por ser resistentes a los mecanismos microbicidas de los fagocitos. Si bien inicialmente las NK parecen ser las responsables de la protección, la eliminación de estas bacterias intracelulares se debe principalmente a macrófagos activados por citocinas Th1, principalmente IFN-γ y TNF-α; en ausencia de dicha activación los macrófagos no son capaces de controlar la infección. Este mecanismo defensivo está asociado a un fenómeno local de formación de lesiones granulomatosas, donde la erradicación no es estéril y, por tanto, la enfermedad se convierte en crónica (v. cap. 333, Alergia. Autoinmunidad). Recientemente, se ha descrito la implicación de la Th17 en la resistencia a *Klebsiella pneumoniae.*

INMUNIDAD FRENTE A VIRUS

Los virus son agentes infecciosos intracelulares obligados cuya diseminación puede ser extracelular (poliovirus) o intracelular (herpes, retrovirus). Los mecanismos de defensa innata contra los virus incluyen la producción de IFN tipo I por las propias células infectadas, que induce protección de otras células sanas al inhibir la replicación del virus. Las células de la inmunidad innata también se activan tras el reconocimiento de los PAMP víricos mediante receptores que pueden ser de tipo TLR, NLR o RLR. Tras la activación producen IFN tipo I y otras citocinas como la IL-12, que potencian la actividad citotóxica NK contra células infectadas por virus. La activación de las células NK es primordial en la defensa del huésped durante los primeros días de infección hasta que se desarrolla una respuesta inmune adaptativa eficaz. La respuesta inmune adaptativa frente a virus suele estar mediada por una combinación de respuesta humoral y celular. Los Ac específicos para los antígenos que se encuentran en la superficie de los virus son a menudos cruciales para la protección en las fases iniciales de la infección, para frenar la diseminación del virus, sobre

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

todo en las enfermedades en las que la viremia está estrechamente relacionada con la patogenia (poliomielitis, sarampión, parotiditis). Los Ac presentes en el suero y las secreciones pueden neutralizar la diseminación extracelular de virus impidiendo que los virus se unan a su célula huésped o su internalización. Asimismo, pueden sensibilizar las células infectadas para que sean lisadas por el complemento o las células NK. No obstante, el principal mecanismo tanto para eliminar las infecciones víricas establecidas como para controlar las que presentan diseminación intercelular o integración celular es la citotoxicidad mediada por T CD8. Los T CD8 son activados tras el reconocimiento de péptidos víricos en el contexto de las MHC-I y la subsecuente expansión y diferenciación a linfocitos efectores (CTL), que eliminan las células infectadas que expresan esos complejos MHC péptidos víricos. Este proceso de activación es favorecido por los linfocitos Th1 y sus citocinas (IL-2, IFN-γ y TNF-α). La subdivisión de los T CD4 se ve reflejada en parte por una división similar de los T CD8 CTL. Así se han descrito poblaciones de Tc1, Tc2, Tc9 y Tc17, esta última probablemente importante en el control de infecciones virales de las mucosas y la epidermis. La IL-2 contribuye a la expansión de los linfocitos CTL, que suele tener lugar 3-4 días después de la infección, y alcanza su máximo en 7-10 días, fase en que se elimina la mayor parte de los viriones, y luego disminuye.

INMUNIDAD FRENTE A PROTOZOOS Y METAZOOS

Estos organismos son complejos y han desarrollado numerosos y complicados mecanismos de evasión que les permiten a menudo resistir las defensas innatas del huésped; ello conlleva que la respuesta protectora sea multifactorial y que las enfermedades que producen sean a menudo crónicas. La RI está determinada por su tipo de replicación y sus mecanismos de evasión. El predominio de una subpoblación u otra de linfocitos T promueve la resistencia o la susceptibilidad en la mayoría de las infecciones por protozoos y helmintos. En las infecciones por protozoos, la subpoblación protectora parece ser la Th1 en la mayoría de los casos, mientras que la Th2 lo es en los helmintos, especialmente en aquellos que tienen ciclos completamente extracelulares o extratisulares.

La resolución de la infección activa en protozoos intracelulares, como *Leishmania* y *Toxoplasma,* depende de la apropiada interacción entre macrófagos y linfocitos Th1. La combinación de Ac y linfocitos T se requiere para prevenir la infección frente a parásitos de ciclo biológico complejo como *T. cruzi* y *Plasmodium.* Su ciclo vital incluye etapas libres circulantes en sangre y es durante estas etapas cuando los Ac tienen más eficacia. *Plasmodium* se caracteriza por estimular diferentes Th en distintos estadios de la infección. La respuesta Th1 contribuye a la eliminación de las fases iniciales intraeritrocíticas, pero un cambio posterior de Th1 a Th2, y la consiguiente producción de Ac, es necesario para controlar completamente y erradicar la infección. Los linfocitos T CD8 son también importantes, tanto por sus mecanismos de citotoxicidad como de producción de IFN-γ. En el caso de *T. cruzi,* el IFN-γ producido por linfocitos Tc1 o Th1 desempeña un papel protector tanto *in vitro* como *in vivo,* mientras que las linfocinas Th2 favorecen la infección. TNF-α también se requiere para la eliminación de *T. cruzi*.

La infección por *Leishmania* representa el paradigma de la diferenciación Th1/Th2 y resistencia/susceptibilidad a la infección. Así, la respuesta protectora se debe a la IL-12 producida rápidamente por células fagocíticas activadas por la infección, lo que inicia una respuesta Th1, que a su vez depende de la producción de IFN-γ por células NK. Las diferencias entre predisposición y resistencia dependen de la producción temprana o no de IL-4, en este caso por las células NKT, lo que favorece el desarrollo de Th2 que exacerban la infección. La protección de la infección del macrófago por *Toxoplasma* requiere una respuesta Th1, la cual se inicia mediante la secreción de IL-12 inducida por algunos antígenos de *Toxoplasma* en macrófagos.

La mayoría de las infecciones por helmintos inducen un fuerte incremento de Th2, aunque no está demostrado su papel protector en todas ellas. Eosinófilos, mastocitos e IgE específica contribuyen a la resistencia frente a infecciones por helmintos. La producción de IgE específica observada con frecuencia en infecciones por helmintos se debe a que estos estimulan a los Th2 que producen IL-4 necesaria para la síntesis de IgE. Los experimentos *in vitro* sugieren que la ADCC con IgE de los eosinófilos desempeña un papel relevante en la protección contra estos parásitos (les permiten descargar sobre los helmintos el contenido tóxico de sus gránulos). Los linfocitos Th2, principalmente mediante la secreción de IL-4, protegen contra infecciones por nematodos gastrointestinales, como *Heligmosomoides poligyrus, Nippostrongylus brasiliensis* y *Trichuris muris,* aunque los mecanismos efectores no son estrictamente inmunitarios: IL-4 induce la expulsión de los gusanos mediante la activación de la secreción de ciertos compuestos, como leucotrienos por los mastocitos, que cambiando la fisiología del intestino alteran la nutrición del parásito. En los helmintos gastrointestinales con fases migratorias hísticas, como *Ascaris lumbricoides* o *Toxocara canis,* la función Th2 está mucho menos estudiada, aunque parecen proteger a través de la destrucción por IgE y eosinófilos de las fases migratorias. En helmintos con localización preferentemente intratisular, como *Trichinella spiralis* y *Schistosoma mansoni,* las Th1 contribuyen en gran medida a la protección, especialmente por su capacidad de secretar IFN-γ. Sin embargo, la IgE y los eosinófilos también son protectores según el estadio.

En las filariasis causadas por *Wuchereria bancrofti* o *Bruggia* spp. y en las oncocercosis causadas por *Onchocerca volvulus,* así como la fasciolasis por *Fasciola,* las respuestas protectoras están peor caracterizadas, ya que la mayoría de estas infecciones conducen a una fuerte inmunodepresión antígeno-específica, principalmente de la producción de IgE, inducida por productos de los parásitos. Esta inmunodepresión puede ser beneficiosa para huésped y parásito, y haberse adquirido durante la coevolución de ambos, ya que una respuesta de IgE produciría una reacción de hipersensibilidad muy intensa, con un riesgo muy elevado para el hospedador. En algunos casos como el de *Bruggia,* la respuesta Th1 parece ser importante.

INMUNIDAD FRENTE A HONGOS

Algunas infecciones fúngicas (micosis) están causadas por hongos del ambiente (p. ej., esporas inhaladas) y muchas de ellas son oportunistas como consecuencia de un incremento de las inmunodeficiencias secundarias (sida, terapia antineoplásica e inmunodepresora), ya que las barreras de la respuesta inmune innata controlan la mayoría de los hongos. Como las bacterias, los hongos pueden vivir en forma extracelular o replicarse dentro de los fagocitos. Los principales mediadores de la inmunidad innata frente a hongos son los neutrófilos y los macrófagos mediante la activación de los TLR y otros receptores de la inmunidad innata como la dectina-1 o el CR3. Así, los pacientes con neutropenia o aquellos con defectos en alguno de estos receptores son extremadamente vulnerables a las infecciones fúngicas oportunistas. La inmunidad adaptativa celular es el mecanismo fundamental de inmunidad específica frente a las infecciones fúngicas. *Histoplasma capsulatum,* un hongo intracelular facultativo que vive en los macrófagos, es eliminado por los mismos mecanismos que son eficaces frente a bacterias intracelulares. Los T CD4 y T CD8 colaboran en la eliminación de *Cryptococcus neoformans*, que tiende a colonizar pulmones y cerebro de personas inmunodeficientes. En todas estas situaciones, las respuestas Th1 son protectoras y las respuestas de Th2 son perjudiciales para el paciente. Se ha descrito un papel fundamental de los linfocitos Th17 en la resistencia a micosis cutáneas, ya que favorecen la respuesta Th1 y frenan la Th2. Así, las infecciones por *Candida* comienzan frecuentemente en las mucosas, aunque la inmunidad celular Th17 evita su diseminación a los tejidos. No es sorprendente que la inflamación granulomatosa sea una causa importante de lesión tisular del huésped en algunas infecciones fúngicas intracelulares como la histoplasmosis. Los hongos inducen Ac específicos, que son útiles para el diagnóstico serológico pero no parecen tener actividad protectora.

MECANISMOS DE EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNITARIA

Desafortunadamente, cada agente patógeno ha desarrollado de la manera más conveniente para su propia supervivencia, sofisticados

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

sistemas de evasión de las respuestas protectoras del huésped. Enfrentados al ataque del SI de los vertebrados, los microorganismos usan principalmente cinco técnicas de evasión:

1. *Reclusión anatómica.* Se esconden en el interior celular o en lugares del cuerpo donde el ataque inmunitario es menos efectivo, como los quistes de la hidatidosis.
2. *Modificación de la antigenicidad,* mediante: a) absorción de proteínas del huésped (glucoproteínas de hematíes, MHC, albúmina, inmunoglobulina, etc.), fenómeno bastante frecuente en helmintos; b) liberación de Ag al medio, con lo que se evita su interacción con el microorganismo; c) cambio de Ag durante los diferentes estadios del desarrollo (como ocurre con *Plasmodium*), y d) mimetismo con Ag propios del hospedador como *T. cruzi.*
3. *Variación antigénica.* Conocida especialmente bien en algunos tripanosomas africanos *(T. brucei)* y ciertos virus (rinovirus, influenza, HIV) y bacterias. En *N. gonorrhoeae,* la variación de la proteína del pili (pilina) evita que la IgA bloquee la adherencia de esta bacteria y la subsiguiente infección. Existe también en *Plasmodium* y en *Giardia lamblia,* pero su papel en la evasión es más controvertido. La variación puede ser por mutación, cambio de genes o por recombinación genética y puede ser rápida *(T. brucei)* o lenta (virus de la gripe de una epidemia a otra).
4. *Evasión de los sistemas microbicidas.* Por inhibición de la activación del complemento, la opsonización del germen patógeno o la lisis de este. Prácticamente todos los microorganismos grampositivos y los hongos, así como algunos virus, son resistentes a la destrucción mediada por complemento. El lípido A de algunas bacterias gramnegativas evita la lisis por complemento*, Pseudomonas* secreta elastasa que inactiva C3a y C5a y el virus *Vaccinia* secreta una proteína que se fija a C4b e inhibe la vía clásica. Algunas bacterias, como *S. pneumoniae*, poseen un cápsida polisacárida que evita la fagocitosis. Después de la entrada en las células existen básicamente tres tipos de evasión: a) inhibición de la fusión entre el fagosoma y el lisosoma, como en *T. gondii, M. tuberculosis* o *L. pneumophila;* b) salida del fagosoma al citoplasma, como en *M. leprae, L. monocytogenes* o *T. cruzi,* y c) resistencia a la degradación por el pH ácido de los lisosomas, como *Leishmania* o *Salmonella typhi.*
5. *Modificación o supresión de la respuesta inmunitaria del hospedador*, mediante: a) evasión de la respuesta innata, como sucede con algunos virus que codifican análogos de receptores de citocinas o de citocinas antiinflamatorias (p. ej., análogo de IL-10 por EBV) y otras proteínas que impiden la acción de interferones (p. ej., virus del Ébola) y citocinas en su contra, o con algunas bacterias (p. ej., *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*) que secretan proteasas que degradan la IgA que impide su fijación y colonización del epitelio; b) evasión de la presentación antigénica por las células del huésped infectadas, como sucede con algunos virus (herpesvirus, sarampión y HIV), que reducen la concentración de MHC-II sobre la superficie celular y que impiden la óptima maduración de las DC y, por tanto, la activación de T CD4 cooperadores específicos o que bloquean las diferentes fases del procesamiento y presentación de antígenos, lo que conlleva que la célula infectada exprese en su superficie niveles reducidos de los complejos MHC-péptido vírico, evitando así el reconocimiento y destrucción por los linfocitos Tc específicos (CTL), y c) inducción de células supresoras o de la subpoblación Th no protectora, como sucede con gran número de virus (parotiditis, sarampión, Epstein-Barr, citomegalovirus y HIV), protozoos *(Plasmodium, T. cruzi)* y helmintos que inducen inmunodepresión generalizada, o Treg específicos del agente patógeno.

Los mecanismos de escape determinan en muchos casos la patogenia de la enfermedad más que el tipo de microorganismo. Así, *Mycobacterium* e *Histoplasma* se han adaptado a sobrevivir en el interior del macrófago encargado de destruirlos y el resultado es que la enfermedad que producen es muy similar. También *T. brucei* y *Borrelia* provocan variación antigénica y, como consecuencia, determinan una variación febril cíclica.

INMUNOPATOGENIA E INFECCIÓN

A menudo se debe pagar un precio por eliminar o controlar al agente patógeno. Las manifestaciones clínicas de una infección pueden deberse al propio germen o a la respuesta inmunitaria frente a él. Algunos microorganismos requieren que se produzca lesión para su diseminación. En otros casos, la lesión ocurre como consecuencia de la infección y replicación, para permitir colonización, para evadir la RI o debido a toxinas. Las respuestas adaptativas pueden ser potencialmente peligrosas por dos razones:

1. *Autoinmunidad.* A menudo esta es consecuencia del mimetismo antigénico utilizado como mecanismo de evasión por microorganismos diversos (estreptococos, *Klebsiella, Mycobacterium, Plasmodium, T. cruzi,* helmintos, etc.). Ciertas enfermedades autoinmunitarias parecen tener una causa infecciosa debido a la similitud antigénica entre microorganismos y componentes del hospedador; por ejemplo, la fiebre reumática es una secuela de una infección faríngea por algunos tipos de estreptococos β-hemolíticos, que inducen Ac frente a la proteína M de la pared bacteriana. Algunos de estos Ac tienen reacción cruzada con la miosina y las proteínas del sarcolema del miocardio, de manera que se depositan en el corazón y causan carditis. También pueden deberse a la activación policlonal que producen compuestos de la membrana de numerosos microorganismos: *Plasmodium,* bacterias, *Trypanosoma,* algunos herpesvirus, etc.
2. *Hipersensibilidad.* Un exceso de respuesta puede ser perjudicial para el huésped y destruir tejidos normales por uno de los cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad según la clasificación de Gell y Coombs: tipo I o inmediata, mediada por IgE, como ocurre en ciertas infecciones por helmintos (p. ej., la eosinofilia de la filariasis y la anafilaxia de la hidatidosis); tipo II o citotoxicidad mediada por anticuerpos fijadores de complemento, como ocurre en la infección por *Mycoplasma pneumoniae*, que induce autoanticuerpos (crioaglutininas) contra hidratos de carbono eritrocitarios y anemia hemolítica autoinmunitaria; tipo III o depósito de inmunocomplejos, probablemente el mecanismo más común de lesiones que aparecen durante una infección; tipo IV o retardada por activación de macrófagos por citocinas liberadas por Th1 específicos, que determinan lesiones inflamatorias crónicas defensivas con formación de granulomas y fibrosis que, aunque protegen contra la diseminación de los microorganismos, en algunos casos pueden resultar más lesivas que la acción nociva directa del propio microorganismo (p. ej., encefalitis víricas, tuberculosis, lepra, leishmaniasis, esquistosomiasis, hepatitis víricas). Así, en *Schistosoma mansoni* se forman granulomas alrededor de los huevos en el hígado que sirven para contenerlos, pero la fibrosis asociada conduce a hipertensión portal y cirrosis, y en la filariasis linfática, los parásitos se alojan en los vasos linfáticos y la fibrosis da lugar a obstrucción linfática y linfedema grave.

También la producción excesiva de ciertas citocinas puede causar graves lesiones. El ejemplo más dramático lo constituye el papel de TNF-α en el *shock* séptico y en la malaria cerebral. Endotoxinas de la pared de algunas bacterias gramnegativas activan macrófagos, con liberación subsiguiente de concentraciones elevadas de TNF-α.

En la intoxicación por toxinas estafilocócicas y el síndrome de choque tóxico, las exotoxinas producidas por estos microorganismos son superantígenos de linfocitos T que inducen una liberación masiva de citocinas. Otro ejemplo reciente es el síndrome respiratorio agudo grave (SARS) causado por un coronavirus reconocido por lectinas tipo C (L-SIGN o DC-SIGN) que inducen una fuerte respuesta innata, lo que incluye proteínas de fase aguda, quimiocinas o citocinas inflamatorias, pero no una respuesta Th1 dependiente de IFN-γ.

La inhibición o falta de respuesta adquirida protectora no sólo está asociada a una mayor susceptibilidad en la mayoría de las infecciones, sino que debido a la regulación cruzada entre los diferentes tipos de respuesta Th la consiguiente estimulación de otro tipo de respuesta Th está en sí misma asociada a manifestaciones patológicas de muchas enfermedades. En la infección por *M. leprae*, en la que existen dos formas polares de la enfermedad: la lepra lepromatosa, en la que los pacientes presentan respuestas Th2 con títulos elevados de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Ac específicos, pero inmunidad celular débil frente a *M. leprae* y gran proliferación bacteriana; la lepra tuberculoide, con una fuerte respuesta Th1 pero concentraciones bajas de Ac, provoca la formación de granulomas alrededor de los nervios, con déficits sensoriales periféricos y lesiones cutáneas traumáticas secundarias, pero menor destrucción tisular y menor cantidad de bacterias en las lesiones.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

DeFranco A, Locksley R, eds. Immunity: The Immune Response to Infectious and Inflammatory Disease (Primers in Biology). Oxford: Oxford University Press; 2007.

Kaufmann SHE, Rouse BT, Sacks DL, eds. The immune response to infection. Washington DC: ASM Press; 2011.

Kotb M, Calandra T. Cytokines and Chemokines in Infectious Diseases Handbook. New Jersey: Human Press Scientific and Medical Publishers; 2003.

Pier Gerald Bryan, Lyczak Jeffrey B, Wetzler Lee M, eds. Immunology, Infection and Immunity. Washington DC: ASM Press; 2004.

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS Y SECUNDARIAS

J. R. Regueiro González, L. Alsina Manrique de Lara

CONCEPTO

Inmunodeficiencia se refiere a un estado en el que la capacidad del sistema inmunitario para combatir las enfermedades infecciosas se ve comprometida. Las inmunodeficiencias pueden ser el resultado de un defecto congénito de la inmunidad (inmunodeficiencia primaria [IDP]) o pueden ser secundarias a otros procesos como una infección o un fármaco (inmunodeficiencia secundaria [IDS]).

ETIOLOGÍA

La mayoría de las IDP son el resultado de defectos monogénicos que alteran los niveles o la función de proteínas implicadas en procesos biológicos fundamentales para la respuesta inmunitaria, tales como la producción de inmunoglobulinas (Ig) o complemento, el desarrollo, las vías de señalización o funciones de los leucocitos, o la regulación inmunitaria. Las IDP siguen mayoritariamente una herencia mendeliana simple (autosómica dominante, recesiva o ligada al cromosoma X), por lo que la historia familiar es importante. En cambio, las IDS no se heredan, son adquiridas, y pueden ser causadas por infecciones virales o bacterianas, enfermedades crónicas (como insuficiencia renal o diabetes), hipoproteinemia (por enteropatía o desnutrición), tratamientos con fármacos inmunosupresores o, más raramente, mutaciones somáticas o autoanticuerpos.

ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

El sistema inmunitario tiene como función principal reconocer y eliminar organismos patógenos, pero respetando los tejidos propios. Por ello, las principales consecuencias de las ID son una mayor susceptibilidad a las infecciones y/o a la autoinmunidad o autoinflamación. La incapacidad de hacer frente a las infecciones por virus oncogénicos como EBV puede también causar tumores, por ejemplo, linfomas.

Los errores congénitos de la inmunidad que causan IDP conducen a la ID ya desde el nacimiento. Por ello, las IDP se manifiestan principalmente en la infancia, aunque a veces debutan en adolescentes o adultos jóvenes. En cambio, los pacientes con IDS suelen ser adultos con un sistema inmunitario totalmente competente antes de exponerse a la causa que motivó la ID. Además, las IDP suelen afectar a todas las células relacionadas con el defecto genético, causando una abolición de su función, mientras que el impacto de las IDS, por ejemplo, debidas a los tratamientos inmunosupresores, es generalmente restringido a ciertas células y tejidos y no suele abolir totalmente la función de la célula o molécula diana. Por todo ello, el resultado y la expresión clínica de muchas IDP tienden a ser más graves que los observados en las IDS.

CUADRO CLÍNICO

Las ID se manifiestan principalmente por un aumento de la frecuencia o de complicaciones inusuales de infecciones comunes y, ocasionalmente, por la aparición de infecciones oportunistas (por hongos o parásitos). Las infecciones suelen afectar al tracto respiratorio (sinusitis, otitis, bronquitis, neumonía) y al tracto digestivo (enteritis). También pueden producirse infecciones invasivas (sepsis, meningitis) y tumores de linaje linfoide. Asimismo, en algunas IDP pueden observarse síntomas relacionados con un exceso de inmunidad innata, que se manifiesta como autoinflamación, o de inmunidad adaptativa frente a antígenos comunes, que se manifiesta como alergia, autoinmunidad o granulomas (en intestino o pulmón principalmente). La recurrencia y/o cronicidad de las infecciones suele repercutir en el desarrollo pondoestatural del niño afecto y puede ocasionar secuelas en los órganos involucrados, como el desarrollo de bronquiectasias. La sospecha de IDP y su diagnóstico precoz son fundamentales para la prevención de la morbilidad asociada a las IDP y para mejorar así el pronóstico de los pacientes, gracias a la instauración de medidas preventivas y terapéuticas adecuadas.

DIAGNÓSTICO

Las herramientas de diagnóstico que se utilizan para detectar ID incluyen identificación de los patógenos (por reacción en cadena de la polimerasa —PCR— y cultivos más que serología, que en estos pacientes puede ser engañosa) y evaluación cuantitativa y cualitativa de las células (los leucocitos) y las moléculas solubles (complemento, Ig, citocinas) de la inmunidad: el hemograma, para evaluar la presencia y el grado de disminución o aumento de leucocitos o plaquetas; la citometría de flujo para la enumeración de las diferentes poblaciones linfocitarias (B, T y NK) y sus subpoblaciones, así como la evaluación de la expresión de receptores de antígenos o citocinas, la activación celular y la función de vías de señalización; el estudio de la capacidad funcional *in vitro* de los leucocitos expuestos a diferentes estímulos (proliferación o citólisis de los linfocitos, capacidad oxidativa de los neutrófilos); la medición en suero de las diferentes Ig (IgG, IgA, IgM, e IgE), junto con la medición de los títulos de anticuerpos específicos (generalmente IgG) en respuesta a antígenos vacunales; los niveles y función de las proteínas del sistema de complemento. En caso de pacientes pediátricos, todos los parámetros inmunológicos deben correlacionarse con los valores de referencia apropiados para la edad del paciente. La mayoría de las IDP podrán detectarse con la realización de las pruebas mencionadas, que pueden ir seguidas de otras más específicas según el tipo de IDP (v. fig. 335-8, en cap. 335). En caso de sospecha de una IDP, se procederá a la confirmación del defecto genético por técnicas de biología molecular.

En las IDS, la evaluación de la competencia inmunitaria es por lo general menos amplia: suelen cuantificarse los niveles de neutrófilos y de linfocitos, junto con las diferentes poblaciones linfocitarias, con especial énfasis en los niveles de T CD4, que suelen ser útiles en la evaluación de riesgo de infección en pacientes en tratamiento inmunosupresor. Puede ser útil la evaluación funcional de los linfocitos mediante el estudio de su capacidad de proliferación *in vitro* frente a diferentes estímulos, como los mitógenos fitohemaglutinina (PHA) o anti-CD3.

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Se agrupan aquí los defectos congénitos del sistema inmunitario, generalmente asociados a infecciones frecuentes, graves o raras. Pueden afectar a la inmunidad adaptativa humoral (anticuerpos) o celular (linfocitos), o a la inmunidad innata humoral (complemento) o celular (fagocitos), o asociarse a síndromes más complejos. También se incluyen aquí enfermedades debidas a excesos congénitos de la inmunidad en los que la principal consecuencia clínica no son las infecciones, sino la autoinflamación o la autoinmunidad, y pueden afectar a la regulación de la inmunidad innata (enfermedades autoinflamatorias) o adaptativa (enfermedades por desregulación inmunitaria), respectivamente. Existen raras IDS que se comportan como fenocopias de las IDP, como las debidas a mutaciones somáticas o a autoanticuerpos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

frente a citocinas o complemento. La prevalencia global de las IDP se estima en 1:400 (la deficiencia de IgA) y 1:1200 (el resto de las IDP), por lo que en conjunto no son en realidad enfermedades raras.

La clasificación más aceptada de las IDP es la de la IUIS (Picard 2015), pero para este libro hemos preferido ordenarlas por frecuencia (Modell 2014, sobre una encuesta mundial con casi 80 000 casos) y atendiendo en parte a la clasificación fenotípica (Bousfiha 2015), por ser más útil para su detección clínica.

De acuerdo con dichos criterios, se distinguen ocho tipos de IDP que cubren casi el 95% de los casos, siendo el resto de casos sin filiar (tabla 332-2). Los grupos se han establecido de acuerdo con características analíticas (IDP de anticuerpos, complemento, fagocitos, linfocitos T y B o combinadas, la inmunidad innata) o clínicas (IDP combinadas [IDPC] con síndromes, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades por desregulación inmunitaria). La asignación a uno u otro grupo es a veces discutida. Por ejemplo, la deficiencia de CD40L puede englobarse en dos grupos (IDP de anticuerpos o combinadas), aunque aquí hemos elegido sólo el primero. En los siguientes apartados resumiremos las características principales de las más frecuentes dentro de cada grupo, ya que el número de entidades es demasiado grande para abordarlas todas, pero se citan en tablas los genes implicados cuando se conocen (hay unos 250 genes responsables de IDP).

Inmunodeficiencia primaria de anticuerpos (49% de las IDP)

Se caracterizan por un defecto cuantitativo de Ig o hipogammaglobulinemia, a menudo sólo de uno a varios isotipos y referido al rango normal para la edad, o bien por un defecto cualitativo de anticuerpos (que son las Ig específicas), aunque no haya hipogammaglobulinemia. La prevalencia de las ID humorales es la más alta de todas las IDP (> 40 000 casos comunicados) e incluye las dos entidades más prevalentes: la deficiencia selectiva de IgA (1:400, aunque la mayoría son asintomáticos y no se registran) y la ID común variable (IDCV, 1:30 000; tabla 332-3), en la que existe habitualmente una hipogammaglobulinemia IgG + IgA que suele debutar a partir de los 4 años, a menudo más hacia la adolescencia, junto con un defecto cualitativo de anticuerpos, siendo los pacientes susceptibles a infecciones y a enfermedades autoinmunes.

La ID de anticuerpos es a veces transitoria (denominada *hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia*), coincidiendo con un retraso de la producción de IgG en el niño tras el descenso natural de las IgG maternas que ocurre a partir de los 6 meses. Es transitoria porque dicho retraso madurativo suele resolverse a los 6 años, y el riesgo infeccioso suele ser bajo. En cambio, los lactantes con agammaglobulinemia (habitualmente ligada al cromosoma X o enfermedad de Bruton) suelen ser muy sintomáticos, y el defecto es de por vida.

La patogenia es casi siempre desconocida, aunque en los últimos años se han descrito diversas causas congénitas de IDCV que señalan posibles defectos relacionados con la cooperación entre linfocitos T y B, como ICOS (fig. 332-1), e incluso causas epigenéticas que afectan a la señalización y diferenciación de los linfocitos B. Hasta un 20% de los casos tienen mutaciones que afectan a proteínas necesarias para el desarrollo del linfocito B como Btk o CD79 (agammaglobulinemias; v. fig. 331-3, en cap. 331) o a proteínas que participan en el proceso de recombinación somática para el cambio de isotipo de las Ig, como CD40 sobre el linfocito B o CD40L sobre el T (hiper-IgM) (v. fig. 331-13, en cap. 331).

Debe sospecharse en niños o adultos con infecciones respiratorias o gastrointestinales graves o recurrentes por bacterianas encapsuladas *(S. pneumoniae, H. influenzae)* o parásitos *(Giardia lamblia),* respectivamente, y a menudo con hipogammaglobulinemia. Las infecciones graves por enterovirus alertan de la agammaglobulinemia ligada al X. También debe sospecharse en casos con bronquiectasias de origen desconocido, citopenias o timomas en los que se hayan excluido las causas de hipogammaglobulinemia secundaria (a fármacos, síndrome nefrótico, enteropatía pierde-proteínas, infecciones como HIV).

Para el inmunodiagnóstico, además de la cuantificación de Ig y subclases de IgG, es útil determinar los niveles de anticuerpos específicos frente a antígenos naturales (antiestreptolisinas, isohemaglutininas) o la seroconversión tras infección o tras vacunación con proteínas (tétanos, difteria) o polisacáridos *(S. pneumoniae).* El hemograma suele ser normal, pero ayuda a detectar la neutropenia que a menudo se asocia a la agammaglobulinemia ligada al X. El inmunofenotipo linfocitario diagnostica la ausencia de linfocitos B (< 2%) en las agammaglobulinemias y la reducción de linfocitos B de memoria en la IDCV.

Tabla 332-2 Inmunodeficiencias primarias (IDP): grupos y frecuencia

GRUPOS DE IDP	%
IDP de anticuerpos	49
IDP combinadas (T + B) con síndromes	14
Enfermedades autoinflamatorias	8
IDP combinadas (T + B)	6
IDP de complemento	6
IDP de fagocitos	6
IDP sin filiar	6
Enfermedades por desregulación inmunitaria	4
IDP de la inmunidad innata	1
Total	**100**

Tomado de Regueiro JR, López-Larrea C, González S, Martínez-Naves E. Inmunología: biología y patología del sistema inmunitario. 4.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 167, Fig. 18.1.

Tabla 332-3 Inmunodeficiencias primarias (IDP) de anticuerpos ordenadas por frecuencia

IDP DE ANTICUERPOS	%	GENES MUTADOS
Inmunodeficiencia común variable	24	Desconocidos ≫ *ICOS, BAFFR, CD19, CD20, CD81, CD21*
Deficiencia de IgA	23	Desconocidos ≫ *HLA*
Deficiencia de subclases de IgG	12	Desconocidos
Hipogammaglobulinemia	10	Desconocidos
Hipogammaglobulinemia transitoria	9	Desconocidos
Agammaglobulinemia LX ≫ AR	8	*BTK* ≫ *IGHM, BLNK, CD79A/B, IGLL1, PI3KR1*
Deficiencia de anticuerpos	7	Desconocidos
Deficiencia de IgA + subclases de IgG	3	Desconocidos
Hiper-IgM LX ≫ AR	2	*CD40LG* ≫ *UNG, CD40, AICDA, IKKγ*
Otras (TACI, Good)	1	*TACI*
Total	**100**	

≫: mucho más que; AR: autosómica recesiva; LX: ligada al cromosoma X.

Inmunodeficiencias primarias combinadas (T y B) asociadas a síndromes (14% de las IDP)

Este heterogéneo grupo se caracteriza por defectos variables en linfocitos asociados a síndromes bien definidos (tabla 332-4). Aquí se resumen los cuatro más frecuentes. Como en muchos casos se aprecia linfopenia, es posible el cribado neonatal aprovechando la prueba del talón mediante una PCR que cuantifica unos productos del reordenamiento del TCR *(T-cell receptor excision circles, TREC),* que estiman la maduración de los linfocitos T. En muchos países, ya es obligatoria dicha prueba y se espera que así sea también en España pronto.

El síndrome de DiGeorge es el más frecuente de esta categoría (v. tabla 332-4) (con una incidencia de 1:4000 recién nacidos vivos,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 332-4 Inmunodeficiencias primarias combinadas (IDPC) asociadas a síndromes bien definidos ordenadas por frecuencia

IDPC ASOCIADAS A SÍNDROMES	%	GENES MUTADOS
Microdeleción 22q11.2 o DiGeorge*	46	*TBX1*
Ataxia telangiectasia ≫ similares*	23	*ATM* ≫ *MRE11*
Wiskott-Aldrich LX ≫ AR	11	*WASP* ≫ *WIPF1*
Hiper-IgE (Job) AD > AR*	10	*STAT3* > **DOCK8* ≫*PGM3,TYK2*
Nijmegen*	2	*NBS1*
Hipoplasia de cartílago y pelo, disqueratosis*	2	*RMRP,DKC1, NOP10, TERT*
Comel Netherton, Bloom	1	*SPINK5, BLM*
Schimke, ICF-ID, VODI, PMS2def	1	*SMARCAL1, DNMT3b, SP110, PMS2*
Total	**100**	

*Detectables por TREC *(T-cell receptor excision circles)*.
≫: mucho más que; AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; LX: ligado al cromosoma X.

es el tercer tipo en frecuencia de todas las IDP). La patogenia está relacionada con una microdeleción en el cromosoma 22, que incluye múltiples genes, entre ellos algunos implicados en la embriogénesis de la cresta neural, singularmente TBX1, que afectan, entre otros órganos, al timo, el tiroides, el paratiroides y el corazón. Debe sospecharse en pacientes pediátricos con al menos dos de los siguientes hallazgos (proporción de afectados): dismorfia facial (> 90% cara alargada, hipertelorismo, implantación baja de orejas, boca pequeña y retrognatia), anomalías del paladar (> 75%), cardiopatía congénita (75%), ID/infección (60%, raramente ID celular), hipocalcemia neonatal o hipoparatiroidismo (50%), autoinmunidad (15%). Se confirma por la presencia de anomalías conotruncales, hipocalcemia persistente (> 3 semanas de vida) y sobre todo microdeleción de la región 22q11.2, casi siempre *de novo* y AD, diagnosticada mediante hibridación *in situ* (FISH).

La ataxia telangiectasia (AT) es la segunda entidad más frecuente de esta categoría (v. tabla 332-4) (posición 11 de todas las IDP con una prevalencia de 1:70 000), aunque es más bien una neuropatía, dado que el cuadro neurológico predomina sobre la ID. Está causada por mutaciones AR en el gen *ATM* (del inglés *AT mutated*), que codifica una proteína cinasa ubicua necesaria para la detección del daño en el DNA, la detención del ciclo celular y la inducción de la reparación del DNA, como la que se produce tras los cortes fisiológicos o reordenamientos que permiten generar la diversidad de TCR y BCR/Ig (fig. 332-2 A; v. fig. 332-1). Los pacientes tienen por ello una mayor susceptibilidad al cáncer (casi 40 veces más que el resto de la población), sobre todo linfocitario, y una gran sensibilidad a las radiaciones ionizantes (no deben someterse a radiografías), así como un defecto de función T y B. La patogenia de la neuropatía y la de la angiopatía son menos claras. En el primer caso se asocia a la desaparición progresiva de las neuronas de Purkinje y en el segundo, a la luz solar. Debe sospecharse AT en pacientes pediátricos con ataxia cerebelosa progresiva de inicio temprano (dificultad para caminar con 1 año), telangiectasias oculocutáneas a los 4-8 años, ID variable (infecciones respiratorias e hipo-IgG) y a veces leucemias o linfomas (< 20% de los casos), aunque los síntomas pueden retrasarse hasta adultos. Los pacientes suelen precisar silla de ruedas en la adolescencia. Aunque el diagnóstico suele ser clínico, se confirma con α-fetoproteína alta y a menudo Ig bajas (IgG4, IgA e IgE), pobre respuesta a polisacáridos y linfopenia. Puede confundirse con síndromes similares como el de Nijmegen o Bloom.

El síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS, *Wiskott-Aldrich syndrome*) es la tercera entidad más frecuente de esta categoría (v. tabla 332-4) (19 de todas las IDP con una incidencia de 1:250 000). Está causada casi siempre por mutaciones LX en el gen *WASP*, que codifica una proteína hematopoyética que participa en el control del citoesqueleto, necesaria para la supervivencia plaquetaria y la migración leucocitaria

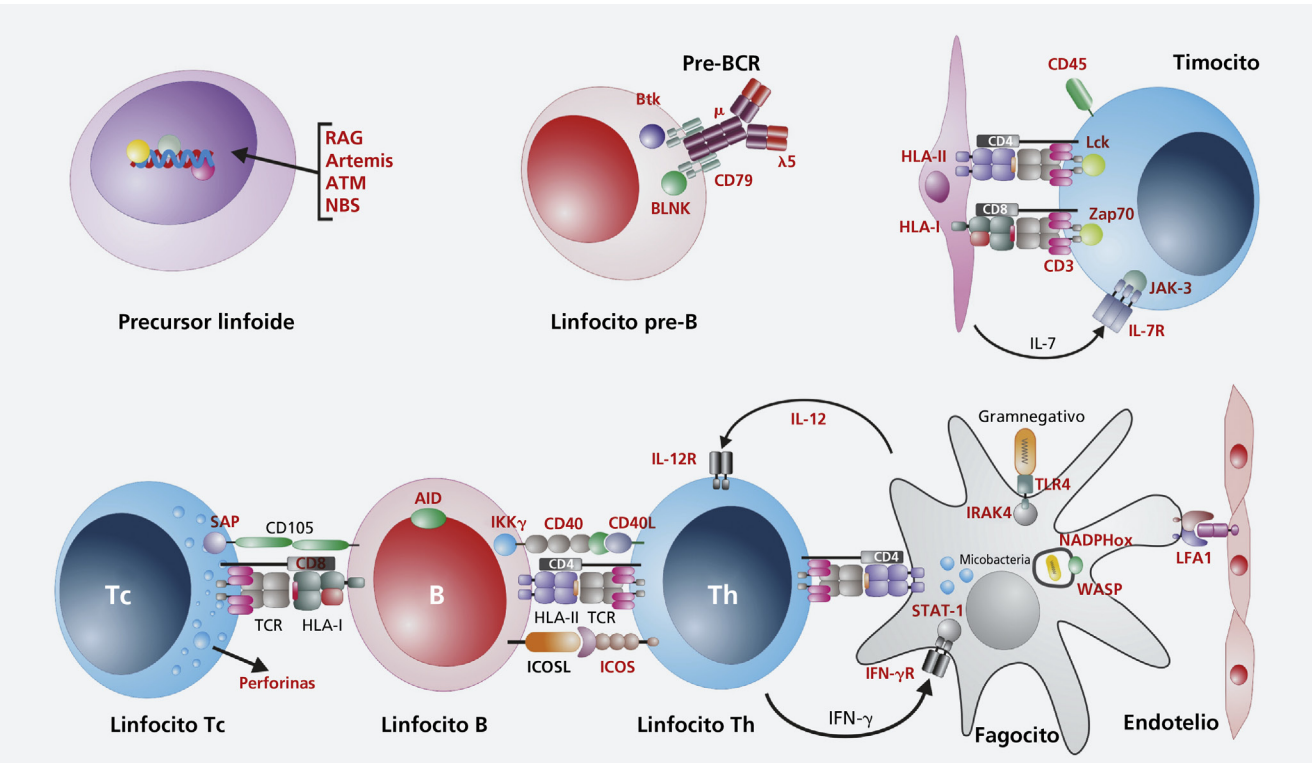


Figura 332-1 Algunas moléculas implicadas en el desarrollo *(arriba)* y la función *(abajo)* de los linfocitos y los fagocitos. En *rojo*, las mutadas en IDP.

SECCIÓN XX

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

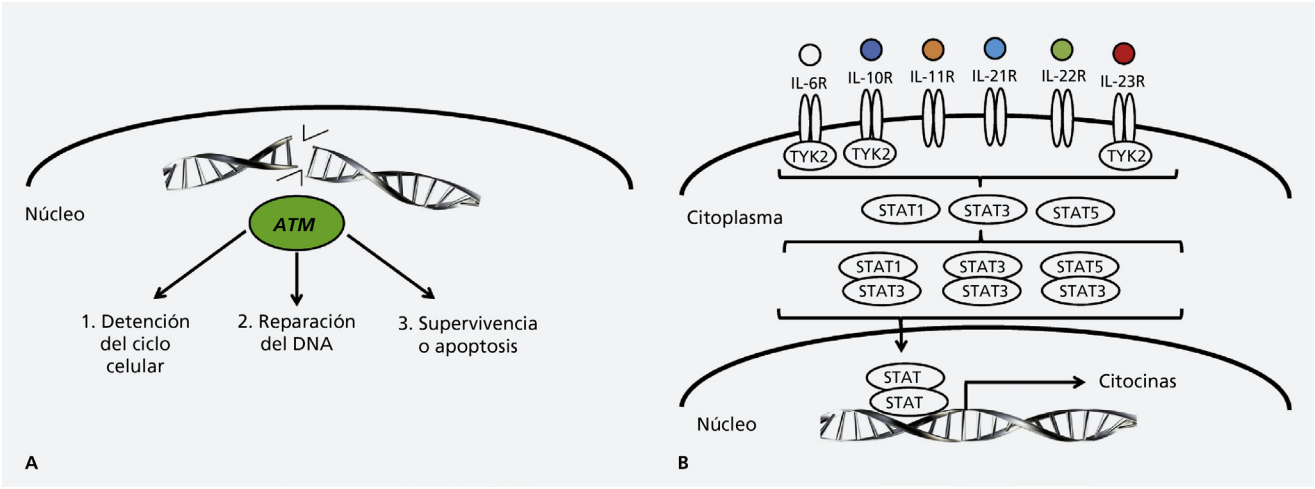


Figura 332-2 *ATM* detecta lesión en el DNA **(A).** STAT3 (y TYK2) transmite señales para receptores de citocinas **(B).** *ATM:* gen *ataxia telangiectasia* (del inglés *AT mutated*).

(v. fig. 332-1). Debe sospecharse WAS en niños con antecedentes familiares por rama materna y microtrombopenia (volumen plaquetario medio < 5fL y < 70 000 plaquetas/μL) asociada a petequias y sangrados (20% de los casos), a veces con eccema o infecciones (las tres coinciden en < 10% de los casos), a veces también con autoinmunidad (otras citopenias, uveítis, vasculitis) y cáncer (leucemias o linfomas B, 10%). El rango clínico va desde trombopenia ligada al X intermitente o permanente hasta WAS. El sangrado puede ser intracraneal, por lo que si el diagnóstico es prenatal es preferible cesárea. El diagnóstico se confirma por ausencia de *WASP* e hiporrespuesta vacunal a polisacáridos, acompañada a menudo de hiper-IgA, hipo-IgM, eosinofilia y linfopenia con pobre respuesta a mitógenos.

El síndrome de hiper-IgE (HIES, *hyper-IgE syndrome*) o de Job es la cuarta entidad más frecuente de esta categoría (v. tabla 332-4) (20 de todas las IDP con una prevalencia global similar al WAS, 1:250 000). Está causada por mutaciones AD, casi siempre *de novo*, en STAT3 *(signal transducer and activator of transcription 3),* un transductor de señales que trabaja, una vez dimerizado, para varios receptores de citocinas (fig. 332-2 B), por lo que las mutaciones dominantes negativas generan susceptibilidad a estafilococos (por IL-6R) y a atopia (por IL-10R), además de hiper-IgE (por IL-21R). Con menos frecuencia se han descrito casos con mutaciones AR en DOCK8 *(dedicator of cytokinesis),* que regula el citoesqueleto y es necesario para la activación de los linfocitos T, probablemente en la sinapsis inmunitaria. Debe sospecharse HIES en pacientes con susceptibilidad recurrente a estafilococos (abscesos cutáneos fríos, de ahí el nombre de *síndrome de Job,* e infecciones respiratorias) y a *Candida* (candidiasis mucocutánea crónica), dermatitis atópica, hiper-IgE (> 2000 UI/mL) y eosinofilia. La forma STAT3 presenta, además, alteraciones óseas (fracturas patológicas, escoliosis) y dentarias (facies tosca, paladar ojival, retención de la dentición decidua), riesgo de cáncer (linfoma no hodgkiniano) y exantema neonatal. La forma DOCK8 presenta, además, susceptibilidad a herpesvirus (herpes simple, verrugas por HPV y molusco contagioso), asma o alergias alimentarias (50% de los casos), afectación vascular o infecciosa del sistema nervioso central (40% de los casos), hipo-IgM y a veces linfopenia.

Enfermedades autoinflamatorias (8% de las IDP)

Se caracterizan por crisis inflamatorias febriles y recurrentes, a veces persistentes, de etiología no infecciosa, autoinmune ni neoplásica, debidas a una desregulación congénita de la inflamación (prevalencia global de 1:2.000). Nótese que la susceptibilidad a infecciones no es su característica principal, ya que se deben a disfunciones congénitas por exceso de la inflamación. Este grupo de IDP se revisa en el capítulo 131, Fiebre mediterránea familiar y otros síndromes hereditarios de fiebre periódica, en la sección VII de este libro.

Inmunodeficiencias primarias combinadas T y B (6% de los casos)

Se caracterizan por una profunda linfopenia T, a menudo también NK, con menos frecuencia también B. Su prevalencia es similar a la de las IDP de complemento o de fagocitos (v. tabla 332-2). Como ocurre en muchas IDPC asociadas a síndromes, es posible el cribado neonatal de la linfopenia aprovechando la prueba del talón para cuantificar la maduración de los linfocitos T mediante TREC.

La patogenia (tabla 332-5) es desconocida en un tercio de los casos, en otro tercio es debida a mutaciones que afectan a proteínas necesarias para el desarrollo linfoide (receptores de citocinas que comparten la cadena γ común [CD132; v. fig. 331-12, en cap. 331], IL-7R [CD127], sus transductores de señales como JAK3, moléculas HLA [v. fig. 331-15, en cap. 331], su receptor TCR/CD3 o transductores de este como LCK o ZAP70 [v. fig. 331-2, en cap. 331]), y en el resto es debida a mutaciones que afectan al reordenamiento de genes variables (*RAG*, *Artemis*, *LIG4, NHEJ1*, 13%; v. fig. 332-1) o al metabolismo de las purinas (*ADA*, *PNP*, 9%, fig. 332-3).

Debe sospecharse IDPC grave en lactantes con infecciones recurrentes graves en el primer año de vida, diarrea precoz vírica (rotavirus, enterovirus, adenovirus) o idiopática, retraso del crecimiento, neumonía o neumonitis intersticial por patógenos oportunistas (virus como el respiratorio sincitial, CMV, adenovirus, influenza o parainfluenza,

Tabla 332-5 Inmunodeficiencias primarias combinadas (IDPC) ordenadas por frecuencia

IDPC	%	GENES MUTADOS
Sin filiar*	33	Desconocidos
Reconocimiento de citocinas LX > AR*	24	*IL2RG > JAK3, IL7R*
Reordenamiento somático*	13	*RAG1/2 > DCLRE1C, LIG4, NHEJ1*
Metabolismo del DNA*	9	*ADA > PNP*
Síndrome de Omenn*	8	Varios (variantes hipomórficas)
Moléculas HLA de clase II > I	8	*RFXANK ≫ RFXAP,RFX5, CIITA > TAP1/2, TAPBP*
Reconocimiento de antígeno*	3	*ZAP70, CD3D/E, CD247, TRAC, LCK, CD8A, CD45*
Disgenesia reticular y otras*	2	*AK2, ITK, STK4*
Total	**100**	

*Detectables por TREC *(T-cell receptor excision circles).*
≫: mucho más que; AR: autosómica recesiva; LX: ligado al cromosoma X.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

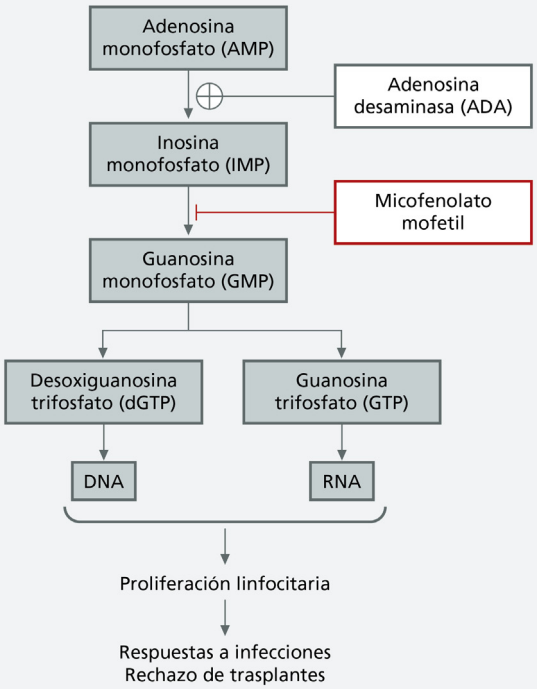


Figura 332-3 El metabolismo de las purinas es necesario para la proliferación linfocitaria y, por tanto, para la respuesta a infecciones, pero también para el rechazo de los trasplantes. La falta congénita de ADA causa IDP y el tratamiento con micofenolato produce IDS.

bacterias u hongos como *Pneumocystis*), candidiasis recurrente oral y perineal resistente al tratamiento antifúngico, eccema cutáneo por infección vírica o fúngica, eritrodermia o eccema intenso de debut neonatal debido al injerto de linfocitos T maternos, síndrome de Omenn, BCGosis o radiosensibilidad, especialmente si existe historia familiar de consanguinidad o de IDPC, o hermanos o tíos muertos en la infancia. Las variantes menos graves debutan con infecciones más tardías (> 1 año) no siempre agudas y ocasionalmente con citopenias autoinmunes. Para el inmunodiagnóstico, la prueba clave es el hemograma con inmunofenotipo linfocitario T, B y NK y las Ig séricas. Todo lactante con linfopenia para su edad que a los 5 días no se haya normalizado debe ser evaluado por inmunólogos. Las IDPC se clasifican de acuerdo con el fenotipo linfocitario en típica (< 300 linfocitos T autólogos/μL o T^-) o atípica (300-1500/μL o $T^{+/-}$, a menudo de inicio más tardío), completándose con la presencia o ausencia de linfopenia B o NK (p. ej., $T^-B^-NK^+$). Un número normal de linfocitos no excluye IDPC porque puede tratarse de un injerto materno (generalmente de linfocitos T activados), un síndrome de Omenn (con linfocitos T autólogos oligoclonales activados pero no funcionales, linfopenia B, hiper-IgE y eosinofilia) o variantes atípicas con T/B o NK normales. Son útiles los estudios de función linfocitaria (proliferación a mitógenos), de expresión de proteínas relevantes (HLA, CD132, CD127) o de radiosensibilidad en variantes $T^{+/-}B^{+/-}NK^+$, un inmunofenotipo T más completo, la tipificación HLA del paciente y familiares de primer grado para un posible trasplante de progenitores. Para el diagnóstico de las infecciones, son útiles los cultivos en muestras de cualquier localización potencial de infecciones. Es importante el control semanal de pacientes hospitalizados sintomáticos mediante PCR (las serologías no son informativas) en exudado nasofaríngeo, sangre y orina para virus comunes (CMV, EBV y adenovirus). Es posible el diagnóstico prenatal si hay historia familiar y gen responsable.

Inmunodeficiencias primarias de complemento (6% de las IDP)

Se caracterizan por defectos cuantitativos o cualitativos de las proteínas del sistema del complemento (tabla 332-6; v. también fig. 331-11, en cap. 331). Su prevalencia es similar a la de las IDPC o de fagocitos (v. tabla 332-2).

La patogenia es debida a mutaciones AD (como las de C1 inhibidor), AR o LX (sólo las de properdina), rara vez a autoanticuerpos, que afectan a proteínas necesarias para el funcionamiento o regulación de cualquiera de las vías de activación del sistema de complemento (clásica, alternativa, de las lectinas) o de las cininas (en el caso del C1 inhibidor; fig. 332-4), tanto en plasma como en la superficie de los patógenos o las células propias. El resultado son excesos de actividad que causan inflamación (autoinflamación en el caso del C1 inhibidor, que es casi el 80% de los casos), sobre todo tras estímulos desencadenantes (heridas, infecciones, fármacos), en la sangre (eritrocitos, plaquetas) y en el endotelio capilar de tejidos sensibles como el riñón, la retina y quizá la placenta, o bien defectos de actividad que causan infección por bacterias encapsuladas con polisacáridos o enfermedades por inmunocomplejos o crioglobulinas.

Debe sospecharse en pacientes con angioedema, sobre todo si es hereditario, microangiopatía trombótica, síndrome hemolítico urémico, glomerulonefritis, hemoglobinuria, infecciones recurrentes graves o precoces por bacterias encapsuladas *(N. meningitidis, H. influenzae, S. pneumoniae)* y algunos tipos de lupus.

Para el inmunodiagnóstico, la prueba clave es la determinación de los niveles de C3 y C4, que dependiendo de la clínica orienta la determinación de los niveles y función del C1 inhibidor o de la función del complemento por la vía clásica (CH50) o alternativa (AP50), para finalmente cuantificar otros componentes del complemento, inmunocomplejos o autoanticuerpos: antinucleares, anti-DNA u otros como el C3NEF (factor nefrítico C3), que estabiliza la convertasa de C3 de la vía alternativa y causa una deficiencia adquirida de C3.

La deficiencia de C1 inhibidor (angioedema hereditario) se asocia a episodios recurrentes y agudos de edema subcutáneo o submucoso en cualquier zona del cuerpo, a menudo interna, lo que complica el diagnóstico sobre todo de urgencia, pero sin urticaria, lo cual permite diferenciarlo del angioedema producido por una reacción alérgica. No responde a corticoides, a antihistamínicos ni a adrenalina, pero sí a antagonistas del receptor de bradicinina o a C1 inhibidor purificado. La situación extrema es el edema de glotis, que puede ser mortal.

Las deficiencias de componentes tempranos de la vía clásica (C1, C2, C4) se asocian a enfermedades autoinmunitarias tipo lupus y/o a infecciones recurrentes. Las de otros componentes centrales o terminales se asocian a infecciones recurrentes por *H. influenzae* (C3) o por bacterias del género *Neisseria* (C5-C9, properdina), por lo que deben vacunarse frente a ellas. La deficiencia de los reguladores de la convertasa de C3 de la vía alternativa (C3bBb: factor H, factor I o CD46) se asocia a síndrome hemolítico urémico más que a infecciones. La deficiencia de fosfatidilinositol N-acetilglucosamina transferasa A (PIGA) impide la síntesis de un glicolípido de membrana (el glicosilfosfatidilinositol) necesario para la expresión de diversas moléculas, entre ellas CD55

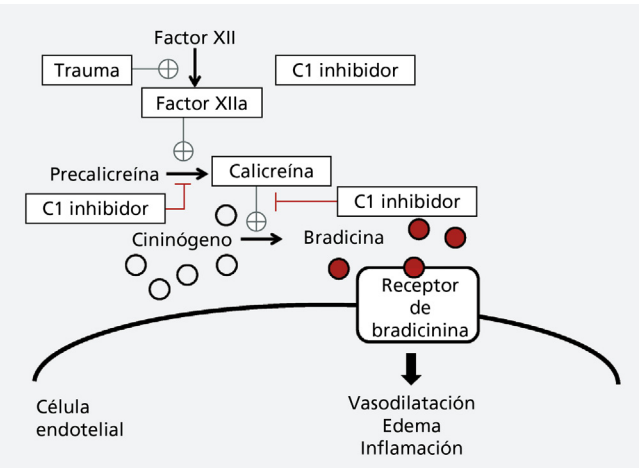


Figura 332-4 El defecto en la regulación de las cininas por falta de C1 inhibidor se asocia a autoinflamación.

SECCIÓN XX

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 332-6 Inmunodeficiencias primarias (IDP) de complemento ordenadas por frecuencia*

IDP DE COMPLEMENTO	%	GENES MUTADOS
C1 inhibidor (angioedema hereditario) AD	79	*SERPING1*
C2	8	*C2*
C4 > C3	5	*C4A/B, C3*
C6, C8, C7, C5, C1 > C9, ficolina 3	4	*C5-7, C8A/B/G, C1QA/B/C, C1R/S, C9, FCN3*
FI, P (LX), FH > FD, FB, FHR, MASP	3	*CFI/P/H/D/B, CFHR1-5, MASP1/2*
Hemoglobinuria (PIGA) > CD46, CD59	1	*PIGA, CD46, CD59*
Total	**100**	

*La deficiencia de MBL (por mutaciones en MBL2), que era la segunda (11% de los casos) cuando se publicaron ediciones anteriores de esta tabla, se considera ahora un polimorfismo, puesto que no se asocia a infecciones y, por tanto, se ha excluido.
AD: autosómico dominante.

(factor acelerador de la inactivación del complemento o DAF) y CD59, que protegen a las células, singularmente a los eritrocitos, de la autólisis por complemento. El resultado es la hemoglobinuria paroxística nocturna.

Inmunodeficiencias primarias de fagocitos (6% de las IDP)

Se caracterizan por defectos cuantitativos (neutropenia singularmente) y/o cualitativos de los fagocitos. Su prevalencia es similar a la de las IDPC o de complemento (v. tabla 332-2).

La patogenia es debida a mutaciones en genes (tabla 332-7) de proteínas necesarias para: 1) el desarrollo y/o maduración del neutrófilo, lo que genera neutropenias; 2) la formación de la NADPH-oxidasa (que produce especies reactivas de oxígeno bactericidas), lo que genera granulomatosis; 3) la adhesión y migración del neutrófilo, lo que genera las deficiencias de adhesión leucocitaria (v. fig. 331-8, en cap. 331), y 4) el diálogo entre leucocitos frente a bacterias intracelulares con citocinas y sus receptores del eje IL-12/IFN-γ, lo que genera susceptibilidad a micobacterias (v. fig. 332-1).

Debe sospecharse en pacientes con neutropenia grave (< 500/μL), a menudo cíclica, o bien leucocitosis (en las granulomatosis o defectos de adhesión) e infecciones graves, invasivas, recurrentes y precoces (< 6 meses), a menudo en mucosas, por bacterias y hongos catalasa positivos, nunca virus, y en ciertos casos (los menos) por micobacterias (incluso BCG) y *Salmonella*.

Tabla 332-7 Inmunodeficiencias primarias (IDP) de fagocitos ordenadas por frecuencia

IDP DE FAGOCITOS	%	GENES MUTADOS
Granulomatosis crónica LX > AR	41	*CYBB > NCF1 > CYBA, NCF2, NCF4*
Neutropenia congénita grave AD ≫ AR	17	*ELANE ≫ HAX1, G6PC3, VPS45, GFI1, CSF3R*
Neutropenia congénita cíclica	16	*ELANE*
Otras > sin filiar	15	*SBDS, CTSC, WAS*
Susceptibilidad a micobacterias AR y AD	6	*IL12RB1, IL12B, IFNGR1/2, STAT1, GATA2*
Deficiencia de adhesión leucocitaria	5	*ITGB2, SLC35C1, FERMT3*
Total	**100**	

≫: mucho más que.

Para el diagnóstico es central: 1) el hemograma, que identifica las neutropenias y, cuando son cíclicas, las oscilaciones inversas de los monocitos, y las leucocitosis asociadas a los defectos de adhesión; 2) la citología del aspirado medular, que diagnostica el típico bloqueo de la maduración a mielocitos de las neutropenias; 3) la citometría de flujo, que identifica deficiencias de proteínas concretas (CD18 en defectos de adhesión, IL-12Rβ1, IFN-γR1 o IFN-γR2 en defectos del eje IL-12/IFN-γ) o defectos de capacidad oxidativa (como la dihidro-rodamina, para las granulomatosis); 4) otros ensayos de oxidación (NBT, Amplex Red), y 5) niveles de citocinas (IFN-γ, IL-12) en respuesta a estímulos de dicho eje.

Enfermedades por desregulación inmunitaria (4% de las IDP)

Se agrupan aquí defectos heterogéneos, generalmente linfocitarios, que causan inflamación, linfoproliferación no tumoral y/o autoinmunidad, y en algunos casos hipopigmentación, al afectar a orgánulos comunes a los melanocitos y los leucocitos. Su prevalencia es menor que la de las IDPC o de complemento (v. tabla 332-2).

La patogenia, cuando se conoce, es debida a mutaciones en genes diversos (tabla 332-8) que: 1) empecen la función citolítica de T y NK, causando una hiperactivación leucocitaria permanente que induce hemofagocitosis y citocinas proinflamatorias (IFN-γ, IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, TNF-α); 2) anulan la expresión de proteínas necesarias para la apoptosis linfocitaria (como CD95 y su ligando; v. fig. 331-2 en cap. 331), lo que causa linfoproliferación y autoinmunidad, y 3) bloquean el desarrollo de Treg o interfieren en la autotolerancia intratímica, lo que causa autoinmunidad (v. fig. 332-1).

Debe sospecharse: 1) linfohistiocitosis hemofagocítica en lactantes, sobre todo en familias endogámicas, que tras infección por herpesvirus o parásitos responden con hiperinflamación, fiebre persistente, organomegalias, citopenias y elevación de ferritina, triglicéridos y transaminasas, a veces difíciles de distinguir del curso normal de una infección; 2) síndrome linfoproliferativo en pacientes de 2-5 años con linfoproliferación crónica no maligna (linfadenopatías, esplenomegalia, hepatomegalia) de más de 6 meses de evolución, citopenias autoinmunes de uno o más linajes y un elevado riesgo de linfoma, y 3) poliendocrinopatías por desregulación inmunitaria en pacientes con candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal, o bien con enteropatía autoinmune grave, diabetes insulinodependiente y eccema.

Para el diagnóstico de la linfohistiocitosis hemofagocítica es útil la determinación de la actividad NK por citometría (CD107). Para los

Tabla 332-8 Enfermedades por desregulación inmunitaria ordenadas por frecuencia

ENFERMEDADES POR DESREGULACIÓN INMUNITARIA	%	GENES MUTADOS
Sin filiar	21	
Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar	16	*PRF1 > UNC13D*
Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario	15	*TNFRSF6, TNFSF6*
Síndrome de Hermansky-Pudlak*	11	*AP3B1 ≫ PLDN*
Síndrome linfoproliferativo por EBV LX	11	*SH2D1A ≫ XIAP*
Síndrome de Chédiak-Higashi*	7	*LYST*
Immunodesregulación poliendocrinopatía, enteropatía LX y similares	7	*FOXP3*
Poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis y distrofia ectodérmica	6	*AIRE*
Griscelli de tipo 2* ≫ otras	6	*RAB27A*
Total	**100**	

*Hipopigmentación.
≫: mucho más que; AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; LX: ligado al cromosoma X.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

síndromes linfoproliferativos es útil la determinación de la apoptosis linfocitaria y el inmunofenotipo, ya que algunas formas tienen linfocitos T doble negativos ($CD3^+CD4^-CD8^-$), además de la inmunohistoquímica de los ganglios linfáticos. En las poliendocrinopatías es útil la determinación de Treg ($CD3^+CD4^+CD25^{++}Foxp3^+$).

Inmunodeficiencias primarias de la inmunidad innata (1% de las IDP)

Se agrupan aquí defectos heterogéneos de la inmunidad innata que causan susceptibilidad a infecciones, a menudo por microorganismos únicos (hongos como *Candida,* virus como herpes simple o papiloma, o parásitos como *Tripanosoma*). Su prevalencia global es la menor de todas las IDP (v. tabla 332-2).

La patogenia, cuando se conoce, es debida a mutaciones en genes diversos (tabla 332-9) con efectos finales en la inmunidad innata: 1) vía síntesis de IL-17 por Th17 o de su receptor en sus dianas innatas (epitelios, neutrófilos, queratinocitos), lo que causa susceptibilidad epitelial a *Candida;* 2) el desarrollo de NK, lo que causa susceptibilidad a herpesvirus; 3) señalización normal vía NF-κB, lo que causa defectos en el desarrollo; 4) la homeostasis cutánea y la inmunidad a bacterias gramnegativas (IDP con displasia ectodérmica anhidrótica); 5) vía CXCR4 (el receptor de la quimiocina CXCL12), lo que causa neutropenia crónica (no cíclica) por retención medular (mielocatesis); 6) susceptibilidad al papilomavirus; 7) vía TLR y/o IL-1R, lo que causa infecciones bacterianas invasivas, y 8) vía TLR3 con encefalitis por el virus del herpes simple (fig. 332-5). En este último caso, las responsables son células del sistema nervioso central (neuronas y oligodendrocitos) más que leucocitos.

Debe, por tanto, sospecharse IDP de la inmunidad innata en pacientes con las infecciones siguientes: 1) candidiasis aislada, no invasiva, AD (STAT1, que asocia herpesvirus) o AR; 2) infecciones invasivas por dermatofitos (CARD9); 3) infecciones diseminadas por herpesvirus (VVZ, VHS, CMV, HPV, EBV) alertan de deficiencias de linfocitos NK; 4) verrugas cutáneas y genitales por HPV y mielocatesis, de defectos en CXCR4; 5) infecciones bacterianas invasivas por *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* que cesan en la adolescencia, de defectos vía TLR o IL-1R, y 6) las encefalitis puntuales por VHS en pacientes menores de 10 años, de defectos en la vía del TLR3. Debe analizarse a los familiares de pacientes con defecto genético conocido, incluso a adultos aparentemente sanos, debido a la penetrancia clínica incompleta de esta IDP.

Tabla 332-9 Inmunodeficiencias primarias (IDP) de la inmunidad innata ordenadas por frecuencia

IDP DE LA INMUNIDAD INNATA	%	GENES MUTADOS
Candidiasis mucocutánea crónica	28	*STAT1 > IL17F,17RA/C, ACT1*
Sin filiar y otras	24	*Desconocidos ≫ IRF8, STAT2, CARD9*
Deficiencia de linfocitos NK	16	*Desconocidos ≫ CD16, MCM4*
IDP con displasia ectodérmica LX ≫ AD	13	*IKBKG ≫ NFKBIA*
Síndrome WHIM	6	*CXCR4*
Señalización vía TLR/IL-1R	6	*MyD88, IRAK4*
Encefalitis por herpes simple AR > AD	2	*UNC93B1, TLR3, TRAF3, TRIF, IKBKG, TBK1*
Asplenia congénita	2	*NKX2-5*
Epidermodisplasia verruciforme	1	*EVER1, EVER2*
Tripanosomiasis	1	*APOL1*
Total	**100**	

≫: mucho más que; AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; LX: ligado al cromosoma X; WHIM: *warts, hypogammaglobulinemia, infections and myelokathexis.*

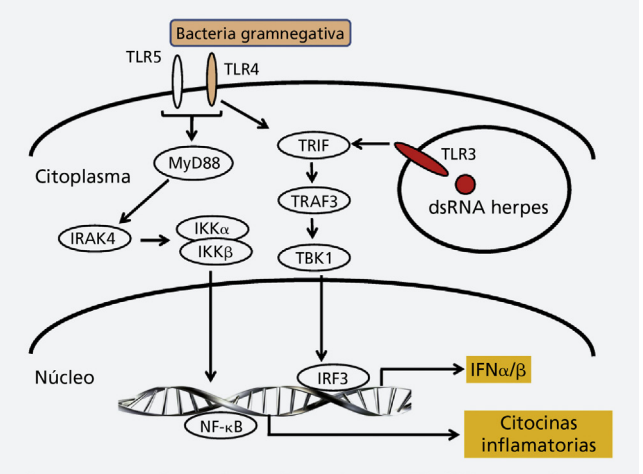


Figura 332-5 Los defectos de señalización vía TLR causan susceptibilidad a bacterias o a virus al impedir la síntesis de citocinas inflamatorias o interferones, respectivamente. TLR: *Toll-like receptors.*

Para el diagnóstico de estos defectos es útil: 1) la citometría para cuantificar los linfocitos productores de IL-17 (Th17); el número, fenotipo y función de los linfocitos T y NK, y la función de los TLR por expresión de CD62L en respuesta a sus ligandos; 2) el hemograma para identificar neutropenias (CXCR4) o monocitopenias (IRF8); 3) la cuantificación de Ig y anticuerpos (disminuidos en defectos de NF-κB); 4) la producción de citocinas en respuesta a ligandos del TCR (IL-17), de diversos TLR (IL-6, TNF-α, IFN-α/β) o del IL-1R, tanto en linfocitos como en fibroblastos, y 5) la citología del aspirado medular, que diagnostica la mielocatesis de las neutropenias (CXCR4).

INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS

Las IDS son mucho más comunes que las IDP. Son el resultado de una variedad de factores que afectan a un huésped con un sistema inmunitario intrínsecamente normal, incluyendo agentes infecciosos, fármacos, enfermedades metabólicas o incluso cáncer (leucemia, mieloma). La restauración de la inmunidad en las IDS se consigue generalmente con la eliminación del agente causal. Las reactivaciones de los virus herpes (VVZ, EBV y CMV) son unas de las principales complicaciones, especialmente en casos de inmunosupresión intensa de los linfocitos T.

Inmunodeficiencias secundarias de causa infecciosa

El sida que resulta de la infección por el HIV es la IDS más conocida, en gran parte debido a su prevalencia y su alta tasa de mortalidad si no se trata. El HIV infecta directamente los linfocitos T, condicionando una ID celular y secundariamente humoral. La infección por el HIV se explica ampliamente en otra sección de este libro (v. cap. 299, Infecciones causadas por los virus de la inmunodeficiencia humana de tipos 1 y 2). Las infecciones por el virus del sarampión, CMV y el virus de la influenza pueden inducir linfopenia y también una anergia de linfocitos T, habitualmente limitada a la fase aguda de la infección. Las infecciones crónicas por parásitos como la malaria o la *Leishmania* también son causa de IDS.

Inmunodeficiencias secundarias de causa yatrógena

Fármacos inmunodepresores

El uso de fármacos para controlar las respuestas inmunitarias indeseables es común en la práctica clínica como consecuencia de la creciente prevalencia de enfermedades de base inmunitaria, como son las enfermedades autoinmunes y alérgicas, el rechazo del trasplante y la enfermedad del injerto contra el receptor (EICR). Los glucocorticoides

SECCIÓN XX

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

y otros fármacos inmunosupresores tienen en común su capacidad de inhibir la proliferación linfocitaria:

- *Glucocorticoides:* se unen e inhiben a un receptor citosólico que se trasloca al núcleo para regular la expresión de varias vías de señalización importantes en la respuesta inmunitaria (como el factor NF-κB). Se ha sugerido que los glucocorticoides también pueden ejercer su efecto inmunosupresor por interacción con la membrana celular por mecanismos no receptor-dependientes (especialmente cuando se usan dichos fármacos en bolos, en vez de en dosis continua). Los efectos globales de los glucocorticoides son: disminución de la producción de citocinas (IL-1, IL-6 y TNF-α), alteración de la quimiotaxis leucocitaria y de la adhesión celular, la fagocitosis y una anergia de los linfocitos. La linfopenia se produce como resultado de la actividad proapoptótica y la inhibición de las respuestas proliferativas mediadas por IL-2. Cuando se usan en grandes dosis, las respuestas de anticuerpos también se suprimen reversiblemente. Esta amplia gama de defectos inmunitarios hace al paciente susceptible a infecciones virales, bacterianas y fúngicas. El herpes zóster se observa a menudo tras el uso crónico de corticosteroides sistémicos.
- *Inhibidores de la calcineurina:* se unen a las proteínas citoplasmáticas de la familia de las inmunofilinas e inhiben su interacción con la calcineurina, que es esencial para la transcripción y activación de la IL-2. IL-2 es la citocina principal para la correcta función del linfocito T. La ventaja de estos fármacos sobre los corticosteroides es que no actúan sobre otras células aparte de los linfocitos T, como los macrófagos o neutrófilos, lo que reduce el espectro de susceptibilidad infecciosa. El primer fármaco en esta categoría fue ciclosporina, que se ha utilizado ampliamente para prevenir el rechazo de trasplante de órganos, la EICR y trastornos autoinmunes corticorresistentes o corticodependientes. Otros agentes con un mecanismo de acción similar son tacrolimus y pimecrolimus, este último desarrollado para uso tópico en el tratamiento de dermatitis atópica grave. Un agente con un nombre similar, *sirolimus* o *rapamicina,* también se une una inmunofilina, pero no inhibe la calcineurina, sino que inhibe la respuesta inducida por IL-2.
- *Fármacos citotóxicos:* son fármacos inmunosupresores debido a su acción sobre la naturaleza proliferativa de las células inmunitarias, sobre todo linfocitos, que suelen tener aplicación como antitumorales. Su aplicación se ha extendido a trastornos autoinmunes e inflamatorios, incluyendo la EICR y la prevención del rechazo del injerto. Los fármacos más comúnmente utilizados para estas aplicaciones son la ciclofosfamida (agente alquilante), el metotrexato, la 6-mercaptopurina, el micofenolato-mofetil (v. fig. 332-3) y la azatioprina (antimetabolitos). Otros fármacos con uso predominante en los trastornos autoinmunes son la sulfasalazina, la hidroxicloroquina y la leflunomida. Estos compuestos interfieren en la síntesis de DNA, deteniendo el ciclo celular e induciendo apoptosis. La principal limitación de la utilización de estos agentes es su toxicidad para otras células hematopoyéticas (con el desarrollo de citopenias) y no hematopoyéticas (mucositis).

Anticuerpos monoclonales

Son fármacos biológicos que se han desarrollado para aumentar la especificidad de la inmunosupresión, al ir dirigidos a componentes específicos de la respuesta inmunitaria, como las citocinas o un subconjunto de linfocitos particular. Se utilizan para tratar a pacientes con diversas enfermedades de base inmunitaria, incluyendo enfermedades inflamatorias y autoinmunes y neoplasias malignas hematológicas.

- *Anti-CD20:* CD20 es un marcador de linaje específico expresado por los linfocitos B maduros que desempeña un papel importante en la activación y diferenciación de los linfocitos B a plasmablastos productores de anticuerpos. Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 han sido aprobados para el tratamiento de tumores de células B y diversos trastornos autoinmunes e inflamatorios B-dependientes. El rituximab es el anti-CD20 más comúnmente utilizado. Como consecuencia de su mecanismo de acción, el rituximab causa una depleción inmediata de los linfocitos B circulantes, que puede observarse ya tras la primera dosis y se mantiene durante 2-6 meses, pero que se suele normalizar a los 6-12 meses. Debido a que sólo los linfocitos B maduros se deplecionan, pero no los linfocitos B precursores ni los plasmablastos (que son la principal fuente de anticuerpos), rara vez se detecta una hipogammaglobulinemia, y los metaanálisis parecen indicar que el riesgo de infecciones es sólo ligeramente mayor (cuando se usa en monoterapia, no asociado a otro inmunosupresor o quimioterapia adyuvante). En cambio, sí que existe un riesgo incrementado de infecciones (víricas, bacterianas y fúngicas, incluido *Pneumocystis jirovecii*) en pacientes con linfoma. En la población pediátrica, se considera que el rituximab incide en un sistema inmunitario en desarrollo, y por tanto inmaduro, sin un repertorio completo frente a la gran diversidad de gérmenes. Además, se ha objetivado un defecto en la respuesta a vacunas tras el uso de rituximab. Por ello, hasta la fecha, se considera que los pacientes pediátricos tratados con rituximab son teóricamente más vulnerables a las infecciones con respecto a los adultos.
- *Anti-TNF-α:* se utilizan para el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias crónicas en adultos y niños, como la enfermedad inflamatoria del intestino y la artritis reumatoide. Los pacientes tratados con anti-TNF-α son particularmente susceptibles a infecciones por gérmenes intracelulares, como las micobacterias.
- *Anti-IL-1 e IL-6:* como citocinas inflamatorias, la IL-1 principalmente pero también la IL-6 suelen estar implicadas en las enfermedades autoinflamatorias o síndromes de fiebre recurrente que son causadas por una desregulación del proceso inflamatorio. Los anti-IL-1 y anti-IL-6 se emplean con éxito en estas enfermedades. Su uso podría estar asociado a un riesgo mayor de infecciones piógenas invasoras, *S. aureus* en particular, si bien dicha asociación no se observa comúnmente.

Esplenectomía

El bazo desempeña un papel importante en el procesamiento de antígenos y la producción de anticuerpos. Los macrófagos esplénicos son críticos en la limpieza de bacterias encapsuladas opsonizadas (como neumococos, meningococos y *E. coli*) y parásitos intraeritrocíticos (tales como los que causan el paludismo y la babesiosis), lo que explica el carácter fulminante de estas infecciones en personas con asplenia anatómica. Las infecciones por *S. pneumoniae* representan entre el 50% y el 90% de las infecciones en pacientes esplenectomizados, con un elevado riesgo de mortalidad por sepsis que ronda el 50%. Ello justifica hacer hincapié en la necesidad de evitar la esplenectomía total cuando sea posible o retrasarla hasta poder proceder a una vacunación antineumocócica con un intervalo entre la vacunación y la esplenectomía de mínimo 14 días. Una vez realizada la esplenectomía, es fundamental proseguir con profilaxis antibiótica con penicilina hasta los 5 años de edad y/o un mínimo de 1 año postesplenectomía y educar al paciente a acudir a urgencias en caso de sospecha de infección bacteriana.

Inmunodeficiencias secundarias de causa nutricional y metabólica

Desnutrición: la ID más común en todo el mundo resulta de la desnutrición proteico-calórica grave, que afecta a la inmunidad tanto innata como adaptativa, y cuya gravedad suele estar en proporción con el grado de hipoproteinemia; sin embargo, los títulos de anticuerpos específicos y las respuestas inmunitarias a las vacunas pueden detectarse en sujetos desnutridos durante un período relativamente prolongado. Con el tiempo, estas respuestas inmunitarias disminuyen si la desnutrición persiste. La deficiencia de micronutrientes (p. ej., cinc y ácido ascórbico) contribuye a una mayor susceptibilidad a las infecciones por el debilitamiento de la barrera mucosa. Otras moléculas esenciales, como por ejemplo la vitamina D, parecen ser necesarias en la actividad de los macrófagos frente a patógenos intracelulares, como *M. tuberculosis. Enfermedades metabólicas:* la diabetes mellitus y la uremia son dos enfermedades metabólicas comunes con efectos deletéreos conocidos sobre la inmunidad. Las funciones inmunitarias defectuosas en pacientes con diabetes mellitus incluyen la fagocitosis, la quimiotaxis de macrófagos *in vitro* y las respuestas de los linfocitos T, causadas por la exposición crónica a la hiperglucemia. En los pacientes urémicos, el riesgo relativo de sepsis es de 100 a 300 veces mayor que en el resto de la población. La diálisis y el uso de dispositivos vasculares son factores de riesgo independientes para las infecciones invasivas. Dicho riesgo

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

se debe a múltiples defectos de la inmunidad innata (quimiotaxis y actividad microbicida de los fagocitos) y adaptativa (respuestas de anticuerpos de memoria, a pesar de la vacunación repetida), debidos a un estado de activación crónica del sistema inmunitario.

ABORDAJE DE LAS INMUNODEFICIENCIAS

Los tratamientos en las ID buscan reducir el número y la gravedad de las infecciones mientras no se pueda resolver la inmunodepresión. En todos los casos se recomiendan medidas de higiene, que irán acompañadas de los siguientes tratamientos:

- *Vacunación.* En los pacientes inmunodeprimidos, la inmunización tiene especial interés, ya que presentan una mayor frecuencia y gravedad de infecciones prevenibles mediante vacunación. Las respuestas inmunitarias primarias a las vacunas son generalmente más susceptibles a la inmunosupresión que las respuestas inmunitarias secundarias o dosis de refuerzo. Se distinguen dos grupos de vacunas: 1) las constituidas por agentes inactivados, que no plantean problemas de seguridad en las ID, y podrán ser administradas siguiendo las mismas recomendaciones que para las personas inmunocompetentes, aunque pueden no ser tan efectivas como en ellas; 2) las compuestas por agentes vivos o atenuados que pueden causar enfermedad en ID, estando por lo tanto contraindicadas (como el bacilo de Calmette Guerin, que causa BCGosis en IDP). Las vacunas frente a las infecciones respiratorias comunes como la gripe y el neumococo son muy recomendables en todas las ID (ya sean IDP o IDS), a pesar de que se espera que los niveles de protección sean más bajos. Asimismo, se recomienda la vacunación anual de la gripe en familiares y convivientes y en los familiares susceptibles, la vacunación frente a la varicela.
- *Profilaxis antibiótica.* La quimioprofilaxis puede ser necesaria en formas concretas de IDP o IDS, pero su uso no se recomienda de forma generalizada. La profilaxis con cotrimoxazol 3 días a la semana es la fórmula más comúnmente utilizada en pacientes con IDP o IDS con defecto de la función del linfocito T moderada a grave para la prevención de neumonía por *P. jirovecii.* La profilaxis con cotrimoxazol administrado diariamente se recomienda en pacientes con IDP por defecto de función de los neutrófilos (como la enfermedad granulomatosa crónica), asociada a la profilaxis frente a hongos con azoles. En los pacientes con IDP por defecto de función del complemento o del bazo suele recomendarse la quimioprofilaxis con penicilina o amoxicilina diarias en pacientes de corta edad.
- *Tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas.* La mayoría de las IDP presentan hipogammaglobulinemia, por lo que su terapia principal es el tratamiento sustitutivo con Ig, que contienen principalmente IgG. También pueden estar indicadas en formas de IDS. Puede administrarse por vía intravenosa cada 3-4 semanas, a nivel hospitalario, o por vía subcutánea semanal en el domicilio, con similares resultados en cuanto a la prevención de infecciones.
- *Tratamientos curativos de las IDP.* Las IDP pueden curarse mediante el trasplante heterólogo de progenitores hematopoyéticos (TPH) principalmente y la terapia génica en un futuro cercano, dado que ambas técnicas permiten reconstituir en el paciente un sistema inmunitario normofuncionante. El primer TPH con éxito para IDP se llevó a cabo en 1968, y en estos 40 años hemos asistido a un progreso significativo en lo que se refiere al tipaje HLA de mayor resolución, al establecimiento de registros de donantes no emparentados con cooperación en el mundo y al desarrollo de protocolos de acondicionamiento pretrasplante, basados en regímenes de quimioterapia e inmunosupresión cada vez más optimizados, que han permitido una reducción significativa de las complicaciones postrasplante. Por ello, cada vez son más las indicaciones de TPH en formas moderadas a graves de IDP, y en edades cada vez más tempranas, para mejorar el pronóstico de los pacientes afectos. La IDP paradigmática candidata a TPH precoz (en los primeros 6 meses de vida) es la IDPC grave, dado que en ausencia de TPH el paciente fallecerá con alta probabilidad antes de cumplir el año de vida. Las fuentes actuales de PH son la médula ósea y el cordón umbilical. La terapia génica con lentivirus está emergiendo en la última década como una opción terapéutica, que en la actualidad sólo se plantea en el seno de ensayos clínicos controlados en pacientes afectos de IDP letal en los que no se dispone de un donante compatible. La terapia génica se basa en la transferencia *ex vivo* del gen terapéutico (gen sano cuyo defecto es el causante de la IDP) a las células madre hematopoyéticas del paciente a través de vectores virales. Una vez producida dicha transferencia con éxito, las células transfectadas se infunden de nuevo al paciente. La dificultad de la terapia génica es principalmente el control de la oncogénesis por mutagénesis insercional, que puede producirse en el curso de la transferencia del gen terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. J Clin Immunol 2015;35:696-726.

Bousfiha AA, Jeddane L, Al Herz W, Ailal F, Casanova JL, Chatila T, et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. J Clin Inmunol 2015;35:727-38.

Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. J Allergy Clin Immunol 2010;125(2 Suppl 2):S195-203.

Modell V, Knaus M, Modell F, Roifman C, Orange J, Notarangelo LD. Global overview of primary immunodeficiencies: a report from Jeffrey Modell Centers worldwide focused on diagnosis, treatment, and discovery. Immunol Res 2014;60:132-44.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ALERGIA. AUTOINMUNIDAD

Capítulo 333

M. Pascal Capdevila | J. Bartra Tomás | R. Pujol Borrell | L. Fainboim

ENFERMEDADES POR HIPERSENSIBILIDAD E INMUNOALÉRGICAS

J. Bartra Tomás, M. Pascal Capdevila

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

Concepto

El término *hipersensibilidad* (HPS) hace referencia a aquellas reacciones inapropiadas del sistema inmunitario (SI) en las que la respuesta efectora contra el antígeno (Ag) ocasiona daños a los tejidos del hospedador. Entre sus desencadenantes habituales se encuentran el fallo en el establecimiento de la autotolerancia y las respuestas incontroladas o excesivas frente a Ag extraños, ya sean intrínsecamente dañinos o inocuos para el organismo.

Tipos de hipersensibilidad

Las enfermedades asociadas a fenómenos de HPS constituyen un grupo heterogéneo, aunque, basándose en la clasificación de Gell y Coombs de 1963, se agrupan en cuatro tipos según el tipo de inmunorreacción

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

y las moléculas efectoras que causan el daño tisular (mecanismo efector implicado). Tres de ellos se producen dentro de la rama humoral del SI y son mediados por anticuerpos (Ac) o complejo Ag-Ac: mediados por IgE (tipo I), mediados por Ac (tipo II) y mediados por inmunocomplejos (IC; tipo III). Un cuarto tipo de HPS depende de la rama del SI mediada por células y se denomina *HPS tardía* (tipo IV). Sin embargo, aunque esta clasificación ha sido conceptualmente muy útil, es importante señalar que la compleja combinación de reacciones humorales y celulares y mecanismos efectores que a menudo están presentes en trastornos de HPS clínica difuminan los límites entre las cuatro categorías.

Hipersensibilidad de tipo I o inmediata, o mediada por IgE

Es una reacción específica de inicio rápido mediada por IgE específica (IgE-esp) inducida por antígenos referidos como alérgenos (generalmente sustancias inocuas para el organismo), dando lugar a una respuesta inflamatoria sistémica. Es el mecanismo de HPS más frecuente en las enfermedades alérgicas.

La base inmunológica se basa en dos fases: 1) encuentro con el alérgeno que conlleva la producción asintomática de IgE, linfocitos T, así como linfocitos B memoria, alérgeno-específicos *(fase de sensibilización),* y 2) funciones efectoras que ocurren tras la reexposición al alérgeno y que causa la reacción alérgica y los síntomas clínicos que conllevan a una inflamación, una lesión y el consecuente remodelado tisular, que puede cronificar como en el asma, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica (DA). En la primera fase de su patogenia, el alérgeno es captado por las células presentadoras de antígeno (APC) y presentado a linfocitos Th0 que se diferencian a Th2, bajo la influencia de los linfocitos T reguladores. En esta etapa intervienen algunos genes cuyos polimorfismos están relacionados con su función, tales como los de TLR2, CD14, IL-10, TGF-β, los cuales influyen decisivamente hacia la polarización de Th2. Estos linfocitos Th2, así como las células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2), producen altas cantidades de citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, que tienen funciones clave en el desarrollo de la respuesta alérgica. La IL-4 e IL-13 inducen un cambio de isotipo de inmunoglobulina (Ig) en el linfocito B (de IgM a IgE) que conlleva la producción de IgE alérgeno-específica. Esta se une a su receptor de alta afinidad, FcεRI (estado de sensibilización), que se encuentra en la superficie de los mastocitos y basófilos, células efectoras de la respuesta alérgica. En una segunda fase, la *fase efectora,* una nueva exposición al alérgeno supone la interacción de este con la IgE-esp unida a los receptores (mínimo dos complejos IgE- FcεRI por alérgeno), causando la agregación de estos, fenómeno conocido como *entrecruzamiento* o *cross-linking,* lo que provoca la activación de mastocitos y basófilos y la liberación de los mediadores proinflamatorios responsables de la reacción de HPS inmediata (aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación, contracción del músculo liso bronquial y visceral e inflamación local). Los mediadores mastocitarios se clasifican en preformados (aminas biógenas como la histamina, y macromoléculas de los gránulos como la triptasa y otras proteasas) y de nueva síntesis (mediadores lipídicos como prostaglandinas y leucotrienos, y las citocinas). Según el órgano en el que actúen, estos mediadores darán lugar a las diferentes manifestaciones clínicas de la reacción alérgica. Su liberación masiva es capaz de inducir una reacción sistémica que puede conllevar un compromiso vital (anafilaxia). Además de estos efectos rápidos, especialmente mediados por las aminas biógenas y mediadores lipídicos liberados, de 2 a 4 h después de la desgranulación de los mastocitos y basófilos, la acción de las citocinas liberadas produce una reacción de fase tardía caracterizada por un infiltrado inflamatorio de eosinófilos, basófilos, neutrófilos y linfocitos Th2. Las repeticiones de esta reacción de fase tardía causan lesión tisular que tiende a cronificarse, como en el caso del asma bronquial (fig. 333-1).

Hipersensibilidad de tipo II o citotoxicidad mediada por anticuerpos

Se caracterizan por la destrucción de células mediada por Ac. Se producen anticuerpos de tipo IgG o IgM frente a Ag de la superficie celular o de la matriz extracelular de los tejidos propios, o en algunas ocasiones contra un Ag extraño que presenta reactividad cruzada inmunológica con componentes de los tejidos propios. Así pues, estas reacciones son las responsables de muchas enfermedades autoinmunitarias (p. ej., síndrome de Goodpasture, anemia hemolítica autoinmunitaria, algunas dermatitis ampollosas, etc.).

Los Ac causan enfermedad mediante tres mecanismos principales: 1) los Ac opsonizan a las células y pueden activar el complemento (C'), lo que conduce a la fagocitosis de las células mediante el receptor de Fc (FcR) o los receptores de C3; 2) la inflamación y lesión tisular mediadas por C' y el FcR al reclutar leucocitos (uniéndose al FcR o activando el C' y de esta forma liberando subproductos que son quimiotácticos para los leucocitos), y 3) la interferencia (por estimulación o inhibición) por parte de los Ac en las funciones celulares normales mediante la unión a moléculas o receptores celulares de importancia fisiológica (p. ej., en la señalización de los receptores hormonales: en la enfermedad de Graves se producen Ac contra el receptor de la TSH que se comportan como la propia TSH y provocan hipertiroidismo; y en la miastenia grave se producen Ac contra el receptor de la acetilcolina que por el contrario bloquean la transmisión neuromuscular).

Hipersensibilidad de tipo III o mediada por inmunocomplejos

La reacción de Ac con Ag genera inmunocomplejos (IC), formados por Ag solubles (no celulares) y Ac. Los IC se vuelven agentes patógenos cuando se depositan en los tejidos, especialmente en los vasos sanguíneos de pequeño calibre (o bien por una producción excesiva o porque fallan los mecanismos de su eliminación), habitualmente activan el C' e inician una reacción que resulta en el reclutamiento de células inflamatorias (predominantemente neutrófilos) que provoca lesión tisular. Estas reacciones pueden ser localizadas o generalizadas en función del depósito de IC. El prototipo de los trastornos sistémicos mediados por IC es la enfermedad del suero por inoculación de proteínas (séricas) heterólogas que causa la formación de IC circulantes que se depositan a distancia (principalmente en vasos pequeños, glomérulo renal y membrana sinovial). Las manifestaciones clínicas tienen un tiempo de latencia de horas a días y son variables; puede aparecer fiebre, artritis, urticaria, glomerulonefritis o miocarditis. Presentan este modelo enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso diseminado (o sistémico [LES]), la glomerulonefritis postestreptocócica y muchas vasculitis. Existe también otra variedad clínico-experimental conocida como *fenómeno de Arthus,* en el que al inocular localmente un Ag en un paciente hiperinmunizado (con gran cantidad de Ac preformados frente al mismo) se producen rápidamente IC que se depositan en el lugar de inoculación e inician una inflamación local de forma rápida (4-6 h) (p. ej., las alveolitis alérgicas extrínsecas, vasculitis cutánea local con necrosis, etc.).

Hipersensibilidad de tipo IV o retardada

La respuesta de inmunidad celular es esencial para combatir agentes infecciosos de crecimiento intracelular y otros antígenos extraños, pero también comporta fenómenos inflamatorios que, además de eliminar o frenar el proceso infeccioso, son causa de lesiones tisulares generales y locales en los sitios de infección o de exposición al antígeno (inflamación granulomatosa y fibrosis). Determinados individuos desarrollan este tipo de respuesta inmunitaria contra sustancias inocuas para el SI y, en este caso, la respuesta no sólo es inútil, sino la causa de la enfermedad: es la reacción alérgica por hipersensibilidad retardada (HR), o *DTH (delayed-type hypersensitivity).*

Es una reacción inflamatoria localizada inducida por las citocinas secretadas por algunas subpoblaciones de linfocitos Th activados con ciertos antígenos, normalmente desarrollada tras más de 12 h de la exposición a estos. La fase inicial de sensibilización se produce cuando el Ag es capturado por las APC y es presentado vía MHC-II o I a los linfocitos T preinmunes de tipo CD4 (más frecuente) y CD8, respectivamente, en los ganglios regionales. Tras la activación linfocitaria, se produce expansión del clon y producción de linfocitos T memoria. En función del perfil de linfocito implicado (Th1, Th2, Tc1 o Tc2), estas reacciones se han subclasificado en varios subtipos.

La exposición subsecuente al Ag induce la fase efectora, que en condiciones normales no se evidencia hasta las 24 h después del contacto con el Ag, alcanzando su máximo 48-72 h después. En esta fase, los linfocitos (más frecuentemente Th1) secretan diversas citocinas,

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

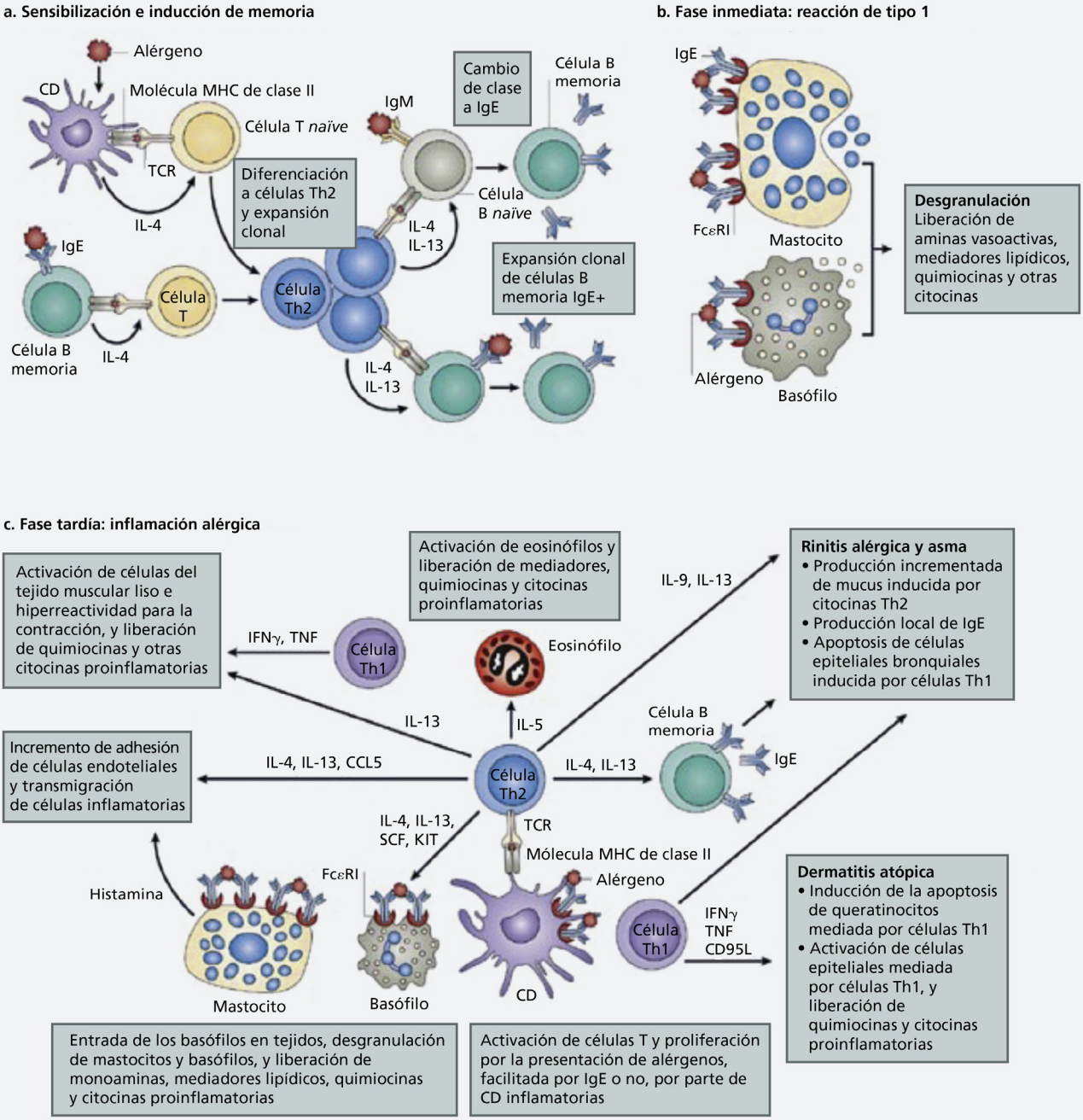


Figura 333-1 Mecanismos inmunológicos de la hipersensibilidad mediada por IgE. CD: célula dendrítica. (Tomado de Larché M1, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. Nat Rev Immunol 2006;6:761-71.)

principalmente interferón γ (IFN-γ) y factor de necrosis tumoral (TNF-α), que reclutan y activan macrófagos y otras células inflamatorias inespecíficas. La activación de los macrófagos supone una liberación de enzimas líticas que producen lesión tisular localizada. Según la naturaleza, concentración y vía de entrada del alérgeno, así como de las células inflamatorias participantes (además de los linfocitos Th1), la HR se manifiesta de maneras distintas para dar lugar a un espectro de enfermedades tales como dermatitis de contacto alérgica y trastornos digestivos por alergia a alimentos no IgE mediada o algunas reacciones inmunológicas por fármacos.

ENFERMEDADES INMUNOALÉRGICAS

Son aquellos trastornos en los que existe una respuesta exagerada del SI frente a sustancias generalmente inocuas para el organismo a partir de una respuesta adquirida específica. Las reacciones alérgicas se definen como reacciones de HPS y en función del mecanismo de HPS involucrado se pueden dividir en: reacciones alérgicas mediadas por IgE (HPS de tipo I, las más frecuentes y estudiadas) y reacciones alérgicas por HPS retardada (tipo IV) (v. anteriormente).

Reacciones alérgicas mediadas por IgE

La mayoría de los seres humanos producen reacciones mediadas por IgE importantes sólo como defensa contra infecciones parasitarias. No obstante, algunas personas pueden experimentar una anormalidad llamada *atopia.* Este es un término acuñado para designar la predisposición familiar y, por tanto, hereditaria de ciertos individuos a desarrollar reacciones por HPS inmediata o IgE mediadas contra antígenos ambientales ordinarios (mecanismo descrito anteriormente).

SECCIÓN XX

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ALÉRGENOS

Los antígenos en la respuesta alérgica reciben el nombre de *alérgenos* y se caracterizan por desencadenar específicamente respuestas Th2 que conllevarán la producción de IgE-esp. Los alérgenos son proteínas o glucoproteínas, a excepción de la mayoría de los involucrados en las reacciones por fármacos y los químicos de algunos casos de alergia ocupacional IgE mediada. Aún se desconoce con exactitud cuáles son las características concretas que confieren a una molécula su capacidad alergénica, pero aspectos como el tamaño, la solubilidad, la compactación molecular y la estabilidad contribuyen a su potencia alergénica. Las fuentes de alérgenos son de origen diverso, entre las que se incluyen ácaros, pólenes, esporas, epitelios de animales, alimentos, látex, fármacos e himenópteros. Así pues, la exposición al alérgeno puede darse por vía inhalatoria, digestiva, por inyección o por contacto directo. A diferencia de los aeroalérgenos, los alérgenos alimentarios pueden llegar a sufrir importantes modificaciones antes de alcanzar el SI, debido a procesos de manufacturación o preparación del alimento y a la exposición a las enzimas digestivas. Algunos alérgenos son causa de alergias ocupacionales que se desarrollan a partir de una exposición, generalmente por inhalación, a un determinado alérgeno en el ámbito laboral.

Múltiples estudios permitieron adoptar el concepto de que una fuente alergénica (p. ej., un alimento que causa alergia) es una mezcla de diferentes «componentes» alergénicos (proteínas) que a nivel individual pueden tener más o menos relevancia clínica. El término *componente* se define como el auténtico agente responsable de la sensibilización y es la base del diagnóstico molecular o diagnóstico basado en componentes (CRD, *component-resolved diagnosis*), que pretende detectar y cuantificar los niveles de IgE-esp para un determinado componente y no para el extracto completo, proporcionando no sólo un diagnóstico mucho más preciso, sino también la posibilidad de identificar los mejores candidatos para fines terapéuticos. Para evitar la confusión sobre la designación de los componentes alergénicos se estableció una nomenclatura internacional, según la cual a cada componente identificado se le designa con las tres primeras letras del género en latín, espacio, primera letra de la especie, espacio y un número que generalmente agrupa a la familia de proteína a la que pertenece el alérgeno o bien define el orden con el que se ha descrito (p. ej., el alérgeno principal del polen del olivo, *Olea europaea,* se designa como Ole e 1).

REACTIVIDAD CRUZADA

Es aquella situación en la que se produce una reacción contra una proteína distinta al alérgeno que originó la sensibilización, pero que comparte una homología de secuencia. Este fenómeno se basa en la similitud entre la superficie molecular de las proteínas. Un grado de identidad en la secuencia de aminoácidos no superior al 25% puede ser suficiente para que dos proteínas se plieguen de modo equivalente y compartan una estructura terciaria común. No obstante, lo normal es que se requiera un grado de identidad mayor al 60% para que la reactividad cruzada (RC) tenga lugar.

Se ha descrito la base molecular de la RC entre diferentes especies de ácaros, hongos, epitelios, pólenes y alimentos. Se puede predecir la RC entre alérgenos si se conoce la taxonomía de las especies que los producen, de manera que las más relacionadas filogenéticamente son las que producen más alérgenos homólogos. Sin embargo, también puede existir RC entre géneros que no están filogenéticamente relacionados pero comparten proteínas ampliamente distribuidas en el reino animal o vegetal (panalérgenos). Los panalérgenos suelen ser proteínas cuya secuencia ha sido muy conservada por la evolución filogenética porque desempeñan una función importante en las especies animales o vegetales correspondientes. De hecho, los panalérgenos identificados hasta ahora se encuadran en grupos de proteínas de defensa, proteínas del citoesqueleto o proteínas musculares, todas ellas con funciones claramente relevantes. Un aspecto interesante del fenómeno de RC es que la sensibilización primaria por inhalación de un alérgeno puede provocar la reacción alérgica posterior a otra fuente alergénica, cuya ruta de exposición sea distinta. Este es el caso de la RC entre alimentos y alérgenos inhalados, tal y como ocurre entre ácaros y marisco, pólenes y alimentos de origen vegetal o entre el látex y frutas.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Las pruebas diagnósticas se basan en la detección de IgE-esp para un determinado alérgeno (orientado en función de la historia clínica) en la superficie de los mastocitos o basófilos, o bien libre en el suero. No obstante, estas pruebas sólo nos indican el estado de sensibilización del paciente frente a un determinado alérgeno, pero no nos informan de la reactividad clínica. Así pues las pruebas de provocación, especialmente las realizadas a doble ciego y controladas por placebo, son de elección para confirmar el diagnóstico de alergia, aunque tienen sus inconvenientes logísticos y el riesgo, en algunas ocasiones, de desencadenar reacciones graves en el paciente.

Pruebas diagnósticas *in vivo*

Pruebas cutáneas intraepidérmicas (prick test) o PCI. Constituyen el método de elección para el estudio de pacientes en los que se sospecha una enfermedad mediada por IgE. Permiten detectar la presencia de IgE-esp frente a un alérgeno en la superficie de los mastocitos (detectar sensibilización). Dada su gran rentabilidad, tienen su indicación principal en el diagnóstico etiológico de pacientes con alergia respiratoria, alimentaria, a himenópteros (abeja y avispa) y a algunos fármacos. Sin embargo, aunque detectan la sensibilización a un alérgeno, no pueden predecir su relevancia clínica. Para que una PCI positiva frente a un alérgeno tenga valor diagnóstico, se debe demostrar que los síntomas del paciente son producidos por la exposición a ese alérgeno. Para ello son necesarias la historia clínica y, en aquellos casos que no sea conclusiva, las pruebas de exposición con el alérgeno en los diferentes órganos diana (prueba de provocación nasal, bronquial, conjuntival u oral). Las PCI suelen tener mayor sensibilidad que otras pruebas de laboratorio. Por ello, constituyen todavía una aproximación diagnóstica inicial al paciente alérgico, ante la sospecha de reacción mediada por IgE. Su fiabilidad depende de varios factores aunque, en gran medida, de la calidad de los extractos empleados.

Pruebas de intradermorreacción o intracutáneas. Al igual que las PCI, detectan la presencia de IgE-esp en su lectura inmediata (15 min). Se emplean fundamentalmente cuando las PCI son negativas y aún se sospecha la existencia de un alérgeno por la historia clínica. Sin embargo, en la actualidad, su uso se restringe en general a los estudios de alergia a algunos medicamentos y venenos de himenópteros.

Pruebas diagnósticas *in vitro*

Determinación de IgE sérica total. Si bien es muy frecuente en la práctica clínica, esta determinación no tiene valor como método de cribado para las enfermedades alérgicas. Las concentraciones de IgE varían con la edad y, cuando se comparan individuos alérgicos y no alérgicos, las concentraciones medias son mayores en los primeros aunque la dispersión de los valores en ambos grupos (atópicos y no atópicos) es muy amplia y, generalmente se produce una superposición en los rangos de IgE de manera que un paciente atópico puede tener niveles normales de IgE sérica total, y viceversa.

Determinación de IgE sérica alérgeno-específica (sIgE-esp). Al igual que las pruebas cutáneas sirve para detectar la sensibilización a un alérgeno pero no para predecir su relevancia clínica. Tiene menor sensibilidad que la PCI. La aplicación de los ensayos de hibridación de micromatrices *(microarray)* ha hecho posible que se pueda disponer de chips o paneles de componentes alergénicos pegados a una placa de sílice. Precisan pequeñas cantidades de alérgeno y de suero del paciente para su realización, por lo que con una sola prueba es posible conocer el perfil de sensibilización de un paciente a una amplia batería de alérgenos, la relevancia clínica y la gravedad de esta sensibilización, las posibles reactividades cruzadas y el pronóstico de la enfermedad. Las micromatrices de péptidos para el estudio de epítopos IgE están en la actualidad en fase de desarrollo experimental con la finalidad de evaluar su utilidad para determinar la relevancia clínica y la gravedad de la sensibilización a una fuente alergénica.

Test de activación de basófilos (TAB). A partir del estímulo de los basófilos de sangre periférica con el alérgeno es posible detectar la presencia de IgE-esp en su superficie (sensibilización) mediante varias técnicas: observación al microscopio de su desgranulación, medida de la cantidad de histamina liberada o detección de su activación por citometría de flujo (expresión CD63 y/o CD203c).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ENFERMEDADES ALÉRGICAS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES E INFERIORES (RINOCONJUNTIVITIS Y ASMA)

Véase la sección V, Neumología.

ALERGIA A LOS ALIMENTOS

Conceptos generales

Cualquier reacción adversa a alimentos se define como HPS alimentaria; dentro de estos casos, las reacciones mediadas por mecanismos inmunológicos se definen como «alergia a los alimentos», y las no mediadas por mecanismos inmunológicos se refieren como «hipersensibilidad no alérgica a alimentos» (previamente conocida como *intolerancia*). La alergia a los alimentos se clasifica en alergia mediada por IgE y alergia no mediada por IgE (fig. 333-2). La enfermedad celíaca se engloba dentro de las reacciones de HPS por mecanismos inmunológicos, aunque conceptualmente no la clasificamos dentro de la alergia a alimentos en este capítulo por ser una reacción de naturaleza autoinmune que precisa de la participación de la gliadina (fracción proteica del gluten) (v. sección II, Enfermedades del aparato digestivo). La prevalencia de la alergia alimentaria (AA) ha aumentado en los últimos años, tanto en adultos como en niños, y se estima en un 2%-5% de la población general. La mayoría de los niños con AA durante los 3 primeros años de vida pierden la sensibilidad a algunos de los alimentos con mayor potencial alergénico, entre ellos el huevo y la leche. Se desconoce la historia natural de la evolución de la alergia a otros alimentos (pescado, frutos secos) que debuta en la infancia. En los adultos, los alimentos más frecuentemente implicados en EE. UU. son el cacahuete, los frutos secos, los pescados y los mariscos, mientras que en Europa son las frutas y los frutos secos. En 2000, Breiteneder y Ebner sugirieron una clasificación según los mecanismos inmunológicos y el patrón de alérgenos implicados:

- *Alergia a los alimentos de clase 1.* La sensibilización al alérgeno se produce por vía gastrointestinal. Los alérgenos son muy estables y resistentes a la acción del calor, de los ácidos y de las proteasas y, por tanto, resistentes a la digestión gástrica. Se conocen como *alérgenos completos,* capaces de sensibilizar y de desencadenar reacciones alérgicas. Los más importantes son las proteínas de leche de vaca, del huevo, la parvalbúmina del pescado, la tropomiosina de gamba y las proteínas de transferencia de lípidos (LTP) presentes en algunos alimentos de origen vegetal, entre los que destaca el melocotón.
- *Alergia a los alimentos de clase 2.* Se produce como consecuencia de una sensibilización primaria a aeroalérgenos. El alérgeno alimentario es capaz de desencadenar una reacción alérgica pero no de inducir sensibilización, es decir, desencadena síntomas de alergia en individuos previamente sensibilizados a alérgenos homólogos presentes en aeroalérgenos. Estos alérgenos se denominan *alérgenos incompletos* y suelen ser proteínas termolábiles y sensibles a la degradación enzimática. Suele haber una sensibilización a otros alérgenos habitualmente inhalados y se ha demostrado la existencia de RC entre los aeroalérgenos y los alimentos a los que está sensibilizado el individuo.

Hoy en día se conocen varios de los alérgenos mayoritarios responsables de la RC entre alimentos, que se traduce clínicamente en una sensibilización o alergia asociada a varios miembros de una familia de alimentos relacionados taxonómicamente y también entre especies filogenéticamente distantes tanto de alimentos como de inhalantes. El creciente número de alérgenos identificados y caracterizados ha permitido describir y caracterizar síndromes de RC.

Manifestaciones clínicas de la alergia a alimentos

No existe una sintomatología patognomónica, ya que el paciente puede presentar un amplio abanico de síntomas que abarcan desde molestias tan leves que el paciente no interpreta como patológicas (ligero prurito bucal) hasta la muerte por anafilaxia. La enfermedad provocada por una alergia a los alimentos puede ocurrir a cualquier edad y se manifiesta como afección de órganos o sistemas diversos, de forma aislada o combinada. El diagnóstico se confirma por la repetición de la sintomatología adversa, que puede ser semejante pero no necesariamente idéntica a la anterior, tras una nueva ingestión o contacto con el alimento. El cuadro clínico puede ocurrir con el primer contacto aparente o ir precedido de tolerancia durante días, semanas o años. En ocasiones se ha manifestado anteriormente con síntomas mínimos que han sido bien soportados por el paciente y que no han motivado consulta anterior. Las manifestaciones más frecuentes son:

- *Síntomas digestivos.* Incluyen un amplio espectro de trastornos (vómitos con o sin diarrea, dolor abdominal, dispepsia, rechazo del alimento) que pueden abarcar toda la extensión del tubo digestivo o alguna de sus partes; considerados aisladamente son indistinguibles de los ocasionados por otras causas.
- *Cutáneas.* La piel es un órgano diana muy comúnmente afectado en la AA. La urticaria aguda y el angioedema constituyen la sintomatología cutánea más frecuentemente implicada, aunque es un síntoma muy inespecífico y con múltiples desencadenantes. La relación causa efecto entre ingestión de un alimento y la aparición de DA es un tema controvertido, debe estudiarse en cada paciente la asociación entre la sensibilización a un alimento y su relación con la DA.
- *Síndrome de alergia oral.* Es la aparición de prurito orofaríngeo inmediato a la ingestión de un alimento, con o sin lesiones peribucales y/o ligero edema de labios. El episodio en sí es de escasa duración (minutos). Puede darse como síntoma leve aislado que desaparece espontáneamente con rapidez o seguirse de un cuadro de mayor gravedad.
- *Manifestaciones de vías respiratorias.* La dificultad respiratoria por edema de glotis, broncoespasmo, o ambos, o la rinitis aguda es infrecuente como presentación aislada y suele asociarse a una afectación grave multisistémica. Los alimentos también pueden

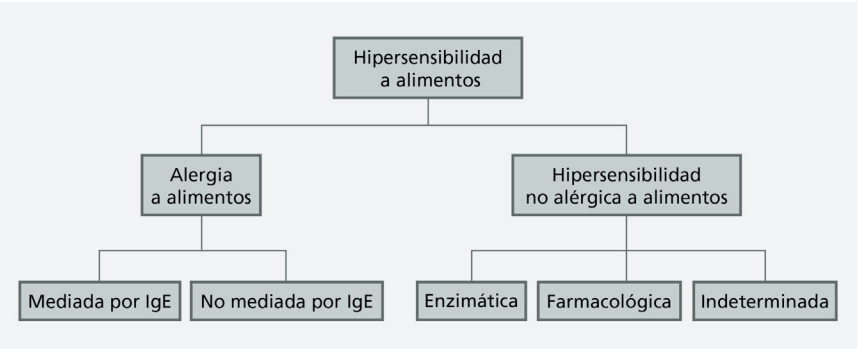


Figura 333-2 Clasificación de las reacciones adversas a alimentos, de la Comisión de Nomenclatura de la *European Academy of Asthma and Clinical Immunology.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

producir síntomas respiratorios por inhalación de proteínas volátiles (vapores de cocción, olor, pulverización y otros).

- *Anafilaxia.* La afección de varios órganos y/o sistemas o con cuadros con riesgo vital es frecuente en la AA. Se estima que los alimentos son la primera causa de anafilaxia. En las reacciones más graves de la alergia a alimentos se precisa en muchas ocasiones de la presencia de un cofactor. En la anafilaxia por AA inducida por cofactor, la sensibilización al alimento por sí sola no es capaz de desarrollar una respuesta alérgica grave, sino que se requiere de algún otro factor que o bien aumente la permeabilidad intestinal, disminuya el umbral de respuesta del mastocito/basófilo (como es el caso de antiinflamatorios no esteroideos o AINE, el ejercicio, la carga estrogénica o el alcohol entre los más destacados), o bien inhiba los mecanismos de compensación del organismo frente a una reacción anafiláctica (como es el caso de los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los betabloqueantes).

Diagnóstico

Un diagnóstico correcto es crucial para realizar un tratamiento adecuado y para evitar dietas inapropiadas que suelen ocasionar trastornos sociales, familiares y posibles déficits nutricionales. La historia clínica detallada determinará las posteriores pruebas diagnósticas. En la segunda etapa del diagnóstico se trata de confirmar la sensibilización al alimento e identificar el mecanismo inmunológico implicado (mediado o no por IgE). En el caso de las reacciones inmediatas, la historia clínica se complementa con la demostración de IgE-esp frente al alimento implicado y para concluir si la sensibilización a dicho alimento sospechoso es la responsable de la clínica del paciente hay que realizar en muchas ocasiones una prueba de provocación con el alimento. La provocación oral en doble ciego controlada con placebo es la única prueba definitiva *(gold standard),* aunque en la práctica clínica suelen ser de gran utilidad las pruebas de provocación abiertas. En el caso de la alergia a alimentos inducida por cofactor, el diagnóstico es complejo: es difícil reproducir la situación clínica y en muchas ocasiones la gravedad de la reacción supone una limitación para exponer al paciente a un test de provocación con el alimento.

Las dietas de eliminación son utilizadas sobre todo para el tratamiento, pero también se han empleado para el diagnóstico. La exclusión de la dieta del alimento sospechoso de causar la reacción es el primer paso que se debe dar en la confirmación del diagnóstico. Si la sintomatología clínica es de aparición inmediata, la relación causa-efecto es fácil de establecer, por lo que el paciente suele evitar su ingestión con posterioridad. En la figura 333-3 se establece el algoritmo diagnóstico de la alergia a alimentos mediada por IgE.

Prevención y tratamiento

En la actualidad, el tratamiento de la AA se basa en la eliminación estricta de la dieta del alimento responsable y en el tratamiento de los síntomas ante su ingestión accidental. Las dietas de eliminación suponen, en el caso de alimentos muy habituales en la dieta o de alimentos ampliamente utilizados en productos elaborados, un importante trastorno psicosocial para el paciente y su entorno, así como un posible déficit nutricional, cuando están implicados varios grupos de alimentos. Para llevar a cabo una correcta dieta de eliminación, el paciente debe conocer la composición de los alimentos que consume. Para ello es necesario un correcto etiquetado de los alimentos con información precisa y clara de sus ingredientes. Aunque la legislación ha avanzado en este sentido, este problema se ha resuelto sólo parcialmente.

Para modificar la historia natural de la AA y adelantar la instauración de tolerancia se han planteado dos posibles alternativas: inmunoterapia y desensibilización oral. Aunque los estudios resultan prometedores, se requieren más ensayos clínicos para evaluar el potencial terapéutico de la inmunoterapia con alimentos. La desensibilización oral es una posibilidad terapéutica con buenos resultados en algunos alimentos, como es el caso de la leche, aunque no exenta de la aparición de reacciones adversas. Esta podría conseguir adelantar la tolerancia clínica total o parcial al alimento, aunque debería acumularse más experiencia para valorar su eficacia y seguridad antes de que pueda incluirse en la aproximación sistemática de la alergia a algunos alimentos.

ALERGIA CUTÁNEA

Dermatitis atópica

Concepto. Desde que, en 1980, Hanifin y Rajka publicaron los criterios clínicos universalmente aceptados de la DA se han realizado multitud de estudios que intentan explicar la fisiopatología de esta enfermedad. Es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, de etiología multifactorial, que combina lesiones eccematosas con distribución característica, piel seca e intenso prurito, asociadas frecuentemente a sintomatología respiratoria, por lo general de origen alérgico. Se estima que el 10% de la población general la padece, y es especialmente frecuente en los niños menores de 5 años (prevalencia del 15%-20%). Es una enfermedad bien definida clínicamente que se asocia, hasta en un 80% de los casos, a asma bronquial y a rinoconjuntivitis, y en la que intervienen factores constitucionales (mayor sensibilidad inmunitaria, alteraciones genéticas) y multitud de factores de exposición que ayudan a mantener y exacerbar los síntomas. Por otra parte, existe un subgrupo de pacientes con DA no asociada a enfermedades atópicas y con niveles bajos de IgE. Estos pacientes presentan un fenotipo acorde con los criterios de Hanifin y Rajka. La *World Allergy Organization* estableció por consenso la denominación de una forma mediada por IgE y otra no mediada por IgE. La *European Academy of Asthma and Clinical Immunology* ha propuesto una nueva nomenclatura para tratar de diferenciar estas formas de DA: síndrome de dermatitis/eccema atópico no alérgico (en vez de DA intrínseca) y síndrome de dermatitis/eccema atópico alérgico. Este último, a su vez, comprendería dos subgrupos: síndrome de dermatitis/eccema atópico asociado a IgE que incluiría todos aquellos casos en los que se detecta IgE frente a alérgenos y que asocian antecedentes personales o familiares de atopia, y el síndrome de dermatitis/eccema atópico asociado a linfocitos T, en los que se demuestran pruebas epicutáneas (prueba del parche; PEC) frente a alérgenos o bien linfocitos T específicos frente a alérgenos en sangre periférica o biopsias cutáneas pero no se detecta sensibilización mediada por IgE.

Cuadro clínico. Las primeras manifestaciones clínicas suelen aparecer en la infancia (en los primeros 6 meses de vida en un 45% de los casos; en el primer año en un 60% y antes de los 5 años de edad en el 85%); es mucho menos común el inicio en la edad adulta. Los factores que predicen un curso de la enfermedad más persistente son el inicio precoz, una mayor gravedad de la dermatitis, la asociación con alergia respiratoria y los antecedentes familiares de DA. No existe una única lesión cutánea que sea patognomónica. Las lesiones pueden variar en su morfología según la fase del eccema (aguda, subaguda y crónica), y en su distribución, según la edad del paciente (fases de lactante, infantil y del adulto).

Las características clínicas esenciales son la presencia de prurito cutáneo y de las lesiones eccematosas con una distribución típica, que cursan de forma crónica o a brotes, junto con los antecedentes de enfermedad atópica. Las lesiones agudas consisten en pápulas eritematosas intensamente pruriginosas con vesiculación, exudado seroso y excoriaciones. Las lesiones subagudas son pápulas eritematosas en la fase descamativa, con excoriaciones, mientras que la fase crónica se caracteriza por un engrosamiento cutáneo con acentuación de pliegues (liquenificación) y pápulas fibróticas. En las exacerbaciones de la dermatitis es frecuente que la afectación sea generalizada y simétrica mientras que, en las fases subaguda y crónica, las lesiones tienden a localizarse en zonas concretas, habitualmente accesibles al rascado.

Diagnóstico. No se dispone de un dato analítico o histopatológico que sea exclusivo y diferencial. Por tanto, el diagnóstico se basa en la presencia de un conjunto de síntomas y signos clínicos, junto con varias características asociadas, datos de la historia personal y familiar, factores desencadenantes, datos serológicos e incluso la presencia de complicaciones de la propia enfermedad. Hanifin y Rajka establecieron 4 criterios diagnósticos mayores y 23 menores de DA (cuadro 333-1). Para el diagnóstico se requieren al menos 3 de los 4 criterios mayores y 3 de los 23 menores. En ocasiones es necesario incluir determinadas pruebas diagnósticas para excluir otras enfermedades o para detectar agravantes o desencadenantes (biopsia cutánea, IgE sérica total y sIgE-esp, PEC, pruebas de provocación con alimentos, etc.).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

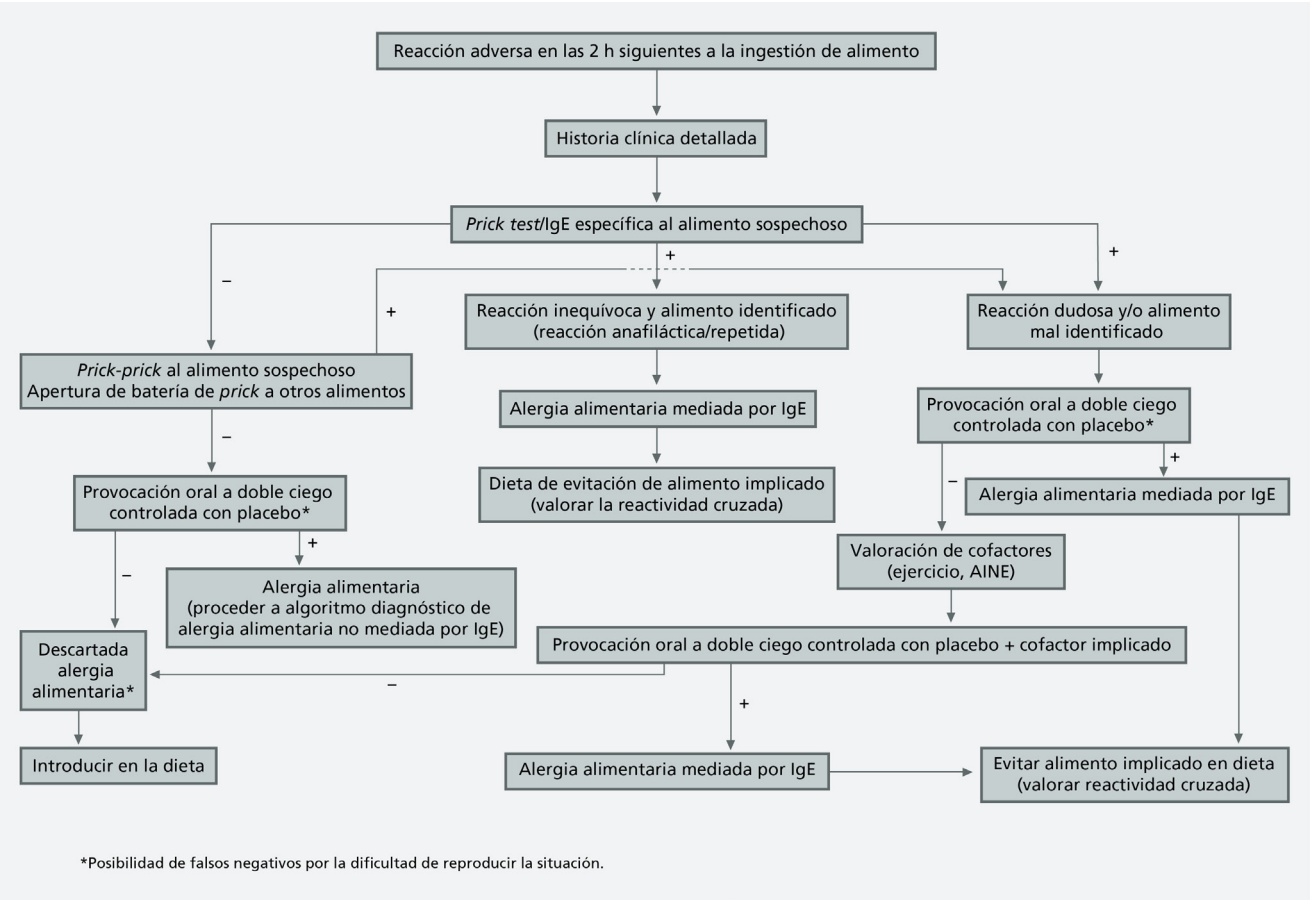


Figura 333-3 Algoritmo diagnóstico en alergia alimentaria mediada por IgE, del Comité de Alergia a Alimentos de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica (SEAIC).

Prevención y tratamiento. El tratamiento debe contemplar todos los aspectos implicados en su patogénesis. Es imprescindible una buena relación entre el médico y el paciente y sus familiares, lo que explica las características de la enfermedad y su evolución en brotes. Esta información acerca de la enfermedad y sus pautas de tratamiento debe ser facilitada por escrito al paciente. Las bases para el tratamiento son: evitar los factores desencadenantes, prevenir la sequedad cutánea, controlar el prurito e inhibir la respuesta inflamatoria.

Es esencial individualizar cada tratamiento, así como identificar y reducir los efectos causales o exacerbantes (alérgenos, infecciones e irritantes). Los fármacos utilizados para controlar el prurito e inhibir la respuesta inflamatoria son antihistamínicos H_1, glucocorticoides tópicos y orales e inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus, pimecrolimus). La fototerapia es otro tratamiento que puede contemplarse. Los efectos de la radiación UVA son debidos en parte a su capacidad de modular la expresión de los genes inmunológicos relevantes en la DA. Las diferentes modalidades de fototerapia tienen distintas utilidades, que pueden usarse como monoterapia durante un corto período de tiempo, como tratamiento de exacerbaciones agudas graves o en régimen combinado durante largos períodos de tiempo, como tratamiento de las formas crónicas. En la actualidad, la meta del tratamiento de la DA es el control de los síntomas. Las futuras nuevas alternativas terapéuticas están relacionadas con la aplicación de fármacos biológicos.

ALERGIA A VENENO DE HIMENÓPTEROS

Conceptos generales

Los insectos responsables de las reacciones alérgicas pertenecen al orden de los himenópteros. Son casi exclusivamente de tipo social, *Aculeatae* y de las superfamilias *Apidae* (abejas) y *Vespidae* (avispas). El veneno de los himenópteros es una mezcla compleja de péptidos pequeños, aminas vasoactivas y proteínas. El de las abejas contiene fosfolipasa A2 (su principal alérgeno), hialuronidasa y una fosfatasa ácida. Las sustancias que contienen el veneno de los véspidos son similares, aunque difieren en cantidades relativas; las principales proteínas sensibilizantes son la hialuronidasa, la fosfolipasa A1 y el antígeno 5. Existe una gran RC entre los venenos de véspidos. Los CCD (determinantes carbohidratos de RC) intervienen en la RC tanto entre véspidos como entre véspidos y abejas.

Cuadro clínico

Las picaduras de los himenópteros (abejas y avispas) originan, en gran parte de la población, reacciones cutáneas consistentes en tumefacción con signos inflamatorios clásicos (calor, dolor y edema), que evoluciona espontáneamente en poco tiempo hacia la desaparición total. Sin embargo, en determinadas personas pueden inducir reacciones alérgicas (urticaria aguda, angioedema, eritema generalizado prurigino-so, trastornos gastrointestinales, hipotensión, broncoespasmo y/o edema de glotis) y, ocasionalmente, reacciones alérgicas mortales. Las reacciones alérgicas suelen aparecer en un período corto de tiempo tras la picadura.

Diagnóstico

Se basa en dos parámetros: una historia clínica sugerente de una reacción alérgica tras una picadura y la demostración de IgE-esp. Las pruebas cutáneas son el método más rápido, sensible y barato; las pruebas se realizan mediante intradermorreacciones seriadas a partir de concentraciones de 0,001 μg/mL. Hasta un tercio de los pacientes con historia compatible de alergia a venenos presentan pruebas cutáneas negativas y la determinación de sIgE-esp es aún menos sensible. El estudio a nivel molecular y las técnicas de inhibición son de utilidad para diferenciar la RC de la doble sensibilización.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 333-1 Criterios diagnósticos de la dermatitis atópica según Hanifin y Rajka

CRITERIOS MAYORES
Prurito cutáneo
Dermatitis que afecta a las superficies de flexión en adultos y a las superficies extensoras y al rostro en niños pequeños
Dermatitis de curso crónico o recurrente
Historia personal o familiar de enfermedades atópicas cutáneas o respiratorias

CRITERIOS MENORES
Xerosis cutánea
Ictiosis, hiperlinearidad palmar, queratosis *pilaris*
Palidez o eritema facial
Pitiriasis alba
Hiperpigmentación periorbitaria
Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan
Queilitis
Conjuntivitis recurrente
Pliegue en la parte anterior del cuello
Dermatitis en manos y pies
Eccema en pezones
Acentuación perifolicular
Edad de inicio temprana
Dermografismo blanco
Reactividad cutánea inmediata a alérgenos
IgE total sérica elevada
Susceptibilidad a infecciones cutáneas víricas y bacterianas, inmunidad celular alterada
Curso influenciado por factores ambientales y emocionales
Intolerancia alimentaria
Intolerancia a la lana y solventes lipídicos
Prurito al sudar
Queratocono
Catarata subcapsular anterior

Tomado de Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 1980;59:s44-7.

Existe un pequeño porcentaje de pacientes que sufren reacciones sistémicas y que un estudio diagnóstico adecuado no consigue demostrar ni *in vivo* ni *in vitro* la existencia de IgE-esp frente al veneno. En estos hay que sospechar una mastocitosis, enfermedad caracterizada por el acúmulo anormal de mastocitos en diversos tejidos y de sus mediadores tales como histamina o triptasa; en la última década ha habido descubrimientos importantes sobre su base molecular: se asocia con la activación de genes de transmisión de señales para el crecimiento de los mastocitos (c-kit). Los pacientes con mastocitosis presentan reacciones alérgicas y seudoalérgicas (no IgE mediadas) más graves (hay descritas reacciones anafilactoides graves por reacciones idiosincráticas a AINE, pero el mayor desencadenante de reacciones sistémicas son las picaduras de himenópteros).

Tratamiento y prevención

Como en cualquier otra enfermedad alérgica, es fundamental, una vez identificado el alérgeno, dar consejos al paciente para evitar la exposición al mismo de la manera más eficaz posible y, cuando esto no se pueda lograr de forma absoluta, informar sobre los pasos que han de seguirse en caso de reacción, con un adiestramiento en el empleo de la medicación de rescate. La indicación de inmunoterapia (IT) es absoluta en aquellas circunstancias en las que se estima que el riesgo de reacción sistémica grave es elevado y siempre que se demuestre un mecanismo mediado por IgE. Una historia de reacciones sistémicas graves con sintomatología respiratoria y/o cardiovascular con una prueba diagnóstica que demuestre el mecanismo mediado por IgE, constituye una indicación absoluta de IT para cualquier grupo de edad. A pesar de sus posibles efectos adversos, la IT con veneno de himenópteros es considerada como un tratamiento seguro y altamente efectivo en los pacientes que han tenido reacciones sistémicas de importancia, incluso con compromiso vital.

ALERGIA A FÁRMACOS

Concepto

Se producen como consecuencia de la interacción de medicamentos y/o sus metabolitos con IgE-esp, aunque existen casos clínicamente indistinguibles en los que no participa IgE; algunos autores los denominan *reacciones seudoalérgicas.* Una característica de los medicamentos, que contrasta con la mayoría de los alérgenos es que, salvo algunas excepciones, son sustancias no proteicas de bajo peso molecular (< 1000 Da). De este modo, necesitan unirse a una molécula transportadora de mayor peso molecular para interaccionar con los TCR. Por tanto, la mayor parte de los medicamentos entra dentro del grupo de los denominados *haptenos,* es decir, precisan unirse a proteínas para ser inmunogénicos. Cualquier fármaco puede inducir una reacción alérgica, aunque los β-lactámicos representan el porcentaje más alto. Los AINE son los que contribuyen de una forma más importante al número de reacciones, aunque en la gran mayoría de las ocasiones no lo hacen por un mecanismo IgE-mediado sino que son secundarias a una alteración bioquímica en el metabolismo del ácido araquidónico (fenómeno conocido como *reacciones por HPS no inmunológica*) para producir manifestaciones clínicas semejantes a las reacciones por fármacos IgE mediadas.
En ocasiones, las características físico-químicas del fármaco pueden inducir una activación de los mastocitos y basófilos sin participación de IgE ni del C' (p. ej., contrastes radiológicos iodados, derivados opiáceos o la vancomicina entre otros).

Cuadro clínico

El espectro de reacciones es amplio. Las manifestaciones cutáneas son las más frecuentes (urticaria, angioedema y exantemas) y el *shock* anafiláctico, la consecuencia más grave. Aunque existe la creencia de que la vía oral entraña menor gravedad que la parenteral, la administración oral puede producir reacciones mortales.
En el caso de la HPS no inmunológica a AINE existen diferentes cuadros clínicos: enfermedad respiratoria (asma) exacerbada por AINE, enfermedad cutánea (urticaria crónica) exacerbada por AINE, la urticaria aguda/angioedema inducida por AINE y la anafilaxia inducida por AINE.

Diagnóstico

En la evaluación del paciente alérgico a fármacos deben tenerse en cuenta los datos clínicos (asociación temporal, tolerancia previa y ocurrencia de episodios previos al mismo fármaco o familia de fármacos) junto con los bioquímicos y hematológicos, así como el resultado de las pruebas cutáneas. En el caso de reacciones anafilácticas graves, la realización de pruebas cutáneas puede inducir una reacción anafiláctica; en estos casos hay que practicarlas mediante dilución del preparado de 100 a 1000 veces más para evitar el riesgo.
En general, las pruebas *in vitro* para cuantificar IgE son menos sensibles que la prueba *in vivo,* aunque existen circunstancias en que la prueba cutánea es negativa y el RAST puede ser positivo (aunque esta técnica, un radioinmunoensayo, está prácticamente en desuso). Una prueba *in vitro* que se está implantando con buenos resultados es el TAB, aunque se considera una prueba complementaria, no sustitutiva. No existen pruebas cutáneas ni pruebas *in vitro* para el diagnóstico de HPS no inmunológica a los AINE, por lo que se requiere el test de provocación nasal o bronquial con acetilsalicilato de lisina y/o el test de provocación oral con AINE para su diagnóstico. La práctica sistemática de pruebas cutáneas con cualquier medicamento no se acepta como válida. Hay que tener presente que pueden inducir reacciones falsas positivas, así como inducir una respuesta anafiláctica.

Tratamiento y prevención

Se basa en la identificación del cuadro clínico, la identificación del agente responsable y la decisión sobre la continuación o el cese de su administración y, si se considera necesario, la administración del tratamiento adecuado para revertir los síntomas. Si sobre un fármaco existe sospecha de alergia deben seleccionarse fármacos alternativos, con efectos terapéuticos similares pero sin RC inmunológica o farmacológica (la estructura química similar aumenta la probabilidad de inducir respuesta cruzada). Sin embargo, cuando la reacción adversa no es mediada por células ni anticuerpos sino por idiosincrasia, la estructura química no es la clave a

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la hora de elegir fármacos alternativos, sino que son más importantes la metabolización o el mecanismo de acción (como con los AINE). Como pilar básico, en los casos en los que no es posible encontrar alternativa o en los que se requiere un tratamiento urgente, estaría indicado un procedimiento de desensibilización por el cual un paciente alérgico a un fármaco recibe dosis crecientes de dicho fármaco, con el propósito de inhibir temporalmente su capacidad de respuesta alérgica al mismo.

ANAFILAXIA

Concepto

La anafilaxia es una reacción alérgica grave de instauración rápida y potencialmente mortal. Se trata de una reacción sistémica, generalmente mediada por IgE, que causa la liberación brusca y masiva de histamina y otros mediadores vasoactivos por mastocitos y basófilos. El alérgeno puede penetrar por vía parenteral (medicamentos, picaduras de insectos), oral, cutánea o, mucho menos frecuente, inhalatoria. No hay una definición clínica universal de anafilaxia. Los síntomas aparecen súbitamente, generalmente dentro de los 30 min del contacto con el alérgeno o agente desencadenante. Se caracteriza por la aparición súbita de manifestaciones clínicas en el sistema respiratorio (broncoespasmo; edema de glotis), cardiovascular (hipotensión), cutáneo (urticaria, angioedema) y digestivo (vómitos, diarrea, cólico abdominal). Cuando junto a la hipotensión hay otras manifestaciones clínicas (fundamentalmente cutáneas), no hay problemas diagnósticos, sobre todo si existe el antecedente inmediato de administración de un fármaco u otro tipo de agente desencadenante. Cuando la hipotensión brusca aparece como único síntoma, resulta clínicamente engañoso, lo que impide identificar el cuadro y plantear problemas de diagnóstico diferencial con procesos cardiovasculares. En el cuadro 333-2 se resumen los criterios clínicos para el diagnóstico de anafilaxia según *Galaxia: guía de actuación en anafilaxia.*
Hay que tener en cuenta que en las reacciones alérgicas IgE mediadas, entre las que se encuentra la anafilaxia, existe una fase temprana y otra tardía dependiente de la cinética de los mediadores liberados por los basófilos y mastocitos, así como de la participación de otras células y mediadores. Así, después del contacto con el alérgeno acontece la fase temprana con la reacción inmediata y otra fase tardía (2-6 h) que, en ocasiones, puede tener una repercusión clínica aguda en forma de «reaparición» de los síntomas (anafilaxia bifásica). Se puede producir una liberación de mediadores en ausencia de IgE-esp (que puede deberse a las anafilotoxinas C3a y C5a), o bien a acción directa sobre mastocitos y basófilos. Las reacciones anafilácticas generalmente están infraevaluadas; su incidencia real es mayor que la descrita. Los alimentos y medicamentos son los alérgenos implicados más frecuentemente.

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico. No hay pruebas de laboratorio específicas; la triptasa sérica tras una crisis anafiláctica, en dos intervalos de tiempo bien diferenciados (2 y 24 h postepisodio), puede ser un elemento útil para intentar un diagnóstico retrospectivo, lo que proporciona una curva típica de elevación y descenso de esta enzima que es liberada tras la activación del mastocito. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con síndrome carcinoide, tumores pancreáticos, carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, síndrome del restaurante por monoglutamato sódico, ingestión de pescado en proceso de descomposición con producción de histamina. Una entidad poco frecuente que puede inducir crisis anafilácticas es la mastocitosis, donde existe una elevación de la triptasa, enzima constitutiva del mastocito.

Tratamiento y prevención

La anafilaxia es un cuadro potencialmente muy grave que, si no se trata inmediatamente de forma apropiada, puede ser mortal. El tratamiento de elección es adrenalina por vía intramuscular en dosis de 0,01 mL/kg. La administración de glucocorticoides no tiene utilidad inmediata, pero puede prevenir la aparición de síntomas tardíos que aparecen unas horas después del episodio agudo. Es imprescindible el estudio alergológico para determinar la causa de la anafilaxia y de este modo dar unas recomendaciones de evicción al paciente adecuadas al alérgeno involucrado. Del mismo modo se instruye al paciente en la autoadministración de adrenalina intramuscular según la causa de la anafilaxia y si no hubiera una contraindicación.

INMUNOTERAPIA CON ALÉRGENOS

La inmunoterapia (IT) con alérgenos es el único tratamiento específico de la enfermedad alérgica desde su causa subyacente, induciendo tolerancia inmunológica específica al alérgeno. Numerosos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo han demostrado que es un tratamiento seguro y que mejora de una forma significativa los síntomas, el uso de medicamentos y la calidad de vida tanto en el asma como en la rinitis alérgica. En contraste con la farmacoterapia, los efectos del tratamiento persisten después de finalizar su período de administración e incluyen la prevención de nuevas sensibilizaciones o la progresión al asma.
La vía de administración habitual es la subcutánea y la sublingual. Está indicada en pacientes diagnosticados de rinitis y asma bronquial alérgicas y en pacientes alérgicos a los venenos de himenópteros, en los que se hayan demostrado IgE-esp frente a los alérgenos clínicamente relevantes. La IT específica con alérgenos en la alergia a alimentos está en fase de desarrollo en la actualidad, a excepción de la alergia al melocotón, a expensas de la proteína de transferencia de lípidos (Pru p 3), de la que ya se dispone de una IT por vía sublingual.
La calidad de la vacuna de alérgenos es crítica por lo que siempre se han de utilizar vacunas estandarizadas, de potencia y estabilidad conocidas. La dosis óptima de mantenimiento se sitúa entre 5 y 20 µg del alérgeno mayoritario. La eficacia terapéutica se correlaciona con dicha dosis. La duración recomendada de la IT está comprendida habitualmente entre 3 y 5 años. En la rinitis y el asma bronquial alérgicos mediados por IgE se utilizará en combinación con las otras formas de tratamiento (evitación del alérgeno, tratamiento farmacológico y educación del paciente) con el objetivo de conseguir que el paciente permanezca tan libre de síntomas como sea médicamente posible. La eficacia de la IT específica se mantiene durante varios años tras la interrupción de la administración de las vacunas.
Los esfuerzos para mejorar la IT específica con alérgenos se han traducido en el desarrollo de nuevas formas de administración con alérgenos modificados, péptidos, adyuvantes y la utilización de rutas alternativas (intralinfática o epicutáneas) que puedan ofrecer tratamientos más cortos, más seguros y más eficaces.

Cuadro 333-2 Criterios diagnósticos de anafilaxia, según *Galaxia: guía de actuación en anafilaxia*

La anafilaxia es muy probable cuando se cumple uno de los tres criterios siguientes:

1. Inicio agudo (de minutos a horas) de un síndrome que afecta a la piel y/o las mucosas (p. ej., urticaria generalizada, prurito, eritema, *flushing* [«sofoco»], edema de labios, úvula o lengua), junto con al menos uno de los siguientes:
   a. Compromiso respiratorio (p. ej., disnea, sibilancias, estridor, disminución del PEF, hipoxemia)
   b. Disminución de la PA o síntomas asociados de disfunción orgánica (p. ej., hipotonía, síncope, incontinencia)
2. Aparición rápida (de minutos a algunas horas) de dos o más de los siguientes síntomas tras la exposición a un alérgeno potencial para este paciente:
   a. Afectación de piel y/o mucosas
   b. Compromiso respiratorio
   c. Disminución de la PA o síntomas asociados de disfunción orgánica
   d. Síntomas gastrointestinales persistentes (p. ej., dolor abdominal, cólico, vómitos)
3. Disminución de la PA (en minutos o algunas horas) tras la exposición a un alérgeno conocido para este paciente:
   a. Lactantes y niños: PA baja o descenso > 30% de la PA sistólica*
   b. Adultos: PA sistólica < 90 mm Hg o descenso > 30% sobre la basal

*PA sistólica baja en la infancia: < 70 mm Hg de 1 mes a 1 año, < (70 mm Hg + [2 × edad]) de 1 a 10 años, y < 90 mm Hg de 11 a 17 años (D).
PA: presión arterial; PEF: pico flujo espiratorio.
Adaptado de Sampson HA, Muñoz-Furlog A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Bronum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immnunol 2006;117:391-7.

SECCIÓN XX

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Los cambios observados se producen tanto en el nivel periférico como en el tisular y consisten en una desviación inmunitaria del fenotipo Th2 hacia Th1, un cambio en la producción de IgE-esp por IgG4-esp, una inhibición de la presentación antigénica a los linfocitos específicos T y una inhibición de la actividad por parte de los linfocitos T y B reguladores (fig. 333-4).

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA

Concepto

Véase la descripción inicial.

Diagnóstico

La prueba del parche fundamentalmente y la prueba intradérmica (con lectura retardada) en algunos casos seleccionados, son útiles para identificar el alérgeno causante. Son métodos conceptualmente simples, pero que requieren una considerable experiencia para su adecuada ejecución e interpretación. En los resultados pueden influir numerosas variables: tipo de piel del paciente, sustancia utilizada para vehicular el agente sospechoso, lugar de la prueba, tiempo y número de lecturas. El número de agentes químicos distintos que pueden causar una reacción por HPS retardada y que son potencialmente utilizables en la prueba del parche es prácticamente ilimitado (cosméticos, plantas y sus derivados químicos, textiles, gomas, productos farmacológicos, metales, etc.).
En la prueba del parche la sustancia sospechosa se aplica sobre la piel del paciente (a menudo en la espalda). Para facilitar la absorción percutánea, el parche se recubre de material impermeable y se fija con cinta adhesiva. La lectura se realiza a las 24-48 h, aunque en algunos casos requiere más tiempo.

Cuadro clínico

Dermatitis de contacto alérgica

La dermatitis alérgica de contacto es una reacción inflamatoria eccematosa de la piel producida por linfocitos T, que aparece en individuos sensibilizados a un alérgeno y que se localiza en la zona cutánea de contacto con dicho alérgeno. El origen y la naturaleza de los Ag capaces de inducirla son muy diversos. Generalmente son sustancias químicas de diferente índole. Se diagnostica, generalmente, sobre la base de los hallazgos clínicos, el conocimiento de la exposición a contactantes alergénicos o irritantes y la realización de PEC en parche. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de que un paciente sensibilizado a una sustancia presente una reacción de contacto frente a otra con la que nunca había estado en contacto, porque ambas presenten RC, es decir, una gran similitud en su estructura química.
La dermatitis proteica de contacto es un tipo diferente de dermatitis crónica ocupacional. Resulta de una simultánea sensibilización inmediata (mediada por IgE) y retardada (mediada por linfocitos T) que sigue al contacto con sustancias proteicas de masa molecular elevada, sobre todo, alimentos. Son múltiples los alimentos y otras sustancias descritas hasta el momento como causantes de este síndrome.
El único tratamiento etiológico disponible es evitar el contacto con el agente sensibilizante que provoca el eccema, con identificación previa del mismo. En todos los casos de dermatitis, tanto irritativas como alérgicas, se deben poner en marcha normas de cuidado de la piel incluso mucho tiempo después de su aparente curación. En la fase aguda es útil la aplicación local de fomentos de sulfato de cobre, permanganato potásico o sulfato de cinc, a concentraciones de 1/1000, por separado o mezclados, que se pueden preparar como fórmula magistral en farmacia, o ya comercializados. Su indicación son los cuadros con intensa exudación. En casos leves y moderados los glucocorticoides tópicos son muy útiles, así como los antihistamínicos H_1 p.o. En casos graves, se puede añadir

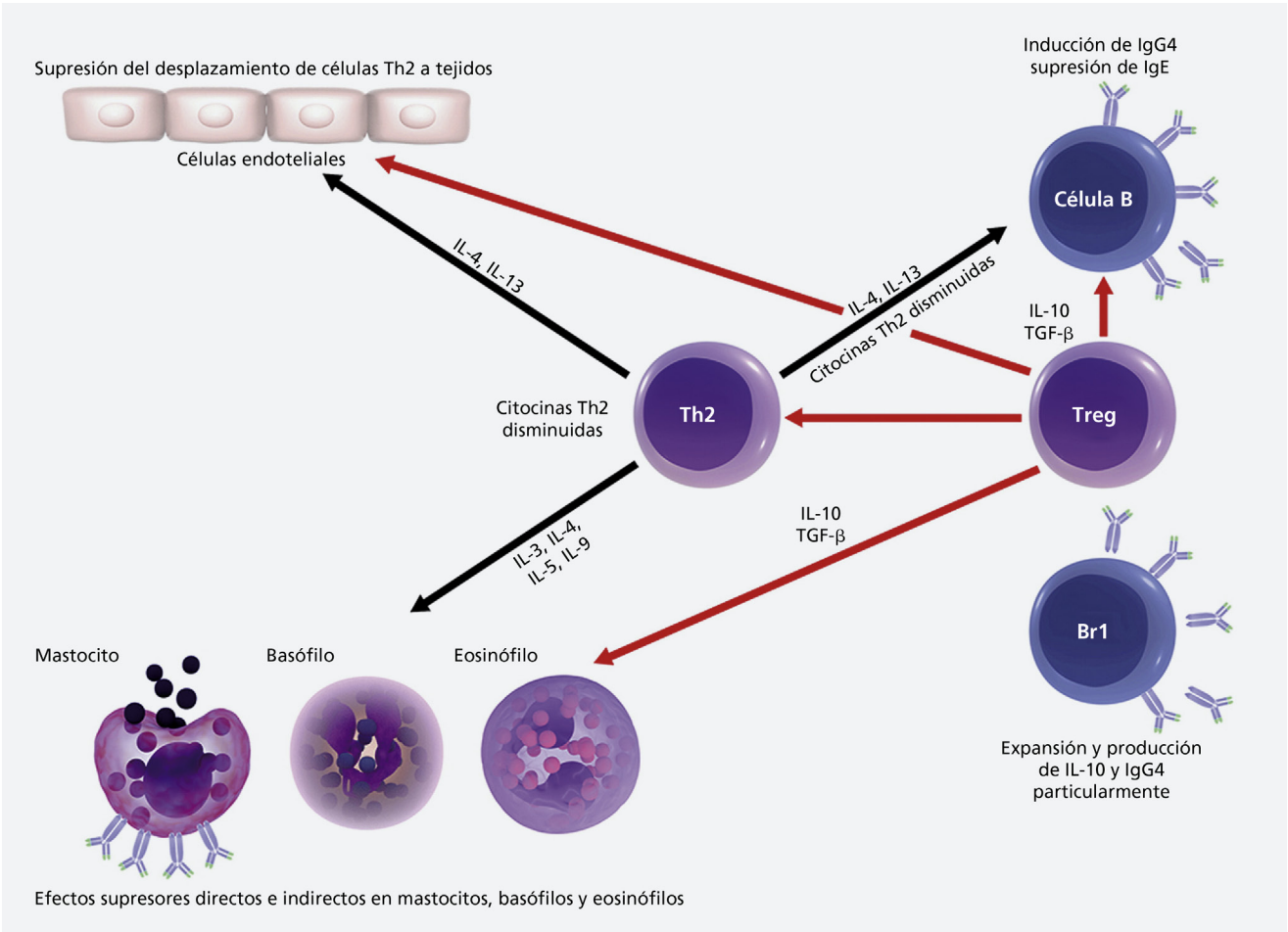


Figura 333-4 Mecanismos inmunológicos de la inmunoterapia específica con alérgenos.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ciclos de glucocorticoides p.o., preferentemente prednisona en dosis de 0,5-1 mg/kg de peso y día en pauta descendente. En la dermatitis en fase crónica, la primera línea de tratamiento, más allá de la prevención y evitación, es el uso de emolientes para reducir la sequedad, la descamación y el prurito. Son útiles las lociones que contienen ácido láctico o glucólico y los baños con productos coloidales, como la avena.

Reacciones por hipersensibilidad retardada inducidas por fármacos

Este tipo se incluye dentro de las reacciones tardías según la clasificación de reacciones adversas a fármacos de Levine. En dicha clasificación aparecen las reacciones aceleradas que inicialmente fueron descritas como mediadas por IgE, pero las evidencias actuales indican que son reacciones mediadas por células, por lo que desde un punto de vista práctico se han unido a las tardías en un grupo denominado *reacciones no inmediatas* y que se han definido como aquellas que ocurren tras 1 h a partir de la administración del fármaco. En general, existe una serie de características propias de reacciones no inmediatas que han de tenerse en cuenta a la hora de su evaluación. Una de las más importantes es identificar estas reacciones como provocadas por un fármaco, lo cual no siempre es fácil debido a la presencia de factores que dan lugar a confusión, como son agentes infecciosos o procesos autoinmunitarios, que pueden producir los mismos síntomas. Además, estas reacciones pueden verse agravadas por la presencia de infecciones virales concomitantes por el HIV, citomegalovirus (CMV), el virus del herpes (VHS-6) o el virus de Epstein-Barr (EBV). Por otra parte, al ser reacciones no inmediatas, pueden aparecer incluso varios días tras la administración del fármaco, lo que dificulta la imputabilidad del fármaco responsable, más aun cuando con frecuencia el paciente está expuesto a diferentes fármacos.
El mecanismo implicado en la mayoría de las reacciones no inmediatas es heterogéneo y, por ende, el espectro de manifestaciones clínicas entre las que destacan dermatitis de contacto alérgica, exantema maculopapular, eritema multiforme, erupción fija medicamentosa, pustulosis exantemática generalizada aguda, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de HPS a fármacos *(síndrome de DRESS).*

HIPERSENSIBILIDAD A LOS ALIMENTOS NO MEDIADA POR IGE

Concepto

Entre las manifestaciones gastrointestinales no mediadas por IgE se agrupan aquellas reacciones derivadas de la ingestión de un alimento, que se caracterizan por ser reproducibles y en cuya esencia se produce una reacción mediada por linfocitos T como causante de la alteración acaecida en los tejidos. En este grupo se encuentran la proctocolitis, enterocolitis y enteropatía inducida por proteínas de la dieta. Existe otro grupo de entidades, que se consideran relacionadas en su patogenia con la inmunidad mediada por células, pero en las que también se observa una participación de la respuesta mediada por anticuerpos de la clase IgE frente a los alimentos. En este grupo «mixto», en cuanto a su patogenia, se agrupan las enfermedades gastrointestinales alérgicas eosinofílicas inducidas por alimentos.

Cuadro clínico

Las *gastroenteropatías eosinofílicas* se definen como un conjunto de alteraciones que afectan selectivamente al tubo digestivo, con una inflamación rica en eosinófilos que infiltra, al menos, una capa de la pared gastrointestinal, en ausencia de causas conocidas que producen eosinofilia (reacciones por medicamentos, infecciones por parásitos, enfermedades malignas, etc.). Las manifestaciones clínicas dependen de la parte del tracto gastrointestinal afectado y se pueden clasificar en tres entidades: *esofagitis eosinofílica (EoE), gastroenteritis eosinofílica* y *proctocolitis eosinofílica* (v. cap. 15, Enfermedades del estómago y del duodeno). Las tres enfermedades pueden estar producidas por un mecanismo inmunológico inducido por alimentos. En la EoE y la gastroenteritis eosinofílica se ha implicado un mecanismo inmunológico mixto, mediado por IgE-esp y por linfocitos. Estas dos enfermedades tienen una manifestación crónica, sin clínica de instauración aguda a pesar de que pueden estar asociadas a la detección de IgE-esp frente a algún alimento. El mecanismo mediado por IgE no se ha implicado en la proctocolitosis eosinofílica.
Existen pocos datos sobre la prevalencia e incidencia de las gastroenteropatías eosinofílicas primarias. Sin embargo, estas enfermedades, y en especial la EoE, han aumentado en la última década. La evidencia de que existe una relación entre una inflamación «alérgica» de tipo Th2 y la EoE proviene de: 1) su asociación frecuente con la alergia respiratoria (cerca del 80% presenta pruebas cutáneas positivas frente a alérgeno); 2) su mayor asociación a sensibilización a alimentos respecto a la población general, y 3) los hallazgos citológicos y de mediadores de inflamación en el tejido afecto son propios de una respuesta Th2. La demostración de su respuesta al tratamiento con dietas basadas en fórmulas elementales confirma que esta inflamación «alérgica» es secundaria a la exposición a fuentes alergénicas de los alimentos.

Diagnóstico

El procedimiento diagnóstico que hay que aplicar para identificar si la HPS a un alimento es la responsable es el mismo para cualquier edad del paciente. La implicación de la alergia a alimentos en los pacientes con gastroenteritis eosinofílica y proctocolitis ha sido menos investigada que en la EoE. No existe una única prueba que pueda identificar los alérgenos de alimentos responsables de estas enfermedades.
En el diagnóstico de alergia a alimentos en estos pacientes, una historia clínica detallada y dirigida no suele ser de utilidad para identificar los alimentos responsables. El estudio de sensibilización a alimentos mediada por IgE se realizará mediante PCI o la detección de sIgE-esp. El estudio de sensibilización mediada por linfocitos T se realizará mediante la prueba cutánea del parche con alimentos. El método de realización de la PEC con alimentos no está estandarizado, por lo que su rentabilidad en las enteropatías eosinofílicas es aún más incierta que la detección de sIgE-esp. Cuando la PEC con alimentos esté adecuadamente estandarizada, probablemente tenga más utilidad en el diagnóstico de una alergia a los alimentos con manifestación tardía, como es el caso de las enfermedades gastrointestinales eosinofílicas alérgicas.
La presencia de sensibilización a un alimento determinado tanto mediante PCI, detección de sIgE-esp o PEC, no implica que sea el responsable del proceso. Para llegar al diagnóstico etiológico definitivo, se requiere una confirmación mediante endoscopia de mejoría con la dieta de exclusión y reproducción de la clínica tras una prueba de provocación con el alimento sospechoso.

Tratamiento

Cuando se identifica un antígeno alimentario como el responsable del cuadro clínico, la primera línea de tratamiento debe ser la eliminación del alimento.
En la EoE las dietas de evitación pueden hacerse de forma empírica, basándose en los grupos de alimentos más frecuentemente implicados (leche, huevo, cereales, legumbres, frutos secos y marisco), o bien de una forma dirigida en función del resultado del estudio alergológico, un tema que sigue en debate. Actualmente se aboga, primero, por evaluar la respuesta al tratamiento farmacológico con dosis altas de inhibidores de la bomba de protones (omeprazol 20-40 mg/12 h, esomeprazol 40-80 mg/12 h) y, en caso de no existir respuesta, por recomendar el tratamiento dietético. La deglución de corticoides inhalados o tópicos nasales es otra estrategia de tratamiento. Las dietas elementales son un tratamiento eficaz, si bien no pueden establecerse como una estrategia a medio/largo plazo.
En la gastritis y la gastroenteritis eosinofílica es necesario utilizar glucocorticoides tópicos o sistémicos y, en determinados casos, inmunodepresores como la 6-mercaptopurina.
En la proctocolitis, en los niños afectados en el primer año de vida la retirada del alimento de la dieta resuelve la clínica. Sin embargo, los individuos adultos rara vez responden a la dieta, por lo que se precisan antiinflamatorios y glucocorticoides sistémicos o tópicos. En los casos refractarios se utiliza alimentación i.v. e inmunodepresores.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Akdis CA, Agache I, eds. Global Atlas of Allergy. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cardona Dahl V. Grupo de trabajo de la guía Galaxia de actuación en anafilaxia. Guideline for the management of anaphylaxis. Med Clin (Barc) 2011; 136:349-55.

Dávila-González IJ, Jauregui-Presa JI, Olaguibel-Rivera JM, Zubeldia-Ortuño JM, eds. Tratado de alergología. Madrid: Ergon; 2015.

Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. Allergy 2014;69:420-37.

Muraro A1, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI Food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy 2014;69:1008-25.

ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS Y TOLERANCIA INMUNOLÓGICA

R. Pujol Borrell, L. Fainboim

La prevalencia del conjunto de las enfermedades autoinmunitarias (EAI) en los países desarrollados se estima que oscila entre el 5% y el 8% y, aunque su incidencia es muy variable según la entidad, en bastantes casos, por ejemplo en el de la diabetes de tipo 1, está en claro aumento. Este aumento de incidencia, junto con su naturaleza crónica, hace que la autoinmunidad sea un problema sanitario de primer orden. El origen de estas enfermedades está en la naturaleza misma de la respuesta adaptativa del sistema inmunitario (SI). La excepcional capacidad de generar receptores específicos (TCR, Ig) frente a prácticamente cualquier antígeno (Ag) que se consigue mediante un sistema aleatorio de recombinación de segmentos génicos y de hipermutación somática conduce inexorablemente a la producción de una proporción de receptores reactivos contra los Ag propios (auto-Ag). El hecho de que las EAI sean relativamente infrecuentes, al menos entre los niños y los adultos jóvenes, se debe a la acción de una serie de mecanismos de regulación que previenen, controlan y, en último término, desvían las respuestas autoinmunitarias (RAI) para que no den lugar a daños causantes de enfermedad. Esta propiedad del SI de evitar las respuestas inmunitarias (RI) frente a los tejidos propios se denomina *tolerancia inmunológica.* También se aplica el término *tolerancia* por extensión a la propiedad del SI de evitar las respuestas a los Ag ambientales inocuos y a los Ag fetales.

TOLERANCIA INMUNOLÓGICA Y SUS MECANISMOS

En sentido general, tolerancia es la falta de respuesta que se induce tras la exposición a un Ag. Según las ideas originales de Ehrlich (1905), tolerancia se define como el estado fisiológico en el que el SI no reacciona destructivamente contra los componentes del organismo que lo alberga *(horror autotoxicus).* El SI, durante su formación *in utero* y luego durante toda la vida, se «programa» para aprender a distinguir los auto-Ag de los ajenos. Ello no se consigue a través de un solo mecanismo, sino de una compleja combinación de elementos moleculares, celulares y anatómicos que funcionan de forma coordinada a varios niveles.

Tolerancia y respuesta inmunitaria innata

Las células y moléculas del SI innato y, en particular, las células presentadoras de antígeno (APC, *antigen-presenting cell*) poseen receptores capaces de distinguir patrones moleculares habitualmente presentes en microorganismos potencialmente peligrosos (PAMP, *pathogen associated molecular patterns*). Mientras no entren en contacto con estos microorganismos, los elementos del SI innato no se activarán ni afectarán a los elementos de la RI adaptativa. Los tejidos normales no expresan estos PAMP y, por ello, las APC y otros elementos de la inmunidad natural como el complemento no los reconocen. Los tejidos propios, cuando sus células sufren daños importantes, también liberan mediadores capaces de activar la RI innata y para los cuales se ha propuesto el término de *alarminas* o DAMP (*damage associated molecular patterns;* p. ej., HMGB1 y L-37). En situación de salud, la capacidad de discriminación entre sustancias peligrosas e inocuas por parte del SI innato evita la actuación de los potentes mecanismos efectores de la RI innata y el subsecuente reclutamiento de la RI adaptativa. Las barreras físico-químicas innatas reducen de forma exponencial el número de microorganismos que entran en el medio interno del organismo y contribuyen de forma muy importante a evitar RI innecesarias. El SI innato cuenta con mecanismos de inhibición (p. ej., moléculas reguladoras del complemento, macrófagos de tipo M2, etc.) que constituyen elementos importantes para evitar la amplificación accidental de las respuestas inflamatorias indeseables. Sin embargo, el SI innato no es en sí mismo capaz de asegurar la tolerancia, por lo que el SI adaptativo cuenta también con sus propios mecanismos.

Control de la respuesta inmunitaria adaptativa: tolerancia central y periférica

Entre los mecanismos de tolerancia que limitan las RI adaptativas se suelen distinguir los que ejercen su efecto en los órganos primarios del SI, antes de que las células entren en contacto con Ag extraños, y los que actúan en los órganos secundarios y en los propios tejidos periféricos. El resultado de la acción de los primeros se conoce como *tolerancia central* y el resultado de los segundos, como *tolerancia periférica.*

Tolerancia central o recesiva en linfocitos T y B

Los mecanismos de tolerancia central están dirigidos a reducir drásticamente el número de linfocitos T y B portadores de receptores que reconocen auto-Ag. El mecanismo mejor conocido es la *eliminación clonal (clonal deletion)* de linfocitos autorreactivos en los órganos linfoides primarios o centrales (timo y médula ósea) según van madurando y antes de que se incorporen a los tejidos periféricos. Este mecanismo ya se postuló en algunas de las versiones de la hipótesis de la selección clonal de Burnet, «teorema central» del funcionamiento del SI.

Durante el complejo proceso de maduración de los linfocitos T en el timo tiene lugar su selección negativa, según la cual los portadores de receptores autorreactivos de alta afinidad entran en apoptosis y son eliminados (fig. 333-5). Se sabe que este proceso ocurre sobre todo en la médula tímica y es bastante exhaustivo, gracias a un fenómeno denominado *expresión génica promiscua,* por el que las células epiteliales de la médula tímica expresan un muestrario amplio de Ag de todos los linajes celulares, incluyendo los altamente diferenciados (p. ej., neuronas, células de los islotes pancreáticos, hepatocitos, etc.), además de los propios de su estirpe celular. El principal responsable de esta promiscuidad es el factor regulador de la transcripción AIRE y el factor de transcripción FezF2. La deficiencia del primero reduce dicho muestrario y se asocia un síndrome con múltiples EAI desde la primera infancia (APECED; v. más adelante Enfermedades autoinmunitarias monogénicas). Sin embargo, incluso en individuos sanos subsiste una proporción de linfocitos portadores de TCR autorreactivos de media-baja afinidad. Por tanto, la selección negativa del timo no puede asegurar completamente que los linfocitos periféricos no reconozcan algunos auto-Ag, y menos aún aquellos epítopos que se generan directamente en los tejidos periféricos por modificaciones postranscripcionales y postraslacionales de productos génicos normales (p. ej., péptidos citrulinados).

Las inmunoglobulinas (como el receptor de los linfocitos B [BCR, *B-cell receptor*]) también se generan por un proceso de reordenamiento al azar de segmentos génicos y, por tanto, una proporción considerable de ellos es capaz de reconocer auto-Ag. Para evitar su incorporación a los órganos linfoides secundarios, sufren también un proceso de selección durante su maduración que es menos riguroso que el de los linfocitos T en el timo. El principal mecanismo de prevención de la autorreactividad de los linfocitos B es la llamada *edición del receptor*. Cuando los linfocitos B de médula ósea reconocen mediante su Ig de superficie un auto-Ag con alta afinidad, las enzimas responsables de la reordenación génica de los genes de las Ig (*RAG1* y *RAG2*) repiten el proceso y generan una nueva cadena ligera de Ig que, combinada con la cadena pesada de Ig ya existente, da lugar a una nueva Ig de superficie que con mucha probabilidad no será ya autorreactiva. Si es así, el linfocito B proseguirá su diferenciación. Muchas células B migrarán al bazo, donde pueden ser sometidas también a una selección negativa. La maduración de linfocitos B preinmunes en el bazo depende del factor de maduración conocido como *BAFF.* Un exceso de BAFF puede originar una maduración acelerada de los linfocitos B, un aumento de la proporción de linfocitos B autorreactivos y el consiguiente aumento del riesgo de autoinmunidad.

Generación de linfocitos T reguladores o tolerancia dominante

El control de las células autorreactivas recae en buena medida sobre los linfocitos Treg naturales (nTreg) que se originan en el timo. Los nTreg median la supresión sobre un amplio espectro de células efectoras de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

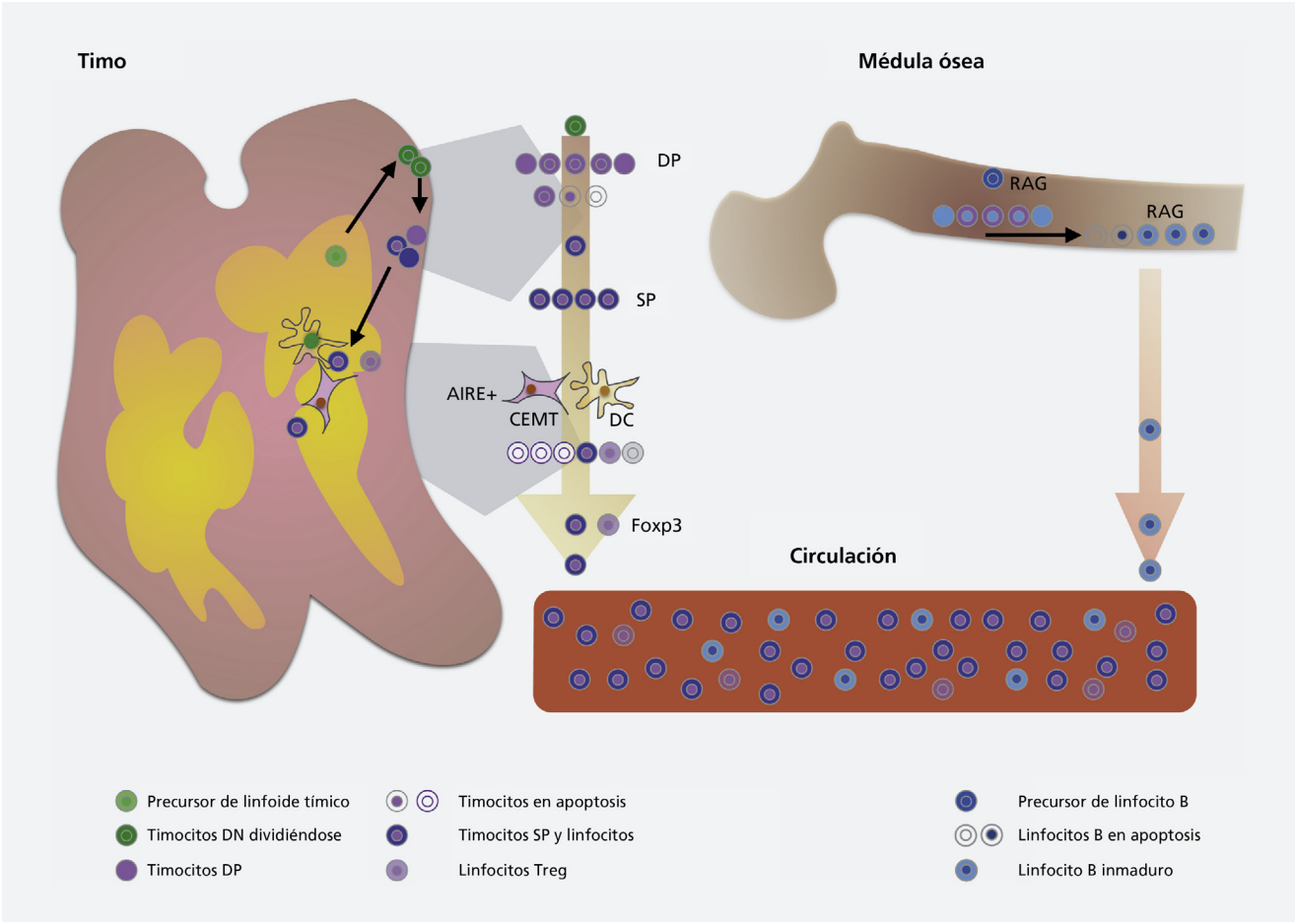


Figura 333-5 Tolerancia central. En el timo, los precursores entran por una vénula de endotelio alto (HEV, por sus siglas en inglés) en la zona profunda y migran a la zona subcapsular, donde —bajo la influencia de los factores de crecimiento del estroma— generan gran cantidad de timocitos dobles positivos (DP) que se seleccionan si su TCR es capaz de interaccionar con el HLA propio. Los timocitos DP seleccionados pasan a la médula tímica, donde existe una gran variedad de antígenos que representan a la mayoría de los antígenos propios, incluidos aquellos de tejidos periféricos especializados, tales como las glándulas endocrinas, el encéfalo y la retina. Esta representación se consigue por acción del regulador de la transcripción AIRE, que se expresa en las células epiteliales de la médula tímica (CEMT) y por antígenos aportados por DC circulantes. Los timocitos simples positivos (SP), cuyo TCR reconoce con afinidad moderada o elevada estos antígenos, entran en apoptosis. Sólo el 5% de los timocitos se diferencian en linfocitos T inmaduros que pasan a la circulación. Una pequeña proporción de timocitos con TCR que reconoce con afinidad moderada los antígenos propios presentes en la médula tímica se diferencia a linfocitos T reguladores (nTreg) Foxp3$^+$. Para más detalles, véase el texto. En la médula ósea se generan los precursores de los linfocitos B a partir de células inmaduras situadas en contacto con el hueso. Estos sufren una selección negativa si su BCR reconoce antígenos propios ubicuos, pero puede ser rescatado por el llamado *proceso de revisión del receptor.* Este consiste en la generación de un nuevo BCR en el que la cadena ligera es sustituida por otra, resultado de una nueva reordenación de segmentos génicos por reexpresión de RAG. DN: dobles negativos.

la RI, que incluyen a los linfocitos T CD4, CD8, B y NK e inducen a un fenotipo tolerogénico a células dendríticas (DC) y macrófagos. El timo no es el único lugar donde se pueden inducir células reguladoras, también se pueden generar durante la RI normal a partir de linfocitos T activados en los órganos secundarios, en cuyo caso se denominan *Treg inducidos* (iTreg). Estos aspectos se comentan en el siguiente apartado sobre tolerancia periférica.

Tolerancia periférica

Si bien los mecanismos de tolerancia central limitan de forma considerable la proporción de linfocitos T y B autorreactivos, lo cierto es que en un individuo adulto ambos compartimentos contienen suficientes células autorreactivas que, aunque no sean de alta afinidad, pueden conducir, debidamente estimuladas, al desarrollo de una respuesta autoinmunitaria. Los mecanismos que impiden que esto ocurra se conocen como *mecanismos de tolerancia periférica* y son varios, complementarios y, en buena medida, redundantes, sin que se comprendan totalmente (fig. 333-6). A continuación se exponen los principales.

Ignorancia inmunológica

Este mecanismo tiene mucho que ver con la tolerancia natural o innata. En ausencia de activación por mediadores del SI innato, los endotelios de los tejidos no linfoides no expresan moléculas de adhesión que faciliten la extravasación de linfocitos preinmunitarios y sólo un número limitado de monocitos y linfocitos de memoria transitan por los tejidos periféricos. Los linfocitos preinmunes circulan entre los tejidos linfoides secundarios casi sin contacto con las células parenquimatosas que, además, apenas expresan MHC-I y nada de MHC-II. Esta exclusión de la vigilancia inmune es mayor en la cámara anterior del ojo y el cerebro, que se consideran sitios inmunoprivilegiados y poseen mecanismos adicionales y específicos de mantenimiento de la tolerancia (v. más adelante Tejidos «inmunoprivilegiados»).

Presentación incompleta, anergia y generación de iTreg

Mientras un tejido está sano, las pequeñas cantidades de sus auto-Ag que llegan por sí mismas o transportadas por las APC a los ganglios linfáticos regionales son presentadas al *pool* de T CD4 periféricos, pero sin suficientes señales coestimuladoras como para activarlos; al contrario, generan en un estado de *anergia.* Un linfocito anérgico tiene su umbral de activación muy elevado, lo que dificulta la activación de estos linfocitos autorreactivos. Otro mecanismo que funciona a este nivel es la interacción generación de iTreg. Mientras que los nTreg desempeñan un papel central en la tolerancia a autoantígenos, no

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

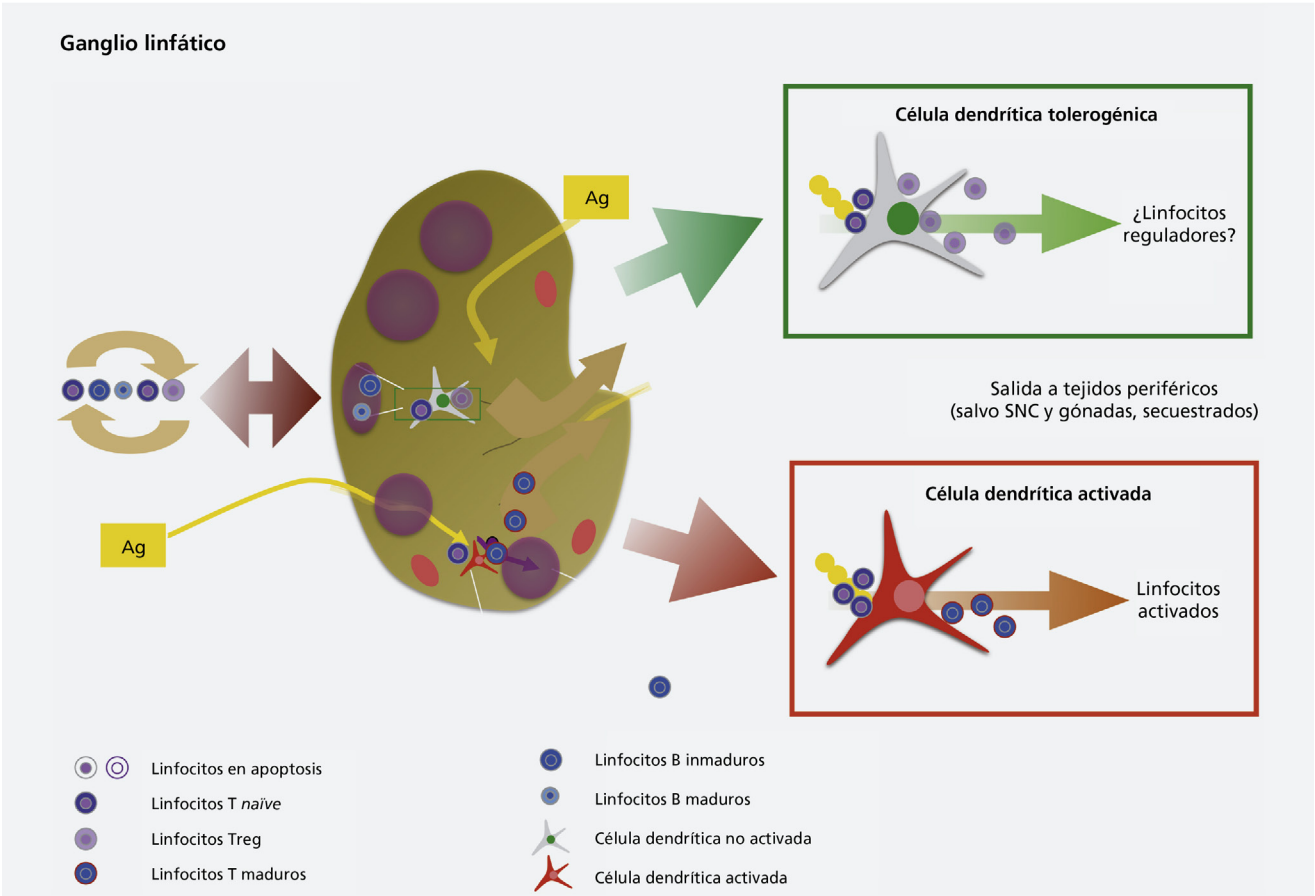


Figura 333-6 Tolerancia periférica. En la *parte superior* se representa la situación de homeostasis. A los ganglios linfáticos llega por sus vasos aferentes un flujo continuo de antígenos tisulares; estos son normalmente presentados a los linfocitos T, por DC sin capacidad estimuladora que pueden a lo sumo generar una población de linfocitos Treg inducidos (iTreg). Este parece ser un mecanismo importante de mantenimiento de la tolerancia. En la *parte inferior,* donde se inicia una RI, los antígenos —incluidos los auto-Ag— llegan al ganglio acompañados de ligandos de los receptores de la inmunidad natural y activan las DC que activan las células T. Algo después se produce la llamada *respuesta de centro germinal* (CG), donde se generan linfocitos B, algunos de los cuales por efecto de la hipermutación somática pueden ser autorreactivos.

son los mediadores de la tolerancia a antígenos que se encuentran en la periferia. Este papel es atribuido a las iTreg. Estas incluyen a linfocitos T CD4 o CD8 que llegan como células «preinmunes», pero encuentran antígenos bajo condiciones que evitan que se conviertan en T efectores. Esto suele producirse en microambientes ricos en citocinas inmunosupresoras, como el TGF-β. Cuando son activadas en estas condiciones, los iTreg adquieren una potente función supresora, inhibiendo la proliferación de linfocitos T y las funciones efectoras de una manera no específica. Asimismo, ejercen un papel central en mediar la regulación y propagación de la «tolerancia infecciosa». Esta consiste en transferir la capacidad supresora a otras células previamente no comprometidas a dicha función.

Basándose en los mecanismos que utilizan para cumplir con su función supresora se han definido subclases de iTreg. Algunas utilizan moléculas de superficie como el CTLA-4 o PD-1 para mediar la tolerancia infecciosa. Las denominadas *Tr1* median la función supresora mediante la secreción de IL-10, pero a diferencia de los nTreg no expresan Foxp3 ni CD25.

Limitación de la cooperación T-B

Los linfocitos B necesitan «ayuda» de los T CD4 como fuente de señales directas y de citocinas para elaborar una respuesta de Ac de alta afinidad en los centros germinales de los tejidos linfoides secundarios. Como el repertorio de linfocitos T es mucho menos autorreactivo que el de linfocitos B, un factor limitante de la respuesta de auto-Ac es, en muchos casos, la ausencia de linfocitos T que provean la ayuda adecuada.

Desvío inmunitario hacia la producción de elementos efectores no eficaces

En ocasiones se producen RAI que no tienen consecuencias y que, por ello, pueden remedar una situación de tolerancia. Así, en el curso de infecciones víricas surge a menudo una respuesta de tipo Th2 con autoanticuerpos (auto-Ac) antimúsculo liso sin que tenga consecuencias (estos Ac no tienen acceso al Ag en el citoplasma de las células diana), mientras que una respuesta Th1 con T CD8 sería potencialmente lesiva. Por tanto, aunque se haya perdido la tolerancia a auto-Ag, esta pérdida no tiene consecuencias. En algunos modelos, las células NKT y ciertos tipos de linfocitos T CD8 serían responsables de este desvío de la RI hacia formas incapaces de producir lesiones tisulares.

Tejidos «inmunoprivilegiados»

Desde el inicio de los estudios de la tolerancia inmunológica se sabe que existen compartimentos anatómicos en los que se pueden trasplantar pequeños injertos alogénicos sin originar respuesta de rechazo. Uno de ellos es la cámara anterior del ojo y otro, el cerebro. Se postuló que estos tejidos, al estar separados físicamente del SI, escaparían a la vigilancia inmunológica; de ahí que se calificaran de inmunoprivilegiados. En efecto, los endotelios del ojo y del cerebro no permiten el paso de linfocitos y de macromoléculas y estos órganos tienen un drenaje linfático limitado a los ganglios linfáticos. Estudios más recientes demuestran que a los elementos de barrera hay que sumar la baja expresión de moléculas de adhesión y MHC (ignorancia inmunitaria) y la expresión de CD95L que induce apoptosis en los

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

linfocitos que traspasan las barreras. Asimismo, también actuarían mecanismos de tolerancia dominante como Treg, macrófagos de perfil reparador (M2) y otros aún mal comprendidos que explican que, aunque se rompa la barrera, pocas veces produce EAI en estos compartimentos.

Tolerancia adquirida o inducida y experimental

Alude a la adaptación del SI a Ag externos, caracterizada por una ausencia de reactividad específica a un Ag particular que, en otras circunstancias, probablemente induciría inmunidad celular o humoral. Una de las formas naturales más importantes de tolerancia inducida se produce durante el embarazo, en el que el feto y la placenta son aceptados como propios por el SI materno. Otra situación de tolerancia adquirida es aquella a la que llega un pequeño porcentaje de individuos trasplantados que puede dejar la medicación inmunodepresora sin que se produzca rechazo. Experimentalmente es relativamente fácil inducir en animales tolerancia mediante la inyección repetida de antígeno a dosis muy bajas. Los mecanismos por los que se generan estas formas especializadas de tolerancia son complejos, sólo parcialmente comprendidos, y escapan a un tratado general de medicina.

ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

Concepto

Como se ha expuesto anteriormente, la tolerancia a lo propio no es una propiedad absoluta del SI, ya que un individuo normal cuenta con células capaces de reconocer auto-Ag. No es excepcional que en el curso de RI a agentes infecciosos o ambientales se produzcan auto-Ac de forma transitoria que, en la mayoría de los casos, no tienen consecuencias clínicas al no producir lesiones, o ser estas mínimas. Un ejemplo es el de la infección por *Mycoplasma pneumoniae,* seguida de producción de Ac contra el Ag (i) de los hematíes que luego remiten. Ocasionalmente, estos Ac ocasionan anemia hemolítica que requiere tratamiento. Por otra parte, es frecuente detectar diversos auto-Ac, especialmente antinucleares de patrón moteado y antitiroideos a títulos bajos o moderados en mayores sanos de 50 años, especialmente en las mujeres. El análisis del tejido diana en estos sujetos revela algunas lesiones (p. ej., tiroiditis linfocitaria focal), pero estas raramente progresan y no tienen trascendencia clínica.

Se consideran autoinmunitarias aquellas enfermedades en las que se ha demostrado que la lesión causada por la RI es la responsable del cuadro clínico del paciente. En algunos casos, cuando el mecanismo efector es claramente humoral (p. ej., hipertiroidismo por auto-Ac contra el receptor de TSH, paresia por auto-Ac antirreceptor nicotínico de la acetilcolina en la miastenia grave), está clara la relación entre la respuesta autoinmunitaria y la clínica. Se cree que los linfocitos Th17 son los responsables de la lesión en otros casos, como en la esclerosis múltiple, pero el nexo no es tan claro y en muchos casos no está totalmente demostrado; se sospecha que diversos elementos, entre ellos efectores de la inmunidad natural como los macrófagos y los polimorfonucleares, son también responsables de la lesión (p. ej., en la artritis reumatoide) que, a su vez, puede tener una expresión clínica muy variada según el tejido afecto.

Como no siempre es fácil discernir si una determinada enfermedad es autoinmunitaria, se han propuesto algunos criterios para establecer el grado de certidumbre sobre la naturaleza autoinmunitaria de una entidad clínica, como los de Rose y Witebski (1956) revisados por Rose y Bona (1993) (tabla 333-1). El criterio mayor es la transmisibilidad de la enfermedad por los efectores del SI *(evidencia directa).* Las enfermedades por auto-Ac contra estructuras de membrana son las que cumplen más fácilmente este criterio (p. ej., enfermedad de Graves-Basedow, miastenia grave, púrpura trombocitopénica autoinmunitaria, síndrome de Goodpasture), bien por transferencia de auto-Ac por vía transplacentaria al feto o por infusión del suero al animal de experimentación adecuado. En los casos de enfermedades en las que el mecanismo efector fundamental son los linfocitos T, la transmisión es más difícil de demostrar. Si existe un modelo animal que reproduce fielmente la enfermedad humana, se pueden realizar experimentos de transferencia de linfocitos, pero siempre será *evidencia indirecta.* En muchos casos se acepta la naturaleza autoinmunitaria de una enfermedad por una suma de indicios *(evidencia circunstancial):* detección de auto-Ac contra Ag relevantes, lesiones histológicas con acumulación de linfocitos y/o depósitos de Ig, reproducción *in vitro* del mecanismo de lesión o mejoría clínica al recibir tratamiento con inmunodepresores, inmunomoduladores o recambio plasmático. Los estudios genéticos pueden apoyar también la naturaleza autoinmunitaria, ya que la mayoría de estas enfermedades tienen un componente hereditario ligado a moléculas que regulan las RI; típicamente MHC (HLA en humanos), pero también genes que codifican a receptores de las células NK, o la regulación de la activación de los linfocitos T como CTLA-4, PTPN22, IL2RG, IRF3, IRF8, FcR, etc.

Epidemiología y tipos

La tolerancia se puede perder frente a prácticamente cualquiera de los Ag del organismo y como consecuencia existen EAI que afectan casi a cada uno de los órganos y tejidos del cuerpo humano. Entre 70 y 80 entidades se podrían considerar autoinmunitarias. En la tabla 333-2 se enumeran algunas de las más frecuentes.

Pocas de las EAI tienen una alta prevalencia, lo que demuestra que los sistemas de tolerancia funcionan bien. Las más frecuentes en la población de más de 50 años son las tiroidopatías autoinmunitarias (cerca del 5%) y la artritis reumatoide (1%-2%). Si, por el contrario, se considera el conjunto de las EAI, la prevalencia puede subir hasta el 7%-8% según la estructura de edades de la población considerada. Se distinguen dos características generales de la epidemiología de las EAI: 1) el aumento de prevalencia con la edad, ya que en su mayoría tienen su máxima incidencia después de los 30 años, con la excepción de la diabetes de tipo 1 y las formas pediátricas de autoinmunidad hepática y de algunas artritis, y 2) la predominancia femenina que, aunque se sabe que es dependiente de hormonas sexuales, no se ha dilucidado sobre qué aspectos de la RI incide. Durante las últimas décadas se ha apreciado un aumento de algunas EAI; así, la incidencia de diabetes en niños menores de 4 años en Finlandia se ha triplicado en los últimos 15 años, si bien la prevalencia global no ha aumentado tanto. En general, parece que las EAI tienden a iniciarse más precozmente en los países occidentales. Los defensores de la hipótesis de la higiene, según la cual el aumento en la incidencia de enfermedades alérgicas es debido a una menor exposición del SI a Ag bacterianos y parasitarios, creen que es aplicable también a la autoinmunidad. La privación del SI de sus estímulos «naturales» facilitaría la expansión de clonas reactivas tanto frente a Ag ambientales inocuos como a auto-Ag. Aunque la evidencia es sobre todo epidemiológica, hay estudios experimentales que señalan posibles mecanismos.

Fisiopatología y rasgos clínicos comunes

A pesar de su heterogeneidad clínica e incluso fisiopatológica, la mayoría de las EAI comparten los siguientes rasgos: componente hereditario importante ligado sobre todo a la región MHC, mayor prevalencia en mujeres, curso crónico con exacerbaciones y remisiones, respuesta al tratamiento con glucocorticoides e inmunodepresores y preservación de la capacidad de respuesta a agentes patógenos e injertos no histocompatibles.

Clasificación

Se pueden clasificar las EAI en *primarias,* debidas a defectos genéticos de transmisión mendeliana, y *secundarias,* desencadenadas por un agente conocido (p. ej., fármacos, una infección previa bien definida o una neoplasia), pero la inmensa mayoría de los casos de EAI no pueden adscribirse a ninguna de estas categorías, aunque sí tengan un componente hereditario poligénico bien documentado. Una clasificación clásica distingue entre enfermedades organoespecíficas y no organoespecíficas, de interés clínico por las asociaciones cruzadas que se observan más dentro de cada categoría, lo que probablemente responde a que están fisiopatológicamente más relacionadas. Sin embargo, también se observan familias en las que coexisten EAI organoespecíficas y no organoespecíficas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 333-1 Grados de evidencia de la naturaleza autoinmunitaria de las principales enfermedades consideradas autoinmunitarias

	EVIDENCIA DIRECTA		EVIDENCIA INDIRECTA			EVIDENCIA CIRCUNSTANCIAL				
ENTIDAD CLÍNICA	TRANSFERENCIA POR ANTICUERPOS	TRANSFERENCIA POR LINFOCITOS	AUTO-Ac	LINFOCITOS AUTORREACTIVOS	Ac, Ig MODELO ANIMAL	INFILTRACIÓN LINFOCITARIA O DEPÓSITOS DE Ig Y/O C	TEJIDO LINFOIDE TERCIARIO	ASOCIACIÓN CON OTRAS EAI	ASOCIACIÓN A HLA U OTRO GEN DEL SI	RESPUESTA A GLUCOCORTICOIDES O INMUNODEPRESORES
Miastenia grave	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Enfermedad de Graves	X	X*	X	X	X	X	X	X	X	X
Tiroiditis autoinmunitaria		X*	X	X	X	X	X	X	X	X
Diabetes de tipo 1	No	X	X	X	X	X	No	X	X	X
Anemia perniciosa				X	X	X	X	X	X	X
Pénfigo	X	X*	X		X	X	No	X	X	X
Vitíligo				X		X	No	X	X	
Cirrosis biliar primaria				X	X	X	X	X	X	X
Esclerosis múltiple				X	X	X	X	X	X	X
Anemia hemolítica autoinmunitaria	X		X		X	X		X		X
Trombocitopenia idiopática	X		X		X			X		X
Goodpasture	X		X		X	X				X
Artritis reumatoide			X		X	X	X	X	X	X
Síndrome de Sjögren						X	X	X	X	X
LES			X		X	X		X	X	X
Esclerodermia			X		X	X		X	X	X
Polimiositis			X			X		X	X	X

*Observaciones clínicas no sistemáticas.
Inspirado en los conceptos de los postulados de Rose y Witebski revisados: Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). Immunol Today 1993;14:426-30.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 333-2 Epidemiología de las principales EAI

ENFERMEDAD	INCIDENCIA*	PREVALENCIA*	M/V (%)	EDAD DE INICIO ± DE	FACTORES ÉTNICOS O GEOGRÁFICOS
EAI del tiroides	ND	2482	90	48 GD 59 HT	
Diabetes de tipo 1	10-15	192	45	10 (6-13)*	Sí
Insuficiencia suprarrenal de causa autoinmunitaria	ND	14	93	33	
Anemia perniciosa	ND	150	67		Sí
Miastenia grave	0,41	5	73	40	
Vitíligo	ND	400	52		
Esclerosis múltiple	3	58	64	37 (35-65)	Sí
Hepatitis crónica activa	ND	0,4	88		
Cirrosis biliar primaria	0,9	3,5	89		
Enfermedad de Sjögren	3,9	14	94	59 (43-75)	
Esclerodermia	1,4	4,4	92	50 (35-65)	
Artritis reumatoide	40	1008	75	58 (42-74)	
Lupus eritematoso sistémico	7,3	24	88	40 (30-50)	Sí

*Prevalencia: número de casos por cada 100 000 habitantes. Total: 3%-7%.
DE: desviación estándar; GD: enfermedad de Graves-Basedow; HT: tiroiditis de Hashimoto; M/V: mujeres/varones; ND: no disponible.
Adaptado de Copper GS, Stroehla BC. The epidemiology of Autoimmune Diseases. Autoimmun Rev 2003;2:119-25.

Etiología: factores genéticos y ambientales

La agregación familiar, la elevada tasa de concordancia en gemelos idénticos, estudios de segregación genética en familias *múltiplex,* de asociación tanto de genes candidato como, más recientemente, los estudios de barrido genómico conocidos como *GWAS (Genome-Wide Association Study)* demuestran que el principal componente etiológico en la mayoría de las EAI es el genético.

Enfermedades autoinmunitarias monogénicas

Aunque muy infrecuentes, las EAI monogénicas ilustran mecanismos de autoinmunidad que muy probablemente están presentes en las EAI poligénicas.

- *Síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo 1 (APS1) o poliendocrinopatía autoinmunitaria con candidiasis y distrofia ectodérmica (APECED, OMIM #240300).* Es una enfermedad autosómica recesiva, más frecuente en las poblaciones finlandesa, sarda y judía de origen iraní, que se manifiesta por la aparición en la infancia de hipoparatiroidismo autoinmunitario y candidiasis mucocutánea a la que luego se suman suprarrenalitis autoinmunitarias (enfermedad de Addison), hipogonadismo primario y hepatitis crónica autoinmunitarios. La incidencia de diabetes de tipo 1, tiroidopatías autoinmunitarias, anemia perniciosa, alopecia *areata* y vitíligo está marcadamente aumentada, sin afectar a todos los individuos. El gen defectuoso es AIRE, que codifica el factor de regulación de la expresión génica promiscua en la médula tímica (v. Tolerancia central o recesiva en linfocitos T y B en Control de la RI adaptativa: tolerancia central y periférica, anteriormente). Una pequeña población de células estromales de bazo y ganglio linfático también expresa esta proteína, que aquí induce la expresión de otro conjunto de genes de tejidos diferenciados, lo que contribuye a complementar en periferia la tolerancia establecida en el timo. En los enfermos con APS1, la diátesis autoinmunitaria incluye la producción de Ac contra las citocinas IFN-α, IL-17A/F e IL-22. Estos últimos causarían un defecto de la actividad de Th17 que explicaría su tendencia a desarrollar candidiasis mucocutánea.
- *Síndrome de inmunodesregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X (IPEX; OMIM #304790).* Está causado por mutaciones en el gen *FOXP3,* que codifica un factor de transcripción clave para la diferenciación de Treg tanto naturales como inducidos. En estos enfermos existe una diátesis autoinmunitaria y alérgica muy grave, que empieza en la fase neonatal y se manifiesta por una enteropatía autoinmunitaria, con hipersensibilidad a múltiples alimentos que hace necesaria la instauración de nutrición parenteral, y diabetes que debuta en los primeros meses de vida. Eccema y tiroidopatías autoinmunitarias completan el cuadro que, si no se trata precozmente mediante trasplante de progenitores hematopoyéticos, tiene mal pronóstico. La gravedad de esta entidad sugiere que en el mantenimiento de la tolerancia es más crítica la función de los Treg que la tolerancia central por selección negativa.
- *Síndrome autoinmunitario linfoproliferativo (ALPS; OMIM #601859).* Es una enfermedad autosómica dominante de penetrancia variable, caracterizada por expansión de linfocitos Tαβ $CD4^{-}CD8^{-}$ (dobles negativos), esplenomegalia, adenomegalias generalizadas y fenómenos de autoinmunidad como anemia hemolítica, trombocitopenia y neutropenia autoinmunitarias y glomerulonefritis, erupciones y vasculitis. El defecto subyacente afecta a la vía de apoptosis de Fas/CD95 o, más raramente, a otras proteínas de la misma vía. La incapacidad del SI de eliminar los linfocitos T y B activados conduce a una acumulación de estos, entre los cuales subsisten células autorreactivas con producción de auto-Ac e inmunocomplejos (IC). Constituye un modelo de enfermedades en las que, como en el LES, existe una proliferación descontrolada de linfocitos B con producción de auto-Ac.
- *Deficiencias de factores del complemento*. La falta de alguno de los componentes de C1 (q, r, s) en homocigosis originan una enfermedad semejante al LES. Las deficiencias de C4 y de C2 también se asocian a LES, pero la herencia es más compleja. El mecanismo sería que el déficit de complemento generaría un fallo en la eliminación de IC y células apoptóticas y su depósito en los tejidos.
- *Defectos en los genes responsables de la reparación de DNA/RNA y de respuesta a ácidos nucleicos alterados.* El síndrome de Aicardi-Goutières es una enfermedad muy infrecuente que se presenta como un cuadro muy similar a una infección viral intrauterina o neonatal grave con afectación del SNC, calcificación de los núcleos de la base y retraso cognitivo, pero sin causa viral que justifique el cuadro. Desarrollan, además, un cuadro que recuerda al LES en cuanto a las manifestaciones sistémicas y de laboratorio, por ejemplo, positividad de los anticuerpos antinucleares, incluyendo anti-DNA y descenso del complemento, además de gran aumento de los niveles de IFN-α. Se han identificado diferentes defectos genéticos causales, que corresponden bien a enzimas de reparación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de defectos de DNA o RNA o bien a los sensores citoplasmáticos de DNA dañado que a su vez inducen de forma mantenida la vía de IFN de tipo 1. Este supone un nuevo modelo de LES que puede facilitar la comprensión de su patogenia.

Etiología de las enfermedades autoinmunitarias no mendelianas

Factores genéticos

Estudios de transmisión en familias con varios miembros afectos y estudios de asociación genética tanto clásico como GWAS han demostrado que los polimorfismos de los genes del SI son los que contribuyen de forma más clara a la predisposición genética. Del componente hereditario hasta ahora determinado, en casi todos los casos predomina el efecto de los polimorfismos del sistema HLA. La asociación a algunos haplotipos HLA es compartida por varias EAI como es el caso del haplotipo 8.1 (HLA-B8, DR3, DQ2) que se asocia a diabetes de tipo 1, celiaquía, LES y enfermedad de Graves, entre otros. El mecanismo por el que los genes MHC están fuertemente asociados a autoinmunidad sigue sin conocerse bien. Los genes MHC ejercen un efecto directo sobre la presentación de péptidos antigénicos, pero no se sabe bien si este se ejerce en el nivel de tolerancia central o periférica o, incluso, si depende además de los muchos genes no HLA presentes en esta región de más de tres megabases del brazo corto del cromosoma 6. Es posible que, en muchos casos, dependa de haplotipos más que de alelos de un solo *locus*. La estrecha asociación (desequilibrio de ligamiento) entre los genes que forman estos bloques haplotípicos en la región HLA ha hecho hasta ahora extraordinariamente difícil discernir la contribución unitaria de cada *locus*.

Se estima que, de la heredabilidad de las EAI, del orden del 50% es atribuible a los genes HLA y el resto se distribuiría entre un gran número de genes, hasta 40 en algunas enfermedades, cada uno con una contribución pequeña y algunos también compartidos por varias enfermedades. Se considera que diversas asociaciones de genes pueden dar lugar a la misma enfermedad y que la gran variabilidad clínica de cada entidad podría deberse precisamente a la intervención de subgrupos distintos de genes. Entre los genes recientemente identificados, los de la inmunidad natural han llevado a modificar la apreciación de la etiología de estas enfermedades; así, la asociación del gen *IFIH1* (helicasa) en la diabetes refuerza la hipótesis viral y la del gen *NOD2* en la enfermedad inflamatoria del intestino la acercaría a las enfermedades autoinflamatorias. Otros genes asociados son los de algunos auto-Ag como la insulina, el receptor de TSH y el receptor nicotínico de acetilcolina, que parecen contribuir a través de alelos que se expresarían menos en médula tímica, lo que reduce el grado de tolerancia central a los mismos.

No obstante, una parte importante de la aparente heredabilidad de estas enfermedades sigue sin identificarse, quizás porque se trata de variantes alélicas poco frecuentes o difíciles de detectar con la metodología disponible. En todo caso, conviene no olvidar que el proceso de generación del repertorio de TCR e Ig es aleatorio y que, por tanto, la ausencia de concordancia completa entre gemelos idénticos se podría explicar simplemente por este carácter estocástico de la generación del repertorio y de factores ambientales, que también están sujetos a cambios aleatorios.

Factores ambientales

Aunque existen casos de desencadenantes ambientales claros de EAI (p. ej., infección por estreptococo β-hemolítico de la fiebre reumática, administración de interferón en las tiroidopatías autoinmunitarias), en otros casos su influencia puede ser menos definida y estar en la línea de la hipótesis de la higiene antes comentada, que podría explicar en buena medida los gradientes decrecientes Norte-Sur y Oeste-Este de la incidencia de EAI en Europa. Existen numerosas publicaciones que relacionan diabetes, esclerosis múltiple, LES y artritis reumatoide con infecciones virales crónicas como las que producen CMV y EBV. La evidencia no es definitiva, aunque es muy posible que la capacidad de estos virus de modular la RI intervenga de alguna forma en su patogenia, como mediante el aumento de producción de IFN. En la mayoría de las EAI en que se ha estudiado el perfil de expresión génica, y en especial en el LES, se ha detectado un llamativo patrón de activación de las vías dependientes de IFN, lo que sugiere una infección viral subyacente, aunque también puede ser una respuesta inespecífica, como la que se detecta en la citada enfermedad de Aicardi-Goutières.

MECANISMOS DE PÉRDIDA DE LA TOLERANCIA EN AUTOINMUNIDAD

El fallo de cada uno de los controles que mantienen tolerancia a los auto-Ag es capaz de generar por sí mismo una EAI, como se deduce del estudio de los casos de las EAI monogénicas y de los modelos animales. Pero respecto a la patogenia de las EAI humanas frecuentes, como las que afectan a las glándulas endocrinas, el sistema nervioso, muscular y osteoarticular, existe bastante consenso de que estas enfermedades serían consecuencia del fallo combinado y acumulativo en varios de los puntos de control de la tolerancia *(multiple stages hypothesis of autoimmunity)*. De esta forma, el fallo de uno de ellos (p. ej., la tolerancia central) no es suficiente para generar enfermedad, pero sí facilita su aparición si se suman fallos en los puntos de control ulteriores: tolerancia periférica, contracción de la RI tras un estímulo infeccioso por apoptosis de las clonas generadas durante la respuesta (algunas putativamente autorreactivas). En muchos casos, las lesiones podrían no llegar a provocar cuadro clínico si no fuera por la

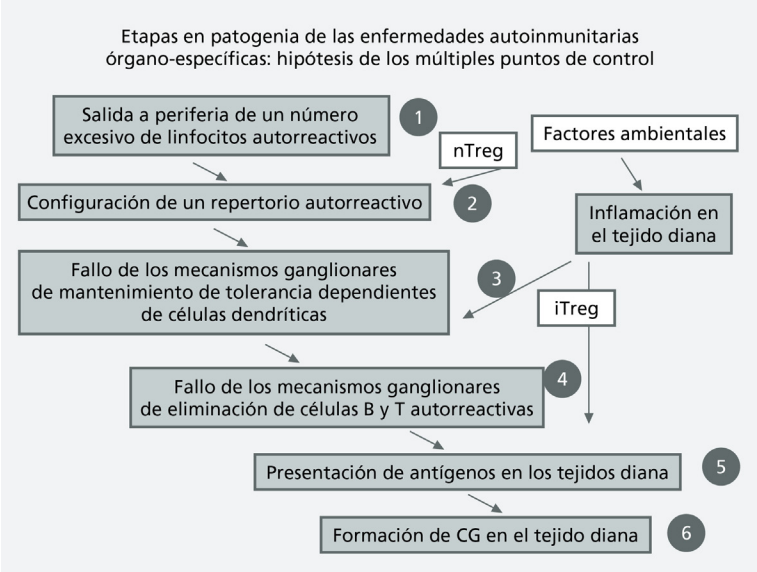


Figura 333-7 Fases en el desarrollo de las RAI. Los círculos con los números 1, 2 y 3 se corresponden con los pasos de control 1, 2 y 3 que se citan en el texto. CG: centros germinales.; iTreg: linfocitos Treg inducidos; nTreg: linfocitos Treg naturales.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

cronificación de la respuesta, es decir, por el fallo de los mecanismos que deberían revertir la respuesta, controlar la inflamación y reparar el tejido. A continuación se revisan brevemente los mecanismos propuestos para explicar el fallo en cada uno de los puntos de control y luego los mecanismos efectores, ya que son estos últimos los que determinarán el cuadro clínico (fig. 333-7).

Nivel de control 1: insuficiente tolerancia central

Linfocitos T autorreactivos están presentes en todos los individuos, pero el aumento de su frecuencia y afinidad parece influir en la predisposición a la autoinmunidad. El caso más extremo es el mencionado síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo 1 (APS1), en el que existe un defecto grave de la tolerancia central. Pero incluso en este síndrome muchos pacientes no desarrollan la enfermedad hasta los 6-7 años. Hay otros genes asociados a autoinmunidad por reducción de su expresión en el timo, por ejemplo, *INS* o *TSHR,* lo que apoya un papel de los fallos tímicos en la patogenia de la autoinmunidad, pero todo parece indicar que, en la generalidad de las EAI, son fallos necesarios pero no suficientes. También puede considerarse una carencia de la tolerancia central el desarrollo de enfermedades por la presentación de «neoantígenos», es decir, Ag que no han estado previamente en contacto con el SI en sus órganos primarios. En este apartado podrían incluirse las tres situaciones que se indican a continuación.

Fármacos que generan neoantígenos o hacen aflorar antígenos crípticos

La administración del antihipertensivo α-metildopa (ahora en desuso), cefalosporinas o penicilina puede seguirse de aparición de Ac contra auto-Ag de los hematíes o contra complejos fármaco-hematíe, detectables mediante la prueba de Coombs. Clínicamente pueden dar lugar a cuadros de hemólisis importante que, generalmente, remiten al suspender el fármaco. En el caso de la α-metildopa, la reacción va contra uno de los Ag del sistema Rh, mientras que en el de cefalosporinas o la penicilina los Ac reaccionan con el complejo fármaco-hematíe. Algo similar sucede en muchos de los casos de trombocitopenias asociadas a fármacos, como quinina (también presente en refrescos y mezclas de hierbas de medicina natural), ranitidina, rifampicina y cotrimoxazol.

En algunos individuos predispuestos, la administración de fármacos desencadena una EAI sistémica. La procainamida y la hidralazina inducen un cuadro de LES. Sin embargo, en este caso el mecanismo podría ser más complejo e intervenir no sólo la formación de neo-Ag sino además la capacidad de estas moléculas o sus metabolitos de activar los macrófagos. Se ha demostrado, además, que estos fármacos pueden reducir el grado de metilación del DNA y aumentar la apoptosis, con lo que se generarían ligandos para TLR9, además de abundantes neo-Ag, estímulos que, combinados, pueden romper la tolerancia. Más recientemente se ha postulado que los casos de miositis autoinmunitarios necrotizantes con auto-Ac contra la enzima hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (anti-HMGCR) serían desencadenados por una respuesta contra las estatinas unidas a dicha enzima. El empleo de inmunomoduladores ha generado una nueva categoría de EAI por fármacos en las que el mecanismo no es la formación de neo-Ag, sino la acción directa sobre la regulación de la RI. Algunos ejemplos son los pacientes que desarrollan tiroidopatías en el curso del tratamiento con IFN de tipo I para la hepatitis C, LES en el tratamiento con anti-TNF o enfermedad de Graves en el tratamiento depletivo mediante anti-CD52 (alentuzumab).

Enfermedades autoinmunitarias asociadas a neoplasias

Las neoplasias malignas de pulmón, mama, ovario y timo, los teratomas y seminomas se acompañan ocasionalmente de auténticas EAI de tipo paraneoplásico, con frecuencia neuromusculares: polimiositis y dermatomiositis, encefalitis límbica, neuropatía sensorial subaguda, neuropatía autonómica subaguda, degeneración cerebelosa, síndrome opsoclono-mioclono, miastenia grave y síndrome de Eaton-Lambert, entre otras. Existe cierta evidencia de que durante el proceso neoplásico se generan neo-Ag, por expresión de Ag fetales o de epítopos no accesibles (crípticos) de Ag normales que estimulan una RI contra el tumor que tiene un efecto a distancia sobre otro tejido que presenta dichos Ag o epítopos.

Autoinmunidad dirigida contra Ag «secuestrados» o expresados en compartimentos inmunológicamente privilegiados

Se sabe que la cámara posterior del ojo está separada de la circulación por una barrera que no permite el paso de moléculas de más de 370 dalton. Una barrera similar existe entre la retina y la sangre capilar. Se sabe además que existe un grado apreciable de tolerancia central hacia los principales Ag retinianos, como el Ag S o las proteínas fotosensibles, que se expresarían en la médula del timo, además de en el ojo. En el ratón, la predisposición a la uveítis autoinmunitaria es inversamente proporcional al grado de expresión en el timo de estos auto-Ag oculares. Excepcionalmente un traumatismo (o una intervención quirúrgica) que rompe la barrera hematorretiniana puede desencadenar una uveítis autoinmunitaria que afecta al ojo lesionado y al contralateral (oftalmopatía simpática). Esta entidad demuestra que el privilegio inmunológico es una protección real de los contenidos del globo ocular frente al desarrollo de autoinmunidad.

Nivel de control 2: fallos de tolerancia periférica centrados en los órganos linfoides secundarios

Si los Ag tisulares llegan a los ganglios transportados por DC activadas por ligandos del SI innato (PAMP y DAMP), pueden interaccionar con un número suficiente de linfocitos T como para que alguno de ellos sea autorreactivo. En este escenario es plausible que se ponga en marcha una respuesta autoinmunitaria, que generalmente desaparece cuando remite el cuadro infeccioso o inflamatorio causante del proceso. La penicilamina es un quelante del cobre utilizado tanto en el tratamiento de la enfermedad de Wilson como en la artritis reumatoide que paradójicamente puede inducir EAI como miastenia grave y síndrome de Goodpasture. En este caso, parece que es la capacidad de este fármaco de activar las APC la que favorece la rotura de la tolerancia. La selectividad por Ag de la placa motora o la membrana basal parece depender del sujeto, y se desconoce el motivo.

Reactividad cruzada y mimetismo molecular son fenómenos que se invocan para explicar la pérdida de tolerancia inducida por microorganismos que contienen moléculas suficientemente similares a auto-Ag. En general se utiliza reactividad cruzada cuando se refiere a epítopos B reconocidos por anticuerpos y mimetismo molecular cuando es a epítopos T reconocidos por linfocitos T. Un caso clásico en el que actúan ambos mecanismos es la fiebre reumática, cuadro autoinmunitario que sigue a una infección faríngea por estreptococos β-hemolíticos del grupo A. En este caso se producen anticuerpos contra los polisacáridos de la pared del estreptococo que reconocen también estructuras de glucídicas asociadas a la laminina de las válvulas cardíacas y linfocitos T que reconocen la proteína M del estreptococo a la vez que la miosina miocárdica. Similares reactividades cruzadas se han encontrado entre el estreptococo y moléculas propias del sistema nervioso en la corea de Sydenham asociada a la fiebre reumática.

Muchos virus contienen secuencias cortas similares a proteínas humanas, lo cual es parte de sus subterfugios de evasión. Si se desencadena una RI contra Ag virales que contienen esos epítopos, se desencadena a veces una respuesta autoinmunitaria. Este mecanismo se invoca para la miocarditis precedida por una infección por virus de Coxsackie B. Si bien los casos de reactividad cruzada de Ac están bien demostrados, la evidencia de que el mimetismo molecular en los linfocitos T sea la causa de EAI es circunstancial.

Activación de la célula espectadora inocente (innocent bystander activation) y circunvalación del control de los linfocitos T (T-cell-bypass)

Es plausible que en el contexto de un proceso inflamatorio con daño tisular importante concurran localmente, en el ganglio linfático regional, factores capaces de romper la tolerancia a auto-Ag. Los principales

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

serían la generación de señales de peligro (DAMP) activadoras de las APC (efecto adyuvante), la atracción de un alto número de linfocitos (aumentando la probabilidad de que algunos sean autorreactivos), la existencia de homología entre los Ag de un germen y los propios, la generación de neo-Ag o de epítopos crípticos de Ag propios que se hacen accesibles. En todos los casos es necesario que entre las células *bystander* o «espectadoras» haya algunas autorreactivas, porque los linfocitos T no se activan inespecíficamente ni siquiera en presencia de una suma de señales inflamatorias. En el curso de una respuesta antibacteriana, los linfocitos B autorreactivos (típicamente contra hidratos de carbono) que reconocen hidratos de carbono similares a los propios en las bacterias (reactividad cruzada) podrían recibir ayuda de los linfocitos T que reconocen adecuadamente Ag proteicos en el mismo agente patógeno. Este mecanismo, conocido con el nombre de *T-cell-bypass,* porque el linfocito B se escabulle del control más estricto de los linfocitos T, podría intervenir también en el caso de la fiebre reumática, ya comentado.

Un caso especial es la enfermedad celíaca, una enfermedad inflamatoria del intestino delgado causada por la exposición a la gliadina del gluten. En individuos predispuestos se produce una RI a péptidos de la gliadina modificados por la transglutaminasa tisular, lo que da lugar a una reacción inflamatoria que causa atrofia de las vellosidades intestinales y déficit de absorción de nutrientes. Se da el caso de que la propia transglutaminasa se convierte en diana de la respuesta autoinmunitaria, probablemente por un mecanismo de *T-cell bypass*. La enfermedad remite tras la eliminación del gluten de la dieta. La asociación en este caso a HLA-DQ2 y DQ8 se correlaciona con una presentación eficiente de los péptidos modificados de gliadina por estos alelos. La enfermedad celíaca se asocia a déficit de IgA, diabetes y favorece la aparición de linfomas, lo cual indica que no es sólo un caso de hipersensibilidad al gluten sino una enfermedad compleja que comparte rasgos de autoinmunidad e hipersensibilidad.

Nivel de control 3: señales desde los tejidos/órganos diana de la respuesta autoinmunitaria

En tiroidopatías autoinmunitarias, polimiositis, cirrosis biliar primaria, enfermedad de Sjögren y muchas EAI se ha detectado que las células diana de la respuesta autoinmunitaria y sus endotelios expresan cantidades aumentadas de moléculas HLA y de adhesión (p. ej., ICAM-1) y aparecen vénulas de endotelio alto que son la puerta de entrada de linfocitos preinmunitarios circulantes. Estos cambios, más la producción de citocinas (p. ej., IFN) y quimiocinas por las células diana y el endotelio local, contribuyen a generar folículos linfoides con centros germinales activos. Este tejido linfoide extralinfático se denomina *terciario* y se observa también en los tejidos objeto de RI mantenidas no autoinmunitarios como en el hígado infectado crónicamente por virus de la hepatitis C u órganos que sufren una reacción de rechazo. Resulta verosímil que lo postulado en el apartado anterior sobre *bystander activation* tenga lugar también en el tejido diana, durante la génesis de la respuesta autoinmunitaria o durante su cronificación. La perpetuación y cronificación de la respuesta es probablemente un paso clave en la patogenia de las EAI, ya que no son infrecuentes episodios de aparición de auto-Ac en el curso de procesos infecciosos o inflamatorios. Sin embargo, la respuesta fisiológica controla normalmente estas respuestas, por lo que probablemente hacen falta mecanismos adicionales que las cronifiquen y acaben por generar lesión y, por tanto, enfermedad.

MECANISMOS EFECTORES EN AUTOINMUNIDAD

Las EAI son el resultado de RI contra Ag propios; por tanto, la lesión dependerá de los mecanismos efectores y la distribución y accesibilidad de estos Ag. Los síntomas clínicos de la autoinmunidad pueden ser extremadamente variados, tanto como lo es la distribución y función de los Ag diana. Cuando este es una proteína celular con una función muy definida (p. ej., un receptor), la sintomatología clínica puede ser resultante de la estimulación o el bloqueo de dicho receptor. Los casos paradigmáticos de EAI por auto-Ac antirreceptor son la enfermedad de Graves y la miastenia grave. En la primera se producen Ac contra el receptor de la tirotropina (TSH) que tienen el mismo efecto que la hormona natural pero sin estar sometidos al circuito de la regulación hormonal hipófisis-hipotálamo, por lo que provocan una estimulación crónica de las células foliculares del tiroides con hipertiroidismo e hipertrofia tiroidea. En la segunda se producen Ac contra el receptor nicotínico de la acetilcolina, que bloquean la transmisión de señales en la placa motora, pero además induce su endocitosis y reduce el número de receptores disponibles, con la consiguiente debilidad de la contracción muscular. En ambas enfermedades, aunque se producen auto-Ac contra otros auto-Ag y se pueden encontrar lesiones tisulares en forma de infiltrados, las manifestaciones clínicas fundamentales son endocrinas y musculares respectivamente, por lo que pasó tiempo antes de que pudieran relacionarse con una disfunción del SI. Además, una cantidad relativamente pequeña de auto-Ac es suficiente para generar un cuadro clínico muy manifiesto, por lo que su detección en el laboratorio de inmunología no es fácil en todos los casos.

Cuando el Ag es intracelular y pasa a la circulación en cantidades crecientes, genera IC que a su vez dan una patología difusa, incluso importante, pero sin que se pueda deducir dónde y cómo ocurrió el estímulo inicial que condujo a la liberación de auto-Ag. Es el caso del LES y otras enfermedades de las llamadas *sistémicas* en las que el mecanismo lesivo fundamental es el depósito de IC.

Además de la distribución y compartimento subcelular del auto-Ag diana de la EAI, el tipo de efectores que se generan también determinan la clínica. Las RAI son esencialmente RI como las generadas contra Ag extraños y, como tales, se pueden ordenar según la tradicional clasificación de reacciones de hipersensibilidad propuesta por Gell y Coombs (1974).

Enfermedades autoinmunitarias mediadas por respuestas de tipo I

Si bien se detectan auto-Ac de clase IgE en diversas EAI (p. ej., en artritis reumatoide se puede medir factor reumatoide de clase IgE), las EAI clásicas no son consecuencia de respuestas de tipo I. Sin embargo, en los últimos años se ha ido acumulando evidencia a favor de que en la dermatitis atópica hay una respuesta autoinmunitaria contra Ag de la piel con producción de IgE antiqueratinocitos. Por otra parte, es frecuente encontrar elementos efectores de las respuestas de tipo I (eosinófilos, activación de mastocitos) en EAI mediadas por respuestas de tipo III como resultado de la producción de eotaxina y de la anafilotoxina del sistema del complemento en estos cuadros de vasculitis (p. ej., vasculitis de Churg-Strauss).

Enfermedades autoinmunitarias mediadas por respuesta de tipo II

Algunas de las EAI secundarias al tratamiento con fármacos mejor estudiadas podrían considerarse como respuestas de tipo II contra el complejo hapteno-antígeno propio. Casos típicos son la anemia hemolítica autoinmunitaria por α-metildopa. Otros ejemplos son la anemia hemolítica asociada a linfoma o a EAI sistémicas como el LES y diversas formas de trombocitopenia autoinmunitaria. También se pueden considerar respuestas de tipo II las que causan las ya mencionadas enfermedad de Graves-Basedow y miastenia grave, así como otras enfermedades por Ac antirreceptor más excepcionales como la resistencia a la insulina con *acantosis nigricans* por Ac antirreceptor de la insulina, las formas de urticaria por IgG antirreceptores Fc-ε de la IgE en los mastocitos y la enfermedad de Goodpasture en la que el Ag es el colágeno de tipo IV de las membranas basales del alvéolo pulmonar y los glomérulos renales.

Enfermedades autoinmunitarias mediadas por respuestas de tipo III

Los auto-Ag constituyen una fuente muy apropiada de ligandos para que los auto-Ac generen IC, tanto de forma localizada como generalizada. En el caso más paradigmático, el LES, la respuesta de auto-Ac está dirigida contra DNA nativo y otros Ag de los nucleosomas como las histonas. Más adelante, en el apartado dedicado a esta enfermedad se discute cómo se cree que se origina la RI contra estas estructuras, pero lo que sí es cierto es que el auto-Ag está en cantidades que son

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

inagotables. Por ello, la formación continuada de IC supera ampliamente la capacidad de captación de estos por los hematíes (como transportadores) y del sistema retículo endotelial del bazo y del hígado (como procesadores). Ello determina que se depositen en las membranas basales y espacios subendoteliales de los lechos capilares donde el diferencial de presión y el tipo de endotelio facilita el depósito: glomérulos renales, membranas serosas articulares, pleural y pericárdica y plexos coroideos y subcutáneos.

Enfermedades autoinmunitarias mediadas por respuestas de tipo IV

La mayor parte de las EAI complejas son mediadas al menos en parte por linfocitos T. Como se ha comentado a propósito de la evidencia de la naturaleza autoinmunitaria, es más difícil demostrar la causalidad cuando los principales efectores son los linfocitos T. Los casos en que la evidencia es más convincente son aquellos en que existe un modelo animal próximo a la enfermedad humana como en la diabetes (ratón NOD, rata BB) y, algo menos, en la esclerosis múltiple (encefalitis aguda experimental murina). En estas respuestas los linfocitos T, además de controlar la respuesta, son también los efectores. Hoy en día se sabe que las respuestas de tipo IV tienen como mínimo tres subtipos, las mediadas por T CD8 citotóxicos, las mediadas por T CD4 con un perfil de citocinas Th1 y los T CD4 con perfil Th17. Enfermedades muy típicamente autoinmunitarias como la diabetes de tipo 1 y la esclerosis múltiple parecen mediadas por respuestas Th17 con participación de linfocitos T citotóxicos, aunque también parecen serlo enfermedades más inflamatorias y relacionadas con la inmunidad natural como la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn o la psoriasis.

ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS PARADIGMÁTICAS

Lupus eritematoso sistémico

Es una enfermedad multisistémica crónica de etiología desconocida que presenta una amplia variación en su presentación y curso clínico (v. también cap. 123, Lupus eritematoso sistémico). Se considera el paradigma de las EAI no organoespecíficas por el amplio abanico de auto-Ac que se pueden formar en su curso (se han descrito 160) y porque puede afectar a casi todos los tejidos. El mecanismo central de la enfermedad es la pérdida de tolerancia frente a componentes de los cuerpos apoptóticos: ácidos nucleicos, nucleosomas, histonas y proteínas implicadas en la transcripción y traducción, así como también a lípidos que normalmente están en la cara interna de la membrana celular pero se externalizan durante la apoptosis, como la anexina. Un elemento esencial de la inmunidad natural es que el sistema es capaz de distinguir entre ácidos nucleicos propios y de patógenos. En el lupus parece como si el SI respondiera al DNA endógeno como si se tratara de DNA de un patógeno activándose de forma mantenida la vía del IFN de tipo 1. En este sentido recuerda a la enfermedad de Aicardi-Goutières (v. anteriormente Enfermedades autoinmunitarias monogénicas).

Los desencadenantes iniciales son todavía desconocidos, probablemente variados y la inmunopatogenia es compleja. Existe, como en otras EAI, una predisposición genética con una tasa de concordancia entre gemelos idénticos del 35% y un predominio del sexo femenino de 7:1. Los polimorfismos que confieren riesgo a desarrollar LES se han localizado en genes asociados con la presentación de Ag, como *HLA-DR,* en que los alelos HLA-DRB1*0301 y HLA-DRB1*1501 predisponen y HLA-DRB1*1401 protege. La implicación de la región HLA es aún más compleja que en otras enfermedades, porque en la llamada *región HLA de clase III* se encuentran los genes del complemento *C4A*, *C4B* y *C2,* que también son polimórficos y con haplotipos que predisponen a la enfermedad. De hecho los déficits de los primeros componentes de la vía clásica del complemento (C1, que no está en la región HLA y C4), debidos a genes nulos en homocigosis, determinan la aparición de LES con alta penetrancia y otros alelos confieren predisposición. De los individuos homocigotos para el gen nulo de C2 el 10%-30% desarrollan LES. Otros genes como *CTLA-4* y *PTPN22* que modulan la RI también presentan polimorfismos asociados a LES, así como genes de los receptores Fc (FcR), especialmente las variantes de FcγRIIA/CD32a, y los de la vía de la activación de IFN como *STAT4* e *IRF5.* Los estudios de barrido genómico han identificado hasta 40 *locus* asociados a LES, muchos de ellos aún en fase de interpretación. También hay defectos de apoptosis y de regulación de la señalización que pueden dar enfermedades que recuerdan al LES pero con un componente más linfoproliferativo (p. ej., ALPS). Finalmente, muy recientemente se han identificado genes de la reparación de DNA *(RNASEH2)* que causan el síndrome de Aicardi-Goutières cuando están en homocigosis, como predisponentes a LES cuando están en heterocigosis.

La fisiopatología se comprende sólo parcialmente a pesar de que existen buenos modelos animales. Algunos aspectos cruciales parecen ser la activación de neutrófilos con generación de partículas derivadas de un proceso de apoptosis mal regulado, «necroptosis», formadas por DNA nuclear, bacterias con proteínas de los gránulos de los neutrófilos (llamadas *NET*) y alarminas como LL37 y HMGB1, que son capaces de activar las DC plasmocitoides a través de TLR7 y TLR9, y estas a su vez producirían grandes cantidades de IFN de tipo 1. Esto explicaría uno de los rasgos más característicos del LES: la activación de las vías dependientes de IFN de tipo 1. Las lesiones tisulares se deberían en su mayor parte al depósito de IC que se forma persistentemente, al sobrepasar la capacidad del sistema reticuloendotelial de captarlos y terminar por depositarse en glomérulos renales, piel, serosas y sistema nervioso para provocar un grado variable de vasculitis y lesiones tisulares. La presentación clínica incluye afectación del estado general con cansancio, fiebre y pérdida de peso, así como manifestaciones mucocutáneas, renales, cardiovasculares, pulmonares, neurológicas, psiquiátricas, gastrointestinales, hematológicas y oftálmicas.

Los estudios inmunológicos son clave para el diagnóstico correcto de los pacientes con LES. Los Ac antinucleares (ANA) son positivos en prácticamente todos los pacientes con LES, pero poco específicos, mientras que los Ac anti-dsDNA nativo o de doble cadena (corresponden a ANA de patrón homogéneo) tienen mayor especificidad y alto valor predictivo. El diagnóstico de la enfermedad requiere el cumplimiento de una serie de criterios clínicos y de laboratorio (4 de 11) definidos por la *American Rheumatology Association.* En un contexto clínico compatible, unos anti-dsDNA positivos confirman el diagnóstico y, además, indican una probabilidad más elevada de que el paciente presente o desarrolle nefritis lúpica. En algunos pacientes, un aumento súbito en el título de anti-dsDNA puede predecir un brote de actividad clínica. Los Ac anti-Sm y contra el Ag nuclear celular conocido como *PCNA* son muy específicos del LES pero se dan con mucha menor frecuencia que los Ac anti-dsDNA. Los Ac anti-Ro (SSA) y anti-La (SSB) se encuentran en la mitad de los pacientes e indican una probabilidad más elevada de afección cutánea, fotosensibilidad y lupus neonatal en los hijos de una mujer en edad reproductiva. Los Ac anti-RNP a título bajo son un hallazgo inespecífico del LES, mientras que para títulos extremadamente elevados sugieren el diagnóstico de enfermedad mixta del tejido conectivo. Los Ac antihistona están presentes sobre todo en los casos de lupus inducido por fármacos. En el lupus inducido por los agentes biológicos anti-TNF, los anticuerpos antinucleares incluyen con frecuencia la especificidad anti-dsDNA.

La disminución de los niveles de complemento, particularmente C3, C4 y CH50, es importante tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de la actividad de la enfermedad. Un C4 bajo puede reflejar enfermedad activa pero también puede ser el resultado de una deficiencia genética parcial de este componente del complemento, mientras que un nivel bajo de C3 casi siempre implica activación del complemento. Se ha sugerido que la medición de productos de degradación del complemento como C3d es más útil para el seguimiento de los pacientes. Los Ac antifosfolipídicos/cardiolipina son marcadores de riesgo de enfermedad tromboembólica, e indican un síndrome antifosfolipídico asociado.

Las biopsias son importantes en la evaluación de la afección cutánea y renal. La biopsia cutánea muestra la «banda de lupus», que consiste en el depósito de IC y productos del complemento con un patrón granular en la unión dermoepidérmica. Este patrón puede detectarse también en piel no afectada clínicamente. La biopsia renal en el LES puede evidenciar diferentes cambios histopatológicos, que se gradúan

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de I a VI. El depósito de IC policlonales es uno de los hallazgos patognomónicos que se observan con inmunofluorescencia.

Diabetes mellitus de tipo 1

Es el caso paradigmático de EAI organoespecífica (v. también cap. 222, Diabetes mellitus). porque la lesión, en este caso destructiva, no sólo se limita a un tejido, los islotes de Langerhans, sino que dentro de estos se limita a un único tipo celular, las células β productoras de insulina. La diabetes mellitus de tipo 1 (DMT1) tiene una incidencia en aumento con un claro gradiente Norte-Sur, un ligero predominio en el sexo masculino y dos picos de inicio a los 4 y 12 años. Es también una de las enfermedades en que más exhaustivamente se han buscado los genes responsables de su alta heredabilidad (se estima en > 50% por los estudios en gemelos). De la carga genética aproximadamente la mitad corresponde a los genes HLA con alelos/haplotipos predisponentes (HLA-DRB1*03, DRB1*0401, DQB1*0302) y protectores (DQA1*0102 y DQB1*0602); el riesgo más alto lo confiere el transdímero DQA1*0501/DQB1*0302 que se forma en los portadores de los dos haplotipos de riesgo ligados a DRB1*03 y a DRB1*04, lo que representa uno de los pocos casos de aumento de riesgo con sinergismos en heterocigosis. De todas formas, el 1% de la población es portadora de este transdímero (codificado en cromosomas distintos) y sólo una pequeña proporción desarrollará la enfermedad. También confieren cierto riesgo alelos de los *locus* de HLA de clase I, -A, -B y -C. Otros genes de predisposición, pero en mucho menor grado, son *INS* (un polimorfismo del promotor) y hasta un total de 10 genes (*CD25, CTLA4, TLR7, TLR8, PTPN22, IFIH1,* etc.). La presencia, entre estos, de genes implicados en la generación de linfocitos reguladores (CD25), de la modulación de la señal de activación del linfocito T y B e incluso genes de la inmunidad natural a bacterias y virus, suponen claves importantes para comprender la patogenia. Un total de 55 genes son candidatos a contribuir a la heredabilidad de la diabetes.

Se ha documentado que la respuesta anti-Ag insulares puede empezar en cuanto madura el SI, a los 6 meses de edad, cuando se pueden detectar Ac anti-insulina, a los que se suman Ac frente a otros Ag insulares como GAD-65 y -67, fosfatasa asociada a insulinoma IA-2 y el recientemente identificado transportador de cationes ZnT8. Si se combina la tipificación HLA con el estudio de auto-Ac antiislotes se puede predecir con un margen de error inferior al 50% las probabilidades de un familiar de un diabético a desarrollar la enfermedad, lo cual, si bien no es de aplicación clínica inmediata, permite realizar los primeros ensayos clínicos de prevención de la enfermedad.

La destrucción de células β acompañada de una discreta insulitis parece ser consecuencia de procesos inmunitarios específicos que preceden en años a la enfermedad clínica y podría ser paralelo a la detección de auto-Ac. La activación inmunitaria parece involucrar a linfocitos Th17 y la respuesta efectora mejor caracterizada es la dirigida contra péptidos de insulina y GAD (descarboxilasa de ácido glutámico), pero dado que sólo la insulina es específica de las células β, probablemente esta es la diana principal de la respuesta. Existe evidencia indirecta y circunstancial de que los efectores de la destrucción son linfocitos T CD8. Conforme avanza, sólo unos pocos islotes muestran insulitis, mientras que la mayoría son seudoatróficos y pequeños con ausencia de células β y sin infiltración mononuclear pero con células α secretoras de glucagón y células δ secretoras de somatostatina intactas. Cuando se ha destruido un número elevado de células β no se puede metabolizar la glucosa y la DMT1 se manifiesta clínicamente. La existencia de un modelo animal, la cepa de ratones NOD con una forma de diabetes similar a la humana, que sólo se desarrolla cuando se estabulan en condiciones de alta asepsia y se puede prevenir y curar mediante inmunoterapia, hace de la diabetes una de las EAI a la que se dedica mayor esfuerzo con el fin de inducir tolerancia específica a los A de las células β y detener así el proceso autoinmunitario.

AUTOINFLAMACIÓN EN AUTOINMUNIDAD

La identificación de las alteraciones génicas de algunas enfermedades mendelianas caracterizadas por episodios recurrentes de fiebre, poliserositis y a veces exantemas ha llevado al descubrimiento de una serie relativamente amplia de enfermedades inflamatorias debidas a un mal funcionamiento del llamado *inflamasoma;* así, a partir de enfermedades relativamente raras como la fiebre mediterránea familiar o las llamadas *criopatías* (v. cap. 132, Fiebre mediterránea familiar y otros síndromes hereditarios de fiebre periódica) se ha empezado a comprender la patogenia de enfermedades inflamatorias crónicas hasta ahora inexplicables, como la enfermedad inflamatoria del intestino. Estas enfermedades, colectivamente denominadas *autoinflamatorias* y no autoinmunitarias, comparten mecanismos con enfermedades tenidas por autoinmunitarias, como la artritis reumatoide. La ausencia de auto-Ac y la respuesta a inhibidores de la IL-1, a la colchicina y, a veces, a anti-TNF son características generales de estas enfermedades que también pueden compartir algunos mecanismos con entidades tan diversas como la aterosclerosis, la diabetes de tipo 2 y la psoriasis.

DIAGNÓSTICO

La diversidad de la presentación clínica de las EAI dificulta su reconocimiento y el primer diagnóstico suele ser sindrómico. En una segunda fase se investiga si el proceso es de naturaleza autoinmunitaria mediante la determinación de la presencia de auto-Ac, cuya positividad puede tener un valor diagnóstico muy elevado. Aunque es muy difícil medir la expansión de los linfocitos autorreactivos (más allá del laboratorio de investigación), los estudios de autoinmunidad se suelen acompañar del estudio de la medición de reactantes de fase aguda, de Ig (con frecuencia aumentadas, especialmente la IgM en la cirrosis biliar primaria) o del complemento (que está reducido en el LES y algunas entidades como el síndrome hemolítico urémico). Las asociaciones genéticas no son lo suficientemente fuertes para alcanzar utilidad diagnóstica, salvo en el caso de HLA-B27 para la espondilitis anquilopoyética y de DQ2/DQ8 en la enfermedad celíaca. En las EAI de la piel o el riñón, el diagnóstico se apoya también en el estudio de las biopsias que demuestran hallazgos típicos de las EAI, como depósitos de Ig y complemento, infiltrados linfomonocitarios y formación local de tejido linfoide organizado.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las EAI está dirigido, por lo general, a frenar la respuesta autoinmunitaria y paliar sus consecuencias, ya que es difícil restaurar la tolerancia hacia los Ag contra los que va dirigida. Cuando la EAI es secundaria a una causa externa (p. ej., un fármaco o un tumor responsable de un cuadro paraneoplásico), se puede curar totalmente simplemente evitando el contexto o extirpando el tumor.

En algunas EAI causadas por Ac, si fracasa el tratamiento con glucocorticoides, el tratamiento se basa en infusión de Ig i.v., con buenos resultados. Así sucede en la miastenia grave, la trombocitopenia idiopática o el síndrome de Guillain-Barré. Aunque el mecanismo de acción es aún especulativo, se presume que activa un circuito inhibidor que actúa sobre los linfocitos B de memoria. También se ha invocado un efecto de dilución y de desplazamiento e incluso de circuitos de regulación idiotipo-antiidiotipo.

En las enfermedades en las que se sospecha un papel predominante de linfocitos Th1 o Th17 (p. ej., artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino y psoriasis) el tratamiento de elección ha sido durante mucho tiempo la administración de glucocorticoides e inmunodepresores citostáticos, algunos de los cuales, por su distribución farmacocinética, muestran cierta especificidad hacia linfocitos T (azatioprina) o B (ciclofosfamida). Desde los años 80 y 90 se han añadido inmunodepresores más selectivos, como ciclosporina y rapamicina. Más recientemente se ha intentado aprovechar el mejor conocimiento de la fisiología del SI para desarrollar tratamientos más selectivos, si no del todo específicos. La participación de citocinas en la patogenia de las EAI ha estimulado el empleo de terapias biológicas basadas en el uso de citocinas que desvíen la respuesta (IFN-β en la esclerosis múltiple), de Ac anti-citocinas (p. ej., anti-TNF-α, anti- IL-6) o de anti-CD20 en la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn y las vasculitis (v. tabla 337-3, en cap. 337). Dado que responden sólo una proporción de los enfermos, un campo

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de investigación muy activo es la identificación de biomarcadores de respuesta y orientación de la inmunoterapia.
En algunas EAI como la esclerosis múltiple o el LES, y a partir de la evidencia preclínica clara, se ha intentado «reprogramar» el SI con medidas drásticas como el trasplante de progenitores hematopoyéticos. El grado de éxito es apreciable, pero se trata de una terapia reservada para casos muy graves por los riesgos del tratamiento.
El tratamiento idóneo de las EAI se dirige a intentar inhibir selectivamente la respuesta autoinmunitaria y restaurar la tolerancia. Se aplican varias estrategias en investigación: expansión de linfocitos reguladores, uso de DC tolerogénicas y combinaciones de varias terapias de base celular con citocinas y anticitocinas. Es muy probable que en los próximos años se produzcan avances muy notables en estas áreas.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Banchereau R, Cepika AM, Pascual V. Systems approaches to human autoimmune diseases. Curr Opin Immunol 2013;25:598-605.

Bluestone JA. Mechanisms of tolerance. Immunological Reviews 2011;241:5-19.

Calderon B, Carrero JA, Unanue ER. The central role of antigen presentation in islets of Langerhans in autoimmune diabetes. Curr Opin Immunol 2014;26:32-40.

Goodnow CC. Multistep pathogenesis of autoimmune disease. Cell 2007; 130:25-35.

La Cava A. Putting together the autoimmunity puzzle. J Clin Invest 2015; 125:2184-6.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD A TRAVÉS DEL SISTEMA INMUNITARIO

Capítulo 334

P. Berraondo López | G. A. Rabinovich | I. Melero Bermejo | E. Palou Rivera | J. Martorell Pons | J. Kalil | P. Giavina-Bianchi | J. Yagüe Ribes

RESPUESTA INMUNITARIA FRENTE A TUMORES

P. Berraondo López, G. A. Rabinovich, I. Melero Bermejo

INMUNOLOGÍA TUMORAL

La evolución del sistema inmunitario (SI) le ha permitido desplegar un abanico de células y moléculas encargadas de proteger el organismo de amenazas, principalmente microbiológicas, que pueden causarle daño. En el proceso de tumorigénesis, el SI desempeña un papel fundamental con efectos tanto promotores como nocivos para los tumores nacientes. Por una parte, la respuesta inflamatoria en los tejidos en transformación mediada principalmente por leucocitos de estirpe mieloide es un proceso que proporciona un microambiente favorable tanto para la progresión (crecimiento y vascularización) como para la metástasis. Además, existe evidencia experimental en ratones y epidemiológica en humanos que indica que disfunciones en la respuesta inmunitaria (RI) adaptativa y/o innata favorecen la aparición de determinados tumores. Esta actividad no inducida del SI frente al cáncer recibe el nombre de *inmunovigilancia.* Por contraposición a este concepto de inmunovigilancia, hablamos de *inmunoterapia* (IT) cuando se aplican estrategias artificiales con el fin de dirigir los mecanismos de destrucción celular hacia el tumor en crecimiento o sus metástasis.

Antigenicidad tumoral

Mediante experimentos con sarcomas trasplantables inducidos por carcinógenos en ratones de cepas consanguíneas fue posible demostrar la existencia de antígenos (Ag) que permitían el rechazo en animales inmunizados con células tumorales irradiadas, pero solamente cuando estas procedían del mismo tumor. El rechazo ocurría de modo específico para cada línea celular tumoral, y la capacidad de rechazar tumores se transfiere junto con los linfocitos T memoria de animales inmunizados, que reconocen y destruyen específicamente el tumor trasplantado. La naturaleza molecular de los Ag de estos tumores experimentales ha sido identificada en varios casos y resulta de la expresión en el tumor de péptidos cuya secuencia está mutada y que son presentados por MHC-I y MHC-II.
En neoplasias humanas se ha identificado la existencia de Ag reconocibles por el SI. El suero de los pacientes contiene frecuentemente Ac capaces de reaccionar frente a proteínas presentes con cierto grado de selectividad en el tumor (Ag tumorales), pero que no son capaces de dañar al mismo de forma significativa, ya que frecuentemente los Ag no son accesibles a los Ac al estar en el interior de las células malignas. Además, se han descrito múltiples Ag reconocibles tanto por T CD8 como por T CD4. La RI celular se considera de gran interés por su capacidad de mediar en el rechazo de tejidos, como ocurre en el trasplante de injertos alogénicos. Existen dos tipos principales de Ag reconocibles por linfocitos T:

1. *Ag exclusivos de tumor (neoantígenos tumorales).* Se trata de secuencias peptídicas mutadas que son exclusivas de las modificaciones genéticas de cada tumor y, por tanto, de cada paciente concreto. Estos péptidos deben cumplir el requisito de ser presentados por la dotación de MHC de cada paciente y ser reconocibles por linfocitos T. Entre las mutaciones presentes en cada tumor podemos distinguir mutaciones *conductoras,* que son responsables del fenotipo celular maligno, y mutaciones *pasajeras,* que no determinan dicho fenotipo. El escape por variantes con pérdida antigénica es tanto menos probable cuanto más depende el tumor de esa mutación antigénica. El problema de los Ag exclusivos de cada tumor es que presentan grandes dificultades para su identificación y aplicación en vacunación caso por caso, si bien los avances en secuenciación del exoma y en bioinformática se encaminan a hacer esto posible.
2. *Ag compartidos entre tumores.* En este caso se trata de proteínas que aparecen en varias neoplasias, habitualmente con un origen histológico común, de distintos pacientes. Entre ellos cabe distinguir:
   a. *Ag virales,* proteínas de secuencias virales habitualmente críticas en la transformación neoplásica como los Ag E6 y E7 de papilomavirus o el Ag EBNA del virus de Epstein-Barr.
   b. *Ag embrionarios de expresión aberrante en el tumor,* como la alfafetoproteína o el antígeno carcinoembrionario (CEA).
   c. *Ag de expresión selectiva en testículo y placenta,* como los genes *MAGE-1, 2* y *3, BAGE, GAGE* y *NY-ESO-1.*
   d. *Ag no mutados altamente sobreexpresados en tumores,* frecuentemente Ag de diferenciación tisular (p. ej., proteínas implicadas en el funcionamiento de los melanosomas en melanocitos como tirosinasa o proteínas presentes en el tejido prostático tales como PSA o la fosfatasa ácida prostática).
   e. *Secuencias idiotípicas de regiones variables de inmunoglobulinas* que son específicas de un clon de linfocitos B maligno, como en leucemias y linfomas de estirpe B.

SECCIÓN XX

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Inmunovigilancia antitumoral e inmunoedición

En la observación microscópica del estroma de múltiples tipos de tumores sólidos (entre los que destacan los de colon y ovario), hay evidencia estadística de la frecuente existencia de linfocitos T efectores activados y de su correlación como un factor independiente de gran peso estadístico con el pronóstico de los pacientes. Se desconoce cuáles son los Ag reconocidos en la mayor parte de los casos y el mecanismo por el que este infiltrado linfocitario se opone al progreso del tumor. En ratones con tumores inducidos por carcinógenos químicos ha sido posible establecer un papel para el SI en el retardo y la prevención del progreso de dichos tumores. En ratones con déficits selectivos de ciertos componentes inmunitarios se ha puesto de manifiesto el relevante papel del IFN-α/β, del IFN-γ y de las vías de traducción de señales de los receptores de estas citocinas. De forma similar, en ratones selectivamente deficientes en linfocitos T y NK o en sus mecanismos citolíticos se observa también una progresión más rápida y eficiente de los tumores experimentales.

Con estos datos se ha postulado un modelo teórico en el que el tumor naciente, bajo el ataque del SI, detiene su progresión y puede ser eliminado *(fase de eliminación).* Como consecuencia de la presión del SI se seleccionan mecanismos de escape tumoral para dar lugar a una fase en la que el tumor no progresa, pero permanece viable en equilibrio con los mecanismos inmunitarios que lo destruyen *(fase de equilibrio).* Finalmente, el tumor conseguiría en algunos casos desarrollar mecanismos que le permiten escapar al control del SI *(fase de escape).* Una observación experimental interesante es que los tumores que se han desarrollado en ratones inmunodeficientes tienden a ser más inmunogénicos cuando se trasplantan a ratones singénicos inmunocompetentes. Este fenómeno se conoce como *inmunoedición,* en el sentido de que la presión del SI edita la inmunogenicidad de las células tumorales.

El escape de los tumores al SI puede ocurrir por mutación, deleción o silenciamiento epigenético de los Ag o de las moléculas MHC. Además, puede activar la síntesis de biomoléculas que deprimen de forma local o sistémica las funciones linfocitarias efectoras para que no resulten citolíticas para el tumor. Por último, en los vasos sanguíneos, los mecanismos de quimiotaxis y adhesión que determinan el tráfico de células del SI al tejido maligno están claramente alterados (fig. 334-1).

Las observaciones en series de pacientes con inmunodeficiencias primarias y secundarias indican que existe mayor predisposición a sufrir algunas enfermedades neoplásicas principalmente causadas por virus, pero no sucede así en los carcinomas más prevalentes.

Inmunodepresión en el microambiente tumoral

La evidencia experimental de la teoría de la inmunovigilancia coexiste con otras que demuestran que la presencia de macrófagos, mastocitos y linfocitos B en tumores experimentales es necesaria para la transformación y progresión tumoral. Se postula la existencia de un tipo de inflamación que opera a favor del tumor dependiente de los factores de transcripción NF-κB y STAT-3, en la que tendrían un papel preponderante citocinas y factores de crecimiento favorecedores de la vascularización y la metástasis. Esta *inflamación protumoral* se parecería a la que se encuentra en tejidos dañados pero ya en fase de cicatrización. En este sentido, se ha propuesto que el estado de polarización M1 (proinflamatorio) o M2 (antiinflamatorio y proangiogénico) de macrófagos asociados a tumores determinará si este infiltrado es positivo o negativo para la progresión de un tumor en crecimiento.

Ciertamente, el tejido tumoral es muy rico en factores y mecanismos capaces de inhibir la RI. No resulta sorprendente, ya que la célula tumoral es capaz de desplegar una multitud de mecanismos celulares y moleculares que favorecen fenómenos de tolerancia inmunológica, permitiéndole eludir la RI efectora. Por su importancia, destacan los siguientes mecanismos inmunosupresores que operan en el microambiente tumoral (v. fig. 334-1):

- *Factor transformador del crecimiento β (TGF-β).* Se trata de una citocina liberada tanto por células tumorales como por las células del estroma tumoral y que reprime las funciones de linfocitos T efectores, células NK y células presentadoras de Ag (APC). Existen otras citocinas como IL-10 para las que se postula una función inmunodepresora similar.
- *Indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO).* Es la enzima limitante del catabolismo del triptófano. Su expresión por parte del tumor o por células del SI provoca la reducción de la concentración de este aminoácido, esencial para la proliferación de linfocitos efectores, y produce potentes sustancias inmunodepresoras denominadas

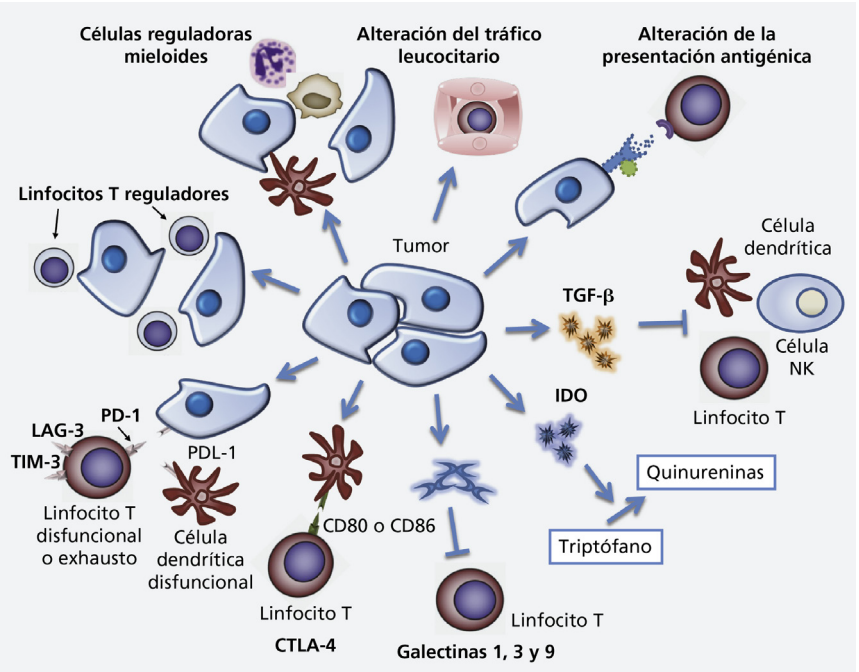


Figura 334-1 Mecanismos de inmunodepresión activa desplegados por tumores malignos. CTLA-4: antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos; IDO: indolamina 2,3-dioxigenasa; *LAG-3:* gen de activación linfocitaria 3; PD-1: muerte programada-1; PDL-1: ligando de muerte programada 1; TGF-β: factor transformador del crecimiento beta; TIM-3: dominio de inmunoglobulina de linfocito T y dominio de mucina 3.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

quinureninas. El principal factor inductor de IDO es el IFN-γ, de forma que este mecanismo enzimático se activa ante la presencia de un infiltrado linfocitario potencialmente tumoricida.

- *Antígeno de linfocitos T citotóxicos-4 (CTLA-4).* Esta molécula se expresa en los linfocitos T activados y en los linfocitos T reguladores. CTLA-4 modula la activación linfocitaria en competencia ventajosa con la glicoproteína coestimuladora CD28 por la unión a los mismos ligandos (CD80 y CD86) presentes en APC.
- *Molécula (PD-1) y su ligando (PD-L1).* PD-1 (*programmed death,* «muerte programada») es una molécula de superficie que se expresa en linfocitos T activados, linfocitos B, células NK y macrófagos. En linfocitos T es un marcador de pérdida de función y las señales de PD-1 mantienen al linfocito en situación disfuncional como linfocitos exhaustos. Tras la unión a su ligando, transmite señales supresoras a través de tirosín-fosfatasas que se reclutan a su tallo citoplásmico. El ligando (PD-L1) se expresa tanto sobre las APC como por las células tumorales y es inducido principalmente por la presencia de IFN-γ, de manera que se comporta como un mecanismo inducible de defensa del tumor al percibir la llegada de una RI celular a su entorno.
- *Galectinas.* Son una familia de lectinas solubles, abundantes en el microambiente tumoral, con capacidad de unirse a azúcares presentes en glicoproteínas de células del SI (p. ej., CD45, Tim-3). Contribuyen multifactorialmente a la supresión de la RI a través de la eliminación de linfocitos T activados, la diferenciación de células dendríticas (DC) hacia un perfil tolerogénico y la expansión de linfocitos T reguladores.
- *Linfocitos T reguladores (Treg).* El microambiente tumoral es rico en Treg Foxp3$^+$CD25$^+$, que mediante citocinas inmunosupresoras como IL-10 o mediante la inducción de la enzima IDO en APC inhiben la actividad de los linfocitos efectores. TGF-β y otros factores del microambiente tumoral determinan la conversión de T CD4 efectores en Treg.
- *Células reguladoras de origen mieloide.* Los tumores inducen la formación y la acumulación de DC tolerogénicas, macrófagos tipo M2 y células supresoras de origen mieloide (una población heterogénea formada por precursores de monocitos y neutrófilos). Estas células mieloides contribuyen a la inhibición de las respuestas linfocitarias efectoras mediante inducción de Treg, producción de citocinas inmunosupresoras como el TGF-β, o secuestrando mediante sus enzimas aminoácidos esenciales para la actividad de los linfocitos como arginina, triptófano o cisteína.

INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER

Los mecanismos de destrucción celular inherentes al SI pueden ser explotados y redirigidos frente a tumores o componentes del estroma tumoral para obtener un beneficio clínico. La combinación de IT con tratamientos convencionales del cáncer (intervenciones quirúrgicas, quimioterapia y radioterapia) demuestra frecuentemente efectos sinérgicos que apoyan el desarrollo de este tipo de estrategias combinadas. La IT es un área de investigación traslacional actual que ha demostrado actividad terapéutica en un gran número de protocolos y ensayos clínicos, como son:

- AcMo humanizados dirigidos frente a receptores de superficie de las células tumorales o factores angiogénicos (anti-CD20, anti-Her2/neu, anti-VEGF, anti-EGFR).
- Instilaciones de bacilo de Calmette-Guérin (BCG) en estadios locales de cáncer de vejiga.
- Tratamiento tópico con imiquimod (un agonista de TLR7 y TLR8) en estadios localizados de carcinoma basocelular de piel y displasias preneoplásicas vulvares causadas por papilomavirus humanos.
- Infusión de IFN-α en pacientes con carcinoma renal, melanoma y algunas leucemias, con beneficio clínico muy limitado.
- Infusión de IL-2 a altas dosis en pacientes con melanoma o cáncer renal en estadio avanzado.
- Infusión de linfocitos T del donante tras recidiva de la hemopatía maligna en trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. De hecho, gran parte del beneficio clínico del trasplante depende de la alorreactividad de linfocitos del injerto frente a la leucemia, semejantes a los que median la enfermedad aguda del injerto contra el receptor.
- AcMo inmunomodulador anti-CTLA-4 (ipilimumab) para pacientes con melanoma metastásico. Este anticuerpo (Ac), capaz de estimular la RI reprimida por la acción inhibitoria de la señal iniciada por CTLA-4, ha demostrado ser exitoso en varios tipos de tumores.
- AcMo inmunomoduladores anti-PD-1 (nivolumab y pembrolizumab) o anti-PD-L1 (BMS-936559; MDX-1105; MPDL3280A) para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico o cáncer de pulmón no microcítico en segunda línea.

Vacunación antitumoral

Esta modalidad terapéutica pretende introducir Ag tumorales formulados de la manera más inmunogénica posible para que activen una RI que destruya células tumorales, con el fin de conseguir un efecto terapéutico sobre la enfermedad o la prevención de recidivas. De momento, sólo han demostrado beneficio clínico:

- Infusiones repetidas de células mononucleares de leucoaféresis de sangre periférica incubadas con una proteína de fusión compuesta por fosfatasa ácida prostática y la citocina GM-CSF (sipuleucel-T) para estadios metastásicos de cáncer de próstata hormonorresistentes. El beneficio se traduce en un incremento de supervivencia global de meses sin respuestas objetivas en la carga tumoral o en las concentraciones de PSA.
- Péptido modificado de la glicoproteína-100 (gp100) formulado en el adyuvante Montanide y seguido de infusiones de dosis altas i.v. de IL-2 en pacientes con melanoma metastásico portadores del alelo HLA-A2 presentador de este péptido.

El mecanismo de acción de estas vacunas incluye la introducción de los Ag en las vías de presentación de DC y la maduración/activación de las mismas. Se siguen estrategias de desarrollo basadas en el cultivo *ex vivo* y reinfusión de estas células cargadas de Ag, así como en la vehiculización artificial de Ag a las mismas.
La capacidad biotecnológica de caracterización individualizada de los Ag de cada paciente y la mejora de los adyuvantes para incrementar la inmunogenicidad auguran mejoría de los resultados en vacunación antitumoral.

Citocinas

La infusión de citocinas por vía sistémica o local tiene efectos antitumorales. Destaca la evidencia experimental sobre IFN-α, TNF-α, IL-2, IL-12, IL-15, IL-21 y GM-CSF. IFN-α e IL-2 están aprobadas para varias indicaciones con un beneficio terapéutico discreto y con efectos secundarios que ponen en tela de juicio el riesgo/beneficio.
Las tendencias actuales apuntan en el sentido de vehiculizar la actividad de las citocinas de forma que actúen localmente en el tejido tumoral para incrementar la ventana terapéutica y combinar sus efectos con terapias convencionales, vacunas u otras IT.

Anticuerpos monoclonales

Desde su invención por César Milstein y George Köhler, los AcMo han sido candidatos para atacar selectivamente a las células tumorales. Su uso repetido en humanos requirió el desarrollo de técnicas capaces de producirlos de forma que su secuencia fuera similar o idéntica a Ig humanas para que no resultaran inmunogénicas y permitieran el tratamiento repetido (AcMo humanizados o humanos). Varios de estos AcMo han demostrado beneficio clínico y se utilizan en regímenes de combinación con quimioterapia. Actúan a través de los siguientes mecanismos de acción (fig. 334-2):

- *Vehiculización de mecanismos inmunitarios de destrucción del tumor.* Estos mecanismos son la lisis mediada por complemento o por células (NK y macrófagos) como, por ejemplo, AcMo dirigidos frente a CD20 (rituximab) que destruyen linfocitos B y se usan en el tratamiento de varios linfomas de estirpe B.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

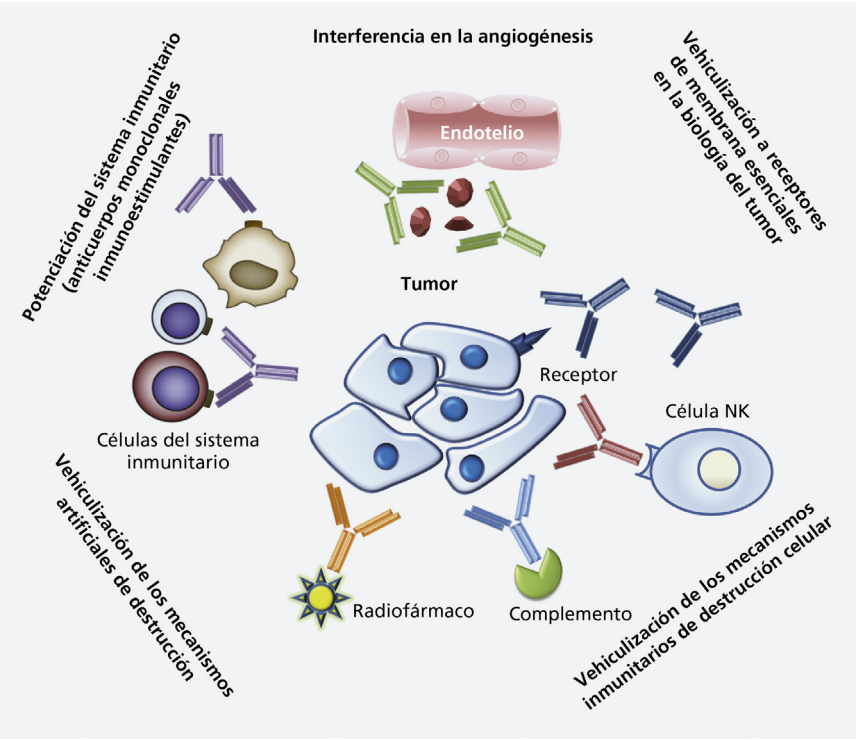


Figura 334-2 Mecanismos de acción de los anticuerpos monoclonales (AcMo) utilizados para el tratamiento del cáncer.

- *Vehiculización al tumor de mecanismos artificiales de destrucción celular.* Se consigue mediante conjugación de los AcMo con isótopos radiactivos o con agentes quimioterápicos y toxinas proteicas (p. ej., radioconjugados de anti-CD20).
- *Vehiculización a receptores de membrana importantes en la fisiología tumoral.* Incluye el uso de AcMo anti-Her2 (trastuzumab) en cáncer de mama que expresa dicha proteína o de AcMo anti-EGFR (cetuximab, panitumumab) en carcinomas digestivos que sobreexpresan la proteína mutada.
- *Interferencia en factores o citocinas proangiogénicas,* como Ac anti-VEGF (bevacizumab).
- *Acciones potenciadoras de los mecanismos inmunitarios.* Incluye los denominados *AcMo inmunoestimuladores.* Un AcMo que interfiere en la función de CTLA-4 (ipilimumab) ha sido aprobado para el tratamiento del melanoma metastásico. Hay que destacar que aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con este fármaco desarrollan cuadros autoinmunitarios frente a diferentes tejidos entre los que predominan la piel y el colon. Los Ac neutralizantes de la molécula PD-1 (nivolumab y pembrolizumab) se encuentran en desarrollo clínico avanzado con excelentes resultados en estadios metastásicos de melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, enfermedad de Hodgkin refractaria, hepatocarcinoma, cáncer de estómago y otros. Los beneficios en supervivencia global han determinado ya su aprobación en melanoma y cáncer de pulmón. Las combinaciones de anti-CTLA-4 y anti-PD-1 tienen efectos sinérgicos demostrados frente al melanoma.

Terapia celular adoptiva

En la terapia celular adoptiva se realizan infusiones de linfocitos con actividad antitumoral. Esta estrategia ha demostrado su eficacia con la infusión de linfocitos T del donante a pacientes con recidiva postrasplante de varias hemopatías malignas.

En el melanoma metastásico, una de las posibilidades es la expansión de linfocitos infiltrantes del tumor con IL-2 y la reinfusión en números elevados a los pacientes. El tratamiento se acompaña de IL-2 en dosis altas y la inducción previa de linfopenia intensa mediante quimioterapia o irradiación corporal total que elimina linfocitos T reguladores y competidores. Se han publicado casos de respuesta duradera y espectacular, pero existen grandes problemas logísticos para la transportabilidad de la técnica. Existen otras estrategias más simples para transferencia adoptiva de linfocitos frente al Ag del virus de Epstein-Barr (EBV) que generan respuestas clínicas en linfomas causados por este virus, como el de Burkitt.

Un área de gran actividad investigadora es la transferencia génica de receptores específicos de antígeno (TCR) a linfocitos T del propio paciente. Se han clonado genes codificantes de TCR de clones T CD8 con actividad antitumoral que son transferidos mediante vectores retrovirales a linfocitos T activados en cultivo procedentes del propio paciente para conferirles la especificidad por el Ag tumoral. Esta estrategia también ha obtenido respuestas clínicas en protocolos terapéuticos que incluyen ablación linfocitaria e infusión de IL-2. En una estrategia alternativa se transducen cultivos de linfocitos T con formas quiméricas de Ac anclados a membrana y que incorporan segmentos intracitoplásmicos activadores tomados de receptores de antígeno y de moléculas coestimuladoras. Estos Ac que redirigen el reconocimiento y la activación de los linfocitos T son específicos y con alta afinidad frente a receptores de superficie de las células tumorales. Receptores quiméricos de este tipo (llamados *CAR*) que reconocen a CD19 tienen efectos espectaculares de eficacia objetiva frente a leucemias y linfomas B con el precio de una aplasia permanente de linfocitos B y a menudo cuadros severos de inflamación sistémica por activación linfocitaria. Varias compañías farmacéuticas están realizando esfuerzos logísticos para globalizar estos tratamientos.

Desarrollo clínico de estrategias de inmunoterapia

Los avances traslacionales en inmunoterapia en los últimos 10 años han suscitado un enorme interés por conseguir manipular más eficazmente la RI frente al cáncer y, por tanto, existe un número muy elevado de ensayos clínicos que incorporan estas estrategias terapéuticas (cuadro 334-1). Los ensayos de inmunoterapias presentan algunos problemas que se deben conciliar con las prácticas convencionales de desarrollo de nuevos fármacos en oncología. Entre ellos se encuentran:

- Frecuente necesidad de incorporar más de un agente experimental en un ensayo clínico, ya que la evidencia preclínica de eficacia exige el tratamiento de forma combinada.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Cuadro 334-1 Clasificación de las principales inmunoterapias del cáncer en ensayos clínicos

ANTICUERPOS MONOCLONALES INMUNOESTIMULANTES

Antagonistas

Anti-PD-1
Anti-PD-L1
Anti-CTLA-4
Anti-LAG-3

Agonistas

Anti-CD137
Anti-OX40
Anti-CD40
Anti-GITR
Anti-CD27

TERAPIA CELULAR ADOPTIVA

Linfocitos infiltrantes de tumor (TIL)
Linfocitos T con TCR transgénicos
Linfocitos T con receptores quiméricos de antígeno (CAR)

VACUNAS

Según antígeno

Antígenos (Ag) compartidos
Neoantígenos (neo-Ag) tumorales

Según composición

Vectores virales
Proteínas y péptidos
RNA
DNA
Células dendríticas (DC)

- Necesidad de productos biológicos que requieren manipulaciones individualizadas.
- Necesidad de interferir en varios mecanismos inmunosupresores desplegados por la enfermedad maligna de manera simultánea.
- Necesidad de probar la seguridad y las dosis tolerables en pacientes con neoplasias avanzadas, a pesar de la percepción de que los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de los tratamientos inmunoterápicos son los pacientes con baja carga de enfermedad.
- Posibilidad de obtención de beneficios claros de supervivencia sin respuestas radiológicamente objetivas o con respuestas que acaecen con retraso respecto a la aplicación de los tratamientos, todo lo cual dificulta los criterios de evaluación.
- Necesidad de encontrar biomarcadores predictivos lo menos invasivos posible de índole inmunitaria.
- Aparición de eventos adversos de índole autoinmunitaria.

El panorama es especialmente esperanzador tanto por el desarrollo de agentes bloqueantes anti-PD-1 y anti-PD-L1 como por el desarrollo de la terapia celular adoptiva con linfocitos T modificados genéticamente.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Melero I, Gaudernack G, Gerritsen W, Huber C, Parmiani G, Scholl S, et al. Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials. Nat Rev Clin Oncol 2014;11:509-24.

Rabinovich GA, Gabrilovich D, Sotomayor EM. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. Annu Rev Immunol 2007;25:267-96.

Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. Science 2015;348:62-8.

Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science 2011;331:1565-70.

Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. Cell 2015;161:205-14.

TRASPLANTE Y RESPUESTA INMUNITARIA

E. Palou Rivera, J. Martorell Pons

ANTÍGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD, POLIMORFISMOS Y ALORRESPUESTA

Los órganos o tejidos trasplantados entre individuos de una misma especie desencadenan una respuesta inmunitaria de rechazo. En 1936, Gorer, estudiando el trasplante de tumores entre ratones, demostró que los injertos trasplantados sólo sobrevivían si donante y receptor compartían determinados antígenos de la membrana celular; en caso contrario, los injertos eran rechazados por el sistema inmunitario (Medawar 1944). En la membrana celular existen proteínas que son distintas de unos individuos a otros, es decir, son polimórficas y tienen la capacidad de desencadenar una respuesta inmunitaria de destrucción del injerto. Estas moléculas fueron definidas en los humanos en los años cincuenta, utilizando Ac obtenidos de embarazadas, por Dausset, Van Rood y Payne, que identificaron los polimorfismos MHC de los humanos, su diversidad y cómo se heredaban de padres a hijos. Los llamaron *HLA (human leucocytary antigens)*. Se identificaron dos clases: HLA-I, expresado en casi todas las células, y HLA-II, expresado sólo en algunos tipos celulares. Actualmente, los polimorfismos de estas proteínas de membrana son más fácilmente identificables estudiando el DNA donde vienen codificados. Se han identificado centenares de alelos distintos para cada *locus*. Los alelos HLA son sólo una parte de los polimorfismos existentes en los humanos, sin embargo, constituyen la principal diana de la respuesta inmunitaria a los injertos o respuesta alogénica. Las razones de este papel predominante en la alorrespuesta son varias: 1) son moléculas de membrana y, por tanto, fácilmente reconocibles por Ac y TCR en células vivas; 2) son extraordinariamente polimórficos, lo que determina que habitualmente existan múltiples diferencias entre el HLA del donante y el del receptor de un trasplante, y 3) la función biológica del HLA (bandeja presentadora de antígenos, Ag) hace que sean imprescindibles en membrana para defenderse de los virus; están especialmente diseñados para ser reconocidos por los TCR, lo que facilita la respuesta linfocitaria celular.

MOLÉCULAS HLA COMO DIANA DEL RECHAZO

Las moléculas HLA son glicoproteínas de membrana de la familia de las inmunoglobulinas (Ig). Aunque similares, HLA-I y HLA-II presentan diferencias estructurales y funcionales. Existen tres tipos de HLA-I (HLA-A, HLA-B y HLA-C), cada una formada por una cadena constante (β_2-microglobulina) con un solo dominio Ig y una cadena polimórfica (cadena α) con tres dominios Ig extracelulares, una región transmembrana y una región intracitoplásmica. También existen tres tipos de HLA-II (HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP). Cada molécula HLA-II es un heterodímero de una cadena α y una β, ambas polimórficas y formadas por dos dominios Ig extracelulares, una región transmembrana y una región intracitoplásmica.

La función de las moléculas HLA es la presentación de péptidos mediante la exposición en la superficie celular de una muestra de las proteínas que contiene la célula en su interior. Esta presentación de péptidos antigénicos unidos a HLA en la superficie celular permite el reconocimiento por parte del TCR. Para ello, la estructura de las moléculas HLA en su parte más alejada de la membrana celular consiste en un surco o hendidura donde se alojan los péptidos. En el caso de HLA-I la región del surco está formada por los dominios $\alpha 1$ y $\alpha 2$, mientras que en las HLA-II el surco está constituido por los dominios $\alpha 1$ y $\beta 1$, de las cadenas α y β respectivamente (fig. 334-3). Las moléculas HLA-I y HLA-II también se diferencian por su distinta distribución celular. Las HLA-I se hallan presentes en todas las células nucleadas del organismo (a excepción de las neuronas y sincitiotrofoblasto), mientras que las HLA-II tienen una distribución más restringida, limitada a linfocitos B, monocitos-macrófagos, células dendríticas (DC) y otras células presentadoras de antígeno (APC), células epiteliales del timo y precursores hematopoyéticos inmaduros. No obstante, pueden expresarse también tras la activación de tipos celulares tales como linfocitos T o células endoteliales y epiteliales activadas por citocinas inflamatorias. Las moléculas HLA-I cargan

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

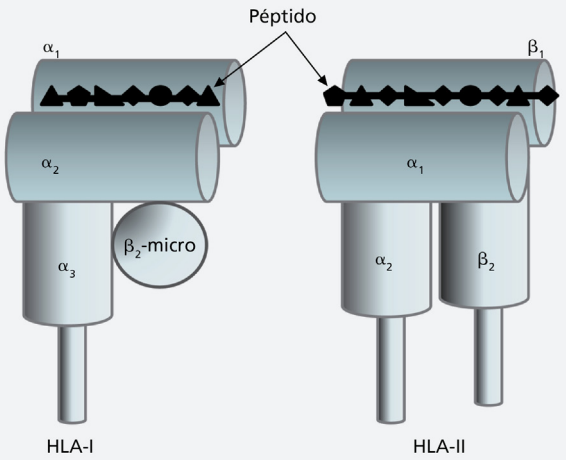


Figura 334-3 Estructura molecular de HLA-I y HLA-II. Las HLA-I están formadas por una cadena α de tres dominios extracelulares, a la que se une una molécula invariante de β_2-microglobulina (β_2-micro). Las HLA-II están formadas por dos cadenas, α y β, con dos dominios extracelulares cada una.

péptidos citosólicos (autólogos en reposo, de virus cuando la célula está infectada) y los presentan a los T CD8 (encargados de destruir las células infectadas por virus). En cambio, las moléculas HLA-II cargan péptidos de las vesículas fagocíticas y los presentan a los T CD4, encargados de iniciar las respuestas antipatógenos en general, reclutando linfocitos B, T CD4 y T CD8.

Las moléculas HLA están codificadas por genes que se encuentran agrupados en una región del genoma, el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), ubicada en el brazo corto del cromosoma 6; los genes HLA son codominantes, por lo que cada individuo expresa el alelo paterno y materno de cada *locus*. Los alelos HLA que se hallan en un mismo cromosoma, es decir, que se han heredado de un mismo progenitor, constituyen el haplotipo HLA. Los dos haplotipos conforman el genotipo HLA. Dado que la transmisión genética del sistema HLA es de tipo mendeliano, en general existe un 25% de probabilidades de que dos hermanos de una familia compartan los dos haplotipos, un 50% de que compartan un solo haplotipo y un 25% de que no compartan ninguno. En raras ocasiones puede producirse por «entrecruzamiento genético» un nuevo haplotipo, mezcla entre los dos haplotipos de un mismo progenitor.

En un trasplante, cuando los linfocitos T del receptor encuentran moléculas HLA de alelos del donante no compartidos por el receptor, se puede producir una respuesta inmunitaria (RI) intensa que se conoce como *alorreconocimiento directo*. Los TCR reconocen una alta proporción de moléculas HLA ajenas como si fueran moléculas HLA propias ocupadas por péptidos ajenos. Esto se debe a que los polimorfismos genéticos originan cambios en la conformación de la superficie que ofrecen las moléculas HLA para la interfase con los TCR, y algunos de estos cambios remedan la estructura espacial de los péptidos ajenos al acomodarse en las cavidades presentadoras del HLA propio. La frecuencia de linfocitos T alorreactivos que reconocen aloantígenos (alo-Ag) por la vía directa es relativamente elevada y la diversidad de sus receptores antigénicos es también alta, incluso en individuos sin contacto previo con estos alo-Ag. Alternativamente existe un *alorreconocimiento indirecto,* por el que las moléculas HLA del donante son procesadas y presentadas como péptidos por parte de las APC del receptor. A diferencia del reconocimiento directo, la frecuencia de los linfocitos T alorreactivos de la vía indirecta es más dependiente de contactos previos con alo-Ag y, por tanto, es notablemente menor en número y el repertorio de TCR utilizado mucho más restringido. El alorreconocimiento indirecto también puede producirse mediante el procesamiento y la presentación de otras moléculas polimórficas no HLA que sean diferentes entre donante y receptor. Estas moléculas se denominan *antígenos menores de histocompatibilidad.* El alorreconocimiento directo parece tener un papel dominante en el inicio de la respuesta inmunitaria en el trasplante con donante HLA incompatible, pero va disminuyendo con el tiempo al ir desapareciendo las APC del donante. Sin embargo, el alorreconocimiento indirecto persiste mientras esté presente el injerto, con lo que pasa a predominar a largo término.

MECANISMOS Y TIPOS DE RECHAZO EN EL INJERTO

Existen básicamente dos mecanismos efectores de la respuesta inmunitaria alogénica: los anticuerpos (Ac) y los linfocitos T, que pueden actuar de forma individual o simultánea, si bien clásicamente se ha considerado que la respuesta T era el principal mecanismo de rechazo. Las mejoras en inmunodepresión, que actúan directa y principalmente sobre los linfocitos T, determinan que en la actualidad un porcentaje elevado de los episodios de rechazo identificados sean mediados por los Ac anti-HLA, generalmente aparecidos en el postrasplante *(de novo)*. Con los protocolos actuales de inmunosupresión, menos de un 20% de los pacientes trasplantados presentan episodios de rechazo en el primer año.

El rechazo puede clasificarse por su cronología en hiperagudo, agudo y crónico. Y por su mecanismo en rechazo mediado por Ac (AMR, *antibody mediated rejection*) y rechazo mediado por linfocitos T (TCMR, *T-cell mediated rejection*). Los diferentes mecanismos de rechazo tienen en ocasiones manifestaciones distintas según el órgano injertado.

Rechazo hiperagudo

Es un rechazo mediado por Ac anti-HLA citotóxicos preexistentes en el momento del implante. Se produce por unión de los Ac preformados al endotelio del órgano, lo que ocasiona activación del complemento, retracción del endotelio y coagulación intravascular que compromete la irrigación del injerto. Una vez desencadenado, este rechazo es muy poco sensible a ningún tipo de tratamiento y en ocasiones obliga a extraer el injerto. Los anti-HLA son detectables en el pretrasplante mediante una prueba de laboratorio denominada *prueba cruzada linfocitaria (cross-match)*. Gracias a esta posibilidad de prevenirlo, el rechazo hiperagudo es actualmente muy poco frecuente. El riñón es especialmente sensible a este rechazo, pero también lo son corazón, pulmón y páncreas. Sólo el hígado parece relativamente resistente al rechazo hiperagudo.

Rechazo agudo

Es un proceso inflamatorio intersticial con infiltración de linfocitos T efectores, macrófagos, células mieloides, dendríticas y, en ocasiones, linfocitos B. Los linfocitos T pueden proceder de linfocitos activados directamente por el injerto o de linfocitos memoria de respuestas antivirales previas con capacidad de reconocer aloantígenos (alo-Ag). En este rechazo es importante el IFN-γ, que induce la expresión de moléculas HLA en las células del injerto y de moléculas de adhesión en el endotelio, lo que facilita el infiltrado de linfocitos en el injerto. Si se analizan los mRNA en biopsias de rechazo celular, es frecuente encontrar sobreexpresadas moléculas relacionadas con los linfocitos T y los macrófagos. El rechazo agudo celular, a diferencia de otros tipos de rechazo, suele ser sensible al tratamiento con bolos de corticoides y a ajustes en la dosis de los inmunosupresores clásicos, especialmente de los anticalcineurínicos, que inhiben la producción de diversas citocinas, entre ellas IFN-γ e IL-2.

Rechazo agudo mediado por anticuerpos

Este tipo de rechazo ha emergido actualmente como la mayor causa de pérdida de injertos. Se caracteriza por una inflamación microvascular con arteritis transmural o de la íntima y/o microangiopatía trombótica. Viene acompañado de Ac donante-específicos (DSA, *donor specific antibodies*), casi siempre anti-HLA. Estos Ac suelen ser Ac *de novo* o, por lo menos, no detectados en el momento del pretrasplante inmediato. La presencia de depósitos de C4d en los capilares peritubulares, considerado antaño un marcador imprescindible para el diagnóstico, hoy puede ser sustituida por cualquier evidencia de interacción entre los Ac anti-HLA y el endotelio. De hecho, se considera que un cierto

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

porcentaje de rechazos humorales cursan sin la presencia de depósitos de C4d y que los depósitos de C4d pueden encontrarse en ausencia de cualquier evidencia de rechazo.

Rechazo crónico mediado por anticuerpos

Durante muchos años se conocían las características de lo que se denominaba *lesión crónica del injerto* o *rechazo crónico.* Hoy día se considera que esta lesión crónica es una consecuencia del daño a largo plazo inducido por Ac anti-HLA sobre el endotelio. Esta lesión, más que destruir el endotelio, lo que hace es inducir sus mecanismos de defensa con predominio de la proliferación y de la fibrosis que es al final la alteración detectada. Los aloanticuerpos (alo-Ac) son producidos frecuentemente en un lugar alejado del injerto (p. ej., médula ósea u órganos linfoides). El mantenimiento de esta producción a largo plazo depende en parte de la presentación de Ag a los linfocitos T colaboradores por los linfocitos B antígeno específicos preexistentes. La aparición de alo-Ac *de novo* postrasplante permite predecir un mayor riesgo de rechazo crónico. Desgraciadamente, por el momento no existen protocolos que se hayan demostrado eficaces para evitar la evolución desfavorable del injerto una vez evidenciados los alo-Ac. Esta lesión crónica del injerto tiene diferentes manifestaciones tisulares según el órgano injertado. En casi todos es frecuente la proliferación de la membrana basal de los capilares. En riñón es frecuente la glomerulopatía y la fibrosis de la íntima. En corazón, una vasculopatía con engrosamiento de la íntima; en pulmón, la bronquiolitis obliterante; en el hígado, una fibrosis subsinusoidal perivenular.

Si se estudian los mRNA en biopsias de rechazo mediado por Ac, especialmente en su fase aguda, es frecuente encontrar sobreexpresados transcritos de moléculas relacionadas con células endoteliales, pero sorprendentemente también se hallan transcritos relacionados con las células NK. Esta última observación apuntaría a la posibilidad de que el fenómeno de la ADCC *(antibody dependent celular cytotoxicity)* desempeñe un papel importante.

MECANISMOS DE INMUNODEPRESIÓN

Conseguir que el sistema inmunitario no rechace el injerto manteniendo una cierta respuesta inmunitaria frente a patógenos no es tarea fácil. Afortunadamente, el injerto no presenta de forma constitutiva, a diferencia de los patógenos, señales de alarma activadoras de la respuesta inmunitaria innata, tales como las moléculas asociadas a patógenos (PAM; LPS, flagelina, RNA viral de doble cadena, etc.). Los inmunosupresores clásicos inciden especialmente en los procesos de expansión, maduración y localización de los linfocitos T y B Ag específicos, en los que se fundamenta la respuesta alogénica de rechazo:

- Los anticalcineurínicos, como la ciclosporina y el tacrolimus: bloquean la llegada de la señal activadora del TCR de la membrana al núcleo de los linfocitos T, con lo que se bloquea la producción de numerosas interleucinas como IL-1β, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-13, TNF-α y GM-CSF, que son esenciales para: 1) la proliferación de los linfocitos T (IL-2); 2) la diferenciación de los linfocitos B (IL-4); 3) la expresión de las moléculas de adhesión en el endotelio (TNF-α, IFN-γ), y 4) el aumento de expresión de alo-HLA en el injerto (IFN-γ).
- Los inhibidores de mTOR, como la rapamicina o sirolimus y el everolimus: bloquean la señal de la IL-2 en un punto crítico de la cascada activadora, en el que la célula «comprueba» si dispone de suficientes nutrientes para iniciar su duplicación.
- Los inhibidores de la IMPDH, como el micofenolato mofetil o el ácido micofenólico: actúan específicamente en los linfocitos, reduciendo los niveles de GTP disponibles para la duplicación de DNA.
- Los corticoides: actúan a múltiples niveles, siendo antiinflamatorios e inhibidores de la maduración de las APC, reduciendo la recirculación de los linfocitos e inhibiendo la secreción de citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-10, TNF-α, IFN-γ).

Existen tratamientos inmunodepresores orientados a «eliminar físicamente» a los linfocitos. Unos, como los sueros antilinfocitarios policlonales (ATG, ALG), eliminan todos los linfocitos y son altamente eficaces. Otros, más selectivos, como los antirreceptores de la IL-2 (anti-IL-2R o anti-CD25), eliminan a los linfocitos que expresan CD25, a los que se supone activados, aunque también podrían eliminar los linfocitos T reguladores (Treg), que también expresan CD25. Los Ac anti-CD20 eliminan específicamente a los linfocitos B. A pesar de que las células plasmáticas maduras productoras de Ac no expresan CD20, podrían verse afectadas por un efecto indirecto, aún poco definido, de la depleción de linfocitos B.

El conjunto de estos tratamientos, utilizados en el momento y la dosis adecuados, es relativamente eficiente para el control de la expansión y maduración de la respuesta T. Los linfocitos T determinan la maduración de los B, pero los linfocitos B, una vez diferenciados a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas, son relativamente independientes de los linfocitos T y son más difícilmente controlables por los inmunodepresores clásicos. Por esta razón, cuando existe un rechazo agudo mediado por Ac, es necesario recurrir a otros procesos, orientados a «eliminar» los DSA. Entre estos procedimientos están: 1) recambios plasmáticos o eliminación por dilución, y 2) tratamientos de inmunoadsorción, que retienen las inmunoglobulinas en un soporte físico retornando el plasma deplecionado de ellas. Ambos procesos generalmente van acompañados de administración de inmunoglobulinas intravenosas (IVIG), que evitan el efecto rebote de la depleción, pero además contribuyen a reducir el rechazo actuando en múltiples puntos. Los mejor conocidos son: 1) favoreciendo la degradación de inmunoglobulinas endógenas a través del FcRn, y 2) bloqueando el FcγR, por lo que disminuye la actividad de fagocitos, de células NK y la actividad ADCC. La eliminación física de alo-Ac es, hoy por hoy, uno de los recursos existentes para tratar el rechazo agudo mediado por Ac.

INDUCCIÓN DE TOLERANCIA

A pesar de que las terapias inmunosupresoras han contribuido a reducir drásticamente la incidencia de rechazo agudo de los injertos, los resultados a más largo término no han alcanzado las expectativas deseadas, especialmente en relación con los efectos secundarios de los inmunodepresores. Por ello, la inducción de un estado de hiporrespuesta donante-específica o de tolerancia (manteniendo la inmunidad intacta frente a infecciones o neoplasias) se considera un objetivo central en el manejo de los trasplantes.

A nivel experimental la demostración de tolerancia de un aloinjerto se ha conseguido en diferentes modelos animales, mientras que en humanos la definición clínica de tolerancia se basa en el mantenimiento de la función del injerto sin requerimiento inmunodepresor de forma permanente. No todos los órganos presentan el mismo grado de inmunogenicidad, a causa de la diferente densidad de expresión de moléculas HLA y la distinta capacidad presentadora de las APC residentes, siendo el hígado el órgano más susceptible a ser tolerado.

Recientemente, se han estudiado las características moleculares diferenciales entre pacientes trasplantados tolerantes respecto a pacientes en tratamiento inmunodepresor crónico con función del injerto estable y respecto a pacientes con rechazo crónico inmunológico. En trasplante renal se ha observado una sobreexpresión de genes específicos asociados al linfocito B, así como un aumento de esta población celular, especialmente de la subpoblación B preinmune, circulante en sangre periférica. Además, en la práctica mayoría de los pacientes tolerantes se detecta en sangre periférica un nivel de hiporrespuesta donante-específica celular. Esta particular firma genética no es igual a la de los pacientes tolerantes trasplantados de hígado, en los que los genes asociados a la subpoblación NK y al metabolismo del hierro parecen tener un papel preponderante. La definición de biomarcadores de tolerancia operacional podría permitir discriminar aquellos pacientes en tratamiento inmunodepresor en los que se pueda retirar o disminuir al máximo el tratamiento de forma electiva con seguridad.

Las estrategias para inducir la tolerancia se basan en desviar el balance entre las células inmunitarias efectoras y las células inmunitarias reguladoras, con el objetivo de alcanzar un predominio de las segundas. Esto se puede conseguir ya sea eliminando las células efectoras, mediante la depleción de los linfocitos T, o facilitando su anergia, mediante el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

bloqueo de la segunda señal de activación linfocitaria o de coestimulación. Otras estrategias en fase experimental son las basadas en potenciar la expansión de Treg o en su transferencia adoptiva. Finalmente, la estrategia para inducir tolerancia más exitosa hasta el momento consiste en el establecimiento de quimeras alogénicas mediante la administración de progenitores hematopoyéticos del donante, que conduce a la deleción central de los linfocitos T y B alorreactivos.

ESTUDIO DE LA ALORRESPUESTA EN EL LABORATORIO Y SELECCIÓN DE DONANTE-RECEPTOR

Hemos visto que los alo-Ac son uno de los mecanismos efectores más difíciles de controlar en la alorrespuesta. La determinación de alo-Ac es esencial tanto en el pretrasplante, para elegir la pareja donante-receptor con menores probabilidades de rechazo, como también es importante en el postrasplante, para identificar la aparición de DSA, indicadores precoces de una mayor incidencia de rechazo crónico.

Determinación de anticuerpos anti-HLA en trasplante

Cuando un paciente inicia su estudio pretrasplante, es importante conocer cuáles son sus probabilidades de desencadenar un rechazo hiperagudo con un donante elegido al azar o que tenga unos determinados HLA. Una vez elegido el donante, es posible ser más preciso y averiguar la probabilidad de rechazo mediado por Ac con el donante concreto utilizando sus células.

Cuando no se conoce cuál va a ser el donante, se determina la existencia de alo-Ac de forma general frente a cualquier HLA. Son los llamados *anticuerpos frente a panel* (PRA, *panel reacting antibodies*) o cribado de Ac anti-HLA y estudio de su especificidad. Cuando ya se ha determinado el candidato a donante, se puede realizar una prueba donante-específica llamada *prueba cruzada linfocitaria (cross-match)* o también determinar la existencia de DSA. Tanto para el cribado anti-HLA como para el *cross-match* pueden utilizarse células vivas o moléculas HLA purificadas y unidas a una superficie generalmente de poliestireno (llamadas *determinaciones en fase sólida*). Las determinaciones en fase sólida son logísticamente más fáciles, pero las que utilizan células reflejan mejor la realidad fisiológica de la unión Ag-Ac *in vivo.*

El cribado de Ac anti-HLA por citotoxicidad dependiente de complemento (PRA-CDC) identifica Ac linfocitotóxicos activadores de complemento (IgM, IgG1, IgG3 y sólo algunos IgG2 e IgG4). Permite asignar una positividad/negatividad de los alo-Ac, un porcentaje de reactividad (número de donantes que darían un *cross-match* positivo) y una especificidad (HLA contra los que reacciona). Las determinaciones de anti-HLA por fase sólida, generalmente reveladas por una anti-IgG marcada, identifican IgG, sean o no activadoras de complemento. Es vulgarmente conocida por la marca del aparato Luminex®. Tiene tres modalidades: 1) una de cribado (o cualitativa) (muchos HLA en una sola microesfera), que sólo permite asignar positivo/negativo para HLA-I y/o HLA-II; 2) una llamada *cuantitativa* (todos los HLA de un individuo por microesfera) proporciona un porcentaje de reactividad y una aproximación matemática a la especificidad, y 3) la denominada de *antígeno aislado* (SAB, *single antigen beads*) (un solo alelo HLA por microesfera), que permite identificar las incompatibilidades HLA aceptables, incluso en pacientes hipersensibilizados. El pronóstico del porcentaje de donantes positivos al azar requiere el análisis del PRA calculado (cPRA). La modalidad cualitativa y la SAB son las más ampliamente utilizadas.

Determinación de la alorrespuesta donante-específica en trasplante

En trasplante renal se realiza mediante la prueba cruzada linfocitaria o *cross-match* o mediante la determinación de DSA (tabla 334-1). La prueba cruzada puede realizarse utilizando células del donante y la técnica de citotoxicidad, que, pese a no ser la más sensible, es la que tiene mayor valor predictivo positivo sobre el evento rechazo hiperagudo (80%). En otras palabras, un *cross-match* positivo por citotoxicidad contraindica el trasplante de todos los órganos (excepto del hígado). La prueba cruzada también puede realizarse por citometría, detecta Ac tanto fijadores como no fijadores de complemento y su positividad aislada pronostica un mayor riesgo de pérdida del injerto especialmente en los retrasplantes (+ 30%) pero no necesariamente un rechazo hiperagudo. Por último, también puede utilizarse el llamado *cross-match virtual,* identificando DSA al comparar resultados de los Ac por la técnica de antígeno aislado y la tipificación HLA del donante. Es un instrumento muy útil para localizar donantes idóneos para receptores hipersensibilizados. Individualmente su positividad aislada implica un aumento del 50% en el riesgo de padecer un episodio de rechazo agudo mediado por Ac. Si el episodio es tratado adecuadamente, el incremento de pérdida del injerto es discreto (aproximadamente +20%). En conclusión, un *cross-match* virtual positivo constituye un factor de riesgo, pero no una contraindicación absoluta, especialmente si el *cross-match* resulta negativo utilizando células del donante.

En trasplante de páncreas se utilizan los mismos criterios que en riñón. En corazón y pulmón, el corto tiempo de isquemia fría determina que la decisión se base en el *cross-match* virtual, aunque siempre debe realizarse el *cross-match* celular, aunque sea postrasplante, para validar la decisión tomada. Sólo el hígado parece relativamente insensible al rechazo hiperagudo. Su gran volumen, su capacidad de generación de Ag solubles y su doble circulación seguramente determinan esta insensibilidad. A pesar de la escasa experiencia en tejidos compuestos, los modelos animales indican su alta susceptibilidad al rechazo mediado por Ac.

La frecuencia del seguimiento de DSA en el postrasplante depende de los factores de riesgo acompañantes. En principio, una determinación a los 3 meses y a 1 año es altamente aconsejable.

El trasplante de riñón entre hermanos HLA idénticos tiene mejor pronóstico que entre individuos no relacionados. Se acepta que una

Tabla 334-1 Tipos de prueba cruzada pretrasplante *(cross-match)* y valor pronóstico en trasplante renal

CITOTOXICIDAD (CDC)	CITOMETRÍA (CÉLULAS)	*CROSS-MATCH* VIRTUAL	VALOR PRONÓSTICO
Positiva	Positiva	Positiva	Riesgo de pérdida del injerto por rechazo hiperagudo (48 h): 80%
Positiva	Negativa	Negativa	Probables autoanticuerpos Si se excluye sensibilización reciente, no aumenta el riesgo
Negativa	Positiva	Positiva	Aumento del riesgo de pérdida de injerto a 1 año: Primer trasplante: 12% En retrasplante: 30%
Negativa	Negativa	Positiva	Aumento del riesgo de rechazo agudo mediado por anticuerpos a 1 año: del 5% al 55% Si sucede rechazo mediado por anticuerpos, aumenta el riesgo de pérdida del injerto a 5 años: 20%
Negativa	Positiva	Negativa	Posibilidad de rechazo agudo mediado por anticuerpos Riesgo por determinar

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

compatibilidad parcial en los HLA-DR en donantes no relacionados mejora las perspectivas de supervivencia del injerto. Una cuarta parte de los pacientes en lista de espera tienen anti-HLA preformados para los que hay que buscar donantes con incompatibilidades aceptables.

Inicialmente la tipificación HLA se realizó mediante el uso de técnicas serológicas (microlinfocitotoxicidad). Sin embargo, al utilizar la secuenciación de DNA de los diversos alelos HLA se observó que el polimorfismo de las moléculas HLA era mucho mayor que el detectado por serología. Las técnicas moleculares se centran en analizar aquellos exones más polimórficos que codifican los dominios proteicos extracelulares que forman la estructura del surco de unión al péptido (exones 2 y 3 de la cadena alfa de clase I y el exón 2 de las cadenas alfa y beta de clase II). Existen diferentes variantes, pero todas ellas están basadas en la amplificación de los genes mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Si la técnica empleada sólo permite discriminar el grupo alélico, se habla de *tipificación molecular de baja resolución* (p. ej., HLA-A*02), mientras que si permiten definir el alelo HLA concreto se habla de *tipificación de alta resolución* (p. ej., HLA-A*02:01, A*02:02, etc.). En el trasplante de órgano sólido generalmente es suficiente obtener tipificaciones de baja resolución y, por esta razón, las técnicas que más se utilizan actualmente son las basadas en el uso de cebadores o sondas nucleotídicas con secuencias específicas (PCR-SSP y PCR-SSO). La gran ventaja de estas técnicas es que, por rapidez, sencillez y reproducibilidad, permiten la tipificación de los donantes de órganos en los cortos períodos de tiempo de que se dispone para realizarla. En cambio, en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se requiere la compatibilidad entre donante y receptor a nivel alélico, de alta resolución, y para conseguirlo es frecuente el uso de la PCR-SBT, tipificación basada en la secuenciación nucleotídica.

El donante cadáver de órganos se tipifica de urgencia para los antígenos HLA (A, B y DR como *locus* HLA básicos y, actualmente, también para C y DQ). En trasplante renal, basándose en este resultado de la tipificación y en el grupo sanguíneo, se buscan potenciales receptores para sus órganos. La selección inmunológica del receptor identifica si los alelos HLA del donante son aceptables para algún receptor con Ac anti-HLA (*cross-match* virtual negativo). En este caso se prioriza al receptor sensibilizado por tener menos posibilidades estadísticas de tener un donante idóneo. Si no existe un receptor prioritario, se busca que exista el máximo número de compatibilidades HLA entre donante y receptor, especialmente HLA-DR, y se prioriza por tiempo de diálisis y similitud de edad entre donante y receptor. En trasplante renal, también es posible la búsqueda de donante vivo compatible. En este caso, la situación óptima es la de disponer de un hermano HLA idéntico, pero esto no se da en la mayoría de las ocasiones. Al no tratarse de una situación de urgencia, es posible realizar la prueba cruzada con el potencial donante mediante técnicas más sensibles como la citometría de flujo. La realización del *cross-match* virtual permite la predicción de la compatibilidad de los donantes en los pacientes hipersensibilizados. En los casos en que el donante vivo no es compatible, ya sea por la prueba cruzada positiva o por incompatibilidad de grupo sanguíneo, se pueden utilizar tratamientos de desensibilización o recurrir al trasplante con donación cruzada con otra pareja donante-receptor incompatible.

En el TPH, a diferencia del trasplante de órgano sólido, las células del donante contienen o generarán las células del SI y, por tanto, tendrá lugar una respuesta alogénica del donante contra el receptor produciendo la llamada *enfermedad del injerto contra el receptor* (EICR). Esta es una complicación severa que comporta la muerte en alrededor del 20% de los pacientes sometidos a este tipo de trasplante. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la alorrespuesta de las células del donante contra las del receptor es también básica para la curación de las neoplasias para las que el TPH es una terapia curativa, ya que conduce al efecto inmunológico de injerto contra la leucemia. De esta forma, para llevar a cabo un TPH efectivo pero no dañino, se debe llegar a un equilibrio en la selección del donante: las células del donante no pueden ser genéticamente idénticas a las del receptor, pero tampoco pueden ser muy diferentes, sobre todo a nivel de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad.

Así, en el TPH el donante ideal es un individuo HLA idéntico al paciente. Esto se puede dar en los familiares directos o, si no existe donante familiar, en individuos no emparentados. Como los genes que codifican las moléculas HLA se heredan a partir de un haplotipo de origen paterno y de un haplotipo materno, la probabilidad de que un hermano sea idéntico al paciente es del 25%. En caso de que no haya donante familiar, se debe buscar un donante no emparentado en los registros internacionales de donantes voluntarios u opcionalmente utilizar una unidad de sangre de cordón umbilical. Mientras que en el caso de donantes adultos la compatibilidad HLA a nivel de los *locus* HLA-A, B, C, DRB1 tiene que ser total (8 identidades alélicas sobre las 8 posibles) o, a lo sumo, con una sola diferencia (7 identidades sobre 8), el trasplante de sangre de cordón umbilical puede realizarse con menor compatibilidad: estudiando los *locus* HLA-A y B de baja resolución y el *locus* HLA-DRB1 de alta resolución, es suficiente una compatibilidad de 4 o 5 identidades sobre las 6 posibles para poder llevar a cabo el trasplante. Recientemente, la alternativa de utilizar un donante HLA haploidéntico es cada vez más común gracias al uso de la ciclofosfamida postrasplante, que elimina las células alorreactivas y permite obtener resultados similares al TPH con donante familiar idéntico. Finalmente, la determinación de alo-Ac anti-HLA en los trasplantes donde el donante no es HLA idéntico al receptor también se ha evidenciado necesaria para evitar la pérdida del injerto.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, et al. Banff meeting report writing committee. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. Am J Transplant 2014;14:272-83.

Tait BD, Süsal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, Claas FH, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. Transplantation 2013;95:19-47.

Wood KJ, Goto R. Mechanisms of rejection: current perspectives. Transplantation 2012;93:1-10.

INMUNOTERAPIAS Y SUS BIOMARCADORES

J. Kalil, P. Giavina-Bianchi, J. Yagüe Ribes

TERAPIAS Y SISTEMA INMUNITARIO

Desde el tiempo del empirismo de Edward Jenner hasta finales del siglo XVIII se conoce que el sistema inmunitario (SI) tiene un gran potencial terapéutico. De hecho, se sitúa a menudo el nacimiento de la inmunología científica con Jenner y su vacuna contra la viruela, que se considera la primera aplicación histórica de la inmunoterapia (IT) (Greenberg 2013). Probablemente la buena reputación de la que goza la inmunología como disciplina biomédica se debe a que la infección por el *Variola virus* es la única enfermedad erradicada por la medicina mediante la inducción deliberada de una respuesta inmunitaria (RI) específica mediante lo que conocemos como *vacunación.*

Desde la inducción de memoria inmunológica por medio de las vacunas antiinfecciosas hasta la IT celular y genética para el tratamiento de tumores, las estrategias de modulación del SI son una de las contribuciones más prometedoras que el conocimiento de la RI ha incorporado a la biomedicina actual. En este apartado se revisarán los conceptos generales más importantes de la IT, tanto su aplicación al control de la RI mediante la inmunosupresión en las diversas patologías inmunomediadas como algunos de los avances más relevantes de los tratamientos basados en fármacos biológicos (principalmente anticuerpos, Ac), así como la inmunopotenciación de la RI antiinfecciosa o antitumoral (tratada previamente en Respuesta inmunitaria frente a tumores), que hacen de la IT una de las estrategias terapéuticas más eficaces en la medicina actual y futura.

CONCEPTOS GENERALES

El uso terapéutico de la RI ha evolucionado en los últimos años de forma paralela al mayor conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos

SECCIÓN XX

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

que subyacen en las enfermedades inmunomediadas y de los diversos componentes de la RI e inflamatoria que han detectado nuevas dianas celulares y moleculares susceptibles de intervención terapéutica. Por otra parte, también han contribuido las nuevas técnicas de biología molecular aplicadas al desarrollo de moléculas humanizadas capaces de interferir en las vías alteradas o de modificarlas de forma selectiva en diversos procesos patológicos, así como de un nuevo arsenal terapéutico fruto de la ingeniería genética aplicada a potenciar la RI antiinfecciosa y antitumoral. En todo caso, existen tres conceptos básicos en la utilización de la RI como aproximación terapéutica en el tratamiento de la enfermedad:

1. *Inmunosupresión y tolerización.* Se trata de inhibir o suprimir la RI que interviene en la generación de los procesos patológicos. Así, la aplicación de fármacos inmunosupresores ha demostrado una gran eficacia en el área del trasplante de órganos, donde una vez superados los inconvenientes de la técnica quirúrgica la viabilidad del injerto ha mejorado de forma espectacular gracias a la supresión del rechazo mediante la aplicación de un potente arsenal terapéutico de fármacos supresores de la alorrespuesta. Por otro lado, los inmunosupresores han cambiado por completo la historia natural de las enfermedades autoinmunitarias desde la artritis reumatoide a la psoriasis, pasando por el lupus eritematoso sistémico o la esclerosis múltiple. El objetivo de estas terapias es el control de la RI patológica y, a ser posible, conseguir un estado de tolerancia inmunológica frente a los desencadenantes de estas patologías. De hecho, el concepto de *tolerización* es distintito del de *inmunosupresión,* ya que no afecta a la capacidad de respuesta frente a agresiones por microorganismos externos, pero implica una reprogramación activa que le impide responder de forma específica frente a de determinados estímulos que no comportan una agresión a la integridad del organismo. En esta dirección se encuentran las nuevas estrategias para conseguir un estado de tolerancia mediante la inducción o infusión de linfocitos Treg (linfocitos T con capacidad «reguladora» bloqueante de la respuesta inmunitaria) frente a una diana terapéutica específica.
2. *Inmunopotenciación.* La idea de incrementar la RI ha estado en la base de las vacunaciones. El SI es un sistema de reconocimiento que ha evolucionado sobreponiendo «capas de mayor eficiencia» en su función de mantenimiento de la integridad del organismo frente a agentes lesivos, especialmente los microbiológicos. Si bien la inmunidad adaptativa (sobre todo la producción de Ac), con sus características de altísima especificidad y memoria inmunitaria, ha sido el objetivo perseguido por las inmunopotenciaciones clásicas, en las últimas décadas la inmunidad innata ha vivido una revalorización evidente; así, ahora es imposible plantear opciones de inmunopotenciación sin involucrar a los receptores de tipo Toll (TLR), a las DC y, en general, a elementos constitutivos de la respuesta innata. En todo caso, siguen apareciendo elementos fundamentales para la inmunopotenciación centrados aún en la inmunidad adaptativa, como el bloqueo de elementos inhibitorios como los Treg o las vías de señalización de «agotamiento» *(exhaustion)* como el bloqueo del reconocimiento entre las moléculas PD-1/PD-L1 en el cáncer.
3. *Inmunomodulación.* Este es el concepto más habitual en la IT, pues cuando «potenciamos» o «suprimimos» en general no lo hacemos de manera absoluta y muy a menudo intervienen componentes de ambos (p. ej., al inducir Treg con IL-2, si bien buscamos una reducción de una respuesta no deseada, lo conseguimos potenciando otros componentes como los linfocitos activados, las células NK e incluso los linfocitos B, que responden participando en el balance de la inmunidad global). Muchas de las aproximaciones inmunoterapéuticas actuales tienen como objetivo la modulación de la respuesta; por ejemplo, en la alergia mediada por IgE, más que eliminar las IgE y su producción no deseada lo que se busca es que la respuesta cambie hacia la no producción de IgE a través de modificar la respuesta Th2 necesaria para esta producción, a menudo incluso haciendo modificaciones a la clásica inyección desensibilizante de la IT con alérgenos (v. a continuación y cap. 333, Alergia. Autoinmunidad). Cabe remarcar que la introducción de fármacos biológicos en el arsenal inmunoterapéutico mediante la administración de citocinas o la infusión de monoclonales lo que pretende es reequilibrar la compleja red de interacciones moleculares y celulares que componen la RI.

Ante la imposibilidad de desarrollar todas las estrategias de IT, a continuación se comentan algunos ejemplos de los grupos y aproximaciones más destacadas.

FÁRMACOS CONVENCIONALES

Las opciones de manipulación del SI asociado al uso de fármacos convencionales (productos únicos sintetizados químicamente o purificados de una fuente biológica) tienen en la inmunosupresión sus aplicaciones principales. De una manera general, podríamos hablar de tres grandes grupos de inmunosupresores convencionales: los que actúan reduciendo la inflamación, los que evitan la proliferación celular y los que modulan la respuesta específica.

INMUNOTERAPIA *IN VIVO*. INMUNOTERAPIA FRENTE A ALÉRGENOS

La IT es un tratamiento eficaz y establecido para la anafilaxia y las alergias respiratorias (v. cap. 333, Alergia. Autoinmunidad). Los efectos clínicos de la IT alergenoespecífica pueden ser explicados por diversos mecanismos (que se postulan como biomarcadores): incremento Th1/Th2, inducción de Treg, incremento de IL-10 y TGF-β y aumento de IgG4 (que compite con la IgE por la unión con el alérgeno). Sin embargo, aún existe espacio para el desarrollo de modalidades de IT más eficaces y, principalmente, más seguras, teniendo en cuenta que la IT presenta riesgo de desencadenar reacciones anafilácticas. La asociación de IT con el omalizumab (v. más adelante) con la idea de desviar la respuesta Th2 para Th1 y disminuir el riesgo de reacciones adversas sistémicas se ha mostrado prometedora.

FÁRMACOS BIOLÓGICOS

Nuevos fármacos basados en el uso de citocinas, otras moléculas solubles como algunos factores de complemento o receptores de membrana hechos solubles y los anticuerpos monoclonales están «inundando» la farmacopea actual bajo el término genérico *fármacos biológicos* o más frecuentemente *biológicos*. El papel modulador de las citocinas, básicamente interferones [IFN], interleucinas [IL] y factores de crecimiento, es parte importante de la IT desde hace tiempo y, aunque se está incrementando en los últimos años, se puede aventurar que tiene un abanico de posibilidades de innovación limitado. En cambio, lo que está claro es que los AcMo tienen unas posibilidades de expansión mucho más amplias si tenemos en cuenta su alta especificidad de reconocimiento frente a sus dianas moleculares; la posibilidad de producir acciones bloqueantes o inhibidoras; capacidades efectoras diversas para las zonas constantes; opciones de unión a otras moléculas directamente efectoras (p. ej., toxinas o enzimas); estructuras moleculares múltiples, modificables y combinables (p. ej., regiones variables en cadena sencilla o scFv, tándems de scFv, estructuras bi-, tri- o multiespecíficas como los di-, tri o multi-*bodies,* etc.). Todas estas características hacen que los inmunobiológicos basados en los Ac sean una apuesta de largo recorrido para las empresas farmacéuticas, que en la actualidad han encontrado una mayor dificultad en el desarrollo de nuevos fármacos convencionales.

Los inmunobiológicos son utilizados en el tratamiento de neoplasias, autoinmunidad y enfermedades inflamatorias crónicas. La aplicación clínica de estos agentes viene aumentando y tornándose más amplia. Es posible manipular el SI a través de AcMo que bloquean proteínas o sus receptores, con receptores solubles, o con moléculas inhibidoras de los factores de activación intracitoplasmáticos.

La producción de los inmunobiológicos parte del método de obtención de los *AcMo* (v. cap. 335, Pruebas inmunológicas de interés diagnóstico). En 1975, Kohler y Milstein revolucionaron la inmunología con la fabricación de AcMo, que permiten, gracias a la obtención de células híbridas formadas a partir de la fusión de linfocitos B activados (células normales) y células del mieloma (células malignas), producir

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

cantidades ilimitadas de Ac con afinidad, especificidad e isotipo deseado. Hablamos pues de copias idénticas de Ig derivadas de un único clon de linfocitos B con especificidad para un epítopo de un Ag concreto. La primera generación de inmunobiológicos desarrollados era de origen murino y estos venían derivados de hibridomas de ratones. Con la utilización de estas moléculas murinas en ensayos clínicos, se tornó evidente que tenían un potencial limitado para el uso clínico. El SI reconoce los AcMo murinos como un material extraño, produciendo Ac humanos antirratón (HAMA, *human antimouse antibodies*) para eliminarlos del organismo y, como consecuencia, limitando su beneficio terapéutico. Las reacciones HAMA normalmente ocurren de 2 a 3 semanas después del inicio de la infusión, debido a la formación de Ac neutralizantes contra la región Fc, resultando en un rápido aclaramiento del inmunobiológico del plasma. Debido a su origen murino, estos AcMo también tienen menor habilidad de inducir respuestas efectoras inmunes humanas y, por tanto, una aplicabilidad clínica limitada. El inmunobiológico ideal sería aquel sintetizado con secuencias proteicas humanas, con reducción de la inmunogenicidad, con mejor función efectora y aumento en su vida media y afinidad por el antígeno. Así, la siguiente estrategia fue crear AcMo «más humanos», con secuencias proteicas humanas, gracias a la utilización de técnicas de ingeniería genética. Los AcMo quiméricos constituyeron la segunda generación de AcMo y están compuestos de una región constante humana y una región variable murina, siendo la porción murina de alrededor de 1/3 del AcMo. Los inmunobiológicos quiméricos presentaban una RI e incidencia de reacciones HAMA reducidas, en relación con los AcMo murinos. También presentaron mejoría en la función efectora y en la farmacocinética y farmacodinamia del Ac, así como en el aumento en la vida media y el aumento en la afinidad por el antígeno.

La evolución de los AcMo continuó y llevó al desarrollo de inmunobiológicos humanizados, que son humanizados en el 90%, pero aún contienen un 10% de proteína murina en la región variable. Estos AcMo son menos inmunogénicos que los quiméricos y producen una baja incidencia de reacciones de HAMA.

Los AcMo totalmente humanos fueron producidos en ratones cuyos genes murinos fueron inactivados y sustituidos por secuencias humanas. La inmunogenicidad de los inmunobiológicos totalmente humanizados es baja, ya que son humanos al 100% y no contienen proteínas murinas. Por tanto, estos productos son separados del plasma más lentamente que los AcMo quiméricos y humanizados debido a la falta del componente murino. Sin embargo, incluso los AcMo totalmente humanos, pueden inducir anticuerpos antifármaco (ADA) de carácter antiidiotípico en más del 10% de los pacientes con artritis reumatoide. Los AcMo pueden ser clasificados conforme a la inmunogenicidad, isótopo y especificidad del antígeno diana. La inmunogenicidad de un AcMo es determinada por la especie productora de los Ac. Actualmente, existen cuatro tipos de AcMo basados en su origen: murino, quimérico, humanizado y totalmente humano, y se denominan según una secuencia de prefijos que determina su nombre. En primer lugar vienen una o varias sílabas que representan la diana del AcMo, después, la fuente del AcMo y finalmente termina con la sílaba *mAb* (de *monoclonal antibody*) (tabla 334-2).

Los AcMo son biomoléculas que, generalmente, son indistinguibles de los Ac endógenos. Las dianas de AcMo para uso clínico suelen ser moléculas secretadas como las citocinas o porciones extracelulares de proteínas transmembrana como es el caso de las moléculas de adhesión. Los AcMo terapéuticos tienen diversos mecanismos de acción: actuando como agonistas o antagonistas de receptores; neutralizando dianas como toxinas, o citocinas, y marcando células para la posterior destrucción de estas.

Ante la imposibilidad de citarlos todos, se comentan algunos aspectos relacionados con el uso de AcMo en el asma: inmunobiológicos anti-IgE y antagonistas de algunas citocinas de perfil TH2 (anti-IL-4, anti-IL-5 y anti-IL-13).

Omalizumab (anti-IgE)

Omalizumab es un AcMo IgG1 anti-IgE recombinante humanizado con 95% de su estructura compuesta por secuencias humanas, lo que comporta un aumento de su vida media y disminución de su inmunogenicidad en relación con los AcMo quiméricos. La administración de omalizumab vía subcutánea lleva al bloqueo y eliminación de cerca del 96% de la IgE libre circulante, impidiendo su unión con los FcεRI de alta afinidad y así previene la activación de mastocitos y basófilos. Los Ac se unen a la IgE en el tercer dominio de la cadena pesada de la IgE, que es el mismo sitio de unión del Ac con el FcεRI y así bloquea esta interacción. En consecuencia, el Ac anti-IgE reduce la expresión de estos FcεRI, entre otras muchas acciones que van en el mismo sentido de bloqueo de la activación de mastocitos y basófilos. En conjunto, el omalizumab interrumpe la «cascada alérgica» previniendo la unión del alérgeno con los mastocitos o basófilos y reduciendo el número de células inflamatorias, como eosinófilos y linfocitos.

Estudios clínicos han demostrado la eficacia del anti-IgE en pacientes con rinitis y asma alérgica (IgE mediada) y en urticaria crónica entre otras enfermedades. En la práctica clínica, el anti-IgE ha sido utilizado en los cuadros más graves, principalmente debido a su costo. El omalizumab representa un nuevo abordaje para el tratamiento del asma persistente, y ha sido incluido en la *Global Initiative for Asthma* (GINA).

Estudios recientes han demostrado otras propiedades antialérgicas y antiinflamatorias de esta medicación, como la reducción de eosinófilos circulantes y tisulares por inducción de apoptosis o la inhibición de GM-CSF, IL-2 e IL-13 por los linfocitos T, entre otras. La depleción de IgE en la vía aérea está asociada a la reducción marcada de eosinófilos de las vías aéreas.

Anti-IL-5 y anti-IL-13

Los eosinófilos participan en el inicio y propagación de diversas respuestas inflamatorias, participando de la presentación antigénica, liberación de citocinas proinflamatorias, quimiocinas, mediadores lipídicos y sustancias citotóxicas. La IL-5 es una citocina homodimérica Th2 que participa en la diferenciación, maduración, migración, desarrollo, supervivencia, tráfico y función de los eosinófilos circulantes y tisulares (la IL-5 está aumentada en biopsias bronquiales de pacientes con asma y la concentración de IL-5 se correlaciona con las características clínicas del asma). Tres AcMo fueron desarrollados para neutralizar los efectos de la IL-5: el mepolizumab y el reslizumab (que neutralizan la citocina) y el benralizumab (que tiene como diana el receptor de IL-5, provocando la destrucción del eosinófilo). Los tres ya han mostrado efectividad en ensayos clínicos, pero aún no están aprobados ni disponibles comercialmente.

La IL-13 es una citocina Th2 que estimula la secreción de IgE por los linfocitos B y causa hipersecreción de moco, hiperreactividad de vías aéreas e influjo celular inflamatorio, con muchas acciones redundantes con la IL-4 (los inmunobiológicos anti-IL-4, aunque se postularon como la primera opción terapéutica entre los anticitocínicos de la alergia, no han mostrado eficacia en los ensayos realizados). La IL-13 también tiene una función fibrogénica, estimulando la síntesis de colágeno por los fibroblastos y de TGF-β por los macrófagos. Por todo ello, el anti-IL-13 lebrikizumab viene siendo estudiado para el tratamiento del asma. Se trata de un AcMo, IgG4 humanizado, que se une a IL-13 e inhibe su función. El lebrikizumab estuvo asociado a mejora de la función pulmonar en los pacientes con asma moderada y grave con nivel sérico de periostina (proteína de matriz extracelular que es secretada por las células epiteliales posterior al estímulo con IL-13) elevado y/o FENO elevado (el llamado *fenotipo IL-13*).

Monitorización de fármacos biológicos. Biomarcadores de la inmunoterapia

La amplia utilización de biológicos ha condicionado también la aparición de un concepto que para los inmunólogos era esperable, pero que no se había tenido muy en cuenta hasta el momento: la inmunogenicidad de los biológicos. Si bien los esfuerzos para la humanización de estos Ac (o incluso partir de Ac provenientes de genes humanos) ha sido la base de gran parte del éxito de estas terapias, la infusión de secuencias extrañas para el organismo (aunque sean sólo la zona de reconocimiento o el idiotipo) hace que el SI del paciente pueda acabar desarrollando una RI contra el biológico. La constatación de que pueden aparecer Ac contra los biológicos *(Ac antifármaco),* y que estos pueden provocar la pérdida de eficacia del tratamiento, ha llevado a que en los últimos años

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 334-2 Selección de fármacos «biológicos»*

AcMo	DIANA	LABORATORIO FARMACÉUTICO	INDICACIÓN
Adalimumab	TNF-α	AbbVie	Artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, uveítis, espondiloartritis, hidradenitis supurativa, cistitis intersticial
Belimumab	BAFF	GlaxoSmithKline	Lupus eritematoso sistémico, esclerodermia sistémica, rechazo
BI-695500 (biosimilar rituximab)	CD20	Boehringer-Ingelheim	Artritis reumatoide
Canakinumab	IL-1β	Novartis	Artritis idiopática juvenil sistémica, CAPS
Certolizumab	TNF-α	UCB	Espondilitis anquilosante, artritis reumatoide juvenil
Daclizumab	CD25	AbbVie Biogen Idec	Esclerosis múltiple
Eculizumab	C5	Alexion Pharmaceuticals	Hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome hemolítico urémico, rechazo en fase II
Elotuzumab	SLAMF7 (CD319)	Bristol-Myers Squibb AbbVie	Mieloma múltiple
Epratuzumab	CD22	Immunomedics UCB	Lupus eritematoso sistémico
Gevokizumab	IL-1β	XOMA	Uveítis
Golimumab	TNF-α	Janssen Biotech	Artritis reumatoide juvenil
Ibritumomab	CD20	Spectrum Pharmaceuticals	Linfoma difuso de linfocitos B
Infliximab	TNF-α	Janssen Biotech	Artritis reumatoide, enfermedad de Crohn
Ipilimumab	CTLA-4	Bristol-Myers Squibb	Melanoma, carcinoma renal y de pulmón y otros (inmunoterapia antitumoral general)
Ixekizumab	IL-17	Eli Lilly	Psoriasis, artritis psoriásica
Lebrikizumab	IL-13	Genentech	Asma
Mepolizumab	IL-5	GlaxoSmithKline	Asma
Natalizumab	VLA-4 (CD49d)	Biogen Idec	Esclerosis múltiple
Nivolumab	PD-1 (CD279)	Bristol-Myers Squibb	Melanoma, carcinoma renal y de pulmón y otros (inmunoterapia antitumoral general)
Ocrelizumab	CD20	Biogen Idec Roche Genentech	Esclerosis múltiple
Ofatumumab	CD20	GlaxoSmithKline	Síndromes linfoproliferativos B
Omalizumab	IgE	Genentech	Asma, urticaria crónica idiopática
Pembrolizumab	PD-1 (CD279)	Merck & Co.	Melanoma, carcinoma renal y de pulmón y otros (inmunoterapia antitumoral general)
Reslizumab	IL-5	Cephalon	Asma, esofagitis eosinofílica
Rituximab	CD20	Genentech	Síndromes linfoproliferativos B e inmunomodulación de respuesta
Sarilumab	IL-6R	Regeneron Pharm Sanofi	Artritis reumatoide
Secukinumab	IL-17A	Novartis	Espondilitis anquilosante, uveítis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis, polimialgia reumática, esclerosis múltiple en fase II
Sirukumab	IL-6	Janssen Biotech	Artritis reumatoide
Tabalumab	BAFF	Eli Lilly	Lupus eritematoso sistémico, mieloma múltiple
Tildrakizumab	IL-23	Merck & Co.	Psoriasis
Tocilizumab	IL-6R	Genentech	Artritis reumatoide (esclerosis sistémica en fase II)
Ustekinumab	IL-12/IL-23	Janssen Biotech	Enfermedad de Crohn, artritis psoriásica
Vedolizumab	LPAM-1 ($CD49d^+$/CD107)	Takeda Pharmaceuticals	Enfermedad de Crohn

*Se incluyen aquellos fármacos biológicos que se encuentran en fase III de uso o desarrollo, excluyendo antitumorales directos que no afectan de manera evidente al SI.
AcMo: Ac monoclonales; CAPS: síndrome periódico asociado a la criopirina.
Elaborado a partir de datos de *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* (PhRMA, www.PhRMA.org).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

se haya hecho evidente que hay que monitorizar el tratamiento inmunoterápico, tanto con respecto a la inmunogenicidad como también al elemento primario de la efectividad, los niveles del propio biológico. Así, la medida de los niveles séricos del fármaco junto con la medida de los niveles de Ac antifármaco está llevando a la racionalización de estas terapias en busca de niveles de eficacia terapéutica suficientes que eviten la sobredosificación y se garantice un buen tratamiento al mínimo coste. Niveles de fármaco y niveles de Ac en suero son los biomarcadores base de esta monitorización que está llegando a los laboratorios asistenciales, aunque el conocimiento completo de los mecanismos implicados sólo se alcanza cuando se puede medir la diana del biológico (la citocina o la célula), biomarcador directo de la actividad de la enfermedad. En algunos casos es perfectamente posible (p. ej., niveles de linfocitos B post-anti-CD20), pero en muchos este punto es el más complejo, pues la medida de la diana sólo tiene sentido terapéutico si se hace sobre el sitio de acción del factor bloqueado, y esto en muchos casos no es posible y la medida a nivel sérico no refleja la realidad de lo que ocurre en el tejido afectado.

Así pues, al hablar de *biológicos,* estamos ante un presente inmunoterapéutico que todavía está en plena evolución hacia un futuro que puede permitir obtener resultados impensables con otras herramientas como los fármacos de síntesis química clásicos. La especificidad y la diversidad funcional de los Ac son la base del éxito de este futuro y saber gestionar los potenciales problemas que puedan surgir es sin duda la clave de este éxito.

INMUNOTERAPIA ANTITUMORAL Y TERAPIA CELULAR ADOPTIVA

La posibilidad de reintroducir células con capacidad inmunitaria (dendríticas, linfocitos, etc.) es una opción que en los últimos años ha ido en aumento. Aunque en algunos casos se habla del uso de células de un donante (alogénicas), en la mayoría de las aproximaciones de IT celular adoptiva se usan células propias (autólogas) modificadas para potenciar o reducir la RI. El paradigma de estos tratamientos tiene que ver con la IT antitumoral, que se ha comentado anteriormente con más detalle en este mismo capítulo, en Respuesta inmunitaria frente a tumores. La posibilidad de seguimiento de las poblaciones introducidas actúa como biomarcador directo de la efectividad de estas IT.

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJ. The safety and side effects of monoclonal antibodies. Nat Rev Drug Discov 2010;9:325-38.

Holgate ST, Polosa R. Treatment strategies for allergy and asthma. Nat Rev 2008;8:218-30.

Van Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol 2013;9:164-72.

Weiner LM. Fully human therapeutic monoclonal antibodies. J Immunother 2006;29:1-9.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

PRUEBAS INMUNOLÓGICAS DE INTERÉS DIAGNÓSTICO

Capítulo 335

A. Corell Almuzara | M. Juan Otero

Si se desea evaluar el sistema inmunitario de un individuo, es preceptivo realizar pruebas cuantitativas y/o cualitativas (funcionales) de sus diferentes componentes: órganos, células y/o moléculas. En la actualidad se dispone de un gran número de pruebas diagnósticas que permiten analizar globalmente los elementos moleculares o celulares de la respuesta inmunitaria (RI), desde un punto de vista cuantitativo o funcional (proliferación celular, actividad citotóxica, etc.). También hay pruebas dirigidas al diagnóstico o descarte de enfermedades muy concretas en el campo de las inmunodeficiencias (ID) (cuantificación de Ig séricas o subtipos de linfocitos; v. Inmunodeficiencias primarias y secundarias, en cap. 332), las enfermedades autoinmunitarias (EAI) (presencia de auto-Ac en suero; v. Enfermedades autoinmunitarias y tolerancia inmunológica, en cap. 333) y las hipersensibilidades (HPS) o alergias (cuantificación de IgE alérgeno-específica; v. Enfermedades por hipersensibilidad e inmunoalérgicas, en cap. 333). También se cuenta con pruebas inmunológicas que se realizan cuando un individuo va a ser sometido a determinados procedimientos terapéuticos (p. ej., tipificación de HLA de alta resolución en trasplante de progenitores hematopoyéticos [TPH]; estudios de presencia y especificidad de Ac anti-HLA en trasplante de órganos sólidos; estudio de gammapatías y de clonalidad de Ig, y TCR en el despistaje de algunos tumores hematológicos). Todas ellas, como cualquier prueba analítica, necesitan ser contrastadas externamente en programas de intercomparación. En el ámbito hispanohablante, la plataforma para la Garantía Externa de Calidad en Laboratorios de Inmunología Diagnóstica (GECLID) es uno de los referentes para el ámbito del inmunodiagnóstico.

Muchas de las pruebas inmunológicas emplean Ac (policlonales o monoclonales) debido a la altísima especificidad de la reacción Ag-Ac. La utilidad de estas herramientas inmunológicas ha trascendido al propio laboratorio de inmunología y se utilizan en la actualidad en múltiples procedimientos diagnósticos de bioquímica (cuantificación de hormonas), microbiología (técnicas de diagnóstico serológico), hematología (determinación de grupos sanguíneos), etc.

INMUNOANÁLISIS E INMUNODETECCIÓN MOLECULAR

FUNDAMENTO

Todas las técnicas de laboratorio que utilizan Ac y/o Ag, y se basan en la especificidad de la interacción entre estas moléculas se denominan genéricamente *inmunoanálisis* o *inmunoensayos.* La reacción Ag-Ac es una reacción bimolecular casi perfecta, basada en enlaces químicos entre ambas moléculas hacen que encajan entre sí complementándose como una llave y su cerradura. Los puntos de contacto entre el Ag y el Ac se llaman *epítopo* y *parátopo,* respectivamente. Estas uniones no son nunca covalentes y la fuerza de la interacción (denominada *afinidad del Ac*) estará determinada por el número y el tipo de enlaces químicos (puentes de hidrógeno, enlaces iónicos, fuerzas de van der Waals o interacciones hidrofóbicas) que se producen entre ambas moléculas, con existencia de un equilibrio dinámico entre ellas. En cualquier caso, la elevada especificidad de estas uniones permite el estudio y la cuantificación de sustancias (muy a menudo proteínas, pero también glúcidos, lípidos y en general cualquier molécula inmunogénica) sin necesidad de purificar, concentrar o tratar previamente las muestras problema (inmunodetección molecular). En la actualidad, la inmunodetección molecular con Ac es una herramienta central de la mayoría de los estudios moleculares de todas las áreas biomédicas. Su desarrollo en los últimos años ha sido exponencial, de modo que hoy en día se utilizan para multitud de pruebas, algunas de las cuales se citan a continuación, aunque cabe reiterar que muchas trascienden al diagnóstico de enfermedades del sistema inmunitario (SI) y, por tanto, aquí no se presentan.

En un inmunoanálisis puede estudiarse la presencia o la cantidad de un Ag o un Ac, según los casos. En los inmunoanálisis por inmunoprecipitación (IP) e inmunoaglutinación (IA), la base de la visualización de la reacción Ag-Ac es que su resultado, la formación de inmunocomplejos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

(IC), se evidencia por las propias propiedades físicas de estos IC y la visualización es directa (se hacen insolubles en la IP o hay partículas que aglutinan en la IA). Pero en general el principal inconveniente de la reacción Ag-Ac es que los IC habitualmente son invisibles y en este caso se hace necesario revelarlos de algún modo mediante métodos alternativos y complementarios, añadiendo gracias a este complemento en la detección una gran versatilidad y una extraordinaria potencialidad metodológica. Cuando los IC se producen sobre una célula (como en las pruebas de microlinfocitotoxicidad para la tipificación HLA), el revelado se puede realizar mediante propiedades funcionales de los mismos (activación del complemento y muerte celular), pero los inmunoanálisis más extendidos son aquellos en los que sobre la porción constante o Fc del Ac se ha colocado una «marca» de diferente naturaleza (Ac conjugados): enzimática (enzimoinmunoanálisis [EIA, *enzyme immunoassay*], de los cuales los más frecuentes son los ELISA; v. más adelante), fluorescente (inmunofluorescencias [IF]), radioactiva (radioinmunoanálisis [RIA, *radioimmunoassay*]), etc. La gran variedad de posibilidades de «conjugar» los Ac con diferentes marcas amplía la flexibilidad y opciones de los inmunoanálisis.

Cuando se piensa en realizar un inmunoanálisis para detectar una proteína o sustancia específica, la elección del revelado dependerá de distintos factores:

- *Concentración de la molécula en estudio.* Mientras los inmunoanálisis de precipitación (p. ej., nefelometría) muestran una muy baja sensibilidad, por lo que se utilizan para estudiar moléculas en alta concentración (microgramos), muchas aproximaciones (p. ej., RIA) son extremadamente sensibles y es posible detectar moléculas a niveles mucho menores (picogramos).
- *Tipo de muestras.* Algunos inmunoanálisis son útiles para detectar y cuantificar moléculas en solución (RIA), en tanto que otras se basan en la detección e incluso localización de moléculas sobre células y/o tejidos (citometrías, IF, inmunohistoquímica). Cuando un Ag es una partícula microscópica con diversos epítopos, puede formar red con el Ac y generar una estructura visible macroscópicamente (IA), y cuando es soluble, la red puede insolubilizarse y a alta concentración puede ser visible directamente (IP).
- *Características del Ac.* Algunos Ac tienen una gran especificidad, con capacidad para distinguir un Ag entre miles de millones de moléculas, algunas muy similares. Estos Ac se pueden usar sin necesidad de purificar la muestra previamente (p. ej., con sangre completa). En algunos casos, interesará utilizar anticuerpos policlonales (AcPo) para formar grandes redes Ag-Ac (IA o IP, etc.), pero en otros suelen ser más útiles los monoclonales (AcMo; EIA o IF, etc.).
- *Otros aspectos determinantes.* La reacción Ag-Ac se puede producir en una matriz sólida como un papel *(Western-blot)* o plástico (ELISA), o en suspensión (nefelometría, turbidimetría). En todo caso, la temperatura y el tiempo de la reacción son cruciales: con 4 °C las reacciones son más lentas, pero se reducen las uniones inespecíficas; mientras que a 37 °C estas últimas se potencian, pero los tiempos se reducen. En muchos inmunoanálisis será necesario realizar lavados muy «enérgicos» para evitar uniones inespecíficas (ELISA) o bloquearlas mediante el empleo de proteínas irrelevantes (albúmina). Por último, en todo inmunoanálisis debe disponerse de controles adecuados (positivos y negativos), parecidos a las muestras, siendo fundamental calibrarlos frente a materiales internacionales de referencia.

PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS

No se pueden realizar inmunoanálisis si no se dispone de la herramienta fundamental: los anticuerpos (Ac), que pueden ser AcPo o AcMo. La obtención de ambos en general se basa en la inducción de RI adaptativas secundarias en animales de laboratorio (fig. 335-1). Los AcPo más habituales se producen mediante sangría de animales (los más usados son conejos) inmunizados repetidamente con el Ag de interés (suero inmunitario o antisuero). Alternativamente, los AcMo se producen combinando inmunizaciones (principalmente en ratón) y cultivo celular: tras dos o más inyecciones de Ag espaciadas en el tiempo para inducir una RI secundaria o de memoria, se extraen el bazo enriquecido en células B y plasmáticas específicas, las cuales se inmortalizan mediante fusión con una célula de mieloma. Los hibridomas resultantes (célula híbrida linfocito B-mieloma) se clonan y se seleccionan para la producción del Ac con la especificidad de interés, para su ulterior expansión y purificación de las Ig secretadas. Actualmente existen Ac elaborados por ingeniería molecular, destacando estructuras recombinantes de reconocimiento seleccionadas a partir de librerías de genes codificantes (los más frecuentes en virus filamentosos) para estas regiones variables de reconocimiento (Fv) combinadas en cadena única (scFv, *single chain Fv*).

En la mayoría de las técnicas diagnósticas se prefieren los AcMo, salvo en las que necesitan formación de grandes redes de IC (IA e IP), donde lo más frecuente es que se usen AcPo. La posibilidad de producción de AcMo no sólo ha propiciado un enorme desarrollo de los inmunoanálisis diagnósticos, sino que ha introducido estas moléculas en el tratamiento de enfermedades inmunomediadas, inflamatorias y oncológicas. Tal y como se obtienen en el ratón, los AcMo son ya útiles para aplicaciones diagnósticas, pero para su uso en terapia se debe sustituir (mediante ingeniería genética) parte de la cadena polipeptídica de las proteínas murinas por su equivalente humano. Estas sustituciones se llaman *humanización* y son comentadas en Inmunoterapias y sus biomarcadores, en el capítulo 334.

TIPOS DE INMUNOANÁLISIS

Precipitación y aglutinación

En relación con las técnicas de IA e IP es necesario que: a) Ag y/o Ac se encuentren en concentraciones elevadas (μg-mg); b) el Ag tenga varios epítopos accesibles para el Ac que suele ser AcPo, y c) se formen redes visibles de IC. Las redes de IC (fig. 335-2 A) se harán visibles cuando los IC precipiten espontáneamente a partir de Ag solubles, o se aglutinarán si los Ag están sobre partículas. Esto permite identificar la presencia del Ag o del Ac, e incluso cuantificar su concentración cuando se combinan con otros parámetros (difusión) y una muestra precuantificada (estándar). IP e IA son los inmunoanálisis más sencillos, pero los de menor sensibilidad. La precipitación es máxima cuando las concentraciones de Ag y Ac son equivalentes (zona de equivalencia), y disminuye si hay exceso de Ag o de Ac. Se pueden distinguir dos grandes tipos de análisis: los realizados en suspensión y los efectuados sobre un soporte semisólido (matriz de agar o agarosa).

Las IP en suspensión son cuantitativas y se dividen fundamentalmente en dos clases: nefelometría y turbidimetría. La *nefelometría* detecta la presencia de IC, al producir estos una dispersión (entre 15° y 90° con respecto al haz incidente) de los rayos de luz incidente; estas mediciones necesitan un aparato específico denominado *nefelómetro.* Alternativamente, la *turbidimetría* detecta la disminución de la luz transmitida a través de la suspensión donde se han formado los IC; la detección de la transmitancia se realiza en los llamados *turbidímetros.*

Las IP en gel son múltiples y se pueden combinar con técnicas de separación de proteínas mediante electroforesis, lo que aumenta su versatilidad y su potencial diagnóstico. La más sencilla de todas es la *inmunodifusión radial* (IDR), o técnica de Mancini, una técnica cuantitativa basada en la difusión de Ag de forma radial desde un pocillo central (donde se siembra el fluido biológico de interés), a través de una matriz de agarosa que contiene los Ac específicos contra la proteína en estudio. Los IC precipitan de forma radial, en anillo, y la precipitación es máxima en la zona de equivalencia (lugar en el que la precipitación es visible; se denomina *línea de precipitina*); el cuadrado del diámetro de precipitación es proporcional a la concentración del Ag de interés.

En la *inmunodifusión doble* (IDD), o método de Ouchterlony, los fluidos que contienen el Ag en estudio y el Ac detector difunden radialmente desde dos pocillos próximos, uno hacia el otro y se establece un gradiente de concentración. Cuando se alcanza la zona de equivalencia se produce una línea de precipitina visible.

La *inmunoelectroforesis* es una variante de IP que permite identificar Ag en mezclas complejas combinando electroforesis iniciales de la muestra con la IP secundaria, que al dejar difundir Ac (específicos contra isotipos y cadenas pesadas o ligeras) genera bandas/curvas de precipitación que permiten definir, por ejemplo, monoclonalidades en

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

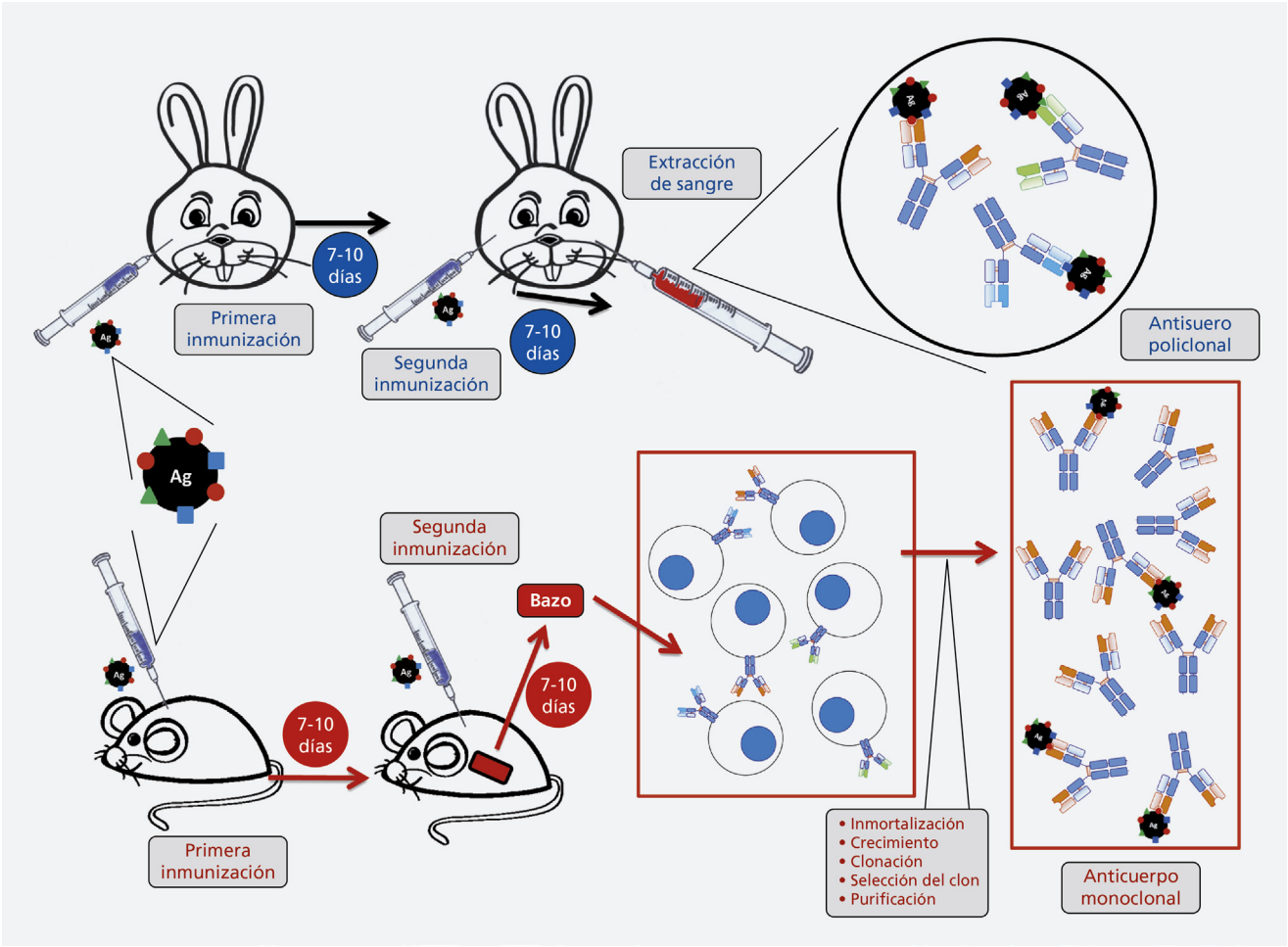


Figura 335-1 Esquema del proceso de obtención de Ac policlonales (*dibujo de la zona superior,* inmunización en conejo) y monoclonales (*dibujo de la zona inferior,* inmunización en ratón y producción de hibridomas).

suero u orina de pacientes con gammapatías neoplásicas. Actualmente, la inmunoelectroforesis ha sido prácticamente sustituida por otras variantes: a) en la *contrainmunoelectroforesis,* la migración electroforética se hace tanto con el Ag como con el Ac, que se cargan en dos pocillos distintos (como en la técnica de Ouchterlony). La precipitación se acelera con el campo eléctrico, formándose líneas de precipitina; b) la *inmunoelectroforesis en cohete* es una técnica cuantitativa equivalente a la IDR en la que, una vez cargados los Ag en pocillos de un gel impregnado con el Ac (como en la técnica de Mancini), se somete el gel a un campo eléctrico, de modo que el Ag se desplaza en el gel y, al encontrarse con el Ac, los IC precipitarán, hasta que se produce un agotamiento del Ag. En este caso, la precipitina tiene forma de estela de cohete, cuya altura y cuya área de precipitación son directamente proporcionales a la concentración de Ag; c) la *inmunofijación,* en la actualidad, es la técnica de elección para la detección e identificación cualitativa de paraproteínas. En esta técnica, tras la separación electroforética de proteínas séricas, el gel se pone en contacto con Ac específicos. Tras la reacción Ag-Ac, la precipitina puede ser visible o, para intensificarla, se seca el gel y se tiñen las proteínas (habitualmente con negro amido) (fig. 335-3), y d) estos métodos de IP se están viendo sustituidos por otros más automatizados y de interpretación más sencilla, como la inmunoelectroforesis capilar (CZE, *capillary zone electrophoresis*), en la que antes de la electroforesis capilar de las proteínas se realiza una presustracción de IC del suero, y este se enfrenta a partículas precipitantes que tienen unidos Ac específicos; el sobrenadante se somete a electroforesis para asistir a la desaparición de los componentes monoclonales. Esta técnica también se denomina *inmunosustracción.* Por su sensibilidad y flexibilidad, la mayoría de los laboratorios siguen, no obstante, usando la inmunofijación.

Cuando en un inmunoanálisis el Ag es particulado (una célula o partícula), la reacción con AcPo puede dar lugar a *aglutinación* de las partículas. Los Ac que producen este tipo de reacciones se denominan *aglutininas*. Un ejemplo de utilización universal es la determinación de los grupos sanguíneos ABO, en la que la partícula es un hematíe *(hemaglutinación).* En la *hemaglutinación directa,* los eritrocitos se mezclan con antisueros anti-A, anti-B y anti-D y, en unos minutos, se aprecia la aglutinación por la formación de grumos visibles. En la *aglutinación indirecta* se mezcla suero del individuo con hematíes A y B previamente tipificados y luego se añade un Ac antiinmunoglobulina (anti-Ig) de amplificación de la red de IC, por lo que la hemaglutinación permite detectar Ac séricos (isoaglutininas) contra Ag eritrocitarios. De manera equivalente, en el caso de transfusiones sanguíneas, se realizan las denominadas *pruebas cruzadas,* que son hemaglutinaciones para determinar la compatibilidad entre el suero del receptor y los hematíes del donante: hematíes lavados del donante se enfrentan con suero del receptor, examinando la ausencia o presencia de aglutinación (prueba positiva, transfusión improcedente). Se puede hacer una cuantificación a partir del título (máxima dilución a la que el Ac mantiene detectable su reactividad).

Otra aplicación de estas técnicas es la detección del título de Ac antiinfecciosos y la tipificación de diferentes cepas bacterianas, mediante la denominada *aglutinación bacteriana*. Así se pueden determinar en el suero Ac específicos frente a un agente patógeno. Alternativamente, esta técnica hace posible identificar una cepa específica de un determinado género bacteriano (como *Salmonella*), al enfrentar el agente patógeno a una batería de antisueros específicos dirigidos frente a Ag o epítopos concretos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

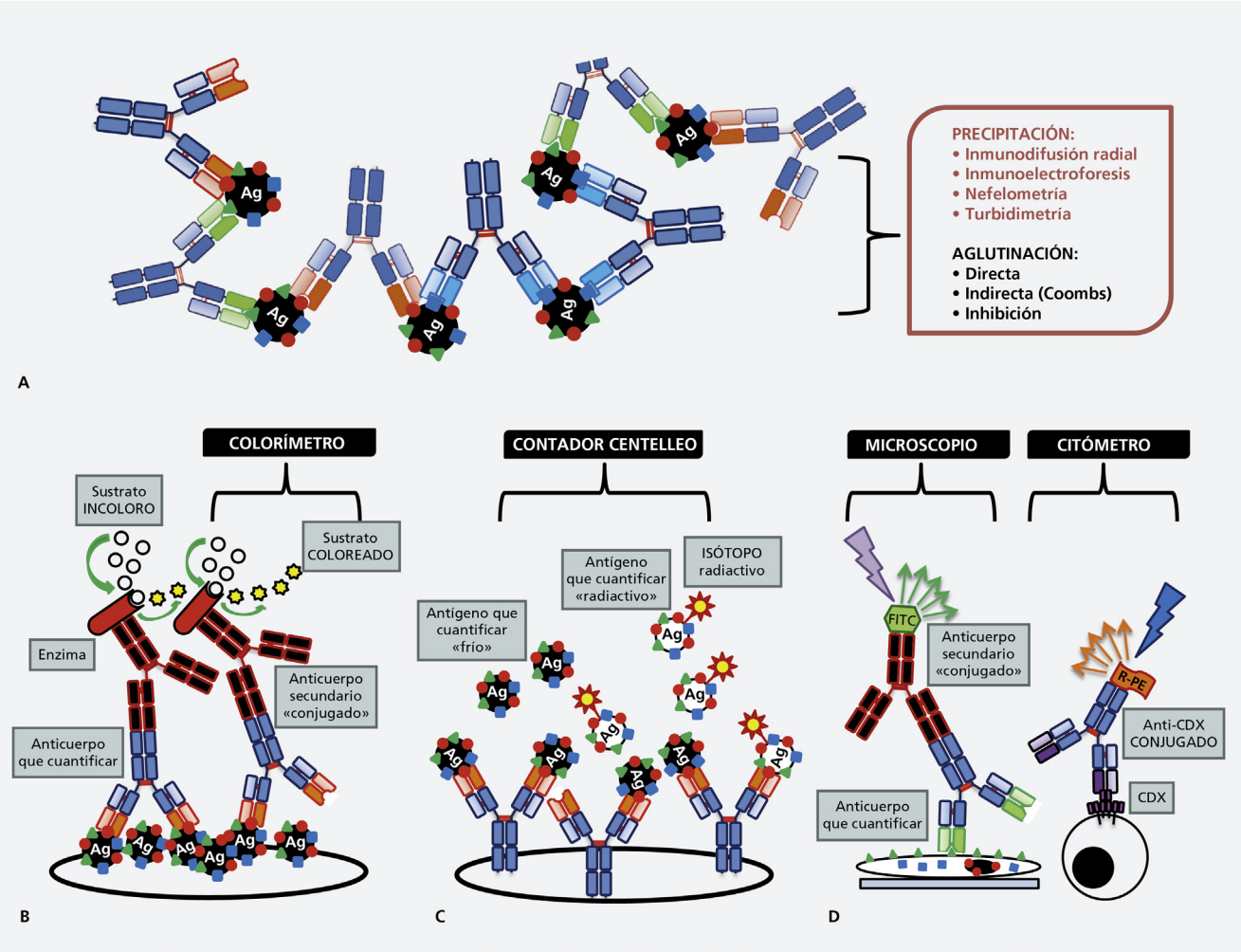


Figura 335-2 Tipos de inmunoanálisis. **A.** Aglutinación y precipitación, que necesitan la formación de grandes redes Ag-Ac; para ello se deben utilizar Ac policlonales dirigidos frente a diferentes epítopos del Ag (en distintas formas y colores en la figura). **B.** Enzimáticos, que se basan en la detección del complejo Ag-Ac por un Ac secundario anti-Ig conjugado con una enzima; posteriormente se añade un sustrato de la enzima que, por la acción catalítica, se coloreará; el color se detectará de modo visible, como en la técnica *Western-blot* y la inmunohistoquímica, o se cuantificará con un colorímetro como en ELISA. **C.** Radiactivos, que suelen ser competitivos: el Ag proteico para cuantificar se mezcla con Ag radiactivo en cantidades conocidas y se produce competición entre la proteína fría y la radiactiva por unirse al Ac específico; posteriormente puede medirse la radiactividad inmovilizada y la libre y obtener cuantificaciones de altísima sensibilidad. **D.** Fluorescentes, que pueden ser indirectos (panel izquierdo) o directos (panel derecho) según entre el Ac conjugado fluorescente haya o no un Ac intermedio; las técnicas más habituales son inmunofluorescencia sobre cortes de tejidos y citometría de flujo.

En la llamada *aglutinación pasiva* se absorben previamente los Ag sobre las partículas y posteriormente se realiza la IA (p. ej., se ha usado para la detección del factor reumatoide en suero).

Por último, se han desarrollado técnicas como la *inhibición de la aglutinación,* en la que se detecta la presencia de una sustancia en solución por su capacidad de bloquear una aglutinación. Así se usan para la detección en suero de drogas (heroína o cocaína), incubando el suero del sospechoso con el Ac antidroga antes de enfrentarlo a la aglutinación de las partículas recubiertas de la droga en estudio.

Enzimoinmunoanálisis

En estos inmunoanálisis, el Ac secundario se ha conjugado con una enzima. Posteriormente un sustrato para dicha enzima, cuando se añade, rinde un producto coloreado (fig. 335-2 B) que se produce en proporción directa a la cantidad de IC. Dentro de esta variante del EIA hay técnicas cuantitativas (ELISA) y cualitativas (*Western-blot, inmunoblot,* inmunohistoquímica). Los lavados de los elementos que no forman IC específicos son fundamentales tras cada paso del proceso. El *ELISA* es la técnica de elección para cuantificar proteínas solubles en fluidos corporales o sobrenadantes de cultivo celular. Es un inmunoanálisis en el que uno de los componentes (Ag o Ac) está adsorbido sobre una placa de plástico, haciéndose el resto del proceso en medio líquido. Debe disponerse de Ac para la proteína en estudio (o Ag purificados si lo que se estudia son Ac).

La variante de *ELISA indirecto* se utiliza para cuantificar Ac específicos en un suero. En este método, el Ag se fija a pocillos de plástico y luego se añade el suero del paciente en estudio para que se unan sus Ac (si los hubiere). A continuación, tras lavar las proteínas no adheridas al Ag, se añade un Ac anti-Ig (humana) que lleva una enzima conjugada en su porción Fc. Si hubo Ac en el suero del paciente, este segundo Ac quedará unido a ellos. Tras otro lavado, se añade el sustrato y la generación de color por el producto nos informa de manera proporcional de la cantidad de Ac presente en el suero (v. fig. 335-2 B).

La variante que se usa cuando se desean cuantificar moléculas en solución (p. ej., citocinas séricas) es el denominado *ELISA en sándwich:* se adhiere el Ac (p. ej., anticitocina) al plástico del pocillo y sobre este paso inicial se añade la solución que se quiere cuantificar (el suero del paciente); posteriormente se incluye en el pocillo otro Ac anti-la misma molécula (anticitocina), que debe ser diferente del que se pegó al plástico; este es el Ac conjugado con una enzima. De nuevo, la producción de color al añadir el sustrato enzimático informa de la cantidad de IC. El Ag (citocina) en estudio queda «emparedado» entre los dos Ac, y de ahí el nombre de la técnica.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

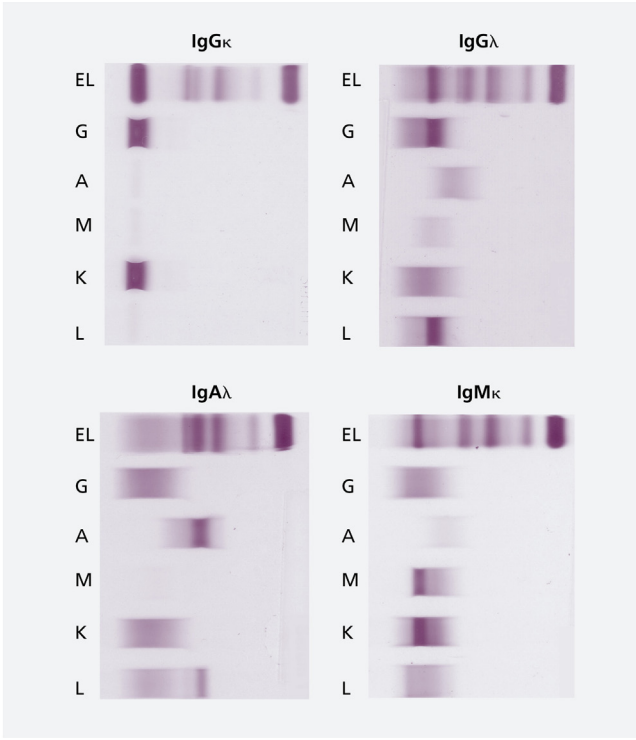


Figura 335-3 Inmunofijación. Tipificación mediante inmunofijación de gammapatías monoclonales presentes en el suero de cuatro pacientes distintos: IgGκ, IgGλ, IgAλ e IgMκ. Espectro electroforético (EL) seguido de inmunofijación con Ac contra las cadenas pesadas γ (G), α (A) y μ (M) y contra las cadenas ligeras κ (K) y λ (L). La banda homogénea y coincidente del espectro electroforético y las «inmunofijadas» por los Ac permiten identificar la clase de Ig monoclonal y su tipo de cadenas ligeras.

Una variante peculiar de ELISA que nos informa de la función celular es el ensayo *ELISPOT (enzyme-linked-immunosorbent SPOTS),* que permite determinar frecuencias de células productoras de una determinada molécula (p. ej., linfocitos T o B específicos frente a un determinado Ag y que producen una citocina). Su funcionamiento es similar al ELISA en sándwich: se recubren pocillos de placas de plástico con Ac frente a la proteína en estudio y a continuación se siembran diferentes diluciones de células que se estimulan (a 37 °C y en presencia de CO_2) para producir la sustancia de interés; si se produce la sustancia en estudio, quedará capturada por el Ac pegado al plástico. Posteriormente se lavan los pocillos para eliminar células y otras sustancias y el resto es como el ELISA en sándwich, en el que se añade un sustrato que tras la reacción enzimática produzca precipitados visibles: cada precipitado *(spot)* corresponderá con una única célula, de modo que pueden contarse al microscopio de modo manual o automatizado. Es una técnica que, por su complicación y sensibilidad, se está empezando a usar como procedimiento diagnóstico (p. ej., es un estándar aceptado para la valoración de la RI antituberculosa y también en RI anti-CMV, EBV y otros virus).

Otro EIA cualitativo muy utilizado en laboratorios diagnósticos es el asociado a la técnica denominada *Western-blot:* tras una separación de moléculas antigénicas en geles de poliacrilamida se transfieren e inmovilizan en membranas de nylon o nitrocelulosa. La detección de las proteínas en estudio se realiza por incubación de las membranas con Ac específicos conjugados con enzimas (rara vez con isótopos radiactivos) y posterior adición del sustrato específico de dicha enzima, lo que produce un marcaje de la membrana en el punto donde está el antígeno (Ag). Este análisis también permite la detección de Ac en un suero: si se tiene un extracto de proteínas antigénicas (p. ej., de HIV, se separan electroforéticamente, se transfieren a la membrana y después se incuban con sueros de individuos en estudio; los IC se pondrán de manifiesto con Ac secundarios anti-Ig conjugados con una enzima. Una reacción enzimática positiva indicará presencia en el suero de Ac anti-HIV).

Una variante de la técnica *Western-blot* muy utilizada en el diagnóstico de EAI y alérgicas es la llamada *inmunoblot:* se adhiere a una tira de nylon o nitrocelulosa una colección de Ag (sin separación electroforética previa) en un orden preciso, y sobre este soporte se añade el suero del paciente en estudio seguido de unas anti-Ig humanas conjugadas con una enzima. Tras añadir el sustrato, la enzima colorea claramente las posiciones de los Ag para los que hay Ac en el suero problema. Esta técnica se utiliza, por ejemplo, para identificar diferentes auto-Ac frente a auto-Ag (v. fig. 335-2).

Por último, otra técnica de gran interés (p. ej., en biopsias de tumores) que utiliza un EIA es la *inmunohistoquímica:* cortes criostáticos de un tejido en estudio se enfrentan a Ac específicos conjugados con enzimas identificando la expresión y localización celular y tisular exacta de Ag (p. ej., tumorales, de diferenciación y función celular) mediante la posterior reacción enzimática que colorea el corte de tejido.

Radioinmunoanálisis

El *RIA* ha sido clásicamente considerado uno de los inmunoanálisis con mayor sensibilidad. En este caso, el Ac o el Ag se conjugan con isótopos radiactivos. Se conocen numerosas variantes de este análisis (similares a las descritas para los EIA), pero la más utilizada es el RIA competitivo (fig. 335-2 C): la molécula que se desea cuantificar (fría) compite con cantidades radiactivas conocidas de la misma sustancia para unirse con su Ac específico. Cuanto menos Ag frío se tenga (el que se cuantifica), mayor será la cantidad de Ag radiactivo unido al Ac, y viceversa. Con un contador de centelleo se mide la radiactividad del Ag unido (al Ac) y libre. Esta técnica está en desuso por problemas asociados al manejo de material radiactivo, y se sustituye por procedimientos ELISA quimioluminiscentes de sensibilidad similar.

Otro inmunoanálisis (radiactivo habitualmente) que se utiliza en investigación a nivel molecular es la *inmunoprecipitación* (no debe confundirse con la detección por inmunoprecipitación o IP, anteriormente comentada como concepto de detección por precipitación intrínseca de ciertos IC). Este método se usa para detectar una molécula de interés (proteína, RNA, etc.) en un tipo celular determinado: a partir de un extracto celular en el que se ha producido un marcaje (isotópico radiactivo), se precipitan las moléculas aprovechando Ac específicos unidos a soporte denso (p. ej., partículas de sefarosa) y se someten a electroforesis. Luego se define el peso molecular de lo detectado por el Ac. Una variante de esta inmunoprecipitación revela la presencia/ausencia de una proteína no marcada mediante un segundo Ac marcado. Esta técnica permite estudiar si una célula concreta expresa la proteína de modo basal o tras la inducción por algún estímulo.

Inmunofluorescencia

Las IF son inmunoanálisis en los que el revelado de la reacción Ag-Ac se realiza por incorporación de elementos fluorescentes. Para ello, habitualmente los Ac se conjugan (por su porción Fc) con una molécula fluorescente (fluorocromo). La IF se puede realizar sobre tejidos o células fijados sobre portaobjetos o sobre células en suspensión (fig. 335-2 D).

Hay dos grandes tipos de inmunoanálisis fluorescentes. La *inmunofluorescencia indirecta (IFI)* es una de las técnicas más utilizadas para estudiar la presencia de auto-Ac séricos frente a un determinado tejido: sobre células (o tejidos) fijadas en un portaobjetos se añade el suero del paciente en estudio y luego se añade un Ac secundario anti-Ig humanas conjugado con un fluorocromo. El portaobjetos se estudia al microscopio de fluorescencia y se evalúa si hubo (o no) reacción (v. fig. 335-2 D) y su título (máxima dilución a la que el suero permanece positivo). En cambio, la *IF directa* permite estudiar sobre un tejido o célula (tanto fijadas sobre un portaobjetos como en suspensión) la expresión de un determinado Ag, mediante su incubación con un Ac específico marcado con el fluorocromo.

El inmunoanálisis fluorescente más popular en la actualidad para el estudio de células en suspensión es la citofluorometría de flujo. Para realizar esta técnica es preciso disponer de un equipo específico llamado *citómetro de flujo* y con él se pueden realizar análisis indirectos o directos (según si hay o no, un Ac no marcado entre el Ag en estudio y el Ac fluorescente, respectivamente). Así se pueden estudiar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la expresión de diferentes proteínas, las características morfológicas de las células, diversas funciones de las mismas asociadas a marcadores, etc. (v. fig. 335-2 D).

En un citómetro de flujo, la suspensión de células fluye por una cámara rodeada por un líquido acuoso (flujo envolvente). El diámetro de los capilares y el flujo envolvente obliga a las células a pasar por esta cámara de una en una. En ese punto se hace incidir una luz láser (hay citómetros hasta con cinco láseres, pero el más habitual es el de 488 nm) para obtener información de múltiples parámetros en cada célula:

- Las células no son opacas (sino translúcidas) y su paso por el haz láser produce una zona de penumbra proporcional a su tamaño. Esta penumbra se recoge con el detector frontal (FS, *forward scatter*) que está en línea con el haz de luz.
- Parte de la luz que incide sobre el citoplasma será refractada por toda la superficie de la célula, con un retardo proporcional a la granularidad (o complejidad) de su citoplasma. Esta refracción se recoge con el detector lateral (SS, *side scatter*) que suele estar en un ángulo de 90° con respecto al haz de luz incidente.
- Si se han marcado las células con sustancias fluorescentes, la incidencia del haz láser excitará los diferentes fluorocromos, que emitirán luz en diferentes longitudes de onda. Así se puede teñir el DNA nuclear (para estudios de ciclo celular o viabilidad), lípidos de membrana plasmática (para estudios de apoptosis), calcio citoplasmático (para estudios de activación celular) y/o sobre todo proteínas de membrana o intracelulares (mediante el uso de AcMo conjugados con fluorocromos). Un citómetro de flujo puede tener entre 3 y 20 detectores de fluorescencia (cada uno reconoce una longitud de onda diferente), por lo que se pueden hacer análisis multicolor y detectar múltiples parámetros (estructurales y/o funcionales) simultáneamente.

Una de las aplicaciones más habituales es la determinación de subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica, que permite descartar o diagnosticar numerosas inmunodeficiencias primarias (IDP) y secundarias (IDS). La citofluorometría se ha convertido también en la técnica de despistaje para la mayoría de leucemias y linfomas, y se ha comenzado a utilizar en algunas pruebas de histocompatibilidad y autoinmunidad.

En los últimos años se han desarrollado citómetros sencillos (un láser, un detector de tamaño y dos detectores de fluorescencia) que permiten analizar microesferas que unidas a Ac (u oligonucleótidos) consiguen cuantificar las moléculas que reconocen. Las microesferas pueden ser de tamaños diferentes (habitualmente 10), y para cada tamaño las partículas se pueden rellenar con un fluorocromo en concentraciones distintas (también habitualmente hasta 10). La combinación de estos dos parámetros (tamaño e intensidad de fluorescencia) diferencia microesferas distintas (hasta 100 combinaciones en propuesta de 10 × 10 anterior). Cada una de estas partículas está recubierta en su superficie por un Ag o un Ac específico (Ag nucleares, Ag HLA, Ac anticitocinas, alérgenos, etc.) o un oligonucleótido. Si se incuba el suero (o DNA) en estudio con la mezcla de las microesferas, pueden revelarse los IC que se formen con otro fluorocromo distinto del que llevan incorporado las partículas. Estos análisis realizados principalmente bajo la metodología *Luminex*® permiten analizar cuantitativamente de forma simultánea decenas de parámetros diferentes en una única preparación.

Una nueva variante de la citometría combina la cuantificación de la masa molecular de determinados elementos (principalmente lantánidos) mediante espectrometría de masas. El llamado *CytOf* o *citómetro de masas* puede analizar a nivel de cada célula decenas de moléculas y definir subpoblaciones a un nivel de precisión molecular que difícilmente puede llegar a conseguir el citómetro habitual. En todo caso, aunque es una opción consolidada a nivel de investigación en biología de sistemas, todavía no ha llegado a la práctica diagnóstica habitual.

También en la última década se ha producido un desarrollo exponencial de las técnicas de los *microarrays* (micromatices o biochips) fluorescentes. Muy recientemente se han desarrollado *chips* con cientos (o miles) de Ag adheridos sobre un soporte sólido, de modo que al añadir sobre ellos suero de un paciente seguido de un Ac secundario fluorescente anti-Ig humanas, es posible realizar simultáneamente miles de inmunoanálisis, y así detectar de una sola vez una IgE específica en un proceso alérgico o la presencia de un determinado auto-Ac (entre cientos de auto-Ac posibles). De modo similar, se pueden adherir sobre el soporte sólido cientos (o miles) de Ac diferentes, cada uno de ellos específico para un Ag diferente. Todos estos inmunoanálisis en *array* que detectan Ag y/o Ac se denominan *inmunoarrays.* En el caso de los alérgenos, es uno de los métodos que dan soporte a lo que se conoce como *alergia molecular.*

INMUNOANÁLISIS REVELADOS POR COMPLEMENTO

La activación del sistema de complemento por la vía clásica necesita la formación previa de IC. Esta característica funcional del sistema inmunitario se puede aprovechar también para algunos inmunoanálisis. El caso más característico es la técnica de *microlinfocitotoxicidad* (mlct), que se emplea para la *tipificación de los Ag HLA* expresados en la superficie de linfocitos o la prueba entrecruzada o *cross-match:* tras aislar estos mediante un gradiente de densidad, se enfrentan a un panel de Ac (mono- o policlonales) de especificidad anti-HLA conocida. Una vez formados los IC hay que añadir una fuente de complemento (habitualmente se usa suero de conejo), de forma que en los micropocillos en los que haya habido reacción Ag-Ac se producirá lisis celular visualizable a través del microscopio fluorescencia (usando fluorocromos marcadores de viabilidad/mortalidad) o microscopio de contraste de fases (cuando se combina con la simple tinción con eosina que sólo tiñe células muertas).

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE INMUNIDAD INNATA

PRUEBAS *IN VITRO*

En la tabla 335-1 se resumen las diferentes pruebas utilizadas.

La *función global de la vía clásica del sistema de complemento* se ensaya mediante la prueba llamada *CH50,* que cuantifica la capacidad hemolítica total del sistema y se expresa como la dilución del suero problema que provoca la lisis del 50% de hematíes sensibilizados con Ac. Similarmente, pero de manera menos habitual, también se mide la función global por la vía alternativa mediante la prueba del AP50, donde la diana son hematíes no sensibilizados. Estos ensayos para su correcta interpretación deben complementarse con pruebas cuantitativas para determinar la concentración sérica de los factores B, D, properdina o C3 (nefelometría, turbidimetría, inmunodifusión o ELISA). También puede tener interés cuantificar y/o estudiar la funcionalidad de *C1 inhibidor* (incluso cuando este se haya cuantificado y su concentración sea normal) en pacientes con sospecha de angioedema hereditario.

Entre los diferentes aspectos funcionales celulares de la inmunidad innata se puede evaluar la *fagocitosis,* una de las funciones efectoras más importantes de los monocitos-macrófagos y algunos granulocitos. Antiguamente existían diferentes ensayos basados en la microscopia, pero en la actualidad se utiliza la citometría de flujo, que es más sensible y objetivable. Para ello se mezclan los leucocitos del paciente con bacterias opsonizadas fluorescentes, con lo que las células fagocíticas adquieren fluorescencia con una intensidad dependiente del número de bacterias fagocitadas.

Una vez fagocitados, las células innatas degradan los microorganismos en los fagolisosomas para producir un «choque o estallido oxidativo» por la liberación masiva de metabolitos del oxígeno. Para su análisis se estimulan las células con éster de forbol (PMA) y se cuantifica la liberación de estos metabolitos por diferentes técnicas: antiguamente, esta capacidad se medía por la reducción de nitroazul de tetrazolio (NBT) que se observaba al microscopio óptico, basada en un cambio de color del amarillo (NBT) al púrpura (formazán) inducido por la actividad metabólica de los fagocitos; hoy día se usa también la citometría de flujo (se cargan las células con dihidrorodamina [DHR], que emite fluorescencia cuando se oxida).

La citotoxicidad mediada por linfocitos NK se estudia enfrentando linfocitos NK del paciente con una línea celular sensible a la citotoxicidad NK (p. ej., la eritroleucemia K562, que no expresa moléculas

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 335-1 Técnicas de laboratorio para la evaluación de la inmunidad innata

PRUEBAS	INMUNIDAD	DETERMINACIÓN	TÉCNICAS MÁS HABITUALES
Cuantitativas	Humoral	Cuantificación de proteínas del complemento: C3, C4 Cuantificación de proteínas de fase aguda: PCR	Inmunoanálisis de precipitación: Nefelometría o turbidimetría Inmunodifusión radial
		Cuantificación de citocinas: IL-1β, TNF-α, IL-6	Inmunoanálisis enzimático o fluorescente: ELISA Luminex® o citometría de flujo
	Celular	Recuento celular de monocitos, neutrófilos, basófilos y eosinófilos	Contadores hematológicos: Hemograma con fórmula leucocitaria
		Marcadores de superficie (CD) específicos de monocitos y granulocitos	Inmunoanálisis fluorescente: Citometría de flujo
Cualitativas (funcionales)	Humoral	Actividad hemolítica total del complemento (AP50)	Lisis de hematíes de conejo no sensibilizados mediada por la vía alternativa del complemento
	Celular	Adherencia	Estudio de adherencia a vidrio de polimorfonucleares
		Quimiotaxis	Estudio de migración de polimorfonucleares a favor de gradiente de sustancias quimiotácticas: En cámara de Boyden En citómetro de flujo: se estudia cambios de tamaño y de expresión de selectinas debidos a la migración quimiotáctica
		Fagocitosis	Estudio de fagocitosis de bacterias fluoresceinadas por monocitos y granulocitos mediante citometría de flujo
		Estallido oxidativo	Estudio de oxidación de DHR tras activar monocitos y granulocitos con PMA o bacterias. Al oxidarse el DHR emite fluorescencia que se detecta mediante citometría de flujo
		Test de activación/desgranulación de basófilos (TAB)	Estudio de activación de basófilos en presencia de péptidos quimiotácticos o de alérgenos específicos: Detección de liberación de histamina mediante ELISA Detección de marcadores de activación (CD63) mediante citometría de flujo
		Citotoxicidad NK	Linfocitos periféricos se enfrentan a la línea celular K562, susceptible de la acción NK. Se mezclan células efectoras y diana a diferentes proporciones y se mide la muerte celular de las células K562 por tinción de su DNA con yoduro de propidio mediante citometría de flujo

HLA de clase I, dejando de inhibirse la función citotóxica de las NK). Clásicamente se mezclaban ambas células a diferentes proporciones efectoras (NK)/diana (K562), estas últimas precargadas con isótopos de cromo (^{51}Cr) y, después, se cuantifica la liberación de este al medio, proporcional a la actividad NK. En la actualidad, esta actividad se puede analizar también por citometría de flujo usando intercalantes fluorescentes del DNA, que permiten cuantificar las células K562 lisadas.

PRUEBAS *IN VIVO*

La medición de inmunidad innata *in vivo* ni se realiza de manera rutinaria ni se dispone de muchas opciones metodológicas para hacerla. La aplicación principal es el despistaje de ID mediante pruebas de HPS retardada que miden de modo global la RI celular (innata y adaptativa), pero sobre todo adaptativa (RI secundaria o de memoria). La mayoría de las técnicas —quimiotaxis a través de pocillos con membranas con poros *(transwells)* que permiten el paso de leucocitos cuando al otro lado hay quimiocinas quimiotácticas, o estimulaciones de TLR— se aplican en muy pocos centros, por lo que su descripción excede los objetivos divulgativos de este capítulo.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE INMUNIDAD ADAPTATIVA

En la tabla 335-2 se resumen las pruebas que permiten evaluar los elementos humorales y celulares de la inmunidad adaptativa.

PRUEBAS *IN VITRO*

Inmunidad humoral

Pruebas cuantitativas

La cuantificación de clases y subclases de Ig séricas se realiza mediante diferentes inmunoanálisis ya comentados previamente. La cuantificación de IgG, IgA e IgM sérica es esencial ante sospecha de IDP o IDS (incluso ante electroforesis normales), obligada en gammapatías monoclonales (tanto para cuantificar la paraproteína como las Ig normales residuales) y recomendable en algunas EAI asociadas (p. ej., celiaquía). La cuantificación de subclases de IgG es relevante ante infecciones respiratorias de repetición en las que se debe sospechar un déficit selectivo de alguna de ellas. Además, recientemente ha adquirido importancia la cuantificación de IgG4 para la evaluación de patologías mediadas por este isotipo. La cuantificación de IgD está indicada sólo ante sospecha de mielomas de tipo IgD, así como de síndrome de hiper-IgD, que debe distinguirse de otros cuadros de fiebre periódica (p. ej., fiebre mediterránea familiar) donde también puede estar incrementada la concentración de este isotipo. También es útil en algunos casos la cuantificación de Ig en otros fluidos biológicos como, por ejemplo, la dosificación de IgG en LCR en procesos neurológicos con síntesis local de IgG, como esclerosis múltiple y panencefalitis esclerosante subaguda (se calcula el cociente IgG/albúmina en LCR dividido por el cociente IgG/albúmina en suero; si este índice es superior a 0,7, indica síntesis intratecal de IgG), o la cuantificación de IgA en saliva en casos de sospecha de déficit de IgA. La utilidad de cuantificar IgE

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 335-2 Técnicas de laboratorio para la evaluación de la inmunidad adaptativa

PRUEBAS	INMUNIDAD	DETERMINACIÓN	TÉCNICAS MÁS HABITUALES
Cuantitativas	Humoral	Cuantificación de inmunoglobulinas (G, A, M) subclases de IgG Cuantificación de IgE total Cuantificación factor reumatoide (anticuerpos anti-IgG)	Inmunoanálisis de precipitación: Nefelometría o turbidimetría Inmunodifusión radial
		Cuantificación de IgE específica (en alergias)	Inmunoanálisis enzimático o fluorescente: ELISA (enzimático) o UniCAP™ (fluorescente) Luminex® *Inmunoblot* (sólo detección de IgE)
		Cuantificación de citocinas séricas Cuantificación de inmunocomplejos circulantes	Inmunoanálisis enzimático o fluorescente: ELISA Luminex® o citometría de flujo
	Celular	Recuento de linfocitos Fenotipo de linfocitos (poblaciones mayoritarias): T (CD3, CD4, CD8) /B (CD19)/NK (CD16 y/o 56, $CD3^-$) Fenotipos de poblaciones específicas: Vírgenes/memoria (CD45RA/CD45R0) Moléculas de adhesión: CD18 Receptores de citocinas: CD25 Moléculas de activación: CD40L, CD95L, CD69, etc.	Hemograma con fórmula leucocitaria
		Frecuencia de CD4 o CD8 específicos de Ag (tetrámeros)	Inmunoanálisis fluorescente: Citometría de flujo
Cualitativas (funcionales)	Humoral	Ensayo funcional de complemento total (CH100) Ensayo funcional del inhibidor de C1	Lisis de hematíes de carnero sensibilizados mediada por la vía clásica del complemento
		Anticuerpos «naturales» (isohemaglutininas)	Inmunoanálisis de aglutinación
		Producción de anticuerpos vacunales	Inmunoanálisis enzimático: ELISA
		Síntesis de Ig *in vitro*	Estimulación de linfocitos B con mitógenos seguido de medición en el sobrenadante de Ig secretadas por inmunoanálisis enzimático (ELISA)
	Celular	Estimulación de linfocitos de sangre periférica con mitógenos y posterior estudio de: Proliferación/blastogénesis/síntesis de DNA Síntesis de citocinas intracelulares: IFN-γ, IL-4 (perfil Th1 frente a Th2) Fosforilación de proteínas citoplasmáticas Apoptosis celular: anexina V-yoduro de propidio	Diferentes aproximaciones metodológicas: Proliferación: ensayos radiactivos, colorimétricos o fluorescentes (citometría de flujo) Síntesis de citocinas: ELISA y citometría de flujo Fosforilación de proteínas: citometría de flujo e inmunoprecipitación Apoptosis: citometría de flujo

total o específica en suero se comenta en el capítulo 333, Alergia. Autoinmunidad.

El denominado *factor reumatoide* (FR) consiste en Ac, principalmente de clase IgM, contra la porción Fc de IgG; su presencia en suero es uno de los criterios diagnósticos de artritis reumatoide, y se encuentra en el 50%-90% de estos pacientes. Se conocen varios métodos para la detección del FR basados en reacciones de aglutinación o precipitación, como la nefelometría y la turbidimetría.

La detección de *IC en suero* no es esencial para el diagnóstico de ninguna enfermedad, pero se ha postulado como útil en la monitorización de procesos en los que la producción de IC desempeña un papel relevante. Su detección en suero no implica una enfermedad con lesiones por depósito de IC y, a la inversa, pueden no detectarse en enfermedades con lesiones causadas por este mecanismo; son los IC depositados en los tejidos los que causan el daño, y lo que tiene valor es su demostración por técnicas de inmunohistoquímica. Por ello, en la actualidad, la mayoría de los centros han dejado de cuantificar los IC.

Como ya se ha comentado, existen pruebas de ELISA altamente fiables para medir la concentración de una gran variedad de *citocinas* y *quimiocinas* en suero, plasma y otros líquidos biológicos, así como en sobrenadantes de cultivo de linfocitos estimulados. No obstante, actualmente se están imponiendo las plataformas *multiplex,* que permiten medir simultáneamente numerosas citocinas en una cantidad ínfima de muestra. Una de esas plataformas más difundidas y de gran calidad técnica se basa en el ya comentado sistema Luminex®.

Las *crioglobulinas* son Ig que precipitan a 4 °C y se redisuelven a 37 °C. Su detección es conceptualmente muy sencilla: se incuba el suero a 4 °C durante períodos prolongados y se estudia la aparición o no de crioprecipitados; si el crioprecipitado es valorable (criocrito superior al 0,5%-1%), se debe intentar caracterizar (mediante técnicas de inmunofijación) su carácter mono- o policlonal para su clasificación en:

- *Tipo I:* una única Ig monoclonal; el 20%-25% de las crioglobulinas.
- *Tipo II o mixta:* formadas por IgM monoclonal (con actividad FR) e IgG policlonal; suponen alrededor del 25% de las crioglobulinas (p. ej., forma idiopática esencial asociada a la infección por el VHC).
- *Tipo III:* constituidas por dos (IgM/G) o tres (IgM/G/A) Ig de carácter policlonal; suponen el 40% de las crioglobulinas.

Pruebas funcionales

En el caso de las Ig, se puede evaluar su funcionalidad por diferentes métodos: es posible estudiar la función aglutinina de las IgM frente a los grupos sanguíneos (*isohemaglutininas* naturales); también se puede evaluar la producción de *Ac específicos tras una vacunación,* tomando suero del paciente antes de la misma y 4 semanas después de la vacunación (p. ej., frente al neumococo). Por último, también se puede estudiar la capacidad de los linfocitos B para *sintetizar Ig in vitro,* mediante estimulación con mitógeno de la cizaña (PWM, *pokeweed mitogen*) y medida en el sobrenadante de 5-7 días de cultivo de las Ig secretadas (con ELISA de alta sensibilidad), pero se trata de

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

un método que pocos laboratorios clínicos han llegado a incorporar en su práctica de asistencial habitual.

Inmunidad celular

Pruebas cuantitativas

El estudio más básico de la inmunidad celular adaptativa es el recuento de linfocitos totales mediante un hemograma con fórmula leucocitaria. El estudio de *subpoblaciones linfocitarias* es obligado ante toda sospecha de IDP o IDS. Se realiza mediante citometría de flujo y permite conocer el porcentaje y la concentración absoluta de los linfocitos T (y sus subtipos cooperadores y citotóxicos/supresores), B y NK (fig. 335-4). Además, los valores absolutos (células/μL) de células T cooperadoras ($CD3^+$ y $CD4^+$) en sangre son un parámetro imprescindible en el diagnóstico del sida y el seguimiento de la terapia antirretroviral.

En el despistaje de ID, a veces es necesario estudiar subpoblaciones linfocitarias más específicas (subtipos de células T o B, moléculas de adhesión, marcadores de activación, receptores de citocinas, marcadores de células vírgenes o memoria, etc.). Todos estos procedimientos diagnósticos se suelen realizar por citometría de flujo, necesitando los AcMo específicos para las moléculas que se desea analizar.

Pruebas funcionales

La mayoría de los análisis funcionales linfocitarios se realizan *in vitro,* por lo que el primer paso consistirá en aislar linfocitos a partir de sangre periférica (u órganos linfoides) mediante un *gradiente de densidad en Ficoll:* de la sangre anticoagulada (sin mezclarse) sobre una solución de Ficoll (d = 1,077) por centrifugación se recuperan de la interfase entre el Ficoll y el plasma las células mononucleares (linfocitos y monocitos). Otro método actual es la *inmunosustracción magnética:* se mezclan las células (o sangre) con microesferas magnéticas recubiertas por un AcMo específico frente a moléculas de superficie de la célula de interés (p. ej., anti-CD3 para linfocitos T) y se separan las células gracias a un imán que atrapará las microesferas y, por tanto, las células unidas. La función celular adaptativa se puede evaluar *in vitro* de muy diversas formas, aunque casi todas se inician por la *estimulación de los linfocitos con mitógenos* de diferente naturaleza, solos o en combinación:

- *Lectinas vegetales:* fitohemaglutinina A (PHA), concanavalina A (ConA) o PWM son las más utilizadas. Las dos primeras estimulan de modo policlonal los linfocitos T, mientras que el PWM lo hace primariamente con los linfocitos B, aunque de forma T-dependiente.
- *Sustancias químicas:* ésteres de forbol (PMA) e ionóforos de calcio (ionomicina), que consiguen conjuntamente una potente estimulación policlonal de todos los linfocitos.
- *AcMo* (anti-CD3, anti-CD2, anti-CD28): pueden estimular la proliferación de todos los linfocitos T o de alguna subpoblación específica.
- *Citocinas:* fundamentalmente la IL-2, que es un potente factor de crecimiento de todos los tipos de linfocitos (T, B y NK).
- *Toxinas:* bacterianas (lipopolisacárido [LPS], enterotoxinas) o fúngicas (candidina) y super-Ag.

Una vez inducida la *mitosis* y *proliferación* por estas sustancias activadoras (o sus combinaciones) se pueden realizar diferentes análisis funcionales:

- *Proliferación celular:* se mide por la incorporación de timidina radiactiva (tritiada) que será proporcional a la cantidad de DNA

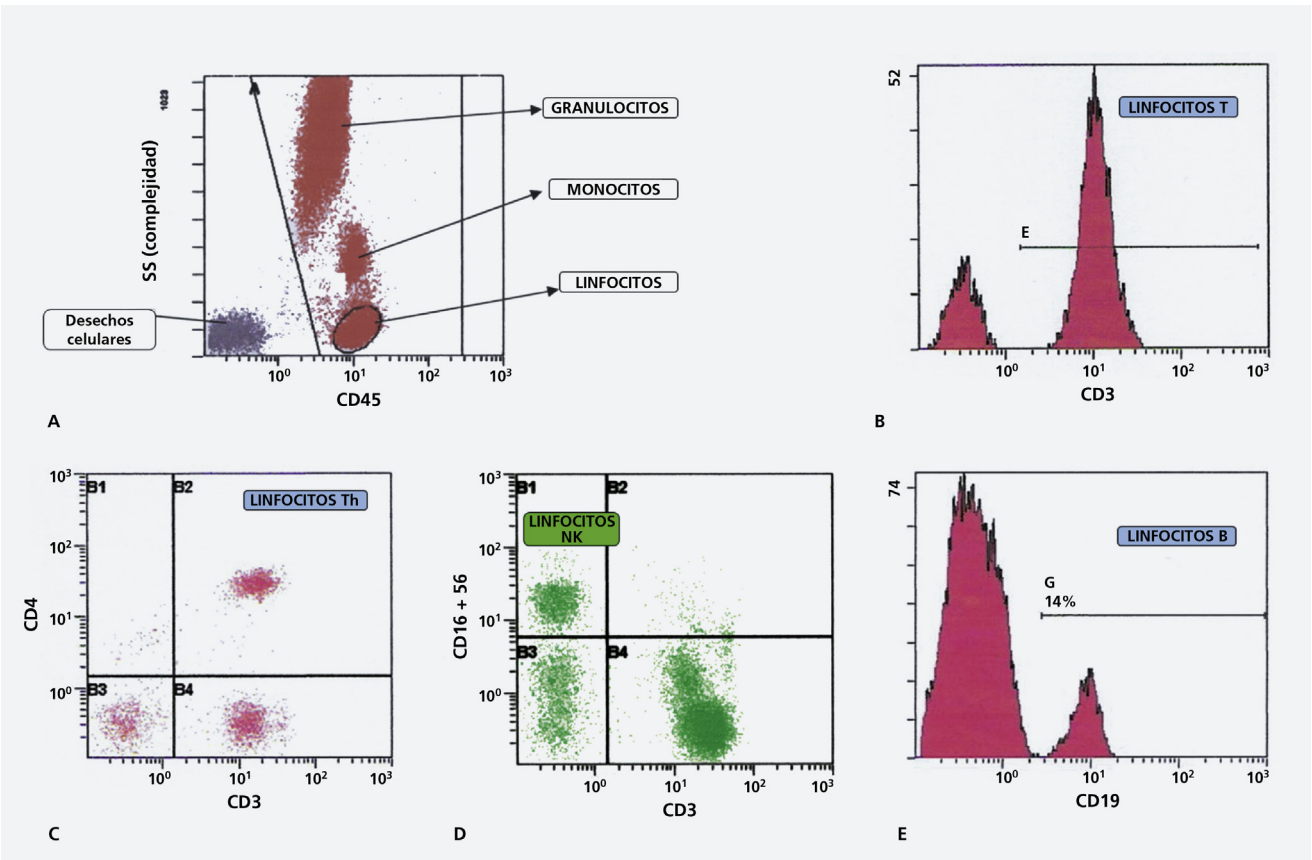


Figura 335-4 Citometría de flujo. Se muestra el estudio de subpoblaciones linfocitarias básicas (T, B y NK) en un individuo sano mediante citometría de flujo a cuatro colores. **A.** Selección de linfocitos en función de su mayor expresión de CD45 y su baja complejidad citoplasmática (SS, *side scatter*). **B.** Estudio de linfocitos T totales por la expresión de CD3 (segmento E). **C.** Estudio de linfocitos T cooperadores por la expresión conjunta de CD3 y CD4 (sector B2). **D.** Estudio de linfocitos NK por la expresión de CD16 y/o CD56 y la ausencia simultánea de expresión de CD3 (sector B1). **E.** Estudio de linfocitos B por la expresión de CD19 (segmento G). La intensidad de fluorescencia se muestra en escala logarítmica y la complejidad citoplasmática en escala lineal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

sintetizado. Hay también métodos no radiactivos como el análisis citofluorimétrico de la tinción con CFSE, entre otros.

- *Síntesis de citocinas:* se puede estudiar su síntesis intracelular por citometría o su secreción al medio de cultivo, mediante ELISA o Luminex®.
- *Fosforilación de tirosinas:* se puede estudiar mediante Ac antifosfotirosina (tanto genéricos como específicos de moléculas fosforilables en concreto) mediante técnicas de *Western-blot,* inmunoprecipitación y/o citometría de flujo.
- *Cambios de expresión de proteínas de superficie (marcadores de activación) o intracelulares* (p. ej., CD25, CD38, CD69, CD40L, CD95L, etc.) detectables por citometría de flujo.
- *Apoptosis (muerte celular programada):* se puede cuantificar mediante citometría de flujo (además de otras técnicas moleculares) por los cambios que se producen en los fosfolípidos de membrana (la fosfatidilserina de la cara interna de la membrana se trasloca a la cara externa y se puede unir anexina V fluorescente) o en el DNA celular (en fases finales de apoptosis, el núcleo es permeable a sustancias intercalantes fluorescentes, como el yoduro de propidio).

La producción de citocinas por diferentes tipos y subtipos de linfocitos T CD4 (Th0, Th1, Th2 y Th17) y CD8 se puede evaluar por citometría de flujo. Para ello se estimulan en presencia de un inhibidor de la secreción de glucoproteínas (brefeldina A o moesina), con lo que las citocinas producidas se acumulan dentro del citoplasma y son detectables con Ac tras la permeabilización de las células (fig. 335-5). Existen también AcMo frente a receptores de citocinas que permiten medir su expresión en la membrana, ya sea en suspensión mediante citofluorimetría de flujo o sobre criocortes de tejidos. Igualmente, es posible medir la expresión de RNA de citocinas y sus receptores en células y tejidos mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real.

La *citólisis mediada por linfocitos Tc* (T CD8) es una prueba específica para un Ag que necesita sensibilización previa y es HLA-restringida. Se puede medir la lisis específica inducida sobre células diana de un modo análogo a como se mide la citotoxicidad mediada por células NK, pero también se pueden cuantificar los niveles de «perforinas» y «granzimas» que tienen los linfocitos Tc mediante AcMo y citometría de flujo. Otra prueba funcional de las células Tc consiste en la inducción de apoptosis de células diana (y su evaluación tal como se indica más arriba).

El *cultivo linfocitario mixto* mide la propiedad de los linfocitos T de proliferar frente a linfocitos de otro individuo que expresan alelos HLA-DR, DP y DQ diferentes (alogénicos). Esta prueba era obligada para comprobar la compatibilidad donante-receptor en trasplante de progenitores hematopoyéticos, pero hoy en día es prescindible si la tipificación HLA se hace por técnicas de alta resolución. Puede ser útil también para medir la competencia de los linfocitos T ante la sospecha de IDP.

La *técnica de ELISPOT* (variante celular del ELISA) ya se ha comentado y su aplicación para valorar la especificidad linfocitaria a un Ag (p. ej., péptidos de *Mycobacteria,* CMV, EBV, etc.) empieza a ser de uso común.

La tinción con *tetrámeros* de HLA-I o HLA-II unidas a un péptido permite cuantificar los linfocitos T específicos para este, y puede combinarse con tinción de diversos marcadores e intracelular de citocinas como IL-2 y/o IFN-γ. Este método ha revolucionado los conocimientos acerca de la frecuencia de T CD8 que responden durante las infecciones víricas (infecciones crónicas como sida o las hepatitis víricas con tetrámeros de clase I) y para T CD4 en la valoración de la respuesta alérgica (tetrámeros de clase II).

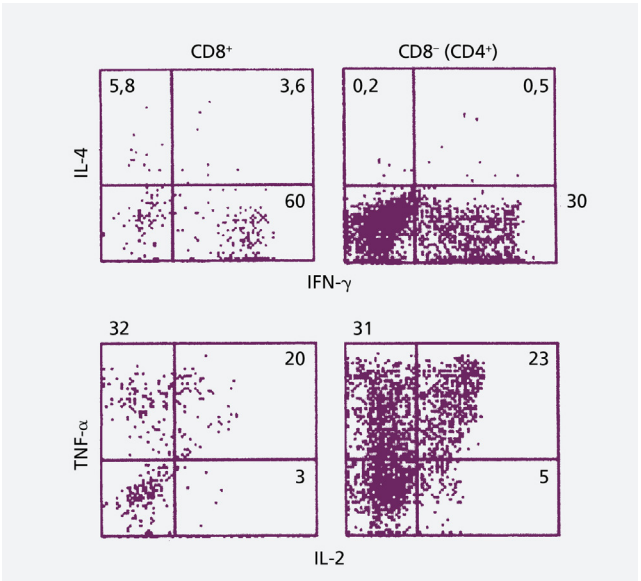


Figura 335-5 Síntesis intracelular de citocinas. Análisis mediante citometría de linfocitos T $CD8^+$ y T $CD8^-$ ($CD4^+$) productores de IL-4 e IFN-γ *(arriba)* y de TNF-α e IL-2 *(abajo)* en un individuo normal. Los linfocitos de sangre periférica se cultivaron 4 h con un activador policlonal (éster de forbol e ionomicina) en presencia de brefeldina A (un inhibidor de la secreción) y, tras la permeabilización de las células, se realizó la tinción intracitoplasmática con los AcMo anticitocina. Ordenadas y abscisas corresponden a intensidad de fluorescencia en escala logarítmica. Las cifras de los cuadrantes corresponden al porcentaje de células positivas.

PRUEBAS *IN VIVO*

La RI mediada por células Th1 se puede evaluar *in vivo* con las denominadas *pruebas cutáneas de HPS retardada*. Consisten en la inyección subcutánea del Ag de interés (*Candida albicans, Mycobacterium tuberculosis,* etc.) y medición, tras 48-72 h, de la induración y el edema alrededor de la zona de inyección. La aparición de un simple enrojecimiento o eritema se considera un resultado negativo; el edema y la induración revelan la presencia de RI Th1 activa y de memoria y, por tanto, confirman la exposición previa al Ag utilizado para inducirla. La más universal de estas pruebas es la de la tuberculina (Mantoux) o derivado proteico purificado (PPD, *purified protein derivative*), que permite conocer los individuos infectados por *Mycobacterium tuberculosis;* un resultado positivo descarta ID celular grave, mientras que uno negativo no es concluyente.

DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE ENFERMEDADES INMUNITARIAS

TÉCNICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

La prevalencia de las EAI (3%-5%) da idea de la importancia del diagnóstico de las mismas en salud pública. La gran complejidad etiopatogénica de estas enfermedades dificulta enormemente su diagnóstico. En una primera fase, se realiza un diagnóstico clínico de presunción en función de síntomas y signos (artritis, hipertiroidismo, hepatitis, vasculitis, etc.) para después, en una segunda, acudir a un diagnóstico específico basado en la presencia/ausencia de auto-Ac específicos. La técnica de cribado más habitual para la detección auto-Ac es la *IFI* sobre criocortes de tejido o células fijadas a un portaobjetos (v. fig. 335-2 D). Además del resultado cualitativo (positivo o negativo), el patrón de tinción observado al microscopio es una ayuda importante para enfocar el diagnóstico de modo precoz y preciso. En un segundo paso se suele definir la especificidad y/o cuantificación de auto-Ac con diversos inmunoanálisis ya comentados anteriormente (hemaglutinación, RIA, *Western-blot, inmunoblot,* ELISA, citometría de flujo con microesferas o inmunoprecipitación). Peculiarmente, la inmunoprecipitación de RNA a partir de células cultivadas es una técnica de alta sensibilidad y especificidad para el estudio de Ac antirribonucleoproteínas, y es posible caracterizar, según el patrón de RNA precipitados, hasta 15 sistemas Ag-Ac distintos.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Anticuerpos antinucleares y antienvoltura nuclear

Los Ac antinucleares (ANA) reconocen diversas estructuras del interior nuclear: ácidos nucleicos (RNA y DNA), desoxirribonucleoproteínas, histonas y otras proteínas como las de los llamados *antígenos extraíbles del núcleo* (ENA). Los auto-Ac anti-DNA pueden reconocer: a) DNA de cadena sencilla (ssDNA, *single strand*) o *desnaturalizado;* b) DNA de doble cadena (dsDNA, *double strand*) o *nativo,* y c) epítopos presentes en los anteriores (anti-ssDNA o -dsDNA).

Los ANA son una prueba de *cribado esencial* para el diagnóstico de LES y de otras conectivopatías; se detectan por IFI sobre criocortes de hígado o riñón de rata o sobre células de líneas epiteliales (p. ej., Hep2). Además de su positividad, se determina su título, así como el patrón de tinción, que puede ser de diferentes tipos (fig. 335-6): a) *homogéneo,* tinción difusa en todo el núcleo, sugestivo de anti-dsDNA, histonas o desoxirribonucleoproteínas; b) *periférico,* con intensificación de la tinción en el borde del núcleo, lo que es indicativo de la presencia de Ac anti-dsDNA o nativo, y que se considera patognomónico del LES (no debe confundirse con el patrón de ANA perinuclear o en anillo; v. más adelante); c) *moteado* (grueso o fino), indicativo de anti-ENA (así denominado porque es posible extraerlos del núcleo en soluciones salinas isotónicas); incluye más de quince especificidades antigénicas, entre las que destacan clínicamente anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B), anti-Scl-70 (antitopoisomerasa I) y anti-Jo-1 (antisintetasa); d) *nucleolar,* donde se tiñen sólo los nucléolos, lo que indica la presencia de auto-Ac contra proteínas y RNA nucleolar (muy sugestivo, aunque no exclusivo, de esclerodermia), y e) *centromérico,* cuando sólo se tiñen los centrómeros de células en división, lo que puede producir un patrón punteado muy fino; su búsqueda se realizará en células en mitosis y tiene interés para el diagnóstico diferencial entre el síndrome de CREST (centromérico) y la esclerodermia sistémica (otros patrones, principalmente nucleolar o moteado).

Los diferentes patrones de ANA sobre la línea celular Hep-2 orientan a distintos diagnósticos alternativos (fig. 335-7). Si los ANA tienen un título elevado (superior a 1:80), se procede a investigar las distintas especificidades anti-DNA y anti-ENA que se sospechen según el patrón de tinción y el cuadro clínico. Los auto-Ac anti-dsDNA anti-ssDNA y antihistona se miden por distintos inmunoanálisis (ELISA principalmente). Los anti-dsDNA se detectan también mediante la tinción por IFI del cinetoplasto del hemoflagelado *Crithidia luciliae,* que detecta sólo Ac anti-dsDNA, y su resultado es superponible a los ANA con patrón periférico. Son prácticamente patognomónicos del LES y su título se correlaciona con la actividad clínica, aunque sólo son positivos en el 30% de los casos. En el 98% de los casos de LES hay ANA positivos, y su negatividad, en principio, descarta esta enfermedad; hay pocos casos (2%-5%) que cursan con ANA negativos, por lo que si la clínica es sugestiva, aunque la IFI sea negativa, hay que descartar especificidades relacionadas como anti-Sm y anti-Ro (SS-A).

Por otro lado, los ANA con patrón homogéneo son positivos en muchas otras EAI (sistémicas y no sistémicas), y para títulos bajos pueden ser positivos en individuos sin enfermedad aparente (hasta un 13% en la población general y más cuanto mayor es la edad del individuo). Los anti-ENA se evalúan mediante ELISA con proteínas recombinantes o purificadas, *immunoblotting* con lisados de células e inmunoprecipitación con lisados de células marcadas biosintéticamente.

El patrón de ANA adopta a veces la imagen de un fino *anillo perinuclear* que no hay que confundir con los ANA de patrón «periférico» típicos de Ac anti-dsDNA (patognomónicos del LES). La tinción en anillo se encuentra en el 25%-30% de los pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP), incluidos los escasos casos en los que los Ac antimitocondriales (AMA) son negativos (v. más adelante); reconocen componentes como la proteína de 200 kDa del poro nuclear. Los ANA en anillo pueden verse también en casos aislados de conectivopatías (LES, síndrome de Sjögren, hepatitis crónica activa y esclerodermia), aunque en este caso reconocen componentes de 68-70 kDa de la lámina nuclear.

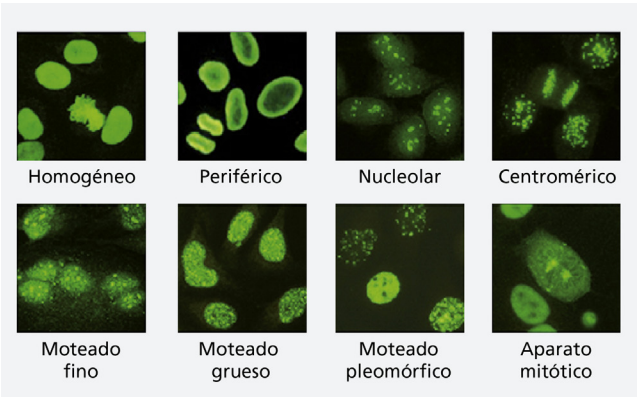


Figura 335-6 Anticuerpos antinucleares (ANA). Mediante IFI sobre la línea celular epitelial Hep-2 se muestra el aspecto típico de los cinco patrones principales de ANA: homogéneo, periférico, nucleolar, centromérico y moteado (tres subtipos de este: fino, grueso y pleomórfico), así como una tinción específica del aparato mitótico. Para una correcta interpretación de los patrones, a veces es necesario localizar en el mismo campo núcleos de células en reposo y en mitosis. (Fotografías por cortesía de las empresas ATOM-Biosystems S. A.)

Otros autoanticuerpos y su uso diagnóstico en enfermedades autoinmunitarias

En la tabla 335-3 se recogen los auto-Ac asociados más frecuentemente a diferentes EAI. No pretende ser una tabla exhaustiva y se debe tomar como una síntesis de las asociaciones que se encuentran en la práctica clínica. Es importante entender que la presencia de un determinado auto-Ac en el suero de un paciente bajo sospecha de EAI muy frecuentemente ayuda a orientar el diagnóstico preciso.

Anticuerpos antimitocondriales y antimicrosomas de hígado-riñón

Los Ac antimitocondriales (AMA) son característicos de la CBP (aparecen en el 90%-95% de los casos) y reconocen el Ag mitocondrial M2. Este complejo enzimático se expresa en células de los *túbulos distales* del riñón de rata, lo que origina un patrón de IFI característico sobre criocortes de este órgano.

Los Ac antimicrosomas de hígado-riñón (anti-LKM) deben distinguirse de los AMA típicos, en los que erróneamente se pueden englobar. Dan un patrón de tinción citoplasmática centrolobulillar en el hígado de rata, así como en los *túbulos proximales de riñón de rata,* pero sin reactividad con los túbulos distales. Se presentan frecuentemente en las hepatitis autoinmunitarias.

Tanto AMA como anti-LKM proporcionan intensa reactividad citoplásmica de otras células que se usan en el rastreo de auto-Ac específicos de órgano (p. ej., Ac anticélulas parietales gástricas), por lo que la detección de estos auto-Ac no puede hacerse cuando existen altos títulos de AMA o anti-LKM.

Anticuerpos antimúsculo liso

Los anticuerpos antimúsculo liso (SMA) son muy frecuentes en pacientes con hepatitis autoinmunitaria crónica activa y reconocen principalmente actina. Se diagnostican por su reactividad con la musculatura lisa gástrica sobre cortes de estómago de rata.

Anticuerpos antitiroideos

La detección de Ac *antitiroglobulina (aTg)* y *antiperoxidasa tiroidal (aTPO), cuantificable por ELISA* es fundamental para el correcto diagnóstico de las distintas tiroiditis autoinmunitarias (p. ej., enfermedad de Graves-Basedow o enfermedad Hashimoto). Más del 90% de los pacientes con tiroiditis presentan un tipo u otro de estos Ac o ambos. Se hallan también en el 20% de los pacientes con adenocarcinoma tiroideo. En el 90% de los casos de enfermedad de Graves-Basedow hay también Ac contra el receptor de la hormona tiroestimulante (TSH).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

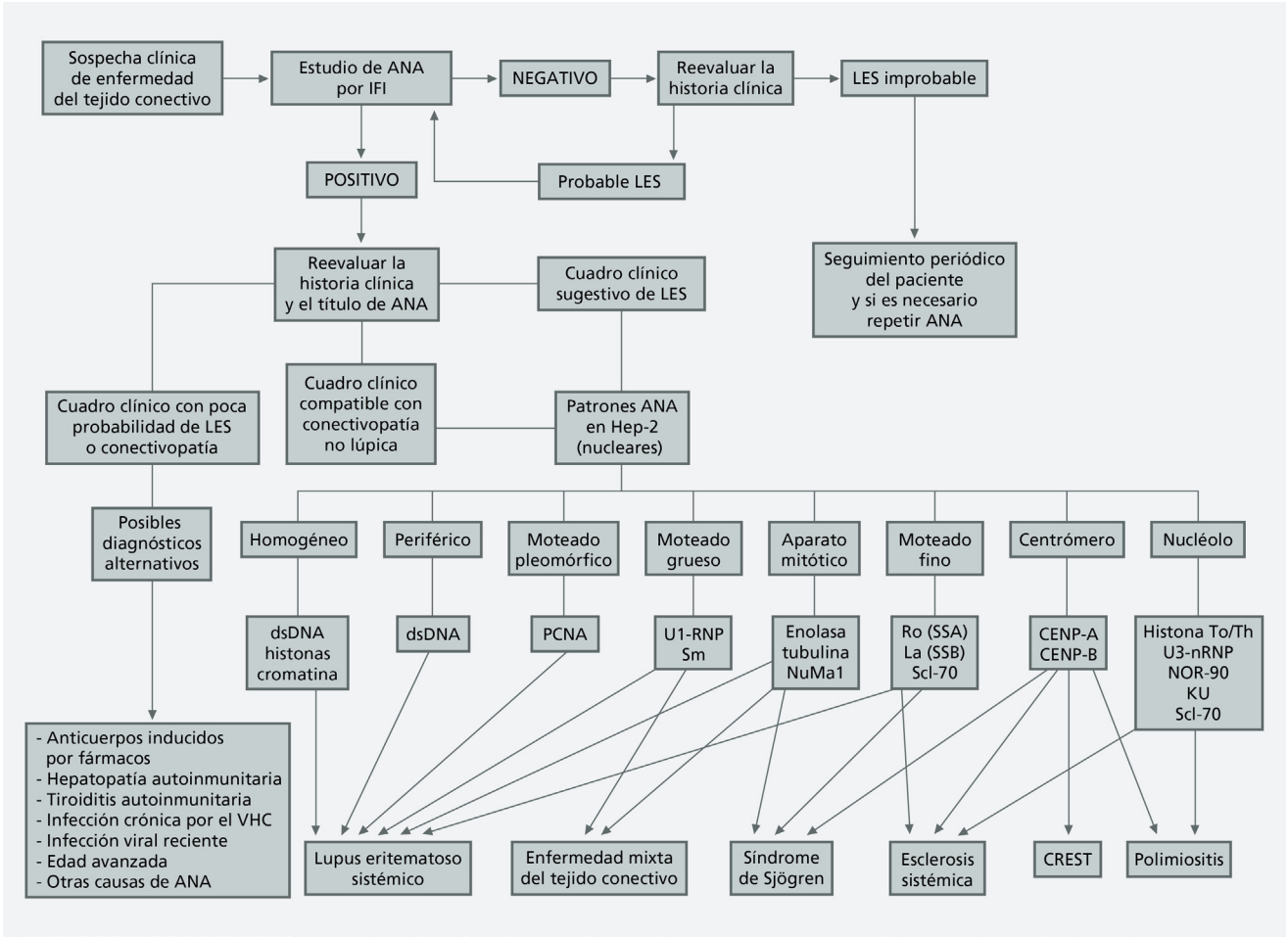


Figura 335-7 Algoritmo diagnóstico basado en patrones de ANA. Se presenta un esquema muy simplificado del diagnóstico de algunas enfermedades del tejido conectivo basado en los patrones de ANA. Los diferentes patrones de ANA observados en células Hep-2 mediante IFI se correlacionan con diferentes diagnósticos; por ejemplo, un síndrome de CREST se manifiesta habitualmente por un patrón de tinción centromérico, mientras que un LES puede dar diferentes patrones de ANA en función del auto-Ag frente al que se dirijan los auto-Ac. dsDNA: *double-stranded DNA*.

Anticuerpos antiislotes pancreáticos

Son característicos de la diabetes mellitus de tipo 1 y su presencia puede preceder al inicio clínico de la enfermedad. También pueden estar presentes en el suero de familiares con riesgo de desarrollar la enfermedad. Se detectan por IFI sobre criocortes de páncreas (humano y, con menor sensibilidad, de primate). Sus principales dianas moleculares son la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), la insulina, ICA512/IA2, ICA89 y otras, entre ellas están los gangliósidos.

Anticuerpos anticélulas parietales gástricas

Son característicos de la anemia perniciosa (con especificidad antifactor intrínseco) y de la gastritis atrófica. Se detectan mediante IFI sobre la mucosa de criocortes de estómago de rata.

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) son diagnósticos de algunas vasculitis, como la *granulomatosis de Wegener*, la *glomerulonefritis rápidamente progresiva,* y la poliarteritis nudosa clásica y el síndrome de Churg-Strauss. Reconocen enzimas lisosómicas mieloides y se detectan con IFI sobre neutrófilos humanos (fijados en etanol y en formalina), dando dos patrones diferenciales principales: c-ANCA (citoplásmico clásico) y p-ANCA (perinuclear), que principalmente responden, respectivamente, a Ac anti-PR3 (aPR3) y antimieloperoxidasa (aMPO); estos últimos se pueden cuantificar mediante ELISA y otros inmunoanálisis.

Factor reumatoide

Es un auto-Ac (habitualmente de clase IgM) dirigido contra la porción Fc de la IgG. Recibe este nombre por haber sido detectado primeramente en pacientes con artritis reumatoide (en el 50%-90% de los casos); aunque su presencia es uno de los criterios diagnósticos de esta afección, ni su presencia confirma esta enfermedad ni su ausencia la descarta. El FR puede aparecer también con títulos bajos en muchas otras EAI sistémicas, en las crioglobulinemias de tipo II y III, así como en enfermedades infecciosas y en el 2%-10% de los individuos normales.

Anticuerpos antifosfolipídicos

Constituyen una familia de auto-Ac (IgG e IgM e infrecuentemente IgA) que reconocen diferentes fosfolípidos (la cardiolipina es la más habitual). Se asocian a estados de trombofilia arterial y venosa, abortos de repetición y trombocitopenia, lo que se conoce en su conjunto como *síndrome antifosfolipídico,* que puede ser secundario a una EAI (particularmente LES) o aparecer como un síndrome primario. Algunos interfieren en las pruebas de coagulación *in vitro* dependientes de fosfolípido, al alargar el tiempo de coagulación *(anticoagulante lúpico)* y pueden ser responsables de reacciones VDRL falsamente positivas. Se pueden medir por ELISA con cardiolipina y otros fosfolípidos como Ag. Es igualmente importante medir los Ac anti-β_2-glicoproteína (por ELISA), ya que los Ac antifosfolipídicos asociados a riesgo de trombofilia no se dirigen contra el fosfolípido, sino contra cofactores proteicos que se unen al fosfolípido; la β_2-glucoproteína es el más conocido de estos cofactores.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 335-3 Autoanticuerpos diagnósticos en algunas enfermedades autoinmunitarias

ENFERMEDAD	AUTOANTICUERPOS MÁS FRECUENTES	TÉCNICAS DE DETECCIÓN MÁS HABITUALES
Cirrosis biliar primaria (CBP)	Antimitocondriales (AMA) En 20%-25% de los casos, IFI + en Hep-2 patrón en «anillo» perinuclear	IFI en triple tejido y Hep-2 Especificidad mitocondrial por ELISA o *inmunoblot*
Hepatitis autoinmunitarias (HAI)	Frecuentes (ANA, anticuerpos antimúsculo liso [SMA], LKM-1) Infrecuentes (SLA/LP, p-ANCA atípico, LC1, actina) Nunca (AMA)	IFI en triple tejido (o en neutrófilos) Especificidad mediante ELISA o *inmunoblot*
Enfermedad celíaca (EC)	Antitransglutaminasa (IgA, IgG) Antigliadina desamidada (IgA, IgG) Antiendomisio Antirreticulina	ELISA o inmunoanálisis fluorescente ELISA o inmunoanálisis fluorescente IFI sobre esófago de mono (en desuso) IFI en triple tejido (en desuso)
Vasculitis sistémicas	Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)	
	PATRÓN c-ANCA (citoplasma +)/PR3 (vasculitis de Wegener)	Cribado y patrón mediante IFI sobre portaobjetos de neutrófilos fijados en etanol o formalina Especificidad mediante ELISA o inmunoanálisis fluorescente
	PATRÓN p-ANCA (periférico al núcleo +)/MPO (poliangitis microscópica/síndrome de Churg-Strauss y vasculitis por fármacos)	
	PATRÓN x-ANCA (perinuclear atípico)	
	PATRÓN ANCA NEGATIVO: (crioglobulinemia esencial mixta/púrpura de Schönlein-Henoch y vasculitis secundarias/poliarteritis nudosa)	
	Anticuerpos antimembrana basal glomerular (síndrome de Goodpasture)	ELISA e inmunoanálisis fluorescente
Tiroiditis autoinmunitarias	Antitiroglobulina (TGB) Antiperoxidasa tiroidea (TPO) Antirreceptor de la hormona tiroestimulante (TSHR)	Diferentes tipos de inmunoanálisis: ELISA, inmunofluorescentes
Diabetes mellitus de tipo 1	Antiislotes pancreáticos (ICA) Antiinsulina, anti-GAD	IFI sobre portaobjetos con cortes de páncreas humano ELISA
Síndrome antifosfolipídico	Anticardiolipina (IgG, IgM) Anti-β_2-glucoproteína (IgG, IgM) Antifosfatidilserina (IgG, IgM)	ELISA e inmunoanálisis fluorescente

Factor nefrítico

Se trata de auto-Ac IgG dirigidos contra componentes de la C3-convertasa que causan una gran estabilización de esta enzima, con el consiguiente consumo persistente de C3. Se hallan en pacientes con glomerulonefritis mesangiocapilar y en la lipodistrofia parcial. En la actualidad, los tratamientos antiinfecciosos (las infecciones estreptocócicas solían estar en la base de la patogenia) con antibióticos han hecho que sean una rareza.

Anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa

Son característicos de la enfermedad celíaca. Las IgA e IgG antigliadina (fracción soluble en etanol del gluten) y antigliadina desamidada se miden mediante ELISA. Los antitransglutaminasa tisular humana (atTG), especialmente de tipo IgA, tienen un mayor valor diagnóstico que los antigliadina y son los más utilizados actualmente (se pueden medir por ELISA). En IFI sobre esófago de mono o humano son los responsables de la reactividad antiendomisio, mientras que en los cribados de IFI sobre cortes de rata definen reactividad antirreticulina (patrón R1), siendo sólo diagnósticos cuando se detecta el isotipo IgA, pero con menos especificidad y en la actualidad en desuso.

TÉCNICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE HIPERSENSIBILIDADES

Se dispone de una gran variedad de pruebas para el diagnóstico y el seguimiento de las enfermedades alérgicas (v. Enfermedades por hipersensibilidad e inmunoalérgicas, en cap. 333). La detección de IgE específicos para extractos o proteínas recombinantes por distintos EIA o RIA (clásicamente el llamado *RAST,* actualmente prácticamente en desuso), *inmunoarrays* o pruebas funcionales (test de activación de basófilos [TAB] por citometría) son elementos básicos para el diagnóstico de estas enfermedades (fig. 335-8).

TÉCNICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE INMUNODEFICIENCIAS

Las IDP tienen una muy baja incidencia y lo más habitual es que aparezcan en los primeros años de vida. Por tanto, ante un niño con infecciones (respiratorias) de repetición, primero se deben descartar otras patologías con mayor prevalencia (p. ej., rinitis alérgica, o fibrosis quística). Una vez descartadas, dado su carácter hereditario, se debe investigar la historia familiar (fig. 335-9). Estas IDP, de complejidad creciente, disponen de un capítulo propio en esta sección (v. Inmunodeficiencias primarias y secundarias, en cap. 332).

De manera muy general, el estudio inmunológico preliminar debe incluir un hemograma con fórmula leucocitaria, un análisis de las principales subpoblaciones de linfocitos circulantes (T CD4, T CD8, B, NK) y una cuantificación de Ig séricas (IgA, IgG e IgM). Si los valores resultan normales, será preciso plantearse nuevas pruebas diagnósticas (especialmente funcionales) sobre la base de la sintomatología del paciente (v. fig. 335-9). Siempre que sea posible, será necesario llegar al diagnóstico genético que permite una confirmación y el pertinente consejo genético.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

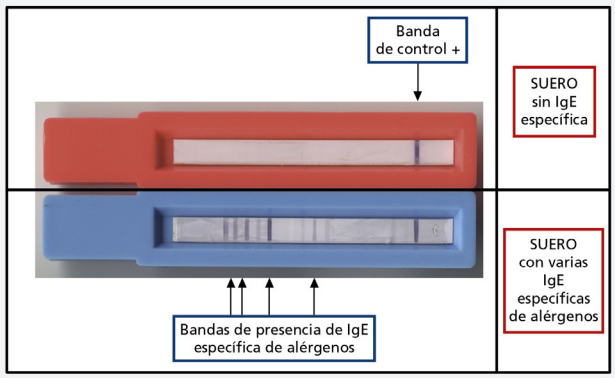


Figura 335-8 *Inmunoblot.* Detección semicuantitativa de IgE específicas frente a diferentes alérgenos. En la mitad superior *(naranja)* se aprecia el resultado de un suero sin IgE frente a los alérgenos sometidos a ensayo, mientras que en la inferior *(azul)* se muestra el resultado de un suero de un individuo alérgico con múltiples bandas de reacción de IgE específica frente a diferentes alérgenos; la diferente intensidad de la tinción entre unas bandas y otras permite una clasificación semicuantitativa de la concentración de IgE específicas.

TÉCNICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE MIELOMA, LEUCEMIAS Y LINFOMAS

Las *gammapatías monoclonales* (GM) o (también llamadas *paraproteinemias*) típicas de los mielomas se detectan en las electroforesis del suero (proteinograma) y se caracterizan por inmunofijación. La electroforesis de *orina concentrada* es también la prueba de elección para detectar la presencia de cadenas ligeras libres monoclonales o *proteinuria de Bence-Jones*. Sin embargo, el proteinograma sérico tiene limitaciones, pues no permite definir: a) déficits de IgA e IgM y de subclases de IgG distintas de IgG_1; b) presencia de cadenas ligeras libres monoclonales en los mielomas productores exclusivos de tales cadenas ligeras, pues por su bajo peso molecular se hallan sobre todo en orina (al menos al inicio de la enfermedad); c) presencia de fragmentos de cadenas pesadas en las *enfermedades de las cadenas pesadas,* y d) aumentos monoclonales de IgD o IgE y los de baja concentración de IgG, IgA e IgM.

Una GM indica un aumento de una Ig producida por un único clon de células B y, por tanto, aparece en forma de una banda estrecha o componente homogéneo en el proteinograma (v. fig. 335-3). La técnica más utilizada para tipificarlas es la inmunofijación (v. fig. 335-3), aunque clásicamente se usó la inmunoelectroforesis. Las GM pueden corresponder a una Ig completa (IgG, IgA o IgM, raras veces IgD y, excepcionalmente, IgE) con cadenas ligeras de tipo κ o λ; cadenas ligeras libres (bien de tipo κ o λ), o fragmentos de cadenas pesadas de IgA, IgG o IgM (enfermedades de las cadenas pesadas). En raras ocasiones aparecen dos (biclonalidad) o incluso tres Ig monoclonales juntas.

La tipificación de las GM por inmunofijación de *suero* y *orina* es: a) *esencial* cuando hay sospecha clínica de *mieloma,* macroglobulinemia de Waldenström u otros síndromes linfoproliferativos que puedan cursar con Ig monoclonal, y b) *obligada* (aunque no haya manifestaciones clínicas) ante una banda homogénea en el proteinograma (que requiere excluir fibrinógeno o hemólisis) o la presencia de crioglobulinemia. Por otro lado, el análisis de Ig en el LCR reviste interés para las GM con manifestaciones neurológicas, así como para caracterizar las Ig *oligoclonales* que pueden aparecer en el LCR, en la esclerosis múltiple y en la panencefalitis subaguda esclerosante. Su detección en estos casos requiere una técnica más sensible: electroforesis de isoelectroenfoque

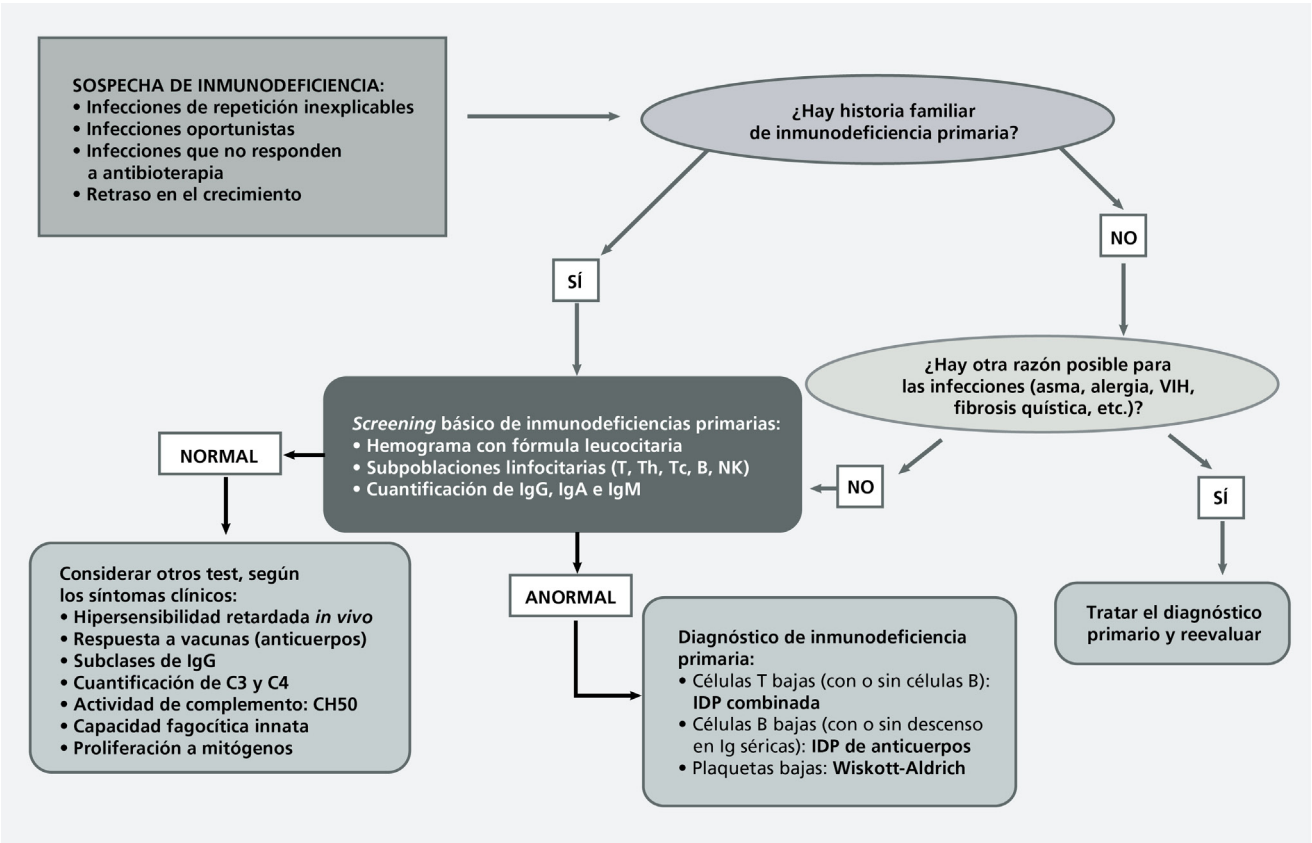


Figura 335-9 Algoritmo diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias (IDP). Se presenta un esquema muy simplificado de los pasos diagnósticos de IDP. Obsérvese que el cribado básico incluye hemograma con fórmula leucocitaria, estudio de subpoblaciones linfocitarias y cuantificación de las Ig séricas más abundantes. Según los resultados se debe profundizar en una u otra dirección para el diagnóstico final de cada enfermedad, que normalmente concluye con la identificación de las mutaciones genéticas responsables de IDP causadas por genes conocidos.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

seguida de *immunoblotting* con Ac anti-IgG. El análisis de GM en líquido gastroduodenal está indicado en linfomas intestinales que puedan cursar con producción de fragmentos de las cadenas pesadas de IgA no detectables en suero.

Para el diagnóstico de *leucemias* y *linfomas* es obligado el estudio mediante citometría de flujo de sangre (si hay expresión periférica del tumor) o de aspirados de médula ósea. La reactividad de los diferentes AcMo frente a proteínas de superficie y citoplasmáticas indicará el linaje (mieloide, linfoide) y el estadio madurativo de las células neoplásicas (fig. 335-10).

Mediante técnicas de PCR y secuenciación se pueden analizar reordenamientos de los genes de las Ig y el TCR, que constituyen los principales marcadores de monoclonalidad de un linfocito B o T, respectivamente. Esta técnica se utiliza en leucemias y linfomas, tanto para el diagnóstico inicial como para determinar la llamada *enfermedad mínima residual* (vestigios de población leucémica) tras el tratamiento con citostáticos y/o trasplante de progenitores hematopoyéticos.

TÉCNICAS DE HISTOCOMPATIBILIDAD Y APLICACIONES CLÍNICAS

La prueba de microlinfocitotoxicidad (mlct) tiene aplicaciones muy extendidas en el campo de la histocompatibilidad. Se emplea tanto para la tipificación HLA de donantes y receptores de órganos como para el estudio de Ac anti-HLA preformados en los receptores (inducidos por embarazos, trasplantes o transfusiones previas) y en la prueba cruzada *(cross-match)* pretrasplante.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica que cumplen los requisitos de trasplante y entran en lista de espera son estudiados para conocer su *tipificación HLA* mediante técnicas de baja resolución (hoy día, básicamente moleculares, aunque aún persisten centros que lo estudian por serología y mlct), así como la presencia o no en suero de *Ac anti-HLA preformados,* normalmente denominados *Ac citotóxicos* (por ser fijadores de complemento) con técnicas de mlct. En la actualidad se pueden detectar Ac anti-HLA no fijadores de complemento mediante

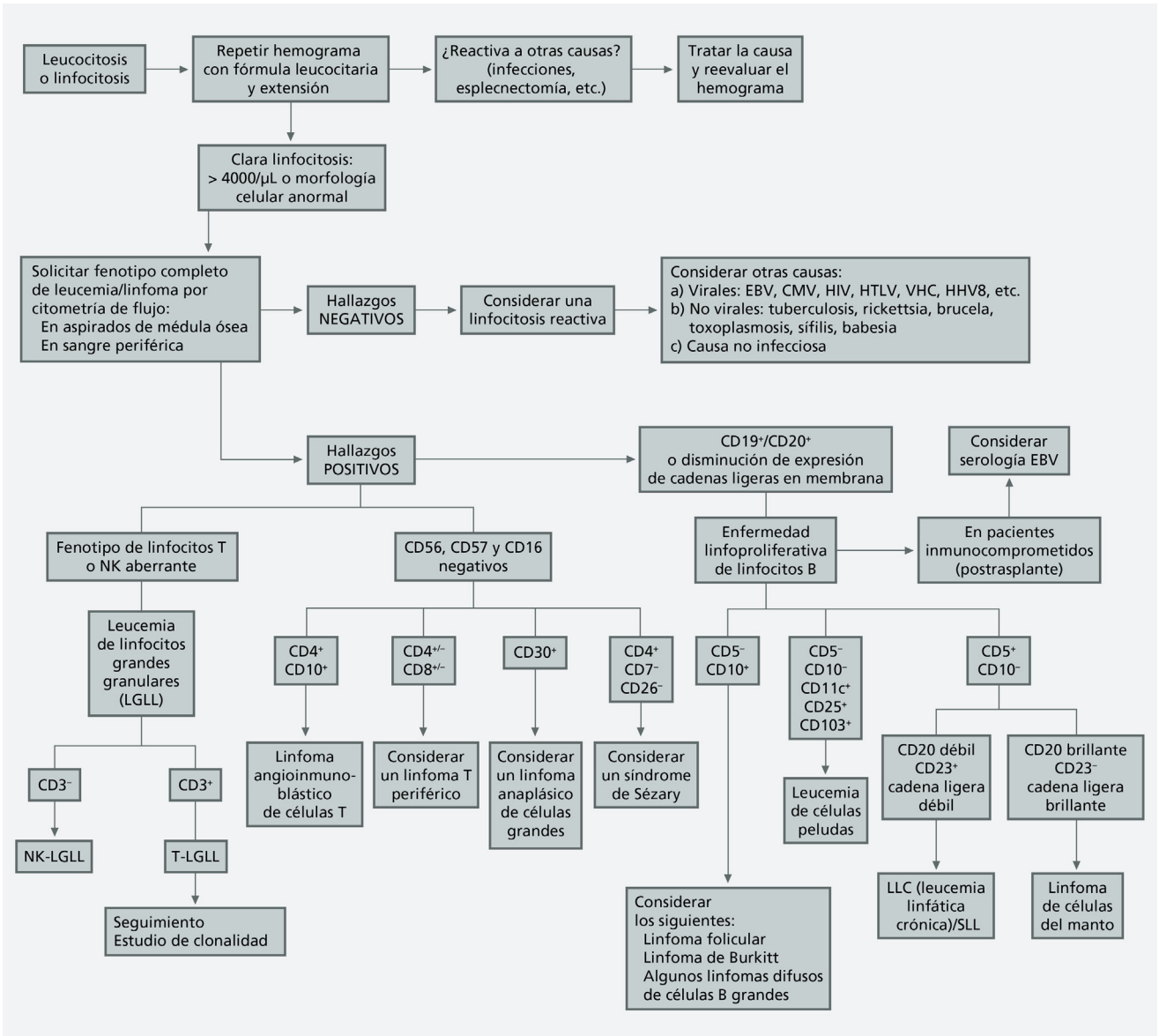


Figura 335-10 Algoritmo diagnóstico de leucemias y linfomas. Se presenta un esquema simplificado de la utilidad de la fenotipificación mediante citometría de flujo de algunas leucemias y linfomas de linfocitos T, B y NK. A partir de sangre periférica, si existe expresión periférica del tumor o en aspirados de médula ósea (incluso de ganglios linfáticos) se puede identificar de un modo bastante preciso el fenotipo de las células tumorales, lo que es importante no sólo en el diagnóstico sino en el abordaje terapéutico de cada tumor. Además de los diagnósticos mostrados en el algoritmo, la citometría también es indispensable en los tumores mieloides y otras afecciones hematológicas malignas y benignas. Normalmente, el diagnóstico por citometría se complementa con pruebas de biología molecular (PCR, hibridación *in situ,* etc.) para la detección de las recombinaciones, traslocaciones y/o clonalidad de cada tipo de tumor.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

técnicas de citometría de flujo. Los pacientes con elevado título de Ac anti-HLA preformados se denominan *hiperinmunizados* y, en principio, tendrán menos opciones de encontrar un órgano compatible que no rechacen.

Otra aplicación de la mlct es la *prueba cruzada pretrasplante* en la que se incuban células del donante con suero del posible receptor. Una reacción positiva indica la presencia de Ac anti-HLA frente al donante y desaconseja el trasplante, previniéndose el rechazo hiperagudo mediado por dichos Ac anti-HLA.

En algunos trasplantes (sobre todo, de células hematopoyéticas pluripotenciales, TPH), la mlct no es suficiente y, por ello, es preciso realizar la tipificación HLA de alta resolución (por técnicas de genética molecular) que permita detectar la menor diferencia en la secuencia de los Ag HLA de donante y receptor: tras PCR y se estudia la secuencia de los alelos HLA amplificados por múltiples métodos (hibridación con oligonucleótidos específicos de alelo a menudo por Luminex®, amplificación específica de alelo o secuenciación directa del producto de PCR).

Además de sus aplicaciones en el trasplante, las técnicas de histocompatibilidad tienen otras de tipo clínico y forense, como los estudios de asociación de algunos alelos HLA con diferentes enfermedades (mayoritariamente de etiología autoinmunitaria). Así, ante la sospecha de *espondilitis anquilosante,* diabetes mellitus o enfermedad celíaca, la tipificación de alelos concretos es un arma diagnóstica importante, ya que estas patologías aparecen asociadas muy frecuentemente a los alelos HLA-B27, DR-3 y DQ-2, respectivamente. También se ha visto que reacciones a fármacos antirretrovirales en algunos individuos con infección por el HIV, se asocian al alelo HLA-B57. Las asociaciones HLA-enfermedad nunca son absolutas; un resultado positivo es sugestivo de la enfermedad (nunca patognomónico, puesto que hay muchos individuos sanos sin el alelo de interés), y viceversa.

Por otra parte, durante muchos años, la tipificación HLA se ha utilizado en medicina legal y forense en estudios de paternidad y de identificación criminal de individuos a partir de muestras biológicas, debido al gran polimorfismo de los genes HLA (es el sistema genético más polimórfico que se conoce). En la actualidad, la tipificación HLA forense ha sido sustituida por un sistema de 13 marcadores de diferentes cromosomas, entre ellos la amelogenina (que permite conocer el sexo), conocido como *CODIS (COmbined DNA Index System)* y desarrollado por el *Federal Bureau of Investigation* (FBI).

MONITORIZACIÓN EN INMUNOTERAPIA

La irrupción de la inmunoterapia ha llevado a la aparición de nuevos métodos para su valoración. Cabe destacar los métodos de monitorización de fármacos biológicos y biomarcadores ya comentados en un capítulo anterior de esta sección (v. Inmunoterapias y sus biomarcadores, en cap. 334).

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Cerutti A, Chen K, Chorny A. Immunoglobulin Responses at the Mucosal Interface. Ann Rev Immunol 2011;29:273-93.

Dong C. Genetic controls of Th17 cell differentiation and plasticity. Exp Mol Med 2011;43:1-6.

Kaplan DH, Igyártó BZ, Gaspari AA. Early immune events in the induction of allergic contact dermatitis. Nat Rev Immunol 2012;12:114-24.

McGeachy MJ, Cua DJ. Th17 cell differentiation: the long and winding road. Immunity 2008;28:445-53.

Pardoll D, Drake C. Immunotherapy earns its spot in the ranks of cancer therapy. J Exp Med 2012;209:201-9.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.

Adkinson NF, Brochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemasnske RF, Simons FER. Middleton's Allergy. Principles. 7th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009.

Bellanti JA, Escobar-Gutiérrez A, Tsokos GC. Immunology IV: Clinical Applications in Health and Disease. 4th ed. Bethesda: I Care Press; 2012.

Chapel H, Haeney M, Misbah S, Snowden N. Essentials of Clinical Immunology. Oxford: Wiley-Blackwell; 2014.

Crotty S. Follicular Helper CD4 T Cells (TFH). Annu Rev Immunol 2011; 29:621-63.

Detrick B, Hamilton RG, Folds JD. Manual of Molecular and Clinical Laboratory Immunology. 7th ed. Washington, DC: ASM Press; 2006.

Fridman WH, Pages F, Sautes-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. Nat Rev Cancer 2012; 12:298-306.

Juan Otero M, Sirera Pérez R. Inmunoterapia del cáncer. Realidades y perspectivas. Barcelona: Elsevier; 2015.

Lee SJ, Chinen J, Kavanaugh A. Immunomodulator therapy: Monoclonal antibodies, fusion proteins, cytokines, and immunoglobulins. J Allergy Clin Immunol 2010;125(2 Suppl 2):S314-23.

Masopust D, Schenkel JM. The integration of cell migration and differentiation. Nat Rev Immunol 2013;13:309-20.

McCusker C, Warrington R. Primary immunodeficiency. Allergy Asthma Clin Immunol 2011;7(Suppl 1):S11-8.

Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. Nature 2011;480:480-9.

Shoenfeld Y, Meroni PL, Gershwin ME. Autoantibodies. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.

Victora G, Nusensweig M. Germinal Centers. Annu Rev Immunol 2012;30:429-57.

Warrington R, Watson W, Kim HL, Antonetti FR. An introduction to immunology and immunopathology. Allergy Asthma Clin Immunol 2011;7(Suppl 1):S1-8.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLAS DE REFERENCIA Y VALORES NORMALES DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO MÁS HABITUALES

P. Castro Rebollo

Apéndice A

I PARÁMETROS GENERALES

Las primeras propuestas para la presentación normalizada de los datos de laboratorio, según el Sistema Internacional de Unidades (unidades SI), fueron hechas en 1967 por la Comisión de Química Clínica de la *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) y el Comité de Expertos sobre Cantidades y Unidades de la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC).

No fue hasta 1979 en que se elaboraron unas recomendaciones definitivas que fueron apoyadas por el Comité Internacional para la Normalización en Patología, así como por la IFCC. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó en 1977 la adopción de las unidades SI por la comunidad científica, especialmente por la comunidad médica, en todo el mundo.

Este Sistema Internacional de Unidades se constituyó durante la XI Conferencia General de Pesas y Medidas, celebrada en París en 1960. El mismo establece un conjunto de siete unidades básicas cuyos nombres y símbolos se recogen en la tabla I-1.

La existencia de valores superiores e inferiores a la unidad fundamental ha hecho necesario expresar los resultados mediante múltiplos y submúltiplos, creando para ello unos prefijos que se colocan junto al símbolo para expresar la unidad fundamental. En la tabla I-2 aparecen referidos los prefijos, así como su símbolo y el factor que los representan.

La relación de parámetros analíticos y pruebas funcionales usualmente empleados en clínica se resumen en diferentes tablas donde las unidades se expresan mediante el sistema convencional y el SI. La conversión de un sistema de unidades al otro se puede hacer de la manera siguiente:

$$\text{mmol/L} = \frac{\text{mg/dL} \times 10}{\text{peso atómico}}$$

$$\text{mg/L} = \frac{\text{mmol/L} \times \text{peso atómico}}{10}$$

Pese a que el SI tiene varios lustros de antigüedad, en numerosos ambientes clínicos sigue habiendo una notable resistencia a su empleo. Algunas unidades incluso son esenciales y tan usadas que han sido aceptadas por el Comité Internacional de Pesos y Medidas. Un claro ejemplo es el litro, equivalente a 1 dm^3 o 10^{-3} m^3, y simbolizado por «L» para evitar la confusión de la «l» minúscula con el número «1». Por esta razón, a lo largo de nuestro texto se presentan los valores de laboratorio predominantemente en unidades convencionales con las correspondientes unidades SI entre paréntesis.

Tabla I-1 Unidades SI básicas y sus símbolos

MAGNITUD	UNIDAD BÁSICA	SÍMBOLO
Longitud	metro	m
Masa	kilogramo	kg
Cantidad de sustancia	mol	mol
Tiempo	segundo	s
Corriente eléctrica	amperio	A
Temperatura termodinámica	Kelvin	K
Intensidad lumínica	candela	cd

Tabla I-2 Múltiplos y submúltiplos de las unidades SI

FACTOR	PREFIJO	SÍMBOLO
10^{24}	yotta	Y
10^{21}	zetta	Z
10^{18}	exa	E
10^{15}	peta	P
10^{12}	tera	T
10^{9}	giga	G
10^{6}	mega	M
10^{3}	kilo	k
10^{2}	hecto	h
10^{1}	deca	da
10^{-1}	deci	d
10^{-2}	centi	c
10^{-3}	mili	m
10^{-6}	micro	μ
10^{-9}	nano	n
10^{-12}	pico	p
10^{-15}	femto	f
10^{-18}	atto	a
10^{-21}	zepto	z
10^{-24}	yocto	y

II PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS

Tabla II-1 Parámetros eritrocitarios. Valores normales en el adulto

PARÁMETRO	INTERVALO DE NORMALIDAD	
	MUJERES	VARONES
Hematíes ($\times 10^{12}$/L)	4-5,2	4,5-5,9
Hemoglobina (g/L)*	120-160	135-175
Hematocrito (L/L)	0,36-0,46	0,41-0,53
VCM (fL)	78-100	
HCM (pg)	26-34	
CMHC (g/L)	310-370	

*Por razones de hábito, se considera tolerable su expresión en g/dL (p. ej., 12-16 g/dL).

Tabla II-2 Leucocitos y plaquetas. Valores normales en el adulto*

PARÁMETRO	INTERVALO DE NORMALIDAD	
	%	10^9/L
Leucocitos	—	4,5-11,5
Neutrófilos		
No segmentados (bandas)	0,2-6	0,01-0,02
Segmentados	55-70	2,5-7,5
Eosinófilos	1-4	0,05-0,50
Basófilos	0,2-1,2	0,01-0,150
Linfocitos	17-45	1,3-4
Monocitos	2-8	0,15-0,9
Plaquetas	—	125-300

*Método automático.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla II-3 Mielograma normal

PARÁMETRO	INTERVALO DE NORMALIDAD
Serie neutrófila	49-65
Mieloblastos	0,05-0,8
Promielocitos	2-4
Mielocitos	8-15
Metamielocitos	9-24
Bandas	9-15
Segmentados	6-12
Serie eosinófila	1-5
Serie basófila	0-0,2
Serie eritrocitaria	18-33
Proeritroblastos	0,2-1
Eritroblastos basófilos	0,5-2
Eritroblastos policromatófilos	17-29
Eritroblastos ortocromáticos	0,4-4
Linfocitos	5-10
Células plasmáticas	0,2-3,5
Sistema mononuclear fagocítico	1-3
Megacariocitos	0,05-0,2

Tabla II-4 Parámetros de hemostasia y coagulación

PARÁMETRO	INTERVALO DE NORMALIDAD
Tasa de protrombina	80%-100%
Tiempo de sangría	
Ivy	2,5-9,5 min
Duke	1-4 min
Tiempo de coagulación (Lee-White)	5-11 min
Tiempo de protrombina (Quick)	12-14 s
Tiempo de tromboplastina parcial activado por encima del control	< 10 s
Tiempo de trombina	15-20 s
Fibrinógeno	1,5-4 g/L
Factor II	0,65-1,35 U/mL
Factor V	0,65-1,35 U/mL
Factor VII	0,65-1,35 U/mL
Factor VIII	0,65-1,35 U/mL
Factor IX	0,65-1,35 U/mL
Factor X	0,65-1,35 U/mL
Factor XI	0,65-1,35 U/mL
Factor XII	0,65-1,35 U/mL
Factor de von Willebrand R:Co (cofactor de la ristocetina)	0,60-1,75 U/mL
Factor de von Willebrand Ag (antígeno)	0,60-1,75 U/mL
Multímeros del factor de von Willebrand	Distribución normal
Inhibidor del factor VIII (unidades Bethesda)	Negativo
Factor XIII (lisis con urea)	Sin lisis
Agregación plaquetaria inducida por ADP, colágeno, adrenalina, ácido araquidónico y ristocetina	> 65%
Retracción del coágulo	0,5-1 en 2 h
Antitrombina	0,70-1,30 U/mL
Proteína C	0,60-1,40 U/mL
Proteína S total	0,60-1,40 U/mL
Proteína S libre	0,60-1,40 U/mL
Proteína S funcional	0,60-1,40 U/mL
t-PA funcional	1-10 U/mL

Tabla II-4 Parámetros de hemostasia y coagulación *(cont.)*

PARÁMETRO	INTERVALO DE NORMALIDAD
t-PA antígeno	1-13 ng/mL
PAI-1 funcional	1,5-18 U/mL o bien 0,5-6,5 U/mL, según el método
Plasminógeno	0,65-1,35 U/mL
α_2-antiplasmina	0,65-1,35 U/mL
Dímero-D	35-200 ng/mL
Fragmento 1 + 2 de la protrombina	0,1-1,3 nmol/L
Complejos trombina-antitrombina	0,1-6 ng/mL
Anticoagulante de tipo lupus	No presente
Anticuerpos anticardiolipina	
IgG	0-15 GPL U/mL
IgM	0-15 MPL U/mL
Resistencia a la proteína C activada	Sin resistencia
Mutación del factor V Leiden	No presente
Mutación G-20210-A de la protrombina	No presente

Cuadro II-1 Otros parámetros hematológicos*

- Velocidad de sedimentación globular (VSG)
  - Mujeres: 1-20 mm/h
  - Varones: 1-13 mm/h
- Factores de maduración
  - Ácido fólico sérico: 6-20 ng/mL (9-41 mmol/L)
  - Ácido fólico eritrocitario: 160-700 ng/mL
  - Vitamina B_{12} sérica: 200-900 pg/mL (148-664 pmol/L)
- Prueba de Schilling (eliminación por orina de vitamina B_{12}-^{58}Co administrada p.o.): > 9% de la dosis administrada
- Viscosidad sérica: 1,4-1,8 centipoises
- Metabolismo de hierro
  - Sideremia:
    - Mujeres: 35-140 mg/dL (6-26 mmol/L)
    - Varones: 40-60 mg/dL (7-29 mmol/L)
  - Capacidad de saturación de la transferrina: 212-362 mg/dL (38-62 mmol/L)
  - Transferrina: 170-290 mg/dL (1,7-2,9 g/L)
  - Índice de saturación de la transferrina: 20%-50%
  - Ferritina sérica: 20-300 ng/mL (20-300 μg/L)
  - Protoporfirina eritrocitaria libre: < 30 μg/dL (< 0,53 mmol/L)
  - Receptor soluble de la transferrina (TfR): 1,15-2,75 mg/L
  - Índice TfR/log (ferritina): 0,63-1,8
- Volumen sanguíneo total (volemia): 70 mL/kg
- Volumen plasmático: 40-50 mL/kg
- Volumen eritrocitario (masa eritrocitaria)
  - Mujeres: 25 mL/kg
  - Varones: 30 mL/kg
- Carboxihemoglobina
  - Fumadores: 2,1%-4,2%
  - No fumadores: 0%-2,3%
- Metahemoglobina: máximo < 2% del total
- Pruebas de hemólisis
  - Haptoglobina: 27-139 mg/100 mL
  - Hemoglobina fetal: < 2%
  - Reticulocitos: 25-75 × 10^9/L
  - Vida eritrocitaria media: 120 días (T_{50} ^{51}Cr: 25-30 días)
  - Hemoglobina A_2: 1,8%-3,8%
  - Fragilidad osmótica (resistencia osmótica eritrocitaria):
    - Hemólisis moderada: 0,45%-0,39%
    - Hemólisis total: 0,33%-0,30%
    - Prueba de glicerol acidificado: > 1800 s

*Entre paréntesis, valores expresados en unidades SI.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

III PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

Tabla III-1 Principales parámetros bioquímicos en sangre, orina y LCR

PARÁMETRO	MUESTRA	UNIDADES CONVENCIONALES	UNIDADES SI	FACTOR DE CONVERSIÓN*
Acetona	S, O	Negativo	Negativo	
Ácido úrico	S			59,48
Mujeres		2,3-6,6 mg/dL	137-393 μmol/L	
Varones		3,6-8,5 mg/dL	214-506 μmol/L	
Ácidos grasos libres (adultos)	S	8-20 mg/dL	0,08-0,20 g/L	0,01
ACTH (adrenocorticotropina)	P	6-76 pg/mL	1,3-16,7 pmol/L	0,2202
ADH (hormona antidiurética; arginina-vasopresina)	P	1-1,33 pg/mL	1-1,33 ng/L	1
Adrenalina (epinefrina)	P	< 50 pg/mL	< 273 pmol/L	5,458
	O	< 10 μg/día	< 55 mmol/24 h	
ALAT (v. GPT)				
Albúmina	S	3,1-4,3 g/dL	31-43 g/L	10
Aldolasa	S	0-7 U/L	0-7 U/L	1
Aldosterona (adultos)				
Decúbito supino, dieta normosódica	S, P	< 15-30 ng/dL	< 416,10-832,20 pmol/L	27,74
Bipedestación, dieta normosódica	S, P	2-5 veces superior al valor en decúbito supino		
Decúbito supino, dieta hiposódica	S, P	2-5 veces superior al valor en decúbito supino con dieta normosódica		
Orina, dieta normosódica	O	2,3-21 μg/24 h	6,4-58,3 nmol/24 h	2,774
Amilasa	S	53-123 U/L	0,88-2,05 nkat/L	0,01667
	P	43-115 U/L	0,72-1,92 nkat/L	
	O	4-400 U/L	0,07-6,67 nkat/L	
Amonio (NH3)	P	10-80 μg/dL	6-47 μmol/L	0,5872
Androstenodiona (adultos)	S	50-250 ng/dL	1,75-8,73 nmol/L	0,0349
α_1-antitripsina	S	150-350 mg/dL	1,5-3,5 g/L	0,01
Apolipoproteína	S			
Apolipoproteína A-1		119-240 mg/dL	1,19-2,4 g/L	0,01
Apolipoproteína B		52-163 mg/dL	0,52-1,63 g/L	0,01
Relación apolipoproteína B: apolipoproteína A-1		0,35-0,98	0,35-0,98	1
ASAT (v. GOT)				
Bicarbonato (HCO_3^-)	ST, S	21-25 mEq/L	21-25 mmol/L	1
Bilirrubina directa	S	0-0,4 mg/dL	0-7 μmol/L	17,1
Bilirrubina total	S	0-1 mg/dL	0-17 μmol/L	17,1
BUN (nitrógeno ureico en sangre)	P	8-18 mg/dL	3-6,6 μmol/L	0,357
	S	10-20 mg/dL	3,6-7,1 μmol/L	0,357
	O	6-17 g/día	2,14-6,1 μmol/24 h	0,357
CA 125	S	0-35 U/mL	0-35 kU/L	1
CA 15.3	S	0-30 U/mL	0-30 kU/L	1
CA 19.9	S	0-37 U/mL	0-37 kU/L	1
Calcio (total)	S	8,5-10,5 mg/dL	2,1-2,6 mmol/L	0,25
	O	0-300 mg/24 h	0-7,5 mmol/24 h	0,025
Calcio iónico	ST	4,5-5,6 mg/dL	1,1-1,4 mmol/L	0,25
Calcitonina	S	10-40 ng/mL	15-60 pmol/L	1,5
CEA (antígeno carcinoembrionario)	P,S	0-3,4 ng/mL	0-3,4 μg/L	1

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla III-1 Principales parámetros bioquímicos en sangre, orina y LCR *(cont.)*

PARÁMETRO	MUESTRA	UNIDADES CONVENCIONALES	UNIDADES SI	FACTOR DE CONVERSIÓN*
Ceruloplasmina	S	27-50 mg/dL	270-500 mg/L	10
CK (creatincinasa)	S			0,01667
Mujeres		40-150 U/L	0,67-2,5 μkat/L	
Varones		60-400 U/L	1-6,67 μkat/L	
CK (isoenzimas, fracción MB)	S	0-5 ng/mL	0-5 ng/mL	1
Cloruros	S	100-108 mEq/L	100-108 mmol/L	1
Colesterol	S			0,02586
Deseable		< 200 mg/dL	< 5,7 mmol/L	
Límite alto		200-239 mg/dL	5,17-6,18 mmol/L	
Alto		> 239 mg/dL	> 6,18 mmol/L	
Cortisol	S			27,59
En ayunas, 8:00-12:00 h		5-25 μg/dL	138-690 nmol/L	
12:00-20:00 h		5-15 μg/dL	138-414 nmol/L	
20:00-8:00 h		0-10 μg/dL	0-276 nmol/L	
Cortisol libre	O	20-70 μg/24 h	55-193 nmol/24 h	2,759
Creatinina	S			88,4
Mujeres		< 1,1 mg/dL	< 97 μmol/L	
Varones		< 1,3 mg/dL	< 115 μmol/L	
	O			0,00884
Mujeres		10-15 mg/kg de peso al día	0,09-0,13 mmol/kg de peso al día	
Varones		15-25 mg/kg de peso al día	0,13-0,22 mmol/kg de peso al día	
11-desoxicortisol (adultos) (muestra de las 8 h)	S	12-158 ng/dL	0,35-4,56 nmol/L	0,02886
	O	5-15 mg/24 h	17,3-52 μmol/24 h	
DHEA (deshidroepiandrosterona) (adultos)	S			
Mujeres		130-980 ng/dL	4,5-34 nmol/L	
Varones		180-1250 ng/dL	6,24-41,6 nmol/L	0,03467
DHEA-S (sulfato de deshidroepiandrosterona) (adultos)	S	500-2500 μg/L	1,3-6,8 μmol/L	0,002714
Dióxido de carbono (concentración)	P	21-30 mEq/L	21-30 mmol/L	1
DOCA (desoxicorticosterona) (adultos)	S	2-19 ng/dL	61-576 nmol/L	30,3
Dopamina	P	< 87 pg/mL	< 475 pmol/L	6,530
	O	65-400 μg/día	425-2610 nmol/24 h	
ECA (enzima convertidora de angiotensina)	S	< 40 U/L	< 670 nkat/L	16,75
Estradiol	S, P			3,671
Mujeres				
Fase menstrual				
Fase folicular		50-145 pg/mL	184-532 pmol/L	
Pico medio del ciclo		112-443 pg/mL	411-1626 pmol/L	
Fase luteínica		50-241 pg/mL	184-885 pmol/L	
Posmenopáusica		< 59 pg/mL	< 217 pmol/L	
Varones		< 50 pg/mL	< 184 pmol/L	
α-fetoproteína	S	< 15 ng/mL	< 15 μg/L	1
Fosfatasa alcalina (adultos)	S	30-120 U/L	0,5-1,27 μkat/L	0,01667
Fosfatasa alcalina, fracción termoestable	S	20%-35%	0,20-0,35	0,01

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla III-1 Principales parámetros bioquímicos en sangre, orina y LCR *(cont.)*

PARÁMETRO	MUESTRA	UNIDADES CONVENCIONALES	UNIDADES SI	FACTOR DE CONVERSIÓN*
Fósforo inorgánico (adultos)	S	2,6-4,5 mg/dL	0,84-1,45 mmol/L	0,3229
	O	1 g/día (promedio)	32 mmol/día (promedio)	32,29
FSH (foliculotropina)	S, P			1
Mujeres				
Fase menstrual				
Fase folicular		3-5 U/L	3-5 U/L	
Fase ovulatoria		9-26 U/L	9-26 U/L	
Fase luteínica		1-12 U/L	1-12 U/L	
Posmenopáusica		18-153 U/L	18-153 U/L	
Varones		3-5 U/L	3-5 U/L	
Gastrina	S	40-200 pg/mL	16-80 pmol/L	0,4
GGT (gammaglutamil-transpeptidasa)	S			1
Mujeres		1-70 U/L	1-70 U/L	
Varones		1-94 U/L	1-94 U/L	
GH (hormona del crecimiento en reposo)	S	2-5 ng/mL	0,09-0,23 nmol/L	0,045
Glucagón	P	20-100 pg/mL	20-100 ng/L	1
Glucosa	O	50-300 mg/dL	0,3-1,7 mmol/24 h	0,05551
Glucosa (en ayunas)	P	70-100 mg/dL	3,9-5,6 mmol/L	0,05551
GOT (ASAT, transaminasa glutámico-oxalacética)	S	0-35 U/L	0-0,58 μkat/L	0,01667
GPT (ALAT, transaminasa glutámico-pirúvica)	P	0-35 U/L	0-0,58 μkat/L	0,01667
HCG (gonadotropina coriónica humana) (varones y mujeres no gestantes)	S	< 5 mUI/mL	< 5 UI/L	1
HDL (lipoproteínas de alta densidad)	S			0,02586
Mujeres		> 50 mg/dL	> 1,3 mmol/L	
Varones		> 40 mg/dL	> 1 mmol/L	
Hemoglobina A_{1C}	ST	3,8%-6,4%	0,038-0,064	0,01
5-HIA (ácido 5-hidroxiindolacético)	O	≤ 6 mg/24 h	≤ 31,4 μmol/día	5,23
17-hidroxiprogesterona (adultos)	S			0,03
Mujeres				
Fase menstrual				
Fase folicular		20-100 ng/dL	0,6-3 nmol/L	
Pico medio del ciclo		100-250 ng/dL	3-7,5 nmol/L	
Fase luteínica		100-500 ng/dL	3-15 nmol/L	
Posmenopáusica		≤ 70 ng/dL	≤ 2,1 nmol/L	
Varones		5-250 ng/dL	0,15-7,5 nmol/L	
Insulina	S, P	2-20 μU/mL	14,35-143,5 pmol/L	7,175
Lactato	P	5-22 mg/dL	0,5-2,2 mmol/L	0,1
LCR (adultos)	LCR			
Albúmina		11-48 mg/dL	0,11-0,48 g/L	0,01
Recuento celular		0-5 células mononucleadas/mL	0-5 × 10^6 células/L	1 × 10^6
Cloruros		120-130 mEq/L	120-130 mmol/L	1
Glucosa		50-75 mg/dL	2,8-4,2 mmol/L	0,05551
Presión		7-18 cm H_2O	7-18 unidades arbitrarias	1
Proteínas				0,01

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla III-1 Principales parámetros bioquímicos en sangre, orina y LCR *(cont.)*

PARÁMETRO	MUESTRA	UNIDADES CONVENCIONALES	UNIDADES SI	FACTOR DE CONVERSIÓN*
Lumbar		15-45 mg/dL	0,15-0,45 g/L	
Cisternal		15-25 mg/dL	0,15-0,25 g/L	
Ventricular		5-15 mg/dL	0,05-0,15 g/L	
LDH (lactato-deshidrogenasa)	S	110-210 U/L	1,83-3,50 μkat/L	0,01667
LDH-isoenzimas	S			
LDH_1		16%-29%	0,16-0,29	0,01
LDH_2		30%-41%	0,30-0,41	0,01
LDH_3		15%-24%	0,15-0,24	0,01
LDH_4		6%-13%	0,06-0,13	0,01
LDH_5		5%-29%	0,05-0,29	0,01
LDL (lipoproteínas de baja densidad)	S			0,02586
Óptimo		< 100 mg/dL	< 2,59 mmol/L	
Deseable		< 130 mg/dL	< 3,36 mmol/L	
Límite superior de riesgo		130-159 mg/dL	3,36-4,11 mmol/L	
Alto riesgo		≥ 160 mg/dL	≥ 4,13 mmol/L	
LH (luteotropina)	S, P			1
Mujeres				
Fase menstrual				
Fase folicular		4-8 U/L	4-8 U/L	
Fase ovulatoria		60-80 U/L	60-80 U/L	
Fase luteínica		0,6-19 U/L	0,6-19 U/L	
Posmenopáusica		16-64 U/L	16-64 U/L	
Varones		4-8 U/L	4-8 U/L	
Lipasa	S	0-160 U/L	0,5-3,17 μkat/L	0,1667
Lipoproteína a	S	0-30 mg/dL	0-300 mg/L	10
Magnesio	S	1,8-2,6 mg/dL	0,9-1,3 mmol/L	0,5
Metanefrinas	P	< 20 μg/mL	< 20 mg/L	1
Metanefrina	O	45-290 μg/24 h	245-1583 nmol/24 h	5,458
Normetanefrina	O	85-200 μg/24 h	448-2730 nmol/24 h	5,458
Total	O	120-700 μg/24 h	655-3821 nmol/24 h	5,458
Microalbuminuria	O			0,114
Orina de 24 h			< 30 mg/día	
Orina minutada			< 20 μg/min	
Orina fresca			< 30 mg/g de creatinina	< 3,5 mg/mmol de creatinina
β_2-microglobulina	S, P	1,2-2,8 mg/L	101,7-237,3 nmol/L	84,750
	O	< 200 μg/L	< 16 950 nmol/L	
5-nucleotidasa	S	0-11 U/L	0,02-0,18 μkat/L	0,01667
Noradrenalina (norepinefrina)	P	110-410 pg/mL	650-2423 pmol/L	5,911
	O	< 100 μg/día	< 500 nmol/24 h	
Orina, análisis	O			
pH		5-9	5-9	1
Peso específico		1,001-1,035	1,001-1,035	1
Sedimento de orina				
Leucocitos		0-2/campo de gran aumento	0-2/campo de gran aumento	1
Hematíes		0-2/campo de gran aumento	0-2/campo de gran aumento	1
Osmolalidad	S, P	280-296 mOsm/kg de agua	280-296 mmol/kg de agua	1

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla III-1 Principales parámetros bioquímicos en sangre, orina y LCR *(cont.)*

PARÁMETRO	MUESTRA	UNIDADES CONVENCIONALES	UNIDADES SI	FACTOR DE CONVERSIÓN*
Péptido C (adultos)	S, P	0,5-2 ng/mL	0,17-0,66 nmol/L	0,33
Potasio	S	3,5-5,5 mEq/L	3,5-5,5 mmol/L	1
Prealbúmina (adultos)	S	19,5-35,8 mg/dL	195-358 mg/L	10
PRL (prolactina)	S			1
Mujeres				
Premenopáusica		0-20 ng/mL	0-20 μg/L	
Posmenopáusica		0-15 ng/mL	0-15 μg/L	
Varones		0-15 ng/mL	0-15 μg/L	
Progesterona	S, P			3,18
Mujeres				
Fase menstrual				
Fase folicular		< 1 ng/mL	< 3,18 nmol/L	
En medio de la fase luteínica		3-20 ng/mL	9,54-63,6 nmol/L	
Posmenopáusica		< 20 ng/mL	< 63,6 nmol/L	
Varones		< 1 ng/mL	< 3,18 nmol/L	
Proteína C reactiva	S	0-12 mg/L	0-12 mg/L	1
Proteínas totales	S	6-8 g/dL	60-80 g/dL	10
	O	< 165 mg/día	< 0,165 g/día	0,001
PSA (antígeno específico de la próstata)	S			1
Mujeres		< 0,5 ng/mL	< 0,5 μg/L	
Varones				
< 40 años		0-2 ng/mL	0-2 μg/L	
≥ 40 años		0-4 ng/mL	0-4 μg/L	
PSA libre en varones de entre 45 y 75 años de edad, con valores de PSA comprendidos entre 4 y 20 ng/mL	S	> 25% asociado a hiperplasia prostática benigna	> 0,25 asociado a hiperplasia benigna de próstata	0,01
PTH (paratirina)	S	10-65 pg/mL	1-6,5 pmol/L	0,1
Renina (adultos, dieta normosódica)	P			0,2778
Decúbito supino		0,3-3 ng/(mL × h)	0,08-0,83 ng/(L × s)	
Bipedestación		1-9 ng/(mL × h)	0,28-2,5 ng/(L × s)	
Serotonina	ST	55-260 ng/mL	0,31-1,48 μmol/L	0,00568
Sodio	P	135-145 mEq/L	135-145 mmol/L	1
	O	Depende de la dieta	Depende de la dieta	
Somatomedina C (IGF-1)	S			1
16-24 años		182-780 ng/mL	182-780 μg/L	
25-39 años		114-492 ng/mL	114-492 μg/L	
40-54 años		90-360 ng/mL	90-360 μg/L	
> 54 años		71-290 ng/mL	71-290 μg/L	
STH (v. GH)				
T_3 total (triyodotironina total)	S	60-181 ng/dL	0,92-2,78 nmol/L	0,01536
T_4 (tiroxina total)	S	4,5-10,9 μg/dL	58-140 nmol/L	12,87
T_4 libre	S	0,8-2,7 ng/dL	10-35 pmol/L	12,87
Testosterona total (muestra matutina)	S			0,03467
Mujeres		6,86 ng/dL	0,21-2,98 nmol/L	
Varones		270-1070 ng/dL	9,36-37,10 nmol/L	
Tiroglobulina	S	10-40 ng/mL	15-60 pmol	1,5

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla III-1 Principales parámetros bioquímicos en sangre, orina y LCR *(cont.)*

PARÁMETRO	MUESTRA	UNIDADES CONVENCIONALES	UNIDADES SI	FACTOR DE CONVERSIÓN*
Triglicéridos (en ayunas)	S	40-150 mg/dL	0,45-1,69 mmol/L	0,01129
Troponina 1	S	< 0,6 ng/mL	< 0,6 µg/mL	1
		> 1,5 ng/mL es sugestivo de infarto agudo de miocardio		
Tirotropina (TSH)	S	0,4-4 µU/mL	1-15 pmol/mL	2,5
Péptido intestinal vasoactivo (VIP)	P	< 75 pg/mL	< 75 ng/L	1
Vitaminas				
$25(OH)D_3$	P	20-50 ng/mL	74,6-124,5 nmol/L	2,49
$1,25(OH)_2D_3$	S	20-67 pg/mL	48-160,8 pmol/L	2,4
Carotenoides	S	50-250 µg/dL	0,9-4,6 µmol/L	0,019
Vitamina C	S	0,6-2 mg/dL	30-110 µmol/L	55,77
Vitamina A	S	10-50 µg/dL	0,35-1,75 µmol/L	0,035

*Para pasar de unidades convencionales a unidades SI multiplicar por el factor de conversión. Para pasar de unidades SI a convencionales dividir por el factor de conversión
O: orina; P: plasma; S: suero; ST: sangre total.

IV PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS

Tabla IV-1 Principales parámetros inmunológicos de interés clínico*

PARÁMETRO	LÍMITE DE NORMALIDAD
INMUNOQUÍMICA EN SUERO Y OTROS FLUIDOS BIOLÓGICOS	
Inmunoglobulinas séricas	
IgG	5,8-15,4 g/L
IgA	0,64-2,97 g/L
IgM	
Mujeres	0,71-2,30 g/L
Varones	0,24-1,90 g/L
IgD	< 0,1 g/L
IgE (> 14 años)	< 100 kUI/L (< 240 µg/L)
Crioglobulinas séricas	
Criocrito	< 1%
Subclases de IgG (> 14 años)	
IgG_1	2,2-10,8 g/L
IgG_2	0,5-8,0 g/L
IgG_3	0,05-0,9 g/L
IgG_4	0,0-2,4 g/L
Complemento sérico	
C1q	50-250 mg/L
C3	0,65-1,80 g/L
C3d	< 150 mg/L
C3a	10-570 µg/L (plasma EDTA)
C4	0,1-0,6 g/L
C4a	102-212 µg/L
C5a	< 10 µg/L
CH50	35-70 U/mL
MBL	> 2,0 mg/L

PARÁMETRO	LÍMITE DE NORMALIDAD
Complemento sérico *(cont.)*	
Inhibidor de C1-esterasa	
Inmunoquímica	0,18-0,54 g/L
Funcional	80%-120% de un plasma normal
Factor H	430-610 mg/L
Factor I	38-58 mg/L
C4BP	140-220 µg/L
Citocinas séricas	
IL-1β	< 15 pg/mL
IL-6	< 5 pg/mL
IL-8	< 15 pg/mL
TNF-α	< 20 pg/mL
Proteínas en LCR	
Ratio $IgG_{LCR/suero}$/ $albúmina_{LCR/suero}$	< 60%
Bandas oligoclonales de Ig	< 2
ALERGIA	
IgE sérica total	
< 1 año	< 11 kU/L
< 2 años	< 29 kU/L
2-3 años	< 42 kU/L
4-5 años	< 52 kU/L
6-7 años	< 56 kU/L
8-10 años	< 63 kU/L
11-12 años	< 45 kU/L
13-14 años	< 70 kU/L
> 14 años	< 100 kU/L

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla IV-1 Principales parámetros inmunológicos de interés clínico* *(cont.)*

PARÁMETRO	LÍMITE DE NORMALIDAD
Concentraciones de IgE específica	
Grado 0	< 0,35 kUI/L
Grado 1	0,35-0,70 kUI/L
Grado 2	0,70-3,50 kUI/L
Grado 3	3,50-17,5 kUI/L
Grado 4	17,5-50,0 kUI/L
Grado 5	50-100 kUI/L
Grado 6	> 100 kUI/L
Triptasa sérica	0-14 μg/L
Proteína catiónica de eosinófilos (ECP)	0-11 μg/L
AUTOANTICUERPOS	
Antinucleares (ANA)	
< 18 años	< 1/20
18-65 años	< 1/40
> 65 años	< 1/80
Anti-DNA doble cadena (dsDNA)	< 30 UI/mL (30-50 *borderline*)
Antimitocondriales (AMA)	< 1/40
Antimúsculo liso (SMA)	
< 18 años	< 1/20
> 18 años	< 1/40
Anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA)	< 1/10
Anticardiolipina	
IgG	< 10 GPL U/mL (10-20 *borderline*)
IgM	< 10 MPL U/mL (10-20 *borderline*)
Antipéptidos citrulinados cíclicos	≤ 10 karb.u./L
Antitiroglobulina	< 40 UI/mL
Antitiroperoxidasa (microsomales tiroideos)	< 60 UI/mL
Factor reumatoide	< 30 UI/mL (título < 1/80)
Antirreceptor de acetilcolina	$< 2 \times 10^{-10}$ mol/L
INMUNIDAD CELULAR	
Subpoblaciones linfocitarias	
Linfocitos totales	1600-2400 linfocitos/μL
Linfocitos T ($CD3^+$) totales	1100-1700 linfocitos/μL (67%-76%)
Subpoblaciones linfocitarias *(cont.)*	
Linfocitos T activados ($CD3^+$ $CD25^+$)	13%-24%
Linfocitos T «colaboradores» ($CD4^+$)	700-1100 linfocitos/μL (38%-46%)
Linfocitos T «citotóxicos» ($CD8^+$)	500-900 linfocitos/μL (31%-40%)
Cociente de linfocitos T $CD4^+$/T $CD8^+$	1,0-1,5
Linfocitos B totales ($CD19^+$ o $CD20^+$)	200-400 linfocitos/μL (11%-16%)
Células NK ($CD3^-CD16^-CD56^+$)	200-400 linfocitos/μL (10%-19%)
Pruebas funcionales *ex vivo*	
Actividad fagocítica de monocitos	> 95%
Actividad fagocítica de granulocitos	> 95%
Actividad oxidativa de monocitos	> 95%
Actividad oxidativa de granulocitos	> 95%
Respuesta linfoproliferativa frente a mitógenos policlonales: medida por la síntesis de DNA y expresada en términos de SI	
PHA	>20
PWM	>10
Superantígenos de linfocitos T (SSA y SSB)	>20
AcMo CD3/CD28	>10
Aloantígenos (cultivo mixto linfocitario)	>10
% de linfocitos T productores de citocinas frente a un estímulo policlonal (PMA + ionomicina)	
Linfocitos T $CD4^+$	
IL-2	27,43% ± 11
IFN-γ	29,4% ± 5
Linfocitos T $CD8^+$	
IL-2	24,20% ± 17
IFN-γ	63,10% ± 17,39

*Salvo que se indique lo contrario, los límites de valores de referencia corresponden a los observados en adultos jóvenes europeos de etnia caucásica y pueden variar según los métodos de cuantificación utilizados y los grupos poblacionales analizados. Los valores numéricos indicados pueden, por tanto, variar según los laboratorios. Todos los laboratorios deben establecer sus valores de referencia por edades y sexo en sujetos sanos. Esto es particularmente aplicable a las pruebas funcionales. Los resultados de tales pruebas funcionales hay que valorarlas según un informe razonado de los inmunólogos que hayan hecho las pruebas de laboratorio en relación con los datos clínicos.
C4BP: proteína de unión al C4; MBL: lectina de unión a la manosa; PHA: fitohemaglutinina; PMA: forbol-12-miristato-13-acetato; PWM: *pokeweed mitogen*; SI: índice de estimulación, resultado con estímulo/resultado sin estímulo; UI: unidades internacionales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

V PRUEBAS ESPECIALES EN GASTROENTEROLOGÍA

Cuadro V-1 Pruebas especiales en gastroenterología

JUGO GÁSTRICO
BAO (secreción ácida basal): < 5 mEq/h de H^+
MAO (secreción ácida máxima estimulada): 1-35 mEq/h de H^+
PAO (pico de secreción ácida): 0,5-45 mEq/h de H^+

PRUEBA DEL ALIENTO DE UREA ^{13}C
El resultado se expresa como el índice δ-Post/δ-Basal, siendo δ el cociente 13C/12C de la muestra:
Positivo: > 6
Indeterminado: 4-6
Negativo: < 4

SECRECIÓN PANCREÁTICA ESTIMULADA
Prueba de la secretina-CCK
Concentración de HOC_3^-: 88-144 mEq/L
Volumen: 110-550 mL/80 min
Secreción de HOC_3^-: 10-86 mEq/L/80 min
Secreción de amilasa: 440-4030 U/80 min
Prueba del pancreolauril
Función exocrina pancreática normal: > 30%
Dudoso: 20%-30% (debe repetirse la prueba; en caso de obtenerse el mismo resultado se considera patológico)
Insuficiencia pancreática exocrina: < 20%
Elastasa fecal: > 200 μg/g de heces

PRUEBAS DE ABSORCIÓN INTESTINAL
Prueba de la D-xilosa (tras administrar 25 g de xilosa)
Orina de 5 h: > 5 g
Sangre (a 1 h): > 20 mg/dL
Grasa fecal: < 6 g/24 h (promedio de heces de 3 días, después de una sobrecarga grasa en la dieta de 100 g durante 5 días)
Pérdida intestinal de proteínas
α1-antitripsina: < 1,3 mg/g de heces secas

VI PRUEBAS ESPECIALES EN LA FUNCIÓN CARDIOVASCULAR

Tabla VI-1 Valores normales de ecocardiografía Doppler en adultos

	LÍMITES	MEDIA
Ventrículo derecho (cm)	0,9-2,6	1,7
Ventrículo izquierdo (cm)	3,5-5,7	4,7
Pared posterior (cm)	0,6-1,1	0,9
Tabique interventricular (cm)	0,6-1,1	0,9
Aurícula izquierda	1,9-4	2,9
Raíz aórtica	2-3,7	2,7
Separación de cúspides de la válvula aórtica	1,5-2,6	1,9
Fracción de acortamiento	34%-44%	36%
Flujo mitral (m/s)	0,6-1,3	0,9
Flujo tricuspídeo (m/s)	0,3-0,7	0,5
Arteria pulmonar (m/s)	0,6-0,9	0,75
Aorta (m/s)	1-1,7	1,35
Área valvular aórtica (cm^2)	3-4	3,5
Área valvular mitral (cm^2)	4-5	4,5

Tabla VI-2 Límites de valores hemodinámicos normales en reposo (presiones, expresadas en mm Hg)

	ONDA A	ONDA V	MEDIA	SISTÓLICA	TELEDIASTÓLICA	MEDIA
Aurícula derecha	2-10	2-10	0-8			
Ventrículo derecho				15-30	0-8	
Arteria pulmonar				15-30	3-12	9-16
Arteria pulmonar enclavada y aurícula izquierda	3-15	3-12	1-10			
Ventrículo izquierdo				100-140	3-12	
Sistémica arterial				100-140	60-90	70-105

VII PRUEBAS ESPECIALES DEL APARATO RESPIRATORIO

Tabla VII-1 Pruebas funcionales respiratorias. Ecuaciones de predicción (20-70 años)*

PRUEBA	COEFICIENTE DE CORRELACIÓN MÚLTIPLE	ERROR ESTÁNDAR ESTIMADO
ESPIROMETRÍA FORZADA		
Mujeres (n = 427)		
FVC (L) = 0,0454T − 0,0211A − 2,825	0,75	0,40
FEV_1 (L) = 0,0326T − 0,0253A − 1,286	0,82	0,32
FEV_1/FVC (%) = −0,224A − 0,1126P + 94,88	0,54	5,31
Varones (n = 443)		
FVC (L) = 0,0678T − 0,0147A − 6,055	0,72	0,53
FEV_1 (L) = 0,0514T − 0,0216A − 3,955	0,75	0,45
FEV_1/FVC (%) = −0,1902A + 85,58	0,40	5,4

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla VII-1 Pruebas funcionales respiratorias. Ecuaciones de predicción (20-70 años)* *(cont.)*

PRUEBA	COEFICIENTE DE CORRELACIÓN MÚLTIPLE	ERROR ESTÁNDAR ESTIMADO
CAPACIDAD DE TRANSFERENCIA DE MONÓXIDO DE CARBONO (DLCO)		
Mujeres (n = 167)*		
DLCO = 0,2040 – 0,0777A – 5,4323	0,595	2,89
VA = 0,0542T – 4,0927	0,576	0,50
KCO = 6,1211 – 0,0177A	0,360	0,66
Varones (n = 194)		
DLCO = 0,3674T – 0,1961A – 21,8982	0,67	4,40
VA = 0,0946T – 0,0159P – 9,0515	0,68	0,63
KCO = 0,0188P – 0,0315T – 0,0339A + 10,9577	0,42	0,84
VOLÚMENES PULMONARES ESTÁTICOS (PLETISMOGRAFÍA)		
Mujeres (n = 155)		
TGV (mL) = 36,024T – 2847	0,43	504
IC (mL) = 27,637T – 1927	0,43	383
Varones (n = 141)		
TGV (mL) = 57,878T + 10,148A – 6766	0,48	675
IC (mL) = 35,978T – 2633	0,40	545

*TLC = TGV + IC; RV = TLC – VC.
DLCO, expresado en mL/min por mm Hg; VA, en L, y KCO, en mL/min por mm Hg/L. Población de referencia: constituida por varones y mujeres sanos, no fumadores.
Extremos de edad: 20-70 años.
Extremos de talla: 140-199 cm.
Los valores de referencia de la DLCO en mujeres se han calculado a partir de la población de referencia original (Roca J et al., Am Rev Respir Dis 1990), pero las ecuaciones no se corresponden con las del mencionado artículo. El motivo es la eliminación del peso corporal como covariante. Estudios recientes han evidenciado que la inclusión de esta covariante podría influir en la interpretación de la prueba en pacientes obesos.
El valor de referencia de un parámetro funcional (FVC) se obtiene a partir de la correspondiente ecuación de predicción, multiplicando la talla (cm) y la edad (años) por los coeficientes de regresión de estas variables. Por ejemplo, en un individuo varón de 170 cm de talla y 35 años, la FVC (L) será igual a: FVC (L) = (0,0678 × 70) – (0,0147 × 35) – 6,055 = 4,956 L. Si el valor de la FVC observado en dicho individuo es de 5 L, este corresponde a un 100% del valor de referencia (FVC obs./FVC ref. × 100).
A: edad (años); DLCO: capacidad de transferencia pulmonar del monóxido de carbono; FEV_1: volumen espirado durante el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; IC: capacidad inspiratoria; KCO: relación entre la DLCO y el volumen alveolar; P: peso corporal (kg); RV: volumen residual; TGV: volumen de gas en el tórax; TLC: capacidad pulmonar total; VA: volumen alveolar; VC: capacidad vital.

Tabla VII-2 Gasometría arterial

PARÁMETRO	VALORES NORMALES*
Presión parcial de oxígeno (PaO_2)	90-100 mm Hg (12-13,3 kPa)
Presión parcial de CO_2 ($PaCO_2$)	35-45 mm Hg (4,7-6,0 kPa)
Gradiente alvéolo arterial de O_2 (AaO_2)	≤ 15 mm Hg (≤ 2 kPa)
Saturación de oxihemoglobina	95%-99%
pH	7,35-7,45
Bicarbonato estándar	24-34 mEq/L (24-34 mmol/L)
Exceso de base	+2,0/−2,0 mEq/L (+2,3/−2,3 mmol/L)

*Entre paréntesis, valores expresados en unidades SI.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

VIII PRUEBAS ESPECIALES EN NEFROLOGÍA

Cuadro VIII-1 Pruebas de función renal

ACLARAMIENTO DE UNA SUSTANCIA

$$X = \frac{U_x \times V}{P_x}$$

U_x = concentración de la sustancia en orina (mg/dL)
P_x = concentración de la sustancia en sangre (mg/dL)
V = volumen orina (mL/min)

FILTRADO GLOMERULAR NORMAL

Medido por aclaramiento de inulina: 125-140 mL/min
Medido por aclaramiento de creatinina: 90-130 mL/min
Medido por aclaramiento de urea: 60-100 mL/min
Medido por aclaramiento plasmático de ^{125}I-iotalamato o ^{51}Cr-EDTA: 125 ± 35 mL/min/1,73 m^2(media ± 2 DE)
Estimación del aclaramiento de creatinina (ClCr) a partir de creatinina sérica (fórmula de Cockcroft):

$$ClCr\ (mL/min/1{,}73\ m^2) = \frac{[140 - Edad\ (años) \times Peso\ (kg) \times 1{,}73]}{Creatinina\ en\ plasma\ (mg/dl) \times 72 \times Superficie\ corporal\ (m^2)}$$

(×0,85 si es mujer)

TASA DE FILTRADO GLOMERULAR ESTIMADO

*Fórmula MDRD**

$$FG\ (mL/min)/1{,}73\ m^2 = 170 \times Crp^{-0{,}999} \times Edad^{-0{,}176} \times BUN^{-0{,}170} \times Albúmina^{0{,}318} \times (0{,}762\ si\ es\ mujer) \times (1{,}18\ si\ es\ de\ etnia\ negra)^*$$

Fórmula MDRD abreviada

$$FG\ (mL/min)/1{,}73\ m^2 = 186{,}3 \times Crp^{-1{,}154} \times Edad^{-0{,}203} \times (0{,}742\ si\ es\ mujer) \times (1{,}21\ si\ es\ de\ etnia\ negra)$$

Fórmula MDRD para usar con valores de creatinina obtenidos con métodos de laboratorio estandarizados abreviada

$$FG\ (mL/min)/1{,}73\ m^2 = 175 \times Crp^{-1{,}154} \times Edad^{-0{,}203} \times (0{,}742\ si\ es\ mujer) \times (1{,}21\ si\ es\ de\ etnia\ negra)$$

Fórmula CKD-EPI

Etnia negra
Mujeres:
Si Crp ≤ 0,7: $FGe = 166 \times (Crp/0{,}7)^{-0{,}329} \times 0{,}993^{edad}$
Si Crp > 0,7: $FGe = 166 \times (Crp/0{,}7)^{-1{,}209} \times 0{,}993^{edad}$
Varones:
Si Crp ≤ 0,9: $FGe = 163 \times (Crp/0{,}9)^{-0{,}411} \times 0{,}993^{edad}$
Si Crp > 0,9: $FGe = 163 \times (Crp/0{,}9)^{-1{,}209} \times 0{,}993^{edad}$
Etnia blanca y otras etnias
Mujeres:
Si Crp ≤ 0,7: $FGe = 144 \times (Crp/0{,}7)^{-0{,}329} \times 0{,}993^{edad}$
Si Crp > 0,7: $FGe = 144 \times (Crp/0{,}7)^{-1{,}209} \times 0{,}993^{edad}$
Varones:
Si Crp ≤ 0,9: $FGe = 141 \times (Crp/0{,}9)^{-0{,}411} \times 0{,}993^{edad}$
Si Crp > 0,9: $FGe = 141 \times (Crp/0{,}9)^{-1{,}209} \times 0{,}993^{edad}$

DÉFICIT DE BICARBONATO

Déficit HCO_3^- = Peso (kg) × 0,5 ([HCO_3^-] deseado − [HCO_3^-] observado)

PRUEBA DE ACIDIFICACIÓN URINARIA

Cloruro amónico (0,1 g/kg p.o.): pH orina < 5,5 a las 4 h

PRUEBA DE SOBRECARGA DE BICARBONATO [BICARBONATO SÓDICO (1 mEq/kg i.v.)]

Excreción fraccional de bicarbonato

$$EF_{HCO_3} = \frac{[HCO_3]_o \times [Cr]_p}{[HCO_3]_p \times [Cr]_o} \times 100 \leq 5$$

$[HCO_3]_o$ = concentración de bicarbonato en orina
$[HCO_3]_p$ = concentración de bicarbonato en plasma
$[Cr]_o$ = concentración de creatinina en orina
$[Cr]_p$ = concentración de creatinina en plasma

GRADIENTE TRANSTUBULAR DE POTASIO (GTTK)

$$GTTK = (K_{orina} \times Osm_{plasma}) \div (K_{plasma} \times Osm_{orina})$$

Se realiza en muestra de orina fresca. La osmolalidad de orina debe ser > 300 mOsm/kg, y el Na en orina, > 25 mEq/L.
En presencia de hipopotasemia, un GTTK > 7 sugiere hiperaldosteronismo, y > 2 sugiere pérdida renal de K.
En presencia de hiperpotasemia, un GTTK < 8-10 indica falta de acción de aldosterona y sugiere una acidosis tubular renal de tipo IV.

FLUJO PLASMÁTICO RENAL

Medido por aclaramiento de ácido paraaminohipúrico (PAH) o bien ^{131}I-Hipuran:

$$(FPR_{PAH} = [H_{PAH} \times V]/P_{PAH}): 645 \pm 169\ mL/min/1{,}73\ m^2$$

FRACCIÓN DE FILTRACIÓN (FF)

$$FF = FG/FPR$$

Mujeres: 0,17-0,23
Varones: 0,17-0,21

EXCRECIÓN FRACCIONAL DE SODIO

$$EF_{Na} = \frac{[Na]_o \times [Cr]_p}{[Na]_p \times [Cr]_o} \times 100$$

$[Na]_o$ = concentración de Na en orina
$[Na]_p$ = concentración de Na en plasma
$[Cr]_o$ = concentración de creatinina en orina
$[Cr]_p$ = concentración de creatinina en plasma
EF_{Na} < 1% en insuficiencia renal aguda prerrenal
EF_N < 1% en insuficiencia renal aguda parenquimatosa

PRUEBAS DE CONCENTRACIÓN Y DILUCIÓN (PESO ESPECÍFICO ORINA)

Máxima concentración después de 12 h de restricción de agua y dieta seca: ≥ 1,025
Máxima dilución después de sobrecarga acuosa de 1000 mL: ≤ 1,003

ACLARAMIENTO OSMOLAR

$$C_{osm} = U_{osm}/Po_{sm} \times V$$

Si > 3 mL/min, indica diuresis osmótica.

ACLARAMIENTO DE AGUA LIBRE

$$C_{H_2O} = V - Cosm$$

ACLARAMIENTO DE AGUA LIBRE DE ELECTRÓLITOS

$$C_{H_2O} - E = V \times \left[1 - \left(Na^{orina} + K^{orina} \div Na^{plasma}\right)\right]$$

Un valor positivo indica pérdida de agua libre de electrólitos.
Un valor negativo indica ganancia.

OSMOLALIDAD PLASMÁTICA

Osmolalidad (mOsm/kg) = 2 Na (mEq/L) + [BUN (mg/dL)/2,8] + [glucosa (mg/dL)/18]

HIATO OSMOLAR

Hiato osmolar = Osmolalidad medida − Osmolalidad calculada = 10 mOsm/kg

HIATO ANIÓNICO (HA) EN PLASMA

$$HA_{plasma} = Na^+ - (HCO_3^- + Cl^-) = 12 \pm 2\ mEq/L$$

HIATO ANIÓNICO (HA) EN ORINA

$$HA_{orina} = Na^+ + K^+ - Cl^-$$

Es apropiadamente negativo (−20 mEq/L) en acidosis metabólica hiperclorémica por diarrea.
Es positivo en la acidosis tubular renal (tipos I y IV).

*El BUN se mide en mg/dL, y la albúmina, en g/dL.
Crp: creatinina plasmática (mg/dL).

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

IX MISCELÁNEA

Cuadro IX-1 Derrames exudativos de pleura, peritoneo y pericardio

Densidad > 1020
Proteínas > 3 g/100 mL
Abundantes linfocitos o polimorfonucleares
$\frac{\text{LDH derrame}}{\text{LDH sérica}} > 0{,}6$ (o LDH derrame > 200 U)
ADA > 20 U/L en derrames tuberculosos
Coagulación espontánea frecuente

ADA: adenosina desaminasa; LDH: lactato-deshidrogenasa.

Cuadro IX-2 Características normales del semen

Volumen medio (eyaculación): > 1,5 mL
pH: > 7,2
Leucocitos: pocos o ninguno
Espermatozoides: > 15 millones/mL (movilidad progresiva ≥ 32 % y ≥ 4 % morfología normal)
Fructosa: 200-800 mg/100 mL (valores < 130 son patológicos)
Licuefacción: en 20 min

Cuadro IX-3 Características normales del sudor, las lágrimas, la saliva y la linfa

SUDOR
pH: 3,8-5,6
Peso específico (densidad): 1001-1006
Cloruros
- Niños: 10-60 mEq/L
- Adultos: ≤ 40 mEq/L

Sodio: 10-80 mEq/L
Potasio: 3-10 mEq/L

LÁGRIMAS
pH: 7,3
Cantidad diaria: 1-3 mL
NaCl: 660 mg/100 mL
Agua: 98%

SALIVA
pH medio: 6,3
Sodio: 14 mEq/L
Potasio: 20 mEq/L
Cloro: 15-20 mEq/L

LINFA (CONDUCTO TORÁCICO)
Proteínas totales: 30 g/L
Glucosa: 90 ng/dL
Sodio: 320 mg/dL
Potasio: 17 mg/dL

BIBLIOGRAFÍA ESPECIAL

Balcells Gorina A. La clínica y el laboratorio. Interpretación de análisis y pruebas funcionales. Exploraciones de los síndromes. Cuadro biológico de las enfermedades. 20.ª ed. Barcelona: Elsevier/Masson; 2006.

Cardús J, Burgos F, Diaz O, Roca J, Barberà JA, Marrades RM, et al. Increase in pulmonary ventilation-perfusion inequality with age in healthy individuals. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:648-53.

Castellsagué J, Burgos F, Sunyer J, Barberà JA, Roca J. Prediction equations for forced spirometry from European origin populations. Barcelona Collaborative Group on Reference Values for Pulmonary Function Testing and the Spanish Group of the European Community Respiratory Health Survey. Respir Med 1998;92:401-7.

Cooper TG, Noonan E, Von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Hum Reprod Update 2010;16:231-45.

Crapo RO, Jensen RL, Hegewald M, Tashkin DP. Arterial blood gas reference values for sea level and an altitude of 1,400 meters. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1525-31.

Detrick B, Hamilton RG, Folds JD, eds. Manual of Molecular and Clinical Laboratory Immunology. 7th ed. Washington D. C: American Society for Microbiology (AMS) Press; 2006.

Hannet I, Erkeller-Yksel F, Deneys V, Lydyard P, De Bruyère D. Developmental and maturational changes in human blood populations. Immunol Today 1992;13:215-8.

ICSH, IFCC, WASP. Recommendations for use of SI units in clinical laboratory measurements. Br J Haematol 1972;23:287-8.

Kratz A, Lewandrowski KB. Normal reference Laboratory values. N Engl J Med 1998;339:1063-72.

Laposata M. SI Unit conversion guide. Boston: NEJM Books; 1992.

Lehmann HP. Metrical of clinical laboratory data in SI units. Am J Clin Phatol 1976;65:2-18.

Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyand CM. Clinical Immunology. Principles and Practice (Part 11). 3rd ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2008. p. 1419-525.

Roca J, Burgos F, Sunyer J, Saez M, Chinn S, Antó JM, et al. References values for forced spirometry. Group of the European Community Respiratory Health Survey. Eur Respir J 1998;11:1354-62.

Roca J, Rodriguez-Roisin R, Cobo E, Burgos F, Perez J, Clausen JL. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity prediction equations from a Mediterranean population. Am Rev Respir Dis 1990;141:1026-32.

Rose NR, Conway de Macario E, Folds JD, Lane HC. Manual of Clinical Laboratory Immunology. 5th ed. Washington, D.C: American Society for Microbiology (AMS) Press; 1997.

Spickett G, ed. Oxford Handbook of Clinical Immunology and Allergy. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2006.

Thompson A, Taylor BN. Guide for the Use of the International System of Units (SI). National Institute of Standards and Technology (NIST) Special publication S11, 2008 Edition. Disponible en: http://physics.nist.gov/cuu/pdf/sp811.pdf (Acceso el 21 de octubre de 2015.)

Vives JL, Aguilar JL. Manual de técnicas de laboratorio en hematología. 2.ª ed. Barcelona: Masson; 1997.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

© 2016. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

Apéndice B

A

AAS	Ácido acetilsalicílico
ABO	Sistema de grupos sanguíneos ABO
Ac	Anticuerpo
ACAT	Acilcoenzima A-colesterol aciltransferasa
AcMo	Anticuerpo monoclonal
ACTH	Adrenocorticotropina (hormona corticotropa)
ADA	Adenosina desaminasa
ADH	Hormona antidiurética (vasopresina)
ADP	Adenosina-5′-difosfato
Ag	Antígeno
AGA	Agudización grave del asma
AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
ALA	Ácido deltaminolevulínico
ALAT	Alanino aminotransferasa (v. también GPT)
ALG	Globulina antilinfocítica
AMCHA	Ácido 1-aminometil-ciclohexano-4-carboxílico
AMP	Adenosina-5′-monofosfato
AMPc	Adenosinmonofosfato cíclico
ANA	Anticuerpos antinucleares
ANAE	Alfanaftilacetato esterasa
ANCA	Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos
Apo-	Apolipoproteína
APUD	*Amine precursor uptake and decarboxylation*
AR	Artritis reumatoide
ARA-C	Arabinósido de citosina
ARA-II	Antagonistas de los receptores de la angiotensina II
ASAT	Aspartato aminotransferasa (v. también GOT)
ASLO	Antiestreptolisina O
α_1AT	α_1-antitripsina
ATG	Globulina antitimocítica
ATIII	Antitrombina III
ATP	Adenosina trifosfato
AV	Auriculoventricular
AVC	Accidente vascular cerebral
AVP	Arginina-vasopresina
AZT	Zidovudina

B

BAL	Dimercaprol
BAS	Broncoaspirado
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
BCNU	1,3-bis-(2-cloroetil)-1-nitrosourea
BGN	Bacilos gramnegativos
BK	Bacilo de Koch
BLEE	Betalactamasas de espectro extendido
BMR	Metabolismo basal
BSF	Bromosulftaleína
BUN	Nitrógeno ureico en sangre *(blood urea nitrogen)*

C

C	Complemento (C3, C4, CH50, etc.)
CALLA	Antígeno de la leucemia aguda linfoblástica «común»
CaSR	Receptor sensor del calcio
CBG	Proteína transportadora de cortisol (cortisol *binding globulin*)
CBM	Concentración bactericida mínima
CCK	Colecistocinina
$CCLB_{12}$	Capacidad de captación libre de vitamina B_{12}
CCNU	1-[2-cloroetil]-3-ciclohexil-1-nitrosourea
CD	*Clusters* de diferenciación (definidos por los AcMo)
CDC	*Centers for Disease Control and Prevention*
CEA	Antígeno carcinoembrionario
CFU	Unidad formadora de colonias
CI	Cociente intelectual
CIA	Comunicación interauricular
CID	Coagulación intravascular diseminada
CIM	Concentración inhibitoria mínima
CIV	Comunicación interventricular
CK	Creatincinasa
CKD-EPI	*Chronic kidney disease epidemiology*
CLEDagar	Medio de cultivo microbiológico
CMHC	Concentración media de hemoglobina corpuscular
CMV	Citomegalovirus
CO	Monóxido de carbono
CO_2	Dióxido de carbono
CoA	Coenzima A
COMT	Catecol-*O*-metiltransferasa
ConA	Concanavalina A
COX-1 y COX-2	Ciclooxigenasa 1 y 2
COXib	Inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2
CPAP	Presión positiva continua en la vía aérea
CPDD	Cisplatino diaminodicloruro
CPRE	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
CREST	Síndrome de calcinosis-Raynaud- disfunción esofágica-esclerodactilia-telangiectasias
CRH	Hormona hipotalámica estimulante de la secreción de ACTH *(corticotropin releasing hormone)*
CsA	Ciclosporina A
CSF	Factores estimulantes de colonias

D

DDAVP	Desmopresina (1-desamino-8-D-arginina-vasopresina)
2-DG	2-desoxi-D-glucosa
DHEA	Deshidroepiandrosterona
DHEA-S	Sulfato de deshidroepiandrosterona
DHT	Dihidrotestosterona
DIT	Diyodotirosina
DIVAS	Angiografía digital intravenosa de sustracción
DLCO	Capacidad de transferencia pulmonar del monóxido de carbono
DM	Diabetes mellitus
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNCB	1-cloro-2,4-dinitrobenceno
DOCA	Desoxicorticosterona
2,3-DPG	2,3-difosfoglicerato
DSM-IV-R	Sistema de clasificación de las enfermedades mentales *(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)*
dTMP	Desoxitimidinmonofosfato
dUMP	Desoxiuridinmonofosfato

E

EACA	Ácido epsilonaminocaproico
EBV	Virus de Epstein-Barr
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
ECG	Electrocardiograma
ECHO	*Echovirus (enteric cytopathic human orphan)*
ECN	Estafilococo coagulasa negativa
ECO	Ecocardiograma
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EEG	Electroencefalograma
EGF	Factor de crecimiento epidérmico *(epidermical growth factor)*

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

EICR	Enfermedad del injerto contra el receptor
EII	Enfermedad inflamatoria del intestino
ELA	Esclerosis lateral amiotrófica
ELISA	Técnica de radioinmunoanálisis *(enzyme-linked-inmunosorbent assay)*
EMG	Electromiograma
ENA	Antígeno extraíble del núcleo
EOG	Electrooculograma
Epo	Eritropoyetina
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERGE	Enfermedad por reflujo gastroesofágico
ETV	Enfermedad tromboembólica venosa

F

Fab	Fragmento ab de la inmunoglobulina obtenido mediante hidrólisis con papaína
FAG	Fosfatasa alcalina granulocitaria
Fc	Fragmento c de la inmunoglobulina obtenido mediante hidrólisis con papaína
FE	Fracción de eyección
$FEF_{25\%-75\%}$	Flujo espirado entre el 25% y el 75% de la FVC
FEV_1	Volumen espirado durante el primer segundo
FF	Fracción de filtración
FG	Filtrado/filtración glomerular
FGe	Filtrado/filtración glomerular estimado/a
FI	Factor intrínseco
FiO_2	Fracción inspiratoria de O_2
FISH	Hibridación *in situ* con fluorescencia
FOD	Fiebre de origen desconocido
FPR	Flujo plasmático renal
FR	Factor reumatoide
FSH	Hormona foliculoestimulante o foliculotropina
FSHRH	Hormona liberadora de FSH
5-FU	5-fluorouracilo
FVC	Capacidad vital forzada
FVIII:C	Factor VIII coagulante

G

G-6-P	Glucosa-6-fosfato
G-6-PD	Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
G-CSF	Factor estimulante de colonias granulocíticas
GABA	Ácido gammaaminobutírico
GDP	Guanosindifosfato
GGT	Gammaglutamil-transpeptidasa
GH	Hormona del crecimiento
GH-RH	Hormona liberadora de GH
GHRHIH	Somatostatina
GIP	Péptido inhibidor gástrico
GIST	Tumores del estroma gastrointestinal *(gastrointestinal stromal tumors)*
GM-CSF	Factor estimulante de colonias granulocíticas y monocíticas
GMP	Guanosina-5′-monofosfato
GMPc	Guanosinmonofosfato cíclico
Gn-RH	Hormona liberadora de gonadotropinas
GOT	Transaminasa glutámico-oxalacética (v. también ASAT)
GP	Glutatión peroxidasa
GPI	Glucoproteína I (plaquetas)
GPIa-IIa	Glucoproteína Ia-IIa (plaquetas)
GPIIb-IIIa	Glucoproteína IIb-IIIa (plaquetas)
GPT	Transaminasa glutámico-pirúvica (v. también ALAT)
GR	Glutatión reductasa
GRP	Péptido liberador de gastrina
GSH	Glutatión reducido
GSSG	Glutatión oxidado
GSSG-SYN	Glutatión sintetasa
GTP	Guanosintrifosfato
Gy	*Greys* (unidades de radiación)

H

h	Hora
H	Cadenas pesadas de las inmunoglobulinas
H_2O	Agua
HAAg	Antígeno del virus de la hepatitis A
HACEK	*Haemophilus parainfluenzae, H. aphrophilus, H. paraphrophilus, H. influenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae* y *K. denitrificans*
Hb	Hemoglobina
HbA	Hemoglobina A
HbA_1	Hemoglobina rápida *(fast haemoglobin)*
HbA_{1c}	Hemoglobina glicada
HbA_2	Hemoglobina A_2
HBcAg	Antígeno del *core* de la hepatitis B
HBeAg	Antígeno e de la hepatitis B
HbF	Hemoglobina F
HbH	Hemoglobina H
HBP	Hiperplasia benigna de próstata
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
HbS	Hemoglobina S
HBsAg	Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (antígeno Australia)
HCG	Gonadotropina coriónica humana
β-HCG	Gonadotropina coriónica humana beta
HCM	Hemoglobina corpuscular media
HDAg	Antígeno delta de la hepatitis
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HELLP	Del inglés *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets*
hGH	Hormona humana de crecimiento o somatotropina
hGHRH	Hormona liberadora de la hormona humana de crecimiento
HGPRT	Hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa
5-HIA	Ácido 5-hidroxindolacético
HIOMT	Hidroxindol-*O*-metiltransferasa
HIV	Virus de la inmunodeficiencia humana *(human immunodeficiency virus)*
HK	Hexocinasa
HLA	Antígenos de histocompatibilidad *(human leukocyte antigen)*
HMG	Gonadotropina menopáusica humana
HMG-CoA	Hidroximetilglutaril coenzima A
HNF	Heparina no fraccionada
HPV	Papilomavirus humano
5-HT	5-hidroxitriptamina
HTA	Hipertensión arterial
HTLV	*Human T leukemia virus* (HTLV-I, HTLV-II)
5-HTP	5-hidroxitriptófano
HVH	Herpes virus humano

I

IAA	Anticuerpos frente a la insulina
IBP	Inhibidores de la bomba de protones
ICAM	Molécula de adhesión intercelular
ICSH	Hormona estimulante de las células intersticiales de Leydig
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina
IF	Inmunofluorescencia
IFD	Inmunofluorescencia directa
IFI	Inmunofluorescencia indirecta
IFN	Interferón
Ig	Inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE)
IL	Interleucina
IL-R	Receptor de la interleucina
IL2-R	Receptor de la interleucina 2
i.m.	Por vía intramuscular
IMAO	Inhibidores de la monoaminooxidasa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

IMC	Índice de masa corporal
IMP	Inosina monofosfato
INR	Razón internacional normalizada
IPZ	Insulina protamina cinc
IRI	Insulina inmunorreactiva
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
i.v.	Por vía intravenosa

K

kb	Kilobases
KCO	Relación entre la DLCO y el volumen alveolar
kDa	Kilodaltons
17-KGS	17-esteroides cetogénicos
17-KS	17-cetosteroides

L

L-DOPA	Precursor de la dopamina
LAK	Células asesinas activadas por linfocinas *(lymphokine-activated killer cells)*
LATS	Estimulante tiroideo de acción prolongada *(long-acting thyroid stimulator)*
LBA	Lavado broncoalveolar
LCAT	Lecitín-colesterol-aciltransferasa
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LDH	Lactato-deshidrogenasa
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LE	Lupus eritematoso
LES	Lupus eritematoso sistémico
LH	Hormona luteoestimulante o luteotropina
LHRH	Hormona liberadora de la luteotropina
ln	Logaritmo natural (en base e)
LNH	Linfoma no hodgkiniano
log	Logaritmo (en base 10; logaritmo común)
LP-X	Lipoproteína X
LPL	Lipoproteinlipasa
LSD	Dietilamida del ácido lisérgico
LT	Leucotrienos

M

M-THF	Metilén-tetrahidrofolato
MALT	Tejido linfoide asociado a mucosa *(mucosal associated lymphoid tissue)*
MAO	Monoaminooxidasa
Mb	Megabases
MDRD	*Modification of diet in renal disease*
MELAS	Miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a accidentes vasculares cerebrales
MEN	Síndrome de neoplasia endocrina múltiple (I, II, III)
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
MIF	Hormona hipotalámica inhibidora de la MSH
min	Minuto
MIT	Monoyodotirosina
MRF	Hormona hipotalámica estimulante/liberadora de la MSH
mRNA	RNA mensajero
MRSA	*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (v. también SARM)
MSH	Hormona estimulante de los melanocitos

N

NAD	Nicotinamina adenina dinucleótido
NADH	Nicotinamina adenina dinucleótido reducido
NADP	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido
NAT	*N*-acetiltransferasa
NBT	Nitroazul de tetrazolio
NK	Células asesinas naturales *(natural killer)*
NTA	Necrosis tubular aguda
NPH	Tipo de insulina (semilenta)

O

11-β-OHasa	11-beta-hidroxilasa
17-OHCS	17-hidroxicetoesteroides
$1,25(OH)_2D_3$	Calcitriol
17-OHP	17-hidroxiprogesterona
17-OHPreg	17-hidroxipregnenolona
3-β-OHSD	3-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	*Odds ratio*

P

P5′N	Pirimidina 5′-nucleotidasa
PA	Presión arterial
PAAF	Punción aspirativa con aguja fina
PABA	Ácido paraaminobenzoico
$PaCO_2$	Presión arterial de CO_2
PAD	Presión arterial diastólica
PAF	Factor activador de las plaquetas
PAN	Poliarteritis nudosa, panarteritis nudosa
PaO_2	Presión arterial de O_2
PAS	Presión arterial sistólica
PAS	Reacción del ácido peryódico de Schiff
PBD	Prueba broncodilatadora
PBG	Porfobilinógeno
PBI	Yodo ligado a proteínas
PBS	*Buffer fosfato salino*
pCO_2	Presión parcial de CO_2
PCR	Proteína C reactiva
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa *(polymerase chain reaction)*
PDF	Productos de degradación del fibrinógeno
PDGF	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
PEEP	Presión positiva teleespiratoria
PET	Tomografía de emisión de positrones
PFGE	Electroforesis en geles de campos pulsantes *(pulsed-field gel electrophoresis)*
PG	Prostaglandinas (PGE_2, PGD_2, PGF_{2a}, PGE_1)
PGI	Fosfoglucoisomerasa
PGI_2	Prostaciclina
PGK	Fosfoglucocinasa
pH	Logaritmo negativo de la concentración de iones hidrógeno
PHI	Fosfohexosaisomerasa
PIF	Hormona hipotalámica inhibidora de PRL
PK	Piruvato-cinasa
PKF	Fosfofructocinasa
Pm	Peso molecular
PNP	Purina nucleósido fosforilasa
p.o.	Por vía oral
pO_2	Presión parcial de O_2
POEMS	Polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, banda monoclonal y alteraciones cutáneas
PPD	Intradermorreacción a la tuberculina
PRF	Hormona hipotalámica liberadora de PRL
PRL	Prolactina
PRPP	5-fosforribosil-pirofosfato
PSA	Antígeno específico de la próstata
PTH	Hormona paratiroidea o paratirina
PUFA	Ácidos grasos poliinsaturados
PUVA	Psoralenos y luz ultravioleta
PVC	Presión venosa central

R

RAST	Prueba de radioalergoadsorción *(radio-allergo-sorbent-test)*
RC	Remisión completa
RDW	Amplitud de distribución eritrocitaria *(red cell distribution width)*
REL	Retículo endoplásmico liso

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

REM Movimiento ocular rápido *(rapid eye movement)*
RER Retículo endoplásmico rugoso
RFLP Polimorfismo del DNA *(restriction fragment length polymorphism)*
RIA Radioinmunoanálisis
RM Resonancia magnética
RNA Ácido ribonucleico
RNP Ribonucleoproteína
RR Riesgo relativo
RSV Virus del sarcoma aviar de Rous
RV Volumen residual

S

SAHS Síndrome de apneas-hipopneas del sueño
SARM *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (v. también MRSA)
s.c. Por vía subcutánea
SDRA Síndrome del distrés respiratorio agudo
SHBG Globulina transportadora de las hormonas sexuales *(sex hormone binding globulin)*
SI Sistema Internacional de Unidades
SIADH Síndrome de secreción inapropiadamente alta de ADH
sida Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SK Estreptocinasa
SLE Supervivencia libre de enfermedad
SMD Síndromes mielodisplásicos
SMF Sistema mononuclear fagocítico
SNA Sistema nervioso autónomo
SNC Sistema nervioso central
SNP Sistema nervioso periférico
SPECT Tomografía computarizada por emisión de fotón único
SRE Sistema reticuloendotelial
SRS-A Sustancia de reacción lenta de la anafilaxia
SSA Anticuerpos anti-Ro
SSB Anticuerpos anti-La
STH Somatotropina u hormona humana del crecimiento (hGH)

T

t-PA Activador hístico del plasminógeno
$t_{1/2}$ Tiempo de vida media o período de semivida
T_3 Triyodotironina
T_4 Tetrayodotironina o tiroxina
TBC Tuberculosis
TBG Proteína transportadora de tiroxina *(thyroxine binding globulin)*
TBPA Prealbúmina transportadora de tiroxina *(thyroxine binding prealbumin)*
TC Tomografía computarizada
TEP Tromboembolia pulmonar
TfR Receptor soluble de la transferrina
TGF Factor transformador de crecimiento *(transforming growth factor)*
THF Ácido tetrahidrofólico
TLC Capacidad pulmonar total
TMO Trasplante de médula ósea
TNF Factor de necrosis tumoral *(tumoral necrosis factor)*
TNM Tumor, adenopatía, metástasis *(tumor, node, metastasis)* en el diagnóstico de la extensión del cáncer
TPH Trasplante de progenitores hemopoyéticos
Tpo Trombopoyetina
tRNA RNA de transferencia
TSH Hormona tiroestimulante o tirotropina *(thyrotropin-stimulating-hormone)*
TTP Tiempo de tromboplastina parcial
TTPA Tiempo de tromboplastina parcial activado
TVP Trombosis venosa profunda
TXA_2 Tromboxano A_2

U

UCI Unidad de cuidados intensivos
UDI Usuarios de drogas por vía intravenosa
UDP Uridín-difosfato
UDVP Usuarios de drogas por vía parenteral
UFC Unidades formadoras de colonias
UFT Ftorafuracilo
UICC Unión Internacional contra el Cáncer
UIV Urografía intravenosa
UK Urocinasa
UMP Uridín monofosfato

V

VC Capacidad vital (pulmonar)
VCG Vectocardiograma
VCM Volumen corpuscular medio
VDRL Prueba de serología luética
VEC Volumen extracelular
V_H Región variable de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas
VHA Virus de la hepatitis A
VHB Virus de la hepatitis B
VHC Virus de la hepatitis C
VHD Virus de la hepatitis D
VHE Virus de la hepatitis E
VHS Virus del herpes simple
VI Ventrículo izquierdo
VIP Péptido intestinal vasoactivo
V_L Región variable de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas
VLDL Lipoproteínas de muy baja densidad
VM_{26} Derivado semisintético del podofilino
VP_{16} Derivado semisintético del podofilino
VRS Virus respiratorio sincitial
VSG Velocidad de sedimentación globular
VVZ Virus de la varicela-zóster
vWF Factor de von Willebrand

W

WPW Síndrome de Wolff-Parkinson-White

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de Mexico noviembre 03, 2016.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.